



华夏英才基金学术文库

李安良 编著

生物利用度控制

——前药和药物靶向作用



化学工业出版社
生物·医药出版分社



华夏英才基金学术文库

生物利用度控制 ——前药和药物靶向作用

李安良 编著

责任编辑：张

责任编辑：张

责任编辑：张

出版发行：化学工业出版社
(北京市东城区青年湖南街13号 邮编100011)

印 装：化学工业出版社
730mm×1000mm 1/16 印张17.5 字数342千字 2008年2月北京第1版第1次印刷

购书咨询：010-64518888 (传真：010-64518889) 售后服务：010-64518888



化学工业出版社
生物·医药出版分社

·北京·

定价：49.00元

图书在版编目 (CIP) 数据

生物利用度控制——前药和药物靶向作用/李安良编著.
北京: 化学工业出版社, 2008.1
ISBN 978-7-122-01735-2

I. 生… II. 李… III. 药理学-研究 IV. R9

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 199761 号

责任编辑: 杨燕玲
责任校对: 顾淑云

装帧设计: 张 辉

出版发行: 化学工业出版社 生物·医药出版分社
(北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)

印 装: 化学工业出版社印刷厂

720mm×1000mm 1/16 印张 17¼ 字数 343 千字 2008 年 2 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询: 010-64518888 (传真: 010-64519686) 售后服务: 010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书, 如有缺损质量问题, 本社销售中心负责调换。

定 价: 49.00 元

版权所有 违者必究

前 言

20 世纪 90 年代中期,全世界著名药物化学家共同探讨了 21 世纪的药物化学,认为未来的药化研究将会致力于以下 4 个问题:①新先导物的发现;②蛋白结构-功能的关系;③药效团的研究;④生物利用度控制。我们对其中第 4 个问题产生了极大的兴趣。Wermuth 等在他们的《Medicinal Chemistry for the 21st Century》(Oxford: Blackwell Scientific Publication, 1994) 和《The Practice of Medicinal Chemistry》(London: Academic Press, 1996) 两本著作中阐述了这个问题的的重要性,这促使我们收集有关资料,写出综述,以引起我国药学界的关注。这些相关内容已用于本科生或研究生的教学。经过 6 年的教学实践推出《生物利用度控制——药物化学原理、方法和应用》(化学工业出版社, 2004), 本书为其姊妹篇。

当前,国家将拥有自己创新的科技成果列入发展计划。前药设计是实现生物利用度控制的重要方法。它能优化药物的理化性质和传输性质,实现药物的靶向作用,并为发展高品质的制剂提供理论和物质基础。根据我国国情,这是一条较易推出新药的途径。在理论和实践上都有重要意义。本书就是在这样的大背景下编著的。

近 50 年,特别是近 20 年来,已有许多前药上市并用于治疗各种疾病。本书力求展现前药的历史和进展。第 1 章为前药的发展史,第 2 章介绍药物靶向作用的进展,第 3~15 章论述相关的各类前药。选取有代表性的 49 个药物,阐述这些前药、生物前体药物以及用药物化学方法控制生物利用度的药物,包括具体药物的新进展和新方法等,介绍这些药物的特点、方法、原理、合成、发展和应用,为研发新药(与生物利用度控制相关)提供思路、借鉴和方法。本书关注和体现我国自己的论文和贡献,尤其是具独创性的论文,同时展现国外最新的成果和发展,取材力求可靠、先进和权威。本书前药各论的药物性质、其他名称等取材于 Maryadele J O'Neil、Ann Smith、Patricia E Heckelman 和 Susan Budavari 编著的《The Merck Index: an Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals》, 13th ed (2001, Whitehouse Station, Merck & Co, Inc)。

本书的中、英文药物名分别采用通用名和国际非专利药物名,药物的化学名采用美国化学文摘 (Chemical Abstracts, CA) 的化学文摘名。药物的其他名称、商品名和药物代号 (Manufacturers' Codes) 都归入“其他名称”一栏,仅收录最常用的 6 个。

