

外借

普通高等专科学校教育药学类规划教材

药物化学

(供药学专业用)

主编 孙常晟

主审 李仁利



中国医药科技出版社

普通高等专科学校教育药学类规划教材

药 物 化 学

(供药学专业用)

主 编 孙常晟

主 审 李仁利

编写人员 陈仪会 (兰州医学院)

冯世俊 (开封医学高等专科学校)

彭小丽 (山西医学院)

刘芳妹 (解放军北京医学高等专科学校)

朱 驹 (解放军第二军医大学)

孙常晟 (解放军第二军医大学)

审稿人员 李仁利 (北京医科大学)

刘少诚 (沈阳药科大学)

萧瑞祥 (开封医学高等专科学校)

中国医药科技出版社

登记证号: (京) 075 号

内 容 提 要

本书共分十七章。通过绪论可明确本教材的课程内容和学习重点;第一、二章集中讨论药物的化学结构、化学稳定性和药效之间的关系,为通论;第三至第十七章为各论,按药效和化学结构类型分类讨论,先介绍共性,再补充个性,对有一定代表性的药物也作了系统介绍。

本教材可供普通高等学校药学专科使用,也可供医药职工培训及有关药学人员参考使用。

图书在版编目(CIP)数据

药物化学/孙常晟主编. - 北京:中国医药科技出版社,
1996.12

普通高等专科学校教育药学类规划教材·供药学专业用

ISBN 7-5076-1637-2

I. 药… II. 孙… III. 药物化学-高等学校;专业学校-教材
IV. R914

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (96) 第 23476 号

中国医药科技出版社 出版
(北京文慧园北路甲 22 号)
(邮政编码 100088)

本社激光照排室 排版
北京昌平精工印刷厂 印刷
全国各地新华书店 经销

*

开本 787×1092mm¹/16 印张 19
字数 439 千字 印数 19501-24501
2000 年 4 月第 1 版第 4 次印刷

定价: 22.00 元

普通高等专科学校教育药学类

规划教材建设委员会名单

主任委员：杨爱菊（开封医学高等专科学校）

副主任委员：何子瑛（湖北药检高等专科学校）

赵增荣（海军医学高等专科学校）

委 员：苏怀德（国家医药管理局科技教育司）

张智德（中国医药科技出版社）

王桂生（新疆石河子医学院）

毛季琨（湖南医学高等专科学校）

陈建裕（广东药学院）

钟 淼（中国药科大学）

秘 书：张修淑（国家医药管理局科技教育司）

杨仲平（国家医药管理局培训中心）

前 言

本书是国家教委委托国家医药管理局组织编写的教材，供高等专科药学专业使用。

药物化学课程在药学专业的教学计划中列为专业基础课，在化学基础课与药剂学、药物分析学、临床药学等应用学科之间有承前启后的相互联系，本课程的学习对全面掌握药学领域各学科的知识起重要的桥梁作用。

本书内容主要围绕使读者熟悉并理解合理有效地使用常用化学药物这一目的，也有重点地系统介绍化学药物发展中的主要理论和经验，使读者对主要常用化学药物有较全面的了解。本书主要取材于药学专业用大学本科教材，对其中有关新药研究、合成和构效关系等内容作了较多删节，在化学稳定性、体内过程和临床应用等方面作了适当补充，对较难理解的化学反应和较复杂的化学命名作了一些解释，使本教材更为简明实用，便于自学。

全书共十七章。通过绪论可明确课程内容和学习重点；第一、二章集中讨论化学结构、化学稳定性和药效之间的关系共性规律，为通论；第三至第十七章为各论，按药效和化学结构类型分类讨论，先介绍共性，再补充个性，对有一定代表性的药物也作系统介绍。

本书由中国人民解放军第二军医大学孙常晟教授主编并编写绪论、第一、二、三、六、七、九和十章，兰州医学院陈仪会副教授编写第十四和十五章，中国人民解放军北京医学高等专科学校刘芳妹副教授编写第十三和十六章，开封医学高等专科学校冯世俊副教授编写第四和五章，山西医学院彭小丽讲师编写第十二和十七章，中国人民解放军第二军医大学朱驹讲师编写第八和十一章。

