

KAJIAN PUSTAKA KRISTAL CAIR (CUBOSOME) SEBAGAI SISTEM PENGHANTARAN OBAT NANOPARTIKEL

Astridani Rizky Putranti¹ Agnes Nuniek Winantari², Ni Made Krisnadewi³

^(1,2,3) Program Studi Sarjana Farmasi Universitas Surabaya

Email: astridaniputranti@staff.ubaya.ac.id

ABSTRAK

Cubosomes merupakan sistem penghantaran berbasis lipid berbentuk kubik yang dapat menjadi pilihan untuk senyawa yang memiliki kelarutan rendah dalam air tergolong ke dalam BCS kelas II dan IV. Cubosome didefinisikan sebagai suatu diskret, submikron, nanopartikel dari bicontinuous liquid crystalline phase. Bentuknya digambarkan sebagai cubic molecular crystallography yang menggunakan lipid tertentu, surfaktan dan molekul polimer dengan molekul polar dan non-polar yang disebut dengan amfifilik. Cubosomes memiliki rasio area bilayer yang lebih luas dibandingkan liposomes sehingga dapat menjebak lebih banyak obat untuk kemudian dibawa ke target pelepasan obat. Cubosomes dibentuk dengan lipid cair (phytantriol, GMO) dan ditambahkan stabilizer dengan metode top-down atau bottom-up. Identifikasi karakteristik cubosomes menggunakan cryo-TEM (morfologi), SAXS (kristalinitas), dan DLS (size distribution, zeta potential). Hasil karakteristik yang diperoleh berbentuk kubik dengan ukuran partikel 100-500 nm dan nilai zeta potential ± 17 mV s/d 30 mV. Sedangkan untuk entrapment efficiency dihasilkan $\pm 90\%$ yang menunjukkan sebagian besar obat dapat masuk ke dalam sistem. Pada kajian pustaka ini, kami menjelaskan secara luas mengenai aspek formulasi, pembuatan dan karakterisasi dari cubosomes sebagai salah satu alternative yang apat diaplikasikan sebagai sistem penghantaran obat berskala nanopartikel.

Kata kunci: cubosomes, SAXS, cryo-TEM, DLS, entrapment efficiency

ABSTRACT

Cubosomes are cubic lipid-based delivery systems that can be an option for compounds that have low solubility in water belonging to BCS grades II and IV. Cubosomes defined as discrete, submicron, nanoparticles of a bicontinuous liquid crystalline phase. The shape is described as cubic molecular crystallography using certain lipids, surfactants and polymer molecules with polar and non-polar molecules called amphiphilic. Cubosomes have a wider bilayer area ratio than liposomes so they can trap more drug and then be carried to the target drug release. Cubosomes made by lipid (phytantriol, GMO) and added with stabilizer using top-down or bottom-up method. Characterization of cubosomes with instrument such as cryo-TEM (morphology), SAXS (crystalinity), and DLS (size distribution, zeta potential). The characteristic results obtained are cubic with size distribution of 100-500 nm and zeta potential values ± 17 mV to 30 mV. As for entrapment efficiency generated $\pm 90\%$ which indicates most drugs can enter the system. Herein, we describe extensively about the formulation, manufacture and characterization of cubosomes as an alternative application as a nanoparticle drug delivery system.

Keywords: cubosomes, SAXS, cryo-TEM, DLS, entrapment efficiency.

PENDAHULUAN

Perkembangan bahan aktif dewasa ini menunjukkan bahwa lebih dari 40% bahan aktif dan 70% senyawa kimia baru tergolong ke dalam BCS kelas II dan IV yang memiliki kelarutan rendah di dalam air (Mei et al., 2017). Salah satu upaya mengatasi masalah kelarutan adalah melalui pembentukan drug delivery sistem berukuran nano. Emulsi, liposom, solid lipid nanoparticles, cubosomes dan micelles merupakan nanoparticle drug delivery sytem berbasis lipid (Kwon, Hong and Kim, 2012).

