

纳米乳的研究进展

朱小甫

(咸阳职业技术学院, 陕西 咸阳 712046)

摘要: 纳米乳是由水、油、表面活性剂和助表面活性剂按适当比例形成的粒径为10nm~100nm的热力学稳定、各向同性、低粘度、透明或半透明的均相分散体系, 具有极高的稳定性和对溶质的高度分散性及吸附能力。文章从纳米乳的类型、特性、结构测定、处方设计及制备工艺等方面对纳米进行了综述。

关键词: 纳米乳; 研究; 进展

中图分类号: R94

文献标志码: A

文章编号: 94047-(2014)01-017-05

纳米乳又称纳米乳液、纳米乳状液、纳米乳剂等。是由水、油、表面活性剂和助表面活性剂按适当比例形成的粒径为10 nm~100nm的热力学稳定、各向同性、低粘度、透明或半透明的均相分散体系, 具有极高的稳定性和对溶质的高度分散性及吸附能力。1943年由英国化学家Hoar和Schulman^[1]首次发现并报道。但在相当长的时间内, 这种体系被称为亲水的油胶团和亲油的水胶团, 亦称为溶胀的胶团或增溶的胶团。直到1959年, Schulman等人才首次将上述体系称为“纳米乳状液”, 于是“纳米乳”一词正式诞生。此后, 纳米乳的理论和应用研究获得了迅速的发展。在石油危机的70年代, 纳米乳体系因在三次采油技术中显示出来的巨大潜力而迎来了其发展高潮。

20世纪80年代以来, 纳米乳应用方面的研究飞速发展。我国的纳米乳研究始于20世纪90年代, 在理论和应用方面也已取得相当的成果, 纳米乳的应用研究又向多个领域急剧扩展, 目前纳米乳化技术已渗透到生物医药、日用化工、精细化工、石油化工、材料科学以及环境科学等领域, 成为当今国际上热门的、具有巨大应用潜力的领域。尤其是在药学领域中倍受青睐, 如在药物剂型、药物合成、生化反应和生化产品分离纯化、药物分析等方面都被广泛应用。

1 纳米乳的类型

纳米乳有三种类型: ① Winsor I型(下相纳米乳, 油包水型(W/O)纳米乳), 细小的水相颗粒分散于油相中, 表面覆盖一层由表面活性物质分子构成的单分子膜, 纳米乳与多余的油相(下相)共存。纳米乳与油相间的界面张力远小于油水间的界面张力, 可延长水溶性药物的释放时间, 起到缓释作用^[2]; ② Winsor II型(上相纳米乳, 水包油型(O/W)纳米乳), 纳米乳液与过剩水相共存, 纳米乳的油相颗粒分散于水相中, 纳米乳与水相间的界面张力远小于油水间的界面张力, 可增加亲脂性药物的溶解度; ③ Winsor III型(中相纳米乳, 双连续相纳米乳), 纳米乳液与过剩油相、过剩水相三相共存, 任一部分油相在形成液滴被水相包围的同时, 与其它油滴一起组成的连续相又同时包围介于油相中的水滴, 界面不断波动, 形成双连续相纳米乳。此结构中, 水相与油相皆非球状, 而类似于海绵状, 连续的水相或油相的宽度亦在几十个纳米左右。

根据其相的多少, 纳米乳液可分为单相纳米乳液与多相纳米乳液。多相纳米乳液是固定表面活性剂用量(通常体系中表面活性剂含量较低, 不足以形成单相纳米乳液), 由于电解质的增加, 体系从Winsor I型、Winsor III型、Winsor II型逐渐过渡。具

收稿日期: 2013-10-23

作者简介: 朱小甫(1977—), 男, 硕士, 助教, 主要从事分子病原学与免疫学研究与教学工作。

体形成何种类型的纳米乳由处方中各组分的结构性质和比例决定。但无论何种类型,纳米乳各相间的界面张力均较低,且始终是动态结构,表面活性物质分子构成的界面始终在自发地波动。

