

醇传递体在透皮给药系统中的研究进展

赵丹丹^{1,2}, 于莲¹, 冯幸福³, 戚映丹³, 应晓英^{2*}, 高建青^{2*} (1.佳木斯大学药学院, 黑龙江 佳木斯 154007; 2.浙江大学药学院, 杭州 310058; 3.宁波赛姆生物技术有限公司, 浙江 宁波 315806)

摘要: 由于角质层的限速屏障作用, 大部分药物透过皮肤的能力较差。醇传递体因能够将药物传递到皮肤深层和全身循环, 且制备方法简单, 使用安全而受到关注, 为药物的经皮渗透提供了新的传递载体。醇传递体具有高度变形性、促进药物经皮渗透、缓释、防止药物代谢降解等优点, 在药物的经皮吸收方面具有广阔的应用价值和开发前景。本文通过查阅国内外文献对醇传递体在透皮给药系统中的研究和应用等方面进行综述, 为其今后在透皮领域的进一步发展提供借鉴。

关键词: 醇传递体; 透皮给药系统; 制备方法; 研究进展

中图分类号: R944.4 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2019)09-1166-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.09.029

引用本文: 赵丹丹, 于莲, 冯幸福, 等. 醇传递体在透皮给药系统中的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(9): 1166-1171.

Advances in Research of Transethosome in Transdermal Drug Delivery System

ZHAO Dandan^{1,2}, YU Lian¹, FENG Xingfu³, QI Yingdan³, YING Xiaoying^{2*}, GAO Jianqing^{2*} (1.College of Pharmaceutical Sciences, Jiamusi University, Jiamusi 154007, China; 2.College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China; 3. Ningbo Saimuse Biotechnology Co., Ltd., Ningbo 315806, China)

ABSTRACT: The rate limiting barrier of the stratum corneum influences the transdermal performance in most drugs. Strong points such as deep-layer skin and systemic circulation delivery, accessible fabrication and safety in use make transethosome welcomed worldwide. It is a new delivery carrier that transethosome acts as for percutaneous penetration. Because of the high deformability, promotion in drug percutaneous penetration, sustained release and drug degradation prevention, transethosome owns a wide application future and development prospect in the field of drug percutaneous absorption. To provide references for the future development in terms of transdermal drug delivery system, a brief review is summarized through revising domestic and foreign literatures.

KEYWORDS: transethosome; transdermal drug delivery system; the method of preparation; research progress

透皮给药系统(transdermal drug delivery system, TDDS)是指以皮肤为给药途径, 将药物转运至局部组织或全身血液循环而发挥局部或全身作用的制剂。与常用的普通剂型(如口服片或注射剂)相比, TDDS 具有很多优点: 避免了口服给药时肝脏的首过效应及胃肠道对药物的破坏、透皮给药应用安全和方便、延长有效作用时间、能维持恒定的血药浓度等。皮肤由角质层、活性表皮、真皮和皮下脂肪组织组成^[1], 其中角质层是一种类似于“砖”和“水泥”型的结构^[2], 是影响药物透皮吸收的主要障碍^[3]。促进药物经皮渗透的方法有化学、物理学和药剂学 3 种。化学方法是指使用经皮吸收促进剂如氮酮、丙二醇、乙醇等^[3-4], 该方法能可逆地降低皮肤的屏障性能从而达到促进

药物经皮吸收的目的^[5], 然而, 化学方法对皮肤有刺激性, 容易对皮肤产生永久的伤害^[3]。物理学方法是指使用物理增强方法如离子导入法^[6-8]、超声导入法、微针^[9]和电穿孔等促进药物经皮渗透, 然而物理学方法顺应性不好, 且价格昂贵。药剂学方法是指应用纳米载体技术递送药物分子并增加药物的经皮渗透, 如脂质纳米粒、聚合物胶束和囊泡载体等, 其中囊泡载体又分为经典脂质体和新型脂质体, 新型脂质体包括传递体、醇质体、醇传递体、类脂囊泡、前体囊泡等。传递体、醇质体、醇传递体这 3 种载体结构相似, 组成不同。传递体是由磷脂、表面活性剂和水组成的新型脂质体。醇质体是由磷脂、高比例乙醇和水组成的新型脂质体。醇传递体主要有磷脂、乙醇、水和

