

经皮给药中纳米制剂与皮肤的质构效关系*

孔明 程晓杰 陈西广**

(中国海洋大学海洋生命学院, 青岛 266003)

摘要 皮肤是人体最大的器官, 也为药物的递送提供了重要途径. 经皮给药是药物以皮肤为媒介, 透过皮肤吸收的途径. 因此, 皮肤角质层是经皮给药的最大限速障碍. 纳米经皮给药系统具有透皮效率高、缓释性、避免药物肝脏首过效应、副作用少等优点, 是通过纳米制剂与皮肤组织之间的相互作用实现的. 其中, 纳米制剂的结构和组分与其发挥皮肤促渗效用密切相关. 深入透彻地了解纳米制剂与皮肤质构效关系, 有助于新型透皮纳米制剂的设计, 有助于利用综合手段构建安全、高效、实用的经皮给药系统.

关键词 经皮给药, 纳米制剂, 渗透途径, 透皮吸收机制

学科分类号 Q819, R944.1, R-1

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2013.00259

经皮给药 (transdermal drug delivery, TDD) 是以皮肤为给药途径, 连续地将药物传递到皮肤表面或循环系统中, 从而发挥皮肤局部或全身治疗的作用^[1]. 纳米制剂依靠自身粒径小、比表面积大的物理特性, 可与皮肤表面充分接触反应, 促进药物透皮吸收. 但不同纳米载体与皮肤相互作用的机制不同, 产生的透皮效率不同. 因此, 实现药物的皮肤深层渗透和吸收, 需要对纳米制剂的透皮机制有清楚的认识, 这对高效透皮制剂的研发具有重要意义. 此外, 经皮给药在改善浅表层癌细胞的控制与治疗效果、通过抗原呈递细胞诱发机体免疫反应、增强对淋巴系统给药效率等方面, 表现出特有的优势. 本文结合皮肤的生理结构及常用透皮纳米制剂的特定理化特征, 综述了经皮给药纳米制剂的透皮吸收机制, 并就经皮给药在生物学方面的研究和应用进行了展望.

1 皮肤的生理结构与透皮吸收途径

皮肤是人体的最外层组织, 提供抵御机械、渗透和紫外线等损伤的屏障, 对人体有重要的保护作用. 皮肤由表皮、真皮、皮下组织, 以及毛囊和汗腺等皮肤附属器组成, 厚度约为 2 mm. 表皮主要由各层次形状不同的角质形成细胞组成. 细胞间的

吻合和重叠较为致密, 排列行列也多形成板层结构, 不易为外界物质渗透和扩散. 尤其是最外层的角质层, 由非活性角质细胞和细胞间脂质形成砖墙式结构(图 1), 厚度仅为 5~20 μm , 但却是决定透皮吸收的主要限速障碍^[2]. 其中, 角质细胞是由角蛋白细丝构成的蛋白质复合体, 形状扁平, 彼此交错排列, 堆叠成致密的板层结构, 似砖墙结构中的砖块, 可以结合大量水分子^[3]. 细胞间脂质似填充在砖块间的水泥灰浆, 在细胞间呈高度有序排列的脂质双分子层, 包覆于角质细胞周围, 具有很高的水分屏障作用^[4]. 活性表皮层与真皮层水分含量高, 含水量由皮肤深层向浅表层呈明显下降趋势, 由此形成的梯度渗透压力, 是物质透皮吸收的主要动力. 真皮与皮下组织对药物穿透的阻力小. 由于毛细血管网和淋巴管存在于真皮层上部, 所以药物渗透到达真皮后很快就被吸收.

* 国家自然科学基金(31240007), 山东省优秀中青年科学家科研奖励基金(BS2012SW024)和教育部博士点新进教师基金(20120132120011)资助项目.

** 通讯联系人.

Tel: 0532-82032586, E-mail: xgchen@ouc.edu.cn

收稿日期: 2013-06-13, 接受日期: 2013-08-21

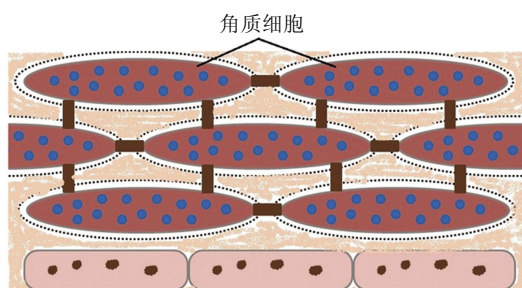


Fig. 1 Schematic representation of "brick and mortar" model of the stratum corneum^[5]

图1 角质层的“砖泥结构”示意图^[5]

