

粒径法筛选微乳固体型表面活性剂

杜茂波¹，沈硕¹，陈强²，杜艳娇^{1,3}，姚瑶^{1,4}，何爱萍^{1,3}，梁丽娜²，刘淑芝^{1*}

(1. 中国中医科学院 中药研究所，北京 100700；2. 中国中医科学院 眼科医院，北京 100040；
3. 江西中医药大学，南昌 330004；4. 首都医科大学，北京 100069)

〔摘要〕 目的:建立粒径法筛选微乳表面活性剂的方法。方法:表面活性剂的浓度在达到临界胶束浓度(CMC)时,体系的粒径会发生显著的变化。将达到 CMC 前体系的粒径定义为 S_1 ,达到 CMC 后,体系的粒径定义为 S_2 。其变化值表示形成胶束能力的强弱,该值用 E 表示,为 S_1 与 S_2 的比值。通过比较表面活性剂的 E ,对微乳固体表面活性剂进行筛选。将筛选出的微乳固体表面活性剂制成微乳,并利用激光粒度仪测定该种微乳的粒径和 Zeta 电位,通过透射电镜观察其形态,设计家兔眼部刺激性试验评价其刺激性。结果:固体表面活性剂的乳化能力相对强弱依次为聚氧乙烯氢化蓖麻油 RH40 (cremophor RH40) > Kollicoat IR > 聚乙烯醇(PVA) > β -环糊精(β -CD) > 聚乙二醇 4000(PEG4000) > 十二烷基硫酸钠(SLS) > 泊洛沙姆 407 > 泊洛沙姆 188 > 阿拉伯胶 > PEG-CHO 改性明胶 B > 骨制明胶 B。以 cremophor RH40 为表面活性剂制备的微乳的粒径 38.50 nm,Zeta 电位 -18.13 mV,透射电镜结果显示其形态圆整、分布均匀。该微乳对雄性家兔眼睛无刺激性,统计结果无显著性差异。结论:利用粒径法对微乳固体型表面活性剂进行筛选的方法合理、可行。

〔关键词〕 粒径;表面活性剂;临界胶束浓度;聚氧乙烯氢化蓖麻油 RH40;泊洛沙姆
〔中图分类号〕 R283.6;R284.1 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1005-9903(2015)22-0137-03
〔doi〕 10.13422/j.cnki.syfjx.2015220137
〔网络出版地址〕 <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20151022.1358.020.html>
〔网络出版时间〕 2015-10-22 13:58

Screening of Solid-type Surfactants in Microemulsions by Particle Size Analysis DU Mao-bo¹, SHEN Shuo¹, CHEN Qiang², DU Yan-jiao^{1,3}, YAO Yao^{1,4}, HE Ai-ping^{1,3}, LIANG Li-na², LIU Shu-zhi^{1*}
(1. *Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China*; 2. *Eye Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100040, China*; 3. *Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China*; 4. *Capital Medical University, Beijing 100069, China*)

〔Abstract〕 **Objective:** To establish a method of screening solid-type surfactants. **Method:** When surfactants reached critical micelle concentration (CMC), particle size of systems changed remarkably. we defined three parameters of S_1 , S_2 and E , S_1 was size when surfactants concentration was lower than CMC, S_2 was size when surfactants concentration was higher than CMC, $E = S_1/S_2$. E value was the key to screen surfactants. Particle size and Zeta potential of microemulsions was determined, its shape was investigated by transmission electron microscope, its irritation was evaluated by rabbit eye irritation test. **Result:** Relative strength of emulsifying ability was in the order of cremophor RH40 > Kollicoat IR > PVA > β -CD > PEG4000 > SLS > poloxamer407 > poloxamer188 > arabic gum > PEG-CHO modified gelatin B > bone gelatin B. Microemulsions was prepared with cremophor RH40 as surfactant, its particle size was 38.50 nm, Zeta potential was -18.13 mV, its shape was round up and uniform. This microemulsion had no irritation in male rabbit eyes for 7 days. **Conclusion:** This approach to screen surfactants is reasonable and feasible.

