

保益乐™ (POLYOX™) 缓释骨架中抗氧剂的使用

应用数据总结

- 丁羟甲苯(BHT)用作抗氧剂可以提高保益乐水溶性树脂的稳定性。
- 保益乐聚合物用于药用时通常含有 300-500ppm(0.03-0.05%w/w)的 BHT。
- 推荐在保益乐的片剂配方中加入大约 100-1000ppm(0.01-0.10%)的 BHT。

保益乐聚合物的稳定性

聚乙烯(PEO)聚合物市售的商品名为保益乐水溶性树脂(WSR)，是一种 具有独特性质的新颖的材料。已发现有多种药用用途，如做为缓释(ER)骨架^{1,2}、渗透泵、口腔生物粘附剂、热熔挤出和胃滞留制剂等。

保益乐聚合物是可自由流动的白色结晶粉末，平均粒径大约为 150 微米。它们是非离子、高膨胀性、热塑性的材料，可溶解于水和有机溶剂。

保益乐聚合物在贮藏期间易因氧化而发生降解，导致分子链断裂粘度下降。因此所有的保益乐聚合物在药用时都含有 300-500ppm 的丁羟甲苯(BHT)做为抗氧剂。PEO 的降解机制与碳氢化合物链非常相似，但是分子中氧的加入极大地增加了 α -碳原子上的质子的不稳定性从而将这一过程变得更加活跃。³

脂肪酯可以与氧化剂反应，如氧气和过氧化氢形成氢过氧化物。这些过氧化物可以进一步以各种不同的方式分解导致链被断裂。聚乙烯对相似的氧化中间体非常敏感而发生降解。

文献中提到几个 PEO 降解的自氧化机制。主要的机制是在高温下的热分解机制，它会导致分子量的快速下降，因而降低了在缓释应用中的效果³⁻¹⁰。PEO 的分解可以被几种金属离子，如铁、一价铜、二价铜和银所催化。通常低化合价的离子催化效果更强。

高温可以加速 PEO 的自氧化而影响保益乐的稳定性。PEO 的热氧化和聚合物的分子量有关。分子量越高的保益乐比分子量低的聚合物降解更迅速。¹¹

降解可以通过加入抗氧剂减少氧气和其他方式得以控制。提高聚合物稳定性的一种方法是在最终制剂上使用使用隔离氧的薄膜包衣。

抗氧剂

广泛使用的抗氧剂可定义为分子链的终止剂。因为它们可以防止或减慢分子链自由基的开始和传播。分子链终止剂是这样一些分子，它们和氢原子形成弱的键，这样使它们在传播过程中先受到攻击。重要的是，它们形成稳定的自由基，

而不会向分子链上传播。这些种类包括巯基，它可以提供一个氢原子聚合后形成二硫化物；酚，提供一个氢原子然后进一步氧化成烯醇。

有三类主要的抗氧化剂：^{12,13}

1. 自由基清除剂：酚类[BHT(丁羟甲苯), BHA(丁羟茴醚), 维生素 E, 没食子酸丙酯]。
2. 减少剂或氧气清除剂(L-抗坏血酸)
3. 螯合剂[依地酸(EDTA), 柠檬酸, 苹果酸, 富马酸]。金属螯合剂通过形成复合物而隐藏运输金属离子如二价铜或三价铁等催生氧化的物质而发挥作用。¹²

抗氧化剂在非常低的剂量就有效¹⁴。在固体制剂中，抗氧化剂需要进行优化，在与药物和/或辅料接触时保护它们而避免发生链的断裂。¹⁰

在 PEO 缓释骨架中，已测试过不同的抗氧化剂，如 EDTA, 没食子酸丙酯, BHA, 硫酸亚铁, BHT, 抗坏血酸^{12,13}。使用 BHT 或抗坏血酸可以得到最小的降解。

