【药物开发】　　·综 述·

甲真菌病局部治疗的药物透甲递送研究进展

马　田[1,2]，接　强[1,2]，李　伟[1*]，沈　腾[2]
（1. 山东中医药大学药学院，济南 250355；2. 复旦大学药学院药剂学教研室，智能化递药教育部重点实验室，上海 201203）

摘要：甲真菌病影响人群众多且治疗困难。相对于手术拔甲和口服药物治疗，局部药物治疗具有不良反应小、顺应性好、无损伤性等优点，越来越受到重视。本文综述影响药物透甲的理化因素、常用透甲促进剂、体外透甲试验模型、透甲剂型与制剂技术，供透甲递送研究开发参考。

关键词：甲真菌病；局部治疗；透甲促进剂；搽剂；体外透甲模型
中图分类号：R-1；R639　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188 (2018) 01-0047-07
DOI：10.13683/j.wph.2018.01.010

Advance on transungual drug delivery for topical therapy of onychomycosis

MA Tian[1,2], JIE Qiang[1,2], LI Wei[1*], SHEN Teng[2]
(*1. School of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250355; 2. Department of Pharmaceutics, Key Laboratory of Smart Drug Delivery, Ministry of Education, School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 201203, China*)

Abstract: Onychomycosis has affected lots of people, but its treatment remains difficult. Compared with the nail removal surgery and the oral therapy, the topical therapy gets more and more attention due to its localized effects, which results in minimal adverse systemic events and better compliance with non-invasive. This article discusses the factors of affecting drug permeation across the nail plate, and provides the transungual drug formulations and its technology including some commonly used transungual enhancers and the *in-vitro* models for transungual study as a reference for the research of transungual drug delivery.

Key words: onychomycosis; topical therapy; transungual enhancer; liniment; *in-vitro* model for transungual

甲真菌病，中医称“灰指甲”，是由皮肤癣菌、酵母菌或霉菌等引起的人甲板或甲下组织感染，临床表现为患者甲板发生变色、变形、增厚、分裂甚至脱落。甲真菌病在人群中传播较广，发病率占到所有甲病的50%。随着人口老龄化、糖尿病以及免疫功能低下患者的增多，该病发病率正以惊人的速度上升。全世界约 4.3% 的人口受到甲真菌病的影响[1]。

由于甲真菌病治愈率低、疗程长、复发率高，在临床治疗中存在巨大的挑战。目前治疗策略主要包括口服药物治疗、局部药物治疗、外科手术拔甲[2-3]。其中，局部药物治疗由于药物可直达病灶，具有避免口服药物的不良反应、提高患者顺应性等优点而越来越受到重视[4]。传统的局部药物治疗常采用化学剥夺或腐蚀病甲表面进行处理，目前已逐渐被新的局部药物治疗取代。5% 盐酸阿莫罗芬搽剂和 8% 环吡酮胺搽剂是目前临床上用于甲真菌病局部治疗的两大支柱品种。另有文献报道，可用于治疗甲真菌病的局部治疗药物还包括特比萘芬、伊曲康唑、氟康唑、联苯苄唑、益康唑、酮康唑、艾菲康唑等[5]。但是目前对甲真菌病患者进行局部治疗的治愈率并不高，只有不到 20%[6]，其主要原因是甲板的渗透屏障。构成甲板的成分中 α- 角蛋白形成致密的网格结构，其中富含半胱氨酸的 α- 角蛋白通过

收稿日期：2017-08-25；**修回日期：**2017-10-29
作者简介：马　田，硕士研究生，研究方向：药物分析。
通信作者：李　伟，教授，硕士生导师，研究方向：药物分析。

二硫键交联，共同构成甲板所特有的屏障。这种屏障可维持甲板的韧性和阻隔性能，但也使得局部应用的药物难以穿透甲板到达到深层组织发挥药效[7]。因此如何提高抗真菌药物经甲板的递送能力是颇具挑战性的课题。