本书侧重于药物在药剂相和药动相的原理,是药物化学的组成部分。本书可为从事药物化学和药剂学的研发人员、教师和制药企业的技术人员提供参考,也可作

为研究生和本科生的教材或参考书。

我非常感谢和我一起编著本书的合作者，他们是西安交通大学药学院陈有亮教授，北京大学药学院刘蕾博士，杨秦、郝雯静硕士以及安春娜、陈瑜、袁惠燕、管峥、于霞、王琳娜、薛莲、张婷、刘晶晶、李璐、林晓雯同学，舒璞同学编制了索引，他们为本书作出了卓有成效的贡献。合作编著者的姓名标注在目录中的对应部分，未标姓名的为李安良编著。

本书的出版得到了华夏英才基金、北京大学医学部统战部、北京大学药学院、化学工业出版社的大力支持，在此表示诚挚的感谢。

我的妻子徐叔仪为本书及我的其他著作收集资料、校稿、录入、绘制结构式、维护著作权等事务付出很多，在此感谢她默默的奉献。

我们恳请读者对书中的问题和错误提出批评指正。

李安良

2007年11月

于北京大学药学院

目 录

第 1 章 前药的发展史	1
1.1 定义	2
1.2 经典前药	2
1.2.1 重要著作及其论述	2
1.2.2 理论的进展和成就	7
1.3 软药和孪药	9
1.4 从前药到生物利用度控制的进展	11
1.4.1 重要著作和成就	11
1.4.2 生物利用度控制及其成就	14
1.4.3 药物靶向作用及其成就	19
1.5 前药的新进展	27
1.5.1 前药的定义	27
1.5.2 近年来的新进展	27
参考文献	29
第 2 章 药物靶向作用的进展	32
2.1 组织或器官的靶向药物	32
2.1.1 肝的靶向药物	32
2.1.2 脑的靶向系统	34
2.1.3 肾的靶向药物	35
2.1.4 结肠的靶向药物	37
2.1.5 肺的靶向药物	40
2.1.6 淋巴的靶向药物	41
2.1.7 癌的靶向药物	43
2.1.8 病毒的靶向药物	46
2.1.9 骨的药物传输系统	52
2.2 大分子前药载体	53
2.2.1 模型和基本原理	53
2.2.2 载体的类型	55
2.2.3 聚合物前药的例子	56
2.3 导向酶的前药系统	60

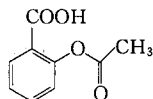
2.3.1 抗体-导向酶的前药疗法	60
2.3.2 基因-导向酶的前药疗法/病毒-导向酶的前药疗法 (GDEPT/VDEPT)	64
2.4 药剂学方法和药质体	66
2.4.1 药剂学方法	66
2.4.2 药质体	68
参考文献	70
第3章 抗生素	72
1 酞氨西林 (Talampicillin)	72
2 巴氨西林 (Bacampicillin)	74
3 匹氨西林 (Pivampicillin) (李安良, 李璐)	77
4 匹美西林 (Pivmecillinam)	80
5 海他西林 (Hetacillin)	82
6 头孢呋辛酯 (Cefuroxime Axetil) (王琳娜, 李安良)	84
第4章 抗肿瘤药	91
7 氨磷汀 (Amifostine) (陈瑜)	91
8 苯丁酸氮芥 (Chlorambucil)	94
9 环磷酰胺 (Cyclophosphamide)	98
10 替莫唑胺 (Temozolomide) (陈瑜)	101
11 紫杉醇 (Paclitaxel)	104
12 多柔比星 (Doxorubicin)	109
第5章 抗病毒药	115
13 伐昔洛韦 (Valaciclovir)	115
14 缬更昔洛韦 (Valganciclovir)	118
15 泛昔洛韦 (Famciclovir)	121
第6章 免疫抑制剂	125
16 硫唑嘌呤 (Azathioprine) (李安良, 刘晶晶)	125
17 霉酚酸酯 (Mycophenolate Mofetil) (杨秦)	127
第7章 血管紧张素转化酶抑制剂	135
18 依那普利 (Enalapril)	136
19 雷米普利 (Ramipril)	139
20 群多普利 (Trandolapril)	142
21 培哚普利 (Perindopril)	145

