

抗氧剂在制剂中的应用

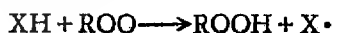
ファルイシア 22(4):364—369,1986

制剂中药品的氧化,大多属于连续的自动氧化。连锁反应的开始是由极少量的氧引起。即使密封在安瓿内的注射液,用惰性气体置换安瓿空间尚存的氧,仍不可能完全排除氧,即仍不能完全防止制剂的氧化,何况口服制剂,通常对空气是不密闭的。因此为了保护敏感成分在制剂中不受氧化,在制剂化过程中要选用适当抗氧剂。

抗氧剂按作用方式可分为以下三类:

(1) 还原剂:采用氧化电位高的还原性物质作还原剂,使它先于易氧化的药品而迅速被氧化。它以切断药品自动氧化的连锁反应而显示抗氧化作用。各种亚硫酸盐(亚硫酸氢钠,焦亚硫酸钠,硫代硫酸钠,雕白粉(rongalite), L-抗坏血酸,半胱氨酸,硫甘油,巯基乙酸等都可作为抗氧化的还原剂,它们是水溶性的,适用于封闭系统的水溶性制剂。其中以亚硫酸氢钠最佳,它反应性强,即使被氧化,仍能保持无色。L-抗坏血酸的反应能力较弱,但比较安全。

(2) 抗氧化剂:这类抗氧化剂是作为游离基的受容体参与连锁反应,通过游离基反应来消耗抗氧剂而保护药品,如下式所示:



XH表示抗氧剂,它能防止自动氧化,延长自动氧化的诱导期,但对可逆的氧化反应无能为力。

如在自动氧化进行时加入抗氧剂,由于大多数游离基业已存在,则抗氧剂迅速被消耗,因此这类抗氧剂应尽可能在早期加入。

该类抗氧剂是脂溶性的,主要有2-特丁

基-4-甲氧基苯酚(BHA)、2,6-二特丁基-对-甲苯酚(BHT)、没食子酸丙酯、去甲二氢愈创木酸、抗坏血酸的棕榈酸酯、dl- α -VE等。用于防止油脂、脂溶性维生素等的自动氧化。

(3) 抗氧协同剂:单独应用无抗氧能力,但当添加在抗氧剂中,则抑制游离基的生成,提高抗氧剂的抗氧能力。其机理推断为:抗氧协同剂与金属离子形成螯合物,使失活的抗氧剂获得氢而再生。EDTA及其盐可作为水溶性的抗氧协同剂。柠檬酸、卵磷脂、磷酸等用作脂溶性抗氧协同剂。

为了找到有效的抗氧剂,必须对易氧化药品的含量、外观氧元素分压等的变化进行测定。

比较简单的方法是进行前处理研究,即在制剂化前把适合于全部药品的抗氧剂进行筛选。其中有Lachman方法,是测定药品与抗氧剂的氧化还原电位,这对组成复杂的制剂难以推断。Akers筛选法是以易氧化的药品——肾上腺素作为模型,加入抗氧剂制成水溶液,在空气共存下由硫酸铈标准溶液滴定电位差通过硫酸铈溶液消耗量的变化来观察氧化过程,评定抗氧剂的筛选结果。例如:肾上腺素的氧化电位 E_0 为 $-0.380\text{V}(\text{pH}7.0, 30^\circ\text{C})$,表1所示为 E_0 值比 -0.380V 大的抗氧剂及它们在 $\text{pH}7.0, 25^\circ\text{C}$,保存八周后测得的 E_q-V 。

从表1可见,就 E_0 值而言,虽然二硫苏糖醇的氧化能力最强,但其作用短暂,不是最好的氧化剂。而硫脲及硫代硫酸钠的抗氧作用持久,又有比较高的氧化电位,所以是

表1 抗氧剂(还原剂)的标准氧化
电位 E_0 和硫酸铈标准溶液消
耗量 $Eg-V$ 的变化

抗 氧 剂	E_0 值, V	$Eg-V/25^\circ C$, 8周后, %
二硫苏糖醇	+0.053	35
硫代硫酸钠	+0.050	96
硫 脲	+0.029	98
抗坏血酸	+0.003	58
亚硫酸氢钠	-0.117	20
乙酰胺碱	-0.293	26

