

磺丁基醚- β -环糊精对药物的增溶作用

刘春冬, 王建华*, 徐世荣(重庆大学生物工程学院, 重庆 400044)

摘要:目的 介绍磺丁基醚- β -环糊精(SBE- β -CD)对药物的增溶作用。方法 分析近年来相关文献资料,对SBE- β -CD的理化性质、对药物的增溶作用以及发展趋势进行归纳总结。结果和结论 SBE- β -CD对药物具有很好的增溶作用,是一种优异的新型药物辅料,具有广阔的发展前景。

关键词:磺丁基醚- β -环糊精; 溶解性; 包合物

中图分类号: R943.4 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2006)08-0742-04

Pharmaceutical applications of sulfobutyl ether- β -cyclodextrin for solubilization

LIU Chun-dong, WANG Jian-hua*, XU Shi-rong(Bioengineering College, Chongqing University, Chongqing 400044, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To review the applications of sulfobutyl ether- β -cyclodextrin(SBE- β -CD) for the solubilization of drug. **METHODS** Based on the results of this subject from the recent literatures, the general properties of SBE- β -CD, the effect of solubilization of drug and the trends in its development were summarized and evaluated. **RESULTS AND CONCLUSION** SBE- β -CD has many virtues as a pharmaceutical excipient for solubilization and the development of SBE- β -CD has a bright future.

KEY WORDS: sulfobutyl ether- β -cyclodextrin; soluble; complex

环糊精(cyclodextrin 简称 CD)是1891年由Villiers首次发现,1968年CPC国际公司在CD生产方法方面取得了进展,从而使它在医药、食品、农业、化妆品、纺织等方面的应用不断扩大^[1-5]。常见的CD有 α -CD、 β -CD、 γ -CD,分别由6、7、8个葡萄糖链节构成。根据原子的空间排布规律,少于6个链节将不能形成环状,另外链节数目大于8的CD(包括9、10、11、12、13)都已经被发现^[6]。其中, α -CD的内腔直径只有47nm~53nm,对一般药物的包合作用不好,而 γ -CD目前的价格比较高,也限制了它的应用。目前,在药剂学中广泛应用的是 β -CD及其衍生物^[7]。

但是,未修饰的 β -CD在溶解度、毒性和溶血性方面性质不能满足药剂学应用要求,1970年后,研究重点转向了 β -CD衍生物的开发和应用^[8-10]。其中磺丁基醚- β -环糊精(sulfobutyl ether- β -cyclodextrin 简称SBE- β -CD)就是 β -CD的一种磺酸基衍生物,具有肾毒性小、水溶性好、溶血作用小等优点。作为一种优良的药物辅料,在药剂学中主要应用于增加药物溶解度、增加药物稳定性以及提高药物生物活性等方面。

1 SBE- β -CD的基本性质

β -CD是一种无臭、微带甜味、无毒、可食用的白色结晶粉末,由7个椅型构象的 β -吡喃葡萄糖通过 α -(1,4)糖苷键连接而成。它的化学结构如图1。

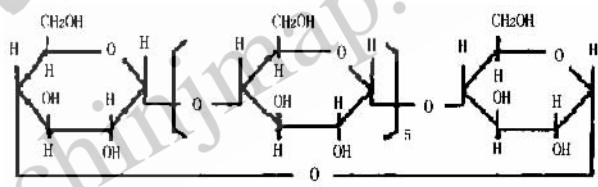


图1 环糊精的化学结构

Fig 1 Chemical structure of CD

β -CD与1,4-丁烷磺内酯在NaOH溶液中发生取代反应,得到以钠盐形式存在的SBE- β -CD。SBE- β -CD一般为白色或类白色的无定形固体粉末,立体模式图如图2。

