

Preparation of Solid Lipid Nanoparticles and Its Applications in Cosmetics

Mingjiao Cheng, Chenguang Liu*

Ocean University of China, Qingdao Shandong
Email: *2512024028@qq.com

Received: Mar. 26th, 2020; accepted: Apr. 10th, 2020; published: Apr. 17th, 2020

Abstract

Solid lipid nanoparticles (SLNs) are particulate colloidal systems comprised of solid core lipids, which are stabilized by surfactants. SLNs show various distinctive features such as prolonged drug release, drug targeting, low toxicity, excellent biocompatibility, biodegradability and enhancing bioavailability and stability of drugs. Some of the delivery systems based on SLNs have been used in the development of cosmetics. This literature review describes the preparation techniques of SLNs, the applications and prospects of SLNs in cosmetics.

Keywords

Solid Lipid Nanoparticles, Delivery Systems, Preparation Techniques, Application

固体脂质纳米粒的制备及在化妆品领域的应用

程明娇, 刘晨光*

中国海洋大学, 山东 青岛
Email: *2512024028@qq.com

收稿日期: 2020年3月26日; 录用日期: 2020年4月10日; 发布日期: 2020年4月17日

摘要

固体脂质纳米粒(SLNs)是由表面活性剂所稳定的以固态的形式存在的胶体系统, 具有缓释、靶向性、低毒性、良好的生物相容性、生物可降解性以及可以提高药物生物利用度和稳定性等特点。SLNs作为一种递送载体, 目前已开始被用于化妆品的制造。本文总结了SLNs常用的制备方法, 介绍了SLNs在化妆品领域的应用, 并对其应用前景进行了展望。

*通讯作者。

关键词

SLNs, 载体系统, 制备方法, 应用

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

固体脂质纳米粒(SLN)是 20 世纪 90 年代初由 R.H. Muller 和 M. Gasco 报道的一类基于脂质的纳米颗粒[1]。在体内和室温下, SLNs 是由表面活性剂所稳定的以固态的形式存在的胶体系统, 其粒径大小范围在 40~50 至 1000 nm 之间[2]。由于 SLNs 具有物理化学稳定性、无毒性、良好的生物相容性和生物降解性等优点, 因此在生物与医药、化妆品和食品等领域显示出广阔的应用前景。随着制备技术的不断发展, SLNs 在化妆品领域的应用越来越广泛, 本文在介绍了 SLNs 制备方法的基础上, 综述了其在化妆品领域的应用概况。

2. SLNs 制备方法

SLNs 制备方法有两个关键步骤: 1) 在一定的温度下融化脂质, 然后与表面活性剂和活性物质等一起制备稳定的纳米乳状液或胶体溶液; 2) 将液态的纳米乳滴低温固化形成 SLNs。SLNs 的结构及活性物质在 SLNs 基质中的分布如图 1 所示。目前, SLNs 主要制备方法包括: 高压均质法、微乳液法、乳液相温度转变法、超声法、双乳液法、乳化蒸发法和超临界流体(SCF)技术等。

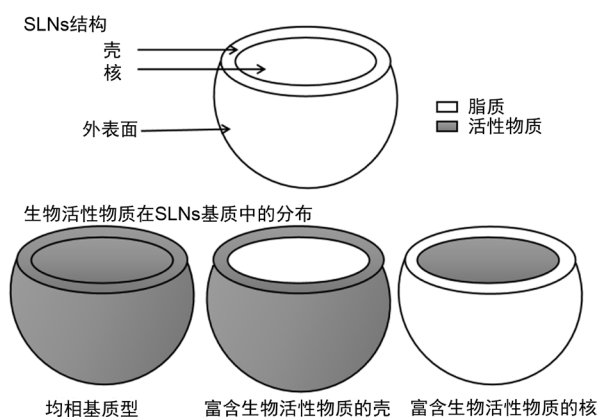


Figure 1. The structure of SLNs and bioactive substance distribution in SLNs matrix

图 1. SLNs 的结构及生物活性物质在 SLNs 基质中的分布

2.1. 高压均质技术(HPH)

