

环糊精聚合物在药物研究中的应用

李 宁¹, 张韵慧^{1*}, 熊晓莉²

(1. 天津大学药物科学与技术学院, 天津 300072;

2. 重庆佳通有限公司, 重庆 400052)

摘要:环糊精聚合物既保持了环糊精包结、缓控释、催化和识别的能力, 又兼具高聚物良好的机械强度、较好的稳定性和化学可调性, 是一类很有潜力的功能高分子材料, 引起了越来越多的关注。本文在概述了国内外关于环糊精高分子的类型及合成方法的基础上, 重点综述了环糊精高聚物在药物的手性分离、分子印迹技术、给药系统以及在提高药物溶解度等方面的最新的研究进展。

关键词:环糊精聚合物; 手性分离; 分子印迹聚合物; 药物释放; 给药系统

引言

环状糊精(Cyclodextrin, 简称 CD), 是由环糊精葡萄糖转移酶(Cyclodextrin glucosyl transferase enzyme, CGT)作用于淀粉或麦芽糖溶液, 制得的一系列聚合程度不等的(含有 6~12 个葡萄糖单元)环状低聚糖, 它们由 D-吡喃型葡萄糖通过 α -1,4 糖苷键联结而成, 其中有实际应用价值的是含 6、7、8 个葡萄糖残基的 α -、 β -、 γ -环糊精, 尤以 β -环糊精最为常用。环糊精的分子构型较为特殊, 其外部是亲水的表面, 内部则是一个具有一定尺寸的疏水空腔, 可以依据空腔大小, 利用疏水作用力、氢键和范德华力等进行分子识别, 同客体(Guest)分子包结形成包结复合物(Inclusion complex), 因此在化学分离、化学分析、医药、食品、农药等领域得到广泛的应用^[1,2]。

环糊精聚合物(Cyclodextrin Polymer, CDP)是含有多个环糊精单元的高分子量衍生物。这种聚合物既保持了环糊精包结、缓释、催化和识别的能力, 又兼具高聚物良好的机械强度、较好的稳定性和化学可调性等。另外在溶解度等方面还有所改善, 因此引起了越来越多的关注。

1 环糊精聚合物的研究进展

Solms 等于 1965 年首次报道了环糊精聚合物的合成^[3]。在随后的十几年, 有关环糊精聚合物的研究大量开展, 发展了一些新的合成方法^[4]。到上世纪 80 年代以来, 随着对环糊精聚合物的广泛研究, CDP 的种类不断增加, 应用范围越来越广泛。常见的环糊精聚合物的结构可归纳为如下几种(见图 1)^[5,6]。

环糊精聚合物的制备方法很多, 可大致归纳为以下几种:

1.1 交联

CD 以其中的羟基和一些带有双官能团或多官能团的化合物反应, 交联聚合得到 CDP。酸酐、醛、卤化物、烯丙基化合物、环氧树脂等均可以作为 CDP 的交联剂。目前, 对以环氧氯丙烷(Epichlorohydrin)交联的 CDP 研究最广泛和深入^[7~9]。

由于环糊精中存在多个羟基, 所以在聚合过程中可以有多个支化点, 从而形成网络结构(如图 1 中 D)。聚合度不高时, CDP 是水溶性的。随着交联程度的增加及分子量的增大, 将生成只能溶胀的 CDP。该法制备过程简便, 环糊精含量高, 但机械强度较差, 使其应用范围受到一定的限制。

基金项目:天津市自然科学基金(T39601);

作者简介:李宁(1975—), 男, 重庆人, 材料学硕士, 现天津大学药学院博士, 主要研究方向为药用高分子材料与药物制剂;

* 联系人: Tel: 022-27401186; Fax: 022-27401186; E-mail: ln-john@163.com 或 ln-john@eyou.com

