



模拟溶出法研究袋装口含烟烟碱口腔释放规律

王超¹, 杨继², 杨柳², 段沅杏², 赵杨², 赵辉², 吴俊², 巩效伟², 陈永宽²

1 湘潭大学化学学院, 湖南 湘潭 411105;

2 云南中烟工业有限责任公司技术中心, 昆明市北市区红锦路367号 650231

摘要: 为准确探究袋装口含烟中烟碱溶出规律, 利用新型口腔模拟溶出装置, 模拟人体消费行为, 建立了一种可靠、可控的烟碱体外溶出方法。应用该方法对几种典型袋装口含烟进行研究, 结果表明: ①通过对模拟口腔溶出装置参数包括温度、唾液流速、唾液加入量和口腔压力的调节, 烟碱的体内体外溶出释放规律基本一致, 说明该方法能很好地模拟袋装口含烟中烟碱的体内溶出规律。②不同类型口含烟烟碱溶出规律都呈现先快后慢的趋势, 在 20 min 时所有产品烟碱溶出量都能达到 60% 以上, 最高可达 80%。③无纺布对袋装口含烟的烟碱溶出有一定的阻碍作用, 烟碱复合盐型袋装口含烟较烟草粉末型产品具有高的烟碱溶出率。

关键词: 袋装口含烟; 无烟气烟草; 烟碱; 释放; 口腔模拟溶出

引用本文: 王超, 杨继, 杨柳, 等. 模拟溶出法研究袋装口含烟烟碱口腔释放规律 [J]. 中国烟草学报, 2019, 25 (1)

无烟气烟草制品^[1] (Smokeless tobacco products, STPs), 是一种以非抽吸方式使用的烟草制品, 通过口含、吸吮、咀嚼等方式向人体提供尼古丁。产品包括袋装口含烟、鼻烟和嚼烟等多种多样的形式。袋装口含烟是具有一定颗粒度的烟草粉末混合适量的香味物质、矫味剂、水、保润剂和酸碱调节剂经热处理加工制成的, 用无纺布小袋包装, 置于唇齿之间消费^[2], 目前市场上袋装口含烟产品主要以 Snuff (美国) 和 Snus (瑞典) 两种为主。2017 年, 袋装口含烟销量约 7 万吨, 主要在美国、瑞典、挪威、阿尔及利亚、突尼斯、加拿大、捷克等国家销售。其中, 美国市场的袋装口含烟约占全球总销量的 80%, 销售额近 120 亿美元^[3]。通过 STPs 形式进行消费时, 烟草不经燃烧, 不会产生卷烟烟气, 更无“二手烟”, 是控烟环境下烟草消费的重要补充形式。受到当前世界控烟运动的影响, STPs 正成为国际烟草领域的重要发展趋势。

烟草中生物碱约有 50 种, 其中烟碱约占 95% 以上^[4]。烟碱是 STPs 的重要成分, 主要通过口腔或鼻腔粘膜吸收, 作用于人体神经系统使吸食者产生满足感^[5]。烟碱释放量是 STPs 的重要指标。Rickert 等^[6]分析了加拿大市场 7 种类型、30 个品牌的 STPs 中的

烟碱含量, 结果表明: 从美国进口的 Fine cut moist snuff 类型口含烟中烟碱平均含量最高, 达 30.2 mg/g。袋装口含烟中烟碱的溶出规律研究及质量评价通常通过人群实验进行, 但人群实验受到伦理、社会等诸多因素的限制, 且个体因素影响较大, 较难推广。目前, 有不少关于模拟咀嚼装置的报道^[7-13]。张文娟等^[7]开发一种用于体外评价胶基型 STPs 烟碱释放行为的模拟咀嚼机, 该装置利用循环水箱和载物台形成的腔, 模拟人体口腔, 测试时将烟草制品放在里面, 利用空气压缩机带动气动夹子反复挤压被测样品以模拟人体咀嚼状态, 并结合高效液相色谱仪检测烟碱含量。该装置能较好地模拟胶基型 STPs 烟碱释放行为且方法简便可靠, 测试结果与人体实验结果接近。该技术对 STPs 质量控制、烟碱生物利用度评价以及烟碱调控具有一定的应用价值, 但不足之处是不能调节咀嚼频率和咀嚼力度, 不能较为真实地反映人们吸食袋装口含烟的口腔状况。Luque-Pérez 等^[10]设计了一种支撑液膜结合紫外分光光度计检测烟碱的释放量的装置, 该装置是将烟草制品放在支撑液膜中, 然后在受体流中测量释放的尼古丁。此方法虽然能达到检测目的, 但是受限较多, 且稳定性差。张杰等^[13]开发了一套能够模拟 STPs 烟碱在口腔释