最早人们主要用高压均质法来制备纳米乳, 后来逐渐将高压均质技术运用于 SLNs 的生产当中。HPH 主要分为: 热均质化技术和冷均质化技术, 具体操作步骤见图 2。热均质化技术需要将活性物和脂质溶入热的乳化剂中, 均质形成纳米乳液, 加入高压均质机, 冷却得到 SLNs。热均质化技术制备的 SLNs 粒径大小与熔融脂质、压力和循环次数有关。对于一些温度敏感性化合物则需要使用冷均质化技术, 冷均

质化技术可以有效防止药物在脂质和水相之间进行再分配, 减少药物的损失。采用冷均质化技术时均质温度要显著低于脂质熔点, 防止均质器中的脂质熔化, 也可以用对药物溶解度低的液体代替水, 降低制备过程中亲水化合物的损失[3]。

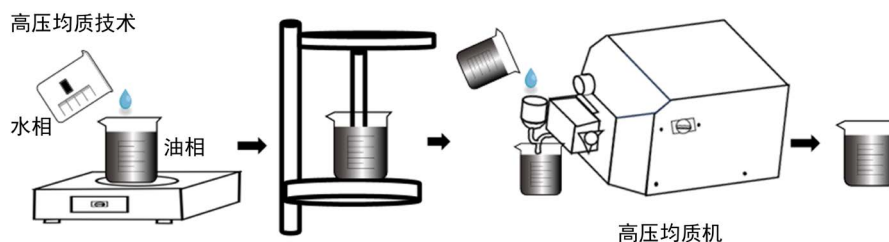


Figure 2. High pressure homogenization

图 2. 高压均质技术

虽然通过高压均质法制备 SLNs 是一个十分有效的方式, 既可以实现纳米颗粒的大规模生产又可以降低生产的成本, 但是也存在一些缺点比如: 药物的热不稳定性、纳米乳结晶过程的复杂性以及机器高耗能性, 在一定程度上影响了高压均质技术的使用。

2.2. 微乳液技术

1943年 Hoar 和 Schulman 发现了一种透明均一的体系, 将其命名为微乳液(microemulsion), 后来 Gasco 等人开发了基于微乳液的 SLNs 制备技术[4]。微乳液由油、表面活性剂、助表面活性剂和水自发而成的透明半透明的稳定体系, 其中表面活性剂和助表面活性剂包括卵磷脂、胆盐、醇类等物质, 虽然微乳液具有乳状液和溶液的性质, 但多数人认为微乳液并不是真正意义上的乳状液, 而是一种临界溶液。在制备时需要将水、助表面活性剂和表面活性剂的混合物加热到与脂质熔点相同或以上的温度, 并在轻度搅拌下加入到脂质熔体中, 搅拌得到稳定而透明的 O/W 微乳液, 该 O/W 微乳液在室温或 4℃ 下冷却, 沉淀得到 SLNs [5], 具体操作步骤见 图 3。使用这种方法得到的纳米颗粒不含有机溶剂、重复性好、操作简单、易于推广。

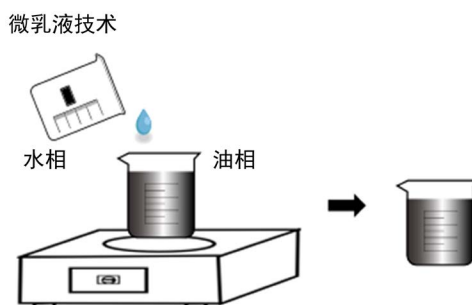


Figure 3. Microemulsion technique

图 3. 微乳液技术

2.3. 乳液相温度转变(PIT)技术

乳液由 O/W 型向 W/O 型的转变称为相变, 相变可以通过改变温度来诱导, 发生相变的温度被称为相转化温度(PIT) [6]。相转化温度技术主要是将脂质、药物、水和表面活性剂通过磁性搅拌混合在一起, 经过加热和冷却循环, 用冷水稀释, 引起乳液的倒相和破乳, 从而产生 SLNs, 具体操作步骤见 图 4。相转化技术依赖于表面活性剂在不同温度下性能的变化, 某些非离子型表面活性剂的界面性质是温度的函数, 当达

到相转化温度时颗粒表面张力非常低, 结构比较复杂, 温度继续升高, 表面活性剂维持 W/O 型乳液的稳定, 温度降低自发形成纳米粒子, 如果此时快速冷却, 可以获得理想尺寸和分散性的稳定纳米颗粒。

