

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.00834

## 立方晶及其在药剂学中的研究进展

陈 琰, 陈建明, 陈 韶, 高 申, 钟延强\*

第二军医大学药学院药剂学教研室, 上海 200433

**[摘要]** 立方晶是两亲性脂质和表面活性剂在水中自发形成的立方液晶的纳米分散体系。立方晶属于自稳定体系,是双连续的水相和脂相形成的类似“蜂窝”状的结构,在其中表面活性剂插入脂质双分子层,晶胞在三维方向上以无限循环方式排列,形成极小曲面的紧密结构。立方晶独特的脂水双连续相立方液晶结构,能够同时增溶亲水、亲脂及两亲性分子,具有生物可降解性、高生物黏附性、制备工艺简单等诸多优点使之在药物载体领域展现较大的优势。本文结合近年文献报道,阐述了立方晶的结构、制备、表征和药物载体的研究进展。

**[关键词]** 立方晶;立方液晶;纳米粒;单油酸甘油酯;结构;制备;表征;药物载体

**[中图分类号]** R 943 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2009)07-0834-06

### Cubosomes as drug delivery system: recent advance

CHEN Yan, CHEN Jian-ming, CHEN Ming, GAO Shen, ZHONG Yan-qiang\*

Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

**[ABSTRACT]** Cubosomes are self-assembled nanostructured particles formed by aqueous lipid and surfactant systems. Cubosomes are thermodynamically stable; they have a structure like “honeycombed” with bicontinuous domains of water and lipid in which surfactant assembles into bilayers and twisted into a three dimension, periodic, and minimal surface, forming a tightly packed structure. The properties of cubosomes, such as its unique bicontinuous cubic phase liquid crystals, its ability to solubilize hydrophobic, hydrophilic, and amphiphilic molecules at the same time, its biodegradability by simple enzyme action, its strong bioadhesion ability, and its simple preparation, make them a promising vehicle for drug delivery. Based on recent reports, this review introduces the structure, preparation, exosynome and drug delivery potential of cubosomes.

**[KEY WORDS]** cubosomes; cubic liquid crystalline phase; nanoparticles; monoolein; structure; preparation; exosynome; drug delivery

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2009, 30(7):834-839]

立方晶(cubosomes, CS)是两亲性脂质和表面活性剂在水中自发形成的双连续相的立方液晶的纳米分散体系,即脂质和表面活性剂结合水形成立方液晶相,再以类似固体纳米粒的形式分散在过量的水中形成的分散体系<sup>[1]</sup>。立方晶属于热力学稳定体系。其研究已经涉及到包括生物学、材料科学、医药食品、微分几何学等各个领域。

立方晶独特的结构就是双连续的脂相和水相,表面活性剂插入脂质双分子层,晶胞在三维方向上以无限循环方式排列,形成曲面度极小的紧密结构,即类似“蜂窝状”的结构<sup>[2]</sup>。在其网络状立方晶格中有微小孔道结构(5~10 nm),而且是两条互不相通的水通道,一条与外水相通,而另外一条则是封闭的。

立方液晶作为药物载体,目前研究较多的体系是甘油单油酸酯(monoolein, MO)和水的体系,其他类脂形成的立方液晶也有报道,如甘油单反油酸酯、磷脂酰乙醇胺、磷脂和植

烷三醇等<sup>[3-5]</sup>。MO/H<sub>2</sub>O体系的相图中所形成的立方液晶相区域很大,这有利于MO/H<sub>2</sub>O体系作为药物载体。该类立方液晶的内部结构是三维延伸的,属于脂相水相双连续的网络结构,粘度和膜强度都很大,这些都有利于类脂立方液晶包封药物,提高药物的稳定性,并最终达到在体内缓慢释放药物的目的。

泊洛沙姆407(Poloxamer 407, F127)、聚乙烯醇(PVA)和多肽等可作为稳定剂,其中最常用的F127是双亲性嵌段共聚物,将其加入MO/H<sub>2</sub>O体系中,有利于支撑体系的框架网络结构,其增加体系粘度的作用也可以增加分散体的稳定性,并发现F127的加入在不破坏该液晶结构(与MO质量分数小于0.3)的前提下,有利于极性药物分子的包封和增溶。Yaghmur等<sup>[6]</sup>考察4种不同电荷短链多肽对MO/F127/H<sub>2</sub>O立方晶的影响,多肽包括A<sub>6</sub>D、DA<sub>6</sub>、A<sub>6</sub>K和KA<sub>6</sub>,D为门冬氨酸(有2个负电荷),K为赖氨酸(有1个正电荷),A

**[收稿日期]** 2008-12-04 **[接受日期]** 2009-04-23

**[作者简介]** 陈 琰, 博士, 讲师. E-mail: tulipcy51@sina.com

\* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-81871285, E-mail: zhongyanqiang@yahoo.com

