

• 专 论 •

基于总量统计矩的中药多成分缓控释制剂整体释放体内外评价研究

肖佳妹^{1,2}, 杨 岩^{1,2#}, 贺福元^{1,2,3}, 杨岩涛^{1,2,3*}

1. 湖南中医药大学药学院, 湖南 长沙 410208
2. 湖南中医药大学 中医药超分子机理与数理特征化实验室, 湖南 长沙 410208
3. 中药成药性与制剂制备湖南省重点实验室, 湖南 长沙 410208

摘 要: 针对目前尚缺乏符合中药复方缓控释制剂特征的体内外评价方法, 对近年来中药复方缓控释制剂体内外评价的研究进行总结, 分析了现有评价模式的优势及不足, 并强调中药多成分缓控释制剂体内外评价模式应体现整体特色。因此, 尝试探讨基于总量统计矩理论的中药缓控释制剂体内外评价方法, 以不同时段缓释制剂与全溶样品指纹图谱的相似度情况表征中药多成分体外释放研究, 以总量药动学探讨其整体总量生物等效性, 并结合总量统计矩相似度法将两者关联, 期望建立一种能反映中药缓控释制剂体内外整体释放动态变化特征的评价模式, 使之能够符合中药复方缓释制剂“总量均衡、整体溶散、随方释放”的总体要求, 为中药多成分缓控释制剂的开发提供支撑。

关键词: 缓控释制剂; 总量统计矩; 体内外评价; 中药; 多成分

中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)04-0909-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.04.001

Evaluation of total release of Chinese medicine multicomponent sustained-release preparations based on total statistical moment *in vivo* and *in vitro*

XIAO Jia-mei^{1,2}, YANG Yan^{1,2}, HE Fu-yuan^{1,2,3}, YANG Yan-tao^{1,2,3}

1. College of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China
2. Laboratory of Supramolecular Mechanism and Mathematic-Physics Characteristic of Chinese Materia Medica, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China
3. Hunan Key Laboratory of Drugability and Preparation of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

Abstract: At present, due to the lack of *in vivo* and *in vitro* evaluation methods that conform to the characteristics of traditional Chinese medicine (TCM) compound preparations for sustained and controlled release, the *in vivo* and *in vitro* evaluation of TCM compound preparations for sustained and controlled release in recent years is summarized in this paper, and the advantages and disadvantages of the existing evaluation model are analyzed, and the overall characteristics are emphasized to be reflected in the *in vivo* and *in vitro* evaluation model for the sustained and controlled release of TCM compounds. Therefore, an *in vivo* and *in vitro* evaluation method of TCM sustained and controlled release preparations based on the total statistical moment theory was attempted. The *in vitro* release of multiple components of TCM is characterized by the similarity of the fingerprints of slow-release preparations and total dissolved samples at different time periods. Total pharmacokinetics was used to investigate the total bioequivalence. Combined with the aggregate statistical moment similarity method, the two mentioned above are correlated. An evaluation model that can reflect the overall release

收稿日期: 2020-06-08

基金项目: 湖南省重点研发计划项目(2018NK2041); 湖南省教育厅优秀青年基金项目(2015B172); 湖南省中医药科研基金项目(201494); 湖南省教育厅一般项目(2015C1039); 湖南省“十二五”省级药学重点学科开放基金项目(1007); 湖南中医药大学化学工程与技术一流学科建设项目; 湖南省研究生创新项目(CX2018B505)

作者简介: 肖佳妹(1996—), 女, 湖南耒阳人, 硕士研究生, 主要从事中药药剂学、中药制药工程等研究。

Tel: (0731)88458223 E-mail: 1319286212@qq.com

***通信作者:** 杨岩涛, 男, 博士, 副教授, 硕士生导师。Tel: (0731)88458223 E-mail: xdyt1@163.com

#并列第一作者: 杨 岩(1995—), 男, 湖北武汉人, 硕士研究生, 主要从事中药药剂学、中药制药工程等研究。

Tel: (0731)88458223 E-mail: 1043624698@qq.com

dynamics *in vitro* and *in vivo* is expected to be established. So that it can meet the overall requirements of the balanced total amount of the TCM compound sustained-release preparation and the release of the whole dissolved powder with the prescription, which provides support for the development of TCM multi-component sustained-release preparation.

