

表界面特性在药物制剂研究中的应用现状

李佳璇, 施晓虹, 赵立杰, 冯怡, 杜若飞, 洪燕龙, 王优杰*

(上海中医药大学 创新中药研究院 中药现代制剂技术教育部工程研究中心,
上海中医健康服务协同创新中心, 上海 201203)

[摘要] 表界面作为两相之间的过渡区域,属于物理化学范畴,目前在材料等科学领域广泛应用。同样,在药学研究中该性质也起着重要作用。药物制剂研究过程中所涉及的界面层离不开气-液-固之间二相或三相的相互作用,界面作用会影响制剂最终的成型性以及药物在人体内的溶出、吸收等。笔者通过对比表面积、表界面张力、表面吉布斯自由能等表界面特性的概述以及润湿、增溶、乳化等界面现象在药学研究中应用的分析,从药物制剂的过程控制及制剂产品的有效性等角度阐述表界面特性在药物制剂领域的重要作用。提示表界面特性作为药物的关键物理性质之一加以重视并应用到药学研究中是必要的。

[关键词] 药物制剂; 比表面积; 表面张力; 表面自由能; 界面作用; 乳化; 增溶

[中图分类号] R22;R94;R28;O647;G353.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)11-0216-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20190208

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20181031.0718.001.html>

[网络出版时间] 2018-11-01 17:21

Application Status of Properties of Surface and Interface in Research on Pharmaceutical Preparations

LI Jia-xuan, SHI Xiao-hong, ZHAO Li-jie, FENG Yi, DU Ruo-fei, HONG Yan-long, WANG You-jie*

(*Engineering Research Center of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine (TCM),
Ministry of Education, Innovation Research Institute of TCM, Shanghai Innovation Center of
TCM Health Service, Shanghai University of TCM, Shanghai 201203, China*)

[Abstract] The surface and interface, as the transition region between two phases, belongs to the category of physical chemistry. At present, it is widely used in materials and other scientific fields. Meanwhile, this property also plays an important role in pharmaceutical research. The interface layer involved in the progress of pharmaceutical preparations is connected with the two-phase or three-phase between gas, liquid and solid closely. The interface effect will affect the final shaping of pharmaceutical preparations and the dissolution and absorption of drugs in the human body. In this paper, the surface and interface characteristics (specific surface area, surficial and interfacial tension and surface Gibbs free energy) were compared, and the application of interface phenomena (wetting, solubilization and emulsification) in pharmaceutical research were introduced. From the points of view of the progress control of pharmaceutical preparations and the effectiveness of their products, the article expounds the important role of properties of surface and interface in the field of pharmaceutical preparations. Therefore, it is necessary to pay attention to the properties of surface and interface, one of the key physical properties of drugs,

[收稿日期] 20180811(007)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81503263);上海市科学技术委员会项目(16401902300);上海市卫计委中医药科技创新项目(ZYKC201603003)

[第一作者] 李佳璇,在读硕士,从事中药制剂关键技术研究,Tel:021-51322766,E-mail:jiaxuan_0516@hotmail.com

[通信作者] *王优杰,博士,副研究员,从事中药制剂关键技术研究,Tel:021-51322766,E-mail:shutemyo@163.com

and to apply them in the pharmaceutical research.

[Key words] pharmaceutical preparations; specific surface area; surface tension; surface free energy; interfacial action; emulsion; solubilization

在气-液-固三相中,任意两相的接触面称为界面,若其中一相为气相,则称之为表面。表界面主要分为气-固、气-液、液-液、固-液、固-固五大类。相边界上的物质比例与体相不同,且边界上物质的物理、化学性质以及电学性质与体相的同种物质性质也有所不同^[1],因此表界面特性对分析和解释物质的表面行为非常重要。表界面特性主要用比表面积、表面张力和表面吉布斯自由能 3 个物理参数描述,表现为润湿、吸附、发泡、分散等表面现象。在能源、材料、信息等科学领域,物质的表界面特性是材料应用的关键性质之一。例如秦志永^[2]通过测量木材表面的平衡接触角来获得表面自由能,考察胶黏剂在木材表面的润湿情况与影响因素。山树民等^[3]研发了低界面张力及高接触角的优化助排剂,具有更好的耐盐能力和热稳定性,较之于常规助排剂,能使油井一次放喷率提高 10%。

同样的,药物制剂研究过程也离不开三相之间的表界面关系。不同剂型所涉及的相关表界面特性不同,为使制剂达到理想状态,在体内发挥目标疗效,改变其表界面特性是重要的手段之一。但目前药物制剂领域,将表界面特性作为主要考察项的研究实例尚不多,本文旨在通过对现有研究成果的总结与归纳,突出表界面特性对药学研究的重要性,以期能够从新的角度对药物制剂进行研究有所帮助。

1 表界面特性概述

1.1 比表面积 比表面积用来表示物质的分散程度,是单位质量或体积的固体所具有的表面积,物质的分散度越高,表面积就越大,其表面现象也就越明显^[4]。比表面积的大小反映了药物的吸附能力、表面粗糙度、空隙率、生物利用度等特性,因此,在制剂剂型设计时,比表面积应作为一项指标加以评估。药物通过粉碎可以增大比表面积,这样有利于提高药物的溶出速度与生物利用度。邓怡平等^[5]对布洛芬纳米微粉与原料药的饱和溶解度、体外溶出度以及体外透皮率进行比较,表明布洛芬微粉较原料药有更好的水溶性和体外透皮性能。药物的表面越粗糙,比表面越大。胡琳琳等^[6]发现普通光滑载药微球比表面积小,口服时体内黏附性降低,生物利用度不高,而刺突微球的比表面积比光滑型大 14 倍,