药物经皮渗透有两种途径(图2): a. 通过皮肤附属器的天然通道, 这些通道直径几微米, 呈亲水性, 但面积仅占表皮总面积0.1%, 因此并不是经皮吸收的主要途径^[6]. b. 通过表皮渗透, 即透过角质层和较深层表皮进入真皮, 被毛细血管吸收进入体循环. 药物通过角质层渗透有两种方式: a. 细胞内渗透. 物质渗入角质层细胞和细胞间脂质中并穿透转运, 这一需要穿越亲水与疏水区域的扩散方式, 对大多数药物并不适用. b. 细胞间渗透. 药物通过角质层细胞间连续分布的脂质区域透入体内, 是药物透皮吸收的主要方式^[7]. 细胞间脂质的疏水性, 使脂溶性药物相比水溶性药物更利于透过, 二者的穿透效率相差约10 000倍^[8]. 脂溶性药物虽易于在角质层中扩散, 但难以逃逸角质层向深层含水活性层扩散^[9], 需借助促渗介质实现深层渗透. 药物在角质层的吸收主要是被动扩散的过程, 根据物质的穿透能力, 药物经角质层渗透可分为三个层次: 穿透, 物质仅透过角质层, 进入表皮较深层; 渗透, 物质透过表皮, 进入真皮层; 吸收, 物质通过表皮到达真皮并进入血管(血液循环).

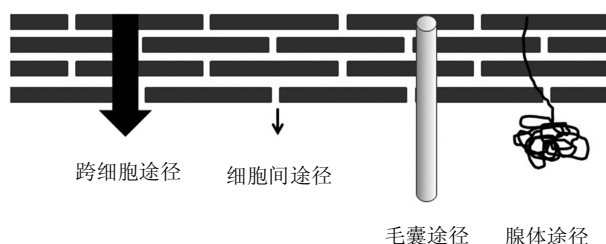


Fig. 2 Schematic representation of the different possible routes of penetration through the skin^[10]

图2 不同的皮肤渗透途径示意图^[10]

2 经皮纳米载体

基于纳米载体的被动透皮给药, 不会改变皮肤角质层结构, 避免了破坏皮肤屏障功能等副作用, 是理想的透皮给药方式. 广泛研究和使用的纳米载体包括囊泡 (vesicles)、脂质纳米粒 (lipid nanoparticles)、微乳 (microemulsion) 及聚合物类纳米粒 (polymeric nanoparticles)(图3). 本文就各种纳米载体的优缺点和透皮机制进行概述.

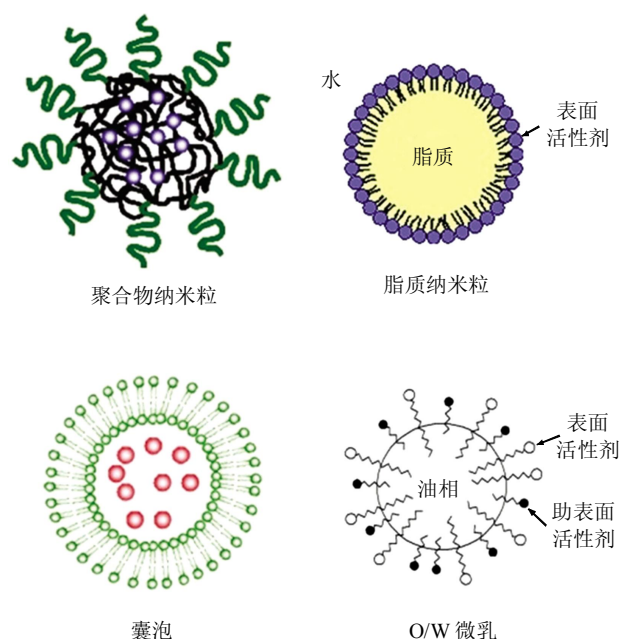


Fig. 3 Illustration of different transdermal nanocarriers

图3 不同透皮纳米制剂示意图

2.1 囊泡(vesicles)

囊泡是由磷脂或非离子表面活性剂等两性分子, 形成具有封闭双层结构的球体胶体颗粒, 按双分子层数可分为单层或多层结构. 囊泡可携带水溶性药物和脂溶性药物, 借助组分的促渗作用实现透皮吸收. 皮肤局部给药时, 囊泡可作为药物贮库实现持续释放; 透皮给药时, 则能通过多层结构调节吸收速率.

2.1.1 脂质体(liposome).

脂质体是由磷脂等类脂形成的囊泡, 作为药物微载体被广泛研究和应用. 1980年, Mezei 和 Gulasekharan^[11]首次报道了脂质体用作局部给药载体. 传统脂质体可使药物通过角质层, 在表皮和真皮内形成药物贮库, 具有皮肤组织靶向性^[12]. 但脂

质体大多只能滞留在皮肤表层, 透皮吸收进入血液循环的药量少, 多用于针对皮肤疾病的局部用药^[13]. 为提高全身治疗的药物效果, 改变脂质体成分衍生出传递体和醇质体等, 可作为全身给药的透皮纳米载体^[14].

脂质体促进药物透皮吸收的机制主要有: 脂质体的类脂与角质层的脂质相互作用, 增加皮肤脂质的流动性, 从而促进药物的透过; 融合机制, 脂质体磷脂与角质层脂质融合致角质层组成和结构改变, 形成一种扁平的颗粒结构, 通过脂质颗粒间隙, 脂质体包封的药物便于进入皮肤, 经由脂质交换、融合作用, 维护皮肤生理功能; 脂质体可使角质层湿润, 水合作用加强, 使胶质细胞间的结构改变^[15].

