

文章编号：(2008)03-0124-09

## 非离子表面活性剂囊泡的研究进展

杨 瑞, 王淑君

(沈阳药科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110016)

**摘要:**目的 介绍非离子表面活性剂囊泡的研究进展,为其实际应用于药物传递系统提供理论依据。方法 根据近年来相关文献,对囊泡形成、组成、制备、包封率的测定、毒性以及应用的研究进行综述,重点阐述了其制备方法。结果与结论 囊泡是新型靶向药物传递系统,具有广阔的研究与应用前景。

**关键词:**药剂学;非离子表面活性剂囊泡;Israelachvili理论;制备;包封率;毒性

**中图分类号:** R94 **文献标志码:** A

非离子表面活性剂囊泡(niosomes, non-ionic surfactant vesicles)是由合成的非离子表面活性剂与胆固醇形成的一种单室或多室封闭双层结构的有序组织聚集体,简称囊泡。囊泡首次被报道是在上世纪70年代的化妆品领域<sup>[1-2]</sup>,80年代后,人们开始关注和研究这一载体技术并将其逐渐应用于药物的靶向传递。近年来,随着新型药物传递系统的研究与应用,发现脂质体和囊泡具有与细胞膜非常相似的双分子层结构,因此具有良好的生物相容性,能够降低体内毒性,起到药物靶向作用,并能调节药物体内分布和释放,提高生物利用度。由非离子表面活性剂替代磷脂而形成的囊泡相比于脂质体,具有成分确定、结构稳定、易于保存、成本低、无毒性及不良反应等优点,作为脂质体的替代品,越来越广泛的成为新型药物传递系统研究的热点之一。

### 1 囊泡的形成

囊泡的形成不仅仅以 HLB 值、化学结构或其他条件来判断,目前,被普遍接受的囊泡形成理论即 Israelachvili 理论<sup>[3]</sup>。根据 Israelachvili 理论,表面活性剂不同缔合结构的形成主要取决于分子的临界包封参数(critical packing parameter, CPP):

$$CPP = V/l_c A_0,$$

其中, $V$ 是疏水链所占的体积, $l_c$ 是疏水链长, $A_0$ 是亲水基团所占截面积。当 CPP值 在 0.5~1.0 之间时,表面活性剂可在溶液中形成囊泡;当 CPP 值 $< 1/2$  时,意味着 $A_0$ 起主要作用,可形成球形(CPP 值  $< 1/3$ )或棒状( $1/3 < \text{CPP值} < 1/2$ )的胶束;而当 CPP值  $> 1.0$  时,表明 $V$ 占主导作用,该表面活性剂将形成反胶束。但这种情况只发生在有机相中或沉淀作用时。如果减小表面活性剂相邻极性头的静电排斥,如改变pH值、温度、盐度等来改变静电斥力,增加临界包封参数值,都会引起聚集体形状的改变<sup>[4]</sup>。但是,在实际应用中,有些 CPP值较小的表面活性剂也能形成囊泡,如Tween 80。原因即为Tween 80与胆固醇共同作为囊材形成囊泡,在计算CPP值时也要考虑到胆固醇的影响。

收稿日期:2007-10-19

作者简介:杨瑞(1983-),女(汉族),辽宁抚顺人,硕士研究生, Tel.13998206747, E-mail yang\_rui1983@163.com; 王淑君(1972-),女(汉族),辽宁抚顺人,副教授,博士,主要从事药物制剂及药物动力学研究, Tel. 024-23986360, E-mail xiaohu6408\_cn@sina.com。

## 2 囊泡的组成

### 2.1 非离子表面活性剂

非离子表面活性剂同时具有亲水头基和亲脂链，故可在溶液中自发或借助于能量的供给而形成囊泡。据文献[5]报道，可形成囊泡的表面活性剂亲水基可为聚丙三醇醚类、聚氧乙烯类、冠醚类、多羟基类、糖、氨基酸类等；而亲脂链则包括一或两条烷基链，或者具有甾体基团，烷基链的碳原子数一般为12~18个，分子中一般有1~3条烷基链，亲水基与疏水基以酯键、醚键或酰胺键相连。

