

环糊精及其在医药上的应用

中国人民解放军3526厂 高 雅

环糊精 (Cyclodextrin, 简称CD) 于1891年由Villors首先发现, 本世纪五十年代开始, 各界对生成CD的酶、制造方法、包接化合物的形成及机理等进行广泛研究。但七十年代以前, 由于生产量和价格的原因, 其应用一直没有超越试药的范围, 到七十年代中至八十年代初, 由于 β -CD的工业生产收率得到解决, 使其应用范围逐步扩展到医药、食品、农业、化妆等各个领域。自1981年10月匈牙利布达佩斯举行环糊精国际专题会议以后, 进一步得到各国科技界的注意, 1982年日本化学工业杂志出版了“包接化合物”特集; 1983年荷兰出版了“包接现象杂志”(J of Inclusion Phenomena), 近年来, 有关环糊精的研究报道日趋广泛而深入。目前我国试制成功 β -CD并已形成生产规模, 但其应用尚急待开发研究。作者认为在医药领域中, 环糊精可起到“如虎添翼”的作用, 值得我们去开发和利用。

一、CD的制法和一般性质

1. 制法

CD是借助某种特殊细菌(如 *Bacillus macerans* amylase 简称BMA等) 在培育过程中产生的糊精葡萄糖转移酶(Cyclodextrin glycosyltransferase 简称CGT酶) 作用于淀粉所产出的由6、7、或8个葡萄糖分子以 α -1,4糖苷键结合的环状低聚糖。由6个葡萄糖分子环合的产物称 α -CD, 由7个葡萄糖分子环合的产物称 β -CD, 由8个葡萄糖分子环合的产物称 γ -CD。

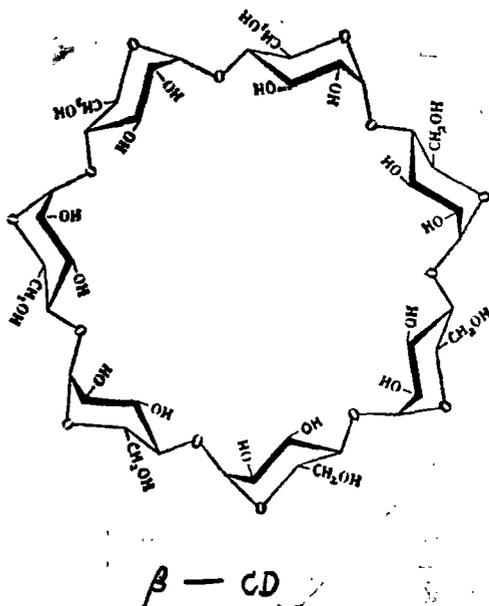
由BMA菌种生产所得产品通常是 α 、 β 、 γ -CD的混合物, 一般利用三者在水中溶解

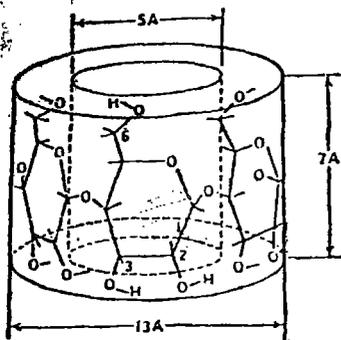
度不同或与某种有机化合物共存的CD生成系予以分离。冈田等从 *Bacillus megaterium* 菌种中发现了产CD的优质酶, 这种酶在反应初期几乎不产生 α -CD, 掘越等从 *Bacillus* 属的某嗜碱菌种中发现生成CD酶于pH 4~10时, 用有机溶媒分离, β -CD收率高达75%。盐坂等报告 *Bacillus stearothermophilus* 生成的酶耐热75 $^{\circ}$ C, 从而解决了生产过程染菌的问题。

α 、 γ -CD在水中溶解度较大, 不易得到结晶, 由于需用大量有机溶媒提纯, 成本高, 且有毒性, 不安全, 故实用上所说的CD一般是指 β -CD。我国也已筛选了适宜的菌种, β -CD现已形成生产规模。

