



Review Article

A Review of Nanostructured Lipid Carriers (NLCs) and Their Applications in Pharmaceuticals and Cosmetics

Tran Duc Dai¹, Pham Le Minh², Truong Thi Phuong Anh¹,
Trinh Bao Ngoc¹, Tran Thi Hai Yen^{1,*}

¹*Hanoi University of Pharmacy, 13-15 Le Thanh Tong, Cua Nam, Hanoi, Vietnam*

²*University of Science and Technology of Hanoi, Vietnam Academy of Science and Technology,
18 Hoang Quoc Viet, Nghia Do, Hanoi, Vietnam*

Received 28th June 2026

Revised 15th September 2026; Accepted 22nd September 2026

Abstract: Nanostructured Lipid Carriers (NLC) are a new generation of lipid-based nanocarrier systems composed of a mixture of solid and liquid lipids, forming a less ordered lipid matrix compared to Solid Lipid Nanoparticles (SLNs). Due to this structural characteristic, NLC exhibit improved drug loading capacity, enhanced stability, controlled drug release, and increased bioavailability. In addition, NLC possess several advantages, including high biocompatibility, biodegradability, and improved permeation across biological barriers. However, this system still presents certain limitations, such as polymorphic instability, formulation challenges, and insufficient long-term safety data. Currently, NLC have been widely investigated and applied in pharmaceutical fields through various administration routes, including oral, injectable, transdermal, nasal, and ocular delivery, while also demonstrating potential in gene delivery and cancer therapy. Owing to these promising characteristics, NLC are considered one of the most potential nanocarrier systems in modern pharmaceuticals.

Keywords: Nanostructured lipid carriers (NLC), nanocarrier systems, lipid nanoparticles, drug delivery, pharmaceuticals, bioavailability, controlled release.

* Corresponding author.

E-mail address: yenth@hup.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.5062>

Tổng quan về Nanostructured Lipid Carriers (NLC) và ứng dụng trong dược phẩm và mỹ phẩm

Trần Đức Đại¹, Phạm Lê Minh², Trương Thị Phương Anh¹,
Trịnh Bảo Ngọc¹, Trần Thị Hải Yến^{1,*}

¹Trường Đại học Dược Hà Nội, 13-15 Lê Thánh Tông, Cửa Nam, Hà Nội, Việt Nam

²Trường Đại học Khoa học và Công nghệ Hà Nội, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam,
18 Hoàng Quốc Việt, Nghĩa Đô, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 28 tháng 6 năm 2026

Chỉnh sửa ngày 15 tháng 9 năm 2026; Chấp nhận đăng ngày 22 tháng 9 năm 2026

Tóm tắt: Nanostructured Lipid Carriers (NLC) là thế hệ mới của các hệ mang thuốc nano dựa trên lipid, được cấu tạo từ sự kết hợp giữa lipid rắn và lipid lỏng nhằm tạo nên ma trận lipid có cấu trúc kém trật tự hơn so với hệ hạt nano lipid rắn (SLN). Nhờ đặc điểm cấu trúc này, NLC có khả năng cải thiện hiệu suất nạp hoạt chất, tăng độ ổn định, kiểm soát giải phóng thuốc và nâng cao sinh khả dụng. Ngoài ra, NLC còn sở hữu nhiều ưu điểm như tính tương thích sinh học cao, khả năng phân hủy sinh học và cải thiện khả năng thẩm qua các hàng rào sinh học. Tuy nhiên, hệ này vẫn tồn tại một số hạn chế như tính không ổn định đa hình, khó khăn trong kiểm soát công thức và thiếu dữ liệu an toàn dài hạn. Hiện nay, NLC đã được nghiên cứu và ứng dụng rộng rãi trong lĩnh vực dược phẩm qua nhiều đường dùng như đường uống, đường tiêm, đường xuyên da, đường mũi và đường mắt, đồng thời cho thấy tiềm năng trong dẫn truyền gen. Với những đặc tính ưu việt, NLC được xem là một trong những hệ mang nano đầy triển vọng trong dược phẩm hiện đại.

Từ khóa: Nanostructured lipid carriers (NLC), hệ mang thuốc nano, hạt nano lipid, mang thuốc, dược phẩm, sinh khả dụng, giải phóng kéo dài.

1. Giới thiệu

Trong nhiều thập kỷ qua, hàng nghìn hoạt chất mới đã được nghiên cứu và phát triển, tuy nhiên, điều đó vẫn chưa đủ để tạo ra những bước tiến tương xứng trong điều trị [1]. Nhiều kết quả thực nghiệm đầy triển vọng thu được trong điều kiện *in vitro* thường không đạt được hiệu quả mong đợi khi chuyển sang nghiên cứu *in vivo* hoặc ứng dụng lâm sàng. Nguyên nhân chủ yếu bao gồm nồng độ thuốc tại vị trí tác dụng không đủ do bị chuyển hóa nhanh, độc tính cao do phân bố không chọn lọc trong cơ thể, độ hòa tan kém

của hoạt chất trong dạng bào chế và sự biến thiên lớn về nồng độ thuốc trong huyết tương giữa các cá thể [2].

Một hướng tiếp cận để khắc phục vấn đề này là phát triển các hệ mang thuốc kích thước nano [3]. Liposome được xem là hệ mang thuốc nano đầu tiên và được ứng dụng cho mục đích điều trị từ năm 1971 [4]. Là thế hệ đầu tiên, nên liposome vẫn có những hạn chế nhất định. Đến đầu những năm 1990, các hạt nano lipid rắn (solid lipid nanoparticles – SLN) đã được phát triển từ các nano nhũ tương dầu trong nước (dầu/nước) bằng cách thay thế dầu lỏng bằng

* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: yentth@hup.edu.vn

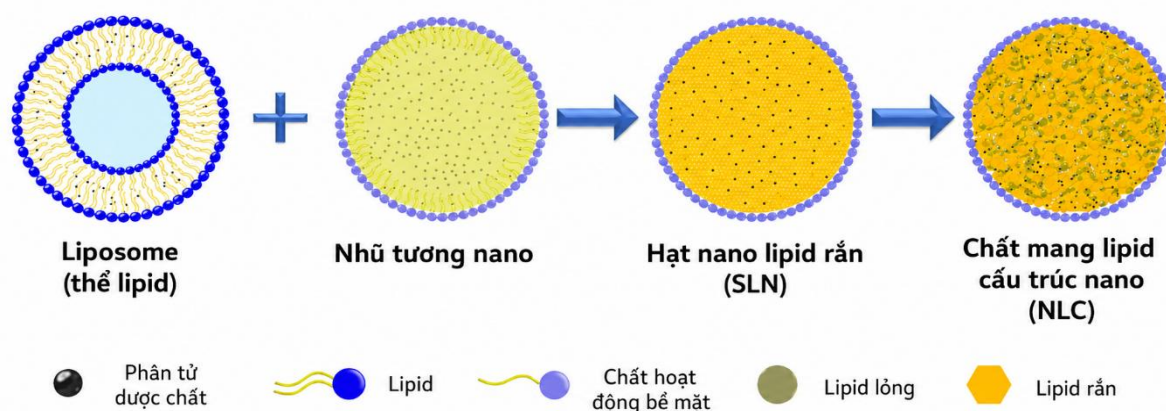
<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.5062>

lipid rắn [5]. SLN sở hữu nhiều ưu điểm như việc sử dụng các lipid tương thích sinh học, tránh sử dụng dung môi hữu cơ và khả năng sản xuất ở quy mô lớn [5]. Tuy nhiên, SLN cũng có một số nhược điểm khi dùng làm hệ mang thuốc, bao gồm xu hướng chuyển dạng đa hình, khả năng nạp thuốc thấp do độ tan của dược chất trong lipid rắn thấp và có hiện tượng tổng xuất dược chất ra khỏi hạt nano do sự biến đổi cấu trúc lipid trong quá trình bảo quản [6].

Các hạn chế này đã dẫn đến việc nghiên cứu và phát triển hệ mang lipid cấu trúc nano (Nanostructured lipid carriers – NLC). Việc sử dụng đồng thời lipid lỏng và lipid rắn tạo ra khung xốp lipid với nhiều vị trí trống để chứa dược chất, thêm vào đó khả năng hòa tan của dược chất trong lipid lỏng cao hơn lipid rắn giúp

cải thiện hiệu suất nạp dược chất và hạn chế tình trạng đẩy dược chất ra khỏi tiểu phân, kiểm soát giải phóng dược chất tốt hơn [4]. Do đó, NLC đã trở thành một trong những hệ mang thuốc nano tiềm năng và thu hút nhiều sự quan tâm trong lĩnh vực dược phẩm hiện nay. Bài tổng quan này sẽ phân tích các khía cạnh chính của NLC, bao gồm khái niệm, đặc điểm cấu trúc, ưu điểm, nhược điểm cũng như các ứng dụng nổi bật của hệ này trong lĩnh vực dược phẩm.

Sự phát triển của các hệ mang nano dựa trên lipid được thể hiện qua các thể hệ từ liposome, nhũ tương nano, SLN đến NLC, trong đó NLC được phát triển nhằm khắc phục một số hạn chế của SLN [4]. Quá trình phát triển này được minh họa trong Hình 1.



Hình 1. Sự phát triển của các chất mang nano dựa trên lipid [4].

2. Khái niệm về NLC

Hệ mang lipid cấu trúc nano (Nanostructured Lipid Carriers -NLC) là hệ mang lipid cấu trúc nano thể hệ thứ 2, có cấu trúc lipid "không hoàn hảo" được tạo thành từ hỗn hợp lipid bao gồm lipid rắn và lipid lỏng, với kích thước hạt nằm trong khoảng từ 50 nm đến 500 nm phụ thuộc vào quy trình sản xuất [4].

Lõi của NLC được cấu tạo từ lipid rắn và lipid lỏng với tỷ lệ từ 70:30 đến 99,9:0,1 [7].

Thường sử dụng các loại lipid thuộc nhóm GRAS (Generally Recognized as Safe), tức là không độc và có cấu tạo gần giống với lipid sinh lý, ví dụ như các acid béo, glycerid, sáp, triglycerid mạch trung bình và các loại dầu lỏng khác. Việc lựa chọn lipid trong NLC cũng cần dựa trên tính tương thích giữa thuốc và lipid [4].

