



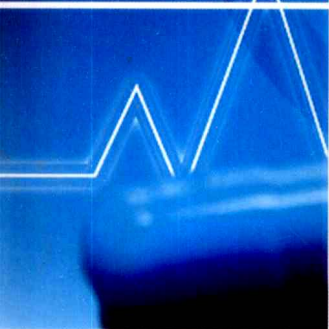
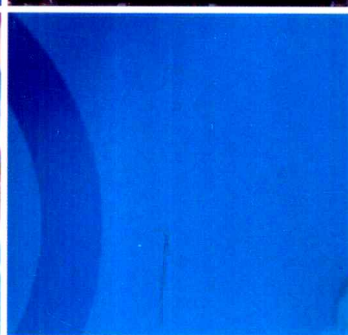
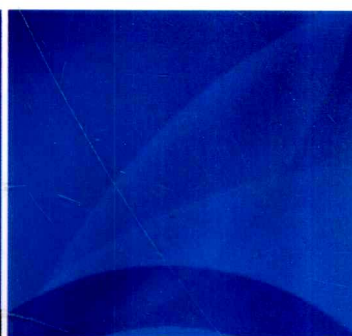
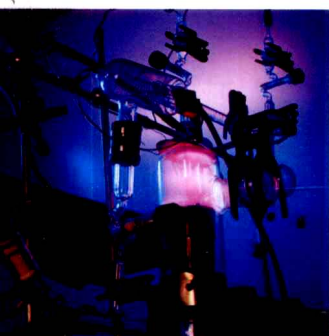
中国科学院教材建设专家委员会规划教材
全国高等医药院校规划教材

案例版™

供药学、药物制剂、临床药学、中药学、制药工程、
医药营销等药学类专业使用

药物化学

主编
孟繁浩
余瑜



科学出版社
www.sciencep.com



中华人民共和国教育部高等教育出版社
中国医药出版社有限公司

ISBN 7-309-05000-0
CIP 数据核字 (2007) 第 000000 号

药 物 化 学



中国科学院教材建设专家委员会规划教材
全国高等医药院校规划教材

案例版TM

供药学、药物制剂、临床药学、中药学、制药工程、
医药营销等药学类专业使用

药 物 化 学

主 编 孟繁浩 余 瑜

副主编 余聂芳 郭 春 马淑涛

编 委 (按姓氏笔画排序)

马淑涛(山东大学)

余 瑜(重庆医科大学)

王松青(天津大学)

余聂芳(中南大学)

王佩琪(辽宁医学院)

张秋荣(郑州大学)

边晓丽(西安交通大学)

孟繁浩(中国医科大学)

全哲山(延边大学)

徐云根(中国药科大学)

刘雅茹(中国医科大学)

郭 春(沈阳药科大学)

李 飞(南京医科大学)

鄢 明(中山大学)

肖新荣(南华大学)

甄宇红(大连医科大学)

科 学 出 版 社

北 京

· 版权所有 侵权必究 ·

举报电话:010-64030229;010-64034315;13501151303(打假办)

郑 重 声 明

为顺应教育部教学改革潮流和改进现有的教学模式,适应目前高等医学院校的教育现状,提高医学教学质量,培养具有创新精神和创新能力的医学人才,科学出版社在充分调研的基础上,引进国外先进的教学模式,独创案例与教学内容相结合的编写形式,组织编写了国内首套引领医学教育发展趋势的案例版教材。案例教学在医学教育中,是培养高素质、创新型和实用型医学人才的有效途径。

案例版教材版权所有,其内容和引用案例的编写模式受法律保护,一切抄袭、模仿和盗版等侵权行为及不正当竞争行为,将被追究法律责任。

图书在版编目(CIP)数据

药物化学:案例版 / 孟繁浩,余瑜主编. —北京:科学出版社,2010
(中国科学院教材建设专家委员会规划教材·全国高等医药院校规划教材)
ISBN 978-7-03-026846-4

I. 药… II. ①孟… ②余… III. 药物化学—医学院校—教材 IV. R914

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 031282 号

策划编辑:周万灏 李国红 / 责任编辑:周万灏 李国红 / 责任校对:李奕莹
责任印制:刘士平 / 封面设计:黄 超

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科学出版社出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

源海印刷有限责任公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2010 年 3 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2010 年 3 月第一次印刷 印张:32 1/4

印数:1—4 000 字数:840 000

定价:54.80 元

如有印装质量问题,我社负责调换

前 言

高等医药教育担负着加快知识创新和医药人才培养的重大历史使命。随着全国高等学校本科教学质量与教学改革工程的全面推进,教材作为教学内容和教学方法的知识载体以及进行教学的基本工具,面临着如何深化改革,为提高教学质量奠定坚实基础的重大课题。新时期的教材建设既要坚持规范性,又要突出针对性、新颖性、特色性和实效性,这是高等教育界必须认真思考和面对的战略性问题。为此,科学出版社在充分调研的基础上,以培养具有创新精神和实用能力的药学人才为目的,组织编写了《药物化学》案例版教材。该教材主要供药学、药物制剂、临床药学、中药学、制药工程、医药营销等药学类专业本科学生教学使用,也可以作为执业药师资格考试、硕士研究生入学考试以及相关科研人员的参考书。

案例教学(case study)是美国哈佛大学在20世纪20年代首创的一种培养高素质、创新型和实用型人才的重要教学方法,在国际上已经被广泛应用。案例教学以案例为教材,让受教育者通过阅读、分析、思考和讨论,以提高逻辑推理和处理问题的能力。本教材选用的案例均来源于国内外医药工作实践,包括药物研究案例、临床用药案例、重大药学事件案例等,具有知识性、典型性、针对性、启发性、趣味性和实践性等特点。通过案例教学可以有效调动学生学习的积极性、主动性和创造性,开发学生的创造能力以及解决实际问题的能力。

