

· 工艺与制剂 ·

## 双指数方程拟合广藿香酮巴布剂体外透皮特性的研究

邹玉繁, 张健泓, 汪小根\*

(广东食品药品职业学院, 广州 510520)

[摘要] 目的: 建立广藿香酮巴布剂透皮吸收数据的双指数双相动力学拟和方程。方法: 利用气相色谱仪测定广藿香酮巴布剂不同时间点接收液浓度, 并以不同模型拟合。结果: 双指数双相动力学方程为最优拟合模型。结论: 可用双指数双相动力学方程进行药物透皮吸收数据的拟合。

[关键词] 广藿香酮巴布剂; 透皮吸收; 双指数方程

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2011)03-0001-03

## Study on Application of Ambixponent Equation on Pogostone Cataplasm Transdermal Characteristic

ZOU Yu-fan, ZHANG Jian-hong, WANG Xiao-gen\*

(Guangdong Food Drug Vocational College, Guangzhou 510520, China)

[Abstract] **Objective:** Establishing the ambixponent equation of pogostone cataplasm transdermal data.

**Method:** The pogostone concentration in reception liquid was determined by GC at different time point and the data was fitted by different model. **Result:** The ambixponent equation was the best fitting model. **Conclusion:** The ambixponent equation was a suitable fitting model in drug transdermal absorption.

[Key words] pogostone cataplasm; transdermal absorption; ambixponent equation

中药的经皮给药制剂, 是指以中医药基础理论为指导, 结合现代经皮吸收技术及方法研制的一种起全身治疗作用的中药外用制剂, 是当今药物传输系统研究的热点。其体外透皮特性的研究有很多报道, 通过对体外透皮渗透数据的时间拟合可模拟药物的经皮渗透过程。药物经皮渗透是符合菲克扩散定律的被动扩散过程<sup>[1]</sup>, 以浓度差为渗透原动力, 文献上的拟合方程常为一级、零级、Higuchi<sup>[2]</sup>拟合, 很少看到用双指数双相动力学拟合。本文以广藿香酮

巴布剂的透皮吸收数据尝试建立双指数双相动力学拟合, 以探讨该制剂中药物释放规律, 指导临床合理用药。

### 1 材料

**1.1 仪器** TRACE GC 气相色谱仪, Xcalibur 色谱工作站(美国 Finnigan 公司); 1/10 万电子天平(德国 Sartorius 公司)。RYJ-6A 型药物透皮扩散试验仪(上海黄海药检仪器厂, 接收室容积 6.5 mL, 有效透皮面积 2.8 cm<sup>2</sup>)。LD5-2A 型高速离心机(北京医用离心机制造厂)。

**1.2 药物与试剂** 广藿香酮(自制, 以药材挥发油为原料, 采用碱溶酸沉法制备, 并经高效液相色谱法测定, 纯度达 99.58%); 广藿香酮巴布剂(自制, 批号 20100526); 正十八烷(广州香雪制药有限公司质检部提供), 色谱甲醇(天津科密欧化学试剂开发中心), 水为超纯水, 其他试剂为分析纯。

### 2 系统适用性实验

[收稿日期] 20100906(006)

[基金项目] 广东省自然科学基金(9151052005000003), 广东省中医药管理局(2010233)

[第一作者] 邹玉繁, 硕士, 副教授, 药物新剂型新制剂研究, Tel: 020-28854860, E-mail: zouyufan404@126.com

[通讯作者] \*汪小根, 博士, 教授, 中药新药研究, Tel: 020-28854960, E-mail: wangxg@gdyzy.edu.cn

**2.1 色谱条件** 安捷伦 DB-1 毛细管柱(0.25 mm × 0.25 m, 0.25 μm); FID 检测器; 进样口温度和检测器温度均为 230, 程序升温: 初始温度 120, 停留 3 min 后, 以每 min 10 的速度升至 220; 载气为高纯氦气, 流速 1 mL·min<sup>-1</sup>, 分流进样, 分流比 50:1, 进样量 1 μL。

**2.2 校正因子的测定** 取正十八烷适量, 精密称定, 加无水乙醇制成每 1 mL 含 4.0 mg 的溶液, 作为内标溶液; 另精密称取广藿香酮对照品适量, 加无水乙醇制成每 1 mL 含 5.0 mg 单一对照品的溶液, 分别精密吸取对照品溶液 0.5 mL、内标溶液 0.4 mL 置 2 mL 量瓶中, 用无水乙醇定容。分别吸取以上溶液 1 μL, 注入气相色谱仪, 连续进样 3 次, 以平均峰面积计算广藿香酮的校正因子 1.908。

