

文章编号: (2006)02-0044-06

静脉注射亚微乳的研究

王海凤, 王东凯

(沈阳药科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110016)

摘要 通过检索近10年来的国内外文献, 并对其进行分析、归纳, 总结出静脉注射亚微乳的分类、处方组成、制备方法及国内研究情况。指出静脉注射亚微乳必将有广阔的发展前景。

关键词: 药剂学; 综述; 静脉注射亚微乳

中图分类号: R94

文献标识码: A

早在1678年, Courten最先对静脉内给药的亚微乳剂进行了试验^[1], 虽未成功, 但却激起后人对此不断深入的研究。1961年, 经过几代人的不懈努力, 终于在瑞典成功研制开发了Intralipid并证明其安全有效, 成为脂肪乳史上的里程碑。本文从分类、处方、制备方法、国内研究情况等方面对近年来静脉注射亚微乳的研究进行综述。

1 静脉注射亚微乳的分类

亚微乳乳滴粒径介于乳剂和微乳之间, 由于分散度很大, 有利于药物吸收, 并且具有淋巴定向输送和靶向定位作用。静脉注射亚微乳从载药与否的角度可分为两类: 一类是以提供高能量与人体必需脂肪酸为目的的营养型静脉注射脂肪乳剂, 它以植物油脂为主要成分, 经加入乳化剂与注射用水而制成水包油型乳剂, 可与氨基酸输液、维生素、电解质适当配比, 是一种比较理想的静注营养剂。各国静脉注射脂肪乳剂的处方基本相同, 多以长链甘油三酸酯(LCT)为油相, 精制天然卵磷脂为乳化剂, 甘油为等渗剂, 经高压均质制成的O/W型乳剂, 如Intralipid、Liposyn II、Lipofundin等。另一类是以提高难溶性药物的溶解度、减少静脉刺激性、提高药物靶向性等为目的制成的载药型静脉注射用脂肪乳剂。近年来上市的品种主要有地西洋、异丙酚、依托咪酯、前列腺素E、棕榈酸地塞米松和脂溶性维生素、前列地尔等静脉注射乳剂, 它们多以Intralipid、Liposyn II、Lipofundin脂肪乳注射液为基本处方改进制得。目前还有很多药物处于研究中, 如盐酸布比卡因^[2]、鸦胆子油乳^[3]、粉防己碱^[4]、大蒜油^[5]、紫杉醇^[6]、伊曲康唑^[7]、两性霉素B、替拉扎特^[8]等。

2 静脉注射亚微乳的处方

2.1 油相

以往油相主要是选用植物来源的长链甘油三酯, 如大豆油、麻油、红花油、棉子油、藏红花油、玉米油等。20世纪80年代中期, 在确定了LCT脂肪乳对免疫功能有抑制作用之后^[9], 德国B.Braun公司在对长链脂肪乳剂深入研究的基础上, 创制了新一代的静脉注射脂肪乳剂——中/长链脂肪乳注射

收稿日期: 2005-11-22

作者简介: 王海凤(1981-), 女(汉族), 辽宁阜新人, 硕士; 王东凯(1962-), 男(汉族), 辽宁沈阳人, 硕士生导师, 副教授, 主要从事药物新剂型的研究, Tel.(024)23986310, E-mail wangdksy62@yahoo.com.cn。

液(Lipofundin MCT/LCT)。中/长链脂肪乳注射液的组方采用机体更易吸收的中链甘油三酸酯(MCT)作为能源,同时保留了部分LCT作为提供必需脂肪酸的来源。MCT由含有6~12个碳原子的饱和脂肪酸组成,是从椰子油水解而得的游离脂肪酸中分离出所需的脂肪酸,再与甘油酯化而得。其相对分子质量小于LCT,而水溶性却较LCT高100倍左右,MCT在体内易水解、氧化迅速,并且代谢过程简单,能够弥补LCT脂肪乳剂的不足。与LCT脂肪乳剂相比,中/长链脂肪乳可以更快地提供能量、更好地促进蛋白质合成,并且具有良好的肝脏耐受性和维持正常免疫功能的营养效果^[10]。