本教材采用案例与传统教学理论相结合的创新性编写模式,在内容和形式上独具匠心,是对高等医药院校特色教材建设的一种积极的尝试和探索。使用本教材组织教学时,既可以按传统模式讲授,把案例作为补充内容,供学生课外阅读讨论;也可以案例为先导,将课堂教学设置到有意义的案例情境中,既丰富了教学内容,又有利于引导学生在互动过程中,去积极探究隐含于案例背后的专业知识和技能,真正实现教学相长,提高教学效率。

根据教育部制定的普通高等学校医药本科药学专业培养目标,全书按药物作用的靶点或药效分类,以药物化学结构与生物活性的关系为主线,讨论了药物的结构和性质、药物与机体的相互作用、药物作用的分子机制、药物在体内转



运过程和代谢产物、药物的毒性和副作用、药物的合成路线等,阐述了各类药物的构效关系。在编写上注意药物化学与相关学科的衔接与相互渗透,论述了各类药物的发展,特别是新结构类型药物的研究进展,反映了当代药物化学研究与开发的最新成果。

科学出版社、中国医科大学在本教材编写过程中给予了大力支持,教材编写过程中参考并借鉴了许多国内外相关教材和资料,在此一并表示衷心的感谢。本教材的编写者来自于全国十几所高校,作为长期从事药物化学教学和科研的骨干教师,他(她)们把多年来的教学经验和科研成果有机地融入到教材的编写过程中,强化了本教材的前瞻性、创新性和实践性。但限于编者水平和经验,书中难免存在疏漏和错误,恳请广大读者和同仁提出宝贵意见(medchem-case@gmail.com)。

孟繁浩

2009年9月于沈阳

目 录

前言

第1章 绪论(introduction)	(1)
第1节 药物化学的研究内容和任务(the objectives research fields of medicinal chemistry)	(1)
第2节 药物化学发展史(an introduction history of medicinal chemistry)	(2)
第3节 药品的分类(pharmaceutical catalogues)	(7)
第4节 药品的质量和生产质量管理规范(pharmaceutical profiling and good manufactory practice)	(8)
第5节 药物的安全评估(the safety of a new drug)	(9)
第6节 药物的名称(nomenclature of drug substances)	(11)
第2章 药物的结构与生物活性(structure and biological response of drugs)	(13)
第1节 药物的结构与药效的关系(structure-activity relationships of drugs)	(13)
第2节 药物与受体相互作用对药效的影响(affects of interaction between drugs and receptors)	(15)
第3节 药物的结构与体内生物转化(chemical structure and biotransformation)	(21)
第4节 药物的结构修饰(structural modification of drugs)	(26)
第3章 镇静催眠药和抗癫痫药物(sedative-hypnotics and antiepileptics)	(30)
第1节 镇静催眠药(sedative-hypnotics)	(30)
第2节 抗癫痫药物(antiepileptics)	(38)
第4章 抗精神失常药物(psychotherapeutic drugs)	(47)
第1节 抗精神病药物(antipsychotics)	(47)
第2节 抗抑郁药物(antidepressants)	(57)
第5章 中枢兴奋药物和抗帕金森病药物(central nervous system stimulants and antiparkinson drugs)	(64)
第1节 中枢兴奋药物(central nervous system stimulants)	(64)
第2节 抗帕金森病药物(antiparkinsonism drugs)	(73)
第6章 镇痛药物(analgesic drugs)	(80)
第1节 吗啡及其衍生物(morphine and its derivatives)	(80)
第2节 合成镇痛药物(synthetic analgesics)	(83)
第3节 其他药物(others)	(91)
第7章 非甾体抗炎药物(nonsteroidal antiinflammatory drugs)	(93)
第1节 解热镇痛药(antipyretic analgesics)	(94)
第2节 非甾体抗炎药物(nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs)	(98)
第3节 抗痛风药(drugs used to treat gout)	(108)
第8章 麻醉药物(anesthetic agents)	(111)
第1节 全身麻醉药物(general anesthetics)	(111)
第2节 局部麻醉药物(local anesthetics)	(115)
第9章 抗过敏药物(antiallergic agents)	(123)
第1节 组胺 H ₁ 受体拮抗剂(histamine H ₁ receptor antagonists)	(124)
第2节 其他抗过敏药物(other antiallergic agents)	(134)
第10章 拟胆碱药物和抗胆碱药物(cholinergic agents and anticholinergic agents)	(136)



