

文章编号：(2009)04-0356-09

## 微乳及其在药学中应用

王金铃, 孙进, 何仲贵

(沈阳药科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110016)

**摘要**：系统地综述了微乳的制备方法、质量评价, 对微乳作为药物载体在口服、经皮、鼻腔及其他给药途径中的应用加以论述, 同时对微乳色谱在药物分析中的应用进行介绍, 并对微乳的发展趋势进行了展望。

**关键词**：药剂学；微乳；制备；稳定性；微乳电动色谱；薄层色谱

**中图分类号**：R 94      **文献标志码**：A

微乳 (microemulsion, ME)是由油相、水相、表面活性剂以及助表面活性剂在适当比例下自发形成的一种透明或半透明的、低黏度的、各相同性且热力学稳定的油水混合体系。一般由表面活性剂和助表面活性剂共同起稳定作用。微乳的粒径一般在 10~100 nm 范围内, 属于胶体分散体系。微乳的乳滴多为球形, 大小比较均匀, 外观为透明液体, 加热或离心也不能使之分层, 多属热力学稳定体系。

微乳与传统的乳剂和胶束溶液在成分和结构上有很多相似之处, 在宏观上微乳液与普通乳状液有着根本的区别: 普通乳状液是热力学不稳定体系, 分散相质点大, 不均匀, 外观不透明, 由表面活性剂或其他乳化剂维持动态稳定。微乳液是热力学稳定体系, 分散相质点很小, 外观透明或近似透明, 经高速离心分离不发生分层现象, 含有增溶物的胶团溶液也是热力学稳定的均相体系, 因此在稳定性方面, 微乳液更接近胶团溶液。从分散相质点大小来看, 微乳液正是胶团和普通乳状液之间的过渡物, 因此它兼有胶团和普通乳状液的性质。

### 1 微乳的制备

微乳形成的 3 个基本条件: 1) 油水界面上短暂的表面张力为负值; 2) 有高度流动性的界面膜; 3) 油相与界面膜上的表面活性分子之间的渗透作用及相互联系。

#### 1.1 基于相图的自发乳化法

制备微乳的第一步是确定处方, 微乳体系各成分确定后, 可通过三元相图找出微乳相形成区域, 从而确定微乳成分的用量。从相图中确定合适的处方后, 将各成分按比例混合即可制得微乳。此过程中, 各成分的加入顺序不会影响微乳的形成。通常 W/O 型微乳比 O/W 型微乳容易制备。

#### 1.2 转相乳化法

先将 O/W 型表面活性剂在油相中溶解或熔化, 在缓慢搅拌条件下以细射流方式将预热的水相加入热的油相中, 随着水相体积的增加, 连续相从油相转变为水相, 从而制得 O/W 型微乳, 此法称为

**收稿日期**：2009-02-26

**基金项目**：国家重点基础研究发展规划项目(2009CB930300)

**作者简介**：王金铃(1985-), 女(汉族), 辽宁辽阳人, 硕士研究生; 何仲贵(1965-), 男(汉族), 宁夏盐池人, 教授, 主要从事药剂学研究, Tel. 024-23986321, E-mail hezhonggui@gmail.com。

转相微乳法。如果将油相加入水相且选用 W/O 型表面活性剂时，则是 O/W 型微乳转变成 W/O 型微乳。因此转相乳化法成乳的先后过程为增溶、液晶形成、凝胶状初乳形成以及最终形成微乳。转相乳化法制备的微乳其稳定性与液滴大小和表面活性剂的 HLB 值及用量有关。

### 1.3 相转变温度(phase inversion temperature, PIT)乳化法

聚氧乙烯型非离子表面活性剂的 HLB 值在温度的影响下可发生改变而导致制备的微乳转相，当温度升高时，聚氧乙烯链与水分子之间的氢键被破坏，溶解度下降，原有的乳化性质发生变化而使 O/W 型转变成 W/O 型或使 W/O 型转变成 O/W 型。利用此特点，在转相温度时制备，可得到比较理想的微乳。在高于相转变温度时形成 W/O 型微乳，在低于相转变温度时形成 O/W 型微乳，而低于相转变温度时的油-水界面张力最低。因此，在该温度时制备微乳，可得到非常细小的分散液滴，从该温度冷却即形成 O/W 型微乳。最适表面活性剂的 PIT 值应高于微乳储存温度 20 ~ 60 ；而 W/O 型微乳的最适表面活性剂的 PIT 值应低于储存温度 10 ~ 40 ，这样制得的微乳在放置期间就不宜发生转相。