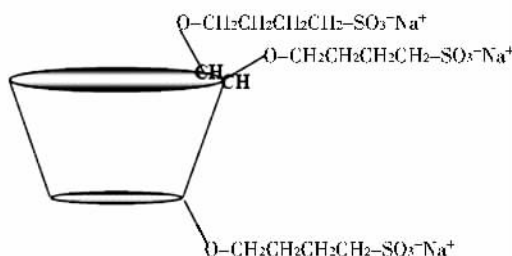


图2 SBE- β -CD的立体结构

Fig 2 The toroidal shape of SBE- β -CD

从图1可以看出, β -CD共含有21个可能发生取代的羟

基金项目:重庆市应用基础研究项目[2003]7974

作者简介:刘春冬,硕士研究生,研究方向:环糊精修饰与应用。

* 通讯作者:王建华 Tel:023-65111710 E-mail:liucd.cqu@163.com

基(7个伯羟基:6-OH和14个仲羟基:2,3-OH),因此对于 β -CD的取代,理论上可得到取代度(degree of substitution 简称DS)从1到21的 β -CD衍生物(甚至还有可能超过21,有报道说,羟丙基- β -环糊精的DS可以大于21)^[7,9]。因此,一般情况下,反应所得到的取代物是相当庞杂的混合物。目前,对该混合物的鉴定和分离已有很多尝试,虽然有不少困难,但也取得了一定的成效。根据DS不同,最常见的SBE- β -CD有SBE4- β -CD(DS=4)和SBE7- β -CD(DS=7)。

2 高水溶性的 β -CD衍生物

在25℃时, β -CD在水中的溶解度只有18mg/mL,未修饰的 β -CD难以直接在药剂学中广泛应用。特别是对于注射剂,含有 β -CD的药物将沉积在肾脏,具有较大的肾毒性。因此,从增大 β -CD溶解度的角度来看,有必要对 β -CD进行修饰。从目前的研究情况来看,以下五类衍生物将是药学工作者的研究热点:(1)烷基取代的 β -CD:常用的是甲基化 β -环糊精(M- β -CD),例如,2,6-二甲基- β -环糊精(DM- β -CD)和不定位甲基化 β -环糊精(RM- β -CD)的水溶性都很好。(2)羟烷基取代的 β -CD:最常见的是2-羟丙基- β -环糊精(HP- β -CD)。(3)磺烷基取代的 β -CD:最常用的即是磺链长度为4的磺丁基醚- β -环糊精。(4)支链 β -CD:例如6-葡萄糖基环糊精(G1- β -CD)、6-二葡萄糖基环糊精(G2- β -CD)。(5)羧基取代的 β -CD:重要的产物有6-羧甲基环糊精(CM- β -CD)。

Nikola^[11]认为,对于众多的 β -CD衍生物,只有3种能作

为药物辅料:M- β -CD、HP- β -CD和SBE- β -CD,其中后两种是最安全的两种 β -CD衍生物。HP- β -CD已经比较广泛地应用于药剂学,近年来国内有人研究了HP- β -CD对美洛昔康、阿魏酸、前列腺素E1等的包合作用^[12-14]。相对来说,在国内,SBE- β -CD的研究要晚一些,关于SBE- β -CD的性质与应用还有待于进一步探索和开发。

3 SBE- β -CD对药物的增溶作用

3.1 SBE- β -CD与药物的包合作用

SBE- β -CD因为具有特殊的环状分子结构,外围具有亲水性,内部具有疏水性,所以内部空腔可摄入其他物质形成包合物。在SBE- β -CD与药物相互作用时,通过范德华力、疏水作用、氢键等,与药物分子形成多种包合物。Okimoto等人于1996年就报道过SBE- β -CD对药物具有包合与增溶作用,而且效果比HP- β -CD好。对于难溶的亲脂性药物,通过与SBE- β -CD包合后,溶解度会明显改善。

由于 β -CD衍生物的种类以及药物分子的大小、极性不同,他们所形成包合物的包合比(包合物中CD分子数与药物分子数之比)也是不同的。例如Tracrolimus(一种防止器官移植排异药)与SBE- β -CD作用时基本上以1:1的比例包合,而与DM- β -CD、HP- β -CD作用时就可能形成包合比为1:2甚至1:3、1:4的包合物^[15]。Okimoto等人认为SBE- β -CD与药物作用的包合比通常为1:1。这是最早被发现也是最常见的一种包合方式,包合示意图3。