作者简介: 赵丹丹, 女, 硕士生 Tel: (0571)88208440 E-mail: 1812570753@qq.com *通信作者: 应晓英, 女, 博士, 研究员 Tel: (0571)88208433 E-mail: yingxiaoying@zju.edu.cn 高建青, 男, 博士, 教授 Tel: (0571)88208436 E-mail: gaojianqing@zju.edu.cn

边缘活化剂(表面活性剂)或渗透增强剂组成的新型脂质体,它是在传递体和醇质体基础上开发的新型囊泡载体,具有2种载体的优点;醇传递体具有亲脂和亲水2个区域,能够容纳具有广泛溶解度的药物分子,其良好的变形性可使其轻易地渗透进入皮肤,因而受到越来越多的关注。本文对醇传递体的特性、处方组成的影响、制备方法、及其在透皮给药领域中的研究和应用等方面进行综述。

1 醇传递体特性

醇传递体是在传递体和醇质体基础上开发的新型囊泡载体,在透皮给药方面具有2种载体的优点^[10]。醇传递体包含磷脂、乙醇、表面活性剂(吐温20、吐温60、吐温80、司盘60、司盘65、司盘80、脱氧胆酸钠等)或渗透增强剂以及水,其结构见图1。醇传递体由于乙醇和表面活性剂的存在,其外观是半透明的^[11]。醇传递体可包封分子量范围为130.077~325 000 Da的药物^[12-13],其粒径大约在40~200 nm^[14],且相对于其他传统的囊泡系统更加稳定;醇传递体与传递体相比,无论在封闭或非封闭状态下都可以提高经皮给药效果;与醇质体相比,通过在醇质体中加入适宜表面活性剂,因表面活性剂插入磷脂双分子层,增加了磷脂分子间距离,干扰磷脂酰基链的顺序,增加了醇传递体的流动性,并在皮肤的水合作用下,醇传递体发生变形,“挤入”角质层,从而促进药

物的经皮吸收^[15]。醇传递体皮肤渗透的机制有2点^[16]:①乙醇效应:乙醇渗透到细胞间脂质中并降低细胞膜多层脂质的密度并使载体柔性增加;②醇传递体效应:醇传递体作为渗透促进剂,破坏角质层细胞间脂质,扩大皮肤的毛孔,并促进分子间相互作用和药物渗透穿过皮肤。

2 处方组成对醇传递体性质的影响

2.1 乙醇

乙醇是醇传递体的重要组成部分。醇传递体的粒径随乙醇浓度增加而减小^[17-18]。制备稳定醇传递体的最佳乙醇浓度范围为30%~40%,减少乙醇的含量至20%可能会导致囊状结构太小^[19]。但是乙醇浓度超过最佳水平将引起磷脂双分子层渗漏,并导致囊泡粒径的轻微增加和包封率的显著下降;若再进一步增加乙醇浓度,高浓度的乙醇会导致乙醇烃链的相互渗透,从而减小囊泡的大小甚至溶解囊泡。囊泡电荷是影响囊泡性质如稳定性及囊泡与皮肤之间相互作用的重要参数。醇传递体相对于其他传统的囊泡系统更加稳定,其原因在于:①乙醇作为表面负电荷的供体,可避免由于静电排斥引起的囊泡系统的聚集;②乙醇自身具有稳定作用^[20]。此外,乙醇对醇传递体包封率也有显著影响,乙醇增加了亲脂性和两亲性药物的溶解度,随着乙醇浓度的增加,包封率也随着增加^[21],这种关系在乙醇浓度为20%~40%是线性的^[22]。

