

基于乳化剂配比变化的乳膏微观结构与稳定性关联性研究*

尹辉府, 王 森, 李荣苗, 朱卫丰**

(江西中医药大学现代中药制剂教育部重点实验室 南昌 330004)

摘 要:目的:利用因子分析探讨含司盘-吐温复配乳化剂乳膏的微观结构与物理稳定性之间的关联性。方法:通过显微观察、流变测量等技术表征乳膏微观结构;利用热重技术及近红外稳定性分析技术定量表征乳膏物理稳定性。结果:在司盘 60-吐温 80 和司盘 60-吐温 60 复配乳化剂乳膏中,随着司盘 60 比例的增加,乳膏电导值及其在 50℃-70℃内失去的水有逐渐增加的趋势,偏光下呈现的球形层状液晶结构逐渐清晰且增多,70℃-110℃失去的水有逐渐降低的趋势。而黏弹性呈现先增后减的趋势,且司盘与吐温的比例分别在 2:2、1:3 时黏弹性最强。结论:稳定性与微观结构公因子关联性分析表明:乳膏在各种实验条件下的稳定性与乳膏“结构密集度”、“结构抗破坏能力”呈正相关,与“亲水凝胶相水分分布指数”呈负相关。

关键词:微观结构 因子分析 流变测量 相关性

doi: 10.11842/wst.2014.08.002 中图分类号:R284 文献标识码:A

物理稳定性是中药乳膏制剂研究的关键问题之一,乳膏微观结构控制乳膏稠度并影响其稳定性^[1],乳膏物理不稳定现象主要源于其微观结构的显著改变,故量化表征乳膏的微观结构变化来评价乳膏物理稳定性是解决这一问题的重要途径。然而国内乳膏稳定性研究多采用离心、耐热或冷热循环实验,然后通过肉眼观察外观性状变化来定性评价乳膏的物理稳定性,对其微观结构的变化研究甚少。为了解决乳膏现有物理稳定性评价指标和方法过于主观的问题,本文以乳膏微观结构为切入点,基于司盘/吐温复配乳化剂比例变化,探讨乳膏微观结构与物理稳定性的关联性,明确与乳膏稳定性具有较强相关性的微观结构指标,以期为乳膏剂处方、工艺筛选提供客观、可靠的评价指标和方法,为构

建乳膏物理稳定性评价指标和方法体系奠定基础。

1 材料与方法

1.1 仪器与试样

1.1.1 实验仪器

FA25 高剪切分散乳化机(上海弗鲁克流体机械制造有限公司),GL-16 离心机(上海安亭科学仪器厂),Physical MCR101 流变仪(奥地利 Anton Paar 公司),Turbiscan Lab 专家型近红外稳定性分析仪(法国 Formulaction 公司),OLYMPUS CX41 偏光显微镜(日本 OLYMPUS 公司),TG/DTA 6300 型热重差热综合热分析仪(日本精工株式会社),DDS-307A 型电导率仪(上海精密科学仪器有限公司)。

1.1.2 实验材料

肉豆蔻酸异丙酯(Isopropyl Myristate, IPM)购自南京手牵手化工科技有限责任公司;司盘 60

收稿日期:2013-12-15

修回日期:2014-08-18

* 科学技术部国家“十一五”科技支撑计划项目(2008BA153B071):适宜中药特点的软膏制剂油水分散共性技术研究,负责人:朱卫丰;江西省科技厅学科学术和技术带头人培养技术专项(20123BCB22007):中药乳膏液晶胶网结构构建与稳定研究,负责人:朱卫丰;江西省科技厅自然科学基金项目(20122BAB205071):中药乳膏剂液晶胶网结构的构建与稳定规律研究,负责人:王森。

** 通讯作者:朱卫丰,博士,教授,主要研究方向:中药外用制剂研究。

(Span60,S60)、吐温 60 (Tween 60, T60)、吐温 80 (Tween80,T80) 购自国药集团化学试剂有限公司,十六十八醇 (C16-18) 购自马来西亚科宁油脂化工有限公司,Glydant Plus Liquid (GPL) 购自瑞士 Lonza 集团,双蒸水 (DD H₂O,自制)。

