

全国高职高专药学类专业规划教材

药物化学

主编 周淑琴 李 端



科学出版社

www.sciencep.com

· 版权所有 侵权必究 ·

举报电话:010-64030229;010-64034315;13501151303

内 容 简 介

本书是全国高职高专药学类专业规划教材之一,共16章,8个实训任务。所编知识和技能适合药学类岗位的需求,涵盖全国卫生专业技术资格考试药学(中级)和全国执业药师资格考试考点知识。

本书介绍代表药物的名称、结构、理化性质、主要用途、发展状况和构效关系等内容,还介绍了药物的化学结构与药效的关系、药物的体内代谢和变质反应以及结构修饰等一些规律性的知识。

本书可供高职高专药学、药品经营与管理、药物制剂技术、药物检测技术等专业学生使用,也可供从事药学相关专业的人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

药物化学/周淑琴,李端主编. —北京:科学出版社,2009

全国高职高专药学类专业规划教材

ISBN 978-7-03-026132-8

I. 药… II. ①周…②李… III. 药物化学-高等学校:技术学校-教材 IV. R914

中国版本图书馆CIP数据核字(2009)第218212号

责任编辑:邱波 吴茵杰 / 责任校对:赵燕珍

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>

北京市农林印刷有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2009年12月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2009年12月第一次印刷 印张:23 1/4

印数:1—4 000 字数:551 000

定价:39.80元

如有印装质量问题,我社负责调换

目 录

第1章 绪论	1
第2章 药物的化学结构和药效的关系	9
第1节 药物的基本结构与药效的关系	9
第2节 理化性质与药效的关系	11
第3节 药物的电子云密度分布与立体结构和药效的关系	15
第4节 键合特性对药效的影响	19
第3章 药物的体内代谢和变质反应	23
第1节 药物的官能团化反应(第Ⅰ相生物转化)	23
第2节 药物的结合反应(第Ⅱ相生物结合)	28
第3节 药物的生物转化和药学研究	31
第4节 药物的变质反应	32
第4章 先导化合物的优化和结构修饰	45
第1节 生物电子等排原理	45
第2节 前药原理	47
第5章 中枢神经系统药物	56
第1节 全身麻醉药	56
第2节 镇静催眠药	61
第3节 抗癫痫药及抗震颤麻痹药	72
第4节 抗精神失常药	74
第5节 镇痛药	82
第6节 中枢兴奋药	88
第6章 外周神经系统药物	96
第1节 拟胆碱药	96
第2节 抗胆碱药	101
第3节 拟肾上腺素药	105
第4节 抗肾上腺素药	113
第5节 组胺 H_1 受体拮抗药	115
第6节 局部麻醉药	120
第7章 解热镇痛药及非甾体抗炎药	132
第1节 解热镇痛药	132
第2节 非甾体抗炎药	141
第3节 抗痛风药	150
第8章 消化系统药物	155
第1节 抗溃疡药	155
第2节 胃动力药和止吐药	162

第9章 呼吸系统药物	167
第1节 平喘药	167
第2节 镇咳祛痰药	172
第10章 心血管系统药物	177
第1节 调血脂药	177
第2节 抗心绞痛药	181
第3节 抗心律失常药	186
第4节 抗高血压药	189
第5节 强心药	198
第11章 抗生素	204
第1节 β -内酰胺类抗生素	205
第2节 大环内酯类抗生素	216
第3节 氨基糖苷类抗生素	218
第4节 四环素类抗生素	220
第5节 其他抗生素	223
第12章 合成抗菌药及抗病毒药	230
第1节 喹诺酮类抗菌药	230
第2节 磺胺类抗菌药及抗菌增效剂	234
第3节 抗结核病药	239
第4节 抗真菌药	244
第5节 其他类抗菌药	247
第6节 抗病毒药	249
第13章 抗寄生虫药	259
第1节 驱肠虫药物	259
第2节 抗血吸虫病和抗丝虫病药物	261
第3节 抗疟药	263
第14章 抗肿瘤药物	268
第1节 烷化剂	268
第2节 抗代谢药物	273
第3节 其他抗肿瘤药物	276
第15章 激素类药物	283
第1节 甾类激素药物	283
第2节 肾上腺皮质激素类药物	285
第3节 雄激素类药物	290
第4节 雌激素类药物	293
第5节 孕激素类药物	296
第6节 胰岛素及口服降血糖药	300
第16章 维生素类药物	309
第1节 脂溶性维生素	310
第2节 水溶性维生素	315
药物化学实训	323
任务1 药物化学实训的安全知识和基本操作技能	324

任务2 药物的稳定性考察	332
任务3 几种药物的化学鉴别	335
任务4 几种药物的配伍变化	338
任务5 阿司匹林的合成及定性鉴别	341
任务6 苯妥英钠的合成	343
任务7 磺胺醋酰钠的合成及定性鉴别	345
任务8 药物化学的综合实训	347
参考文献	348
药物化学教学基本要求	349
目标检测选择题参考答案	361