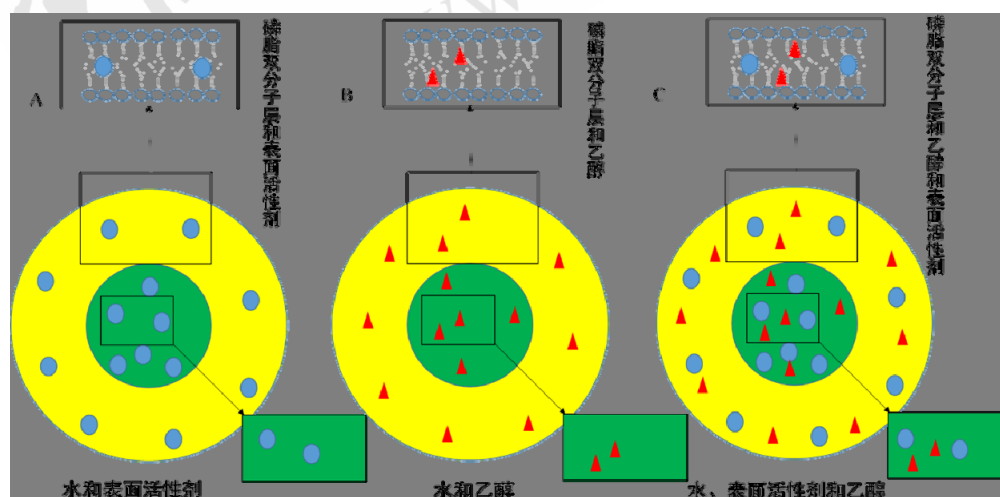


图1 超可变形囊泡的示意图

A-传递体; B-醇质体; C-醇传递体。

Fig. 1 Schematic representation of ultra-deformable vesicles

A-transfersomes; B-ethosomes; C-transethosomes.

2.2 磷脂

磷脂浓度和磷脂类型会影响囊泡的大小、包封率、 ζ -电位、稳定性和渗透性。醇传递体中通常磷脂的浓度范围为 0.5%~5%^[23],在一定浓度范围内随着磷脂浓度增加,囊泡粒径增大^[24]。不同的磷脂类型对醇传递体粒径和稳定性也有很大影响,但对包封率影响不大。Shen 等^[25]发现, Lipoid S100 或 SPC50 制备的醇传递体粒径小于 Lipoid E80 制备的醇传递体,且磷脂酰胆碱含量较高的磷脂制备得到的囊泡更稳定。

2.3 表面活性剂或渗透增强剂

醇传递体中常用的表面活性剂有吐温类、司盘类、胆酸钠和牛磺胆酸钠等。不同的表面活性剂或渗透增强剂的用量范围不同,如吐温类表面活性剂浓度范围一般为磷脂浓度的 15%~50%^[19,25-26]。吐温 80 在醇质体纳米载体中的作用主要是增大药物溶解性和预防囊泡融合^[26-27],从而减小囊泡粒径并增强系统稳定性和皮肤渗透性。Chen 等^[28]通过加入吐温 80 制备丹皮酚醇传递体,提高了丹皮酚的稳定性。Shen 等使用吐温 60 制备青蒿琥酯和常山碱醇传递体,发现 5 d 后有针状结晶形成^[25]。Bragagni 等^[26]制备含有吐温 20 的塞来昔布醇传递体,发现与含有吐温 80 或胆酸钠(阴离子表面活性剂)的醇传递体相比,含有吐温 20 的醇传递体具有较小的粒径 $[(258.4\pm 3.3)\text{nm}]$ 、较高的包封率(54.4%)及更高的经皮渗透量。但另有研究发现吐温 20 制备的醇传递体并不稳定^[25]。司盘类表面活性剂在醇传递体中也有应用,其最高浓度可达磷脂浓度的 50%,其中司盘 80、司盘 60 和司盘 40 制备的醇传递体并不稳定^[25-26],而司盘 20 分别加入到咖啡因和维生素 E 中可以制备出稳定的醇传递体^[11]。油酸是一种常见的渗透增强剂,常用的浓度范围为磷脂浓度的 0.5%~3%^[29-30],其通过增加角质层的流动性影响囊泡大小、弹性、 ζ -电位和皮肤渗透性^[30]。Song 等^[29]使用浓度 0.5% 油酸作为渗透增强剂,发现含有油酸的伏立康唑醇传递体比含有吐温 80 或牛磺胆酸钠的醇传递体粒径更小且更有弹性。此外,含有油酸的醇传递体具有较高的负 ζ 电位、皮肤渗透率及更高的药物皮肤滞留量。Ma 等还发现咪喹莫特在含有油酸的醇传递体包封率 $(85.38\%\pm 1.4\%)$ 显著高于在经典醇质体中的包封率 $(41.93\%\pm 2.1\%)$ ^[31]。除了油酸之外,也有报道将 L-薄荷醇^[30]或二甲基亚砷^[32]

