

文章编号: 1004-0374(2009)03-0456-05

## 脂质纳米粒子在药物中的应用

叶志义\*, 刘巧莲

(重庆大学生物工程学院, 重庆 400044)

**摘要:** 脂质纳米粒子是用生物可降解的脂质制备, 故这种载体系统拥有很好的生物相容性和安全性。本文着重介绍脂质纳米粒子在药物中的应用, 如抗肿瘤药物、抗病毒药物、抗炎症药物、免疫药物、抗真菌药物、降血糖药物等。最后, 指出了脂质纳米粒子的发展前景。

**关键词:** 脂质纳米粒子; 药物; 应用

**中图分类号:** R912 **文献标识码:** A

## Application of lipid nanoparticles in the pharmaceuticals

YE Zhi-yi\*, LIU Qiao-lian

(College of Bioengineering Chongqing University, Chongqing 400044, China)

**Abstract:** The lipid nanoparticles are produced from biodegradable lipids, so this carrier system exhibits an excellent tolerability and safety. This review focuses on the application of lipid nanoparticles in the pharmaceuticals, such as anti-tumor, anti-virus, anti-inflammation, immune, antimycotics, diabetes pharmaceuticals and so on. Lastly, the development of lipid nanoparticles in the future is mentioned.

**Key words:** lipid nanoparticles; pharmaceuticals; application

脂质纳米粒子分为固体脂质纳米粒子(solid lipid nanoparticles, SLN)、纳米结构脂质载体(nanostructured lipid carrier, NLC)、药脂结合物(lipid drug conjugate, LDC)纳米粒子。

第一代SLN在20世纪90年代发展起来, 当时仅有3个研究小组从事这方面的研究。而如今, 已经有超过20个研究小组从事此项研究。可见, 脂质纳米粒子逐步受到人们的重视。SLN是用固体脂质或者固体脂质混合物替换水包油乳化液中的液体油脂制备而成的。SLN是由0.1%—30%的固体脂质分散在水相介质中形成的, 也可适当加入0.5%—5%的表面活性剂增加其稳定性。SLN的平均粒径处于纳米范围, 从40—1000nm变化<sup>[1]</sup>, 不像大多数的聚合体纳米粒子系统, SLN生产技术不需要使用有潜在毒性的有机溶剂(这些有机溶剂可能对蛋白质药物有毒性作用)。此外, SLN能够在优化条件下结合亲脂性或者亲水性的药物, 且SLN的胶质维数(脂质矩阵, 不同脂质矩阵成分对药物的包封率

不同)和可控释放能力能够保护药物, 使药物能够通过胃肠道或者非胃肠道给药, 说明这种纳米粒子具有多功能性, 可能是最适合的粒子载体。SLN作为各种各样的药物载体系统, 详见表1。

NLC的出现是为了克服SLN存在的一些缺陷, 如载药量低、突释效应以及物理稳定性差等问题。为了获得NLC, 固体脂质与液体脂质(油)以70:30—99.9:0.1的比例混合。与纯固体脂质相比较, 混合物在体温下也是固体, 这是由于油在混合物中有熔点降低的现象。NLC以一定比例的液态油或者其他不同的脂质和固体脂质混合取代了SLN中的固体脂质基质, 不仅提高了载药量, 而且同SLN一样能控制药物释放, NLC中的全部脂质含量可以增加至95%, 减少了药物的泄漏, 这就是第二代脂质纳米粒子。

收稿日期: 2008-12-30; 修回日期: 2009-04-22

基金项目: 高等学校学科创新引智计划“III”(B06023)

