

# 溶致液晶递药系统表征方法的研究进展

储晓琴<sup>1,2,3</sup>, 田春玲<sup>1</sup>, 李争光<sup>1</sup>, 蒋建勤<sup>3</sup>, 桂双英<sup>1,2\*</sup> (1. 安徽中医药大学药学院, 合肥 230012; 2. 安徽省中医药科学院药物制剂研究所, 合肥 230012; 3. 中国药科大学中药学院, 南京 211198)

**摘要:**溶致液晶一般是由两亲性脂质高分子材料在极性溶剂中自组装形成的一种胶束缔合,作为一种新型的药物递送载体,研究越来越广泛。目前应用于口服给药、注射给药、皮肤给药、眼部给药、腔道给药(口腔、鼻腔、阴道)等。药用溶致液晶以层状相、反六角相、反立方相见长,不同结构的液晶其内部的分子排列会影响体系内的药物分布、黏度、分子间的相互作用等,进而影响体内外释药行为及药动学特征等,因此对其微观结构的表征至关重要。笔者结合所在课题组对溶致液晶作为递药载体的研究和相关文献,对溶致液晶微观结构的表征方法进行综合阐述,为进一步研究溶致液晶载药系统提供参考。

**关键词:**溶致液晶;表征;偏光显微镜;小角 X 射线散射;差式扫描量热法

doi:10.11669/cpj.2019.19.001 中图分类号:R944 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2019)19-1545-07

## Advances on Characterization of Lyotropic Liquid Crystals as Drug Delivery System

CHU Xiao-qin<sup>1,2,3</sup>, TIAN Chun-ling<sup>1</sup>, LI Zheng-guang<sup>1</sup>, JIANG Jian-qin<sup>3</sup>, GUI Shuang-ying<sup>1,2\*</sup> (1. Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China; 2. Institute of Pharmaceutics, Anhui Academy of Chinese Medicine, Hefei 230012, China; 3. School of Traditional Chinese Medicine, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

**ABSTRACT:** Lyotropic liquid crystal (LLC) is generally a kind of micelle association formed by self-assembly of amphiphilic lipid polymers in polar solvents. It has been applied in the study of drug delivery of administration of oral, skin injection, ocular, and cavity channel routes (including buccal cavity, nasal cavity, vagina), *et al.* Medical liquid crystal mainly includes lamellar phase, inverse hexagonal phase and inverse cubic phase. Inner assembling order in different structures of liquid crystals will affect the drug localization, viscosity, molecular interactions, and further drug release *in vitro* and *in vivo*, pharmacokinetics and so on. Thus, it is very important to characterize their microstructures. In this article, the characterization methods of LLC microstructures are comprehensively described based on the research of LLC as drug delivery carrier and related literatures, which can provide reference for further study of LLC drug delivery system.

**KEY WORDS:** lyotropic liquid crystal; characterization; polarizing microscope; small angle X-ray scattering; differential scanning calorimetry

溶致液晶(lyotropic liquid crystal, LLC)是由两亲性分子溶解在水或其他极性溶剂中形成的具有特殊几何结构的体系,能够包载各种各样的化合物包括亲水性和疏水性药物、核酸、蛋白质等,甚至可以保护核酸、蛋白等生物分子免受降解<sup>[1-2]</sup>。常见的 LLC 结构有层状相(L $\alpha$ )、反相双连续立方相(Q $_{II}$ )和六角相(H $_{II}$ )。Q $_{II}$ 液晶于1968年首次报道,20世纪90年代,开始了将 LLC 作为递药载体的研究<sup>[3-5]</sup>。而国内对 LLC 的研究起步晚,报道少。

近年来,LLC 由于出色的载药性、可调节的释药速度、完美的组织亲和性等,越来越广泛的应用于不同部位的药物递送上,其中经皮及黏膜给药被认为是一种极具发展前景的给药方式。目前脂质纳米粒、微乳、胶束等制剂常用于药物经皮及黏膜给药,但 LLC 与上述制剂相比,具有较强的载药适应性、较低的流动性和较大的生物黏附性,在皮肤或黏膜表面作用持久,从而能提高药物的吸收<sup>[6-7]</sup>。Wang 等<sup>[8-9]</sup>研究表明,LLC 用于眼部给药时,对家兔眼睛几乎没有刺激的迹

**基金项目:**国家自然科学基金项目资助(818038318, 81873019);安徽省高校优秀人才项目资助(gxyq2018025);安徽高校自然科学研究项目资助(KJ2018A0301)

**作者简介:**储晓琴,女,博士,副教授 研究方向:制剂新技术 \* 通讯作者:桂双英,女,教授,博士生导师 研究方向:药物新剂型及中药新产品开发 Tel: (0551)68129125 Fax: (0551)68129125 E-mail: guishy0520@126.com

象。Huang 等<sup>[10]</sup>研究表明,植烷三醇原位液晶对阴道黏膜的刺激较小,可为临床各种阴道给药提供良好的选择。陈玉林<sup>[7]</sup>制备原位液晶用于关节腔注射以达到局部缓释药物的作用。以上均表明 LLC 作为递送载体具有完美的组织亲和性,并且非层状液晶作为药物递送载体具有较好的可持续释放药物的优势,是缓控释经皮给药系统的优选。

