盐酸特比萘芬成膜给药系统皮肤药动学探索性研究

柏佳倩，马晋隆，王　健，倪　睿*，黄乐乐
（中国医药工业研究总院药物制剂国家工程研究中心，上海 201203）

摘要：以巴马小香猪为动物模型，利用胶带剥离法对自制盐酸特比萘芬成膜给药系统和其市售参比制剂（1%盐酸特比萘芬涂膜剂）的皮肤药动学进行了初步探索。建立了高效液相色谱法和液质联用法，分别用于测定给药 0 ～ 7 d 和 7 ～ 14 d 剥离下来的猪皮角质层中的药物浓度。结果显示，自制盐酸特比萘芬成膜给药系统与参比制剂的主要皮肤药动学参数无显著性差异（P>0.05）。自制与参比制剂的 c_{max} 为（14 603.95±1 461.59）和（14 542.08±1 481.07）ng/cm^2，$t_{1/2}$ 为（75.84±22.35）和（68.34±3.41）h，$AUC_{0\to t}$ 为（920 447.88±166 949.76）和（901 108.6±141 669.28）ng·cm^{-2}·h；二者 t_{max} 均为 3 h。自制盐酸特比萘芬成膜给药系统的相对生物利用度为（102.15±15.13）%。

关键词：盐酸特比萘芬；成膜给药系统；胶带剥离法；皮肤药动学
中图分类号：R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)02-0208-06
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.02.007

Exploratory Research on Dermato-pharmacokinetics of Terbinafine Hydrochloride Film-forming System

BAI Jiaqian, MA Jinlong, WANG Jian, NI Rui*, HUANG Lele
(*National Pharmaceutical Engineering Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: Taking BAMA piglet as the experimental animal model, the dermato-pharmacokinetic properties of terbinafine hydrochloride film-forming system and the commercially available product (1% terbinafine hydrochloride cutaneous solution) were preliminarily investigated by the tape stripping method. An HPLC and a LC/MS were established for determination of drug concentration in the stratum corneum peeled off from the piglet skin on days 0 – 7 and days 7 – 14 after administration, respectively. The results showed that there were no significant differences between the self-made and reference preparations in main pharmacokinetic parameters (P>0.05). The values of c_{max}, $t_{1/2}$ and $AUC_{0\to t}$ for the self-made and reference preparations were (14 603.95±1 461.59) and (14 542.08±1 481.07) ng/cm^2, (75.84±22.35) and (68.34±3.41) h, (920 447.88±166 949.76) and (901 108.6±141 669.28) ng·cm^{-2}·h, respectively. The values of t_{max} for both preparations were 3 h. The relative bioavailability of the self-made preparation was (102.15±15.13)%.

Key Words: terbinafine hydrochloride; film-forming system; tape stripping method; dermato-pharmacokinetics

成膜给药系统（film-forming system，FFS）是一种具有皮肤局部长效治疗作用的新型制剂，主要由药物、成膜剂、挥发性溶剂等组成[1—2]。其作用原理为：FFS 施用于皮肤后，随着挥发性溶剂的挥发，溶液中的药物在这短暂的“形变”过程中形成热力学亚稳态的超饱和溶液，获得比理论最大量更高的渗透通量，并在角质层内快速形成“速释”药物储库；溶剂全部挥发后成膜剂和药物在皮肤表面形成透明薄膜，其中溶解态的药物可持续地从膜内渗透进角质层，形成皮肤外部的“缓释”储库[3—4]。皮肤局部用药大多用来治疗皮肤浅表性疾病，通常情况下希望药物不进入或只有极少量药物进入血液系统[5]。因此，口服制剂的以血药浓度评价药

收稿日期：2021-04-07
作者简介：柏佳倩(1995—)，女，硕士研究生，专业方向：聚合物成膜给药系统。
通信作者：倪　睿(1982—)，女，副研究员，软胶囊与局部外用制剂的研发和产业化研究。
E-mail：nirui198210@163.com