2 纳米乳的特性

纳米乳的特性包括^[3]: ①为各向同性的透明液体、热力学稳定、可过滤灭菌,易于保存; ②多为自发形成,不需外力做功,易于制备,制剂质量稳定; ③通过内核的油相和表面活性剂的烃链两部分的增溶,增大药物的溶解度,表面张力低,粒径小且均匀,药物分散性好,可增加膜的通透性,促进药物的吸收,提高药物的生物利用度。④对易水解药物可起到保护作用,提高药物的稳定性。可延长水溶性药物的释药时间。⑤可扩大给药途径,通过口服、注射、直肠、经皮吸收;可缓释给药或靶向给药;纳米乳可改变某些药物的体内分布,静脉给药具有一定的组织、器官靶向性。⑥在一定程度上能保护药物在胃肠道内免遭酶解,避免胃肠、肝脏的首过效应; ⑦粘度低,注射时不会引起疼痛,不会引起变态反应和脂肪栓塞; ⑧纳米乳用作经皮给药系统优于一般的乳剂、洗剂,它可使难溶药物在制剂中的含量显著增大,活性物质透皮扩散速率增加,吸收明显加快。⑨在一定程度上具有降低某些药物在某些组织、器官的毒副作用,能降低药物的过敏反应。

3 纳米乳的结构测定

人们对纳米乳的研究主要集中在纳米乳的微观结构方面,目前,有关纳米乳体系结构和性质的研究方法获得了较大的发展,用于研究纳米乳的结构及性质的实验技术已有许多。较早采用的有光散射、双折射、电导、沉降、离心沉降、以及粘度测量等方法^[4]。目前,光散射法已从静态发展到动态,还有小角度中子散射和X射线散射。沉降法也已发展到超离心沉降。一些新的实验方法如电子显微镜、小角度中子散射、X射线散射、冷冻蚀刻法、超声吸附、正电子湮灭、静态和动态荧光探针和核磁共振,电子双折射等。近年来,傅立叶变换红外光谱技术对纳米乳结构研究也引起人们的兴趣,其对纳米乳的结构是通过不同加水量时水分子伸缩振动峰的变化及其它红外相关吸收峰的变化来

研究纳米乳体系中水分子的状态及与其他组分的相互影响。此外,电子自旋共振、超声吸附、电子双折射等技术还被用于探测纳米乳的动态性质。冷冻蚀刻电镜法是将纳米乳样品速冻后切片,用溶剂溶蚀后拷贝在电镜下直接观察纳米乳微观结构的方法。O/W型纳米乳油相的扩散系数较小而水相的扩散系数较大;W/O型纳米乳的水相扩散系数小而油相扩散系数较大;而双连续相型纳米乳,油水两相的扩散系数均较纯溶剂大。

4 纳米乳处方设计

纳米乳作为药用载体对处方要求严格,处方设计的目的不仅要求能在大范围内形成纳米乳,且整个纳米乳体系对主药有较大的增溶性,不影响主药的药效发挥和质量稳定性,还要求表面活性剂、助表面活性剂、油等组分无毒、无刺激、无不良药理作用并具有良好的生物相容性。

4.1 表面活性剂的选择

表面活性剂是纳米乳形成所必需的物质。表面活性剂的主要作用是降低界面张力形成界面膜,促使纳米乳形成。同时,表面活性剂能够增加主药的溶解性,确保制剂的稳定性。因而,表面活性剂的确定是纳米乳处方的最重要一步。一般来说,表面活性剂在纳米乳中占到了10%~30%^[5]。表面活性剂的种类很多,但并非所有表面活性剂都可用于制备纳米乳,表面活性剂的选择取决于所形成的纳米乳的特性和使用目的。同时要考虑到安全性、经济性等问题。表面活性剂的选择,首先必须考虑其亲水亲油平衡值(HLB)。HLB值在4~7的表面活性剂可制备W/O型纳米乳,HLB值在8~18内的表面活性剂可制备O/W型纳米乳。其次必须考虑它的离子性,表面活性剂有非离子型、阳离子型、阴离子型、嵌段共聚物、两性离子表面活性剂、氟化表面活性剂6类。阳离子表面活性剂大多为铵或季铵盐,在pH3~7范围内适用;阴离子表面活性剂包括高级脂肪酸盐、磺酸盐、硫酸酯盐等,在pH8以上的环境适用。离子型表面活性剂由于其强烈的亲水性,应与亲脂性表面活性剂合用以提高其对药物的溶解力。这两类表面活性剂由于溶血作用较强,因而使用受到一定的限制。非离子型表面活性剂因毒性和刺激性均较小,并且可以与多种形式的助表面活性剂合用,且单独使用也具有很好的增溶作用,

