

基于超分子释药“物质单元”特征的中药缓控释制剂研究策略

贺鹏^{1,2,3}, 贺琪珺^{2,4}, 谯茹^{1,2,3}, 张伟龙^{1,2,3}, 王玉钊^{1,2,3}, 肖美凤^{1,2,3}, 潘雪^{1,2,3}, 贺福元^{1,2,3*}

1. 湖南中医药大学药学院, 湖南长沙 410208
2. 中药成药性与制剂制备湖南省重点实验室, 湖南长沙 410208
3. 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
4. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南长沙 410007

摘要: 中药缓控释制剂发展历史悠久, 但现代中药缓控释制剂因中药化学成分复杂、物质基础不明确和质量评价体系不健全等限制了其发展。中药缓控释制剂设计与评价成为中药制剂领域亟需攻克科学问题。中药制剂不能像化学药物仅依靠药动力学与释药动力学方法建立剂型设计与评价研究方法。中药缓控释制剂可结合以超分子“印迹模板”整合成分群为释药“物质单元”来进行重构, 关联谱动力学与谱效动力学进行生物药剂学评价。因此, 提出以谱动力学与谱效动力学关联构建具超分子释药“物质单元”特征的中药缓控释制剂设计与评价生物药剂学研究方法, 符合中药多成分整体受控、同步释放制剂制备指导原则。超分子释药的“物质单元”结合中药谱动力学与谱效动力学建立中药缓控释制剂处方设计和多成分缓控释制剂评价标准体系, 旨在为建立符合中药制剂特征的生物药剂学研究方法提供参考。

关键词: 超分子; 物质单元; 中药制剂; 缓控释制剂; 中药谱动力学; 中药谱效动力学; 制剂评价

中图分类号: R283 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)17-5816-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.17.034

Research strategy for sustained and controlled release preparations of traditional Chinese medicine based on characteristics of supramolecular drug release “substance unit”

HE Peng^{1,2,3}, HE Qi-jun^{2,4}, QIAO Ru^{1,2,3}, ZHANG Wei-long^{1,2,3}, WANG Yu-chai^{1,2,3}, XIAO Mei-feng^{1,2,3}, PAN Xue^{1,2,3}, HE Fu-yuan^{1,2,3}

1. School of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China
2. Hunan Key Laboratory of Druggability and Preparation Modification of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410208, China
3. Laboratory of Supramolecular Mechanism and Mathematic-Physics Characterization for Chinese Materia Medica, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China
4. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China

Abstract: The development of sustained and controlled release preparations of traditional Chinese medicine (TCM) has a long history, but the development of modern sustained and controlled release preparations of TCM is limited by the complex chemical composition of TCM, the unclear material basis and the unsound quality evaluation system. The design and evaluation of sustained and controlled release preparations of TCM have become a scientific problem that needs to be overcome in the field of TCM preparation. TCM preparation cannot rely on pharmacokinetic and release kinetic methods alone to establish dosage form design and evaluation research methods as chemical drug. The sustained and controlled release preparations of TCM can be reconstructed by integrating groups of ingredients into supramolecular “imprinted templates” as the “substance unit” for drug release, and biopharmaceutical evaluation can be carried out by correlating spectrokinetics and spectropharmacodynamics. Therefore, this paper proposes a biopharmaceutical

收稿日期: 2023-02-08

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82274215); 国家自然科学基金资助项目(81874507); 湖南省自然科学基金面上项目(2021JJ30509); 湖南中医药大学2021年度校级科研基金(2021XJJ002)

作者简介: 贺鹏, 博士研究生, 研究方向为中药超分子药理学与药剂学。Tel: (0731)88458231 E-mail: hepengmails@163.com

*通信作者: 贺福元, 博士生导师, 教授, 从事中药药理学、中药复方物质基础及超分子化学研究。

Tel: (0731)88458231 E-mail: pharmsharking@163.com

research method for the design and evaluation of sustained and controlled release preparations of TCM with the characteristics of supramolecular drug release “substance unit” by correlating spectrokinetics and spectropharmacodynamics, which is in line with the guiding principle of the preparation of Chinese medicine multi-component integrated controlled and synchronous release formulations. In order to provide reference for the establishment of biopharmaceutical research methods in accordance with the characteristics of TCM preparation, the formulation design and evaluation standard system of multi-component sustained and controlled release preparations are established by combining the “substance unit” of supramolecular drug release with the spectrokinetics and spectropharmacodynamics of TCM.

