

溶致液晶在中药新型给药系统中的研究现状、 存在问题及其对策

叶天健¹, 马美娟², 钱帅², 高缘², 于明君³, 魏元锋^{2*}

(1. 浙江永宁药业股份有限公司, 浙江 台州 318020; 2. 中国药科大学 中药学院, 南京 211198;
3. 东山街道社区卫生服务中心, 南京 211101)

[摘要] 溶致液晶(LLC)是由两亲性分子溶于极性溶剂中后相互缔结形成的具有各种几何形状或三维结构的有序体系,通常具有优异的载药适用性、较高的载药量、较好的生物黏附性及透皮促渗性等特点。笔者通过综合分析课题组前期对 LLC 给药系统的研究经验、成果以及相关研究报道,系统论述了 LLC 在中药新型给药系统领域,尤其是中药经皮及黏膜给药系统以及中药口服微粒给药系统方面的研究现状、研究价值以及开发潜力。由于目前中药领域 LLC 研究起步较晚,存在的诸多基础研究问题有待于进一步完善,该文对这些问题进行了归纳总结,并提出了相应研究对策:①基于对单一化学成分 LLC 的研究方法,结合中药自身特点,进一步加强对中药 LLC 给药系统的基础研究;②加强中药化学成分释药机制的研究,并进行同步缓释中药 LLC 给药系统的基础研究;③开发适用于中药的新型 LLC 材料;④完善中药 LLC 质量评价体系;⑤探索适用于产业化的 LLC 制备工艺。

[关键词] 溶致液晶; 中药; 新型给药系统; 应用前景; 液晶纳米粒; 产业化; 质量评价体系

[中图分类号] R22;R94;O753+2;R28;TB3;G353.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)16-0229-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20190947

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190116.0946.002.html>

[网络出版时间] 2019-01-17 14:45

Research Status, Problems and Countermeasures of Lyotropic Liquid Crystal in New Drug Delivery Systems of Traditional Chinese Medicine

YE Tian-jian¹, MA Mei-juan², QIAN Shuai², GAO Yuan², YU Ming-jun³, WEI Yuan-feng^{2*}

(1. Zhejiang Yongning Pharmaceutical Co. Ltd., Taizhou 318020, China;
2. School of Traditional Chinese Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China;
3. Dongshan Community Health Service Center, Nanjing 211101, China)

[Abstract] Lyotropic liquid crystal is an ordered system with various geometric shapes or three-dimensional structures formed by the interaction of amphiphilic molecules dissolved in polar solvents, and has the characteristics of excellent drug applicability, high drug loading, good bioadhesive property and high transdermal permeability. Through a comprehensive analysis of the research results in this research group and the related research reports of LLC drug delivery system, the authors systematically discussed the research value, development potential and research status of LLC in the field of new drug delivery system of traditional Chinese medicine (TCM), especially in the percutaneous and mucosal drug delivery system and the oral microparticle drug delivery

[收稿日期] 20180912(018)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81703712);江苏省自然科学基金项目(BK20150703,BK20151438);中国药科大学“双一流”建设项目(CPU2018GY11,CPU2018GY28)

[第一作者] 叶天健,工程师,从事药物新制剂研究与开发工作,E-mail:78916980@qq.com

[通信作者] *魏元锋,博士,助教,从事中药制剂学研究,E-mail:weiyuanfengyuer@yeah.net

system of TCM. At the same time, due to the current research field of TCM-LLC drug delivery system starts late, many of the basic research problems to be further perfect, this paper had carried on the induction summary to these problems, and put forward the research countermeasures: ①the basic research of TCM-LLC drug delivery system should be strengthened by referencing the research experience and methods of LLC drug delivery system of single chemical component combined with TCM characteristics, ②the research on the release mechanism of the chemical components in TCM should be strengthened, and the basic research on the LLC drug delivery system of synchronized sustained release TCM should be carried out, ③development of new LLC materials applicable to TCM, ④the quality evaluation system of TCM-LLC should be improved, ⑤to explore the LLC preparation process suitable for industrialization.

