

含氟药物的结构修饰与盐酸环丙沙星的稳定性研究

焦 润

天津农学院, 天津

收稿日期: 2021年10月12日; 录用日期: 2021年11月11日; 发布日期: 2021年11月18日

摘 要

含氟药物一般都具有较为复杂的结构, 为获得不同的抗菌效果, 以及开发不同目的的药物, 从而可以对其进行结构修饰, 在得到的目标产物中进行筛选候选药物。氟原子和含氟基团在药物分子设计中批量应用, 将氟原子或含氟基团引入到小分子化合物当中, 通过调节药物小分子的化学特性改变目标物的药代动力学性质。此试验目的在于对喹诺酮类药盐酸环丙沙星口服液进行处方筛选并制备, 再对其进行相关稳定性试验, 以便探讨此药物制剂的稳定性与评价, 以便更好地应用于临床。

关键词

含氟药物, 结构修饰, 环丙沙星, 稳定性

Study on the Structural Modification of Fluorinated Drugs and the Stability of Ciprofloxacin Hydrochloride

Run Jiao

Tianjin Agricultural University, Tianjin

Received: Oct. 12th, 2021; accepted: Nov. 11th, 2021; published: Nov. 18th, 2021

Abstract

Fluorine-containing drugs generally have a relatively complex structure. In order to obtain different antibacterial effects and develop drugs for different purposes, the structure can be modified and candidate drugs can be screened among the obtained target products. Fluorine atoms

and fluorine-containing groups are used in batches in the design of drug molecules. The fluorine atoms or fluorine-containing groups are introduced into small molecule compounds to change the pharmacokinetic properties of the target substance by adjusting the chemical properties of small drug molecules. The purpose of this test is to screen and prepare the prescription of the quinolone drug ciprofloxacin hydrochloride oral liquid, and then conduct related stability tests on it, so as to explore the stability and evaluation of this pharmaceutical preparation for better clinical application.

Keywords

Fluorinated Drugs, Structural Modification, Ciprofloxacin, Stability

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 含氟药物概述

此前,很大一部分含氟药物作为临床治疗方案中的首选药物。现阶段使用的传统药物分子以天然产物为主导,或者是通过某部分或某一段侧链基团进行结构修饰后的衍生体。从而,传统药物中没有含氟药物的占比。以20世纪70年代为界限,在此之前的药物化学研究领域,含氟的化合物鲜有出现[1]。

随着不断地开发与结构探索,逐渐形成含氟有机化学合成方法学体系。在药物合成化学领域,探索出能有效地将氟原子或含氟基团吸附于一些药物小分子的基团或者侧链中去,同时一种新的合成方法即不对称合成法开始占据主导,在此能更好的利用含氟原子及其基团。在某一时期,5-氟尿嘧啶随即诞生,这也让利用氟原子的结构修饰方法跨入一个新的高度[2],此后便广泛应用于药物的修饰与改造的过程中,在一些复杂药物设计中的氟取代方案,也已经成为药物结构改造中的必经方法。

1.1. 含氟药物的结构修饰方法

在大部分药物剂型中,经口给药的占据很大部分。而此类化合物的吸收效率一般不是最好的,其中首过效应会大幅降低其生物利用度。氟原子的化学性质决定了其具有很强的电负性,因此在化合物的基团或侧链中引入氟原子,将会直接改变目标物的酸碱性,进而影响药物稳定性[3]。在一些酸性基团中,如在羧基附近引入氟原子进行取代反应,对目标物的酸性将会受到影响,酸性增大;若是碱性基团中,如在氨基附近引入氟原子进行取代反应,则会降低目标物的碱性。

当氟原子个数进行累增,其得到的目标化合物的酸性逐渐增强,碱性逐渐减弱[4]。和此现象相关的方面,比如在哌啶环的3位或4位引入氟取代,也会降低目标物碱性。在遇到强碱性小分子的药物时,一般都有生物利用度较低的问题,而利用引入氟原子的方法,正好可以解决此类问题,在保持不破坏碱性基团的同时,又能维持其正常发挥作用,有效地降低小分子药物的碱性,进而提高目标化合物的生物利用度。

红霉素(Erythromycin)是很常见的广谱大环内酯类药物,临床常用于支气管炎等炎症的治疗,此类药物在对青霉素类过敏患者群体中也适用。但红霉素若是处在高酸度环境下暴露出其稳定性差的弱点。此类药物在口服后以胃酸条件下迅速分解,所以该药物不适于幽门螺杆菌感染的治疗,因为其无法顺利到达病灶靶部位[5]。幽门螺杆菌是造成顽固胃炎以及溃疡等的罪魁祸首。在红霉素羧基的 α -位引入氟原子,

