

# Kolliphor® HS 15—注射用现代增溶剂

瞿鹏, 范丽, 高洁 巴斯夫(中国)有限公司

Jan-Peter Mittwollen 巴斯夫欧洲公司

## 引言

近年来,由增溶剂引起的注射剂安全性问题越来越多,特别是含增溶剂的中药注射剂,其溶血与过敏反应问题成为焦点<sup>[1,2]</sup>。巴斯夫开发的新产品 Kolliphor® HS 15 是一种有效的新型增溶剂,获准用于注射剂,已分别被德国药典(DAB)、美国药典(USP)和欧洲药典(Ph.Eur.)收录。

2012年,巴斯夫在中国上市了性能卓越的新型增溶剂--Kolliphor® HS 15,国外多个上市产品及临床试验均证明了其具有良好的生理耐受性及其对多种药物强大的增溶能力。还有研究发现Kolliphor® HS 15可逆转肿瘤细胞对抗癌药物的多药耐药性<sup>[3,4]</sup>。

本文介绍了我公司对Kolliphor® HS 15所做的一些研究,包括其基本理化性质、稳定性、增溶能力以及安全性相关数据。同时还简要介绍了国内外的使用及研究情况。

## 理化性质

Kolliphor® HS 15 在美国药典中的收载名称为“Polyoxyl 15 Hydroxystearate”(聚乙二醇-12-羟基硬脂酸酯),在室温下为白色至浅黄色粘稠状物,小部分 12-羟基被 PEG 醚化,在水中的溶解度随温度上升而下降,25℃下放置 24 个月可保持稳定。

Kolliphor® HS 15 水溶液的稳定性表现也很好,

实验表明在常规的蒸汽灭菌条件(121℃, 20 分钟)下, Kolliphor® HS 15 的性质不会发生显著变化,见表 1,说明在灭菌过程未发生明显的水解。

对含 20% Kolliphor® HS 15 增溶剂与 7.5%维生素 E 醋酸酯的去离子水溶液进行灭菌,如表 2 所示,除 pH 值略有变化外,增溶剂的性质没有发生变化。

本品在灭菌后可能会发生相分离,但适当振摇即可恢复,而胶束的直径保持不变(数据未显示),故可以推断 Kolliphor® HS 15 溶液可以采用蒸汽灭菌,从而避免使用昂贵的无菌生产工艺。

## 增溶能力

Kolliphor® HS 15 的增溶能力卓越,其对不同疏水药物的增溶能力可随浓度的增加而呈线性增加。

图 1 对比了 Kolliphor® HS 15 与广泛使用的增溶剂聚山梨酯 80,清晰地显示了 Kolliphor® HS 15 的强增溶能力。聚山梨酯 80 作为增溶剂时,到达一定的浓度后,继续增加其用量不会再提高药物的溶解度。而 Kolliphor® HS 15 能持续线性提高药物的溶解,这是 Kolliphor® HS 15 增溶能力强的一个很好例证。

表 1: 灭菌过程对 Kolliphor® HS 15 分析参数的影响

	灭菌前	20 min/121℃
酸值 (mg/g KOH)	0.2	0.2
皂化值 (mg/g KOH)	60.0	60.0
羟值 (mg/g KOH)	99.0	99.0

