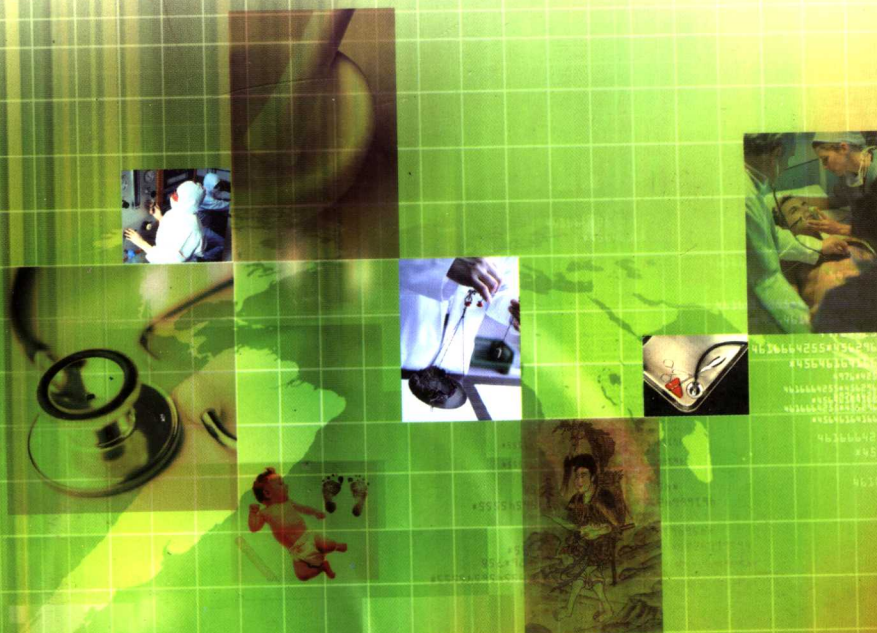




21世纪高职高专教材

供药学、药剂学、中药学、制药工程、制剂工程、医药市场营销等专业使用

药物化学

曹观坤 主编 

科学出版社
www.sciencep.com

21 世纪高职高专教材

(供药学、药剂学、中药学、制药工程、制剂工程、
医药市场营销等专业使用)

药 物 化 学

曹观坤 主 编

科 学 出 版 社

北 京

内 容 提 要

本书为 21 世纪高职高专系列教材之一,共十五章,所编药物是以治疗常见病、多发病和临床处方量较大的药物为主。从中选择有代表性的化学结构和典型的有机合成反应的药物,用剖析结构的方法,解析合成路线的由来;前药与软药、靶向药物和新药开发途径等内容,均以现有药物为研究对象。应用前药原理、靶向原理及生物电子等排等原理,对分子结构进行修饰。为克服血-脑屏障、提高生物利用度和增加水溶性、开发新药、研制新剂型和新制剂提供基础理论。书中还介绍了微波和分子筛的基本知识及其在药物合成中的应用。

本书可供高职高专药学、药剂学、中药学、制药工程、制剂工程、医药市场营销等专业使用。也可供原料、制剂生产厂技术人员和科研单位药学工作者参考。

图书在版编目(CIP)数据

药物化学/曹砚坤主编. —北京:科学出版社,2004.9

21 世纪高职高专教材

ISBN 7-03-014248-9

I. 药… II. 曹… 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(2004)第 087122 号

责任编辑:吴茵杰 / 责任校对:钟 洋

责任印制:刘士平 / 封面设计:卢秋红

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

*

2004 年 9 月第 一 版 开本:850 × 1168 1/16

2004 年 9 月第一次印刷 印张:23 1/4

印数:1—4 000 字数:565 000

定价:35.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换(新欣))

总 序

近十几年来,中国高等职业技术教育的发展,为中国的高教事业撑起了一片新的蓝天绿地。高等职业技术教育越来越为社会和广大学生认同、看重。

高等职业技术教育对于学生承担着科学与技术的双重教育任务,既要讲授科学文化知识,又要培训实践技能。因此,它必须具有新的教育理念和新的培养模式。教材建设是办好高等职业技术教育的重要环节之一。

中国药科大学高等职业技术学院十分重视教材建设。经过两年多的运作,组织了一批有丰富知识、教学经验、实践经验的教师和一批有现代教育理念、熟悉科技发展进程和方向的青年骨干教师,围绕药学各专业高等职业教育培养的目标和方向,第一批编写了《工业药剂学》、《药物化学》、《化学原理与化学分析》、《药物分析》、《制药化工过程及设备》、《计算机组装与维护》、《医药市场营销》、《医学基础》、《医药工作应用文》、《制药机械学》、《生物化学》、《微生物学》、《中医学基础》、《药理学》、《生理学》、《医药应用统计》、《药用物理》、《中药炮制学》、《中药药剂学》、《中药方剂学基础》、《医药数学建模教程》、《高等数学》、《有机化学》、《实用中药鉴定学》等计 24 门课程的高职教材。

