甲硝唑凝胶体外释放方法的建立及释放等效性评价

肖 艳[1]，张 婧[2*]，刘春霞[3]，冯今奋[3]，展 坤[2]

（1. 中国海洋大学，山东青岛 266100；2. 斯坦德科创医药科技（青岛）有限公司，山东青岛 266114；3. 青岛斯坦德标准检测有限公司，山东青岛 266109）

摘要：该研究建立了一种具有良好区分力的甲硝唑（**1**）凝胶体外释放度检测方法，并用以评价自研仿制制剂与参比制剂释放行为的等效性。通过考察上样量、接收介质组成、取样时间、释放膜等参数，建立了稳定的体外释放检测条件，同时对检测方法以及药物的定量分析方法进行了方法学验证。采用非参数 Mann-Whitney U 检验法进行统计分析，得到体外释放速率 90%置信区间为 95.88%～102.34%，体外释放 4 h 内均呈稳态释放（$R^2 \geqslant 0.97$），且累积释放率高于 70%，表明自研制剂和参比制剂的体外释放行为基本等效。

关键词：甲硝唑凝胶；体外释放试验（IVRT）；仿制药一致性评价；Franz 扩散池；方法学验证

中图分类号：R978.1 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2025)06-0791-07

引用：肖 艳, 张 婧, 刘春霞, 等. 甲硝唑凝胶体外释放方法的建立及释放等效性评价[J]. 中国医药工业杂志, 2025, 56(6): 791-797. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.06.012

Establishment of an *in vitro* Release Method for Metronidazole Gel and Evaluation of the Release Equivalence

XIAO Yan[1], ZHANG Jing[2*], LIU Chunxia[3], FENG Jinfen[3], ZHAN Kun[2]

(*1. Ocean University of China, Qingdao 266100; 2. Standard Sci-Tech Innovation (Qingdao) Pharmaceutical Technology Co., Ltd., Qingdao 266114; 3. Qingdao Standard Testing Co., Ltd., Qingdao 266109*)

ABSTRACT: A discriminative *in vitro* release testing (IVRT) method for metronidazole (**1**) gel was developed and applied to evaluate the consistency between the self-developed generic preparation and the reference listed drug. Through systematic investigation of critical parameters including dose amount, receptor medium composition, sampling intervals, and release membrane selection, robust IVRT conditions were established. The developed IVRT method and quantitative analytical method were validated. The *in vitro* release behaviors of the reference listed drug and the self-developed generic preparation were evaluated. The results of statistical analysis using the Mann-Whitney U test showed that the 90% confidence interval of the release rate between above two formulations was 95.88% – 102.34% . Both formulations exhibited sustained steady-state drug release characteristics within 4 h ($R^2 \geqslant 0.97$) with cumulative release amount exceeding 70% . These results indicated that the *in vitro* release behavior of the test and reference **1** gel was basically equivalent.

Key Words: metronidazole gel; *in vitro* release test (IVRT); generic drug consistency; Franz diffusion cell; method validation

甲硝唑（metronidazole，**1**）具有抗原虫和广谱抗厌氧菌活性[1]，可通过还原硝基、制造细胞毒性物质，抑制细菌 DNA 的合成，从而实现灭菌[2]。**1** 凝胶由瑞士 Galderma 公司研发，于 2005 年 6 月获 FDA 批准上市，商品名为 MetroGel 和 Rozex，主要通过局部经皮给药治疗炎症性丘疹、脓疱疮、酒渣鼻红斑[3]。

