

皮肤给药的经皮吸收与测量技术研究进展

甘怀欣, 李 利*

四川大学华西医院 皮肤科, 四川 成都 610044

摘要: 经皮给药系统(TDDS)可避免首关效应、胃肠道破坏,为新型皮肤给药系统,可通过控制释放而延长治疗效果,成为药物制剂开发研究的热点之一。但是,药物的理化性质以及皮肤屏障影响药物的经皮吸收。综述了TDDS常用的促渗透技术,包括化学、物理、纳米、天然促渗透技术;介绍了促渗透能力的测定方法,包括体外、离体和体内评估皮肤渗透性的方法。通过对经皮药物递送系统和经皮吸收能力测定方法的归纳与总结,以期为TDDS的合理使用和快速发展提供参考。

关键词: 药物制剂; 经皮吸收; 皮肤给药; 促渗透技术; 药物递送

中图分类号: R927.1; R945 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2023)11-2457-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.11.023

Development of transdermal drug delivery and measurement on skin

GAN Huaixin, LI Li

Department of Dermatovenereology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610044, China

Abstract: The transdermal drug delivery system (TDDS) can avoid the first pass elimination and gastrointestinal disruption. It's a novel drug delivery system. It can prolong the therapeutic effect by controlling the release rate of drugs, which makes it one of the hot spots for drug formulation development and research. Nevertheless, the physical and chemical properties of drugs and the skin barrier influence the transdermal absorption of drugs. This paper describes the common penetration enhancing techniques used in TDDS, including chemical, physical, nano, and natural penetration enhancing techniques. In addition, methods for measuring skin permeability, including *in vitro*, *ex vivo* and *in vivo* are presented. The main purpose of this paper is to review recent advances in effective new strategies for transdermal drug delivery and methods for measuring transdermal absorption capacity. It is expected to provide a reference for the rational use of TDDS and rapid development.

Key words: pharmaceutic preparation; transdermal drug delivery; dermal administration; permeation enhancement; drug delivery

目前给药方式有口服、静脉注射、皮下注射、鼻腔吸入、皮肤涂抹给药等。经皮给药是指通过皮肤给药而引起局部或者全身治疗作用的一类治疗方式,相较其他给药方式可避免首关效应、胃肠道破坏,具有方便、无痛等诸多优势^[1-2],特别对于皮肤疾病的患者,能让药物直接进入目标部位,降低毒性和不良反应,增加生物利用度,延长单次给药治疗时间等优势,已成为药物制剂开发研究的热点之一。但是,药物的自身理化性质以及皮肤的屏障作用等因素均给药物经皮吸收行为带来很大的影响,

造成药物吸收率低,难以达到有效的血药浓度。近年来,由于经皮给药新技术的发展,肿瘤、疼痛、糖尿病、肥胖、帕金森病等^[3-5]等各种疾病也研发出外用药物取代口服制剂与注射药物,经皮给药不再仅限于皮肤疾病的应用。目前最常用的经皮给药方法是使用经皮吸收促渗剂(PE),其能够提高药物透皮速率或增加透皮量。对于PE的选择促渗能力是关键,安全性是前提,促渗机制是辅助手段。因此建立PE研究的系统技术体系是筛选高效、低毒PE的基础^[6-7],对推动医药行业发展具有重要意义。本

收稿日期: 2023-03-17

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82173441);四川省自然科学基金资助项目(2023NSFSC1548)

第一作者: 甘怀欣,女,硕士研究生,主要从事皮肤药物、皮肤美容及皮肤病学研究。E-mail:alice781120@foxmail.com

*通信作者: 李 利,女,主任医师,主要从事化妆品安全性与功效评价研究。E-mail: lilihx_scu@scu.edu.cn

文总结近年来这一领域的发展,就药物的经皮吸收技术发展和测定方法进展做一概要综述,以期为药物经皮吸收促渗技术合理应用和药物渗透功效检测方法选取提供参考。

1 促渗技术

透皮吸收的最大阻碍在于皮肤角质层。角质层一方面扮演着皮肤屏障功能的角色,阻挡外界的大部分物质及微生物经皮进入体内,也阻止水分从体表过度流失,保护人体健康^[8];但另一方面,角质层阻碍了绝大部分药物的经皮吸收,仅一小部分具有特别理化性质的化合物通过表皮层^[9]。为了增加药物的经皮吸收,开发克服皮肤屏障的药物经皮给药系统(TDDS),以期增加药物的经皮吸收量并减少药物的不良反应。其中,PE的筛选作为TDDS中最重要的一个环节,目前已有4类促渗透技术的出现。

1.1 化学促渗透技术

化学促渗透剂是一些具有特殊化学性质的化合物,可逆性地降低皮肤屏障阻力改善其他物质透皮吸收。理想的化学促渗透剂特性为^[10-11]:(1)无毒性、无过敏性、无刺激性;(2)无药理活性,在体内不与受体结合作用;(3)单向性,能帮助药物进入体内,同时不让内源性物质从体内流失;(4)可逆性,当其从皮肤移除后,皮肤屏障应恢复如初;(5)兼容性,化学促渗透剂能与各样药物及辅料配置,可相互兼容制成外用制剂;(6)肤感能被使用者接受。

根据作用机制将化学促渗透剂分为以下4类^[10,12]:(1)化学促渗透剂通过使角质层的细胞内角蛋白变性或改变构象,导致角质层肿胀及水合增加,细胞间隙增加后使得物质较易通过吸收,此类代表为二甲亚砜^[13]、水。(2)影响维持角质细胞间凝聚力的桥粒,促渗剂优先与皮肤屏障脂质相互作用,在不引起脂质提取的情况下降低了整体链序,而对角质层蛋白质结构的影响可以忽略不计,科研人员从天然保湿因子的组成成分脯氨酸、4-羟基脯氨酸中合成了潜在的皮肤渗透增强剂,这一类常见物质属于氨基酸衍生物^[14]。(3)透过改变细胞间的脂质结构来减少脂质双层所造成的屏障阻力,科研人员通过使用油酸4 h就能明显促进大麻二酚的经皮吸收^[15]。(4)多数渗透剂为良好的溶剂,被渗透化合物随着皮肤角质层内促渗剂的浓度会发生改变,通过改变角质层溶剂性质以改变药物在组织中的分配,增加药物的渗透量,例如吡咯烷酮类促渗透剂^[16]。

