·实验研究·

PEG-Bola 型非离子表面活性剂的合成与性能研究

花昌林,张　锐,饶信权,张艳婷
(江西中医药大学现代中药制剂教育部重点实验室,南昌 330004)

[摘要]　**目的**:以 1,12-十二醇为连接基,10-十一烯酸为原料,合成了系列 Bola 型非离子表面活性剂,并对产物进行了表征和安全性评价。**方法**:首先通过酯化制备二-10-十一烯酸十二烷基二醇酯,对产物进行环氧化反应,然后开环制得不同聚合度的二取代聚氧乙烯十一烷酸十二烷基二醇酯,并与非离子表面活性剂 Tween 80 在表面活性、增溶性、溶血性等方面进行了对比。**结果**:PUDD-800 的安全有效指数是 Tween 80 的 10 倍,可代替现有市售表面活性剂,并在注射剂配方开发中具有进一步应用的潜力。

[关键词]　PEG-Bola 型非离子表面活性剂;合成;增溶;溶血
[中图分类号]　R94　　[文献标志码]　A　　[文章编号]　1003－3734(2021)08－0754－06

Study on synthesis and performance of PEG-Bola nonionic surfactant

HUA Chang-lin, ZHANG Rui, RAO Xin-quan, ZHANG Yan-ting
(*Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine*, *Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine*, *Ministry of Education*, *Nanchang* 330004, *China*)

[**Abstract**]　**Objective**: To synthesize a series of Bola type nonionic surfactants using 1,12-dodecanediol and undecenoic acid as raw materials, characterize the products and evaluate the safety. **Methods**: Dodecyl Di-10-undecenoate was prepared by esterification, epoxidation was conducted on the product followed by ring opening to prepare disubstituted polyoxyethylene undecanoate dodecyl with different degrees of polymerization glycol ester, and the products were compared with the nonionic surfactant Tween 80 in terms of surface activity, solubilization, hemolysis, etc. **Results**: The safe and effective index of PUDD-800 was 10 times that of Tween 80. **Conclusion**: PUDD-800 can replace the commercially available surfactants and has the potential for further application in the development of injection formulations.

[**Key words**]　PEG-Bola nonionic surfactant; synthesis; solubilization; hemolysis

表面活性剂作为难溶药物的增溶辅料应用极其广泛,特别是以吐温为代表的聚氧乙烯基非离子表面活性剂,相比于其他类型的表面活性剂,此种类型表面活性剂生物相容性好,是少数可用于注射用的增溶辅料。但其所引起的细胞毒性如过敏、溶血、休克等不良反应越来越受到关注[1-4]。表面活性剂所引发不良反应是由其细胞膜活性所决定的,溶血性是最典型代表[5]。而表面活性剂的溶血活性似乎与其表面张力的大小成反比[6]。提示具有低临界胶束浓度时的表面张力(γ_{cmc})值的表面活性剂可能具有更好的生物相容性,为改变药剂研究者只能被动地从已有的表面活性剂中筛选安全性较好的双亲分子作为药用辅料的现状,本研究拟通过合理的结构设计来优化表面活性剂在药剂学应用的适用性。

[基金项目]　国家自然科学基金项目(81560579)
[作者简介]　花昌林,男,硕士研究生,研究方向为药用辅料的设计合成与安全性评价。E-mail:2648421548@qq.com。
[通讯作者]　张锐,男,博士,副教授,研究方向为药用辅料的设计合成与评价。E-mail:work037@sohu.com。

Bola 型非离子表面活性剂是由 2 个极性亲水端基通过 1 根或多根疏水基链连接键合而成，这种特殊结构和形态，在气液界面形成 U 型构象，此种构象的表面能高于传统表面活性剂的表面能，因此导致降低水表面张力的能力较差。在较高浓度下[大于临界胶束浓度(CMC)]，活性分子在水中伸展并平行排列，疏水基通过分子间作用力形成的单层类脂膜或囊泡，具有极其相似的生物膜性质，使其避免被免疫细胞识别吞噬，降低免疫答应同时，也起着靶向传递药物的作用，因此在药物载体材料方面的应用和研究也备受关注[7-9]。与只有 1 个亲水基团和 1 个亲脂基团的常规表面活性剂相比，Bola 型表面活性剂所具有的较高的 CMC 和 γ_{cmc}、很好的稳定性和优异的自组装能力等特征[10-11]，正好与本研究所要设计的双亲分子的性质相同。

