

中药缓释剂的药代动力学研究*

□杨 明** 杨荣平 (成都中医药大学 成都 610075)

摘 要:本文从中药缓释剂的药代动力学研究在中药现代化中的作用出发,以肝苏缓释胶囊的药代动力学研究为例,对中药缓释剂药代动力学的方法进行分析和评价,总结各自的优缺点。并根据大量文献资料及作者在肝苏缓释胶囊药代动力学研究过程中的体会,对中药缓释剂动力学研究的难点及发展趋势进行分析和概括。中药缓释剂药代动力学的研究还处于探索阶段,其理论及技术体系的创新,必将随着科学技术的发展进一步规范 and 成熟。

关键词:中药缓释剂 药代动力学 肝苏缓释胶囊

随着人类疾病谱的重大改变,人类生活方式和观念的更新。世界性回归自然热潮的兴起,给传统中医药带来了良好的发展机遇。但随着我国加入 WTO,如何研制、开发能为国际市场接受,具有国际竞争力的中药制剂,是我们面临的严峻挑战。

中药缓释剂是近年来发展起来的一种新剂型,能够延长药物在体内的作用时间,减少给药次数,改善病人服药的顺应性,同时

避免了体内血药浓度的“峰谷”现象,从而降低毒副作用,提高疗效。中药缓释剂的体内评价也逐渐深入和发展。中药药代动力学(Pharmacokinetics, PK)是利用动力学原理及数学方法,定量地描述中药有效成分、有效部位、单味中药或中药复方通过各种给药途径进入机体后的吸收、分布、代谢和排泄等过程的动态变化规律。通过中药缓释剂体内动力学研究,探讨制剂中有效物质在体内的释放规律、作用机理及药动力学参数,有利于指导中药缓释剂处

方的设计、制备工艺的优化和辅料的筛选,有利于拟定临床给药方案,确定给药剂量、给药间隔时间及疗程,从而提高中药制剂的质量和疗效,对实现中药的现代化具有着重要意义。

一、中药缓释剂药代动力学的研究方法及其评价

中药缓释剂药代动力学的研究方法与化学药品的药代动力学研究没有本质区别,其方法分为有效成分的药代动力学方法和生物效应法(药理效应法、药物累积

收稿日期:2003-04-09

修回日期:2003-09-24

* 国家“十五”攻关计划课题(2001BA701A07-17)肝苏颗粒的二次开发研究,负责人:杨明。

** 联系人:杨明,本刊编委,教授,博士生导师,从事中药新制剂新技术研究, Tel: 021-50272968, E-mail: yangming16@sina.com。

[World Science and Technology / Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica] 19

法、效量半衰期法)^[1]。

1. 有效成分的药代动力学(体内药物浓度法)

本法适于化学成分较明确的制剂,与化学药物的药代动力学研究原理类似,常采用分光光度法、色谱法等测定中药已知成分在血、尿或其它组织的浓度,研究其在体内的吸收、分布、代谢、排泄^[2]。作者在肝苏缓释胶囊的药代动力学研究采用此法。

肝苏缓释胶囊是由赶黄草单味药研制成的,具有降酶、保肝、抗病毒的作用,其中含有没食子酸等有机酸类和槲皮素等的黄酮类,药效研究表明,有机酸类及黄酮类均为其有效成分,且药理实验证明,没食子酸具有明显的降酶作用,故选用没食子酸为指标成分测定狗服用肝苏缓释胶囊后不同时间的血药浓度。探讨肝苏缓释胶囊在体内的缓释情况。

作者对影响血药浓度测定的血样处理及含量测定方法进行了系统考查。其中影响血药浓度测定的首要因素是血清样品的处理方法,肝苏缓释胶囊的血样处理,分别用甲醇、乙酸乙酯、丙酮对血清样品进行沉淀处理,分离、富集有效成分,结果用甲醇处理的样品对没食子酸的测定无干扰。同时对血清中没食子酸的高效液相测定进行了方法学考查(线性范围、精密度、稳定性、重现性、回收率),建立了高效、稳定、可控的含量测定方法。在体内实验过程中,以肝苏普通胶囊为对照,采用随机实验设计方法,测定狗分

别服用缓释胶囊和普通胶囊后不同时间的血药浓度,用 3p87 药动学程序进行数据处理,计算药动学参数,结果缓释胶囊与普通胶囊的最大血药浓度(C_{max})、药-时曲线下面积(AUC)无显著性差异,而缓释胶囊达峰时间(T_{max})为普通胶囊的 1.67 倍,平均滞留时间(MRT)有极显著性差异,明显长于普通胶囊,说明肝苏缓释胶囊在狗体内有明显的缓释作用,能较长时间保持较高的血药浓度。