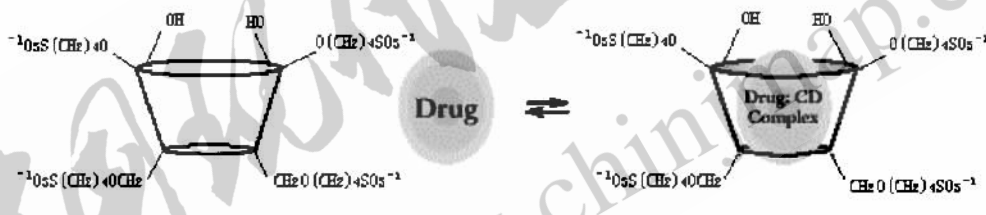


图3 SBE- β -CD与药物1:1包合

Fig 3 The 1:1 complex of drug-SBE- β -CD

例如,SBE- β -CD与Miconazole(双氯苯咪唑,用于治疗真菌感染药物)、Ziprasidone Mesylate(齐拉西酮,抗精神病药物)等药物包合时也形成1:1包合物^[16-17]。另外,SBE- β -CD与药物包合时也有可能形成1:2的包合形式,例如Spironolactone(安体舒通,一种利尿药)与SBE- β -CD通常以1:2的包合比形成包合物。Johnson等人于1994年提出SBE- β -CD所形成的包合物是包合比1:1和1:2的混合物,但是主要以1:1形式包合。Paula等人^[18]曾研究SBE4- β -CD与Pilocarpine(匹鲁卡品,一种眼科缩瞳药)作用,认为形成的包合物绝大部分是1:1的,同时也存在1:2或者更高的包合形式。

3.2 SBE- β -CD的增溶作用

β -CD中由于C2和C3上的羟基之间形成分子内氢键而导致其水溶性差,因此改善 β -CD在水中的溶解性,研究 β -CD对药物增溶原理已经成为 β -CD在药剂学中应用的关键。Fronming^[6]报道,对 β -CD葡萄糖残基上羟基的任何取代,即使是半疏水性的基团,如甲氧基、乙氧基等,也会增大 β -CD的水溶性。一般来说,引入极性基团能增大物质的水溶解

性,而磺丁基正是一个极性比较强的基团。因此,在 β -CD上引入磺丁基应该能明显增加 β -CD的溶解性。事实上也是这样的,例如SBE7- β -CD在25℃的溶解度大于500g/L。

SBE- β -CD具有中空、略成锥形的立体结构,在SBE- β -CD的空腔结构中,腔内由C1、C4和C5上的H形成疏水区,提供了一个亲脂性的小环境,大小适合的药物分子可以进入空腔并被包合。而在分子外侧,上端由C6的磺丁基构成,下端有C2和C3的磺丁基构成,因此分子外侧具有较强的亲水性。在水溶液中,SBE- β -CD与药物分子的包合是比较容易实现的,Thorsteinn^[6]认为,药物分子(一般情况下比水分子的极性要小)进入 β -CD空腔后形成的包合物比 β -CD与水分子形成的超分子体系所处的能量低,而且 β -CD与药物作用形成氢键要比与水分子作用稳定。利用 β -CD高水溶性衍生物对药物进行包合来改善亲脂性药物水溶性是近年来研究的热点,国外也有关于SBE- β -CD对难溶性药物进行包合的研究报道,并且取得了很好的增溶效果。例如,一般情况下,Flavopiridol(一种抗肿瘤药物)在水中的饱和溶度只有

0.025g/L,比静脉注射需要的浓度低400倍。但是,与SBE- β -CD作用后,调节合适的pH值,其浓度可以达到40mmol/L以上,完全符合注射剂使用要求^[19]。很多药物因为在水中溶解度小而限制使用范围,现在可以通过与SBE- β -CD包合后改造剂型来满足药剂学需要。Spironolactone在临床上可用于提高体重不足婴儿的肺功能,其水溶性只有30mg/L。过去对婴儿给药时直接使用普通的片剂,存在给药困难,剂量难以控制等缺点。Ann等人^[20]研究了Spironolactone与SBE- β -CD包合作用,发现其包合物在水中的浓度可以提高到5mmol/L,这样根据需要就可以制成口服液、注射剂等不同剂型。

目前,普遍认为SBE- β -CD和HP- β -CD是两种比较理想的药物增溶剂。而且,SBE- β -CD在毒性、包合能力、增溶效果等方面优于HP- β -CD。例如,Okimoto等比较了这两种辅料对Trestosterone(睾酮)的增溶作用,认为SBE7- β -CD的增溶效果比HP- β -CD好。SBE- β -CD的优异性能是由磺丁基对 β -CD的影响决定的,一般认为,其影响主要有以下几点:第一,改变了 β -CD的分子的电荷性;第二,增加了 β -CD空腔与药物分子的疏水作用;第三,改变CD环的几何大小。Ashwinkumar^[21]认为SBE- β -CD中引入了长度为4的磺链,并且伸向外侧,扩大了 β -CD的洞穴范围,在和药物包合时,与 β -CD的其他衍生物相比,它结合的更加牢固,因此溶解度也更高。