为丙氨酸组成疏水尾,发现这些多肽可以调整立方晶孔径大小和在更大的温度范围内发挥稳定剂作用。

为了达到理想的疗效,药物在载体中应当有尽可能高的载药量;同时在制剂制备、储存、运输和使用中有稳定的质量;在药物体内释放过程中,可以通过制剂实现对释药速度和程度的可控性。立方晶是具有以上特性的良好载体。其载药量和产品稳定性都优于纳米粒和脂质体,生物相容性优于纳米粒,制备条件较两者温和且可高温灭菌<sup>[7-8]</sup>,而且与脂质体相比体内有更好的控释效果。

X 射线衍射和冷冻蚀刻电镜的照片确证,从细胞中提取的生物膜具有  $Q^{230}$  (螺旋型晶格)、 $Q^{224}$  (双菱形晶格)、 $Q^{229}$  (体心立方晶格)等液晶构型,即立方晶中无限循环排列的脂双层膜非常类似于生物膜中的脂双层膜,从而说明了立方晶具有类似生物膜的传送物质、保持体系内部环境稳定的作用<sup>[1]</sup>。有报道<sup>[9]</sup>也发现在人体皮肤角质蛋白有与立方晶相似的双连续型结构,并判断可能是立方晶在透皮释药中具有促透作用的原因。

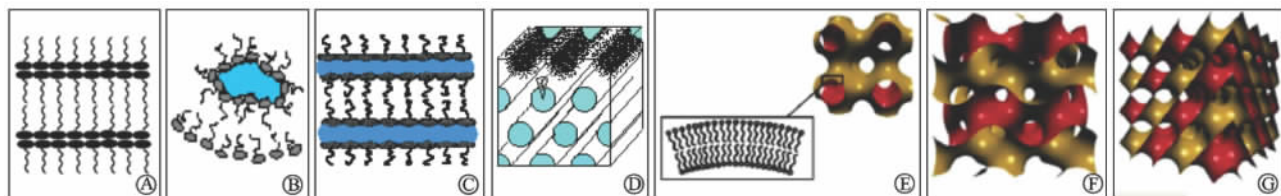


图 1 脂质不同状态的示意图

Fig 1 Cartoon representations of various solid (lamellar crystal phase, Lc, A), mesophase (lamellar liquid-crystal phase, L $\alpha$ , C; and inverted hexagonal phase, H $_{II}$ , D; cubic Im $_{3m}$  phase, E; cubic Ia $_{3d}$  phase, F; cubic Pn $_{3m}$  phase, G) and liquid (fluid isotropic phase, FI, B) states adopted by lipids

Fig1A-1G are from reference 10

Luzzati 等首次利用 X 光散射实验证明了立方相脂水系统的存在并随后被 Scriven 等<sup>[1]</sup>所支持。Luzzati 等以最小表面堆积观点提出了 3 种立方液晶结构:(1) Im $_{3m}$  ( $Q^{229}$ , P-type, 体心立方晶格);(2) Ia $_{3d}$  ( $Q^{230}$ , G-type, 螺旋型晶格);(3) Pn $_{3m}$  ( $Q^{224}$ , D-type, 菱形晶格)。

Caffrey<sup>[11]</sup>研究了水含量和温度对 MO/水体系的相变

在生物界,立方液晶最早是在脂肪消化过程中发现的,随后在质膜和一些其他生物膜上也发现了它的存在<sup>[2]</sup>。立方晶在生物学上具有与细胞膜相似结构,又具有良好的制备和释放特性,其在药物载体和物质合成中的应用受到广泛关注。虽然国外对立方晶的研究已经有十几年的积累,但是国内将其用于药物载体的研究还刚刚起步,本文将就立方晶的结构、制备、结构表征以及在药剂学中的应用进行介绍。

### 1 立方晶的结构和相转变

立方晶常用的 MO 在加入水中后会自发地形成脂双层,在不同的温度和水含量下会分别形成片状晶体 (lamellar crystal, Lc)、层状液晶 (lamellar liquid-crystal, L $\alpha$ )、反向胶束相 (fluid isotropic, FI)、反六角相液晶 (inverted hexagonal, H $_{II}$ ) 和 3 种立方液晶,如图 1 所示,3 种立方液晶中有 2 个独立的水通道,从其中的局部放大图可以看到,其连续脂相由脂质双分子层构成<sup>[10]</sup>。

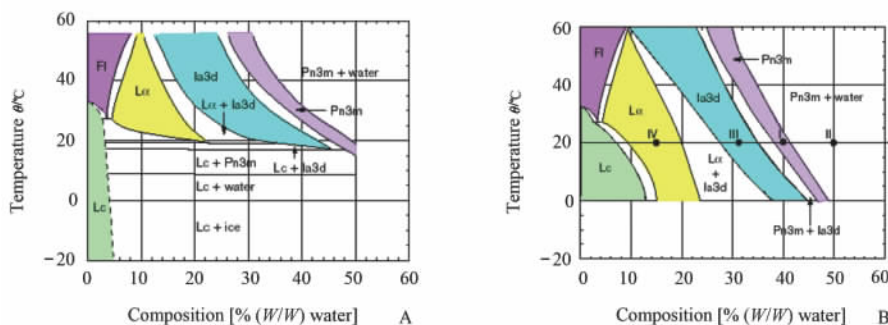


图 2 甘油单油酸酯/水系统的温度/含量相图

Fig 2 Temperature/composition phase diagram for the monoolein /water system

A; Equilibrium phase diagram; B: Metastable phase diagram. Fig2A-2B are from reference 11

