

文章编号：(2009) 03-0198-07

## 新型药物载体“脂质乳剂”的药剂学定义辨析及其意义

薛百忠, 佟盟<sup>1</sup>, 任立<sup>1</sup>, 单学智<sup>1</sup>, 蔡培烈<sup>1</sup>, 陈大为<sup>2</sup>

(1.辽宁诺康生物制药有限责任公司, 沈阳 110171; 2.沈阳药科大学 药学院, 沈阳 110016)

**摘要：目的** 经典药剂学著作中无脂质乳剂和脂肪乳剂等乳剂剂型定义，造成文献中出现产品剂型相同但剂型名称不同的混淆现状。本文作者对新型药物载体“脂质乳剂”的药剂学定义进行了辨析。

**方法** 查阅了国内外有代表性的相关文献并进行比较、归纳和分析。**结论** 本文作者提出了新的脂质乳剂定义，并建议营养型脂肪乳定义为“脂肪乳剂”，载药型脂肪乳定义为“脂质乳剂”，希望能引起学术界进一步的重视与研究。

**关键词：**药剂学；脂质乳；脂肪乳；脂质微球；脂质毫微球

**中图分类号：** R94      **文献标志码：** A

市售的前列地尔静脉乳注射液，一种商品名为凯彤，国家食品药品监督管理局将其剂型界定为“脂质乳剂”；另外一种商品名为凯时，剂型被界定为“脂微球”。二者剂型、制法基本相同但对剂型做出的药剂学定义却不同。在研究中发现药剂学关于乳剂的定义，特别是O/W型普通乳剂的定义无法表述50~600 nm载药脂肪乳剂的高技术、高标准和高质量的现状，从而产生了脂肪乳、脂质乳、脂微球、脂质微球和脂质毫微球等乳剂定义。由于药剂学经典著作没有这些新生乳剂的学术定义，而出现了同一产品剂型名称不同的混乱现象，由此引起了笔者极大的关注且进行了探讨。

### 1 乳剂定义域现状及缺失

#### 1.1 药剂学著作中的乳剂定义及现状

崔福德编著的“2001年版”《药剂学》对乳剂的定义：乳剂(emulsions)系指2种互不相溶的液体，其中一种液体以液滴状态分散在另一种液体中所形成的非均相液体分散体系。根据粒子大小及制备方法不同，乳剂可分为普通乳、复乳、亚微乳和微乳（见图1）。

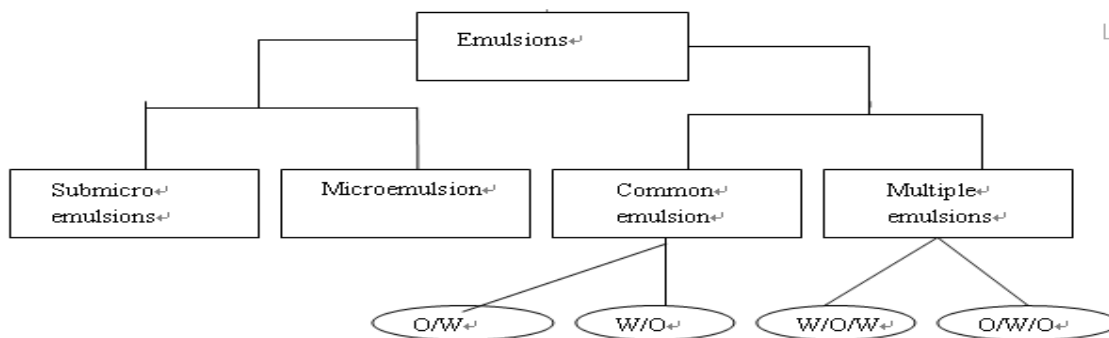


Fig.1 Sorts of emulsions

##### 1.1.1 普通乳(emulsion)

收稿日期：2008-10-06

作者简介：薛百忠(1965-), 男(汉族), 辽宁沈阳人, 硕士, 副研究员, 中国诺康集团董事长, Tel. 024-23696033(O), E-mail LNNK\_CEO@lnnk.net.