Key words: supramolecule; material unit; traditional Chinese medicine preparation; sustained and controlled release preparation; traditional Chinese medicine spectrokinetics; traditional Chinese medicine spectropharmacokinetics; evaluation of preparation

中药及中药复方成分复杂多样,各成分理化性质差异大,若采用常规化学药物制剂技术制备中药缓控释制剂,难以保证中药成分整体受控、同步释放,进而无法保证其临床疗效^[1]。因此,中药缓控释制剂制备的关键技术及难点就是如何使中药成分在缓控释的同时达到同步释放,从而提高临床疗效^[2]。另外,符合中药制剂特征的生物药剂学研究方法也一直限制中药制剂设计和评价的发展,制约中药缓控释制剂的研制。化学药有成熟的药物动力学与释药动力学理论体系,为缓控释制剂设计和评价的生物药剂学研究奠定了理论和实验基础^[3]。中药尤其是中药复方制剂,成分复杂多样,体现中医药整体调控的特点,呈现综合药理效应,不宜简单套用化学药物的药物动力学和释放动力学方法进行生物药剂学研究^[4]。中药生物药剂学研究中中药多成分在体内吸收、分布、代谢、排出(adsorption、distribution、metabolism、excretion, ADME)过程中的量-时-效关系,是正确进行中药缓控释制剂设计与评价溶出度、释放度、生物利用度、生物等效性、体内外相关性等生物药剂学评价参数的根本理论依据和实验工具,是攸关全局的科学理论问题^[5]。化学药物建立了以药物动力学为核心的缓控释制剂设计与评价方法学,用于指导化学药物的处方设计以及药物评价,为国际社会公认^[6]。中药制剂能否像化学药物一样采用谱动学(药物动力学与中药指纹图谱关联构成谱动学)用于缓控释制剂设计与评价成为中药制剂领域非常关心的科学问题。因此,创建适应中药缓控释制剂特征的生物药剂学研究体系对正确指导剂型设计和质量评价,促进中药缓控释制剂研制,提高临床疗效,降低不良反应,具有特别重要的意义。

1 中药缓控释研究现状

1.1 中药缓控释制剂

中药缓控释制剂发展速度相对滞后,仅有少数

上市的中药复方缓控释制剂如正清风痛宁缓释片、麝香保心渗透泵控释片等^[7-8]。中药缓控释制剂借助现代缓控释技术也取得了一定进展。但目前中药缓控释制剂原料类型多为有效成分和有效部位。中药单体成分缓控释制剂的研究中,如邓向涛等^[9]制备了马钱子碱固体脂质纳米粒凝胶骨架缓释片,该缓释片体外释放、释药模型以及释药机制属于扩散和溶蚀共存。徐志杰^[10]制备了欧前胡素固体分散体凝胶缓释片,与欧前胡素普通片相比,欧前胡素固体分散体凝胶缓释片的峰浓度(C_{max})波动小,达峰时间(t_{max})延后,生物利用度提高219.76%,缓释片减少欧前胡素固体分散体快速释药后血药浓度波动带来的不良反应。中药有效部位的缓控释制剂的研究中,如张琳等^[11]制备三七总皂苷肠溶缓释片,体外释放符合 Higuchi 模型,药物释放无突释现象,可实现定位缓慢释放,延长药物半衰期,提高对心脑血管疾病的疗效。中药复方缓控释制剂有复方降脂缓释片,优化工艺后制备的复方降脂缓释片能明显改善高脂血症^[12]。但这些制药技术均建立在单成分释药机制之上,若简单直接用于中药多成分制剂的制备,则忽略了多成分体系中成分间的相互作用。中药复方化学成分复杂,有效成分的半衰期等物性参数各不相同,其药理效应是有效成分群相互配伍,多靶点、多层次的综合作用结果。

中药缓控释剂型的设计必须符合中医药多组分的用药特点。采用贮库膜控体积式给药形式如渗透泵型、膜控型等则会受到释药孔的大小、致孔剂用量以及药物的溶解度等因素的影响,由于中药多成分的溶解度和溶解速度的差异性会导致各组释放不一致和不彻底的情况^[13]。胡还甫^[7]考察麝香保心渗透泵控释片体外释放的影响因素,释药动力是以膜内外渗透压差驱动,释药速率受衣膜用量、致孔剂含量和片芯硬度等影响较大。缓控释微丸、微球、微囊及小片等制剂除致孔剂种类及用量外,其本身

的粒径大小也将对药物释放产生影响。况弯弯^[14]制备紫苏挥发油微囊进行体外溶出度评价,结果表明紫苏挥发油微囊 12 h 的累积释放率达到 75.63%,符合 Higuchi 扩散模型,药物体外释药行为与囊心与囊材的比例、固形物用量等因素密切相关。采用整体骨架式给药时,药物与基质能同时由外至里一起溶蚀,能实现中药多成分的同步释放,但基质与药物溶蚀同步性难以保证。若采用整体不溶蚀骨架式给药系统,各成分从骨架材料中扩散溶出,但受其物理化学性质的影响,其扩散系数不同,整体受控性差。郭留城等^[15]制备青藤碱固体脂质纳米凝胶骨架缓释片,考察羟丙基纤维素为骨架材料的用量、骨架材料的比例、聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG) 种类等对缓释片体外释药的影响,体外释放行为符合一级释药模型,累积释放度在 12 h 内可达 90.15%。采用溶蚀与扩散结合的系统不受药物溶解度等因素的影响,溶蚀速率主要受辅料的影响,这为中药同步缓释提供可能,但释药动力不易控制^[16]。

