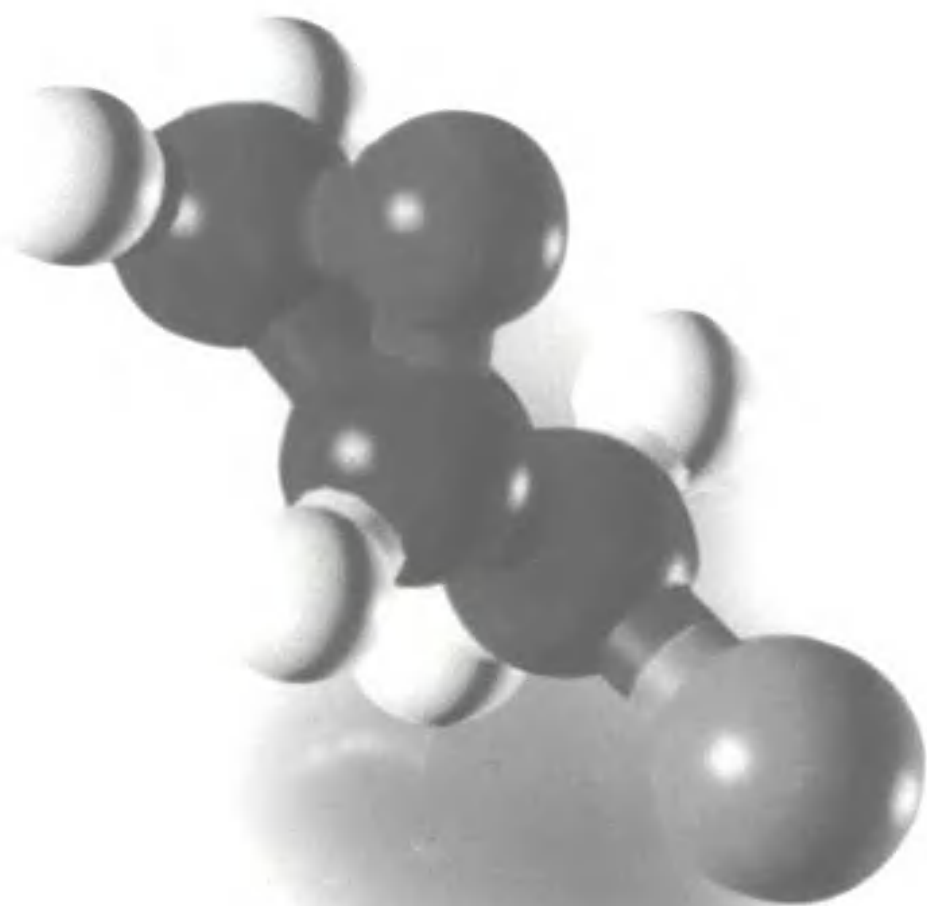




世界手性药物选集

CHIRAL DRUGS

国家医药管理局信息中心

前 言

手性(Chirality)是自然界的本质属性之一。作为生命活动重要基础的生物大分子,如蛋白质、多糖、核酸和酶等,几乎全是手征性的,这些大分子在体内往往具有重要的生理功能。目前临床所用的药物多为低于 50 个原子组成的有机小分子,很大一部分也具有手性,它们的药理作用是通过与体内的大分子之间的严格手性匹配与分子识别而实现的。手性药物(Chiral Drug)的对映体在人体内的药理活性、代谢过程及毒性存在着显著的差异。当前手性药物已成为世界新药研究与开发的新方向和热点之一。手性技术的开发方兴未艾,手性制药工业正在发展壮大。这种趋势已引起各国政府、学术界和企业界的高度重视,纷纷采取行动迎接制药工业的手性挑战。

手性药物迅猛增长的市场需求,刺激了手性药物的研究与开发。1996 年在美国举行的手性技术专题讨论会的主要议题,就是手性化合物在市场中的作用和如何面对手性合成技术的挑战。会议认为,手性技术的最大市场是制药领域,所占的比重日益增大。该市场包括三个部分,即手性药物制剂、手性原料药和手性中间体。目前,单一对映体药物的世界市场每年以 20% 以上的速度增长。1995 年手性药物制剂世界市场为 556.68 亿美元,手性原料药为 108.25 亿美元,手性中间体为 30.65 亿美元。1996 年手性药物制剂世界市场为 730 亿美元,预计到 2000 年,将达到 900 亿美元,约占世界药物市场总额的 30%;目前正在开发的 1200 种新药中,三分之二是手性的。1994 到 1996 三年中,世界批准新药一半以上是单一对映体。预计到 2005 年,全世界上市化学合成新药中约有 60% 为单一对映体药物。

推动手性药物迅速发展的直接动力是药品管理机构的新规定。美国食品与药品管理局(FDA)在总结手性药物的临床经验与教训的基础上,1992 年发布了手性药物指导原则。新规定要求,所有在美国上市的消旋体类新药,生产者均需提供报告,说明药物中所含的对映体各自的药理作用、毒性和临床效果。这就意味着选择光学纯药物的开发更合算。另外,FDA 目前正在考虑给对映体一种新的名份,即规定已批准的消旋体药物的单一对映体为新化学实体(NCE)。这些规定将进一步激发手性新药的研究与开发。

手性技术的发展为手性制药工业的建立与壮大提供了可能。外消旋体转化为单一对映体(Racemic Switches)受到普遍重视,为手性新药的开发提供了捷径。目前市场上有 6 个外消旋体转化产品,但作为单一对映体处于二次开发的化合物约有 20 个。制备手性色谱和色谱手性分析迅速发展,为手性技术工业提供了经济实用的方法。模拟移动床(Simulated Moving Bed)色谱已发展成为吨级工艺,在对映体商业规模的选择分离中将发挥重要作用。不对称合成(Asymmetric Synthesis)已不再是一个纯粹的理论问题和仅限于实验室探讨,现已用于工业化生产,催化氢化和不对称环氧化是目前最有

实用价值的手性技术。生物合成(Biosynthesis)是手性药物生产取得突破的关键技术。在合成中引入生物转化在制药工业中广为采用,并取得巨大成功。

我国手性药物工业虽有一定基础,但总的来说,我国手性药物的化学合成和生物合成研究并不多,基础性和创新性研究更少。我国与世界手性药物工业的发展还存在较大差距,因此急待加强我国手性技术的研究与开发。为了推动我国手性药物的发展,为医药同行进行产品开发、市场营销、临床用药以及科研、教学提供一本信息性和实用性参考资料,作者特编译了《世界手性药物选集》。该选集共收载 1995 年底以前世界上市的重要的手性药物(单一对映体)共 400 余种。内容包括抗感染药、心血管系统药、神经系统药、消化系统药、呼吸系统药、抗肿瘤药、抗寄生虫药、皮肤及五官用药以及激素、维生素、营养类药等 10 多种类型。每个品种列有中文名、通用名、商品名(生产厂)、上市日期、CA 登记号、化学名、结构式、分子式(分子量)、理化性质、作用类型、作用特点、适应症、用法与用量、不良反应、注意事项、商品剂型、专利与文献、合成路线(可提供咨询)等 19 项内容。全书共约 75 万字。为便于读者深入研究,特提供重要的原始文献和专利约 4000 篇。书的前面列有药物分类及品种目录,后面编有按英文字母排列的通用名索引,以便于读者查阅。

本资料由王世玉等编译,王普善审订。本资料内容繁多,涉及面广,在编译过程中虽力求完善,但由于时间紧迫,水平和经验有限,不妥之处在所难免,恳请同行不吝指教,以利总结经验,改进工作。

编 者

1998 年 2 月

目 录

一、抗微生物感染药物(001—119)

(一) 抗生素(001—109)

1. 青霉素类抗生素:阿朴西林(001) 盐酸仑氨西林(002) 甲苯磺酸舒他西林(003) 美罗培南(004) 帕尼培南/倍他米隆(005) 氮曲南(006) 替卡西林/棒酸钾(007) 美西林(008) 青霉素 V(009) 青霉素 G(010) 普鲁卡因青霉素(011) 苄星青霉素(012) 氨苄青霉素(013) 匹氨西林(014) 哌拉西林(015) 羟氨苄青霉素(016) 羧苄青霉素(017) 磺苄青霉素钠(018) 双氯青霉素(019) 亚胺培南/西司他丁钠(020) 羟氨苄青霉素/棒酸钾(021) 舒巴坦/氨苄西林(022)