普通乳的粒径较大，通常为1~100 μm，在热力学和动力学上均属于不稳定体系。根据分散相的不同，普通乳可分为2类：水包油型，常简称为油/水(O/W)，其中油为分散相，水为分散介质；油包水型，常简称为水/油(W/O)，其中水为分散相，油为分散介质。

### 1.1.2 复乳(multiple emulsions)

复乳又称二级乳，是由初乳(一级乳)进一步乳化而成的复合型乳剂，分为W/O/W和O/W/O<sub>2</sub>种类型，其分散相分别为W/O型和O/W型乳剂。复乳乳滴粒径一般在50 μm以下。复乳的特点是具有两层或多层液体乳膜结构，故可更有效地控制药物的扩散速率。

### 1.1.3 亚微乳(submicro emulsions)

粒径为0.1~0.5 μm的乳剂称为亚微乳。

### 1.1.4 微乳(microemulsion)

微乳是粒径为10~100 nm的乳滴分散在另一种液体中形成的胶体分散体系，外观上是透明液体。微乳乳滴多为球形，大小较均匀，始终保持均匀透明，经加热或离心也不能使之分层，多属热力学稳定体系。

经查多种、多版《药剂学》均无脂肪乳、脂质乳、脂质微乳、脂质微球、脂质毫微球等定义。

## 1.2 实际应用中常见乳剂名称

实际应用中依据油相、乳化剂、等渗剂和乳粒粒径的不同，常将普通乳(O/W)细分为脂肪乳、脂质乳、微乳、亚微乳、脂微球等。笔者对到2008年7月为止的中国知网、中国期刊数据库、维普数据库、万方数据库以文献标题分别检索脂质乳、脂肪乳、亚微乳、脂微球，并通过国家知识产权局专利检索引擎检索发明专利，结果表明这些定义已被广泛使用。出现的次数由大到小的顺序：脂肪乳>脂微球>亚微乳>脂质乳(见表1)。

Table 1 The situation of several emulsions' name in the literatures

Name	Cnki	Vip	Wanfang data	Patent
Lipid emulsions	0	1	2	1
Fat emulsions	191	462	375	60
Submicro emulsions	25	32	41	10
Lipid microspheres	198	231	230	11

## 1.3 脂肪乳的定义

脂肪乳(lipid emulsion or fat emulsion)是以植物油(主要成分为脂肪酸甘油三酯)、磷脂乳化剂、等渗剂和注射用水制成的稳定的水包油型(O/W)乳剂<sup>[1]</sup>。

## 1.4 脂肪乳的分类

相对于其他药物剂型，脂肪乳还处于研发阶段，目前尚无系统和科学的分类方法。多数学者从临床应用、配方构成和产品规格等层面对其简单分类<sup>[1]</sup>。

### 1.4.1 依其临床应用不同分类

a. 载药型脂肪乳：将脂肪乳作为药物的体内递送载体，作为一种药物剂型看待；

b. 营养型脂肪乳：不含治疗性活性药物，仅作为危重患者的肠外营养治疗必需品。

#### 1.4.2 按油相中脂肪酸甘油酯的脂肪酸化学结构分类

a. 长链脂肪乳：甘油酯主要由 14 ~ 24 个碳的脂肪酸组成(LCT)；

b. 中长链脂肪乳：甘油酯主要由 6 ~ 12 个碳的脂肪酸组成(MCT)；

c. 混合脂肪乳：将长链脂肪酸甘油酯和中长链脂肪酸甘油酯混合在一起制备的脂肪乳；

d. 结构型脂肪乳：所用的脂肪酸甘油酯由人工合成，将一定比例的各种脂肪酸与甘油反应得到的脂肪酸甘油酯的单个分子中既有长链脂肪酸、又有中链脂肪酸。

#### 1.4.3 按照其植物油在溶液中的浓度不同分类

体积分数为 10% 的脂肪乳、20% 的脂肪乳、30% 的脂肪乳和磷脂减半的 10% 脂肪乳。

#### 1.4.4 按乳滴所带电荷分类

a. 荷正电的阳离子脂肪乳；

b. 荷负电的阴离子脂肪乳。

#### 1.4.5 根据乳滴粒径大小分类

a. 普通脂肪乳：平均粒径为 200 ~ 500 nm；

b. 纳米脂肪乳：平均粒径小于 100 nm。

#### 1.4.6 根据含水量不同分类

为溶液型脂肪乳和干乳。

### 1.5 脂肪乳的性质及应用

脂肪乳的制备和临床应用已有 40 多年的历史。脂肪乳可供静脉注射，能完全被机体代谢和利用。目前，拥有工业化制造脂肪乳技术的国家有瑞典、德国、美国、法国及日本，20 世纪 80 年代后期，国内企业首先从瑞典引进并率先开发了脂肪乳产品，投放国内市场以来，作为临床“营养型脂肪乳”已被广泛应用。

