

液滴粒度分析和乳剂制造

本文描述了一种新的，被称之为窜流薄膜乳化的乳剂制造方法的发展状况。实验显示液滴尺寸是可以控制的，制造工艺可重复，可靠且不受生产规模扩大的影响。

乳剂在医药、化妆品和食品工业的商业意义日益提高。但是，目前的生产方法效率较低，在实验室和试生产工厂中易出现因生产规模扩大而带来的问题。大规模制造中的批次再现性也不大可靠。

利兹大学粒子和工艺胶体小组与工业伙伴正联合致力于一种新的，称之为窜流薄膜乳化乳剂制造方法的开发。实验显示液滴粒度可以控制，制造工艺可重复，可靠且不受生产规模扩大的影响。此项新技术开发成功的关键在于能简便可靠地测量液滴粒度分布。本文报告了开发工作的各个方面以及液滴粒度分析的作用。

传统方法的特点

多数乳剂生产方法依赖一个制造容器中所包含的两种不能混合的液体所形成的紊流。强力搅拌所导致的湍流涡旋使混合液中的一种液体成为液滴分散在另一液体组成的连续相内分解为液滴相位和间歇溶相，且悬浮在另一溶相（连续溶相）上。液滴的尺寸粒度和尺寸粒度分布对于确定乳剂相对于聚结和适用性的稳定性是非常关键的。液滴的大小很大程度上取决于涡旋的尺寸粒度和处于漩涡中的时间，但是大量液体的紊流通常是不能控制或恒定生成的。另外，任何一对不混溶相的行为都很难大规模地预测。因此，此过程效率低，难以控制。

引进新的概念

窜流薄膜乳化作为一种替代方法，它在控制粒度和粒度分布方面有很多优点，且不受制造规模的限制。

此原理非常简单，它将一相注射入一个多孔的底基（膜），在膜片另一面的孔端形成的液滴就会接触到第二（连续）相。膜片可以制成管子状，通过连续相的窜流来擦洗其表面。

对显现的液滴粒度分布的严格控制与生产速度的确定可通过横跨膜窜流速度的变化来实现。在开发的初期，使用高速摄像技术来研究控制带涂层的陶瓷薄膜里各单独气孔所形成的液滴的基本工艺参数，以了解如何控制液滴粒度，最终将此技术应用于不同类型的薄膜上。