要想探究药物经甲板递送能力，首先必需考虑影响药物透甲的理化因素，以此指导筛选或合成透甲专用的新型药物；其次，寻找具有高效突破甲板屏障作用的新型透甲促进剂；此外，采用新型制剂技术也是探究药物经甲板递药能力的关键。目前国外在此领域的研究比较活跃，而查阅国内近十年文献却鲜见有关透甲递药的论著报道。本文试从影响药物透甲的理化因素、常用透甲促进剂、剂型与制剂技术、体外透甲试验模型等方面阐述透甲递药研究新进展。

1 影响药物透甲的理化因素

1.1 分子量

分子量被认为是影响药物甲板渗透的首要因素，这是因为甲板致密的角蛋白网格结构由于其显著的孔道长度和弯曲度而限制了大分子量溶质的有效扩散。Kobayashi 等[8]研究 9 种不同分子量的抗真菌药物在人甲板中的渗透系数。结果表明，当药物的分子量由 20.0 g/mol 增加至 236.1 g/mol 后，其在甲板中对应的渗透系数由 45.52×10^{7} cm/s 降低至 1.51×10^{7} cm/s。统计显示，渗透系数与药物分子量呈负相关（r = -0.860，P < 0.01）。Miron 等[9]报道 6 种抗真菌药物在牛蹄甲中的渗透系数与其分子量呈负相关。因此，透甲递药系统的开发在对抗真菌药物进行筛选时所考虑的首要因素是分子量，一般要求分子量< 350 g/mol，目前证实分子量< 300 g/mol 的他伐硼罗、环吡酮和特比萘芬尤为有效[10]。

1.2 油水分配系数

油水分配系数是仅次于分子量的影响药物透甲性能的理化参数。抗真菌药物的甲板渗透速率通常随着药物亲脂性的增强而降低[11]。Walters 等[12]研究了碳（C）原子数为 1 ～ 12 的醇同系物在人甲板中的渗透。对于低级醇（C1 ～ C8），随着油水分配系数增加，其在甲板中的渗透系数随之降低。这是因为甲板呈亲水凝胶性质而限制了亲脂性药物的渗透。这也预示若透甲给药系统采用含水制剂时，甲板这种类似浓缩凝胶的结构由于吸水膨胀，导致甲板角蛋白间的孔隙率增大而有利于渗透物的扩散。而对于亲脂性的高级醇（C8 ～ C12），则随着油水分配系数增加其在甲板中渗透系数亦增加。这说明尽管甲板中的脂质含量很低（0.1% ～ 1%），但仍存在允许高亲脂性分子透过的脂质通道。

1.3 电荷

药物分子的电荷也是影响甲板渗透的关键因素。与离子型药物相比，非解离型药物具有高大约 10 倍的甲板渗透能力，这归因于“Donnan 效应”，即带电荷的角蛋白与带电荷的药物分子之间的静电相斥作用[13]。甲板角蛋白的等电点约等于 5，在 pH 2.0 时，带正电荷的如吡啶阳离子会与带正电荷的角蛋白互相排斥导致其甲板渗透系数降低；而在 pH 7.4 时，带负电荷的如苯甲酸根离子会与带负电荷的角蛋白互相排斥导致其渗透系数降低。然而在透甲递药系统设计时还需要考虑药物溶解度的影响，药物离子化后溶解度增加有利于其在甲板中的渗透。因此透甲递药系统 pH 的选择要结合药物解离常数、溶解度以及基质的性质而定，以最大程度地增加药物的甲板渗透。

2 常用透甲促进剂

透甲促进剂的作用机制主要是通过破坏人甲板角蛋白中的化学键（二硫键、肽键、氢键等）而达到破坏甲板完整性的目的。透甲促进剂还可以使甲板水化和肿胀，增加甲板中角质细胞间的孔隙率，从而促进药物分子在甲板中的渗透[14-15]。需要指出的是，正常条件下人甲板中含有 10% ～ 30% 的水分，脂质含量很低，仅为 0.1% ～ 1%，而皮肤角质层中脂质含量约为 10%[16]。因此甲板的物理化学性质更像亲水性凝胶膜，而不是亲脂性膜。这一方面限制了亲脂性药物在甲板中的渗透，另一方面导致常用