第1节	拟胆碱药物(cholinergic agents)	(137)
第2节	抗胆碱药物(anticholinergic agents)	(146)
第11章	拟肾上腺素药物和抗肾上腺素药物(adrenergic agents and adrenergic antagonists)	(158)
第1节	概述(introduction)	(158)
第2节	拟肾上腺素药物(adrenergic agents)	(159)
第3节	抗肾上腺素药物(adrenergic antagonists)	(169)
第12章	抗心律失常、抗心绞痛和强心药物(antiarrhythmic, antianginal and cardiotonic drugs)	(177)
第1节	抗心律失常药物(antiarrhythmic drugs)	(177)
第2节	抗心绞痛药物(antianginal drugs)	(183)
第3节	强心药物(cardiotonic drugs)	(186)
第13章	抗高血压药物和利尿药物(antihypertensive agents and diuretics)	(192)
第1节	抗高血压药物(antihypertensive agents)	(193)
第2节	利尿药物(diuretics)	(209)
第14章	血脂调节药物和抗血栓药物(lipid regulating drugs and anti-thrombotic drugs)	(218)
第1节	血脂调节药物和抗动脉粥样硬化药物(lipid regulating drugs and anti-atherosclerosis drugs)	(218)
第2节	抗血栓药物(anti-thrombotic drugs)	(229)
第3节	抗血小板聚集药物(antiplatelet aggregation drugs)	(231)
第15章	呼吸系统药物(respiratory drugs)	(239)
第1节	平喘药物(antiasthmatic drugs)	(239)
第2节	镇咳药物(antitussives)	(248)
第3节	祛痰药物(expectorants)	(251)
第16章	消化系统药物(digestive system agents)	(254)
第1节	抗溃疡药物(anti-ulcer agents)	(254)
第2节	止吐药物(antiemetic drugs)	(261)
第3节	促动力药物(prokinetic drugs)	(267)
第4节	肝胆疾病辅助治疗药物(adjuvant for hepatic and biliary diseases)	(270)
第17章	抗生素(antibiotics)	(277)
第1节	β -内酰胺类抗生素(β -lactam antibiotics)	(278)
第2节	大环内酯类抗生素(macrolide antibiotics)	(298)
第3节	氨基糖苷类抗生素(aminoglycoside antibiotics)	(304)
第4节	其他类抗生素(other antibiotics)	(308)
第18章	合成抗菌药物(synthetic antibacterial and antifungal agents)	(315)
第1节	磺胺类药物及磺胺增效剂(sulfonamides and antibacterial synergists)	(315)
第2节	喹诺酮类抗菌药物(quinolone antimicrobial agents)	(321)
第3节	噁唑烷酮类抗菌药物(oxazolidone antimicrobial agents)	(327)
第19章	抗真菌和抗结核药物(antifungal and tuberculostatic agents)	(330)
第1节	抗真菌药物(antifungal agents)	(330)
第2节	抗结核药物(tuberculostatics)	(337)
第20章	抗病毒和抗寄生虫药物(antiviral and antiparasitic drugs)	(347)
第1节	抗病毒药物(antiviral agents)	(347)
第2节	抗艾滋病药物(anti-AIDS agents)	(353)
第3节	抗寄生虫病药物(antiparasitic agents)	(360)



第 21 章 抗肿瘤药物 (antineoplastic agents)	(368)
第 1 节 抗肿瘤药物的生物学基础和分类 (biological basis and classification of antineoplastic agents)	(368)
第 2 节 干扰 DNA 合成的抗肿瘤药物 (antineoplastic agents interfering with DNA synthesis)	(369)
第 3 节 直接作用于 DNA 的抗肿瘤药物 (antineoplastic agents acting on DNA)	(375)
第 4 节 作用于 RNA 的抗肿瘤药物 (antineoplastic agents targeting RNA synthesis/translation)	(385)
第 5 节 干扰微血管蛋白质合成的抗肿瘤药物 (anti-tubulin agents)	(388)
第 6 节 基于肿瘤信号传导分子为靶点的抗肿瘤药物 (antineoplastic agents on signal transduction mechanism of tumor)	(392)
第 7 节 表观遗传学类抗肿瘤药物 (epigenetic agents as anticancer drugs)	(394)
第 22 章 甾体激素药物 (steroid hormone drugs)	(397)
第 1 节 雌激素和抗雌激素药物 (estrogens and antiestrogen agents)	(398)
第 2 节 雄激素、同化激素和抗雄激素药物 (androgens, anabolic hormones and antiandrogenic agents)	(405)
第 3 节 孕激素、甾体避孕药和抗孕激素药物 (gestogen hormones, steroidal contraceptive and antigestogen hormone drugs)	(409)
第 4 节 肾上腺皮质激素药物 (adrenocorticoid hormone drugs)	(414)
第 23 章 降糖药物和骨质疏松治疗药物 (hypoglycemic drugs and drugs used to treat osteoporosis)	(420)
第 1 节 胰岛素和合成降血糖药物 (insulin and synthetic hypoglycemic agents)	(420)
第 2 节 抗骨质疏松药物 (anti-osteoporosis drugs)	(432)
第 24 章 维生素 (vitamins)	(437)
第 1 节 脂溶性维生素 (lipophilic vitamins)	(440)
第 2 节 水溶性维生素 (hydrophilic vitamins)	(445)
第 25 章 药物研究与开发 (drug research and development)	(450)
第 1 节 靶点的选择 (target selection)	(450)
第 2 节 先导化合物 (lead compounds)	(458)
第 3 节 生物药物 (biopharmaceutics)	(466)
参考文献	(470)
附录 I 参考答案	(471)
附录 II 药物研究开发代表性成果	(484)
附录 III 2008 年销售额前 100 名药品 (Top 100 Brand Name Drugs by Retail Dollars in 2008)	(486)
附录 IV 国家基本药物目录	(498)

第 1 章 绪论 (introduction)

药物是指用于预防、治疗、诊断疾病,或调节某种功能的特殊化学物质。药物可分为医药、农药及畜牧药等,用于人类自身的药物称之为医药,用于植物的药物称之为农药,而用于动物的药物则称之为兽药。

药物化学是一门有关药物的学科。本书所提到的药物,除非特别说明外均为医药。人类在与大自然共存的过程中,不仅仅发展出了预防、诊断、治疗各种疾病的药物,还开发了提高生活水平、改善生活质量的各种药物。根据药物的来源和性质,可分为天然药物(中药)、化学药物和生物药物(生物制品)。其中,化学药物是目前临床应用中主要使用的药物,也是药物化学研究的主要对象。化学药物可以是无机矿物质、合成有机化合物、从天然产物中分离得到的有效成分,或者通过发酵方法得到的抗生素等。

第 1 节 药物化学的研究内容和任务 (the objectives research fields of medicinal chemistry)

要点提示

Medicinal chemistry is a chemistry-based discipline, also involving aspects of biological, medical and pharmaceutical sciences. It is concerned with the invention, discovery, design, identification and preparation of biologically active compounds, the study of their metabolism, the interpretation of their mode of action at the molecular level and the construction of structure-activity relationships.

