辅助表面活性剂对微乳相行为的影响

姚静,周建平,平其能,陈亮,卢韵(中国药科大学药剂教研室,南京 210009)

摘要:目的 考察辅助表面活性剂对微乳相行为的影响,指导微乳制剂的研究和开发。方法 采用滴水法制备微乳相图,以O/W微乳区面积和最大载油量为指标,考察辅助表面活性剂种类和性质对微乳形成的影响。结果 短链醇(2~3个碳)的微乳区显著大于长链醇(大于 5个碳),而 CLogP在 1附近的正丁醇和苯甲醇辅助乳化效果亦较好;弱碱性助表(酰胺类)可促进采用弱酸性油相(如油酸)的微乳形成。结论 与油水两相间均有良好互溶性的助表更有利于微乳的形成。

作者简介:姚静,女,博士,讲师 Tel:(025)83271272 E-mail:yaoj3@163.com

关键词:辅助表面活性剂;微乳;伪三元相图
中图分类号:R944.1　　文献标识码:A　　文章编号:1007-7693(2008)01-0039-05

Effect of Co-surfactant on Phase Behavior of Microemulsions

YAO Jing, ZHOU Jian-ping, PING Qi-neng, CHEN Liang, LU Yun(*Department of pharmaceutics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the effect of the type and characterization of co-surfactant on the phase behavior of the microemulsions. **METHODS** The pseudo-ternary phase diagrams were constructed by the water titration method, and the effect of the co-surfactant on the phase diagram was also investigated. The region of microemulsion and the maximum oil-loaded content were used as the evaluating index. **RESULTS** The regions of the oil-in-water (o/w) microemulsion of the systems with short-chain alcohol (2-3 C chains) as the co-surfactant are much larger than those with long-chain alcohol (>5 C chains). Both n-butanol and phenylmethanol were suitable for preparing microemulsions owing to their CLog P (near 1) although their carbon chains are longer. The amides with the weak alkalinity can facilitate the forming of the microemulsions using oleic acid as the oil phase. **CONCLUSION** A better co-surfactant should have the appropriate partition coefficient between oil and water, which may facilitate the forming of the microemulsions.
KEY WORDS: co-surfactants; microemulsions; pseudo-ternary phase diagram

微乳(microemulsion, ME)是由表面活性剂、辅助表面活性剂(简称助表)、油及水组成的一种透明或半透明的热力学和动力学稳定的分散体系,一般粒径为0.01~0.1 μm左右。微乳制备工艺简单、热力学稳定、增溶能力强、易于吸收,是极具潜力的新型药物载体,近年来在国内外的应用日益广泛。

适宜的助表可插在表面活性剂分子之间,形成混合吸附层,使分子间距增大,侧向作用减弱,促进微乳的形成。尽管一些双亲的表面活性剂如AOT, DDAB可在无助表的情况下形成微乳,因为他们除了碳氢链外,还有一个小的头区(亲水基)[1-2];但大多数表面活性剂均需助表的参与,包括两亲性表面活性剂磷脂酰胆碱或磷脂,均需要加入助表破坏它的层状结构[3-4]。因此,助表直接影响微乳的形成与稳定。Trotta等[3]认为理想的助表仅在界面处发挥作用,因为此时很小的助表量而水量很大时即可形成微乳,且无限稀释时并不会由于助表被稀释而破坏微乳的结构。

笔者采用聚氧乙烯蓖麻油(Cremophor EL35)为表面活性剂,研究不同类型和不同性质的助表对微乳形成的影响,为制剂研究和开发提供基础研究和理论依据。本实验将促进微乳形成的辅助成分均称之为助表。

1 试剂与仪器

试剂:Cremophor EL 35(Crem EL,德国BASF公司);油酸(上海凌峰化学试剂有限公司);PEG系列(金陵威尔化工有限公司);乙醇、正丙醇、*N*,*N*-二甲基甲酰胺等均为分析醇。

仪器:FA-2004型电子天平(上海精密仪器厂);XW-80A漩涡混合器(上海医科大学仪器厂);HH·S112型电热恒温水浴锅(江苏省医疗器械厂);Zetasizer 3000激光粒径测定仪(英国Malvern公司)。

2 实验方法

2.1 相图制备

采用滴水法制备微乳相图,即将表面活性剂与助表按一定质量混合均匀,混合物在室温下分别加入5%,10%,15%,20%,30%,40%,50%,60%的油,涡旋混匀后滴加蒸馏水,边加水边涡旋,直至形成透明或半透明的微乳,记录临界点的水量,继续滴定,直至系统状态不再变化。根据上述滴定的临界点,计算体系中各组分的质量百分比,以表面活性剂和助表(SA/CoSA)为一组分,同油、水作为伪三元相图的三个定点,每一条边表示相应两组分的比例关系,并计算O/W型微乳区的面积[5]。

