

多功能药用辅料蔗糖硬脂酸酯

申利娟 钱玲利 姜国平

浙江合糖科技有限公司 浙江 金华 321016

摘要: 蔗糖硬脂酸酯是一款多功能的药用辅料, 在药物制剂中起到乳化、增溶、分散、增粘、悬浮、润滑、提高药物稳定性及生物利用度等作用。本文主要介绍其在药物制剂中的相关应用情况, 旨在为制剂产品的开发提供参考和借鉴。

关键词: 蔗糖硬脂酸酯; 多功能; 药用辅料; 应用

Multifunctional pharmaceutical excipients ----- Sucrose stearate

Lijuan Shen Lingli Qian Guoping Jiang

Zhejiang Synose Tech Co., Ltd., Zhejiang Jinhua 321017

Abstract: Sucrose stearate is a multi-functional pharmaceutical excipients, which can be used in pharmaceutical preparations to emulsify, solubilization, dispersity, viscosity-increasing, suspending, lubricant, improve drug stability and bioavailability, etc. This paper mainly introduces its application in pharmaceutical preparations, aiming to provide reference for the development of pharmaceutical products.

Key words: Sucrose stearate; Multifunctional; Pharmaceutical excipients; Application

1 前言

1.1 化学结构

蔗糖分子中含有八个羟基, 能和硬脂酸结合形成单酯、双酯、三酯以及多酯。蔗糖硬脂酸酯是以天然蔗糖和来自植物油的硬脂酸为原料, 经酯化、精制、提纯、分离而成的非离子表面活性剂。

1.2 蔗糖硬脂酸酯的性状和安全性

蔗糖硬脂酸酯为白色至浅黄色粉末, 无味或略带油脂味; 易溶于热的乙醇等有机溶剂, 在水中分散或溶解; 具有较好的耐热稳定性。在弱酸或弱碱条件下稳定。蔗糖硬脂酸酯无毒, 可被分解成葡萄糖、果糖和硬脂酸, 并被人体吸收; 对眼睛、皮肤和粘膜的亲性好且无刺激; 具有优良的生物降解性, 不会造成环境污染。

1.3 蔗糖硬脂酸酯的功能及应用

蔗糖硬脂酸酯 HLB 值为 1 ~ 18, 具有多功能的特性, 应用范围广, 因其单酯含量的不同使其具有不同的功能, 可起到乳化、增溶、分散、增粘、悬浮、润滑、提高药物稳定性及生物利用度等作用。它被广泛用于食品添加剂、药用辅料、个人护理产品中。目前国内生产的许多仿制药和原研药的药物疗效在临床和一致性评价中存在较大的差异, 主要有两方面原因: 一是生产工艺的差别, 二是药用辅料的

选择不同, 而使用多功能药用辅料是解决这一问题的首选。

药用辅料的落后已经严重制约了我国创新药和仿制药的发展, 目前国家药典委正鼓励药用辅料标准国际化和新药用辅料的增选工作。蔗糖硬脂酸酯就是这么一款多功能的药用辅料。

2 蔗糖硬脂酸酯在药物制剂中的应用^[1]

2.1 软膏剂中的应用

蔗糖硬脂酸酯的 HLB 值因单酯含量的不同, 可在各种 O/W 或 W/O 软膏剂中应用。

治疗慢性荨麻疹的中药膏^[2] 加入适量的蔗糖硬脂酸酯, 制备得到的中药膏在治疗慢性荨麻疹上治愈率非常高, 并且见效快。在制备双氯芬酸钠乳膏^[3] 时加入蔗糖硬脂酸酯, 可使双氯芬酸钠乳膏性质稳定。在曲安奈德益康唑乳膏制备^[4] 中, 蔗糖硬脂酸酯经特殊配比后可改善曲安奈德益康唑乳膏的皮肤渗透性, 有利于药物吸收并充分发挥药效。

在双氯灭痛、扑而敏及雄(雌)性激素, 肾上腺皮质激素等软膏剂中应用蔗糖酯作乳化剂, 制成了稳定性, 药物释放性优良的 O/W 乳化型软膏。液态油增粘胶化剂组成物以亲水性蔗糖酯为主要成分, 配合适量亲油性多元醇脂肪酸酯(如亲油性蔗糖酯、甘油酯或 Span) 和多元醇制成, 以该增粘胶化剂组成物配制的软膏基质, 水洗性好, 药物溶解性好。

用在非水凝胶软膏基剂中,对类固醇类、维生素C、B₁及E等有良好的溶解性,其水洗性和安全性良好。

2.2 栓剂中的应用

在栓剂基质中使用亲油性(低HIB值)蔗糖酯,不会损害栓剂基质所要求的油脂的物理性质(如熔点、凝固点、融化速度等),与单独使用油脂(如可可脂等)相比,该栓剂无粘模、龟裂及中央空洞发生,同时加快了药剂的释放速度。用在消炎痛栓剂中崩解性好,刺激性小。在抗肿瘤药5-氟尿嘧啶(5-FU)的栓剂中使用蔗糖酯可显著提高其生物利用度,此时只需使用一半量药物,同时又能抑制药物对直肠的刺激。治疗阴道疾病乳酸杆菌药膜,加入适量的蔗糖酯等,制成药膜,适用于妇女滴虫性阴道炎等。