一本好的教材,会给学习者以巨大的深刻的启迪,学习者不但能从中循序渐进地学到科学文化知识,从中还能够较快地接触到这门课程的本质;能够打开视窗,拓展视野,发现和思考新问题;能够接受到相应的人文教育,提高学习者的品味;能够洞知科学技术的发展方向和前沿阵地。我们的教材编写人员尽力按这个方向编写教材,它们将受到广大读者的检验。

本套教材主要特色:紧扣职业技术教育,淡化理论推导,加强理论与实际的结合,面向药品生产、质量检验和销售一线的技术要求,特别是药剂专业与药学专业(质量保证),以工艺为主线进行了串联,充分体现了我院在进行示范性高职建设过程中的成果。因此,本套教材特别适合于药学类高职教育。

囿于水平、人力、时间,教材中会有不尽恰当的地方,甚至会有谬误,欢迎广大读者、教师、专家赐教,批评,以便再版时修订。

今后,我们还将计划编写出版药学类专业其他课程的教材。

本套教材主要面向高职专科生,考虑到专转本的需要,《高等数学》增加了部分带 * 内容。另外,根据教学计划的差异,有的课程的教材可供高职本科使用。

承蒙科学出版社的大力支持和关注,这套教材得以较快的速度编纂和付梓,在此,我们谨向科学出版社表示诚挚的谢意。

杨静化

2004 年 5 月

编写说明

《药物化学》是一门以有机化学和药理、生物化学为基础的应用性学科。内容广泛,涉及化学合成、体内代谢、构效关系及新药研究等。作为教学用书,应根据不同专业有所侧重。目前已有的三个版本《药物化学》教科书,大多偏重于药物的体内过程和构效关系,为理论性研究提供基础。我们根据高职教育的培养目标和社会需要,编写的这本《药物化学》教材,偏重于化学合成、工艺改革和新药开发,为应用性研究提供基础知识。

本书所选药物的种类是以治疗常见病、多发病、临床处方量较大的解热镇痛药、非甾体抗炎药、心血管药物、抗肿瘤药物、合成抗菌药及抗生素等为主。从中选择有代表性的化学结构及典型的有机合成反应类型的药物,采用剖析结构的方法,解析其合成路线的由来;以唯物辩证的观点,介绍某些药物现有生产工艺进行改革的思路,引导学生理论联系实际,培养他们发现问题、解决问题的能力。

本书的十五章内容,尽管化学合成占有相当篇幅,显示了偏工的性质,但在总的知识结构方面做了平衡,以兼顾药物制剂专业和药学类专业的选用。如前药与软药、靶向药物和新药开发途径三章,均以现有药物为研究对象,围绕药物的化学结构、应用前药、软药原理、靶向原理及生物电子等排原理,介绍克服血-脑屏障,保护药物的首过效应,提高生物利用度和增加水溶性的现代方法,为开发新药、研制新剂型和靶向制剂提供理论基础。同时,可有效地降低开发新药的风险,缩短开发周期,减少研制费用。

鉴于手性药物的开发已成为必然趋势,本书以“手性药物”专章介绍含手性碳药物的药理类型和获得纯光学异构体的方法,以开拓各类专业学生的视野,前瞻性地认识其发展方向。

微波和分子筛是最近十多年发展起来的新技术,其在药物合成上逐渐从实验室向工业生产扩展,同时也被用于分析化学中,在溶解样品、萃取目标成分方面,展示了这些新技术的优越性。这为制剂分析、药品在线检测、质量控制提供了准确、快速的方法。本书也设专章介绍微波、分子筛的基本概念和在药物合成中的应用。

本书所辑内容及其组合是一种尝试,限于编者水平,书中一定有疏漏和错误,恳望读者批评指正。

本院邬瑞斌老师和部分同学完成全书的文字和结构的输入,对他们认真细致的工作所付出的辛勤劳动,表示真挚的感谢!

编 者

于中国药科大学高职技术学院

二〇〇四年五月

目 录

第1章 导论	(1)
第2章 局部麻醉药和镇痛药	(11)
第1节 局部麻醉药	(11)
第2节 镇痛药	(19)
第3章 解热镇痛药和非甾体抗炎药	(32)
第1节 解热镇痛药	(32)
第2节 非甾体类抗炎药	(39)
第4章 镇静、催眠、抗焦虑药和抗癫痫药	(56)
第1节 镇静、催眠和抗焦虑药	(56)
第2节 抗癫痫药	(77)
第5章 心血管药物	(85)
第1节 降血脂药	(85)
第2节 抗心律失常药	(92)
第3节 抗心绞痛药物	(96)
第4节 抗高血压药物	(105)
第6章 抗肿瘤药物	(120)
第1节 生物烷化剂	(120)
第2节 生物还原烷化剂	(128)
第3节 抗代谢物	(137)
第4节 金属配合物	(142)
第5节 诱导分化剂	(144)
第7章 合成抗菌药	(146)
第1节 磺胺类药物	(146)
第2节 喹诺酮类药物	(157)
第3节 咪唑类抗菌药	(169)
第4节 抗菌增效剂	(171)
第8章 抗生素	(175)
第1节 概述	(175)
第2节 β -内酰胺类抗生素	(178)
第3节 四环素类抗生素	(191)
第4节 其他抗生素	(195)
第9章 维生素	(207)
第1节 水溶性维生素	(207)
第2节 脂溶性维生素	(221)
第10章 甾体激素类药物	(231)