在滴定过程中,可能出现几种状态,结果见表1。

表1 微乳的伪三元相图各区域的划分

Tab 1 Regions partition of pseudo-ternary phase diagram of microemulsions

	a	b	c	d
状态	透明黏度大,无乳光	透明黏度大,有乳光	混浊	透明有乳光,黏度近水
区域	液晶或凝胶区	W/O型微乳区	乳剂区	O/W型微乳区

乳化能力比较强的表面活性剂,与适当的助表和油组合时,仅出现液晶相和微乳相两种状态,本研究重点考察O/W型微乳区。

本实验以油酸-橄榄油(质量比1∶1)为油相,Crem EL为表面活性剂,Km(表面活性剂与助表的质量比)为9∶5,考察助表对微乳形成的影响。

2.2 最大载油量的确定

采用中点法确定微乳体系的最大载油量,分别计算载油量K_1和K_2:

$$K_1 = M_{Oil} / (M_{SA} + M_{CoSA} + M_{oil}); \quad K_2 = M_{Oil} / (M_{SA} + M_{CoSA} + M_{Oil} + M_{Water})$$

K_1为油在自微乳体系中的质量百分比,K_1越大,说明表面活性剂乳化油的能力越强;K_2为微乳区临界点上(即自微乳体系自发形成微乳所需最小水量的临界点)微乳中油的质量百分比,它可以辅助说明形成微乳所需的最小水量(W_0),

K_2越大，W_0越小，微乳越易形成，微乳区范围越宽。另外，K_1，K_2越大，该体系在处方设计中的可调性越好。

2.3 粒径测定

采用 Zetasizer3000光子相关光谱仪测定微乳的粒径。

3 结果

3.1 醇类为助表

3.1.1 一元醇为助表　据图 1和表 2，2-3个 C的短链醇作助表，其微乳区和增溶的油量均较大；大于 4个 C后，其微乳区面积明显减小，此外除正丁醇外，增溶油的能力也下降。但 7个 C的苯甲醇的微乳区和载油量均较大，而支链的异丙醇对微乳形成无明显的促进作用。

一元醇为助表（K_1 ≤40%）时的粒径分布结果显示，微乳的粒径分布范围与该体系增溶油的能力有关，短链醇（≤4C）为助表时 K_1和 K_2均较大，微乳的粒径分布也较窄。

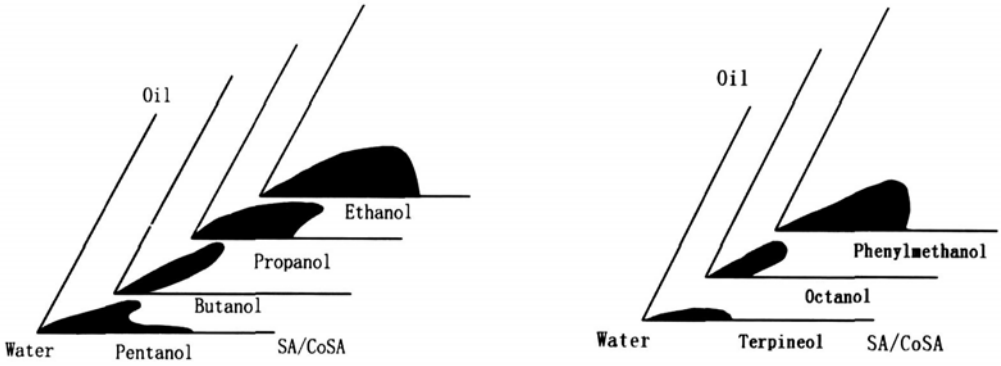

图 1　一元醇为助表时微乳的伪三元相图

阴影部分为 O/W微乳区

Fig 1　Pseudo-ternary phase diagrams of microemulsions with monohydric alcohol as the co-surfactants

The shade area represents o/w microemulsion region

表 2　一元醇作助表对微乳相图的影响

Tab 2　Effect of monohydric alcohol as the co-surfactants on the phase diagrams

Type of Co-surfactant	Number of carbon atom	HLB[1)]	ME area /%	Solubilized oil/%		CLogP[2)]	Range of size (K_1 ≤40%) /nm
				K_1	K_2		
Ethanol	2	7.950	31.0	50.3	25.6	-0.235	15.6~19.5
Propanol	3	7.475	13.2	46.1	26.2	0.294	16.2~19.6
Butanol	4	7.000	6.8	49.5	28.0	0.823	13.0~18.8
Pentanol	5	6.525	9.1	37.1	17.1	1.352	17.6~99.5
Heptanol	7	5.575	3.4	47.6	15.3	1.881	17.1~31.5
Octanol	8	5.100	6.3	30.8	17.7	2.410	14.4~24.8
Terpineol	10	4.148	5.8	40.0	18.8	2.629	14.0~48.6
Phenylmethanol	7	5.575	16.2	49.9	26.6	1.104	12.7~22.0
Iso-propanol	3	7.475	Oil amount<10%, no miroemulsion area				/

