【药物开发】　　·综 述·

多孔材料在经皮给药系统中的应用

林国钡，罗华菲*
（中国医药工业研究总院药物制剂国家工程研究中心，上海 201203）

摘要：近年来，越来越多的新型载体材料被运用到药物递送系统的研究中，解决了诸多瓶颈问题。本文以不同类型的多孔材料和载体为出发点，对透皮给药系统的研究现状进行综述，以期对经皮给药制剂的发展有所裨益。

关键词：多孔材料；药物载体；经皮给药系统
中图分类号：R944.9　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2018）12-0843-07
DOI：10.13683/j.wph.2018.12.011

Application of porous materials to transdermal drug delivery systems

LIN Guo-bei, LUO Hua-fei*
（*National Pharmaceutical Engineering Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203, China*）

Abstract: In recent years, more and more new carrier materials have been applied to the drug delivery systems, and many bottleneck problems have been resolved. This review summarizes the research status of various porous materials and carriers applied in transdermal drug delivery systems to provide a reference for formulations.

Key words: porous material; drug carrier; transdermal drug delivery system

药物递送是指药物以制剂的形式，通过特定途径或方式施用，以达到预期治疗效果的手段。一直以来，药物递送方法不断地发展和完善，提高了药物生物利用度、制剂质量、患者的依从性和用药安全性。新型载体材料的不断涌现，为制剂性能的提升提供了更多的可能性，其中多孔材料是目前受关注最多的载体之一。多孔材料是一种由相互贯通或封闭的孔洞构成网络结构的材料，在组织工程、药物递送、环境科学等不同领域被广泛应用。根据孔径大小可分为大孔（＞ 50 nm）、中孔（2 ～ 50 nm）和微孔（＜ 2 nm）[1]。由于其比表面积大、孔径可控、可功能化修饰等特性，可负载不同种类的药物分子并应用于各种给药途径。例如地塞米松多孔硅颗粒可持续释放药物至玻璃体和视网膜 [2]，新型多孔聚合物 Soluplus 可改善布地奈德的溶解性并使其通过鼻腔吸收 [3]，吸入型西地那非聚乳酸 - 羟基乙酸共聚物（PLGA）多孔颗粒可用于肺动脉高压治疗并能降低给药剂量 [4]，静脉注射用负载盐酸多柔比星的聚苯胺 / 多孔硅杂化物多孔纳米复合载体联合光热疗法具有显著的协同抗肿瘤作用 [5]，通过在鞘内植入装载慢病毒的大孔海绵用于脊髓损伤后的再生 [6]，多孔二氧化硅 - 脂质杂化物载体可改善口服布洛芬的溶出速率 [7]。

随着人们对皮肤构造的深入认识和制剂技术的飞跃发展，经皮给药已经从早期应用于局部伤口或感染部位发展成为涵盖全身给药的释药系统，涉及疾病状态下的药物应用，还包括改善皮肤状况，且

收稿日期：2018-08-14；修回日期：2018-09-29
作者简介：林国钡，助理研究员，研究方向：透皮给药系统研究。
通信作者：罗华菲，研究员，研究方向：透皮给药系统研究。
基金项目：上海市科委研发平台专项（18DZ2290500）。

较以往的给药形式更精准[8]。多孔材料的应用使经皮给药的优势更加凸显，如增加制剂安全性、提高药物渗透、促进组织修复、控制药物释放。本文综述不同多孔材料和载体在经皮给药系统研究中的应用，为经皮制剂的进一步发展提供参考。

1 介孔二氧化硅

1992 年，Mobil 公司的科学家首次合成了介孔二氧化硅材料。此后，人们在设计和制造不同孔道结构、粒子形态及性能的介孔二氧化硅上取得了重大进展。通过软 - 硬膜法可以制备出棒状、管状、椭圆形、球形等形态结构各异的二氧化硅粒子。介孔二氧化硅具有孔道结构高度有序、孔径尺寸可调控、表面结构易于功能化修饰、生物相容性好等诸多优势，其在生物成像、药物 / 基因递送、组织工程、癌症治疗和体外诊断等生物医学领域广泛应用。介孔二氧化硅的独特性能使其可控制药物的装载量和释放、增加药物溶解与稳定性、提高生物膜通透性和靶向性，因此在药学中的研究与应用尤为活跃[9-10]，而在透皮给药系统中的应用也取得一定进展。