1.2 供试乳膏的制备

在前期研究基础上,确定以 S60-T80 和 S60-T60 为复配乳化剂的乳膏处方 8 个(详见表 1),将处方量 IPM、C16-C18 醇和 S60 混合作为油相,另将 T80/T60、GPL 及水作为水相。将水相、油相分别加热至 80℃±2℃,将水相在半分钟内缓慢倒入油相中,10 000 rpm 高速剪切乳化 1 min,迅速放入冰浴中,边搅拌边冷却直至室温,灌装于玻璃乳膏盒中,即得。

1.3 乳膏微观结构表征

将乳膏于 25℃、75%湿度放置一天后,显观察其球形层状液晶结构的形成情况,测量乳膏内部水分分布及乳膏内凝胶网络结构强度,通过此 3 方面来表征乳膏的微观结构。

1.3.1 乳膏显微结构观察

取少许乳膏于载破片上,加 3-4 滴蒸馏水,用盖玻片轻轻将其压制半透明薄片,在偏光显微镜 400 倍下观察乳膏内部偏光微观结构。

1.3.2 乳膏结构强度测量

采用 MCR101 Anton Paar 流变仪测量乳膏的屈服值及黏弹性,屈服值测量应力范围 2-120 pa,黏弹性测量应变范围 0.1%-100%,频率 10 Hz,测试温度均为 25℃。

1.3.3 乳膏内部水分分布的表征

采用 TG/DTA6300 热差分析仪测量乳膏分别在 20℃-50℃、50℃-70℃、70℃-110℃温度范围内的失水量,用于研究乳膏水分分布;升温速率 5℃·min⁻¹,温度范围 25℃-120℃,氮气流速 25 mL·min⁻¹。此外,测量乳膏的电导值,反映膏体内自由水及自由离子分布。

1.4 乳膏稳定性定量表征

采用热重技术 (Thermogravimetric Analysis, TG) 分析乳膏分别经不同稳定性试验条件后表层膏体水分含量,以定量表征乳膏物理稳定性,实验条件:

表 1 乳膏处方组成

Sample	S60/g	T60/g	T80/g	C16-C18/g	IPM/g	DD H ₂ O/mL	GPL/g
C1	0		4	16	10	70	0.2
C2	1		3	16	10	70	0.2
C3	2		2	16	10	70	0.2
C4	3		1	16	10	70	0.2
C5	0	4		16	10	70	0.2
C6	1	3		16	10	70	0.2
C7	2	2		16	10	70	0.2
C8	3	1		16	10	70	0.2

离心 (8 000 rpm, 15 min)、耐热 (55℃, 6 h)、冷热循环试验 (-20℃ 48 h, 40℃ 48 h; 循环 3 次)、加速试验 (40℃, 相对湿度 75%, 10 天)、冷热循环试验-离心、加速试验-离心。采用法国 Turbiscan Lab 近红外稳定性分析仪参照文献^[3]测量乳膏的储存稳定性 (25℃, 相对湿度 60%), 测量时间 15 天。

2 结果与分析

2.1 乳膏微观结构

2.1.1 乳膏显微观察

Savic S 等^[4]认为偏光下油滴周围的球形层状液晶主要由半水合的 C16-C18 醇混晶双分子层 (亲脂凝胶相) 形成,这种层状液晶将油滴紧紧包裹,防止油滴聚并,维持乳膏稳定,Sheikh K A 等^[5]认为层状液晶结构的多少及厚度将直接关联于乳膏的稳定性,各乳膏偏光显微镜观察结果见图 1。

由图 1 可知,在 S60-T80 及 S60-T60 系列乳膏中,随着 S60 比例的增加,乳膏中的球形层状液晶结构越多、越清晰,表明油滴周围的混晶双分子层越多,从而防止油滴聚并,维持乳膏稳定。

2.1.2 乳膏热重分析

TG 能够定量表征乳膏不同温度阶段水分分布, Junginger H^[6]认为含液晶胶网结构的 O/W 乳膏至少由四相组成,其中以亲水凝胶相和亲脂凝胶相为主,亲水凝胶相主要通过氢键作用力结合水分,这部分水在 70℃-110℃左右失去。而亲脂凝胶相可通过范德华力和毛细管作用力固定住一部分水,这部分水大概在 50℃-70℃左右失去。自由水在亲脂凝