Chất diện hoạt đóng hai vai trò quan trọng trong quá trình hình thành hệ tiểu phân nano lipid, đó là tạo nhũ tương và ổn định các hạt nano lipid sau khi làm lạnh. Có thể dùng một hoặc

nhiều chất hoạt động bề mặt (surfactant) trong khoảng nồng độ 1,5% – 5% (khối lượng/thể tích) [4]. Việc sử dụng nhiều hơn một loại chất diện hoạt thường giúp giảm kích thước hạt và mức độ kết tinh so với hệ chỉ dùng một loại chất diện hoạt, đồng thời cũng tạo ra một hệ ổn định hơn [8].

Các nguyên liệu sử dụng trong bào chế NLC được lựa chọn chủ yếu từ các nhóm lipid rắn, lipid lỏng và chất nhũ hóa với đặc tính khác nhau. Một số nguyên liệu thường được sử dụng trong từng nhóm được tổng hợp trong Bảng 1.

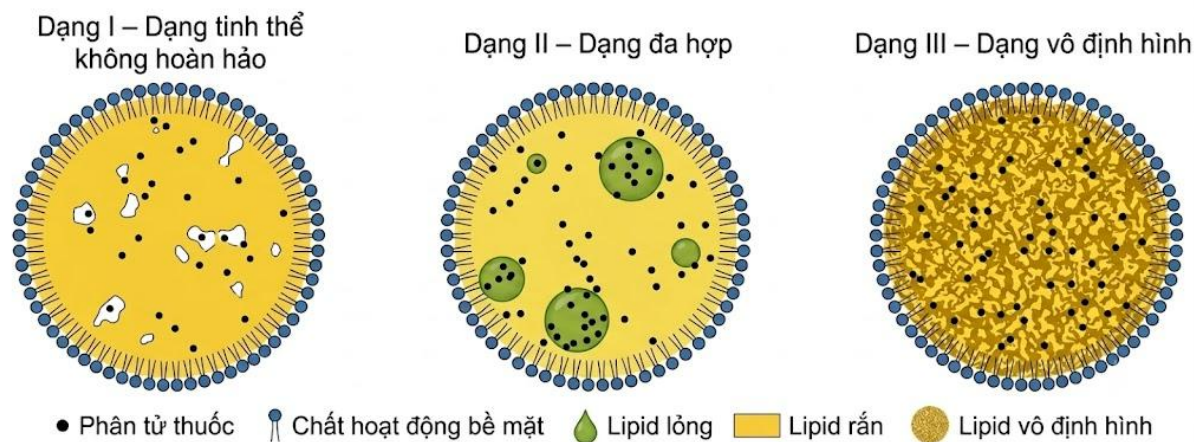
Bảng 1. Một số nguyên liệu dùng trong bào chế NLC

Thành phần	Nguyên liệu
Lipid rắn	Tristearin, acid stearic, cetyl palmitat, cholesterol, Precirol® ATO 5, Compritol® 888 ATO, Dynasan® 116, Dynasan® 118, Softisan® 154, Cutina® CP, Imwitor® 900 P, Geleol®, Gelot® 64, Emulcire® 61.
Lipid lỏng	Triglycerid mạch trung bình, parafin lỏng, 2-octyl dodecanol, acid oleic, squalen, isopropyl myristat, vitamin E, Miglyol® 812, Transcutol® HP, Labrafil Lipofile® WL 1349, Labrafac® PG, Lauroglycol® FCC, Capryol® 90.
Chất nhũ hóa thân nước	Pluronic® F68 (poloxamer 188), Pluronic® F127 (poloxamer 407), Tween 20, Tween 40, Tween 80, alcol polyvinic, Solutol® HS15, natri deoxycholat, natri glycocholat, natri oleat, polyglycerol methyl glucose distearat.
Chất nhũ hóa thân dầu	Myverol® 18-04K, Span 20, Span 40, Span 60.
Chất nhũ hóa lưỡng tính	Lecithin trứng, lecithin đậu nành, phosphatidylcholin, phosphatidyl ethanolamin, Gelucire® 50/13.

3. Phân loại NLC

Sự thay đổi về hàm lượng lipid và các thông số bào chế dẫn đến sự thay đổi cấu trúc lõi cũng như cách sắp xếp giữa lipid rắn và lipid lỏng.

Dựa trên đặc điểm cấu trúc, NLC được phân thành ba dạng chính: dạng tinh thể không hoàn hảo, dạng đa hợp và dạng vô định hình, như minh họa ở Hình 2 [4].



Hình 2. Các dạng chất mang lipid cấu trúc nano [4].

Dạng I: Dạng tinh thể không hoàn hảo
NLC dạng I được cấu tạo từ hỗn hợp triglycerid của các acid béo bão hòa hoặc chưa bão

hòa với chuỗi carbon dài phối hợp với lượng nhỏ dầu giúp tạo cấu trúc lipid “không hoàn hảo” [9]. Sự sắp xếp lộn xộn của các lipid rắn khác nhau tạo

nên khung xốp lipid rắn với nhiều vùng khuyết lipid lỏng. Do được chất thân lipid hòa tan tốt hơn trong lipid lỏng, việc tăng hàm lượng lipid lỏng sẽ làm tăng khả năng nạp thuốc vào hệ [4].

Dạng II: Dạng đa hợp

NLC dạng II là loại dầu/lipid/nước, được tạo thành từ hỗn hợp lipid lỏng phối hợp với một lượng vừa đủ lipid rắn, đặc điểm phân tán khá giống nhũ tương nước/dầu/nước [9]. Mô hình dạng II chứa lượng lipid lỏng cao, tạo nên các “khoảng nano” dầu lỏng nhỏ có khả năng chứa thuốc phân bố bên trong ma trận lipid rắn [5]. Nhờ độ hòa tan cao của thuốc trong lipid lỏng, hiện tượng rò rỉ thuốc giảm đáng kể, đồng thời tốc độ giải phóng thuốc từ dạng nano này diễn ra chậm hơn do có sự hạn chế từ lớp lipid rắn [4].

Dạng III: Dạng vô định hình

Các hạt nano lipid dạng III tồn tại ở trạng thái rắn nhưng không kết tinh mà lõi lipid đông tụ ở trạng thái vô định hình. Bào chế NLC dạng III bằng cách trộn lipid rắn với một số lipid lỏng để giảm thiểu tối đa sự rò rỉ thuốc do quá trình kết tinh [9]. Cách tiếp cận này giúp giảm đáng kể hiện tượng tổng xuất thuốc bằng cách duy trì tính đa hình của cấu trúc lipid [4].

4. Ưu, nhược điểm của NLC

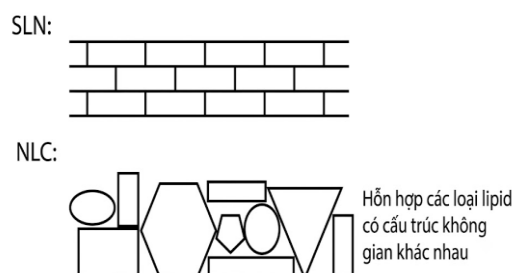
4.1. Ưu điểm của hệ NLC

NLC có tính tương thích sinh học: Nhờ đặc tính của các nguyên liệu cấu thành, hệ NLC có tính tương thích sinh học và khả năng phân hủy sinh học cao, từ đó hạn chế nguy cơ gây đáp ứng miễn dịch — một ưu điểm mà nhiều loại vật liệu mang thuốc khác khó đạt được. Khi các hệ lipid này được sử dụng dưới dạng chất mang kích thước nano, chúng thể hiện nhiều đặc tính vượt trội so với các hệ mang thuốc thông thường [10].

NLC có khả năng mang thuốc tốt: NLC có cấu trúc lõi lipid kém trật tự do sự kết hợp giữa lipid rắn và lipid lỏng. Ma trận lipid tạo thành có mức độ sắp xếp tinh thể thấp hơn so với lipid rắn ban đầu nhưng vẫn duy trì trạng thái rắn ở nhiệt độ cơ thể [5]. Chính đặc tính “không hoàn hảo” trong cấu trúc này đã tạo ra nhiều khoảng trống

trong ma trận lipid, từ đó làm tăng khả năng mang và lưu giữ hoạt chất trong lõi của hệ NLC.

Có thể hình dung cấu trúc của SLN như một “bức tường gạch” được xây từ các viên gạch có kích thước đồng đều, tạo nên sự sắp xếp chặt chẽ và ít khoảng trống. Ngược lại, trong hệ NLC, sự phối hợp giữa các lipid có cấu trúc và kích thước khác nhau giống như việc sử dụng các viên gạch không đồng nhất, tạo nên một “bức tường” kém trật tự hơn với nhiều khoảng trống bên trong. Những khoảng trống này đóng vai trò là vị trí chứa hoạt chất, giúp tăng khả năng mang thuốc của hệ. Sự khác biệt về mức độ sắp xếp của ma trận lipid giữa SLN và NLC loại I được minh họa trong Hình 3. Trong SLN, các phân tử lipid có xu hướng sắp xếp chặt chẽ, trong khi sự phối hợp giữa lipid rắn và lipid lỏng trong NLC tạo ra cấu trúc kém trật tự hơn với nhiều khoảng trống, tạo điều kiện thuận lợi cho việc mang hoạt chất [5].



Hình 3. Tinh thể hoàn chỉnh trong SLN có thể so sánh với một bức tường gạch (phần trên), và cấu trúc có nhiều “không hoàn hảo” do các phân tử khác biệt rõ rệt về không gian trong NLC loại I (phần dưới) [5].

Nhờ khả năng nạp thuốc vượt trội so với thể hệ SLN trước đó, hệ NLC cho phép đưa lượng hoạt chất lớn hơn vào trong quá trình bào chế, từ đó hạn chế thất thoát được chất và nâng cao hiệu quả kinh tế. Hiệu suất mang thuốc của NLC thường đạt khoảng 85–95%, đồng thời duy trì độ ổn định cao trong suốt quá trình bảo quản. Trong khi đó, hệ SLN thường cho hiệu suất mang thuốc kém ổn định hơn, dao động trong khoảng 40–90% tùy thuộc vào bản chất hoạt chất và thành phần lipid sử dụng [10,11].