基金项目: 中国烟草总公司科技重大专项项目“胶基型无烟气烟草制品质量稳定性关键技术研究”[110201601005 (2016xx-05)]; 云南中烟工业公司科技开发计划项目“以舒适感和口腔健康为导向的口含烟关键技术研究”(2018XY04)

作者简介: 王超 (1991—), 在读硕士研究生, 研究方向: 烟草化学, Email: 303847695@qq.com

通讯作者: 杨继, Email: yangji052@163.com

收稿日期: 2018-05-11; **网络出版日期:** 2019-01-30

放的体外释放装置。该装置是利用恒温溶出池来模拟人体口腔，将口含烟放在其中，然后通过恒流泵、恒温槽、预热线圈、保温管、恒温溶出池使烟碱在模拟条件下释放，最后收集不同时间点的释放液，通过 HPLC 测定烟碱含量。该装置操作方便、结构简单、稳定性好，能够较好的模拟口含型 STPs 在口腔的释放行为，对口含型 STPs 的质量评价、研发、生产等具有一定的实用价值，但不足之处是在实验时不能考察压力因素对烟碱释放的影响。上述报道是在固定唾液流速或唾液量下探究不同类型 STPs 烟碱体外释放情况，而没有考察压力因素和唾液流速对烟碱释放的影响^[1]。为克服以上缺点，本实验室开发了一种新型口腔模拟溶出装置，基于此建立了一种可控性强、稳定性好的袋装口含烟烟碱体外模

拟溶出研究方法，并对不同类型袋装口含烟的烟碱溶出率进行了比较，可为袋装口含烟产品的开发提供技术支撑。

1 材料与方法

1.1 材料、试剂和仪器

材料：调研收集 4 种具有代表性的市售袋装口含烟和 1 种自制袋装口含烟。

市售袋装口含烟：ETTAN（购于瑞典），用于自愿者体内释放实验，以确定模拟溶出实验的设备条件。产品 1 袋装口含烟（购于瑞典）；产品 2 散装口含烟（购于美国）；产品 3 内装烟碱复合盐型袋装口含烟（购于瑞典）；产品 4 为自制袋装口含烟。5 种产品的烟碱含量实测值见表 1。

表 1 样品信息
Tab.1 Sample information

编号	ETTAN		产品 1		产品 2		产品 3		产品 4	
	质量 /g	烟碱含量 / ($\mu\text{g} \cdot \text{粒}^{-1}$)	质量 /g	烟碱含量 / ($\mu\text{g} \cdot \text{粒}^{-1}$)	质量 /g	烟碱含量 / ($\mu\text{g} \cdot \text{粒}^{-1}$)	质量 /g	烟碱含量 / ($\mu\text{g} \cdot \text{粒}^{-1}$)	质量 /g	烟碱含量 / ($\mu\text{g} \cdot \text{粒}^{-1}$)
1	0.865	5427.49	0.543	5398.27	0.421	4811.23	0.381	1616.13	0.512	4266.88
2	0.861	5428.67	0.556	5434.79	0.423	4823.00	0.385	1614.25	0.510	4268.56
3	0.870	5424.83	0.583	5422.31	0.425	4801.52	0.382	1891.93	0.503	4258.32
4	0.856	5460.00	0.566	5401.32	0.422	4812.39	0.384	1795.18	0.509	4260.37
均值	0.863	5435.25	0.562	5414.17	0.423	4812.03	0.383	1729.37	0.509	4263.53
RSD/%	0.60	0.26	2.60	0.28	0.35	0.16	0.41	6.89	0.76	0.12

试剂：烟碱（> 98%，加拿大 TRC 试剂公司）；甲醇（色谱纯，默克股份有限公司）；氯化镁（AR，上海麦克林生化科技有限公司）；磷酸氢二钠（AR，天津市风船化学试剂科技有限公司）；碳酸氢钾（AR，国药集团化学试剂有限公司）；磷酸二氢钾、氯化钠、氯化钙、一水合柠檬酸（AR，西陇化工股份有限公司）。

