

· 综述 ·

几种注射用表面活性剂的质量标准及安全性概述

易红¹, 高进¹, 杨华^{1*}, 孙晖²

(1. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700; 2. 中国中医科学院广安门医院, 北京 100053)

[摘要] 该文比较了聚山梨酯80、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、泊洛沙姆、卵磷脂、聚乙二醇15-羟基硬脂酸酯、环糊精类等6种(类)注射用表面活性剂的中国、欧洲和美国药典标准,并分别对其化学组成、基本性质、配伍禁忌及安全性进行了论述。因中国药典(2005版)尚未收录注射用级别的表面活性剂,建议引进国外品种并参考国外标准制定相应的质量标准。

[关键词] 注射剂;表面活性剂;质量标准;安全性

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2010)01-0115-05

Several Varieties of Injections State with Surfactants's Quality Specification and Safety

YI Hong¹, GAO Jin¹, YANG Hua^{1*}, SUN Hui²

(1. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;

2. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China)

[Abstract] This article is an attempt to compare six surfactants for injection, such as polysorbate 80, polyoxyethylene castor oil derivatives, poloxamer188, lecithin, Solutol HS 15, cyclodextrins, from various countries' standards of pharmacopoeias and respectively gives an overview of their chemical compositions, physical appearance, incompatibility of medicines and safety, which provides reference data for new drug research and clinical study of injections. As for the surfactants for injection that are not recorded in the chinese pharmacopoeia (2005), we suggest that we introduce those foreign surfactants and make corresponding quality standards by referring to foreign standards.

[Key words] injections; surfactants; quality specification; safety

注射剂的生产过程中,除了主药成分外,有时还需根据主药的性质加入适当的表面活性剂提高药物的溶解度,增加注射剂的稳定性。例如莪术油、紫杉醇、丹参酮Ⅱ_A等用于治疗癌症、心血管等疾病的中药成分具有极性小水溶性差的

特点,制备注射剂时,需要加入表面活性剂进行增溶。本文主要论述常用的6种国外药典收录的可用于注射剂中的表面活性剂。通过将中国药典(CP)、欧洲药典(PhEur)、美国药典(USP/NF)等3种药典的标准进行对比,分别综述其化学组成、基本性质、配伍禁忌,并重点对其注射安全性进行分述,为新药研发及临床研究提供参考数据。

1 聚山梨酯80(TW-80)

TW-80是由山梨醇及其失水化合物的单油酸酯与环氧乙烷在碱性条件下缩合而成,为黄色至橙黄色的粘稠液体。易溶于水、甲醇、乙醇和醋酸乙酯,在矿物油中极微溶解,属于亲水型非离子表面活性剂,其临界胶囊浓度为0.0014%,

[收稿日期] 2009-05-08

[基金项目] 国家十一五支撑计划(2006BAI14B05);“重大新药创制”科技重大专项(2009ZX09301-005-05);中国中医科学院自主选题(ZZ2006108)

[通讯作者] *杨华, Tel: (010) 84017310; E-mail: yanghua2796@sina.com

HLB 值为 15, 具有增溶、乳化、润湿等作用。与碱、重金属盐类、酚类、丹宁类有配伍变化, 能降低羟丙苯酯类抗菌活性。蒸汽灭菌后, 出现起层现象, 温度恢复时可变澄清。目前广泛在中西药注射剂中使用 TW-80 作为增溶剂、乳化剂和稳定剂。在文革中研制的中药注射剂中所加入的增溶剂和乳化剂几乎都是 TW-80。该辅料已收入多国药典, 在中国药典(2005 版)中作为药用辅料收载, 未标明是否可用于注射。各国药典标准比较见表 1。

表 1 TW-80 的 3 种药典标准比较 ($\bar{x} \pm s$)

