

• 综 述 •

注射用聚山梨酯 80 的杂质、安全性问题与可能的出路*

李 月, 张路梅, 段金连, 殷 华, 段为钢[△]

(云南中医学院中医药学分子生物学重点实验室, 云南 昆明 650500)

摘要: 聚山梨酯 80 则是注射剂,特别是中药注射剂最常用的表面活性剂,常用于难溶性药物的增溶。近年来随着注射剂的安全性问题层出不穷,该辅料自然也难辞其咎,因此本文结合了文献调研和本课题组基础实验的研究,对聚山梨酯 80 的基本性状及化学结构、合成路线、杂质、导致的不良反应及毒理研究等进行整理和论述,最终提出去除大分子杂质有望使该辅料更安全。

关键词: 注射剂; 表面活性剂; 聚山梨酯 80; 不良反应; 大分子杂质

中图分类号: R286

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2018)04-0093-05

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2018.04.023

Advance of Polysorbate 80 in Injections

LI Yue, ZHANG Lumei, DUAN Jinlan, YIN Hua, DUAN Weigang

(Key Laboratory of Molecular Biology for Sinomedicine, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China)

ABSTRACT: Polysorbate 80 was the surfactant most frequently used for dissolving insoluble ingredients in injections, especially Chinese medicine injections. Since the safety problems of injections contained the excipient are emerging one after another in recent years, the responsibility of polysorbate 80 cannot be excluded. The present article will comb literatures and basic experimental researches related to the excipient, review its properties, chemical structures, synthetic route, impurities, adverse reactions, and toxicities, and finally put forward that the excipient free of macromolecules could be safer.

KEY WORDS: injection; surfactant; polysorbate 80; adverse reactions; macromolecular impurities

上个世纪末,聚山梨酯 80 作为增溶剂在我国制药企业广泛使用,以解决注射液的澄明度问题^[1]。但随着用量的增加,暴露了诸多安全性问题。本文主要结合聚山梨酯 80 的基本性状及化学结构、合成路线、杂质、不良反应及毒理研究进行整理与论述,为今后更加合理地使用聚山梨酯 80 提供参考。

1 聚山梨酯 80 的基本性状

聚山梨酯 80(polysorbate 80),商品名是吐温 80(Tween 80),化学名为聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯,是由脱水山梨醇脂肪酸酯与环氧乙烷在碱性条件下反应生成的亲水性化合物(图 1)^[2],是一种较理

想的非离子型表面活性剂。由于亲水性强且毒性相较于其他表面活性剂小,因此常作为注射剂辅料,广泛用作难溶性药物的助溶剂、乳化剂和稳定剂^[3]。目前市售的注射用聚山梨酯 80 一般为淡黄色或橙黄色的黏稠液体^[4],味微苦略涩,20℃时相对密度为 1.06-1.09,易溶于水、甲醇、乙醇和醋酸乙酯等一些有机溶剂。

2 聚山梨酯 80 的化学结构、合成路线及杂质

聚山梨酯 80 以失水山梨醇为母核,并由 4 个羟基端聚合一定数目的环氧乙烷单体,形成了 4 个聚氧乙烯为侧链的结构,4 个羟基中的 1 个连接一分子油

收稿日期: 2018-06-16

* 基金项目: 国家自然科学基金(81560645)

第一作者简介: 李月(1992-),女,在读硕士研究生,研究方向:中药注射剂安全性提高。

[△]通信作者: 段为钢, E-mail: deardwg@126.com

酸(含 1 个不饱和双键的十八碳脂肪酸)。在聚山梨酯 80 的分子结构式中(图 1),聚氧乙烯侧链结合的油酸酯是疏水性基团,未结合油酸酯的聚氧乙烯侧链为亲水基团,因此聚山梨酯 80 是一个两亲性聚合物^[4]。

根据结构通式,即使不考虑环氧乙烷的聚合度差异,聚山梨酯 80 也并非单一物质。不符合聚山梨酯 80 结构通式的物质均可视为杂质。张锐^[5]通过分析聚山梨酯 80 的合成过程,发现除小分子物质外,还含有分子量大于 2200 的物质,这一研究充分证实了大分子物质的存在,且分子量存在较大的差异。由于大分子杂质一直未被重视,已知的聚山梨酯 80 杂质全是小分子杂质(表 1)。很明显,《中国药

