

研究论文

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

章莉娟, 龙春霞, 钱 宇, 刘 磊
(华南理工大学化工学院, 广东 广州 510640)

摘要: 用耗散粒子动力学 (DPD) 方法研究了稳定剂在负载布洛芬的固体脂质微颗粒 (solid lipid microparticles, SLM) 表面的分布状况。模拟结果表明: 以卵磷脂为稳定剂, 当布洛芬的摩尔分数为 1% 和 2% 时, 卵磷脂较好地包覆在颗粒的表面; 而当布洛芬的摩尔分数增大到 3% 和 5% 时, 卵磷脂不能覆盖在布洛芬分子密集的部位。以 poloxamer 407 和 PVA 为稳定剂, 随着布洛芬摩尔分数由 1% 增大到 5%, 稳定剂都能很好地包覆在颗粒的表面。实验现象较好地吻合了模拟结果。采用 DPD 模拟方法, 可以加深了解多相复杂载药体系的微观结构并对实验现象进行分析, 为 SLM 稳定剂的筛选提供理论指导。

关键词: 耗散粒子动力学; 介观模拟; 稳定剂; 固体脂质微颗粒

中图分类号: TQ 423.12

文献标识码: A

文章编号: 0438-1157 (2007) 01-0181-09

Stabilizer distribution on surface of solid lipid microparticles and SLM stability: mesoscale simulation and experiments

ZHANG Lijuan, LONG Chunxia, QIAN Yu, LIU Lei

(School of Chemical Engineering, South China University of
Technology, Guangzhou 510640, Guangdong, China)

Abstract: Dissipative particle dynamics (DPD) simulation was used to model the distribution of stabilizers (lecithin, poroxamer and PVA) on the surface of ibuprofen-loaded solid lipid microparticles (SLM). It was shown from DPD simulation results that lecithin totally enwrapped the surface of SLM when the molar fraction of ibuprofen was 1% and 2%. However, when the molar fraction of ibuprofen was increased to 3% and 5%, lecithin could not cover the place with a higher concentration of ibuprofen molecules. Poloxamer 407 and PVA totally enwrapped the surface of SLM when the molar fraction of ibuprofen was increased from 1% to 5%. The experimental results could be interpreted with the simulation results. DPD simulation provides an insight into the microstructure of a drug carrier and helps to analyze the experimental results, which is helpful in stabilizer selection for SLM.

Key words: dissipative particle dynamics; mesoscale simulation; stabilizer; solid lipid microparticles

引 言

固体脂质微颗粒 (solid lipid microparticles,

SLM) 是一种以熔点较高的脂肪酸、甘油酯或者固体蜡为载体的微米或纳米级的药物载体, 它的生物相容性好, 能有效控制药物的释放^[1-3]。保持长

2006-03-03 收到初稿, 2006-07-25 收到修改稿。

联系人: 钱宇. 第一作者: 章莉娟 (1966—), 女, 副教授。

基金项目: 国家自然科学基金项目 (20476033, 20376025, 20536020); 国家杰出青年基金项目 (20225620); 广东省自然科学基金项目 (0402121)。

Received date: 2006-03-03.

Corresponding author: Prof. QIAN Yu. E-mail: ceyuqian@scut.edu.cn

Foundation item: supported by the National Natural Science Foundation of China (20476033, 20376025, 20536020).

效稳定性是载药体系进行临床应用的前提。根据文献报道,某些 SLM 载药体系能够在长达 3 年的时间内保持稳定^[4],但是有些体系在制备完成后短时间内就出现颗粒聚集的现象而形成沉淀或凝胶。Cortesi 等^[5]考察了不同稳定剂和稳定剂浓度对 SLM 粒径以及回收率的影响,但是没有深入研究造成这些影响的原因。Zimmermann 等^[6]研究了稳定剂在不同 pH 值以及不同电解质浓度下对 SLM 的稳定效果,从颗粒的 Zeta 电位以及稳定剂层的厚度分析了体系稳定的条件,其研究结果对于分析 SLM 的稳定性具有很好的参考价值。

稳定剂对颗粒的稳定效果首先和它在颗粒表面的分布状况有关,稳定剂分子完全包覆在颗粒的表面是保持颗粒稳定的前提条件。此外,稳定剂的空间位阻或其所形成的静电势垒大小是颗粒保持稳定的必要条件^[7]。一直以来,研究者们对保持固体颗粒稳定的静电势垒和空间位阻效应做了很多研究,形成了比较系统的理论,比如 DLVO 理论和 HVO 理论^[7]。但是对于稳定剂分子要完全包覆在颗粒的表面这个前提条件只是有文字描述,没有进行深入的理论和实验研究。因为稳定剂在颗粒表面的分布状况很难通过实验观察得到。而今,计算机模拟技术的发展为观察复杂体系的微观结构提供了有效的手段。