动学的研究不适用于局部皮肤用药。盐酸特比萘芬（terbinafine hydrochloride，**1**）FFS 是作用靶点为角质层的局部给药制剂，本研究拟通过测定角质层中的药物含量来研究其在皮肤角质层中的药动学特征。基于胶带剥离（tape stripping，TS）法的皮肤药动学（dermato-pharmacokinetics，DPK）研究是在给药一定时间后，采用胶带连续剥离角质层，通过测定黏附在胶带上的角质层中的药物含量，绘制药物浓度 - 时间曲线，并计算药动学各项参数[6—7]。本研究以巴马香猪为模型，建立了测定猪皮角质层中 **1** 含量的分析方法，以市售 **1** 涂膜剂（商品名 Lamisil® Once）为参比制剂，计算自制制剂的相对生物利用度，探索了以 TS 法研究局部给药制剂皮肤药动学的方法。

1 仪器与试药

SIL-20A 型高效液相色谱仪（日本 Shimadzu 公司）；I-CLASS 超高效液相色谱 -Xevo TQ-S 质谱联用系统（美国 Waters 公司）；Heraeus Fresco 21 型小型高速冷冻离心机（美国赛默飞世尔科技公司）；CP225D 型电子天平（德国赛多利斯公司，用于 HPLC 称量）；MS105DU 型电子天平（瑞士梅特勒 - 托利多公司，用于 LC/MS 称量）；标准皮肤角质层取样粘贴片（型号 D-100-D-Squame）和标准皮肤角质层取样压力棒（型号 D-500-D-Squame）均购于美国 CuDerm 公司。

1 原料药（浙江东亚制药有限公司，含量 98.6%，批号 DC-0106-1311012）；**1** 对照品（含量 99.9%，批号 10583-200301）和甲苯磺丁脲（内标，含量 99.5%，批号 100281-201203）（中国食品药品检定研究院）；丙烯酸酯类 / 辛基丙烯酰胺共聚物（Dermacryl 79，荷兰阿克苏 · 诺贝尔公司）；羟丙纤维素（Klucel MF，亚什兰集团公司）；辛酸 / 癸酸甘油三酯［Miglyol 812N，沙索（中国）化学有限公司］；1% 盐酸特比萘芬涂膜剂（诺华消费者健康公司，商品名 Lamisil® Once，批号 JY9R-C）；质谱纯乙酸铵、甲酸（美国赛默飞世尔科技有限公司）；质谱纯甲醇、乙腈（德国默克公司）；色谱纯甲醇（上海星可高纯溶剂有限公司）；其他试剂为分析纯，纯水为屈臣氏蒸馏水或娃哈哈纯净水。

雄性巴马香猪，普通级，3 只，体质量 6.1 ～ 7.0 kg，购自上海甲干生物科技公司，实验动物许可证编号 SCXK（沪）2015-0005，质量检测由苏州大学卫生与环境技术研究所提供。

2 方法与结果

2.1 **1**-FFS 的制备

取适量 96% 乙醇置玻璃容器中，搅拌下缓慢加入丙烯酸酯类 / 辛基丙烯酰胺共聚物，使其完全溶解后缓慢加入羟丙纤维素，搅拌使其充分溶解分散在体系中得到凝胶状聚合物溶液，即溶液①。称取 5% 辛酸 / 癸酸甘油三酯于烧杯中，用适量 96% 乙醇溶解并稀释，加入 1.125% **1** 原料药，搅拌使充分溶解，即得溶液②。将溶液②加入到溶液①中，搅拌使充分混匀，得自制 **1**-FFS（批号 20201021）。

评价 **1**-FFS 皮肤药动学特征的试验共需进行 14 d，c_{max} 与 c_{d14} 相差较大，因此分别建立了 HPLC 和 LC/MS 法测定角质层中的药物浓度。

2.2 HPLC 测定法

2.2.1 色谱条件

色谱柱 Welch Ultimate XB-C_{18} 柱（4.6 mm×150 mm，5 μm）；流动相 甲醇：乙酸铵缓冲液（取乙酸铵 1.15 g 加入水 300 ml 中，再用冰乙酸调至 pH 6.2）（75 ∶ 25）；流速 1 ml/min；检测波长 280 nm；柱温 30 ℃；进样量 20 μl。本色谱条件下 **1** 保留时间约为 9 min。