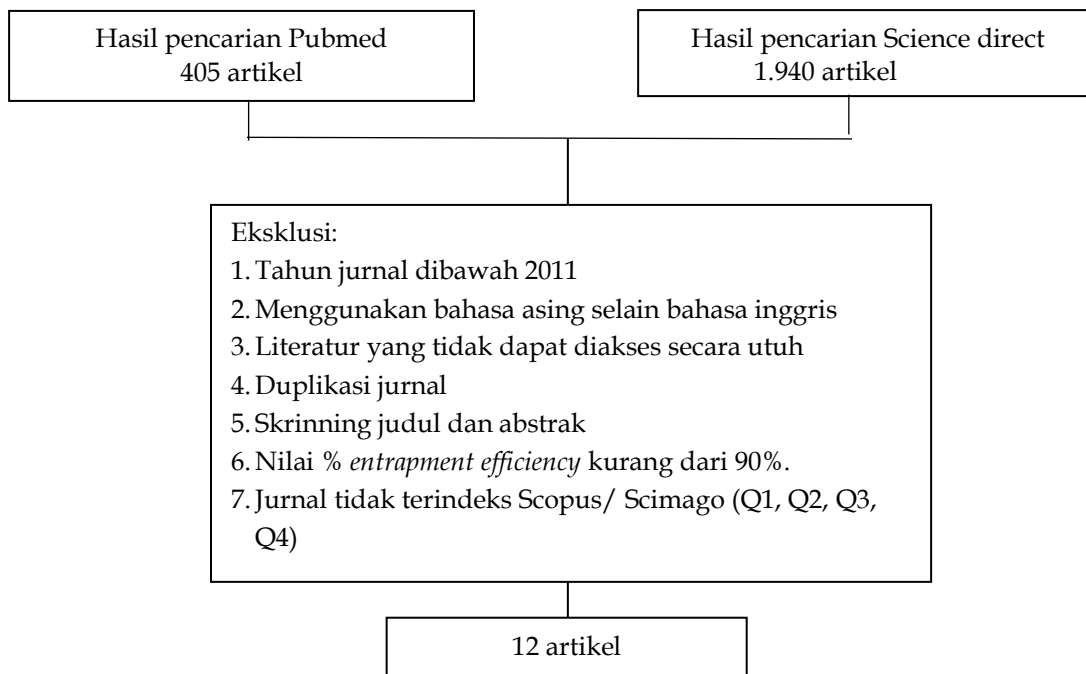
Cubosome didefinisikan sebagai suatu diskret, submikron, nanopartikel dari bicontinuous liquid crystalline phase. Bentuknya digambarkan sebagai cubic molecular crystallography yang menggunakan lipid tertentu, surfaktan dan molekul polimer dengan molekul polar dan non-polar yang disebut dengan ampifilik (Akhlaghi et al., 2016). Cubosomes memiliki rasio area bilayer yang lebih luas dibandingkan liposomes sehingga dapat menjebak lebih banyak obat untuk kemudian dibawa ke target pelepasan obat (Kulkarni et al., 2017).

Pembentukan cubosome dilakukan dengan dua pendekatan yaitu topdown dan bottom-up. Pendekatan top-down diawali dengan fase kubik didispersikan kedalam larutan menggunakan energi, sedangkan pendekatan bottom-up larutan dimasukkan ke dalam fase Cubosomes dan fase cair (Akhlaghi et al., 2016). Cubosomes terbentuk dari lipid cair yang sering digunakan untuk membentuk fase kubik yaitu monoolein dan phytantriol, dan 2 penambahan polimer tween 80 dan Pluronic tribloc copolymer F127 yang sering digunakan sebagai penstabil (Barriga, Holme and Stevens, 2019).

Karakteristik cubosomes yang dihasilkan menurut beberapa jurnal yaitu nanopartikel yang didapatkan berbentuk kubik dengan bagian dalam yang teratur, entrapment efficiency obat tinggi (97%) (Flak et al., 2020). Menurut Mehanna et al., 2020, entrapment efficiency tinggi ($96.60 \pm 3.58\%$) dan zeta potensial (31.50 ± 4.20 mV) menunjukkan efektivitas dari nanosystem. Pada tahun 2017 Mei et al. mengidentifikasi gambar yang dihasilkan menunjukkan cubosomes dapat membentuk dirinya sendiri dengan diameter sekitar 200 nm dan terbentuk fase Im3m. Pada penelitian ini akan dikaji secara pustaka sistem kristal cair (cubosomes) sebagai penghantaran obat. Cubosomes yang telah terbentuk kemudian diamati morfologinya (Cryo-TEM), kristalinitas (SAXS), size distribution, zeta potensial. Pengkajian juga dilakukan terhadap Entrapment efficiency dari cubosomes sehingga dapat diprediksi banyak obat yang dapat dijemak dalam sistem.

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian yang dilakukan yaitu Literature review yang merupakan kajian terhadap kumpulan jurnal ilmiah yang berkaitan dengan masalah dan tujuan penelitian. Literature review ditujukan untuk mengidentifikasi hasil pencarian baik menggunakan mesin pencarian dan manual yang berkaitan dengan kristal cair (cubosome) sebagai sistem penghantaran obat. Sumber data yang digunakan merupakan data primer yang diperoleh dari sumber pertama secara langsung. Sumber data primer yang dimaksud adalah jurnal ilmiah yang merupakan original studies. Jurnal ilmiah yang digunakan berkaitan dengan kristal cair (cubosome) sebagai sistem penghantaran obat. Metode pengumpulan data penelitian yang dilakukan adalah metode dokumentasi. Metode ini diawali dengan pencarian melalui literatur elektronik seperti PubMed dan Science Direct yang terkait dengan kristal cair (cubosome) sebagai sistem penghantaran obat. Data yang terpilih berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi pada diagram alur *searching* kemudian didokumentasikan dan dianalisis.

