乌帕替尼乳膏的研制及其对特应性皮炎的药效学评价

李长军[1]，黄乐乐[2]，李文华[1*]

（1. 上海汇伦医药股份有限公司，上海 201108；2. 中国医药工业研究总院医药先进制造国家工程研究中心，上海 201203）

摘要：采用单因素试验优化乌帕替尼（**1**）乳膏处方，以巴马小型猪皮肤为模型考察 **1** 乳膏的皮内滞留率和渗透率，并考察其对特应性皮炎小鼠的药效。最终优化处方中各组分的质量分数为：**1** 2.0%、白凡士林 10.0%、磷酸酯自乳化蜡 10.0%、棕榈酸异丙酯 5.0%、二乙二醇单乙醚 20.0%、1,2- 丙二醇 4.0%、羟苯甲酯 0.2%、羟苯丙酯 0.05%、EDTA-2Na 0.05%。稳定性研究结果表明，载药量为 0.6%和 2.0%的 **1** 乳膏，在加速试验 6 个月的条件下，含量、有关物质、物理形态等均满足要求，稳定性良好。体内药效学研究结果表明，**1** 乳膏在改善小鼠耳廓肿胀和皮肤病变方面的效果均优于倍他米松乳膏。该乳膏处方工艺稳定、可控，药效良好，可为 **1** 外用制剂的开发和应用提供参考。

关键词：乌帕替尼；特应性皮炎；乳膏；处方优化；体外渗透性；药效学

中图分类号：R944.2^{+}1；R986　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2026)06-0685-07

引用：李长军, 黄乐乐, 李文华. 乌帕替尼乳膏的研制及其对特应性皮炎的药效学评价[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(6): 685-691. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.06.009

Preparation and Pharmacodynamic Evaluation of Upadacitinib Cream for Atopic Dermatitis

LI Changjun[1], HUANG Lele[2], LI Wenhua[1*]

(*1. Shanghai Huilun Pharmaceutical Co., Ltd., Shanghai 201108; 2. National Advanced Medical Engineering Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: The formulation of upadacitinib (**1**) cream was investigated by a single-factor experiment, and its skin retention and permeation of **1** from the optimal cream were evaluated using Bama miniature pig skin as a model. Furthermore, its pharmacodynamic effects on mice with atopic dermatitis were also examined. The composition of the final optimized formulation was as follows: 2.0 % of **1**, 10.0 % of white petrolatum, 10.0 % of phosphate ester self-emulsifying wax, 5.0% of isopropyl palmitate, 20.0% of diethylene glycol monoethyl ether, 4.0% of 1,2-propylene glycol, 0.2% of methylparaben, 0.05% of propylparaben, and 0.05% of EDTA-2Na. Stability study results showed that the cream formulations with drug loadings of 0.6% and 2.0% met the requirements for content, related substances, and physical form after 6 months of accelerated testing, demonstrating good stability. *In vivo* pharmacodynamic results demonstrated that the cream was superior to betamethasone cream in reducing ear swelling and alleviating skin lesions in mice. The formulation and manufacturing process were stable and controllable, and the product had a favorable efficacy, providing a basis for the development and application of **1** as a topical formulation.

Key Words: upadacitinib; atopic dermatitis; cream; formulation optimization; *in vitro* permeation; pharmacodynamics

特应性皮炎（atopic dermatitis，AD）是一种慢性、复发性、炎症性皮肤病，伴有剧烈瘙痒、皮肤干燥等症状，严重影响患者生活质量[1]。据 WHO 报道，全球范围内 AD 患病人数高达 2.3 亿，是疾病负担排行第一的皮肤疾病。中国的 AD 患病率略低于欧美国家，儿童为 12.94%，成年人为 3.7%～8.8%，但呈逐年上升趋势[2]。AD 治疗主要包括局部外用药

收稿日期：2026-01-07

作者简介：李长军，工程师，硕士，从事药物制剂研发工作。

通信作者：李文华，高级工程师，博士，从事药物研发工作。

物和系统药物[2]：前者以糖皮质激素为主，后者包括抗组胺药（如氯雷他定和西替利嗪）、抗感染药（如红霉素及糖皮质激素）和Janus激酶1（Janus kinase 1，JAK1）抑制剂（如非选择性JAK抑制剂巴瑞替尼和选择性JAK1抑制剂乌帕替尼和阿布昔替尼[3]等）。为避免激素类药物长期使用导致的不良反应，局部用JAK抑制剂成为当前制剂研究的热点。