化学促渗透剂具有易与各类药物配方混合的优点且成本较低,但缺点是常常具有刺激性及毒性,浓度越高刺激性越大,因此添加此类促渗透剂需在有效性及刺激性之间取得平衡。有效性及刺激性相关的有氮酮类似物、脂肪酸盐类化合物、两性型表面活性剂及非离子型表面活性剂等类的化学促渗透剂,两者之间相关性较低的有阴离子表面活性剂、脂肪酸类、脂肪酯类、脂肪胺类及阳离子表面活性剂等^[17-18]。

1.2 物理促渗透技术

大分子药物碍于其相对分子质量无法通过表皮层。当药物相对分子质量大于500^[19],则透皮吸收量急剧下降,而物理促渗透技术则可协助克服此难题,物理促渗透技术包含微针、激光、超声、离子导入法、电致孔、磁场导入等。

1.2.1 微针 利用无数微米级细小的针在皮肤上制造机械性或物理性微创损伤刺激,微针术中或术前配合使用药物、III型“械”字号产品,增加透皮率及治疗效果^[20],在皮肤抗衰老方面还有刺激胶原增生的效果。已证实还可应用于疫苗、胰岛素等物质的给药^[21-24]。1项可溶性的微针皮肤贴片研究显示,微针对于皮肤屏障没有明显的改变,也无明显的刺激性、免疫性及感染^[25],为一种安全性高的微创治疗方式。Li等^[26]制备了结合快速分离技术和热敏性能的水凝胶微针贴片,能够在几秒钟内有效地将载药的微针输送到皮肤中并控制皮肤内药物释放,提供了有效、无创、无痛的给药方法,同时具有良好的安全性。除此以外,聚乳酸-羟基乙酸由于其生物相容性和生物降解性等特性,在制备纳米颗粒方面具有良好的适用性,常被用于药物缓释^[27]。然而,目前增加微针载药量及非可溶性微针在皮肤内断裂的问题仍待解决。由于微针在皮肤上制造了孔隙,非无菌包装和用于完整皮肤的“妆”字号产品不能使用。

1.2.2 激光 透过光机械波破坏角质层以增加药物的透皮,目前主要应用的激光有点阵激光、二氧化碳激光、红宝石激光、钕激光(ER:YAG)、调Q钕铝石榴石(Nd:YAG)激光、长脉冲Nd:YAG激光,不同种类的激光作用时间及对皮肤的损害程度有所不同,如红宝石激光所造成的光机械波仅数分钟后皮肤即恢复正常,而调Q激光则使增强透皮的效应长达1周时间^[28-29]。使用点阵钕激光促进药物透皮的研究发现,激光的脉冲能量决定了皮肤表面产生的微通道大小及深度,脉冲的持续时间则影响热变

化组织的数量。说明脉冲持续时间较短及功率较高的情况下,组织消融阈值将降低,而较小的分子,通过适当的参数选择能在对组织造成的热损伤较小的情况下增加微通道的大小,使药物更容易透皮^[30]。

1.2.3 超声波 利用空化作用形成的空隙及空囊、热效应使物质溶解度及皮肤血管扩张血流增加、机械作用改变角质层脂质双分子层及对流运输作用增加透皮吸收。有研究显示超声波可使原本不能透皮的透明质酸透皮,且联合弹性脂质体的透皮率更佳^[31]。

1.2.4 磁场导入法 1999年由Murthy^[32]首次提出磁场导入法,通过施加磁场来增强药物通过皮肤屏障,随着磁场增强,透皮程度越高。Murthy等^[33]研发了带有磁场的透皮贴片,在大鼠体内实验中,与无磁场的透皮贴片相比,带有磁场的透皮贴片的透皮率更高。这项研究表明可以利用磁场来加强药物在皮肤上的传递;在研究中使用的磁场强度下对皮肤结构没有影响,磁场被认为是一种用于皮肤的相对更安全的技术。体内研究证明开发磁泳透皮贴片系统的可行性。

1.2.5 电致孔或离子导入 利用瞬时高压脉冲电场在角质层制造出通道,从而使大分子物质通过,但由于其损伤性较离子导入大,因此在应用方面接受度较低。离子导入则是利用连续直流电或脉冲电流的微电流促使物质分子通过皮肤角质层。研究显示离子导入可使透皮率增加1/3^[34]。但该方法有其局限性,导入的分子须是离子型且是水溶性的,相对分子质量在 1.3×10^4 以下^[35]。电致孔可与离子导入法合并使用,使相对分子质量较大的亲水性物质透皮,另外,先使用电致孔的高压脉冲在皮肤上制造通道,接着用离子导入物质,可使电荷均匀分布,达到增加透皮同时减少对皮肤刺激的效果^[36]。

Maryam等^[37-38]研发了离子导入法芯片和离子电泳药物递送的数学模型作为透皮给药的方式。根据他们的研究使用数字模型预测出离子电渗最合适的电场强度及电场方向,通过控制电场强度方向精确地将治疗乳腺癌的药物卡铂递送至癌细胞,杀死70%~90%的癌细胞。但目前仅有体外实验结果,体内研究仍有待进一步完善。离子导入法的有效性已被充分验证,为了克服其应用范围的局限性,目前研究聚焦在其与其他技术间的结合。Yang等^[39]开发出结合离子导入法与微针技术的贴片,且

可与手机匹配使用,通过微针在皮肤上制造出微通道然后将载有胰岛素的纳米囊泡经由离子导入的方式增加其透皮率,而根据施加不同的电流强度可以调节药物总量,达到微创、无痛、可控的效果,这项技术对于其他药物的透皮吸收有广阔的发展前景。

