



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

供药学、药物制剂、临床药学、中药学、制药工程、医药营销等专业使用

案例版™

药物化学

第2版

主 编 孟繁浩 余 瑜



科学出版社

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

供药学、药物制剂、临床药学、中药学、制药工程、医药营销等专业使用

案例版TM

药 物 化 学

第2版

主 编 孟繁浩 余 瑜
副主编 余聂芳 甄宇红 李 飞 王佩琪
编 委 (按姓氏笔画排序)

马玉卓 (广东药学院)	余 瑜 (重庆医科大学)
马淑涛 (山东大学)	余聂芳 (中南大学)
王 涛 (长治医学院)	沈广志 (牡丹江医学院)
王 琳 (中国医科大学)	欧阳勤 (第三军医大学)
王佩琪 (锦州医科大学)	孟繁浩 (中国医科大学)
边晓丽 (西安交通大学)	郭 春 (沈阳药科大学)
杨 慧 (内蒙古医科大学)	温新民 (济宁医学院)
李 飞 (南京医科大学)	甄宇红 (大连医科大学)

科 学 出 版 社

北 京

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,提高医学教育质量,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 / 孟繁浩, 余瑜主编. —2 版. —北京: 科学出版社, 2016.8
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 978-7-03-048879-4

I. ①药… II. ①孟… ②余… III. ①药物化学-医学院校-教材 IV. ①R914
中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 136772 号

责任编辑: 王 颖 / 责任校对: 郑金红

责任印制: 赵 博 / 封面设计: 陈 敬

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>

大厂书文印刷有限公司 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

2016 年 8 月第 二 版 印张: 28 1/2

2016 年 8 月第五次印刷 字数: 667 000

定价: 69.80 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

前 言

本教材是在首本《药物化学》(案例版)的基础上,通过调整、更新而编写的。本教材的编写充分考虑到药学专业人才培养的目的与需求,同时参考新版执业药师考试的相关要求,从实际出发,以培养具有创新精神和实用能力的药学人才为目的,兼顾医药,延续了第一版案例与传统教学理论相结合的创新性编写模式。本教材主要供药学、药物制剂、临床药学、中药学、制药工程、医药营销等药学类相关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、临床药师培养以及相关科研人员的参考用书。

本教材根据教育部制定的普通高等学校药学本科专业培养目标,以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,从化学结构出发,讨论药物的性质、药物与机体的相互作用、药物作用的分子机理、药物在体内的转运过程、药物及其代谢产物的毒性和副作用、药物的合成路线等,并论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,详细介绍了各类药物的发展,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新进展。

第2版教材秉承了第1版的特色,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。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。

根据几年来使用第1版教材进行教学的实践和经验,第2版教材从编写体例、结构框架上进行了调整和改变。例如,根据内容的难易程度,对各章顺序进行了合理的调整;根据内容的相关性,对有关章节进行了合并;根据药物研究的进展,增加了第23章“多肽和蛋白质药物”。在第1版教材的基础上,重点增加了“案例分析”。同时为了便于学生学习,增加了相应的配套教材《药物化学笔记与复习考试指南》。

科学出版社和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。特别感谢第1版编委付出的心血和努力！本教材的编写者来自全国十几所高校，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不足之处，恳请广大读者和同仁提出宝贵意见。

孟繁浩

2016年4月于沈阳

目 录

第一章 绪论	1
第一节 药物化学的研究内容和任务	1
第二节 药物化学发展史	2
第三节 药品的质量和生产质量管理规范	7
第四节 药物的安全评估	8
第五节 药物的名称	9
第二章 药物的结构与作用	11
第一节 药物的理化性质与活性	11
第二节 药物的结构与药效的关系	12
第三节 药物与受体的相互作用对药效的影响	14
第四节 药物的结构与体内生物转化	18
第五节 药物的结构修饰	22
第三章 镇静催眠药物和抗癫痫药物	26
第一节 镇静催眠药物	26
第二节 抗癫痫药物	33
第四章 抗精神失常药物	42
第一节 抗精神病药物	42
第二节 抗抑郁药物	50
第五章 麻醉药物	57
第一节 全身麻醉药物	57
第二节 局部麻醉药物	60
第六章 镇痛药物	68
第一节 吗啡及其衍生物	68
第二节 合成镇痛药物	72
第七章 非甾体抗炎药物	81
第一节 解热镇痛药物	82
第二节 非甾体抗炎药物	87
第三节 抗痛风药物	94
第八章 拟胆碱药物和抗胆碱药物	98
第一节 拟胆碱药物	99
第二节 抗胆碱药物	108