### 2.2 胆固醇

胆固醇是一种生物表面活性剂，同时也是人体内细胞膜、性激素、皮质激素和胆酸的基本成分，参与维持免疫细胞的稳定性与血液中白细胞活力等重要的生理活动。胆固醇在囊泡的形成中起着改变膜流动性的作用。类脂膜存在着胶晶态与液晶态的相转变，这两种状态的差异就在于其有序度的不同。当膜处于液晶态时，其分子有序度差，流动性较好，会使双分子层膜材产生旁相扩散，使膜的通透性增加，有利于药物的包裹。而当膜处于胶晶态时，分子有序度好，流动性差，不利于药物的包封。因此，在制备囊泡时，温度要高于表面活性剂相变温度10~15℃以保证制备过程处于液晶态。另外，液晶态的温度高于胶晶态，发生相转变时，温度的升高会导致焓和熵的增加，使体系吉布斯自由能减少。可见，温度的升高是这种相转变的驱动力。当在处方中加入胆固醇后，可以显著的抑制表面活性剂分子中碳氢链的运动能力，降低膜的流动性，有效的防止制备好的囊泡由胶晶态向液晶态的转变，提高囊泡的稳定性，减少药物的泄漏。

### 2.3 稳定剂

在囊泡的制备过程中，往往在双分子层中加入一些荷电分子，由于电荷的相互作用，同性电荷相互排斥以防止微粒的聚集，保证其稳定性。同时，不同电性的相互吸引也能提高带电荷囊泡体对荷相反电性药物的包封率，提高疗效，降低毒性及不良反应，如加入荷负电的质量分数为5%的磷酸二鲸蜡酯(DCP)或荷正电的质量分数为5%的十八胺<sup>[5-6]</sup>。胆甾烯三氧乙醚(Solulan C24)和脂肪醇作为空间稳定剂也经常应用于囊泡的制备以保证其结构的稳定<sup>[7]</sup>。

## 3 囊泡的制备

### 3.1 薄膜水化法(film hydration method)

这是囊泡制备最经典的、应用最广泛的一种方法。将表面活性剂溶于氯仿或乙醚中，减压旋转蒸发成膜，再用磷酸盐缓冲液或药物溶液水化，即得均匀的囊泡溶液。Arunothayanun等<sup>[8]</sup>采用薄膜法制备囊泡，考察了不同比例囊材制成的囊泡形态学、流变学等性质，用十六烷基双甘油醚(C<sub>16</sub>G<sub>2</sub>)与Solulan C24(质量比91:9)制得的囊泡为多面体形；当C<sub>16</sub>G<sub>2</sub>、Solulan C24及胆固醇质量比为45:45:10时，可制得球形的囊泡。C<sub>16</sub>G<sub>2</sub>与Solulan C24以质量比91:9制备的囊泡由于其小平面的存在而具有更高的黏度。Vyas等<sup>[9]</sup>制备了双氯芬酸钠囊泡，并且应用界面缩聚法以邻苯二甲酰-L-赖氨酸对囊泡进行包衣，包衣后的囊泡粒径略大于包衣前，正是薄膜衣层的厚度所致，被包衣的囊泡在体内外表现出缓释性能。Gopinath等<sup>[10]</sup>采用抗坏血酸棕榈酸酯为囊材，结合薄膜分散法和超声法制备齐多

夫定非离子表面活性剂囊泡,并证明当处方中含有质量分数为45%的胆固醇时,能够得到稳定的、低渗透性的囊泡体系。制得的囊泡的抗氧化性能优于抗坏血酸,有望成为一种透皮给药的载体。Girigoswami等<sup>[11]</sup>通过动态光散射技术、电子显微镜技术和荧光共振能量转移技术研究其作为膜模拟系统的性能,表明薄膜水化时体积的增加(6 mL和20 mL)会导致微粒流体径的增加和较大的多分散指数,从而确定水化体积为20 mL。同时发现Span 20和Span 40易形成囊泡,Tween 20和 Tween 80形成的并不是囊泡体系而是一种片层状的结构,这两种结构均能良好的模拟生物膜。Pardakhty等<sup>[12]</sup>以聚氧乙烯脂肪醇醚类(Brij)表面活性剂作为囊材,采用薄膜法制备了胰岛素囊泡,当在处方中加入DCP后,离子基团的静电斥力使双分子层的曲率增加,亲水区面积 $A_0$ 变大,粒径( $r$ )变小,这与根据公式 $r=l_c[(1-V)/A_0c]$ 得出的结论一致。胰岛素保护试验证明,Brij 形成的囊泡能够保护胰岛素不被蛋白酶系统破坏,有望开发成口服胰岛素制剂。

