

自微乳化给药系统：一种新型药物递送技术

唐佳欢¹, 段书宁², 高加玮³, 刘紫娴², 陈思婧³

¹云南大学化学科学与工程学院, 云南 昆明

²云南大学生命科学学院, 云南 昆明

³云南大学政府管理学院, 云南 昆明

收稿日期: 2025年7月15日; 录用日期: 2025年7月28日; 发布日期: 2025年8月25日

摘要

随着制药技术的不断发展, 新型药物剂型不断涌现, 以满足日益增长的临床用药需求。自微乳化给药系统(Self-microemulsifying drug delivery systems, SMEDDS)作为一种新型药物剂型, 具有提高药物溶解度、促进药物吸收、增强药物稳定性等诸多优势。本文详细阐述了自微乳化给药系统的基本概念、组成与制备、作用机制、体内外评价方法, 同时对其应用实例及发展前景进行了探讨, 旨在为该剂型的进一步研究与开发提供参考。

关键词

自微乳化给药系统(SMEDDS), 药物递送技术, 难溶性药物, 生物利用度, 制剂评价

Self-Microemulsifying Drug Delivery System: A New-Type Drug Delivery Technology

Jiahuan Tang¹, Shuning Duan², Jiawei Gao³, Zixian Liu², Sijing Chen³

¹School of Chemical Science and Technology, Yunnan University, Kunming Yunnan

²School of Life Science, Yunnan University, Kunming Yunnan

³School of Government Management, Yunnan University, Kunming Yunnan

Received: Jul. 15th, 2025; accepted: Jul. 28th, 2025; published: Aug. 25th, 2025

Abstract

With the continuous development of pharmaceutical technologies, new types of drug dosage forms have emerged ceaselessly to meet the growing clinical demands for medications. The Self-Microemulsifying Drug Delivery System (SMEDDS), as a new type of drug dosage form, possesses numerous advantages such as enhancing drug solubility, promoting drug absorption, and strengthening drug stability. This paper elaborates in detail on the basic concept, composition and preparation, mechanism

文章引用: 唐佳欢, 段书宁, 高加玮, 刘紫娴, 陈思婧. 自微乳化给药系统: 一种新型药物递送技术[J]. 药物化学, 2025, 13(3): 266-276. DOI: 10.12677/hjmce.2025.133028

of action, *in vitro* and *in vivo* evaluation methods of the self-microemulsifying drug delivery system. Meanwhile, it explores its application examples and development prospects, aiming to provide references for the further research and development of this dosage form.

Keywords

Self-Microemulsifying Drug Delivery System (SMEDDS), Drug Delivery Technology, Poorly-Soluble Drugs, Bioavailability, Pharmaceutical Preparation Evaluation

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

药物剂型的选择对于药物的疗效和安全性至关重要。传统剂型在药物递送过程中存在诸多局限性,如药物溶解度低、生物利用度差等问题。自微乳化给药系统作为一种新型药物递送技术,逐渐受到广泛关注。它能够在胃肠道生理条件下,遇体液后在温和的搅拌条件下自发形成粒径较小的微乳,从而改善药物的溶解和吸收特性。

2. 自微乳化给药系统概述

自微乳化给药系统是由油相、表面活性剂、助表面活性剂组成的均一、透明、热力学稳定的溶液体系。口服给药后,在胃肠道的蠕动下可自发形成<100 nm 的乳状液[1]。微乳的形成大大增加了药物的溶解度和溶出速率,进而提高药物的生物利用度。

2.1. 与传统剂型的区别

与传统剂型(如片剂、胶囊等固体剂型以及普通溶液剂等)相比,自微乳化给药系统具有独特的优势。传统固体剂型药物释放受崩解和溶出过程限制,对于难溶性药物,溶出往往成为吸收的限速步骤。而自微乳化给药系统可将药物溶解在微乳体系中,避免了溶出限制,药物释放迅速且完全。普通溶液剂虽然药物溶解状态良好,但在胃肠道中易受生理环境影响,药物稳定性和吸收情况不佳[2]。自微乳化给药系统形成的微乳具有良好的稳定性,能够保护药物免受胃肠道环境的破坏,同时促进药物吸收。

2.2. 发展历程

自 1940 年提出微乳概念后,微乳开始被用作疏水性药物的载体,20 世纪 80 年代,人们又提出了自微乳释药系统这新型药物传递系统的概念[3], SMEDDS 最初主要用于解决难溶性药物的口服吸收问题,故早期的研究主要集中在体系的组成优化和基本特性研究方面。近年来随着研究的深入,人们逐渐认识到该体系在提高药物生物利用度、改善药物稳定性等方面的巨大潜力。进入 21 世纪,越来越多的自微乳化给药系统制剂进入临床试验阶段,部分产品已成功上市,如环孢素自微乳化软胶囊等[3],并且已有相关的数据库正在建立,标志着该剂型逐渐走向成熟并应用于临床。