辣椒素是治疗皮肤瘙痒的合适药物，为了延长药物与皮肤接触时间，从而实现活性物质向皮肤的持续释放，Heck 等[11] 设计了一种新型成膜制剂，首先将辣椒素的蓖麻油溶液加载至介孔二氧化硅颗粒中，然后将其悬浮于缓释聚合物溶液中制得，该设计中二氧化硅的运用是基于其优越的载药能力、对油溶液强大的吸附功能及良好的水分散性。体外研究表明，成膜制剂的透皮速率与临床上的乳膏剂相当。临床上，辣椒素乳膏的使用频率约为每天 6 次，而该成膜制剂在 24 h 内可维持皮肤中药物浓度处于恒定水平，大大降低用药频次，提高患者的顺应性，且临床志愿者对其表现出良好的耐受性。

Hamam 等[12] 合成了介孔二氧化硅颗粒 (MPSP)，并在此基础上，以油酸作为药物增溶剂和促渗剂，采用适宜的工艺制备了新型姜黄素透皮制剂。体外透皮试验显示，MPSP 显著增强姜黄素在兔子皮肤模型上的渗透，且符合零级动力学过程。这可能与油酸的羧基和二氧化硅的硅烷醇基之间形成氢键有关，疏水的姜黄素油酸溶液与亲水性的二氧化硅之间的键合类似于表面活性剂降低油、水两相的界面张力而使其聚集，这种作用降低了分散在油酸中姜黄素的粒径并促进药物渗透。另外，暴露在包载姜黄素的 MPSP 下皮肤几乎完好无损，而单纯的药物油酸溶液则表现出对皮肤的刺激性，这是因为 MPSP 可吸附油酸，从而最大限度地减少油酸与皮肤的直接接触。

二氧化硅材料已被证明可作为局部释放抗生素的有效载体，其多孔网络的大小和形状影响药物释放模式，而这些性质可通过制备工艺来控制。Grumezescu 等[13] 合成了新型非晶态的 γ- 氨基丁酸 / 二氧化硅混合纳米结构材料 (γ-SiO_2)，其比表面积为 438.14 m^2/g，孔径约为 4.76 nm。γ-SiO_2 负载杆菌肽和硫酸卡那霉素后，两种抗生素的抗金黄色葡萄球菌活性显著提高，最低有效抑菌浓度显著降低。

2 树枝状聚合物

树枝状聚合物是一种新型的三维超支化球状的纳米级聚合物，由 3 个基本部分组成，即多功能中心核、从中心核发出的重复分支单元和外层末端官能团。其中重复分支单元层层叠加向四周发散，每增加一层，就在已生成的聚合物基础上增加一代。树枝状聚合物具有精确的纳米尺寸，较窄的多分散性指数，末端连接众多活性基团等特性。药物可包封在树枝状聚合物的内部空腔和孔道，也可通过化学键偶联在其表面的官能基团上，从而实现药物的输送[14-15]。聚酰胺 - 胺 (PAMAM) 树枝状聚合物是其中研究最多、应用最广且首个商业化的产品，此外，还有聚丙烯亚胺 (PPI)、多聚柠檬酸 (PCA)、 多聚赖氨酸 (PLS)、聚苄醚 (PBE) 等树枝状聚合物[16]。

Filipowicz 等[17] 合成 G2、G2.5、G3、G3.5、G4 等不同代数的 PAMAM，并研究其对核黄素的增溶作用。结果显示，不同代数的 PAMAM 可不同程度地增加核黄素在甲醇中的溶解度，其中 G3.5 及 G4 的增溶作用较强。这是基于 G4 与 G3.5 表面的官能

团较密集且内部空腔更多，可连结更多药物。在此基础上，又制备了分别含 G2、G2.5、G3、G3.5 的核黄素 O/W 微乳，并以聚偏二氟乙烯（PVDF）膜为皮肤模型考察体皮肤渗透情况。不同代数的 PAMAM 可使药物透过量增加至原来的 2 ～ 3 倍，其中 G3.5 的促渗作用最佳。

半代的 PAMAM 如 G2.5、G3.5 是水不溶性物质，但是其可以增加药物在非水溶剂中的溶解度，如 G2.5、G3.5 对 8- 甲氧补骨脂素（8-MOP）的增溶指数达 10、15[18]。在此基础上，Borowska 等 [19] 制备了载药乳剂并采用体内外评价方法研究 G2.5、G3.5 对 8-MOP 的透皮促渗作用。研究显示，G2.5 具备较 G3.5 更佳的体外促渗作用。大鼠体内试验也证实，在给予大鼠含 G2.5、G3.5 的乳剂 1 h 后，大鼠皮肤内的药物含量较对照组分别提高了 2.9 倍、2.3 倍。