用于构建 LLC 体系的材料无毒、生物相容性好、可生物降解,在各种实际应用中显示出巨大的潜力<sup>[11-12]</sup>。植烷三醇(phytatriol,PT)、甘油单油酸酯(glycerol monooleate,GMO)、磷脂、单亚油酸甘油酯(monolinolein,ML)、泊洛沙姆等都可以用作两亲性脂质材料来构建 LLC 递药系统<sup>[2,13-14]</sup>。两亲性分子在水溶液中随着浓度升高至临界胶团浓度以上,形成亲水基朝外,亲油基朝内的正相胶束,脂质分子进一步增多,就缔合成亲水基朝内、亲油基朝外的反相液晶,是一种介于各向同性液体和固体晶体之间的过渡相。随着含水量增加或者温度升高,液晶通常会经历从  $L_{\alpha} \rightarrow Q_{II} \rightarrow H_{II}$  的相变,直至形成反相胶束。这些晶格排列迥然不同的液晶类型见图 1。 $L_{\alpha}$  中水层隔开平行排列的双亲性分子层。 $Q_{II}$  呈含有水和脂质的闭合双层蜂窝状结构,表面积大,两条水通道互不相通,一条封闭,另一条与外水相连接;根据立方晶格结构的特点又可将其分为:双菱型晶格( $Pn3m, Q^{229}$ )、螺旋型晶格( $Ia3d, Q^{224}$ )和体心立方晶格( $Im3m, Q^{229}$ )。非连续型立方相也就是立方胶束相,又分为面心立方(fcc)和体心立方(bcc)。 $H_{II}$  相由 7 个棒状胶束堆积成六角形的截面,呈圆柱体的三维结构,且内外水道彼此隔离。LLC 的内部结构会受到诸多因素的影响,例如温度、pH、添加剂、药物分子的性质、含水量等。目前已有多种方法可对不同结构 LLC 的内部结构进行表征。

本研究结合实验室研究及相关文献,对近年来 LLC 微观结构的表征方法进行归纳整理,以期对溶致液晶在药物载体系统的开发提供参考。

不同结构的 LLC,其内部的分子排列会影响体系内分子的相互作用,进而影响体内外释药行为及药动学特征等,因此对 LLC 微观结构的表征至关重要。LLC 微观结构的表征手段,主要包括显微镜法、差式扫描量热法、小角度 X 射线散射法、流变学、核磁共振法和红外光谱法。

## 1 显微镜法

### 1.1 偏光显微镜法

偏光显微镜(polarizing microscope,PLM)是利用物质的

光学性质差异鉴定其结构的一种特殊显微镜。根据镜检结果判断物质是单折射性(各向同性)如  $Q_{II}$  型、各向同性液体、乳剂等,还是双折射性(各向异性)如  $L_{\alpha}$  相、 $H_{II}$  相液晶<sup>[13]</sup>。视野下观察到均一状态可能是  $Q_{II}$  相或者各向同性液体,但  $Q_{II}$  的黏度远大于后者因而二者得以区分,而乳剂则呈现明显的水滴状。马耳他十字架或者丝状纹理、条纹揭示了  $L_{\alpha}$  的特征,而  $H_{II}$  型在 PLM 下的典型特征是扇形纹理。不同体系的 PLM 照片<sup>[15-16]</sup>,见图 2。

### 1.2 扫描电镜法

扫描电子显微镜(scanning electron microscope,SEM)是用电子束对样品表面进行扫描而获得样品信息的研究工具,并且可以观察到  $5 \mu\text{m} \sim 0.2 \text{nm}$  内样品的表面形态特征<sup>[17]</sup>。用 SEM 观察姜黄素脂质立方液晶混悬液,可见纳米粒形态规整,呈立方结构,粒径均匀<sup>[18]</sup>(图 3);而在特殊条件下将以 GMO、磷脂等材料构建的环孢素 A 六角相纳米粒结晶出来,尺寸能达  $1 \sim 2 \text{mm}$ ,形态清晰规则<sup>[19]</sup>。

### 1.3 透射电镜法

透射电子显微镜(transmission electron microscope,TEM)<sup>[20]</sup>是在电场力的作用下,电子束经聚集、加速运动投射到样品上,电子运动与样品中的成分发生碰撞,导致电子

