平行人工膜渗透模型在经皮给药系统药物渗透性筛选中的应用进展Δ

宋三孔*，白银亮，梁建娣#（兰州大学第二医院药剂科，兰州 730030）

中图分类号 R943 **文献标志码** A **文章编号** 1001-0408（2023）04-0502-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.04.23

摘 要 传统的Franz扩散池法一直是评价经皮给药系统（TDDS）药物渗透性的“金标准”，但在大量药物分子的高通量筛选方面，其存在效率低、成本高、离体皮肤不易获得、可靠性差、工作量大等缺点。平行人工膜渗透（PAMPA）模型的出现，为现有TDDS药物渗透性的评价提供了可靠的前期预测数据。PAMPA模型现已广泛应用于镇痛药、局部麻醉药、抗氧剂、解热镇痛抗炎药、维生素类、胆碱酯酶抑制剂、天然产物活性成分等TDDS药物及其制剂的渗透性筛选研究，具有可靠性高、重复性好、效率高、成本低、数据稳定等特点。PAMPA模型极大地提高了TDDS药物渗透性的高通量筛选效率，随着该模型的大量应用和逐步成熟，该模型将成为传统评价模型之外的一种新型有效的评价方法。

关键词 经皮给药系统；平行人工膜渗透；药物渗透性筛选

Application progress of parallel artificial membrane permeation assay model in drug permeability screening of transdermal drug delivery system

SONG Sankong, BAI Yinliang, LIANG Jiandi (Dept. of Pharmacy, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China)

ABSTRACT The traditional model Franz diffusion cell method has always been the “gold standard” for evaluating the permeability of transdermal drug delivery system (TDDS) drug. However, in the high throughput screening of a large number of drug molecules, it has the disadvantages of low efficiency, high cost, difficulty to obtain isolated skin, poor reliability and large workload. The emergence of parallel artificial membrane permeation assay (PAMPA) model provides reliable pre-prediction data for the evaluation of permeability of TDDS drug. PAMPA model has been widely used in the permeability screening research of TDDS drugs and their preparations such as analgesics, local anesthetics, antioxidants, antipyretics, analgesics and anti-inflammatory drugs, vitamins, cholinesterase inhibitors, active ingredients of natural products, and has the characteristics of high reliability, good selectivity, high efficiency, low cost and data stability. PAMPA model has greatly improved the high throughput screening efficiency of TDDS drug permeability. With the extensive application and gradual maturity of this model, it will become a new and effective evaluation method in addition to the traditional evaluation model.

KEYWORDS transdermal drug delivery system; parallel artificial membrane permeation assay; drug penetration screening

皮肤病现已成为一种全球性疾病，其发病率和复发率居高不下，严重影响人们的健康和生活质量。2019年，皮肤病成为全球第七大导致残疾生存年升高的疾病。2009－2019年，虽然我国因皮肤病造成的健康寿命损失年逐年下降，但皮肤病引起的全年龄段伤残调整生命年和残疾生存年却一直在逐年增长[1]。开发用于治疗皮肤疾病的药物显得尤为重要。经皮给药系统（transdermal drug delivery systems，TDDS）是该领域药物研发经常会涉及到的一个重要系统，TDDS药物可以按一定的速度透过皮肤，经毛细血管吸收进入体循环而到达作用部位，进而产生局部或全身疗效。TDDS的优势在于其可以避免口服给药引起的胃肠道刺激和肝脏首过效应，使药物以稳定的速度直接进入血流，保持恒定的血药浓度；还可随时中断治疗，提高患者用药的顺应性和安全性。

在TDDS药物筛选中，常见的体外透皮试验（*in vitro* permeation test，IVPT）包括传统Franz扩散池法、浸没池法和流通池法。其中，Franz扩散池法目前应用最多，该法常用的离体皮肤包括人体、家兔、裸鼠、猪等的皮肤，可用于测定药物的透皮速率-时间曲线[2]。这也是我国及国外评价TDDS药物渗透性的“金标准”。但该模型存在药物筛选效率低、成本高、离体皮肤不易获得、可靠性差等问题，TDDS药物研制工作量大，亟须寻求高通量、性能稳定的药物筛选模型，进而在大量的药物分