2.1.2 传递体(transfersome).

传递体是一种超柔性脂质体, 主要成分为磷脂和表面活性剂(如胆酸钠、去氧胆酸钠、吐温 80 等). 粒径为数十至数百纳米, 外观为胶体溶液. 传递体是由脂质体处方改进而来, 嵌入囊泡膜中的表面活性剂使其具有高度变形性, 且能高效穿透比它本身小数倍的孔道(图 4), 因此可用作各种大分子、水溶性或脂溶性药物载体^[16]. 传递体能够高效地透过角质层, 其作用机制可归纳为三个方面: a. 表面活性剂能够渗透进入到角质细胞间, 改变脂类分子, 尤其是长链分子结晶态与凝胶态的分配, 提高脂质分子的流动性, 产生或扩大亲水空隙, 从而增强角质层对亲水物质的通透性^[17]; b. 磷脂双分子层的超柔性, 能以皮肤水梯度为动力, 使传递体借助形状压缩, 高效穿过比自身小数倍孔道^[18]; c. 传递体表面的亲水性能改变亲水孔道, 亲水性越强则间隙宽度越大^[19]. 磷脂双分子层超柔性和皮肤水合梯度, 是传递体高效透皮的保证. 从暴露的皮肤表面经角质层到达表皮层, 含水量从



Fig. 4 An electromicrograph of elongated, deformable vesicles in an intercorneocyte water-filled channel within the human stratum corneum^[2]

图 4 人角质细胞间的水合间隙中拉伸、变形的囊泡电镜照片^[2]

10%~30%速增至 75%. 因此, 经皮给药需要保持适当的水分挥发, 制剂中不宜采用含水量过高的凝胶基质, 以维持透皮动力^[20]. 此外, 磷脂双分子层的柔性受限于药物的理化性质. 亲水药物的包载不会改变传递体的属性, 粒径及分子排列与空载传递体保持一致^[2]. 脂双层包载疏水药物后, 柔性减弱, 从而降低传递体透皮效率^[21].

2.1.3 醇质体(ethosome).

醇质体由磷脂、低分子质量醇及水组成, 是在传统脂质体处方中添加高浓度的醇(20%~45%)制备而成的多层囊泡结构^[22]. 高浓度的醇既可以改变角质层脂质双分子层的紧密排列、降低其相变温度(T_m)、增强流动性, 又可以增强醇质体膜的柔性和流动性, 使其在传递过程中发生变形, 透过紊乱的角质层, 增强通透性^[23]. 药物在皮肤深层的释放和吸收是醇质体与皮肤脂质融合的结果, 伴随着整个透皮过程^[24].

与传统脂质体相比, 醇质体粒径较小, 结构稳定, 包封率高, 有更好的柔性, 能显著提高药物透皮效率. 闫沁远等^[25]将尼美舒利制成醇质体, 其稳态经皮渗透速率和 12 h 累积释放量比脂质体提高了 1.9 倍, 皮内滞留量与脂质体相比没有显著差异, 表明醇质体的经皮渗透性优于脂质体, 并具有良好的皮肤相容性.

2.1.4 非离子表面活性剂囊泡(niosome).

Niosome 的结构和功能与脂质体类似, 由非离子型表面活性剂替代磷脂形成. 脂质体的主要成分是磷脂, 由于天然磷脂纯度不一, 且易被氧化降解, 使脂质体稳定性变差, 理化性质改变, 降低对药物, 特别是 DNA、肽类等大分子药物的储存和透皮运载功效^[26]. 传递体作为脂质体的改型制剂, 存在与脂质体同样的弊端^[27]. Niosome 则避免了磷脂的氧化降解和纯度问题, 并具有易于制备和贮存的优点^[28]. Niosome 的应用局限性主要在于表面活性剂的选择. 研发毒性更小、生物降解性更好的非离子表面活性剂是 niosome 发展的关键方向.

Niosome 的促渗机制主要通过非离子表面活性剂实现, 与脂质体的作用方式相近. 有研究报道, niosome 的透皮性能与脂质体相似, 存在易在浅表皮层滞留, 无法实现深层渗透的弊端^[29]. 我们的研究发现, 利用透明质酸衍生物制备的 niosome, 不仅可以携带维生素 E 透过角质层, 并通过荧光标记验证了载体在深层皮肤的存在, 并随作用时间荧光量逐渐增强(图 5), 表明 niosome 可以作为一种

有效的药物载体实现药物透皮吸收^[30].

