

洛索洛芬钠热熔胶贴剂与参比制剂的体内外质量一致性评价



杨 旸¹, 刘 辉²

1. 浙江中医药大学药学院 (杭州 311402)
2. 石家庄探索医药科技有限公司 (石家庄 052165)

【摘要】目的 对洛索洛芬钠贴剂自制制剂与参比制剂进行体内外质量一致性评价。**方法** 通过体外评价比较自制制剂与参比制剂的初黏力、体外释放及体外透皮特性。初黏力采用滚球法测定, 体外释放和体外透皮实验采用 Franz 扩散池法进行。同时, 通过药代动力学-生物等效性试验, 分析两种制剂的药动学参数, 包括最大血浆药物浓度 (C_{max})、药时曲线下面积 (AUC_{0-t}) 及 $AUC_{0-\infty}$, 并计算几何均值比的 90% 置信区间, 以判定生物等效性。**结果** 自制制剂与参比制剂的初黏力、体外释放及体外透皮特性均一致。自制制剂中洛索洛芬的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 的 90% 置信区间分别为 101.59% (97.70%, 105.63%)、100.67% (96.51%, 105.01%) 和 100.40% (96.37%, 104.60%); 其反式 -OH 代谢产物的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 的 90% 置信区间分别为 101.55% (97.72%, 105.53%)、101.79% (97.63%, 106.13%) 和 101.43% (97.42%, 105.61%), 均处于 80%~125% 的等效范围内。**结论** 洛索洛芬钠贴剂自制制剂与参比制剂的体内外质量一致。

【关键词】 洛索洛芬钠贴剂; 体内外评价; 体外释放; 体外透皮; 生物等效性

【中图分类号】 R944.2

【文献标识码】 A

In vitro and *in vivo* quality consistency evaluation of loxoprofen sodium hot-melt adhesive patch and its reference preparation

YANG Yang¹, LIU Hui²

1. College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 311402, China

2. Shijiazhuang Discovery Pharmaceutical Technology Co., Ltd, Shijiazhuang 052165, China

Corresponding author: YANG Yang, Email: m18810585706@163.com

【Abstract】Objective To evaluate the quality consistency of self-prepared loxoprofen sodium patch and reference preparation *in vivo* and *in vitro*. **Methods** The consistency of the self-prepared patch and the reference preparation was evaluated through *in vitro* tests, including initial adhesion, *in vitro* release, and *in vitro* permeation. Initial adhesion was measured using the rolling ball method, while *in vitro* release and *in vitro* permeation were assessed using the Franz diffusion cell method. Additionally, a pharmacokinetic-bioequivalence human clinical trial was conducted to analyze the pharmacokinetic parameters of both formulations, including the peak plasma concentration (C_{max}), area under the concentration-time curve from 0 to t (AUC_{0-t}), and AUC from 0 to infinity ($AUC_{0-\infty}$). The geometric mean ratio (GMR) and its 90% confidence interval (CI) were calculated to

assess bioequivalence. **Results** The self-prepared patch and the reference preparation exhibited consistent initial adhesion, *in vitro* release, and *in vitro* permeation. For loxoprofen, the 90%CI of C_{max} , AUC_{0-12} , and $AUC_{0-\infty}$ were 101.59% (97.70%, 105.63%), 100.67% (96.51%, 105.01%), and 100.40% (96.37%, 104.60%), respectively. For the trans-hydroxy metabolite, the 90%CI of C_{max} , AUC_{0-12} , and $AUC_{0-\infty}$ were 101.55% (97.72%, 105.53%), 101.79% (97.63%, 106.13%), and 101.43% (97.42%, 105.61%), respectively. All GMR values fell within the equivalence range of 80%-125%. **Conclusion** The self-prepared loxoprofen sodium patch demonstrated consistent quality with the reference preparation both *in vitro* and *in vivo*.

