

Pluronic 和卵磷脂混合载药乳化膜的稳定性

张福贵 蒋家兴 万东华 赵剑曦*
(福州大学化学化工学院, 应用化学系 福州 350002)

摘要 以单滴法评价了单一聚氧乙烯-聚氧丙烯-聚氧乙烯三嵌段共聚物 (Pluronic I61, I64, F68, F108) 和卵磷脂 (PC) 以及二者混合作为乳化剂对油/水界面膜的稳定效果。结果表明, 当乳化剂分子在界面上排列紧密时, 具有较长 PEO 嵌段的 Pluronic 有利于形成稳定的油/水界面膜。但以单一 Pluronic 嵌段共聚物作为乳化剂时, 由于 PPO 嵌段长度限制了其弯曲插入油相的自由度, 导致较长 PEO 嵌段间相互推挤, 降低了分子在界面上排列的紧密程度。加入 PC 可促进混合吸附膜中分子的紧密排列, 进而发挥长 PEO 嵌段包裹油滴外壳的稳定优势。实验表明, F68+PC 和 F108+PC 2 种混合乳化剂形成了稳定的混合膜, 二者组成以 Pluronic (0.0125 g/mL) 与 PC (0.0167 g/mL) 较佳。

关键词 单滴法, Pluronic, 卵磷脂, 混合界面吸附膜, 乳状液稳定性

中图分类号: O648 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-0518(2007)07-0747-05

O/W 乳状液是良好的油溶性药物载体, 它可以阻止载药乳滴之间的聚结, 达到稳定分散药物的目的; 同时也是调控药物释放的有效手段^[1]。在常用的药用乳液中, 大多采用非离子表面活性剂作为乳化剂, 例如, 聚氧乙烯脂肪醇醚、Pluronic 或吐温 (Tween) 与司盘 (Span) 的混合物。其中, Pluronic 嵌段共聚物具有无刺激和无致免疫性的特点, 用其作为药物分散剂^[2-4]或利用它们自组织形成的胶束作为药物载体^[5-6]已成为当前的研究热点。卵磷脂是一种天然保健品和乳化剂, 对神经系统、心血管系统、免疫系统和贮存与输送脂类器官等有调节和保护作用^[7,8], 但单纯卵磷脂形成的乳滴界面吸附膜不稳定, 尤其在包裹药物后稳定性明显下降, 甚至导致相分离^[9]。合适的混合乳化剂可以达到不同功能互补, 甚至产生分子间的协同效应, 实现良好的乳液稳定效果。作为开发新型载药体系的一部分, 本文用单滴法^[10]研究 Pluronic 嵌段共聚物和卵磷脂作为混合乳化剂实现高稳定性吸附膜的配方。

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

Pluronic I61, I64, F68, F108 (德国 BASF 公司), 其分子通式为 $(EO)_x-(PO)_y-(EO)_x$, 各种化合物的分子结构特征参数见表 1。

表 1 Pluronic 嵌段共聚物的特征参数

Table 1 Characteristics of the Pluronic copolymers used in this study

Copolymer	x	y	M_w	M_{PEO}	M_{PPO}	M_{EO} / M_{EO}
I61	2	31	2 000	176	1 798	90 : 10
I64	13	30	2 900	1 144	1 740	60 : 40
F68	76	29	8 350	6 688	1 682	20 : 80
F108	133	50	14 600	11 704	2 900	20 : 80

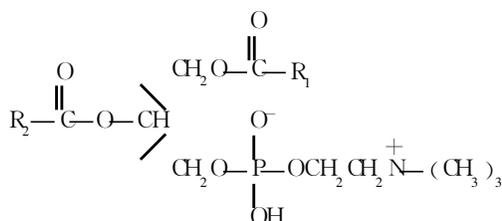
All the data were provided by the manufacturer (BASF). M_w , M_{PEO} and M_{PPO} are the average molecule mass and the mass of PEO and PPO block, respectively.

