溶液系统中单萜醇酯类促透剂对茶碱经皮渗透的影响

逯新坤[1]，刘慧杰[1]，张金伟[1]，张志兰[1]，魏文静[1]，赵利刚[1,2]*
（1. 华北理工大学药学院，河北唐山 063210；2. 唐山市新型药物制剂与释药技术重点实验室，河北唐山 063210）

摘要：采用酰氯法以单萜醇［α-萜品醇（TER）、L-薄荷醇（MEN）、香叶醇（GER）和香茅醇（CIT）］作为先导化合物与脂肪酸［庚酸（C7）、肉豆蔻酸（C14）、硬脂酸（C18）和油酸（dC18）］反应合成系列脂肪酸单萜醇酯衍生物。以离体兔皮为屏障，利用水平卧式双室扩散池进行体外渗透试验，考察单萜醇及其系列单萜醇酯衍生物对肉豆蔻酸异丙酯（IPM）溶液中茶碱（**1**）体外渗透行为的影响。与空白组（不加促透剂）相比，α-萜品醇庚酸酯（TER-C7）、L-薄荷醇庚酸酯（MEN-C7）、香叶醇油酸酯（GER-dC18）、香茅醇油酸酯（CIT-dC18）对 **1** 均有显著促透效果（P<0.05）。在所探究的环状单萜醇酯中，MEN-C7 对 **1** 的促透效果最佳；在受试的链状单萜醇酯中，GER-dC18 对 **1** 的促透效果最佳。上述 2 组中 **1** 的 8 h 累积透过量分别是空白组的 3.02 和 1.86 倍。环状及链状单萜醇酯衍生物对 **1** 均有显著促透效果，其中环状单萜醇酯 MEN-C7 的促透效果更优，有望用于经皮给药制剂的开发。

关键词：茶碱；促透剂；单萜醇酯；体外渗透；分子模拟
中图分类号：R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)06-0919-08
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.06.013

Effect of Monoterpene Alcohol Esters as Permeation Promoters in Solution Systems on Transdermal Penetration of Theophylline

LU Xinkun[1], LIU Huijie[1], ZHANG Jinwei[1], ZHANG Zhilan[1], WEI Wenjing[1], ZHAO Ligang[1,2]*
(*1. School of Pharmacy, North China University of Science and Technology, Tangshan 063210;*
2. Tangshan Key Lab. of Novel Preparations and Drug Release Technology, Tangshan 063210)

ABSTRACT: A series of fatty acid monoterpene alcohol ester derivatives were synthesized via chlorination reaction of monoterpene alcohols[α-terpineol(TER), L-menthol(MEN), geraniol(GER) and citronellol(CIT)], as lead compounds, and fatty acids[heptanoic acid(C7), myristic acid(C14), stearic acid(C18) and oleic acid(dC18)]. The *in vitro* permeation experiments were conducted with horizontal double chamber diffusion cell and excised rabbit skin as a skin barrier. The effects of the monoterpene alcohols and their monoterpene alcohol ester derivatives on *in vitro* permeation behavior of theophylline(**1**) in the isopropyl myristate(IPM) solutions was investigated. Compared with the blank group(without any permeation promoter), α-terpinol heptanoate(TER-C7), L-menthol heptanoate(MEN-C7), geraniol oleate(GER-dC18) and citronellol oleate(CIT-dC18) showed significant permeation promoting effects on **1**(P<0.05). Among the cyclic monoterpene esters explored, MEN-C7 showed the best permeation promoting effect on **1**. While among the tested chain monoterpene esters, GER-dC18 showed the best permeation promoting effect on **1**. The cumulative permeation amount of **1** at 8 h of above two groups were 3.02 and 1.86 times higher than that of the blank group, respectively. Both cyclic and chain monoterpene alcohol ester derivatives showed significant permeation promoting effects on **1**. Among which the cyclic monoterpene alcohol ester, MEN-C7, had the superior permeation promoting effect and was promised practical use in future transdermal application.

Key Words: theophylline; permeation promoter; monoterpene alcohol ester; *in vitro* permeation; molecular simulation

茶碱（theophylline，**1**）属甲基黄嘌呤类药物，有支气管舒张、抗炎及免疫调节等多种生物活性[1]，适应证有支气管哮喘、急性支气管炎、哮喘性支气管炎、阻塞性肺气肿等。本品口服后会出现消化道刺激、心律失常等不良反应，且生物利用度低，若将其改造成经皮给药制剂，可有效避免肝脏首过效应、减轻不良反应、长时间维持一定血药浓度[2]，从而提高患者用药安全性，实现精准有效的对症治疗。因此，将 **1** 改造为经皮给药制剂具有深远意义。

受皮肤屏障的影响，经皮给药系统（transdermal drug delivery systems，TDDS）中药物透过量较低，而应用促透剂可有效提高药物的渗透效率，是当前 TDDS 研究的重点和热点。单萜醇类化合物来自于天然挥发油，被美国 FDA 定义为“公认安全（generally regarded as safe，GRAS）”的化合物[3]，作为促透剂被广泛研究，有显著的促透活性，且安全性较高。

