

川丁特罗贴剂的设计及分子机制研究

刘超^a, 王雪^a, 潘莉^b, 程卯生^b, 方亮^{a*} (沈阳药科大学, a.药学院, b.制药工程学院, 沈阳 110016)

摘要: 目的 采用离子对与促透剂联合应用的促透策略, 设计一种经皮透过性良好的川丁特罗贴剂, 用于支气管哮喘的治疗。方法 首先采用有机溶剂挥发法制备川丁特罗经皮吸收贴剂, 以 Wistar 大鼠皮肤为模型, 采用单因素考察法在体外经皮透过试验中考察离子对与促透剂的联用对川丁特罗经皮透过行为的影响并优选贴剂处方。通过贴剂体外释放试验和红外光谱试验, 探讨离子对及促透剂对川丁特罗经皮透过行为的影响及分子机制。结果 贴剂的优选处方为川丁特罗-对氨基苯甲酸为主药, 载药量为 5%, DURO-TAK®87-4098 为压敏胶基质, 8%聚甘油油酸酯为促透剂。离子对的形成增加了川丁特罗的皮肤渗透性, 而聚甘油油酸酯的加入对川丁特罗从贴剂中的释放和川丁特罗皮肤透过均有促进作用, 2 个技术的联用增加了川丁特罗的皮肤累积透过量。结论 本研究通过采用离子对与促透剂联合应用的策略, 成功设计了川丁特罗压敏胶分散型贴剂, 并从释放和经皮吸收 2 方面探讨了离子对和促透剂的作用机制, 为开发川丁特罗贴剂提供参考。

关键词: 川丁特罗; 贴剂; 离子对; 促透剂; 释放

中图分类号: R943

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2022)08-1013-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.08.002

引用本文: 刘超, 王雪, 潘莉, 等. 川丁特罗贴剂的设计及分子机制研究[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(8): 1013-1018.

Design and Molecular Mechanism Evaluation of Trantinterol Patch

LIU Chao^a, WANG Xue^a, PAN Li^b, CHENG Maosheng^b, FANG Liang^{a*} (Shenyang Pharmaceutical University, a.School of Pharmacy, b.School of Pharmaceutical Engineering, Shenyang 110016, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To design a transdermal patch of trantinterol with good skin permeability for the treatment of bronchial asthma by adopting the combination of ionpair and permeation enhancer strategy. **METHODS** The transdermal patch of trantinterol was prepared by the organic solvent evaporation method, and the full thickness skin of Wistar rat was used as a model to investigate the effect of ionpair and permeation enhancer on the skin permeation behavior of trantinterol by single factor investigation method in the *in vitro* skin permeation study. The molecular mechanism of ionpair and permeation enhancer on the skin permeation behavior of trantinterol were investigated through the *in vitro* drug release experiments and FTIR experiments. **RESULTS** The optimized formulation of the patch were the ionpair of trantinterol-*p*-aminobenzoic acid as the main drug, drug loading of 5%, DURO-TAK®87-4098 as the pressure sensitive adhesive, and 8% polyglycerol oleate (POCC) as the permeation enhancer. The formation of ionpair increased the skin permeation of trantinterol, and the addition of POCC promoted both the release process of trantinterol from the patch and the skin permeation process. The combined application of the technologies increased the cumulative skin permeation of trantinterol. **CONCLUSION** In this study, by adopting both ionpair and permeation enhancer strategys, a drug-in-adhesive patch of trantinterol is successfully designed, and the molecular mechanism of ionpair and permeation enhancer is discussed from the two processes of release and percutaneous absorption. This study provides a reference for the development of trantinterol transdermal patch.

KEYWORDS: trantinterol; patch; ionpair; permeation enhancer; release

支气管哮喘简称哮喘, 是由多种细胞及细胞组分参与的一种常见的慢性气道炎症性疾病, 主要症状为反复发作的喘息、气急、胸闷或咳嗽, 多在夜间及凌晨发作或加重^[1]。该病在各年龄段均可发病, 其中老年人的发病率最高^[2]。近年来, 随着工业化程度的提高, 大气污染的加重和化工工业的发展, 哮喘的发病率逐渐增加。

