

· 学术探讨 ·

注射用聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯质量标准草案商榷

张海燕^{1,2}, 邹伟魁¹, 韦迎春¹, 丛英³, 张明令¹, 宋民宪¹, 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)

[摘要] 近年,注射剂出现了严重的安全问题,人们把更多的目光投向药用辅料的质量和安全性。增溶性辅料聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯(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。作者调研了国内外吐温-80 质量标准现状,在此基础上对注射用吐温-80 质量标准进行较深入的探讨。在 2010 年版《中国药典》药用级吐温-80 质量标准的基础上,建立注射用吐温-80 质量标准草案,以期为注射用吐温-80 质量标准的建立、注射剂安全性问题研究提供参考。

[关键词] 注射剂;吐温-80;质量标准

[中图分类号] R283 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)10-0284-04

Analysis on Quality Standard of Tween-80 for Injection

ZHANG Hai-yan^{1,2}, WU Wei-kui¹, WEI Ying-chun¹, CONG Ying³,

ZHANG Ming-ling¹, SONG Min-xian¹, YANG Ming^{1,3*}

(1. Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine (TCM),

Ministry of Education, Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China;

2. Key Laboratory of Advanced Materials Technology of Ministry of Education, Southwest Jiaotong University, Chengdu 610003, China;

3. Chengdu University of TCM, Chengdu 611137, China)

[Abstract] In recent years, injection has a serious security problem, people put more attention on the quality of pharmaceutical excipients and its safety. Because of its wide application in its production processes, product quality and safety research *in vitro* of polysorbate 80 (tween -80) in the injection become the focus. This paper examined polysorbate 80 quality standard, on the basis of the standard home and abroad, injectable polysorbate 80 quality standards is thoroughly discussed. In order to establish injectable polysorbate 80 quality standards, provide the reference to injection safety problems.

[Key words] injection; tween-80; quality standard

[收稿日期] 20110105(007)

[基金项目] 重大新药创制重大专项(2009ZX09103-393);中药新型给药系统技术平台“十一五”重大新药创制项目(2009ZX09310-005);中医药行业科研专项项目(200708006)

[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; 邹伟魁, 在读研究生, 从事中药新制剂、新技术、新工艺研究, Tel: 0791-7119010, E-mail: weikuiwu@qq.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

近年来,中药注射剂频频发生安全性问题,不少人把矛头直指其中的增溶性辅料聚山梨酯 80(吐温-80)。目前,国内生产增溶性辅料的企业众多,产品分为多种级别,质量差异较大。吐温-80 收载于 2010 年版《中国药典》,为药用级辅料标准,我国当前尚未建立注射级吐温-80 质量标准。本文结合中医药管理局行业专项“符合中药特点的增溶性药用辅料的筛选与评价”课题研究工作,就注射用吐温-80 质量标准的建立进行探讨。

1 吐温-80 质量标准现状

本课题组对国内 7 家企业(包括药用辅料、日用化工、制

药等多种类型企业)生产的吐温-80 进行调研,结果表明,虽然各厂家生产的吐温-80 基本符合《中国药典》2005 年版^[1]的规定,但是在包装、规格、贮运条件及有效期方面还存在不规范、不统一等问题。另外,不同厂家生产的吐温-80,甚至同一厂家生产的不同批号的吐温-80 都存在一定的外观、增溶和安全差异性。吐温-80 的现行质量标准,只注明为“药用辅料”,并未明确给药途径,该标准过于简单,无法指导其在注射剂中的合理使用。可见,有必要增修现行标准,建立注射级吐温-80 的质量控制指标。各国药典中吐温-80 质量标准综合比较分析见表 1。

表 1 各国药典中吐温-80 质量标准比较

药典	密度	黏度(25℃)	羟值	皂化值	碘值	酸值	pH	水分/%
欧洲 EP 6.0	≈1.10	≈400 mP·s	65~80	45~55	-	≤2.0	-	≤3.0
美国 USP 32	1.06~1.09	300~500 mm ² /s	65~80	45~55	-	≤2.2	-	≤3.0
日本 JP 15	1.065~1.095	345~445 mm ² /s	-	45~55	19~24	≤2.0	5.5~7.5	≤3.0
中国 CP 2010	1.06~1.09	350~500 mm ² /s	65~80	45~60	18~24	≤2.4	5.0~8.0	≤3.0

