

摘要：大多数乳液不是天然稳定的，需要细致地配制以形成具有延长保质期的分散液。各种理论和仪器技术可帮助配方制定者选择最佳的化学试剂，以达到预期的效果。但是本篇应用说明不是乳液配方指南，而是介绍可用于指导如何制备稳定乳液相关研究的分析技术。

乳液通常是指两种或两种以上不可混溶的液体的混合物。大多数是具有分散相（较小体积）和连续相（较大体积）的两相系统。乳液的类型包括水包油（o/w）、油包水（w/o）和双乳液，例如水包油水包水（w/o/w）乳液。在水包油型乳液中，分散相为油，连续相为水。

制备乳液通常需要能量源，例如摇动、搅拌、超声波、均质器或微流控器（1）。大多数乳液随着时间的推移会失去稳定性，有时还会在能量输入停止后立即失稳。添加乳化剂则可以延长稳定期和延迟相分离。

乳化剂通常是含有亲水头和疏水R-C链的表面活性剂。疏水尾部朝向有机相，亲水头部朝向水。通过将自身定位在界面的这个方向上，乳化剂降低了表面张力，并增加了液滴表面的电荷，从而对乳液产生稳定作用，见图1。乳化剂的类型包括食品，如卵磷脂、磷酸钠及表面活性剂（离子及非离子）。还可以添加粘度调节剂，如PEG，以提高乳液稳定性。

乳液配方及稳定性的研究

结合分析技术研究乳液配方和稳定性。可以使用两种不同浓度的表面活性剂制备水包油乳液。使用Nicomp动态光散射（DLS）系统测定乳液液滴的平均粒径。

Nicomp还可以用于测量所有样品液滴的Zeta电位。Zeta电位可作为分散体系稳定性的预测因子。Nicomp DLS测量结果反映平均粒径和多分散性指数PI（2）。

AccuSizer单颗粒光学传感技术（SP0S）可以测量乳液尾部大颗粒，作为乳液稳定性的判定指标。在AccuSizer上测量的乳液尾端大颗粒与乳液稳定性之间的关系已得到充分证明（3, 4），并已编入药物试验USP 729“脂质乳注射剂中的微球粒径分布”（5, 6）中。在USP 729中，大于5 μ m颗粒的体积百分比（PFAT5）用作乳液稳定性的指示，上限为0.05%。USP 729还要求使用DLS动态光散射法测定乳剂的平均液滴大小，其光强平均直径要求要小于500 nm。

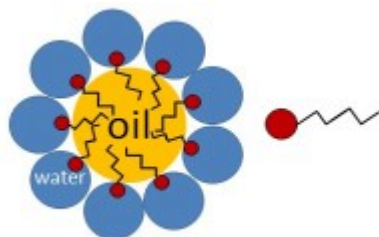
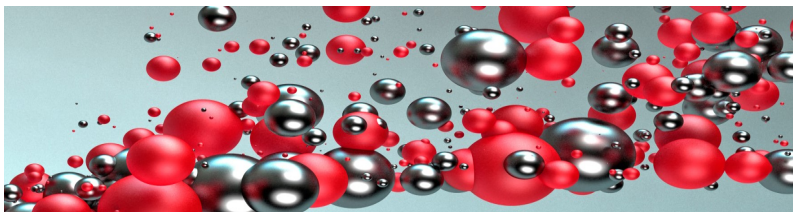


图1：表面活性剂乳液



虽然 DLS 的平均直径、电位和尾端大颗粒都是乳液稳定性指标，但法国Formulation的Turbiscan仪器（7）才是测试分散体系稳定性最直接的工具。Turbiscan可检测颗粒迁移率和尺寸的变化，以量化失稳现象；在这种情况下，乳液的相分离（奶油化）是关于时间的函数。将样品放置在Turbiscan中，近红外光源扫描样品上下的透射和背散射（图2）。由于本研究中的乳液相当不透明，因此使用背散射数据来表征样品。

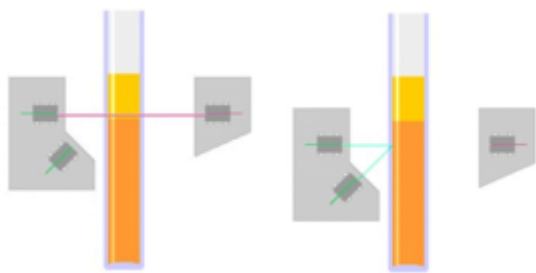


图2：Turbiscan透射（左）和背散射（右）探测器

这些技术都是在制备过程中分析乳液样品，并间隔15分钟和几个小时得到一个关于时间的函数。而对乳液稳定性进行更全面的研究所需的时间则远比为本研究选择的时间要长，本研究的目的是简单地展示如何使用仪器得到数据。本研究无意作为乳液配方或长期稳定性分析的参考指南。