仪器：Puff Man 模拟溶出仪（上海帕夫曼自动化仪器有限公司）；Waters ACQUITY 超高效色谱仪（美国：Waters 公司）；PHS-3C 型 pH 计（上海精密科学仪器有限公司）；Milli-Q50 超纯水仪（美国 Millipore 公司）；XP504 型电子天平（感量 0.000 1 g，瑞士 Mettler Toledo 公司）；13 mm×0.45 μm 水相针式滤器（上海安谱科学仪器有限公司）；HY-8 调速振荡器（常州国华电器有限公司）；KQ-700DE 型数控超声波清洗器（昆山市超声仪器有限公司）。DF-

101S 集热式恒温加热磁力搅拌器（巩义市予华仪器有限责任公司）。

1.2 方法

1.2.1 烟碱含量测定

参照 Garg^[14] 的测试方法测定袋装口含烟中的烟碱。测试时取 1 粒样品，准确称重，用剪刀剪开后放入锥形瓶，加入 20 mL 磷酸盐缓冲液和 2 mL 盐酸水溶液（0.25 mol/mL），先超声 40min 然后再在振荡器上振荡 30~60 min。取下锥形瓶，静置，过滤萃取液，最后使用 0.45 μm 的滤膜过滤，使用反相超高效液相色谱（RP-HPLC）定量分析。色谱条件如下：色谱柱：Agilent Eclipse Plus C₁₈ 色谱柱（150 mm×4.6 mm，5 μm ）；流动相：甲醇和磷酸盐缓冲溶液（10 mmol/L，pH=6.80），其比例为 65：35；流速：0.6 mL/min；进样量：5 μL ；柱温：35 $^{\circ}\text{C}$ ；检测器：UV；检测波长：259 nm。

1.2.2 口腔模拟溶出基准参数选择

选取具有代表性（青年和中年，男性和女性）的 7 名 25~35 周岁的健康志愿者（5 男 2 女）进行烟碱体内溶出实验，志愿者基本信息如表 2 所示，志愿者均来自云南中烟品吸委员会，在吸食产品进行评价的同时，采集其不同时间点唾液和残留样品进行测定，对此实验可能所带来的风险已告知志愿者并征得其同意。

表 2 志愿者基本信息表
Tab.2 Basic information of volunteers

志愿者 编号	性别	年龄	是否 健康	职业
1	男	25	健康	云南中烟品吸委员会成员
2	女	35	健康	云南中烟品吸委员会成员
3	男	29	健康	云南中烟品吸委员会成员
4	男	35	健康	云南中烟品吸委员会成员
5	女	30	健康	云南中烟品吸委员会成员
6	男	31	健康	云南中烟品吸委员会成员
7	女	27	健康	云南中烟品吸委员会成员

在实验进行前对样品进行称重，选取质量为 (0.86 ± 0.005) g 样品进行实验。志愿者在进行实验时应遵循以下条件：①实验开始前 30 min 内不使用与烟草相关的任何产品；②实验开始前需用纯净水漱口；③样品放入唇齿间立刻计时；④实验过程中不能吃食物、喝水或频繁讲话，唾液吐到相应的收集瓶中；⑤实验进行到一定的时间后残留样品放入相应的收集瓶中。选取市售口含烟（ETTAN，购于瑞典）分别测定 7 名志愿者在自然状态下口含 0~0.5、0~1、0~2、0~5、0~10、0~15 和 0~20 min 之后残留样品并收集各个时间段志愿者唾液。采用 1.2.1 方法测定残留样品中的烟碱含量。然后根据公式 (1) 计算出志愿者烟碱溶出量，并根据 Grubbs 检验法剔除异常值。最终以其平均值作为校正口腔模拟溶出参数的依据。

$$M_1 = M_0 - M_2 \quad (1)$$

其中， M_1 - 烟碱溶出量， μg ；

M_0 - 样品实测烟碱含量均值， μg ；

M_2 - 残留样品中烟碱含量， μg 。

1.2.3 体外模拟溶出实验

实验前将配制好的人工唾液加入储液瓶中，置于恒温水浴锅内恒温至 37℃。开机设定模拟口腔温度

为 37℃，设定模拟溶出装置参数，将待测试的口含烟放入模拟口腔内，在电机的带动下人工齿下降压住口含烟模拟人体吸食，到达预先设置的条件后，立即取出残留样品。每个时间点使用一粒口含烟，分别收集 0~0.5、0~1、0~2、0~5、0~10、0~15 和 0~20 min 时残留样品，采用 1.2.2 所示公式和 1.2.1 所示方法测定其烟碱含量。每次实验完成后，模拟口腔相关组件需用人工唾液清洗干净方可进行下一组实验。