2. 头孢菌素类抗生素:头孢拉宗钠(023) 头孢匹胺钠(024) 头孢咪唑钠(025) 头孢克肟(026) 头孢特仑新戊酯(027) 头孢呋辛酯(028) 头孢泊肟酯(029) 头孢地嗪钠(030) 盐酸头孢替安酯(031) 头孢他美酯(032) 头孢唑肟钠(033) 头孢地尼(034) 头孢匹罗(035) 头孢罗齐(036) 头孢布坦(037) 头孢匹美(038) 罗拉碳头孢(039) 氟氧头孢(040) 头孢托伦酯(041) 头孢唑兰盐酸盐(042) 头孢唑肟钠(043) 头孢拉定(044) 头孢氨苄(045) 羟氨苄头孢菌素(046) 头孢克罗(047) 头孢菌素 C(048) 头孢赛曲(049) 头孢噻肟钠(050) 头孢呋肟(051) 头孢噻肟唑(052) 头孢孟多酯钠(053) 头孢哌酮钠(054) 头孢他啶(055) 头孢噻啶(056) 头孢磺啶钠(057) 头孢三嗪(058) 拉氧头孢(059)

3. 氨基糖甙类抗生素:硫酸阿司米星(060) 硫酸异帕米星(061) 阿贝卡星(062) 硫酸丁胺卡那霉素(063) 硫酸奈替米星(064) 硫酸卡那霉素(065) 西索米星(066) 庆大霉素(067) 小诺霉素(068) 巴龙霉素硫酸盐(069) 新霉素硫酸盐(070) 核糖霉素硫酸盐(071) 链霉素硫酸盐(072)

4. 大环内酯类抗生素:醋酸麦迪霉素(073) 罗他霉素(074) 罗红霉素(075) 阿齐霉素(076) 利福喷丁(077) 甲红霉素(078) 利福布丁(079) 红霉素琥珀酸酯(080) 交沙霉素(081) 酒石酸柱晶白霉素(082) 利福霉素 SV(083) 利福米特(084) 利福平(085) 螺旋霉素(086) 乙酰螺旋霉素(087) 制霉菌素(088)

5. 四环素类抗生素:盐酸米诺环素(089) 盐酸去甲基金霉素(090) 盐酸强力霉素(091) 盐酸土霉素(092) 四环素(093)

6. 林可霉素类抗生素:氯林可霉素磷酸酯(094) 盐酸氯林可霉素(095) 盐酸林可霉素(096)

7. 氯霉素类抗生素:氯霉素(097) 氯霉素棕榈酸酯(098) 甲砷霉素(099)

8. 喹诺酮类抗菌素:左旋氧氟沙星(100)

9. 其他类抗菌素:莫匹罗星(101) 卡芦莫南钠(102) 灰黄霉素(103) 新生霉素钠(104) 磷霉素(105) 紫霉素硫酸盐(106) 卷曲霉素(107) 两性霉素 B(108) 乙胺丁醇(109)

(二) 抗病毒药(110—119)

齐多夫定(110) 地丹诺辛(111) 札西他滨(112) 司坦夫定(113) 沙喹那韦(114) 拉米夫定(115) 伐昔洛韦(116) 阿糖腺苷(117) 碘苷(118) 利巴韦林(119)

二、心血管系统药物(120—182)

马来酸依那普利(120) 赖诺普利(121) 培哚普利(122) 阿拉普利(123) 雷米普利(124) 喹那普利(125) 盐酸地那普利(126) 西拉普利(127) 盐酸贝那普利(128) 福辛普利(129)

泉多普利(130) 盐酸依达普利(131) 盐酸替莫普利(132) 盐酸莫昔普利(133) 盐酸螺普利(134) 匹伏普利(135) 卡托普利(136) 尼普洛尔(137) 地来洛尔(138) 硫酸喷布洛尔(139) 利血平(140) 甲基多巴(141) 利血敏(142) 腺苷(143) 阿义马林(144) 奎尼丁(145) 阿马夫隆(146) 司巴丁(147) 托西芬(148) 丙吡胺(149) 维拉帕米(150) 地诺帕明(151) 多卡巴胺(152) 洋地黄毒甙(153) 乙酰洋地黄毒甙(154) 毛花甙丙(155) 地高辛(156) 铃兰毒甙(157) 海葱次甙(158) 盐酸地尔硫草(159) 硝酸异山梨酯(160) 洛伐他汀(161) 斯伐他汀(162) 普伐他汀(163) 美伐他汀(164) 肾上腺素(165) 苯福林(166) 间羟胺(167) 去甲肾上腺素(168) 增压素(169) 布托苯定(170) 左旋麝香酮(171) 奥昔麻黄碱(172) 普尼拉明(173) 盐酸加洛帕米(174) 磷酸腺苷(175) 长春胺(176) 长春西汀(177) 阿戈托班(178) 利马司特(179) 前列地尔(180) 普拉洛尔(181) 前列环素(182)

三、神经系统药物(183—224)

米伐库氯铵(183) 苯磺酸顺阿曲库铵(184) 罗库溴铵(185) 氯化筒箭毒碱(186) 帕罗西汀(187) 盐酸舍曲林(188) 瑞莫必利(189) 甲磺酸培高利得(190) 屈西多巴(191) 富马酸溴长春胺(192) 地佐辛(193) 氢溴酸依他佐辛(194) 布西拉明(195) 托吡酯(196) 右旋布洛芬(197) 倍他米松丁酸丙酸酯(198) 盐酸纳美芬(199) 瑞米松龙(200) 双盐酸沙普喋呤(201) 可卡因(202) 苯甲曲嗪(203) 一叶秋碱(204) 左旋多巴(205) 卡比多巴(206) 右丙氧芬(207) 喷他佐辛(208) 左啡诺(209) 吗啡(210) 盐酸烯丙吗啡(211) 海洛因(212) 萘普生(213) 溴隐亭(214) 麦角胺(215) 双氢麦角胺(216) 毛果芸香碱(217) 毒扁豆碱(218) 安坦(219) 莨菪碱(220) 东莨菪碱(221) 山莨菪碱(222) 樟柳碱(223) 丁溴东莨菪碱(224)

四、消化系统药物(225—248)

恩前列素(225) 奥诺前列素(226) 左舒必利(227) 利福昔明(228) 阿卡波糖(229) 伏利波糖(230) 西托溴铵(231) 右旋芬氟拉明(232) 泊拉瑞锌(233) 西利马林(234) 青霉胺(235) 熊脱氧胆酸(236) 鹅去氧胆酸(237) 去氧胆酸(238) 去氢胆酸(239) 谷胱甘肽(240) 右旋苯丙胺(241) 左旋苯丙胺(242) 盐酸阿朴吗啡(243) 乳果糖(244) 齐墩果酸(245) 甘露醇(246) 安体舒通(247) 山梨醇(248)

五、呼吸系统药物(249—263)

左旋羟苯哌嗪(249) 那可汀(250) 磷酸可待因(251) 乙基吗啡(252) 福尔可定(253) 右美沙芬氢溴酸盐(254) 乙酰半胱氨酸(255) 倍氯米松双丙酸酯(256) 羧甲基半胱氨酸(257) 盐酸麻黄素(258) 伪麻黄素(259) 异丙肾上腺素(260) 间羟异丙肾上腺素(261) 右扑尔敏(262) 富马酸氯马斯丁(263)

六、抗肿瘤药物(264—304)

施佐非兰(264) 去氧氟尿苷(265) 醋酸高舍瑞林(266) 雷莫斯汀(267) 乌苯美司(268) 盐酸吡柔比星(269) 盐酸佐柔比星(270) 伊达比星(271) 威诺瑞滨(272) 喷妥司汀(273) 氟达拉滨(274) 香菇多糖(275) 奥曲肽(276) 紫杉醇(277) 伊利替康(278) 血管紧张素 II

(279) 多似紫杉醇(280) 吉西他滨盐酸盐(281) 美法仑(282) 雌莫司汀磷酸钠(283) 盐酸阿糖胞苷(284) 丝裂霉素 C(285) 放线菌素 D(286) 盐酸博来霉素(287) 硫酸培洛霉素(288) 硫酸长春碱(289) 硫酸长春新碱(290) 依托泊甙(291) 替尼泊甙(292) 醋酸甲羟孕酮(293) 醋酸甲地孕酮(294) 醋酸亮丙瑞林(295) 二溴甘露醇(296) 美登素(297) 秋水仙碱(298) 阿克拉霉素 B(299) 阿霉素(300) 表阿霉素(301) 三尖杉酯硷(302) 喜树碱(303) 羟基喜树碱(304)

七、抗寄生虫药物(305—315)

阿托伐醌(305) 伊维菌素(306) 青蒿素(307) 蒿甲醚(308) 青蒿琥酯(309) 奎宁(310) 氯奎(311) 吐根碱(312) 去氢吐根碱(313) 左旋咪唑(314) 山道年(315)

八、激素及有关药物(316—362)

