·实验研究·

他扎罗汀凝胶体外释放度方法开发和释放行为差异分析

沈丹丹

（重庆市食品药品检验检测研究院，国家药品监督管理局监管科学创新研究基地，原料药质量控制与安全评价重庆市重点实验室，重庆 400713）

［摘要］ **目的：**建立流通池法测定他扎罗汀凝胶释放度，并分析体外释放行为与微观结构特性的相关性。**方法：**采用流通池闭环系统，分别考察释放介质、表面活性剂浓度、流速、滤膜孔径、液流类型对他扎罗汀体外释放曲线的影响，并比较市售仿制药与原研产品释放行为的差异；采用激光共聚焦显微拉曼成像仪无损表征仿制药与原研产品中活性药物成分（active pharmaceutical ingredient，API）晶型、粒度等微观结构，并分析影响本品体外释放行为差异的关键质量特性。**结果：**以含0.5%十二烷基硫酸钠的0.9%氯化钠溶液为释放介质，温度为（32 ± 0.5）℃，流速为8 mL·min^{-1}，滤膜孔径为100 μm，可获得既能有效释放又具有一定区分力的释放曲线。国产仿制药中API晶型与原研进口产品一致，但仿制药中未溶解的颗粒数量（54 粒·mm^{-2}）明显大于原研产品（颗粒数量为25 粒·mm^{-2}），导致两者体外释放曲线存在显著差异。**结论：**微观结构特性反映处方中关键辅料助溶剂种类的不同，可能影响本品体外释放特性，建议国内生产企业尽快优化处方工艺，提升产品质量。

［关键词］ 他扎罗汀凝胶；流通池法；体外释放；微观结构特性；助溶剂

［中图分类号］ R927 ［文献标志码］ A ［文章编号］ 1003－3734（2026）16－1778－07

Development of an *in vitro* release method for tazarotene gel and analysis of release behavior differences

SHEN Dan-dan

（*Chongqing Institute for Food and Drug Control*, *NMPA Center for Innovation and Research in Regulatory Science*, *Chongqing Key Laboratory of Quality Control and Safety Evaluation of Active Pharmaceutical Ingredients*, *Chongqing* 400713, *China*）

［**Abstract**］ **Objective**: To establish a flow-through cell method for determining the dissolution of tazarotene gel and analyze the correlation between its *in vitro* release behavior and microscopic characteristics. **Methods**: A closed-loop flow-through cell system was employed to systematically investigate the effects of release medium composition, surfactant concentration, flow rate, filter membrane pore size, and fluid flow pattern on the *in vitro* release profile of tazarotene, while comparing the release behavior differences between commercial generic and originator products. Additionally, confocal laser micro-Raman imaging was utilized for non-destructive characterization of critical microstructure parameters including API polymorphic form and particle size distribution in both formulations, followed by analysis of key quality attributes contributing to the observed *in vitro* release performance disparities. **Results**: The dissolution curve with a suitable degree of distinction can be obtained by using 0.9% sodium chloride solution containing 0.5% sodium dodecyl sulfate as dissolution medium, at (32 ± 0.5) ℃ with a flow rate of 8 mL·min^{-1} and a 100 μm filter membrane. Although the polymorphic form of the active pharmaceutical ingredient

［作者简介］ 沈丹丹，女，硕士，高级工程师，研究方向：药物制剂与药物分析。E-mail：shendandan@cqifdc.org.cn。

［DOI］10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.16.013

(API) in generic formulations was consistent with that of the originator product, the undissolved particle counts (54 particles·mm^{-2}) in the generic drugs was significantly higher compared to the originator product (25 particles·mm^{-2}), resulting in statistically significant differences in their *in vitro* release profiles. **Conclusion**: The microstructural characteristics reflect differences in the types of key solubilizing agents used as excipients in the formulation, which may influence the *in vitro* release properties of the product. It is recommended that domestic manufacturers promptly optimize formulation processes and improve product quality.