Δ **基金项目** 甘肃省科技计划项目（No.20JR5RA313）

* **第一作者** 主管药师，硕士。研究方向：药物新剂型、临床药学。E-mail：sosako@163.com

通信作者 主管药师，硕士。研究方向：中药有效成分的分离和质量控制。E-mail：350938357@qq.com

子中迅速找到治疗皮肤疾病的安全、有效的单个潜在药物分子。Ottaviani等[3]在2006年首次将平行人工膜渗透（parallel artificial membrane permeation assay，PAMPA）模型用于TDDS药物吸收的测试研究。PAMPA模型以人工磷脂作为生物膜来模拟药物的跨膜屏障，用于研究药物的膜渗透性能。目前，PAMPA模型虽还未被列入官方推荐的皮肤渗透性测试方法，但其已逐步大量应用于TDDS药物的高通量快速筛选，为其他标准评价方法提供了可靠的前期预测数据。PAMPA模型可快速、高效地检出药物在被动扩散人工膜中的渗透率，节省了大量时间和成本，提供了稳定、可靠的实验数据，具有极大的发展前景[4]。

本文对PAMPA模型的建立、结构、机制、特点以及在各类TDDS药物渗透性筛选中的最新进展进行综述，并展望未来TDDS药物在该渗透模型的应用趋势，以期为TDDS药物的研发提供参考。

1　药物在人体皮肤组织内的吸收过程

正常人体皮肤表面积约为1.5～2.0 m^2，是人体面积最大的器官。人体皮肤主要由表皮、真皮、皮下组织构成，含有毛囊、汗腺、皮脂腺等附属器官，以及血管、神经、结缔组织和脂肪组织等[5]（图1）。药物在皮肤内主要经过2个途径进入体循环——（1）药物透过角质层和表皮进入真皮，再经扩散后通过毛细血管吸收转运至体循环，这是脂溶性药物经皮吸收的主要途径。（2）药物通过毛囊、皮脂腺和汗腺等附属器官吸收进入体循环，这是离子型药物及水溶性大分子经皮吸收的主要途径。由于TDDS药物需克服人体皮肤屏障系统，故需开发成各种利于皮肤吸收的药物结构、新剂型等，以确保药物有效地透皮吸收、达到稳定的药物浓度，进而转运至各组织或病灶部位，发挥有效的治疗或预防作用。

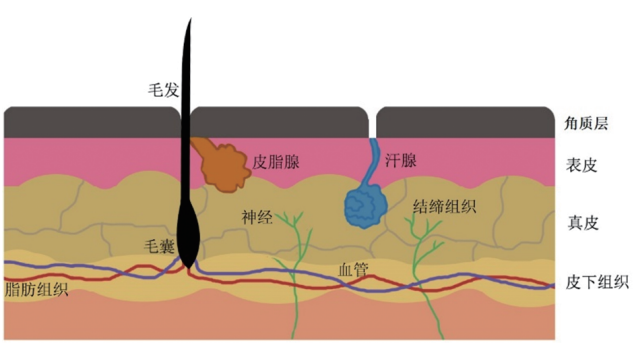


图1　人体皮肤结构

2　PAMPA模型的设计原理

1998年，Kansy等[6]将溶于有机溶液的卵磷脂涂布于支撑材料聚偏氟乙烯或聚碳酸脂膜上，形成一层稳定的薄膜，以此构建了PAMPA模型。PAMPA模型起初主要应用于胃肠药物的渗透研究。2006年，Ottaviani等[3]首次采用PAMPA模型模拟了皮肤角质层屏障结构，测试了TDDS药物的体外被动扩散渗透吸收性能。

PAMPA模型主要含供给板、接受板、人工膜，各板均分布96孔（8×12），由上面接受管、中间人工膜以及下面的供给管组成（图2A）。其中，接受管中盛放缓冲液，供给管中放置待测药物，中间的人工膜与供给管药物溶液接触。在试验操作中，待测药物首先在供给管中进行扩散，再渗透通过人工膜层，然后进入至接受管内。扩散完毕后测定接受管和供给管溶液中的药物浓度，即可计算得到药物的有效透过率（P_e），即透皮吸收性能[7]。$P_e=\frac{-\ln[1-(c_{a(t)}/c_{equilibrium})]}{A\times(1/V_d+1/V_a)\times t}$。其中，$c_{equilibrium}=[c_{d(t)}\times V_d+c_{a(t)}\times V_a]/(V_d+V_a)$。式中，$P_e$的单位为cm/s，$A$为人工膜面积（$cm^2$），$V_d$为供给管体积（mL），$V_a$为接收管体积（mL），$t$为渗透时间（s），$c_{a(t)}$为$t$时间内接受管内的溶液浓度，$c_{d(t)}$为$t$时间内供给管内的溶液浓度。

