



教育部 财政部职业院校教师素质提高计划成果系列丛书
职教师资培养资源开发项目 (VTNE068)
“药 学”专业主干课程教材

药物化学理论与实践

张晓丹 主编

非外借



科学出版社



教育部 财政部职业院校教师素质提高计划成果系列丛书
职教师资培养资源开发项目 (VTNE068)
“药 学”专业主干课程教材

项目牵头单位：哈尔滨商业大学

项目负责人：张晓丹

药物化学理论与实践

张晓丹 主编

科学出版社
北京

内 容 简 介

本书是教育部、财政部职业院校教师素质提高计划成果系列丛书之一。全书共 16 章,前 3 章为总论,主要介绍药物化学的研究内容、研究任务与发展概况,药物理化性质和化学结构与药理活性的关系及药物的体内生物转化;后 13 章为各论,系统介绍典型药物的化学结构、化学名、理化性质、合成路线、代谢、构效关系、作用机制、药理作用、临床应用,为学生在药物的合成、调剂、制剂、分析检验、储存保管及临床使用等方面提供理论依据。同时在各论中简单介绍药物的发现及发展,使学生了解新药开发的途径及方法。鉴于大部分学生毕业后从事药品生产工作,本书在各论部分设置了代表性药物的合成实验内容。

本书可供药学专业及相关专业(或专业方向)教学使用,也适用于医药行业相应岗位的业务技术培训。

图书在版编目(CIP)数据

药物化学理论与实践 / 张晓丹主编. —北京: 科学出版社, 2018.3

教育部 财政部职业院校教师素质提高计划成果系列丛书

ISBN 978-7-03-057044-4

I. ①药… II. ①张… III. ①药物化学-高等教育-师资培养-教材 IV. ①R914

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2018) 第 055661 号

责任编辑: 王玉时 / 责任校对: 王晓茜
责任印制: 吴兆东 / 封面设计: 迷底书装

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>

北京厚诚则铭印刷科技有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2018 年 3 月第 一 版 开本: 787 × 1092 1/16

2018 年 3 月第一次印刷 印张: 19 1/2

字数: 462 000

定价: 69.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

教育部 财政部职业院校教师素质提高计划
职教师资培养资源开发项目专家指导委员会

主 任 刘来泉

副主任 王宪成 郭春鸣

成 员 刁哲军 王乐夫 王继平 邓泽民 石伟平 卢双盈 刘正安
刘君义 米 靖 汤生玲 李仲阳 李栋学 李梦卿 吴全全
沈 希 张元利 张建荣 周泽扬 孟庆国 姜大源 夏金星
徐 朔 徐 流 郭杰忠 曹 晔 崔世钢 韩亚兰

《药物化学理论与实践》编委会

主 编 张晓丹

执行主编 叶发青

副 主 编 邢志华

编 委 (按姓氏汉语拼音排序)

蔡 东 (锦州医科大学)

郭 平 (温州医科大学)

廉 明 明 (哈尔滨医科大学大庆分校)

梁 广 (温州医科大学)

刘 剑 敏 (武汉市第一医院)

刘 志 国 (温州医科大学)

欧阳慧英 (黑龙江职业学院)

邢 志 华 (哈尔滨商业大学)

阎 新 佳 (哈尔滨商业大学)

叶 发 青 (温州医科大学)

张 晓 丹 (哈尔滨商业大学)

出版说明

自《国家中长期教育改革和发展规划纲要（2010—2020年）》颁布实施以来，我国职业教育进入加快构建现代职业教育体系、全面提高技能型人才培养质量的新阶段。加快发展现代职业教育，实现职业教育改革发展新跨越，对职业学校“双师型”教师队伍建设提出了更高的要求。为此，教育部明确提出，要以推动教师专业化为引领，以加强“双师型”教师队伍建设为重点，以创新制度和机制为动力，以完善培养培训体系为保障，以实施素质提高计划为抓手，统筹规划，突出重点，改革创新，狠抓落实，切实提升职业院校教师队伍整体素质和建设水平，加快建成一支师德高尚、素质优良、技艺精湛、结构合理、专兼结合的高素质专业化的“双师型”教师队伍，为建设具有中国特色、世界水平的现代职业教育体系提供强有力的师资保障。

