

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.08.003

❖ 基础研究 ❖

# 萘丁美酮凝胶中透皮促进剂配方研究

曾明辉, 彭颖, 邱建平, 黄娟, 李旭

(邛崃市医疗中心医院药学部, 四川 成都 611530)

**【摘要】目的:** 评价萘丁美酮凝胶剂中不同配方的透皮促进剂对萘丁美酮经皮渗透性的影响。**方法:** 以卡波姆为凝胶基质, 采用析因设计法, 选用四种不同配方的透皮促进剂制备萘丁美酮凝胶剂样品; 采用 Franz 皮肤渗透实验装置, 以 HPLC 法测定凝胶剂中萘丁美酮在 12 h 内的累积渗透量, 并计算其稳态流量和渗透系数。**结果:** 5 组样品中萘丁美酮在 12 h 内的累积渗透量分别为 291.64, 587.33, 564.66, 709.51 及 503.94  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ , 其中透皮促进剂以 2.0% 氮酮 + 1.0% 川芎挥发油比例配方时, 萘丁美酮经皮累积渗透量最高 (709.51  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ), 稳态流量及渗透系数也均高于其它样品组, 且萘丁美酮的渗透过程亦符合 Higuchi 方程。**结论:** 以卡波姆为凝胶基质时, 氮酮与川芎挥发油联用对萘丁美酮透皮特性具有协同增效作用, 两者最佳配方浓度为 2.0% 氮酮 + 1.0% 川芎挥发油。

**【关键词】** 萘丁美酮; 卡波姆; 氮酮; 川芎挥发油; 透皮促进剂; 透皮吸收; 凝胶剂; 析因设计

**【中图分类号】** R944 **【文献标志码】** A

## Study on the formulation of penetration enhancers in nabumetone gel

ZENG Ming-hui, PENG Ying, QIU Jian-ping, HUANG Juan, LI Xu

(Department of Pharmacy, Medical Center Hospital of Qionglai City, Chengdu 611530, Sichuan, China)

**【Abstract】 Objective:** To optimize the formula of nabumetone gel by studying the effects of different doses of penetration enhancers on the penetration of nabumetone through skin in vitro. **Methods:** With carbopol as the gel base, the factorial design method was used to choose the optimal formulation of penetration enhancers among four different formulations to prepare nabumetone gels. The release rate of nabumetone in the release media was detected by HPLC with Franz diffusion cells method, and the steady percutaneous speed, the permeability coefficient and the accumulative permeation quantity in 12 h were calculated. **Results:** The accumulative permeation quantity in 12 h of nabumetone from the nabumetone gels made with the 5 different test groups were 291.64, 587.33, 564.66, 709.51 and 503.94  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ , respectively. The gel with 1.0% Chuanxiong aetherolea and 2.0% azone as penetration enhancers had the maximum value of The accumulative permeation quantity of nabumetone, it was 709.51  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ , its penetration process conformed to Higuchi equation, and the steady percutaneous speed and the permeability coefficient were also higher than the other experimental groups. **Conclusion:** With carbopol as the gel base, Chuanxiong aetherolea and azone have a synergistic effect on the percutaneous penetration of nabumetone gels, and the best formulation is 1.0% Chuanxiong aetherolea and 2.0% azone.

**【Key words】** Nabumetone; Carbopol; Azone; Chuanxiong aetherolea; Penetration enhancer; Percutaneous absorption; Gel; Factorial design

萘丁美酮 (nabumetone, NBT) 又称萘普酮, 是由英国 Beecham 公司开发的一种非酸性、非离子型长效抗炎镇痛药, 临床上用于治疗急、慢性关节炎、强直性脊椎炎及肌肉损伤等疾病, 口服易出现胃肠道、恶心、呕吐、消化不良、头痛、头晕、耳鸣、皮疹及瘙痒等不良反应, 不良反应的发生率约为 7.5%<sup>[1-2]</sup>。与口服给药比较, 经皮给药制剂可避免胃肠道反应, 并能在较长时间内维持恒定的释药速率和稳定持久的血药浓度<sup>[3]</sup>。因此, 研发 NBT 经皮给药制剂具有重要意义。凝胶剂是应用于皮肤和粘膜的常用剂型之一, 可提高制剂的组织相溶性和生

