# 静脉注射用载药脂肪乳的应用及研究近况

梁新丽　赵国巍　刘红宁　管雪静　廖正根
（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**　通过检索静脉注射用载药脂肪乳近年来的应用研究方面的国内外文献，并对其进行分析、归纳，从其形成机制、制备方法、应用及研究的进展等方面进行综述，并指出静脉注射用载药脂肪乳具有较好的开发前景和临床应用价值。

**关键词**　注射；载药脂肪乳；应用

**Application and Recent Research Development of Lipid Emulsions Injection**

Liang Xinli, Zhao Guowei, Liu Hongning, Li Zhe, Guan Xuejing, Liao Zhenggen
(*Key Laboratory of Modern Preparation of TCM* (*Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine*, *Ministry of Education*, *Nanchang* 330004, *China*)

**Abstract**　By searching the literature on application of drug-loaded lipid emulsion injection published in recent years, the research summarized formation mechanism, preparation method, application prospect and research progress of drug-loaded lipid emulsion injection, and reveals the promising research and development potentials and clinical application.

**Key Words**　Injection; Drug-Loaded Lipid Emusion; Application

**中图分类号**：R94　　**文献标识码**：A　　**doi**：10.3969/j.issn.1673－7202.2015.03.006

静脉注射是一种快捷有效的给药方式，经此方式进入体内的药物不经过胃肠道，不受消化液和食物的影响，因此，作用可靠、迅速。然而，由于给药途径的特殊性，静脉注射剂除了对辅料有严格的限制外，还要求其具有较好的溶解性，因此，对于疏水性药物注射剂的研发具有一定的难度和挑战性。而目前无论是从天然药物中分离纯化得到的单体化合物或是合成得到的合成药物，大部分药物溶解度都低于 0.1 mg/L，由于药物溶解度的限制，妨碍了注射给药的实施。在静脉注射剂中改善药物溶解问题的方法主要有：使用混合溶剂法、制备胶束[1-2]与脂质体[3-5]、环糊精包合物和 o/w 型静脉注射乳剂[6-7]等。但使用混合溶剂的主要缺点是使用的有机溶液大部分具有毒性；制成胶束目前的研究较多，但该类制剂在体外是胶束，注射进入体内由于血液的稀释可能会改变胶束的结构，破坏胶束达不到制剂设计的目的；脂质体制备工艺复杂，实际大生产具有一定的困难且造价高昂（如两性霉素 B 脂质体 AmBisome 1300 美元/d，而溶液剂 Fungizone 仅为 24 美元/d）；且环糊精包合辅料本身会引发不良反应，引发脾肿大和共济失调等。

O/W 型静脉注射乳剂始于营养型静脉注射乳剂的研究开发，最早是作为一种安全的能量补给剂，1962 年瑞典成功开发静脉注射脂肪乳 Intralipid，自此，该剂型得到广泛应用。随着临床治疗需要的增加以及相关研究的深入，目前静脉注射乳剂也日趋广泛地被用作药物特别是难溶性药物载体。难溶性药物往往具有一定的亲脂性，以脂肪油为基质，将其溶解或增溶于适宜的油相，被磷脂膜包封的微粒体分散系。含药脂肪乳具有许多独特的优点：提高脂溶性药物溶解度，适用于难溶性药物制备成注射给药的制剂类型；由于乳剂对药物的包裹作用药物毒性小、安全性好；工艺较简单，工业化大生产可行；制剂能够耐受高压蒸汽灭菌；载药量用可以减小静脉给药对血管的刺激性；使用的注射用辅料主要有精制植物油和卵磷脂，对人较脂质体高。因此，含药脂肪乳作为新型给药载体的应用前景十分广阔。目前国内外已有多种载药脂肪乳制剂先后上市，临床疗效很好，主要品种有前列地尔 E1、地西泮、全氟碳、丙泊酚、异丙酚、依托米酯、两性霉素、阿昔洛韦、替拉扎特、紫杉醇、薏苡仁油、鸦胆子油等[8]。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，近年来药学研究者进行了许多卓有成效的研究，推动了载药脂肪乳剂的发展。

基金项目：江西省科技支撑计划（编号：2010BSB02602）；江西省“卓越工程师”培养计划（编号：zygcs003）；江西省卫生厅项目（编号：2012A036）