近年来,人们也对其他油相进行了较为深入的研究。主要有以下几种:(1) 结构三酰甘油(STG)它是通过对MCT及LCT的内酯化作用而形成的三酰甘油分子。有很多人STG静脉脂肪乳进行过研究,如Nordenstrom^[11]、Samdstrp^[12]等,大量的动物及临床试验都证明了STG脂肪乳在代谢上较物理混合的MCT/LCT脂肪乳有更显著的优势。STG脂肪乳更有利于改善氮平衡^[13],易于被清除,临床应用安全、可耐受。(2) 橄榄油(olive oil) Granato等^[14]的研究结果表明,含橄榄油的静脉脂肪乳可选择性调节免疫应答、维护机体免疫功能,并能减少炎性反应的发生。(3) 鱼油(fish oil) 鱼油中富含 ω -3脂肪酸家族中的 α -亚麻酸,不仅能降低血压,调节心血管功能^[15],还能减慢血小板的激活,并对肿瘤细胞的生长有一定的抑制作用。因此含有鱼油的脂肪乳不仅可以改善心血管病人的治疗效果,还能成为肿瘤、创伤及早期败血症的附加治疗手段^[16]。

2.2 乳化剂及附加剂

静脉注射亚微乳中最常用的乳化剂是卵磷脂、大豆磷脂、泊洛沙姆(Pluronic-F68)、Tween-80,有时也用聚氧乙烯蓖麻油、氢化蓖麻油^[17]、乙酸单甘油酯等。由于Tween-80有一定的溶血作用,故在国内上市的静脉注射亚微乳中应用甚少。在制备亚微乳过程中,使用磷脂及泊洛沙姆做复合乳化剂能使以液晶态存在的界面膜具有更高的黏弹性,提高脂肪乳的稳定性。

静脉注射亚微乳中的附加剂主要是用于调节生理环境所需的pH值和张力,包括pH值调节剂、等张剂和稳定剂,有时为了防止氧化亦可加入抗氧化剂或是还原剂。

3 静脉注射亚微乳的制备方法

3.1 两步高压乳匀法

药物和/或乳化剂溶于水相或油相中,将水相及油相加热到适宜温度后,在高速搅拌下制得粗乳,随后将粗乳冷却到20℃以下,再用两步高压乳匀机或微射流机(microfluidizer)乳化,调节pH值到7~8,过0.45 μ m滤膜除去粗乳滴及碎片,最后热压灭菌,即得细分散的亚微乳。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。这是一种最常规、应用最广泛的制乳方法。

3.2 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,在一定超声功率下制备载药乳。Medina J等^[18]在90 W下连续超声20 min,再以每秒10%的速度将超声功率降至55 W,直到乳剂的温度在 20 ± 2 ℃制备了 $1 \text{ ml} \cdot \text{ml}^{-1}$ 的劳拉西洋静脉注射乳。该法制得的乳剂粒径均在300 nm以内,七个月内粒径基

本没有变化。

3.3 SolEmul技术

难溶性药物分为两种：一种难溶于水但有一定脂溶性；另一种在油水两相中溶解性都很弱。对于前者可以采用两步高压乳匀法进行制备；但是后者却很难制成静脉脂肪亚微乳。本世纪初，Muller R H等^[19]研制开发了SolEmul技术，即将难溶性药物以微粉或是纳米晶体表面活性剂溶液的形式加入到空白乳剂中，通过多次高压均质作用，使药物晶体溶解于磷脂中。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。因而通过微粉化或是纳米技术来增大药物晶体的表面积，或通过高速剪切、搅拌作用增加溶出介质的流动速度，可以提高难溶性药物的溶出速度。Akkar A等^[20]先后以卡马西平、两性霉素B及依曲康唑为模型药物制备成静脉注射乳剂，其最大载药量可达20 mg·mL。