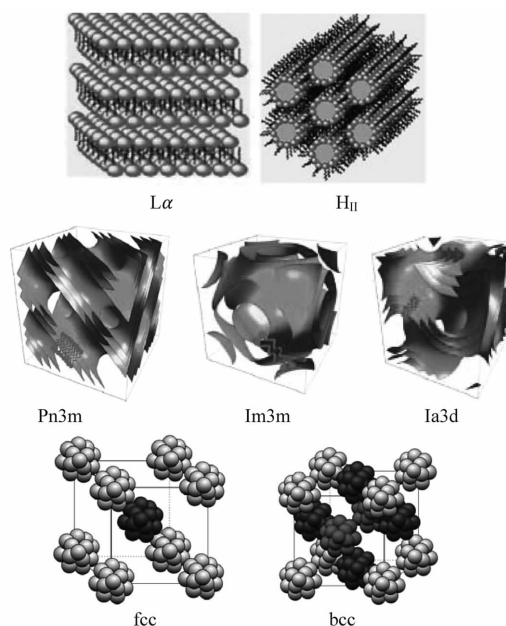


图 1 药用溶致液晶的内部结构示意图

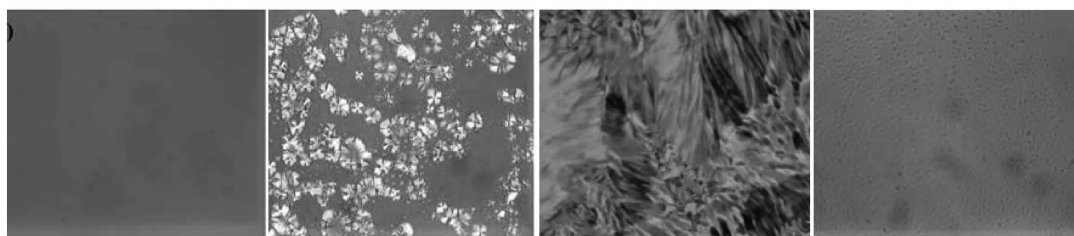


图 2 偏光显微镜(PLM)照片

由左及右分别为:各向同性区, $L_{\alpha}$ , $H_{II}$ ,乳剂

运动轨迹改变,形成立体角散射并于成像器上聚集放大成像。而冷冻透射电镜技术(Cryo-TEM)是运用冷冻断裂法与TEM技术结合,能够更加直观地看到LLC的微观结构<sup>[21]</sup>,可以解决TEM在高真空环境下水分流失导致的样品结构改变的问题(LLC一般由轻元素组成,高能电子束易导致相结构的转变)<sup>[22]</sup>。Cryo-TEM能够直观地观察到液晶的相结构。Keisuke等<sup>[23]</sup>利用Cryo-TEM观察到由赤藓糖醇和泊洛沙姆构成的纳米液晶混悬液中, $H_{II}$ 由4.6 nm的重复结构组成, $Q_{II}$ 相由6.0和9.0 nm的两个重复结构组成。最新的液晶纳米粒研究见图4, $Q_{II}$ 在视野中显示方形,内部蜂巢状<sup>[24]</sup>, $H_{II}$ 显示清晰的六边形,内部显细密条纹<sup>[25]</sup>。

## 2 差示扫描量热法

差示扫描量热法(differential scanning calorimetry, DSC)<sup>[26]</sup>是在程序控温的条件下,根据物质在加热或冷却过程中发生物理化学性质(包括熔化、凝固、晶型转变、分解等)变化伴随的热效应测量样品和参比物的功率差。利用DSC来检测物质宏观微观上理化性质的变化,研究LC晶型及分子间相互作用。Libste<sup>[27]</sup>运用DSC分析磷脂酰胆碱(PC)的加入对GMO/三辛酸甘油酯(TAG)/水组成的六角相体系热力学性质的影响。检测到2个吸热峰见图5。峰A在0℃对应自由水的融熔峰,峰B为TAG + GMO(低共熔混合物)的熔化区。DSC结果表明,体系中PC含量增至20%,体系焓变( $\Delta H_f$ )从不含PC的 $37.3 \text{ J} \cdot \text{g}^{-1}$ 降低到 $2.7 \text{ J} \cdot \text{g}^{-1}$ ,峰B的相变温度约降低3℃;且未检测到PC对峰A焓变的影响。根据两亲性物质的几何参数公式 $CPP = V_s/a_0l$ (其中 $V_s$ 是疏水链体积, $a_0$ 是亲水基团的面积, $l$ 是在熔融状态下疏水链的长度<sup>[2,13]</sup>),可推测PC与GMO/TAG通过疏水作用,减少了参与B峰熔融转变的GMO/TAG分子的数量,进而

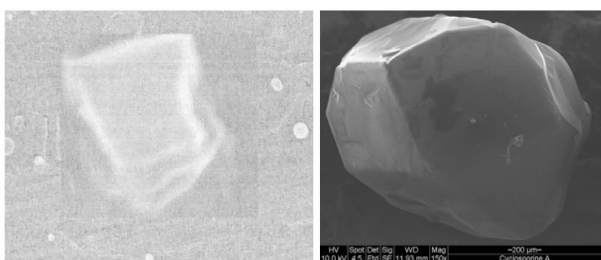


图3 姜黄素及环孢素 A 液晶纳米粒的 SEM 图

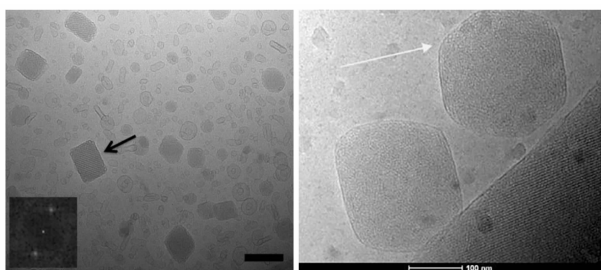


图4 不同 LLC 的 Cryo-TEM(左为  $Q_{II}$  液晶,右为  $H_{II}$  液晶)

增加了有效疏水链的体积,使得相体系的稳定性增加<sup>[28]</sup>。进一步研究液晶相在不同扫描速率下随温度的变化,发现相转变的活化能与系统体积变化成正比;且与活化能有关的尾链部分,反式结构单位越多,相转变的活化能越高<sup>[29]</sup>。

## 3 小角 X 射线散射法 (small angle X-ray scattering, SAXS)

当 X 射线照射到样品上时,样品内部存在的不均匀纳米尺度的电子密度区导致入射光束周围的小角度范围内会出现散射 X 射线,根据样品的各散射峰对应的散射矢量的比值,可以确定晶格类型,见表1<sup>[30]</sup>。SAXS 可以提供层间距的信息,并由此计算出晶格参数,即液晶结构中晶格单元的尺寸,也就是相邻水通道的中心点之间的距离,并进一步计算出水通道半径。当温度改变或者添加剂改变时,相应的 SAXS 图谱也发生变化,因此 SAXS 不仅能提供液晶内部分子排列的几何信息,还可以由此推测客分子的增溶位置、相转变机制等。

