

脂质处方(Lipid-based formulations)

改善药物口服生物利用度的制胜策略



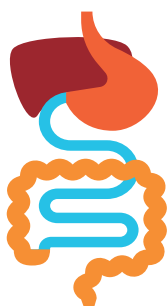
脂质辅料的独特优势

溶解度低、渗透性差、半衰期短等因素限制了一些药物的体内吸收。脂质辅料有能力克服这些障碍，并通过以下不同的机制提高药物的口服生物利用度。



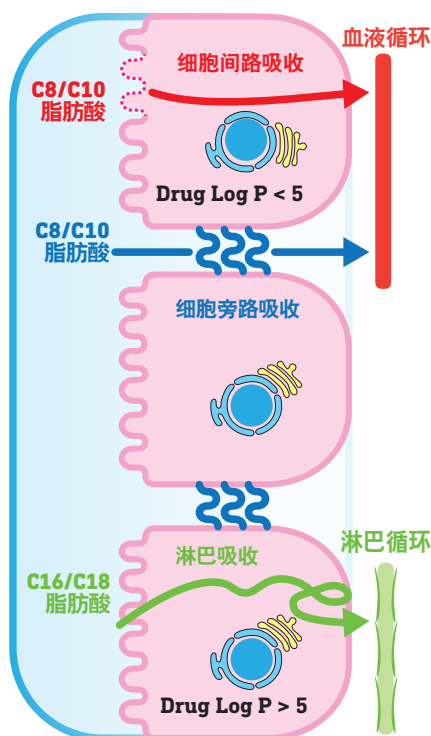
增加药物溶解度

大量关于脂质处方的科学文献显示，水溶性差的药物通常可溶于脂质辅料。



保持药物在整个消化过程中呈溶解状态

在消化酶和胆盐的作用下，脂质处方被消化并转化为一系列的微粒结构：囊泡、混合胶束等。这些微粒结构有助于保持药物在整个消化过程中呈溶解状态。最终，脂肪酸、单甘油酯和药物从微粒中分离出来并被吸收。



增加肠道渗透性

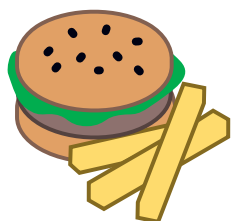
中链脂肪酸(C8-C10)可以通过以下途径促进渗透性差的药物在肠道中吸收:

- 细胞间路摄取药物，归因于细胞膜流化作用
- 细胞旁路摄取药物，通过可逆地打开细胞间的紧密连接

促进淋巴转运

促进淋巴吸收需要具备两个先决条件:

- 一般情况下，药物应具有高亲脂性(Log P > 5)且溶解于甘油三酯中(>50mg /g)
- 处方必须含有不饱和长链脂肪酸(C16-C18:1, C18:2)，通过形成乳糜微粒，将药物与脂蛋白结合，促进淋巴吸收



减少食物的影响

摄入脂质处方足以引起人体分泌胆汁和脂肪酶，其方式和程度与摄入含脂肪的食物相同。因此，禁食和进食状态的差异被最小化，食物影响可以被减少或消除。

嘉法狮提高口服生物利用度的辅料概述

我们的功能性辅料包括油相、低HLB值的表面活性剂、高HLB值的表面活性剂和溶媒。将它们组合后可以制备所有类型的脂质处方(LBF)。

脂质处方类型		HLB
I型	油相	Maisine® CC 单亚油酸甘油酯 Peceol™ 单油酸甘油酯 Labrafac™ Lipophile WL 1349 中链甘油三酸酯 1 1 1
	水不溶性表面活性剂	Lauroglycol™ FCC/90 单月桂酸丙二醇酯 Plurol® Oleique CC 497 聚甘油脂肪酸酯 Capryol® 90 单辛酸丙二醇酯 3-5 3 5
	水分散性表面活性剂	Labrafil® M 1944 CS 油酰聚氧乙烯甘油酯 Labrafil® M 2125 CS 亚油酰聚氧乙烯甘油酯 9 9 Gelucire® 44/14 月桂酰聚氧乙烯(32)甘油酯 Gelucire® 50/13 硬脂酰聚氧乙烯(32)甘油酯 Labrasol® ALF 辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯 11 11 12
II型	水溶性表面活性剂	Gelucire® 48/16 聚乙二醇(32)硬脂酸酯 14
	溶媒	Transcutol® HP 二乙二醇单乙醚
III型		

