

多组分中药化合物组释放同步性评价方法

张继稳^{1*}, 陈立兵², 顾景凯³, 葛卫红²

(1. 中国科学院上海药物研究所, 上海 201203; 2. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053; 3. 吉林大学, 吉林 长春 130021)

摘要: 中药剂型中所含各组分的理化性质不同, 其释放特征往往存在差异。目前尚无定量评价此种差异的方法。基于 Kalman 滤波法原理, 定义了化合物组异步性特征参数“化合物组相对误差(relative chemomic error, ε)”, 并据此建立同步性参数“同步性因子(synchronization factor, SF)”和反映化合物组释放同步性的参数“平均同步因子(average synchronization factor, SF_{av})”等评价参数。采用随机产生的模拟数据, 示例化合物组释放同步性评价的计算过程和方法学意义。结果显示, 模拟数据的化合物组相对误差与各组分释放度变异系数呈高度线性相关($r = 0.9968$); 多组分中药化合物组的释放特征不同步是中药制剂的基本特征, 而化合物组释放同步性评价可能成为中药制剂质量评价的重要内容, 本文建立的量化评价化合物组同步特征的方法能直接定量地反映多组分中药释放的异步性和同步性特征。

关键词: 释放同步性; 化合物组; Kalman 滤波法; 多组分中药; 化合物组相对误差; 同步性因子

中图分类号: R943 **文献标识码:** A **文章编号:** 0513-4870(2008)06-0647-05

Novel method for the evaluation of the synchronicity of the chemomic release/dissolution of multi-component traditional Chinese medicines

ZHANG Ji-wen^{1*}, CHEN Li-bing², GU Jing-kai³, GE Wei-hong²

(1. Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China;

2. Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 3. Jilin University, Changchun 130021, China)

Abstract: Due to the diversity of components within the traditional Chinese medicines (TCMs), the release profiles of the components in the TCM dosage forms vary dramatically and no quantification method is available to determine the variance yet. Based upon the principles of Kalman filter method, the authors defined a new parameter, relative chemomic error (ε), to evaluate the asynchronous nature of the components in TCMs, and a derivative parameter as synchronization factor (SF) to quantify the synchronicity of the chemome of the TCMs. The average synchronization factor (SF_{av}) was accordingly derived to simultaneously quantify the release/dissolution profiles of the multi-components in TCMs. Randomly generated simulation data were processed to demonstrate the chemomic data processing and the methodology. The results indicated that the novel parameter ε was well correlated ($r = 0.9968$) with the coefficient of variation from the conventional release profiles of all the components. As the asynchronicity was the intrinsic characteristics of the multi-component TCMs, the synchronicity might be a new target of quality control of TCMs. The methods established by this report can be used a quantitative tool for the evaluation of the chemomic release synchronization of TCMs.

Key words: chemomic release synchronicity; chemome; Kalman filter; multi-component traditional Chinese medicines; chemomic relatively error; synchronization factor

收稿日期: 2007-12-05.

基金项目: 国家高技术研究发展计划(863 计划)资助项目(2006AA02Z336); 国家科技支撑计划项目(2006BAI098B08-08); 中国科学院上海药物研究所新药基础研究项目资助(07G603F015).

* 通讯作者 Tel / Fax: 86-21-50805901, E-mail: jwzhang@mail.shcnc.ac.cn

传统中药制剂一般不进行释放动力学的质量控制;现有的中药给药系统研究也多局限于单个或少数成分的释放度^[1~3],不能反映中药复方作用的整体性特色。多组分是中药制剂的基本特征,对中药制剂进行多组分释放的同步性评价是中药制剂研究和设计时应关注的重要内容,但有关中药多组分释放同步性评价方法学鲜有报道。化学药品释放度相似性评价中采用的相似因子法仅适用于两条释放曲线间的比较,难以用于多组分中药释放同步性的评价^[4~6]。

