

全国中等卫生职业教育规划教材

供药剂专业使用

药物化学基础

胡兴娥 主编

全国中等卫生职业教育规划教材

供药剂专业使用

药物化学基础

主 编 胡兴娥

副主编 王桂云

编 者 (按姓氏汉语拼音排序)

郭景丽 (兴安职业技术学院)

胡兴娥 (湖北三峡职业技术学院)

黄初冬 (柳州市卫生学校)

贾 艳 (廊坊市卫生学校)

劳新南 (桐乡市卫生学校)

孟彦波 (邢台医学高等专科学校)

谭江萍 (巴州卫生学校)

王桂云 (鞍山师范学院附属卫生学校)

王永江 (昌吉卫生学校)

殷 智 (湖北民族学院)

张 磊 (平顶山市卫生学校)

钟辉云 (自贡卫生学校)

秘 书 赵忠喜 (湖北三峡职业技术学院)

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)

内 容 简 介

本书共十九章。第1章为绪论,第2~16章为各论,第17~19章为通论。重点介绍临床应用的基本药物的基本结构或结构特点、理化性质、作用或临床主要用途,探讨结构与药物性质或稳定性、药物调剂或制剂、储存保管等的联系,为正确使用药物提供理论依据。本书立足于实用型人才培养,以药剂专业人才的职业能力培养出发,引入案例,提供学生课堂活动内容,培养综合职业能力。

本书供中等卫生职业教育药剂专业使用,也可作为相关专业培训或药学人员参考用书。

图书在版编目(CIP)数据

药物化学基础 / 胡兴娥主编. —北京:科学出版社,2010.6

全国中等卫生职业教育规划教材

ISBN 978-7-03-027415-1

I. 药… II. 胡… III. 药物化学-专业学校-教材 IV. R914

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 081575 号

策划编辑:肖 锋 吴茵杰 / 责任编辑:张 茵 / 责任校对:刘小梅

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>

双青印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2010年6月第一版 开本:787×1092 1/16

2010年6月第一次印刷 印张:15

印数:1—4 000

字数:408 000

定价:29.80元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

前 言

本书编写根据中等职业教育药剂专业的培养目标,坚持以就业为导向,以岗位需求为标准,以培养技能型高素质劳动者为人才目标的原则,依据全国中等职业教育教学改革的要求而编写。适用于全国中等医药卫生职业学校药剂专业学生使用。

本书在内容选取上以“必需”、“够用”为原则,以“三基”(基础理论、基本知识、基本技能)为主,理论联系实际,尽量与临床应用结合起来,力求少而精;注重学生能力培养,本着“重点突出,深入浅出,新颖实用”的编写原则,文字叙述力求通俗易懂,注意启发性。力求突出中等职业教育的特点,使专业基础课内容与专业课内容有机融合,做到简明、实用。

药物化学基础是药学专业必修的专业基础课程,主要学习的是国家基本药物的常用化学结构、理化性质、构效关系、临床用途等,为后续课程如药剂学、药物分析等的学习打下基础,是全面掌握药学领域各学科知识的重要桥梁。

在教材内容编排上,我们主要介绍药物化学基础理论、基本知识、基本技能,以目前最新版《中国药典》(2010年版)收载的药物为基础,衔接相应的药师资格考试内容。为了帮助同学积极主动地学习,本教材在每章前面设置有“学习目标”,章后有“小结”和“目标检测”(题型、知识点尽量与卫生专业技术药师资格考试一致),中间还设置有“链接”(拓展同学们知识视野)、“案例”(列举具体案例,提出问题,导入内容)、“课堂互动”等。目的是让学生贴近岗位,接近社会,引导学生掌握最核心的专业基础知识,形成最有价值的基本方法,养成最重要的职业习惯和观念。