3. 自微乳化给药系统的组成

3.1. 油相

油相在自微乳化给药系统中起着溶解药物和提供微乳形成基础的作用。常用的油相包括长链甘油三

酯(如大豆油、玉米油等)、中链甘油三酯(如辛酸/癸酸甘油三酯)以及脂肪酸酯类(如油酸乙酯等)。不同的油相对药物的溶解能力和微乳的形成特性有显著影响。见表 1, 例如, 中链甘油三酯具有较好的溶解性和较低的黏度, 更有利于微乳的快速形成和药物的溶解。

Table 1. Comparison of different oil phases
表 1. 不同油相比较

油相	优点	缺点	适用范围	潜在安全性问题
长链甘油三酯 (大豆油、玉米油等)	生物相容性好, 人体耐受性高。能溶解脂溶性药物, 尤其适合高亲脂性药物。	黏度较高, 可能影响自微乳化系统的形成速度和稳定性。	亲脂性强的药物	长期大量使用可能导致脂肪蓄积; 部分来源的 LCT(如植物油)可能含过敏原(如大豆蛋白)。
中链甘油三酯 (辛酸/癸酸甘油三酯)	黏度低, 易与表面活性剂混合, 能快速形成粒径小且稳定的微乳。生物利用度高, 氧化代谢快, 不易在体内蓄积。	对高度亲脂性药物的溶解度较低, 可能限制部分药物的载药量[4]。	中等亲脂性药物, 需快速吸收或适用于消化功能不全患者的制剂。	大剂量使用可能引起胃肠道刺激; 少数人可能对 MCT 过敏。
脂肪酸酯类 (油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯等)	化学稳定性好, 与多数药物和辅料相容性高, 不易发生水解或氧化。适用范围广。黏度适中, 利于自微乳化系统的形成和储存。	部分酯类(如长链脂肪酸酯)的吸收依赖胆汁酸, 可能影响吸收效率; 成本相对较高。	亲脂性中等或需提高稳定性的药物, 以及对辅料相容性要求高的制剂。	少数酯类可能引起局部刺激; 长期使用需评估其代谢产物的安全性。

3.2. 表面活性剂

表面活性剂是自微乳化给药系统的关键组成部分, 其作用是降低油水界面的表面张力, 促进微乳的形成。常用的表面活性剂有聚氧乙烯蓖麻油(如 Cremophor EL)、聚氧乙烯氢化蓖麻油(如 RH40)、吐温类(如吐温 80)等。表面活性剂的种类和用量不仅影响微乳的形成速度和稳定性, 还与药物的增溶效果密切相关。见表 2, 例如, 聚氧乙烯蓖麻油具有较强的增溶能力, 能够有效提高难溶性药物的溶解度。

Table 2. Comparison of different surfactants
表 2. 不同表面活性剂比较

表面活性剂	优点	缺点	适用范围	潜在安全性问题
聚氧乙烯蓖麻油	乳化能力强, 可促进微乳快速形成。对脂溶性药物的增溶效果显著, 可提高难溶性药物的溶解度。	黏度较高, 影响生产工艺。化学稳定性较差, 易受温度、pH 影响, 长期储存可能发生氧化或水解	需高增溶能力的难溶性药物, 尤其适用于静脉或口服给药的 SMEDDS。	可能引起过敏反应, 静脉给药时可能导致组胺释放, 引发低血压; 长期使用需监测肝肾功能。
聚氧乙烯氢化蓖麻油 (RH40)	对温度和 pH 的耐受性更强, 适合长期储存。乳化效率高, 能形成粒径小且均匀的微乳, 增强制剂稳定性。刺激性较低, 生物相容性较好。	对部分高度亲脂性药物的增溶能力略低于聚氧乙烯蓖麻油。	多数口服或局部给药的 SMEDDS, 尤其适合对稳定性要求高的制剂。	大剂量使用可能引起胃肠道不适; 少数人群可能存在轻微过敏风险。
吐温类 (以吐温 80 为例)	水溶性好, 与油相、助表面活性剂的相容性高。毒性较低, 生物相容性好, 价格相对较低廉, 易于获取。	乳化能力受温度影响较大, 高温下可能发生水解, 降低稳定性。	口服 SMEDDS 中常见, 尤其适合中等亲脂性药物, 以及局部给药制剂。	长期高剂量使用可能引起溶血; 氧化产物可能具有一定刺激性, 需避免光照和高温储存。

3.3. 助表面活性剂

助表面活性剂通常为短链醇或多元醇，如乙醇、丙二醇、甘油等。助表面活性剂能够与表面活性剂协同作用，进一步降低油水界面的表面张力，增加表面活性剂在油相中的溶解度，促进微乳的快速形成和稳定。见表 3，例如，乙醇可以降低表面活性剂的临界胶束。