作为渗透增强剂加入到醇质体中促进药物的经皮吸收。

3 醇传递体制备方法

3.1 冷法

冷法^[14,16,33]是常用的制备醇传递体的方法,是指将磷脂、渗透促进剂及其他脂质材料用乙醇溶解在密封容器中,将该体系置于集热式恒温加热磁力搅拌器加热到 30 °C 并磁力搅拌 30~35 min,药物溶在相应的水相或有机相取决于其亲水性或者亲脂性,然后将有机相缓慢加入至水相中,温度保持在 30 °C 不变,持续搅拌一段时间,得到醇传递体混悬液。可以通过超声的方式减小粒径,并保存在冰箱^[34]。

3.2 热法

热法^[14,16]是指将磷脂分散在 40 °C 热水中形成胶体溶液,渗透促进剂加入到有机相乙醇中并加热至 40 °C,药物根据其亲水性或者亲脂性溶在相应的水相或有机相里,然后将有机相加至水相中,将该混合体系充分搅拌一定时间,在整个制备过程中温度保持在 40 °C,最后通过探头超声的方式减小粒径^[35],另外为了防止乙醇和水挥发,整个制备过程要在密封或有盖的容器里进行。

3.3 薄膜水化法^[31]

将磷脂、表面活性剂溶于有机相(如氯仿、甲醇等),在高于脂质相变温度下,旋转蒸发除去有机溶剂以获得脂质薄膜,并将其在真空下保持过夜以除去痕量的有机溶剂,然后加入适量溶液(磷酸盐缓冲溶液与乙醇适当比例)在无真空条件下旋转水合一段时间,药物根据其理化性质溶解在有机相或水相,最后将得到的醇传递体溶液超声处理至所需的粒径大小。

3.4 经典法

磷脂、表面活性剂或渗透增强剂溶解在乙醇中并用浴水加热至 $(30\pm 1)^{\circ}\text{C}$,缓慢加入双倍体积的蒸馏水,并进行不断的机械搅拌,药物溶在相应的水相或有机相取决于其亲水性或者亲脂性,最后用聚碳酸酯膜反复 3 次进行挤压得到醇传递体混悬液^[16]。

4 醇传递体在经皮给药方面的应用

4.1 非甾体抗炎药物递送

吡罗昔康、酮咯酸氨丁三醇、依托度酸皆是用于治疗类风湿性关节炎、骨关节炎和其他炎症性疾病的非甾体抗炎药,但是口服会引起胃肠道

副反应, 适合使用醇传递体进行经皮给药。Garg 等^[36]将醇传递体作为吡罗昔康经皮给药的载体, 通过优化药物渗透量、皮肤中的药物滞留量、包封率和囊泡粒径等指标, 得到吡罗昔康醇传递体, 并将其进一步制成凝胶, 得到吡罗昔康醇传递体凝胶, 与其他类似的囊泡(脂质体、醇质体和传递体)凝胶相比, 有最高的药物渗透量和皮肤滞留量, 并能延长药物释放, 且在冷藏 $[(5\pm 3)^{\circ}\text{C}]$ 条件下 28 d 内稳定。透皮递送酮咯酸氨丁三醇也是一个很有发展前景的方向, 可以减少其不良反应。Shaji 等^[33]通过体外渗透实验证明酮咯酸氨丁三醇醇传递体相对于其醇质体表现出更好的透皮效果。Gondkar 等^[37]以醇传递体凝胶作为依托度酸的载体, 以透皮方式进行给药, 体外研究发现醇传递体凝胶的经皮促渗能力强, 显示出良好的抗炎活性。