本课题组前期研究表明：α- 萜品醇酯衍生物对美洛昔康、氟比洛芬、硝酸异山梨酯和格列美脲有显著的促透作用[4—7]；**1**- 薄荷醇酯衍生物对美托洛尔和氟比洛芬有显著的促透作用[8—9]。为进一步探究该类促透剂的应用范围，本试验考察了单萜醇及单萜醇酯对 **1** 体外促透的效果，同时采用分子模拟软件将优选的单萜醇及单萜醇酯同神经酰胺（ceramide，NP）进行分子对接，探究其分子构效关系同渗透行为之间的联系。有关该类促透剂作用于 **1** 的相关研究国内外尚未见报道。

1　仪器与试药

LC-2010A 型高效液相色谱系统［日本 Shimadzu 公司，包括 LC-20AT 型泵、SIL-20A 型自动进样器、SPD-20A 型可变波长紫外吸收检测器和 CTO-20A 型色谱柱恒温箱］；ARx300 型核磁共振仪（德国 Bruker 公司）；RE-52AA 型旋转蒸发器（上海亚荣生化仪器厂）；TP-01 型水平卧式双室扩散池（沈阳天美达科技仪器有限公司）；ST-16R 型低温高速离心机（美国 Thermo Fisher Scientific 公司）。

1 原料药（上海迈瑞尔化学技术有限公司，含量 >98.0%，批号 73867148）；乙酰苯胺（内标，**2**，天津市科密欧化学试剂有限公司，含量 >99.0%，批号 20140110）；肉豆蔻酸异丙酯（IPM，国药集团化学试剂有限公司）；α- 萜品醇（TER，含量 >99.0%）、香叶醇（GER，含量 >98.0%）（上海吉至生化科技有限公司）；香茅醇（CIT，北京迈瑞达科技有限公司，含量 >95.0%）；L- 薄荷醇（MEN，石家庄龙泽制药股份有限公司，含量 >99.0%）；庚酸（C7）、肉豆蔻酸（C14）、硬脂酸（C18）、油酸（dC18）、氯化亚砜和三乙胺（天津市致远化学试剂有限公司）；硅胶色谱填料（粒径 48 ～ 75 μm，青岛海洋化工有限公司）；α- 萜品醇庚酸酯（TER-C7）、α- 萜品醇肉豆蔻酸酯（TER-C14）、α- 萜品醇硬脂酸酯（TER-C18）、α- 萜品醇油酸酯（TER-dC18）、L- 薄荷醇庚酸酯（MEN-C7）、L- 薄荷醇肉豆蔻酸酯（MEN-C14）、L- 薄荷醇硬脂酸酯（MEN-C18）、L- 薄荷醇油酸酯（MEN-dC18）、香叶醇庚酸酯（GER-C7）、香叶醇肉豆蔻酸酯（GER-C14）、香叶醇硬脂酸酯（GER-C18）、香叶醇油酸酯（GER-dC18）均为本课题组合成[4,10—12]；甲醇为色谱纯，其余试剂均为分析纯。

雄性家兔，体质量（2 000±200）g，华北理工大学实验动物中心，动物合格证编号 SCXK-（京）2021-0003，相关试验方案均已通过伦理委员会批准。

2　方法与结果

2.1　系列脂肪酸单萜醇酯的制备及结构确证

采用酰氯法以单萜醇（TER、MEN、GER 和 CIT）为先导化合物，与脂肪酸（C7、C14、C18 和 dC18）反应合成系列脂肪酸单萜醇酯衍生物。将过量脂肪酸与氯化亚砜在 65 ℃油浴及冷凝回流条件下反应 4 h，将产物逐滴加入三乙胺与单萜醇的混合溶液中，以无水四氢呋喃为溶剂在 70 ℃油浴中反应 4 ～ 5 h。采用薄层色谱法（TLC）检验单萜醇是否反应完全，用 0.3 mol/L 氢氧化钠溶液将 pH 值调至 8.0 左右，用乙酸乙酯对生成产物进行萃取，收集上层有机相，加入无水硫酸镁脱水 4 ～ 5 h，抽滤，旋蒸后过硅胶色谱柱，采用洗脱剂［*v*（石油

收稿日期：2022-08-21
基金项目：河北省“第三批青年拔尖人才”项目
作者简介：逯新坤（2002—），男，华北理工大学药学院 2019 级本科生。
通信作者：赵利刚（1982—），男，教授，硕士生导师，从事新型促透剂及经皮给药制剂的研究。
E-mail：tsyxzlg@163.com

醚）：*v*（乙酸乙酯）=80 ：1］冲洗，收集纯净的试液并旋蒸除去洗脱剂，得最终产物单萜醇酯[13]，称重并计算产率，结果均大于 75%，采用 ^{1}H-NMR 确证了化学结构（氢谱数据存编辑部）。