物利用度, 降低对皮肤的刺激性<sup>[4]</sup>。卡波姆是以季戊四醇等与丙烯酸交联得到的丙烯酸交联树脂, 是一类非常重要的流变调节剂, 也是目前制剂制备中常用的高分子材料, 具水溶性基质的特点, 无油腻性, 对皮肤无刺激性, 与皮肤耦合性好, 为一种优良的凝胶基质, 广泛应用于乳液、膏霜、凝胶中, 常用浓度为 0.1% ~ 2%<sup>[5]</sup>。由于药物本身的性质及皮肤结构的限制, 外用制剂在皮肤局部使用时, 透过皮肤的量是非常有限的, 为增加药物的透皮渗透量, 常需在其基质中添加一定量的经皮渗透促进剂。氮酮是最常用的一类透皮渗透促进剂<sup>[6]</sup>。有研究证明, 川

芎挥发油可增加皮肤血流,具有促渗作用。本课题选用卡波姆为凝胶基质,以适量的氮酮和川芎挥发油为复合透皮促进剂,研究 NBT 凝胶剂中氮酮和川芎挥发油联用时的最佳配方。

## 1 材料与方法

### 1.1 一般材料

1.1.1 主要仪器 JY1003 型电子天平(上海舜宇恒平科学仪器有限公司);HJ-6A 型恒温磁力搅拌器(常州市江南实验仪器厂);TGL-16M 型高速冷冻离心机(山东博科科学仪器有限公司);JD-4B 型离体器官恒温装置(上海继德教学实验器械厂);UPST-11-10T 型优普超纯水机(四川优普超纯科技有限公司);DHG-9053A 型电热鼓风干燥箱(上海一恒科学仪器有限公司);Waters2690 型高效液相色谱仪、Waters996 型紫外检测器(美国 Waters 公司)。

1.1.2 试剂 NBT 对照品(中国生物制品检定研究,批号:101003-200801,纯度 100.0%);NBT 原料药(上海抚生实业有限公司,批号:A22588-25G,纯度 98%);卡波姆(湖北兴银河化工有限公司,批号:20171102)川芎挥发油(吉安市青原东方天然香料油提炼厂,批号:20171101,含川芎蒿本内酯 50.36%);氮酮(湖北科捷制药有限公司,批号:170802);丙二醇(江西易普生药业有限公司,批号:20180604);薇婷脱毛膏(中国利洁时家化有限公司,批号:20171257);甲醇(HPLC/Spectro,批号:2017021301);冰醋酸(AR,成都长联化工试剂有限公司,批号:20180726);四氢呋喃(AR,成都科隆化学品有限公司,批号:2018020201);氢氧化钠(AR,成都市科隆化工试剂厂,批号:20180401);磷酸二氢钾(AR,成都市科隆化学品有限公司,批号:2017012101);乙腈(HPLC/Spectro,批号:2018010508)。

1.1.3 实验动物 SPF 级 KM 种雄性小鼠,体重 18~22 g。由四川省医学科学院实验动物中心提供,

实验动物生产许可证为 SCXK(川)2018-19,实验动物环境使用许可证号 SYXK(川)2018-100。

### 1.2 方法

1.2.1 NBT 凝胶剂的制备 NBT 凝胶剂处方组成为:2.0% NBT、1.0% 卡波姆、15% 丙二醇以及适量的氮酮、川芎挥发油和纯净水。所有实验用样品均由邛崃市医疗中心医院,按照凝胶剂的制备方法配制而得<sup>[5]</sup>。见表 1。

