

# 芷冰鼻腔原位凝胶的体外释放

董芙蓉<sup>1</sup>, 刘莉<sup>2</sup>, 陈志良<sup>1</sup>, 刘强<sup>2\*</sup>

(1. 南方医科大学附属南方医院药学部, 广州 510515; 2. 南方医科大学中医药学院, 广州 510515)

**[摘要]** 目的: 研究芷冰原位凝胶的体外释放行为。方法: 以卡波姆为材料制备芷冰鼻腔原位凝胶, 考察其中欧前胡素和异欧前胡素的体外释药行为, 用 Weibull 方程对其体外释放结果进行拟合。结果: 制备的芷冰原位凝胶体外具有缓释效果, 可以持续释药 8 h, 释放效果随卡波姆用量的增加而降低, 其释药行为符合 Weibull 方程。结论: 芷冰原位凝胶的体外释药机制为非 Fick 扩散。

**[关键词]** 欧前胡素; 异欧前胡素; 芷冰原位凝胶; 体外释放

**[中图分类号]** R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)17-0029-04

## Release Profile of Zhibing in-situ Gel *in vitro*

DONG Fu-rong<sup>1</sup>, LIU Li<sup>2</sup>, CHEN Zhi-liang<sup>1</sup>, LIU Qiang<sup>2\*</sup>

(1. Department of Pharmacy, Nanfang Hospital Affiliated to Southern Medical University, Guangzhou 510515, China;

2. College of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the release profile of Zhibing in-situ gel (ZB-ISG) *in vitro*. **Method:** ZB-ISG was prepared by Carbomer, investigated the release behavior of imperatorin and isoimperatorin *in vitro*, and the results were fitted by weibull equation. **Result:** ZB-ISG had slowly-releasing effect and could continuously release for 8h, and the release effect decreases with the increase of Carbomer. The study showed that all models fitted well with Weibull equation. **Conclusion:** The releasing mechanism of ZB-ISG is non-Fickian diffusion *in vitro*.

**[Key words]** imperatorin; isoimperatorin; Zhibing in-situ gel; release *in vitro*

白芷为伞形科植物白芷 *Angelica dahurica* (Fisch. ex Hoffm.) Benth. et Hook. f. 或杭白芷 *A. dahurica* (Fisch. ex Hoffm.) Benth. et Hook. f. var. *formosana* (Boiss.) Shan et Yuan 的干燥根, 具有散风除湿、通窍止痛、消肿排脓之功效, 为治疗头痛之要药。冰片是龙脑香科植物龙脑香的树脂和挥发油加工品提取获得的结晶, 具有开窍醒神, 清热止痛的功效。芷冰原位凝胶 (ZB-ISG) 是以白芷、冰片等为主要药物制备成的经鼻腔给药治疗头痛的新剂型, 由高分子材料卡波姆制备而成。本研究选用了 3 种不

同型号的卡波姆 (卡波姆 934, 940, 941), 制备原位凝胶, 考察其体外释药, 同时还考察了卡波姆 940 用量的变化对原位凝胶体外释药的影响, 选用 Weibull 方程对每种制剂的体外释放结果进行拟合, 根据结果判断凝胶以何种方式释药, 为芷冰原位凝胶的制备提供参考。

### 1 材料

白芷、冰片购于广东广弘中药材有限公司, 经南方医科大学中医药学院中药鉴定教研室陈兴兴鉴定, 白芷为伞形科植物白芷 *A. dahurica* (Fisch. ex Hoffm.) Benth. et Hook. f. 的干燥根, 冰片是龙脑香科植物龙脑香的树脂和挥发油加工品提取获得的结晶。

欧前胡素 (中国药品生物制品检定所, 批号 110826-200409), 异欧前胡素 (中国药品生物制品检定所, 批号 110827-200407), 卡波姆 934、940、941

**[收稿日期]** 20101213(011)

**[基金项目]** 广东省科技计划项目 (2008B03031141)

**[第一作者]** 董芙蓉, 硕士, 工程师, 从事中药新产品研发工作, Tel: 13725116225

**[通讯作者]** \* 刘强, 博士, 教授, 从事中药新剂型、新技术研究, Tel: 02061648264, E-mail: gzlq2002@163.com

(购于广州市伊高贸易有限公司), 甲醇为色谱纯(天津市科密欧化学试剂有限公司), 甘油、甘露醇、三氯叔丁醇、丙二醇、月桂醇硫酸钠、硫代硫酸钠和 EDTA-2Na 等试剂均为分析纯。