建立在原子水平上的分子动力学方法对于一些简单的体系十分有效,但是计算量非常大^[8]。对于一些相对复杂的体系,比如微乳液、胶体以及高聚物等的模拟计算就相当困难。由 Hoogerbrugge 等^[9]提出的耗散粒子动力学(dissipative particle dynamics, DPD)方法可以用来模拟复杂流体的动力学现象。它的基本思想是用一个“珠子”代替流体中的一团物质。因此,它能够在更长的时间尺度和更大的空间尺度上对复杂体系进行模拟,同时在粗粒化过程中系统的内在性质却没有改变^[9]。DPD 模拟方法最初应用于聚合物体系的研究。目前,这种模拟方法在表面活性剂性质的研究方面得到了广泛的应用。比如用于研究两性分子在溶液中的自组装结构^[10-11],表面活性剂在油/水界面的分布状况等^[12-14]。Groot 用 DPD 模拟方法对含聚合物、表面活性剂以及水的体系进行了模拟,考察了表面活性剂在聚合物表面吸附的形式^[15]。

本研究采用 DPD 模拟方法对稳定剂在 SLM 表面的分布状况进行模拟,以考察稳定剂在 SLM

表面的分布状况对 SLM 稳定性能的影响。其中,SLM 载药体系以硬脂精为载体,布洛芬为模型药物,选用的稳定剂分别为卵磷脂、poloxamer 407 和聚乙烯醇(PVA)。此外,在本研究中还用这些稳定剂制备 SLM,考察它们对 SLM 的稳定作用。

1 模拟方法

在 DPD 模拟方法中,分子中的一团原子由一个珠子代替,作用于每个珠子的作用力包括保守力(F_{ij}^C)、随机力(F_{ij}^R)和耗散力(F_{ij}^D),每个珠子的运动符合牛顿运动方程^[16]。

在进行 DPD 模拟之前,首先要对体系中所有的分子进行粗粒化,即将分子中的几个基团用一个珠子代替。在本研究中对各分子的粗粒化过程如下:一个水分子作为一个珠子,用 w 表示;药物布洛芬的分子结构如图 1(a)所示,将虚线隔开的每一部分作为一个珠子,分别用 da 、 db 和 dc 表示;硬脂精的分子结构如图 1(b)所示,虚线框内的基团作为一个珠子,用 f 表示,长碳氢链由 5 个 a 珠子表示;稳定剂卵磷脂的分子结构如图 1(c)所示,其长碳氢链同样由几个 a 珠子表示,另外每个虚线框内的基团作为一个珠子,分别用 f 、 c 、 d 表示;稳定剂 PVA 是均聚物,它的一个单体作为一个珠子 p ;稳定剂 poloxamer 407 是聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物 $[(PEO)_{98}-(PPO)_{67}-(PEO)_{98}]$,将其中的每个单体作为一个珠子,分别用 peo 和 ppo 表示。

对各组分粗粒化完成后,计算各珠子间的相互作用参数。同类型珠子之间的作用力用式(1)计算^[16]

$$a_{ii} = \frac{75}{\rho} k_B T \quad (1)$$

模拟体系的可压缩性和常温下液态水一致,设定模拟体系的密度为 $\rho = 3$ ^[16]。此时相同珠子间的相互作用力为 $a_{ii} = 25 k_B T$,在计算过程中设定 $k_B T = 1$ ^[9]。不同珠子间的相互作用参数 a_{ij} 可近似由式(2)计算^[16]

$$a_{ij} \approx a_{ii} + 3.27 \chi_{ij} \quad (2)$$

式中 χ_{ij} 为 Flory-Huggins 参数, χ_{ij} 可以通过实验或者分子动力学模拟方法得到。在本研究中选用计算溶解度参数的方法来求 Flory-Huggins 参数。Flory-Huggins 参数由式(3)计算^[17]

$$\chi_{ij} = (\delta_i - \delta_j)^2 V / RT \quad (3)$$

用熔融-冷却法制备 SLM^[1,20]。体系的组成为 15% 硬脂精、5% 稳定剂（质量分数，下同）、一定量的布洛芬以及水。首先将硬脂精在 85℃ 的温度下熔化，加入布洛芬使之和硬脂精完全熔融在一起。然后将熔融混合物分散于同样温度下含有稳定剂的水溶液中，再用高剪应力乳化机（FM200，上海弗鲁克流体机械制造有限公司）在 8000 r·min⁻¹ 的转速下处理乳液 15 min。最后将乳状液置于 10℃ 的冷水浴中，在温和的磁力搅拌下使脂相冷却结晶析出。体系内颗粒的形态和聚集状态用光学显微镜（E200，Nikon，Japan）进行观察，并用 CCD（Charge Coupled Device，Micropublisher 3.3 RTV，QIMAGING，Canada）进行图像采集。采用激光粒度分析仪（Mastersize-2000，Malvern Instruments，UK）测量 SLM 的平均粒径，用粒度分布系数 δ 来表征粒径的单分散性。

