

# 中药多组分缓释制剂体外释放评价体系的研究进展<sup>Δ</sup>

张美敬<sup>1,2\*</sup>, 刘志宏<sup>1</sup>, 房盛楠<sup>1,2</sup>, 余越<sup>1,2</sup>, 王天宇<sup>1,3</sup>, 薛丹平<sup>1,4</sup>, 田雪梅<sup>1,5</sup>, 宋洪涛<sup>1#</sup>(1.福州总医院药学科,福州 350025;2.福建医科大学药学院,福州 350108;3.厦门大学医学院,福建 厦门 361102;4.福建中医药大学药学院,福州 350108;5.沈阳药科大学生命科学与生物制药学院,沈阳 110000)

中图分类号 R284;R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)10-1408-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.10.30

**摘要** 目的:为找到更适合中药多组分的评价方法提供思路。方法:以“中药多组分”“体外释放”“同步释药”“多指标”“Synchronized”“Release *in vitro*”“TCM multicomponent”“Multi-index”等为关键词,组合查询2004年1月—2016年6月在PubMed、Elsevier、SpringerLink、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献,对中药已知成分作为评价指标、中药指纹图谱在药物体外释放中的应用,以及中药化合物组、吸波面积法、质量权重系数法等方法在中药多组分缓释制剂体外释放中的应用进行综述。结果与结论:共检索到相关文献210篇,其中有效文献42篇。对于成分复杂的中药制剂,溶出度的测定选择其中某种已知的指标成分进行;选择中药组分制剂中的一种或几种药效成分的释放度作为评价指标,可反映中药组分制剂中特定成分的释放特征;以指纹图谱相关峰为指标,可更全面地评价中药多组分缓释制剂的体外释放行为;选择中药多组分制剂中的几种有效成分并结合中药制剂的指纹图谱进行评价中药多组分制剂的释药行为,既可反映多个成分的含量变化,又可反映中药复方整体的含量变化;基于中药化合物组的整体谱特征,采用卡尔曼滤波法,计算获得溶出介质中化合物的含量,能很好地反映中药多组分的释药行为;吸波面积法能考察中药所有成分的释放情况,对复方药物溶出度及体内药动学的研究有指导意义;质量权重法可为中药组分的整体性研究提供参考,但必须明确各成分在整体组分中所占的质量权重系数才能整合反映整体性质。

**关键词** 多指标定量;多组分;指纹图谱;释放度;溶出度

近年来,中药缓释制剂的研究日渐增多,其中中药单体化合物缓释制剂与一般化学药缓释制剂的制备与评价方法基本相同。但由于中药组分制剂富含多个组分,成分复杂,各成分含量较低,在研制中药缓释制剂过程中,面临的问题依然很多。因此,中药缓释制剂研究的难点与热点主要集中于中药多组分缓释制剂的研究。目前中药多组分制剂体外释放性能的评价和生物利用度评价研究还较为薄弱,也未形成体系<sup>[1-4]</sup>。笔者以“中药多组分”“体外释放”“同步释药”“多指标”“Synchronized”“Release *in vitro*”“TCM multicomponent”“Multi-index”等为关键词,组合查询2004年1月—2016年6月在PubMed、Elsevier、SpringerLink、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关文献210篇,其中有效文献42篇。现对中药已知成分作为评价指标、中药指纹图谱在药物体外释放中的应用,以及中药化合物组、吸波面积(AUAWC)法、质量权重系数法等方法在中药多组分缓释制剂体外释放中的应用进行综述,以期找到更适合中药多组分的评价方法提供思路。

## 1 中药已知成分作为评价指标

### 1.1 单一成分作为评价指标

<sup>Δ</sup> 基金项目:福建省自然科学基金资助项目(No.2015J01491)

\* 硕士研究生。研究方向:药物新剂型和制剂新技术。电话:0591-22859972。E-mail:15859178020@163.com

# 通信作者:主任药师,博士生导师。研究方向:药物新剂型和制剂新技术。电话:0591-22859459。E-mail:sohoto@vip.163.com

对于成分复杂的中药制剂,溶出度的测定选择其中某种已知的指标成分进行<sup>[5]</sup>。宋宏新等<sup>[6]</sup>以贯叶连翘提取物中的金丝桃素在不同时间点的累积释放度作为评价指标,优化了贯叶连翘提取物凝胶骨架片的处方。Xu WJ等<sup>[7]</sup>以丹酚酸B作为指标成分,考察丹参酸微孔渗透泵片在不同时间的累积释放度。Li XD等<sup>[8]</sup>通过以附子理中渗透泵片的甘草苷为检测指标,制备得到14 h的累积释放度大于95%,且有较好的零级释放趋势( $r=0.9722$ )的泡腾型渗透泵片。