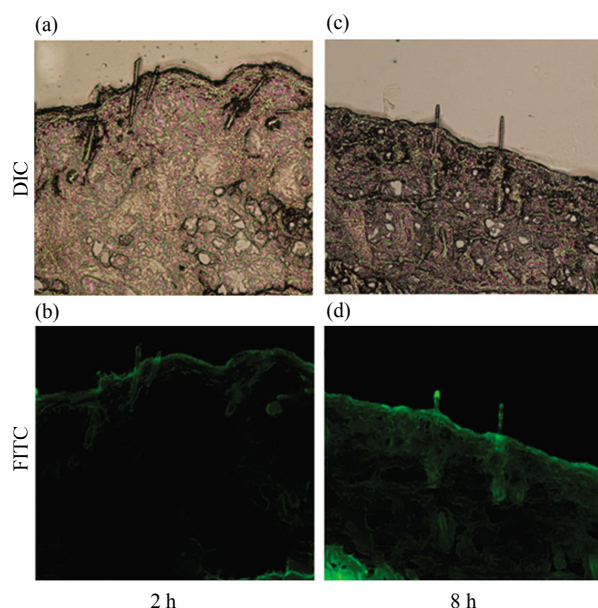


Fig. 5 *In vivo* permeation of FITC-niosome into mice dorsal skin after 2 h treatment (a, b, 40 \times), 8 h treatment (c, d, 40 \times)^[30]

图 5 异硫氰酸荧光素(FITC)标记的 niosome 在小鼠背部皮肤渗透 2 h(a, b, 40 倍)和 8 h(c, d, 40 倍)的光镜和荧光照片^[30]

2.2 聚合物纳米粒

聚合物纳米粒(polymeric nanoparticles, PNPs)由天然或合成的聚合物制备而成,作为透皮载体的研究比较有限。两性嵌段共聚物作为合成聚合物的一种,在一定条件下可以自组装形成类似脂双层膜结构。由于聚合物分子质量大,所形成聚合物膜结构高度缠绕,这是与脂质双层膜的最大区别。此外,高分子质量赋予 PNPs 较好的机械性能和刚性结构,导致自身变形能力差,使得完整的聚合物纳米粒只能透过角质层的最外层。而合成聚合物自身难以降解,反而能够更长时间的保留药物,药物从纳米粒中释放后扩散至皮肤深层^[1,7]。

Alvarez-Román 等^[31]用聚苯乙烯制备的纳米粒子研究其透皮行为,发现纳米粒易于蓄积在毛囊开口部位,蓄积量与纳米粒粒径成反比,并呈时间依赖性增加。除毛囊外,皮肤褶皱部位也有明显的纳米粒聚集。在非毛囊部位,角质层阻止了 PNPs 的透皮行为。

树枝状大分子具有单分散、有序和高度分枝特

性,可形成球状 PNPs,能将药物包裹在核心区,通过调节表面基团性质来控制药物传递。Chauhan 等^[32]利用聚酰胺树枝状大分子包载吲哚美辛,可以提高药物溶解性,并能提高药物对大鼠皮肤的透皮量。虽然树枝状具有很好的药物载体应用潜能,但用于透皮给药报道很少。

2.3 微乳(microemulsion)

微乳是由水相、油相、表面活性剂和助表面活性剂按适当比例形成粒径为 10~100 nm,具低黏度、各向同性的热力学稳定的透明或半透明体系^[33]。微乳的粒径小、比表面积大、低表面张力使其具有良好的湿润性,使其能与皮肤紧密接触^[34]。微乳可增加药物(特别是疏水性药物)的溶解度,提高载药量,增大药物浓度梯度。我们采用维生素 E 为模型药物制备的微乳,最高包载量可达 93.89%^[35]。微乳成分中的表面活性剂和助表面活性剂可以破坏角质层脂质双分子层的有序排列,移除角质细胞间的脂质^[36]。此外,微乳与皮肤作用后,角质层有明显的脱水作用,这些都使得角质层的渗透性大大增强^[34,37]。

虽然微乳具备增强皮肤透性的优势,但由于微乳中含有大量表面活性剂和助表面活性剂,可能会对皮肤产生刺激性,限制了它的实际应用。因此应着眼于寻求皮肤相容性好、用量低的表面活性剂,是扩展微乳作为透皮载体应用的研究方向之一。

2.4 脂质纳米粒(lipid nanoparticles)

固体脂质纳米粒(solid lipid nanoparticles, SLN)和纳米脂质载体(nanostructured lipid carriers, NLC)是两类主要的脂质纳米粒。SLN 由固态天然或合成的类脂如卵磷脂、甘油三酯等组成的固体胶粒,兼具微乳、脂质体和聚合物纳米粒的优点,但缺点是载药量有限。NLC 是由固体和一定量的液态脂质形成的新一代脂质纳米粒。脂质纳米粒可以提高药物的稳定性,保护药物免受理化降解,实现药物缓释,提高皮肤弹性和含水量,与脂质体相比,能大规模制备^[38]。

SLN 和 NLC 应用于皮肤局部给药具有独特的优势,由于不含有有机溶剂和采用非刺激性脂质材料,毒副作用小,特别适用于破损或炎症皮肤^[39]。脂质纳米粒具有良好的皮肤黏附性,并随载体粒径的减小而增强,可借助毛细管力作用发生相互融合、变形,在皮肤表面形成一层膜,产生封闭效应。该效应降低皮肤表面水分蒸发,增加皮肤的水合作用,从而促进药物经皮渗透^[40]。此外,纳米载

体的小粒径和比表面积大等优势, 能够增强封闭效用促进经皮渗透的能力^[41]. 由此可以看出, 脂质纳米粒的皮肤黏附性和封闭效应是其促进渗透的主要机制. 除此以外, 磷脂与皮肤脂质分子的相互作用和融合也发挥着促渗作用, 这与脂质体的透皮机制相近^[42].

