

• 中药现代化论坛 •

中药组分整体生物药剂学分类系统研究思路与策略

刘丹^{1,2}, 封亮^{1,2}, 宋婕^{1,2}, 张振海^{1,2}, 崔莉^{1,2}, 贾晓斌^{1,2*}

1. 南京中医药大学附属中西医结合医院, 江苏 南京 210028

2. 江苏省中医药研究院 国家中医药管理局中药释药系统重点实验室, 江苏 南京 210028

摘要: 随着现代中药制剂的发展, 中药制剂设计面临越来越多的问题, 而如何使中药制剂剂型设计有理有据成为主要问题之一, 也是最难解决的问题, 化学药制剂的设计是基于化学物质的生物药剂学性质, 在中药整体观基础上, 简述中药组分的源由, 结合中药组分方面的研究成果以及化学药制剂设计的依据, 提出中药组分构成的确定、组分离散度指标分析及相似性分析、权重系数法、药效贡献率系数法表征中药组分的整体性质的研究思路, 为中药组分制剂的发展提供一定科学依据。

关键词: 中药组分; 整体生物药剂学; 分类系统; 组分离散度指标分析; 药效贡献率系数法

中图分类号: R283 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)23-4831-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.23.001

Research thinking and strategy on overall biopharmaceutics classification system of Chinese materia medica composition

LIU Dan^{1,2}, FENG Liang^{1,2}, SONG Jie^{1,2}, ZHANG Zhen-hai^{1,2}, CUI Li^{1,2}, JIA Xiao-bin^{1,2}

1. Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

2. Key Laboratory of New Drug Delivery System of Chinese Materia Medica, Jiangsu Provincial Academy of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

Abstract: With the development of the modern Chinese materia medica (CMM) preparation, the design of CMM preparation faces more and more problems. Chemical medicine preparation design is based on biopharmaceutical properties. However, the question that how to make CMM preparation dosage form design reasonable becomes one of the main problems and the most difficult problem to solve. Based on the wholism concept of traditional Chinese medicine, this paper summarizes the components of the source. Through the research in CMM composition for many years, combining with the design basis of chemical medicine preparations, this study put forward research thoughts that selecting representative elements of CMM component, performing component “divergence” data analysis, similarity analysis, the weight coefficient method, and the efficacy contribution coefficient method to characterize the whole property of CMM components, in order to provide scientific basis for CMM components preparation.

Key words: Chinese materia medica composition; overall biopharmaceutics; classification system; component divergence data analysis; efficacy contribution coefficient method

在化学药物的研发中有39%的新药因为胃肠吸收问题而被淘汰或需要通过制剂手段改善吸收。国际药剂学界越来越重视研究药物的生物药剂学性质, 强调设计口服给药系统时必须阐明药物的吸收

转运机制及随胃肠道而变的原则。研究药物的生物药剂学性质可以尽早发现和解决溶解度和渗透性问题, 可大大提高成药性, 降低药物研发的风险。通过药物生物药剂学性质研究, 有针对性地对药物成

收稿日期: 2017-06-19

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (H2806/81503265)

作者简介: 刘丹, 硕士, 助理研究员, 研究方向为中药药剂新剂型研究。Tel: 18205095220 E-mail: liudan0513@yeah.net

*通信作者 贾晓斌, 研究员。Tel/Fax: (025)85637809 E-mail: jxiaobin2005@hotmail.com

药性提出拟解决的关键问题是药物制剂设计的重要方向,通过剂型、处方优化及工艺方案的优化,获得安全有效的药品。

我国中药资源丰富,寻找新型化合物与在众多中药中寻找有效物质相比,后者显然更有优势,对于中药而言,其生物药剂学性质对其能成为何种形式的现代口服制剂产生不可忽视的影响。不论是单味中药还是复方中药,其体系都是多成分起效,对人体疾病产生综合作用。而面对中药这个多成分的复杂体系,其性质也具有特殊的复杂性,迄今为止国内外几乎没有对中药生物药剂学分类系统的研究。本课题组于 2012 年提出构建中药组分生物药剂学分类系统(biopharmaceutics classification system of CMM component, BCSCC),总体而言,中药生物药剂学分类系统的研究还处于发展阶段。