二、药物化学的发展概况

药物化学已有近百年的历史,经历了一个由粗到精、由盲目到自觉、由经验性实验到科学性的合理设计的过程,大致可分为以下3个阶段。

(一)发现阶段:从19世纪末到20世纪30年代

这一阶段是从动物、植物中提取天然药物的有效成分,以及合成某些具有化学治疗作用的有机染料和中间体。例如,人们能从野生植物古柯叶中提取分离具有麻醉作用的可卡因,从罂粟果实中提取分离具有良好镇痛作用的吗啡,从金鸡纳树皮中提取分离具有抗疟疾作用的奎宁,从莨菪中中提取分离具有解痉作用的阿托品等;又例如,氯仿和乙醚作为全身麻醉药,水合氯醛作为催眠镇静药应用于临床,早期的含锑、砷的有机药物用于治疗锥虫病、阿米巴病和梅毒等。此外,人们还可以利用简单的化学结构修饰来开发新药,由水杨酸经结构修饰而诞生的阿司匹林就是实例。这些成就证实了天然药物的医疗价值在于它们所含有的有效的化学物质,从而为人们在医治疾病上利用化学物质替代天然药物本身开辟了道路。研究还局限在寻找和发现已有物质的可能的药用价值,未能在天然或合成物质的化学结构和生物活性的关系上做深入的研究。

(二)发展阶段:从20世纪30年代到20世纪60年代

这一阶段是随着化学工业的发展,合成药物大量涌现,内源性生物活性物质的分离、测定和活性的确定,酶制剂的临床应用等。Domagk首次将百浪多息用于临床治疗细菌感染,开启了现代化学治疗的新纪元。1940年青霉素疗效得到肯定, β -内酰胺类抗生素得到飞速发展,各种抗生素陆续被发现并可以化学合成。1940年,Woods和Fildes认为磺胺类药物的抗菌作用是与人体的对氨基苯甲酸竞争,抑制了细菌生长所必需的二氢叶酸合成酶的生成,使细菌不再生长和繁殖,从而建立了抗代谢学说。该学说不仅能够阐述一些药物的作用机制,而且在这一学说的指导下,发现了许多抗寄生虫、抗菌、抗病毒、抗肿瘤药物和利尿药,为寻找新药开辟了新的途径和方法。

进入20世纪50年代后,新药数量不及初阶段,药物在机体内的作用机制和代谢变化逐步得到阐明,导致从生理、生化效应和针对病因等方面寻找新药,改进了单纯从药物的显效基团或基本结构寻找新药的方法。例如,利用潜效(latentiation)和前药(prodrug)概念,设计能降低毒副作用和提高选择性的新化合物。1952年发现治疗精神分裂症的氯丙嗪后,精神神经疾病的治疗取得突破性的进展。非甾体抗炎药是20世纪60年代中期以后研究的活跃领域,一系列抗炎新药先后上市。制药工业迅猛发展,人们从众多的化合物中寻找产生同样药理作用的共同的基本结构,同时尝试改变基本结构上的取代基或改变基本结构,从而得到了大量的新药。在抗生素的大量使用和生产的基础上,发现了6-氨基青霉烷酸(6-APA)及7-氨基头孢烷酸(7-ACA)的基本母核,经过结构改造及修饰,合成了一系列具有耐酸、耐酶和广谱特点的半合成青霉素类及半合成头孢菌素类抗生素。

(三)设计阶段:从20世纪60年代至今

构效关系研究发展很快,已由定性转向定量。定量构效关系(quantitative structure - activi-

ty relationship, QSAR) 是将化合物的结构信息、理化参数与生物活性进行分析计算,建立合理的数学模型,研究构—效之间的量变规律,为药物设计、指导先导化合物结构改造提供理论依据。对药物潜在作用靶点进行深入研究,对其结构、功能逐步了解。另外,分子力学和量子化学与药学科学的渗透,X 射线衍射、生物磁共振、数据库、分子图形学的应用,为研究药物与生物大分子三维结构,药效构象及两者作用模式,探索构效关系提供了理论依据和先进手段。

现代药物化学以分子生物学及计算机科学技术作为支撑,表现出以下特点:

1. 以受体作为药物的作用靶点 受体是一种能够识别和选择性结合某种配体(信号分子)的大分子物质。受体与药物结合,产生激动或拮抗作用,表现为生物学效应(表 1-1)。

表 1-1 常见与受体有关的药物

受体	药物	激动或拮抗	用途
M 型乙酰胆碱受体	氯贝胆碱	激动	胃肠道痉挛
M 型乙酰胆碱受体	异丙基阿托品	拮抗	支气管哮喘
肾上腺素能受体 β_1	阿替洛尔	拮抗	心律失常
肾上腺素能受体 α_2	可乐定	激动	高血压
肾上腺素能受体 β_1	普萘洛尔	拮抗	心律失常
肾上腺素能受体 β_2	沙丁胺醇	激动	支气管哮喘
血管紧张素受体 AT_1	氯沙坦	拮抗	高血压
降钙素受体	降钙素	激动	骨质疏松
多巴胺受体 D_2	氟哌啶醇	拮抗	精神病
组胺受体 H_1	苯海拉明	拮抗	晕动症
组胺受体 H_2	雷尼替丁	拮抗	胃肠道溃疡
前列腺素受体	前列腺素	激动	血栓性疾病
胰岛素受体	胰岛素	激动	降血糖

2. 以酶作为药物的作用靶点 酶是一种维持“生命正常运转”的生物催化剂。酶的功能基团受到某种物质(如药物)的影响,会导致酶活力降低或丧失,它的功能也与许多疾病有关。通过计算机技术能够清楚地知道酶的活性部位,因而酶成为一类重要药物作用靶点,特别是酶抑制剂,它对酶的高度选择性使药物具有更专一的治疗价值(表 1-2)。