中药缓控释制剂采用多中心给药方式,多中心同时溶出,弥补单质点中心成分溶出不均,整体上满足同时受控的要求,实现整体释药的目标。唐兰如等^[17]采用多元释药技术制备加味脉君安脂质体片剂,采用浆法测定片剂的体外释放度,并用相似因子 (f_2) 为指标考察其活性成分体外同步释放情况,结果表明,各组分之间 f_2 均大于 50%,表明各组分同步释放情况较好。采用多元定位和多元定时释药技术研究口服中药多组分同步缓释制剂,多集中在利用膜材料的溶胀爆破特性或渗透压原理设计多种衣层结构,以控制层的厚度来控制不同模块的释药,从整体上同步释放。李丹等^[18]采用多元定时释药技术制备复方丹参缓释胶囊,用羟丙基纤维素、羟丙甲基纤维素和十二烷基硫酸钠等制备包衣膜作为控释层,通过控制控释层的厚度达到不同时间定时释药,丹酚酸 B、三七总皂苷和冰片的 f_2 均大于 50%,表明三者明显同步释放,具有缓释特征。中药膜控型缓释制剂具有较高的释放调节操作性,易于控制制剂中各成分的同步释放,但中药的药效物质基础尚未完全阐明,难以保证中药有效成分同步释放^[19]。

中药尤其是中药复方成分复杂,以多组分配伍发挥整体疗效,因此不能直接用化学药物的理论指导中药缓控释制剂的研究,这也是阻碍中药缓控释制剂发展的本质原因。复方中药制剂的成分相当复杂,各成分的物理化学性质差异很大,采用现行的化学药品缓

释制剂的制备方法很难使复方中药的各成分在缓释的同时达到同步释放,从而割裂了复方中药中各成分相互协同、相辅相成的用药目的。但如何科学地划分成中药多成分中心而不割裂中药成分族间相互关系,使其整体受控和同步释放是研究的难点。

1.2 中药缓控释评价方法

1.2.1 体外释药特性评价

体外释放度评价模拟体内消化道条件,获得中药制剂的生物药剂学特征并预测药物在体内的释放和吸收,评价参数有累积释放量、释药时滞、累积半量释放时间和平均释药时间等^[20]。缓释制剂体外释放行为评价研究是预测不同缓控释剂型设计、处方工艺优化与质量控制的快速筛选与评价方法,是制剂质量评价与体内外相关性的重要控制手段^[21]。中药缓控释制剂体外评价体现中药制剂的特点是各成分在缓释的同时达到了同步释放。蔡延渠等^[22]基于多指标成分均衡释放评价喘平方缓释片体外释放情况,麻黄碱、伪麻黄碱和东莨菪碱指标成分累积释放曲线的斜率相近,说明不同时间各成分间基本同步释放,喘平方缓释片呈“溶蚀-溶散”释放模式。目前中药缓控释制剂体外评价方法主要测定单个指标成分、有效成分或有效部位的释放度,但难以体现中药多成分相互协同的整体性,其结果不够客观、全面。

指纹图谱引入到中药缓控释制剂的研究中,能够全面、综合地反映中药组分制剂的释放性能,确保了能在同一条件下对多成分的同时检测,可用于阐释中药复方缓控释制剂多成分整体释放规律^[23-24]。余利军等^[25]采用高效液相色谱法对复方骨质增生缓释片进行体外释放度研究,选择金丝桃苷和槲皮素进行含量测定,根据测定结果进行药物释放度曲线拟合,这 2 个成分以 Higuchi 方程拟合最好。多指标指纹图谱既可反映多个成分的含量变化,又可以反映中药复方整体的含量变化。刘文等^[26]采用高效液相色谱建立左金胃漂浮缓释片各个时间点的指纹图谱,计算体外累积释放度,并采用相似因子法评价指标成分之间的释放行为中药指纹图谱虽然能反映大部分特征峰明显的中药多成分的溶出关系,但不能阐明中药多组分整体为对象溶出规律。

近年来,有研究者提出吸波面积法来评价中药整体成分溶出规律。吸波面积法通过测定不同时间点中药多组分制剂吸波面积与中药复方整体成分药物浓度的线性关系,即可测算不同时间点制剂的累计释放度。杨霖等^[27]用吸波面积法测定乌头二元释

药颗粒体外释放度, 获得不同时间点乌头二元释药颗粒的累积释放率, 结果也说明吸波面积法可用于研究乌头二元释药颗粒整体的释放趋势。吸波面积法可用于目前还未找到解决方法的复杂体系下中药制剂体外释放度评价, 但忽略了中药中成分之间的质量权重关系。中药制剂中各成分的配比关系会直接影响组分的整体性质和药效。因此, 有学者提出质量权重系数法来整合表征中药组分更加科学合理。刘丹等^[28]采用质量分数权重法对银杏内酯组分进行整合表征, 其结果与直接加和法相比更加科学合理。但质量权重系数法必须测得各成分在整体组分中的质量权重系数才能反映整体性质, 且因需要精确测定各成分而存在一定的局限性。

