

· 制剂与炮制 ·

基于药物仿生系统分析雷公藤双层片的释药特征

谷升盼, 樊耀文, 王丽峰, 冯果, 刘莎莎, 圣勇, 何新*

(天津中医药大学 中药学院, 天津 300193)

[摘要] 目的:应用药物溶出/吸收仿生系统(DDASS)研究雷公藤双层片的体外释放和跨膜透过特征,并考察其与该制剂在 Beagle 犬体内过程特征的体内外相关性。**方法:**以雷公藤定碱为指标成分,考察雷公藤片及雷公藤双层片在转篮法中的释药特征,研究其在 DDASS 模型体外连续、动态、实时的释放和跨膜透过特征;考察 2 种制剂在 Beagle 犬体内的药代动力学特征及其相应的体内外相关性。**结果:**雷公藤双层片中雷公藤定碱在转篮法和 DDASS 中释药过程均符合一级动力学方程,呈溶蚀释放机制。与雷公藤片相比,雷公藤双层片中雷公藤定碱在 Beagle 犬体内具有明显的缓释作用,相对生物利用度 174.88%。在 DDASS 模型释放/跨膜透过特征与 Beagle 犬体内吸收特征存在极显著的相关性,优于转篮法溶出特征与 Beagle 犬体内吸收特征之间的相关性。**结论:**DDASS 模型可有效评价雷公藤双层片中雷公藤定碱的体外释放及体内吸收动力学特征。

[关键词] 缓释制剂;雷公藤双层片;药物溶出/吸收仿生系统;释药特征;体内外相关性;雷公藤定碱

[中图分类号] R283.6;R284.1;R945;R969.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)15-0001-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015150001

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20150610.0936.002.html>

[网络出版时间] 2015-06-10 9:36

Analysis on Release Characteristics of Sustained Release Traditional Chinese Medicine Preparation of Leigongteng Bilayer Tablets Based on Drug Simulating System GU Sheng-pan, FAN Yao-wen, WANG Li-feng, FENG Guo, LIU Sha-sha, SHENG Yong, HE Xin* (*School of Traditional Chinese Medicine (TCM), Tianjin University of TCM, Tianjin 300193, China*)

[Abstract] **Objective:** Taking drug dissolution and absorption simulating system (DDASS) to evaluate *in vitro* release and trans-membrane characteristics of Leigongteng bilayer tablets, and study *in vivo* and *in vitro* correlation between DDASS and the preparation in Beagle dogs. **Method:** With wilfordine as the index component, release characteristics of Leigongteng tablets and Leigongteng bilayer tablets were evaluated by the rotating basket method, in order to study *in vitro* continuous, dynamic, real-time release and trans-membrane characteristics in DDASS model as well as pharmacokinetic characteristics of these two preparations in Beagle dogs and their corresponding *in vivo* and *in vitro* correlation. **Result:** Release processes of wilfordine in Leigongteng bilayer tablets in the rotating basket method and DDASS conformed to the first-order kinetic equation and the skeleton corrosion mechanism. Compared with Leigongteng tablets, Leigongteng bilayer tablets showed obvious sustained release of wilfordine in Beagle dogs with the relative bioavailability of 174.88%. In DDASS, release/trans-membrane characteristics was significantly correlated to dog absorption characteristics, which was superior to the correlation between dissolution of the rotating basket method and Beagle dog absorption characteristics. **Conclusion:** DDASS model can effectively evaluate *in vitro* release kinetics and *in vivo* absorption kinetics of wilfordine in Leigongteng bilayer tablets.

[收稿日期] 20141020(018)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81373890);天津市自然科学基金重点项目(12JCZDJ26100)

[第一作者] 谷升盼, 硕士, 从事药物代谢动力学研究, Tel:13032233150, E-mail:gushengpan@126.com

[通讯作者] * 何新, 博士, 教授, 从事中药药代动力学与药物代谢研究, Tel:022-59596231, E-mail:hexintn@163.com

[Key words] sustained release preparation; Leigongteng bilayer tablets; drug dissolution/absorption simulating system; drug release characteristic; *in vitro-in vivo* correlation; wilfordine