药典	炽灼残渣/%	过氧化值/%	二氧六环/10 ⁻⁶	环氧乙烷/10 ⁻⁶	重金属/10 ⁻⁶	砷盐(/10 ⁻⁶)
欧洲 EP 6.0	≤0.25	≤10.0	≤10	≤1	≤10	-
美国 USP 32	≤0.25	-	-	-	≤10	-
日本 JP 15	≤0.1	-	-	-	≤20	≤2
中国 CP 2010	≤0.2	≤10.0	≤10	≤1	≤10	≤2

药典	脂肪酸/%						
	肉豆蔻酸	棕榈酸	棕榈油酸	硬脂酸	油酸	亚油酸	亚麻酸
欧洲 EP 6.0	≤5.0	≤16.0	≤8.0	≤6.0	≥58.0	≤18.0	≤4.0
美国 USP 32	-	-	-	-	-	-	-
日本 JP 15	-	-	-	-	-	-	-
中国 CP 2010	-	-	-	-	-	-	-

综上所述,各国药典^[2-5]对吐温-80 的控制有所不同。各国药典常规指标无大差别。就脂肪酸含量的测定而言,《欧洲药典》(EP6.0)的控制标准较《中国药典》(CP2010)、《美国药典》(USP32)和《日本药典》(JP15)更为严格。

EP6.0 对二氧六环和环氧乙烷进行了控制,此 2 种杂质均为吐温-80 合成中使用的环氧乙烷的副产物,具有一定的毒性,很可能残留于终产品中。对杂质的控制可以更好地保证产品的安全性。CP2010 增订了此 2 项指标。EP6.0 对过氧化值进行了控制,该值代表了吐温-80 中脂肪酸残基的氧化程度,该值过高表示产品氧化较为严重,可能会影响制剂的稳定性。CP2010 增订了此项指标。

EP6.0 对油酸最低含量进行了规定,对其他可能含有的脂肪酸(肉豆蔻酸、棕榈酸、棕榈油酸、硬脂酸、亚油酸、亚麻酸)最高含量进行了限制,这几种脂肪酸是合成所用的油酸中所可能混杂的脂肪酸,为吐温-80 的杂质。注射用吐温-80 合成所采用的油酸一般需要控制其他脂肪酸的含量,从而保证吐温-80 的纯度。EP6.0 规定了吐温-80 中所含油酸含量的上限,分析其原因,油酸的含量与其纯度成正相关。

JP15 和 CP2010 对砷盐和 pH 值进行了限定,较欧美药典严格,同时,JP15 对 pH 的限定较 CP2010 严格。

2 注射用吐温-80 质量标准探讨

2.1 吐温-80 可能含有的残留物类别及其毒副作用

吐温-80 是化合物,生产中的原料质量参差、合成工艺不一,产物可能含有残留物,现行药典对残留物做了限量规定,如表 2。

表 2 吐温-80 可能含有的残留物、毒副作用、限度规定

残留物	毒副作用	限度/10 ⁻⁶
环氧乙烷	有毒、麻醉作用、有皮肤、眼部刺激性 ^[6] ,无菌产品应作本品检查	≤1
二氧六环	为强烈致癌物	≤10

吐温-80 中含有的不饱和脂肪酸容易氧化降解而产生更多的有毒成分,由此可能产生一定的毒性和不良反应。

2.2 吐温-80 质量标准的增修 《中国药典》对吐温-80 的质量控制项目不够全面,尚不能保证供注射用,需要进一步增加质量控制项目,尤其是涉及杂质的质控项目。因此,目

前在注射剂中使用吐温-80 需要对市售品严格筛选,必要时需要进一步精制,并制定供注射用的内控质量标准,以使所用吐温-80 能满足注射剂的需要。长期而言,为保证制剂安全合理的使用,应在《中国药典》的基础上,参照 EP 增加完善各项的检查,建立注射用吐温-80 的质量标准。

建议修订的内容 颜色:吐温-80 应为无色至淡黄色。2010 年版《中国药典》对吐温-80 的描述为淡黄色至橙黄色,经研究,此范围过大,颜色过深可能与所含杂质有关,包括不同脂肪酸残基的混入、更高相对分子质量的高聚物的产生、降解产物的生成等,也就是说,吐温-80 带色是由原料或工艺控制不严造成,因此颜色应严格控制。可依据笔者的实验结果和参考 JP15,缩小颜色的控制范围为无色至淡黄色,以提高标准。