为了研究稳定性，制备了几种水包油乳液。所有乳液是将1毫升矿物油与19毫升含有表面活性剂的去离子水混合形成。在两种浓度下使用两种表面活性剂：

A：阴离子表面活性剂及乳化剂

高浓度：10g表面活性剂溶解在100 mL去离子水中

低浓度：2.5g表面活性剂溶解在100mL去离子水中

B：非离子表面活性剂及乳化剂

高浓度：在100mL去离子水中加入5mL乳液

低浓度：在100mL去离子水中加入1mL乳液

在所有配方中，都将表面活性剂添加到水中，搅拌10分钟并升高至50°C。将矿物油升高到40°C，然后添加到水/表面活性剂溶液中。然后使用超声波探头对油/水混合物进行两分钟的超声处理。

仪器

可以使用两种技术来测量粒径的大小；

使用PSS Nicomp Z3000动态光散射对亚微米级颗粒的粒径和zeta电位进行检测。

使用PSS AccuSizer 780 APS单颗粒光学传感技术对0.5-400微米的颗粒粒径进行检测。

使用两种技术测量乳状液的大小和稳定性是一种得到很好证明的方法，并纳入了药物测验729脂质乳试验（6）中。乳液稳定性可以使用浊度扫描公式来测定。

仪器设置

DLS粒径检测：使用以下设置在Nicomp上测量平均大小和PI；

通道宽度：自动；典型值为38微秒

温度：23摄氏度（分析前让Peltier冷却样品）

液体粘度：0.933cp

强度设定值：自动

激光波长：658 nm

测量角度：90度

单元类型：一次性方形样品池

基线调整：自动

算法：高斯

Zeta电位：Zeta电位测量使用如下所示的设置条件进行设置；

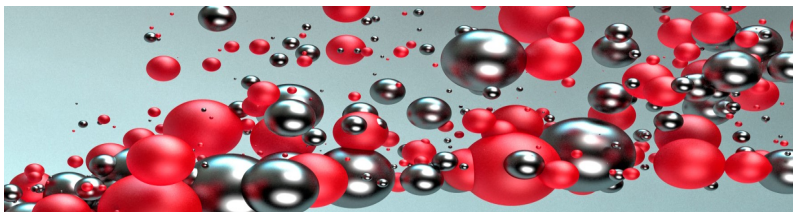
温度：23摄氏度

液体粘度：0.933cp

Particle Sizing Systems

Building solutions one particle at a time.





散射角: -14.14°

介电常数: 78.5

单元格类型: 方形池单元格

电极间距: 0.4cm

电场强度: 4 V/cm

α: Smoluchowski 理论

分析类型: PALS相位分析法 (非恒流)

SPOS粒径检测: AccuSizer APS使用如下所示的

设置条件进行测量;

数据收集时间: 60s

频道数目: 128

稀释液流速: 60mL/s

目标浓度: 4500颗/mL

背景阈值: 100颗/s

传感器: LE400

校准: Summation模式

样品注入环: 0.5mL

注射器容量: 1mL

样品平衡时间: 60s

样品流动时间: 5s

初始Df2: 1200

稳定性: 法国Formulation使用如下所示的设置条件进行测量;

测量时间: 15min

扫描速率: 每30s

温度: 40摄氏度

数据报告: 背散射和TSI (全局)

这是一个非常短的测量时间通常, 可以在实际研究中可延长

Turbiscan 稳定性指数 (TSI) 是一个一键式计算, 比较每次扫描的信号中的方差。高 TSI 值表示不同扫描结果存在非常大的差异, 因此粒子运动/大小增加, 样本不稳定。低 TSI 正好相反, 不同次扫描中几乎没有方差, 因此乳液更稳定。

结果

最容易开始理解所收集的信息的地方收集到数据为图3, 该图作为四个样本超过 15 分钟的时间函数, 显示了TSI (全局) 的不稳定动力学值。

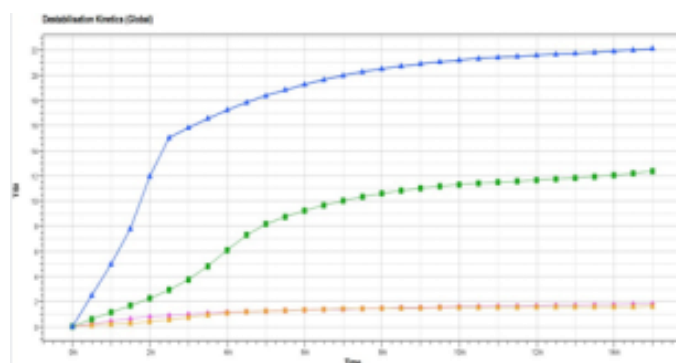


图3: 所有样本的TSI图

这些结果如下:

高浓度和低浓度的A溶液都是极不稳定的溶液, 其中, 高浓度A较低浓度A更稳定一些;

高浓度和低浓度的B溶液都更加稳定一些, 其中高浓度B比低浓度B更加稳定一些。

这些样本的单独的背散射结果显示于本文档结尾的图6-10中, 以便更好地、直观地解读数据。低浓度A和高浓度A在小瓶的顶部会有非常大的奶油化现象, 而高浓度B和低浓度B只会有轻微的颗粒运动和粒径大小的变化。

理解收集的数据的另一种简单方法是观察图4所示的AccuSizer APS所检测呈现出的体积分布。

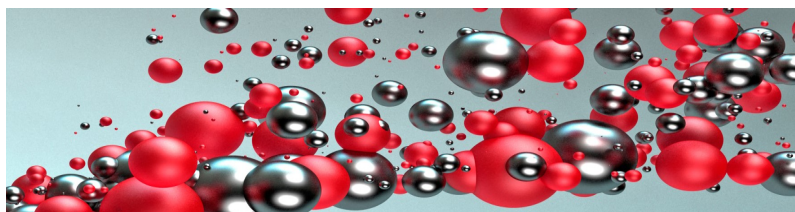


图4: 相对体积百分比分布

Particle Sizing Systems

Building solutions one particle at a time.

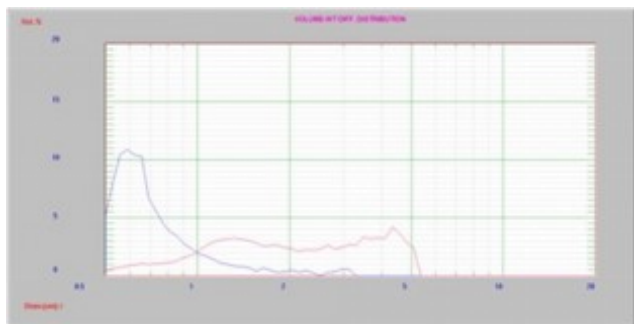




直观上看，尾端大颗粒百分比的递减顺序是低A>高A>低B>高B。这是根据图3中的结果得到的。

如参考文献（3, 4, 5）中所记载，尾端大颗粒体积所占百分比高表明乳液不太稳定。在USP 729中，选择了大于5 μm 的百分比作为规范的值。图4所示的AccuSizer检测结果是在每个乳液制备后10分钟内得到的，在大于5 μm 的范围内并未出现液滴。因此，为了在乳液初始制备时区分这些样本，取大于1 μm 的体积百分比这样的值可能是一个更好的计算方法。如图4所示结果4小时后再次分析高A样本。如图5所示，液滴的大小显著增加，发现了较多明显大于5 μm 的颗粒。

图5：高浓度A制备后10min（蓝色）和4小时（红色）



重要的是要认识到，本文档中所呈现出来的AccuSizer检测结果并不代表整个分布，只代表尾端较大颗粒的分布。本研究使用的LE400传感器有一个动态范围0.5–400 μm ，因此绝大多数液滴粒径都低于检测极限。这就是为什么使用DLS来确定乳液分布的平均大小。而DLS主要是用来检测粒径大小、PI值和Zeta。

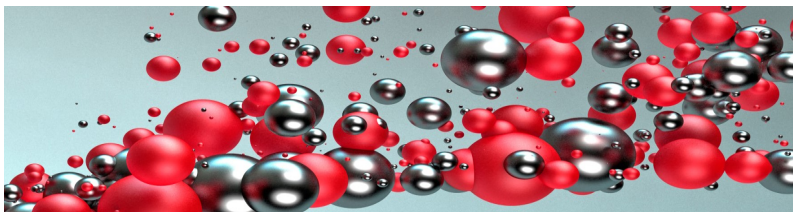
Sample	DLS Size	PI	Zeta potential
Low A	350.1	0.55	-47.2
High A	301	0.207	-61.18
Low B	292.6	0.379	-24.55
High B	283.3	0.229	-30.88

表面活性剂B的较小的平均粒径表明了乳液更稳定，图3所示的数据和图4所示的数据也同样表明了这种情况。对于A和B，较高的表面活性剂浓度会导致较小的粒径大小和PI值和较高的Zeta势值。但A的两个Zeta示值都大于B的事实表明，Zeta电位本身并不能解决最优配比条件的问题。更重要的是考虑哪种表面活性剂对于给定的乳化剂类型有更好的乳化作用。HLB是表面活性剂（8）的亲水部分和疏水部分之间关系的经验表达式。将HLB计算应用于给定的乳液配方，通常可以更好地了解表面活性剂的选择和预期乳液的稳定性。一般来说，o/w乳液需要更高的HLB表面活性剂，而w/o乳液需要较低的HLB表面活性剂。

