(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2019 年 2 月 14 日 (14.02.2019)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2019/029154 A1

(51) 国际专利分类号:
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 9/127* (2006.01)
A61M 37/00 (2006.01) *A61K 9/10* (2006.01)
A61H 37/00 (2006.01) *A61K 8/98* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2018/077288

(22) 国际申请日: 2018 年 2 月 26 日 (26.02.2018)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201710666564.2 2017年8月7日 (07.08.2017) CN

(71) 申请人: 厦门大学 (XIAMEN UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国福建省厦门市思明区思明南路422号, Fujian 361000 (CN)。

(72) 发明人: 陈铭 (CHEN, Ming); 中国福建省厦门市思明区思明南路422号, Fujian 361000 (CN)。 王德祥 (WANG, Dexiang); 中国福建省厦门市思明区思明南路422号, Fujian 361000 (CN)。 刘春云 (LIU, Chunyun); 中国福建省厦门市思明区思明南路422号, Fujian 361000 (CN)。 张赛曼 (ZHANG, Saiman); 中国福建省厦门市思明区思明南路422号, Fujian 361000 (CN)。 张弛 (ZHANG, Chi); 中国福建省厦门市思明区思明南路422号, Fujian 361000 (CN)。

(74) 代理人: 厦门市首创君合专利事务所有限公司 (SHOUCHUANG JUNHE PATENT AGENT CO., LTD. XIAMEN); 中国福建省厦门市思明区软件园二期望海路23号之三606室, Fujian 361012 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:
— 包括国际检索报告 (条约第21条(3))。

(54) **Title:** TRANSDERMAL COMPOSITION AND USE THEREOF IN PREPARATION OF TRANSDERMAL FORMULATION

(54) **发明名称**: 一种经皮吸收组合物及其在制备经皮吸收制剂中的用途

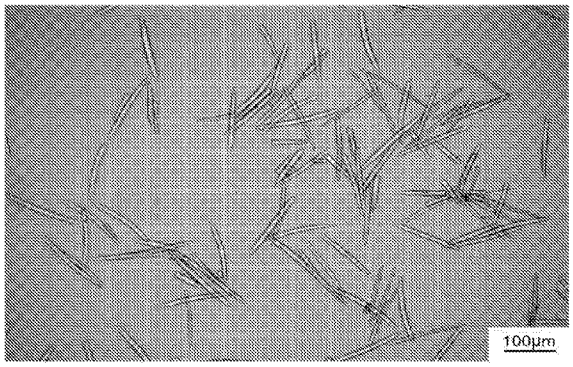


图 1

(57) **Abstract:** A transdermal composition and use thereof in preparation of a transdermal formulation. The transdermal composition comprises sponge spicule and nanoparticles. The transdermal composition overcomes the barrier of the stratum corneum of the skin, and uses sustained and controlled release characteristics of various nanoparticles to prolong the release of active ingredients of medicaments or cosmetics, improve stability thereof, and reduce toxic side effects and skin irritation thereof and the like.

(57) **摘要**: 一种经皮吸收组合物及其在制备经皮吸收制剂中的用途, 所述经皮吸收组合物包括海绵骨针和纳米颗粒。所述经皮吸收组合物在克服皮肤角质层屏障的同时, 利用各种纳米颗粒的缓控释特性延长药物或化妆品活性成分的释放、提高其稳定性, 降低其毒副作用和皮肤刺激性等。

WO 2019/029154 A1

一种经皮吸收组合物及其在制备经皮吸收制剂中的用途

技术领域

本发明涉及经皮给药制剂领域，具体涉及一种经皮吸收组合物及其在制备经皮吸收制剂中的用途，海绵骨针作为一种皮肤物理促渗剂，与不同类型的纳米药物协同作用，进而大幅增加药物及活性成分在皮肤给药系统中的应用。

背景技术

皮肤是人体最大的器官，同时也是最直接的给药途径。相比于其他给药途径（如：口服给药、注射给药等），皮肤给药具有很多独特的优势，包括避免肝脏的首过效应、胃肠道的破坏及注射给药引起的感染和痛楚等；同时其还可以直接作用于皮肤局部病变部位，可缓释或控释给药，药物不良反应少且可随时终止给药，极大地改善了患者治疗的便利性和依从性，等等。

然而，皮肤的本质是一种生物膜屏障，尤其是其最外层的角质层，用以保护机体免受外界各种有害物质和外源性病原体（如细菌、真菌、寄生虫、病毒、重金属和各种化学毒素等）的入侵。一般只有极少数的小分子物质（分子量<500 Da）可以有效地通过皮肤角质层屏障，而绝大部分药物分子或生物活性成分，尤其是越来越热门的生物大分子药物和活性物质，包括多糖、多肽、蛋白、核酸、siRNA 等均很难通过皮肤渗透吸收。因此，如何克服皮肤屏障，安全有效地将各种理化性质不同的生物大分子药物或活性物质经皮输送至病灶部位，是一项极具挑战性的工作，同时也是皮肤给药领域的研究难点和热点。

目前，促进药物或活性物质经皮吸收的方法大致可分为化学促渗方法和物理促渗方法。化学促渗方法主要包括化学促渗剂（如：DMSO、氮酮和吡咯烷酮类等）、多肽促渗剂（如：SPACE 等）、纳米载体系统（如：脂质体、微乳、经皮胶和传递体等）等。化学促渗方法虽然具有价廉、起效迅速及使用方便等特点，但由于其促渗效果相对有限，而且有些促渗剂由于自身毒性问题，长期使用会破坏皮肤的屏障结构，引起皮肤刺激和过敏，甚至引起全身毒性反应，严重限制了其应用。物理促渗方法主要包括超声导入法、离子导入法、电穿孔法、热烧灼法、激光微钻法及微针法等，其中一些物理促渗方法虽然效果显著，但由于其对仪器设备的要求高、设计和生产成本较高、不易携带，同时由于其入侵性的给药方式，常造成刺痛、皮肤刺激和灼烧感等一系列问题，且只适用于小面积的皮肤给药，极大地限制了其应用。

微针技术是近年来兴起的一种新式物理促渗方式，以微创的方式可在皮肤表面形成大量的微米级孔道，微针的直径在50～200 μm，长度在几百微米到几毫米不等，可穿过皮肤角质层，到达表皮层，甚至真皮层，却又不易触及位于真皮层的痛觉神经。与此同时，微针作用后的皮肤角质层可以形成大量的微型水孔隙通道，促使包括多糖、多肽、蛋白、激素、疫苗及其他生物活性成分在内的一系列药物、化妆品活性成分和纳米载体系统等进入体内，用于皮肤问题和各种疾病的治疗和预防，应用前景非常广阔，且鲜有副作用的报道。

然而，由于皮肤本身的弹性作用，微针在皮肤表面形成的微通道通常会在 10～20 分钟内自动闭合，从而导致药物、化妆品活性成分或纳米载体颗粒的有效渗透时间非常有限。当前，微针技术主要是以微针贴剂形式给药，长期使用可能会引起皮肤过敏，同时微针贴剂的给药面积固定且相对有限，虽然扩大给药面积可以增加药物的透过程度，但也会增加对皮肤的刺激性，降低患者用药的顺应性。因此，一般只适用于剂量小且活性强的药物运输，比如胰岛素或者疫苗类产品。另外，微针末端的尖锐度和微针排布的密集度取决于其生产和刻蚀工艺，对其制备材质、制备工艺与产业化要求较高，且微针通常为阵列排布，对于鼻翼等非平坦区域难以发挥作用。

海绵骨针（Sponge spicules）是海绵体内起骨架支撑作用的硅质或钙质纤维状物，具有多种结构形态，包括单轴、双轴、三轴和多轴等。研究发现，海绵骨针具有良好的光学特性和力学性能，目前关于海绵骨针的研究多集中在海绵骨针的光学特性、纳米结构和仿生学等领域。然而对于那些天然具有较高的机械强度、末端尖锐的海绵骨针，可能具有类似于微针作用的研究与开发的较少。我们创造性地研究了海绵骨针可以作为一种类微针的皮肤物理促渗剂，且相比于微针，其具有更多的优势，比如：使用剂量、使用方式和使用面积等灵活多变；并可长时间滞留于皮肤角质层并形成大量持续存在的微通道，从而更好地促进生物大分子药物或活性成分的经皮吸收；等等。

但是该方法也存在一定的局限性，较适用于一些分子量相对较小且稳定性较好的药物或化妆品活性成分，对于那些分子量大或者稳定性差的生物大分子（>50 KDa），其促渗效果仍相对有限。因此，开发一种更有效的促渗途径将是本发明的目的所在。

发明内容

本发明的目的在于克服现有技术的不足之处，提供了一种经皮吸收组合物及其

在制备经皮吸收制剂中的用途，该经皮吸收组合物包括海绵骨针和纳米颗粒，通过海绵骨针与搭载有药物和/或化妆品的纳米颗粒的协同作用，进而大幅促进药物或化妆品活性成分等一系列生物大分子的经皮吸收。

本发明解决其技术问题所采用的技术方案之一是：

一种经皮吸收组合物，包括海绵骨针和纳米颗粒，所述纳米颗粒中含有药物和/或化妆品。

一实施例中：所述纳米颗粒包括搭载有药物和/或化妆品的纳米载体、药物和/或化妆品的纳米化颗粒。其中，搭载有药物和/或化妆品的纳米载体是指将药物和/或化妆品包裹在纳米颗粒内部或将药物和/或化妆品吸附在纳米颗粒上；药物和/或化妆品的纳米化颗粒是指将药物、化妆品直接粉碎成纳米级别的颗粒，特别是针对中药类的药物、化妆品。本发明涉及的纳米颗粒，除有特别说明外，均可按照本领域常规制备方法制备。

一实施例中：所述纳米载体包括纳米脂质体、固体脂质纳米粒、纳米囊、纳米球、聚合物胶束、纳米混悬剂。其中，纳米脂质体是以磷脂、胆固醇等类脂质构成的双分子层为膜材包合而成的微粒，粒径可在 1 nm～1 μm，具有单室脂质体、多室脂质体、大多孔脂质体等形式；固体脂质纳米粒是由多种室温下为固态的类脂材料如脂肪酸、脂肪醇及磷脂等制成的固体颗粒；纳米囊、纳米球是由聚乳酸、聚丙交酯乙交酯、壳聚糖、明胶等生物降解高分子材料制备得到，也可用非降解性的乙基纤维素、丙烯酸树脂等制备得到；聚合物胶束是例如聚乳酸-聚乙二醇嵌段共聚物、壳聚糖、聚乳酸-羟基乙酸（PLGA）嵌段共聚物等水溶性嵌段共聚物或接枝共聚物在水中溶解后自发形成的高分子胶束；纳米混悬剂是在表面活性剂和水等附加剂存在下将药物粉碎加工制成。