表 1-2 常见与酶有关的药物

酶	药物	用途
血管紧张素转化酶(ACE)	卡托普利	降血压
HMG-CoA 还原酶	洛伐他丁	降血脂
环氧化酶-2(COX-2)	阿司匹林	抗炎
二氢叶酸还原酶	甲氧苄啶	抗菌
二氢叶酸合成酶	磺胺甲基异噁唑	抗菌
β -内酰胺酶	舒巴坦	抗菌
碳酸酐酶	乙酰唑胺	利尿
H^+/K^+-ATP 酶	奥美拉唑	抗溃疡

续表

酶	药物	用途
单胺氧化酶	托洛沙醇	抗抑郁
黄嘌呤氧化酶	别嘌醇	抗痛风
胸苷激酶、胸苷酸激酶	阿糖胞苷	抗癌、抗病毒
胸苷酸合成酶	氟尿嘧啶	抗癌
乙酰胆碱酯酶	溴新斯的明	重症肌无力
GABA 转氨酶	丙戊酸钠	抗癫痫
核糖基转酰胺酶	6-巯基嘌呤	抗癌

3. 以离子通道作为药物作用的靶点 自从发现二氢吡啶类化合物——硝苯地平用于抗高血压,并临床证明其扩张血管作用优于其他同类药物后,钙离子通道剂作为一类新作用靶点药物迅速地发展起来,至今已上市的地平类药物已不下几十种,同时也促进离子通道的生物学、细胞学的深入研究,除钙离子通道外,钾离子通道、钠离子通道及氯离子通道都成为药物的作用靶点,目前钾通道阻滞剂——抗心律失常药盐酸胺碘酮、钠通道阻滞剂——抗心律失常药美西律、钙通道阻滞剂——抗心绞痛药硝苯地平已广泛应用于临床。

4. 以核酸作为药物的作用靶点 核酸(RNA 和 DNA)是人类基因的基本组成单位,是生命过程中重要的化学物质,提供产生蛋白质的信息、模板和工具。肿瘤主要是由于基因突变导致基因表达失调而引起细胞无序增殖。以核酸为靶点的新药寻找主要是寻找新的抗肿瘤及抗病毒药。目前反义技术是表示以核酸为靶点的新药设计的体现,应该认为这是真正分子水平的工作。

近年来发展的组合化学技术,能合成数量众多的结构相关的化合物,建立有序变化的多样性分子库,进行同步合成和筛选,这种大量合成和高通量筛选,无疑对发现先导化合物和提高新药研究水平都具有重要意义。

三、药物的质量

药物质量的好坏直接影响人的身体健康和生命安全,因此,药物的质量问题不容忽视。

(一) 药物的质量标准

为了保证药物安全、有效,就需要一个统一的药品标准。药品标准是国家控制药物质量的标准,是药品在生产、检验、供应、管理和使用等方面必须共同遵循的法定依据。不符合药品质量标准的规定或要求的药物不能生产、供应和使用。《中华人民共和国药典》即为国家级药品标准。

《中华人民共和国药典》英文版的名称为 Chinese Pharmacopoeia(缩写为 Ch. P)。

中国药典对西药的质量做了具体规定,除化学结构、化学名、分子式、相对分子质量、含量标准、性状、鉴别、检查、含量测定以外,还规定了作用类别、用法与剂量、禁忌注意、贮藏和制剂等项目,以保证药品使用的合理有效。

其他几种常用的外国药品质量标准是《美国药典》(the United States Pharmacopoeia, USP)、《英国药典》(British Pharmacopoeia, BP)、《日本药局方》(Japanese Pharmacopoeia, JP)、《欧洲药典》(European Pharmacopoeia, EP)以及 WHO 编订的《国际药典》(International Pharmacopoeia, IP)。

药品只有合格品与不合格品两种,只有符合药品标准要求的药物才能作为合格的药品应用。因此任何质量级别的化学试剂也不能替代化学药品。

(二) 药物的纯度与杂质来源

药物质量评定主要从两个方面考虑:

1. 药物的疗效和毒副作用 如果药物的疗效差,达不到药物的治疗目的,则这一药物就失去了临床价值;而药物的疗效很好,副作用和毒性却很大,也不是临床上的好药。因此,质量好的药物应该是在治疗剂量内,疗效确切、效力高、副作用和毒性小的药物。

2. 药物的纯度 药物纯度是指药物的纯杂程度,也称药用纯度或药用规格,是药物中杂质限度的几种体现,具体表现在药物的性状、物理常数、有效成分的含量、生物活性等方面。

杂质是药物生产和贮存过程中可能引入的药物以外的其他物质。杂质的存在可能产生副作用和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的纯度且杂质的含量越少越好,但考虑到完全除去杂质的必要性和除去杂质势必增加生产成本、降低产量以及杂质存在对人体健康的影响程度,一般情况下,在不影响药物疗效和人体健康的前提下,允许杂质存在一定的限量。

