



Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

本文经编委遴选,英文版将通过 ScienceDirect 全球发行。

嵌段共聚物类非离子表面活性剂 的介观模拟研究进展*

□王宇光 丁海欧 戴幸星 (首都医科大学中医药学院 北京 100069)
史新元** 乔延江** (北京中医药大学中药信息工程研究中心 北京 100102)

摘要: 嵌段共聚物类非离子表面活性剂因具有低刺激、低毒的性质,在药剂学领域得到广泛应用。表面活性剂研究通常采用实验方法,但对其内在机理研究存在一定难度。介观模拟以其周期短、成本低、利于对机理问题研究、能够指导实验及应用等优点深受研究者青睐。近年来,研究人员针对嵌段共聚物类非离子表面活性剂开展了大量研究工作。本文综述了国内外对嵌段共聚物类非离子表面活性剂的介观模拟研究进展,以期为嵌段共聚物类非离子表面活性剂的作用机理及科学应用研究提供依据。

关键词: 介观模拟 嵌段共聚物类非离子表面活性剂 相行为 载药性能

doi: 10.3969/j.issn.1674-3849.2012.02.027

20世纪80年代以来,表面活性剂在药剂学中的应用有了较为迅猛的发展^[1,2],被广泛用作增溶剂、助悬剂、乳化剂、稳定剂等,在药物新剂型以及新型给药系统中也多有应用,对药物生物利用度以及临床疗效的提高发挥了重要作用^[1,3,4]。随着对表面活性剂研究的深入,发现表面活性剂存在一定的药理和毒副作用,表面活性剂的选择和用量直接关系到药物制剂的疗效及安全性^[2,5-10]。因此,对表面活性剂的作用机理进行深入研究,将有助于表面活性剂的合理选择和科学运用,具有十分重要的现实意义。

表面活性剂的作用机理与胶束形成有关。其形

成过程短暂,通常在数毫秒内完成;胶束尺度处于介观区域,且介观结构的转变会影响表面活性剂的性能^[11,12]。由于现有实验条件限制,采用理论与实验方法对表面活性剂体系进行研究,难以观察到相分离过程。随着计算机技术的飞速发展以及多学科的交叉融合,计算机模拟逐渐应用于材料科学、生命科学、天体学、工程学等领域^[13]。计算机模拟方法涉及微观、介观、宏观等多个尺度。介观体系是介于微观和宏观之间的概念,其尺度为10~1000 nm。介观模拟是将微观的化学结构、配比与宏观的结构特征联系起来的模拟方法,在快速分子尺度动力学和慢速宏观尺度热力学之间架起了桥梁^[14]。介观模拟所允许的时间尺度跨越毫秒到秒的级别,模拟体系空间范围可

收稿日期: 2011-06-27

修回日期: 2012-04-16

* 国家自然科学基金面上项目(81073058/H2806):基于计算机模拟的中药皂苷类成分复方配伍增溶机理研究,负责人:史新元;北京中医药大学中青年教师资助项目(2009JYB22-JS036):基于计算机模拟的增溶性辅料筛选方法研究,负责人:史新元。

** 通讯作者:史新元,副教授,硕士生导师,主要研究方向:中药信息工程,E-mail:xyshi@126.com;乔延江,本刊编委,教授,博士生导师,主要研究方向:中药信息工程、中药新药研发,E-mail:yjqiao@263.net。

达 900\AA ^[11,15]。对表面活性剂进行计算机模拟研究,能够得到较理论和实验方法更为详细的信息,使表面活性剂的结构研究、性能预测等成为可能,为表面活性剂的研究开辟了一条新的途径^[16-19]。

嵌段共聚物类非离子表面活性剂是一类性质优良的药用辅料。近年来,国内外学者在嵌段共聚物类非离子表面活性剂的介观模拟研究方面开展了大量工作。采用介观模拟方法对嵌段共聚物类非离子表面活性剂进行研究,可显著缩短实验周期,降低研究成本,预测实验结果,并直接得到聚合物溶液相行为与动力学演变过程,有助于表面活性剂的合理选用和科学运用^[4,18-20]。本文将系统介绍介观模拟对嵌段共聚物类非离子表面活性剂胶束性质的研究,以及链结构、温度、浓度等多种因素对胶束性质的影响。