测试项目	CP2005	PhEur2002	USPNF20
鉴别	+	+	+
相对密度	1.06~1.09	1.08	1.06~1.09
黏度(25℃)	350~550 mm ² /s	400 mPa·s	300~500 mm ² /s
酸值	≤2.2	≤2.0	≤2.2
碘值	18~24	—	—
羟值	60~80	65~80	65~80
皂化值	45~60	45~55	45~55
重金属	≤10 ppm	≤10 ppm	≤0.001%
烧灼残渣	≤0.2%	≤0.25%	≤0.25%
水分	≤3.0%	≤3.0%	≤3.0%
冻结实验	+	—	—
碱度	5.0~8.0	—	—
颜色	+	—	—
过氧化值	—	≤10	—
环氧乙烷	—	≤1 ppm	—
二氧六环	—	≤10 ppm	—
热源	—	+	—
2-氯乙醇、乙二醇、乙二醇	—	+	—
有机挥发性杂质	—	—	+

注: + 表示有此项检查, - 表示无此项检查(以下同)。

从上表可见, 各国药典对 TW-80 的质量控制在一些常规项目上如相对密度、黏度、水分等方面标准相近。在杂质控制上有差别, 欧洲药典比其他国家增加了对二氧六环(即二噁烷)、环氧乙烷、2-氯乙醇、乙二醇、二甘醇的控制, 上述杂质具有一定的毒性^[1~5], 是生产过程中产生的副产物, 2008 年国家药品监督管理局药审中心在新药评审中要求申报单位对注射用的 TW-80 进行二氧六环、环氧乙烷、2-氯乙醇、乙二醇和二甘醇总量的检查, 并对所含的其他脂肪酸予以必要的控制, 以保证 TW-80 的纯度。过氧化值是指一种物质中的过氧化物含量的多少与产品氧化相关, TW-80 贮存时间长时, 会产生过氧化物, 过氧化值过高可能会影响制剂的稳定性, 欧洲药典对过氧化值进行严格控制。另外欧洲药典明确规定了如果直接用于静脉制剂的生产(不再有其他去

除热原步骤), 应检查热原。

TW-80 肌肉注射应用较多, 用量一般为 0.5%~1%。TW-80 有降压作用, 浓度为 4% 时有轻微的溶血作用, 在临床静脉注射使用时应慎重, 目前新开发的大容量注射液已不允许加入^[6]。国外学者对 TW-80 的安全性进行了深入的研究, 积累了大量的资料, 王庆力^[7]对国外 TW-80 安全性的研究进行了综述, 研究结果显示 TW-80 具有较宽的安全窗, 小鼠静脉注射 LD₅₀ 值为 5.8 g·kg⁻¹; 犬对 TW-80 十分敏感, 可产生明显的组胺反应, 因此犬可能不适合于含有 TW-80 制剂的安全性研究, 特别是注射制剂。冯文宇试验结果表明^[8], TW-80 溶液及含有 TW-80 的中药注射剂, 对猴的血压、心率及心电图均无明显影响, 亦无过敏反应。犬对吐温特别敏感, 静滴 TW-80 及含等量 TW-80 的青银注射液可出现强阳性过敏反应, 认为是动物种族差异的过敏反应。随着近年来药理学研究的深入, 人们认识到吐温 80 是具有一定生物和药理活性的物质, 并与药物临床上出现的不良反应相关^[9]。研究表明^[10], 含有 TW-80 的水溶液对增塑剂二乙烯基邻苯二甲酸酯(DEHP)的释放有影响, 随着 TW-80 浓度的增高, DEHP 的释放增加, 且与输液速率、温度呈正相关。

2 聚氧乙烯蓖麻油衍生物

聚氧乙烯蓖麻油衍生物是由不同量环氧乙烷和蓖麻油或氢化蓖麻油反应得到的一系列物质。两种主要衍生物为聚氧乙烯 35 蓖麻油(EL-35)和聚氧乙烯 40 氢化蓖麻油(RH-40), 可溶于水、乙醇, 丙二醇等溶剂。具有增溶、乳化、润湿等作用, 特别适合含有挥发油、脂溶性维生素和其他疏水性物质的水溶液产品的制备。与含酚羟基的化合物在较高温度下发生配伍反应, 产生沉淀。EL-35 的临界胶囊浓度为 0.009%, HLB 值为 12~14, 其水溶液加热时随着温度升高而溶解度减少; RH-40 的临界胶囊浓度为 0.039%, HLB 值为 14~16, 其水液长时间加热, 冷却后会分离出固相和液相, 通过均化后可恢复原态^[11]。中国药典未收载, 欧洲药典、美国药典标准比较见表 2。