本书由基础模块、实践模块和选学模块三部分构成。总学时80个,其中理论教学48学时,实践教学22学时,学生活动及机动10学时。

由于编者水平所限,错误和不妥之处在所难免,敬请广大读者及同行专家提出宝贵意见。

编 者
2009年12月

目 录

第1章 绪论	(1)	二、邻氨基苯甲酸类	(36)
一、药物化学的内容和任务	(1)	三、芳基烷酸类	(37)
二、化学药物的质量和名称	(2)	四、1,2-苯并噻嗪类	(38)
三、我国药物化学事业的状况	(3)	五、3,5-吡唑烷二酮类	(38)
第2章 麻醉药	(5)	第3节 抗痛风药	(38)
第1节 全身麻醉药	(5)	第5章 镇痛药	(41)
一、吸入性麻醉药	(5)	第1节 吗啡及半合成衍生物	(41)
二、静脉麻醉药	(7)	一、吗啡生物碱类	(42)
第2节 局部麻醉药	(8)	二、吗啡的半合成衍生物	(43)
一、局部麻醉药的结构类型与代表药	(8)	第2节 吗啡的全合成代用品	(44)
二、局部麻醉药的构效关系	(11)	一、苯基哌啶类	(45)
第3章 镇静催眠药、抗癫痫药和抗精神失常药	(15)	二、氨基酮类	(46)
第1节 镇静催眠药	(15)	三、吗啡烃类	(47)
一、巴比妥类	(15)	四、苯吗喃类	(47)
二、苯并二氮杂革类	(19)	五、其他类镇痛药物	(48)
三、氨基甲酸酯类	(22)	第3节 内源性镇痛药物	(49)
四、其他类镇静催眠药	(22)	第6章 中枢兴奋药及利尿药	(52)
第2节 抗癫痫药	(23)	第1节 中枢兴奋药	(52)
一、乙内酰脲类及其同形物	(23)	一、黄嘌呤类	(52)
二、二苯并氮杂革类	(25)	二、酰胺类	(53)
第3节 抗精神失常药	(26)	第2节 利尿药	(55)
一、吩噻嗪类	(26)	一、多羟基化合物	(55)
二、其他类抗精神失常药	(28)	二、 α 、 β -不饱和酮类	(55)
第4章 解热镇痛药及非甾体抗炎药	(32)	三、磺酰胺类及苯并噻嗪类	(56)
第1节 解热镇痛药	(32)	四、醛留酮类	(57)
一、水杨酸类	(32)	五、含氮杂环类	(57)
二、乙酰苯胺类	(34)	第7章 拟胆碱药和抗胆碱药	(59)
三、吡唑酮类	(35)	第1节 拟胆碱药	(59)
第2节 非甾体抗炎药	(36)	一、直接作用于胆碱受体的拟胆碱药	(59)
一、吲哚乙酸类	(36)	二、抗胆碱酯酶药	(60)
		第2节 抗胆碱药	(62)
		一、平滑肌解痉药	(62)

二、骨骼肌松弛药	(64)		(94)
三、中枢性抗胆碱药	(64)	第 11 章 抗寄生虫药	(97)
第 8 章 抗过敏药和抗溃疡药	(67)	第 1 节 驱肠虫药	(97)
第 1 节 抗过敏药	(67)	一、咪唑类	(97)
一、氨基醚类	(67)	二、嘧啶类	(98)
二、乙二胺类	(68)	第 2 节 抗血吸虫病药	(99)
三、丙胺类	(68)	第 3 节 抗疟药	(99)
四、三环类	(69)	第 4 节 抗阿米巴原虫和抗滴虫病药	(101)
五、哌嗪类	(70)		(101)
六、哌啶类	(70)	第 5 节 抗丝虫病药	(102)
第 2 节 抗溃疡药	(71)	第 12 章 抗感染药	(105)
一、 H_2 受体拮抗剂的结构类型与代表药	(71)	第 1 节 磺胺类药物	(105)
二、质子泵抑制剂	(73)	一、磺胺类药物的结构、分类与构效关系	(105)
第 9 章 心血管系统药	(76)	二、磺胺类药物的理化性质	(106)
第 1 节 降血脂药	(76)	三、代表药物和抗菌增效剂	(107)
一、羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂	(76)	第 2 节 喹诺酮类抗菌药	(108)
二、影响胆固醇和三酰甘油代谢药物	(77)	一、分类、结构特点与理化性质	(108)
第 2 节 抗心绞痛药	(78)	二、喹诺酮类代表药物	(109)
一、硝酸酯及亚硝酸酯类	(78)	第 3 节 抗结核病药	(111)
二、 β -受体阻断剂	(79)	一、抗生素类抗结核病药	(111)
三、钙拮抗剂	(79)	二、合成类抗结核病药	(113)
第 3 节 抗高血压药	(82)	第 4 节 抗真菌药	(114)
一、中枢性降压药	(82)	一、抗生素类抗真菌药	(114)
二、作用于交感神经系统的降压药	(82)	二、合成抗真菌药	(115)
三、血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI)	(84)	第 5 节 抗病毒药	(115)
四、 α -受体阻滞药	(84)	第 13 章 抗生素	(119)
第 4 节 抗心律失常药	(85)	第 1 节 β -内酰胺类抗生素	(119)
一、钠通道阻滞药	(85)	一、青霉素及半合成青霉素类	(120)
二、延长动作电位时程药	(86)	二、头孢菌素及半合成头孢菌素类	(121)
第 10 章 拟肾上腺素药	(89)	三、 β -内酰胺类抗生素的稳定性	(122)
第 1 节 苯乙胺类拟肾上腺素药	(89)	四、 β -内酰胺类抗生素的过敏反应	(124)
第 2 节 苯异丙胺类拟肾上腺素药	(92)	五、 β -内酰胺酶抑制剂	(124)
第 3 节 拟肾上腺素药的构效关系		六、代表药物	(125)
		第 2 节 氨基苷类抗生素	(128)