NLC cải thiện tính thẩm được chất: Nhờ kích thước nano cùng đặc tính của các nguyên liệu

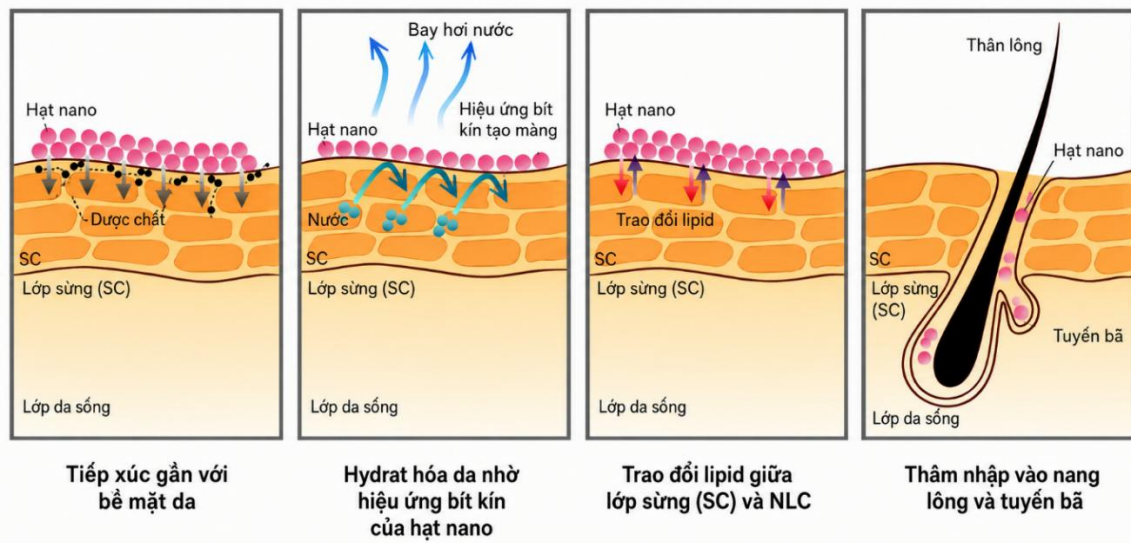
cấu thành, hệ NLC có khả năng cải thiện đáng kể tính thấm của hoạt chất. Hiệu quả tăng thấm này được ghi nhận rõ rệt chủ yếu tại hai đường dùng ứng dụng phổ biến nhất của NLC là đường tiêu hóa và đường dùng qua da. Nghiên cứu về NLC mang khellin (hoạt chất từ cây *Ammi visnaga*) dùng đường uống cho thấy khả năng thấm qua tế bào Caco-2 tăng hơn 100 lần so với dạng thông thường [12].

Đối với đường dùng qua da, NLC giúp tăng khả năng thấm và lưu giữ được chất trên da do kích thước tiểu phân nhỏ giúp NLC dễ dàng bám dính vào các khe nứt và vùng nổi trên bề mặt biểu bì, từ đó làm tăng diện tích tiếp xúc và hỗ trợ sự lan trải của thuốc trên bề mặt da [2]. Đồng thời, lớp màng được tạo thành bởi các tiểu phân nano giúp hạn chế mất nước qua biểu bì, tăng độ hydrat hóa của lớp sừng và cải thiện khả năng thấm thuốc [13]. Ngoài vai trò là pha dầu trong công thức, các acid béo như acid oleic, acid

linoleic và acid decanoic còn hoạt động như các chất tăng thấm, hỗ trợ cải thiện khả năng vận chuyển hoạt chất qua da [2]. Bên cạnh đó, nhiều chất tăng thấm khác cũng có thể được phối hợp nhằm gia tăng khả năng xâm nhập của NLC vào các lớp sâu hơn của da [4].

Sự thâm nhập sâu hơn cùng khả năng tích tụ của NLC trong các nang lông - môi trường giàu lipid - giúp kéo dài quá trình giải phóng hoạt chất, duy trì tác dụng điều trị và giảm tần suất sử dụng thuốc. Ngoài ra, việc thuốc được phân bố ở các lớp sâu hơn của da cũng góp phần hạn chế hiện tượng rửa trôi trên bề mặt [13].

Các cơ chế góp phần làm tăng khả năng thấm qua da của thuốc hoặc hoạt chất từ hệ NLC bao gồm tiếp xúc gần với bề mặt da, tăng hydrat hóa lớp sừng nhờ hiệu ứng bít kín, trao đổi lipid giữa NLC và lớp sừng, cũng như thâm nhập vào nang lông và tuyến bã. Các cơ chế này được minh họa trong Hình 4 [2].



Hình 4. Các cơ chế có thể giúp tăng sự thấm qua da của thuốc hoặc hoạt chất từ hệ mang lipid cấu trúc nano (NLC) [2].

NLC có khả năng giải phóng dược chất kéo dài: Khả năng giải phóng thuốc kéo dài của hệ NLC bắt nguồn từ cấu trúc ma trận lipid có sự sắp xếp đặc trưng. Đặc biệt đối với các hoạt chất dễ bị phân hủy, việc được giữ trong ma trận lipid có thể góp phần bảo vệ hoạt chất khỏi các yếu tố phân hủy trong môi trường sinh học, giúp kéo dài

thời gian bán thải của hoạt chất, từ đó giảm tần suất sử dụng thuốc và nâng cao mức độ tuân thủ điều trị của bệnh nhân. Đồng thời, cơ chế giải phóng có kiểm soát hoặc kéo dài từ NLC còn góp phần hạn chế sự phân hủy hoạt chất bởi enzym trong hệ tuần hoàn [2].

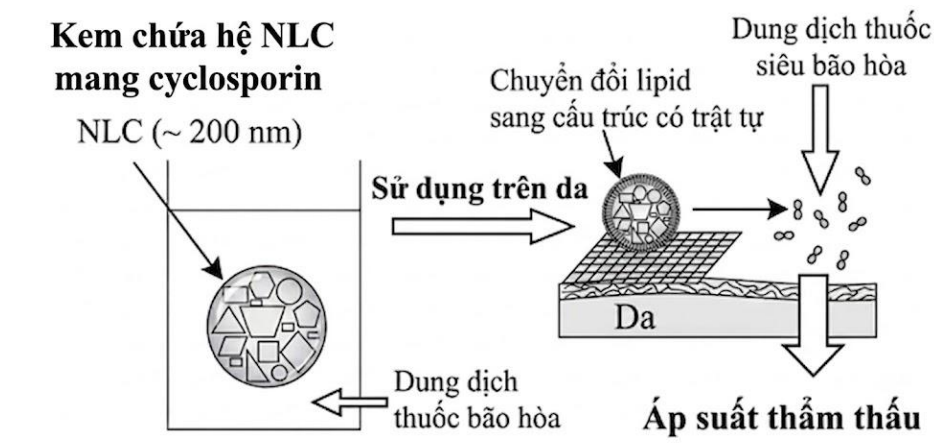
Đặc tính giải phóng thuốc của NLC chịu ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố như nhiệt độ trong quá trình sản xuất, thành phần chất nhũ hóa và tỷ lệ dầu được phối hợp trong ma trận lipid [14]. Thông thường, lượng hoạt chất phân bố tại lớp vỏ ngoài hoặc trên bề mặt hạt nano sẽ được giải phóng nhanh ở giai đoạn đầu, trong khi phần thuốc được giữ trong lõi lipid sẽ được giải phóng từ từ và kéo dài theo thời gian [2].

Ngoài ra, khả năng giải phóng hoạt chất của hệ NLC còn liên quan chặt chẽ đến tỷ lệ giữa lipid rắn và lipid lỏng trong ma trận cũng như bản chất của lipid lỏng [15]. Bên cạnh đó, loại chất diện hoạt sử dụng, cũng có thể ảnh hưởng đáng kể đến tốc độ giải phóng thuốc, làm quá trình giải phóng diễn ra nhanh hơn hoặc chậm hơn ngay cả khi sử dụng cùng một hệ NLC [8].

Tạo hệ quá bão hòa với NLC: Quá trình giải phóng thuốc từ hệ NLC có thể được kiểm soát thông qua cơ chế tạo trạng thái quá bão hòa. Cơ chế này được lý giải dựa trên nguyên lý của các hệ vi nhũ tương dùng trên da: Trong hệ vi nhũ tương, sự di chuyển của nước vào lõi nhũ tương làm giảm độ hòa tan của hoạt chất, từ đó tạo nên trạng thái quá bão hòa. Khi đó, thuốc có xu hướng tách khỏi hệ phân tán; trong điều kiện *in*

vitro, hoạt chất có thể kết tinh, còn trong điều kiện *in vivo*, con đường chủ yếu để thuốc thoát khỏi hệ là khuếch tán và thẩm qua da [5].

Hiện tượng quá bão hòa có thể được tạo ra trong hệ NLC khi các hạt NLC chứa hoạt chất được phân tán trong nhũ tương dầu/nước đã bão hòa hoạt chất. Một ví dụ được mô tả đối với cyclosporin, trong đó NLC chứa cyclosporin được phân tán trong kem nhũ tương đã bão hòa cyclosporin. Trong quá trình bảo quản, hoạt chất được giữ trong cấu trúc NLC. Khi chế phẩm được sử dụng trên da, sự gia tăng nhiệt độ cùng với quá trình mất nước thúc đẩy sự chuyển đổi của lipid sang trạng thái tinh thể ổn định hơn, làm giảm khả năng giữ hoạt chất trong ma trận lipid và thúc đẩy giải phóng cyclosporin. Hoạt chất sau đó được giải phóng vào pha của nhũ tương vốn đã bão hòa, từ đó hình thành trạng thái quá bão hòa. Quá trình giải phóng hoạt chất và hình thành trạng thái quá bão hòa trong hệ NLC được minh họa ở Hình 5 [5]. Trạng thái quá bão hòa này tạo ra chênh lệch nồng độ lớn, góp phần tăng động lực khuếch tán của thuốc qua da và có thể cải thiện hiệu quả hấp thu hoạt chất tại vị trí tác dụng.



Hình 5. Cơ chế giải phóng thuốc được kích hoạt và hiện tượng quá bão hòa trong hệ NLC [5].

