

成,或最终使流经血管的血流停止。在通常的血管障碍中会涉及这种机制。要确定上述机制的生理意义需要做进一步的实验研究。

(待续)

[Circulation Research《循环研究》, 58(3):319~330, 1986(英文)]

左 葳节译 陶静仪 翁康年校  
张紫洞审

## 酰胺磷定(胆碱酯酶重活化剂)的水解及其稳定性

军事医学科学院毒物药物研究所 赵守孝

有机磷农药如敌敌畏、乐果等在使用时由于防护不当可引起人的中毒,这主要是有机磷化合物抑制了胆碱酯酶(ChE),使其丧失水解乙酰胆碱(Ach)的能力,以致大量Ach蓄积,造成胆碱能神经功能紊乱,产生一系列中毒症状。

有机磷化合物抑制的ChE在老化之前,ChE重活化剂能使其活性恢复,故这类药物也称为ChE复活剂或复能剂。自Wilson等合成了胆碱酯酶重活化剂碘磷定之后,世界各国相继合成了氯磷定、双磷定、双复磷等ChE重活化药,并已在临床上应用。为了提高ChE重活化药的作用,Hagedorn合成了H系醛肟类药物,该类药物为双吡啶单肟类结构。许多科学工作者研究了H系醛肟类药物对磷酸化酶的重活化作用,认为酰胺磷定(HI-6)效果好并且副作用较小。本文就酰胺磷定的水解及其稳定性综述如下。

### 一、酰胺磷定的水解产物

HI-6的水解产物随着溶液pH值的改变而不同。在酸性溶液中,HI-6分子中的醛肟基团水解为醛基和羟胺。在碱性溶液中,醛肟基依次水解为氰基、酰胺基和羧基,或者醛基水解为羟基和吡啶酮。Eyer等,Brown等分别研究了HI-6的水解产物后,认为HI-6的水解,除了发生在醛肟基团上外,分子结构中连接两个吡啶环的二次甲基氧桥和酰胺基也会发生水解。他们用高

效液相色谱法(HPLC)分离收集了水解产物,用解吸化学电离质谱(PCI—Ms)对其水解产物进行了鉴定,并与水解产物的标准品的高效液相色谱峰的保留时间和质谱分子量作比较,确定HI-6在pH4醋酸盐缓冲液中水解后生成的水解产物为异菸酰胺,异菸酸、4-吡啶醛、4-氰基吡啶、吡啶-2-醛、吡啶-2-醛肟。由此可以看出,HI-6的水解主要发生在三个基团上,醛肟基团、酰胺基团和二次甲基氧桥基团。目前,对HI-6水解产物的分离和鉴定还在继续进行中。

### 二、影响酰胺磷定稳定性的因素

#### 1. 溶液pH值对HI-6稳定性的影响

HI-6的水解速度常数随着溶液pH值的变化而不同。该药水解速度常数的对数(lgk)与溶液pH值的关系图成一凹形曲线,在pH2的溶液中,该药的水解速度常数最小。也就是说在pH2的溶液中,HI-6最为稳定。在pH2以下的溶液中,该药水解主要受氢离子催化的影响。在pH2以上的溶液中,主要受氢氧根离子催化的影响。当溶液pH值小于1或大于4时,HI-6水解速度常数急剧增加,该药稳定性降低。Eyer等也指出,HI-6在pH2溶液中最稳定。Brown等也认为HI-6的稳定性与溶液pH值有关,当溶液pH值大于4时,导致该药快速水解。为了得到一个稳定的含HI-6的注

注射液, 必须严格控制注射液的pH值。

2. 温度对HI-6稳定性的影响

温度升高一般使药物分解速度加快。但加速的程度(温度系数)却随着药物而改变。Eyer等测得, HI-6水解反应的活化能为113 kJ/mol, 如此高的活化能反映出温度对HI-6的稳定性有巨大的影响。他们根据阿累尼乌斯公式, 推算出HI-6在pH2溶液中的有效期(药物分解10%所需的时间), 25℃时大约为2.6年, 而在4℃时则为60年, 足见温度对HI-6稳定性影响之巨。因此, HI-6注射液应尽量贮存在较低温度才好。

