

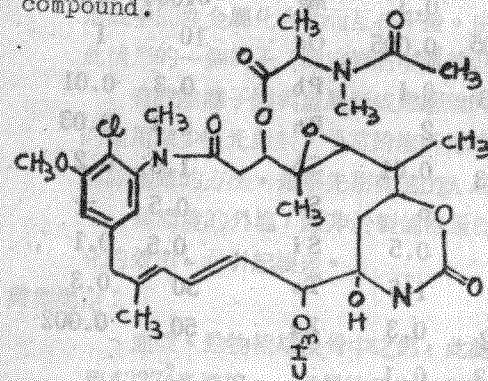
# 抗腫瘤植物之有效成分

Maytansine 為最有希望成功之動物腫瘤抑制劑；

Datis coside 結構之謎已獲解決

鄭敦仁譯

Maytansine is new type of ansa compound.

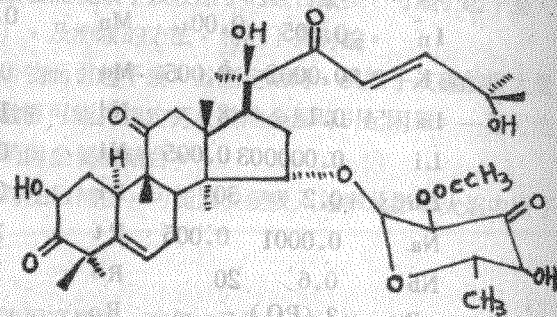


Note: Carbinolamine, epoxide, aryl halide shown darber

Dr. S. Morris Kupchan 尋找天然之腫瘤抑制劑已有 13 年歷史了。他起初在 Wisconsin 大學工作，目前任 Virginia 大學 John W. Mallet 榮譽席化學教授，迄今已發現超過一百種以上之腫瘤抑制劑。這些都是由美國或全世界各地採集之材料小心謹慎分離出的微量成分。Maytansine 和 Datiscoside 為最近被分離和鑑定出的化合物。並經由結晶衍生物之 X 光繞射研究 [ J. Amer. Chem. Soc. 94, 1353, 1354, (1972) ]。根據幾種標準的動物腫瘤之體內實驗結果，Dr. Kupchan 認為 Maytansine 為他所研究之抗腫瘤劑中最有希望成功的一種。

這二種天然物的價值不止於有抗腫瘤效果。Maytansine 為新型之 Ansa Macrolide，此類化合物包括有抗生素 Rifamycins 和 Strep-

Datiscoside has unique sugar substituent



tovaricins。後者為目前研究最熱烈的抗病毒劑和抗癌劑。Maytansine 之研究更可以幫助了解其他 ansa 化合物之化學結構與生物活性之關係。Maytansine 之構造和官能基亦與選擇性烷化作用 ( Selective alkylation ) 之學說一致。此種學說 Dr. Kupchan 發現此為許多天然物具有抑制腫瘤細胞的共同性質。

Datiscoside 為第二個新的腫瘤抑制劑，它是一種南瓜素配糖體 ( Cucurbitacin glycoside ) 具有新且罕見之糖，Cucurbitacins 是屬於三萜類 ( triterpenes ) 化合物，同時亦具有弱的抗腫瘤作用，其他之 Cucurbitacin 化合物結構之研究早已由 triterpene 立體化學觀點明確確定，至於 datiscoside 之結構由于一個碳原子絕對配位構型 ( Absolute Configuration ) 關係，亦已獲解決。

maytansine 當作一種腫瘤抑制劑最有趣的是其具強大對抗動物腫瘤之能力。對每公斤體重之老鼠只要數微克即有抗癌效果。其他具有腫瘤抑制作用之天然物其效率每斤體重往往與需數毫克以上，更有興趣的是 maytansine 具有高度安全性。此化合物對抗小白鼠 P-388 淋巴球性白血病 ( mouse P-388 lymphocytic Leukemia ) 即使在 500 ~ 100 倍之劑量範圍仍安全有效。若超過此範圍，maytansine 則對正常細胞亦有殺害作用。Dr. Kupchan 說其他抗腫瘤藥物若劑量增加 2 ~ 3 倍就有毒性產生，由此可見 maytansine 的安全性高。

