金雀花碱经皮给药系统的设计及评价

邢佳丽[1]，刘 灵[2]，唐靖禹[2]，刘雨欣[1]，赵利刚[1,3]*

（1. 华北理工大学药学院，河北唐山 063210；2. 唐山市妇幼保健院药剂，河北唐山 063000；
3. 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：通过促透剂单用及联用 2 种方案设计金雀花碱经皮给药系统，旨在提高金雀花碱的经皮促透量。采用卧式双室透皮扩散仪进行体外渗透试验，以筛选对金雀花碱透皮效果较好的促透剂，并通过体外释放试验和分子模拟技术初步探究该方案的促透机制。结果显示，香叶醇、薄荷醇以及二者分别与肉豆蔻酸异丙酯联用时，均有显著的促透效果（P<0.05）；其中，5% 香叶醇 +5% 肉豆蔻酸异丙酯联合应用时促透效果最佳，24 h 经皮累积透过量是空白组的 2.02 倍。促透机制的初步研究表明，最佳促透剂组合通过增加金雀花碱贴剂的释放量及与神经酰胺的紧密结合而增大药物透过量。上述方法有望应用于金雀花碱贴剂的进一步研究与开发。

关键词：金雀花碱；促透剂；促透剂联用；体外渗透；促透机制；分子模拟

中图分类号：R944.9 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2024)06-0829-08

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.06.013

Design and Evaluation of Transdermal Delivery Systems for Cytisine

XING Jiali[1], LIU Ling[2], TANG Jingyu[2], LIU Yuxin[1], ZHAO Ligang[1,3]*

(*1.School of Pharmacy, North China University of Science and Technology, Tangshan 063210; 2. Dept. of Pharmacy, Tangshan Maternal and Child Health Hospital, Tangshan 063000; 3. Tangshan Key Lab. of Novel Preparations and Drug Release Technology, Tangshan 063210*)

ABSTRACT: Two research approaches (using penetration enhancers individually and in combination) were employed to develop a transdermal drug delivery system of cytisine, with the aim of increasing the transdermal penetration of cytisine. *In vitro* permeation experiments were conducted using a horizontal double-chamber diffusion cell to evaluate the optimal approach for enhancing cytisine penetration. The preliminary investigation on the transdermal mechanisms involved in the optimal approach was carried out through *in vitro* release experiments and molecular simulation methods. The results demonstrated that geraniol, menthol, and their combination with isopropyl myristate exhibited a significant enhancement in permeability (P<0.05). Among them, the best enhancement was observed in a system with a combination of 5% geraniol and 5% isopropyl myristate as the enhancers, resulting in a 2.02 times increase in cumulative penetration amount at 24 h compared with the blank group. The *in vitro* release experiments and molecular simulation revealed that the best combination of penetration enhancers could promote the release of cytisine from patches and bind to skin action sites, thus increasing the penetration of cytisine. This combination is expected to be used as a promising method for cytisine permeation in future investigations.

Key Words: cytisine; penetration enhancer; combination of penetration enhancers; *in vitro* penetration; penetration promoting mechanism; molecular simulation

烟草可以产生有害化学物质，吸烟会增加慢性呼吸系统疾病、心血管疾病、糖尿病、恶性肿瘤等疾病的患病风险[1]。烟草中的尼古丁能激活神经元释放多巴胺，导致患者产生兴奋和愉悦感[2]。临床上主要通过药物帮助吸烟者戒断烟瘾，主要包括替代尼古丁类药物、伐伦克林、金雀花碱（cytisine，**1**）及安非他酮等。**1**是一种从豆科毒豆属毒豆（*Laburnum anagyroides* Medik.）种子中提取出来的生物碱，作为烟碱乙酰胆碱受体的部分激动药，可选择性地与$\alpha_4\beta_2$型烟碱乙酰胆碱受体结合，降低吸烟者对尼古丁的依赖[3]。**1**自1964年开始使用，目前在18个国家均以片剂或胶囊形式上市，常见的不良反应为胃肠道刺激。

经皮给药系统（transdermal drug delivery systems，TDDS）具有降低胃肠道不良反应、避免首过效应、安全性高等优点[4]，具有潜在应用前景[5]。本研究通过2种方案拟提高**1**经皮透过量。方案①：应用单萜醇以及本课题组合成的单萜醇酯[6—8]作为促透剂，制备**1**的压敏胶系统并进行体外经皮促透活性评价。方案②：通过促透剂联合应用的方式提高**1**经皮透过量。应用化学促透剂提高**1**经皮透过量的研究，目前在国内外尚未见报道。

1　仪器与试药

LTP-01型卧式双室透皮仪（沈阳天美达科学仪器有限公司）；RC-8型溶出度测试仪（天津市新天光分析仪器技术有限公司）；LC-2010A型高效液相色谱仪（包括LC-20AT型泵、SDP-20A型检测器，日本Shimadzu公司）。