22	喹那普利 (Quinapril)	147
23	贝那普利 (Benazepril)	152
24	福辛普利 (Fosinopril)	156
第 8 章 血管紧张素 II 受体拮抗剂		160
25	氯沙坦 (Losartan)	160
第 9 章 羟甲基戊二酰-辅酶 A 还原酶抑制剂		168
9.1	羟甲基戊二酰-辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂的作用机理	168
9.2	HMG-CoA 还原酶抑制剂的发现	169
9.3	HMG-CoA 还原酶抑制剂的作用和临床效果	170
26	洛伐他汀 (Lovastatin)	171
27	辛伐他汀 (Simvastatin)	174
第 10 章 质子泵抑制剂		178
28	奥美拉唑 (Omeprazole) (安春娜, 李安良)	178
29	兰索拉唑 (Lansoprazole) (安春娜)	184
30	泮托拉唑 (Pantoprazole) (安春娜)	187
31	雷贝拉唑 (Rabeprazole) (安春娜)	190
第 11 章 抗惊药、抗癫痫药和抗精神病药		194
32	磷苯妥英 (Fosphenytoin)	194
33	奥卡西平 (Oxcarbazepine) (陈有亮)	197
34	奋乃静庚酸酯 (Perphenazine Enanthate) (陈有亮)	198
35	氟哌噻吨癸酸酯 (Flupentixol Decanoate) (陈有亮)	200
36	氯哌噻吨癸酸酯 (Clopenthixol Decanoate) (陈有亮)	202
第 12 章 解热镇痛药和抗炎药		205
37	阿司匹林 (Aspirin)	205
38	丙帕他莫 (Propacetamol) (于霞, 李安良)	210
39	对乙酰氨基酚 (Paracetamol) (刘蕾)	212
40	萘丁美酮 (Nabumetone) (李安良, 林晓雯)	216
41	巴柳氮 (Balsalazide)	218
42	奥沙拉秦 (Olsalazine)	221
第 13 章 性激素和皮质激素		225
43	普拉睾酮硫酸钠 (Prasterone Sodium Sulfate)	225

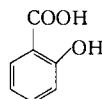
44	曲安奈德 (Triamcinolone Acetonide)	229
45	地塞米松磷酸钠 (Dexamethasone Sodium Phosphate)	233
第 14 章 作用于神经递质、甲状腺素及其受体的药物		237
46	班布特罗 (Bambuterol) (张婷, 李安良)	237
47	卡比马唑 (Carbimazole) (薛莲, 李安良)	241
第 15 章 抗凝血药和抗青光眼药		243
48	氯吡格雷 (Clopidogrel) (郝雯静)	243
49	拉坦前列素 (Latanoprost) (袁惠燕, 管峥)	247
中文索引 (舒璞)		250
英文索引 (舒璞)		258

第1章 前药的发展史

古代用柳树皮 (Willow bark) 治病, 其活性成分是水杨酸 (Salicylic Acid)。由于水杨酸对胃肠刺激性大, 1853 年 Gerhardt 用水杨酸钠和乙酰氯合成了 O-乙酰水杨酸, 将水杨酸乙酰化得到刺激性小的阿司匹林 (Aspirin)^[1], 这可能是药物化学中最早的经结构修饰获得前药的例子。阿司匹林于 1898 年上市, 是公众熟悉的, 至今还广泛使用的药物, 其治疗活性的研究和应用在不断地深入和扩大。

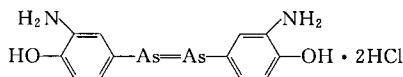


阿司匹林

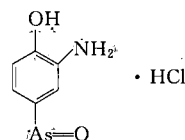


水杨酸

1909 年, Ehrlich 合成肿凡纳明 (Arsphenamine) 并将它用于治疗梅毒^[2]。后来, Voegtlin 证实, 肿凡纳明在体内经代谢释放活性代谢物氧芬肿 (Oxophenarsine)。肿凡纳明是最早发现的代谢活化的前药。



