

现代药物制剂技术丛书

环糊精包合物技术

主 编 何仲贵

 人民卫生出版社

现代药物制剂技术丛书

环糊精包合物技术

主 编 何仲贵

副主编 丁平田

编 者 (以姓氏笔画为序)

丁平田 (沈阳药科大学)

孙 进 (沈阳药科大学)

宋洪涛 (南京军区福州总医院)

易少凌 (中山大学药学院)

姚继红 (大连医科大学)

唐 星 (沈阳药科大学)

王永军 (沈阳药科大学)

何仲贵 (沈阳药科大学)

陈凤菊 (沈阳药科大学)

赵春顺 (中山大学药学院)

徐 晖 (沈阳药科大学)



人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

环糊精包合物技术/何仲贵主编. —北京:人民卫生出版社, 2008. 1

(现代药物制剂技术丛书)

ISBN 978-7-117-09644-7

I. 环… II. 何… III. 环糊精-包合物 IV. 0636.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 191421 号

何仲贵 编 主

田平丁 编 主 编

(环糊精包合物技术) 著 者

(现代药物制剂技术丛书) 编 者

(现代药物制剂技术丛书) 编 者

(现代药物制剂技术丛书) 编 者

(现代药物制剂技术丛书) 编 者

现代药物制剂技术丛书

环糊精包合物技术

主 编: 何仲贵

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 北京新丰印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 19.5

字 数: 462 千字

版 次: 2008 年 1 月第 1 版 2008 年 1 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-09644-7/R·9645

定 价: 40.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

《现代药物制剂技术丛书》

编写委员会

主任委员 毕开顺

副主任委员 陈庆华 潘卫三 罗向红 何仲贵

委 员 (以姓氏笔画为序)

王思玲 邓英杰 孙 进 毕开顺

何仲贵 陈庆华 罗向红 郑俊民

唐 星 崔福德 潘卫三

《现代药物制剂技术丛书》

出版说明

近年来,国内外药剂学术及其应用发展迅速,在有关基础研究和实践应用方面取得了可喜进展,对我国新药研究及医药企业的发展发挥了促进作用。为了总结和推广应用国内外有关科研和生产成果,以促进我国药剂学术水平的进一步提升。两年前,我社分别在北京、上海、沈阳、南京等地作了调查研究,听取有关专家的意见,并进行充分论证后,决定组织专家编撰本套《丛书》。沈阳药科大学药剂学科是国家重点学科,不但学术水平一流、成果丰硕,而且学校领导和专家们给予大力支持和积极配合,牵头组织编写,保证了工作的顺利开展;上海医药工业研究院等单位的专家对我社的这项工作也给予积极支持,并承担部分分册的组织编撰工作。本套《丛书》是作者们在总结自己的科研实践经验的基础上,广泛汲取国内外的最新成果,编撰而成。因此,其内容新颖和实践应用价值高。通过专家们几年的共同努力,该套《丛书》自2007年初陆续与广大读者见面,至今已出版《口服缓控释制剂》、《经皮给药新剂型》、《脂质体技术》、《胶体分散药物制剂》、《口服药物吸收与转运》5个分册,并得到读者好评。本次将出版《环糊精包合物技术》、《药物微囊化新技术及应用》和《药物制剂注解》3个分册。希望本《丛书》能为我国药剂学教学、科研和药品生产等工作提供参考,成为深受广大读者欢迎的学术著作。

《丛书》分册名如下:

《口服缓控释制剂》	《经皮给药新剂型》	《脂质体技术》
《胶体分散药物制剂》	《环糊精包合物技术》	《口服药物吸收与转运》
《药物制剂注解》	《药物微囊化新技术及应用》	《药物制剂造粒技术及设备》

人民卫生出版社

2007年10月

前言

自从 1903 年 S. Dentin 首次从发酵液成功得到 β -环糊精(β -CD)以来,研究人员在环糊精的制备、性质和应用等方面取得了巨大的进展,已被广泛运用于各个领域,比如医药、食品、农业、化妆品、分析化学等。特别是近二、三十年,环糊精及其衍生物在药学中的应用引起了研究人员的极大兴趣。药物环糊精包合物在提高药物的溶解度、溶出速度、生物利用度等方面日益显示出独特的性能和应用价值。美、日、中等国药典已将 β -CD 收载为口服辅料,前列腺素和吡罗喜康 β -CD 包合物制剂已在日本和欧洲上市。美国药学会的《Handbook of Pharmaceutical Excipients》收载了许多种 β -CD 衍生物。

