

弹性脂质囊泡在经皮给药系统的研究进展

张利竣, 石森林*, 邵敬宝, 赵可娜(浙江中医药大学, 杭州 311402)

摘要: 目的 对近年来弹性脂质囊泡在经皮给药系统的研究与应用进行文献整理和归纳, 为以后该领域的研究提供借鉴。方法 查阅近 5 年弹性脂质囊泡在经皮给药系统的相关文献, 总结弹性脂质囊泡的分类、制备方法、促透机制、应用的研究进展, 提出其今后研究的重点方向。结果 弹性脂质囊泡具有较好的变形性、皮肤渗透性, 可以通过角质层, 更利于药物到达毛细血管被吸收, 提高生物利用度, 更有利于皮肤用药。结论 弹性脂质囊泡经皮给药系统是一种安全、有效的给药途径, 其顺应性更好, 在经皮给药方面有很好的应用前景。

关键词: 弹性脂质囊泡; 醇质体; 传递体; 类脂囊泡; 经皮给药

中图分类号: R944 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2019)04-0511-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.04.027

引用本文: 张利竣, 石森林, 邵敬宝, 等. 弹性脂质囊泡在经皮给药系统的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(4): 511-515.

Advances in Research of Elastin Lipid Vesicles in Transdermal Delivery System

ZHANG Lijun, SHI Senlin*, SHAO Jingbao, ZHAO Kena(Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 311402, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To summarize the research and application of elastic lipid vesicles in transdermal delivery systems in recent years, and to provide reference for future research in this field. **METHODS** The literature on the classification and preparation of elastin lipid vesicles, the mechanism of penetration promotion, and the application of the lipid-containing lipid vesicles were reviewed by referring to the related literature on transdermal delivery of elastic lipid vesicles for the past 5 years direction. **RESULTS** Elastin lipid vesicles had good deformability and skin permeability, and could pass through the stratum corneum, which was more conducive to drug absorption into the blood, improved bioavailability, and was more conducive to skin drug use. **CONCLUSION** The transdermal delivery system of elastin lipid vesicles is a safe and effective route of administration, with better compliance and promising application in transdermal delivery.

KEYWORDS: elastic lipid vesicles; alcoholic bodies; transfersomes; lipid vesicles; transdermal delivery

传统的脂质囊泡是指脂质体, 它由生理相容的磷脂和胆固醇组成^[1]。脂质体进行经皮给药, 可以增强亲水性和亲脂性药物的渗透, 同时, 作为药物载体, 可以避免首过效应, 使药物在皮肤内形成药物储库, 起到缓控释给药的目的。但是, 由于角质层中角质细胞的紧密排列, 脂质体不能完全渗透到皮肤深层, 大部分都保留在角质层中^[2]。因此, 需要考虑将脂质体一类的刚性囊泡变为柔性的脂质囊泡。传递体^[3]、醇质体^[4]和类脂囊泡^[5]作为新型弹性脂质囊泡(elastic lipid vesicles, ELVs), 既具有传统脂质囊泡的优点, 同时具有较好的弹性, 可以进入到皮肤深层, 到达角质层形成药物储库等效果。本文就 ELVs 中的传递体、醇质体和类脂囊泡的性质、组成、制备方法及应用进行综述。

1 ELVs 的分类

1.1 传递体

传递体是由普通脂质体经处方改进而来, 即在脂质体的成分中不加或者少加胆固醇, 同时加入表面活性剂。1992 年 Cevc 等^[6]首次报道了传递体, 其被定义为“由磷脂和边缘激活剂组成的自适应超柔性可变形弹性双层囊泡”。它是第 1 代 ELVs。

1.1.1 传递体的特点 传递体具有变形性, 能够穿过比自身尺寸更小的孔道, 因为它们可以挤压自己变形来通过孔道, 在通过孔道后重新恢复到原来的形状且组成不变^[7]。传递体能够提供缓释给药的效果, 可作为亲水性和疏水性药物以及低和高分子量药物的载体。据 Ramezani 等^[8]报道, 传递体内药物可以被毛细血管迅速消除, 药物从

作者简介: 张利竣, 男, 硕士生 Tel: (0571)61768139 E-mail: 1043362847@qq.com *通信作者: 石森林, 男, 博士, 教授 Tel: (0571)86613524 E-mail: pjstone@163.com