肿凡纳明



氧芬肿

按现代的观点, 阿司匹林和肿凡纳明分别是载体前药 (Carrier-prodrug) 和生物前体前药 (Bioprecursor prodrug)。所有的前药都可归入或包含这两种类型。

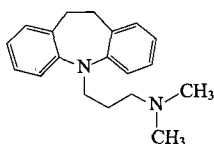
前药的发展及其重要性已从量变到了质变, 即从通常的经典前药发展到了生物利用度控制 (Bioavailability manipulation)^[3]。软药 (Soft drug) 和孪药 (Twin drug) 与药物的结构修饰有关, 两者与前药不同却又相关。因此, 本章将按照经典前药、软药和孪药、生物利用度控制这 3 个部分阐述前药的发展史。

美国化学文摘社 (Chemical Abstracts Service, CAS) 关于 “Prodrug” 的 “索引” 编辑也能说明这个变化。 “Prodrug” 原来只作为控制词 (Control term, CT) 编入关键词索引 (Keyword index), 普通主题索引 (General subject index) 中找不到这个词。1998 年下半年开始, CAS 已经将 “Prodrug” 作为检索词编入普通主题索引。这从一个侧面说明, 关于前药的论文已达到相当的数量, 前药已经相

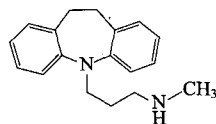
当重要了。

1.1 定义

“Prodrug”这个词最早是1958年由Albert提出的^[4],描述为“在呈现药理作用前,任何经历生物转化的化合物”。这样一个广泛的定义具有两方面的意义,不仅包括历史上已发现的前药,如阿司匹林代谢为活性的水杨酸(Salicylic Acid)、丙米嗪(Imipramine)代谢为活性的去甲丙米嗪(地昔帕明, Desipramine),还包括为了改善活性分子的药动相行为刻意设计并合成的化合物。



丙米嗪



去甲丙米嗪(地昔帕明)

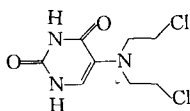
为了更清楚地表达后一个意思,1959年,Harper^[5]提出“药物潜伏化”(Drug latention)这个词,并将其定义为“为获得一个在体内酶作用下释放活性母体的新化合物,对该母体所实施的化学修饰”。由于它有主动实施的含义,所以更适合于前药设计的情况。

1.2 经典前药

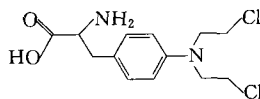
1.2.1 重要著作及其论述

1976年,Korolkovas在他的著作《Essential of Medicinal Chemitry》中^[6]阐述了“药物潜伏化(前药)”,当时前药的英文表达为Pro-drug。前药按作用目的分为:①延效;②短效;③药物积聚的区域化;④转运调节;⑤适应药剂处方;⑥减小不良反应。

关于药物积聚的区域化,肿瘤细胞的例子有乌拉莫司汀(Uramustine)和美发仑(Melphalan)。



乌拉莫司汀

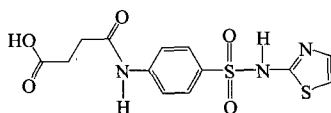


美发仑

关于转运调节,对转运施加影响有许多方法,如增大或减小药物分子的大小、

改变亲水性或亲脂性、引入或去除阳离子或阴离子部分、改变 pH、连接碳水化合物链以及其他适宜的稳定的或不稳定的片段。

例如在磺胺药上连接强亲水性的片段，以防止其转运进入全身循环，从而使这样的药物几乎全部位于肠道。琥珀磺胺噻唑（Succinylsulfathiazole）就是其中一个例子。用琥珀酸修饰苯胺基，使整个药物分子成为强极性的羧酸。



