

载药脂肪乳剂的研究进展

逯 荻¹, 任晓文^{2,3}, 王 博^{2,3}, 李洪起^{2,3}

1. 河南大学 药学院, 河南 开封 475000

2. 天津药物研究院 制剂技术及研究中心, 天津 300193

3. 天津药物研究院 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300193

摘 要: 脂肪乳作为一种给药载体, 不论处方组成还是制备工艺已经日益成熟。SolEmul 技术给油水均难溶药物的制剂带来希望; 自乳化给药系统可提高难溶性药物的生物利用度; 阳离子脂肪乳不仅延长药物体内循环时间, 还使肺部给药技术得到长足发展; 同时脂肪乳在细胞靶向和中药制剂的研究中也呈现出独特的优势。随着载药脂肪乳各项研究的深入和发展, 未来应用范围必将更加广泛。

关键词: 载药脂肪乳; 乳化剂; 制备方法; 脂肪乳剂

中图分类号: R944 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2011)05-0339-05

Recent development of drug-loaded lipid emulsions

LU Di¹, REN Xiao-wen^{2,3}, WANG Bo^{2,3}, LI Hong-qi^{2,3}

1. College of Pharmacy, Henan University, Kaifeng 475000, China;

2. Centre for Pharmaceutical Preparations Technology & Research, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

3. State Key Laboratory of Drug Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: As a drug carrier, lipid emulsion has become increasingly mature regardless the prescription composition or preparation methods. SolEmul technology brings hope to insoluble drugs in oil and water; self-emulsifying drug delivery system can improve the bioavailability of the insoluble drugs; cationic lipid emulsion not only extends the drug circulation time, but also greatly develops the pulmonary drug delivery technology; while lipid emulsion has also shown a distinct advantage in cell targeting studies and Chinese medicine formulations. As the drug-loaded lipid emulsion is in-depth study and development, the future will be having more wide range of applications.

Key word: drug-loaded lipid emulsion; emulsifier; preparation methods; lipid emulsions

脂肪在医药行业的应用已有数个世纪, 15 世纪时人们就尝试通过皮下或静脉注射橄榄油的方式提供能量, 但易造成脂肪栓塞, 被迫放弃。直到 1962 年, 瑞典人用蛋黄磷脂和大豆油制成脂肪乳剂 Intralipid, 并证明了其安全有效, 为脂肪乳的发展奠定了基础^[1]。1974 年, Solassol 又提出“三合一”的输注方法, 至此脂肪乳成为肠外营养的重要组成部分。

脂肪乳剂按照临床用途分为营养型脂肪乳和载药型脂肪乳。由于脂肪乳自身毒性小, 因此能降低

药物的毒性和不良反应, 增加药物疗效, 并具有良好的靶向作用^[2-3]。将其作为药物载体的研究日趋广泛, 被大量应用于静脉注射^[4], 口服, 以及眼部、肺部和鼻腔给药等方面, 其中眼部、肺部、鼻腔给药是近年来的研究热点。目前多种载药脂肪乳制剂已先后上市, 临床疗效很好, 见表 1。为进一步提高脂肪乳剂的稳定性、扩大载药范围、开发新型乳化剂, 近年来进行了许多卓有成效的研究, 推动了载药脂肪乳剂的发展。

1 制备方法

收稿日期: 2011-02-25

基金项目: 国家重点基础研究发展计划项目 (2010CB735602); 天津市科技支撑项目 (09ZCKFSH01200)

作者简介: 逯 荻 (1987—), 女, 河南南阳人, 在读硕士研究生, 研究方向为药物新剂型与新技术。

Tel: (022)23006953 E-mail: ludi1222@163.com

表 1 已上市的载药脂肪乳制剂

Table 1 Listed drug-loaded lipid emulsions on market

名 称	用 途
前列腺素 E ₁	心血管
地西洋、全氟碳	中枢神经系统
复合脂溶性维生素	营养
两性霉素、阿昔洛韦	抗微生物/抗病毒
双异丙酚、异丙酚、丙泊酚、依托米酯	麻醉
氟比洛芬乙氧基 α -乙酯、地塞米松棕榈酸酯	抗炎
薏苡仁油、鸦胆子油、紫杉醇	抗癌
环孢菌素 A	抗生素