环糊精是改进药剂处方的有效辅料,尤其是越来越多的环糊精衍生物问世,其在药学中的应用,特别是在缓控释、靶向、透皮和黏膜给药系统中的应用也在不断扩大和深入。环糊精及其衍生物在药学上的应用主要集中在:①增加药物的溶出度,提高生物利用度;②提高药物的稳定性;③液体药物粉末化、防止药物挥发;④掩盖药物的不良臭味和降低刺激性;⑤调节药物的释药速率;⑥促进药物经皮肤和黏膜吸收等方面。所以在新型给药系统和制剂新技术开发中,进一步研究环糊精及其衍生物具有十分重要的意义。

全书共分九章:第一章环糊精概述(赵春顺,易少凌),第二章环糊精衍生物(丁平田),第三章环糊精包合物的制备和性质(唐星),第四章环糊精包合物的分析鉴别(孙进),第五章环糊精的生物药剂学性质和安全性(何仲贵,王永军),第六章环糊精包合物的药动学与药效学性质(姚继红,何仲贵),第七章环糊精在药物制剂中的应用(宋洪涛),

第八章环糊精在注射剂、黏膜给药制剂和经皮给药制剂中的应用(陈凤菊),第九章环糊精在食品、化妆品和环境保护等领域的应用(徐晖)。编者都是工作在教学科研第一线的中青年科研工作者,很多内容是来自自己的研究成果,具有很好的借鉴意义。本书可以作为在校研究生、企业和科研院所的研究人员的有益参考书。

同时由于编者知识结构和水平所限,编写过程中难免有所疏漏和错误,希望读者不吝赐教。

编者

2007年10月

环糊精是由α-1,4-糖苷键连接的α-D-葡萄糖单元组成的环状低聚糖。自1825年Müller和Reichenow首次从淀粉中分离出环糊精以来,环糊精的研究和应用就受到了广泛的关注。环糊精具有独特的空腔结构,能够包合各种小分子物质,因此在医药、食品、化妆品、环境保护等领域有着广泛的应用。本书系统地介绍了环糊精的基本性质、合成方法、包合特性以及在不同领域的应用。本书共分八章,第一章介绍环糊精的概述,第二章介绍环糊精的合成,第三章介绍环糊精的包合特性,第四章介绍环糊精在医药领域的应用,第五章介绍环糊精在食品领域的应用,第六章介绍环糊精在化妆品领域的应用,第七章介绍环糊精在环境保护领域的应用,第八章介绍环糊精在其他领域的应用。本书可作为从事环糊精研究的科研人员、研究生、本科生以及相关专业人员的参考书。

目 录

第一章 环糊精概述	1
一、环糊精的化学结构	1
二、环糊精的理化性质	3
三、环糊精的制备	14
第二章 环糊精衍生物	22
一、概述	22
二、化学修饰对环糊精性质的影响	23
三、代表性环糊精衍生物	27
四、环糊精衍生物的安全性	32
五、 β -环糊精衍生物在药剂学上的应用	33
六、 β -环糊精衍生物作为辅料应用的概况	35
第三章 环糊精包合物的制备和性质	38
第一节 环糊精包合物的结构及其形成机理	38
一、环糊精包合物的结构	38
二、环糊精包合物的形成机理	39
第二节 包合作用的热力学	45
第三节 形成包合物的药物类型	48
一、卤素及卤化氢	48
二、脂肪酸及其酯	49
三、气体分子及药物挥发油	50
四、核酸及其他杂环衍生物	51
五、无机离子	51
六、其他	52