2006-08-06 收稿, 2006-10-05 修回

国家自然科学基金 (20373012) 和福建省教育厅科技项目 (J05022) 资助项目

通讯联系人: 赵剑曦, 男, 教授; E-mail: jxzhao@colloid.fzu.edu.cn 研究方向: 胶体与界面化学

大豆卵磷脂 (PC 注射级, 上海太伟药业有限公司) 分子结构式如下:



式中, R_1 和 R_2 为 C_{14} — C_{18} 的饱和或不饱和脂肪碳链。肉豆蔻酸异丙酯 (IM 化学纯, 国药集团化学试剂有限公司); 超纯水 (Millipore 电阻值 $18.2 \text{ M}\Omega$)。

1.2 单滴法实验

自制单滴法实验装置如图 1, 装置中内置 3 mL 注射器 (针头直径: 0.7 mm), 外套恒温夹套; 用注射器 B 或 C 注射一个液滴进入油水界面, 液滴在界面停留一段时间后破裂, 破裂的快慢取决于界面吸附膜的稳定性, 因而可由破裂时间推测界面吸附膜的稳定性。研究 O/W 乳状液时, 用注射器 C 注射 1 滴油进入界面, 研究 W/O 乳状液时, 用注射器 B 注射 1 滴水进入界面。在实验中下层 28 mL 含 Pluronic 嵌段共聚物的水溶液, 上层 3 mL 油 (IM 考察混合乳化剂时, 油中含有 PC)。用注射器 C 注射 1 滴水进入油水界面, 测定油滴从进入界面到破裂所经历的时间 (定义为破裂时间 t)。所有实验在恒温 30°C 时进行。

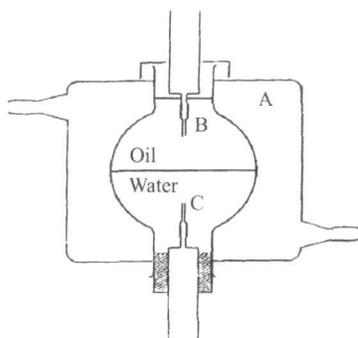


图 1 实验装置图

Fig 1 Apparatus of the experiment

A water bath, B, C Injector

1.3 单滴法数据处理

连续测定 30 个液滴的 t 统计得到相应各时刻未破裂的油滴个数 N 根据 Jeffrey 和 Hawksley 方法^[10], N 随 t 的变化规律符合下式:

$$\ln(N/N_0) = -K(t - t_0)^n \quad (1)$$

或

$$\ln(\ln(N_0/N)) = \ln K + n \ln(t - t_0) \quad (2)$$

式中, N_0 为总液滴数目, t_0 相应于所考察液滴中最短的破裂时间。作 $\ln(\ln(N_0/N))$ 对 $\ln(t - t_0)$ 直线, 由直线斜率和截距可分别得 n 和 K , n 是影响聚结的常数, 与体系的组成有关, 常见的 n 值约为 $1.5^{[10]}$ 。 K 为聚结常数, K 越小, 说明乳液聚结速率越小。破裂半数液滴 ($1/2 N_0$) 对应的时间为稳定半衰期 $\tau_{1/2}$ 。由于乳化剂吸附在液-液界面形成了界面吸附膜, 此时乳液液滴发生聚结要克服界面吸附膜的阻力, 由此可见, K 越小或 $\tau_{1/2}$ 越大, 界面吸附膜越稳定。

1.4 混合乳化剂配方的正交设计

以 PC 在 IM 中的浓度和 Pluronic 水溶液的浓度为因素, 设计 2 因素 3 水平的正交实验, 其中 Pluronic 质量浓度分别为 0.006 3, 0.009 4 和 0.012 5 g/mL, PC 质量浓度分别为 0.016 7, 0.037 5 和 0.058 3 g/mL。

2 结果与讨论

2.1 单一乳化剂界面吸附膜的稳定性

图 2 为单组分 Pluronic 单滴法实验的 $N \sim t$ 曲线, 虚线显示当所考察的油滴数破裂半数时对应的半衰期 $\tau_{1/2}$ (其它图 $\tau_{1/2}$ 的确定与此相似)。以 $\ln(\ln(N_0/N))$ 对 $\ln(t - t_0)$ 作图得到直线 (图 3), 从直线斜率和截距求出 n 和 K 值。这些参数列于表 2。

表 2 单一乳化剂体系的单滴法实验参数

Table 2 The experimental parameters of single emulsifier systems

Emulsifier	n	K	$\tau_{1/2} / s$	Emulsifier	n	K	$\tau_{1/2} / s$
PC	1.56	0.17	5.1	F68	1.53	2.0×10^{-3}	73.6
L61	1.51	3.5	1.1	F108	1.53	1.3×10^{-4}	343.1
L64	1.50	2.4×10^{-4}	267.9				