有效提高了微球的生物黏附性,给药时增加了与胃肠黏膜的接触面积,提高了生物利用度。粒子的大小在一定程度上可以代表比表面积的大小。蔡璐等^[7]以测定 5 种人参皂苷类含量为依据,比较了人参超微粉与细粉间的体外溶出度,结果发现前者比后者的溶出速度更快,因为超微粉的比表面积比细粉大,药粉与溶出介质的接触面积更大;但粉体比表面积并不是越大越好,比表面积大、表面能高,相应的流动性和分散性就差,用于袋泡茶剂型时,超微粉的溶出效果就比细粉差。

1.2 表面吉布斯自由能 表面吉布斯自由能,简称为表面自由能,是由于物体表面积改变而引起内能变化所产生的能量值。其是基于宏观,从能量变化的角度来分析表界面微观性质^[8]。近年来,有研究者基于表面自由能对药物制剂进行研究。本课题组明良山等^[9]通过测量中药原料、辅料在 353 MPa 压缩力下与水及二碘甲烷的接触角,结合杨氏方程,采用 OWRK(Owens-Wendt-Rabel-Kaelble)法计算表面自由能及相关参数(黏聚功、极性指数),利用抗张强度和 Heckel 方程分析压缩特性,得到中药原料及辅料的压缩特性与表面自由能相关参数呈显著负相关,即黏聚功、极性指数增加,压缩特性降低,并表明压缩特性随表面自由能非极性部分的增多而变好。原料药和辅料间的润湿、溶出等相互作用最初发生在两者界面间的粒子层面,受表面自由能影响。粒子设计能够改变原料药和辅料的理化性质,过程中表面自由能也随之改变。基于表面自由能性质相关参数所设计的色散力-极性力模型和黏附-凝聚模型能够指导粒子设计,进一步作用于药物制剂的物料筛选和研究工艺的改进等^[10]。

药物表面分子间的作用力通过表面自由能体现,对表面自由能的研究能够指导制剂制备时对药物及辅料的选择、粉体表面改性等。Papós 等^[11]对压片辅料的表面特性和变形特性与双层片剂经压片后表面性质变化趋势之间的关系进行研究,结果表明材料的表面自由能等表面特性在层状复合物料的分层过程中起主要作用,通过界面特性结合药物活性成分、压片辅料和工艺参数等可以指导选择合适的片剂类型。

1.3 表界面张力 表界面张力是与表界面相切,垂

直作用于单位长度相界面上的表面紧缩力。其会影响剂型的制备、成型效果、药物疗效等,在药物制剂研究中,表面张力参数应纳入考察。例如以滴制法制备的滴丸,是将药物与基质用适宜方法混匀后滴入不相混溶的冷凝液中,在界面张力的作用下收缩冷凝制成。药物、基质、冷凝剂的界面张力是滴丸成形的关键因素,受基质的性质、药物与基质的配比及两者混合物的熔融温度、冷凝剂的性质等影响^[12]。表面张力这一物理化学特性在液体制剂中的作用也不容忽视,是决定溶液润湿性的最重要因素之一。Giardino 等^[13]将 3 种灌洗剂 (MTAD, QMix, Tetraclean NA) 分别用于被肠球菌感染的牙根管的清洗与杀菌,结果表明 Tetraclean NA 和 QMix 比 MTAD 的表面张力小,抗菌活性更显著, Tetraclean NA 的表面张力为三者中最小,其抗菌效果也最明显,可能是因为 Tetraclean NA 溶液的低表面张力对根管和牙管的润湿性更好,渗透能力更强,灌注效果更佳,从而影响抗菌效果。鼻用制剂的表面张力处于 $0.030\ 3 \sim 0.044\ 9\ \text{N} \cdot \text{m}^{-1}$, 低于鼻腔内正常黏膜衬液的表面张力,有助于药液能够在鼻腔表面更好地渗透与蔓延;治疗干眼症药物的表面张力较泪液表面张力高,是为了能够增加泪液的稳定性,使眼睛得到更大的润滑,但治疗红眼病药物的表面张力较正常泪液低是为了让药水在眼睛内的铺展性更好。因此,用药环境、渗透部位的表面张力大小是液体制剂制备时应考虑的关键因素^[14]。

2 表界面特性在药物制剂中的作用

2.1 润湿作用

润湿是固体或者液体表面上的空气被水或水溶液等液体取代的过程,是片剂崩解、颗粒溶化、药物溶出等药物使用并在体内发挥疗效的首要步骤。而表面张力的大小是影响药物润湿性能的主要因素。表面活性剂能够降低溶液的表面张力,使润湿在某一基质上可以自发进行,即降低气-液表面自由能,增强润湿能力。表面活性剂交联聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基淀粉钠等作为片剂最常用的崩解剂,通过膨胀、变形、崩解剂颗粒间的斥力、孔隙和毛细管作用促进药物崩解成小颗粒,水分易渗入片剂,药物比表面积增加,提高药物溶出速度,进而快速释药、增强疗效^[15]。

在表面自由能较低的固体表面,表面活性剂的亲水基朝外,疏水基朝向固体基质表面与之形成定向吸附,使固-气表面自由能增加,改变固体表面性质增强润湿能力,所以在表面活性剂的选择上很少会用到阳离子型表面活性剂,因为阳离子表面活性