双氯酚酸是一种非甾体抗炎药，其肝脏首过效应显著、口服吸收生物利用度低、胃肠道反应大，因此，Huang 等 [20] 尝试以经皮途径实现双氯酚酸的给药，并联合应用第三代 PAMAM（G3）与超声促透技术增加药物的透皮吸收。G3 将双氯芬酸凝胶的透过提高了 3.54 倍，且药物透过随着 G3 浓度的增加而增加。PAMAM 作为药物载体，可通过其表面的官能团及内腔增加药物溶解度，使药物更易穿过皮肤角质层。当同时使用超声波预处理皮肤后，透过可提高至 16.5 倍。

3　多孔碳纳米管

碳纳米管（CNT）是巨大的圆柱形大分子，其由 sp2 杂化碳原子以六边形排列而成。CNT 的壁由一层或多层石墨烯片组成，由此可将这些材料分为通过单个石墨烯片卷绕形成的单壁碳纳米管（SWCNT）和通过多个石墨烯片卷绕形成的多壁纳米碳管（MWCNT）。多孔 CNT 是具有大量一定尺寸孔隙的碳材料，具备多种优越的性能如高比表面积、孔隙率和填充量，良好的导电性、导热性和物理化学稳定性，可调控的孔径和表面性能，同时基于其独特的 sp2 碳结构和固有的疏水性能，使其成为潜在的药物递送载体。多孔 CNT 具有相互连接的纳米网络结构，通过控制合成过程，可以设计不同尺度及形态的孔结构，或者通过杂原子的掺杂来调整固有的物理化学性质，抑或进行一定的功能化结构修饰 [21-23]，使其适用于不同类型的药物及给药途径。

由于涉及复杂的大脑生理学和精神行为信号，戒烟治疗一直是特别困难的挑战，Gulati 等 [24] 设计一种基于可切换 CNT 膜技术的装置，只需通过简易手表电池便可提供不同剂量的尼古丁透皮输送。首先以 CNT 和环氧树脂为材料制备 CNT 复合薄膜，值得注意的是复合薄膜表面的多孔隙率与 CNT 相比发生了变化，而薄膜孔道的特性使电源的效率提高 100 倍，这大大降低对供电器件的功率要求。进一步采用微透析法比较该薄膜装置和市售尼古丁贴剂（NicoDerm）的药物递送能力，当装置处于开启状态时，尼古丁累积透过量成线性增加，是 NicoDerm 的 3 倍；当处于关闭状态时，由于皮肤的贮库效应，药物依然能够平稳、缓慢地释放。

Strasinger 等 [25] 也进行了类似的研究，开发了一种基于多孔 CNT 的导电渗透膜，并成功实现可乐定的递送。相较被动扩散形式，采用电偏差控制 CNT 膜递药装置可使可乐定的透皮量增加 4.7 倍。

Lyon 等 [26] 采用垂直排列的多孔 CNT 和聚酰亚胺的复合物制备中空微针用于透皮给药，其中 CNT 作为多孔支架构成微针的几何形状，聚酰亚胺树脂通过毛细管作用吸附于 CNT 束上形成无孔复合物而增强材料机械强度，两者相辅相成，为实现皮肤渗透提供先决条件。通过微针负载亚甲蓝水凝胶试验证实，微针可成功将染料递送至猪皮肤内且此过程中微针结构未出现破坏。

4　微球

微球是直径在 1 ～ 1 000 μm 范围内的球形颗粒，可由天然或合成材料制成。目前已有很多工艺和方法可以很好控制微球的尺寸、形状和表面形态以及实心、多孔或囊状的内部结构，这些特性为其提供了封装几乎所有药物分子并调节释放的能力，使微

球成为药物递送系统设计中的通用载体。这些微球不同属性的选择取决于预期的治疗应用，也决定了药物的递送途径、释放位置及持续时间。例如，选择低密度的微球制备口服制剂如胃漂浮微球，可以延长药物在胃中释放；将基于钇 90 的玻璃微球注射到肿瘤动脉中可作为局部放射治疗应用；磁性微球可用于细胞分离、蛋白质纯化和药物靶向递送 [27]。此外，若将微球制成经皮给药制剂可以促使药物更好、更持久地在皮肤表面输送，尤其对于皮肤伤口是非常理想的药物载体。

