

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.36.048

固体脂质纳米粒的制备及在治疗中的应用研究 *

殷润婷¹ 杨 阳¹ 张 婕¹ 葛雪梅^{2△} 张 伟^{1△}

(1 南通大学药学院 江苏 南通 226001; 2 西北农林科技大学生命学院 陕西 杨凌 712100)

摘要: 固体脂质纳米粒(SLN)是 20 世纪 90 年代发展起来的一种性能优异的新型纳米粒给药剂型作为一种新型载体,可有效提高包封药物的稳定性、提高病变部位靶向性、低毒性与组织亲和性,为药物的体内递送提供了一种新的方法。本文主要针对固体脂质纳米粒的制备、发展现状,目前存在的问题及解决思路等作以介绍与总结。并在此基础上,介绍了新的脂质纳米粒,纳米脂质载体(nanostructured lipid carriers, NLC)和药脂结合物纳米粒(Lipid drug conjugate nanoparticles, LDC),以及未来固体脂质纳米粒的发展方向。

关键词: 固体脂质纳米粒;特点;应用;纳米结构脂质载体

中图分类号: TQ584+.2; R944 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)36-7182-04

The Preparation of Solid Lipid Nanoparticles and Its Application in Therapeutics*

YIN Run-ting¹, YANG Yang¹, ZHANG Jie¹, GE Xue-mei^{2△}, ZHANG Wei^{1△}

(1 School of Pharmacy, Nantong University, Jiangsu, Nantong, 226001, China;

2 Northwest A&F University, Yangling, Shaanxi, 712100, China)

ABSTRACT: Solid lipid nanoparticles (SLN) is an excellent new nanoparticles drug delivery system which developed rapidly since 1990s. As a new vector, solid lipid nanoparticles may improve the stability of the encapsulated drugs, enhance targeting efficiency to the diseased site, low toxicity and biocompatibility. It has provided a promising method for drug delivery. This paper reviewed the preparation, development, the problems and solution in its application of the SLN nano-carriers. Based on previous study, nanostructured lipid carriers (NLC) and lipid drug conjugated nanoparticles (LDC) and the development of the solid lipid nanoparticles were also introduced in this article.

Key words: SLN; Characteristics; Application; NLC

Chinese Library Classification(CLC): TQ584+.2; R944 **Document Code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)36-7182-04

前言

随着药学的进展和临床需求,为了克服药物的某些特性,改善药物在体内的分布,提高靶向性和临床疗效,减轻毒副作用等,新的更优的药物载体输送系统不断被开发,如微球,微乳,脂质体和纳米颗粒等,由于理论、工艺的不完善,不可避免的存在各种各样的问题,影响了其在临床的使用和推广。而 20 世纪 90 年代初发展起来的固体脂质纳米粒 (Solid Lipid Nanoparticles, SLN)^[1]结合了纳米颗粒和脂质体等诸多优点,是目前研究非常多的药物载体输送系统。同时,SLN 易于实现工业化生产,有较好的临床应用前景。早期 SLN 的研究主要集中于静脉注射与口服给药,随着对 SLN 的深入研究,在皮肤、黏膜及呼吸系统等其他给药途径的使用,同样取得了良好的效果^[2-4]。

1 固体脂质纳米粒 SLN 的简介

固体脂质纳米粒(SLN)是继乳剂、脂质体、微球和纳米颗粒

后,用于药物缓控释的新型的药物载体输送系统,采用天然或合成的脂类或类脂为材料,通过适当的工艺,制成粒径大小 50-1000 nm,并将药物包裹于其中的纳米粒子。SLN 粒径为纳米级,常温下呈固态。SLN 的制备方法有高压乳匀法、超声分散法、乳化沉淀法和微乳法等^[5]。

与传统的脂质体和微乳相比,SLN 将药物包裹于固态磷脂结构中,具备保护药物活性,降低毒副作用,可缓控释药物的释放和靶向病灶部位的功能,同时提高药物的组织相容性,生物利用度,且生物可降解和具有较好的稳定性。