Libster等<sup>[27]</sup>利用 SAXS 研究了 PC 对 GMO/TAG/水形成的  $H_{II}$  相晶格常数的影响。体系从不含有 PC 到含有 20% PC 时,晶格参数从 5.71 nm 增加到 6.25 nm;相对于 GMO, PC 增大体系的晶格常数很可能是因为亲水头基的尺寸增大和酰基链的延伸。Qin<sup>[31]</sup>使用 SAXS 对液晶相结构进一步确认,结果见图6。不同浓度的羟基喜树碱(HCPT)吸水后相体系结构并未发生转变。但亦有研究表明,随着盐酸青藤碱的用量增多,晶格参数减少,这与药物在体系中亲水或疏水区的分布有关。

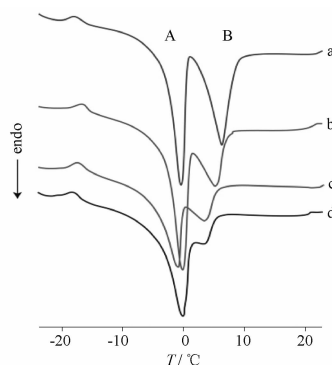


图5 GMO/TAG 水体系的 DSC(GMO/TAG 为 9:1, 含 20% 的水)

A - 0℃对应自由水的融熔峰; B - TAG + GMO(低共熔混合物)的熔化区;  
a - 含 0% 的 PC; b - 含 10% 的 PC; c - 含 15% 的 PC; d - 含 20% 的 PC

表1 不同液晶结构的 SAXS 信息

相结构	Bragg 峰	水通道半径( $r$ )
$L\alpha$	1, 2, 3, 4	-
$H_{II}$	$\sqrt{1}: \sqrt{3}: \sqrt{4}: \sqrt{7}: \sqrt{9}$ 等	$r = (\alpha - 2l)/2$
$Q_{II} - Pn3m$	$\sqrt{2}: \sqrt{3}: \sqrt{4}: \sqrt{6}$ 等	$r = 0.391\alpha - 1$
$Q_{II} - Ia3d$	$\sqrt{6}: \sqrt{8}: \sqrt{14}: \sqrt{16}: \sqrt{20}$ 等	-
$Q_{II} - Im3m$	$\sqrt{2}: \sqrt{4}: \sqrt{6}: \sqrt{8}: \sqrt{10}$ 等	$r = 0.305\alpha - 1$

#### 4 流变学

流变学 (rheology) 是研究物质流动和变形的科学<sup>[32]</sup>。流动是变形的特例 (连续变形), 变形是力作用的结果, 因此流变学也是研究形变与力之间关系的科学, 研究应力和应变 (应变速率) 的关系。McLeish 等<sup>[33]</sup> 对  $Q_{II}$  相研究时提出了著名的 Slip-Plane 模型。假设样品在剪切力的作用下, 样品各个层面与外加剪切应力涡流面平行并且排列一致, 见图 7A。

当应变作用到样品上时, 若样品面间无滑移, 则说明应力仅作用在样品顶面上; 如果样品发生滑移, 则在第一个面上的应变最大, 可以根据滑移面的形变大小, 分析体系的黏弹性。后期研究发现, 此模型同样适合于  $L\alpha$ 、 $H_{II}$  液晶以及凝胶体系。Dima Libster<sup>[27]</sup> 运用流变仪对 GMO-TAG 为 9:1 的 GMO/TAG/水系统  $H_{II}$  液晶的黏弹性进行测定, 以振荡频率 ( $\omega$ ) 为横坐标, 以存储模量  $G'$  和损耗模量  $G''$  为纵坐标,  $H_{II}$  相行为见图 7B。由图 7B 可知, 在低频下  $G'' > G'$ , 低频下的黏性状态是黏弹性流体的特征。当随着角频率 ( $G\omega G$ ) 增加,  $G'$  和  $G''$  都呈单调递增, 在出现  $G'$  与  $G''$  交叉点后出现  $G' > G''$ 。最大弛豫时间是  $G'$  与  $G''$  交叉点频率的倒数 ( $G\tau G_{\max} = 1/G\omega G$ )。该参数表示的是结构化流体受振荡扰动发生变形, 外力解除后恢复平衡构型的特征时间, 也可以利用弛豫时间来分析样品中各成分之间的差异<sup>[33-34]</sup>。在交叉点之后, 系统的弹性特性占主导 ( $G' > G''$ ), 表明结构中黏性消散。在接近交叉点的频率下, 可以归类为“向流动区域的转变”的黏弹性行为。Mezzenga 等<sup>[34]</sup> 还研究了不同构型的  $Q_{II}$  液晶的流变学特征, 发现在脂质种类不变的情况下, 水含量越高, 晶格参数越大, 弛豫时间越短; 而在水含量相同时, 调节脂质种类获得的不同结构的液晶, 弛豫时间也不同。螺旋型的弛豫时间明显长于双菱型, 可能是由于螺旋型的脂质组装更为致密, 表面积最小, 药物从油水界面的扩散速度较双菱型慢。

#### 5 核磁共振法

分子有序组合体各向异性程度的差异可以利用核磁共振 (nuclear magnetic resonance spectroscopy, NMR) 中四极裂分的方法进行测定。因此, 可以用来判断相的结构。若相结构为各向同性的体系, NMR 图谱只出现一个单峰; 若相结构为

