

甾体与萜类的结构修饰以及三嗪类药物稳定性研究

焦 润

天津农学院, 天津

Email: eric_jr123@126.com

收稿日期: 2021年5月25日; 录用日期: 2021年6月28日; 发布日期: 2021年7月5日

摘 要

甾体与萜类以及三嗪类药物一般都具有比较复杂的结构,为增大其利用率,从而可以对其进行结构改造,来利用其产物的药理活性进行研究。以此类的活性化合物为母体,再对其结构修饰,从而能获得具有更高活性以及低毒性的化合物。另一方面,对三嗪类药地克珠利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。

关键词

甾体类, 结构修饰, 药理活性, 稳定性

The Structural Modification of Steroids and Terpenes and the Stability of Triazines

Run Jiao

Tianjin Agricultural University, Tianjin

Email: eric_jr123@126.com

Received: May 25th, 2021; accepted: Jun. 28th, 2021; published: Jul. 5th, 2021

Abstract

Steroids, terpenes, and triazine drugs generally have relatively complex structures. In order to increase their utilization, they can be structurally modified to use the pharmacological activities of their products for research. Using this type of active compound as a parent and then modifying its structure, a compound with higher activity and low toxicity can be obtained. On the other hand, make the prescription screening and preparation of the triazine drug diclazuril oral liquid, and then re-

lated stability tests on it, in order to explore the stability and evaluation of the drug formulation.

Keywords

Steroids, Structural Modification, Pharmacological Activity, 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. 引言

以天然产物为起点,建立分子多样性和结构复杂性的“类天然产物”化合物库已成为一种必然趋势。传统的有机合成化学是以完成天然产物的定向合成为唯一目的,化学合成存在路线长、收率低、操作复杂等问题。本研究的目的及意义在于进行甾体与萜类的结构修饰,并获得目的化合物,并且对三嗪类药物的稳定性进行研究。

2. 甾体类化合物概述

甾体类化合物广泛存在于自然界中,例如谷甾醇、胆甾醇、豆甾醇、麦角甾醇等,其结构互不相同,活性特点各有千秋,而且存在形式也比较冗杂。经过一系列研究证明,甾体类的药理活性应用范围很广。甾体类在医药领域的贡献很大,如抗炎、抗过敏、抗肿瘤和免疫调节等方面。针对以上特性,借助甾体骨架的特殊结构,对甾体化合物的母体基团进行结构修饰,从中筛选出具有较高活性或其它特殊活性的化合物,此类研究也是作为近些年甾体类化学研究的突破口。

2.1. 甾体化合物结构改造方法

当前,对于甾体结构的改造修饰主要从以下几个方面开始。首先是针对于A环的改造,包括A环芳构化、引入1-烯、引入1,4-双烯、引入2 α -甲基、引入杂原子、3位引入酸性基团等;接下来是针对于B环的改造,包括形成6-氮杂类化合物、加入6 α -甲基、形成7元环内酯、引入卤素原子等;C17位改性,如16,17位形成杂环结构、17位形成螺环内酯结构、D环氮杂化、氧杂化等。

2.2. 薯蓣皂苷类结构、结构修饰、药理活性及应用范围

薯蓣皂苷元又被称为皂素,是一种存在于自然界的代表性甾体化合物。植物中以游离的形式存在的薯蓣皂苷元很少,一般形成于结合不同的糖苷而组成各种结构不同的皂苷类化合物,以复合体为主要存在形式。^[1]

薯蓣皂苷元的重要用途就是作为合成肾上腺素、性激素、孕激素和蛋白质同化激素等四大类甾体激素的主要原料。现在大约有400多种药物是利用薯蓣皂苷为原料或中间体^[2],通过衍生化合成而制得。

2.3. 胆甾醇类结构修饰及药理活性

胆甾醇,俗称胆固醇,是一种动物甾醇类。通用化学名为胆甾5-烯-3 β -醇,化学式为C₂₇H₄₆O,溶解性和脂肪相似。^[3]由于胆甾醇资源的欠缺,运用胆甾醇转化ADD在实际工业化应用中不多,现在一般都采用薯蓣皂苷元和豆甾醇。

崔建国以豆甾醇、胆甾醇为原料,设计合成了6个具有类似结构的多羟基甾醇,并以胃癌(MGC)、宫颈

癌(HELA)细胞为靶点,研究了他们的结构与抗肿瘤细胞活性间的作用关系。结果发现此类化合物的细胞毒活性与其分子中的双键存在重要关系,当甾环或支链中双键被饱和后,其细胞毒活性均明显降低很多[4]。