川丁特罗是一种新型长效高选择性 β_2 -肾上腺素受体激动剂, 用于哮喘的治疗^[3], 通过

AC-cAMP-PKA 途径显著扩张气道平滑肌, 稳定肥大细胞, 增强气道纤毛运动能力, 从而发挥抗哮喘作用^[4]。川丁特罗具有剂量小、作用时间长、专属性强、可控制夜间发作等特点, 是一个非常具有发展潜力的新药。目前川丁特罗仅有片剂和气雾剂相关研究。而经皮吸收贴剂与片剂、气雾剂 2 种剂型相比, 使用方便, 不需要多次给药, 避免肝脏的首过效应和药物对胃肠道的不良反应, 符合时辰治疗学理念, 具有更高的安全性和患者依

基金项目: “重大新药创制” 国家科技重大专项(2019ZX09739-004)

作者简介: 刘超, 男, 博士, 副教授 E-mail: liuchao1185@163.com

*通信作者: 方亮, 男, 博士, 教授 E-mail: fangliangspu@aliyun.com

从性^[5]。而且,同类产品妥洛特罗经皮吸收贴剂取得成功,表明经皮吸收贴剂这种给药形式适合于此类疾病的治疗。因此开发一种使用方便,经皮透过行为良好的川丁特罗经皮吸收贴剂具有重要意义。川丁特罗的化学结构见图1,其相对分子质量为310.5 Da,日剂量低(100~200 $\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$),油水分配系数 $\log K_{\text{O/W}}$ 为1.71,为亲脂性药物,经测定盐酸川丁特罗熔点为230 $^{\circ}\text{C}$,川丁特罗游离碱熔点为93 $^{\circ}\text{C}$,因此游离碱更适合经皮给药,在预试验中发现川丁特罗游离碱的经皮透过量并未达到预期目标,因此需要采取有效的策略以提高川丁特罗游离碱的经皮渗透能力。

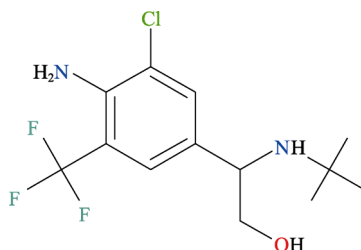


图1 川丁特罗的化学结构式
Fig. 1 Chemical structure of trantinterol

离子对是指带有相反电荷的2个离子不通过共价键结合成的一对离子^[6]。弱酸或弱碱性药物通过与反离子形成离子对,可提高其经皮渗透性,此方法已被成功应用于多种药物的经皮给药制剂研究中^[7]。离子对技术作为一种简单而有效的方法,可双向调节经皮给药制剂中药物的经皮渗透行为。一方面,对于皮肤通透性较差的药物,形成离子对复合物可以增加其经皮透过能力,从而提高贴剂的递送效率。另一方面,对于皮肤渗透性过高的药物,可通过形成离子对复合物降低其经皮透过性,为制备长效贴剂提供基础^[8]。结合川丁特罗游离碱弱碱性($pK_a=7.91\pm0.02$)的性质,考虑引入有机酸,使有机酸与川丁特罗结合形成川丁特罗-有机酸离子对复合物,从而提高川丁特罗的经皮透过能力。而化学促透剂作为一种有效的促进药物经皮吸收的策略也被广泛应用。因此,为了最大程度地提高川丁特罗的经皮透过性,考虑将离子对技术与化学促透剂联合应用开发川丁特罗贴剂。

1 材料

盐酸川丁特罗和川丁特罗游离碱由沈阳药科大学程卯生教授实验室提供,纯度 $\geq 98\%$;对氨基苯甲酸、苯甲酸、油酸、水杨酸、乙酸乙酯和吐温80购自天津市博迪化工有限公司;肉豆蔻酸和

磷酸二氢钾(色谱纯)购自上海阿拉丁试剂有限公司;压敏胶 DURO-TAK[®] 87-2510(货号:DT-2510)、DURO-TAK[®] 87-4098(货号:DT-4098)、DURO-TAK[®] 87-2852(货号:DT-2852)购自德国汉高公司;防黏层和背衬层 CoTran[™] 9733 购自美国3M公司;聚甘油油酸酯(Plurol[®] Oleique CC 497, POCC)和二乙二醇单乙基醚(Transcutol[®] P)购自嘉法狮(上海)贸易有限公司;氮酮(天门科捷制药有限公司);薄荷醇(安徽太岛薄荷药业有限公司);丙二醇(南京化学试剂有限公司);甘油、磷酸二氢钾(分析纯)和氢氧化钠购自天津市恒兴化学试剂制造有限公司;辛酸甘油酯(ODO,河南聚荣食品添加剂有限公司);乙腈(色谱纯,天津市康科德科技有限公司);实验中所用水均为实验室自制重蒸水;其余试剂均为分析纯;赛璐玢膜(浙江省上虞市玻璃纸有限公司)。