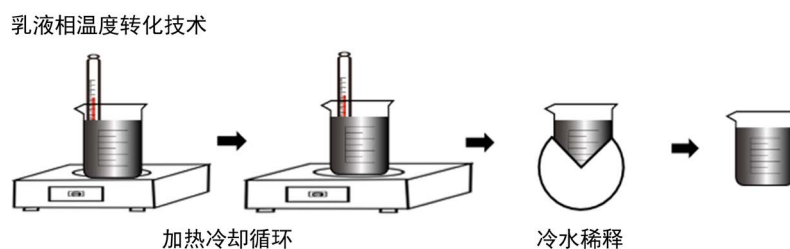


Figure 4. Phase inversion temperature technique

图 4. 乳液相温度转变技术

2.4. 超声技术

超声法制备脂质纳米颗粒是一种高能耗方法, 制备时将固体脂质纳米粒加热使其融化, 得到的脂质熔体分散在温度相同的表面活性剂水溶液中, 高剪切均质化一定时间, 超声处理得到较小的乳状液, 热乳状液逐渐冷却至脂质结晶获得脂质纳米颗粒, 具体操作步骤见图 5。超声法可以获得粒径较小的浓缩脂质纳米颗粒分散体, 但是需要的时间较长, 而且超声法制备纳米粒存在探头金属脱落和产品污染等问题。

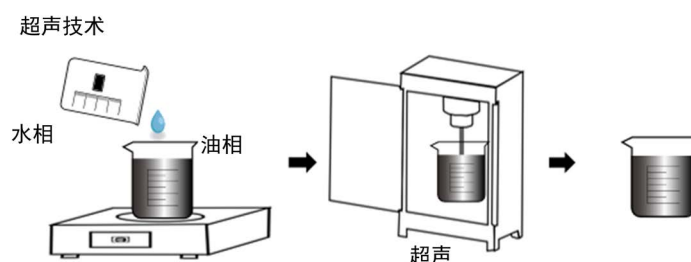


Figure 5. Ultrasonication technique

图 5. 超声技术

2.5. W/O/W 双乳液技术

双乳液技术多适用于包封亲水性药物, 目前, 最常用的制备方法是两步乳化法: 将药物与熔融的脂质混合, 加入疏水性乳化剂形成 W/O 型乳状液, 将 W/O 型乳状液分散在亲水性乳化剂的水溶液中, 形成双 W/O/W 乳状液, 然后将双乳状液搅拌并过滤分离, 乳液凝固得到脂质结晶[7], 具体操作步骤见图 6。用这种技术制备的纳米颗粒除了可以结合亲水性分子外, 还可以进行一定的表面修饰。

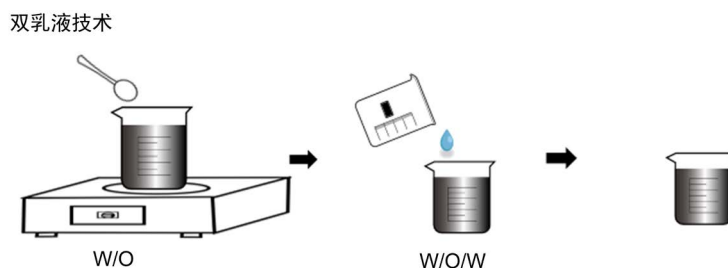


Figure 6. W/O/W double emulsion technique

图 6. W/O/W 双乳液技术

2.6. 乳化蒸发技术

乳化蒸发法是一种通过在乳液中沉淀制备纳米颗粒的方法, 亲脂性物质溶解在水不溶性的有机溶剂当中, 当溶剂蒸发时, 脂质在水介质中沉淀形成纳米颗粒分散体[8], 具体操作步骤见图 7。这项技术可以避免热量的改变, 是一种低能的乳化方式, 但是溶剂乳化可能会有化学溶剂的残留引起一定的毒性。