(1) E_0 白金电极/标准甘汞电极pH7.0, $25^\circ C$ 。

(2) 把初消耗量定为100%

有希望的抗氧剂。

另外, 在肾上腺素中添加抗氧剂的水溶液, 观察肾上腺素的着色和 $Eg-V$ 变化, 结果见表2。

表2 硫酸铈标准溶液消耗量的
变化($Eg-V$)和肾上腺素
水溶液的颜色

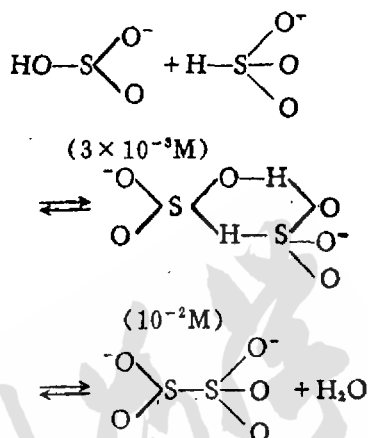
肾上腺素水溶液中的抗氧剂	45 $^\circ C$, 2周后	
	$Eg-V$, %	色 调
1% 硫脲	100	褐 色
0.5% 硫脲 + 0.5% $Na_2S_2O_3$	96	褐 色
0.5% 硫脲 + 0.5% AC	93	无 色
0.5% 硫脲 + 0.5% VC	94	淡黄色
0.5% AC + 1.0% VC	61	淡黄色

注: AC为乙酰基半胱氨酸。

由表2可见, 单用硫脲或硫脲加硫代硫酸钠抗氧效果并不好。这是因为这些抗氧剂过于稳定, 几乎以原样存在着。这是前处理研究中筛选抗氧剂的困难所在。说明在筛选抗氧剂时不仅要测定它们的 E_0 值, 和抗氧能力的持续性, 而且在测得不含药品的抗氧剂的氧化电位及其稳定性时, 尚不能预言在实际组成制剂中的效果。

硫脲与AC、VC共存时能明显提高AC、VC的抗氧能力。但动物试验表明硫脲有致癌作用, 实际上现在都不作为抗氧剂, 只作为抗氧剂的模型。

抗氧剂大多用于注射液。其中以亚硫酸氢钠和焦亚硫酸钠(简称SB)为多见。SB在pH3.5—5.5的水溶液中呈下式平衡:



SB有较高的氧化电位, 在水溶液中先于敏感药品而氧化, 氧化产生的游离基再自动氧化, 消耗了氧, 保护了药品。其氧化速度易受外界的影响, 金属能促进SB的氧化, 氢离子浓度增加, SB的氧化速度变小。



由于SB有较强的反应性, 它能与巯基化合物起加成反应, 能引起 VB_1 的分解。自1958年Higuchi等人报道SB能失活肾上腺素以来, 对SB与各种药品的反应性引起了重视, 已报道的有SB与地萨美松, 氢化泼尼松磷酸酯, 色氨酸, 吗啡, 5-Fu, VC, B_{12} , 青霉素, 头孢菌素C类, 氯霉素, 毒扁豆碱, 6-硒代鸟嘌呤核苷, 阿司匹林等的反应。以及SB在氧共存下与2-与硫脲嘧啶、4-硫代尿核苷、蛋氨酸、色氨酸的反应。结果认为: 由于氧的存在使SB游离基具有高的反应性。

关于SB的安全性问题, SB主要用于注射液, 有报道认为: 对于使用量较大的腹膜透析液中加SB是有害的。大鼠致癌试验表明SB是安全的, 在致突变方面已有许多研究, 但这些并不妨碍SB在制剂中的应用。

(陈惠芳摘译)