$$\delta = \frac{D_{90} - D_{10}}{D_{50}}$$

式中 D_{90} 、 D_{50} 和 D_{10} 分别表示颗粒累积分布百分数为 90%、50% 和 10% 时对应的颗粒粒径。

3 结果与讨论

3.1 稳定剂在 SLM 表面分布状况的模拟结果

图 2 展示了随模拟步数的增加体系内各组分聚集形态的变化过程。模拟体系中以 PVA 为稳定剂。硬脂精、布洛芬和 PVA 的摩尔分数分别为 5%、3% 和 3%。为了观察载药体系聚集形态的变化，水分子在图中没有显示出来。在模拟的初期，如图 2（a）所示，各组分在溶液中的排列非常混乱，相分离界线非常模糊，体系还没有达到平衡。

当模拟进行到 2000 步时，各组分在体系内的分布有所调整，具体表现为硬脂精、布洛芬和 PVA 聚集成团，PVA 作为稳定剂覆盖在布洛芬和硬脂精的表面，如图 2（b）所示。随着模拟步数继续增加，体系内小的聚集体组合形成更大的聚集体。到 6000 步时，体系基本达到稳定状态。随着模拟步数的继续增加，体系内各组分的分布状态几乎没有变化。到最后的平衡状态时，如图 2（c）所示，硬脂精、布洛芬和 PVA 聚集成球状分布在溶液中，PVA 作为稳定剂包裹在颗粒的表面起稳定作用。保持载体、药物和稳定剂的配比不变，减少它们在水溶液中的总量，这种体系在模拟达到平衡时除了各组分聚集成球的尺寸较小外，各组分在体系内的相对位置没有改变。

保持模拟体系中硬脂精和稳定剂的摩尔分数分别为 5% 和 3%，考察布洛芬的摩尔分数由 1% 增大到 5% 时稳定剂在 SLM 表面的分布状况。

当只使用卵磷脂作稳定剂进行实验制备 SLM 时，体系出现凝胶化现象，即在常温下呈黏度高、类似于软凝胶状物质。Westesen 等^[21]曾报道过这种现象，并分析了凝胶化形成的原因：用熔融-冷却法制备 SLM 时，在脂冷却重结晶的过程中伴随着新的界面的产生，磷脂分子的迁移率较低而不能及时有效地覆盖在新产生的晶体界面，磷脂分子密度较低的部位容易造成颗粒聚集从而出现凝胶化现象。加入助稳定剂可以解决体系凝胶化的问题，助稳定剂能迅速覆盖在新产生的晶体界面，缓解脂质颗粒在结晶过程中出现凝胶化现象。考虑到把助稳定剂放入模拟体系中会使模拟体系过于复杂，而且助稳定剂不会影响卵磷脂在 SLM 表面的分布状