的透皮促进剂对促透甲效果甚微。例如促进皮肤渗透的有机溶剂，包括乙醇、丙二醇和聚乙二醇 400 等，由于甲板的脂质含量低以及这些溶剂具有的脱水和去溶胀作用，因此一般不会促进药物透甲 [17]。常用的透甲促进剂包括硫醇化合物、角蛋白酶、角质剥夺剂以及其他增强剂。

2.1 硫醇化合物

硫醇（含有巯基的化合物）是目前证实的最有效的透甲促进剂。它主要原理是通过还原甲板角蛋白中的二硫键而增加甲板的孔隙率。硫醇化合物与甲板角蛋白中二硫键的化学反应如下：Nail-S-S-Nail ＋ 2R-SH → 2Nail-SH ＋ R-S-S-R，式中 R-SH 即代表硫醇化合物。由硫醇引起的甲板角蛋白结构变化是不可逆的。Nieto 等 [18] 将牛蹄甲浸泡在 10% 的 *N*- 乙酰基 -1- 半胱氨酸溶液中进行预处理，在随后的体外透甲试验中发现曲安奈德在牛蹄甲中的渗透效果显著提高。具有代表性硫醇化合物包括巯基乙酸、*N*- 乙酰半胱氨酸和 2- 巯基乙醇。

2.2 角蛋白酶

角蛋白酶能水解甲板中的角蛋白基质，减弱甲板的屏障作用从而增加药物在甲板中的渗透 [19]。Mohorcic 等 [20] 使用改良的 Franz 扩散池进行体外透甲试验，发现来自拟青霉菌的角蛋白酶显著增加了盐酸二甲双胍在牛蹄甲中的渗透量达 2 倍以上。木瓜蛋白酶是一种含有高反应性巯基的内肽酶，也被证实能够促进咪康唑、酮康唑和伊曲康唑经健康人指甲板的渗透 [21]。

2.3 角质剥夺剂

角质剥夺剂例如尿素和水杨酸能够分解角蛋白的二硫键，导致甲板屏障破坏，从而增加药物经甲板渗透量。角质剥夺剂也能促进甲板的软化和肿胀 [22]。浓度为 40% 的尿素软膏被广泛用于外科手术中甲板的剥夺或清创。通常单用角质剥夺剂没有或只有轻微的促透甲作用，而当两种角质剥夺剂合用或者角质剥夺剂与硫醇化合物合用时往往起到良好的协同促透作用 [23]。例如浓度高达 20% 尿素过氧化氢，单独使用时无效，但与硫醇类化合物巯基乙酸合用后，其经人指甲板的渗透量有所增加 [24]。

2.4 水

甲板吸水膨胀通常会增加角蛋白网格的孔隙率，从而促进药物的甲板渗透。Gunt 等 [25] 将人甲板所处的相对环境湿度从 15% 提高到 100% 后，发现酮康唑经人甲板的渗透速率增加 3 倍。甲板的水合和肿胀经常作为透甲促进剂效能的评价指标，也被认为是亲水性制剂能够促进药物经甲板渗透的主要机制。

2.5 无机盐

无机盐促进药物透甲的原理一般是促进甲板水合并增加药物的热力学活性。例如碳酸铵、磷酸钙、磷酸钾、磷酸钠、亚硫酸钠均能增加盐酸特比萘芬经人甲板的渗透，其中以磷酸钠的效果最佳 [26]。亚硫酸钠还能与甲板中含有二硫键的角蛋白反应，生成硫醇和硫代硫酸钠。Ng 等 [27] 报道 5, 6- 羧基荧光素在亚硫酸钠预处理过的人甲板中的渗透量比其在未经处理的人甲板中的渗透量有显著提高。

