

doi: 10. 11751/ISSN. 1002 - 1280. 2019. 07. 12

脂质立方液晶作为药物载体的靶向作用研究进展

杨杰, 田兰, 柴东坤, 林浪, 刘云杰, 杨艳, 支慧, 郑小波, 封海波*

(西南大学动物科学学院, 重庆 402460)

[收稿日期] 2019-05-19 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2019) 07-0079-07 [中图分类号] S859.79

[摘要] 从脂质立方液晶的结构特点与制备工艺入手介绍了脂质立方液晶作为载药体的各项优势, 重点对脂质立方液晶载药体靶向作用的应用进行归纳, 分析其作为载药体靶向作用的优点, 总结其存在的问题, 为进一步开发靶向作用更强的脂质立方液晶载药体提供参考。

[关键词] 脂质立方液晶; 载药体; 靶向

Advances in Cubosomes to Targeted Therapy as Drug Delivery System

YANG Jie, TIAN Lan, CHAI Dong-kun, LIN Lang, LIU Yun-jie, YANG Yan,

ZHI Hui, ZHENG Xiao-bo, FENG Hai-bo*

(College of Animal Science, Southwest University, Chongqing 402460, China)

Corresponding author: FENG Hai-bo, E-mail: fenghaiborc@126.com

Abstract: This review introduced the cubosomes structural characteristics and preparation technology as a drug delivery system and the focus of all the advantages of cubosomes targeting drug-delivery system. The advantages as drug-delivery system were mainly analyzed and the problems were summarized, which can provide reference for further development of cubosomes targeting drug-delivery system.

Key words: cubosome; drug delivery system; target

药物通过抵达机体特定部位并发挥作用而达到其治疗疾病的目的, 但是由于药物自身的属性, 可能会导致药物在体内转运过程中发生损失而削弱了药物的治疗效果。理论上虽然可以通过加大剂量而使药物在目的部位达到有效浓度, 但是大剂量药物可能对机体产生毒副作用, 所以研究通过药物载体来增强药物在指定部位的释放就成了热门

的趋势。

脂质立方液晶近年来作为最新的一种纳米载药体而受到了国内外大量学者的关注。脂质立方液晶的结构与传统的脂质体有本质上的区别, 传统脂质体是由脂质双层直接包裹药物, 而脂质立方液晶则是先构成脂质双层再经过一系列的重组变化成为立方相或六面体结构。由于脂质立方液晶的

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(31872511)

作者简介: 杨杰, 硕士研究生, 从事药剂学研究。

通讯作者: 封海波。E-mail: fenghaiborc@126.com

结构特点,所以导致了脂质立方液晶同时具有亲水性和亲脂性,这一属性使得脂质立方液晶作为载药体能够包裹和负载各种极性的药物。同时脂质立方液晶由于其能分散成纳米属性和通过化学或生物的方式修饰从而具有药物靶向作用。本文从脂质立方液晶载药性质探讨为出发点,探究其对动物模型的作用,并对最近几年来国内外对脂质立方液晶作为载药体靶向功能的相关研究进展进行综述,对以后脂质立方液晶载药体在疾病的预防和治疗上的应用作出展望,以期让脂质立方液晶载药体成为动物药品的新技术。

1 脂质立方液晶的结构与制备

1.1 脂质立方液晶的结构 液晶被认为是与固体、液体和气体并列存在的第四种物质形态,液晶态是一种介于固体与液体之间的状态^[1],液晶分子具有像固体分子一样有规则的排列并且还有像液体分子一样的流动性,因此液晶就兼具了固体和液体的性质^[2]。液晶有两种形式,一种是热致液晶,另一种是溶致液晶。前一种是通过温度的变化将固体相物质熔融至液晶相;后一种是两亲性物质溶解在极性溶液中,通过溶质浓度的变化而形成的一种液晶^[3]。本文所综述的脂质立方液晶就是溶致液晶的一种。