本研究以十一烯酸和 1,12-十二烷基二醇为原料，经过酯化、环氧化[9]和开环反应合成系列二取代聚氧乙烯十一烷酸十二烷基二醇二酯，反应过程如图 1 所示。并与市售注射级 Tween 80 相比较，通过考察了产物的 γ_{cmc}，CMC 和亲水亲油平衡值(HLB)对紫杉醇的增溶性以及对红细胞的溶血性，以期筛选出更高效低毒的表面活性剂分子，为注射用增溶辅料的应用和开发提供实验依据。

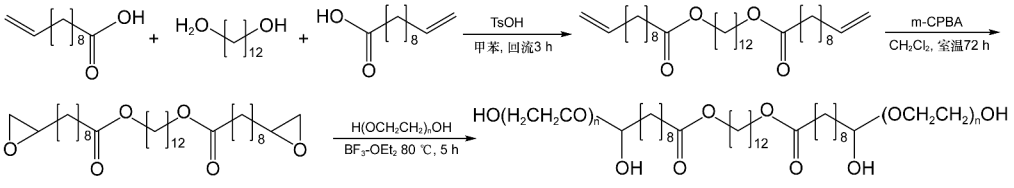


图 1　PEG-Bola 型非离子表面活性剂合成路线

材料与方法

1　仪器

EZ Plus 中压制备系统(苏州利穗有限公司)；KS 4000 i 控温摇床(德国 IKA 公司)；AR 240 电子天平(瑞士梅特勒-托利多公司)；UV－2550 紫外分光光度计(日本 Shimadzu 公司)；Spectrum 2 傅里叶变换红外光谱仪(美国 PerkinElmer 公司)；1200 型高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司)；ELSD 6000 蒸发光散射检测器(美国 GRACE 公司)；DCAT 21 表面张力仪(德国 Dataphysics 公司)；Avance Ⅱ 600 MHz 核磁共振波谱仪(瑞士 Bruker 公司)。

2　试药和试剂

紫杉醇、10-十一烯酸、1,12-十二醇、聚乙二醇、对甲苯磺酸、间氯过氧苯甲酸、三氟化硼乙醚(麦克林公司)；Tween 80(南京威尔药业有限责任公司)。

3　实验动物

日本大白兔，普通级别，12～15 周，体重 1.8～2.5 kg，由江西中医药大学动物实验中心提供，许可证：SCXK(赣)2014 0005，合格证：0001294。

4　合成方法

4.1　二-10-十一烯酸十二烷基二醇酯(UDD)的合成　1,12-十二烷二醇 20.34 g(0.1 mol)和 10-十一烯酸 36.86 g(0.2 mol)加入干燥的三颈烧瓶中，加入 50 mL 甲苯和 0.57 g 对甲苯磺酸。在三颈烧瓶口分别装上分水器和温度计，氮气保护下进行反应。油浴加热至反应体系回流，回流反应 3 h，停止反应。自然冷却至室温后，将烧瓶中的反应液倾倒入布氏漏斗中进行减压抽滤，滤液转移至梨形瓶中在旋转蒸发仪上减压除去甲苯得到粗产物 53.67 g。