去氟可特(316) 孕三烯酮(317) 莫美他松糠酸酯(318) 地泼罗酮丙酸酯(319) 倍卤醇丙酸酯(320) 米非司酮(321) 双丙酸阿氯米松(322) 泼尼卡酯(323) 非那利得(324) 曲安奈德(325) 布地奈德(326) 炔雌醇(327) 去氧孕烯/炔雌醇(328) 17 β -雌二醇(329) 雌三醇(330) 炔雌醚(331) 氢化可的松(332) 可的松(333) 氟氢可的松(334) 泼尼松(335) 氢化泼尼松(336) 甲基氢化泼尼松(337) 去炎松(338) 曲安缩松(339) 地塞米松(340) 倍他米松(341) 氟轻松(342) 氟氟舒松(343) 卤米松(344) 丙酸氟倍他索(345) 甲基睾丸素(346) 丙酸睾丸素(347) 康复龙(348) 康力龙(349) 苯丙酸诺龙(350) 达那唑(351) 炔孕酮(352) 黄体酮(353) 炔诺酮(354) 左旋甲炔诺酮(355) 地索高诺酮(356) 氯地孕酮(357) 己酸孕酮(358) 卡波前列素甲酯(359) 盐酸育亨宾(360) 兰瑞肽(361) 组胺瑞林(362)

九、营养药物(363—397)

维生素 B₂(363) 维生素 B₁₂(364) 维生素 C(365) 维生素 D(366) α -骨化醇(367) 骨化三醇(368) 维生素 E(369) 生物素(370) 右旋泛酸钙(371) 芦丁(372) 叶酸(373) L-丙氨酸(374) L-半胱氨酸(375) L-胱氨酸(376) L-苏氨酸(377) L-蛋氨酸(378) L-缬氨酸(379) L-鸟氨酸(380) L-精氨酸(381) L-赖氨酸(382) L-亮氨酸(383) L-异亮氨酸(384) L-天门冬氨酸(385) L-谷氨酸(386) L-脯氨酸(387) L-组氨酸(388) L-苯丙氨酸(389) L-酪氨酸(390) L-色氨酸(391) 果糖(392) 葡萄糖(393) 蔗糖(394) 阿司帕坦(395) 甜叶菊甙元(396) 甜叶菊甙(397)

十、其他药物(398—405)

盐酸左布洛尔(398) 阿诺前列酮异丙酯(399) 多佐酰胺(400) 替拉札特(401) 钙泊三醇(402) 甘草次酸(403) 碘甲腺氨酸钠(404) 室椎影(405)

一、抗微生物感染药物

(一) 抗生素

1. 青霉素类抗生素

001 【中文名】 阿扑西林

【通用名】 Aspoxicillin

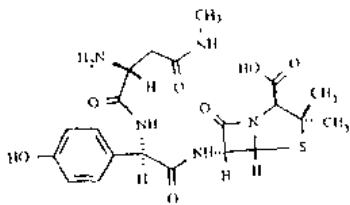
【商标名(生产厂商)】 Doyle (日本田边制药公司)

【上市日期】 1987

【CA 登记号】 CAS-63358-49-6

【化学名】 [2S-(2 α ,5 α ,6 β)-N-Methyl D-asparaginyl-N-(2-carboxy-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-6-yl)-D-2-(4-hydroxyphenyl)glycinamide.

【结构式】



【分子式(分子量)】 $C_{21}H_{27}N_5O_7S$ (493.53)

【理化性质】 本品为白色结晶或结晶性粉末, M. P. 195-198°(分解)。稍难溶于水, 难溶于甲醇, 几乎不溶于乙醇、乙醚。

【作用类型】 青霉素类抗生素

【作用特点】 本品对革兰氏阳性菌的葡萄球菌、链球菌、肠球菌及肺炎球菌作用强, 对革兰氏阴性菌的大肠杆菌、流感嗜血菌抗菌作用优良, 对厌氧菌的拟杆菌也有抗菌作用。与氨基糖苷类抗生素联用具有协同作用, 特别是与庆大霉素的协同作用尤为突出。

本品无论静注、静滴均可得到与给药量成正比的血浓度, 在体内不被代谢, 以原型经肾排泄。本品向咯痰、脓汁、术后创部浸出液、腹水、脑液及耳漏等各组织、体液的移行良好。本品血清蛋白结合率低, 与氨苄青霉素大致相同。

健康成人静注 1g 或 2g 时, 出现了二种给药量的剂量响应值, 给药后迅速达血峰浓度, 半衰期 1.28-1.58 小时, AUC 为 98.7-211.7h. $\mu\text{g/ml}$ 。

1-2 小时静滴本品 0.5, 1, 4g 时, 各剂量最高血浓度均于静滴终了后迅速达到, 血浓度与剂量有关, 0.5g 给药时血峰浓度为 20.5 $\mu\text{g/ml}$, 1g 时为 59.9 $\mu\text{g/ml}$, 2g 时为 109.2 $\mu\text{g/ml}$, 4g 时为 224.4 $\mu\text{g/ml}$ 。0.5g 给药者 8 小时后血浓度仍为 0.46 $\mu\text{g/ml}$, 半衰期 1.41-2.10 小时。

本品几乎未发现因给药量、给药方法所引起尿排泄差异, 肌注时尿回收率 74%, 静注时 74.3%-79.2%, 静滴时 59.0%-88.6%。

小儿静注或静滴本品 10, 20, 30 及 40mg/kg 时, 两种给药方法的血浓度均出现剂量响应值, 半衰期 0.78-1.98 小时。尿回收率与成人相同, 静注后 6 小时内为 62.7%-67.7%, 静滴后 7 小时内为 50.6%-65.0%。

本品随着肾功能降低, 血浓度上升, 半衰期延长, 尿排泄量降低。

通常, 晚期肾功能不全患者的青霉素类药的半衰期较健康人延长 10 倍以上, 而本品非透析肾患者的半衰期为 4.3 小时, 仅较健康成人的 1.3-1.6 小时延长 3 倍。据报告, Ccr 在 10ml/min 以下的患者 24 小时累积尿回收率为 6.1%, 约为正常人的 1/11。故肾功能障碍者使用本品时须调整给药量间隔或给药量。Ccr 在 30ml/min 以上者可间隔 8 小时给药 1g, 而 Ccr 在 30ml/min 以下的高度肾障碍患者的给药间隔须延长 2-3 倍, 或将给药量调整至 1/2-1/3。

本品连续给药未发现蓄积性。本品每日 1 次滴注 4g, 连续给药 5 日, 同样未发现蓄积性。每日尿排泄率均无差异, 80% 以上的药物由尿排出。

6 名健康成人单独静注本品和口服丙磺舒 1g, 30 分钟后静注本品 1g 时比较结果表明, 两组不同时间的血浓度基本相同, 丙磺舒对本品血浓度无影响。本品单独给药和丙磺舒联用, 虽然不同时间尿排泄存在差异, 但 0-8 小时的回收率几乎无差异, 各为 74.3%, 61.5%, 这表明本品以肾小球排泄为主。

本品给药后, 血中未发现具有抗菌活性的代谢物, 尿中检出部分推定为羟氨苄青霉素的抗菌活性物质。

对 2310 例进行的临床试验结果如下:

1. 对由葡萄球菌属、链球菌属、大肠杆菌

等引起的败血症及感染性心内膜炎有效率 61.5%。

2. 对由葡萄球菌属、链球菌属、大肠杆菌、拟杆菌属等引起的外伤及术创等表面二次感染有效率 81.4%。

3. 对由葡萄球菌属、链球菌属、肺炎球菌、肠球菌、流感嗜血菌等引起的呼吸道感染(咽炎、急性慢性支气管炎、扁桃炎、支气管扩张、慢性呼吸道二次感染、肺炎、肺脓症)有效率 83.4%。

4. 对由链球菌、肠球菌、大肠杆菌引起的胆囊炎、胆管炎有效率 80.0%。

5. 对由链球菌、肠球菌、大肠杆菌、拟杆菌属等引起的腹膜炎有效率 90.0%。

6. 对由葡萄球菌、链球菌、肺炎杆菌、流感嗜血菌引起的颞炎有效率 90.0%。

另外,对感染性肠炎、猩红热有效率 100%,对妇科感染有效率 86.2%;对眼科感染有效率 86.7%,对耳鼻喉科感染有效率 60.9%,对牙科、口腔外科感染有效率 88.9%,对脑膜炎有效率 83.3%。

细菌学效果:革兰氏阳性菌中,金葡萄消失率 77.6%,链球菌属、肺炎球菌、粪肠球菌消失率 80%-90%。革兰氏阴性菌中,大肠杆菌、流感嗜血菌的消失率均在 80%以上。

【适应症】 葡萄球菌属、链球菌属、肠球菌、肺炎球菌、拟杆菌、流感杆菌中对阿扑西林敏感菌株引起的感染:败血症、感染性心内膜炎、外伤及手术创伤等表面性感染、咽喉炎、急性支气管炎、慢性支气管炎、扁桃体炎、肺炎、肺化脓症、支气管扩张症(感染时);慢性呼吸器官疾病的二次感染、胆囊炎、胆管炎、腹膜炎、肺炎、中耳炎、副鼻窦炎。

