

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C08B 37/16 (2006.01)

A61K 31/715 (2006.01)

C07H 1/06 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 00815636.0

[45] 授权公告日 2007 年 3 月 7 日

[11] 授权公告号 CN 1303107C

[22] 申请日 2000.11.9 [21] 申请号 00815636.0

[30] 优先权

[32] 1999.11.12 [33] US [31] 60/164,949

[86] 国际申请 PCT/US2000/042064 2000.11.9

[87] 国际公布 WO2001/036490 英 2001.5.25

[85] 进入国家阶段日期 2002.5.13

[73] 专利权人 皮萨及皮萨有限公司

地址 美国马里兰州

[72] 发明人 约瑟夫·皮萨

[56] 参考文献

US5698535A 1997.12.16

US4746734A 1988.5.24

US5831081A 1998.11.3

US4933948A 1990.6.12

US5472954A 1995.12.5

审查员 高志纯

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 陈剑华

权利要求书 2 页 说明书 10 页

[54] 发明名称

β -环糊精的部分甲醚化产物和相关化合物的
结晶混合物

[57] 摘要

可将在弱碱条件下合成的环糊精衍生物的某些混合物分离成易于结晶的混合物和具有类似组成、仍维持无定形状态的混合物。从而，可从一个反应产物中获得结晶形成分和/或无定形成分的特殊的优点。该产物的结晶形成分和无定形成分都具有良好的形成包含配合物的能力。

1. 一种组合物，它为母体环糊精的部分醚化产物的混合物，该混合物含有结晶形成分和无定形成分，其中，结晶形成分由母体环糊精的部分醚化产物的混合物组成，其中取代母体环糊精的羟基的醚取代基的总数小于葡萄糖残基数的2倍。

2. 如权利要求1所述的组合物，其特征在于，所述母体环糊精是 β -环糊精，其中在环糊精分子上取代羟基的醚取代基不超过13个。

3. 如权利要求2所述的组合物，其特征在于，所述醚部分是甲基醚。

4. 如权利要求1所述的组合物，其特征在于，母体环糊精上取代羟基的醚部分是甲基醚。

5. 如权利要求4所述的组合物，其特征在于，所述母体环糊精是 β -环糊精。

6. 如权利要求1所述的组合物，其特征在于，所述环糊精的醚形成包含配合物。

7. 如权利要求6所述的组合物，其特征在于，所述环糊精的醚与药物形成包含配合物。

8. 如权利要求6所述的组合物，其特征在于，所述环糊精的醚与农用化学品形成包含配合物。

9. 如权利要求6所述的组合物，其特征在于，所述环糊精的醚与催化剂形成包含配合物。

10. 如权利要求6所述的组合物，其特征在于，所述环糊精的醚与染料形成包含配合物。

11. 一种组合物，它含有母体环糊精的部分醚化产物的混合物的结晶形成分，其中，醚取代基的总数小于葡萄糖残基数的2倍。

12. 如权利要求11所述的组合物，其特征在于，所述环糊精的醚形成了包含配合物。

13. 如权利要求12所述的组合物，其特征在于，所述环糊精的醚与药物形成包含配合物。

14. 如权利要求12所述的组合物，其特征在于，所述环糊精的醚与农用化学品形成包含配合物。

15. 如权利要求 12 所述的组合物, 其特征在于, 所述环糊精的醚与催化剂形成包含配合物。

16. 如权利要求 12 所述的组合物, 其特征在于, 所述环糊精的醚与染料形成包含配合物。

β -环糊精的部分甲醚化产物和相关化合物的结晶混合物

相关申请的参考

本申请要求 1999 年 11 月 12 日提交的临时专利申请 60/164949 的优先权。

技术领域

本发明涉及能结晶的环糊精的部分醚化产物的混合物，以及使用这些混合物使其它化合物增溶和稳定化。

背景技术

环糊精是一组由 α -、 β -和 γ -环糊精(称为母体环糊精)组成的或从其衍生的化合物。 α -、 β -和 γ -环糊精分别是由 6、7 或 8 个葡萄糖残基通过 1-4 α 糖苷键相连形成的大环的结晶寡糖。环糊精能在它们的大环中包含其它化合物。在这过程中没有形成任何化学键，将此过程称为包合配合物的形成。环糊精起主体的作用，而将它所包含的化合物称为客体。已使用由环糊精形成的包合配合物来使客体如药物、化妆品和个人护理产品的成分、染料、农用化学品和无机微粒增溶和稳定化。