第四节 药物与环糊精的相互作用、摩尔组成及其结合常数	57
一、药物与包合物材料间相互作用	57
二、药物与包合物材料的摩尔组成及其结合常数	65
第五节 包合物的制备方法	68
一、环糊精包合物包合前的预处理	68
二、包合	68
三、包合后处理	70
第六节 影响包合效果的因素	72
一、主客体配比对包合效果的影响	72
二、包合方法对包合效果的影响	72
三、包合设备对包合效果的影响	73
四、包合时间、温度、溶媒对包合效果的影响	73
五、影响包合的各因素之间对包合作用的影响大小	73
第七节 包合物的制备工艺条件筛选	73
一、油状液体类药物制备工艺条件的筛选	74
二、难溶性药物制备工艺条件的筛选	75
第四章 环糊精包合物的分析鉴别	80
第一节 客分子性质的改变	81
一、结晶性	81
二、溶解性	81
三、光学性质	83
第二节 环糊精包合物的鉴别	85
一、热分析法	85
二、X-射线衍射法	92
三、红外光谱法	93
四、核磁共振光谱法	96
五、圆二色谱法	97
六、荧光光谱法	99
七、紫外分光光度法	99
八、相溶解度法	100
九、显微镜法和扫描电镜法	100
十、薄层色谱法	102
第三节 环糊精包合物的分析	103
一、客分子含量的测定	103
二、含水量的测定	103
三、包合物平衡常数 K 值的测定	104
四、包合比的测定	109
第五章 环糊精的生物药剂学性质和安全性	115
第一节 环糊精的稳定性特点	115

一、酸碱水解·····	115
二、酶解·····	116
第二节 药动学特点·····	119
一、非消化道给药·····	119
二、口服给药·····	122
三、跨黏膜给药·····	124
四、经皮给药·····	126
第三节 环糊精的安全性特点·····	126
一、细胞相互作用·····	126
二、非消化道安全性·····	129
三、口服安全性·····	134
四、眼用安全性·····	135
五、鼻用安全性·····	136
六、直肠用安全性·····	137
七、皮肤用安全性·····	137
八、致畸致突变·····	138
第六章 环糊精包合物的药动学与药效学性质·····	147
第一节 环糊精包合物的药动学性质·····	147
一、环糊精对药物吸收的影响·····	147
二、竞争取代剂对药物吸收的影响·····	151
三、环糊精对药物分布相和消除相的影响·····	153
第二节 环糊精包合物的药效学性质·····	155
第三节 环糊精包合降低药物的副作用·····	158
第四节 环糊精在各种剂型中对药物药动学与药效学性质的影响·····	161
一、缓控释制剂·····	161
二、透皮制剂·····	163
三、直肠和阴道制剂·····	165
四、口服给药制剂·····	167
五、眼部给药制剂·····	169
六、鼻腔给药制剂·····	170
第七章 环糊精在药物制剂中的应用·····	177
一、改变药物的溶解性能·····	177
二、促进药物吸收和提高药物生物利用度·····	183
三、提高药物的稳定性·····	188
四、掩盖药物的不良味道、降低刺激性和毒副作用·····	195
五、将液态药物粉末化·····	198
六、防止药物的相互作用·····	201
七、环糊精在药物新剂型、新技术中的应用·····	201
八、环糊包合物品种及已上市的含环糊精产品的介绍·····	206

● 目 录	第八章 环糊精在注射剂、黏膜给药制剂和经皮给药制剂中的应用	213
	第一节 环糊精在注射剂中的应用.....	213
	一、增溶作用.....	214
	二、稳定作用.....	216
	三、减少药物的刺激性.....	217
	四、改变药物与蛋白的结合率.....	218
	五、改变药物的体内药动学过程-肌内、鞘内、脑脊液内及硬膜外给药制剂中的应用.....	218
	六、环糊精在注射剂中应用的弊端.....	219
	第二节 环糊精在黏膜给药制剂中的应用.....	220
	一、直肠和阴道制剂中的应用.....	220
	二、液体眼用制剂中的应用.....	228
	三、在鼻腔给药制剂中的应用.....	240
	第三节 环糊精在经皮给药制剂中的应用.....	252
	一、提高稳定性.....	254
	二、促进药物释放.....	256
	三、促进药物经皮渗透.....	257
	四、环糊精在经皮给药中的协同促进作用.....	259
	五、环糊精在经皮给药制剂中可减小药物的刺激性.....	259
	六、环糊精的经皮吸收.....	260
	七、环糊精对皮肤的刺激作用.....	260
	第九章 环糊精在食品、化妆品和环境保护等领域的应用	277
	第一节 环糊精在食品中的应用.....	278
	一、应用概况.....	278
	二、作为多功能的食品添加成分.....	278
	三、环糊精在食品中的应用.....	282
	四、食品中手性化合物的分析.....	284
	五、环糊精在食品中的特殊用途.....	284
	第二节 环糊精在化妆品中的应用.....	285
	一、环糊精包合物的作用.....	285
	二、保护客分子.....	286
	三、提高水中的溶解度.....	288
	四、去除异味.....	290
	五、控制释放和减少挥发损失.....	290
	六、改进工艺.....	291
	第三节 环糊精在环境保护中的应用.....	292
	一、环境中有机污染物的富集和治理.....	292
	二、降低有机污染物的活性.....	293
	三、环糊精对有机污染物分解的作用.....	294