【用法与用量】 通常,成人每日 2-4g(效价,下同),小儿每日 40-80mg/kg,分 2-4 次静注或静滴,对于难治性或重症感染,根据症状成人每日可增量至 8g,小儿每日增至 160mg/kg。

【不良反应】 在 2304 例中有 45 例(1.95%)引起副作用。

1. 休克:罕见休克症状,应严密观察,遇有不适感、口内异常感、哮喘、眩晕、便意、耳鸣等症状时应中止给药。

2. 过敏:发热、皮疹、荨麻疹等变态反应症状出现时,应中止给药。

3. 血液:偶见嗜酸粒细胞增多症、粒细胞

减少、血小板减少、贫血。

4. 肝脏:偶见 SGOT、SGPT、碱性磷酸酯酶、LDH 上升等。

5. 肾脏:偶见 BUN 升高、罕见蛋白尿质。

6. 消化系统:罕见伴发热、腹痛、白细胞增多、粘液血便的急性腹泻性大肠炎,遇腹痛、多次腹泻时,应即中止给药,适当处理。偶见暖气、腹泻,罕见食欲不振。

7. 菌群交替:见口炎、念珠菌症。

8. 维生素缺乏症:罕见维生素 K、维生素 B 族缺乏症。

【注意事项】

1. 禁用于对本品有休克史的患者、传染性单核细胞增多症患者。

2. 慎用于对青霉素类、头孢烯类药物有过敏史的患者,本人或双亲、兄弟有易发生支气管哮喘、皮疹、荨麻疹等变态反应的体质的患者,严重肾功能不全的患者,经口摄取不良或不经口营养的患者,老年人,全身状态差的患者(可能发生维生素 K 缺乏症)。

3. 对孕妇用药的安全性尚未确立。

4. 为防止休克等反应,应仔细问诊。

【商品剂型】 注射剂:1g,2g。

【专利与文献】

1. Ger. pat. 2,638,067 (1977, Tanabe).

2. U. S. pat. 4,053,609 (1977, Tanabe).

3. M. Wagatsuma et al., J. Antibiot. 36: 147 (1985).

4. T. Nishino et al., Chemotherapy (Tokyo) 33:132 (1985).

5. M. Takeshita et al., Oyo Yakuri 30:687 (1985).

6. J. Knoller et al., Zentralblatt Bakteriologie Mikrobiol. Hyg. 265:176 (1987).

7. M. Coishiet et al., Acta Med. Biol. 34:1 (1986).

8. Chemotherapy (Tokyo) 32, Suppl. 2, 1-791 (1984).

9. J. R. Prous et al., Annu. Drug Data Rep., 10:54 (1988).

10. T. Nishino et al., Chemotherapy, 32: 47 (1984).

【合成路线】 略

002 【中文名】 盐酸仑氨西林

【通用名】 Lenampicillin Hydrochloride

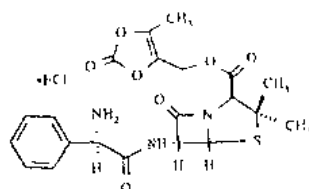
【商标名(生产厂商)】 Varacillin (日本钟纺公司)

【上市日期】 1987

【CA 登记号】 CAS-86273-18-9

【化学名】 [2S-[2 α , 5 α , 6 β (S')]]-6-[(Aminophenylacetyl)amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl ester.

【结构式】



【分子式(分子量)】 $C_{21}H_{23}N_3O_7S \cdot HCl$ (497.95)

【理化性质】 白色至淡黄色的粉末, M. P. 145° (分解)。有异臭味苦, 极易溶于水, 易溶于甲醇和乙醇, 几乎不溶于乙醚。

【作用类型】 青霉素类抗生素

【作用特点】 本品对金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、化脓性链球菌、肠球菌、肺炎球菌等革兰氏阳性菌, 大肠杆菌、奇异变形杆菌、流感杆菌等革兰氏阴性菌以及消化球菌属有良好的抗菌作用。

本品在体内形成氨苄西林, 后者抑制细菌细胞壁的合成而产生杀菌作用。口服后吸收迅速, 在肠壁中水解成氨苄西林后血中显示高浓度。健康人口服本品 250mg (效价), 45 分钟后达血中浓度峰值 6.6 μ g/ml, 约为口服氨苄西林的 2.2 倍。本品口服质向痰液、扁桃体及副鼻窦粘膜、皮肤组织移行均良好, 但不向母乳和新生儿血中移行。大部分以氨苄西林随尿排泄, 给药后 6 小时内平均尿中回收率为 50.4%。

急性毒性 LD₅₀ (mg/kg): 小鼠口服, 雄性为 8294, 雌性为 8492, 大鼠约 10000, 狗 > 300。无致畸作用。对本品的抗体的产生较氨苄西林为弱。未发现本品有诱变作用。

每日给药大部分为 750-1000mg (效价), 给予 3-14 日, 2685 例中总有效率 82.7% (1655/2002)。其中咽喉炎、急性支气管炎、扁

桃体炎有效率为 83.0% (352/424); 肺炎、肺化脓症 87.1% (121/139); 单纯性膀胱炎 85.6% (409/478); 毛囊炎、疖、痈、疖肿 86.5% (141/163); 丹毒、蜂窝织炎、淋巴管(结)炎、甲沟炎、化脓性甲沟炎 87.6% (92/105); 皮下脓肿、汗腺炎、簇状痤疮、感染性粉瘤、肛周脓肿 78.6% (136/173); 外伤、手术创口等浅表性继发感染 76.5% (39/51); 中耳炎、副鼻窦炎 71.3% (179/251); 泪囊炎、角膜溃疡 86.7% (13/15); 牙周组织炎、冠周炎、颌炎 85.2% (173/203)。双盲对照试验认为本品对细菌性肺炎、急性扁桃体炎、化脓性中耳炎、急性单纯性膀胱炎、浅表化脓性疾病及口腔科感染有效。

【适应症】 金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、化脓性链球菌、肠球菌、肺炎球菌、消化球菌、大肠杆菌、奇异变形杆菌、流感杆菌中对氨苄西林敏感菌株引起的感染; 咽喉炎、急性支气管炎、扁桃体炎、肺炎、肺化脓症; 单纯性膀胱炎; 毛囊炎(脓疱性痤疮)、疖、疖脓症、痈、丹毒、蜂窝织炎、淋巴管(结)炎、甲沟炎、化脓性甲沟炎、皮下脓肿、汗腺炎、簇状痤疮、感染性粉瘤、肛周脓肿; 外伤、手术创口等的浅表性继发感染; 中耳炎、副鼻窦炎; 泪囊炎、角膜溃疡; 牙周组织炎、冠周炎、颌炎。

【用法与用量】 成人每次口服 250mg, 每天 3-4 次。

【不良反应】 副作用发生率为 3.6% (102/2845)。

1. 休克: 罕见休克症状, 应严密观察, 遇有不适感、口内异常感、哮喘、眩晕、便意、耳鸣等症状时应中止给药。

2. 过敏: 发热、皮疹、荨麻疹等变态反应症状出现时, 应中止给药。

3. 血液: 罕见嗜酸粒细胞增多症、粒细胞减少、血小板减少、溶血性贫血。

4. 肝脏: 罕见 SGOT、SGPT 上升等肝功能检查值异常。

5. 肾脏: 罕见间质性肾炎等肾病。

6. 消化系统: 罕见伴发热、腹痛、白细胞增多、粘液血便的急性腹泻(伪膜性肠炎), 遇腹痛、多次腹泻时应中止给药, 适当处理。偶见腹泻、软便、胃部不适感、恶心、呕吐等。

7. 菌群交替: 罕见菌群交替引起的口炎、大肠炎, 系念珠菌或不敏感的克雷伯氏杆菌所致, 此时应中止给药, 适当处理。

8. 维生素缺乏症: 罕见维生素 K、维生素

B 族缺乏症。

【注意事项】

1. 禁用于对本品有休克史的患者、传染性单核细胞增多症患者。

2. 慎用于对青霉素类、头孢烯类药物有过敏史的患者,本人或双亲、兄弟有易发生支气管哮喘、皮疹、荨麻疹等变态反应的体质的患者,严重肾功能不全的患者,经口摄取不良或不经口营养的患者,老年人,全身状态差的患者(可能发生维生素 K 缺乏症)。