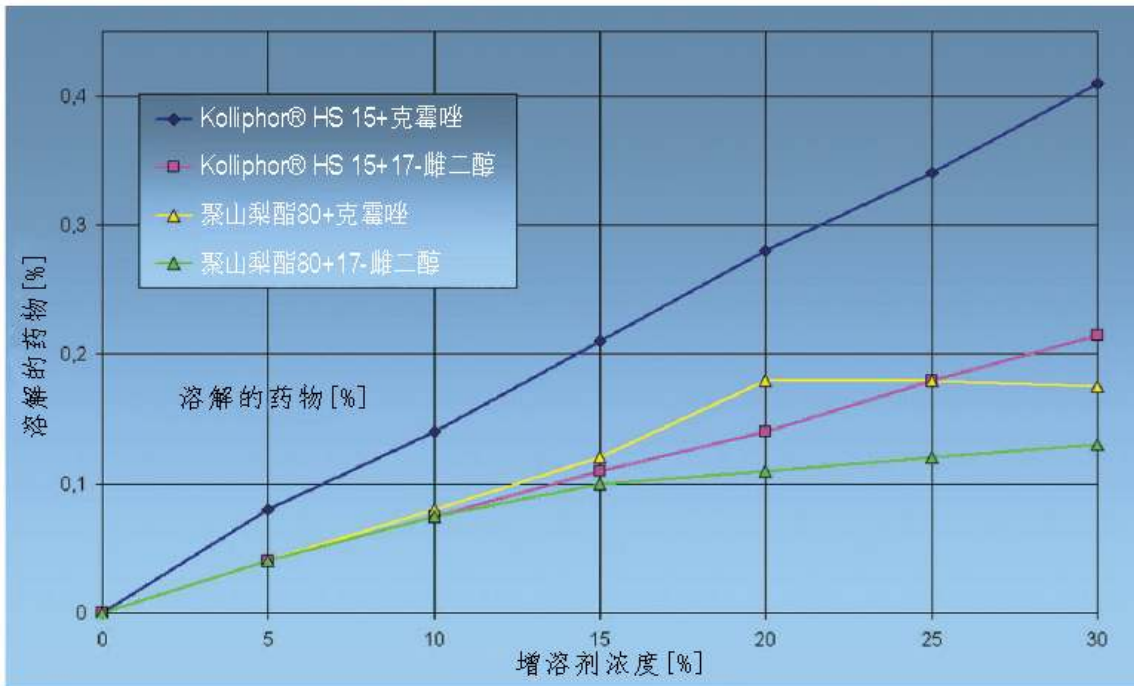


图1: Kolliphor® HS 15 与聚山梨酯 80 的增溶曲线比较

表2: 灭菌对 Kolliphor® HS 15(20%)与维生素E 醋酸酯 (20%) 溶液的影响

	灭菌前	20 min/121°C
酸值 (mg/g KOH)	0.1	0.1
皂化值 (mg/g KOH)	21.0	21.0
PH 值	5.75	5.63
胶束直径 (nm)	24.6	24.1
浊度 (FTU)	26.0	26.0

表3给出了20%的 Kolliphor® HS 15 水溶液对不同药物的增溶作用。20%浓度的 Kolliphor® HS 15 可以使不同药物的水溶性提高 10-100 倍，取决于药物分子的结构。不同化学结构的药物的最大增溶量不同，其胶束直径都是一致的。

表3: 7 天后能够溶解的药物的最大量

药物	药物 (%)	溶解增强因子	胶束直径 (nm)
克霉唑	0.27	270	12.7
雌二醇	0.16	160	12.7
磺胺噻唑	0.59	10	12.9
硝苯吡啶	0.23	230	13.0
卡巴咪嗪	0.36	38	12.7
吡罗昔康	0.23	230	13.3