中药制剂一般为复方制剂,且每味中药含有多种类型的成分,其理化性质存在明显的差异,并可能导致各组分释放动力学的不同步。定量刻画中药多组分释放行为的同步性是开展多组分中药释放动力学研究和质量控制应予考虑的基础问题之一。多组分中药释放同步性是中药固体剂质量控制和中药给药系统设计中需要突破的方法学门槛。在提出了化合物组释放动力学理论,并基于 Kalman 滤波法^[7]提出了化合物组释放动力学评价方法的基本原理和计算过程^[8,9]后,本文进一步提出多组分中药化合物组释放同步性的评价方法,试图寻找中药制剂释放特征评价的工具性量化方法。

原理

多组分中药化合物组释放度评价的方法学基础是设定多组分中药化合物组含量及组成特征,是中药化合物组整体性指标,以多组分中药化合物组的标准谱为参比,基于经典的最优化递推估算法 Kalman 滤波法,计算获得化合物组浓度后,各化合物实际浓度与其计算值的差别反映了该化合物组在释放过程中的同步性。

化合物组浓度及各组分的差异 多组分中药化合物组释放/溶出动力学原理的基本概念及化合物组浓度、释放度计算等详见文献^[8]。设化合物组含有 m 个组分,则化合物组浓度标准谱 G_s 由各组分浓度 $[C_{s,1}, C_{s,2}, C_{s,3}, \dots, C_{s,m-1}, C_{s,m}]$ 组成。设化合物组样本中各组分实际测定的浓度为 $[C_{T,1}, C_{T,2}, C_{T,3}, \dots, C_{T,m-1}, C_{T,m}]$, 以化合物组浓度标准谱为对照,经 Kalman 滤波法计算,得到其化合物组浓度 G_T , 该化合物组的各化合物计算浓度为 $[C_{C,1}, C_{C,2}, C_{C,3}, \dots, C_{C,m-1}, C_{C,m}]$ 。化合物组浓度与化合物组浓度标准谱中各组分浓度的乘积为该化合物组各组分的计算浓度,因此,化合物组浓度为 G_T 时各组分的计算浓度为:

$$C_{C,i} = G_T C_{S,i} \quad (1)$$

当 Kalman 法计算化合物组浓度时,各化合物计算浓度与其实际测定浓度的误差为:

$$E_{C,i} = G_T C_{S,i} - C_{T,i} \quad (2)$$

在应用 Kalman 滤波法计算时,各化合物的计算误差的总和趋向于零,即:

$$\lim_{i=1}^m \sum E_{C,i} = 0 \quad (3)$$

在正常计算条件下, Kalman 滤波法计算得到化合物组内各组分的理论浓度与其实际测定的浓度差值的总和趋向于零,表明由式(3)获得的误差总和是反映 Kalman 法评价化合物组含量计算准确性的一个参数。

化合物组异步性的表征 由于化合物组的多组分特征,各化合物计算浓度与其标准浓度之间的差值也具有谱特征,该差值谱等于样本计算谱与样本测定谱之差的绝对值,即在计算化合物组浓度后,各组分的误差的绝对值形成一个化合物组: $[|E_{C,1}|, |E_{C,2}|, |E_{C,3}|, \dots, |E_{C,m-1}|, |E_{C,m}|]$, 令化合物组的误差为 G_e , 则:

$$G_e = [|E_{C,1}|, |E_{C,2}|, |E_{C,3}|, \dots, |E_{C,m-1}|, |E_{C,m}|] \quad (4)$$

化合物组浓度 G_e 反映了中药样本的化合物组与标准谱的异步性,所以,将其定义为化合物组与标准谱相比得出的化合物组异步特征参数“化合物组相对误差”(ε):

$$\varepsilon = \frac{G_e}{G_T} \times 100\% \quad (5)$$

ε 反映了化合物组内各组分释放的异步性。化合物组相对误差 ε 越大,表明化合物组内各组分的释放动力学特征越不同步。

化合物组同步性的表征 化合物组的同步性与异步性互为消长,即异步性越大,则同步性越小;故本文定义化合物组浓度的同步性参数“同步因子”(synchronization factor, SF)为:

$$SF = (1 - \frac{G_e}{G_T}) \times 100\% \quad (6)$$

SF 值反映了化合物组内各组分释放的同步性。SF 越大,化合物组与标准谱相比较的同步性越好。

多组分制剂化合物组释放同步性 根据式(6),对各时间点释放介质中的化合物组释放同步性进行评价,得到在时间 $T = [T_1, T_2, T_3, \dots, T_j, T_{j+1}, \dots, T_{n-1}, T_n]$ 的化合物组释放同步因子: SF =