### 3.2 逆向蒸发法(reverse phase evaporation method)

该法是在薄膜法的基础上发展起来的一种方法,更适用于水溶性药物的包封,具有较高的包封率。与薄膜法不同之处在于:首先以油水两相混合成乳,旋转蒸干成膜,再水化即得。Jain等<sup>[13]</sup>采用Span 60、胆固醇和十八胺(质量比6:3:1)处方,将编码B型肝炎病毒的质粒DNA包封于囊泡体系中,再以O-棕榈酰甘露聚糖作为配体进行包衣,制备出包封率质量分数>60%的免疫介导DNA疫苗。DNA被包于双分子层结构中,性质稳定。该疫苗口服后,可以诱导产生细胞及体液免疫应答,可作为抗乙型肝炎药物载体应用于临床。Aggarwal等将溶解度低、渗透性低、稳定性差的乙酰唑胺用逆向蒸发法包于Span 60囊泡体系中<sup>[14]</sup>,为了延长药物在眼部的驻留时间,以生物黏附性的卡波姆934P对囊泡进行包衣,制备出pH 4~5的大单室囊泡。通过微渗析技术的应用,表明该局部眼用制剂能够避免乙酰唑胺口服带来的不良反应,使药物从囊泡中缓释至房水,降低眼内压,提高了药物生物利用度。

### 3.3 脱水-再水化法(dehydration-rehydration method)

此法即将制得的囊泡迅速的进行冷冻干燥,然后再用适当的水化介质进行水化的一种方法。该法适用于不耐温的药物,确保了药物的稳定性。Uchegbu等<sup>[15]</sup>以甲基丙烯酸羟丙酯与多柔比星的共聚物(PK<sub>1</sub>)为模型药物,通过对薄膜法和脱水-再水化法的比较,证明后者可以提高包封率10~20倍。同时,PK<sub>1</sub>本身即可作为冻干保护剂,无需加入其他保护剂。Perrica等<sup>[16]</sup>采用此法制备了质粒DNA疫苗囊泡:首先用超声法制备小单室囊泡,然后与质粒DNA混合后冷冻干燥,最后再水化为多室载药囊泡。用此法制得的质粒DNA囊泡具有较高的药物包封率(质量分数高于85%),粒径约为700 nm,通过皮下注射后,表明将核蛋白质粒包裹于囊泡中能够增强免疫应答,可作为DNA疫苗的载体被应用。

### 3.4 前体囊泡法(proniosome method)

在较高的温度下,将表面活性剂、醇、水混合,冷却后可形成浓缩的前体囊泡凝胶,再用大量的水相稀释可自发的形成稳定的囊泡分散体系,这其中涉及到聚集相分离的理论。该法制得的囊泡浓度高、黏度大,粒径也较大,稳定性较好。Vora等<sup>[17]</sup>用此方法制备了左炔诺孕酮前体囊泡凝胶透皮贴剂,前体囊泡在给药后吸收皮肤的水分而水化成囊泡。由于异丙醇结构上有侧链,水中溶解度较小,相分离快,因此由异丙醇作为醇相制得的前体囊泡具有最好的自发形成囊泡的能力,粒径也

最小。另外，在制备过程中引入的醇可作为透皮吸收促进剂。对体内外释放的研究证明，在相同的给药剂量下，左炔诺孕酮透皮贴剂体内释放长达几天，相比于需每天给药的普通软膏具有明显的优势。Ibrahim等<sup>[18]</sup>在制备前体囊泡的过程中，加入了一定量的磷脂与Span 60或Tween 20共同作为囊材，制备出的前体囊泡用质量分数为2%的羟丙甲纤维素作为凝胶基质稀释至适当的浓度，将其水化即得载药的囊泡溶液，包封率接近100%。通过对磷脂用量的筛选表明，随着磷脂浓度的减少，药物的渗透也相应降低，原因是磷脂浓度的降低导致前体囊泡在未与皮肤完全融合之前结构就被破坏。皮肤对药物具有一定的屏障作用，囊泡和脂质体的给药途径可以使细胞间的脂质双层屏障减弱，从而有利于药物的渗透。因此，前体囊泡的方法为透皮给药系统提供了新的思路，有望使囊泡透皮系统应用到临床成为可能。