一、介观模拟用于表面活性剂相行为的研究

对表面活性剂的相行为进行研究,可揭示表面活性剂胶束在溶液中的形成过程及聚集形态,对深入研究表面活性剂在药物制剂过程中的作用机理及合理选择其应用条件意义重大。

1. 链结构对表面活性剂相行为的影响

介观模拟研究中,首先对水溶液中表面活性剂的相行为进行探讨。表面活性剂亲水、疏水链长短以及构型均会影响其相行为。例如,聚氧乙烯-聚氧丙烯类嵌段共聚物有 PEO-PPO-PEO、PPO-PEO-PPO 和 PEO-PPO 共 3 种构型。其中,(PEO)₁₆(PPO)₁₈、(PEO)₈(PPO)₁₈(PEO)₈、(PPO)₉(PEO)₁₆(PPO)₉ 3 种结构中具有相同数量的 PEO、PPO 嵌段,但聚合物构型各异,研究发现其在水溶液中的相行为存在差异。

对不同链长的嵌段共聚物,如(PEO)₆(PPO)₃₄、(PEO)₆、(PEO)₁₃、(PPO)₃₀、(PEO)₁₃、(PEO)₂₇(PPO)₆₁、(PEO)₂₇ 等在水溶液中的相行为进行研究。结果表明,在水溶液中疏水 PPO 嵌段形成内核,亲水 PEO 嵌段形成核壳。随着 PPO 的减少,疏水核形成的可能性降低,胶束形成难度增大^[15,21]。

溶剂环境的改变会影响表面活性剂的相行为。对 Pluronic L64 在水/对二甲苯双溶剂系统的研究表明,当溶液中水含量低于一定程度时,体系处于均相状态,无胶束形成。随着水比例的增高,胶束逐渐向水包油状转变。当水含量达到一定数值,溶液中可形成油包水状反相胶束。此外,溶液组成还影响胶束形成的速度,随着溶液中水含量的增加,胶束形成过程

加快。

2. 浓度对表面活性剂相行为的影响

表面活性剂的用量关系到药物制剂的疗效和安全性,因而需确定其合理用量。表面活性剂在溶液中开始形成胶束时的浓度称为临界胶束浓度(Critical micelle concentration, CMC),该浓度可作为表面活性剂用量的参考标准^[5]。CMC 常用表面张力、电导法、自扩散检测法、荧光分光光谱等方法测定。采用实验方法测定长链双亲分子的 CMC 较为简单,且不同方法可得到相同结果;但对于短链、弱聚集趋势的双亲分子,测定过程较为复杂,需更为精细的检测并根据实验数据估算 CMC^[22]。采用介观模拟方法对不同浓度表面活性剂的相行为进行考察,能够方便得出表面活性剂的 CMC。本课题组对泊洛沙姆 188 在水溶液中的 CMC 进行模拟计算,并对泊洛沙姆 188 的相行为及有序参数变化进行分析^[23]。结果表明,该方法能够确定表面活性剂的 CMC,便于系统研究,为表面活性剂的研究提供指导。

表面活性剂浓度影响胶束的聚集形态。对泊洛沙姆的介观模拟研究发现,随表面活性剂浓度增加,最初形成的小胶束间相互碰撞使胶束尺寸增大,疏水基团与水的接触逐渐缩小。对低浓度范围内的胶束进一步研究发现,胶束尺寸增大前存在一个减小的过程。这是因为胶束内核存在一定水分子,随浓度的增加,胶束内核疏水性增强,导致胶束内核水分子被排挤,胶束半径呈减小趋势。当胶束内核水分子被排挤后,随浓度的增加,胶束半径不断增加^[12,24-26]。随着浓度的增加,体系大致经历球状胶束、胶束簇、柱状胶束、层状胶束、六角状相等不同阶段^[27]。不同种类表面活性剂相行为具体构型存在不同程度差异^[21,28]。

3. 温度对表面活性剂相行为的影响

温度对表面活性剂相行为的影响较为复杂。胶束的形成是一个放热过程,升高温度不利于胶束的形成^[15,29]。通过对泊洛沙姆类表面活性剂 L62、L64、P105 等的介观模拟研究发现,随温度升高,胶束形成所需时间增长,胶束形成难度增大。当温度达到一定范围时,体系不再形成胶束。采用实验方法对聚氧乙烯类非离子表面活性剂 CMC 随温度的变化趋势进行考察,发现该变化过程存在两个阶段,其温度曲线有最低点。在第一阶段,随温度的升高,主要表现为亲水嵌段水合作用的降低,该作用有利于胶束形成,CMC 值降低;在第二阶段达到一定温度后,温度升高