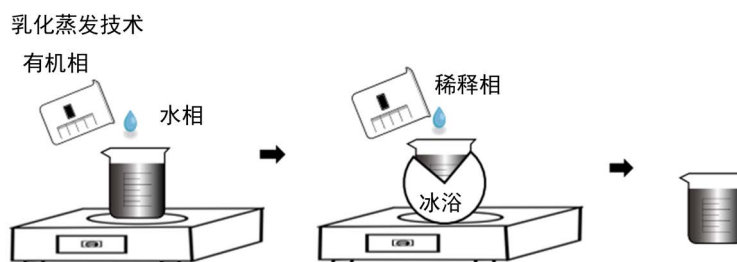


Figure 7. Emulsification-solvent evaporation technique
图 7. 乳化蒸发技术

2.7. 超临界流体(SCF)技术

利用 SCF 技术制备脂质纳米颗粒的过程被称为超临界流体萃取造粒(SFEE)技术[9]。制备时有机溶液分散在水溶液中, 通过高压均化器形成 O/W 乳液, 从萃取柱的一端以恒定的流速引入 O/W 乳状液, 而超临界流体(在恒定的温度和压力下)则以相反的流速引入, 从 O/W 乳液中萃取有机溶剂, 得到脂质纳米颗粒分散体, 具体操作步骤见图 8。

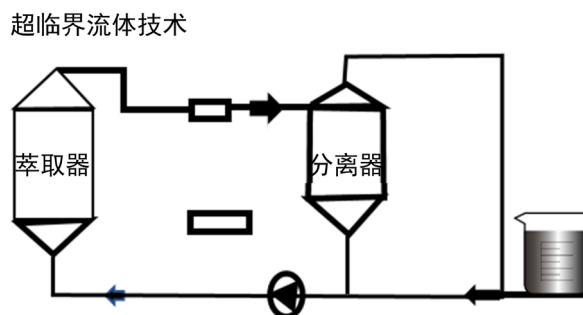


Figure 8. Supercritical fluid technique
图 8. 超临界流体技术

3. SLNs 在化妆品领域的应用

皮肤包括表皮、真皮、毛囊、汗腺, 是人类身体的外层覆盖物, 是连接身体与外部环境的纽带。角质层(SC)是皮肤最外层的脂质层, 可以阻挡一些外来物质的进入[10], 因此角质层是药物和护肤品进入皮肤的主要屏障。已有的结果显示: SLNs 可以克服皮肤屏障, 提高活性物质的渗透性和生物利用度, 使护肤品渗透到皮肤表皮深层[11], SLNs 穿透皮肤的机制如图 9 所示。目前应用 SLNs 负载活性组分的化妆品主要应用于抗紫外线、抗氧化、补水保湿、抗皱等方面。

3.1. 光保护

适当日照对人体皮肤健康很重要, 例如阳光能增加维生素 D 的合成, 促进钙吸收等[12]。但是长时间暴露于紫外线(UV)下会对皮肤产生多种损伤, 导致色素沉着、皮肤弹性丧失[13]。为了使皮肤免受紫

紫外线的损伤就需要使用防晒产品。SLNs 可作为新的防晒体系应用于防晒霜。一方面, 负载防晒剂的 SLNs 通过提高防晒成分的稳定性和降低其释放速率和经皮吸收, 从而降低防晒霜潜在的毒性; 另一方面, SLNs 的本身对紫外线具有散射作用(类似于二氧化钛粒子)。研究结果显示: 经 SLNs 包覆后的防晒剂(如甲氧基肉桂酸辛酯(OMC)、二苯酮-3 (BP-3)和丁基甲氧基二苯甲酰基甲烷(BMDBM)等)的光稳定性大大提高, 防晒性能高于防晒剂和固体纳米脂质载体两者的加和, 达到协同增效即“1 + 1 大于 2”的防晒效果[14] [15]。