已上市的药物脂肪乳剂有：地西洋、丙泊酚、全氟碳、依托咪酯、前列腺素 E1、复合脂溶性维生素、棕榈酸地塞米松等静脉注射脂肪乳剂。2002 年美国 FDA 批准含质量分数为 0.05% 的环孢菌素 A 的阴离子脂肪乳剂 resta-sis TM 临床上用于慢性干眼症的治疗，以及空白的脂肪乳剂 refresh endura 用于严重干眼症病人眼部，起润滑作用。

目前脂肪乳的研究不再局限在非胃肠道给药及营养上，也被广泛地应用于口服、眼部及鼻腔给药载体研究<sup>[2]</sup>。

## 2 脂质乳剂(lipid emulsions, LE)的定义及其意义

### 2.1 脂质乳剂、脂质微球、脂质毫微球定义的由来

Washinton 1997 年给出脂质乳剂、脂质微球和脂质毫微球的定义：“将药物溶于脂肪油中经乳磷脂乳化分散于水相后制成脂质乳剂(lipid emulsions, LE)，是一种以脂肪油为软基质而被磷脂膜包封的微粒体分散系，其中平均粒径 200 和 50 nm 的乳粒分别被称为脂质微球(lipid microspheres, LM)及脂质毫微球

(lipid nanospheres, LN)。LM 与 LN 在组织分布上与脂质体相似,可选择性地在肿瘤及炎症部位蓄积,是新型药物靶向治疗载体。脂质乳剂制备工艺简单,药物包封率高,安全性及稳定性好,给药方便”<sup>[3]</sup>。

2005 年何军将脂质乳剂定义为:又称亚微乳(submicron emulsions),是指将药物溶于植物油中作为油相,辅以磷脂为主要乳化剂、甘油为等渗剂,经乳化制得的粒径在 100 ~ 600 nm 的微粒给药系统<sup>[3]</sup>。

根据 Washinton 和何军的定义,可以认为脂质乳剂是脂质微球和脂质毫微球的统称。

## 2.2 脂质乳剂与脂肪乳剂的混淆与区别

a. 脂肪乳剂可以不加药物,如国家食品药品监督管理局批准的产品“脂肪乳注射液”可单独作为肠外营养剂应用<sup>[3]</sup>,亦可将其作为载体加入药物,制成有治疗作用的药物。

脂质乳剂上述两位专家给出的定义均是“将药物溶于植物/脂肪油中”,是具有治疗作用的药物。

b. 脂肪乳剂在文献中有两个英文名为:lipid emulsion or fat emulsion。国家食品药品监督管理局已将营养型“脂肪乳注射液”产品的英文名定为:fat emulsion<sup>[3]</sup>。

脂质乳剂文献中的英文名为:lipid emulsions,中文可以译成脂质乳剂也可译为油脂乳剂或脂肪乳剂,所以文献中常将脂质乳剂与脂肪乳剂互用。值得注意的是脂质乳剂只有一个英文名。

c. 脂肪乳剂已查到的文献中未见到粒径大小的界定。而脂质乳剂已被 Washinton 和何军界定为 50 ~ 200 nm 或 100 ~ 600 nm。

## 2.3 脂质微球和脂质毫微球的定义误区

脂质毫微球和脂质微球英文名分别为 lipid nanospheres 和 lipid microspheres,中英文名是一致的。但是将其定义为 spheres 即中文的球,是要商榷的。药剂学经典著作中都称为微乳、亚微乳,无球的称法。

## 2.4 确定脂质乳剂定义的意义

脂质乳剂(LE)定义:将药物溶于脂肪油/植物油中经乳磷脂乳化分散于水相后被磷脂膜包封的 O/W 型微粒体分散系,对热力学和动力学稳定,粒径 0.05 ~ 0.6  $\mu\text{m}$ ,组织分布与脂质体相似且具有靶向性。其平均粒径 0.2  $\mu\text{m}$  的为脂质微乳。其平均粒径 0.05  $\mu\text{m}$  的为脂质纳米乳。

