

中药及复方制剂现代化研究的重点-药代动力学研究

唐洪梅¹, 李 锐²

(1 广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510405; 2 广州中医药大学中药学院, 广东 广州 510407)

摘要: 研究中药制剂(单方或复方)的药代动力学是中医药发展现代化的趋势,应用科学的方法和相对量化的指标对中药新制剂进行控制,从而使药代动力学的研究结果早日纳入我国的中药新药审批条例之中。

关键词: 中药复方; 药代动力学

中图分类号: R2-03 文献标识码: B 文章编号: 1005-9903(2002)05-0056-03

The Focal Point of the Modernize Investigation for Traditional Chinese Medicine and its Compound Prescription-the Pharmacokinetics Investigation

TANG Hong-mei, LI Rui

(Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405, China)

Abstract: It is the tendency of developing Chinese medicine to investigate the pharmacokinetics for traditional Chinese medicine agent (simplex or compound). It is necessary to regulate traditional Chinese medicine agent with scientific method and relatively quantitative marker; the results of pharmacokinetics investigation will be as some rules to judge the new drug of the traditional Chinese medicine.

Key words: Chinese medicine prescription; Pharmacokinetics.

1 药代动力学及其研究意义

药物代谢是一个比较老的药理学分支学科,主要研究药物在体内的吸收、分布、生物转化(也称代谢)和排泄规律。新近发展起来的药代动力学(pharmacokinetics)也研究药物的吸收、分布、代谢和排泄,但它主要侧重于用数学模型来定量描述药物在体内的动态过程。药代动力学最基本的工作是

测定体液与组织内不同时间药物浓度的变化,建立浓度变化的数学表达式(数学模型)并由表达式推算出各种动力学参数。动力学分析的第一步是将不同时间测定的血药浓度按时间—浓度坐标绘制出血药浓度—时间曲线(简称药时曲线)。药时曲线可反映血药浓度的变迁情况和维持时间,可用于判断药物的疗效与毒性,确定最小有效浓度阈、最大安全浓度阈和药物的有效作用时间。同时,药时曲线又是用于动力学分析最基本的实验依据。有了药时曲线,就可以选择合适的数学模型进行数据拟合。

随着科学技术的发展,药剂生产的大工业化和大量的临

收稿日期: 2001-10-12

广东省中医药管理局资助项目 编号 B01024

床实践,人们逐渐认识到药物制剂所产生的药理效应是受到各种复杂因素的影响,药效不仅与药物的化学结构有关,同时还受到各种剂型因素和生物因素的影响,在很多情况下,这些影响都广泛存在而且是十分重要的。大量的事实表明,同一种药物由于处方组成、制剂工艺和剂型等不同时,药效可以相去甚远,某些制剂可能无效,而另一些可能引起中毒反应。因此,研究药物的吸收、分布、代谢和排泄过程的各种机理和理论,研究各种剂型因素和生物因素对药效的影响,对控制药物制剂的内在质量,确保最终药品的安全和有效,为新药开发和临床用药提供严格的评价指标,具有十分重要的理论和现实意义。

2 药代动力学在中医药研究中的现状

药物动力学应用是多方面的。生物利用度、生物等效性及药物代谢动力学在新药开发研究中的应用,治疗药物的监测,给药方案的设计与肾衰病人的剂量调节。缓释、控释制剂的研究也是药物动力学应用的一个方面。中药制剂的发展和现代化研究,不得不借鉴现代科学技术和研究手段的应用,参照天然药物研究开发的方式、方法、成果,涌现出一大批更适应现代临床,疗效和质量标准更确切的新制剂,并不断结合药理、化学的发展,力图开发更精确的控释、靶向等剂型。因此,天然药物研究的药代动力学内容被引进当今中药制剂研究开发中,扮演越来越重要的角色。然而,由于成分众多,含量低,往往在胃肠道就发生生物转化,存在复杂的药效学和药动学相互作用,中药制剂多通过多环节、多途径、多层次、多靶点产生药效,决定了中药化学成分的代谢与药动学研究具有较大的困难。中药制剂从总体上讲,多数处于“头尾研究”状态,即给病人用药,经临床观察、总结出有效率,对于药物有效成分、体内过程等常常很不清楚,这种停留在表面的研究模式极大地制约了中药新剂型、新药开发和走向国际市场。我国现行的新药审批条例规定西药必须做药代动力学研究,但对中草药单、复方制剂尚未作出进行药代动力学研究的规定。而进行中草药单、复方制剂药代动力学研究是必然趋势,目前已有不少研究中草药制剂的药代动力学报道,如:双黄连气雾剂、栓剂及微型灌肠剂的研究等。

3 药代动力学是发展中草药制剂新剂型的基础

合理的剂型是发挥药物疗效的重要因素。剂型和给药途径可以改变药物代谢转化结果和药代动力学性质。一种好的剂型应保证药物能充分吸收并分布到作用部位,剂型设计是否合理要由药代动力学的研究结果作出评价。例如最常用的口服剂型,一般希望它能够充分吸收和快速吸收,这可由血药浓度—时间曲线来判定。一个好的口服剂型的生物利用度应不低于 70%。缓释或控释制剂的生物利用度一般要求应高于常释制剂生物利用度的 80% 以上。一般血管外给药剂型都应通过测定血药浓度来评价制剂设计与制剂工艺的合理性及制剂质量。药代动力学参数还可用于比较不同剂型的优缺点。例如在研究青藤碱时发现,大鼠口服生物利用度不超过 15%,而且局部肌肉组织的药物浓度又远低于血中浓度。改用透皮制剂给药时,局部组织浓度远高于