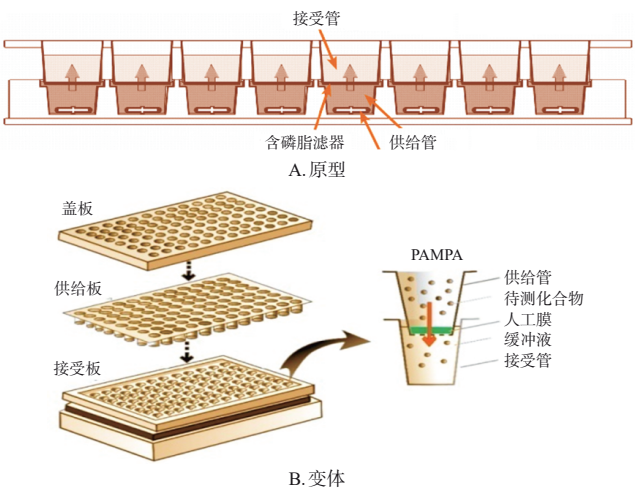


图2　PAMPA模型的结构

PAMPA模型的最初原型包括1个过滤器，以及浸泡在有机溶剂中的磷脂成分，一般使用卵磷脂（1%～20%）溶液（含有磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰肌醇和胆固醇的混合物）来模拟哺乳动物膜的磷脂组成。在TDDS药物筛选的不断应用和发展中，PAMPA模型在后期又演化出了多种衍化变体[8]，如PAMPA模型供给管置于上、接受管置于下[5,9]（图2B），或改变过滤器的材料、人工膜的组成、供给管和接受管中溶液的pH值，或改变PAMPA模型的共溶剂、赋形剂和仿生介质的相容性等来模拟不同的皮肤屏障性能，拓展PAMPA模型的应用范围，以适应TDDS药物的多样化筛选。

3　PAMPA模型的特点

3.1　PAMPA模型的优势

PAMPA模型在TDDS药物高通量筛选中，可以模拟皮肤组织，比传统Franz扩散池或活体皮肤易获得、效率高，且数据稳定。具体来说：（1）相比活体皮肤不易获取、存在伦理道德问题、个体差异较大等局限，PAMPA模型构建简易，易于操作，更易获得，性能稳定，成本又

低，能替代活体皮肤进行多种TDDS药物渗透性评价[10]。(2)PAMPA模型具有96孔，可进行TDDS药物高通量测试，能节约时间，大大提高药物研发的效率[11]。(3)PAMPA模型结构均一，数据偏差影响因素少，可靠性高，重复性好，能够保障TDDS药物高通量测试的顺利进行。(4)应用PAMPA模型进行皮肤渗透实验所得数据，与Franz扩散池、人体及动物皮肤模型实验数据有很好的相关性，表明PAMPA能准确地模拟人体皮肤屏障、预测TDDS药物的渗透性能。目前，PAMPA已成为一种现成、标准化的模型[12]。

3.2 PAMPA模型的不足

PAMPA模型虽具有诸多优势，但也存在不足之处。其与人体皮肤渗透实验虽具有很好的相关性，具有参考价值，但不能完全代替人体皮肤。PAMPA模型采用单一的人工磷脂膜，不存在转运蛋白，所以只适合测试被动扩散类型药物的渗透性能，不能准确测试主动转运类型的药物；对亲脂性小分子化合物以及低分子量极性分子化合物，也无法测试其是被动扩散机制还是细胞旁路扩散机制。PAMPA模型的滤板孔隙率、磷脂种类和比例、缓冲液pH值、待测药物的解离度和脂溶性、扩散时间等条件也会影响该模型对药物渗透率的准确测试。此外，该模型设计主要通过手动取样进行分析测试，在高通量药物筛选中，还无法达到便捷化[13]。

4 PAMPA模型在TDDS药物渗透性筛选中的应用

TDDS药物种类较多，目前，PAMPA模型已在镇痛药、局部麻醉药、抗氧剂、解热镇痛抗炎药、胆碱酯酶抑制剂、维生素类、天然产物活性成分等类型药物的渗透性筛选研究中广泛应用。