2.3 片剂中的应用

2.3.1 片剂润滑剂

低HLB的蔗糖硬脂酸酯在片剂制造时可作为片剂润滑剂,可以(1)防止原料粉或颗粒结块,改善流动性,使其在制片时有良好的填充性;(2)减少压片时的摩擦,压片容易且片易脱模,同时增加片的光泽度;(3)与药物的配伍性好,代替传统使用的滑石粉、硬脂酸镁等,克服它们在风味和卫生方面的不足,同时改善片剂的崩解性能,促进药物吸收。作为润滑剂用在噻啉化合物缓释片^[5]中,治疗高尿酸血症和痛风。

2.3.2 包衣材料

蔗糖硬脂酸酯作为肠溶性包衣材料具有乳化剂和增塑剂双重效果。以蔗糖硬脂酸酯,肠溶性成膜材料制成的包衣液通常以水或含醇(20%w/w以下)水溶液为溶剂,它与通常使用的以有机溶剂作溶剂的包衣液相比,具有成本低廉,操作安全、包衣均匀,肠溶性好等特点。

2.4 控释剂中的应用

2.4.1 口服控释剂

将药物、蔗糖酯、水溶性高分子物质及润滑剂等直接混合打片制得口服控释片,而不需经过加热、包覆等复杂处理,因而适用性极广(包括热敏性药物等)。作为该控释片必须成分的蔗糖酯(HLB值7~11为宜)赋予该片以良好的控释效果,使药物的体外溶出速度接近理想的零级释药速度。以蔗糖酯(HLB2)等制成了吸收性,长效性良好的肠溶性硝苯吡啶长效制剂(片剂或胶囊剂)。

含有缬沙坦的药物组合物^[6],含有蔗糖酯。缬沙坦valsartan是一种非肽类血管紧张素II(ATII)受体拮抗剂,用于轻、中度原发性高血压。作为吸收促进剂,用于合成的非甾体雌激素己烯雌酚口服药物制剂^[7],治疗前列腺癌或

乳腺癌。加入蔗糖酯制备口服叶酸滴丸制剂^[8],治疗高同型半胱氨酸血症。口腔给药的缓控释替硝唑软膏^[9],以蔗糖酯等为软膏基质,适合于口腔牙周袋注射给药。

2.4.2 透皮控释剂

在雌二醇的膜控型透皮控释剂研究中,使用高单酯蔗糖酯作为药物储库材料取得良好效果。蔗糖酯(高HLB值)有较好的吸水膨化性能和渗透性,它有利于透皮给药系统在给药过程中不断地由皮肤吸收体液,促进药物释放。

用于硝酸异山梨醇酯的透皮控释剂中,减缓了硝酸异山梨醇酯的洗脱率,具有良好的控释效果。丁酸氯维地平乳剂注射液^[10]中含有蔗糖硬脂酸酯,会使乳剂注射液减少丁酸氯维地平氧化降解产物的产生。用于软组织再生促血管化的溶致液晶注射剂的载体^[11]中,蔗糖硬脂酸酯作为水化调节剂,延长了蛋白药物作用时间。

2.5 抗生素制剂中的应用

2.5.1 大环内酯类抗生素

大环内酯类抗生素的制剂经口服后在胃液中往往失效,其主要成份在开始溶解时有很大的粘性,会产生粘贴现象和保护层,使药物释放速度减慢。蔗糖酯可以提高口服抗生素在胃肠道内的稳定性和生物利用度。在口服的柱晶白霉素类和交沙霉素类制剂的研究中发现:使用HLB值10以上的蔗糖酯可制得润湿分散性良好,且完全不产生粘贴现象,具有良好的溶出速率。在麦迪霉素片剂中使用高单酯的蔗糖酯作为内加崩解剂,可显著地改善麦迪霉素的崩解性能,崩解时限仅为2~4分钟。

2.5.2 β -内酰胺类抗生素

蔗糖酯在 β -内酰胺类抗生素中的应用主要用于口服头孢菌素类抗生素。研究表明,在头孢菌素口服制剂中添加蔗糖酯可大幅度地提高其在胃肠道的吸收及生物利用度。用于头孢呋辛酯片中,制得的首孢呋辛酯片可以有效掩盖头孢呋辛酯药物的苦味,具有较高的溶出度,药物生物利用度高。还可以进一步用于制备干混悬剂或颗粒剂^[12]。制备头孢羟氨苄颗粒剂^[13],可能提高药物制剂的稳定性和生物利用度。作为口服吸收促进剂,蔗糖酯也可用于口服青霉素类抗生素制剂。如在羧苄青霉素中添加适量蔗糖酯可将药物吸收率由1%提高至14%。