[**Key words**] lyotropic liquid crystal; traditional Chinese medicine; new drug delivery system; application prospect; liquid crystal nanoparticles; industrialization; quality evaluation system

1888 年,奥地利植物学家 Reinitzer 首先观察到液晶(liquid crystal, LC)现象,1889 年德国物理学家 Lehmann 对此现象进行了研究,并提出 LC 这一术语^[1]。LC 根据其形成条件和组成可分为热致液晶(thermotropic liquid crystal, TLC)与溶致液晶(lyotropic liquid crystal, LLC)。TLC 是由温度变化引起的,目前广泛应用于显示器等电子产品。而 LLC 是指一定浓度的 LLC 材料[通常为两亲性分子,如单油酸甘油酯(glyceryl monooleate, GMO)]分散在水等适宜分散介质后,依赖于双亲性分子中极性基团间的静电力和非极性基团间的范德华力等,相互缔合形成的热力学稳定的具有各种几何形状或三维结构的有序体系(层状相、立方相、六角相等结构)^[2]。LLC 体系通常具有双分子层的夹心结构,不同类型的药物分子均可包裹其中,以适用于制备各种药物递送载体。

中药新型给药系统的研究是中药制剂创新研究的热点和难点,目前,脂质体、微囊、微球等已开始应用于该领域的创新研究。与上述新型给药系统相比,LLC 具有较强的载药适应性、较高的载药量以及良好的促渗性、生物黏附性和稳定性等特点,可能更适于具有复杂化学成分特点的中药新型给药系统的研制,尤其在中药经皮及黏膜、口服等新型给药系统方面表现出了一定的优势。在前期研究基础上,本文结合相关研究文献,拟对 LLC 在中药新型给药系统领域的研究现状与前景、存在问题以及策略等进行了论述,以期为推动这一新技术在中药领域的应用提供参考。

1 LLC 在中药新型给药系统中的应用研究

1.1 中药经皮及黏膜给药系统

由于 LLC 材料具有优异的安全性、良好的皮肤及黏膜生物亲和性^[3]、较强的生物黏附性及良好的促渗作用等^[4-6],

使得经皮及黏膜给药系统成为目前 LLC 最为热门的研究与应用领域。目前,中药 LLC 经皮或黏膜给药系统的研究也已展开,但主要以中药单体成分为主,例如 ZHANG 等^[7]将难以透皮吸收的黄芩苷载入 GMO,二甘醇单乙醚(Transcotol P)和水形成的立方相液晶凝胶(cubic phase gel, CPG)内,其 12 h 经皮透过量较卡波姆水凝胶体系提高了 76.7 ~ 200.2 倍;朱娜^[8]制备的丹皮酚脂质立方液晶纳米凝胶与市售丹皮酚软膏以及普通凝胶相比,同样显示出了更为优越的透皮性能,且药物滞留量显著高于其他 2 种制剂,表现出了良好的皮肤靶向性;而彭新生等^[9]制备的辣椒碱立方液晶纳米粒相对于辣椒碱软膏剂而言并无促渗作用,但该立方液晶纳米粒制剂中的辣椒碱在角质层、表皮层与真皮层中的滞留量明显高于软膏剂,同样显示出了良好的皮肤靶向性;李菁等^[10]采用高压均质法制备了眼用硝酸毛果芸香碱液晶纳米粒,改善了其油水分配系数,进一步提高了硝酸毛果芸香碱在角膜层中的渗透性,且滞留在角结膜囊内的液晶可作为药物储库,持续释放药物,起到一定的缓释作用,另外,因为液晶的生物黏附性,给药后能黏附于眼表黏膜层,降低眼部清除率,延长了药物在眼表滞留时间,降低了全身毒副作用;Salmazi 等^[11]研究发现制备的姜黄素液晶阴道黏膜给药系统较姜黄素溶液剂展现出了更好的抗白色念珠菌活性,认为 LLC 是一种良好的阴道黏膜给药载体。

