

· 工艺与制剂 ·

## O/W 型微乳凝胶粒度分布特性的研究

易红, 杨华\*, 高进, 刘淑芝, 杜茂波

(中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

**[摘要]** 目的:研究 O/W 型微乳凝胶的粒度分布特性及其与普通水凝胶的区别。方法:O/W 型微乳凝胶样品经稀释后采用动态光散射法进行粒度检测,通过对样品稀释方法和条件进行考察,确定了样品检测方法;对含不同凝胶基质的微乳凝胶和不同微乳处方配制成的微乳凝胶进行粒度测定,并与普通水凝胶进行比较。结果:O/W 型微乳凝胶用水稀释 100 倍后可进行平均粒度测定,平均粒度分布在 10~100 nm;微乳凝胶与其同处方微乳的粒度分布相近;与普通水凝胶有明显区别。结论:粒度测定可作为微乳凝胶检测指标之一。

**[关键词]** 微乳凝胶;平均粒度;普通水凝胶

**[中图分类号]** R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)17-0001-04

### Study on Characteristics of Particle Size Distribution in O/W Microemulsion Gel

YI Hong, YANG Hua\*, GAO Jin, LIU Shu-zhi, DU Mao-bo

(Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

**[Abstract]** **Objective:** To study the characteristics of particle size distribution in O/W microemulsion gel and its difference from hydrogel. **Method:** The diluted O/W microemulsion gel was detected by using dynamic light scattering. The pretreatment methods and conditions of sample were investigated to determine its detection method; Average size of microemulsion gels with different gel matrix and different microemulsion formulae were tested, which can be used to compare with hydrogel. **Result:** The result showed that average size of O/W microemulsion gels can be determined after being diluted 100 times. Its average particle size was between 10 nm and 100 nm. The size distribution of microemulsion gel is similar to the same formulae of microemulsion, which was obviously different from hydrogel. **Conclusion:** Size measurement can be used as a testing index for microemulsion gel.

**[Key words]** microemulsion gel; average particle size; hydrogel

微乳(microemulsion)是近年来在药理学上的应用越来越广泛<sup>[1]</sup>的一项新技术,利用此技术制备的微

乳凝胶在经皮转运系统中的研究已成为热点之一。微乳凝胶利用微乳对水溶性及脂溶性药物均具有良好的溶解性,粒径小,有利于药物进入角质层,使药物的经皮透过量增加<sup>[2-3]</sup>,提高药物的生物利用度<sup>[4]</sup>,并且使用方便舒适的特点。在外观上微乳凝胶与普通水凝胶相似,检测常用普通水凝胶的外观性状、黏度等指标,真正能区分微乳凝胶与普通水凝胶的物理检测方法未见报道,这也是微乳凝胶研究中的难点之一。

通常认为凝胶是一种由胶体粒子或高分子在一定条件下互相连接而形成空间网状结构的分散体

**[收稿日期]** 20110515(007)

**[基金项目]** 国家自然科学基金(30873444);“重大新药创制”科技重大专项(2009ZX09301-005;2009ZX095032-010);中国中医科学院自主选题项目(ZZ20090213)

**[第一作者]** 易红,本科,副主任药师,中药新剂型研究,Tel: 010-84017310, E-mail: yihong1@sina.com

**[通讯作者]** \*杨华,研究员, Tel: 010-84017310, E-mail: yanghua2796@sina.com

系,无法进行粒度检测,而林丽华<sup>[5]</sup>的研究显示当凝胶中加入大量水后,随着水量的增加,聚集体结构消失,凝胶结构被破坏,呈现囊泡状。本文尝试将微乳凝胶加水稀释后,破坏其凝胶结构,使其成为液体,利用动态光散射法对其进行粒度测定,通过与同样稀释的普通水凝胶样品的粒度进行对比,从而区分微乳凝胶和普通水凝胶。本实验通过考察样品稀释倍数、滤过方式等样品制备条件,确定了检测方法,考察了微乳处方及凝胶基质配方对粒度的初步影响,为微乳凝胶质量标准提供评价指标。