传递体释放表现出浓度依赖性,在较高的药物浓度下,可以起到全身给药的效果;而在中等浓度时,可以起到真皮层给药效果。因此,控制药物浓度,可以选择将药物递送到体循环或者局部皮肤组织。

1.1.2 传递体的组成 传递体是由具有生物相容性、可生物降解和无毒的磷脂以及边缘活性剂制备的。用于制备传递体的边缘激活剂通常是单链表面活性剂,一方面破坏囊泡稳定性而使其变形;另一方面,磷脂形成膜又为囊泡提供稳定性^[9]。

1.1.3 传递体的作用机制 深层的皮肤比表层含有更多的水,角质层中含有接近 15%的水,而活性表皮层中的含水量接近 75%。由于不同皮肤层的含水量差异,它们之间存在水合梯度^[10]。由水合梯度产生了水合力,水合力使角质细胞间隙变宽。因此,传递体可以透过致密排列的角质细胞渗透到更深的皮肤层。边缘活性剂使传递体具有适应耐压并自己恢复形态的特性,由于这种性质,它们能够通过比自身尺寸更小的孔径来传递药物^[11]。

1.2 醇质体

醇质体是第 2 代新型 ELVs 系统,又称为乙醇脂质体、含醇脂质体。Touitou 等^[12]于 2000 年首次报道了醇质体,它含有大量的乙醇和磷脂,可以增加药物的传递。

1.2.1 醇质体的特征 醇质体是一种多层囊泡结构,囊泡柔软可变形,能够穿过小于其自身尺寸的孔道,具有较好的膜流动性,易于变形可通过皮肤屏障^[13]。醇质体的包封率较高,它可以起到缓释给药并且可以作为亲水性和疏水性药物的载体。

1.2.2 醇质体的组成 醇质体主要由磷脂、乙醇(20%~45%)和水组成。与脂质体相比,乙醇代替了胆固醇作为主要成分,乙醇可以改变脂质层的排列,起到促渗剂的作用。同时,乙醇的存在还让囊泡带有负电荷,起到减小囊泡大小的作用。用于制备醇质体的磷脂常用的有大豆磷脂酰胆碱,卵磷脂酰胆碱,氢化磷脂酰胆碱等^[14]。乙醇和磷脂的浓度对于醇质体的粒径分布有重要影响,一般随着乙醇浓度升高而使粒径变小,随着磷脂浓度升高而变大。一般乙醇的用量最高为 45%,否则会让磷脂溶解,使囊泡破裂。

1.2.3 醇质体的渗透机制 Touitou 等^[12]在 2000 年阐述了醇质体的渗透机制,乙醇作为促渗剂,主要是通过乙醇、囊泡系统以及存在于皮肤中的

脂质的协同作用增加渗透。乙醇可以进入皮肤的脂质分子层,这种屏障被乙醇破坏,从而使皮肤脂质层屏障以及囊泡系统的脂质流体化,增加脂质分子流动性。因为乙醇与脂质分子极性头部的相互作用可以增加脂质流动性和细胞膜渗透性,从而导致角质层中存在的脂质的熔点降低,这反过来会使弹性囊泡中的脂质以及皮肤中的脂质流体化,可以使药物到达皮肤深层^[15]。此外,乙醇还降低囊泡和皮肤脂质的相变温度,增加流动性。

1.3 类脂囊泡

类脂囊泡又称为非离子表面活性剂囊泡,属于第 2 代 ELVs,由 Yoshioka 等^[16]首次提出。类脂囊泡是由非离子表面活性剂与胆固醇形成的一种单层或多层的药物载体,其结构组成和物理性质与传统脂质体类似,且具有较好的弹性,不易渗漏,较稳定。

1.3.1 类脂囊泡的特点 类脂囊泡由暴露在囊泡外的亲水末端及在内层的具有亲水头基和疏水尾基的非离子表面活性剂的双分子层构成。亲水性药物被类脂囊泡包裹在封闭的空间内,而疏水性药物自身嵌入双分子层中。类脂囊泡作为药物储库可将药物通过双分子层控释释放,并持续释放载入的药物,同时可靶向传递药物,使药物直接到达身体特定部位起效,以最小剂量达到最佳疗效^[17]。