剂所带的正电荷与固体表面所带的负电荷有较强的吸附作用,即表面活性剂的极性亲水基朝向固体基质表面,使固体表面非极性增强,疏水基朝外,导致基质难以被润湿,进而影响药物崩解、溶出等效果。

硬表面润湿,即被润湿的基质表面较小时,其润湿程度由润湿过程的热力学所决定,通过测量铺展系数和接触角来评价表面活性剂作为润湿剂的润湿效能;反之,被润湿的基质具有较大面积时,如纺织品,其润湿过程的程度是由动力学决定的,此时对表面活性剂润湿的评价更多的是其是否适合作为润湿剂以及其润湿速度^[1]。粉末表面的润湿性和表面自由能影响药物制剂的理化性质和制备工艺。Affandi 等^[16]研究不同比例他汀类-精氨酸复合药物对其润湿性和表面自由能的影响,将复合药物研成粉末后压缩成直径为 7.5 mm 的小球,使其具有平坦的表面以测定接触角,确定粘附力、表面自由能等润湿性相关参数,结果表明润湿性随接触角减小而增强,同时粘附力和表面自由能增加,精氨酸比例越高,润湿性越好,说明精氨酸的表面活性作用能够增加药物表面润湿性。粉末状的药物原料或辅料表面积大,一般将其压成片状或压缩成小球状再考察润湿性。

在片剂制备过程中需要加入崩解剂,表面活性剂作为崩解辅助剂能够降低表面张力,增加药物的润湿性,使水分容易透入药片内部达到快速崩解,药物溶出度增加,提高生物利用度。片剂压制过程中会添加疏水性的润滑剂,可能导致被压物料的润湿性降低,影响片剂的崩解时限和溶出度,进而影响疗效,这时就需要加入含亲水性基团多的表面活性剂以改善润湿性。除添加表面活性剂增加润湿性外,还可以应用液固压缩技术、粉体表面改性技术等通过提高溶出有效表面积、降低粉末接触角、改善润湿性提高崩解性能、增加药物溶出度达到速释效果的方法^[17-18]。

在药物制剂中,通常多以接触角作为润湿性的衡量标准,冯易等^[19]通过实验探求化合物接触角与溶解度、溶出速度之间的关系,结果表明乳糖、硬脂酸镁等有机化合物的溶解度、溶出速度与接触角呈正相关趋势,即接触角越大,溶解度越大,溶出速度越快;氯化钠、碳酸钙等无机化合物则反之,接触角越大,溶解度越低,溶出速度越慢。同时分析得到接触角适合预测有机物的溶解度和溶出速度以及无机物的溶解度。据此,三者之间可以进行简单估算应用于制剂辅料的选择。药用辅料表面与水的接触角和辅料本身的亲水性相关,亲水性越好的辅料接触

角越小,当辅料与水的接触角大,存在润湿性问题时可通过加入表面活性剂降低表界面张力,改变接触角,改善润湿;选择合适的药用辅料和表面活性剂能够改善药物制剂的润湿性,对药物的吸湿、崩解、溶出以及体内吸收具有重要影响^[20-21]。

2.2 增溶作用 很多药物具有脂溶性或难溶性结构,进入人体后溶出浓度不足以达到有效血药浓度,在临床上难以表现出其应有的疗效,生物利用度低。因此,通过乳化等物理化学手段改变药物的表界面特性,使药物在水中以更小的单元稳定分散,提高其与消化道的接触面积,降低药物与胃肠道体液间的接触角,增加药物的润湿性,从而加速药物的溶解和吸收,进而达到提高血药浓度的目的。表面活性剂月桂酸二乙醇酰胺(lauric diethanolamide, LDEA)具有良好的增溶效果,在双氯芬酸钠缓释液体栓制备中,LDEA 作为增溶剂,0.65% LDEA 载药量达 10%~15%,0.9% LDEA 增容量达 2.3 倍,并对缓释液体栓的凝胶温度、凝胶强度、生物黏附力无显著影响,促进了药物吸收,经直肠给药测定犬体内血药浓度可知,双氯芬酸钠缓释液体栓有效血药浓度可维持 7~11 h,较普通口服双氯芬酸钠缓释片起效快、缓释时间长、生物利用度高^[22]。药物通过与溶剂中表面活性剂胶束的可逆相互作用而发生的自发溶解,形成各向同性的热力学稳定溶液,使药物的热力学活性降低,增溶作用作为一种胶束催化的现象,与表面活性剂的临界胶束浓度(critical micelle concentration, CMC)相关^[1]。

用作药物增溶剂的表面活性剂主要有聚山梨酯-80(tween-80),泊洛沙姆 188,多元醇型聚乙二醇脂肪酸甘油酯、高分子聚醚型两性表面活性剂等^[23-24]。金云峰等^[25]比较 3 种非离子表面活性剂(tween-80,泊洛沙姆 188 和聚乙二醇 400)对改善清开灵注射剂中胆酸、猪去氧胆酸、黄芩苷 3 种难溶性成分的增溶效果,证明 3 种表面活性剂对该注射液均具有增溶作用,且效果随增溶剂的浓度增大而增大,以 tween-80 效果最好。陈诚等^[26]研究聚氧乙烯辛基苯酚醚-10(OP-10),tween-80,十二烷基吡咯烷酮 3 种表面活性剂对盐酸沙拉沙星溶解度的影响,通过测定盐酸沙拉沙星含量建立标准曲线,量化增溶效果,结果表明 OP-10 对盐酸沙拉沙星的增溶效果最好,用量为 12% 时,其溶解度达到最大质量浓度 4.683 mg·L⁻¹。