Key words: sustained-release preparations; total quantum statistical moment; *in vivo* and *in vitro* evaluation; traditional Chinese medicine; multicomponent

缓控释制剂是通过一定的制剂技术控制药物的释放速率,使其在体内缓慢或受控释放,可有效控制血药浓度波动,降低血药浓度峰值,减少不良反应的发生,最大程度地减少患者服药的次数和剂量,提高患者的临床顺应性^[1]。所谓“丸者,缓也,不能速去之,其用药之舒缓而治之意也”^[2],表明中药传统剂型丸剂具有缓控释制剂的雏形。但多成分缓控释制剂研究起步较晚,发展较慢,尚无成熟的品种。近年来其研究呈现上升趋势,研究广度和深度均显著增加。但对其评价,大多局限于单个指标成分的评价或简单套用化学药物的评价方法,而多成分中药的复杂程度远非单成分化学药物可以比拟的,其药效是多成分综合作用的结果,理化性质体现表现性,仅以某一或几个成分来代表药物整体释药效果具有明显的局限性^[3-5]。应根据多成分制剂的自身特点,尤其是在中医药理论的指导下,开展中药多成分缓控释制剂的研究与评价,从宏观和整体的角度去评价中药缓控释制剂体内外释放动态变化特征,才能更充分的反映其特点并服务于临床。

当复方缓控释制剂进入机体后,其所含的成分应当保持成分间原有比例逐渐释放,亦即同步释放。多成分若能随方释放且被同步吸收,则各成分可以发挥协同作用,充分体现其多层次、多靶点综合疗效的优势,更加吻合于中医整体观念。因此,在中医药基本理论指导下,建立适合于协同作用特点的中药多成分缓控释制剂的体内外评价方法,确保多种成分的同时受控^[6],将有力推动多成分缓控释制剂的发展。目前,中药多成分缓控释制剂的释放评价沿用了单成分药物的评价方法,难以充分反映中药复方的多组分和整体性特色,如何对多成分缓控释制剂各成分自制剂的释放进行准确评价已成为限制其发展的瓶颈问题。因此,本文从缓控释制剂的体外释放、体内药动学及体内外相关性评价3个方面进行论述,尝试提出基于总量统计矩理论开展多成分缓控释制剂的释放评价研究,创新多成分缓控释制剂体内外评价方法,以更好地服务于多成分缓控释制剂的研究与开发,使之更好地应用于临床。

1 中药缓控释制剂的体内外评价方法

1.1 体外评价方法

体外释放实验是模拟体内消化道的条件,如温度和 pH 值等。其目的是了解制剂的生物药剂学特点和预测药物在体内的释放和吸收^[7],体外评价一般是对药物溶出度进行测定,采用累积释放量、释药时滞、累积半量释放时间和平均释药时间等参数进行评价^[8]。

1.1.1 基于指标成分的体外释放性评价 目前,多成分缓控释制剂的体外评价主要采用测定单体指标成分、有效部位或有效成分的释放度^[9-11]。如通过测定栀子苷、京尼平龙胆二糖苷、羟异栀子苷3个指标成分和栀子总苷的体外释放度对栀子总苷缓释片进行评价,表明栀子总苷缓释片可均衡释放^[12]。测定积雪草苷和羟基积雪草苷2个主要药效成分的体外释放度,并利用体外释放度与各辅料间的回归方程对积雪草总苷缓释片的处方进行优化设计也取得了较好的结果^[13]。采用单一或几个组分的累积释放度进行缓控释制剂的体外评价,方法简单,数据处理方便,但却难以反映多成分的整体同步释放特性,难以保证多成分缓控释制剂的释放行为符合中药组方原则,难以体现多成分协同作用的优势,具有一定的局限性。

鉴于此,有学者尝试以多组分释放相似因子作为体外评价指标,以更好地反映多成分药物的释药行为,在确定桂枝茯苓活性成分同步释放的双层骨架缓释片处方设计研究中,选择以芍药苷、苦杏仁苷、丹皮酚3种活性成分的溶出和吸收特点为依据,以相似因子评价芍药苷、苦杏仁苷、丹皮酚释放的同步性。实验结果表明,所确定的制剂处方能保证芍药苷、苦杏仁苷、丹皮酚3种活性成分同步释放^[14]。李丹等^[15]采用定时释药技术制备复方丹参缓释胶囊,在模拟人体胃肠道 pH 值变化条件下,丹酚酸 B、三七总皂苷、冰片通过两两之间的相对校正因子(f_2)判断3个组分的同步释药性。这种评价模式选择了多个成分释放的相似度作为评价指标,能够快速反映多成分制剂中特定成分的释放特征,但有限指标性成分的释放行为是否能够表征制剂中所

有成分,尤其是在中药复方物质基础完全阐明之前,其能否真实体现出制剂中药效成分的整体释放,能否反映中药复方的整体作用特性仍有待进一步研究,中药的多组分特征必然带来其评价方法的特殊性。