3 剂型与制剂技术

3.1 搽剂

搽剂是临床上治疗甲真菌病最常用的剂型。搽剂由药物、有机溶剂、成膜聚合物和其他适当的辅料组成。搽剂施用于指甲表面后有机溶剂蒸发形成薄膜，相当于在甲板上形成了药物贮库，药物从贮库中持续释放并渗透进入甲板，从而起到长效作用 [28]。

已上市的搽剂通常采用水不溶性成膜聚合物，例如甲基丙烯酸聚合物和乙基纤维素。水不溶性成膜聚合物对甲板表面的封闭性强，并能持续释药。例如采用双丙烯酸酯 - 硅酮混合共聚物配制的酮康唑搽剂，其成膜性和封闭性能均优于酮康唑乳膏，且显著增加该药在甲板深层的累积透过量 [29]。一种由聚丙烯酸树酯作为成膜材料用于治疗甲板银屑病的异维 A 酸搽剂，与已上市乳膏相比，该种方式使主药经人甲板的渗透量显著增加了 2 倍 [30]。

由于水不溶性成膜聚合物防水并耐洗涤，涂

于指甲表面需要用有机溶剂定期除去，因而容易造成皮肤刺激性。近年来对水溶性成膜聚合物，特别是羟丙基壳聚糖（HPCH）搽剂中的应用日趋关注。HPCH 能够与甲板中的角蛋白多肽链形成氢键，显示其良好的甲板黏附性和促渗透性[31]。以 HPCH 制备的环吡酮搽剂与已上市的环吡酮搽剂相比，两者在人甲板中的渗透量相同，但前者起效快，时滞短[32]。Monti 等[33] 以 HPCH 配制环吡酮搽剂和盐酸阿莫罗芬搽剂，以牛蹄甲为模型进行体外透甲试验，对比两者已上市的搽剂，其透甲速率分别增加 11 倍和 3 倍。Adele 等[34] 进行一项由 34 例患有甲板分裂症的女性志愿者参与的临床研究，选用的治疗药活性成分为甲基磺酰甲烷和问荆。试验组制剂与对照组制剂分别为含 HPCH 的搽剂组与含不溶性壳聚糖搽剂组，并将两组制剂每天涂于患者指甲表面。四周后根据外观评分显示，试验组中 74% 志愿者的甲板外观得以显著改善，而对照组只有 52%；对于严重的甲板分裂，试验组改善率比对照组高一倍，尤其能显著减少甲板的层状分裂。

此外，有学者为了将水溶性膜黏附性好、释药快的优点与水不溶性膜封闭性强、耐洗涤性的优点相结合，制备了盐酸特比萘芬双层搽剂。其亲水层为羟丙甲纤维素，疏水层为聚 4- 乙烯基苯酚。试验表明该双层搽剂经甲板渗透的药量是普通盐酸特比萘芬搽剂的 2 ～ 3 倍，且经多次洗刷，甲板层保留的主药含量几乎没有损失[35]。

3.2 贴剂

贴剂具有定位控释释药、患者用药顺应性好、避免口服用药引起的胃肠道不良反应和肝脏首过效应等优点。该剂型应用于甲板给药具有良好的黏附性并能维持较长的治疗时间。压敏胶基质的选择对药物在甲板的渗透至关重要。Myoung 等[36] 和 Ahn 等[37] 先后观察了不同压敏胶基质对环吡酮和特比萘芬经猪蹄甲渗透的影响。对于环吡酮，以丙烯酸压敏胶为基质的贴剂在猪蹄甲中的透过量最高，其次分别是橡胶类压敏胶和聚异丁烯压敏胶；对于特比萘芬，以硅酮压敏胶为基质的贴剂在猪蹄甲中的透过量最高，其次分别是聚异丁烯压敏胶、丙烯酸压敏胶和橡胶类压敏胶。可见对于不同的药物应筛选不同种类的压敏胶基质以达到最佳的透甲效果。