化,如图 2 所示。从图 2B 可以看到在室温近 20 $^{\circ}C$ 时,随着含水量的增加,体系从层状晶体 $\rightarrow$ 层状液晶 $\rightarrow$ 螺旋型立方液晶 $\rightarrow$ 菱形立方液晶,并发现含水量大于约 40%以后,就会保持菱形立方液晶的水分散体——即菱形立方晶的状态,说明立方液晶在过量的水中也是稳定的,这非常有利于其作为药物载体的研究。

3种立方液晶的结构是热力学稳定的,并且因其结构上的对称性具有了分子的各向同性,能够形成一种相对聚合度较高的含水体系。一些高分子(例如F127)等对立方晶分散体有固定作用,由于药物在立方晶中的扩散程度被其中弯曲而有规则的管道空间所控制,因此F127等也有助于药物的可控释放<sup>[2]</sup>。不同于脂质体,立方晶载药量大,水溶性药物可以包封在类脂立方液晶的水道中,脂溶性的药物包封在立方液晶的脂双层膜中,两亲性分子贯穿其中,这一特点与脂质体相似,但立方晶比脂质体更稳定,而且可以同时包封这3种药物<sup>[12]</sup>。

## 2 立方晶纳米分散体的制备和稳定化方法

立方液晶在宏观上有3种形态:前体形式、立方相凝胶和微粒分散体。前体形式为固体或液体形态,当与水接触时就形成立方相;立方相凝胶为光学等向性的、非常黏稠的近固形;当它在水中分散成微粒分散体时,即为立方晶。

2.1 立方晶制备方法 立方晶的此类制备主要分为2种不同的形式:(1)由大到小:在立方晶研究早期的20年里,都是以这种形式为主,先制备出大体积的脂质立方液晶,然后用高能量使之分散成为立方晶微粒分散体。(2)由小到大:这是新近发展的立方晶制备技术,是从纳米结构微粒为起点,聚合形成最终结构。在80℃水中分散胶束相微滴使之相反转,然后缓慢降温,分子级别的微滴就会逐渐形成立方液晶结构<sup>[2]</sup>。常用的立方晶制备方法有以下几种。

2.1.1 自发乳化法 乙醇、聚乙二醇300、丙二醇、2-吡咯烷酮和N-甲基-2-吡咯烷酮为5种可以添加到注射剂的有机溶剂,将MO用这5种有机溶剂溶解后与水混合,再搅拌均质和2000 r/min离心30 min后放置48 h。从5个有机溶剂-MO-水的相图中得出结论:在MO高含量时形成立方晶,且水量加大立方晶形成的区域增大;并发现MO含量增加或含药量降低时马来酸氯苯那敏的体外释放减少<sup>[2]</sup>。刘少杰等<sup>[13]</sup>首次在室温下利用将乙醇溶解MO,制备得到的溶液在F127水溶液中稀释,利用自发乳化作用,在室温下制备出立方晶体。但是此过程往往需要消耗几个月的时间才能形成立方晶,而且有机溶剂的参与限制了其应用。

2.1.2 热溶剂法 热溶剂法是目前研究立方晶常用的制备方法。将MO和F127熔化,与加热的水相混合、搅拌,再以超声技术、剪切均质、高压均质等高能方式促进立方晶形成<sup>[5-7,11-15]</sup>。这个过程中不需要有机溶剂的参与,而且加热温度在40~60℃,条件温和,可以用于蛋白多肽等温度敏感药物。

2.1.3 喷雾干燥法 通过喷雾干燥技术利于立方晶的运输、贮存和使用。Spicer等<sup>[14]</sup>提出了2种制备立方晶前体粉末的方法:(1)淀粉包衣的MO:将立方液晶置于淀粉溶液中喷雾干燥;(2)壳聚糖包衣的MO:将乙醇-壳聚糖-MO-水的乳剂喷雾干燥。将这种粉末状前体通过简单的水合作用就形成稳定的胶体立方晶,包衣材料可以在干燥过程中减少粉末内聚力,并在粉末水化过程中发挥可溶性胶体稳定剂的作用。但平均粒径较大约0.6 μm,而且淀粉包衣的粒径分布更宽,作者认为是由于淀粉溶液比壳聚糖乳剂更难喷雾

干燥。

2.2 立方晶的高能稳定化 MO-F127和H<sub>2</sub>O体系往往是立方液晶和小囊泡在水中的混合分散体,小囊泡可以在水中自发形成双连续相的立方液晶微粒,但是这是一个需要等待较长时间的过程,为了使其快速到达平衡态,其制备过程中需要消耗能量,目前可以利用的工艺有超声技术、剪切均质、高压均质和高压灭菌等<sup>[1]</sup>。这些工艺可以提供高能量,能促成立方液晶微粒和立方晶的形成,并能减小微粒的平均粒径,且粒径减小程度与高能提供的时间有关。