研究中药多组分整体释药行为时, 也不可忽视各组分间的配比关系, 以确保药物发挥最大的药效作用。张继稳等^[29-30]提出了中药多组分为整体对象的化合物组释放/溶出动力学理论, 采用卡尔曼滤波递推计算的物质组释放动力学评价, 能很好地反映中药多组分的释药行为。叶英响等^[31]应用中药物质组释放动力学理论, 研究不同类型六味地黄丸的物质组释放动力学特征, 采用卡尔曼滤波法和相似因子法评价, 通过物质组释放图谱与释放增量图谱直观可视化评价不同类型六味地黄丸(除浓缩丸与水泛丸)释放速度有显著性差异。中药物质组释放动力学理论为中药制剂的设计与评价提供了方法学基础, 但目前尚处于探索阶段。

目前, 中药缓释制剂主要集中于中药有效部位和复方中药缓释制剂的研究。由于中药有效成分复杂, 其制剂的体内外评价也较复杂, 如选择某几种成分进行释放度的跟踪, 虽然能反映出该制剂的几种成分的缓释特征, 但是由于中药复方作用的整体性和多靶点性, 这几种成分不能完全代表整个中药复方成分的相互协同作用。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。

1.2.2 体内生物利用度评价 目前中药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, 其中生物效应法是以药物某种效应为指标的表征方法, 包括药理效应法、毒理效应法、微生物法等。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^[32]。药理效应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 1 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^[33]。姬海婷^[34]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, 灯盏花素胃漂浮缓释片相比普通片的 t_{max} 延长, C_{max} 增大, 相对生物利用度提高, 灯盏花素胃漂浮缓释片在体内缓释效果明显。

中药的药效是原型成分和代谢产物综合作用的结果, 个别成分药动学参数能否代表复方整体还有待商榷。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, 是亟需解决的难题。药理效应法符合中医药辨证论治和整体观思想, 以药效强度为指标, 通过量-时-效关系转化求出药动学参数, 能客观反映复方中多成分协同作用及体内动态变化。适合中药缓释制剂的评价方法主要有基于多成分整合药-时曲线下面积的药动学、多组分多维向量归一的“总量”药动学、总量统计矩的药动学方法及药动学-药效学结合模型(pharmacokinetics-pharmacodynamics, PK-PD)等。郑琴等^[35]提出生物效应计量的多组分“总量”释放动力学评价方法, 以复方丹参滴丸为模型药物和以抑制中性粒细胞呼吸爆发效应为评价指标, 表征生物效应计量物质“总量”整体动力学变化, 更好地体现了中药多组分整体特征。近年来研究人员开始采用 PK-PD 结合模型进行中药药动学研究^[36]。PK-PD 模型将时间、浓度和效应结合起来, 更加准确地评价药物在体内的动力学过程和产生药理效应的动态变化^[37]。张婷^[38]采用 PK-PD 模型评价肝尔舒微丸, 测定肝尔舒缓释微丸中柚皮素在不同时间点的血药浓度以及血清中的药效指标谷草转氨酶随浓度的动态变化, 结合血药浓度和药效指标建立 PK-PD 模型, 评价肝尔舒微丸在体内的缓释特性。但中药复方的 PK-PD 结合模型的研究, 依然还是模仿化学药的单一成分或某几种成分为指标的模式, 这对于揭示中药多组分的释放、吸收, 以及整体的药理作用机制无实质性的推动作用。药理效应法应用于制剂体内评价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, 这也提示药效指标选择是中药缓控释制剂体内评价的关键。

中药药效是多成分综合效应的结果, 有效成分的药动学参数不能代表中药整体的药效快慢与持续时

间,故如何根据多个成分的药动学参数判断整体的缓释效果,也尚待进一步研究。鉴于中药的多组分特点,以中药整体为研究目标的体外评价方法更能合理地评价中药复方释放行为的特征,但这些方法的系统性和普遍适用性还需要进一步验证。在体内研究中,药理效应法以实际药效为最终判断标准,对成分复杂、难分离测定或成分尚不明确的中药复方制剂有其独特的优势,但缺少量化指标。应注重寻找各药效成分之间产生疗效的关系,提高药效成分的检测手段,进一步从整体上进行缓释制剂的评价。

1.2.3 体内外相关性评价方法 体内外相关性研究是将体外释放度参数和体内生物利用度参数关联起来建立数学模型,其目的是为了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情况。将体外释放度参数如释放百分率或释放时间与体内药动学参数如曲线下面积(area under the curve, AUC)、 C_{\max} 和 t_{\max} 等参数进行关联^[39]。目前,中药缓控释制剂体内外相关性评价方法有统计矩法、人工神经网络、体外溶出度与体内生物利用度参数回归法等。中药缓控释制剂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,总量统计矩参数可以和正态概率密度函数相联系,并建立多成分体系指纹图谱的总量统计矩相似度分析数学模型。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^[40]。