1.2.2 NBT 含量测定 色谱条件<sup>[7]</sup>:色谱柱为 DiamonsilC18(4.6 × 250 mm,5 μm);流动相为乙腈-四氢呋喃-0.1% 冰醋酸(38:8:54);流速为 1.0 mL/min;柱温为 30 ℃;检测波长为 254 nm;进样量为 20 μL。(1)标准曲线的制备:取 NBT 对照品适量,精密称定,用甲醇定容于 100 mL 容量瓶中,摇匀即得 NBT 对照品储备液。精密吸取储备液适量,用流动相配制成质量浓度分别为 1.0、5.0、10.0、15.0、20.0、30.0 和 50.0 μg/mL 的 NBT 系列工作溶液。分别取上述工作液 20 μL,按上述色谱条件测定 NBT 峰面积,结果 NBT 浓度在 1.0~50.0 μg/mL 范围内,质量浓度(X)与峰面积(Y)线性关系良好,其回归方程为  $Y = 8799.8X - 3264.2$ ,  $r^2 = 0.9998$ 。(2)回收率和精密度实验:分别取 NBT 对照品储备液适量,加适量 NBT 空白凝胶剂,加入甲醇搅拌并定容,即得 3 种不同浓度的 NBT 凝胶剂实验样品,按上述色谱条件,分别进样 3 次。NBT 样品溶液的批内精密度 < 0.84%,批间精密度 < 1.92%,回收率为 96.7%~103.1%。见图 1 及表 2。

表 1 样品分组及氮酮和川芎挥发油含量(%)

样品	氮酮	川芎挥发油
0	0	0
1	1	1
2	1	3
3	2	1
4	2	3

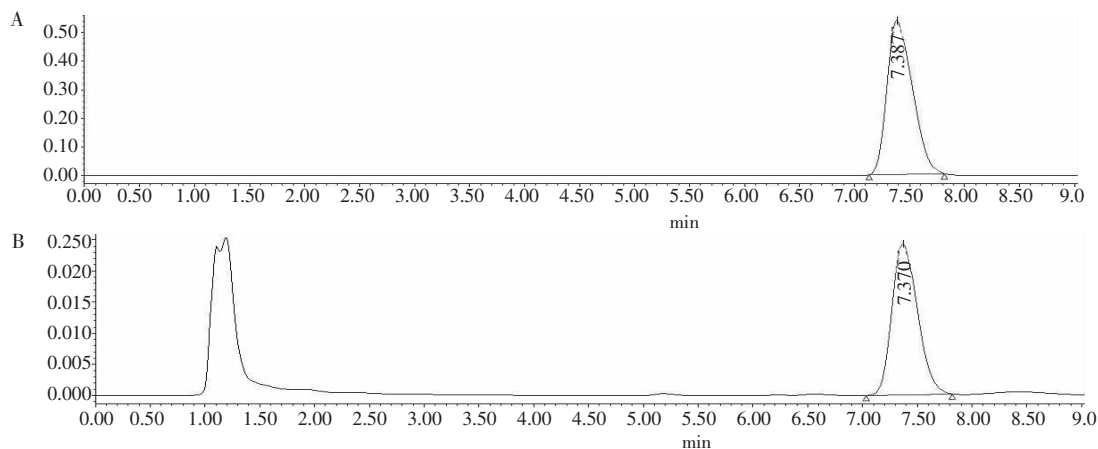


图 1 色谱图

A. NBT 对照品色谱图; B. 供试品色谱图。

表 2 精密度与回收率结果 (n=3)

NBT(μg/mL)	批内精密度(%)			批间精密度(%)	回收率(%)		
	1	2	3		1	2	3
1.0	0.48	0.76	0.74	0.85	100.9	101.6	103.1
15.0	0.22	0.25	0.84	1.92	97.9	96.7	101.2
50.0	0.05	.065	0.68	1.54	102.8	100.1	102.2