雷公藤双层片是由卫矛科植物雷公藤 *Tripterygium wilfordii* 的乙酸乙酯提取物,采用骨架缓释技术和双层压片工艺制成,是我国最早上市的中药缓释制剂之一。该制剂具有祛风除湿、舒筋活络、消肿止痛等作用,临床主要用于治疗类风湿性关节炎等自身免疫性疾病^[1-2]。雷公藤生物碱类、二萜类和三萜类是该制剂的主要生理活性成分,但这些成分同时又具有一定毒性^[3-4]。雷公藤定碱是生物碱类中的主要有效成分之一,体内代谢过程稳定,暴露水平较高^[5],可作为雷公藤双层片在体内外释放、吸收、分布、代谢和排泄的有效监测指标。

药物的常用释放度评价方法有转篮法、浆法等,这些方法只能得到药物固体剂的累积释放度,不能反映其释放过程的经时曲线,也不能评价药物的渗透性。药物溶出/吸收仿生系统(DDASS)是近年发展起来的连续动态评价药物溶出和跨膜透过特征的新型评价技术^[6-7]。该系统考虑了药物由胃移行至肠道过程中急剧的 pH 变化对药物溶解性、稳定性及药物释出的影响,并且可连续动态模拟药物由胃移行至肠道崩解、释放及透膜吸收的过程。DDASS 模型还可同时获得药物溶出和跨大鼠肠管的渗透特征,以预测口服固体制剂在体内的释放和吸收动力学特征。目前,尚未检索到雷公藤双层片体外释药-体内吸收关联性的相关报道。本实验以雷公藤定碱为检测指标,考察雷公藤片及其双层片在 2010 年版《中国药典》^[8] 溶出度法中的释药特征,在 DDASS 模型体外连续、动态、实时的释放和跨膜透过特征,并研究 2 种制剂在 Beagle 犬体内的药代动力学特征及其体内外相关性特征。

1 材料

API 4000 Qtrap 型液质联用系统(美国应用生物系统公司,包括岛津 LC-20AD 型二元泵, SIL-20AC 型恒温自动进样器,CTO-20A 型柱温箱,CBM-20A 型控制器,Analyst Software 色谱工作站),220R S/N 0000346-01-00 型高速离心机(德国 Hettich 公司),XS205 型 1/10 万电子天平(德国梅特勒-托利多公司),AT-7smart 型药物溶出仪(瑞士 Sotax 公司)。雷公藤定碱、丁螺环酮对照品(中国食品药品检定研究院,批号分别为 100281-200602,100250-200503),雷公藤片(黄石三九药业有限公司,批号 100913Z,规格雷公藤甲素 33 $\mu\text{g}/\text{片}$),雷公藤双层

片(湖北安联药业有限公司,批号 080101,规格雷公藤甲素 50 $\mu\text{g}/\text{片}$),甲醇、甲酸铵、甲酸为色谱纯,水为自制超纯水,其他试剂均为分析纯。DDASS 装置见文献^[6],核心部位由药物溶解室和扩散池组成,药物溶解室置一磁力搅拌子和载药篮,出口部分安装有不锈钢筛网;扩散池部分,在供给室和接收室间嵌合大鼠离体肠管,使得肠腔浆膜侧为供给室,肠腔黏膜侧为接收室;供给室和接收室中的介质分别为药物溶解液(pH 6.8)和接受液(pH 7.4)。

雄性 Wistar 大鼠,清洁级,体重(250 \pm 20) g,购于中国医学科学院放射医学研究所,合格证号 SCXK(津)2006-0001。雄性 Beagle 犬 4 只,清洁级,体重(8.5 \pm 0.5) kg,购于军事医学科学院实验动物中心,合格证号 SCXK(京)2009-0012。

2 方法与结果

2.1 LC-MS/MS 测定样品质量浓度

2.1.1 色谱条件 Agilent Zorbax XDB-C₁₈ 色谱柱(2.1 mm \times 50 mm, 3.5 μm),流动相 0.04 mol \cdot L⁻¹ 甲酸铵水溶液(A)-0.1% 甲酸甲醇溶液(B)梯度洗脱(0.1 ~ 0.6 min, 98% ~ 5% A; 3 ~ 4.5 min, 5% ~ 98% A; 4.5 ~ 6 min, 98% A),流速 0.5 mL \cdot min⁻¹,进样量 10 μL 。质谱条件质谱离子化方式大气压化学电离(APCI),正离子方式检测,扫描方式选择离子监测(MRM),电晕放电电流 3 μA ,离子源温度 550 $^{\circ}\text{C}$,雾化气压力 4.1 \times 10⁵ Pa。雷公藤定碱 m/z 884.4,丁螺环酮 m/z 386.3。