2.2 体外分析方法的建立

2.2.1 色谱条件

色谱柱 Thermo C_{18} ODS 柱（4.6 mm×150 mm，5 μm）；流动相 甲醇和水（体积比 20 ：80）的混合溶液；检测波长 272 nm；流速 0.5 mL/min；柱温 40 ℃；进样量 15 μL。

本色谱条件下，典型色谱图如图 1 所示。

2.2.2 标准曲线的绘制

精密称取 **1** 原料药 10 mg 置 100 mL 量瓶中，用甲醇溶解并稀释成 100 μg/mL 的贮备液，然后用流动相梯度稀释得 **1** 质量浓度为 0.2 ～ 100 μg/mL 的系列标准溶液。精密称取 **2** 0.1 g，用甲醇溶解并稀释成质量浓度为 50 μg/mL 内标溶液。取上述系列标准溶液各 300 μL，加入等体积内标溶液，涡旋混合后进行色谱分析。在上述色谱条件下，内标与药物分离度良好，峰形良好，保留时间短。药物与内标的峰面积比值（*R*）与 **1** 质量浓度（*c*）在 0.2 ～ 100 μg/mL 线性关系良好，所得标准曲线方程为 R=0.092 4c－0.049 5，r=0.999 8。

2.2.3 精密度与准确度试验

分别取低、中、高质量浓度（2、50 和 100 μg/mL）的 **1** 标准溶液进样测定，计算得日内 RSD 分别为 1.28%、1.35%、1.06%（n=6），日间 RSD 分别为 1.08%、1.56%、1.38%（n=6），表明精密度良好；取低、中、高质量浓度样品各 3 份，测得其平均加样回收率分别为 99.5%、97.6%、98.8%，RSD 分别为 1.20%、0.73%、0.86%（n=9）。

2.3 体外经皮试验探究

2.3.1 离体皮肤的制备

将兔用乙醚麻醉后，立刻修剪除去其背部兔毛（短毛用剃须刀去除），随后处死，迅速剥离其背部皮肤。将取下来的背部皮肤角质层向上平铺固定于木板上，用眼科手术剪去除脂肪层和结缔组织层，并剪成面积约 5 cm^2 的小块，用生理盐水冲洗干净后装袋密封，于 －80 ℃环境中保存，7 d 内使用。进行体外试验前，应检查兔皮是否完整，确保其无损伤，方可正常使用。

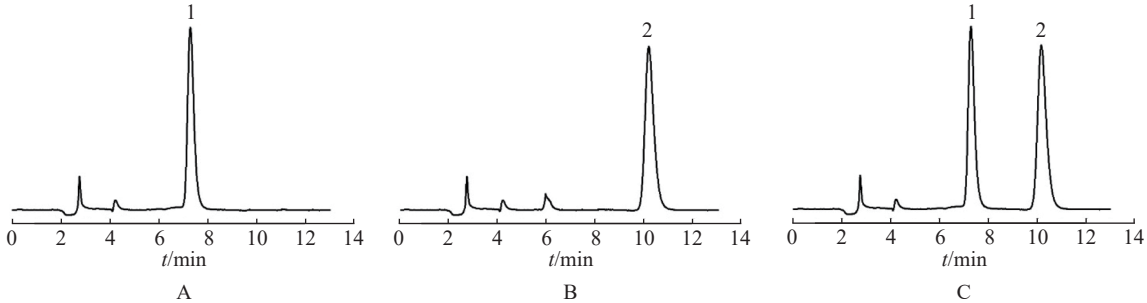
2.3.2 供给液、接收液的制备

供给液：取过量的 **1** 于烧杯中，以 IPM 溶液为溶剂，室温下超声 15 min，使 **1** 充分溶解（保证有少量固体存在）。取上述混悬液 3 mL 于烧杯中，加入规定量的促透剂，超声 15 min 使二者充分混合，即得。

接收液：照《中华人民共和国药典》2020 年版配制 pH 7.4 的磷酸盐缓冲液（PBS），即得。

2.3.3 体外透皮试验方案

将冷冻保存的兔皮取出，置生理盐水中解冻。解冻后，用滤纸将兔皮上的水分吸干，表皮侧朝向



A—**1** 标准溶液；B—50 μg/mL 内标溶液；C—透皮 6 h 时的接收液样品。

1—**1**；2—**2** 内标。

图 1 典型色谱图

Fig.1 Typical Chromatograms

供给池方向，固定于双室扩散池之间。药物有效透过面积为 0.95 cm^2，向供给池中加入供给液 3 mL，接收池中加入 PBS 3 mL，在 (32.0±0.5)℃、700 r/min 的条件下开展体外试验。以 8 h 为试验总时长，每隔 1 h 取样 2 mL，同时向接收池中补充等量同温 PBS。所得接收液离心 (4 000×*g*) 10 min，取上清液 300 μL，加入等体积内标溶液，采用 HPLC 法检测药量。计算单位面积药物累积透过量 (*Q*)，以 *Q* 为纵坐标对时间 *t* 作图，所得直线的斜率为稳态透皮速率 (J_{ss})，与横轴的交点为时滞 (t_{lag})，并计算渗透比 [即 ER，指含促透剂组与空白组（不加促透剂）在 8 h 时的累积透过量 ($Q_{8\,h}$) 比值] 和扩散系数 [*D*，$D=h^2/(6t_{lag})$，式中 *h* 为兔皮厚度]。