【Keywords】Loxoprofen sodium patch; *In vivo* and *in vitro* evaluation; *In vitro* release; *In vitro* permeation; Bioequivalence

洛索洛芬钠是一种非甾体抗炎药, 具有解热、镇痛和抗炎三重功效^[1]。与同类药物相比, 该药具有镇痛作用强、起效快、不良反应少、适应证广等显著优势^[2]。药代动力学研究表明, 洛索洛芬钠是一种前体药物, 经透皮吸收后主要转化为反式羟基代谢产物 (trans-OH), 该活性代谢物通过抑制前列腺素合成而发挥药理作用^[2]。目前, 我国已上市的洛索洛芬钠剂型包括片剂、胶囊剂、颗粒剂和分散片等口服制剂, 以及凝胶贴膏剂和 2014 年 8 月获批的原研贴剂等外用剂型^[3]。口服制剂普遍存在胃肠道刺激明显和肝脏首过效应等问题, 而外用贴剂可有效避免胃肠道不良反应, 在局部达到治疗浓度时全身吸收量极低^[3], 且能维持平稳的血药浓度。相较于凝胶贴膏, 贴剂还具有辅料种类少、制备工艺简单、黏附性更佳等优势, 无需复杂的交联反应。基于上述优势, 本研究以第二十九批参比制剂目录公布的 Lead Chemical Co., Ltd 持证的洛索洛芬钠贴剂为参比制剂, 系统评价自制洛索洛芬钠贴剂的初黏力、体外释放和透皮性能, 并开展人体生物等效性研究。

目前, 各国药品监管机构对局部皮肤外用制剂的生物等效性评价标准尚未统一。现行的评价方法主要包括临床终点法、体内药效学法、药代动力学-生物等效性 (pharmacokinetics-bioequivalency, PK-BE) 法以及皮肤药代动力学法。其中, 临床终点法存在研究成本高、周期长、灵敏度和重现性较差等局限性, 不利于仿制药的上市申请和变更评估。体内药效学法目前仅适用于糖皮质激素类药物的评价。PK-BE 法则适用于具有显著全身吸收特性, 且血药浓度与作用部位药物浓度存在明确相关性的药物。而皮肤药代动力学法由于操作复杂且变异性高, 目前仅被独立行政法人医药品医疗器械综合机构 (Pharmaceuticals

and Medical Devices Agency, PMDA) 等少数监管机构采纳。根据对美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 类似品种个药指南^[4-5]的分析, 局部皮肤外用制剂的生物等效性评价方法需根据其作用机制、靶向部位、全身吸收程度以及血药浓度与作用部位浓度的相关性等因素进行综合选择。洛索洛芬钠贴剂作为非甾体抗炎药, 其作用靶点为皮下肌肉、关节及局部软组织。原研资料表明, 该药物及其活性代谢物 (trans-OH) 具有显著的全身吸收特性, 血药浓度可被准确检测, 且作用部位药物浓度与血药浓度呈正相关。因此, 采用 PK-BE 方法评价洛索洛芬钠贴剂的生物等效性具有科学合理性。

1 材料

1.1 主要仪器

SQP-SECURA225D-1CN 型和 SQP-QUINTIX513-1CN 型电子天平 (德国 Sartorius 公司); 1260 II 型高效液相色谱仪 (美国 Agilent 公司); CZY-GY 型初黏性测定仪 (济南兰光机电技术有限公司); TK-24BL 型透皮扩散试验仪 (上海锴凯科技贸易有限公司); AS-VT100 型经皮水分流失测量仪 (日本 ASCH 公司); LC-40B X3 型和 LC-20ADXR 型高效液相色谱泵 (日本 Shimadzu 公司); Triple Quad 4500 型质谱仪 (美国 AB Sciex 公司)。

1.2 主要药品与试剂

洛索洛芬钠贴剂 [参比制剂, 第一三共株式会社, 批号: J013LR, 规格: 100 mg/贴 (10 cm × 14 cm)]; 洛索洛芬钠贴剂 [自制制剂, 批号: C129240301, 规格: 100 mg/贴 (10 cm × 14 cm)]; 洛索洛芬钠对照品 (中国食品药品检定研究院, 批号: 100638-202104, 纯