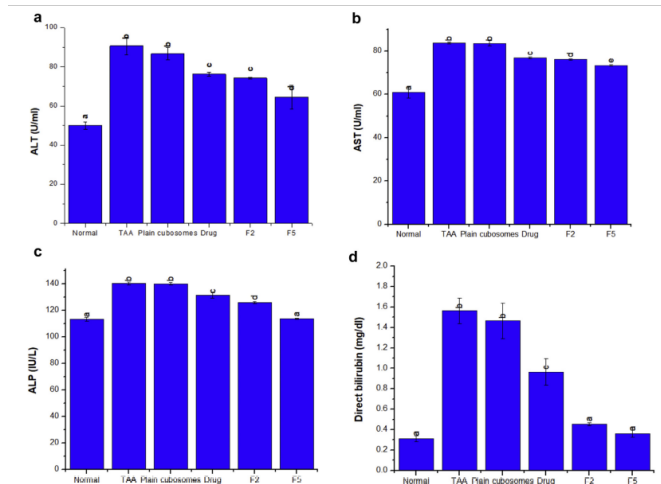


Gambar 1. Diagram Alur *Searching*

HASIL PENELITIAN

Cubosomes terdiri dari struktur internal kompleks *bicontinuous cubic* yang terbentuk akibat lipatan rumit dari lipid bilayer dan dipisahkan oleh dua kanal yang identik akan tetapi tidak saling berpotongan yang memiliki skala nanopartikel.

Cubosomes lebih menguntungkan dibandingkan liposome karena memiliki kompartemen lipid yang lebih besar sehingga dapat menghantarkan molekul lipofilik yang lebih banyak. Hal ini dapat dimanfaatkan untuk menghantarkan obat lipofilik ke otak. Selain itu juga dapat meningkatkan aktivitas hepatoprotektif yang dapat dilihat pada gambar 2.



Gambar 2. Efek dari *Cubosomes* Coq10 Terhadap Fungsi Hepatoprotektif; A) ALT, B) AST, C) ALP Direct Bilirubin, Dibandingkan dengan Coq10. (Mohsen *et al.*, 2021)

Cubosomes yang disusun dengan phytantriol menunjukkan tidak adanya liposomes yang juga ikut terbentuk, sedangkan dengan menggunakan GMO terdapat liposomes didalamnya. Ukuran partikel dengan GMO yaitu 170 ± 16 nm, phytantriol sebesar 215 ± 10 nm (Jabłonowska *et al.*, 2021). Menurut (Shi *et al.*, 2017) dengan perbedaan lipid menghasilkan karakteristik fisik yang berbeda yang terlihat pada tabel 1. Metode persiapan dengan Top down (TD) lebih dipilih dan fase kubik yang dihasilkan berbeda dikarenakan instrument yang digunakan, *stabilizer* dan jenis lipid seperti pada tabel 2.

Tabel 1. Ukuran Partikel, Zeta Potensial dan %EE dari GMO dan Phytantriol *Cubosomes*

Lipid	Ukuran partikel (nm)	Zeta potensial (mV)	EE (%)
GMO	$174,8 \pm 4,9$	$-22,1 \pm 3,4$	$91,3 \pm 3,4$
phytantriol	$225,9 \pm 5,6$	$-14,0 \pm 2,1$	$86,6 \pm 1,5$

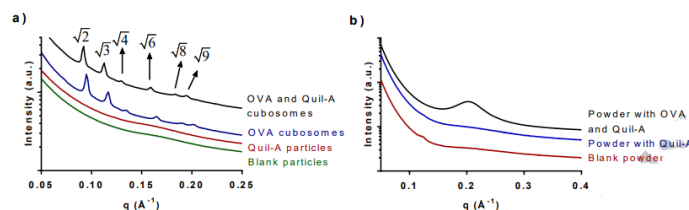
(Shi *et al.*, 2017)

Tabel 2. Komposisi dan Metode Preparasi *Top Down*

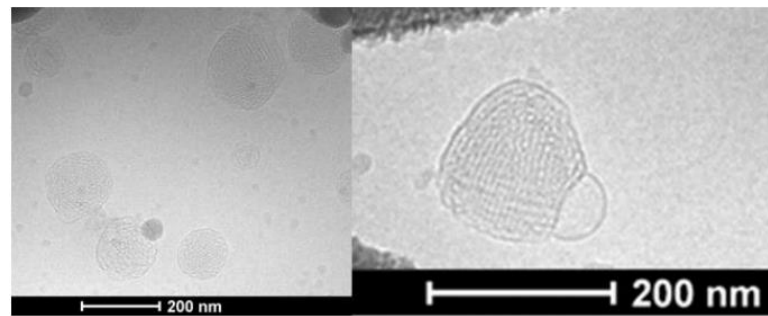
Jenis lipid	Stabilizer	Metode preparasi	Fase
<i>Glyceryl monooleate/ oleic acid</i>	<i>Pluronic F127</i>	<i>High pressure emulsifier</i>	<i>Primitive (Im3m), double diamond (Pn3m)</i>
<i>Phosphatidylethanolamine/ glycerol monooleate</i>	<i>Glyceryl monooleate-PEG660</i>	<i>Centrifugation/vortex</i>	<i>double diamond (Pn3m)</i>
<i>Glyceryl monooleate Phytantriol</i>	β -casein β -casein	<i>Ultra-sonication</i>	<i>Primitive (Im3m) double diamond (Pn3m)</i>
<i>RYLO MG19 glyceryl monooleate</i>	<i>Pluronic F127</i>	<i>Vortex, microfluidizer, heat treatment</i>	<i>Primitive (Im3m)</i>