第11章 前药与软药	(260)
第1节 前药	(260)
第2节 软药	(269)
第12章 靶向药物	(280)
第1节 脂质体	(280)
第2节 微粒和毫微粒	(284)
第3节 免疫球蛋白	(286)
第4节 单克隆抗体	(286)
第5节 氧化-还原转释载体	(288)
第6节 合成聚合物和多糖	(292)
第13章 手性药物	(295)
第1节 药物的光学异构体与生物活性	(295)
第2节 手性药物制备技术	(305)
第14章 新药开发途径	(311)
第15章 微波和分子筛在药物合成中的应用	(327)
第1节 微波技术	(327)
第2节 分子筛	(340)
中文索引	(346)
英文索引	(355)

第

1

章

导 论

一、药物的含义和类别

药物是人类与疾病作斗争的有力武器。数千年来众多药物拯救了无数的生命。我国自神农尝百草开始,就有利用中草药治病的记载。那么,关于药物的确切含义是什么呢?从本质上来说,药物是用于预防疾病、诊断疾病和治疗疾病或用以调节机体生理功能的物质。

(一) 用于预防疾病的药物

从广义而言,凡能增强机体免疫功能的物质都有预防疾病的作用,其中包括保健药品在内。例如人参、绞股蓝、花粉以及蜂产品等。它们都含有能强身健体的有效成分,具体来说,可概括为下述三类物质。

1. 生物制品 主要是疫苗。例如接种卡介苗可预防结核菌感染;接种牛痘疫苗可预防天花;接种乙肝疫苗可预防乙型肝炎病毒感染;口服“糖丸”(脊髓灰质炎疫苗)可预防小儿麻痹症。这些都是在临床上沿用已久的生物制品。此外,疟疾疫苗已进入临床研究。如能取得预期效果,则可解决现有抗疟药的耐药问题;血吸虫疫苗的研究引人注目,每年全球将近百万人因接触被血吸虫污染的水面而受感染。血吸虫进入人体后,可在膀胱、血管中存活 5~30 年;癌症疫苗正在研究,现已找到了以色列小鼠肺癌抗原,美国黑色素瘤抗原和日本小鼠白血病抗原;艾滋病疫苗的研究也已启动。美国加利福尼亚大学研究人员发现,狒狒的免疫系统对艾滋病毒有免疫能力,移植狒狒骨髓能降低患者体内艾滋病毒的活性;SARS 疫苗的研制进展喜人,现已认定它是一种冠状病毒,可望在不久的将来用于临床。

2. 化学药物 生化实验证实,维生素 C 参与氨基酸的代谢,在神经递质、胶原蛋白和组织细胞间质的合成以及生物氧化、还原和细胞呼吸等方面起着重要作用。其可降低毛细血管的通透性,降低血脂,增强机体抵御疾病的能力,并具有一定的解毒功能和抗组胺的作用。科研人员发现,维生素 C 有助于伤口愈合,减少因过量紫外线照射产生皮肤癌的危险。维生素 E 能增强微粒体中混合功能氧化酶的活性,对肝脏中血红素的生成有促进作用,其可清除氧游离基,预防血管硬化和抗衰老作用。在疟疾流行的地区给予乙胺嘧啶,可预防疟疾感染。当然,

这些预防疾病的药物也可作为治疗疾病的药物使用。

3. 植物成分 许多天然产物的有关成分都具有多方面预防疾病的作用。例如前面提到的人参和绞股蓝,它们都含有有益于健康的人参皂苷成分,银杏叶标准提取物黄酮苷可预防冠心病;大蒜的主要成分是大蒜素,不仅具有抗菌作用,而且能降低血脂、软化血管、防止动脉硬化作用。常食大蒜,可提高机体免疫力。

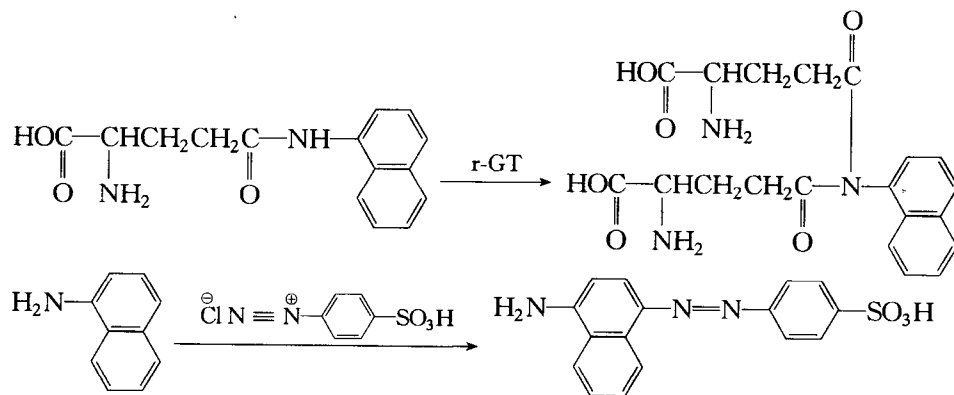
(二) 用于诊断疾病的药物

准确诊断是治疗疾病的先决条件,我国传统中医采用“察颜观色”的直观方法诊断疾病,主要是通过号脉、看舌苔和面部气色确定治疗方案。现代医学借助试剂、仪器诊断疾病。如听诊器、血压计、B超、X射线、断层扫描(CT)及磁共振等。某些诊断试剂对相关疾病的诊断也起着重要的作用。最常见的有以下数种。