除去中药单体成分外,LLC 在多成分中药提取物尤其是中药复方经皮或黏膜给药系统的研究同样是令人期待的。LLC 具有较好的药物包载适应性与较大的载药量,适于中药理化性质复杂、给药剂量大的特点,常用的 LLC 材料(如 GMO 等两亲性高分子材料)结构中既有亲水基也有疏水基,与不同性质

药物分子均有着良好的亲水性,并对药物有一定的增溶作用^[12],因此,可能更适用于载药剂量大、理化性质复杂的中药提取物;此外,LLC 材料纳米化后制备成的液晶纳米粒(liquid crystal nanoparticles, LCNPs)拥有巨大的膜表面积^[13],其载药能力通常也高于其他微粒载药体系。如本课题组进行的中药芫花提取物经皮给药 LCNPs 的研究,发现 LCNPs 对芫花提取物的包封率与载药量显著好于脂质体、环糊精与微球等现有微粒载药系统。此外,LLC 良好的促渗作用甚至可以使大分子药物顺利透过皮肤^[4],预示其在中药大分子(如多糖、蛋白类等)经皮及黏膜给药系统中也具有良好的应用前景。

1.2 中药口服微粒给药系统 LLC 凝胶经过热处理法、机械搅拌法、乳化法等手段纳米化后可制备成 LCNPs^[14]。LCNPs 为多层囊泡结构,类似于多囊脂质体,粒子大小从几十纳米到几十微米,宏观上以微粒分散体形式存在^[15]。与现有纳微米载药体系(环糊精、脂质体、微囊、微球等)相比,在 LCNPs 独特的双连续水区和脂质区的闭合脂质双层“蜂窝状

(海绵状)”结构中,内部双水道直径约 5 nm,双层膜厚度约 3.5 nm,拥有巨大的膜表面积^[13],使其具较高的载药量,见图 1。此外,LLC 结构中既有亲水基也有疏水基,亲水性药物可包载于脂质极性头部或水通道附近,而亲脂性药物可被载入脂质双分子层,两亲性药物则包载于两者之间,因此,能同时包含不同极性的活性成分,见图 2^[16]。上述特点是 LCNPs 能实现对中药中不同分子大小与极性的各类化学成分同时进行载药的基础。例如 dos Santos Ramos 等^[17]成功将含有多种成分的仙人掌提取物包裹于由油酸、聚氧丙烯-5-聚氧乙烯-20 鲸蜡醇及卡波姆 947P 形成的各向同性 LLC 前体制剂中。

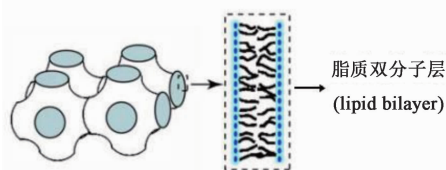


图 1 反向立方液晶的结构
Fig.1 Structure of reverse cubic liquid crystal

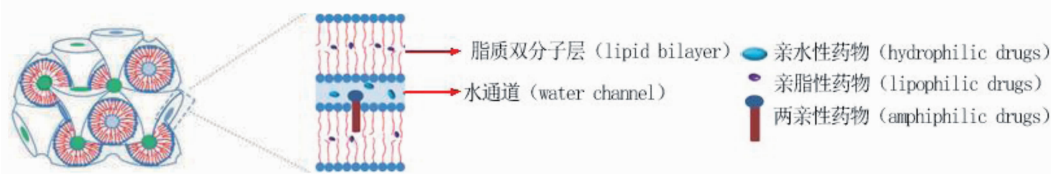


图 2 药物在立方相液晶中的分布
Fig.2 Distribution of drugs in cubic phase liquid crystal

在中药口服微粒给药系统研究领域,LCNPs 在以下几个方面展现出了较好的研发潜力。

①提高难溶性中药成分的溶出及生物利用度。本课题组前期将丹皮酚制成 LLC 纳米自乳化系统,结果发现相对于丹参片,LLC 自乳化体系中丹皮酚的相对生物利用度高达 379.81%^[18];廉茹月^[19]以 GMO, poloxamer 407 (P407) 为材料,采用溶剂-熔融法制备得到了水飞蓟素立方液晶前体骨架,与市售胶囊剂相比,水飞蓟素立方液晶前体在 Beagle 犬中的生物利用度约为胶囊剂的 3.46 倍;而付建武^[20]制备的复方姜黄素(含姜黄素、胡椒碱等) LCNPs 口服给药后主成分相对生物利用度相比原料药提高了近 15 倍。