\*通讯作者: E-mail: zzybioafm@163.com

表1 脂质纳米粒子多种给药途径

给药途径	具体方法
注射给药 <sup>[2-5]</sup>	注射给药途径有助于药物靶向特定部位, 注射给药的要求较为严格。
口服给药 <sup>[6-9]</sup>	口服是最方便且最易被患者所接受的给药方式。脂质纳米粒子可以液体形式口服, 或干燥成粉末后加工成其他剂型, 如片剂、丸剂、胶囊、软胶囊和粉剂等。
肺部给药 <sup>[10-11]</sup>	脂质纳米粒子可以用喷雾干燥法制成粉末, 用于肺部干粉吸入给药。
经皮给药 <sup>[12-13]</sup>	脂质纳米粒子经皮肤给药的主要优点在于可避免化学性质不稳定性药物的降解。同时, 由于脂质纳米粒子可在皮肤表面形成一层膜, 水分挥发导致脂质纳米粒子分散体发生形变, 药物挤出, 从而提高药物经皮吸收量。
眼睛给药 <sup>[14-15]</sup>	眼部制剂主要以水溶液制剂为主, SLN 水分散体可直接用于眼部给药, 也可通过冷冻干燥或喷雾干燥制成粉末, 使用前再分散成水溶液。SLN 具有较好的黏附性, 可延长药物在眼部滞留时间, 促进药物吸收, 提高疗效, 减少刺激性。

最早开发的 SLN 主要用于亲脂性药物, 亲水性药物可通过酯化形成脂溶性强的前体药物, 再制备 SLN。随着生物技术的发展, 出现了越来越多的蛋白多肽类大分子药物。由于亲水性药物口服生物利用度低, 且化学不稳定, 人们又开发出 LDC 纳米粒子, 给亲水性药物的口服给药系统提供了更为广阔的前景。

## 1 脂质纳米粒子的制备

**1.1 高压匀质法<sup>[2]</sup>** 高压匀质法 (high pressure homogenization, HPH) 分为热乳匀质法 (hot homogenization technique, HHT) 和冷乳匀质法 (cold homogenization technique, CHT), 其中 HHT 是目前制备脂质纳米粒子最常用最可靠的方法。其原理是: 在高压泵作用下使流体通过一个仅有几个微米的小孔, 在突然减压膨胀和高速冲击碰撞的双重作用下流体内形成很强的湍流和涡穴, 使乳状液被粉碎成微小液滴。具体制备过程: 将脂质或类脂加热熔融, 药物溶解或分散于其中; 将载药类脂熔融物分散于相同温度的乳化剂水溶液中形成初乳, 初乳在高于脂质或类脂熔点的温度下经高压匀质形成纳米乳, 室温下纳米乳冷却固化即形成脂质纳米粒。HHT 制得的脂质纳米粒粒径小且分布窄。与其他技术相比较, 高压匀质法有许多优点, 如容易按比例增加, 避免了有机溶剂的加入, 以及制备时间短, 大规模生产一般采用这种方法。

**1.2 溶剂挥发乳化法** 将药物或药物与类脂混合物溶于适当的有机溶剂中, 加入到含有乳化剂的水相中乳化, 蒸去有机溶剂, 脂质或类脂在水性介质中沉淀而得到 SLN 或 NLC。Hu 等<sup>[16]</sup> 用“水性溶剂扩散法 (solvent diffusion method)”制备了丙酸氯倍他索-SLC, 该法系将脂质溶解于有机溶剂, 再将该有机相倾入含 1% 聚乙烯醇 (PVA) 的酸性介质中。由