1.3.2 类脂囊泡的组成 类脂囊泡主要有非离子型表面活性剂和胆固醇组成,使用的表面活性剂必须具有亲水性头部和疏水性尾部。胆固醇与非离子表面活性剂相互作用,胆固醇加入双层膜中使膜稳定并减少泄漏,从而提高了类脂囊泡的包封率,胆固醇也增加了膜的表面弹性^[18]。电荷诱导剂作为膜添加剂加入到双层膜中以稳定配方。

1.3.3 类脂囊泡的作用机制 类脂囊泡通过角质层层扩散,之后亲脂性药物通过融合、聚集和黏附穿过角质层。囊泡中的非离子表面活性剂使角质层的细胞松弛,从而增加药物的渗透。

2 ELVs 的制备方法

2.1 旋转薄膜蒸发法

这种方法最初由 Bangham^[19]使用,也被称为手摇法,它主要用于制备多层囊泡(multi lamellar vesicles, MLVs)。将磷脂和表面活性剂置于含有有机溶剂(如氯仿和甲醇的混合物的溶液)的圆底烧瓶中,在恒温(脂质的相变温度以上)和减压下旋

转。在烧瓶壁上形成一层薄膜,然后利用含有药物的含水介质对形成的膜进行水合,这会导致脂质膨胀并形成双层囊泡^[20]。然后通过挤出或超声处理粒径较大的囊泡获得所需的尺寸,这是形成多层囊泡的最常见方法之一。入脂质或水性介质中。然后对所形成的体系在 4℃进行超声处理直至其变成均匀分散体系并且在超声处理后至少 30 min 不产生分离,减压除去有机溶剂。此时,系统会转变成黏性凝胶,黏液悬浮液在 60℃用磷酸盐缓冲盐水稀释 10 min 以产生囊泡^[21]。未包封的材料和残余溶剂可以使用透析、凝胶色谱或离心去除。

2.2 涡流/超声处理方法

在这种方法中,磷脂和边缘激活剂通过剧烈摇动或搅拌混合,将它们悬浮在磷酸盐缓冲液中,将混合物转移到 10 mL 玻璃小瓶中,然后使用涡流或水浴超声波仪对所形成的悬浮液进行超声处理,在 60℃下用探针(钛探针)超声处理 3 min 用以产生囊泡^[22],进一步挤压通过不同大小的膜来获得所需大小的囊泡。该方法可以用来制备单层或多层囊泡。

2.3 乙醇注入法

含有药物的水溶液在恒温、连续搅拌下加热,将含磷脂和边缘活化剂的乙醇溶液逐滴注入到水溶液中。随着溶液与水介质接触,脂质分子沉淀并形成双层结构^[23]。与其他方法相比,这种方法有很多优点,简单、可重复、可扩展。

2.4 冷注射法

剧烈搅拌制备脂质和药物的乙醇溶液,同时可向制备的溶液中加入多元醇,并将混合物在 30℃下加热^[24]。将水逐滴加入到混合物中并连续搅拌以形成均匀的囊泡。通过挤压过膜可以达到所需的囊泡大小,但是缺点是整个过程必须使用密闭容器。

2.5 热注射法

磷脂放入水中并在 40℃加热直至形成胶体溶液。在相同温度下加热乙醇和丙二醇的溶液。然后将有机相加入到水相中,药物根据其固有的溶解度性质溶解在水或乙醇中^[25]。将这样配制的囊泡超声处理或挤出以达到所需的大小。

2.6 乙醚注射法

将胆固醇和非离子表面活性剂溶于乙醚中。然后将该混合物通过针头注入保持在 60℃的药物

水溶液中。将乙醚溶液蒸发至室温,得到粒径在 50~1 000 nm 内的单层囊泡^[26]。这种方法的优点为可以通过控制针的大小来控制粒径;而物质在乙醚中的有限溶解度和难以从最终制剂中除去乙醚是该方法的缺点。

2.7 泡沫法

将所有形成囊泡的组分分散在药物水溶液中,并使用高剪切均化器混合 15 s。将该均匀分散体置于三颈圆底烧瓶,第 1 个颈部是水冷反射,第 2 个颈部是温度计来检查温度,第 3 个颈部提供氮气供应。均质化后,立即使用连续的氮气流使分散体起泡,得到平均粒度为 0.2~0.5 μm 的囊泡^[27]。这种方法的优点是无需使用有机溶剂就可以一步制备出囊泡。

2.8 微流化法

2 个流化床流在相互作用内的微通道中以高速相互作用。由于高速和能量的作用,形成了小的均匀的单层非晶硅膜^[28]。这被称为浸没式射流原理,与其他方法相比,其具有更好的重现性。