2.2.2 溶液配制

对照品溶液：精密称取 **1** 对照品 20 mg 置 20 ml 量瓶中，用甲醇溶解并定容，混匀，得到 1 mg/ml 的对照品溶液。

空白基质溶液：在猪皮表面划出直径为 22 mm、面积为 3.8 cm^2 的区域，连续用 10 个标准皮肤角质层取样粘贴片粘贴该区域，并均以标准皮肤角质层取样压力棒在取样盘上施加压力 1 次，用弯头镊子迅速撕除，移至 10 ml 离心管中。向离心管中加入甲醇 3 ml，以 4 000 r/min 的速度涡旋振荡，然后转移至 20 ml 量瓶中，重复该步骤 5 次，用甲醇定容，混匀，用 0.45 μm 尼龙（NyLon）膜过滤，取续滤液作为空白基质溶液。

供试品溶液①：在猪皮表面划出直径为 22 mm、面积为 3.8 cm^2 的区域，在该区域内均匀施加 **1**-FFS

（剂量约 888 μg/cm^2），待制剂干燥后 1 h，将干燥的膜去除，并用生理盐水擦洗给药部位表面，以确保完全去除表面药物，同“空白基质溶液”的胶带取样方式操作，取续滤液即得。

供试品溶液②：将 **1**-FFS 替换成参比制剂 Lamisil Once（剂量约 888 μg/cm^2），同“供试品溶液①”的配制方法操作，即得。

2.2.3 方法学验证

2.2.3.1 专属性试验

取“**2.2.2**”项下各溶液分别进样测定，结果见图 1。可见空白基质对 **1** 的测定无干扰，且自制制剂与参比制剂保留时间基本一致。

2.2.3.2 线性试验

用甲醇将对照品溶液稀释成 **1** 质量浓度（*c*）分别为 100、300、500、1 000、2 000、3 000、5 000 和 6 000 ng/ml 的溶液，分别进样测定。以峰面积（*A*）为纵坐标、*c* 为横坐标进行线性回归，得回归方程 *A*=26.826*c* − 267.11（*r*=0.999 3），表明 **1** 在 100 ～ 6 000 ng/ml 范围内线性关系良好，定量限为 100 ng/ml，检测限为 33.57 ng/ml。

2.2.3.3 精密度试验

分别将低、中、高浓度（100、1 000、6 000 ng/ml）的 **1** 对照品溶液在同 1 日内每隔 2 h 进样 1 次（*n*=3），连续 3 d 在同一时间点进样（*n*=3），按“**2.2.1**”项下方法测试药物浓度，计算得日内 RSD 分别为 3.58%、1.22%和 0.14%，日间 RSD 分别为 1.12%、0.43%和 0.26%。