1（西安康诺化工有限公司，含量≥98%，批号KN3201080561）；丙烯酸酯压敏胶［pressure sensitive adhesive，(PSA)］，德国汉高公司，型号DURO-TAKA 87-4098、87-2287、87-4287；肉豆蔻酸异丙酯［isopropyl myristate(IPM)，国药集团化学试剂有限公司；l-薄荷醇［menthol(MEN)，石家庄龙泽制药股份有限公司，含量>99%；香叶醇［geraniol(GER)、*α*-萜品醇［*α*-terpineol(TER)，含量>98%］（上海麦克林生化科技有限公司）；盐酸罗匹尼罗（内标，湖北威德利化学科技有限公司，含量≥98%，批号HBW211121-3）；油酸（湖南尔康制药股份有限公司）；*N*-甲基吡咯烷酮［*N*-methylpyrrolidine(NMP)，天津欧博凯化工有限公司］；月桂氮䓬酮（天津市致远化学试剂有限公司）。

雄性新西兰大耳兔，(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，试验方案符合《实验动物调查伦理指南》。

2　方法与结果

2.1　体外分析方法的建立

2.1.1　色谱条件

色谱柱Hypersil ODS柱（4.6 mm×150 mm，5 μm）；流动相　甲醇和0.05 mol/L磷酸二氢钾水溶液（体积比25∶75，用三乙胺调至pH 6）；检测波长234 nm；柱温　40 ℃；流速　0.5 mL/min；进样量15 μL。精密称取**1** 20 mg，置100 mL量瓶中，用甲醇溶解并定容，配制成质量浓度为200 μg/mL的**1**母液；用甲醇稀释为50 μg/mL的标准溶液。精密称取盐酸罗匹尼罗5 mg，置100 mL量瓶中，用甲醇溶解并定容，配制成质量浓度为50 μg/mL的内标溶液。典型HPLC色谱图如图1所示。

2.1.2　标准曲线方程

取“**2.1.1**”项下配制的**1**母液，用甲醇稀释为0.2～100 μg/mL的系列标准溶液。将上述系列标准溶液分别与内标溶液（50 μg/mL）等体积混合。以药物峰与内标峰面积比值（*R*）对质量浓度（*c*）进行线性回归，得标准曲线方程为*R*=0.035 1*c*+0.017 1，*r*=0.999 9，说明在此范围内，药物质量浓度和峰面积比值线性关系良好。

方法学验证结果：配制50 μg/mL的**1**标准溶液，于室温放置24 h，每间隔2 h取样测定1次，计算得测定结果的RSD<2%。低、中、高水平（1、50和100 μg/mL）**1**溶液的日内RSD分别为1.84%、1.45%、1.35%（*n*=6），日间RSD分别为0.96%、1.63%、1.24%（*n*=6）；平均加样回收率分别为（97.81±0.01）%、（99.23±0.19）%、（100.11±0.22）%（*n*=9）。

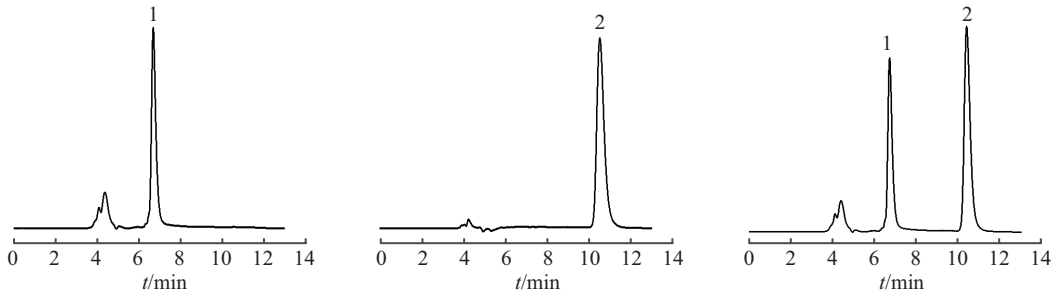
收稿日期：2023-09-13

基金项目：河北省自然科学基金资助项目——芳香族化合物丁香酚/肉桂醇脂肪酸酯促透剂的构建及作用机制研究（H2023209029）、河北省青年拔尖人才项目、唐山市第七批市管优秀专家（2020091）

作者简介：邢佳丽（1998—），女，硕士研究生，专业方向：药物新制剂。

通信作者：赵利刚（1983—），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



A—标准溶液；B—内标溶液；C—透皮 24 h 接受液样品。

1—**1**；2—内标。

图 1 典型 HPLC 谱图

Fig.1 Typical HPLC Chromatograms

2.2 贴剂制备

在 PSA 3 g 中加入乙酸乙酯 1.2 mL 和 **1** 35 mg，搅拌 20 min 后静置排气。当 PSA 中无气泡时，在防黏层上均匀铺开，并将其在 50 ℃烘箱放置 16 min，取出后平铺背衬膜，厚度控制在 (200±10) mm。照以上步骤制备含有不同促透剂的贴剂。