〔Key words〕 particle size; surfactants; critical micelle concentration; cremophor RH40; poloxamer

〔收稿日期〕 20150831(009)
〔基金项目〕 国家自然科学基金项目(81373977,81202931)
〔第一作者〕 杜茂波,在读博士,助理研究员,从事中药制剂及经皮给药新剂型研究,E-mail:dumaobo@icmm.ac.cn
〔通讯作者〕 *刘淑芝,研究员,博士生导师,从事中药制剂及经皮给药新剂型研究,Tel:010-84043227,E-mail:liushuzhi2004@sina.com

微乳由水相、油相、表面活性剂及助表面活性剂组成^[1]。微乳较传统乳剂具有以下优点^[2-5]:①在外观上,呈透明或略带乳光的半透明状;②在结构上,微乳粒径均匀,一般约 100 nm;③微乳为热力学稳定体系,能够始终保持均匀透明的液体状态,用离心也不能使之分层。

在微乳制备过程中,一般选择相图法^[6-10]对表面活性剂的种类进行筛选。本实验拟考察一种新方法用以对固体型表面活性剂进行筛选,即以粒径法对固体型表面活性剂进行筛选。在压力、温度一定的情况下,当表面活性剂的浓度达到临界胶束浓度^[11](critical micelle concentration,CMC)时,就能形成胶束,达到增溶的目的。当表面活性剂达到 CMC 时,其物理化学性质都会发生显著变化,如粒度、表面张力、密度、渗透压和 Zeta 电位等。在这些变化的物理化学指标中,粒径常选为评价指标。表面活性剂在达到其 CMC 前,在体系中做布朗运动,粒径较大。而当表面活性剂在达到 CMC 时,其将形成胶束体系,粒径急剧降低。故本文拟选择能够表示表面活性剂乳化能力相对强弱的物理量,公式为 $E = S_1/S_2$,式中 E 为一常数,表示表面活性剂乳化能力的相对强弱; S_1 为低于 CMC 体系的粒径, S_2 为高于 CMC 体系的粒径, S_1 和 S_2 体系中含有相同质量的同种表面活性剂。本实验以表面活性剂的 E 为指标,对微乳制备过程中常用的固体类表面活性剂进行筛选,为表面活性剂的选择提供参考。

1 材料

MS2000 型激光粒度仪(英国 Malvern 公司),BSA124S 型精密电子天平(德国赛多利斯公司),TK-20 型透皮扩散仪(上海锴凯科技贸易有限公司),H7650 型透射电镜(日本日立公司)。

Kollicoat IR,泊洛沙姆 188 和泊洛沙姆 407(德国 BASF),聚氧乙烯氢化蓖麻油 RH40(cremophor RH40,德国 BASF),十二烷基硫酸钠(SLS,湖南尔康制药股份有限公司),聚乙二醇 4000(PEG4000,韩国 Lotte 公司),骨制明胶 B(青海明胶股份有限公司),PEG-CHO 改性明胶 B(自制),阿拉伯胶(湖北远成共创有限责任公司), β -环糊精(β -CD,湖南尔康制药股份有限公司),聚乙烯醇(PVA,日本合成化学),生理盐水(石家庄四药有限公司),水为娃哈哈纯净水。

SPF 级雄性家兔,体重(3.0 ± 0.5) kg,合格证号 SCXK(京)2015-0108。

2 方法与结果

2.1 表面活性剂的 S_2 测定 精密称取 cremophor RH40,SLS,PEG4000,Kollicoat IR,泊洛沙姆 188,泊洛沙姆 407,骨制明胶 B,PEG-CHO 改性明胶 B,阿拉伯胶, β -CD,PVA 各 0.5 g,置 50 mL 量瓶中,加适量水溶解并定容至刻度,得样品。取配制好的样品 1 mL,置于石英比色皿中,利用马尔文激光粒度仪测定样品的粒径($n = 3$),结果见表 1。

表 1 不同表面活性剂的粒径及相对乳化能力强弱考察
Table 1 Investigation of particle size and relative emulsifying ability(E) of surfactants