作者简介：梁新丽（1979—），女，河南民权人，博士，讲师，研究方向：药物新剂型与新技术
通信作者：廖正根，电话：（0791）87119190，Fax：（0791）87118658，E-mail：paln7@163.com

## 1 静脉脂肪乳的形成机制

脂肪乳(亚微乳)介于乳剂和微乳之间,由于分散度大,有利于药物吸收,且具有淋巴定向输送和靶向定位作用。其在过程中乳化时形成的膜多半为单层膜、复合凝聚膜或液晶膜,其形成比普通乳需要做更大的功。

1.1 单层膜理论 表面活性剂作乳化剂时往往在油-水界面形成单层膜(monolayerfilm),并明显地降低界面张力或界面能,从而使系统的稳定性大大提高;此外,形成的单层膜在乳滴周围起机械性的保护作用,膜上有电荷又有电的斥力,都阻止乳滴的聚集合并而使乳剂稳定。例如用大豆卵磷脂或 Pluronic F6 做成全氟碳注射用脂肪乳,具有乳滴小,加热灭菌也不被破坏,稳定的特点。

1.2 复合凝聚膜理论 脂肪乳处方中大多使用混合型乳化剂,使用混合型乳化剂可形成更结实的复合凝聚膜(complex condensed film),即由两种或两种以上的乳化剂组成的密集的界面膜,还可以调节 HLB 值。这两种或多种乳化剂处于界面的两边,也可混合组成界面膜。

1.3 液晶相膜理论 恰当地选配市售的卵磷脂,使其带负电和不带电的磷脂有合适的比例,就可在乳剂中形成液晶相界面层。欧汝静等[9]研究磷脂对三酰甘油乳剂的稳定作用,用大豆油、卵磷脂、甘油以及水制成的脂肪乳,加热灭菌后稳定性反而提高。

## 2 制备方法

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。几种常用及新开发的载药脂肪乳的制备方法如下。

2.1 两步乳化法[10] 在适当的温度下,将药物和/或乳化剂溶于油相中,将水溶性成分溶于水相,水相及油相加热到适宜温度后(一般 70 ~ 80 ℃),在高速搅拌下制得粗乳。再将粗乳经高压均质机乳化,调节 pH 值到 7 ~ 8,过 0.45 μm 滤膜除去粗乳滴及碎片,热压灭菌,即得细分散的脂肪乳。如药物或其他成分易于氧化,则上述各步都应在氮气氛围下进行,若药物对热不稳定,则可采用无菌操作。Sabine Brosel 等通过对乳化剂在高压乳化过程中的作用机理研究,指出改良均质管路能得到较好的乳剂。均质过程是整个工艺中决定最终乳剂质量的关键步骤。相同压力下,乳剂的粒径随着均质次数的增加而减小。粒径分布随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。

2.2 超声法 超声法是一种直接乳化的方法,即将油水两相混合后,不经粗乳的制备工艺,直接在一定超声功率下制备载药乳。Medina J 等[11]在超声功率 90 W 下连续超声 20 min,然后以每秒 10% 的速度将超声功率降至 55 W,直至乳剂的温度在(20 ± 2)℃,制备了 1.0 mg/mL 的劳拉西泮静脉注射乳。其使用该法制得的乳剂粒径均在 300 nm 以内,并且 7 个月内粒径基本没有变化。

2.3 干乳制备技术 脂肪乳以属热力学不稳定体系,产品在贮存和放置过程中易发生分层、破裂、漂油现象,而且在液态下,乳剂中的辅料容易发生氧化分解,特别是注射用乳剂一般贮存有效期都较短,为 1 年半左右。因此,冉海东等[12]在制备的粗乳中加入冻干保护剂,调节 pH 至合适的范围后,经高压均质可得平均粒径约为 164 nm 的乳剂,再于冷冻干燥制备脂肪乳干品,所得脂肪乳冻干品中含水质量分数为 1.5% ~4%。常用的冻干保护剂有海藻糖、葡萄糖、乳糖、麦芽糖、PVP、氨基酸等,其中海藻糖所用质量浓度为 5% ~10%。