1. 体外诊断试剂

(1) 糖尿病检测试纸:有血糖试纸和尿糖试纸,可测定机体血糖含量的变化。

(2) 肿瘤检测试剂:该试剂的主要成分是 r-L-谷氨酰- α -萘胺,用于肝癌、肺癌及胃癌等的诊断。其原理是健康人血清中 r-谷氨酰转肽酶(r-GT)的活性很低,而癌症病人血清中 r-GT 的活性明显增强,尤其是原发性肝癌患者更为显著。利用这种酶的活性差异,检测癌症是否存在及其进展程度。在试剂 r-L-谷氨酰- α -萘胺分子中有一个肽键(酰胺键结构)。在 r-GT 作用下,将一个分子中的 r-谷氨酰基转移到另一个分子的 N 上,从肽键断裂下来的 α -萘胺与对氨基苯磺酸重氮盐反应,生成的偶氮物显色。用分光光度计测定其光密度,所显色泽的深浅程度与 r-GT 活性的强弱相对应,据此判断病人是否患有癌症及其严重程度。

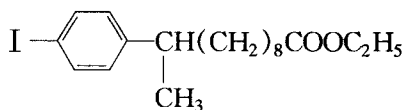


有色偶氮物

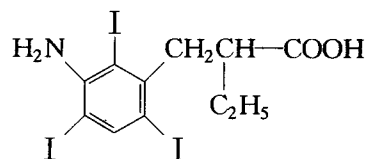
2. 体内诊断试剂 此类试剂主要是 X 线的造影剂,通过对比 X 线的影像,了解病变部位的状况。

(1) 硫酸钡:简称钡餐。这是诊断胃肠疾病的影像学手段之一。我国早期研制的硫酸钡为粉剂,使用不便,不易被病人接受,后经改进制成混悬剂。为达到造影的良好效果,对这种混悬剂,要求混悬性好,长期存放无沉淀,口服后在胃壁分布均匀,不会因环境 pH 值变化发生絮凝现象而影响显像清晰度,浓度适中、流动性好、使用方便。

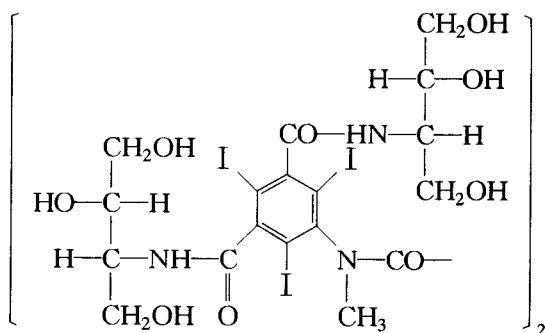
(2) 有机碘造影剂:这类造影剂是对许多器官、血管、脏器进行X线检查的重要辅助试剂,临床应用广泛。它们的黏滞度、渗透压和试剂所带负电荷等因素直接关系到造影效果和不良反应的轻重程度。早期使用的大多是离子型有机碘造影剂,如用于脊髓造影的碘苯酯,用于胆囊造影的碘番酸等,不良反应较多,现在大多使用的是新一代的非离子型造影剂,如脊髓造影剂碘曲仑(伊索显, Iotrolan),心血管造影剂碘普罗胺(优维显, Iopromide 和碘海醇, Iohexol)等,造影清晰度好,毒副作用小,具体表现在对肥大细胞刺激性小,组胺释放量少,不易引起过敏反应;对血管的扩张作用较弱,不易引起低血压;对血管内皮损伤小,不易形成血栓;几乎与体液都接近等渗,对心肾功能的影响轻微。



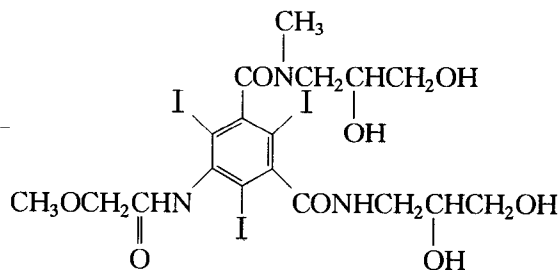
碘苯酯



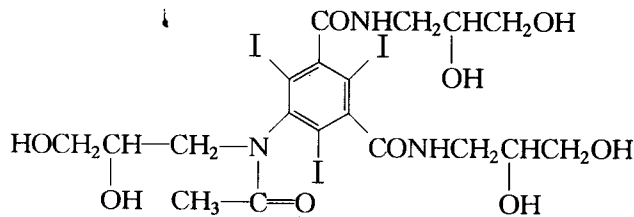
碘番酸



碘曲仑



碘普罗胺



碘海醇

(三) 用于治疗疾病的药物

这类药物面广量大,按药理作用和临床用途可分为26个大类。如麻醉药、镇静、催眠、抗癫痫药、解热镇痛和非甾体抗炎药、心血管药、抗肿瘤药、合成抗菌药、维生素、抗生素、激素类药物等。其中解热镇痛药、抗生素及合成抗菌药处方数量最大。原料药有3500~4000种,来源主要有下述五个方面。