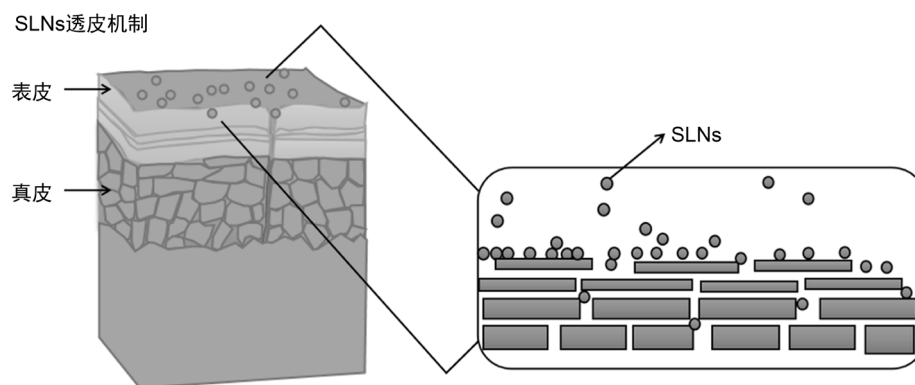


Figure 9. Mechanism of penetration into skin
图 9. 透皮作用机制

3.2. 抗氧化

近年来, 抗氧化剂(AOs)在化妆品领域的应用越来越广泛, 然而抗氧化剂(AOs)在应用过程中存在一些问题, 比如: 溶解性差、渗透性低、不稳定、生物利用度低等, 这些问题限制了 AOs 的实际应用[16]。为了提高抗氧化剂的溶解度以及生物利用度, 纳米递送系统被认为是解决 AOs 问题的合适载体。

研究已经证明 SLNs 可以提高皮肤渗透性, P7 是一种由乙酰化 DEETGEF7 种氨基酸残基组成的多肽, 通过刺激 Nrf2 依赖的抗氧化酶来保护细胞 DNA。Suter 等人用高压均质技术制备了 SLNs-P7, 成功将这种亲水性肽以稳定的形式传递到皮肤细胞, 人体皮肤测试结果显示, SLNs-P7 显著提高了 P7 的皮肤渗透率以及抗氧化能力[17]。叶黄素是天然类胡萝卜素, 具有抗氧化活性, 可以用于皮肤损伤修复, 但是叶黄素的溶解性很差, 皮肤渗透性低, Mitri 等人制备了包载叶黄素的 SLNs, 结果表明 SLNs 可以保护叶黄素不被紫外线降解, 并且在一定程度上提高了叶黄素的皮肤渗透性和抗氧化活性[18]。

有些活性物质对光、氧化、酸碱等比较敏感, 由于化学性质不稳定限制了它们的应用。固体脂质纳米粒已经被证明可以增强活性物质的稳定性。虾青素(ASTA)是一种类胡萝卜素, 具有很强的抗氧化活性, 在化妆品方面具有很高的应用价值, 但是天然虾青素水溶性差, 化学性质不稳定, 易受到环境的影响, 为了提高虾青素的稳定, 防止其分解[19]。Li 等人将 ASTA 包封于 SLNs 中制备了 ASTA-SLNs, 对 ASTA-SLNs 的稳定性进行了一系列的检测, ASTA-SLNs 释放实验表明, SLNs 不仅可以作为提高 ASTA 稳定性的载体, 而且能控制 ASTA 的释放时间, 实现 ASTA 的持续释放[20]。

3.3. 抗皱

皮肤老化分为自然老化和紫外线引起的外在老化, 光老化会使皮肤前胶原合成显著下调, 诱导基质金属蛋白酶表达, 导致皱纹形成[21]。维生素 A 棕榈酸酯(Rpal)是维生素 A 的一种衍生物很容易被皮肤吸收, 然后转换成视黄醇。视黄醇具有调节表皮及角质层新陈代谢的功效, 能有效减少细纹和皱纹, 修复皮肤老化[22]。但是 Rpal 对氧化、热、光、水分和金属的不稳定性限制了它们的使用。Jeon 等制备了一

个负载 Rpal 的 SLN 系统, 该系统用磷酸二酯(DCP)对 SLNs 表面进行修饰获得 DCP_{mod}-Rpal-SLN, 体外透皮和体内抗皱结果表明, 加入 DCP_{mod}-Rpal-SLN 配方的化妆品能有效防止皱纹的形成[23]。

3.4. 补水保湿

充足的水分是维持角质层(SC)屏障功能和皮肤组织正常生理活动的必要条件, 使用保湿剂有利于改善皮肤的水合作用, 维持皮肤正常生理功能。皮肤的水合作用主要依赖于天然保湿因子(NMF), NMF 存在于成熟的角质细胞中, 可以结合外部环境中的水分, 从而促进皮肤水化。而适当的递送载体能有效地向皮肤提供保湿剂, 改善和延长皮肤的保湿时间, 补充皮肤水分。研究显示, SLNs 主要通过两种方式改善皮肤的水化状态: 1) 在皮肤表面形成封闭的薄膜, 控制皮肤水分蒸发的速率; 2) 将能结合和保持皮肤水分的物质输送到角质层[24]。