目前,中药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,故如何对中药缓控释制剂各成分释放进行准确评价已成为限制其发展的瓶颈问题。目前,中药缓控释没有体现中药整体受控、同步溶蚀的制剂制备设计方法,也无适合中药多成分体内外评价方法,这是阻碍中药缓控释制剂发展的根本原因。

2 超分子释药物质单元中药缓控释制剂设计与评价

2.1 超分子化学整合成分群的释药“物质单元”

超分子是小分子间通过非共价键连接而成并具有自复制、自识别、自组织和自组装的特征。超分子“印迹模板”是在空间结构和结合位点能匹配的模板物,对于小分子来说既是分子结构的活性空间,也是活性原子团的空间排列点阵。中药成分为自然界客体“印迹模板”的聚集体,受控于原药

材主体酶系统。中药成分复杂,结构相似或相近的中药成分簇具有相似或相同的“印迹模板行为”,类似于色谱柱上的印迹行为,即相似中药成分有相近的保留时间。中药与人体都是按“分子社会”的“印迹模板”自主作用形成生物巨复超分子体^[41]。中药及其复方治疗疾病是经络脏腑内部超分子“印迹模板”(证素)与中药成分“印迹模板”(药素)相互印迹的结果,宏观上表现出药理或毒理作用。中药成分群进入体内按“印迹模板”进行吸收、分布、代谢和排泄而产生生物药剂学综合行为^[42],而谱动力学与谱效动力学是这个转运过程所呈现的综合生物效应的量-时-效的定量表征。中药复方是2个或2个以上的中药进行配伍,实质上是有效成分群相互配伍,但中药复方中化学成分复杂且各成分的含量较低,有效成分的半衰期等物性参数各不相同,理化性质体现的表观性也不同,中药缓控释制剂因辅料的选择及辅料的用量等对中药成分的亲和力大小不同,成分在体内不能同步释放、同步吸收。这是研制中药缓控释制剂过程中不得不面临的问题。

因此,针对上述问题进行中药的多成分和多靶点的色谱印迹实验,根据频数的统计学原理和匹配频数法划分“印迹模板”成分簇的界限,划分能表征两“印记模板”特征的最低匹配频数和界限色谱保留时间,将同一“印记模板”的成分簇合并作为“物质单元”进行表征,将理化性质相近的成分整合为“物质单元”(成分称组元或药素,靶点称标元或证素)进行有效性研究,确定各成分与靶点簇的归属和对应关系,既简化有效性研究难度,又确定作用关系^[43]。因此,具有相似或相同“印迹模板”的客体群可整合成“物质单元”,表征相似或相同的药效、谱动力学、谱效动力学、释放动力学、色谱动力学等行为,据此进行整合简化,极大地降低中药量-时-效关键问题研究的难度^[44]。杨岩涛等^[45]制备补阳还五单室渗透缓释片,并用指纹图谱相似度评价方法以及总量统计矩原理对指纹图谱段带进行相似度计算,制备的缓释片体外释放特征验证了中药超分子印迹的作用,初步通过印迹模板控制不同成分整体同步释放。中药多成分按照“印迹模板”受控的释药物质单元划分,结合物质单元自身的理化性质制备成渗透泵、微孔膜给药、薄膜包衣等多中心给药方式的缓控释制剂,使制备成的物质单元释放受整体调控、同步溶蚀,实现中药多成分整体同步释放,符合中医药整体观,具体思路见图1。

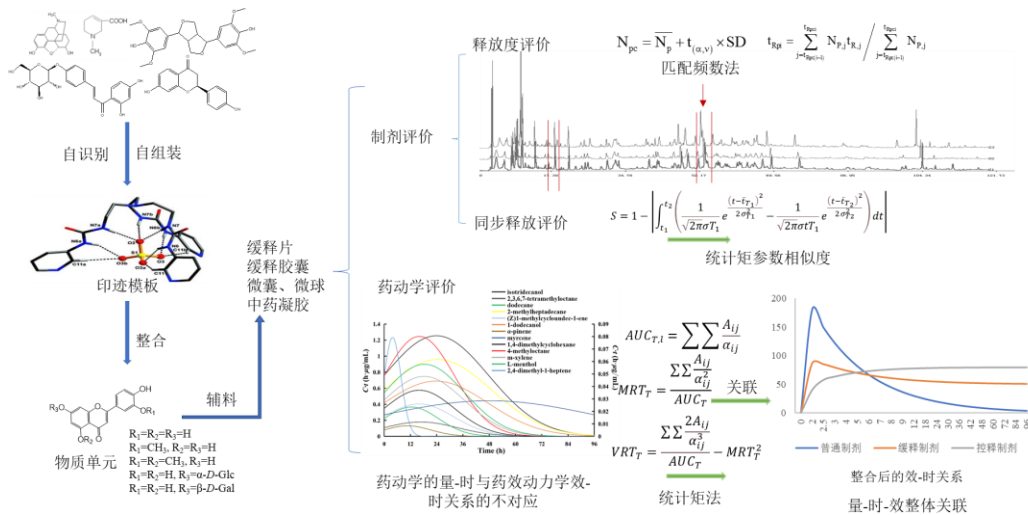


图 1 中药超分子物质单元的缓控释制剂设计与评价

Fig. 1 Design and evaluation of sustained and controlled release preparations of TCM with supramolecular substance units