药物的杂质主要来自于以下两个方面。

(1) 制备时引入:在药物制备时,因为原料不纯引入其他物质、反应不完全残留的原料及试剂、反应过程产生的中间体、副反应产物以及反应所用容器等均可能引入杂质。

(2) 贮存时产生:药物在贮存时,由于受到外界条件(空气、日光、温度、湿度、微生物、金属离子等)的影响,发生水解、分解、氧化、还原、聚合等化学反应而产生杂质。

作为一名药学工作者,必须树立质量第一的观念。在药物生产、贮存、应用各环节自始至终把好质量关,严格按质量要求控制药物的质量。

四、药物的名称

药物的名称包括药物通用名、化学名(中文及英文)和商品名。

(一) 药物的通用名

通用名的特点是它的通用性,即不论何处生产的同种药品都可用的名称。中国药典委员会按照“中国药品通用名称命名原则”制定的药品名称为中国药品通用名称。国家药典或药品标准采用通用名称为法定名称。但有的药名不属法定名称,也非商标名而常被应用,可称为又名,例如,诺氟沙星又名诺氟哌酸,头孢氨苄又名先锋4号或头孢霉素4号,西咪替丁又名甲氰咪胍等。

化学药物通用名称命名细则(节选)

1. 中文通用名尽量与英文名相对应 可采取音译、意译或音、意合译,一般以音译为主。

2. 音译命名 如 Codeine(可待因)、Amitriptyline(阿米替林)。音译要注意顺口、易读,用字通俗文雅,字音间不得混淆,重音要译出。

3. 意译或音、意结合命名 如 Chlorpromazine(氯丙嗪)。

4. 对光学异构体的命名 左旋或右旋以左或右冠于通用名前

5. 对几何异构体的命名 顺式或反式以顺或反冠于通用名前。

通用名不可用作商品名来注册。

国际非专利药名(international nonproprietary name, INN)还采用相同词干(词头或词尾)来表明它们是同类药物。这种命名方法给医生或药学工作者记忆及使用带来了方便(表1-3)。

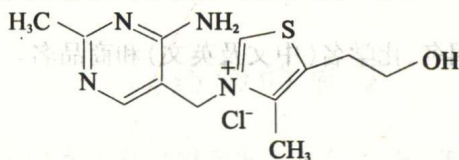
表1-3 INN采用的部分词干的中文译名表

英文词干	中文译名	所属药物类别
- cillin	××西林	青霉素类抗生素
cef -	头孢××	头孢菌素类抗生素
- conazole	××康唑	咪康唑类抗真菌药
- oxacin	××沙星	喹诺酮类合成抗菌药
- vir	××韦	阿昔洛韦类抗病毒药
- nidazole	××硝唑	甲硝唑类抗菌药
- caine	××卡因	局部麻醉药
- flurene	××氟烷	吸入麻醉药
- profen	××洛芬	布洛芬类消炎镇痛药

(二) 药物的化学名

药物的英文名是国际通用的名称,只有用化学命名法命名药物才是最准确的命名,不可能有任何的误解与混杂。但一般药物的化学名是非常冗长的,甚至连医生和药师一般都不易掌握,病人更难理解。然而作为药学工作者来说,必须掌握每一个药品的化学名。

英文化学名的命名原则现在多以美国《化学文摘》(Chemical Abstract, CA)为依据,对药物认定其基本母核,其他部分均将其看成是取代基。现以盐酸硫胺(维生素B₁)为例,简要说明。



英文化学名为3-[(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl) methyl] -5-(2-hydroxyethyl) 4-methyl thiazolium chloride monohydrochloride。英文基团排列次序按字母顺序排列,噻唑环为母核。

中文化学名为氯化-4-甲基-3-[(2-甲基-4-氨基-5-嘧啶基) 甲基]-5-(2-羟乙基) 噻唑鎓盐酸盐。中文命名时,以噻唑为母核、嘧啶甲基为取代基,甲基在前,氨基在后,在噻唑环上羟乙基次序大于嘧啶甲基,故在后。

中文化学名的命名原则可参考《英汉化学化工词汇》。在母核前的基团次序应按立体化学中的次序规则进行命名,小的原子或基团在前,大的在后。

(三) 药物的商品名

药物的商品名具有专有性质,不得仿用。不同厂家生产的同一药物制剂可以起不同的名称,例如,左旋氧氟“沙星”注射液就有“利复星”、“来立信”等名称。商标名通过注册即为注册药名,在商品名右上标以“®”表示。它是市场竞争的结果,药品质量的标志和品牌效应的体现,也是保护专利的一项重要措施。

按照国家食品药品监督管理局颁布的《药品商品名称命名原则》执行,具体规定有:

(1) 由汉字组成,不得使用图形、字母、数字、符号等标志。

(2) 不得使用《中华人民共和国商标法》所规定的不得使用的文字。

(3) 不得使用以下文字:①扩大或者暗示药品疗效的;②表示治疗部位的;③直接表示药品的剂型、质量、原料、功能、用途及其他特点的;④直接表示使用对象特点的;⑤涉及药理学、解剖学、生理学、病理学或者治疗学的;⑥使用国际非专利药名(INN)的中文译名及其主要字词的;⑦引用与药品通用名称音似或者形似的;⑧引用药品习用名称或者曾用名称的;⑨与他人使用的商品名称相同或者相似的;⑩人名、地名、药品生产企业名称或者其他有特定含义的词汇。

(4) 同一药品生产企业生产的同一药品,成分相同但剂型或规格不同的,应当使用同一商品名称。

商品名应高雅、规范、不庸俗,要简易顺口。商品名称可申请保护,这样任何其他厂家均不得再用此名称于药品。

五、学习药物化学的基本要求

药物化学是高职高专院校药学专业的一门专业核心课程,是在学习无机化学、有机化学、分析化学、生物化学、药理学的基础上开设的,是为学生进一步学习药剂学、药物分析、化学制药工艺等课程提供必要的知识和理论,形成良好的职业素质,为有效合理地使用药物提供化学基础理论知识,为学生学习相关专业知识和职业技能、适应职业变化和继续学习的能力奠定基础。