表 2 可见, 欧洲和美国药典在常规检测项目上要求接近, 1,4-二噁烷、环氧乙烷是在生产合成中使用环氧乙烷的副产物, 具有一定的毒性^[1~2], 欧洲药典对此设置了严格标准。

在动物体中的急性和慢性毒性试验表明, 聚氧乙烯蓖麻油衍生物基本上无毒、无刺激性。EL-35 静脉内给药后 60% 从尿液中排出, 小鼠静脉给药 LD₅₀ 为 2.5~4 mL·kg⁻¹^[11]。在抗癌药紫杉醇注射剂中应用 EL-35 作为增溶剂^[12], 此注射剂静脉使用后常见的主要不良反应为急性过敏反应, 有 41%~44% 患者发生皮疹、潮红等反应, 具有剂量依赖性, 减慢输液速度或稀释可降低过敏反应发生率; EL-35 能与常用的聚氯乙烯塑料输液器相互作用, 溶出其中的增塑剂 DEHP, 所以改用玻璃或聚乙烯输液装置是预防过敏反应发生的另一措施。

表 2 聚氧乙烯蓖麻油衍生物欧洲、美国药典标准比较($\bar{x} \pm s$)

测试项目	EL-35		RH-40	
	PhEur2002	USPNF20	PhEur2002	USPNF20
鉴别	+	+	+	+
性状、外观	+	+	-	-
碱性	+	+	-	-
相对密度	≈1.05	1.05~1.06	-	-
凝固温度	-	-	-	16~26 °C
黏度	500~800 mPa·s	650~850 mPa·s	-	-
酸值	≤2.0	≤2.0	≤2.0	≤2.0
碘值	25~35	25~35	≤5.0	≤2.0
羟值	65~80	65~80	65~80	60~80
皂化值	65~70	60~75	60~75	45~69
重金属	≤10 ppm	≤0.001%	≤10 ppm	≤0.001%
烧灼残渣	≤0.3%	≤0.3%	≤0.3%	≤0.3%
水分	≤3.0%	≤3.0%	≤3.0%	≤3.0%
有机挥发性杂质	-	+	+	+
游离环氧乙烷	≤1 ppm	-	≤1 ppm	-
1,4-二噁烷	≤10 ppm	-	≤10 ppm	-

3 泊洛沙姆

泊洛沙姆是一系列密切相关的环氧乙烷与环氧丙烷嵌段共聚物。这类产品降低表面张力的作用和渗透作用较差,但对于水中的小固体粒子能起到分散或絮凝作用,可作为增溶剂、乳化分散剂等使用^[13]。其中泊洛沙姆 188 平均分子量为 9 000,易溶于水和乙醇,HLB 值为 29。1% 泊洛沙姆 188 水溶液的昙点大于 100 °C,在常压下加热到 100 °C 仍然不会观察到起浊现象^[14]。泊洛沙姆 188 与酚和羟丙苯酯类有配伍禁忌,取决于使用浓度。中国药典(2005 版)作为药用辅料收载,供口服用,其标准与欧洲药典、美国药典比较见表 3。

资料表明泊洛沙姆国外产品分类较细,其化学组成上相似,不同型号的区别在于生产过程中环氧乙烷与环氧丙烷相对量的不同,其物理性质和表面活性差异很大。中国药典中收载的泊洛沙姆没有详细分类,表 3 中的标准是指泊洛沙姆一大类,而不只是泊洛沙姆 188 的标准,其中不饱和度的测定值规定了范围;平均分子量给出了计算公式和方法,未明确范围。另外环氧乙烷、环氧丙烷、二噁烷是泊洛沙姆合成中的副产物,具有一定的毒性^[2,15,1],欧洲和美国药典设置了检查标准。