RCD-6 型药物溶出仪(上海黄海药检仪器厂), TMP-1 型电子天平(德国 Sartorius 公司), Agilent 1100 型高效液相色谱仪(安捷伦科技有限公司, G1315A DAD 紫外检测器), ZRS28 型智能溶出试验仪(天津大学无线电厂)。

## 2 方法与结果

### 2.1 ZB-ISG 的制备

卡波姆 934、941 用甘油、甘露醇、三氯叔丁醇和去离子水制成 0.5% 的凝胶。另将芷冰药液中加入丙二醇和月桂醇硫酸钠、硫代硫酸钠和 EDTA-2Na, 搅拌至全部溶解后缓慢加入卡波姆凝胶中搅拌均匀, 用三乙醇胺调节 pH 4.5, 即得原位凝胶制剂。卡波姆 940 用甘油、甘露醇、三氯叔丁醇和去离子水制成 0.25%、0.5%、0.75% 的凝胶, 同法制备原位凝胶制剂。

### 2.2 欧前胡素和异欧前胡素的含量测定

#### 2.2.1 色谱条件

Agilent HC-C<sub>18</sub> 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm), 检测波长 254 nm, 流动相甲醇-水(60:40), 柱温 35 °C, 流速 1.0 mL·min<sup>-1</sup>, 进样量 10 μL。

#### 2.2.2 对照品溶液的制备

分别精密称取欧前胡素、异欧前胡素对照品 10 mg, 置于 100 mL 量瓶, 用甲醇稀释至刻度, 制得质量浓度分别为 0.1 g·L<sup>-1</sup> 的欧前胡素和异欧前胡素对照品溶液。

#### 2.2.3 标准曲线的制备

分别精密吸取对照品溶液 1, 5, 9, 13, 17 μL, 按上述色谱条件进行测定, 测定峰面积。以进样量对峰面积做直线回归, 方程为欧前胡素  $Y = 242.78X - 0.1325 (r = 0.9999)$ , 线性范围 0.134 ~ 2.278 μg; 异欧前胡素  $Y = 200.71X - 1.1325 (r = 0.9999)$ , 线性范围 0.112 ~ 1.904 μg。

#### 2.2.4 供试品溶液的制备

取凝胶剂 2 g, 精密称定, 置具塞锥形瓶中, 精密加入甲醇 25 mL, 称重, 超声处理(功率 500 W, 频率 40 kHz) 45 min, 放冷, 用甲醇补足减失的质量, 摇匀, 滤过, 即得。

### 2.3 体外释放

在 VanKel 扩散池中加入供试品 1 mL, 直径 30 mm 的醋酸纤维素膜覆盖, 用密封环固定。将扩散池置溶出杯中, 释放介质为 200 mL 人工鼻黏液, 水浴温度(35 ± 0.5) °C, 搅拌速率(50 ± 1) r·min<sup>-1</sup>。分别于 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 h 取样 2

mL, 同时补加同体积的释放介质。样品经 0.22 μm 微孔滤膜过滤, 用 HPLC 测定欧前胡素和异欧前胡素的含量, 计算累积释药率。为了对比各制剂体外释药有无差异, 做  $f_2$  因子检验, 计算相似因子<sup>[1]</sup>。

### 2.4 体外释药机制研究

为了探讨 ZB-ISG 的释药机制, 采用 Weibull 模型对累计释放度数据进行拟合, 以模型拟合方程预测各时间点的累积释放率, 与实测值比较, 计算 AIC 值<sup>[2-3]</sup>。

### 2.5 体外释放与促黏膜吸收的比较

对同一处方的制剂, 即含卡波姆 940 0.5%、月桂醇硫酸钠 4%, 选取相同的时间点(1, 2, 4, 6 h), 对各时间点的体外释放率和黏膜吸收率作比较, 用于考察 ZB-ISG 中欧前胡素和异欧前胡素透醋酸纤维素膜释放和透羊鼻黏膜吸收的差异。