4.1 镇痛药

植物大麻中含有的大麻二酚(cannabidiol，CBD)具有止痛抗炎、抗癫痫、抗焦虑等作用[14]。Vanti等[15]采用PAMPA模型比较了CBD微乳胶和凝胶两种剂型对角质层的渗透性能。其先将PAMPA人工膜水化一夜，至半透明后，向供给板的孔中分别加入160 μL的CBD微乳胶和凝胶样品，向接受板的孔中加入200 μL含10%(*V*/*V*)吐温20的缓冲液，在(21±2)℃下渗透24 h后，收集样品溶液，用高效液相色谱-二极管阵列检测器进行分析测定。结果显示，CBD凝胶的P_e值显著高于CBD微乳胶，反映出CBD微乳胶可能具有药物蓄积作用，其降低了CBD渗透扩散至接受池的药物浓度。Akanji[16]也采用PAMPA模型评估了CBD、大麻萜酚、四氢大麻酚、大麻酚和次大麻二酚等多种成分的皮肤渗透性及其生物效应，并在此基础上开展了大麻素的理化特性及其皮肤保护作用机制研究。

4.2 局部麻醉药

利多卡因是临床常用的局部麻醉药及抗心律失常药。Zsikó等[17]制备了负载利多卡因的纳米脂质分散体凝胶，并使用不同的皮肤渗透模型测试了利多卡因在纳米脂质体凝胶中的渗透特性，包括药物的释放、扩散和渗透性能。该研究使用了3种具有不同膜的立式Franz扩散池(包括纤维素、Strat-M®和热分离的人体皮肤)和PAMPA模型，分别测试了6 h内该药物的渗透参数和平均累积释放量，结果4种方案的累积渗透量分别为(3 808.82±448.91)、(304.20±113.40)、(1 778.28±483.81)、(696.32±20.50)μg/cm^2，平均累积释放量百分比分别为(41.35±18.80)%、(3.45±1.21)%、(11.61±2.95)%、(13.93±0.41)%。该结果表明，3种模型的药物渗透测试结果均具有良好的相关性，该结果为局麻药的透皮渗透筛选提供了较为理想的候选评价模型。

4.3 抗氧剂

苯乙基间苯二酚(phenylethyl resorcinol，PER)是一种抗氧剂，可改善肤色不均，减少紫外线照射肌肤引起的皮肤着色问题，起到美白、祛斑作用[18]。Sinkó等[19]将PER溶解在13种不同的溶剂中，分别测定其在PAMPA模型和Franz扩散池猪耳皮中的渗透系数对数值。结果表明，PER的渗透系数与外加溶液的浓度无关，PAMPA模型与Franz扩散池猪耳皮渗透实验的渗透系数对数值之间有良好的相关性(相关系数R^2=0.844)。体外猪耳皮是公认的人体皮肤的替代模型，该结果表明，PAMPA皮肤模型能较好地替代猪耳皮，可用于高效、高通量药物渗透性筛选研究。

4.4 解热镇痛抗炎药

布洛芬是临床常用的一种非甾体抗炎药物，Luo等[20]对2种市售布洛芬制剂和2种布洛芬溶液(溶剂分别为异丙醇和聚乙二醇300)分别进行了人体皮肤、猪耳皮、硅膜模型以及PAMPA模型的皮肤渗透测试研究。结果表明，上述样本在PAMPA模型和硅膜模型中的渗透时间可长达6 h，且两模型的累积渗透量相当，药物渗透范围为91～136 μg/cm^2；在人体皮肤和猪耳皮中的渗透时间可长达48 h，48 h时样本在人体皮肤中的渗透范围为11～38 μg/cm^2，而在猪耳皮中的相应值为59～81 μg/cm^2。进一步对PAMPA模型中的布洛芬用量进行考察，结果表明，布洛芬给药体积为1 μL(溶剂为异丙醇或聚乙二醇300)适用于PAMPA模型中的有限剂量研究。与其他模型相比，PAMPA模型还能区分不同剂型(凝胶与溶液)的渗透性能差异，且与人体皮肤相比，PAMPA模型对布洛芬的渗透性更高。Wu等[21]利用离子液体技术用芳香族、四烷基铵和四烷基磷铵等制备了9种离子液体，考察了布洛芬制成TDDS药物的可行性。该研究通过PAMPA模型进行了9种离子液体的体外皮肤渗透测试，结果表明，与传统布洛芬钠盐相比，9种合成的布