SLN 可以克服脂质体和微乳在储藏和体内循环中的稳定性差及载体低毒的缺陷。同时,也具有聚合物纳米颗粒的物理稳定性高、药物不易泄露和良好的靶向性等优点,不易受外界环境影响,易于控制药物的释放速度。可用常规的辅料进行制备,通过高压乳匀法实现大规模生产,极具发展前景潜力。

SLN 的最大特点是采用生物相容性好、易降解、载药能力强的类脂材料为载体,降低对人体的毒副作用,如卵磷脂,甘油

* 基金项目:江苏省自然科学基金项目(81402189);国家自然科学基金项目(81070197);江苏省高校优势学科发展项目

作者简介:殷润婷(1983-),女,讲师,主要研究方向:分子药理与药物治疗;电话:0513-85051728, E-mail: yinruntong@126.com

△ 通讯作者:张伟,电话:0513-85051728, E-mail: zhang_wei605@163.com;葛雪梅,电话:13629261426, E-mail: gexuemei2008@163.com

(收稿日期:2014-04-20 接受日期:2014-05-15)

三酯、脂肪酸及类固醇等为载体材料。作为药物载体的类脂,根据 SLN 特性不同还应具备物理化学稳定性好、靶向作用、成本低。此外,SLN 可采用成熟工艺进行工业化生产。

总体而言,SLN 具有以下优点^[68]:(1)平均粒径小,适用于制备成多种剂型,如口服、静脉注射、喷雾、局部用药等;(2)对亲脂、亲水性药物而言,均具有很好的载药能力,可有效防止药物水解等稳定性变化,易于实现缓控释和良好的靶向作用;(3)水分散体系比较稳定,可通过热压灭菌或辐射灭菌,加入冻干保护剂后,可制成粉末可长期保存,同时易于工业化生产;(4)有较好的生物相容性与较低的体内毒性。

虽然 SLN 具有上述的多个优点,但目前仍存在几方面的不足^[9],解决以下不足是 SLN 进一步发展的关键。(1)载药量低,因此,制备有序性低的 SLN 是提高载药量的关键。(2)SLN 药物泄露,主要涉及储存过程中晶型有序性提高导致药物泄露。(3)包封率低,影响药物缓释和疗效。(4)SLN 水分散体系中水含量较高。

2 固体脂质纳米粒目前存在的问题与解决策略

2.1 固体脂质纳米粒的载药量和药物泄露

SLN 载药量一般只有 1%-10%,不同药物因物理化学性质不同,载药量也会有明显差异,如利多卡因载药量为 10%-20%,而泛癸利酮可达 50 %^[10]。

影响 SLN 载药量的因素有:(1)药物与脂类载体材料的相互作用,包括在脂类载体材料中的溶解度及两者的混溶性。相同的脂类载体材料,药物在其中的溶解度越高,其载药量越高;(2)脂类载体材料有序性。同样的药物,有序性越高则载药量越低,如单一的载体材料的载药量要低于混合脂质的载药量。降低载体材料有序性的同时,混合脂质有可能形成非固态的熔融液,影响药物的缓控释效果。载体材料晶型有序性提高,会使原来包裹的药物挤出,造成药物泄露。如甘油三酯类在加热或储存过程中,晶型会从亚稳态 α 型转变为 β' 型,最终转变为 β 型,晶型有序性提高,包裹与容纳药物的能力降低,造成药物泄露^[11]。(3)SLN 工艺制备方法。工艺制备方法不同,载药量会有明显差异。杨时成等^[12]在制备喜树碱 SLN 时,考察不同制备工艺(微乳法、乳化-沉淀法、热融分散法)对载药量的影响,结果发现,相同条件下热融分散法制备的 SLN 载药量最高。