### 1.2 几种成分作为评价指标

郑金凤等<sup>[9]</sup>采用高效液相色谱(HPLC)法,以丹参中的水溶性成分丹参酮B和脂溶性成分丹参酮II<sub>A</sub>作为指标成分,研究这2种成分在不同时间的累积释放度,最终得到这2种指标成分体外释放度具有相似性,12 h的累积释放度在90%左右。Xie YC等<sup>[10]</sup>制备了以水飞蓟素中的各有效成分水飞蓟亭、花旗松素、异水飞蓟宾和水飞蓟素作为评价指标的水飞蓟素固体分散体渗透泵片,该渗透片水飞蓟素的各有效成分24 h释放率都在90%以上,且呈零级释放特性。

选择中药组分制剂中的一种或几种药效成分的释放度作为评价指标,此方法无疑能够简单、快速地反映中药组分制剂中特定成分的释放特征,但无法呈现中药各个组分相互协同的整体性及其多层次、多靶点发挥药效的特点,其结果往往不够全面和客观。

## 2 中药指纹图谱在药物体外释放中的应用

中药的指纹图谱逐渐被更多学者用于中药整体成

分的研究,这样除了测定少数已知的一种或几种成分,对未知成分对中药整体释放的影响也可以进行研究,因此能够更科学地评价中药组分制剂的释放性能<sup>[1]</sup>。

### 2.1 指纹图谱特征峰用于中药组分制剂的体外释放度评价

有学者提出,中药多种成分均匀分布在缓释制剂中,由于这些成分受到制剂工艺条件和处方因素的影响是相同的,所以各种成分的释放行为不同主要取决于其理化性质的差异。在一般情况下,药物分子本身的差异和其色谱行为的差异是固定不变的。因此,这些成分之间的峰面积可能存在一定的相关性,可以选定一个对照峰(对照品易得、稳定性好),通过数学方法求出对照峰与其他指纹峰的相关性方程,从而求出其他指纹峰的相对含量和释放度<sup>[12]</sup>。张伟等<sup>[13]</sup>采用HPLC指纹图谱结合相似因子( $f_2$ )法探讨雷公藤胃漂浮缓释微丸胶囊中多组分的释药行为,通过测定该胶囊不同时间的体外释放指纹图谱,以雷公藤内酯醇作为对照峰,分别计算出其他指纹峰与对照峰面积的线性相关方程( $r > 0.951$ ),从而求出其他指纹峰的相对释放量,绘制释放曲线,同时采用相似因子法定量评价其释药行为。结果,以雷公藤内酯醇释放度作为对照,各指纹峰成分均为 $50 \leq f_2 \leq 100$ ,故认为所有指纹峰成分与雷公藤内酯醇的体外释放度相似。李俊松等<sup>[14]</sup>用HPLC技术测定白芍总苷缓释微丸体外释放介质的指纹图谱,选择芍药苷为对照峰,分别计算出其他指纹峰与对照峰面积的线性相关方程( $R^2 > 0.95$ ),从而得到相对释放度。结果,芍药缓释微丸中其他效应指纹峰与芍药苷释药过程分别符合Higuchi和Ritger-Peppas释药模型。因此,白芍总苷缓释微丸的体外释放行为可以用指纹图谱效应相关峰为指标来进行评价。阚丽莉等<sup>[15]</sup>通过对陈白清肝微丸体外释放的指纹图谱分析,选择柚皮苷为对照峰,分别求出其他指纹峰与对照峰面积的线性相关方程,得到其他指纹峰的相对释放度。因此,以指纹图谱相关峰为指标,可以更加全面地评价中药多组分缓释制剂的体外释放行为。