### 2.6 不同型号卡波姆 ZB-ISG 的体外释放结果

0.5% 卡波姆 934、0.5% 卡波姆 940 和 0.5% 卡波姆 941 制备的 ZB-ISG 的体外释药见图 1~2。

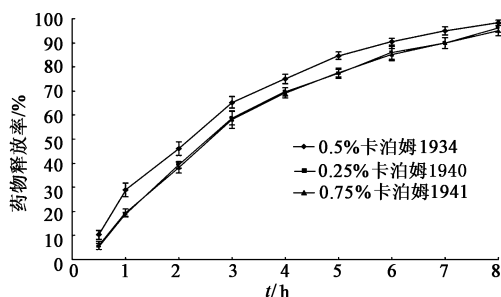


图 1 不同型号卡波姆 ZB-ISG 的欧前胡素体外释放结果

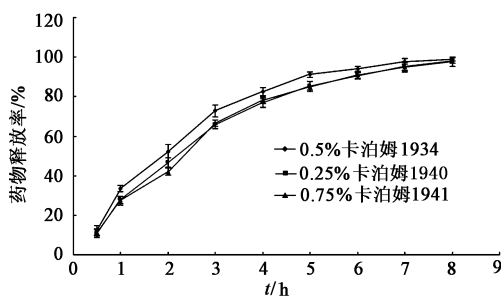


图 2 不同型号卡波姆 ZB-ISG 的异欧前胡素体外释放结果

由图 1 和图 2 的体外释放曲线可知, 卡波姆 934、卡波姆 940 和卡波姆 941 制备的 ZB-ISG 中的欧前胡素和异欧前胡素均可在体外释放 8 h, 表明这 3 种材料均具有很好的缓释性能, 其制备的凝胶制剂体外具有缓释效果。同时由图 1 可知, 各制剂体外释放在 2 h 内, 欧前胡素和异欧前胡素的释放率为 40% ~ 50%, 而 8 h 的释放超过 90%, 表明制剂的释放具有突释部分, 而在 8 h 内, 制剂释药基本

完全。

## 2.7 不同卡波姆 940 用量 ZB-ISG 的体外释放结果

0.25% 卡波姆 940、0.5% 卡波姆 940 和 0.75% 卡波姆 940 制备的 ZB-ISG 的体外释药,见图 3~4。

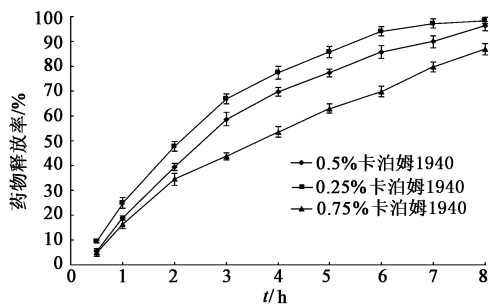


图 3 不同卡波姆 940 用量 ZB-ISG 的欧前胡素体外释放结果

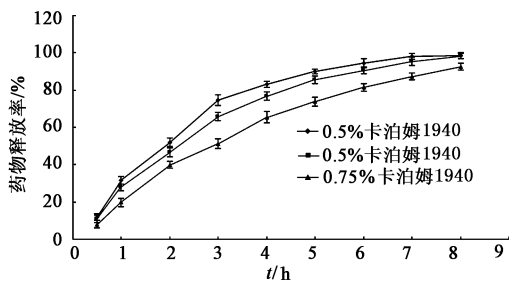


图 4 不同卡波姆 940 用量 ZB-ISG 的异欧前胡素体外释放结果

图 3~4 的体外释放曲线中,0.25%,0.5%,0.75% 的卡波姆 940 制备的 ZB-ISG 中的欧前胡素和异欧前胡素均可在体外释放 8 h,表明这 3 个用量的卡波姆 940 对药物释放均能起到缓释作用。各制剂体外释放,在 2 h 内,欧前胡素和异欧前胡素的释放百分率为 35%~50%,而 8 h 的释放超过 90%,表明制剂的释放具有突释部分,而在 8 h 内,制剂释药基本完全。