第3节 大环内酯类抗生素	(129)	第17章 药物的变质反应和生物转化	(167)
第4节 四环素类抗生素	(130)	第1节 药物的变质反应	(167)
第5节 其他抗生素	(131)	一、药物的水解反应	(167)
第14章 抗肿瘤药	(135)	二、药物的自动氧化反应	(171)
第1节 烷化剂	(135)	三、药物的其他变质反应	(173)
一、氮芥类	(135)	四、二氧化碳对药物质量的影响	(173)
二、乙烯亚胺类	(137)	第2节 药物的生物转化	(174)
三、甲磺酸酯类及多元醇类	(138)	一、生物转化与药物活性	(174)
四、亚硝基脲类	(138)	二、生物转化反应的类型	(175)
第2节 抗代谢抗肿瘤药	(138)	第18章 药物的储存保管	(180)
第3节 其他类抗肿瘤药	(140)	第1节 影响药物变质的外界因素	(180)
一、生物碱类抗肿瘤药	(140)	一、光线	(180)
二、抗生素类抗肿瘤药	(140)	二、空气	(181)
三、金属配合物类抗肿瘤药	(141)	三、温度	(181)
第15章 甾体激素药	(143)	四、湿度	(182)
第1节 概述	(143)	五、微生物	(182)
一、甾体激素药物结构、分类	(143)	六、时间	(182)
二、甾体激素药物的一般性质	(144)	第2节 药物储存的原则和方法	(182)
第2节 雌甾类药物	(145)	一、药物储存的原则	(182)
一、雌甾类药物结构特征	(145)	二、药物储存的常见方法	(183)
二、雌甾类代表药物	(146)	第19章 药物的化学结构与药效的	(186)
三、雌甾类药物构效关系	(146)	关系	(186)
第3节 雄甾类药物	(147)	第1节 药物的基本结构和结构改造	(186)
一、雄甾类药物结构特征	(147)	一、前药原理	(187)
二、雄甾类代表药物	(147)	二、生物电子等排原理	(187)
三、蛋白同化激素	(148)	第2节 药物的理化性质与药效的	(188)
第4节 孕甾类药物	(148)	关系	(188)
一、孕激素	(148)	一、溶解度和分配系数对药效的	(188)
二、肾上腺皮质激素	(150)	影响	(188)
第5节 孕激素拮抗剂	(152)	二、解离度对药效的影响	(188)
第16章 维生素类药物	(155)	第3节 药物的化学结构与药效的	(189)
第1节 脂溶性维生素	(155)	关系	(189)
一、维生素A	(155)	一、电子云密度分布对药效的影响	(189)
二、维生素D	(156)	二、官能团对药效的影响	(189)
三、维生素E	(157)		
四、维生素K	(158)		
第2节 水溶性维生素	(160)		
一、维生素B族	(160)		
二、维生素C	(163)		

三、键合特性对药效的影响	(190)	实验9 拟肾上腺素药的性质实验	(208)
四、立体结构对药效的影响	(191)	实验10 几种抗感染药的性质实验	(209)
实验	(194)	实验11 抗生素类药物的性质实验	(211)
实验1 药物化学实验的基本知识和 基本操作技能	(194)	实验12 雌二醇、黄体酮、醋酸地塞米松 的性质实验	(212)
实验2 盐酸普鲁卡因和盐酸利多卡 因的性质实验	(199)	实验13 维生素类药物的性质实验	(213)
实验3 镇静催眠药、抗癫痫药和抗精 神失常药的性质实验	(200)	实验14 药物的稳定性观察实验	(215)
实验4 阿司匹林、对乙酰氨基酚的合 成与性质实验	(201)	实验15 药物结构与药物溶解度关系 案例分析实验	(217)
实验5 化学方法区别尼可刹米与氢 氯噻嗪	(203)	参考文献	(220)
实验6 溴新斯的明、硫酸阿托品的性 质实验	(204)	药物化学基础教学大纲	(221)
实验7 处方中抗过敏药案例分析	(205)	目标检测选择题参考答案	(231)
实验8 硝苯地平、卡托普利、普鲁卡 因胺的性质实验	(207)		

第1章 绪论

学习目标

1. 掌握化学药物的质量和名称
2. 理解药物化学的内容和任务
3. 了解我国药物化学事业的状况

药物指具有预防、治疗或诊断疾病及调节机体生理功能的物质。药物多种多样,按其来源可分为天然药物、合成药物及生物技术药物。从天然矿物、动植物中提取的结构明确的药物以及采用化学合成或生物技术制得的药物统称为化学药物。临床应用的药物大多为化学药物。

课堂互动

1. 人们在同疾病作斗争的过程中,使用最多的是哪种物质?
2. 根据药物来源不同,你认为药物可分为哪几类?目前临床应用最多的是哪一类?

