

· 药剂学 ·

药用辅料聚山梨酯 80(吐温 80)质量状况分析

郭志鑫¹,孙会敏¹,杨锐¹,高志峰¹,王华²(1. 中国食品药品检定研究院,北京 100050; 2. 沈阳药科大学工商管理学院 辽宁 沈阳 110016)

[摘要] 目的 考察我国目前药用辅料聚山梨酯 80 的质量状况。方法 通过对全国 10 家药用辅料聚山梨酯 80 的抽样、检验和探索性研究,探讨聚山梨酯 80 质量差异及注射剂中致敏性较强原因。结果 对药用辅料聚山梨酯 80 存在的质量问题提出建议与对策。结论 应进一步规范吐温 80 在注射剂中的使用。

[关键词] 药用辅料聚山梨酯 80; 质量状况; 分析; 过敏性

[中图分类号] R94 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2012)06-0459-03

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2012.06.019

Surveillance and analysis of quality of pharmaceutical Tween 80

GUO Zhi-xin¹, SUN Hui-min¹, YANG Rui¹, GAO Zhi-feng¹, WANG Hua²(1. National Institutes For Food and Drug Control ,Beijing 100050 ,China; 2. School of Business Administration ,Shenyang Pharmaceutical University ,Shenyang 110016 ,China)

[Abstract] **Objective** To study the quality state of pharmaceutical Tween 80 in China. **Methods** Pharmaceutical Tween 80 from 10 factories were sampled and examined . The irregular qualify and sensitization in TCM injection of Tween were discussed. **Results** Some suggestions and strategies were presented about the quality problem of pharmaceutical Tween 80. **Conclusion** The use of Tween 80 in injection should be further specified.

[Key words] pharmaceutical Tween 80; quality ; analysis; allergy

药品是一种特殊的商品,其药效与质量直接关系到人体健康和安全。药用辅料是药物制剂的基础材料和重要组成部分,是保证药物制剂生产和发展的物质基础,在制剂剂型和生产中起着关键的作用。它不仅赋予药物一定剂型。而且与提高药物的疗效、降低不良反应有很大的关系,其质量可靠性和多样性是保证剂型和制剂先进性的基础。

吐温 80 是常见的乳化剂,由于其优良的乳化性能,在药物制剂特别是注射剂中应用广泛,但是近年来临床上含吐温 80 的注射剂多有不良反应发生,如依托泊苷注射液、多西紫杉醇注射液和鱼腥草注射液等事件,许多研究指出吐温 80 是引起不良反应的主要原因之一^[1]。吐温 80 的生物安全性和质量问题亟待解决。针对此问题,我们通过对全国药用吐温 80 生产企业的抽验,开展了药用吐温 80 质量状况的研究。

1 材料

本研究共涉及 10 个吐温 80 生产企业,21 个批次,均为生产企业自检合格入库的样品。

2 检验总体情况

由于吐温 80 是药典品种,且抽验时间在 2010 年版药典实施前,所以本次抽验的法定检验标准是 2005 年版药典^[2]。从检验结果看,注射剂厂家提供的吐温 80 按照 2005 年版药典检测,有一批不合格,不合格项目为粘度和酸值,总体不合格率为 5%。总体来看,由于 2005 年版药典标准过低,同国内外标准相比,缺项较多,所以尽管合格率较高,但是无法起到监控吐温 80 质量的作用。

作为非标方法的 2010 年版药典标准^[3]比 2005 年版药典增加了过氧化值、砷盐、环氧乙烷、二氧六环的检测,按照 2010 年版药典检验,吐温 80 总体不合格的批数已经上升到 62%,其中环氧乙烷和过氧化值大面积不合格,不合格率分别为 38% 和 57%。这说明国内吐温 80 的质量堪忧。

3 探索性研究情况

本研究针对国内市场上的吐温 80 质量参差不齐及在中药注射剂中的过敏性问题,在依据现行标准检验的同时,开展了一系列相关的探索性研究。在探索性研究中,对吐温 80 容易发生的质量问题、中药注射剂中吐温 80 的使用情况、吐温 80 静脉注射后引起过敏反应的原因、吐温 80 在注射剂特别是中药注射

[作者简介] 郭志鑫(1974-),女,硕士,副主任药师。Tel: (010) 67095819, E-mail: oojima@126.com.