一实施例中：所述纳米脂质体包括普通纳米脂质体（CL）、柔性纳米脂质体（FL）、醇质体。其中，柔性纳米脂质体是在普通纳米脂质体的制备过程中加入表面活性物质制备得到，具有高度的变形能力；醇质体是在普通纳米脂质体的制备过程中加入较高浓度的醇制成。

一实施例中：所述海绵骨针来源于蜂海绵（*Haliclona sp.*）。

一实施例中：所述海绵骨针应达到可用于皮肤给药的纯度级别，纯度不低于 90%，例如为 95%或以上，98%或以上，99%或以上等，最好，还应形态均一、结构完整。

一实施例中：所述海绵骨针以海绵骨针溶液的形式与纳米颗粒联合，该海绵骨

针溶液为缓冲液、去离子水、双蒸水或生理盐水配制而成，其中海绵骨针的质量浓度为0.01～100%，例如0.01%、0.05%、0.1%、0.5%、1%、5%、10%、20%、40%、60%、80%、100%。所述缓冲液例如为摩尔浓度为0.01～0.2 M，pH值为4～9的PBS磷酸盐缓冲液。

本发明解决其技术问题所采用的技术方案之二是：

上述经皮吸收组合物在制备经皮吸收制剂中的用途。

一实施例中：所述经皮吸收制剂为海绵骨针、纳米颗粒直接制成，例如将海绵骨针和纳米颗粒分别按照本发明提供的方法制备得到，或者按照其他药物生产、化妆品生产的相关工艺制备得到，或将海绵骨针和纳米颗粒混合后按照药物生产、化妆品生产的相关工艺制备得到；或者，该经皮吸收制剂为海绵骨针、纳米颗粒分别添加辅料后按照药物生产、化妆品生产的相关工艺制备得到，或将海绵骨针、纳米颗粒、辅料混合，按照药物生产、化妆品生产的相关工艺制备得到。

一实施例中：其使用方法包括：将经皮吸收制剂中的海绵骨针直接涂抹于清洁后的皮肤，再涂抹纳米颗粒。进一步的，将经皮吸收制剂中的海绵骨针直接涂抹于清洁后的皮肤后，可以配合手动或电动按摩方式，控制按摩的力度和作用时间，而后用缓冲液、去离子水、双蒸水或生理盐水洗去残留在皮肤表面的海绵骨针，再涂抹纳米颗粒。

一实施例中：其使用方法包括：将经皮吸收制剂直接涂抹于清洁后的皮肤。也可以进一步配合手动或电动按摩方式，控制按摩的力度和作用时间，促进吸收。

本发明所述的药物可以为药物单体、或药物单体的药学上可接受的盐，也可以为至少两种具有相同或不同药效的药物单体的组合、或种具有相同或不同药效的药物单体与药物单体的药学上可接受的盐的组合、或至少两种具有相同或不同药效的药物单体的药学上可接受的盐的组合。

本发明所述的“药物上可接受的盐”指的是能够保留药学活性和母体化合物性质的盐，例如包括可药用的金属盐、铵盐、有机胺加成盐、氨基酸加成盐等；其中可药用的金属盐例如包括钠盐、钾盐、镁盐、钙盐、铝盐、锌盐等；可药用的铵盐例如包括铵盐等；可药用的有机胺加成盐例如包括醇胺盐以及吗啉、哌啶等的加成盐等；可药用的氨基酸加成盐例如包括赖氨酸盐、精氨酸盐、甘氨酸盐、苯丙氨酸盐、天冬氨酸盐、谷氨酸盐等；并不以此为限。

本发明所述的化妆品可以为单组分或具有相同或不同功效的多组分的组合，例

如具有保湿、美白、抗氧化、抗皱、抗衰老等功效。

本发明所述的辅料应为药学上或化妆品制备工艺上可接受的、符合相关法规的辅料，例如包括稀释剂、溶剂、赋形剂、吸收剂、润湿剂、黏合剂、崩解剂、润滑剂、增溶剂、乳化剂、助悬剂、表面活性剂、成膜剂、抛射剂、抗氧剂、矫味剂、芳香剂、杀菌剂、防腐剂等。

本技术方案与背景技术相比，它具有如下优点：

本发明的经皮吸收组合物将海绵骨针与搭载药物、化妆品的纳米颗粒联合应用，在克服皮肤角质层屏障的同时，可以利用纳米颗粒的缓控释特性延长药物或化妆品活性成分的释放、提高其稳定性，降低其毒副作用和皮肤刺激性等，进而大幅促进药物或化妆品活性成分等一系列生物大分子更为高效、稳定和安全的经皮吸收。

附图说明

下面结合附图和实施例对本发明作进一步说明。

图 1 为海绵骨针在显微镜下的外形与结构图。

图 2 为实施例 1 中 ANTS-Fucoidan 的对照组和单独海绵骨针组的对比结果图(包括 A 皮肤各层的分布柱状图，B 对照组组织切片的荧光图及 C 骨针组组织切片的荧光图，其中，B 和 C 的标尺为 100 μm，下同)，其中 ANTS-Fucoidan 浓度为 10 mg/mL，骨针溶液浓度为 100 mg/mL（相当于质量浓度 10%)，溶剂为 0.2 M PBS（pH 7.4)，按摩用量为 100 μL，下同。

图 3 为实施例 1 中 ANTS-Fucoidan 的对照组和海绵骨针组协同柔性纳米脂质体组的对比结果图（包括 A 皮肤各层的分布柱状图，B 对照组组织切片的荧光图及 C 骨针协同柔性纳米脂质体组组织切片的荧光图)，其中柔性脂质体 90G 含量为 4%，表面活性剂聚氧乙烯（20）油醚含量为 1.2%，下同。

图 4 为实施例 1 中 ANTS-Fucoidan 的对照组、海绵骨针组和海绵骨针协同柔性纳米脂质体组在皮肤总吸收量的对比结果图。

图 5 为实施例 2 中 FITC-Hyaluronic acid 的对照组和单独海绵骨针组的对比结果图（包括 A 皮肤各层的分布柱状图，B 对照组组织切片的荧光图及 C 骨针组组织切片的荧光图)，其中 FITC-Hyaluronic acid 浓度为 1 mg/mL，骨针溶液浓度为 100 mg/mL（相当于质量浓度 10%)，溶剂为 0.2 M PBS（pH 7.4)，按摩用量为 100 μL，下同。

图 6 为实施例 2 中 FITC-Hyaluronic acid 的对照组和海绵骨针组协同普通纳米

脂质体的对比结果图（包括 A 皮肤各层的分布柱状图，B 对照组组织切片的荧光图及 C 骨针协同普通纳米脂质体组组织切片的荧光图），其中普通纳米脂质体 90G 含量为 4%，下同。

图 7 为实施例 2 中 FITC-Hyaluronic acid 的对照组和海绵骨针组协同柔性纳米脂质体的对比结果图（包括 A 皮肤各层的分布柱状图，B 对照组组织切片的荧光图及 C 骨针协同柔性纳米脂质体组组织切片的荧光图），其中柔性脂质体 90G 含量为 4%，表面活性剂聚氧乙烯（20）油醚含量为 1.2%，下同。

图 8 为实施例 2 中 FITC-Hyaluronic acid 的对照组、海绵骨针组、海绵骨针协同普通纳米脂质体组以及海绵骨针协同柔性纳米脂质体组在皮肤总吸收量的对比结果图。

图 9 为实施例 2 中 FITC-Hyaluronic acid 的普通纳米脂质体组和海绵骨针组协同普通纳米脂质体的对比结果图（包括 A 皮肤各层的分布柱状图，B 普通纳米脂质体组组织切片的荧光图及 C 骨针协同普通纳米脂质体组组织切片的荧光图）。

图 10 为实施例 2 中 FITC-Hyaluronic acid 的柔性纳米脂质体组和海绵骨针组协同柔性纳米脂质体的对比结果图（包括 A 皮肤各层的分布柱状图，B 柔性纳米脂质体组组织切片的荧光图及 C 骨针协同柔性纳米脂质体组组织切片的荧光图）。

图 11 为实施例 2 中 FITC-Hyaluronic acid 的微针组和海绵骨针组的对比结果图（包括 A 皮肤各层的分布柱状图，B 微针组组织切片的荧光图及 C 骨针组组织切片的荧光图）。

图 12 为实施例 2 中 FITC-Hyaluronic acid 的微针协同柔性纳米脂质体组和海绵骨针组协同柔性纳米脂质体的对比结果图（包括 A 皮肤各层的分布柱状图，B 微针协同柔性纳米脂质体组组织切片的荧光图及 C 骨针协同柔性纳米脂质体组组织切片的荧光图）。

图 13 为 360 h 内海绵骨针两种按摩方法与对照组及微针组的经皮水分丢失对比结果图。

图 14 为本发明采用的来源于蜂海绵的海绵骨针以及与来源于钙质海绵、荔枝海绵、山海绵的海绵骨针的形态对比（包括 A 高纯度的蜂海绵骨针，B 低纯度的蜂海绵骨针，C 钙质海绵骨针，D 荔枝海绵骨针，E 山海绵骨针，图中标尺均为 100 μm）。

图 15 为不同种属、不同形态的海绵骨针的促渗功效考察结果。

图 16 为实施例 10 中荔枝海绵骨针与高纯度的蜂海绵骨针分别作用后

FITC-Hyaluronic acid 在皮肤各层的吸收情况的对比结果图（包括 A 皮肤各层的分布柱状图，B 荔枝海绵骨针组组织切片的荧光图及 C 蜂海绵骨针组组织切片的荧光图）。

图 17 为实施例 10 中荔枝海绵骨针与高纯度的蜂海绵骨针分别协同柔性纳米脂质体后 FITC-Hyaluronic acid 在皮肤各层的吸收情况的对比结果图（包括 A 皮肤各层的分布柱状图，B 荔枝海绵骨针协同柔性纳米脂质体组组织切片的荧光图及 C 蜂海绵骨针协同柔性纳米脂质体组组织切片的荧光图）。