(Mulet, Boyd and Drummond, 2013)

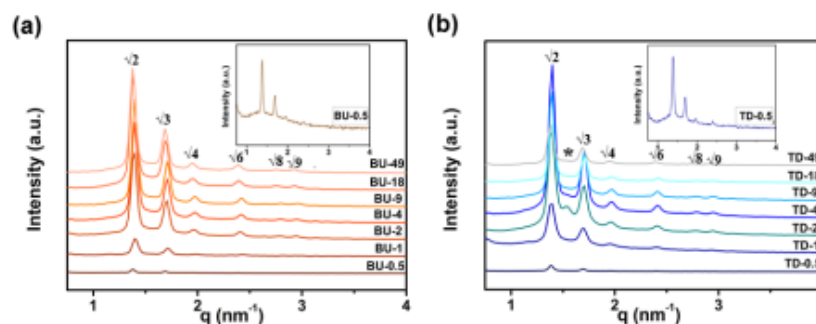
Identifikasi *cubosomes* dengan menggunakan SAXS seperti pada gambar 3 dan gambar 5 didapatkan peak-peak yang merupakan karakteristik dari *cubosomes*. Partikel yang dihidrasi yang diformulasi dengan OVA (ovalbumin) kemudian dilihat menggunakan SAXS pada gambar 3 menunjukkan adanya *peak* pada posisi $\sqrt{2} : \sqrt{3} : \sqrt{4} : \sqrt{6} : \sqrt{8} : \sqrt{9}$ yang menunjukkan pola dari karakteristik fase kubik (Pn3m) akan tetapi pada *dry powder* tidak terdapat *peak*. Cryo-TEM juga digunakan untuk identifikasi dengan hasil seperti pada gambar 4 dan gambar 6 yang menunjukkan bentuk khas *cubosomes*.



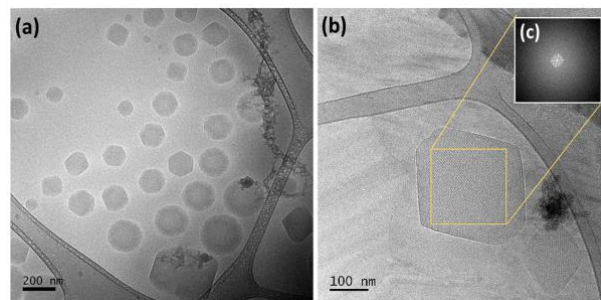
Gambar 3. Identifikasi dengan SAXS dari A) Dispersi *Cubosomes* Blanko, Quil-A, OVA, dan Quil-A + OVA. B) *Spray Dried Powders* dari Monoolein dan Dextran Blanko, Quil-A, OVA, dan Quil-A + OVA. (Von Halling Laier Et Al., 2018)



Gambar 4. Gambar Cryo-TEM dari *Hydrated Cubosomes* yang Mengandung OVA and Quil-A. (Von Halling Laier *Et Al.*, 2018)



Gambar 5. Struktur internal *cubosomes* yang disiapkan dengan (a) metode *bottom-up* (b) *top-down* (Akhlaghi *et al.*, 2016)



Gambar 6. Gambar Cryo-TEM (a) *cubosomes* yang bercampur beberapa *hexosomes* (b) nanopartikel yang teratur dari *inverted bicontinuous cubic phase*. (Bessone *et al.*, 2021)

Karakteristik khas dari *cubosomes* dapat dilihat pada ukuran partikel dan zeta potensial yang diidentifikasi menggunakan *Dynamic Light Scattering*. Ukuran partikel dan zeta potensial yang terlihat pada tabel 3 dengan berbagai macam formulasi. Menurut von Halling Lasier *et al.* formulasi *cubosomes* mengandung OVA dan /atau Quil-A dan juga blanko (tanpa OVA dan Quil-A). Akhlaghi *et al.* dengan perbedaan metode pembuatan dan juga komposisi lipid dan *stabilizer* yang berbeda, sedangkan

perbedaan pada jumlah latanprost yang dimasukkan ke dalam *cubosomes* diteliti oleh Bessone *et al.*

Dapsone sebagai obat yang dimasukkan kedalam sistem *cubosomes* atau Dapsone Cubosomes (DC) dapat dilihat dari perbedaan formulasinya pada tabel 7 DC7 yang memiliki *entrapment efficiency* paling besar 93,7%(Nithya, Jerold and Siram, 2018). Menurut Bessone *et al.* Latanoprost yang dimasukkan ke dalam *cubosomes* memiliki persen *entrapment efficiency* berkisar antara 87% hingga 94% dengan konsentrasi yang berbeda seperti yang terlihat pada tabel 3. Menurut Shi *et al.* oridonin yang dimasukkan ke dalam *cubosomes* memiliki *entrapment efficiency* yang berbeda. Hal tersebut diakibatkan oleh perbedaan lipid yang digunakan untuk menyusun *cubosomes* tersebut. Dengan GMO didapatkan EE yang lebih besar yaitu 91,3 ±3,4 % sedangkan phytantriol hanya 86,6±1,5%.