1 中药组分的源由

中药组分理论已经历了十余年的发展历程,张贵君^[1]于 2006 年提出中药药效组分理论与中药组分子学,同年中国科学院大连化学物理研究所梁鑫淼等^[2]提出中药标准组分,将中药组分为强极性成分、类成分、同系成分及微量成分。本课题组立足于中医药基础理论整体观,于 2008 年提出了方药物质基础“组分结构”理论假说^[3],即中药复方中各活性成分之间存在着一定的比例关系,具有 3 个层次多维结构^[4]。组成物质基础的最基本单元为单体成分,具有稳定的结构;由同一化学类别的单体成分按照一定的比例构成组分,组分中各单体成分之间存在配比关系;不同类别的组分按照一定的配伍比例组合构成中药复方的整体性物质基础^[5-6]。

那么究竟是什么组成了中药组分,什么可以代表中药组分?本课题组提出:对于组分的性质表征,可筛选有限个成分(以 N 表示),其累加综合药效与原提取物整体药效无统计学差异(在 90%的置信区间内,整体药效的 70%~143%为限)^[7]。

2 以组分为基本单元的中药制剂是未来中药发展的重要方向

中药作为中国传统文化的重要组成部分之一,是中华文明的瑰宝,是当今唯一的仍在发挥重要作用的传统科学技术,对人类文化的发展产生积极的影响。中医药经过两千多年的发展,无论从理论体系上,还是从治疗方法和手段上都取得了长足的进步,而中医药要想更好地为人类的健康服务,在未来的发展上也必将要走现代化的创新之路,对此中

医药医疗工作者进行了不懈的努力和探索。

中药制剂的现代化发展离不开科学技术的支撑,科学地认识中药发挥药效的物质基础,并予以阐明,保持甚至强化中药疗效,从根本上克服中药多成分复杂难以表征的问题。中药组分就是以疗效为前提,在通过多次重复的药理药效实验,得到与原中药疗效无显著性差异或优效的一组类成分,以解决中药中大部分成分不清楚的瓶颈问题,可见这是今后中药发展的方向之一。

3 生物药剂学分类系统(bioavailability classification system)的提出

生物药剂学是 20 世纪 60 年代发展起来的一门药剂学的分支学科,主要研究药物及其剂型在体内的吸收、分布、代谢、排泄(ADME)过程,药物胃肠吸收机制及吸收性质研究在口服药物制剂设计中是不可或缺的重要一环。不仅如此,生物药剂学已成为发现新药与阐明药物的剂型因素、机体生物因素和药物疗效之间相互关系的科学。1995 年 Amidon 等^[8]提出口服药物的生物利用度分类系统,根据药物体外溶解性及肠渗透性的高低,对药物进行分类的一种科学框架或方法。化学药制剂已形成了科学的制剂设计理论依据,在制剂设计之前,根据性质研究,对其进行生物药剂学性质分类,进一步采用现代制剂技术解决性质缺陷而造成的成药性低或生物利用度低的问题^[9-10]。

4 中药组分整体生物药剂学分类系统研究思路

中药多为口服,因此面对中药口服制剂现代化发展的需要,其剂型设计依据是亟待解决的问题之一。化学药生物药剂学的研究已近半个世纪的历史,贯穿了口服化学药制剂及其 ADME 研究。然而中药使用历史悠久,但关于中药生物药剂学性质研究的发展在近年来才被关注,若干课题组正在中药生物药剂学领域努力探索^[11-17]。

4.1 中药指标性生物药剂学性质研究

近 10 年来,对于中药生物药剂学性质的研究,目前大部分药学工作者还是以中药指标性成分对中药胃肠吸收及药动学进行研究,生物药剂学性质也多以指标性成分为基础,甚至以单一成分代替整个中药来研究其生物药剂学性质^[18-22],这显然参考意义不大。

4.2 中药多成分体系生物药剂学分类系统

董玲等^[23]提出构建中药生物药剂学分类系统,通过分层递进式对中药多种成分进行性质研究,侧

重点是研究单成分在中药多成分体系中性质，通过研究单体成分个体性质，进一步考察单成分在 2 个或 3 个成分体系中的性质被影响的程度，该方法考虑了中药多成分特点，但是中药制剂是以中药为整体，单纯研究单成分在中药整体中生物药剂学性质，不能作为中药整体组分的制剂设计的依据。