AL-104 电子天平、FE20 型实验室 pH 计和 DZF 型真空干燥箱购自北京永光明医疗仪器有限公司;EYELA[®] N1000 型旋转蒸发仪(上海爱郎仪器有限公司);SZ-96 自动纯水蒸馏器(上海雅荣生化仪器厂);高效液相色谱系统 L-2130 泵和 L-2420 可变波长紫外吸收检测器购自日本日立公司;HT-220A 色谱柱恒温箱(大连汇达科学仪器有限公司);Diamonsil C₁₈ 色谱柱(200 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μm)购自迪马科技公司;科德士宠物用电推剪(深圳科德士电子厂);CJJ-6 六联磁力加热搅拌器(上海君竺仪器有限公司);TB-1 型实验用框式涂布器(上海楷凯科技贸易有限公司);Logan SYSTEM ADR 918-12 型全自动透皮仪[禄巨仪器设备(上海)有限公司];Xiang Yi H-2050R 高速台式冷冻离心机(湖南湘仪实验室仪器开发有限公司);Bruker[®] IFS-55 型红外光谱仪(德国 Bruker 公司);DSC1 STAReSystem 差示扫描量热仪(瑞士梅特勒-托利多公司)。

SPF 级 Wistar 大鼠,♂,体质量180~220 g,由沈阳药科大学实验动物中心提供,伦理许可号:SYPU-IACUC-2020-1-3-202。实验用动物的饲养与试验操作均获得沈阳药科大学实验动物伦理委员会批准,并严格按照要求进行试验。所有动物均按常规饲养,自由摄取饲料和水。

2 方法

2.1 川丁特罗分析方法

采用 HPLC 进行样品分析,川丁特罗色谱条

件如下: Diamonsil C₁₈ 色谱柱(200 mm×4.6 mm, 5 μm); 每 1 000 mL 流动相为乙腈-水(250 : 750) 并添加 0.51 g 磷酸二氢钾和 375 μL 磷酸; 检测波长为 246 nm; 柱温为 40 °C; 流速为 1 mL·min⁻¹; 进样量为 20 μL。

2.2 川丁特罗-有机酸离子对的制备

分别将等摩尔量的川丁特罗游离碱和有机酸溶解于丙酮中, 磁力搅拌 2 h, 于 45 °C 水浴下用旋转蒸发仪除去丙酮, 于 25 °C 真空干燥 12 h 后, 得川丁特罗-有机酸离子对复合物。

2.3 贴剂的制备

采用有机溶媒挥发法制备川丁特罗的压敏胶分散型贴剂。称取处方量的川丁特罗或其离子对复合物, 加入处方量乙酸乙酯, 待药物完全溶解后, 加入处方量的化学促透剂, 待其溶解后, 再加入处方量的压敏胶, 常温下磁力搅拌 2 h, 静置 15 min 脱气泡, 使用 0.40 mm 涂布器在防黏层上均匀涂布上述混合溶液, 室温下放置 10 min 后再于 50 °C 烘箱中烘干 10 min, 待有机溶剂挥发后取出, 覆盖背衬层, 冲切得川丁特罗压敏胶分散型贴剂。

2.4 离体鼠皮的制备

在大鼠腹腔注射 20% 乌拉坦溶液进行麻醉, 用宠物修剪器剃除大鼠腹部的长毛, 再用剃须刀除去其腹部残留的鼠毛。随后将处于麻醉状态的大鼠脱颈椎处死, 立即用手术剪取下腹部皮肤, 并剔除皮下脂肪及其他组织后, 用显微镜检查皮肤的完整性, 舍弃损伤皮肤。将离体皮肤用生理盐水冲洗干净, 裁剪成适当的尺寸, 密封于铝箔袋中, 在 -70 °C 条件下冷冻保存备用, 使用期限为 1 个月。

2.5 体外经皮透过试验

采用卧式双室扩散池(直径为 1.2 cm, 有效面积为 1.13 cm²) 考察川丁特罗贴剂的体外经皮透过行为。将面积为 1.13 cm² 川丁特罗贴剂贴于离体鼠皮的角质层一侧, 并使角质层朝外, 真皮层朝向接收液, 放入转子并向扩散池中加入 3.5 mL 接收介质磷酸盐缓冲液(PBS, pH 7.4), 在 32 °C、转速为 500 r·min⁻¹ 的条件下恒速搅拌。分别于 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24 h 从接收池中取样 2.0 mL, 并向其中补加相同体积的空白接收液以保持漏槽条件。样品于 16 000 r·min⁻¹ 低温离心 5 min 后, 取上清液, 样品进液相分析得到药物浓度。