第九章 中枢兴奋药物和神经退行性疾病治疗药物	119
第一节 中枢兴奋药物	119
第二节 抗老年痴呆症药物	124
第三节 抗帕金森病药物	126
第十章 拟肾上腺素药物和抗肾上腺素药物	131
第一节 拟肾上腺素药物	132
第二节 抗肾上腺素药物	141
第十一章 抗心律失常、抗心绞痛和抗心力衰竭药物	148
第一节 抗心律失常药物	148
第二节 抗心绞痛药物	154
第三节 抗心力衰竭药物	156
第十二章 抗高血压药物和利尿药物	161
第一节 抗高血压药物	161
第二节 利尿药物	174
第十三章 调血脂药物和抗血栓药物	180
第一节 调血脂药物	180
第二节 抗血栓药物	188
第三节 抗血小板聚集药物	191
第十四章 抗变态反应药物和呼吸系统药物	196
第一节 组胺 H_1 受体拮抗剂	196
第二节 平喘药物	207
第三节 镇咳药物	212
第四节 祛痰药物	215
第十五章 消化系统药物	218
第一节 抗溃疡药物	218
第二节 止吐药物	226
第三节 促动力药物	231
第四节 肝胆疾病辅助治疗药物	233
第十六章 降血糖药物和骨质疏松治疗药物	239
第一节 胰岛素和合成降血糖药物	239

第二节 骨质疏松治疗药物·····	251	第七节 表观遗传学类抗肿瘤 药物·····	352
第十七章 抗生素 ·····	255	第八节 调节体内激素平衡的抗肿 瘤药物·····	353
第一节 β -内酰胺类·····	255	第二十一章 甾体激素 ·····	355
第二节 大环内酯类·····	274	第一节 雌激素和抗雌激素药物·····	356
第三节 氨基糖苷类·····	279	第二节 雄激素、同化激素和抗雄 激素药物·····	361
第四节 其他类·····	282	第三节 孕激素、甾体避孕药物和 抗孕激素药物·····	365
第十八章 抗菌药物 ·····	288	第四节 肾上腺皮质激素·····	370
第一节 合成抗菌药物·····	288	第二十二章 维生素 ·····	374
第二节 抗真菌药物·····	299	第一节 脂溶性维生素·····	376
第三节 抗结核药物·····	304	第二节 水溶性维生素·····	382
第十九章 抗病毒药物和抗寄生虫病 药物 ·····	311	第二十三章 多肽和蛋白质药物 ·····	386
第一节 抗病毒药物·····	311	第一节 寡肽类·····	386
第二节 抗艾滋病药物·····	316	第二节 激素类·····	393
第三节 抗寄生虫病药物·····	322	第三节 细胞因子类·····	395
第二十章 抗肿瘤药物 ·····	330	第四节 抗体、疫苗和血液制品·····	398
第一节 抗肿瘤药物的生物学基础 和分类·····	330	第二十四章 药物研究与开发 ·····	401
第二节 干扰 DNA 合成的抗肿瘤 药物·····	331	第一节 靶点的选择·····	401
第三节 直接作用于 DNA 的抗肿瘤 药物·····	336	第二节 先导化合物·····	408
第四节 作用于 RNA 的抗肿瘤 药物·····	345	第三节 临床前研究及临床研究·····	416
第五节 干扰微管蛋白合成的抗 肿瘤药物·····	347	第四节 生物药·····	418
第六节 基于肿瘤信号传导分子为 靶点的抗肿瘤药物·····	350	参考文献 ·····	427
		附录 I 药物研究与开发代表性成果 ·····	428
		附录 II 2014 年销售额前 100 名药品 ·····	430