洛芬离子液体均显示出了较高的皮肤渗透性，具有促进皮肤渗透的作用。

双氯芬酸钠属于非甾体抗炎药物，具有显著的镇痛、消炎及解热作用。Zsikó等[22]比较了双氯芬酸钠的1种水凝胶和2种乳膏剂（O/W型与W/O型）在PAMPA模型、Franz扩散池（人体皮肤拉曼映射法、纤维材料）中6 h的渗透参数。结果显示，3种方法测得的药物扩散渗透率接近，不同剂型的药物累积渗透量、渗透速率呈相同的大小顺序，均为O/W型乳膏剂＞水凝胶＞W/O型乳膏剂，提示3种方法的相关性较好，早期药物渗透性筛选可以使用PAMPA模型结合Franz扩散池（人体皮肤拉曼映射法）进行半定量分析。

4.5 维生素类

烟酰胺（niacinamide，NIA）为水溶性维生素，是维生素B_3的酰胺形式，临床主要用于防治皮肤粗糙、口炎、舌炎、病态窦房结综合征、房室传导阻滞等[23]。Zhang等[24]采用NIA普通溶液和市售制剂在负载猪皮肤和人体皮肤的传统垂直Franz扩散池（渗透24 h）和PAMPA模型（渗透2.5 h）中研究了NIA在有限和无限剂量条件下的皮肤渗透特征。结果证实，NIA在PAMPA模型与负载猪皮肤、人体皮肤载体的Franz扩散池中的累积渗透量呈线性相关，相关系数分别为0.88、0.71，表明PAMPA模型与负载2种皮肤的Franz扩散池的累积渗透量均具有良好的相关性，且NIA市售制剂的渗透量普遍高于普通溶液。研究结果说明，PAMPA模型可作为TDDS药物渗透性筛选的有效模型，有望替代传统的人体或猪皮肤模型。

Zhang等[25]在前期研究的基础上，又评估了NIA的10个二元和三元溶剂系统在PAMPA模型、猪皮肤和人体皮肤中的透皮性能。结果显示，在人体皮肤研究中，丙二醇和脂肪酸组成的二元溶剂系统明显增强了NIA的皮肤渗透性；而在PAMPA模型中，仅丙二醇和油酸溶剂没有显示出促进NIA皮肤渗透性的作用。这也说明PAMPA模型存在不足，在丙二醇和脂肪酸溶剂系统中，PAMPA模型与人体皮肤和猪皮肤的渗透数据不具有良好的相关性。

4.6 胆碱酯酶抑制剂

多奈哌齐是一种六氧吡啶类氧化物，属于第二代特异性可逆性中枢乙酰胆碱酯酶抑制剂，临床用于治疗轻度或中度阿尔茨海默病[26]。Wu等[27]将多奈哌齐与多库酯钠、布洛芬以及4种不饱和脂肪酸配对形成离子液体，以开发出一种有利于皮肤渗透的新型多奈哌齐给药形式，并采用PAMPA模型对其渗透性进行测定。结果显示，含有α-亚麻酸和二十二碳六烯酸的离子液体能增强药物渗透性，渗透系数分别是多奈哌齐游离碱的1.9倍和1.55倍；与多奈哌齐游离碱贴剂相比，用多奈哌齐离子液体制备的贴剂在皮肤渗透方面更具有优势。可见，PAMPA模型为促进TDDS的研发和应用提供了一个重要的技术手段。

4.7 天然产物活性成分

三叶鼠尾草挥发油中主要含桉树脑和樟脑，具有杀菌、杀病毒、杀真菌和杀虫作用[28]。Risaliti等[29]针对三叶鼠尾草挥发油的光不稳定性和挥发性，通过薄层蒸发将其制备成纳米囊泡，并对该挥发油的纳米囊泡进行了PAMPA模型的皮肤渗透性测试。结果表明，纳米囊泡不仅可以降低三叶鼠尾草挥发油的挥发性，还能增强其皮肤渗透作用，反映出PAMPA模型对皮肤渗透性具有高度的预测性。

金盏花具有抗炎和抗微生物特性，其有效活性成分有绿原酸、水仙素等[30]。Chanaj-Kaczmarek等[31]以水-乙醇为溶剂对金盏花进行提取获得金盏花冻干粉，用壳聚糖（80/1 000）作为载体与金盏花冻干粉混合（质量比1∶1）后制成水凝胶，经PAMPA模型研究表明，绿原酸和水仙素从该壳聚糖混合物水凝胶中的释放延长，且金盏花冻干粉中绿原酸和水仙素的表观渗透系数（P_{app}）分别为$(3.20\pm0.41)\times10^{-6}$ cm/s和$(1.60\pm0.06)\times10^{-6}$ cm/s，具有良好的渗透性。