表明活性剂	S_2/nm	S_1/nm	E
cremophor RH40	15. 80	624. 00	39. 49
SLS	523. 33	2 641. 00	5. 05
PEG4000	314. 33	2 205. 00	7. 01
Kollicoat IR	136. 23	2 533. 67	18. 60
泊洛沙姆 188	917. 17	2 211. 00	2. 41
泊洛沙姆 407	459. 63	1 872. 00	4. 07
骨制明胶 B	1 513. 33	827. 87	0. 55
PEG-CHO 改性明胶 B	849. 10	890. 23	1. 05
阿拉伯胶	105. 87	158. 63	1. 50
β -CD	928. 27	14 831. 00	15. 98
PVA	29. 22	493. 80	16. 90

2.2 各表面活性剂的 S_1 测定 精密移取 2.1 项下制备好的样品溶液 1 mL,置于 100 mL 量瓶中,加水至刻度,配成 0.1 g·L⁻¹的样品,得样品。取配制好的样品 1 mL 置于石英比色皿中,利用马尔文激光粒度仪测定样品的粒径($n = 3$),结果见表 1。

2.3 表面活性剂相对乳化能力强弱 根据前述理论,表面活性剂乳化能力用 E 表示,根据公式 $E = S_1/S_2$ 计算各表面活性剂的 E ,结果见表 1。

2.4 微乳的制备 微乳以油酸为油相,cremophor RH40 为表面活性剂,PEG4000 与甘油的混合物为助表面活性剂。制备方法为将 PEG4000 与甘油混合均匀,加入处方量 cremophor RH40 及油酸,混合均匀,磁力搅拌 10 min,加水至处方量,磁力搅拌 30 min,即得。

2.5 微乳粒径及 Zeta 电位 取 2.4 项下样品适量,分别放入石英比色皿及 Zeta 电位测定器中,利用马尔文激光粒度仪测定,结果粒径(38.50 ± 0.19) nm,Zeta 电位(- 18.13 ± 0.65) mV,电导率 5.0 mS·m⁻¹,多分散系数(PDI)0.25。

2.6 电镜 取 2.4 项下样品适量,稀释 10 倍,滴加到铜网上,自然晾干 24 h,置于 H7650 型透射电镜下观察微乳的形态,结果见图 1。

2.7 刺激性试验 取经眼科检查证明双眼符合要

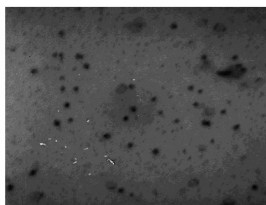
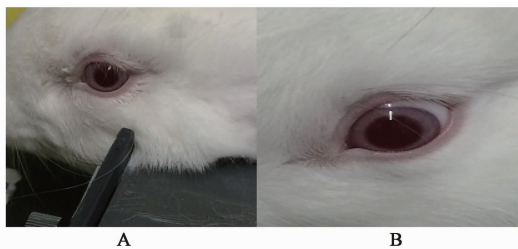


图 1 cremophor RH40 微乳透射电镜 (×10 万)
Fig.1 TEM of microemulsion with cremophor RH40 as surfactant (×100 000)

求的家兔 20 只,随机分成 2 组,微乳组及生理盐水组,每组 10 只。于雄性家兔左眼滴入受试物,每天给药 4 次,连续 7 d。7 d 后作眼科检查进行(结膜、角膜、虹膜、分泌物),同体双眼和给药前后比较。按照《中药、天然药物刺激性和溶血性研究的技术指导原则》(ZGPT4-1)的评分标准对每只家兔进行评分,采用 SPSS 18.0 软件对结果进行 student-*t* 检验,结果微乳组及生理盐水组的评分分别为 (0.25±0.35),0 分。见图 2。