第一章 绪 论

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为医药，用于植物的药物称为农药，而用于动物的药物则称为兽药。

药物化学 (medicinal chemistry) 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，不仅发展出预防、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。

第一节 药物化学的研究内容和任务

要点提示 1-1

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. (IUPAC)

药物化学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 (定量构效关系, quantitative structure-activity relationship, QSAR) 等多方面的综合性学科，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。

随着人类社会和生产力的进一步发展，人类对药物提出了更高的要求。另外，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) 和埃博拉出血热 (Ebola hemorrhagic fever, EBHF) 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)，合成和优化活性化合物；研究药物的合成工艺、理化性质及稳定性，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。

药物的研究与开发是一个高投入、高收益、高风险的系统工程，药物化学在小分子药物研究与开发中具有极其重要的作用。药物的研究与开发一般分为发现阶段（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，大约需要 12~15 年的时间、所需费用高达 8~12 亿美元，如图 1-1 所示。

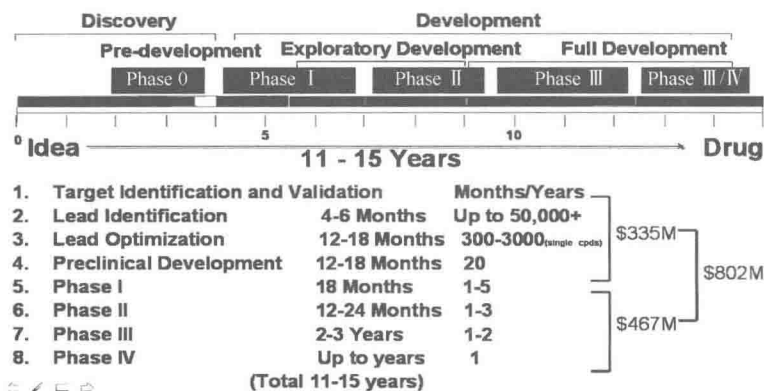


图 1-1 新药的研究与开发

第二节 药物化学发展史

一、药物化学的起源与现状

药物是何时发现的？起源于何处？普遍认为药物起源食物。早期的药物有 3 个来源：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；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，都是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，什么不可以吃，只是乱食充饥；逐渐发现有的东西吃了以后，不仅可以解除饥饿，而且可以恢复体力，或使精神饱满。另外，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于打猎、战争或其他特别用途。经过反复实践，相应的作用就得到肯定，而相应的物质就成为以后人们用来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》，该书成书于东汉末年，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。

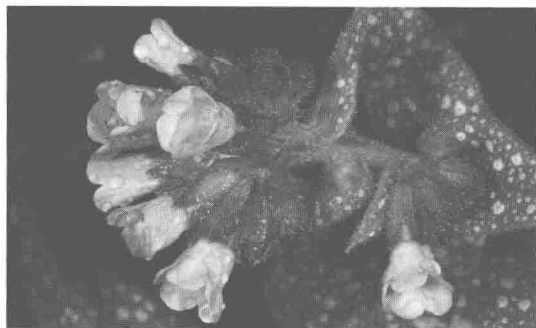


图 1-2 兜蕨 (lungwort)

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

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 味。

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。大约与神农同时期，西方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，就可能是用于治疗某方面疾病的药物，如图 1-2 所示。

案例 1-1

1803 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 (morphium); 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), 并且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在临床中应用; 1827 年,默克化学公司将吗啡作为药物开始商业化生产。1923 年,英国化学家 Robert Robinson 确定了吗啡的结构式; 1952 年,科学家才成功地合成了吗啡。此后,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、各具特色吗啡衍生物。

问题:

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

德国化学家 Sertürner 在 1803 年尝试从鸦片中提取出主要成分,并以 morphium 命名,如图 1-3 所示。然后,他用家养的几只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。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,而且为现代药物化学的发展建立了良好的开端。