### 1 材料

辛酸酸三甘酯 (MCT,浙江建德市千岛精细化工实业有限公司),肉豆蔻酸异丙酯 (IPM,南京学子化学产品销售中心),薰衣草油 (广州绿香岛天然用品有限公司),油酸 (OA,北京长城化学试剂厂,化学纯),聚氧乙烯 (35) 蓖麻油 (EL-35,巴斯夫公司),聚氧乙烯 (40) 氢化蓖麻油 (RH-40,巴斯夫公司),聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯 (TW-80,上海申宇医药化工有限公司,药用级),甘油 (保定市金钟制药有限公司),透明质酸钠 (SH,山东福瑞达生物化工有限公司),卡波姆 940 (上海卡乐康公司),PVM/MA 癸二烯交联共聚物 (STABILEZE QM,ISP 美国国际特品公司),羟丙甲基纤维素 (HPMC,美国陶氏),丙二醇、无水乙醇均为分析纯。

Nano ZS 型纳米激光粒度测定仪 (英国马尔文公司), 4803-02 型磁力搅拌器 (Cole-Parmer 仪器公司),JJ-200 型精密电子天平 (常熟双杰测试仪器厂),LDZ4-0.8 型自动平衡微型离心机 (北京医用离心机厂)。

### 2 方法与结果

#### 2.1 样品制备

##### 2.1.1 普通水凝胶样品制备

2.1.1.1 不同空白基质的普通水凝胶样品制备  
称取卡波姆 940 加水溶胀,加入适量三乙醇胺搅拌成凝胶状,制成含 1% 卡波姆 940 的普通水凝胶基质;称取 STABILEZE QM 加水加热溶胀,加入适量三乙醇胺搅拌成凝胶状,制成含 1% STABILEZE QM 的普通水凝胶基质;称取 SH 加水溶胀,制成含 1% SH 的普通水凝胶基质。

2.1.1.2 载药普通水凝胶样品制备  
取薰衣草油 1 g,分别加入卡波姆 940,STABILEZE QM,SH 3 种凝胶基质 0.5 g,加水至 100 mL 搅拌均匀,即得含

0.5% 不同凝胶基质的 1% 的载药普通水凝胶。

#### 2.1.2 微乳凝胶样品制备

2.1.2.1 微乳液样品  
按表 1 处方称取油相、表面活性剂和助表面活性剂 (1:10:5),加适量水,磁力搅拌均匀,配制成不同处方微乳液。

表 1 3 种微乳处方组分

No.	油相	表面活性剂	助表面活性剂
1	MCT	RH-40	丙二醇
2	IPM	TW-80	丙二醇
3	OA	EL-35	乙醇

2.1.2.2 空白微乳凝胶样品  
取表 1 中 3 种处方制备的微乳液,分别加入 1% 卡波姆 940 的普通水凝胶基质,搅拌均匀,即得含 0.5% 卡波姆 940 凝胶基质的微乳凝胶 (处方号 1-3)。

2.1.2.3 载药微乳凝胶样品  
取适量薰衣草油、MCT、RH-40、丙二醇、甘油和水搅拌均匀制成微乳,分别加入卡波姆 940,STABILEZE QM,SH 3 种凝胶基质中,搅拌均匀,即得含 0.5% 不同凝胶基质的 1% 载药微乳凝胶。

2.2 空白微乳凝胶与普通水凝胶的粒度对比  
取空白微乳凝胶 (微乳处方 1,基质卡波姆 940) 与普通水凝胶 (基质卡波姆 940) 样品分别稀释 100 倍,置于测试杯中,进行粒度测定 (散射角度 173°),以光强计算粒度,检测结果见图 1~2。

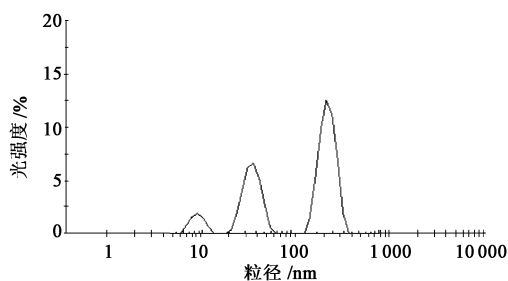


图 1 空白普通水凝胶 (基质卡波姆 940) 稀释样品粒度分布

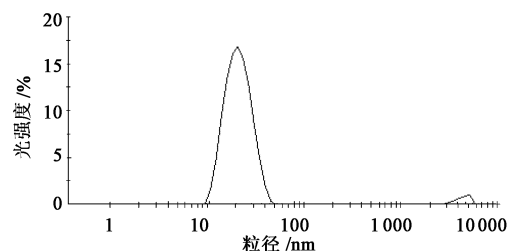


图 2 空白微乳凝胶 (基质卡波姆 940) 稀释样品粒度分布

空白微乳凝胶粒度主要分布在 100 nm 以内,平

均粒度为 20.88 nm;而普通水凝胶粒度分布主要在 100 nm 以上,平均粒度为 469 nm。结果表明稀释后的微乳凝胶与普通水凝胶在粒度及粒度分布上有明显区分,提示可以采用动态光散射法,对微乳凝胶稀释后的样品进行粒度测定,其检测数据能与普通水凝胶明显区分开。