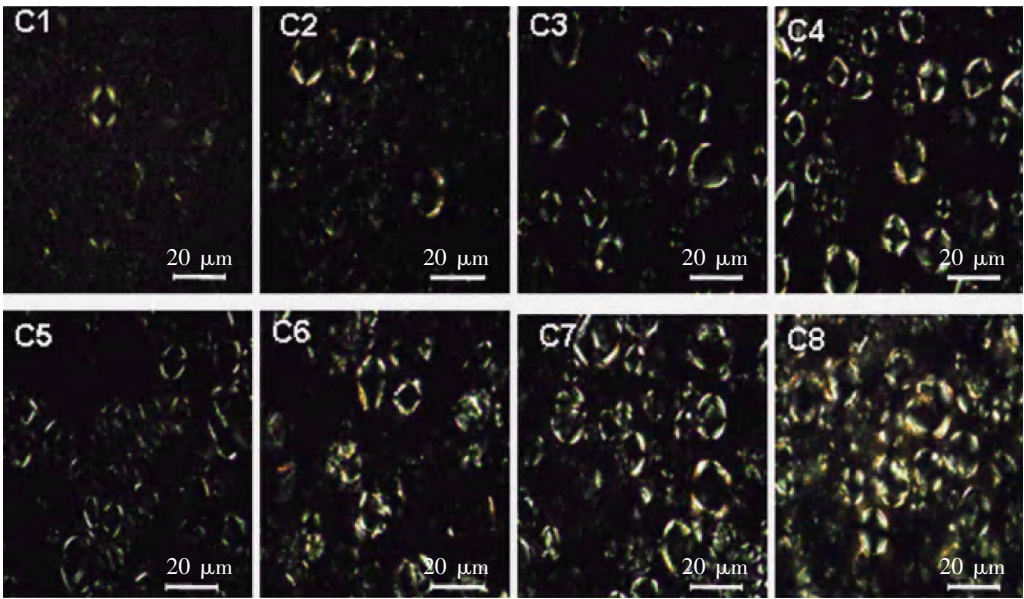


图1 乳膏偏光显微镜观察

胶相熔化之前,即 20℃-50℃左右失去。各乳膏在各温度阶段失去的水分见表 2。

由热重结果可知,在 S60-T80 系列 (C1-C4) 及 S60-T60 系列乳膏 (C5-C8) 中,随着 S60 比例的增加,乳膏在 50℃-70℃失去的水分 (Water Loss 50℃-70℃, WL_{50℃-70℃}) 有显著增加趋势,表明其亲脂凝胶相逐渐增强,这与显微观察结果相一致,即油滴周围的球形层状液晶随着 S60 比例的增加而增加。而乳膏在 70℃-110℃的水分 (WL_{70℃-110℃}) 有显著降低趋势,即表明亲水凝胶相逐渐减弱,这可能是由于随着 S60 比例的增加,吐温比例相应减少,使得亲

水凝胶相中主要依靠吐温中聚氧乙烯链氢键结合水分能力减弱。另外,乳膏中自由水 (WL_{20℃-50℃}) 主要是通过毛细管作用力机械的插入到由亲水凝胶相与亲脂凝胶相形成的网络间隙中,故其含量受二者双重影响。使其均出现先减后增的趋势,且分别在 S60:T80=2:2、S60:T60=1:3 出现最小值。

2.1.3 乳膏电导测量

一般认为,在乳膏组成类似情况下,乳膏内部自由水越多,其电

导值越大。由表 2 中电导值结果可知,在 S60-T80 系列及 S60-T60 系列乳膏中,随着 S60 含量增加,乳膏电导值有明显增加的趋势,而乳膏中自由水 (20℃-50℃) 含量却未见类似趋势,这表明乳膏电导值并不完全反映乳膏中自由水含量,其自由水含量还受乳膏辅料电离特性影响。故单独使用电导值来评价乳膏自由水含量并不完善,应结合热重技术综合分析。

2.1.4 屈服值测量

屈服值 (Yield Value, YV) 大小可反映凝胶网状结构强度^[4],从而表征体系的物理稳定性,由表 2 中屈服值结果可知,在 S60-T80 及 S60-T60 系列乳膏

表 2 乳膏热重、电导、屈服值结果 ($\bar{x}\pm SD, n=9$)