药物化学(medicinal chemistry)是建立在多种化学学科和生命科学学科基础上,设计、合成和研究用于预防、诊断和治疗疾病的药物的一门学科,是连接化学与生命科学并使其融合为一体的交叉学科。药物化学是一门发现与开发新药、设计和合成化学药物、阐明药物化学性质、研究药物分子与机体生物大分子之间相互作用规律,以及药物的化学结构与生物活性(如药理活性、毒性等)之间的关系(构效关系,quantitative structure-activity relationship, QSAR)等多方面的综合性学科,也是药学领域中的重要学科。随着现代科学技术的快速发展,特别是近年来信息学、计算机及分子生物学等学科的发展充实了药物化学的内容,使其成为一门极具生气的朝阳学科。

随着人类社会的进一步发展和生产力的进一步发展,人类对药物提出了更高的要求。另一方面,随着药物耐药性的增加以及一些人类新疾病如艾滋病(获得性免疫缺陷综合征,acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)、非典型肺炎(severe acute respiratory syndrome, SARS)、疯牛病(牛海绵状脑病,bovine spongiform encephalopathy, BSE)和甲型 H1N1 流感等的出现,需要研究出相应的药物,以解除这些新的疾病对人类的威胁。

药物化学的研究内容主要是分子之间的相互作用及所引起的生物效应,具体包括基于生命科学研究揭示的药物作用靶点(受体、酶、离子通道、核酸等);参考其内源性配体或底物的结构特征,设计新的药物结构分子;通过各种途径和技术寻找先导化合物(如内源性活性物质、活性代谢物、天然有效成分等),设计与合成活性化合物;研究药物的合成、工艺及稳定性;研究化学药物与生物体相互作用的方式及其在生物体内吸收、分布和代谢的规律及代谢产物;研究化学



药物的构效关系;利用现代信息学和计算机技术,进行计算机辅助药物设计(computer-aided design and drafting, CADD)等。

药物化学在小分子药物研究开发中起到了极为重要的作用。药物研究开发是一个高投入、高效益、高风险的系统工程。药物的研究与开发分为发现阶段(drug discovery)和开发阶段(drug development)。一般而言,一个新药从最初设想到上市,需要大约12~15年的时间,所需费用高达8亿~12亿美元,如图1-1所示。

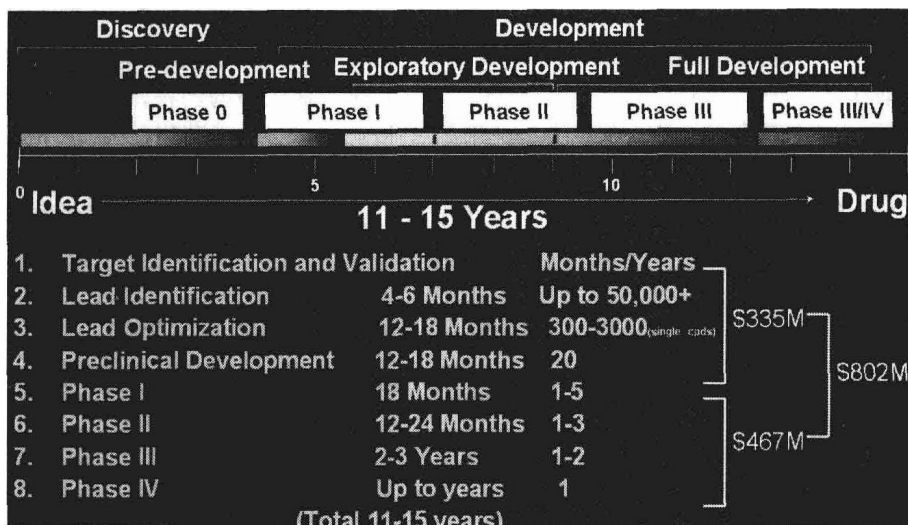


图 1-1 新药的研究与开发

第2节 药物化学发展史

(an introduction history of medicinal chemistry)

一、药物化学的起源与现状

(medicinal chemistry: then and now)

药物是何时发现的?有人针对中药进行过研究,认为药物起源于食物。早期的药物来源有3个:一是来源于食物,即药食同源;二是广泛的尝试,即来源于有病后寻找非食物也非已知药物的天然物质来治疗疾病,因而发现的药物;三是从动物治病用药得到启发而发现的药物。

任何学科的形成和发展,都与当时的科学技术水平、经济建设要求以及相关学科的促进是分不开的。人类在“饥不择食”的时代,过着采集的生活,那时还不知道什么可以吃,只是乱食充饥,逐渐发现有的东西吃后,不仅可以解除饥饿,而且可以恢复体力,或使精神饱满。另一方面,人们品尝存在于生活环境中的植物(如神农尝百草的传说),其中产生令人有舒适感的植物或者有明确治疗效果的植物,就被用于作为药物使用;而产生毒性作用的植物则被用来打猎、战争或其他特别用途。经过反复的实践,相应的作用就得到肯定,而相应的物质就成为以后人们解除某种痛苦的药物,于是便有了我国最早的药学专著——《神农本草经》。该书成于东汉末年,全书收载药物365种,较系统地总结了汉代以前的药学成就,为中药学的发展奠定了理论基础。以后,几经修改与补充,发展成为当代药学著作——《中华本草》。该书共34卷,前30卷为中药(包括总论1卷,药物26卷,附篇1卷,索引2卷),后4卷为民族药专