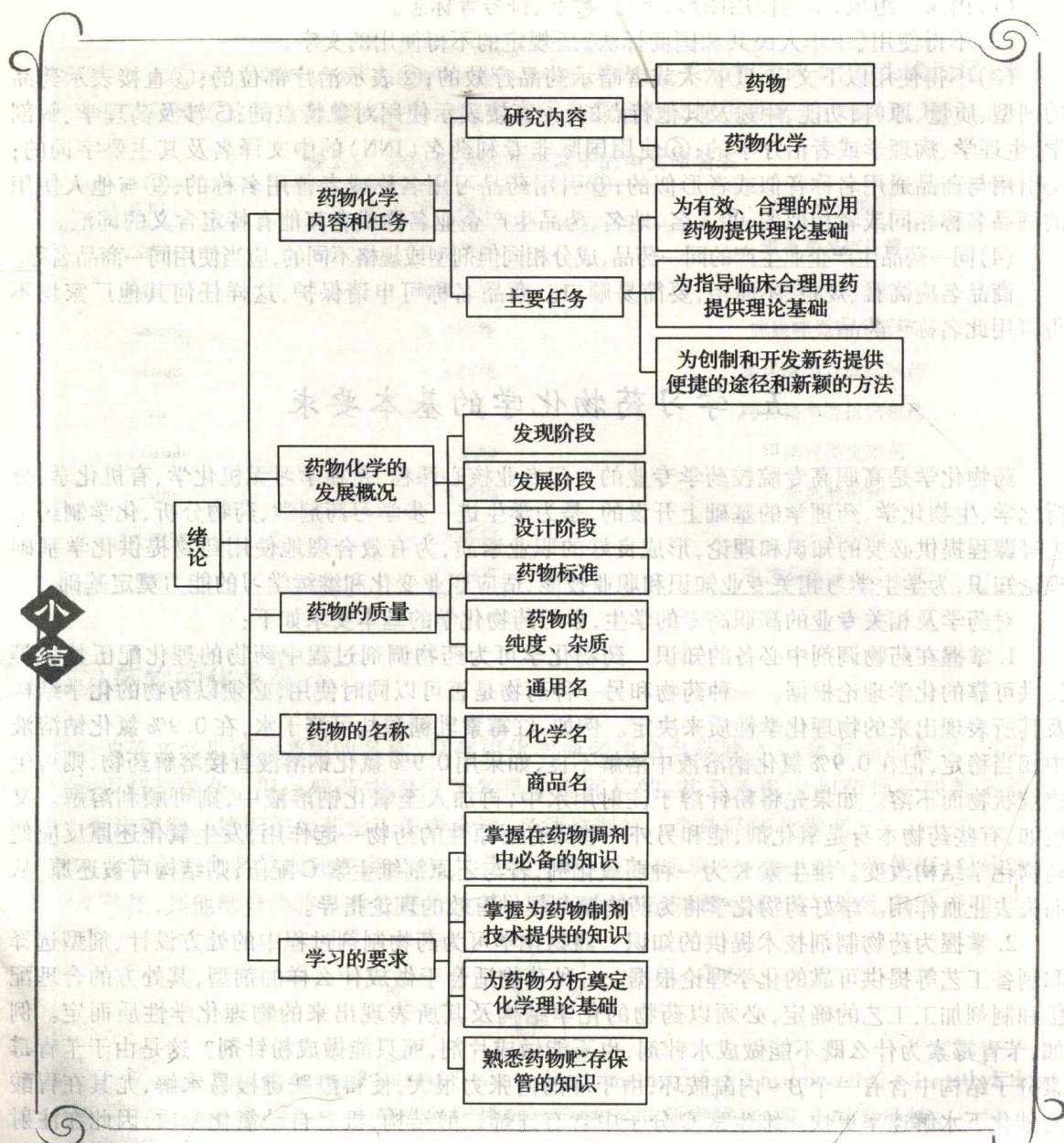
对药学及相关专业的高职高专的学生,学习药物化学的基本要求如下:

1. 掌握在药物调剂中必备的知识 药物化学可为药物调剂过程中药物的理化配伍禁忌等提供可靠的化学理论根据。一种药物和另一种药物是否可以同时使用,必须以药物的化学结构及其所表现出来的物理化学性质来决定。例如,红霉素乳糖酸盐可溶于水,在0.9%氯化钠溶液中相当稳定,但在0.9%氯化钠溶液中溶解不良,如果用0.9%氯化钠溶液直接溶解药物,则可生成胶状物而不溶。如果先将粉针溶于注射用水中,再加入至氯化钠溶液中,则可顺利溶解。又例如,有些药物本身是氧化剂,能和另外一些具有还原性的药物一起作用,发生氧化还原反应使药物化学结构改变。维生素K为一种弱氧化剂,若与还原剂维生素C配伍,则结构可被还原,从而失去止血作用。学好药物化学将为药物调剂提供有效的理论指导。