我们的自乳化辅料是“多合一”的，单一的辅料即可制备：

- II型脂质处方：Labrafil® M 1944 CS 或 Labrafil® M 2125 CS
- III型脂质处方：Gelucire® 44/14, Gelucire® 50/13 或 Labrasol® ALF

采用脂质处方的上市药品实例



- 骨化三醇
- 环孢素
- 度他雄胺
- 恩扎卢胺
- 布洛芬
- 尼美舒利




- 非诺贝特
- 布洛芬
- 异维A酸
- 奥美拉唑
- 吡罗昔康
- 替米沙坦

辅料的选择依据-从药物和剂型角度考虑

下表提供了有关辅料选择的综合建议，这些选择取决于以下因素：

- 药物对脂质辅料的亲和力、药物的理化性质和药代动力学性质
- 优选的剂型

		嘉法狮推荐的辅料选择												
		Labrafac™ lipophile WL 1349	Maisine® CC	Peceol™	Lauroglycol™ FCC 90	Pluro® Oleique CC 497	Capryol® 90	Labrafil® M 1944 CS	Labrafil® M 2125 CS	Gelucire® 44/14	Gelucire® 50/13	Labrasol® ALF	Gelucire® 48/16	Transcutol® HP
药物性质	 <p>7 — 高亲脂性 5 — 中亲脂性 3 — 低亲脂性</p>	使用植物油，或单、双和三甘油酯混合物	●	●	●									
		使用低HLB值 (≤ 9) 的表面活性剂				●	●	●	●	●				
		使用高HLB值 (> 10) 的表面活性剂和亲水性溶媒									●	●	●	●
对热敏感	优选液体辅料，室温/低温操作	●	●	●	●	● ¹	●	●	●			●		●
首过代谢高	使用不饱和长链脂肪酸，促进淋巴吸收		●	●		●		●	●					
低渗透性	使用中链脂肪酸(C8/C10)，增加小肠的渗透性							●				●		
剂型	软胶囊	优选液体/低粘度处方 考察囊壳的相容性 ²	●	●	●	●	●	●	●			●		●
	硬胶囊-液体灌装	优选液体/低粘度处方 考察囊壳的相容性 ² 使用特殊胶囊壳，防止泄露	●	●	●	●	●	●	●			●		●
	硬胶囊-固体灌装	使用半固体/固体辅料作为主要成分。 可添加不超过20%的液体辅料。 考察囊壳的相容性 ²								●	●		●	

¹ Pluro® Oleique CC 497 为粘稠的液体辅料，建议37℃条件下操作

² 我们的辅料与明胶胶囊壳和纤维素胶囊壳在所有浓度下都是相容的，除了：

- Transcutol® HP的用量要低于15%
- Labrasol® ALF 具有吸湿性，可能与某些类型的囊壳相互作用，因此对胶囊壳的配方进行系统研究，选择合适配方

成功脂质处方的开发过程

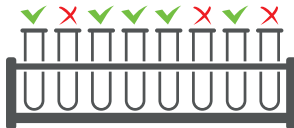
优选的脂质处方需可溶解全部治疗剂量的药物，并使药物在整个消化过程中保持溶解状态。