4.2. Hạn chế của hệ NLC

NLC không ổn định trong cấu trúc đa hình. NLC có thể tồn tại dưới ba dạng cấu trúc chính

với mức độ sắp xếp lipid và đặc tính tinh thể khác nhau [4]. Sự khác biệt về cấu trúc này dẫn đến sự khác biệt về khả năng nạp thuốc, độ ổn định và đặc tính giải phóng hoạt chất của hệ. Do đó, để

đảm bảo hiệu quả điều trị mong muốn, cần kiểm soát chặt chẽ các yếu tố công thức và thông số kỹ thuật trong quá trình bào chế.

NLC có độ ổn định kém. Mặc dù NLC được phát triển nhằm khắc phục hiện tượng rò rỉ thuốc và giải phóng nhanh gặp ở hệ SLN, nhưng trên phương diện lý thuyết, các hiện tượng này vẫn không thể được loại trừ hoàn toàn. Sự phân bố của các khoang nano trong toàn bộ ma trận lipid có thể không đồng đều, dẫn đến sự khác biệt về vị trí phân bố hoạt chất trong hệ và ảnh hưởng đến đặc tính giải phóng thuốc.

Ngoài ra, do pha ngoại của hệ NLC thường là pha nước, chế phẩm cần bổ sung chất bảo quản nhằm hạn chế sự phát triển của vi sinh vật và duy trì độ ổn định trong quá trình bảo quản. Tuy nhiên, một số chất bảo quản có thể ảnh hưởng bất lợi đến độ ổn định vật lý của hệ phân tán lipid, chẳng hạn như làm thay đổi kích thước tiểu phân hoặc gây hiện tượng kết tụ [5]. Vì vậy, cần tiến hành các nghiên cứu công thức cụ thể để lựa chọn chất bảo quản phù hợp cho từng hệ NLC [16].

Bên cạnh ảnh hưởng của chất bảo quản nêu trên, một hạn chế khác liên quan đến độ ổn định vật lý của hệ NLC trong quá trình bảo quản là nguy cơ kết tụ tiểu phân, đặc biệt khi hệ phân tán có nồng độ tiểu phân thấp. Ở điều kiện này, các tiểu phân có khả năng chuyển động và va chạm với nhau, làm tăng nguy cơ kết tụ, từ đó dẫn đến sự gia tăng kích thước tiểu phân và ảnh hưởng đến độ ổn định vật lý của hệ. Đối với hệ NLC có nồng độ tiểu phân cao, các tiểu phân có thể liên kết với nhau tạo thành một mạng lưới dạng “ngọc trai”, giúp hạn chế sự chuyển động và va chạm giữa các hạt. Tuy nhiên, khi hệ được pha loãng trong quá trình sử dụng bởi các dịch sinh lý như dịch tiêu hóa hoặc huyết tương, cấu trúc này có thể bị phá vỡ và các tiểu phân được giải phóng riêng lẻ. Do đó, khả năng duy trì kích thước tiểu phân ổn định và hạn chế kết tụ của NLC vẫn là những yếu tố cần được xem xét trong quá trình bảo quản và sử dụng [4, 17].

NLC còn hạn chế về bằng chứng an toàn và ứng dụng lâm sàng. Mặc dù NLC được đánh giá là một hệ mang thuốc đầy tiềm năng, số lượng chế phẩm ứng dụng NLC trên thị trường hiện nay

vẫn còn tương đối hạn chế. Nguyên nhân chủ yếu là do còn thiếu các bằng chứng đầy đủ về hiệu quả và độ an toàn. Phần lớn các nghiên cứu hiện nay tập trung vào xây dựng công thức, đánh giá đặc tính lý – hóa, thử nghiệm *in vitro* hoặc trên mô hình động vật nhỏ, trong khi các nghiên cứu tiền lâm sàng và lâm sàng toàn diện vẫn còn hạn chế.

Về mặt độc tính, đa số dữ liệu hiện có chỉ đánh giá độc tính ngắn hạn. Các dữ liệu liên quan đến độ an toàn dài hạn như phản ứng miễn dịch, độc tính tích lũy và tác động đặc hiệu trên cơ quan vẫn chưa đầy đủ. Về dược động học và phân bố sinh học, cần có thêm nhiều nghiên cứu trên mô hình động vật để làm rõ cơ chế phân bố mô, chuyển hóa và thải trừ của NLC, từ đó dự đoán chính xác hơn hành vi của hệ trên lâm sàng [18]. Cho đến nay vẫn chưa có nhiều ứng dụng lâm sàng thực sự được triển khai, một nguyên nhân quan trọng là khoảng cách chuyển giao giữa nghiên cứu tiền lâm sàng và lâm sàng, khiến hiệu quả điều trị kỳ vọng chưa đạt được trong thực tế [19].

Bên cạnh đó, mặc dù quy trình sản xuất NLC ở quy mô phòng thí nghiệm đã được thiết lập khá hoàn chỉnh, các quy trình sản xuất mở rộng và thực hiện ở quy mô công nghiệp vẫn cần tiếp tục được phát triển nhằm đáp ứng yêu cầu chuyển giao sản xuất trong tương lai [18]. Do đó, việc tiếp tục tối ưu hóa công thức, nâng cao khả năng mở rộng sản xuất và thực hiện các nghiên cứu tiền lâm sàng một cách đầy đủ sẽ đóng vai trò then chốt trong quá trình chuyển đổi hệ NLC từ các mô hình nghiên cứu sang ứng dụng lâm sàng thực tiễn [18].

5. Ứng dụng của hệ NLC

5.1. Đường uống

Đường uống là đường dùng được ưu tiên hàng đầu nhờ tiện lợi, chi phí thấp và tuân thủ điều trị cao. Tuy nhiên, hệ mang thuốc qua đường này vẫn gặp nhiều rào cản: dược chất có độ hòa tan thấp, tính thấm kém, sự thay đổi pH dọc đường tiêu hóa, enzym tiêu hóa và lớp chất nhầy niêm mạc - những yếu tố có thể làm giảm

hấp thu hoặc phân hủy hoạt chất trước khi phát huy hiệu quả điều trị [4].

NLC sở hữu nhiều đặc tính giúp khắc phục các hạn chế của đường dùng này. Nhờ bản chất lipid, NLC có khả năng bảo vệ hoạt chất khỏi môi trường pH khắc nghiệt và sự phân hủy bởi enzym trong đường tiêu hóa, đồng thời cải thiện khả năng tương thích sinh học và sinh khả dụng của thuốc. Các hệ NLC còn có khả năng tạo phức với muối mật và hấp thu qua hệ bạch huyết giúp hạn chế chuyển hóa bước một tại gan, từ đó cải thiện đáng kể hiệu quả hấp thu đường uống [4]. Hiện nay, nhiều nghiên cứu đang tập trung phát triển các hệ NLC có bổ sung muối mật như natri glycocholate nhằm tăng sinh khả dụng của hoạt chất [20, 21].

Một cơ chế quan trọng khác góp phần tăng hấp thu thuốc là khả năng bám dính niêm mạc. Sự bám dính của các hệ mang nano lên lớp chất nhầy giúp kéo dài thời gian lưu giữ của thuốc trong đường tiêu hóa, tạo điều kiện cho hoạt chất

được hòa tan và hấp thu tốt hơn qua niêm mạc. [4]. Với kích thước nano, NLC vốn đã có khả năng tương tác tốt với lớp niêm mạc; tuy nhiên, việc phủ thêm các vật liệu có tính bám dính niêm mạc còn giúp tăng đáng kể khả năng lưu giữ của hệ. Chẳng hạn, NLC chứa curcumin được phủ PEG400 hoặc PVA cho khả năng bám dính trên niêm mạc ruột heo cao hơn hơn hai lần so với NLC không phủ hoặc phủ chitosan [14]. Những kết quả này cho thấy tiềm năng đáng kể của việc cải thiện khả năng bám dính niêm mạc nhằm nâng cao hiệu quả dẫn truyền thuốc của hệ NLC.

Mặc dù các ứng dụng của NLC đường uống hiện nay chủ yếu vẫn đang ở giai đoạn nghiên cứu và chưa được thương mại hóa rộng rãi, số lượng lớn các nghiên cứu cùng với các kết quả đánh giá tích cực đã cho thấy tiềm năng phát triển mạnh mẽ của hệ mang này trong tương lai [22]. Một số nghiên cứu về ứng dụng NLC trong đường uống, được tổng hợp ở Bảng 2.

Bảng 2. Một số nghiên cứu ứng dụng NLC dùng đường uống

Thuốc	Kết quả	Trích dẫn
Nisoldipine	Thuốc được nạp trong NLC cho thấy tốc độ giải phóng thuốc kéo dài. Sinh khả dụng đường uống tăng gấp 2,46 so với dạng hỗn dịch và gấp 1,09 lần so với dạng SLN ở chuột.	[23]
Thymoquinone (TQ)	TQ-NLC có hiệu suất nạp được chất cao (>90%) và cho thấy khả năng giải phóng thymoquinone chậm, kéo dài. Hệ NLC dùng đường uống giúp cải thiện sinh khả dụng tương đối của thymoquinone, có thể liên quan đến vận chuyển qua hệ bạch huyết ruột và hạn chế chuyển hóa bước đầu qua gan.	[24]
Fluconazole	Các NLC được tối ưu hóa và phủ lớp chitosan giúp giải phóng thuốc kéo dài với hiệu quả kháng nấm lâu dài nhờ khả năng bám dính niêm mạc của các hạt NLC.	[25]
Bromelain (BR)	Br-NLC giúp tăng độ ổn định của bromelain trong môi trường dạ dày và kéo dài giải phóng. Trên chuột Wistar, Br-NLC đường uống làm giảm phù chân, cứng khớp và tổn thương mô, đồng thời cải thiện các chỉ dấu stress oxy hóa và miễn dịch.	[26]
Chrysin	NLC liên hợp biotin giúp tăng hấp thu chrysin qua tế bào Caco-2; sinh khả dụng đường uống tăng khoảng 7,46 lần so với hỗn dịch chrysin	[27]

5.2. Đường dùng qua da

Đường dùng qua da là hướng nghiên cứu phổ biến nhất với hệ NLC, nhờ diện tích bề mặt lớn, dễ tiếp cận và khả năng mang thuốc không xâm lấn, ít tác dụng không mong muốn toàn thân. Tuy

nhien, da cũng là hàng rào bảo vệ phức tạp, trong đó lớp sừng là rào cản chính ngăn thuốc thấm qua. Chỉ các hoạt chất có khối lượng phân tử dưới 500 Da, tính thân lipid phù hợp và nhiệt độ nóng chảy thấp mới có thể tự khuếch tán đủ để đạt hiệu quả lâm sàng [4]. Bên cạnh đó, pH bề

mặt thấp và sự hiện diện của các enzym chuyển hóa khiến quá trình hấp thu của nhiều hoạt chất qua da trở nên khó khăn hơn [4].