2.4　体外经皮试验结果

2.4.1　单萜醇酯优化浓度的筛选

不同促透剂对不同药物有不同的促透效果，促透剂的浓度也会影响促透作用。选用系列浓度的单萜醇为促透剂时，其对 **1** 的促透效果如图 2 所示。分别采用 TER 和 GER 为环状单萜醇酯和链状单萜醇酯的代表。由图 2A 可知，与不含促透剂（TER）组相比，TER 浓度为 3%或 5%均对 **1** 有显著的促透效果 ($P<0.05$)，$Q_{8\,h}$ 分别为 (199.42+20.40) 和 (192.43+30.61) μg/cm^2；而 TER 浓度为 1%或 7%时，与不含促透剂组无明显差异 ($P>0.05$)。由图 2B 可知，与不含促透剂 (GER) 组相比，GER 浓度为 3%时促透效果较佳 ($P<0.05$)，$Q_{8\,h}$ 为 (199.44+20.66) μg/cm^2，其他浓度组与不含促透剂组无显著差异 ($P>0.05$)。因此，选定 3%等物质的量浓度的单萜醇酯进行后续研究。

2.4.2　环状单萜醇酯类促透剂对 **1** 体外渗透行为的影响

环状单萜醇酯类对 **1** 体外渗透参数的影响如表 1 所示。由表 1 可知，TER-C7 对 **1** 有显著促透效果 ($P<0.05$)，$Q_{8\,h}$ 为 (286.84±39.03) μg/cm^2，与空白组（即不加促透剂的 IPM 溶液）相比，ER 为 1.71；MEN-C7 对 **1** 有显著促透效果 ($P<0.05$)，$Q_{8\,h}$ 为 (506.26±53.66) μg/cm^2，与空白组相比，ER 为 3.02；相比于空白组，加入促透剂后 **1** 的 t_{lag} 均明显缩短 ($P<0.05$)，*D* 值明显增大 ($P<0.05$)，表明此类促透剂可增加 **1** 的经皮扩散速度、缩短滞后时间。

2.4.3　链状单萜醇酯类促透剂对 **1** 体外渗透行为的影响

链状单萜醇酯类对 **1** 体外渗透参数的影响如表 2 所示。由表 2 可知，GER-C18 和 GER-dC18 对 **1** 均有显著促透效果 ($P<0.05$)，$Q_{8\,h}$ 分别为 (283.26±43.15) 和 (311.24±44.61) μg/cm^2，ER 分别是 1.69 及 1.86；CIT-dC18 对 **1** 有显著促透效果 ($P<0.05$)，$Q_{8\,h}$ 为 (303.52±78.04) μg/cm^2，ER 为 1.81。加入促透剂后 **1** 的 t_{lag} 均明显缩短 ($P<0.05$)，*D* 值明显增大 ($P<0.05$)，表明此类促透剂可增加 **1** 的经皮扩散速

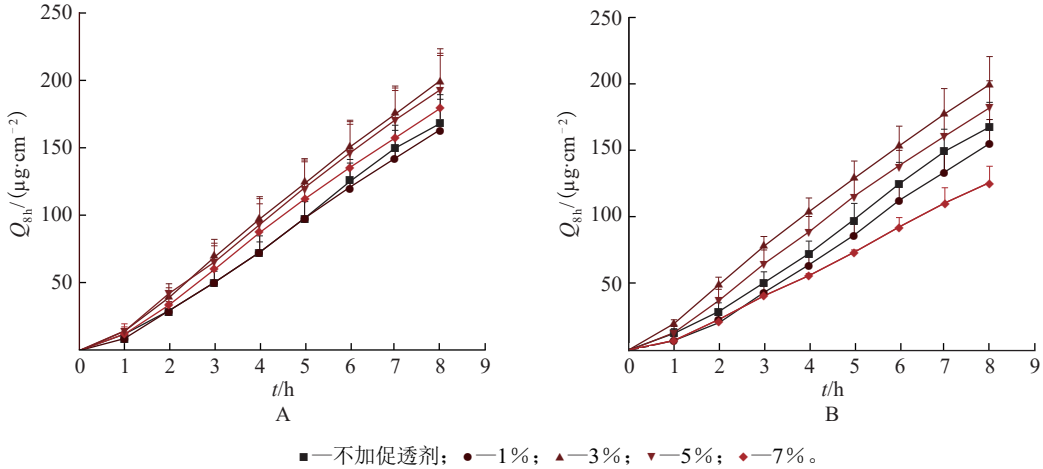


图 2　不同浓度 **TER**（A）或 **GER**（B）对 **1** 经皮渗透行为的影响 (*n*=4)

Fig.2　Effects of TER (A) or GER (B) with Different Concentrations on Transdermal Permeation Behaviors of **1** (*n*=4)