2.3 体外透皮试验

2.3.1 离体兔皮的制备

用乙醚麻醉大耳兔，剃除背部兔毛，采用空气栓塞法处死，迅速剪下背部皮肤，除去皮肤下多余组织，用 0.9%氯化钠溶液冲洗干净，将兔皮修剪成直径约 2 cm 的圆片，在 －20 ℃的环境下密封放置。离体兔皮应在 7 d 内使用，使用前用生理盐水解冻并观察兔皮是否完整、无损伤。

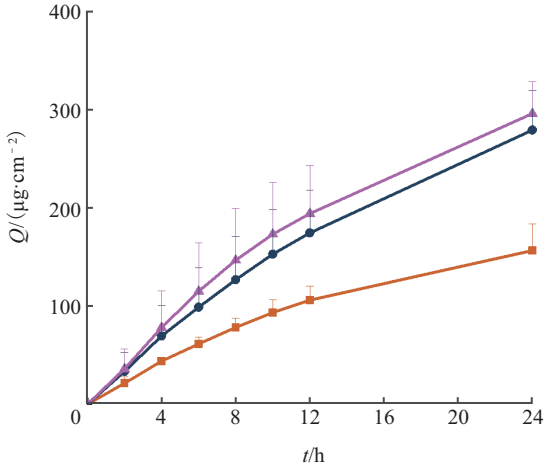
2.3.2 体外渗透试验方法

连接卧式双室透皮扩散仪，控制温度为 32 ℃；将解冻后的兔皮内侧贴于扩散池上，角质层侧贴敷上述所得贴剂，在扩散池中加入 pH 7.4 PBS 3.5 mL，进行体外渗透试验。分别于 2、4、6、8、10、12、24 h 时取样 2 mL（及时补充同温、等量 PBS），离心后取上清液，与等体积的内标溶液混合后进样测定。以单位面积累积透过量 (Q) 对时间 t 作图，计算稳态透皮速率 (J_{ss})、时滞 (t_{lag})、相关系数 r、以及增渗比 (ER)。

2.4 处方优化

2.4.1 PSA 的筛选

PSA 是 TDDS 的关键辅料。**1** 为碱性药物，会与含羧基的 PSA 产生离子相互作用，从而影响贴剂的释药行为。因此，本试验分别选取了含有羟基官能团的 PSA 以及不含官能团的 PSA 进行筛选，型号分别为 DURO-TAK 87-2287（羟基官能团含量较高）、DURO-TAK 87-4287（羟基官能团含量较低）、DURO-TAK 87-4098（无官能团）。分别照“**2.2**”项下方法制作不含促透剂的贴剂，照“**2.3.2**”项下方法进行试验。所得结果如图 2 所示，以 DURO-TAK 87-2287 或 DURO-TAK 87-4287 为基质制得贴剂中 **1** 的 $Q_{24\,h}$ 显著高于 DURO-TAK 87-4098 制品 (P<0.05)，



■—DURO-TAK 87-4098；●—DURO-TAK 87-4287；▲—DURO-TAK 87-2287。

图 2 不同型号 PSA 中 1 的透皮性能曲线 (n=4)

Fig.2 Transdermal Performance Curves of **1** from Different Types of PSA (n=4)

而前 2 种制品中 **1** 的 Q_{24h} 没有显著差异（P>0.05）。试验中观察到，采用 DURO-TAK 87-4287 PSA 制备的贴剂，持黏力强，不易转移，因此后续试验采用 DURO-TAK 87-2287 作为优选 PSA。

文献[9—10]报道，含羟基的 PSA 对药物热力学活性的影响较低，且可以增强药物与 PSA 的混溶性；随着药物负荷的增大，可提高药物的皮肤透过量。因此，含羟基的 PSA 已被广泛用于 TDDS 的研究。本试验所得结果与上述结论一致。