积雪草苷是一种天然化合物，具有多种药理作用，但其较低的溶解度和油 - 水分配系数导致疗效降低及应用受限。为此，Zhang 等 [28] 以乙基纤维素为主要材料，构建了一种持续释放的积雪草苷多孔微球。体外研究结果显示，与药物溶液相比，积雪草苷微球释放迅速，6 h 内释放达 90% 以上且可持续释放 25 h；两者均可加速伤口闭合的趋势，但只有微球组表现出显著的愈合率，且微球组再生皮肤的附属器官、胶原蛋白及血管与正常皮肤最接近。

皮肤伤口感染若愈合过程处置不当，可能导致大面积坏死甚至全身感染。局部施用抗生素是实现伤口愈合并防止感染扩散的常规手段，但会增加细菌对抗生素的耐药性。研究显示，褪黑素具有抗菌作用并可促进伤口愈合 [29]。Romić 等 [30] 采用喷雾干燥法制备基于壳聚糖 (MC) 或 MC/Pluronic F127(MCP) 的褪黑素微球，该微球粉末在水性介质中具有很好的溶胀能力，施用于伤口后能吸收伤口渗出液形成水凝胶。体外抗菌试验表明，MCP 抑制金黄色葡萄球菌活性强于 MC，这是由于褪黑素水溶性较差，而 F127 在喷雾干燥过程中促进褪黑素的非晶化，从而改善其溶解性。HaCaT 细胞暴露在 0.015 ～ 0.29 mg / ml 的 MCP 和 MC 下存活率均高于 70%，表明该制剂无细胞毒性。

Saranya 等 [31] 也以 MC 为载体材料，首先采用微波法制备姜黄素 - 壳聚糖结合物，再进一步结合湿研磨法和溶剂挥发法制备姜黄素微球 (CCCM)。研究显示，CCCM 的体外抗菌、抗氧化和抗炎活性均优于姜黄素溶液，且表现出很好的细胞安全性和血液相容性。

5 微海绵

微海绵是一种新型的多孔微粒给药系统，每个颗粒 (直径 5 ～ 300 μm) 由相互连接的通道组成，形成一个大的多孔结构，这些孔隙构成了一个个不间断排列的通道，通向微粒的外表面，这些孔径大小可以控制药物以一定的速率释放。基于其网络和空隙结构，微海绵可以负载高浓度的药物，并可以进一步制成凝胶、乳剂、片剂和胶囊等，以最低剂量有效地递送药物，且增强体系稳定性并减少不良反应。即使是小尺寸的微海绵，也难以渗透皮肤并被全身吸收，因此微海绵适宜制成供局部皮肤使用的药物递送系统。尽管微海绵本身不能穿过皮肤，但会积聚在皮肤缝隙中，并随着皮肤的需要缓慢释放包裹的药物。微海绵的药物释放和渗透也可以是刺激响应性的，根据不同的 pH 值、温度和摩擦或随着时间的推移释放活性物质 [32]。

Moin 等 [33] 开发了一种新型的微海绵凝胶作为氟康唑局部皮肤给药载体，用于真菌感染治疗。首先以 Eudragit S-100 为材料，采用乳化溶剂扩散法制备氟康唑微海绵，其表面具有多孔结构，平均粒径为 (29.33±0.31)μm，药物与载体之间不存在化学作用。在此基础上，以 Carbopol 940 为基质制备氟康唑微海绵凝胶。市售普通凝胶的药物在 4 h 内释放完全至 83.17%，而该微海绵凝胶的释放可持续至 8 h 且最终释放度可达 85.38%，药物的缓慢释放不仅延长疗效并可避免局部药物浓度过高而引起皮肤刺激。此外，该新型凝胶的体外抗真菌能力更强。

磺胺嘧啶银是作为部烧伤创面治疗的常用抗菌剂，市场上的制剂形式以乳膏为主。市售产品 (CC) 施用后，药物立即大量释放使局部药物浓度过高，产生诸多皮肤不良反应，且需频繁用药。为此，Kumar 等 [34] 设计一种负载磺胺嘧啶银的局部缓释制剂 - 微海绵凝胶 (OF)。OF 的体外释放显著慢

