

* 专题评述 *

表面活性剂缔合结构作为药物载体的研究进展 ——微乳液、囊泡体系*

王仲妮¹ 李千佐^{1**} 张高勇^{1,2}

1. 山东大学胶体与界面化学教育部重点实验室, 济南 250100;

2. 中国日用化学研究院, 太原 030001

摘要 综合评述了表面活性剂缔合结构, 特别是微乳液、囊泡作为药物载体的研究现状, 提出了在这一领域进一步开展仿生磷脂囊泡, 微乳液凝胶, 微乳液/环糊精复合体系研究的设想。

关键词 微乳液 囊泡 表面活性剂 表面活性剂缔合结构 药物载体

1 药物传输系统的研究热点和发展方向

目前在世界范围内药物制剂正向着“三效——高效、速效、长效”和“三小——毒性小、副作用小、剂量小”的方向发展。一方面是开发新药; 另一方面是转换剂型, 即寻找药物更有效的载体。近几年来, 在精确控制药物在体内的释放速度(或积聚浓度)和释放位点、降低药物对非病原组织的毒副作用和减少药物的投送剂量等方面, 有一些成功的尝试。不仅提高了药物的生物利用度, 而且使药物载体的研发也有迅速的发展。例如, 抗癌药 Gliadel 和蛋白质药物 Nutropin Depot 的控释系统实现临床应用; 肺吸收胰岛素和口服肝素等大分子药物的传输系统进入临床试验的最后阶段等^[1]。尽管如此, 药物传输系统依然面临着一些尚未解决的问题。如何提高非病毒类基因载体的安全性和有效性, 如何使药物穿过细胞膜到达其作用靶位, 这是两项最严峻的挑战。

实现药物的靶向传输和 DNA 的有效转染是当今这一领域的研究热点。对此, 最前沿的研究发展方向可概括为二: 其一, 利用膜上的运输蛋白传输药物分子; 其二, 利用具有特殊结构的分子或超分

子自组装体作药物的载体。

1.1 膜上运输蛋白

选择性地调节物质的跨膜运输是细胞膜最重要功能之一。一方面, 细胞膜的防御效应会阻止药物到达病原位点, 从而起不到治疗的作用。例如万古霉素由于不能突破消化系统外周细胞的细胞膜, 而不能制成口服片剂; 口服蛋白类药物如何通过胃肠道而进入体循环也是一个亟待解决的问题^[2]。另一方面, 生物体内的众多营养物质、荷尔蒙等, 又正是在嵌入细胞膜的运输蛋白的协助下通过细胞膜的。随着科学家对膜蛋白结构、功能、特别是选择性跨膜传输物质机理的了解, 药物开发者找到了使药物突破细胞外层防御的新途径——利用运输蛋白。Amidon 认为^[3]: “要达到这一目的, 我们必须充分了解这些运输蛋白, 包括它们在不同器官和细胞上的分布及其对特定分子的特定性”。

目前 PEPT1 已被用作一些药物的传输, 如 ACE 阻剂, β -lactam 抗生素等。著名的 XenoPort Inc. 的科学家描绘的运输蛋白在人体内的分布图, 使药物化学家能够选择特定的运输蛋白将药物传输

2004-01-30 收稿, 2004-04-05 收修改稿

* 国家自然科学基金资助项目(批准号: 30370945)

** 通讯作者, E-mail: coliw@sch.edu.cn
©1994-2008 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

到指定的组织. 而且 Amidon 实验室的近期工作表明^[4], 肿瘤细胞具有与健康细胞不同的运输蛋白集合, 提供了实现药物向癌细胞靶向传输的可能.

1.2 特殊结构的分子及超分子自组装体作药物的载体

从实用观点出发, 最具魅力的是将一个药物所有理想的药理学特性, 诸如溶解性、稳定性、生物膜渗透性、靶向性等, 都构筑于该药物分子本身. 一个更简单或许更有效的方法是将药物的生物学功能, 与决定上述药理学特性的生物化学或物理化学性质分开来考虑. 大量的研究致力于寻求利用载体实现药物的有效传输.