Wörle等<sup>[15]</sup>采用高压均质技术制备立方晶,发现处方中F127含量低时分散体中有大量微米级粒子,而高含量时则立方相减少而小囊泡增多。同时发现,高压均质的机器类型和均质压力对分散体性质影响较小,而均质温度的影响较大,40~60℃时可形成较理想的立方晶分散体。Siekmann等<sup>[16]</sup>发现均质前的立方晶与初始立方液晶一样是菱形晶格,经过均质以后则以体心立方晶格为主,即均质可能引起晶格类型的改变,作者判断可能是由于附加的聚合物或是其他原因。

Wörle等<sup>[8]</sup>发现可以用加热处理(121℃高压灭菌)立方晶分散体,其中的部分小囊泡会消失,转变为立方液晶微粒。这种效果在短时间(5 min)中就能观察到,但温度在90℃以上才能诱导微观结构的大量改变,因此Wörle等认为热处理可用于将MO/F127/H<sub>2</sub>O分散体系向立方相转化,或提高立方相/非立方的比例。Wörle等<sup>[7]</sup>还考察了高压加热分散体过程中药物装载对非立方到立方转化的影响,发现除了高载药量氯霉素使分散体未经热处理就转化为立方晶粒子,药物加入对热处理前的分散体性质没有影响;多数加入的药物不影响高压加热对分散体的作用,但氯霉素和咪康唑浓度的增大使分散体粒子增大,咪康唑高装载量时高压灭菌使相分离。

## 3 立方晶的结构表征

立方晶结构一般用小角度X线衍射(small angle X-ray diffraction, SAXS)和冷冻透射电子显微镜(Cryo-TEM),确定双连续液晶晶格类型、晶格参数和水通道大小等,尤其是后者可以直观地看到纵横交错的晶格和类型,所以已经基本成为立方晶最权威的表征指标。

除了这些,还可以测定其粒径和电位,用偏振光显微镜观察其光学各向同性<sup>[17]</sup>(层状液晶和反六角相液晶都是光学各向异性),以及核磁共振<sup>[18]</sup>、冷冻蚀刻电镜<sup>[1]</sup>、冷冻断裂电子显微镜<sup>[19]</sup>(freeze-fracture electron micrographs)、原子力显微镜<sup>[13]</sup>(atomic force microscopy, AFM)和冷冻扫描发射电子显微镜<sup>[5]</sup>(cryo field emission scanning electron microscopy, Cryo-FESEM)都是对立方晶结构和功能研究的很好补充。

3.1 冷冻透射电子显微镜(cryo transmission electron microscopy, Cryo-TEM) Esposito等<sup>[9]</sup>将样品滴在TEM微筛网上,滤纸吸去多余水分使其成一薄层,在近冰点乙烷中快速冷却样品,在约-175℃观察。从图3中可以直观看到立方晶分散体是由立方液晶和小囊泡共同组成的,单位晶格约为6 nm×7.6 nm,并可以测定水通道的大小和晶格类型等。

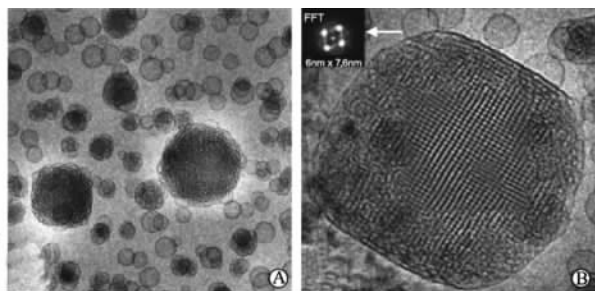


图3 吲哚美辛单油酸甘油酯分散体的冷冻透射电镜图

Fig 3 Cryo-TEM micrographs of indomethacin (IND) monooleine dispersion

The inset of panel B shows the diameter of the aqueous channel (indicated by the white arrow) and the spacing of the unit cell. The bar equals 150 nm in panels A and 60 nm in panel B. Fig3A-3B are from reference 9

3.2 小角度 X 射线衍射 不同的液晶在 X 衍射中具有相应的散射空间比例 (spacing ratio of reflections), 如层状液晶 ( $L_{\alpha}$ ) 为  $1 : 2 : 3 : 4 : 5 : 6 : 7 : 8$ ; 反向六角液晶 ( $H_{II}$ ) 为  $1 : \sqrt{3} : \sqrt{4} : \sqrt{7} : \sqrt{9} : \sqrt{12} : \sqrt{13} : \sqrt{16}$ ; 体心立方晶 ( $Im3m$ , P-type) 为  $\sqrt{2} : \sqrt{4} : \sqrt{6} : \sqrt{8} : \sqrt{10} : \sqrt{12} : \sqrt{14} : \sqrt{16}$ ; 螺旋型立方晶 ( $Ia3d$ , G-type) 为  $\sqrt{6} : \sqrt{8} : \sqrt{14} : \sqrt{16} : \sqrt{20} : \sqrt{22} : \sqrt{24} : 26$ ; 菱形晶立方晶 ( $Pn3m$ , D-type) 为  $\sqrt{2} : \sqrt{3} : \sqrt{4} : \sqrt{6} : \sqrt{8} : \sqrt{9} : \sqrt{10} : \sqrt{11}$ <sup>[17-18]</sup>。

