

纳米结构脂质载体用于难溶性药物口服传递的研究进展

温 许^{1,2}, 胡雄伟^{1,2}, 吴 昊^{1,2}, 宋洪涛¹ (1. 南京军区福州总医院药学科, 福建 福州 350025; 2. 福建医科大学, 福建 福州 350004)

[摘要] 纳米结构脂质载体可以提高难溶性药物的口服生物利用度, 是一种具有前景的难溶性药物口服传递系统。通过查阅文献, 对纳米结构脂质载体常见的制备材料、方法, 体外表征和释药, 及提高难溶性药物口服生物利用度的机制进行综述。

[关键词] 纳米结构脂质载体; 制备方法; 体外表征; 难溶性药物

[中图分类号] R944 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2012)04-0254-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2012.04.003

Progress on nanostructured lipid carriers as oral poorly soluble drugs delivery systems

WEN Xu^{1,2}, HU Xiong-wei^{1,2}, WU Hao^{1,2}, SONG Hong-tao¹, (1. Department of Pharmacy, Fuzhou General Hospital of PLA, Fuzhou 350025, China; 2. Fujian Medical University, Fuzhou 350004, China)

[Abstract] Nanostructured lipid carrier, which could enhance the bioavailability of poorly soluble drugs, was a kind of promising oral delivery systems for insoluble drugs. The preparation, characterization, drug release in vitro and the mechanism of NLC for enhancing the bioavailability of poorly soluble were reviewed in this paper.

[Key words] nanostructured lipid carrier method; preparation; characterization; poorly soluble drugs

固体脂质纳米粒 (solid lipid nanoparticles, SLN) 是 20 世纪 90 年代初发展起来的以固态的天然或合成类脂如卵磷脂、三酰甘油等为载体材料, 将药物包裹或吸附于类脂核中, 制成粒径约为 50 ~ 1 000 nm 的一种固体胶粒新型给药系统。纳米结构脂质载体 (nanostructured lipid carriers, NLC) 是在 SLN 基础上发展而成, 采用混合类脂为载体材料, 将液态脂质混合到固体脂质中制备而得, 不仅继承了 SLN 的优点, 还有效弥补了 SLN 的不足。液态脂质可扰乱固体脂质规则的晶格结构, 增加纳米粒结构中不规则晶型的比例, 从而提高载体的载药能力并控制药物释放^[1]。许多药物在体外具有良好的药理活性, 但应用于人体时却因溶解性差、口服难以吸收等原因而导致生物利用度低, 限制了其临床应用。应用纳米结构脂质载体提高口服难溶性药物的生物利用度是一个值得关注的研究方向。

1 常见的制备材料

NLC 使用的是一些生理上相容的脂质或类脂质, 主要分为固态脂质和液态脂质。

1.1 常用的固态脂质材料 饱和脂肪酸 (硬脂酸、癸酸、月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、山嵛酸) 的甘油酯 (三酯、双酯、单酯及其混合酯), 如三硬脂酸甘油酯、三月桂酸甘油酯、三肉豆蔻酸甘油酯、三棕榈酸甘油酯、山嵛酸甘油酯。硬脂酸、癸酸、棕榈酸、月桂酸、甾体 (如胆固醇) 等。实际研究中, 常根据药物不同的理化性质选用适宜的载体材料。

1.2 常用的液态脂质材料 辛酸/癸酸甘油酯、月桂酸己酯、月桂醇、棕榈酸异丙酯、肉豆蔻酸异丙酯、液体石蜡、油酸、亚油酸、维生素 E 以及各种植物油如大豆油、玉米油、葵花籽油等。

2 制备方法

高压匀质法是制备 NLC 的常用技术, 分为热-匀质法、冷-匀质法两种。与其他制备方法相比, 高压匀质法有: ①可规模化生产; ②避免了有机溶剂的使用; ③生产周期短的优点。冷-匀质法适用于对温度敏感的药物, 不常应用^[2]。

热-匀质法是将固态脂质加热熔化后, 加入液态脂质和药物, 充分溶解后在剧烈搅拌的条件下将熔融液分散到相同温度的含有表面活性剂的水

[作者简介] 温 许 (1986-), 女, 硕士研究生。Tel: 15960037306, E-mail: wenxu86chongqing@163.com.

[通讯作者] 宋洪涛。Tel: (0591) 22859459, Fax: (0591) 83712298, E-mail: sohoto@vip.sohu.com.