图 18 为高纯度和低纯度的蜂海绵骨针的皮肤刺激实验结果示意图（包括 A 高纯度蜂海绵骨针刺激皮肤 0 h，B 低纯度蜂海绵骨针刺激皮肤 0 h，C 高纯度蜂海绵骨针刺激皮肤 24 h，D 低纯度蜂海绵骨针刺激皮肤 24 h，E 高纯度蜂海绵骨针刺激皮肤 48 h，F 低纯度蜂海绵骨针刺激皮肤 48 h，G 为高纯度蜂海绵骨针刺激皮肤 96 h，H 低纯度蜂海绵骨针刺激皮肤 96 h，I 高纯度蜂海绵骨针刺激皮肤 168 h，J 低纯度蜂海绵骨针刺激皮肤 168 h，K 高纯度蜂海绵骨针刺激皮肤 240 h，L 低纯度蜂海绵骨针刺激皮肤 240 h）。

图 19 为高纯度蜂海绵骨针及低纯度蜂海绵骨针刺激皮肤后，皮肤屏障功能恢复随时间变化对比图。

具体实施方式

下面通过实施例具体说明本发明的内容：

实施例 1：

（1）猪皮的前期处理：取新鲜猪皮，除去皮下脂肪层，将猪毛剃至长度不长于 2 mm，立即使用或冻存于-20 ℃～-80 ℃备用。

（2）柔性纳米脂质体的制备：将磷脂 90G （100 mg/ml）、表面活性剂聚氧乙烯（20）油醚（100 mg/ml）和甲醇/氯仿=1:1 按一定的比例加入至圆形烧瓶中，通过旋转蒸发仪蒸干，使之在圆形烧瓶底表面形成均匀的膜。再加入 1～5 ml 的 ANTS-Fucoidan（岩藻多糖）药物溶液，通过振荡/超声等步骤进行水化。使用进口脂质体专用挤压装置，挤压 21 次，最后转移至新的 EP 管中，即得 1～100 mg/ml 的 ANTS-Fucoidan 柔性纳米脂质体溶液，待用。

（3）海绵骨针溶液的配制：在海绵骨针中加入一定量的摩尔浓度为 0.01～0.2 M，pH 为 6.5～7.5 的 PBS 磷酸盐缓冲液、去离子水、生理盐水或双蒸水等对皮肤无一定刺激性的溶剂，使海绵骨针的质量浓度达到 0.01～100%，得海绵骨针溶液。

（4）体外透皮实验：用 ϕ40 nm 的圆形打孔器钻取同样直径大小的猪皮，安装

至 Franz 扩散透皮装置上，采用离体皮肤经皮电阻试验测定海绵骨针溶液作用前后皮肤的电导变化情况。 海绵骨针作用前，离体猪皮的电导不高于 10 μA，则说明皮肤角质层屏障功能完好，可用于接下来的实验。海绵骨针作用后，离体猪皮的电导增至 40～150 μA，则说明皮肤角质层屏障经海绵骨针不同程度的破坏。然后分别加入 200 μL 含 1～100 mg/ml 的 ANTS-Fucoidan（平均分子量为 60 KDa）溶液或 ANTS-Fucoidan 柔性纳米脂质体溶液，使药物溶液均匀的覆盖在皮肤表面。于 37 ℃，600 r/min，透皮 16 h 后取出猪皮。采用定量和定性两种方法同时检测海绵骨针对 ANTS-Fucoidan 药物的促渗效果。

（5）定量法：采用胶带剥离法依次剥离第 1～10 层角质层、分离活性表皮层并将真皮层部分切碎，分别浸于 4 ml PBS/甲醇=1:1 溶液中，室温条件下，200 r/min，萃取 8～24 h。采用全波长酶标仪根据 ANTS 的检测波长（激发波长：350 nm 和发射波长：520 nm）分别读取角质层、活性表皮层、真皮层以及接收池中 ANTS-Fucoidan 的吸收情况。结果表明，与对照组相比，海绵骨针组中 ANTS-Fucoidan 在皮肤各层的经皮总吸收量从 0.01%增加至 4.83%，参见附图 2；海绵骨针协同柔性纳米脂质体组中 ANTS-Fucoidan 在皮肤各层的经皮总吸收量可大幅增加至 24.76%，参见附图 3。

（6）定性法：采用冷冻包埋切片法将离体猪皮的给药部位用 ϕ 为 5 mm 的圆形打孔器钻取同样直径大小的组织块，迅速包埋至 OCT 中，在包埋组织的不同深度部位分别切出厚度为 20 μm 的薄片，用中性树胶封片。而后在共聚焦显微镜下分别观察对照组、海绵骨针组以及海绵骨针协同柔性纳米脂质体组 ANTS-Fucoidan 在皮肤各层的分布情况。具体参见附图 2、3 和 4。

海绵骨针在显微镜下的外形与结构参见图 1；实施例 1 中 ANTS-Fucoidan 的对照组和单独海绵骨针组的对比结果图（包括皮肤各层的分布柱状图和组织切片的荧光图）参见图 2；实施例 1 中 ANTS-Fucoidan 的对照组和海绵骨针组协同柔性纳米脂质体组的对比结果图参见图 3；实施例 1 中 ANTS-Fucoidan 的对照组、海绵骨针组和海绵骨针协同柔性纳米脂质体组在皮肤总吸收量的对比结果图参见图 4。

实施例 2：

（1）猪皮的前期处理：同实施例 1。

（2）普通纳米脂质体的制备：将磷脂 90G（100 mg/ml）和甲醇/氯仿=1:1 按一定的比例加入至圆形烧瓶中，通过旋转蒸发仪蒸干，使之在圆形烧瓶底表面形成均匀的膜；再加入 1～5 ml 的 FITC-Hyaluronic acid（透明质酸）药物溶液，通过振

荡/超声等步骤进行水化，使用进口脂质体专用挤压装置，挤压 21 次，最后转移至新的 EP 管中，即得 1～100 mg/ml 的 FITC-Hyaluronic acid 普通纳米脂质体溶液，待用。

（3）柔性纳米脂质体的制备：类似于实施例 1。

（4）海绵骨针溶液的配制：同实施例 1。

（5）体外透皮实验：类似于实施例 1。分别加入 150 μL 含 1～100 mg/ml 的 FITC-Hyaluronic acid（平均分子量为 250 KDa）溶液或 FITC-Hyaluronic acid 普通纳米脂质体溶液或 FITC-Hyaluronic acid 柔性纳米脂质体溶液，使药物溶液均匀的覆盖在皮肤表面。于 37 ℃，600 r/min，透皮 16 h 后取出猪皮。采用定量和定性两种方法同时检测海绵骨针对 FITC-Hyaluronic acid 药物的促渗效果。

（6）定量法：类似于实施例 1。采用全波长酶标仪根据 FITC 的检测波长（激发波长：490 nm 和发射波长：530 nm）分别读取角质层、活性表皮层、真皮层以及接收池中 FITC-Hyaluronic acid 的吸收情况。结果表明，与对照组相比，海绵骨针组中 FITC-Hyaluronic acid 在皮肤各层的经皮总吸收量从 1.20%增加至 6.92%，参见附图 5；海绵骨针协同普通纳米脂质体组中 FITC-Hyaluronic acid 在皮肤各层的经皮总吸收量增加至 9.01%，参见附图 6；而海绵骨针协同柔性纳米脂质体组中 FITC-Hyaluronic acid 在皮肤各层的经皮总吸收量大幅增加至 37.89%，参见附图 7。

（7）定性法：类似于实施例 1。在共聚焦显微镜下分别观察对照组、海绵骨针组、海绵骨针组协同普通纳米脂质体组以及海绵骨针协同柔性纳米脂质体组 FITC-Hyaluronic acid 在皮肤各层的分布情况。具体参见附图 6、7 和 8。

实施例 2 中 FITC-Hyaluronic acid 的对照组和单独海绵骨针组的对比结果图参见图 5；实施例 2 中 FITC-Hyaluronic acid 的对照组和海绵骨针组协同普通纳米脂质体的对比结果图参见图 6；实施例 2 中 FITC-Hyaluronic acid 的对照组和海绵骨针组协同柔性纳米脂质体的对比结果图参见图 7；实施例 2 中 FITC-Hyaluronic acid 的对照组、海绵骨针组、海绵骨针协同普通纳米脂质体组以及海绵骨针协同柔性纳米脂质体组在皮肤总吸收量的对比结果图参见图 8；实施例 2 中 FITC-Hyaluronic acid 的海绵骨针组协同普通纳米脂质体组与单独普通纳米脂质体组的对比结果图参见图 9；将实施例 2 的 FITC-Hyaluronic acid 的海绵骨针组协同柔性纳米脂质体组与单独柔性纳米脂质体组的对比结果图参见图 10。

结果显示，海绵骨针协同普通纳米脂质体组的效果优于对照组，也优于单独海

绵骨针组、单独普通纳米脂质体组，说明海绵骨针与普通纳米脂质体协同增效，显著提高了经皮吸收效果。而且，海绵骨针协同柔性纳米脂质体组的效果优于对照组，也优于单独海绵骨针组、单独柔性纳米脂质体组，说明海绵骨针与柔性纳米脂质体协同增效，显著提高了经皮吸收效果，且其协同效果更优于海绵骨针协同普通纳米脂质体组。

另外，将本发明的海绵骨针与传统的微针（Dermaroller）方式进行了对比。FITC-Hyaluronic acid 的微针组与实施例 2 中海绵骨针组的对比结果图参见图 11；FITC-Hyaluronic acid 的协同柔性纳米脂质体微针组和实施例 2 中海绵骨针协同柔性纳米脂质体组的对比结果图参见图 12。结果说明，海绵骨针的效果明显优于传统微针。

实施例 2 的海绵骨针配合手动按摩和电动按摩两种按摩方法，与微针组的 360 h 内经皮水分丢失对比结果参见图 13，说明海绵骨针与微针相比，能够长时间滞留于皮肤角质层并形成大量持续存在的微通道，从而促进生物大分子药物或活性成分的经皮吸收。