4.2　二-10-环氧十一烷酸十二烷基二醇酯(EUDD)的合成　将“**4.1**”合成得到的二-10-十一烯酸十二烷基二醇酯 53.67 g(0.1 mol)溶于 500 mL 二氯甲烷中，分步添加 2.2 倍摩尔量的间氯过氧苯甲酸，室温搅拌反应 72 h，过滤，滤液添加适量亚硫酸钠和碳酸氢钠还原中和未反应的间氯过氧苯甲酸，过滤，滤液经旋转蒸发仪减压除去二氯甲烷，得到粗品，上硅胶柱，用石油醚∶乙酸乙酯＝9∶1洗脱后，得二-10-环氧十一烷酸十二烷基二醇纯品 51.68 g，收率 91.16%。

4.3　二-11(10)PEG1000，二-10(11)-羟基-十一烷酸十二烷基二醇酯(PUDD-1000)的合成　在步骤二制得的二-10-环氧十一烷酸十二烷基二醇酯 5.669 g(0.01 mol)中加入 4 倍摩尔量的聚乙二醇 1000(PEG1000)和催化剂 1.5% 原料质量的三氟化硼乙醚，80 ℃反应 5 h，上 ODS 柱层析，50% 甲醇洗脱

除去未反应的 PEG1000,再甲醇洗脱后,得 18.58 g 产物,产率 73.94%。

4.4 结构确证 采用 HPLC-ELSD 按面积归一化法测定产物纯度,色谱条件:Alltima C_{18}色谱柱(250 mm × 4.6 mm,5 μm),流动相:100% 甲醇,流速:1 mL·min^{-1},柱温:25 ℃,ELSD 漂移管温度 60 ℃,空气流速 1.6 L·min^{-1}。纯度满足光谱分析要求后采集 IR,^{1}HNMR,^{13}CNMR 光谱数据。结构确证后,通过经验公式[12]可计算出表面活性剂的 HLB。

4.5 γ_{cmc}和 CMC 测定 参照文献[13],使用 DCAT 21 表面张力仪采用挂片法测量增溶剂样品溶液的静态 γ。在 20 ℃测定不同浓度的增溶剂水溶液的表面张力(γ),通过绘制 γ-lgc 的关系曲线,在拐点处对应的浓度即为 CMC,并确定 γ_{cmc}。

4.6 增溶性评价 参照文献[14]以紫杉醇为模型药,采用摇瓶法对其进行增溶性评价,在 37 ℃测定不同浓度产品的生理盐水溶液中紫杉醇的饱和溶解度,采用最小二乘法对增溶剂浓度(X)-紫杉醇溶解度(Y)的关系进行线性回归,绘制增溶曲线,通过斜率(k)评价不同增溶剂的增溶能力,并且使用最广泛的注射用增溶辅料 Tween 80 进行对比。紫杉醇含量测定色谱条件:Alltech C_{18}柱(250 mm × 4.6 mm,5 μm)。流动相:甲醇∶乙腈∶水 = 36∶36∶28;流速:1 mL·min^{-1};检测波长:227 nm;柱温:25 ℃。

4.7 溶血性评价 参照文献[15]依照[Z]GPT4-1 中药、天然药物刺激性和溶血性研究的技术指导原则,采用改进的体外溶血性试验法(分光光度法)测定不同浓度的样品的生理盐水溶液的溶血率。以溶血率 <5% 为限,确定增溶剂的安全使用浓度。红细胞的溶血百分数(RBC%)的计算公式:

$$RBC\% = \frac{A_{样品} - A_{阴性对照}}{A_{阳性对照} - A_{阴性对照}} \quad (式\ 1)$$

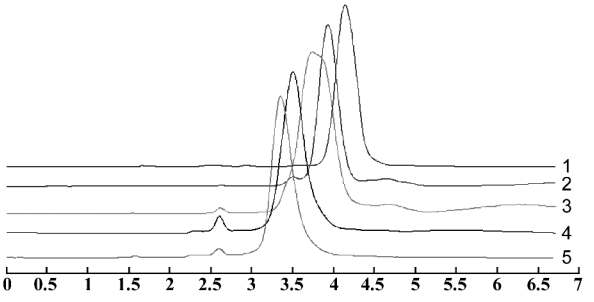
4.8 综合评价 结合增溶性评价和溶血性评价的数据,以 Tween 80 为对照,计算安全有效指数,综合评价不同增溶剂在安全使用浓度时的增溶效率。

$$安全有效指数 = \frac{增溶曲线斜率_{Bola}}{增溶曲线斜率_{Tween}} \times \frac{安全使用浓度_{Bola}}{安全使用浓度_{Tween}} \quad (式\ 2)$$