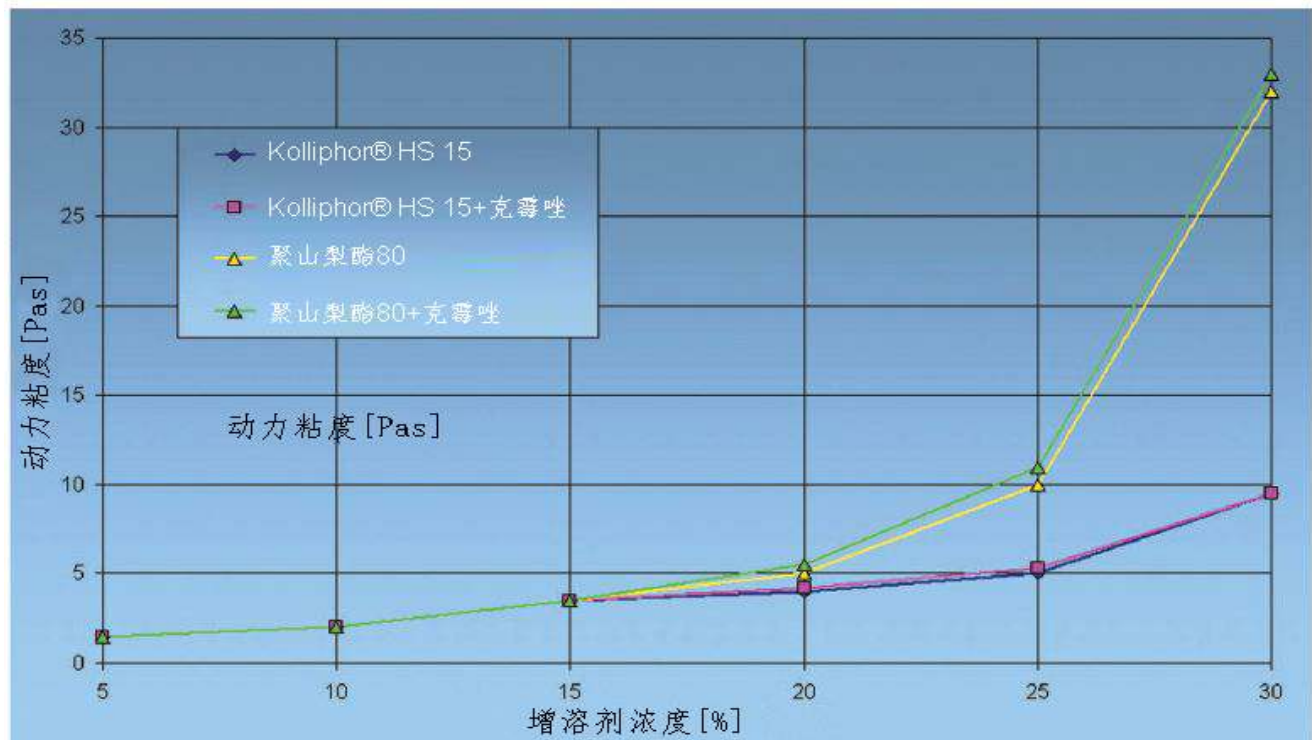


图2: 增溶剂浓度与载药量对动力粘度的影响

### 粘度

粘度也是选用增溶剂的一个重要性质,尤其是用于注射剂时。高粘度的溶液会刺激血管系统或引起其它严重反应。同样,对广泛使用的增溶剂聚山梨酯 80 和 Kolliphor® HS 15 溶液及其增溶药物溶液的粘度进行了比较,如图 2。

在分析粘度数据时可以发现,溶解的药物对于两种增溶剂的动力粘度都几乎没有影响,粘度随增溶剂的增加而增加。然而,聚山梨酯 80 的粘度在高浓度时迅速增加,在 30% 的浓度时, Kolliphor® HS 15 溶液的粘度低于聚山梨酯 80 的 1/3。因此,注射高浓度的 Kolliphor® HS 15 而不引起疼痛是有可能实现的。

### 溶血活性与组胺释放

为进一步说明 Kolliphor HS 15 的安全性, Kolliphor® HS 15 与聚山梨酯 80 的溶血活性与血清组胺水平也进行了实验对比。

表 4 显示,随着增溶剂浓度的增加,溶血活性增加,但聚山梨酯 80 的数据是 Kolliphor® HS 15 的 10 倍。组胺水平实验也得到了相似的结果,聚山梨酯 80 的组胺水平比 Kolliphor® HS 15 高出许多倍,这些结果表明 Kolliphor® HS 15 安全型方面具有显著的优势。

表 4: 静脉注射后人红细胞溶血活性与犬血清组胺水平

	溶血活性 (%红细胞溶解)			血清组胺水平 (nMol)		
	0.1%增溶剂	1%增溶剂	10%增溶剂	0 min	15 min	60 min
Kolliphor® HS 15	0	1	5	5	220	8
聚山梨酯 80	1	4	58	3	>50,000	247

### 在细辛脑注射液中的应用

最新研究表明<sup>[5]</sup>，Kolliphor® HS 15用于细辛脑注射液其安全性远优于聚山梨酯80，大鼠足趾静脉注射后前者基本没有任何过敏反应，而后者则发生明显过敏反应，甚至有大鼠发生晕厥（表5）。而血清组胺释放水平检验也验证了这一结果（图3）

该研究还发现，Kolliphor® HS 15形成的胶束更加稳定，稀释 50 倍后胶束直径几乎没有变化，而聚山梨酯 80 的细辛脑注射液稀释后胶束粒径显著增大。

表 5 足趾静脉注射激发后豚鼠的反应

组别	激发后的表现	评分
阳性对照组 (10%蛋清)	5 只豚鼠在给药 5 分钟 钟内死亡	20
生理盐水	正常	0
HS15-细辛脑注射液 (约 6.4%)	正常	0
细辛脑注射液市售产品 (含聚山梨酯 80)	晕厥、呼吸急促、步 态障碍，但没有死亡	14