典》检查的杂质均是无毒杂质,其作用只能督促厂家严控生产工艺,对提高聚山梨酯 80 的安全性无直接指导作用。究其原因,是因为目前对引起安全性问题的杂质认识过少。

3 含聚山梨酯 80 的注射剂

化学药、生物制品,特别是中药注射剂使用聚山梨酯 80 较为普遍。如,国家食品药品监督管理局在公开的 132 个中药注射剂品种资料中,使用该辅料的品种就有 37 个^[6]。其制剂用量在 0.1%~2%之间,根据说明书推算,人体每日摄入聚山梨酯 80 的量最多可达 0.5 g^[6]。值得注意的是,聚山梨酯 80 也常添加在口服剂、外用制剂(表 2)和食品中。

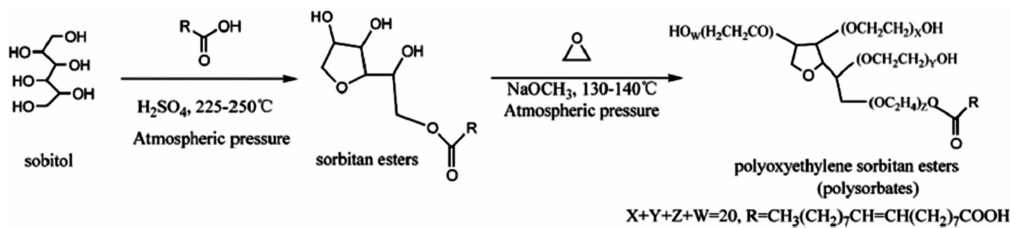


图 1 聚山梨酯 80 的合成路线,聚山梨酯 80 的理论分子量:1309

表 1 聚山梨酯 80 可能含有的主要杂质

序号	名称	分子式	n	说明
1	聚氧乙烯山梨醇酐(PSD)	$C_{42}H_{76}O_7(OC_2H_4)_n$	11-35	有一定的表面活性作用
2	聚氧乙烯山梨醇酐单油酸酯(PSM)	$C_{24}H_{44}O_6(OC_2H_4)_n$	15-33	
3	三油酸甘油酯(PSTri)	$C_{60}H_{108}O_8(OC_2H_4)_n$	17-35	
4	聚氧乙烯异山梨醇二油(PIM)	$C_{24}H_{42}O_5(OC_2H_4)_n$	5-27	
5	聚氧乙烯异酸酯(PM)	$C_{18}H_{33}O_2(OC_2H_4)_nH$	3-21	
6	四油酸酯(PSTetra)	$C_{78}H_{140}O_9(OC_2H_4)_n$	28-35	非极性化合物,不溶于水,包裹在具有亲水亲脂的胶束中,才能稳定存在
7	二油酸酯(PID)	$C_{42}H_{74}O_6(OC_2H_4)_n$	6-25	
8	聚乙二醇二油酸酯(PD)	$C_{36}H_{66}O_3(OC_2H_4)_nH$	4-18	
9	聚乙二醇单油酸酯(PS)	$C_6H_{12}O_5(OC_2H_4)_n$	19-30	杂质,无表面活性,无连接油酸基团,完全亲水
10	聚氧乙烯异山梨醇(PI)	$C_6H_{10}O_4(OC_2H_4)_n$	11-25	
11	聚乙二醇(PEG)	$H(OCH_2CH_2)_nOH$	5-18	
12	二甘醇	$C_4H_{10}O_3$		《中国药典》中规定检查的杂质,有的有明确的肝肾毒性,或对神经系统有抑制作用
13	环氧乙烷	C_2H_4O		
14	二氧六环	$C_4H_8O_2$		
15	油酸	$C_{18}H_{34}O_2$		
16	肉豆蔻酸	$C_{14}H_{28}O_2$		
17	棕榈酸	$C_{16}H_{32}O_2$		
18	棕榈油酸	$C_{16}H_{30}O_2$		
19	硬脂酸	$C_{18}H_{36}O_2$		
20	亚油酸	$C_{18}H_{32}O_2$		
21	亚麻酸	$C_{18}H_{30}O_2$		