本书初稿完成后承北京医科大学李仁利教授、沈阳药科大学刘少诚教授和开封医学高等专科学校萧瑞祥副教授评审，最后由主编根据评审意见统一整理定稿。

由于编者对高等专科这一层次的教学和教材编写尚缺少经验，本教材内容尚待经教学实践来充实和改进。限于时间和水平，疏漏不当之处恐难避免，望广大读者、老师和同学们批评指正。

药物化学教材编写组

1995年11月

序 言

我国药学高等专科学校教育历史悠久，建国后有了较大发展，但几十年来一直未能进行全国性的教材建设，在一定程度上影响了高等专科学校教育的质量和发展的。改革开放以来，高等专科学校教育面临更大的发展，对教材的需求也更为迫切。

国家医药管理局科教司根据国家教委的（1991）25号文，负责组织、规划药学高等专科学校教材的编审出版工作。在国家教委的指导下，在对全国药学高等专科学校教育情况调查的基础上，药学高等专科学校教材建设委员会于1993年底正式成立，并立即制订了“八五”教材编审出版规划，在全国20多所医药院校的支持下，成立了各门教材的编审专家组（共51人）和编写组（共86人），随即投入了紧张的编审、出版工作。经100多位专家组、编写组的教师和中国医药科技出版社的团结协作、共同努力，建国以来第一套高等专科学校教育药学类规划教材终于面世了。

这套教材是国家教委“八五”教材建设的一个组成部分，编写原则是紧扣高等专科学校的培养目标，适应高等专科学校改革与发展的要求，保证教材质量，反映高等专科学校的特色。同时，由于我们组织了全国设有药学高等专科学校的大多数院校和大批教师参加编审工作，既强调专家编写与审稿把关的作用，也注意发挥中、青年教师的积极性，使这套教材能在较短时间内以较高质量出版，适应了当前药学高等专科学校教育发展的需求。在编写过程中，也充分注意到目前高等专科学校教育中有全日制教育、函授教育、自学高考等多种办学形式，力求使这套教材能具有通用性，以适应不同办学形式的教学要求。

根据国务院对各部委的职责分工和国家教委文件要求，我们还将组织这套教材的修订、评优及配套教材（实验指导、习题集）的编写工作，竭诚欢迎广大读者对这套教材提出宝贵意见。

普通高等专科学校教育药学类
规划教材建设委员会

1995年11月

目 录

绪论	(1)
一、药物化学的内容和任务	(1)
二、化学药物的质量	(2)
第一章 药物的变质反应和代谢反应	(5)
第一节 药物的变质反应	(5)
一、药物的水解反应	(5)
二、药物的自动氧化反应	(9)
三、药物的其他变质反应	(13)
第二节 药物的代谢反应	(14)
一、氧化反应	(14)
二、还原反应	(19)
三、水解反应	(20)
四、结合反应	(20)
第二章 药物的化学结构与药效的关系	(25)
第一节 药物的基本结构和结构改造	(26)
一、生物电子等排原理	(26)
二、前药原理	(27)
第二节 理化性质和药效的关系	(28)
一、溶解度和分配系数对药效的影响	(29)
二、解离度对药效的影响	(30)
第三节 电子密度分布和药效的关系	(32)
第四节 立体结构和药效的关系	(34)
一、原子间距离对药效的影响	(34)
二、立体异构对药效的影响	(35)
第五节 键合特性对药效的影响	(37)
一、氢键形成对药效的影响	(38)
二、电荷转移复合物的形成对药效的影响	(40)
三、金属螯合作用对药效的影响	(41)
第三章 麻醉药	(44)
第一节 全身麻醉药	(44)
一、吸入麻醉药	(44)
二、静脉麻醉药	(47)
第二节 局部麻醉药	(49)