1.1.2 基于整体性体外释放评价 中药复方制剂指标成分性质复杂,基于指标成分的释药性评价方法具有片面性和局限性,难以契合中医复方用药规律。以中药整体为研究目标的体外释放性评价方法更能体现中药复方释放同步性行为的特性。当以总成分或多成分为评价指标时,因其成分多,理化性质各异,药动学特征也有明显差异,建立多种检测方法对多成分进行测定必然导致工作量的增加。因此,有学者提出将指纹图谱引入到缓控释制剂的研究中^[16-17],中药指纹图谱能够全面、综合地反映活性成分群的整体信息,确保了能在同一条件下对多成分的同时检测,可用于对中药复方缓控释制剂多成分整体释放规律的测定^[18]。张伟等^[19]提出将指纹图谱与 f_2 结合,考察雷公藤胃漂浮缓释制剂的体外释放行为,以雷公藤内酯醇释放度为对照成分释放度,采用 f_2 相似因子法计算各特征指纹峰的释放相似度,不仅能反映指标成分的含量变化,又能反映中药复方整体的含量变化。张继稳课题组建立以中药化合物组整体为对象的释放理论,以多组分中药化合物组的标准谱为参比,采用经典的最优化递推估算法卡尔曼滤波法计算各化合物实际浓度与其计算值的差别,反映化合物组在释放过程中的同步性。并将其理论对银翘解毒丸的体外释放特征进行研究^[20-22]。也有学者提出用吸波面积法来解决中药多组分整体成分溶出的问题^[23-24],如赖宏强等^[25-26]采用吸波面积-高效液相结合测定川芎组分片中整体和个体药物成分溶出度,并研究了川芎组分片的体内外相关性,采用吸波面积法测得的川芎组分片中整体成分的溶出行为与HPLC法测得的单个成分之和的溶出行为相似,该方法对药物溶出度和体内药动学特征具有重要的指导意义。在考虑中药多组分整体释药行为时,也不可忽视中药组分各成分间的配比关系,以确保药物发挥最大的药效作用。因此,有学者提出质量权重法为中药组分的整体性、同步性评价提供参考,但该方法需要明确各成分在整体组分中所占的质量权重系数才能反映整体性质^[27]。

1.2 体内评价方法

生命体是一个复杂的体系,中药复方多成分也

是一个复杂的体系,二者间的相互作用更加复杂,药物对机体的作用可能是原成分起作用,也可能是经体内代谢后代谢产物与其共同作用。因此对于缓控释制剂来说,体外释放的研究仅能反映制剂的体外释放行为,体内动力学过程的评价更能真实地反映药物的作用效应。目前缓控释制剂的体内评价方法主要有药物浓度法和生物效应法,其中生物效应法包括药理效应法、毒理效应法、微生物法等以药物某种效应为指标的表征方法,中药口服缓控释制剂的体内生物效应评价主要采用药理效应法^[28-30]。

1.2.1 药物浓度法 药物浓度法主要适用于活性成分明确的中药研究,与化学药物药动力学研究方法相同,通过测定一种或几种药理作用明确的药效成分在血液或组织中的浓度,拟合房室模型,绘制药-时曲线,计算药动学参数,与普通制剂比较缓释性能。唐勤^[31]采用HPLC法测定大鼠体内给予“内异消”处方后体内阿魏酸、延胡索乙素、盐酸川芎嗪3种药物的血药浓度变化,计算受试制剂与原料药的药动学参数,结果表明受试制剂在体内缓释效果明显,生物利用度都有所提高。姬海婷^[32]比较灯盏花素胃漂浮缓释片和灯盏花素普通片在家兔体内的药动学过程中,利用家兔的血药浓度计算药动学参数。结果表明,与灯盏花素普通片相比,灯盏花素胃漂浮缓释片的达峰时间(t_{max})延长,峰浓度(C_{max})增大,相对生物利用度提高,体内外相关性良好($r=0.9768$),证明该制剂体内缓释效果明显。为了测定自制大黄酸微丸(受试制剂)和自制大黄酸混悬液(参比制剂)的体内缓释性能,赵一洁^[33]采用HPLC法测定家兔给药后不同时间点的血药浓度。结果表明,与参比制剂相比,大黄酸缓释微丸的相对生物利用度有所提高,有较好的肠溶缓释效果。该评价方法的关键是首先要明确能代表复方的药效成分,中药的药效是原成分和代谢产物综合作用的结果,个别成分能否代表复方整体药动学参数还有待商榷。如何对多成分进行血药浓度检测,并获得药动学参数,判断其缓释性能,是亟需解决的一大难题。

1.2.2 药理效应法 药理效应法是以药效强度为指标,所测定的药动学参数能客观地反映复方中多种药物或多种成分的协同作用及体内动态变化,通过建立量-效关系曲线,绘制剂量标准化曲线,求算药动学参数^[34]。李丹等^[35]以血小板聚集抑制率为评价指标,考察多元定时释药技术制备的复方丹参缓