此外，Vanti等[32]用磷脂90G、七叶皂苷和胆固醇作为纳米囊双层构成材料负载氯化小檗碱制备了磷脂纳米囊，并评估了该磷脂纳米囊在PAMPA模型、人体皮肤和兔耳皮肤中的渗透特性。结果表明，渗透24 h后，氯化小檗碱在再生纤维素膜（3.5 kDa）透析袋中的释放度达75%，且氯化小檗碱PAMPA模型的P_e值为1.12×10^{-6} cm/s，与人体皮肤和兔耳皮肤的渗透相比，PAMPA模型表现出更佳的皮肤应用特性。此外，Liu等[33]利用PAMPA模型测定了红枫中的以葡萄糖醇为核心的多种没食子鞣质类成分，Galanty等[34]利用PAMPA模型测定了2种松萝酸对映体，上述研究均表明PAMPA模型在天然产物活性成分药物筛选中具有良好的应用前景。

4.8 TDDS药物制剂

PAMPA模型不仅可以用于高通量筛选单体化合物、天然产物，还可用于测试TDDS药物透皮制剂的整体渗透性能。Vizserálek等[35]采用PAMPA模型测定得出尼古丁贴剂、芬太尼贴剂、卡巴拉汀贴剂和酮洛芬贴剂4种药物市售7种透皮贴剂6 h内的渗透率，并与制剂生产商所公布的制剂在Franz扩散池和动物体内的渗透参数进行了比较。结果表明，上述贴剂的渗透率大小依次为PAMPA模型＞Franz扩散池＞动物体内，且各评价方法数据均具有很好的相关性。其中，PAMPA模型渗透率高、成本低、重现性好、速度快，可作为透皮贴剂的理想替代评价方法。

5 总结与展望

上述研究表明，PAMPA模型已在TDDS各类药物的筛选中得到了广泛应用。但PAMPA模型不仅可以筛选

TDDS化学药物、天然产物活性成分及其新剂型与新技术[36]，还可以用于进行TDDS药物辅料如防腐剂、透皮促进剂（丙二醇、卡必醇、蔗糖酯）等的皮肤渗透性评价[37－39]。PAMPA模型的渗透性取决于药物亲脂亲水性、模型池内溶液pH、搅拌速度、过滤器孔隙率、不流动水层厚度、缓冲溶液类型、共溶剂种类、人工膜的组成比例以及体系温度等[40－42]。大量药物研究证明，PAMPA模型与Franz扩散池人体皮肤模型的渗透参数具有很好的相关性，但前提是要保证模型中人工膜的稳定性，并确定特定条件（如溶液pH应在8以下）[43]。

近年来，市面上已经出现了一些PAMPA模型自动化设备，比如美国Pion公司的皮肤PAMPA模型药物渗透性测试系统，该系统能模拟皮肤屏障功能，集合亚微摩尔级检测系统和高级数据处理软件，专门用于检测药物的经皮吸收特性，测试数据可信度高，重复性好，与Franz扩散池的相关系数高达0.85。该系统设备更加便捷化，节约了体内研究所耗费的大量时间和费用，极大地提高了药物高通量筛选的效率。在以后的TDDS透皮吸收评价研究中，可同时采用多种模型进行数据优化，例如，可以调整Franz扩散池-PAMPA联合模型的磷脂成分，以评估TDDS药物渗透性[44]；可以将计算机模拟模型、Franz扩散池与PAMPA模型交叉应用，筛选最佳渗透性TDDS药物[45]；甚至还可以将人工膜替换成人体皮肤，进行创新性TDDS药物研究[46]。通过改良PAMPA模型，与其他模型Franz扩散池、计算机模拟模型等相互补充联用，可避免单一模型造成的局限性，能更全面、准确地预测药物在皮肤组织的渗透性和吸收特性，为TDDS药物的透皮渗透研究提供可靠、多样的参考数据。

参考文献

[1] PENG D, SUN J F, WANG J Y, et al. Burden of skin disease: China, 1990-2019[J]. China CDC Week, 2021, 3(22): 472-475.

[2] SURVE M, BELUBBI A, SHAIKH M, et al. Application of prodrug to improve skin permeability: a review[J]. RRJoDFDP, 2021, 8(1): 1-11.

[3] OTTAVIANI G, MARTEL S, CARRUPT P A. Parallel artificial membrane permeability assay: a new membrane for the fast prediction of passive human skin permeability [J]. J Med Chem, 2006, 49(13): 3948-3954.