结果与讨论

1 纯度分析

采用“**4.4**”项下色谱条件对样品进行纯度分析,面积归一化法测得产品 1 ~ 5 纯度分别为 100%,90.09%,98.22%,96.83%,98.63%,见图 2。



1 ~ 5 分别为:PUDD(300,400,600,800,1 000);6:Tween 80

图 2 PEG-Bola 型非离子表面活性剂系列化合物 HPLC/ELSD 纯度分析图谱

2 结构鉴定

2.1 二-10-十一烯酸十二烷基二醇酯 白色蜡状固体;IR $_{KBr}$(cm^{-1}):3 048.7, 2 918.16, 2 851.26, 1 738.86, 1 471.60, 1 411.83, 1 261.07, 1 181.63, 967.86, 912.07, 841.86, 856.85, 748.73。^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 5.82(m, 2H), 5.01(m, 2H), 4.99(m, 2H), 4.07(t, 4H), 2.30(t, 4H), 2.06(m, 4H), 1.63(m, 8H), 1.44 ~ 1.28(m, 36H)。^{13}C-NMR (151 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 174.01, 139.17, 114.14, 64.40, 34.40, 33.80, 29.56, 29.53, 29.30, 29.27, 29.22, 29.14, 29.07, 28.90, 28.66, 25.95, 25.02。

2.2 二-10-环氧十一烷酸十二烷基二醇酯 白色蜡状固体;IR $_{KBr}$(cm^{-1}):3 524.04, 2 928.61, 2 855.89, 1 734.67, 1 574.87, 1 465.72, 1 390.68, 1 354.39, 1 257.24, 1 174.32, 1 109.63, 915.19, 833.81, 750.91。^{1}H-NMR(600 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 4.06(t, 4H), 2.92(m, 2H), 2.76(m, 2H), 2.47(m, 2H), 2.30(m, 4H), 1.62(m, 8H), 1.52(m, 4H), 1.45(m, 4H), 1.27 ~ 1.36(m, 32H);^{13}C-NMR (151 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 174.02, 64.43, 52.41, 47.15, 34.38, 32.47, 29.55, 29.52, 29.37, 29.35, 29.26, 29.16, 29.11, 28.65, 25.95, 25.93, 24.99。

2.3 二-11(10)PEG3000,二-10(11)-羟基-十一烷酸十二烷基二醇酯 油状液体; IR $_{KBr}$(cm^{-1}): 3 338.25, 2 922.87, 2 852.76, 1 731.13, 1 464.76, 1 352.35, 1 250.65, 1 107.78, 948.35, 845.58, 728.73。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 4.06(m, 4H), 3.78(m, 3H), 3.73(m, 4H), 3.60 ~ 3.69(m, 46H), 3.49(m, 2H), 3.31(m, 1H), 2.29(t,

4H),1.62(m,8H),1.27 ~ 1.34(m,40H)。^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 174.05, 81.68, 77.26, 72.78, 70.11 ~ 70.97(m), 64.42, 61.61, 53.45, 34.39, 32.98, 32.77, 29.14 ~ 29.73(m), 28.64, 25.60, 25.00, 24.99。