引起疏水基团周围水环境的破坏，该作用不利于胶束形成，CMC 逐渐上升^[26,30]。另有文献报道，聚氧乙烯类非离子型表面活性剂的 CMC 随温度升高而单调降低^[22]。鉴于上述结果，温度对相行为的影响有待进一步研究。此外，由于在介观模拟研究中，难以将实际体系的所有影响因素纳入考察范围，因而介观模拟与实验结果间存在一定差异。

温度对胶束尺寸存在影响。P188 在 278~328K 温度范围内，随温度升高，胶束内核半径逐渐增大，但不影响胶束结构^[31]。对聚氧乙烯类非离子表面活性剂的研究发现，胶束的尺寸随温度变化的敏感程度与聚氧乙烯链密切相关。聚氧乙烯链越短，胶束尺寸随温度升高而增大的趋势越明显^[22]。

在温度对表面活性剂相行为的影响方面，实验中已对离子型表面活性剂有了较为细致的研究，但对于非离子表面活性剂的研究较少，不同研究方法由于考察因素不同，所得结果尚存在差异。因此，在研究温度对表面活性剂相行为的影响时，应充分发挥各种研究方法的优势，综合考虑多种因素，以得到准确结果。

4. 胶束内核自由水的存在

长期以来，对于嵌段共聚物类表面活性剂所形成的油包水型胶束，胶束中水的分布情况一直是实验研究的难点。有一种观点认为，当体系中水较少时，水基本与体系中的亲水嵌段 PEO 相结合而在胶束中均匀分布；当体系中水量增加时，除上述结合水外，胶束内部出现自由水。但该观点采用实验方法尚不能得到有力证明。通过介观模拟的方法对体系中水的分布情况进行模拟，模拟结果很好地证明了自由水的观点^[32]。

二、介观模拟在表面活性剂载药性能方面的应用研究

表面活性剂用作药用辅料时，其作用取决于自身结构以及药物的性质，因此，需根据体系的性质进行合理选择。通过对表面活性剂载药性能的研究，可考察表面活性剂对不同药物的适用性，从而为其合理选用提供指导。有研究工作对表面活性剂的载药量、稳定剂的性能以及药物缓控释等方面进行了模拟，并取得一定成果^[33~37]。

表面活性剂与大分子复配体因具有较为特殊的性质而在医药行业得以应用。采用介观模拟方法对

亲水基团相同、疏水基团不同的阳离子表面活性剂十二烷基氧丙基-β-羟基三甲基溴化铵 ($C_{12}NBr$) 和壬基苯氧丙基-β-羟基三甲基溴化铵 (C_9phNBr) 与黄原胶(XC)间的相互作用进行比较。对聚集体结构以及表面活性剂与大分子结合的难易程度进行考察，发现表面活性剂疏水链与其在大分子上的结合关系密切^[38,39]。

难溶性药物的增溶以及靶向性成为近年来药学工作者的研究热点之一^[40,41]。脂质体作为一种药物载体，具有良好的生物相容性、靶向性，并能够有效控制药物的释放。但脂质体热力学不稳定，多需采用磷脂等表面活性剂对其进行结构修饰，以自组装形成稳定的聚集体^[42]。章莉娟等^[32]采用介观模拟对不同表面活性剂在布洛芬固体脂质体微颗粒表面的分布状况进行考察，对卵磷脂以及 Poloxamer 407 和聚乙烯醇(PVA)进行比较。结果表明，体系中布洛芬含量增大时，以极性较强的表面活性剂作为稳定剂，在固体脂质体微颗粒表面包覆效果较好。这一结果可为固体脂质体微颗粒稳定剂的筛选提供指导。

三、展望

介观模拟能够直观反映出体系相行为及动力学演变过程，并能计算溶解度参数、表面张力、末端距、相图等信息，为表面活性剂的研究提供了一种行之有效的方法。介观模拟从产生到现在已经取得了很大进展，初步形成一套相对完整的研究体系。但介观模拟在药用辅料表面活性剂方面的研究尚处于初级阶段，有待进一步的发展和不断完善。在介观模拟的应用方面，对于二、三嵌段聚合物表面活性剂相分离过程的研究已取得成功，但介观模拟所研究的表面活性剂主要为链状结构的化合物，对于环状或不规则形状表面活性剂的研究尚存在较大难度。此外，明确各尺度模拟间的内在联系有助于介观模拟方法的进一步开发^[43,44]。如何将微观、介观、宏观各尺度计算机模拟相结合，实现 3 个尺度的对接，成为计算机模拟领域富有挑战性的课题。介观模拟的研究正在逐步深入，应用领域也正在逐步扩展。相信随着研究工作的深入，介观模拟会逐步完善，并进一步推进表面活性剂的研究，为科学的研究和生产实践服务。