实施例 3：

（1）猪皮的前期处理：同实施例 1。

（2）固体脂质纳米粒的制备：参照本领域常规技术制备。

（3）海绵骨针溶液的配制：同实施例 1。

（4）体外透皮实验：参照实施例 1 进行。结果显示，海绵骨针协同固体脂质纳米粒相对其他组，具有明显的促渗效果。

实施例 4：

（1）猪皮的前期处理：同实施例 1。

（2）纳米囊的制备：参照本领域常规技术制备。

（3）海绵骨针溶液的配制：同实施例 1。

（4）体外透皮实验：参照实施例 1 进行。结果显示，海绵骨针协同纳米囊相对其他组，具有明显的促渗效果。

实施例 5：

（1）猪皮的前期处理：同实施例 1。

（2）纳米球的制备：参照本领域常规技术制备。

（3）海绵骨针溶液的配制：同实施例 1。

（4）体外透皮实验：参照实施例 1 进行。结果显示，海绵骨针协同纳米球相对其他组，具有明显的促渗效果。

实施例 6：

（1）猪皮的前期处理：同实施例 1。

（2）聚合物胶束的制备：参照本领域常规技术制备。

（3）海绵骨针溶液的配制：同实施例 1。

（4）体外透皮实验：参照实施例 1 进行。结果显示，海绵骨针协同聚合物胶束相对其他组，具有明显的促渗效果。

实施例 7：

（1）猪皮的前期处理：同实施例 1。

（2）纳米混悬剂的制备：参照本领域常规技术制备。

（3）海绵骨针溶液的配制：同实施例 1。

（4）体外透皮实验：参照实施例 1 进行。结果显示，海绵骨针协同纳米混悬剂相对其他组，具有明显的促渗效果。

实施例 8：

（1）猪皮的前期处理：同实施例 1。

（2）醇质体的制备：参照本领域常规技术制备。

（3）海绵骨针溶液的配制：同实施例 1。

（4）体外透皮实验：参照实施例 1 进行。结果显示，海绵骨针协同醇质体相对其他组，具有明显的促渗效果。

实施例 9：

（1）猪皮的前期处理：同实施例 1。

（2）纳米化颗粒的制备：参照本领域常规技术制备。

（3）海绵骨针溶液的配制：同实施例 1。

（4）体外透皮实验：参照实施例 1 进行。结果显示，海绵骨针协同纳米化颗粒相对其他组，具有明显的促渗效果。

实施例 10

图 14 为本发明采用的来源于蜂海绵（*Haliclona sp.*）的海绵骨针的高纯度与低纯度，与来源于钙质海绵、荔枝海绵、山海绵的海绵骨针的形态对比。从图中可看出，高纯度的蜂海绵骨针（图 14A）与低纯度的蜂海绵骨针（图 14B）均呈双尖形，

高纯度的蜂海绵骨针形态更为均一、结构完整、杂质更少。而钙质海绵骨针（图 14C）呈三尖形；荔枝海绵骨针（图 14D）呈球形；山海绵骨针（图 14E）呈单尖形。

参照实施例 1 的体外透皮实验，将上述来源于不同种属、具有不同形态的海绵骨针进行促渗功效考察。结果如图15所示，在浓度相等的情况下，高纯度（纯度99.5%）的蜂海绵骨针在作用前后的皮肤电导增加比率远高于钙质海绵骨针（纯度 95.1%）、荔枝海绵骨针（纯度 93.2%）、山海绵骨针（纯度 96.7%）及低纯度的蜂海绵骨针（纯度 69.9%），说明高纯度的蜂海绵骨针相比钙质海绵骨针、荔枝海绵骨针、山海绵骨针及低纯度的蜂海绵骨针，具有更加明显的促渗效果。

参照实施例 2 的方法，对比荔枝海绵骨针与高纯度的蜂海绵骨针分别作用后 FITC-Hyaluronic acid 在皮肤各层的吸收情况。如图 16 所示，蜂海绵骨针组的促渗效果更好。

参照实施例 2 的方法，对比荔枝海绵骨针与高纯度的蜂海绵骨针分别协同柔性纳米脂质体后 FITC-Hyaluronic acid 在皮肤各层的吸收情况。如图 17 所示，蜂海绵骨针协同柔性纳米脂质体组中 FITC-Hyaluronic acid 在皮肤各层的经皮总吸收量为 37.89%，而荔枝海绵骨针协同柔性纳米脂质体组中 FITC-Hyaluronic acid 在皮肤各层的经皮总吸收量为 4.76%，说明蜂海绵骨针协同柔性纳米脂质体组的促渗效果更好。

实施例 11

将高纯度和低纯度的蜂海绵骨针进行皮肤刺激实验。

实验方法：将豚鼠剃毛，取高纯度（99.5%）和低纯度（69.9%）蜂海绵骨针溶液（100mg/mL 相当于质量浓度 10%）各 100 μL 对豚鼠背部两侧对称处按摩两分钟，并在按摩后，24 h、48 h、96 h、168 h 和 240 h 分别进行经皮水分丢失检测并拍照记录。

结果如图 18、图 19 所示。高纯度骨针按摩后皮肤在 96 h 后基本复原，无感染迹象；而低纯度骨针按摩后伤口明显发红，有感染迹象，复原速度变慢，在 168 h 后才基本复原。皮肤本身有免疫体系，修复越快意味着受外界病原体侵害的几率越小。高纯度蜂海绵骨针刺激后，皮肤恢复速度更快，表明高纯度的蜂海绵骨针安全性更好。

实施例 12

柔性脂质体过 200 nm 膜挤出，粒径大小为 168.13±2.99 nm；柔性脂质体过 100

nm膜挤出，粒径大小为130.57±0.65 nm。

测试方法：取1 mL注射器，分别加入1 mL纯水、普通脂质体、柔性脂质体，外加500 g压力（台秤测量），计算其完全透过100 nm膜的时间，以纯水为对照，计算样品与纯水通过时间的比率以考查脂质体的变形能力。

测量结果：普通脂质体过100 nm膜通过时间与纯水通过时间比率为156.71%±4.32%；柔性脂质体过100 nm膜通过时间与纯水通过时间比率为139.27%±2.06%。说明柔性脂质体的变形性更好，因而促渗效果越好。而粒径80～150 nm的柔性脂质体协同海绵骨针的促渗效果最好。

进一步结合图6至图10可以看出，海绵骨针协同柔性纳米脂质体组的皮肤总吸收量相比海绵骨针协同普通纳米脂质体组的皮肤总吸收量的提高程度，大于柔性纳米脂质体组的皮肤总吸收量相比普通纳米脂质体组的皮肤总吸收量的提高程度，这也说明海绵骨针与柔性纳米脂质体产生了协同作用。

以上所述，仅为本发明较佳实施例而已，故不能依此限定本发明实施的范围，即依本发明专利范围及说明书内容所作的等效变化与修饰，皆应仍属本发明涵盖的范围内。

权利要求书

1．一种经皮吸收组合物，其特征在于：包括海绵骨针和纳米颗粒，所述纳米颗粒中含有药物和/或化妆品。

2．根据权利要求 1 所述的经皮吸收组合物，其特征在于：所述纳米颗粒包括搭载有药物和/或化妆品的纳米载体、药物和/或化妆品的纳米化颗粒。

3．根据权利要求 2 所述的经皮吸收组合物，其特征在于：所述纳米载体包括纳米脂质体、固体脂质纳米粒、纳米囊、纳米球、聚合物胶束、纳米混悬剂。

4．根据权利要求 3 所述的经皮吸收组合物，其特征在于：所述纳米脂质体包括普通纳米脂质体、柔性纳米脂质体、醇质体。

5．根据权利要求 1 所述的经皮吸收组合物，其特征在于：所述海绵骨针来源于蜂海绵 *Haliclona sp.*。

6．根据权利要求 1 所述的经皮吸收组合物，其特征在于：所述海绵骨针纯度不低于 90%。

7．根据权利要求 1 所述的经皮吸收组合物，其特征在于：所述海绵骨针以海绵骨针溶液的形式与纳米颗粒联合，该海绵骨针溶液为缓冲液、去离子水、双蒸水或生理盐水配制而成，其中海绵骨针的质量浓度为 0.01～100%。

8．一种权利要求 1 至 7 中任一项所述的经皮吸收组合物在制备经皮吸收制剂中的用途。

9．根据权利要求 8 所述的用途，其特征在于：所述经皮吸收制剂为海绵骨针、纳米颗粒直接制成，或为海绵骨针、纳米颗粒及辅料制成。

10．根据权利要求 8 所述的用途，其特征在于：其使用方法包括：将经皮吸收制剂中的海绵骨针直接涂抹于清洁后的皮肤，配合或不配合按摩方式，而后洗去或不洗去残留在皮肤表面的海绵骨针，再涂抹纳米颗粒；或将经皮吸收制剂直接涂抹于清洁后的皮肤，配合或不配合按摩方式。