[**Key words**] tazarotene gel; flow-through cell method; *in vitro* release; microstructural characteristics; solubilizers

他扎罗汀为炔类视黄醇化合物,在水中几乎不溶[1],主要用于治疗银屑、痤疮等疾病[2]。他扎罗汀凝胶是由 Allergan Inc 公司开发的半透明水性凝胶剂,商品名为 Tazorac®(美国)/Zorac®(欧洲),规格分别为 0.05% 和 0.1%,于 1997 年在美国上市,原研产品未进口销售。目前国内仅有一家生产企业,药品商品名为炔维®(0.1% 规格)和乐为®(0.05% 规格)。按照目前国内外最新指导原则要求,局部外用半固体制剂在处方组成(Q_1)、处方用量(Q_2)、微观结构特性(Q_3)均与参比制剂一致时,方可采用体外释放实验(*in vitro* release test,IVRT)及体外透皮实验(*in vitro* transdermal permeation test,IVPT)豁免复杂的生物等效性研究[3-4]。IVRT 和 IVPT 反映了原料药的溶解度和粒径、制剂的微观结构以及流变学特性等关键质量属性,是目前用于制剂处方工艺开发及生物等效性论证的重要评价指标。笔者前期研究结果表明[5],国产仿制药产品乐为®与原研产品 Zorac®在 Q_1、Q_2、Q_3 方面均存在较大差异,提示两者体外释放行为及体外透皮吸收均可能存在差异,可能影响本品临床有效性与安全性。

因此,建立有区分力的他扎罗汀凝胶体外释放度方法,并分析影响仿制制剂和参比制剂体外释放行为差异的关键质量特性,有利于指导国产仿制药有针对性地优化处方工艺、提升产品质量,从而豁免生物等效性研究。国家药品监督管理局药品审评中心于 2025 年 5 月发布了《局部起效化学仿制药体外释放(IVRT)与体外透皮(IVPT)研究技术指导原则(征求意见稿)》[6],其中提到半固体制剂的 IVRT 方法中最常用的设备是扩散池,也可采用浸没池、流通扩散池;在建立 IVTR 时,应对膜、接受介质、方法参数等进行筛选和优化。目前,流通扩散池作为一种新型溶出度和释放度检查方法,不仅适用于评价传统剂型如片剂[7-10]、胶囊剂[11]等,而且在贴剂[12]、乳膏剂[13]等剂型的评价方面显示出极大的优势,可以很好地弥补传统扩散池方法的不足。因此,本研究参考相关指导原则要求建立了流通池法测定他扎罗汀凝胶释放度的方法,通过对比两者体外释放行为的差异,探索发现影响体外释放行为的关键质量特性,以期为国产他扎罗汀凝胶处方工艺筛选、质量控制研究提供技术参考。

材料与方法

1 材料

1.1 仪器

Vanquish Flex 型系列高效液相色谱仪(配置 LPG-3400SDN 型二元泵、WPS-3000SL 型自动进样器、TCC-3000SD 型柱温箱、VWD-3400RS 型紫外检测器和 Chromeleon 7 型工作站,美国 Thermo Scientific 公司);DXR3xi 型激光共聚焦显微拉曼成像仪(美国 Thermo Scientific 公司);XP205 型十万分之一电子天平(梅特勒托利多公司);SYSTEM SUS-4000 型全自动流通池法溶出仪(美国 Logan 公司)。

1.2 试药与试剂

他扎罗汀对照品(中国食品药品检定研究院,批号:100654-202202,含量:99.8%);异丙醇、乙腈及甲醇(安徽时联特种溶剂股份有限公司,均为色谱纯);水为纯净水,其余试剂均为分析纯。

他扎罗汀凝胶(商品名:乐为®,批号:016210020,规格:0.05%)来自厂家 A;他扎罗汀凝胶(商品名:Zorac®,批号:T1323,规格:0.05%)购自 Allergan Inc 公司。

2 方法

2.1 色谱条件

采用资生堂 C_{18} 柱(250 mm×4.6 mm,5 μm);以异丙醇-乙腈-水(38∶27∶35)为流动相;检测波长为 325 nm;流速为 1.0 mL·min^{-1};柱温 30 ℃;进样量 100 μL。

2.2 体外释放实验

按照《中华人民共和国药典》2025 年版四部通则 0931 溶出度与释放度测定法第六法测定。采用流通池法闭合系统装置,取本品约 0.5 g,置于内径为 22.6 mm 的标准池(含 2 g 玻璃珠),以含 0.5% 十二烷基硫酸钠的 0.9% 氯化钠溶液为释放介质,介质体积 500 mL,温度为(32 ± 0.5) ℃,玻璃纤维素膜孔径为 100 μm,活塞泵流速为 8 mL·min^{-1},分别于 2、4、8、12、18、24、30、36 h 取样 2 mL。