将 SAXS 的数据处理后寻找对应的散射空间比例, 就可以确定晶格类型; 将测得的数据带入 Bragg 方程计算单位晶格直径:

$$\alpha = \frac{\sqrt{h^2 + k^2 + l^2}}{S_{hkl}} \text{ 其中, } S_{hkl} = 2 \sin \theta / \lambda, 2\theta \text{ 为散射角, } \lambda \text{ 为衍射波长。} h, k, l \text{ 为晶核的立体大小参数。}$$

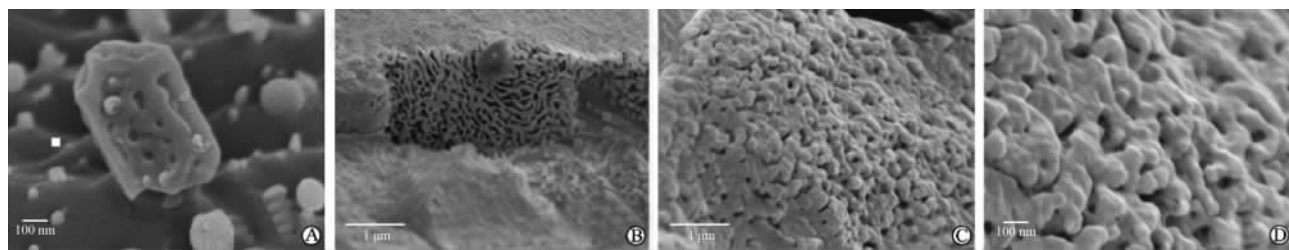


图5 2% (W/W) 立方晶的冷冻场扫描发射电子显微镜图

Fig 5 Cryo-FESEM micrographs of cubosome dispersions at 2% (W/W)

A showed cubosomes nanoparticles, and B-D were the surface of the cubic phase when viewed at a higher magnification in C and D. Fig5A-5D are from reference 5

#### 4 立方晶在药剂学中的应用

立方晶具有脂水双连续相和 2 条互不相通的双水通道, 一条与外水相通, 而另外一条则是封闭的。立方晶独特的结构使其作为药物载体具有以下优势: (1) 脂相和水相的双连续网络结构能够同时封装亲水、亲脂及两亲性药物分子, 水溶性药物可以封装在类脂立方液晶的水道中; 而油溶性的

Esposito 等<sup>[19]</sup> 制备了吲哚美辛的单油酸甘油酯分散系统用于透皮研究, 用 SAXS 图谱和冷冻透射电镜表征了其立方晶结构。图 4 为其中的图谱, 可看到空白和含药立方晶的特征峰, 其中虚线代表样品制备 3 个月后的衍射图谱, 可以发现放置有利于立方晶的稳定化。

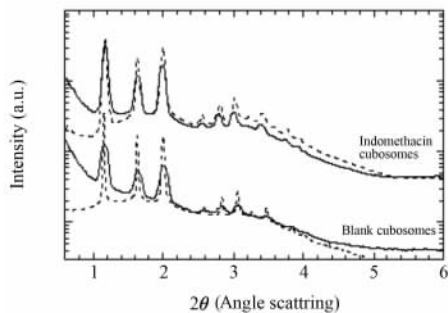


图4 无药和含吲哚美辛的单油酸甘油酯分散系统的小角度 X 衍射图谱

Fig 4 Small angle X-ray diffraction profiles of monooleine dispersion prepared in absence and presence of indomethacin

The dotted line represents the X-ray diffraction patterns measured after 3 months from the sample preparation. Fig4 is from reference 19

3.3 冷冻场扫描发射电子显微镜 Rizwan 等<sup>[5]</sup> 的测定方法: 样品装入铜棒, 在液态丙烷中迅速冷却, 放入冷冻场扫描发射电子显微镜预冷  $-140^{\circ}\text{C}$  的测试腔中, 在  $-90^{\circ}\text{C}$  钝化 2~5 min, 喷铂 2 min, 在  $-140^{\circ}\text{C}$  测定。从图 5A 可以看到立方晶粒子的形态, 图 5B 显示了其中曲折的水通道, 有些在晶体中, 有些伸出晶体表面; 从高倍放大的图 5C 和图 5D 可以看到晶粒的表面不是平坦的, 由很多水通道的出口。