各向异性的体系, NMR 图谱呈现两组对称的分裂峰, 且分裂峰的裂分值  $\Delta$  的大小与各向异性程度、重水的含量有关<sup>[35-37]</sup>。可按如下公式推算相结构:  $\Delta = \frac{3}{m} n_b \frac{s}{w} \chi^s$

式中  $n_b$  表示一个表面活性剂分子结合的水分子个数,  $s/w$  为体系中表面活性剂与水的含量比值,  $\chi$  为四极耦合常数, 约为 220 kHz。在  $H_{II}$  中  $m$  为 8;  $L\alpha$  相中  $m$  为 4。

根据公式可以得出, 同一体系  $L\alpha$  (两组分裂峰) 裂分值  $\Delta$  值大于  $H_{II}$  相, 同样也可以推断出体系含水量对  $\Delta$  的影响。采用 NMR 对 GMO/TAG/水体系进行表征, 所得四极裂分谱图见图 8, 可以推断出 A 为  $H_{II}$  相, B 为  $L\alpha$  相和  $Q_{II}$  相的混合体系<sup>[28]</sup>。由卵磷脂-三油酸甘油酯-水 = 58:11:31 构成的空白液晶体系, 采用  $^2H$ -NMR 表征其四级分裂值是 617 Hz,  $^{31}P$ -NMR 表明 P 的化学位移各向异性值是 23 ppm, 且观测到磷脂极性头基位于各向同性环境中 (可能是水滴引起的共振)<sup>[38]</sup>, 见图 9。Burkhard 等<sup>[39]</sup> 制备了双层液晶, 上层各向异性, 分裂值 322 Hz, 下层各向同性, 分裂值小到 1 Hz, 且各向异性液晶的分裂值呈温度依赖性, 温度越高, 分裂值越小。

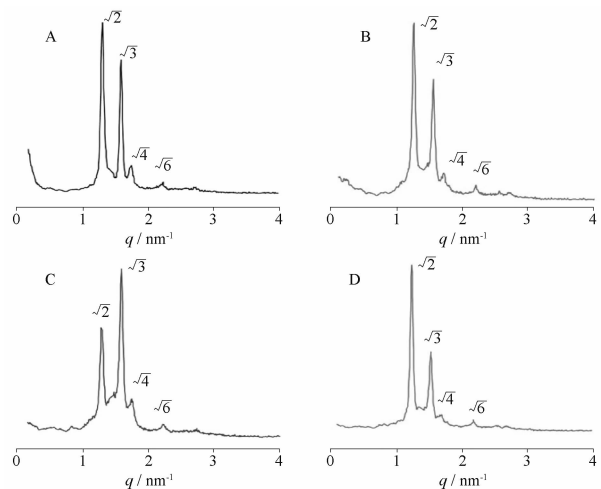


图 6 植烷三醇液晶体系中 HCPT 浓度对晶格常数的 SAXS 图

A-0%; B-0.1%; C-0.5%; D-1.0%

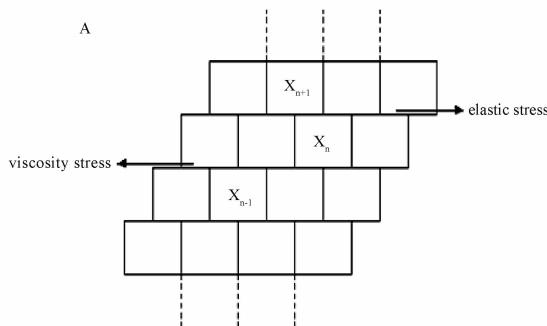


图 7 Slip-Plane 模型 (A) 和体系储能模量和损耗模量随频率的变化 (B)

$G''$  表示损耗模量,  $G'$  表示存储模量

## 6 红外光谱法

红外光谱法<sup>[40]</sup> (infrared spectroscopy, IR) 是根据分子内部原子受到激发能的作用产生振动以及分子转动来鉴别化合物结构的方法。绝大多数化合物的基频吸收带在中红外区(3~50  $\mu\text{m}$ ), 此方法技术成熟。

Garti 等<sup>[41-42]</sup> 用  $H_{II}$  液晶包裹多肽类样品环孢菌素或胰岛素, ATR-FTIR 研究表明, GMO 的羰基结构位于油水界面, 其对液晶中间相的水合或脱水过程敏感, 该基团的伸缩带谱图显示出两个明显分离的最大峰值图 10A, 表明  $C=O$  暴露于 2 种不同的环境: 一种是游离  $C=O$  ( $1743\text{ cm}^{-1}$ ), 一种是形成分子内氢键的  $C=O$  ( $1727\text{ cm}^{-1}$ ), 其对羰基位置没有显著影响, 但受到载药量的影响。胰岛素载入  $H_{II}$  液晶后的 ATR-FTIR 结果见图 10B, 与空白液晶相比,  $-OH$  的拉伸振动从  $3397\text{ cm}^{-1}$  移动到  $3375\text{ cm}^{-1}$ , 而尾链的  $-CH_2$ 、 $C=CH$  拉伸振动都没有明显变化, 说明胰岛素主要分布在亲水区, 且随着载药量增大, 水合作用增强。