2.4 二-11(10)PEG400,二-10(11)-羟基-十一烷酸十二烷基二醇酯 油状液体; IR $_{KBr}$(cm^{-1}): 3 366.46,2 924.41,2 855.53,1 732.41,1 644.62, 1 464.93,1 351.72,1 297.98,1 107.93,951.33, 845.82,727.45。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 4.05(t,4H),3.79(m,3H),3.74(m,3H),3.61 ~ 3.70(m,54H),3.48(m,3H), 3.30(m, 1H), 2.29 (t, 4H), 1.62(m, 8H), 1.28 ~ 1.45(m, 40H)。^{13}C NMR(151 MHz,$CDCl_3$,ppm) δ: 174.03, 81.67, 75.96, 72.71, 70.13 ~ 70.96(m), 64.42, 61.64, 34.39, 32.97, 31.27, 29.12 ~ 29.73(m), 28.64, 25.92, 25.63, 25.57, 25.00, 24.99。

2.5 二-11(10)PEG600,二-10(11)-羟基-十一烷酸十二烷基二醇酯 油状液体; IR $_{KBr}$(cm^{-1}): 3 334.75,2 929.63,2 860.39,1 735.35,1 457.52, 1 350.99,1 249.50,1 109.18,950.98。^{1}H NMR(600 MHz, $CDCl_3$,ppm) δ: 4.05(t,4H),3.78(m,3H),3.73 (m,4H),3.60 ~ 3.68(m, 94H), 3.51(m, 10H), 3.30(m,2H),2.28(t,4H),1.60(m,8H),1.29 ~ 1.44(m,40H)。^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 174.01, 81.59, 75.88, 72.61, 70.19 ~ 70.96(m), 64.41, 61.64, 34.38, 32.95, 31.28, 29.14 ~ 29.72 (m), 28.64, 25.92, 25.56, 24.98, 24.98。

2.6 二-11(10)PEG800,二-10(11)-羟基-十一烷酸十二烷基二醇酯 半固体; IR $_{KBr}$(cm^{-1}): 3 344.68, 2 930,2 864.32,1 734.01,1 644.54,1 456.08,1 350.81, 1 298.88,1 249.89,1 108.03,952.11,850.81。^{1}H NMR (600 MHz,$CDCl_3$,ppm) δ: 4.05(t,4H),3.79(m, 3H),3.73(m,3H),3.60 ~ 3.68(m, 132H), 3.48 (m, 4H), 3.30(m, 1H), 2.28(t, 4H), 1.62(m, 8H), 1.27 ~ 1.43(m, 40H)。^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 174.02, 81.59, 75.83, 72.55, 70.19 ~ 70.97(m), 64.42, 61.64, 34.39, 32.97, 31.27, 29.12 ~ 29.73(m), 28.64, 25.92, 25.63, 25.57, 25.00, 24.99。

2.7 二-11(10)PEG1000,二-10(11)-羟基-十一烷酸十二烷基二醇酯 半固体;IR $_{KBr}$(cm^{-1}): 3 331.04, 2 919.3,2 866.6,1 734.99,1 456.53,1 350.54, 1 298.8,1 250.12,1 108.30,951.31,851.53;^{1}H NMR (600 MHz,$CDCl_3$,ppm) δ: 4.06(t,4H),3.79(m, 4H),3.74(m,2H),3.63 ~ 3.69(m, 164H), 3.52 (m, 4H), 3.31(m, 2H), 2.31(t, 4H), 1.61(m, 8H), 1.28 ~ 1.34(m, 40H)。^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 174.03, 81.62, 75.89, 72.62, 70.19 ~ 70.97(m), 64.42, 61.65, 34.39, 32.95, 29.15 ~ 29.73(m), 28.65, 28.64, 26.91, 25.93, 25.57, 25.01, 24.99。