溶致液晶根据结构的不同分为层状液晶、立方相液晶和六角相液晶。溶致液晶的溶质一般是具有亲水性头部和长链疏水性尾部的两亲性物质,如植烷三醇(phytatriol, PYT)、甘油单油酸酯(glyceryl monooleate, GMO)、油酰乙醇胺(oleoyl-ethanolamide, OEA)、单亚油酸甘油酯(monolinolein, ML)等^[4],溶剂一般是具有极性的物质,如水、乙醇。溶致液晶的两亲性材料能够通过分子间的静电斥力和范德华力自组装形成立方液晶结构,但是形成立方相液晶和六角相液晶这种自组装结构首先两亲性分子的碳原子数要大于 20^[5],其次两亲性分子的浓度也会影响溶致液晶的结构^[6]。溶致液晶的结构与选择的材料有关,还与合成时外界

条件有关。有报道研究了自组装的柠檬酸单甘酯-磷脂纳米粒在一定温度范围中结构的变化,利用这种性质来控制非层状溶致液晶的形态从而能使其发挥最佳作用^[7]。

1.2 脂质立方液晶的制备 重点研究脂质立方液晶是因为其特有的内部结构——“双连续结构”。脂质立方液晶是一个三维结构,脂质双层构成外部的膜,内部则由两条水道组成。两条水道互不相通,其中一条与外界直接相连,而另一条则是封闭的^[8]。因为这种双通道立方液晶的结构,所以使脂质立方液晶具有较大的膜面积,这使得脂质立方液晶具有很强的载体作用,同时由于脂质立方液晶的亲水性和亲脂性,所以加载物的选择就有很广的范围,水溶性的物质可以包裹在脂质立方液晶的水道中,而脂溶性物质则可以负载于脂质双层膜中,这使得脂质立方液晶作为理想的载药体而被广泛研究。虽然脂质立方液晶有强大的载药能力,但是目前就以往的研究来看,脂质立方液晶的水溶性差且结构不稳定,这阻碍了它的临床开发。所以改善脂质立方液晶的制备工艺、开发新的合成材料和研究脂质立方液晶的稳定剂等手段成为了解决这一问题的方法。在脂质立方液晶的制备中,常用的材料有甘油单油酸酯(GMO),但是在制备过程中需要通过超声乳化或高压均质等方法将其合成胶束,再经过高剪切力作用使其分散,最后转变为立方相液晶,这种方式被称为“从大到小”^[9-10],但是由于整个过程处于高能的状态,使得整个体系的温度上升,在温度改变的过程中可能会影响脂质立方液晶的结构从而影响载药效果。为了稳定脂质立方液晶的结构就需要调整制备方法,学者就从添加稳定剂和助溶剂的方向着手来调整脂质立方液晶的制备。通过脂质立方液晶的制备过程中加入助溶剂能够使疏水的双亲性分子形成前体溶液,这就使得脂质立方液晶的制备不再需要高浓度的双亲性分子就可以使溶液中的双亲性分子水合成立方相液晶,从而避免了浓度对脂质立方液晶结构的影

响^[11]。泊洛沙姆 407 (F127) 是双亲性嵌段共聚物,具有表面活性作用,是常用的一种稳定剂;在 GMO/H₂O 体系中,它能通过乳化作用使双亲性分子形成前体,并通过水合作用生成立方相液晶,还能使水合物结构稳定,由于 F127 的表面活性作用,因此 F127 还具有助溶的功能^[12]。制备过程中使用助溶剂和稳定剂是“从小到大”的制备方式,将双亲性分子水合成小分子前体再聚合成立方相液晶,这种方式不需要经过高能分散,因此不会产生高温而影响脂质立方液晶的结构。

2 脂质立方液晶载药体评价体系

2.1 表征评价 脂质立方液晶纳米粒由于其自身的双连续结构,所以每个立方体内为多层囊泡结构,对脂质立方液晶进行表征,首先对其形态观察。偏光显微镜通过将普通光变为偏振光来鉴别物质的折射性,因为脂质立方液晶立方相和六角相在偏光显微镜下观察的折射性是不相同的,再由于脂质立方液晶在温度改变的情况下立方相和六角相之间可以互相转变,所以常用偏光显微镜对脂质立方液晶进行表征^[13]。扫描电子显微镜通过电子束扫描样品从而获得样品信息,能呈现样品表面高分辨率的三维图像。利用扫描电子显微镜可以观察到脂质立方液晶为立方体结构^[14]。通常采用激光粒度散射仪^[15]来测定粒径,可以得到脂质立方液晶粒径的分布范围,根据这个粒径分布范围可以为后续测定脂质立方液晶的稳定性提供参考。对脂质立方液晶的形态进行观察后还要确定其结构晶型以及测定它的稳定性。小角度 X 射线散射是利用 X 射线照射样品,如果样品内部纳米尺度下的电子密度不均,则会在入射光束周围的小角度范围内出现散射 X 射线,可以用该方式确定脂质立方液晶的结构晶型^[16]。Zeta 电位是表征胶体分散系稳定性的重要指标,这也是脂质立方液晶是否适合作为载药体的一个重要依据^[17]。红外光谱,是一种根据分子内原子的相对振动和分子转动等信息来确定物质分子结构和鉴别化合物的分析方法,通过红外