## 7 总结与展望

本研究比较全面的总结了 LLC 的表征技术。其中,

PLM 通过内部纹理形态判断 LLC 的相结构; SEM 和 Cryo-TEM 可以直观地观察 LLC 的微观结构; DSC 法通过检测样品宏观上理化性质的变化来确定 LLC 的晶型及分子间相互作用; SAXS 法根据样品的各散射峰对应的散射矢量的比值来确定晶格类型、客分子的分布位置、相转变机制等; 流变学是研究形变与力之间关系来分析体系的黏弹性、油水界面性质等; NMR 分析 LLC 分子有序组合体各向异性程度的差异; IR 法通过分析分子内部原子受到激发能的作用产生振动以及分子转动来鉴别 LLC 结构及分子间相互作用。以上的表征技术需要在 LLC 结构的稳定性上进行深入研究。

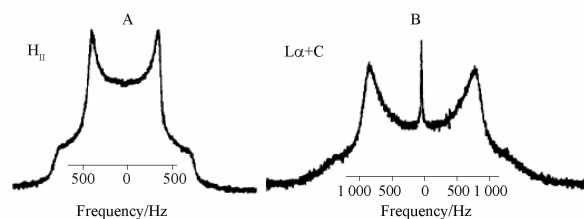


图 8 GMO/TAG/水体系的液晶<sup>2</sup>H-NMR 图谱

A -  $H_{II}$ ; B -  $L\alpha$  与  $Q_{II}$

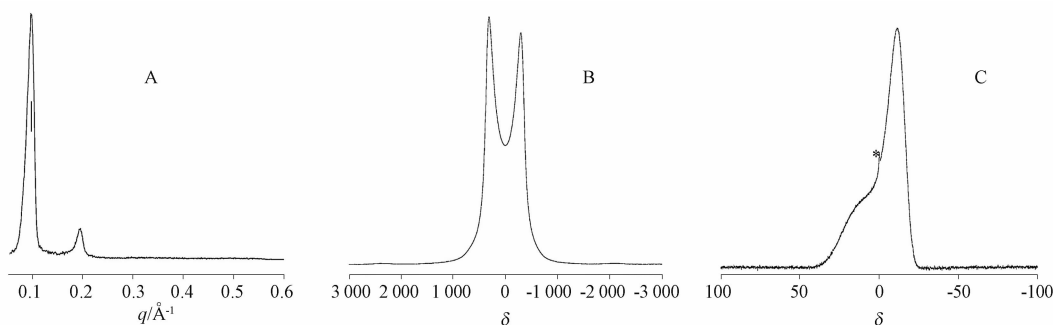


图 9 卵磷脂-三油酸甘油酯-水 = 58:11:31 组成的空白液晶表征

A - SAXS 表明  $65.4\text{ \AA}$  层间距的  $L\alpha$  液晶; B -  $^2\text{H-NMR}$  表明四级分裂值是  $617\text{ Hz}$ ; C -  $^{31}\text{P-NMR}$  表明 P 的化学位移各向异性值是  $23$  (\* 表示磷脂极性头基位于各向同性环境中引起的共振(可能是水滴))

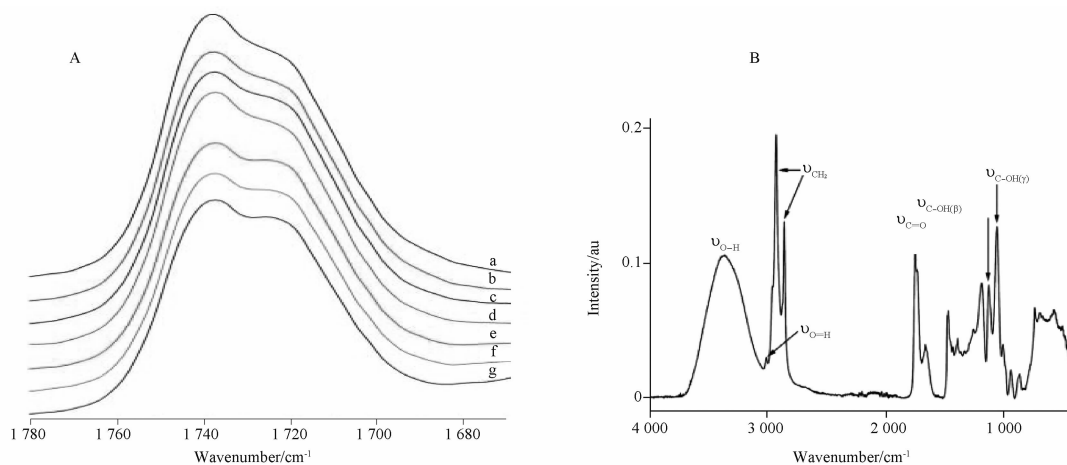


图 10 GMO/PC/TAG/CSA/水体系的羰基红外光谱吸收带(A)和胰岛素载入六角液晶的红外图谱(B) CSA 浓度

a-0%; b-1%; c-2%; d-3%; e-4%; f-5%; g-6%

温度、pH、添加剂、药物分子的性质、含水量等诸多因素会影响 LLC 的内部结构。例如, LLC 伴随着水含量的增加或温度的升高会发生相转变, 由  $L\alpha$  转变为  $Q_{II}$ <sup>[4]</sup>, 我们可以利用 LLC 的这一特征再结合不同的表征方法对其进行研究, 以期寻找合适的给药方法和给药部位, 如开发原位凝胶类制剂, LLC 相转变的特征特别适合眼部给药、关节腔注射、动脉栓塞等给药途径<sup>[8,43-44]</sup>。另外, 温度的改变可能会导致结构的变化, 同时结构的变化会影响贮存时间, 特别是一些生物制品需在 4 °C 条件下贮存。为了获得不同的增溶效果或者释药特征, 往往在制备 LLC 的处方中添加表面活性剂、助表面活性剂等, 这些辅料带来的潜在毒性也是不容忽视的。但如何寻找到高载药量和低浓度表面活性剂和助表面活性剂也是有挑战的, 目前对于以阴离子作表面活性剂构建 LC 的研究较少, 可以做进一步尝试<sup>[2,13-14]</sup>。基于各种表征手段, 观察液晶的宏观特征及内部微观结构, 有助于了解材料的自组装特征、药物的增溶位置、药物与 LLC 的相互作用等, 预测液晶的结构变化及稳定性, 从而进一步明确 LLC 作为递药载体的适用性, 为以后的开发新制剂提供更加全面的参考价值。