随即得到了氟红霉素。此目标物红霉素的含氟衍生物，该化合物解决了红霉素怕酸的特性，从而更易于治疗胃溃疡等疾病。也增大了其生物利用度，在体内靶组织中具有较高的浓度。

1.2. 含氟药物结构修饰对目标物脂溶性的影响

若以生物化学的角度看，含氟药物与无氟药物相比的优势在于其具有更好的生物通透性和靶向选择性。这两点使得临床用药时的剂量大大降低。单氟原子取代基以弱疏水性为主，而当碳原子上有两个氟原子取代时，其疏水性效果成倍增加，在不同环境表现出强疏水性。

三氟甲基的亲脂性较强，化学性质属于强吸电子基团，能引起芳香环电子云密度显著下降。所以，在苯环上引入三氟甲基也是药物设计中的常用策略。氟取代基对脂溶性的影响在白三烯受体拮抗剂的研究中具有重要应用[6]。白三烯受体拮抗剂作用于哮喘病人的支气管，减少支气管收缩的次数，从而达到效果。

研究表明，其末端的脂肪氨基取代增加了亲脂性，使得该类结构作为候选药物。一般情况下，越增加碳链长度，其亲脂性也会成倍增加，但是当碳链增加到一定程度，比如六个碳以上时，反而会造成药物与受体间的反作用力，不再具有良好的亲和性。而此时利用氟取代的修饰方法可以化解这个问题，与非氟取代的衍生物相比，其体内活性成倍增加。

1.3. 含氟药物结构修饰的药效学评价

在第一代抗菌药萘啶酸(Nalidixic acid)诞生后，也迅速暴露了该类抗菌药的局限性，属于窄谱抗菌药，抗菌活性不稳定，而后在经过 6-位氟原子的引入便产生了第二代的经典抗菌药氟喹诺酮类药物。其代表药物是诺氟沙星(Norfloxacin)。该类药属于广谱抗菌药，且具有稳定的抗菌活性。在 6-位引入的氟原子阻挡了小分子与血浆蛋白的结合过程，使得游离药物在体内可以长时间停留；另一方面，也增加了喹诺酮类药物与靶细胞螺旋酶的亲和能力[7]。

要提高该类目标化合物的抑制活性，便可以利用多氟取代的特性进行修饰，其中 2,4,5-三氟苯基是最优基团。在生物电子等排替换法中，氟原子和氢原子可以进行替换，三氟甲基和氧二氟甲基在提高稳定性方面也是非常重要。氟原子的亲脂性可以提高药物的细胞膜通透性，增强了跨膜运输，增加有效生物利用度。氟原子所具有的强电负性，能使配体与靶标之间不再有阻隔，增加亲和性，使得药理活性也有很大提高。此外，因为碳-氟键有很好的强度，一般状态很稳定，也辅助了药物分子的稳定程度[8]。因此，在代谢不稳定易断裂的碳-氢位点，用氟原子取代反应代替之，能够有效地改善药物的药代动力学特性。防止有效基团被氧化，促进化合物的稳定性，延长药效。

2. 喹诺酮类药物概述及其结构修饰

在对氟喹诺酮类药物的结构设计与合成中，可以进行不同的性质筛选，拥有不同药理活性的化合物，逐渐分类，在不同临床条件下进行使用[9]，其逐渐发展形成畅销于临床治疗的药物。

对于稠环氟喹诺酮的修饰方法。Salah 等通过微波协助完成 Cadogan 反应合成稠环喹诺酮，其目标产物表现出极好的体外抗菌活性。

C3 位修饰喹诺酮。以芳香醛酰胺类对 3 位进行修饰，以环丙沙星和氧氟沙星为起始原料经肼解、缩合获得 C-3 酰胺类系列化合物[10]。其中大部分环丙沙星类衍生物表现出较强的体外抗菌活性，尤其是香草醛环丙酰胺的广谱抗菌特性比氧氟沙星要强，与环丙沙星不相上下。

C7 位修饰喹诺酮。C7 位取代基对喹诺酮类化合物的抗菌谱及抗菌活性均有显著影响，C7 位引入碱性杂环，并使其杂环上的氮被烯基衍生物代替会提高抗菌活性，并能大幅提高对抗革兰氏阳性菌的活性。