剂中的合理使用剂量做了深入的研究。此外,探索性研究还研究了体外衡量其过敏性的指标。

表 1 依据中国药典 2010 年版标准的检验结果

厂家	样品批号	2010 年版药典比 2005 年版增加的项目			
		过氧化值 ≤ 10	砷盐 ≤ 2 ppm	环氧乙烷 ≤ 1 ppm	二氧六环 ≤ 10 ppm
LYJX	20091108	3.05	符合规定	0.2	2.9
	20091207	2.22	符合规定	0.1	2.9
	20100305	3.95	符合规定	0.1	1.2
WE	20100305	1.08	符合规定	未检出	未检出
	20100406	2.19	符合规定	未检出	未检出
	20100504	1.5	符合规定	未检出	未检出
SY	100412M	11(不合格)	符合规定	0.5	1.5
	100413M	4.83	符合规定	1.0	2.1
	100414M	6.03	符合规定	1.3	未检出
QM	20100402	69(不合格)	符合规定	2.8	未检出
	20100501	15(不合格)	符合规定	5.9(不合格)	未检出
GH	20100403	2.54	符合规定	3.4(不合格)	11.0(不合格)
	20140404	3.93	符合规定	2.0(不合格)	12.4(不合格)
	20100405	3.08	符合规定	2.8(不合格)	8.2
EK	20100402	62(不合格)	符合规定	2.1(不合格)	未检出
	20100403	59(不合格)	符合规定	4.3(不合格)	未检出
	20100404	61(不合格)	符合规定	4.3(不合格)	未检出
AKNMFL	100311010	68(不合格)	符合规定	37.0(不合格)	未检出

探索性研究结果表明:在所检测的样品中,存在氯乙醇、乙二醇、二甘醇含量超标现象。且全都检测出了双氧水,双氧水含量最高的达到了 185.3 $\mu\text{g}/\text{g}$,有 10 个批次的样品中双氧水含量超过了 10 $\mu\text{g}/\text{g}$ 。对于中药注射液,不同厂家的吐温 80 使用量有较大差异,在中药注射剂中吐温 80 的含量在 0.18 ~ 0.57 g/ml 之间,且检验有非法添加了吐温 80 的现象。静脉注射吐温 80 进入 Beagle 犬体内发现,Beagle 犬的类过敏反应强弱同吐温 80 中双氧水的含量是有一定关系的,从而证实了双氧水可以增强吐温 80 的类过敏反应,即双氧水是吐温 80 致敏源之一^[4]。吐温 80 的分子量分布同其类过敏反应的强弱有直接的关系,可以用吐温 80 的分子量分布作为其类过敏反应的体外衡量指标之一。

4 主要问题及建议

通过常规检验和探索性研究,主要发现的问题及建议如下:

4.1 国内吐温 80 的质量参差不齐,按照 2005 年版药典只查出一批产品不合格,不合格率为 5%,但是按照 2010 年版药典检测,不合格率升高为 62%,由于抽验时间在 2010 年版药典颁布实施前,所以无法按照 2010 年版药典处罚企业,而 2010 年版药典在 10 月份已经开始实施,所以建议国家食品药品监督管理局近期组织一次对吐温 80 的专项检查。

4.2 考虑到吐温 80 实际用于注射剂尤其是中药注

射剂中,在标准中应增加考察挥发性杂质、残留物质项目。

4.3 由于吐温 80 类过敏反应同吐温 80 分子量分布有关,所以我们可以用体外的吐温 80 的分子量分布衡量吐温 80 体内的类过敏反应,建议将吐温 80 体外分子量分布纳入质量标准中。

4.4 由于美国 FDA 一直以来都有批准吐温 80 用于注射剂,而我国吐温 80 也广泛用在注射剂特别是中药注射剂,故建议建立吐温 80 注射级标准,并规范吐温 80 在中药注射剂中的使用。

4.5 通过本次抽验发现在实际生产过程中,许多厂家为了使产品的色泽检查能够达到药典标准,而在产品中非法添加双氧水,双氧水具有强烈的致敏性,其结果增加了吐温 80 的类过敏反应,所以建议在药典标准中加入双氧水的检查项目,同时专项检查吐温 80 中的双氧水。

4.6 由于吐温 80 的油酸原料存在着动物来源和植物来源,油酸的纯度各不相同,油酸的价格也差别很大,许多厂家为了降低成本而使用了纯度较低的油酸,从而使得吐温 80 产品中的杂质较多,特别是脂肪酸杂质较多,欧洲药典已经在吐温 80 的标准中列入了脂肪酸检查项,建议在新的吐温 80 标准中列入脂肪酸(十四酸、棕榈酸、棕榈油酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、亚麻酸)检查项。

4.7 通过本次对中药注射剂厂家的抽验,在一些声称产品未添加吐温 80 的中药注射剂中,发现了同吐

温 80 纯品保留时间一致的色谱峰,怀疑有些中药注射剂厂家在产品中非法添加吐温 80,建议对中药注射剂厂家的生产环节加强监管。

【参考文献】

- [1] 刘婷,赵雍,曹春雨,等.鱼腥草注射液致类过敏反应的物质及其作用机制研究[J].中国中药杂志,2010,35(12):

1603.

- [2] 中国药典 2005 版.二部[S].2005:918.
[3] 中国药典 2010 年版.二部[S].2010:1246.
[4] 孙会敏,杨锐,栾琳,等.聚山梨酯 80 质量分析与致敏原探究[J].药物分析杂志,2011,31(10):158.