[4] 朱学敏，马敏，任略，等. 透皮吸收促进剂评价的新技术[J]. 中国药学杂志，2017，52(15)：1301-1307.

[5] PONMOZHI J, DHINAKARAN S, VARGA-MEDVECZKY Z, et al. Development of skin-on-A-chip platforms for different utilizations: factors to be considered[J]. Micromachines (Basel), 2021, 12(3): 294.

[6] 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.

[7] WU Y F, LIU H, NI J M. Advances in parallel artificial membrane permeability assay and its applications[J]. Yao Xue Xue Bao, 2011, 46(8): 890-895.

[8] BERBEN P, BAUER-BRANDL A, BRANDL M, et al. Drug permeability profiling using cell-free permeation tools: overview and applications[J]. Eur J Pharm Sci, 2018, 119: 219-233.

[9] KÖLLMER M, MOSSAHEBI P, SACHAROW E, et al. Investigation of the compatibility of the skin PAMPA model with topical formulation and acceptor media additives using different assay setups[J]. AAPS PharmSciTech, 2019, 20(2): 89.

[10] ZHANG Y L. Optimum delivery of topical actives and investigation of skin permeability assays[D]. London, UK: University College London, 2020.

[11] NEUPANE R, BODDU S H S, RENUKUNTLA J, et al. Alternatives to biological skin in permeation studies: current trends and possibilities[J]. Pharmaceutics, 2020, 12(2): 152.

[12] KENJI S. Skin permeation and disposition of therapeutic and cosmeceutical compounds[M]. Tokyo: Springer Japan, 2017: 391-397.

[13] ZSIKÓ S, CSÁNYI E, KOVÁCS A, et al. Methods to evaluate skin penetration *in vitro*[J]. Sci Pharm, 2019, 87(3): 19.

[14] 黄岸，蒙虎，关林，等. 大麻二酚在皮肤健康中的作用[J]. 中国美容医学，2022，31(3)：181-185.

[15] VANTI G, GRIFONI L, BERGONZI M C, et al. Development and optimisation of biopharmaceutical properties of a new microemulgel of cannabidiol for locally-acting dermatological delivery[J]. Int J Pharm, 2021, 607: 121036.

[16] AKANJI T. An *in vitro* investigation of the stability and permeability of phytocannabinoids for skincare formulations[D]. US: University of Rhode Island, 2021.

[17] ZSIKÓ S, CUTCHER K, KOVÁCS A, et al. Nanostructured lipid carrier gel for the dermal application of lidocaine: comparison of skin penetration testing methods[J]. Pharmaceutics, 2019, 11(7): 310.

[18] 于承仟，徐学刚，李远宏. 苯乙基间苯二酚的研究应用进展[J]. 中国皮肤性病学杂志，2020，34(6)：692-695.

[19] SINKÓ B, BÁRDOS V, VESZTERGOMBI 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.

[20] LUO L, PATEL A, SINKO B, et al. A comparative study of the *in vitro* permeation of ibuprofen in mammalian skin, the PAMPA model and silicone membrane[J]. Int J