度、缩短滞后时间。

2.5 分子模拟

近年来，分子模拟技术逐渐被用于TDDS研究，其优势在于可通过计算机分子模拟技术对化合物间的相互作用机制进行分析及预测[14]，为探究促透剂与皮肤屏障中物质分子间的相互作用提供了方法。经皮渗透的屏障为角质层，角质层中的脂质由游离脂肪酸、固醇类脂质和占比大于50%的NP构成[15]。由此可见，NP在皮肤屏障中发挥重要作用，通过分子模拟技术可间接观测到促透剂分子在角质层中可能的作用位点，且可对NP与促透剂之间的分子对接方式进行分析。

使用Materials Studio 7.0分子模拟软件（美国Accelrys公司）构建**1**、TER、TER-C7、MEN、MEN-C7、GER、GER-dC18、CIT、CIT-dC18与NP的分子对接模型，用Forcite模块筛选出以上分子模型的最优构象，对最优构象进行分子结合状态模拟，利用Blend模块模拟出以上分子对接模型的最低能量构象，比较复合物间的对接能，同时模拟出各分子构型间形成氢键的最短距离，如图3所示。化合物**1**、单萜醇及单萜醇酯分别与NP的极性头部对接，其对接能如表3所示（已知NP和**1**的对接能为 －0.954 kcal/mol）。由表3可见，所示对接能均小于0，说明**1**、单萜醇及单萜醇酯与NP都存在引力相互作用，且被改造的单萜醇酯与NP对接能的绝对值更大，故相较于**1**，单萜醇酯可更有效地与NP发生竞争性结合，使**1**顺利地穿过角质层，进而增加**1**的经皮渗透量。

表1 IPM体系中环状单萜醇酯对1渗透参数的影响（$\bar{x}\pm s$，n=4）

Tab.1 Effects of Cyclic Monoterpene Alcohol Esters in IPM Systems on Permeation Parameters of **1** ($\bar{x}\pm s$, n=4)

促透剂	J_{ss}/(μg·h^{-1}·cm^{-2})	$Q_{8\,h}$/(μg·cm^{-2})	t_{lag}/h	$D\times10^{-3}$/(cm^2·h^{-1})	ER
空白	24.23±4.41	167.59±18.13	0.95	2.96±0.42	1.00
3% TER	25.55±1.36	199.42±20.40[1)]	0.16	17.60±3.32[1)]	1.19
3% TER-C7	42.77±4.44	286.84±39.03[1) 2)]	0.23	12.25±1.22[1) 2)]	1.71
3% TER-C14	36.99±10.01	231.30±40.51[1)]	0.73	3.86±0.69[2)]	1.38
3% TER-C18	26.54±6.36	230.09±26.51[1)]	0.05	56.33±8.53[1) 2)]	1.37
3% TER-dC18	24.23±4.41	104.29±15.28	0.26	10.83±1.56[1) 2)]	0.62
3% MEN	30.81±3.91	225.75±37.84[1)]	0.61	4.62±0.98	1.35
3% MEN-C7	55.45±22.02	506.26±53.66[1) 3)]	0.35	8.05±1.21[1) 3)]	3.02
3% MEN-C14	14.55±5.60	121.03±21.65	0.72	3.91±0.33	0.72
3% MEN-C18	9.99±2.24	91.85±23.78	0.42	6.71±0.85[1)]	0.54
3% MEN-dC18	9.88±1.84	68.40±8.09	0.27	10.43±1.04[1) 3)]	0.41

注：与空白组（即无促透剂）相比，[1)]P<0.05；与TER组相比，[2)]P<0.05；与MEN组相比，[3)]P<0.05。

表2 IPM体系中链状单萜醇酯对1渗透参数的影响（$\bar{x}\pm s$，n=4）

Tab.2 Effects of Chain Monoterpene Alcohol Esters in IPM Systems on Permeation Parameters of **1** ($\bar{x}\pm s$, n=4)

促透剂	J_{ss}/(μg·h^{-1}·cm^{-2})	$Q_{8\,h}$/(μg·cm^{-2})	t_{lag}/h	$D\times10^{-3}$/(cm^2·h^{-1})	ER
空白	24.23±4.41	167.59±18.13	0.95	2.96±0.42	1.00
3% GER	21.92±4.02	199.44±20.66[1)]	0.39	7.22±0.15[1)]	1.19
3% GER-C7	20.11±4.25	181.67±16.88	0.38	7.41±1.76[1)]	1.08
3% GER-C14	16.54±2.78	133.95±23.17	0.21	13.41±2.08[1) 2)]	0.80
3% GER-C18	35.17±5.67	283.26±43.15[1)2)]	0.07	40.24±8.92[1) 2)]	1.69
3% GER- dC18	37.23±10.12	311.24±44.61[1)2)]	0.20	14.08±1.64[1) 2)]	1.86
3% CIT	27.45±4.08	202.83±27.78[1)]	0.65	4.33±0.51	1.21
3% CIT-C7	22.36±8.22	143.15±47.80	0.12	23.47±5.69[1) 3)]	0.85
3% CIT-C14	21.67±10.12	129.96±40.96	0.23	12.25±1.68[1) 3)]	0.76
3% CIT-C18	41.22±16.82	217.45±10.17[1)]	0.76	3.71±1.05	1.30
3% CIT-dC18	32.30±10.90	303.52±78.04[1) 3)]	0.47	5.99±1.27[1)]	1.81