②降低中药毒副作用、提高中药成分稳定性。已有研究表明 LCNPs 作为药物载体可降低药物的毒副作用^[21]。提高稳定性方面,本课题组将中药活性成分长春西汀^[22]、丹皮酚^[18]、姜黄素^[23]等经

GMO 包封后,丹皮酚的光照稳定性、挥发稳定性,长春西汀的抗酯解能力以及姜黄素在高温、光照和强碱环境中的稳定性均得到显著提高。LCNPs 提高中药成分稳定性主要基于 2 个方面,分别为维持药物结构的完整性^[24]以及保护药物免受胃肠道中酶等的降解^[25]、保护稳定性差的药物免受氧化和水解。

③用于中药缓释制剂的制备。药物经 LCNPs 包封后,双分子层的屏障作用对药物的释放起到了阻碍的作用;此外,LCNPs 基质的不可消化性及胃内滞留性也是缓释作用产生的原因^[26-27]。例如本课题组制备的中药活性成分长春西汀缓释给药系统,即通过双分子层的屏障作用机制实现了良好的缓释作用^[22];付建武^[20]制备的复方姜黄素(含姜黄素、胡椒碱等) LCNPs 较直接给予原药混悬液主要成分达峰时间显著延后,表现出了良好的缓释效果。

④用于中药靶向给药系统的制备。被动靶向

性:作为微粒给药系统,LCNPs 因为有着与病原体相似的大小从而易于被免疫系统识别,有助于抗原呈递细胞(antigen presenting cell,APC)的识别和吞噬,实现被动靶向给药^[28]。主动靶向性:本课题组前期研究通过以下 3 种方式实现了中药活性成分 LCNPs 主动靶向性。第一是脑靶向性,受江苏省自然科学基金项目(BK20150703)资助,本课题组通过对 LLC 材料 GMO 中接入脑靶向受体 OX26 以制备 OX26-PEG-LCNPs 微粒给药系统,通过 OX26 的主动介导作用实现所装载的中药活性成分紫杉醇非侵入性脑靶向给药,见图 3。第二是鼻腔脑靶向,受江苏省自然科学基金项目(BK20151438)资助,本课题组借助于 LLC 的高载药量以及优异的载药适用性,构建了中药提取物鼻腔给药 LCNPs,通过 LLC 的黏附作用延长 LCNPs 中药物在鼻腔中的滞留,提高药物的鼻腔吸收,实现非侵入性脑靶向给药。第三是肿瘤靶向性,受国家自然科学基金项目(81703712)资助,本课题组通过壳聚糖表面修饰的中药芫花提取物 LCNPs 透皮给药系统实现了黑色素瘤的靶向给药,以提高中药芫花抗黑色素瘤效果。

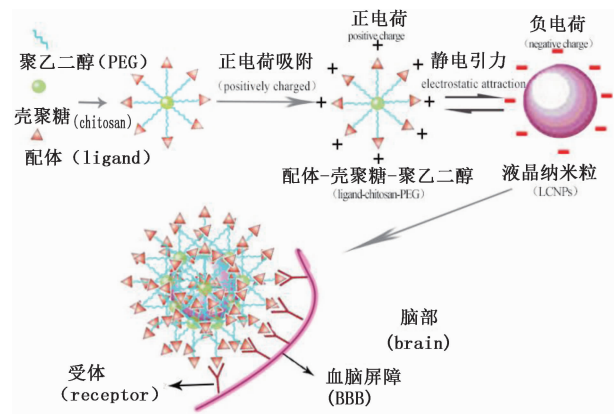


图 3 受体介导的主动脑靶向 LCNPs 组成及血脑屏障(BBB)转运示意

Fig. 3 Schematic illustration of composition of receptor-mediated active brain targeting LCNPs and blood brain barrier (BBB)