2.3 溶液的制备

2.3.1 供试品溶液的制备 取“**2.2**”项下方法制备的释放溶液作为供试品溶液。

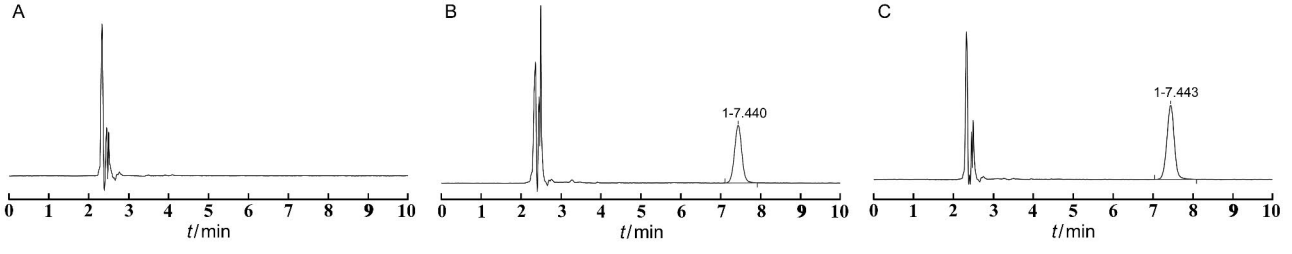
2.3.2 对照品溶液的制备 取他扎罗汀对照品约 10 mg,精密称定,置 100 mL 量瓶中,用乙腈溶解并稀释至刻度,摇匀,作为对照品贮备溶液。精密量取对照品贮备溶液 1 mL,置 200 mL 量瓶中,用释放介质稀释至刻度,摇匀,作为对照品溶液。

结 果

1 方法学考察

1.1 专属性考察

按“**2.3**”项下方法配制对照品溶液及供试品溶液,以 0.5% 十二烷基硫酸钠的 0.9% 氯化钠溶液作为空白溶剂。取上述溶液,按“**2.1**”项下色谱条件测定。结果表明(见图 1),溶剂峰不干扰测定,方法专属性强。



A:空白溶剂;B:供试品溶液;C:对照品溶液

图 1 溶液典型色谱图

1.2 检测限与定量限考察

精密量取对照品溶液适量,用释放介质逐级稀释成系列浓度,精密量取 100 μL,注入液相色谱仪,记录色谱图。以信噪比 $S/N = 3:1$ 计算检测限,以信噪比 $S/N = 10:1$ 计算定量限。结果表明,他扎罗汀的检测限为 1 ng·mL^{-1},定量限为 3 ng·mL^{-1}。

1.3 线性关系考察

取他扎罗汀对照品约 10 mg,精密称定,置 100 mL 量瓶中,用乙腈溶解并稀释至刻度,摇匀,作为对照品贮备溶液。精密量取对照品贮备溶液适量,用释放介质稀释制成浓度为 0.025、0.25、0.4、0.5、0.75 μg·mL^{-1} 的系列对照品溶液,按“**2.1**”项下色谱条件进行分析。以浓度(C)为横坐标,峰面积(A)为纵坐标绘制标准曲线,计算回归方程及相关系数。结果表明,他扎罗汀在浓度 0.026 1 ~ 0.782 4 μg·mL^{-1} 范围内线性良好;回归方程 $A = 3.910\,67C - 0.003\,38$,相关系数 r 为 0.999 9。

1.4 准确度考察

取本品约 0.05 g,精密称定,置 100 mL 量瓶中,平行 9 份,分别加入对照品储备溶液 0.2、0.25、0.3 mL 各 3 份,超声使溶解,并用释放介质稀释至刻度,摇匀,用 0.45 μm 滤膜滤过,取续滤液分别作为 80%、100%、120% 回收供试品溶液。取本品约 0.1 g,精密称定,置 100 mL 量瓶中,用释放介质超声使溶解并稀释至刻度,作为供试品溶液。结果测得平均回收率为 101.0%,相对标准偏差(RSD)为 0.6%($n = 9$)。

1.5 溶液稳定性考察

按“**2.3**”项下方法配制对照品溶液及供试品溶液,分别于 0、4、8、12、24、30 h 精密吸取 100 μL 注入色谱仪进行分析,结果显示,对照品溶液与供试品溶液室温放置 30 h 后,峰面积 RSD 分别为 0.27% 和 0.44%,表明在 30 h 内溶液稳定性良好。

1.6 精密度考察

取“**2.3**”项下方法制备的对照品溶液 100 μL,按“**2.1**”项下色谱条件连续进样 6 针,记录色谱图,计算得峰面积的 RSD 为 0.2%,方法精密度良好,满足分析要求。