结论：本研究使用的每种仪器都提供了有用的信息，用于指导所研究乳液的配制和稳定性分析。Turbiscan是乳液稳定性的直接测量工具，并提供了量化乳液相对稳定性的易于解释的数据。低浓度A和高浓度A乳液有意制备成非常不稳定的乳液，以凸显Turbiscan稳定性分析仪快速量化差异的能力。然而在实际应用中，使用该款仪器检测通常需要比本研究中使用的时间更长的时间。

PSS Nicomp提供了快速、简单的平均液滴大小和Zeta电位数据，为乳液研究提供了极好的初始信息。更大的Zeta值是更大的稳定性的一个指标。但大多数乳液则需要一些至少大于10mV的Zeta势值才能达到一定程度的稳定性。当涉及到多个表面活性剂时，单独观察Zeta电位并不能回答关于一系列配方的稳定性的所有问题。

PSS AccuSizer生成的快速、明确的数据，用于预测和跟踪乳液稳定性。这是制药工业中用于测定脂质乳剂稳定性的标准技术，在一般乳剂配方研究中应得到了很广泛的应用。



Additional Results

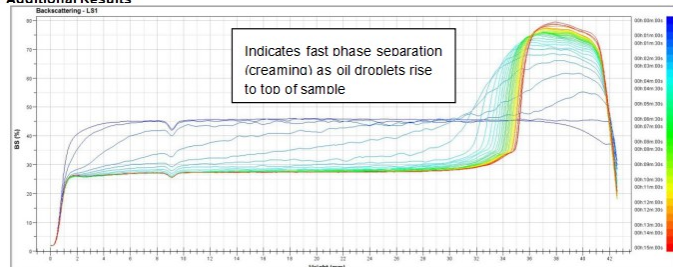


图6：低浓度A样品的Turbiscan稳定性分析仪扫描背散射结果

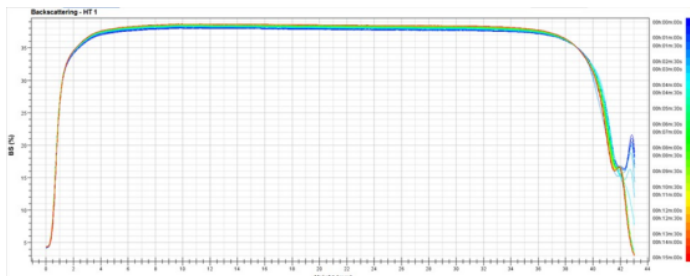


图9：高浓度B样品的Turbiscan稳定性分析仪扫描背散射结果

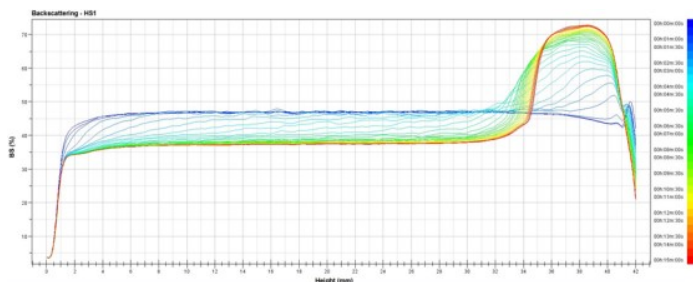


图7：高浓度A样品的Turbiscan稳定性分析仪扫描背散射结果

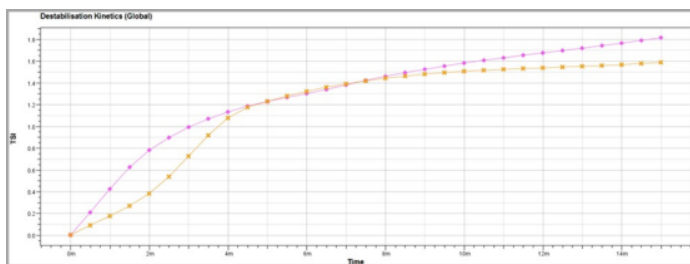


图10：放大以显示差异的Turbiscan稳定性分析仪检测的低浓度B样品（粉红色）和高浓度B样品（橙色）TSI全局结果

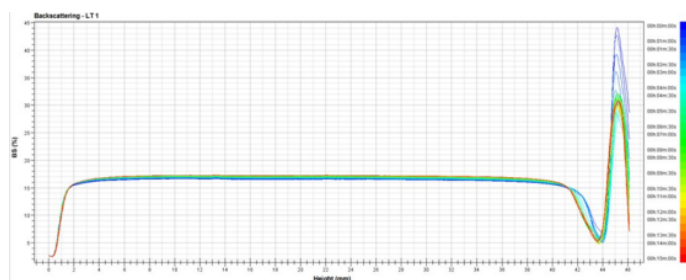


图8：低浓度B样品的Turbiscan稳定性分析仪扫描背散射结果