### 1.4 机械法(外界供能制备方法)

为减小表面活性剂用量增大而产生的毒性，获得理想粒径的微乳，必须使用高压乳匀机等设备供能进行乳化。一般需进行两步乳化：第一步，用高速混合器制得粗乳；第二步：用高压乳匀机乳化。由于高压乳匀机对粗乳的进一步分散会使温度升高，因此乳化前需对粗乳进行冷却。

目前比较有效的乳化设备是高压均化器和微射流乳化器。日本学者<sup>[1]</sup>研究发现使用其他乳化装置不能调制的微乳液，采用高压均化器进行乳化则可顺利地制备相应的微乳；并且使用高压均化器还可以大幅减少表面活性剂的用量，满足了希望减少表面活性剂用量的要求。微射流乳化器是利用微射流乳化技术，采用连续式混合、分散、乳化的方法，制得相体稳定、粒子细微均一的精细微乳。同常规乳化技术相比，可以大大降低乳化剂、分散剂的投入量，只需最低限度加热。这些乳化设备使用方便快捷，并且可以根据需要调整工艺条件来满足对制剂粒径大小的要求。

## 2 微乳的质量评价

微乳给药系统有口服、注射、透皮吸收等多种途径，其质量评价指标尚无统一标准。下列评价微乳物理稳定性的方法，可用于评价微乳的质量。

### 2.1 微乳的形态及粒径大小分布

微乳微观形态应为圆球形，可通过电镜观察其微观形态、确定微乳体系的形成情况以及是否达到平衡。通常微乳粒径的大小均匀，一般在 10~100 nm。对微乳作长期留样观察或加速试验时，在不同时间取样测定微乳的粒径大小，通过粒径分布的变化情况，对贮存期内微乳稳定性作出评价，若微乳的粒径随时间的延长而增大或粒径分布发生改变，说明微乳不稳定。

### 2.2 黏度和折光率

黏度和折光率可以区别或检查微乳的纯杂程度。微乳的折光率一般使用阿贝折光仪，依照折光率测定法(《中华人民共和国药典》2005 版附录 VI F)测定；微乳的黏度用旋转式黏度计，依照黏度

测定法第一法(《中华人民共和国药典》2005 版附录 VI G)测定,两者均在恒温 20 条件下测定。微乳的黏度对其应用特别是注射方式给药的乳剂有一定影响,黏度过大不利于制备和使用。

### 2.3 微乳的类型

鉴别微乳类型常采用离心法<sup>[2]</sup>、稀释法、染色法<sup>[3]</sup>和电导法。离心法是在 1 500~2 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 10 min,观察其是否分层或是否维持澄清,如仍维持澄清可判定为微乳;稀释法的原理是如果微乳能被水大量稀释则为 O/W 型,如能被油大量稀释则为 W/O 型;染色法是根据油溶性染料苏丹红在微乳中呈红、水溶性染料亚甲蓝在微乳中呈蓝色,通过观察红色或蓝色的扩散快慢来判断微乳的类型,若红色扩散快于蓝色则为 W/O 型微乳,反之为 O/W 型微乳,当扩散速度相同时则为双连续型微乳;电导法是通过测定微乳电导率的变化来确定微乳的类型,开始制备时微乳的含水量较低,电导率也比较低,随着含水量的增大,溶液的电导率上升加快,此时形成的是 W/O 型微乳,其连续相为油相。当溶液电导率随含水量的增加缓慢上升,并有明显的拐点出现,且溶液的黏度增大时,形成的是凝胶或液晶结构;当含水量足够大时,溶液的电导率达到最大值;当含水量超过一定值时,电导率开始下降,因为在此区域,含水量的增加使微乳液滴浓度降低,相当于稀释作用。此时连续相为水相,形成的是 O/W 型微乳<sup>[4-5]</sup>。