2. 掌握为药物制剂技术提供的知识 药物化学可为药物制剂过程中的处方设计、剂型选择和制备工艺等提供可靠的化学理论根据。一种药物适合于做成什么样的剂型,其处方的合理配伍和制剂加工工艺的确定,必须以药物的化学结构及其所表现出来的物理化学性质而定。例如,苄青霉素为什么既不能做成水针剂,也不能做成片剂,而只能做成粉针剂?这是由于苄青霉素分子结构中含有一个 β -内酰胺环,由于环的内张力很大,使得酰胺键极易水解,尤其在胃酸的催化下水解速率更快。维生素C分子中含有连烯二醇结构,极易自动氧化变质,因此在注射剂的制备过程中必须采取驱氧、抗氧、掩蔽金属离子和避光等措施。由此可见,学好药物化学将为药物制剂提供有效的理论指导。

3. 为药物分析奠定化学基础知识 药品作为一种特殊商品,必须要有严格统一的质量控制标准,《中华人民共和国药典》是药品质量控制标准的依据,具有法律约束力。它必须采用适宜的科学方法对药品进行鉴别、杂质检查和含量测定。例如,凡是分子中含有酚羟基的药物,均可与三氯化铁有显色反应,用以鉴别;凡是分子中含有芳伯氨基的药物均可通过重氮化偶合反应进行定性或定量分析。掌握药物的分子结构和功能基类型,为药物的含量测定提供可靠的理论指导。

4. 熟悉药物贮存保管的知识 许多药物在贮存过程中易受外界条件如光、湿、热或空气的影响而发生各种变化,致使疗效降低、失效或毒性增加。因此,对每一种药物都应根据其不同的结构特点而采用适宜的贮存方法,以确保药品的质量。例如,阿司匹林应保存在干燥处,以免在潮湿空气作用下,发生水解而产生水杨酸和乙酸。由此可见,只有熟悉了药物的化学结构及其所表现出来的物理化学性质,才能恰当地选择药物适宜的贮存保管方法。



(目 标 检 测)

一、名词解释

药物 药物化学 药物纯度 杂质 药品标准 通用名 化学名 商品名

二、简答题

1. 药物化学研究的内容有哪些?
2. 药物化学的任务包括哪些?
3. 就专业培养目标和要求,学习药物化学的重点是什么?
4. 药物中的杂质有哪些来源途径?
5. 药物的名称包括哪些? 通过相关网站,查找国内有关药物名称管理方面的规定。

第2章 药物的化学结构和药效的关系



学习目标

1. 写出药物构效关系的含义
2. 知道药物结构产生药效的主要因素
3. 知道药物的理化性质、电子云密度、立体结构与药效的关系
4. 识别结构特异性和结构非特异性药物
5. 应用脂水分配系数和解离度与药效的关系

药物的化学结构和药效之间的关系,称为构效关系(structure-activity relationship, SAR)。研究药物的构效关系是药物化学的中心内容之一。

随着有机化学、生物化学和药理学等学科的发展,尤其是近年来分子生物学、分子药理学和量子生物化学等学科的进展,人们对机体的认识从宏观深入到微观的分子水平,使构效关系的研究向分子水平深入。现在可以比较深入地阐明药物在机体内的作用机制以及药物的化学结构与药物作用之间的关系,而这种构效关系的研究已成为现代新药研究和设计的基础。

根据药物化学结构对生物活性的影响程度或药物在分子水平上的作用方式,宏观上将药物分子分为两种类型:非特异性结构药物(structurally nonspecific drug)和特异性结构药物(structurally specific drug)。

非特异性结构药物的生物活性与化学结构的关系较少,而主要受药物的理化性质的影响。如全身麻醉药,从化学结构上看,有气体、低相对分子质量的烃、卤烃、醇和醚等,其作用主要受药物的脂水分配系数的影响。

大多数药物属于特异性结构药物,其生物活性主要受药物的化学结构与受体相互作用关系的影响。这类药物的化学结构稍微改变,就可以影响其药效。

受体(receptor)是一种具有立体结构的生物大分子,大部分为蛋白质,主要为糖蛋白或脂蛋白,有时也将酶、核酸和膜聚合体等包括在内,统称为受体。受体存在于细胞膜上或细胞膜内,对特定的生物活性物质有识别能力,并可选择性与之结合成复合物。药物与受体的结合可使受体兴奋,传递信息,激活有关生物大分子,产生一系列特定的生化反应。受体对药物的识别主要表现在结构互补和立体化学的选择性方面,因此与受体结合的药物均为特异性结构药物。

第1节 药物的基本结构与药效的关系

一、药物产生药效的决定因素

药物从吸收进入机体后,到产生作用要经历一系列的过程。药物的体内过程一般分为吸收、分布、代谢和排泄,吸收、分布和排泄统称为药物转运,代谢变化则称为生物转化,其过程如图2-1所示。该过程的每一个环节都会影响药物的药效,其中决定药物药效的主要因素有以下

两方面。

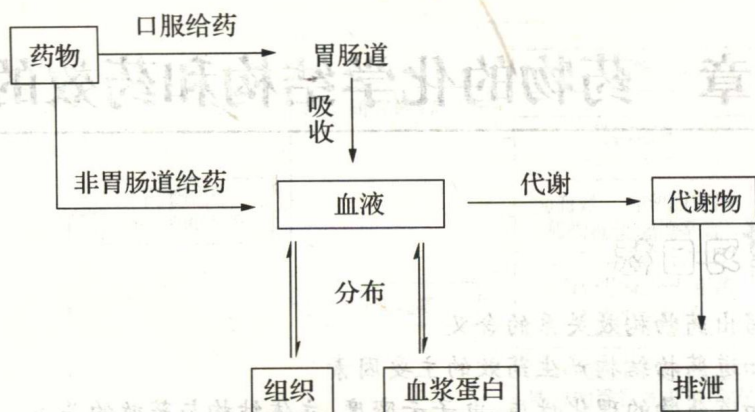


图 2-1 药物的体内过程示意图

(一) 药物在作用部位的浓度

药物必须以一定浓度到达作用部位,才能产生药效。静脉注射给药时,药物直接进入血液,然后再到达作用部位或受体部位。口服给药时,药物由胃肠道吸收,再随血液循环到达全身不同的组织和器官,透过不同的生物膜,最后到达作用部位,产生药效。