### 2.2 多指标定量指纹图谱用于中药组分制剂的体外释放度评价

多指标指纹图谱即选择中药多组分制剂中的几种有效成分并结合中药制剂的指纹图谱进行中药多组分制剂的释药行为评价,既可以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。刘清飞等<sup>[16]</sup>采用HPLC建立了复方降压缓释片的指纹图谱,分别以芦丁、刺槐素、木犀草素以及黄酮类成分的指纹图谱为指标进行体外释放度的评价;采用面积加和法,以峰面积的总和为指标,计算不同时间的累积释放度,得出各指标成分与指纹图谱的体外释放度。刘文等<sup>[17]</sup>采用HPLC建立左金胃漂浮缓释片各个时间点及全溶样品的

指纹图谱,分别以小檗碱、吴茱萸次碱和吴茱萸内酯以及22个特征峰的体外释放度为指标评价左金胃漂浮缓释片的体外释放行为,结果小檗碱的释药行为与制剂相似,而与吴茱萸内酯及吴茱萸次碱不一致。

### 3 中药化合物组在中药多组分缓释制剂体外释放中的应用

近年来,有学者建立了以中药多组分整体为对象的化合物组(即多组分释放动力学中中药制剂可释放/溶出并检测到的全部化合物)释放/溶出动力学理论<sup>[18-23]</sup>,基于中药化合物组的整体谱特征,采用卡尔曼滤波法,计算获得溶出介质中化合物的含量。该方法符合中医药的整体观念,能很好地反映中药多组分的释药行为。傅丹丹等<sup>[24]</sup>采用卡尔曼滤波法,考察银翘解毒片经高温、高湿、强光处理后的物质组释药动力学特征及其同步性。将银翘解毒片经单因素处理后,再按药典要求测定释放度,与物质组标准谱相比较,释放度样本的紫外扫描光谱经卡尔曼滤波后,计算得到各样本的物质组释放度,并绘制释放曲线;再结合Matlab软件将物质组释放数据转化成与浓度相关的颜色信息,就能可视化地评价银翘解毒片物质组释放的特征及同步性。凌昉等<sup>[25]</sup>应用中药物质组学释放动力学理论,研究银翘解毒丸的缓释动力学及其同步性。以紫外吸收光谱法结合卡尔曼滤波法对银翘解毒丸物质组进行定量,分别测定整丸及切割的不同剂量的释放度,获得银翘解毒丸的物质组释放动力学特征。以取样间隔释放的物质组学特征增量等参数为指标,就能可视化地评价中药物质组释放的同步性。吴佳佳等<sup>[26]</sup>应用中药物质组学释放动力学理论,研究桂枝茯苓丸的缓释动力学及其同步性。以紫外吸收光谱法结合卡尔曼滤波法对桂枝茯苓丸物质组进行定量,测定不同时间的释放度,获得桂枝茯苓丸的物质组释放动力学特征,就能可视化地评价中药物质组释放的同步性。中药化合物组为传统剂型的评价和给药系统的设计提供了释放动力学的方法学基础,此方法具有一定的新意,但目前尚处于探索阶段。

### 4 AUAWC法在中药多组分缓释制剂体外释放中的应用

目前对于测定中药中整体成分溶出度的方法鲜有报道,有学者提出AUAWC法来解决中药多组分整体成分溶出的问题<sup>[27]</sup>。AUAWC法是将紫外-可见分光光度法在一定波长范围内进行扫描所得的AUAWC与中药中所有成分的总药物浓度成线性关系(由吸光度的加和性结合比尔-朗伯定律可得)的思路,应用于研究中药多成分的混合总药物浓度的体外释放特性,通过测得的不同时间点中药多组分制剂样品的AUAWC,即可求出该时间点制剂的累积释放度,绘制累积释放度曲线。因此,AUAWC法能考察中药所有成分的释放情况,对复