### 2.4 影响微乳稳定性的因素

微乳稳定性考察指标通常包括粒径、外观、澄清度及主药的含量等。微乳粒径与其稳定性密切相关,且与其治疗 and 安全性有关,在制备微乳制剂时要依据用药目的和给药途径,选择适合的粒径大小。微乳成品粒度若细腻而均匀,则微乳稳定;反之,则不稳定。影响这些指标的因素有表面活性剂、分散相浓度、储存条件等。由于微乳是由表面活性剂组成的系统,当温度升高超过该体系中表面活性剂的昙点时,微乳体系变浑浊,表面活性剂从微乳中析出;当温度降低至昙点,该体系重新变澄清,说明微乳只要在组分比例适当的情况下,就可以自发形成,不需要外界做功。表面活性剂的 HLB 值及用量对微乳稳定性起着至关重要的作用。微乳分散相的质量分数一般小于 50%,当分散相的质量分数大于 74% 时,微乳容易转相或破裂。储存温度是影响微乳稳定性最重要的因素之一,温度越高,粒径变化越大。储存时间的延长也会使微乳的分散逐渐趋向不稳定。此外,乳化时的温度、机械力、时间、内外相和表面活性剂的混合顺序等均对微乳的稳定性有一定的影响。

## 3 微乳的应用

### 3.1 微乳在药物制剂中的应用

#### 3.1.1 微乳口服给药制剂

微乳作为口服给药的载体,可以提高难溶性药物的溶解度和生物利用度,口服给药后可经淋巴吸收,从而克服了首过效应以及大分子药物通过胃肠道上皮细胞膜的障碍,使药物可以直接被机体利用,多数情况下其吸收比片剂或胶囊剂更迅速、更有效。该剂型很适合儿童和不能吞服固体制剂的患者服用。微乳作为药物载体最突出的优点是可以提高难溶性药物或蛋白质类大分子药物口服制剂的生物利用度。5-氟尿嘧啶(5-Fu)属于抗代谢抗肿瘤药,其毒性较大,有一定的水溶性,脂溶性

差。李文浩等<sup>[6]</sup>以肉豆蔻酸异丙酯-单辛/癸酸甘油酯为乳化剂、无水乙醇为助乳化剂制成 W/O 型微乳，与其普通溶液相比，该微乳毒性降低，肠吸收明显增大，90 min 时 5-Fu 微乳的累积吸收量是 5-Fu 溶液的 3 倍。蚯蚓纤溶酶是水溶性蛋白，用于治疗心血管疾病，口服生物利用度相当低，而将其制成 W/O 型微乳其生物利用度是原来的 208 倍<sup>[7]</sup>。布洛芬丁香酚酯口服微乳能降低由布洛芬引起的胃溃疡发生率，口服布洛芬微乳和布洛芬溶液后，两者的  $AUC_{0-12}$  分别为  $(270.31 \pm 58.32) \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $(155.07 \pm 39.77) \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ ，微乳的血药浓度提高 1.64 倍，生物利用度有所提高<sup>[8]</sup>。

### 3.1.2 微乳经皮给药制剂

微乳不但可以提高制剂的载药量和稳定性，延长药物的作用时间，提高生物利用度，而且由于微乳表面张力较低，容易润湿皮肤，使角质层的结构发生变化，增加角质层脂质双层流动性，破坏其水性通道，降低角质层的屏障作用，使药物易于穿透角质层被人体吸收，还可以减少药物的全身毒副作用，使用药更加安全。表面活性剂的浓度和微乳粒子大小对药物的透皮吸收有影响。长春西汀微乳经皮制剂<sup>[9]</sup>性质稳定，药物在其中的溶解度为  $(10.5 \pm 1.5) \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ，是其在水中溶解度  $(5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1})$  的 2 100 倍，体外经皮稳态渗透流量为  $(15.0 \pm 2.5) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ，经皮稳态渗透流量显著增大，安全稳定。李熙等<sup>[10]</sup>以无水乙醇/聚氧乙烯蓖麻油为混合表面活性剂、油酸油脂为油相制备青藤碱微乳，经皮给药稳定性好，透皮渗透效果好，平均透皮速率为  $(32.238 \pm 1.13) \mu\text{g} \cdot (\text{cm}^2 \cdot \text{h})^{-1}$ ，具有很强的透皮能力，研究显示，薄荷脑、冰片和肉豆蔻酸异丙酯可以作为促渗透剂用于青藤碱经皮吸收制剂。黄亮<sup>[11]</sup>采用 Franz 扩散池，建立了利多卡因制剂体外经皮渗透试验方法，比较微乳和酞剂的皮肤渗透能力，结果表明利多卡因微乳体外透皮性优于其酞剂，且在一定范围内与含药量呈线性依赖关系。