药物的化学结构决定了它的理化性质,其理化性质又决定了它的体内环节。一定剂量的药物经吸收进入血液中的量的多少和速率的大小,在各个器官体液中分布的浓度,代谢转化量和速率,以及排泄的方式、途径和速率等,都会影响药物疗效。如口服抗疟药必须先通过胃肠道黏膜的吸收,进入血液,通过红细胞膜,再透过红细胞内疟原虫的细胞膜,进入疟原虫体内,才能发挥抑制或杀灭疟原虫的作用。

(二) 药物和受体的相互作用

药物到达作用部位后,药物和受体形成复合物,通过复合物的作用,产生生理和生化变化,其过程如图 2-2 所示,达到调节机体功能和治疗疾病的目的。

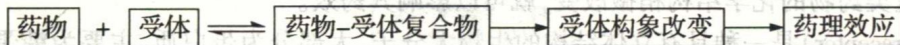


图 2-2 药物和受体的相互作用示意图

药物与受体的作用一方面取决于药物特定的化学结构,以及该结构与受体的空间互补性。药物与受体大分子相互作用,两者在立体空间上互补,就像钥匙和锁的关系;另一方面依赖于药物与受体的结合方式。药物与受体的结合方式多样,以共价键结合时形成不可逆复合物,但在大多数情况下,药物与受体以离子键、氢键、离子偶极、范德华力和疏水力等结合,形成可逆复合物。此外,药物的化学稳定性、药物的配伍、药物剂型及给药途径等均能影响药效。

二、药物的基本结构对药效的影响

在构效关系研究中,具有相同药理作用的药物,将其化学结构中相同的部分,称为基本结构或药效结构。许多类药物都可以找出其基本结构,见表 2-1。

表 2-1 药物的基本结构

药物类别	基本结构
局部麻醉药	$\text{Ar}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{X}-(\text{CH}_2)_n-\text{N}^+$
磺胺类药物	$\text{—HN}^+ \text{—} \text{C}_6\text{H}_4 \text{—} \text{SO}_2\text{N}^+\text{H}$
拟肾上腺素药物	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$
β 受体阻断药	$\text{Ar}-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{NHR}$
青霉素类药物	$\text{ROCHN}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH})-\text{C}(=\text{O})-\text{S}-\text{CH}_3$

基本结构可变部分的多少和可变性的大小各不相同,有其结构的专属性。各类药物基本结构的确定有助于结构改造和新药设计。

如在确定磺胺类药物的基本结构后,用杂环取代 N^1 上的氢,可使药物活性增强,制成了一系列各有特点的磺胺类药物。在拟肾上腺素药物的结构改造中,随着 N 取代基的增大, α 受体效应减弱, β 受体效应增强,异丙肾上腺素只显示 β 受体激动剂的作用。在局部麻醉药的结构改造中,普鲁卡因兼有抗心律失常作用,但作用时间短,对其基本结构的 X 部分以电子等排体亚氨基取代氧,合成了普鲁卡因胺,该药具有水解代谢慢、作用持久的特点,临床上用于抗心律失常。在青霉素基本结构的酰胺侧链上引入不同的取代基,制得一些耐酸、耐酶或广谱等具有优良性能的半合成青霉素,克服了天然青霉素的某些缺点。

第2节 理化性质与药效的关系

药物的理化性质包括溶解度、分配系数、解离度、表面活性、热力学性质和波谱性质等。药物产生药效的决定因素之一是到达作用部位的浓度,而药物到达作用部位必须通过生物膜转运,其通过能力由药物的理化性质和分子结构决定。而非特异性结构药物的活性主要受理化性质的影响。

本节主要介绍溶解度、分配系数、解离度和官能团对药效的影响。

一、溶解度对药效的影响

水是生物系统的基本溶剂。药物要转运扩散至血液或体液,需要有一定的水溶性(又称亲水性)。而药物要通过脂质的生物膜(包括各种细胞膜、线粒体和细胞核的外膜等),由于这些膜

是由磷脂所组成的,又需要有一定的脂溶性(又称亲脂性)。以常用的口服药物制剂为例,吸收和分布过程大致是,先在胃肠介质水溶液内溶解,然后在水和脂质两相间分配,吸收进入血液。药物的水溶性和脂溶性过大或过小,都可影响到药物的吸收过程。