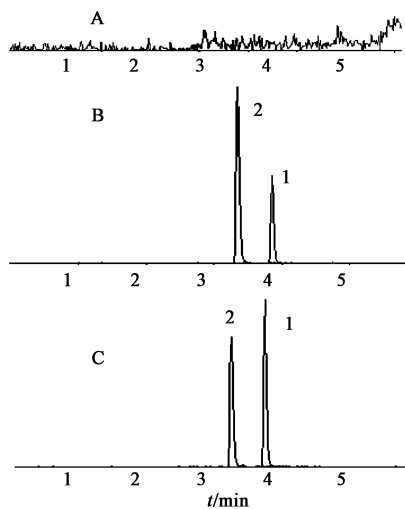
2.1.2 对照品溶液配制 精密称定雷公藤定碱对照品,加甲醇溶解并制成 100 mg \cdot L⁻¹ 对照品储备液,置于 4 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱中保存,使用时用待测样品溶液稀释至所需浓度。精密称定内标(丁螺环酮)对照品 1.5 mg,加甲醇溶解并制成 150 mg \cdot L⁻¹ 的储备液,逐级稀释法配制 150 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 内标溶液,置于 4 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱中保存。

2.1.3 样品处理 取体外或体内样品 100 μL ,加入 150 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 内标溶液 10 μL ,涡旋混匀,加入 0.1 mol \cdot L⁻¹ 甲酸溶液 20 μL ,加入乙酸乙酯 600 μL ,涡旋 10 min,离心(17 000 r \cdot min⁻¹, 4 $^{\circ}\text{C}$, 10 min,下同),取上清液 500 μL ,氮气吹干后用甲醇-水(1:1) 100 μL 复溶,涡旋 5 min,离心,取上清液进样。

2.2 体内样品方法学考察

2.2.1 专属性 取空白血浆为空白样品,添加雷公

藤定碱和丁螺环酮的空白血浆为对照品, Beagle 犬给药后的血浆为待测样品, 按 2.1.3 项下方法操作, 按 2.1.1 项下条件测定, 见图 1。结果显示血浆中的内源性杂质对待测物和内标的测定无干扰。



A. 空白血浆; B. 对照品; C. 供试品; 1. 雷公藤定碱; 2. 丁螺环酮
图 1 雷公藤定碱 LC-MS/MS

Fig. 1 MRM chromatogram of wilfordine by LC-MS/MS

2.2.2 线性范围 取空白血浆 100 μL , 加入雷公藤定碱对照品系列溶液 10 μL , 其余按 2.1.3 项下方法操作, 处理后雷公藤定碱质量浓度分别为 1, 2, 5, 10, 50, 200, 1 000 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, 按 2.1.1 项下条件测定, 以质量浓度为横坐标, 待测药物与内标物峰面积比值为纵坐标, 得回归方程 $Y = 0.0048X - 1.3712$ ($r = 0.9909$), 线性范围 1 ~ 1 000 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

2.2.3 准确度和精密度 取空白血浆 100 μL , 分别加入雷公藤定碱对照品溶液 (2, 50, 800 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$), 按 2.1.3 项下方法处理, 作为 QC 样品, 每个质量浓度 6 份样品, 连续测定 3 d, 计算方法的准确度和精密度, 见表 1。结果显示准确度和精密度均符合要求。

表 1 Beagle 犬血浆中雷公藤定碱的准确度和精密度 ($n = 6$)

Table 1 Accuracy and precision of wilfordine in plasma of Beagle dogs ($n = 6$)

质量浓度 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	准确度/%	精密度 RSD/%	
		日内	日间
2	95.4	5.8	6.9
50	94.8	5.6	4.7
800	97.3	4.7	5.3

2.2.4 提取回收率 同 2.2.3 项下方法制备 QC 样品, 另取相同质量浓度的雷公藤定碱和内标的混合对照品溶液, 按 2.1.1 项下条件测定, 计算雷公藤定碱在低、中、高 3 个质量浓度的提取回收率分别为