释胶囊在犬体内的药动学,结果表明,与市售复方丹参片相比,复方丹参缓释胶囊的药效更加温和而持久,达到了预期的缓释效果。汤喜兰等^[36]运用血清药理学法,探讨复方丹参多元释药微丸对心肌细胞缺氧/复氧损伤的保护作用,结果表明,与市售复方丹参片相比,复方丹参多元释药微丸制剂对心肌细胞缺氧/复氧损伤具有良好的保护作用,在体内具有起效迅速、药效持久的特点。结合药理效应法应用于制剂体内评价发现,药理效应法能有效反映药物作用效应。但中药药理作用是多方面的,同一药物药效学指标不同,相应的药动学参数也会存在很大的差异,提示药效指标的选择是中药缓控释制剂体内评价的关键。

目前,适合中药多成分缓控释制剂药动学评价的方法主要有多成分整合药-时曲线下面积的药动学评价方法、总量统计矩的药动学评价方法和多组分多维向量归一的“总量”药动学评价方法等^[37]。这些方法都是从整体的角度去评价药物的体内过程,预测中药及复方的整体疗效,契合中药复方用药特点,是中药缓控释制剂体内评价研究发展的必然趋势。

1.3 中药缓控释制剂体内外相关性评价

中药缓控释制剂的体内外相关性评价是中药制剂现代化研究中必要的组成部分。体外释放性实验结果与体内数据进行相关性考察后方能体现其实际作用,将体内外数据建立关联后,就可以用体外实验评估预测体内实验,降低缓控释制剂评价的工作量^[38]。

1.3.1 点对点相关性模型 体外溶出和体内吸收 2 条曲线上各时间点一对一分别对应相关,即点对点相关,将不同时间的体内参数(如吸收分数)与对应时间的体外释放参数(如累积释放率)进行拟合,建立相关性,它能够通过体外情况反映药物在体内的表现,对药物进行质量控制。计算方法可以采取依赖模型的计算法(一室模型为 Wanger-Nelson、二室模型为 Loo-Rigelman 法),该模型能较完整地反映药物的体外释放和体内吸收之间的相关性。如罗裕^[39]用 Beagle 犬单剂量口服喘平缓释微丸,以麻黄碱、伪麻黄碱和东莨菪碱为指标成分,测定 3 种成分的血药浓度,采用 Wagner-Nelson 法研究喘平缓释微丸体内外相关性,结果表明麻黄碱、伪麻黄碱和东莨菪碱的体内外相关性良好,可用体外均衡释放条件预测体内均衡释放行为。

1.3.2 统计分析相关性模型 基于统计学原理,该分析法的特点是不依赖模型的限制,适合模型困难的药物(如卷积分、逆卷积分法)。将体外释放的平均时间(MDT)与体内参数[平均吸收时间(MAT)、平均滞留时间(MRT)、MDT]建立较高水平的相关性,反映血药浓度-时间曲线。刘梦英^[40]在健康比格犬体内对苦参碱结肠缓释微丸进行药动学研究,以苦参碱结肠缓释微丸与苦参碱普通胶囊的统计矩参数 C_{max} 、 t_{max} 、 $0\sim t$ 时的平均滞留时间[MRT_(0-t)]分别进行比较,考察结果表明,苦参碱结肠缓释微丸具有一定的缓释作用,体内外相关性良好。

1.3.3 体外释放度与体内药动学参数单点对应模型 体外释放度的某一点(如 $t_{50\%}$ 、 $t_{80\%}$)与普通的药物动力学参数 C_{max} 、 t_{max} 单点相关联,由于体内吸收参数与体外释放参数只表现出部分关系,不能反映药物整个释放或吸收过程特性。

1.3.4 人工神经网络模型 采用人工神经网络模型用于缓释制剂体内外相关性的研究,以体外释放度数据为输入,血药浓度数据为输出,体内吸收数据与体外累积释放度数据建立体内吸收与体外释放之间的关系,通过训练最终确定网络的参数,从而可以预测血药浓度^[41]。伍振峰等^[42]创新性地提出将人工神经网络模型应用于中药复方胃滞留给药系统体内外相关性评价领域,分析了人工神经网络模型在中药胃滞留给药系统中应用的优势、特点以及存在的问题,对于中药胃滞留给药系统的设计与技术的开发提供了理论依据和参考价值。

近年来,我国在中药缓控释制剂研究领域取得了一定的成果,但与西药缓控释制剂相比其研究的广度和深度相对滞后,其主要原因有:(1)中药复方是多成分组成的复杂体系,中药复方的物质基础、理化性质及其药动学研究不够明确,因此明确药效物质基础及其相互作用机制是中药缓控释制剂研究的重要依据;(2)中药具有多成分、多靶点、多途径、多环节的特性,其疗效是多组分相互作用的结果。以单一组分或少数指标成分作为药动学参数难以反映整体药效的快慢和持续时间。如何根据多个成分的药动学参数,判断复方是否具有缓释效果,是解决该问题的难点;(3)目前所形成的中药缓控释制剂释放性药动学评价体系尚存在局限性,现有评价体系难以体现中药复方的整体特性。多组分释放和吸收动力学评价方法应有所创新,以适应中医药的特点。建立一种能够简单、快