Nhờ các đặc tính đã được đề cập như tăng khả năng thẩm, cải thiện độ hòa tan của hoạt chất và khả năng giải phóng kéo dài, hệ NLC hiện đang được nghiên cứu rộng rãi trong các chế

phẩm dùng ngoài da. Ngoài ra, kích thước nano của NLC còn giúp tăng diện tích tiếp xúc với bề mặt da, nâng cao khả năng bám dính và hỗ trợ vận chuyển hoạt chất vào các lớp sâu hơn của biểu bì [2]. Một số nghiên cứu về ứng dụng NLC dùng qua da được tổng hợp trong Bảng 3.

Bảng 3. Một số nghiên cứu ứng dụng NLC dùng trên da và qua da

Thuốc	Ứng dụng	Kết quả	Trích dẫn
Tacrolimus	Viêm da cơ địa	NLC cho thấy khả năng thẩm thấu sâu hơn so với nhũ tương nano, với lượng thuốc trong nang lông tai lợn gấp đôi so với nhũ tương nano và tăng khoảng 4 lần so với chế phẩm đang được bán trên thị trường.	[28]
Capsaicin	Đau mạn tính	Gel NLC chứa cao ớt cho thấy khả năng giải phóng thuốc kéo dài hơn với ít gây kích ứng hơn, phù hợp cho việc điều trị đau mạn tính.	[29]
Dầu quế	Nhiễm trùng vết bỏng do vi khuẩn <i>P. aeruginosa</i> kháng đa thuốc.	NLC chứa tinh dầu quế cho thấy kết quả đầy hứa hẹn trong việc đẩy nhanh quá trình lành vết thương và có đặc tính kháng khuẩn ở chuột so với chuột không được điều trị.	[30]
Caffein	Da sần vỏ cam	Công thức tối ưu CAF-NLC3 cho thời gian lưu và hiệu quả vượt trội gel CAF thông thường (CAF-P) và gel CAF thương mại (CAF-M).	[31]
Pranoprofen	Giảm đau	NLC chứa acid linoleic giúp tăng khả năng lưu giữ pranoprofen tại da và cho hiệu quả kháng viêm tốt hơn, thể hiện qua giảm phù da và giảm sản xuất các interleukin trong mô hình viêm ở chuột.	[32]

5.3. Đường dùng qua niêm mạc mũi

Niêm mạc mũi có hệ thống mao mạch phong phú cùng diện tích hấp thu tương đối lớn, giúp thuốc được hấp thu nhanh và khởi phát tác dụng sớm hơn so với đường uống. Đồng thời, đường dùng tại mũi còn tránh được chuyển hóa bước một tại gan, góp phần cải thiện sinh khả dụng của hoạt chất [33]. Tuy nhiên, đường dùng này vẫn gặp nhiều rào cản sinh lý như lớp chất nhầy và hệ thanh thải nhầy – lông chuyển làm giảm thời gian lưu thuốc. Tính thấm niêm mạc thấp gây khó khăn cho sự hấp thu các phân tử lớn như peptide và protein, trong khi các hoạt chất kém tan trong nước cần thêm các chiến lược tăng độ tan; ngoài ra, enzyme có thể phân hủy hoạt chất trước khi hấp thu [33]. Bên cạnh đó, niêm mạc

mũi có độ nhạy cảm cao, do đó các chế phẩm không phù hợp về pH hoặc độ đẳng trương có thể gây kích ứng tại chỗ [4].

Nhờ sở hữu nhiều ưu điểm vượt trội so với liposome và hệ SLN truyền thống, NLC được xem là một hệ mang tiềm năng cho các chế phẩm dùng qua niêm mạc mũi [2]. Ngoài các lợi ích vốn có như khả năng tăng độ hòa tan, cải thiện tính thẩm và bảo vệ hoạt chất, NLC còn có độ ổn định cao và dễ dàng tích hợp vào các hệ gel hoặc các vật liệu bám dính sinh học, giúp kéo dài thời gian lưu giữ thuốc trên niêm mạc mũi và nâng cao hiệu quả hấp thu [4]. Một số nghiên cứu về ứng dụng NLC dùng tại mũi nhằm đưa thuốc vào tuần hoàn hoặc hướng đích đến não được trình bày trong Bảng 4.

Bảng 4. Một số nghiên cứu ứng dụng NLC dùng qua niêm mạc mũi

Thuốc	Ứng dụng	Kết quả	Trích dẫn
Curcumin	Ung thư não	NLC-curcumin dùng tại niêm mạc mũi làm tăng nồng độ curcumin trong não so với hỗn dịch curcumin (PDS); Cmax tại não đạt $86,20 \pm 8,18$ ng/g so với $54,32 \pm 2,10$ ng/g.	[34]
Resveratrol	Hướng đích não	NLC-resveratrol trong gel <i>in situ</i> dùng tại niêm mạc mũi làm tăng phân bố resveratrol vào não; Cmax tại não đạt 1030 ± 135 ng/mL, cao hơn hỗn dịch resveratrol đường uống (402 ± 41 ng/mL), với tỷ lệ não/máu cao hơn 2,5 lần.	[35]
Lurasidone	Tâm thần phân liệt	Lurasidone-NLC dùng tại niêm mạc mũi giúp tăng nồng độ lurasidone trong não khoảng 2 lần so với dung dịch thuốc, cho thấy khả năng tăng phân phối thuốc đến não.	[36]
Berberin	Hướng đích não	NLC phủ chitosan giúp tăng khả năng vận chuyển berberine từ mũi đến não, thể hiện qua mức thuốc trong não và hiệu quả hướng đích não cao hơn so với dung dịch berberin.	[37]
Cinnarizin	Đau nửa đầu	NLC chứa cinnarizin được đưa vào gel <i>in situ</i> dùng đường mũi, giúp tăng phân bố thuốc đến não; Cmax trong não tăng khoảng 2,07 lần và AUC _{0-4h} trong não tăng 2,23 lần so với dung dịch thuốc dùng đường mũi.	[38]

5.4. Đường tiêm

Đường tiêm, đặc biệt là tiêm tĩnh mạch, cho phép đưa thuốc trực tiếp vào tuần hoàn toàn thân và có thể đạt sinh khả dụng 100%. Các chế phẩm tiêm cũng có ưu điểm là khởi phát tác dụng nhanh và hấp thu toàn thân nhanh [10]. Tuy nhiên, đường dùng này gây đau, cần hỗ trợ bởi nhân viên y tế và một số thuốc tiêm còn gặp khó khăn về độ hòa tan, độc tính toàn thân hoặc yêu

cầu duy trì nồng độ ổn định trong máu. [4]. Trong bối cảnh đó, NLC là hướng tiếp cận tiềm năng nhờ khả năng giải phóng thuốc kéo dài, giúp duy trì nồng độ hoạt chất ổn định, giảm tần suất tiêm và cải thiện tuân thủ điều trị [2], đồng thời với tương thích sinh học cao và khả năng mang hiệu quả các hoạt chất thân lipid, NLC trở thành hệ mang phù hợp cho nhiều thuốc đường tiêm [8, 39].

Bảng 5. Một số nghiên cứu ứng dụng NLC dùng đường tiêm

Thuốc	Ứng dụng	Kết quả	Trích dẫn
Dehydrocavidine	Bệnh gan – xơ hóa gan	NLC gắn GA và GalNH ₂ làm tăng khả năng hướng đích đến gan, thúc đẩy chết theo chương trình của tế bào hình sao gan, đồng thời giảm lắng đọng chất nền ngoại bào và cải thiện hiệu quả chống xơ hóa so với NLC không gắn hoặc chỉ gắn một phối tử.	[40]
Doxorubicin	Ung thư	Liên kết hydrazone nhạy cảm với pH cho thấy sự giải phóng có kiểm soát từ NLC. Các nghiên cứu <i>in vivo</i> cho thấy thông số dược động học tốt hơn và giảm sự phát triển khối u với sự giảm độc tính do thuốc gây ra ở chuột.	[41]
Resveratrol	Hướng não	NLC phủ màng hồng cầu được biến đổi kép với RVG29 và TPP, dùng đường tĩnh mạch, giúp vượt hàng rào máu–não, hướng đích tế bào thần kinh và ty thể; hệ mang resveratrol làm giảm stress oxy hóa ty thể và cải thiện suy giảm trí nhớ ở chuột APP/PS1.	[42]

Ondansetron HCl	Chống nôn	NLC chứa ondansetron HCl giúp kéo dài giải phóng thuốc và cải thiện đặc tính dược động học; nghiên cứu trên chuột cho thấy NLC dùng đường tiêm dưới da làm kéo dài Tmax, thời gian lưu thuốc và tăng mức độ phơi nhiễm toàn thân so với dung dịch ondansetron.	[43]
Silybin	Bệnh gan	Silybin-NLC tiêm tĩnh mạch cho AUC cao hơn, kéo dài thời gian lưu thuốc trong máu và tăng phân bố vào gan ở thỏ và chuột so với dung dịch silybin.	[44]

Một thách thức quan trọng đối với các hệ mang nano tiêm tĩnh mạch là nguy cơ bị bắt giữ bởi hệ thực bào đơn nhân, làm giảm thời gian bán thải của thuốc trong máu và hạn chế khả năng phân bố đến mô đích. Để khắc phục vấn đề này, nhiều nghiên cứu đã tiến hành biến đổi bề mặt NLC bằng các polymer như PEG hoặc Pluronic F68 nhằm làm giảm sự nhận diện và bắt giữ của đại thực bào [2]. Chiến lược này góp phần nâng cao hiệu quả điều trị và độ an toàn của thuốc, đặc biệt đối với các hoạt chất có độc tính cao hoặc khoảng điều trị hẹp. NLC được nghiên cứu như hệ mang cho nhiều hoạt chất dùng đường tiêm trong điều trị các bệnh lý như đau mạn tính, viêm gan, viêm màng phổi và ung thư. Các kết quả bước đầu cho thấy nhiều triển vọng tích cực, mở ra tiềm năng ứng dụng rộng rãi của hệ NLC trong tương lai [4]. Một số nghiên cứu ứng dụng NLC dùng đường tiêm trong điều trị các bệnh lý khác nhau được tổng hợp trong Bảng 5.