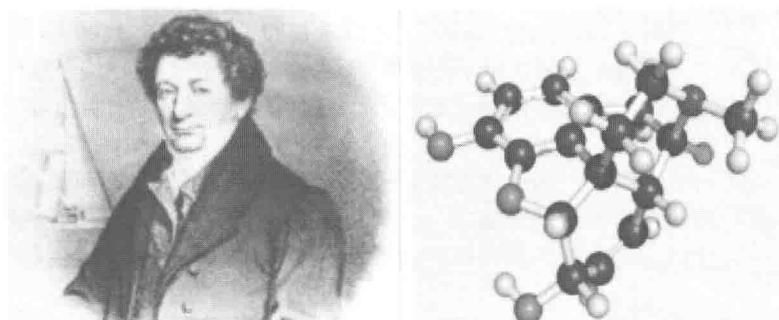


图 1-3 Sertürner 和 morphine 3D 结构

表 1-1 生物碱的发现与分离

年份	生物碱的名称	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	Emetine	Pelletier & Magendie
1827	Coniine	Giesecke; Geiger & Hess
1828	Nicotine	Posselt & Reimann
1831	Aconitine	Mein; Geiger & Hess
1832	Codeine	Robiquet
1833	Atropine	Geiger & Hess

续表

年份	生物碱的名称	发现者
1833	Thebaine	Pelletier & Dumas
1842	Theobromine	Woskresensky
1848	Papaverine	Merck
1851	Choline	Babo & Hirschbrunn
1860	Cocaine	Niemann
1870	Muscarine	Schmiedeberg & Koppe

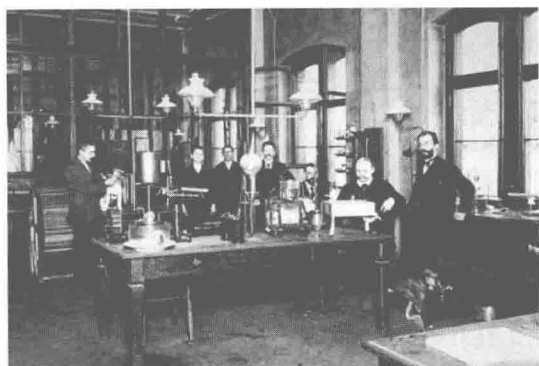


图 1-4 早期实验室 (1897)

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卓有成效。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 Gergardt 以水杨酸为原料合成了一个新的化合物,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 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 Gergardt 的试验进行了重复,结果发现了阿司匹林(乙酰水杨酸, aspirin)。1899 年,阿司匹林作为解

热镇痛药上市;1909 年, Bayer 公司开发了阿司匹林的水溶性片剂;1915 年,阿司匹林片剂已经作为非处方药销售。随着阿司匹林新用途(如对心、脑血管疾病的预防作用)的不断发现,使其成为了应用最为广泛的药物。

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结构修饰而得到的药物,也是人类到目前为止仍在使用的最为神奇的药物之一。阿司匹林的成功上市,标志着药物化学的研究开始由天然产物的提取分离,又增加了新的研究内容——半合成研究,从此现代药物化学得到了迅速发展。

继阿司匹林之后,特别是在 20 世纪 20~30 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。这几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改造,以寻找天然化合物的简化结构药用类似物。例如,可卡因经过药效基团的寻找,发展出一系列局部麻醉药,其中普鲁卡因(procaine)是最典型的成功案例,这种研究模式至今仍是新药研究的一种有效手段。

微生物学的发展,也进一步推动了药物化学的发展。1928 年,英国细菌学家弗莱明(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,在药物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。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新药,随后四环素(tetracycline)、链霉素(streptomycin)、氯霉素(chloramphenicol)、红霉素(erythromycin)等不同结构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攻克,这是药物化学对人类的重要贡献之一。目前,抗生素和半合成抗生素已成为临床应用的主要抗感染药物。