1. 合成有机药物 约占 50%, 包括半合成抗生素类药物, 如半合成青霉素、头孢菌素、罗红霉素及阿齐霉素等。

2. 动植物活性成分 约占 30%, 如胰岛素、胆红素、麻黄碱、青蒿素及其结构修饰物蒿甲醚、琥珀酸酯等。

3. 微生物药 约占 12%, 主要为天然抗生素, 如青霉素、红霉素、万古霉素及两性霉素等。

4. 无机药物 约占 5%, 如造影剂硫酸钡、胃药胃舒平、三硅酸镁和外用药过氧化氢、次氯酸钠等。

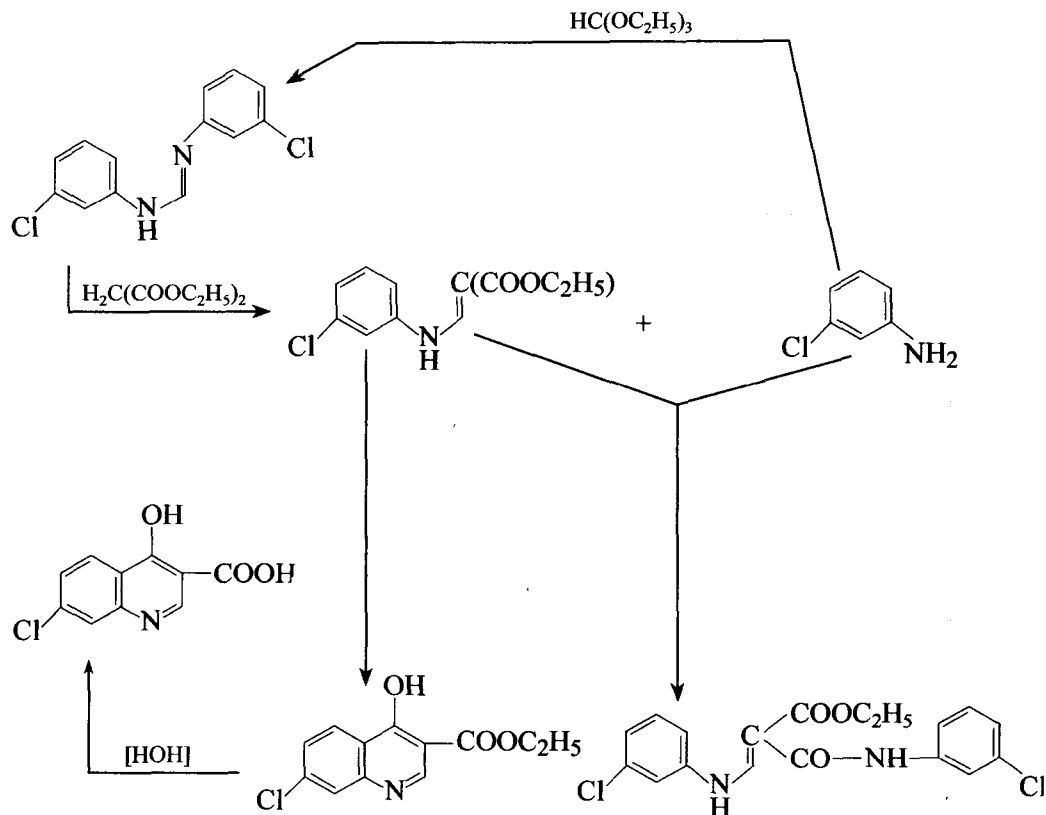
5. 生物工程药物 约占 3%, 这是生物工程技术在医药领域发展的新兴产业, 前景可观。我国已批准 10 多种产品投入临床应用。这些药物主要用于肿瘤、心血管、免疫缺陷综合征和感染性疾病的治疗。如干扰素(Interferon, INF)、白细胞介素-2(Interleukin-2)、人生长激素(human growth hormone, hGH)、超氧化物歧化酶(super-oxide dismutase, SOD)、DNA 酶(DNase)、组织纤溶酶激活剂(tissue plasminogen activator, t-PA)以及细胞集落刺激因子(colonystimulating factors, CSFS)等。