3.4 干乳法

静脉注射乳在生产、运输、贮存中都存在一定缺欠，比如需用大体积的水才能使油相均匀分散、贮存稳定性较差、灭菌后易出现破乳情况及磷脂易氧化降解等，尤其是当静脉脂肪乳中含有氨基酸时，即使进行了灭菌，也会增加微生物滋生的机会。为尽可能克服上述问题，早在20世纪60年代就有人制备了药物的干乳剂。干乳剂具有体积小、运输方便、稳定性高等优点。已报道的干乳剂的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途径给药中应用最多。水中难溶、油中能溶的药物都可用此法制备，如局麻药、镇静剂、抗生素、止泻药、免疫调节剂等药物只要性质相宜均可制备干乳^[21]。干乳中常用的支持剂包括甘油、甘露醇、蔗糖、葡萄糖、乳糖、乳酸钙、葡萄糖酸钙、PVP^[22]等。王鸿等人^[2]以盐酸布比卡因为模型药，考察了不同支持剂对干乳剂制备的影响。

4 静脉注射亚微乳的国内研究情况

随着人们对各种药物的不断尝试，地西洋、异丙酚、前列腺素E、棕榈酸地塞米松和脂溶性维生素等静脉注射用脂肪乳剂也已成为经典之作。国内静脉注射亚微乳的研究主要集中于减少药物刺激性（或不良反应）及增强药物靶向性，尤其是结合我国特色，对中药活性成分制乳展开了较广泛的研究。

大蒜油(garlic oil)是由百合科葱属植物生蒜(*Allium sativum* L.)的鳞茎经水蒸汽蒸馏或有机溶剂萃取后而得到的挥发油。由于其难溶于水，多以Tween-80为增溶剂，将其制备成大蒜油注射液，临床用于防治菌痢和肠炎、百日咳、肺部和消化道的真菌感染、白色念珠菌菌血症、隐球菌性脑膜炎等疾病。其疗效确切、不良反应较低、抗菌谱广、无耐药性产生。但是Tween—80导致的溶血反应不断发生，并且大蒜油具有较强的血管刺激性，鉴于此，将其制成了静脉注射乳^[23]，这样既确保了疗效，也减轻了血管刺激性；同时大蒜油包裹于内相，也掩盖其不良味道。

粉防己碱又名汉防己甲素(tetrandrine, Tet)，是从粉防己 (*Stephania tetrandra* S.Moore) 的干燥

块根中提取的一种难溶于水的亲脂性生物碱, 在抗炎、治疗高血压和肺动脉高压、抗矽肺、抗肝和肺纤维化及逆转抗癌药物多药耐药性(MDR)等方面均有较强活性。大量研究及临床实验证明, 静注脂肪乳剂除良好的肝、肺靶向性外, 对于炎症组织、高血压血管和肿瘤细胞等亦有较理想的选择亲合性, 因此将Tet载入脂肪乳剂, 可利用乳剂在体内分布的靶向性优势提高Tet对于上述多种疾病的疗效, 减小不良反应。

鸦胆子系苦木科植物鸦胆子 (*Brucea javanico* L.Merr) 的果实, 为传统中药, 具有清热解毒、杀虫止痢、腐蚀赘疣等功效。鸦胆子油乳是以鸦胆子石油醚提取物为原料, 以精制大豆磷脂为乳化剂制成的水包油型乳剂, 在临床上主要应用于肺癌、肺癌脑转移及消化道恶性肿瘤的治疗。鸦胆子油乳的主要活性成分为油酸(5%~6%)和亚油酸(2%), 与细胞膜有特异性亲和力, 能够抑制癌细胞DNA合成、破坏肿瘤细胞的生物膜结构、增强细胞的免疫功能, 有强烈的直接杀癌作用。

喜树碱对动物及人体实体瘤均有较好的疗效, 但由于对消化系统和泌尿系统的毒性影响了临床应用。为了提高组织分布的选择性, 将其制成了静脉注射乳。该制剂静脉给药后, 喜树碱在肝脏分布较高, 其药物浓度是血中药物浓度的5倍、胃和肠中的10倍、肾中的2~3倍。临床试验证明, 喜树碱静脉注射乳提高了肝靶区的药物浓度, 降低了在胃、肠及肾脏的不良反应, 使肝癌的化疗效果得以提高^[24]。