第四节 环糊精在其他领域中的应用.....	294
一、在农业生产中的应用.....	294
二、在烟草制造中的应用.....	295
三、在纺织品中的应用.....	295
四、在化学工业中的应用.....	295
五、其他.....	296

1

第一章

环糊精概述

环糊精(Cyclodextrin,简称 CD)自发现至今已有百余年的历史,已被广泛运用于各个领域,如食品、制药、农业、化妆品、纺织、纳米涂料、化学分析、分子识别和催化反应等。对环糊精的研究和应用之所以活跃,主要是由于它具有特殊的结构和性质。

一、环糊精的化学结构

环糊精是淀粉在没有水分子参与的情况下,经葡萄糖糖基转移酶发酵后得到的由 α -1,4-葡萄糖苷键连接的环境低聚物。

环糊精家族包括三种主要的环状低聚糖(α -CD、 β -CD 和 γ -CD)和一些次要量微的环状低聚糖。这三种主要环糊精呈结晶状、均质,不具有吸湿性,环状结构由吡喃葡萄糖单元所组成。 α -CD 也称 Schardinger's α -糊精、环状麦芽六糖、环状六葡聚糖、环状六直链淀粉、 α -CD、ACD 和 C6A,其包含六个吡喃葡萄糖单元; β -CD 也称 Schardinger's β -糊精、环状麦芽七糖、环状七葡聚糖、环状七直链淀粉、 β -CD、BCD 和 C7A,其包含七个吡喃葡萄糖单元; γ -CD 也称 Schardinger's γ -糊精、环状麦芽八糖、环状八葡聚糖、环状八直链淀粉、 γ -CD、GCD 和 C8A,其包含八个吡喃葡萄糖单元(图 1-1)。Sundararajan 和 Rao 通过构象-能量图证实,由于空间立体原因,少于六个葡萄糖单元的环糊精无法形成。 α -CD、 β -CD 和 γ -CD 这三种环糊精属于天然环糊精,许多环糊精衍生物都是由天然环糊精制备的^[1-3]。

Pulley 和 French 首先报道了大于八个环的环糊精,如 δ -、 ϵ -、 ζ -和 η -CD^[4-5]。但由于产率低、难以纯化,它们的性质一直不被人们所了解。直到最近,由 9~19 个 α -1,4-葡萄糖单元组成的环糊精,即 δ -、 ϵ -、 ζ -、 η -、 θ -、 ι -、 κ -、 λ -、 μ -、 ν -、 ξ -CD 才可以被纯化,开始研究它们的性质^[6-12]。