泊洛沙姆 188 无毒、无刺激性。常用量 0.1%~10%。静脉注射未见明显不良反应。小鼠静脉注射 LD₅₀ 值为(6.56 ± 0.31)g·kg⁻¹^[16]。

表 3 泊洛沙姆 188 的 3 种药典标准比较($\bar{x} \pm s$)

测试项目	CP2005	PhEur2002	USPNF20
鉴别	+	+	-
性状、外观	+	+	-
熔点	-	≈50 °C	-
平均分子量	+	7 680~9 510	7 680~9 510
聚氧乙烯链段的重量	(81.8 ± 1.9)%	79.9%~83.7%	(81.8 ± 1.9)%
pH	5.0~7.5	5.0~7.5	5.0~7.5
不饱和度	0.065 ± 0.035	-	0.026 ± 0.008
聚氧丙烯/聚氧乙烯链段比	-	+	-
总灰分	-	≤0.4	-
重金属	≤0.002%	-	≤0.002%
水分	-	≤1.0%	-
有机挥发性杂质	-	-	+
游离环氧乙烷、环氧丙烷和二噁烷	-	+	≤5 ppm
砷盐	≤0.000 2%	-	-

4 卵磷脂

卵磷脂是一种复杂的混合物,其组成随来源和纯化程度的不同而不同。根据游离脂肪酸含量的多少、纯化程度及是否漂白,卵磷脂的外观呈现粘稠状的半固体到粉末状,颜色从棕色变到亮黄色。卵磷脂易氧化,当露置于空气中,可立即被氧化成为暗黄色或棕色,不能与酯酶配伍。卵磷脂不溶于水,溶于乙醇,几乎不溶于植物油和动物油,在氯化钠水溶液中呈胶体悬浮液,与氧化剂、强酸碱发生反应^[11]。其主要作用为乳化剂、增溶剂。可供肌肉和静脉用。美国药典标准见表 4。

表 4 卵磷脂的药典标准

测试项目	USPNF20
性状	+
鉴别	+
游离脂肪酸	+
酸值	≤36
环乙烷不溶物	≤0.3%
丙酮不溶物	≥50.0%
重金属	≤20 μg·g ⁻¹
水分	≤1.5%
有机挥发性杂质	+
含铅量	≤0.001%

卵磷脂在中国药典(2005 版)未见收载,仅在中华人民共

和国卫生部药品标准二部六分册中脂肪乳项下附录中有收载,标明供注射用,明确卵磷脂来源于鸡蛋黄,规定了皂化值、碘值、含氮量、含磷量。卵磷脂是由复杂的类脂混合物分离而得,常因分离不纯含有神经磷脂和溶血磷脂,美国药典规定了环乙烷不溶物 $\leq 0.3\%$ 。

卵磷脂是细胞膜的组成部分,具有高度的生物相容性,属于无毒、无刺激性物质,静脉注射常用量为 $0.3\% \sim 2.3\%$ 。小鼠静脉注射 LD_{50} 值 $7.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ^[13]。非纯化的卵磷脂含有许多非确定物质,可能与活性成分或其它辅料发生相互作用,具有潜在刺激性^[11]。

5 聚乙二醇 15-羟基硬脂酸酯^[17] (Solutol® HS 15)

Solutol® HS 15 是由 15 摩尔的环氧乙烷和 1 摩尔的 12-羟基硬脂酸反应制得。室温时呈浅黄色至白色粘稠状,30℃ 时为液体,其临界胶束浓度为 $0.005\% \sim 0.02\%$,HLB 值为 14~16。主要用于增溶、乳化,极易溶于水并形成澄清溶液,温度升高,溶解度下降;溶于乙醇、异丙醇。水溶液加热过程中 pH 值会略有下降,也会出现相分离,经均质搅拌即可复原。可用于制备水溶性注射剂,制剂可用蒸汽灭菌法。中国药典未收载,收载于英国药典 2005、欧洲药典 5.0 版,其标准见表 5。