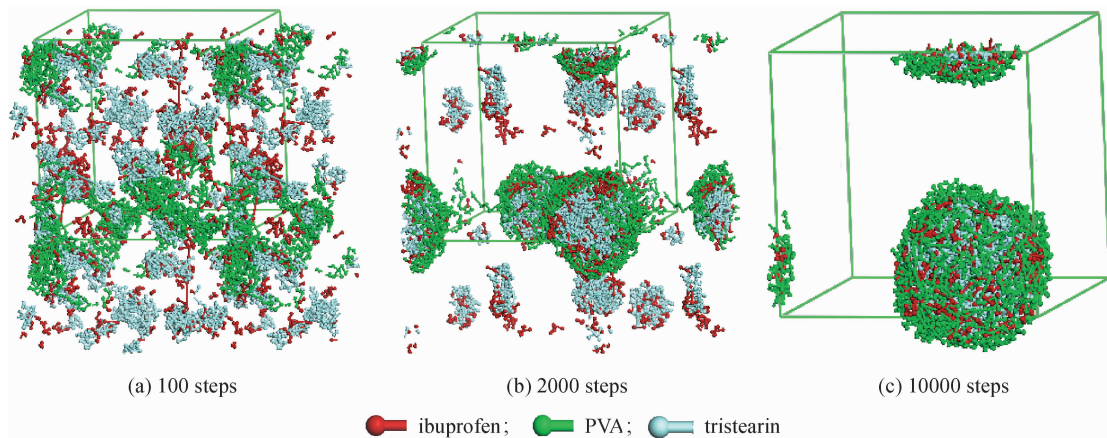


图 2 SLM 在不同模拟步数时的相分离状态

Fig. 2 Phase separation of SLM at different simulation steps

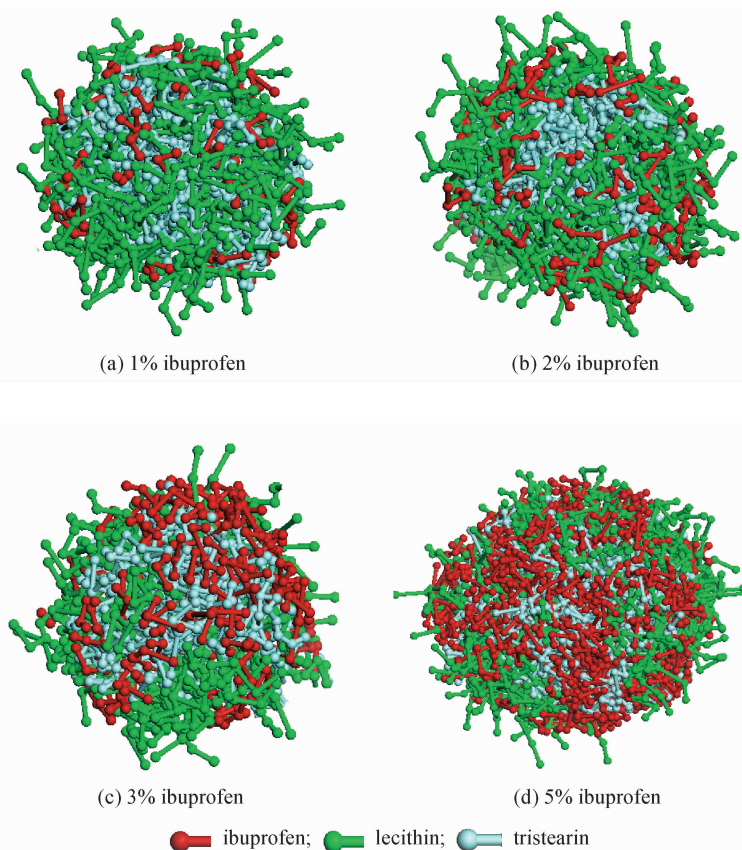


图 3 不同布洛芬摩尔含量对卵磷脂在 SLM 表面分布状况的模拟结果

Fig. 3 Simulation results of lecithin distribution on surface of SLM at different molar fraction of ibuprofen

况。因此在模拟计算时只考虑了卵磷脂的存在，其模拟结果可以用于对实验现象进行分析。

以卵磷脂为稳定剂，当模拟体系中布洛芬的摩尔分数由 1% 增大到 5% 时，卵磷脂在 SLM 表面分布状况的模拟结果如图 3 所示。当布洛芬的摩尔分数为 1% 和 2% 时，卵磷脂分子基本能够完整地包覆在颗粒的表面，如图 3 (a)、(b) 所示；当布洛芬的摩尔分数增加到 3% 时，颗粒表面有的部位没有受到卵磷脂的覆盖而裸露出来，如图 3 (c) 所示；随着布洛芬的摩尔分数进一步增加到 5% 时，颗粒表面大片面积没有卵磷脂的覆盖，如图 3 (d) 所示。这部分没有受到稳定剂覆盖的部位容易造成颗粒聚集。

对卵磷脂在 SLM 表面分布状况形成的原因分析如下：布洛芬分子结构如图 1 (a) 所示，其分子中有一个亲水的羧基。布洛芬在硬脂精载体中的分布状况是亲水基朝水相，亲油基朝载体分布在油水界面处^[22]。卵磷脂作为稳定剂时，其亲水基朝水相，亲油基朝载体吸附在颗粒的表面。当布洛芬

的摩尔分数较低时，卵磷脂能较好地覆盖在颗粒的表面；但是随着布洛芬摩尔分数的增加，分布在颗粒表面的亲水羧基增多，卵磷脂的亲油基团和布洛芬的亲水羧基之间有较强的斥力，因此在布洛芬密集的部位，卵磷脂无法吸附在颗粒的表面，从而造成大片布洛芬分子密集的部位裸露出来。

稳定剂 poloxamer 407 在 SLM 表面分布状况的模拟结果如图 4 所示。当布洛芬的摩尔分数由 1% 增大到 5% 时，稳定剂 poloxamer 407 一直都能很好地包覆在颗粒的表面。这是由于 poloxamer 407 分子中的 PEO 和 PPO 能与布洛芬分子的羧基之间存在较强的极性作用。因此，布洛芬的摩尔分数增大时，poloxamer 407 也能够很好地包覆在颗粒的表面。