目前，我国共有 60 余所高校正在开展职教师资培养，但教师培养标准的缺失和培养课程资源的匮乏，制约了“双师型”教师培养质量的提高。为完善教师培养标准和课程体系，教育部、财政部在“职业院校教师素质提高计划”框架内专门设置了职教师资培养资源开发项目，中央财政划拨 1.5 亿元，系统开发用于本科专业职教师资培养标准、培养方案、核心课程和特色教材等系列资源。其中，包括 88 个专业项目，12 个资格考试制度开发等公共项目。该项目由 42 所开设职业技术师范专业的高等学校牵头，组织近千家科研院所、职业学校、行业企业共同研发，一大批专家学者、优秀校长、一线教师、企业工程技术人员均参与其中。

经过 3 年的努力，培养资源开发项目取得了丰硕成果。一是开发了中等职业学校 88 个专业（类）职教师资本科培养资源项目，内容包括专业教师标准、专业教师培养标准、评价方案，以及一系列专业课程大纲、主干课程教材与数字化资源；二是取得了 6 项公共基础研究成果，内容包括职教师资培养模式、国际职教师资培养、教育理论课程、质量保障体系、教学资源中心建设和学习平台开发等；三是完成了 18 个专业大类职教师资资格标准及认证考试标准开发。上述成果，共计 800 多本正式出版物。总体来说，培养资源开发项目实现了高效益：形成了一大批资源，填补了相关标准和资源的空白；凝聚了一支研发队伍，强化了教师培养的“校-企-校”协同；引领了一批高校的教学改革，带动了“双师型”教师的专业化培养。职教师资培养资源开发项目是支撑专业化培养的一项系统化、基础性工程，是加强职教教师培养培训一体化建设的关键环节，也是对职教师资培养培训基地教师专业化培养实践、教师教育研究能力的系统检阅。

自 2013 年项目立项开题以来，各项目承担单位、项目负责人及全体开发人员做了大量深入细致的工作，结合职教教师培养实践，研发出很多填补空白、体现科学性和前瞻性的成果，有力推进了“双师型”教师专门化培养向更深层次发展。同时，专家指导委员会的各位专家及项目管理办公室的各位同志，克服了许多困难，按照两部对项目开发工作的总体要求，为实施项目管理、研发、检查等投入了大量时间和心血，也为各个项目提供了专业的咨询和指导，有力地保障了项目实施和成果质量。在此，我们一并表示衷心的感谢。

教育部 财政部职业院校教师素质
提高计划成果系列丛书编写委员会

2016 年 3 月

前 言

本书是在“教育部、财政部职教师资培养资源开发项目(VTNE068)”的指导下,按药学本科专业职教师资培养标准要求进行开发的。本书在编写过程中广泛征求了药学本科院校、药学高职院校及制药企业专家等的意见,具有较强的理论性和实用性。

“药物化学理论与实践”是在药物化学理论的指导下,研究化学药物的化学性质、合成方法及药物与生物体间的相互作用规律的一门综合性学科。通过本课程的学习,使学生掌握药物的结构特征、理化性质、合成路线、构效关系、体内代谢、临床应用等方面的知识;为学生在药物的合成、调剂、制剂、分析检验、储存保管及临床使用等方面提供理论依据;为后续学习“药物制剂技术”“药物分析技术”等药学专业课程奠定基础。本书共16章,前3章为总论,后13章为各论。鉴于大部分学生毕业后从事药品生产工作,本书在各论部分设置了代表性药物的合成实验内容。

本书本着知识、能力、素质协调发展与综合提高的原则,按照“以德为范、理实并重、突出核心、贯穿三能”的“双师型”素质人才培养模式,遵循职业教育教学规律和人才成长规律,以培养高水平的药学专业职教师资队伍为目标,充分体现“理实并重”“理论够用、技能过硬”的人才培养理念,强调理论适用,突出实践环节、重在能力培养的教学特色,以提升职教师资培养的整体水平。