不同药物制备载药脂肪乳的方式和技术也各不相同。一般情况下，水溶性药物不适合制备成载药脂肪乳；油溶性药物多溶解于油相之后，进行乳化制备载药脂肪乳；油水均不溶的药物多载于油水界面膜上。介绍几种常用及新开发的载药脂肪乳的制备方法。

1.1 两步乳化法

在轻微加热下将药物（包括乳化剂）溶解或分散在油相，水溶性成分溶于水相，在 70~80 °C 将两相混合后用高速乳化器分散得粗乳，再将粗乳迅速冷却至 20 °C 以下，经高压均质机或微射流机乳化得终乳，最后调 pH 值，滤过，高压灭菌即得脂肪乳。以上所有操作均在氮气流下进行，其中均质过程是整个工艺中决定最终乳剂质量的关键步骤。在相同压力下，乳剂的粒径随着均质次数的增加而减小。粒径的分布随着均质压力增大和次数增多而趋于集中，但达到一定程度时，粒度大小及分布无明显变化。

崔纯莹等^[5]在制备海豹油阳离子脂肪乳时，将海豹油与非离子表面活性剂 HCO-40 及少量阳离子表面活性剂牛油甲酯磺酸盐混合后，在磁力搅拌作用下加入注射用水，高压乳匀 4 次，得粒径均一的样品，并证明其稳定性良好。

Shi 等^[6]在考察肉桂萘脂肪乳的稳定性时分别使用 115 °C、30 min，121 °C、8 min，126 °C、3 min 旋转水浴灭菌条件，发现前 2 种灭菌条件下乳剂的外观及化学稳定性较好。之后考察了在 121 °C 下旋转水浴灭菌 8、10、15、20、25 min 对乳剂稳定性的影响，发现当灭菌时间在 20 min 以上时，肉桂萘浓度降低。故最终选择 121 °C、15 min 为最终的灭菌条件。

1.2 干乳制备技术

干乳就是在粗乳中加入冻干保护剂（葡萄糖、乳糖、麦芽糖、聚乙烯基吡咯烷酮 PVP、氨基酸等），调节 pH 值后高压均质冻干即得，此法有助于制剂的稳定和贮存。

Zhao 等^[7]用冷冻干燥法制备景洪哥纳香甲素亚微乳的干乳，试验证明冻干脂肪乳提高了体内外抗癌效果，克服了体外不稳定性，使体外释药更持久。

马守栋等^[8]研究发现以尼莫地平为模型药物，制备成干乳，不但稳定性良好，还能较大地提高尼莫地平免灌胃的生物利用度，且具有缓释作用。

目前使用的干乳剂制备方法主要有冷冻干燥法、喷雾干燥法、减压蒸馏法、吸干法等，其中冷冻干燥法在注射给药中应用最多。

1.3 SolEmul 技术

针对某些在油水中溶解度都很低的药物，Akkar 等开发出一种借助高压均质技术、无需有机溶剂就能大幅增溶药物的技术，称为 solubilisation by emulsification，简称 SolEmul 技术，即将难溶性药物以极细粉（药物先经流能磨微粉化）或者纳米晶体（药物粉末与表面活性剂溶液直接高压均质）形式加入预先制备的空白乳剂中，通过多次高压均质作用，使药物晶体从外水相进入磷脂层中，制得含药脂肪乳，达到稳定载药的目的。

药物从水相进入磷脂层的速度大部分取决于其油水分配系数，一般来说，水不溶性的药物进入的速度很慢，而通过微粉化、纳米技术来增大药物晶体的表面积或通过高速剪切、搅拌来增加水相的流动速度，可以提高难溶性药物进入磷脂层的速度，从而增加载药量。

Liu 等^[9]为得到稳定的眼部给药阿奇霉素脂肪乳剂，先将阿奇霉素粉末制成混悬液，通过高速剪切后高压匀质将粒径减小，然后加至事先配好的乳剂中，得载药脂肪乳。研究显示几乎全部药物都进入磷脂层，可防止药物在水层中发生水解，提高了其稳定性，与水溶性滴剂相比提高了生物利用度。