第四章 镇静催眠药、抗癫痫药和抗精神失常药	(5 5)
第一节 镇静催眠药	(5 5)
一、巴比妥类	(5 5)
二、苯并二氮杂草类	(5 9)
三、其他类型	(6 4)
第二节 抗癫痫药	(6 5)
第三节 抗精神失常药	(6 9)
一、吩噻嗪类	(6 9)
二、其他类型	(7 3)
第五章 解热镇痛药及非甾类抗炎药	(7 6)
第一节 解热镇痛药	(7 6)
一、发展	(7 6)
二、体内代谢	(7 8)
三、稳定性	(7 9)
第二节 非甾类抗炎药	(8 2)
一、发展	(8 2)
二、体内代谢	(8 7)
三、作用机理	(8 8)
第六章 镇痛药	(9 2)
第一节 吗啡及其半合成衍生物	(9 2)
一、吗啡	(9 2)
二、吗啡的半合成衍生物	(9 5)
第二节 吗啡的全合成代用品	(9 8)
一、苯基哌啶类	(9 8)
二、苯基氨基酮类	(9 8)
三、吗啡烃类	(9 9)
四、苯吗喃类	(9 9)
第三节 内源性镇痛物质	(1 0 1)
第四节 镇痛药的构效关系	(1 0 2)
第七章 中枢兴奋药及利尿药	(1 0 5)
第一节 中枢兴奋药	(1 0 5)
一、黄嘌呤类	(1 0 5)
二、酰胺类	(1 0 7)
三、其他类型	(1 0 8)
第二节 利尿药	(1 0 9)
一、有机汞化合物	(1 0 9)
二、多羟基化合物	(1 0 9)
三、含氮杂环类	(1 1 0)

四、磺酰胺类及苯并噻嗪类	(110)
五、 α , β -不饱和酮取代的苯氧乙酸类	(113)
六、醛甾酮拮抗剂类	(115)
第八章 拟胆碱药和抗胆碱药	(116)
第一节 拟胆碱药	(116)
一、直接作用于胆碱受体的拟胆碱药	(116)
二、抗胆碱酯酶药	(118)
第二节 抗胆碱药	(121)
一、节后抗胆碱药	(122)
二、骨骼肌松弛药	(126)
三、中枢性抗胆碱药	(128)
第九章 拟肾上腺素药	(130)
第一节 拟肾上腺素药的发展和构效关系	(130)
第二节 儿茶酚胺类的生物合成和拟肾上腺素药的代谢	(132)
一、儿茶酚胺类的生物合成	(132)
二、拟肾上腺素药的代谢	(133)
第三节 拟肾上腺素药的制备	(134)
一、去甲肾上腺素、肾上腺素和异丙肾上腺素的制备	(134)
二、克仑特罗的制备	(135)
三、麻黄碱的制备	(136)
第四节 拟肾上腺素药的稳定性	(137)
一、含酚羟基拟肾上腺素药的自动氧化反应	(137)
二、手性碳原子构型的转变	(138)
第十章 抗组胺药	(140)
第一节 H_1 受体拮抗剂	(140)
一、氨基醚类	(140)
二、乙二胺类	(141)
三、哌嗪类	(141)
四、丙胺类	(141)
五、三环类	(143)
六、其它类型	(143)
七、构效关系	(144)
第二节 H_2 受体拮抗剂	(145)
第十一章 心血管系统药物	(148)
第一节 降血脂药	(148)
第二节 抗心绞痛药	(151)
第三节 抗高血压药	(154)
第四节 抗心律失常药	(158)