应用广泛,适用于药物载体的制备。非离子型表面活性剂有聚氧乙烯和多元醇类,在pH3~10内均可使用,受系统中电解质或离子浓度、无机盐、酸及碱的影响较小。常用的非离子型表面活性剂有脂肪酸山梨酯(亲油性)、聚山梨酯(吐温类,亲水性)、聚氧乙烯脂肪酸酯类(亲水性)、聚氧乙烯脂肪醇醚类(亲水性)、聚氧乙烯、聚氧丙烯共聚物类(聚醚型)、蔗糖脂肪酸酯类和单硬脂酸甘油酯等。非离子型的表面活性剂一般认为无毒。表面活性剂一般都有轻微的溶血作用。常用还有天然两性表面活性剂,如卵磷脂,无毒无刺激,生物相容性好,有一定的营养作用,是制备口服及注射用纳米乳的主要辅料。一般卵磷脂尤其短链合成卵磷脂不能单独形成纳米乳,长链天然卵磷脂(如大豆卵磷脂)可单独应用,但纳米乳形成的区域较小且易形成凝胶。这是由于卵磷脂分子单独形成界面膜刚性过大,流动性不足所致。

4.2 助表面活性剂的选择

纳米乳的形成要求有短暂的负表面张力。因此,常需要有辅助表面活性剂的作用。助表面活性剂有三方面作用:协助表面活性剂降低界面张力,降低表面活性剂分子间的排斥力;增加界面流动性,减少纳米乳形成时的界面弯曲能,使纳米乳自发形成;调节表面活性剂的HLB值,使表面活性剂在油-水界面有较大的吸附。这些要求决定了助表面活性剂必须在油相与界面上都达到一定的浓度,且分子链较短,而且毒性、刺激性较小。常用的助表面活性剂有短链醇、有机氨、烷基素酸、单双烷基酸甘油酯及聚氧乙烯脂肪酸酯等。助表面活性剂常是中等链长的醇类和适宜HLB值的非离子型表面活性剂,如正丁醇、乙二醇、丙二醇、甘油和聚甘油酯等。醇类能提高载药量,增大药物溶解度,所形成的纳米乳区范围大。但醇类存在一些问题,在放置过程中醇类易于挥发,导致主药析出,其毒性较大不符合纳米乳的药用要求。针对醇类易挥发,稳定性较差、毒性大的问题,近年有采用生物相容性好的非离子表面活性剂如甘油酯类作为助表面活性剂,可得到生物相容性好的纳米乳。

一般认为碳链较短的助表面活性剂被吸附于表面活性剂极性端一侧,碳链较长的助表面活性剂则嵌入在表面活性剂的碳链中间。助表面活性剂的效果直链的优于有支链的,长链的优于短链的,并且

当助表面活性剂和油相中的碳原子数达到表面活性剂中的碳原子数时,其效果最佳。

4.3 油相的选择

选择的油首先应对人和动物无害、无刺激作用。纳米乳中所使用的油相应与界面膜上表面活性剂分子之间发生适当的渗透和联系,并易与表面活性剂形成界面膜,因而油相的分子大小对纳米乳的形成较为重要。Wharismoichroen等^[6]研究了在非离子表面活性剂形成的纳米乳中油的类型对纳米乳形成的影响。结果发现,大分子油相如豆油、三辛酸癸酸甘油酯和油酸乙酯的增溶能力小于小分子油相如丁酸乙酯和辛酸乙酯,该体系所用的表面活性剂都是非离子型的,对温度变化敏感,25℃时大分子油相的增溶能力达到最大,从而证明上述观点。原因在于大分子油相不易嵌入表面活性剂中,而小分子油相可以像助表面活性剂一样容易嵌入表面活性剂中形成界面膜。原则上油相分子越小,溶解力越强,越易形成纳米乳。如果油相分子的碳链过长则不能形成纳米乳,如聚氧乙烯十二烷基醚形成的水包油型纳米乳区域随油相分子长度的增加而减少。为了增加药物溶解度,增大纳米乳形成的区域,应选用短链油相。同时油相对纳米乳的结构也有较大的影响,不同的油组分对表面活性剂的HLB值要求也不同。但增加链长可提高油相的溶解性,所以在选择时要两者兼顾。制备W/O型的纳米乳,一般选择芳香烃、石蜡、植物油(花生油、豆油)等作为油相;制备O/W型纳米乳,选择肉豆蔻酸异丙酯、亚油酸乙酯、维生素油、蓖麻油等作为油相。