2.4 SolEmul 技术 难溶性药物分两类,一类是难溶于水,但有一定的脂溶性,另一类是在油水两相中溶解度都很差,针对这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。他们指出,尽管在理论上难溶性药物从水相进入磷脂层取决于油水分配系数,但药物在水溶性差的同时,其溶出速度也很慢,这时起限速步骤的因素就是难溶性药物的溶出过程。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。牛砚涛等[13]先后以酒石酸长春瑞滨为模型药物,采用 SolEmul 技术制备成静脉注射乳剂,其粒径为 200 nm,产品放置 18 个月仍保持稳定。Liu 等[14]使用该技术制备的阿奇霉素载药脂肪乳。结果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。

2.5　其他　Yue 等[15]改进了 SolEmul 技术,为增强药物的亲脂性,先将油水均不溶的药物与乳化剂磷脂制成磷脂复合物,然后将药物复合物溶于油相中,经高速剪切搅拌、微射流高压匀质技术制备脂肪乳。该方法主要通过制备复合物以改善药物的油水分配性质,使药物主要分布于磷脂膜或油相中,提高乳剂的载药量、包封率和稳定性。适用于油水难溶性药物。其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 电位明显变化。而 SolEmul 技术制备的相应脂肪乳包封率仅为(62.4 ± 1.13)%,且稳定性较差。

## 3　脂肪乳的质量评价指标

3.1　粒径　粒径及其分布是乳剂的最重要特性之一。粒径及其分布与稳定性密切相关,粒径分布是影响乳剂稳定性的关键因素,也是评价乳剂稳定性的重要指标。乳剂的粒径越小、分布越窄,越有利于乳剂的长期稳定[16]。

3.2　界面膜　乳滴的增大是乳剂不稳定性的主要原因,而聚结又是乳滴增大的主要机制,在乳剂中导致乳滴发生聚结的原因即是由于乳滴间界面膜的破裂。因此,界面膜的厚度及强度直接决定了乳滴的变形、破裂、聚结速率,最佳的界面膜厚度及硬度将避免微粒的破裂增大,有助于乳剂的稳定。应用混合乳化剂可提高界面膜的强度和紧密性。

3.3　黏度　黏度也是影响乳剂稳定性的重要因素。分散相黏度影响乳滴的聚集,分散相黏度高时,可减缓乳滴的聚集;连续相的黏度会影响乳滴的沉降与碰撞,可以阻止分散乳滴的沉降,阻止乳滴的布朗运动,防止相互碰撞。研究表明,界面黏度越高,乳滴聚结速度越低;同时较高的界面黏度可减缓界面膜的消耗,助于乳剂的稳定。因此,往乳剂中常加入水溶性纤维素等增稠剂,有助于乳剂的稳定。

3.4　ζ 电位　脂肪乳滴表面的负电荷是防止脂肪乳滴间聚合和提高脂肪乳稳定性的重要因素之一。脂肪乳剂如果有绝对值较高的 ζ 电位,可使得乳滴间有较大的斥力,有利于乳剂的稳定。ζ 电位来源于磷脂的离解,使乳滴带负电,其电荷大小依电离强度而定;带电的液滴靠近时,产生排斥力,使得乳滴难以聚结,因而可提高了乳状液的稳定性。此外,卵磷脂中某些磷脂的电离明显受体系 pH 值的影响,此时体系的 pH 值会影响 ζ 电位,进而影响脂肪乳系统的稳定性。

3.5　界面张力　乳剂的稳定性与乳滴界面张力没有直接联系。但在乳剂的匀化过程中,较低的界面张力有利于乳滴的分裂,有利于细小乳滴的形成,可得到较好的乳剂。降低界面张力是形成乳剂并保持稳定的有利因素但不是决定因素。

## 4　静脉注射用脂肪乳的应用

相对于口服和眼用脂肪乳,静脉注射乳剂因起效快、生物利用度高的特点和胶体分散系统的低毒、靶向等优点[10,17-18],而备受关注。随着该类产品制备技术的日臻成熟,其商品开发潜力巨大,近年来其开发的热点主要集中在以下几类。

4.1　难溶性的抗癌药物　国内外已开发出紫杉醇、瘤可宁、鸦胆子油、去甲斑蝥素、顺铂等众多抗癌药物的静脉注射乳产品。一些抗癌药物必须通过注射途径给药,但是由于水溶性差、不良反应大等问题又限制了其经静脉给药。这类抗癌药物注射液大多是通过大量使用助溶剂或表面活性剂来增溶药物,易产生溶血等不良反应。含药脂肪乳类似于其他胶体给药系统,将药物包裹在油滴中,不仅避免了大量使用助溶或增溶剂带来的负面作用,还可以通过对乳剂的表面修饰,增强其对肿瘤组织的主动靶向作用[19],因此,极大地减小了药物的不良反应,提高了疗效。