2 结果与讨论

2.1 模拟溶出温度的确定

人体口腔温度一般在 37℃ 左右^[15]，实验时选 37℃ 来模拟口腔温度，人工唾液通过恒温加热器加热至 37℃。

2.1.1 人工唾液配方和各时间段用量的确定

唾液由口腔腮腺、下颌下腺等分泌的混合产物，其成分比较复杂。主要包括水分、无机盐和各种蛋白，其中水分含量最高，约占其 99%，在未接受刺激的条件 pH 为 6.71~6.90^[16-17]。目前人工唾液主要分为纯无机盐溶液和带有蛋白酶等具有生物活性的无机盐溶液两大类^[18]。且有研究表明是否带有蛋白酶等具有生物活性的人工唾液对烟碱的释放影响不大^[12]。本实验的体外溶出介质选用 Morjaria 等^[19]介绍的一种欧洲药典收录的模拟咀嚼装置时使用的人工唾液，配方如表 3 所示。

表 3 人工唾液配方
Tab.3 The formula of artificial saliva

组成	浓度 mmol/L	1L 所需质量 /g
NaCl	10.00	0.5850
Na ₂ HPO ₄	2.40	0.3408
KH ₂ PO ₄	2.50	0.3400
柠檬酸	0.15	0.0288
KHCO ₃	15.00	1.5018
MgCl ₂	1.50	0.1425
CaCl ₂	1.50	0.1665

加超纯水 1L，用盐酸调节 pH 至 6.7

使用口含烟时的唾液分泌量因年龄、刺激强度、实验采集方法和人种等因素而不同。Dawes 等^[20]收集了 24 名年轻人在不同场合咀嚼 6 种口香糖时分泌

的唾液量数据，表明在咀嚼口香糖口腔受到刺激时，唾液分泌速度在第 1 min 达到峰值，随后随着刺激的降低唾液分泌速度下降。Polland 等^[21]研究了 90 min 内持续咀嚼薄荷风味口香糖的结果表明：体内唾液流速在 2 min 时出现峰值（ 2.57 ± 0.7 mL/min），唾液的平均流速范围从 0.88 mL/min（20 min 内）到 0.55 mL/min。参考上述结果，并通过本实验收集到的志愿者数据，确定各时间段人工唾液加入量如表 4 所示。

使用口含烟时的唾液分泌量因年龄、刺激强度、实验采集方法和人种等因素而不同。Dawes 等^[20]收集了 24 名年轻人在不同场合咀嚼 6 种口香糖时分泌的唾液量数据，表明在咀嚼口香糖口腔受到刺激时，唾液分泌速度在第 1 min 达到峰值，随后随着刺激的降低唾液分泌速度下降。Polland 等^[21]研究了 90 min 内持续咀嚼薄荷风味口香糖的结果表明：体内唾液流速在 2 min 时出现峰值（ 2.57 ± 0.7 mL/min），唾液的平均流速范围从 0.88 mL/min（20 min 内）到 0.55 mL/min。参考上述结果，并通过本实验收集到的志愿者数据，确定各时间段人工唾液加入量如表 4 所示。

表 4 唾液量对比表
Tab.4 comparison of saliva amount

取样时间 /min	志愿者实验平均唾液量 /mL	RSD%	模拟溶出实验唾液加入量 /mL
0.5	1.60	8.08	1.0（2.000 mL/min）
1	1.89	7.01	1.4（1.400 mL/min）
2	2.96	5.51	2.0（1.000 mL/min）
5	5.25	4.94	5.0（1.000 mL/min）
10	10.29	4.00	11.0（1.100 mL/min）
15	13.77	5.70	14.0（0.933 mL/min）
20	17.66	4.25	18.0（0.900 mL/min）