A. 微乳组;B. 生理盐水组
图 2 微乳眼部刺激性试验比较

Fig. 2 Eye irritation test of microemulsion with cremophor RH40 as surfactant

3 讨论

由表 1 可知,11 种表面活性剂乳化能力的强弱依次为 cremophor RH40 > Kollicoat IR > PVA > β -CD > PEG4000 > SLS > 泊洛沙姆 407 > 泊洛沙姆 188 > 阿拉伯胶 > PEG-CHO 改性明胶 B > 骨制明胶 B。在这 11 种固体表面活性剂中,cremophor RH40 具有最强的乳化能力。以 cremophor RH40 为表面活性剂制备的微乳具有较小的粒径及较好的稳定性。透射电镜结果显示该微乳非常圆整,且非常均匀。7 d 眼部刺激性试验结果显示该微乳无刺激性。说明使用粒径法筛选微乳固体表面活性剂的方法可行。

在试验前,研究人员对每种表面活性剂的临界胶束浓度(CMC)进行了研究,结果发现各表面活性剂的质量浓度在 0.01 g·mL⁻¹ 时,均高于各自的 CMC,满足 S₂ 测定的要求。当把各表面活性剂 S₂

测定的样品稀释 100 倍后,其均能满足低于各自 CMC 的要求,故选择该浓度进行 S₁ 的测定^[12-14]。

本文定义了一种全新的比较表面活性剂乳化能力强弱的方法。其原理为当表面活性剂的浓度达到 CMC 形成胶束时,体系的粒径会显著降低,其变化大小代表了该表面活性剂乳化能力的强弱,本文将该数值定义 *E*。当表面活性剂达到 CMC 形成胶束时,发生剧烈变化的不只是粒径,还有 Zeta 电位、表面张力、密度、折射率、黏度、渗透压和光散射强度等指标。这些指标也可用以考察表面活性剂乳化能力的相对强弱,可作为指标对表面活性剂进行筛选。

[参考文献]

[1] Hoar T P, Schulman J H. Transparent water-in-oil dispersions: the oleopathic hydromicelle [J]. Nature, 1943,152(3847):102-103.
[2] 胡晋红. 现代给药系统的理论与实践[M]. 2 版. 北京:人民军医出版社,2004:2.
[3] Jones D. Pharmaceutics-dosage form and designs[M]. London:Pharmaceutical Press,2008:45-73.
[4] Sarker D K. Pharmaceutical emulsions: A drug developer's toolbox [M]. Brighton: John&Sons, Ltd, 2013:5-56.
[5] Allen L V. Ansel's pharmaceutical dosage forms and durg delivery systems [M]. Ninth Edition. Baltimore: Willianms&Wilkins,2011:376-430
[6] 肖正国,李喜香,包强,等. 电导率-伪三元相图法优选玉红膏纳米乳处方[J]. 中国实验方剂学杂志,2015, 21(6):17-19.
[7] Lawrence M J,Rees G D. Microemulsion-based media as novel drug delivery systems[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2000,45(1):89-121.
[8] López-Quintela M A, Tojo C, Blanco M C, et al. Microemulsion dynamics and reactions in microemulsions [J]. Curr Opin Colloid In,2004,9(3):264-278.
[9] Djekic L, Primorac M, Jockovic J. Phase behaviour, microstructure and ibuprofen solubilization capacity of pseudo-ternary nonionic microemulsions[J]. J Mol Liq, 2011,160(2):81-87.
[10] Azouz I B, Ober R, Nakache E, et al. A small angle X-ray scattering investigation of the structure of a ternary water-in-oil microemulsion [J]. Colloid Surface, 1992, 69(2/3):87-97.
[11] 傅献彩. 物理化学[M]. 5 版. 北京:高等教育出版社, 2005:7.
[12] 董妹丽,吴华双,刘德珍,等. 紫外吸收分光光度法测定表面活性剂的临界胶束浓度[J]. 分析测试技术与仪器,1996,2(4):33-37.
[13] 朱云云,周长山,林清枝. 表面活性剂临界胶束浓度测定方法的研究[J]. 河北师范大学学报:自然科学版,1996,20(S1):141-142.
[14] 卢惠娟,陈冲,郭宏涛,等. 无探针紫外光谱法测定 CTAB 的第二临界胶束浓度[J]. 化学学报,2006,64 (24):2437-2441.

[责任编辑 刘德文]