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>

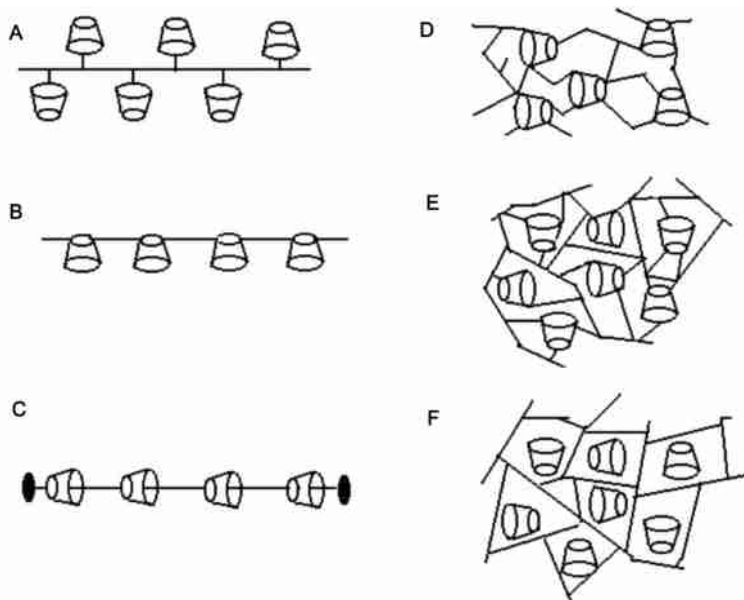


图 1 环糊精聚合物的结构示意图

A:“悬挂”型线形聚合物;B:“主链”型线形聚合物;
C:“珍珠项链状”聚合物(多聚转烷);D:“主链”型网状聚合物
E:“固载化”网状聚合物;F:含环糊精的聚合产物

Figure 1 The structures of the cyclodextrin polymer

1.2 线形均聚或共聚

CD 经化学改性制成具有两个官能度的衍生物后,在适当的条件下,发生单体均聚或与其它具有两个官能度的单体(如丙烯酰胺,丙烯酸,乙烯基吡啶)共聚制得线形 CDP(如图 1 中 A、B)。这种 CDP 对 CD 环的结构与功能的影响很小,故 CD 环的包结能力没有大的改变,CDP 多为水溶性的^[10]。

1.3 化学接枝

化学接枝是制备环糊精高聚物的最常用方法之一。通常的方法是先在高分子载体上接一些可以与 CD 进行反应的基团,再将 CD 键联到高分子链上^[11]。也可以先将 CD 化学修饰后,制成具有反应活性的衍生物,再接枝到高分子载体上^[12]。在某些情况下,需要将载体和 CD 分别进行衍生化后,再进行接枝反应^[13]。通过上述方法既可制备线形的 CDP(如图 1 中 A),也可制备网状的 CDP(如图 1 中 E)。

常用的高分子载体有无机高分子、天然高分子和合成高分子。无机高分子载体的环糊精接枝反应的研究方面,对硅胶研究得最活跃,在分离化学中具有很高的应用价值^[14~17]。天然高分子如壳聚糖,是 CD 的理想载体^[18~20]。在纤维素、淀粉等天然高分子上固载 CD,也有文献报道^[21,22]。利用合成高分子进行环糊精的接枝反应发展历史相对较短,直到上世纪 70 年代末才有专刊文献报道,但由于合成高分子载体结构可调性大、机械性能好、种类多,因而更具有实用性,近年发展迅速。对聚苯乙烯、聚丙烯腈、聚氨基乙烯等的 CD 接枝反应,已有大量文献报道^[23~26]。

1.4 共混

通过共溶剂将环糊精和高聚物溶解均匀后,蒸去溶剂,或通过将 CD 分子和其它高分子机械共混后,即可得到含环糊精的高聚物(其结构如图 1 中 C、F 所示)。制备过程不包含化学反应,是固载环糊精的一种最温和的方法。严格地说,这种方法制得的并不是真正意义上的 CDP,但由于操作简便,应用较广,所以还是受到了重视。对于“珍珠项链状”环糊精聚合物,它表现出对不同高分子的选择性识别,以及其包含性能优于 CD 主体和客体高分子,它的这种特殊结构和特殊性能,已经引起研究人员的极大兴趣。

2 环糊精聚合物在药物中的应用现状与展望

环糊精经过高分子化后,产生了许多环糊精和高分子载体本身不具有的一些优良性能。因而,环糊

精高聚物是一类非常有前景的功能高分子材料。环糊精在制药工业中的各种用途,是环糊精最早应用的领域之一。将环糊精改性后的、具有优良综合性能的环糊精高聚物,必然也会引起药物研究者的重视。

2.1 在手性药物分离中的应用

手性药物的分离在药物研究和医药工业发展方面具有重要意义。含有手性中心的药物,其异构体通常具有极为相近的理化性质,但药理作用却存在着差异,往往一种立体异构体有药效而它的镜像分子却药效很小,或完全没有药效甚至具有副作用。目前临床使用的药物中,手性药物超过 50%,然而有 90% 以上的药品对映体彼此未分离,从而影响药物的疗效。美国食品和药物管理局(FDA)于 1992 年规定,凡是新研究和开发的旋光性药品都必须把光学异构体分离和分别管理,并进行各自的毒理和药理实验。因此,如何进行制备性手性拆分并提供单一的手性药物,从而控制药品的质量,已成为医药界关注的重大课题^[27,28]。