2.9 跨膜 pH 梯度技术

将表面活性剂和胆固醇置于圆底烧瓶中并使用有机溶剂如氯仿溶解。减压蒸发溶剂,从而在烧瓶壁上留下薄膜。用 pH 4.0 的柠檬酸的涡旋混合将该膜水合,形成多层状囊泡。将这些囊泡冷冻并解冻 3 次,然后将它们进行超声处理,从而形成类脂囊泡悬浮液,再向其中加入药物水溶液。然后使用碱(如磷酸氢二钠)将水性药物样品的 pH 增加至 7~7.5,在整个类脂囊泡膜上产生 pH 梯度^[29]。将该混合物在 60℃下加热 10 min,中性 pH 产生质子化(膜不可渗透的)和未质子化(膜可渗透)形式的药物的混合物,其中未质子化形式的药物穿过类脂囊泡膜并在进入酸性介质后变得质子化,从而被捕获到囊泡中,这种扩散继续,直到药物的内部和外部浓度达到平衡。

上述方法中,传递体可以用旋转薄膜蒸发法、反向蒸发法、涡流/超声法、乙醇注入法来制备;醇质体可以由热注射、冷注射法、涡流/超声法、旋转薄膜蒸发法制备;类脂囊泡可以用乙醚注射法、泡沫法、微流化法、跨膜 pH 梯度法、涡流/超声法、旋转薄膜蒸发法制备。

3 应用

醇质体目前较多与凝胶剂等剂型合用^[13],现已有盐酸苯海索、补骨脂素、熊果苷、芹菜素、

氯诺昔康、睾酮、红霉素、利多卡因、栀子苷等药物的醇质体应用于经皮给药中。醇质体可以携带荧光探针进入细胞核^[14]，因此，可以将其用于基因给药及抗菌药物胞内抗感染。醇质体和传递体也被报道用于递送不稳定的药物^[15]，如蛋白质和肽、疫苗、生物利用度差的药物，用于局部作用的药物等。

类脂囊泡是一种有前景的皮肤给药剂型，具有渗透性好、成本效益高、稳定性好、相对无毒等显著优点。已经有报道可以用于抗皮肤老化和皱纹的化妆品^[17-18]。然而，类脂囊泡的技术仍处于起步阶段，需要进一步的研究和探索才能带出市场上可买到的耐腐生物抗菌剂产品。

传递体能够将宏观分子穿过皮肤。魏燕等^[30]利用传递体将盐酸青藤碱递送到大鼠体内，对于类风湿性关节炎具有较好的效果。Ahmed 等^[31]用薄膜分散法制得克林霉素制成传递体凝胶后，发现较普通的凝胶制剂，具有较好的铺展性，以及较好的累计渗透量。

ELVs 也有与离子导入法^[32]、超声等物理促渗方法结合，可以增加透皮量，对于 ELVs 的发展具有很大空间。ELVs 的研究与开发给经皮给药提供了一个新的载体，可以克服普通脂质体用于经皮给药的缺点，与口服给药相比，经皮给药可以提高患者顺应性，同时，调节脂质及药物含量可以选择到达体循环或者局部。

4 展望

目前 ELVs 因其独有的特点，在经皮给药系统的广泛使用。ELVs 的应用提供了许多优点：非侵入性给药、增强的透皮给药、避免首过效应、简化技术、减少胃肠道不良反应、增强局部效应等。因此，它们提供更好的治疗结果，并符合患者的要求。传统囊泡(如脂质体等)具有相对刚性，并因此不能有效地渗入皮肤，而 ELVs 具有通过比自身尺寸更小的皮肤的孔道，从而渗透进入更深的皮肤的能力。这使得这些弹性囊泡比传统囊泡在将药物递送到皮肤中和穿过皮肤时有利，可用于全身和局部给药。ELVs 在纳米医学中有一定的应用，可用于靶向输送治疗癌症、关节炎、结核病和艾滋病/艾滋病治疗等药物。