本书具有经典药物与新药相结合,药物的共性与个性相结合,表格、图形与文字相结合,理论与实践相结合的特点。从结构布局上,本书以学习目标为依据,在各论中介绍药物的结构特点、构效关系、作用机制等共性,以典型药物阐明其个性特点。每章后面附有知识要点、目标训练和能力训练,脉络清晰,重点难点分明,有利于教师教学及学生学习。

本书具体编写分工如下:哈尔滨商业大学张晓丹为系列教材总编,温州医科大学叶发青负责全书的统稿,执笔第一章,哈尔滨商业大学邢志华执笔第四章、第六章和第七章,哈尔滨商业大学阎新佳执笔第五章和第十五章,哈尔滨医科大学大庆分校廉明明执笔第十一章和第十二章,锦州医科大学蔡东执笔第二章和第三章,温州医科大学刘志国、梁广执笔第十三章和第十六章,武汉市第一医院刘剑敏执笔第八章和第十四章,温州医科大学郭平执笔每章的实验部分,黑龙江职业学院欧阳慧英执笔第九章和第十章。

由于编者水平有限,书中难免存在不足之处,敬请读者在使用过程中提出宝贵意见,以便再版时予以修改。

编 者

2017年11月2日

目 录

前言

第一章 药物化学与药物名称	1
第一节 药物化学概述	1
一、药物化学的研究内容与研究任务	1
二、药物化学的起源与发展	2
三、我国药物化学的发展现状	3
第二节 化学药物的名称	4
第二章 药物的理化性质、化学结构与药理活性	7
第一节 药物的理化性质与药理活性的关系	7
一、溶解度、分配系数对药效的影响	8
二、酸碱度、解离度对药效的影响	8
第二节 药物的化学结构与药理活性的关系	9
一、药物与受体的相互键合作用对药效的影响	9
二、药物结构中的官能团对药效的影响	11
三、药物立体结构对药效的影响	12
第三节 药物的化学结构修饰	15
一、药物的化学结构修饰对药效的影响	15
二、药物的化学结构修饰	18
第三章 药物的体内生物转化	23
第一节 药物代谢的酶	23
一、细胞色素 P450 酶系	23
二、还原酶(系)	24
三、过氧化物酶和其他单加氧酶	25
四、水解酶	26
第二节 第Ⅰ相生物转化	26
一、氧化代谢反应	26

二、还原代谢反应	30
三、水解代谢反应	31
第三节 第Ⅱ相生物转化	32
一、与葡萄糖醛酸结合	32
二、与硫酸结合	33
三、乙酰化结合	33
四、甲基化结合	34
五、与氨基酸结合	34
六、与谷胱甘肽结合	34
第四章 神经系统药物	36
第一节 麻醉药	36
一、局部麻醉药	36
二、全身麻醉药	39
第二节 镇静催眠药和抗癫痫药	41
一、镇静催眠药	41
二、抗癫痫药物	49
第三节 精神疾病治疗药	55
一、抗精神病药	56
二、抗抑郁药	64
三、抗焦虑药和抗躁狂药	70
第四节 镇痛药	71
一、镇痛药主要类型	71
二、阿片受体及阿片受体模型	78
三、新的镇痛靶点	79
第五节 苯妥英钠的合成	79
第五章 影响神经递质的药物	83
第一节 拟胆碱药和抗胆碱药	83
一、拟胆碱药	83
二、抗胆碱药	86
第二节 影响肾上腺素能神经系统药	90