对手性药物进行拆分的方法有机械拆分法、晶体接种拆分法、生物拆分法、化学拆分法、萃取拆分法以及色谱拆分法等。由于色谱法具有非常优秀的分辨能力,是目前应用最广的手性拆分方法,尤其在分离分析和纯度检测方面。手性拆分现在属于色谱研究领域的热点和前沿,在这方面有大量的文献报道。环糊精及其衍生物在色谱分离中一直扮演着重要角色,而近年来环糊精聚合物在色谱拆分手性药物方面更显示出其强大的生命力。

2.1.1 CDP 手性固定相 CDP 作固定相,由于保留了 CD 独特的空腔结构、包结作用、缔合作用、构象诱导作用、范德华力和氢键作用等性能,因而不但对极性和沸点不同的化合物容易分离,而且对一些难于分离的芳烃化合物也显示良好的分离能力,尤其对手性化合物具有特殊的选择性。用 CD 作色谱固定相,存在熔点高、成膜性能差、寿命不长、不耐溶剂冲刷等缺点,而用环氧氯丙烷交联的 CDP,可以克服上述不足^[29~31]。将全甲基化的 β -CD 键合到二甲基硅氧烷上制得的 CDP,用作毛细管柱的手性固定相,成功地分离了未经衍生化的非甾族消炎药氟比洛芬(flurbiprofen),辛可洛芬(cicloprofen)和布洛芬(ibuprofen)。该固定相具有热稳定性好,在中性或酸性(pH 为 2.5)条件下能稳定数月等特点^[32~34]。CDP 作手性固定相用于药物对映异构体的分离,国内外还有不少报道。总之,手性固定相的未来发展方向是寻找和开发价廉、高效、使用周期长、适用范围广的化合物,CDP 在这方面大有潜力。

2.1.2 CDP 手性拆分剂 环糊精是使用最多的一类手性拆分剂,对 CD 衍生化后,可增加溶解度(特别是 β -CD),更有利于分离。使用 CDP(固体胶或液体胶)作手性拆分剂,由于降低了扩散系数和电渗流,可获得较高的柱效和分离度^[35,36]。麻丽媛等分别使用 β -CD、环氧氯丙烷与 β -CD 交联的聚合物(EP- β -CD)以及羧甲基 β -CD 聚合物(CMC- β -CD)作为手性拆分剂,分离扑尔敏、维拉帕米、山梗菜碱的对映异构体,发现 CMC- β -CD 和 EP- β -CD 的拆分能力优于 β -CD^[37]。范瑞芳等也采用聚合的 β -CD 或羧甲基聚合的 β -CD 作手性试剂,分离含氮碱性药物硫喷妥钠、盐酸氟桂利嗪、山梗菜碱对映体,三种药物均达到基线分离,取得优于前人的成果^[38]。然而,手性拆分剂用于对映异构体分离时,消耗手性试剂量较大,不够经济。但对于只需要少量样品情况下,手性拆分剂直接用于分离过程,仍然是较好的方法。

2.2 应用于分子印迹技术

分子印迹技术(Molecular imprinting technique)广泛用于异构体化合物的分离。分子印迹聚合物(Molecularly imprinted polymer, MIP)因为其特有的高选择性,已成为手性拆分领域中的热点,近期国际上发表的有关手性拆分的报道,许多都采用了分子印迹技术。

分子印迹技术的原理:(1)使功能单体与目标分子(模板分子)的功能基团在适当的条件下可逆结合,形成复合物;(2)将交联剂和功能单体聚合,形成印迹聚合物,使目标分子包埋在聚合体内;(3)用一定的物理和化学方法,将目标分子从聚合物中洗脱,以获得具有识别功能并与之相匹配的三维空穴。这样,可以再次选择性地与模板分子结合,从而具有专一识别模板分子的功能。当印迹分子为 D-或 L-构型对映体时,MIP 便具有对预定对映体的选择性。用于色谱分离时,印迹分子的保留比其对映异构体强,因此可预示洗出顺序,这种预定的对映体选择性是传统的手性固定相所不具备的。另外,MIP 有高度的交联性,作固定相时,不易变形,有良好的机械性能和较长的使用寿命。目前,分子印迹技术广泛用于各类药物、