### 3.1.3 微乳鼻腔给药制剂

鼻腔黏膜细胞上有许多小绒毛，可大大增加药物吸收的有效表面积，药物吸收后直接进入体循环，无肝脏首过效应，加之鼻腔上皮细胞下有许多毛细血管和丰富的淋巴网，通过鼻腔给药而起到全身治疗的效果。结合微乳本身固有的特殊结构而制成的鼻腔给药微乳，可以增加药物的溶解度，促进药物吸收，提高药物的生物利用度，还可为脑部疾病的治疗提供一条新途径，而且给药方便，以滴入或喷入方式给药，患者可自行完成。鼻腔给予地西洋微乳制剂后 10 min 血药浓度即可达到峰值  $(0.1194 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$ ，且其血液中绝对生物利用度为 44.83%，鼻腔给药后的  $AUC_{\text{brain}}/AUC_{\text{plasma}}$  始终高于静脉给药，鼻腔给药的脑靶向性优于静脉注射<sup>[12]</sup>。张志奇<sup>[13]</sup>以 Labrafil M 1944CS、Cremophor RH-40、乙醇、水为处方，制得 O/W 型鼻腔给药微乳，溶解度是其固有溶解度的 2 783 倍，绝对生物利用度为 32.4%，明显高于大鼠口服给药的生物利用度(1.2%)，且可提高其脑摄取率。

### 3.1.4 微乳注射给药制剂

微乳具有热力学稳定性，可进行过滤除菌和热压灭菌，其黏度较低，将水难溶性药物制成微乳注射给药，可以减少注射时的疼痛，因微乳的特殊结构，药物被包封于乳滴中，给药后药物缓慢的释放，所以注射用微乳具有一定的缓释和靶向作用。此外，微乳注射剂还有注射体积小、容易制备、稳定性好、避免药物降解等优点。黄芩注射微乳<sup>[14]</sup>以 OP 为乳化剂、丙三醇为助乳化剂、油酸油脂为油相，按质量比 4 4 2 2 58 混合，黄芪总皂苷平均载药量为  $13.54 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ，体外释放具有

一定程度的缓释作用。张学农等<sup>[15]</sup>采用对紫杉醇溶解性较高的三辛酸甘油酯-三丁酸甘油酯(质量比1:1)为油相,以卵磷脂为乳化剂、乙醇为助乳化剂制备微乳,考察其急性变态反应。结果显示:紫杉醇微乳的变态反应和死亡率明显低于紫杉醇注射剂。

### 3.1.5 微乳眼部给药制剂

滴眼剂由于眼角膜屏障、泪液稀释和鼻泪管消除等原因易造成大量药物损失,即使药物未损失,由于在眼角膜前区的滞留时间短,因此药物在眼部的吸收差、生物利用度低。将药物制备成微乳滴眼剂,可以弥补上述缺点,并且微乳稳定,易灭菌。以聚氧乙烯蓖麻油-丙二醇为混合表面活性剂制备的地塞米松眼用微乳<sup>[16]</sup>的乳滴平均粒径为36.8 nm,经离心(13 000 r·min<sup>-1</sup>, 30 min),外观稳定,高温、强光条件下考察10 d,乳滴粒径、pH值和含量均未见显著变化,对家兔的眼部组织无刺激性。蒋文娟等<sup>[17]</sup>采用自微乳化方法制备的环孢素A眼用微乳,药物平均浓度为(0.498±0.025) mg·mL<sup>-1</sup>,平均粒径为(20.5±1.0) nm,初步稳定性试验表明,其含量、pH值和平均粒径均无明显变化。