(86.73 \pm 3.41)%, (91.45 \pm 2.11)%, (92.34 \pm 1.28)%, 符合要求。

2.2.5 稳定性 考察血浆样品在 -20 $^{\circ}\text{C}$ 冷冻保存、冷冻-冻融循环及 QC 样品 (高、中、低 3 个质量浓度) 室温放置的稳定性 ($n = 3$)。结果表明血浆样品在经过 3 次冷冻-冻融循环, -20 $^{\circ}\text{C}$ 冷冻保存 10 d 及室温放置 24 h 条件下峰面积的 RSD 均 < 4.4%, 表明在这些条件下血浆样品的稳定性良好。

2.2.6 基质效应 取空白血浆 100 μL , 按 2.1.3 项下方法操作, 向吹干后的残留物中加入雷公藤定碱对照品溶液 (2, 50, 800 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) 100 μL , 记录峰面积; 另取相应质量浓度的对照品溶液直接进样, 记录峰面积。结果显示 2 次峰面积的比值均在 85% ~ 115%, 表明不存在显著基质效应。

2.3 数据处理

2.3.1 体外试验 在符合漏槽条件时, 即供给侧药物浓度是接受测药物浓度的 10 倍以上, 按表观渗透系数 (P_{app})^[9] = (d_o/d_i)/($A \times C_o$) 计算化合物 P_{app} 。式中 d_o/d_i 为单位时间内药物转运量, C_o 为供给室中药物质量浓度, A 为转运或扩散的表面积, 大鼠离体肠管的表面积 (2.0 \times 1.0) cm^2 。

以 4 种不同释放模型的拟合方程考察雷公藤双层片中雷公藤定碱释药机制^[10], 包括零级动力学方程 ($F_t = kt$), 一级动力学方程 [$\ln(1 - F_t) = -kt$] 及 Higuchi 方程 ($F_t = kt^{1/2}$), Ritger-Peppas 方程 ($F_t = kt^n$), 式中 F_t 为累积释放度, t 为时间, k 为常数, n 为释放参数。 n 表示释放机制特征的参数, 对于圆柱形制剂, 当 $n < 0.45$ 时, 药物以 Fick 扩散为主; 当 $n > 0.89$ 时, 药物通过骨架溶蚀方式释放; 当 $0.45 < n < 0.89$ 时, 药物释放为非 Fick 扩散, 即药物扩散和骨架溶蚀协同作用。

2.3.2 体内外相关性分析 对于体内吸收呈现单室模型的药物, 药物的口服吸收速率 F_a 按 Wagner-Nelson 方程计算^[11], 方程为 $F_a = (C_t + k_{10} \times \text{AUC}_{0,t}) / (k_{10} \times \text{AUC}_{0,\infty}) \times 100\%$, 式中 C_t 为 t 时间的血药浓度, k_{10} 为消除速率常数, $\text{AUC}_{0,t}$ 为 t 时间内药时曲线下面积。

2.4 体外释放度试验 取雷公藤片 6 份 (共 12 片), 照 2010 年版《中国药典》二部附录 X C 溶出度测定法第一法, 以 10% 异丙醇盐酸溶液 900 mL 为释放介质, 转速 50 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$, 依法操作, 分别在 0.08, 0.17, 0.25, 0.33, 0.42, 0.50 h 取溶出液 2 mL, 经 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 并即时在溶出杯中补充同温度的等体积释放介质。取雷公藤双层片 6 份 (共

12 片),照缓释剂释放度测定法第一法(2010 年版《中国药典》二部附录 X D),溶出度测定法同上,以 10% 异丙醇盐酸溶液 900 mL 为释放介质,2 h 后再以 10% 异丙醇磷酸盐缓冲液(pH 7.2)900 mL 为释放介质,转速 $50 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$,依法操作,分别在 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 8 h 取释放液 2 mL,即时在溶出杯中补充同温度的释放介质 2 mL。计算雷公藤定碱在不同时间点的累积释放度,绘制累积释放度-时间曲线,见图 2。结果显示雷公藤片 30 min 的溶出度(95.88 ± 3.32)%,基本释放完全。雷公藤双层片在 2, 5, 8 h 的累积释放度分别为 27.26%, 69.48%, 83.94%,符合缓释特征^[12]。雷公藤双层片中雷公藤定碱的体外释放度最优拟合方程为一级动力学方程,且该制剂为圆柱形制剂,Ritger-Peppas 方程幂指数 n 为 1.14 ($n > 0.89$),表明该制剂中雷公藤定碱为骨架溶蚀方式释放。