Tabel 2. Ukuran Partikel dan Zeta Potensial

Formulasi	Ukuran Partikel (nm)	Zeta Potensial	Sumber
Blanko	134 ± 7	-43,6±0,4	(von Halling Laier <i>et al.</i> , 2018)
Partikel dengan Quil-A	120±3	-17,0±1,0	
<i>Cubosomes</i> dengan OVA	316±21	-20,9±0,4	
<i>Cubosomes</i> dengan OVA dan Quil-A	257±8	-18,0±0,6	
BU-0,5	330±50	-23±1	(Akhlaghi et al., 2016)
BU-1	300±20	-25±3	
BU-2	330±60	-25±4	
BU-4	320±60	-26±5	
BU-9	300±70	-21±8	
BU-18	320±150	-28±4	
BU-49	330±80	-23±3	
TD-0,5	190±5	-23±4	
TD-1	153±5	-25±8	
TD-2	180±3	-28±2	
TD-4	203±4	-25±3	

TD-9	290±30	-23±1	
TD-18	290±40	-30±7	
TD-49	270±40	-25±3	
CubLnp 0,00125% w/v	207,9 ± 6,3	-24,5 ± 0,3	
CubLnp 0,0025% w/v	217,8±19,6	-24,7 ±0,1	(Bessone <i>et al.</i> , 2021)
CubLnp 0,005% w/v	207,2 ± 5,1	-23,3 ± 1,6	
CubLnp 0,01% w/v	204,6 ± 1,6	-24,1 ± 0,9	
CubLnp 0,02% w/v	209,3 ± 5,1	-24,5 ± 0,6	

Tabel 3. Formulasi dan Hasil %*Entrapment Efficiency*

Formula	%EE	Sumber
DC1	84,3±2,7	
DC2	83,6±1,6	
DC3	82,5±2,1	
DC4	90,8±1,8	(Nithya, Jerold and Siram, 2018)
DC5	89,7±3,5	
DC6	88,8±3,7	
DC7	93,7±3,8	
DC8	92,6±2,9	
DC9	90,5±1,8	
CubLnp 0,00125% w/v	87,46±2,92	
CubLnp 0,0025% w/v	89,01±1,63	(Bessone <i>et al.</i> , 2021)
CubLnp 0,005% w/v	90,90±0,84	
CubLnp 0,01% w/v	92,24±2,73	
CubLnp 0,02% w/v	94,00±3,16	

PEMBAHASAN

Cubosomes merupakan struktur nano yang kompleks dari *bicontinuous cubic*. *Cubosomes* memiliki struktur lipid bilayer dan kanal air yang tidak berpotongan atau saling bertemu membentuk dispersi koloidal. *Cubosomes* memiliki beberapa kelebihan yaitu dapat menjerap obat lipofil lebih banyak dibandingkan dengan liposome sehingga

dapat menjadi salah satu alternatif untuk obat yang akan dihantarkan menuju target obat pada organ-organ tubuh tertentu seperti otak.

Otak memiliki sawar darah otak yang lebih sulit ditembus. Obat yang bersifat lipofilik dengan jumlah yang besar dapat masuk ke dalam otak dengan menembus *blood-brain barrier* lebih mudah, akan tetapi dapat menginduksi adanya *drug efflux transporters* seperti P-glycoprotein (P-gp) yang diekspresikan pada sel *capillary endothelial*. P-glycoprotein berfungsi untuk mempertahankan organ dari senyawa toksik dan mengeluarkan senyawa tersebut keluar, sehingga dengan sistem penghantaran obat dengan *cubosomes* menghantarkan obat hingga ke otak dengan jumlah obat lipofilik yang besar tanpa mengurangi absorpsi obat yang diakibatkan. *Cubosomes* juga dapat meningkatkan aktivitas hepatoprotektif dari CoQ10 dengan tidak adanya perbedaan signifikan antara CoQ10 yang dimasukkan ke dalam *cubosome* dengan formula F5 dan grup control (normal) dengan cara memproteksi hati sehingga jaringan pada hati tidak dirusak oleh Thioacetamide (TAA) dan mempertahankan *serum level* enzim agar tetap pada range normal. *Cubosomes* memiliki area permukaan yang luas, kemampuan untuk memuat molekul hidrofilik pada bagian *aqueous*. Pada molekul hidrofobik dimuat pada bagian rantai lipid dan molekul amfifilik pada bagian bilayer. Sifat viskoelastik juga dimiliki *cubosomes* yang menunjukkan karakteristik viskos dan elastis ketika mengalami deformasi sehingga dapat menstabilkan molekul. Selain itu juga memiliki kemiripan dengan struktur biomembran sehingga dapat menembus membran lebih mudah.