3 特性评价

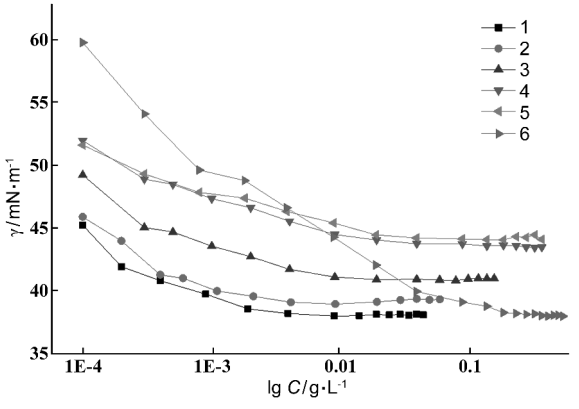
见表 1。

表 1 6 种表面活性剂相关参数

样品	CMC/mmol·L^{-1}	γ_{cmc}/mN·m^{-1}	HLB	增溶性(k)	溶血安全浓度/%	安全有效指数
PUDD-300	0.001 959	38.60	13.1	0.994 4	0.02	0.047
PUDD-400	0.003 507	39.13	14.0	1.243	0.05	0.147
PUDD-600	0.003 816	41.77	15.5	1.784	0.80	3.379
PUDD-800	0.009 832	44.56	16.2	1.486	3.00	10.55
PUDD-1000	0.013 92	44.53	16.9	1.263	3.50	10.46
Tween 80	0.027 10	42.10	15.0	1.408	0.30	1

3.1 表面活性 5 种 PEG-Bola 型非离子表面活性剂的表面张力如图 3 所示,结合表 1 数据可看出,随着亲水基团聚氧乙烯链聚合度的增大,临界胶束浓度逐渐升高,表面张力也随之增大,结果可解释为:聚氧乙烯链的聚合度越大,表面活性剂的亲水基团极性越强,亲水性的增加致使分子在气-液界面吸附性降低,达到饱和吸附所需浓度增大,故表面张力值和 CMC 也随之增加。与 Tween 80 相比,PEG-Bola 型非离子表面活性剂具有更高的 γ_{cmc} 值,从分子结构方面分析原因,Bola 型表面活性剂在气-液界面形成 U 型构象,2 个亲水基团伸入水中,中间弯曲的疏水链伸向气相,于是构成溶液表面吸附层最外层的

是亚甲基,而亚甲基降低水的表面张力的能力弱于甲基,因此导致 Bola 型表面活性剂降低水表面张力的能力较差。



1 ~ 5 分别为:PUDD(300,400,600,800,1 000);6:Tween 80

图 3 6 种表面活性剂的水溶液 γ-lg*C* 曲线

3.2 增溶性 以物质每组系列浓度的增溶值作一次函数曲线 $Y = kX + b$,b 为紫杉醇在水中的溶解度,而 k 值可作为评价增溶性能的参数,结果见表 1 和图 4。由表 1 可知,PUDD 增溶函数的斜率呈现抛物线趋势分布,其中亲水基 PUDD-600 的增溶活性相对最大,高于 Tween 80。非离子表面活性剂的增溶作用是将物质包裹进胶束之中,形成胶束是增溶的前提。Bola 型表面活性剂中部为亲油基团,两端为亲水基团,在水中伸展平行排列,就可以形成亲水基团包裹亲油基团的单分子层聚集体,可称为单分子层脂膜,单分子层脂膜弯曲闭合后就能形成胶束。而表面活性剂分子亲水基团-亲油基团大小比例改变会引起溶液中胶束堆积参数(*P*)的改变,*P* 值的大小对双亲分子空间结构以及稳定性有者直接的影响。并且亲水基的大小不同,两条双亲分子间距则不同,疏水内腔的形状即可不同,因此对难溶药物的增溶活性影响也很大。PUDD-600 表现出最优增溶活性,可能是该分子的疏水内腔与紫杉醇有着最好的相容性。