图 5 是稳定剂 PVA 在 SLM 表面分布状况的模拟结果。与以 poloxamer 407 为稳定剂的模拟结果相似，当布洛芬的摩尔分数由 1% 增加到 5% 时，稳定剂都能很好地包覆在颗粒的表面。这是由于 PVA 分子中的羟基和布洛芬分子中的羧基之间也

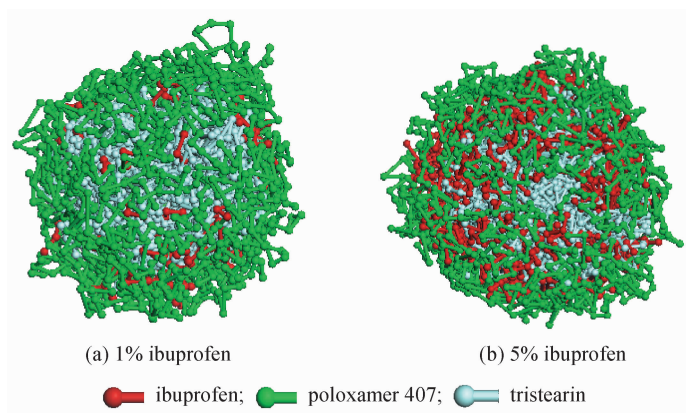


图 4 不同布洛芬摩尔含量时 poloxamer407 在 SLM 表面分布状况的模拟结果

Fig. 4 Simulation results of poloxamer 407 distribution on surface of SLM at different molar fraction of ibuprofen

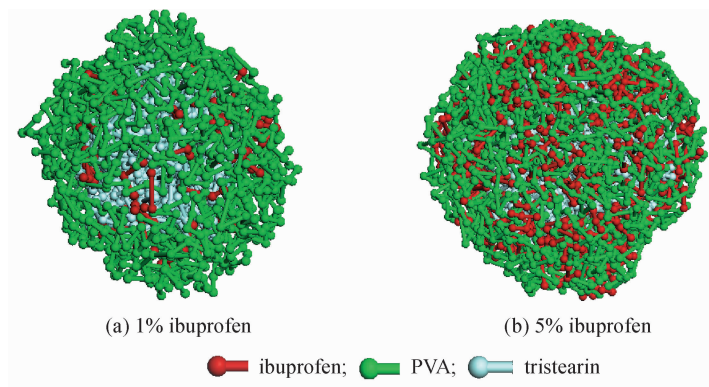


图 5 不同布洛芬摩尔含量时 PVA 在 SLM 表面分布状况的模拟结果

Fig. 5 Simulation results of PVA distribution on surface of SLM at different molar fraction of ibuprofen

存在较强的极性作用。因此当布洛芬的摩尔分数增大时，PVA 分子也能够很好地包覆在颗粒的表面。

与卵磷脂相比，PVA 和 poloxamer 407 有较强的极性。对于负载布洛芬的硬脂精 SLM，当布洛芬的摩尔分数增大时，分布在 SLM 表面的羧基增多，因此极性较强的稳定剂能更好地包覆在 SLM 的表面。

3.2 SLM 载药体系的稳定性

通过实验制备 SLM，考察不同稳定剂对 SLM 的稳定效果。当只以大豆卵磷脂为稳定剂时，体系会出现凝胶化现象。本研究选用牛胆盐为助稳定剂制备 SLM，大豆卵磷脂和牛胆盐的质量比为 2:1^[21]。图 6 是以大豆卵磷脂/牛胆盐为稳定剂，布洛芬的质量分数不同时 SLM 的光学显微镜观察图。当加入布洛芬的质量分数为 5%（相对于载体的质量比，下同）时，SLM 的分散效果很好，如图 6（a）所示。而当加入布洛芬的质量分数达 7%

时，颗粒发生聚集，如图 6（b）所示。用以上的模拟结果可以很好地解释出现这种现象的原因。即当体系内布洛芬的质量分数增大时，分布在 SLM 表面亲水的羧基增多，大豆卵磷脂不能覆盖在羧基密集的部位，这些没有被稳定剂覆盖的部位容易造成颗粒的聚集。DPD 模拟结果描述了稳定剂在 SLM 表面的分布状况，能够为分析体系内颗粒发生聚集的原因提供定性指导。

poloxamer 407 和 PVA 都是高分子稳定剂，它们对固体颗粒的稳定作用是通过其空间位阻来实现的。根据以上模拟结果，当布洛芬的摩尔分数由 1% 增大到 5% 时，poloxamer 407 和 PVA 都很好地覆盖在颗粒的表面，可以对颗粒起到很好的稳定作用。图 7 和图 8 分别是以 poloxamer 407 和 PVA 为稳定剂，布洛芬的质量分数分别为 5% 和 25% 时 SLM 的显微镜观察图。如图中所示，当布洛芬的质量分数由 5% 增大到 25% 时，SLM 都能保持很