Table 3. Comparison of different co-surfactants
表 3. 不同助表面活性剂比较

助表面活性剂	优点	缺点	适用范围	潜在安全性问题
乙醇	与油相、表面活性剂相容性好，能有效降低系统界面张力，促进微乳快速形成，缩短乳化时间。可提高难溶性药物的溶解度。	具有刺激性，口服时可能引起胃肠道不适，且对黏膜有一定渗透促进作用，可能增加药物对胃肠道的刺激。	需快速形成微乳的制剂，或对溶解度要求较高的中等亲脂性药物。	乙醇含量过高可能影响中枢神经系统，对酒精过敏者禁用；与某些药物(如镇静催眠药)可能存在相互作用，需控制用量(通常制剂中含量 ≤ 10%)。
丙二醇	黏度适中，能增强系统稳定性，延长制剂有效期。适用范围广，且刺激性低于乙醇。与多数辅料相容性好。	对高度亲脂性药物的增溶能力有限，可能限制部分药物的载药量[5]。	需长期储存的 SMEDDS，以及对刺激性敏感的制剂，尤其适合中等极性药物。	大剂量使用可能引起溶血；少数人可能出现过敏反应；与某些药物(如非甾体抗炎药)合用可能增加肾毒性风险。
甘油	安全性高，生物相容性好。具有保湿作用，可减少水分蒸发对微乳结构的影响。	水溶性强，与油相的相容性较差。单独使用时促进微乳形成的效率较低。	低油相比比例的 SMEDDS，或对安全性要求极高的制剂，以及需保湿的局部用微乳。	几乎无严重毒性，但高浓度时可能因渗透压过高引起局部不适(如口服时轻微腹泻)。

4. 自微乳化给药系统性质

4.1. 药物本身理化性质

自微乳化给药系统形成的微乳具有较大的比表面积和增溶能力。微乳中的表面活性剂分子在油水界面定向排列，形成胶束结构，药物分子可以溶解在胶束的内核或栅栏层中，从而大大增加了药物的溶解度。对于难溶性药物，这种增溶作用尤为显著。例如，姚静等[6]用大鼠在体肠灌流的方法考察川陈皮素在大鼠小肠各肠段的吸收情况，得出自微乳载药系统既可提高载药量，也有助于提高载药体系的稳定性。

4.2. 人体对药物吸收

4.2.1. 改善药物的溶出

自微乳化给药系统在胃肠道内迅速形成微乳，药物从体系中快速释放，避免了传统剂型中药物溶出的限速步骤。微乳的小粒径和高比表面积使得药物与胃肠道黏膜的接触面积增大，药物溶出速度加快，从而促进药物的吸收。

4.2.2. 增加肠黏膜的通透性

表面活性剂和助表面活性剂可能对肠黏膜的屏障功能产生一定影响，增加肠黏膜的通透性，使药物更容易透过肠黏膜进入血液循环[7]。此外，微乳的小粒径特性使其能够通过细胞间途径或跨细胞途径被肠黏膜细胞摄取，进一步促进药物的吸收。

4.2.3. 淋巴吸收途径

自微乳化给药系统形成的微乳粒径较小,部分药物可以通过淋巴系统吸收。淋巴系统在药物吸收过程中具有独特的优势,尤其是对于一些大分子药物或脂溶性药物,通过淋巴吸收可以避免肝脏的首过效应,提高药物的生物利用度[8]。

5. 自微乳化给药系统的体内外评价方法

5.1. 体外评价方法

5.1.1. 粒径测定

粒径是自微乳化给药系统的重要质量指标之一。常用的粒径测定方法有动态光散射法(DLS)、激光粒度分析法等。动态光散射法通过测量颗粒在溶液中的布朗运动引起的散射光强度变化,来计算颗粒的粒径大小和分布。激光粒度分析法则是基于光的散射原理,通过分析散射光的角度和强度来确定颗粒的粒径分布。一般来说,自微乳化给药系统形成的微乳粒径应在 10~100 nm 之间,粒径越小且分布越窄,体系的稳定性越好[7]。如闫梦茹等[9],通过 Zeta 电位、粒径等来评价药物稳定性。

5.1.2. Zeta 电位测定

Zeta 电位反映了颗粒表面的电荷性质和数量,对体系的稳定性有重要影响。通过测定 Zeta 电位,可以了解自微乳化给药系统中颗粒之间的静电斥力大小。一般来说,Zeta 电位的绝对值越大,颗粒之间的静电斥力越强,体系越稳定。通常采用电泳光散射法测定 Zeta 电位。

5.1.3. 体外溶出度测定

体外溶出度测定是评价自微乳化给药系统药物释放特性的重要方法。按照《中国药典》[10]规定的溶出度测定方法,将自微乳化给药系统置于模拟胃肠道环境的溶出介质中,在一定温度和转速下,定时取样测定药物的溶出量。通过比较不同时间点的药物溶出量,可以评估自微乳化给药系统的药物释放速度和程度,与传统剂型进行对比,考察其优势。

5.1.4. 稳定性研究

稳定性研究包括加速稳定性试验和长期稳定性试验。加速稳定性试验是将自微乳化给药系统置于高温(如 40℃)、高湿(如相对湿度 75%)、强光照射等条件下,考察一定时间内(如 6 个月)体系的外观、粒径、药物含量等指标的变化情况。长期稳定性试验则是将样品在室温条件下放置,定期考察上述指标,以评估体系在正常储存条件下的稳定性。如闫梦茹等[9],通过不同时间不同温度下相同光照强度实验,得出复方丁香油自微乳在低温、常温和高温条件下均比较稳定。