4.3 中药组分整体生物药剂学分类系统

本课题组在 2012 年提出中药组分生物药剂学的构建，从另一个角度，以组分为基本单位，在明确中药组分中代表性成分的基础上，研究组分性质，初步建立了 BCSCC，并对该思路进行了简单的阐述。随

后也有学者提出多成分体系下中药生物药剂学分类系统的构建，但是未详尽讨论中药生物药剂学性质的研究方法，本课题组在近年来针对一些中药组分进行了实验性地探索，其主要研究策略路线见图 1，主要聚焦于中药组分 N 个代表性成分的选择、组分离散度指标分析及相似性分析^[24]、权重系数法^[25]、药效贡献率系数法^[26]表征组分的整体性质。发展 BCSCC 中药组分生物药剂学分类系统是为了从复杂的体系中，提炼出一些规律性的科学问题加以分析研究，通过实践和总结，再将研究结果利用到这个内涵丰富的体系中，从而推动中药现代化的发展。

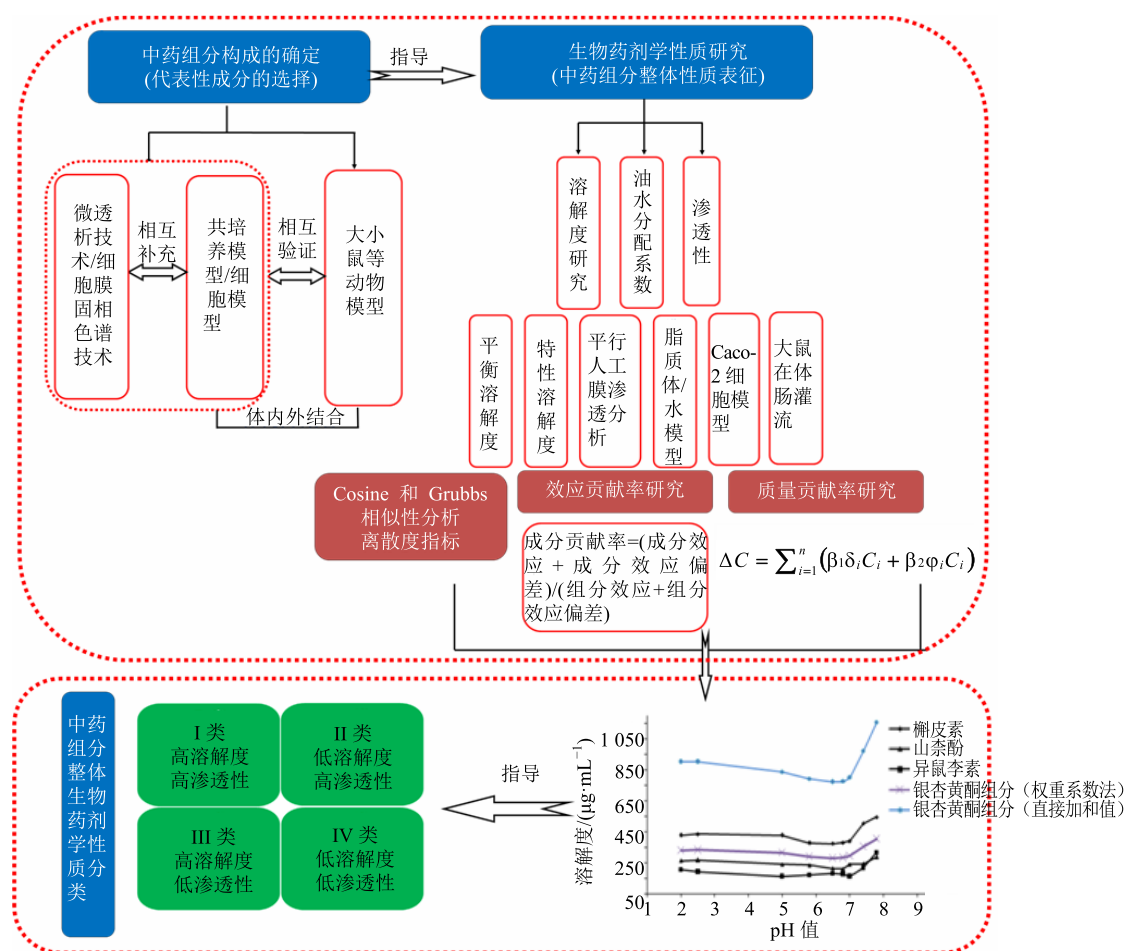


图 1 中药组分的生物药剂学性质研究策略

Fig. 1 Research strategy on biopharmaceutics classification system of Chinese materia medica components

4.3.1 中药组分 N 个代表性成分的选择 对于组分的性质表征，可筛选有限个成分（以“ N ”表示），其累加综合药效与原提取物整体药效无统计学差异。这 N 个代表性成分是组分构成的核心成分，可用基于这 N 个成分的性质综合参数来表征该组分/提取物整体的性质。有限个代表性成分的选择

通常是利用现代分析技术结合文献信息学，基于整体动物、器官组织、细胞和分子等多个药理水平，遵循原方成分的量比例，通过敲入、敲除技术正反验证，经过多轮迭代与等效性评价，甄选出可代表整体药效的有限的 N 个成分，明确“组分”的结构。

4.3.2 组分离散度指标分析及相似性分析 离散度

是指 N 个成分的性质与组分综合性质的离散程度,以考察组分中各代表性成分个体性质之间的差异及与组分综合性质之间的差异,类似于统计学中的标准差。而在中药组分生物药剂学性质评价中,离散度定义为各代表性成分个体性质相对于组分综合性质的离散程度,离散度可直观反映出代表性成分性质值的波动情况,以及它们相对于组分综合性质的偏离、分散情况。相似性分析是用于评价组分内成分性质离散程度的更为直观的量化指标,起到辅助评价组分性质的作用。