Sample	WL _{20℃-50℃} /%	WL _{50℃-70℃} /%	WL _{70℃-110℃} /%	TW/%	Cond. / $\mu s \cdot cm^{-1}$	YV/Pa
C1	23.37±4.37	32.70±1.93	14.37±2.84	70.17±0.91	9.54±0.39	7.91±1.28
C2	17.03±1.55	42.67±4.88	11.37±3.57	70.77±0.15	13.33±0.88	17.91±0.91
C3	14.23±0.42	48.19±2.18	8.23±1.33	70.38±0.79	15.99±0.76	27.06±3.37
C4	16.43±0.49	51.73±0.78	2.73±0.15	70.57±0.64	22.00±0.95	15.72±1.93
C5	16.73±0.90	34.83±8.93	18.97±9.85	70.23±0.12	11.36±0.84	26.30±2.64
C6	13.01±0.29	39.48±11.10	17.35±11.00	69.66±0.52	13.11±0.03	30.02±2.23
C7	17.12±3.24	44.83±7.11	8.39±3.98	70.20±0.89	19.32±0.38	25.00±2.74
C8	19.21±3.24	46.16±4.68	4.44±1.23	69.68±0.68	26.13±1.40	20.58±2.35

中,随着 S60 增多,YV 均出现先增后减的趋势,且分别在 S60:T80=2:2、S60:T60=1:3 出现最大值。这与热重结果完全吻合,即乳膏自由水越多,YV 越小。

2.1.5 黏弹性测量

黏弹性指塑性流体对应力的响应兼有弹性固体和黏性流体的双重特性^[7],通过固定频率震荡应变扫描测试乳膏的黏弹特性,能客观的反映乳膏抗结构破坏能力,其中存储模量(G')代表乳膏弹性特性,损耗模量(G'')代表乳膏黏性特性,交叉点(Cross over Point,CP)、流动点(Flow Point,FP)、相等点($G'=G''$)分别为储存模量与损耗模量相等时对应的应力值、应变值及模量值,代表乳膏维持黏弹特性的能力,在线性黏弹区域范围内(Linear Viscoelastic Range,LVE),乳膏的应变值与应力值呈线性相关^[8],故线性黏弹区域终点的应力值(LVE-S)代表乳膏抗结构破坏的能力。

由表 3 可知,在 S60-T80 及 S60-T60 系列乳膏

中, G' 、 G'' 、LVE-S、 $G'=G''$ 与 YV 变化趋势均完全一致,表明这些流变学指标对乳膏微观结构强度的表征存在一定的重叠性。但 FP、CP 在 S60-T80 系列乳膏中与 YV 变化趋势一致,而在 S60-T60 系列乳膏中并未出现类似趋势,且变化趋势各不相同,这些指标可能受多种因素的影响,表征的不仅仅是乳膏微观结构强度。

2.2 乳膏稳定性定量表征结果

2.2.1 热重定量分析技术

由于乳膏经稳定性试验条件前热重所测总水分均接近处方用量总水分(70%),故以乳膏经各种稳定性试验条件后表层膏体水分的多少来表征乳膏稳定性的强弱。由表 4 可知,S60-T80 及 S60-T60 系列乳膏耐热、冷热循环-离心及加速-离心稳定性均有随着处方中 S60 比例的增加而增强的趋势,但 S60:T60=0:4 乳膏的冷热循环-离心、加速-离心稳定性并未如趋势中那样出现,相反,其表层水分接

表 3 乳膏震荡应变扫描结果 ($\bar{x}\pm\text{SD},n=9$)