3. 盐酸环丙沙星的稳定性研究

3.1. 环丙沙星概述

环丙沙星为合成的第三代喹诺酮类抗菌药物。作为广谱抗菌药，有良好的杀菌效果，几乎对所有细菌的抗菌活性比诺氟沙星还要强 2~4 倍。其作为新型广谱抗菌药，具有良好亲和性以及通透性，能维持较高的血药浓度，毒性低，不良反应相对较少，不管使用方法也不易产生耐药性，拥有很好的扩散作用。此药口服易吸收，肌注效果更佳，杀菌力强而迅速。

3.2. 盐酸环丙沙星口服液的制备

通过对主成分比例和药用辅料的筛选，选取乳酸环丙沙星原料药为主药，选择盐酸、焦亚硫酸钠、苯甲酸钠和乙二胺四乙酸二钠为药用辅料。

通过筛选可知：10% 盐酸环丙沙星口服液

乳酸环丙沙星(主药)：10 g

1 mol/L 盐酸：3 mL

苯甲酸钠：1 g

焦亚硫酸钠：0.3 g

乙二胺四乙酸二钠：0.02 g

加纯化水至 100 mL

在 20 mL 纯化水(80℃)中，依次加入 0.3 g 焦亚硫酸钠、0.02 g 乙二胺四乙酸二钠以及 10 g 乳酸环丙沙星，搅拌至溶解，待温度降至 50℃，继续搅拌溶解，加 3 mL 1 mol/L 盐酸，加纯化水至 100 mL。

3.3. 盐酸环丙沙星的稳定性试验

盐酸环丙沙星口服液的影响因素试验与加速试验结果见表 1 和表 2。

Table 1. 20191101 batch of ciprofloxacin hydrochloride influencing factors test results

表 1. 20191101 批次盐酸环丙沙星影响因素试验检测结果

批号	影响因素天数	试验条件	检测结果			
			性状	澄清度	含量	
20191101	0 天	常温	淡黄色澄清液体	符合规定	101.10%	
		高温 40℃	淡黄色澄清液体	符合规定	101.08%	
		高温 60℃	淡黄色澄清液体	符合规定	101.04%	
	5 天	高湿 75%	淡黄色澄清液体	符合规定	101.06%	
		高湿 92.5%	淡黄色澄清液体	符合规定	101.07%	
		强光	淡黄色澄清液体	符合规定	101.05%	
	10 天	高温 40℃	淡黄色澄清液体	符合规定	101.06%	
		高温 60℃	淡黄色澄清液体	符合规定	101.02%	
		高湿 75%	淡黄色澄清液体	符合规定	101.04%	
			高湿 92.5%	淡黄色澄清液体	符合规定	101.04%
			强光	淡黄色澄清液体	符合规定	101.01%

Table 2. Accelerated test results of three batches of ciprofloxacin hydrochloride
表 2. 三批次盐酸环丙沙星加速试验结果

批号	检测项目 试验 条件 加速(月)	0月		1月		2月		3月		6月	
		常温	高温 40℃	高湿 75%	高温 40℃	高湿 75%	高温 40℃	高湿 75%	高温 40℃	高湿 75%	
20191101	性状	淡黄色澄 清液体	淡黄色澄 清液体	淡黄色澄 清液体	淡黄色澄 清液体	淡黄色澄 清液体	淡黄色澄 清液体	淡黄色澄 清液体	淡黄色澄 清液体	淡黄色澄 清液体	淡黄色澄 清液体
	澄清度	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
	含量	101.11%	101.04%	101.09%	101.02%	101.05%	100.98%	101.52%	100.58%	100.76%	
20191102	性状	淡黄色澄 清液体	淡黄色澄 清液体	淡黄色澄 清液体	淡黄色澄 清液体	淡黄色澄 清液体	淡黄色澄 清液体	淡黄色澄 清液体	淡黄色澄 清液体	淡黄色澄 清液体	淡黄色澄 清液体
	澄清度	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
	含量	100.09%	100.02%	100.08%	100.03%	100.13%	100.05%	100.11%	100.08%	100.13%	
20191103	性状	淡黄色澄 清液体	淡黄色澄 清液体	淡黄色澄 清液体	淡黄色澄 清液体	淡黄色澄 清液体	淡黄色澄 清液体	淡黄色澄 清液体	淡黄色澄 清液体	淡黄色澄 清液体	淡黄色澄 清液体
	澄清度	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
	含量	103.95%	103.92%	103.95%	103.92%	103.93%	103.92%	103.95%	103.96%	101.95%	