**2.3 微乳凝胶平均粒度检测** 微乳凝胶为网状结构,形态为半固体,无法直接用激光粒度仪进行平均粒度检测,本试验采用加水稀释对其结构进行破坏,使之呈现液体状态,具有一定的粒度,再进行检测。通过对稀释倍数、放置时间、杂质分离方法等因素的

表 2 空白微乳凝胶稀释不同倍数的样品比较( $n=4$ )

No.	稀释倍数 /倍	溶质含量 /%	制备过程	外观性状	运动黏度 / $\text{mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$	粒度/nm	RSD/%	PdI
1	10	10	难于混匀	微浑略黏溶液	69.08	67.78	15.16	0.295
2	50	2	易于混匀	澄清透明溶液	2.62	21.11	2.12	0.214
3	100	1	易于混匀	澄清透明溶液	1.88	21.52	0.96	0.264

激光粒度仪在检测样品时,需要有稳定的样品,在程序设定时有静置时间选项,为了观察放置时间的影响,本试验选取稀释 50 倍和 100 倍微乳凝胶样品,在不同放置时间点进行平均粒度测定,共放置 24 h。试验结果显示微乳凝胶稀释 50 倍的样品初期粒度测定结果不稳定,5 h 后稳定;而稀释 100 倍的能一直保持稳定,所以选择样品稀释 100 倍进行测定。

**2.3.2 杂质分离方法的选择** 样品稀释后有时可见细小纤维等异物(有可能来源于原料、微乳凝胶制备过程,空气、容器等方面),这种样品粒度测定结果变化较大,为了使测定结果稳定,本试验选取稀释 100 倍的样品各 10 mL,分别采用微孔滤膜(孔径 1.2  $\mu\text{m}$ ,直径 25 mm)、离心(4 000  $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ ,10 min)2 种方式处理样品后,再进行粒度检测,结果处理后外观性状均为澄清透明溶液,平均粒度分别为 36.18,21.06 nm。未滤过样品直接测定平均粒度为 21.52 nm,澄清透明溶液。

采用微孔滤膜滤过时,其样品非常难过滤,滤过速度很慢,滤过阻力大,有可能凝胶中大分子成分阻碍滤过。而离心较容易操作,其试验结果未有明显变化,因此微乳凝胶稀释样品杂质较明显时可采用离心方式处理,再进行检测。

**2.3.3 重复性** 分别称取 5 份同一微乳凝胶适量,加水稀释至 100 倍,磁力搅拌均匀,取 10 mL 样品,离心 4 000  $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ ,10 min,吸取上清液 1 mL 置于于

考察,最终确立检测方法。

**2.3.1 稀释倍数的选择** 将微乳凝胶样品稀释 2~3 倍时,样品仍呈凝胶状,无法进行测定,故加大稀释倍数,称取适量空白微乳凝胶,分别加水稀释至 10,50,100 倍,磁力搅拌均匀制成检测样品,置于样品池中进行平均粒度检测;采用平氏黏度计进行运动粘度检测,检测结果见表 2。当微乳凝胶稀释 10 倍时,制备时需要长时间才能搅拌均匀,其运动粘度和平均粒度都大于稀释 50 倍和 100 倍;样品稀释 50 倍和 100 倍检测数据较相近,RSD 较小,因此初步选择微乳凝胶样品稀释 50 倍或 100 倍进行测定。

测试杯中,采用激光粒度仪进行平均粒度检测,结果分别为 21.52,20.41,20.43,21.0,21.06 nm,平均值为 20.88 nm,RSD 2.2%。表明此方法较稳定。

**2.4 不同微乳处方形成的微乳凝胶粒度的分布** 为了考察不同微乳处方所制备的微乳凝胶是否适用此方法进行粒度测定及粒度分布,本试验采用了不同微乳处方制备的微乳凝胶(基质卡波姆 940)样品,进行粒度测定;同时取相同组分的微乳进行粒度测试,结果见表 3。不同微乳处方制备成的微乳凝胶都可采用稀释过的样品进行粒度测定,检测结果与同处方的微乳的平均粒度相近,其粒度在 10~100 nm。