Sample	G'/Pa	G''/Pa	FP/Pa	CP/%	LVE-S/Pa	$G'=G''/\text{Pa}$
C1	5 405 $\pm$ 314	2 767 $\pm$ 130	18.00 $\pm$ 2.49	0.55 $\pm$ 0.11	13.23 $\pm$ 1.02	2 285 $\pm$ 155
C2	6 803 $\pm$ 271	3 189 $\pm$ 194	39.08 $\pm$ 3.33	0.97 $\pm$ 0.10	17.70 $\pm$ 0.57	2 813 $\pm$ 135
C3	8 107 $\pm$ 631	3 586 $\pm$ 310	5.36 $\pm$ 10.86	0.94 $\pm$ 0.24	34.96 $\pm$ 6.20	3 359 $\pm$ 86
C4	7 068 $\pm$ 179	2 987 $\pm$ 126	23.17 $\pm$ 3.60	0.54 $\pm$ 0.09	23.43 $\pm$ 2.03	2 881 $\pm$ 136
C5	10 697 $\pm$ 178	5 499 $\pm$ 35	71.25 $\pm$ 11.70	1.17 $\pm$ 0.22	27.41 $\pm$ 2.77	4 287 $\pm$ 126
C6	16 292 $\pm$ 823	8 439 $\pm$ 390	62.41 $\pm$ 5.56	0.62 $\pm$ 0.08	48.49 $\pm$ 8.00	6 921 $\pm$ 207
C7	13 211 $\pm$ 1 024	6 647 $\pm$ 483	40.32 $\pm$ 8.73	0.49 $\pm$ 0.10	41.91 $\pm$ 8.82	5 642 $\pm$ 523
C8	6 535 $\pm$ 110	2 547 $\pm$ 141	28.74 $\pm$ 3.31	0.89 $\pm$ 0.15	22.84 $\pm$ 3.33	2 293 $\pm$ 218

表 4 乳膏经各种试验条件后表层水分含量 ($\bar{x}\pm\text{SD},n=3,\%$)

试验条件	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8
离心	65.12 $\pm$ 0.62	67.16 $\pm$ 0.89	69.70 $\pm$ 0.32	68.02 $\pm$ 1.03	68.03 $\pm$ 1.11	69.12 $\pm$ 0.22	70.01 $\pm$ 0.26	68.72 $\pm$ 0.56
耐热	34.69 $\pm$ 2.49	28.62 $\pm$ 4.56	68.76 $\pm$ 0.55	71.70 $\pm$ 0.95	43.51 $\pm$ 2.33	52.12 $\pm$ 2.35	66.59 $\pm$ 1.23	72.86 $\pm$ 3.02
冷热循环	63.87 $\pm$ 1.77	66.32 $\pm$ 0.98	67.91 $\pm$ 2.02	66.52 $\pm$ 1.33	67.07 $\pm$ 0.59	68.39 $\pm$ 0.32	68.67 $\pm$ 0.73	69.80 $\pm$ 0.22
冷热循环-离心	54.52 $\pm$ 2.35	60.31 $\pm$ 1.96	62.29 $\pm$ 1.33	65.47 $\pm$ 1.53	69.84 $\pm$ 0.69	65.40 $\pm$ 1.78	67.67 $\pm$ 1.02	68.45 $\pm$ 1.32
加速	69.81 $\pm$ 0.33	70.73 $\pm$ 0.52	68.48 $\pm$ 0.19	69.02 $\pm$ 0.21	68.89 $\pm$ 1.02	69.43 $\pm$ 0.45	68.20 $\pm$ 0.42	70.21 $\pm$ 0.26
加速-离心	66.12 $\pm$ 1.56	67.68 $\pm$ 0.69	68.61 $\pm$ 0.88	68.89 $\pm$ 1.14	70.48 $\pm$ 0.79	68.91 $\pm$ 0.32	69.32 $\pm$ 0.26	70.02 $\pm$ 1.25

近 70%，表现出较强的稳定性；且 S60-T60 系列乳膏的离心、冷热循环稳定性要强于相应的 S60-T80 系列乳膏，此外，各乳膏经加速稳定性试验后，表层膏体水分含量均接近 70%，表明采用加速稳定性试验无法差异性区分 S60-T80 及 S60-T60 系列乳膏的稳定性。

2.2.2 近红外定量稳定性分析技术

近红外稳定性分析技术是利用光散射和光透射原理，测量乳膏分散相粒径及分散相浓度随时间的变化大小及变化速率，通过稳定性动力学参数 (Stability Kinetics Index, SKI) 定量表征乳膏的物理稳定性，即 SKI 越大，乳膏物理稳定性越差。由图 2 可知：在 S60-T80 系列乳膏 (C1-C4) 及 S60-T60 系列乳膏 (C5-C8) 中，乳膏的储存稳定性均有随 S60