5.5. Đường nhãn khoa

Đối với bệnh lý nhãn khoa, đường dùng tại chỗ luôn được ưu tiên để hạn chế tác dụng không mong muốn, trong khi đường toàn thân thường kém hiệu quả do hàng rào máu – mắt cản trở thuốc tiếp cận mô đích [4]. Tuy nhiên, mắt là cơ quan nhạy cảm và khó tiếp cận: hoạt động chớp mắt cùng sự tiết và lưu thông nước mắt làm giảm thời gian lưu thuốc trên bề mặt nhãn cầu, còn hàng rào biểu mô giác mạc hạn chế xâm nhập của các hoạt chất thân nước và phân tử lớn, khiến sinh khả dụng đường mắt thường rất thấp [45]. Do đó, các liệu pháp nhãn khoa truyền thống thường phải dùng nhiều lần trong ngày, gây bất tiện cho bệnh nhân [2].

Hệ NLC được xem là một hướng tiếp cận đầy triển vọng cho hệ mang thuốc nhãn khoa nhờ tính

tương thích sinh học cao và độ an toàn tốt [10]. Kích thước nano cùng bản chất lipid giúp NLC cải thiện khả năng thẩm qua các mô của mắt, đồng thời hạn chế nguy cơ gây độc và đáp ứng miễn dịch. Ngoài ra, bề mặt NLC có thể được biến tính bằng các polymer cationic như chitosan oligosaccharide nhằm tăng tính kết dính niêm mạc, qua đó làm chậm quá trình thanh thải khỏi bề mặt mắt và kéo dài thời gian lưu thuốc tại vùng tiền giác mạc [46]. Khả năng lưu giữ này cho phép NLC hoạt động như một “kho dự trữ thuốc” tại mắt, góp phần cải thiện quá trình khuếch tán qua giác mạc và tăng hấp thu hoạt chất vào tế bào. Đồng thời, sự hình thành kho dự trữ thuốc còn hỗ trợ cơ chế giải phóng kéo dài, giúp duy trì nồng độ điều trị ổn định và giảm tần suất sử dụng thuốc [4]. Một số nghiên cứu tiêu biểu về ứng dụng NLC trong điều trị các bệnh lý nhãn khoa được tổng hợp trong Bảng 6.

5.6. NLC như một hệ dẫn truyền gen

RNA và DNA vốn tan tốt trong nước, mang điện tích âm và dễ bị phân hủy bởi enzym ngoại bào, khiến việc vận chuyển vào tế bào gặp nhiều khó khăn [4]. Vì vậy, cần có các hệ dẫn truyền acid nucleic an toàn, hiệu quả và ít độc tính. NLC là một trong những hệ mang đang nhận được nhiều sự quan tâm nhờ các ưu điểm vốn có như độ ổn định cao, khả năng tải hoạt chất tốt và tính tương thích sinh học cao hơn so với nhiều hệ mang khác. NLC đã được nghiên cứu để vận chuyển nhiều loại vật liệu di truyền như siRNA, mRNA, plasmid DNA và hệ CRISPR/Cas trong điều trị ung thư, bệnh di truyền, bệnh hiếm cũng như trong phát triển vaccin [4]. Đặc biệt, vai trò của các hệ mang lipid trong công thức vaccin mRNA phòng SARS-CoV-2 đã được FDA phê duyệt cho thấy tầm quan trọng của công nghệ

lipid nanoparticle (LNP) trong dẫn truyền RNA [50]. Một số nghiên cứu về ứng dụng NLC trong dẫn truyền acid nucleic và đồng tải acid nucleic

với thuốc chống ung thư được trình bày trong Bảng 7.

Bảng 6. Một số nghiên cứu ứng dụng NLC trên đường nhãn khoa

Thuốc	Ứng dụng	Kết quả	Trích dẫn
Voriconazole	Nhiễm trùng nấm ở mắt	NLC chứa voriconazole có kích thước $250,2 \pm 3,1$ nm và hiệu suất bao gói >75%; sau 30 phút, lượng thuốc lưu tại giác mạc đạt $13,88 \pm 0,24$ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ trong nghiên cứu <i>ex vivo</i> , cho thấy tiềm năng phân phối voriconazole tại giác mạc.	[6]
Mangiferin	Đục thủy tinh thể/chống oxy hóa	MGN-NLC giải phóng kéo dài, tăng khả năng thẩm qua giác mạc 4,31 lần và tăng sinh khả dụng ở thủy dịch 5,69 lần so với dung dịch mangiferin; đồng thời kéo dài thời gian lưu thuốc trên bề mặt giác mạc và có khả năng dung nạp tốt.	[47]
Palmitoyl-ethanolamide (PEA)	Bệnh vồng mạc đái tháo đường, viêm vồng mạc	PEA-NLC nhỏ mắt đưa PEA đến vồng mạc với Cmax 8,3 ng/g, trong khi hỗn dịch PEA không phát hiện được PEA tại vồng mạc; đồng thời làm giảm đáng kể TNF- α vồng mạc ở chuột đái tháo đường.	[48]
Loratadine	Triệu chứng ở mắt liên quan đến COVID-19	Loratadine-NLC cho khả năng thẩm qua giác mạc cao hơn so với hỗn dịch thuốc trong nước; gel NLC cũng tăng sinh khả dụng tại mắt và không gây kích ứng trên mắt thỏ.	[49]

Bảng 7. Một số nghiên cứu ứng dụng NLC như một hệ dẫn truyền gen

Thuốc	Ứng dụng	Kết quả	Trích dẫn
Paclitaxel + DNA plasmid	Ung thư phổi không tế bào nhỏ	NLC gắn transferrin đồng tải paclitaxel và DNA plasmid giúp tăng hiệu quả chuyển gen và tác dụng chống u <i>in vitro</i> và <i>in vivo</i> ; khả năng hướng đích đến tế bào ung thư phổi NCI-H460 được cải thiện so với NLC không gắn transferrin.	[51]
Doxorubicin + DNA plasmid (pEGFP)	Ung thư phổi	NLC gắn transferrin đồng tải doxorubicin và DNA plasmid làm tăng hiệu quả chuyển gen và chống u so với NLC không gắn transferrin và SLN. Trên chuột mang khối u A549, hệ NLC làm giảm khối lượng khối u 66% sau 15 ngày, so với 47% ở NLC không gắn transferrin, 39% ở SLN gắn transferrin và 17% ở doxorubicin tự do.	[52]
Paclitaxel + siRNA kháng PD-L1	Ung thư vú kháng thuốc	NLC phủ chitosan đồng tải paclitaxel và siRNA kháng PD-L1 làm tăng độc tính tế bào, giảm biểu hiện PD-L1 và tăng thu nhận nội bào. Trên chuột mang khối u MCF-7/ADR, hệ NLC làm giảm khối u và tăng đáp ứng tế bào T CD4 ⁺ , CD8 ⁺ .	[53]
5-Fluorouracil + siRNA kháng Bcl-2	Ung thư biểu mô tế bào vảy ở da	NLC đồng tải 5-FU và siRNA kháng Bcl-2 ưu tiên lưu giữ thuốc tại biểu bì, hạn chế thẩm qua da; tăng thu nhận tế bào (~60%), ức chế di chuyển (~60%) và tăng chết theo chương trình. Trên mô hình ghép dị loài, hệ NLC làm giảm phát triển khối u và các triệu chứng viêm.	[54]

Mặc dù vậy, phần lớn các ứng dụng của NLC trong liệu pháp gen hiện nay vẫn đang ở giai đoạn tiền lâm sàng. Do đó, việc phát triển NLC cho lĩnh vực này vẫn còn là một hướng nghiên cứu rộng lớn với nhiều thách thức cần giải quyết. Trong tương lai, sự kết hợp giữa ~~công nghệ~~ trí tuệ nhân tạo (AI) trong thiết kế – tối ưu hóa công thức NLC cùng với sự hiểu biết sâu hơn về cơ chế gen bệnh học được kỳ vọng sẽ thúc đẩy mạnh mẽ việc ứng dụng NLC trong các liệu pháp điều trị cá thể hóa [55].

6. Kết luận

Trong số các hệ mang thuốc nano hiện nay, NLC đã thu hút sự quan tâm đáng kể nhờ khả năng nạp thuốc cao, cải thiện sinh khả dụng, bảo vệ hoạt chất khỏi sự phân hủy ở điều kiện *in vitro* và *in vivo*, có tính tương thích và khả năng phân hủy sinh học cao do phần lớn lipid cấu thành đã có lịch sử sử dụng trong dược phẩm và được công nhận về tính an toàn [4]. Nhờ những ưu điểm này, NLC cho thấy tiềm năng lớn trong điều trị nhiều bệnh lý khó kiểm soát như ung thư, nhiễm trùng, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh viêm mạn tính và bệnh di truyền, cũng như trong các liệu pháp điều trị tại chỗ - những lĩnh vực mà nhiều hệ mang truyền thống còn gặp hạn chế [2].

Tuy nhiên, việc ứng dụng NLC vẫn còn tồn tại những thách thức liên quan đến độ ổn định, khả năng mở rộng sản xuất và đặc biệt là hồ sơ an toàn dài hạn còn hạn chế. Do đó, cần tiếp tục bổ sung dữ liệu về hiệu quả, độc tính và độ an toàn thông qua các nghiên cứu tiền lâm sàng và lâm sàng - đây là cơ sở quan trọng để đánh giá đầy đủ tiềm năng ứng dụng của NLC trong điều trị.