借助这种技术，可以解决某些油水均不溶药物的制剂问题，无需有机溶剂就能大幅增溶药物，同时可以有效减少表面活性剂用量，具有实用性。值得注意的是，这种方法制得的脂肪乳仅用于注射给药。

1.4 自乳化乳剂的制备

自乳化药物传递系统（self-emulsifying drug delivery system, SEDDS）是包含油相、表面活性剂

和助表面活性剂的固体或液体剂型,在胃肠道内或环境温度(通常指体温 37℃)下,当此体系与水性环境接触后只要轻微搅动即可发生自乳化,形成良好的 O/W 型乳剂。SEDDS 的一个显著特点是可以提高难溶性药物的口服生物利用度,促进药物的吸收。

孟慧等^[10]以穿心莲内酯为模型药物,油酸乙酯为油相、聚山梨醇酯-80 为乳化剂、正丁醇为助乳化剂制备了自乳化软胶囊,通过体外溶出度评价发现与市售的普通穿心莲内酯片相比自乳化软胶囊能够显著提高药物的释放。

β -萘甲醚是一种水溶性差的药物,其口服生物利用度低,为了改善其生物利用度,Mandawgade 等^[11]使用一种新型的天然亲脂性长链甘油三酯作为油相制成了萘甲醚 SEDDS,研究发现其自乳化效果良好,15 min 内药物释放率>98%,且显著提高抗疟活性($P<0.05$)。

1.5 其他

Yue 等^[12]改进了 SolEmul 技术,首先将油水均不溶的药物与乳化剂磷脂制成磷脂复合物以增强药物亲脂性,再将药物复合物溶于油相中,经高压匀质技术制备脂肪乳,称为复合物-相转变-均质化技术。该法主要通过制备复合物以改善药物的油水分配性质,从而使药物主要分布于磷脂膜或油相中,提高乳剂的包封率和稳定性。适用于易降解的油溶性药物或油水难溶性药物。

运用此法制备了以葛根素为模型药物最大载药量为 10 mg/mL、包封率为 84.32%、平均粒径为 188 nm 的静脉注射用亚微乳,贮存 6 个月未见平均粒径和 ζ 电位有明显变化。而 SolEmul 技术制备的相应亚微乳包封率仅为 $(62.4 \pm 1.13)\%$,且稳定性较差^[13]。

1.6 脂肪乳载药方式研究

一般情况下,油溶性和油水均不溶性的药物适合制备脂肪乳制剂。对于脂溶性的药物可采用两步乳匀法制成载药乳,可有效提高其溶解度;对在油水两相中溶解性都很弱的药物则可利用 SolEmuls 技术,提高乳剂的载药量,达到稳定载药的目的,或将药物经磷脂复合处理制成磷脂复合物,溶于良溶剂中,高压乳匀制备载药脂肪乳,能够提高药物的稳定性;如乳剂存在贮存稳定性较差等缺陷时,可考虑制成冻干乳,既利于制剂产品的长途运输和保存,又可延长药物在体时间,降低不良反应;某

些水溶性差而又口服吸收不好的药物,可考虑制备成 SEDDS,能一定程度提高口服生物利用度;如要达到长循环和靶向的效果,可制备成纳米乳,在制备过程中加入大量的表面活性剂形成自乳化乳剂,有助于提高生物利用度。另外若药物分子结构存在可修饰基团,可进行适当修饰,增加药物的脂溶性或制备成前体药物,所得的脂肪乳更加稳定。

2 制剂研发前景

近年来,载药脂肪乳剂在提高难溶性药物溶解度、降低药物不良反应、靶向给药等方面研究取得了较大进展。随着该类产品制备技术的日臻成熟,其商品开发潜力巨大,其研究开发的热点主要集中在以下几个方面。