提高 SLN 载药量和减少泄露要从上述三个因素去综合考虑,并根据实际情况进行处方变更和工艺取舍。

2.2 固体脂质纳米粒的药物释放和包封率问题

SLN 药物释放和包封能力是评价药物载体系统是否适用的重要指标。药物释放可以评价是否能用于缓控释,有效作用时间及生物利用度等指标。通过改变脂类结构和浓度、表面活性剂浓度和生产工艺参数(如温度、冷却时间)来调整释药曲线,控制药物释放时间,如完全无突释现象,部分突释,或突释首剂量给药。

药物包封模式有三种:有固体溶液型(药物以分子形式分散于脂类材料中,包封率高和缓释作用)、内核-外层型(药物浓集于外层,低包封率和突释效应)和内核-外层型(药物浓集于内核,包封率高)^[13]。药物与载体材料相对熔点和极性影响药物在 SLN 中的分布,进一步影响包封率和药物释放^[14,15]。如,酮洛芬^[16]具有两亲性,与脂质的结合能力较差,因此,酮洛芬 SLN

的包封率低于脂溶性好的药物。

根据药物特性选择合适的载体材料,或对药物进行适当的处理(如衍生化、离子对等)及工艺参数的调整可以有效提高 SLN 的包封率和改善药物的释放曲线。

2.3 固体脂质纳米粒的稳定性问题

根据临床用途的不同,SLN 可制成分散液和干粉固体剂。SLN 分散液实质上是一个多相体系,包括胶束、脂质体、混合胶束、过冷熔融液和药物晶体等多种胶体微粒^[17],其在储存、灭菌和干燥制成干粉固体制剂的过程都可能影响 SLN 的稳定性。

储存过程中,脂类载体材料可发生重结晶或晶型转变,载药量下降,造成药物泄露,此外,SLN 粒子间聚集发生凝胶化。选择合适的脂类材料是克服储存过程中稳定的关键。

高压灭菌是一种常用的方法,可根据载体材料的物理稳定性选择合适的灭菌温度和时间。过滤除菌不适用于粒径大于 0.2 μm 的粒子, γ -射线辐射灭菌可能会产生游离基,影响其稳定性^[18]。通过比较灭菌前后 SLN 形态、粒径分布和释药曲线,评价不同灭菌方法对其稳定性影响,选择合适的灭菌方法。

SLN 分散体系在喷雾干燥过程中有可能出现脂质熔化现象。通过加入有机溶剂或保护剂,可减轻脂质的熔化程度。冷冻干燥通过加入冻干保护剂葡萄糖、甘露醇、麦芽糖和海藻糖等,起分散粒子骨架,能长时间保持 SLN 稳定。

3 固体脂质纳米粒作为药物载体的应用

3.1 在口服给药系统中的应用

很多药物(如蛋白或肽类)体外具有良好的药理活性,但因胃肠道药物稳定性差,溶解性差,胃肠道刺激性大和气味难闻等各种原因导致常规口服制剂生物利用度低、患者依从性差,使临床上无法推广使用。而使用 SLN 作为药物载体,通过脂类或类脂的包裹作用提高药物的稳定性,溶解度,减轻胃肠道的刺激作用,同时掩盖难闻气味,提高药物的生物利用度,促进人体吸收和耐受。SLN 的口服剂型主要包括水性分散体和含 SLN 传统剂型,如片剂、丸剂、胶囊、软胶囊和粉剂等^[19]。另外,SLN 可以替代赋形剂,改善药物分布与吸收,并实现药物的控缓释作用。

李姜晖等^[20]用乳化蒸发法制备临床上溶解度小、肠胃刺激大和口服生物利用度低的非甾体消炎、镇痛、解热药酮洛芬(Ketop rofen, KT)固体脂质纳米粒,制成 KT-SLN 后,酮洛芬成药溶解度提高,胃肠道刺激减小,显著提高生物利用度。