ϵ 和单元环较多的环糊精曾在 20 世纪 50 年代有过报道,被称作支链环糊精。如果支

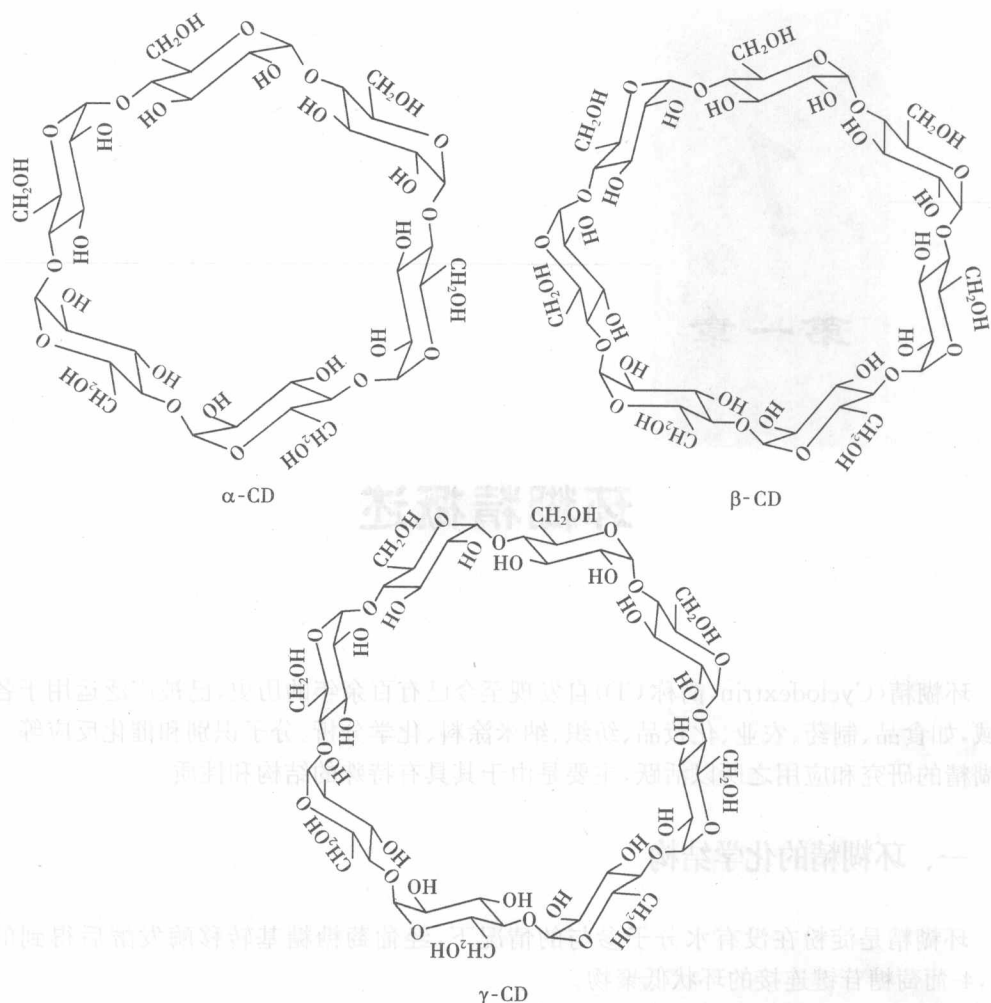


图 1-1 α-、β-和 γ-CD

链淀粉分子片段包含一个分支点,并且该分支点与环状结构是一个整体,那么这一个或两个的葡萄糖基或麦芽糖基侧链将通过 α 1,6 位与环相连接。图 1-2 是这种结构的几个例子。



图 1-2 含支链的双-葡萄糖基-β-CD

在 β -CD 的生产过程中有大量的支链环糊精产生,约占 β -CD 的 4%,这些环糊精种类很多并且易溶于水,因而分离提纯十分困难且成本很高。不过,由于含支链的 β -CD 的水溶性很好,近年来,通过把 β -CD 与麦芽糖共同处理,利用脱支酶的逆向反应生产含支链

的 β -CD。使用葡萄糖淀粉酶可以使一个葡萄糖分子从麦芽糖支链脱下并且产生葡萄糖基-环糊精,除了溶解度相对较低和一些与溶解度低相关的缺点外,几乎能够保持 β -CD的所有优点。然而这种支链环糊精要么是多种环糊精的混合物,要么是十分昂贵的纯结晶状物质。这种包含多种支链环糊精的产品的食物在日本已上市。关于支链环糊精在药剂型中运用的报道也越来越多。

从 α -、 β -和 γ -CD Stuart 模型上面观看(图 1-3),吡喃葡萄糖单元 4C_1 构象结果显示,所有仲羟基均位于环状结构的同一侧,而且所有的伯羟基位于另一侧^[3]。空穴中分别排列着氢原子和醚键。 β -CD 的两侧结构是:糖苷键氧原子上游离电子对更趋向于空穴的内侧,产生较高的电子云密度,因而呈现出一些 Lewis 碱的特性。