体外经皮给药试验中 $n=3$, 药物累积透过量 Q

的计算如公式(1)所示:

$$Q = (C_i \times V + \sum_{i=1}^{n-1} C_{i-1} \times V_i) / A \quad (i = 2, 4, 6 \cdots) \quad (1)$$

其中 $Q(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2})$ 为单位面积药物累积透过量; $C_i(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$ 和 $C_{i-1}(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$ 分别为第 i 次和第 $i-1$ 次取样时接收介质中的药物浓度; $V(\text{mL})$ 为接收介质的体积; V_i 为每次取样的体积(2.0 mL); $A(\text{cm}^2)$ 为药物有效渗透面积(1.13 cm²)。将单位面积药物累积透过量(Q)对时间(t, h)作图, 得到药物的体外经皮渗透曲线。统计分析方法为单因素方差分析(ANOVA)和 t 检验, 以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2.6 贴剂体外释放试验

利用体外释放试验考察处方因素对药物从贴剂中释放行为的影响。实验装置与体外经皮透过试验相同, 其中的鼠皮用赛璐玢膜代替, 分别于 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24 h 从接收池中取样 2 mL, 并向其中补加相同体积的空白接收液, 并将样品进液相分析, 计算贴剂的释放率。

2.7 红外光谱法

本实验采用傅里叶红外光谱(Fourier transform infrared spectrometer, FTIR)确认川丁特罗-有机酸离子对的形成。将有机酸以及川丁特罗-有机酸离子对分别溶解在乙酸乙酯中, 配制成 1.0 mg·mL⁻¹ 的溶液(按照药物浓度计算)。各取 25 μL 滴加在 KBr 片上, 待溶剂挥发后, 在 4 000~400 cm⁻¹ 内进行测定, 获得红外光谱图。

采用傅里叶变换衰减全反射光谱法(attenuated total reflection-FTIR, ATR-FTIR)考察离子对及促透剂聚甘油油酸酯对皮肤角质层屏障功能的影响。供给液的选择如下: 对照组选用空白 ODO 溶液; 实验组选用川丁特罗、川丁特罗-对氨基苯甲酸、川丁特罗-对氨基苯甲酸-聚甘油油酸酯和聚甘油油酸酯的 ODO 溶液。利用立式扩散池, 将离体鼠皮的真皮侧朝向接收池, 取上述供给液各 200 μL 分别加于供给池中的角质层表面, 接收液为 pH 7.4 的 PBS 溶液, 进行透皮试验。2 h 后取下皮肤, 用脱脂棉将皮肤表面擦拭干净后进行测定。衰减全反射附件中发生全反射的晶体材料为硒化锌, 入射光角度为 45°, 扫描次数为 32 次。

采用 FTIR 研究川丁特罗-对氨基苯甲酸和聚甘油油酸酯与压敏胶(货号: DT-4098)之间的分子间相互作用, 探讨促透剂对药物从贴剂中释放行

为的影响。分别制备纯压敏胶贴剂,以压敏胶为基质的川丁特罗-对氨基苯甲酸贴剂、川丁特罗-对氨基苯甲酸-聚甘油油酸酯贴剂和聚甘油油酸酯贴剂。精密称取上述贴剂胶层约 20 mg,分别置于 2.0 mL EP 管中,准确加入 1.0 mL 乙酸乙酯,完全溶解后,准确量取 25.0 μL 分别滴加到空白 KBr 片上,待溶剂挥干后,采用 Bruker[®]IFS-55 型红外光谱仪在 4 000~400 cm^{-1} 波数范围进行扫描。

3 结果

3.1 川丁特罗-有机酸离子对形成的表征

利用红外光谱法表征了川丁特罗离子对的形成,结果显示,5 种有机酸在未形成离子对时在 1 740~1 650 cm^{-1} 处都有一个羰基的伸缩振动峰($\nu_{\text{C=O}}$),当与川丁特罗游离碱形成离子对复合物后,该峰位向高波数移动,并且在 1 540~1 610 cm^{-1} 处出现新的羧酸盐的伸缩振动峰(ν_{COO^-}),表明形成了川丁特罗-有机酸离子对。结果见表 1。

表 1 反离子和离子对的红外光谱特征峰位变化

Tab. 1 Variations of the peak positions of organic acids and ion-pair complexes cm^{-1}