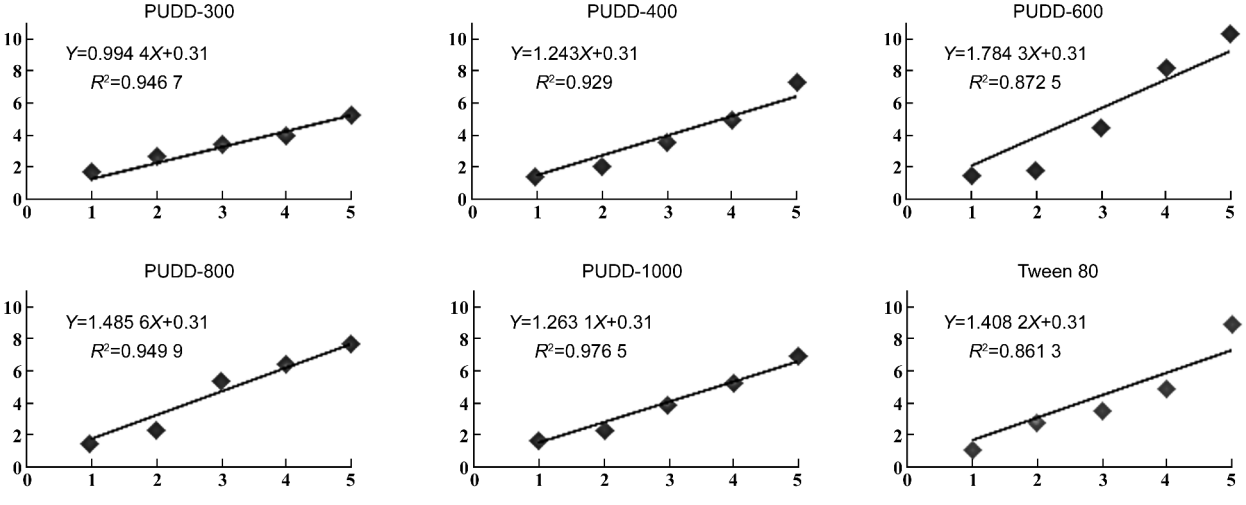
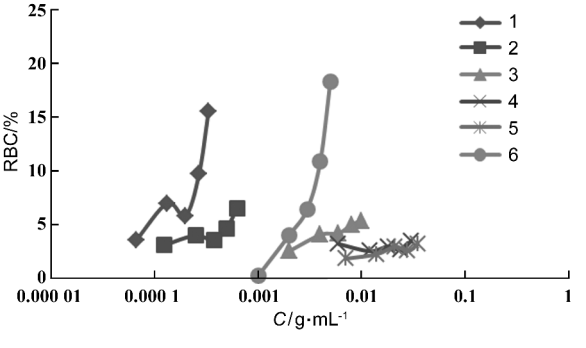


图 4 6 种表面活性剂的水溶液对紫杉醇的增溶性评价

3.3 溶血性 通过改进的体外溶血性试验法(分光光度法)测试 6 种表面活性剂的溶血安全使用浓度(不大于 5% 的溶血率为限)。*C*-RBC% 趋势如图 5 所示。十一烷酸系列表面活性剂随着聚氧乙烯链聚合度的增大,溶血活性快速下降,其中,PUDD-1000 的溶血安全使用浓度为 3.5%,相比于 Tween-80 的 0.3% 有着更高的安全阈值。



1 ~ 5 分别为:PUDD(300,400,600,800,1 000);6:Tween 80

图 5 6 种表面活性剂的 *C*-RBC% 曲线

通常认为红细胞膜是脂质膜与镶嵌蛋白组成的双分子层磷脂膜,而表面活性剂分子诱导溶血存在2种可能的途径:① 单个表面活性剂分子从胶束中逸出,插入到红细胞膜中,导致的渗透裂解。② 表面活性剂胶束与红细胞融合后形成混合胶束,导致的增溶裂解。2种途径在溶血过程中会同时发生[16],且这2种机制之间没有明确的界限。在Bola型表面活性剂所形成的胶束(单分子层脂膜)中1个Bola分子要从胶束中解离逃逸,必然有1个亲水基团要穿过胶束团的疏水空腔,逃逸后,Bola分子要插入到磷脂双分子层中以造成溶血,也要经历同样的过程,而亲水基团越大,这一过程越困难的。因此,随着亲水基团聚氧乙烯聚合度的增加,溶血活性减少,甚至比具有相近HLB值的非离子表面活性剂Tween 80细胞膜活性还要低,不易导致溶血。