Pharm，2016，505(1/2)：14-19.
[21] WU H，DENG Z Z，ZHOU B J，et al. Improved transdermal permeability of ibuprofen by ionic liquid technology：correlation between counterion structure and the physicochemical and biological properties[J]. J Mol Liq，2019，283：399-409.
[22] ZSIKÓ S，CSÁNYI E，KOVÁCS A，et al. Novel *in vitro* investigational methods for modeling skin permeation：skin PAMPA，Raman mapping[J]. Pharmaceutics，2020，12(9)：803.
[23] BOO YC. Mechanistic basis and clinical evidence for the applications of nicotinamide(niacinamide)to control skin aging and pigmentation[J]. Antioxidants(Basel)，2021，10(8)：1315.
[24] ZHANG Y L，LANE M E，HADGRAFT J，et al. A comparison of the *in vitro* permeation of niacinamide in mammalian skin and in the parallel artificial membrane permeation assay(PAMPA)model[J]. Int J Pharm，2019，556：142-149.
[25] ZHANG Y L，KUNG C P，SIL B C，et al. Topical delivery of niacinamide：influence of binary and ternary solvent systems[J]. Pharmaceutics，2019，11(12)：668.
[26] MENDES I T，RUELA A L M，CARVALHO F C，et al. Development and characterization of nanostructured lipid carrier-based gels for the transdermal delivery of donepezil[J]. Colloids Surfaces B，2019，177：274-281
[27] WU H，FANG F，ZHENG L L，et al. Ionic liquid form of donepezil：preparation，characterization and formulation development[J]. J Mol Liq，2020，300：112308.
[28] ISLAM A，AMJAD A，MAISA A L Q，et al. Spasmolytic effects of salvia triloba leaf extract on smooth muscles of the duodenum in rats[J]. Stud Ethno Medicine，2019，13(3)：169-174.
[29] RISALITI L，KEHAGIA A，DAOULTZI E，et al. Liposome vehiculation of the essential oils of salvia triloba and rosmarinus officinalis for the topical delivery[J]. PMIO，2017，4(S01)：S1-S202.
[30] GAVAN A，COLOBATIU L，HANGANU D，et al. Development and evaluation of hydrogel wound dressings loaded with herbal extracts[J]. Processes，2022，10(2)：242.
[31] CHANAJ-KACZMAREK J，PACZKOWSKA M，OSMAŁEK T，et al. Hydrogel delivery system containing *Calendulae flos* lyophilized extract with chitosan as a supporting strategy for wound healing applications[J]. Pharmaceutics，2020，12(7)：634.
[32] VANTI G，BANI D，SALVATICI M C，et al. Development and percutaneous permeation study of escinosomes，escin-based nanovesicles loaded with berberine chloride[J]. Pharmaceutics，2019，11(12)：682.
[33] LIU C，XU Y M，KIRK R D，et al. Inhibitory effects of skin permeable glucitol-core containing gallotannins from red maple leaves on elastase and their protective effects on human keratinocytes[J]. J Funct Foods，2020，75：104208.
[34] GALANTY A，POPIÓŁ J，PACZKOWSKA-WALENDOWSKA M，et al.(+)-Usnic acid as a promising candidate for a safe and stable topical photoprotective agent[J]. Molecules，2021，26(17)：5224.
[35] VIZSERÁLEK G，BERKÓ S，TÓTH G，et al. Permeability test for transdermal and local therapeutic patches using skin PAMPA method[J]. Eur J Pharm Sci，2015，76：165-172.
[36] CASAMONTI M，PIAZZINI V，BILIA A R，et al. Evaluation of skin permeability of resveratrol loaded liposomes and nanostructured lipid carriers using a skin mimic artificial membrane(skin-PAMPA)[J]. Drug Deliv Lett，2019，9(2)：134-145.
[37] CARRER V，ALONSO C，PONT M，et al. Effect of propylene glycol on the skin penetration of drugs[J]. Arch Dermatol Res，2020，312(5)：337-352.
[38] PARK J，LEE H，PARK K. Gastrointestinal tract and skin permeability of chemicals in consumer products using parallel artificial membrane permeability assay(PAMPA)[J]. Environ Anal Health Toxicol，2021，36(3)：e2021021-e2021020.
[39] BALÁZS B，VIZSERÁLEK G，BERKÓ S，et al. Investigation of the efficacy of transdermal penetration enhancers through the use of human skin and a skin mimic artificial membrane[J]. J Pharm Sci，2016，105(3)：1134-1140.
[40] ABD E，YOUSEF S A，PASTORE M N，et al. Skin models for the testing of transdermal drugs[J]. Clin Pharmacol，2016，8：163-176.
[41] CHI C T，LEE M H，WENG C F，et al. In silico prediction of PAMPA effective permeability using a two-QSAR approach[J]. Int J Mol Sci，2019，20(13)：3170.
[42] VIZSERÁLEK G. Examination of permeability of drugs by PAMPA method in theoretical and practical aspects[D]. Hungary：Semmelweis University，2016.
[43] SORIANO-MESEGUER S，FUGUET E，PORT A，et al. Optimization of experimental conditions for skin-PAMPA measurements[J]. ADMET DMPK，2020，8(1)：16-28.
[44] DE SOUZA TEIXEIRA L，VILA CHAGAS T，ALONSO A，et al. Biomimetic artificial membrane permeability assay over franz cell apparatus using BCS model drugs[J]. Pharmaceutics，2020，12(10)：988.
[45] ALONSO C，CARRER V，ESPINOSA S，et al. Prediction of the skin permeability of topical drugs using in silico and *in vitro* models：Science Direct[J]. Eur J Pharm Sci，2019，136：104945.
[46] LUO L. Mechanistic studies on skin permeation models[D]. London，UK：University College London，2017.

（收稿日期：2022-09-20　修回日期：2023-01-09）
（编辑：孙　冰）