我们制作了以下工具，以帮助您在脂质处方开发的每个阶段加速开发过程：

- 1- 饱和溶解度测定方法
- 2- 混溶性和分散性测试方法
- 3- 嘉法狮辅料混溶性信息
- 4- 体外脂解操作方法
- 5- 临床前研究指南

请联系嘉法狮获取更多信息

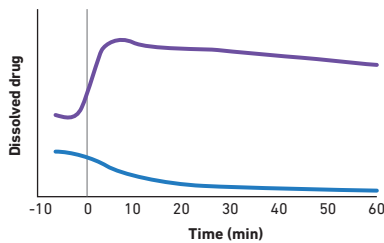
单个辅料中的溶解度筛选



单一辅料
是否溶解全部
的治疗剂量

是

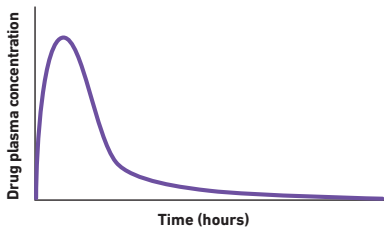
体外脂解实验



处方需保持药物
在整个消化过程中
呈溶解状态

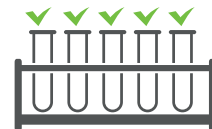
是

体内实验

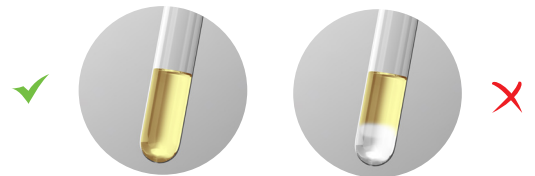


否

在不同类别中选择具有最高溶解能力的
辅料：油相、表面活性剂和溶剂



二元混合辅料的混溶性筛选



不含药物和含药物的混合辅料的 分散性试验



选择具有良好的增溶能力、混溶性
和分散性的处方

特色产品介绍-Labrasol[®]辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯

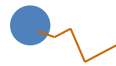
Labrasol[®]是中链甘油三酯和聚乙二醇反应得到的聚乙二醇单酯、聚乙二醇二酯，以及甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯的混合物。它是一种性能优异的水分散性表面活性剂，具有极好的药物增溶能力，提高药物口服生物利用度。

产品组成（多合一的自乳化体系）

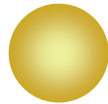
聚乙二醇单酯、二酯



甘油单酯



甘油二酯、三酯



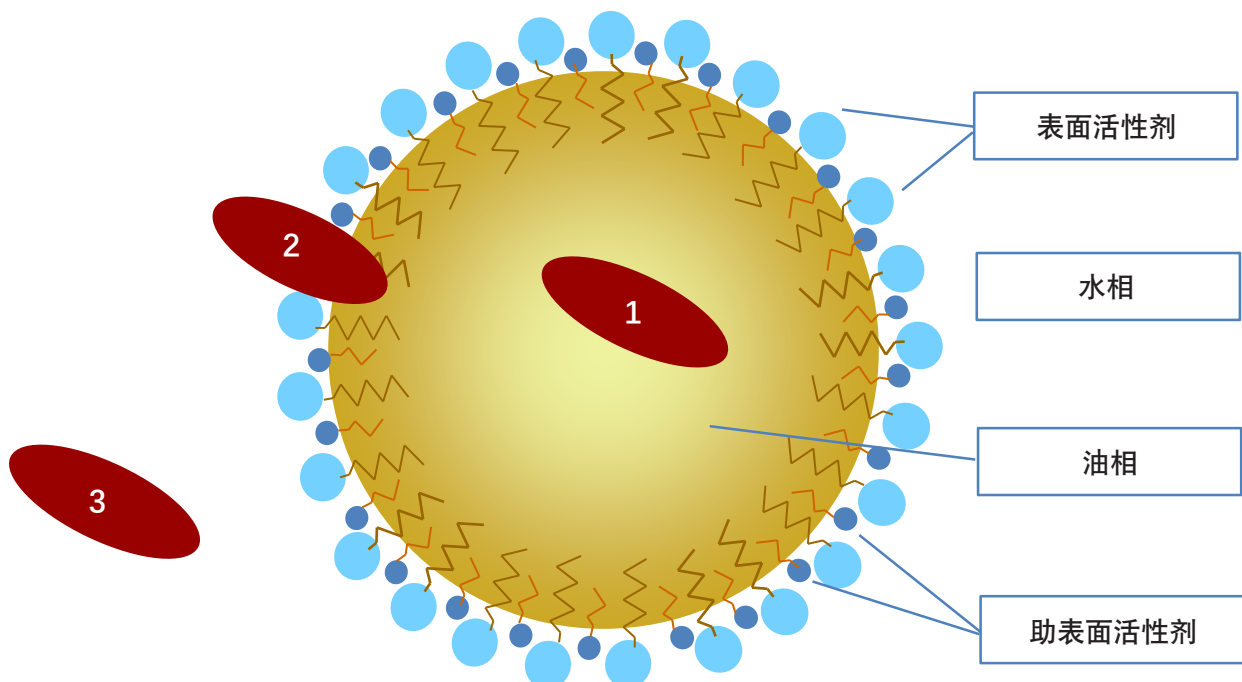
表面活性剂

助表面活性剂

油相

增溶原理：药物能溶解在自乳化体系内

1. 药物溶解在油相中
2. 药物溶解在(助)表面活性剂层
3. 药物析出(处方失败)



