

· 药物化学进展 ·

聚乙烯吡咯烷酮碘的合成与应用

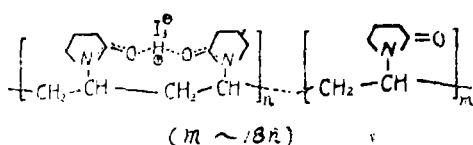
解放军第88医院 刘卫
第三军医大学第三附属医院 徐勇

聚乙烯吡咯烷酮碘(Polyvinylpyrrolidone-iodine)简称PVP-I,英美药典中称为Povidone-iodine,又称碘附(iodophor),最先由美国人Shelanski于1953年合成。目前,国内市场已有溶液剂供应。PVP-I以其优越的杀菌消毒作用而被广泛用于医疗,并且还具有不挥发、易保存、便于携带等特点,因而更适于野战条件下医疗卫生的需要。

1. PVP-I的结构

英美药典以 $\left[\text{CH}_2 - \underset{\text{N}=\text{O}}{\text{CH}} \right]_n \cdot x\text{I}$ 表达 PVP-I

的结构,但有人以下图来表达 PVP-I 的结



构更佳,红外光谱(IR)的分析也为此提供依据。从PVP-I的结构上看,为使有合适的 HI_3 的形成, I_2/I^- (W/W) ~ 2:1最佳,此时PVP-I的结构最稳定。美国药典要求PVP-I原料药含有效碘(I_2) 9.0~12.0%,含碘离子(I^-)不超过6.6%,基本吻合于 I_2/I^- (W/W) ~ 2:1。

2. PVP-I固体粉末的合成

PVP-I粉末的合成方法大致可归结为两大类,即固相反应的方法和液相反应的方法。

固相反应的方法是将聚乙烯吡咯烷酮

(Polyvinylpyrrolidone,简称PVP,英美药典中称为Povidone)粉末与碘(I_2)混合,在必要的催化剂作用下进行反应。所使用的催化剂多为能产生 I_3^- 的。这些方法有:

A. 将可溶性碘(I_2)与等量的碘化氢(HI)混合,共计约200g,待碘全部溶解后,用冰水浴冷却至 10°C ,加入50ml 95%的乙醇混匀,边搅拌边加入500g用冰水冷却过的PVP粉末,搅拌均匀后过筛,于 45°C 左右烘干,即得棕褐色的PVP-I粉末。

说明:碘与碘化氢形成 HI_3 ,占PVP-I总量的20%~60%,PVP占PVP-I总量的40%~80%。

B. 82.5份的PVP(K值31.5,含水2.7%)与3.5份的 NH_4HCO_3 及17.5份的碘混合于 50°C 水浴1小时后升温 100°C 持续8小时,可得到含有效碘11.3%的PVP-I。

说明:催化此反应可用甲酸或草酸来代替 NH_4HCO_3 。稳定性试验表明,用本反应得到的产品于 20°C 15小时后碘损失5.3%。

C. 将PVP粉末40g与碘化钠50g,碘10g在室温下充分混合24小时,过筛即得PVP-I。

D. 将适量的水加入8.85千克PVP中,使之含水(W/W) 9.67%,与3.40千克碘(I_2)混合,于一锥形的旋转容器中加热至 $64\sim 67^\circ\text{C}$,反应20小时后得到PVP-I。其有效碘(I_2)与碘离子(I^-)之比(I_2/I^-)为2.2。

E. 将16份碘与84份PVP于室温下充分混合15分钟后加热至90~95℃持续2小时, 可得到少量的PVP-I。用这种方法得到的产品可保存8星期。

以上是用固相反应的方法制备PVP-I粉末。而液相反应的方法是指在某种液体溶媒存在的条件下, 使PVP与碘合成为PVP-I。具体的方法有:

A. 将1.1g碘溶于200ml石油英(Li-groin)中, 另将56%的碘化氢液0.4ml溶于5ml丙酮, 将上述两种液体徐徐混合, 最后加入8.5克PVP粉末, 混合均匀, 待到石油英层变为无色时, 提取不溶物烘干, 即得含有效碘(I₂)约为10%的PVP-I₂。