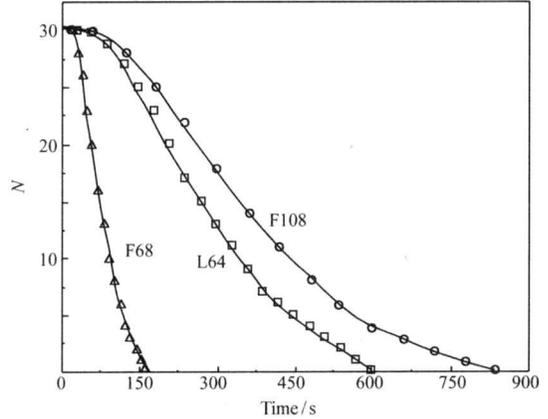
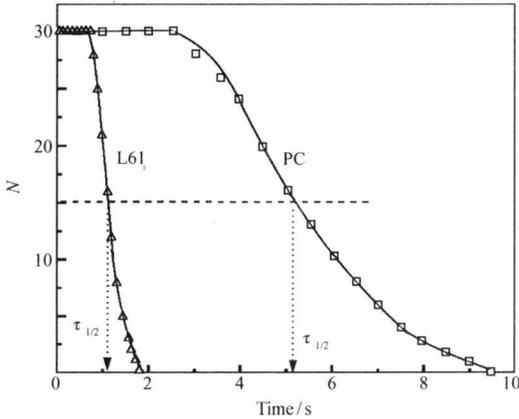


图 2 单组分体系未破裂的液滴数随时间的变化

Fig 2 Variation of the number of non-coalesced drops with time for single emulsifier systems

由表 2 可见, 单组分体系的 n 均为 1.5, K 的数值则相差很大, 其中 L64 和 F108 相对较小, 反映了较好的油/水界面稳定性, 这也与较大的 $\tau_{1/2}$ 值吻合。根据相似相溶性, Pluronic 分子的 PEO 嵌段可能弯曲插入油相, 而 PEO 嵌段则伸展朝向水相。当 PEO 嵌段较长时, 形成了较厚的油滴界面亲水层, 从而有利于稳定水相中的油滴。比较分子结构中相近 PEO 嵌段的 L61、L64 和 F68 系列, 具有很短 PEO 嵌段的 L61 明显不利于油滴的稳定, 然而具有相对最长 PEO 嵌段的 F68 反而不如 L64 稳定。这可能是由于在固定 PEO 嵌段的限制下 (决定了 Pluronic 分子在油滴表面的占据面积), 过长的 PEO 嵌段造成了空间位阻, 不利于乳化剂分子在界面的紧密排列, 体系的 Gibbs 能高于 L64。欲减小 PEO 嵌段排列的空间位阻, 可增长 PEO 嵌段使之更有效地弯曲插入油相, 这与 F108 的实验结果吻合。表 2 显示 PC 的稳定性相对较差, 这与其分子结构 (见实验部分) 造成在界面的较疏松排列有关。

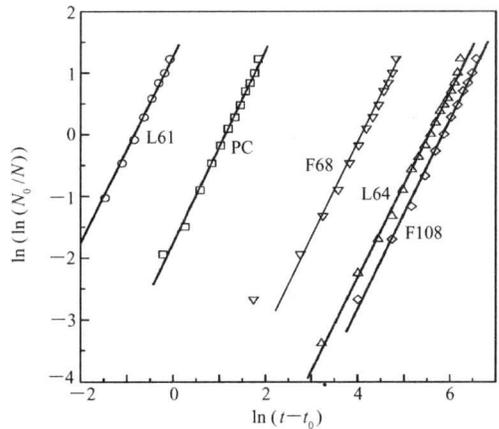


图 3 单组分体系 $\ln(\ln(N_0/N))$ 随 $\ln(t-t_0)$ 的变化

Fig 3 Relation between $\ln(\ln(N_0/N))$ and $\ln(t-t_0)$ for single emulsifier systems