2.6 提高药物的稳定性及生物利用度

蔗糖酯作为稳定剂和吸收促进剂,用在弹性蛋白酶(猪胰脏中提取)制剂中,可显著地提高其血药浓度。在抗肿瘤药物N4-酰基阿糖胞苷类制剂中,可以有效地抑制主药的分解,提高制剂的稳定性;在含类胡萝卜素类的软胶囊中,

均能获得稳定性良好的乳液；高单酯含量的蔗糖酯不仅适用于油性维生素中，也适用于其它水难溶性物质的可溶化。

制备强抗氧化性叶黄素微胶囊时加入蔗糖硬脂酸酯，可大大提高叶黄素微胶囊的氧化稳定性。制备叶黄素酯亚微乳^[14]，再进一步冷冻干燥制成冻干亚微乳，能保持良好的稳定性。制备乌苯美司胶囊^[15]时加入蔗糖硬脂酸酯，能够有效促进乌苯美司的溶出，提高了生物利用度和药物的稳定性，还提高了胶囊的崩解速度。

2.7 其它

蔗糖硬脂酸酯用作制剂辅料的例子还有很多。如前列腺贴剂、救心贴、制备多相脂质体的注射剂、制备生物相容微乳液为载体的二氢杨梅素药剂、药物组合物，还可以用在一些中药中，如调理肝火的中药复方组合物、治疗糖尿病的药物、克糖养心药剂制备等等。

3 结语与展望

虽然国内生产的仿制药和国外原研药的主药成分能做到一致，但是在药物疗效和一致性评价中往往还存在差距，大部分原因是仿制药中缺乏合适的药用辅料，不能达到和原研药一样的药物疗效。蔗糖硬脂酸酯是一种多功能药用辅料，具有广泛 HLB 值（1~18）的非离子型表面活性剂，且蔗糖硬脂酸酯与药物的配伍性良好，可改善药物的崩解性能，改善口服药物在胃肠道内的稳定性和提高人体吸收，从而提高生物利用度，减少药物的使用剂量，同时还可降低毒副作用等。

目前国内已有数十家药企在药物制剂中使用蔗糖硬脂酸酯，并取得了理想的应用效果。随着对多功能药用辅料应用研究的不断深入，相信蔗糖硬脂酸酯会在新药和仿制药的药物制剂研究（尤其在大分子药物和生物制剂）中取得令人满意的效果。

参考文献：

[1] 姜国平. 蔗糖酯及其在制药工业中的应用 [J]. 医药工业, 1988, 19(1): 38~44.

[2] 吴克. 一种治疗慢性荨麻疹的中药膏及其制备方法 :CN105030947A[P]. 2015-11-11.

[3] 陈方挺. 双氯芬酸钠乳膏的制备及稳定性研究 [J]. 亚太传统医药, 2011, 7(2): 15-17.

[4] 梅璇, 王志敏, 闫德莲, 等. 一种曲安奈德益康唑乳膏及其制备方法 :CN105534993A[P]. 2016-05-04.

[5] 魏星, 匡通滔, 陈江, 等. 一种喹啉类化合物缓释片及其制备方法 :CN113559074A[P]. 2021-10-29.

[6] 张春苗, 王小雪, 徐璐, 等. 一种含有缬沙坦的药物组合物 :CN104415032A[P]. 2015-03-18.

[7] CHOW, DIANA SHU-LIAN; AKO, ROLAND A.; RYOO, JE PHIL; et al. Diethylstilbestrol dosage form and use for the treatment of prostate or breast cancer: 澳大利亚, AU2017203009A[P]. 2017-05-05.

[8] 李华, 王文艳, 于多, 等. 叶酸滴丸及其制备方法 :CN101103985A[P]. 2008-01-16.

[9] 汪晴, 李晓晖, 黄慧青, 等. 一种适用于口腔给药的缓控释替硝唑软膏 : CN104367547A[P]. 2015-02-25.

[10] 曹亮, 甘莉, 段小冬, 等. 一种丁酸氯维地平乳剂注射液 : CN107362139A[P]. 2017-11-21.

[11] 吴传斌, 王倍, 黄莹, 等. 用于软组织再生促血管化的溶致液晶注射剂及其制备方法 :CN109106686A[P]. 2019-01-01.

[12] 余楚欣, 林华庆, 石忠峰, 等. 一种头孢呋辛酯组合物及其制备方法 : CN103816123A[P]. 2014-05-28.

[13] 周杰, 韩彩霞, 张上上, 等. 一种头孢羟氨苄颗粒剂及其制备方法 : CN105640895A[P]. 2016-06-08.

[14] 马晴, 金美熹, 王晓丽, 等. 叶黄素酯冻干亚微乳的制备及体内外评价 [J]. 中国医药工业杂志, 2023, 54(10): 1450~1458

[15] 钟莉银, 汪雅媛, 张笛, 等. 一种乌苯美司胶囊及其制备方法 : CN116712401A[P]. 2023-09-08.

作者简介：

申利娟（1976—），女，浙江金华人，大学本科，高级工程师，从事药用辅料、食品添加剂、糖类衍生物研究。