### 3.5 乙醚注入法(ether injection method)

将囊材溶解于乙醚中，在一定的温度及磁力搅拌下将上述溶液注入到水溶液中，减压除去有机溶剂后即成为均匀的囊泡溶液。采用此法制备的囊泡粒径小且均匀，但会涉及到有机溶剂残留的问题。Devaraj等<sup>[7]</sup>将表面活性剂与空间稳定剂溶解于乙醚和甲醇的混合溶媒中，于恒温60℃下以0.25 mL·min<sup>-1</sup>的速度注入酮咯酸氨丁三醇的药物水溶液中，挥干有机溶剂，即得载药的囊泡溶液。对胆固醇和脂肪酸的空间稳定作用的比较表明，胆固醇和脂肪酸对包封率的影响不大，但由脂肪酸形成的囊泡的渗透性和释放速率均低于胆固醇作为稳定剂形成的囊泡，并且释放速率随着脂肪醇链长的增加而降低。

### 3.6 乙醇注入法(ethanol injection method)

该法与乙醚注入法相似，只是将乙醚替换为毒性较小的乙醇，减少了对环境的污染。将表面活性剂与模型药物依诺沙星共溶于无水乙醇中，迅速注入磁力搅拌下的缓冲液中，减压除去乙醇，冷冻干燥24 h，复溶后即成为依诺沙星囊泡<sup>[19]</sup>。实验中选择Span 40和Span 60作为囊材包裹依诺沙星，两者对药物的包封率相差不大，但两者的浊度却有着显著的差异，加入DCP后，浊度大幅度的增加，这也表明其粒径的变化趋势。实验中还发现，DCP的加入导致稳定性的下降，原因可能是囊泡中掺入大量的DCP，导致双层膜结构中诱导产生斥力，影响了囊泡的稳定性。

### 3.7 摇瓶法(hand shaking method)

摇瓶法是指将表面活性剂和胆固醇成膜后，加入水化介质振摇洗膜的一种方法。该法操作费时，且需配合其他方法使粒径均匀。Dufes等<sup>[20]</sup>首先合成了*N*-棕榈酰氨基葡萄糖(NPG)和棕榈酰乙二醇壳聚糖葡萄糖聚合物(PGC-glucose)两种新型囊材，将所有囊材混合，溶解于水性介质中，90℃水浴中振摇1 h，再探头超声制备得NPG囊泡和PGC-glucose囊泡，在囊泡表面结合转铁蛋白(TF)即得TF-PGC囊泡，还制得FITC-右旋糖酐载药TF-PGC囊泡，这是国际上首次以壳聚糖多聚物为囊材制备的受体介导的靶向囊泡。实验中制备的几种囊泡均可作用于特异受体(葡萄糖受体及转铁蛋白受体)，从而能够到达靶部位。同时还证明，FITC-右旋糖酐载药TF-PGC囊泡能够被A431人表皮样癌细胞所摄取，发挥其靶向作用。

### 3.8 主动载药法(remote loading method)

主动载药法是通过调节囊泡内外水相的pH值形成一定的pH梯度差，利用弱酸或弱碱性药物在

不同pH溶液中解离状态的差异,使药物在外水相中以分子状态存在,透过囊泡双分子膜后在内水相中再形成离子型药物而被包封,提高了水溶性弱酸弱碱性药物的包封率及稳定性。硫酸铵梯度法适用于弱碱性药物,醋酸钙梯度法适用于弱酸性药物。Uchegbu<sup>[21]</sup>采用硫酸铵梯度法,以多柔比星为模型药物,制备了棕榈酰胞壁酸(PMA)囊泡。该研究将合成的一种新的表面活性剂PMA作为囊材,将囊材混合物溶于硫酸铵溶液中,摇匀得空白囊泡,去除游离的硫酸铵后,与药物溶液孵化即得载药囊泡。实验中不采用有机溶剂,不存在有机溶剂残留的问题。实验还证明,PMA囊泡给药后,相比于Span 60囊泡,脾中有较高的浓度,还检测到了胞壁酸,推断脾中可能含有胞壁酸受体。