3 经皮给药的应用前景

经皮给药是采用非注射方式, 通过皮肤进行连续给药. 经皮给药能够避免药物的肝脏首过效应和肠胃酶溶解, 特别是对于蛋白质和基因药物, 提高药物利用度; 能够维持恒定有效血药浓度或生理效应, 避免口服给药引起的血药浓度峰谷现象, 降低毒副作用; 可以减少给药次数, 延长作用时间, 避免多剂量给药^[43]. 此外经皮给药采取非介入方式, 不会引起疼痛, 操作方式可自己完成, 提高了患者依从度.

3.1 经皮免疫制剂

皮肤表面存在着丰富的抗原呈递细胞(朗格汉斯细胞), 具有独特免疫功能, 并与整个免疫系统密切相关. 经皮免疫通过在皮肤表面局部应用免疫抗原和免疫佐剂, 被表皮中的抗原呈递细胞吞噬, 诱导机体产生局部和全身性免疫反应, 在血清中产生抗原佐剂特异性的 IgG, 是一种简便、安全、有效的免疫途径^[43-45]. Mishra 等^[46]利用柔性脂质体(传递体)作为(hepatitis B surface antigen, HBsAg)载体, 制成经皮制剂, 获得与肌肉注射免疫组相当的机体 IgG 应答, 但表现出更高的 IgA 应答水平. 同一课题组之后尝试醇质体作为乙型肝炎表面抗原 HBsAg 载体, 可产生全身和黏膜的免疫应答. 在体外实验中, 抗原呈递细胞 DCs 吸收的 HBsAg 醇质体在 180 min 可达峰值^[47]. 聚合物纳米粒也可以包载抗原, 通过毛囊渗透传递至抗原呈递细胞, 增强免疫反应^[48]. 研究表明, 经皮免疫的效率与携带抗原的载体透皮性能密切相关. 虽然, 基于纳米制剂的经皮免疫能够有效保护抗原, 增强免疫反应, 但其激发效率仍然较低. 针对这一不足, 微针技术、离子导入技术、超声波技术等物理促渗手段的应用, 可显著提高经皮免疫效率^[49].

3.2 促淋巴吸收

皮肤的淋巴循环始于表皮细胞的间隙和真皮胶原纤维之间, 经毛细淋巴管网汇聚到皮下组织淋巴管. 毛细淋巴管具有较大的通透性, 是血液、淋巴和组织液之间物质交换的主要场所, 通过经皮给药

能够增大淋巴循环对药物的吸收效率^[50]. Harvey 等^[51]采用微针皮内给药方式, 与常规皮下注射方式相比, 蛋白质类药物能够快速被淋巴循环吸收. 卢懿等^[52]利用传递体包载长春新碱作为透皮试验组, 游离药物静脉注射为对照组, 动物实验表明, 药物在淋巴和血的靶向系数分别比对照组提高了 2.54 和 36.86 倍, 同时在其他组织的分布明显减少.

3.3 癌症治疗

肿瘤是细胞产生赘生物的细胞群. 研究表明, 透皮制剂对治疗离表皮较近的癌如乳腺癌、宫颈癌、食道癌、膀胱癌、皮肤癌等已显示出特有的优越性^[53]. de la Presa 等^[54]研制了一种含金纳米粒的醇质体, 该金纳米粒可作为热媒体, 在吸收光能后转化为热量传递到靶部位, 实现热疗法治疗皮肤癌. Li 等^[55]利用透皮贴片局部定向输送来曲唑, 抑制芳香化酶活性, 阻止雌激素的生成, 治疗激素依赖性乳腺癌. 与口服药相比, 经皮给药能够提高在肿瘤部位的药物局部浓度, 减小药物的长循环浓度, 降低病人的雌激素水平的同时, 减轻药物对机体的副作用.

肿瘤细胞在原发部位累积到一定程度, 将主要经由淋巴系统转移至身体其他部位. 常规给药方式, 如口服、静脉注射、肌肉注射等, 药物难以进入淋巴循环^[56]. 经皮给药能够提高淋巴靶向输送的特性, 对肿瘤转移的控制和治疗具有重要意义. 卢懿等^[52]利用传递体包载长春新碱作用于荷 Burkitt's 淋巴瘤裸鼠, 发现体外透皮组比静脉注射组具有更好的抑瘤效果. 采用经皮给药治疗肿瘤, 可兼顾原发位与淋巴继发位控制, 建立癌症诊断和治疗的新模式. 一方面, 进入血液的药物通过局部微循环可快速到达肿瘤部位, 缩小药物毒性影响范围; 另一方面, 被淋巴吸收的药物可以到达继发瘤部位, 抑制肿瘤细胞生长, 控制转移.