3.3 紫外光固化凝胶

应用于甲真菌病治疗的凝胶剂大多为紫外光固化凝胶，其固化原理是材料中的光引发剂在紫外光数秒照射下引发凝胶由液态转化为固态，最终在甲板上形成光泽坚固的薄膜。它突出的优点是大大延长药物在甲板的滞留时间，有利于药物在甲板中维持长时间的治疗浓度，从而减少患者频繁用药次数，增加治疗顺应性和治愈率。Kerai 等[38] 分别制备了含 3% 盐酸阿莫罗芬和含 4% 盐酸特比萘芬的紫外光固化凝胶并进行体外透甲试验，发现这两种药物在人甲板中的含量均很低，但都远远超出了对于红色毛癣菌的最低抑菌浓度。有研究显示，不含乙醇的紫外光固化凝胶更有利于延长药物在甲板内的滞留时间[39]。

3.4 微乳

微乳通常具有较高的药物增溶能力和载药量，且其独特的亲水 / 亲油质地，既有利于甲板中角蛋白的水合以促进药物透甲，也可以增溶亲脂性药物而增加透甲。Pal 等[40] 采用苯甲醇和肉豆蔻酸异丙酯作为油相，泊洛沙姆 F68 作为表面活性剂、乙醇作为助表面活性剂，将伊曲康唑制备成 O/W 型微乳。结果表明，该微乳与对照组伊曲康唑溶液相比，显著延长伊曲康唑在人甲板中的滞留时间并能增加 2 倍的渗透量。另一项研究显示，盐酸特比萘芬微乳与普通盐酸特比萘芬乳膏相比，药物经牛蹄甲的渗透量和滞留时间分别增加 5 倍和 9 倍[41]。

3.5 微粒载体

微粒载体，例如胶束、囊泡、传递体、醇质体等具有增溶能力强、增加药物稳定性、具变形穿透性能、缓释和控释释药等优点[42]。微粒载体已在透皮递药系统中获得成功应用，其在透甲递药方面的应用也逐渐被关注。Naumann 等[43] 将一种新型亲

脂性抗真菌药（EV-086K）制成胶束，与对照组的搽剂和凝胶剂相比，胶束显著增加了 EV-086K 在人甲板背部层和中间层的浓度。将特比萘芬制成传递体后再制备成喷雾剂，与普通的特比萘芬喷雾剂相比，其对皮肤癣菌具有更显著的抑制效果[44]。超微结构研究和活体成像技术证实，传递体以可变形的脂质囊泡形式穿过细胞膜，将特比萘芬输送到真菌细胞内发挥其抗菌作用[45]。

4　体外透甲试验模型

体外透甲试验的甲板模型常采用人甲板和动物甲板，后者以牛蹄甲最常用。但牛蹄甲板溶胀能力强，孔隙率高，故渗透性通常比人甲板高[10]。在进行体外透甲试验时，需要将甲板固定于扩散池的供给室与接收室之间，但由于甲板形态（尺寸、形状和粗糙程度）特殊，固定具有一定的难度。Gunt 等[46]设计了顶部边缘为弯曲的扩散池，能够与甲板形状良好契合并可用硅胶固定。目前更多采用甲板适配器固定，即采用橡胶圈或塑料环层层嵌套在切割成圆形的甲板上，再固定于扩散池上以防止涂在甲板上的药物在供给室发生泄漏。

最新组织工程学研究显示，用人发角蛋白制成的薄膜适合用作甲板模型。Lusiana 等[47]将收集的人头发用球磨机粉碎后提取角蛋白，经过滤、离心、透析等步骤精制后，以甘油作为增塑剂将角蛋白填充至一种聚四氟乙烯模具，再经干燥即形成人发角蛋白膜。体外透甲试验显示，该人发角蛋白膜对荧光素钠、罗丹明 B 和荧光素异硫氰酸酯 - 葡聚糖这三种标记物的渗透性与在牛蹄甲中接近，显示其作为人甲板替代品的潜力，且具有机械稳定性好、疏水性佳的优点，尤其适合用于亲水性化合物的透甲研究。