卷(包括藏药、蒙药、维药、傣药各1卷),共收载药物8980种。

人类探索自然、认识自然的过程永无止境。在东方,神农尝百草,日遇七十二毒,得茶而解之。大约与神农相同时期,西方有人也同样利用植物作为药物;最初的“基本理论”是一种信号说(doctrine of signature):如果一种植物看起来像身体的某部分,那么就被认为是自然界专门为此而设计的,可能就是用来治疗某方面疾病的药物,如图1-2所示。

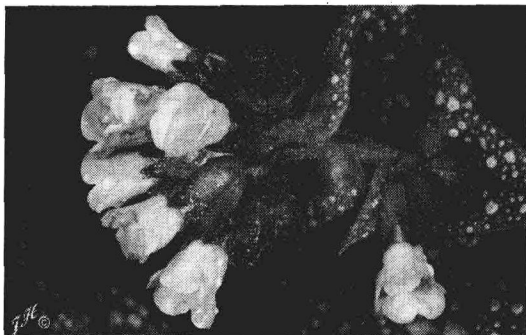


图1-2 兜蕈(lungwort)

注:疗肺草属植物,由于其叶的形状像肺,因而在古代被认为是自然界暗示用于治疗肺病,事实上并没有必然的联系。

案例1-1

1805年,德国化学家 Friedrich Wilhelm Adam Sertürner 在研究鸦片如何诱发人们睡眠时,从鸦片中分离出了吗啡。直到1817年,他才通过在氨水中重结晶的方法得到了这种化合物的纯品:一种白色晶体。其化学结构在超过一个世纪的时间里仍然是一个谜。但是,这并不妨碍吗啡作为一种药物投入使用。1826年,默克化学公司将吗啡作为药物开始商业化生产。1925年,英国化学家 Robert Robinson 确定了吗啡的结构式。1952年,人们才成功地全合成了吗啡。此后,化学家们通过结构改造和构效关系的研究,开发了一系列结构简单、合成简便、疗效更好、各具特色的类似物。

问题:

1. Friedrich Wilhelm Adam Sertürner 的研究具有什么重要意义?
2. 这个经典案例对你有什么启发?

德国化学家 Friedrich Wilhelm Adam Sertürner (1783 ~ 1841 年)在1803年尝试从鸦片中提取出主要成分,并以 morphium 命名之,如图1-3所示。然后,他用家养的几条小狗及自己做了生物学功能试验,实验结果于1805年公开发表。Friedrich Wilhelm Adam Sertürner 对鸦片主要成分的研究标志着一个新学科——药物化学的诞生,同时也标志着药物研究与开发新时代的来临。随后,一个接着一个的生物碱被分离出来,如表1-1所示。这些活性成分的分离和鉴定,说明天然药物中所含的化学物质是产生治疗作用的物质基础,不仅为临床应用提供了准确适用的药品,而且也为现代药物化学的发展建立了良好的开端。

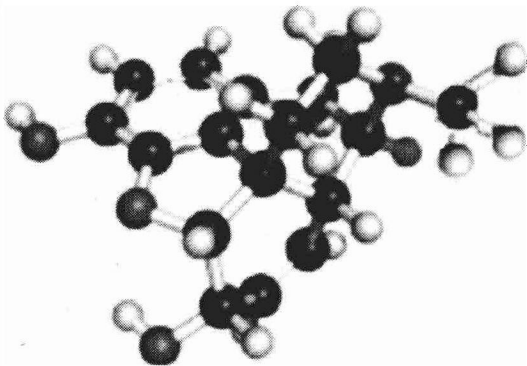


图1-3 Friedrich Wilhelm Adam Sertürner 和 morphin 3D 结构



表 1-1 生物碱的发现与分离

发现时间(年)	生物碱	发现者
1817	Narcotine	Robiquet
1818	Strychnine	Caventou & Pelletier
1818	Veratrine	Meissner & Caventou
1819	Colchicine	Meissner & Caventou
1820	Caffeine	Runge; Caventou & Pelletier
1820	Quinine	Caventou & Pelletier
1822	Fmetine	Pelletier & Magendie
1827	Coniine	Giesecke; Geiger & Hess
1828	Nicotine	Posselt & Reimann
1831	Aconitine	Mein; Geiger & Hess
1832	Codeine	Robiquet
1833	Atropine	Geiger & Hess
1833	Thebaine	Pelletier & Dumas
1842	Theobromine	Woskresenky
1848	Papaverine	Merck
1851	Choline	Babo & Hirschbrunn
1860	Cocaine	Niemann
1870	Muscarine	Schmiedeberg & Koppe

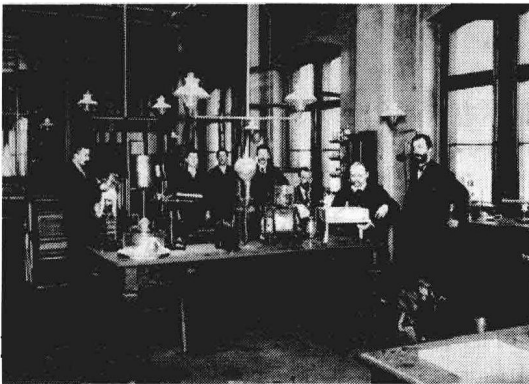


图 1-4 早期实验室(1897 年)

除了在植物中提取分离活性物质外,人们也开始从有机化合物中寻找可以用作药物的活性物质,并且相应的研究工作也十分有效。例如,人们发现了水合氯醛的镇静作用及乙醚的麻醉用途。

1832 年,37 岁的 Charles Gergardt 将水杨酸与另一个化学药品混合得到一个新的化合物。但是反应很慢,需要很长时间才能完成,因此没有继续深入研究。65 年后的 1897 年,德国化学家 Felix Hoffmann 在试图寻找某些药物来减轻他父亲的关节疼痛的过程中,对 Charles Gergardt 的试验进行了重复,结果

发现了乙酰水杨酸,如图 1-4 所示。1899 年,阿司匹林(aspirin)作为解热镇痛药上市。1909 年,Bayer 公司开发出了阿司匹林的水溶性片剂。1915 年,阿司匹林的片剂已经作为非处方药销售。随着新用途的不断发现,特别是其对心血管疾病的预防作用,阿司匹林已经成为使用最为广泛的药物。阿司匹林是人类到目前为止仍在使用的最为神奇的药物之一!