速、多成分整体测定的药动学数学模型和新方法，不仅可以反映中医药用药整体特性，还可促进多成分缓控释制剂发展的现代化、科学化。

2 基于总量统计矩理论的多成分缓控释制剂体内相关性评价研究

中药指纹图谱是当前符合中药特色用于评价中药真实性、稳定性和一致性的质量控制模式之一。整个色谱图可表征样品所含化学成分的数量和大小。然而，目前对指纹图谱的数据分析方法多是以单成分测试模式进行研究；也出现过一些数学分析方法对其进行计算，但这些方法大多以指纹图谱的特征峰为基础，将响应值分割成数据信息进行多维向量计算相似度进行判断。但中药复方成分复杂，物质基础不明，严格的要求将指纹图谱总峰面积90%的峰分离和按“峰峰相应”进行分析，并且共有峰的改变在5%~25%，这必然使指纹图谱的测试方法变得困难。所以对中药复方指纹图谱的分析应有别于单个成分的含量测定，重在整张图谱的分析。鉴于此，尝试采用统计学的方法来分析指纹图谱的内在特征，建立了一种指纹图谱的全新分析方法总量统计矩法。该方法不以指纹图谱的特征峰为信息单元，不采用峰峰对应的多维向量分析法。而是将指纹图谱看作是由众多高斯曲线叠加而成的峰概率密度函数，用统计学的方法来分析指纹图谱的内在特征，常用总量零阶矩、总量一阶矩和二阶矩3个参数来描述一张完整的指纹图谱，可有效地降低对复杂多成分物质测定的难度。与目前中药指纹图谱分析方法比较，该方法具有抗干扰性、加合性、偶联性及可统计性，其抗干扰和加合性可以降低测试方法的要求，适合多成分的含量测定，消除血液成分的干扰，消除由于人为因素或外界干扰所产生的实验误差；其偶联特性能够与药动学或药效学分别构成谱药动学或谱药效学，可从整体的角度将指纹图谱与药动学、药效学相结合；既可对单张图谱进行整体分析，又适合多张图谱的两两比较^[43]，因此是多成分制剂评价可以利用的方法之一。

本团队前期建立适用于中药多成分释放相似度评价研究的总量统计矩相似度法，利用统计矩原理将指纹图谱曲线的响应函数曲线整合变为总体正态分布函数曲线，由两正态分布曲线的重叠程度计算相似度，取值在0~1。曾以当归补血汤的指纹图谱为模型，展开相关系数法、夹角余弦法、模糊尖T-分布法、欧氏距离法几种常用相似度法和总量

统计矩相似度法比较研究，结果表明，欧氏距离法作为相似度评价方法无法获得两图谱的真实相似程度，用来评价指纹图谱的相似度确有不妥。而以总量统计矩相似度法用于中药指纹图谱的相似度分析，最能反映两图谱的真实相似性，既简单实用，又能定量表征其结论所承担的风险，是较为理想的相似度判断方法^[44]。

2.1 体外评价

将总量统计矩原理结合现代分析检测技术获得的中药指纹图谱对缓控释制剂进行整体量变评价分析，可实现中药多元释药系统的体外释放研究。根据总量统计矩具有加合性，在缓控释制剂释放过程，不同时间段药物释放度不同，而中药复方的整体释放参数应等于各时间段释放度之和。选择以总方的指纹图谱作为参照谱，谱峰自动匹配，与各时间段药物释放指纹图谱进行相似度评价，则可以说明不同时间点药物释放速率不同。利用总量统计矩相似度数学模型评价左金缓释片多成分整体溶出行为，结果表明，左金缓释片在溶出过程中各时间点与全溶样品中的相似度基本一致，总量一阶矩和二阶矩不随时间的延长而延长，左金缓释片多成分的溶出达到整体受控、同步溶蚀的目的^[45]。提示总量统计矩相似度法与溶出动力学相结合可用于中药复方多成分体外同步溶出实验研究。杨岩涛等^[46]对补阳还五渗透泵缓释片体外释放情况进行了考察，从其指纹图谱相似度数据及匹配数据作评价，结果表明，该缓释片在体外释放过程中相似度较高，且多数成分随释放时间延长，药物释放量逐步增加，说明该缓释片多成分的溶出能够达到“整体受控、同步释放”的目的。