2.2 混合乳化剂界面吸附膜的稳定性

从本文 2.1 节讨论可见, 水相中稳定的油滴不仅要求 Pluronic 具有较长 PEO 嵌段, 而且还要在界面上排列紧密。尽管 F68 的 PEO 嵌段明显长于 L64, 但在有限 PEO 嵌段长度限制下造成了界面排列的空间位阻, 这个缺陷有望通过与亲水头基较小的 PC 复配来克服。正交实验结果显示, 所考察的 4 种 Pluronic 嵌段共聚物均以 Pluronic(0.0125 g/mL)与 PC(0.0167 g/mL)复配时达到最佳的乳化稳定效果。图 4 和图 5 分别为按上述质量浓度混合的 Pluronic 嵌段共聚物/PC 体系的 $N \sim$ 曲线和 $\ln(\ln(N_0/N)) \sim \ln(t-t_0)$ 直线, 实验参数列于表 3。

表 3 混合乳化剂体系的实验参数

Table 3 Experimental parameters of mixed emulsifier systems at a composition of 0.0125 g/mL Pluronic copolymer and 0.0167 g/mL PC

Emulsifier	n	K	$\tau_{1/2}/s$	Emulsifier	n	K	$\tau_{1/2}/s$
I61+PC	1.54	5.15×10^{-2}	8.3	F68+PC	1.50	7.67×10^{-5}	715.2
I64+PC	1.56	1.21×10^{-2}	19.4	F108+PC	1.53	9.91×10^{-5}	604.4

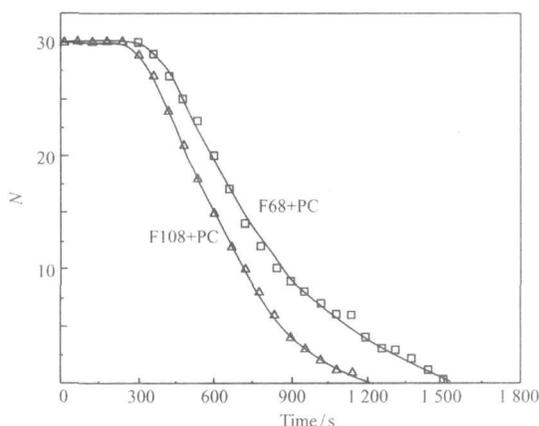
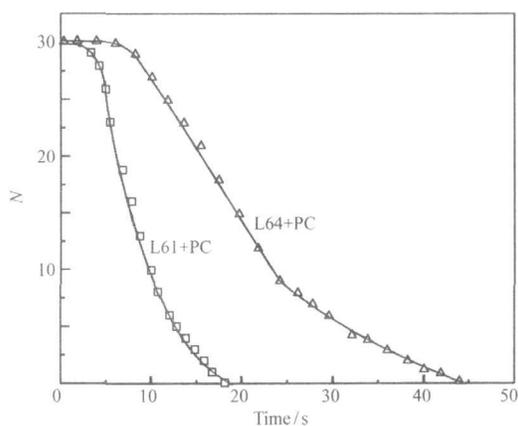


图 4 混合体系未破裂的液滴数随时间的变化

Fig. 4 Variation of the number of non-coalesced droplets with time for various mixed emulsifier systems at the compositions of 0.0125 g/mL Pluronic copolymer and of 0.0167 g/mL PC

从表 3 中结果可以看出, F68/PC 和 F108/PC 这 2 个复配体系的界面膜最为稳定, 说明当较小亲水头基的 PC 嵌入其中时, Pluronic 分子的长 PEO 嵌段形成了较厚的亲水界面层, 从而有利于稳定油滴。与单组分体系的较好效果 (I64 和 F108) 相比, F68/PC 和 F108/PC 复配体系的 K 值降低了一个数量级, $\tau_{1/2}$ 值增大了约 1 倍, 可见这 2 个混合体系的乳化稳定效果明显优于其单组分体系。但是 I64/PC 的稳定效果反而不如单组分 I64 由于 I64 的 PEO 嵌段明显地短于 F68 当以单组分排列在界面层时, 这些 PEO 嵌段还可以覆盖油滴, 随着 PC 的插入, 使界面的 PEO 嵌段的密度降低, 反而不利于乳液的稳定。这说明复配体系对 2 个组分的选择很重要。