血中浓度。显然,用于发挥局部消炎镇痛作用的青藤碱,采用透皮给药有可能收到更好的效果。

另外,药代动力学参数是比较不同种属差异的重要依据。一个药物在不同种属中的 ED50 可能差别很大,但靶组织中的药物浓度相差较小,所以在可能的条件下最好用药物浓度而不用剂量来比较不同种属间的药理效应和毒性差异^[1]。

4 进行药代动力学研究的良好机遇

现代科技的飞速发展和配套的仪器分析技术的日益成熟,特别是高效液相色谱仪、气相色谱仪、气质联用色谱仪、液质联用色谱仪、放射性同位素分析技术等的应用日益广泛,为药代动力学研究提供了技术支持,值得一提的是,核磁共振波谱(NMR)技术在药代动力学研究中已有多方面的应用,在一些药物的代谢研究中,不经过分离提取就可直接定量测定血、尿样品中药物和代谢产物的浓度,特别适用于药物浓度较低的中草药制剂体内含量测定。

5 中药制剂进行药代动力学研究的必要性和紧迫性

药代动力学的研究对指导新药设计、改进药物剂型、筛选高效、长效、低毒副作用的药物、指导临床用药、优选给药方案等发挥较大的作用。中药药动学研究是研究阐明中药作用机理必不可少的环节。药代动力学参数可以为毒性试验设计和毒理效应分析提供依据。受多种因素的影响,毒性试验观察到的毒性反映往往不与剂量相关而与血药浓度相关。如果高浓度的药物剂型不利于药物吸收,进入体内的药量与剂量不成正比,就有可能造成毒性剂量评估上的偏差。众所周知,进行中药及其复方制剂的药代动力学研究会有不小的困难,因此,更需要广大的医药学工作者集中力量,找出中药制剂“模糊”作用中有代表性,有规律性的机理或具有可行性、可操作性的系统研究方法学。使药代动力学更科学更系统地阐明中药组方原理,为研究古方、筛选新方,开发新药提供科学依据和方法,并使中药制剂朝“给药精密化发展”,更适应现代临床治疗要求。由于中医药大多用复方,而且可以说,一味中药就是一个小复方,所含的成分相当复杂,可以先选定一种或几种成分作为血药浓度测定指标,以后按照发展的趋势逐步完善。

我国由于研究策略和手段缺乏前瞻性,导致中药的进口量大于出口量已是不争的事实。因此,结合现代科技,加大对中药研究、开发的投入,立足于研究,着眼于开发是发展中医药,使中医药最终广泛被国际社会理解、接受、运用的必由之路,离开中药的体内过程谈新剂型的设计、新药的开发是无本之木,无源之水。

就西药而言,在研究与开发一个新结构类型药物的过程中,从新药设计、药效与安全性评价到临床三期试验的各个阶段都需要药代动力学参与评价。

总之,研究中草药制剂(单方或复方)的药动学是中医药发展现代化的趋势,应用科学的方法和相对量化的指标对中药新制剂进行控制,从而使药代动力学的研究结果早日纳入我国的中草药新药审批条例之中。

(下转第 60 页)

(上接第 57 页)

6 中药药代动力学主要研究的内容和指标^[2]

6.1 血药浓度测定 以一种或多种有效成分为指标进行血药浓度测定。

6.2 药物吸收与生物利用度; 血药浓度—时间曲线下面积 (AUC)、血药峰浓度(C_{\max})、达峰时间(t_{\max})

6.3 药物分布及有关参数: 分布速度、表观分布容积、血浆蛋白结合率

6.4 药物消除或清除及有关参数: 消除半衰期($t_{1/2}$)、清除率 (Cl)

6.5 药代动力学数学模型: 线性模型、非线性模型、生理模型

7 药代动力学研究的技术要求^[3]

7.1 受试药 使用质量合格的原料药和拟用于临床的制剂。

7.2 动物 要从毒理学、药理学和临床研究考虑选择合适的动物。选用的动物尽量与实验治疗及毒理研究所用的动物相一致, 以便于结果的互相比较。如果在一种动物上看到代谢和药代动力学与剂量有依赖关系, 就要在相同剂量范围内研究另一种动物的代谢和药代动力学。

7.3 给药途径 通常采用临床的给药途径。

7.4 给药剂量 高、中、低三个剂量的设定要参考毒理、药理实验和临床可能用的剂量。另外, 要根据剂量大小选择适

宜的药物测定方法, 而不能靠随意增大剂量来迁就方法灵敏度的不足。

7.5 给药时间间隔 在多次重复给药情况下, 根据要测定的血药稳态浓度、药物的蓄积性影响等要求选择适当的给药时间间隔。

7.6 样品采集 血、尿、粪便和胆汁是最通常收集的样品。除外还收集一些有代表性的器官和组织, 如肝、肾、脂肪及核能的靶器官。

7.7 药物检测 药清楚说明分析方法的灵敏度、专一性、精密度、回收率和线性范围。最低检测浓度要求能检出 3~ 5 个消除半衰期后的血药浓度或能检出 C_{\max} 的 1/10~ 1/20 的血药浓度。生物样品前处理是排除内源性基质干扰的重要一步, 要选用提取率高的方法, 一般要求回收率不低于 70%。药代动力学研究往往持续时间较长, 必须经常用标准品校正或由他人提供的样品进行单盲考核。

参考文献:

- [1] 魏树礼. 生物药剂学与药物动力学[M]. 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1997. 38.
- [2] 吉斯通, 佩尔. 药物动力学[M]. 北京: 科学出版社, 1981. 195.
- [3] 袁伯俊. 新药评价基础与临床[M]. 北京: 人民军医出版社, 1995. 79.