#### 4 囊泡包封率的测定

目前,囊泡包封率的测定方法主要有透析法、超速离心法、凝胶过滤法、微柱离心法及超滤法。这几种方法具有各自的优缺点,总结如表1。

#### 5 囊泡的毒性研究

对于聚氧乙烯型(CnEOx)非离子表面活性剂,疏水烷基链越长,其毒性越低;而毒性却随着聚氧乙烯链的增长而增加。在透皮吸收研究中发现,烷基链与聚氧乙烯链的长度对皮肤毒性没有影响。处于胶晶态的囊泡要比处于液晶态的囊泡毒性低。酯型表面活性剂毒性低于醚型表面活性剂<sup>[22]</sup>。Dimitrijevic等<sup>[23]</sup>在研究中发现,含有Solulan C24与Span 60(物质的量比1:10)的囊泡体系不产生溶血作用,体外试验中证明Solulan C24对Caco-2细胞具有毒性。但是Solulan C24与Span 60的用量物质的量比不能超过1:10,否则,可溶性的Solulan C24则会以单体或胶束的形式存在于溶液中。静脉注射相同剂量的用C<sub>16</sub>G<sub>2</sub>和Span60制备的PK<sub>1</sub>囊泡,没有发现明显的溶血现象<sup>[15]</sup>。体外细胞株培养证明<sup>[24]</sup>,无论是无靶向性的Span 60囊泡还是具有靶向性的Glu、GCP聚合物囊泡,毒性(IC<sub>50</sub> 1.57 × 10<sup>-7</sup> - 4.83 × 10<sup>-6</sup>)均小于游离的多柔比星(IC<sub>50</sub> 3.55 × 10<sup>-8</sup> - 7.44 × 10<sup>-7</sup>)药物溶液。Span 60和葡萄糖(Glu)囊泡体系对所有细胞株的毒性作用没有显著的差异,然而,转铁蛋白靶向的棕榈酰乙二醇壳聚糖聚合物囊泡在A431细胞株中的毒性相比于其他的囊泡体系要高5~10倍。

#### 6 囊泡作为药物传递系统的应用

目前,囊泡作为抗肿瘤药物和透皮吸收药物的载体已广泛用于包裹水溶性、脂溶性药物,如左炔诺孕酮<sup>[17]</sup>、多柔比星<sup>[21]</sup>、双氯芬酸钠<sup>[9]</sup>、吲哚美辛<sup>[6]</sup>、异硫氰酸荧光素右旋糖酐<sup>[20]</sup>、依诺沙星<sup>[19]</sup>、地蒎酚<sup>[25]</sup>、维甲酸<sup>[26]</sup>、酮咯酸<sup>[7,18]</sup>、齐多夫定<sup>[10]</sup>、核蛋白质粒<sup>[16]</sup>、尿激酶<sup>[27]</sup>、β-胡萝卜素<sup>[28]</sup>、胰岛素<sup>[12]</sup>、乙酰唑胺等<sup>[14]</sup>,得了较好的包封效果。尤其,当包裹脂溶性药物和大分子前药时<sup>[29-30]</sup>,获得了较高的包封率和稳定性。

**Table 1 Advantages and disadvantages of different methods of determination of entrapment efficiency**

Method	Advantages	Disadvantages
Exhaustive dialysis	Suitable for large vesicles >10 $\mu\text{m}$ Suitable for highly viscous Systems Inexpensive	Extremely slow (5-24 h) Large volumes of dialysate required (may not be suitable for drugs requiring specialised disposal) Dilutes the niosome dispersion
Ultracentrifugation	Sediments all size populations Concentrates the niosome dispersion	Expensive instrumentation Long centrifugation times (1-1.5 h) May lead to the destruction of fragile systems May lead to the formation of aggregates
Gel filtration	Slow Can be reused	Gels are expensive if not reused Dilutes the niosome dispersion Not suitable for highly viscous formulations Not suitable for formulations with a large particle size (> 10-20 $\mu\text{m}$ )
Minicolumn centrifugation	Quick Can be reused Not dilutes the niosome dispersion	Gels are expensive if not reused Not suitable for highly viscous formulations Not suitable for formulations with a large particle size (> 10-20 $\mu\text{m}$ ) Bed reproducibility
Ultrafiltration	Quick Not dilutes the niosome dispersion Good reproducibility	Expensive Not suitable for formulations with a large particle size (> 10-20 $\mu\text{m}$ )