方药物溶出度及体内药动学的研究具有指导意义。杨真真等<sup>[28]</sup>通过AUAWC法对白花蛇舌草肠溶胶囊中多个成分体外释放度进行测定,同时采用HPLC法分别测定白花蛇舌草肠溶胶囊中豆甾醇、槲皮素、齐墩果酸等单一成分的体外释放特性,把这2种方法的结果进行分析和比较。结果,用AUAWC法测得的混合总药物不同时间的累积释放量与用HPLC法测得的豆甾醇、槲皮素、齐墩果酸三者药物累积释放量之和接近。赖宏强等<sup>[29-30]</sup>利用AUAWC法对川芎组分片整体成分溶出度进行考察并研究了川芎组分片的体内外相关性,建立AUAWC-HPLC结合法测定川芎组分片中整体成分和单个成分溶出度。结果,AUAWC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。大鼠灌胃川芎组分药液后的药-时曲线符合一室模型,川芎组分片的体外累积溶出度与体内累积吸收百分率有较好的相关性,即川芎组分片的体外溶出度试验能够反映体内药物的吸收过程<sup>[31]</sup>。胡悦等<sup>[32]</sup>建立AUAWC-HPLC结合法测定白花蛇舌草组分胶囊中整体成分和单个成分槲皮素、齐墩果酸和豆甾醇的溶出度,测定不同时间点白花蛇舌草的总释放度与各个成分的溶出度,开展整体成分和单个成分溶出度的比较,结果表明2种方法具有较好的一致性。AUAWC-HPLC结合法可用于具有成分组学特征的中药组分、有效部位等中药复方的体外评价,具有较好的实用性,可为复杂中药体内外评价体系的建立提供基础。

## 5 质量权重系数法在中药多组分缓释制剂体外释放中的应用

采用紫外-可见分光光度法直接测定或采用加和值(即中药多组分的整体性质用组分中的多个成分性质值累加)的方法<sup>[33-35]</sup>,来检验中药多组分的整体释药行为不合理。因为加和法虽然考虑到了中药组分的整体性,但却忽视了各个成分间的不同权重值,而中药组分各成分的配比关系决定了中药多组分的药效。同样,组分中各成分的质量权重系数会直接影响组分的整体性质。对此有学者提出质量权重系数法(表示某一指标项在指标项系统中的重要程度)来研究中药组分的性质<sup>[36-38]</sup>。刘丹等<sup>[39-41]</sup>采用HPLC并结合质量分数权重法对银杏黄酮组分及银杏内酯组分进行溶解性及油水分配系数的研究,并将测得结果与直接加和法进行比较。结果表明,质量分数权重系数整合表征中药组分性质更为科学合理。同时,将此思路延用于中药组分制剂的体外释药评价,采用质量权重系数法整合银杏内酯组分和整合溶出曲线,其分析结果不仅与文献报道一致,而且也与实际一致。严红梅等<sup>[42]</sup>采用HPLC并以质量权重系数法和药效贡献率相结合的方法对丹酚酸组分的油水

分配系数进行了整合表征,整合的结果即为丹酚酸组分整体的油水分配系数。质量权重法可以为中药组分的整体性研究提供一定的参考,但必须明确各成分在整体组分中所占的质量权重系数才能整合反映整体性质,为中药复方缓释制剂的体内外评价提供了新的思路,但在中药多组分制剂中的应用也有一定局限性,还需要进一步研究。

## 6 结语

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,仅以一个或几个指标成分进行评价,有较大的片面性和局限性,这也进一步增加了中药缓释制剂开发的难度。同时,中药成分复杂、理化性质差异较大,各成分含量较低,中药中的各成分只有在体内同时释放,同时作用于靶点部位,才能达到各成分互相协同的作用,发挥其多层次、多靶点综合疗效的优势。

## 参考文献

- [1] Fan XH, Cheng YY, Ye ZL, *et al.* Multiple chromatographic fingerprinting and its application to the quality control of herbal medicines[J]. *Anal Chim Acta*, 2006, 555(2):217-224.
- [2] Li BY, Hu Y, Liang YZ, *et al.* Quality evaluation of fingerprints of herbal medicine with chromatographic data [J]. *Anal Chim Acta*, 2004, 514(3):69-77.
- [3] 严国俊,潘金火,陈军,等.中药复方缓释制剂评价方法研究进展[J]. *中成药*, 2011, 33(12):2137-2140.
- [4] 靳海明,杨美燕,高春生,等.口服缓控释制剂体外释放评价方法研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2013, 22(2):196-200.
- [5] 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.
- [6] 宋宏新,邢红香,李楠.贯叶连翘提取物缓释片的处方工艺优选[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(5):38-41.
- [7] Xu WJ, Li N, Gao CK. Preparation of controlled porosity osmotic pump tablets for salvianolic acid and optimization of the formulation using an artificial neural network method[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2011, 1(1):64-70.
- [8] Li XD, Pan WS, Nie SF, *et al.* Studies on controlled release effervescent osmotic pump tablets from traditional Chinese medicine compound recipe[J]. *J Control Release*, 2004, 96(3):359-367.
- [9] 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.
- [10] Xie YC, Lu Y, Qi JP, *et al.* Synchronized and controlled