1.2.1 特殊结构的分子

以分子作药物的载体是近几年形成的新方向, 其代表分子包括“分子伞”(molecular umbrella)^[5,6]和具有“核壳”结构的“星状”大分子(amphiphilic star-like macromolecules, ASM)^[7]等. ASM 在实现脂溶性非类固醇类抗炎药物的局部经皮给药方面取得了突破. “分子伞”成功地跨膜传输了具有生物活性的谷胱甘肽, 为亲水性药物的载体作出了开创性工作. 分子伞结构如图 1 所示. 分子伞的疏水面用于亲和细胞膜, 而亲水面接纳带电荷的或极性的药物分子. 在水性环境中分子伞呈张开状, 当与细胞膜接触时分子伞开始闭合, 伞的疏水部分朝外围绕药物分子折叠, 将药物包裹起来并携带其进入细胞膜的疏水区域. 之后, 膜上脂肪链推动分子伞进入细胞的水性区域——细胞液, 分子伞张开, 药物被释放. 这种载体分子的出现, 不仅对亲水性药物而且也是转运用于基因治疗的 DNA 的一个新尝试. (图 2 是用 CPK 分子模型模拟的闭合状态的分子伞.)

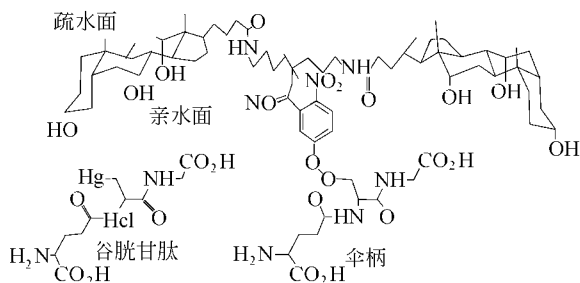


图 1 分子伞^[5]



图 2 闭合分子伞的 CPK 模型模拟^[5]

1.2.2 两性分子的超分子自组装体 肽纳米管

1994 年 Ghadiri 等用自组装肽纳米管构造了一个传输系统^[8], 环状肽纳米管可以插入细胞膜里, 外源物质通过纳米管道进入细胞质. 2001 年他们用此系统开始传输谷氨酸的试验^[9]. Wilson 认为: “这个过程效率并不十分高, 但他们已在设计传输比谷氨酸更复杂的分子的运输系统上取得了很大的进展, 这种载体已非常接近药物载体的设计要求”^[10].

基因载体——脂质体-DNA 复合物 加州大学的凝聚态物理学家 Safinya 和 Raedlev 致力于药物的脂质体载体, 特别是基因传输的热门技术——阳离子脂质体和 DNA 复合物的研究. 用 X 衍射技术, 他们测出了 DNA 和阳离子脂质最初形成了一种“三明治”结构, DNA 平插在阳离子脂质之间^[11,12]. 有时也形成反六角相结构, DNA 包裹在脂质管内^[13]. 目前, 他们正努力揭开这些不同结构的超分子组装体的联系并探明 DNA 被有效地转染到细胞内的机理. 通过调整脂质体的物理或化学性质, 该小组已实现了使载有特定基因的脂质体膜与细胞膜以理想的速度相互融合, 在基因载体研究方面取得了开创性的结果.

AB 嵌段共聚大分子胶束 20 年前, Ringsdorf 等^[14]建议将药物与具有理想药理学特性的大分子载体相结合. 2003 年 Savic 用聚己内酯——聚氧乙烯 (PCL-PEO) 嵌段共聚物自发形成了具有良好生物相容性的球形胶束, 实现了疏水药物到细胞内的靶向传输^[15]. Kataoka 和 Otsulea^[16]也报道了由聚氧乙烯——聚丙交酯 (PEG-PLA) 形成的大分子胶束, 并将抗癌药 Adriamycin 通过化学键接枝到大分子的疏水部分, 藉

此, 药物分子以疏水力和化学键两种形式与载体结合, 达到了提高载药量和实现缓释的目的。

大分子胶束跨膜传输药物的机理也相继被提出^[17, 18]。根据 Zastre^[18]的观点, 在胶束表面接枝配体蛋白, 这些配体蛋白与细胞膜上特定的受体蛋白通过氢键、离子键、疏水力等相结合, 结合在细胞表面的胶束粒子被细胞的双层膜包裹, 下陷的脂膜逐渐与细胞膜整体分离而形成小囊泡——胞内体, 进入细胞液。在运动中胞内体的 pH 值不断减小, 最终与低 pH 的溶酶体融合, 药物被释放到溶酶体中进而被消化利用, 构成胞内体的膜重新回到细胞膜上参与膜循环。