丝氨酸是 NMF 的主要成分, 但是丝氨酸是一种亲水性氨基酸不易进入角质层, 为了提高丝氨酸的皮肤渗透性, Barua 等人筛选了与角质层具有高亲和力的脂质制备 SLNs-Ser, 结果证明 SLNs 与角质层亲和力较高, 能够有效地将丝氨酸输送到 SC 提高皮肤的水合作用, 改善皮肤状态, 此外也证明高亲和力脂质制备的 SLNs 可以作为皮肤保湿剂的有效载体[25]。Wissing 等人的体内研究表明, 在传统的 o/w 面霜中添加 4% 的 SLNs, 4 周后皮肤水化率增加 31% [26]。Montenegro 等人为了评价 SLNs 的保湿效果, 将白藜芦醇(RSV)包载于 NEs、SLNs 和 NLCs 三种纳米载体中, 检测皮肤水合作用, 检测结果显示三种脂质纳米载体(SLNs > NLCs > NEs)均具有改善皮肤水化的能力, SLNs 显示出高的皮肤水合作用[27]。

3.5. 其他应用

除了以上应用, SLNs 还被用于化妆品其它方面, 如用于延长活性物质在皮肤表面的储存时间, 治疗色素沉着等。二乙酰胺(DEET)是驱虫产品中常用的活性物质, 但是 DEET 系统吸收较快, 为了延缓经皮渗透速度, 延长 DEET 在皮肤表面的储存时间, Puglia 等人研究了 SLNs 对 DEET 渗透性的影响, 体外实验结果表明, 与乳液相比, SLNs 能显著降低 DEET 的皮肤渗透率[28]。有研究发现, 香奈尔(Chanel)的香水能持久芬芳主要是延长了香料从固体脂质基质中释放的时间, 其中乳剂中的香水 6 h 后完全释放, 而 SLNs 中的香水仅释放 75% [29]。对苯二酚(HQ)是一种常用的抗色素沉着剂, 但是 HQ 容易氧化, 使用时皮肤渗透性低并且会产生严重副作用[30]。为此 Ghanbarzadeh 等人制备了 SLNs 负载 HQ, 以克服上述缺陷。结果表明, SLNs 提高了 HQ 的稳定性、皮肤渗透率以及生物利用度, 是治疗色素沉着的有效方法[31]。

4. 总结展望

综上所述, SLNs 制备技术已日趋成熟, 一些技术如高压均质技术由于不使用有机溶剂, 并且可以实现大规模生产, 受到越来越多的关注。与脂质体、聚合物纳米颗粒、纳米乳剂等载体系统相比, SLNs 具有以下优势, 适于作为化妆品有效成分的递送载体: 1) 组成 SLNs 的脂质多是皮肤结构中的类似的成分, 使其与皮肤的相容性更好; 2) 可增强活性化合物在角质层的渗透性; 3) 对所负载的活性成分具有保护作用, 使之免受外部的变化造成的降解作用; 4) 可以通过制备不同性质的 SLNs 实现对所负载的活性成分的控制释放; 5) SLNs 还可以起到闭塞剂的作用, 从而增加皮肤的含水量。应该看到, SLNs 在应用过程中也存在一些不足, 如储存过程中 SLNs 存在多态性的转变、所负载的活性物质容易突释等问题。但是随着技术的进步, 相信 SLNs 在化妆品领域会有更广阔的应用前景。

参考文献

- [1] Geszke-Moritz, M. and Moritz, M. (2016) Solid Lipid Nanoparticles as Attractive Drug Vehicles: Composition, Properties and Therapeutic Strategies. *Materials Science & Engineering. C, Materials for Biological Applications*, **68**,