2.1 细胞内靶向载体

载药脂肪乳本身具被动靶向性,通过修饰后还可达到主动靶向,目前对其的研究已达组织、器官和细胞靶向的水平,未来研究必然会深入到细胞内靶向部分。受体介导的选择性细胞靶向在脂质体、脂蛋白和大分子药物的细胞靶向中已广泛应用,而把这种机制利用到对乳剂的靶向性研究将是一条有效途径。由于含药脂肪乳剂的靶向特性,大大减小了药物的毒性和不良反应,增加了疗效,这对药物,尤其对抗癌药物和基因药物的开发有重大的意义。

利用糖基识别机制介导的细胞摄取可使脂肪乳达到细胞靶向的目的,半乳糖残基可被肝实质细胞上的去唾液酸糖蛋白受体识别,而甘露糖和海藻糖残基可被肝非实质细胞上的甘露糖和海藻糖受体识别,研究报道比较了肝脏对甘露糖糖基化、海藻糖糖基化脂肪乳与未修饰脂肪乳的摄取率,结果显示小鼠肝脏对修饰脂肪乳的摄取分别是未修饰的 3.3、4.0 倍,证明受体介导靶向的可行性^[14]。

2.2 阳离子脂肪乳

普通脂肪乳表面荷负电进入体内后会迅速被富含网状内皮系统的器官捕获,可以通过引入油基胺、溴化十六烷基三甲铵、硬脂酰胺、壳聚糖等阳离子试剂改变其表面电性,进而产生不同的体内分布特性。近年来阳离子脂肪乳在长循环以及肺部给药和基因治疗中显示出独特优势。

首先阳离子脂肪乳可以有更长的在体循环时间,由于油-水界面由乳化剂和阳离子组成的混合膜可起到静电和立体屏障作用,使其与血浆蛋白的结合方式发生改变,延长体循环时间^[15]。阳离子脂肪乳是脱氧核糖核酸 DNA 疫苗在肺部传送的有效

载体, 它能转染肺部上皮细胞, 降低细胞中抗原的交叉刺激, 直接激活树状细胞, 从而激活抗原特定的 T 细胞, 同时阳离子脂肪乳可与带负电荷的生物膜产生静电吸引作用。因此阳离子脂肪乳可作为 DNA 疫苗和黏膜给药在肺部传送的有效载体。

Seok 等^[16]研究制备稳定且生物相容的非病毒性基因治疗载体, 首先以角鲨烯油为油相, 胆碱 DOTAP (1,2-dioleoyl-3-trimethylammoniumpropane) 为乳化剂制备一种阳离子脂肪乳 (CLE), 并将其与发光标记基因制成 CLE/DNA 复合物, 通过体内外试验得出此 CLE/DNA 复合物与脂质体 DNA 复合物相比具有更高的转染率和更小的细胞毒性, 且延长高水平基因表达近一周的时间, 尤其是在肝脏和脾脏。由此证明了 CLE/DNA 复合物作为非病毒基因载体的潜力。

同时在基因治疗中, 阳离子脂肪乳作为选择性非病毒基因传递系统, 可增加 DNA-脂质复合物的血清稳定性, 增加转染率, 有效提高体外和体内的基因表达。

Goldstein 等^[17]分别制备了曲妥珠单抗与阴阳两种离子的脂肪乳复合物, 然后通过细胞培养实验发现只有阳离子修饰的脂肪乳与靶细胞的结合是稳定的。由此说明阳离子脂肪乳在基因治疗领域的应用具有重要的意义。

2.3 新型乳化剂

随着脂肪乳产品的研发, 现有的乳化剂已不足以满足需求, 应开发更多新型乳化剂品种, 满足不同释药需求。一种上市不久而应用较多的新型乳化剂聚乙二醇硬脂酸酯 (Solutol-HS 15) 现已广泛用于脂肪乳注射液中, 如丙泮尼地注射剂 Panitol。相对于传统的乳化剂, Solutol-HS 15 易在乳滴表面形成紧密的混合膜, 使其在不同电解质和 pH 值中的稳定性均高于仅以磷脂为乳化剂的产品, 而且用 Solutol-HS 15 作乳化剂的胶体型脂肪乳载体能够耐受冷冻-融化循环, 这种特殊的性质可用于冻干产品的研发, 因此该乳化剂具有很广泛的使用范围^[18]。