4.4 水的选择

大多数研究中,水相一般采用双蒸水或去离子水;但考虑到盐对纳米乳形成的影响,也有采用缓冲液,或者根据需要加入特定成分的水溶液,如抗菌剂、等渗剂等添加剂,但某些成分可能会影响相图中纳米乳单相区的面积。

5 纳米乳的制备工艺

纳米乳自发形成无需外界做功,主要依靠体系中各种成分的匹配。纳米乳的制备最重要的是处方组成及组分比例的确定。为了寻找这种匹配关系,目前采用HLB值、相转变温度(PIT)、盐度扫描法等方法确定各种成分的配比。在药剂学中应用较多的是单相纳米乳,故PIT法和盐度扫描法的应用

受到许多限制,药剂学中研究纳米乳的首选方法是HLB值法。此外,制备工艺也很重要,它可以影响到纳米乳的粒径及其性质。制备方法从乳化能量的来源可分为高能乳化法和低能乳化法。

5.1 亲水亲油平衡值法^[7]

HLB值是纳米乳处方设计的一个初步指标,是制备纳米乳时选择表面活性剂的依据。系统的HLB值由表面活性剂及助表面活性剂的种类和数量决定,并随着油的种类,体系温度,体系中添加剂的类型和数量而变化。其中油相的性质对体系的影响较大,不同的油相制成稳定纳米乳所需乳化剂的HLB值有差异。HLB值法发现和应用较早,为纳米乳配方指明探索方向,但此方法缺少专属性。只有选择适宜大小HLB值的表面活性剂和辅助表面活性剂,且各组分分配比恰当,混匀后可自发形成稳定的纳米乳。

纳米乳主要由油、水、表面活性剂和助表面活性剂组成。工艺研究中首先应根据油的性质和欲组成纳米乳的类型选择合适的表面活性剂和助表面活性剂。在选定了合适的表面活性剂和助表面活性剂以后,通常采用伪三元相图进行工艺研究。首先固定油相(水相),作水(油)/表面活性剂/助表面活性剂三元相图,求得组成纳米乳的相区。

5.2 高能乳化法

高能乳化法制备纳米乳有3种:剪切搅拌法、高压均质机匀浆法和超声法。剪切搅拌法可以很好控制粒径,且处方组成可有多种选择;高压均质机匀浆法在工业生产中应用最为广泛;超声乳化法在降低粒径方面非常有效,通常采用探头超声仪,只适合少量样品的制备,且使用时探头发热会产生铁屑并进入药液,应该注意探头质量对药液的影响。研究表明,乳剂的分散度主要受超声频率和超声时间的影响,药物的疏水性越强,需超声时间越长。

5.3 低能乳化法

低能乳化法包括相变温度法和转相法。

相变温度法:非离子型表面活性剂的HLB值是温度的函数,对温度很敏感,在低温下亲水性强,得到O/W型纳米乳,随着温度的升高,纳米乳的类型发生转变,得到W/O型纳米乳,即随着温度的升高,纳米乳类型发生转变。此种变形时的温度即为PIT。将水相和油相一次性混和在一起,当温度升高时,表面活性剂分子上的氢键脱落,分子疏水性

增强,自发曲率变成负值,形成水性反胶束(W/O型乳剂);当温度降低到相变温度时,表面活性剂自发地使曲率接近于零,并且形成层状结构;温度进一步降低时,表面活性剂的单分子层产生很大的正向曲率,形成细纳米的油性胶束(O/W型乳剂),这就是PIT法液滴的形成过程。PIT对纳米乳的制备和稳定性具有主要意义。有研究表明,某些非离子型表面活性剂在PIT时具有极低的界面张力,可单独形成纳米乳。如烷基聚氧乙烯基类表面活性剂在其PIT时可在较大的范围内形成纳米乳。此时纳米乳具有含表面活性剂浓度低,对水和油增容量大的优点,对于寻找实际配方有意义。该法比HLB法具有实用性和精确性,它在工业生产中应用比较广泛。PIT乳化法是充分利用表面活性剂分子在相变温度时非常低的界面张力来促进乳化,对于非离子表面活性剂而言,通过改变系统的温度,促使高温时的W/O型乳剂变成低温时的O/W型乳剂,且在冷却过程中,系统从零曲率变为最小表面张力,促进了细纳米分散油滴的形成。另外,除温度,其他参数如盐浓度及pH值亦会对乳化产生影响。