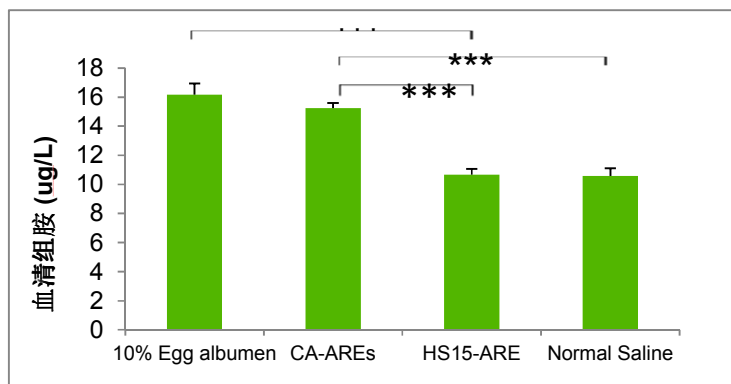


图 3：各组之间血清组胺释放水平的比较

\*\*\*P < 0.001，非常显著差异

### 国内外上市产品及临床研究

目前，韩国大元制药上市的丙泊酚注射乳剂采用 8%的 Kolliphor® HS 15 作为乳化剂<sup>[6]</sup>。该公司的临床研究发现 Kolliphor® HS 15 应用于人体注射的单个单日最大安全剂量可达 8 克<sup>[7]</sup>。而美国的新药普那布林中则含有 40%的 Kolliphor® HS 15，按照人均体表面积 1.7m<sup>2</sup>计算，本品的用量每月达 15ml 未见任何相关不良反应<sup>[8,9]</sup>。另外 CriticalSorb™的鼻腔给药研究表明<sup>[10, 11]</sup>，Kolliphor® HS 15 可促进分子量高达 22kDa 药物的粘膜吸收，且 6 个月的大鼠重复鼻腔给药研究显示没有毒性，目前该制剂正在临床 1 期研究中，生物标记物胰岛素生长因子诱导的初步数据显示其疗效与皮下注射相当。

## 结论

Kolliphor® HS 15 是一种高增溶能力、低毒性的新型辅料。其优势可总结为：

- 低组胺释放—使得不必在术前使用抗组胺药或皮质激素药物治疗成为可能；
- 低溶血活性；
- 卓越的生理耐受性；
- 可进行蒸汽灭菌—无需采用昂贵的无菌生产工艺；
- 强增溶能力—使得用较小的体积注射高剂量药物成为可能；
- 即使在高浓度下粘度也较低—注射 30% 的浓度不引起疼痛也成为可能；
- 国内有进口注册证；
- 被德国药典 DAB、USP 和 Ph.Eur 收录；
- 多个上市产品及临床研究数据支持其安全性；
- 除注射外，还可有效增强鼻腔途径的生物利用度

## 参考文献

1. 中药注射剂所含吐温-80 与过敏反应关系的研究，罗霞等，药物不良反应杂志，2010，12(3): 160-165
2. 参麦注射液中吐温-80 含量与溶血率的相关性试验研究，朱碧君等，科技局广场，2010 (10): 71-73
3. *J S Coon, et al., Cancer Res., 51 (3) 1991, pp. 897-902.*
4. *J S Coon, Proc. Am. Assoc. Cancer Res., 33, 1992, p. 484.*
5. Hua Lu, *et al.*, Systemic delivery of alpha-asarone with Kolliphor HS 15 improves its safety and therapeutic effect on asthma, *Drug Deliv.*, 2014, Mar. Early online
6. *Anesthesiology* 2007; 106:924-34
7. *Anesthesiology*. 2008, 109:436-47
8. *Clin Cancer Res* , 2010, 16: 5892-9
9. *Invest New Drugs*, 2012, 30:1065-73
10. *J Control Release*. 2012, 162:194-200.
11. *Pharm Res* 2012, 29:2543-2554

**如果您对该产品感兴趣，或者希望获得更多信息，欢迎您与我们联系：**

巴斯夫（中国）有限公司，医药材料与服务部

联系人：訾鹏，电话：021-2039 1263，电子信箱：[peng.zi@basf.com](mailto:peng.zi@basf.com)

上海浦东新区江心沙路 300 号，200137，网址：[www.innovate-excipients.basf.com](http://www.innovate-excipients.basf.com)