1.3 纳米促渗透技术

近年来,将药物与纳米载体相结合用以克服皮肤屏障,甚至改善亲水性或大分子药物经皮有效递送被大量研究。纳米载体的种类多样,主要有脂质体、微乳或纳米乳液、脂质纳米颗粒、聚合物纳米颗粒以及外泌体等。有脂质结构的纳米载体近年来研究较多,如脂质体、类脂质体、纳米乳、传递体。这几种载体各有优缺点,脂质体毒性低且无免疫原性,可减少产生皮肤刺激反应,但其成本较高,且磷脂易氧化、药物渗漏性大,不易保存;相较于传统制备的脂质体,类脂质体的化学稳定性及皮肤渗透性更佳,且成本较低,但其物理稳定性较脂质体差、保存时间短、生物利用率也较低^[40-41],有学者采用 α -生育酚琥珀酸基固体脂质纳米颗粒包裹抗生素头孢氨苄形成透皮贴剂,增强了药物透皮性能,并降低了皮肤刺激反应^[42];微米或纳米乳液相较传统乳剂,其稳定性较高,有机溶剂用量较少,使用含10%植物甾醇/辛基十二烷基月桂酰谷氨酸(POLG)的纳米乳液对于改善特异性皮炎患者的几种皮肤干燥症状,包括干燥/结垢、瘙痒和非病变皮肤的刺激感觉治疗均具有良好效果^[43]。但是不论亲脂或亲水药物溶解度都较传统乳剂佳,缺点是生产成本低且部分溶剂、表面活性剂具有潜在表面毒性^[44-46]。

由于纳米制剂的颗粒直径小,易于通过表皮,另外具有能在皮肤内滞留的特性^[47],使药物能缓慢释放,可减少药物的使用次数,增加患者用药的依从性。该技术被广泛应用于药品,市售有多个药品使用纳米载体的技术承载功效成分(如维生素A、米诺地尔等)以增加透皮吸收。目前已研究纳米技术与微针、离子导入法、超声波、电穿孔等物理促渗透技术合并使用,达到更好的透皮效果^[48-50]。对于水溶性差的药物,Tang等^[51]利用羧甲基壳聚糖-氧化透明质酸与丹参酮纳米晶体制成纳米晶体水凝胶聚合物纳米颗粒,使水溶性及生物利用度差的丹参酮提取物提高了溶解度及其抑菌活性,表明纳米晶体水凝胶可作为水溶性差的药物提高透皮的方式。纳米乳与离子导入法合并使用有利于亲脂性药物透皮。Dalmolin等^[52]将治疗皮肤癌的酞菁锌制成

阳离子纳米乳液,体外实验显示酞菁锌纳米乳液透皮量为一般乳液制剂的4倍,纳米乳合并离子导入法则为单用一般乳液的30倍。由此可知,未来研发趋势将是不同药物与其合适的载体结合及合并不同透皮技术,产生1加1大于2的效益。

1.4 天然促渗透剂

天然促渗透剂大多是从植物或中药中提炼出来的物质,部分植物果实、种子、花朵、叶子、树皮等萃取出的活性物质有促渗透的作用,其中主要发挥增强渗透性作用的物质为脂类、类黄酮和萜烯,相较于化学促渗透剂,其毒性、刺激性较低,且有的还具有治疗作用。根据统计,目前我国研究最多的为冰片及薄荷醇,其他还有丁香油、当归挥发油、细辛挥发油、蛇床子挥发油、川芎挥发油、肉桂油等30余种从中药中发现的天然促渗透剂^[53]。

基于成本及保护珍贵植物资源的角度,部分天然促渗透剂研发出合成替代物,如冰片在临床上大多应用的是合成冰片。但既往研究显示两者在促渗透作用上仍有差异,廖玉瑶等^[54]从传统冰片中发现其对川芎嗪、秋水仙碱都有促渗透作用,进一步对冰片合成物及天然物进行比较,结果认为对于小分子药物,合成冰片的促渗透效果较佳;对于大分子药物,天然冰片的效果优于合成冰片,不论天然或合成皆增加经皮吸收率,两者虽不能完全替代,但各有优势。我国有丰富的自然资源,且中药有悠久的历史,对于来源于植物或中药的天然促渗透剂有开发研究的优势。

1.5 复合促渗透剂

部分渗透促进剂按一定比例组合成二元或多元复合渗透促进剂时,可取得采用单一促渗透剂时无法达到的效果。复合渗透促进剂的研究是当前研究的热点,既有不同化学渗透促进剂之间,也有化学渗透促进剂与中药成分渗透促进剂的合用^[55-56]。

2 经皮吸收评估技术

受皮肤角质层屏障的阻碍,即使使用了各种促透皮技术,皮肤用药也不可能被完全渗透和吸收。评估药物渗透至皮肤组织中的技术对局部皮肤用药的开发和临床指导都非常重要。经皮吸收评估方法可分为体外法及体内法^[57]。体外法包含扩散池法、电阻测定、平行人工膜渗透测量法;体内法包含胶带剥离法、微透析法、血管收缩测定法、光谱法。

2.1 扩散池法

扩散池分为静态及动态扩散池两类,其中应用

最多的为静态扩散池中的Franz扩散池,这是一种垂直式的装置,上为扩散池、下为接收池,两者之间以皮肤模型隔开,皮肤模型一般选用小鼠腹部皮肤、猪腹部皮肤、猪耳皮肤或离体人体皮肤,随着人工皮肤的开发,也越来越多地研究人工皮肤。Zhang等^[58]研究发现使用脂质体人工皮肤膜及猪耳皮肤进行Franz扩散池实验,两者的表观渗透系数具有一致性,因此人工皮肤膜可替代猪耳皮肤,人工皮肤不会因批次不同而有差异,也减少了个体变异形成的随机误差。扩散池法是在皮肤上予以目标测试药物,一定间隔时间抽取接收池中的液体,使用高效液相色谱法(HPLC)、气相色谱法等方法测量其中的药物浓度,以计算该段时间内的药物透皮量。

陈正明等^[59]使用Franz扩散池及HPLC法检测维A酸维生素C棕榈酸酯泡囊及市售维A酸乳膏在小鼠、大鼠及家兔背部皮肤的透皮扩散率及皮肤蓄积量,结果显示维A酸囊泡的24 h扩散率及皮肤蓄积量皆高于市售维A酸乳膏,且各种动物皮肤的测试结果皆有一致性,可用于新药透皮率的研究。但传统扩散池的局限性在于无法很好地模拟人体内的透皮系统,也无法探测较深的真皮及皮下组织的药物渗透,因此,该方法合并微透析法使用可克服该弱点。为了能更好地模拟人体的透皮系统,经过Pulsoni等^[60]改良研发出新型的体外透皮扩散系统(MIVO[®]),该系统在皮下的接收池与单向流动的蠕动泵相连,相较于Franz扩散池更能模拟人体皮下的微血管系统,其对预测亲脂性分子在皮肤的渗透情况也有更佳的表现。