- 982-994. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.05.119>
- [2] Battaglia, L. and Gallarate, M. (2012) Lipid Nanoparticles: State of the Art, New Preparation Methods and Challenges in Drug Delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*, **9**, 497-508. <https://doi.org/10.1517/17425247.2012.673278>
- [3] Müller, R.H., Maèder, K. and Gohla, S. (2000) Solid Lipid Nanoparticles (SLN) for Controlled Drug Delivery: A Review of the State of the Art. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **50**, 161-177. [https://doi.org/10.1016/S0939-6411\(00\)00087-4](https://doi.org/10.1016/S0939-6411(00)00087-4)
- [4] Mehnert, W. and Karsten, M. (2012) Solid Lipid Nanoparticles: Production, Characterization and Applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **47**, 165-196. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(01\)00105-3](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(01)00105-3)
- [5] Mühlen, A.Z., Schwarz, C. and Mehnert, W. (1998) Solid Lipid Nanoparticles (SLN) for Controlled Drug Delivery-Drug Release and Release Mechanism. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **45**, 149-155. [https://doi.org/10.1016/S0939-6411\(97\)00150-1](https://doi.org/10.1016/S0939-6411(97)00150-1)
- [6] Ganesan, P. and Narayanasamy, D. (2017) Lipid Nanoparticles: Different Preparation Techniques, Characterization, Hurdles, and Strategies for the Production of Solid Lipid Nanoparticles and Nanostructured Lipid Carriers for Oral Drug Delivery. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, **6**, 37-56. <https://doi.org/10.1016/j.scp.2017.07.002>
- [7] Kadian, R. (2018) Nanoparticles: A Promising Drug Delivery Approach. *Asian Journal of Pharmaceutical & Clinical Research*, **11**, 30. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2018.v11i1.22035>
- [8] Jaiswal P., Gidwani, B. and Vyas, A. (2016) Nanostructured Lipid Carriers and Their Current Application in Targeted Drug Delivery. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, **44**, 27-40. <https://doi.org/10.3109/21691401.2014.909822>
- [9] Chattopadhyay, P., Huff, R. and Shekunov, B.Y. (2006) Drug Encapsulation Using Supercritical Fluid Extraction of Emulsions. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **95**, 667-679. <https://doi.org/10.1002/jps.20555>
- [10] Saraf, S., Kaur, C.D., Gupta, A. and Verma, N. (2019) Skin Targeting Approaches in Cosmetics. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, **53**, 577-594. <https://doi.org/10.5530/ijper.53.4.119>
- [11] Sala, M., Diab, R., Elaissari, A. and Fessi, H. (2018) Lipid Nanocarriers as Skin Drug Delivery Systems: Properties, Mechanisms of Skin Interactions and Medical Applications. *International Journal of Pharmaceutics*, **535**, 1-17. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.10.046>
- [12] Puglia, C., Bonina, F., Rizza, L., Blasi, P., Schoubben, A., Perrotta, R., Tarico, M.S. and Damiani, E. (2012) Lipid Nanoparticles as Carrier for Octyl-Methoxycinnamate: *In Vitro* Percutaneous Absorption and Photostability Studies. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **101**, 301-311. <https://doi.org/10.1002/jps.22741>
- [13] Wissing, S.A. and Müller, R.H. (2003) Cosmetic Applications for Solid Lipid Nanoparticles (SLN). *International Journal of Pharmaceutics*, **254**, 65-68. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(02\)00684-1](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(02)00684-1)
- [14] Jose, J. and Netto, G. (2018) Role of Solid Lipid Nanoparticles as Photoprotective Agents in Cosmetics. *Journal of Cosmetic Dermatology*, **18**, 315-321. <https://doi.org/10.1111/jocd.12504>
- [15] Song, C. and Liu, S. (2005) A New Healthy Sunscreen System for Human: Solid Lipid Nanoparticles as Carrier for 3,4,5-Trimethoxybenzoylchitin and the Improvement by Adding Vitamin E. *International Journal of Biological Macromolecules*, **36**, 116-119. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2005.05.003>
- [16] Vinh, V.T., Ju-Young, M. and Young-Chul, L. (2019) Liposomes for Delivery of Antioxidants in Cosmeceuticals: Challenges and Development Strategies. *Journal of Controlled Release*, **300**, 114-140. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.03.003>
- [17] Suter, F., Schmid, D., Wandrey, F., *et al.* (2016) Heptapeptide-Loaded Solid Lipid Nanoparticles for Cosmetic Anti-Aging Applications. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **108**, 304-309. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.06.014>
- [18] Mitri, K., Shegokar, R., Gohla, S., Anselmi, C. and Rainer, H.M. (2011) Lipid Nanocarriers for Dermal Delivery of Lutein: Preparation, Characterization, Stability and Performance. *International Journal of Pharmaceutics*, **414**, 267-275. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.05.008>
- [19] Yuan, C., Du, L., Jin, Z. and Xu, X. (2013) Storage Stability and Antioxidant Activity of Complex of Astaxanthin with Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin. *Carbohydrate Polymers*, **91**, 385-389. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2012.08.059>
- [20] Li, M., Zahi, M.R., Yuan, Q., Tian, F. and Liang, H. (2016) Preparation and Stability of Astaxanthin Solid Lipid Nanoparticles Based on Stearic Acid. *European Journal of Lipid Science and Technology*, **118**, 592-602. <https://doi.org/10.1002/ejlt.201400650>
- [21] Shiva, G., Mohsen, M. and Reza, J.M. (2012) Preparation, Characterization and Evaluation of Moisturizing and UV Protecting Effects of Topical Solid Lipid Nanoparticles. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **48**, 683-690. <https://doi.org/10.1590/S1984-82502012000400012>
- [22] Katsambas, A.A.D. and Katoulis, A.C. (1999) Topical Retinoids in the Treatment of Aging of the Skin. *Advances in*