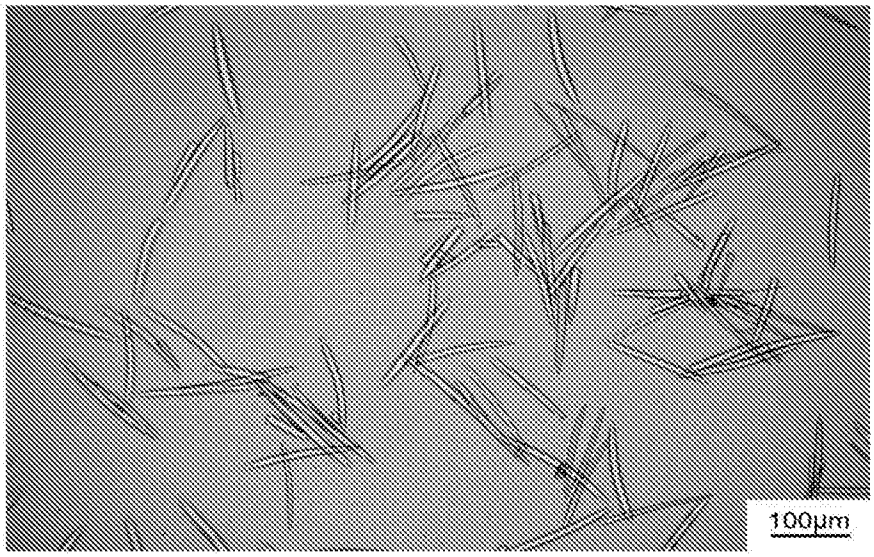

100μm

图 1

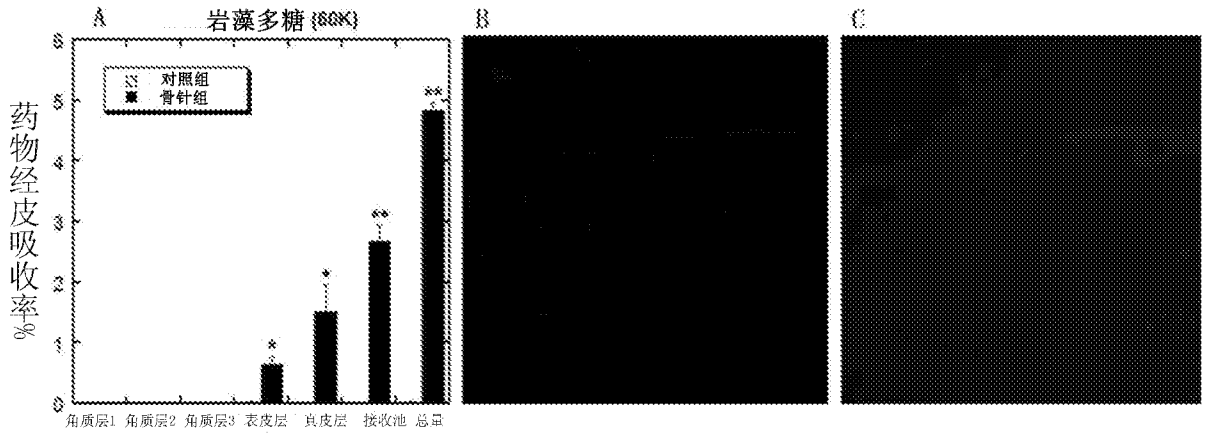

A
岩藻多糖(60K)
对照组
骨针组
药物经皮吸收率%
角质层1 角质层2 角质层3 表皮层 真皮层 接收池 总量
B
C

图 2

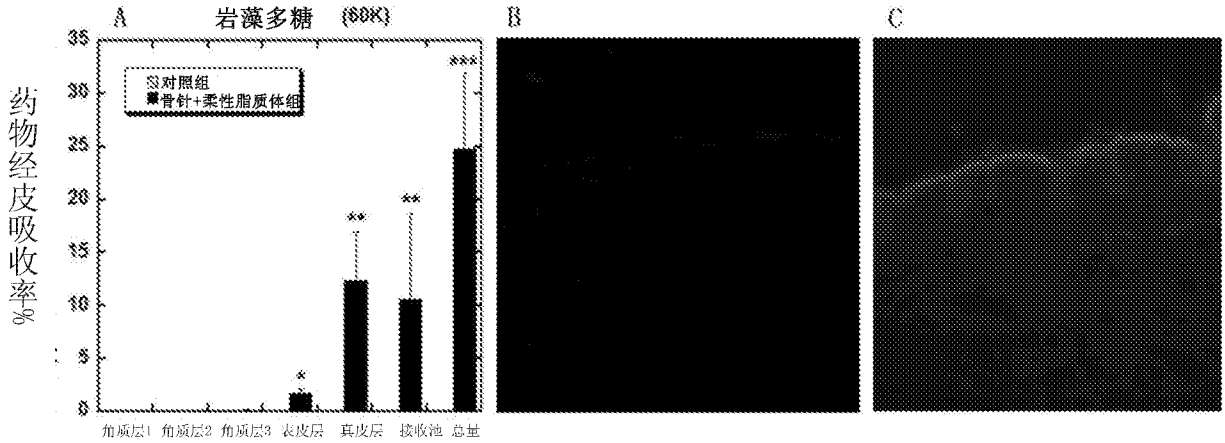

A
岩藻多糖 (60K)
B
C
药物经皮吸收率%
对照组
骨针+柔性脂质体组
角质层1 角质层2 角质层3 表皮层 真皮层 接收池 总量

图 3

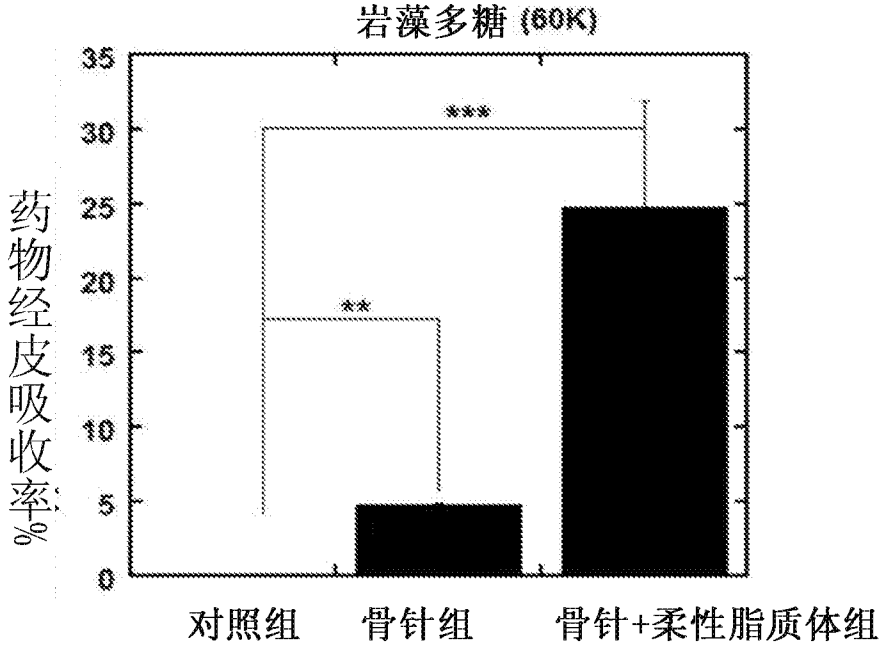

岩藻多糖 (60K)
药物经皮吸收率%
对照组
骨针组
骨针+柔性脂质体组

图 4

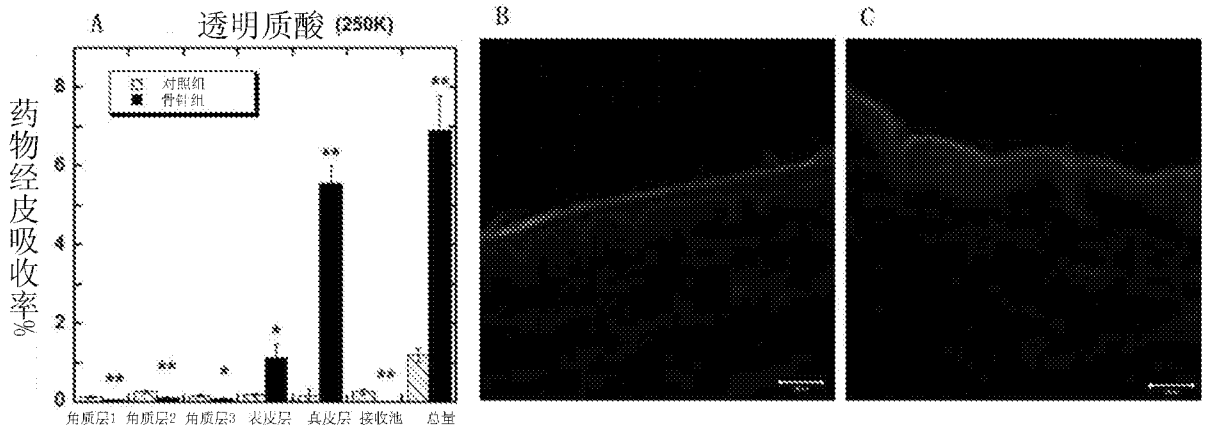

A
透明质酸 (250K)
药物经皮吸收率%
对照组
骨针组
角质层1 角质层2 角质层3 表皮层 真皮层 接收池 总量
B
C

图 5

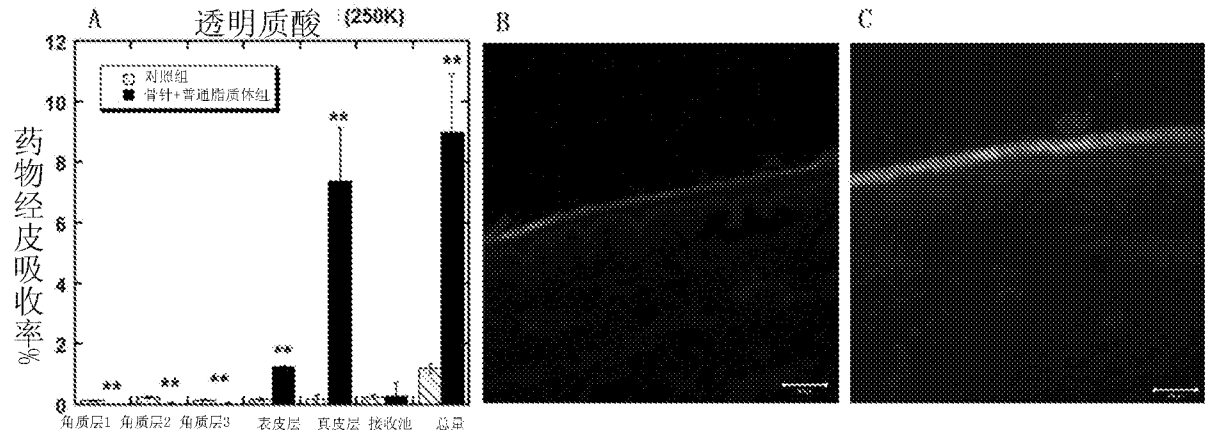

A