琥珀磺胺噻唑

这些经典的概念是现代生物利用度控制的雏形。

事隔仅 12 年，Korolkovas 出了该书的第二版（1988 年）^[7]，前药的内容和构成发生了很大的变化。该书已不按作用目的分类，新的分类为：①改变药物动力学；②生物前体；③混合类前药；④靶向药物（Targeted drug）。科学的进程、药物代谢和药物动力学的发展促进了药物化学的发展，前药的理论和实践有了质的飞跃，已经表现出现代生物利用度控制的基本架构。

1985 年，Bundgaard 主编的《Design of Prodrugs》是一本关于前药的重要专著^[8]。11 位从事前药研究的专家讨论了前药领域受关注的问题：生物可逆衍生物的前药设计；以酶-底物专一性为基础的前药设计；前药设计的药物动力学问题；前药的缓释作用；前药的部位专一传输；如何用前药减小不良反应；改善处方性质的前药；前药和皮肤吸收；肿瘤化疗的前药；白蛋白——药物与酶治疗的天然载体；前药和软药。该书为当时的前药开发和前药设计提供了完整的基础信息资源。

Bundgaard 在该书中阐述了如何利用药物中的各种功能基将原药修饰为前药，同时研究前药释放原药的动力学，定量地描述前药在各种条件下水解或分解的速度、速度常数、化学结构对分解速度的影响。各种功能基和修饰方法概括如下^[9]。

① 含羧基和羟基的化合物修饰为酯的前药。

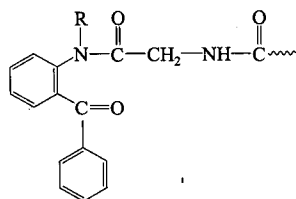
② 酰胺、亚胺和其他 NH-酸性化合物的前药，包括 N-Mannich 碱、N-酰氧烷基衍生物、N-酰基衍生物。

③ 胺的前药，包括 N-酰基衍生物、酰氧烷基衍生物、三级胺的四级衍生物（N-Mannich 碱、Schiff 碱和肟、烯胺酮）。

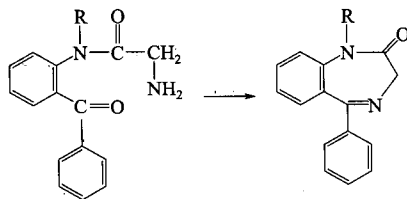
④ 含羰基的前药，包括 Schiff 碱和肟、噁唑烷和噻唑烷、烯醇酯。

⑤ 环型药物改变为开环前药，有 7 种类型。

例如，2-氨基二苯甲酮的二肽衍生物是 1,4-苯并二氮杂草的开环前药，前者体外稳定，在体内被肽酶水解，得到 2-氨基乙酰氨基二苯甲酮，后者立即环合成 1,4-苯并二氮杂草。由于二肽的存在，前药有水溶性，可作为注射用药。

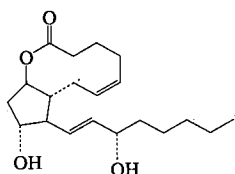
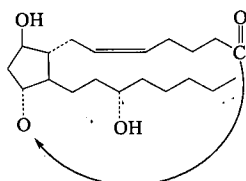
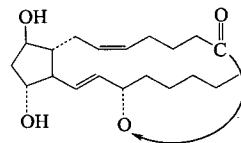


2-氨基二苯甲酮的二肽衍生物



1,4-苯并二氮杂卓

⑥ 环型的前药衍生物有各种类型。包括内酯、内酰胺和吡咯啉、噁唑烷、噻唑烷、4-咪唑烷酮、儿茶酚基的环型前药、阿司匹林的环型前药、环型的阿糖胞苷 (Cytarabine) 前药。前列腺素 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 可以环合成各种 1,9-内酯、1,11-内酯、1,15-内酯。


 $\text{PGF}_{2\alpha}$ -1,9-内酯

 $\text{PGF}_{2\alpha}$ -1,11-内酯

 $\text{PGF}_{2\alpha}$ -1,15-内酯

⑦ 磷酸基的前药。

⑧ 各种其他类型的前药衍生物，包括 CH-酸性化合物的衍生物、亚胺-亚硫酸的加成产物、糖苷前药。

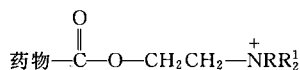
1992 年，Silverman 在他的著作《The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action》中，以有机化学为视角，以“前药和药物传输系统”为一章的标题，对前药的设计和作用的化学原理作了阐述。主要涉及以下 4 个方面^[10]。