3.2 在静脉给药系统中的应用

SLN 最早主要是针对静脉给药的靶向控释药物而设计。通过脂类或类脂包裹药物,将药物输送至病灶部位,而起到靶向作用。SLN 粒径在纳米级,可制备成胶体溶液或冻干粉针后,用于静注给药,可明显延长药物在体内的循环时间,并提高在靶标部位滞留时间和药物浓度^[21,22],实现药物缓释的目的。在临床应用,理想的 SLN 静脉注射制剂应具备以下几点基本要求:(1)较强的增溶作用;(2)不含易引起严重不良反应的成分和表面活性剂;(3)高效的包裹药物,保证药物及颗粒本身在体内外的稳定性;(4)针对靶向治疗设计的 SLN,能通过控制粒径及颗粒表面特征,提高靶组织的靶向效率,并降低非靶组织的蓄积;(5)易于通过标准化设备,实现工业化生产;(6)保证产品最终无菌。

杨时成等^[12]用热融分散技术制备了喜树碱固体脂质纳米粒,平均粒径为 $d_{ln}=196.8\text{ nm}$,载药量为 4.8%,包封率为 99.5%,Poloxamer-188 包衣的喜树碱 SLN 静脉注射后药物在血液中的滞留时间显著延长,小鼠脑、心、肝、脾、血浆、肾和肺中的分布显著增加。实验证实,通过制备喜树碱 SLN 可提高喜树碱靶向性和疗效,降低毒副作用。

3.3 在经皮给药系统中的应用

临床上相同的病症,使用同样的药物,与全身用药相比,局部用药临床效果更优,同时也可以减少毒副作用发生。研究证实,SLN 是用于经皮给药的良好载体,药物通过脂类的包裹,可以使化学性质不稳定的药物用于局部给药。因局部用药的开发周期短,因此 SLN 局部用药是最具开发价值。SLN 局部给药的机制:由于 SLN 粒径相对较小,可黏附在皮肤表面形成膜,闭合体表,而体表水分挥发,导致 SLN 水分增加,药物释放溶出,同时增进角质层的水合作用,膨胀成多孔状态,促进药物向特定皮肤层传递,提高药物的透皮给药效率。近年来,相关研究表明,SLN 可用于新型的防晒化妆品,具有一定的市场潜力和价值^[23,24]。

吕青志等^[25]用 W/O/W 复乳法制备了喷昔洛韦 SLN,透射电镜下喷昔洛韦 SLN 呈球状或类球状,平均粒径为 $(254.9\pm 8.2)\text{ nm}$,平均包封率为 $(92.40\pm 1.4)\%$,载药量为 $(4.62\pm 0.2)\%$ 。体外渗透 12 h,对照乳膏和喷昔洛韦 SLN 的单位面积累积渗透量分别为 $(41.07\pm 3.07)\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 和 $(88.44\pm 4.19)\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。病理切片表明,SLN 可使致密的角质层溶胀、疏松。通过实验证实,SLN 要比普通的经皮制剂更能促进喷昔洛韦的经皮渗透。

3.4 在肺部给药系统中的应用

SLN 可用喷雾干燥法或冷冻干燥法,将 SLN 制成粉末,用于肺部干粉吸入给药。SLN 粉末在肺部具有良好的耐受性,可控制药物在肺中的释放,便于调整给药剂量,同时,延长药物作用时间,可靶向巨噬细胞治疗肺部相关疾病^[26,27]。

毕茹^[28]采用复乳法制备胰岛素 SLN 肺吸入粉雾剂。希望通过该方案提高水溶性大分子药物胰岛素的包封率和稳定性。通过用喷雾冷冻干燥技术将混悬液微粉化,得到疏松多孔、密度小的粉末,复溶后仍可得形态圆整的纳米粒。通过实验制得了符合肺部用药要求的 SLN 粉雾剂,可起到缓释长效及提高制剂稳定性的目的。

3.5 在眼部给药系统中的应用

SLN 用于眼部给药,可以克服传统制剂在用药部位有效作用时间短,疗效低的缺点,眼部给药后,可以促进药物吸收,延长药物作用时间,改善疗效,减少用药周期^[29]。

钮萌萌等^[30]用乳化-超声法制备环孢素 A-SLN 原位凝胶复合制剂,该制剂在家兔眼部经 3 h 的泪液代谢动力学参数 AUC、MRT 分别为环孢素 A 对照制剂的 3.4 和 4.0 倍。因此,通过 SLN 改造,环孢素 A 可显著提高在泪液中的浓度,延长作用时间,减少刺激性。