一、分类及发展	(158)
二、作用机理与构效关系	(161)
第十二章 抗寄生虫病药物	(165)
第一节 驱肠虫药	(165)
第二节 抗血吸虫病药	(169)
第三节 抗疟药	(171)
第四节 抗阿米巴病和滴虫病药	(177)
第五节 抗丝虫病药	(178)
第十三章 抗菌药	(180)
第一节 磺胺类药物及抗菌增效剂	(180)
一、发展	(180)
二、结构和命名	(182)
三、合成	(182)
四、理化性质	(184)
五、构效关系和作用机理	(185)
六、吸收和代谢	(187)
七、抗菌增效剂	(188)
第二节 喹诺酮类抗菌药	(188)
一、发展	(188)
二、作用机理和构效关系	(189)
三、转运和代谢	(190)
第三节 抗结核病药	(191)
一、抗生素类抗结核病药	(191)
二、合成抗结核病药	(193)
第四节 抗真菌药	(197)
一、抗真菌抗生素	(197)
二、合成抗真菌药	(198)
第十四章 抗生素	(201)
第一节 β -内酰胺类抗生素	(201)
一、结构类型和发展	(201)
二、合成	(207)
三、稳定性	(208)
四、构效关系	(211)
五、体内代谢	(211)
六、作用机理	(212)
七、过敏反应	(213)
第二节 四环素类抗生素	(214)
一、稳定性	(215)

二、构效关系和作用机理	(216)
第三节 氨基甙类抗生素	(217)
第四节 大环内酯类抗生素	(218)
一、红霉素及其衍生物	(218)
二、十六元大环内酯抗生素	(219)
第五节 氯霉素及其衍生物	(219)
第六节 其它抗生素	(221)
一、多粘菌素	(221)
二、林可霉素和克林霉素	(221)
三、磷霉素	(221)
第十五章 抗肿瘤药	(223)
第一节 烷化剂	(223)
一、结构类型和发展	(223)
二、合成	(227)
三、稳定性和代谢	(227)
四、构效关系	(229)
第二节 抗代谢抗肿瘤药	(229)
一、发展	(230)
二、合成	(232)
三、稳定性和代谢	(232)
第三节 抗肿瘤天然药物	(233)
一、抗肿瘤抗生素	(233)
二、抗肿瘤生物碱	(234)
第四节 其它抗肿瘤药	(236)
第十六章 甾类药物	(237)
第一节 雌甾类药物	(238)
一、发展	(238)
二、构效关系	(239)
三、代谢	(239)
第二节 雄甾类药物	(241)
第三节 孕甾类药物	(244)
一、孕激素	(244)
二、肾上腺皮质激素	(246)
第四节 甾体避孕药	(248)
第五节 甾类药物的一般性质	(250)
一、羰基反应	(250)
二、皮质激素 17 位 α -醇酮基的还原性	(251)
三、甲基酮和亚甲基酮的反应	(251)

四、羟基反应	(252)
五、与强酸（或强酸加溶剂）的呈色反应	(252)
六、炔基的反应	(253)
七、薄层色谱法	(253)
八、红外分光光度法	(253)
九、紫外分光光度法	(253)
第十七章 维生素	(255)
第一节 脂溶性维生素	(255)
一、维生素 A	(255)
二、维生素 D	(258)
三、维生素 E	(260)
四、维生素 K	(262)
第二节 水溶性维生素	(264)
主要参考书目	(273)
中文药名索引	(274)
英文药名索引	(282)

绪 论

一、药物化学的内容和任务

药物是人类与疾病作斗争中发展起来的用于治疗、预防或诊断疾病的物质。根据药物的来源和使用习惯,一般分为中草药和化学药物。化学药物是结构明确的化合物,根据来源又可分为由矿物为主提制的无机药物、由化工原料合成的有机合成药物和由动植物或微生物提制的天然药物等三大类。

药物化学是以辩证唯物主义的观点和现代科学的方法研究化学药物的形成和变化规律的一门学科。其内容可包括化学药物的化学结构、理化性质、制备方法、转运代谢、化学结构与药效关系、药物作用的化学机理以及寻找新药的途径和方法等。药物化学是以化学为主要基础的应用学科,并吸取生物化学、分子药理学等生物学科的理论知识,以适应不断扩展的研究任务。

早期的药物化学主要从天然药物的提纯和结构分析开始,以后发展合成药物,进行结构改造并探讨结构和药效的关系。当时药物化学的英文名为 pharmaceutical chemistry。随着新药的不断开发和合成药的迅速发展,根据分工形成天然药物化学、合成药物化学和药物分析等学科。随着药物的化学结构和药效关系的研究深入,药物的体内转运代谢的了解和作用机理的阐明,并运用于新药研究,使生物学和医学的知识更多地渗入药物化学,成为生命科学(life science)的一个分支学科。于是近代药物化学的英文名改称 medicinal chemistry。