2.2 皮肤电阻测定

皮肤电阻值主要受皮肤角质层影响,电阻值可反映皮肤屏障的完整性,当皮肤屏障破坏,皮肤通透性增加,电阻值下降,因此可应用在检测物质对皮肤的刺激性及腐蚀性,国家药品监督管理局于2017年将《化妆品用化学原料离体皮肤腐蚀性大鼠经皮电阻试验方法》纳入《化妆品安全技术规范》(2015年版)^[61],将大鼠经皮电阻试验作为化妆品化学原料对皮肤腐蚀性的检测方法。皮肤电阻测定虽主要应用于测量皮肤刺激性与腐蚀性,但根据其原理,任略等^[62]将皮肤电阻测定作为测量皮肤渗透率的方法,根据比较肉桂油、干姜油、高良姜油、荜澄茄油、丁香油、花椒油等中药挥发油对大鼠皮肤经皮电阻改变的结果与Franz扩散池的透皮结果,提出可使用耗时较短的经皮电阻测量初

步筛选促渗透剂替代常规的扩散池法以增加筛选效率。

2.3 平行人工膜渗透测量法

平行人工膜渗透测量法1988年最先由Kasnsy等提出用来预测口服药物在体内吸收情况的体外模型^[63],此方法是利用卵磷脂制作的人工膜模拟体内的渗透屏障将受体室及供体室分离开,以此模拟药物在体内的被动吸收。该方法后来逐渐发展出使用不同材料制作人工膜,如磷脂混合物、神经酰胺、猪脑混合物等,除了用在模拟肠内吸收,还使用在模拟血脑屏障及皮肤屏障下的吸收。

在药物透皮吸收研究,Sinkó等^[64]使用市售的皮肤人工膜Skin-PAMPA™与在透皮实验中常用的猪皮比较两者对于化合物4-苯乙基间苯二酚的渗透性,两者之间的渗透量相关性高,而在不同溶剂中的渗透率不同,根据该研究结果,皮肤人工膜可用在产品开发早期,测试非极性化合物在不同溶剂中的渗透性以筛选出适用配方。有研究表明Skin-PAMPA™与人类皮肤的渗透性相比,两者有很好的一致性,但Skin-PAMPA™会受pH值影响,因此需要在pH 8以下进行实验,以避免破坏膜^[65]。因人体试验涉及伦理问题及离体人体皮肤取得困难,未来开发应用局限性小及接近人体的皮肤人工膜将有益于药物透皮吸收的研究。

2.4 胶带剥离法

角质层主要由角质细胞及脂质组成,位于皮肤最外层结构,是药物透皮吸收最大阻碍。胶带法测量药物透皮吸收的原理:当药物涂抹在皮肤一段时间后,胶带粘贴将皮肤角质层剥离,利用HPLC法或光谱法测量剥离下的物质,可得知未被皮肤吸收的药物量,进一步计算进入皮肤的药量;但缺点是对于会损伤角质层的药物无法使用该方法,且存在受试者内、受试者间及操作者导致的变异,如粘贴时施加的压力、剥离速度、皮肤的状态、胶带的黏附性等差异,这部分还需进行校正。不同部位的皮肤角质层由5~20层扁平细胞构成,掌跖部位可到50层,研究显示20条胶带重复粘贴,其角质层粘贴比率 $(66 \pm 12)\%$,重复粘贴30次后 $(84 \pm 11)\%$ 角质层被剥离,重复粘贴50次角质层剥离率可达 $(95 \pm 3)\%$ ^[66]。但对于不同水合状态及病理状态(如角化过度、角化不全)的皮肤粘贴次数还需进一步研究,因为不同的角质层状态会影响角质层的剥离^[67]。

Liu等^[68]研究不同大小的脂质体为载体的药物在皮肤各层分布,该研究也利用胶带剥离角质层再

以HPLC法分析角质层的含量,得到小于100 nm的脂质体有较佳的角质层穿透率。由于胶带法简单、创伤性小,主要剥离角质层,因此除了应用在药物透皮吸收的研究,也广泛使用在研究皮肤表皮层疾病的研究,如银屑病、特应性皮炎等^[69-70]。

2.5 微透析法

微透析法可以取得药物在目标取样点的药物透皮吸收浓度,进而得知其药动力学,属于体内微创法。是将带有半透膜的微导管置入真皮或皮下组织中,使导管充满灌注液(通常为生理盐水),皮肤组织中的药物因浓度梯度可通过半透膜被动扩散至导管中,从导管收集到含有药物的溶液利用比色法、HPLC等方法检测其含量,由此获得皮肤组织中药物分布及含量。微透析法现已进一步改良为开放式微灌注,可在体内停留48 h以上,且可应用于亲脂性药物。Matzneller等^[71]由微透析法连续监测比较新的利多卡因贴片与已上市的利多卡因贴片在人体皮下的药动力学,该方法对于新药的测试可提供更实时、精确的数据测量。该法除了应用在药物的透皮吸收,还使用在其他组织,如肝脏、心脏、肌肉等组织。

微透析法在皮肤领域目前已扩展至应用于评估疾病的药物治疗效果及炎症性皮肤病的皮肤微环境变化^[72],在1项不同剂量的比拉斯汀(bilastine)治疗寒冷性接触性荨麻疹的研究中^[73],由微透析技术测得白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平的变化以了解患者对于该药治疗的反应及有效性;此外,以往仅测量血液中的炎症因子水平,Quist等^[74]用该微透析法测量紫外线照射前后皮肤细胞间的炎症标志物得到各种白细胞介素、肿瘤坏死因子、前列腺素等炎症因子的动力学曲线,了解紫外线刺激后一段时间内皮肤生理学改变,通过炎症介质的释放量来评估炎症反应,能更准确了解局部皮肤的炎症反应。

2.6 血管收缩测定法(VCA)

1995年,美国食品药品监督管理局(FDA)公布的指南^[75]中,VCA又称人体苍白斑试验(HSBA),是仅限于皮肤外用糖皮质激素类药物的体内药效学方法。由于皮肤在应用糖皮质激素后会出现微血管收缩,导致皮肤出现苍白的表现,苍白的程度与药物疗效呈正相关,使用反射分光光度计、比色计、颜色分析软件系统等仪器测量其发白程度进行药效比较,药效的计算是根据剂量持续时间的药-时曲线进行的。在多年的应用过程中,该方法细节也