血药浓度法简单、快速,被广泛使用。但如果认为某种有效成分的动力学特点即可反映整个中药制剂的动力学特征,显然是过于简单化了。

(1) 中药成分复杂。

特别是复方中药,不同于结构明确、成分单一的化学药品,即使是单味中药也可视为由多种成分组成的小复方。

(2) 同一种有效成分在不同中药中所处环境不同,其药代动力学参数各异。

庞志功等证明牡丹皮和徐长卿中丹皮酚的药动学参数有显著性差异。

(3) 同种中药中的不同种有效成分,由于结构不同,其药代动力学参数也不同。

(4) 单一成分与其在药材或复方中的药动学参数不同,有人证明黄连素单体与黄连药材中黄连素的药代动力学参数有显著性差异。

(5) 所检测成分并非是该制

剂的唯一有效成分,并不能代表整个制剂的药动学。

故在中药缓释剂的药动学研究中,观测指标的选择应以该制剂的功能主治为指导,尽量多地选用与功能主治直接相关的成分测定,以便更客观地反映制剂的整体药动学过程。

2. 生物效应法

生物效应法主要包括药理效应法、药物累积法(动物急性死亡率法)和微生物法,对于有效成分不明,缺乏微量、定量检测方法的制剂可采用此法^[3]。在中药缓释剂动力学研究中,应用最多的是药理效应法,由于缓释剂释药缓慢,其本身的毒性较普通制剂小,再加上中药的毒性相对较低,在多数情况下难以测得动物的急性死亡率,用药物累积法测定中药缓释剂的动力学参数存在一定的难度;对于具有抗菌作用的中药,一般不要求制成缓释剂,故微生物法应用较少^[4]。

作者在肝苏缓释胶囊的动力学研究中即选用了药理效应法,以 CCl_4 肝损伤模型,肝苏普通胶囊为对照,选用与降酶作用直接相关的指标血清中谷丙转氨酶(SGPT),测定狗服药后不同时间血清中 SGPT 升高抑制率,经 3P87 药动学程序进行数据处理,计算药动学参数,结果缓释胶囊的 AUC 与普通胶囊的 AUC 有显著性差异, T_{max} 为普通胶囊的 3 倍,最大 SGPT 升高抑制率无显著性差异。

药理效应法体现了整体观

念,符合中医药理论。虽然药理效应法从整体上反映该制剂的动力学特征,但也缺点:

(1)准确性较差。

生物个体差异大,测定方法准确度和精密性差,测定的参数具有一定的表现性。

(2)观察指标的问题。

由于中药具有多作用的特点,实际上以某种药理效应强度为指标也并非能反映该制剂的动力学特征;指标不同,所得药动学参数可有较大差异,所以观察指标应是药物的主要作用,尽可能与临床用药目的一致。

二、中药缓释剂药动学研究的难点

中药缓释剂药动学研究中普遍存在以下问题:

1. 血样的处理

从血样中提取(分离、纯化、富集)药物成分是药动学(特别是用血药浓度法研究)的首要步骤,血样处理方法直接关系到测定结果的准确性。中药是多成分的复杂体系,各成分的化学性质有较大的差异,如何将性质不同的化学成分同时分离、富集是首先要解决的问题^[5]。作者认为对于中药缓释剂,在不同的时间,其释放的药物的量和质不一定完全相同,同一种处理方法并非完全适于不同时间点的血清样品,这种观点有待商榷。

2. 中药有效成分含量低

服药后在体内经过一系列的变化(肝脏代谢、酶、细菌的分解、与血红蛋白结合等),使有效成分

浓度进一步降低,由于缓释剂的释放是限速过程,有效成分一旦释放,就很快在机体内发生各种变化,有时即使用灵敏度高的仪器也难以检测出来。

3. 中药成分复杂,各成分间相互影响

指标选择存在难点。

三、中药缓释剂药代动力学研究的发展趋势

中药缓释剂动力学的研究,应借鉴西药动力学原理和方法,在中医药理论指导下,采用多学科相互交融、渗透,集药理学、天然药物化学、分析化学各科所长,不断进行理论和技术创新,构建中药缓释剂动力学的理论与技术体系。

随着现代科学技术的发展,中药缓释剂的药代动力学研究也取得了一些经验。由于有效成分药代动力学法与药理效应法各有优缺点,目前,中药缓释剂的动力学研究正在向着药代动力学(Pharmacokinetics, PK)-药效动力学(Pharmacodynamics, PD)即PK-PD相结合的模式发展。从整体动物、组织器官、细胞亚细胞和分子生物学4个水平进行药动学研究,阐明中药多成分、多靶点、多途径、多环节整合调节的特色。作者在肝苏缓释胶囊的动力学研究过程中,将两种方法结合,考察药代动力学与药效动力学的相关性,结果表明PK-PD有较好的相关性,从而更客观地反映了肝苏缓释胶囊在体内的降酶作用。