经皮给药具有可避免胃肠道及肝脏首过效应、用

收稿日期：2024-12-30

作者简介：肖 艳（1981—），女，高级工程师，从事生物医药质量研究。

通信作者：张 婧（1990—），女，中级工程师，从事药品质量分析研究。E-mail：zhangjing01@sitande.com

药方便、可随时中断给药等特点，但药物的释放与吸收行为受制剂的晶型、液滴粒径、粒度分布、相间界面张力、药物分配系数等因素影响[4]。体外释放试验（*in vitro* release test，IVRT）可用于表征由半固体制剂细微改变引起的药物释放特性变化[5]。值得注意的是，皮肤外用凝胶常用辅料中的卡波姆、泊洛沙姆、羟丙甲纤维素、透明质酸钠等为水溶性聚合物，在IVRT过程中会使接收介质向凝胶基质中反向渗透，改变制剂的物理性质。在设计IVRT时需重点考虑这些辅料的影响。此外，相关指导原则[6—7]提到，在IVRT中使用pH 5～7的缓冲液-醇二元混合体系作为接收介质时，累积释放率达到70%以上的耗时通常<4 h，而短于4 h的采样时长不足以完整反映稳态释放动力学。基于此，本研究采用Franz扩散池法，建立了用于评价**1**凝胶的IVRT方法，并进行了方法学验证，通过检测药物的体外释放速率，考察**1**自研制剂与参比制剂体外释放的等效性。

1　仪器与试药

SYSTEM 918-12型干加热自动透皮扩散系统（美国Logan公司）；Ultimate 3000型高效液相色谱仪（美国Thermo Fisher公司）；BSA224S-CW型电子天平（德国Sartorius公司）和FE28-standard型pH计（瑞士Mettler Toledo公司）。

1对照品（中国食品药品检定研究院，含量100.0%，批号100191-201808）；**1**凝胶（参比制剂，购自美国Galderma International公司，规格0.75%，批号3079202；自研制剂A，规格0.75%，批号STD-2401；自研制剂B，规格0.375%，批号STD-2402；自研制剂C，规格1.125%，批号STD-2403）；自研制剂空白辅料（自制，批号STD-2404）；氯化钠、二水合磷酸二氢钠、无水磷酸氢二钠均为分析纯；甲醇、乙腈、磷酸均为色谱纯；水为实验室自制一级水；聚醚砜（polyether sulfone，PES）膜、聚四氟乙烯（polytetrafluoroethylene，PTFE）膜、混合纤维素酯（mixed cellulose esters，MCE）人工合成膜（0.22 μm），均购自天津津腾实验设备有限公司。

2　方法与结果

2.1　色谱条件

色谱柱　Agilent ZORBAX Eclipse XDB-C_{18}柱（250 mm×4.6 mm，5 μm）；流动相　0.1%磷酸水溶液和乙腈（体积比80∶20），等度洗脱；检测波长319 nm；流速1 mL/min；柱温35 ℃；进样量10 μL。

2.2　溶液配制

1对照品贮备液：精密称取**1**对照品10.82 mg，置10 mL量瓶中，加甲醇溶解，定容，得1 082 μg/mL的**1**溶液。

1对照品溶液：精密量取**1**对照品贮备液0.35 mL，置10 mL量瓶中，用0.9%氯化钠溶液定容成37.87 μg/mL的**1**溶液。

pH 5.0、6.0和7.0磷酸盐缓冲液：称取二水合磷酸二氢钠46.8 g，加水溶解并稀释至3 000 mL，即得0.1 mol/L磷酸二氢钠溶液；另称取无水磷酸氢二钠42.6 g，加水溶解并稀释至3 000 mL，即得0.1 mol/L磷酸氢二钠溶液；用磷酸氢二钠溶液分别调节上述磷酸二氢钠溶液至pH 5.0、6.0和7.0，混匀即得。

0.9%氯化钠溶液：称取氯化钠18.0 g，加入水2 000 mL，溶解，混匀即得。

pH 4.5的0.9%氯化钠溶液：称取氯化钠18.0 g，加入水2 000 mL，溶解，混匀，用盐酸调至pH 4.5，混匀即得。

1-0.9%氯化钠溶液：精密称取**1**对照品0.011 45 g，置200 mL量瓶中，加入0.9%氯化钠溶液溶解并稀释成每1 mL中含**1** 57.25 μg的溶液。

2.3　体外释放方法的建立

2.3.1　接收介质的选择

参照《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）》[7]，选择pH 5.0、6.0和7.0磷酸盐缓冲液进行体外释放考察。

2.3.2　参比制剂体外释放曲线的测定

采用Franz扩散池，在32 ℃条件下检测**1**参比制剂在pH 5.0、pH 6.0和pH 7.0磷酸盐缓冲液共3种接收介质中的释放特性。Franz扩散池的孔口直径为15 mm，扩散池体积为12.0 mL，释放膜为0.22 μm的PES膜，上样量为0.32 g，分别于1、2、3、4、6 h时取样，取样体积为8.0 mL；同时，排空扩散池中的剩余液体，再补充等温接收介质12.0 mL。按“**2.1**”