3. 对孕妇用药的安全性尚未确立,应权衡利弊慎用。大鼠每日以氨苄西林大剂量给药(3000mg/kg)有致畸的报道。

4. 为防止休克等反应,应仔细问诊。

【商品剂型】 片剂;250mg(效价)。

【专利与文献】

1. Eur. pat. Appl. 39, 086 (1981, Kanebo).

2. U. S. pat. 4,342,693 (1982, Kanebo).

3. F. Sakamoto et al., Chem. Pharm. Bull. 32:2241 (1984).

4. S. Ikeda et al., ibid. 4316.

5. N. Awata et al., Japan. J. Antibiot. 38:1776,1785 (1985).

6. A. Saito et al., Antimicrob. Ag. Chemother. 29:948 (1986).

7. Chemotherapy (Tokyo) 32, Suppl. 8, 1-772 (1984).

8. F. Ogino et al., ibid. 31.

【合成路线】 略

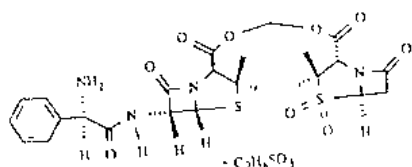
003 【中文名】 甲苯磺酸舒他西林

【通用名】 Sultamycillin Tosilate

【商标名(生产厂商)】 Unasyn (Pfizer)

【上市日期】 1987

【结构式】



【分子式(分子量)】 $C_{25}H_{30}N_4O_9S_2 \cdot C_6H_4CH_3SO_3H \cdot 2H_2O$ (802.90)

【理化性质】 白色或带黄白色结晶粉末, M.P. 150-160°。略有异臭,味苦。易溶于乙腈或甲醇,较难溶于乙醇,难溶于乙酸酯,极难溶于水,在乙醚或正己烷中几乎不溶。

【作用类型】 青霉素类抗生素

【作用特点】 舒他西林(Sultamycillin)是舒巴克坦加氨苄西林二酯甲苯磺酸盐。舒巴克坦是一种半合成 β -内酰胺酶抑制剂,抑制 Richmond 和 Sykes II、III、IV 和 V 型 β -内酰胺酶作用强,对 I 型 β -内酰胺酶的作用较弱。虽然其抑制酶的能力为棒酸的 1/2-1/5,但临床使用可达到与棒酸相同的作用。

除淋病奈瑟氏球菌和脑膜炎奈瑟氏球菌外,单用舒巴克坦对多数细菌的抗菌活性较弱,但舒巴克坦与氨苄西林联用时,则对氨苄西林耐药菌、产青霉素酶的革兰氏阳性菌和阴性需氧菌、厌氧菌的体外敏感度大为增加。舒巴克坦加氨苄西林(1:1)对粘膜炎布兰汉氏菌、不动杆菌和产青霉素酶的淋病奈瑟氏球菌有抑制作用。

舒他西林的杀菌活性大部分是由于氨苄西林组分。除耐 β -内酰胺抗菌药物的金葡萄菌外,舒巴克坦联用氨苄西林的最小杀菌浓度通常只比它对这些菌株的 MIC 高 1 个稀释度。舒他西林经口服后由肠壁酯酶水解成等分子的舒巴克坦和氨苄西林,这两种药物的血药高峰浓度(大约 1 小时)和消除情况相似,但口服舒他西林其氨苄西林血峰浓度高于单独使用等量氨苄西林所达到的血峰浓度。

在有些研究中氨苄西林与舒巴克坦的体内血浓度之比为 1.6:1 到 2.5:1。体外舒巴克坦和氨苄西林的蛋白结合率各为 29.2% 和 25.6%。两药的平均分布容积相似。口服单剂舒他西林已证明可进入痰液、窦抽吸液、胆汁、化脓性腹水、伤口渗出液、中耳渗出液和包括扁桃腺、胆囊、阑尾、生殖器官等各种器官组织内。舒巴克坦和氨苄西林能穿过胎盘,口服舒他西林后在母乳中存在达 6 小时。口服舒他西林后主要以舒巴克坦和氨苄西林在尿中排出。

口服单剂后 8 小时在尿液中回收到舒巴克坦为 41%-66%,氨苄西林为 46%-80%。尿液中药峰浓度各为 200mg/ml 和 400mg/ml。食物和抗酸药对两药的消除速率和程度都没有影响。与丙磺舒同时服用,可延缓由肾排出和延长舒巴克坦和氨苄西林的血清半衰期。健康人的舒巴克坦的平均消除半衰期为 0.65-1.

20小时,与氨苄西林的平均消除半衰期很相似(0.74-1.33小时)。在肾病患者中它们的消除半衰期会延长。

急性毒性 LD₅₀ (mg/kg): 小鼠口服 > 10000(雄、雌),皮下给药 > 3181(雄)、> 3487(雌),腹腔内给药 > 2356(雄)、> 2807(雌);大鼠口服 > 10000(雄、雌)、皮下给药 > 4858(雄)、> 4769(雌),腹腔内给药 > 1392(雄)、> 1319(雌);狗口服 > 10000(雄、雌)。

亚急性毒性:对大鼠以 30-100mg/kg 口服给药 1个月及 6个月,见盲肠腔扩大,高用量组见轻度的软便及抑制体重增加。最大无作用剂量 1个月为 300mg/(kg·d)。6个月的最大无作用剂量为 100mg/(kg·d)。

特殊毒性:对生殖毒性、抗原性、诱变性及对听觉的影响试验也均无特殊异常。在 2187例成人和儿科病人中积累的结果表明舒他西林的有效率为 80%(良效和显效)。按感染的类型分,对呼吸道感染的有效率为 79%,对尿道感染(包括淋病)为 81%,对耳鼻喉感染为 58%,对软组织感染为 84%,对妇产科感染为 97%,对眼科感染为 80%,舒他西林治疗后的细菌学消除率为 83%(在 1872 株菌株),其中包括 65%耐氨苄西林菌株。

舒他西林治疗成年人的慢性支气管炎(急性化脓性恶化)和有囊性纤维化或其他慢性阻塞性儿童肺病的流感嗜血杆菌感染有效。此外,随机双盲试验对各种呼吸道感染的效果表明,舒他西林的治疗优于巴卡西林(p=0.03)。

儿科耳鼻喉感染的对比试验表明,舒他西林与口服苯氧甲基青霉素治疗葡萄球菌咽炎的疗效相似。对急性中耳炎,两者治疗葡萄球菌的疗效相似。对急性中耳炎,舒他西林与口服阿莫西林(联用或未联用棒酸)的疗效相似。

对成年人的急性陷窝性扁桃腺炎的效果与头孢克罗相似,对急性中耳炎优于头孢菌素(p<0.05)。对复杂性尿道感染的临床疗效可与头孢羟氨苄的疗效相当。对脓尿和菌尿症的疗效,舒他西林为 70%,而头孢羟氨苄为 40%(p<0.01)。对留置尿管单纯性感染和混合性感染,舒他西林的疗效优于头孢克罗。

对无并发症的淋病患者,单剂舒他西林(2-2.5g)与联用丙磺舒 1g 的治愈率各为 94%和 97%,舒他西林 1.5g 联用丙磺舒 1g 的治愈率为 89%。对产青霉素酶的淋病奈瑟氏球菌感染疗效较差(64%-71%)。

用舒他西林治疗各种皮肤和软组织感染,一般的有效率为 75%或稍高一些。对金葡菌和化脓性链球菌引起的儿童脓皮病,舒他西林的疗效与口服氯噻西林的疗效相似。治疗成年人皮肤软组织感染的疗效与巴卡西林相似。

【适应症】 葡萄球菌属、链球菌属、肠球菌、肺炎球菌、大肠杆菌、奇异变形杆菌、流感杆菌中对氨苄西林敏感菌株引起的感染:咽喉炎、急性支气管炎、扁桃体炎、肺炎、肺化脓症、支气管扩张症(感染时);肾盂肾炎、膀胱炎、淋病、子宫内感染;毛囊炎(脓疱性痤疮)、疖、疖肿症、痈、蜂窝织炎、淋巴管(结)炎、瘰疬、化脓性甲沟炎、皮下脓肿、汗腺炎、感染性粉瘤;中耳炎、副鼻窦炎;泪囊炎、角膜溃疡。

【用法与用量】 成年人一般剂量为每日 2-3 次,每次口服 375mg,根据年龄、症状酌情增减。

【不良反应】 日本 3005 例患者临床试验报道舒他西林的不良反应发生率为 7.2%。

1. 休克:罕见休克症状,应严密观察,出现时应中止给药。

2. 过敏:发热、皮疹、荨麻疹等变态反应症状出现时,应中止给药。

3. 皮肤:罕见中毒性表皮坏死症,应严密观察,出现时应中止给药。

4. 血液:偶见粒细胞减少、血小板减少、贫血。

5. 肝脏:偶见 GOT、GPT 上升等肝功能检查值异常。

6. 消化系统:罕见伴发血便的伪膜性肠炎,遇腹痛、多次腹泻时应中止给药,适当处理。偶见腹泻、软便、胃部不适感、恶心、呕吐等。

7. 菌群交替:罕见菌群交替引起的口炎、大肠炎、念珠菌或不敏感的克雷伯氏杆菌所致,此时应中止给药,适当处理。

8. 维生素缺乏症:罕见维生素 K、维生素 B 族缺乏症。

【注意事项】

1. 禁用于对本品有休克史的患者、传染性单核细胞增多症患者。

2. 慎用:对青霉素类、头孢类有过敏史的患者,本人或双亲、兄弟有易发生支气管哮喘、皮疹、荨麻疹等变态反应的体质的患者,严重肾功能不全的患者,经口摄取不良或不经口营养的患者,老年人,全身状态差的患者(可能发