阿司匹林是人类历史上第一个用化学方法对天然化合物进行改造而得到的药物。阿司匹林的成功上市,标志着药物化学的研究开始由原来的天然产物提取分离,又增加了新的研究内容——半合成研究,现代药物化学从此得到了迅速的发展。

继阿司匹林之后,特别是在 20 世纪 20 年代至 30 年代,涌现出了各种药物,其中包括麻醉药、镇静药、镇痛药、解热镇痛药等。这类药物实际上都与人们的主观感觉有关,以人类本身的体验作为药效的根据。在此期间,构效关系研究也开始在药物化学中起步,人们开始探索药物的药效团(pharmacophore),并对复杂的天然化合物进行结构修饰以寻找天然化合物的简化结构药用类似物。可卡因经过药效基团寻找,发展出一系列局部麻醉药,如普鲁卡因(procaine)是最典型的成功例子,这种研究模式至今仍是一种新药研究手段。



微生物学的发展,也进一步推动了药物化学的发展。1928年,英国细菌学家 Alexander Fleming 在实验中偶然发现了人类第一个抗生素——青霉素(penicillin G,如图1-5所示)。青霉素的发现开辟了抗生素药物的新纪元,在治疗学上带来了一次革命。数十年来,青霉素拯救了无数肺炎、脑膜炎、脓肿、败血症患者的生命,其医用价值至今仍是不可估量的。青霉素的出现促使人们开始从真菌和其他微生物中分离和寻找其他抗生素,同时开展了半合成抗生素的研究。随着四环素、链霉素、氯霉素、红霉素等类型的抗生素相继问世,特别是链霉素的发现,使得当时认为是不治之症的结核病得以治愈,这是药物化学对人类的重要贡献之一。抗生素和半合成抗生素目前已成为临床应用的主要抗感染药物。

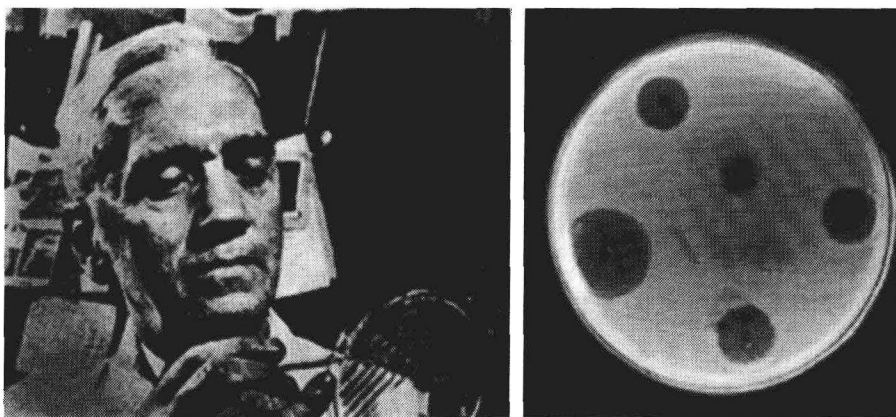


图1-5 Alexander Fleming 在工作以及青霉素图片

在药物研究与开发的方法上,试验模型逐步地从人类本身转移到动物及动物的器官上。特别是从1890年以后,随着合成颜料的出现,化合物的生物活性进入了细胞水平的阶段,逐步地形成了新药研究的一套完整的系统,从而使药物安全性与有效性得到了保障。磺胺类药物的发现,为细菌感染性疾病的治疗提供了很好的保障,同时也为化学治疗药物的发展奠定了牢固的基础。在磺胺类药物的研究开发中,归纳出的许多有价值的药物化学原理,如电子等排原理、立体选择原理、定量构效关系等,这些基本规律至今还在实践中得到应用。

随着生命科学研究的深入,人们逐渐认识到体内存在的微量生物活性物质扮演了重要的角色,对调节体内机能和维持生命起到了非常重要的作用。20世纪30年代,内源性活性物质的研究取得了进展,如利用性器官和孕妇尿作为原料提取制得甾体激素;20世纪50年代,人们发现皮质激素具有广泛的抗炎免疫抑制作用;20世纪60年代,人们发现了甾体口服避孕药;20世纪80年代后期,人们发现一氧化氮在体内起到了重要的作用,在此基础上开展了对NO供体和NO合成酶抑制剂的研究。

20世纪60年代,随着细胞及分子生物学研究取得的重要成果,建立在以酶或受体为靶标而设计的一系列新类型药物研究取得了成功,如 β 受体阻断剂——盐酸普萘洛尔于1964年上市;钙通道阻滞剂——硝苯地平于1979年上市;血管紧张素转换酶抑制剂——卡托普利于1981年上市,为心脑血管疾病的治疗提供了有效的药物。