度 87.5%)；反式羟基洛索洛芬对照品（批号：3859-056A5，纯度 99.3%）、洛索洛芬-d₄ 内标（批号：2569-058A6，纯度 98.8%）和 trans-OH 洛索洛芬-¹³C-d₃ 内标（批号：2978-096A2，纯度 98.3%）购自 TLC Pharmaceutical Standards；生理盐水（药用级，石家庄四药有限公司，批号：2309202005）；甲醇、乙腈和四氢呋喃为色谱纯，其余试剂均为分析纯，水为纯化水。

1.3 动物离体皮肤

巴马小香猪（雄性，30 日龄，体重 3 kg）背部离体皮肤由北京富豪实验动物养殖中心提供，-20℃ 冷冻保存待用。巴马小香猪为普通级，由中国食品药品检定研究院进行检验，生产许可证号：SCXK（京）2023-0007，动物质量合格证号：110344241100089374、110344241100089465、110344241100086287、110344241100086113。

2 方法与结果

2.1 初黏力测定

按照《中国药典（2020 年版）》四部通则“0952 第一法滚球法”^[6] 进行黏附力测定：在黏附力试验仪斜面上部 10 cm 处覆盖与待测贴剂相同厚度的厚纸，将剪裁成 5 cm × 10 cm 的供试品用双面胶带固定在 30° 斜面上（确保与厚纸无缝隙），以斜面上方距离供试品 10 cm 处为球体中心点，使黏着面向上且沿斜面方向的试验长度为 5 cm，待供试品平整贴合后剥离保护层，重复测定 3 次并记录能够阻止钢球滚落的最大球编号，结果显示自制制剂和参比制剂的初黏力分别为 28 号和 27 号球。

2.2 体外释放试验

2.2.1 HPLC 色谱条件及方法学验证

采用 ZORBAX Eclipse XDB-C₁₈ 色谱柱（150 mm × 4.6 mm，5 μm）；流动相 A 为 0.01% 磷酸水溶液，流动相 B 为 0.01% 磷酸乙腈溶液，梯度洗脱（0~5 min，45% B；5~6 min，45%→85% B；6~10 min，85% B，10~11 min，85%→45% B；11~15 min，45% B）；检测波长为 222 nm；柱温为 45℃；流速为 1.0 mL/min；进样量为 20 μL。

方法学验证结果表明：洛索洛芬钠在 0.055 7~167.210 0 μg/mL 浓度范围内呈现良好线性关系（ $Y=36.217 3X+13.307 9$ ， $r=0.999 9$ ）。准

确度验证显示：5% 浓度（5.57 μg/mL）的回收率为 92.82%~92.96%（符合 90.0%~110.0% 标准），50%、100%、150% 浓度（55.74、111.48、167.21 μg/mL）的回收率为 99.37%~100.58%（符合 95.0%~105.0% 标准），12 份准确度溶液的 RSD 为 3.4%（< 5.0%）。精密度试验中，单个分析人员测定的供试品溶液释放速率 RSD 分别为 4.9% 和 2.8%（ $n=6$ ），双人测定的 RSD 为 4.0%（ $n=12$ ），均满足 < 15% 的接受标准。

2.2.2 体外释放度测定

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（试行）》^[7] 和 *In Vitro Release Test Studies for Topical Drug Products Submitted in ANDAs Guidance for Industry*^[8]，建立了体外释放试验方法：采用直立式 Franz 扩散池（直径 1.9 cm），以 1 μm 聚醚砜膜分隔两室，接收池中加入 18 mL 生理盐水作为释放介质，维持膜表面温度（ 32 ± 0.5 ）℃、转速 400 r/min，于 1、2、3、4、5、6 h 时间点各取样 2 mL（同时补液），样品经 0.45 μm 滤膜过滤后，采用 HPLC 法测定，计算单位面积累积释放量（μg/cm²）并对其与时间平方根进行线性回归，斜率即为释放速率。自制制剂与参比制剂各测定 6 个平行样。结果显示：自制制剂和参比制剂的释放速率分别为 96.4 μg/（cm²·h^{1/2}）和 99.0 μg/（cm²·h^{1/2}），较为一致，且自制制剂与参比制剂斜率比值的 90% 置信区间为 94.40%~100.50%，在可接受范围内（75.00%~133.33%），自制制剂与参比制剂体外释放一致。