3.3 溶解度影响因素

SBE- β -CD对药物的增溶作用主要是通过形成包合物来实现的,因此,增溶效果与包合物稳定性有关,实际应用中我们应该注意到影响包合物形成的一些因素。首先,SBE- β -CD与其空腔内径相匹配的药物分子(包括分子大小、几何形状等)容易包合,形成的包合物溶解度高。其次,SBE- β -CD本身带有负电荷,因此它对中性和带正电荷的药物包合作用好,形成的包合物溶解度高。另外,包合介质应选择强亲水性的溶剂,防止溶剂与SBE- β -CD形成稳定的包合物,对药物与SBE- β -CD的包合造成竞争性抑制。

各种DS的SBE- β -CD的性质也有差异,Müller和Brauns认为药物和CD包合物的溶解度不仅与CD的种类有关,即使是同一种CD衍生物,如果他们的DS不同,那么包合物的溶解度也有较大差异^[22]。例如,在对SBE- β -CD与Danazol(安宫唑,主要用于治疗子宫内膜异位症)的包合物研究时发现,其溶解度随着SBE- β -CD的DS增大而增大^[23]。而SBE- β -CD在与Testosterone和Progesterone(黄体酮)包合时则发现当DS=7时,所得到的包合物最稳定,溶解性也最好,当DS继续增大包合效果反而不好^[24]。甚至有人提出,在相同DS隋况下,对不同位置羟基的取代所得的SBE- β -CD的性质也有所不同。对于个别药物,在与CD包合时还可能改变化学结构,大大提高溶解性。Loftsson等人^[25]认为,Benzodiazepine(苯二氮,用于制造各种镇静药)与CD的包合后的增溶原理与开环和电离作用有关。此外,包合过程中对于不同的药物,选择合适的温度、pH等反应条件也能改善包合效果,

增加溶解度。

4 展望

SBE- β -CD是对 β -CD进行磺酸化修饰的衍生物,作为一种药用辅料,SBE- β -CD主要应用于增加药物溶解度和稳定性、提高药物生物利用度、调节药物释放速度、防止挥发性成分逸散、改善不良气味、减少刺激性、降低不良反应等方面。SBE- β -CD由于分子中含有极性较大的磺酸基,肾脏对它的重吸收作用小,尿排泄加快,与未经修饰 β -CD相比所引起的肾毒性大大减小,而且SBE- β -CD的溶血性远远小于 β -CD和HP- β -CD^[8]。美国的CyDex公司应用SBE₇- β -CD成功开发了一种高级药物输送技术——CAPTISOL,用来改善不可溶解和不稳定的活性药物成分的输送。运用该技术成功研制了抗真菌药物Vfend(伏立康唑,voriconazole)和抗精神病药物Geodon(齐拉西酮,ziprasidone)并已经在部分地区上市销售。

同时,SBE- β -CD作为带电环糊精也是一种很有发展潜力的手性添加剂,可以应用于毛细管电泳、手性膜拆分和手性液相色谱等手性分离技术中^[26-27]。但总体而言,目前对SBE- β -CD的研究及应用还缺乏系统性,随着研究的深入,如何完善磺烷基取代环糊精产品中的磺链长度优选性和取代度的可控性,合理匹配和改善与主药原料包合、稳定和增溶等协调性是今后研究的重点。相信以SBE- β -CD为辅料的新药品会不断出现,在药物辅料领域,SBE- β -CD将逐渐得到人们青睐。

参考文献

- [1] Szente L, Szejtli J. Cyclodextrins as food ingredients[J]. Trends in Food Science & Technology, 2004, 15: 137.
- [2] Wang J, Wei M, Rao GY, et al. Structure and thermal decomposition of sulfated- β -cyclodextrin intercalated in a layered double hydroxide[J]. Journal of Solid State Chemistry, 2002, 177: 366.
- [3] Loflsson T, Hreinsdóttir D, M6sson M. Evaluation of cyclodextrin solubilization of drugs[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2005, 302: 18.
- [4] Loftsson T, Matthiasson K, M6sson M. The effects of organic salts on the cyclodextrin solubilization of drugs[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2003, 262: 101.
- [5] 高永荣, 王凤英, 张力, 等. β -环糊精在药学应用上的研究现状[J]. 中国药师, 2005, 14(6): 513.
- [6] Loftsson T, Brewster ME. Pharmaceutical applications of cyclodextrins. 1. Drug solubilization and stabilization[J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1996, 85(10): 1017.
- [7] Rajewski RA, Valentino JS. Pharmaceutical Applications of Cyclodextrins. 2. In Vivo Drug Delivery[J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1996, 85(11): 1142.
- [8] 谷福根, 高永良, 崔福德. 磺丁基醚- β -环糊精及其在药剂学中的应用[J]. 中国新药杂志, 2004, 13(1): 15.
- [9] Szente L, Szejtli J. Highly soluble cyclodextrin derivatives: chemistry, properties, and trends in development[J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 1999, 36: 17.

