

不同助表面活性剂对 o/w 型微乳形成的影响

王雨青¹, 刘瑾¹, 马红岩²

(1. 嘉法狮(上海)贸易有限公司, 上海 201204; 2. 桑迪亚医药技术(上海)有限责任公司, 上海 201203)

摘要: 在微乳配方开发过程中, 通常选用短链醇作为助表面活性剂, 然而有些药物在这些助表面活性剂中的溶解度或相容性并不理想。因此, 选用非醇类物质 (Plurol[®] Oleique CC 497、Capyrol[™] 90 或 Transcutol[®]) 为助表面活性剂, 并以 Labrasol[®] 为表面活性剂, Labrafil[®] M 1944 为油相, 分别绘制了空白微乳的伪三元相图。结果表明, 这些助表面活性剂的种类和表面活性剂/助表面活性剂比例 (K_m) 对 o/w 型微乳的形成有影响。

关键词: 助表面活性剂; 表面活性剂/助表面活性剂比例 (K_m); 微乳; 伪三元相图

中图分类号: R944.9 文献标志码: A 文章编号: 1001-8255(2011)12-0907-03

Influence of Different Co-surfactants on the Formation of oil-in-water Microemulsions

WANG Yuqing¹, LIU Jin¹, MA Hongyan²

(1. Gattefossé China Trading Co., Ltd., Shanghai 201204; 2. Sundia MediTech Company, Ltd., Shanghai 201203)

ABSTRACT: Short-chain alcohols were commonly used as co-surfactant in the formulation design of microemulsions. However, the solubility or compatibility of some drugs in these co-surfactants were not satisfactory. Thus, the pseudo-ternary phase diagrams of blank microemulsions with non-alcohol material (Plurol[®] Oleique CC 497, Capryrol[™] 90 or Transcutol[®]) as co-surfactant, Labrasol[®] as surfactant and Labrafil[®] M 1944 as oil were drawn. The results showed that the kind of co-surfactant and the ratio of surfactant/co-surfactant (K_m) could affect the formation of oil-in-water microemulsions.

Key Words: co-surfactant; ratio of surfactant/co-surfactant (K_m); microemulsion; pseudo-ternary phase diagram

目前在药物活性筛选与研发过程中, 生物药剂学分类为 II 或 IV 类的化合物日益增多。由于这些化合物溶解度低, 因此, 寻找合适的处方与工艺以提高其生物利用度是一直以来的目标。o/w 型微乳体系中存在大量表面活性剂, 可增加某些水难溶性药物及某些大分子药物的溶解度, 利于药物在体内的吸收, 从而提高生物利用度。国内关于微乳处方的研究多以对不同表面活性剂的评价为主, 对助表面活性剂选择的研究甚少。实际上, 助表面活性剂对微乳的形成也起作用, 它的作用机制可能是嵌入到乳化剂界面膜中, 形成复合凝

聚膜, 从而提高膜的牢固性和柔顺性, 有利于微小乳滴的形成^[1]。

微乳配方开发过程中, 常用短链醇作助表面活性剂, 然而一些药物在这些助表面活性剂中的溶解度或相容性并不理想。因此, 本研究选用了非醇类的 Plurol[®] Oleique CC 497、Capyrol[™] 90 或 Transcutol[®] 为助表面活性剂, Labrasol[®] 作表面活性剂, Labrafil[®] M 1944 作油相, 绘制伪三元相图, 为研究者在微乳制剂的开发中选择助表面活性剂提供参考。

1 仪器与试药

BS2202S 型电子天平 (赛多利斯股份有限公司)。

Labrasol[®] (辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯)、Plurol[®] Oleique CC 497 (聚甘油油酸酯)、Capyrol[™] 90 (丙二醇单辛酸酯)、Transcutol[®] (二乙二醇单乙基醚)、Labrafil[®] M 1944 (油酸聚