4.2　抗炎药物　理想的抗炎药物是在给药后对炎症部位产生快速、持久的作用,注射给药易达到快速要求,静脉注射用脂肪乳剂中的油滴可以被巨噬细胞大量吞噬,因此将抗炎药物制成乳剂,静脉注射后容易聚集于炎症部位,实现靶向给药的目的[20]。屠祎惺等[21]制备了非甾体抗炎药物氟比洛芬酯静脉注射微乳,药动学实验结果表明,该微乳的体内平均滞留时间高于普通注射液,延长了药物在体内的作用时间,从而使其疗效可以更加持久。Seki 等[22]用大豆油 - 蛋黄卵磷脂(1∶1,50 g/L)制备了地塞米松棕榈酸酯脂肪乳,载药量为 4 g/L,粒径为 25 ~ 50 nm,静注后的组织分布表明该乳剂主要靶向肝肾,而组织清除率低。

4.3　麻醉药物　手术用麻醉药物要求起效快,术后不良反应小,但由于一些麻醉药水溶性差,亲脂性强,因此对于这类药物开发注射剂具有一定难度。如麻醉用药异丙酚,由韩国 Daewon 制药公司研发并上市的异丙酚纳米乳 Aqafol,主要制剂成分为 Solutol HS15 和乙醇,研究结果显示其药效与常规注射制剂相当,但其能有效减轻常规注射制剂引起的注

射部位的疼痛[23]。

4.4 中药有效成分 中医药是中华民族的瑰宝，化学工作者从中药及其他天然药物中分离出许多有效的单体成分，但许多成分具有溶解度差的特点，导致后期有效的药物制剂的开发具有较大的难度，对于此类药物，将其开发成静脉注射用脂肪乳具有较好的前景。目前已研制出诸多疗效显著的中药静脉注射乳剂，如鸦胆子油乳注射液、去氢骆驼蓬碱注射乳液、康莱特注射液（薏仁油的乳剂）等，均是目前临床广泛使用的中药静脉注射乳剂产品[24-26]。黄芪甲苷对病毒性心肌炎具有良好的治疗作用，但口服生物利用度仅为 2.2%，该化合物在油中、水中均不易溶，刘爱娜等[27]采用高压均质法制备的黄芪甲苷脂质微乳，平均粒径约为 178.4 nm，ζ 电位为 -29.7 mV，包封率约有 88.02%。

## 5 结语

静脉注射脂肪乳剂作为给药载体，可以减少药物的不良反应，增大药物的溶解度，增强药物的靶向性及缓释效应，进一步提高药物临床疗效。随着制备工艺的不断完善，载药脂肪乳存在的粒径、灭菌及稳定性等难题已基本得以解决，为实现其工业化生产提供了有力的保证。

静脉注射用载药脂肪乳的未来研究方向是，寻找更多适合静脉注射用的油相及乳化剂，提高药物的载药量，提高乳剂的靶向性，延长其体循环时间。随着静脉注射纳米乳研究的不断深入与发展，该剂型必将在今后的临床应用中更多地展现其独特的治疗价值。

**参考文献**

[1] 张峻颖，余霜，张雷，等. 姜黄素 Pluronic F127 载药胶束的制备及其胶束化行为的 NMR 分析[J]. 中国实验方剂学杂志，2013，19(24)：1-3.

[2] 李伟泽，赵宁，师湘月，等. 胶束增溶技术在含挥发油中药巴布剂试生产中的应用研究[J]. 中草药，2013，44(19)：2677-2680.

[3] 吴慧琴，兰天，许玉珍，等. 白藜芦醇三甲醚脂质体的制备及其质量评价[J]. 中草药，2012，43(9)：1746-1750.

[4] 张子豫，贾丽君，龚建刚，等. 紫杉醇长循环脂质体的制备及其药动学研究[J]. 食品与药品，2009，11(1)：14.

[5] 赵雯，张宏，卢婷利，等. 水难溶性药物的载体材料研究进展[J]. 材料导报，2010，24(5)：67-70.