- [10] Irie T, Uekama K. Pharmaceutical applications of cyclodextrins. III. Toxicological issues and safety evaluation[J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1997, 86(2): 147.
- [11] Rogmann N, Jones P, Mischnick P. Determination of the substituent distribution in O-sulfonylbutyl-(1→4)-glucans[J]. Carbohydrate Research, 2000, 327: 275.
- [12] 孙英华, 施洁明, 仲晖, 等. 2-羟丙基-β-环糊精对美洛昔康的包合作用[J]. 沈阳药科大学报, 2004, 21(2): 81.
- [13] 谷福根, 吴春芝, 李汉蕴. 阿魏酸-羟丙基-β-环糊精包合物的研制[J]. 中国药房, 2003, 14(10): 599.
- [14] 谷福根, 崔福德, 高永良. 前列腺素 E1 与羟丙基-β-环糊精在水溶液中包合作用的研究[J]. 药学学报, 2004, 39(9): 742.
- [15] Arima H, Yunomae K, Miyake K, *et al.* Comparative Studies of the Enhancing Effects of Cyclodextrins on the Solubility and Oral Bioavailability of Tacrolimus in Rats[J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2001, 90(6): 690.
- [16] Piel G, Evrard B, Fillet M. Development of a non-surfactant parenteral for mulation of miconazole by the use of cyclodextrins[J]. International Journal of Pharmaceutics, 1998, 169: 15.
- [17] Kim Y, Oksanen DA, Massefski W, *et al.* Inclusion complexation of ziprasidone Mesylate with β-Cyclodextrin sulfobutyl ether[J]. Journal of Pharmaceutical Sciences. 1998, 87(12): 1560.
- [18] Saarinen P, Urtti A, Jarho P, *et al.* β-Cyclodextrin derivatives (2-HP-β-CD, SBE4-β-CD) decrease the amphiphilicity and membrane perturbing effects of pilocarpine prodrugs [J]. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 1997, 5: 89.
- [19] Li P, Tabibi SE, Yalkowsky SH. Solubilization of flavopiridol by pH control combined with cosolvents, surfactants, or complexants [J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1999, 88(9): 945.
- [20] Kaukonen AM, Kilpelinen I, Mannermaa J. Water-soluble β-cyclodextrins in paediatric oral solutions of spironolactone: solubilization and stability of spironolactone in solutions of β-cyclodextrin derivatives [J]. International Journal of Pharmaceutics, 1997, 159: 159.
- [21] Jain AC, Aungst BJ, Adeyeye MC. Development and in vivo evaluation of buccal tablets prepared using danazol-sulfobutylether 7 β-cyclodextrin (SBE 7) complexes [J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2002, 91(7): 1659.
- [22] Muller BW, Brauns U. Hydroxypropyl-β-cyclodextrin derivatives: Influence of averaged degree of substitution on complexing ability and surface activity [J]. Pharm Sci, 1986, 75: 571.
- [23] Jain AC, Adeyeye MC. Hygroscopicity, phase solubility and dissolution of various substituted sulfobutylether β-cyclodextrins (SBE) and danazol-SBE inclusion complexes [J]. International Journal of Pharmaceutics, 2001, 212: 177-186.
- [24] Zia V, Rajewski RA, Bomancini ER, *et al.* Effect of alkyl chain length and degree of substitution on the complexation of sulfoalkyl ether β-cyclodextrins with steroids [J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1997, 86(2): 220.
- [25] Lofsson T, Guömundsdóttir H, Sigurjónsdóttir JF, *et al.* Cyclodextrin solubilization of benzodiazepines: formulation of midazolam nasal spray [J]. International Journal of Pharmaceutics, 2001, 212: 29.
- [26] 陆豪杰, 阮宗琴, 欧庆瑜. 手性添加剂磺丁基-β-环糊精的合成及毛细管电泳手性分离 [J]. 分析测试学报, 2000, 19(5): 16.
- [27] Owens PK, Fell AF, Coleman MW, *et al.* Screening of cyclodextrins by nuclear magnetic resonance for the design of chiral capillary electrophoresis separations [J]. Journal of Chromatography A, 1998, 797: 149.