二、药物化学的研究内容

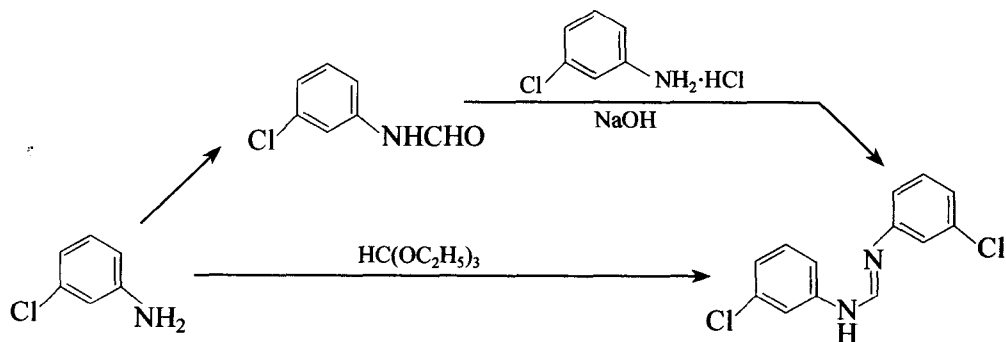
药物化学是一门以药物为对象, 研究其有关化学方面问题的学科。其内容涉及化学药物的制备原理、合成路线的设计、生产工艺的革新、化学稳定性、体内代谢过程、药物结构与生物活性的关系(构效关系)以及新药开发的途径等。根据上述内容, 药物化学一方面与化学学科, 特别是有机化学和有机合成反应密切相关; 另一方面与生物化学、药理学和分子生物学等生物学科也密切联系。可以说, 药物化学是化学学科和生物学科相互渗透的一门综合性学科。尽管这两个学科研究的主题都是化学, 但在专业学习和实际应用上都有侧重。从 20 世纪 70 年代开始, 国外出版的药物化学书籍内容大多偏重于生物学科方面, 主要研究药物在体内的药理作用机制和生化反应过程, 涉及靶点、受体、酶及代谢产物等。为修饰现有药物的化学结构和创制新药提供理论依据, 将其称之为“Medicinal Chemistry”。而把研究内容偏重于化学学科, 尤其偏重于药物合成方面的药物化学, 称之为“Pharmaceutical Chemistry”, 主要研究与工业生产相关的合成路线制订、工艺改革以及换代产品的开发等内容。两者虽有侧重, 但也有内在联系, 不可完全割裂。事实上, 药物化学现已成为药学学科中许多专业的专业基础课。

(一) 合成路线设计

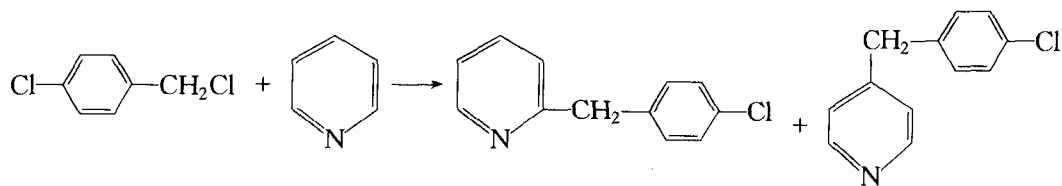
对于同一药物一般可以有多个合成路线, 不同的合成路线在效益上有着明显的差别。用于比较和选择的标准, 原则上包括以下几个方面: 反应步骤少; 收率高; 产品质量稳定; 综合成本低; 反应条件不用高温、高压及超低温; 不需特殊设备和特殊试剂; 三废易于处理; 原料易得等。必须指出的是, 合理的合成路线不一定是适用的合成路线, 适用的合成路线必须根据实际情况来确定。例如黄连素全合成中的中间体 3,4-次甲二氧苯乙胺的制备, 为了避免剧毒试剂氰化钠(NaCN)的使用, 采用以 1,2-次甲二氧苯为原料, 经五步反应制取。看似合理, 但总收率仅 34%, 而同样以 1,2-次甲二氧苯为原料, 使用了 NaCN, 只需三步反应就可制得, 总收率高达 60%, 几乎是前法的一倍。



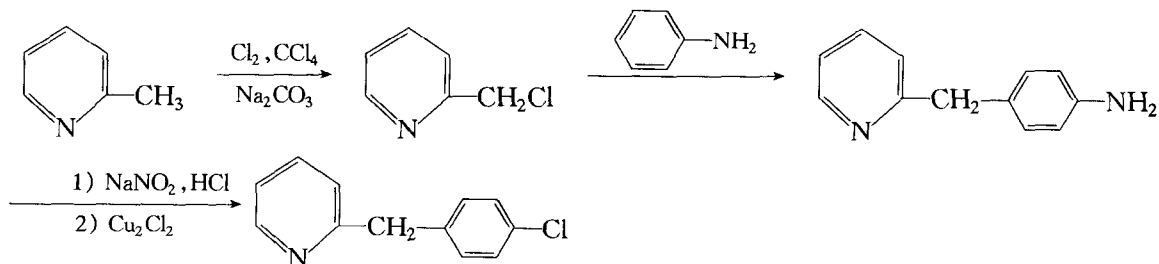
上述合成的起始原料双间体氯苯甲脒的制备方法,也曾经历了一个改革过程。原先用间氯苯胺先进行甲酰化,再与间氯苯胺缩合制取,此法需要两步反应,收率低,成本高。后改用间氯苯胺与原甲酸三乙酯反应一步制得,因而缩短了生产周期,割除了甲酰化试剂,提高了收率,降低了成本。