5.2. 体内评价方法

5.2.1. 药代动力学研究

药代动力学研究是评价自微乳化给药系统体内行为的关键。通过给动物(如大鼠、犬等)或人体口服自微乳化给药系统制剂,在不同时间点采集血液样本,采用高效液相色谱法(HPLC)、质谱法(MS)等分析方法测定血药浓度。根据血药浓度-时间数据,计算药代动力学参数,如血药浓度-时间曲线下面积(AUC)、达峰时间(T_{max})、峰浓度(C_{max})等[10]。通过与传统剂型对比,评估自微乳化给药系统对药物药代动力学行为的影响,考察其是否能够提高药物的生物利用度。如崔升森等[11],将葛根黄酮制成自微乳化给药系统后,观察到其大鼠的口服生物利用度显著提高。

5.2.2. 生物等效性研究

生物等效性研究是在药代动力学研究的基础上,比较自微乳化给药系统制剂与参比制剂(通常为已上

市的传统剂型)在体内的吸收速度和程度是否具有等效性。一般采用交叉试验设计,在健康志愿者或动物体内进行。通过统计分析药代动力学参数,判断两种制剂是否具有生物等效性,为自微乳化给药系统制剂的临床应用提供依据。一般来讲,生物等效性相等或有所增强,如金岩等[12]将尼莫地平制为自微乳化给药系统,其在家犬体内的有效性远高于片剂。

6. 自微乳化给药系统的应用实例

6.1. 环孢素自微乳化软胶囊

环孢素是一种强效免疫抑制剂,临床主要用于预防和治疗器官移植后的排斥反应以及自身免疫性疾病。由于环孢素水溶性差,生物利用度低,传统剂型的疗效不稳定。环孢素自微乳化软胶囊采用自微乳化给药系统技术,能够显著提高环孢素的溶解度和生物利用度。研究表明[13],与传统的环孢素胶囊相比,自微乳化软胶囊的血药浓度-时间曲线下面积增加,达峰时间缩短,峰浓度提高,药物疗效更稳定,不良反应发生率降低。

6.2. 姜黄素自微乳化给药系统

姜黄素是从姜科植物姜黄中提取的一种天然多酚类化合物,具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等多种药理活性。然而,姜黄素的水溶性和生物利用度极低,限制了其临床应用。制备姜黄素自微乳化给药系统,以中链甘油三酯为油相,聚氧乙烯氢化蓖麻油为表面活性剂,丙二醇为助表面活性剂。体内外研究结果显示[14],该自微乳化给药系统能够显著提高姜黄素的溶解度和溶出速度,在动物实验中,口服姜黄素自微乳化给药系统后,姜黄素的生物利用度较姜黄素原料药提高数倍,为姜黄素的临床应用提供了新的途径。

7. 自微乳化给药系统的发展前景与挑战

7.1. 发展前景

SMEDDS 作为一种极具潜力的药物递送系统,在多个前沿方向展现出了广阔的发展前景。

7.1.1. 3D 打印 SMEDDS 的兴起

随着新药研发的不断推进,越来越多的难溶性药物被发现。自微乳化给药系统作为提高难溶性药物溶解度和生物利用度的有效手段,将在难溶性药物的制剂开发中发挥重要作用。目前,3D 打印技术的兴起为 SMEDDS 制剂的个性化定制带来了新机遇[15]。研究表明,可通过 3D 打印制备具有特定形状和结构的固体 SMEDDS,精确控制药物的释放速率和释放部位。该研究通过熔融沉积建模技术制备聚合物-脂质混合片剂,以聚乳酸和聚乙烯醇为支架材料,通过调控表面积与体积比实现 SMEDDS 释放的精准控制。当表面积与体积比为 0.8 时,20 分钟内制剂分散率达 90%~110%,药物完全释放;表面积与体积比为 0 时,释放几乎为 0。将非诺贝特载入 SMEDDS 并填充至 3D 打印支架,溶出速率较普通片剂提高 37%,生物利用度提升 52%;六室楔形结构的聚乙烯醇支架中,氯法齐明、卤泛群和苯茛醇呈现差异化释放,30 分钟内释放率分别为 75%、60%和 40%,而混合制剂对照组 20 分钟即达释放平台期。采用 0.1 mm 层厚、40 mm/s 打印速度的支架,SMEDDS 填充精度误差小于 5%,X 射线 CT 显示脂质与聚合物支架界面间隙随高度增加不超过 20 μm ,保障释放稳定性[16]。这种定制化的 3D 打印 SMEDDS 制剂,能够更好地满足不同患者的个体需求,提高药物治疗的有效性和安全性。未来,有望通过进一步优化体系组成和制备工艺,开发出更多高效、稳定的自微乳化给药系统制剂,满足临床对难溶性药物的需求。