于脂质粒子表面通常带有负电荷, 通过将 pH 值调节至酸性, 即改变粒子表面 Zeta 电位, 从而易于将纳米粒从体系中分离出来。

**1.3 微乳分散法** 该法先将低熔点的脂肪酸 (如硬脂酸) 在 65—70℃ 下加热熔化, 再加入药物、乳化剂、辅助乳化剂和水制成外观透明、热力学稳定的 O/W 型微乳, 搅拌条件下将微乳分散至 2—3℃ 的冷水中, 即可形成 SLN 分散体系, 一般微乳和水的体积比为 1:25—1:50。与高压匀质法相比, 微乳分散法制备设备简单, 不需耗费大量能量, 比较适合工业化生产。目前国外正利用微乳化技术研究大规模制备 SLN 的生产工艺。Trotta 等<sup>[17]</sup> 用该法制备了 SLN, 首先配制低毒性的丁乳酸盐或苯甲醇饱和水溶液, 然后把单硬脂酸甘油酯 (GMS) 溶于上述有机溶剂中, 加入乳化剂乳化后快速向该乳液中滴加水进行稀释, 使有机溶剂扩散到外相中, 这样即可制得粒径分布窄的 SLN 分散体系。该研究结果表明, 当采用卵磷脂和牛磺脱氧胆酸钙盐作为混合乳化剂时, 随着单硬脂酸甘油酯的浓度从 2.5% 增加到 10%, 用丁乳酸盐和苯甲醇制备得的 SLN 平均粒径分别从 205 增加到 695 nm 和从 320 增加到 368 nm, 且制得的纳米粒表面很平滑。

## 2 脂质纳米粒子在药物中的应用

脂质纳米粒子是以生物相容性良好的脂质材料为载体, 将药物溶解, 包裹脂质核或是吸附于纳米粒表面的新型载药系统。现已广泛应用于抗肿瘤药物、抗病毒药物、抗炎症药物等。

**2.1 抗肿瘤药物** 恶性肿瘤细胞有较强的吞噬能力, 肿瘤组织血管的通透性较大, 所以静脉途径给予的纳米粒子可在肿瘤组织或血管内输送, 从而提高疗效, 减少给药剂量和毒性反应。

雷公藤碱是中药混合物的纯化物, 有抗炎症、

免疫抑制力、抗生育性和抗肿瘤活性等。Mei 等<sup>[18]</sup>用雷公藤碱 SLN 和微乳液验证了它的经皮传递和抗炎活性。SLN 能够增加雷公藤碱渗透到皮肤的能力, 同时也能增加抗炎活性。这个方法提高了靶位点生物利用度, 减少了必需剂量和依赖于剂量的副作用, 如刺激性。

丁酸盐能引起细胞形态和功能改变, 包括诱导细胞分化、阻塞细胞周期某个特殊阶段或者抑制某些特殊基因的表达。丁酸盐能够抑制癌细胞和肿瘤细胞增生(人结肠直肠癌、乳腺癌、肺癌、脑癌、胰腺癌), 同时, 对人白血病细胞内原致癌基因表达起作用。研究表明丁酸调整了原致癌基因 *c-fos* 和 *c-ras* 的表达, 诱导了组蛋白的抑制作用。传统的化学疗法是用丁酸盐治疗癌症, 但由于其副作用、基因毒性及丁酸盐极短的半衰期, 因而, 它的应用很少。Serpe 等<sup>[19]</sup>研究胆甾醇丁酸酯固体 SLN 作为丁酸前体药物, 结果表明, 与天然丁酸盐相比, 胆甾醇丁酸酯 SLN 对淋巴样细胞和骨髓细胞的增殖影响更大, 从而可以使治疗效果更佳。

紫杉醇主要适用于卵巢癌和乳腺癌, 对肺癌、大肠癌、黑色素瘤、头颈部癌、淋巴瘤、脑瘤也都有一定疗效。细胞接触紫杉醇后会在细胞内积累大量的微管, 这些微管的积累干扰了细胞的各种功能, 特别是使细胞分裂停止于有丝分裂期, 阻断了细胞的正常分裂。Zhu 等<sup>[20]</sup>制备了磁性紫杉醇脂质体, 发现应用紫杉醇磁性脂质体加磁场方式给药可以使紫杉醇有效聚集到靶部位, 并且可以有效提高组织内化疗药物浓度, 比起普通的脂质体药物具有更好的药物疗效。