2.2 谱动力学与谱效动力学关联性评价中药缓控释制剂

单成分的药效动力学研究，可将药物动力学与 Hill 量-效曲线关联即可构成量-时-效关系，由于药物的效应与浓度呈正相关性，故一般惯用药物动力学量-时参数来表达药效动力学的量-时-效行为，根据药物浓度与效应的对应变化判断其有效性^[46]。中药复方谱效动力学中的药物总浓度与效应呈不完全相关性，而是由各成分的效应系数和药动学参数共同决定^[47]。中药各成分效应系数大者不一定代谢时间长，而代谢时间长者不一定效应系数大，其整体效应向代谢时间长而效应系数又大的成分靠近，因此不能像化学药物那样仅用谱动力学参数指导生物药剂学研究，需要将二者关联起来，即中药多成分在体内不同时间点有不同的浓度比例，其整体药效时间与药物代谢时间呈不完全相关性，故不能简单地采用总成分量-时关系来描述整体药效的效-时关系。但当各成分群，更确切地说，当“印迹模板”整合后的物质单元构成比确定后，其量-时关系和效-时关系存在一个固定的关系，将 Hill 量-效关系和非线性药动学公式关联，可将药物效应对时间积分转换成药物浓度代数式对时间积分，不可积分项的代数式解析就成了中药缓控释制剂生物药剂学的理论研究中的瓶颈关键问题^[48]。如按总量统计矩原理计算可获得总量统计矩参数，建立中药谱效动力学级数式函数表达式，解决中药量-时-效的理论研究的关键难题。除 Hill 量-效关系外，成分与靶点的量-效关系还包括线性、对数、效应室等关联，还包括间接效

应模型、时间依赖型和转运隔室模型，以及不可逆、耐受与反弹模型等形式。但不管这些模型怎么复杂，只要能获得谱动力学与谱效动力学的数学表达式，就能按总量统计矩原理计算获得总量统计矩参数，据此建立中药缓控释制剂的设计与评价的生物药剂学研究体系^[49]。在谱动力学与谱效动力学进行总量统计矩整合出现的积分项可采用泰勒幂级数展开得到高次幂的代数积分式，再逐步积分降解积分项获得被积函数^[44]。中药谱动力学与谱效动力学关联后量-时-效函数式的总量零阶矩可用于中药缓控释制剂的溶出度、生物利用度、生物等效性评价体系的建立。总量一阶矩可用于处方总剂量设计、总浓度达峰时间、总达峰浓度、总效应达峰时间、总达峰效应浓度、总平均浓度、总平均效应强度及多次给药的稳态性血药总浓度、效应强度及波动参数体系建立。

2.3 中医药数理特征规律研究验证中药缓控释制剂设计前的有效性

中药制剂的药理作用是多成分、多靶点相互作用的综合结果，可采用无尺度、多元统计、相似度、贝叶斯概率、机器学习、空间距离等生物信息分析方法将成分与靶点的作用量变分析关联成拓扑网络，由平衡常数获得成分与靶点的量变函数，定量表达成分与靶点的量-时-效关系^[50-51]。中药成分与靶点的网络平衡常数矩阵的特征值及特征向量呈现出整个网络的表现特征，获取对平衡常数拓扑网络贡献较大的成分群，锁定发挥药效作用的关键成分群，通过因子旋转分析将相关性高的成分簇划分整合到同一个“印迹模板”因子中，实现相同功能“印迹模板”

成分簇整合到相同的“物质单元”中并以整合的“印迹模板”成分群为单元进行数理特征规律的有效性研究。匹配频数与因子旋转相结合分析,既体现微观结构与功能的结合,又体现整体观念,实现“物质单元”与生物作用效应线性叠加。采用分子模拟、化学信息学、蛋白质组学、亲和色谱、药物亲和稳定性、基因芯片、基因敲除、RNA 干扰等实验方法,以及温量热滴定、荧光偏振免疫分析、微量热泳动技术、表面离子体共振等技术进行验证^[52-53]。

3 结语

中药多成分的用药特点使中药缓控释制剂制备需要遵循“整体受控、同步溶蚀与多质点随机互补溶出”指导原则。中药有效成分复杂使其制剂和药物作用规律难以阐明,以单个指标成分或者有效部位作为评价标准难以体现中医药作用的整体性。中药多成分理化性质差异较大,难以设计制备符合中医药特征的制剂和建立生物药剂学评价方法。中药制剂不能像化学药物依靠药物动力学方法建立剂型设计与评价研究方法,而应关联谱动力学与谱效动力学,结合以超分子“印迹模板”整合成分群为释药“物质单元”来进行重构。中药多成分按照“印迹模板”受控的释药物质单元划分,结合物质单元自身的理化性质制备成渗透泵、微孔膜给药、薄膜包衣等多中心给药的缓控释制剂,使制备的中药缓控释制剂遵循整体调控、同步释放的指导原则,符合中医药整体观,建立完善的中药多成分控缓释制剂的制备理论基础。