目前, 采用经皮给药进行癌症治疗的研究仍然很少, 但已有研究所表现出的局部控制优势和独特潜能, 使得经皮给药成为极具潜力的研究和应用策略, 而提升经皮给药效率成为今后扩展应用的主要挑战.

4 结 语

经皮给药具有区别于常规给药方式的潜能和优势, 在皮肤免疫、淋巴系统给药和肿瘤治疗上具有广阔的应用前景. 基于纳米载体的经皮给药系统, 在不破坏皮肤自身结构的前提下, 可以增强药物透

皮吸收效率, 并且减轻药物的副作用, 进而提高药物利用效率. 理想的经皮给药纳米制剂应当具备: a. 保护药物不受破坏; b. 良好的皮肤相容性, 不破坏表皮结构; c. 促进经皮渗透, 并实现深层扩散; d. 有效地被循环系统吸收等功效. 目前, 经皮纳米给药系统的研究应用多限于低剂量或小分子药物. 对于高剂量或大分子药物的经皮给药, 现有纳米载体需借助高剂量表面活性剂, 或结合促进药物吸收的物理手段, 如微针、离子导入技术等来实现. 采用高剂量表面活性剂, 无疑会影响纳米剂型的皮肤相容性. 纳米载体与微创物理手段相结合的复合技术, 将成为改进经皮给药技术, 提升给药效率的有效途径.

参 考 文 献

- [1] 杨树俊, 王 浩. 纳米载体应用于透皮给药系统的研究进展. 中国医药工业杂志, 2011, **42**(7): 546-553
Yang S J, Wang H. Chin J Pharmaceutics, 2011, **42**(7): 546-553
- [2] Cevc G, Vierl U. Nanotechnology and the transdermal route: a state of the art review and critical appraisal. J Control Rel, 2010, **141**(3): 277-299
- [3] Mayee R, Rawat S, Joshi V. Pharmacokinetic Studies of Topical Formulations-A Review. 1: 441. doi:10.4172/scientificreports.441
- [4] Bouwstra J, Pilgram G, Gooris G, *et al.* New aspects of the skin barrier organization. Skin Pharmacology and Applied Skin Physiology, 2001, **14**(suppl 1): 52-62
- [5] Brannon H L. Stratum corneum anatomy-the key to healthy, attractive skin [M/OL]. 2009 [2013-05-20]. http://dermatology.about.com/od/anatomy/ss/sc_anatomy
- [6] Rosen M R. Delivery System Handbook for Personal Care and Cosmetic Products: Technology, Applications and Formulation. New York: William Andrew, 2005: 78-80
- [7] Pegoraro C, MacNeil S, Battaglia G. Transdermal drug delivery: from micro to nano. Nanoscale, 2012, **4**(6): 1881-1894
- [8] Sznitowska M, Janicki S, Williams A C. Intracellular or intercellular localization of the polar pathway of penetration across stratum corneum. J Pharm Sci, 1998, **87**(9): 1109-1114
- [9] Mukhtar H. Pharmacology of the skin. Boca Raton: CRC Press, 1992: 14-26
- [10] Hadgraft J. Skin, the final frontier. International Journal of Pharmaceutics, 2001, **224**(1-2): 1-18
- [11] Mezei M, Gulasekharan V. Liposomes-a selective drug delivery system for the topical route of administration. Life Science, 1980, **26**(18): 1473-1477
- [12] 朱 洁, 骆 丹, 林向飞, 等. 脂质体影响荧光素钠透皮和皮肤贮留量的实验研究. 临床皮肤科杂志, 2006, **35**(4): 214-216
Zhu J, Luo D, Lin X F, *et al.* J Clin Dermatol, 2006, **35**(4): 214-216
- [13] Zellmer S, Pfeil W, Lasch J. Interaction of phosphatidylcholine liposomes with the human stratum corneum. Biochimica et Biophysica Acta, 1995, **1237**(2): 176-182
- [14] 李 园, 陈桐楷, 林华庆. 经皮给药系统中新型载体的研究进展. 国际医药卫生导报, 2009, **15**(11): 126-128
Li Y, Chen T K, Lin H Q. International Medicine and Health Guidance News, 2009, **15**(11): 126-128
- [15] 张文强, 黄岳山. 低相对分子质量透明质酸脂质体的制备及透皮性能. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, **15**(3): 465-467
Zhang W Q, Huang Y S. J Clin Rehab Tiss Engin Res, 2011, **15**(3): 465-467
- [16] 郭伟英, 聂传平, 曹洪昭. 布洛芬传递体的制备及体外透皮研究. 中国医药工业杂志, 2010, **41**(3): 191-193
Guo W Y, Nie C P, Cao H Z. Chin J Pharm, 2010, **41**(3): 191-193
- [17] Torin H J, Sivaloganathan S, Kohandel M, *et al.* Drug delivery through the skin: molecular simulations of barrier lipids to design more effective noninvasive dermal and transdermal delivery systems for small molecules, biologics, and cosmetics. WIREs Nanomedicine and Nanobiotechnology, 2011, **3**(5): 449-462
- [18] Dragicevic-Curic N, Scheglmann D, Albrecht V, *et al.* Temoporfin-loaded invasomes: development, characterization and *in vitro* skin penetration studies. J Control Rel, 2008, **127**(1): 59-69
- [19] Cevc G, Gebauer D. Hydration-driven transport of deformable lipid vesicles through fine pores and the skin barrier. Biophys J, 2003, **84**(2): 1010-1024
- [20] Rozman B, Zvonar A, Falson F, *et al.* Temperature-sensitive microemulsion gel: an effective topical delivery system for simultaneous delivery of vitamins C and E. AAPS PharmSciTech, 2009, **10**(1): 54-61
- [21] Uchino T, Lefeber F, Gooris G. Physicochemical characterization of drug-loaded rigid and elastic vesicles. Inter J Pharm, 2011, **412**(1-2): 142-147
- [22] Toutiou E, Dayan N, Bergelson L, *et al.* Ethosomes-novel vesicular carriers for enhanced delivery: characterization and skin penetration properties. J Control Rel, 2000, **65**(3): 403-418
- [23] Prasanthi D, Lakshmi P K. Vesicles-mechanism of transdermal permeation: a review. Asian J Pharm Clin Res, 2012, **1**(5): 18-25
- [24] Elsayed M M, Abdallah O Y, Naggar V F, *et al.* Lipid vesicles for skin delivery of drugs: Reviewing three decades of research. Interl J Pharm, 2007, **332**(1-2): 1-16
- [25] 闫沁远, 李凌云. 尼美舒利醇质体的体外经皮渗透特性及皮肤刺激性. 中国医院药学杂志, 2011 (21): 1780-1783
Yan M Y, Li L Y. Chin J Hosp Pharm, 2011 (21): 1780-1783
- [26] Patel R P. Niosome: an unique drug delivery system [EB/OL]. [2007-12-11], <http://www.pharmainfo.net/reviews/niosome-unique-drug-delivery-system>
- [27] Walve J R, Bakliwal S R, Rane B R, *et al.* Transfersomes: a surrogated carrier for transdermal drug delivery. Int J Appl Biol Pharm Technol, 2011, **2**(1): 205-213
- [28] 姜树红, 戈延茹, 汪珠燕. 非离子表面活性剂囊泡的研究进展. 中国现代药物应用, 2007, **11**(1): 98-101
Jiang S H, Ge Y R, Wang Z Y. Chin J Mod Drug Appl, 2007, **11**(1): 98-101
- [29] Pirvu C D, Hlevca C, Ortan A, *et al.* Elastic vesicles as drugs