生维生素 K 缺乏症)。

3. 大鼠每日以氨苄西林大剂量给药(3000mg/kg)有致畸的报道。对孕妇用药应权衡利弊慎用。

4. 为防止休克等反应,应仔细问诊。

5. 服用时应多喝水,尤其在睡前服时。

【商品剂型】 片剂,375mg。

【专利与文献】

1. K. Hara et al., *Drugs Today*, 24: 97 (1988).

2. T. Pressler et al., *J. Antimicrob. Chemother.* 17:529 (1986).

3. C. Farthing et al., *Genourin. Med.* 61: 44 (1985).

4. Ger. pat. 3,020,695.

5. U. S. pat. 4,321,196.

6. U. S. pat. 4,342,772.

【合成路线】 略

004 【中文名】 美罗培南

【通用名】 Meropenem

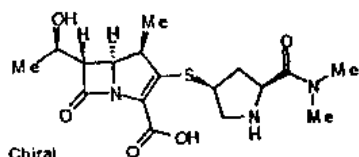
【商标名(生产厂商)】 Merrem (Zeneca)

【CA 登记号】 CAS-96036-03-2

【上市日期】 1994

【化学名】 [4R-[3(3S*,5S*),4 α ,5 β ,6 β (R*)]]-3-[[5-[(Dimethylamino)carbonyl]-3-pyrrolidinyl]thio]-6-(1-hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid.

【结构式】



【分子式(分子量)】 $C_{17}H_{25}N_3O_5S$ (383.46)

【作用类型】 碳青霉烯类抗生素

【作用特点与适应症】 美罗培南(Meropenem)是一种新上市的碳青霉烯类抗生素(Carbapenem antibiotic),静脉注射用于治疗各种医院感染,如下呼吸道、尿路、腹腔、妇科和多种微生物感染。美罗培南具有广谱的抗菌活性,包括大部分临床上重要的革兰氏阳性

和革兰氏阴性需氧菌和厌氧菌,对于肠杆菌属和绿脓杆菌多种耐药菌具有特别高的抗菌活力。与另外一种唯一可供使用的碳青霉烯类抗生素亚胺培南(Imipenem)相比,美罗培南的优点是对脱氢肽酶 1(DHP-1)稳定,因此不需要与 DHP-1 的抑制剂西司他丁合并给药。美罗培南还可用于治疗囊性纤维化患者中的耐药假单胞菌属感染。

【商品剂型】 注射剂:250,500,1000mg。

【专利与文献】

1. J. R. Prous, Ed., *Drugs Future*, 19: 601 (1994).

2. R. D. Pryka and G. M. Haig, *Ann. Pharmacother.*, 28:1045 (1994).

3. U. Schumacher, B. Mancke, K. Gerbracht, and H. Werner, *Arzneimittelforschung*, 44:859 (1994).

4. Eur. pat. Appl. 126,587 (1984, Sumitomo).

5. U. S. pat. 4,943,569 (1990, Sumitomo).

6. M. Sunagawa et al., *J. Antibiot.* 43:519 (1990).

7. K. Yanagi et al., *Acta Crystallogr.* C48, 1787 (1992).

8. R. Wise et al., *Antimicrob. Ag. Chemother.* 34:1515 (1990).

9. *J. Antimicrob. Chemother.* 24, Suppl. A, 1-320 (1989).

10. *ibid.* 36, suppl. A, 1-223 (1995).

【合成路线】 略

005 【中文名】 帕尼培南/倍他米隆

【通用名】 Panipenem/Betamipron

【商标名(生产厂商)】 Carbenin(三共,日本)

【CA 登记号】 CAS-138240-65-0

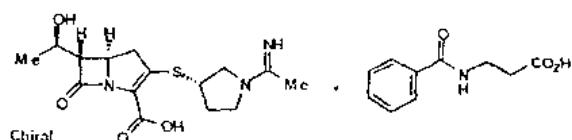
【上市日期】 1994

【化学名】 [5R-[3(S*),5 α ,6 α (R*)]]-6-(1-Hydroxyethyl)-3-[[1-(1-iminoethyl)-3-pyrrolidinyl]thio]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid.

【分子式(分子量)】 $C_{15}H_{21}N_3O_4S \cdot C_{10}H_{11}NO_3$ (532.62)

【理化性质】 半水化物, M. P. 198-200° (分解)。

【结构式】



【作用类型】 碳青霉烯类抗生素

【作用特点与适应症】 帕尼培南/倍他米隆是1994年上市(日本),用于治疗呼吸道感染。该复合制剂中的活性组分帕尼培南(Panipenem)是一种半合成的碳青霉烯(Carbapenem),对于临床上重要的革兰氏阳性和革兰氏阴性菌等广泛的微生物均具有高的抗菌活性,包括金黄色葡萄球菌、粪链球菌和绿脓杆菌,本品比亚胺培南更为有效。帕尼培南在体内的效果比从体外MIC推测出的效果要好的多,尤其是对实验性感染。临床试验表明,帕尼培南对于并发血液学疾病严重感染患者,以及对其他抗生素无效的儿童均是有效的。

倍他米隆与帕尼培南以1:1的比例配成的制剂,是一种有机阴离子转移的抑制剂,能阻断帕尼培南渗入肾小管,因而避免引起肾功能障碍。

【首次上市国】 日本(三共)

【商品剂型】 注射剂:0.25,0.50mg。

【专利与文献】

1. J. R. Prous, Ed., Drugs Future, 19: 631 (1994).
2. J. Shimada and Y. Kawahara, Drugs Exptl. Clin. Res., XX(6), 241 (1994).
3. T. Miyadera et al., J. Antibiot. 36: 1034 (1983).
4. Eur. pat. Appl. 587, 436 (1994, Sankyo).
5. H. C. Neu et al., Antimicrob. Ag. Chemother. 30: 828 (1986).
6. Chemotherapy (Japan) 39, Suppl. 3, 1-813 (1991).
7. K. Kimura et al., ibid. 140.

【合成路线】 略

006 【中文名】 氮曲南

【通用名】 Aztreonam

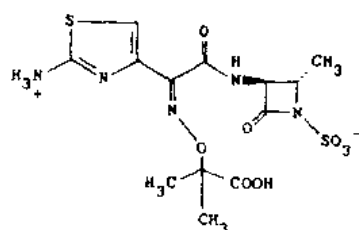
【商标名(生产厂商)】 Azactam Vial

(Squibb); Primbactam (Squibb); Primbactin (Squibb).

【CA 登记号】 CAS-78110-38-0

【化学名】 [2S-[2a, 3β(2)]]-2-[[[1-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-[(2-methyl-4-oxo-1-sulfo-3-azetidinyl)amino]-2-oxoethylidene]amino]oxy]-2-methylpropanoic acid.

【结构式】



【分子式(分子量)】 $C_{13}H_{17}N_5O_8S_2$ (435.44)

【理化性质】 M. P. 227°(分解)

【作用类型】 抗生素类药

【作用特点】 本品是第一个全合成的单环β-内酰胺抗生素。对需氧革兰氏阳性菌和厌氧菌无作用或作用甚微,对大部分需氧革兰氏阴性菌有强大的活性,如大肠杆菌、肠杆菌属、肺炎杆菌、奇异变形杆菌、克雷白氏菌属、枸橼酸菌属和粘质沙雷氏菌、淋球菌、流感杆菌等对本品高度敏感。本品对绿脓杆菌的活性较复杂达欣弱。与达克舒林相仿。

静注本品1g,5分钟后血药浓度达峰值,为125μg/ml;肌注1g,1小时达峰值,为46.5μg/ml。消除半衰期为1.7小时。人血浆蛋白结合率为56%。主要由尿排泄。本品可透过血脑屏障。

【适应症】 主要用于革兰氏阴性需氧菌感染,尤其是泌尿系统和呼吸系统感染、手术后感染和急性淋病。

【用法与用量】 肌注、静注:成人一般0.5-1.0g/次,严重感染增至2g,每8-12小时1次。2岁以上儿童30mg/kg,每6-8小时1次。

【不良反应】

1. 皮疹、瘙痒。
2. 肠胃道:腹泻、恶心、呕吐和食欲不振。
3. 血液:罕见血小板减少、中性白细胞减少、凝血时间延长。
4. 低血压。
5. 偶见SGPT、SGOT升高。