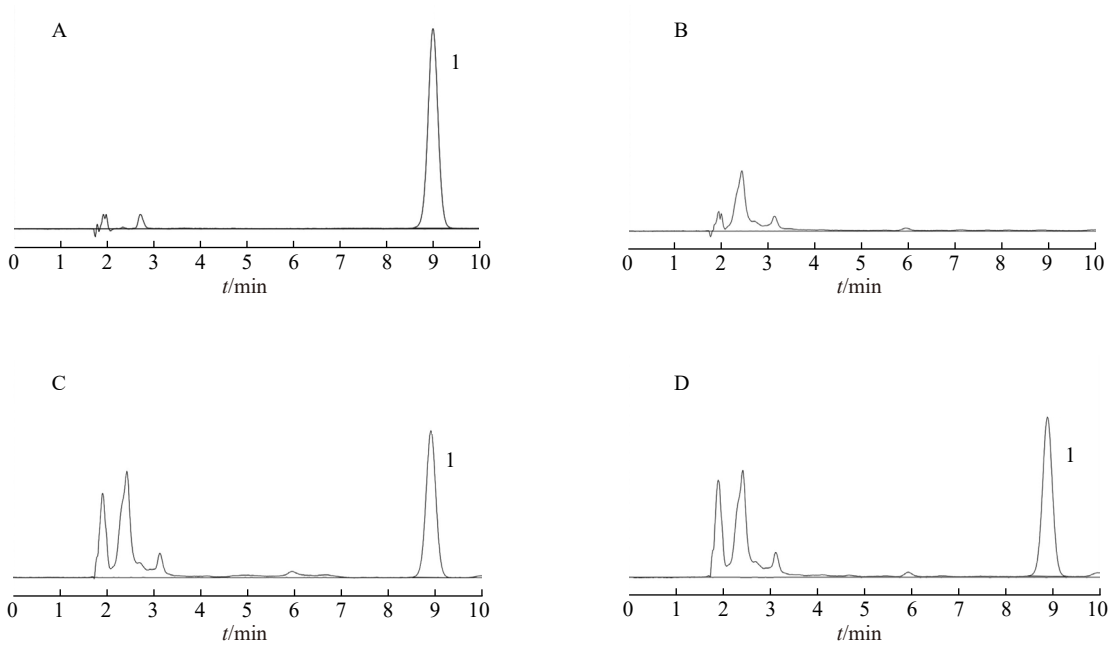
2.2.3.4 准确度试验

采用空白加样回收率法，在 **1** 对照品溶液中分别加入一定量的空白基质溶液，配制成 80%、100%、120% 的样品溶液，用 0.45 μm 的尼龙滤膜过滤后，取续滤液测定。结果显示，80%、100%、120%样品溶液的提取回收率（*n*=3）分别为（93.42±3.45）%、（94.80±2.78）%和（93.35±1.98）%。

2.3 LC/MS 测定法

2.3.1 色谱条件

色谱柱 ACQUITY UPLC® BEH C_{18} 柱（2.1 mm×100 mm，1.7 μm）；流动相 A 为甲醇，B 为 10 mmol/L



A：对照品溶液，B：空白基质溶液，C：供试品溶液①，D：供试品溶液②

1- 特比萘芬

图 1　专属性试验 HPLC 色谱图

Fig.1　HPLC Chromatograms of Specificity Test

乙酸铵溶液（含 0.1%甲酸），梯度洗脱，程序见表 1；流速 0.3 ml/min；柱温 40 ℃；进样量 1 μl。

表 1 梯度洗脱程序

Tab.1 Gradient Elution Procedure

t/min	A/%	B/%
0	40	60
1.0	40	60
2.8	10	90
4.8	10	90
5.0	40	60
6.0	40	60

2.3.2 质谱条件

离子源 电喷雾离子源，采用正离子模式（ESI^+）；毛细管电压 3.0 kV；离子源温度 150 ℃；雾化气温度 350 ℃；锥体气体流量 150 L/h；雾化器流速 650 L/h；监测方式 多反应监测（MRM）。特比萘芬和内标（甲苯磺丁脲）的质谱参数：特比萘芬为 *m/z* 292.09→*m/z* 141.01，*m/z* 292.09→*m/z* 115.01，与文献中 **1** 质谱扫描结果一致[8]；内标为 *m/z* 271.00→*m/z* 91.04。

2.3.3 溶液配制

空白基质溶液配制方法同“**2.2.2**”项下。

含内标的空白基质溶液：精密移取 400 ng/ml 内标溶液（用纯甲醇溶解配制）10 μl 置 1.5 ml 离心管中，加入空白基质溶液 90 μl，3 000 r/min 涡旋 30 s，即得。

含内标和药物的基质溶液：精密移取 400 ng/ml 内标溶液和 500 ng/ml **1** 甲醇溶液各 10 μl，置 1.5 ml 离心管中，加入空白基质溶液 80 μl，3 000 r/min 涡旋 30 s，即得。