透明质酸 (250K)
药物经皮吸收率%
对照组
骨针+普通脂质体组
角质层1 角质层2 角质层3 表皮层 真皮层 接收池 总量
B
C

图 6

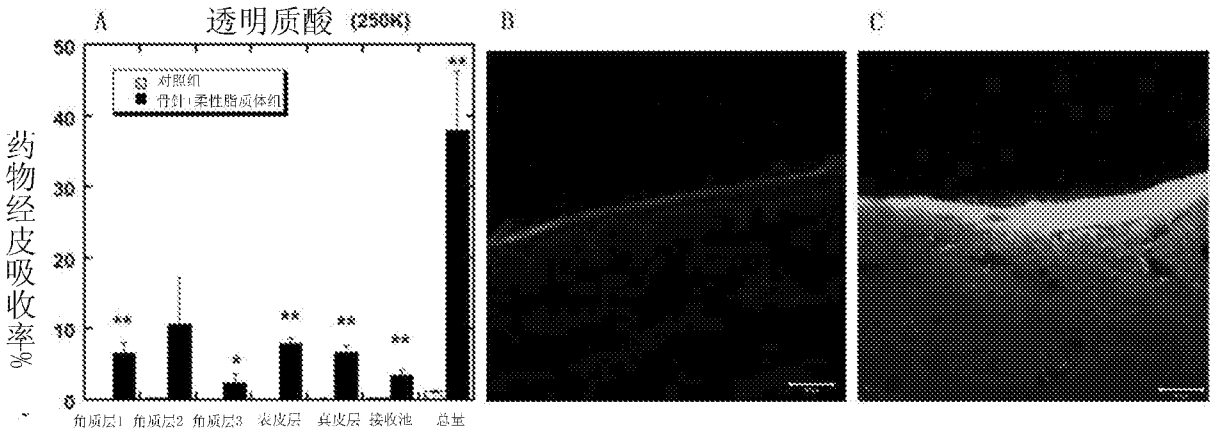

A
透明质酸 (250K)
B
C
药物经皮吸收率%
对照组
骨针+柔性脂质体组
角质层1 角质层2 角质层3 表皮层 真皮层 接收池 总量

图 7

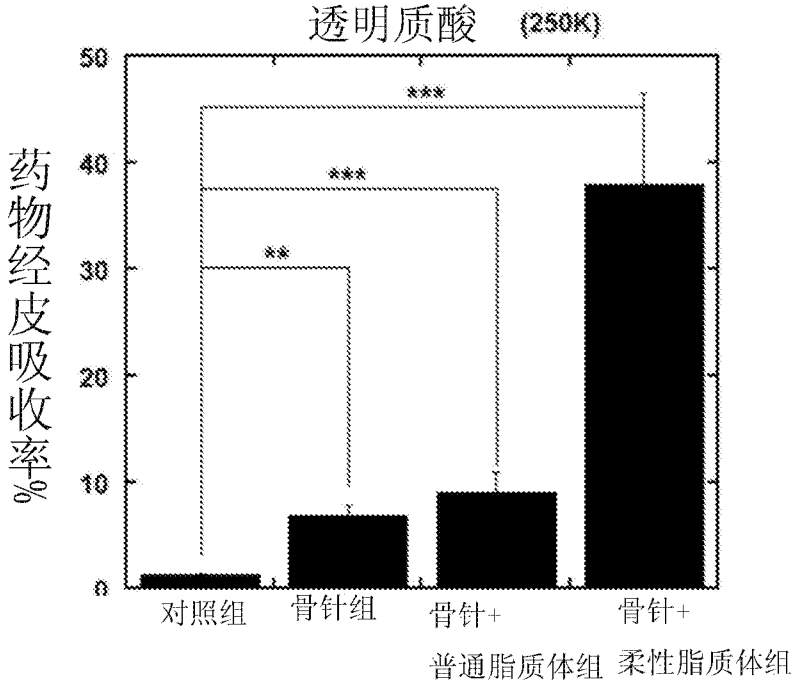

透明质酸 (250K)
药物经皮吸收率%
对照组
骨针组
骨针+
普通脂质体组
骨针+
柔性脂质体组

图 8

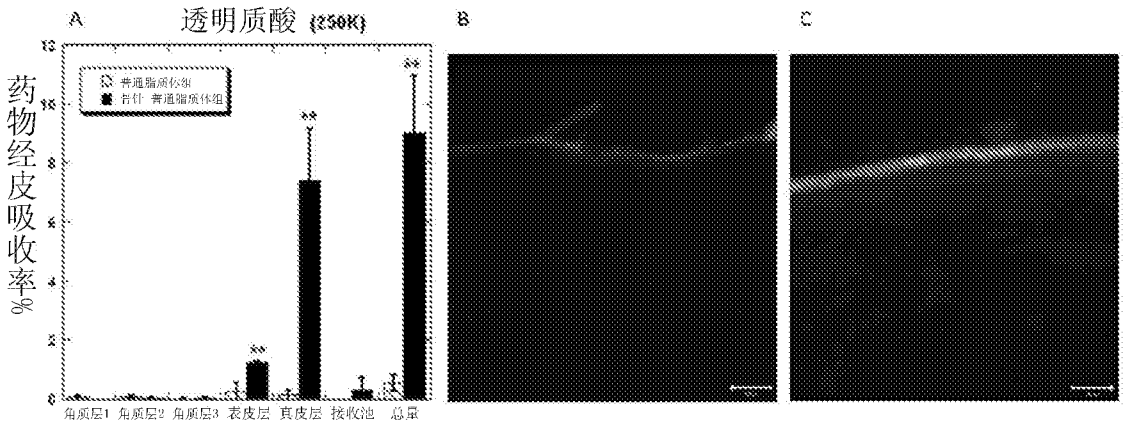

A
透明质酸 (258K)
普通脂质体组
骨针-普通脂质体组
药物经皮吸收率%
角质层1 角质层2 角质层3 表皮层 真皮层 接收池 总量
B
C

图 9

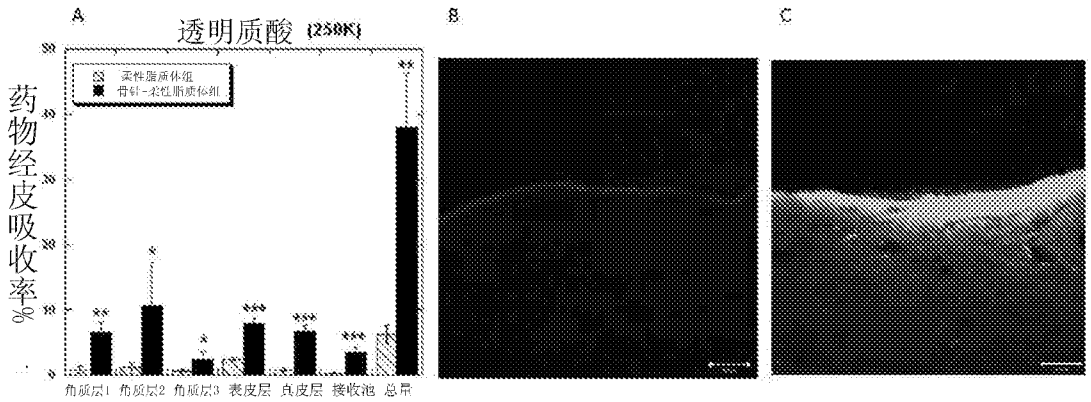

A
透明质酸 (258K)
柔性脂质体组
骨针-柔性脂质体组
药物经皮吸收率%
角质层1 角质层2 角质层3 表皮层 真皮层 接收池 总量