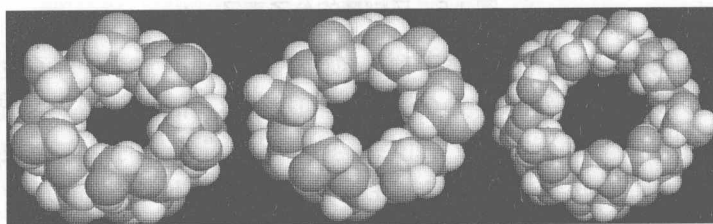


图 1-3 α -、 β -、 γ -CD 的 stuart 模型

由于一个吡喃葡萄糖单元的 C2-羟基能够与相邻吡喃葡萄糖单元的 C3-羟基形成氢键,因而,在环糊精分子内,这些氢键就形成了一个完整的环形全氢键带,使其成为一个刚性结构。由此也可解释在所有环糊精中 β -CD 水溶性最低的现象。

在 α -CD 分子内由于一个吡喃葡萄糖单元处于扭曲状态,因而分子内氢键不完全,六个可能形成的氢键中只有四个能够形成。 γ -CD 为非共面、柔韧的结构,因而在三种环糊精中更易溶解。仲羟基的 H-D(氢-氘)交换平衡常数显示(β -CD 为 0.65, α -CD 为 0.75, γ -CD 为 0.85), β -CD 分子中的氢键系统最强。

根据构象-能量图,C2 和 C3 位羟基间的氢键致使 α -CD 能量降低 83.7kJ/mol, β -CD 能量降低 125kJ/mol。环糊精的结构特征如图 1-4 所示。但处于包合物状态时,环糊精可被认为是一个截短的圆锥体而非圆柱结构。伯羟基的自由旋转会降低其所在一侧空穴的有效直径。环糊精的大概尺寸如图 1-5 所示^[3]。

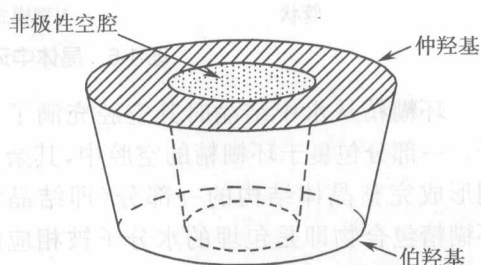


图 1-4 环糊精功能结构的图解

环糊精在溶液中的构象几乎与其结晶状态的构象一致。NMR、IR 和 ORD 光谱研究表明 D-吡喃葡萄糖单元在 DMSO 和 D_2O 中均处于 4C_1 构象。这说明伯羟基和仲羟基在溶解状态和结晶状态具有相似的构象^[13]。

