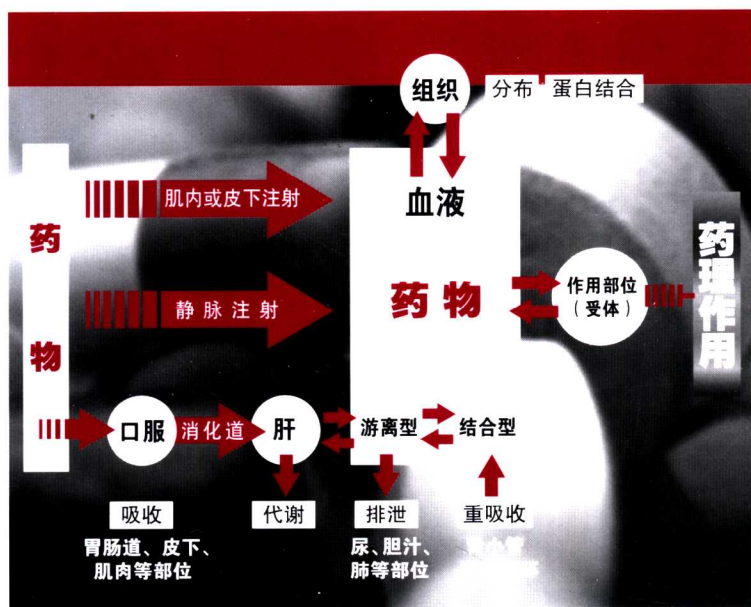


李安良 主编

生物利用度控制

——药物化学原理、方法和应用



Chemical Industry Press



化学工业出版社
现代生物技术与医药科技出版中心

生物利用度控制 ——药物化学原理、方法和应用

李安良 主编



化学工业出版社
现代生物技术与医药科技出版中心

· 北 京 ·

(京) 新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

生物利用度控制——药物化学原理、方法和应用/李
安良主编. —北京: 化学工业出版社, 2004. 3
ISBN 7-5025-5395-9

I. 生… II. 李… III. ①药物化学②药理学-研究
IV. ①R914②R96

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2004) 第 033577 号

生物利用度控制
——药物化学原理、方法和应用

李安良 主编

责任编辑: 杨燕玲 张文虎

文字编辑: 李 瑾

责任校对: 凌亚男

封面设计: 关 飞

化 学 工 业 出 版 社
现代生物技术与医药科技出版中心

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

发行电话: (010) 64982530

<http://www.cip.com.cn>

新华书店北京发行所经销

聚鑫印刷有限责任公司印刷

三河市延风装订厂装订

开本 720mm×1000mm 1/16 印张 23½ 字数 410 千字

2004 年 6 月第 1 版 2004 年 6 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-5395-9/R·211

定 价: 58.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

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,他们认为未来的药物化学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。我们对其中第四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。本书的有关内容已用于本科生或研究生的教学,它的形成历时 6 年。

药物以其化学结构为基础,由此表现一定的理化性质,从而决定药物的药物动力学行为,药物转运至作用部位,药物作为配体以其药效团与受体发生相互作用,产生药效。

药物的生物利用度控制即控制药物在药剂相和药物动力相的历程。一个有最佳结构构型和理化性质的分子,凭借这些特点,可以在靶部位引起期望的疗效。但是,它未必具有被传输至最终作用靶的分子形式和性质。通常,所给剂量中只有一小部分药物分子到达靶区,而大部分与非靶部位相互作用,这种无效的传输可能招致副作用,所以分子的结构需要进一步优化。用药物化学原理优化药物的化学结构,能改善药物的理化性质,更合理地发挥药物的药理作用,如合理控制生物利用度、靶向作用等,从而为药剂提供更为适宜的药物。本书即是对实现这个目标的探讨。

全书共 14 章,第 1~5 章为基础部分,介绍载体前药、生物前体药物、软药和季药以及生物利用度控制的意义和方法。第 6~8 章论述药物靶向作用、局部用药和导向酶前药,从各个角度探讨药物在药物动力相的构效关系,探讨药物靶向作用的原理。第 9~13 章是讨论成盐、共价载体及其水溶性,药物增溶的物理方法,解决处方问题的化学方法,环糊精改善药物性质。探讨药物的结构和结构修饰,它们与理化性质的关系,它们在药剂相的构效关系。这些问题与药剂学的关系十分密切。第 14 章为药剂学方法,由