项下色谱条件测定，计算各时间点 **1** 的单位面积累积释放量和累积释放率。**1** 参比制剂在 pH 5.0 ～ 7.0 介质中的释放曲线如图 1 所示。可见，**1** 参比制剂在 pH 5.0 ～ 7.0 磷酸盐缓冲液中的释放速度快，1 h 时累积释放率 >85%，在 4 h 内的释放不呈线性，且在释放过程中观察到反渗透现象。因此，拟通过调整接收介质的离子强度、增大上样量等方式对释放条件进行优化。

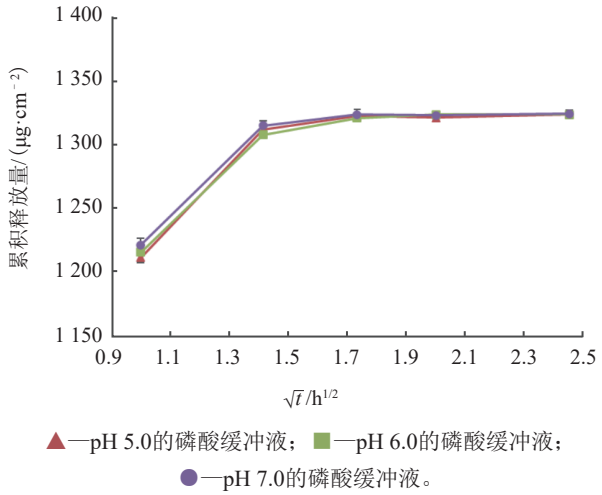


图 1　参比制剂在 3 种接收介质中的释放曲线（*n*=3）

Fig.1　Release Curves of the Reference Listed Drug in Three Receptor Mediae (*n*=3)

2.3.3　体外释放试验条件的优化

2.3.3.1　接收介质的优化

取 **1** 参比制剂，以 pH 7.0 磷酸盐缓冲液为接收介质，上样量为 0.32 和 0.68 g，其余同“**2.3.2**”项。试验结果如图 2 所示。将上样量由 0.32 g 提高至 0.68 g，可将释放平台由 2 h 推迟至 3 h。在上样量 0.68 g 的条件下，3、4 和 6 h 时取样时间点的累积释放率分别为 90.0%、92.5%和 93.2%，4 h 内的释放也都不呈线性。因此，需要提高接收介质的离子强度。

取 **1** 参比制剂，以 0.9%氯化钠溶液和 pH 4.5（系人体汗液的 pH 值下限）的 0.9%氯化钠溶液为接收介质，取样时间调整为 0.5、1、2、3、4 h，其余同“**2.3.2**”项。试验结果如图 3 所示。参比制剂在 0.9%氯化钠溶液和 pH 4.5 的 0.9%氯钠溶液中的释放情

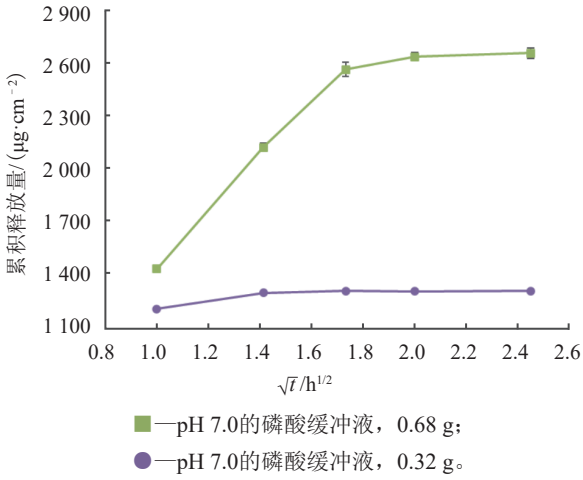


图 2　参比制剂上样量对其在 pH 7.0 磷酸缓冲液中释放量的影响（*n*=3）

Fig.2　Effect of Dose Amount of the Reference Listed Drug on Drug Release Amount in pH 7.0 Phosphate Buffer Solution (*n*=3)