注：表中括号内代表加液速率。

2.1.2 模拟溶出压合力的确定

口含烟在消费时受到一定的压力。艾明欢等^[22]设计了透皮扩散池与猪口腔黏膜配套装置，结合高效液相色谱（HPLC）法，研究了口含型无烟气烟草制品烟碱在口腔黏膜中不同条件下的渗透行为，结果表明：压力明显影响烟碱的渗透速率。本装置通过更换不同重量的砝码达到不同的压合力。以志愿者吸食的 ETTAN 口含烟中烟碱的体内溶出量 M1 值为校正目标，先确定压合力度不变，改变模拟溶出唾液加入量

对烟碱含量进行体内、体外实验对比，以确定唾液量；15~20 分钟后，由于烟碱溶出已较多，消费者习惯性地增加压合力度，以获得持续的生理满足感，且实验中在确定了唾液量的基础上，调整了不同的压合力以使体内外烟碱溶出量尽量一致，实验参数调整如表 5 所示。

表 5 体内外烟碱溶出量参数调整表
Tab.5 Parameter adjustment of nicotine dissolution in vitro and in vivo

取样时间 /min	压合力度 /g	模拟溶出实验唾液加入量 /mL	烟碱体外释放量 /μg	烟碱体内释放量 /μg
0.5	30	0.8	91.01	
	30	1.0	130.45	145.04
	30	1.2	190.32	
1	30	1.00	150.34	
	30	1.40	242.56	240.53
	30	1.80	386.2	
2	30	1.50	450.61	
	30	2.00	535.59	530.84
	30	2.50	600.37	
5	30	4.00	1038.21	
	30	5.00	1330.74	1355.39
	30	6.00	1652.31	
10	30	10.00	1831.24	
	30	11.00	1943.1	1962.51
	30	12.00	2266.45	
15	30	13.00	2068.31	
	30	14.00	2116.22	
	100	14.00	2203.32	2339.71
20	250	14.00	2314.46	
	30	15.00	2520.14	
	30	17.00	2468.31	
20	30	18.00	2536.57	
	100	18.00	2707.81	2628.27
	250	18.00	2896.83	
20	30	19.00	2892.46	

最终确定的体外模拟溶出参数如表 6 所示，烟碱的体内和体外溶出趋势图如图 1 所示。由图 1 可以看出，烟碱的体内体外溶出曲线趋势基本一致，说明该方法能很好地模仿袋装口含烟中烟碱的体内溶出规律。

表 6 袋装口含烟烟碱模拟溶出参数

Tab.6 Simulated dissolution parameters of nicotine in pouched smokeless tobacco product

取样时间 / min	烟碱体内释放量 / μg	烟碱体外释放量 / μg	模拟溶出参数		
			压合力 / g	唾液流量 / (mL/min)	唾液量 / mL
0.5	145.04	130.45	30	2.00	1.0
1	240.53	242.56	30	1.40	1.4
2	530.84	535.59	30	1.00	2.0
5	1355.39	1330.74	30	1.00	5.0
10	1962.51	1943.10	30	1.10	11.0
15	2339.71	2314.90	250	0.93	14.0
20	2628.27	2707.65	100	0.90	18.0

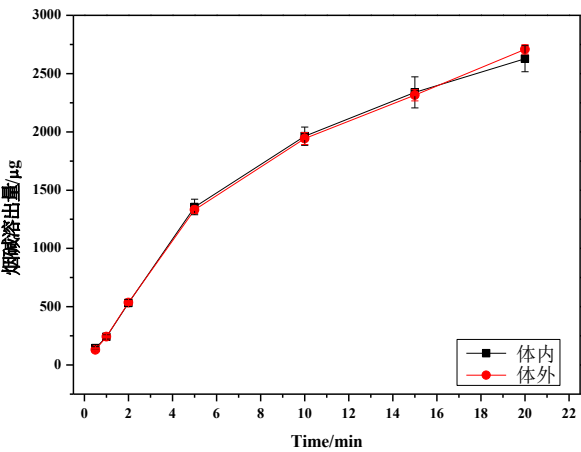


图 1 口含型无烟气烟草制品中烟碱的体内和体外溶出趋势
Fig.1 In vivo and in vitro release trend of nicotine in oral smokeless tobacco product

2.2 模拟溶出装置参数的稳定性实验

以志愿者吸食的 ETTAN 为样品，使用模拟溶出装置按照上述模拟溶出参数进行稳定性测试，重复 4 次以相对标准偏差（RSD）来判断模拟溶出装置及参数的稳定性。由表 7 可知，实验样品的 RSD 范围为 2.11%~5.03%，表明方法的结果较可靠，对该类产品的体外溶出研究有一定参考价值。