乌帕替尼（upadacitinib，**1**）是一种新型选择性、可逆性JAK1抑制剂，对JAK2和JAK3通路的影响较小。其临床Ⅲ期试验结果显示，**1**的临床疗效主要终点，如16周研究者整体评估量表（investigator's global assessment，IGA）达标率和湿疹面积及严重度指数（eczema area and severity index，EASI）-75比例（表示皮损改善超过75%）均优于阿布昔替尼、度普利尤单抗和巴瑞替尼，在缓解瘙痒症状方面的表现也更优；但在安全性方面，**1**的不良反应发生率高于巴瑞替尼和度普利尤单抗[4-5]。

目前，**1**口服缓释片已获批用于治疗AD。**1**相对分子质量为389.38 g/mol，在水中溶解度适中（0.2 mg/mL），脂溶性较好（log*P*=2.5，pH 7.4），满足开发为外用制剂的基本理化性质要求。因此，本研究拟开发局部用**1**乳膏，以期提高局部疗效、减少全身暴露量，从而提高安全性。以体外皮肤渗透测试（*in vitro* permeation test，IVPT）、外观和有关物质等为指标，通过筛选促渗剂的种类和用量，以及乳膏pH值范围，确定满足载药量范围的优化处方；并以倍他米松乳膏为对照进行小鼠体内药效学评价。

1　仪器与试药

DHC-6TD型立式Franz扩散池（美国Logan公司）；Centrifuge 5424 R型离心机［艾本德（上海）国际贸易有限公司］；CMax Plus型酶标仪［美谷分子仪器（上海）有限公司］；B302型显微镜（重庆奥特光学仪器有限责任公司）。

1原料药（上海汇伦医药股份有限公司，含量99.4%，批号24071802）；倍他米松乳膏（珠海联邦制药股份有限公司中山分公司，规格0.1%，批号45025112）；磷酸酯自乳化蜡（商品名Crodafos® CES，主成分为鲸蜡硬脂醇、磷酸二鲸蜡酯以及鲸蜡醇聚醚-10磷酸酯，批号0001918923）、棕榈酸异丙酯（批号0001777793）均购于英国Croda公司；白凡士林（批号20240105）、1,2-丙二醇（1,2-propanediol，PG，批号20240305）、EDTA-2Na（批号20240228）、氢氧化钠均购于国药集团化学试剂有限公司；液体石蜡（湖南尔康制药股份有限公司，批号101520220503）；丙烯酰胺/丙烯酰基二甲基牛磺酸钠共聚物（法国Seppic公司，商品名SEPINEO™ P600，批号240226013017）；羟苯甲酯（批号AG27240401）、羟苯丙酯（批号20240101）均购于江西阿尔法高科药业有限公司；二乙二醇单乙醚［嘉法狮（上海）贸易有限公司，商品名Transcutol P，批号198269］；1-氯-2,4-二硝基苯（1-chloro-2,4-dinitrobenzene，DNCB，批号E2428300）、橄榄油（批号H2414446）均购于上海阿拉丁生化科技股份有限公司；丙酮（衢州巨化试剂有限公司）。

巴马小型猪（雄性，1月龄）离体背部皮肤，厚度0.8～1.0 mm，由临西县敬德农产品销售有限公司提供；试验前检测其表皮水分丢失量（transepidermal water loss，TEWL），选择合格者进行后续试验。BALB/c小鼠32只，SPF级，雌雄兼用，6～8周龄，体质量18～22 g，由上海斯莱克实验动物有限责任公司提供，动物生产许可证号为SCXK（沪）2022-0004。本次动物实验经上海医药工业研究院有限公司药理评价研究中心实验动物伦理委员会批准，审批号为IACUC-20240826-15。

2　方法与结果

2.1　1乳膏的处方组成

乳膏的组成成分主要包括油相、溶剂/助溶剂/促渗剂、乳化剂、润湿剂、螯合剂、防腐剂和pH调节剂等。首先考察**1**在不同溶剂中的溶解度。结果显示，**1**在Transcutol P、PG、PEG 400和己二醇中的溶解度（25 ℃）分别为284.4、203.1、27.1和22.1 mg/mL。因此，选取Transcutol P和PG为促渗剂。

经预试验确定，油相为白凡士林或液体石蜡，乳化剂为磷酸酯自乳化蜡Crodafos® CES或SEPINEO P600，润湿剂为棕榈酸异丙酯，防腐剂为羟苯甲酯和羟苯丙酯，螯合剂为EDTA-2Na，pH调节剂为1 mol/L氢氧化钠溶液。

2.2　1乳膏的制备

2.2.1　乳膏A

油相：称取白凡士林10.0 g、棕榈酸异丙酯5.0 g、磷酸酯自乳化蜡10.0 g，搅拌下加热至75～80 ℃，

保温，备用。

水相：称取 EDTA-2Na 0.05 g 溶于纯化水中，加入 1 mol/L 氢氧化钠溶液约 5 g，混合，加热至 75 ～ 80 ℃，保温，备用。

API 相：将羟苯甲酯 0.20 g、羟苯丙酯 0.05 g 及 **1** 原料药 2.0 g 加至 Transcutol P 和 PG（按“**2.6**”项下处方用量）中，搅拌至澄清，即得。