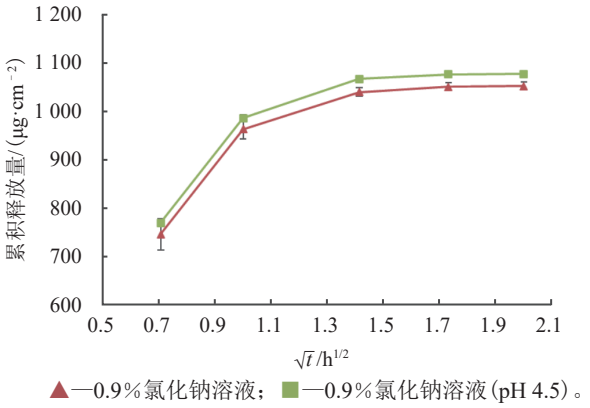


图 3　参比制剂在 2 种接收介质中的释放曲线（*n*=3）

Fig.3　Release Curves of the Reference Listed Drug in Two Receptor Mediae (*n*=3)

况相近，但二者在 1 和 2 h 时的累积释放率分别为 69%～75%和 74%～78%。综上所述，选择累积释放率更低的 0.9%氯化钠溶液作为接收介质。

2.3.3.2　上样量优化

取 **1** 参比制剂，以 0.9%氯化钠溶液为接收介质，取样时间调整为 0.5、1、1.5、2、3、4、6 h，其余条件同“**2.3.2**”项，考察上样量分别为 0.32、0.49、0.68 g 时的释放行为。试验结果如图 4 所示，可见

不同上样量条件下释放曲线的斜率（释放速率）不同，具有较好的区分力。当上样量为 0.68 g 时，参比制剂在 4 h 的累积释放量（y）与时间平方根（x）的线性方程为 y=1 065.246 3x+9.947 1（R^2=0.983 4），提示释放曲线的线性关系良好，4 h 后呈现释放平台。故确定上样量为 0.68 g，释放终点为 4 h。

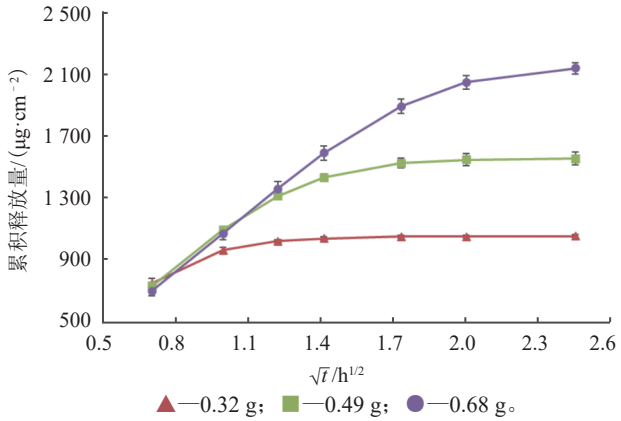


图 4　不同上样量参比制剂的释放曲线（n=3）

Fig.4　Release Curves of the Reference Listed Drug under Different Dose Amounts (n=3)

2.3.3.3　释放膜的选择

膜惰性考察：将待考察的释放膜（MCE 膜、PTFE 膜和 PES 膜）浸泡在 **1**-0.9%氯化钠溶液 12 mL 中，于 32 ℃孵育 6 h。另取相同浓度的 **1**-0.9%氯化钠溶液 12 mL，不浸泡膜，平行放置，作为对照。各处理组平行设置 3 份，以未进行孵育的 0.9%氯化钠溶液作为空白，按“**2.1**”项下色谱条件测定，以浸泡膜溶液的测得量除以对照溶液的平均测得量，计算回收率。

释放膜惰性考察结果显示，3 份对照溶液的 **1** 平均测得量为 56.51 μg/mL，浸泡 MCE 膜、PTFE 膜和 PES 膜的溶液中 **1** 平均回收率分别为 90.0%、99.1%和 99.0%。上述结果说明，MCE 膜对 **1** 具有一定程度的吸附作用；而使用 PTFE 膜和 PES 膜时，**1** 的平均回收率约为 99%，满足膜惰性要求（平均回收率 95%～105%）。又因 PTFE 膜的厚度均匀性较差，故选择 PES 膜作为释放膜。