2.3 体外透皮试验

根据《局部起效化学仿制药体外透皮（IVPT）研究技术指导原则（试行）》^[7]，采用直立式 Franz 扩散池（直径 1.9 cm）进行体外透皮试验。巴马香猪皮肤固定于扩散池两室之间（角质层面向供给室），接收池中加入 18 mL pH 7.4 磷酸盐缓冲液（含 0.01% 硫酸庆大霉素），维持皮肤表面温度（ 32 ± 0.5 ）℃、搅拌转速 400 r/min。分别于 4、6、8、10、12、16、20、24 h 取样 2 mL（同步补液），样品经 0.45 μm 滤膜过滤后采用 HPLC 分析。

IVPT 研究的关键参数包括药物渗透速率（通量 J，μg/cm²/h）和总累积渗透量（total cumulative

amount, AMT, $\mu\text{g}/\text{cm}^2$)。以 J 和单位面积累积渗透量为纵坐标、时间为横坐标绘制曲线, 分别反映药物的渗透速率和渗透程度。试验共使用 4 张猪皮, 每张猪皮分别制备自制和参比制剂各 4 个皮肤切片, 最终每组获得 16 个数据点。计算 J_{max} 和 $\text{AMT}_{24\text{h}}$, 并进行自然对数转换, 采用平均生物等效性方法评价, 若 90% 置信区间落在

80.00%~125.00% 范围内, 则判定两制剂体外透皮行为等效。

表 1、图 1 和图 2 结果显示, 自制与参比制剂的 J- 时间曲线和累积渗透量曲线趋势一致, $\text{AMT}_{24\text{h}}$ 和 J_{max} 的 90% 置信区间均在等效范围内 (80.00%~125.00%), 表明两者体外透皮特性一致, 符合生物等效性要求。

表 1 自制制剂与参比制剂单位面积累积渗透量和 J 结果 (n=16)

Table 1. Cumulative permeation amount per unit area and J results of self-made formulation and reference formulation (n=16)

参数	自制制剂	参比制剂	90%置信区间 (%)
$\text{AMT}_{24\text{h}}$ ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	44.79 ± 9.21	44.13 ± 9.85	92.22, 111.57
J_{max} [$\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$]	2.18 ± 0.33	2.12 ± 0.49	93.14, 110.99

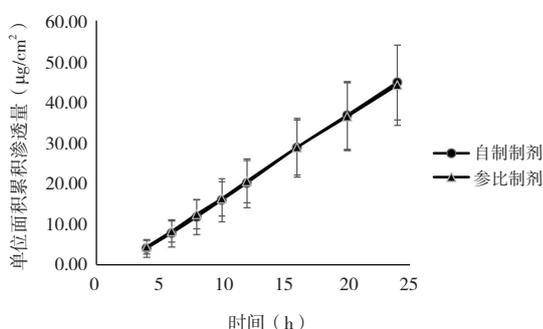


图 1 自制制剂与参比制剂单位面积累积渗透曲线 (n=16)

Figure 1. The cumulative permeation per unit area profiles of the self-made formulation and the reference formulation (n=16)

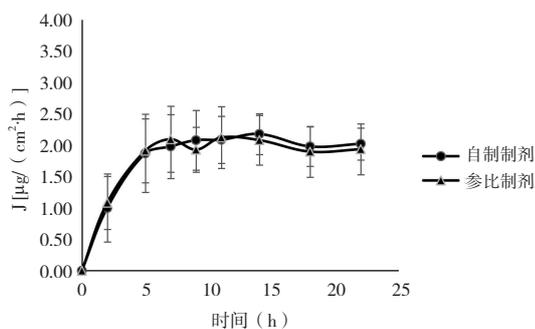


图 2 自制制剂与参比制剂 J 曲线 (n=16)

Figure 2. J profiles of the self-made formulation and the reference formulation (n=16)

2.4 生物等效性研究

2.4.1 研究设计

本研究采用单中心、随机、开放、单剂量、两制剂、两周期、两交叉设计, 比较自制制剂与参比制剂在健康受试者空腹条件下的生物等效性。每周期给药剂量均为 100 mg/ 贴。