不断调整,2022年FDA再次修订了《皮肤外用皮质类固醇:体内生物等效性指南草案》^[76]。

中国国家药品监督管理局药品审评中心在2021年3月发布的《皮肤外用化学仿制药研究技术指导原则(试行)》^[77]中也提及对于含皮质类固醇激素的外用制剂,可采用皮肤变白试验来比较仿制药与参比制剂之间的一致性。

Ling等^[78]由血管收缩法对比2种含有0.05%丙酸氯倍他索的乳膏,视觉及比色计测量结果的变色曲线显示2种方法有良好的一致性,且两者皆在90%置信区间,这也证实了除了使用仪器测量,目测也是一种可靠的评估方法。Zvidzayi等^[79]使用VCA测量4种不同的糖皮质激素药物,最终得到在等物质的量条件下其药物效力分别是糠酸莫米松>醋酸氟轻松=丙酸氯倍他索>哈西奈德。该方法能提供临床选择激素类药物及剂量时的依据,也提供了研究及临床上测量激素类药物一种无创检测选择。

2.7 光谱法

光谱法包含了傅里叶变换衰减全反射红外光谱法(ATR-FTIR)、荧光寿命显微成像法(FLIM)^[80]、拉曼共聚焦显微成像技术(CRM),利用物质激发与吸收所形成的独特光谱来分析物质,还可定位物质深度,以可视化的方式研究药物透皮吸收。以上3种技术在药物透皮研究中有不同的优势,可根据研究目来选择检测方法。在灵敏度方面,ATR-FTIR及FLIM较CRM佳;CRM分辨率则高于ATR-FTIR及FLIM;探测深度则以ATR-FTIR最浅,只能测到角质层,CRM可测到表皮层($<100\ \mu\text{m}$),FLIM则可探至表皮层和部分真皮层($<250\ \mu\text{m}$)^[81],但FLIM需要药物具备荧光或接有荧光探针。

Jeong等^[82]使用FLIM研究外用米诺环素和他扎罗汀在面部皮肤的局部分布,利用2种药物有自发荧光的特性及荧光寿命的不同,验证该方法用于药物透皮吸收的可行性。CRM不受荧光的限制,既往研究表明CRM能对药物在皮肤的深度进行测量,但随着皮肤深度加深,信号也随之减弱^[83],对于定量测定只能局限于角质层^[84]。

2.8 可灌注血管化全层皮肤模型

目前开发出可灌注血管化全层皮肤模型,特点是具有高度分化的多层结构表皮、含有3条血管通道和新生血管芽以及微血管网^[85]。研究通过咖啡因和米诺地尔2种物质对有血流灌注的皮肤模型及无血流灌注皮肤模型进行比较,发现体外皮肤模型

的血流灌注能改善皮肤屏障、降低药物渗透性,更贴近药物实际在体内的吸收、代谢。

3 结语

局部外用药物因使用方便、无痛、不良反应小,且能定点缓释药物,已被应用于多种疾病的治疗^[86]。对于局部外用药物的研发,除了开发具有明确药物活性的物质外,更重要的是提高药物经皮吸收效率。尽管所探讨的促经皮吸收技术用于局部给药是非常有前途且极具吸引力的,仍需要进一步的基础研究以更好地了解促经皮吸收的原因。此外,还需要更好地掌握这些促经皮吸收技术如何改变药物或活性物质进入皮肤的扩散过程。

现阶段为了解决各种方式的局限性及增加透皮率,将各种促透皮手段合并使用为目前的流行趋势,了解促渗透的方法有助于开发局部外用药物时配方的选择。相对应的,检测透皮吸收的手段也不断推陈出新,从传统的扩散池检测法,到为研究者提供诸如FLIM、CRM等实时定位且可视化的检测方法,以及活体微创的微透析检测法等,其目的都是为实现更精准地释放活性成分的具体作用部位,控制活性成分的释放时间及浓度以及如何更主动地发生渗透行为提供更精准的检测技术和方法。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 武晏屹,田硕,白明,等.基于皮肤功能特点的药物透皮吸收新思考[J].世界中医药,2020(3):361-363.
Wu Y Y, Tian S, Bai M, et al. New thinking on drug transdermal absorption based on skin functional characteristics [J]. World Chin Med, 2020(3): 361-363.
- [2] Ramadan D, McCrudden M T C, Courtenay A J, et al. Enhancement strategies for transdermal drug delivery systems: current trends and applications [J]. Drug Deliv Transl Res, 2022, 12(4): 758-791.
- [3] Bali N R, Salve P S. Impact of rasagiline nanoparticles on brain targeting efficiency via gellan gum based transdermal patch: A nanotheranostic perspective for Parkinsonism [J]. Int J Biol Macromol, 2020, 164: 1006-1024.
- [4] Than A, Liang K, Xu S H, et al. Transdermal delivery of anti-obesity compounds to subcutaneous adipose tissue with polymeric microneedle patches [J]. Small Methods, 2017, 1(11): 1700269.
- [5] Caraceni A, Hanks G, Kaasa S. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: Evidence-based recommendations from the EAPC [J]. Lancet Oncol,