膜批号考察：以 0.9%氯化钠溶液为接收介质，取样时间分别为 0.5、1、1.5、2、3、4 h，上样量为 0.68 g，其余同“**2.3.2**”项，考察 **1** 参比制剂在使用 3 批次 0.22 μm PES 膜时的释放情况（每批次 n=6，n 为扩散池个数）。结果如表 1 所示。各批次试验中，药物释放均呈线性（$R^2 \geqslant 0.97$），释放速率的变异系数（coefficient of variation，CV）为 9.1%，小于 15%，说明 PES 膜的质量均一性满足要求。

表 1　不同批次释放膜考察结果（n=6）

Tab.1　The Investigation Results of Release Membrane with Different Batches (n=6)

PES 膜批号	释放曲线方程	R^2
20231011	y=1 100.456 1x+9.141 2	0.987 1
20240422	y=948.952 5x－43.516 1	0.991 1
20241206	y=1 125.893 4x－73.586 7	0.994 0

2.4　体外释放方法验证

2.4.1　接收介质漏槽条件和稳定性考察

漏槽条件：测得 **1** 在 0.9%氯化钠溶液中的饱和溶解度为 1 977.521 μg/mL（32 ℃条件下），以制剂某一取样时间点最多释放 20%计，当上样量为 0.68 g、制剂规格为 0.75%、扩散池体积为 12 mL 时，该时间点接收液中 **1** 的理论浓度为 85 μg/mL，不足饱和溶解度的 1/10，表明 0.9%氯化钠溶液满足介质的漏槽条件要求。

药物在接收液中的稳定性：取 **1** 对照品适量，用 0.9%氯化钠溶液溶解并稀释成含 **1** 37.93 μg/mL 的溶液，作为对照品溶液。测得室温放置 0、4、8 h 时的浓度分别为 37.29、37.30、37.37 μg/mL，提示室温放置 8 h 内，**1** 在 0.9%氯化钠溶液中的稳定性符合要求。

制剂溶液的稳定性：精密称取自研制剂 A 约 0.1 g，置 10 mL 量瓶中，加入流动相 4 mL，超声处理 10 min，放冷后再用流动相定容，摇匀，取续滤液作为供试品溶液。取上述供试品溶液于室温放置，分别于 0、4、8、12、16、20 h 时取样，按“**2.1**”项下色谱条件进样测定。结果显示，**1** 峰面积 RSD（n=6）<2.0%，说明自研制剂 A 的溶液室温放置 20 h 稳定性良好。

2.4.2　精密度和重现性试验

取自研制剂 A，以 0.9%氯化钠溶液为接收介

质，取样时间为0.5、1、1.5、2、3、4 h，上样量为0.68 g，其余同“**2.3.2**”项，连续3 d分别进行体外释放试验，结果如图5所示。可见，药物释放均呈线性（$R^2 \geqslant 0.97$），3次试验的平均释放速率分别为1 061.099、1 101.101和1 124.351 μg·cm^{-2}·h$^{-1/2}$（n=18，CV分别为2.3%、1.5%和2.9%）。各个扩散池中**1**释放速率的CV为6.5%（n=6），小于15%。以上结果表明，该体外释放方法的日内和日间精密度满足要求。

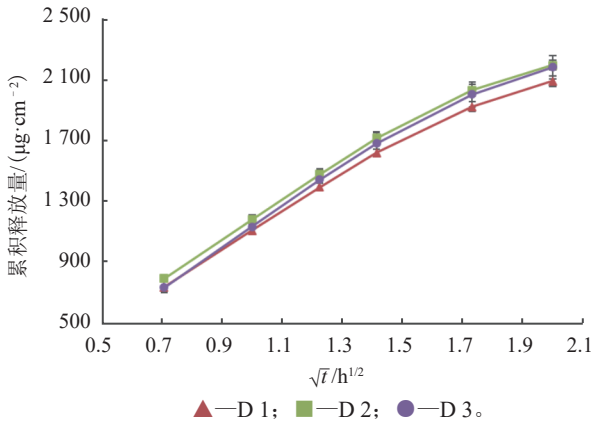


图5 体外释放精密度和重现性结果（n=6）

Fig.5 The IVRT Results of Precision and Reproducibility（n=6）

2.4.3 区分力

取不同规格（0.375%、0.750%和1.125%）的自研制剂，按“**2.4.2**”项下方法进行体外释放对比，通过试验结果评价释放方法的区分力（包括灵敏度、专属性和选择性）。