1.2.3 NBT 经离体鼠皮渗透特性实验 (1) 实验用鼠皮的制备:用脱毛膏脱去小鼠腹部被毛,24 h 后脱颈处死,剥取皮肤,剔除皮下组织和脂肪,选择无肉眼可见损伤的皮肤,用生理盐水漂洗并浸泡,置 4℃ 冰箱保存,24 h 内使用。(2) NBT 渗透特性测定:取 Franz 皮肤渗透实验池<sup>[8]</sup>,上下两室固定,将实验用鼠皮固定在给药室与接收室之间,其真皮层面向接收室,角质层面向给药室,鼠皮的有效扩散面积为 4.5 cm<sup>2</sup>。将含 30% 甲醇的磷酸缓冲液 (pH6.5) 注入接收室内,排除气泡,使液面恰与鼠皮接触。开动磁力搅拌器,持续搅拌 (400 rpm),37℃ 恒温。分别取样品,均匀涂于鼠皮上。于给药 1、3、6、9 和 12 h 抽取接收液<sup>[9]</sup>,立即补充等体积接收液。分别将抽取的接收液真空冷冻干燥,用流动相溶解残留物,定容置 5 mL 容量瓶中,溶液用 0.45

μm 微孔滤膜过滤,滤液按 1.2.2 项下方法测定 NBT 浓度。按以下公式分别计算 Q 值、J 值及 K<sub>p</sub> 值<sup>[9-10]</sup>。

$$Q = \left( \sum_{i=1}^n Pn \times V \right) / A ; J = V/A \times d_0/d_i ; K_p = J/A \times C_0$$

以上公式中,A=4.5 cm<sup>2</sup>,V=20 mL。Q:累积渗透量,d<sub>0</sub>/d<sub>i</sub>:稳态时的斜率,J:稳态流量,单位时间通过单位面积的药量,K<sub>p</sub>:渗透系数。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 21.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,采用方差分析。P<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 氮酮和川芎挥发油浓度对 NBT 累积渗透量的影响

各组样品中 NBT 的渗透量,随着时间的推移均逐渐增加。在 12 h 内,含氮酮、川芎挥发油样品组 NBT 的渗透量比不含氮酮、川芎挥发油的对照样品组增加 >1 倍,且以样品 3 (含 2% 氮酮 + 1% 川芎挥发油) 的 NBT 的累积渗透量最大,为 709.51 μg/cm<sup>2</sup>。见表 3。

表 3 样品中 NBT 经离体鼠皮的累积渗透量 ( $\bar{x} \pm s, \mu\text{g}/\text{cm}^2, n=3$ )

样品	1 h	3 h	6 h	9 h	12 h
0	22.18 ± 10.64	81.74 ± 32.07	179.59 ± 61.31	230.13 ± 73.92	291.64 ± 66.52
1	48.05 ± 25.09	203.14 ± 82.07	368.06 ± 117.02	531.52 ± 129.73	587.33 ± 114.60
2	54.22 ± 48.12	219.89 ± 131.93	302.16 ± 110.18	465.74 ± 110.99	564.66 ± 147.21
3	69.56 ± 35.64	246.77 ± 104.25	390.21 ± 106.80	519.51 ± 138.97	709.51 ± 134.89
4	39.67 ± 28.62	137.25 ± 67.60	221.24 ± 83.10	330.04 ± 86.02	503.94 ± 140.08

### 2.2 氮酮、川芎挥发油浓度对 NBT 透皮渗透参数的影响

实验各样品中 NBT 经离体鼠皮的渗透量 Q 与时间 t 相关性较好,符合 Higuchi 方程,NBT 经离体鼠皮渗透均符合零级动力学过程。在 12 h 内,含氮酮、川芎挥发油的样品组的 NBT 的 J 值和 K<sub>p</sub> 值与不含氮酮、川芎挥发油的对照样品组比较,均显著增大,且样品 3 (含 2% 氮酮 + 1% 川芎挥发油) 的 J 值及 K<sub>p</sub> 值最大,分别为 1 118.12 μg·cm<sup>-2</sup>·h<sup>-1</sup> 和 2.282 μg·cm<sup>-4</sup>·h<sup>-1</sup>。见表 4。