某些药中含有毒性成分,应分别针对有效成分和毒性成分进行动力学研究,有效成分呈现的疗效与毒性成分呈现的毒效,二者相伴存在,在中药缓释剂的研究中应引起重视。药代动力学-药效动力学相结合、有效成分-毒性成分动力学相结合的研究,将进一步说明中药制剂的有效性、安全性、可控性,推动中药缓释剂的现代化、国际化。

参考文献

- 1 韩国柱. 中草药药代动力学. 北京: 中国医药科技出版社, 1998.
- 2 郭立伟. 中药药物动力学方法与应用. 北京: 人民卫生出版社, 2002.
- 3 梁文权. 生物药剂学与药物动力学. 北京: 人民卫生出版社, 2000.
- 4 陆彬. 药物新剂型与新技术. 北京: 人民卫生出版社, 1998.
- 5 陈发奎. 常用中草药有效成分含量测定. 北京: 人民卫生出版社.

(责任编辑:柳莎 刘维杰)

采用中国人癌胚抗原构建抗癌基因治疗疫苗

以黄爱强医学博士为首的广西圣保堂药业有限公司与中山大学基因诊断与基因治疗科研小组,成功研制出了用中国人癌胚抗原构建的CEA肿瘤基因疫苗。该基因疫苗是在人用安全性质粒的基础上,插入了外源的肿瘤抗原基因和免疫佐剂基因,实验结果表明,肿瘤抗原和免疫佐剂均获得了有效的表达,另外的实验结果也证实了该肿瘤基因疫苗的安全性和对CEA阳性肿瘤的有效预防与治疗作用。

研制基因治疗是科学家们在抗癌领域中一个新发展方向。据了解,该公司的“参红祛瘀散胶囊”成功上市,已有数万的肿瘤患者从这种基因治疗制剂中受益。(文摘)

SYN, MAP-2, NF200 and Ref-1 in the zones of focus and peripheral reaction by immunohistochemical method as well as the dynamic change of NSE with serum neuron specificity by means of ELISA, and study the characteristics of the above-mentioned changes and their relations with pathological processes. **Result** The observation from neuroethology indicates that the recovery of the motor functions of the experimental rats assumes in a curve of platform trend after 5 weeks of MCAO. Their pathomorphology shows that pykno-scar tissues are formed in focus zones after 4 weeks of MCAO and abnormal colloid degeneration also formed in focus zones and their ambience after 5 weeks. The immunohistochemical and biochemical tests suggest that it is the very time for model rats to have their plerosis in tissues and get functionally recovered within 4 weeks after MCAO. **Conclusion** Ischemia stroke sequela model of rats can be established in 5 weeks after MCAO.

Key Words: ischemia stroke sequela model, rat, model assessment, experimental study

A Study on Pharmacokinetics of Slow Releasing Drugs of Traditional Chinese Medicine

Yang Ming and Yang Rongping (Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075)

Starting from the role of the study on the pharmacokinetics of slow releasing drugs of traditional Chinese medicine (TCM) in the modernization of TCM and taking the study on the pharmacokinetics of the slow releasing capsule for liver as an example, this article analyzes and assesses the method for the pharmacokinetics of slow releasing drugs of TCM and summarizes its merits and defects. In the article the authors analyze and epitomize the difficulties and tendency of the study on the pharmacokinetics of slow releasing drugs of TCM on the basis of large quantities of literatures and materials and in accordance with the authors' experience in their study on the pharmacokinetics of the slow releasing capsule for liver. The study on the pharmacokinetics of slow releasing drugs of TCM is still in the exploratory period, but its theory and technical system are bound to be further normalized and grow ripe with the development of science and technology and then push ahead the modernization and internationalization of TCM.

Key Words: slow releasing drugs of TCM, pharmacokinetics, slow releasing capsule for liver

Application of Macroporous Adsorption Resins to Study and Production of TCM New Drugs

Tu Pengfei, Jia Cunqin and Zhang Hongquan (School of Materia Medica, Peking University, Beijing 100083)

Owing to lagging behind in basic research problems have frequently aroused in the application of resins to the study and production of TCM new drugs although macroporous adsorption resins have been widely used in the separation and purification of active constituents and effective parts of natural medicinal materials and TCM in China and as the result the effective application of them has to be gravely influenced. On the basis of their study and experiments the authors of this article summarize the varieties of macroporous adsorption resins as well as their functions and pre-processing and the method of their regeneration and probe some technical problems which should be given more attention in the study and production of TCM new drugs via the application of macroporous adsorption resins so as to provide a reference for the study and production of TCM new drugs. They also suggest that medicinal resins should be developed and produced in the country.

Key Words: macroporous adsorption resin, pre-processing, regeneration, Study of TCM new drug

Status Quo of Development of Cell Model System and Exploration of Its Application to Studies of Traditional Chinese Medicine

Wang Chunmei and Qiao Yanjiang (Department of Pharmaceutics, School of Chinese Materia Medica,

[World Science and Technology / Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica] 85