试验结果如图6所示，不同规格自研制剂的释放速率不同，且制剂药物浓度越高释放速率越快，同时说明该释放方法的灵敏度良好。

将体外释放速率（y）与制剂规格（x）进行线性拟合，得回归方程为y=1 585.066 7x+96.319 3（R^2=0.999 6），表明释放方法的专属性符合要求。

通过Mann-Whitney U检验，分别计算0.375%和1.125%规格自研制剂与0.75%规格自研制剂之间药物释放速率的90%置信区间。对得到的36个释放速率比值从低至高排序，第8位和第29位分

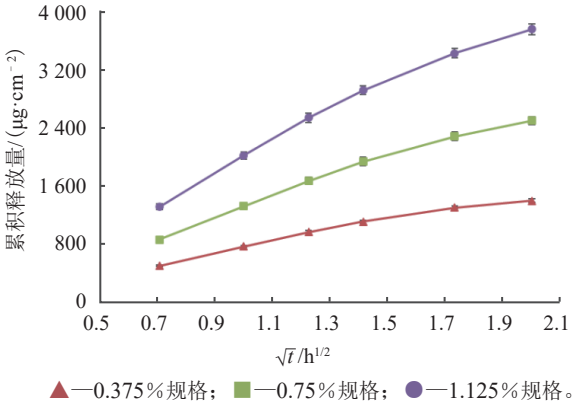


图6 体外释放灵敏度结果（n=6）

Fig.6 The IVRT Results of Sensitivity（n=6）

别为90%置信区间的下限和上限。0.375%规格与0.750%规格自研制剂的90%置信区间为48.40%～52.04%，不在75%～133.33%；1.125%规格与0.750%规格自研制剂的90%置信区间为130.62%～137.51%，同样不在75%～133.33%。以上结果说明该体外释放检测方法的选择性满足要求。

2.4.4 接收液样品测试分析方法的验证

2.4.4.1 选择性

空白溶剂配制：0.9%氯化钠溶液。

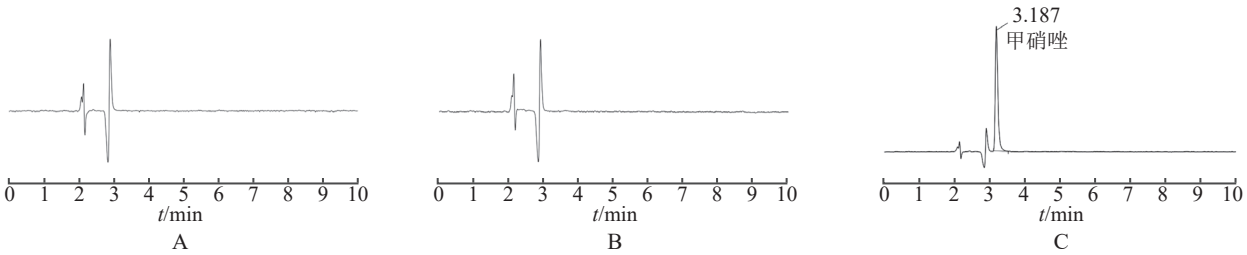
空白样品：取空白辅料照“**2.4.2**”项下方法进行释放试验，收集接收液作为空白样品。