**2.2 抗病毒药物** 鬼臼毒素用于治疗生殖器瘤和抑制表皮内人乳头瘤病毒感染引起的上皮细胞增殖, 如尖锐湿疣病毒。商业上用的鬼臼毒素酊剂和乳剂能导致全身吸收, 进而导致严重的副作用。Chen 等<sup>[21]</sup>比较了鬼臼毒素 SLN 和鬼臼毒素酊剂的皮肤渗入性、皮肤渗透性和外皮靶向作用。鬼臼毒素能够从酊剂中渗入到猪皮, 而 SLN 中无渗入性, 仅有 SLN 进入皮肤的渗透力增加为酊剂的 3.48 倍。另外, 应用 SLN 后, 鬼臼毒素可以定位到表皮和毛囊, 且在真皮内发现没有药物; 而酊剂应用后, 鬼臼毒素分布于皮肤各层。因此, 说明了应用鬼臼毒素 SLN 后, 能够达到表皮定位作用以及全身副作用降低。

抗艾滋病病毒(human immunodeficiency virus,

HIV) 药物主要是通过以下两种方法治疗: 一是抑制 HIV 与宿主细胞结合; 二是抑制 HIV 逆转录酶(RT), 阻断 HIV 复制。Kuo 和 Su<sup>[22]</sup>研究了斯他夫定(stavudine, DLV)、沙奎那韦(saquinavir, SQV)、非核苷酸逆转录酶抑制剂(delavirdine, D4T)SLN 的治疗效果, 抗病毒药物与一般聚合物结合时的治疗效果不如与 SLN 结合时的治疗效果好, 且 3 种药物的包封率依次为 SQV>DLV>D4T, 说明了 SLN 更适合包封疏水性药物。

**2.3 抗炎药物** 维甲酸是维生素 A 的代谢产物, 用于局部治疗各种各样皮肤疾病的炎症和增生扩散, 如牛皮癣、粉刺、皮肤老化、表皮 T 细胞淋巴瘤和皮肤上皮癌。局部滴旋维甲酸的主要缺点是局部皮肤刺激, 如红细胞增多症、脱皮、灼痛、对光敏感性增加。为了克服这个问题, Shah 等<sup>[23]</sup>将维甲酸包进 SLN。通过鼠皮体外渗透性研究, 指出维甲酸凝胶 SLN 比起市场上的维甲酸乳霜拥有更好的渗透性。而且, Draize 皮肤过敏实验表明, 与目前市场上的维甲酸乳霜相比, 维甲酸凝胶的 SLN 导致很少的红细胞增多。因此, 维甲酸 SLN 的形成有更高的效率。

氟比洛芬, 一种非甾类抗炎药物, 用于痛风、骨关节炎、风湿性关节炎和晒斑的治疗。为了避免口服氟比洛芬后可能出现的胃肠道刺激性, 药物经皮给药。Han 等<sup>[24]</sup>研究了氟比洛芬从 NLC 中透过鼠皮肤后的物理稳定性和渗透量。氟比洛芬 NLC 在整个研究过程中都很稳定。与缓冲液比较, 发现来自 NLC 的氟比洛芬 12h 后透过鼠皮的渗透性增加了 4.5 倍。因而, NLC 可能成为氟比洛芬经皮传递的最有效的传递系统。

**2.4 免疫药物** 环孢霉素 A 是一种特效的免疫抑制剂, 为目前公认的抗器官移植排斥反应最为有效的药物。它主要是选择性地抑制辅助淋巴细胞, 通过干扰淋巴细胞活性, 阻断参与排斥反应的体液和细胞效应机制, 防止排斥反应的发生。环孢霉素 A 是脂溶性的药物, 有研究者用高压匀质法制备环孢霉素 A 的 SLN, 重复实验, 包封率达到 90% 以上。X 射线分析表明疏水性的环孢霉素 A 分子可以溶解在脂质矩阵中。与一般的商业用环孢霉素 A 比较, 口服含 20% 环孢霉素 A 的 SLN, 发现口服后血峰图中有一个小峰, 说明有一个快速吸收过程。曲线面积(AUC)说明了 SLN 的形成很少引起副作用<sup>[25]</sup>。