B. 将50gPVP粉末与庚烷(C₇H₁₆) 100ml Ganex V-516 0.5ml混合, 慢慢加入2.5ml水和10g碘, 加热至70℃可制得PVP-I。

C. 将PVP粉末100g、碘13g在50~60℃分别溶于适量的氯仿中, 充分溶解后使两液混合, 升温蒸去氯仿, 将所得棕褐色粘稠物于50~60℃烘干, 即得PVP-I。

此外, 还可用三氟三氯乙烷(CF₃CCl₃)、醋酸乙酯作为溶媒制备PVP-I, 均与上述方法类似。

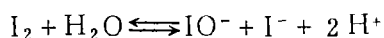
总之, 用固相反应的方法合成PVP-I粉末多具有简便易行, 适于大生产的优点, 但也有反应不完全、产品质量不高的缺点; 而用液相反应的方法合成PVP-I粉末一般能得到较纯净的产品, 但往往成本较高, 只宜于实验室少量制备。

对于PVP-I溶液, 可以用PVP-I粉末溶于水而配得, 也可以用PVP溶液为原料合成PVP-I溶液。例如, 将PVP水溶液酸化, 加水适量碘化钠溶液及过氧化氢溶液, 在室温放置4小时或90~95℃水浴1小时即得棕褐色的PVP-I水溶液。

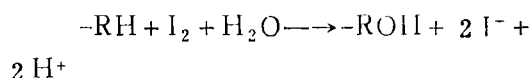
3. PVP与碘反应生成PVP-I的机理

HANS-UWE SCHENCK等人研究

了PVP与碘反应生成PVP-I的机理。PVP-I的紫外光谱及红外光谱表明, PVP-I中含有大量I₃⁻。反应过程中, 催化剂中的碘离子(I⁻)首先与碘分子(I₂)生成I₃⁻, 然后与PVP结合生成PVP-I。I₃⁻的存在是必需的, 而对于不用I⁻做催化剂的反应来说, I₃⁻是如何形成的呢? SCHENCK等人认为, 由于PVP本身含有少量水, 故可以考虑I₂的水解:



虽然可以生成I⁻, 但其平衡常数K = 5.4 × 10⁻¹³太小了, 不足以生成大量I⁻与I₂结合。如果考虑PVP的因素, 碘能氧化PVP分子末端的-RH基团:



这样, 可生成大量的I⁻, 与I₂结合为I₃⁻, 进一步与H⁺结合为HI₃, 最后与PVP络合形成PVP-HI₃。SCHENCK等人用含有-RH末端基团类似PVP结构的N,N-二甲基乙酰胺(N,N-dimethylacetamide)和N-烷基吡咯啉酮(N-alkylpyrrolidones)证明了上述设想是正确的, 从而确定了PVP与碘合成PVP-I的机理。同时, 他们的研究也证实了这样的事实, PVP-I溶液呈酸性。

4. PVP-I的理化性质和质量标准

PVP-I是PVP与碘形成的复合物, 它是一种棕褐色的非晶体物质, 具有吸湿性的轻微的特异性气味。PVP-I溶于水和乙醇, 但不溶于氯仿、丙酮、四氯化碳、乙醚及轻石油。10%的PVP-I水溶液是常规用PVP-I溶液, 呈酸性, pH值1.5~2.5。PVP-I的不挥发性是区别于碘的重要性质。PVP-I具有与碘及碘离子相似的化学性质, 如遇淀粉指示剂变蓝色, 与Ag⁺生成AgI沉淀, 可与Na₂S₂O₃反应等。

在贮存条件相同时, PVP-I的稳定性取决于I₂/I⁻ (W/W) 的比值。I₂/I⁻ ~

2:1时, PVP-I最稳定。单位数量PVP-I杀菌数量的多少取决于有效碘的含量。美国药典规定PVP-I原料药有效碘含量9.0%~12.0%, 同时碘离子(I⁻)含量不超过6.6%是综合考虑了PVP-I的稳定性和杀菌作用的结果。