反离子	反离子的峰位	对应离子对的峰位	
	$\nu_{\text{C=O}}$	$\nu_{\text{C=O}}$	ν_{COO^-}
对氨基苯甲酸	1 664.17	1 731.15	1 604.93
苯甲酸	1 686.18	1 734.49	1 545.11
肉豆蔻酸	1 700.34	1 738.07	1 548.64
油酸	1 709.34	1 710.59	1 549.87
水杨酸	1 673.49	1 732.72	1 593.65

3.2 压敏胶的筛选

压敏胶是透皮贴剂的关键辅料之一^[9],它可以使贴剂与皮肤表面紧密贴合,作为药物储库递送药物^[10]。压敏胶除了会影响贴剂的黏附性,还会影响贴剂中药物的透过量等^[11-12]。

本实验以 2% 的载药量考察了 3 种含有不同官能团的聚丙烯酸酯型压敏胶对川丁特罗经皮透过行为的影响。结果显示,川丁特罗在含有羟基官能团的 DT-2510 压敏胶中透过量最高,其次是无官能团的 DT-4098,而在含羧基官能团的 DT-2852 中透过量最少。由于以 DT-2510 为基质时贴剂压敏胶层的内聚力较差,综合考虑贴剂的皮肤黏附性能和药物透过量,选择 DT-4098(DURO-TAK[®]87-4098)作为压敏胶基质进行后续研究。结果见图 2。药物在 DT-4098 中的溶解度>5%,因此,后续试验将载药量提高至 5%。

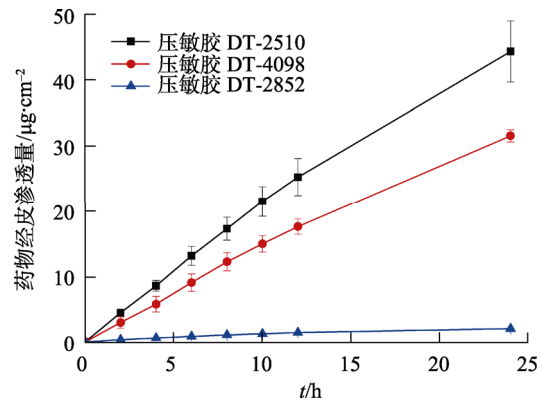


图 2 川丁特罗在不同型号压敏胶中的经皮透过行为($n=3$)
Fig. 2 Skin permeation profiles of trantinterol in different types of pressure sensitive adhesives($n=3$)

3.3 离子对的筛选

为了进一步提高川丁特罗的累积透过量,从而提高贴剂的利用率,并减少给药面积,本实验采用离子对技术,考察了以 DT-4098 型压敏胶为贴剂基质,5%载药量下川丁特罗及其离子对复合物贴剂的体外经皮透过行为。结果显示,只有当川丁特罗与对氨基苯甲酸形成离子对复合物后累积透过量显著增加,而其他 4 种离子对复合物在贴剂中的累积透过量都显著降低,因此选择透过性最佳的川丁特罗-对氨基苯甲酸离子对复合物进行后续研究。结果见图 3。

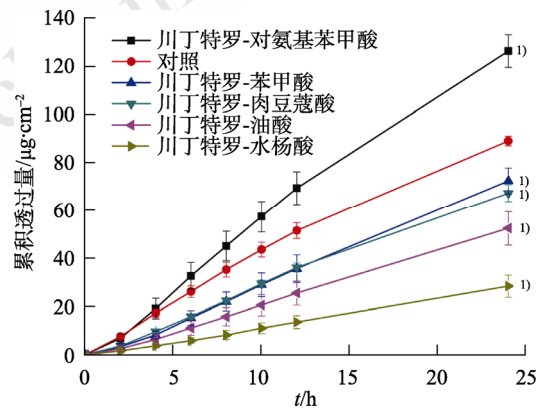


图 3 川丁特罗及川丁特罗离子对的皮肤透过曲线($n=3$)
与对照组比较, ¹⁾ $P<0.05$ 。

Fig. 3 Skin permeation profiles of trantinterol and trantinterol ionpairs($n=3$)

Note: Compared with the control group, ¹⁾ $P<0.05$.