2.2 体内评价

总量统计矩模型为非房室模型，克服了多成分同时研究时模型的局限性，适合于模型困难化药物。目前，多项实验也证明了总量统计矩法完全可以应用于中药复方药动学、药效学、药动-药效学等研究领域^[47-50]，从整体的角度将指纹图谱与药动学、药效学相关联预测中药及复方的整体疗效，为中药复方多成分谱药动学和谱药效学研究提供了坚实的理论和实验基础，计算方法较单个成分逐个测定更为方便，同时还适用于对未知成分的药动学研究。鉴于此，其为缓控释制剂的体内评价提供了坚实的理论和有力的支撑，本文尝试借鉴总量统计矩理论整合多成分药动学参数，与药动学过程建

立起关系, 中药复方在进入生物体内后, 在特定时间点的“总量”可被看作所有能被定量分析成分血药浓度的组合, 把药时曲线看作某种概率统计曲线, 血浆浓度经时变化可看作药物分子在体内的统计分配曲线。其总量零阶矩就表示为血药浓度-时间曲线下面积, 反映的是多成分总体进入体内的总量, 表示药物在生物体内总体曝露程度, 可以近似表征中药复方的整体作用; 总量一阶矩为药物在体内的 MRT, 为各成分的总体均值, 反映多成分代谢的整体表观驻留时间, 可通过求数学期望来找到多成分代谢的动力学中心, 总量二阶矩为平均驻留时间的方差, 反映多成分在体内代谢的离散程度或分布状态^[51]。采用统计矩动力学参数研究多成分在体内各种量变模型, 既合理的反应了释放行为, 又满足了中医“整体观念”的需要。

2.3 体内外相关性评价

中药体内外相关性是建立数学模型来描述药物体外释放特征与体内药动学参数之间的关系, 两者一旦建立关系, 就可以通过体外释放度实验来明确中药复方有效成分在体内的动态变化和成分间相互作用, 从而阐明中药复方的配伍规律, 指导和优化处方设计。相比于单一成分的体内外相关性评价方法, 中药多成分体内外相关性应该对总量成分缓控释程度进行总体评价。结合统计学分析, 总量统计矩参数可以和正态概率密度函数相联系, 并建立中药多成分体系指纹图谱的总量统计矩相似度分析数学模型^[52]。利用指纹图谱总量统计矩相似度的数学模型建立对不同时间段或整个过程的释放相似度和生物等效性相关性。不同时间段的指纹图谱的相似度用来表征体外溶出度情况; 生物等效性则要将各时段的相似度与药动学、药效学参数进行关联, 研究其整体总量生物利用度, 总量统计矩将中药复方缓控释制剂的体外溶出动力学与体内总量药动学过程关联起来, 建立起与面积重叠相关的总量统计矩相似度之间的关系式, 利用其相似度表征可以将中药复方缓控释制剂的体内外释放特征关联起来。由体外释放度实验获得的数据经处理后得到的参数如体外平均释放时间或体外释放度与体内参数如 MRT、MDT 或体内释放度建立起相关性, 用总量统计矩相似度表征其体内外释放相似性情况。总量统计矩相似度法数学模型构建了中药复方缓控释制剂新的体内外相关性评价体系, 为建立合理的中药多成分缓控释制剂开发、评价和质量控

制标准奠定基础。

3 结语

研究者围绕多成分缓控释制剂的体内外评价开展了大量的工作, 力求能够通过简便的评价方法获得准确的数据, 目前也取得了一定的研究成果, 推动了多成分缓控释制剂的开发, 但现有的体内外评价方法及体内外相关性评价模型仍有待于进一步的完善。利用总量统计矩所具有的偶联性特征, 与中药指纹图谱及其他现代分析检测技术相偶联以构建多成分缓控释制剂的体内外评价体系, 应是一条行之有效的途径。总量统计矩理论将中药多成分指纹图谱看成一个整体, 将常规的有限指标性成分定性定量评价理念转化为整体评价, 突破了单一成分逐个评价的传统模式, 其整体性特征从原理上契合了中药复方整体用药的基本思想及多成分缓控释制剂的特点, 用于中药多组分同步整体溶出的评价具有自身的特点和优势。在多成分缓控释制剂评价体系中可充分体现其所应遵循的“总量均衡、整体溶散、随方释放”原则^[53], 利用总量统计矩相似度法可分别表征其体外、体内同步释放规律, 再关联体内外释放过程的总量统计矩参数展开对体内-体外相关性研究, 有望成为多成分缓控释制剂体内外评价的合适方法。在该方法的指导下, 进一步展开多成分缓控释制剂的体内外评价工作, 建立完善的基于总量统计矩理论的评价体系, 创新多成分缓控释制剂体内外评价方法, 推动多成分缓控释制剂的研发, 更合理的指导多成分缓控释制剂的临床应用, 为推动多成分缓控释制剂的发展奠定基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 徐雯. 中药缓释、控释制剂的研究进展 [J]. 全科口腔医学杂志: 电子版, 2019, 6(25): 11.
- [2] 李学林, 刘瑞新. 试论“丸者, 缓也” [J]. 中国药房, 2008, 19(24): 1917-1919.
- [3] 魏元锋, 张宁, 冯怡, 等. 中药缓控释给药系统发展的问题与对策 [J]. 中草药, 2009, 40(5): 822-825.
- [4] Xu W J, Li N, Gao C K. Preparation of controlled porosity osmotic pump tablets for salvianolic acid and optimization of the formulation using an artificial neural network method [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2011, 1(1): 64-70.
- [5] 郑金凤, 杜佩佩, 闫红波, 等. 丹参多组分渗透泵片的制备及体外释放度的考察 [J]. 北京中医药大学学报, 2012, 35(6): 394-398.
- [6] 杨岩涛, 吴春英, 唐宇, 等. 中药多成分控缓释制剂研