4 固体脂质纳米粒的新进展

有鉴于 SLN 存在上述的一些问题,针对 SLN 进行了新的研究,开发出新一代脂质纳米粒:纳米脂质载体(nanostructured lipid carriers, NLC)^[31]和药脂结合物纳米粒(Lipid drug conjugate, LDC)^[32]产生,与 SLN 不同的是, NLC 的制备是通过控制

固体脂质与液体脂质的混合而制备的特殊纳米结构,通过优化后,可以解决 SLN 存在的一些问题,如:药物包封率低,药物易于渗漏等问题,并提高载药量和物理稳定性。通常的亲水性药物做成制剂生物利用度度较低,通过酯化转换成亲脂性可以解决生物利用度的问题,但会影响药物起效的时间和效果。LDC 通过成盐或与包裹的类脂共价结合,并加入适量的表面活性剂制成初乳,而后通过高压乳匀法制备而成。可以解决亲水性药物常规制剂存在的问题。LDC 相对 SLN 而言,载药量更高,工艺简单,可作为亲水性药物的一种重要的临床剂型,具有广阔的应用前景及产品开发价值^[33,34]。

5 展望

近年来,随着 SLN 研究的深入,其在药学领域的应用逐渐拓展,不仅应用于化学药物,也用于生物制品和中药成分的包裹与靶向递送与治疗,并取得了一定进展,这将是国内开展 SLN 研究极具特色和潜力的一个方向。SLN 是一种性能优异的新的药物载体输送系统,因其独特的优点使其在新药开发中极具有较为广阔的发展前景与临床应用价值。随着对 SLN 制备所需的类脂材料、工艺方案和参数、药物释放机制、体内药物动力学和药效学等方面更深入的探讨与研究,载药 SLN 技术必将不断完善,克服目前 SLN 存在的问题,实现工业化生产,推动其在临床上的广泛应用^[35]。

参考文献(References)

- [1] Wissing S A, Kayser O, Muller RH. Solid lipid nanoparticles for parenteral drug delivery[J]. Adv Drug Delivery Rev, 2004, 56(9): 1257-1272
- [2] 王影, 李京京, 陆兵. 固体脂质纳米粒的制备及应用研究进展[J]. 生物技术通讯, 2006, 17(3): 471-475
Wang Ying, Li Jing-jing, Lu Bing. Preparation of solid nanoparticles and advances of their application [J]. Letters in Biotechnology, 2006, 17(3): 471-475
- [3] Negi JS, Chattopadhyay P, Sharma AK, et al. Development and evaluation of glyceryl behenate based solid lipid nanoparticles (SLNs) using hot self-nanoemulsification (SNE) technique [J]. Arch Pharm Res, 2014, 37(3): 361-370
- [4] Gastaldi L, Battaglia L, Peira E, et al. Solid lipid nanoparticles as vehicles of drugs to the brain: Current state of the art [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2014[Epub ahead of print]
- [5] 陈洁, 涂秋榕, 朱家璧. 固体脂质纳米粒的研究进展[J]. 国外医学药学分册, 2002, 29(4): 241-245
Chen Jie, Tu Qiu-rong, Zhu Jia-bi. Research and development of solid lipid nanoparticles [J]. Foreign Medical Sciences Section on Pharmacy, 2002, 29(4): 241-245
- [6] Tran TH, Ramasamy T, Cho HJ, et al. Formulation and optimization of raloxifene-loaded solid lipid nanoparticles to enhance oral bioavailability[J]. J Nanosci Nanotechnol, 2014, 14(7): 4820-4831
- [7] Rostami E, Kashanian S, Azandaryani AH. Drug targeting using solid lipid nanoparticles[J]. Chem Phys Lipids, 2014, 181: 56-61
- [8] 田海燕, 李厚丽, 翟光喜, 等. 固体脂质纳米粒的研究进展 [J]. 食品与药品, 2006, 8(9): 14-17
Tian Hai-yan, Li Hou-li, Zhai Guang-xi, et al. A review of research on solid lipid nanoparticles[J]. Food and Drug, 2006, 8(9): 14-17