一、药物化学的内容和任务

药物化学是研究化学药物的化学结构、制备方法、理化性质、构效关系、作用机制、体内代谢以及寻找新药的一门学科。药物化学研究的对象为化学药物,既要研究化学药物的化学结构、与此相联系的理化性质,同时又要了解药物进入体内后产生的生物效应、毒副作用及药物进入体内后发生的转化等化学-生物学内容。研究内容既包含化学科学,又必须涉及生命科学的内容,是一门连接化学与生命科学并使其融合为一体的交叉学科。同时为药理学、药物分析、药剂学等学科提供服务。

随着药物化学学科发展,其研究内容发生了变化,并有分为专门化新学科的趋势。早期的药物化学主要建立在化学基础上,主要为临床用药提供化学理论基础,其英文名称为 pharmaceutical chemistry。现代药物化学主要建立在化学-生物学的基础上,探索、研究、寻找新药成了药物化学的主要内容之一,其英文名称变为 medicinal chemistry。

根据药物化学近代的发展,其主要任务为:

1. 为合理有效地应用现有化学药物提供理论基础 通过研究药物的化学结构与理化性质、稳定性、体内转化及药效等关系,为药物的储存与保管、分析检验、剂型的选择与制备、化学结构改造、临床合理应用、药品质量保证等提供依据。
2. 为生产化学药物提供科学合理、经济实用的方法和工艺 通过研究和改进化学药物现有的合成路线和工艺条件,寻找和优化新原料、新试剂、新技术、新工艺和新方法,不断提高药品的质量和产量,降低成本,以满足广大人民医疗保健的需要。
3. 为开发新药提供途径和方法 通过研究药物的构效关系、体内代谢及药物与受体作用,为新药开发提供理论基础,并进行药物分子设计,发展新药。

作为中等卫生职业教育药剂专业学生学习药物化学,则着重第一方面的任务。学习时围绕药物的化学结构,掌握结构与性质、结构与稳定性、结构与药效的关系。通过学习,要求能够由药物结构推测其主要性质和稳定性,掌握药物在调剂、制剂、储存过程中可能发生的变化,采用合理措施保证药品质量。

二、化学药物的质量和名称

案例 1-1

2006 年部分患者使用某药厂生产的克林霉素磷酸酯葡萄糖注射液(商品名为欣弗)后,出现了胸闷、心悸、肾区疼痛、腹泻、恶心、呕吐、过敏性休克、肝肾功能损害等临床症状,多人死亡。经调查,该公司 2006 年 6 月至 7 月生产的欣弗注射液未按批准的工艺参数灭菌,降低灭菌温度,缩短灭菌时间,增加灭菌柜装载量。经中国药品生物制品检定所对相关样品进行检验,结果表明无菌检查和热原检查不符合规定。

问题:

1. 检查欣弗注射液不符合规定,依据的药品标准是什么?
2. 该公司生产克林霉素磷酸酯葡萄糖注射液,没有按规定的生产条件和工艺过程进行,药品质量会受到哪些影响?

(一) 化学药物的质量

1. 药物的质量标准 药品作为一种特殊商品,其质量直接影响人们的身体健康,因此世界各国非常重视药品质量,均制定了各自的药品标准。药品标准是国家对药品质量规格及检验方法所作的技术规定。我国国家药典委员会制定的《中华人民共和国药典》(简称《中国药典》)则是我国的国家药品标准,是我国药品生产、检验、销售和使用等方面必须遵循的法定的强制性标准。

药品质量不分等级,只有合格与不合格之分,只有符合国家药品标准的药物才能作为合格的药品应用。

国外的药品标准

常用的外国药品标准主要有《美国药典》、《英国药典》、《日本药局方》、《欧洲药典》和 WHO 编著的《国际药典》。

链接

2. 化学药物的质量评定 药品本身的性质决定药品质量的重要性。每个医药工作者必须牢固树立药品质量第一的观点。评定一种药物的质量,主要从两个方面考虑:

- (1) 药物的疗效和不良反应:一种好药应该在治疗剂量内疗效确切、效力高、不良反应小。
- (2) 药物的纯度:药物纯度指药物的纯杂程度,又称药用纯度或药用规格。可由药物的性状、物理常数、有效成分的含量、杂质限量等多方面来体现。杂质是药物在生产和储存过程中可能引入药物以外的其他化学物质。其来源主要有两方面:

(1) 生产过程中引入的:药物生产时,原料不纯、反应不完全残留的原料或试剂、反应的中间产物或副产物及生产过程使用的设备等均可能产生杂质。

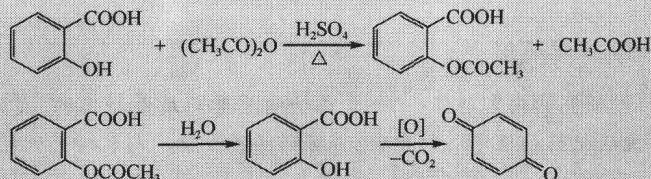
(2) 储存过程中产生的:如保管不当,药物在外界条件影响下,发生水解、氧化、聚合等化学变化而产生杂质。

药物纯度要求应根据制剂的特点和临床应用的特点而确定。如原料药比制剂要求严格,注射剂和内服制剂比外用制剂要求严格。药物的纯度要求也不同于其他的化学品及试剂,它首先

考虑的是保证药物疗效和不危害机体健康,而化学纯度通常只考虑杂质的存在可能影响其使用范围和使用目的,不考虑杂质对机体健康的影响,所以化学品及试剂不能代替药物使用。

课堂互动

根据下列阿司匹林的合成及阿司匹林的受潮分解、氧化、脱羧反应,分析判断阿司匹林药物中可能存在哪些杂质?