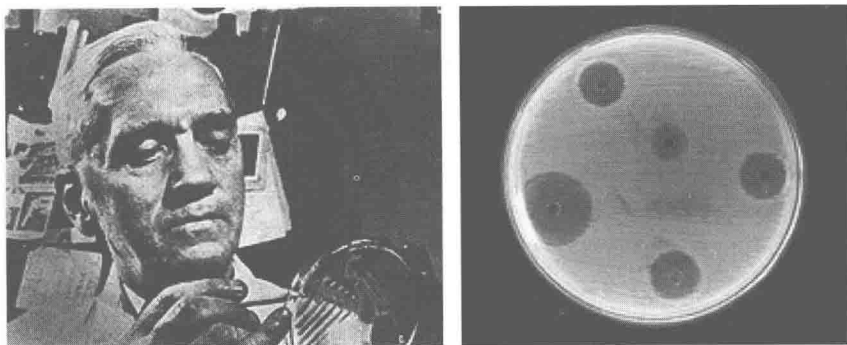


图 1-5 Fleming 及青霉素抑菌实验

知识拓展 1-1

1928 年, 英国细菌学家弗莱明在细菌培养时偶然发现, 在培养皿中的葡萄球菌由于被污染而长了大团霉菌, 而且霉团周围的葡萄球菌被杀死, 只有在离霉团较远的地方才有葡萄球菌生长。通过鉴定, 弗莱明发现这种霉菌属于青霉菌的一种, 于是, 他把含有这种霉菌分泌物的液体称为“青霉素”。接着又把这种霉菌接种到各种细菌的培养皿中, 发现葡萄球菌、链球菌和白喉杆菌等都能被抑制。

1929 年, 弗莱明报告了他的发现。1935 年, 澳大利亚病理学家弗洛里和侨居英国的德国生物学家钱恩合作, 解决了青霉素的纯化问题。1941 年, 青霉素应用于临床, 拯救了千百万伤病员的生命, 成为第二次世界大战中与原子弹、雷达并列的三大发明之一。这一造福人类的贡献使弗莱明、钱恩和弗洛里共同获得了 1945 年诺贝尔生理学或医学奖。

药物研究与开发的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 1890 年以后, 随着合成染料的出现, 化合物的生物活性研究进入了细胞水平的阶段。形成了新药研究与开发的一套完整系统, 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良好的药物, 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与开发中, 归纳出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着重要的角色, 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重要进展, 如利用性器官和孕妇尿作为原料提取制得了甾体激素; 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, 人们发现了一氧化氮在体内的重要作用, 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成功, 如 β -受体拮抗剂盐酸普萘洛尔 (propranolol hydrochloride) 于 1964 年上市, 钙通道阻滞剂硝苯地平 (nifedipine) 于 1979 年上市, 血管紧张素转换酶抑制剂卡托普利 (captopril) 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。利用组合化学技术和合理药物设计方法, 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, 这也给新药的研究和设计提供了更多的靶点。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。

目前,药物化学已成功地将化学、物理学、医学、生命科学、信息学及其他一些科学技术有机地结合起来,成为名副其实的高科技系统工程,创制出战胜疾病的各种药物。新药的设计和研究,也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。

药物研究与开发经历了漫长的历程,逐步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。药物研究与开发的成功,可以为制药企业带来巨额利润。在很大的程度上,药物研究与开发的成败决定制药企业的盛衰。因而吸引着大量投资,各种新药也在不断地被研发出来。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的角色,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。一些药物研究开发代表性成果见附录 I,一些为制药企业带来巨额销售收入的药物见附录 II。

案例 1-2

药物研究与开发的重大失误——“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、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

我国药物化学发展基本上是从头开始,逐步发展壮大的。1949 年以前,我国的化学制药工业非常落后,基础薄弱,设备落后。新中国成立以后,我国化学制药工业得到较快的发展,尤其是在改革开放以后得到迅速发展,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、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,满足国内患者的治病需要,保障了我国人民群众的身体健康,并且还有大量药物出口,为全人类健康和发

展作出了巨大的贡献。我国在新中国成立初期的药物研究与开发战略是仿制为主、创仿结合。实践证明,这是一条正确的道路。因而我国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 20 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,都作出了重要的贡献。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,我国药品研究与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平台,其中包括创新药物研究与开发平台、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