Tài liệu tham khảo

- [1] E. S. Vazquez, R. R. Monguio, J. H. Powers III, Analysis of US Food and Drug Administration New Drug and Biologic Approvals, Regulatory Pathways, and Review Times, 1980–2022, Scientific Reports, Vol. 14, 2024, Article 3325, <https://doi.org/10.1038/s41598-024-53554-7>.
- [2] C. L. Fang, S. A. A. Suwayeh, J. Y. Fang, Nanostructured Lipid Carriers (NLCs) for Drug Delivery and Targeting, Recent Patents on Nanotechnology, Vol. 7, No. 1, 2013, pp. 41-55, <https://doi.org/10.2174/1872210511307010041>.
- [3] J. S. Kim, Liposomal Drug Delivery System, Journal of Pharmaceutical Investigation, Vol. 46, No. 4, 2016, pp. 387-392, <https://doi.org/10.1007/s40005-016-0260-1>.
- [4] S. Khan, A. Sharma, V. Jain, An Overview of Nanostructured Lipid Carriers and Its Application in Drug Delivery through Different Routes, Advanced Pharmaceutical Bulletin, Vol. 13, No. 3, 2022, pp. 446-460, <https://doi.org/10.34172/apb.2023.056>.
- [5] R. H. Müller, M. Radtke, S. A. Wissing, Solid Lipid Nanoparticles (SLN) and Nanostructured Lipid Carriers (NLC) in Cosmetic and Dermatological Preparations, Advanced Drug Delivery Reviews, Vol. 54, Supplement 1, 2002, pp. S131–S155, [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(02\)00118-7](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(02)00118-7).
- [6] L. M. Andrade, K. A. D. Rocha, F. A. P. De Sá, R. N. Marreto, E. M. Lima, T. Gratieri, S. F. Taveira, Voriconazole-Loaded Nanostructured Lipid Carriers for Ocular Drug Delivery, Cornea, Vol. 35, No. 6, 2016, pp. 866-871, <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000825>.
- [7] J. Garg, K. Pathania, S. P. Sah, S. V. Pawar, Nanostructured Lipid Carriers: A Promising Drug Carrier for Targeting Brain Tumours, Future Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 8, 2022, Article 25,c <https://doi.org/10.1186/s43094-022-00414-8>.
- [8] P. Mura, F. Maestrelli, M. D'Ambrosio, C. Luceri, M. Cirri, Evaluation and Comparison of Solid Lipid Nanoparticles (SLNs) and Nanostructured Lipid Carriers (NLCs) as Vectors to Develop Hydrochlorothiazide Effective and Safe Pediatric Oral Liquid Formulations, Pharmaceutics, Vol. 13, No. 4, 2021, Article 437, <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13040437>.
- [9] I. Chauhan, M. Yasir, M. Verma, A. P. Singh, Nanostructured Lipid Carriers: A Groundbreaking Approach for Transdermal Drug Delivery, Advanced Pharmaceutical Bulletin, Vol. 10, No. 2, 2020, pp. 150-165, <https://doi.org/10.34172/apb.2020.021>.
- [10] N. R. Nikam, V. Akotkar, V. Ghormade, L. Devhare, Parenteral Drug Delivery Approach: An Overview, Journal of Xidian University, Vol. 17, No. 1, 2023, pp. 386-400, <https://doi.org/10.37896/jxu17.1/032>.
- [11] P. Panwar, S. Kumar, P. Chand, A. S. Chauhan, V. Jakhmola, Nanostructured Lipid Carriers (NLCs):

- A Comprehensive Review of Drug Delivery Advancements, *Journal of Applied Pharmaceutical Research*, Vol. 13, No. 2, 2025, pp. 20-38, <https://doi.org/10.69857/joapr.v13i2.676>.
- [12] G. Vanti, L. Muti, M. D'Ambrosio, L. Grifoni, M. C. Bergonzi, C. Luceri, A. R. Bilia, Nanostructured Lipid Carriers Can Enhance Oral Absorption of Khellin, a Natural Pleiotropic Molecule, *Molecules*, Vol. 26, No. 24, 2021, Article 7657, <https://doi.org/10.3390/molecules26247657>.
- [13] G. M. Gelfuso, M. S. C. Filho, T. Gratieri, Nanostructured Lipid Carriers for Targeting Drug Delivery to the Epidermal Layer, *Therapeutic Delivery*, Vol. 7, No. 11, 2016, pp. 735-737, <https://doi.org/10.4155/tde-2016-0059>.
- [14] S. Chanburee, W. Tiyafoonchai, Mucoadhesive Nanostructured Lipid Carriers (NLCs) as Potential Carriers for Improving Oral Delivery of Curcumin, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, Vol. 43, No. 3, 2017, pp. 432-440, <https://doi.org/10.1080/03639045.2016.1257020>.
- [15] N. Poonia, R. Kharb, V. Lather, D. Pandita, Nanostructured Lipid Carriers: Versatile Oral Delivery Vehicle, *Future Science OA*, Vol. 2, No. 3, 2016, Article FSO135, <https://doi.org/10.4155/fsoa-2016-0030>.
- [16] W. M. Obeidat, K. Schwabe, R. H. Müller, C. M. Keck, Preservation of Nanostructured Lipid Carriers (NLC), *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, Vol. 76, No. 1, 2010, pp. 56-67, <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2010.05.001>.
- [17] B. Singh, S. Bandyopadhyay, R. Kapil, O. P. Katare, Novel Nanostructured Lipidic Drug Delivery Systems, *The Pharma Review*, Vol. 7, No. 42, 2009, pp. 118-122.
- [18] A. C. Marques, P. C. Costa, S. Velho, M. H. Amaral, Lipid Nanoparticles Functionalized with Antibodies for Anticancer Drug Therapy, *Pharmaceutics*, Vol. 15, No. 1, 2023, Article 216, <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15010216>.
- [19] S. P. Borkar, S. Pawar, S. Mohite, Solid Lipid Nanoparticles and Nanostructured Lipid Carriers: A Review on Their Role in Targeted Drug Delivery Systems, *Journal of Pharmaceutical Research and Integrated Medical Sciences*, Vol. 2, No. 8, 2025, pp. 117-132, <https://doi.org/10.64063/3049-1681.vol.2.issue8.10>.
- [20] G. Yang, F. Wu, M. Chen, J. Jin, R. Wang, Y. Yuan, Formulation Design, Characterization, and In Vitro and In Vivo Evaluation of Nanostructured Lipid Carriers Containing a Bile Salt for Oral Delivery of Gypenosides, *International Journal of Nanomedicine*, Vol. 14, 2019, pp. 2267-2280, <https://doi.org/10.2147/IJN.S194934>.
- [21] C. Tian, S. Asghar, Y. Wu, Z. Chen, X. Jin, L. Yin, L. Huang, Q. Ping, Y. Xiao, Improving Intestinal Absorption and Oral Bioavailability of Curcumin via Taurocholic Acid-Modified Nanostructured Lipid Carriers, *International Journal of Nanomedicine*, Vol. 12, 2017, pp. 7897-7911, <https://doi.org/10.2147/IJN.S145988>.
- [22] A. K. Mahor, P. P. Singh, R. Gupta, P. Bhardwaj, P. Rathore, A. Kishore, R. Goyal, N. Sharma, J. Verma, J. M. Rosenholm, K. K. Bansal, Nanostructured Lipid Carriers for Improved Delivery of Therapeutics via the Oral Route, *Journal of Nanotechnology*, Vol. 2023, No. 1, 2023, Article 4687959, <https://doi.org/10.1155/2023/4687959>.
- [23] N. Dudhipala, K. Y. Janga, T. Gorre, Comparative Study of Nisoldipine-Loaded Nanostructured Lipid Carriers and Solid Lipid Nanoparticles for Oral Delivery: Preparation, Characterization, Permeation and Pharmacokinetic Evaluation, *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, Vol. 46, Supplement 2, 2018, pp. 616-625, <https://doi.org/10.1080/21691401.2018.1465068>.
- [24] F. H. Z. Ansar, S. Y. Latifah, W. H. B. Wan Kamal, K. C. Khong, Y. Ng, J. N. Foong, B. Gopalsamy, W. K. Ng, C. W. How, Y. S. Ong, R. Abdullah, M. Y. Aziz, Pharmacokinetics and Biodistribution of Thymoquinone-Loaded Nanostructured Lipid Carrier After Oral and Intravenous Administration into Rats, *International Journal of Nanomedicine*, Vol. 15, 2020, pp. 7703-7717, <https://doi.org/10.2147/IJN.S262395>.
- [25] M. H. Elkomy, M. Elmowafy, K. Shalaby, A. F. Azmy, N. Ahmad, A. Zafar, H. M. Eid, Development and Machine-Learning Optimization of Mucoadhesive Nanostructured Lipid Carriers Loaded with Fluconazole for Treatment of Oral Candidiasis, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, Vol. 47, No. 2, 2021, pp. 246-258, <https://doi.org/10.1080/03639045.2020.1871005>.
- [26] M. Sharma, D. Chaudhary, Exploration of Bromelain Laden Nanostructured Lipid Carriers: An Oral Platform for Bromelain Delivery in Rheumatoid Arthritis Management, *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 594, 2021, Article 120176, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.120176>.
- [27] T. Sharma, O. P. Katare, A. Jain, S. Jain, D. Chaudhari, B. Borges, B. Singh, QbD-Steered Development of Biotin-Conjugated Nanostructured Lipid Carriers for Oral Delivery of