参考文献

- 刘红霞. 表面活性剂在药物制剂中的应用. 西北药学杂志, 2005, 20

- (6):282~284.
- 2 吴毅,金少鸿.药用辅料吐温 80 的药理、药动学及分析方法研究进展.中国药事,2008,22(8):717~720.
- 3 吴佩颖,徐莲英,陶建生.难溶性药物增溶方法研究进展.中成药,2005,27(9):附 10~13.
- 4 罗明生,高天惠,宋民宪.中国药用辅料.北京:化学工业出版社,2006.
- 5 陈振江,王绍芬.表面活性剂 CMC 的测定及应用.中国中药杂志,1994,19(12):728~731.
- 6 杨运泉,李远喜,童刚生,等.结构片断法计算离子型表面活性剂的 HLB 值.精细化工,2008,25(5):449~454.
- 7 Apte SP, Ugwu SO. A Review and Classification of Emerging Excipients in Parenteral Medications. *Pharmaceutical Technology*, 2003:46~60.
- 8 张志芬.从现代调剂学看药用辅料的发展.药物分析杂志,2005,25(12):1576~1580.
- 9 Sachen J, Alving CR, Muggia FM. Complement Activation by Cremophor EL as a Possible Contributor to Hypersensitivity to Paclitaxel: an *In Vitro* Study. *J Natl Cancer Inst*, 1998, 90(4):300~305.
- 10 吴洪斌.紫杉醇注射液不良反应的预防及处理.中国新药杂志,2002,11(2):168~169.
- 11 Shelley JC, Shelley MY. Computer simulation of surfactant solutions. *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, 2000, 5(1~2):101~110.
- 12 Lam YM, Goldbeck-Wood W. Mesoscale simulation of block copolymers in aqueous solution: parameterisation, micelle growth kinetics and the effect of temperature and concentration morphology. *Polymer*, 2003, 44(12):3593~3605.
- 13 杨小震.高分子的计算机模拟研究进展.计算机与应用化学,1999,16(5):321~324.
- 14 李有勇,郭森立,王凯旋,等.介观层次上的计算机模拟和应用.化学进展,2000,12(4):361~375.
- 15 Li YY, Hou TJ, Guo SL, et al. The MesoDyn simulation of pluronic water mixtures using the 'equivalent chain' method. *Phys Chem Chem Phys*, 2000, 2:2749~2753.
- 16 刘艳红,何宜柱.材料组织结构演变的介观模拟.包头钢铁学院学报,2001,20(4):330~334.
- 17 杨小震.分子模拟与高分子材料.北京:科学出版社,2002.
- 18 赵秀文,王运东,于养信.介观动力学模拟嵌段聚合物:形貌与动力学.清华大学学报(自然科学版),2007,47(9):1507~1510.
- 19 李有勇,侯廷军,王凯旋,等.对 pluronic 水溶液介观相分离的理论模拟研究.化学学报,2000,58(4):402~406.
- 20 Mitra S, Dungan SR. Micellar Properties of Quillaja Saponin. 1. Effects of Temperature, Salt, and pH on Solution Properties. *J Agric Food Chem*, 1997, 45(5):1587~1595.
- 21 张秀青,苑世领,徐桂英,等.水溶液中 Pluronic 嵌段共聚物聚集行为的介观模拟.物理化学学报,2007,23(2):139~144.
- 22 K·霍姆伯格,B·琼森,B·科隆博格,等.水溶液中的表面活性剂和聚合物.北京:化学工业出版社,2005.
- 23 徐姗姗,史新元,艾路,等.表面活性剂波洛沙姆 188 临界胶束浓度的模拟计算.世界科学技术—中医药现代化,2008,10(5):126~129.
- 24 Su YL, Wang J, Liu HZ. Formation of a Hydrophobic Microenvironment in Aqueous PEO-PPO-PEO Block Copolymer Solutions Investigated by Fourier Transform Infrared Spectroscopy. *J Phys Chem B*, 2002, 106(45):11823~11828.
- 25 Su YL, Wei XF, Liu HZ. Influence of 1-Pentanol on the Micellization of Poly (ethylene oxide)-Poly (propylene oxide)-Poly (ethylene oxide) Block Copolymers in Aqueous Solutions. *Langmuir*, 2003, 19 (7):2995~3000.