注：[1)]此为结构因子法得到的估算值[6]；[2)]此为由 Cambridge Chem 3D 8.0软件得到的估算值

Note: [1)] the calculated value by the method of structural factors[6]; [2)] the calculated value by Cambridge Chem 3D 8.0

3.1.2 二元醇作助表　据表 3和图 2，与 C个数相同的正丙醇相比，1，2-丙二醇的载油量没有明显变化，但微乳区面积由 13.2%下降至 9.3%，而 1，3-丙二醇的微乳区下降了约 3倍，载油量也明显降低。此外，丙二醇为助表时，微乳载油量 K_1超过 20%后，澄明度变差，微乳粒径大于 80nm；而正丙醇为助表的体系，在载油量 K_1小于 40%的范围内，形成的微乳粒径在 12.7-14.8nm，成乳效果更好，这可能由于丙二醇对

表 3　二元醇作助表对微乳相图的影响

Tab 3　Effect of dihydric alcohol as the co-surfactants on the phase diagrams

Type of Co-surfactant	CLogP	ME area /%	Solubilized oil/%	
			K_1	K_2
Propanol	0.294	13.2	46.1	26.2
1,2-propylene glycol(1,2-PG)	-1.138	9.3	49.3	28.1
1,3-propylene glycol(1,3-PG)	-1.369	4.0	36.6	20.2

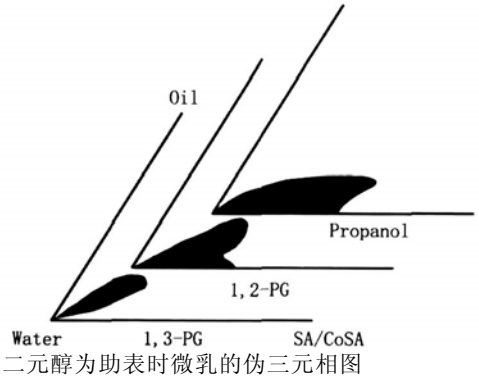

图 2　二元醇为助表时微乳的伪三元相图

阴影部分为 o/w微乳区

Fig 2　Pseudo-ternary phase diagrams of the microemulsions with dihydric alcohol as the co-surfactants

The shade area represents o/w microemulsion region

http://www.chinjmap.com

油脂类的溶解性不如正丙醇。

3.1.3 三元醇

单独采用甘油做助表时,微乳体系呈现明显的液晶态,继续加水不易破坏液晶的结构,难于制备微乳。所以从制备工艺的角度分析,甘油不适于做 Crem EL的助表。

3.2 酰胺类

据图 3和表 4,以酰胺类为助表时,体系载油量大,微乳区范围较宽,且得到的微乳状态良好,粒径均匀。可能是由于偏碱的酰胺与偏酸的油酸发生相互作用,增加体系的互溶性,更有利于微乳的形成。

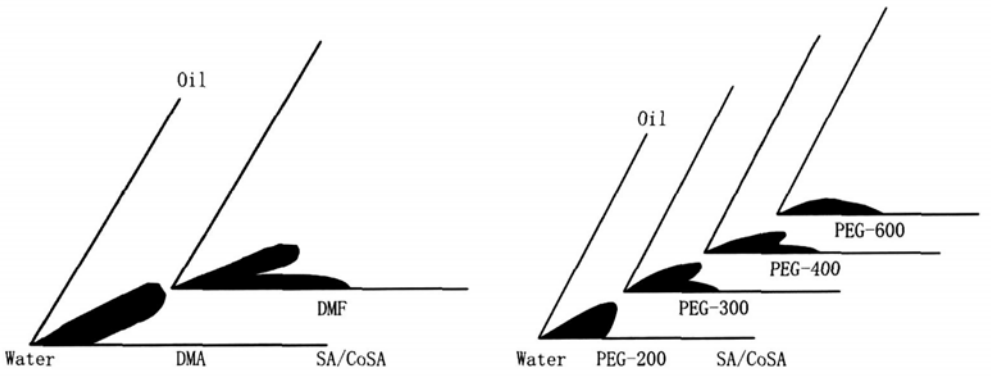

图 3 酰胺和 PEG类为助表时微乳的伪三元相图

阴影部分为 o/w微乳区

Fig 3 Pseudo-ternary phase diagrams of the microemulsions with amides and PEG series as the co-surfactants

The shade area represents o/w micreomulsion region

表 4 酰胺为助表对相图的影响

Tab 4 Effect of dimethylformamide (DMF) and dimethyl acetylamide (DMA) as the co-surfactants on the phase diagrams