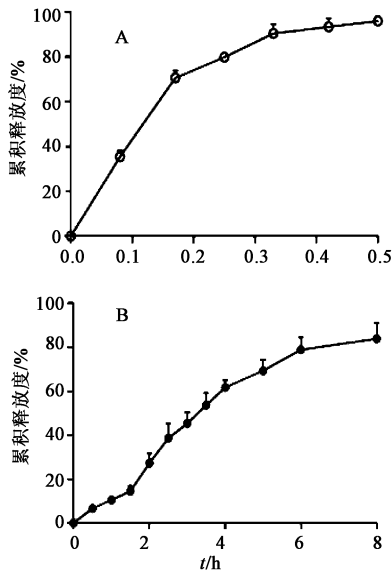


图 2 雷公藤片(A)和雷公藤双层片(B)中雷公藤定碱的累积释药曲线($\bar{x} \pm s, n=6$)

Fig. 2 Cumulative release curves of wilfordine in Leigongteng tablets(A) and bilayer tablets(B) ($\bar{x} \pm s, n=6$)

2.5 药物溶出/吸收仿生系统(DDASS)试验

2.5.1 大鼠离体肠管的处理

取玻璃平面皿放入预吹好氧气(95% $\text{O}_2 + 5\% \text{CO}_2$)的接受液。大鼠实验前禁食 12 h,自由饮水。颈动脉脱臼处死,立即沿着腹中线打开腹腔,剪下空肠(自幽门 15 cm 处开始)段约 2 cm,放入平皿中,小心去除肠系膜和表面脂肪,用 37 °C 充氧接受液洗净。用眼科剪将该段肠管剖开,待用。

2.5.2 DDASS 溶出/跨膜透过同时评价试验

雷公藤片和雷公藤双层片的投药量均为 2 片/次,每种

剂型平行试验 3 次。将药物制剂投入药物溶解室中,溶解的药物随药物溶解液流至 pH 调节装置,继而传送到药物扩散池。各药物溶解液的流速由恒速蠕动泵控制在 $0.5 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 。溶出侧使用样品程控自动收集器收集待测样品,每隔 10 min 收集 1 次,透过侧样品每隔 30 min 收集 1 次。整个试验过程中保持缓冲液温度均为 37 °C。

2.5.3 药物释放动力学特征及释药机制

计算雷公藤片和雷公藤双层片在不同时间点的释放度和累积释放度,绘制释放度-时间曲线和累积释放度-时间曲线,见图 3。二者的达峰时间(T_{max})分别为(0.67 ± 0.29), (1.00 ± 0.00) h,无显著性差异,可能是双层片中含有 30% 的速释部分造成;药峰浓度(C_{max})分别为(938.67 ± 207.32), (4960.00 ± 932.58) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,具有显著性差异,可能是因为雷公藤双层片含药量为雷公藤片的 3.34 倍造成。雷公藤片与其双层片的药时曲线下面积(AUC_{0-t})分别为(1570 ± 150), (9180 ± 1160) $\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$,差异显著。与雷公藤片相比,雷公藤双层片的相对生物利用度 174.74%。按 2.3.1 项下方法对雷公藤双层片中雷公藤定碱进行释放模型拟合,见表 2。结果发现雷公藤双层片中雷公藤定碱的体外释放度最优拟合方程为一级动力学方程,且该制剂为圆柱形制剂,Ritger-Peppas 方程幂指数 n 为 1.17 ($n > 0.89$),表明该制剂中雷公藤定碱为骨架溶蚀方式释放。