为了增强母体环糊精形成包合配合物的能力，必须将其转化成衍生物。环糊精的各葡萄糖残基有一个伯羟基(OH-6)和两个仲羟基(OH-2 和 OH-3)可被取代(如，被转化成醚)。由这种反应获得的最终产物可以是化学上不同的环糊精衍生物，或者是其成分是部分被醚化的取代基数量和位置不同的环糊精的混合物。

已知的环糊精衍生物的混合物以稳定、非结晶(即无定形)的形式存在。在强碱条件下合成的环糊精的部分甲醚化产物提供了广泛使用的无定形混合物(美国专利 5710268，世界知识产权组织 94/02516，美国专利 4746734，德国专利 294267)。可在碱度非常低(最小有效碱度)的条件下合成含有环糊精的部分甲基化衍生物的物质(参见美国专利 5681828，美国专利 5935941，美国专利 6001821，世界知识产权组织 92/22630)。后一类混合物的成分的数量相对较少，以仲羟基的取代为主。尽管如此，由此制得的混合物仍然以无定形状态存在。环糊精的部分 2-羟基丙醚化产物的无定形混合物(美国专利 5096893，美国专利 4870060)属于此类混合物，它在强到中等强度的碱度条件下制得。

许多在化学上独立的(和结晶的)环糊精衍生物是已知的(A.R.Khan 等人, Chemical Reviews, 98, 1977-1996, 1998; A.R.Hedges, Chemical Reviews, 98, 2035-2044, 1998)。有重要应用价值的包括工业上使用酶反应制得的麦芽糖基 β -环糊精(美国专利 4931389)、在强碱介质中在钡盐的存在下制得的七(2,6-二-O-甲基)- β -环糊精(美国专利 4452211)。从大量的采用不适合于大规模生产的方法研制得到的化合物中,可以知道 β -环糊精几种化学上独立的和结晶的甲醚化产物和 2-羟基丙醚化产物(K.Takeo 等人, Die Stärke, 28, 226-227, 1976; K.Takeo 等人, Carbohydrate Research, 187, 203-221, 1989; C.T.Rao 等人, Journal of Organic Chemistry, 56, 1327-1329, 1991; J.Jindrich 等人, Carbohydrate Research, 266, 75-80, 1995)。据认为这些特殊的化合物的结晶性依赖于它们以分离的不同的实体形式而非混合物的形式存在。并没有考虑可容纳大量的本文所述类型的环糊精衍生物的晶格存在的可能性。

在制备水溶性环糊精衍生物后,必须将其从水溶性的副产物即无机盐和小分子量有机化合物中分离出来。可采用基于扩散的方法、使用离子交换树脂的去矿化作用或者使用有机溶剂进行的沉淀作用进行上述分离(A.R.Hedges, Chemical Review, 98, 2035-2044, 1998)。在基于扩散的方法中,使产物和副产物的水溶液与半透膜接触,根据半透膜的生产方法,该半透膜仅允许小于产物的分子扩散通过。膜的另一侧与水接触,或至少被水覆盖。副产物的较小分子渗透过膜,流到水的那一侧,在那它们的浓度较低。水分子遵从相同的物理原理,以相反的方向流动。水流导致不希望的所需产物的稀释,但通过在产物/副产物侧增加压力可防止这种流动,乃至使水倒流。在透析过程中(如在实验室中所使用的那样),膜产物/副产物侧的压力不足以完全防止水流过膜到达所需产物这一侧。使压力足够大以防止该流动乃至使水倒流的坚固的设备通常称为反渗透设备。美国专利 5831081 中公开了使用反渗透设备从环糊精衍生物中除去特殊的副产物(但不除去)。

发明内容

本发明提供制备可分离成结晶和非晶(无定形)成分的环糊精衍生物的某些混合物的方法。结晶并不会导致单个化合物的分离。相反,结晶和非晶成分都保持为超过 1 种化合物的混合物。结晶形和无定形状态各具有不同的和明显的优点。本发明可从一个反应产物获得具有两种状态的优点的组合物。本文所提供的数据显示,结晶形和无定形状态两者的成分中每个环糊精残基可能具有类似的取代基数量;而

取代的位置对于决定具体的环糊精产物的结晶特性才是关键性的。

本发明提供含有母体环糊精的部分醚化产物的混合物的物质的组合物，该混合物含有含结晶成分和无定形成分，其中，结晶成分由醚取代基的总量少于葡萄糖残基两倍的环糊精组成。从中可能获得含有环糊精的部分醚化产物混合物的结晶成分。这些结晶环糊精可与活性试剂如药物、农用化学品、反应试剂、化妆品、染料和催化剂形成新的有用的包合配合物。