3. 盐酸羟胺对HI-6稳定性的影响

在HI-6酸性溶液中, 加入盐酸羟胺可以抑制HI-6的水解。赵守孝等曾测定了加有盐酸羟胺和不加盐酸羟胺的HI-6溶液的水解速度常数(100℃), 前者为 $1.994 \times 10^{-1}$ , 后者为 $1.129 \times 10^0 h^{-1}$ , 两者相比较, 盐酸羟胺可使HI-6稳定性增加4.7倍。

三、酰胺磷定与其它酯肪类药物稳定性的比较

1. HI-6与其它酯肪类药物水解速度常数的比较

表1

酯肪类药物的水解速度常数k (h<sup>-1</sup>)

| 药物   | pH 值                  |                       |                       |                       |                    |                    |                    |
|------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|      | 2.03                  | 3.14                  | 3.89                  | 5.14                  | 6.12               | 8.00               | 9.98               |
| HI-6 | $8.35 \times 10^{-2}$ | $1.58 \times 10^{-1}$ | $4.64 \times 10^{-1}$ | $2.44 \times 10^{-0}$ | $1.44 \times 10^1$ | $5.22 \times 10^1$ | $5.70 \times 10^1$ |
| 氯磷定  | $5.43 \times 10^{-2}$ | $2.30 \times 10^{-2}$ | $2.99 \times 10^{-1}$ | $2.16 \times 10^{-1}$ | $1.59 \times 10^0$ | $1.13 \times 10^1$ | $1.54 \times 10^1$ |
| 双磷定  | $2.18 \times 10^{-2}$ | $2.77 \times 10^{-2}$ | $1.03 \times 10^{-2}$ | $1.21 \times 10^{-2}$ |                    |                    |                    |
| 双复磷  | $3.36 \times 10^{-2}$ | $2.92 \times 10^{-2}$ | $2.09 \times 10^{-2}$ | $4.84 \times 10^{-2}$ |                    |                    |                    |

表2 HI-6、MMB-4、双磷定在磷酸盐缓冲液中<sup>a</sup>的水解百分率

| 室温放置<br>时间(天) | HI-6 |      | MMB-4 |      | 双磷定  |      |
|---------------|------|------|-------|------|------|------|
|               | 薄层层析 | 核磁共振 | 薄层层析  | 核磁共振 | 薄层层析 | 核磁共振 |
|               | 5    | 20   | 18    | 10   | 8    | —    |
| 8             | 25   | 30   | 15    | 15   | —    | —    |
| 15            | 40   | 45   | 20    | 20   | —    | —    |
| 20            | 50   | 53   | 23    | 23   | <1   | 微量   |

a. 磷酸盐缓冲溶液 (pH = 7, 0.05M)

碘磷定、氯磷定、双磷定、双复磷等药在弱酸性溶液中(pH 3)是很稳定的。赵守孝等测定了HI-6、氯磷定、双磷定和双复磷四药在pH 2~10的缓冲溶液中(各药液度为0.1%) 100℃加热水解时的水解速度常数(见表1)。得知HI-6在各pH值溶液中水解速度常数均比氯磷定、双磷定、双复磷大, 说明HI-6比后三药稳定性差。四药在某一pH值溶液中都有一个最小K值, 以(pH)<sub>m</sub>表示这一pH值。四药的(pH)<sub>m</sub>值分别为2.03, 3.14, 3.89和3.89。在各药各自的(PH)<sub>m</sub>值溶液中, HI-6的水解速度常数分别为氯磷定、双磷定、双复磷的3.6倍, 8.1倍和4.0倍。由此也可以看出, HI-6比其它酯肪类药稳定性差。Lin等对HI-6、双磷定和MMB-4(与双磷定结构相似, 不同的是两个吡啶酯基由一个次甲基相连)的稳定性用薄层层析法和核磁共振法进行了系统比较(见表2), 得知三药pH7, 0.05M磷酸盐缓冲溶液于室温放置20天后, HI-6水解50%, MMB-4水解25%, 而双磷定仅有微量(<1%)发生水解。他们认为该三药中, HI-6是最不稳定的, 而双磷定是最稳定的。