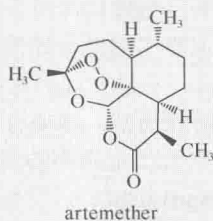
室阶段和临床前研究或临床研究的创新项目。这些项目与平台,有效地整合了我国科研、教学及生产等方面的重要人才资源及物质资源,促进了我国新药研究开发的整体水平的提高,造就了一支成熟的研究队伍,缩短了与发达国家的差距。可以预期,我国在不久的将来,将会成为创新药物主要发源地。

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,为保障人民群众的健康服务作出应有的贡献。

知识拓展 1-2

2015年10月5日,诺贝尔生理学或医学奖揭晓,我国药学家屠呦呦因发现了治疗疟疾的青蒿素(artemether)获得此项殊荣,实现了我国自然科学诺贝尔奖零的突破。

疟疾是世界上最古老的、最难治的寄生虫病之一。人类对疟疾的记载已有4000多年历史,世界各地的科学家致力于寻找治疗疟疾的药物。1967年,我国集中全国科技力量联合研发抗疟新药,代号为“523项目”,60多个单位的500多名科研人员参与,屠呦呦是其中一位。屠呦呦领导课题组从系统搜集整理历代医籍、本草、民间方药入手,对多种中药开展实验研究,筛选了2000多个中草药方,整理出640种抗疟药方集,用鼠疟原虫模型检测了200多种中草药,用了多种提取方法,最终从青蒿中获得了对疟原虫的抑制率达到100%的青蒿素。在发现青蒿素的历程中,屠呦呦从《肘后备急方》中“青蒿一握,绞汁服”获得启示,提出用乙醚低温提取,得到了乙醚有效部位,最终开发出高效、速效、低毒的新结构类型抗疟药青蒿素。



第三节 药品的质量和生产质量管理规范

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”是药品研究与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,保证其在所拟定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。仅以终点控制的质量标准,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具备溯源性。因此,仅对终点产品“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。在中国,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。

为了很好地实施过程控制和终点控制,需要在研究与开发时就开始考虑各种参数。QbD(quality by design)的核心就是从最初的各个研究与开发阶段,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,以期最大程度地保证产品的“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,除了药品本身的理化性质外,还要考虑药品的来源、制药工艺、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含量。药物有效成分的含量是反映药物纯度的重要标志,而药物中存在的杂质可能影响药物的疗效并且可能是导致毒副作用的根源。药物的杂质是指在生产和储存过程中引入或产生的其他物质,包括由于分子手性的存在而产生的非治疗活性的光学异构体等,所以质量好的药物应该是达到一定的纯度且杂质的量越少越好。但考虑到完全除去杂质的困难性,以及除去杂质增加的生产成本等因素,一般情况下,在不影响药物疗效和人体健康的前提下,允许存在一定量的杂质。

通常,药品有效成分的含量及可能存在的杂质含量都有较为严格的规定,这些规定就构成了药品的质量标准。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规定或要求的药物不能生产、供应和使用。

药品有效成分的含量测定方法应测定出活性成分,同时排除包括辅料在内的共存物的干扰。药品的含量测定方法还要体现原料、中间体及相应的制备工艺路线情况;能反映储存运输过程中被氧化、还原、分解等方面的情况以及其产物的残留。对某些特殊的杂质,有时也会进行特别的检查,如静脉注射类药品对过敏反应的物质源检查比较严格。

(2) 药品的生物效价:对于某些药品,当理化性质或者其他测试不能全面反映其质量时,可以用生物效价来进行检测。生物测定的重要作用是它提供了产品生物效价的信息,可评价批与批之间的稳定性和一致性,并监测不曾预料、不易发现的构象变化。

(3) 生物等效性:理论上,不管是何种剂型,如果有等量的药物有效成分到达体内的作用位点(通常通过血液或者血浆浓度测定),则会产生相同的药效或临床效果,即它们在功效和安全性方面是等同的,这就是生物等效性(bioequivalence)。但是,仅含有等量药物有效成分的不同剂型的药物,并不一定是生物等效的。这是因为制剂组分上的任何微小的变化,都可能会影响药物在体内的吸收、分布、代谢和消除,从而可能会对药物的安全性、药物的耐受性产生显著的影响。生物等效性在药物研究与开发中应用广泛,如仿制药与标准药、天然药与合成药、口服药与注射液、缓释剂与普通制剂等的比较,均需要生物等效性的方法来评价。