[收稿日期]2012-01-16

[修回日期]2012-06-13

(上接第 426 页)

表 2 目标化合物体外抗肿瘤活性(IC_{50} , μM)

Comp.	A549	HeLa	QGY	SW480
5a	34.1	27.6	113.4	/
5b	6.8	12.40	23.1	67.34
5c	53.5	89.9	167.5	90.5
5d	44.5	97.9	>400	53.4
5e	94	134.8	234.5	89.3
5f	36.5	132.4	176.3	62.71
5g	78.8	>400	87.7	85.4
5h	18.3	24.6	56.2	>400
5i	34.2	38.1	49.6	56.4
6j	24.3	42.9	129.7	/
6a	54.3	36.1	98.4	76.4
6b	47.9	29.5	70.14	62.22
6c	68.4	167.8	/	56.44
6d	31.5	113.4	/	37.5
6e	63.2	142.3	167.3	98.1
6f	41.7	56.4	156.4	78.3
6g	82.4	123.4	53.4	46.2
6h	46.2	36.1	>400	86.3
6i	58.8	48.7	98.8	73.6
6j	43.5	69.9	400	>400
TG-10	12.8	18.3	17.3	16.4

见文献报道的反式构型的 N-取代苯基-2-(4-取代苯基)环丙烷-1-甲酸乙酯-1-酰胺系列化合物,化合物的结构经¹H NMR 和 LC-MS 确证。合成中利用微波反应,比文献报道^[8]的合成方法在保持收率情况下,节省了原材料,降低了环境污染及提高了合成效率。体外抗肿瘤活性筛选实验结果显示:20 个目标化合物对 4 种肿瘤细胞具有一定的抑制活性。其中,对 A549 非小细胞肺癌的抗肿瘤活性最好。对氯苯基取代系列化合物(5a~5j)比对三氟甲基苯基取代系列化合物(6a~6j)有更好的抗肿瘤活性(5h 对 A549、HeLa、QGY 肿瘤细胞的 IC_{50} 分别为 18.3、24.6、56.2 μM ,而 6h 相对应的肿瘤细胞活性 IC_{50} 分别为 46.2、36.1 μM 和大于 400 μM ;苯胺取代比苯胺取代的活性较优,5i 对 4 种肿瘤细胞株的 IC_{50} 分别为 34.2、38.1、49.6、56.4 μM ,相对比 5c 的 IC_{50} 分别为 53.5、89.9、167.5、90.5 μM ;在酰胺芳香环上的不同取代基对抗肿瘤活性体现出一定的规律性:吸电子基团优于

供电子基团,化合物 5b 的化合物活性比 5a 活性较高,6b 的化合物活性比 6a 较高。综合所有的化合物抗肿瘤活性结果,化合物 5b 具有最好的活性,对 A549、HeLa 细胞的 IC_{50} 分别达到了 6.8、12.40 μM ,优于阳性对照药 TG-10(12.8、18.3 μM)。

笔者对 TG-10 进行了结构修饰,合成了 20 个全新的环丙烷酰胺类化合物,并进行了体外抗肿瘤活性筛选。肿瘤活性筛选结果表明,该类化合物具有一定的抗肿瘤活性,并具有一定的药物构效关系。其中,化合物 5b 对 A549、HeLa 的活性优于 TG-10,取得了较好的效果。但由于所合成的化合物数量有限,尚未对该类化合物药效关系进行更全面的研究。因此,有待我们对该类化合物进行更深层次的研究,建立环丙烷酰胺类化合物的数据库,为该类化合物研究奠定基础。

【参考文献】

- [1] 王甜甜,李科.四氢喹啉木脂素、四氢喹啉并[3,4-c]吡喃-4-酮、2,5-二氢喹啉以及喹啉衍生物的设计、合成和抗肿瘤活性研究[D].第二军医大学博士学位论文,2011.
[2] 姜殿君,赵丽妮,崔晶.抗肿瘤药物治疗的研究进展[J].中国现代医药杂志,2009,11(4):8.
[3] 周大铮,易杨华,毛士龙.香榧假种皮中的木脂素成分[J].药学报,2004,39(4):269.
[4] 周大铮,易杨华.香榧中抗艾滋病病毒活性先导化合物的研究和结构修饰[D].第二军医大学博士学位论文,2004.
[5] Wang TT, Liu J, Li K, et al. Efficient and mild synthesis of highly substituted 2,5-dihydrofuran and furan derivatives via step-wise reaction[J]. Tetrahedron, 2011, 67(7):3476.
[6] Sun HL, Wang TT, Li K, et al. Synthesis, chiral resolution, and determination of novel furan lignan derivatives with potent anti-tumor activity[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2010, 20(11):1961.
[7] Wang TT, Liu J, Li K, et al. Synthesis and anti-tumor activity of novel ethyl 3-aryl-4-oxo-3,3a,4,6-tetrahydro-1H-furo[3,4-c]pyran-3a-carboxylates[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2011, 21(9):3381.
[8] He XR, Qiu GP, Yang J, et al. Synthesis and anticonvulsant activity of new 6-methyl-1-substituted-4,6-diazaspiro[2.4]heptane-5,7-diones[J]. Eur J Med Chem, 2010, 45(6):3818.

[收稿日期]2012-04-16

[修回日期]2012-06-08