## 7 前景与展望

囊泡作为最理想的膜模拟体系,有着广阔的应用前景。然而,目前囊泡研究中水溶性药物的包封率低仍然是亟待解决的问题。普遍认为逆向蒸发法和主动载药法较适合水溶性药物的包封,然而在实际操作中仍受到一定的限制。王汀等<sup>[31]</sup>发明了一种制备脂质体的新方法—复乳冻干法,即先以二次乳化法制备成复乳,再通过冷冻干燥除去有机溶剂,复溶后即成为脂质体。该方法非常适用于水溶性药物的包封,包封率可高于90%,这一方法若能应用到囊泡的制备中,必将大大提高水溶性药物的包封效率,为胶体缔合结构的研究注入新的活力,使囊泡作为药物靶向载体早日走上工业化大生产的道路。

### 参考文献:

- [1] BEHROOZ N. Effect of cholesterol and temperature on the elastic properties of niosomal membranes [J]. International Journal of Pharmaceutics, 2005, 300: 95-101.
- [2] HANDJANIVILA R M, RLBIER A, RONDOT B, et al. Dispersion of lamellar phases of non-ionic lipids in cosmetic

- products [J]. International journal of cosmetic Science, 1979, 1: 303-314.
- [3] ISRAELACHVILI J N. Intermolecular and Surface Forces [M]. Sydney: Academic Press, 1985: 121.
- [4] 翟利民, 王慧, 徐健, 等. 盐引发阴离子/非离子表面活性剂复配体系中囊泡自发形成[J]. 化学学报, 2007, 65(1): 27-31.
- [5] UCHEGBU I F, VYAS S P. Non-ionic surfactant based vesicles (niosomes) in drug delivery [J]. International Journal of Pharmaceutics, 1998, 172: 33-70.
- [6] PILLAI G K, SALIM M L D. Enhanced inhibition of platelet aggregation *in-vitro* by niosome-encapsulated indomethacin [J]. International Journal of Pharmaceutics, 1999, 193:123-127.
- [7] DEVARAJ G N, PARAKH S R, DEVRAJ R, et al. Release studies on niosomes containing fatty alcohols as bilayer stabilizers instead of cholesterol [J]. Journal of Colloid and Interface Science, 2002, 251: 360-365.
- [8] ARUNOTHAYANUN P, UCHEGBU I F, CRAIG D Q M, et al. *In vitro/in vivo* characterisation of polyhedral niosomes [J]. International Journal of Pharmaceutics, 1999, 183: 57-61.
- [9] VYAS S P, VENKATESAN N. Poly(phthaloyl-L-lysine)-coated multilamellar vesicles for controlled drug delivery: *in vitro* and *in vivo* performance evaluation [J]. Pharmaceutica Acta Helvetiae, 1999, 74: 51-58.
- [10] GOPINATH D, RAVI D, RAO B R, et al. Ascorbyl palmitate vesicles (aspasomes): Formation, characterization and applications [J]. International Journal of Pharmaceutics, 2004, 271: 95-113.
- [11] GIRIGOSWAMI A, DAS S, DE S. Fluorescence and dynamic light scattering studies of niosomes-membrane mimetic systems [J]. Spectrochimica Acta Part A, 2006, 64: 859-866.
- [12] PARDAKHTY A, VARSHOSAZ J, ROUHOLAMINI A. *In vitro* study of polyoxyethylene alkyl ether niosomes for delivery of insulin [J]. International Journal of Pharmaceutics, 2007, 328: 130-141.
- [13] JAIN S, SINGH P, MISHRA V, et al. Mannosylated niosomes as adjuvant-carrier system for oral genetic immunization against Hepatitis B [J]. Immunology Letters, 2005, 101: 41-49.
- [14] AGGARWAL D, PAL D, MITRA A K, et al. Study of the extent of ocular absorption of acetazolamide from a developed niosomal formulation, by microdialysis sampling of aqueous humor [J]. International Journal of Pharmaceutics, 2007, 338: 21-26.
- [15] UCHEGBU I F, DUNCAN R. Niosomes containing *N*-(2-hydroxypropyl)methacrylamide copolymer-doxorubicin (PK1): Effect of method of preparation and choice of surfactant on niosome characteristics and a preliminary study of body distribution [J]. International Journal of Pharmaceutics, 1997, 155: 7-17.
- [16] PERRIEA Y, BARRALET J E, MCNEIL S, et al. Surfactant vesicle-mediated delivery of DNA vaccines via the subcutaneous route [J]. International Journal of Pharmaceutics, 2004, 284: 31-41.
- [17] VORA B, KHOPADE A J, JAIN N K. Proniosome based transdermal delivery of levonorgestrel for effective contraception [J]. Journal of Controlled Release, 1998, 54: 149-165.
- [18] ALSARRA I A, BOSELA A A, AHMED S M, et al. Proniosomes as a drug carrier for transdermal delivery of ketorolac [J]. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2005, 59: 485-490.