5　展望

研发新化合物实体和新型透甲递药系统是提高甲真菌病局部治疗治愈率的两个重要方向。目前用于抗甲真菌病的药物一般为已上市的口服或者皮肤外用的抗真菌药物，几乎极少开发专门用于治疗甲真菌病的药物（例如他伐硼罗）。科学家已经开始关注该问题并尝试研发供透甲专用的抗真菌药物[28]。在透甲递药系统研究方面，选择分子量小且非解离型的药物是增加药物透甲的关键。硫醇化合物被证明是安全有效的透甲促进剂，搽剂则是上市剂型的首选。除此之外，新型透甲促进剂、新型制剂技术还应不断开发应用于透甲给药。微粒给药特别是脂质体、传递体、醇质体等已在透皮递药中成功应用，但在透甲方面的研究还有待于加强。另外，我国中医中药宝库在治疗甲真菌病方面有丰富的经验，但鲜见有关中药透甲的研究报道。因此有必要开拓中药在甲真菌病治疗和透甲递药系统中的应用；中药例如精油在透甲促进剂方面的应用也大有可为。

总之，随着学术界和工业界越来越多地关注甲真菌病的治疗，新化合物实体、新型透甲递药系统及现代中药透甲递药系统有望被成功开发并应用，以造福于广大的甲真菌病患者。

参考文献：

[1] Gupta AK, Versteeg SG. Tavaborole-a treatment for onychomycosis of the toenails[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2016, 9(9): 1145-1152.

[2] Murdan S. Nail disorders in older people, and aspects of their pharmaceutical treatment[J]. Int J Cosmet Sci, 2016, 512(2): 405-411.

[3] Kumar S, Kimball AB. New antifungal therapies for the treatment of onychomycosis[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2009, 18(6): 727-734.

[4] Thatai P, Sapra B. Transungual delivery: deliberations and creeds[J]. Int J Pharm, 2014, 36(5): 398-411.

[5] Gupta AK, Studholme C. Novel investigational therapies for onychomycosis: an update[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2016, 25(3): 297-305.

[6] Murdan S. Enhancing the nail permeability of topically applied drugs[J]. Expert Opin Drug Deliv, 2008, 5(11): 1267-1282.

[7] Hafeez F, Hui X, Selner M, *et al*. Ciclopirox delivery into the human nail plate using novel lipid diffusion enhancers[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2014, 40(6): 838-844.

[8] Kobayashi Y, Komatsu T, Sumi M, *et al*. *In vitro* permeation

of several drugs through the human nail plate: relationship between physicochemical properties and nail permeability of drugs[J]. Eur J Pharm Sci, 2004, 21(4): 471-477.

[9] Miron D, Cornelio R, Troleis J, *et al*. Influence of penetration enhancersand molecular weight in antifungals permeation through bovine hoof membranes and prediction of efficacy in human nails[J]. Eur J Pharm Sci, 2014, 51: 20-25.

[10] Elsayed MM. Development of topical therapeutics for management of onychomycosis and other nail disorders: a pharmaceutical perspective[J]. J Control Release, 2015, 199(2): 132-144.

[11] Shivakumar HN, Juluri A, Desai BG, *et al*. Ungual and Transungual drug delivery[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2012, 38(8): 901-911.

[12] Walters KA, Flynn GL, Marvel JR. Phvsicochemical characterization of the human nail: permeation pattern for water and the homologous alcohols and differences with respect to the stratum corneum[J]. J Pharm Pharmacol, 1983, 35(1): 28-33.

[13] Saner MV, Kullkarmi AD, Pardeshi CV. Insights into drug delivery across the nail plate barrier[J]. J Drug Target, 2014, 22(9): 769-789.