**2.5 抗真菌药物** 曾有人研究 SLN 和 NLC 局部传递

抗真菌药物<sup>[26-28]</sup>, 如氯三苯甲咪唑和酮康。酮康广泛用于局部人类真菌感染治疗, 副作用有剧烈的刺激、瘙痒症和刺痛等。直到现在, Souto 和 Müller<sup>[29]</sup>制备了局部传递的稳定的酮康脂质纳米粒子。SLN 和 NLC 能够作为氯三苯甲咪唑局部传递系统, 储存 3 个月后有较好的稳定性。氯三苯甲咪唑 NLC 比氯三苯甲咪唑 SLN 的药物释放更快。另外, 氯三苯甲咪唑的释放依赖于药物浓度, 用低药物浓度时是快速释放, 而更高一点的药物浓度则可延长释放<sup>[26]</sup>。同时说明了包被后对药物有延长释放的作用, 也就是说提高了药物的疗效。

Sanna 等<sup>[30]</sup>研究了硝酸益康唑 SLN 结合进入凝胶的局部应用, 利用猪角质层体内渗透性测试表明, SLN 的控制药物释放特性, 其释放率依赖于 SLN 中脂质含量。体外纸带跑道实验, 与相应的凝胶相比较, SLN 应用后, 1h 后促进了硝酸益康唑快速渗入角质层, 3h 后提高了药物渗入深层皮肤层的能力。

**2.6 降血糖药物** 目前降血糖药物主要有胰岛素、磺酰脲类、双胍类药物等, 其中胰岛素可以用于治疗各型糖尿病, 治疗效果也是最好的, 但是释放很快, 使得其生物利用度不高。为了提高其生物利用度, Ping 等<sup>[31]</sup>用双重乳化法和溶剂取代法制备了胰岛素 SLN, 比较粒径大小, Zeta 电位和包封率, 双重乳化法获得的包封率最高, 高于 60%, 约为 67.9%。他们用血凝集素修饰了 SLN, 发现修饰后的 SLN 比未修饰的 SLN 更稳定。与皮下注射胰岛素相比, 口服后两者的药物利用度分别为 6.08% 和 4.46%, 血清胰岛素浓度峰值计算它们各自的相应生物利用度为 7.11% 和 4.99%, 血液中的葡萄糖浓度与血清中胰岛素浓度呈线性关系, 说明修饰后的 SLN 与未修饰的 SLN 都可增强胰岛素的肠内吸收。

此外, 很多蛋白质药物, 如牛血清蛋白、生长激素抑制素、降血钙素等都能应用 SLN 和 NLC 作为其药物传递系统, 由于脂质矩阵提高了蛋白质的稳定性, 避免了给药后蛋白质水解降解, 且蛋白质的释放可以控制, 目前这些药物脂质的形成正在研究中。以后的应用主要包括局部和全身治疗应用, 如赋予蛋白质抗原免疫性、传染病的治疗、慢性病和癌症的治疗等。

### 3 结论和展望

SLN、NLC 和 LDC 纳米粒有良好的生物相容性和很好的耐受性, 已经作为各种药物传递载体进

行研究。脂质纳米粒在药物传递方面呈现出明显的优越性, 如可控释放、生物可降解、靶向性能够提高药物的疗效, 减少不良反应及副作用, 降低毒性, 提高机体对药物的耐受性, 而且药物生产能实现低成本、高效率等。脂质纳米粒子在抗癌、抗病毒和抗炎药物方面的显著疗效, 尤其值得我们注意。但是目前很多还处于体外和动物实验阶段。