相中得到初乳,将初乳通过高压乳匀机乳化后在低温水相中冷却固化。Zhuang等^[3]用热-匀质法制备含长春乙酯(VIN)的NLC。将模型药物、单硬脂酸甘油酯、辛酸/癸酸三甘油酯混合,85℃下熔融,另使用泊洛沙姆188为表面活性剂与卵磷脂混合分散于水相中,加热到85℃。在电磁搅拌条件下,将水相慢慢地倒入油相中,再通过高剪力乳化器得到初乳。初乳在70℃、压力800 bar条件下,通过高压匀质机,循环3次,得到的分散体在室温下冷却,固化形成含药纳米粒,NLC平均粒径为100~150 nm。

除此之外,实验中常用的制备方法还有熔融-乳化法^[4]、微乳法^[5]、溶剂扩散法^[6]、高速搅拌超声法^[7]、溶剂乳化挥发法(沉淀法)^[8]。

3 NLC的体外表征

3.1 粒径大小和粒径分布 纳米结构脂质载体的粒径大小、分布、形态等受到生产工艺、载体材料、液体脂质含量、制备温度、表面活性剂种类等各种因素的影响。Yuan等^[4]以含量38%的单硬脂酸甘油酯,57%的硬脂酸为固体脂质,5%的辛酸为液体脂质,5%的黄体酮为模型药物,比较两种制备方法对载药NLC性质的影响。Zetasizer结果显示:溶剂扩散法制备的纳米脂质载体的平均粒径为340.6 nm,多分散性系数为0.289,包封率和载药量分别为45.9%与2.24%;而熔融乳化法制备的纳米粒419.8 nm,多分散性系数为0.371,包封率和载药量分别为72.83%与6.79%。可见,与熔融乳化法相比,溶剂扩散法制备的载药NLC平均粒径小,粒径分布窄,但载药量和包封率比前者低。林东海等^[7]用高速搅拌超声法,制备含吠喃二烯(FN)的NLC。以1%泊洛沙姆188为乳化剂, FN含量0.2%,分别采用4%的硬脂酸、单硬脂酸甘油酯和山嵛酸甘油酯为脂质载体。得到的NLC的平均粒径分别为682、187、437 nm,表明脂质材料对制备FN-NLC有较大的影响。Jores等^[9]考察了液态脂质辛酸癸酸三甘油酯对NLC粒径和形态的影响。当NLC中液态脂质含量为0%~40%,激光散射光谱(PCS)表明纳米粒粒径无显著变化;当液态脂质含量大于40%,粒径则显著减小;多分散性系数(PI)随液态脂质的含量增高逐渐减小,且透射电镜观察到纳米粒的形态随液态脂质含量的增大趋向于球形。NLC的粒径和形态与其液态脂质种类和用量有关^[6]。

因此针对不同的药物,寻找合适的载体材料、辅料及用量,选用适宜的制备工艺是十分重要的。

3.2 包封率和载药量 与SLN相比,NLC中有液态脂质以分子或微小的油滴形式分布,难溶性药物溶于液体脂质中,可提高药物的包封率和载药量,这对提高难溶药物的口服生物利用度有极大的意义^[10]。

3.3 晶型 通常采用差示扫描量热仪(DSC)、X-射线衍射(XRD)、核磁共振(NMR)及红外光谱(IR)法研究纳米粒的结晶性质及脂质的物理状态。SLN在贮存过程中固体脂质容易形成完美结晶。NLC中含有的液态脂质能提高纳米粒晶格结构的不规则性,增加非稳态或无定型晶型的比例,而较高的晶格缺陷有利于获得高载药量,提高NLC的载药能力。Teeranachaideekul等^[11]制备了以鲸蜡和辛酸/癸酸三甘油酯为载体材料含辅酶Q10的NLC。X射线衍射图显示:载药NLC的峰强度值比SLN低,且随着液态脂质含量的增加,峰强度下降。这些都表明液体脂质的含量越高,NLC晶体结构越不完整,晶格排列越不规则^[10]。