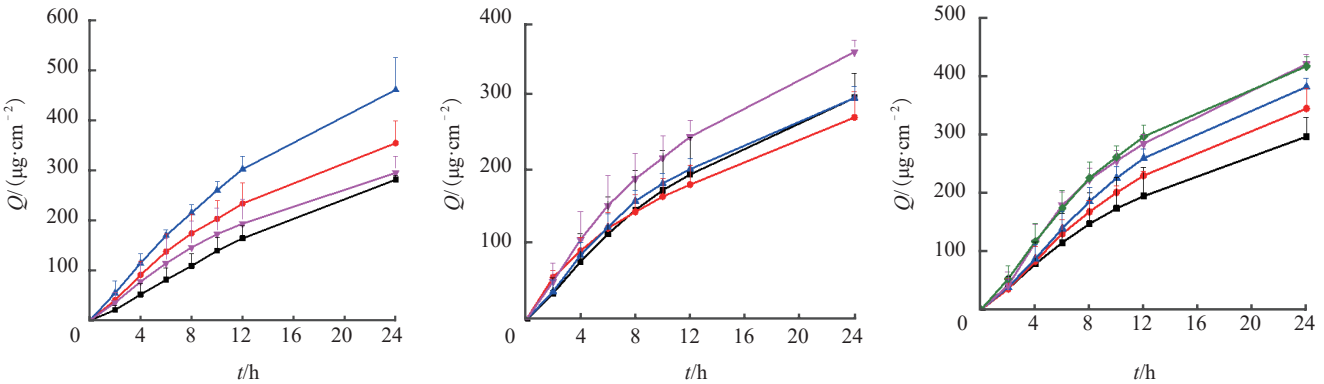
2.4.2　单萜醇最佳浓度的筛选

照“**2.2**”项下方法制备含不同单萜醇的 **1** 贴剂，处方中单萜醇的浓度分别为 1%、3%、5%和 7%。其中，7% GER、7% TER 组贴剂产生了溢胶现象，无法进行后续试验。其余各组按“**2.3.2**”项下方法进行研究，以 t 为横坐标、经皮累积透过量（Q_{24h}）为纵坐标，绘制经皮渗透曲线，结果如图 3 所示。不含促透剂的空白组（图 2 中 DUCO-TAK87-2287 制品组）的 Q_{24h} 为（295.98±32.59）μg/cm^2，在含 GER 的贴剂组（图 3A），5% GER 的 Q_{24h} 为（461.97±64.24）μg/cm^2，与空白组相比促透效果显著提高（P<0.05）；含 1%或 3% GER 的贴剂组与空白组相比，则无显著性差异（P>0.05）。在含 TER 的贴剂组（图 3B）中，含 5% TER 的贴剂组的 Q_{24h} 为（375.10±15.79）μg/cm^2，相较于空白组，促透效果也显著提高（P<0.05）；含 1%或 3% TER 的贴剂组与空白组相比，无显著性差异（P>0.05）。在含 MEN 的贴剂组（图 3C）中，含 3%、5%或 7% MEN 贴剂组的 Q_{24h} 分别为（381.12±14.39）、（420.20±16.40）、（416.40±15.76）μg/cm^2，与空白组相比，促透效果均显著提高（P<0.05），且含 5% MEN 的贴剂与含 7% MEN 的贴剂，透皮效果无显著性差异（P>0.05）；含 1% MEN 的贴剂组与空白组相比，透皮效果无显著性差异（P>0.05）。因此，后续试验选择 5%单萜醇或等摩尔浓度单萜醇酯作为促透剂，考察其促透效果。

适宜浓度的促透剂能降低制剂中的药物含量，从而降低药物的毒性和刺激性，因此应选择能达到最优促透效果的适宜浓度。本项下筛选了 GER、MEN、TER 的最佳浓度。由图 3 可见，促透剂在达到一定浓度后，促透作用不再随着浓度的增高而增加，甚至会出现抑制现象。如在 MEN 浓度的筛选中，5% MEN 与 7% MEN 无显著性差异（P>0.05），与文献[11]表述一致。

2.4.3　促透剂对 **1** 经皮透过行为的影响

照“**2.2**”项下方法制备含 5%不同促透剂的贴剂，考察单萜醇、与其等摩尔浓度的脂肪酸［庚酸（C7）、肉豆蔻酸（C14）、油酸（dC18）］衍生物及常规促透



A—含 GER 贴剂（▼—0；■—1%；●—3%；▲—5%）；B—含 TER 贴剂（■—0；●—1%；▲—3%；▼—5%）；C—含 MEN 贴剂（■—0；●—1%；▲—3%；▼—5%；◆—7%）。

图 3　含不同浓度及不同单萜醇的贴剂中 **1** 的经皮渗透曲线（n=4）

Fig.3　Transcutaneous Permeability Curves of **1** from the Patches Containing Different Monoterpene Alcohols with Different Concentrations（n=4）

剂（NMP、月桂氮䓬酮、IPM、油酸）对 **1** 经皮透过效果的影响。试验中观察到，采用 GER-dC18、MEN-C14、MEN-dC18 制备的贴剂出现药物析出现象，不进行后续试验。其他各组制品的经皮渗透结果如表 1 所示，可见 5% GER、5% MEN 的促透效果较佳，所得制品的 ER 值分别为 1.56、1.42。

萜类促透剂（如 GER、MEN）可通过改变角质层中脂质的构象、影响细胞膜的流动性及膜电位、增加角质层中酰胺及亚甲基的自由度等方式达到促透效果[12—13]。因此，GER、MEN 对 **1** 具有良好促透效果，但具体促透机制还需进一步研究。

当药物在 PSA 中的溶解度很低时，在相同百分比之下，药物的热力学活性会变高，表现为该体系中的药物易析晶[14]。**1** 结构中含有仲胺，极性较大，不易分散在聚丙烯酸酯类 PSA 中，且在加入相对分子质量较大的单萜醇脂肪酸酯后，由于单萜醇酯的亲脂性较强，改变了 PSA 的整体极性，更易促使 **1** 析出，不易达到促透的效果。

贴剂中 **1** 的热力学活性高，易析出，本身不易透过皮肤。而月桂氮䓬酮相对分子质量较大，具有的氮杂环结构增加了分子刚性，空间位阻较大，降低了与神经酰胺极性部分的结合能力，同时月桂氮䓬酮具有非极性的烷烃长链，其相互作用产生的扭转张力也会降低极性部分的结合能力，降低其对 **1** 的促透能力[7]。