(1) 药物各种官能团与载体的连接 醇类药物可以被脂肪酸或芳酸酰化，由此增加脂溶性或水溶性 (表 1-1)。羧酸类药物也可成为酯，其性质可由适当的化学结构来控制。如脂肪链的长短 (疏水性)、功能基的电性。还可以连接胺或胆碱来改变分子的极性。

表 1-1 醇类药物修饰为酯的类似物

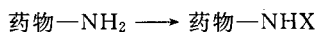
药物—OH $\rightarrow$ 药物—OX

X	对水溶性的影响	X	对水溶性的影响
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}-\text{R} \end{array}$	减小 (R=脂基或芳基)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}_2 \end{array}$	增加 (pK_a 约为 4)
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}-\text{CH}_2\text{NHMe}_2^+ \end{array}$	增加 (pK_a 约为 8)	PO_3^{2-}	增加 (pK_a 约为 2~6)
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}^- \end{array}$	增加 (pK_a 约为 5)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}-\text{CH}_2\text{SO}_3^- \end{array}$	增加 (pK_a 约为 1)



胺 *N*-酰化成为酰胺前药 (表 1-2), 由于酰胺对代谢水解的稳定性, 这种方法不常用。活化的酰胺通常是弱碱性的胺或者是氨基酸, 后者比较容易被酶裂解。将胺转变为 *N*-Mannich 碱, 胺的 $\text{p}K_a$ 值可降低约 3 个单位。弱碱性胺还可以转变为亚胺 (Schiff 碱)。

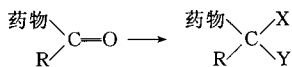
表 1-2 胺类的前药类似物



X					
$\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{R}$	$\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{CHNH}_3^+$ R	$\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{—OPh}$	$\text{—CH}_2\text{NH}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{Ar}$	=CHAr	=NAr

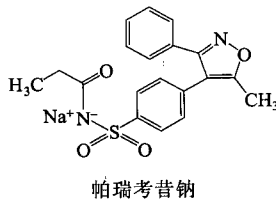
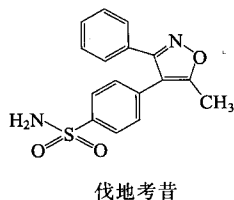
羰基化合物的前药, 比较重要的是醛和酮的 Schiff 碱、肟、缩醛 (酮)、烯醇酯、噁唑烷以及噻唑烷 (表 1-3)。

表 1-3 羰基化合物的前药类似物



$\text{C} \begin{matrix} \text{X} \\ \text{Y} \end{matrix}$					
C=NR^1	C=NOH	$\text{C} \begin{matrix} \text{OR}^1 \\ \text{OR}^1 \end{matrix}$			

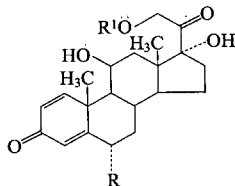
Silverman 在该书第 2 版^[11]中关于前药的论述基本保持了原有的结构, 完善并增加了内容。例如, 在“药物各种官能团与载体的连接”中, 增加了磺胺类药物 (Sulfonamide)。它的载体连接与胺类相似, 可被酰化, 由于其结果会产生一个酸性质子, 可以使对应的化合物转变成水溶性钠盐。如第 2 代抗炎药 COX-2 抑制剂伐地考昔 (Valdecoxib), 可被丙酰化修饰为帕瑞考昔钠 (Paracoxib sodium), 成为可注射的镇痛药。其血浆半衰期约 5min, 在人体内再脱丙酰基释出伐地考昔。