表 2 2015 年版《中国药典》明确添加聚山梨酯 80 的制剂

序号	名称	给药途径	类别	含量/(g·L ⁻¹)	最大日用量/mg
1	补心气口服液	口服	中药	8	240
2	保济口服液	口服	中药		
3	柴连口服液	口服	中药	30	900
4	冠心生脉口服液	口服	中药	10	400
5	感冒清热口服液	口服	中药	10	200
6	藿香正气口服液	口服	中药		
7	加味藿香正气软胶囊	口服	中药		
8	克感利咽口服液	口服	中药	适量	
9	咳喘宁口服液	口服	中药	4	80
10	芪冬颐心口服液	口服	中药	适量	
11	麝香通心滴丸	口服	中药	适量	
12	小儿感冒口服液	口服	中药		
13	养阴生血合剂	口服	中药	10	300
14	养阴清肺口服液	口服	中药	2.4	72
15	止咳定喘口服液	口服	中药	适量	
16	镇心痛口服液	口服	中药	0.3	144
17	鼻炎通喷雾剂	外用	中药	21	
18	姜黄消痤搽剂	外用	中药	20	
19	化痔栓	外用	中药	25	
20	外伤如意膏	外用	中药	适量	
21	乳酶生	口服	化药	0.5	
22	甲型肝炎灭活疫苗	注射	生物制剂	残量<0.02	
23	流感病毒裂解疫苗	注射	生物制剂	残量<0.08	
24	人凝血因子 VIII	注射	生物制剂	残量<0.1	
25	人纤维蛋白原	注射	生物制剂	残量<0.1	
26	人纤维蛋白粘合剂	外用	生物制剂	残量<0.1	
27	人凝血酶原复合物	注射	生物制剂	残量<0.1	
28	重组人干扰素 α2α 注射剂	注射	生物制剂		
29	尼妥珠单抗注射液	注射	生物制剂	0.2	
30	注射用鼠神经生长因子	注射	生物制剂	残量<0.1	
31	结核菌素纯蛋白衍生物	注射	生物制剂	残量<0.1	
32	卡介菌纯蛋白衍生物	注射	生物制剂	残量<0.1	
33	布氏菌纯蛋白衍生物	注射	生物制剂	残量<0.1	

有些化药注射剂在实际生产中也添加该辅料,但在《中国药典》二部中却没有明确记载,如紫杉醇注射剂。在《中国药典》三部中很多生物制剂都明确添加过聚山梨酯 80,但都对其含量以及残留量进行了严格控制。通过表 2 可以间接发现中药制剂和化药、生物制剂在添加辅料的剂量以及控制检查限度等方面的区别。

4 聚山梨酯 80 及相关注射剂的不良反应

含聚山梨酯 80 的注射剂均可出现(类)过敏反应^[3],涉及到 37 个中药注射剂^[6]、多个化学药注射剂和生物制品(含疫苗)^[7]。由于化学药注射剂(如紫杉醇类注射液,来自天然药,但按照化学药管理)多用于治疗严重疾病,或本身的不良反应就较重,所致的(类)过敏反应关注度偏低;或以肌注、皮下注射为主

且使用剂量较小(如疫苗),发生不严重关注也较少。现已证实:对于以挥发油或其他脂溶性物质为主要成分的中药注射剂(典型的是鱼腥草注射液)而言,这一类注射剂的安全性问题更多地是辅料聚山梨酯 80 造成的^[3-5]。临床上很多患者注射含聚山梨酯 80 的注射剂后可引起(类)过敏反应,可表现为休克,呼吸困难,低血压,血管性水肿,药疹等^[8],24 小时内发生率占 80%以上^[9]。