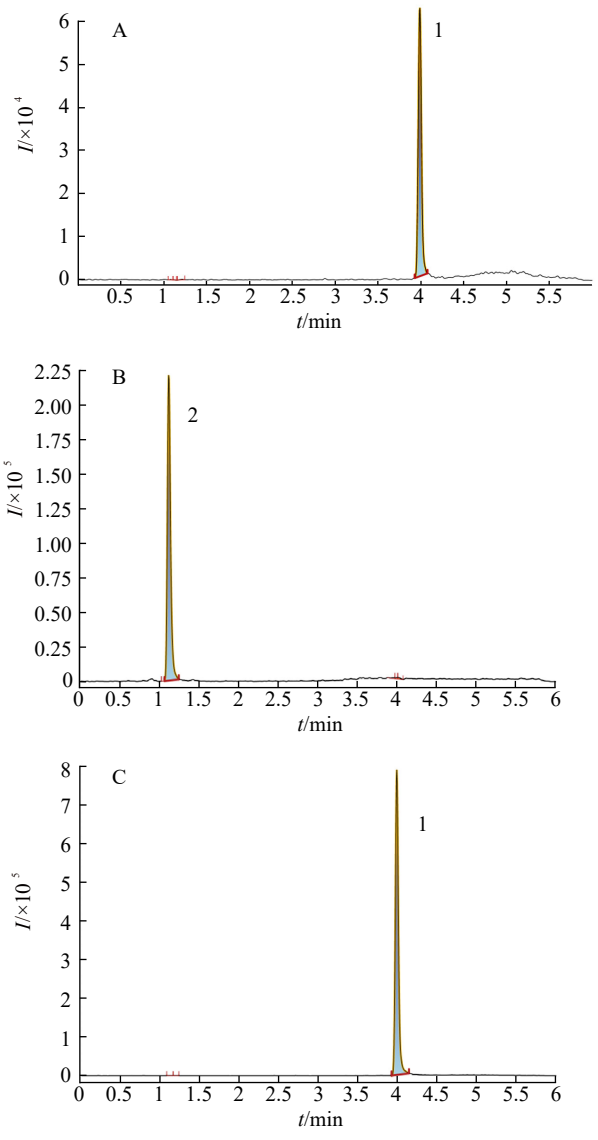
2.3.4 方法学验证

2.3.4.1 专属性试验

取“**2.3.3**”项下各溶液分别进样测定，检测空白基质溶液对药物测定是否有干扰，结果见图 2，图 2A 空白基质的干扰响仅为定量限的 3%，在接受范围内；图 2B 内标对待测物的测定无干扰，方法专属性良好。

2.3.4.2 线性试验

照“**2.2.3.2**”项下方法，精密配制 0.25、1、2.5、5、10、50 ng/ml 的 **1** 对照品溶液，照“**2.3.1**”和“**2.3.2**”项下条件检测。以 *A* 为纵坐标、*c* 为横坐标线性回归，得线性方程 *A*=7 229 919.9*c*+1 126 008.64（*r*=0.999 9），表明 **1** 在 0.25 ～ 50 ng/ml 内线性关系良好，最低定量限（LLOQ）为 0.25 ng/ml。



A：空白基质溶液（离子通道 *m/z* 292.09→*m/z* 141.01），B：含内标的空白基质溶液（离子通道 *m/z* 271.00→*m/z* 91.04），C：含内标和工作液的基质溶液（离子通道 *m/z* 292.09→*m/z* 141.01）

1- 特比萘芬；2- 内标

图 2 专属性试验的 LC/MS 谱图

Fig.2 LC/MS Chromatograms of Specificity Test

2.3.4.3 精密度和准确度试验

用**1**对照品溶液照“**2.3.3**”项下方法分别配制低、中、高浓度（0.2、3、40 ng/ml）的含内标和药物的基质样品溶液，在1日内每隔2 h和连续3 d分别进样，照“**2.3.1**”和“**2.3.2**”项下方法测定药物浓度，计算日内和日间的准确度和RSD，结果见表2，符合检测要求。

表2 LC/MS精密度和准确度测试结果（n=3）

Tab.2 Results of Precision and Accuracy for LC/MS (n=3)

质量浓度/ng·ml^{-1}	日内		日间	
	准确度/%	RSD/%	准确度/%	RSD/%
0.2	101.40	2.99	97.23	3.32
3	100.06	4.89	106.10	8.35
40	104.93	2.23	103.21	4.76

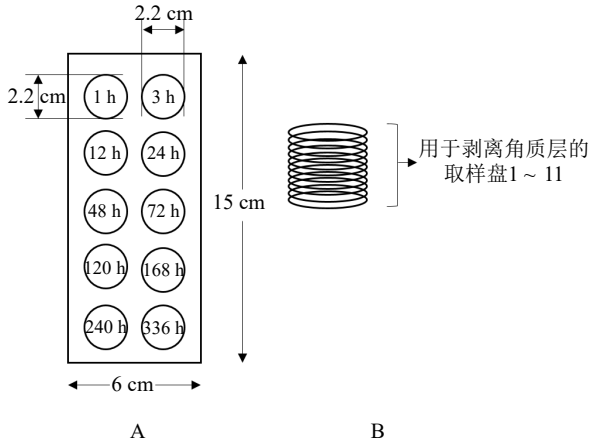


图3 皮肤给药区域（A）和皮肤取样盘（B）示意图

Fig.3 Schematic Diagrams of Skin Sampling Sites (A) and Skin Strips (B)