**2.8 不同制剂的  $f_2$  因子检验结果** 对不同制剂的体外释放数据进行  $f_2$  因子检验,比较不同制剂的欧前胡素及异欧前胡素释放的  $f_2$  值见表 1,同一制剂的欧前胡素和异欧前胡素释放比较结果见表 2。

由表中 1 的  $f_2$  值,不同型号卡波姆制备的 ZB-ISG 中欧前胡素和异欧前胡素的体外释放,卡波姆 934、卡波姆 940 和卡波姆 941 之间无差异 ( $f_2 > 50$ ),表明这 3 种材料制备的凝胶的体外释药相似;不同用量的卡波姆 940 制备的 ZB-ISG 中欧前胡素和异欧前胡素的体外释放,3 种用量 (0.25%, 0.5%, 0.75%) 之间有差异 ( $f_2 < 50$ ),由图 4 可看出,三者的释药速率为 0.25% 卡波姆 940 > 0.5% 卡波姆 940 > 0.75% 卡波姆 940,表明随着卡波姆 940 用量的增加,ZB-ISG 释药变缓。由表 2 可以发现,

表 1 不同制剂间的  $f_2$  因子检验

成分	处方	$f_2$
欧前胡素	0.5% 卡波姆 934VS.0.5% 卡波姆 940	59.1
	0.5% 卡波姆 934VS.0.5% 卡波姆 941	58.2
	0.5% 卡波姆 940VS.0.5% 卡波姆 941	95.1
	0.25% 卡波姆 940VS.0.5% 卡波姆 940	46.2
	0.25% 卡波姆 940VS.0.75% 卡波姆 940	35.9
	0.5% 卡波姆 940VS.0.75% 卡波姆 940	45.8
异欧前胡素	0.5% 卡波姆 934VS.0.5% 卡波姆 940	64.4
	0.5% 卡波姆 934VS.0.5% 卡波姆 941	61.6
	0.5% 卡波姆 940VS.0.5% 卡波姆 941	84.4
	0.25% 卡波姆 940VS.0.5% 卡波姆 940	44.3
	0.25% 卡波姆 940VS.0.75% 卡波姆 940	31.5
	0.5% 卡波姆 940VS.0.75% 卡波姆 940	45.2

表 2 欧前胡素和异欧前胡素的  $f_2$  因子检验

处方	$f_2$
0.5% 卡波姆 934	65.7
0.5% 卡波姆 940	67.8
0.5% 卡波姆 941	88.1
0.25% 卡波姆 940	59.9
0.75% 卡波姆 940	73.2

$f_2 > 50$ ,ZB-ISG 的欧前胡素和异欧前胡素释放无差异,表明两者有着相似的释药行为。

**2.9 ZB-ISG 的体外释放拟合结果** 采用 Weibull 方程拟合各制剂释药动力学过程,结果见表 3。

**2.10 不同制剂的拟合结果分析** 根据各制剂中欧前胡素和异欧前胡素的体外释放数据拟合结果,计算 AIC 值,见表 4。

从表 4 的结果可知,欧前胡素和异欧前胡素的体外释放拟合结果相一致,0.75% 卡波姆 940 为材料制备的 ZB-ISG 的体外释药与其他处方拟合有所区别,说明卡波姆的用量改变后其释药速率改变的同时,释药动力学也会发生变化。

**2.11 体外释放与促黏膜吸收的比较** ZB-ISG 中欧前胡素和异欧前胡素在 1,2,4,6 h 时间点的透醋酸纤维素膜和离体羊鼻黏膜释放数据见表 5。

由表 5 可知,在各个时间点欧前胡素和异欧前胡素的透羊鼻黏膜吸收率要低于透醋酸纤维素膜的释放百分率,说明醋酸纤维素膜和鼻黏膜有一定的差距,但是从整体的释药趋势上,两者大体是一致的。

表 3 Weibull 方程拟合

Drug	处方含量	回归方程	R <sup>2</sup>
欧前胡素	0.25% 卡波姆 940	$\ln \ln [1/(1-F)] = 1.3187 \ln t - 1.3523$	0.9972
	0.5% 卡波姆 940	$\ln \ln [1/(1-F)] = 1.3739 \ln t - 1.735$	0.992
	0.75% 卡波姆 940	$\ln \ln [1/(1-F)] = 1.2406 \ln t - 1.9303$	0.9857
	0.5% 卡波姆 934	$\ln \ln [1/(1-F)] = 1.2211 \ln t - 1.2831$	0.9922
	0.5% 卡波姆 941	$\ln \ln [1/(1-F)] = 1.3434 \ln t - 1.7111$	0.9934
异欧前胡素	0.25% 卡波姆 940	$\ln \ln [1/(1-F)] = 1.2389 \ln t - 1.1151$	0.9958
	0.5% 卡波姆 940	$\ln \ln [1/(1-F)] = 1.2207 \ln t - 1.2622$	0.9955
	0.75% 卡波姆 940	$\ln \ln [1/(1-F)] = 1.2034 \ln t - 1.6003$	0.9971
	0.5% 卡波姆 934	$\ln \ln [1/(1-F)] = 1.2242 \ln t - 1.0827$	0.9946
	0.5% 卡波姆 941	$\ln \ln [1/(1-F)] = 1.2136 \ln t - 1.273$	0.9943