常见的抗氧化剂的性质见表 1。^{10,14-17}

表 1. 药物制剂中最常用的的抗氧化剂

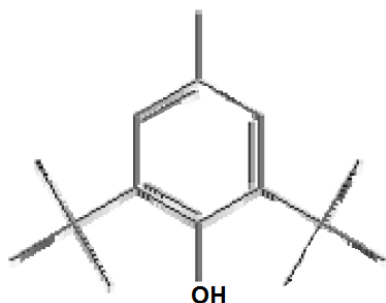
抗氧化剂	水中溶解度 (mg/mL)	乙醇中溶解度 (mg/mL)	用量 (%w/w)	敏感性	作用机制
BHT	不溶	极易溶	0.005-0.020	光、热、湿会变黄	氢原子供体
BHA	不溶	极易溶	0.005-0.020	光特别是金属离子	氢原子供体
抗坏血酸 (维生素 C)	333	20	0.020-0.500	光、氧化变色，增加金属催化速度	减少剂
α 生育酚 (维生素 E)	不溶	易溶	0.050-0.075	光、热、碱、铁、银；β, γ, δ 型比 α 型有更好的抗氧化作用	氢原子供体
EDTA	2	不溶	0.005-0.100	150°C 以上不稳定	螯合剂
没食子酸丙酯	1	333	0.005-0.100	光、遇铁变黑	氢原子供体

保益乐中最常用的抗氧化剂是 BHT 和维生素 E。

丁羟甲苯

BHT(C₁₅H₂₄O)是白色结晶粉末，分子量为 220.34；熔点 71°C。图 1 为 BHT 的化学结构。

图 1. BHT 的化学结构



BHT 是脂溶性的，水不溶性的有机化合物，主要用于食品的抗氧化剂，也用于药品和化妆品中。

BHT 来源于 Merisol(抗氧化剂 LLC, 美国), Rhein Chemie(德国)和其他公司。为了优化其分散性和有效性，通常推荐使用微粉化的 BHT。

用于药用的保益乐聚合物通常含有 300-500ppm(0.03-0.05%w/w)的 BHT。在含有保益乐的片剂配方中我们也推荐加入大约 100-1000ppm(0.001-0.10%)的 BHT。

BHT 是挥发性材料(蒸发压在 20°C 时为 1.33Pa, 100°C 时为 266.6Pa)，制药过程中的加热(60°C 以上)，如流化床制粒，可能会引起它的升华。在流化床过程之后加入 BHT 可以纠正这一问题，可以通过将抗氧化剂在加入润滑剂的时候干混加入到最终颗粒中实现。

维生素 E

另一可代替 BHT 做为保益乐片剂中的抗氧化剂的是维生素 E。

维生素 E(C₂₉H₅₀O₂)是几乎无味、透明或黄色粘稠的油。它在水中几乎不溶，易溶于丙酮、乙醇、醚或植物油。

最常见的市售的维生素 E 在制药配方中的应用不是做为抗氧化剂。每个生产厂应该考虑他们产品的特别需求。

维生素 E 可以做为氧化的稳定剂加入到保益乐配方中，用量大约为 500-1000ppm(0.05-0.10%w/w)。为实现维生素 E 和聚合物粉末的均匀性，应用在与保益乐混合前将抗氧化剂溶于少量的异丙醇中。

参考文献

Choi S.U., Lee J., Choi Y.W., 2003. Development of a directly compressible poly(ethylene oxide) matrix for the sustained-release of dihydrocodeine bitartrate. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 29, 1045-1052.

Li H., Hardy R.J., Gu X., 2008. Effect of drug solubility on polymer hydration and drug dissolution from polyethylene oxide (PEO) matrix tablets, *AAPS PharmSciTech*, 9(2), 437-443.

Gallet G., Carroccio S., Rizzarelli P., Karlsson S., 2002. Thermal degradation of poly(ethylene oxide-propylene oxide-ethylene oxide)triblock copolymer: comparative study by SEC/NMR, SEC/MALDI-TOF-MS and SPME/GC-MS, *Polymer*, 43, 1081-1094.

Mandorsky S. L., Straus S., 1959. Thermal degradation of polyethylene oxide and polypropylene oxide, *J. Polymer Sci.*, 36, 183-184.