2.5.4 药物跨膜透过动力学特征

雷公藤片和雷

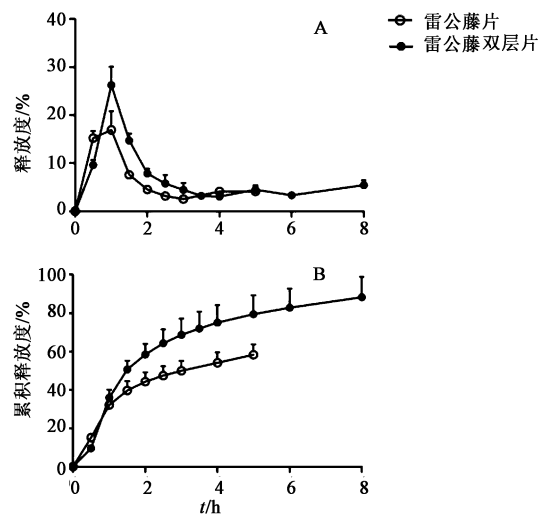


图 3 雷公藤片和雷公藤双层片中雷公藤定碱在 DDASS 的释放度曲线(A)和累积释药曲线(B) ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 3 Release curves (A) and cumulative release curves (B) of wilfordine in Leigongteng tablets and bilayer tablets by DDASS ($\bar{x} \pm s, n=3$)

表 2 雷公藤双层片中雷公藤定碱的释放模型拟合

Table 2 Released model fitting of wilfordine in Leigongteng bilayer tablets

释放模型	2010 年版《中国药典》溶出法		DDASS	
	方程	r	方程	r
零级动力学	$F_t = 11.63t + 5.51$	0.960 1	$F_t = 5.89t + 40.94$	0.813 4
一级动力学	$\ln(1 - F_t) = -0.26t - 0.14$	0.991 9	$\ln(1 - F_t) = -0.23t - 0.35$	0.981 8
Higuchi	$F_t = 42.59t^{0.5} - 19.11$	0.983 1	$F_t = 27.81t^{0.5} + 12.84$	0.913 1
Ritger-Peppas	$\ln F_t = 1.14\ln t - 2.50$	0.980 8	$\ln F_t = 1.17\ln t + 3.29$	0.958 6

公藤双层片中雷公藤定碱在 DDASS 中累积透过率-时间曲线见图 4, 5 h 累积透过率分别为 $(0.069 \pm 0.009)\%$, $(0.096 \pm 0.006)\%$ 。与雷公藤片相比, 雷公藤双层片具有高释放率和高跨膜透过率, 预测双层片在体内具有较高的相对生物利用度^[13]。按 2.3.1 项下方法计算药物透过大鼠离体肠管的 P_{app} 分别为 $(12.43 \pm 4.21) \times 10^{-6}$, $(13.73 \pm 7.35) \times 10^{-6} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$, 均 $> 1 \times 10^{-6} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$ ^[14-15], 表明雷公藤定碱的渗透能力强, 推断该药属于生物药剂学分类系统 (BCS) I 类或 II 类^[13,16]。

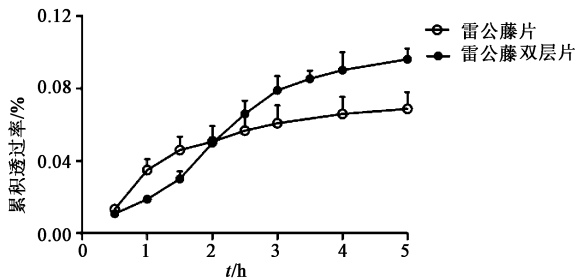


图 4 雷公藤片和雷公藤双层片中雷公藤定碱在 DDASS 中累积透过率-时间曲线 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 4 Cumulative transmittance-time curves of wilfordine in Leigongteng tablets and bilayer tablets by DDASS ($\bar{x} \pm s, n=3$)

2.6 Beagle 犬体内的药代动力学分析 采用两制剂双交叉实验方案, 将 Beagle 犬随机分为 2 组, 每组 2 只, 分别口服雷公藤片、双层片 2 片, 随服水 20 mL, 间隔 1 周后交叉给药。实验前禁食 12 h, 自由饮水。雷公藤片和双层片组中 Beagle 犬取血时间点分别为 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 8, 10 h 和 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 36 h, 于 Beagle 犬前肢静脉取血 0.5 mL, $4\ 000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min, 分离得到血浆, 置 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱中保存备用。计算 2 种制剂中雷公藤定碱在 Beagle 犬体内血药浓度, 绘制药-时曲线, 见图 5, 经 WinNonlin 药代动力学软件非房室模型拟合, 求算药代动力学参数见表 3。结果显示二者的半衰期 ($T_{1/2}$), 消除速率常数 (K_e) 及 T_{max} 均具有显著性差异。与雷公藤片相比, 体内滞留时间 (MRT) 明显延长 ($P < 0.1$), 说明