收稿日期: 2011-07-26

作者简介: 王雨青(1978-), 女, 硕士, 从事口服、外用和直肠给药系统的研究。

Tel: 13564201257

E-mail: carolw@gattefossecn.com

乙二醇甘油酯)(本公司)。

2 方法与结果

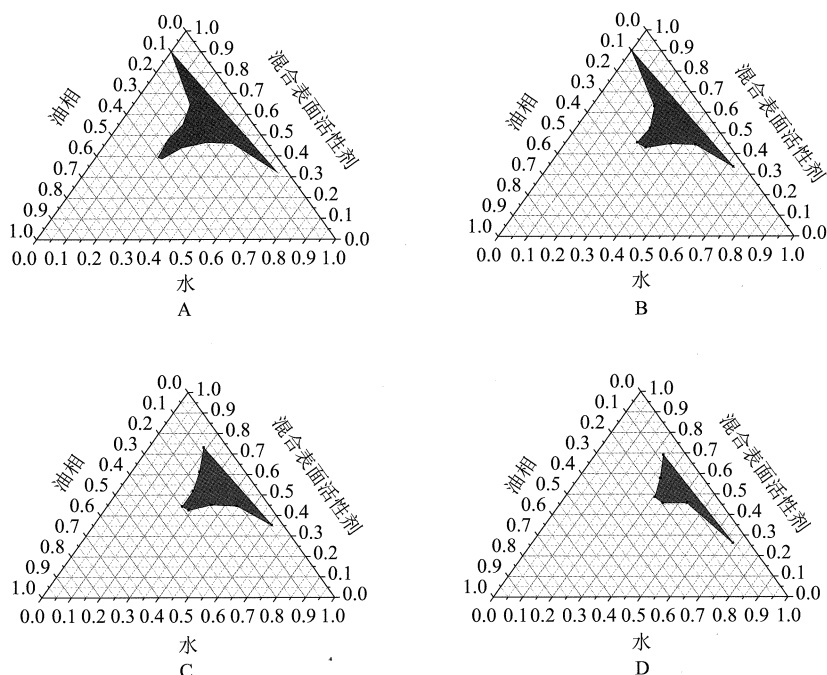
2.1 空白微乳的制备

以 Labrasol[®] 为表面活性剂, Labrafil[®] M 1944 为油相, Plurol[®] Oleique CC 497、Capyrol[™] 90 或 Transcutol[®] 为助表面活性剂, 制备空白微乳。在室温条件下, 将表面活性剂与助表面活性剂以一定比例 (K_m) 充分混合, 再与油相以 9 : 1、8 : 2、7 : 3、6 : 4、5 : 5、4 : 6、3 : 7、2 : 8 和 1 : 9 的

重量比混合, 充分搅拌, 同时分别向上述各体系中缓慢加水。随着水的加入, 体系逐渐变浑后又转为澄清, 此时认为形成了 o/w 型微乳, 该状态即本研究预期的起始状态, 继续加水至体系再次浑浊时, 作为预期的结束状态。根据每个比例下起始与结束状态的加入水量, 绘制伪三元相图^[2]。

2.2 Plurol[®] Oleique CC 497 为助表面活性剂的微乳

以 Plurol[®] Oleique CC 497 为助表面活性剂时, K_m 对微乳形成的影响见图 1。



A: $K_m=6 : 1$, B: $K_m=5 : 1$, C: $K_m=4 : 1$, D: $K_m=3 : 1$

图 1 以 Plurol[®] Oleique CC 497 为助表面活性剂的相图

Plurol[®] Oleique CC 497 是长链脂肪酸酯, 作为助表面活性剂能形成良好的微乳。 K_m 越高所形成的微乳区域 (深色区域) 越大。

2.3 Capyrol[™] 90 为助表面活性剂的微乳

以 Capyrol[™] 90 作助表面活性剂时, K_m 对微乳形成的影响见图 2。

Capyrol[™] 90 是中链脂肪酸酯, 作为助表面活性剂能形成良好的微乳。 K_m 越高所形成的微乳区域越大。当 K_m 为 6 : 1 时, 微乳区域明显缩小。

2.4 Transcutol[®] 为助表面活性剂的微乳

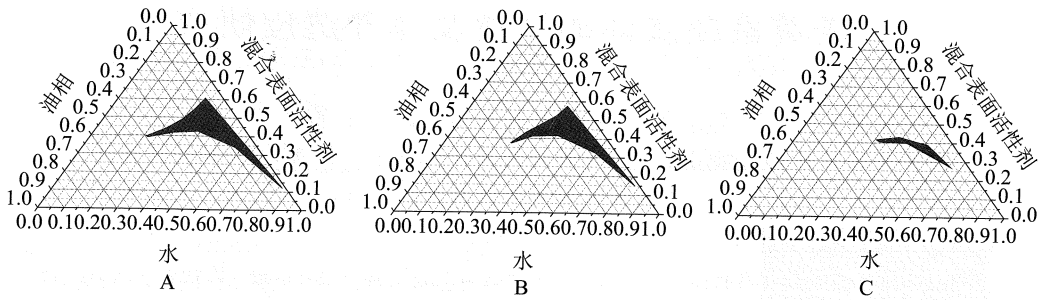
以 Transcutol[®] 作为助表面活性剂时, K_m 对微乳形成的影响见图 3。