在一个实施例中，本发明提供一种组合物，它为母体环糊精的部分醚化产物的混合物，该混合物含有结晶形成分和无定形成分，其中，结晶形成分由母体环糊精的部分醚化产物的混合物组成，其中取代母体环糊精的羟基的醚取代基的总数小于葡萄糖残基数的2倍。

在另一实施例中，本发明提供一种组合物，它含有母体环糊精的部分醚化产物的混合物的结晶形成分，其中，醚取代基的总数小于葡萄糖残基数的2倍。

具体实施方式

在使用氢氧化钙(即最小有效碱度的碱)以及低温的条件下使 β -活化剂甲基化的过程中，观察到晶体开始从产物的浓溶液中分离出来。由此获得的晶相在单晶中含有多种化学上独立的化合物；其它方面，这些化合物在每分子甲基化数量上不同。这使得本发明的物质的组合物与现有技术的组合物不同，在现有的组合物中，单晶相的存在是与化学个性相关连的。使用这些晶体作为晶种，可使在最小有效碱度的条件下制备的 β -环糊精的部分甲醚化产物的其它混合物结晶。最终以非常低的产率从 α -和 γ -环糊精的相应衍生物和 β -环糊精的部分羟基丙醚化产物、 β -环糊精的部分羧甲基醚化产物与 β -环糊精的部分乙醚化产物的类似混合物中获得晶相。在所有这些包括 β -环糊精的部分甲醚化产物在内的情况中，反应产物含有结晶和无定形相两者。

可将本发明环糊精的部分甲醚化产物的结晶混合物制成在总取代度、结晶的容易程度、在水中的溶解度和在形成包合配合物中作为主体的能力不同的形式。本发明物质的组合物的非晶成分也可在取代和它们作为主体的能力上作改变。

目前使用的大多数的环糊精衍生物是无定形混合物。从使用者的角度看，混合物的无定形特征的主要优点是这种特征赋予了它的包合配合物高的溶解度。混合物的无定形状态的主要缺点是环糊精成分的不利特征在给定时间完全显现。被高度取代的环糊精的部分甲醚化产物和部分羟基丙醚化产物的无定形混合物成分是吸水性的。这总会导致整个混合物具有粘性与难以储存和机械加工。另一缺点

是几乎普遍地认为“结晶”是纯净的意思，而“无定形”的意思则相反。

从生产者的角度看，无定形状态需要粗反应产物必须达到最终产物所要求的所有的纯度标准。没有哪种纯化无定形组合物的方法能够充分满足有效进行大规模生产的成本。另一方面，可对结晶物质进行价格低廉的重结晶，直到获得所需的纯度。重结晶的有效性得到管理机构的很好承认(以药用级的葡萄糖和蔗糖的生产为例)。

实施例 1 描述了一种使用氢氧化钙制备环糊精的部分甲醚化产物结晶的方法。结果显示，该混合物的结晶成分的甲基化水平并不与留在母液中的无定形成分的每分子甲基数有很大的不同。该纯化的 β -环糊精的部分甲醚化产物的多成分混合物所表现的容易和快速结晶，表明其成分是同晶形的。实施例 1 还显示，可使用反渗透设备来有效分离产物。

实施例 2 显示，可从环糊精的许多反应产物中分离出晶相。使用除氢氧化钙外的弱碱制得的 β -环糊精的甲基化产物也可用在组合物中，以提供结晶产物，虽然其产率较低。实施例 2 的结果也显示，大量的额外因素影响了该混合物的结晶成分的产率。当使用较低的反应温度和较少的烷基化剂时，结晶成分的产率有所改善。由于这些因素减少了反应产物中存在的化学上独立的化合物的数量和种类，因此认为它们影响了结晶潜力。令人惊讶的是，烷基化剂间存在差异，使用硫酸二甲酯比使用甲基碘获得更高的产率。当在反应混合物中加入钡离子时结晶成分的产率提高。发现 β -环糊精的部分甲醚化产物比 α -和 γ -环糊精的部分甲醚化产物结晶得更好。取代基大小的变化(如，从较小的甲基到较大的乙基、羧甲基、2-羟丙基)也使衍生物形成晶体的能力下降。当使用 2-羟丙基进行实验时，在所获得的晶体中仅检测到每个环糊精残基有两个或两个以下羟丙基的成分。