## 2. 水解平衡

醛肟类药物在碱性水溶液中的水解反应进行甚为完全,在药物和水解产物之间没有可逆化学平衡存在。但在酸性水溶液中的水解反应随不同药物而异。碘磷定、氯磷定、双磷定、双复磷在pH 1~4水溶液中水解时,当各药水解到一定程度后就在药物和水解产物之间形成可逆平衡。而HI-6与其它醛肟类药物不同,在酸性水溶液中水解时,水解反应可以进行完全。由此也可以看出,HI-6比氯磷定、双磷定、双复磷稳定性差。

## 四、酰胺磷定在抗胆碱药配方中的稳定性

HI-6水溶液稳定性差,对此问题应该引起足够的重视。为了得到一个比较稳定的含HI-6的配方,Brown等配制了四种不同配方的HI-6溶液(见表3),然后灌封于玻璃安瓿中,用高效液相色谱法和分光光度法测定室温放置不同时间后各配方溶液中HI-6的含量。经40℃贮存4周后,各配

表3 抗胆药配方的组成(mg/ml)

| 药 物    | 0.015M | 0.015M | 0.001M | 0.015M |
|--------|--------|--------|--------|--------|
|        | 柠檬酸盐   | 醋酸盐    | 盐酸*    | 柠檬酸盐   |
| HI-6   | 12.5   | 12.5   | 12.5   | 12.5   |
| 盐酸阿普鲁芬 | 50.0   | —      | —      | —      |
| 硫磷阿托品  | 1.19   | —      | —      | —      |
| 尼泊金甲酯  | 0.50   | —      | —      | —      |
| 尼泊金丙酯  | 0.25   | —      | —      | —      |

\*以稀的氢氧化钠液调节至pH 4

方变为淡绿色,HI-6水解9%,6周后,HI-6水解60%以上,10周后,HI-6水解82%。而在室温(18~20℃)贮存18个月,各配方中HI-6的含量下降均小于4%。他们指出,可以得到一个比较稳定的含HI-6的配方。

综上所述,HI-6的水解产物随着溶液pH值的改变而不同。该药水解变化主要是发生在分子结构中的醛肟基、酰胺基和二次甲基氧桥基团上。溶液的pH值、贮存温度对HI-6的稳定性有很大影响。盐酸羟胺可使该药稳定性增加。HI-6虽然比氯磷定、双磷定、双复磷等药的稳定性差,但通过调节溶液pH值等是可以得到一个比较稳定的含HI-6的复方制剂。

### 主要参考文献

- [1] Wilson IB, et al: Biochim Biophys Acta 1955;18: 168
- [2] Lundy PM, et al: Eur J Pharmacol 1979; 60: 47
- [3] Bincenfeld Z, et al: Rev Int serv sante Armees Terre Mer Air 1981; 54 (12): 921
- [4] 赵守孝等: 军事医学科学院院刊 1987; 11 (3): 207
- [5] Eyer P, et al: Arch pharm (Weinheim) 1985; 318: 938
- [6] 赵守孝等: 药物分析杂志 1987; 7(2): 67
- [7] 赵守孝等: 军事医学科学院院刊 1986; 1 (5): 376
- [8] 杨造萍: 防化医学简讯 1986; (76): 1

## 抗氧剂的抗衰老作用评价

新疆军区总院药局 麦军利  
第二军医大学药理学系 宓鹤鸣

近年来国内外对抗衰老药物的研究更为重视,并已取得一定的成就,其中抗氧剂(anti-oxidants)被认为是品种较多、

机理较清楚和疗效确切的一类抗衰老药。据查仅1980年至今,美国《化学文摘》收录的用于抗衰老的抗氧剂就有十余种,其中有维