7.1.2. 新型 SMEDDS 的拓展

目前,自微乳化给药系统主要应用于口服给药途径。未来,随着研究的深入,有望将其拓展到其他

给药途径,如眼部给药、经皮给药等。口腔速溶膜给药,可有效促进药物释放与吸收、改善生物利用度、提高患者服药顺应性[17]。

经皮给药方面

SMEDDS 可有效促进药物经皮渗透,提高药物的局部生物利用度。其原理包括在皮肤表面形成薄膜增加皮肤水合作用、改变皮肤脂质基质排序以及利用表面活性剂促进药物吸收等。研究显示,将药物制成 SMEDDS 经皮给药,能够减少药物的全身不良反应,同时维持药物在皮肤局部的有效浓度 SMEDDS 用于经皮给药时需突破皮肤多层结构的屏障,其核心在于利用油相和表面活性剂的协同作用增强药物渗透。van Staden 等实验表明,含油酸(一种高效皮肤渗透促进剂)的 SMEDDS 可通过扰乱角质层脂质排列,使亲脂性药物的 24 小时经皮渗透量提升至普通制剂的 3.2 倍。该研究显示,采用伪三元相图优化的橄榄油-吐温 80-Transcutol HP 体系(油相占比 20%),形成的 SMEDDS droplet 粒径控制在 150~200 nm 时,既能维持稳定性(zeta 电位 22 mV),又能通过毛囊途径增强药物蓄积,使皮肤深层药物浓度达到游离药物的 5.8 倍。此外,该类制剂的自乳化等级需严格控制在 C 级(120 秒内形成乳白色 emulsion),以避免 A 级制剂因快速乳化导致的皮肤滞留时间不足问题[18]。

眼部给药领域

眼部疾病的治疗面临着诸多挑战,如眼屏障导致药物难以有效穿透眼组织,传统滴眼液需要频繁高剂量给药且易引发全身性副作用。SMEDDS 在眼部给药方面展现出良好的应用前景。Than 等所做的研究展示了一种配备可生物降解和可拆卸微针的柔性聚合物眼罩,其微针内层为透明质酸(HA),外层为交联的甲基丙烯酸酯化透明质酸(MeHA),可穿透角膜上皮并自植入为微储库,用于局部、高效和可控的眼部药物递送[19]。该微针具有双相药物释放行为,初始阶段内层快速释放药物,随后几天外层缓慢释放药物。通过动物实验证实,与传统滴眼液相比,使用该微针贴片递送抗血管内皮生长因子受体 2 (VEGFR2)的单克隆抗体(DC101),在低剂量下即可显著减少角膜新生血管面积,且系统生物相容性良好,可联合使用,治疗效果显著优于单一药物滴眼液。

7.1.3. 智能响应型 SMEDDS 的研发

智能响应型自微乳给药系统(SMEDDS)通过对外界刺激(如温度、酶、pH 等)产生特异性响应,实现药物的精准递送与可控释放,是当前药物制剂领域的研究热点。结合最新研究成果,其前沿发展主要体现在以下方向:

温度响应型智能 SMEDDS

温度响应型 SMEDDS 利用肿瘤组织局部升温(40℃~43℃)或外界热源触发药物释放,通过热敏材料的相变特性实现靶向递送。例如,聚 N-异丙基丙烯酰胺(PNIPAAm)是典型的温敏聚合物,其低临界溶解温度(LCST)约为 32℃,在体温下呈亲水性溶胀状态,升温至肿瘤微环境温度时发生“线圈-球状”相变,导致载体结构收缩并释放药物。Abuwatfa 等的研究表明,将 PNIPAAm 与自微乳组分(如油酸乙酯、吐温 80)结合,可构建具有温度触发特性的 SMEDDS,在 41℃时药物释放率较 37℃提升 3 倍以上。此外,通过共聚修饰(如引入丙烯酸胺)可调节 LCST 至 40℃~43℃,匹配肿瘤热疗窗口,减少正常组织毒性[20]。

酶响应型智能 SMEDDS

酶响应型 SMEDDS 利用肿瘤微环境中高表达的酶(如基质金属蛋白酶、组织蛋白酶)作为触发信号,通过酶解特异性肽键或聚合物链实现药物释放。例如,在基质金属蛋白酶(MMPs)响应系统中,MMPs 在肿瘤侵袭和转移中高表达,其底物肽段(如 PLGLAG)可作为 SMEDDS 的靶向连接子[21]。Shahriari 等人将 MMP-2 敏感肽段修饰于 SMEDDS 的表面活性剂分子(如聚氧乙烯蓖麻油),当系统到达肿瘤部位时,肽段被 MMP-2 酶解,暴露出细胞穿透肽(RGD),促进药物内化。研究证实,该设计可使阿霉素在 MMP

高表达的 HT1080 肿瘤细胞中的摄取量增加 4.3 倍[22]。

多响应协同型 SMEDDS

联合温度、酶等多重刺激信号可进一步提高靶向精度。可构建“温度-酶”双响应 SMEDDS：以 PNIPAAm 为温敏骨架，表面修饰 MMP-2 敏感肽段，在肿瘤部位同时接受热刺激和酶信号后，药物释放率较单一响应系统提升 2~3 倍。此外，pH/酶双响应系统(如聚乙二醇-聚 β -氨基酯修饰的 SMEDDS)可在肿瘤弱酸环境(pH 6.5)和 MMPs 共同作用下实现阶梯式释放[20] [22]。