2.4.2 受试者选择

研究经长治医学院附属和平医院伦理委员会批

准 (伦理审批号: 和医伦审字【2024】试 26 号), 共纳入 52 例 18~55 周岁健康受试者。入选标准包括: 男性体重 ≥ 50.0 kg, 女性体重 ≥ 45.0 kg; 体重指数 19.0~26.0 kg/m^2 。所有受试者均签署知情同意书。

2.4.3 给药方案

每周期将试验贴剂贴敷于肩胛骨下腰背部 (第 1 周期左侧, 第 2 周期右侧), 持续 24 h。两周期之间设置足够洗脱期以消除药物残留影响。

2.4.4 血样采集与处理

在每周期给药前 0 h (贴敷前 1 h 内) 及给药后 4、8、12、16、20、22、24 (揭除前)、26、28、30、32、36、40、44、48、60、72 h 分别采集静脉血 4 mL 至预先贴好标签的 K2-EDTA 抗凝管中, 轻柔颠倒混匀 5~8 次后于 1 h 内于 4℃ 条件下 1 700 × g 离心 10 min, 将所得血浆在 2 h 内转移至 -90~-60℃ 超低温冰箱保存; 检测时取 150 μL 血浆加入 96 孔板, 依次加入 25 μL 内标工作液和 500 μL 乙腈, 脉冲涡旋 5 min 后 4℃ 条件下 1 700 × g 离心 15 min, 转移 450 μL 上清至新 96 孔板, 氮气吹干后加入 150 μL 乙腈-水 (10:90) 复溶, 涡旋 5 min 后取 20 μL 上清液进行 LC-MS/MS 分析。

2.4.5 分析方法及方法学验证

①分析方法。色谱分析采用 Boltimate C_{18} 柱 (100 mm × 2.1 mm, 2.7 μm); 流动相 A 为含 0.1% 甲酸、1 mmol/L 乙酸铵和 5% 乙腈的水溶液, 流动相 B 为含 0.1% 甲酸的乙腈溶液, 梯度洗脱 (0~4 min, 28% B; 4~4.1 min, 28%→95% B; 4.1~6 min, 95% B; 6~6.1 min, 95%→28% B; 6.1~8 min, 28% B); 流速为 0.4 mL/min; 柱温

为 40℃, 进样量为 20 μL。质谱检测采用电喷雾离子化 (electrospray ionization, ESI) 负离子模式, 多反应监测 (multiple reaction monitoring, MRM) 方式, 电喷雾电压 -4 500 V, 离子喷雾温度 600℃, 气帘气压力 35 psi, 数据采集时间 8 min。

②方法学验证。洛索洛芬和 trans-OH 洛索洛芬分别在 0.400~80.000 ng/mL 和 0.400~40.000 ng/mL 范围内呈良好线性。洛索洛芬批内精密密度 ≤ 6.6% (准确度偏差 -1.8%~6.3%), 批间精密密度 ≤ 5.8% (准确度偏差 0.3%~3.9%); trans-OH 洛索洛芬批内精密密度 ≤ 5.5% (准确度偏差 -9.6%~7.6%), 批间精密密度 ≤ 5.3% (准确度偏差 -7.3%~4.6%)。所有验证参数均符合要求, 表明该方法适用于人血浆中洛索洛芬及其代谢产物的浓度测定。

2.4.6 测定结果与分析

本研究共入组 52 例健康受试者, 其中 3 例退出研究: K020 (第 2 周期因不良事件退出)、K040 (第 2 周期自行退出) 和 K047 (两个周期均自行退出)。采用 LC-MS/MS 法测定血浆中洛