乳膏 A：于 75 ～ 80 ℃将油相缓慢加入水相中，高剪切（12 000 r/min）搅拌 3 min，混匀，得空白乳膏；搅拌（500 r/min）30 min，降温至 45 ～ 50 ℃，缓慢加入 API 相，高剪切（12 000 r/min）搅拌 5 min，混匀，再搅拌（500 r/min）30 min，用 1 mol/L 氢氧化钠溶液调节 pH 值，得到乳膏 A。

2.2.2 乳膏 B

称取 SEPINEO^{TM} P600 3.0 g 和液体石蜡 15.0 g，搅拌（500 r/min）10 min，混匀得油相；将 **1** 原料药 2.0 g、羟苯甲酯 0.20 g、羟苯丙酯 0.05 g 加至 Transcutol P 和 PG（按“**2.6**”项下处方用量）中，搅拌（500 r/min）溶解，再加入油相，搅拌（800 r/min）30 min。称取 EDTA-2Na 0.05 g，用纯化水溶解，加至上述物料中，搅拌（800 r/min）30 min，即得乳膏 B。

2.3 乳膏中 **1** 含量的测定方法

色谱条件：色谱柱 CAPCELL PAK-MG Ⅱ -C_{18} 柱（4.6 mm×150 mm，5 μm）；流动相 0.025 mol/L 乙酸铵溶液和甲醇（体积比 55 ∶ 45）；检测波长 340 nm；流速 1.0 mL/min；柱温 40 ℃；进样量 10 μL。

用 50％乙腈溶液配制 **1** 质量浓度（c）为 0.08、0.09、0.10、0.11、0.12 mg/mL 的系列线性试验溶液，分别进样检测，记录色谱峰面积（A）。结果显示，**1** 在 0.08 ～ 0.12 mg/mL 与峰面积线性关系良好，标准曲线方程为 A=2.982×10^7c － 7.814×10^5，R^2=0.996 3（n=6）。方法学研究结果显示，该方法的专属性和准确度均符合要求。

2.4 乳膏中有关物质的测定方法

色谱条件：色谱柱 Supelco Ascentis Express C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 A 为 0.025 mol/L 乙酸铵溶液和甲醇（体积比 95 ∶ 5），B 为甲醇，梯度洗脱（表 1）；检测波长 340 nm；流速 1.0 mL/min；柱温 40 ℃；进样量 10 μL。

表 1 HPLC 分析的梯度洗脱程序

Tab.1 HPLC Gradient Elution Procedure

t/min	A/%	B/%
0	84	16
35.0	20	80
45.0	20	80
45.1	84	16
55.0	84	16

2.5 IVPT

2.5.1 接收介质的选择

透皮接收液应模拟人体生理环境的酸碱度和渗透压，同时需满足 USP 对漏槽试验的要求，即试验中接收介质的体积为药物饱和溶液所需介质体积的 3 ～ 10 倍。根据溶解度测定结果，**1** 在含 0.2％聚氧乙烯 20 油醚的生理盐水中的溶解度为（0.245±0.002）mg/mL，以 2％规格计，约是理论药物透过浓度（0.048 mg/mL）的 5 倍，满足漏槽条件。因此，选择该介质为透皮接收液。

2.5.2 体外透皮试验

将试验皮肤裁剪为直径约 1.7 cm 的圆片，角质层朝上放置于立式 Franz 扩散池供给室和接收池之间（池体积 12.5 mL）。将透皮接收液注入接收池，排出空气，使真皮一侧与接收液之间无气泡。设置温度为（32.0±0.5）℃，取乳膏 30 mg，均匀涂布在皮肤上，搅拌（600 r/min）24 h 后，按“**2.3**”项下色谱条件测定接收液中的药物浓度，按式①计算皮肤渗透率。取试验结束时的皮肤，用厨房纸擦去残留乳膏，置离心管中，定量加入 50％乙腈溶液，超声提取，提取液过滤后按“**2.5.3**”项下方法测定，计算得皮肤内滞留药量，按式②计算皮内滞留率。

皮肤渗透率 = 接收池内药物量 / 上样的药物量 ×100％ ①

皮内滞留率 = 皮肤内药物量 / 上样的药物量 ×100％ ②

2.5.3 检测方法

色谱条件：色谱柱 Acclaim 120 C_{18} 柱（2.1 mm×150 mm，3 μm）；流动相 A 为 20 mmol/L 乙酸铵溶液，B 为甲醇，梯度洗脱（表 2）；流速 0.4 mL/min；柱