组胺 H_1 受体拮抗剂扑尔敏(马来酸氯苯那敏, Chlorphenamine Maleate)关键中间体 α -(对氯苄基)吡啶, 原生产工艺是由对氯氯苄与吡啶反应制取。产物中含有等量的位置异构体 4-(对氯苄基)吡啶。



该伴生的副产物要在经过后续反应所形成的扑尔敏碱异构产物用马来酸成盐后,利用其与主产物马来酸盐溶解度不同进行重结晶才能除去,结果导致仅 20% 的收率,并无为地浪费试剂,耿国武利用 4-甲基吡啶生产中的副产物 2-甲基吡啶为原料,经侧链氯化,与苯胺缩合,再经重氮化,桑氏(Sandmeyer)反应制得目的物,收率达 45%~50%。



这个例子,也是综合利用副产物的一个范例。

(三) 研究临床用药中的问题

目前临床上有些药物,疗效肯定,价格便宜。一般病人都有条件使用,只是因为有异味或苦味,使患者不易接受。例如镇静、催眠药水合氯醛,催眠效果好,毒副作用比某些同类药物小。由于异味而受冷落;抗生素洁霉素、氯洁霉素、甲砒霉素等因有苦味。幼童使用不便,使临床应用受限;另一些药物受自身化学结构的限制,水溶性小,不易制成非肠道给药的注射剂,不能满足临床用药需要。如采用传统的增溶方法制成针剂,则因所用增溶剂本身的毒性,对患者不利。例如抗癫痫药苯妥英需用主药 8 倍量的丙二醇和两倍量的乙醇作助溶剂,才能达到增溶的目的;镇静、催眠药地西洋所用增溶剂的量更多——丙二醇和乙醇的用量分别为主药的 80 倍和 20 倍;还有一些药物生物利用度低,如抗菌药氟哌酸、氨苄西林。它们的生物利用度一般只有给药量的 40%;再有一些药物因脂溶性小,油水分配系数不理想,不易通过血-脑屏障。按常规剂量给药,进入脑部的药物浓度达不到治疗目的。以上这些问题都是临床经常碰到的实际问题,药学工作者可根据药物的化学结构特点,应用药物化学的有关原理对结构进行修饰,制成前体药物或靶向药物予以解决。有关这些方面的详细内容,可参阅本书的相关章节。

(四) 新药开发

现在临床用的药物,大多不尽如人意。有的疗效不够理想,有的毒副作用较大,不宜长期使用,否则会损坏造血系统、肝脏、肾脏以及神经系统等。因此,研究、开发新药成为药学工作者的永恒主题,目的是要获得作用专一、疗效显著、显效迅速、毒副作用既小又少的新药。

研究、开发新药是一个复杂的系统工程。涉及化学、药理学、毒理学、分子生物学及临床医

学等学科,其过程经历分子设计、药理筛选、质量控制、剂型研究、安全评价和临床试验等步骤。开发途径有:从头设计分子结构;从天然产物中寻找活性成分,其中对海洋生物的研究具有广阔前景。浩瀚海洋占地球面积 71%,蕴藏着 40 万种动植物,估计至少有十分之一可提取出有生物活性的化合物。可用做药物的达千种之多。因此,许多沿海的国家把开发新药的重点转向海洋资源方面。对海洋藻类、微生物、海绵、棘皮动物、腔肠动物、软体动物展开了广泛研究。从中分离和鉴定了数千种物质。它们的化学结构新颖,发现其中许多具有抗菌、抗病毒、抗肿瘤、抗凝血等药理作用,成为开发新药的基础。

据统计,一个创新药物从着手研究到投放市场需要 10~12 年时间,耗资 1.5 亿~2.5 亿美元。但也有捷径可走,捷径之一是,从已上市的畅销专利药物出发,参照其化学结构的基本骨架,在专利覆盖范围之外,对局部结构做各种改变来开发新药,这比从头探索省力得多,而且投资少,周期短。已见的例子有:从血管紧张素转换酶的专利药物卡托普利开发了同类型新药依那普利、赖诺普利;从 H_2 受体拮抗剂的专利药物西咪替丁开发了同类型新药雷尼替丁、法莫替丁及尼扎替丁等。

另一条捷径是,运用专利法中有关条款开发新药。1993 年 1 月,我国公布了修改的专利法,对药品实施专利。按相关条款规定,凡国外获得专利权的单位或个人,必须在首次申请专利后的 12 个月内向该国申请同一专利,否则就失去“优先权”。我国专利局就不再接受这一专利的申请。由于国外新药研制者在获得本国专利后,对新药的前景难以预测,成功率低于 1%,因此,不可能对获得本国的每个专利都耗资到其他国家去申请专利,他们要衡量利弊得失,一般只选择那些把握较大的少数专利到国外注册。所以,现在国外市场上的大部分新药,在我国已失去“优先权”。此外,根据中美知识产权谈判备忘录的内容,我国政府承诺:对于 1986 年 1 月 1 日至 1992 年 12 月 31 日期间的美国独占药品专利实施行政保护,但保护的只是那些至今尚未在我国注册销售的药品。其后又对其他一些发达国家也做了同样承诺。我国实行行政保护后,经审核,符合行政保护条件的为数不多,批准的很少,因此,对不受中国专利法和行政保护的国外专利药品,完全可以吸收、消化其先进技术和设计思路,为我所用。