### 3.1.6 其他剂型

目前微乳也用于制备固体脂质纳米粒,同其他方法相比,微乳液法制备的纳米微粒具有以下特点:1) 通过选择适当的微乳液体系或者改变过程参数可以控制产物粒径的大小及形状。2) 通过选择不同的表面活性剂对粒子表面进行修饰,可获得所需要的特殊物理、化学性质的纳米微粒。3) 由于粒子表面包覆一层或几层表面活性剂分子,不易聚结,得到的有机溶胶稳定性好,可以较长时间放置。4) 纳米粒子表面的表面活性剂层类似于一个“活性膜”,该层可被相应的有机基团取代,从而制得特殊的纳米功能材料。5) 纳米微粒表面的包覆,改善了纳米材料的界面性质,显著地改善了其光学、催化及电流变学等性质。6) 利用微乳液法制备的前驱体可以在较低的煅烧温度下形成所需的晶相。Caboi等<sup>[18]</sup>以卵磷脂-丁醇(质量比1:1)为混合乳化剂,甘油三棕榈酸酯为油相,加入水,选择合适的比例制备微乳,将热微乳在磁力搅拌下分散于冷水中,用于制备脂质纳米粒。毛世瑞等<sup>[19]</sup>采用硬脂酸为油相、卵磷脂为乳化剂、乙醇为助乳化剂,蒸馏水为水相,按不同的比例混合制备微乳,将选择的适宜微乳分散到冷水中制备了固体脂质纳米粒。因此可知,微乳化技术制备固体脂质纳米粒是可行的。

微乳也可作为溶液提取中药成分,杨华等<sup>[20]</sup>将微乳液作为提取液加热提取丹参,丹参酮A和丹酚酸B的提取率均可以达到70%以上,与用体积分数为50%和95%的乙醇以及药典法(乙醇+水提取)相比,微乳液提取可以不使用乙醇,并能同时提取丹参中的水溶性和脂溶性成分,提取率与药典法基本相当。说明微乳液作为提取液加热提取丹参,克服了水作为提取液对脂溶性成分提取时提取率低的缺点,同时可以简化工艺流程,节约能源,提高提取效率。

## 3.2 微乳在药物分析中的应用

### 3.2.1 微乳电动色谱法

微乳电动色谱法(microemulsion electrokinetic chromatography, MEEKC)是使用微乳作为分离介质的一种电泳模式,各离子组分以及中性组分依据在微乳油相与水相缓冲液之间的分配系数的差异而实现分离的,具有电泳和色谱的双重机制。因而微乳电动色谱不仅具有分离效率高、分析速度快、

试样耗量少的优势，而且不受液相色谱法在色谱柱 pH 耐受范围方面的限制，具有可调节参数多、可同时分析的样品范围宽等特点，因此微乳电动色谱广泛用于天然产物、多肽、蛋白质、核酸等的分析。MEEKC 最重要的用途之一就是测定化合物的疏水性，通过迁移时间可以估算油水分配系数 ( $\log P$ )。 $\log P$  是表征化合物亲脂性的参数， $\log P$  测定中常用的微乳是 SDS-丁醇-庚烷-缓冲液体系，需要指出的是：使用 MEEKC 测定的  $\log P$  值都是指分子型化合物的  $\log P$  值，因离子型化合物与带电的微乳液滴间具有库仑力作用，故需要保持溶质在缓冲液中以分子状态存在。Klotz 等<sup>[21]</sup>测定了 80 多种溶解性能各异的杀虫剂的油水分配系数，研究表明 MEEKC 是间接测定疏水常数的一个相当好的方法。MEEKC 也用于手性化合物的分离，Aiken 等<sup>[22]</sup>首次将 MEEKC 用于手性化合物的分离，将(2*R*, 3*R*)-*di-n*-丁基酒石酸盐作为非水溶性的手性选择剂加入到微乳介质中，成功地分离了麻黄素消旋体。

目前，微乳电动毛细管色谱已应用到中药指纹图谱的建立中，李楠等<sup>[23]</sup>采用 MEEKC 对 14 批不同来源的掌叶大黄样品进行指纹图谱研究，其结果与毛细管区带的电泳(CZE)结果相似，因而 MEEKC 作为中药质量评价的有效手段之一，为中药指纹图谱的研究开辟了新途径。

### 3.2.2 微乳薄层色谱法

微乳与胶束皆属缔合体，均为无色透明、低黏度的热力学稳定体系，但微乳与胶束相比，具有更大的增溶量和超低的界面张力，因而更有利于对待测组分进行分离鉴定。在微乳色谱中，溶质在固定相、油或水连续相及内核和界面膜等多相之间进行分配。色谱过程中，由于吸附、分配、静电、疏水、立体构型、萃取与反萃取等可能的效应，导致各物质迁移速率不同而使  $R_f$  值存在差异<sup>[24]</sup>。