Transcutol[®] 作为强效增溶剂, 也可作助表面活性剂制备微乳。 K_m 越高所形成的微乳区域越大。但从相图中可见, 其微乳区域成窄条状。

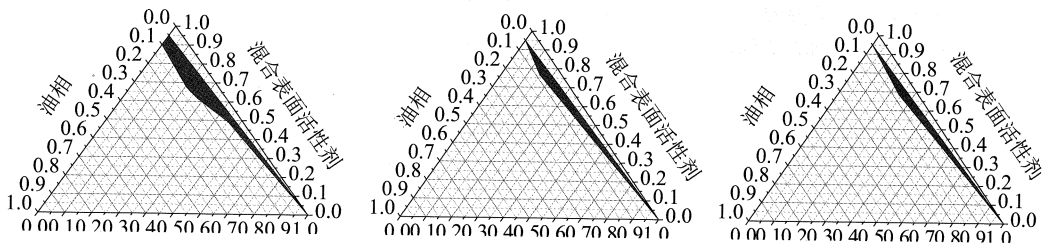
3 讨论

3.1 若微乳区域狭窄, 虽能形成微乳, 但同时预示产品稳定性易出现临界状态。所以制备微乳时, 应选择微乳区域较大的处方。

3.2 Plurol[®] Oleique CC 497 和 Capyrol[™] 90 均为脂



A: $K_m=8 : 1$, B: $K_m=7 : 1$, C: $K_m=6 : 1$
 图 2 以 Capyrol™ 90 为助表面活性剂的相图



A: $K_m=7 : 1$, B: $K_m=6 : 1$, C: $K_m=5 : 1$
 图 3 以 Transcutol® 为助表面活性剂的相图

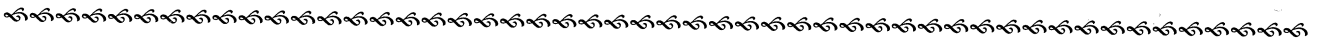
肪酸酯，属于两亲性物质，Transcutol® 为强效增溶剂，它们与很多药物有良好的相容性。因此，当药物在短链醇类助表面活性剂中遇到溶解度或相容性问题时，上述三者均可作为助表面活性剂。

3.3 含上述 3 种助表面活性剂微乳的相图均表明，o/w 型微乳区域随 K_m 降低而减小。在微乳区域相差不大时，考虑成本，应尽量减少表面活性剂的用量。所以建议采用 Plurol® Oleique CC 497 为助表面活性剂时， K_m 选择为 5 : 1；采用 Capyrol™ 90 为助表面活性剂时， K_m 为 7 :

1；采用 Transcutol® 为助表面活性剂时， K_m 选择 7 : 1。

参考文献：

[1] 朱盛山. 药物新剂型 [M]. 北京：化学工业出版社，2003：534-536.
 [2] Malcolmson C, Lawrence MJ. A comparison of the incorporation of model steroids into non-ionic micellar and microemulsion systems [J]. *J Pharm Pharmacol*, 1993, 45(2): 141-143.



书讯

《全国原料药工艺汇编》

《全国原料药工艺汇编》是由上海医药工业研究院在收集各地药厂和科研单位原料药生产工艺资料基础上加以编写而成。共收载正式生产或小批试产的原料药品种共858个。分为抗菌素(包括半合成抗菌素)、有机合成药物、植物化学药物、生化药物、无机药物、药用辅料及兽药等六大类。其中有有机合成药物按药效、用途再作细分。其余基本按化学成分或化学结构细分。《全国原料药工艺汇编》以生产工艺为主要内容。每个品种有以下内容：药品正名、异名、化学名、结构式、分子式及分子量、性状、作用与用途、用法及用量、贮藏、技术路线(或工艺流程)、工艺过程(或工艺要点)、生产单位。

《全国原料药工艺汇编》涉及产品品种面广、内容具体、路线真实可靠、可操作性强、重复性好，为医药原料药生产和科研单位进行药物合成研究和工艺改进提供有价值的参考。

每册定价800元(含邮费)。联系人：施厚权，电话：021-62896800，13916670636，传真：021-62473200。