注：与空白组（即无促透剂）相比，[1)]P<0.05；与GER组相比，[2)]P<0.05；与CIT组相比，[3)]P<0.05

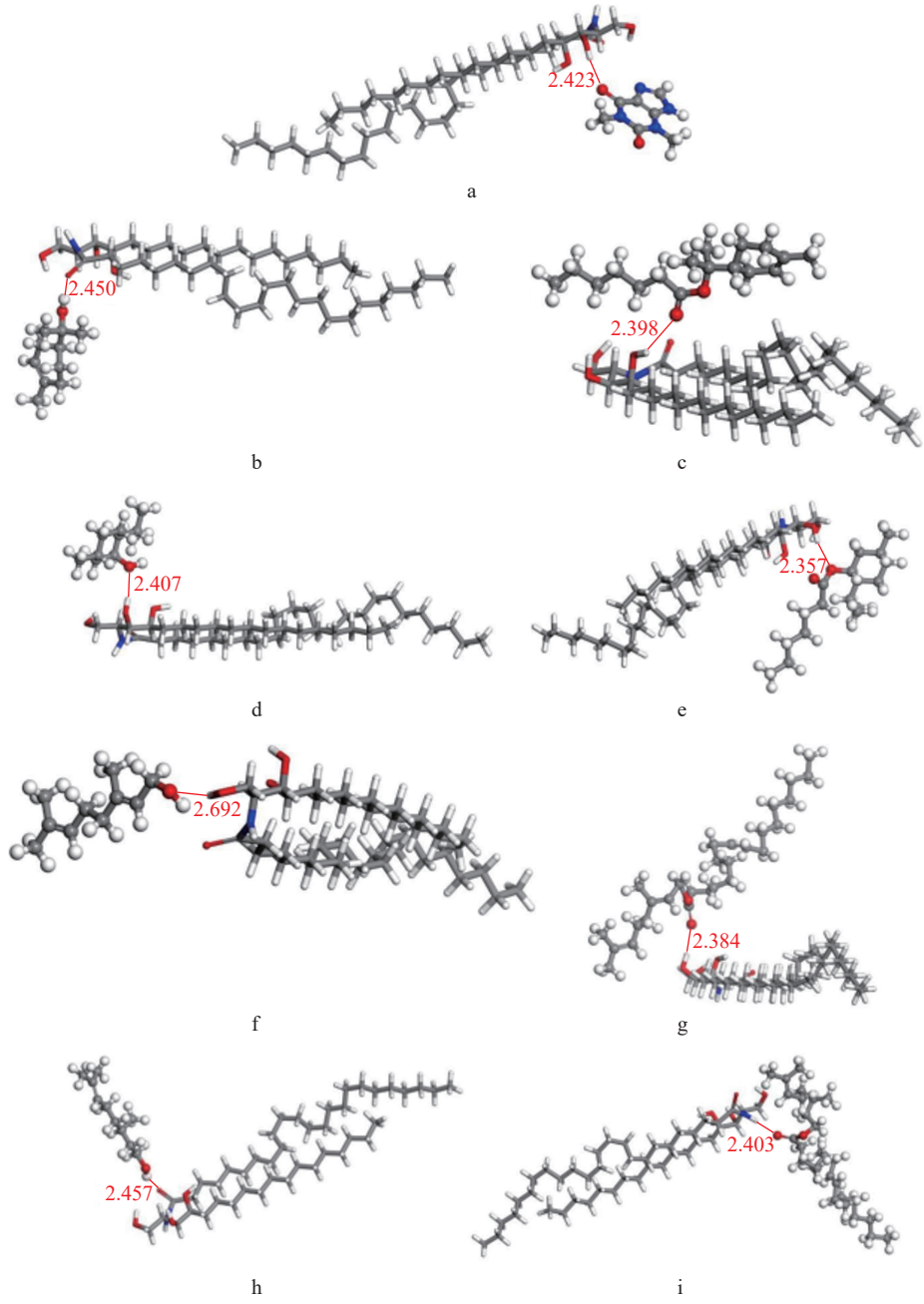


图 3　NP 与 1 (a)、**TER** (b)、**TER-C7** (c)、**MEN** (d)、**MEN-C7** (e)、**GER** (f)、**GER-dC18** (g)、**CIT** (h) 或 **CIT-dC18** (i) **的分子间作用的模拟**

Fig.3　Simulation of Intermolecular Interactions between NP and **1** (a), TER (b), TER-C7 (c), MEN (d), MEN-C7 (e), GER (f), GER-dC18 (g), CIT (h) or CIT-dC18 (i)