定量下限溶液配制：取**1**对照品适量，加入上述空白样品溶解并稀释成含**1** 1.994 μg/mL的溶液，作为定量下限溶液。

取上述溶液按“**2.1**”项下色谱条件进样测定，结果（图7）表明上述溶液均无干扰峰存在。

2.4.4.2 标准曲线与定量下限

精密量取“**2.2**”项下对照品贮备液0.02、0.05、0.2、0.35、1.50、2.00和3.00 mL，置10 mL量瓶中，用“**2.4.4.1**”项下的空白样品定容、摇匀，制成系列质量浓度标准曲线溶液，按“**2.1**”项下色谱条件进样测定，以峰面积（A）为纵坐标、质量浓度（c）为横坐标，进行线性回归。结果显示，标准曲线方程为A=0.366 1c+0.094 4（r=0.999 5），表明**1**在2.164～324.600 μg/mL线性关系良好，定量下限（LLOQ）为2.164 μg/mL。本研究中，LLOQ可在±20%的准确



A—空白溶剂；B—空白样品；C—定量下限加标溶液。

图 7　HPLC 典型色谱图

Fig.7　Classical Chromatograms of HPLC

度和精密度内定量分析。

2.4.4.3　准确度和精密度

照“**2.4.4.2**”项下同法制备 LLOQ 及低、中、高质量浓度（5.410、37.870 和 216.400 μg/mL）的 QC 样品溶液，连续 3 d 分别按“**2.1**”项下色谱条件进样测定，平行测定 6 次，计算批内和批间精密度。结果如表 2 所示，批内准确度为 89.9％～ 98.0％，RSD ≤ 1.1 ％（*n*=6）；批间准确度为 93.1 ％～ 99.1％，RSD ≤ 3.4％（*n*=18）。以上结果显示本法的准确度和精密度良好。

表 2　准确度和精密度结果

Tab.2　The Results of Accuracy and Precision

理论质量浓度 /（μg·mL^{-1}）	批内（*n*=6）		批间（*n*=18）	
	准确度 /%	精密度 /%	准确度 /%	精密度 /%
2.164	89.9	0.6	93.1	3.4
5.410	95.2	0.4	96.6	1.2
37.870	97.1	0.3	97.5	0.9
216.400	98.0	1.1	99.1	2.1

2.4.5　体外释放等效性评价

分别取 **1** 参比制剂（批号 3079202）和 **1** 自研制剂（批号 STD-2401），按“**2.4.2**”项下体外释放试验方法，在连续的扩散池上交替给药、上机检测，结果如表 3 所示。**1** 参比制剂与 **1** 自研制剂体外释放 4 h 的平均累积释放率分别为 80.08％和 84.14％，基本释放完全。根据《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）》[7]，采用 Mann-Whitney U 检验法计算得 **1** 参比制剂与 **1** 自研制剂之间释放速率比值的 90％置信区间为 95.88％～ 102.34％，在 90％～ 110％内，表明自研制剂与参比制剂体外释放行为一致。

3　讨论

体外释放的常用接收介质为 pH 5 ～ 7 的缓冲液 - 醇二元混合体系。然而，因 **1** 在乙醇中略溶，在水

表 3　参比制剂与自研制剂总累积释放量结果

Tab.3　Cumulative Release Amounts of the Reference Listed Drug and Test Preparation

样品	时间平方根 /h$^{1/2}$	药物累积释放量 /（μg·cm^{-2}）						平均值	CV/%
		1	2	3	4	5	6		
参比制剂	0.707	748.251	788.530	793.643	801.820	787.823	788.190	784.710	2.4
	1.000	1 178.546	1 219.077	1 218.696	1 223.192	1 209.439	1 216.156	1 210.851	1.4
	1.225	1 514.247	1 552.320	1 524.543	1 549.555	1 542.655	1 542.730	1 537.675	1.0
	1.414	1 778.709	1 813.318	1 745.005	1 814.540	1 808.095	1 800.985	1 793.442	1.6
	1.732	2 137.914	2 164.673	2 056.020	2 181.582	2 161.283	2 162.425	2 143.983	2.2
	2.000	2 333.941	2 362.425	2 248.930	2 378.540	2 344.835	2 353.243	2 336.986	2.0
自研制剂	0.707	859.626	866.479	853.671	861.664	868.659	846.492	859.432	1.0
	1.000	1 317.446	1 333.005	1 325.698	1 344.428	1 330.975	1 308.896	1 326.741	1.0
	1.225	1 664.061	1 665.249	1 647.015	1 711.450	1 691.369	1 652.393	1 671.923	1.5
	1.414	1 923.375	1 930.247	1 902.893	1 989.888	1 963.586	1 904.128	1 935.686	1.8
	1.732	2 246.037	2 311.395	2 230.132	2 330.112	2 317.345	2 278.193	2 285.536	1.8
	2.000	2 397.005	2 502.872	2 379.721	2 480.054	2 487.803	2 461.894	2 451.558	2.1