药剂学同仁编写。安排这一章是为了帮助药物化学专业人员了解药剂学，以便在设计药物时更好地满足药剂学的要求。

控制药物的生物利用度有物理药学和药物化学两种方法。前者推动了药剂学的发展；后者将药物化学的理论和方法用于优化药物的药物动力学性质，达到控制药物生物利用度及提高治疗效果的目的。

我国大规模开发一类新药尚有很长的路要走，而制剂研发投入较少，出成果较快，发展高品质的制剂相对容易一些。因而，这也是一本连接药物化学和药剂学的书，有关药物理化性质的论述及改变理化性质的方法有助于药剂的开发，应该把化学方法和物理方法结合起来。

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。本书可供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阅读，同时也可作为研究生和本科生的教材或参考书。

本书的形成与我对药物动力学多年的关注有关系。1984年我作为访问学者公派去加拿大 Alberta 大学研修，导师 Coutts 和 Tam 教授分别从事药物化学和药物动力学研究。回国后，我翻译了《应用生物药剂学和药物动力学》（1989）一书，讲授药物化学和研究生的高等药物化学，主编面向 21 世纪课程教材《药物化学》（1999），主编《新编药物合成手册》（2003）。期间认识了许多医药院校的同仁，他们的支持使本书得以完成，在此向西安交通大学药学院陈学敏和陈有亮教授、沈阳药科大学孙铁民教授以及华中科技大学同济医学院药学院姜凤超教授深表感谢。我还要感谢吴艳芬、崔一民、张烜和刘蕾博士，王新红和李正香老师，他们的博学、勤勉和卓有成效的工作，为本书作出了积极的贡献。

本书的出版得到了化学工业出版社的大力支持，本书的出版是他们的认同和高效工作的结果。

我们恳请读者对书中的问题和错误批评指正。

李安良

2004 年 3 月于北京大学药学院

内 容 简 介

本书介绍载体前药、生物前体药物、软药和序药,生物利用度控制的意义和方法;论述药物靶向作用、局部用药和导向酶前药,探讨药物在药物动力学的构效关系,药物靶向作用的原理;讨论成盐、水溶性、共价载体及药物增溶的物理方法,解决处方问题的化学方法,环糊精改善药物性质。为了帮助药物化学专业人员了解药剂学,在设计药物时就考虑药剂学的要求,安排了药剂学方法的内容。本书内容新颖,反映了该领域的当前水平。

本书可供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阅读,也可作为各高等院校相关专业研究生和本科生的教材或参考书。

目 录

第1章 概论 (李安良)	1
1.1 关于生物利用度控制	1
1.2 药剂相、药物动力相和药效相	2
1.3 影响药物到达作用部位的因素	2
1.3.1 药物吸收	4
1.3.2 药物向生物作用部位的分布	6
1.3.3 药物的蛋白结合	7
1.3.4 药物从体内的消除	8
1.3.5 药物的化学结构-药物动力学关系	10
1.4 从前药到生物利用度控制的发展	10
参考文献	14
第2章 载体前药 (李安良)	16
2.1 载体前药的原理	16
2.2 部位-专一传输	18
2.2.1 部位-定向药物传输	19
2.2.2 部位-专一药物释放	23
2.3 延长药物作用持续时间	27
2.3.1 甾类避孕药	27
2.3.2 绝经的治疗	27
2.4 多级前药	28
2.4.1 水溶性紫杉醇前药	29
2.4.2 抗菌前药的生物活化	30
2.4.3 毛果芸香碱的双重前药	30
2.4.4 肽的双重前药	30
2.5 载体前药的设计和应用	31

2.5.1 含醇或酚羟基药物的衍生化·····	31
2.5.2 含羰基药物的衍生化——醛和酮·····	32
2.5.3 含羧基药物的衍生化·····	32
2.5.4 胺的衍生化·····	35
2.5.5 带有酸性—NH—基团的前药·····	36
参考文献·····	37