[14] Bhuptani RS, Deshpande KM, Patravale VB. Transungual permeation current insights[J]. Drug Deliv Transl Res, 2016, 6(4): 426-439.

[15] Elkeeb R, Alikhan A, Elkeeb L, *et al*. Transungual drug delivery-Current status[J]. Int J Pharm, 2010, 384(1-2): 1-8.

[16] Ivana V, Linda S, Gabriele B. Investigation of different formulations for drug delivery through the nail plate[J]. Int J Pharm, 2010, 386(1-2): 185-194.

[17] Smith KA, Hao J, Li SK. Effects of organic solvents on the barrier properties of human nail[J]. J Pharm Sci, 2011, 100(10): 4244-4257.

[18] Nogueiras-Nieto L, Gómez-Amoza JL, Delgado-Charro MB, *et al*. Hydration and *N*-acetyl-*l*-cysteine alter the microstructure of human nail and bovine hoof: implications for drug delivery[J]. J Control Release, 2011, 156(3): 337-344.

[19] Gradisar H, Friedrich J, Krizaj I, *et al*. Similarities and specificities of fungal keratinolytic proteases: comparison of keratinases of *Paecilomyces marquandii* and *Doratomyces microsporus* to some known proteases[J]. Appl Environ Microbiol, 2005, 71(7): 3420-3426.

[20] Mohorcic M, Torkar A, Friedrich J, *et al*. An investigation into keratinolytic enzymes to enhance ungual drug delivery[J]. Int J Pharm, 2007, 332(1): 196-201.

[21] Quintanar-Guerrero D, Ganem-Quintanar A, Tapia-Olguin P, *et al*. The effect of keratolytic agents on the permeability of three imidazole antimycotic drugs through the human nail[J]. Drug Dev Ind Pharm, 1998, 24(7): 685-690.

[22] Hao J ,Smith KA, Li SK. Chemical method to enhance transungual transport and iontophoresis efficiency[J]. Int J Pharm, 2008, 357 (1-2): 61-69.

[23] Khengar RH, Jones SA, Turner RB, *et al*. Nail swelling as a preformulation screen for the selection and optimisation of ungual penetration enhancers[J]. Pharm Res, 2007, 24(12): 2207-2212.

[24] Brown MB, Khenqar RH, Turner RB, *et al*. Overcoming the nail barrier: a systematic investigation of ungual chemical penetration enhancement[J]. Int J Pharm, 2009, 370(1-2): 61-67.

[25] Gunt HB, Kasting GB. Effect of hydration on the permeation of ketoconazole through human nail plate *in vitro*[J]. Eur J Pharm Sci, 2007, 32(4-5): 254-260.

[26] Nair AB, Sammeta SM, Vaka SR, *et al*. A study on the effect of inorganic salts in transungual drug delivery of terbinafine[J]. J Pharm Pharmacol, 2009, 61(4): 431-437.

[27] Ng Y, Mohorcic M, Torkar A, *et al*. Sodium sulphite-a potential onycheal enhancer to increase the topical drug delivery to the nail[J]. Starch-Starke, 2007, 63(63): 302-310.

[28] Kataria P, Sharma G, Thakur K, *et al*. Emergence of nail lacquers as potential transungual delivery system in the management of onchomycosis[J]. Expert Opin Drug Deliv, 2016, 13(7): 937-952.

[29] Hafeez F, Hui X, Chiang A .Transungual delivery of ketoconazole using novel lacquer formulation[J]. Int J Pharm, 2013, 456(2): 357-361.

[30] Joshi M, Sharma V, Pathak K. Matrix based system of isotretinoin as nail lacquer to enhance transungal delivery across human nail plate[J]. Int J Pharm, 2015, 478(1): 268-277.

[31] Ghannoum MA, Long L, Isham N, *et al*. Ability of hydroxypropyl chitosan nail lacquer to protect against dermatophyte nail infection[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(4): 1844-1848.