2 中药 LLC 存在的问题及策略

2.1 对单一中药活性成分研究较多,而复杂化学成分中药提取物研究较少 LLC 载药系统的研究目前主要集中于化药,而在中药领域,主要集中于中药单一组分,其研究思路、方法与化药相同。针对单味中药和中药复方提取物的 LLC 给药系统的研究目前并不多,尚无研究经验可供借鉴。充分借鉴单一化学成分 LLC 研究的相关理论、经验与方法,同时结合中药自身的特点,对具有复杂化学成分特点的

中药提取物 LLC 给药系统的研究策略进行探索,应是未来多成分中药 LLC 发展的必由之路。

2.2 LLC 中中药复杂化学成分释药机制的研究不足 中药提取物中所含化学成分的理化性质往往存在较大差异,在 LLC 中可能具有不同的释药特征。由于中药的多组分、多环节、多靶点协同起效的作用特点,理论上要求不同的化学成分能够同步释放,如何通过材料选择、处方及工艺研究实现上述释药目标依然有待进一步研究。此外,对于中药经皮及黏膜等 LLC 制剂,其释药机制研究目前仅局限于表观层面,缺少深层次机制探讨。因此,应进行 LLC 材料性质-中药化学成分理化性质-制备工艺-释药特征的关联研究,阐明 LLC 中药物释放机制,并为设计中药 LLC 给药系统提供理论指导。

2.3 适于中药的新型 LLC 材料较少 目前 LLC 可选择的制备材料较少,不能很好满足中药制剂的需要。目前,常用的 LLC 材料是 GMO,但因其含有酯键,容易水解,且一定比例中药提取物的掺入以及溶液的 pH 等因素均可能会对其 LLC 相态的微结构和稳定性产生一定影响。此外,对一些特性 LLC 材料(靶向性及缓控释 LLC 材料等)的研究和发展也远远落后于如脂质体、环糊精等新型载体材料。因此,发现和研制新型液晶材料也是促进 LLC 在药物新制剂发展与应用方面的一项重要内容。

2.4 相关质量评价体系不完善 建立完善的中药 LLC 质量评价体系是推动 LLC 在中药领域应用和发展的重要保障,但目前中药 LLC 的质量评价体系尚不完善,建议可参照单一组分的 LLC 质量评价方法并结合中药特殊性建立相关质量评价体系。

2.4.1 建立完善的中药 LLC 表征体系 可完全借鉴单一成分的 LLC 表征手段,如采用偏光显微镜(polarizing optical microscope, POM),透射电子显微镜(transmission electron microscope, TEM),扫描电子显微镜(scanning electron microscope, SEM),小角 X 射线散射(small angle X-ray scattering, SAXS)以及差示扫描量热分析(differential scanning calorimetry, DSC)和红外光谱(infrared spectroscopy, IR)等。

2.4.2 建立可靠的包封率测定方法 同样可借鉴单一化学成分 LLC 包封率测定方法,根据所含化学成分群的性质建立 LLC 中所装载药物的提取方法,如透析法、凝胶色谱法等,也可视情况采用不进行分离而直接分析测定的方法,如荧光淬灭法、电子自旋共振光谱法等。

2.4.3 建立中药 LLC 定性、定量指标成分的选择、

提取与测定方法 若中药药效物质基础明确,可选择药效物质基础作为指标成分,但鉴于目前多数中药药效物质基础不明确的研究现状,可根据相关药品标准、指导原则等选择合适的指标成分。LLC 中指标成分的提取应首先采用超声、微波或其他合适手段对 LLC 结构进行破坏,以使包封的相关成分充分释放后提取出来,然后进一步采用光色谱等分析方法进行测定。