康纯等<sup>[25]</sup>以十二烷基硫酸钠-正丁醇-正庚烷-水微乳液作为展开剂，通过聚酰胺薄层色谱，分离检测了 41 种生物碱。结果表明，当微乳为水包油型和油水双连续型(含水量 15% ~ 60%)时，生物碱的  $R_f$  值多在 0.2~0.8 之间，各生物碱  $R_f$  值的差异明显，分离效果好，灵敏度高，斑点集中，操作方便，重现性好。梁淑芳<sup>[26-27]</sup>等以 SDS-正丁醇-正庚烷-水按质量比为 3.9 : 5.2 : 0.9 的比例组成微乳液作为展开剂，分离火棘、沙棘及山楂。崔淑芬<sup>[28]</sup>采用体积分数( )为 50%的甲醇提取甘草有效成分群，以微乳液为展开剂在聚酰胺薄膜上展开，结果表明，甘草微乳薄层色谱可避免供试液的繁琐“清洗”步骤，展开过程影响参数少、容易控制。微乳薄层色谱与传统薄层色谱相比重现性好、选择性和分辨率高。由于微乳薄层色谱具有操作简便、快速、准确、价廉、重视性好、信息量大的特点，非常适合于中草药的科学研究和工业生产中的质量控制。

### 3.2.3 微乳液相色谱

以微乳作为流动相的 HPLC 法的优点是：微乳能对疏水性组分增溶，有利于复杂样品(溶解度、酸碱性和极性差别很大的药物)的分离，应用范围宽；用常规流动相通常需要进行梯度洗脱的样品，采用微乳流动相等度洗脱即可完成分离，能降低分析成本，缩短分析时间；微乳作流动相可控操参数较多，容易改善溶质的保留行为，提高分离度；此外，微乳的光学透明性可使用紫外末端吸收波长(最低可达 190 nm)分析无生色团的样品，微乳流动相对温度变化不敏感，色谱峰重现性好。上述优点使微乳在药物分析中日益显示出应用潜力，是普通 HPLC 法较好的补充。由于微乳对亲水、亲

脂性化合物均有较强的溶解能力,样品与微乳和固定相吸附层之间存在着疏水、氢键、静电等多种作用力,因此,微乳液相色谱主要应用于复杂混合物的分离、制剂分析、生物样品分析。Marsh等<sup>[29]</sup>使用3.3%( )的SDS、6.6%( )的S-丁醇-0.8%( )的辛醇-0.05%( )的三氟乙酸微乳体系,用等度洗脱的方式成功地分离了4个中性、3个碱性、2个酸性和1个两性化合物。制剂稳定性考察的一个重要内容是所建立的方法要能够将合成的或降解的杂质从主成分峰和辅料峰中分开,El-Sherbiny等<sup>[30]</sup>用0.15 mol·L<sup>-1</sup>的SDS-10%( )的丙醇-1%( )的辛醇-0.02%( )的磷酸[含0.3%( )的三乙胺,pH=7.0]微乳分离了氟桂利嗪和它的4个降解产物。El-Sherbiny等<sup>[31]</sup>还利用微乳可以溶解蛋白质的性质,用2%( )的SDS-10%( )的丁醇-1%( )的辛醇-0.02 mol·L<sup>-1</sup>的磷酸溶液[含0.3%( )的三乙胺]微乳将血浆和尿中的布美他尼和醋丁洛尔简单稀释(质量比1:1)并离心后,直接进样,进行荧光法检测,测得血浆和尿中的布美他尼和醋丁洛尔的检出限和定量限分别是0.02、0.1 mg·L<sup>-1</sup>和1、5 mg·L<sup>-1</sup>。由此可见,用微乳作流动相可以实现直接进样分析生物样品而无需对生物样品进行前处理,但值得注意的是,这种直接进样方法虽然简单,由于没有样品的浓缩过程,只有在样品浓度较高时才能采用,不适合用于浓度低和检出限低的样品。

#### 3.2.4 其他

除了以小球填充的传统色谱填充材料的固定相之外,目前使用的固定相还有制成原位水凝胶、固态疏松整体等。Kell等<sup>[32]</sup>制备了含有甲基丙烯酸丁酯的原位聚合连续微乳,并用其作为固定相制备了毛细管电泳的整体柱,研究结果显示,流动相可以通过色谱柱,制备的整体柱能够分离邻苯二甲酸酯的简单试验混合物,但柱效偏低。与传统的十八烷基硅烷填充柱相比,整体柱具有制备时间缩短、使用同一批微乳能够同时制备许多毛细管等优势。前期的柱试验结果显示原位聚合连续微乳用作毛细管电泳固定相的潜在可能性,但是为了提高柱效,尚需作进一步的柱优化试验<sup>[33]</sup>。