在药物研究过程中,药物化学承担提供新结构的化学药物的任务,包括设计、合成、提纯、结构分析、理化性质测定等内容。新结构化学药物再经药物分析研究、临床前药理学研究(包括药效学、毒理学和药物代谢动力学等)和药剂学研究,如认为安全有效、剂型稳定,则可进行临床试验。通过临床试验认可,经过鉴定、审批,获得新药证书,新药才可正式生产上市。在药物研究过程中的任何一个环节发现问题,如不能在药剂学解决,则又需由药物化学从头设计改进。新药的研究和开发是药物发展史的主线,它不断地丰富和更新药物化学的理论和方法,是药物化学不断发展的动力。药物的制造和应用方面,也由此不断获得取之不尽的源泉和研究的新课题。

根据学科的发展和我国情况,药物化学的任务主要为:

(1) 探索新药开发的途径和方法,创制安全高效的新药,以满足医疗上的需要。创制新药是药物化学的首要任务。在数学、物理化学、量子化学、分子药理学、生物有机化学等学科的协同下,在现代检测仪器和电脑的辅助下,应用受体学说和定量药物设计的方法等,形成一条合理有效的新药研究的途径,以节约人力物力,提高新药研究的成功率,日益成为可能。如从天然活性成分、药物代谢、受体、酶等的研究中,或从构效关系的总结

中,发现模型化合物(先导化合物, lead compound),再对模型化合物进行结构改造,创制新药的成功实例已不少。近年来已形成新的分支学科“药物设计”(drug design)。

(2)为生产化学药物提供经济合理的方法和工艺。在有机合成化学等学科的协同下,研究新技术和新方法,合理采用原料和试剂,改进合成路线和工艺条件,以提高药品的产量和质量,并降低成本,以适应广大人民医疗保健的需要。这一任务已形成分支学科化学制药工艺学。有机合成化学在应用电子计算机总结合成实践的基础上,发展了“有机合成设计”,“药物合成设计”也成为化学制药工艺学的一门新兴分支学科。

(3)为合理有效地应用现有化学药物提供理论基础。通过对药物的化学结构与理化性质、体内转化、稳定性、药效等关系的研究和了解,在药剂学、药物分析学等学科的协同下,可对剂型选择、剂型制备、分析检验、化学结构修饰和保质贮存等提供理论依据,即为临床用药时的各个环节提供怎样保证药物质量或改进药效的化学知识。因此也有形成一门分支学科的趋向,曾有人建议用“临床药物化学”的名称。

药物化学的任务虽有三个主要方面,作为药学专业的教学内容,则着重第三方面,即为合理有效地应用现有化学药物提供理论基础。在学习时首先要求熟悉化学结构,记忆的重点宜是发展成大型的药物的基本结构,久用不衰的代表药和在发展中起先导作用的原型药。学习方法宜以结构为中心,由结构联系性质、制备、作用、命名和体内代谢等,使学习内容互有联系,形成一个整体。学习中宜重视结构与性质、结构与药效两种关系,并以结构、稳定性和药效之间的关系为学习掌握的重点。通过学习,要求能由结构推测其性质和化学稳定性,对制剂中可能发生的变化,给药后的可能代谢转化及制备、贮存中可能产生的杂质等能有一定推测和解释的理论知识。深一步学习,则可由结构推测合成方法,由主要结构药效关系规律推测可能的药效或生物活性,及由结构演变了解新药的开发和发展。此外,为了阅读和查阅资料的便利,熟悉结构和命名,也是必要的。

二、化学药物的质量

药物的质量和药效、毒性紧密相关,直接影响人民的身体健康和生命安全。在药物的制备、包装、贮存、制剂和调配等过程都有引起变质的因素,因此从事药学工作的人员,应树立质量第一的观点,在工作的全过程,始终注意严格遵循操作规程,保证药物的质量。