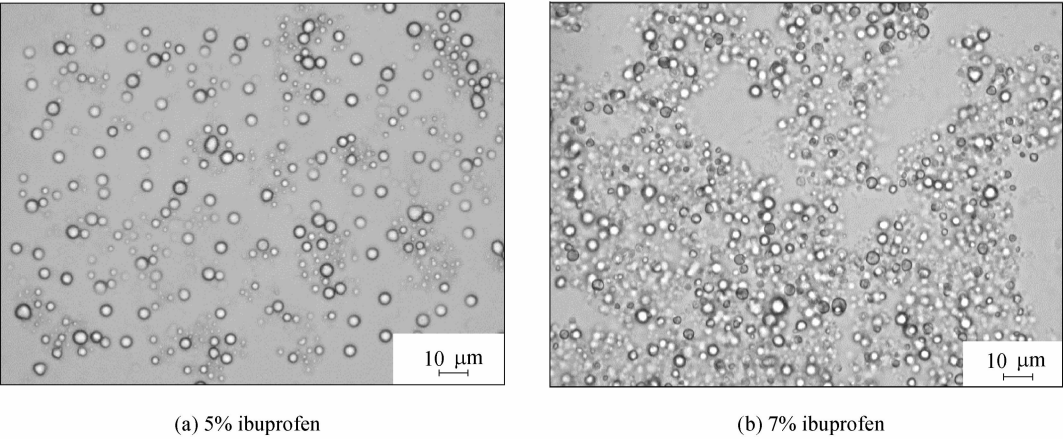


图 6 不同布洛芬质量分数时大豆卵磷脂/牛胆盐稳定的 SLM 的显微镜观察图

Fig. 6 Optical microscope pictures of SLM stabilized with soy lecithin/bile salt at different mass fraction of ibuprofen

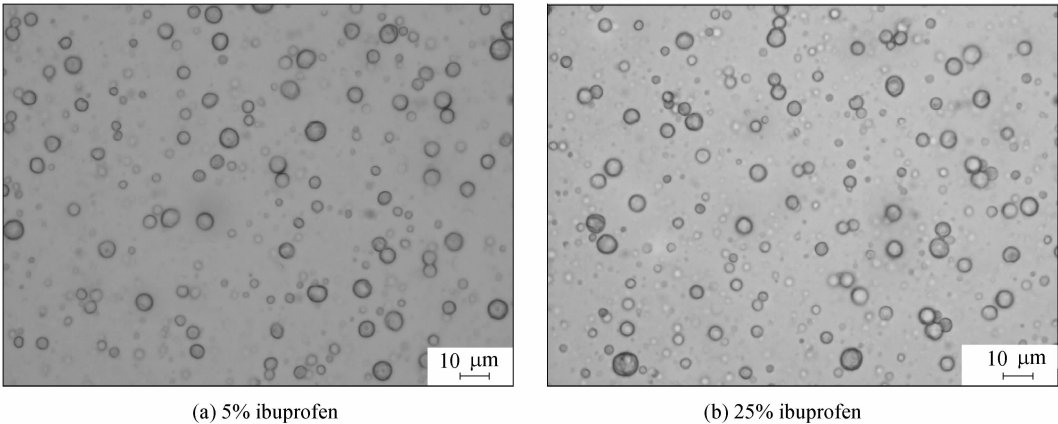


图 7 不同布洛芬质量分数时 poloxamer407 稳定的 SLM 的显微镜观察图

Fig. 7 Optical microscope pictures of SLM stabilized with poloxamer 407 at different mass fraction of ibuprofen