[6] 曹运朝，廖正根，梁新丽，等. 丹参酮 IIA 脂微球与丹参酮 IIA 磺酸钠注射液的药动学与组织分布比较研究[J]. 中草药，2013，44(15)：2105-2111.

[7] Xinli Liang, Mengliang Zhu, Yunchao Cao, et al. Preparation, Characterization evaluation of Tanshinone IIA lipid microspere and comparative study of pharmacokinetics with Sodium Tanshinone IIA Sulfonate injection[J]. Advanced Materials Research Vols, 2013(781-784): 1044-1051.

[8] 王文刚，郭晓华，武向峰. 注射用紫杉醇亚微乳的制备及其性质考察[J]. 解放军药学学报，2013，29(2)：113-117.

[9] 欧汝静，关世侠，李庆国，等. 丙泊酚中链脂肪乳的制备和表征[J]. 中国新药杂志，2013，22(19)：2314-2318.

[10] 逯荻，任晓文，王博，等. 载药脂肪乳剂的研究进展[J]. 现代药物与临床，2011，26(5)：339-343.

[11] Medina J, Salvado A, Pozo AD. Use of ultrasound to prepare lipid emulsions of lorazepam for intravenous injection[J]. Int J Pharm, 2001, 216: 1-8.

[12] 冉海东，孙宁云，张军东，等. 前列地尔纳米乳冻干工艺研究[J]. 亚太传统医药，2014，10(7)：34-37.

[13] 牛砚涛，董文娜，唐星，等. 酒石酸长春瑞滨亚微乳注射液的稳定性[J]. 沈阳药科大学学报，2013，30(3)：165-171.

[14] 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.

[15] 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.

[16] Gallegos C, Partal P, Franco JM. Droplet-size distribution and stability of lipid injectable emulsions[J]. Am J Health Syst Pharm, 2009, 66: 162-166.

[17] 胡海英，张丽娜，张正全，等. 小鼠体内 2-甲氧基雌二醇静脉乳剂的药动学及组织分布特征[J]. 郑州大学学报，2011，46(1)：100-103.

[18] 焉兆利，王萍，王飞，等. 鸦胆子油注射液治疗脑胶质瘤的临床观察[J]. 社区医学杂志，2009，7(8)：57-58.

[19] Jang J H, Kim C K, Choi H G, et al. Preparation and evaluation of 2-(allylthio) pyrazine-loadwd lipid emulsion with enhanced tability and livertageting[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2009, 35: 363-368.

[20] 吴燕，李冬梅，徐超斗，等. 氟比洛芬酯脂微球注射液的制备及其质量评价[J]. 中国药学杂志，2013，48(21)：1847-1851.

[21] 屠祎惺，方源，黄小音，等. 氟比洛芬酯脂微球的制备及其在兔体内的药物动力学评价[J]. 华东理工大学学报，2013，39(6)：681-683.

[22] Seki J, Sonokea S, Saheki A, et al. Ananometer lipid emulsion, lipid nano-sphere(LNS®), as a parenteral drug carri-erfor passive drug targeting[J]. Int J Pharm, 2004, 273(1-2): 75-83.

[23] Kim K M, Choi B M, Park S W. Park S W. Pharmacolinetics and pharmacodynamics of propofol microemulsion and lipid emulsion after an intravenous bolus and variable rate infusion[J]. Anesthesiology, 2007, 106(4): 924-934.

[24] 胡梦玮，姚扬伟，王海琴. 鸦胆子油乳剂对 43 例肺癌化疗患者疗效及免疫功能的影响[J]. 实用肿瘤杂志，2011，26(3)：306-308.

[25] 孙茂，付希婧，高鹏，等. 康莱特注射液有效性安全性及经济性评价研究[J]. 药物经济学研究，2013，30(5)：313-320.

[26] 何进，郭涛，孙学惠，等. 大蒜油静脉注射乳剂大鼠体内组织分布的研究[J]. 中国药学杂志，2010，45(20)：1567-1571.

[27] 刘爱娜，陈昊，唐星. 黄芪甲苷脂质微球注射液的制备及其物理稳定性研究[J]. 中国药剂学杂志，2009，7(4)：290-298.

（2015-02-02 收稿 责任编辑：洪志强）