表 7 模拟咀嚼溶出参数稳定性

Tab.7 Parameter stability of buccal cavity simulator

取样时间点 /min	烟碱体外释放量 / μg	RSD/%
0.5	134.864	5.03
1	249.389	4.30
2	560.462	4.01
5	1343.124	2.11
10	1960.231	3.11
15	2325.283	2.53
20	2730.231	2.54

2.3 典型实验样品的模拟溶出实验

利用上述方法测试市场上代表性袋装口含烟产品和自主开发产品，结果如表 8 和图 2。由表 8 和图 2 可以看出 4 种典型口含烟的烟碱溶出呈现先快后慢的趋势，产品 1 和产品 4 烟碱溶出显著低于另外两款产品。在 20 min 时所有产品烟碱溶出量都能达到 60%，产品 3 烟碱溶出量最高为 80%。

对比四种产品可知，不同类型口含烟烟碱溶出率也不尽相同。自制袋装口含烟和国外进口袋装口含烟有相似的溶出规律，和产品二（散装口含烟）对比可以发现无纺布对烟碱溶出有一定的阻碍作用，烟碱复合盐型袋装口含烟具有最高的烟碱溶出率。

表 8 典型实验样品模拟溶出数据表

Tab.8 Simulated dissolution data of typical experimental samples

取样时间点	典型实验样品的模拟溶出率 /%			
	产品 1	产品 2	产品 3	产品 4
	袋装口含烟 (购于瑞典)	散装口含烟 (购于美国)	烟碱复合盐 型口含烟(购 于瑞典)	自制袋装 口含烟
0.5	2.73	8.77	9	4.3
1	5.74	9.98	12.71	7.16
2	12.12	21.22	16.18	14.9
5	19.4	49.78	50.43	41.21
10	50.91	64.65	73.56	52.93
15	62.92	69.5	80.71	62.15
20	67.46	76.49	81.84	64.65

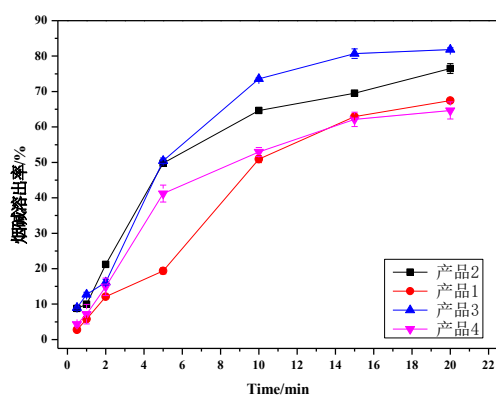


图2 典型实验样品中烟碱体外溶出率

Fig.2 In vitro dissolution rate of nicotine in typical experimental samples

3 结论

利用新型模拟口腔装置以人工齿模拟人口腔牙齿,以人工舌模拟人口腔舌头,以装置口腔模拟人口腔,经过对温度、唾液流速、唾液加入量和口腔压力的调节建立了一种可控、可靠的烟碱体外模拟溶出研究方法,该方法能比较真实的模拟口含烟在口腔中的消费条件,且能很好地模拟口含烟中烟碱的体内溶出规律,具有操作简单,稳定性好的特点。采用建立的方法测定了主流的口含烟样品,试验数据符合产品类型特点,进一步证明了方法的可行性。因此,该模拟溶出法能为袋装口含烟的加工制作及质量评价等提供良好的技术支撑和理论依据。

参考文献

- [1] Irina Stepanov, Joni Jensen, Dorothy Hatsukami, Stephen S Hecht. New and traditional smokeless tobacco: Comparison of toxicant and carcinogen levels [J]. *Nicotine & Tobacco Research*, 2008, 10:1773-1782.
- [2] Hausteine K O. Tobacco Constituents and Additives[M]// Tobacco or Health?. Springer Berlin Heidelberg, 2010:35-60.
- [3] 骆晨. 2017 年世界烟草发展报告 [N]. 东方烟草网, http://www.eastobacco.com/gjyc/201804/t20180413_483632.html?from=timeline.
- [4] 明宁宁, 郭俊成, 刘强, 等. 烟草中生物碱的提取和分析方法研究进展 [J]. *中国烟草学报*, 2007, 13(3):64-70.
Ming Ningning, Guo Juncheng, Liu Qiang, et al. Extraction and analysis of alkaloids in tobacco: a review [J]. *Acta Tabacaria Sinica*, 2007, 13(3): 64-70.
- [5] Jacques Le Houezec, Ann McNeill, John Britton. Tobacco, nicotine and harm reduction[J]. *Drug and Alcohol Review*, 2011,30: 119-123.
- [6] Rickert W S, Joza P J, Trivedi A H, et al. Chemical and toxicological characterization of commercial smokeless tobacco products available on the Canadian market[J]. *Regulatory*