### 2.3 样品经离体鼠皮累积渗透量的极差分析

以 12 h 内 NBT 经离体鼠皮的累积渗透量计算其 K1、K2 值,K 值大的配方比例为最佳配方比例,极差分析结果显示,氮酮、川芎挥发油的 K1 值分别为 1 165.99 和 1 310.84,K2 值分别为 1 233.45 和 1 088.60,R 值分别为 230.83 和 249.09。可见氮酮的 K2 值 > K1 值,川芎挥发油的 K1 值 > K2 值,即

在 NBT 凝胶中氮酮、川芎挥发油的最佳配方比例为 2% 氮酮 + 1% 川芎挥发油。见表 5。

表 4 样品中 NBT 经离体鼠皮的透皮吸收参数 ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

样品	方程	r <sup>2</sup> 值	J 值 [μg·(cm <sup>2</sup> ) <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup> ]	K <sub>p</sub> 值 [μg·(cm <sup>2</sup> ) <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup> ]
0	Q = 138.91t <sup>1/2</sup> - 179.24	0.983	566.98	1.157
1	Q = 251.14t <sup>1/2</sup> - 301.81	0.984	1 025.05	2.092
2	Q = 228.02t <sup>1/2</sup> - 261.26	0.961	930.69	1.899
3	Q = 273.94t <sup>1/2</sup> - 297.85	0.944	1 118.12	2.282
4	Q = 216.95t <sup>1/2</sup> - 279.67	0.946	885.50	1.807

表 5 样品经离体鼠皮累积渗透量的极差分析

样品	氮酮 (%)	川芎挥发油 (%)	累积浓度 (μg/cm <sup>2</sup> )
2	1	3	564.66
1	1	1	601.33
3	2	1	709.51
4	2	3	523.94
K1	1 165.99	1 310.84	
K2	1 233.45	1 088.60	
R	230.83	249.09	

## 2.4 样品经离体鼠皮累积渗透量的方差分析

NBT 在 12 h 内经离体鼠皮累积渗透量的方差分析显示,氮酮和川芎挥发油  $F$  值分别为 7.224 ( $P < 0.05$ ) 和 9.412 ( $P < 0.05$ ),氮酮和川芎挥发油按一定比例联合使用时  $F$  值为 11.628 ( $P < 0.05$ )。在以卡波姆为基质的 NBT 凝胶剂中,氮酮和川芎挥发油均具有促进 NBT 透皮渗透的作用,且氮酮与川芎挥发油联合使用对 NBT 透皮渗透亦有协同增效的作用。见表 6。

表 6 样品经离体鼠皮的累积渗透量方差分析

因素	III 型平方和	自由度	均方	$F$ 值	$P$ 值
校正模型	973 618.031	3	324 539.344	9.421	0.005
截距	6 342 406.160	1	6 342 406.160	184.122	0.000
氮酮	248 849.280	1	248 849.280	7.224	0.028
川芎挥发油	324 209.963	1	324 209.963	9.412	0.015
氮酮 + 川芎挥发油	400 558.788	1	400 558.788	11.628	0.009
误差	275 574.813	8	34 446.852		
总量	7 591 599.005	12			
校正总量	1 249 192.844	11			

## 3 讨论

在经皮给药制剂中,药物经皮渗透达到作用部位是药物发挥治疗作用的前提。大部分药物由于药物本身理化性质的限制,不易透过人体皮肤到达治疗部位。同时人体皮肤,特别是皮肤角质层在阻止有害物质的侵入时,也使得药物难以透过人体皮肤达到治疗要求。在药剂学中,除可通过改变药物剂型、制剂工艺等方法来增加药物的经皮渗透量外,在制剂组方时,添加适宜的透皮渗透促进剂也是增加药物经皮渗透量的常用方法<sup>[11-12]</sup>。有报道<sup>[13-16]</sup>认为,某些药物可增加皮肤组织的血流,提高药物在皮肤组织中的消除速率,在皮肤组织中形成漏槽效应,从而实现促进药物渗透作用。张立超等<sup>[17]</sup>报道,川芎挥发油能显著增强氟比洛芬的透皮吸收,但透皮流量的增加未呈浓度-效应依赖性,常用量为 1% ~ 3%。