于 CC，24 h 后 OF 的皮肤表面药物残留约为 CC 的一半，而皮肤药物贮留量是 CC 的 3 倍左右。由此可见，OF 改善了药物在皮肤中的保留并能维持治疗浓度长达 24 h，这是凝胶中的微海绵通过将药物保留在皮肤的缝隙中缓慢递送药物而起到药物贮库的作用。通过小鼠局部 II 度烧伤模型评价研究，OF 组在伤口收缩愈合情况、促进血管和胶原蛋白生成等方面均由于 CC 组，为烧伤治疗提供新的思路。

6　纳米纤维

纳米纤维是指直径为纳米尺度而长度较大的具有一定长径比的线状材料。其具有超薄的纤维直径、高比表面积和立体多孔结构，可作为生物分子、基因以及药物的载体材料。纳米纤维在生物医药领域，尤其是药物递送系统中的发展越发蓬勃，如透皮系统、伤口敷料、癌症治疗、生长因子递送、核酸递送和干细胞递送方面均有应用。纳米纤维的制备方法主要有模板合成、拉伸法、静电纺丝、相分离及自主装等，而静电纺丝方法可用于制备多种类型的纳米纤维，对于选择适合的药物载体方面提供了很大的弹性空间 [35]。

Yang 等 [36] 开发出一种新型的基于静电纺丝纳米纤维的微针传递系统 (DEPA)，可实现微针快速植入皮肤。负载胰岛素的 DEPA 在施药 2 及 5 h 后，表现出优于市售胰岛素透皮微针贴剂的降血糖作用。相较于贴剂需要在皮肤上粘贴 8 h，DEPA 仅需 10 s 即可快速实现微针溶解与药物扩散，效能更高。相比皮下注射胰岛素在 1 h 后出现血糖骤降，DEPA 的降血糖作用较为平稳，可避免出现突然低血糖的不良症状。

Song 等 [37] 通过静电纺丝技术制备了经皮给药途径的纳米结构脂质载体 -PLGA 纳米纤维，以解决大豆苷元生物利用度低的问题。体外皮肤渗透试验表明，大豆苷元纳米结构脂质载体 -PLGA 纳米纤维在 60 h 的累积透过量达到 21.71 μg/cm^2，比大豆苷元溶液高 3.78 倍，可见该复合载体可增强药物转运。激光扫描共聚焦显微镜结果显示，其在大鼠皮肤中的荧光强度高于单纯纳米结构脂质载体；体内研究结果也表明，该载体中的药物具有更好的皮肤保留性，且皮肤安全性高。

7　其他多孔

地质聚合物是由 SiO_4 和 AlO_4 四面体结构单元组成的三维立体结构的多孔陶瓷材料，由于构成与形成条件的不同，其可表现出不同的孔隙率和机械强度。由于地质聚合物具有高孔隙率、良好的生物相容性及稳定性等特点，为其在生物医学领域的应用奠定基础，尤其适合作为药物载体 [38]。Cai 等 [39] 合成了地质聚合物，并制备含芬太尼的地质聚合物颗粒。该地质聚合物含药颗粒的药时曲线与市售芬太尼透皮贴剂 Durogesic 十分相似，表明两者具有相似的透皮吸收行为。在此基础上，又制备了含地质聚合物的芬太尼透皮贴剂，并采用不同的药物滥用测试方法比较其与 Durogesic 的抗滥用能力。研究表明，相较上市贴剂，含地质聚合物贴剂可防止阿片类药物贴剂的非医疗性用途，以缓解该类药物的滥用。

Mellado 等 [40] 采用溶胶 - 凝胶法制备基于氧化石墨烯和聚乙烯醇的复合气凝胶，其中氧化石墨烯维持基本结构，聚乙烯醇使整个体系具备高度的稳定性和吸附性能。该气凝胶具有极低密度、高比表面积、高孔隙率和 3D 网络结构，能够吸附水和血液。当该气凝胶负载富含原花青素的葡萄籽提取物 (SD) 后可使材料的 Zeta 点位增加 33%，而药物释放延长至 3 h，凝血时间较空白气凝胶缩短 37%。由于 SD 的负表面电荷使气凝胶的负电势增加和亲水性增强，有利于激活凝血因子、红细胞和血小板，同时红细胞又可以积聚在气凝胶上，形成一层血凝块，促进血液凝固。

Zhu 等 [41] 从红树林植物中筛选、分离出萎缩芽孢杆菌 WZY 菌株，并由该菌株发酵、分离、纯化得到胞外多糖。该多糖由葡萄糖、鼠李糖、岩藻糖和葡萄糖醛酸组成，显微镜下呈现多孔且相互交缠的三维蜘蛛网状结构，具有较强的黏度、成膜性能和