表 2　LC-MS 分析的梯度洗脱程序

Tab.2　LC-MS Gradient Elution Procedure

t/min	A/%	B/%
0	95	5
2.0	95	5
5.0	10	90
8.0	10	90
8.1	95	5
13.0	95	5

温 35 ℃；进样量 2 μL。

质谱条件：离子源 电喷雾电离源，正离子模式；离子源温度 350 ℃；监测模式 Targeted MS/MS；碰撞能量 25、35、45 eV；监测离子 *m*/*z* 381.164 52。

用 50% 乙腈溶液配制 **1** 质量浓度分别为 0.5、1.0、2.0、4.0、5.0、10 ng/mL 的系列线性试验溶液，分别进样检测。以色谱峰峰面积（*A*）为纵坐标，**1** 质量浓度（*c*）为横坐标，进行加权最小二乘法回归分析。结果显示，在 50% 乙腈溶液中，**1** 在 0.5 ～ 10 ng/mL 与峰面积线性关系良好，标准曲线方程为 *A*=328 57*c* － 102 24，R^2=0.993 2（*n*=6）。方法学验证结果显示，该方法的专属性、精密度、准确性和稳定性均符合要求。

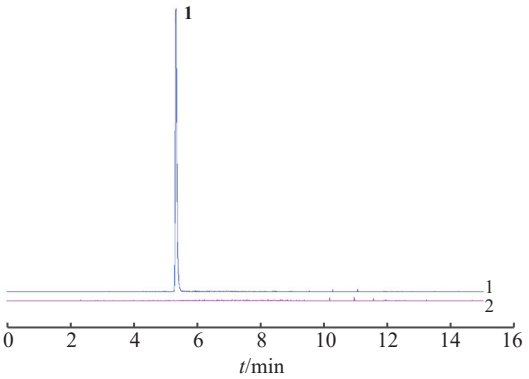
1 的典型色谱图如图 1 所示，空白透皮样品不干扰 **1** 的检测。

2.6　处方优化

以 **1** 皮内滞留率为指标，采用单因素试验优化处方中促渗剂的种类和用量、pH 值及载药量。

2.6.1　溶剂和促渗剂的选择

固定乳膏 pH 值为 7.0，按表 3 所示处方制备 **1** 乳膏，并按“**2.5.2**”项下方法检测 **1** 皮内滞留率和皮肤渗透率。其中，处方①～④采用乳膏 A 的制法，处方⑤采用乳膏 B 的制法，用于考察促渗剂的种类和用量对皮内滞留率和皮肤渗透率的影响，并采用 SPSS 25.0 软件对数据进行分析。结果（表 4）显示，单用 25% Transcutol P 为促渗剂时，**1** 皮内滞留率为（22.03±6.15）%。Transcutol P 和 PG 合用能显著提高药物在皮内的滞留量（P<0.05），且处方③组乳膏的 **1** 皮内滞留率较高，为（49.58±20.60）%。所有处方乳膏中 **1** 的皮肤渗透率均小于 1%，表明有相当比例的药物滞留于疾病的靶部位，即表皮与真皮，预期局部用药能显著提高药效，并减轻全身不良反应。因此，后续研究采用处方③，即选择 Transcutol P 和 PG 的



1—24 h 时 **1** 接收液样品；2—空白接收液样品。

图 1　典型 LC-MS 图

Fig.1　Typical LC-MS Chromatograms

表 3　1 乳膏不同处方的组成 [1)] /%

Tab.3　Composition of Different Formulations of **1** Cream/%

成分	处方①	处方②	处方③	处方④	处方⑤
1	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
白凡士林	10.0	10.0	10.0	10.0	—
Crodafos® CES	10.0	10.0	10.0	10.0	—
棕榈酸异丙酯	5.0	5.0	5.0	5.0	—
液体石蜡	—	—	—	—	15.0
SEPINEO™ P600	—	—	—	—	3.0
Transcutol P	25.0	20.0	20.0	20.0	20.0
PG	—	2.0	4.0	6.0	5.0
羟苯甲酯	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
羟苯丙酯	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
EDTA-2Na	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05

注：[1)] 表中数据均为质量分数，各处方均用纯化水补足至 100%。

表 4　不同处方乳膏中 1 的皮内滞留率和皮肤渗透率（$\bar{x}\pm s$，*n*=3）

Tab.4　Results of Skin Retention and Permeability of **1** from Different Formulations of the Cream（$\bar{x}\pm s$, *n*=3）

处方编号	皮内滞留率 /%	皮肤渗透率 /%
处方①	22.03±6.15	0.20±0.07
处方②	33.28±7.96	0.30±01.3
处方③	49.58±20.60	0.30±0.12
处方④	46.31±17.86	0.40±0.15
处方⑤	34.68±8.93	0.20±0.08