[32] Monti D, Saccomani L, Chetoni P, *et al*. *In vitro* transungual permeation of ciclopiroxfrom a hydroxypropyl chitosan-based,

water-soluble nail lacquer[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2005, 31(1): 11-17.

[33] Monti D, Saccomani L, Chetoni P, *et al*. Hydrosoluble medicated nail lacquers: *in vitro* drug permeation and corresponding antimycotic activity[J]. Br J Dermatol, 2010, 162(2): 311-317.

[34] Adele S, Maurizio C, Beatrice T, *et al*. Effects of a novel nail lacquer based on hydroxypropyl-chitosan (HPCH) in subjects with fingernail onychoschizia[J]. J Dermatol, 2014, 2(2): 10-13.

[35] Shivakumar HN, Vaka SR, Madhav NV, *et al*. Bilayered nail lacquer of terbinafine hydrochloride for treatment of onychomycosis[J]. J Pharm Sci, 2010, 99(10): 4267-4276.

[36] Myoung Y, Choi HK. Permeation of ciclopirox across porcine hoof membrane: effect of pressure sensitive adhesives and vehicles[J]. Eur J Pharm Sci, 2003, 20(3): 319-325.

[37] Ahn TS, Lee JP, Kim J, *et al*. Effect of pressure sensitive adhesive and vehicles on permeation of terbinafine across porcine hoof membrane[J]. Arch Pharm Res, 2013, 36(11): 1403-1409.

[38] Kerai LV, Hilton S, Murdan S. UV-curable gel formulations: Potential drug carriers for the topical treatment of nail diseases[J]. Int J Pharm, 2015, 492(1-2): 177-190.

[39] Kerai LV, Hilton S, Mauqueret M. UV-curable gels as topical nail medicines *in vivo* residence[J]. Int J Pharm, 2016, 514(1): 244-254.

[40] Pal P, Thakur RS, Ray S, *et al*. Design and development of a safer non-invasive transungual drug delivery system for topical treatment of onychomycosis[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2015, 41(7): 1095 -1099.

[41] Thatai P, Sapra B. Transungual gel of terbinafine hydrochloride for the management of onychomycosis: formulation, formulation, optimization and evaluation[J]. Am Assoc Pharm Sci, 2017, 18(6): 2316-2328.

[42] Elsayed MM. Development of topical therapeutics for management of onychomycosis and other nail disorders: a pharmaceutical perspective[J]. J Control Release, 2015, 199: 132-144.

[43] Naumann S, Meyer JP, Kiesow A, *et al*. Controlled nail delivery of a novel lipophilic antifungal agent using various modern drug carrier systems as well as *in vitro* and *ex vivo* model systems[J]. J Control Release, 2014, 180: 60-70.

[44] Ghannoum M, Isham N, Herbert J, *et al*. Activity of TDT 067 (terbinafine in transfersome) against agents of onychomycosis, as determined by minimum inhibitory and fungicidal concentrations[J]. J Clin Microbiol, 2011, 49(5): 1716-1720.

[45] Ghannoum M, Isham N, Henry W, *et al*. Evaluation of the morphological effects of TDT 067 (terbinafine in transfersome) and conventional terbinafine on dermatophyte hyphae *in vitro* and *in vivo*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(5): 2530-2534.

[46] Gunt HB, Kasting GB. Effect of hydrationon the permeation of ketoconazole through human nail plate *in vitro*[J]. Eur J Pharm Sci, 2007, 32(4-5): 254-260.

[47] Lusiana, Reichl S, Müller-Goymann CC, *et al*. Keratin film made of human hair as a nail plate model for studying drug permeation[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2011, 78(3): 432-440.

（责任编辑：赵绪韬）

广 告 索 引

封二　《世界临床药物》杂志征稿简则
封三　江苏恒瑞医药股份有限公司
前插1　《世界临床药物》征订信息
前插2　山东罗欣药业集团股份有限公司
前插3　辰欣药业股份有限公司
前插4　江苏豪森药业股份有限公司
前插5　合肥立方制药股份有限公司