3.4 NLC贮存稳定性 药物在贮存过程中常常发生药物泄露、氧化降解、粒径增长等问题,影响其稳定性。SLN在储存过程中,固体脂质逐渐从高能态的亚稳态转变为更稳定的晶体。晶格的有序排列使容纳药物的空间减少,从而促进药物的外排。与SLN相比,NLC储存过程药物泄露较少,主要的原因可能是:药物大部分溶解于液体脂质中,且液体脂质破坏了晶格的有序性,抑制了结晶现象的产生。Hu等^[10]制备的含丙酸氯倍米松的SLN和NLC。SLN、NLC在相同的条件下储存6个月,SLN载药量下降了45.37%,而NLC的载药量只下降了7.65%。实验还探讨不同贮存温度对二者的粒径变化的影响。二者分别在4℃和25℃条件下储存,30 d后发现:4℃条件下,两者的粒径无明显增长;25℃下,NLC的粒径增长明显高于SLN。这是由于NLC含有液态脂质,相对高温下,NLC表面的黏度增加,粒径增长速度快。Teeranachaideekul等^[12]以维生素C棕榈酸脂为模型药物制备载药NLC,并系统探讨各种因素,如脂质类型、表面活性剂的种类、贮存条件(贮存温度,是否充氮气)、抗氧化剂、载药量等对载药NLC稳定性的影响。

实验表明,选用适合的脂质和表面活性剂,采用低温、充氮贮存,选择高的载药量,可以有效的提高NLC的贮存稳定性^[13-15]。

4 体外释药

4.1 体外释药模型 NLC的体外释药行为可以分

为:快速释药、缓慢释药、缓慢持续释药3种类型。分别采用3种模型图来说明^[2,16]。①在制备NLC过程中,受到脂质类型、制备工艺、药物本身的理化性质等因素的影响,药物富集、吸附于纳米粒表面,是导致初期快速释药的主因(图1-B)。②药物熔点高、制备的NLC载药量大等,容易使药物聚集于纳米粒核心,分布于纳米粒表面的药物减少。处于微粒核心的药物通过固体脂质基质向外扩散,是其缓慢释药的原因(图1-C)。③若药物均匀的分布在NLC载体中,则药物的体外释药行为表现为持续缓慢释药(图1-A)。

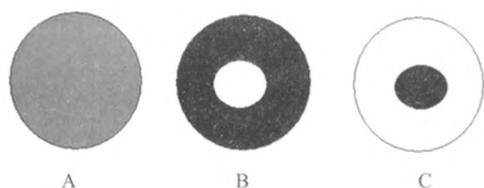


图1 NLC体外释药模型
■活性药物;□脂质

4.2 体外释药影响因素 好的药物载体必须具有易于控制药物释放的性能。近年来不同的研究小组对NLC的释药行为进行了考察,发现脂质的种类和用量,乳化剂的浓度以及不同的制备工艺都会影响NLC的释药行为。Yuan等^[4]比较了不同制备方法得到的NLC的体外释药过程。熔融乳化法(A法)制备含药NLC体外试验,初期无明显突释,后期持续缓慢释药;溶剂扩散法(B法)制备的含药NLC,体外试验前5h有突释现象,之后缓慢释药。A法中一般药物和脂质的熔点不同(药物熔点高于脂质),在冷却过程中,高熔点药物先于脂质结晶,富集于NLC内核,形成的粒子表面含药量低,初释速度小。而B法,溶解药物的液体脂质非均匀的存在于纳米粒表面,只有少量进入纳米粒核心,因此有较长时间的快速释药。Du等^[7]用溶剂扩散法分别在0℃和70℃下制备含丙酸氯倍米松的NLC(A、B),比较二者的体外释药行为。A一直处于稳定释药,B在前8h快速释药后缓慢稳定释药。这是由于液体脂质在不同温度下,分散行为不同。低温有利于液体脂质均匀分布在NLC纳米粒中,而高温促使液体脂质在表面富集。Jenning等^[17]以维生素A为模型药物制备了不同液态脂质含量的NLC,考察其药物释放,并同时制备了SLN和NE与之对比。结果显示所有的NLC都具有控制药物释放的能力,低浓度液态脂质NLC的控释能力最强,随着液态脂质浓度增加释药行为也越接近NE。因此可以看出,随着脂

质含量增大,NLC在提高载药量的同时,相应的在缓释能力方面也有所损失^[10]。

纳米结构脂质载体不仅能有效提高难溶性药物的口服生物利用度,并能控制药物释放,是一种具有前景的难溶性药物口服传递系统。

5 纳米结构脂质载体提高难溶性药物口服生物利用度的机理

许多药物由于溶解度小,溶出速率慢,口服难以吸收,从而限制了其临床应用。药物低生物利用度可能有的几个原因:①水中溶解度低;②肝代谢率高;③难以透过小肠上皮细胞。NLC提高药物口服生物利用度的机制有下列几种。