- carriers through the skin. *Farmacia*, 2010, **58**(2): 128–135
- [30] Kong M, Park H, Feng C, *et al.* Construction of hyaluronic acid noisome as functional transdermal nanocarrier for tumor therapy. *Carbohydrate Polymers*, 2013, **94**(1): 634–641
- [31] Alvarez-Román R, Naik A, Kalia Y N, *et al.* Skin penetration and distribution of polymeric nanoparticles. *J Control Rel*, 2004, **99**(1): 53–62
- [32] Chauhan A S, Sridevi S, Chalasani K B, *et al.* Dendrimer-mediated transdermal delivery: enhanced bioavailability of indomethacin. *J Control Rel*, 2003, **90**(3): 335–343
- [33] Lawrence J, Rees D. Microemulsion-based media as novel drug delivery systems. *Adv Drug Del Rev*, 2000, **45**(1): 89–121
- [34] Kong M, Chen X G, Kweon D K, *et al.* Investigations on skin permeation of hyaluronic acid based nanoemulsion as transdermal carrier. *Carbohydrate Polymers*, 2011, **86**(2): 837–843
- [35] Kong M, Park H J. Stability investigation of hyaluronic acid based nanoemulsion and its potential as transdermal carrier. *Carbohydrate Polymers*, 2011, **83**(3): 1303–1310
- [36] Shakeel F, Baboota S, Ahuja A, *et al.* Skin permeation mechanism of aceclofenac using novel nanoemulsion formulation. *Pharmazie*, 2008, **63**(8): 580–584
- [37] Lehmann L, Keipert S, Gloor M. Effects of microemulsions on the stratum corneum and hydrocortisone penetration. *Euro J Pharm Biopharm*, 2001, **52**(2): 129–136
- [38] Mitri K, Shegokar R, Gohla S, *et al.* Lipid nanocarriers for dermal delivery of lutein: Preparation, characterization, stability and performance. *Inter J Pharm*, 2011, **414**(1–2): 267–275
- [39] Bhaskar K, Anbu J, Ravichandiran V, *et al.* Lipid nanoparticles for transdermal delivery of flurbiprofen: formulation, *in vitro*, *ex vivo* and *in vivo* studies. *Lipids in Health and Disease*, 2009, **8**(1): 1–15
- [40] 魏颖慧, 陈苹苹, 李范珠. 囊泡及微粒经皮给药系统的研究进展. *中国医药工业杂志*, 2010, **41**(3): 224–229
Wei Y H, Chen P P, Zhu F Z. *Chin J Pharm*, 2010, **41**(3): 224–229
- [41] Jenning V, Schäfer-Korting M, Gohla S. Vitamin A-loaded solid lipid nanoparticles for topical use: drug release properties. *J Control Rel*, 2000, **66**(2–3): 115–126
- [42] Schäfer-Korting M, Mehnert W, Korting H C. Lipid nanoparticles for improved topical application of drugs for skin diseases. *Adv Drug Del Rev*, 2007, **59**(6): 427–443
- [43] Subedi R K, Oh S Y, Chun M K, *et al.* Recent advances in transdermal drug delivery. *Arch Pharm Res*, 2010, **33**(3): 339–351
- [44] Karande P, Aora A, Pham T K, *et al.* Transcutaneous immunization using common chemicals. *J Control Rel*, 2009, **138**(2): 134–140
- [45] Mulholland W J, Arbutnott E A, Bellhouse B J, *et al.* Multiphoton high-resolution 3D imaging of Langerhans cells and keratinocytes in the mouse skin model adapted for epidermal powdered immunization. *J Inves Derm*, 2006, **126**(7): 1541–1548
- [46] Mishra D, Dubey V, Asthana A, *et al.* Elastic liposomes mediated transcutaneous immunization against Hepatitis B. *Vaccine*, 2006, **24**(22): 4847–4855
- [47] Mishra D, Mishra P K, Dubey V, *et al.* Systemic and mucosal immune response induced by transcutaneous immunization using Hepatitis B surface antigen loaded modified liposomes. *Euro J Pharm Sci*, 2008, **33**(425): 424–433
- [48] Kohli A K, Alpar H O. Potential use of nanoparticles for transcutaneous vaccine delivery: effect of particle size and charge. *Inter J Pharm*, 2004, **275**(1–2): 13–17
- [49] Li N, Peng L H, Chen X, *et al.* Transcutaneous vaccines: Novel advances in technology and delivery for overcoming the barriers. *Vaccine*, 2011, **29**(37): 6179–6190
- [50] Hansen K J. Transdermal delivery of vaccines and therapeutic proteins. *Pharmaceutical Technology*, 2010 (11): 14–20
- [51] Harvey A J, Kaestner S A, Sutter D E, *et al.* Microneedle-based intradermal delivery enables rapid lymphatic uptake and distribution of protein drugs. *Pharm Res*, 2011, **28**(1): 107–116
- [52] 卢懿, 侯世祥, 李晔长, 等. 长春新碱传递体对荷 Burkitt's 淋巴瘤裸鼠的抑瘤活性评价. *中国药理学杂志*, 2008 (12): 910–913
Lu Y, Hou S X, Li Y C, *et al.* *Chin J Pharm*, 2008 (12): 910–913
- [53] Mangalathillam S, Rejinold N S, Nair A, *et al.* Curcumin loaded chitin nanogels for skin cancer treatment *via* the transdermal route. *Nanoscale*, 2012, **4**(1): 239–250
- [54] de la Presa P, Rueda T, del Puerto Morales M, *et al.* Gold nanoparticles generated in ethosome bilayers, as revealed by cryo-electron-tomography. *J Phys Chem B*, 2009, **113**(10): 3051–3057
- [55] Li L, Xu X, Fang L, *et al.* The transdermal patches for site-specific delivery of letrozole: a new option for breast cancer therapy. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2010, **11**(3): 1054–1057
- [56] Xie Y, Bagby T R, Cohen M S, *et al.* Drug delivery to the lymphatic system: importance in future cancer diagnosis and therapies. *Exp Opin Drug Del*, 2009, **6**(8): 785–792