对胆甾醇为原料进行结构改造修饰的另一条途径是氧化。通过药理学实验表明,大多数胆甾醇氧化衍生物在动脉粥样硬化的发生和转归中具有重要的作用。

3. 二倍半萜类化合物及其药理活性

二倍半萜类化合物是海洋生物萜类天然产物中的一个大类。这类产物主要以海绵及其附生菌类的次代谢产物而存在。具有良好的抗病毒、抗感染及抗肿瘤活性,因此便成为海洋新药研发中一类非常重要的化合物。[5]又因为其拥有独特的四环或五环甚至多环结构及较多的含氧官能团,所以更加引起了药物合成领域的新路线开发及结构改造的研究兴趣。

据资料显示 Rueda 等[6]分离得到了 scalarane 骨架上 19、20 位为异呋喃环结构的化合物 furoscalarol,研究表明其具有较好的生物活性,对 P-388、Schabel、A-549、HT-29、MEL-28 等 5 种细胞显示了较强的细胞毒性,ED₅₀ 为 1~5 μg/mL。之后,从海洋产物中成功分离鉴定出一系列海洋天然化合物 C2-5 [7],其中化合物 C4 对小鼠白血病细胞株 P388 显示了一定的活性[8],化合物 C2 可以使生物体产生拒食作用。

4. 三嗪类药物稳定性研究

4.1. 三嗪类药物概述

三嗪一般指含 3 个氮原子的六元杂环化合物,主要有三种同分异构体,即 1,2,3-三嗪;1,3,5-均三嗪;1,3,4-三嗪。而很大一部分三嗪类药物属于抗球虫药物。球虫病是家禽等易感病群体,可以导致家禽肉和蛋质量严重下降。球虫在小肠内成倍增殖会降低动物体采食量和饲料中养分的吸收率,并造成动物体脱水和血液损失的严重现象。[9]球虫病是由单细胞寄生虫 Eimeria(艾美耳)引起的。

抗球虫药中,三嗪类的代表药是地克珠利和妥曲珠利。

地克珠利:又名氯嗪苯乙氧,抗球虫效果优于作用于第一代裂殖体的聚醚类药物和其它抗球虫药物,具备高效低毒特点。主要不足之处是半衰期短,需要连续给药,但又易产生耐药性。[10]若加入部分中药进行配伍使用将得到更好效果。

妥曲珠利:又称甲苯三嗪酮、百球清。本品拥有较广抗球虫谱,可作用于球虫发育的多个阶段,对耐其它类球虫药的球虫也有较好的作用,且毒性较低,用十倍剂量时被给药动物仍无明显不良反应,拥有较高安全性。在仔鸡可食性组织中残留时间很长,注意休药期的控制。不足之处是其连续用药易产生耐药性。

4.2. 地克珠利口服液的制备

通过对主成分比例和药用辅料的筛选,选取地克珠利原料药为主药,选择吐温-80、三乙醇胺和聚乙二醇-400 为药用辅料。

通过筛选可知:10%地克珠利口服液(100 mL/瓶)

地克珠利(主药): 1.04 g

吐温-80: 1.04 g

三乙醇胺: 6 mL

加聚乙二醇-400 至 100 mL

在聚乙二醇 80 mL 中加吐温-80,地克珠利于 95℃水浴锅中搅拌均匀,加三乙醇胺搅拌至溶解,用

聚乙二醇-400 定容至 100 mL。

4.3. 地克珠利口服液稳定性研究

地克珠利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. Test results of factors affecting the 20191010 batch of diclazuril

表 1. 20191010 批次地克珠利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	有关物质	标示含量
20191010	0 天	常温	无色澄清液体	符合规定	0.02%	102.07%
		高温 40℃	无色澄清液体	符合规定	0.04%	102.11%
		高温 60℃	无色澄清液体	符合规定	0.08%	102.06%
	5 天	高湿 75%	无色澄清液体	符合规定	0.03%	102.08%
		高湿 92.5%	无色澄清液体	符合规定	0.03%	102.05%
		强光	无色澄清液体	符合规定	0.05%	102.04%
	10 天	高温 40℃	无色澄清液体	符合规定	0.04%	102.09%
		高温 60℃	无色澄清液体	符合规定	0.06%	102.05%
		高湿 75%	无色澄清液体	符合规定	0.03%	102.07%
		高湿 92.5%	无色澄清液体	符合规定	0.02%	102.05%
		强光	无色澄清液体	符合规定	0.04%	102.03%