Cubosomes tersusun oleh lipid amfifilik seperti GMO atau phytantriol. Penggunaan lipid yang berbeda memberikan dampak terhadap *cubosomes* yang dihasilkan. Pada GMO ukuran partikel yang dihasilkan lebih kecil dibandingkan dengan phytantriol dan zeta potensial GMO lebih besar daripada phytantriol sehingga lebih stabil. Selain itu *entrapment efficiency* GMO juga lebih besar. Akan tetapi dengan ditemukannya liposome diantara *cubosomes* yang tersusun oleh GMO, sedangkan pada phytantriol mayoritas merupakan *cubosomes* menjadi salah satu kelemahan GMO dibandingkan dengan phytantriol sebagai penyusun *cubosomes*.

Terdapat dua metode yang digunakan untuk pembuatan *cubosomes* yaitu *top-down* dan *bottom-up*. Perbedaan dari kedua metode tersebut terdapat pada penggunaan ultrasonicator dan juga penambahan ethanol sebagai *hydrotrope*. Penggunaan energi yang lebih besar pada metode *top-down* dikarenakan adanya pengecilan ukuran. Sampel BU-4 dan TD 4 dipilih untuk diidentifikasi lebih lanjut dikarenakan pada sampel yang lain *peaks* yang menunjukkan fase kubik menghilang diduga akibat dari jumlah F127 yang

besar sehingga terbentuk *mixed micelle* yang lebih kecil dari *cubosomes* yang menyebabkan larutan terlihat transparan. Setelah diidentifikasi dengan Cryo-TEM dapat dilihat bahwa terdapat liposome pada kedua metode tersebut, akan tetapi liposome lebih banyak ditemukan pada metode *Bottom up* (BU). Hal ini dikarenakan pada metode BU, *cubosomes* terbentuk secara spontan dikarenakan adanya perbedaan difusi molekul pada larutan/ permukaan larutan. Selain itu juga bisa disebabkan oleh evaporasi etanol yang menyebabkan terbentuknya bilamellar liposomes (Kim *et al.*). Metode TD diketahui sebagai metode yang dapat memperkecil ukuran partikel. Metode *Top-down* (TD) lebih dipilih dikarenakan pada metode BU sulit untuk mengontrol distribusi ukuran partikel yang diinginkan. Perbedaan jenis lipid, stabilizer dan juga metode preparasi (dengan alat yang berbeda) dapat mempengaruhi fase *cubosome* yang dihasilkan.

Cubosomes yang dihasilkan dapat diidentifikasi melalui karakteristiknya yang khas dengan menggunakan instrumen cryo-TEM. Karakteristik berikutnya yang diuji yaitu kristalinitas. Kristalinitas dapat dikarakterisasi menggunakan SAXS menghasilkan *peaks* yang menunjukkan fase kubik. *Peaks* yang menunjukkan bahwa fase tersebut merupakan *cubosomes* yaitu pada posisi posisi $\sqrt{2} : \sqrt{3} : \sqrt{4}$.

Cubosomes merupakan bentukan nanopartikel yang memiliki ukuran antara 10-500 nm. Parameter karakterisasi berupa ukuran partikel dan potensial zeta diukur dengan menggunakan instrument *Dinamic Light Scattering* (DLS). *Polydispersity index cubosomes* 0,1-1,0 yang juga diidentifikasi menggunakan DLS. Potensial zeta menunjukkan kestabilan suatu partikel yang dikatakan stabil ketika nilainya besar dengan mengabaikan muatan positif maupun negatif. Penggunaan sistem penghantaran *cubosomes* dapat meningkatkan nilai zeta potensial. Jika suatu partikel stabil, maka tidak akan mudah berubah hanya dengan sedikit perbedaan pada lingkungannya.

Sistem penghantaran obat diharapkan memiliki kemampuan menjebak obat lebih tinggi, dan kemudian mampu melepaskan obat pada target. Kemampuan menjebak obat tersebut dapat ditentukan dengan persen *entrapment efficiency*. *Entrapment efficiency* berada pada rentang 82.5 ± 2.1 hingga $93.7 \pm 3.8\%$ dengan formula DC7 yang memiliki *entrapment efficiency* paling besar yaitu 93,7% dengan komposisi GMO sebanyak 5%, poloxamer 407 sebanyak 0,5% dan dapson. Pembuatan *cubosomes* dengan *phytantriol* dan *latanoprost* memiliki *Entrapment efficiency* pada rentang 87% hingga 94%. Masing-masing formula memiliki bahan aktif yang berbeda akan tetapi

sama-sama merupakan BCS kelas II (dapson BCS kelas II/IV, latanoprost II berdasarkan BCS database). Penggunaan lipid yang berbeda juga mempengaruhi *entrapment efficiency* akan tetapi masih menjebak mayoritas obat. *Entrapment efficiency* didapatkan dengan mengidentifikasi obat yang tidak terjebak. %EE yang tinggi dapat menjadi salah satu parameter bahwa sistem *cubosomes* dapat dipertimbangkan sebagai sistem yang dapat membantu obat dengan kelarutan rendah sampai pada target obat dengan jumlah obat maksimum yang diinginkan, selain itu organ yang berfungsi untuk memetabolisme obat tidak bekerja terlalu keras yang dapat mengakibatkan kerusakan organ tersebut. Penggunaan lipid yang berbeda (*phytantirol* atau GMO) tidak mempengaruhi adanya kenaikan atau penurunan *entrapment efficiency* secara signifikan.