- 2012, 13: 58-68.
- [6] Phatale V, Vaiphei K K, Jha S, et al. Overcoming skin barriers through advanced transdermal drug delivery approaches [J]. *J Control Rel*, 2022, 351: 361-380.
 - [7] 朱学敏, 马敏, 任略, 等. 透皮吸收促进剂评价的新技术 [J]. *中国药理学杂志*, 2017, 52(15): 1301-1307.
Zhu X M, Ma M, Ren L, et al. New technology for the evaluation of penetration enhancers [J]. *Chin Pharm J*, 2017, 52(15): 1301-1307.
 - [8] Harris-Tryon T A, Grice E A. Microbiota and maintenance of skin barrier function [J]. *Science*, 2022, 376(6596): 940-945.
 - [9] Lundborg M, Wennberg C L, Narangifard A, et al. Predicting drug permeability through skin using molecular dynamics simulation [J]. *J Control Rel*, 2018, 283: 269-279.
 - [10] Pham Q D, Björklund S, Engblom J, et al. Chemical penetration enhancers in stratum corneum — Relation between molecular effects and barrier function [J]. *J Control Release*, 2016, 28(232): 175-187.
 - [11] Ita K B. Chemical penetration enhancers for transdermal drug delivery — success and challenges [J]. *Curr Drug Deliv*, 2015, 12(6): 645-651.
 - [12] Vasyuchenko E P, Orekhov P S, Armeev G A, et al. CPE-DB: An open database of chemical penetration enhancers [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(1): 66.
 - [13] Işık D, Joshi A A, Guo X, et al. Sulfoxide-functionalized nanogels inspired by the skin penetration properties of DMSO [J]. *Biomater Sci*, 2021, 9(3): 712-725.
 - [14] Kopečná M, Macháček M, Roh J, et al. Proline, hydroxyproline, and pyrrolidone carboxylic acid derivatives as highly efficient but reversible transdermal permeation enhancers [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 19495.
 - [15] Junaid M S A, Tijani A O, Puri A, et al. *In vitro* percutaneous absorption studies of cannabidiol using human skin: Exploring the effect of drug concentration, chemical enhancers, and essential oils [J]. *Int J Pharm*, 2022, 616: 121540.
 - [16] Aung N N, Pengnam S, Ngawhirunpat T, et al. Fabrication of polyvinyl pyrrolidone-K90/Eudragit RL100-based dissolving microneedle patches loaded with alpha-arbutin and resveratrol for skin depigmentation [J]. *Biomater Sci*. 2023, 11(13): 4583-4601.
 - [17] Karande P, Jain A, Ergun K, et al. Design principles of chemical penetration enhancers for transdermal drug delivery [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2005, 102(13): 4688-4693.
 - [18] Kopečná M, Macháček M, Nováčková A, et al. Esters of terpene alcohols as highly potent, reversible, and low toxic skin penetration enhancers [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 14617.
 - [19] Bos J D, Meinardi M M. The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs [J]. *Exp Dermatol*, 2000, 9(3): 165-169.
 - [20] 中国整形美容协会. 微针治疗操作规范 [S]. 2021.
Chinese Association of Plastics and Aesthetics. Standard for Operating Procedure of Microneedle Therapy [S]. 2021.
 - [21] Badran M M, Kuntsche J, Fahr A. Skin penetration enhancement by a microneedle device (Dermaroller) *in vitro*: Dependency on needle size and applied formulation [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2009, 36(4/5): 511-523.
 - [22] Chen H, Zhu H, Zheng J, et al. Iontophoresis-driven penetration of nanovesicles through microneedle-induced skin microchannels for enhancing transdermal delivery of insulin [J]. *J Control Rel*, 2009, 139(1): 63-72.
 - [23] Hirschberg H, van Kuijk S, Loch J, et al. A combined approach of vesicle formulations and microneedle arrays for transcutaneous immunization against hepatitis B virus [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2012, 46(1/2): 1-7.
 - [24] Kearney M C, Caffarel-Salvador E, Fallows S J, et al. Microneedle-mediated delivery of donepezil: Potential for improved treatment options in Alzheimer's disease [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2016, 103: 43-50.
 - [25] Ripolin A, Quinn J, Larraeta E, et al. Successful application of large microneedle patches by human volunteers [J]. *Int J Pharm*, 2017, 521(1/2): 092-101.
 - [26] Li J Y, Feng Y H, He Y T, et al. Thermosensitive hydrogel microneedles for controlled transdermal drug delivery [J]. *Acta Biomater*, 2022, 153(11): 308-319.
 - [27] Abu-Much A, Darawshi R, Dawud H, et al. Preparation and characterization of flexible furosemide-loaded biodegradable microneedles for intradermal drug delivery [J]. *Biomater Sci*, 2022, 10(22): 6486-6499.
 - [28] Kakar P, Li Z, Li Y, et al. Laser facilitates week-long sustained transdermal drug delivery at high doses [J]. *J Control Rel*, 2020, 319: 428-437.
 - [29] Lee W R, Huang T H, Hu S, et al. Laser-assisted nanoparticle delivery to promote skin absorption and penetration depth of retinoic acid with the aim for treating photoaging [J]. *Int J Pharm*, 2022, 627: 122162.
 - [30] Zorec B, Škrabelj D, Marinček M, et al. The effect of pulse duration, power and energy of fractional Er: YAG laser for transdermal delivery of differently sized FITC dextrans [J]. *Int J Pharm*, 2017, 516(1/2): 204-213.
 - [31] Kasetvatin C, Rujivipat S, Tiyaaboonchai W. Combination of elastic liposomes and low frequency ultrasound for skin permeation enhancement of hyaluronic acid [J]. *Colloids Surf B Biointerf*, 2015, 135: 458-464.