4.3.3 权重系数法 权重系数是表示某一指标项在指标项系统中的重要程度。本团队尝试性引入以质量分数、药效分数、AUC 暴露量为指标项的权重系数,综合表征中药组分性质。以组分的质量分数、活性、AUC 暴露量为整体单位,组分中各成分质量权重系数=成分质量分数/组分质量分数,各成分活性权重系数=成分活性分数/组分活性分数。根据中药多组分整合药动学研究理论自定义 AUC 权重系数。

4.3.4 组分整体生物药剂学研究 以组分为基本单位,在组分性质表征的基础上,根据组分体外溶解性、油水分配系数及肠渗透性的高低,将组分分为 4 类,见图 1。

5 结语与展望

中药以其多组分、多成分特点发挥整体药效,是个相当复杂的体系。这就决定了中药物质基础必定也是多组分,显然在研究中药生物药剂学性质时,应该以组分为研究对象。对组分溶解性和渗透性性质表征评价也是现代中药组分的一个重点和难点,解决这项任务,对中药组分剂型的设计具有重要的指导意义。制剂形式是药物治病防病的重要载体,因此,中药制剂在今后的发展中必须考虑其中药本身的整体性,不能再一味的强调中药单体的研究,事实证明,中药的疗效并不是其成分越纯越好,中药的研究必须立足于中医药的整体观,重视各成分、各组分相互间的此消彼长,应该研究中药组分的理化性质而不是仅仅去研究中药单体的理化性质。创建以物质基础“组分”性质为基础的组分生物药剂学分类系统,为中药制剂的剂型设计提供科学的依据,对中药药剂学科的发展具有重要的科学意义。

参考文献

[1] 张贵君. 中药药效组分理论与中药组分学 [J]. 中国中

医药报, 2006, 29(7): 1-2.

[2] 梁鑫淼, 徐青, 薛兴亚, 等. 组分中药系统研究 [J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2006, 8(3): 1-7.

[3] 贾晓斌, 陈彦, 李霞, 等. 中药复方物质基础研究新思路和方法 [J]. 中华中医药杂志, 2008, 23(5): 420-425.