## REFERENCES

- [ 1 ] SHAN Q Q, JIANG X J, WANG F Y, *et al.* Cubic and hexagonal liquid crystals as drug carriers for the transdermal delivery of triptolide [J]. *Drug Deliv*, 2019, 26(1):490-498.
- [ 2 ] WANG X Q, ZHANG Y, GUI S Y, *et al.* Characterization of lipid-based lyotropic liquid crystal and molecules on its microstructure: a systematic review [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2018, 19(5):2023-2040.
- [ 3 ] LUZZATI V, TARDIEU A, GULIK-KRZYWICKI T, *et al.* Structure of the cubic phases of lipid-water systems [J]. *Nature*, 1968, 220(5166):485-488.
- [ 4 ] TARDIEU A, LUZZATI V. Polymorphism of lipids A novel cubic phase-a cage like network of rods with enclosed spherical micelles [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1970, 219(1):11-17.
- [ 5 ] DRUMMOND C J, FONG C. Surfactant self-assembly objects as novel drug delivery vehicles [J]. *Curr Opin Colloid Interface Sci*, 2016, 4(6):449-456.
- [ 6 ] HAO T Y, GAO Y, WEI Y F, *et al.* Strategies for the study of lyotropic liquid crystals in percutaneous and mucosal drug delivery systems [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2018, 49(2):173-180.
- [ 7 ] CHEN Y L, GUI S Y, LIANG X, *et al.* Preparation and in vitro and in vivo evaluation of sinomenine hydrochloride in situ liquid crystal for intra-articular injection [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 2016, 51(1):132-139.
- [ 8 ] WANG X, ZHANG Y, HUANG J, *et al.* Self-assembled hexagonal liquid crystalline gels as novel ocular formulation with enhanced topical delivery of pilocarpine nitrate [J]. *Int J Pharm*, 2019, 562():31-41.
- [ 9 ] WANG X, ZHANG Y, HUANG J, *et al.* A novel phytantriol-based lyotropic liquid crystalline gel for efficient ophthalmic delivery of pilocarpine nitrate [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2019, 20(1):32-46.
- [ 10 ] JIE H, LIU L, SHUANGYING G, *et al.* A novel phytantriol-based in situ liquid crystal gel for vaginal delivery [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2019, 20(5):185-196.
- [ 11 ] LI J, WU L, WU W J, *et al.* A potential carrier based on liquid crystal nanoparticles for ophthalmic delivery of pilocarpine nitrate [J]. *Int J Pharm*, 2013, 455(1-2):75-84.
- [ 12 ] WANG X, ZHANG Y, GUI S, *et al.* Characterization of lipid-based lyotropic liquid crystal and effects of guest molecules on its microstructure: a systematic review [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2018, 19(5):2023-2040.
- [ 13 ] RAJABALAYA R, MUSA M N, KIFLI N, *et al.* Oral and transdermal drug delivery systems; role of lipid-based lyotropic liquid crystals [J]. *Drug Design Develop Ther*, 2017:11393-11406.
- [ 14 ] LYNCH M L, BOATENG A O, HIPPE A, *et al.* Enhanced loading of water-soluble actives into bicontinuous cubic phase liquid crystals using cationic surfactants [J]. *J Coll Interf Sci*, 2013, 260(2):404-413.
- [ 15 ] CHAIYANA W, RADES T, OKONOGI S. Characterization and *in vitro* permeation study of microemulsions and liquid crystalline systems containing the anticholinesterase alkaloidal extract from *Tabernaemontana divaricata* [J]. *Int J Pharm*, 2013, 452:201-210.
- [ 16 ] COHEN A M, ASERIN A, GARTI N.  $H_{II}$  mesophase and peptide cell-penetration enhancers for improved transdermal delivery of sodium diclofenac [J]. *Colloid Surface: Biointerfaces*, 2010, 77(2):131-138.
- [ 17 ] HONGLAWAN A, KIM D S, BELLER D A, *et al.* Synergistic assembly of nanoparticles in smectic liquid crystals [J]. *Soft Matter*, 2015, 11(37):7367-7365.
- [ 18 ] TSAI Y M, CHIEN C F, LIN L C, *et al.* Curcun un and its nano-formulation: the kinetics of tissue distribution and blood-brain barrier penetration [J]. *Int J Pharm*, 2011, 416(1):331-338.
- [ 19 ] Dima Libster, Abraham Aserin, Nissim Garti. Interactions of biomacromolecules with reverse hexagonal liquid crystals [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2011, 356(2):375-386.
- [ 20 ] SPERNATH L, REGEV O, LEVI-KALISMAN Y, *et al.* Phase transitions in O/W lauryl acrylate emulsions during phase inversion, studied by light microscopy and cryo-TEM [J]. *Colloids Surfaces A: Physicochem Engi Aspec*, 2009, 332(1):19-25.
- [ 21 ] Savić S, WEBER C, Savić M M, *et al.* Natural surfactant-based topical vehicles for two model drugs: influence of different lipophilic excipients on *in vitro* / *in vivo*, skin performance [J]. *Int J Pharm*, 2009, 381(2):220-230.
- [ 22 ] MÜLLERGOYMANN C C. Physicochemical characterization of colloidal drug delivery systems such as reverse micelles, vesicles, liquid crystals and nanoparticles for topical administration [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2014, 58(2):343-356.
- [ 23 ] YAMADA K, YAMASHITA J, TODO H, *et al.* Preparation and evaluation of liquid crystal formulations with skin-permeation-enhancing abilities for entrapped drugs [J]. *J Oleo Sci*, 2011, 60(1):31-40.
- [ 24 ] BOGE L, VÄSTBERG A, UMERKA A, *et al.* Freeze-dried and re-hydrated liquid crystalline nanoparticles stabilized with disaccharides for drug-delivery of the plectasin derivative API14 antimicrobial peptide [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2018, 522:126-135.
- [ 25 ] CHOUNTOULESI M, PIPPA N, PISPAS S, *et al.* Cubic lyotropic liquid crystals as drug delivery carriers: physicochemical and morphological studies [J]. *Int J Pharm*, 2018, 550:57-70.