表面活性剂和药物的结构、性质等均会对增溶量产生很大影响。徐洁等^[27]选用 2 组结构类似的

表面活性剂十二烷基硫酸钠(sodium dodecyl sulfate, SDS),十二烷基苯磺酸钠(sodium dodecyl benzene sulfonate, SDBS)和十六烷基三甲基溴化铵(cetyl trimethyl ammonium bromide, CTAB),十二烷基三甲基溴化铵(dodecyl trimethyl ammonium bromide, DTAB),分别对姜黄素和黄芩苷进行增溶作用研究,在 25 °C, pH 1.0 盐酸溶液中,表面活性剂对黄芩苷的增溶作用显著大于姜黄素。而同一药物,不同表面活性剂的增溶作用排序为 CTAB > DTAB > SDS > SDBS。丛英等^[28]采用 HPLC 测定 tween-80 对国家《中药部颁标准》中包含长链单环和并环结构的 8 种常用中药注射液中的难溶中药成分的增溶能力,结果显示 tween-80 对长链难溶中药成分增溶遵循相似相溶规律,增溶适宜性强,而 tween-80 对无长链的单环和并环难溶中药成分的增溶效果一般。

2.3 乳化作用 水相、油相两不相溶的组分难以自发形成乳状液,这就需要加入第 3 种组分使其中一相以一定尺寸的液滴形式均匀分散在另一相中,以维持这两相间的稳定性,进而形成乳状液,这第 3 种组分即为具有乳化作用的乳化剂,一般都是表面活性剂。乳化剂被吸附于乳滴表面,在乳滴周围规律地定向排列形成乳化膜,阻止乳滴合并,其机制是表面活性剂作为乳化剂在油-水界面形成的薄膜降低了油-水之间的界面张力和表面自由能,使乳剂稳定性增加^[29],采用亲水亲油平衡值(HLB)法^[30]、相转变温度(PIT)法^[31]、亲水亲油偏差(HLD)法^[32]结合乳剂的类型、给药途径等综合考虑表面活性剂作为乳化剂在乳剂中的使用。上述 3 种方法相关值的计算见公式 1~3^[1]。

$$HLB = 20 \times \frac{M_H}{M_H + M_L} \quad (1)$$

$$HLB = \frac{[HLB]_A \times m_A + [HLB]_B \times m_B}{m_A + m_B} \quad (2)$$

$$HLD = a - EON - k \times ACN + t(T - 25) + bS + \phi A \quad (3)$$

公式 1 表示非离子型表面活性剂 HLB 计算通式, M_H 为分子中亲水基质量, M_L 为分子中亲油基质量。公式 2 表示混合表面活性剂的 HLB 计算通式, $[HLB]_A$ 为 A 活性剂的 HLB, $[HLB]_B$ 为 B 活性剂的 HLB, m_A 为 A 活性剂的质量, m_B 为 B 活性剂的质量。公式 3 中 a, k, t 为表面活性剂参数值, b 和 ϕ 分别代表盐和醇/共表面活性剂性质的特征常数, EON 为表面活性剂的平均氧化程度, ACN 为烷烃(油相)中的碳原子数, T 为系统中的温度, S 和 A 分别为盐和醇/共表面活性剂的浓度。

药用乳化剂多以非离子型表面活性剂为主,不受酸、碱、盐等影响,易与其他乳化剂复配,毒性、溶血作用小,稳定性高^[33-34]。苏瑾等^[35]制备满山红油自乳化微乳,以 tween-80 作为乳化剂,正丁醇为助乳化剂,油酸为油相,三者比例以 70:20:10 最佳,助乳化剂促使药物溶解,降低油-水界面张力,利于乳剂形成,制得的微乳在室温下均一稳定。杨亚宁等^[36]通过绘制表界面张力等温曲线,比较 tween-80,大豆卵磷脂 (soybean phosphatidylcholine, SPC) 及不同型号泊洛沙姆 [F68_(BASF), F68_(iv), F38] 对鸭胆子油乳剂的乳化能力,SPC 亲油性强,能显著降低鸭胆子油-水界面张力,但单独使用制得的乳剂粒径大、稳定性差,与泊洛沙姆复配测得粒径大小分别为 F68_(BASF) + SPC < F68_(iv) + SPC < F38 + SPC,3 种复配乳化剂与鸭胆子油制成的乳剂以 F68_(BASF) + SPC 稳定性最好。李荣苗等^[37]将表面活性剂十六十八烷基葡萄糖苷分别与二十四葡萄糖苷、辛癸基葡萄糖苷以不同比例复配形成乳化剂,并对所制乳膏的微观结构和物理稳定性进行考察,利用偏光显微镜、流变学等方法对乳膏微观结构及物理稳定性分析,结果乳膏的微观结构和稳定性随十六十八烷基葡萄糖苷的减少而呈减弱趋势。Arancibia 等^[38]通过实验比较天然乳化剂 SPC 和合成乳化剂 tween-80 对鳄梨油纳米乳氧化性和物理稳定性效果的影响,结果表明 tween-80 比 SPC 更有效。