B
C

图 10

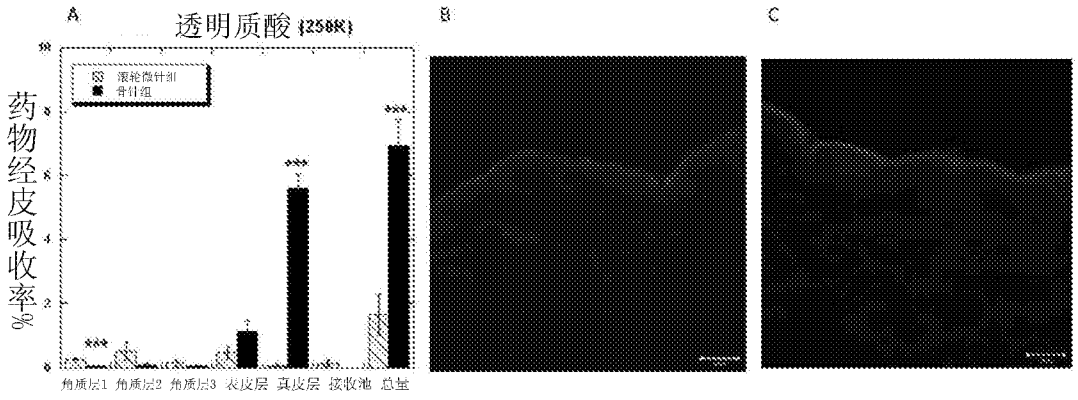

A
透明质酸 (258K)
滚轮微针组
骨针组
药物经皮吸收率%
角质层1 角质层2 角质层3 表皮层 真皮层 接收池 总量
B
C

图 11

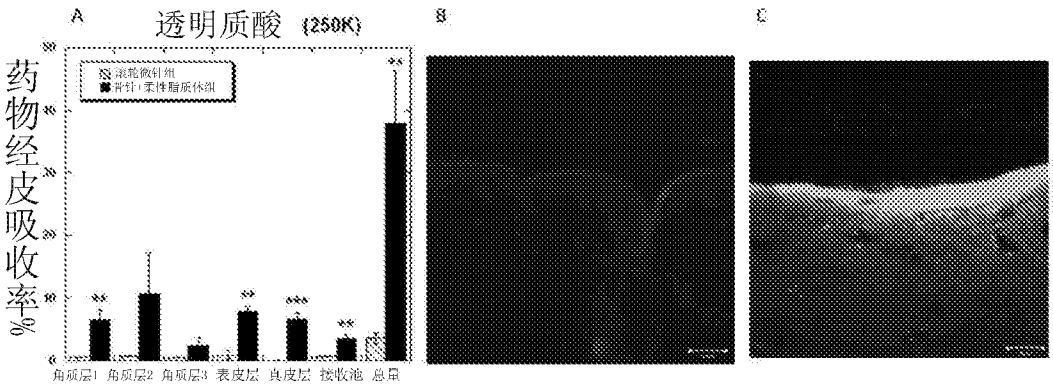

A
透明质酸 (250K)
药物经皮吸收率%
滚轮微针组
骨针（柔性脂质体组
角质层1 角质层2 角质层3 表皮层 真皮层 接收池 总量
B
C

图 12

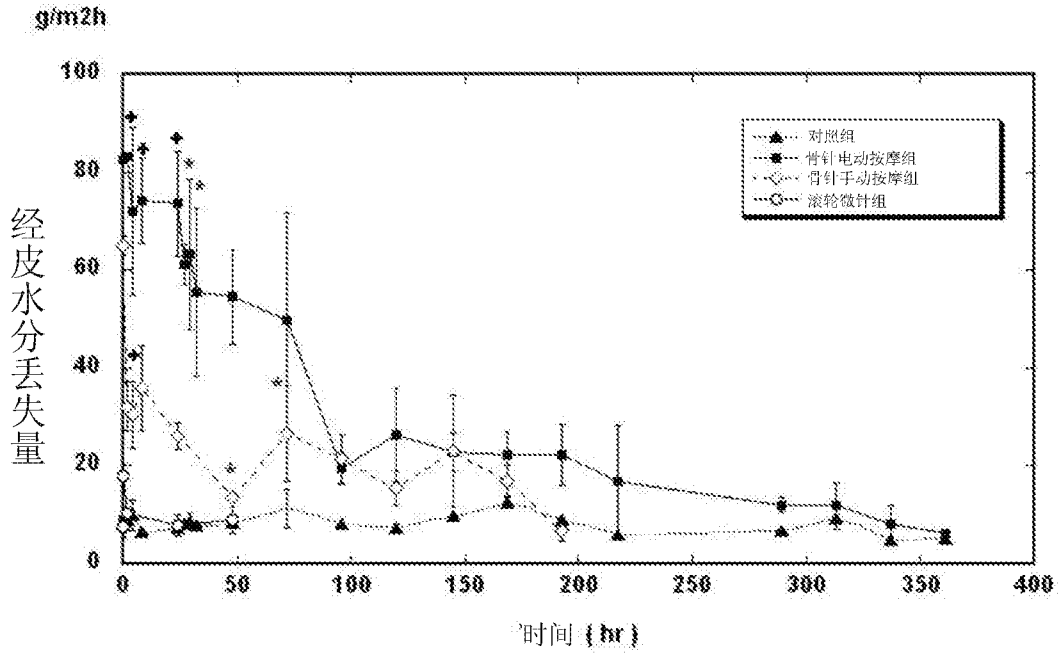

g/m2h
经皮水分丢失量
对照组
骨针电动按摩组
骨针手动按摩组
滚轮微针组
时间 (hr)

图 13

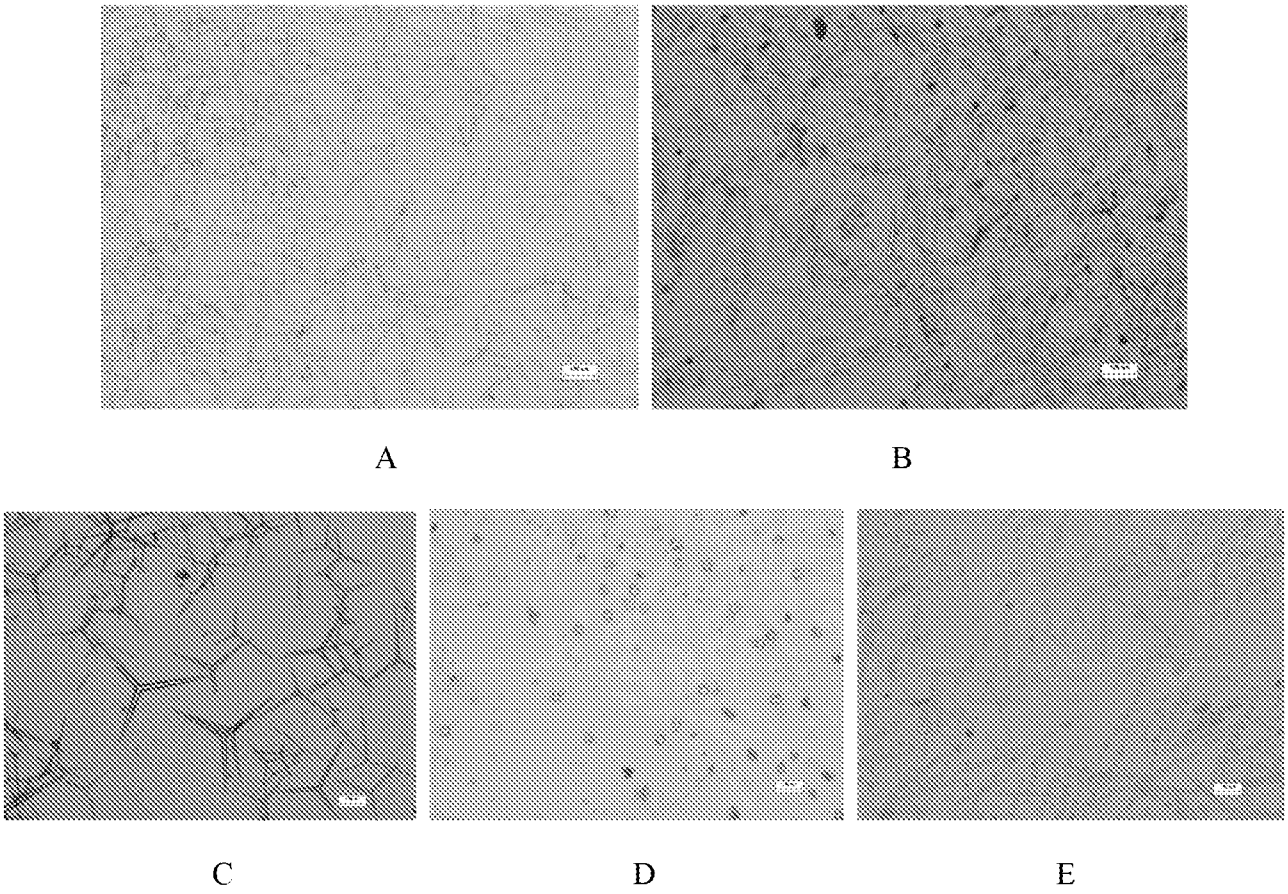


图 14

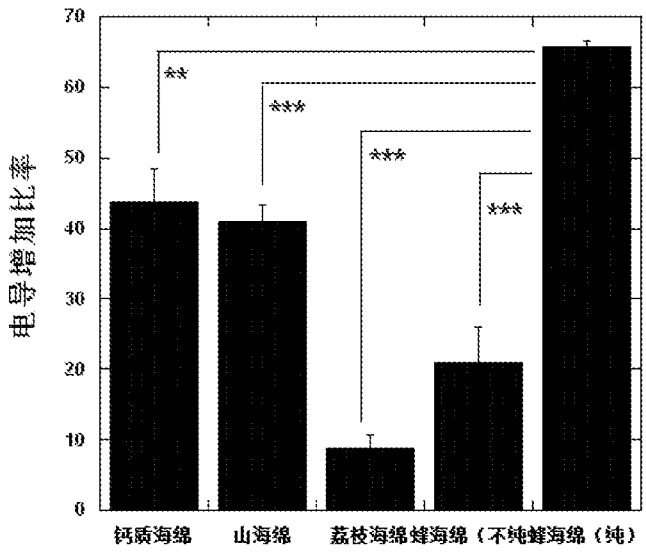


图 15

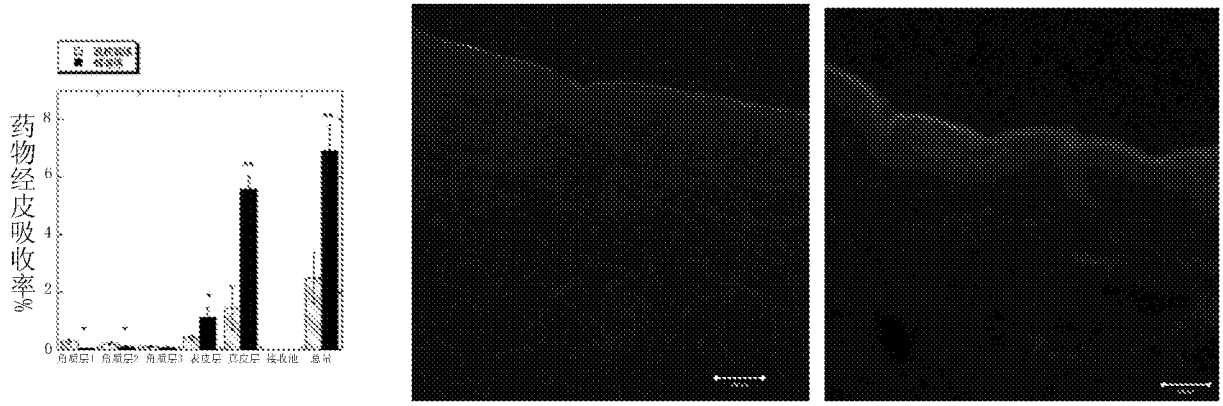
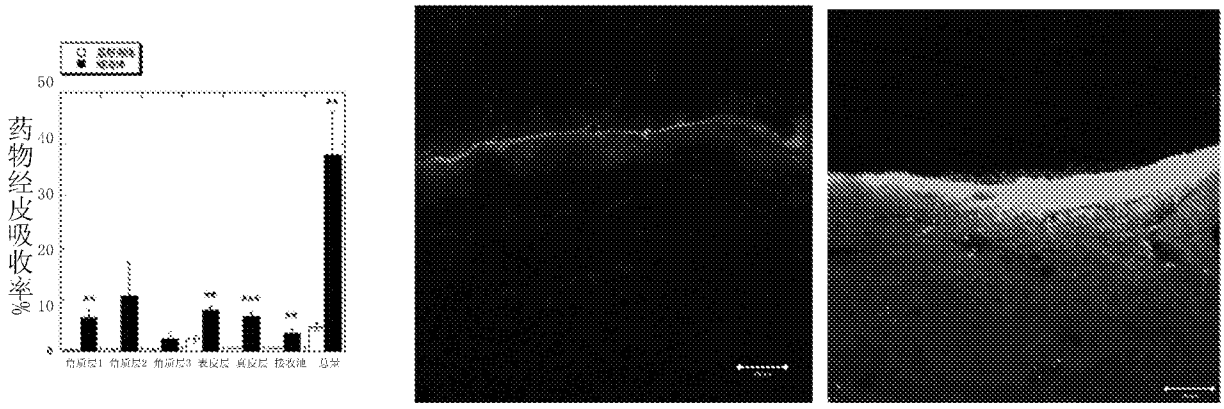