下图：实验室规模试验工程进行窜流薄膜乳化处理

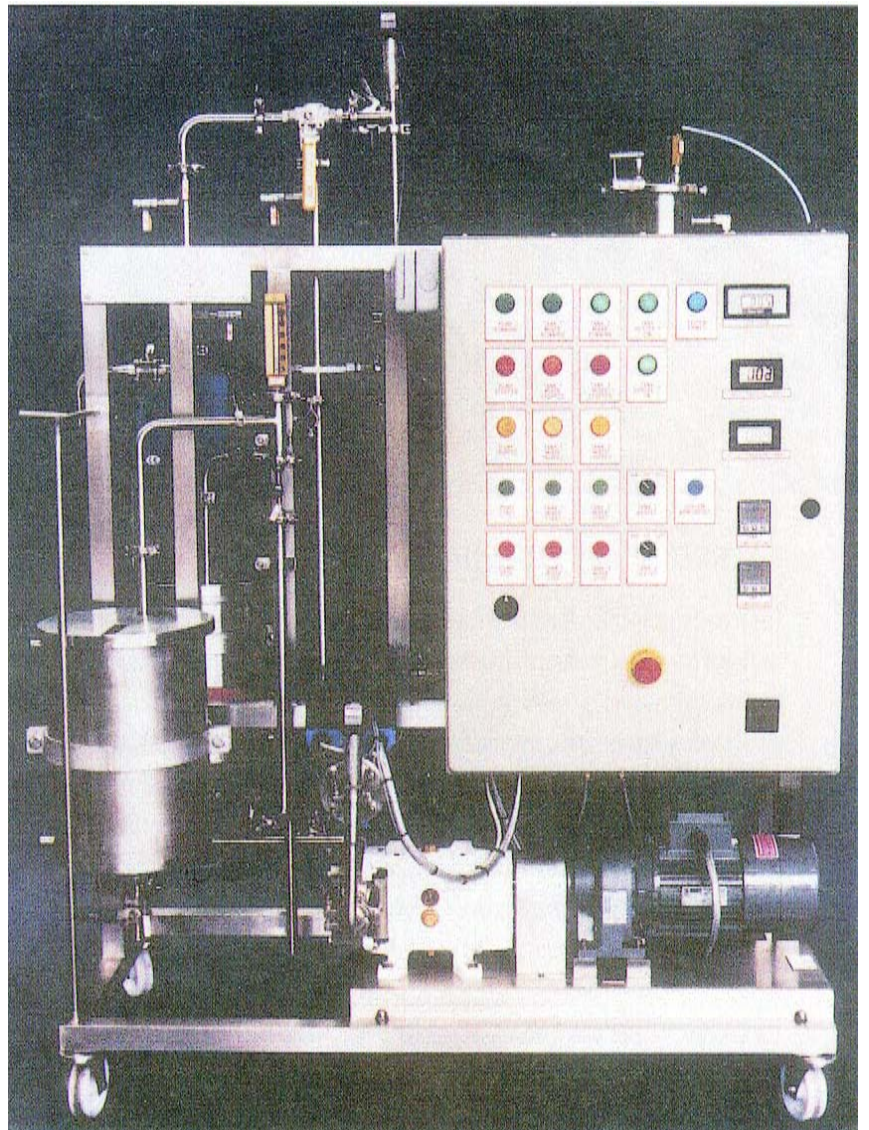


表1：本次研究中配制的水混油乳剂

乳剂 1		乳剂 2	
材料	重量浓度百分比	材料	重量浓度百分比
连续相	去离子水	去离子水	36.40
	三乙醇胺	山梨醇	36.40
	Sodium nipistat	Dobanol 91-8	2.16
		甲醛水	0.04
间歇相	矿物油	矿物油 (Marcol172)	25.0
	异硬脂酸		3.0

表2：气孔尺寸对液滴粒度的影响

	薄膜 1	薄膜 2
平均孔径 (微米)	0.2	0.5
平均液滴粒度(微米)	0.56	1.41
液滴粒度与孔径的比值(-)	2.80	2.82
跨度 (-)	0.82	0.82
均匀性 (-)	0.43	0.43

详细检验了横跨膜压力和窜流速度对液滴粒度，液滴数量生产速度和乳剂生产速度的影响，并用于验证窜流薄膜乳化的设计模型。研究证明可以预测并控制液滴粒度、数量和生产速度，而且说明试验工厂操作和设计应考虑的因素。这些因素包括选择正确的材料，以提供适当的孔径和液滴粒度分布，确定部件尺寸和泵容量，并确定如窜流速度和时标等条件。