5.1 液体脂质增溶作用 纳米结构脂质载体的结构可分为3种:缺陷型、无定形型、多层型^[18]。由单一固体脂质制得的纳米粒,在贮存过程中缓慢形成完美的结晶,如图2-A。晶格排列整齐的纳米粒不利于容纳药物,这就是SLN的载药量小的原因。液体脂质的加入破坏了晶型的完整性,不易形成高度有序的结晶结构,得到了有缺陷的晶体,给予药物更多的空间,从而提高了溶解度,获得较高的载药量,即缺陷型,如图2-B。固、液脂质混合,冷却固化但不结晶,药物分散在无定型的药物载体中,即无定型,如图2-C。随着液体脂质用量增大,超出了在固体脂质的溶解范围,两相分离,液体脂质以液滴的形式存在于纳米粒的内核,即多层型。液态脂质本身对难溶药物有较高的溶解度,纳米粒中液态小室的产生也大大提高了药物的装载量,如图2-D。Souto等^[19]分别以三棕榈酸甘油酯与辛酸癸酸三甘油酯为固体脂质和液态脂质,制备克霉唑NLC。未加液态脂质的SLN的包封率为64%,而NLC的药物包封率为72%。实验表明,NLC载药量高于SLN且随着液体脂质的含量增大,NLC的药物包封率和载药量也增大。

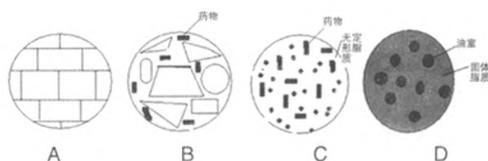


图2 SLN、NLC结构示意图

5.2 NLC淋巴靶向性 NLC口服入肠道后,脂质可被脂肪酶降解为具有表面活性的单、双-甘油酯结构,药物在甘油酯胶束中被增溶,从而促进药物与脂质的吸收^[20]。脂质基质还能诱导胆汁的分

泌,与胆汁酸盐结合产生混合微胶粒。混合胶粒有淋巴导向性,经淋巴途径吸收,从而避免了肝脏的首过效应,提高药物的口服生物利用度^[21]。

5.3 NLC 粒径对吸收的促进作用 对于难溶性药物,溶出过程往往为吸收的限速过程,粒径与药物的吸收存在一定的关系^[22]。纳米结构脂质载体的粒径分布往往小于 200 nm,大大提高了与周围介质的接触面积,从而提高了难溶药物的溶出速率。NLC 粒径小,且具有高亲脂性,能黏附在胃肠道壁上,增加了药物与胃肠道作用时间,促进药物吸收^[20]。

5.4 酶抑制作用 胃肠道细胞膜存在药物转运体,如 P 糖蛋白、线粒体加工酶等。药物可作为底物与转运体结合被排出胞外,从而限制其吸收。NLC 中的脂质(特别是长链脂肪酸如油酸)能抑制 P 糖蛋白等介导的药物外排作用,促进乳糜微粒的产生,增加药物淋巴转运途径。表面活性剂如吐温-80 作为增溶剂,除了可以增大难溶性药物的溶解度外,还能抑制 P 糖蛋白介导的药物外排泵的作用,并减少肠细胞 P450 酶催化的 I 相代谢,降低胃肠道首过效应,促进脂蛋白分泌和药物乳糜微粒的产生^[20]。

Zhuang 等^[3]用高压乳匀法制备了长春乙酯的载药 NLC。口服给药,以长春乙酯混悬剂为对照,研究两者在动物体内的释药过程。实验结果显示,动物体内 NLC 的 t_{max} 为 1.5 h, C_{max} 为 679 ng/ml, AUC_{0-1} 为 414.4 ng/(ml·h),混悬剂则相应为 0.5 h, 354 ng/ml 和 976 ng/(ml·h)。与口服混悬液相比, NLC 在 t_{max} 、 C_{max} 上均有显著提高,其相对生物利用度可达 322%。表明纳米结构脂质载体能有效提高难溶性药物的口服生物利用度。