二、分配系数对药效的影响

药物的脂溶性和水溶性的相对大小一般以脂水分配系数 P 表示,它是指药物在生物相中的浓度与水相中的浓度的比值。由于药物在生物相中的浓度不易测定,常用有机相和水相来模拟生物相和水相。分配系数 P 为药物在互不混溶的非水相和水相中分配平衡后,在非水相中的浓度 C_o 和水相中的浓度 C_w 的比值,即

$$P = \frac{C_o}{C_w}$$

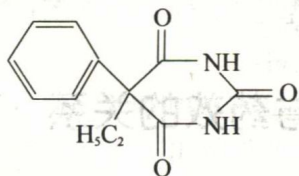
P 值的大小表示化合物脂溶性的大小, P 值越大,则脂溶性越高。由于 P 的数值较大,常用其对数 $\lg P$ 表示。曾用苯、氯仿等有机溶剂作为非水相测定脂水分配系数,目前广泛采用正辛醇。因为正辛醇与药物分子形成氢键,其性能近似生物膜,同时正辛醇化学性质稳定且本身无紫外线吸收,便于测定药物浓度。

药物的化学结构决定其水溶性和脂溶性。药物的水溶性大小与分子的极性、所含极性基团数量、形成氢键的能力及晶格能有关。若分子结构中含有较大的烃基、卤素原子、碳键和脂环等非极性基团时,则药物的脂溶性增大。药物的水溶性和脂溶性的大小取决于水溶性基团和脂溶性基团的数量以及分子中原子间的相互影响。

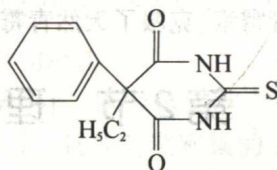
药物化学结构的改变将对药物的脂水分配系数产生显著影响。当药物分子中引入 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 等极性基团时,将使分子水溶性增强。如在药物分子中引入 $-\text{OH}$,可使脂水分配系数下降; $-\text{O}-$ 代替 $-\text{CH}_2-$ 成醚键,脂水分配系数下降。反之,在药物中引入烃基、卤素原子往往使脂溶性增高。

由于各类药物的药理作用不同,对脂溶性的要求也不同。作用于中枢神经系统的药物,需通过血-脑脊液屏障,因此需要较高的脂溶性和较大的 $\lg P$ 。

镇静催眠药苯巴比妥, $\lg P$ 为 3, 15min 起效;硫喷妥, $\lg P$ 为 580, 30s 起效。



苯巴比妥



硫喷妥

三、解离度对药效的影响

有机药物多为弱酸、弱碱或其盐类,在体液中只能部分解离,以离子型和分子型在体液中同时存在。药物常以分子型通过生物膜,进入细胞后,在膜内的水介质中解离成离子型而产生作用,因此药物要用适宜的解离度。离子型药物不易通过细胞膜,这是由于水是极性分子,与离子间产生静电引力,进行水合,离子的水合作用使体积增大,并更易溶于水,难以通过脂质组成的细胞膜;细胞膜是由带电荷的大分子所组成。例如,蛋白质的组成部分氨基酸可解离为羟基负

离子和氨基正离子,能排斥或吸附离子,阻碍离子的运行。药物在体内的解离度取决于药物本身的 pK_a 和体液介质的 pH。两者的关系如下:

$$\text{弱酸,以 RCOOH 为例} \quad pK_a = \text{pH} + \lg \frac{[\text{RCOOH}]}{[\text{RCOO}^-]}$$

$$\text{弱碱,以 RNH}_2 \text{ 为例} \quad pK_a = \text{pH} + \lg \frac{[\text{RNH}_3^+]}{[\text{RNH}_2]}$$

pK_a 为药物酸式解离常数的负对数,又称解离指数。由公式可知,当介质 pH 较小时,弱酸性药物的离子型浓度增大;而弱碱性药物则离子型浓度增大,分子型浓度减少。

根据的 pK_a 和 pH,可计算出药物在体内离子型与分子型的比率,这决定了药物在胃和肠道中的吸收情况。例如,阿司匹林、维生素 C 等弱酸性药物,在酸性的胃液中几乎不解离,呈分子型,易在胃中吸收。可待因、麻黄碱、地西洋等弱碱性药物在胃液中几乎全部呈离子型,吸收很少,而在 pH 较高的肠内易被吸收。完全离子化的季铵类氯化琥珀胆碱,脂溶性小,消化道吸收少,更不容易通过血脑屏障到达脑部。

化学结构的部分改变,有时会对弱酸或弱碱性药物的解离常数产生较大的影响,从而影响药效。如巴比妥类药物,5 位有 2 个烃基取代时,显示出镇静催眠作用,无取代的巴比妥酸或单取代的 5-乙基巴比妥酸完全没有镇静催眠作用。这是由于 5 位的活泼氢可互变异构为稳定的芳环结构,在生理 pH 为 7.4 时,呈离子型,不能透过血-脑脊液屏障进入中枢神经系统。当 5 位双取代后就不能转变为芳环结构, pK_a 为 7.0~8.5,在生理 pH 下只有部分解离,如苯巴比妥部分以分子型存在,可进入中枢神经系统而发挥作用。

四、官能团对药效的影响

药物的药理作用主要依赖于其化学结构的整体性,但某些特定官能团的变化可使整个分子结构发生变化,从而改变理化性质,进一步影响药物与受体的结合以及药物在体内的转运、代谢,最终使药物的生物活性改变。通过分析特定官能团的作用,将局部结构的改变与整体理化性质相联系,可对构效关系有更全面的认识。

(一) 烃基

药物分子中引入烃基,可改变溶解度、解离度、分配系数,还可增加空间位阻,从而增大稳定性。例如,睾酮、雌二醇的 C_{17} 位羟基在体内易被代谢氧化,口服无效,若在 C_{17} 位引入 α -甲基或 α -乙炔基,分别制得甲睾酮和炔雌醇,因位阻增加,不易代谢而口服有效。