2. 一般性质

(1) 分子结构 (图1)





α — CD

图1 CD分子结构

分子立体结构象一个圆筒形，分子空洞内的一CH—基与葡萄糖或结合的氧的位置显疏水性，吡喃葡萄糖2, 3位的一OH是空洞的开口端，6位的一OH是另一端的开口位置，所以空洞开口端显亲水性。从X射线衍射分析推定β—CD的环状结构大体上与α—CD相同。

(2) 理化性质 (β—CD)

葡萄糖分子数: 7

分子量: 1135

腔直径: 7 ~ 8 Å

腔深度: 7 ~ 8 Å

水中晶形: 棱晶

$[\alpha]^{25}_D (H_2O)$: +162.5°

熔点: 300°C (同时分解)

溶解度 (g/100ml · H₂O):

温 度	20	40	60	80	100
溶 解 度	1.8	3.7	8.0	18.3	25.6

(3) 药理毒理性质

蔚田、井田等给大鼠服用β—CD进行六个月的慢性毒性试验，未见异常，Industrial Bio-Test Lab. Inc. 用鼠和犬做了90天的亚急性毒性试验及急性毒性试验，结果相同。表1为β—CD的LD₅₀值。

关于体内代谢的报告虽尚未见到，但用标记化合物C¹⁴O₂进行追踪，已证明α—CD、β—CD代谢情况与淀粉相同。

表1 β—CD 的急性毒性

LD ₅₀ g/kg	小鼠 (Mouse)		鼠 (Rat)	
	♂	♀	♂	♀
口 服	>12.5	>12.5	>12	>12
皮 下	>0.9	>0.9	>1.5	>1.5
腹 腔	>0.9	>0.9	>1.2	>1.2

突变、致畸、对肝微粒体影响的研究结果，均可认为CD为无害物质。

二、包接化合物

1. 包接化合物的形成与机制

CD最特异的性质是形成包接化合物，这是由CD分子结构决定的，由于分子结构中存在空洞，内部以氧原子为主显疏水性，外部以羟基为主显亲水性，因此一定大小的物质都能与它形成包合物，如稀有气体、卤素、若干无机化合物、水等均可形成。据认为其机制可能是由分散力、偶极子间力、氢键疏水键、电荷移动力等多种分子间力作用的报道为多。

一般有机化合物在水溶液中与CD混合会迅速形成包合物，而水中易溶的化合物是很难形成包合物。包接现象被认为主要是疏水结合，但水是不可缺少的因素，而且包接

表2 杀蝇效果比较

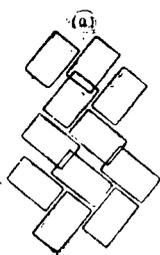
样 品	无水效果	有水和糖时的效果	
		40分钟后	3.5小时后
CD	-	-	-
Allethrin	++	+++	++
Allethrin/CD包接化合物	-	++	+++
Allethrin - CD混合物 (无水混合)	++		

化合物在水溶液中是安定的。表 2 表示丙烯除虫菊酯 (Allethrin) 及其包接化合物在有水或无水时的杀蝇效果。

2. 固态包接化合物的结构

如上所述, 包合物的形成水是不可缺少的因素, 从水溶液中沉降分离的包合物晶体结构一般有两种, 即笼式结构 (Cage Structure) 和管式结构 (Channel Structure), 见图 2。

笼式结构



管式结构

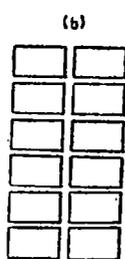


图 2 包合物的晶体结构

Saenger 等分析了很多 α -CD 包合物, 其中除碘、水、低级醇等是笼式结构外, 大多数化合物是管式结构。久下等把 α -、 β -、 γ -CD 和多数有机化合物的包合物粉末 x 线图谱与直链淀粉包合物的 x 线图谱进行比较发现, CD 分子和直链淀粉的分子构造类似, 均为管式结构。