- [32] Murthy S N. Magnetophoresis: An approach to enhance transdermal drug diffusion [J]. *Pharmazie*, 1999, 54(5): 377-379.
- [33] Murthy S N, Sammeta S M, Bowers C. Magnetophoresis for enhancing transdermal drug delivery: Mechanistic studies and patch design [J]. *J Control Rel*, 148(2): 197-203.
- [34] Kalia Y N, Naik A, Garrison J, et al. Iontophoretic drug delivery [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2004, 56(5): 619-658.
- [35] Sobhi R M, Sobhi A M. A single -blinded comparative study between the use of glycolic acid 70% peel and the use of topical nanosome vitamin C iontophoresis in the treatment of melisma [J]. *J Cosmet Dermatol*, 2012, 11(1): 65-71.
- [36] Panchagnula R, Pillai O, Nair V B, et al. Transdermal iontophoresis revisited [J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2000, 4(4): 468-473.
- [37] Moarefian M, Davalos R V, Tafti D K, et al. Modeling iontophoretic drug delivery in a microfluidic device [J]. *Lab Chip*, 2020, 20(18): 3310-3321.
- [38] Moarefian M, Pascal J A. Fundamental mathematical model shows that applied electrical field enhances chemotherapy delivery to tumors [J]. *Math Biosci*, 2016, 272: 1-5.
- [39] Yang J, Li Y, Ye R, et al. Smartphone-powered iontophoresis-microneedle array patch for controlled transdermal delivery [J]. *Microsyst Nanoeng*, 2020, 6: 112.
- [40] Kashani-Asadi-Jafari F, Hadjizadeh A. Niosome-encapsulated doxycycline hyclate for Potentiation of acne therapy: Formulation and characterization [J]. *Pharm Nanotechnol*, 2022, 10(1): 56-68.
- [41] Shah S, Dhawan V, Holm R, et al. Liposomes: Advancements and innovation in the manufacturing process [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2020, 154-155: 102-122.
- [42] Nasrollahzadeh M, Ganji F, Taghizadeh S M, et al. Drug in adhesive transdermal patch containing antibiotic-loaded solid lipid nanoparticles [J]. *J Biosci Bioeng*, 2022, 134(5): 471-476.
- [43] Takada M, Ishikawa Y, Numano K, et al. A nano-emulsion containing ceramide-like lipo-amino acid cholesteryl derivatives improves skin symptoms in patients with atopic dermatitis by ameliorating the water-holding function [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21): 13362.
- [44] Hakkar M, Brijesh S. Opportunities and challenges for niosomes as drug delivery systems [J]. *Curr Drug Deliv*, 2016, 13(8): 1275-1289.
- [45] Muzzalupo R, Tavano L, Cassano R, et al. A new approach for the evaluation of niosomes as effective transdermal drug delivery systems [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2011, 79(1): 28-35.
- [46] Nagle A, Goyal A K, Kesarla R, et al. Efficacy study of vesicular gel containing methotrexate and menthol combination on parakeratotic rat skin model [J]. *J Lip Res*, 2011, 21(2): 134-140.
- [47] Shabbir M, Nagra U, Zaman M, et al. Lipid vesicles and nanoparticles for non-invasive topical and transdermal drug delivery [J]. *Curr Pharm Des*, 2020, 26(18): 2149-2166.
- [48] Charoenputtakun P, Li S K, Ngawhirunpat T. Iontophoretic delivery of lipophilic and hydrophilic drugs from lipid nanoparticles across human skin [J]. *Int J Pharm*, 2015, 495(1): 318-328.
- [49] Dragicovic N, Maibach H. Combined use of nanocarriers and physical methods for percutaneous penetration enhancement [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, 127: 58-84.
- [50] Rastogi R, Anand S, Koul V. Electroporation of polymeric nanoparticles: An alternative technique for transdermal delivery of insulin [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2010, 36(11): 1303-1311.
- [51] Tang X, Liu Y, Yuan H, et al. Development of a self-assembled hydrogels based on carboxymethyl chitosan and oxidized hyaluronic acid containing tanshinone extract nanocrystals for enhanced dissolution and acne treatment [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 15(12): 1534.
- [52] Dalmolin L F, Lopez R F V. Nanoemulsion as a platform for iontophoretic delivery of lipophilic drugs in skin tumors [J]. *Pharmaceutics*, 2018, 10(4): 214.
- [53] 顾健沛, 闫治攀. 基于统计分析法探讨透皮促渗剂的应用研究现状 [J]. *西部中医药*, 2020, 33(7): 152-160.
- Gu J P, Yan Z P. Exploring the current status of research on the application of transdermal enhancers based on statistical analysis [J]. *West J Tradit Chin Med*, 2020, 33(7): 152-160.
- [54] 廖玉瑶, 郭淑娟, 周晴, 等. 三种基源冰片对不同分子量药物促透效果的差异研究 [J]. *环球中医药*, 2022, 15(7): 1121-1125.
- Liao Y Y, Guo S J, Zhou Q, et al. A study on the difference of the effect of three base sources of synthetic borneol on the promotion of permeation of drugs with different molecular mass [J]. *Global Tradit Chin Med*, 2022, 15(7): 1121-1125.
- [55] 刘志辉, 李俊生, 郑啸, 等. 透皮促渗剂对黄芩总黄酮凝胶膏剂成分体外经皮渗透的影响 [J]. *中草药*, 2015, 46(18): 2703-2711.
- Liu Z H, Li J S, Zheng X, et al. Effects of penetration enhancers on *in vitro* transdermal permeation of