6. 神经系统有神经错乱、眩晕、感觉异常、失眠。
7. 注射局部静脉炎或血栓性静脉炎。
8. 其它有骨骼肌疼痛、复视、口腔溃疡、鼻充血、全身不适等。

【禁忌症】 对本品过敏者禁用。

【注意事项】

1. 肝功能损害患者及孕妇和授乳妇女,以及对青霉素和头孢菌素有过敏史者慎用。
2. 出现二重感染时应采取适当措施。
3. 某些在体外试验能诱导革兰氏阴性菌产生

内酰胺酶的抗菌素,不能与本品联用。

4. 与氨基甙类抗生素联用时,应进行肾功能监测。

5. 儿童用药安全性和疗效未确定。

【商品剂型】 粉针剂:1g

【专利与文献】

1. Neth. pat. Appl. 8, 100, 571 (1981, Squibb).
2. A. I. Cohen et al., J. Pharm. Sci. 71: 1065 (1982).
3. R. B. Sykes et al., Antimicrob. Ag. Chemother. 21:85 (1982).
4. J. Antimicrob. Chemother. 8, Suppl. E, 1-148 (1981).
5. G. R. Keim et al., ibid. 141.
6. A. D. Russell et al., ibid. 9:329 (1982).
7. H. Mikami et al., Antimicrob. Ag. Chemother. 22:693 (1982).
8. E. A. Swabb et al., ibid. 21: 944 (1982).
9. C. Donadio et al., Drugs Exp. Clin. Res. 13:167 (1987).
10. K. Florey in Analytical Profiles of Drug Substance vol. 17, K. Florey, Ed. (Academic Press, New York 1988)pp1-39.

【合成路线】 略

007 【中文名】 替卡西林/棒酸钾

【通用名】 Ticarecillin / Potassium Clavulanate

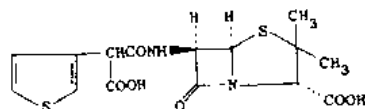
【商标名(生产厂商)】 Timentin Vial (新加坡 Beecham)

【商品组成】 替卡西林双钠盐与棒酸钾的复方制剂,两者的比例 15:1。

【CA 登记号】 CAS-34787-01-4

【化学名】 6-[(Carboxy-3-thienylacetyl)amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid.

【结构式】



【分子式(分子量)】 $C_{15}H_{16}N_2O_6S_2$ (384.43)

【理化性质】 替卡西林双钠盐:乳白色吸湿性结晶粉末,易溶于水。

【作用类型】 青霉素类抗生素

【作用特点】 本品是继 Augmentin 的又一个与 β -内酰胺酶抑制剂棒酸钾组成的复方制剂。替卡西林钠盐与棒酸钾组成复方制剂产生协同作用,这不但扩大了抗菌谱,而且增强了抗菌活性。其抗菌谱为:革兰氏阳性和阴性菌、需氧菌和厌氧菌。本品与氨基甙类抗生素有协同作用,还能抗多种微生物,包括假单胞菌属。

静脉给药 3.2g 后,替卡西林和棒酸钾立即达峰值浓度,平均浓度分别为 $330\mu\text{g}/\text{ml}$ 和 $16\mu\text{g}/\text{ml}$,曲线下面积分别为 $485\mu\text{g}/(\text{ml} \cdot \text{h})$ 和 $15.6\mu\text{g}/(\text{ml} \cdot \text{h})$,平均血清半衰期分别为 68 分钟和 64 分钟。肾功能正常者给药 6 小时后,约 60%-70% 的替卡西林和 35%-45% 的棒酸钾以原形从尿中排出。替卡西林和棒酸钾与血清蛋白结合率分别为 45% 和 9%。丙磺舒能增加替卡西林的血浓度,对棒酸钾血浓度影响较小。

【适应症】 用于对本品敏感菌引起的感染症,如败血症、下呼吸道感染、泌尿系统感染、骨和关节感染、皮肤和软组织感染等。

【用法与用量】 静注:成年人(包括老年人),常用剂量为 3.2g/次,儿童 $80\text{mg}/\text{kg}$,每隔 8 小时 1 次。早产婴儿和足月婴儿用量 $80\text{mg}/\text{kg}$,每 12 小时 1 次。中度或严重肾功能障碍者应减量。静脉输注时,先溶于 10ml 注射用水或 5% 葡萄糖液中,再用输注液稀释,每剂输注时间为 30-40 分钟。

【不良反应】 与其它注射用青霉素相同。

【禁忌症】 对青霉素过敏者禁用。

【注意事项】

1. 肝功能严重损害者及孕妇慎用。
2. 使用大剂量替卡西林曾引起出血,但少见,遇此情况立即停药。
3. 不能与血液、血浆等制剂配伍。

【商品剂型】 粉针剂:1.6g,3.2g

【专利与文献】

1. Belg. pat. 646, 991 (1964, Beecham Group Ltd.).
2. U. S. pat. 3, 282, 926 (1966, Beecham Group Ltd.).
3. H. C. Neu et al., Antimicrob. Ag. Chemother. 385 (1970).
4. R. Sutherland et al., ibid. 390.
5. N. J. Legakis et al., J. Antibiot. 28:912 (1975).
6. P. Acred et al., Antimicrob. Ag. Chemother. 396 (1970).
7. R. Sutherland et al., ibid. 402.
8. V. Rodriguez et al., Antimicrob. Ag. Chemother. 4:31 (1973).
9. R. D. Libke et al., Clin. Pharmacol. Ther. 17:441 (1975).
10. R. N. Brogden et al., Drugs 20:325-352 (1980).

【合成路线】 略

008 【中文名】 美西林

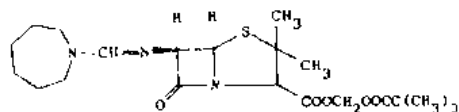
【通用名】 Amdinocillin

【商标名(生产厂商)】 Selexid (Leo); Selexidin (Lco).

【CA 登记号】 CAS-32887-01-7

【化学名】 6-[[[(Hexahydro-1H-azepin-1-yl)methylene]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid.

【结构式】



【分子式(分子量)】 $C_{15}H_{23}N_3O_3S$ (325.43)

【理化性质】 M. P. 156°(分解). $[\alpha]_D^{20} +$

285°(C=1.0, 1N HCl)

【作用类型】 青霉素类抗生素

【作用特点】 本品对革兰氏阴性菌的抗菌活性强于革兰氏阳性菌。对金黄色葡萄球菌的最低抑菌浓度(MIC)为 $5.0\mu\text{g/ml}$;对大肠杆菌、伤寒、副伤寒杆菌、痢疾杆菌、变形杆菌、克氏肺炎杆菌的 MIC 值为 $0.05-0.65\mu\text{g/ml}$;对绿脓杆菌无效。本品主要作用于大肠杆菌细胞膜上的 PBP。

本品从胃肠道吸收极少,肌肉注射 200-400mg,半小时后血浆浓度达 $6-12\mu\text{g/ml}$,半衰期为 1.2 小时,血浆蛋白结合率为 5%-25%。本品与其它 β -内酰胺类抗生素有协同作用,与氨基糖甙类抗生素和磺胺类药物亦有协同作用。

【适应症】 主要用于由肠杆菌、沙门氏菌、志贺氏菌、痢疾杆菌等革兰氏阴性菌(绿脓杆菌除外)所致的急慢性,单纯性和复杂的尿路感染症、膀胱炎、肾盂肾炎、菌痢和伤寒。与其它 β -内酰胺类抗生素如氨苄青霉素、羧苄青霉素及头孢孟多钠合用可治疗革兰氏阴性菌所致的严重感染。

【用法与用量】 本品供肌肉注射、静脉注射或静脉滴注用。每日 3-4 次,每次 400mg,严重感染可增至每次 800mg。

小儿剂量:每日 30-60mg/kg,分次给药。

肌肉注射:每瓶 400mg 用 2ml 注射用水溶解。

静脉注射:以 5%-10%葡萄糖液 20ml 溶解作缓慢静脉注射(5-10 分钟),溶解后立即用完。

【不良反应】 可引起高血压反应,临床出现皮疹,肌注局部疼痛,菌群交替,头晕等副作用约占 2.3%,需做皮试,有过敏史者慎用。肾功能损伤者减量,妇女妊娠前三个月不宜用。

【商品剂型】 粉针剂:400mg/2ml

【专利与文献】

1. Ger. pat. 2, 055, 531 (1971, Leo Pharm.).
2. U. S. pat. 3, 957, 764 (1976, Leo Pharm.).
3. H. B. Konig et al., Arzneimittel-Forsch. 33:88 (1983).
4. J. W. Krajewski et al., J. Antibiot. 31:282 (1981).
5. B. Chattopadhyay et al., J. Antimicrob. Chemother. 5:549 (1979).