目前, 大分子胶束被认为是最具吸引力的药物载体, 而且不仅是胶束, 嵌段共聚两性大分子形成的微乳液、囊泡也是药物很有前途的载体, 并可以传输更大的药物分子^[19, 20]。

2 表面活性剂缔合结构作为药物载体的研究

表面活性剂是两性分子的一种, 在结构上既有亲水基团也有疏水基团。靠疏水相互作用, 表面活性剂在溶液中可缔合形成多种超分子自组装体结构, 如胶束 (micelle)、微乳液 (microemulsion)、液晶 (liquid crystal)、囊泡 (vesicle) 等。这些表面活性剂的缔合结构所具有的界面膜具有包载药物分子的能力同时又与生物膜有良好的渗透性, 不仅成为药物载体的重要研究领域, 也是表面活性剂研究的热点之一。

2.1 载药表面活性剂缔合结构的组成

与一般的物理化学性质的研究不同, 用于药物载体领域的表面活性剂缔合结构的各组分要安全无毒, 所形成的缔合结构对药物有较大的包载能力, 而且保证药物分子不失去其所具有的生物活性。

表面活性剂方面, 天然的卵磷脂和甘油酯^[21, 22]和聚氧乙烯脂肪醇醚 (POE) 非离子表面活性剂^[23, 24]是目前载药表面活性剂缔合结构的主要选择。此外, 绿色表面活性剂——烷基糖苷 (APG)^[25]和具有较低的溶血性的氟表面活性剂^[26]在药物载体领域的应用是一个日益受到关注的课题。研究最活跃的体系是大分子表面活性剂——嵌段共聚物, 如 PB (聚 1, 2-丁二烯)—PEO, PCL (聚己内酯)—PEO, PEO—PPO—PEO 等, 它们形成的大分子胶束作为药物和 DNA 载体的探索方兴未艾^[15, 27]。通过改变亲水基

和分子量的大小, 嵌段共聚物还可以形成囊泡、蠕虫状胶束、三组分微乳液等结构。与其他表面活性剂相比, 它的各种缔合结构的载药量更大而且可以调控, 生物兼容性更好, 可承载的药物的类型更为广泛^[28]。

在微乳液形成中, 多数研究选用极性相对较大的乙醇和多糖醇 (如山梨醇、蔗糖、木糖醇) 作助表面活性剂, 但这些醇在水中的高溶解度使其形成的微乳液表现出稀释不稳定性^[29]。一个最近的研究方向是启用无毒、水溶性适中的脂肪酸或 1, 2-脂肪二醇^[19]。油相一般选择中等极性、体积较大的有机分子。这类分子既能保证与脂溶性药物的相溶又能够渗透表面活性剂界面膜。使用最广泛的是异丙基十四酸酯 IPM^[22, 30]和中等链长的三酸甘油酯^[23, 29]。异丙基棕榈酸酯 IPP^[31]及十二酸、十四酸、油酸的甲基酯或乙基酯等^[32]也有报道。水相一般是具有生理 pH 值的纯水或缓冲溶液^[33]。

2.2 微乳液体系

2.2.1 微乳液的形成 早在 1943 年, Hoar 和 Schulman 理论上提出: 存在一种由水、CTAB (十六烷基三甲基溴化铵)、油相和醇混合体系形成的透明的类乳液结构。1959 年用电子显微镜观察到了这一结构, 并将这种结构定名为微乳液^[34] (microemulsion)。1981 年 Lindman^[35]等给出微乳液的明确定义为: 由水、油和表面活性剂构成的透明、光学各向同性、热力学稳定的液体体系。

由于形成微乳液的各个组分之间复杂的相互作用, 因此很难依据组分本身的性质从理论上预测微乳液的形成和区域大小。目前被广泛接受的 Schulman 的界面膜理论^[34]提出了微乳液形成的三个必要条件是:

- (1) 在油/水界面上超低界面张力的产生;
- (2) 高弹性的表面活性剂界面膜的形成;
- (3) 油相分子与表面活性剂界面膜的结合和渗透。

2.2.2 微乳液作药物载体 80 年代后期, 微乳液体系引起了药物载体研究领域的关注^[36]。水包油 (O/W) 型微乳液即具有较强的增溶脂溶性药物分子的能力, 又有较高的稀释稳定性, 因此受到特别的青睐, 尤其是在静脉注射及口服给药方面^[24, 37]。