## 4 展望

微乳作为一种新型的药物释放载体,具有透明、稳定、吸收完全、靶向给药等特点,同时可提高药物疗效,降低药物的毒副作用,临床价值日益提高,具有较大的潜力和广阔的应用前景。但它也存在一些问题:微乳界面波动性对其结构稳定性的影响;表面活性剂和助表面活性剂等材料的毒性、刺激性问题;如何根据不同的主药选择合适的处方;微乳的稀释等。因此,需要国内外药学工作者进一步系统地考察微乳作为药物载体的性质,并加以应用。微乳色谱作为普通色谱的补充,其优势在于能对复杂组分进行分离,尤其是对疏水性物质的增溶作用,但是除了微乳电动色谱相对应用较多外,其他色谱几乎极少被应用,因而需要进一步探索和尝试。综上,微乳作为一种新载体在药学领域中将有更广阔的应用前景。

#### 参考文献:

- [1] 杨锦宗, 兰云军. 微乳状液制备技术及其发展状况[J]. 精细化工, 1995, 12 (4): 7-11.
- [2] SCHECHTER R S, BOURREL M. Microemulsions and related systems[M]. New York: Marcel Dekker, 1998 : 1-200.
- [3] HO H O, HSIAO C C, SHEU M T. Preparation of microemulsions using polyglycerin fatty acid esters as surfactant for

- the delivery of protein drugs [J]. *J Pharm Sci*, 1996, 85(2):138-143.
- [4] 杨根生, 施介华, 徐敏, 等. CTAB /异辛烷/正丁醇/水微乳状液的相行为及其结构转变的研究[J]. *浙江工业大学报*, 2002, 30(1): 71-74.
- [5] 张柯萍, 蔺胜照, 陈国广, 等. 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.
- [6] 李文浩, 何应. 5-氟尿嘧啶口服微乳的制备及其大鼠肠吸收作用研究[J]. *中国药房*, 2008, 19(7): 501-503.
- [7] CHENG M B, WANG J C, LI Y H, et al. Characterization of water-in-oil microemulsion for oral delivery of earthworm ibrinolytic enzyme[J]. *J Controlled Release*, 2008, 129 ( 1 ): 41-48.
- [8] 赵秀丽, 陈大为, 胡海洋, 等. 口服布洛芬丁香酚酯微乳在大鼠体内药动学研究[J]. *中国药学杂志*, 2008, 43(7): 532-534.
- [9] 李华, 潘卫三, 吴振, 等. 长春西汀微乳的优化及其理化性质的考察[J]. *药学学报*, 2004, 39(9): 681-685.
- [10] 李熙, 沈琦, 刘玉亭, 等. 青藤碱微乳体外透皮特性的研究[J]. *中成药*, 2008, 30(8): 1119-1122.
- [11] 黄亮, 陈志良, 李国峰, 等. 利多卡因酊剂和微乳剂体外经皮渗透性实验研究[J]. *南方医科大学学报*, 2007, 27(4): 541-543.
- [12] LI L L, NANDI I, KIM K H. Development of an ethyl laureate-based micromulsion for rapid-onset intranasal delivery of diazepam [J]. *Int J Pharm*, 2002, 237(1/2): 77-85.
- [13] ZHANG Q Z, JIANG X G, JIANG W M, et al. Preparation of nimodipine loaded microemulsion for intranasal delivery and evaluation on the targeting efficiency to the brain [J]. *Int J Pharm*, 2004, 275(1/2): 85-96.
- [14] 余东升, 姚昶, 潘立群. 黄芪注射液浓缩液微乳的制备及其体外释放实验评价研究[J]. *山东中医药大学学报*, 2007, 31(2): 148-151.
- [15] 张学农, 唐丽华, 严学莹, 等. 紫杉醇自乳化微乳的制备及其在大鼠体内的药动学[J]. *中国新药与临床杂志*, 2005, 24(4): 294-298.
- [16] 林艳琼, 甘勇, 甘莉, 等. 地塞米松眼用微乳的研究[J]. *中国药学杂志*, 2006, 41(5): 358-362.
- [17] 蒋文娟, 徐群为. 环孢素 A 眼用微乳的制备及稳定性初步研究[J]. *中国医药工业杂志*, 2007, 38(5): 351-353.
- [18] CABOI F, LAZZARI P, PANI L, et al. Effect of 1-butanol on the microstructure of lecithin/water/tripalmitin system [J]. *Chem Phys Lipids*, 2005, 135(2): 147-156.
- [19] 毛世瑞, 王燕芝, 纪宏宇, 等. 微乳化技术制备固体脂质纳米粒[J]. *药学学报*, 2003, 38(8): 624-626.
- [20] 杨华, 邓茂, 易红. O/W 型微乳用于提取中药丹参的实验研究[J]. *中国中药杂志*, 2008, 33(22): 2617-2622.
- [21] KLOTZ W L, SCHURE M R, FOLEY J P. Determination of octane-water partition coefficients of pesticides by microemulsion electrokinetic chromatography [J]. *J Chromatogr A*, 2001, 930(1/2): 145-154.
- [22] AIKEN J H, HUIE C W. Use of a microemulsion system to incorporate a lipophilic chiral selector in electrokinetic capillary chromatography[J]. *Chromatographia*, 1993, 35(7/8): 448-450.
- [23] 李楠, 潘红, 丁绍东. 微乳电动毛细管色谱在掌叶大黄指纹图谱上的应用[J]. *分析实验室*, 2008, 27(9): 69-72.
- [24] 吾敏之. 胶束色谱法及其在药物分析中的应用[J]. *中国药学杂志*, 1992, 27(12): 743-746.
- [25] 康纯, 闻璃毓, 丁仲伯, 等. 微乳液在生物碱薄层色谱分析中的应用[J]. *分析化学*, 2000, 28(2): 137-141.