2 体外释放行为考察

2.1 释放介质的考察

由于皮肤的 pH 值约 5.0,呈微酸性,故本研究选择 pH 4.5 醋酸盐缓冲液、pH 5.5 醋酸盐缓冲液、0.001 5 mol·L^{-1}磷酸溶液及 0.9% 氯化钠溶液 4 种释放介质,考察活性成分溶解度。考虑到他扎罗汀在水中几乎不溶解,因此在评价介质时使用了表面活性剂,以达到漏槽条件。如表 1 所示,他扎罗汀在 4 种介质中溶解度均低于方法检测限,在添加适量表面活性剂的介质中溶解度均增加,其中在含 0.1% 十二烷基硫酸钠的 0.9% 氯化钠溶液中溶解度最高。因此,初步选择含 0.1% 十二烷基硫酸钠的 0.9% 氯化钠溶液作为释放介质。

表 1 他扎罗汀在不同溶出介质中的溶解度

μg·mL^{-1}

溶出介质	表面活性剂/%		
	未添加	0.1% 十二烷基硫酸钠	0.1% 聚山梨酯 80
pH 4.5 醋酸盐缓冲液	未检出	0.252	1.923
pH 5.5 醋酸盐缓冲液	未检出	3.842	2.514
0.9% 氯化钠溶液	未检出	7.413	2.871
0.001 5 mol·L^{-1}磷酸溶液	未检出	未检出	2.218

2.2 表面活性剂浓度的考察

按照《中华人民共和国药典》2025 年版四部通则 0931 溶出度与释放度测定法第六法测定。采用流通池法闭合系统装置,取本品约 0.5 g,置于内径为 22.6 mm 的标准池(含 1 g 玻璃珠),以 500 mL 分别含 0.1%、0.2%、0.3%、0.5% 十二烷基硫酸钠的 0.9% 氯化钠溶液为释放介质,温度为(32 ± 0.5) ℃,流速为 16 mL·min^{-1},玻璃纤维素膜孔径为 100 μm。分别经 2、4、8、12、18、24、30、36 h 取样 2 mL,按“**2.1**”项下色谱条件测定,计算释放量,绘制释放曲线,研究表面活性剂浓度对释放度的影响,见图 2。结果表明,随着表面活性剂浓度增加,他扎罗汀累积释放度呈增加趋势。当表面活性剂浓度≤0.3% 时,在 36 h 内他扎罗汀达到释放平台时释放量均低于 80%;当表面活性剂浓度为 0.5% 时,在 24 h 时释放量达到 85% 以上,且 18 h 内有 5 个时间点释放度低于 85%,既满足他扎罗汀有效释放又具有一定区分力,故初步确定释放介质为含 0.5% 十二烷基硫酸钠的 0.9% 氯化钠溶液。

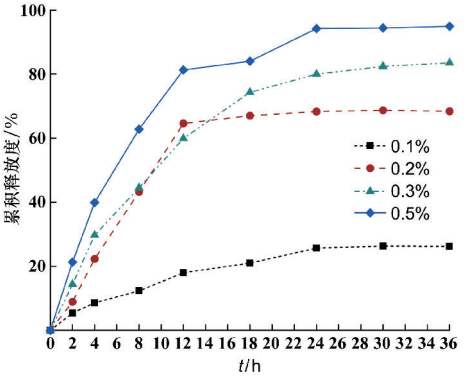


图 2 他扎罗汀在含不同浓度表面活性剂时的溶出曲线

2.3 流速的考察

按照《中华人民共和国药典》2025 年版四部通则 0931 溶出度与释放度测定法第六法测定。采用流通池法闭合系统装置,取本品约 0.5 g,置于内径为 22.6 mm 的标准池(含 1 g 玻璃珠),以 500 mL 分别含 0.5% 十二烷基硫酸钠的 0.9% 氯化钠溶液为释放介质,温度为(32 ± 0.5) ℃,玻璃纤维素膜孔径为 100 μm。分别以活塞泵流速为 8、16、32 mL·min^{-1}测定,经 2、4、8、12、18、24、30、36 h 取样 2 mL,按“**2.1**”项下色谱条件测定,计算释放量,绘制释放曲线,研究流速对释放度的影响,见图 3。结果表明,当流速分别为 8、16 mL·min^{-1}时,在相同时间内药物释放量均无明显变化,均有 5 个时间点释放度低于 85%,流速为8 mL·min^{-1}时 RSD 更小;当流速为 24 mL·min^{-1}时,释放速率更快,有 4 个时间点释放度低于 85%,但 RSD 更大。为确保批内 RSD 更小,以更好地计算释放曲线相似因子,故最终选择流速为 8 mL·min^{-1},建立更具有区分力的体外释放度方法。