3　讨论

1 相对分子质量较低（180.16）、熔点适中（271 ～ 273 ℃），但其较低的脂水分配系数（Log*P*= － 0.17）意味着较低的脂溶性，因而在压敏胶贴剂系统中易析出。这是本研究的一项挑战，故选用体外溶液系统展开研究工作。

单萜醇酯的溶解度参数与 IPM 较为接近，可以确保单萜醇酯完全溶解于 IPM 中构成供给液；此外，IPM 与单萜醇酯的混合物具有较高的脂溶性，有利于提高供给池中难溶性药物的溶解度[7]。单萜醇

表 3 采用分子模拟技术计算不同促透剂与 NP 间的氢键键能

Tab.3 Estimation of the Bond Energies of Hydrogen Bonds between Different Permeation Promoters and NP by Molecular Simulation Technology

促透剂	氢键键能/(kcal·mol^{-1})	促透剂	氢键键能/(kcal·mol^{-1})
TER	－1.141	TER-C7	－1.178
MEN	－1.191	MEN-C7	－1.386
GER	－1.090	GER-dC18	－1.226
CIT	－1.043	CIT-dC18	－1.207

酯较单萜醇有挥发性低、利于贮存且促透活性高等优点。皮肤作为主要的经皮透过屏障，内部含有大量的脂酶，而单萜醇酯可被丰富的脂酶降解，并且其降解物对皮肤毒性低、安全性高、皮肤可恢复性较好[16]。

本课题选用易获取的家兔皮肤作为体外试验皮肤屏障；同时，药物在家兔皮肤与人体皮肤中的透过量存在一定的换算比率，借助家兔皮肤开展体外促透试验，可筛选出模型药物的有效促透剂[17]。

研究者推断单萜醇酯的促透作用主要受其与 NP 极性基团及非极性基团之间相互作用的影响，二者共同打乱其间脂质排列，促使脂质流动性增加，降低药物经皮渗透阻力，从而减少 **1** 的时滞、增加 **1** 在皮肤内的扩散系数。对于环状单萜醇酯，TER-C7、MEN-C7 结构中六元环的存在增加了整个酯分子的刚性[18—19]，且氢键具有方向性[20]，使其极性部分与 NP 的极性部分结合得更牢固[21]，但同时也增加了其空间位阻效应[22]，降低了脂肪链部分与 NP 非极性烷烃链的分子间作用力，非极性部分相互作用产生的扭转张力[23]又使极性部分的结合能力有所减弱。长链脂肪链与 NP 非极性烷烃链的分子间相互作用力较短链脂肪链强，对极性部分的结合能力影响较大，故低分子的单萜醇酯与 NP 结合更为紧密，促透效果更佳；GER-dC18、CIT-dC18 为链状酯，其酯分子刚性较环状酯小、空间位阻小、扭转张力小，氢键作用较环状单萜醇酯弱，非极性基团间的分子间作用力占比增加，对极性部分间氢键相互作用的影响较小。大分子的脂肪酸长链与 NP 非极性烷烃链分子间相互作用更强，对打乱其脂质排列[24]具有更佳的促透效果，而小分子的脂肪酸短链酯的作用效果与之相反。以上推测可进一步阐明体外渗透试验结果，但确切的促透作用机制尚待进一步研究。

致 谢：华北理工大学创新创业训练计划（X2021322）给予资助。

参考文献：

[1] 高梓琪, 满佳旭, 武思敏, 等. 茶碱研究进展[J]. 云南民族大学学报(自然科学版), 2022, **31**(1): 35-40.

[2] 马 迅, 左 宁, 陈 华, 等. 透皮贴剂质量控制与评价研究进展[J]. 中国新药杂志, 2019, **28**(5): 551-557.

[3] 兰 颐, 王景雁, 刘 艳, 等. 萜烯类经皮促透剂对皮肤活性表皮层的影响及其机制研究[J]. 中国中药杂志, 2015, **40**(4): 643-648.

[4] 李 燕, 赵利刚, 王春艳, 等. α-萜品醇脂肪酸酯对美洛昔康经皮促渗透作用的考察[J]. 中国新药杂志, 2017, **26**(22): 2731-2736.

[5] 张金伟, 初天哲, 帅秋艳, 等. α-萜品醇脂肪酸酯及有机胺对氟比洛芬经皮透过的影响[J]. 中国医药工业杂志, 2020, **51**(7): 889-896.

[6] 刘姗姗, 李泽民, 郑丽娜, 等. 萜品醇脂肪酸酯衍生物对硝酸异山梨酯经皮促渗透作用的考察[J]. 中国医药工业杂志, 2016, **47**(1): 49-52.

[7] 李 燕, 王春艳, 任 博, 等. α-萜品醇脂肪酸酯对格列美脲经皮促渗透作用考察及皮肤刺激性评价[J]. 中国药师, 2019, **22**(6): 997-1002.

[8] 司莉玲, 初天哲, 王春艳, 等. 4-萜品醇脂肪酸酯衍生物对氟比洛芬的经皮促透作用评价及促透机制的初步研究[J]. 沈阳药科大学学报, 2019, **36**(11): 963-9727.