6 结语

难溶性药物的数量庞大,尤其是天然药物的有效成分多为难溶性。因而,提高难溶性药物的溶解度,改善其溶出度,促进药物的人体吸收,已成为当代药物制剂开发的研究重点。NLC 作为新一代亚微粒给药系统,具有其特有的优越性:①提高药物的包封率;②通过控制加入液态脂质的量,并且仍然保持固体状态来控制药物的释放^[18];③药物在贮存过程中泄漏更少;④物理稳定性高。其独特而优良的性能在新药制剂中有广泛的发展前景,尤其是在提高难溶性药物的口服生物利用度中的应用。但和其他胶体载体系统类似, NLC 也存在物理稳定性问题,又有其特殊的影响因素,例如不同的脂质和表面活性剂,不同的微观结构

等。胶凝、粒径增加和药物析出是 NLC 稳定性存在的主要问题。对 NLC,有待更进一步的研究。

【参考文献】

- [1] Müller RH, Radtke M, Wissing SA. Nanostructured lipid matrices for improved microencapsulation of drugs[J]. *Int J Pharm*, 2002, 242(1~2): 121.
- [2] Pardeike J, Hommoss A, Müller RH. Lipid nanoparticles (SLN, NLC) in cosmetic and pharmaceutical dermal products[J]. *Int J Pharm*, 2009, 366: 770.
- [3] Zhuang CY, Li N, Wang M, et al. Preparation and characterization of vinpocetine loaded nanostructured lipid carriers (NLC) for improved oral bioavailability[J]. *Int J Pharm*, 2010, 394: 779.
- [4] Yuan H, Wang LL, Du YZ, et al. Preparation and characteristics of nanostructured lipid carriers for control-releasing progesterone by melt-emulsification[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2007, 60: 174.
- [5] 姜赛平, 田治科, 卢晓阳. 纳米结构脂质载体的制备及性质研究进展[J]. *中国医药工业杂志*, 2008, 39(10): 773.
- [6] Hu FQ, Jiang SP, Du YZ, et al. Preparation and characterization of stearic acid nanostructured lipid carriers by solvent diffusion method in an aqueous system[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2005, 45: 167.
- [7] 林东海, 孙秀燕, 李金明, 等. 呋喃二烯纳米结构脂质载体的制备及包封率的研究[J]. *烟台大学学报*, 2009, 22(2): 121.
- [8] 刘凯, 孙进, 何仲贵. 新型纳米结构脂质载体系统的研究进展[J]. *沈阳药科大学学报*, 2008, 25(3): 236.
- [9] Jores K, Mehnert W, Drechsler M, et al. Investigations on the structure of solid lipid nanoparticles (SLN) and oil loaded solid lipid nanoparticles by photon correlation spectroscopy, field-flow fractionation and transmission electron microscopy[J]. *J Control Release*, 2004, 95(2): 217.
- [10] Hu FQ, Jiang SP, Du YZ, et al. Preparation and characteristics of monostearin nanostructured lipid carriers[J]. *Int J Pharm*, 2006, 314: 83.
- [11] Teeranachaideekul V, Souto EB, Junyaprasert VB, et al. Cetyl palmitate-based NLC for topical delivery of Coenzyme Q10-Development, physicochemical characterization and in vitro release studies[J]. *Eur J Pharm Biophar*, 2007, 67: 141.
- [12] Teeranachaideekul V, Müller RH, Junyaprasert VB. Encapsulation (NLC)-effects of ascorbyl palmitate in nanostructured lipid carriers of formulation parameters on physicochemical stability[J]. *Int J Pharm*, 2007, 340: 198.
- [13] Jennings V, Gohla S. Comparison of wax and glyceride solid lipid nanoparticles (SLN)[J]. *Int J Pharm*, 2000, 196: 219.
- [14] Jennings V, Gohla SH. Encapsulation of retinoids in solid lipid nanoparticles (SLN)[J]. *J Microencapsul*, 2001, 18: 149.
- [15] Uner M, Wissing SA, Müller RH, et al. Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) for application of ascorbyl palmitate[J]. *Pharmazie*, 2005, 60(8): 577.
- [16] Mühlens AZ, Schwarz C, Mehnert W. Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery-drug release and release mechanism[J]. *Eur J Pharm Biophar*, 1998, 45: 149.