氨基酸衍生物等的手性拆分^[39,40]。

在许多研究中^[41,42], CD 被用来作为分子印迹的功能单体,其制备过程如图 2 所示。其交联剂有六亚甲基异氰酸酯、甲苯-2,4-二异氰酸酯、环氧氯丙烷等。Hishiya 等系统研究了含 CD 的 MIP 对睾丸激素等多种类固醇的分离情况,认为该类印迹分子用于色谱,能大大提高色谱的分离能力,增加其理论塔板数^[42]。Sreenivasan 研究了用 2-羟乙基甲基丙烯酸酯与 β -CD 共聚的 MIP 对胆固醇和睾丸激素的分离行为,也得到类似结果^[43]。以缩二氨酸为模板分子的环糊精 MIP,能高效的、选择性的识别目标分子^[44]。

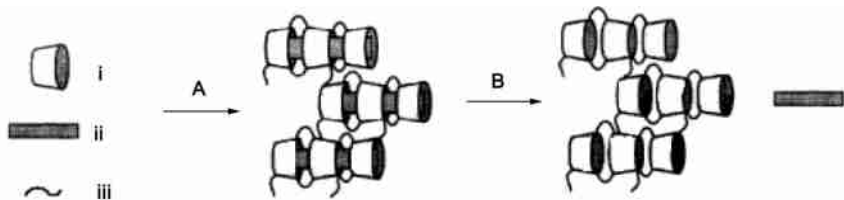


图 2 环糊精聚合物分子印迹过程

A:聚合过程;B:吸脱过程;i:环糊精(功能单体);ii:目标分子(印迹分子);iii:交联剂

Figure 2 Procedure for the synthesis of the imprinted cyclodextrin polymer

2.3 在给药系统中的应用

聚合物给药系统(药物传输系统)(Drug Delivery Systems, DDS),如微球、纳米微球、微囊,在改善药物的释放方面,已经取得可喜的成就。CD 可以和许多药物形成非共价键的复合物,因而在这方面也有独到之处。但是 CD 自身存在许多缺点,因而对 CD 进行了各种改性研究。将 CD 以物理混合物、共价键结合或作为交联剂的形式加入到聚合物给药系统中,能改变给药机制,通常都可以使体系获得更优良的释药效果。

美国 Insert Therapeutics 公司用改性的环糊精作为单体之一,制备了一系列线形环糊精聚合物(如图 1 中 B),并且已经获得专利^[6],使环糊精在药物给药系统方面取得了重大进展。这些聚合物极易溶于水,在药物剂量范围内,即使长期服用,也未见有毒性和免疫原性,且可以设计出电中性、正电性和负电性聚合物。该系列聚合物不仅能和小分子药物复合,而且像核酸一类的大分子药物也能很好地承载。当小分子药物与该类聚合物复合后,可以增加药物的溶解度、提高其稳定性、降低毒副作用、改善药代动力学特征等。与被动性的药物载体不同,该聚合物对生物机理和微环境条件有不同反应,因此,能设计出药物体系,使药物在适当的时间和部位释放。通过精心调整该聚合物或靶向试剂与靶向细胞表面的受体的相互作用,可以使药物被靶向细胞(如肿瘤细胞)或组织吸收,这一点已经在动物模型中得到证实。

2.4 提高药物的溶解度

CD 和环氧氯丙烷交联得到的聚合物,当平均分子量大约为 20,000 时,具有高度的水溶性,可以用来增加水难溶性药物的溶解度、溶解速率和提高其生物利用度,通常情况下,其作用效果比 CD 单体要有效得多^[45,46]。当分子量大到使 CDP 不能溶解时,此时,CDP 表现出极强的溶胀和亲水性能,同时也能和许多药物形成复合物,在一定程度上也能增加药物的溶解性能。以非均相的可溶性的 β -CD-环氧氯丙烷(β CD-EPS)聚合物和交联的不溶性的 β -CD-环氧氯丙烷(β CD-EPI)聚合物为载体,分别与消炎药萘普生(Naproxen, NAP)共研磨,发现二者均能大大改善 NAP 的溶解性能,其作用效果和目前认为对 NAP 最有效的甲基化 β -CD 的作用效果相近。而且,由于其分子量大,在体内不会被吸收,即使长期服用,也不会产生毒性,因此,可以优先考虑用 β -CD 聚合物作 NAP 的载体材料^[46~48]。