本研究以不饱和脂肪酸(10-十一烯酸)为原料合成了PEG-Bola型非离子表面活性剂,考察了系列表面活性剂化合物的纯度、CMC、HLB、增溶性和溶血安全性等参数。综合数据表明,Bola型十一烷酸系列表面活性剂相比Tween 80而言,在有效增溶的基础上有更高的安全性,其中PUDD-800和PUDD-1000具有难溶药物制剂开发的应用前景,更适于作为注射用增溶辅料使用。

[参 考 文 献]

[1] 朱碧君, 李婷婷, 周志良, 等. 参麦注射液中吐温-80含量与溶血率的相关性试验研究[J]. 科技广场, 2010(10): 71 - 73.

[2] SIDEROV J, PRASAD P, DE BOER R, *et al*. Safe administration of etoposide phosphate after hypersensitivity reaction to intravenous etoposide[J]. *Br J Cancer*, 2002, 86(1): 12 - 13.

[3] PALACIOS CASTAÑO MI, VENTURINI DÍAZ M, LOBERA LABAIRU T, *et al*. Anaphylaxis due to the excipient polysorbate 80 [J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2016, 26(6): 394 - 396.

[4] SCHWEDE K, SIMON JC, TREUDLER R. A case of severe immediate type reaction to macrogol and polysorbate 60 after intravaginal drug application[J]. *Eur J Dermatol*, 2019, 29(3): 329 - 331.

[5] LIU ZH, JIAO YP, WANG T, *et al*. Interactions between solubilized polymer molecules and blood components[J]. *J Control Release*, 2012, 160(1): 14 - 24.

[6] FUNASAKI N, OHIGASHI M, HADA S, *et al*. Surface tensiometric study of multiple complexation and hemolysis by mixed surfactants and cyclodextrins[J]. *Langmuir*, 2000, 16(2): 383 - 388.

[7] 刘蕊, 王香梅, 胡亚鹏. Bola型表面活性剂自组装囊泡的研究进展[J]. 日用化学工业, 2014, 44(10): 584 - 589.

[8] YAN Y, LU T, HUANG JB. Recent advances in the mixed systems of bolaamphiphiles and oppositely charged conventional surfactants[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2009, 337(1): 1 - 10.

[9] GRINBERG S, KOLOT V, LINDER C, *et al*. Synthesis of novel cationic bolaamphiphiles from *Vernonia* oil and their aggregated structures[J]. *Chem Phys Lipids*, 2008, 153(2): 85 - 97.

[10] SAKAI K, SANGAWA Y, TAKAMATSU Y, *et al*. Sulfonic-hydroxyl-type heterogemini surfactants synthesized from unsaturated fatty acids[J]. *J Oleo Sci*, 2010, 59(10): 541 - 548.

[11] 李岳, 胡贝贝, 许樱馨, 等. Bola型表面活性剂 *N*, *N*'-二苯丙氨酸酰基-1, 8-辛二胺的合成及性质研究[J]. 分子科学学报, 2017, 33(2): 89 - 94.

[12] 王中平, 孙振平, 金明. 表面物理化学[M]. 上海: 同济大学出版社, 2015.

[13] 张明令, 张海燕, 丛英, 等. 吐温-80在水溶液中的表面活性研究[J]. 中成药, 2010, 32(1): 55 - 58.

[14] 张锐, 王玉, 高正松, 等. 聚山梨酯80的化学组分与其增溶作用的关系研究[J]. 中国药学杂志, 2015, 50(10): 876 - 880.

[15] 张锐, 王玉, 张少锋, 等. Tween-80的化学组分与其溶血作用的关系[J]. 中国医药工业杂志, 2015, 46(7): 726 - 729.

[16] SODERLIND E, KARLSSON L. Haemolytic activity of maltopyranoside surfactants[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2006, 62(3): 254 - 259.

编辑:刘卓越/接受日期:2020 - 09 - 28