- 究方向探索 [J]. 湖南中医药大学学报, 2014, 34(8): 1-5.
- [7] 常翠, 杨宏图, 毛世瑞, 等. 口服缓释、控释制剂的体外释放度测定方法和体内外相关性的研究进展 [J]. 中国药学杂志, 1999, 34(12): 3-5.
- [8] 陈立兵, 葛卫红, 张继稳. 我国中药缓控释制剂的研究状态分析 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2007, 9(5): 83-90.
- [9] 李苑新, 袁旭江, 朱盛山. 复方丹参缓释片多指标成分体外释放度研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2006, 12(8): 7-9.
- [10] 王秀秀, 李智慧, 石森林, 等. 桂枝茯苓浓缩丸多指标成分体外溶出度研究 [J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(12): 2875-2877.
- [11] 曹德英, 谢英花, 齐晓丹. 磷酸川芎嗪脉冲释放片的研制 [J]. 中国新药杂志, 2005, 14(6): 723-726.
- [12] 闫光军, 李守信, 刘武占, 等. 栀子总苷缓释片多组分体外释放度研究 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(5): 485-488.
- [13] 郑小春, 王胜浩. 积雪草总苷缓释片的处方设计研究 [J]. 中国新药杂志, 2008, 17(11): 958-961.
- [14] 廖正根, 梁新丽, 平其能, 等. 桂枝茯苓双层缓释片处方设计和优化研究 [J]. 中草药, 2009, 40(4): 553-557.
- [15] 李丹, 宋洪涛, 初阳, 等. 多元定时释药技术制备复方丹参缓释胶囊的研究 [J]. 中草药, 2009, 40(4): 544-548.
- [16] 张美敬, 刘志宏, 房盛楠, 等. 中药多组分缓释制剂体外释放评价体系的研究进展 [J]. 中国药房, 2017, 28(10): 1408-1411.
- [17] 袁莹, 冯怡, 徐德生. 中药体内外指纹图谱相关性研究进展 [J]. 中成药, 2009, 31(3): 457-459.
- [18] 张萍, 杨燕, 鄢丹, 等. 多指标成分含量测定与指纹图谱分析在中药制备工艺与质量控制中的应用 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(1): 120-123.
- [19] 张伟, 宋洪涛, 张倩. 指纹图谱评价雷公藤胃漂浮缓释制剂的体外释放度研究 [J]. 中草药, 2010, 41(3): 376-380.
- [20] 张继稳, 陈立兵, 顾景凯, 等. 多组分中药化合物组释放同步性评价方法 [J]. 药学学报, 2008, 43(6): 647-651.
- [21] 张继稳, 陈立兵, 顾景凯, 等. 多组分中药化合物组释放/溶出动力学理论研究 [J]. 中国天然药物, 2008, 6(1): 48-52.
- [22] 凌映, 张继稳, 陈立兵, 等. 应用中药物物质组释放动力学理论研究银翘解毒丸的缓释动力学及其同步性 [J]. 药学报, 2008, 43(11): 1140-1146.
- [23] 李孝栋, 李素云, 张丽红, 等. 吸光度-波长曲线下面积和药物浓度的线性关系及其在中药药动学中的应用 [J]. 福建中医药大学学报, 2012, 22(6): 26-31.
- [24] 杨真真, 姜梦丽, 李孝栋. 吸波面积法对组分中药白花蛇舌草肠溶胶囊中多成分体外释放度的研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2015, 17(1): 197-204.
- [25] 赖宏强, 胡悦, 李孝栋. 吸波面积-高效液相结合法对川芎组分片中整体和个体成分溶出度的研究 [J]. 中医临床研究, 2015, 7(14): 6-10.
- [26] 赖宏强, 胡悦, 李孝栋. 基于吸波面积法对川芎组分片整体成分溶出度的考察及其体内外相关性的研究 [J]. 药学报, 2015, 50(6): 788-792.
- [27] 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): 1865-1870.
- [28] 唐勤, 张继芬, 侯世祥, 等. 中药口服缓控释制剂的研究进展 [J]. 中国药学杂志, 2013, 48(12): 953-957.
- [29] 成旭东, 贾晓斌, 陈彦, 等. HPLC 法测定家犬口服葛根黄酮微丸后血浆中的葛根素含量 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(4): 346-348.
- [30] 贾晓斌, 蔡垠, 陈彦, 等. 抗氧化效应法研究葛根黄酮微丸的药动学 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(22): 2370-2373.
- [31] 唐勤. “内异消”缓释胶囊的研制及其药物代谢动力学研究 [D]. 重庆: 西南大学, 2013.
- [32] 姬海婷. 灯盏花素胃漂浮缓释片的研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2015.
- [33] 赵一洁. 大黄酒肠溶缓释微丸的研制 [D]. 张家口: 河北北方学院, 2013.
- [34] 黄慧梅, 柳润辉. 中药复方药动学研究进展 [J]. 药事实践杂志, 2014, 32(2): 88-91.
- [35] 李丹, 宋洪涛, 初阳, 等. 复方丹参缓释胶囊在犬体内的药动学研究 [J]. 中草药, 2009, 40(3): 402-404.
- [36] 汤喜兰, 徐国良, 单义民, 等. 复方丹参多元释药微丸对心肌细胞缺氧/复氧损伤的保护作用研究 [J]. 中药药理与临床, 2010, 26(5): 15-17.
- [37] 夏海建, 张振海, 刘丹, 等. 口服中药多组分现代缓释制剂体系的构建 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(19): 3400-3404.
- [38] 王冬梅. 体内外相关性的研究进展 [J]. 中国科技信息, 2009(9): 192-193.
- [39] 罗裕. 喘平缓释微丸体内外释药动力学研究 [D]. 广州: 广东药学院, 2014.
- [40] 刘梦英. 苦参碱结肠缓释微丸的制备及其在比格犬体内的药动学研究 [D]. 银川: 宁夏医科大学, 2014.
- [41] 刘朝晖, 李明亚, 黄榕波. 人工神经网络在药动学中的应用 [J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(18): 1600-1602.
- [42] 伍振峰, 魏韶锋, 郑琴, 等. 中药胃滞留给药系统体内外评价方法创新研究 [J]. 中草药, 2011, 42(6): 1041-1045.
- [43] 贺福元, 周宏灏, 邓凯文, 等. 指纹图谱的一种定性定