从概念上讲, 只有包封增溶在载体中的药物才可能最终到达作用靶位, 因此载体对药物的增溶能

力至关重要。通过 5 种典型类固醇分别在胶束和微乳液中的增溶的比较研究, Malcolmson^[38] 提出, 在微乳液中脂溶性药物主要增溶在表面活性剂界面膜的疏水区域(栅栏层中)。只有内核油相本身对该药物有溶解能力时, 微乳液的增溶能力才会大于胶束。丙酸萘酮在油相不同的 O/W 微乳液中的增溶研究进一步证实了这一观点^[32], 该研究还发现, 油分子可能进入表面活性剂界面膜, 而且随着进入量的增加将引起油分子与药物分子在界面膜上的竞争增溶, 进而可能导致药物在微乳液中的总增溶量降低, 甚至低于相应的胶束体系。

一种成功的药物剂型既能使药物在发挥疗效的浓度下靶向释放又能使毒副作用和不舒适感减到最低。从这个意义上看, 给药途径起着主要的作用。因此与传统的给药途径相比, 局部给药越来越吸引人们的注意。由于皮肤的屏障功能是人体抵御外源物质入侵的最重要的保护层, 这也使局部给药面临重大挑战, 即在不改变皮肤的屏障功能的前提下, 有效地提高药物向皮肤的渗透。微乳液凝胶是把药物增溶在微乳液中, 而凝胶作为固定相附着于皮肤上, 有助于药物分子的渗透。以卵磷脂为表面活性剂形成的微乳液在低水含量时可以形成微乳液凝胶。目前微乳液凝胶作药物透皮传输载体的研究很少, 而且基本上都局限于卵磷脂体系^[31, 33-39]。

环糊精(CD)作为药物载体的研究日益发展。CD 是具有亲水表面和疏水内腔的环状寡糖分子, 可与脂溶性药物(如抗炎药奈普生 naproxen)形成包合物, 药物分子或分子的疏水部分进入 CD 的内腔, 可以提高药物的疗效, 还可改善药物的水溶性和对环境的稳定性, 但其缓释效果不好^[40, 41]。将 CD 与微乳液进行多种形式的复合, 可望在许多药理学性质上得到增效作用, 但目前这方面的探索还非常有限^[42]。

2.3 囊泡体系

2.3.1 囊泡的形成

从胶体化学的角度出发, 囊泡(vesicle)是两亲分子有序组合体的一种形式, 是由闭合的双分子层所形成的球型或者椭球型的缔合结构, 有单层囊泡(SUV)和多层囊泡(LMV)。在生命科学界, 囊泡作为细胞膜的最好的模拟体系受到人们极大的关注。

1965 年英国学者 Bangham^[43] 等用超声波手段将磷脂分散在水中进行电子显微镜观察时发现, 磷脂分散在水中形成了多层囊泡, 每层均为脂质的双分子层, 囊泡中央和各层之间被水相隔开, 双分子层厚度约为 4 nm; 他把这种由磷脂形成的具有类似生物膜结构的双分子小囊泡称作脂质体。脂质体的得到, 标志着人工制备囊泡的开始。20 世纪 70 年代, Ryman^[44] 和 Gergoriadis^[45] 又分别在模拟生物膜的基础上, 把酶及药物包裹在脂质体中, 开始将脂质体用于药物载体。

表面活性剂可以在不外加任何能量的情况下自发形成囊泡体系。最早报道见诸 1983 年, Ningham^[46] 等用十二烷基三甲基羟基铵(DTOH)得到了自发形成的囊泡, 此后, 双疏水链表面活性剂、硅表面活性剂、Bola 型表面活性剂等自发形成的囊泡体系又相继被发现。1989 年 Kaler^[47] 等在阴阳离子表面活性剂复配体系中, 也得到了稳定的囊泡, 而且囊泡的大小、表面电荷、渗透性等可以通过表面活性剂的疏水链长和复配比例的改变予以调节。藉此, 自发形成的表面活性剂囊泡体系引起了表面活性剂、生物学、药理学等众多研究领域的关注, 各种表面活性剂复配体系囊泡的自发形成和应用的报道与日俱增。同时 pH 引发的表面活性剂囊泡体系也更受关注^[48], 脂肪酸在一定的 pH 值下自发形成的囊泡, 在 pH 改变时会发生结构的破坏。这类囊泡对 pH 的敏感性可使其作为药物的载体并实现药物在一定环境中的释放。