光谱法能够鉴定脂质立方液晶的形成^[18]。差示扫描热量法^[19],是在程序控制温度下,测量样品和参比物的功率差与温度关系的一种技术,通过差示扫描热量法对脂质立方液晶进行测定可以考察样品物理与化学的稳定性以及微观结构的变化。

2.2 载药量和包封率测定 通常测定包封率的方法是采用葡聚糖凝胶微柱离心法,将未包封的药物进行分离,分别测量未包封药物的量与包封药物的量,通过公式测定其包封率^[20]。载药量的测定也能使用葡聚糖凝胶法将包载于脂质立方液晶的药物与游离的药物分开再通过公式计算其载药量^[21]。

$$\text{包封率}(100\%) = \frac{\text{总加药量} - \text{未包封药量}}{\text{总加药量}} \times 100\%$$

$$\text{载药量}(100\%) = \frac{\text{总加药量} - \text{游离药量}}{\text{脂质立方液晶量}} \times 100\%$$

3 脂质立方液晶靶向作用的研究

脂质立方液晶载药体的体外释放动力学研究表明,药物包载于脂质立方液晶后体外释放动力学符合零级释放^[22],证实了脂质立方液晶载药体具有很好的释药性能。脂质立方液晶因其具有载药性强、载药量大;包载后的药物稳定性高;包载药物后脂质立方液晶在体内具有控释和缓释的作用。近年来,越来越多关于脂质立方液晶作为载药体的研究被报道出来^[23]。了解脂质立方液晶作为载药体的优势后才能为接下来开发特定功效的脂质立方液晶药物提供理论依据。

随着医疗水平的进步,对于疾病的治疗有了很多新颖的方法,纳米药物的靶向预防和治疗作用成为了目前对抗恶性疾病的最有效手段之一^[24],笔者将脂质立方液晶作为药物载体在体内靶向的应用研究进行了梳理(表 1) 以期对脂质立方液晶靶向作用的开发提供参考。

表 1 脂质立方液晶作为药物载体的靶向的应用一览表

Tab 1 Cubosomes to targeted therapy as drug delivery system

靶向作用	靶向方式	靶向部位	药物	组成系统 ¹	文献
癌细胞靶向	脂质立方液晶自身靶向性	肝癌细胞	5-氟尿嘧啶	GMO/F127/水	[26]
	脂质立方液晶自身靶向性	肝癌细胞	槲皮素	GMO/F127/水	[27]
	(LbL-LCN)、(PEG-b-PAsp)共修饰 ²	肝癌细胞	索拉非尼	GMO/F127	[28]
	叶酸偶联脂质立方液晶	宫颈癌细胞	喜树碱	GMO/F108/水	[29]
	生物素偶联脂质立方液晶	腺癌细胞	紫杉醇	GMO/F108/水	[31]
	磷脂聚乙二醇马来酰亚胺聚合物修饰	卵巢癌细胞	紫杉醇	GMO/F127/水	[32]
	脂质立方液晶自身靶向性	结肠癌细胞	顺铂	GMO/F127/水	[33]
脑靶向	高脂溶性	大脑	胡椒碱	GMO/F127/水	[35]
	Tween 80 增强表面活性	大脑	生物大分子	Tween 80/PYT	[36]
	高脂溶性	大脑	油酰乙醇胺	PYT /F127/水	[18]
	高脂溶性	大脑	白藜芦醇	GMO/F127/水	[37]
皮肤靶向	表面活性作用	皮肤	辣椒素	PYT /F127/水	[38]
	表面活性作用	皮肤	丹皮酚	GMO/F127/水	[39]
眼部靶向	高生物相容性	眼角膜	地塞米松	GMO/F127/水	[40]
	高生物相容性	眼角膜	硝酸舍他康唑	GMO/F127/水	[41]
	高生物相容性	眼角膜	马来酸噻吗洛尔	GMO/F127/水	[42]
	高生物相容性	眼角膜	粉防己碱	GMO/F127/水	[43]