杂质是反映药物纯度的一个重要方面。杂质的存在可能产生不良反应或毒性而影响药物的疗效。所以质量好的药物应该是达到一定纯度且杂质的含量越少越好,但除尽杂质势必增加生产成本、降低产量。从生理角度看,一定量杂质的存在并不影响药物疗效和机体健康,对某些杂质允许存在,但不得超过药品标准规定的限量。

药品标准检查项中列出的杂质及限量,指该药品以规定的原料,按一定的生产路线和工艺过程进行生产或按要求的方式储存时,可能引入的杂质。如果改变原料规格、生产路线、工艺过程等,均可导致药物中的杂质改变。

课堂互动

1. 与药物同名称的化学试剂能代替化学药物应用吗?
2. 药物中可以允许存在某些杂质吗? 如果允许存在的话,不得超过多少?

(二) 化学药物的名称

药物的名称包括药物的通用名、化学名和商品名三种。

1. 通用名 列入国家药品标准的药品名称为药品通用名称,又称为药品法定名称。一个药物只有一个药品通用名,《中国药典》收载的药品通用名依据《中国药品通用名称》,它基本是以世界卫生组织推荐的国际非专利药名为依据,中文名和英文名相对应的一种药品命名方法。

2. 化学名 药物的化学名是根据药物的化学结构式来命名的。

3. 商品名 是制药企业在生产销售中自己选择确定的,这种名称只能是某一企业生产的某一种药品专门使用,受到保护,故又称专利名。

课堂互动

请查阅资料,找出乙酰水杨酸、扑尔敏的通用名和化学名。

三、我国药物化学事业的状况

新中国成立以前,我国的药物化学事业非常落后,没有自己的制药工业。1949年全国生产的原料药仅仅40余种,产量不足百吨。新中国成立以后,我国药物化学事业得到较快发展,尤其在改革开放后得到迅速发展,现在已经形成了药物研究、生产、质量控制、经营等比较完整的体系。我国现有医药企业5500余家,已能生产原料药1000余种,但绝大多数是仿制国外的产品。1993年1月我国开始实施药品专利法,药品生产开始从仿制转向创新。新药创制取得了一

定的成绩,自1949年以来共研制出新药100多种,特别是从中草药分离有效成分发展新药方面成绩显著,如抗疟药青蒿素的广泛应用。合成药物研究也取得了很大成绩,早在20世纪60年代,具有生物活性的牛胰岛素的合成就具有世界先进水平。但我国药物化学事业的整体发展与国外先进水平相比,还有一定的差距。随着我国综合国力逐渐增强,必将带来药物化学事业的巨大发展。

小结

本章介绍药物化学研究的内容与任务、化学药物的质量与质量与名称、我国药物化学的发展状况。通过学习,学生认识药物化学这门学科,掌握药品质量标准与化学药物的质量评定内容,树立药品质量观。

目标检测

一、名词解释

1. 药物化学
2. 药品标准
3. 药物纯度
4. 药物杂质

二、选择题

(一) A型题(单项选择题)

1. 关于药物的名称,中国法定药物名称为
 - A. 药物的通用名
 - B. 药物的化学名
 - C. 药物的商品名
 - D. 药物常用俗名
 - E. 英文名
2. 与药物化学的主要任务无关的是
 - A. 将药物做成剂型
 - B. 寻找开发新药的途径
 - C. 为合理有效地利用现有化学药物提供理论基础
 - D. 为生产化学药物提供经济合理的方法和工艺
 - E. 探讨药物的结构与稳定性的关系
3. 关于药物质量,下列说法不合理的是
 - A. 药物中允许存在不超过药品标准规定的杂质限量
 - B. 评定药物的质量好坏,只看药物的疗效
 - C. 药物的质量不分等级,只有合格与不合格之分
 - D. 改变药物生产路线和工艺过程,有可能导致药品质量改变
 - E. 药品的质量必须达到国家药品标准

(二) B型题(配伍选择题)

(4~6题共用备选答案)

- A. 杂质
- B. 国家药品标准

- C. 化学药物
- D. 药用纯度
- E. 中药
4. 《中国药典》
5. 药物在生产和储存过程中可能引入药物以外的其他化学物质
6. 药物化学的研究对象
- (三) X型题(多项选择题)
7. 药物化学是研究
 - A. 化学药物的结构和理化性质
 - B. 制备方法
 - C. 构效关系和作用机制
 - D. 体内代谢和寻找新药
 - E. 临床应用
8. 药物的杂质主要来自于
 - A. 生产过程
 - B. 储存过程
 - C. 体内代谢过程
 - D. 体内吸收过程
 - E. 口服过程

三、填空题

1. 我国国家药品标准是_____。
2. 药物质量评定主要从_____和_____方面考虑。

四、简答题

1. 你认为学习药物化学能为你提供关于药物哪些方面的知识?
2. 药物中的杂质主要来自于哪几个方面?