对于中药注射剂,含聚山梨酯 80 的鱼腥草注射液及香丹注射液均可引起豚鼠(类)过敏反应,反应强弱与聚山梨酯 80 的浓度有关,与加热灭菌与否无关^[10];制剂中的聚山梨酯 80 含量越高,其诱导体内产生的组胺越多,而组胺是(类)过敏反应的标志物之一,说明两者有一定的相关性^[11]。冯文宇等^[12]证明了含聚山梨酯 80 的中药注射剂可导致犬的强阳性(类)过敏反应。离体实验也表明,聚山梨酯 80 可诱导肥大细胞脱颗粒、促进组胺等过敏活性物质释放进而诱发(类)过敏反应^[12-13]。聚山梨酯 80 诱发的类过敏反应机制与激活补体系统也有关^[13]。

临床上含聚山梨酯 80 的注射液,如依托泊苷注射液和多西紫杉醇注射液,经常发生急性超敏(样)反应,尤其是多西紫杉醇注射液^[14],早期的发生率在 5%~40%左右(严重的即美国国立癌症研究所制定的过敏标准的二类以上),提前给予糖皮质激素及抗组胺药能使之得到有效的改善。余芸等^[14]发现多西他赛和紫杉醇的严重不良反应类型主要以过敏性休克、过敏性反应、骨髓抑制和肠毒性损害为主要特征,进一步的研究确定多西他赛引发的主要严重不良反应是聚山梨酯 80 所致^[15]。

随着研究的不断深入,含聚山梨酯 80 的注射剂在临床应用中还可诱发溶血^[16]、急性超敏反应等^[16]。而聚山梨酯 80 本身(吸入^[17-18])具有或增强其他药物制剂(气雾剂和注射剂)过敏的现象也常有报道^[17-19]。含聚山梨酯 80 中药注射剂不良反应最为突出,其不良反应总体上仍属于(类)过敏反应^[8,19]。

正因为如此,国家药监局对含聚山梨酯 80 较多的如鱼腥草注射液一直处于管制状态。如果不解决聚山梨酯 80 的安全性问题,将严重制约我国难溶性药物注射剂的发展。

5 聚山梨酯 80 中大分子杂质与类过敏的关系的研究与分析

殷华等^[20]通过对制剂中的大小分子物质进行归纳总结发现,其中的中药注射剂导致的不良反应符合类过敏反应特征^[19],发生率远高于其他几种剂型。其主要理由有^[20]:中药注射剂的不良反应多与原有作用关系不密切,且存在共性的非特异性不良反应;中药注射剂是由传统口服剂型发展而来;口服制剂中存在的大分子经口服可被消化道“过滤”掉,而活性小分子可被吸收而发挥药理效应^[21],因此口服剂几乎无大分子物质的“毒性”。但对于中药注射剂而言,因药物直接进入机体,缺少肠道对大分子物质的“过滤”作用,导致不良反应的发生几率就高了许多。

中药注射剂大分子的主要来源可分为两类:即,内源性杂质来自于药材中的核酸、蛋白质、多糖、树脂、缩合鞣制等;外源性的杂质来自微生物污染和人为添加,即聚山梨酯 80^[20]。也证明聚山梨酯 80 经口或消化道等途径给药,药物的安全窗也较其他给药途径宽。对生物制剂来说,由于在添加辅料时,要求从剂量以及控制检查限度等方面都进行严格控制和把关,因此导致不良反应的报道也相对为罕见。实际上,我们已经证实注射用聚山梨酯 80 存在大分子杂质,主要大分子杂质的分子量在 36k 附近(资料未发表)。

因此,对比含聚山梨酯 80 的非注射剂型,大分子杂质可能是导致安全性问题的主要因素。

6 展望

对于聚山梨酯 80 导致的不良反应,专家曾提出不同指导意见,有些认为应当选用高品质的起始原料^[22]进行聚山梨酯 80 的制备并严格控制其制备工艺条件;另一些认为应该对聚山梨酯 80 的含量^[23]进行严格监控;其余认为应该直接用一种更加安全的辅料替代聚山梨酯 80。鉴于聚山梨酯 80 具有较长的使用历史,在不更换该注射剂辅料的前提下,针对性地去除大分子杂质,提升该辅料质量仍是一个优选方案。