1. GMO 表示单油酸甘油酯;PYT 表示植烷三醇;F127 表示泊洛沙姆 407;Tween 80 表示聚山梨醇酯-80;

2. LbL-LCN 表示多聚-L-赖氨酸;PEG-b-PAsp 表示聚乙二醇聚天冬氨酸共聚物

3.1 恶性肿瘤靶向 癌症治疗是目前报道最广泛的使用脂质立方液晶作为载药体的运用方式^[25], 主要是因为脂质立方液晶载药体能靶向癌细胞, 从而能使药物发挥最佳作用。脂质立方液晶由于自身的结构特点本身就具有靶向性, 通过包载亲水性抗癌药 5-氟尿嘧啶和疏水性抗癌药槲皮素对肝癌细胞的体内药物试验证实了脂质立方液晶自身靶向性的特点^[26-27]。中晚期肝癌无法通过手术治疗, 所以开发出针对中晚期肝癌患者的治疗方式, 增加晚期肝癌患者的生存时间和提高他们的生活质量成为了当下晚期肝癌的研究热点, 索拉非尼是美国食品药品监督管理局批准的第一种用于系统治疗肝癌的药物, 通过多聚-L-赖氨酸(LbL-LCN)和聚乙二醇聚天冬氨酸共聚物(PEG-b-PAsp)修饰的脂质立方液晶包载索拉非尼具有良好的肝细胞靶向性, 有利于治疗癌症的药物运输, 这种纳米颗粒有望成为治疗中晚期肝癌的特效药^[28]。通过

叶酸偶联脂质立方液晶后包载抗癌药物喜树碱, 这种新颖的纳米颗粒在靶向癌细胞方面有优越的能力^[29]。生物素能够与癌细胞表面的受体特异性结合并通过受体介导的内吞作用进入到癌细胞中^[30], 用生物素偶联在脂质立方液晶表面后包载紫杉醇治疗人宫颈腺癌细胞的研究发现, 偶联了生物素的药物在癌细胞内的浓度高于没有偶联生物素的药物, 证实了这种方式确实有癌细胞靶向治疗作用^[31]。磷脂聚乙二醇马来酰亚胺聚合物修饰的脂质立方液晶包载紫杉醇对卵巢癌细胞也有靶向作用^[32]。顺铂是一种治疗癌症的药物, 通过利用脂质立方液晶的靶向作用证实以脂质立方液晶作为载药体的顺铂对结肠癌细胞有很强的靶向作用^[33]。

3.2 脑组织靶向 当今, 人口老龄化和外周环境等种种因素造成人们患脑部疾病的风险日益增加, 脑组织因具有血脑屏障从而限制了药物进入, 一般

来说,只有相对分子质量低的脂溶性物质才能透过血脑屏障进入脑组织^[34]。阿尔茨海默病是现如今对老年人危害最严重的疾病之一,对于此病目前尚无有效的治疗方法,用中草药来延缓此病是一种常用的方法,胡椒碱是一种具有增强记忆功能的天然生物碱,脂质立方液晶具有高度生物相容性和高脂溶性,所以有研究通过改良脂质立方液晶的稳定剂制作出包载胡椒碱的脂质立方液晶并证实该药可以透过血脑屏障且毒副作用小^[35]。多肽、蛋白质和单克隆抗体等生物药物有治疗神经退行性疾病的功效,采用改装的脂质立方液晶包载这些生物大分子药物来靶向脑组织对治疗神经退行性疾病有巨大的意义^[36]。油酰乙醇胺是一种具有神经保护功能的内源性脂质,脂质立方液晶有包载油酰乙醇胺靶向脑组织的潜力^[18]。白藜芦醇是一种多酚类天然药物,有抗抑郁功能,制成脂质立方液晶凝胶后经过鼻腔给药能取得较好的脑靶向作用^[37]。