去氢骆驼蓬碱(HAR)是从蒺藜科植物骆驼蓬(*Peganum harmala* L.) 种子中提取分离得到的有效成分, 有抗菌、消炎、止痒、抗原虫等多种药理活性。去氢骆驼蓬碱静脉脂肪乳剂能改善药物在体内的组织分布特征^[25], 增强药物在肝、淋巴系统和消化道等组织的靶向性, 提高其抗肿瘤药效, 减少药物向脑组织的转运, 从而降低其对神经系统的不良反应。

榄香烯是从姜科植物莪术 (*Curcuma phaeocaulis* Valetton) 中提取的抗癌有效成分, 是我国自主研发的抗癌新药。临床应用的制剂是以 β -榄香烯为主要成分(含有少量的 α -榄香烯、 γ -榄香烯及其他萜烯类化合物)的、使用与癌细胞有很强亲合力的乳化剂特殊处理而制成的静脉注射乳^[26]。给药后主要分布于肺、脾及淋巴组织中, 以肺中浓度最高。榄香烯乳对多种肿瘤DNA、RNA及蛋白质合成均呈抑制作用, 可使癌细胞核酸含量下降, 从而影响DNA的功能; 同时它还能作用于细胞膜, 使肿瘤细胞破裂死亡。在临床上榄香烯乳用于治疗各种癌症。

此外也有人将紫杉醇^[6]、草乌甲素^[27]、齐墩果酸^[28]等制成静脉注射用脂肪乳。

5 结语

静脉注射亚微乳做为胃肠外给药的载体, 其应用技术正日益成熟。最新的脂肪乳配方(SMOF)^[29]由大豆油、中链三酰甘油、橄榄油、鱼油及维生素E物理混合而成, 能很好地调节机体的免疫功能。SolEmul技术的出现给油水两相都难溶的药物带来了希望, 将会有更多的药物被应用于乳剂中。静脉注射亚微乳不仅能减少用药的不良反应, 还能增大药物的溶解度、增强药物的靶向性及缓释效应。在此基础上对中药静脉注射乳进行研究, 更能促进中药现代化, 使之呈现出更广阔的发展前景。

参考文献:

- [1] Macfie J. The development of fat emulsions[J]. Nutrition, 1999, 15(7/8): 641–645.
- [2] WANG Hong, YANG Gang, LIANG Weng-quan. Preparation of the dry emulsion of bupivacaine hydrochloride[J]. Strait Pharmaceutical Journal (海峡药学), 2004, 16(4): 21–22.
- [3] LU Yi-tao, DONG Ying, GAO Cheng-zhi. Clinical efficiency of bruceolic oil emulsion on curing liver cancer of advanced stage[J]. Modern Preventive Medicine (现代预防医学), 2005, 32(7): 845–846.
- [4] TIAN Xu, ZHU Jia-bi, WANG Jian-song, *et al.* Preparation of tetrandrine lipid emulsion and its therapeutic effect on bleomycin-induced pulmonary fibrosis in Rats[J]. China Pharma Univ, (中国药科大学学报) 2005, 36(3): 225–229.
- [5] JIANG Wei-shi. Preparation of allicin lipid emulsion[P]. CN: 1579375, 2005–02–16.
- [6] Constantinides PP, Lambert KJ, Tustian AK, *et al.* Formulation development and antitumor activity of a filter-sterilizable emulsion of paclitaxel[J]. Pharm Res, 2000, 17(2): 175–182.
- [7] Akkar A, Muller RH. Intravenous itraconazole emulsions produced by SolEmuls technology[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2003, 56(1): 29–36.
- [8] Wang Y, Cory AL. A novel stable supersaturated submicron lipid emulsion of tirilazad[J]. Pharm Dev Technol, 1999, 4(3): 333–345.
- [9] Jarstrand C, Berghem L, Lahnborg G. Human granulocyte and reticuloendothelial system function during Intralipid infusion[J]. J Parenter Enteral Nutr, 1978, 2 (5): 663–670.
- [10] Adolph M. Lipid emulsions in parenteral nutrition[J]. Ann Nutr Metab, 1999, 43 (1) :1–13.
- [11] Nordenstrom J, Thorne A, Olivercrona A. Metabolic effects of infusion of a structured-triglyceride emulsion in healthy subjects[J]. Nutrition, 1995, 11 (3) :269–274.
- [12] Sandström R, Hyltander A, Korner U, *et al.* Structured triglycerides to postoperative patients: a safety and tolerance study[J]. J Parenter Enteral Nutr, 1993, 17 (2):153–157.
- [13] Kruiemel JW, Naber TH, van der Vliet JA, *et al.* Parenteral structured triglyceride emulsion improves nitrogen balance and is cleared faster from the blood in moderately catabolic patients[J]. J Parenter Enteral Nutr, 2001, 25 (5) :237–244.
- [14] Granato D, Blum S, Rossle C, *et al.* Effects of parenteral lipid emulsions with different fatty acid composition on immune cell functions in vitro[J]. J Parenter Enteral Nutr, 2000, 24 (2) :113–118.
- [15] Bistran B. Novel lipid sources in parenteral and enteral nutrition[J]. Proc Nutr Soc, 1997,56(1): 471–477.
- [16] Furst P, Kuhn KS. Fish oil emulsions: what benefits can they bring[J]. Clin Nutr, 2000, 19 (1): 7–14.
- [17] Ueda K, Furukawa T, Kawaguchi Y, *et al.* Prolonged circulation of menatetrenone by emulsions with hydrogenated castor oils in rats[J]. J Controlled Release, 2004, 95 (1): 93–100.
- [18] 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.
- [19] Müller RH, Schmidt S, Buttle I, *et al.* Solemuls-novel technology for the formulation of *iv* emulsions with poorly soluble drugs[J]. Int J Pharm, 2004, 269(2): 293–302.