随着脂肪乳剂的产生,普通乳剂的热力学和动力学不稳定的问题逐步得到解决。高压乳匀机的不断进步和乳化剂的革新,使微乳和亚微乳的生产成为可能。进而出现了脂质乳、脂质微球、脂质毫微球等乳剂概念,满足了实际应用的需要。依据上述报道,本文作者认为脂肪乳是热力学和动力学稳定的普通乳;脂质乳是 0.05 ~ 0.6  $\mu\text{m}$  的脂肪乳;脂质乳同时又是脂质微球和脂质毫微球的统称。由此可以看出确定脂质乳剂的定义是十分重要的。

脂肪乳注射液(C14-24),英文名:fat emulsion injection,已经国家食品药品监督管理局正式批准生产上市。通过静脉注射用于肠外营养补充能量及必须氨基酸<sup>[4]</sup>。笔者认为,脂肪乳已经国家局正式批准用于这一药品的通用名称,且具有法律意义。同时脂肪乳的两个英文名称至此也就法定为一个即fat emulsion。鉴于该脂肪乳注射液为营养型脂肪乳,故将脂肪乳定义为营养型脂肪乳的专用定义。

脂肪乳剂的另一英文名lipid emulsions在以往的文献中常常被译为“脂质乳剂”,经常与脂肪乳混用。载药型脂肪乳现已随技术的发展实现了脂质微球、脂质毫微球等现代给药系统。因其采用精湛技术,生产难度大,产品组织分布近似脂质体,如再用脂肪乳之定义以冠之,实难代表其先进性。故笔者建议:

将“脂质乳”英文名lipid emulsion定义为载药型脂肪乳的专用定义。

### 3 脂质乳与脂质体组织分布基本相同是脂质乳剂的先进性

脂质乳剂制备工艺简单,药物包封率高,安全性及稳定性好,给药方便,在组织分布上与脂质体相似,许多脂质体的研究都适用于脂质乳剂,是新型的药物靶向治疗载体。

#### 3.1 脂质乳的组织分布

电镜形态学观察表明,内吞作用是细胞摄取脂质乳的主要机理。采用<sup>3</sup>H标记技术或电子显微镜所得结果均提示脂质乳为肝核细胞和脾吞噬细胞所摄取<sup>[5]</sup>。

在炎性组织中,脂质乳剂一部分为内皮细胞吞噬,一部分则进入血管基底膜中。也可在发炎区的血管受损处集聚。临床试验表明,与药物口服剂型相比,M制剂起效快,可迅速起效,不良反应发生率低。

#### 3.2 影响LE释药特性和靶向性的因素

瞿文<sup>[6]</sup>等报道LE可通过胞吞的方式进入活化的炎症细胞,如巨噬细胞、中性粒细胞、血管上皮细胞、肿瘤细胞(如MM46细胞)和肝脏中的Kupffer细胞等。LE进入体内后被巨噬细胞大量吞噬,使药物优先聚集于炎症组织,或被动靶向于淋巴系统和富含RES的器官如肝、脾等。另外,由于LE具有类似乳糜微粒的结构,对血管壁(包括毛细血管)有较强的亲和力,通过上皮细胞或血管平滑肌细胞的摄取可将LE主动转运至血管受损部位。

#### 3.3 脂质乳剂稳定性理论

脂质乳剂是热力学和动力学稳定的多相分散体系。

脂质乳剂粒子间可能存在以下几种作用力:a.范德华力:这是存在于所有粒子间的吸引力,可反映乳剂连续相及分散相间吸引作用的强弱;b.静电斥力:其大小由粒子表面电势平方根决定,与电性无关;c.溶媒作用:这是由溶媒与粒子表面相互作用形成的作用范围极短的斥力,一般仅在粒子间隔仅有数纳米的状态下对乳剂稳定性有较大影响;d.空间位阻:即当长链亲水性大分子吸附或嫁接到粒子表面时,会产生空间互相排斥作用。以卵磷脂为乳化剂制备的LM分散系稳定性主要与粒子间静电作用有关。

## 4 脂质乳剂的优势

### 4.1 脂质乳剂作为药物载体优点

#### 4.1.1 改变了药物的聚集状态而降低药物的毒性或刺激性

几种多烯类抗生素被制成脂质乳剂均比各自常规制剂体外体内的毒性明显改进,而抗菌治疗作用保持一致<sup>[6]</sup>。脂质乳剂药物载体呈带状或聚合状结构,不同于脂质体剂多相密封的环状结构,基于这种结构特征,有人解释无论是表面活性剂、脂质体或脂质乳剂作为载体降低多烯类抗生素宿主细胞毒性机理,并不是机械地包埋药物,也不是对真菌细胞的靶向识别,而是改变了药物的聚集状态,影响了游离药物对宿主细胞有效致毒浓度。