[4] 严红梅, 陈小云, 张振海, 等. 基于中药组分和“组分结构”理论的中药研究模式的探讨 [J]. 中草药, 2015, 46(8): 1103-1110.

[5] 贾晓斌, 封亮, 范晨怡, 等. 高效液相色谱法测定不同厂家六味地黄浓缩丸中的 5 种成分的含量 [J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(22): 1964-1968.

[6] Zhang M, Feng L, Gu J, *et al.* The attenuation of *Moutan cortex* on oxidative stress for renal injury in AGEs-induced mesangial cell dysfunction and streptozotocin-induced diabetic nephropathy rats [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2014, doi: 10.1155/2014/463815.

[7] Liu P, Yang H, Li P, *et al.* Bioactive equivalence of combinatorial components identified in screening of an herbal medicine [J]. *Pharm Res*, 2014, 31(7): 1788-800.

[8] Amidon G L, Lennernas H, Shah V P, *et al.* A theoretical basis for biopharmaceutical drug classification system: the correlation of dissolution and *in vivo* bioavailability [J]. *Pharm Res*, 1995, 12(3): 413-420.

[9] Guidance for industry: Waiver of *in vivo* bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceuticals classification system [S]. 2000.

[10] Lipinski C A, Lombardo F, Dominy B W, *et al.* Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, 46(1/3): 3-26.

[11] 罗国安, 王义明, 梁琼麟, 等. 系统生物学 [M]. 北京: 科学出版社, 2010.

[12] Leucuta S E. Selecting oral bioavailability enhancing formulations during drug discovery and development [J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2014, 9(2): 139-150.

[13] 平其能. 中药成分的胃肠转运与剂型设计 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2010.

[14] Santos H A, Peltonen L, Limnell T, *et al.* Mesoporous materials and nanocrystals for enhancing the dissolution behavior of poorly water-soluble drugs [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2013, 14(10): 926-938.

[15] 刘洋, 隗丽, 董玲, 等. 多成分体系下中药生物药剂学分类系统的构建分析 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(23): 4479-4483.

[16] 冯雪梅, 何维翔, 赵雅清. 开展生物药剂学及药动学研

- 究的中药及复方制剂简介 [J]. 中草药, 2010, 41(6): 477-478.
- [17] 刘丹, 郁丹红, 孙娥, 等. 中药组分与组分生物药剂学分类系统构建 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(19): 2997-3000.
- [18] Zhang M H, Feng L, Zhu M M, *et al.* The anti-inflammation effect of *Moutan cortex* on advanced glycation end products-induced rat mesangial cells dysfunction and high-glucose-fat diet and streptozotocin-induced diabetic nephropathy rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 151(1): 591-600.
- [19] Song H P, Chen J, Li P, *et al.* A strategy for screening of high-quality enzyme inhibitors from herbal medicines based on ultrafiltration LC-MS and in silico molecular docking [J]. *Chem Commun (Camb)*, 2015, 51(8): 1494-1497.
- [20] Augustijns P, Wuyts B, Hens B, *et al.* A review of drug solubility in human intestinal fluids: Implications for the prediction of oral absorption [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2014, 57(5): 322-332.
- [21] 吴芸, 陈志鹏, 肖璐, 等. 延胡索乙素平衡溶解度及表观油水分配系数的测定 [J]. 南京中医药大学学报, 2012, 28(2): 178-180.
- [22] 邢建国, 谢敏, 王新春, 等. 天山雪莲提取物平衡溶解度和表观油水分配系数的测定 [J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(1): 26-28.
- [23] 董玲, 项佳媚, 王耘, 等. 多成分药物肠吸收代谢数学算法的设计与分析 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(23): 4484-4488.
- [24] 郁丹红, 贾晓斌, 宋捷, 等. 药效学筛选表征丹参二萜醌组分整体性的代表性成分的研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(12): 1851-1855.
- [25] 刘丹, 贾晓斌, 萧伟. 质量分数权重系数法表征银杏内酯组分溶解性及表观油水分配系数的探讨 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(12): 1866-1870.
- [26] 严红梅, 陈小云, 夏海建, 等. 丹酚酸组分中各代表性成分药效贡献率的评价及其油水分配系数的整合表征 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(3): 430-436.