6. D. S. Reeves, J. Antimicrob. Chemother. 3, Suppl. B, 5 (1977).

7. B. G. Spratt, *ibid.* 13.

8. A. P. Ball et al., *ibid.* 4: 241 (1978).

9. N. Frimodt-Miller et al., Infection 7: 35 (1979).

10. T. L. Lee et al., J. Chromatog. 227: 137 (1982).

11. B. R. Meyers et al., Antimicrob. Ag. Chemother. 23: 827 (1983).

12. Am. J. Med. 75, no. 2A, 1-138 (1983).

13. H. C. Neu, Pharmacother. 5: 1-10 (1985).

【合成路线】 略

009 【中文名】 青霉素 V

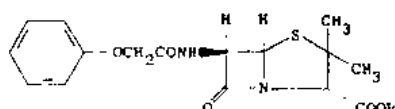
【通用名】 Penicillin V

【商标名(生产厂商)】 Abbocillin-VK (Abbott); Beepen-VK (Beecham); Phenoxycilline-K, V-Cil-K (Lilly).

【CA 登记号】 CAS-87-08-1

【化学名】 3,3-Dimethyl-7-oxo-6-[(phenoxycarbonyl)amino]-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid.

【结构式】



【分子式(分子量)】 $C_{16}H_{18}N_2O_5S$ (350.38)

【理化性质】 M. P. 120-128°(分解)。钾盐: $[\alpha]_D^{25} + 223^\circ (C=0.2)$ 。

【作用类型】 青霉素类抗生素

【作用特点】 本品的抗菌谱和抗菌活性与青霉素 G 相同, 主要对青霉素 G 敏感的革兰氏阳性菌, 如葡萄球菌、链球菌、肺炎双球菌等所引起的感染(包括急性感染)有明显的作。本品被青霉素酶破坏较青霉素 G 慢, 故对耐药性金葡菌引起的感染较青霉素 G 更有效。但对革兰氏阴性菌作用很小。

本品耐酸, 口服吸收快而完全, 主要在十二指肠部位被吸收。口服后 1 小时血药浓度达

峰值。空腹服用时, 血药浓度较高, 其平均血药浓度比青霉素 G 高 2-5 倍。本品广泛分布在各组织及体液内, 在肾脏中浓度最高, 肝脏、皮肤及肠道中浓度较低。它易渗入胸腔积液或腹水中, 但不能透过血脑屏障。本品的血浆蛋白结合率约为 80%。用药量的 1/3 在 24 小时内随尿排出, 肾功能受损者及新生儿、婴幼儿排泄较慢。

【适应症】 用于上述敏感菌引起的扁桃腺炎、咽喉炎、猩红热、支气管炎、肺炎、蜂窝组织炎、脓肿、丹毒、中耳炎等。

【用法与用量】 口服: 成人 500mg/次, 每日 3-4 次。儿童 125-250mg/次, 每日 3-4 次或按医嘱, 7-10 天为一疗程。

【不良反应】 少数患者用药后有轻度腹痛、恶心、呕吐、腹泻等不良反应。偶见有口腔炎、皮疹、荨麻疹、发热等。一般轻微, 不需要停药。

【禁忌症】 对青霉素有过敏史者; 严重肺炎、菌血症、脑膜炎、心包炎患者禁用。

【注意事项】

1. 有过敏史患者慎用。

2. 溶解后的混悬液置 2-8°C 可保存 10 天。

【商品剂型】 混悬干糖浆: 125mg/5ml; 片剂: 250mg, 500mg。

【专利与文献】

1. Brandl et al., Wien. Med. Wochenschr. 602 (1953).

2. Brandl et al., Oesterr. Chem.-Ztg. 55: 11-21 (1954).

3. Parker et al., J. Pharm. Pharmacol. 7: 683 (1953).

4. Sheehan et al., J. Am. Chem. Soc. 79: 1262 (1957); 81: 3089 (1959); 84: 2983 (1962).

5. Glambitza, Ann. 673: 166 (1964).

6. Weiss et al., Antibiot. & Chemother. 7: 374 (1957).

7. E. I. Goldenthal, Toxicol. Appl. Pharmacol. 18: 185 (1971).

8. J. M. Dunham in Analytical Profiles of Drug Substances vol. 1, K. Florey, Ed. (Academic Press, New York, 1972) pp249-300.

9. D. H. Sieh, *ibid.* vol. 17, pp677-748 (1988).

010 【中文名】 青霉素 G

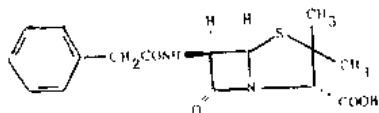
【通用名】 Penicillin G

【商标名(生产厂商)】 Abbotcillin (Abbott); Crystapen (Glaxo); Ka-pen (Pfizer).

【CA 登记号】 CAS-61-33-6

【化学名】 3, 3-Dimethyl-7-oxo-6-[(phenylacetyl) amino]-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid.

【结构式】



【分子式(分子量)】 $C_{16}H_{18}N_2O_4S$ (334.38)

【理化性质】 无色或微黄色结晶性粉末。略溶于水,溶于甲醇、乙醇、乙醚、乙酸乙酯、苯、氯仿、丙酮;不溶于石油醚。 $[\alpha]_D^{20} + 269^\circ$ (钠盐,甲醇溶液)。

【作用类型】 青霉素类抗生素

【作用特点】 青霉素类抗生素主要是抑制粘肽合成的第三步,阻止粘肽链的交叉联结,使细菌坚韧的细胞壁无法形成。由于细胞内渗透压高,外液进入细菌内,使细菌变形、肿大、破裂和死亡。

本品为杀菌药,用于革兰氏阳性菌(链球菌、肺炎双球菌、肠球菌、敏感葡萄球菌)、炭疽杆菌、梭状芽孢杆菌、产气荚膜杆菌、。革兰氏阴性球菌(脑膜炎双球菌、淋球菌)感染,对革兰氏阴性杆菌(白喉杆菌、破伤风杆菌、流感杆菌)、螺旋体(梅毒、回归热)气性坏疽移菌、放线菌等也有作用。本品肌注,1小时后由尿排出60%,4小时内排出95%,少量由胆汁中排出。

本品吸收迅速,分布于各组织中,在肾、肺、横纹肌和脾中含量较高。

【适应症】 治疗菌血症、败血症、猩红热、丹毒、肺炎、脓胸、扁桃腺炎、中耳炎、蜂窝组织炎、疖、痈、急性乳腺炎、心内膜炎、骨髓炎、流行性脑膜炎、钩端螺旋体病、奋森氏咽喉炎、创伤感染、梅毒、回归热、气性坏疽、炭疽、淋病、放线菌病。治疗破伤风时,本品与破伤风抗毒素合用。

【用法与用量】

肌注:每日2-4次,每次40万单位,用0.2%盐酸利多卡因注射液作溶剂可减轻疼痛。

静滴:用生理盐水或5%-10%葡萄糖液稀释成1万单位/ml,一日量为200-600万单位,滴速不宜太快。静注可能引起高钾性心跳骤停。不宜与氯霉素、四环素、红霉素、维生素C、庆大霉素等联合静注。

鞘内注射:每次1万单位,最多2万单位。注射后,应观察10-20分钟,看有无过敏。

【不良反应】

1. 神经系统:剂量过大或静脉注射过快时,引起惊厥、癫痫。鞘内注射青霉素量过大时可引起脑膜和神经根刺激症。可引起精神症状,可能是药物阻塞肺或脑血管所致。

2. 偶引起转氨酶升高。

3. 偶见溶血性贫血、血小板减少、凝血机制异常、个别患者曾引起粒细胞减少。

4. 偶见心电图变化,心肌缺血。

5. 过敏。

本品可引起皮疹、高热、血管神经性水肿、血清病型反应(面部潮红、气喘、呼吸困难、荨麻疹等)。各种用药途径都可能发生过敏性休克。神经系统的反射亢进、知觉障碍、幻觉、肌肉抽搐、昏睡等。鞘内注射,用量过大可产生头痛、恶心、呕吐、脑膜刺激症,严重者可致呼吸困难,循环衰竭,肌颤、惊厥、弛缓性瘫痪,甚至死亡。

【商品剂型】

钠盐:1mg=1670单位,钾盐:1mg=1595单位。

钠盐粉针:0.12g(20万单位)/支,0.24g;0.48g;0.6g/支。

钾盐粉针:0.125g(20万单位)/支,0.25g;0.5g;0.625g/支。

【专利与文献】

1. Dan. pat. 85,976 (1958, Leo Pharm.).

2. M. Barza et al., Clin. Pharmacokinet. 1: 297 (1976).

011 【中文名】 普鲁卡因青霉素

【通用名】 Penicillin G Procaine

【商标名(生产厂商)】 Crysticillin (Squibb); Duracillin (Lilly); Ledericillin (Lederle); Mylepen (Glaxo).

【CA 登记号】 CAS-6130-64-9

【化学名】 [2S-(2 α , 5 α , 6 β)] 3, 3-