由油相、水相、乳化剂、助乳化剂组成的自微乳释药系统 (SMEDDS) 是基于微乳释药系统发展建立起来的新型给药系统,包括固体自微乳、过饱和自微乳和正电荷自微乳三类^[39-41]。SMEDDS 经口服后,在胃肠道蠕动下能够自发形成纳米乳,其粒径 < 100 nm,这大大增加了比表面积,使药物溶解度增加,溶出度提高,在肠道上皮细胞的穿透性增强,促进吸收,提高了药物生物利用度,适用于疏水难溶性药物制成药剂^[42-46]。祁利平等^[47]通过对复方痛痹舒自微乳释药系统的基质组成进行筛选,得到以肉豆蔻酸异丙酯为油相,聚氧乙烯氢化蓖麻油 (RH40) 与 tween-80 按 1:1 配比为乳化剂,甘油为助乳化剂为最佳配比,乳剂分散粒径达到 10 ~ 100 nm,比表面积增大,界面膜表面张力和电荷斥力降低,极大地促进了药物的溶解度。石杉碱甲 (huperzine-A, Hup-A) 是一种水难溶性、口服生物利用率低的药物,通过单向灌注法和乳糜微粒流阻方法比较 Hup-A 自微乳给药系统和单一 Hup-A 悬浮剂在肠道吸收、肠系膜淋巴结分布和肠淋巴吸收的

情况,结果表明 Hup-A 自微乳的药时曲线下面积显著高于单一 Hup-A 悬浮剂,Hup-A 自微乳给药系统和单一 Hup-A 悬浮剂淋巴转运比例分别为 40% 和 5%,这表明 SMEDDS 可以显著改善 Hup-A 在肠道的淋巴吸收和转运,提高难溶性药物的口服给药生物利用度^[48]。

2.4 分散和聚集作用

2.4.1 分散作用

分散作用是促使固体颗粒均一、稳定地分散于固、液、气等介质中的作用。表面活性剂通过降低体系间界面张力,在固体粒子周围形成水化膜,使药物易被水润湿;增加分散介质的黏度,降低药物粒子在混悬液中的沉降速度,防止固体粒子聚集,使分散相稳定。表面活性剂发挥分散作用可概括为 3 个步骤:①润湿粉末;②团簇粒子的解聚、破碎;③防止粒子重新聚集^[1]。在药物制剂中,表面活性剂作为分散剂用于混悬剂的制备。混悬剂为难溶性固体药物分散于液体介质中的非均相分散体系,为热力学不稳定系统,其中纳米混悬剂是一种亚微细粒胶态分散体^[49]。申献玲等^[50]从聚乙烯吡咯烷酮、泊洛沙姆 188 和 tween-80 等 5 种非离子型表面活性剂中筛选适合作为分散剂制备泊那替尼纳米混悬剂表面活性剂,测定相关参数,绘制降解曲线,证明采用聚乙烯吡咯烷酮制备的混悬剂分散性和化学稳定性好。李妍妍等^[51]以聚乙烯吡咯烷酮 (PVP),聚己内酰胺-聚醋酸乙酯-聚乙二醇接枝共聚物 (Soluplus),共聚维酮 (VA64) 等为聚合物,RH40 等非离子表面活性剂为载体材料,分别制备普罗布考单一载体、聚合物/表面活性剂二元载体的固体分散体进行对比研究,结果表明后者比前者的溶出度高,不同聚合物和表面活性剂搭配的溶出度不同,尤以 VA64-RH40 或 PVP-RH40 为最佳,该固体分散体可在介质中形成纳米级的分散液,增大了比表面积,使药物溶出度显著增加。

2.4.2 聚集作用

聚集作用与分散作用相反,是将已分散于液体等介质中的固体凝聚或絮凝的作用。表面活性剂可以中和或降低分散粒子斯特恩 (Stern) 层的电势,使相之间的界面张力增大,接触角增大,也就是增加疏水性来促进凝聚,还可以通过桥接和可逆絮凝的方法发挥聚集作用^[1]。手性生物相容性表面活性剂可以在水溶液中缔合成丰富的聚集体,刘海慧^[52]通过紫外、荧光、核磁等方法研究了手性表面活性剂与左氧氟沙星的相互作用,结果表明该表面活性剂对左氧氟沙星的紫外吸收有增敏作用,对荧光有猝灭作用等,可以为药物包封、缓释

等提供研究新思路。在药物制剂中,用絮凝法对纳米混悬剂进行固化也是聚集作用的体现^[53]。表面活性剂还能作为絮凝剂应用于改善药物的澄清度,例如采用Ⅲ型 ZTC1 + 1 天然澄清剂的絮凝作用,能有效去除参芝安神口服液中的蛋白质,达到澄清效果,且效果优于 Sevag 法,用于改善成分复杂的中药制剂的澄清度时,可以保留多糖、皂苷等有效成分不受影响且安全、无毒、无残留^[54]。

2.5 在制剂实现特殊功能中的作用 纳米技术是通过控制物质在纳米尺度 1 ~ 100 nm 形成纳米材料并应用于不同领域的科学技术^[55]。纳米粒子处于介观领域,具有既不同于微观粒子又不同于宏观物体的特性,即高表面效应、高分散效应、量子效应^[4]。其超低颗粒尺寸使其具有很大的比表面积,在制药领域作为药物载体起到传递作用^[56]。表面活性剂通过控制纳米粒子的粒径大小及分布、形态结构、表面化学、药物包封率、释药情况、载药粒子与细胞膜之间的相互作用等来稳定纳米结构。