第3章 生物前体前药 (刘蕾 李安良) ····· 40

3.1 活性代谢物与生物前体前药·····	40
3.1.1 活性代谢物·····	40
3.1.2 药物代谢·····	42
3.1.3 生物前体前药·····	42
3.2 氧化生物活化·····	43
3.2.1 作为维生素原的右泛醇和3-嘧啶甲醇·····	43
3.2.2 GABA及GABA类似物生物前体——吡咯啉·····	43
3.2.3 环磷酸胺·····	45
3.2.4 作为阿昔洛韦生物前体的6-去氧无环鸟苷·····	45
3.2.5 L-2-氧噻唑烷-4-羧酸酯细胞内半胱氨酸传输系统·····	46
3.2.6 乙酰胆碱酯酶复活剂2-PAM对大脑的部位专一性传输·····	46
3.2.7 作为儿茶酚的生物前体亚甲二氧基取代的衍生物·····	47
3.2.8 体内将N-烷氨基二苯甲酮转变成苯二氮革类·····	47
3.2.9 体内磷酸化反应活化前体药物·····	48
3.3 还原生物活化·····	50
3.3.1 舒林酸的还原生物活化·····	50
3.3.2 氮芥的还原活化·····	50
3.3.3 奥美拉唑的还原生物活化·····	51
3.3.4 生物还原烷化概念·····	51
3.4 非氧化还原生物活化·····	53
3.4.1 毛果芸香碱的生物前体·····	53
3.4.2 阿司匹林作为生物前体前药·····	54
3.4.3 洛伐他汀及其活性形式·····	54
3.5 混合活化机理·····	55
3.5.1 来自芳酰丙酸前体的芳乙酸·····	55
3.5.2 苯酰甲酸类的细胞内传输·····	56

3.6 讨论	57
3.6.1 生物前体前药与载体前药的比较	57
3.6.2 混合型前药	57
3.6.3 困难和限度	59
3.6.4 小结	60
参考文献	60
第4章 软药和李药 (陈有亮)	62
4.1 软药	62
4.1.1 概述	62
4.1.2 软类似物	64
4.1.3 无活性代谢物	67
4.1.4 控释的内源性药物	70
4.1.5 活化的软化合物	72
4.1.6 活性代谢物	74
4.2 李药	75
4.2.1 概述	75
4.2.2 相同的李药	78
4.2.3 不相同的李药	83
参考文献	90
第5章 生物利用度控制 (李安良 王新红)	92
5.1 生物利用度	92
5.1.1 吸收	92
5.1.2 防止首过代谢	93
5.1.3 药物的分布	96
5.1.4 药物的缓释作用	96
5.2 前药载体的结构类型	98
5.2.1 前核苷酸	98
5.2.2 磷酸酯、磷酸化物和磷化物类的前药	100
5.2.3 磷酸作为载体的前药	102
5.2.4 甘油酯类的亲脂前药	103
5.2.5 磷脂前药	104
5.2.6 糖作为载体的前药	105

5.2.7 氨基酸作为载体的前药	106
5.2.8 其他类型的前药	106
5.3 大分子前药辄合物	107
5.3.1 概念和载体的类型	107
5.3.2 大分子前药辄合物	108
5.4 肽类的前药衍生物和肽模拟物	110
5.4.1 主链环合	110
5.4.2 肽键的生物可逆生化	111
5.4.3 肽模拟物	115
参考文献	115

第6章 药物靶向作用 (李安良 李正香)

6.1 肝的靶向药物	117
6.1.1 抗乙肝病毒的载体-介导传输	117
6.1.2 糖识别系统对肝的靶向作用	119
6.2 脑的靶向系统	120
6.2.1 化学传输系统和脑的寻靶	120
6.2.2 雌二醇-化学传输系统	121
6.2.3 促甲状腺素释放激素的脑寻靶系统	122
6.2.4 前药和药质体联合的脑靶向作用	123
6.3 肾的靶向药物	125
6.3.1 低分子量蛋白作为肾专一载体的药物辄合物	125
6.3.2 氨基酸作为载体的靶向作用	126
6.4 结肠的靶向药物	127
6.4.1 美沙拉嗪的各种前药	127
6.4.2 葡萄糖和葡萄糖醛酸作为载体的前药	128
6.4.3 葡聚糖为载体的前药	129
6.5 淋巴的靶向药物	130
6.5.1 淋巴循环的基本考虑	130
6.5.2 淋巴系统的靶向药物	130
6.5.3 淋巴转移的靶向治疗	131
6.6 癌的靶向药物	133
6.6.1 常用抗癌药的前药	133
6.6.2 聚合物-药物的辄合物	137