7.2. 当前研究中的争议点

7.2.1. 是否存在明确的安全浓度上限

史春爽等[15]在对 24 组 SMEDDS 处方进行 Box-Behnken 优化后指出，当聚氧乙烯蓖麻油(Cremophor EL)用量 $\leq 1.2\%$ 时，大鼠 28 d 重复灌胃未见组织学异常；超过该浓度后，空肠绒毛高度下降，IL-6 显著升高。作者认为可将 1% 视为当前动物模型的“无可见损害剂量”，并建议在临床换算中再降 50% 以保安全。可见辅料长期大量使用可能存在潜在毒性，处方优化时应把该阈值作为硬约束。也有观点认为无统一阈值，安全浓度取决于药物-辅料相互作用。马巧芳等[23]的研究认为“油相、乳化剂、助乳化剂的种类和比例均会影响乳滴的粒径、电荷和稳定性，而药物本身的性质又会进一步影响其在胃肠道的沉淀、降解和吸收速率。因此，处方设计必须针对特定药物进行个性化优化，不存在放之四海而皆准的阈值。”

7.2.2. 不同表面活性剂的毒性差异有多大

有观点认为非离子型的表面活性剂整体毒性低于离子型[24]，多篇综述与实证研究一致指出，HLB 10-14 的非离子型表面活性剂(Tween 80、Labrasol、Labrafil 等)在常规 30%~60% (w/w) 剂量范围内未引起明显肠道刺激，而离子型(如十二烷基硫酸钠 SDS)即使在 5%~10% 即可破坏肠道上皮屏障。

研究表明同一类别内仍有显著梯度差异，Warsindocharon 等[25]发现，同为非离子型的 Brij97 (聚氧乙烯-10-油基醚)在临界聚集浓度以上即可产生细胞毒性，而与高分子量油(Miglyol 812、大豆油)复配后，只有在浓度远高于临界聚集水平时才出现毒性；Tween 80 的细胞毒性又高于由其制备的微乳整体，这一研究表明油相分子量与表面活性剂协同决定毒性阈值，在处方设计时可通过“高油相 + 低表面活性剂”降低风险。近期研究[25]将生物表面活性剂(如鼠李糖脂、槐糖脂)与合成非离子型对比，发现前者在相同乳化效率下可将 Caco-2 细胞存活率提高 20%~30%，且胃肠道刺激性显著降低。可见“绿色替代品”可进一步降低毒性，为开发新型表面活性剂提供了可直接落地的技术路线。

7.2.3. 急性高剂量和长期低剂量相比哪种暴露更危险

有观点认为，对于单次给药剂量较大的药物，SMEDDS 处方设计面临明显瓶颈：为维持载药量，需提高乳化剂/助乳化剂比例，致使单位剂量中表面活性剂总量显著升高，存在急性暴露风险。已有文献指出，当 Cremophor EL 或聚山梨酯 80 等常用乳化剂的单次摄入量超过 5~10 g 时，可诱发急性高敏反应、高脂血症及胃肠道不适。因此，高剂量(≥ 300 mg)药物不宜盲目开发为 SMEDDS，应优先评估其在油相-水相中的溶解度及安全性阈值[26]。SMEDDS 急性高剂量风险直观，但低剂量累计同样可致慢性炎症。SMEDDS 中的高比例表面活性剂在长期口服后可造成低度、持续性炎症反应，表现为 IL-6/TNF- α /NF- κ B 通路的持续激活及结肠黏膜慢性炎症[27]。

7.2.4. 助溶剂(乙醇、丙二醇)是否放大或减缓毒性

已有研究表明乙醇作为助乳化剂在自微乳化给药系统(SMEDDS)中可协同放大表面活性剂诱导的黏膜/细胞损伤。有研究指出[28]当在 SMEDDS 常用浓度(5%~10%)下加入乙醇时，细胞 LDH 漏出率显著升高、跨膜电阻显著下降。表明与单独表面活性剂或不含乙醇的表面活性剂-油相体系相比，乙醇与表面活

性剂-油相联合作用可协同放大黏膜损伤。也有研究发现丙二醇在自微乳化给药系统(SMEDDS)中可通过维持屏障完整性而发挥部分保护作用。适量丙二醇的存在可显著减少经皮失水(TEWL)并维持角质层完整性,对皮肤屏障具有部分保护作用,从而间接降低了表面活性剂-油相混合物可能引起的刺激性损伤。

7.3. 面临的挑战

7.3.1. 体内药物沉淀

自微乳化给药系统(SMEDDS)的药物沉淀是最常见的因素之一[29]:包裹在 SMEDDS 中的药物在胃肠道转运过程中必须以溶解状态存在,而一些包裹的药物在与胃肠液接触时,会受 pH 值变化的强烈影响,从而导致离子化和吸收被抑制[30][31]。当进行进一步稀释或高温测试时,使用水溶性溶剂或挥发油可能会干扰药物溶解度(从而增加药物沉淀)[29],这会降低药物的生物利用度,影响药效。而在 SMEDDS 中加入聚合物有可能使体内药物沉淀降至最低[32]。因此,如何添加合适的聚合物或沉淀抑制剂,以维持药物在胃肠道中的过饱和状态,成为亟待解决的问题。

