

聚山梨酸酯增溶作用在中药液体制剂中的适应性

张海燕^{1,2}, 马鸿雁³, 丛英³, 张明令¹, 韦迎春¹, 邬伟魁¹, 邹文铨⁴, 杨明^{1,3*}

- (1. 江西中医学院现代中药制剂教育部重点实验室, 南昌 330004;
2. 西南交通大学材料先进技术教育部重点实验室, 成都 610003;
3. 成都中医药大学, 成都 611137; 4. 四川大学, 成都 610064)

〔摘要〕对常用增溶性药用辅料吐温 80 在中药液体制剂中的适应性研究进行文献整理和分析。结果显示近年中药注射剂出现了较严重的安全问题, 吐温 80 因其在注射剂中的广泛应用, 其生产工艺、产品质量和体外安全性成为研究焦点。从吐温 80 对中药液体制剂增溶作用的局限性, 吐温 80 当建立严格的质量标准, 提高国产吐温 80 的质量, 提高药典吐温 80 的质量标准, 中药注射剂出现不良反应不是吐温 80 惹的祸等方面进行探讨。吐温 80 在一定的限量范围内运用于中药液体制剂是安全有效的。吐温 80 作为增溶剂或稳定剂用于中药注射剂时必须建立注射级质量标准, 严格控制产品质量, 在充分的实验数据支持下确定其使用量。

〔关键词〕聚山梨酸酯 80; 增溶作用; 中药液体制剂

〔中图分类号〕R283 〔文献标识码〕A 〔文章编号〕1005-9903(2012)19-0322-03

Study on Solubilization of Tween 80 in Liquid Preparation
of Traditional Chinese Medicine

ZHANG Hai-yan^{1,2}, MA Hong-yan³, CONG Ying³, ZHANG Ming-ling¹,
WEI Ying-chun¹, WU Wei-kui¹, ZOU Wen-quan⁴, YANG Ming^{1,3*}

- (1. Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education,
Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China;
2. Key Lab. of Advanced Technology of Materials (Chinese Education Ministry),
Southwest Jiaotong University, Chengdu 610003, China; 3. Chengdu University of Traditional
Chinese Medicine, Chengdu 611137, China; 4. Sichuan University, Chengdu 610064, China)

〔Abstract〕This article mainly expounds the common solubilization polysorbate 80 (Tween 80) in the adaptability in Chinese medicine liquid formulation. Polysorbate 80's increase soluble object, quality and standard etc were discussed. Polysorbate 80 is widely used as a solubilizer, emulsifier and stabilizer in the liquid formulations of traditional Chinese medicine for decades. In recent years, people put more attention on the quality of pharmaceutical excipients and their safety because injection has a serious security problem. Because of its wide application in its production processes, product quality and safety research in vitro of tween 80 in the injection become the focus. More studies are needed on Chinese medicine liquid formulation and the safety problems of tween 80 in production and application.

〔Key words〕tween 80; solubilization; liquid preparation of traditional Chinese medicine

〔收稿日期〕20110105(004)

〔基金项目〕中医药行业科研专项项目(200708006); 重大新药创制重大专项(2009ZX09103-393, 2009ZX09310-005)

〔第一作者〕张海燕, 讲师, 在读博士, 从事中药新制剂、新技术、新工艺和医用生物材料研究, Tel: 0791-7119010, E-mail: haiyansl@163.com

〔通讯作者〕* 杨明, 教授, 博士, 从事中药炮制学、中药制剂学及中药新制剂、新技术、新工艺研究, Tel: 0791-7118658, E-mail: yangming16@126.com

20 世纪末,中药液体制剂遇到难溶、稳定性差问题的时候,常采用添加增溶剂聚山梨酸酯 80(吐温 80)的办法来解决。在当时,吐温 80 用于中药液体制剂增溶,几乎是屡试不爽。但是吐温 80 广泛使用后却又出现一些质量问题,如外观改变、气味加重、黏度变大,给制剂带来不少问题。近年来,临床上出现不少严重的中药注射剂不良事件^[1],不少研究认为中药是安全的,吐温 80 是祸根^[2]。面对中药液体制剂的质量和安全问题,本课题组组织中医药院校、科研院所、医院等几家研究单位,对吐温 80 的增溶作用及其相关问题进行了深入研究,对吐温 80 在中药液体制剂中的增溶作用进行探讨。