索洛芬及其 trans-OH 代谢产物的浓度, 所得平均血药浓度-时间曲线见图 3 和图 4。

使用 SAS 9.4 软件通过非房室模型计算药代动力学参数, 自制制剂与参比制剂的平均药代动力学参数比较结果见表 2 和表 3。结果显示, 两种制剂中洛索洛芬及其 trans-OH 代谢产物的 T_{max} 、 $t_{1/2}$ 、 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 等药代动力学参数均较为接近。生物等效性分析表明: 洛索洛芬的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 几何均值比的 90% 置信区间分别为 101.59% (97.70%, 105.63%)、100.67% (96.51%, 105.01%) 和 100.40% (96.37%, 104.60%); 其 trans-OH 代谢产物的对应参数分别为 101.55% (97.72%, 105.53%)、101.79% (97.63%, 106.13%) 和 101.43% (97.42%, 105.61%), 所有参数均落在 80.00%~125.00% 的生物等效性接受范围内。双单侧 t 检验结果与置信区间法一致, 且受试者个体内变异系数 (C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$) 均 < 15%, 充分证明自制制剂与参比制剂具有生物等效性。

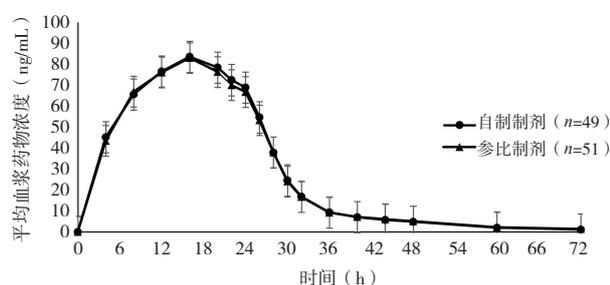


图3 洛索洛芬平均血药浓度-时间曲线
Figure 3. Mean blood drug concentration-time curve of loxoprofen

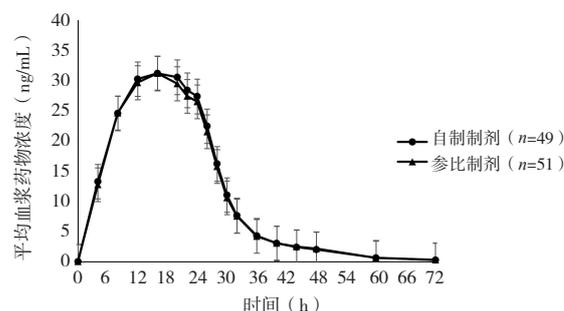


图4 洛索洛芬钠代谢产物平均血药浓度-时间曲线
Figure 4. Mean blood drug concentration-time curve of loxoprofen sodium metabolites

表2 洛索洛芬药代动力学参数描述性分析 [$\bar{x} \pm s$ (CV%)]

Table 2. Descriptive analysis of pharmacokinetic parameters of loxoprofen [$\bar{x} \pm s$ (CV%)]

参数	自制制剂 (n=49)	参比制剂 (n=51)
T_{max} (h) *	16.00 (3.99, 23.99)	15.99 (3.99, 22.01)
C_{max} (ng/mL)	87.97 ± 31.18 (35.44)	85.80 ± 29.77 (34.69)
AUC_{0-t} (ng · h/mL)	2 038.26 ± 735.22 (36.07)	2 021.07 ± 722.83 (35.76)
$AUC_{0-\infty}$ (ng · h/mL)	2 071.81 ± 739.87 (35.71)	2 057.53 ± 722.69 (35.12)
$t_{1/2}$ (h)	11.79 ± 4.32 (36.67)	13.26 ± 5.95 (44.88)

注: *以中位数 (最小值, 最大值) 表示。

表3 洛索洛芬钠代谢产物药代动力学参数描述性分析 [$\bar{x} \pm s$ (CV%)]

Table 3. Descriptive analysis of pharmacokinetic parameters of loxoprofen sodium metabolites [$\bar{x} \pm s$ (CV%)]

参数	自制制剂 (n=49)	参比制剂 (n=51)
T_{max} (h) *	16.00 (7.99, 24.01)	15.99 (7.99, 21.99)
C_{max} (ng/mL)	33.16 ± 12.17 (36.72)	32.37 ± 10.91 (33.71)
AUC_{0-t} (ng · h/mL)	780.72 ± 298.22 (38.20)	764.09 ± 275.85 (36.10)
$AUC_{0-\infty}$ (ng · h/mL)	801.48 ± 298.73 (37.27)	788.42 ± 280.14 (35.53)
$t_{1/2}$ (h)	12.02 ± 5.61 (46.71)	11.70 ± 5.91 (50.56)