Component-Structure-Effect Correlation Between Nano-Formulations and Skin Tissue in Transdermal Drug Delivery*

KONG Ming, CHENG Xiao-Jie, CHEN Xi-Guang**

(College of Marine Life Science, Ocean University of China, Qingdao 266003, China)

Abstract Skin is the largest organ of human offering important pathway for drug delivery. Drug delivery through transdermal pathway have to penetrate through the skin tissue to realize absorption, thereinto, stratum corneum turns out to be the largest barrier to accomplish transdermal drug delivery. Owing to the specific interactions between nano-formulations and skin tissue, transdermal nanocarrier could provide advantages, such as improving skin penetrating efficiency, sustaining release, avoiding the first-pass effect, decreasing side effects, *etc.* The structures and components of nano-formulations play crucial roles in enhancing skin penetration. A better and more comprehensive understanding of the correlations between them is not only favorable for the design of novel transdermal nanocarrier, but also beneficial to establish safe, efficient and functional transdermal drug delivery system.

Key words transdermal drug delivery, nano-formulation, penetration pathway, transdermal absorption mechanism

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2013.00259

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (31240007), Shandong Youth Scientist Awards Foundation (BS2012SW024) and Programs Foundation of Ministry of Education of China (20120132120011).

**Corresponding author.

Tel: 86-532-82032586, E-mail: xgchen@ouc.edu.cn

Received: June 13, 2013 Accepted: August 21, 2013