目前，ELVs 遇到的问题也有很多。人们应该关注可以产业化生产，并且可以起到缓解病痛的案例。尽管醇质体、传递体和类脂囊泡已经能够

实现这一目标，但成功的案例仍然有限。需要注意颗粒团聚的可能性。储存期间磷脂成分的氧化是未来必须克服的主要挑战。因此，至少对于加速和长期稳定性研究来说，应该设计方案进行研究。之后，通过使用表征工具如囊泡大小和分布、PDI、zeta 电位和黏度来对新鲜和老化/储存的样品进行统计表征。此外，在放大实验和储存过程中，如醇质体，由于在高温下酒精蒸发，可能会遇到困难。因此，控制温度的选择是醇质体放大的一个重要方面。为了克服这一挑战，建议在醇质体制备期间将醇与优化量的水性缓冲液混合，或者改用混合二元醇，减少乙醇用量。

未来，应重点开发用于治疗老年病的 ELVs，以及用表面配体对 ELVs 进行官能团修饰以便靶向输送药物以指定药物组织。环境、健康、制药和安全问题将会影响监管规范的制定。因此，为了将 ELVs 推广到市场，生产具有好的稳定性、治疗功效较好和健康危害最小的 ELVs 需要一个深思熟虑的过程。

REFERENCES

- [1] BAEK J S, CHO C W. Surface modification of solid lipid nanoparticles for oral delivery of curcumin: improvement of bioavailability through enhanced cellular uptake, and lymphatic uptake [J]. *Eur J Pharm Biopharma*, 2017(117): 132-140.
- [2] CHEN J, WEI N, LOPEZ-GARCIA M, et al. Development and evaluation of resveratrol, vitamin E, and epigallocatechin gallate loaded lipid nanoparticles for skin care applications [J]. *Eur J Pharm Biopharma*, 2017(117): 286-291.
- [3] SURINI S, SARAH S, DJAJADISASTRA J. Formulation and *in vitro* penetration study of transfersomes gel containing gotu kola leaves extract (*Centella asiatica* L. Urban) [J]. *J Young Pharm*, 2018, 10(1): 27-31.
- [4] ABDELLATIF M M, KHALIL I A, MAF K. Sertaconazole nitrate loaded nanovesicular systems for targeting skin fungal infection: *In-vitro*, *ex-vivo* and *in-vivo* evaluation [J]. *Int J Pharm*, 2017, 527(1/2): 1-11.
- [5] MONTENEGRO L. Lipid-based nanoparticles as carriers for dermal delivery of antioxidants [J]. *Curr Drug Metabo*, 2017, 18(5): 469-480.
- [6] CEVC G, BLUME G. Lipid vesicles penetrate into intact skin owing to the transdermal osmotic gradients and hydration force [J]. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 1992, 1104(1): 226-232.
- [7] RAI S, PANDEY V, RAI G. Transfersomes as versatile and flexible nano-vesicular carries in skin cancer therapy the state of the art [J]. *Nano Rev Exp*, 2017, 8(11): 1325708. Doi: 10.1080/20022727.2017.1325708.
- [8] RAMEZANI V, HONARVAR M, SEYEDABADI M, et al. Formulation and optimization of transfersome containing minoxidil and caffeine [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2018(44): 129-135.