maytansine 原植物是 maytenus ovaus 為東非洲之灌木或小樹，此種植物在衣索匹亞 ( Ethiopia ) 特別普遍。美國農業部的 Dr. Robert. E. Perdue Jr. 等提供 Dr. Kupchan 此種產於衣索匹亞及肯亞的植物果實、根和莖幹。經由 Virginia 大學研究人員分離和鑑定。從事此項工作的研究人員有 Dr. Y. Komoda, Dr. W. A. Court, Dr. G. J. Thomas, Dr. R. M. Smith, Dr. A. Karim, Dr. C. J. Gilmore, Dr. R. C. Haltiwanger 和 Dr. R. F. Bryan, Dr. Bryan 為化學教授主持 X 光研究工作。此研究工作。此研究工作並由美國國立癌症研究所和美國癌症協會贊助。

maytansine 之分離比其他 100 種以上抗癌藥物之分離要來得困難重重。Dr. Kupchan 說 maytansine 在乾的植物體素中有效成分只有 0.2 p.p.m. 由於此化合物具有強大的抗癌效果，在最初之酒精抽出液中即顯示出其對由人類鼻咽腫瘤所培養之 K B 細胞有強烈的抑制作用，而且對五種標準動物腫瘤系統：mouse L-1210 和 P-388 Leu-kemia, mouse sarcoma 180 和 Lewis lung carcinoma Solid tumors 和 rat walker 256 intramuscular carcinosarcoma 亦均有顯著的拮抗作用。

酒精抽出液分離後每部分均用來測定其試管內抑制 K B 細胞生長之能力，同時並用體內試驗法測定對抗 P-388 白血病之能力。高含量之

濃縮液每公斤植物含 1 毫克之 maytansine ) 是用溶媒從酒精抽出液中抽出經柱層析法 ( Column chromatography )，乙酰化 ( Acetylation ) 等步驟再進一步用柱層析法分離，和反覆使用薄層層析法 ( Thin layer chromatography ) 純化之，目前使用液體層析法 ( Liquid chromatography ) 解決最後幾個困難的純化步驟。

其衍生物 ( 3 - Bromopropyl ) - maytansine 可由濃縮物中製得，並且用來做 X 光結晶學之分析，水解此衍生物可產生 maytansine 之結晶，此結晶用來當做濃縮物之種子產生更多之 maytansine。

maytansine 為一種新型之 ansa macrolide 最初由植物並非由微生物中分離出來。ansa 群化合物含有一芳香核 ( Aromatic nucleus ) 在此二核之二個非毗連之位置間有一個大的環狀脂肪族橋。其他 ansa 化合物包括 rifamycins 和 streptovaricins 是屬於抗生素類，由 Streptomyces 微生物中分離出來。且已命名為 ansamycins。

maytansine 和其他已知之 ansa macrolides 化合物在脂肪鏈 ( aliphatic chain ) 之一端以一醯胺鍵 ( Amide-linkage ) 與芳香環相互結合。maytansine 有三個官能基與其他 ansa 化合物不同，其為 Aryl chloride, epoxide 和 Carbinolamine，這些基團在 maytansine 獨特抑制作用中擔當重要角色。

Dr. Kupchan 說 maytansine 為第一個被報導在體內具有腫瘤抑制作用的 ansa macrolide。其他科學家目前正尋找 rifamycin 和 Streptovaricin 類之化合物之作用。確定 rifamycin 和 Streptovaricin 可抑制引起動物體療症之病毒之 RNA dependent DNA Polymerase。

在 rifamycins 類化合物中，具有對此等病毒之抑制作用者為 rifamycin 之衍生物，這些化合物均由天然物開始合成。Dr. Kupchan 和他的同僚同樣計劃去製造和試驗 maytansine 之衍生物。其他具有抗腫瘤作用之 maytansine



有關之化合物，亦同時存在于 maytenus ova-tus 之抽出液中。

maytansine 最初之來源不能完全確定。因無法再由植物中分離出其他 ansa 化合物出來。因此懷疑一種微生物可能是此化合物真正的來源。爲了要核對此點與細菌研究室合作來分析產生 maytansine 植物附近的泥土。Dr. Kupchan 聲稱分離到一種能產生 maytansine 之微生物，其發現將有助於大量 maytansine 的製備。