药物能封装在立方液晶的脂双层膜中; (2) 在简单的非特定脂酶作用下就可以生物降解为甘油和脂肪酸, 因此生物相容性好, 辅料不会在体内蓄积; (3) 具有生物黏附性; (4) 与脂质体和纳米粒相比, 立方晶无需有机试剂的参与, 制备工艺温和, 尤其适合蛋白多肽类药物, 可高压高温灭菌 (热处理可将分散系向立方相转化或提高立方相的比例<sup>[7-8]</sup>); (5) 立方晶是自稳定体系, 所以产品的稳定性优于纳米粒和脂质体;

(6)2条互不相通的双水通道使药物呈现不同的释放行为。立方晶的诸多优点使其在控释药物方面具有很大的优势,近年来有较多报道,主要有静脉给药、口服给药、口腔黏膜给药和透皮给药等给药途径<sup>[1-3]</sup>;

4.1 静脉给药 乳剂和脂质体已经被成功地运用于静脉注射的药物载体,而立方晶结构能够进一步增加肽类、蛋白质类和其他难溶性药物的有效载药量,提高多肽和蛋白的稳定性;而且立方晶属于自稳定体系,比脂质体稳定包封率高,可望成为新一代注射剂的理想载体。

有人将立方晶包封生长激素抑制素后注入兔子体内,可达到连续缓慢释放的作用。将胰岛素包封于这种立方晶体系中,可以避免由于搅拌引起的聚合,保持胰岛素原有的活性。

在立方液晶中药物等活性成分在基质中趋于稳定而使药物控释,然而,由于立方液晶结构中水溶性药物易与水结合,而不是和液晶脂相结合;而其中1条水通道与外水相空间相通,所以装载水溶性的药物较难。Lynch等<sup>[20]</sup>研究发现,在液晶中包埋正电荷表面活性剂可提高负电荷、水溶性的酮洛芬的载药量,最高可提高20%以上,并证明载药量增加倍数与表面活性剂含量和它的端基团的空间性质有关。Clogston等<sup>[13]</sup>将色氨酸实现不同程度的烷基化,以提高水溶性药物色氨酸的包封率,提高药物的体内释放可控性。

Boyd等<sup>[21]</sup>用压力超滤法和平衡透析法揭示立方晶的体外药物释放机制。发现采用压力超滤方法时发现稀释立方晶时亲脂化合物会迅速释放,这与预测的非稀释状态的立方晶的单纯扩散是一致的。相比而言,平衡透析却不能正确地揭示药物从立方晶中的持续释放。研究证明立方晶应当被定义为速释系统,药物通过扩散从立方相基质中释放。同样,Boyd等<sup>[22]</sup>制备的抗肿瘤药物依立替康的六角相液晶分散体在体外释药中也显示速释特点。

Leesajakul等<sup>[23]</sup>将立方晶与全血浆以及其中的高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、白蛋白共同孵育,发现高密度脂蛋白和低密度脂蛋白会取代立方晶中部分MO,白蛋白会使MO分离出立方晶,全血会使立方晶的降解。因此,可以认为立方晶中脂溶药物在体内的长循环,依赖于残余立方晶微粒的持续释放,即其属于结构溶蚀性。

4.2 口服给药 一些包封大分子蛋白的立方晶已经用于口服研究,并确定其在胃肠道的活性定位。这样不但可以提高药物在胃肠道的稳定性,还可以通过前体来定位含药立方晶的吸收部位,以减小药物吸收窗<sup>[1]</sup>。Um等<sup>[24]</sup>将花包埋于立方晶,再将其于Caco-2细胞37℃孵化,通过荧光示踪发现8h后有约20%进入细胞质,并发现粒径增大吸收减少;用大鼠肠外翻囊体外实验发现胆盐可以提高立方晶的吸收。Nielsen等<sup>[25]</sup>设计了家兔空肠的粘膜黏附性实验方法,发现MO等甘油脂的立方液晶有生物黏附性,可黏附家兔空肠的粘膜达6h以上。

Boyd等<sup>[26]</sup>考察了MO以及和其结构相近的oleyl glycerate (OG),发现在体外OG立方晶的酯酶降解速率小于MO立方晶,这使得水难溶药物桂利嗪的OG立方晶在大鼠体内生物利用度提高(相对于水混悬液、MO立方晶的相对生

物利用度为117%,OG立方晶的相对生物利用度为344%)。Clogston等<sup>[27]</sup>研究了氨基酸、多肽、蛋白和DNA在立方晶中的释放,这些水溶性药物往往通过立方晶的水通道转运释放,而水通道的大小可以通过温度和脂质类型调节,相同脂质时药物从立方晶的体外释放速度与药物分子量有关,而同一药物时可以通过不同脂质来调节立方晶水通道的大小,并发现构成通道的脂质双分子层与药物间的静电作用强度可以调节释放,当这一静电作用被其他水溶性竞争药物取代时原来的药物就会发生突释。