静脉注射用脂质乳不含或仅含少量有机溶剂,对血管刺激性较小;同时,外水相中药物较少,可有效降低由药物引起静脉炎的可能,增强患者的顺应性。

#### 4.1.2 靶向性或淋巴系统分布性

LE 作为一种新型的载药系统,可使亲脂性药物通过静注给药,增强靶向性,提高生物利用度<sup>[6]</sup>。LE 的缺点在于体内释药速度较快、易被 RES 系统吞噬、靶向性不强等。根据上述影响 LE 释药和靶向性因素的分析,可采用增加药物的亲脂性、减小微粒粒径、改变表面电性、表面修饰等方法改善。为更好地提高 LE 在体内的靶向性,开发了一些新型的多功能 LE,如阳离子型抗体修饰的 LE、抗体修饰的 PEG 长循环 LE 等。总之,只有将 LE 自身的释药特性和药物性质这两方面因素较好地结合起来,所制备的 LE 才能达到预期的体内释药行为和靶向性。

作为新型靶向制剂,将治疗药物最大限度地运送到靶区,可选择性地在病变部位聚积,使靶区治疗药物浓度超出传统制剂的数倍至数百倍,治疗效果明显;同时药物在正常组织分布量极少,药物的毒副作用和不良反应会明显减轻。

#### 4.1.3 提高药物溶解度

难溶性药物制成静脉注射剂的常用方法有制成可溶性盐、加入增溶剂、加入助溶剂和使用潜溶剂。但是附加剂可能对人体产生毒性,有的难溶性药物制成注射剂,可能出现稀释时药物析出、注射部位疼痛或引发静脉炎等问题。因此,并不是所有的难溶性药物都可制成静脉注射剂。将难溶性药物溶解或增溶于适宜的油相中制成含药静脉注射用脂质乳剂,可提高药物的溶解度<sup>[6]</sup>。该法不需引入有机溶剂即可大大提高载药量,并可避免上述问题。

#### 4.1.4 增加工艺与质量的可控性提高药物稳定性

含药静脉注射用脂质乳剂中,大部分药物分布在油相或油水界面,避免与水直接接触。对于易水解或对水敏感的药物,这种隔离起到了增加稳定性的作用<sup>[6]</sup>。

### 参考文献:

- [1] 陈涛,惠民权,傅经国,等. 脂肪乳药物制剂的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2004, 3(5): 1295-1298.
- [2] 林巧平,周建平. 药物载体脂肪乳的研究与应用[J]. 药学进展 2005, 29(8): 359-363.
- [3] 王亚敏. 新型药物载体: 脂质微球[J]. 国外医学. 药学分册, 1997, 24(5): 305-308.
- [4] C14-24, 化药部颁标准 第 6 册脂肪乳注射液[S].
- [5] 陆明盛. 脂质微球: 新的药物载体[J]. 国外医学. 药学分册, 1986, (5): 268-269.
- [6] 何军, 张兵, 陈艳华. 脂质乳剂释药机制及其靶向性的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2008, 39(1): 56-60.

## Definition discrimination of a new drug carrier -lipid emulsions

XUE Bai-zhong<sup>1</sup>, TONG Meng<sup>1</sup>, REN Li<sup>1</sup>, SHAN Xue-zhi<sup>1</sup>, CAI Pei-lie<sup>1</sup>, CHEN Da-wei<sup>2</sup>

(1.Liaoning Nuokang Biotechnology Pharmaceutical Co., Ltd, Shenyang, 110171 ; 2.Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

**Abstract:** Up to now, there are no definitions about lipid emulsions and fat emulsions in the classical pharmaceutics books, obscure definitions have been used in the literatures and even for the same product, it is

nominated with different dosage names. In this paper, a new definition for lipid emulsions was put forward, and it was suggested that nutritional fat emulsions could be named as “fat emulsions” and name medicated fat emulsions as “lipid emulsions”. We hope that the experts in the academia could take this suggestion into consideration.

**Key words:** pharmaceutics; lipid emulsion; fat emulsion; lipid microsphere; lipid nanosphere

(责任编辑 曹霞)