保水能力。该胞外多糖可将利多卡因的透皮量提高 1 倍以上，且效果显著优于二甲基亚砜 (DMSO)，其促渗机制可能改变角质层结构和增大毛孔有关。小鼠甩尾试验也表明胞外多糖组的痛阈值显著高于 DMSO 组，说明胞外多糖有效促进利多卡因的透皮吸收而达到更佳的镇痛作用。

Yin 等 [42] 运用超声喷雾冷冻干燥 (USFD) 技术，以蔗糖和磷脂为载体材料制备了负载重组人表皮生长因子且具备多孔结构的脂质体干粉。与常规冷冻干燥相比，USFD 技术避免了冰晶的形成、脂质体双层结构的破坏和干燥过程中药物的泄漏。该脂质体颗粒的表面和内部均具有多孔构造，其形态学、粒径、包封率和体外释放与干燥前无显著变化。体外透皮结果显示，USFD 脂质体较常规冻干粉能更好地促进药物皮肤渗透的效果，这可能由于 USFD 脂质体的多孔结构使其具有更优的载药能力、包封率、粒径、结构完整性和吸湿性，其吸附于皮肤表面形成水合层，驱动脂质体通过角质层进入深部皮肤层。

8 结语

多孔材料凭借其独特的结构和性能在经皮给药系统中发挥着愈加重要的作用，且其类型多样、性能各异，可应用于不同药物及剂型中。然而，多孔材料也存在一些亟待解决的问题。已有报道显示 PAMAM 可能导致溶血、神经毒性及肝毒性等风险 [43-44]。尽管理论上某些多孔材料较难透过皮肤达到全身吸收，但是不能忽视其潜在风险，尤其还需特别关注其局部皮肤安全性问题。目前很多多孔材料还处于初期的研发阶段，需要进行全面、系统研究，以便更好地应用并实现商业化。随着对多孔材料研究的不断深入和改善，相信其应用于经皮递药系统的前景将更加广阔。

参考文献：

[1] Sayed E, Haj-Ahmad R, Ruparelia K, *et al*. Porous inorganic drug delivery systems—a review[J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2017, 18(5): 1507-1525.

[2] Hou H, Wang C, Nan K, *et al*. Controlled release of dexamethasone from an intravitreal delivery system using porous silicon dioxide[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2016, 57(2): 557-566.

[3] Pozzoli M, Traini D, Young PM, *et al*. Development of a Soluplus® budesonide freeze-dried powder for nasal drug delivery[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2017, 43(9): 1510-1518.

[4] Rashid J, Patel B, Nozik-Grayck E, *et al*. Inhaled sildenafil as an alternative to oral sildenafil in the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH)[J]. J Control Release, 2017, 250: 96-106.

[5] Xia B, Wang B, Shi J, *et al*. Photothermal and biodegradable polyaniline/porous silicon hybrid nanocomposites as drug carriers for combined chemo-photothermal therapy of cancer[J]. Acta Biomater, 2017, 51: 197-208.

[6] Thomas AM, Palma JL, Shea LD. Sponge-mediated lentivirus delivery to acute and chronic spinal cord injuries[J]. J Control Release, 2015, 204: 1-10.

[7] Schultz HB, Thomas N, Rao S, *et al*. Supersaturated silica-lipid hybrids (super-SLH): an improved solid-state lipid-based oral drug delivery system with enhanced drug loading[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2018, 125: 13-20.

[8] Kamble P, Sadarani B, Majumdar A, *et al*. Nanofiber based drug delivery systems for skin: a promising therapeutic approach[J]. J Drug Deliv Sci Technol, 2017, 41: 124-133.

[9] Hou Y, Quan G, Wu Q, *et al*. Mesoporous silica nanoparticles for drug and gene delivery[J]. Acta Pharm Sin B, 2018, 8(2): 165-177.

[10] Liu J, Liu T, Pan J, *et al*. Advances in multicompartment mesoporous silica micro/nanoparticles for theranostic applications[J]. Annu Rev Chem Biomol Eng, 2018, 9: 389-411.

[11] Heck R, Lukić MŽ, Savić SD, *et al*. *Ex vivo* skin permeation and penetration of nonivamide from and *in vivo* skin tolerability of film-forming formulations containing porous silica[J]. Eur J Pharm Sci, 2018, 106: 34-40.

[12] Hamam F, Al-Remawi M. Novel delivery system of curcumin through transdermal route using sub-micronized particles composed of mesoporous silica and oleic acid[J]. J Funct Foods, 2014, 8: 87-99.