目前,常用的经皮渗透促进剂有二甲基亚砜、油酸和氮酮等药物,由于氮酮与川芎挥发油的透皮促进机制存在差异,若两者联用,可呈现协同增效作用。有文献<sup>[18]</sup>报道,分别在皮肤角质层滴加含 30 g/L 的氮酮、100 g/L 川芎挥发油以及 30 g/L 的氮酮和 100 g/L 川芎挥发油的混合物,观察氮酮和川芎挥发油对丹皮酚饱和水溶液体外透皮的影响,结果氮酮或川芎挥发油单用时均对丹皮酚的经皮渗透有促进作用,而两者联用时能进一步促进丹皮酚的

经皮渗透。

本实验采用  $2 \times 2$  析因设计法<sup>[19]</sup>,分别以 1% 氮酮和 2% 氮酮与 1% 川芎挥发油和 3% 川芎挥发油为研究水平,探讨氮酮和川芎挥发油联用时,对以卡波姆为凝胶基质的 NBT 凝胶剂中 NBT 透皮渗透作用的影响;同时通过对氮酮和川芎挥发油在 NBT 凝胶剂中交互作用的分析,优选两者的最佳配方比例。实验结果显示以卡波姆为凝胶基质时,在实验浓度范围内氮酮对 NBT 透皮渗透有显著的促进作用,川芎挥发油同样亦有显著的促进作用,且氮酮与川芎挥发油之间存在显著的协同交互作用。综合考虑累积渗透量、稳态流量及渗透系数,在 NBT 凝胶剂中透皮促进剂的配方以 2% 氮酮 + 1% 川芎挥发油为最优。

本研究显示,以卡波姆为凝胶基质,氮酮与川芎挥发油作为透皮促进剂联用时,与空白样品比较,对萘丁美酮透皮特性具有协同增效作用。川芎挥发油不仅具有活血行气、祛风止痛的药理作用,而且其以一定浓度外用时,也具有较明显的经皮渗透促进作用,该作用与有关文献报道<sup>[14,17-18,20]</sup>相吻合。NBT 渗透特性测定时,于给药 1、3、6、9 和 12 h 抽取接收液的确是基于 NBT 凝胶剂每日两次的用药方法,并参照文献报道<sup>[9]</sup>的结果。在本实验建立的高效液相色谱条件下,NBT 的检测限为 0.03  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、定量限为 0.12  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

综上,以高效液相色谱法测定 NBT 凝胶剂中 NBT 在 12 h 内的累积渗透量,并计算其稳态流量和渗透系数,实验方法稳定、可靠、易行。

## 参考文献

- [1] 常花蕾,陈雨丹. 萘丁美酮胶囊致神经性耳聋 1 例[J]. 西北药理学杂志,2016,31(2):217-218.
- [2] 罗彪. 萘丁美酮不良反应的临床观察[J]. 安徽卫生职业技术学院学报,2009,8(4):54.
- [3] 赵文惠,曾诚,古丽努尔·塔西铁木尔,等. 黄体酮乳膏剂经皮给药在大鼠体内的药动学研究[J]. 山东医药,2016,56(40):35-37.
- [4] 范高福,刘修树,汤洁,等. 正交设计石榴鞣花酸凝胶剂处方配比的研究[J]. 中国现代应用药学,2016,33(12):1523-1525.
- [5] 张彦,何凤慈,陈均,等. 萘丁美酮凝胶剂的研制[J]. 中国药房,1998,9(5):216.
- [6] 周开,岑锐标,陈伯从. 不同促渗剂对蛇床子软膏透皮吸收特性的影响[J]. 中国药业,2013,22(14):34-35.
- [7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 2020 版. 北京:中国医药科技出版社,2020:1439.

(下转第 982 页)