- Experimental Medicine and Biology*, **455**, 477-482. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-4857-7_70
- [23] Jeon, H.S., Seo, J.E., Kim, M.S., *et al.* (2013) A Retinyl Palmitate-Loaded Solid Lipid Nanoparticle System: Effect of Surface Modification with Dicapryl Phosphate on Skin Permeation *in Vitro* and Anti-Wrinkle Effect *in Vivo*. *International Journal of Pharmaceutics*, **452**, 311-320. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.05.023>
- [24] Kim, H., Kim, J.T., Barua, S., *et al.* (2017) Seeking Better Topical Delivery Technologies of Moisturizing Agents for Enhanced Skin Moisturization. *Expert Opinion on Drug Delivery*, **15**, 17-31. <https://doi.org/10.1080/17425247.2017.1306054>
- [25] Barua, S., Lee, D.I., Kim, H., *et al.* (2018) Solid Lipid Nanoparticles of Serine Designed by Evaluating Affinity of Solid Lipids to Stratum Corneum for Enhanced Skin Hydration in Combination with Reed Root Extract. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, **39**, 220-226. <https://doi.org/10.1002/bkcs.11371>
- [26] Wissing, S.A. and Müller, R.H. (2002) The Influence of the Crystallinity of Lipid Nanoparticles on Their Occlusive Properties. *International Journal of Pharmaceutics*, **242**, 377-379. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(02\)00220-X](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(02)00220-X)
- [27] Montenegro, L., Parenti, C., Turnaturi, R. and Pasquinucci, L. (2017) Resveratrol-Loaded Lipid Nanocarriers: Correlation between *in Vitro* Occlusion Factor and *in Vivo* Skin Hydrating Effect. *Pharmaceutics*, **9**, 58. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics9040058>
- [28] Puglia, C., Bonina, F., Castelli, F., Micieli, D. and Sarpietro, M.G. (2009) Evaluation of Percutaneous Absorption of the Repellent Diethyltoluamide and the Sunscreen Ethylhexylp-Methoxycinnamate-Loaded Solid Lipid Nanoparticles: An *in-Vitro* Study. *Pharmacy and Pharmacology*, **61**, 1013-1019. <https://doi.org/10.1211/jpp.61.08.0004>
- [29] Pardeike, J., Hommoss, A. and Müller, R.H. (2009) Lipid Nanoparticles (SLN, NLC) in Cosmetic and Pharmaceutical Dermal Products. *International Journal of Pharmaceutics*, **366**, 170-184. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2008.10.003>
- [30] Hsieh, P.W., Aljuffali, I.A., Fang, C.L., Chang, S.H. and Fang, J.Y. (2014) Hydroquinone-Salicylic Acid Conjugates as Novel Anti-Melasma Actives Show Superior Skin Targeting Compared to the Parent Drugs. *Journal of Dermatological Science*, **76**, 120-131. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2014.08.013>
- [31] Ghanbarzadeh, S., Hariri, R., Kouhsoltani, M., Shokri, J. and Hamishehkar, H. (2015) Enhanced Stability and Dermal Delivery of Hydroquinone Using Solid Lipid Nanoparticles. *Colloids & Surfaces B Biointerfaces*, **136**, 1004-1010. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2015.10.041>