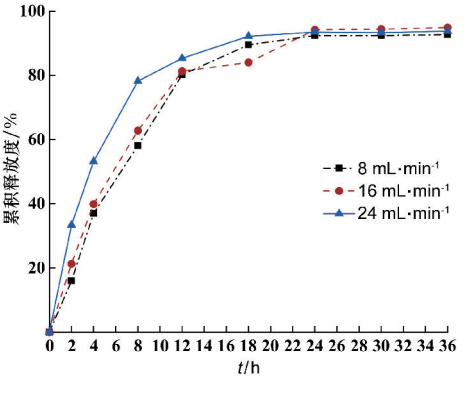


图 3 他扎罗汀在不同流速下的释放度测定结果

2.4 介质体积的考察

按照《中华人民共和国药典》2025 年版四部通

则 0931 溶出度与释放度测定法第六法测定。采用流通池法闭合系统装置，取本品约 0.5 g，置于内径为 22.6 mm 的标准池（含 1 g 玻璃珠），活塞泵流速为 8 mL·min^{-1}，温度为（32 ± 0.5）℃，玻璃纤维素膜孔径为 100 μm。分别以 500、800 mL 含 0.5% 十二烷基硫酸钠的 0.9% 氯化钠溶液为释放介质，经 2、4、8、12、18、24、30、36 h 取样 2 mL，按“**2.1**”项下色谱条件测定，计算释放量，绘制释放曲线，研究介质体积对释放度的影响，见图 4。结果表明，介质体积为 500 和 800 mL 时，均能在 24 h 达到释放平台，但介质体积为 500 mL 时释放速率更慢，更有利于区分产品质量差异，因此初步确定介质体积为 500 mL。

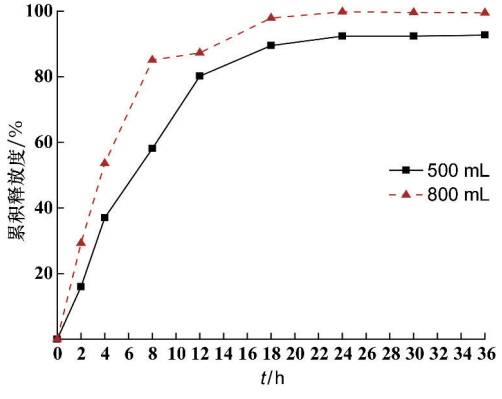


图 4 他扎罗汀在不同介质体积中的释放度测定结果

2.5 滤膜孔径的考察

按照《中华人民共和国药典》2025 年版四部通则 0931 溶出度与释放度测定法第六法测定。采用流通池法闭合系统装置，取本品约 0.5 g，置于内径为 22.6 mm 的标准池（含 1 g 玻璃珠），活塞泵流速为 8 mL·min^{-1}，温度为（32 ± 0.5）℃，玻璃纤维素膜孔径分别为 60、100 μm。以 500 mL 含 0.5% 十二烷基硫酸钠的 0.9% 氯化钠溶液为释放介质，经 2、4、8、12、18、24、30、36 h 取样 2 mL，按“**2.1**”项下色谱条件测定，计算释放量，绘制释放曲线，研究滤膜孔径对释放度的影响，见图 5。结果表明，滤膜的孔径大小对本品释放速度影响较大，孔径与释放速度呈正比关系。结合本品原料药粒度及乳滴粒度测定结果[5]，Zorac® 活性成分为细长柱状晶体，粒度为 71.29 μm × 12.86 μm（D_{90}）；而乐为® 活性成分为不规则形状晶体，粒度约 66.48 μm × 39.12 μm（D_{90}），因此膜材孔径应大于凝胶基质中活性成分的粒度，才能更有利于活性成分扩散而达到有效释放，最终确定玻璃纤维素膜孔径为 100 μm。