表 4 体外释放拟合

处方	成分	参数	Weibull
0.25% 卡波姆 940	欧前胡素	R <sup>2</sup>	0.9972
		AIC	30.65
	异欧前胡素	R <sup>2</sup>	0.9958
		AIC	32.81
0.5% 卡波姆 940	欧前胡素	R <sup>2</sup>	0.992
		AIC	38.42
	异欧前胡素	R <sup>2</sup>	0.9955
		AIC	31.29
0.75% 卡波姆 940	欧前胡素	R <sup>2</sup>	0.9857
		AIC	42.04
	异欧前胡素	R <sup>2</sup>	0.9971
		AIC	36.32
0.5% 卡波姆 934	欧前胡素	R <sup>2</sup>	0.9922
		AIC	36.79
	异欧前胡素	R <sup>2</sup>	0.9946
		AIC	35.48
0.5% 卡波姆 941	欧前胡素	R <sup>2</sup>	0.9934
		AIC	35.21
	异欧前胡素	R <sup>2</sup>	0.9943
		AIC	38.62

表 5 欧前胡素和异欧前胡素的醋酸纤维素膜释放及  
离体羊鼻黏膜释放比较 ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

t/h	欧前胡素释放率/%		异欧前胡素释放率/%	
	醋酸纤维素膜	离体羊鼻黏膜	醋酸纤维素膜	离体羊鼻黏膜
1	18.8 ± 0.9	15.9 ± 1.0	27.8 ± 1.7	17.2 ± 1.2
2	39.5 ± 1.4	26.4 ± 1.6	46.6 ± 2.3	27.9 ± 1.5
4	69.7 ± 1.8	51.0 ± 1.0	76.8 ± 2.2	52.7 ± 2.3
6	85.8 ± 2.6	78.0 ± 1.6	90.5 ± 1.5	76.5 ± 1.6

药物体内的鼻黏膜吸收是一个复杂的过程,除了鼻黏液会对药物造成破坏外,鼻纤毛清除(MCC)是另

一个影响因素。

### 3 讨论

对比 ZB-ISG 中欧前胡素和异欧前胡素的体外释放,结果两者的释放无显著性差异。制剂中卡波姆含量的增加会延缓有效成分的释放,其原因可能为提高高分子材料的用量后,有效成分会陷入较厚的高分子材料包裹中,药物要透过高分子扩散至释放介质中,就必须经过更厚的凝胶层,需要的时间增加。另一方面,高分子材料分量增加后,其形成的凝胶结构更为紧密,其对药物释放的阻力也更强<sup>[4]</sup>。

在试验过程曾分别采用单指数模型、Weibull 模型、Higuchi 模型、Ritger-Peppas 方程、零级释放对累计释放度数据进行拟合,结果这几个模型都能对欧前胡素的释放很好的拟合,其中尤以 Weibull 模型为最佳。根据 Peppas 的理论,本制剂的体外释药机制为非 Fick 扩散。

### [参考文献]

[1] 梁文权. 生物药剂学与药物动力学[M]. 北京:人民卫生出版社,2003:38.  
 [2] 高朝霞,蒋学华,陈霞,等. 生物黏附性神衰果素缓释片体外释放度及组织黏附力研究[J]. 中国药学杂志, 2006,41(7):526.  
 [3] 金朝辉,蒋学华,徐伟娟,等. 黄藤素缓释片释放度的测定及其释药特性[J]. 华西药学杂志, 2005, 20(2):111.  
 [4] K Welin-Berger, J A M Neelissen, B Bergenstahl. The effect of rheological behaviour of a topical anaesthetic formulation on the release and permeation rates of the active compound[J]. Eur J Pharm Sci, 2001(13):309.

[责任编辑 全燕]