中药药物动力学和谱动力学的理论与方法学研究体系,阐明了中药谱动力学的量-时与中药谱效动力学的效-时不对应但又存在固定关联性的关系,将谱动力学参数转变成谱效动力学参数,建立中药缓控释制剂设计与评价的生物药剂学研究体系,用于中药缓控释制剂的评价,将为中药复方缓控释制剂的设计与评价提供理论基础与依据。建立中药制剂设计与评价的生物药剂学研究的理论、方法和技术体系,将推动中医药现代化的发展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 董玉洁, 蒋沅岐, 陈金鹏, 等. 中药缓控释制剂的研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(8): 2465-2472.

[2] Zhou J, Curd L, Lohmer L R L, *et al.* A population pharmacodynamic Markov mixed-effects model for determining remimazolam-induced sedation when co-

administered with fentanyl in procedural sedation [J]. *Clin Transl Sci*, 2021, 14(4): 1554-1565.

- [3] van den Anker J, Reed M D, Allegaert K, *et al.* Developmental changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics [J]. *J Clin Pharmacol*, 2018, 58(Suppl 10): S10-S25.
- [4] Yan R, Yang Y, Chen Y J. Pharmacokinetics of Chinese medicines: Strategies and perspectives [J]. *Chin Med*, 2018, 13: 24.
- [5] Li C, Jia W W, Yang J L, *et al.* Multi-compound and drug-combination pharmacokinetic research on Chinese herbal medicines [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(12): 3080-3095.
- [6] Li Y H, Meng Q, Yang M B, *et al.* Current trends in drug metabolism and pharmacokinetics [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2019, 9(6): 1113-1144.
- [7] 胡还甫. 麝香保心渗透泵控释片体外释放的影响因素研究 [J]. 西部中医药, 2018, 31(6): 30-33.
- [8] 王媛, 刘春香, 张俊华, 等. 正清风痛宁缓释片治疗强直性脊柱炎随机对照临床研究 Meta 分析 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(16): 3382-3390.
- [9] 邓向涛, 阮晓东, 郝海军. 马钱子碱固体脂质纳米粒凝胶骨架缓释片的研制 [J]. 中草药, 2018, 49(22): 5298-5304.
- [10] 徐志杰. 欧前胡素固体分散体凝胶骨架缓释片的制备及药动学评价 [J]. 中草药, 2022, 53(17): 5321-5329.
- [11] 张琳, 赵凤平, 王云红, 等. 三七总皂苷(PNS)肠溶缓释片制备工艺及体外释放研究 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(4): 861-865.
- [12] 马馨桐, 肖凤琴, 邱明阳, 等. 多指标综合评分法优选复方降脂缓释片的水提醇沉工艺及活性研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(17): 1759-1765.
- [13] 韦祎, 巩方玲, 崔一民, 等. 微孔膜乳化技术制备缓释微球的研究进展 [J]. 中国医药工业杂志, 2018, 49(10): 1341-1352.
- [14] 况弯弯. 紫苏挥发油微囊的制备与表征、抑菌活性研究 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2020.
- [15] 郭留城, 杜利月, 郝海军, 等. 青藤碱固体脂质纳米粒凝胶骨架缓释片的制备及处方优化 [J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(18): 1893-1897.
- [16] 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.
- [17] 唐兰如, 王俏, 刘文锦, 等. 加味脉君安脂质体片剂的制备及体外同步释放研究 [J]. 湖北大学学报: 自然科学