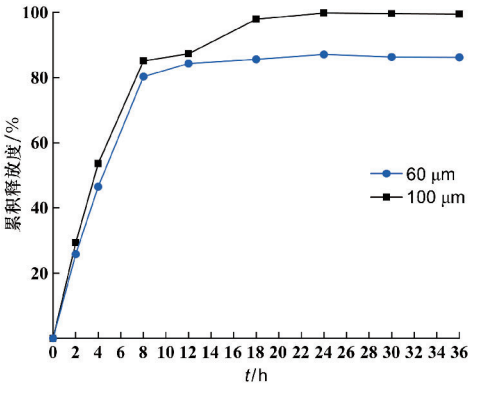


图 5 他扎罗汀在不同滤膜孔径中的释放度测定结果

2.6 液流类型的考察

按照《中华人民共和国药典》2025 年版四部通则 0931 溶出度与释放度测定法第六法测定。采用流通池法闭合系统装置，取本品约 0.5 g，置于内径为 22.6 mm 的标准池，考察不加玻璃珠、加玻璃珠 1 g（2 mm）、加玻璃珠 2 g（2 mm）对释放度的影响。活塞泵流速为 8 mL·min^{-1}，温度为（32 ± 0.5）℃，玻璃纤维素膜孔径为 100 μm。以 800 mL 含 0.5% 十二烷基硫酸钠的 0.9% 氯化钠溶液为释放介质，经 2、4、8、12、18、24、30、36 h 取样 2 mL，按“**2.1**”项下色谱条件测定，计算释放量，绘制释放曲线，见图 6。结果表明，释放曲线无显著差异，说明玻璃珠对本品释放度影响不大。综合考虑，以玻璃珠 2 g（2 mm）载样，能使溶媒形成层流状态，避免形成气泡，低浓度时批间 RSD 更小。

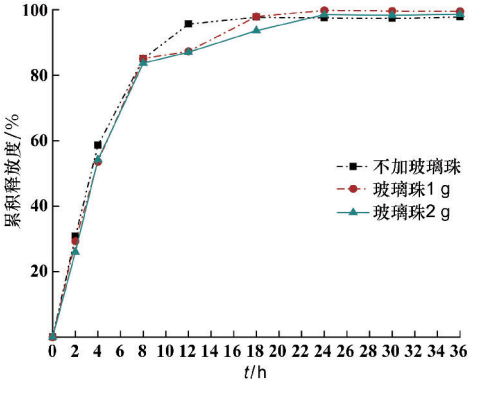


图 6 他扎罗汀不同液流类型的释放度测定结果

3 样品测定

取厂家 A 仿制药与原研产品各约 0.5 g，按“**2.1**”和“**2.2**”项下方法测定，记录色谱图，计算释放量，绘制释放曲线（见图 7），比较体外释放曲线差

异。结果表明,乐为®与 Zorac®的他扎罗汀凝胶溶出曲线相似因子(f_2)为 24.5 < 50,差异因子(f_1)为 34.4 > 15,二者溶出曲线存在显著性差异,说明体外释放行为不一致。

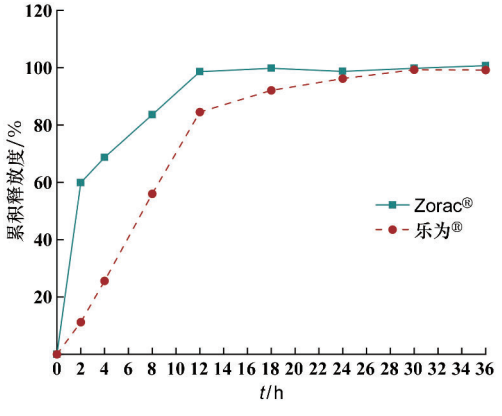


图 7 不同厂家的他扎罗汀释放曲线

4 体外释放行为与微观结构的相关性

采用 DXR3xi 激光共聚焦显微拉曼成像仪无损表征仿制药与原研产品中活性药物成分(active pharmaceutical ingredient,API)晶型、粒度等微观结构,并分析影响本品体外释放行为差异的关键质量特性,结果表明(见图 8、图 9):① API 的拉曼分析显示,国产仿制药中 API 晶型与原研进口产品一致,说明体外释放行为差异与晶型无关;② API 的拉曼成像分析显示,可以清晰地观察到国产仿制药与原研产品中含有晶体颗粒,虽然原研产品中颗粒粒径(D_{90}为 37.5 μm)略大于仿制药产品(D_{90}为 20.7 μm),但相同面积视野下仿制药产品中未溶解的颗粒数量(54 粒·mm^{-2})明显高于原研产品(25 粒·mm^{-2}),提示凝胶基质中 API 的颗粒特征是影响本品体外释放行为差异的主要因素。