中微溶。为了避免释放过快，首先考察 **1** 参比制剂在 pH 5.0 ～ 7.0 磷酸盐缓冲液中的释放情况。试验结果表明，**1** 参比制剂在 pH 5.0 ～ 7.0 磷酸盐缓冲液中的释放曲线未见显著差异，在 1 h 基本释放完全（累积释放率 >85%），且在试验过程中观察到反向渗透现象。这可能是因为 **1** 凝胶剂的主要基质成分为水溶性聚合物卡波姆，在 IVRT 过程中，凝胶剂和接收介质之间的渗透压差导致水从接收室反向渗透至供体室，凝胶剂溶胀，黏度降低，药物分子的扩散速率升高。

据文献[8—9]报道，通过向接收介质中添加盐类渗透压调节剂，可有效抑制凝胶剂释放过程中的反向渗透。本研究显示，相较于磷酸盐缓冲液，0.9%氯化钠溶液因渗透压更高，可有效抑制 **1** 凝胶剂 IVRT 过程中的反向渗透，但稳态释放期仍小于 4 h。而短于 4 h 的采样时长通常不能完整反映稳态释放动力学。因此，本研究通过改变扩散池供体室垫片的厚度以调整制剂的上样量。结果显示，当上样量由 0.32 g 增加至 0.68 g 时，**1** 制剂的稳态释放部分可延缓至 4 h（累积释放率 >70%），优化后的 IVRT 方法具有较好的线性和精密度。此外，本研究对 **1** 凝胶剂的 IVRT 方法和接收液中 **1** 检测方法进行了验证，各项验证结果均符合要求，表明本法适用于 **1** 凝胶剂的体外释放检测。

综上所述，**1** 仿制制剂和 **1** 参比制剂在 0.9%氯化钠溶液为接收介质、0.22 μm PES 膜为释放膜的条件下，4 h 内的体外释放行为一致，可为 **1** 凝胶仿制药的质量一致性评价提供参考。

参考文献：

[1] 余丹阳. 硝基咪唑类抗菌药甲硝唑 [J]. 中华结核和呼吸杂志 , 2015, **38**(6): 430-431.

[2] 张思佳. 牙周炎应用甲硝唑缓释药膜治疗的可行性研究 [J]. 全科口腔医学杂 , 2015, **2**(12): 111-112.

[3] 王璐茜 , 张昇昉 , 王 钧 , 等. 甲硝唑凝胶的皮肤安全性实验研究 [J]. 灾害医学与救援（电子版）, 2018, **7**(2): 35.

[4] 武余波 , 黄乐乐 , 卢望丁 , 等. 皮肤局部外用制剂 Q3 等同性研究技术要点解析 [J]. 中国医药工业杂志 , 2022, **53**(5): 601-610.

[5] 世界中医药学会联合会经皮给药专业委员会. 皮肤和黏膜用半固体制剂体外释放试验技术规范专家共识 [J]. 中国现代应用药学 , 2022, **39**(20): 2707-2716.

[6] FDA. *In vitro* release test studies for topical drug products submitted in ANDAs [EB/OL]. [2024-12-05]. https://www. fda. gov/media/162476/download.

[7] 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]. (2024-07-15) [2024-12-05]. https://www. cde. org. cn/main/news/viewInfoCommon/eb36c3b46b08934b29aae38747cdd68c.

[8] JEONG S, JEONG S, CHUNG S, *et al*. Revisiting *in vitro* release test for topical gel formulations: the effect of osmotic pressure explored for better bio-relevance [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2018, **112**: 102-111.

[9] SHIMAMURA T, TAIRABUNE T, KOGO T,*et al*. Investigation of the release test method for the topical application of pharmaceutical preparations: release test of cataplasm including nonsteroidal anti-inflammatory drugs using artificial sweat [J]. *Chem Pharm Bull*, 2004, **52**(2): 167-171.