现在, 制药公司有 40% 的药物是低水溶性的, 这些药物不能够以优先途径到达特定部位, 如癌变部位、炎症部位等。因此, 在药物发展史上, 脂质纳米粒子提供了解决这个问题的办法, 同时它们也让药物能够可控释放。当然, 由于脂质纳米粒子本身还存在一些缺陷, 科学家们已经开始利用凝胶、壳聚糖等来修饰载体, 使其包封率稳定性等都得到提高, 并且以后将着眼于长循环脂质纳米粒子的研究。

随着基因工程的发展, 将会有越来越多的药物, 如寡核苷酸基因药物用于基因治疗, 但这类药物在体内很不稳定, 必须经非胃肠道途径给药, 虽然目前有关脂质纳米粒子载体寡核苷酸类药物的文献报道不是很多, 但是脂质纳米粒子作为一种新型的药物载体, 将会吸引更多的研究者对其进行探索。

脂质纳米粒子改变了药物的稳定性, 避免了某些药物的水解降解, 同时保证了药物的持续释放, 并且增加了药物的靶向能力, 如某些脑靶向药物、磁性脂质体药物等, 脑靶向药物可以提高药物的脑靶向能力, 从而达到提高治疗效率的目的; 磁性脂质体因其良好的载药性、磁靶向性以及生物相容性而逐渐受到重视, 成为生物医药领域中的研究热点, 具有广阔的应用前景。我们可以相信, 在未来的药物市场上, 脂质纳米粒子载体将占据非常重要的位置。

### [参 考 文 献]

- [1] Lucks JS, Müller RH. Medication vehicles made of solid lipid particles (solid lipid Nanospheres, SLN). *European. EP0000605497* [P]. 1991
- [2] Wissing SA, Kayser O, Müller RH. Solid lipid nanoparticles for parenteral drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*, 2004, 56 (9): 1257-72
- [3] Blasi P, Giovagnoli S, Schoubben A, et al. Solid lipid nanoparticles for targeted brain drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*, 2007, 59 (6): 454-77
- [4] Bondi ML, Craparo EF, Giammona G, et al. Nanostructured lipid carriers containing anticancer compounds: preparation, characterization, and cytotoxicity studies. *Drug Deliv*, 2007, 14 (2): 61-7