KESIMPULAN

Berdasarkan review artikel yang dilakukan dapat disimpulkan bahwa hasil karakteristik yang khas dari *cubosomes* yaitu berbentuk kubik dengan ukuran partikel 100-500 nm dan nilai zeta potential ± 30 mV. Nilai zeta potential tersebut menunjukkan bahwa *cubosomes* tersebut stabil secara termodinamika, dan menunjukkan tidak adanya pemisahan sistem. Sedangkan untuk *entrapment efficiency* dihasilkan $\pm 90\%$ yang menunjukkan sebagian besar obat dapat masuk ke dalam sistem.

DAFTAR PUSTAKA

- Akbar S., Anwar A., Ayish A., Elliott J., Squires A. (2017) "Phytantriol based smart nano-carriers for drug delivery applications," *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 101, pp. 31–42. doi:10.1016/j.ejps.2017.01.035.
- Akhlaghi S., Ribeiro I., Boyd B., Loh W. (2016) "Impact of preparation method and variables on the internal structure, morphology, and presence of liposomes in phytantriol-Pluronic® F127 *cubosomes*," *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 145, pp. 845–853. doi:10.1016/j.colsurfb.2016.05.091.
- Andrienko, D. (2018) "Introduction to liquid crystals," *Journal of Molecular Liquids*, 267, pp. 520–541. doi:10.1016/j.molliq.2018.01.175.
- Azhari H., Starauss M., Hook S., Boyd B., Rizwan S. (2016) "Stabilising *cubosomes* with Tween 80 as a step towards targeting lipid nanocarriers to the blood-brain barrier," *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 104, pp. 148–155. doi:10.1016/j.ejpb.2016.05.001.
- Barriga, H.M.G., Holme, M.N. and Stevens, M.M. (2019) "Cubosomes: The Next Generation of Smart Lipid Nanoparticles?," *Angewandte Chemie - International Edition*, 58(10), pp. 2958–2978. doi:10.1002/anie.201804067.

- Bessone, C.D.V., Akhlaghi S., Tartara L., Quinteros D., Loh W., Allemandi D. (2021) "Latanoprost-loaded phytantriol cubosomes for the treatment of glaucoma," *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 160. doi:10.1016/j.ejps.2021.105748.
- Boldon, L., Laliberte, F. and Liu, L. (2015) "Review of the fundamental theories behind small angle X-ray scattering, molecular dynamics simulations, and relevant integrated application," *Nano Reviews*, 6(1), p. 25661. doi:10.3402/nano.v6.25661.
- Bryant, S.J., Bathke, E.K. and Edler, K.J. (2021) "Bottom-up cubosome synthesis without organic solvents," *Journal of Colloid and Interface Science*, 601, pp. 98–105. doi:10.1016/j.jcis.2021.05.072.
- Chime, A. (2013) "Lipid-based drug delivery systems (LDDS): Recent advances and applications of lipids in drug delivery," *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 7(48), pp. 3034–3059. doi:10.5897/ajppx2013.0004.
- Flak, D.K., Adamski V., Szutkowski K., Synowitz M., Jurga S., Held-Feindt J. (2020) "At101-loaded cubosomes as an alternative for improved glioblastoma therapy," *International Journal of Nanomedicine*, 15, pp. 7415–7431. doi:10.2147/IJN.S265061.
- Fornasier, M., Biffi S., Bortot B., Macor P., Manhart A., Wurm F., Muriga S. (2020) "Cubosomes stabilized by a polyphosphoester-analog of Pluronic F127 with reduced cytotoxicity," *Journal of Colloid and Interface Science*, 580, pp. 286–297. doi:10.1016/j.jcis.2020.07.038.
- Fuhr, M. (2016) "An Overview on the Study of English and Other Languages in Brazil," *The Warwick ELT Ezine*, 12(31), pp. 1–3. Available at: <https://thewarwickeltezine.wordpress.com/2016/12/31/74/>.
- Gaballa, S.A., el Garhy, O.H. and Abdelkader, H. (2019) *Cubosomes: composition, preparation, and drug delivery applications*. Available at: <http://jabps.journals.ekb.eg>.
- von Halling Laier, C., Gibson B., van de Weert M., Boyd B., Rades T., Boisen A., Hook S., Nielsen L. (2018) "Spray dried cubosomes with ovalbumin and Quil-A as a nanoparticulate dry powder vaccine formulation," *International Journal of Pharmaceutics*, 550(1–2), pp. 35–44. doi:10.1016/j.ijpharm.2018.08.036.
- Jabłonowska, E., Matyaszewska D., Nazaruk E., Godlewska M., Gawel D., Bilewicz R. (2021) "Lipid membranes exposed to dispersions of phytantriol and monoolein cubosomes: Langmuir monolayer and HeLa cell membrane studies," *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*, 1865(1). doi:10.1016/j.bbagen.2020.129738.
- Karami, Z. and Hamidi, M. (2016) "Cubosomes: Remarkable drug delivery potential," *Drug Discovery Today*, 21(5), pp. 789–801. doi:10.1016/j.drudis.2016.01.004.
- Karmakar, S. (2019) "Particle Size Distribution and Zeta Potential Based on Dynamic Light Scattering : Techniques to Characterise Stability and Surface distribution