在药物制剂中,通过纳米技术制备纳米混悬液^[57]、纳米凝胶^[58]、纳米乳液^[59]、固体脂质纳米粒^[60]等新型药物来达到缓/控释作用、靶向作用、提高药物生物利用度、增加稳定性等。ZHANG 等^[61]通过沉淀-高压均质法将赤芍中难溶性成分赤芍总苷(TPG)制成纳米混悬剂,选择表面活性剂泊洛沙姆 188 和 SPC 为稳定剂,比较制成的 TPG 纳米混悬剂与普通 TPG 混悬剂,发现大鼠体内药时曲线下面积 AUC_{0-∞} 显著增大,说明 TPG 纳米混悬剂具有更好的溶解性和口服生物利用度;经差示扫描量热法(DSC),扫描电子显微镜(SEM)和透射电子显微镜(TEM)分析药物形态等,显示 TPG 纳米混悬剂呈球状晶体,在生产过程中晶体能保持稳定。经聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)聚酰胺化改变透明质酸(hyaluronic acid, HA)的共轭梯度,形成的两性性共轭 HA 与肿瘤细胞上的受体有显著的亲和力和内化作用,能够主动靶向至肿瘤部位,PEG 化的 HA 纳米颗粒(PEGylated HA-NPs)与单纯的 HA-NPs 相比,PEGylated HA-NPs 能更有效地积聚到肿瘤组织中,为后者的 1.6 倍,因为 PEG 可以使纳米颗粒在血液中长期循环并避免在肝脏大量聚集,直接靶向至肿瘤细胞,可以作为癌症治疗和诊断中的一种新治疗手段^[62]。纳米制剂使药物靶向性增强、缓/控释效果增加,改善了难溶药物的溶出吸收度、稳定性,提高药物在人体的生物利用度,以达到更好的治疗效果^[63-64]。

3 总结

综上所述,在药物制剂研究中,表界面特性扮演着重要角色,固体制剂与气-固相和固-液相相关,液体制剂与液-液相、液-固相、气-液相相关,制剂在制备、应用过程均会涉及表界面。而目前的药物制剂研究中,尤其是中药制剂研究中,将药物表界面特性作为重点研究对象,对制剂的成型性、有效性等方面进行研究尚不充分。因此,将表界面特性作为制剂研究关键点之一,打破以往药理学研究的固定思维,从界面作用的角度出发,通过对药物、辅料等自身表界面性质的运用,改变界面间的比表面积、表面张力等手段,达到润湿、增溶、分散等目的,从而使制剂产品拥有最佳状态,满足药物在体内的生物利用需求,并可以协助剂型更好地在体内实现靶向等功能。另外,在药物一致性评价工作中也应关注表界面特性的作用,往往仿制药与原研药之间的差异,是由于二者之间的物性差异所造成,而表界面特性就是其中之一。

中药制剂的研究越来越精细,建议中药原料的表面特性也应作为关注的重点之一。首先从中药制剂原料的提取、分离等制剂前处理阶段开始,提取过程的润湿和渗透、浓缩过程的起泡和消泡、干燥过程的黏附和吸湿等便有表界面特性的参与和影响。其次,中药制剂中的辅料空间相对较小,中药制剂原料自身的物理特性对制剂成型过程会有较大的影响,因此中药制剂研究更应关注药物自身的表界面特性特点,利用界面性质改善制剂质量。综上所述,表界面特性作为一项重要的物理性质,时时处处都在影响着药物制剂的生产和应用,建议今后将其作为重要的参数加以规范。

[参考文献]

- [1] Milton J R, Joy T K. *Surfactants and Interfacial Phenomena* [M]. 4th edition. CUI Z G, JIANG J Z, translate. Beijing: Chemical Industry Press, 2015: 1-5.
- [2] 秦志永. 木材与胶表界面润湿特性表征与影响因素研究 [D]. 北京: 北京林业大学, 2014.
- [3] 山树民, 吕小明, 辛宏, 等. 陇东致密油藏低界面张力及高接触角助排剂的研发及应用 [J]. 科学技术与工程, 2017, 17(13): 15-19.
- [4] 刘幸平. 物理化学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 198-201.
- [5] 邓怡平, 赵修华, 祖元刚, 等. 布洛芬纳米微粉的制备、表征及体外透皮性研究 [J]. 中国药房, 2017, 28(1): 99-102.