2.4 药动学试验

2.4.1 给药方案

在3只巴马香猪背部分别划出2个6 cm×15 cm的治疗区域，再分别施用自制制剂和参比制剂。在每个治疗区域中，用直径为22 mm、厚度为0.165 mm的模圈为每个采样时间划定一个3.8 cm^{2}的取样点，见图3所示。分别用1 ml注射器取自制制剂和参比制剂各0.3 ml，在给药区域上样，约相当于给药888 μg/cm^2，用无针头的注射器头部将制剂在模圈内涂抹均匀，自然晾干成膜。测定使用前和使用后注射器的质量，确定皮肤上实际给药量。

2.4.2 角质层内药物的提取方法

1-FFS施用于给药区域后，会在皮肤表面形成一层透明薄膜，分别在各取样时间点（给药后1、3、12、24、48、72、120、168、240和336 h）提取角质层中的药物。其中，除1、3、12 h时薄膜在各自取样时间点去除以外，其余采样点区域中的薄膜均在给药后24 h时去除。薄膜剥离后，均用蘸过生理盐水的纱布擦洗给药部位，确保表面无药物残留，以模拟人体给药后24 h清洗皮肤表面、去除制剂的情况。

用D-100-D-Squame粘贴片（取样盘）连续覆盖到划定的给药区域，每次均用D-500-D-Squame压力棒在覆盖于取样区域的圆盘上施加压力1次，用弯头镊子迅速揭取粘贴片并转移至10 ml离心管中。重复操作11次，得到取样盘1～11。

2.4.3 样品测定方法

向收集了各采样点角质层的10 ml离心管中加入甲醇3 ml，以4 000 r/min的速度涡旋振荡5 min，将溶液转移至20 ml量瓶中。上述步骤重复5次，用质谱纯甲醇定容，混匀后经0.45 μm的尼龙滤膜过滤，取续滤液待用。在1～168 h取样得到的续滤液直接用HPLC法测定，240和336 h时取样得到的续滤液用质谱级纯甲醇稀释100倍后用LC/MS法测定。

2.4.4 药动学参数和生物等效性

根据测得的角质层中药物浓度绘制药-时曲线（见图4），使用DAS 2.0软件的非房室模型计算药动学参数，结果见表3。使用SPSS 23.0软件进行双样本t检验，结果显示自制**1**-FFS和参比制剂c_{max}、$AUC_{0\to t}$均无明显差异（P>0.05），计算得自制制剂的平均相对生物利用度为（102.15±15.13）%。

3 讨论

胶带剥离法是皮肤用制剂的常用研究方法，在进行角质层药动学研究时应尽可能保证试验过程中的一致性和准确性。BRETERNITZ等通过改变胶带粘贴部位、粘贴次数、粘贴力度、粘贴时间来比较不同类型的胶带粘贴角质层的效果，认为

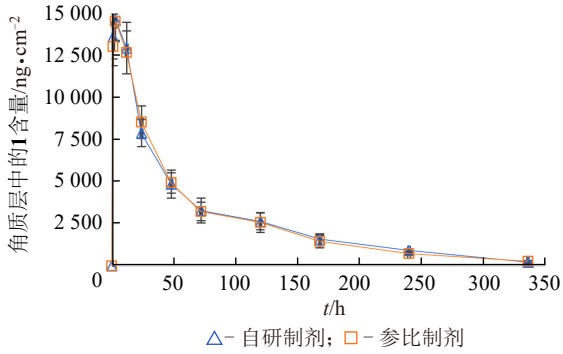


图 4 角质层中药物浓度 - 时间曲线（*n*=3）

Fig.4 Drug Concentration-time Curves in Stratum Corneum（*n*=3）

表 3 1-FFS 与参比制剂在巴马香猪皮肤角质层中的皮肤药动学参数（*n*=3）

Tab.3 Dermato-pharmacokinetic Parameters of **1**-FFS and Reference Preparation in Stratum Corneum of Bama Piglet Skin（*n*=3）