6.6.3 以内源性血浆白蛋白为载体的多柔比星衍生物	138
6.6.4 抗体-导向酶的前药疗法	140
6.7 病毒的靶向药物	140
6.7.1 齐多夫定的靶向作用	140
6.7.2 抗病毒前药阿昔洛韦	141
6.7.3 烷基和磷脂耦合的双重前药	142
6.7.4 κ -角叉菜聚糖-AZT 耦合物	142
参考文献	143
第7章 局部给药 (孙铁民)	146
7.1 眼药物给药的前药	146
7.1.1 眼药吸收及生物转化的特殊性	147
7.1.2 眼部前药的设计	148
7.2 经皮给药的前药	161
7.2.1 皮肤结构与性质	162
7.2.2 经皮吸收前药的设计	162
参考文献	169
第8章 导向酶前药 (吴艳芬)	172
8.1 抗体自身作为药物	173
8.2 抗体-药物耦合物	175
8.2.1 药物分子与单抗相结合的功能基	176
8.2.2 单克隆分子中与药物分子结合的功能基	176
8.2.3 抗体与药物的连接方式	177
8.3 抗体导向酶前药	179
8.3.1 ADEPT 中的抗体与酶	180
8.3.2 ADEPT 中的酶与前药	181
8.4 基因导向酶前药	192
8.4.1 GDEPT 载体	193
8.4.2 GDEPT 的酶和前药	195
参考文献	198
第9章 成盐与水溶性药物 (李安良)	200
9.1 成盐处方药中配对的阴离子和阳离子	200

9.2 药物的酸碱性	202
9.2.1 酸和碱	202
9.2.2 药物的 pK_a 及酸碱性强度	203
9.3 盐的水溶性的测定	205
9.3.1 弱酸、弱碱及其盐的 pH-溶解度的定量关系	205
9.3.2 盐溶解度测定中的问题	207
9.4 盐的结构-溶解度关系	209
9.4.1 配对离子和 pK_a	209
9.4.2 盐的水溶性及其应用	211
9.5 选择最佳盐的准则	214
9.5.1 保持或改善药理作用	214
9.5.2 在不同储藏条件下的吸湿性及晶体的完整性	214
9.5.3 盐的化学稳定性	215
9.6 成盐	216
9.6.1 羧酸类药物的成盐反应	217
9.6.2 胺及含氮杂环类药物的成盐反应	217
9.6.3 与配对离子成盐的实例	218
参考文献	220
第 10 章 共价载体与水溶性药物 (吴艳芬)	222
10.1 共价载体连接策略	223
10.1.1 连接方式	223
10.1.2 连接位点选择	224
10.1.3 共价载体选择	224
10.2 直接引入共价载体官能团	226
10.2.1 直接引入酸性官能团	226
10.2.2 直接引入碱性官能团	228
10.2.3 直接引入中性官能团	229
10.3 通过桥连引入水溶性共价载体	231
10.3.1 羟基作为连接位点	231
10.3.2 氨基作为连接位点	233
10.3.3 羧基作为连接位点	234
10.3.4 酮羰基作为连接位点	236
参考文献	237

第 11 章 药物增溶的物理方法 (崔一民) 239

11.1 概述.....	239
11.2 助水溶物和助溶剂.....	242
11.3 胶束溶液的形成.....	244
11.4 胆盐/卵磷脂混合胶束系统	247
11.5 特殊胶体体系.....	249
11.5.1 混合胶囊.....	249
11.5.2 水溶胶.....	250
11.5.3 脂质体.....	250
11.5.4 微球.....	252
11.5.5 药物纳米粒.....	252
11.5.6 固体分散体.....	254
11.6 结语.....	258
参考文献.....	258

第 12 章 解决药剂处方问题的药物化学方法 (陈学敏) 259

12.1 概述.....	259
12.2 增加化学稳定性.....	259
12.2.1 防止脱水.....	260
12.2.2 防止聚合.....	261
12.2.3 防止水解.....	262
12.2.4 防止氧化.....	264
12.3 晶型和物态.....	264
12.3.1 同质多晶现象.....	264
12.3.2 物态转变.....	265
12.4 减轻局部副作用.....	268
12.4.1 减轻胃肠道刺激.....	268
12.4.2 避免注射引起的疼痛.....	272
12.4.3 减轻局部不适.....	273
12.5 改善药物不适气味或味觉.....	274
12.5.1 气味.....	274
12.5.2 味觉.....	276
12.6 多肽和蛋白质类药物的处方设计.....	278

12.6.1	改进多肽类水溶度以适应处方要求	279
12.6.2	改善肽类口服给药的生物利用度	280
	参考文献	288
第13章	环糊精在药学中的应用 (姜凤超)	290
13.1	引言	290
13.2	环糊精的理化性质及生物学性质	292
13.2.1	环糊精的物理化学性质	293
13.2.2	环糊精的生物学特征	294
13.3	应用	296
13.3.1	增加药物的溶解度	297
13.3.2	增加药物的稳定性	298
13.3.3	物质状态的控制	300
13.3.4	局部刺激的缓解和改善	302
13.3.5	改善生物利用度	303
13.3.6	药物的缓释和控释	306
13.3.7	减轻副反应	309
13.4	环糊精包合物的制法	311
	参考文献	312
第14章	药剂学方法 (张烜)	314
14.1	概述	314
14.1.1	定义	314
14.1.2	有关术语	316
14.2	吸收速度和程度	317
14.2.1	药物吸收的速度	317
14.2.2	药物吸收的程度	319
14.2.3	生物利用度的研究方法	319
14.2.4	生物利用度计算的校正方法	319
14.2.5	生物等效性统计分析	320
14.3	增加药物溶解度的方法	320
14.3.1	增加溶解度的方法	320
14.3.2	固体分散体技术	321
14.3.3	以增加药物溶解度为目的的新型固体制剂	325