表 5 聚乙二醇 15-羟基硬脂酸酯欧洲药典标准

测试项目	PhEur2002
鉴别	+
性状、外观	+
pH 值(10%水液)	5.0~7.0
凝固温度	22~30
酸值	≤ 1
碘值	≤ 2
羟值	90~110
皂化值	55~63
过氧化氢值	≤ 3
环氧乙烷	$\leq 1 \text{ ppm}$
重金属	$\leq 10 \text{ ppm}$
1,4-二噁烷	$\leq 10 \text{ ppm}$
水分	$\leq 0.5\%$
总灰分	≤ 0.3
微生物检测	+
剩余溶剂 2、3 类	+

Solutol® HS 15 小鼠静脉注射 LD_{50} 值 $3.16 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$,药理结果显示(对比吐温-80)具有低组织胺释放(60 分钟静脉注射后 HS 15 血清组织胺为 8 nMol ,吐温-80 为 247 nMol)。低溶血性(1%浓度静脉注射后 HS-15 有 1%红细胞溶解,吐温-80 为 4%)。

6 环糊精类

环糊精(CD)是由多个葡萄糖分子以 $\alpha-1, 4$ -糖苷键连接而成的环状低聚糖,广义上也是一种表面活性剂,通过外表面亲水,内腔疏水,能与适当客体形成包接配合物,从而达到增溶的目的^[18]。合成的 β -CD 衍生物羟丙基- β -环糊精是 β -CD 上的羟基被取代的衍生物,欧洲允许用于注射剂的为 2-羟丙基- β -环糊精和 3-羟丙基- β -环糊精,为白色无定形粉末,易溶于水。水溶液可耐受热压灭菌或过滤除菌。中国药典仅收载 β -环糊精,未收载羟丙基- β -环糊精,欧洲药典标准见表 6。

环糊精体系的包合性能与其平均取代度(DS)及纯度有关,且杂质含量有显著影响,马学琴等人的试验表明 1,2-丙二醇残留量对药物的包合作用影响较大,残留量高,则包合常数和增溶效果较低^[19]。由于 β -环糊精静脉给药后,具有较强的肾毒性和溶血性^[20],欧洲标准上严格控制了未取代的 β -环糊精的含量。对微生物限度也列为检查项目。

表 6 羟丙基- β -环糊精欧洲药典标准

测试项目	PhEur2002
红外线鉴定	+
溶液颜色和澄清度	+
溶液传导率	$200 \mu\text{s} \cdot \text{cm}^{-1}$
取代度	2.8~10.5
杂质	+
β -环糊精	$< 1.5\%$
丙烷 1,2 二醇	$< 2.5\%$
重金属	$< 20 \text{ ppm}$
干燥失重	$< 10\%$
微生物限度	+
L. A. I. 试验 AT0.6%	+

羟丙基- β -环糊精属无毒、无刺激性辅料。目前国外有些药物已用羟丙基- β -环糊精制备注射剂,如伊曲康唑、尼莫地平、地塞米松等。经羟丙基- β -环糊精包合的药物,有可能导致主药固有的药物代谢和组织分布特性发生不同程度的改变^[6]。药理试验表明羟丙基- β -环糊精静脉给药时肾脏为主要的靶向组织,并通过肾脏清除。使用高浓度的羟丙基- β -环糊精可能引起溶血^[21]。RajewskiRA 的实验表明羟丙基- β -环糊精在浓度约为 3% (w/v) 时不会产生溶血作用,6% (w/v) 时产生较弱的溶血作用^[22]。

7 讨论

综上所述,通过对注射剂用表面活性剂在品种和标准两个方面与国外产品进行比较,笔者认为国内注射剂用的表面活性剂发展缓慢,在 2005 版中国药典中,尚未收载注射用级别的表面活性剂,而由(英)R. C. 罗、(美)P. J. 舍斯基和(英)P. J. 编著的《药用辅料手册》(原著第四版)中可用于注射用表面活性剂约有 10 种左右。在标准方面,我国与国外的差异主要体现在杂质种类和数量的控制上。此外国外同一产