通过影响因素与加速试验结果说明：位于在强光条件下，本品的含量略有下降，颜色和澄清度无明显变化。通过这一现象表明该产品对光不敏感。其次，在高湿度环境下，本品的含量略有下降，表明湿度对该产品有部分影响，贮藏时应注意干燥环境的维持。最后，在高温条件下，本品的含量有所下降，颜色和澄清度无明显变化。在 60℃ 的条件下含量进一步降低，颜色和澄清度无明显变化，以此确定表明该产品对高温更敏感，温度越高，影响因素越大，在储存过程中应避免形成高温条件，尽量保持阴凉通风。

4. 讨论

含氟药物及其衍生物种类繁多，结构复杂，需要各类筛选。随着含氟药物的大力推广，不同的含氟药物合成方法路线推陈出新，以及更多的药理活性产物通过不同结构修饰产生，不论其类结构多么复杂，在处理各类修饰与改造的过程中能开发出更多目的药物，增加了药物的可选择性。

5. 结论

1) 氟原子的化学性质决定了其具有很强的电负性，因此在化合物的基团或侧链中引入氟原子，将会直接改变目标物的酸碱性，进而影响药物稳定性。尽可能多采用衍生化方法，以便将其更广泛地应用于饲料生产、制药等领域。

2) 通过对主成分比例和药用辅料的筛选，选取乳酸环丙沙星原料药为主药，选择盐酸、焦亚硫酸钠、苯甲酸钠和乙二胺四乙酸二钠为药用辅料，确定了盐酸环丙沙星口服液的配方。

3) 以药物制剂稳定性的相关指导原则为基础，对盐酸环丙沙星口服液设计了稳定性考察试验，其结果表明盐酸环丙沙星口服液稳定性较好，符合制剂要求。由于其对光和热敏感的物理特性，故保存时需避免直接光照和高温高湿环境。

参考文献

- [1] Pereira, S., Henriques, A. and Pinho, M. (2007) Role of PBP1 in Cell Division of *Staphylococcus aureus*. *Bacteriology*, **189**, 3526-3533. <https://doi.org/10.1128/JB.00044-07>

-
- [2] Korsak, D., Markiewicz, Z., Gutkind, G.O., *et al.* (2010) Identification of the Full Set of *Listeria Monocytogenes* Penicillin-Binding Proteins and Characterization of PBP2. *BMC Micro Biology*, **10**, 240-253. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-10-239>
- [3] Jacobs, M.R. (2008) Antimicrobial-Resistant *Streptococcus Pneumoniae*: Trends and Management. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, **6**, 629-635. <https://doi.org/10.1586/14787210.6.5.619>
- [4] Izdebski, R., Rutschmann, J., Fiett, J., *et al.* (2018) Highly Variable Penicillin Resistance Determinants PBP 2x, PBP 2b, and PBP 1a in Isolates of Two *Streptococcus Pneumoniae* Clonal Groups, Poland^{23F}-16 and Poland^{6B}-20. *Antimicrob Agents Chemother*, **52**, 1025-1029. <https://doi.org/10.1128/AAC.01082-07>
- [5] Guo, Q., Feng, L.S., *et al.* (2017) Synthesis and *in Vitro* Antibacterial Activity of Fluoroquinolone Derivatives Containing 3-(N'-alkoxycarbamimidoyl)-4-(alkoxyimino) Pyrrolidines. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **45**, 549-550. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.08.050>
- [6] Darvesh, S., *et al.* (2008) Carbamates with Differential Mechanism of Inhibition toward Acetylcholinesterase and Butyrylcholinesterase. *Journal of Medicinal Chemistry*, **51**, 4200-4212. <https://doi.org/10.1021/jm8002075>
- [7] Hughes, B. (2010) Daniel Vasella. *Nature Reviews Drug Discovery*, **9**, 98. <https://doi.org/10.1038/nrd3110>
- [8] Marcusson, L.L., Fridodt-Miller, N. and Hughes, D. (2009) Interplay in the Selection of Fluoro Quinolone Resistance and Bacterial Fitness. *Plospathogens*, **5**, 60-62. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000541>
- [9] Huang, X.G., Chen, D.L., *et al.* (2009) The Synthesis and Biological Evaluation of a Novel Series of C7 Non-Basic Substituted Fluoroquinolones as Antibacterial Agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **19**, 4330-4332. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.06.006>
- [10] 胡国强, 张忠泉, 等. 氟喹诺酮 C-3 酰胺的合成与抗菌活性[J]. 中国药理学杂志, 2010, 45(11): 867-870.