2.4 中药乳剂

目前已研制出诸多疗效显著的中药静脉注射乳剂, 具有使用方便、稳定性好、生物利用度高等特点。上市的康莱特、鸦胆子乳和莪术油等中药脂肪乳注射剂在国内临床实践中已应用了 10 年以上, 治疗效果良好。

唐斌斌等^[19]在连翘萜烯脂肪乳制备工艺研究

中, 以高压乳匀法制得脂肪乳, 其粒径均匀, 并通过急性毒性实验测得萜烯类挥发油的 LD₅₀ 为 4.2~5.7 mL/kg, 而萜烯类脂肪乳的 LD₅₀ 为 6.8~7.6 mL/kg, 证明连翘萜烯制成脂肪乳后毒性有所降低。

Zhao 等^[20]以多西紫杉醇为模型药物制备了静脉注射用脂肪乳, 通过药动力学研究证明, 与多西他赛注射液相比其体内分布和体内外相关性均未改变, 但生物利用度显著提高, 同时通过长期毒性试验证明不良反应明显降低, 且可以逆转。

中医药是中华民族的瑰宝, 我国有非常丰富的中草药资源, 很多中草药均含一定量的植物油或芳香油, 如苏子油、香薰油、藿香油、川芎油、当归油、黑加仑油等, 相信从这些中草药中一定可以开发出更多具有治疗作用的新型脂肪乳产品, 促进我国传统中药制剂的发展。

3 结 语

与脂质体比较, 脂肪乳的制备工艺简单、载药量高、包封率大、安全性好、给药方便, 而且在组织分布上与脂质体相似, 许多脂质体的研究都适用于载药脂肪乳。但作为一种新型的给药载体, 脂肪乳制剂还存在一些问题, 如物理稳定性差、易产生聚集及絮凝现象等。随着对脂肪乳制剂研究的不断深入以及辅料和制剂设备的不断发展, 未来应该以寻找更多适合脂肪乳制剂的油相及乳化剂为研究方向, 开发更多不同给药途径的产品, 延长体循环时间, 其中局部 (眼、鼻腔、肺部) 给药和阳离子脂肪乳是目前研究热点。总之, 脂肪乳制剂的成功应用为难溶性及水溶性差药物的制剂开拓了一条新的途径, 具有广阔的研究前景。

参考文献

- [1] Mac F J. The development of fat emulsions [J]. *Nutrition*, 1999, 15(7/8): 641-645.
- [2] 王春龙, 江荣高, 刘建华, 等. 羟基喜树碱脂肪乳的光照稳定性及其在家兔体内的药动力学和肝靶向性 [J]. *中草药*, 2008, 39(5): 696-699.
- [3] 刘建华, 江荣高, 王春龙, 等. 利用脂肪乳载体提高羟基喜树碱的胰腺靶向性 [J]. *中草药*, 2008, 39(6): 844-847.
- [4] 潘小平, 吴 萍, 林立东. 比色法测定阿诺宁脂肪乳注射剂中总内酯 [J]. *中草药*, 2007, 38(11): 1658-1659.
- [5] 崔纯莹, 李曦萌, 刘 虎, 等. 海豹油阳离子脂肪乳的制备与稳定性研究 [J]. *医药导报*, 2009, 28(12): 1606-1609.
- [6] Shi S, Chen H, Cui Y, *et al.* Formulation, stability and