2.3.2 囊泡作药物载体

囊泡所具有的双层膜结构使其成为潜在的理想的体内药物载体, 既可以携带水溶性药物(如氨基酸、多肽、蛋白类药物), 将药物包封在微水相内, 也可以携带油溶性药物, 将药物增溶在双层膜中。与胶束、微乳液相比, 囊泡体系作为药物载体有如下特点: (1) 更大的增溶量; (2) 双层膜具有更强的牢固性和稳定性; (3) 比表面大, 可通过组成、pH、盐来调节粒径的大小和药物分子的渗透率。

目前在形成稳定囊泡方面, 一个成功的尝试是在囊泡表面键合一定数目的亲水性的聚氧乙烯链以改变囊泡表面的物理化学性质^[24]。用以多氧乙烯为亲水基的传统的非离子表面活性剂形成的囊泡比由

磷脂形成的脂质体具有更好的稳定性, 聚氧乙烯链为囊泡提供了一个空间屏障, 一方面降低血浆蛋白与囊泡表面的相互作用, 减少了囊泡被血液中的调理素识别并清除的机会; 而且有效地保护了囊泡不被巨噬细胞吞噬, 使之可以到达更多的组织器官, 提高了体内稳定性; 另一方面减少了囊泡-囊泡的相互接触和融合, 提高了体外稳定性. 更有吸引力的是, 由表面活性剂形成的囊泡具有比脂质体更小的粒径, 可以在循环系统停留更长的时间, 实现持续药效, 大大拓宽了囊泡作为药物载体的应用范围.

此外, 两性嵌段共聚物也可自发形成囊泡, 以其良好的稳定性、流动性和渗透性正逐渐引起药物载体研究的兴趣^[20].

聚合表面活性剂囊泡的研究为囊泡的稳定性开辟了另一条路径. 长链的 α -氨基酸酯能形成多肽囊泡, 具有良好取向的高密度的反应基团在囊泡中形成肽键. 而且聚肽囊泡还具有良好的生物降解性, 是潜在的药物载体体系^[49].

3 本研究室在该领域的工作基础和展望

1982年李干佐教授从美国返回, 组建表面活性剂缔合胶体实验室, 在国家自然科学基金、“八六三”计划和国家攻关项目等资助下, 利用近代测试手段对表面活性剂缔合结构的形成、性质开展了较系统的研究. 包括相图相态方法研究微乳液的形成; 冷冻蚀刻电子显微镜和深度冷冻透射电子显微镜(cryo-TEM)观察微乳液、囊泡的形貌和尺寸; 介电弛豫方法判断微乳液结构类型; 停留法(stopped-flow)研究囊泡的形成过程; 核磁共振(NMR)测定极性有机物在微乳液的增溶位置和微乳液粒径大小; 电子自旋共振(ESR)跟踪探针所处缔合结构微环境的极性、粘度等性质; Fourier变换红外FT-IR确定油包水(W/O)型微乳液的4种结构水及水池半径; 蠕虫状胶束的流变性质; 自发管状囊泡的形成焓等. 为表面活性剂缔合结构的应用研究奠定了扎实的基础.

在此基础上, 90年代末我们开展微乳液体系作药物载体的探索工作. 研究了阿司匹林在CTAB/正丁醇/正辛烷/H₂O微乳液中的增溶位置及水解反应动力学^[50], 探讨了阿司匹林水解速率与微乳液结构类型的转变及含水量的关系. 2001年我们用双2-乙

基己基琥珀酸酯磺酸钠(AOT)油包水微乳液模拟细胞微环境, 研究了脂肪酶在微乳液及含明胶的微乳液凝胶中的活性及其催化月桂酸和戊醇酯化反应的机理和动力学^[51]. 近年开展仿生磷脂磷酸三酯(PTA)囊泡的形成和性质研究^[52], 并把降血脂中药7、8-二羟香豆素(dihydroxy coumarin)增溶在仿生磷脂囊泡中, 开展包封率、释放动力学的研究, 这些工作正在整理发表. 我们将进一步在无毒性仿生磷脂囊泡, 非离子表面活性剂和嵌段共聚大分子形成的微乳液、微乳液凝胶、微乳液-环糊精复合物等体系中开展药物载体的研究工作.