**2.5 载药微乳凝胶与普通水凝胶的粒度对比** 以薰衣草油为模型药物,制备成载药微乳凝胶样品和载药普通水凝胶样品,结果水凝胶基质为透明凝胶状,载药水凝胶为浅乳白半透明凝胶状,载药微乳凝胶为浅乳白半透明凝胶状,按 2.3.5 方法进行粒度测定,见表 4。

表 4 结果说明凝胶基质及载药水凝胶的平均粒度都在几百纳米以上,两者粒度测定结果相近,其多分散系数 PdI 都比较大,加入挥发油后凝胶基质外观由透明转为半透明。当制成微乳凝胶后其粒度明显下降,PdI 变小,外观上比普通水凝胶更透明一些,说明挥发油在普通水凝胶中分布不均匀,微乳凝胶降低了挥发油的粒径且分布较均匀。

比较微乳、稀释后的载药微乳凝胶粒度主要分

表 3 不同微乳处方对微乳及微乳凝胶粒度的影响

处方	微乳			微乳凝胶		
	外观性状	平均粒度/nm	PdI	外观性状	平均粒度/nm	PdI
MCT/RH-40/丙二醇	无色透明溶液	19.43	0.051	浅乳白半透明凝胶状	20.88	0.218
IPM/TW-80/丙二醇	浅黄透明溶液	11.18	0.123	乳白半透明凝胶状	14.35	0.508
油酸/EL-35/乙醇	无色透明溶液	20.34	0.410	乳白半透明凝胶状	18.08	0.420

表 4 载药微乳凝胶与载药水凝胶的粒度对比

No.	基质品种	水凝胶基质		载药水凝胶		载药微乳凝胶	
		平均粒度/nm	PdI	平均粒度/nm	PdI	平均粒度/nm	PdI
1	卡波姆 940	469.5	0.506	533.0	0.662	20.24	0.333
2	STABILEZE QM	619.4	0.928	676.0	0.719	31.82	0.318
3	SH	308.9	0.461	345.3	0.599	23.29	0.226

布在 100 nm 以内,而稀释后的凝胶基质、载药普通水凝胶呈多峰分散,粒度分布主要在 100 nm 以上。数据表明此方法可区分载药的微乳凝胶和普通水凝胶。

### 3 讨论

微乳凝胶的制备方法主要有 2 种,①微乳中加入凝胶基质形成凝胶<sup>[6]</sup>;②以微乳组分为主,当微乳组分含量较大,含水量较小可呈现凝胶状<sup>[7]</sup>。本研究主要针对前一种制备方法所得微乳凝胶进行研究,所确立的平均粒度检测方法简便可行。

在试验中发现同一凝胶基质,加入不同微乳液,形成的微乳凝胶与其微乳的粒度相近;同一微乳液加入不同基质时,其微乳凝胶粒度变化不大,因此可初步得出决定微乳凝胶粒度的主要是微乳处方。

普通水凝胶不适合纳米粒度测定,但加入微乳制成微乳凝胶后,经水稀释后测定,粒度达到几十纳米,PdI 数值也符合了纳米激光粒度测定要求,粒度测定结果也与普通水凝胶产生了明显差别。建议将粒度测定列为微乳凝胶检测指标。本试验主要针对 O/W 型微乳凝胶的粒度进行研究,W/O 型微乳凝

胶的粒度测定方法有待进一步研究。

### [参考文献]

- [1] 杨华,易红.我国微乳技术在药学领域中的研究进展[J].中国新药杂志,2006,15(10):764.
- [2] 秦剑,刘淑芝,张强,等.左金微乳凝胶与普通水凝胶体外释放和经皮渗透特性的研究[J].中国实验方剂学杂志,2009,15(12):40.
- [3] 梅莹,冯伟红,刘淑芝,等.不同微乳配方对药物经皮渗透的影响[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(10):1.
- [4] 李秀英,郑力,姜同英,等.姜黄素鼻用微乳凝胶剂的制备及性质考察[J].沈阳药科大学学报,2010,27(2):98.
- [5] 林丽华.微乳分子凝胶透皮给药系统的研究[D].武汉:华中科技大学,2005.
- [6] 刘继勇,韩盈,杨明,朱全刚,等.丹皮酚微乳凝胶剂的制备及体外透皮特性研究[J].中国中药杂志,2009,34(21):2730.
- [7] 翁婷.雷公藤微乳凝胶剂体外透皮和药效学初步研究[D].武汉:华中科技大学,2004.

[责任编辑 全燕]