品,型号多,规格全,标准也有相应细化的指标。由于部分表面活性剂品种有可能对过敏人群发生过敏反应,建议在我国现有上市注射剂说明书中写明辅料,增强注射剂的安全性。

药用辅料与新制剂的发展密切相关,近年来我国多个基金项目、科研计划项目都将新辅料的研制列为其中的一大类。建议在现有的条件下,除了加快研制具有自主知识产权的辅料产品,还可以参照国外标准,提高我国现有辅料品种的质量标准;将国外已注册上市而国内尚未生产的药用辅料,加快审批,引进国内,改善目前国内辅料品种缺乏的局面,推动国内制药工业尤其是注射剂的进一步发展。

[参考文献]

[1] 陆华. 美国环保局发现二噁烷有致癌作用[J]. 农业环境与发展, 1995, 12(1): 8.

[2] 张霞, 周雯, 王友森. 环氧乙烷在灭菌物品中残留测定及毒性研究进展[J]. 中国消毒学杂志, 2005, 22(2): 217-218.

[3] 于秀兰, 李玉杰, 王应欣, 等. 氯乙醇对人体的慢性毒性影响[J]. 工业卫生与职业病, 1997, 23(1): 31-32.

[4] 彭娟娟. 乙二醇毒性效应和中毒机制研究进展[J]. 环境与职业医学, 2003, 20(10): 349-351.

[5] 孙忠实, 朱珠. 历史的经验值得注意-二甘醇的严重毒性反应[J]. 中国医药导刊, 2006, 8(4): 299-300.

[6] 傅超美, 王世宁. 药用辅料学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 40, 48.

[7] 王庆力, 彭健. 吐温80的安全性研究进展[J]. 毒理学杂志, 2006, 20(4): 262-264.

[8] 冯文宇, 肖顺汉, 刘明华, 等. 含吐温80中药注射剂对不同动物的过敏反应[J]. 泸州医学院学报, 2007, 30(2): 92-94.

[9] 吴毅, 金少鸿. 药用辅料吐温80的药理、药动学及分析方法研究进展[J]. 中国药事, 2008, 22(8): 717-720.

[10] Hanawa Takehisa, Endoh Naoko, Suzuki Masahiko, *et al.* Release behavior of diethylhexyl phthalate from

the polyvinyl-chloride tubing used for intravenous administration and the plasticized PVC membrane[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2005, 297: 30.

[11] (英)R. C. 罗、(美)P. J. 舍斯基和(英)P. J. 等. 药用辅料手册[M]. 北京: 化学工业出版社, 2005: 549, 552, 390, 392.

[12] 魏晓慧, 王伟, 张钧寿. 不含聚氧乙烯蓖麻油的紫杉醇静脉注射剂研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2001, 32(4): 188.

[13] 张光杰. 药用辅料应用技术[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1991: 581, 556.

[14] 郑俊民. 药用高分子材料学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2000: 166-169.

[15] 徐增荣, 曾昭慧, 程秀荣, 等. 环氧丙烷周围神经毒性[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 1997, 11(2): 144.

[16] 马孔琛, 黄永军, 王珉, 等. 新型辅料泊洛沙姆108毒性及一般药理研究[J]. 沈阳药学院学报, 1993, 10(2): 105-109.

[17] http://www.basf.cl/carechemicals/farmaceutica/hojasdeseguridad/excipientes/solutol_hs15.pdf.

[18] 钟静芬. 表面活性剂在药学中的应用[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 64.

[19] 马学琴, 任勇, 王敏, 等. 羟丙基- β -环糊精的杂质检测[J]. 中国医药工业杂志, 2006, 37(1): 36-38.

[20] 罗恒, 赵燕宜, 杨明. 羟丙基- β -环糊精作为注射给药的载体研究进展[J]. 湖北中医学院学报, 2007, 9(3): 68-70.

[21] 王艳芝, 郑甲信, 毕殿洲, 等. 羟丙基- β -环糊精用于静脉给药的研究概况[J]. 中国新药杂志, 2007, 16(13): 1010-1014.

[22] Rajewski RA, Traiger G, Bresnahan J, *et al.* Preliminary safety evaluation of parenterally administered sulfoalkyl ether- β -cyclodextrin derivatives[J]. J Pharm Sci, 1995, 84(8): 927-931.