20世纪80年代以后,组合化学(combinatorial chemistry)技术使同一时间内合成大量不同结构顺序或不同取代基及取代位置的化合物成为可能。组合化学结合合理药物设计,进行新药分子的设计和合成,建立分子多样性化合物库,结合高通量筛选(high throughput screening, HTS)技术,进行大范围、快速、高效的活性筛选,加快了新药设计和发现的速度。随着人类基因组、蛋白质组和生物芯片等研究的深入,大量与疾病相关的基因被发现,这也给新药的设计提供了更多的靶点分子。新的药物作用靶点一旦被发现,往往会成为一系列新药发现的突破口。与此同时,新药的设计和研发,由单纯的化学方法向以生物学为导向、化学和分子生物学相结合的方向发展。



随着人类基因组学系统研究的完成,药物化学作为一门学科也得以进一步发展。同时,药物化学成功地将化学、物理学、医学、生命科学、信息学及其他一些科学技术有机结合起来,成为名副其实的高科技系统工程,已创制出战胜疾病的各种药物。

不可否认,“偶然发现”曾经在药物研究与开发的各个时期扮演着重要角色,有时甚至起到极为重要的作用。但是,现代科学的进步使“偶然发现”的作用变得越来越小。

药物研究与开发经历了漫长的历程,逐步地形成了规模巨大的全球医药工业。药物研究与开发是一个高投入、高风险的过程。药物研究开发的成功,可以为制药企业带来巨额利润。在很大程度上,药物研究开发的成败决定制药企业的盛衰,因而吸引着大量投资,各种新药也不断地被研发出来。一些不同时期研发出来的、应用广泛的药物见附录Ⅱ,一些药物为医药公司带来巨大的销售收入见附录Ⅲ。

案例 1-2

药物研究的重大失误——“反应停”事件

沙利度胺(反应停,thalidomide)于1956年在原西德上市,主要治疗妊娠呕吐反应,临床疗效明显,因此迅速流行于欧洲、亚洲、北美洲、拉丁美洲的17个国家。1960年左右,上述国家突然发现许多新生儿的上肢、下肢特别短小,甚至没有臂部和腿部,手脚直接连在身体上,其形状酷似“海豹”,部分新生儿还伴有心脏和消化道畸形、多发性神经炎等。“海豹肢畸形”患儿在日本大约有1000名,原西德大约有8000名,全世界超过1万人。

问题:

1. “海豹肢畸形”是什么原因导致的?
2. 该悲剧使人们从中吸取了哪些深刻的教训?

二、我国药物化学的发展成就

(achievements of PRC in medicinal chemistry)

我国药物化学发展基本上是从头开始,逐步发展壮大的。在新中国成立以前,我国的化学制药工业非常落后,基础薄弱,设备落后。1949年中华人民共和国成立以后,化学制药工业得到较快的发展,尤其是在改革开放以后更是得到了迅速的发展,现已形成了教学、科研、生产、质控、市场营销等比较全面的医药工业体系。我国现有医药工业企业3600多家,可以生产化学原料药近1500种,总产量40多万吨,我国已成为世界第二大药品生产国。

我国不但能够生产抗生素和半合成抗生素、磺胺药物、抗结核药、地方病防治药、解热镇痛药、维生素、甾体激素、抗肿瘤药、心血管系统药物、中枢神经系统药物等一大批临床治疗药物,并且还有大量药物出口,为全人类健康和发展做出了巨大的贡献。

我国在建国初期的药物研究与开发战略是创仿结合、仿制为主。实践证明,这是一条正确的道路。我国因而实现了以较少的投入、较快的速度将我国的医药发展水平提高到全球前列的目标。

20世纪90年代初期,我国实施了药品专利和药品行政保护,这对我国制药工业来说,既是前所未有的挑战,同时也是十分重要的机遇。经过十多年的实践,我国医药工业逐步过渡到了全面创新时代。其中,药物化学工作者的贡献功不可没。我国药物化学工作者无论在新的天然产物的提取分离方面,还是在新的活性物质的设计与合成、构效关系研究等方面,都做出了重要贡献。越来越多具有自主知识产权的新药正在逐步走向市场。通过全面创新的洗礼,企业的市场竞争力显著增强,良好的社会效益正在逐渐显露出来!

经过几十年的发展,特别是实施专利法以来,我国药物研究开发水平已经迅速提高。我国已经有针对性地建立起了一大批创新或者技术大平台,其中包括创新药物研究开发平台、创新药物中试技术平台、化学药物杂质分离技术平台、化学药物合成技术平台、创新药物信息技术平



台、创新药物分子设计平台、高通量筛选技术平台等。国家同时大力资助一大批处于实验室阶段的创新药物项目,或者处于临床前研究的创新项目。这些项目与平台,有效地整合了我国科研、教学及生产等方面的重要人才资源及物质资源,促进了我国新药研究开发的整体提高,造就了一支成熟的研究队伍,缩短了与发达国家的差距。可以预见,我国在不久的将来,将会成为创新药物的主要发源地。

为实现这一目标,需要广大药物研发科技工作者,特别是药物化学工作者长期共同的努力!只要抓住机遇,开拓进取,就一定能够很好地完成历史赋予我们的使命,为保障人民健康服务做出应有的贡献。

第3节 药品的分类(pharmaceutical catalogues)

在中国,药品的种类繁多,药物的分类方法也有多种。就大类而言,可以分为天然药物(中药)、化学药物和生物药(生物制品)。2009年版国家基本药物(简称基本药物)中,化学药品和生物制品共分为24个类别,详见附录IV。

1. 抗微生物药 包括青霉素类、头孢菌素类、氨基糖苷类、大环内酯类等各种类型的抗生素;磺胺类、喹诺酮类、硝基呋喃类等各种类型的抗感染药物;抗结核病药;抗麻风病药;抗真菌药;抗病毒药。