4.2 中药抗炎药物递送

丹皮酚具有抗过敏、抗炎和镇痛活性。然而由于其水溶性、稳定性差, 使得该药物在临床上的应用受到限制。Chen 等^[28]制备醇传递体作为经皮递送丹皮酚的载体, 实验结果表明丹皮酚醇传递体具有较窄的粒径分布, 其粒径 $[(122.5\pm 7.5)\text{nm}]$ 小于丹皮酚传递体 $[(256.5\pm 8.9)\text{nm}]$, 具有更高的包封率 $(85.5\%\pm 5.2\%)$; 在体外渗透实验中, 丹皮酚醇传递体相比于传递体其在猪耳朵皮肤中具有更高的滞留量; 丹皮酚醇传递体的 AUC 分别比传递体和 35%乙醇丹皮酚饱和溶液高约 1.57 倍和 3.52 倍, 该制剂显著提高了丹皮酚的生物利用度。

4.3 抗氧化药物递送

绿茶是丰富的天然材料之一, 具有许多健康益处。绿茶中含有约 4 000 种生物活性成分, 其中最主要的是多酚^[38]。绿茶中的多酚主要来自儿茶素类, 约占绿茶生物活性成分总量的 30%, 这些化合物具有很高的抗氧化活性, 有利于预防许多与氧化应激增加而引起的疾病, 如癌症、糖尿病和心血管疾病。然而, 绿茶儿茶素中的没食子儿茶素没食子酸酯因极性高 $(\log P=0.48)$ 和分子量大 (458.37 Da) 而不易渗透到皮肤中。Ramadon 等^[39]将绿茶提取物制备成醇传递体凝胶, 与非醇质体凝胶相比, 醇传递体凝胶更稳定, 并增加穿透皮肤的药量。

4.4 抗痛风药物递送

秋水仙碱用于治疗痛风、假性痛风、家族性地中海热和许多其他疾病。口服给药生物利用度

差, 并且有严重的胃肠道不良反应, 且该药物具有较低的治疗指数。为了克服这些缺点, Abdulbaqi 等^[24]使用醇传递体凝胶作为秋水仙碱透皮递送的载体, 发现与非醇质体凝胶相比, 用秋水仙碱醇传递体凝胶显著增强了经皮渗透能力, 经过优化的秋水仙碱醇传递体凝胶在 $(4\pm 2)^{\circ}\text{C}$ 条件下具有很好的稳定性。

4.5 抗肥胖药物递送

辣椒素是一种在辣椒中发现的活性化合物, 已被证明具有抗肥胖的特性。Azizah 等^[40]将醇传递体作为辣椒素的经皮给药载体, 与直接法制备的醇传递体相比, 薄膜法制备的醇传递体有更好的性质, 粒径为 $(74.9\pm 2.02)\text{nm}$, 包封率为 $84.85\%\pm 1.15\%$ 。为了增加黏附性, 使用 1%卡波姆基质将醇传递体悬浮液制备成凝胶制剂, 并使用小鼠腹部皮肤进行体外渗透试验, 对辣椒素醇传递体凝胶与辣椒素凝胶透皮效果进行比较, 发现醇传递体辣椒素凝胶能更好地渗透大鼠皮肤。