[13] Grumezescu AM, Ghitulica CD, Voicu G, *et al*. New silica nanostructure for the improved delivery of topical antibiotics used in the treatment of staphylococcal cutaneous infections[J]. Int J Pharm, 2014, 463(2): 170-176.

[14] Kesharwani P, Jain K, Jain NK. Dendrimer as nanocarrier for drug deliver [J]. Prog Polym Sci, 2014, 38(2): 268-307.

[15] Oliveira JM, Salgado AJ, Sousa N, *et al*. Dendrimers and derivatives as a potential therapeutic tool in regenerative medicine strategiesial thera[J]. Prog Polym Sci, 2010, 35(9): 1163-1194.

[16] Nanjwade BK, Bechra HM, Derkar GK, *et al*. Dendrimers: emerging polymers for drug-delivery systems[J]. Eur J Pharm Sci, 2009, 38(3): 185-196.

[17] Filipowicz A, Wołowiec S. Solubility and *in vitro* transdermal diffusion of riboflavin assisted by PAMAM dendrimers [J]. Int J Pharm, 2011, 408(1-2): 152-156.

[18] Borowska K, Laskowska B, Magoń A, *et al*. PAMAM dendrimers as solubilizers and hosts for 8-methoxypsoralene enabling transdermal diffusion of the guest[J]. Int J Pharm, 2010, 398(1-2): 185-189.

[19] Borowska K, Wolowiec S, Glowniak K, *et al*. Transdermal delivery of 8-methoxypsoralene mediated by polyamidoamine dendrimer G2.5 and G3.5--*in vitro* and *in vivo* study [J]. Int J Pharm, 2012, 436(1-2): 764-770.

[20] Huang B, Dong WJ, Yang GY, *et al*. Dendrimer-coupled sonophoresis-mediated transdermal drug-delivery system for diclofenac [J]. Drug Des Devel Ther, 2015, 9: 3867-3876.

[21] Cirillo G, Hampel S, Spizzirri UG, *et al*. Carbon nanotubes hybrid hydrogels in drug delivery: a perspective review[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: doi:10.1155/2014/825017.

[22] Wang L, Hu X. Recent advances on porous carbon materials for electrochemical energy storage[J]. Chem Asian J, 2018, 12(12): 1518-1529.

[23] Chen D, Dougherty CA, Zhu K, *et al*. Theranostic applications of carbon nanomaterials in cancer: focus on imaging and cargo delivery[J]. J Control Release, 2015, 210: 230-245.

[24] Gulati GK, Chen T, Hinds BJ. Programmable carbon nanotube membrane-based transdermal nicotine delivery with microdialysis validation assay[J]. Nanomedicine, 2017, 13(1): 1-9.

[25] Strasinger C, Paudel KS, Wu J, *et al*. Programmable transdermal clonidine delivery through voltage gated carbon nanotube membranes[J]. J Pharm Sci, 2014, 103(6): 1829-1838.

[26] Lyon BJ, Aria AI, Gharib M. Fabrication of carbon nanotube through voltage gated carbon nanotube membranes microdialysis validat[J]. Biomed Microdevices, 2014, 16(6): 879-886.

[27] Caine M, Carugo D, Zhang X, *et al*. Review of the development of methods for characterization of microspheres for use in embolotherapy: translating bench to cathlab[J]. Adv Healthc Mater, 2017, 6(9): 1601291-1601291.

[28] Zhang CZ, Niu J, Chong YS, *et al*. Porous microspheres as promising vehicles for the topical delivery of poorly soluble asiaticoside accelerate wound healing and inhibit scar formation *in vitro* & *in vivo*[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2016, 109: 1-13.

[29] Srinivasan V, Mohamed M, Kato H. Melatonin in bacterial and viral infections with focus on sepsis: a review[J]. Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov, 2012, 6(1): 30-39.

[30] Romić MD, Klarić MŠ, Lovrić J, *et al*. Melatonin-loaded chitosan/pluronicdrug dimicrospheres as in situ forming hydrogel: an innovative antimicrobial wound dressing[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2016, 107: 67-79.

[31] Saranya TS, Rajan VK, Biswas R, *et al*. Synthesis, characterisation and biomedical applications of curcumin conjugated chitosan microspheres[J]. Int J Biol Macromol, 2018, 110: 227-233.

[32] Junqueira MV, Bruschi ML. A review about the drug delivery from microsponges[J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2018, 19(4): 1501-1511.