Cramer 等对很多化合物的 CD 包接化合物组成进行了研究, 认为在不同的包接体中 (客体分子/CD) 主客体的摩尔比相差较大 (见附表 3)。客体分子的大小是决定摩尔比的因素之一, 但大小相似的客体也不一定摩尔比相同, 如苯和环己烷摩尔比不一样, 因为它们的电子构造不一样。

3. 包接的方法

(1) 饱和水溶液法

将客体化合物溶解在水中或有机溶媒后, 加入 CD 饱和水溶液中, 一般 30 分钟左右加完, 然后在一定温度下搅拌数小时, 冷却, 即可得到均一的包接化合物 (包接体), 过滤, 根据客体的性质, 选用适宜的溶媒洗

表 3 CD 包接化合物中客体/CD 摩尔比

客体化合物	摩尔比 (客体/ β -CD)
氟代苯	0.32
氯代苯	0.42
溴代苯	1
碘代苯	1.0
苯	0.2
环己烷	1.33
环己胺	1.75
苯胺	2
萘	0.77

净后低温干燥, 即得安定的包接化合物。此包接化合物的组成可直接用甲醇或 DMF 溶解抽提, 或用乙醚等溶媒再抽提后供气相色谱。

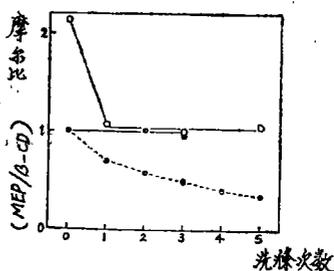
(2) 混练法

在 CD 中加 2~5 倍量水, 加 客体化合物的悬浮液 (必要时, 溶于相应的溶媒中), 放在球磨机、擂溃机、分散机等混练机中充分混和, 被混练物随时间的延长粘度上升成糊状, 干燥后, 用适宜的溶媒洗净即得。

(3) 冷冻干燥法

当欲包接的客体化合物在干燥时易分解, 包接后易脱包接时或欲获得易溶于水的包接化合物时, 常采用此法。即将混和溶液通过冷冻干燥粉末化, 如本法所得的前列腺素/CD 包接化合物制成的注射剂溶解性较好。

* 洗涤用溶媒必须适宜, 见附图 3。



- , MEP/β-CD(2/1)包接化合物,
- , MEP/β-CD(1/1)包接化合物,
- 用乙醚洗涤,.....用丙酮洗涤。

图3为MEP/β-CD包接化合物用乙醚、丙酮洗涤后摩尔比的变化。

MEP = [O, O-Dimethyl-O-(3-methyl-4-nitrophenyl)-thiophosphate]

三、环糊精包接化合物在医药上的应用

1. 对遇热、见光、遇水易分解、氧化的物质起安定保护作用。

• 小泉等报道β-CD能抑制普鲁卡因、阿托品、阿司匹林、巴比妥酸诱导体等加水分解。

• Frömming等报道β-CD包接化合物大大提高片剂中水杨酸对热的稳定性。

• 北京医学院药剂教研组与北京益民制药厂共同研制硝酸甘油舌下β-CD包接片, 证明其稳定性高于美国Parke-Davis厂的产品。

南部直树、永井恒司研究证明α-CD, β-CD包接可以提高数种非甾体抗炎药在水溶液中的稳定性, 附表4所示为不同浓度的

β-CD包接保泰松后, 稳定性有不同程度的提高。

表4 pH5.5、30°C、 $2.0 \times 10^{-5} M$ 保泰松经β-CD包接后的稳定性

β-CD浓度	包接周264nm处吸光度	
	起始	两周后
$1.5 \times 10^{-3} M$	0.38	约0.21
$3.0 \times 10^{-3} M$	0.38	约0.29
$4.5 \times 10^{-3} M$	0.38	约0.31
	0.38	约0.34

日本小野公司将前列腺素E₂制成β-CD包接化合物, 并在加热100°C和室温条件下, 考察稳定性(附表5), 证明大大提高稳定性。目前日本小野公司有两种前列腺素包合物制剂商品:

• PGE₁/α-CD包接制剂—注射用Prostandin^R (Alprostadil α-cyclodextrin clathrate)

• PGE₂/β-CD包接制剂—Prostalmon^R E锭0.2mg (Dinoprost β-cyclodextrin clathrate)

表5 前列腺素E₂ (PGE₂) 的稳定性

残余量 (%)	100°C			室 温				
	1hr	3hr	8hr	30天	90天	120天	164天	217天
PGE ₂	80.0%	60.6%	27.3%	100%	85.6%	70.1%	47.4%	20.1%
PGE ₂ /CD	97.5%	90.3%	78.2%	100%	100%	100%	100%	97.6%

此外还有提高氯霉素、氯丙嗪、辅酶A和Q、维生素D₃、溴化丙胺太林、氯化溶菌酶等稳定性的报告。

2. 改善药物溶解性

溶解性一般指溶解度和溶解速度。

• 小泉等报道β-CD能增大巴比妥酸诱导体的溶解度。

• Fromming等报道β-CD和尿素能增大水杨酸、维生素K₃的溶解速度。

• Lach等报道α-, β-CD可显著增大磺胺嘧啶的溶解度, 如附表6。

Lach等还报道了几种难溶性非甾体抗炎药用α-, β-CD包接后增大了溶解度。消炎痛分别添加葡萄糖、α-CD、β-CD进行包接溶解度发生不同的变化, 见附表7。

• 附表8为25°C时口服降糖药醋磺环己脲(Acetoexamide)与该药的β-CD包接化合物溶解速度的比较。

表6 30°C时 α - β -CD包接磺胺嘧啶后的溶解度

包接主体及其浓度	溶解度
	$3.2\text{M/L} \times 10^4$
α -CD $9.5\text{M/L} \times 10^3$	$3.7\text{M/L} \times 10^4$
α -CD $25\text{M/L} \times 10^3$	$4.6\text{M/L} \times 10^4$
β -CD $1.0\text{M/L} \times 10^3$	$4.05\text{M/L} \times 10^4$
β -CD $9.5\text{M/L} \times 10^3$	$10.5\text{M/L} \times 10^4$

表7 35°C时不同添加物对消炎痛的溶解度影响

添加物及其浓度	溶解度
药	$3.8 \times 10^4\text{M}$
葡萄糖 $1 \times 10^3\text{M}$	$3.8 \times 10^4\text{M}$
$5 \times 10^3\text{M}$	$3.7 \times 10^4\text{M}$
α -CD $2 \times 10^3\text{M}$	$4.2 \times 10^4\text{M}$
$5 \times 10^3\text{M}$	$5.0 \times 10^4\text{M}$
β -CD $1 \times 10^3\text{M}$	$5.0 \times 10^4\text{M}$
$5 \times 10^3\text{M}$	$9.2 \times 10^4\text{M}$

表9 Acetohexamide, Acetohexamide+ β -CD, Acetohexamide/ β -CD降糖效果比较

用药名称	血中葡萄糖含量mg/dL				
	用药前	2小时	4小时	6小时	8小时
Acetohexamide	93	68	73	78	77
Acetohexamide + β -CD	93	69	72	75	79
Acetohexamide/ β -CD	93	67	63	64	67

• 提高尿药排泄量。附表10为冷冻干燥的布洛芬与布洛芬/ β -CD包接化合物尿排泄量的比较。

表10 家兔口服200mg布洛芬的平均累积尿排泄量

用药名称	服药后累积尿中排泄量 (mg)								
	1.5hr	3hr	9hr	12hr	15hr	18hr	21hr	24hr	30hr
冷冻干燥布洛芬	1.0	1.5	6.0	9.0	9.5	9.8	10.0	10.2	10.2
布洛芬/ β -CD	17.5	18.0	19.0	19.0	19.5	19.0	19.0	19.0	19.0