组合为促渗剂，用量分别为20%和4%，采用乳膏A制法。

2.6.2 pH值范围筛选

采用处方③的组成，按“**2.2.1**”项下方法制备**1**乳膏，考察不同pH值（5.0、6.0、7.0、8.0和8.5）对制剂性状、皮内滞留率和皮肤渗透率的影响。同时考察**1**乳膏贮存6个月［(25±2)℃，相对湿度(60±5)%］后的性状变化。

结果（表5）显示，pH 5.0组**1**乳膏贮存6个月后，颜色出现由白色向灰色的转变，而pH≥6.0的**1**乳膏贮存6个月后颜色不变，且**1**含量无明显改变。此外，pH值会影响**1**在皮肤内的分布，pH 7.0组乳膏的**1**皮内滞留率较高。最终，确定本品的pH值为6.0～8.0。

2.6.3 载药量选择

采用处方③的组成，按“**2.2.1**”项下方法制备小试批（批量220 g）**1**乳膏，考察不同载药量（0.6%和2.0%）制剂0 d时的pH值、显微形态、含量、有关物质及皮内滞留率等。

称取乳膏1 g，用纯化水10 mL稀释，使用pH计测定pH值。按“**2.3**”项下色谱条件检测**1**含量。

由结果（表6）可知，**1**载药量为0.6%和2.0%时，制剂外观良好，含量标示量在95.0%～105.0%，有关物质含量较低。此批量试验与处方③的处方筛选试验结果相比，皮内滞留率和皮肤渗透率相当。由此可见，本工艺稳健，所得乳膏质量一致。

2.7 优化处方的质量评价

取小试批**1**乳膏进行初步质量评价。

2.7.1 外观及性状稳定性

2种载药量的**1**乳膏均为白色至类白色冷霜质地乳膏，均匀、细腻，稠度适中，涂展性良好。加速试验［(40±2)℃，相对湿度(75±5)%］条件放置6个月后取样检测，光学显微镜下可观察到乳膏中的乳滴呈圆球形，无析晶现象（图2）。

2.7.2 稳定性试验

考察**1**乳膏在加速试验（40 ℃，相对湿度75%）条件下不同时间点的pH值、含量及有关物质。结果（表7）表明，**1**乳膏的稳定性良好。

2.8 小鼠药效学研究

2.8.1 AD模型建立

取小鼠32只，按体质量随机分为4组，分别为空白对照组、模型组、**1**乳膏治疗组和倍他米松乳膏治疗组，每组8只。

分组后D2，在小鼠右耳涂0.5% DNCB溶液（用体积比为3∶1的丙酮和橄榄油配制）20 μL，在小鼠背部涂0.5% DNCB溶液200 μL，每日1次，共涂3 d。D4，在小鼠右耳涂1% DNCB溶液10 μL，

表5 pH值对乳膏外观、皮内滞留率和皮肤渗透率的影响（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Tab.5 Influence of pH Value on the Appearance, Skin Retention and Permeability of **1** Cream ($\bar{x}\pm s$, n=3)

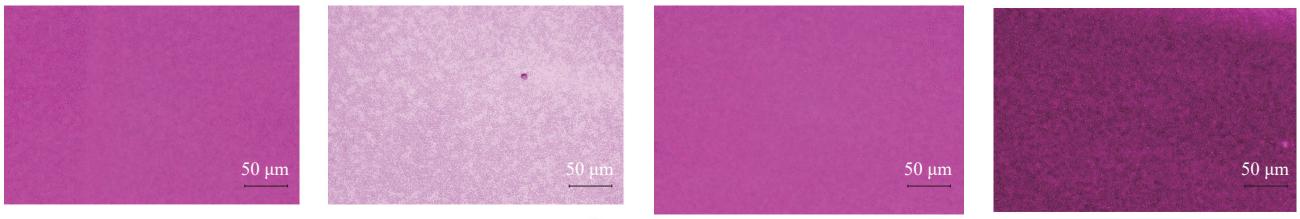
pH值	外观		含量/%		0 d皮内滞留率/%	0 d皮肤渗透率/%
	0 d	长期，6个月	0 d	长期，6个月		
5.0	白色	变灰	98.2±0.31	97.2±0.27	29.11±4.01	0.2±0.09
6.0	白色	白色，无明显变色	99.5±0.29	99.8±0.22	36.13±5.06	0.3±0.11
7.0	白色	白色，无明显变色	97.3±0.42	98.5±0.19	48.49±12.70	0.3±0.08
8.0	白色	白色，无明显变色	98.9±0.25	98.6±0.33	25.58±6.50	0.3±0.10
8.5	白色	白色，无明显变色	99.3±0.36	99.7±0.26	16.40±1.41	0.2±0.07