本试验中，各组贴剂释放 **1** 的时滞均为 0，根据药物性质及药物与 PSA 的相互作用，推测有 2 个原因。DURO-TAK 87-2287 属于聚丙烯酸酯类 PSA，**1** 相对分子质量小（M_r=190.24）、熔点低（152～153 ℃）、脂水分配系数较小（log$P$=0.07）[15]，因此与 PSA 的结合力弱；在药物含量固定时，其热力学活性变高[14]，因此在体外渗透初期的释放速度快。随着贴剂内药物浓度的降低，释药速度减慢，药物到达稳态透过速率的时间短，因此时滞为 0。本试验制备的贴剂为黏胶分散型贴剂，其中的药物释放会随着给药时间延长而减慢，到达稳态透过速率时间短，造成时滞偏小。

2.4.4 促透剂联用对 **1** 经皮透过的影响

上述结果表明，5% GER、5% MEN 及 5% IPM 均可显著增加 **1** 的经皮渗透量。基于此，本项考察了促透剂联用对贴剂中 **1** 经皮渗透的影响，结果如表 2 所示。与空白组相比，促透剂联用均能显著提高 **1** 经皮透过量（P<0.05），其中 5% GER+5% IPM 联用时的促透效果优于二者单独应用（P<0.05）；5% MEN 与 5% IPM 或 7% IPM 联用时出现协同效应（P<0.05），且 2

表 1 不同促透剂对贴剂中 1 经皮渗透行为的影响 [1)]
（$\bar{x}\pm s$，n=4）

Tab.1 Effects of Different Penetration Enhancers on Transdermal Penetration Behaviors of **1** from the Patches（$\bar{x}\pm s$, n=4）

促透剂种类	J_{ss}/(μg·h^{-1}·cm^{-2})	$Q_{24\,h}$/(μg·cm^{-2})	相关系数 r	ER
不含促透剂（空白组）	9.06±2.23	295.98±32.59	0.994 0	—
5% GER	14.81±3.17	461.97±64.24[2)]	0.987 9	1.56
5% TER	10.27±1.98	357.10±15.79[2)]	0.992 9	1.21
5% MEN	12.08±0.18	420.20±16.40[2)]	0.995 8	1.42
GER-C7	9.46±1.22	317.90±19.45[3)]	0.993 0	1.07
GER-C14	4.61±0.79	152.14±19.83	0.997 9	0.51
TER-C7	4.20±0.29	129.36±21.04	0.998 8	0.44
TER-C14	8.81±0.59	288.46±21.54[3)]	0.9955	0.97
TER-dC18	5.24±1.63	133.12±23.11	0.989 1	0.45
MEN-C7	9.75±1.91	240.61±44.75	0.998 9	0.81
5% NMP	7.36±0.57	224.26±35.86	0.998 1	0.76
5%月桂氮䓬酮	5.85±0.27	182.00±19.33	0.994 9	0.61
5% IPM	10.66±0.71	367.38±7.37[2)]	0.991 9	1.24
5% dCl8	6.72±0.73	217.73±18.08	0.996 7	0.74

注：[1)] 表 1 中所有贴剂时滞均为 0；与空白组比较，[2)] P<0.05，[3)] P>0.05。

表 2 促透剂联用对 1 经皮渗透行为的影响 [1)]
（$\bar{x}\pm s$，n=4）

Tab.2 Effects of Combined Penetration Enhancers on Transdermal Penetration Behaviors of **1**（$\bar{x}\pm s$, n=4）

促透剂	J_{ss}/(μg·h^{-1}·cm^{-2})	$Q_{24\,h}$/(μg·cm^{-2})	相关系数 r	ER
空白组	9.06±2.23	295.98±32.59	0.994 0	—
5% GER	14.81±3.17	461.97±64.24[2)]	0.987 9	1.67
5% MEN	12.08±0.18	420.20±16.40[2)]	0.995 8	1.48
5% IPM	10.66±0.71	367.38±7.37[2)]	0.991 9	1.24
5% GER+3% IPM	15.01±3.32	495.49±44.18[2)]	0.987 7	1.64
5% GER+5% IPM	16.16±1.95	597.91±37.34[3)]	0.993 9	2.02
5% GER+7% IPM	14.03±2.05	492.67±53.31[2)]	0.986 2	1.63
5% MEN+3% IPM	13.46±0.60	480.51±60.56[2)]	0.979 3	1.62
5% MEN+5% IPM	15.51±11.12	541.31±26.32[4)]	0.993 7	1.83
5% MEN+7% IPM	15.04±1.69	526.66±18.92[4)]	0.990 2	1.78

注：[1)] 表中所有贴剂时滞均为 0；与空白组比较，[2)] P<0.05；与含 5% GER 的贴剂组、含 5% IPM 的贴剂组比较，[3)] P<0.05；与含 5% MEN 的贴剂组、含 5% IPM 的贴剂组比较，[4)] P<0.05。