药物经皮吸收率%
0
2
4
6
8
角质层1
角质层2
角质层3
表皮层
真皮层
接收池
总量

图 16


药物经皮吸收率%
0
10
20
30
40
50
角质层1
角质层2
角质层3
表皮层
真皮层
接收池
总量

A B C

图 17

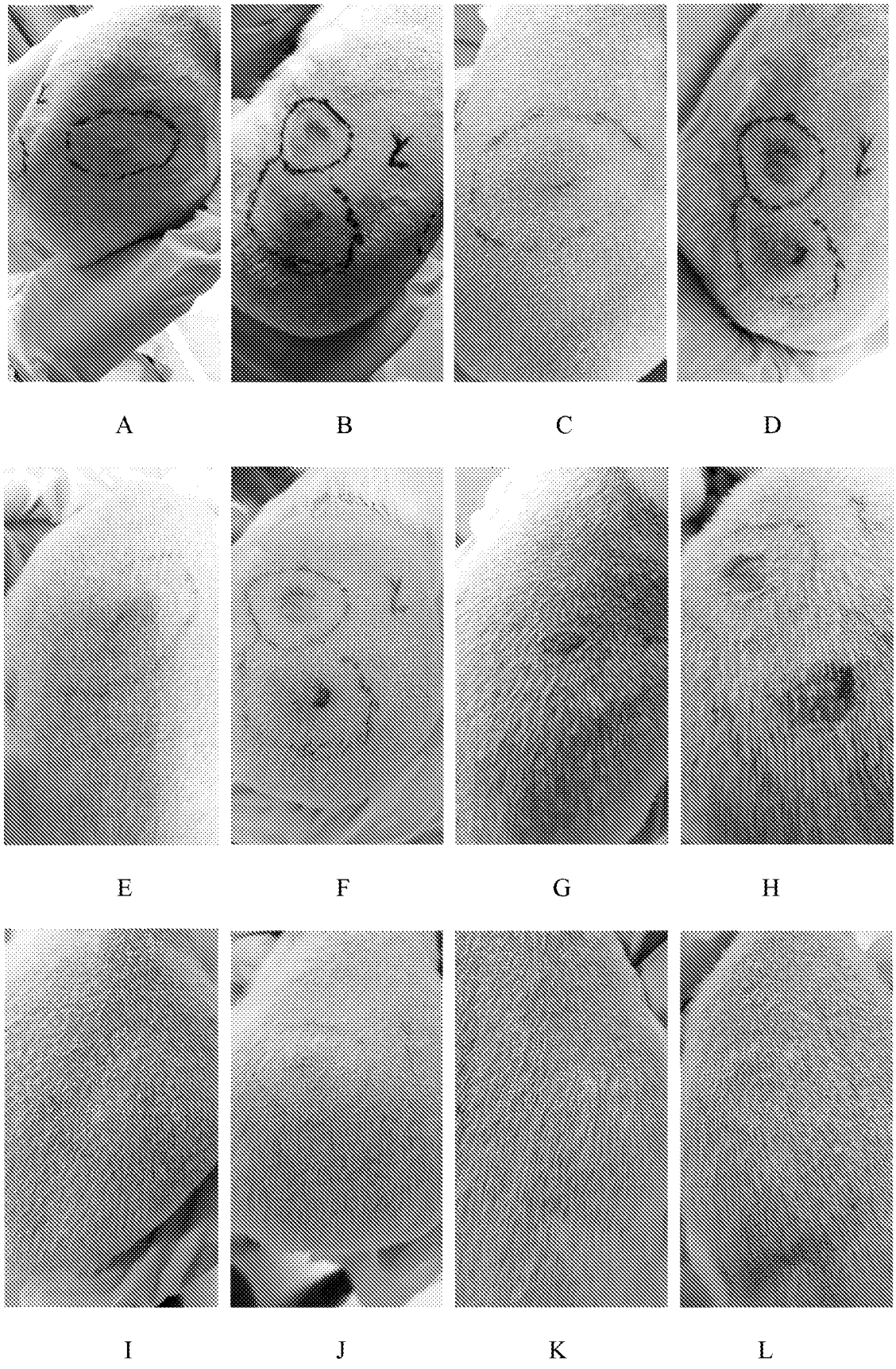


图 18

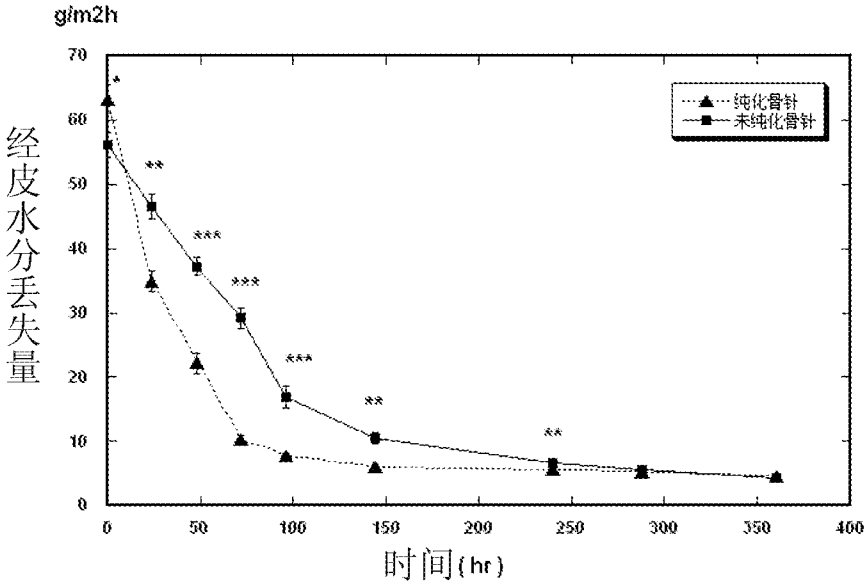

g/m2h
经皮水分丢失量
时间(hr)
纯化骨针
未纯化骨针
*
**
***
***
***
**
**
0
10
20
30
40
50
60
70
0
50
100
150
200
250
300
350
400

图 19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2018/077288

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 9/00 (2006.01) i; A61M 37/00 (2006.01) i; A61H 37/00 (2006.01) i; A61K 9/127 (2006.01) i; A61K 9/10 (2006.01) i; A61K 8/98 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 9, A61M, A61K 8, A61H

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, CNABS, CNTXT, SIPOABS, CNKI, STN, ELSEVIER SCIENCE DIRECT, ISO WEB OF SCICENCE, SPRINGERLINK, GOOGLE scholar, baidu scholar: 经皮吸收, 海绵骨针, 蜂海绵, 纳米, 颗粒, 脂质体, 纳米粒, 纳米球, 纳米囊, sponge, spicul+, skin, transdermal, absorption, penetrat+, haliclona sp., nanoparticle+, nanocarrier+, lipid, liposom+, nanovesicle+, nanosphere+

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 105999535 A (XIAMEN UNIVERSITY), 12 October 2016 (12.10.2016), abstract, claims 1-10, and description, paragraphs [0014]-[0019]	1-10
Y	WO 2008043071 A2 (VILLANI, M.), 10 April 2008 (10.04.2008), claims 1 and 5, and description, paragraphs [0029]-[0033]	1-10
Y	李丽; 方亮, "纳米药物载体在经皮给药系统中应用的研究进展", 沈阳药科大学学报, 27(12), 20 December 2010 (20.12.2010), ISSN: 1006-2858, pages 998-1002, (LI, Li; FANG, Liang, "Research Progress on Application of Nano-Drug Carriers on Transdermal Drug Delivery System", Journal of Shenyang Pharmaceutical)	1-10
A	WO 2015156455 A1 (PION-TECH. CO., LTD. et al.), 15 October 2015 (15.10.2015), entire document	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
13 May 2018	24 May 2018
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer DOU, Bojian Telephone No. 62411125

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2018/077288

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 105999535 A	12 October 2016	WO 2017186046 A1	02 November 2017
WO 2008043071 A2	10 April 2008	WO 2008043071 A3	20 November 2008
		US 2010080853 A1	01 April 2010
		RU 2009116923 A	10 November 2010
		KR 20090087877 A	18 August 2009
		CN 101626775 A	13 January 2010
		EP 2073824 A2	01 July 2009
		AU 2007303040 A1	07 May 2009
WO 2015156455 A1	15 October 2015	CN 106413723 A	15 February 2017
		KR 20150116620 A	16 October 2015
		KR 101760045 B1	20 July 2017

国际检索报告

国际申请号 PCT/CN2018/077288

A. 主题的分类

A61K 9/00(2006.01)i; A61M 37/00(2006.01)i; A61H 37/00(2006.01)i; A61K 9/127(2006.01)i; A61K 9/10(2006.01)i; A61K 8/98(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

A61K9; A61M; A61K8; A61H

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用））

WPI, CNABS, CNTXT, SIPOABS, CNKI, STN, ELSEVIER SCIENCE DIRECT, ISO WEB OF SCICENCE, SPRINGERLINK, GOOGLE scholar, baidu scholar: 经皮吸收，海绵骨针，蜂海绵，纳米，颗粒，脂质体，纳米粒，纳米球，纳米囊，sponge, spicul+, skin, transdermal, absorption, penetrat+, haliclona sp., nanoparticle+, nanocarrier+, lipid, liposom+, nanovesicle+, nanosphere+

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
Y	CN 105999535 A (厦门大学) 2016年 10月 12日 (2016-10-12) 摘要，权利要求1-10，说明书第[0014]-[0019]段	1-10
Y	WO 2008043071 A2 (VILLANI M) 2008年 4月 10日 (2008-04-10) 权利要求1和5，说明书第[0029]-[0033]段	1-10
Y	李丽，方亮. "纳米药物载体在经皮给药系统中应用的研究进展" 沈阳药科大学学报, 第27卷，第12期，2010年 12月 20日 (2010-12-20), ISSN：1006-2858, 第998-1002页	1-10
A	WO 2015156455 A1 (PION-TECH.CO.LTD ET AL.) 2015年 10月 15日 (2015-10-15) 全文	1-10

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）

"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

"T" 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件

"X" 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

"Y" 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性

"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2018年 5月 13日	2018年 5月 24日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451	受权官员 豆波建 电话号码 62411125

表 PCT/ISA/210 (第2页) (2015年1月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2018/077288

检索报告引用的专利文件			公布日（年/月/日）	同族专利			公布日（年/月/日）
CN	105999535	A	2016年 10月 12日	WO	2017186046	A1	2017年 11月 2日
WO	2008043071	A2	2008年 4月 10日	WO	2008043071	A3	2008年 11月 20日
				US	2010080853	A1	2010年 4月 1日
				RU	2009116923	A	2010年 11月 10日
				KR	20090087877	A	2009年 8月 18日
				CN	101626775	A	2010年 1月 13日
				EP	2073824	A2	2009年 7月 1日
				AU	2007303040	A1	2009年 5月 7日
WO	2015156455	A1	2015年 10月 15日	CN	106413723	A	2017年 2月 15日
				KR	20150116620	A	2015年 10月 16日
				KR	101760045	B1	2017年 7月 20日