他們目前已在衣索匹亞和肯亞收集許多 maytenus 屬之植物，將可產生足夠之 maytansine 以備作長時期之毒性試驗和後來之臨床試驗。每公斤乾燥之植物只產生 0.2 毫克之 maytansine，但因此化合物具有強大之抗癌作用，Dr. Kupchan 判斷收集 2 公克即可。

分離出純的 maytansine 再加上動物試驗將花費幾年的時間。以 Thalicarpine 一種由 Purple meadow rue of wisconsin 分離出來的生物鹼爲例，Dr. Kupchan 於 1966 年 (C&E.N. Dec. 12, 1966) 已確認為腫瘤抑制劑，到目前才預備做臨床試驗。Dr. Kupchan 在 1966 年指出另外一種生物鹼 tetrandrine 亦可抑制腫瘤之生長，直到幾年後才收集足夠量之材料準備做更進一步之毒性試驗。Acer Saponin. P 于 1967 年分離出來，Acer Saponin P. 亦在毒性試驗階段。

Dr. Kupchan 和其他科學家正從事製造和研究這些腫瘤抑制劑及衍生物，並且 Dr. Kupchan 和 Dr. A. J. Liepa 最近已完成 Thalicarpine 的全部合成工作。他說此種努力是否有用，尙未可知，必需等到此等新的化合物經過繁複的生物試驗及臨床試驗才能證實。

Virginia 大學教授已發現“選擇性烷化作用 (Selective alkylation)”爲抑制腫瘤作用之理論依據。此種理論主要是根據他們實驗分離出的許多腫瘤抑制劑有類似的化學構造 (C & E.N July 20, 1970 Page 42) 這些化合物均爲嗜核性 (Nucleophilic) 基團攻擊的目標。參加細胞分裂反應之酶分子中可能含有游離之硫醇基 (Sulphydryl group) 或胺基 (

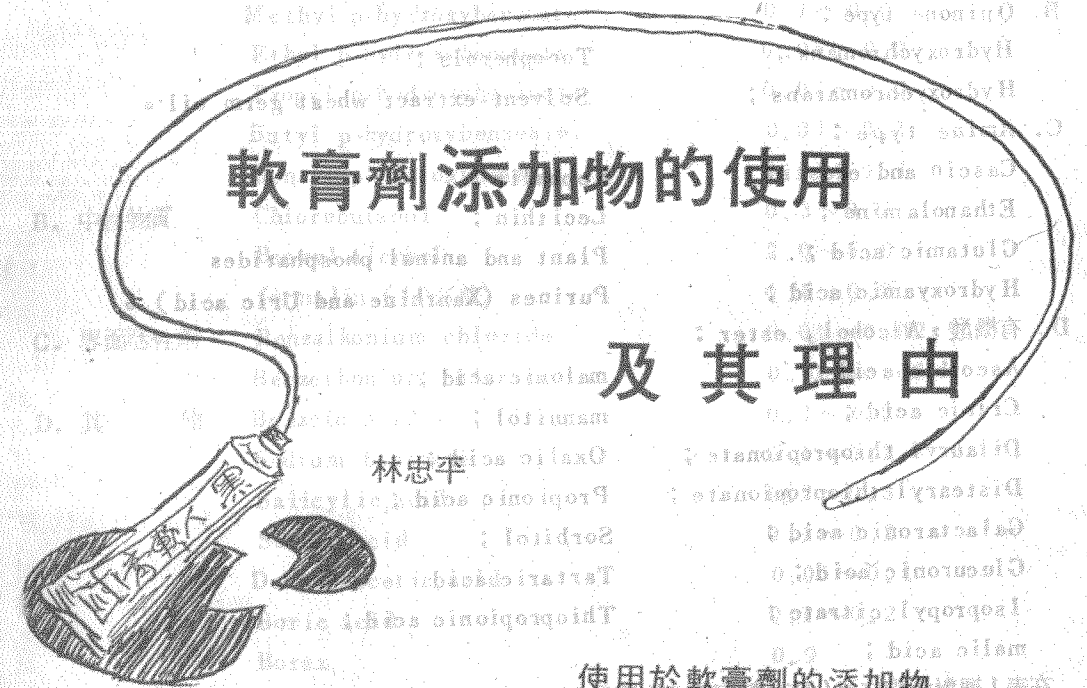
amino group) 可與腫瘤抑制劑結合，腫瘤抑制劑結合，腫瘤抑制劑能將酶烷化而阻止癌細胞的迅速分裂。假設此抑制劑的分子之特有形狀只允許作用于特殊酶之特有接受器 (receptor)，是故此種烷化作用 (Alkylation) 乃具有選擇性。