二、环糊精的理化性质

(一) 物理性质

1. 晶体结构^[3,11-12,14,15] 在晶格中环糊精分子的排列模式为“笼状”或“管状”结构。

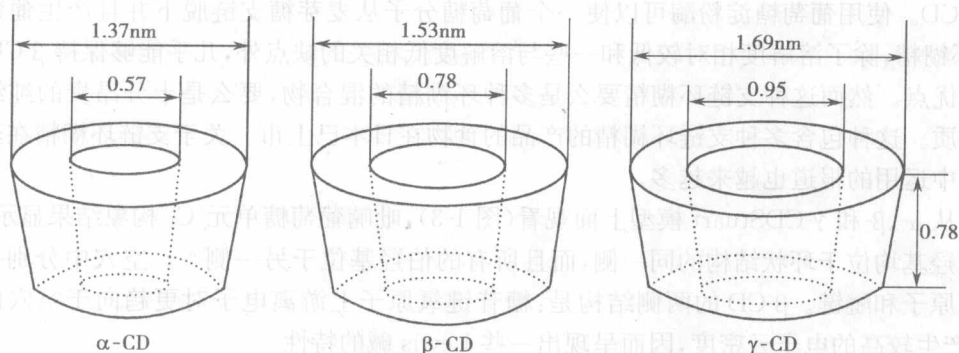


图 1-5 环糊精的分子直径

在“管状”结构中环糊精分子互相堆叠于顶部，如同一卷硬币。客体分子被包埋于“无限”的管状通道中，形成线状排列的空穴（图 1-6）。这种排列既可能是“头-尾”式也可能是“头-头”式排列（图 1-7）。处于“笼状”晶体结构时，环糊精分子的空穴会被两侧相邻的环糊精分子所阻挡，因而形成独立的空穴。在这种排列状态下，环糊精分子可能会交叉排列，处于一种 V 字形模式（最常见于 α -、 β -和 γ -CD）或砖墙模式（图 1-6）。

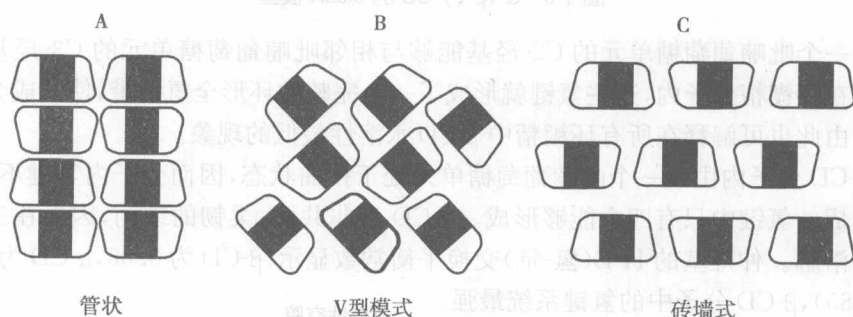


图 1-6 晶体中环糊精排列模式的种类

环糊精从水中结晶时其空腔充满了水分子。一部分包裹于环糊精的空腔中，其余部分则形成完整晶体结构的一部分（即结晶水）。环糊精包合物即是包埋的水分子被相应的客分子取代所形成的物质。

不同条件下，同一种环糊精以不同晶型形式存在。如 α -CD 具有三种晶型（晶型 I， α -CD · 6H₂O；晶型 II， α -CD · 6H₂O；晶型 III， α -CD · 7.57H₂O）^[16]，均呈 V 字形结构，如同 β -CD · 12H₂O、 β -CD · 11H₂O、 γ -CD · 13.3H₂O 那样。在 α -CD · 6H₂O 中仅有两个水分子处于空穴内，其余四个分子处于空穴外。处于分子内的两个水分子并非位于环糊精的环形轴上，而是偏离该轴 0.6×10^{-10} m。

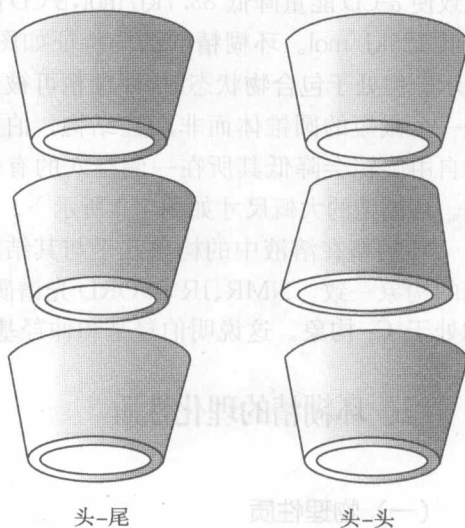


图 1-7 “头-头”和“头-尾”结构

β -CD 水合物有两种晶型： β -CD $\cdot$ 11H₂O 和 β -CD $\cdot$ 12H₂O。两者间的结构差异主要在于 β -CD 空穴内无序水分子的分布。同时，在晶格参数上也存在较小的差异。放置几周以后 β -CD 十一水合物会转变为十二水合物。

在 β -CD $\cdot$ 11H₂O 中 11 个水分子的分布超过 16 个位点，或分布于空穴内（6.12 个水分子）或分布于环糊精各分子间隙中（4.88 个水分子）。空穴内的水分子与其所在 β -CD 仅形成 2 个氢键，与相邻的 β -CD 形成 6 个氢键。与处于分子间空隙中的“外部水”相比，它们更有序或更“固定”。这种现象可能是由于空穴的疏水特性所造成的。