3.3 其他靶向 经皮给药系统与传统口服给药系统相比能够缓解肝脏首过效应、服药量大等缺点,因此得到国内外学者的关注,辣椒素是从辣椒科植物果实中提取的天然生物碱,常被用于治疗银屑病等一些皮肤疾病,皮肤靶向给药是辣椒素的最佳给药方式,利用脂质立方液晶自身的靶向特点制成的辣椒素脂质立方液晶凝胶具有很强的皮肤靶向作用^[38]。丹皮酚是一种具有抗炎活性的天然药物,通过脂质立方液晶作为载药体的丹皮酚与普通丹皮酚软膏作对比证实了丹皮酚脂质立方液晶皮肤靶向性强,具有很大的商业开发价值^[39]。眼病通常使用局部给药的方式如滴眼液来治疗,但是因为泪腺分泌旺盛的原因,所以药物的靶向性差、利用度低,脂质立方液晶因其有很高的生物相容性,因此常被用作眼角膜靶向药物的载体,有学者就使用地塞米松研究了脂质立方液晶眼角膜靶向的作用,证明了脂质立方液晶角膜靶向的功能^[40]。通过硝酸舍他康唑脂质立方液晶治疗真菌性角膜炎对于防止更加严重的眼部真菌感染有很大作用^[41],马来酸噻吗洛尔脂质立方液晶防治青光眼有明显效果,粉防己碱脂质立方液晶也有类似作用^[42-43]。

3.4 靶向效果评价 由于脂质立方液晶载药体的大小导致机体对其吸收的方式不同,可以将脂质立方液晶的靶向作用分为被动靶向、主动靶向和物理化学靶向三类^[31]。通过检测目的部位的药物浓度鉴定药物在体内的靶向效果;利用荧光显微镜分析靶向脂质立方液晶在细胞中的摄取情况,并使用流式细胞术进行定量分析^[44]。

4 结语与展望

脂质立方液晶由于其本身结构上的特点,将其作为载药体有着无可比拟的优势;高载药量和高生物相容性都是脂质立方液晶载药体靶向治疗得天独厚的条件。但是目前对于脂质立方液晶制备的研究还很局限,材料较为单一;对于脂质立方液晶的相关标准还不完善;对机体的毒副作用也研究较少;制作成本较为高昂,所以还需要研究者投入更多的精力来开发成本低廉的新型脂质立方液晶。目前关于脂质立方液晶的靶向性的研究主要还是其自身靶向性,很少有利用已经成熟的靶向技术配合脂质立方液晶自身靶向性来增强其靶向作用的研究报道,因此随着脂质立方液晶的材料和制备工艺的创新并结合成熟的靶向技术将会为脂质立方液晶载药体在今后靶向治疗恶性疾病的应用研究带来更大发展。

参考文献:

- [1] Mo J, Milleret G, Nagaraj M. Liquid crystal nanoparticles for commercial drug delivery[J]. *Liquid Crystals Reviews*, 2017, 5(2): 69-85.
- [2] Andrienko D. Introduction to liquid crystals [J]. *Journal of Molecular Liquids*, 2018, 7(4): 1-24.
- [3] Ingo D, Shakhawan A Z. Lyotropic liquid crystal phases from anisotropic nanomaterials [J]. *Nanomaterials*, 2017, 7(10): 1-28.
- [4] Zabara A, Mezzenga R. Controlling molecular transport and sustained drug release in lipid-based liquid crystalline mesophases [J]. *Journal of Controlled Release*, 2014, 188: 31-43.
- [5] Wadsten-Hindrichsen P, Bender J, Unga J, et al. Aqueous self-assembly of phytantriol in ternary systems: Effect of monoolein, distearoylphosphatidylglycerol and three water-miscible solvents