14.4 药物给药系统.....	328
14.4.1 药物的定位释放系统.....	328
14.4.2 经皮给药系统.....	330
14.4.3 靶向给药系统.....	332
14.4.4 纳米载体给药系统.....	334
参考文献.....	336
中文索引.....	338
英文索引.....	349

第 1 章 概 论

1.1 关于生物利用度控制

20 世纪 90 年代中期,全世界的著名药物化学家共同探讨了 21 世纪的药物化学,他们认为未来的药物化学研究将会致力于如下 4 个问题^[1]。

① 新先导化合物 (Lead compound) 的发现。新先导化合物发现是新药开发及相关理论发展的基础,一直受到世人的关注。

② 蛋白结构-功能的关系。该研究的进展将进一步揭示药物与受体或酶的相互作用;深刻地认识信号传递的机理,从而产生一种新的药理学。

③ 药效团 (Pharmacophore) 的研究^[2]。药效团的研究表明,药物和受体的识别,并不完全取决于药物的化学结构,而与特征化的三度结构要素的组合——药效团有关。它包含两方面的含义:a. 它们可以是具有相同结构的类似物;b. 化学结构完全不同的化合物,也可与同一受体以相同机理键合,产生同样的药理作用。药效团的意义在于,人们认识到,受体要求的配体,不是结构本身,而是其理化性质,即官能团的静电性、疏水性和形状大小,官能团三度空间的位置和方向。这给药物设计提供了极大的想像空间,如药效团模拟模型、计算机辅助设计新药、肽模拟物 (Peptidomimetics) 等。

④ 生物利用度控制 (Bioavailability manipulations)。用药物化学原理优化药物的化学结构,更合理地发挥药物的药理作用,如合理控制生物利用度、靶向作用等;优化药物的理化性质,为药剂提供更为适宜的药物。

用药物化学方法控制药物的生物利用度,是药物化学的一个新兴的重要的领域。

1.2 药剂相、药物动力相和药效相

药物从给药到产生疗效与其所经历的三个相有关^[3,4]。这三个相分别称为药剂相 (Pharmaceutical phase)、药物动力相 (Pharmacokinetic phase) 及药效相 (Pharmacodinemic phase) (表 1-1)。

表 1-1 药物从给药到产生疗效与其所经历的三个相

过程分类	药剂相	药物动力相	药效相
发生的过程	给药和药物释放	吸收、分布、消除	药物-受体在靶组织的相互作用
研究目的	优化处方和给药途径	优化生物利用度	优化所需的生物效应

药物以其化学结构为基础, 由此表现一定的理化性质, 从而决定药物的药物动力学行为; 药物转运至作用部位, 药物作为配体以其药效团与受体发生相互作用, 产生药效。因此, 药物化学的研究范畴与药物动力相及药效相密切相关。

一个有最佳结构构型和理化性质的分子, 凭借这些特点, 可以在靶部位引起期望的疗效。但是, 这个分子未必具有被传输至最终作用点的分子形式和性质。通常, 所给剂量中只有一小部分药物分子到达作用靶, 由于其大部分药物与非靶部位相互作用, 这种无效的传输可能招致副作用, 所以它的结构需要优化。

药物剂型和处方设计, 给药途径的选择与药物的理化性质有重要联系。有时因药剂的特定要求, 必须对药物的化学结构进行修饰, 以满足这些要求。即药物的理化性质应该与药剂相匹配。由此可见, 药物化学的研究范畴与药剂同样密切相关。

药物的生物利用度控制即控制药物在药剂相和药物动力相的历程, 优化药物的传输。前药设计是实现药物生物利用度控制的重要方法, 它既可用于已证明体外有效的候选药物, 也可用于尚有各种不足的现有药物。通过衍生化, 保持母体药物的基本特征, 同时改善它们的传输性质, 由此提高药物的总体效果。

1.3 影响药物到达作用部位的因素^[5]

药物动力相涉及药物从用药部位, 经随机运行, 到达最终作用部位的全