- 26 Chen LJ, Lin SY, Huang CC, et al. Temperature dependence of critical micelle concentration of polyoxyethylenated non-ionic surfactants. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 1998, 135(1~3):175~181.
- 27 Cao XR, Xu GY, Li YM, et al. Aggregation of Poly(ethylene oxide) Poly (propylene oxide) Block Copolymers in Aqueous Solution: DPD Simulation Study. *J Phys Chem A*, 2005, 109(45):10418~10423.
- 28 Yang CJ, Chen X, Qiu HY, et al. Dissipative Particle Dynamics Simulation of Phase Behavior of Aerosol OT/Water System. *J Phys Chem B*, 2006, 110(43):21735~21740.
- 29 Guo SL, Hou TJ, Xu XJ. Simulation of the Phase Behavior of the (EO)₁₃(PO)₃₀(EO)₁₃(Pluronic L64)/Water/p-Xylene System Using MesoDyn. *J Phys Chem B*, 2002, 106(43):11397~11403.
- 30 赵国玺,朱步瑶.表面活性剂作用原理.北京:中国轻工业出版社,2003.
- 31 徐姗姗.基于计算机模拟的药用辅料设计方法学研究.北京:首都医科大学,2009.
- 32 郭森立,侯廷军,徐筱杰.用介观动力学模拟 Pluronic L64/Water/p-Xylene 体系的相分离.化学学报,2001,59(12):2093~2098.
- 33 章莉娟,龙春霞,钱宇,等.固体脂质微颗粒表面稳定剂的分布状况对其稳定性的影响:介观模拟与实验.化工学报,2007,58(1):181~188.
- 34 Guo XD, Tan JPK, Zhang LJ, et al. Phase behavior study of paclitaxel loaded amphiphilic copolymer in two solvents by dissipative particle dynamics simulations. *Chemical Physics Letters*, 2009, 473 (4~6):336~342.
- 35 Guo XD, Tan JPK, Kim SH, et al. Computational studies on self-assembled paclitaxel structures: Templates for hierarchical block copolymer assemblies and sustained drug release. *Biomaterials*, 2009, 30(33):6556~6563.
- 36 Guo XD, Zhang LJ, Chen Y, et al. Core/Shell pH-Sensitive Micelles Self-Assembled from Cholesterol Conjugated Oligopeptides for Anti-cancer Drug Delivery. *AIChE Journal*, 2010, 56(7):1922~1931.
- 37 Guo XD, Zhang LJ, Wu ZM, et al. Dissipative Particle Dynamics Studies on Microstructure of pH-Sensitive Micelles for Sustained Drug Delivery. *Macromolecules*, 2010, 43(18):7839~7844.
- 38 Li YM, Xu GY, Chen AM, et al. Aggregation between Xanthan and Nonyphenyloxypropyl β -Hydroxytrimethylammonium Bromide in Aqueous Solution: MesoDyn Simulation and Binding Isotherm Measurement. *J Phys Chem B*, 2005, 109(47):22290~22295.
- 39 李一鸣,徐桂英,陈爱民,等.介观动力学模拟和结合等温线研究十二烷基丙内基- β -羟基三甲基溴化铵与黄原胶相互作用.科学通报,2007,52(17):1991~1996.

- 40 张波,张东娜,王洪权,等. 难溶性药物增溶技术的研究发展. 解放军药学学报,2009,25(5):425~427.
- 41 吕伟凡,陆伟跃,潘俊. 难溶性药物给药策略的研究. 世界临床药物,2009,30(1):41~45.
- 42 刘石磊,郑敏,李宝才. 药质体——种自组装药物传递系统的研究进展. 中国医院药学杂志,2009,29(19):1657~1660.
- 43 李红霞,强洪夫. 耗散离子动力学模拟方法的发展和应用. 力学进展,2009,39(2):165~175.
- 44 陈梨俊. 以耗散离子动力学为纽带的多尺度贯通模拟方法. 长春:吉林大学,2007.