(2) 载体前药 按前药 8 个用途分类介绍了各种载体前药, 其中所述经典药物

举例如下。

① 增加水溶性的前药。下式中泼尼松龙磷酸钠、甲泼尼龙琥珀酸钠为水溶性前药。



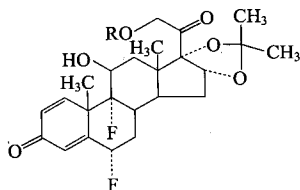
泼尼松龙 (Prednisolone, $R=R'=H$)

泼尼松龙磷酸钠 (Prednisolone Sodium Phosphate, $R=H, R'=PO_3Na_2$)

甲泼尼龙 (Methylprednisolone, $R=CH_3, R'=H$)

甲泼尼龙琥珀酸钠 (Methylprednisolone Sodium Succinate, $R=CH_3, R'=COCH_2CH_2CO_2Na$)

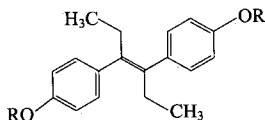
② 改善吸收和分布的前药。



氟轻松 (Fluocinolone Acetonide, $R=H$)

醋酸氟轻松 (Fluocinonide, $R=COCH_3$)

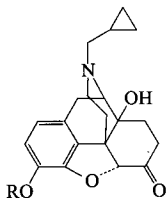
③ 部位专一的前药。癌细胞比正常细胞有更高的磷酸酯酶浓度，设计己烯雌酚二磷酸盐作为前列腺癌组织的部位专一前药。



己烯雌酚 (Diethylstilbestrol, $R=H$)

己烯雌酚二磷酸盐 (Diethylstilbestrol Diphosphate, $R=PO_3^{2-}$)

④ 增强稳定性的前药。纳曲酮口服有很强的首关效应，它的酯的前药为蒽醌酸酯和乙酰水杨酸酯，生物利用度分别比纳曲酮提高 45 倍和 28 倍。

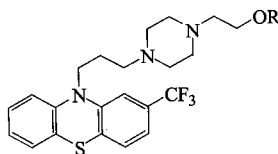


纳曲酮 (Naltrexone, $R=H$)

纳曲酮蒽醌酸酯 (Naltrexone Anthranilate, $R=CO-O-NH_2C_6H_5$)

纳曲酮乙酰水杨酸酯 (Naltrexone Acetylsalicylate, $R=CO-O-CH_3COOC_6H_5$)

⑤ 减慢和延时释放的前药。氟奋乃静的作用持续时间为6~8h, 增加疏水性使前药氟奋乃静庚酸酯、氟奋乃静癸酸酯的作用持续时间提高至1个月。



氟奋乃静 (Fluphenazine, R=H)

氟奋乃静庚酸酯 [Fluphenazine Enanthate, R=CO(CH₂)₅CH₃]

氟奋乃静癸酸酯 [Fluphenazine Decanoate, R=CO(CH₂)₈CH₃]

其他用途还有⑥减小毒性的前药; ⑦增强患者可接受性的前药; ⑧解决处方问题的前药。

已成功的载体前药除以上例子外, 还有卤加比 (Halogabide)、地匹福林 (Dipivefrine)、双醋酚丁 (Oxyphenisatin Acetate)、氟哌啶醇癸酸酯 (Haloperidol Decanoate)、克林霉素磷酸酯 (Clindamycin Phosphate)、克林霉素棕榈酸酯 (Clindamycin Palmitate) 以及乙酰磺胺异噁唑 (Sulfisoxazole Acetyl) 等。

(3) 生物前体前药 生物前体前药根据前药在体内发生的化学反应类型分类。包括①氧化活化。N-和O-去烷基化、氧化除胺化、N-氧化、其他氧化; ②还原活化。偶氮基还原、砷的还原、二硫化物的还原、生物还原的烷基化、硝基的还原; ③核苷酸的活化; ④磷酸化的活化; ⑤脱羧基活化。