表6 不同载药量小试批质量评价

Tab.6 Quality Evaluation of Different Drug-loading Batches

载药量/%	pH值	性状	含量/%（n=3）	有关物质[1]/%（n=3）	IVPT（n=6）		
					皮内滞留率/%	皮肤渗透率/%	总回收率/%
0.6	7.7	白色至类白色的冷霜质地乳膏	0.58	0.090±0.001	46.15±9.86	0.11±0.08	93.68±5.76
2.0	7.5	白色至类白色的冷霜质地乳膏	2.01	0.060±0.001	53.02±7.45	0.41±0.15	96.64±5.24

注：[1] 指总杂含量。



A—载药量 0.6%乳膏，0 d；B—载药量 2%乳膏，0 d；C—载药量 0.6%乳膏，加速 6 个月；D—载药量 2%乳膏，加速 6 个月。

图 2　1 乳膏的光学显微镜照片（×10）

Fig.2　Micrographs of **1** Cream (×10)

表 7　加速条件下 1 乳膏的 pH 值、含量及有关物质（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Tab.7　pH Values, Contents and Related Substances of **1** Cream under Accelerated Condition ($\bar{x}\pm s$, n=3)

载药量 /%	考察时间点	pH 值	含量 /%	有关物质 /%	
				杂质 D[1)]	总杂
0.6	0 d	7.70±0.06	97.00±0.16	0.070±0.001	0.090±0.001
	1 个月	7.80±0.12	96.90±0.31	0.090±0.001	0.120±0.001
	3 个月	7.70±0.07	96.80±0.19	0.120±0.001	0.140±0.001
	6 个月	7.80±0.05	96.80±0.47	0.160±0.002	0.180±0.002
2.0	0 d	7.50±0.03	100.00±0.22	0.040±0.001	0.060±0.001
	1 个月	7.50±0.05	99.30±0.37	0.050±0.001	0.070±0.001
	3 个月	7.60±0.03	99.70±0.28	0.060±0.001	0.090±0.001
	6 个月	7.50±0.07	99.20±0.26	0.080±0.001	0.110±0.001

注：[1)] 杂质 D 的化学名为（3*S*,4*R*）-3- 乙基 -4-[3-（羟甲基）-3*H*- 咪唑并［1,2-*a*］吡咯并［2,3-*e*］吡嗪 -8- 基]-*N*-(2,2,2- 三氟乙基）吡咯烷 -1- 甲酰胺，相对保留时间为 0.94。

在小鼠背部涂 1% DNCB 溶液 100 μL，每 3 d 涂 1 次。同时从 D4 开始，每天按组别分别在小鼠致敏侧耳背部和背部皮肤涂抹给药，连续给药 21 d。**1** 乳膏治疗组涂“**2.6.3**”项下载药量为 2%的小试批 **1** 乳膏（每次涂乳膏 0.05 g，每日 2 次，间隔 6 ～ 8 h，**1** 乳膏的每日总剂量为每只 0.1 g）；倍他米松乳膏治疗组，每日 1 次（每只 0.1 g）；模型组每只小鼠每次涂抹空白乳膏 0.05 g［空白乳膏按处方③制备（不添加 **1**），每日 2 次，间隔 6 ～ 8 h，每日总量为空白乳膏 0.1 g］。

2.8.2　评价指标

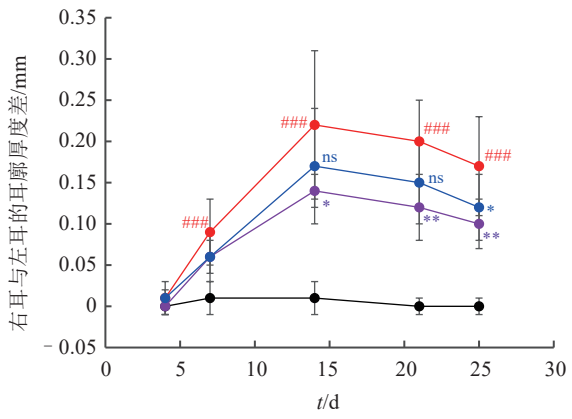
耳廓厚度：各组小鼠在 D4、D7、D14、D21 和 D25 采用厚度仪测定左、右耳厚度，以右耳与左耳的厚度差值表示耳廓水肿程度。

皮肤评分：于 D7、D14、D21 和 D25 进行 SCORAD 皮肤评分。评估内容包括 AD 的 4 个关键临床炎症指标：①红斑 / 出血；②瘢痕 / 干燥；③水肿；④表皮脱落 / 侵蚀和苔藓样变。每个症状的评分如下：0（无）、1（轻微）、2（中度）和 3（重度）。每只小鼠的 SCORAD 总评分为 0 ～ 12。

2.8.3　有效性试验结果

试验数据使用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析，并进行方差齐性检验。若方差齐（P>0.05）则进行单因素方差分析，若有统计学差异（$P\leqslant 0.05$），则进行各剂量组与模型组间的 Dunnett 检验；否则检验结束。若方差不齐（$P\leqslant 0.05$），则进行非参数检验（Kruskal-Wallis H 检验），如存在统计学差异（$P\leqslant 0.05$），则各剂量组与模型组间进行 Mann-Whitney U 检验；否则检验结束。