#### 4.3 局部给药

4.3.1 口腔黏膜和阴道黏膜给药 立方液晶在口腔黏膜可以改善药物的亲水性差、吸收度低、分子结构大等缺点,在提供生物黏附性的同时,提高药物的透膜吸收,并可使药物缓慢和可控地透过人体黏膜,例如口腔黏膜和阴道黏膜。已有报甲硝唑立方液晶用于治疗口腔牙周炎等<sup>[1]</sup>,将甲硝唑先制备成黏度小的层状液晶等前体,在接触到唾液时转化为立方液晶凝胶,黏附于口腔黏膜并促进药物释放。Swarnakar等<sup>[28]</sup>制备的黄体酮液晶分散体用于口腔黏膜,发现透过速率从 $(0.93 \pm 0.14) \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$ 增加到 $(4.67 \pm 0.14) \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$ ,滞后时间从2.27h缩短到1.54h。

4.3.2 透皮给药 近期研究发现在人体皮肤层有与立方晶相似的双连续型结构,这可能是立方晶在透皮释药中具有促透作用的原因,立方晶的曲面结构能够有效增溶药物和减缓药物的释放,理论预测能够至少降低33%药物的自由扩散程度<sup>[1]</sup>。Esposito等<sup>[9]</sup>用MO/F127/H<sub>2</sub>O采用乳化和均质方法制备了吡啶美辛释药体系,结果显示体系为囊泡和立方晶共存,分散体系没有游离药物存在。用卡波姆凝胶化后用Franz扩散池做体外透皮释放实验,发现吡啶美辛呈缓释释放,且在角质层有较多蓄积。Lopes等<sup>[29]</sup>制备了2.5%(W/W)维生素K的凡士林溶液剂、六角相凝胶和立方晶分散体,体外透皮释放实验发现:12h后累计释药量六角相凝胶为凡士林溶液的近2倍,立方晶为近3倍;在角质层、表皮和真皮层中药物的蓄积也有相同的想象。

Kuntsche等<sup>[30]</sup>用人类皮肤表皮层和原代培养细胞考察了类酯微粒透皮释放作用机制。结果显示荧光标记和皮质醇立方晶透皮释放都显示立方晶可以促进透皮吸收,而由于“阻塞效应”脂质体和脂质纳米粒都没有显示促透效果,说明有表面活性的立方晶可进入皮肤角质层发挥透皮促进剂的作用。同时,从结果发现立方晶用于皮肤角质层的药物渗透高于原代培养细胞,DSC显示前者的基质与皮肤角质层间的脂质相互作用远远高于后者,都说明立方晶在皮肤表面脂质发挥重要作用。

另外,笔者课题组制备了环孢素A立方晶分散体,首次将其用于眼角膜给药,发现其能提高药物的透角膜速率和吸收量,荧光示踪试验、药效试验和体内药物动力学实验都显示其优于对照橄榄油溶液,而且降低了眼部刺激性(待发表)。

## 5 展望

立方晶可用于蛋白结晶等多种用途<sup>[11]</sup>,其在药剂学中的

应用在近十几年有了很大的进展,由于其在包封肽类、蛋白质类方面具有较其他胶体分散体系有明显的优势,所以日益受到药剂工作者的重视,在特定领域出现了大量新的专利和相关文献。瑞士 Camurus 公司正在研发立方晶,但目前还没有商业化产品。立方晶的载药量高,生物相容性好,制备工艺温和,而且是自稳定体系,因此随着高压均质等机械工业化和高压灭菌等制备工艺的完善,立方晶的工业化生产研究可望在不久的将来有较大突破。