已成功的生物前体前药有达卡巴嗪 (Dacarbazine)、非那西丁 (Phenacetin)、环磷酰胺 (Cyclophosphamide)、丙卡巴肼 (Procarbazine)、新斯的明 (Neostigmine)、卡马西平 (Carbamazepine)、依利醋铵 (Elliptinium Acetate)、羟苯甘氨酸 (Oxfenicine)、柳氮磺吡啶 (Sulfasalazine)、美沙拉秦 (Mesalazine, 5-Aminosalicylic Acid)、磺胺吡啶 (Sulfapyridine)、舒林酸 (Sulindac)、吲哚美辛 (Indometacin)、伯氨喹 (Primaquine)、丝裂霉素 (Mitomycin)、多柔比星 (Doxorubicin)、罗硝唑 (Ronidazole)、更昔洛韦 (Ganciclovir)、卡比多巴 (Carbidopa)、阿昔洛韦 (Aciclovir)、巯嘌呤 (Mercaptopurine)、多巴 (Dopa) 以及苄丝肼 (Benserazide) 等。

(4) 大分子药物载体系统 大分子载体系统也成为载体前药的组成部分。其载体系统有聚乙烯醇 [Poly(vinyl alcohol)]、聚异丁烯酸 [Poly(methacrylate)]、聚α-甘氨酸 [Poly(L-lysine)] 和聚α-谷氨酸 [Poly(L-glutamic acid)] 等, 连接的药物有布洛芬 (Ibuprofen) 和睾酮 (Testosterone) 等。

1.2.2 理论的进展和成就

前药分两种类型, 一种是将有活性的原药通过化学结构修饰得到不表现活性的

前药，到体内释放原药；另一种是原药本身没有活性，在体内经代谢释放活性代谢物。

纵观前药领域的发展，药物化学家将前药分为载体前药 (Carrier-prodrug) 和生物前体前药 (Bioprecursor prodrug)^[12]。

载体前药 (图 1-1) 是“将载体部分与活性药物相连接，以此改变它的理化性质，然后在体内经酶或化学作用，释放活性药物”。载体部分可看作特定无毒的保护基，这种保护基以过渡方式改变或除去母体分子中不希望的性质。阿司匹林和下述的匹氨西林和头孢呋辛酯就是载体前药的例子。

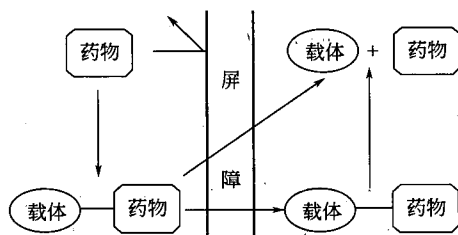
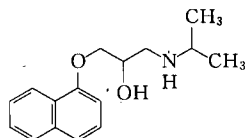
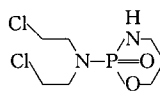


图 1-1 载体前药原理

生物前体药物不具有活性分子与转运部分两个部分，因而也没有两部分的暂时连接，它是活性分子本身的修饰，这种修饰产生一个新的化合物，它是代谢酶的底物，代谢物即是预期的活性分子。除前述普萘洛尔外，其例子还有：普萘洛尔 (Propranolol) 释放活性代谢物 4-羟基普萘洛尔，环磷酰胺 (Cyclophosphamide) 最终释放氮芥。



普萘洛尔



环磷酰胺

前药在抗生素中的应用取得了很大的成就。如匹氨西林 (Pivampicillin) 和头孢呋辛酯 (Cefuroxime axetil)，它们分别属于青霉素类和头孢菌素类。

氨苄西林 (Ampicillin) 是广谱抗生素，属 β -内酰胺类抗生素。它的口服吸收只有 40%。未吸收药物破坏肠道菌丛，影响药物的耐受性。因此，必须解决口服吸收不佳的问题。

氨苄西林 2 位羧基是青霉素基本的活性基团，是必须的。将它修饰成 (2,2-二甲基-丙氧酰) 甲酯，得前药匹氨西林。疏水的酯基增强了口服吸收，提高了生物利用度，延长了作用时间。与匹氨西林相似的还有巴氨西林。载体的分解如虚线所示：匹氨西林释放甲醛和新戊酸；巴氨西林释放乙醛、乙醇和二氧化碳，后三者人体是天然代谢物。