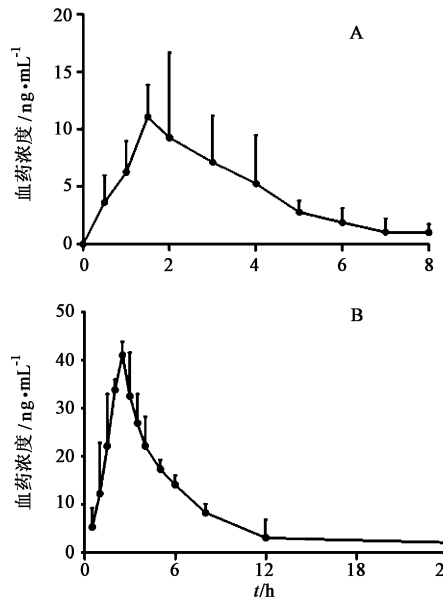


图 5 雷公藤片 (A) 和雷公藤双层片 (B) 中雷公藤定碱在 Beagle 犬体内平均药-时曲线 ($\bar{x} \pm s, n=4$)

Fig. 5 Mean plasma concentration-time curves of wilfordine in Beagle dogs after oral administration of Leigongteng tablets (A) and bilayer tablets (B) ($\bar{x} \pm s, n=4$)

表 3 Beagle 犬给予雷公藤不同制剂后雷公藤定碱的体内药代动力学参数 ($\bar{x} \pm s, n=4$)

Table 3 Pharmacokinetic parameters of wilfordine after oral administration of Leigongteng tablets and bilayer tablets ($\bar{x} \pm s, n=4$)

参数	单位	雷公藤片	雷公藤双层片
K_e	h	0.90 ± 0.39	$0.21 \pm 0.05^{1)}$
$T_{1/2}$	h	0.93 ± 0.53	$3.41 \pm 0.88^{2)}$
T_{max}	h	1.50 ± 0.40	$2.63 \pm 0.25^{2)}$
C_{max}	$\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	12.70 ± 5.20	$41.73 \pm 3.05^{2)}$
MRT	h	2.88 ± 0.52	6.78 ± 3.78
$\text{AUC}_{0-\infty}/D$	$\text{h} \cdot \text{L}^{-1}$	0.38 ± 0.14	0.42 ± 0.14
AUC_{0-t}/D	$\text{h} \cdot \text{L}^{-1}$	0.22 ± 0.080	0.23 ± 0.086

注: 与雷公藤片相比¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ 。D 表示给药剂量。

雷公藤双层片具有缓释作用。与雷公藤片相比, 雷公藤双层片在 Beagle 犬体内的相对生物利用度 174.88%, 这与 DDASS 得到的相对利用度结果 (174.74%) 一致, 表明 DDASS 可预测其在体内的吸收程度。

2.7 体内相关性考察 分别进行 2010 年版《中国药典》溶出度法释放与 Beagle 犬体内吸收, DDASS 释放/透过与 Beagle 犬体内吸收的相关性分析。结果见表 4。雷公藤片在 2010 年版《中国药典》溶出度法中释放过快, 20 min 释放达 90%, 无法建立体内相关性。雷公藤片在 DDASS 中释放/透

过与 Beagle 犬体内吸收之间存在极显著相关性 ($P < 0.01$); 雷公藤双层片在 DDASS 中的体外释放-体内吸收和体外透过-体内吸收之间的相关性 ($P < 0.01$) 优于其在 2010 年版《中国药典》溶出度法中累积释放度与 Beagle 犬体内吸收的相关性 ($0.01 < P < 0.05$)。

表 4 雷公藤不同制剂中雷公藤定碱的体外释放/透过-体内吸收相关性

Table 4 *In vitro* dissolution/permeation-*in vivo* absorption correlation of wilfordine in Leigongteng tablets and bilayer tablets