1 吐温 80 对中药液体制剂增溶作用的局限性

研究结果^[1]表明:吐温 80 对某些中药注射剂有明显增溶效果,但对其他更多的中药注射剂则效果并不明显。究其原因,这与被增溶中药分子结构与吐温 80 的长链酯结构的相似性密切相关。故我们在使用吐温 80 时,必须对中药注射剂的被增溶对象的结构有明确认识,才能做到有的放矢。笔者对吐温 80 对中药注射剂的增溶机制曾有报告。由此可见,吐温 80 对中药注射剂的增溶品种是有限的。对吐温 80 增溶作用的应用,应本着有效则用,无效则坚决不用,从而确保吐温 80 使用的有效性。

2 吐温 80 当建立严格的质量标准

课题组调研了国内 10 多个厂家的吐温 80(包括药用级、食品级、化工级的产品),其质量都符合 2005 年版《中国药典》标准。因此,此标准不能区分药用辅料、食品添加剂、化工原料,更无法区分药品中注射用、口服用之差异。

另外,建议药典应规定吐温 80 的使用对象,什么类型的液体制剂吐温 80 可作为增溶剂,什么类型的液体制剂它可作为稳定剂,什么类型的液体制剂则不能用,并且要严格规定使用限量,只有这样才能保证使用吐温 80 既安全又有效^[3]。

3 提高国产吐温 80 的质量

至 2008 年止,笔者获取的国产吐温 80 产品质量并未明显提高。对使用吐温 80 的药品生产企业进行调查,结果表明:吐温 80 产品颜色较深,刺鼻嗅味较重,流动性或好或差,甚或有固体析出。究其原因,生产工艺不一、生产管理不严;或原料油酸被严重氧化,导致颜色加深;或黏度过高,使吐温 80 在水中不易分散。以上问题的存在,主要是生产厂家对产品质量重视不够造成的。

笔者认为,目前存在的问题并不难解决。产品颜色较深、具刺激味,主要是原料质量差;产品黏度大,主要应控制产品的羟值;产品固化,主要应控制产品的酯化度。以上问题均可通过控制生产工艺得到解决,关键是要求生产厂家严格执行生产管理制度。

4 提高药典吐温 80 的质量标准

将现行的欧洲药典(EP)、英国药典(BP)、日本药典(JP)、美国药典(USP)与 2005 年版《中国药典》(CP)对照,不难发现,CP 指标过低,如黏度控制指标过宽,无法较好地

控制水山梨醇的环化率,造成产品黏度差异较大;酯化度指标未能有效控制产品质量,有的产品过度酯化以致固化。

从吐温 80 增溶机制得知^[4],长链酯基是吐温 80 对中药增溶的关键。因此,酯化度是产品增溶的核心。另外,吐温 80 的化学名称为聚氧乙烯失水山梨醇酐单油酸酯,但它本身不论从原料还是工艺进行探讨,都是一个复杂的混合物。为了名副其实,标准应规定产品中油酸酯的最低限量,同时也应规定其他脂肪酸(肉豆蔻酸、棕榈酸、棕榈油酸、硬脂酸等)的最高限量,这样才能保证吐温 80 中组成与名称的一致性。

分别取同一厂家的 5 个批号的吐温 80 样品甲酯化后进行脂肪酸甲酯的含量测定,气相测定结果见表 1。由表可知,吐温 80 中还含有其他脂肪酸酯,但含量不确定。

表 1 5 批样品中亲油基含量测定(n=3) %

样品	含脂肪酸种类及占总酸比			吐温 80 平均质量分数
	油酸	亚油酸	硬脂酸	
1	77.47	12.56	2.95	80.66 ± 0.11
2	73.55	22.28	4.16	87.92 ± 0.37
3	72.94	22.63	4.43	110.86 ± 0.00
4	75.79	21.69	2.52	88.71 ± 0.12
5	73.11	22.46	4.43	104.15 ± 0.22

另外,在吐温 80 合成中,可能因工艺而存在一些有毒有害物质,如环氧乙烷、二氧六环等。2010 年版《中国药典》已对它们做了严格规定,以保证吐温 80 使用的安全性。

5 中药注射剂出现不良反应不是吐温 80 惹的祸

5.1 吐温 80 的溶血作用 课题组对 7 个国内不同生产厂家吐温 80 的溶血作用进行了研究,在实验条件下,最差的产品浓度低于 0.2% 即出现溶血,最好的产品浓度高于 2% 未出现溶血,结果见图 1。结果表明,国产吐温 80 的溶血性参差不齐。