- 学版, 2022, 44(1): 106-112.
- [18] 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.
- [19] 吴博, 刘志宏, 林密真, 等. 口服中药膜控多组分同步释放制剂的研究进展 [J]. 中草药, 2015, 46(12): 1853-1857.
- [20] 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.
- [21] 徐雯. 中药缓释、控释制剂的研究进展 [J]. 全科口腔医学电子杂志, 2019, 6(25): 11.
- [22] 蔡延渠, 李碧云, 钟晓雨, 等. 基于多指标成分均衡释放喘平方缓释片的脱落颗粒研究 [J]. 中草药, 2019, 50(4): 836-843.
- [23] 刘清飞, 王义明, 罗国安. 多指标定量指纹图谱用于中药复方缓释制剂体外释放度的评价 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(2): 143-147.
- [24] Sun R Y, Teng H H, Chen X N, *et al.* Stability and drug dissolution evaluation of Qingkailing soft/hard capsules based on multi-component quantification and fingerprint pattern statistical analysis [J]. *Trop J Pharm Res*, 2017, 16(9): 2069.
- [25] 余利军, 施星臣, 李晓强, 等. 复方骨质增生缓释片含量测定和体外释放度研究 [J]. 西部中医药, 2020, 33(3): 45-48.
- [26] 刘文, 杨颂, 王群, 等. 指纹图谱用于左金胃漂浮缓释片多组分体外释放的研究 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(11): 3428-3430.
- [27] 杨霖, 李孝栋. 吸波面积法测定乌头二元释药颗粒的体外释放度 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(15): 15-19.
- [28] 刘丹, 贾晓斌, 萧伟. 质量权重系数整合法表征整体银杏黄酮组分在水中及不同 pH 磷酸盐缓冲液中的平衡溶解度 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(12): 1871-1875.
- [29] Zhang J W. Novel theory and methods for chemomic multi-component release/dissolution kinetics of traditional Chinese medicines [J]. *Chin J Nat Med*, 2008, 6(1): 48-52.
- [30] 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.
- [31] 叶英响, 陈焯, 翁夏蒙, 等. 不同类型六味地黄丸的物质组释放动力学特征及其可视化表征 [J]. 中草药, 2017, 48(21): 4425-4431.
- [32] Kaur G, Grewal J, Jyoti K, *et al.* Oral controlled and sustained drug delivery systems [A] // *Drug Targeting and Stimuli Sensitive Drug Delivery Systems* [M]. Amsterdam: Elsevier, 2018: 567-626.
- [33] Chen Z J, Zhu Q G, Qi J P, *et al.* Sustained and controlled release of herbal medicines: The concept of synchronized release [J]. *Int J Pharm*, 2019, 560: 116-125.
- [34] 姬海婷. 灯盏花素胃漂浮缓释片的研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2015.
- [35] 郑琴, 吴彬, 伍振峰, 等. 基于生物效应计量的复方丹参滴丸“总量”释放动力学研究 [A] // 2010年全国中药学术研讨会论文集 [C]. 武汉: 华中科技大学同济医学院附属同济医院, 2010: 29-35.
- [36] Rodríguez-Gascón A, Solinís M Á, Isla A. The role of PK/PD analysis in the development and evaluation of antimicrobials [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(6): 833.
- [37] 曹岗, 张云, 丛晓东, 等. PK-PD 模型在中药药理学中的应用 [J]. 中草药, 2009, 40(11): 1830-1834.
- [38] 张婷. 肝尔舒微丸的 PK-PD 缓释评价研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2013.
- [39] Zhao Y L, Zhang S Q, Lu W X, *et al.* Preparation of *Panax notoginseng* flower saponins enteric-coated sustained-release pellets and its pharmacokinetics and *in vitro-in vivo* correlation [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2021, 62: 102321.
- [40] 肖佳妹, 杨岩, 贺福元, 等. 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 [J]. 中草药, 2021, 52(4): 909-916.
- [41] Lehn J M. Supramolecular chemistry: Receptors, catalysts, and carriers [J]. *Science*, 1985, 227(4689): 849-856.
- [42] 贺鹏, 李海英, 樊启猛, 等. 超分子“印迹模板”理论解析中药五味 [J]. 中草药, 2019, 50(12): 2763-2770.
- [43] 贺琪琚, 盛丹丹, 陈泽, 等. 基于分子连接性指数相似度探讨归肺和大肠经中药成分“印迹模板”的分布特征及实验验证 [J]. 中草药, 2023, 54(11): 3622-3630.
- [44] 贺琪琚, 肖美凤, 贺鹏, 等. 中药谱动力学与谱效动力学关联性研究现状及其关键问题解决的对策探讨 [J]. 中草药, 2023, 54(12): 4061-4068.
- [45] 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.
- [46] Rockenfeller R, Günther M. Hill equation and Hatze's muscle activation dynamics complement each other: Enhanced pharmacological and physiological interpretability of modelled activity-pCa curves [J]. *J Theor Biol*, 2017, 431: 11-24.

- [47] Zhang Y T, Xiao M F, Liao Q, *et al.* Application of TQSM polypharmacokinetics and its similarity approach to ascertain Q-marker by analyses of transitivity *in vivo* of five candidates in Buyanghuanwu injection [J]. *Phytomedicine*, 2018, 45: 18-25.
- [48] 贺福元, 邓凯文, 邹欢, 等. 中药复方谱动力学与谱效动力学差异性的研究 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(2): 136-141.
- [49] 贺福元, 邓凯文, 刘文龙, 等. 中药复方药物动力学总量统计矩法的实验验证研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(2): 253-262.
- [50] Perera S, Bell M G H, Bliemer M C J. Network science approach to modelling the topology and robustness of supply chain networks: A review and perspective [J]. *Appl Netw Sci*, 2017, 2(1): 33.
- [51] Arceo C P, Jose E C, Marin-Sanguino A, *et al.* Chemical reaction network approaches to biochemical systems theory [J]. *Math Biosci*, 2015, 269: 135-152.
- [52] Wu Z R, Lu W Q, Yu W W, *et al.* Quantitative and systems pharmacology 2. in silico polypharmacology of G protein-coupled receptor ligands via network-based approaches [J]. *Pharmacol Res*, 2018, 129: 400-413.
- [53] Perez-Riverol Y, Csordas A, Bai J, *et al.* The PRIDE database and related tools and resources in 2019: Improving support for quantification data [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(D1): D442-D450.

[责任编辑 潘明佳]