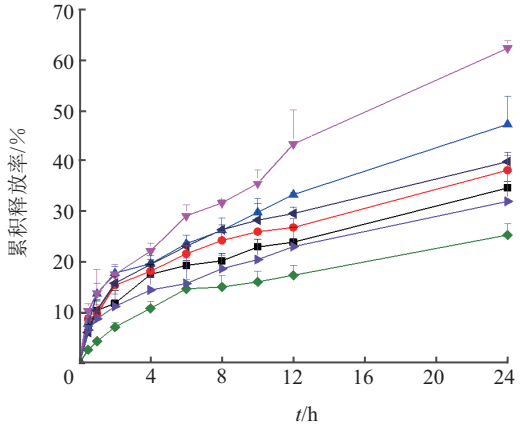
种联用方案的促透效果没有显著性差异（P>0.05）。

单独应用某种促透剂的效果有时并不理想，且浓度越高，对皮肤的刺激性越大。促透剂联用技术可提高药物经皮透过量，并降低刺激性，在透皮给药研究中日益受到关注。本试验中，GER 或 MEN 与 IPM 联用可产生协同作用，与文献[16]报道一致。原因可能是脂质双分子层结构被 IPM 干扰，流动性发生改变，使皮肤屏障作用降低；而单萜醇对脂质氢键网络的影响较大，促透作用明显[17]，故二者联合应用具有显著提高 **1** 经皮透过量的作用。

2.5　体外释放试验

经皮给药主要有 2 个限速步骤：第 1 个是药物从贴剂中的释放，第 2 个是药物透过皮肤。确定药物经皮透过的限制因素对 TDDS 的开发至关重要。因此本项下考察了贴剂中 **1** 的释放情况。

1 贴剂的体外释放试验参考 ChP 2020 年版四部通则 0931 中的桨碟法。溶出介质为 PBS（900 mL），温度设为（32.0±0.5）℃，贴剂释放面向上，置于网碟之间，网碟与搅拌桨平行，放置位置距桨底（25±2）mm。分别于 0.5、1、2、4、6、8、10、12 和 24 h 时取样 5 mL（并及时补充同温、等量 PBS），用 0.22 μm 针头过滤器过滤，离心（6 660×g）10 min，取上清液，与同体积内标液混合后进行 HPLC 检测。绘制各贴剂中 **1** 的体外释放曲线，结果如图 4 所示。



■—5% MEN；●—5% MEN + 5% IPM；▲—5% IPM；▼—5% GER + 5% IPM；◆—**1**；◀—5% GER；▶—5% TER。

图 4　促透剂对贴剂中 1 体外释放行为的影响（n=4）

Fig.4　Effect of Penetration Enhancer on *in vitro* Release Behavior of **1** from the Patches（n=4）

除含 5% TER 的贴剂以外，其余含促透剂的贴剂中 **1** 的体外累积释放率均较 **1** 贴剂显著提升（P<0.05），其中 5% GER 与 5% IPM 联用时的促透效果最佳，与前述体外经皮渗透试验结果一致，这表明体外释放、透皮渗透过程可能共同影响了 **1** 的经皮渗透行为。

促透剂可能通过以下途径影响药物释放。通过促透剂与 PSA 之间可能形成的氢键相互作用，增加药物的热力学活性[18]。PSA 中聚合物分子的随机运动会产生自由体积，药物分子可能会进入其中，加入促透剂后，药物释放量可随着 PSA 自由体积的形成而增加[19]。当促透剂浓度升高时，PSA 的流动性提高，有利于药物释放[20]。上述试验表明，含药 PSA 在释放介质中存留 24 h 后，PSA 表面出现溶胀现象，推测贴剂结构可能发生了变化。为减少 PSA 结构改变对释放试验结果产生影响，将空白贴剂、含 GER 的贴剂以及含联用促透剂的贴剂分别贴于兔皮角质层一侧（如图 5 所示），再放入桨碟之间，同上测定 **1** 贴剂的体外释放行为，结果如图 6 所示。

与直接接触释放介质的贴剂相比，贴于兔皮上的贴剂累积释放率显著增加，最高达到 84.88%，且 24 h 后 PSA 无明显溶胀现象。推测出现该现象有以下原因：药物释放过程受多种因素的影响，例如环境温度和水合作用，同时液体环境和热力学环境也是影响 PSA 黏合性能的 2 个关键因素。润湿环境可能导致 PSA 失效[21]，在温度恒定时，水合作用对贴剂释放的影响占主导，DURO-TAK 87-2287 型号 PSA 含有羟基，当直接接触水溶液时，易发生溶胀，此时水分子进入胶体内部，导致 PSA 结构发生改变，阻碍其与目标界面间的相互作用，进而阻止药物释