[33] Moin A, Deb TK, Osmani RA, *et al*. Fabrication, characterization, and evaluation of microsponge delivery system for facilitated fungal therapy[J]. J Basic Clin Pharm, 2016, 7(2): 39-48.

[34] Kumar PM, Ghosh A. Development and evaluation of silver sulfadiazine loaded microsponge based gel for partial thickness (second degree) burn wounds[J]. Eur J Pharm Sci, 2017, 96: 243-254.

[35] Mohammadian F, Eatemadi A. Drug loading and delivery using nanofibers scaffolds[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2017, 45(5): 881-888.

[36] Yang H, Kim S, Huh I, *et al*. Rapid implantation of dissolving microneedles on an electrospun pillar array[J]. Biomaterials, 2015, 64: 70-77.

[37] Song J, Fan X, Shen Q. Daidzein-loaded nanostructured lipid carriers-PLGA nanofibers for transdermal delivery[J]. Int J Pharm, 2016, 501(1-2): 245-252.

（下转第 863 页）

oral semaglutide compared with placebo and subcutaneous semaglutide on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial[J]. J Am Med Assoc, 2017, 318(15): 1460-1470.

[48] Novo Nordisk. Oral semaglutide demonstrated significant reduction in blood sugar vs placebo in PIONEER 1 trial[EB/OL]. [2018-07-10]. https://www.novonordisk.com/media/news-details.2200856.html.

[49] Novo Nordisk. Oral semaglutide shows superior improvement in HbA1c vs empagliflozin in the PIONEER 2 trial[EB/OL]. [2018-07-10]. https://www.novonordisk.com/content/Denmark/HQ/www-novonordisk-com/en_gb/home/media/news-details.2195846.html.

[50] Novo Nordisk. Oral semaglutide shows statistically significantly greater reductions in HbA1c and weight compared to Victoza and sitagliptin in the PIONEER 4 and 7 trials[EB/OL]. [2018-07-10]. https://www.novonordisk.com/content/Denmark/HQ/www-novonordisk-com/en_gb/home/media/news-details.2200408.html.

[51] Dhillon S. Semaglutide: first global approval[J]. Drugs, 2018, 78(2): 275-284.

[52] Novo Nordisk. OZEMPIC (semaglutide) injection, for subcutaneoususe: US prescribinginformation[EB/OL]. [2018-07-10]. http://www.novopi.com/ozempic.pdf.www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209637lbl.pdf.

[53] Vilsbøll T, Bain SC, Leiter LA, *et al*. Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy[J]. Diabetes Obesity Metabolism, 2018, 20(4): 889-897.

（责任编辑：王　佳）

欢迎投稿，欢迎订阅，欢迎刊登广告，样刊备索

编辑部邮箱：wcd@pharmadl.com

在线投稿：www.jwph.com.cn

（上接第849页）

[38] Cai B, Engqvist H, Bredenberg S. Evaluation of the resistance of a geopolymer-based drug delivery system to tampering[J]. Int J Pharm, 2014, 465(1-2): 169-174.

[39] Cai B, Engqvist H, Bredenberg S. Development and evaluation of a tampering resistant transdermal fentanyl patch[J]. Int J Pharm, 2015, 488(1-2): 102-107.

[40] Mellado C, Figueroa T, Báez R, *et al*. Development of graphene oxide composite aerogel with proanthocyanidins with hemostatic properties as a delivery system[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2018, 10(9): 7717-7729.

[41] Zhu W, Wang Y, Yan F, *et al*. Physical and chemical properties, percutaneous absorption-promoting effects of exopolysaccharide produced by *Bacillus atrophaeus* WYZ strain [J]. Carbohydr Polym, 2018, 192: 52-60.

[42] Yin F, Guo S, Gan Y, *et al*. Preparation of redispersible liposomal dry powder using an ultrasonic spray freeze-drying technique for transdermal delivery of human epithelial growth factor[J]. Int J Nanomedicine, 2014, 9: 1665-1676.

[43] Li Y, Zeng X, Wang S, *et al*. Inhibition of autophagy protects against PAMAM dendrimers-induced hepatotoxicity[J]. Nanotoxicology, 2015, 9(3): 344-355.

[44] Wang S, Li Y, Fan J, *et al*. The role of autophagy in the neurotoxicity of cationic PAMAM dendrimers[J]. Biomaterials, 2014, 35(26): 7588-7597.

（责任编辑：赵绪韬）