此外,还可通过代谢产物的研究,从中寻找活性物质,按照确证的结构,将其开发成新药。对于一些具有某些副作用的药物,可根据与受体作用产生的激动或拮抗原理,对该药的化学结构做适当改变,把所伴有的副反应“分离”出来。因势利导地将其发展为与原药的药理作用完全不同的新药。

应用现代生物技术开发生物药物和疫苗已引起世界上许多国家的关注,有些经济发达的国家已把生物技术视为 21 世纪医药工业革命的主角。据悉,美国目前大约有 250 家生物技术在研究和开发基因药物、疫苗和诊断试剂。其中对沉默基因的激活以获得新化合物的研究更具吸引力。随着细胞杂交瘤技术的发展,特定的 DNA 探针问世,可开发出专一性好、灵敏度高的各种疾病诊断试剂。由于大多数生物技术产品是生物化学基础研究的直接成果,因此,较少受到发明专利的限制。同时,生物技术是近几十年来的新兴科学技术,我国更有条件赶上甚至超过世界研究水平,开发出拥有自己知识产权的一类新药。

三、药物的质量和标准

药物也是一种商品,但与一般商品不同,是特殊商品。其质量的优劣直接关系到人民的健康和生命安全。因此,必须高度重视,严把质量关。

对药物纯度的要求与一般化学品或试剂不同。用于医疗的药物首先要考虑其中的杂质对人体健康和对疗效的影响,而化学品或试剂的纯度,只考虑其中的杂质是否会影响其使用的目的和范围,而不考虑它的生理作用。两者对所含杂质的种类和允许存在的限量都不一样,化学品和试剂根据杂质的含量,分为工业品、实验室试剂、化学纯、分析纯及光谱纯等级别。即使最纯的化学品和试剂都不能代替药物使用。而药物的纯度标准由国家制订的药典来规定。国家药典是管理药物生产、检验、供销和使用的依据,具有法律的约束力和权威性。

药物的杂质,按其来源可分为一般性杂质和某一具体药物的特有杂质。一般杂质是指在自然界分布较广,易从原料、试剂和设备中混入的物质。这些杂质药典规定的有:氯化物、硫酸盐、铁盐、砷盐和重金属等。某一具体药物的特有杂质,指在制备和储存过程中,由于制备方法或药物自身性质可能生产的某一特殊杂质,而不为其他药物所共有。例如麻醉乙醚遇光或储存过久,可能产生过氧化物,制备过程中可能有醛类副产物生成;酚磺乙胺(止血敏)可能混有未反应的原料苯醌。在不影响药物疗效和危害人体健康的原则下,对于杂质允许有一定的限量。不过,对于不同的杂质,要根据它们的危害性和毒性区别对待。对人体健康影响不大的杂质,如氯化物、硫酸盐等的限量可放宽。而对砷及重金属中常见的铅,对人体危害很大,就要严加控制。

药典中对具体药物的主要内容有:性状、鉴别反应、杂质检查、含量测定或效价测定、贮存条件、剂量及制剂类型等项目。解放前,我国曾有一部“中华药典”,其内容基本上是外国药典的翻版,完全脱离国情。新中国成立后,党和政府十分关怀人民的医药卫生保健工作,不久成立了中国药典编纂委员会,按国家卫生部指示,提出新中国药典要结合国情,编出一部具有民族化、科学化、大众化的药典。1953年出版了《中华人民共和国药典》(简称《中国药典》)。1957年出版《中国药典》1953年版第一增补本。其后的1963年版药典分一、二两部。一部收载中医常用的中药材;二部收载化学药品、生化药品、抗生素、生物制品等。1977年版药典一、二两部的品种和内容都有较多的修改和变动。如在一部中增加了少数民族药材、中草药提取物、植物油脂以及一些单味药材制剂等;在二部中增加了放射性药品。1985年版药典在一、二部收载的品种总量都有增加。1987年11月出版《中国药典》1985年版增补本,新增品种23种,修订品种172种,附录21页。为便于国际交流,1988年出版第一部《中国药典》1985年版英文版,同年还出版了二部注释选编。1990年版药典一部新增品种80种,筛去3种;二部新增213种,筛去22种。对药物名称,根据实际情况作了适当修订。有关品种的红外光吸收图谱,收入《药品红外光谱集》另行出版,不再在附录内刊出。1995年版药典一部新增品种142种;二部新增品种499种。增幅都较前几版大;二部外文名称,改用英文名,取消拉丁文名;中文名称只收载药品法定通用名称,不再列副名。2000年版药典一、二两部新增品种399种,修订品种562种,对附录作了较大幅度的改进和提高;二部附录中首次收载了药品标准分析方法

验证要求。

国家药典是药品监督检查的重要的技术法规,也是药品生产和临床用药水平的重要标志。我国从 1953 年到 2000 年,先后颁布了七部药典,收载药品数量逐版增加,现代分析技术应用不断扩大,缩短了与国外先进药典的差距,对我国药品质量的提高,保证人民的用药安全,促进药物生产的发展都起到了重要的作用。