- [19] FANG J Y, HONG C T, CHIU W T, et al. Effect of liposomes and niosomes on skin permeation of enoxacin [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2001, 219: 61-72.
- [20] DUFES C, SCHATZLEIN A G, TETLEY L, et al. Niosomes and polymeric chitosan based vesicles bearing transferrin and glucose ligands for drug targeting [J]. *Pharmaceutical Research*, 2000, 17(10): 1250-1258.
- [21] UCHEGBU I F. The biodistribution of novel 200-nm palmitoyl muramic acid vesicles [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 1998, 162: 19-27.
- [22] HOFLAND H E J, BOUWSTR A, et al. Safety aspects of non-ionic surfactant vesicles-a toxicity study related to the physicochemical characteristics of non-ionic surfactants [J]. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1992, 44: 287-294.
- [23] DIMITRIJEVIC D, LAMANDIN C, UCHEGBU I F, et al. The effect of monomers and of micellar and vesicular forms of non-ionic surfactants (Solulan C24 and Solulan 16) on Caco-2 cell monolayers [J]. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1997, 49: 611-616.
- [24] DUFES C, MULLER J M, COUET W, et al. Anticancer drug delivery with transferrin targeted polymeric chitosan vesicles [J]. *Pharmaceutical Research*, 2004, 21(1): 101-107.
- [25] AGARWAL R, KATARE O P, VYAS S P. Preparation and *in vitro* evaluation of liposomal/niosomal delivery systems for antipsoriatic drug dithranol [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2001, 228: 43-52.
- [26] MANCONI M, SINICO C, VALENTI D, et al. Niosomes as carriers for tretinoin I Preparation and properties [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2002, 234: 237-248.
- [27] ERDOGAN S, YEKTAOZER A, BILGILI H. *In vivo* behaviour of vesicular urokinase [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2005, 295: 1-6.
- [28] PALOZZA P, MUZZALUPO R, TROMBINO S, et al. Solubilization and stabilization of  $\beta$ -carotene in niosomes: Delivery to cultured cells [J]. *Chemistry and Physics of Lipids*, 2006, 139: 32-42.
- [29] UCHEGBU I F, MCCARTHY D, SCHATZLEIN, et al. Phase-transitions in aqueous dispersions of the hexadecyl diglycerol ether C<sub>16</sub>G<sub>2</sub> non-ionic surfactant, cholesterol and cholesteryl poly-24-oxyethylene ether-vesicles, tubules, discomes and micelles [J]. *Stp Pharma Sciences*, 1996, 6: 33-43.
- [30] GIANASI E, COCIANCICH F, UCHEGBU I F, et al. Pharmaceutical and biological characterization of a doxorubicin-polymer conjugate (PK<sub>1</sub>) entrapped in sorbitan monostearate Span 60 niosomes [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 1997, 148: 139-148.
- [31] WANG T, DENG Y J, GENG Y H, et al. Preparation of submicron unilamellar liposomes by freeze-drying double emulsions [J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2006, 1758: 222-231.

## Progress of study on niosomes

YANG Rui, WANG Shu-jun

(School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)



**Abstract: Objective** To introduce the research progress of niosomes. **Methods** Based on the recent references, the concept, formation condition, composition, preparation, determination of entrapment efficiency and toxicity study was reviewed, with focus on the preparation methods. **Results and conclusions** Niosome is a novel targeted drug delivery system, with a wide and promising future.

**Key words:** pharmaceuticals; niosomes; Israelachvili theory; preparation; entrapment efficiency; toxicity

(责任编辑 高明)