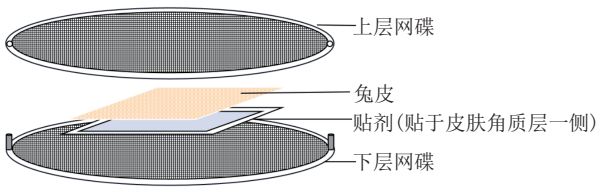
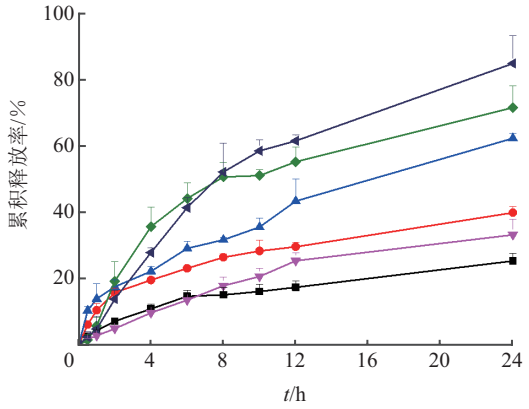


图 5　含兔皮的体外释放试验样品位置示意图

Fig.5　Schematic Diagram of the Sample Location in *in vitro* Release Test with Rabbit Skin



■—**1**；●—5% GER；▲—5% GER + 5% IPM；▼—**1** *；◆—5% GER *；◀—5% GER + 5% IPM *。

注：“*”表示 **1** 贴剂贴于兔皮角质层，未标注则表示未使用兔皮。

图 6 贴于兔皮的 1 贴剂的体外释放曲线（*n*=4）

Fig.6 *In vitro* Release Curves of **1** from the Patches Applied to the Rabbit Skin (*n*=4)

放。而贴剂贴于兔皮时，PSA 处于相对稳定的状态，有利于药物释放。

2.6 分子模拟试验

通过 Materials Studio 7.0 软件建立分子对接模型，初步研究促透剂对 **1** 的作用机制。研究对象的结构通过 Forcite 模块优化，利用 Blend 模块混合，计算其键能和键长，选择最优混合构象。

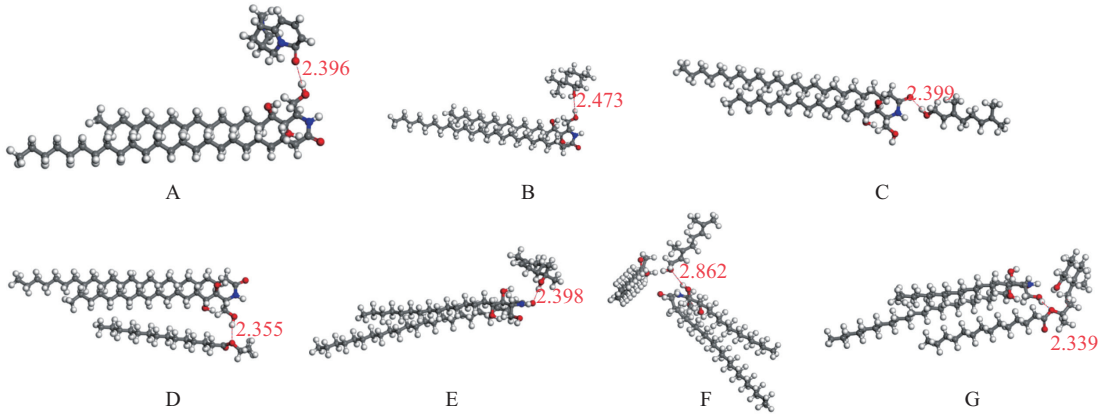
分子模拟可分析药物、促透剂以及神经酰胺之间的对接方式，因此近年来被逐渐应用于 TDDS 研发中。神经酰胺是脂质双分子层重要的组成部分，在神经酰胺的众多类型中，选择与人神经酰胺 3 相当的神经酰胺 NP（ceramide NP，CER-NP）作为皮肤脂质双分子层模型进行分析[22]。

照上述方法模拟 **1** 及促透剂与 CER-NP 的结合。模拟结合图如图 7 所示。由表 3 可知，拟合得到的键能值均为负值，表明 CER-NP 与 **1**、促透剂之间存在相互吸引作用力。并且，**1** 与 CER-NP 的键能绝对值低于各组促透剂与 CER-NP 形成的氢键键能值，表明促透剂与 CER-NP 的结合能力较强，能够干扰角质层脂质结构。其中，促透剂联用时的氢键键能绝对值大于单个促透剂，说明促透剂组合与 CER-NP 更易发生分子间作用，能够竞争性地抑制 **1** 与 CER-NP 的结合，促进 **1** 穿过角质层，提高 **1** 的经皮透过量。

表 3 分子模拟计算得到的氢键键能

Tab.3 The Calculated Hydrogen Bond Energies by Molecular Simulation

组别	氢键键能 / (kcal·mol^{-1})	组别	氢键键能 / (kcal·mol^{-1})
1…CER-NP	− 1.231	GER…CER-NP	− 1.445
TER…CER-NP	− 1.263	MEN…CER-NP	− 1.320
IPM…CER-NP	− 1.247	MEN+IPM…CER-NP	− 1.969
GER+IPM…CER-NP	− 1.557	—	—



A—**1**…CER-NP；B—MEN…CER-NP；C—GER…CER-NP；D—IPM-…CER-NP；E—TER…CER-NP；F—GER-IPM…CER-NP；G—MEN-IPM…CER-NP。

注：氢键以虚线表示，数字表示各分子构型间形成氢键的最短距离。

图 7 1 或促透剂与 CER-NP 之间的氢键相互作用

Fig.7 Hydrogen Bond Interactions between **1** or Penetration Enhancers and CER-NP