- [6] 胡琳琳, 韦祎, 徐玉松, 等. 两性性刺突微球的制备及性能表征[J]. 过程工程学报, 2017, 17(4): 821-826.
- [7] 蔡璐, 梁少瑜, 戴开金, 等. 人参超微粉与细粉的体外溶出度比较[J]. 南方医科大学学报, 2013, 33(10): 1547-1550.
- [8] 尹振兴, 孔辉, 王海川, 等. 关于表面张力和表面自由能的讨论[J]. 大学化学, 2016, 31(9): 77-82.
- [9] 明良山, 李哲, 吴飞, 等. 基于表面自由能性质的物料压缩特性研究[J]. 药学学报, 2017, 52(7): 1170-1177.
- [10] 明良山, 李哲, 吴飞, 等. 基于表面自由能的粒子设计研究进展[J]. 中国药理学杂志, 2017, 52(14): 1201-1207.
- [11] Papós K, Kúsa P, Ilić I, et al. Effect of the surface free energy of materials on the lamination tendency of bilayer tablets[J]. Int J Pharm, 2015, 496(2): 609-613.
- [12] 邓江莉, 王金, 曲韵智. 滴丸成型力影响因素的研究现状[J]. 黑龙江医药, 2013, 26(1): 80-82.
- [13] Giardino L, Andrade F B, Beltrami R. Antimicrobial effect and surface tension of some chelating solutions with added surfactants[J]. Braz Dent J, 2016, 27(5): 584-588.
- [14] HAN K, Woghiren O E, Priefer R. Surface tension examination of various liquid oral, nasal, and ophthalmic dosage forms[J]. Chem Cent J, 2016, doi: 10.1186/s13065-016-0176-x.
- [15] 张青, 王斌. 表面活性剂促进片剂崩解的研究及展望[J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25(S1): 229-230.
- [16] Affandi M M R M M, Tripathy M, Majeed A. Solubility enhancement of simvastatin and atorvastatin by arginine: contact angle determination, wettability and surface energy characteristics[J]. J Mol Liq, 2017, doi: 10.1016/j.molliq.2017.05.068.
- [17] 罗丹, 李小芳, 余琳, 等. 基于液固压缩技术葛根总黄酮片速释机理探究[J]. 中药与临床, 2015, 6(2): 51-54.
- [18] 王鑫, 刘剑云, 张定堃, 等. 青黛饮片亲水性改性工艺的优选研究[J]. 中草药, 2016, 47(3): 401-406.
- [19] 冯易, 张力中, 凌保东, 等. 化合物接触角与溶解度、溶出速度的相互关系[J]. 暨南大学学报: 自然科学与医学版, 2017, 38(3): 214-222.
- [20] 华东东, 李鹤然, 杨白雪, 等. 药用辅料接触角的测定及表面活性剂对辅料润湿性的调节作用[J]. 药学报, 2015, 50(10): 1342-1345.
- [21] 杨鑫, 杜宇坤, 田文军, 等. 表面活性剂对辅料接触角的影响[J]. 中国药师, 2017, 20(11): 2090-2092.
- [22] 洪春雪, 束怡, 曹宇, 等. 双氯芬酸钠缓释液体栓制备与体内外相关性研究[J]. 武汉大学学报: 理学版, 2012, 58(4): 281-285.
- [23] Al-Hanbali O A, Hamed R, Arafat M, et al. Formulation and evaluation of diclofenac controlled release matrix tablets made of HPMC and Poloxamer 188 polymer: An assessment on mechanism of drug release[J]. Pak J Pharm Sci, 2018, 31(Suppl1): 345-351.
- [24] 赵美荣. 表面活性剂在增加药物溶解性方面的应用及发展趋势[J]. 企业科技与发展, 2013(14): 28-29.
- [25] 金云峰, 刘瑞新, 李宇辉, 等. 3种非离子型表面活性剂对清开灵注射液中难溶性成分的增溶效果比较[J]. 中国现代中药, 2016, 18(2): 213-218.
- [26] 陈诚, 童青平, 唐达. 不同表面活性剂对盐酸沙拉沙星溶解度影响[J]. 中国动物保健, 2016, 18(12): 81-84.
- [27] 徐洁, 单爽, 黄静, 等. 四种表面活性剂对姜黄素和黄芩苷的增溶作用[J]. 中国药理学杂志, 2016, 14(3): 78-88.
- [28] 丛英, 张明令, 苏柘僮, 等. 中药注射剂用辅料“吐温80”的增溶适宜性研究[J]. 中成药, 2011, 33(3): 439-442.
- [29] 张崑, 周雅文, 赵莉, 等. 表面活性剂的性能与应用(VIII)—表面活性剂的乳化作用及其应用[J]. 日用化学工业, 2015, 45(1): 7-10.
- [30] Bahloul B, Lassoued M A, Sfar S. A novel approach for the development and optimization of self emulsifying drug delivery system using HLB and response surface methodology: application to fenofibrate encapsulation[J]. Int J Pharm, 2014, 466(1/2): 341-348.
- [31] Ishak K A, Annuar M S M. Temperature-induced three-phase equilibrium of medium-chain-length poly-3-hydroxyalkanoates-incorporated emulsion system for production of polymeric nanoparticle[J]. J Disper Sci Technol, 2018, 39(3): 375-383.
- [32] Mercado R A, Salager J L, Sadtler V, et al. Breaking of a cationic amine oil-in-water emulsion by pH increasing: Rheological monitoring to modelize asphalt emulsion rupture[J]. Colloid Surface A, 2014, 458: 63-68.
- [33] Driscoll D F. Lipid injectable emulsions: pharmacopeial and safety issues[J]. Pharm Res, 2006, 23(9): 1959-1969.
- [34] Memvanga P B, Pr at V. Formulation design and *in vivo* antimalarial evaluation of lipid-based drug delivery systems for oral delivery of β -arteether[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2012, 82(1): 112-119.
- [35] 苏瑾, 胡艳秋, 田鸣. 满山红油自乳化释药微乳的制备研究[J]. 黑龙江医药科学, 2016, 39(5): 10-12.
- [36] 杨亚宁, 董敬, 张春荣, 等. 表(界)面张力等温曲线法评价乳化剂的乳化能力[J]. 中国药理学杂志: 网络版, 2005, 3(4): 215-219.
- [37] 李荣苗, 管咏梅, 王森, 等. 烷基糖苷类乳化剂及其复