$[SF_1, SF_2, SF_3, \dots, SF_j, SF_{j+1}, \dots, SF_{n-1}, SF_n]$ 。由此,本文定义多组分中药制剂化合物组释放的平均同步因子(average synchronization factor, SF_{av})为:

$$SF_{av} = \frac{\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n (SF_i + SF_{i-1})(T_i - T_{i-1})}{T_n} \quad (7)$$

数据

1 化合物组浓度标准谱

设某多组分中药制剂的化合物组含有 100 个组分, $m=100$; 随机产生各组分在完全释放时的含量, 其范围为 0.001 6 ~ 0.976 6, 平均值为 0.476 4, 得到该化合物组的浓度标准谱(图 1)。

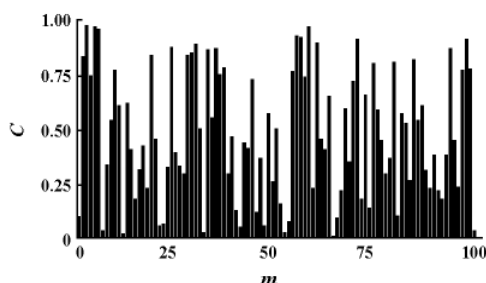


Figure 1 Chemomic concentration standard spectrum

2 释放度测定各样本的化合物组数据的产生

以一个组分数为 100 的中药制剂的模拟释放数据举例说明。设各组分释放符合一级释放动力学特征, 随机产生其释放速率常数分别为 0.018 ~ 1.000 h^{-1} , 由式(8)一级释放动力学方程得到该化合物组内各组分在时间 $T = [0, 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 10, 12]$ h 的释放度:

$$R_{p,i,j} = 1 - e^{-k_j T} \quad (8)$$

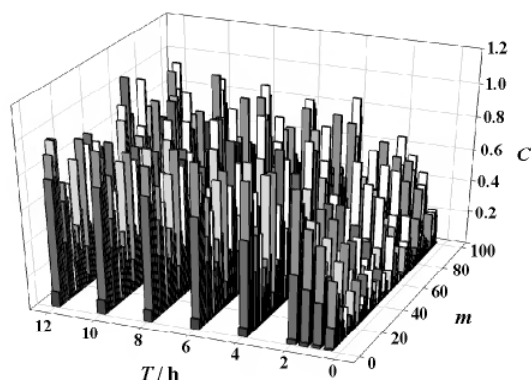


Figure 2 Chemomic samples released from the model dosage form at different time points ($m=100$)

对各时间点的化合物组中每个组分的含量设置一定的波动, 得到各释放点的化合物组数据(图 2)。

结果

1 研究样本的一般释放特征

按照传统的释放度评价方法, 计算获得多组分中药制剂的各组分的释放度(图 3), 由其 RSD 可以看出组分间的释放不同步。

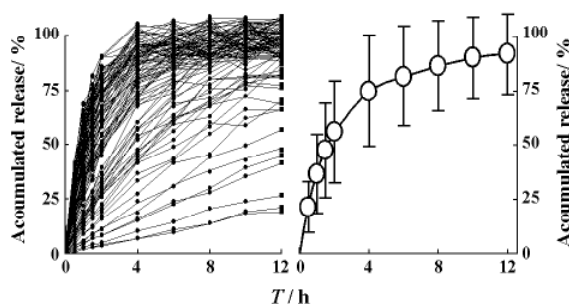


Figure 3 Accumulated release percentage time profiles of the components illustrated by the conventional method. Left: Release ratio curves; Right: Mean curve

2 化合物组异步性分析

以化合物组浓度标准谱为标准, 采用 Kalman 滤波法^[7,8], 滤波后获得各释放度测定点的化合物组样本相对于化合物组浓度标准谱的“化合物组浓度”值, 对各释放时间点的化合物组按照式(1)~(6)进行化合物组异步性评价。由化合物组中各分组的 E_o 、 E_e 的绝对值及其累加值(图 4)来看, 与标准谱相比, 各化合物组均有一定的异步特征, 且这些异步性在释放的中期阶段(1.5~6 h)较显著。