实施例 3 的结果证明了晶相成分的结构，并描述了它的一些特性。 β -环糊精的甲基化产物的单晶体长得足够大，足以满足所有需要的分析。该晶体含有 17% 的结晶水。对这种晶体的取代模式的分析(J.Reuben, Carbohydrate Research, 1986, 157, 201-213 和其中的参考文献)揭示，仅发生的甲基化是在 OH-2 羟基上的甲基化，而且不是所有的 2-羟基都被甲基化。相同晶体的质谱证明，存在每分子有 1 到 7 个甲基的物质。这些结果证明，这种晶体由同晶形的 2-O-寡甲基 β -环糊精形成。通过叔丁醚的易于形成也从化学上证明了 OH-6 羟基没有被甲基化。可通过改变制备过程中使用的甲基化试剂的量改变结晶产物的每分子平均甲基数。该数

量的增加伴随着在水中的溶解度的增加。当大量增加甲基化试剂的量时,通过质谱可在晶相中检测到每分子有 7 个以上甲基的物质。实施例 3 的结果也显示,本发明组合物与现有技术的任何环糊精的部分甲醚化产物是不同的。在实施例 4 中表明,环糊精制品的部分甲醚化产物的结晶成分和无定形成分都是良好的增溶剂。与目前可获得的环糊精组合物相比,使用本发明的组合物可使本领域中常用作比较标准的氢化可的松更有效地增溶。氢化可的松增加了 β -环糊精的部分甲醚化产物结晶在水中的溶解度。实施例 4 还描述了可用于制备液体或固体药剂的方法。期望该方法可用于个人护理品和农用制剂的制备中。

实施例 5 的结果显示,含有环糊精的部分甲醚化产物的结晶混合物的毒性低,并且当用这种环糊精衍生物作为主体时,其客体的生物学活性不受影响。

实施例 1

β -环糊精的部分甲醚化产物结晶的制备

将刚从氢氧化钙(23.9g)制得的氧化钙加到水(400ml)中,同时使其冷却。在搅拌的同时加入 β -环糊精水合物(80g),接着滴加硫酸二甲酯(27.8ml),这需要约 2 小时。继续在室温搅拌 4 天。然后用二氧化碳通入该仍旧是碱度的反应混合物中,使其达到饱和,直到混合物的 pH 降至 5-6。之后,使该悬浮液沸腾几分钟,排出二氧化碳和甲醇。冷却后,过滤掉悬浮的碳酸钙,用蒸馏水透析所获得的澄清的滤液。在这个具体的透析步骤中,半透膜产物/副产物侧的机械压力没有大到防止水流入的程度。不过,通过适度增加反压,仍可能使水的流入减少,而不妨碍钙盐的去除。使用装有标称分子量截留值为 3000D 的超滤薄膜的离心过滤设备也可能实现分离。虽然这个截留值高于产物的分子量,并且需要进行洗涤,但是仍能获得产物。结果,使用市售的设备,可适当地除去代表反应产物中存在的大多数副产物的钙盐(如甲基硫酸盐、硫酸盐、重碳酸盐和碳酸盐)。

可使用碳酸钠溶液进一步纯化产物的透析溶液,直到不再分离出碳酸钙。过滤该悬浮液,用去矿化离子交换树脂处理滤液,再过滤,真空中蒸发,得到 59.7g 白色物质。将此白色物质溶解在沸水(60ml)中,使其结晶。将由此获得的晶体以 1:1w/w(水:晶体)的比例重结晶,得到 25.06g 无色针状结晶。当将母液蒸干时获得 30.19g 白色物质。薄层层析的结果显示,该晶体与含有环糊精的部分醚化产物的母液在每分子含甲基数方面没有很大的不同。有趣的是,与其母液比,该晶体含