**2.3 标准曲线的制备** 分别精密称取广藿香酮和正十八烷对照品适量, 用无水乙醇制成含 4.08 g·L<sup>-1</sup> 正十八烷的内标溶液, 5.43 g·L<sup>-1</sup> 的广藿香酮对照品溶液。精密吸取广藿香酮对照品溶液各 0.1, 0.3, 0.5, 0.7, 1.0, 1.2 mL, 分别置于 2 mL 量瓶中, 加入内标溶液 0.4 mL, 用无水乙醇稀释至刻度。进样测定内标与广藿香酮峰面积比。以峰面积比值 Y 为纵坐标, 对照品的质量浓度为横坐标分别绘制标准曲线, 计算回归方程为:

$$Y = 1.171X - 0.0128 \quad (r = 0.9997)$$

结果表明广藿香酮进样质量浓度在 0.2715 ~ 3.258 g·L<sup>-1</sup> 具有良好的线性关系。

**2.4 精密度考察** 标准品液在 1 d 内连续进样 5 次, 每次进样 1 μL, 并分别在连续 5 d 内每天进样 1 次, 每次进样 1 μL, 考察日内精密度和日间精密度, 结果表明标准品液的日内及日间精密度 RSD 分别为 0.53%, 1.08%。

### 3 方法

**3.1 离体皮肤的制备** 取雄性 SD(体重 180 ~ 200 g) 大鼠用 BaS 在腹部脱毛, 并饲养 1 周以待 BaS 对

皮肤造成的损伤完全恢复。脱颈处死后分别取下腹部皮肤, 仔细剥离皮下脂肪组织, 并用生理盐水反复冲洗, 直至无浑浊为止, -20 冰箱保存备用<sup>[3]</sup>。

**3.2 接收液** 接受液为 6.5 mL 经过 10 min 超声脱气并放冷至室温的 pH 7.4 磷酸盐缓冲液-乙醇液(3:7)。

**3.3 皮肤的预处理** 皮肤自然解冻后固定于 franz 扩散池, 角质层向上, 在达到预定温度后平衡 1 h。

**3.4 透皮吸收试验** 考察温度设定 32。采用透皮扩散试验仪, 将腹部皮肤固定在 franz 扩散池内, 广藿香酮巴布剂剥离保护层, 皮肤上表面与贴剂紧密接触, 真皮层与接收液接触。在接收室中注入接收液并小心将气泡完全驱逐出。磁力搅拌转速为 (200 ± 10) r·min<sup>-1</sup>, 分别在 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 22, 24 h 时间点用注射器吸取 2 mL 的接收液, 并随即补充相同体积、相同温度、相同组成的接收液<sup>[4]</sup>。接受液用乙醚萃取 2 次, 每次 1 mL, 合并乙醚液, 挥干, 用无水乙醇定容至 1 mL 量瓶中。按上述色谱条件进样 1 μL, 测定广藿香酮的量。

**3.5 阴性干扰试验** 按透皮试验方法在将空白巴布剂贴于皮肤表面, 接收室加入生理盐水-乙醇液(3:7), 在 24 h 时用微量进样器取出 2 mL 接收液, 按 3.4 项下“接收液用乙醚萃取 2 次……”操作, 结果表明在广藿香酮出峰位置无干扰峰, 分析条件可行。

### 4 结果处理

**4.1** 按以下公式计算单位面积累积渗透量(Q, μg·cm<sup>-2</sup>)。

$$Q = \frac{C_n \times 6.5 + \sum_{i=1}^{n-1} C_i \times 2}{A} \quad [4]$$

式中, C<sub>n</sub> 第 n 个取样点测得的药物质量浓度(mg·L<sup>-1</sup>); C<sub>i</sub> 第 i(i = n - 1) 个取样点测得的药物质量浓度(mg·L<sup>-1</sup>); A 有效透皮面积(2.8 cm<sup>2</sup>)。