(胡兴城)

第2章 麻醉药

学习目标

1. 掌握麻醉药的分类、盐酸普鲁卡因、盐酸利多卡因的结构、理化性质、作用特点
2. 理解吸入性全身麻醉药的理化性质和作用特点
3. 了解静脉麻醉药的作用特点和局部麻醉药的构效关系

麻醉药在医疗上用作消除患者痛觉,为外科手术做准备。根据作用部位的不同分为全身麻醉药和局部麻醉药。

第1节 全身麻醉药

全身麻醉药,简称全麻药,是一类作用于中枢神经系统,可逆性抑制人的意识,使感觉特别是痛觉消失的药物。根据给药途径分为吸入性麻醉药和静脉麻醉药。

一、吸入性麻醉药

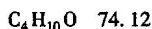
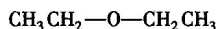
吸入性麻醉药是通过呼吸道吸入后分布到神经组织中,发挥麻醉作用。大多为脂溶性较大、化学性质不活泼的气体或易挥发性液体。其类别有烃类、卤烃类、醚类及无机化合物等,如麻醉乙醚、氟烷、甲氧氟烷、氧化亚氮等。

吸入性麻醉药的发展史

乙醚是较早用作外科手术的吸入性全麻药,该药麻醉期清楚,有镇痛和肌松作用,但易燃、易爆、不易控制麻醉深浅。1844年开始使用氧化亚氮(笑气),有良好的镇痛作用,但麻醉作用弱,易缺氧,通常不单独使用;1847年氯仿用于外科手术麻醉,但因毒性大,现已不用。目前开发的全麻药有氟烷类和氟代醚类。

链接

麻醉乙醚 Anesthetic Ether



案例 2-1

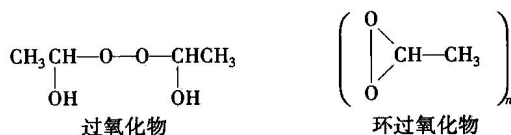
某医院将放在靠窗柜台上一年有余、外观未有明显变化且在有效期内的麻醉乙醚给患者使用,患者出现呼吸不畅,胸部疼痛的现象。

问题:

1. 质量合格的麻醉乙醚是什么状态的物质?
2. 光照时间较长但外观没有明显变化的麻醉乙醚,可以凭外观判断能否作为药物使用吗?
3. 麻醉乙醚在空气中放置时间较长后,光照后可能发生什么变化?
4. 麻醉乙醚中过氧化物杂质可使人产生什么不良反应?

麻醉乙醚为无色澄明、易挥发的液体,有特殊气味。能溶于水。相对密度为 0.713 ~ 0.718, 馏程为 33.5 ~ 35.5℃。有极强的挥发性和燃烧性,蒸气与空气混合后,遇火能爆炸。使用时必须远离火源。

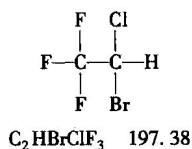
麻醉乙醚性质稳定,但在光照、空气长期接触可发生自动氧化,生成过氧化物、醛等杂质,颜色逐渐变黄。过氧化物为不易挥发的油状液体,遇热、碰撞易爆炸。在蒸馏乙醚时,它常残留于瓶底,因此勿将乙醚蒸干,以免爆炸。



过氧化物及醛对呼吸道有刺激作用,能引起肺水肿及肺炎等,严重时甚至引起死亡。因此,氧化变质的麻醉乙醚不可供药用。

本品为吸入性全身麻醉药。储存时可加入还原性物质如苯二酚、铁屑或氢醌等作稳定剂,遮光、密封,放在阴凉处保存。启封 24 小时后,不可再作麻醉药用。

氟烷 Halothane



本品为无色、易流动的重质液体,有类似氯仿的香气,味甜。微溶于水,可与乙醇、氯仿、乙醚或非挥发性油类任意混合。相对密度为 1.871 ~ 1.875。

本品性质稳定,不易燃。但遇光、热、湿空气能缓缓分解,生成氢卤酸(HBr、HF、HCl),因此加入 0.01% (g/g) 麝香草酚作稳定剂。

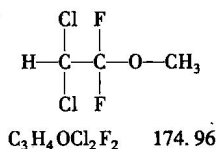
本品不溶于浓硫酸,比重大于硫酸,加入等体积浓硫酸混合后,本品沉于底部分层(可与甲氧氟烷区别)。