实际应用中的检测

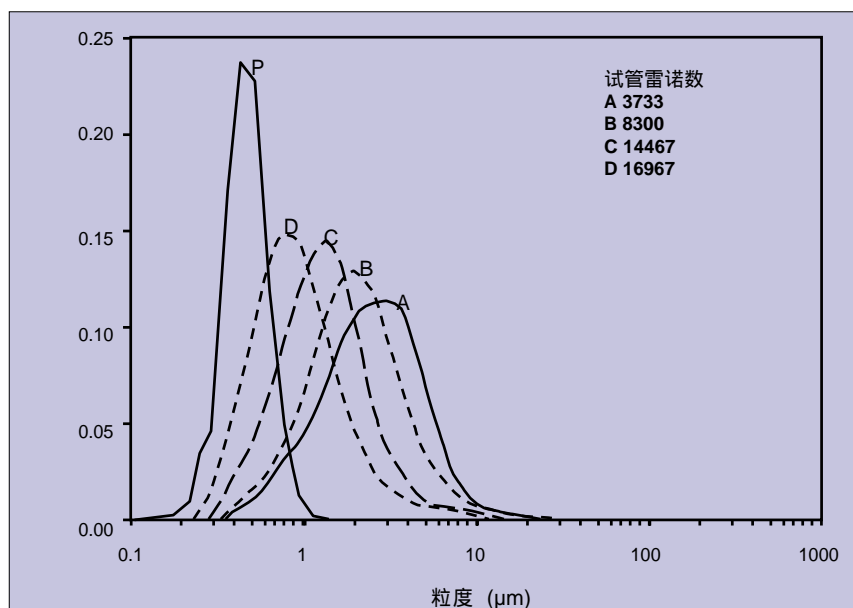
按试验规模，通过使用新技术解决薄膜选择，孔径和孔隙率，以及设置规定产品粒度和粒度分布工艺参数等实际问题。薄膜表面孔隙率的影响、横跨膜压力和孔径都是非常重要的条件。当使用各种材料制成的薄膜进行试验时，最细致的工作是用高规格的陶瓷膜来完成的。它们是管式烧结氧化铝基片，内部表面有一层或多层涂层。基片和薄膜涂层都有严格控制的孔径分布，基片平均孔径为薄膜涂层上的5至10倍。基片可以提供所要求的机械强度来支持精细表面薄膜，并且可以通过多种形式来适应特殊工艺要求。使用图中所示的乳化仪器对室温下形成的两种水混油(o/w)乳剂进行了研究(表1)。这些系统作为模型适用于化妆品应用。试验按批次及半连续的方式进行。使用马尔文 Mastersizer S粒度仪测量乳化作用处理过程中定期提取的样品的液滴粒度分布。

后起的试验是用新型 Mastersizer 2000系统来完成的，它能可靠地测量从0.02微米到2000微米的颗粒。Mastersizer 2000系统操作简单，可以用随机携带的导向功能，根据用户自定义所建立的标准操作程序(SOP)来进行操作。这就可确保不论哪个操作人员进行分析，其样品处理和测量程序都保持不变，并且无需大量培训就可操作仪器。

窜流速度的影响

初步研究表明，液滴粒度与孔径成比例，并且可以通过窜流幅度来进行调整，尤其是用大孔径时(>1微米)。

图1: (下图) 窜流速度的提高对液滴粒度分布的影响 (A,B,C,D) 是带有孔径分布P的薄膜生成的



对乳剂模式1使用四种不同窜流速度进行的试验表明，液滴粒度随窜流速度的提高而减小（图1）当液滴粒度减小时，速度的影响就变得不太明显了，主要取决于薄膜表面附近的水力条件。

孔径的影响

分别使用标称孔径为0.2和0.5微米的管子对孔径在液滴粒度上的影响进行了进一步的调查。试验的窜流速度和横跨膜压力是相同的。图2为液滴粒度分布D1和D2作为孔径分布P1和P2的函数。两个分布的平均液滴粒度分别为0.56和1.41微米。表2总结了孔径对液滴粒度的影响。

半连续方法

使用 Mastersizer S 系统根据乳剂配方2对连续生产12kg产品进行测量。结果表明，平均液滴粒度、跨度和均匀性在整个过程中都是恒定的，这说明此技术适用于半连续操作。

扩大能力

此制造方法的主要潜在优点是工业操作的扩展能力，这一点可以通过在系统中加入更多的薄膜管而快速简便地实现。窜流薄膜乳化的剪切生产环境比传统方法要低一些，这尤其有利于某些应用，因为连续相的原始结构保留的要好一些。现正在调查使用此技术的乳剂工业规模生产，可以预见此技术在各种制造工艺中的广阔应用前景。