由式(5)计算获得非同步释放的化合物组浓度的化合物组相对误差 ε , 结果呈现出明显的趋势, 随着化合物组内各组分的释放趋于完全和同步, ε 呈减小趋势, 表明 ε 与化合物组释放的同步性有关(图 5)。将 ε 与传统释放度的 RSD 进行线性回归, 得到回归方程 $\varepsilon = 0.861 5 \times RSD - 8.906$ ($r=0.996 8$)。表明化合物组相对误差与多组分释放曲线的差异明显相关, 可以用化合物组相对误差来反映化合物组的异步性。

3 化合物组同步性分析

由式(6)计算得到多组分中药制剂的化合物组样本的同步性参数 SF, 表明随着释放时间增加, 化合物组的释放同步性持续增加(图 6)。

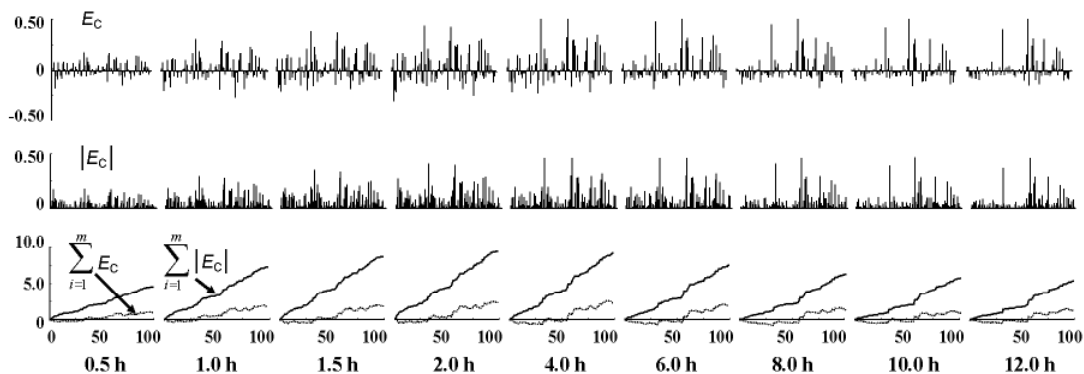


Figure 4 Chemomic samples released from the model dosage form at different time points ($m = 100$)

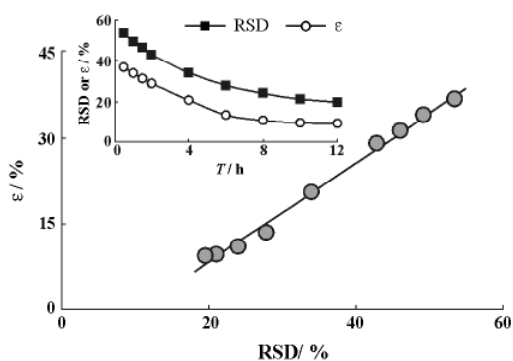


Figure 5 Relation between releasing dis-synchronization of multi-component and relatively error

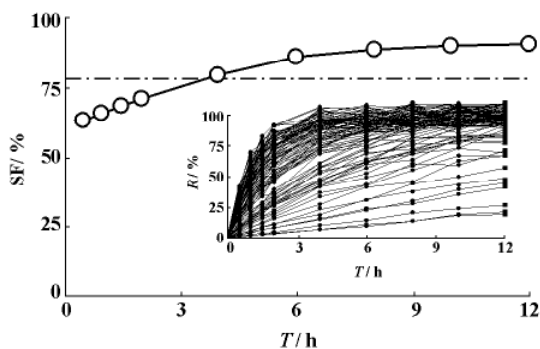


Figure 6 Evaluation of the synchronization of the release of multi-component traditional Chinese medicines delivery systems

4 化合物组释放同步性分析

由式(7)计算得到该多组分中药制剂的化合物组释放的平均同步因子 $SF_{av} = 79.54\%$ (图6)。

讨论

生命科学研究从微观回归宏观和整体的今天,

中药的多组分和整体性作用特征要求在研究方法上有所突破,既要保留中药的多组分特征,又要在中药制剂溶出特征评价、中药给药系统设计中实现定量的评价和控制。以中药释放过程中化合物组(或“中药物质组”^[10,11])的整体变化为研究对象,则可能在与中药整体性理论相协调的前提下实现多组分中药制剂的释放动力学定量评价,以期从“组学”思维中找到既符合中医药传统理论又接轨生命科学发展模式的中药多组分释放动力学、多组分中药制剂质量控制的理论和方法^[12,13]。