β -CD $\cdot$ 12H₂O 的空穴被 6.5 个水分子占据，分布于 8 个不同的位点，另外 5.5 个水分子分布于环糊精各分子间隙中，被包埋的水分子呈现为强烈的热运动。 β -CD 带有序水的 β -CD 结构具有一种少见的“翻转”氢键系统，即使处于固体状态也呈现为一种动态状态。

γ -CD $\cdot$ 13.3H₂O 包含 13.3 个水分子，占据 13 个不同的位点。对 γ -CD 进行晶格和晶型密度（做结晶水的校正）测定表明，在 $P_{21}2_12_1$ 空间群的正交晶系中存在 24 个葡萄糖单元。晶胞参数为 $a=14.856\times10^{-10}\text{m}$ 、 $b=33.881\times10^{-10}\text{m}$ 和 $c=9.717\times10^{-10}\text{m}$ 。计算密度值为 1.493g/cm^3 ，应用浮选法实测的密度值为 1.491g/cm^3 。

β -CD $\cdot$ 12H₂O 的晶格含有 14 个葡萄糖单元，其空间群为 P_{21} ，晶胞参数为 $a=21.29\times10^{-10}\text{m}$ 、 $b=10.33\times10^{-10}\text{m}$ 和 $c=15.10\times10^{-10}\text{m}$ 。 γ -CD 的为四面体空间群 $P4_21$ 晶体，由 48 个葡萄糖单元组成。晶胞参数为 $a=20.25\times10^{-10}\text{m}$ 、 $b=10.95\times10^{-10}\text{m}$ 和 $c=16.89\times10^{-10}\text{m}$ ，而且 17 个水分子与一个 γ -CD 相键合。以上参数是在 -100°C 测得的。用不同结晶条件得到 γ -CD $\cdot$ 13.3H₂O，在 22°C 进行的相似研究表明， $a=16.85\times10^{-10}\text{m}$ 、 $b=11.01\times10^{-10}\text{m}$ 和 $c=20.27\times10^{-10}\text{m}$ 。

采用 X-射线衍射研究 α -和 β -CD 结晶性变化，该变化也是环糊精脱水 and 机械研磨状态的一种表征。研细的 α -CD 在 68% 相对湿度条件下为无定形状态，在 84% 相对湿度下会转变为结晶状态。当药物与环糊精一起研磨成无定形状态粉末并于 84% 相对湿度下放置时，则形成一种包合物，类似的包合物也能在水溶液中制得。

对环糊精的拉曼光谱和红外光谱研究结果与散射法和 NMR 推测的结构相吻合。市售结晶性 β -CD 的红外光谱如图 1-8 所示。

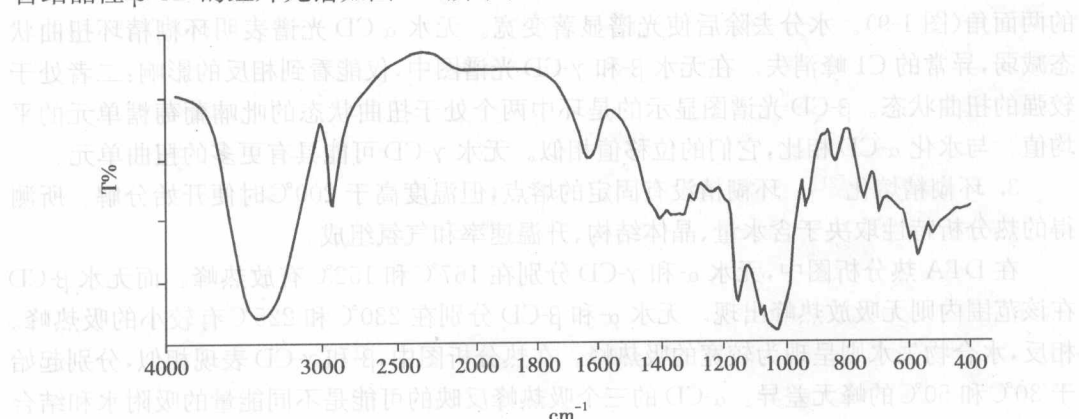


图 1-8 β -环糊精的 IR 光谱