表8 Acetohexamide, Acetohexamide/ β -CD溶解速度比较

时间	水中溶解度	品名
30分	$0.3 \times 10^4\text{M}$	Acetohexamide
	$2.0 \times 10^4\text{M}$	Acetohexamide/ β -CD
60分	$0.35 \times 10^4\text{M}$	Acetohexamide
	$2.1 \times 10^4\text{M}$	Acetohexamide/ β -CD
90分	$0.4 \times 10^4\text{M}$	Acetohexamide
	$2.1 \times 10^4\text{M}$	Acetohexamide/ β -CD

此外还有CD包接增大四环素、吗啡、麻黄素、苯唑卡因、前列腺素和黄体酮等药物溶解度的报道。

3. 提高药物的生物利用度

• 小泉等报道巴比妥酸诱导体的CD包合物可提高催眠活性。

• 上釜等报道了降糖药醋磺环己脲(Acetohexamide)与 β -CD的混合物以及该药 β -CD包接合物的降糖效果比较, 见附表9, 说明包接后效果显著。

• 北京医科大学药学院陆直等用冷冻干燥法制备苯妥英 (DPH) - β CD包合物, 并通过实验证明生物利用度优于苯妥英钠。

4. 降低毒性和副作用

口服药物中对胃肠引起副作用的屡见不鲜, 众所周知的有阿司匹林, 为防止其副作用, 现有微囊阿司匹林制剂商品。CD包接是分子状态的, 有“分子胶囊”之称, 它可发挥微囊、毫微囊所不及的特殊作用, 由于CD的包接缓和了对胃肠粘膜的接触而减轻胃肠的副作用。

• Szejtli等报道消炎痛CD包合物对鼠给药较消炎痛形成溃疡的程度显著减轻。

表11 鼠口服药物原粉或包合物后出现的胃副作用

药 物	口 服 量 (mg/kg)	胃副作用程度(P<0.01)	
		原 粉	包接化合物
布洛芬	2.5	4.0±0	4.0±0
布洛芬	12.5	3.8±2.0	3.4±0.4
氟灭酸	100	1.0±0.3	1.4±0.3
保泰松	100	2.3±0.5	0.6±0.2

• 南部直树等报道 β -CD包接非甾体抗炎药经口服对鼠胃副作用可显著减轻(表11)。

• 天津中药三厂钟述华等用 β -CD与冰片、薄荷脑、羌活油进行包接, 避免了冰片与薄荷脑的共熔现象, 遮盖了羌活油的异臭, 保护了它的挥发性, 并大大降低了苦味, 解决了该厂多年来生产“脑立清片”和“天津感冒冲剂”的老大难问题。

• 国外很多厂商利用CD的这种性质制成香浴液或制成安定的食用香料, 并可调节释放香味。

结 束 语

综上所述, 环糊精生产采用天然原料—资源极为丰富的淀粉, 且生产过程是生物合成, 产品极为安全。鉴于其分子结构的特殊性决定了上述的种种理化、药理等卓越性质。环糊精是一种很有希望的新辅料, 但其应用尚待开发, 特别是包接技术、检测、鉴定等方面急待去探索和实践。

(参考文献25篇略)

清除率的基本概念

milo Gibaldi(美国, 华盛顿大学药系)

临床药师或临床药理师很关键的一点是将测得的药物在人体内的生物特性与作用的大量数据, 进行整理归纳分析使之条理化, 从中找出主要项目。例如, 需要找出一特征值以描述一组资料并和其他科学统计资料相对照; 还要找出常用的药物动力学的参数: 生物利用度、半衰期、表观分布容积和清除率。幸运的是有一个单一直可以描述大量资料。

某种条件下药物的单剂量或持续使用

后, 可测其血液中浓度并用此数据计算出药物清除率(CL)。清除率是药物特有的参数; 但同一个体由于给药方式不同而是可变的, 而个体间差异也相当大, 并受疾病与药物相互作用的影响。清除率表示药物从体内消除, 实际是药物在体内保留时间的粗略估计。清除率单位不是时间单位而是流量单位, 即ml/min或L/hr。

为了理解清除率的概念, 设想药物占据一定的、数值上可能比体重大或小若干倍的