低血压,越来越重视器官保护作用。临床中伴有NAFLD的高血压患者越来越多,这类患者的降压采用哪类药物是值得探讨的重要课题。

NAFLD发病机制中,目前较为成熟的是“二次打击”学说,初次打击主要是胰岛素抵抗,此时胰岛素敏感性下降,通过减弱脂蛋白脂酶活性及脂肪合成能力,提高瘦素水平使外周脂肪动员增加,游离脂肪酸(FFA)水平升高,增多的FFA进入肝细胞内,超过肝脏的氧化能力,使过剩的FFA酯化为甘油三酯^[5]。肝脏内增多的FFA可以诱导细胞色素酶P450 II E1(CYP2E1)表达增多,导致肝细胞的氧化应激和脂质过氧化反应,作为第二次打击,可引起肝细胞微粒体损伤、Kupffer细胞功能减退,ATP能量合成减少,最终加速肝细胞损伤,甚至导致肝细胞死亡。因此,“二次打击”的关键是胰岛素抵抗。血脂水平与脂肪肝的发病及肝脏的脂肪变具有密切的关系。尤其是低密度脂蛋白,它占血浆脂蛋白总量的40%~50%。它的主要生理功能是转运体内的胆固醇,将肝脏内的胆固醇经血液转运到各个组织进行利用。

本研究提示,缬沙坦胶囊与氨氯地平片降压效果相当,但前者可具有更好的调脂和改善胰岛素抵抗作用,可更好的保护肝功能。本研究为临床中伴有MAFLD的高血压患者选择降压药物提供依据,具有很好的创新性和实用性。缬沙坦是作用于血管紧张素II(AngII)的AT1受体,阻断AngII的生物学作用,从而降低肾素-血管紧张素系统(RAS)的活性。最近对高血压患者的卡托普利防治计划(CAPP)和缬沙坦长期抗高血压治疗评估研究(VALUE)

等研究显示卡托普利或缬沙坦治疗后显著降低2型糖尿病的发病率,提示阻断RAS可能改善胰岛素抵抗^[6]。从理论上说,胰岛素抵抗和RAS之间具有相互加强的正反馈关系。胰岛素抵抗可产生高胰岛素血症,使中枢的交感兴奋性增加。后者直接作用于肾脏,使肾素释放增多,激活RAS。上述机制可能是本研究取得降压意外的器官保护作用的原因。

综上所述,本研究提示对于伴有MAFLD的高血压患者,缬沙坦胶囊是较好的选择,因其不仅可以降压,还可通过调脂和改善胰岛素抵抗来改善肝功能、延缓脂肪肝的进展。

【参考文献】

- [1] 杨宁,徐援,张冬磊.肝硬化患者胰岛素抵抗与血检调节蛋白水平的关系[J].山东医药,2010,50(37):10.
- [2] 卢小容.90例肝硬化患者血脂变化的临床意义探讨[J].齐齐哈尔医学院学报,2011,32(3):362.
- [3] 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组.非酒精性脂肪性肝病诊疗指南[J].中华肝脏病杂志,2006,14(1):161.
- [4] 尹华.易善复联合复方丹参治疗肝炎肝纤维化临床研究[J].中原医刊,2006,33(8):14.
- [5] 赵玲,杜娟,徐勉,等.2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病与胰岛素抵抗及血脂代谢紊乱的关系[J].中华内分泌代谢杂志,2012,28(1):16.
- [6] Schen AJ. Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the Renin-Angiotensin system[J]. Drugs, 2004, 64(1): 2537.

[收稿日期]2012-04-21

[修回日期]2012-05-29

(上接第257页)

- [17] Jenning V, Thunemann AF, Gohla SH. Characterisation of a novel solid lipid nanoparticle carrier system based on binary mixtures of liquid and solid lipids[J]. Int J Pharm, 2000, 199(2): 167.
- [18] 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(Suppl 1): 131.
- [19] Souto EB, Wissing SA, Barbosa CM, et al. Development of a controlled release formulation based on SLN and NLC for topical clotrimazole delivery[J]. Int J Pharm, 2004, 278(1): 71.
- [20] Driscoll CMO, Griffin BT. Biopharmaceutical Challenges associ-

ated with drugs with low aqueous solubility: the potential impact of lipid-based formulations[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2008, 60: 617.

- [21] Paliwal R, Rai S, Vaidya B, et al. Effect of lipid core material on characteristics of solid lipid nanoparticles designed for oral lymphatic delivery[J]. Nanomedicine, 2009, 5: 184.
- [22] 胥娜,钟文英,朱丹妮.固体脂质纳米粒在提高难溶性药物生物利用度中的应用[J].中华中医药学刊, 2007, 25(8): 1605.

[收稿日期]2011-08-26

[修回日期]2011-11-08