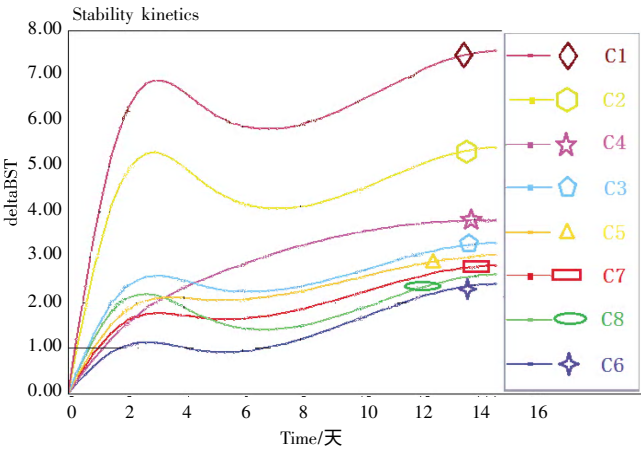


图 2 乳膏近红外稳定性结果

比例的增加而增加的趋势。且 S60-T60 系列乳膏的储存稳定性明显大于 S60-T80 系列乳膏，这与 TG 物理稳定性的结果相吻合。

2.3 乳膏微观结构与稳定性关联性分析

采用 SPSS 13.0 计算乳膏微观结构各指标之间的 Spearman 秩相关系数，结果见表 5。

根据表 5 中相关性矩阵可将乳膏微观结构指标分为两类：乳膏流变学指标 (YV、G'、G''、FP、LVE-S、G'=G'') 及乳膏水分分布指标 (WL_{50℃-70℃}、WL_{70℃-110℃}、电导率)，各类指标内部均有较强相关或显著相关 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。此外，各流变学指标都与乳膏的 WL_{20℃-50℃} 呈现一定的负相关 ($P<0.1$)，这与 Savic S D 等^[9]研究结果一致，即乳膏在 20℃-50℃ 范围内水越少，其 YV、G'、G'' 越大，乳膏自由水越多，乳膏的凝胶网络强度越弱。

乳膏各微观结构指标之间存在显著的相关性，符合做因子分析的前提条件，因子分析^[10]是从原始变量的相关矩阵出发，把相关性较强的变量归为一类，最终形成几类遐想变量，每类变量代表一个公共因子。因子分析结果如表 6-8 所示，表 6 表明，SPSS 提取了 3 个公因子 (其特征值均大于 1)，且 3 个公因子的累积方差贡献率在因子旋转前后均已达 94.965% (远大于 70%)，故提取 3 个公因子可行。为便于因子命名，利用方差极大法对因子进行正交旋转，由旋转后的因子载荷矩阵 (表 7) 可知，因子 1 (F1) 在自由水及反映乳膏微观结构强度的各流变学参数 (除交叉点

表 5 乳膏微观结构表征指标之间关联性矩阵

	WL _{50℃-70℃}	WL _{70℃-110℃}	Cond.	YV	G'	G''	FP	LVE-S	G'=G''
WL _{50℃-70℃}	1.000	-0.905***	0.881***						
WL _{70℃-110℃}	/	1.000	-0.881***						
Cond.	/	/	1.000						
WL _{20℃-50℃}				-0.690*	-0.690*	-0.619*	-0.619*	-0.690*	-0.690*
YV				1.000	0.810**	0.762**	0.905***	0.857***	0.810**
G'				/	1.000	0.952***	0.810**	0.952***	1.000***
G''				/	/	1.000	0.810**	0.857***	0.952***
FP				/	/	/	1.000	0.738**	0.810**
LVE-S				/	/	/	/	1.000	0.952***

注：* 为有一定相关 ($P<0.1$)，** 为较强相关 ($P<0.05$)，*** 为显著相关 ($P<0.01$)，/ 为对称省略，空白处为不相关 ($P>0.1$)。

表 6 特征值和累积贡献率

因子	旋转前			旋转后		
	总特征值	占总变量的百分率/%	累积贡献率/%	总特征值	占总变量的百分率/%	累积贡献率/%
F1	5.931	53.921	53.921	5.555	50.501	50.501
F2	2.895	26.318	80.239	3.144	28.582	79.082
F3	1.620	14.725	94.965	1.747	15.883	94.965