参考文献:

- [1] 王海英. 中药注射剂用辅料“吐温 80”的增溶适宜性研究[J]. 亚太传统医药, 2013, 9(12): 63-64.
- [2] SUN H, YANG R, WANG J, et al. Component-based

- biocompatibility and safety evaluation of polysorbate 80 [J]. Rsc Advances, 2017, 7(25): 15127–15138.
- [3] 张美玉. 注射用辅料聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(14): 1910–1915.
- [4] 张琪, 王爱法, 杨化新, 等. 核磁共振波谱法研究聚山梨酯80结构[J]. 药物分析杂志, 2017, 37(2): 320–325.
- [5] 张锐, 王玉, 谭力, 等. 吐温80的组分分析[J]. 中国药学杂志, 2012, 47(2): 149–154.
- [6] 殷华, 柯瑾, 段为钢. 中药注射剂大分子物质: 是活性成分还是杂质? [J]. 医学争鸣, 2018(2): 26–30.
- [7] PRICE K S, HAMILTON R G. Anaphylactoid reactions in two patients after omalizumab administration after successful long-term therapy [J]. Allergy Asthma Proc, 2007, 28(3): 313–319.
- [8] 吴嘉瑞, 张冰. 基于数据库分析的中药注射剂不良反应流行病学特点研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2009, 20(1): 87–90.
- [9] 朱峰, 郭代红, 袁凤仪, 等. 3695例中药注射剂不良反应进行系统分析[J]. 药物流行病学杂志, 2015, 24(3): 158–160.
- [10] 刘燕梅, 蒲旭峰, 雷蕾, 等. 鱼腥草注射液静脉给药不良反应实验研究Ⅱ. 豚鼠过敏反应研究 [J]. 中药药理与临床, 2008, 24(2): 61–63.
- [11] 罗霞, 王青, 周联, 等. 中药注射剂所含吐温-80与过敏反应关系的研究 [J]. 药物不良反应杂志, 2010, 12(3): 160–165.
- [12] 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.
- [13] 张嘉, 李贻奎, 李连达, 等. 补体系统激活在吐温80导致类过敏反应中的作用 [J]. 毒理学杂志, 2009, 23(6): 457–459.
- [14] 余芸. 多西他赛和紫杉醇致严重不良反应45例特点分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2017, 15(10): 53–55.
- [15] DONG L, HAN Z F, FENG Z H, et al. Comparison of pemetrexed and docetaxel as salvage chemotherapy for the treatment for nonsmall-cell lung cancer after the failure of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors [J]. Journal of International Medical Research, 2014, 42(1): 191–197.
- [16] 任振学. 吐温80可引起溶血 [J]. 中国医院药学杂志, 1987, 7(9): 427.
- [17] ISAKSSON M, JANSSON L. Contact allergy to Tween 80 in an inhalation suspension [J]. Contact Dermatitis, 2002, 47(5): 312–313.
- [18] AL-HALLAK M H, AZARMI S, SUN C, et al. Pulmonary toxicity of polysorbate-80-coated inhalable nanoparticles; in vitro and in vivo evaluation [J]. AAPS J, 2010, 12(3): 294–299.
- [19] 贺煜星, 丁选胜. 吐温80体外溶血研究 [J]. 安徽医药, 2014, 18(3): 444–446.
- [20] 牛慧玲, 李庆忠, 陈志勇, 等. 含吐温80的不同注射剂溶血试验研究[J]. 中国药品标准, 2012, 13(2): 108–111.
- [21] 朱碧君, 李婷婷, 周志良, 等. 参麦注射液中吐温-80含量与溶血率的相关性试验研究[J]. 科技广场, 2010(10): 71–73.
- [22] 李剑, 谢俊, 黄春玉, 等. 聚山梨酯80的脂肪酸组成及其精制方法研究[J]. 药学与临床研究, 2010, 18(1): 46–49.
- [23] 吴燕, 李华龙, 米亚嫫. 中药注射剂中吐温80的定性定量测定研究[J]. 天津药学, 2011, 23(6): 3–5.