- degradation kinetics of intravenous cinnarizine lipid emulsion [J]. *Int J Pharm*, 2009, 373: 147-155.
- [7] Zhao D, Gong T, Fu Y, *et al.* Lyophilized cheliensis A submicron emulsion for intravenous injection: characterization, *in vitro* and *in vivo* antitumor effect [J]. *Int J Pharm*, 2008, 357(122): 139-142.
- [8] 马守栋, 李明春, 梁东升, 等. 尼莫地平干乳的家兔口服生物利用度研究 [J]. *中国实用医药*, 2009, 4(3): 3-5.
- [9] Liu Y, Lin X, Tang X. Lipid emulsions as a potential delivery system for ocular use of azithromycin [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2009, 35(7): 887-896.
- [10] 孟慧, 许勇. 穿心莲内酯自乳化软胶囊的制备和溶出度评价 [J]. *药学实践杂志*, 2010, 28(3): 184-185.
- [11] Mandawgade S D, Sharma S, Pathak S, *et al.* Development of SMEDDS using natural lipophile: Application to β -artemether delivery [J]. *Int J Pharm*, 2008, 362(1/2): 179-183.
- [12] Yue P F, Yuan H L, Li X Y, *et al.* Development and optimization of intravenous puerarin emulsions formation by a novel complex-phase inversion-homogenization technology [J]. *Chem Pharm Bull*, 2007, 55(11): 1563-1568.
- [13] 岳鹏飞, 袁海龙, 杨明, 等. 葛根素亚微乳的制备及表征 [J]. *药学学报*, 2007, 42(6): 649-655.
- [14] Yeeprae W, Kawakami S, Higuchi Y, *et al.* Biodistribution characteristics of mannosylated and fucosylated O/W emulsions in mice [J]. *J Drug Target*, 2005, 13(8/9): 479-487.
- [15] Tamilvanan S, Schmidt S, Muller R H, *et al.* *In vitro* adsorption of plasma proteins onto the surface (charges) modified-submicron emulsions for intravenous administration [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2005, 59(1): 1-7.
- [16] Seok M K, Hae Y N, Taehwan N, *et al.* *In vivo* time-dependent gene expression of cationic lipid-based emulsion as a stable and biocompatible non-viral gene carrier [J]. *J Controlled Release*, 2008, 128(1): 89-97.
- [17] Goldstein D, Sader O, Benita S. Influence of oil drop let surface charge on the performance of antibody-emulsion conjugates [J]. *Biomed Pharmacother*, 2007, 61(1): 97-103.
- [18] Rhee Y S, Park C W, Nam TY, *et al.* Formulation of parenteral micro-emulsion containing itraconazole [J]. *Arch Pharm Res*, 2007, 30(2): 114-123.
- [19] 唐斌斌, 郝保华, 岳奇峰, 等. 连翘萜烯脂肪乳制备工艺研究 [J]. *中成药*, 2008, 30(10): 1458-1461.
- [20] Zhao M M, Su M, Lin X, *et al.* Evaluation of docetaxel-loaded intravenous lipid emulsion: pharmacokinetics, tissue distribution, antitumor activity, safety and toxicity [J]. *Pharm Res*, 2010, 27(8): 1687-1702.

《中国药理学杂志》2012 年征订启事

《中国药理学杂志》是我国药学界创刊最早、发行量较大、反映我国药理学各学科进展和动态的最具权威性和影响的综合性学术核心期刊之一。读者群为高、中级药理学工作者以及其他医药卫生人员。内容包括药理学各学科, 辟有院士笔谈、专家笔谈、综述、论著(包括重大新药创制、生物技术、中药及天然药物、药理、药剂、临床药理学、药品质量及检验、药物化学)、药物与临床、新药述评、药学史、药学历人物、药事管理、学术讨论、科研简报等栏目。创刊 58 年来在医药卫生界享有很高声誉。连续 3 次荣获国家期刊奖, 3 次荣获中国科协优秀科技期刊一等奖。2007 年获“百种杰出学术期刊”称号。2006—2011 年连续 6 年被评为“中国科协精品期刊工程项目资助期刊”。被美国《化学文摘》(CA)、荷兰《医学文摘》(EM)、《国际药理学文摘》(IPA) 收录, 加入中国学术期刊光盘版, 进入北大中文科技期刊目录(核心期刊)。欢迎广大医药工作者积极订阅。

地址: 北京市朝阳区建外大街四号建外 SOHO 九号楼 1803 室 邮编: 100022

电话: (010) 58699280/75/76/78/79 传真: (010) 58699295

网址: www.zgyxzz.com.cn 电子邮箱: zgyxzz@cpa.org.cn

邮发代号: 2-232 定价: 每期 30 元, 全年 720 元(半月刊)