较少的 β -环糊精及其单甲基衍生物。该结晶成分和蒸发母液所获得的成分都不在200°C以下熔化。

实施例 2

从在最小有效碱度条件下制得的各种环糊精衍生物中分离结晶部分

将根据表 1 所述的条件制得的 β -环糊精的部分甲醚化产物(1g)溶解在处于沸腾水浴温度的水中(1ml)。如果在冷却后没有出现晶体,则在该溶液中接种实施例 1 获得的晶体。将其室温下放置 1 周后,收集晶体并称重。表 1 结果显示,当甲基化在较低反应温度下进行并且使用较少量的甲基化试剂时,晶体的产率提高。当部分蒸发母液时,获得额外的晶体。使用 Wacker Biochem 公司生产的商业非晶衍生物 β W7 M1.8 作为对照(β W7 M1.8 不是在最小有效碱度条件下制得)。使用氢氧化钙在室温下制得的羟丙基 β -环糊精混合物产生含有除原料 β -环糊精和单(2-羟丙基)- β -环糊精外还有二(2-羟丙基)- β -环糊精的结晶成分。这个结果由薄层层析确定。结晶成分中的环糊精上还可存在羧甲基取代基。这通过使用每摩尔葡萄糖残基 2 摩尔的氯乙酸和作为碱的氢氧化钙使 β -环糊精甲基化而达到。从产物中获得产率低的大晶体。通过在与制备表 1 中 P264 类似的条件下使用碘乙烷使 β -环糊精烷基化而获得部分乙醚化产物结晶。使用氢氧化钙制备了 α -和 γ -环糊精的甲基化产物。当如上述方法处理该产物时,在这些条件下,仅仅获得少量的细微颗粒,有可能是微晶。不能产生较大的晶体的原因可能是其非常高的水溶性的缘故。当使用甲醇-丙醇混合物时获得了晶体。该结晶过程缓慢发生。在所有的情况中,除了 β -环糊精的部分甲醚化产物晶体外,其余晶体的产率都很低。但是仍获得了一些晶体。当不使用最小有效碱度条件时,没有获得晶体。

表 1

 β -环糊精的部分甲醚化产物的制备和结晶度

制备	使用的碱	甲基化试剂 (每摩尔葡萄糖残基的摩尔数)	反应 温度 ¹	结晶成分 (%产物)
P264	氢氧化钙	硫酸二甲酯, 0.5 摩尔	低	55
P258	氢氧化钙	硫酸二甲酯, 1 摩尔	低	30
P414	氢氧化钙	硫酸二甲酯, 1 摩尔	升高	24
P164	氢氧化钙	碘代甲烷, 1 摩尔	升高	16
P165	氢氧化钙	碘代甲烷, 1.8 摩尔	升高	可忽略
P209	氢氧化钙 ²	碘代甲烷, 2 摩尔	升高	11
P162	氢氧化钙	碘代甲烷, 4 摩尔	升高	可忽略
P221	铝酸钠	硫酸二甲酯, 0.9 摩尔	升高	11
P241	硅酸钠	硫酸二甲酯, 0.9 摩尔	升高	3
P224	硅酸钠	硫酸二甲酯, 0.9 摩尔	升高	30
P240	硅酸钠	硫酸二甲酯, 0.9 摩尔	升高	7
β W7 M1.8	氢氧化钠	氯代甲烷, 2.8 摩尔	80°C	无

¹ 低反应温度指 0-20°C；升高的反应温度指反应混合物在回流条件下沸腾。

² 在反应混合物中加入氯化钡。

实施例 3

β -环糊精的部分甲醚化产物结晶的表征

室温将在 100°C 的真空中干燥除去结晶中所有水分的 P264(表 1)的结晶成分溶解在水中, 其浓度达到 15%, 在沸腾水浴的温度下, 它的溶解度超过 50%。如实施例 4 所示, P264 的结晶成分室温下在水中的适度溶解度并不是该组合物在合适的药物的存在下达到较高的总浓度的障碍。晶体在达到 200°C 的温度也不熔化。

当水解 P264 的单晶体时, 采用 ¹³C-N.M.R.检测, 仅在水解产物中检测到葡萄糖和 2-O-甲基葡萄糖(J.Reuben, Carbohydrate Research, 1986, 157, 201-213)。相同晶体的质谱(阳离子化模式的 FAB)证明了它们具有如下组成: 没有检测到 β -

环糊精；少于1%的分子具有1个甲基、3%的具有2个甲基、15%的具有3个甲基、41%的具有4个甲基、25%的具有5个甲基、11%的具有6个甲基、3%的具有7个甲基，少于1%的具有8个甲基。

也从化学上证明了 P264 中伯羟基(OH-6)上没有取代基。将 P264 的一份样品溶解在三氟乙酸中，并用异丁烯使其饱和。已知此反应将叔丁基引入伯羟基上。从此反应混合物中分离得到的产物确实含有叔丁基。