- [26] KOITANI S, DIETERICH S, PREISIG N, *et al.* Gelling lamellar phases of the binary system water-didodecyldimethylammonium bromide with an organogelator [J]. *Langmuir*, 2017, 33 (43): 12171-12179.
- [27] LIBSTER D, ASERIN A, WACHTEL E, *et al.* An H<sub>II</sub> liquid crystal-based delivery system for cyclosporin A: physical characterization [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2007, 308 (2): 514-524.
- [28] ZHANG J. Study on lipid cubic liquid crystal and imidazole ionic liquid liquid crystal [D]. Shan Dong University, 2008.
- [29] LONHUS K, BUDIANSKA L, LISETSKI L. Meaning of activation energy in phospholipid multibilayers phase transitions [J]. *Chem Phys Lipid*, 2017, 206:53-59.
- [30] RIBEIRO I R, IMMICH M F, LUNDBERG D, *et al.* Physiological neutral pH drives a gradual lamellar-to-reverse cubic-to-reverse hexagonal phase transition in phytantriol-based nanoparticles [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2019, 177:204-210.
- [31] QIN L, MEI L, SHAN Z, *et al.* Phytantriol based liquid crystal provide sustained release of anticancer drug as a novel embolic agent [J]. *Drug Develop Ind Pharm*, 2016, 42(2):307-316.
- [32] JONES J L, T C B McLeish, Rheological response of surfactant cubic phases [J]. *Langmuir*, 1995, 11(3):785-792.
- [33] MEZZENGA R, MEYER C, SERVAIS C, *et al.* Shear rheology of lyotropic liquid crystals: a case study [J]. *Langmuir*, 2005, 21(8):3322-3323.
- [34] SPEZIALE C, GHANBARI R, MEZZENGA R. Rheology of ultraswollen bicontinuous lipidic cubic phases [J]. *Langmuir*, 2018, 34(17):5052-5059.
- [35] HUBBARD P L, MCGRATH K M, CALLAGHAN P T. Orientational anisotropy in the polydomain lamellar phase of a lyotropic liquid crystal [J]. *Langmuir*, 2006, 22(9):3999-4003.
- [36] FRANK C, STREY R, SCHMIDT C, *et al.* Coexisting lamellar phases in water-oil-surfactant systems induced by the addition of an amphiphilic block copolymer [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2007, 312(1):76-86.
- [37] MELE S, NINHAM B W, MONDUZZI M. Phase behavior of homologous perfluoropolyether surfactants: NMR, SAXS, and optical microscopy [J]. *J Phys Chem B*, 2004, 108(46):17751-17759.
- [38] LAMPIS S, CARBONI M, STERI D, *et al.* Lipid based liquid-crystalline stabilized formulations for the sustained release of bioactive hydrophilic molecules [J]. *Colloid Surface B*, 2018, 168:35-42.
- [39] RELLER M, WESP S, KOOS M R M, *et al.* Biphasic liquid crystal and the simultaneous measurement of isotropic and anisotropic parameters by spatially resolved NMR spectroscopy [J]. *Chemistry*, 2017, 23(54):13351-13359.
- [40] XIE Y, LIU X, HU Z, *et al.* Synthesis, self-assembly, and drug-release properties of new amphipathic liquid crystal polycarbonates [J]. *Nanomaterials*, 2018, 8(4):1-18.
- [41] LIBSTER D, ISHAI P B, ASERIN A, *et al.* Molecular interactions in reverse hexagonal mesophase in the presence of cyclosporin A [J]. *Int J Pharm*, 2009, 367(1-2):115-126.
- [42] MISHRAKI-BERKOWITZ T, ASERIN A, GARTI N. Structural properties and release of insulin-loaded reverse hexagonal (HII) liquid crystalline mesophase [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2017, 486:184-193.
- [43] LI Q, CAO J J, LI Z G, *et al.* Cubic liquid crystalline gels based on glycerol monooleate for intra-articular injection [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2018, 19(2):858-865.
- [44] CAO J J, LI Z G, LI Q, *et al.* Rheological properties of sinomenine in situ liquid crystal as a liquid embolic agent [J]. *Chin J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2018, 43(12):2522-2530.

(收稿日期:2019-05-01)