注: *以中位数 (最小值, 最大值) 表示。

3 讨论

本研究结果表明,洛索洛芬钠贴剂自制制剂与参比制剂在关键质量属性方面表现一致:初黏力测试结果相近(28号球 vs. 27号球),体外释放和透皮行为相似。更重要的是,人体生物等效性研究证实,自制制剂中洛索洛芬及其 trans-OH 代谢产物的主要药代动力学参数(C_{max} 、 AUC_{0-1} 和 $AUC_{0-\infty}$)的90%置信区间均落在80.00%~125.00%的可接受范围内,确证了两种制剂的生物等效性。

在方法学方面,本研究采用的 Franz 扩散池法相较于《中国药典(2020年版)》四部收载的桨碟法^[9-11]更具优势:一方面更贴近临床实际使用场景(皮肤贴敷状态),另一方面能更准确地反映药物的释放动力学特征^[12-13]和透皮吸收行为^[14-16],这些特性对于外用贴剂的质量评价至关重要^[17]。

当前,国内外对局部皮肤外用制剂生物等效性评价缺乏统一标准,这不仅延缓了仿制药的审批进程,也导致国内市场长期被进口原研药垄断,严重影响用药可及性。本研究创新性地基于药物作用机制(抑制前列腺素合成)、靶向部位(皮下组织)、全身吸收特性(血药浓度可检测)以及血药浓度-效应相关性,选择PK-BE作为评价方法。这种策略不仅显著降低了研发成本(较临床终点法节省60%费用)和开发周期(缩短12~18个月),还能加速仿制药上市,有效缓解医保压力并提高患者用药可及性,为同类外用制剂的生物等效性评价提供了重要参考。

参考文献

- 张兴贤, 胡克斌, 周敦峰, 等. 洛索洛芬钠的合成新方法研究[J]. 中国药物化学杂志, 2010, 20(1): 25-28. [Zhang XX, Hu KB, Zhou DF, et al. Study on the new synthetic method of loxoprofen sodium[J]. Chinese Journal of Medicinal Chemistry, 2010, 20(1): 25-28.] DOI: CNKI:SUN:ZGYH.0.2010-01-005.
- Sugimoto M, Kojima T, Asami M, et al. Inhibition of prostaglandin production in the inflammatory tissue by loxoprofen-Na, an anti-inflammatory prodrug[J]. Biochem Pharmacol, 1991, 42(12): 2363-2368. DOI: 10.1016/0006-2952(91)90242-W.
- 中华医学会运动医疗分会, 外用 NSAIDs 疼痛治疗中国专家委员会. 外用非甾体抗炎药治疗肌肉骨骼系统疼痛的中国专家共识[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2016, 8(7): 24-27. [The Sports Medicine Branch of the Chinese Medical Association, Chinese Expert Committee on Pain Treatment with Topical NSAIDs. Chinese expert consensus on topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of musculoskeletal pain[J]. Chinese Journal of the Frontiers of Medical Science (Electronic Version), 2016, 8(7): 24-27.] DOI: 10.3969/j.issn.1674-7372.2016.07.006.
- Food and Drug Administration. Draft guidance on lidocaine[EB/OL]. (2019-11-21) [2025-03-20]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_020612.pdf.
- Food and Drug Administration. Draft guidance on menthol; methyl salicylate[EB/OL]. (2019-11-21) [2025-03-20]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_022029.pdf.
- 中国药典 2020 年版. 四部[S]. 2020: 143.
- 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(试行)[EB/OL]. (2025-06-20) [2025-06-23]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/114aa83096de4873146fc035b0f6f747>.
- FDA. *In vitro* release test studies for topical drug products submitted in ANDAs guidance for industry[EB/OL]. (2022-10-21) [2025-03-20]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/in-vitro-release-test-studies-topical-drug-products-submitted-andas>.
- 王菊香, 周达, 孙永强. 洛索洛芬钠透皮贴剂的研制[J]. 中国医药工业杂志, 2023, 54(9): 1354-1359, 1390. [Wang JX, Zhou D, Sun YQ. Preparation of loxoprofen sodium transdermal patches[J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals, 2023, 54(9): 1354-1359, 1390.] DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2023.09.011.
- 张佳欢, 吴素香, 闫冉, 等. 桂枝茯苓透皮贴剂主要成分含量及释放度测定[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(18): 1833-1836, 1864. [Zhang JH, Wu SX, Yan R, et al. Determination of content determination and *in vitro* release of Guizhi Fuling transdermal patch[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2019, 39(18): 1833-1836, 1864.] DOI: 10.13286/j.cnki.chinhospj.2019.18.03.
- 李晓杰, 范博, 任雷, 等. 盐酸青藤碱传递体关节贴剂的制备与性能评价[J]. 广东化工, 2023, 50(20): 14, 38-40. [Li XJ, Fan B, Ren L, et al. Preparation and performance evaluation of sinomenine hydrochloride transfersomes joint patch[J]. Guangdong Chemical Industry, 2023, 50(20): 14, 38-40.] DOI: 10.3969/j.issn.1007-1865.2023.20.012.
- 司文轩, 马迅, 王红霞, 等. 贴剂的体外释放与渗透实验方法学及体内外相关性研究进展[J]. 药物分析杂志, 2024, 44(1): 11-22. [Si WX, Ma X, Wang HX, et al. Methodology of *in vitro* release and permeation experiments and research progress in *in vitro-in vivo* correlation of patches[J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis, 2024, 44(1): 11-22.] DOI: 10.16155/j.0254-1793.2024.01.02.
- 刘孟斯, 姜典卓, 岳志华, 等. 国内外透皮贴剂申报上市进展及药学研究探讨[J]. 沈阳药科大学学报, 2021, 38(8): 866-869. [Liu MS, Jiang DZ, Yue ZH, et al. Progress and pharmaceutical research of transdermal patch in China and abroad[J]. Journal of Shenyang Pharmaceutical University, 2021, 38(8): 866-869.] DOI:

- 10.14066/j.cnki.cn21-1349/r.2020.1297.
- 14 顾薇, 王晨慧, 刘小卫, 等. 水溶性帕利哌酮前体药物的合成及其体外透皮研究 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(10): 2008–2016. [Gu W, Wang CH, Liu XW, et al. Synthesis of a water-soluble paliperidone prodrug and its *in vitro* transdermal study[J]. Drug Evaluation Research, 2022, 45(10): 2008–2016.] DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.10.010.
- 15 王锐, 张贝贝, 杨婧, 等. 经皮给药系统中促渗方法的研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(5): 2855–2858. [Wang R, Zhang BB, Yang J, et al. Research progress on penetration enhancement methods in transdermal drug delivery systems[J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2021, 36(5): 2855–2858.] <https://www.cnki.com.cn/Article/CJFDTotol-BXYY202105102.htm>.
- 16 李可, 苗宇杰, 孙土上, 等. 米诺地尔酊与米诺地尔泡沫剂体外经皮渗透特性对比研究 [J]. 实用药物与临床, 2024, 27(5): 333–336. [Li K, Miao YJ, Sun SS, et al. Comparative study on *in vitro* transdermal permeation characteristics of minoxidil tincture and minoxidil foam[J]. Practical Pharmacy and Clinical Remedies, 2024, 27(5): 333–336.] DOI: 10.14053/j.cnki.pper.202405003.
- 17 代秋颖, 王永灵, 李琰, 等. 复方地榆凝胶贴膏的制备工艺及透皮实验研究 [J]. 上海中医药大学学报, 2024, 38(3): 66–73. [Dai QY, Wang YL, Li Y, et al. Study on preparation technology and transdermal experiment of compound Sanguisorbae Radix gel plaster[J]. Acta Universitatis Traditionis Medicinalis Sinensis Pharmacologiaeque Shanghai, 2024, 38(3): 66–73.] DOI: 10.16306/j.1008-861x.2024.03.010.

收稿日期: 2025 年 04 月 15 日 修回日期: 2025 年 06 月 03 日

本文编辑: 钟巧妮 李 阳