参数	自制制剂	参比制剂
c_{max}/ng·cm^{-2}	14 603.95±1 461.59	14 542.08±1 481.07
$c_{336\,h}$/ng·cm^{-2}	210.98±80.91	250.06±81.85
t_{max}/h	3	3
$t_{1/2}$/h	75.84±22.35	68.34±3.41
$AUC_{0\to t}$/ng·cm^{-2}·h	920 447.88±166 949.76	901 108.6±141 669.28
$AUC_{0\to\infty}$/ng·cm^{-2}·h	959 175.65±168 093.62	926 054.11±149 735.83
F/%	102.15±15.13	

D-Squame 型取样设备适合进行胶带剥离试验[9]。本试验中使用的 D-100-D-Squame 标准取样盘是直径为 22 mm、面积为 3.8 cm^2 的小圆盘，由透明聚酯薄膜构成，其上附着有压力敏感型黏合剂；D-500-D-Squame 压力棒是基于弹簧的施压装置，可以给予施压面 225 g/cm^2 的均匀压力[10]，照“**2.4.2**”项下采集样品的方式可以控制采样面积一致、施加压力一致，最大程度地减小操作误差造成的影响，对于准确测定皮肤药动学参数具有重要的影响。

选择猪进行皮肤药动学研究是因为猪皮具有与人类皮肤相似的生理特征[11]，被认为是良好的研究药物对人类皮肤渗透性的模型。猪背部角质层厚度比其腹部略薄，考虑到试验操作因素，采用背部进行皮肤药动学试验。

1 体外最低抑菌浓度为 1 ～ 10 ng/ml，假设角质层厚度为 10 μm，10 ng/cm^2 的含量相当于 10 μg/ml[12]，据此将角质层药物含量进行数值换算，在 d14 时，参比制剂的药物含量为 (250.06±81.85) ng/cm^2，约相当于 250 μg/ml，相当于体外抑菌浓度的 25 000 ～ 250 000 倍；自制制剂的药物含量为 (210.98±80.91) ng/cm^2，约相当于 211 μg/ml，相当于体外抑菌浓度的 21 100 ～ 211 000 倍，自制制剂和参比制剂在施用 14 d 时角质层中的药物储存含量均远高于 **1** 的体外抑菌浓度，表现出长效缓释抑菌作用。

本研究建立了测定角质层中 **1** 含量的分析方法，并采用胶带剥离法在猪背部皮肤上进行局部给药制剂的皮肤药动学研究。**1**-FFS 单次给药的角质层药物含量 - 时间曲线与参比制剂基本重合，皮肤药动学参数均无显著性差异。但本研究样本量偏少，仍需继续研究以使试验更精准、更完善。

参考文献：

[1] KATHE K, KATHPALIA H. Film forming systems for topical and transdermal drug delivery [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2017, **12** (6): 487-497.

[2] 柏佳倩, 马晋隆, 王 健, 等. 皮肤局部用聚合物成膜递药系统的研究进展Ⅰ. 成膜基质、组成、评价方法、体外释放、透皮渗透试验[J]. 中国医药工业杂志, 2020, **51** (5): 564-571.

[3] FREDERIKSEN K, GUY R H, PETERSSON K. The potential of polymeric film-forming systems as sustained delivery platforms for topical drugs [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2016, **13** (3): 349-360.

[4] FREDERIKSEN K, GUY R H, PETERSSON K. Formulation considerations in the design of topical, polymeric film-forming systems for sustained drug delivery to the skin [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2015, **91**: 9-15.

[5] SAEHENG S, NOSOONGNOEN W, VAROTHAI S, *et al*. *In vitro-in vivo* correlation study for the dermatopharmacokinetics of terbinafine hydrochloride topical cream [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2013, **39** (9): 1372-1377.

[6] LU M, XING H N, CHEN X, *et al*. Advance in bioequivalence assessment of topical dermatological products [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2016, **11** (6): 700-707.

（下转第239页）

120 min时溶出率达到61.8%，明显高于原料药，可见制成**1**-NS可提高原料药的溶出速度和程度，为进一步制剂的开发提供了参考。

参考文献：

[1] LOGUERCIO C, FESTI D. Silybin and the liver: from basic research to clinical practice [J]. *World J Gastroenterol*, 2011, **17**(18): 2288-2301.

[2] 胡 珊. “甘飞保肝注射液”的制备、质量标准及对小鼠保肝作用研究[D]. 成都: 四川农业大学硕士学位论文, 2014.