各个国家为确保药物质量,均制定了各自的药品质量标准,“药典”就是国家控制药品质量的标准,具有法律的约束力。因此,药典对保障人民用药安全和有效、保证和提高药品质量、促进药物研究等方面,都具有重要作用。我国于1953年制定和颁布了《中华人民共和国药典》,自1985年以后每5年重新修订出版一次,现行的药典是2015年版。未列入国家药典的药品,按国家有关药品标准执行。

第四节 药物的安全评估

药物的安全评估(the safety of a new drug)主要在临床前研究阶段及临床阶段系统进行,即非临床安全评估与临床安全评估。药品的非临床安全评估是指在实验室条件下进行的各种毒性试验,其中包括单次给药的毒性试验、反复给药的毒性试验、生殖毒性试验、致突变试验、致癌试验、各种刺激性试验、依赖性试验及与评价药品安全性有关的其他毒性试验等。新药非临床安全性评价对判断新药能否进入人体临床研究,预测临床研究的风险程度和为临床研究提供重要的安全性依据具有举足轻重的作用。

毫无疑问,实验的科学性、数据的可靠性是结论是否准确的前提。只有严格遵循药物非临床研究质量管理规范(good laboratory practice, GLP)才能保证得到高质量、真实、完整和可靠的临

床前新药安全性试验资料。

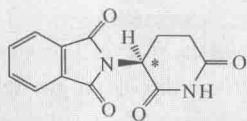
在所有相关的实验研究中, GLP 均作了详尽的规定, 包括研究人员及其他有关人员的资格和职责, 规范并标准化安全性评价试验涉及人员的操作和行为, 保证研究机构具备稳定和适当的基本设施, 保证试验系统和材料的可靠性, 通过制定并实施标准操作规程 (standard operation procedure, SOP) 来规范各种试验和操作, 建立完善的实验资料记录和保存制度, 建立质量保证体系等。

在我国, 对从事非临床安全评估的单位实行认证制度。所有用于新药申请的试验结果均应来自取得相关认证的机构。只有在临床前安全评估中, 表现为安全、有效的候选药物才可能进入临床试验, 并且通常分为 I、II、III 和 IV 期, 新药临床安全性评价贯穿临床试验各个阶段。在临床试验期间出现的不良事件, 如果怀疑与药物有关 (药物不良反应), 则可能有重要意义, 必须迅速向药品监督管理部门报告。发现这些不良反应必须依靠每个研究者在临床试验阶段敏锐的观察, 并作详细的记录。

临床安全指标是根据疾病的严重程度、疗效指标、用药途径等方面综合考虑制定的, 随着疾病不同而有差异。例如, 对于治疗癌症的药物与治疗脱发的药物而言, 前者的疗效指标是提高生存率, 而后的疗效指标是改善症状; 在平衡风险和受益之间, 前者更侧重于受益, 后者更侧重于风险。因此, 安全性指标确立的侧重点也应各有不同。

案例 1-2 分析

1. “海豹肢畸形”是由患儿的母亲在妊娠期间服用沙利度胺引起的。当时使用的药物是消旋化合物, 造成畸胎的原因出自代谢转化产物。S-(-)-沙利度胺的二酰亚胺通过酶促水解, 生成的邻苯二甲酰谷氨酸可渗入胎盘, 干扰胎儿的谷氨酸类物质转变为叶酸的生化反应, 从而干扰胎儿的发育, 造成畸胎; 而 R-(+)-异构体不易与代谢水解的酶结合, 不会产生相同的代谢产物, 因而并不致畸。两个对映体都有镇静作用, 若将旋光异构体分开, 去除 S-(-)-异构体, 单用 R-(+)-异构体治疗孕吐, 就可以避免产生畸胎的惨祸。



S-(-)-异构体(强致畸剂)