3.4 促透剂及含量的筛选

考察了 7 种促透剂(添加量 8%)对川丁特罗离子对经皮透过行为的影响,结果显示,聚甘油油酸酯对川丁特罗离子对有显著的促透作用,其余促透剂的促透作用不明显,甚至有抑制作用,如

甘油等。因此选择聚甘油油酸酯作为该贴剂的促透剂。结果见图 4。

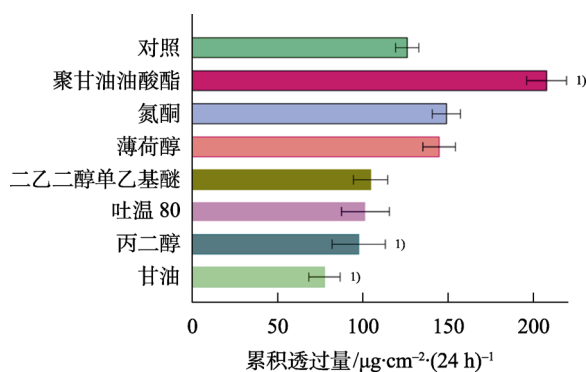


图 4 促透剂对川丁特罗经皮透过的影响($n=3$)
与对照组比较, $^{1})P<0.05$ 。

Fig. 4 Effect of permeation enhancers on the skin permeation amount Q of trantinterol($n=3$)
Note: Compared with the control group, $^{1})P<0.05$.

3.5 皮肤的 ATR-FTIR 图谱

利用 ATR-FTIR 考察了离子对和促透剂对皮肤脂质排列行为(屏障功能)的影响。经川丁特罗、川丁特罗-对氨基苯甲酸、川丁特罗-对氨基苯甲酸-聚甘油油酸酯和聚甘油油酸酯处理的皮肤的 ATR-FTIR 图谱见图 5。

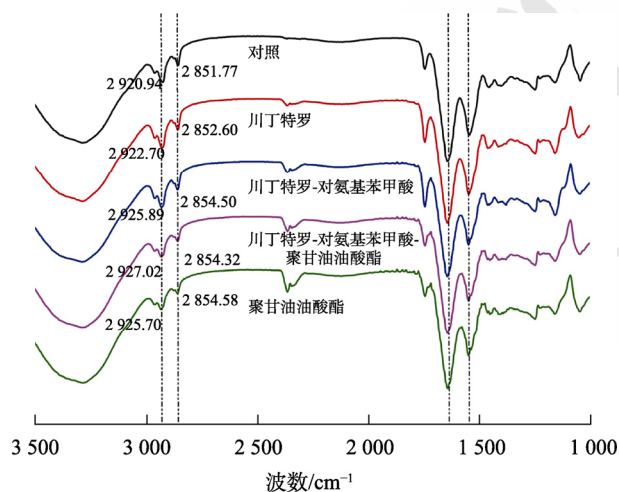


图 5 经各处方组分处理的皮肤的 ATR-FTIR 图谱

Fig. 5 ATR-FTIR spectra of skin treated by ingredients

皮肤角质层脂质在波数 2 800~3 000 cm^{-1} 内有强的亚甲基的对称伸缩振动峰(ν_{SCH_2} 约为 2 851 cm^{-1})和亚甲基不对称伸缩振动峰(ν_{asCH_2} 约为 2 920 cm^{-1})^[13-14]。角蛋白在波数 1 500~1 700 cm^{-1} 内有明显的酰胺 I 带(约 1 642 cm^{-1})与酰胺 II 带(约 1 546 cm^{-1})振动峰。

与对照组相比,用川丁特罗和川丁特罗-对氨基苯甲酸处理皮肤之后,皮肤脂质的 ν_{asCH_2} 和 ν_{SCH_2}

均有非常明显的位移(ν_{asCH_2} 对照=2 920.94 cm^{-1} , ν_{asCH_2} 川丁特罗=2 922.70 cm^{-1} , ν_{asCH_2} 川丁特罗-对氨基苯甲酸=2 925.89 cm^{-1} , ν_{SCH_2} 对照=2 851.77 cm^{-1} , ν_{SCH_2} 川丁特罗=2 852.60 cm^{-1} , ν_{SCH_2} 川丁特罗-对氨基苯甲酸=2 854.50 cm^{-1})。表明该离子对能够扰乱皮肤脂质排列。

加入聚甘油油酸酯后 ν_{asCH_2} 峰位发生进一步移动(ν_{asCH_2} 川丁特罗-对氨基苯甲酸-聚甘油油酸酯=2 927.02 cm^{-1} , ν_{SCH_2} 川丁特罗-对氨基苯甲酸-聚甘油油酸酯=2 854.32 cm^{-1})。同时,经聚甘油油酸酯处理的皮肤的 ν_{asCH_2} 和 ν_{SCH_2} 峰与空白皮肤相比也发生明显的位移,都说明了聚甘油油酸酯能够显著影响角质层脂质的排列从而增加川丁特罗的透过性。