气味:吐温-80 应无气味。气味是油酸酸败造成,酸败产物有毒,故有气味的产品不能再用。

黏度:本品的运动黏度(《中国药典》附录 VI G 第一法),在 25 °C 时(毛细管内径为 3.4 ~ 4.2 mm)为 350 ~ 445 mm²·s⁻¹。2010 年版《中国药典》对吐温-80 的黏度的控制范围为 350 ~ 500 mPa·s(25 °C),EP6.0 此项指标为约 400 mPa·s(25 °C)。吐温-80 应为流动性好的黏稠液体。造成流动性不好的原因可能是吐温-80 产品的羟基过多,为使产品粘稠适宜,工艺常将成环控制在 120% 以内。吐温-80 产品分层、析出固体的原因可能是醚化率低,山梨醇有的未醚化,酯化时生成了山梨醇的单、双、多酯等杂质;这些杂质溶解度低,故有固体析出,这些酯聚集造成流动性差。工艺条件控制不当,使反应生成了杂质可致黏度过大。建议析出固体的吐温-80 产品不能再用。

炽灼残渣:取本品 1.0 g,依法检查(《中国药典》附录 VIII N),遗留残渣不得过 0.15%。

建议增订的内容 表面张力:表面张力的产生简单的说是由于液相内层分子对表面层分子的吸引大于气相分子对同一表面层分子的吸引即受力不均所造成的。表面层分子受液相内层分子的吸引力越大,其表面张力就越大。这种吸引力就是分子间的作用力,它包括氢键和范德华力,其大小关系为氢键 > 范德华力。分子间的作用力与分子的结构有关,对于吐温-80 来说,分子间的作用力主要以氢键力为主导,而氢键力的大小主要由失水山梨醇分子内羟基的酯化度决定。酯化过度,产生双酯、三酯等,羟基减少,氢键力减弱,表面张力减小。因此表面张力大小反映了吐温-80 的酯类成分组成,即从一个侧面可反映吐温-80 的纯度。具体指标值有待进一步研究确定。

电导率:吐温-80 是非离子型表面活性剂,在水中不电离,理论上的电导率应为零,但实验样品中之所以存在电导率是因为存在以下杂质:游离脂肪酸,吐温-80 产品在合成过程中脂肪酸的合成率大小,从而影响到产品的电导率。因此,通过测定样品溶液的电导率,即从一个侧面可反映出产品的纯度,电导率越低,纯度相对越高。具体指标值有待进

一步研究确定。

油酸含量:油酸含量限度建议为 90.0% 以上,对所含的其他脂肪酸予以必要的控制,具体限度和项目可参考 EP6.0 采用 GC 法。

红外光谱鉴定:不同厂家吐温-80 中分子平均聚合度不同,混合物中亲水基团、亲油基团相对比例有较大差异,从而使产品的增溶性能和质量的安全性存在较大差异,本研究对不同厂家的吐温-80 混合物分子红外光谱特征进行了研究,以样品红外共有特征峰的相对浓度信息及其他独有峰评价增溶剂质量。有待进一步结合相应的生物和化学研究结果进行评价,建立注射用吐温-80 标准红外光谱图。

可选内容 生物测定与溶血动力学测定方法实际工作中较难实施,供科研单位和有条件的企业选用。

生物测定:微量量热法:建立客观表征增溶性辅料吐温-80 对红细胞生理活性影响^[7]的评价方法。采用微量量热法以生命体能量代谢特征参数衰亡速率常数(*k*)、最大热功率(*P*_{max})、总产热量(*Q*)、衰亡时间(*T*)为评价指标,考察增溶性辅料吐温-80 作用下红细胞的能量动态变化过程。研究表明,随着吐温-80 浓度(*C*)的增大,红细胞生长代谢特征参数总产热量(*Q*)降低、最大热功率(*P*_{max})增强、衰亡时间(*T*)减小、衰亡速率常数(*k*)减小,*Q*,*k* 与 *C* 间量效关系良好(*r* > 0.95);不同厂家吐温-80 作用于红细胞的总产热量(*Q*)存在显著性差异(*P* < 0.05)。微量量热法较肉眼观察法、分光光度法、细胞计数等常规方法能实时在线、全息地监测增溶性辅料对红细胞生理活性的动态过程,尤其是对亚致死效应细胞测定的分辨能力。该法可用于注射用吐温-80 质量标准的生物测定。