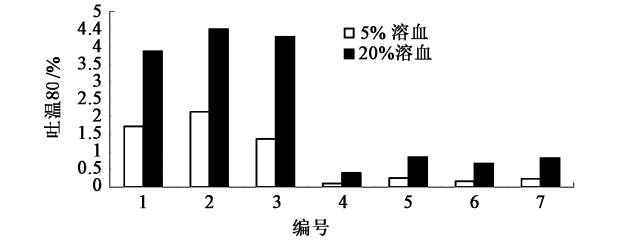


图 1 7 个国内不同生产厂家吐温 80 的溶血作用

5.2 吐温 80 的刺激作用 课题组对 7 个国内不同生产厂家吐温 80 的刺激作用进行了研究,在实验条件下,国产吐温 80 的刺激性差异较大,结果见图 2。吐温 80 是一类物质,部分厂家生产的产品存在较严重的安全性问题,但不能把吐温 80 一概否定。

5.3 吐温 80 对内脏器官的损害 吐温 80 在实验条件下,未出现大鼠肝、肾毒性效应,吐温 80 在实验条件下未出现大鼠肝、肾毒性效应^[5]。

5.4 吐温 80 使用限量规定研究 中药部颁标准中吐温 80

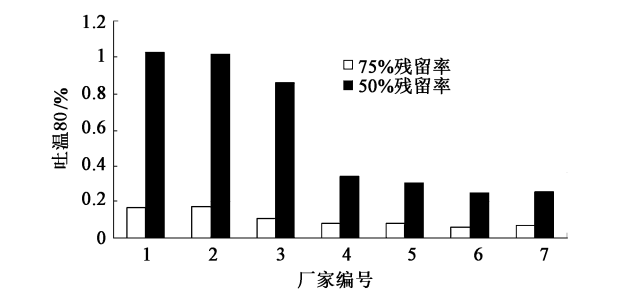


图 2 7 个国内不同生产厂家吐温 80 的刺激作用

的浓度高于或低于本实验所计算的限量浓度(表 2),可能原因有:一是由于吐温 80 发挥除杂稳定作用;二是因为中药注

射剂中有其他成分对难溶中药成分进行了增溶;另外,部颁标准中,穿心莲注射液的穿心莲内酯含量测定、雪莲注射液的芦丁含量测定用分光光度法,而本实验含量测定用 HPLC。故有必要进一步在中药注射剂中对吐温 80 添加量进行深入研究,以确定其最佳用量。

6 结语

面对中药液体制剂的质量和安全问题,笔者认为,吐温 80 在一定的限量范围内运用于中药液体制剂是安全有效的。吐温 80 作为增溶剂或稳定剂用于中药注射剂时,必须建立注射级质量标准、严格执行生产管理制度、控制产品质量,在充分的实验数据支持下,确定其使用量,以保证使用的安全性与有效性。

表 2 常用中药注射液中吐温 80 的部颁用量与实验用量对比

中药注射剂(难溶成分)	部颁成分含量 /mg·L ⁻¹	对照品水中 溶解性/mg·L ⁻¹	吐温 80 部颁用量	实验用量
健骨注射液(柚皮素)	50	24.83	1%	<0.1%
补骨脂注射液(补骨脂素)	80~130	11.68	0.2%	≥0.5%
穿心莲注射液(穿心莲内酯)	2 500	74.63	1.5%	>2%
雪莲注射液(芦丁)	2 200	43.62	0.4%	>2%
当归寄生注射液(阿魏酸)	7.5	495.79	0.3%	不需要加入
银黄注射液(黄芩苷)	2 000	36.26	没明确加入	>2%
生脉注射液(五味子醇甲)	—	183.41	没明确加入	不需要加入
香丹注射液(橙花叔醇)	—	6.37	没明确加入	不需要加入

[参考文献]

[1] 张海燕,邬伟魁,韦迎春,等. 中药注射剂不良反应原因探讨[J]. 陕西中医,2011,32(2):218.

[2] 张嘉,李贻奎,李连达,等. 聚山梨酯-80 和泊洛沙姆 188 等 4 种增溶剂对小鼠的急性毒性[J]. 中国新药杂志,2008,17(17):1491.

[3] 张海燕,邬伟魁,韦迎春,等. 注射用聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯质量标准草案商榷[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(10):284.

[4] 丛英,张明令,苏柘僮,等. 中药注射剂用辅料“吐温 80”的增溶适宜性研究[J]. 中成药. 2011,33(3):439.

[5] 张海燕,韦迎春,邬伟魁,等. 3 种增溶性辅料致大鼠肝肾损伤[J]. 中国实验方剂学杂志. 2011,17(20):237.

[责任编辑 邹晓翠]