2.5 其它方面的应用

通过化学键与高分子进行结合形成的 CDP,只要进入 CD 空穴的路径畅通,CD 仍然能和药物形成复合物,因而 CDP 可以作为改善药物释放的载体。Chino 等研究了 α -CD 和聚丙烯酸酯聚合物水凝胶体系释放 5-氟尿嘧啶,发现该 CDP 水凝胶体系释药 50%所需的时间比仅用聚丙烯酸酯水凝胶延长 60%。同时,比较 CD 和聚丙烯酸酯的物理混合物的释药情况,表明 5-氟尿嘧啶-CDP 复合物在凝胶中具有更低的扩散速度^[49]。

CD 与聚合物的物理混合体系(如图 1F),可能促进药物的释放,也可能使药物获得缓释,文献^[50]对此进行了综述。将药物载于高分子链上,制备成“珍珠项链状”环糊精聚合物,然后以稳定、预定的速率释放分子长链上的 CD,就可能实现药物的缓释和控释^[51]。

利用某些 CDP 在水中具有较高的溶胀比这一特性,可以考虑将 CDP 作为药片的崩解剂^[52]。CDP 具有对分子尺寸匹配的底物分子进行有效的包络识别的性能,有望在药物的提纯、富集、除杂等方面得到应用^[53,54]。

3 结语

如前所述,环糊精聚合物兼备了环糊精和高分子的双重特性并有重大突破,已经受到极大关注。近年来,各种环糊精聚合物不断涌现,其应用领域正在日益拓宽。虽然对环糊精聚合物在药物中的应用的研究才刚刚起步,还有大量的工作要做,但现有的发展趋势表明,环糊精聚合物是一类很有潜力的功能高分子材料,在医药领域有广阔的应用前景。

参考文献:

- [1] Bender M L, Komiyama M. Cyclodextrin Chemistry. Berlin: Springer-Verlag, 1978.
- [2] Szejtli J. Cyclodextrin Technology. Budapest: Akademiai Kiado, 1988.
- [3] Solms J, Egli R H. Helv Chim Acta, 1965, 48; 1225~1228.
- [4] Harada A, Furue M, Nozakura S. Macromolecules, 1976, 9(5); 701~704.
- [5] 潘彤硕士论文. β -环糊精聚乳酸接枝共聚物的合成与表征及毫微囊的制备. 天津,南开大学, 2002-4-1.
- [6] Davis, Mark E, Gonzalez, et al. USP, 6, 509, 323, 2003-1-21.
- [7] Sugiyama I, Komiyama M, Toshima N, et al. Bull Chem Soc Jpn, 1989, 62; 1643~1651.
- [8] Bibby D C, Davies N M, Tucker I G. J Microencapsulation, 1998, 15; 629~637.
- [9] 刘琼, 范晓东. 功能高分子学报, 2001, 14; 279~282.
- [10] 赵晓斌, 何炳林. 离子交换与吸附, 1994, 4; 472~478.
- [11] 何炳林, 赵晓斌. 高等学校化学学报, 1992, 13(11); 1472~1475.
- [12] Sreenivasan K. J Appl Polym Sci, 1996, 60; 2245~2249.
- [13] Nozaki T, Maceda Y, Ito K, et al. Macromolecules, 1995, 28; 522~524.
- [14] Fujimura K, Uedo T, Ando T. Anal Chem, 1983, 55; 446~452.
- [15] Shiraishi S, Komiyama M, Hirai. Bull Chem Soc Jpn, 1986, 59; 507~510.
- [16] Kawaguchi Y, Tanaka M, Nakae M, et al. Anal Chem, 1983, 55; 1852~1854.
- [17] Armstrong D W. USP, 4, 539, 399, 1985. 8.
- [18] Furusaki E, Ueno Y, Sakairi, N, et al. Carbohydr Polym, 1996, 29; 29~34.
- [19] Tojima T, Katsura H, Han S M, et al. J Polym Sci, Part A: Polym Chem, 1998, 36; 1965~1968.
- [20] 余艺华, 孙彦, 李振华. 离子交换与吸附, 1999, 15(6); 531~537.
- [21] Yoshinaga M. USP, 5, 276, 088, 1984~12~6.
- [22] Hirayama C, Hosugi Y. J Macromole Sci Chem, 1984, A21(11-12); 1487~1490.
- [23] 何炳林, 赵晓斌. 高等学校化学学报, 1992, 13(11); 1472~1475.
- [24] 何炳林, 赵晓斌. 高等学校化学学报, 1992, 13(7); 1006~1007.
- [25] 何炳林, 赵晓斌. 中国科学: B 辑, 1992, 12; 1240~1247.
- [26] Crini G, Torri G, Guerrini M, et al. Eur Polymer J, 1997, 33(7); 1143~1151.
- [27] Chang S C, Reid G L, Chen S, et al. Trends in Analytical Chemistry, 1993, 12(4); 144~153.
- [28] 朱晓峰, 林炳承. 色谱, 1999, 17(2); 153~157.
- [29] Yi J m, Tang K W. J Chromatogr A, 2000, 883; 137~142.
- [30] 阎建辉, 易健明, 唐阔文. 广西中医学院学报, 2002, 17(4); 77~78.
- [31] 唐阔文, 田文荣, 许鸿生. 分析实验室, 1999, 18(6); 85~86.
- [32] Mayer S, Schurig V. J High Resolut Chromatogr, 1992, 15; 129~131.
- [33] Mayer S, Schurig V. J Liq Chromatogr, 1993, 16; 915~931.
- [34] Mayer S, Schurig V. Electrophoresis, 1994, 15; 835~841.
- [35] Cruzado I B, Vigh G. J Chromatogr, 1992, 608; 421~425.