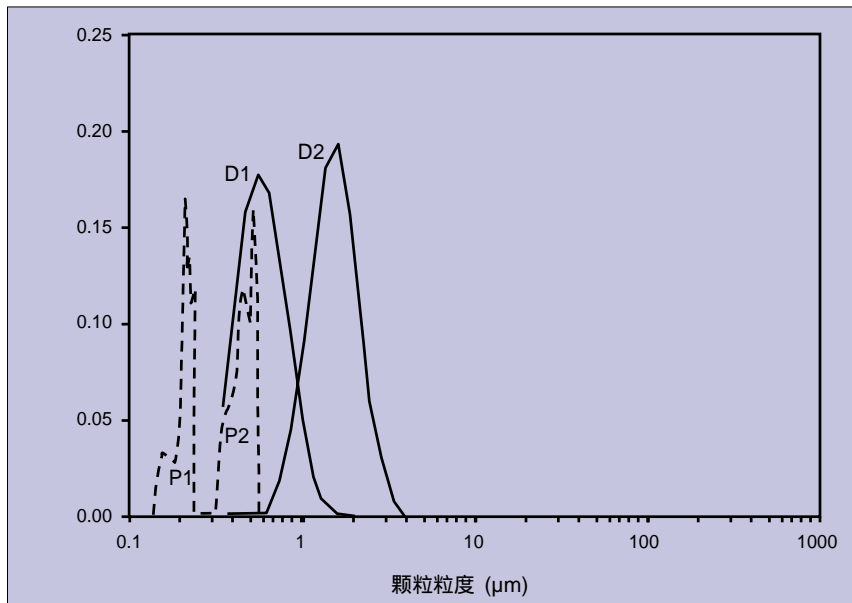


图2：(上图) 孔径对液滴粒度分布的影响

参考文献

Peng, S.J. and Williams, R.A. (1998); Trans I.ChemE., 76, 894-901. 使用窜流薄膜控制乳剂生产，第一部分。单气孔形成液滴 Williams, R.A. Peng, S.J. Wheeler, D.A. Morley, N.C., Taylor, D. Whalley, M. and Houldsworth, D.W. (1998), Trans I.ChemE., 76, 902-910. 使用窜流薄膜控制乳剂生产，第二部分：工业规模制造

应用乳化技术：自乳化药物输送系统

输送水溶性差的药物长久以来一直是一个费用昂贵的难题。伦敦大学药学院的研究员与阿斯利康医药公司共同研究了将水溶性差的药物输送到系统循环的自乳化药物输送系统 (SEDDS)。许多工人报告使用此系统后，药物的吸收范围和速度都得到了提高。

自乳化药物输送系统是油与表面活性剂的均质混合，它是一种通过和缓的搅拌引入液相中时所快速形成的微乳剂。SEDDS的油溶性赋形药在精细的可重现的悬浮液中生成，它增加了药物分散的表面积，减小了由于散装计量的长时接触所导致的刺激。此药物为易吸收的分子悬浮液，具有可重现的生物药效。

准确方便的输送

此系统可配制或装入软凝胶胶囊的便于准确与方便口服的药物。由于尚未全面理解使用SEDDS时生物药效的提高机制，研究人员们将致力于油/表面活性剂的内在溶解能力方面的研究。

通过使用一系列含有甘油三酸酯，并结合聚氧乙烯山梨糖单油酸盐表面活性剂的油脂，以甲天酸作为溶解性较差的化合物，研究人员得出了以下结论：

自乳化配方的理想特点是在最小搅动下快速形成乳剂，并生成亚微米大小的液滴。如用于研究的亲水团，即使没有表面活性剂也具有这些特性。为了降低毒性，表面活性剂的浓度应保持在最低，因此高表面活性剂浓度的配方不适合于在体内应用。

需要折中？

要求具有较高的溶解能力，从而确保足够的药物装入并保持活体内溶液中的药物。亲水聚糖解油具有良好的溶解性能。但是极性的聚糖解油不是脂质消化的适当基片，也没有胶态离子中溶解力的优点。相反的，亲脂性油几乎可以完全消化。

调查显示极性的亲水物质易于自乳化，并且可以溶解较多的甲天酸，但是不是脂质消化的适当基片。如果此项有希望的技术能成功的话，就需要寻找折中自乳化性能。最初药物在油相中的溶解能力与脂质消化的方法。

本文作者为利兹大学工艺、环境和材料工程学院矿物和工艺工程教授Richard A. Williams和马尔文仪器有限公司市场总监Duncan M. Roberts。Enigma Business Park, Grovewood Road, Malvern, Worcestershire WR14 1XZ, UK.
Tel: +44-1684-892456
Fax: +44-1684-892789
Website: www.Malvern.co.uk