分光光度法:建立溶血动力学测定方法,考察增溶性辅料吐温-80 的溶血动力学过程。溶血过程中,会不断地释放出血红蛋白,其紫外-可见吸收光谱会发生动态特征性变化。据此可采用分光光度法,以溶血动力学参数为指标,建立溶血动力学特征曲线(溶血效应曲线)以表征增溶辅料吐温-80 与血细胞相互作用的动力学过程。动力学分光光度法可较好地表征吐温-80 溶血动力学过程,较肉眼观察法、静态分光光度法等现行法定方法具有实时在线、灵敏客观、重现精准和信息二维化等技术优势。该法可作为注射用吐温-80 质量生物评价方法之一。

3 结语

对吐温-80 进行生产工艺优化后,其颜色变浅,研究显示:黏度下降,脂肪酸含量提高了,达到了欧洲药典标准。初步研究表明,其增溶能力提高,说明内部脂肪酸的含量和外观性质都是增溶能力变化的因素,而 CP2010 中未控制脂肪酸的含量,且对黏度和颜色的控制范围过大,建议增加对脂肪酸的控制和缩小对黏度和颜色的控制范围。

课题组对优化工艺后的吐温-80 的安全性进行了初步研究,结果表明,其部分指标较优化前提高,部分指标却有所降低。对吐温进行成分分离,其中的少量成分表现出较大的毒

· 经验交流 ·

中药针剂在银屑病治疗中的辨证应用

张建波, 王乐秋, 谷朝霞

(牡丹江医学院附属红旗医院皮肤科, 黑龙江 牡丹江 157000)

[摘要] 近年来, 中药针剂不断开发, 在临床应用上较普遍, 在皮肤科临床治疗中也收到了较好的疗效, 中药针剂在治疗银屑病中使用也很广泛, 但对于没有接受过正规中医教育的医生, 因没有中医理论基础, 不能准确地辨证, 故在使用时比较盲目, 为了探索如何更准确地用中药针剂治疗银屑病的方法, 作者详细地介绍了治疗银屑病的常用中药针剂的种类和功效, 如何采取中医辩证论治的方法选取中药针剂, 并对使用中药针剂治疗银屑病的应用体会进行了探讨。

[关键词] 辨证论治; 中药针剂; 银屑病

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)10-0287-02

Treatment Upon Syndrome Differentiation of Traditional Chinese Injection on Psoriasis

ZHANG Jian-bo, WANG Le-qiu, GU Zhao-xia

(Department of Dermatology Hongqi Hospital Affiliated to
Mudanjiang Medical University, Mudanjiang 157000, China)

[Abstract] In recent years, traditional Chinese medicine injections have been continuous developed and widely applied in clinical practice. Satisfactory effect has also been received in the dermatology department. The medicine is also in widespread use for psoriasis. But some doctors who have not accepted the regular Chinese medicine education and do not have Chinese medicine rationale can not accurately distinguish symptom, therefore the use is quite blind. This article discussed how to treat psoriasis accurately with the traditional Chinese medicine injection, and the commonly used type and effect of traditional Chinese medicine injections on psoriasis, and how to choose the medicine by treatment upon syndrome differentiation, and the application experience.

[Key words] treatment upon syndrome differentiation; traditional chinese injection; psoriasis

[收稿日期] 20101109(004)

[第一作者] 张建波, 主治医师, 硕士学位, 研究方向: 损美性疾病的诊疗, E-mail: supersws@163.com, Tel: 0453-6582800, 13555014119

性, 结果提示, 吐温-80 溶血部分可能为其杂质, 而非主成分。笔者认为, 应结合药理和分析手段, 进一步深入研究注射级吐温-80, 以尽快合成可供注射用、安全性高、增溶性好的产品, 并建立其质量标准; 为注射剂提供安全、有效、可控的注射级药用辅料。

[参考文献]

- [1] 中国药典. 二部[S]. 2005:918.
- [2] 中国药典. 二部[S]. 2010:1246.
- [3] 美国药典委员会. 美国药典(USP32-NF27)[S]. 2009: 1313.

- [4] 日本公定书协会. 日本药局方(JP15) [S]. 15 版. 2006:1007.
- [5] 欧洲药典委员会. 欧洲药典(EP6.0) [S]. 2009:2711.
- [6] 邢军, 高健. 27 例环氧乙烷急性中毒临床分析[J]. 中国实用医学, 2008, 35(3):50.
- [7] 张少锋, 鄢丹, 唐慧英, 等. 微量量热法研究增溶性辅料吐温-80 对红细胞生理活性的影响[J]. 化学学报, 2010, 68(20):2119.

[责任编辑 邹晓翠]