结果（图 3）显示，与空白对照组比较，小鼠



●—空白对照组；●—模型组；●—**1** 乳膏治疗组；●—倍他米松乳膏治疗组。

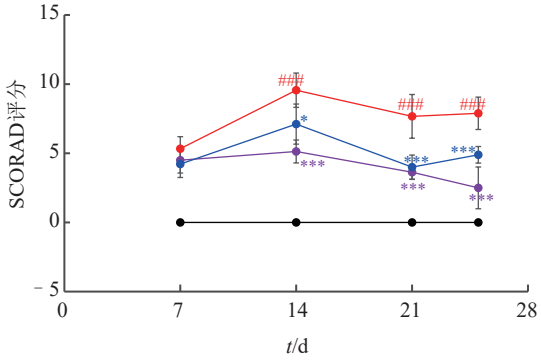
注：与空白对照组比较，### 表示 P<0.001；与模型组比较，ns 表示无显著差异，* 表示 P<0.05，** 表示 P<0.01。

图 3　对 AD 小鼠耳廓肿胀的作用（n=8）

Fig.3　The Effect on Ear Swelling in AD Mice (n=8)

耳廓涂抹 DNCB 后，能诱导耳廓肿胀（P<0.001）。**1** 乳膏每日涂抹 2 次能减轻小鼠耳廓肿胀程度，给药 D14 和 D21 时均可见水肿状况显著改善（P<0.01），且对小鼠耳廓肿胀的抑制强度优于倍他米松乳膏。

皮肤评分结果（图 4）显示，与空白对照组比较，小鼠背部涂抹 DNCB 后，能明显诱导皮肤红斑、干燥、水肿和表皮脱落等症状。**1** 乳膏每日 2 次给药能明显改善上述症状（P<0.001），且对小鼠皮肤病变的改善作用优于倍他米松。此外，倍他米松皮肤给药后，会抑制毛发生长。



●—空白对照组；●—模型组；●—**1** 乳膏治疗组；●—倍他米松治疗组。

注：与空白对照组比较，### 表示 P<0.001；与模型组比较，* 表示 P<0.05，*** 表示 P<0.001。

图 4　1 乳膏对 AD 小鼠皮肤损伤的作用（n=8）

Fig.4　The Effect of **1** Cream on Skin Damage in AD Mice (n=8)

3　讨论

为实现局部靶向给药、减轻 **1** 的全身不良反应，本研究开发了能滞留在皮内而不渗透入血循环的外用乳膏剂。通过考察乳膏的基质组成，最终得到以 20% Transcutol P 和 4% PG 为组合的优化处方。**1** 的溶解行为具有 pH 依赖性，随着 pH 值增加，溶解度降低[6]，但乳膏在 pH 值较低（pH<5）时会发生变色。通过进一步优化处方，控制载药量为 0.6%～2.0%、pH 值为 6.0 ～ 8.0，所得制品可满足外观稳定性要求，同时在加速条件下放置 6 个月，含量、有关物质等也均满足要求。

研究[7]表明 AD 部位在皮肤浅表（即表皮和 / 或真皮浅层），因此需保证有足量药物透过角质层进入疾病部位，并避免药物入血。IVPT 常被用于评估药品的皮内滞留率和透皮率，以提供与药物局部药代动力学相关的关键信息[8-10]。**1** 的 IVPT 方法尚未见报道，本研究主要考察皮内滞留药量，因此开发了皮内药物提取方法，总回收率结果在指导原则的建议范围（90%～ 110%）内。

药效学研究中选取载药量 2% 的 **1** 乳膏为对象，以激素类药物外用制剂倍他米松乳膏为对照。**1** 乳膏在改善小鼠耳廓肿胀程度和皮肤病变方面均优于倍他米松乳膏。这可能是因为，**1** 的作用机制与倍他米松不同，且其皮内滞留量高，局部浓度充足。本结论与 1.5% 芦可替尼乳膏（美国 Incyte 公司）的相关研究结果相似：芦可替尼乳膏给药后在真皮中可达到有效浓度，而血浆浓度则几乎可忽略[11]；这种分布特征能最大限度提高芦可替尼乳膏在皮肤局部的疗效，同时最大程度减轻全身不良反应。后续可进一步研究不同载药量及给药频次对 **1** 乳膏药效的影响。

参考文献：

[1] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会皮肤性病学分会, 等. 特应性皮炎基层诊疗指南(2022年)[J]. 中华全科医师杂志, 2022, **21**(7): 609-619.