- [9] JOSHI A, KULKARNI R, CHAUDHARI R. *In-vitro*, and *ex-vivo*, evaluation of Raloxifene hydrochloride delivery using nano-transfersome based formulations [J]. J Drug Deliv Sci Technol, 2018(45): 151-158.
- [10] YUSUF M, SHARMA V, PATHAK K. Nanovesicles for transdermal delivery of felodipine: Development, characterization, and pharmacokinetics [J]. Int J Pharm Investig, 2014, 4(3): 119-130.
- [11] CHAUHAN N, KUMAR K, PANT N C. An updated review on transfersomes: a novel vesicular system for transdermal drug delivery [J]. Univ J Pharm Res, 2017, 2(4): 49-52.
- [12] TOUITOU E, DAYAN N, BERGELSON L, et al. Ethosomes - novel vesicular carriers for enhanced delivery: characterization and skin penetration properties [J]. J Control Release, 2000, 65(3): 403-418.
- [13] ABDELSAMIE S M, KAMEL A O, SAMMOUR O A, et al. Terbinafine hydrochloride nanovesicular gel: *In vitro* characterization, *ex vivo* permeation and clinical investigation [J]. Eur J Pharm Sci, 2016(88): 91-100.
- [14] AKHTAR N, VARMA A, PATHAK K. Ethosomes as Vesicles for Effective Transdermal Delivery: From Bench to Clinical Implementation [J]. Curr Clin Pharmacol, 2016, 11(3): 168-190.
- [15] SHARMA G, GOYAL H, THAKUR K, et al. Novel elastic membrane vesicles (EMVs) and ethosomes-mediated effective topical delivery of aceclofenac: a new therapeutic approach for pain and inflammation [J]. Drug Deliv, 2016, 23(8): 3135-3145.
- [16] YOSHIOKA T, STERNBERG B, FLORENCE A T. Preparation and properties of vesicles (niosomes) of sorbitan monoesters (Span 20, 40, 60 and 80) and a sorbitan triester (Span 85) [J]. Int J Pharm, 1994, 105(1): 1-6.
- [17] WANG J Z, BI Y P, LI F, et al. Optimization on formulation of the matriline niosomes by Box-Behnken design and response surface methodology [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2015, 32(11): 1342-1346.
- [18] ALI I, SHAH M R, IMRAN M, et al. Synthesis of sulfur-based biocompatible nonionic surfactants and their nano-vesicle drug delivery [J]. J Surf Detergents, 2017, 20(6): 1-9.
- [19] BANGHAM A D, STANDISH M M, WATKINS J C, et al. Diffusion of univalent ions across the lamellae of swollen phospholipids [J]. J Mole Biol, 1965, 13(1): 238-243.
- [20] SHI J, ZHANG H D, WU X J, et al. Study of preparation technology of imiquimod liposomes based on pH gradient active drug loading method [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2018, 35(3): 325-329.
- [21] ZESIORANI N F, ANWAR E. Transfersome gel formulation of an ethanol extract of apples (*malus domestica* mill) containing antioxidants and in vitro penetration testing using franz diffusion cells [J]. Int J Appl Pharm, 2017(9): 32-37.
- [22] PAWAR A Y, JADHAV K R, CHAUDHARI L H. Transfersome: A novel technique which improves transdermal permeability [J]. Asian J Pharm, 2016, 10(4): S425-S436.
- [23] LI C, DENG L, ZHANG Y, et al. Silica-coated ethosome as a novel oral delivery system for enhanced oral bioavailability of curcumin [J]. Acta Pharm Sin(药理学报), 2012(11): 1541-1547.
- [24] HOU L, KONG M. Enhanced transdermal lymphatic drug delivery of hyaluronic acid modified transfersome for tumor metastasis therapy [J]. J Control Release, 2015(213): e77.
- [25] LIANG Z Y, YANG J M, DU L F, et al. Study on percutaneous permeation of ethosomes gel of Cinnamon extract [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2013, 30(11): 1202-1206.
- [26] GLUJOY M, SALERNO C, BREGNI C, et al. Percutaneous drug delivery systems for improving antifungal therapy effectiveness: A review [J]. Int J Pharm Pharm Sci, 2014, 6(6): 8-16.
- [27] RAVALIKA V, SAILAJA A K, RAVALIKA V, et al. Formulation and evaluation of etoricoxib niosomes by thin film hydration technique and ether injection method [J]. Nano Biomed Eng, 2017, 9(3): 242-248.
- [28] YANG L, WU W, OHKI Y, et al. Enhanced conductivity of polyaniline in the presence of nonionic amphiphilic polymers and their diverse morphologies [J]. J Appl Polym, 2017, 134(47): 455-470.
- [29] RAVALIKA V, SAILAJA A K, RAVALIKA V, et al. Formulation and evaluation of etoricoxib niosomes by thin film hydration technique and ether injection method [J]. Nano Biomed Eng, 2017, 9(3): 242-248.
- [30] WEI Y, ZHNAG Y S, ZHENG H S, et al. Study on preparation of sinomenine hydrochloride transfersomes and their therapeutic effects on rheumatoid arthritis in rats [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2017, 48(23): 4872-4579.
- [31] ABDELLATIF A A H, TAWFEEK H M. Transfersomal nanoparticles for enhanced transdermal delivery of clindamycin [J]. Aaps Pharmscitech, 2016, 17(5): 1067-1074.
- [32] MOHAMMED M I, MAKKY A M, TEAIMA M H, et al. Transdermal delivery of vancomycin hydrochloride using combination of nano-ethosomes and iontophoresis: *in vitro* and *in vivo* study [J]. Drug Deliv, 2016, 23(5): 1558-1564.

收稿日期: 2018-05-01
(本文责编: 曹粤锋)