3 结论

本试验表明，5% GER与5% IPM联用为**1** TDDS的优选促透剂组合。促透机制初步研究表明，最佳促透剂组合通过增加**1**贴剂的释放量及与CER-NP紧密结合而增大**1**的透过量，上述方法有望应用于**1**贴剂的进一步研究与开发。

参考文献：

[1] 张耀红, 罗蒙强, 王　海. 靶向烟碱乙酰胆碱受体的戒烟药物的研究进展[J]. 绍兴文理学院学报(自然科学), 2020, **40**(2): 59-69.

[2] 肖　丹, 王　辰. 伐尼克兰戒烟机制及应用现状[J]. 中国实用内科杂志, 2013, **33**(5): 403-407.

[3] HAN J, WANG D S, LIU S B, *et al*. Cytisine, a partial agonist of $\alpha_4\beta_2$ nicotinic acetylcholine receptors, reduced unpredictable chronic mild stress-induced depression-like behaviors[J]. *Biomol Ther* (Seoul), 2016, **24**(3): 291-297.

[4] TUTKA P, VINNIKOV D, COURTNEY R J, *et al*. Cytisine for nicotine addiction treatment: a review of pharmacology, therapeutics and an update of clinical trial evidence for smoking cessation[J]. *Addiction*, 2019, **114**(11): 1951-1969.

[5] 刘　基, 王　媚, 王　露, 等. 经皮给药系统研究进展[J]. 现代中医药, 2018, **38**(6): 156-159.

[6] 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.

[7] 逯新坤, 刘慧杰, 张金伟, 等. 溶液系统中单萜醇酯类促透剂对茶碱经皮渗透的影响[J]. 中国医药工业杂志, 2023, **54**(6): 919-926.

[8] WANG H, LI Y, WANG C, *et al*. The enhancing effect and promoting mechanisms of the stereoisomeric monoterpene alcohol esters as enhancers for drugs with different physicochemical properties[J]. *Asian J Pharm Sci*, 2022, **17**(1): 139-152.

[9] SOLER LI, BOIX A, LAUROBA J, *et al*. Transdermal delivery of alprazolam from a monolithic patch: formulation based on *in vitro* characterization[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2012, **38**(10): 1171-1178.

[10] SUBEDI R K, RYOO J P, MOON C, *et al*. Influence of formulation variables in transdermal drug delivery system containing zolmitriptan[J]. *Int J Pharm*, 2011, **419**(1/2): 209-214.

[11] 李志荣, 陈永顺, 杜士明, 等. 不同基质及促渗剂对奥氮平贴剂体外透皮吸收的影响[J]. 中国药师, 2013, **16**(7): 1017-1020.

[12] 王　晖, 黄　钊, 梁　庆, 等. 促透剂薄荷醇对大鼠皮肤角质层超微结构的影响[J]. 广东药学院学报, 2012, **28**(3): 303-306.

[13] 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.

[14] LOBO S, SACHDEVA S, GOSWAMI T. Role of pressure-sensitive adhesives in transdermal drug delivery systems[J]. *Ther Deliv*, 2016, **7**(1): 33-48.

[15] CZERNIECKA-KUBICKA A, TUTKA P, ZARZYKA I, *et al*. Heat capacity of cytisine – the drug for smoking cessation[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2023, **183**: 106397.

[16] KARANDE P, MITRAGOTRI S. Enhancement of transdermal drug delivery via synergistic action of chemicals[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, **1788**(11): 2362-2373.

[17] CHEN J, JIANG Q D, CHAI Y P, *et al*. Natural terpenes as penetration enhancers for transdermal drug delivery[J]. *Molecules*, 2016, **21**(12): 1709.

[18] LUO Z, LIU C, QUAN P, *et al*. Effect of chemical penetration enhancer-adhesive interaction on drug release from transdermal patch: mechanism study based on FT-IR spectroscopy, ^{13}C NMR spectroscopy, and molecular simulation[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2021, **22**(5): 198.

[19] SONG W, QUAN P, LI S, *et al*. Probing the role of chemical enhancers in facilitating drug release from patches: mechanistic insights based on FT-IR spectroscopy, molecular modeling and thermal analysis[J]. *J Control Release*, 2016, **227**: 13-22.

[20] RUAN J, WAN X, QUAN P, *et al*. Investigation of effect of isopropyl palmitate on drug release from transdermal patch and molecular dynamics study[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2019, **20**(5): 174.

[21] WANG Y J, HE Y, ZHENG S Y, *et al*. Polymer pressure-sensitive adhesive with a temperature-insensitive loss factor operating under water and oil[J]. *Adv Funct Mater*, 2021, **31**(48): 2104296.

[22] 王贺聪, 何聪芬. 皮肤中神经酰胺的研究及应用现状[J]. 日用化学工业, 2019, **49**(1): 51-57.