表 7 旋转前后因子载荷矩阵

指标	旋转前因子载荷矩阵			方差极大正交旋转后因子载荷矩阵		
	F1	F2	F3	F1	F2	F3
WL _{20℃~50℃}	-0.733	-0.493	-0.304	-0.807	0.287	-0.372
WL _{50℃~70℃}	-0.207	0.940	0.131	0.089	-0.967	0.005
WL _{70℃~110℃}	0.601	-0.794	0.030	0.308	0.925	0.204
Cond.	-0.343	0.848	0.080	-0.062	-0.914	-0.059
YV	0.845	0.341	0.366	0.857	-0.119	0.465
G'	0.922	-0.017	-0.306	0.899	0.336	-0.148
G''	0.949	0.021	-0.267	0.932	0.303	-0.109
FP	0.873	-0.180	0.432	0.709	0.371	0.584
CP	0.068	-0.275	0.955	-0.144	0.144	0.975
LVE-S	0.867	0.425	-0.155	0.969	-0.118	-0.051
G'=G''	943	0.122	-0.284	0.961	0.209	-0.136

表 8 各处方在各公因子上的得分值

Sample	F1	F2	F3
C1	-1.367	1.396	-1.271
C2	-0.610	0.216	0.635
C3	0.220	-0.665	0.897
C4	-0.320	-1.226	-0.713
C5	0.205	1.170	1.450
C6	1.725	0.576	-0.367
C7	0.962	-0.359	-1.100
C8	-0.816	-1.109	0.468

荷,故可将 F2 命名为“亲水凝胶相水分分布指数”,亲水凝胶相水越多、亲脂凝胶相水及电导率越小,则“亲水凝胶相水分分布指数”越大。因子 3 (F3) 在 CP 上有较大载荷,且在 FP 和 YV 上均有一定载荷,故可将 F3 命名为“抗结构破坏能力”。各公因子的得分值如表 8 所示。

通过因子分析,将原来众多微观结构指标简化为由 3 个公因子组成的遐想指标(表 8),将各

外)均有较大载荷,故将 F1 命名为“结构密集度”,乳膏微观结构强度越大、自由水越少,则“结构密集度”越大。因子 2 (F2) 在反映乳膏内部水分分布的亲脂凝胶相水、亲水凝胶相水、电导率上有较大载

遐想指标与表 4 中各乳膏稳定性结果及乳膏第 15 天的近红外稳定性指数进行 Spearman 相关性分析,由表 9 结果可知,乳膏 F1、F3 与乳膏在各种试验条件下的稳定性呈正相关,与乳膏近红外稳定性指数

表 9 公因子与乳膏稳定性关联性矩阵

稳定性指数	F1	F2	F3
离心稳定性	0.786**	-0.333	0.143
耐热稳定性	0.119	-0.833**	-0.024
冷热循环稳定性	0.476	-0.429	0.119
冷热循环-离心稳定性	0.262	-0.286	0.333
加速-离心稳定性	0.357	-0.167	0.357
近红外稳定性指数	-0.738**	0.461	-0.289

注 :较强相关, ** $P<0.05$ 。

呈负相关。而 F2 反之。表明乳膏微观结构强度越强、越少的水以自由水、亲水凝胶相水形式存在、越多的水以亲脂凝胶相水形式存在, 则乳膏稳定性越强, 这与王森等^[11]研究结果一致, 即乳膏的宏观加速稳定性与代表乳膏黏弹性的存储模量呈正相关。

3 讨论

乳膏属多相复杂的结构体系, 其物理稳定性是由多种结构共同作用的结果, 故研究乳膏微观结构是研究处方因素对乳膏物理稳定性影响的桥梁。然而, 乳膏微观结构指标种类繁多, 且各指标之间存在一定的相关性, 存在重叠表征的现象。故本文采用因子分析提取所有微观结构指标的公因子, 避免重叠表征。此外, 为便于乳膏微观结构指标与乳膏物理稳定性的关联性分析, 本文采用热重分析及近红外稳定性分析技术定量表征乳膏的物理稳定性。

微观结构公因子与稳定性关联分析表明: 乳膏物理稳定性与乳膏结构密集度、结构的抗破坏能力呈正相关, 与乳膏亲水凝胶相水分分布指数呈负相关。据此, 可推断要使乳膏具有较好的物理稳定性, 应具有如下的微观结构特征: 偏光下油滴周围的球形层状液晶结构越多、越清晰; 表征乳膏微观结构强度的储存模量、损耗模量、线性黏弹区域终点的应力值, 交叉点对应的模量值