Grassie N., Perdona Mendoza G.A., 1984. Thermal degradation of polyether-urethanes: Part 1—Thermal degradation of poly(ethylene glycols) used in the preparation of polyurethanes, *Polym Degrad Stab*, 9, 155.

Decker C., Marchal J., 1973. Caractérisation de réactions primaires de dégradation oxydante au cours de l'autoxydation des polyoxyéthylènes à 25°C: Étude en solution aqueuse avec amorçage par radiolyse du solvant. VI. Polyoxyéthylène: Produits d'oxydation et schéma cinétique, *J. Makromol. Chem*, 166(1), 155 -178.

Voorhees K.J., Baugh S.F., Stevenson D.N., 1994. An investigation of the thermal degradation of poly(ethylene glycol), *J. Anal. Appl. Pyrol.*, 30, 47.

Arisawa H., Brill T.B., 1997. Flash pyrolysis of polyethyleneglycol Part I: Chemometric resolution of FTIR spectra of the volatile products at 370–550°C, *Combust Flame*, 109, 87–104.

Lattimer R.P., Münster H., Budzikiewicz H., 1989. Tandem mass spectrometry of polyglycols, *Int. J. Mass. Spectrom. Ion. Process*, 90, 119–129.

Waterman K.C., Adami R.C., Alsante K.M., Hong J., Landis M.S., Lombarde F., Roberts C.J., 2002. Stabilization of Pharmaceuticals to Oxidative Degradation, Pharm. Dev. Tech., 7(1), 1-32.

Crowley M. M., Zhang F., Koleng J. J., McGinity J. W., 2002. Stability of polyethylene oxide in matrix tablets prepared by hot-melt extrusion, Biomaterials, 23, 4241-4248.

Puz M. J., Johnson B. A., Murphy B. J., 2005, Use of the antioxidant BHT in asymmetric membrane tablet coatings to stabilize the core to the acid catalyzed peroxide oxidation of a thioether drug, Pharmaceut. Dev. Tech., 10, 115-125.

Thumma S., ElSohly M. A., Zhang S-Q., Gul W., Repka M. A., 2008, Influence of plasticizers on the stability and release of a prodrug of tetrahydrocannabinol incorporated in poly(ethylene oxide) matrices, Eur. J. Pharm. Sci., 1-10.

Akers M.J., 1982, Antioxidants in pharmaceutical products, J Parenter Sci Technol 36 (5), 222-228.

Miller D.M., Buettner G.R., Aust S.D., 1990, Transition metals as catalysts of autoxidation reactions, Free Radic Biol Med, 8, 95-108.

Kibbe A.H., 2000, Handbook of pharmaceutical excipients, American Pharmaceutical Association, Washington, 386-388

Physicians' Desk Reference, 2000, 54TH EDITION, Medical Economics Company Montvale, NJ, U.S.A.

根据我司所知及所信，本文包含的信息真实、准确，但由于方法、条件以及产品设备的差异，故不对产品任何推荐的数据或者建议提供明示或暗示性担保。在贵方的任何用途上，也不作同样的产品适用性担保。我对意外的利润损失、特殊或相应的损失或损害不承担责任。

卡乐康公司不作任何明示或暗示性担保。即不担保客户在应用卡乐康产品的过程中不会侵犯任何第三方或实体持有的任何商标、商品名称、版权、专利或其他权利。

更多信息请与卡乐康中国联系，电话:+86-21-61982300/4001009611·传真:+86-21-54422229

www.colorcon.com.cn · marketing_cn@colorcon.com

北美
+1-215-699-7733

欧洲/中东/非洲
+44-(0)-1322-293000

拉丁美洲
+54-11-5556-7700

印度
+91-832-6727373

中国
+86-21-61982300

www.colorcon.com



© BPSI Holdings LLC, 2019. 本文所包含信息归卡乐康所有，未经许可不得使用。

* 除了特别指出外,所有商标均属BPSI公司所有

POLYOX™/保益乐™ 是IFF公司注册商标。

© 2021 IFF. 版权所有

mr_ads_antioxidant use in PEO_V2_04.09_CHN