- release of multiple components in silymarin achieved by the osmotic release strategy[J]. *Int J Pharmaceut*, 2013, 441(1):111-120.
- [11] 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.
- [12] 石峰,朱春燕.葛根总黄酮缓释片的多组分体外释放度研究[J]. *中国中药杂志*, 2008, 33(12):1396-1398.
- [13] 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.
- [14] 李俊松,冯怡,徐德生,等.白芍总苷缓释微丸体外释放度评价方法的研究[J]. *中成药*, 2008, 30(3):357-360.
- [15] 阚丽莉,宋惠珠,严国俊.指纹图谱整体释放动力学评价陈白清肝微丸缓释特性[J]. *中华中医药学刊*, 2015, 33(8):1817-1823.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 刘文,蒋世云.中药指纹图谱研究与应用进展[J]. *中国药房*, 2011, 22(19):1819-1822.
- [19] 张继稳,陈立兵,葛卫红,等.中药物质组相关概念释义[J]. *世界科学技术:中医药现代化*, 2008, 10(2):1-4.
- [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] Zhang JW, Chen LB, Gu JK, *et al*. Novel theory and methods for chemomic multi-component release/dissolution kinetics of traditional Chinese medicine[J]. *Chin J Nat Med*, 2008, 6(1):48-52.
- [22] 李海燕,顾景凯,张继稳.中药制剂“物质组”释放动力学研究[J]. *安徽中医学院学报*, 2010, 29(2):64-67.
- [23] 李海燕,顾景凯,郭桢,等.多维空间三角形面积法研究中药多组分释放-吸收相关性的思路与方法[J]. *药学学报*, 2010, 45(7):895-900.
- [24] 傅丹丹,凌映,陈立兵,等.银翘解毒片物质组释放动力学稳定性及释放同步性的可视化评价[J]. *中国药科大学学报*, 2009, 40(2):125-130.
- [25] 凌映,张继稳,陈立兵,等.应用中药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]. *药学学报*, 2008, 43(11):1140-1146.
- [26] 吴佳佳,李智慧,石森林,等.桂枝茯苓丸的物质组释放动力学特征及可视化评价[J]. *浙江中医杂志*, 2014, 49(4):299-302.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] 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相关性研究[J]. *药科学报*, 2015, 50(6):788-792.
- [30] 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.
- [31] 赖宏强,胡悦,李孝栋.吸波面积法与HPLC法同步测定川芎组分剂大鼠体内绝对生物利用度[J]. *中草药*, 2015, 46(16):2421-2427.
- [32] 胡悦,赖宏强,范哲贤,等.吸波面积-HPLC结合法测定白花蛇舌草组分胶囊中整体和个体成分溶出度[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(14):4-7.
- [33] 张莉华,吕红萍,吕慧,等.天然叶黄素溶解度的测定[J]. *中国食品添加剂*, 2010(5):231-234.
- [34] 钱一鑫,康冀川,文庭池,等.银杏黄酮苷元的平衡溶解度和表观油水分配系数的测定[J]. *时珍国医国药*, 2011, 22(7):1643-1644.
- [35] 杨小明,梁健,王驰芳,等.银杏酸平衡溶解度和表观油水分配系数的测定[J]. *时珍国医国药*, 2010, 21(10):2586-2587.
- [36] 郁丹红,刘丹,贾晓斌,等.基于组分层次的中药多元释药系统评价体系的构建[J]. *中国中药杂志*, 2012, 37(17):2667-2671.
- [37] 张威,刘嘉,杨海军,等.多组分中药整体性质的表征研究概述[J]. *中医药信息*, 2015, 32(2):125-127.
- [38] 冯永,张洋.基于概念间边权重的概念相似性计算方法[J]. *计算机应用*, 2012, 32(1):202-205.
- [39] 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.
- [40] 刘丹,齐双辉,马海英. UPLC在中药组分分析及代谢组学中的应用进展[J]. *中国药房*, 2016, 27(7):973-975.
- [41] 刘丹,张振海,陈小云,等.银杏内酯组分释药单元体外释药行为评价研究[J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(8):1426-1429.
- [42] 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.

(收稿日期:2016-06-19 修回日期:2016-08-11)

(编辑:余庆华)