4.6 抗真菌药物递送

伏立康唑用于治疗真菌感染, 然而市面上伏立康唑常用的剂型通常是口服片剂、口服混悬剂或静脉注射剂。虽然伏立康唑的生物利用度大约为 96%, 但是口服会产生视觉障碍、皮疹、腹痛、恶心和呕吐等不良反应, 医师一般不会选择口服伏立康唑治疗局部感染, 因此使用局部透皮给药系统递送伏立康唑是一种更好的替代方案。Song 等^[29]将醇传递体作为伏立康唑经皮给药载体, 透射电子显微镜显示醇传递体呈不规则球形, 并且相对于其他规则球形的囊泡结构系统表现出更好的流动性。与弹性脂质体、传统脂质体相比, 醇传递体显著增强了伏立康唑的皮肤渗透 $(P<0.05)$, 增强了伏立康唑在真皮/表皮区域中的皮肤滞留量。

4.7 抗肿瘤药物递送

Ma 等^[31]将醇传递体作为咪喹莫特经皮给药载体, 发现这是一种完全可行的治疗皮肤癌症的手段。和醇质体相比, 醇传递体表现出了更好的渗透效果和更大的渗透量, 并对咪喹莫特醇传递体透皮机制进行研究, 结果表明醇传递体制剂主要通过流化和提取脂质双层来增强药物的渗透; 同时评估了咪喹莫特醇传递体对小鼠背部皮肤的刺激性, 组织学检查表明背部皮肤中不显示炎症细胞浸润或红斑进一步证实了醇传递体的生物相容性。

5 结语

大多数生物活性分子不能穿透角质层屏障,醇传递体具有流化和干扰角质层刚性脂质系统的能力,成为用于中等和大分子量生物活性分子的有效非侵入性药物递送载体,为透皮递送各种生物活性分子提供了新的方法。在囊泡性质和皮肤渗透能力方面,发现醇传递体与传统的醇质体相比具有更好的性质,醇传递体可通过改变表面活性剂或渗透促进剂的量、乙醇的量来改变醇传递体的性质及渗透能力。另外将醇传递体纳入合适的范畴—有效的载体,如凝胶,可以增加在作用部位的停留时间,获得更好的皮肤渗透量和治疗效果。然而醇传递体的有效临床探索也是一个挑战,有必要在临床上评估并检查它的效果,因为醇传递体含有乙醇,乙醇对皮肤有刺激性作用,所以醇传递体需要在某些特定的临床条件下进行安全性探索,如将其应用于开放的湿疹区域。醇传递体为透皮给药带来了新的机遇和挑战,未来这方面的研究主要集中在如何控制药物在体内的释放和长期安全性方面,以保证获得更好的疗效。