本品结构中含有有机氟原子,经破坏后可显氟离子的特殊反应。

本品的麻醉作用为麻醉乙醚的 2 ~ 4 倍,对黏膜无刺激性,麻醉诱导期短,可用于全身麻醉及诱导麻醉,但可暂时性引起肝肾损害及心律失常。本品可透过胎盘,孕妇慎用。

本品应遮光、密封,置阴凉处保存。

甲氧氟烷 Methoxyflurane



本品为无色澄明液体,有芳香气味。沸点 104.6℃。不易燃,不易爆,空气中较稳定。

本品全麻效果好,对呼吸道刺激较麻醉乙醚轻,镇痛及肌松作用比氟烷好。但诱导期较长,苏醒较慢,毒性较大,肝肾功能不全者禁用。

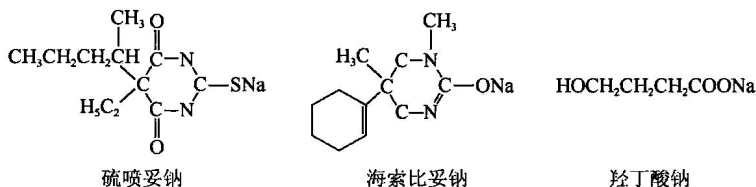
本品应避光,冷暗处保存,常加入甲酚丁酯作抗氧化剂。

课堂互动

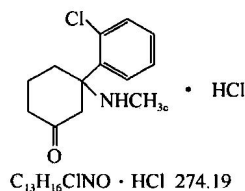
吸入性全麻药大多为何种状态的物质?

二、静脉麻醉药

静脉麻醉药是直接通过静脉注射后产生全身麻醉作用的药物。这类麻醉药作用迅速,对呼吸道无刺激作用,不良反应少,是目前临床上用得最多的全麻药。按结构又分为巴比妥类和非巴比妥类。巴比妥类如硫喷妥钠、海索比妥钠等药物分布于脑组织中产生麻醉作用,起效很快,但持续时间较短,仅能维持数分钟。近年来,非巴比妥类静脉麻醉药发展较快,已有多种药物用于临床,如氯胺酮、羟丁酸钠等。



盐酸氯胺酮 Ketamine Hydrochloride



又名凯他那。

本品为白色结晶性粉末;无臭。易溶于水中,可溶于热乙醇,难溶于乙醚和苯。熔点 $259 \sim 263^{\circ}\text{C}$, 熔融同时分解。

本品分子中含手性碳原子,具旋光性,其右旋体的止痛和安眠作用分别是左旋体的 3 倍和 1.5 倍,不良反应也比左旋体少。临床常用其外消旋体。

本品为静脉麻醉药,亦可肌内注射,临床上主要用作手术麻醉和麻醉诱导。麻醉作用时间短,能选择性阻断痛觉,有镇痛作用,并使意识模糊,但意识和感觉分离。具有一定的精神依赖性,吸食过量或长期吸食,可对心、肺、神经造成致命损伤。现列为国家管制的一类精神药品。

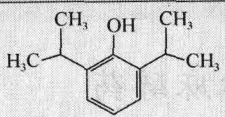
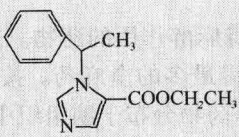
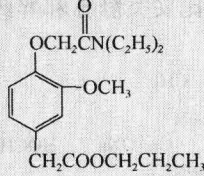
滥用 K 粉 (氯胺酮) 的危害

K 粉是氯胺酮的俗称。近些年,在娱乐场所发现该药有严重的滥用现象,并呈蔓延态势。研究发现,如果滥用本品至 70mg 会引起中毒,100mg 会产生幻觉,500mg 将出现濒死状态,过量可致死。从 2001 年 5 月开始,将其列入管制药品。2004 年 8 月,国家食品药品监督管理局将其列为一类精神药品实施管制。我们要充分认识滥用氯胺酮的危害性,热爱生活,珍惜生命。

链接

临床常见的静脉麻醉药见表 2-1。

表 2-1 常见的静脉麻醉药

药物名称	结构	用途
丙泊酚		用于诱导和维持全身麻醉,常与镇痛药、吸入性麻醉药和肌松药合用
依托咪酯		用于诱导麻醉剂,常与镇痛药、肌松药及吸入性麻醉药合用。仅右旋体有效
丙泮尼地		超短时静脉麻醉药,持续时间短,适用于小手术,也可用于诱导麻醉

第 2 节 局部麻醉药

局部麻醉药,简称局麻药,指在人体局部给药并可选择性地阻断感觉神经冲动的传导,在保持意识清醒状态下,使局部痛觉暂时性消失的药物。临床多用于小手术。

一、局部麻醉药的结构类型与代表药

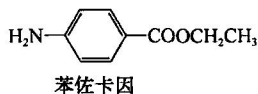
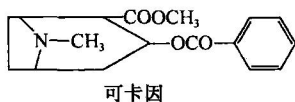
根据局麻药的结构常将其分为对氨基苯甲酸酯类、酰胺类、氨基醚类和氨基酮类等,其中对氨基苯甲酸酯类和酰胺最常见。