- Toxicology & Pharmacology*, 2009, 53(2):121-133.
- [7] 张文娟, 何保江, 屈展, 等. 胶基型无烟气烟草制品中烟碱的释放行为研究 [J]. *烟草科技*, 2013(6): 31-36.
Zhang Wenjuan, He Baojiang, Qu Zhan, et al. Evaluation of Release Behavior of Nicotine from Gum-based Tobacco Products [J]. *Tobacco Science & Technology*, 2013(6): 31-36.
- [8] Christrup L L, Møller N. Chewing gum as a drug delivery system I: In vitro simulation of human mastication and influence of formulation upon release of a water soluble drug[J]. *Arch Pharm Chem Sci Ed*, 1986, 14: 30-36
- [9] Kvist C, Andersson S B, Fors S, et al. Apparatus for studying in vitro drug release from medicated chewing gums[J]. *International journal of pharmaceutics*, 1999, 189(1): 57-65.
- [10] Luque-Pérez E, RiOs A, Valcárcel M, et al. Analysis of solid samples using supported liquid membranes: a method for the evaluation of the release of nicotine from Swedish snuff[J]. *Analytica Chimica Acta*, 1999, 387(2):155-164.
- [11] 万军, 周霞, 谌介秀, 等. 一种用于咀嚼类药物释放度测定的模拟咀嚼装置: 201120352870.7[P]. 2011-09-20.
- [12] 谭正兰. 口用型无烟气烟草制品中烟碱体外释放规律研究 [D]. 昆明: 云南大学: 2015.
- [13] 张杰, 李鹏, 彭书海, 等. 袋装口含型无烟气烟草制品烟碱体外释放分析 [J]. *烟草科技*, 2011, 46(5):31-36.
ZHANG Jie, LI Peng, PENG Shuhai, et al. In vitro Test of Nicotine Release from Bagged Oral Smokeless Tobacco Products [J]. *Tobacco Science & Technology*, 2011, 46(5): 31-36.
- [14] Garg S. A validated high performance liquid chromatographic method for analysis of nicotine in pure form and from formulations. [J]. *Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis*, 2003, 32(3):441-450.
- [15] Christrup L L, Møller N. Chewing gum as a drug delivery system I: In vitro simulation of human mastication and influence of formulation upon release of a water soluble drug[J]. *Arch Pharm Chem Sci Ed*, 1986, 14: 30-36
- [16] Gal J Y, Fovet Y, Adibiyadzi M. About a synthetic saliva for in vitro studies[J]. *Talanta*, 2001, 53(6): 1103-1115.
- [17] Dawes C, Kubieniec K. The effects of prolonged gum chewing on salivary flow rate and composition.[J]. *Archives of Oral Biology*, 2004, 49(49): 665-669.
- [18] Dash A K, Wong S T. Liquid chromatographic method for the determination of nicotine in pharmaceutical formulations[J]. *Journal of Chromatography A*, 1996, 749(1): 81-85.
- [19] Morjaria Y, Irwin W J, Barnett P X, et al. In Vitro Release of Nicotine From Chewing Gum Formulations[J]. *Dissolution Technologies*, 2004, 11(2): 12-15.
- [20] Dawes C, Macpherson L. Effects of Nine Different Chewing-Gums and Lozenges on Salivary Flow Rate and pH[J]. *Caries Research*, 1992, 26(3):176-182
- [21] Polland K E, Higgins F, Orchardson R. Salivary flow rate and pH during prolonged gum chewing in humans.[J]. *Journal of Oral Rehabilitation*, 2003, 30(9): 861-865.
- [22] 艾明欢, 陈超英, 郑赛晶, 等. 基于猪口腔黏膜模型的口含烟碱渗透速率的影响因素 [J]. *烟草科技*, 2017, 49(6): 57-62.
Ai Minghuan, Chen Chaoying, Zheng Saijing, et al. Factors influencing nicotine permeation rate from snus usage based on pig's oral mucosa model [J]. *Tobacco Science & Technology*, 2017, 49(6): 57-62.