- 配对乳膏微观结构与物理稳定性的影响[J]. 中成药, 2016, 38(1): 62-67.
- [38] Arancibia C, Riquelme N, Zúñiga R, et al. Comparing the effectiveness of natural and synthetic emulsifiers on oxidative and physical stability of avocado oil-based nanoemulsions[J]. *Innov Food Sci Emerg*, 2017, 44: 159-166.
- [39] Pandey V, Kohli S. SMEDDS of pioglitazone: formulation, *in-vitro* evaluation and stability studies[J]. *Future J Pharm Sci*, 2017, 3(1): 53-59.
- [40] Tarate B, Chavan R, Bansal A K. Oral solid self-emulsifying formulations: a patent review[J]. *Recent Pat Drug Deliv Formul*, 2014, 8(2): 126-143.
- [41] CHEN Z Q, LIU Y, ZHAO J H, et al. Improved oral bioavailability of poorly water-soluble indirubin by a supersaturatable self-microemulsifying drug delivery system[J]. *Int J Nanomedicine*, 2012, 7: 1115-1125.
- [42] 王冰, 浦益琼, 徐本亮, 等. 20(S)-原人参二醇自微乳释药系统的处方优化和有效期预测[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(22): 1-6.
- [43] Dangre P, Gilhotra R, Dhole S. Formulation and statistical optimization of self-microemulsifying drug delivery system of eprosartan mesylate for improvement of oral bioavailability[J]. *Drug Deliv Transl Re*, 2016, 6(5): 610-621.
- [44] Yeom D W, Chae B R, Son H Y, et al. Enhanced oral bioavailability of valsartan using a polymer-based supersaturatable self-microemulsifying drug delivery system[J]. *Int J Nanomedicine*, 2017, 12: 3533-3545.
- [45] 刘静. 自微乳释药系统在西药制剂中的应用[J]. 中国药业, 2018, 27(1): 4-8.
- [46] 严敏嘉, 李小芳, 吴超群, 等. 穿心莲内酯过饱和自微乳释药系统的制备及体外评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(10): 8-14.
- [47] 祁利平, 董艳艳, 张景姣, 等. 复方痛痹舒自微乳释药系统基质组成的研究[J]. 中草药, 2017, 48(16): 3359-3365.
- [48] LI F, HU R F, WANG B, et al. Self-microemulsifying drug delivery system for improving the bioavailability of huperzine A by lymphatic uptake[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2017, 7(3): 353-360.
- [49] Chin W W, Parmentier J, Widzinski M, et al. A brief literature and patent review of nanosuspensions to a final drug product[J]. *J Pharm Sci*, 2014, 103(10): 2980-2999.
- [50] 申献玲, 张洪, 彭锐. 泊那替尼纳米混悬剂的表面活性剂筛选及其稳定性考察[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(12): 1147-1149.
- [51] 李妍妍, 李佳, 杨雁, 等. 聚合物/表面活性剂二元载体的固体分散体提高普罗布考的溶出度[J]. 沈阳药科大学学报, 2017, 34(7): 535-540.
- [52] 刘海慧. 手性生物相容性表面活性剂的缔合行为及其与左氧氟沙星的相互作用[D]. 扬州: 扬州大学, 2013.
- [53] Matteucci M E, Paguio J C, Miller M A, et al. Flocculated amorphous nanoparticles for highly supersaturated solutions[J]. *Pharm Res*, 2008, 25(11): 2477-2487.
- [54] 赵丹, 朱澄云, 王中彦. 参芩安神口服液澄清工艺研究[J]. 吉林中医药, 2017, 37(10): 1046-1048.
- [55] Mir M, Ishtiaq S, Rabia S, et al. Nanotechnology: from *in vivo* imaging system to controlled drug delivery[J]. *Nanoscale Res Lett*, 2017, 12(1): 1-16.
- [56] Devalapally H, Zhou F, Mcdade J, et al. Optimization of PEGylated nanoemulsions for improved pharmacokinetics of BCS class II compounds[J]. *Drug Deliv*, 2015, doi: 10.1186/s11671-017-2249-8.
- [57] A P R, Shah C N. Nanosuspension: a novel approach to enhance solubility of poorly water-soluble drugs[J]. *Pharma Sci Monitor*, 2016, 7(3): 155.
- [58] Ahmed E M. Hydrogel: preparation, characterization, and applications: a review[J]. *J Adv Res*, 2015, 6(2): 105-121.
- [59] Neubert R H. Potentials of new nanocarriers for dermal and transdermal drug delivery[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2010, 77(1): 1-2.
- [60] REN J, ZOU M, GAO P, et al. Tissue distribution of borneol-modified ganciclovir-loaded solid lipid nanoparticles in mice after intravenous administration[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2013, 83(2): 141-148.
- [61] ZHANG J F, WU F, HAN J Y, et al. Preparation, characterization and pharmacokinetic studies of total paeony glycoside nanocrystals[J]. *J Chin Pharm Sci*, 2018, 27(2): 99-108.
- [62] Choi K Y, Min K H, Yoon H Y, et al. PEGylation of hyaluronic acid nanoparticles improves tumor targetability *in vivo*[J]. *Biomaterials*, 2011, 32(7): 1880-1889.
- [63] ZHANG Y, SHANG Z, GAO C, et al. Nanoemulsion for solubilization, stabilization, and *in vitro* release of pterostilbene for oral delivery[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2014, 15(4): 1000-1008.
- [64] Pinzón-Daza M L, Campia I, Kopecka J, et al. Nanoparticle- and liposome-carried drugs: new strategies for active targeting and drug delivery across blood-brain barrier[J]. *Curr Drug Metab*, 2013, 14(6): 625-640.

[责任编辑 刘德文]