- 量研究新方法: 总量统计矩分析法 [J]. 药学学报, 2008, 43(2): 195-201.
- [44] 杨岩涛, 吴春英, 刘文龙, 等. 不同相似度法对当归补血汤指纹图谱分析的比较研究 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(5): 1431-1435.
- [45] 黄胜, 贺福元, 刘文龙, 等. 总量统计矩相似度法对左金缓释片多成分释放相似度的评价研究 [J]. 中成药, 2009, 31(1): 35-39.
- [46] 杨岩涛, 吴春英, 周晋, 等. 补阳还五缓释片的制备与体外同步释放研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2012, 14(1): 1211-1214.
- [47] 严建业, 王元清, 伍红年, 等. 总量统计矩参数追踪肉桂在大鼠机体中的体内过程研究 [J]. 中药材, 2017, 40(11): 2663-2667.
- [48] 严云良, 戴晓燕. 总量统计矩法评价祛瘀清热颗粒中大黄酸与大黄酚在家兔体内的药代动力学特征 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(3): 520-525.
- [49] 严云良, 何昱, 俞冰, 等. 基于总量统计矩原理的祛瘀清热颗粒多组份药动学整体特征与活血化瘀药效的关联性研究 [OL]. [2020-06-08]. <https://r.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx?filename=SNAD000001686402&dbcode=SPOA&dbname=SPOA7919&v=>.
- [50] 周惠芬, 谭娅文, 杨荣兵, 等. 养阴通脑颗粒有效成分在局灶性脑缺血大鼠体内药动学与药效学结合研究 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(9): 4061-4065.
- [51] 贺福元, 罗杰英, 邓凯文. 中药复方动力学数学模型-总量统计矩法的研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2006, 8(6): 13-18.
- [52] 邓俊林, 邓凯文, 刘文龙, 等. 中药多成分体系谱动力学数学模型的研究 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(10): 3058-3062.
- [53] 岳鹏飞, 郑琴, 朱根华, 等. 基于物质粗糙集理论的中药复方缓释制剂“总量”释放动力学评价模式 [J]. 药学学报, 2010, 45(11): 1354-1360.

[责任编辑 崔艳丽]