[2] 中华医学会皮肤性病学分会免疫学组, 特应性皮炎协作研究中心. 中国特应性皮炎诊疗指南(2020版)[J]. 中华皮肤科杂志, 2020, **53**(2): 81-88.

[3] 王奕恒, 陈文琦. 阿布昔替尼对中重度特应性皮炎患者的疗效及对皮肤屏障功能的影响研究[J]. 世界临床药物, 2026, **47**(3): 273-279.

[4] BLAUVELT A, TEIXEIRA H D, SIMPSON E L, *et al*. Efficacy and safety of upadacitinib vs dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Dermatol*, 2021, **157**(9): 1047-1055.

[5] VIRTANEN A, SPINELLI F R, TELLIEZ J B, *et al*. JAK inhibitor selectivity: new opportunities, better drugs? [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2024, **20**(10): 649-665.

[6] FDA. RINVOQ: product quality review [EB/OL]. [2019-09-12]. https: //www. accessdata. fda. gov/drugsatfda_docs/nda/2019/211675Orig1s000ChemR. pdf.

（下转第 742 页）

参与的多元化缓冲体系，增强系统的整体抗冲击能力。

参考文献：

[1] 刘　悦, 郭　文. 我国区域生物医药产业竞争力评价研究[J]. 中国医药工业杂志, 2025, **56**(6): 828-836.

[2] 陈红梅, 蔡松林. 区域数字创新生态系统韧性评价与时空演变分析[J]. 统计与决策, 2023, **39**(20): 51-55.

[3] 隋建利, 霍子蓬, 刘金全. 中国宏观经济韧性的理论框架、实践路径与政策选择[J]. 经济研究, 2025, **60**(2): 20-37.

[4] 方　磊, 赵　静, 罗文华, 等. 产业创新生态系统的建设策略: 基于浙江生物医药产业的案例研究[J]. 中国现代应用药学, 2022, **39**(22): 3014-3023.

[5] 黄鹏飞, 陈　赟, 陆　娇, 等. 生物医药专利密集型产业发展现状及建议——以上海市为例[J]. 中国生物工程杂志, 2020, **40**(12): 108-116.

[6] 谭清立, 林岱衡, 刘珈瑗, 等. 基于灰色综合关联分析法的粤港澳大湾区生物医药产业效益研究[J]. 中国生物工程杂志, 2021, **41**(6): 89-97.

[7] 万　里, 孙劲楠, 丁佐奇, 等. 产学研合作模式下长三角生物医药产业一体化协同创新发展研究——基于专利合作及基金项目合作[J]. 中国药科大学学报, 2022, **53**(6): 742-752.

[8] 倪红福, 钟道诚, 范子杰. 中国产业链风险敞口的测度、结构及国际比较——基于生产链长度视角[J]. 管理世界, 2024, **40**(4): 1-26.

[9] 隋建利, 李悦欣, 刘金全. 中国经济韧性的时空敛散与异质分化特征——基于马尔科夫区制转移混频动态因子模型的识别[J]. 管理世界, 2024, **40**(3): 16-36.

[10] 陈雨恬, 杨子晖, 温雪莲. 预期引导、经济韧性与宏观经济治理[J]. 管理世界, 2024, **40**(11): 66-88.

[11] 管志利. 创新生态系统视角下科技成果转化的政策体系重构[J]. 贵州省党校学报, 2024, **28**(5): 63-75.

[12] 刘　云, 房浩超. 人工智能赋能产业创新生态系统动态演进: 驱动因素与具体路径[J]. 科技进步与对策, 2025, **42**(13): 1-13.

[13] 邓仲良. 外部市场冲击与本国企业创新: 以人力资本外部性为视角[J]. 经济研究, 2025, **60**(5): 157-173.

（上接第 691 页）

[7] SANTOS L L, SWOFFORD N J, SANTIAGO B G. *In vitro* permeation test (IVPT) for pharmacokinetic assessment of topical dermatological formulations [J]. *Curr Protoc Pharmacol*, 2020, **91**(1): e79.

[8] 毛可阳, 朱慧勇, 罗华菲, 等. 皮肤外用制剂物理化学和结构特性表征的要求概述[J]. 中国医药工业杂志, 2025, **56**(3): 293-302.

[9] 晏　娜, 汤　湛, 往　俏. 阿魏酸乳膏的体外经皮渗透性及大鼠体内药动学 [J]. 中国医药工业杂志, 2025, **56**(1): 73-79.

[10] FLATEN G E, PALAC Z, ENGESLAND A, *et al*. *In vitro* skin models as a tool in optimization of drug formulation [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2015, **75**: 10-24.

[11] PERSAUD I, DIAMOND S, PAN R, *et al*. Plasma pharmacokinetics and distribution of ruxolitinib into skin following oral and topical administration in minipigs [J]. *Int J Pharm*, 2020, **590**: 119889.