- [26] 梁淑芳, 马绒利, 马柏林. 火棘黄酮类化合物的提取及微乳薄层色谱分离鉴定[J]. 西北林学院学报, 2003, 18(3): 60-62.
- [27] 梁淑芳, 马耀光, 马柏林. 山楂黄酮的薄层色谱分离鉴定研究[J]. 林产化学与工业, 2003, 23(4): 86-88.
- [28] 崔淑芬, 王小如. 微乳薄层色谱及其在中药甘草指纹图谱质量控制方面的应用研究[D]. 厦门: 厦门大学. 2006.
- [29] MARSH A, CLARK B, ALTRIA K. Oil – in – water microemulsion high performance liquid chromatographic analysis of pharmaceuticals [J]. *Chromatographia*, 2004, 59(9/10): 531-542.
- [30] EL-SHERBINY D T, EED M I, EL-WASSEEF D R, et al. Analysis of flunarizine in the presence of some of its degradation products using micellar liquid chromatography(MLC) or microemulsion liquid chromatography (MELC) application to dosage forms [J]. *J Sep Sci*, 2005, 28(2): 197-202.
- [31] EL-SHERBINY D T, EL-ASHRY S M, MUSTAFA M A, et al. Evaluation of the use of microemulsions as eluents in high-performance liquid chromatography [J]. *J Sep Sci*, 2003, 26(6/7): 503-509.
- [32] KELLY J F, NEIL R C, STEPHEN A C, et al. Polymerized bicontinuous microemulsions as stationary phase for capillary electro-chromatography effect of poresize on chromatographic performance [J]. *J Chromatogr A*, 2004, 1044(1): 245-252.
- [33] 陈培栋. 微乳色谱应用研究进展[J]. *中国药房*, 2007, 18(34): 2706-2707.

## Microemulsions and its applications in pharmacy

WANG Jin-ling, SUN Jin, HE Zhong-gui

(*School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China*)

**Abstract:** The preparation methods, quality evaluation of the microemulsions were systematically reviewed. The applications of microemulsion as a drug carrier in oral, transdermal, nasal and other routes of administrations were introduced. Meanwhile, the application of microemulsion chromatography as an analysis method in pharmacy was presented. The prospect of microemulsion was introduced.

**Key words:** pharmaceuticals ; microemulsion; preparation; stability; MEEKC; TLC

(责任编辑 秦 昕)