- Chrysin: Role of Surface Modification for Improving Biopharmaceutical Performance, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, Vol. 197, 2021, Article 111429, <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2020.111429>.
- [28] V. Savić, T. Ilić, I. Nikolić, B. Marković, B. Čalića, N. Cekić, S. Savić, Tacrolimus-Loaded Lecithin-Based Nanostructured Lipid Carrier and Nanoemulsion with Propylene Glycol Monocaprylate as a Liquid Lipid: Formulation Characterization and Assessment of Dermal Delivery Compared to Referent Ointment, *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 569, 2019, Article 118624, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118624>.
- [29] P. Anantaworasakul, S. Anuchapreeda, S. Yotsawimonwat, O. Naksuriya, S. Lekawanvijit, N. Tovanabuttra, P. Anantaworasakul, W. Wattanasri, N. Buranapreecha, C. Ampasavate, Nanomaterial Lipid-Based Carrier for Non-Invasive Capsaicin Delivery; Manufacturing Scale-Up and Human Irritation Assessment, *Molecules*, Vol. 25, No. 23, 2020, Article 5575, <https://doi.org/10.3390/molecules25235575>.
- [30] M. M. Wen, I. A. Abdelwahab, R. G. Aly, S. A. El-Zahaby, Nanophyto-gel Against Multi-Drug Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Burn Wound Infection, *Drug Delivery*, Vol. 28, No. 1, 2021, pp. 463-477, <https://doi.org/10.1080/10717544.2021.1889720>.
- [31] A. A. Kassem, M. H. Asfour, S. H. Abd El-Alim, M. A. Khatat, A. Salama, Topical Caffeine-Loaded Nanostructured Lipid Carriers for Enhanced Treatment of Cellulite: A 3² Full Factorial Design Optimization and In Vivo Evaluation in Rats, *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 643, 2023, Article 123271, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.123271>.
- [32] M. Rincón, A. C. Calpena, M. J. Fabrega, M. L. G. Ramírez, M. Espina, M. J. R. Lagunas, M. L. García, G. Abrego, Development of Pranoprofen Loaded Nanostructured Lipid Carriers to Improve Its Release and Therapeutic Efficacy in Skin Inflammatory Disorders, *Nanomaterials*, Vol. 8, No. 12, 2018, Article 1022, <https://doi.org/10.3390/nano8121022>.
- [33] S. H. Jeong, J. H. Jang, Y. B. Lee, Drug Delivery to the Brain via the Nasal Route of Administration: Exploration of Key Targets and Major Consideration Factors, *Journal of Pharmaceutical Investigation*, Vol. 53, No. 1, 2023, pp. 119-152, <https://doi.org/10.1007/s40005-022-00589-5>.
- [34] R. G. Madane, H. S. Mahajan, Curcumin-Loaded Nanostructured Lipid Carriers (NLCs) for Nasal Administration: Design, Characterization, and In Vivo Study, *Drug Delivery*, Vol. 23, No. 4, 2016, pp. 1326-1334, <https://doi.org/10.3109/10717544.2014.975382>.
- [35] A. P. Rajput, S. B. Butani, Resveratrol Anchored Nanostructured Lipid Carrier Loaded in Situ Gel via Nasal Route: Formulation, Optimization and In Vivo Characterization, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, Vol. 51, 2019, pp. 214-223, <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.01.040>.
- [36] I. Jazuli, Annu, B. Nabi, T. Moolakkadath, T. Alam, S. Baboota, J. Ali, Optimization of Nanostructured Lipid Carriers of Lurasidone Hydrochloride Using Box-Behnken Design for Brain Targeting: In Vitro and In Vivo Studies, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 108, No. 9, 2019, pp. 3082-3090, <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2019.05.001>.
- [37] H. A. Abo El-Enin, M. H. Elkomy, I. A. Naguib, M. F. Ahmed, O. A. Alsaidan, I. Alsalahat, M. M. Ghoneim, H. M. Eid, Lipid Nanocarriers Overlaid with Chitosan for Brain Delivery of Berberine via the Nasal Route, *Pharmaceutics*, Vol. 15, No. 3, 2022, Article 281, <https://doi.org/10.3390/ph15030281>.
- [38] D. Tripathi, P. K. Sonar, P. Parashar, S. K. Chaudhary, S. Upadhyay, S. K. Saraf, Augmented Brain Delivery of Cinnarizine Through Nanostructured Lipid Carriers Loaded in Situ Gel: In Vitro and Pharmacokinetic Evaluation, *BioNanoScience*, Vol. 11, No. 1, 2021, pp. 159-171, <https://doi.org/10.1007/s12668-020-00821-2>.
- [39] X. Wang, H. Shi, S. Huang, Y. Zhang, X. He, Q. Long, B. Qian, Y. Zhong, Z. Qi, Q. Zhao, X. Ye, Localized Delivery of Anti-Inflammatory Agents Using Extracellular Matrix-Nanostructured Lipid Carriers Hydrogel Promotes Cardiac Repair Post-Myocardial Infarction, *Biomaterials*, Vol. 302, 2023, Article 122364, <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2023.122364>.
- [40] X. Su, H. Zhong, Y. Zeng, Y. Zhang, B. Zhang, W. Guo, Q. Huang, Y. Ye, Dual-Ligand-Functionalized Nanostructured Lipid Carriers as a Novel Dehydrocavidine Delivery System for Liver Fibrosis Therapy, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, Vol. 246, 2025, Article 114376, <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2024.114376>.
- [41] E. B. Lages, R. S. Fernandes, M. M. S. Andrade, N. Paiyabhroma, R. B. de Oliveira, C. Fernandes, G. D. Cassali, P. Sicard, S. Richard, A. L. B. de Barros, L. A. M. Ferreira, pH-Sensitive Doxorubicin-Tocopherol Succinate Prodrug Encapsulated in Docosahexaenoic Acid-Based

- Nanostructured Lipid Carriers: An Effective Strategy to Improve Pharmacokinetics and Reduce Toxic Effects, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, Vol. 144, 2021, Article 112373, <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112373>.
- [42] Y. Han, X. Chu, L. Cui, S. Fu, C. Gao, Y. Li, B. Sun, Neuronal Mitochondria-Targeted Therapy for Alzheimer's Disease by Systemic Delivery of Resveratrol Using Dual-Modified Novel Biomimetic Nanosystems, *Drug Delivery*, Vol. 27, No. 1, 2020, pp. 502-518, <https://doi.org/10.1080/10717544.2020.1745328>.
- [43] V. A. Duong, T. T. L. Nguyen, H. J. Maeng, S. C. Chi, Preparation of Ondansetron Hydrochloride-Loaded Nanostructured Lipid Carriers Using Solvent Injection Method for Enhancement of Pharmacokinetic Properties, *Pharmaceutical Research*, Vol. 36, No. 10, 2019, Article 138, <https://doi.org/10.1007/s11095-019-2672-x>.
- [44] L. Jia, D. Zhang, Z. Li, C. Duan, Y. Wang, F. Feng, F. Wang, Y. Liu, Q. Zhang, Nanostructured Lipid Carriers for Parenteral Delivery of Silybin: Biodistribution and Pharmacokinetic Studies, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, Vol. 80, No. 2, 2010, pp. 213-218, <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2010.06.008>.
- [45] V. Gugleva, V. Andonova, Recent Progress of Solid Lipid Nanoparticles and Nanostructured Lipid Carriers as Ocular Drug Delivery Platforms, *Pharmaceuticals*, Vol. 16, No. 3, 2023, Article 474, <https://doi.org/10.3390/ph16030474>.
- [46] Q. Luo, J. Zhao, X. Zhang, W. Pan, Nanostructured Lipid Carrier (NLC) Coated with Chitosan Oligosaccharides and Its Potential Use in Ocular Drug Delivery System, *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 403, No. 1-2, 2011, pp. 185-191, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.10.013>.
- [47] R. Liu, Z. Liu, C. Zhang, B. Zhang, Nanostructured Lipid Carriers as Novel Ophthalmic Delivery System for Mangiferin: Improving In Vivo Ocular Bioavailability, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 101, No. 10, 2012, pp. 3833-3844, <https://doi.org/10.1002/jps.23251>.
- [48] C. Puglia, D. Santonocito, C. Ostacolo, E. M. Sommella, P. Campiglia, C. Carbone, F. Drago, R. Pignatello, C. Bucolo, Ocular Formulation Based on Palmitoylethanolamide-Loaded Nanostructured Lipid Carriers: Technological and Pharmacological Profile, *Nanomaterials*, Vol. 10, No. 2, 2020, Article 287, <https://doi.org/10.3390/nano10020287>.
- [49] R. Abdelmonem, I. E. I. A. Samadi, R. M. E. Nashar, B. R. Jasti, M. A. E. Nabarawi, Fabrication of Nanostructured Lipid Carriers Ocugel for Enhancing Loratadine Used in Treatment of COVID-19 Related Symptoms: Statistical Optimization, In Vitro, Ex Vivo, and In Vivo Studies Evaluation, *Drug Delivery*, Vol. 29, No. 1, 2022, pp. 2868-2882, <https://doi.org/10.1080/10717544.2022.2115164>.
- [50] R. Tenchov, R. Bird, A. E. Curtze, Q. Zhou, Lipid Nanoparticles-From Liposomes to mRNA Vaccine Delivery, a Landscape of Research Diversity and Advancement, *ACS Nano*, Vol. 15, No. 11, 2021, pp. 16982-17015, <https://doi.org/10.1021/acsnano.1c04996>.
- [51] Z. Shao, J. Shao, B. Tan, S. Guan, Z. Liu, Z. Zhao, F. He, J. Zhao, Targeted Lung Cancer Therapy: Preparation and Optimization of Transferrin-Decorated Nanostructured Lipid Carriers as Novel Nanomedicine for Co-Delivery of Anticancer Drugs and DNA, *International Journal of Nanomedicine*, Vol. 10, 2015, pp. 1223-1233, <https://doi.org/10.2147/IJN.S77837>.
- [52] Y. Han, Y. Zhang, D. Li, Y. Chen, J. Sun, F. Kong, Transferrin-Modified Nanostructured Lipid Carriers as Multifunctional Nanomedicine for Co-Delivery of DNA and Doxorubicin, *International Journal of Nanomedicine*, Vol. 9, 2014, pp. 4107-4116, <https://doi.org/10.2147/IJN.S67770>.
- [53] H. E. Kim, Y. G. Na, M. Jin, B. Song, T. S. Yun, Y. R. Hwang, J. S. Park, J. Y. Lee, J. S. Baek, S. C. Han, H. K. Lee, C. W. Cho, Fabrication and Evaluation of Chitosan-Coated Nanostructured Lipid Carriers for Co-Delivery of Paclitaxel and PD-L1 siRNA, *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 666, 2024, Article 124835, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.124835>.
- [54] J. Viegas, M. N. Leite, M. T. Luiz, L. B. Tofani, N. A. De Paula, M. A. C. Frade, M. V. L. B. Bentley, Gene Silencing Meets Chemotherapy: A Dual Topical Strategy Using Lipid Nanoparticles Against Squamous Cell Carcinoma, *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 692, 2026, Article 126654, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2026.126654>.
- [55] A. D. P. Rodríguez, M. Á. Solinís, A. R. Gascón, Applications of Lipid Nanoparticles in Gene Therapy, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, Vol. 109, 2016, pp. 184-193, <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.10.016>.