Type of Co-surfactant	ME area /%	Solubilized oil/%	
		K_1	K_2
DMF	9.5	48.18	22.59
DMA	11.0	51.30	28.96

3.3 PEG类

采用水溶性的低分子量 PEG系列作助表,尽管微乳区面积不大(小于 8%),但增溶的油量仍很大,且 PEG分子量越小,增溶的油量越大,可能是因为小分子的助表更容易插入胶束内部,与表面活性剂和油的相容性更好。见表 5。

表 5 PEG类为助表对微乳相图的影响

Tab 5 Effect of PEG series as the co-surfactants on the phase diagrams

Type of Co-surfactant	ME area /%	Solubilized oil/%	
		K_1	K_2
PEG-200	7.3	49.5	18.4
PEG-300	7.5	44.3	20.4
PEG-400	6.3	30.8	15.2
PEG-600	5.5	25.5	9.9

4 讨论

尽管无法测定醇在油相、水相及界面的分配系数,但是可以假设微乳在稀释过程中醇被稀释了 1 000倍,所以大部分醇存在于水相中,而部分醇可能被分配在界面,分配的量取决于醇的亲脂性[7-8]。醇具有双亲性,部分被吸附入表面活性剂的极性端,并与表面活性剂单分子膜发生相互作用,促进了微乳的形成和稳定,且其本身对油相的溶解能力强,故增加了微乳对油相的增溶,并增大了微乳区。但随碳链的增长,醇的亲脂性增加,则会降低其辅助作用,甚至充当油相的角色,导致微乳区减小。

对于 4个碳的正丁醇,在水中具有一定的溶解度(0.59%左右,25℃),当水相的量达到或接近溶解它时,它可以发挥与短链醇相同的作用,同时其也具有较强的亲脂性,故亦可促进油穿插到界面膜中[1],对界面膜的稳定作用更明显,增溶的油量也更大。苯甲醇与庚醇都含 7个碳原子,但前者增溶油的能力和微乳区面积均大得多,这可能与其油水分配系数(CLgP)有关。庚醇的 CLgP为 1.881,亲脂性强,而苯甲醇为 1.104,具有一定的亲水性,故与正丁醇的情况类似。表 2中数据也显示,一元醇的 CLgP越小,辅助能力越强。因此,助表应与油水两相均有较好的互溶性。而支链的异丙醇对微乳形成无明显的促进作用,可能与支链增加了醇的空间位阻,使其插入界面膜的阻力增大。

总之,大多数微乳的形成都需要助表的参与,其主要作用是:调节表面活性剂的 HLB;进一步降低油水间的界面张力;降低表面活性剂的相互排斥力和电荷斥力,增加界面膜的柔顺性和流动性,减少微乳生成时所需的界面弯曲能,促进微乳的形成[9],另外,在自微乳体系,助表还可以提高自乳化的自发过程和增加对药物的增溶。

REFERENCES

[1] EATOE J, FRAGNETO G, ROBINSON B H, *et al*. Variation of surfactant counterion and its effect on the structure and properties of Aerosol-OT-based water-in-oil microemulsions[J]. J Chem Soc Faraday Trans, 1992, 88(3): 461-467.

[2] MAURIZIO O, MAURA M and LUIGI A. Microemulsions and emulsions in DDAB/water/oil systems[J]. Colloids surfaces A: Physicochem Eng Aspects, 1999, 160(1): 23-36.

[3] TROTTA M, PATTARINO F, GROSA G. Formation of lecithin-

based microemulsions containing n-alkanol phosphocholines[J]. Int J Pharm, 1998, 174(1-2): 253-259.

[4] TENJARLA S. Microemulsions as drug delivery vehicles[J]. Curr Opin Colloid Interface Sci, 1996, 1(6): 826-832.

[5] YAO J, ZHOU J P, LU Y, *et al*. Study on the mechanism of lipophilic drugs incorporation into microemulsion system [J]. J Chin Pharm Univ (中国药科大学学报), 2005, 36(1): 27-30.

[6] BI D Z. Pharmaceutics(药剂学)[M]. 4th. ed. Beijing: People's Health Press, 1999: 45-46.

[7] ABOOFAZELI R, LAWRENCE M J. Investigation into the formation and characterization of phospholipid microemulsions: I Pseudo-ternary phase diagrams of systems containing water lecithin alcohol isopropyl myristate[J]. Int J Pharm, 1995, 93 (1-3): 161-175.

[8] TROTTA M. Influence of phase transformation on indomethacin release from microemulsions[J]. J Controlled Release, 1999, 60 (2-3): 399 405.

[9] KOMMURU T R, GURLEY B, KHAN M A, *et al*. Self-emulsifying drug delivery systems(SEDDS) of coenzyme Q10: formulation development and bioavailability assessment[J]. Int J Pharm, 2001, 212 (2): 233-246.

收稿日期: 2006-09-04