#### [参考文献]

- [1] Spicer P T. Progress in liquid crystalline dispersions: cubosomes [J]. *Curr Opin Coll Interface Sci*, 2005, 10: 274-279.
- [2] Garg G, Saraf S, Saraf S. Cubosomes: an overview [J]. *Biol Pharm Bull*, 2007, 30: 350-353.
- [3] Yaghmur A, Glatter O. Characterization and potential applications of nanostructured aqueous dispersions [J]. *Adv Coll Interface Sci*, 2009, 147-148: 333-342.
- [4] 王志宁, 郑利强. 类脂立方液晶作为药物载体的研究 [J]. *化学进展*, 2005, 17: 417-422.
- [5] Rizwan S B, Dong Y D, Boyd B J, Rades T, Hook S. Characterisation of bicontinuous cubic liquid crystalline systems of phytantriol and water using cryo field emission scanning electron microscopy (cryo FESEM) [J]. *Micron*, 2007, 38: 478-485.
- [6] Yaghmur A, Lagner P, Zhang S, Rappolt M. Modulation of lipidic nanostructures by designer short peptide surfactants [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2008, 34S: S29.
- [7] Wörle G, Siekmann B, Bunjes H. Effect of drug loading on the transformation of vesicular into cubic nanoparticles during heat treatment of aqueous monoolein/poloxamer dispersions [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2006, 63: 128-133.
- [8] Wörle G, Siekmann B, Koch M H J, Bunjes H. Transformation of vesicular into cubic nanoparticles by autoclaving of aqueous monoolein/poloxamer dispersions [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2006, 27: 44-53.
- [9] Esposito E, Cortesi R, Drechsler M, Paccamiccio L, Mariani P, Contado C, et al. Cubosome dispersions as delivery systems for percutaneous administration of indomethacin [J]. *Pharm Res*, 2005, 22: 2163-2173.
- [10] Qiu H, Caffrey M. The phase diagram of the monoolein/water system: metastability and equilibrium aspects [J]. *Biomaterials*, 2000, 21: 223-234.
- [11] Caffrey M. A lipid's eye view of membrane protein crystallization in mesophases [J]. *Curr Opin Struct Biol*, 2000, 10: 486-497.
- [12] Clogston J, Craciun G, Hart D J, Caffrey M. Controlling release from the lipidic cubic phase by selective alkylation [J]. *J Contr Rel*, 2005, 102: 441-461.
- [13] 刘少杰, 王连成, 张 晋, 赵学艳, 沈 强, 郑利强. 立方液晶作为药物载体的研究 [J]. *山东大学学报*, 2005, 40: 95-100.
- [14] Spicer P T, Small W B II, Lynch M L, Burns J L. Dry powder precursors of cubic liquid crystalline nanoparticles (cubosomes) [J]. *J Nanopart Res*, 2002, 4: 297-311.
- [15] Wörle G, Drechsler M, Koch M H J, Siekmann B, Westesen K, Bunjes H. Influence of composition and preparation parameters on the properties of aqueous monoolein dispersions [J]. *Int J Pharm*, 2007, 329: 150-157.
- [16] Siekmann B, Bunjes H, Koch M H J, Westesen K. Preparation and structural investigations of colloidal dispersions prepared from cubic monoglyceride-water phases [J]. *Int J Pharm*, 2002, 244: 33-43.
- [17] Lopes L B, Ferreira D A, Paula D, Garcia M T J, Thomazini J A, Fantini M C A, et al. Reverse hexagonal phase nanodispersion of monoolein and oleic acid for topical delivery of peptides: *in vitro* and *in vivo* skin penetration of cyclosporin A [J]. *Pharm Res*, 2006, 23: 1332-1342.
- [18] Caboi F, Born J, Nylander T, Khan A, Svendsen A, Patkar S. Lipase action on a monoolein/sodium oleate aqueous cubic liquid crystalline phase—a NMR and X-ray diffraction study [J]. *Coll Surf B Biointerf*, 2002, 26: 159-171.
- [19] Esposito E, Eblovi N, Rasi S, Drechsler M, Di Gregorio G M, Menegatti E, et al. Lipid-based supramolecular systems for topical application: a preformulatory study [J]. *AAPS PharmSci*, 2003, 5: 1-15.
- [20] Lynch M L, Boateng A O, Hippe A, Kochvar K, Spicer P T. Enhanced loading of water-soluble actives into bicontinuous cubic phase liquid crystals using cationic surfactants [J]. *J Coll Interf Sci*, 2003, 260: 404-413.
- [21] Boyd B J. Characterisation of drug release from cubosomes using the pressure ultrafiltration method [J]. *Int J Pharm*, 2003, 260: 239-247.
- [22] Boyd B J, Whittaker D V, Khoo S M, Davey G. Hexosomes formed from glycerate surfactants—formulation as a colloidal carrier for irinotecan [J]. *Int J Pharm*, 2006, 318: 154-162.
- [23] Leesajakul W, Nakano M, Taniguchi A, Handa T. Interaction of cubosomes with plasma components resulting in the destabilization of cubosomes in plasma [J]. *Coll Surf B Biointerf*, 2004, 34: 253-258.
- [24] Um J Y, Chung H, Kim K S, Kwon I C, Jeong S Y. *In vitro* cellular interaction and absorption of dispersed cubic particles [J]. *Int J Pharm*, 2003, 253: 71-80.
- [25] Nielsen L S, Schubert L, Hansen J. Bioadhesive drug delivery systems I. Characterisation of mucoadhesive properties of systems based on glyceryl mono-oleate and glyceryl monolinoleate [J]. *Eur J Pharm Sci*, 1998, 6: 231-239.
- [26] Boyd B J, Khoo S M, Whittaker D V, Davey G, Porter C J H. A lipid-based liquid crystalline matrix that provides sustained release and enhanced oral bioavailability for a model poorly water soluble drug in rats [J]. *Int J Pharm*, 2007, 340: 52-60.
- [27] Clogston J, Caffrey M. Controlling release from the lipidic cubic phase. Amino acids, peptides, proteins and nucleic acids [J]. *J Contr Rel*, 2005, 107: 97-111.
- [28] Swarnakar N K, Jain V, Dubey V, Mishra D, Jain N K. Enhanced oromucosal delivery of progesterone via hexosomes [J]. *Pharma Res*, 2007, 24: 2223-2230.
- [29] Lopes L B, Speretta F F, Bentley M V L B. Enhancement of skin penetration of vitamin K using monoolein-based liquid crystalline systems [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2007, 32: 209-215.
- [30] Kuntsche J, Bunjes H, Fahr A, Pappinen S, Rönkkö S, Suhonen M, et al. Interaction of lipid nanoparticles with human epidermis and an organotypic cell culture model [J]. *Int J Pharm*, 2008, 354: 180-195.