与屈服值越大乳膏在 50℃-70℃ 温度范围内失去的水分越多。

此外, 本文主要基于 S60-T60 和 S60-T80 两个复配乳化剂比例变化, 制备具有不同微观结构特征的乳膏基质, 对其进行研究, 所得结论尚需在更多不同乳化体系中以及含有中药药物的乳膏中进行验证和修正。

致谢: 感谢江西中医药大学校级研究生创新基金 (JZYC12B03) 给予支持。

参考文献

- 1 Eccleston G M. Phase transitions in ternary systems and oil-in-water emulsions containing cetrimide and fatty alcohols. *Int J Pharm*, 1985, 27(2-3):311-323.
- 2 王森, 任翔, 朱卫丰, 等. 基于凝胶网状结构的中药提取物与乳膏基质相容性研究--中药提取物对司盘 60-吐温 80 复配乳化剂乳膏的凝胶网络结构性能的影响. *世界科学技术-中医药现代化*, 2011, 13(6):1043-1047.
- 3 郭勇飞, 尹明明, 陈福良. 光散射技术在 4.5% 高效氯氰菊酯水乳剂物理稳定性研究中的应用. *农药学报*, 2010, 12(1):79-84.
- 4 Savic S, Vuleta G, Daniels R, et al. Colloidal microstructure of binary systems and model creams stabilized with an alkylpolyglucoside non-ionic emulsifier. *Colloid Polym Sci*, 2005, 283(4):439-451.
- 5 Sheikh K A, Saringat B, Bukhari N I. Investigation of factors affecting physicochemical properties of palm-olein creams using optimisation technique-quality by design. *J App Pharm*, 2011, 3(3):301-319.
- 6 Junginger H. The ratio of free and fixed interlamellar water as quality criteria for O/W creams. *Pharmazie*, 1984, 39(9):610-614.
- 7 高丽琼, 舒文娟, 高缘, 等. D-最优混料设计优化阿莫罗芬自乳化基质乳膏及乳膏流变学研究. *中南药学*, 2010, 8(7):481-486.
- 8 Savic S, Tamburic S, Kovacevic A, et al. Natural surfactant-based emulsion systems: The influence of common pharmaceutical excipients on colloidal structure and physical stability. *J Disper Sci Technol*, 2008, 29(9):1276-1287.
- 9 Savic S D, Savic M M, Vesic S A, et al. Vehicles based on a sugar surfactant: Colloidal structure and its impact on in vitro/in vivo hydrocortisone permeation. *Int J Pharm*, 2006, 320(1-2):86-95.
- 10 汪冬华. 多元统计分析与 SPSS 应用 (第 1 版). 上海: 华东理工大学出版社, 2010:207.
- 11 王森, 姜旭, 朱卫丰, 等. 非离子型乳化剂形成的 o/w 型乳膏液晶胶网结构的稳定性研究. *中国医药工业杂志*, 2013, 44(5):456-460.

Correlation Study on Microstructure and Stability of Cream Based on Changes in Compound Proportion of Mixed Emulsifiers

Yin Huifu, Wang Sen, Li Rongmiao, Zhu Weifeng

(Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

Abstract: This article was aimed to study the correlation between microstructure and stability of cream contained Span and Tween as compound emulsifier by factor analysis. Techniques such as microscopic observation and rheological examination were used to perform the microstructure. And the thermal analysis and near-infrared stability analyzer was carried out to quantify characterization of the physical stability of cream. The results showed that among the series of S60-T80 and S60-T60 creams based on compound emulsifier, cream conductivity increased and more and more spherical lamellar liquid crystalline structures appear on micrographs with increasing Span 60 fraction. The greatest viscoelastic was appeared when the mass ratio of Span and Tween was 2:2 and 1:3, respectively. From the thermogravimetric analysis, the increase of Span 60 fraction led to the weight loss of samples between 50°C–70°C increase, but it decreased within 70°C–110°C. It was concluded that there was positive correlation between the intensity of microstructure and the ability of resistance to structural failure when the experiment conditions were stable. It had negative correlation with the hydrophilic gel phase water distribution index.

Keywords: Microstructure, factor analysis, rheological examination, collection

(责任编辑 张丰丰 张志华, 责任译审 王 晶)