[9] 王天涯, 王春艳, 李 杨, 等. 手性薄荷醇酯衍生物对美托洛尔经皮促渗透作用的考察[J]. 沈阳药科大学学报, 2018, **35**(3): 163-169.

[10] 李 杨, 赵利刚, 刘春艳. 手性薄荷醇酯衍生物对氟比洛芬经皮促渗透作用的考察[J]. 中国医药工业杂志, 2018, **49**(7): 962-967.

[11] 刘华臣, 董爱君, 陈义坤, 等. 香叶酯类香料的合成及抑菌活性研究[J]. 食品工业, 2017, **38**(10): 143-146.

[12] 赵利刚, 李 燕, 庄鹏宇, 等. α-萜品醇脂肪酸酯衍生物及应用: 中国, 104447313A [P]. 2015-03-25.

[13] 司莉玲. 4-萜品醇脂肪酸酯的构建及其促透活性的研究[D]. 唐山: 华北理工大学硕士学位论文, 2019.

[14] LI S, LI S, ZHAO Q, *et al*. Mechanisms of vitamin C regulating immune and inflammation associated with

neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy based on network pharmacology and molecular simulation technology [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, **2022**: 4904325.

[15] 刘　媛, 解宇环, 何　丹, 等. 神经酰胺代谢途径对皮肤屏障功能影响研究进展[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2017, **33**(10): 619-623.

[16] ISHIDA-YAMAMOTO A, IGAWA S, KISHIBE M. Molecular basis of the skin barrier structures revealed by electron microscopy [J]. *Exp Dermatol*, 2018, **27**(8): 841-846.

[17] XI H, CUN D, XIANG R, *et al*. Intra-articular drug delivery from an optimized topical patch containing teriflunomide and lornoxicam for rheumatoid arthritis treatment: does the topical patch really enhance a local treatment? [J]. *J Control Release*, 2013, **169**(1/2): 73-81.

[18] 程晓红, 鞠秀萍, HOEGER S. 官能团化刚性大环的超分子化学[J]. 有机化学,2006, **26**(5): 733-743.

[19] 户新宇. 基于刚性大环分子和笼状分子的人工跨膜通道研究[D]. 长春: 吉林大学博士学位论文, 2016.

[20] 王海燕, 曾艳丽, 孟令鹏, 等. 有关氢键理论研究的现状及前景[J]. 河北师范大学学报(自然科学版), 2005, **29**(2): 177-181.

[21] 侯彦君, 蔡开聪. Discovery Studio 软件在生物化学教学中的应用——分子的刚性对接[J]. 化学教育(中英文), 2019, **40**(2): 73-77.

[22] POPHRISTIC V, GOODMAN L. Hyperconjugation not steric repulsion leads to the staggered structure of ethane [J]. *Nature*, 2001, **411**(6837): 565-568.

[23] ZHAO K, DUAN L, XU S, 等. 扭转张力促进的铜催化环状高碘盐不对称开环反应[J]. 科学新闻, 2019, (2): 106.

[24] 梁　庆. 薄荷醇的促透作用及其机制研究[D]. 广州: 广东药学院硕士学位论文, 2009.

(上接第918页)

[7] GANJALI S, BLESSO C N, BANACH M, *et al*. Effects of curcumin on HDL functionality [J]. *Pharmacol Res*, 2017, **119**: 208-218.

[8] PANAHI Y, FAZLOLAHZADEH O, ATKIN S L, *et al*. Evidence of curcumin and curcumin analogue effects in skin diseases: a narrative review [J]. *J Cell Physiol*, 2019, **234**(2): 1165-1178.

[9] VOLLONO L, FALCONI M, GAZIANO R, *et al*. Potential of curcumin in skin disorders [J]. *Nutrients*, 2019, **11**(9): 2169.

[10] RAI V K, MISHRA N, YADAV K S, *et al*. Nanoemulsion as pharmaceutical carrier for dermal and transdermal drug delivery: formulation development, stability issues, basic considerations and applications [J]. *J Control Release*, 2018, **270**: 203-225.

[11] ROY A, NISHCHAYA K, RAI V K. Nanoemulsion-based dosage forms for the transdermal drug delivery applications: a review of recent advances [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2022, **19**(3): 303-319.

[12] 马秋燕. 地奈德纳米乳凝胶的制备与质量评价及药效学研究[D]. 广州: 广东药科大学硕士学位论文, 2021.

[13] 周　欣, 王　颖, 张馨欣. 间充质干细胞外泌体-温敏水凝胶的制备及其在表皮创伤修复中的应用[J]. 中国医药工业杂志, 2021, **52**(9): 1199-1207.

[14] 管咏梅, 胡育森, 刘　佳, 等. 混合组分挥发油纳米乳的处方筛选与体外透皮性能研究[J]. 中国医药工业杂志, 2020, **51**(11): 1410-1417.

[15] 朱思庆, 庞璐璐, 马金秋, 等. 苦参凝胶对小鼠慢性湿疹的治疗作用[J]. 国际药学研究杂志, 2020, **47**(9): 731-737.