2. “反应停”事件是一次惨痛的教训, 它以高昂的代价促成了著名的“赫尔辛基宣言”——这一国际医学界的基本道德标准的诞生。同时, 促使各国政府在制定药事管理条例时规定, 在药物上市前必须进行特殊药理实验 (致癌、致畸、致突变), 也促进了手性药物及手性药理学的发展。

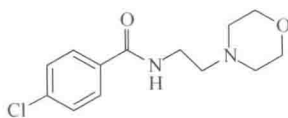
第五节 药物的名称

大部分药物都至少有 3 个名称: 化学名、通用名和商品名。

一、化 学 名

药物的化学名是准确的系统名称, 英文化学名是国际通用的名称, 它符合由国际纯粹化学与应用化学联合会 (IUPAC) 制定的命名规则, 但一般药物的化学名非常冗长。现在多以《美国化学文摘》(Chemical Abstracts Service, CAS) 为依据, 对药物认定其基本母核, 其他部分均看成是取代基; 中文化学名的命名原则可参考科学出版社《英汉化学化工辞典》。如单胺氧化酶抑制剂吗氯贝胺 (moclobemide, 抗抑郁药) 的英文化学名为 4-chloro-N-morpholinoethyl-benzamide, 中文化

学名为 4-氯-N-[2-(4-吗啉基)乙基]苯甲酰胺。



二、通用名

也称国际非专利药品名称(International Non-proprietary Names for Pharmaceutical Substance, INN), 是世界卫生组织(World Health Organization, WHO)推荐使用的名称。一个药物只有一个通用名, 不受专利和行政保护, 是所有文献、资料、教材以及药品说明书中标明有效成分的名称, 药品通用名也是药典中使用的名称。中国药品通用名称(Chinese Approved Drug Names, CADN)的命名, 基本是以世界卫生组织推荐的INN为依据, 结合我国具体情况而制定的。中文名尽量和英文名相对应, 可采取音译、意译或音译和意译相结合, 以音译为主。INN中对同一类药物常采用同一词干, CADN对这种词干规定了相应的中文译文, 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。

三、商品名

药品作为商品, 是制药企业的产品。商品名和商标一样可以进行注册和申请专利保护。药品的商品名只能由该药品的拥有者和制造者使用, 代表着制药企业的形象和产品的声誉。因此, 含有相同药物活性成分的药品在不同的国家、不同的生产企业可能以不同的商品名销售, 即使在一个国家由于生产厂商的不同也会出现不同的商品名。按照中国新药评审的要求, 对商品名有一些要求, 如商品名不能暗示药物的作用和用途, 应高雅、规范、简易、顺口等。

Summary

Medicinal chemistry is a discipline at the intersection of chemistry, pharmacology and various other related specialities, where they are involved in design, synthesis, bioevaluation and development for market of pharmaceutical agents, or bio-active molecules. The ultimate aim of medicinal chemistry is to find better drugs against diverse diseases or for improving human living qualities. The tasks of medicinal chemistry cover a broad range of research fields, including target selection, target evaluation, mechanism of drug action, in addition to those classical ones such as lead identification, structure-activity relationship study, and pharmaceutical profile optimization.

Before the end of the 1800s, medicines were concocted with a mixture of empiricism and prayer. Trial and error, inherited lore, or mystical theories were the basis of the world's pharmacopoeias. Earliest drugs were natural products or mixture of natural products directly from plants, animals, insects, minerals, secondary metabolites. The first natural product isolated from poppy-plant by Friedrich Wilhelm Adam Sertürner in 1803 marked the dawn of a new era in drug discovery. Aspirin was first synthesized in 1832. With the successful launch of aspirin by Bayer in 1899, the modern medicinal chemistry was born.

Not only did the early 1900s bring the triumph of aspirin as an inexpensive and universal pain reliever—the first of its kind—but the science of medicine exploded with a new understanding of the human body and its systems. Now, we live today a world of drugs, including drugs for pain, drugs for disease, drugs for allergies, drugs for pleasure, or drugs for mental health.

The nomenclature of drug structures was also presented in this chapter.

(孟繁浩)