(一) 对氨基苯甲酸酯类

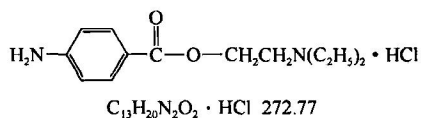
盐酸普鲁卡因的发现与人工合成

1859 年由南美洲古柯树叶提取得到可卡因(古柯碱),1884 年发现其具有局部麻醉作用并用于临床,但因其毒性大、易成瘾而对其进行结构改造。研究发现苯甲酸酯是可卡因麻醉作用的必要结构,逐步简化其结构,于 1890 年发现有效药苯佐卡因,但其水溶性差,只能用于表面麻醉。将苯佐卡因结构中引入脂氨基并成盐,于 1904 年人工合成了盐酸普鲁卡因。

链接



盐酸普鲁卡因 Procaine Hydrochloride



案例 2-2

取盐酸普鲁卡因约 0.1g 于试管中,加纯化水 2ml 溶解,加 10% 氢氧化钠试液 1ml,产生白色沉淀。加热,变为油状物,继续加热,于试管口覆盖湿润的红色石蕊试纸,试纸变蓝,同时油状物消失。放冷后滴加稀盐酸,又析出白色沉淀。

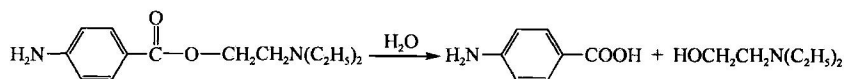
问题:

1. 普鲁卡因原料药呈什么状态? 其在水中可溶解吗? 临床常用的注射剂是何种成分,可溶于水吗?
2. 盐酸普鲁卡因的水溶液加氢氧化钠,生成的白色沉淀是何种物质? 水溶液加热后发生何种变化?
3. 油状物加热后,试管口的石蕊试纸为什么变蓝色?
4. 常见哪些结构类型易发生水解反应?
5. 盐酸普鲁卡因注射液放置时间过久变黄的原因是什么?

又名盐酸奴佛卡因。

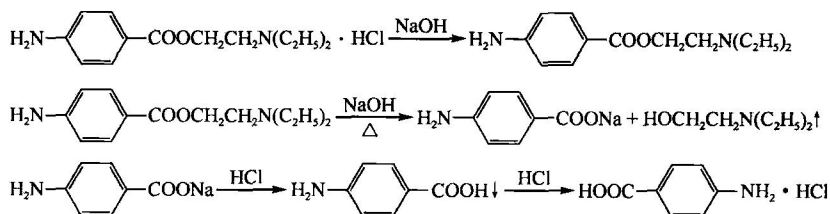
本品为白色结晶性粉末;无臭,味苦。易溶于水,略溶于乙醇,微溶于氯仿。熔点 154 ~ 157℃。

本品干燥时性质稳定,水溶液不稳定,结构中的酯键可水解生成对氨基苯甲酸和二乙氨基乙醇而失效。其水解速率受 pH 和温度影响较大,酸性下水解较慢,碱性下水解较快,温度过高或时间过长均加速水解作用。



盐酸普鲁卡因水解产生的对氨基苯甲酸对人体有刺激性,并可进一步脱羧生成有毒的苯胺,苯胺易氧化成有色物质而使注射液变黄。故药典规定对其注射液检查特殊杂质对氨基苯甲酸。

盐酸普鲁卡因溶液中加入氢氧化钠则析出普鲁卡因,难溶于水,呈白色沉淀。加热后,结构中的酯水解生成对氨基苯甲酸钠和碱性的二乙氨基乙醇,前者可溶于水,后者使红色石蕊试纸变蓝。加盐酸酸化后,对氨基苯甲酸钠与盐酸反应生成对氨基苯甲酸,难溶于水而出现白色沉淀,此沉淀与适量的盐酸成盐而溶于水。



本品中含有芳伯氨基,易被氧化变色。pH 增大、温度升高、紫外线、重金属离子或露置空气中均可加速其氧化变色,故本品及其制剂应避光保存。配制其注射液时,调节溶液 pH3.5 ~ 5.5,通入惰性气体,加抗氧剂、金属离子络合剂,以 100℃ 流通蒸汽加热灭菌 30 分钟为宜。

课堂互动

分析影响盐酸普鲁卡因稳定性的结构因素和外界因素有哪些? 配制其注射液时应注意采取哪些措施以提高其稳定性?

本品分子中含有芳伯氨基,在稀盐酸中,与亚硝酸钠反应生成重氮盐,加碱性 β-萘酚发生偶