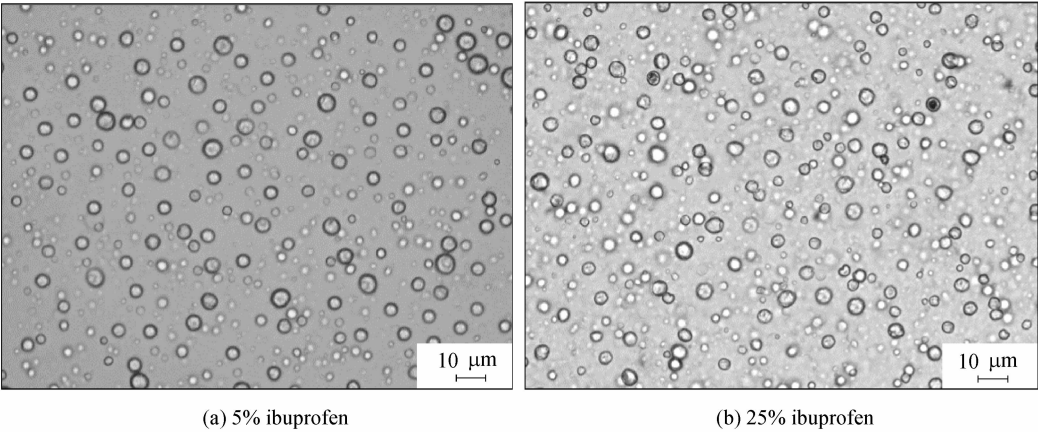


图 8 不同布洛芬质量分数时 PVA 稳定的 SLM 的显微镜观察图

Fig. 8 Optical microscope pictures of SLM stabilized with PVA at different mass fraction of ibuprofen

好的稳定效果。

表 2 是采用不同稳定剂 SLM 的平均粒径和颗粒的单分散性，SLM 的粒径在 5 μm 左右。

由以上模拟结果及实验结果可以发现，稳定剂对 SLM 载药体系的稳定性起到决定性的作用。稳定剂在 SLM 表面的分布状况直接影响 SLM 的

表 2 不同稳定剂时 SLM 的平均粒径和单分散性

Table 2 Mean diameters and monodispersity of SLM with different stabilizers at different mass fraction of ibuprofen

Stabilizer	Mass fraction of ibuprofen /%	Mean diameter / μm	Monodispersity δ
soy lecithin/bile salt	5	4.56 $\pm$ 0.48	1.28 $\pm$ 0.02
	25	5.14 $\pm$ 0.51	1.24 $\pm$ 0.03
poloxamer 407	5	4.91 $\pm$ 0.42	1.67 $\pm$ 0.02
	25	5.38 $\pm$ 0.63	1.45 $\pm$ 0.03
PVA	5	5.53 $\pm$ 0.38	1.42 $\pm$ 0.04
	25		

稳定性。但是，稳定剂完全包覆在颗粒的表面只是 SLM 保持稳定的前提条件。此外，体系颗粒间静电势垒以及稳定剂空间位阻的大小是否满足 SLM 的稳定还需要进一步研究^[7]。DPD 模拟稳定剂在 SLM 表面的分布状况可以为稳定剂的初步筛选提供指导。

4 结 论

应用 DPD 模拟方法对稳定剂在负载布洛芬的硬脂精 SLM 表面的分布状况进行了模拟。模拟的结果表明：以卵磷脂为稳定剂，当布洛芬的摩尔分数较低时，卵磷脂能较好地包覆在 SLM 的表面；而当布洛芬的摩尔分数增大到 3%和 5%时，卵磷脂不能覆盖在布洛芬密集的地方。而以 poloxamer 407 和 PVA 为稳定剂，当布洛芬的摩尔分数由 1%增大到 5%时，稳定剂都能很好地包覆在颗粒的表面。实验结果很好地吻合了模拟结果。由以上的模拟及实验结果分析，对于负载布洛芬的硬脂精 SLM，当体系中布洛芬的含量增大时，极性较强的稳定剂能够更好地包覆在颗粒的表面，对 SLM 有较好的稳定效果。稳定剂完全包覆在 SLM 的表面只是 SLM 保持稳定的前提条件，某种稳定剂是否能够对 SLM 起稳定作用还需要进一步研究和探讨。

DPD 模拟方法可以直观地反映体系中稳定剂和载体颗粒的结合状况，较好地描述载药体系的微观结构，这有助于了解复杂载药体系的微观结构并对实验现象进行分析。将模拟结果、理论分析以及实验结果相结合，可以为载药体系稳定剂的选择提供指导。

References

[1] Mehnert W, Mäder K. Solid lipid nanoparticles production,

characterization and applications. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2001, **42**: 165-196

[2] Gasco M R. Method for producing solid lipid microspheres having a narrow size distribution; US, 5250236. 1993-10-05

[3] Müller R H, Radtke M, Wissing S A. Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructure lipid carriers (NLC) in cosmetic and dermatological preparations. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2002, **54** (Suppl. 1): S131-S155

[4] Freitas C, Müller R H. Correlation between long-term stability of solid lipid nanoparticles and crystallinity of the lipid phase. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 1999, **47**: 125-132