对PVP-I的紫外光谱的研究表明, PVP-I在226nm和460nm处(归于I⁻和I₂)以及288nm和353nm处(归于I₃⁻)有特征吸收峰。所用PVP-I溶液中游离I⁻的浓度为25ng/L~0.7g/L。

5. PVP-I的剂型

国内对PVP-I的剂型研究极其有限, 目前只有水溶液剂上市。而国外在这方面的研究已相当完善, PVP-I的剂型已达二十多种, 如酊剂、气雾剂、栓剂、油膏、外科擦洗剂等, 其使用浓度分别为局部和皮肤0.5~10%, 口腔粘膜0.5~1%, 阴道粘膜0.1~1%。

6. PVP-I的药理作用基础

PVP-I中, 聚乙烯吡咯烷酮(PVP)作为碘的载体, 虽不具有杀菌作用, 但它对细胞膜具有亲和力, 这种作用已通过对放射性PVP-I的研究得到证实。PVP能将所载的碘转运到细胞膜上, 使碘发挥杀菌作用。碘的靶组织多在细胞质或细胞膜上, 一旦与靶组织结合, 就能在几秒内发挥杀菌作用。在PVP-I的作用下, 巯基化合物、肽类、蛋白质、酶、维生素C、脂类以及胞嘧啶等被碘化和氧化, 而失去它们的生物活性。单纯以碘作为杀菌剂时, 由于没有PVP所具有的对细胞膜的亲和力, 因而杀菌作用远不及PVP-I。

在PVP-I溶液中, 尽管大多数的碘是与PVP结合着的, 但总有一部分游离碘, 溶液中保持着“结合碘 \rightleftharpoons 游离碘”的动态平衡。在使用PVP-I杀菌的过程中, 游离碘与靶组织作用而被消耗, 同时部分结合碘释放为游离碘以保持平衡。直到所有的有效

碘都释放出来被消耗, 那么此PVP-I溶液就不再具有杀菌作用。

7. PVP-I的杀菌活性

PVP-I具有广谱杀菌性, 对细菌、真菌、病毒以及孢子都具有较强的杀灭作用对毛滴虫也具有杀灭作用。

常规浓度的PVP-I溶液是指10%的PVP-I溶液。低浓度的PVP-I溶液的杀菌速率比常规浓度的溶液的杀菌速率快, 1%和5%的PVP-I溶液在10~30秒内便可发挥其杀菌作用。但低浓度溶液的杀菌数量比常规浓度溶液的杀菌数量要少。

8. PVP-I的临床应用及使用中应注意的问题

1. 手术前皮肤消毒

Garnes报道了100例病人手术前用PVP-I溶液消毒皮肤, 未见伤口感染。

2. 手术后预防感染: 对166例出院病人, 在伤口愈合初期喷洒PVP-I溶液, 结果只有10人后期发生感染, 占6%; 而对照组有14%的病人发生了感染。

3. 冲洗腹腔: Sindeler对80例严重腹腔感染病人用PVP-I溶液冲洗, 术后只有1例发生感染, 占1.2%; 而对照组的感染率为10.2%。

4. 治疗阴道炎: PVP-I对毛滴虫及各种细菌均有杀灭作用。PVP-I洗剂和PVP-I阴道栓是治疗阴道炎的最有效药物之一。临床实践已证实。

5. 治疗郁滞性溃疡

6. 治疗烫伤: PVP-I气雾剂治疗开放性烫伤是一种理想的辅助药物。

此外, PVP-I还用于治疗疱疹, 子宫颈糜烂, 老年褥疮以及各种细菌感染性疾病。

正因为PVP-I的临床应用如此广泛, 所以在应用时要注意其不良作用: (1)对于肾功能不全的病人和新生儿, PVP-I可导致甲状腺机能减退。(2)对于大面积烧伤

(下转81页)

就会减小市场行情变化对医疗工作的影响。

2. 通过军内系统供应的药材, 其价格一般比地方要低, 可节约经费。这在当前卫生事业费比较低的情况下, 尤显得重要。

3. 便于战备储备药材的轮换更新。总部和各大军区的战略(战役)储备药材轮换更新的主要途径, 是通过正常供应部队药材这一渠道, 发放部队使用。如果部队所需药材都在地方自购, 战备药材的轮换更新就难以解决, 不仅会影响战备工作的落实, 还会造成不必要的经济损失。