of Charged Colloids Particle Size Distribution and Zeta Potential Based on Dynamic Light Scattering : Technique," *Recent Trends in Materials: Physics and Chemistry*, (January), pp. 117–159.

- Kulkarni, C. v., Vishwapathi V., Quarshie A., Moinuddin Z., Page J., Kendrekar P., Mashele S. (2017) "Self-Assembled Lipid Cubic Phase and Cubosomes for the Delivery of Aspirin as a Model Drug," *Langmuir*, 33(38), pp. 9907–9915. doi:10.1021/acs.langmuir.7b02486.
- Kwon, T.K., Hong, S.K. and Kim, J.C. (2012) "In vitro skin permeation of cubosomes containing triclosan," *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 18(1), pp. 563–567. doi:10.1016/j.jiec.2011.11.031.
- Limited, M.I. (2011) "Zeta potential: An Introduction in 30 minutes," *Zetasizer Nano Serles Technical Note. MRK654-01*, 2, pp. 1–6. Available at: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Zeta+Potential+An+Introduction+in+30+Minutes#0>.
- Mei, L., Xie Y., Jing H., Huang Y., Chen J., Ran H., Pan X., Wu C. (2017) "A novel design for stable self-assembly cubosome precursor-microparticles enhancing dissolution of insoluble drugs," *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 43(8), pp. 1239–1243. doi:10.1080/03639045.2017.1304958.
- Mohsen, A.M., Younis M., Salama A., Darwish A. (2021) "Cubosomes as a Potential Oral Drug Delivery System for Enhancing the Hepatoprotective Effect of Coenzyme Q10," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 110(7), pp. 2677–2686. doi:10.1016/j.xphs.2021.02.007.
- Mulet, X., Boyd, B.J. and Drummond, C.J. (2013) "Advances in drug delivery and medical imaging using colloidal lyotropic liquid crystalline dispersions," *Journal of Colloid and Interface Science*, 393(1), pp. 1–20. doi:10.1016/j.jcis.2012.10.014.
- NAVEENTAJ, S. and MUZIB, Y.I. (2020) "a Review on Liquid Crystalline Nanoparticles (Cubosomes): Emerging Nanoparticulate Drug Carrier," *International Journal of Current Pharmaceutical Research*, 12(1), pp. 5–9. doi:10.22159/ijcpr.2020v12i1.36820.
- Nithya, R., Jerold, P. and Siram, K. (2018) "Cubosomes of dapsone enhanced permeation across the skin," *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 48, pp. 75–81. doi:10.1016/j.jddst.2018.09.002.
- Shi, X., Peng T., Huang Y., Mei L., Gu Y., Huang J., Han K., Li G., Hu C., Pan X., Wu C. (2017) "Comparative studies on glycerol monooleate- and phytantriol-based cubosomes containing oridonin in vitro and in vivo," *Pharmaceutical Development and Technology*, 22(3), pp. 322–329. doi:10.3109/10837450.2015.1121496.
- Sung, B. and Kim, M.H. (2018) "Liquid-crystalline nanoarchitectures for tissue engineering," *Beilstein Journal of Nanotechnology*. Beilstein-Institut Zur

Forderung der Chemischen Wissenschaften, pp. 205–215.
doi:10.3762/bjnano.9.22.

Tizro, P., Choi, C. and Khanlou, N. (2019) "Sample preparation for transmission electron microscopy," *Methods in Molecular Biology*, 1897, pp. 417–424.
doi:10.1007/978-1-4939-8935-5_33.

Winkler, R., Buchecker T., Hastreiter F., Touraud D., Kunz W. (2017) "PPh₄Cl in aqueous solution - The aggregation behavior of an antagonistic salt," *Physical Chemistry Chemical Physics*, 19(37), pp. 25463–25470. doi:10.1039/c7cp02677c.

Yasser, M. Teaima M., El-Nabarawi M., El-Monem R. (2019) "Cubosomal based oral tablet for controlled drug delivery of telmisartan: formulation, in-vitro evaluation and in-vivo comparative pharmacokinetic study in rabbits," *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 45(6), pp. 981–994.
doi:10.1080/03639045.2019.1590392.