- [20] Akkar A, Müller RH. Formulation of intravenous carbamazepine emulsions by SolEmuls technology [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2003, 55(3): 305–312.
- [21] Joseph GR, Saul LR. Lyophilized emulsion composition and method[P]. EP0211257(A2), 1990–09–04.
- [22] LIN Qiao-ping, ZHOU Jian-ping. Research and application of lipid emulsions as drug carriers[J]. *Progress in Pharmaceutical Sciences(药学进展)*, 2005, 29(8): 359–364.
- [23] GUO Tao, CHU Xiao-qin, SONG Hong-tao, *et al.* Preparation of garlic oil submicron emulsion for intravenous administration[J]. *Chinese Journal of Pharmaceuticals(中国药学杂志)*, 2005, 40(8): 602–605.
- [24] WANG Ding-ding, CHEN Jian-ming, ZHANG Yang-mei. The progress of research on therapeutic intravenous emulsions[J]. *Pharm Care and Res(药学服务与研究)*, 2005, 5(2): 157–159.
- [25] GAO Xiao-li, CHENG Li-yong, SUN Dian-jia, *et al.* Quantitative evaluation of harmine intravenous emulsion as targeted drug delivery system[J]. *Acta Pharmaceutica sinica(药学学报)*, 2000, 35(2): 142–146.
- [26] XIANG Feng. Pharmacological action and clinical application of Elemenum Emulsion[J]. *Journal of Zhangjiakou Medical College(张家口医学院学报)*, 1998, 15(3): 104–106.
- [27] XIE Bao-yuan, FANG Hui-ying, LU Min, *et al.* Bulleyacinitine A fat emulsion and its preparation method[P].CN: 1602865, 2005–04–06.
- [28] LIU Ji, WU Hai-yan, WANG A-qiang, *et al.* Oleanolic acid fat emulsion and its preparation method [P].CN: 1528322, 2004–09–15.
- [29] LIU Han-qing. The development of lipid emulsion in parenteral nutrition[J]. *Parenteral and Enteral Nutrition(肠外与肠内营养)*, 2004, 11(1): 58–60

A review of study on intravenous submicroemulsions

WANG Hai-feng, WANG Dong-kai

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

Abstract: To review the development of intravenous submicroemulsions. The recent literatures regarding the study on submicroemulsions were surveyed. we summarized the classification, composition of prescription and preparation method of submicroemulsions as drug carrier. Intravenous submicroemulsions is a very promising vehicles for future drug delivery.

Key words: pharmaceuticals; review; intravenous submicroemulsion

(本篇责任编辑：时硕坤)