室温将在 100℃真空中干燥后的 P258 的结晶成分(表 1)溶解在水中，其浓度达到 29%；在沸腾水浴中它的溶解度超过 50%。晶体在达到 200℃的温度也不熔化。质谱(阳离子化模式的 FAB)显示，存在二甲基化的到十甲基化的物质，以 β -环糊精七甲基化物质存在的量最大。¹³C-N.M.R.数据显示大约有 76%的 OH-2 被转化成甲醚基(由 C-1 信号的强度算出)。

这些结果显示，本发明的组合物与目前已知的环糊精的部分甲醚化产物，不论是无定形的还是结晶形的，都存在明显的差异。由于本发明的物质的组合物中存在结晶态，并且可以从该组合物中获得含有该结晶态的相，所以本发明的组合物与所有先前所述的无定形物质不同。它在每分子甲基数和温度对在水中的溶解度的影响方面都与已知的每分子含 14 个甲基的七(2,6-二-O-甲基)- β -环糊精结晶不同(参见，Y.Kubota 等人，Carbohydrate Research, 192, 159-166, 1989)。

实施例 4

β -环糊精的部分甲醚化产物的增溶能力和它们在药剂制备中的应用

通过测定氢化可的松在 5%(w/w)所述环糊精衍生物水溶液中的溶解度，比较所述衍生物的增溶能力，测定时，不用加热使 P264 和 P258 的结晶成分干燥。结果列在表 2 中。

表 2

β-环糊精的各种衍生物的增溶能力

环糊精衍生物	氢化可的松的溶解度(mg/ml)
P264 的结晶成分	10.0
P258 的结晶成分	10.9
β-环糊精的羟丙基化物, 市售	5.1
β W7 M1.8, 市售	7.1
β-环糊精的七(二甲基)化物, 市售	8.8

在将过量的氢化可的松加到含有过量的 P264 结晶成分的水溶液系统的实验中研究可利用的 P264 的结晶成分的增溶能力的浓度极限。结果列在表 3 中, 这些结果显示, 在这些条件下, 氢化可的松增溶了额外量的 P264 的结晶成分。换言之, 包含配合物的稳定性和溶解度高至足以引起所有可得到的主体的溶解。表 3 的结果还显示 P264 的母液 P264 的无定形成分也是强力的增溶剂。

表 3

氢化可的松的溶解度(mg/ml)

环糊精衍生物	加到水中的环糊精衍生物的量		
	5%	10%	20%
P264 的结晶成分	10.0	21.5	43.9
P264 的无定形成分	11.8	25.6	42.5
β-环糊精的羟丙基化物, 市售	5.1		

通过在如表 2 所述制得的氢化可的松溶液中加入氯化钠, 调整其等渗性, 制得适合于局部或肠道外应用的药物的溶液。由此制得的溶液在室温下保存几个月也没有变坏。

在慢慢蒸发氢化可的松与 P264 和 P258 的结晶成分的溶液后, 得到玻璃状物质, 在一些情况中, 这种物质的边缘有痕量的明显的晶相产物。β-环糊精的部分甲醚化产物结晶的这种包含配合物的水溶性非常好。但是, 只要坚定信心, 仍可

诱导出其结晶态。通过将氢化可的松包合配合物的上述溶液蒸发后所得的残留物直接压片，可制得适合作口服或含片使用的药片。这些药片在水中在 2-3 分钟内清楚地且完全地溶解。

实施例 5

生物效果和毒性问题

当将上述 β -环糊精的部分甲醚化产物结晶的溶液以 2% 的浓度作为唯一的液体来源给予小鼠两天时，这些物质对于该小鼠是无毒的。这些溶液有略微甜的味道而没有回味。当以每千克 6g 的剂量腹膜内注射小鼠时，没有发现毒性作用；使用每千克 7g 的剂量出现第一次毒性作用。

为了证明包结在 β -环糊精的部分甲醚化产物结晶中的药物维持了其药效，我们进行了变白实验(McKenzie, Archives of Dermatology, 86, 91-94, 1962)。给人的前臂涂上含有氢化可的松(8mg/ml)和 β -环糊精的部分甲醚化产物结晶(5%)的水溶液(25 微升)。在这些液滴在温空气中干燥后，用闭合绷带包扎该实验区域过夜。然后评估该涂了上述溶液的皮肤区域的变白结果，将该结果与未处理皮肤的实验区域(阴性对照)和以类似方式涂了氢化可的松在乙醇中的溶液(1%)(阳性对照，已知它能产生变白效果)的皮肤比较。实验溶液产生的变白效果超过了阳性对照。