- [5] Brioschi A, Zenga F, Zara GP, et al. Solid lipid nanoparticles: could they help to improve the efficacy of pharmacologic treatments for brain tumors? *Neurol Res*, 2007, 29(3): 324-30
- [6] Müller RH, Runge S, Ravelli V, et al. Oral bioavailability of cyclosporine: solid lipid nanoparticles (SLN) versus drug nanocrystals. *Int J Pharm*, 2006, 317(1): 82-9
- [7] Sarmiento B, Ferreira DC, Souto EB, et al. Lipid-based colloidal carriers for peptide and protein delivery—liposomes versus lipid nanoparticles. *Int J Nanomed*, 2007, 2(4): 595-607
- [8] Sarmiento B, Martins S, Souto EB, et al. Oral insulin delivery by means of solid lipid nanoparticles. *Int J Nanomed*, 2007, 2: 743-9
- [9] Yuan H, Chen J, Hu FQ, et al. Studies on oral absorption of steric acid SLN by an oval fluometric method. *Colloid Surface B*, 2007, 58: 157-64
- [10] Xiang QY, Wang MT, Chen F, et al. Lung-targeting delivery of dexamethasone acetate loaded solid lipid nanoparticles. *Arch Pharm Res*, 2007, 30(4): 519-25
- [11] Liu J, Gong T, Fu HL, et al. Solid lipid nanoparticles for pulmonary delivery of insulin. *Int J Pharm*, 2008, 356(1-2): 333-44
- [12] Müller RH, Radtke M, Wissing SA. Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic and dermatological preparations. *Adv Drug Deliv Rev*, 2002, 54 Suppl 1: 131-55
- [13] Priano L, Esposti D, Gasco MR, et al. Solid lipid nanoparticles incorporating melatonin as new model for sustained oral and transdermal delivery systems. *J Nanosci Nanotechnol*, 2007, 7(10): 3596-601
- [14] Ugazio E, Cavalli R, Gasco MR. Incorporation of cyclosporin A in solid lipid nanoparticles (SLN). *Int J Pharm*, 2002, 241(2): 341-4
- [15] Attama AA, Müller-Goymann CC. Effect of beeswax modification on the lipid matrix and solid lipid nanoparticle crystallinity. *Colloid Surface A*, 2008, 315(1-3): 189-95
- [16] Hu FQ, Yuan H, Zhang HH, et al. Preparation of solid lipid nanoparticles with clobetasol propionate by a novel solvent diffusion method in aqueous system and physicochemical characterization. *Int J Pharm*, 2002, 239(1-2): 121-8
- [17] Trotta M, De Bernardi F, Caputo O. Preparation of solid lipid nanoparticles by a solvent emulsification-diffusion technique. *Int J Pharm*, 2003, 257(1-2): 153-60
- [18] Mei Z, Chen H, Weng T, et al. Solid lipid nanoparticle and microemulsion for topical delivery of triptolide. *Eur J Pharm Biopharm*, 2003, 56(2): 189-96
- [19] Serpe L, Laurora S, Pizzimenti S, et al. Cholesteryl butyrate solid lipid nanoparticles as a butyric acid pro-drug: effects on cell proliferation, cell cycle distribution and c-myc expression in human leukemic cells. *Anti-Cancer Drugs*, 2004, 15(5): 525-36
- [20] Zhu YX, Fan J, Zhou W, et al. Preparation and characterization of paclitaxel magnetic liposomes. *J Clin Med Practice*, 2007, 11(2): 12-23
- [21] Chen H, Chang X, Liu W, et al. Podophyllotoxin-loaded solid lipid nanoparticles for epidermal targeting. *J Control Release*, 2006, 110(2): 296-306
- [22] Kuo YC, Su FL. Transport of stavudine, delavirdine, and saquinavir across the blood-brain barrier by polybutylcyanoacrylate, methylmethacrylate-sulfopropylmethacrylate, and solid lipid nanoparticles. *Int J Pharm*, 2007, 340(1-2): 143-52
- [23] Shah KA, Date AA, Joshi MD, et al. Solid lipid nanoparticles (SLN) of tretinoin: potential in topical delivery. *Int J Pharm*, 2007, 345(1-2): 163-71
- [24] Han F, Li SM, Yin R, et al. Investigation of nanostructured lipid carriers for transdermal delivery of flurbiprofen. *Drug Dev Ind Pharm*, 2008, 34(4): 453-8
- [25] Müller RH, Runge S, Ravelli V, et al. Oral bioavailability of cyclosporine: solid lipid nanoparticles versus drug nanocrystals. *Int J Pharm*, 2006, 317(1): 82-9
- [26] Souto EB, Wissing SA, Müller RH, et al. Development of a controlled release formulation based on SLN and NLC for topical clotrimazole delivery. *Int J Pharm*, 2004, 278(1): 71-7
- [27] Souto EB. SLN and NLC for topical delivery of antifungals [M]. Berlin: Freie Universität, 2005: 259
- [28] Souto EB, Müller RH. The use of SLN and NLC as topical particulate carriers for imidazole antifungal agents. *Pharmazie*, 2006, 61(5): 431-7
- [29] Souto EB, Müller RH. SLN and NLC for topical delivery of ketoconazole. *J Microencapsul*, 2005, 22(5): 501-10
- [30] Sanna V, Gavini E, Cossu M, et al. Solid lipid nanoparticles (SLN) as carriers for the topical delivery of econazole nitrate: *in-vitro* characterization, *ex-vivo* and *in-vivo* studies. *J Pharm Pharmacol*, 2007, 59(8): 1057-64
- [31] Ping Q, Huang GH, Xu WF, et al. Lectin-modified solid lipid nanoparticles as carriers for oral administration of insulin. *Int J Pharm*, 2006, 327(1-2): 153-9