(一) 质量规格

为了保证药物安全有效,药物需有统一的药品标准或质量规格。药品标准是国家对药品的质量规格和检验方法等所作的技术规定,是药品在生产、检验、管理和使用等环节共同遵循的法定依据。药品标准分两类:①国家药品标准 包括《中华人民共和国药典》和卫生部颁布的尚未列入药典的药品标准。②省、自治区、直辖市的药品标准。

我国药典收载的化学药品在药名下分列化学结构、化学名、分子式、分子量、含量标准、性状、鉴别、检查、含量测定等,用以保证药物的质量。此外还规定了作用类别、用法与剂量、禁忌注意、贮藏和制剂,以保证药品的合理有效的使用。

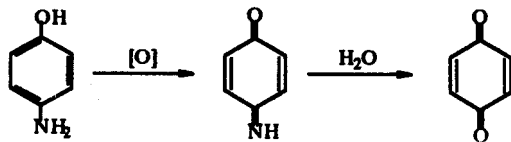
化学药物和化学试剂的质量规格不同,前者为药用规格,后者为化学用规格,因此不可以化学试剂代替药品使用。例如胃肠道造影用作钡餐的硫酸钡必须用药典规格“透视用品”,不得含有可溶性钡盐及酸溶性钡盐,并有一定疏松度,不能太细,以免吸收中毒。

(二) 杂质

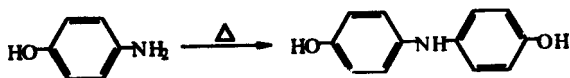
化学药物中的杂质多由制备时引入，也可因贮存不当而变质产生。杂质的存在会影响药效，产生毒性或副作用。如青霉素的纯度不高是引起过敏反应的原因之一。

1. 制备时引入

对乙酰氨基酚生产过程的乙酰化反应为可逆反应，乙酰化产率高低随反应条件而异，产品中难以避免残留有对氨基酚，其为产品检查的一个项目。对氨基酚的含水产品在空气中极易被氧化为亚氨基醌，再进一步水解为苯醌，颜色变深变蓝。



对氨基酚在较高温度下，可能发生聚合而成 4, 4'-二羟基二苯胺，为深灰色物质。



由于对氨基酚从对亚硝基酚经硫化钠还原制成，常混入乳状硫黄。在乙酰化过程中，硫黄与 4, 4'-二羟基二苯胺反应，环合成 3, 6-二羟基吩噻嗪，在空气中迅速氧化而显红色。因此产品中可能有这些有色的物质。



药物制备中的有机化学反应，多不能定量完成，常使产品含有副产物或未反应的原料，原料又多为工业品，要带进一些杂质，因此要有可靠的精制方法，以除去可能的杂质，并严格质量检验，以保证药品的质量。

2. 贮存中产生

对乙酰氨基酚在潮湿条件下长时间受热，能自行分解，生成对氨基酚。阿司匹林受潮时，更易发生水解，产生水杨酸及醋酸等杂质。乙醚贮存不当，可有过氧化物生成。

某些杂质的存在使药物产生毒性或副作用，应设法除净。但在不产生毒副作用和不影响药效的原则下，为了不使成本提高和便于制造，对一些与毒副作用无关的杂质也允许有一定量存在。药物所含杂质及其最高限量的规定，即为药物的纯度，一般称为药用纯度或药用规格。如对乙酰氨基酚所含杂质的允许量为：对氨基酚不超过十万分之五，重金属不超过百万分之十，氯化物不超过万分之一，硫酸盐不超过万分之二，炽灼残渣不超过千分之一等。

药物质量的特殊重要性，对于药学专业的学员来说，在学习药物化学课程时，应作为指导思想的一个要点。重视化学结构、理化性质与药效关系的学习，重点掌握药物的化学

稳定性和对药效发生影响的因素,认真理解药品标准的制订和杂质检查的要求等,树立质量第一的观点,为今后从事药学工作,提高药品质量奠定基础。

《药物化学》是研究药物与机体相互作用的一门科学,也是药学的一个重要组成部分。

作者:(孙常晟编)