Development of Mesoscopic Simulation Study on Nonionic Block Copolymer Surfactants

Wang Yuguang¹, Ding Haiou¹, Dai Xingxing¹, Shi Xinyuan², Qiao Yanjiang²

(*1. School of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China;*

2. Research Center of TCM-information Engineering, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China)

Abstract: Nonionic block copolymer surfactants, with low stimulation and low toxicity, have been widely used as pharmaceutical excipients. The study on surfactants is mainly by experiments. But this method is difficult to study on the solubilization mechanism of surfactants. Mesoscopic simulation, with shorter period, lower cost, which was benefit for the study of mechanism and could provide guidelines for experiments and applications, was favored by researchers. Recent years, lots of studies have been carried out on nonionic block copolymer surfactants. This paper reviewed the mesoscopic simulations on nonionic block copolymer surfactants, aiming to provide an effective method for the study on mechanism and application of nonionic block copolymer surfactants.

Keywords: Mesoscopic simulation, nonionic block copolymer surfactants, phase behaviors, drug-loading properties

(责任编辑:李沙沙 张志华,责任译审:王晶)

嵌段共聚物类非离子表面活性剂的介观模拟研究进展

作者: 王宇光, 丁海欧, 戴幸星, 史新元, 乔延江, Wang Yuguang, Ding Haiou, Dai Xingxing, Shi Xinyuan, Qiao Yanjiang
 作者单位: 王宇光, 丁海欧, 戴幸星, Wang Yuguang, Ding Haiou, Dai Xingxing(首都医科大学中医药学院北京100069), 史新元, 乔延江, Shi Xinyuan, Qiao Yanjiang(北京中医药大学中药信息工程研究中心 北京100102)
 刊名: 世界科学技术-中医药现代化 [ISTIC]
 英文刊名: World Science and Technology-Modernization of Traditional Chinese Medicine
 年, 卷(期): 2012, 14 (2)

参考文献(44条)

1. 陈梨俊 以耗散离子动力学为纽带的多尺度贯通模拟方法 2007
2. 李红霞;强洪夫 耗散离子动力学模拟方法的发展和应用 2009 (02)
3. 刘石磊;郑敏;李宝才 药质体—种自组装药物传递系统的研究进展 2009 (19)
4. 吕祎凡;陆伟跃;潘俊 难溶性药物给药策略的研究[期刊论文]-世界临床药物 2009 (01)
5. 张波;张东娜;王洪权 难溶性药物增溶技术的研究发展 2009 (05)
6. 李一鸣;徐桂英;陈爱民 介观动力学模拟和结合等温线研究十二烷基氧丙基-β-羟基三甲基溴化铵与黄原胶相互作用[期刊论文]-科学通报 2007 (17)
7. Li YM;Xu GY;Chen AM Aggregation between Xanthan and Nonyphenyloxypropyl β-Hydroxyltrimethylammonium Bromide in Aqueous Solution:MesoDyn Simulation and Binding Isotherm Measurement 2005 (47)
8. Guo XD;Zhang LJ;Wu ZM Dissipative Particle Dynamics Studies on Microstructure of pH-Sensitive Micelles for Sustained Drug Delivery 2010 (18)
9. Guo XD;Zhang LJ;Chen Y Core/Shell pH-Sensitive Micelles Self-Assembled from Cholesterol Conjugated Oligopeptides for Anticancer Drug Delivery[外文期刊] 2010 (07)
10. Sacbeni J;Alving CR;Muggia FM Complement Activation by Cremophor EL as a Possible Contributor to Hypersensitivity to Paclitaxel:an In Vitro Study 1998 (04)
11. 张志芬 从现代药剂学看药用辅料的发展[期刊论文]-药物分析杂志 2005 (12)
12. Apte SP;Ugwu SO A Review and Classification of Emerging Excipients in Parenteral Medications 2003
13. 杨运泉;李远喜;童刚生 结构片断法计算离子型表面活性剂的HLB值[期刊论文]-精细化工 2008 (05)
14. 陈振江;王绍芬 表面活性剂CMC的测定及应用 1994 (12)
15. 罗明生;高天惠;宋民宪 中国药用辅料 2006
16. 吴佩颖;徐莲英;陶建生 难溶性药物增溶方法研究进展[期刊论文]-中成药 2005 (09)
17. Guo XD;Tan JPK;Kim SH Computational studies on self-assembled paclitaxel structures:Templates for hierarchical block copolymer assemblies and sustained drug release[外文期刊] 2009 (33)
18. Guo XD;Tan JPK;Zhang LJ Phase behavior study of paclitaxel loaded amphiphilic copolymer in two solvents by dissipative particle dynamics simulations 2009 (4-6)
19. 章莉娟;龙春霞;钱宇 固体脂质微颗粒表面稳定剂的分布状况对其稳定性的影响:介观模拟与实验[期刊论文]-化工学报 2007 (01)
20. 郭森立;侯廷军;徐筱杰 用介观动力学模拟Pluronic L64/水/p-Xy-lene体系的相分离 2001 (12)
21. 徐姗姗 基于计算机模拟的药用辅料设计方法学研究 2009