4. 有利于掌握信息, 供管结合。军队药材供应和管理是由一个部门负责的, 通过军内系统供应可随时掌握部队用药情况, 便于加强管理, 更好地保障伤病员治疗的及时、安全、有效。

5. 可减少医药行业不正之风对部队医疗单位的侵蚀。由于竞争激烈, 地方一些单位推销药材的手段五花八门, 如回扣、发纪念品、变相旅游等。如果采购人员思想不坚定, 很可能受到腐蚀, 还可能使一些伪劣药材流入部队。如做好军内药材供应工作, 可减少这些不正之风对部队医疗单位的影响。

三、如何做好部队药材供应工作

药材市场目前的形势要求军内药材供应工作也必须贯彻改革精神, 才能更好地为部队服务。我认为应该注意:

1. 要加强计划性, 克服盲目性。及时掌握市场动态, 搞好市场预测和部队用药预测, 编报药材订货计划要慎重。下属单位报的计划是订货的基本依据, 但也不能照数汇

(接第74页) 或大面积皮肤剥落的病人, 用PVP-I抗感染可导致代谢性酸中毒、血钠过高、肾损害等。(3) 孕妇使用PVP-I可导致胎儿甲状腺肿甚至甲状腺机能减退。总之, 肾机能不全病人、大面积烧伤病人、孕妇和新生儿不宜使用PVP-I制剂。

在使用PVP-I时还应注意, PVP-I的杀菌作用会受到体内普通有机物质如血液、脓、脂肪等的抑制, 这是由于有效碘可与这些物质结合而使PVP-I失去杀菌作用。所以使用PVP-I以前, 应将手术部位处理干净, 除去血液、脓、脂肪这些物质。

PVP-I溶液呈酸性, 与碱的接触也会影

响, 应从宏观上有所控制。

2. 药材价格要合理, 不可层层加价; 原则上, 只应加上一些运输费用。

3. 供应的品种要相对固定, 使用药单位心中有数。尽量避免出现一些品种时有时无的现象, 造成用药单位无所适从。

4. 供应要及时, 供应环节要减少。供应及时一是年度发药要根据部队需求确定发放次数和时间; 二是对部队临时需要的药材要做到随要随供, 对不属于供应范围的品种, 也应设法解决, 急部队之所急, 尽量满足部队需要。供应环节多, 既拖延了时间, 又增加了损耗, 因此要尽量减少。如军区对下发药, 不一定按军、师、团逐级下发, 可以根据部队的分布和交通情况制定合理方案, 能直接发到师、发到团的, 就不要再逐级下发。一些大型医疗设备, 可直接由产地发往使用单位, 不必再经过药材仓库转运。

5. 部队医疗单位对军内系统的药材供应要有正确的认识, 虽然是经费供应, 但凡军内可供的品种, 一般不应到地方自购。

以上着重分析了部队药材供应问题, 但决不是否定部队在地方自购药材的做法。军内供应、地方自购、单位自制过去是现在同样是我军医疗单位药材来源的三个渠道, 但是应坚持以军内供应为主的原则。当然有些驻地偏远或分散的部队由于交通不便、需用量少等原因, 军内供应不方便, 所需药材主要还应是在当地购置及自制。总的原则应是有利于部队医疗卫生事业的发展, 有利于保障广大指战员的身体健康。

响PVP-I的作用, 削弱其杀菌效力。所以应避免与碱性药物配伍。

9. PVP-I与碘的比较

自1873年以来, 碘被公认为是最有价值的高效、低毒消毒剂。然而PVP-I的出现, 使碘退居次要地位, PVP-I被认为是唯一的“理想消毒剂”, 与碘相比, PVP-I具有以下特点:

①水中溶解度是碘的17倍; ②对皮肤和粘膜刺激性小; ③罕见发生过敏反应。碘的过敏反应率达15%, 而有人对PVP-I的过敏反应进行研究, 413名皮肤接触受试者仅1人发生过敏反应; ④不挥发, 利于贮存。