体外考察方法	雷公藤片		雷公藤双层片	
	回归方程	<i>r</i>	回归方程	<i>r</i>
《中国药典》溶出度法	-	-	$F_a = 1.53F_d + 1.88$	0.944 8
DDASS 释放	$F_a = 1.96F_d - 24.18$	0.978 4	$F_a = 4.80F_d - 234.57$	0.978 9
DDASS 透过	$F_a = 1.487.4F_p - 13.96$	0.982 0	$F_a = 1.329.9F_p - 11.04$	0.945 3

注: F_d 为累积释放效率, F_p 为累积透过率。

3 讨论

药物在体内的吸收程度受其溶解性和跨膜透过性 2 个因素的共同影响。各国药典收录的药物释放度评价方法难以反映其释放过程的经时曲线, 而通过动物整体实验测定药物体内吸收的方法耗时、耗力、耗资, 不适合用于药物的高通量筛选, 因此建立同时考虑药物释放和跨膜透过性的预测评价模型, 对于筛选制剂处方和控制其质量尤为重要。DDASS 模型可连续动态评价药物溶出和跨膜透过特征, 较常用的转篮法、桨法, DDASS 模型模拟了更接近人体消化道环境、连续动态的过程, 能检测到每时刻药物的释放度, 并能获得药物的释放动力学参数和预测药物在体内的吸收情况, 为评价药物在体内的过程提供新思路。本文建立了雷公藤双层片中雷公藤定碱释放和透过特征的同步预测评价体系, 为中药缓控释制剂的处方筛选与评价提供新预测方法, 提高了中药缓控释制剂的成药性。

system for the simultaneous prediction of the release/absorption characteristics of enteric-coated formulations [J]. *Pharm Res*, 2013, 30(2):596-605.

[参考文献]

[1] 杨德森, 黄念芳, 陈晓菁, 等. 雷公藤双层片的抗炎作用[J]. *西北药学杂志*, 2005, 20(3):113-115.
 [2] 杨德森, 陈汇, 曾繁典, 等. 雷公藤双层片对系统性红斑狼疮治疗作用及机制的实验研究[J]. *时珍国医国药*, 2003, 14(7):387-389.
 [3] 柴智, 周文静, 高丽, 等. 雷公藤肝毒性及其作用机制的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(7):243-246.
 [4] 水光兴, 万毅刚, 蒋春明, 等. 雷公藤及其活性成分药效学和药理学研究的若干进展[J]. *中国中药杂志*, 2010, 35(4):515-520.
 [5] 陈晓红, 蔡美强, 金米聪. 液相色谱-质谱法测定雷公藤浸膏中 4 种倍半萜类生物碱含量[J]. *中国临床药学杂志*, 2011, 20(2):73-77.
 [6] Liu W J, He X, Li Z Q, et al. Development of a bionic

[7] 寻明金, 何新, 谷升盼, 等. 基于单池药物溶出/吸收仿生系统评价格列吡嗪不同制剂的释药特征及其体内相关性[J]. *天津中医药*, 2014, 31(2):102-109.
 [8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 二部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 附录 73.
 [9] 顾慧, 马叶涛, 寻明金, 等. 应用药物溶出/吸收仿生系统研究三七皂苷昔与冰片的配伍规律[J]. *天津中医药*, 2012, 29(3):284-288.
 [10] Dash S, Murthy P N, Nath L, et al. Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems[J]. *Acta Pol Pharm*, 2010, 67(3):217-233.
 [11] Wang Y B, Nedelman J. Bias in the Wagner-Nelson estimate of the fraction of drug absorbed[J]. *Pharm Res*, 2002, 19(4):470-476.
 [12] 国家药典委员会. 国家药品标准[S]. WS3-B-3120-98-2011.
 [13] Amidon G L, Lennernäs H, Shah V P, et al. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification; the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability[J]. *Pharm Res*, 1995, 12(3):413-420.
 [14] Artursson P, Karlsson J. Correlation between oral drug absorption in humans and apparent drug permeability coefficients in human intestinal epithelial (Caco-2) cells[J]. *Biochem Bioph Res Co*, 1991, 175(3):880-885.
 [15] Löbenberg R, Amidon G L. Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2000, 50(1):3-12.
 [16] Dahan A, Miller J M, Amidon G L. Prediction of solubility and permeability class membership; provisional BCS classification of the world's top oral drugs[J]. *AAAPS J*, 2009, 11(4):740-746.

[责任编辑 刘德文]