以累积渗透量率 Q 对时间 t 分别按不同模型进行拟合, 结果见表 1。

表 1 广藿香酮巴布剂透皮吸收数据的拟合方程

模型	拟合方程	r	AIC
零级动力学	$Q = 0.012t + 0.0578$	0.9592	-45.6184
一级动力学	$\ln(1 - Q) = -0.0140t - 0.0551$	0.9708	-45.6184
Higuchi 方程	$Q = t^{1/2} - 0.0223$	0.9955	-65.0775
双指数方程	$1 - Q = 0.1450e^{-0.2011t} + 0.8462e^{-0.008479t}$	0.9978	-70.1858
Hixcon-Crowe 方程	$(1 - Q)^{1/3} = -0.0044t + 0.9812$	0.9959	-65.0774

## 5 结论和讨论

以相关系数为判断标准, 双指数双相动力学拟合的相关系数最大, 故拟合效果最佳; 以 AIC 为判断标准, 双指数双相动力学拟合的 AIC 值最小, 故经综合判断, 双指数双相动力学为最优拟合。双指数双相动力学拟合曲线在初始阶段急剧降低, 随时间推移逐渐平缓, 说明皮肤附属器在初始阶段对药物的转运性能较好, 在药物透皮转运的后期其作用居于次要地位。在新药研发中根据药物治疗的目的及要求起效的快慢, 可在借鉴药物的双曲线透皮扩散动力学采用制剂学手段以加速或延缓药物对皮肤的渗透, 达到处方设计的目的。

双指数双相动力学拟合过程比较复杂, 反映了药物的经皮渗透是指数衰减模型, 但其系数  $a$ 、 $b$  的意义不明确。以零级、一级、Higuchi 拟合的系数  $a$ 、 $b$  反映了药物的透皮速率常数, 并可以间接推算出药物的时滞  $T_{lag}$ 、渗透系数、稳态流量等常数<sup>[5-7]</sup>, 从这个意义上讲, 双指数双相动力学的内涵不如其他模型明确。

在拟合方程优劣的判断上有几个标准: 拟合度 ( $r^2$ , 即决定系数), 标准是拟合度越大则拟合效果越好。残差平方和 SUM, 其反映了拟合值与实测值的差别, 拟合越佳则 SUM 值越小。AIC (Akaike's information criterion) 法。AIC =  $N \ln Re + 2P$ ,  $N$  为实验数据的个数,  $Re$  为残差平方和,  $P$  为参数的个数, 根据不同模型计算出来的 AIC 值可确定最佳模型, AIC 值越小, 则认为模型拟合越好, 特别当 2 种模型的自由度不同而残差平方和值很接近、不易通过相关系数的临界值 ( $r_{n-2, 0.01}$ ) 判断拟合

优度时, 用 AIC 值较小的模型比较合适。但在使用 AIC 法时必须充分考虑到不同权重系数对结果的影响。否则因权重选择不当会影响甚至误导模型的判断。

### [参考文献]

- [1] Figen Timaksiz, Zeynep Yuce. Development of transdermal system containing nicotine by using sustained release dosage design[ J ]. *Farmaco*, 2005, 60: 763.
- [2] Dara Fitzpatrick, John Corish. Release characteristics of anionic drug compounds from liquid crystalline gels. Passive release across non-rate-limiting membranes[ J ]. *Inter J Pharm*, 2005, 301: 226.
- [3] 汪小根, 张英丰, 周莉玲. 跌打止痛巴布膏剂体外局部药物动力学. *中国药师*[ J ], 2006, 9(10): 886.
- [4] TOBYM, DAVID A J. Effect of transdermal nicotine administration on exercise endurance in men[ J ]. *Experimental Physiol*, 2006, 91(4): 705.
- [5] Franklin Akomeah, Tahir Nazir, Gary P Martin, et al. Effect of heat on the percutaneous absorption and skin retention of three model penetrants[ J ]. *Eur J Pharm Sci*, 2004, 21: 337.
- [6] Taro Ogiso, Tsuyoshi Hirota, Masahiro Iwaki, et al. Effect of temperature on percutaneous absorption of terdiline and relationship between penetration and fluidity of the stratum comeum lipids[ J ]. *Inter J Pharm*, 1998, 176: 63.
- [7] Gihan R Nanayakkara, Ann Bartlett, Forbes Chris Marriott, et al. The effect of unsaturated fatty acids in benzyl alcohol on the percutaneous permeation of three model penetrants[ J ]. *Inter J Pharm*, 2005, 301: 129.

[责任编辑 仝燕]