REFERENCES

- [1] ERDŐ F, HASHIMOTO N, KARVALY G, et al. Critical evaluation and methodological positioning of the transdermal microdialysis technique. A review [J]. J Control Release, 2016(233): 147-161.
- [2] BARRY B W. Mode of action of penetration enhancers in human skin [J]. J Control Release, 1987, 6(1): 85-97.
- [3] JAIN S, PATEL N, MADAN P, et al. Quality by design approach for formulation, evaluation and statistical optimization of diclofenac-loaded ethosomes via transdermal route [J]. Pharm Dev Technol, 2015, 20(4): 473-489.
- [4] HAN F, YIN R, CHE X, et al. Nanostructured lipid carriers (NLC) based topical gel of flurbiprofen: design, characterization and *in vivo* evaluation [J]. Int J Pharm, 2012, 439(1-2): 349-357.
- [5] ASCENCIO S M, CHOE C S, MEINKE M C, et al. Confocal Raman microscopy and multivariate statistical analysis for determination of different penetration abilities of caffeine and propylene glycol applied simultaneously in a mixture on porcine skin *ex vivo* [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2016(104): 51-58.
- [6] PATEL N, JAIN S, MADAN P, et al. Influence of electronic and formulation variables on transdermal iontophoresis of tacrine hydrochloride [J]. Pharm Dev Technol, 2015, 20(4): 442-457.
- [7] PATEL N, JAIN S, MADAN P, et al. Application of design of experiments for formulation development and mechanistic evaluation of iontophoretic tacrine hydrochloride delivery [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2016, 42(11): 1894-1902.
- [8] PATEL N, JAIN S, LIN S. Transdermal iontophoretic delivery of tacrine hydrochloride: Correlation between *in vitro* permeation and *in vivo* performance in rats [J]. Int J Pharm, 2016, 513(1-2): 393-403.
- [9] KIM Y C, LEE S H, CHOI W H, et al. Microneedle delivery of trivalent influenza vaccine to the skin induces long-term cross-protection [J]. J Drug Target, 2016, 24(10): 943-951.
- [10] KUMAR L, VERMA S, SINGH K, et al. Ethanol based vesicular carriers in transdermal drug delivery : nanoethosomes and transethosomes in focus [J]. Nano World J, 2016, 2(3): 41-51.
- [11] ASCENSO A, RAPOSO S, BATISTA C, et al. Development, characterization, and skin delivery studies of related ultra-deformable vesicles: transfersomes, ethosomes, and transethosomes [J]. Int J Nanomed, 2015(10): 5837-5851.
- [12] AINBINDER D, TOUITOU E. A new approach for skin tumor treatment: from delivery system characterization to *in vivo* evaluation [J]. Drug Deliv Transl Res, 2011, 1(1): 53-65.
- [13] CHEN M, GUPTA V, ANSELMO A C, et al. Topical delivery of hyaluronic acid into skin using SPACE-peptide carriers [J]. J Control Release, 2014, 173(1): 67-74.
- [14] SHAJI J, BAJAJ R. Transethosomes: A new prospect for enhanced transdermal delivery [J]. Int J Pharm Sci Res, 2018, 9(7): 2681-2685.
- [15] 朱金燕, 毛小明, 薛红梅, 等. 醇质体在经皮给药系统中的应用研究进展[J]. 包头医学院学报, 2017, 33(12): 130-132.
- [16] JONDALEKAR T M, AHER S S, SAUDAGAR R B, et al. Transethosome: Novel vesicular carrier for enhanced transdermal drug delivery system [J]. Res J Pharm Technol, 2017, 10(6): 1816-1819.
- [17] AHAD A, AQIL M, KOHLI K, et al. Enhanced transdermal delivery of an anti-hypertensive agent via nanoethosomes: statistical optimization, characterization and pharmacokinetic assessment [J]. Int J Pharm, 2013, 443(1/2): 26-38.
- [18] RAKESH R, ANOOP K R. Formulation and optimization of nano-sized ethosomes for enhanced transdermal delivery of cromolyn sodium [J]. J Pharm Bioallied Sci, 2012, 4(4): 333-340.
- [19] ABDULBAQI I M, DARWIS Y, KHAN N A K, et al. Ethosomal nanocarriers: the impact of constituents and formulation techniques on ethosomal properties, *in vivo* studies, and clinical trials [J]. Int J Nanomed, 2016(11): 2279-2304.
- [20] VERMA P, PATHAK K. Nanosized ethanolic vesicles loaded with econazole nitrate for the treatment of deep fungal infections through topical gel formulation [J]. Nanomedicine, 2012, 8(4): 489-496.
- [21] JAIN S, UMAMAHESHWARI R B, BHADRA D, et al. Ethosomes: A novel vesicular carrier for enhanced transdermal delivery of an antiHIV agent [J]. Indian J Pharm Sci, 2004, 66(1): 72-81.
- [22] PRASANTHI D, LAKSHMI P K. Development of ethosomes with taguchi robust design-based studies for transdermal delivery of alfuzosin hydrochloride [J]. Int Curr Pharm J, 2012, 1(11): 370-375.
- [23] LIMSUNWAN T, AMNUAIKIT T. Development of ethosomes containing mycophenolic acid [J]. Procedia Chem, 2012(4): 328-335.
- [24] ABDULBAQI I M, DARWIS Y, ASSI R A, et al. Transethosomal gels as carriers for the transdermal delivery of colchicine: statistical optimization, characterization, and *ex vivo* evaluation [J]. Drug Des, Dev Ther, 2018(12): 795-813.
- [25] SHEN S, LIU S Z, ZHANG Y S, et al. Compound antimalarial ethosomal cataplastm: preparation, evaluation, and mechanism