- [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2007, 315(2): 701–713.
- [6] Younus M, Hawley A, Boyd B J, *et al.* Bulk and dispersed aqueous behaviour of an endogenous lipid, selachyl alcohol; Effect of Tween 80 and Pluronic F127 on nanostructure [J]. *Colloids & Surfaces B Biointerfaces*, 2018, 169: 135–142.
- [7] Rama P, Stefan S. Temperature triggering of kinetically trapped self – assemblies in citremphospholipid nanoparticles [J]. *Chemistry and Physics of Lipids*, 2018, 216: 30–38.
- [8] Spicer P T. Progress in liquid crystalline dispersions; Cubosomes [J]. *Current Opinion in Colloids and Interface Science*, 2005, 10(5/6): 274–279.
- [9] Siekmann B, Bunjes H, Koch M H J, *et al.* Preparation and structural investigations of colloidal dispersions prepared from cubic monoglyceride – water phases [J]. *International Journal of Pharmaceutics (Kidlington)*, 2002, 244(1/2): 33–43.
- [10] Vinod K R, Sravya K, Sandhya S, *et al.* Tailoring active compounds across biological membranes by cubosomal technology: an updated review [J]. *Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences*, 2013, 22(4): 303–313.
- [11] Mezzenga R, Meyer C, Servais C, *et al.* Shear rheology of lyotropic liquid crystals; a case study [J]. *Langmuir*, 2005, 21(8): 3322–3333.
- [12] Spicer P T, Small W B, Small W B, *et al.* Dry powder precursors of cubic liquid crystalline nanoparticles (cubosomes) [J]. *Journal of Nanoparticle Research*, 2002, 4(4): 297–311.
- [13] Yosra E, Samar E, Doaa A, *et al.* Novel piperine – loaded Tween – integrated monoolein cubosomes as brain – targeted oral nanomedicine in Alzheimer ' s disease: pharmaceutical, biological, and toxicological studies [J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2015, 10: 5459–5473.
- [14] Mansour M, Kamel A O, Mansour S, *et al.* Novel polyglycerol – dioleate based cubosomal dispersion with tailored physical characteristics for controlled delivery of ondansetron [J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2017, 156: 44–54.
- [15] Lian R, Lu Y, Qi J, *et al.* Silymarin glyceryl monooleate/ poloxamer 407 liquid crystalline matrices: physical characterization and enhanced oral bioavailability [J]. *Aaps Pharmscitech*, 2011, 12(4): 1234–1240.
- [16] Hojun K, Jaek S, Yunju C, *et al.* Microfluidics synthesis of gene silencing cubosomes [J]. *ACS Nano*, 2018, 12(9): 9196–9205.
- [17] Wei Y, Zhang J, Zheng Y, *et al.* Cubosomes with surface cross – linked chitosan exhibit sustained release and bioavailability enhancement for vinpocetine [J]. *RSC Advances*, 2019, 9(11): 6287–6298.
- [18] Younus M, Prentice R N, Clarkson A N, *et al.* Incorporation of an endogenous neuromodulatory lipid, oleoylethanolamide, into cubosomes: nanostructural characterization [J]. *Langmuir*, 2016, 32(35): 8942–8950.
- [19] Gazga U C, Rivera B E, Pérez H G, *et al.* Physicochemical characterization and thermal behavior of hexosomes containing ketoconazole as potential topical antifungal delivery system [J]. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2018, 45(1): 168–176.
- [20] Patil R P, Pawara D D, Gudewar C S, *et al.* Nanostructured cubosomes in an in situ nasal gel system; an alternative approach for the controlled delivery of donepezil HCl to brain [J]. *Journal of Liposome Research*, 2018, 2: 1–10.
- [21] Salah S, Mahmoud A A, Kamel A O. Etodolac transdermal cubosomes for the treatment of rheumatoid arthritis: ex vivo permeation and in vivo pharmacokinetic studies [J]. *Drug Delivery*, 2017, 24(1): 846–856.
- [22] Reddy M S, Nagadurga N. Formulation and vitro evaluation of gastro retentive in situ floating gels of losartan potassium cubosomes [J]. *Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2017, 4(12): 4214–4225.
- [23] Maria C, Natassa P, Stergios P, *et al.* Cubic lyotropic liquid crystals as drug delivery carriers: Physicochemical and morphological studies [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2018, 550(1/2): 57–70.
- [24] Shi J, Kantoff P W, Wooster R, *et al.* Cancer nanomedicine: progress, challenges and opportunities [J]. *Nature Reviews Cancer*, 2016, 17(1): 20–37.
- [25] Nazaruk E, Majkowska – Pilip A, Bilewicz R. Lipidic cubic – phase nanoparticles – cubosomes for efficient drug delivery to cancer cells [J]. *Chem Plus Chem*, 2017, 82(4): 570–575.
- [26] Nasr M, Ghorab M K, Abdelazem A. *In vitro* and *in vivo* evaluation of cubosomes containing 5 – fluorouracil for liver targeting [J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2015, 5(1): 79–88.
- [27] Murgia S, Bonacchi S, Falchi A M, *et al.* Drug – loaded fluorescent cubosomes: versatile nanoparticles for potential theranostic applications [J]. *Langmuir*, 2013, 29(22): 6673–6679.
- [28] Raj K T, Ju Y C, Bijay K P. Multilayer – coated liquid crystalline nanoparticles for effective sorafenib delivery to hepatocellular carcinoma [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2015, 7(36): 20360–20368.
- [29] Caltagirone C, Falchi A M, Lampis S, *et al.* Cancer – cell –