本书是根据《药物化学》课程的教学大纲编写的。在编写过程中,参考了国内外有关文献,力求做到概念清晰,重点突出,由浅入深,循序渐进,力求做到概念清晰,重点突出,由浅入深,循序渐进,力求做到概念清晰,重点突出,由浅入深,循序渐进。



本书可作为高等院校药学专业及相关专业的教材,也可供从事药物研究的科研人员参考。



本书可作为高等院校药学专业及相关专业的教材,也可供从事药物研究的科研人员参考。本书可作为高等院校药学专业及相关专业的教材,也可供从事药物研究的科研人员参考。



本书可作为高等院校药学专业及相关专业的教材,也可供从事药物研究的科研人员参考。本书可作为高等院校药学专业及相关专业的教材,也可供从事药物研究的科研人员参考。

本书可作为高等院校药学专业及相关专业的教材,也可供从事药物研究的科研人员参考。本书可作为高等院校药学专业及相关专业的教材,也可供从事药物研究的科研人员参考。

本书可作为高等院校药学专业及相关专业的教材,也可供从事药物研究的科研人员参考。本书可作为高等院校药学专业及相关专业的教材,也可供从事药物研究的科研人员参考。

第一章 药物的变质反应和代谢反应

在研究药物的化学结构和理化性质的关系时，从生产、制剂、贮存、调配和使用等各环节控制药物的质量考虑，保证药物质量的均一，防止药物变质引起的医疗事故，做到用药安全有效，了解掌握药物的化学结构和影响药效的化学稳定性的关系，主要是以药物的化学结构为内因所引起的变质反应，是一很重要的问题。

药物的变质反应有水解、氧化、异构化、脱羧及聚合等反应。其中，水解和氧化是药物变质的常见反应。

药物在进入体内的转运（吸收、分布和排泄统称为转运）过程中可发生代谢反应，使化学结构起变化，大多数引起药效的下降或丧失，也有少数活性增强，药理作用改变，或产生毒性。药物代谢在酶的催化下起化学变化，多发生在药物分子的官能团和活性较高、位阻较小的部分，包括氧化、还原、水解等以官能团转换为主的生物转化反应和与内源性物质缩合的结合反应。其中，氧化、水解和结合反应较常见，并多使药效下降或丧失。这些反应也和药物的化学结构稳定性密切相关。代谢和排泄控制着药物的作用过程和持效时间。

第一节 药物的变质反应

一、药物的水解反应

水的广泛存在和药物分子较多含有易水解基团，使水解成为药物变质的常见反应。

盐类药物在水中，离子键打开，形成溶液，如弱酸强碱盐产生碱性溶液，弱碱强酸盐产生酸性溶液，瞬时即达平衡，一般不发生变质，影响药效。例如磺胺嘧啶钠水溶液呈碱性，但在吸收空气中的二氧化碳后，溶液中的氢氧化钠遇碳酸而形成碳酸氢钠，磺胺嘧啶的磺酰胺基的酸度尚不足与之成盐，平衡破坏，析出分子型磺胺嘧啶的沉淀（参见第十三章第一节）。苯巴比妥钠和苯妥英钠的水溶液也发生类似反应。这一溶液稳定性的破坏只影响制剂和使用，未发生药物本质的改变。这类酸性比碳酸还弱的弱酸强碱盐的注射液必须密闭保存，宜制粉针剂，临用新鲜配制。同理，强酸弱碱盐类药物水溶液也不应与碱性较强的药物配伍，以免弱碱性药物被置换而从溶液中游离析出。

当药物水解产生新的分子，例如盐酸普鲁卡因的水溶液易分解成对氨基苯甲酸和盐酸二乙氨基乙醇，则变质失效。

（一）水解的过程

常见发生水解的药物有酯、酰胺、酰脲、酰肼、甙、缩氨及含活泼卤素化合物等结构类型。其中，含有酰基的羧酸衍生物最为常见。

羧酸衍生物的水解多由亲核剂 Y^- （如 OH^- ）进攻缺电子的酰基碳，则此碳原子由 sp^2