特色产品介绍-Maisine® CC 单亚油酸甘油酯

Maisine® CC主要成分为单亚油酸甘油单酯、二酯和三酯的混合物。它在脂质处方中可作为油相使用，对脂溶性药物有极好的增溶能力。

产品优势

- 植物来源，脂溶性药物强大的增溶剂；室温下澄清透明
- 在脂质处方中应用广泛(可用于I, II和III型脂质处方)
- 进入体内可刺激胆汁分泌，形成胶束溶液，保持药物在体内稳定
- 含有双键、碳链长，可以刺激乳糜微粒分泌，增加药物通过淋巴系统转运吸收，减少肝脏首过效应；安全性高

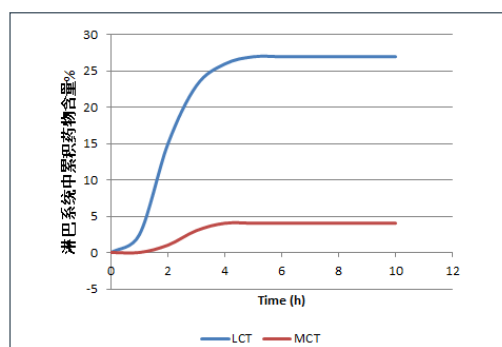
脂溶性药物强大的增溶剂

API	Log P	Maisine® 中的溶解度(mg/g)	大豆油中的溶解度(mg/g)	MCT中的溶解度(mg/g)
阿维A酸	5.6	0.62 ± 0.06	0.12 ± 0.01	0.24 ± 0.01
阿苯达唑	3.1	3.86 ± 0.21	0.17 ± 0.01	0.39 ± 0.05
苯扎贝特	3.8	1.55 ± 0.05	≤0.20	0.22 ± 0.01
坎地沙坦	4.6	≤0.41	≤0.03	0.01 ± 0.00
坎地沙坦西酯	7.4	1.99 ± 0.19	0.31 ± 0.01	0.71 ± 0.02
卡马西平	2.7	30.0 ± 1.66	1.42 ± 0.16	2.56 ± 0.12
克霉唑	5.2	75.4 ± 8.95	15.1 ± 0.76	18.8 ± 0.59
达那唑	4.9	14.7 ± 0.79	3.89 ± 0.15	7.41 ± 0.91
双嘧达莫	2.5	3.02 ± 0.16	0.07 ± 0.01	0.14 ± 0.02
芬苯达唑	3.8	0.69 ± 0.11	0.09 ± 0.01	0.19 ± 0.00

另外35个药物的溶解度信息请见如下文章

来源: Alskär, L. C., Porter, C. J., & Bergström, C. A. (2015). Tools for Early Prediction of Drug Loading in Lipid-Based Formulations. *Molecular pharmaceutics*.

促进药物淋巴系统吸收



微乳处方	mg	微乳处方	mg
卤泛曲林	50	卤泛曲林	50
中链甘油三酸酯	290	大豆油	290
辛癸酸单双甘油酯	290	Maisine®	290
聚氧乙烯(35)蓖麻油	300	聚氧乙烯(35)蓖麻油	300
乙醇	70	乙醇	70

来源: Caliph, S. M., Charman, W. N., & Porter, C. J. (2000). Effect of short, medium, and long chain fatty acid based vehicles on the absolute oral bioavailability and intestinal lymphatic transport of halofantrine and assessment of mass balance in lymph cannulated and non cannulated rats. *Journal of pharmaceutical sciences*, 89(8), 1073-1084

WORLDWIDE LOCATIONS



- 嘉法狮生产厂址
- 分公司
- 代理商

CORPORATE & HEADQUARTERS

Gattefossé是一家总部位于法国，有着140多年历史的私营跨国企业，致力于研发、生产和销售用于医药和个人护理行业的专用成分。

Gattefossé公司在脂质化学、生物学和天然原料提取技术领域享有独到的技术和优势。如今产品热销至全球70多个国家和地区。

Gattefossé一直致力于向医药行业提供创新的功能性脂质药用辅料，可广泛用作：

- 缓释基质
- 乳化剂
- 润滑剂
- 促渗剂
- 掩味剂
- 高效溶剂
- 增溶剂
- 栓剂基质



嘉法狮（上海）贸易有限公司
Gattefossé China Trading Co., Ltd



请关注嘉法狮微信公众号

如需详细资料与样品，请联系：

电话：021-5895 8010

传真：021-58958015

地址：上海市浦东新区伽利略路338弄5号楼301室 邮编：201203

网址：www.gattefosse.com

中文网址：www.gattefossechina.cn

People make our name