- targeted theranostic cubosomes[J]. *Langmuir*, 2014, 30(21): 6228–6236.
- [30] Russell-Jones G, Metavish K, Mcewan J, *et al.* Vitamin-mediated targeting as a potential mechanism to increase drug uptake by tumours[J]. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2004, 98(10): 1625–1633.
- [31] Aleandri S, Bandera D, Mezzenga R, *et al.* Biotinylated cubosomes: a versatile tool for active targeting and co-delivery of paclitaxel and fluorescein-based lipid dye [J]. *Langmuir*, 2015, 31(46): 12770–12776.
- [32] Jiali Z, Rodney L, Nuzhat A, *et al.* Paclitaxel-loaded self-assembled lipid nanoparticles as targeted drug delivery systems for the treatment of aggressive ovarian cancer [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2018, 10(30): 25174–25185.
- [33] Saber MM, Al-Mahallawi A M, Nassar N N, *et al.* Targeting colorectal cancer cell metabolism through development of cisplatin and metformin nano-cubosomes[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18: 1–11.
- [34] Alyautdin R, Khalin I, Nafeeza M I, *et al.* Nanoscale drug delivery systems and the blood-brain barrier[J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2014, 9(1): 795–811.
- [35] Yosra E, Samar E, Doaa A, *et al.* Novel piperine-loaded Tween-integrated monoolein cubosomes as brain-targeted oral nanomedicine in Alzheimer's disease: pharmaceutical, biological, and toxicological studies[J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2015, 10: 5459–5473.
- [36] Hanisah A, Mike S, Sarah H, *et al.* Stabilising cubosomes with Tween 80 as a step towards targeting lipid nanocarriers to the blood-brain barrier[J]. *European Journal of Pharmaceutics & Biopharmaceutics*, 2016, 104: 148–155.
- [37] Ahirrao M, Shrotriya S. In vitro and in vivo evaluation of cubosomal in situ nasal gel containing resveratrol for brain targeting[J]. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2017, 43(10): 1686–1693.
- [38] Xinsheng P, Yanfang Z, Ke H, *et al.* Characterization of cubosomes as a targeted and sustained transdermal delivery system for capsaicin [J]. *Drug Design, Development and Therapy*, 2015, 9: 4209–4218.
- [39] Li J C, Zhu N, Zhu J X, *et al.* Self-assembled cubic liquid crystalline nanoparticles for transdermal delivery of paeonol[J]. *Medical Science Monitor*, 2015, 21: 3298–3310.
- [40] Gan L, Han S, Shen J, *et al.* Self-assembled liquid crystalline nanoparticles as a novel ophthalmic delivery system for dexamethasone: Improving precocular retention and ocular bioavailability[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2010, 396(1/2): 179–187.
- [41] Younes N F, Abdel-Halim S A, Ellassasy A I. Corneal targeted Sertaconazole nitrate loaded cubosomes: preparation, statistical optimization, *in vitro* characterization, *ex vivo* permeation and *in vivo* studies[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2018, 553(1/2): 386–397.
- [42] Huang J, Peng T, Li Y, *et al.* Ocular cubosome drug delivery system for timolol maleate: preparation, characterization, cytotoxicity, *ex vivo*, and *in vivo* evaluation[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2017, 18(8): 2919–2926.
- [43] Liu R, Wang S, Fang S, *et al.* Liquid crystalline nanoparticles as an ophthalmic delivery system for tetrandrine: development, characterization, and *in vitro* and *in vivo* evaluation [J]. *Nanoscale Research Letters*, 2016, 11: 1–12.
- [44] Ou N, Sun Y, Zhou S, *et al.* Evaluation of optimum conditions for, *Achyranthes bidentata*, polysaccharides encapsulated in cubosomes and immunological activity, *in vitro*[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2017, 109: 748–760.

(编辑:李文平)