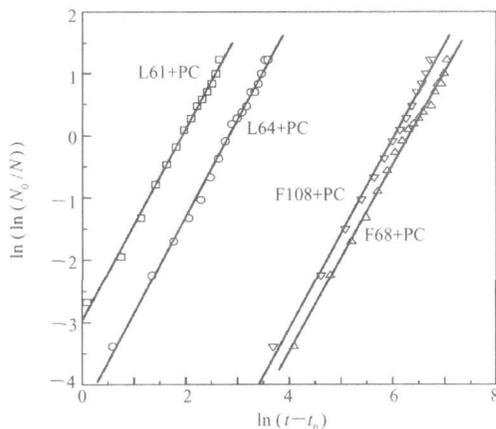


图 5 混合体系 $\ln(\ln(N_0/N))$ 随 $\ln(t-t_0)$ 的变化
Fig. 5 Relation between $\ln(\ln(N_0/N))$ and $\ln(t-t_0)$ for the mixed emulsifier systems examined

参 考 文 献

- 1 BIDIAN ZHOU(毕殿洲). Pharmacy(药剂学)[M]. Beijing(北京): The People Health Press(人民卫生出版社), 2002
- 2 Freire M G, Dias A M A, Coelho M A Z, Coutinho J A P, Marrucho I M. J Colloid Interface Sci. J., 2005, 286: 224
- 3 Burgess D J, Yoon J K. Coll Surf B: Biointerfaces. J., 1995, 4: 297
- 4 Washington C, Evans K. J Controlled Release. J., 1995, 33: 383
- 5 Rapiort N. Coll Surf B: Biointerfaces. J., 1999, 16: 93
- 6 Morita S Y, Kawabe M, Nakano M, Handa T. Chem Phys Lipids. J., 2003, 126: 39
- 7 Washington C. Adv Drug Delivery Rev. J., 1996, 20: 131
- 8 Trotta M, Pattarino F, Ignoni T. Euro J Pharm & Biopharm. J., 2002, 53: 203
- 9 Sznijowska M, Janicki S, Dabrowska E, Przychowska Z. Eur J Pharm Sci. J., 2001, 12: 175

10 Jeffreys G V Hawksley JL J Appl Chem J, 1962 12 239

Stability of Drug-carrying Mixed Emulsion Film Formed from Pluronics and Lecithin

ZHANG Fu-Gui JIANG Jia-Xing WAN Dong-Hua ZHAO Jian-Xi*

(Department of Applied Chemistry College of Chemistry and Chemical
Engineering Fuzhou University Fuzhou 350002)

Abstract The stabilities of the adsorption films of the o/w emulsions were investigated with a home made drop stability apparatus in which isopropylmyristate (IPM) was used as the oil and Pluronic copolymers (L61, L64, F68 and F108), lecithin (PC) and their mixture were used as the emulsifier, respectively. The results show that Pluronic molecule with a long PEO block benefited the stabilization of the film. When single Pluronic copolymer was used as the emulsifier, however, the limited length of the PEO blocks restricted their bending to insert the oil drop, resulting in the reduction of the compactness of the molecules arranging at the oil/water interface because of the repulsion between the long PEO blocks. The addition of PC improved the arrangement of the emulsifier molecules at the oil/water interface and promoted them to pack tightly. Thus the long PEO blocks wrapped on the surface of oil drop stabilized the oil drops in water. The present work has demonstrated that the mixed emulsifiers of F68 + PC or F108 + PC with 0.012 5 g/mL Pluronics and 0.016 7 g/mL PC can form a stable adsorption film at the oil/water interface.

Keywords single droplet method Pluronics lecithin mixed adsorption film emulsion stability

关于举办《第十一届国际暨第一届中日双边电分析化学会议》的通知

《第十一届国际暨第一届中日双边电分析化学会议》经中国科学院批准, 并受中国化学会委托, 由中国科学院长春应用化学研究所电分析化学国家重点实验室举办。研讨会将于 2007 年 8 月 16 日至 19 日在中国科学院长春应用化学研究所举办。研讨会将特邀国际著名电分析化学家参加, 会议主要语言为英语。

欢迎参加, 如提出报告, 请交中英文摘要 1 份 (截止日期: 2007 年 5 月 15 日)。联系人: 张柏林 研究员, 吉林省长春市人民大街 5625 号, 邮编: 130022。电话/传真: 0431-85262430 电子邮件: blzhang@ciac.jl.cn。随后寄上第二轮通知 (注册费 600 元)。最新详细信息 (打印及电子文件格式) 请登录 <http://isec.skj.ac.org/>。