- [9] 黄雅琴, 田治科, 潘一斌, 等. 新型纳米粒给药系统 - 纳米结构的脂质载体[J]. 中国新药杂志, 2006, 15(14): 1149-1152
Huang Ya-qin, Tian Zhi-ke, Pan Yi-bin, et al. New nanoparticle delivery system: nanostructure lipid carriers [J]. Chinese Journal of New Drugs, 2006, 15(14): 1149-1152
- [10] Westesen K, Bunjes H, Koch MHJ. Physicochemical characterization of lipid nanoparticles and evaluation of their drug loading capacity and sustained release potential [J]. J Control Release, 1997, 48(2/3): 223-236
- [11] Bunjes H, Westesen K, Koch MHJ. Crystallization tendency and polymorphic transitions in triglyceride nanoparticles [J]. Int J Pharm, 1996, 129 (122): 159-173
- [12] 杨时成, 朱家璧, 梁秉文等. 喜树碱固体脂质纳米粒的研究 [J]. 药科学报, 1999, 34(2): 146-150
Yang Shi-cheng, Zhu Jia-bi, Liang Bing-wen, et al. Studies on camptothecin solid lipid nanoparticles[J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 1999, 34(2): 146-150
- [13] Mustafa M.A, Ossama Y, Viviane F, et al. Lipid vesicles for skin delivery of drugs: Reviewing three decades of research [J]. Int J Pharm, 2007, 332(1-2): 1-16
- [14] 李欣玮, 孙立新, 林晓宏, 等. 固体脂质纳米粒作为药物载体[J]. 化学进展, 2007, 19(1): 87-92
Li Xin-wei, Sun Li-xin, Lin Xiao-hong, et al. Solid lipid nanoparticles as drug delivery system[J]. Progress in Chemistry, 2007, 19(1): 87-92
- [15] Liu D, Chen L, Jiang S, et al. Formulation and characterization of hydrophilic drug diclofenac sodium-loaded solid lipid nanoparticles based on phospholipid complexes technology [J]. J Liposome Res, 2014, 24(1): 17-26
- [16] 杜志永, 刘建平, 朱家璧, 等. 丹参酮II A 固体脂质纳米粒的制备及大鼠在体肠吸收研究[J]. 中国药学杂志, 2004, 39(8): 612-613
Du Zhi-yong, Liu Jian-ping, Zhu Jia-bi, et al. Studies on the preparation of tashinone IIA solid lipid nanoparticles and absorption in rat intestine in situ[J]. Chin Pharm J, 2004, 39(8): 612-613
- [17] Heiati H, Tawashi R, Phillips NC. Drug retention and stability of solid lipid nanoparticles containing azidothymidine palmitate after autoclaving, storage and lyophilization[J]. J Microencapsul, 1998, 15 (2): 173-184
- [18] 徐元龙, 李学明, 张琪, 等. 固体脂质纳米粒的研究新进展[J]. 中国新药杂志, 2005, 14(7): 838-843
Xu Yuan-long, Li Xue-ming, Zhang Qi, et al. Advances in solid lipid nanoparticles[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2005, 14(7): 838-843
- [19] Mehnert W, Mader K. Solid lipid nanoparticles Production, Characterization and Applications [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2001, 47 (223): 165-196
- [20] 李姜晖, 王柏. 乳化蒸发法制备固体脂质纳米粒 [J]. 药科学报, 2008, 32(3): 127-131
Li Jiang-hong, Wang Bai. Preparation of Solid Lipid Nanoparticles by Emulsification-evaporation Technique[J]. Progress in Pharmaceutical Sciences, 2008, 32(3): 127-131
- [21] Wang Q, Liu P, Gong T, et al. Uptake mechanism and endosomal fate of drug-phospholipid lipid nanoparticles in subcutaneous and in situ hepatoma[J]. J Biomed Nanotechnol, 2014, 10(6): 993-1003