Dr. Kupchan 指出 maytansine 之整個構造如同 ansa 化合物一樣可供給嗜電子基團 (electrophilic target group) 與腫瘤細胞之特殊位置結合。在 maytansine 分子中之 Aryl chloride, epoxide, 和 Carbinolamine 可做爲酶之嗜核基 (nucleophilic) 接合之目標。以 Aryl chloride 爲例，可能代謝爲 arene oxide 迅速與酶之 Sulphydryl group 反應。

Datiscoside 與 maytansine 比較起來並非是一種突出的腫瘤抑制劑，但以生化學觀點而言是非常有趣的。Datiscoside 係由 Datisca glomerata 之根分離出來，此植物爲產於美國西部之多年生草本植物，一般稱爲 Durango root。此化合物係由 Dr. C. W. Sigel, Mrs. L. J. Guttman, Dr. R. J. Restivo, 和 Dr. R. F. Bryan 與 Dr. Kupchan 共同分離和鑑定，並包括其衍生物 di-p-iodobenzoate 之 X 光分析。

Datiscoside 之配糖體部分爲一新奇之糖 2'-O-acetyl-6'-deoxy- $\alpha$ -L-glucopyranoside。其他部分具有 Cucurbitacin 之核。Cucurbitacins 爲一群三萜類 (triterpenes) 化合物具有弱的抗腫瘤作用，大部分結構均已決定，但例外的是其第二個碳原子之絕對構型 (absolute Configuration) 有矛盾之證據。Datiscoside 之結構證明此碳原子之配位同時亦證明了其配位與第 20 位碳相同。

本文摘譯自 Chemical & Engineering News, Feb. 28, 1972.



# 軟膏劑添加物的使用

## 及其理由

林忠平

使用於軟膏劑的添加物

大体上可分爲三類 1、針對軟膏劑所使用者 2、使用在製造過程中者 3、爲了提高商品價值而使用者 茲分述於後：

### 1、針對軟膏基劑所使用的添加物：

一般使用動、植物油，尤其是以豚脂或牛脂爲原料所做的軟膏比較容易發生變化，而且帶有酸敗油臭味，還有含水之基劑較易生長黴菌，尤其是用 Bentonite, methyl cellulose, Carboxy methyl cellulose, Pectin 或 Gum 等所做者微生物之繁殖更容易。因此爲了防止微生物之繁殖必須添加適當的物質。而爲此目的所使用之保存劑大致可分爲 a) 安定劑 (抑制藥品之物理的或化學的變化之物質)。b) 防腐劑 (防止藥品腐敗發酵之物質)。

a) 安定劑：油脂類軟膏放置於空氣中時，因空氣及微生物的存在，可使之引起酸敗現象。這乃是由於在油脂成分中有 Glycerite 之不飽和酸受空氣或本身自動酸化所發生之鏈鎖反應。在反應的初期，首先生成過氧化化合物，然後分解生成 carbonyl compound 或者較低級的脂肪酸。接着這些生成物再分解，重合反應而產生了更複雜的形態。針對這種現象較好的方法是添加適當之酸化防止劑。所謂酸化防止劑就是防止藥品酸化分解等化學變化的物質也。這些有酸化防止作用之物質可參見表 1。

表 1. 氧化防止劑分類表

- A. Phenol type:
  - Amly gallate; Butylated hydroxyanisol (BHA);
  - Ethyl ester of Protocatechuic acid; Gallic Acid;
  - Butylated hydroxytoluene (BHT); Guaiacol;
  - 2,5-Di-tert-Butyl hydroquinone; Gum Guaiac;
  - Nor-dihydroguaiareic acid (N.D.G.A); methyl p-hydroxybenzoate;
  - Butyl p-hydroxybenzoate; Propyl-p-hydroxybenzoate;
  - Propyl gallate; Dihydroxy Phenols.