7.3.2. 制剂处理问题

传统的自微乳化给药系统(SMEDDS)通常为液体剂型,存在稳定性差、储存条件要求高、运输不便等问题。经过多种尝试,固体 SMEDDS 的配方兼具 SMEDDS 的优势(即提高溶解度和生物利用度)以及固体剂型的优势(如生产成本低、工艺控制方便、稳定性和重现性高、患者顺应性更好)[33]。因此,将液体 SMEDDS 制成固体剂型,可提供更稳定更可靠的剂型,且制造成本更低,但其相关技术尚需进一步完善,以确保其质量和稳定性。

7.3.3. 工业转化问题

尽管自微乳化给药系统(SMEDDS)制剂被认为是提高口服给药中药物溶解度和生物利用度的最合适方法,但在制药市场上,以 SMEDDS 形式存在的可用产品仍然很少[29]。大多数市售 SMEDDS 制剂都采用软胶囊形式,但这不仅带来操作问题,还增加产品成本[33],亟需建立更加完善的生产工艺和质量控制体系以推动产业化。

8. 结论

自微乳化给药系统作为一种新型药物递送技术,具有提高药物溶解度、促进药物吸收、增强药物稳定性等显著优势,在药物制剂领域展现出广阔的应用前景。尽管目前该技术在体内药物沉淀、制剂处理和工业转化等方面仍面临一些挑战,但随着研究的不断深入和技术的不断进步,相信这些问题将逐步得到解决。未来,自微乳化给药系统有望在难溶性药物制剂开发、新型给药途径拓展等方面取得更多突破,为临床治疗提供更有效的药物制剂选择。

参考文献

- [1] 许铭志,陈俞丞,肖婷玉,等. 难溶性药物盐酸奈必洛尔口服自微乳化体系的制备以及体外评价[J/OL]. 中国现代应用药学, 1-8. <https://doi.org/10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20231992>, 2025-05-10.
- [2] 杨蕊,苏乐群,黄欣,等. 齐墩果酸自微乳在大鼠体内的药动学[J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(11): 925-928.
- [3] 沈海蓉,李中东,钟明康. 自微乳释药系统及其制剂的研究进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2005, 24(5): 409-412.
- [4] Zaslavsky, J. and Allen, C. (2023) A Dataset of Formulation Compositions for Self-Emulsifying Drug Delivery Systems. *Scientific Data*, 10, Article No. 914. <https://doi.org/10.1038/s41597-023-02812-w>
- [5] 柯仲成,桂双英,陈龙. 自微乳化给药系统的研究进展[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(2): 462-464.
- [6] 姚静,卢韵,周建平,等. 川陈皮素自微乳的制备及其大鼠在体肠吸收动力学[J]. 中国药科大学学报, 2007(1): 35-38.