2.4.4 建立不同类型制剂的特性检查项目 LLC 可设计成经皮及黏膜、口服、注射等多种剂型,应根据不同剂型的要求,建立相应的特性检查方法,如经皮及黏膜给药 LLC 需建立黏着力、粒度、透皮释放度、刺激性检查等方法,口服 LCNPs 需建立粒度分布、体外释放度、体内药动学、药效学等评价方法等。

2.5 适于产业化的 LLC 制备方法有待于进一步完善 以 LCNPs 为例,LCNPs 制备方法主要有 2 种:①“由大到小”,即先制备成 LLC,然后通过高压均质或超声粉碎成 LCNPs。②“由小到大”,称为前体注入法,即先将 LLC 材料溶解于适量的有机溶剂中,搅拌使其形成透明的、低黏度的前体溶液,再将前体溶液缓慢地滴入水相中,搅拌使其混合均匀后即得^[15]。方法①制备快速、简单、较少使用有机溶剂,但因为有高能输入,可能会破坏 LLC 的结构,且可能会引起热敏性物质的稳定性问题;采用方法②制备的 LCNPs 的粒径及稳定性均优于方法①,但温度控制、搅拌速度、搅拌时间等有严格要求,且制备过程可能会引入较多的有机溶剂。说明上述 2 种制备方法均需进一步完善。此外,目前 LLC 的制备仅局限于实验室研究,尚未实现产业化,同时,目前还缺少适用于 LLC 产业化制备的专门设备,故开发相应设备并对相关参数进行精准控制,也是 LLC 技术应用与推广的困难之一。

3 讨论

综上所述,笔者通过分析本课题组前期对 LLC 研究的经验、成果以及相关研究报道,认为 LLC 在中药新型给药系统领域具有良好的研究价值与开发应用潜力。LLC 较强的载药适用性和较高的载药量是其适用于中药的重要原因,同时,其良好的生物黏附性及促渗作用为中药经皮及黏膜给药系统提供了新的药物载体。另外,LLC 纳米化后制备得到的 LCNPs,又为具有复杂化学成分特点的中药提取物提供了一种新的微粒载药系统,可提高难溶性中药成分的溶出及生物利用度,并降低其毒副作用、提高其稳定性;LCNPs 亦可用于制备中药口服缓释制剂,

LLC 材料经修饰后可进一步用于中药靶向微粒给药系统的研究或制备,这些均可为 LLC 在中药新型给药系统中的研究、应用与发展提供思路与参考。

[参考文献]

- [1] 李彦,张庆敏,黄福志,等. 表面活性剂溶致液晶体系研究进展[J]. 大学化学,2000,15(1):5-9.
- [2] GUO C, WANG J, CAO F, et al. Lyotropic liquid crystal systems in drug delivery[J]. Drug Discov Today, 2010, 15(23/24):1032-1040.
- [3] 周艳芳,彭新生. 甘油单油酸酯液晶载体材料的体外毒性研究[J]. 中国医药导报,2010,7(10):22-24.
- [4] Rattanapak T, Young K, Rades T, et al. Comparative study of liposomes, transfersomes, ethosomes and cubosomes for transcutaneous immunisation characterisation and *in vitro* skin penetration [J]. J Pharm Pharmacol, 2012, 64(11):1560-1569.
- [5] Lee J B, Lee D R, Choi N C, et al. Efficient dermal delivery of retinyl palmitate: progressive polarimetry and Raman spectroscopy to evaluate the structure and efficacy[J]. Eur J Pharm Sci, 2015, 78:111-120.
- [6] Bouwstra J A, Honeywell-Nguyen P L, Gooris G S, et al. Structure of the skin barrier and its modulation by vesicular formulations [J]. Prog Lipid Res, 2003, 42(1):1-36.
- [7] ZHANG Y, ZHANG K, GUO T, et al. Transdermal baicalin delivery using diethylene glycol monoethyl ether-mediated cubic phase gel[J]. Int J Pharm, 2015, 479(1):219-226.
- [8] 朱娜. 丹皮酚脂质立方液晶纳米凝胶载药体系的制备及性能研究[D]. 蚌埠:蚌埠医学院,2016.
- [9] 彭新生,周艳芳,韩珂,等. 辣椒碱立方液晶纳米粒的制备及体外评价[J]. 中国中药杂志,2014,39(4):644-647.
- [10] 李菁,吴卫军,辛洪亮,等. 硝酸毛果芸香碱眼用液晶纳米粒的研究[J]. 成都医学院学报,2013,8(3):257-261.
- [11] Salmazi R, Calixto G, Bernegossi J, et al. A curcumin-loaded liquid crystal precursor mucoadhesive system for the treatment of vaginal candidiasis [J]. Int J Nanomedicine, 2015, 10:4815-4824.
- [12] 崔福德. 药剂学[M]. 5 版. 北京:人民卫生出版社,2004:237-238.
- [13] PENG X, WEN X, PAN X, et al. Design and *in vitro* evaluation of capsaicin transdermal controlled release cubic phase gels [J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2010, 11(3):1405-1410.
- [14] 吴红兵,霍东风,蒋新国. 脂质立方液晶纳米粒作为