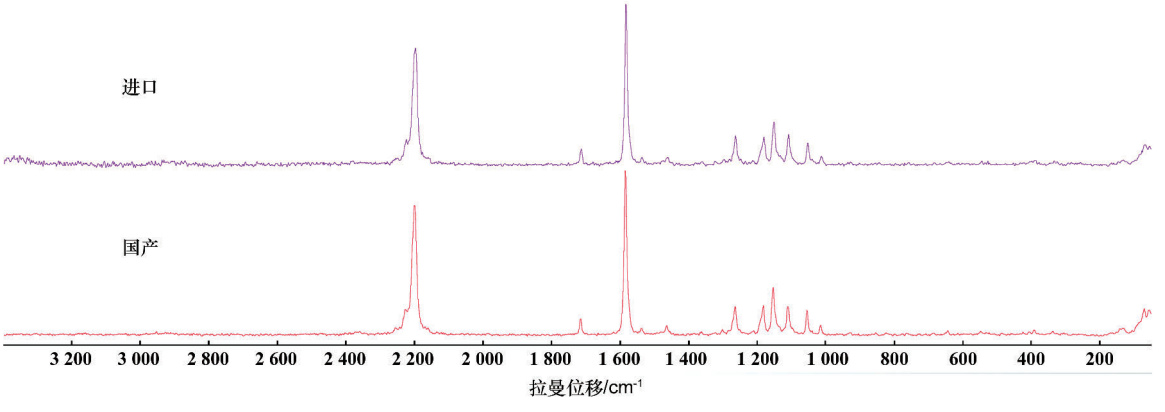


图 8 制剂中 API 晶型分析图

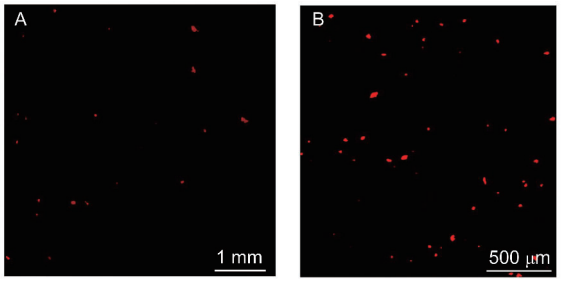


图 9 原研产品(A)和仿制药制剂(B)中 API 拉曼成像图像

讨 论

1 体外释放度方法建立

药物体外释放是考察药物从系统中释放的速率和程度,是质量研究及稳定性考察的重要指标,IVRT 研究中释放介质与口服固体制剂不同,常用的接受介质包括 pH 5 ~ 7 的缓冲液-醇二元混合体系[6],接受介质应满足漏槽条件,药物在接受介质中的溶解度应超过 IVPT 研究中药物的最大浓度。本研究溶解度实验结果表明他扎罗汀在缓冲液中无法满足漏槽条件,由于流通池仪管道不能耐受乙醇等有机溶剂,故在释放介质中添加了一定浓度的表面活性剂。本品(规格为 0.05%)IVPT 研究中药物的最大浓度约 0.5 μg·mL^{-1},他扎罗汀在含 0.1% 十二烷基硫酸钠的 0.9% 氯化钠溶液中溶解度最高(约 7.4 μg·mL^{-1}),故初步选择含 0.1% 十二烷基硫酸钠的 0.9% 氯化钠溶液为溶出介质,进一步通过体外释放曲线确定释放介质为 0.5% 十二烷基硫酸钠的 0.9% 氯化钠溶液,可用于区分本品制剂中因关键辅料改变导致的微观结构特性变化。

2 体外释放行为与微观结构特性相关性分析

《中华人民共和国药典》2025 年版四部通则 0931 化学成像指导原则[14]明确可以采用化学成像技术反映样品表面化学和物理特性的图像用于成分空间排列、颗粒大小分析等。针对国产仿制药与原研产品体外释放行为差异大的问题,本研究创新采用 DXR3xi 激光共聚焦显微拉曼成像仪无损测定制剂中 API 的微观结构特性,样品无须预处理且灵敏度高,能有效揭示其空间分布信息[14-15]。本研究测定参数为 532 nm 激光器、50 倍目镜,探索发现凝胶基质中未溶解的 API 颗粒粒径与颗粒数量可能是影响体外释放差异的主要因素,这与笔者报道的他扎罗汀凝胶处方及微观结构特性评价的研究结果相吻合[5],即本品虽形状均为半透明水性凝胶剂,但其基质中均存在少量未完全溶解的 API 颗粒,国产仿制药中未溶解的颗粒数明显更多,故释放更缓慢。经处方分析,由于他扎罗汀的水溶性极差,参比制剂处方中使用了聚山梨酯 40、泊洛沙姆 407 和己二醇等影响药物溶解度的多种助溶剂[16-18],已有专利报道该 3 种辅料会影响药物的溶解度和释放[17],本研究结果进一步证实该 3 个关键辅料对体外释放特性的重要性。仿制药产品处方中未使用该 3 种辅料[5],进一步说明国产仿制药与原研产品 Q_1、Q_2、Q_3 均不一致,导致体外释放行为不一致,最终可能影响本品有效性与安全性。