- [22] Ying B, Campbell RB. Delivery of kinesin spindle protein targeting siRNA in solid lipid nanoparticles to cellular models of tumor vasculature [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 446(2): 441-447
- [23] Dingler A, Blum RP, Niehus H, et al. Solid lipid nanoparticles (SLN/Lipopearls)--a pharmaceutical and cosmetic carrier for the application of vitamin E in dermal products [J]. J Microencapsul, 1999, 16(6): 751-767
- [24] Wissing SA, Müller RH. Solid lipid nanoparticles (SLN)--a novel carrier for UV blockers[J]. Pharmazie, 2001, 56(10): 783-786
- [25] 吕青志, 于爱华, 席延卫, 等. 喷昔洛韦固体脂质纳米粒的制备及其经皮渗透作用[J]. 山东大学学报(医学版), 2009, 47(3): 101-108
Lv Qing-zhi, Yu Ai-hua, Xi Yan-wei, et al. Penciclovir-loaded solid lipid nanoparticles for topical delivery [J]. Journal of Shandong University(Health Sciences), 2009, 47(3): 101-108
- [26] Han Y, Zhang P, Chen Y, et al. Co-delivery of plasmid DNA and doxorubicin by solid lipid nanoparticles for lung cancer therapy[J]. Int J Mol Med, 2014, 34(1): 191-196
- [27] Sahu PK, Mishra DK, Jain N, et al. Mannosylated solid lipid nanoparticles for lung-targeted delivery of Paclitaxel [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2014 [Epub ahead of print]
- [28] 毕茹. 胰岛素固体脂质纳米粒粉雾剂的制备 [J]. 西北药学杂志, 2011, 26(3): 204-206
Bi Ru. Preparation of dry powder inhalation of insulin loaded solid lipid nanoparticles [J]. Northwest Pharmaceutical Journal, 2011, 26 (3): 204-206
- [29] 丁建潮, 胡富强, 袁弘. A549 细胞对单硬脂酸甘油酯固体脂质纳米粒的摄取作用[J]. 药科学报, 2004, 39(11): 876-880
Ding Jian-chao, Hu Fu-qiang, Yuan Hong. Uptake of monostearin solid lipid nanoparticle by A549 cells [J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2004, 39(11): 876-880
- [30] 钮萌萌, 于英伟, 石凯, 等. 环孢素 A 纳米粒 - 凝胶制剂的制备及兔泪液药动学[J]. 沈阳药科大学学报, 2009, 26(7): 507-511
Niu Meng-meng, Yu Yin-wei, Shi Kai, et al. A novel solid lipid nanoparticles loaded in situ gel for CyA delivery and its lacrimal pharmacokinetics in rabbit tears [J]. Journal of Shenyang Pharmaceutical University, 2009, 26(7): 507-511
- [31] Fredrik Innings. Analysis of the flow field in a high-pressure homogenizer [J]. Experimental Thermal and Fluid Science, 2007, 32 (2): 345
- [32] Müller RH, Keck CM. Challenges and solutions for the delivery of biotech drugs - a review of drug nanocrystal technology and lipid nanoparticles[J]. Journal of Biotechnology, 2004, 113(1-3): 151-170
- [33] Müller RH, Radtke M, Wissing SA. Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic and dermatological preparations[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2002, 54(Supple): S13 1-S155
- [34] Souto EB, Wissing SA, Barbosa CM, et al. Evaluation of the physical stability of SLN and NLC before and after incorporation into hydrogel formulations[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2004, 58(1): 83-90
- [35] Dwivedi P, Khatik R, Khandelwal K, et al. Pharmacokinetics study of arteether loaded solid lipid nanoparticles: an improved oral bioavailability in rats[J]. Int J Pharm, 2014, 466(1-2): 321-327