- components from total flavones in scutellariae radix gel-unguentum [J]. Chin Tradit Herb Drug, 2015, 46(18): 2703-2711.
- [56] 冉鑫, 王继龙, 刘晓霞, 等. 复合促渗剂对当归水溶性成分阿魏酸的体外透皮性能影响研究 [J]. 日用化学工业, 2022, 52(2): 134-139.
- Ran X, Wang J L, Liu X X, et al. Study on the effect of compound penetration enhancer on the permeability of *Angelica's* water-soluble component ferulic acid *in vitro* [J]. Chin Surfact Deterg Cosmet, 2022, 52(2): 134-139.
- [57] Planz V, Lehr C M, Windbergs M. *In vitro* models for evaluating safety and efficacy of novel technologies for skin drug delivery [J]. J Control Rel, 2016, 242: 89-104.
- [58] Zhang H, Zhu X, Shen J, et al. Characterization of a liposome-based artificial skin membrane for *in vitro* permeation studies using Franz diffusion cell device [J]. J Lip Res, 2017, 27(4): 302-311.
- [59] 陈正明, 龙晓英, 丁钢, 等. 维A酸维生素C棕榈酸酯泡囊的体外释放、经皮渗透和皮肤贮留研究 [J]. 中国现代应用药学, 2010, 27(6): 517-522.
- Chen Z M, Long X Y, Din G, et al. *In vitro* skin penetration and retention of tretinoin ascorbyl palmitate vesicles [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2010, 27(6): 517-522.
- [60] Pulsoni I, Lubda M, Aiello M, et al. Comparison between Franz diffusion cell and a novel micro-physiological system for *in vitro* penetration assay using different skin models [J]. SLAS Technol, 2022, 27(3): 161-171.
- [61] 中华人民共和国国家食品药品监督管理总局. 总局关于将化妆品用化学原料离体皮肤腐蚀性大鼠经皮电阻和皮肤光变态反应2个试验方法纳入化妆品安全技术规范(2015年版)的通告(2017年第136号) [S/OL]. (2017-08-15)[2022-12-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20170821171601525.html>.
- China Food and Drug Administration. General Administration on the chemical raw materials used in cosmetics isolated skin corrosion rat transcutaneous resistance and skin photomorph reaction 2 test methods into the cosmetic safety technical specifications (2015 version) of the notice (No. 136 of 2017) [S/OL]. (2017-08-15)[2022-12-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20170821171601525.html>.
- [62] 任略, 陈建亚, 姚俊宏, 等. 基于皮肤电阻动力学技术快速比较6种温里药挥发油的透皮促进效果 [J]. 南京中医药大学学报, 2018, 34(5): 474-479.
- Ren L, Chen J Y, Yao J H, et al. Rapid comparison of the transdermal facilitation effect of volatile oils of six warm lippies by skin resistance kinetic technique [J]. J Nanjing Univ of Tradit Chin Med, 2018, 34(5): 474-479.
- [63] Kansy M, Senner F, Gubernator K. Physicochemical high throughput screening: Parallel artificial membrane permeation assay in the description of passive absorption processes [J]. J Med Chem, 1998, 41(7): 1007-1010.
- [64] Sinkó B, Bárdos V, Vesztegombi D, et al. Use of an *in vitro* skin parallel artificial membrane assay (Skin-PAMPA) as a screening tool to compare transdermal permeability of model compound 4-phenylethyl-resorcinol dissolved in different solvents [J]. Pharmaceutics, 2021, 13(11): 1758.
- [65] Soriano M S, Fuguet E, Port A, et al. Optimization of experimental conditions for skin-PAMPA measurements [J]. Admet Dmpk, 2020, 8(1): 16-28.
- [66] Jacobi U, Weigmann H J, Ulrich J, et al. Estimation of the relative stratum corneum amount removed by tape stripping [J]. Skin Res Technol, 2005, 11(2): 91-96.
- [67] Gerritsen M J, van Erp P E, van Vlijmen-Willems I M, et al. Repeated tape stripping of normal skin: A histological assessment and comparison with events seen in psoriasis [J]. Arch Dermatol Res, 1994, 286(8): 455-461.
- [68] Liu J, Zheng A, Peng B, et al. Size-dependent absorption through stratum corneum by drug-loaded liposomes [J]. Pharm Res, 2021, 38(8): 1429-1437.
- [69] Hughes A J, Tawfik S S, Baruah K P, et al. Tape strips in dermatology research [J]. Br J Dermatol, 2021, 185(1): 26-35.
- [70] Guttman-Yassky E, Diaz A, Pavel A B, et al. Use of tape strips to detect immune and barrier abnormalities in the skin of children with early-onset atopic dermatitis [J]. JAMA Dermatol, 2019, 155(12): 1358-1370.
- [71] Matzneller P, Oesterreicher Z, Wulkersdorfer B, et al. Microdialysis as a potential tool for comparative assessment of tissue pharmacokinetics of two different patches containing lidocaine: A crossover pilot study [J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2021, 59(9): 603-609.
- [72] Rea H, Kirby B. A review of cutaneous microdialysis of inflammatory dermatoses [J]. Acta Derm Venereol, 2019, 99(11): 945-952.
- [73] Krause K, Spohr A, Zuberbier T, et al. Up-dosing with bilastine results in improved effectiveness in cold contact urticaria [J]. Allergy, 2013, 68(7): 921-928.
- [74] Quist S R, Wiswedel I, Quist J, et al. Kinetic profile of inflammation markers in human skin *in vivo* following exposure to ultraviolet B indicates synchronic release of cytokines and prostanoids [J]. Acta Derm Venereol, 2016, 96(7): 910-916.
- [75] FDA US. Guidance for Industry. Topical dermatologic corticosteroids: *In vivo* bioequivalence. Rockville: Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and

- Research (CDER) [EB/OL]. (1995-06-02) [2023-01-24]. <https://www.fda.gov/cder/guidance/ptc.html>.
- [76] FDA. Topical dermatologic corticosteroids: In vivo bioequivalence draft guidance for industry [EB/OL]. (2022-10-21) [2023-01-24]. <https://www.fda.gov/media/162457/download>.
- [77] 中华人民共和国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)»的通告(2021年第23号) [S/OL]. (2021-03-16) [2023-01-24]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4e790f4ad1cb21091e5a8bf4a107c535>.
- Center for Drug Evaluation of China. «Technical guidelines for the study of topical chemical generics for skin(Trial)»(No. 23 of 2021) [S/OL]. (2021-03-16)[2023-01-24]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4e790f4ad1cb21091e5a8bf4a107c535>.
- [78] Au W L, Skinner M, Kanfer I. Comparison of tape stripping with the human skin blanching assay for the bioequivalence assessment of topical clobetasol propionate formulations [J]. J Pharm Pharm Sci, 2010, 13 (1): 11-20.
- [79] Zvidzayi M, Rath S, Bon C, et al. A novel approach to assess the potency of topical corticosteroids [J]. Pharmaceutics, 2021, 13(9): 1456.
- [80] Alex A, Frey S, Angelene H, et al. In situ biodistribution and residency of a topical anti-inflammatory using fluorescence lifetime imaging microscopy [J]. Br J Dermatol, 2018, 179(6): 1342-1350.
- [81] 宋艳青, 盘瑶, 赵华. 化妆品透皮吸收试验方法概述 [J]. 日用化学工业, 2019, 49(12): 824-829, 838.
- Song Y Q, Pan Y, Zhao H. Overview of transdermal absorption test method for cosmetics [J]. China Surface Deterg Cosmet, 2019, 49(12): 824-829, 838.
- [82] Jeong S, Greenfield D A, Hermsmeier M, et al. Time-resolved fluorescence microscopy with phasor analysis for visualizing multicomponent topical drug distribution within human skin [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 5360.
- [83] Franzen L, Selzer D, Fluhr J W, et al. Towards drug quantification in human skin with confocal Raman microscopy [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2013, 84(2): 437-444.
- [84] Franzen L, Anderski J, Windbergs M. Quantitative detection of caffeine in human skin by confocal Raman spectroscopy — A systematic *in vitro* validation study [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2015, 95:110-116.
- [85] Salameh S, Tissot N, Cache K, et al. A perfusable vascularized full-thickness skin model for potential topical and systemic applications [J]. Biofabrication, 2022, 13 (3): S472-S473.
- [86] 管咏梅, 雷方方, 王舒慧, 等. 雷公藤甲素经皮给药制剂的研究与筛选 [J]. 中草药, 2023, 54(10): 3093-3100.
- Guan Y M, Lei F F, Wang S H, et al. Screening of transdermal drug delivery preparations of triptolide [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2023, 54(10): 3093-3100.

[责任编辑 李红珠]