3 小结

本文通过对流通池液流类型、流速、滤膜孔径、介质体积以及表面活性剂浓度等进行筛选,建立具有适宜区分力的体外释放实验方法,可作为控制本品质量和评价制剂性能的有效方法。处方中助溶剂种类可能是影响本品体外释放特性的主要因素,建议国内生产企业尽快优化处方工艺,提升产品质量。另外,本品的 IVPT 还有待进一步研究。

[参 考 文 献]

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 2025 年版. 二部. 北京: 中国医药科技出版社, 2025: 281-282.
[2] 刘盼盼, 邹玉娇, 陈星, 等. 他扎罗汀凝胶对小鼠深部组织损伤的改善作用[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(6): 1605-1609.
[3] SHAH VP, YACOBI A, RĂDULESCU FŞ, *et al*. A science based approach to topical drug classification system (TCS)[J]. *Int J Pharm*, 2015, 491(1-2): 21-25.
[4] 国家药品监督管理局药品审评中心. 皮肤外用化学仿制药研究技术指导原则(试行)[EB/OL]. (2023-03-06). https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4e790f4ad1cb21091e5a8bf4a107c535.
[5] 沈丹丹, 吴群, 姜学美, 等. 他扎罗汀凝胶处方及微观结构特性评价的比较研究[J]. 中国抗生素杂志, 2024, 49(10): 1155-1161.
[6] 国家药品监督管理局药品审评中心. 局部起效化学仿制药体外释放(IVRT)与体外透皮(IVPT)研究技术指导原则(征求意见稿)[EB/OL]. (2025-05-29). https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/114aa83096de4873146fc035b0f6f747.
[7] 张春晓, 彭玉帅, 许卉, 等. 流池法的研究进展及应用[J]. 药物分析杂志, 2021, 41(2): 195-202.
[8] 周畅, 方瑜, 杜青, 等. 流通池法在药物制剂中的应用进展[J]. 中国药学杂志, 2021, 56(21): 1706-1711.
[9] 刘曦, 王亚敏, 潘阿慧, 等. 流通池法考察双氯芬酸钠缓释片的体外释放特性[J]. 中国药学杂志, 2013, 48(16): 1389-1393.
[10] 谢莉, 张亿, 朱蓉, 等. 甲硝唑口颊片的释放度测定及不同测定方法的结果比较[J]. 中国抗生素杂志, 2019, 44(6): 697-700.
[11] 申潜, 董海丽, 张翕, 等. ω-3 脂肪酸乙酯 90 软胶囊溶出度测定方法的建立和溶出曲线相似性评价[J]. 药物分析杂志, 2024, 44(12): 2180-2188.
[12] 孙悦, 唐素芳. 流通池法测定尼古丁缓释贴剂的释放度[J]. 中国药房, 2012, 23(33): 3133-3135.
[13] 沈丹丹, 张伟, 罗立骏, 等. 流通池法测定曲安奈德益康唑乳膏释放度的方法研究[J]. 中国抗生素杂志, 2023, 48(2): 201-208.
[14] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 2025 年版. 四部. 北京: 中国医药科技出版社, 2025: 632-635.
[15] 吴青宜. 线扫描共聚焦显微拉曼光谱成像系统及其应用方法研究[D]. 长春: 中国科学院大学(中国科学院长春光学精密机械与物理研究所), 2024: 1-113.
[16] Allergan Pharmaceuticals Ireland. Summary of productcharacteristics for ZORAC 0.05%, gel[EB/OL]. (2018-08-31). http://www.mhra.gov.uk.
[17] Allergan Pharmaceuticals Ireland. Summary of productcharacteristics for ZORAC 0.1%, gel[EB/OL]. (2018-08-31). http://www.mhra.gov.uk.
[18] CHARU PM, CALIF F. Stable gel formulation for topicaltreatment of skin conditions: US, 5914334[P]. 1996-03-28.

编辑:毕晓帆/接受日期:2025-12-09