[5] Cortesi R, Esposito E, Luca G, Nastruzzi C. Production of lipospheres as carriers for bioactive compounds. *Biomaterials*, 2002, **23**: 2283-2294

[6] Zimmermann E, Müller R H. Electrolyte- and pH-stabilities of aqueous solid lipid nanoparticle dispersions in artificial gastrointestinal media. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2001, **52**: 203-210

[7] Mollet H, Frubenmann A. Formulation technology: emulsions, suspensions, solid forms. Yang Guang (杨光), trans. Beijing: Chemical Industry Press, 2004: 92-98

[8] Leach A R. Molecular modelling principles and applications. 2nd ed. London: Longman Press, 2001: 402

[9] Hoogerbrugge P J, Koelman J M V A. Simulating microscopic hydrodynamic phenomena with dissipative particle dynamics. *Europhys. Lett.*, 1992, **19** (3): 155-160

[10] Nakamura H, Tamura Y. Phase diagram for self-assembly of amphiphilic molecule C₁₂ E₆ by dissipative particle dynamics simulation. *Computer Phys. Comm.*, 2005, **169**: 139-143

[11] Prinsen P, Warren P B, Michels M A J. Mesoscale simulation of surfactant dissolution and mesophase formation. *Phys. Rev. Lett.*, 2002, **89**: 148302

[12] Li Ying, Zhang Peng, Dong Fenglan, Cao Xulong, Song Xinwang, Cui Xiaohong. The array and interfacial activity of sodium dodecyl benzene sulfonate and sodium oleate at the oil/water interface. *J. Colloid Interface Sci.*, 2005, **290**: 275-280

[13] Rekvig L, Kranenburg M, Vreede J, Hafskjold B, Smit B. Investigation of surfactant efficiency using dissipative particle dynamics. *Langmuir*, 2003, **19** (20): 8195-8205

[14] Rekvig L, Hafskjold B. Simulating the effect of surfactant structure on bending moduli of monolayers. *J. Chem. Phys.*, 2004, **120** (10): 4897-4905

[15] Groot R D. Mesoscopic simulation of polymer-surfactant

- aggregation. *Langmuir*, 2000, **16** (19): 7493-7502
- [16] Robert D G, Patrick B W. Dissipative particle dynamics: bridging the gap between atomistic and mesoscopic simulation. *J. Chem. Phys.*, 1997, **107** (11): 4423-4435
- [17] Maiti A, McGrother S. Bead-bead interaction parameters in dissipative particle dynamics: relation to bead-size, solubility parameter, and surface tension. *J. Chem. Phys.*, 2004, **102** (3): 1594-1601
- [18] Material Studio online help [EB/CD]. USA: Accelrys Software Inc., 2005
- [19] Groot R D, Madden T J. Dynamic simulation of diblock copolymer microphase separation. *J. Chem. Phys.*, 1998, **108**: 8713-8724
- [20] Domb A J, Baltimore M. Lipsopheres for controlled delivery of substances: US, 5188837. 1993-02-23
- [21] Westesen K, Bunjes H, Koch M H J. Physicochemical characterization of lipid nanoparticles and evaluation of their drug loading capacity and sustained release potential. *J. Control. Release*, 1997, **48**: 223-236
- [22] Long C X, Zhang L J, Qian Y, Mesoscale simulation of drug molecules distribution in the matrix of solid lipid microparticles (SLM). *Chem. Eng. J.*, 2006, **119**: 99-106

美国 LAMAR 大学化工系招生启事

LAMAR UNIVERSITY

Department of Chemical Engineering
◆PhD ◆MS ◆BS

Lamar University is a member of the Texas State University System. The Texas location provides closeness with refining, petrochemical, and chemical industries which increases the amount of great jobs available. Lamar University is also very active in research. The Department currently consists of twelve highly qualified faculty members. The major research areas include the following: Process Systems Engineering, Environmental Engineering, Catalysis and Reaction Engineering, Interfacial Phenomena, Fuel Cell, Renewable Energy, Nanomaterial and Thermodynamics. Lamar University's friendly environment provides a great place for students to live and learn. We offer financial assistance to qualified applicants including PhD fellowship, research/teaching assistantship, tuition waiver, and scholarship.

GRADUATE STUDY IN CHEMICAL ENGINEERING



Contact Information

Application Package:
http://www.lamar.edu/admissions/1366_2541.htm
Detailed Information:
http://hal.lamar.edu/%7Eeche_dept/
Contact:
Prof. Helen Lou
Graduate Program Advisor
Email: Helen.lou@lamar.edu

THE CHEMICAL ENGINEERING DEPARTMENT AT LAMAR UNIVERSITY WELCOMES APPLICANTS TO OUR
PhD, MS, AND BS PROGRAM!