[3] SOLEIMANI V, DELGHANDI P S, MOALLEM S A, *et al*. Safety and toxicity of silymarin, the major constituent of milk thistle extract: an updated review [J]. *Phytother Res*, 2019, **33**(6): 1627-1638.

[4] BI X, YUAN Z, QU B, *et al*. Piperine enhances the bioavailability of silybin via inhibition of efflux transporters BCRP and MRP2 [J]. *Phytomedicine*, 2019, **54**: 98-108.

[5] 辛 鑫, 胡义扬, 冯 琴. 水飞蓟宾治疗非酒精性脂肪性肝病研究进展[J]. 中西医结合肝病杂志, 2018, **28**(3): 189-192.

[6] 杨婷婷, 王 伟, 李国全, 等. 水飞蓟宾对小鼠急性肝损伤的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, **22**(10): 102-106.

[7] GOEL S, SACHDEVA M, AGARWAL V. Nanosuspension technology: recent patents on drug delivery and their characterizations [J]. *Recent Pat Drug Deliv Formul*, 2019, **13**(2): 91-104.

[8] VIJAY A, MEENAKSHI B. Stability issues related to nanosuspensions: a review [J]. *Pharm Nanotechnol*, 2013, **1**(2): 85-92.

[9] 刘 阳, 谢 锦, 许俊男, 等. 药物固体纳米晶体稳定性关键影响因素的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2018, **49**(8): 1073-1082.

[10] 王言才. 水飞蓟宾纳米晶释药系统的构建与评价[D]. 济南: 山东大学博士学位论文, 2011.

[11] MALAMATARI M, SOMAVARAPU S, TAYLOR K M G, *et al*. Solidification of nanosuspensions for the production of solid oral dosage forms and inhalable dry powders [J]. *Exp Opin Drug Deliv*, 2016, **13**(3): 435-450.

[12] 刘 凯, 童达君, 何 媛. 白藜芦醇纳米混悬液的制备及固化[J]. 药学研究, 2016, **35**(4): 222-225.

[13] 叶小强, 司俊仁, 李新月, 等. 新型接枝聚合物Soluplus®的结构性质及在药剂学中的应用[J]. 吉林医药学院学报, 2015, **36**(5): 368-372.

[14] 刘家阳, 高 岩, 贾宏欣, 等. 高效液相色谱法测定保健食品中水飞蓟宾含量的方法研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2013, **23**(6): 1422-1423.

[15] 王莉芳, 陈孝男, 李 军, 等. 龙血竭酚类提取物纳米混悬剂的制备及体外溶出研究[J]. 中国中药杂志, 2019, **44**(11): 2236-2243.

[16] 张盛伟, 李湘洲, 李文生, 等. 姜黄素纳米混悬剂的制备及其表征[J]. 林产化学与工业, 2016, **36**(2): 109-114.

(上接第213页)

[7] 李 丽, 杨进波. 局部皮肤用药的生物等效性研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, **32**(24): 2327-2340.

[8] 王 超, 陆 军, 郭春梅. UPLC-MS/MS法检测祛痘类化妆品中盐酸特比萘芬含量 [J]. 日用化学品科学, 2020, **43**(4): 36-39.

[9] BRETERNITZ M, FLACH M, PRÄBLER J, *et al*. Acute barrier disruption by adhesive tapes is influenced by pressure, time and anatomical location: integrity and cohesion assessed by sequential tape stripping; a randopmized, controlled study [J]. *Br J Dermatol*, 2007, **156**(2): 231-240.

[10] GARVIE-COOK H, FREDERIKSEN K, PETERSSON K, *et al*. Biophysical elucidation of the mechanism of enhanced drug release and topical delivery from polymeric film-forming systems [J]. *J Control Release*, 2015, **212**: 103-112.

[11] DICK I P, SCOTT R C. Pig ear skin as an i*n-vitro* model for human skin permeability [J]. *J Pharm Pharmacol*, 1992, **44**(8): 640-645.

[12] KIENZLER J L, QUEILLE-ROUSSEL C, MUGGLESTONE C, *et al*. Stratum corneum pharmacokinetics of the antifungal drug, terbinafine, in a novel topical formulation, for single-dose application in dermatophytoses [J]. *Curr Med Res Opin*, 2007, **23**(6): 1293-1302.