参 考 文 献

- 1 Langer R. Drug delivery and targeting. *Nature*, 1998, 392(Supp): 5
- 2 Langer R. Drug delivery; Drugs on target. *Science*, 2001, 293: 58
- 3 Amidon G L et al. Transport processes in pharmaceutical systems. *J Control Rel*, 2001, 71(2): 213
- 4 Singh Vig B, et al. Novel amino acid ester prodrugs of the anti-cancer agent floxuridine as substrates for the pept1 transporter: Aliphatic and aromatic amino acids. *AAPS PharmSci*, 2003, 5(4): Abstract R6113
- 5 Janout V, et al. Molecular umbrella assisted transport of a hydrophilic peptide across a phospholipid membrane. *J Am Chem Soc*, 2000, 122(11): 2671
- 6 Janout V, et al. Evidence for an umbrella mechanism of bilayer transport. *J Am Chem Soc*, 2001, 123(40): 9926
- 7 Djordjevic J, et al. Amphiphilic star-like macromolecules as novel carriers for topical delivery of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *AAPS PharmSci*, 2003, 5: Article 26
- 8 Ghadiri M R, et al. Artificial transmembrane ion channels from self-assembling peptide nanotubes. *Nature*, 1994, 369: 301
- 9 Fernandez-Lopez S, et al. Antibacterial agents based on the cyclic d, l- α -peptide architecture. *Nature*, 2001, 412: 452
- 10 Wilson J F. Synthetic cyclic peptides offer promise as new antibiotics. *The Scientist*, 2002, 16(5): 40
- 11 Raedler J O, et al. Structure of DNA-cationic liposome complexes: DNA intercalation in multilamellar membranes in distinct interhelical packing regimes. *Science*, 1997, 275: 810
- 12 Raedler J O, et al. Structure and interfacial aspects of self-assembled cationic lipid-DNA gene carrier complexes. *Langmuir*, 1998, 14(15): 4272
- 13 Koltover I, et al. An inverted hexagonal phase of cationic liposome-DNA complexes related to DNA release and delivery. *Science*, 1998, 281: 78
- 14 Bader H, et al. Water-soluble polymers in medicine. *Angew Makromol Chem*, 1984, 123/124: 457