Study on release of nicotine from bagged oral tobacco products by simulated dissolution device

WANG Chao¹, YANG Ji^{2*}, YANG Liu², DUAN Yuanxing², ZHAO Yang², ZHAO Hui²,
WU Jun², GONG Xiaowei², CHEN Yongkuan²

1 Department of Chemistry, Xiangtan University, Xiangtan 411105, Hunan, China;

2 R&D Center, China Tobacco Yunnan Industrial Co., Ltd., Kunming 650231, China

Abstract: A new oral cavity simulation dissolution device was used to study nicotine dissolution in bagged oral tobacco products. A reliable and controllable dissolution method of nicotine in vitro was established. Several typical oral smokeless tobaccos were studied using this device. Results showed that: ① By adjusting parameters of the simulated oral dissolution device, including temperature, salivary flow rate, salivary dosage and oral pressure, the release of nicotine in vitro and in vivo is basically the same, which shows that the method can well simulate nicotine dissolution in vivo. ② The dissolution rate of nicotine in different types of bagged smokeless tobacco product showed a trend of going fast first and then slow down. The dissolution rate of nicotine in all products could reach more than 60% at 20 min, and the highest could reach 80%. ③ The non-woven fabric has a certain hindrance effect on nicotine dissolution of the bagged smokeless tobacco product. The composite nicotine-salt typed bagged smokeless tobacco product has a higher nicotine dissolution rate than tobacco powder typed product.

Keywords: bagged oral tobacco product; smokeless tobacco; nicotine; release; simulated dissolution

Citation: WANG Chao, YANG Ji, YANG Liu, et al. Study on release of nicotine from bagged oral tobacco products by simulated dissolution device[J]. Acta Tabacaria Sinica, 2019, 25(1)

*Corresponding author. Email: yangji052@163.com

《烟草科技》2019 年第 1 期目次

· 烟草农学

不同钾效率烟草品种钾素吸收特性及动力学特征分析
.....孟祥宇, 梁太波, 刘 芳, 等
类受体蛋白激酶 NtFERL 对烟草质体色素含量的影响
.....徐国云, 翟 妞, 刘萍萍, 等
玉米田除草剂对烤烟的药害作用
.....王 钢, 时 焦, 葛 川, 等
洛阳烟区烟株根围抗烟草疫霉放线菌的筛选与鉴定
.....陈奇园, 丁钥琪, 赵世民, 等
洛阳烟区典型土壤盐分剖面分布特征分析
.....马 静, 刘晓涵, 韩秋静, 等

· 烟草化学

两种抽吸模式下不同圆周卷烟主流烟气释放物及毒理学分析
.....罗彦波, 庞永强, 姜兴益, 等
琼脂-纳米 SiO₂ 气凝胶的制备及在卷烟滤嘴中的应用
.....冯守爱, 陈先杰, 黄江锋, 等
烤烟烟碱近红外定量模型的适用性
.....张辞海, 胡 芸, 刘 娜, 等

UPLC-MS/MS 快速测定烟草中 2, 4- 滴和 2, 4, 5- 涕

.....杨 飞, 刘珊珊, 邓惠敏, 等
动态捕集针-气相色谱/质谱联用法测定电子烟烟液中的挥发性成分
.....寇天舒, 何爱民, 李 倩, 等
改性蒙脱土的性能分析及滤嘴薄荷醇不同加香方式的效果比较
.....孔浩辉, 刘振龙, 陈森林, 等

· 烟草工艺

接装纸透气度及烟丝结构对细支卷烟逐口吸阻波动的影响
.....喻赛波, 王诗太, 金 勇, 等
滤嘴设计参数对细支卷烟吸阻的影响
.....高明奇, 田海英, 李耀光, 等

· 设备与仪器

基于相似性分析和阈值自校正的烟箱缺条智能检测方法
.....王 伟, 朱立明, 章 强, 等
基于凸轮滑块结构的细支爆珠滤棒植珠装置
.....曹祥薇, 彭三文, 刘 强, 等
带式输送机旋转轴方向检测装置设计.....黎伟雄, 刘兴乐