转相法:连续地把水相加到油相中,开始时由于油相过剩,形成W/O型乳剂,随着水相比例的增大,改变了其中表面活性剂曲率,水滴逐渐聚结在一起;在乳剂相转化点,表面活性剂形成层状结构,此时表面张力最小,有助于形成非常小的分散乳滴;在乳剂相转化点过后,随着水相的进一步增加,O/W型乳剂形成,这就是相变法中液滴的形成过程。相变法中液滴的形成过程需要短链表面活性剂,它在油水界面形成可弯曲的单分子层,导致在相变点纳米乳的形成,此转变过程又叫做突发相转变。

5.4 自动乳化法

油相的成分会对纳米乳的自动乳化和乳剂的物理化学性质产生极为重要的影响。当有机相和水相的混溶性较好时,自动乳化的速率即达到最大。油的粘度、表面活性剂的HLB值和油相与水相的混溶性等是决定自动乳化法制备纳米乳的重要因素。乳化过程的自发性主要由界面张力、油水界面粘度和体积粘度、乳剂相变区域、表面活性剂的浓度和结构等因素来决定。用自发乳化法制备纳米乳有三步:制备油相,将油和油溶性表面活性剂溶解在可与水混溶的溶剂中(如丙酮);在磁力搅拌下,把

油相加入水相；与水混溶的溶剂通过减压蒸馏挥发。但自发乳化法也有一定局限性，如它要求油的含量低（一般是1%）、溶解油相的溶剂以任何比例与水混溶、油相的溶剂能除去等。

5.5 盐度扫描法

纳米乳的三种结构类型：Winsor I是纳米乳与过量油相共存、Winsor II是纳米乳与过量水相共存、Winsor III是纳米乳与过量水相及过量油相成平衡。我们把含有等体积油和水的特殊纳米乳体系，称为最佳体系。在低表面活性剂浓度下，III型较I型和II型更接近最佳体系，它在纳米乳研究中占据了重要位置。当体系中油的成分确定后，油水的体积比为1；体系中表面活性剂和助表面活性剂的比例与浓度确定后，如果改变体系中的盐度，即随着盐度的增加体系可从I型经III型转变为II型。这种方法称为盐度扫描法。但并不是所有体系都能发生这种转变，通常使用长链醇是易发生这种转变。它主要是研究离子型表面活性剂形成纳米乳的条件。

参考文献

- [1] T.P.Hoar and J.H. Schulman, Nature,152:102.
- [2] HaA, Keipert S.Development and characterization of microemulsions for ocular application [J].Eur J Pharm Biopharm,1997,43(2):179-183.
- [3] 张柯萍,蔺胜照,陈国广,李学明.鸦胆子油微乳的制备及稳定性研究[J].华西药学杂志,2005(20)3: 199-201.
- [4] Yuri Feldman and Nick koziovidh, Mechanism of Transport of Charge Carriers in the Sodium Bis(2-ethylhexyl)Sulfosuccinate-Water-Decane Microemulsion near the Percolation Temperature Threshold[J].J Phys Chem,1996,100:3745-3748.
- [5] Cao ZS, Lu FQ.Microemulsion and their application for the drugs [J].World Pharmacy,1993, 14(6):289-293. [6] Warisnoicharoen W,Lansley AB,Lawrence MJ.Nonionic oil-in-water microemulsions:the effect of oil type on phase behaviour[J].Int J Pharm,2000,198:7-27.
- [7] 赵国玺,朱埏瑶.表面活性剂作用原理[M].北京:中国轻工业出版社,2003,1:589-634.

[责任编辑、校对：王军利]

The Research Progress of Nanoemulsion

ZHU Xiao-fu

(Xianyang Vocational & Technical College, Xianyang 712046)

Abstract: Nanoemulsion is composed of water, oil, surfactant, and help the surfactants form in certain proportion size to 10 nm ~ 100 nm thermodynamic stability, isotropic, low viscosity, transparent or translucent homodisperse system, high stability and high dispersion and adsorption capacity of the solute. From the type of nano emulsion, features, structure determination, prescription design and preparation technology of nanometer is summarized.

Key words: nanoemulsion; research; progress