- 15 Savić R, et al. Micellar nanocontainers distribute to defined cytoplasmic organelles. *Science*, 2003, 300: 615
- 16 Otsuka H, et al. PEGylated nanoparticles for biological and pharmaceutical applications. *Adv Drug Deliv Rev*, 2003, 55: 403
- 17 Luo L, et al. Cellular internalization of poly(ethylene oxide)-*b*-poly(ϵ -caprolactone) diblock copolymer micelles. *Bioconjug Chem*, 2002, 13(6): 1259
- 18 Zastre J. Enhanced cellular accumulation of a P-glycoprotein substrate, rhodamine-123, by caco-2 cells using low molecular weight methoxypolyethylene glycol-block-polycaprolactone diblock copolymers. *Eur J Pharm Biopharm*, 2000, 54: 299
- 19 Plaza M, et al. Characterization of microemulsions formed in a water/ ABA block copolymer [poly(hydroxystearic acid)-poly(ethylene oxide)-poly(hydroxystearic acid)] / 1, 2-hexanediol/isopropyl myristate system. *Langmuir*, 2002, 18(15): 5673
- 20 Discher D E, et al. Polymer vesicles. *Science*, 2002, 297: 967
- 21 Shinoda K, et al. Lecithin-based microemulsions: Phase behavior and microstructure. *J Phys Chem*, 1991, 95(2): 989
- 22 Trotta M, et al. Formation of lecithin-based microemulsions containing *n*-alkanol phosphocholines. *Int J Pharm*, 1998, 174: 253
- 23 Waisnoicharen W, et al. Nonionic oil-in-water microemulsions: The effect of oil type on phase behaviour. *Int J Pharm*, 2000, 198: 7
- 24 Lawrence M J. Surfactant systems: Microemulsions and vesicles as vehicles for drug delivery. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 1994, 3: 257
- 25 Whiddon C, et al. Physicochemical properties of a mixed alkylglucoside surfactant/water system: Phase behavior, salt effects, and microstructure surrounding a closed-loop liquid/liquid miscibility gap. *Langmuir*, 2002, 18(12): 4610
- 26 Krafft M P, et al. Highly fluorinated amphiphiles and colloidal systems, and their applications in the biomedical field. A contribution. *Biochimie*, 1998, 80: 489
- 27 Kabarov A V, et al. Pluronic[®] block copolymers as modulators of drug efflux transporter activity in the blood-brain barrier. *Adv Drug Deliv Rev*, 2003, 55: 151
- 28 Kataoka K, et al. Block copolymer micelles for drug delivery: Design, characterization and biological significance. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, 47: 113
- 29 Joubran R, et al. Synergetic effect of sucrose and ethanol on formation of triglyceride microemulsions. *J Disp Sci Technol*, 1994, 15: 687
- 30 von Corswant C, et al. Solubilization of sparingly soluble active compounds in lecithin-based microemulsions: Influence on phase behavior and microstructure. *Langmuir*, 1999, 15(11): 3710
- 31 Dreher F, et al. Interaction of a lecithin microemulsion gel with human stratum corneum and its effect on transdermal transport. *J Control Rel*, 1997, 45: 131
- 32 Malcolmson C, et al. Effect of oil on the level of solubilization of testosterone propionate into nonionic oil-in-water microemulsions. *J Pharm Sci*, 1998, 87: 109
- 33 Krøilgaard M. Influence of microemulsions on cutaneous drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*, 2002, 54: S77
- 34 Schulman J H, et al. Mechanism of formation and structure of microemulsions by electron microscopy. *J Phys Chem*, 1959, 63(10): 1677
- 35 Danielsson I, et al. The definition of microemulsion. *Colloid Surf*, 1981, 3: 391
- 36 Bhargava H N, et al. Using microemulsions for drug delivery. *Pharm Tech*, 1987, 11: 46
- 37 Lawrence M J. Microemulsion-based media as novel drug delivery systems. *Adv Drug Deliv Rev*, 2000, 45: 89
- 38 Malcolmson C, et al. Comparison of the incorporation of model steroids into nonionic micellar and microemulsion systems. *J Pharm Pharmacol*, 1993, 45: 141
- 39 Peltola S, et al. Microemulsions for topical delivery of estradiol. *Int J Pharm*, 2003, 254: 99
- 40 Mura P, et al. Ternary systems of naproxen with hydroxypropyl- β -cyclodextrin and aminoacids. *Int J Pharm*, 2003, 260: 293
- 41 Lawtrakul L, et al. Molecular dynamics simulations of β -cyclodextrin in aqueous solution. *Int J Pharm*, 2003, 256: 30
- 42 Dalmora M E A, et al. Inclusion complex of piroxicam with β -cyclodextrin and incorporation in hexadecyltrimethylammonium bromide based microemulsion. *Int J Pharm*, 1999, 184: 157
- 43 Bangham A D, et al. Diffusion of univalent ions across the lamellae of swollen phospholipids. *J Mol Biol*, 1965, 13(1): 183
- 44 Ryman B E. The use of liposomes as carriers of drugs and other cell-modifying molecules. *Proc Int Congr Pharmacol*, 6th 1975, 5: 91
- 45 Gergoriadis G. The carrier potential of liposomes in biology and medicine. *N Engl J Med*, 1976, 295: 704
- 46 Hashimoto S, et al. Unusual behavior of hydroxide surfactants. *J Colloid Inter Sci*, 1983, 95: 594
- 47 Kaler E W, et al. Spontaneous vesicle formation in aqueous mixtures of single-tailed surfactants. *Science*, 1989, 245: 1371
- 48 Apel C L, et al. Self-assembled vesicles of monocarboxylic acids and alcohols: Conditions for stability and for the encapsulation of biopolymers. *Biochim Biophys Acta(BBA)/Biomembranes*, 2002, 1559: 1
- 49 Fendler J H. Membrane-mimetic Approach to Advanced Materials. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 1994. 50~61
- 50 郝京诚, 等. 乙酰水杨酸在微乳液中水解动力学研究. *化学学报*, 1997, 55: 761
- 51 周国伟, 等. 微乳液中脂肪酶和含明胶的微乳液凝胶中固定化脂肪酶的催化特性. *高等学校化学学报*, 2001, 22: 1526
- 52 Chen W J, et al. Spontaneous vesicle formation in mixed aqueous solution of poly-tailed cationic and anionic surfactants. *Chinese Chemical Letters*, 2003, 14: 327