而离子对和促透剂的加入并没有使酰胺 I 带(1 642 cm^{-1})和酰胺 II 带(1 546 cm^{-1})产生明显位移,说明二者并未和角蛋白的酰胺 I 带和酰胺 II 带发生明显的相互作用。因此川丁特罗-对氨基苯甲酸离子对与促透剂聚甘油油酸酯只和角质层的脂质发生相互作用,扰乱脂质排列,从而增加川丁特罗的皮肤透过性。

3.6 体外释放试验

利用体外贴剂释放试验计算贴剂的透过-释放比(Q/R)和贴剂释放率(R/C , C 为贴剂中单位面积药物含量),以考察反离子和促透剂在经皮给药中发挥的作用。结果见表 2。

表 2 贴剂的透过量、释放量、透过-释放比和贴剂释放率
Tab. 2 Release amount, skin permeation amount, permeation-release ratio and release rate of the patches

样品	$Q/\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$	$R/\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$	Q/R	R/C
川丁特罗贴剂	88.85±1.98	268.27±7.88	0.33	0.67
川丁特罗-对氨基苯甲酸贴剂	126.20±6.79	254.23±0.29	0.50	0.66
川丁特罗-对氨基苯甲酸-聚甘油油酸酯贴剂	190.16±4.81	275.93±4.43	0.69	0.76

从透过-释放比(Q/R)的结果可以看出,3 种贴剂的 Q/R 值均远<1,说明贴剂中药物经皮透过的主要限速步骤仍为皮肤^[15]。而 3 种贴剂的释放率(R/C)值分别为 0.67, 0.66, 0.76,表明离子对的形成(川丁特罗-对氨基苯甲酸贴剂)对药物从贴剂中的释放过程几乎没有作用,而聚甘油油酸酯的加入显著促进了药物从贴剂中的释放。

3.7 贴剂的 FTIR 图谱

为了进一步验证聚甘油油酸酯可以促进川丁特罗-对氨基苯甲酸从压敏胶中的释放,利用 FTIR

研究了聚甘油油酸酯对药物与压敏胶聚合物的分子间相互作用的影响^[16]。各种贴剂的 FTIR 图谱见图 6。

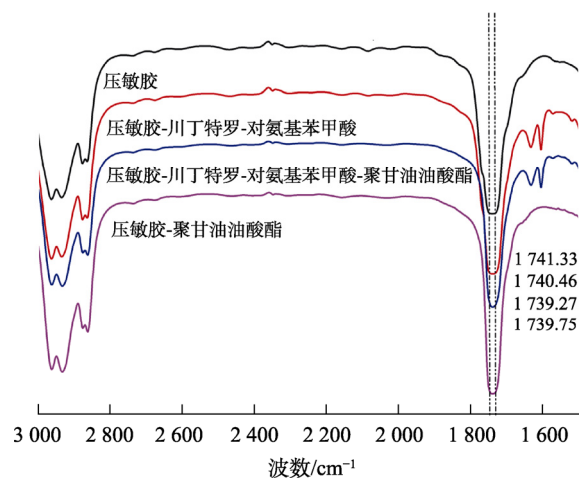


图 6 各种贴剂的 FTIR 图谱
Fig. 6 FTIR spectra of each patches

无官能团压敏胶的主要官能团是酯基，其强伸缩振动峰位于 $1770\sim 1720\text{ cm}^{-1}$ 。由实验结果可知，空白压敏胶的峰位在 1741.33 cm^{-1} ，当在压敏胶中加入川丁特罗-对氨基苯甲酸后，峰位向低波数移至 1740.46 cm^{-1} ，这可能是由于压敏胶的酯基与川丁特罗-对氨基苯甲酸发生氢键相互作用；在压敏胶-川丁特罗-对氨基苯甲酸贴剂的基础上加入聚甘油油酸酯后，峰位继续向低波数移动至 1739.27 cm^{-1} ，而且在空白压敏胶中加入聚甘油油酸酯，峰位与空白压敏胶相比也向低波数移动，移至 1739.75 cm^{-1} ，这都表明了聚甘油油酸酯与压敏胶的酯基发生了氢键相互作用。与释放试验结果相结合，说明聚甘油油酸酯促进药物释放的原因可能是聚甘油油酸酯加入后竞争川丁特罗-对氨基苯甲酸与压敏胶之间的氢键作用位点，减弱了二者的相互作用，从而促进了川丁特罗的释放。