- 药物载体的研究进展 [J]. 药学报, 2008, 43 (5): 450-455.
- [15] 刘丽丽, 陈谢谢, 陈家乐, 等. 脂质立方液晶纳米粒的研究进展及其在经皮给药系统中的应用 [J]. 中国药理学杂志, 2017, 52 (12): 1005-1010.
- [16] CHEN Y, MA P, GUI S. Cubic and hexagonal liquid crystals as drug delivery systems [J]. Biomed Res Int, 2014, doi: 10. 1155/2014/815981.
- [17] dos Santos Ramos M A, Calixto G, de Toledo L G, et al. Liquid crystal precursor mucoadhesive system as a strategy to improve the prophylactic action of *Syngonanthus nitens* (Bong.) Ruhland against infection by *Candida krusei* [J]. Int J Nanomedicine, 2015, doi: 10. 2147/IJN. S92638.
- [18] 郝天云. 含单油酸甘油酯的液晶自乳化给药系统 [D]. 南京: 中国药科大学, 2014.
- [19] 廉茹月. 单油酸甘油酯/泊罗沙姆 407 立方液晶骨架用于提高水飞蓟素生物利用度的研究 [D]. 上海: 复旦大学, 2011.
- [20] 付建武. 复方姜黄素脂质立方液晶的制备、表征与评价 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2013.
- [21] Jain S, Yadav P, Swami R, et al. Lyotropic liquid crystalline nanoparticles of amphotericin B; implication of phytantriol and glyceryl monooleate on bioavailability enhancement [J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2018, 19 (4): 1699-1711.
- [22] 刘承然. 长春西汀液晶给药系统的研究 [D]. 南京: 中国药科大学, 2012.
- [23] 李来存, 付萌, 陈娟, 等. 单油酸甘油酯/TPGS/壳聚糖脂质纳米粒提高姜黄素稳定性的研究 [J]. 中南药学, 2014, 12 (5): 397-401.
- [24] Lesile S B, Puvvada S, Ratna B R, et al. Encapsulation of hemoglobin in a bicontinuous cubic phase lipid [J]. Biochim Biophys Acta, 1996, 1285 (2): 246-254.
- [25] Lukas B. Lipid-based liquid crystals as drug delivery vehicles for antimicrobial peptides [D]. Göteborg: Chalmers University of Technology, 2017.
- [26] Nguyen T H, Hanley T, Porter C J, et al. Nanostructured reverse hexagonal liquid crystals sustain plasma concentrations for a poorly water-soluble drug after oral administration [J]. Drug Deliv Transl Re, 2011, 1 (6): 429-438.
- [27] Nguyen T H, Hanley T, Porter C J, et al. Nanostructured liquid crystalline particles provide long duration sustained-release effect for a poorly water soluble drug after oral administration [J]. J Control Release, 2011, 153 (2): 180-186.
- [28] Rizwan S B, Assmus D, Boehnke A, et al. Preparation of phytantriol cubosomes by solvent precursor dilution for the delivery of protein vaccines [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2011, 79 (1): 15-22.

[责任编辑 刘德文]