中药的多组分特征必然带来其评价方法的特殊性,但长期以来,中药制剂,特别是中药给药系统的释放特征评价多依赖于化学药品的现有方法。而化学药品的评价方法主要针对单一成分,缺少对多组分释放同步性的评价。国内外新药评价中常用的释放曲线相似因子 f_2 主要适用于两条释放曲线间的比较。中药制剂化合物组同步性评价是诠释中药多组分的释放动力学、药物代谢动力学、药物效应动力学及其生物学活性特征的基础。在化合物组同步性评价的基础上,则可能形成中药制剂多组分释放或吸收动力学过程的同步性评价方法。本文是对这一难题的初步探讨,在提出基本数学方法后,试图进行方法学的解释和展示,以达抛砖引玉之目的。

References

- [1] Yang RP, Yang M, Liu XB. General situation of studies in solid preparations of Chinese medicine and their dissolving-out rate [J]. World Sci Technol/Mod Tradit Chin Med (世界科学技术-中医药现代化), 2005, 7: 45-60.
- [2] Chen LB, Ge WH, Zhang JW. R & D progress: sustained release TCM drugs in China [J]. World Sci

- Technol/Mod Tradit Chin Med (世界科学技术-中医药现代化), 2007,9:83-90.
- [3] Zhang YJ, Zheng HS, Xu LY, et al. Research progress on oral prolonged-release preparation of traditional Chinese medicine [J]. China J Chin Mater Med (中国中药杂志), 2005,30:1794-1796.
- [4] Liu LX, Che BJ, Xu Q. Preparation of atenolol monolithic osmotic pump tablets [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2006,41:457-460.
- [5] Wang GH, Nie QX, Li H, et al. Comparative study on *in vitro* drug-release between Tuizhang ophthalmic gel and Tuizhang oculentum [J]. China J Chin Mater Med (中国中药杂志), 2007,32:683-687.
- [6] Liu QF, Zhou LL. Study of stability on controlled release pellets of *Ginkgolides* [J]. Chin Tradit Pat Med (中成药), 2004,26:349-352.
- [7] Xiang BR. Computational Pharmacy (计算药理学) [M]. Beijing: China Medico-Pharmaceutical Science and Technology Publishing House, 1990:154-159.
- [8] Zhang JW, Chen LB, Gu JK, et al. Novel theory and methods for chemomic multi-component release/dissolution kinetics of traditional Chinese medicines [J]. Chin J Nat Med (中国天然药物), 2008,6:49-52.
- [9] Chen LB, Zhang JW, Gu JK, et al. Elucidation for principles of chemomic release/dissolution kinetics for traditional Chinese medicines as a conventional dosage form or a drug delivery system [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2008,39:641-644.
- [10] Zhang JW. Chemomic pharmacokinetics of multi-component traditional Chinese medicine delivery systems [R]. Shanghai: The 103rd eastern forum of science and technology (第103期东方科技论坛), 2007.
- [11] Liang XM, Qian XH, Hui YZ. Vision and suggestion on 《Herbalome Project》 [J]. World Sci Technol/Mod Tradit Chin Med (世界科学技术-中医药现代化), 2007,9:1-6.
- [12] Wang Y, Cheng YY. A strategy for studies on the computational theory and methodology for identifying the composition-activity relationship of Chinese medicine [J]. Chin J Nat Med (中国天然药物), 2003,1:178-181.
- [13] Wang ZT. Recent advances and a prospect on the future development of quality assessment of traditional Chinese medicines [J]. Chin J Nat Med (中国天然药物), 2006,4:403-410.

《现代食品与药品杂志》更名为《今日药学》

经中华人民共和国新闻出版总署、广东省新闻出版局及广东省食品药品监督管理局批准,由广东省药学会主办的原《现代食品与药品杂志》于2008年第一期起正式更名为《今日药学》。