22. 赵国玺;朱步瑶 表面活性剂作用原理 2003
23. Guo SL;Hoo TJ;Xu XJ Simulation of the Phase Behavior of the (EO) 13(PO)30 (EO) 13(PluronicL64)/Water/p-Xylene System Using MesoDyn 2002(43)
24. Yang C J;Chen X;Qiu HY Dissipative Particle Dynamics Simulation of Phase Behavior of Aerosol OT/Water System[外文期刊] 2006(43)
25. Can XR;Xu GY;Li YM Aggregation of Poly(ethylene oxide)-Poly(propylene oxide) Block Copolymers in Aqueous Solution: DPD Simulation Study 2005(45)
26. Chen LJ;Lin SY;Huang CC Temperature dependence of critical micelle concentration of polyoxyethylenated non-ionic surfactants 1998(1-3)
27. Su YL;Wei XF;Liu HZ Influence of 1-Pentanol on the Micellization of Poly(ethylene oxide)-Poly(propylene oxide)-Poly(ethylene oxide) Block Copolymers in Aqueous Solutions[外文期刊] 2003(07)
28. Su YL;Wang J;Liu HZ Formation of a Hydrophobic Microenvironment in Aqueous PEO-PPO-PEO Block Copolymer Solutions Investigated by Fourier Transform Infrared Spectroscopy 2002(45)
29. 徐姗姗;史新元;艾路 表面活性剂波洛沙姆188临界胶束浓度的模拟计算 2008(05)
30. K.霍姆伯格;B.琼森;B.科隆博格 水溶液中的表面活性剂和聚合物 2005
31. 张秀青;苑世领;徐桂英 水溶液中Pluronic嵌段共聚物聚集行为的介观模拟[期刊论文]-物理化学学报 2007(02)
32. Mitra S;Dungan SR Micellar Properties of Quillaja Saponin. 1. Effects of Temperature, Salt, and pH on Solution Properties[外文期刊] 1997(05)
33. 李有勇;侯廷军;王凯旋 对pluronic水溶液介观相分离的理论模拟研究[期刊论文]-化学学报 2000(04)
34. 赵秀文;王运东;于养信 介观动力学模拟嵌段聚合物:形貌与动力学[期刊论文]-清华大学学报(自然科学版) 2007(09)
35. 杨小震 分子模拟与高分子材料 2002
36. 刘艳红;何宜柱 材料组织结构演变的介观模拟[期刊论文]-包头钢铁学院学报 2001(04)
37. Li YY;Hou TJ;Guo SL The MesoDyn simulation of pluronic water mixtures using the 'equivalent chain' method 2000
38. 李有勇;郭森立;王凯旋 介观层次上的计算机模拟和应用[期刊论文]-化学进展 2000(04)
39. 杨小震 高分子的计算机模拟研究进展[期刊论文]-计算机与应用化学 1999(05)
40. Lam YM;Goldbeck-Wood W Mesoscale simulation of block copolymers in aqueous solution: parameterisation, micelle growth kinetics and the effect of temperature and concentration morphology[外文期刊] 2003(12)
41. Shelley JC;Shelley MY Computer simulation of surfactant solutions 2000(1-2)
42. 吴洪斌 紫杉醇注射液不良反应的预防及处理[期刊论文]-中国新药杂志 2002(02)
43. 吴毅;金少鸿 药用辅料吐温80的药理、药动学及分析方法研究进展[期刊论文]-中国药事 2008(08)
44. 刘红霞 表面活性剂在药物制剂中的应用[期刊论文]-西北药学杂志 2005(06)