Table 2. Accelerated test results of three batches of diclazuril

表 2. 三批次地克珠利加速试验结果

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%							
20191020	性状	无色澄清液体									
	澄清度	符合规定									
	有关物质(%)	0.03	0.08	0.04	0.10	0	0.16	0	0.22	0.15	
	含量(%)	102.12	102.02	102.10	102.02	102.05	101.93	102.06	101.56	101.82	
20191021	性状	无色澄清液体									
	澄清度	符合规定									
	有关物质(%)	0.02	0.07	0.04	0.18	0	0	0	0	0	
	含量(%)	102.11	102.04	102.08	101.87	102.12	102.07	102.13	102.08	102.10	
20191022	性状	无色澄清液体									
	澄清度	符合规定									
	有关物质(%)	0.02	0.05	0.03	0.06	0	0	0	0	0	
	含量(%)	101.97	101.93	101.95	101.92	101.95	101.94	101.98	101.95	101.97	

通过影响因素与加速试验结果说明：首先，在强光条件下，本品的含量略有降低，颜色和澄清度无明显变化。这也表明该产品对光不敏感。其次，在高湿度环境下，本品的含量有所下降，表明湿度对该产品有影响，贮藏时应注意选择干燥环境。最后，在高温条件下，本品的含量有所降低，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高温条件。

5. 讨论

甾体类及萜类因为其种类繁多，结构复杂，需要各类筛选。随着甾体类及二倍半萜类的研究愈加深入，甾体类的合成方法路线更加优化，以及更多的药理活性通过鉴定被发现，二倍半萜类结构复杂性，进行各类修饰与改造能开辟出更多合成路线及药理活性，将会更高效的获得所需的化合物。

三嗪类药物在预防和治疗禽类寄生虫方面有很好效果，利用这个特性可以多研发一些不同制剂，以改进其不足之处，使得药物发挥最大作用效果，广泛推广于实践生产中。

6. 结论

1) 甾体类及萜类结构进行直接改造的形式错综复杂，以形成酯类、醚类等进而增加其水溶性的程度，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，选取地克珠利原料药为主药，选择吐温-80、三乙醇胺和聚乙二醇-400 为药用辅料。确定了地克珠利口服液的配方。

3) 以药物制剂稳定性的相关指导原则为基础，对地克珠利口服液设计了稳定性考察试验，其结果表明地克珠利口服液稳定性较好，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] 陈战国, 等. 利用薯蓣皂苷元完整骨架合成新的含磺胺氮丙啶结构的甾体皂苷元[J]. 陕西师范大学学报(自然科学版), 2011, 39(2): 41-44+49.
- [2] 李辉, 倪晋仁. 薯蓣皂苷元的研究进展[J]. 精细化工, 2010, 27(1): 60-65.
- [3] 傅微微, 吴亚克, 范举正. 抗肿瘤薯蓣皂苷元衍生物的设计与合成[J]. 华西药学杂志, 2010, 25(6): 658-663.
- [4] 张晓佳, 崔建国, 李莹, 陈思静. 具有生理活性甾体萜类化合物的研究进展[J]. 有机化学, 2010, 30(5): 655-661.
- [5] De Giulio, A., De Rosa, S., Vincenzo, D., et al. (1989) Terpenoids from the North Adriatic Sponge *Spongia officinalis*. *Journal of Natural Products*, **52**, 1258-1262. <https://doi.org/10.1021/np50066a010>
- [6] Rueda, A., Zubía, E., Ortega, M.J., et al. (1997) New Cytotoxic Metabolites from the Sponge *Cacospongia scalaris*. *The Journal of Organic Chemistry*, **62**, 1481-1485. <https://doi.org/10.1021/jo961975y>
- [7] Tsoukatou, M., Siapi, H., Vagias, C., et al. (2017) New Sesterterpene Metabolites from the Mediterranean Sponge *Cacospongia scalaris*. *Journal of Natural Products*, **66**, 444-446. <https://doi.org/10.1021/np020471u>
- [8] Qiu, Y., Deng, Z.W., Pei, Y.H., et al. (2004) Sesterterpenoids from the Marine Sponge *Hyrtios erectus*. *Journal of Natural Products* **67**, 921-924. <https://doi.org/10.1021/np030457x>
- [9] Pettit, G.R., Tan, R., Melody, N., et al. (1998) Antineoplastic Agents. 397: Isolation and Structure of Sesterstatins 4 and 5 from *Hyrtios Erecta* (the Republic of Maldives). *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **8**, 2093-2098. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(98\)00373-4](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(98)00373-4)
- [10] Tsukamoto, S., Miura, S., van Soest, R.W.M., et al. (2013) Three New Cytotoxic Sesterterpenes from a Marine Sponge *Spongia* sp. *Journal of Natural Products*, **66**, 438-440. <https://doi.org/10.1021/np020497l>