- of penetration enhancement [J]. *Int J Nanomed*, 2015(10): 4239-4253.
- [26] BRAGAGNI M, MENNINI N, MAESTRELLI F, et al. Comparative study of liposomes, transfersomes and ethosomes as carriers for improving topical delivery of celecoxib [J]. *Drug Deliv*, 2012, 19(7): 354-361.
- [27] ZHAO Y Z, LU C T, ZHANG Y, et al. Selection of high efficient transdermal lipid vesicle for curcumin skin delivery [J]. *Int J Pharm*, 2013, 454(1): 302-309.
- [28] CHEN Z X, LI B, LIU T, et al. Evaluation of paeonol-loaded transethosomes as transdermal delivery carriers [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2017(99): 240-245.
- [29] SONG C K, BALAKRISHNAN P, SHIM C K, et al. A novel vesicular carrier, transethosome, for enhanced skin delivery of voriconazole: characterization and *in vitro/in vivo* evaluation [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2012(92): 299-304.
- [30] VERMA P, RAM A. Effect of different penetration enhancers on skin permeation of drug using ethosomal carrier systems [J]. *J Curr Pharm Res*, 2011, 5(1): 42-44.
- [31] MA M, WANG J, GUO F, et al. Development of nanovesicular systems for dermal imiquimod delivery: physicochemical characterization and *in vitro/in vivo* evaluation [J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2015, 26(6): 1-11.
- [32] AINBINDER D, TOUITOU E. A new approach for skin tumor treatment: from delivery system characterization to *in vivo* evaluation [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2011, 1(1): 53-65.
- [33] SHAJI J, GARUDE S. Transethosomes and ethosomes for enhanced transdermal delivery of ketorolac tromethamine: a comparative assessment. [J]. *Int J Curr Pharm Res*, 2014, 6(4): 88-93.
- [34] SIVAKRANTH M, ARA P A, KRISHNAVENI C, et al. Ethosomes: a novel vesicular drug delivery system [J]. *Int J Adv Pharm*, 2012, 2(1): 16-27.
- [35] TYAGI L K, KUMAR S, MAURYA S S, et al. Ethosomes: Novel vesicular carrier for enhanced transdermal drug delivery system [J]. *Bull Pharm Res*, 2013, 3(1): 6-13.
- [36] GARG V, SINGH H, BHATIA A, et al. Systematic development of transethosomal gel system of piroxicam: formulation optimization, *in vitro* evaluation, and *ex vivo* assessment [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2017, 18(1): 58-71.
- [37] GONDKAR S B, PATIL N R, SAUDAGAR R B. Formulation development and characterization of etodolac loaded transethosomes for transdermal delivery [J]. *Res J Pharm Technol*, 2017, 10(9): 3049-3057.
- [38] ANAND J, UPADHYAYA B, RAWAT P, et al. Biochemical characterization and pharmacognostic evaluation of purified catechins in green tea (*Camellia sinensis*) cultivars of India [J]. *Biotech*, 2015, 5(3): 285-294.
- [39] RAMADON D, PRAMESTI S S, ANWAR E. Formulation, stability test, and *in vitro* penetration study of transethosomal gel containing green tea (*Camellia sinensis* L. Kuntze) Leaves Extract [J]. *Int J App Pharm*, 2017, 9(5): 91-96.
- [40] AZIZAH N, SAGITA E, ISKANDARSYAH I. *In vitro* penetration tests of transethosome gel preparations containing capsaicin [J]. *Int J App Pharm*, 2017(9): 116-119.

收稿日期: 2018-08-18

(本文责编: 蔡珊珊)