2. 抗寄生虫病药 包括抗疟药、抗阿米巴病药及抗滴虫病药、抗利什曼原虫病药、抗血吸虫病药、驱肠虫药等。

3. 麻醉药 主要为局部麻醉药和全身麻醉药。

4. 镇痛、解热、抗炎、抗风湿、抗痛风药 主要是麻醉性镇痛药、非甾体抗炎类药和抗痛风药。

5. 神经系统用药 包括抗帕金森病药、抗重症肌无力药、抗癫痫药、脑血管病用药及降压药、镇静催眠药等。

6. 治疗精神障碍药 主要有抗精神病药、抗焦虑药和抗抑郁药等。

7. 心血管系统用药 包括抗心绞痛药、抗心律失常药、抗心力衰竭药、抗高血压药、抗休克药、调脂及抗动脉粥样硬化药等。

8. 呼吸系统用药 包括祛痰药、镇咳药、平喘药等。

9. 消化系统用药 消化系统用药较多,主要包括抗酸药及抗溃疡病药、助消化药、胃肠解痉药及胃动力药、泻药及止泻药、肝胆疾病用药等。

10. 泌尿系统用药 主要有利尿药、良性前列腺增生用药等。

11. 血液系统用药 包括抗贫血药、抗血小板药、促凝血药、抗凝血药及溶栓药和血容量扩充剂等。

12. 激素及影响内分泌药 这类药物包括下丘脑垂体激素及其类似物、肾上腺皮质激素类药物、胰岛素及口服降血糖药物、甲状腺激素及抗甲状腺药物、雄激素及同化激素、雌激素及孕激素等。

13. 抗变态反应药 主要是H₁受体拮抗剂等抗过敏药。

14. 免疫系统用药 包括免疫抑制剂和免疫增强剂。

15. 维生素、矿物质类药 包括脂溶性和水溶性维生素、矿物质、肠外营养药等。

16. 调节水、电解质及酸碱平衡药 主要有水、电解质平衡调节药和酸碱平衡调节药以及葡萄糖等。

17. 解毒药 包括氧化物中毒解毒药、有机磷及酯类中毒解毒药、亚硝酸盐类中毒解毒药、阿片类中毒解毒药和鼠药解毒药。

18. 生物制品 种类有疫苗、免疫血清、人血液制品和生物技术制品等。



19. 诊断用药 主要用作影像诊断。
20. 皮肤科用药 包括抗感染药、角质溶解药、肾上腺皮质激素类等。
21. 眼科用药 主要有抗感染药、青光眼用药等。
22. 耳鼻喉科用药 包括耳病、鼻病、咽喉病、牙病和口腔病的治疗药物。
23. 妇产科用药 包括抗感染药、激素类药、子宫收缩药及引产药等。
24. 计划生育用药 主要是避孕药。

知识拓展

药物分类方法很多,如:①根据国家药品管理分类可分为中药、化学药物和生物制品;②根据药物的用途可分为预防药物、治疗药物和诊断药物;③根据给药方式不同可分为口服药、注射药和外用药;④根据药物作用于人体的部位可分为中枢神经系统药物、消化系统药物等;⑤根据药理作用不同可分为镇痛药、镇咳药等;⑥根据化学结构可分为磺胺类药物、甾体类药物等。

基本药物的分类主要是基于用途来进行的。本书主要讨论小分子的结构、用途及合成等;同时也需要考虑整个药物发现及药物开发方面的各个环节,例如药物的作用靶点、先导化合物的来源、结构优化、药代药动特性的优化等。因此,本书章节的安排既包含各类基本药物,且大体上与基本药物类型相一致,但是也有明显的不同。

第4节 药品的质量和生产质量管理规范 (pharmaceutical profiling and good manufactory practice)

药物是一种特殊的商品,其质量决定着产品的生命,药物质量的优劣直接影响人们的身体健康和生命安全。“质量可控、安全有效”是药品研究开发必须遵循的原则。药物的质量与质量标准的制定是药物研究与开发的主要内容之一。特别是在药物的开发阶段,需要对其质量进行系统、深入的研究,制定出科学、合理、可行的质量标准,并不断地修订和完善,以控制药物的质量,保证其在所拟订的有效期内安全有效。

药品的质量控制可分为过程控制和终点控制两个方面。过程控制与生产过程同步进行,以经验的参数为依据,可以全过程进行多点控制,而终点控制则是以质量标准为依据进行的对最终产品进行的单点控制。仅以终点的质量标准判断药品质量存在三个方面的局限性:①无法全面体现药品的质量;②质量标准也可能无法真实反映药品质量;③质量标准对反映的问题不溯源性。因此,仅对终点产品进行“检验决定质量”的模式已不能有效对药品的质量进行控制。而应该在生产过程中同样加以控制。

目前,各国对药品的生产过程一般都有严格的控制。在我国,药品生产需要符合《药品生产质量管理规范》(good manufactory practice, GMP)。该规范对各类药物的各个生产环节或者与销售有关的环节进行了明确、详细的规定。

为此要很好地实施过程控制和终点控制,需要在研究开发时就开始考虑各种参数。目前,讨论较多的 QbD (quality by design) 的核心也是要从最初的各个研究开发阶段,即开始考虑最终产品的质量、确定哪些参数可能最终影响产品的参数,然后加以控制,以期最大地保证相应的“安全有效”。

药品质量标准是根据药品的理化性质和生物学性质而制定的,并用以检测该(批号)药品的质量是否达到要求的技术规定。药品质量标准应能准确地反映药品的全面特征。因此,在制定药品质量标准的过程中,除了药品本身外,还要考虑药品的来源、制药工艺和生产及储运过程中的各个环节等。

1. 含量分析 药物纯度反映的是药物的外在质量,主要考虑药物有效成分的含量和杂质的