- [36] Nishi H, Nakamura K, Nakai H, et al. J Chromatogr, 1994, 678;333~342.
- [37] 麻丽媛, 韩江华, 王洪, 等. 色谱, 1999, 17(6);567~569.
- [38] 范瑞芳, 史雪岩, 顾峻岭, 等. 色谱, 2000, 18(4); 357~360.
- [39] Bruggemann O, Freitag R, Whitcombe M J, et al. J Chromatogr, 1997, A 781(7); 43~53.
- [40] Tan Z J, Remcho V T. Electrophoresis, 1998, 19; 2055~2261.
- [41] Asanuma H, Karazu M, Shibata M, et al. Supramolecular Sci, 1998, 5;417~412.
- [42] Hishiya T, Shibata M, Kakazu M, et al. Macromolecules, 1999, 32; 2265~2269.
- [43] Sreenivasan K. J Appl Polym Sci, 1998, 70;15~18.
- [44] Asanuma H, Kajiya H, Hishiya T, et al. Chem Lett, 1999, 7; 665~666.
- [45] Szente L, Szejtli J. Adv Drug Deliv Rev, 1999, 36; 17~28.
- [46] Duchêne D. Cyclodextrin and Their Industrial Use. Paris; Editions de Santé, 1987.
- [47] Pitha J, Pitha J. J Pharm Sci, 1985, 74; 987~990.
- [48] Mura P, Faucci M T, Maestrelli F, et al. J Pharm Biomed Anal, 2002, 29; 1015~1024.
- [49] Chino M, Kasama T, Noguchi Y, et al. Sustained-release of drugs from cyclodextrin-containing hydrogels. Proceedings of the International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials 19, Orlando, 1992, 98~99.
- [50] Bibby D C, Davies N M, Tucker I G. Int J Pharm, 2000, 197; 1~11.
- [51] Watanabe J, Ooya T, Yui N. Chem Lett, 1998, 1031~1032.
- [52] 刘琼, 范晓东. 高分子通报, 2002, 5; 41~48.
- [53] 赵晓斌, 何炳林. 南开大学学报, 1992, 4; 9~14.
- [54] 李英杰, 张文治, 韩家军. 分子科学学报, 2001, 17(2); 105~108.

Applications of Cyclodextrin Polymer in the Pharmic Research

LI Ning¹, ZHANG Yun-hui^{1*}, XIONG Xiao-li²

1. College of Pharmaceuticals & Biotechnology, Tianjin University, Tianjin 300072, China;

2. Chongqing Jiatong Co., Ltd. Chongqing 400052, China)

Abstract: Cyclodextrin polymers (CDPs) not only have the inclusion ability, the controlled release ability, the catalysis ability and the selective ability, like their parent CDs, but also have fine mechanical intensity and the excellent stability. In addition, they exhibit various physical properties that have been impossible to obtain with their parent CDs. These lead CDPs to much attention. In this paper, progress in the preparation methods and the types of CDPs was summarized and application of CDPs in the enantiomer separation of chiral pharmaceuticals, improvement of the drug release, increase of the drug solubility, molecular imprinting technique and the drug delivery system was reviewed.

Key words: Cyclodextrin polymers (CDPs); Enantiomer separation; Molecular imprinted polymer; Drug release; Drug delivery system