4 结论

本研究利用离子对联合促透剂技术设计了川丁特罗经皮给药贴剂。药物形成离子对并加入促透剂聚甘油油酸酯后显著增加了药物的经皮渗透性，提高了贴剂利用率。并利用红外光谱试验证明了川丁特罗-对氨基苯甲酸离子对和促透剂聚甘油油酸酯都能够提高药物的皮肤渗透性，且聚甘油油酸酯凭借更强的氢键形成能力，能够争夺川丁特罗-对氨基苯甲酸离子对与压敏胶之间的氢键作用位点，减弱了离子对复合物与压敏胶的相互

作用力，从而促进药物从压敏胶中的释放，最终增加了药物的皮肤透过量及贴剂的利用率。本研究为川丁特罗贴剂的开发提供了参考。

REFERENCES

- [1] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南 (2020 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(12): 1023-1048.
- [2] 彭平. 支气管哮喘的发病机制及用药治疗该病的研究进展[J]. 当代医药论丛, 2018, 16(10): 34-35.
- [3] WANG T T, SUN Y T, MA W X, et al. Trantinterol, a novel β_2 -adrenoceptor agonist, noncompetitively inhibits P-glycoprotein function *in vitro* and *in vivo*[J]. Mol Pharm, 2015, 12(1): 1-9.
- [4] YANG W, GAN L N, WANG M W, et al. Genetic toxicity of tranterol hydrochloride[J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2006, 15(1): 22-25.
- [5] WIEDERSBERG S, GUY R H. Transdermal drug delivery: 30+ years of war and still fighting![J]. J Control Release, 2014(190): 150-156.
- [6] GILLI P, PRETTO L, BERTOLASI V, et al. Predicting hydrogen-bond strengths from acid-base molecular properties. The pK(a) slide rule: Toward the solution of a long-lasting problem[J]. Acc Chem Res, 2009, 42(1): 33-44.
- [7] CUI H X, QUAN P, ZHAO H Q, et al. Mechanism of ion-pair strategy in modulating skin permeability of zaltoprofen: Insight from molecular-level resolution based on molecular modeling and confocal laser scanning microscopy[J]. J Pharm Sci, 2015, 104(10): 3395-3403.
- [8] ZHAO H Q, LIU C, QUAN P, et al. Mechanism study on ion-pair complexes controlling skin permeability: Effect of ion-pair dissociation in the viable epidermis on transdermal permeation of bisoprolol[J]. Int J Pharm, 2017, 532(1): 29-36.
- [9] WANG W, SONG T, WAN X C, et al. Investigate the control release effect of ion-pair in the development of escitalopram transdermal patch using FT-IR spectroscopy, molecular modeling and thermal analysis[J]. Int J Pharm, 2017, 529(1/2): 391-400.
- [10] TAN H S, PFISTER W R. Pressure-sensitive adhesives for transdermal drug delivery systems[J]. Pharm Sci Technol Today, 1999, 2(2): 60-69.
- [11] LOBO S, SACHDEVA S, GOSWAMI T. Role of pressure-sensitive adhesives in transdermal drug delivery systems[J]. Ther Deliv, 2016, 7(1): 33-48.
- [12] DIMAS D A, DALLAS P P, REKKAS D D, et al. Effect of several factors on the mechanical properties of pressure-sensitive adhesives used in transdermal therapeutic systems[J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2000, 1(2): E16. Doi: 10.1208/pt010216.
- [13] ZHANG C F, YANG Z L, LUO J B, et al. Effects of cinnamene enhancers on transdermal delivery of ligustrazine hydrochloride[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2007, 67(2): 413-419.
- [14] ZHANG C F, ZHAN W, YANG Z L, et al. Impacts of bicyclo-monoterpene enhancers on transdermal delivery of ligustrazine[J]. Acta Pharm Sin(药学报) 2010, 45(11): 1452-1458.
- [15] GUY R H, HADGRAFT J. Rate control in transdermal drug delivery?[J]. Int J Pharm, 1992, 82(3): R1-R6.
- [16] FULE R, AMIN P. Hot melt extruded amorphous solid dispersion of posaconazole with improved bioavailability: Investigating drug-polymer miscibility with advanced characterisation[J]. Biomed Res Int, 2014(2014): 146781. Doi: 10.1155/2014/146781.

收稿日期: 2022-02-26
(本文责编: 蔡珊珊)