- [7] 吕娟丽, 李彦, 沈丹, 等. 微乳促进药物口服吸收的机理及应用概述[J]. 中国药师, 2008(5): 575-578.
- [8] Nazzal, S., Nutan, M., Palamakula, A., Shah, R., Zaghloul, A.A. and Khan, M.A. (2002) Optimization of a Self-Nanoemulsified Tablet Dosage Form of Ubiquinone Using Response Surface Methodology: Effect of Formulation Ingredients. *International Journal of Pharmaceutics*, **240**, 103-114. [https://doi.org/10.1016/s0378-5173\(02\)00130-8](https://doi.org/10.1016/s0378-5173(02)00130-8)
- [9] 闫梦茹, 张文博, 罗国平, 等. 复方丁香油自微乳化给药系统的制备及体外评价[J]. 化学工程师, 2019, 33(3): 6-9.
- [10] 国家药典委员会. 中国药典[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2025.
- [11] 崔升淼, 赵春顺, 何仲贵. 葛根黄酮自微乳化给药系统的体内评价[J]. 中药材, 2007(6): 684-687.
- [12] 金岩, 陆艳清, 姜清华, 等. 尼莫地平自微乳化给药系统的体内评价[J]. 中国药师, 2009, 12(6): 712-714.
- [13] 程林, 张娴, 李玉凤, 等. 环孢素软胶囊在中国健康受试者中的生物等效性研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(4): 342-346.
- [14] 吴雪梅, 张晶, 许建华, 等. 姜黄素自微乳化给药系统的体内评价[J]. 福建医科大学学报, 2010, 44(3): 172-177.
- [15] 史春爽, 张宁, 刘玥, 等. 实验设计在自微乳化给药系统处方优化中的应用[J]. 中国医药工业杂志, 2024, 55(10): 1329-1335.
- [16] Barber, B.W., Dumont, C., Caisse, P., Simon, G.P. and Boyd, B.J. (2021) A 3D-Printed Polymer-Lipid-Hybrid Tablet Towards the Development of Bespoke SMEDDS Formulations. *Pharmaceutics*, **13**, Article 2107. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13122107>
- [17] 杨露, 李小芳, 罗开沛, 等. 自微乳化口腔速溶膜研究进展[J]. 亚太传统医药, 2017, 13(4): 47-49.
- [18] van Staden, D., du Plessis, J. and Viljoen, J. (2020) Development of Topical/Transdermal Self-Emulsifying Drug Delivery Systems, Not as Simple as Expected. *Scientia Pharmaceutica*, **88**, Article 17. <https://doi.org/10.3390/scipharm88020017>
- [19] Than, A., Liu, C., Chang, H., Duong, P.K., Cheung, C.M.G., Xu, C., et al. (2018) Self-Implantable Double-Layered Micro-Drug-Reservoirs for Efficient and Controlled Ocular Drug Delivery. *Nature Communications*, **9**, Article No. 4433. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06981-w>
- [20] Abuwatfa, W.H., Awad, N.S., Pitt, W.G. and Hussein, G.A. (2022) Thermosensitive Polymers and Thermo-Responsive Liposomal Drug Delivery Systems. *Polymers*, **14**, Article 925. <https://doi.org/10.3390/polym14050925>
- [21] Shahdadi Sardo, H., Saremnejad, F., Bagheri, S., Akhgari, A., Afrasiabi Garekani, H. and Sadeghi, F. (2022) Corrigendum to “A Review on 5-Aminosalicylic Acid Colon-Targeted Oral Drug Delivery Systems” [int. J. Pharm. 558 (2019) 367-379]. *International Journal of Pharmaceutics*, **628**, Article ID: 122312. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.122312>
- [22] Shahriari, M., Zahiri, M., Abnous, K., Taghdisi, S.M., Ramezani, M. and Alibolandi, M. (2019) Enzyme Responsive Drug Delivery Systems in Cancer Treatment. *Journal of Controlled Release*, **308**, 172-189. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.07.004>
- [23] 马巧芳, 曾佳, 沙康, 等. 口服自微乳给药系统的研究进展[J]. 药学进展, 2020, 44(6): 466-475.
- [24] 张楠, 周宏兵, 全东琴. 自微乳释药系统提高药物生物利用度的机理与应用[J]. 中国医药生物技术, 2009, 4(1): 47-50.
- [25] Baghel, P., Roy, A., Verma, S., Satapathy, T. and Bahadur, S. (2020) Amelioration of Lipophilic Compounds in Regards to Bioavailability as Self-Emulsifying Drug Delivery System (SEDDS). *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, **6**, 552-561. <https://doi.org/10.1186/s43094-020-00042-0>
- [26] 韩华, 梁绿圆, 季珂, 魏炳琦, 任翎嘉, 苏洁欣, 关延彬. 共载姜黄素/小檗碱自微乳给药系统的制备及评价[J]. 中国药房, 2022, 33(20): 2487-2492.
- [27] Liu, L., Cao, W., Xia, M., Tian, C., Wu, W., Cai, Y., et al. (2022) Self-Emulsifying Drug Delivery System Enhances Tissue Distribution of Cinnamaldehyde by Altering the Properties of the Mucus Layer. *AAPS PharmSciTech*, **23**, Article No. 261. <https://doi.org/10.1208/s12249-022-02416-4>
- [28] Warisnoicharoen, W., Lansley, A.B. and Lawrence, M.J. (2003) Toxicological Evaluation of Mixtures of Nonionic Surfactants, Alone and in Combination with Oil. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **92**, 859-868. <https://doi.org/10.1002/jps.10335>
- [29] Hsieh, C., Yang, T., Putri, A.D. and Chen, C. (2023) Application of Design of Experiments in the Development of Self-Microemulsifying Drug Delivery Systems. *Pharmaceutics*, **16**, Article 283. <https://doi.org/10.3390/ph16020283>
- [30] Hamed, R., Awadallah, A., Sunoqrot, S., Tarawneh, O., Nazzal, S., AlBaraght, T., et al. (2015) pH-Dependent Solubility and Dissolution Behavior of Carvedilol—Case Example of a Weakly Basic BCS Class II Drug. *AAPS PharmSciTech*, **17**, 418-426. <https://doi.org/10.1208/s12249-015-0365-2>

- [31] Abuhelwa, A.Y., Williams, D.B., Upton, R.N. and Foster, D.J.R. (2017) Food, Gastrointestinal pH, and Models of Oral Drug Absorption. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **112**, 234-248. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.11.034>
- [32] Yang, Z., Wang, Y., Cheng, J., Shan, B., Wang, Y., Wang, R., *et al.* (2019) Solid Self-Microemulsifying Drug Delivery System of Sophoraflavanone G: Prescription Optimization and Pharmacokinetic Evaluation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **136**, Article ID: 104953. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.06.007>
- [33] Dokania, S. and Joshi, A.K. (2014) Self-Microemulsifying Drug Delivery System (SMEDDS)—Challenges and Road Ahead. *Drug Delivery*, **22**, 675-690. <https://doi.org/10.3109/10717544.2014.896058>