一、肾上腺素受体激动剂·····	91	二、胆病辅助治疗药物·····	159
二、肾上腺素受体拮抗剂·····	95	第五节 利胆醇的合成·····	161
第三节 琥珀酸氯丙那林的合成·····	99	第十章 影响免疫系统的药物 ·····	163
第六章 心脏疾病药物 ·····	102	第一节 解热镇痛药·····	163
第一节 抗心律失常药·····	102	一、水杨酸类·····	163
一、钠通道阻滞剂·····	103	二、苯胺类·····	164
二、钾通道阻滞剂·····	106	三、吡唑酮类·····	165
第二节 强心药·····	107	第二节 非甾体类抗炎药·····	166
第三节 抗心绞痛药·····	110	一、吡唑酮类·····	166
一、NO 供体药物·····	111	二、邻氨基苯甲酸类·····	167
二、钾通道激活剂·····	113	三、芳基烷酸类·····	168
第四节 硝酸异山梨酯的合成·····	113	四、1,2-苯并噻嗪类·····	171
第七章 调血脂药和抗血栓药 ·····	116	五、其他选择性 COX-2 抑制剂·····	172
第一节 调血脂药·····	116	第三节 抗变态反应药·····	172
一、降胆固醇药·····	116	一、抗组胺药·····	172
二、降三酰甘油药·····	119	二、过敏反应介质阻释剂·····	175
第二节 抗血栓药·····	121	第十一章 合成抗菌药 ·····	177
第三节 阿司匹林的合成·····	124	第一节 磺胺类药物及抗菌增	
第八章 抗高血压药和利尿药 ·····	127	效剂·····	177
第一节 抗高血压药·····	127	第二节 喹诺酮类抗菌药物·····	181
一、肾素-血管紧张素系统抑制剂·····	128	第三节 抗结核药物·····	186
二、交感神经系统抑制剂·····	132	第四节 抗真菌药物·····	191
三、钙通道阻滞剂·····	139	第十二章 抗生素 ·····	196
四、血管扩张药·····	143	第一节 β -内酰胺类抗生素·····	196
第二节 利尿药·····	144	一、青霉素类·····	198
第三节 硝苯地平的合成·····	146	二、头孢菌素类·····	208
第九章 消化系统药物 ·····	149	三、非经典 β -内酰胺类抗生素及	
第一节 抗溃疡药·····	149	β -内酰胺酶抑制剂·····	216
一、 H_2 受体拮抗剂·····	149	第二节 四环素类抗生素·····	221
二、质子泵抑制剂·····	152	第三节 氨基糖苷类抗生素·····	225
第二节 促胃肠动力药·····	153	第四节 大环内酯类抗生素·····	227
第三节 止吐药·····	156	第五节 氯霉素类抗生素·····	230
一、 $5-HT_3$ 受体拮抗剂·····	156	第十三章 抗肿瘤药 ·····	234
二、 NK_1 受体拮抗剂·····	157	第一节 生物烷化剂·····	234
三、其他止吐药·····	158	一、氮芥类·····	235
第四节 肝胆疾病辅助治疗药物·····	159	二、乙撑亚胺类·····	239
一、肝病辅助治疗药物·····	159	三、磺酸酯类·····	240

四、亚硝基脲类·····	241	第十五章 激素类药物·····	270
五、金属铂配合物·····	243	第一节 甾体激素认知·····	270
第二节 抗代谢药物·····	245	第二节 肾上腺皮质激素类药·····	271
一、嘧啶类抗代谢药物·····	246	一、糖皮质激素类药物的结构修饰·····	272
二、嘌呤类抗代谢药物·····	249	二、典型药物·····	274
三、叶酸类抗代谢药物·····	250	三、构效关系·····	277
第三节 抗肿瘤抗生素·····	251	第三节 性激素类药·····	277
一、多肽类抗肿瘤抗生素·····	251	一、雄激素类药物·····	277
二、多蒽醌类抗肿瘤抗生素·····	252	二、雌激素类药物·····	279
第四节 抗肿瘤植物药有效成分		三、孕激素类药物·····	281
及其衍生物·····	254	第四节 胰岛素及口服降血糖药·····	283
一、喜树碱类·····	254	一、胰岛素·····	283
二、长春碱类·····	255	二、口服降糖药·····	284
三、紫杉醇类·····	257	第五节 氢化可的松琥珀酸钠的	
第五节 激酶抑制剂类抗肿瘤		合成·····	285
药物·····	258	第十六章 维生素·····	288
第十四章 抗病毒药物·····	261	第一节 脂溶性维生素·····	288
第一节 抗非逆转录病毒药·····	261	一、维生素 A·····	288
一、抑制病毒复制初始时期(吸附、		二、维生素 D·····	290
穿入)的药物·····	261	三、维生素 E·····	292
二、干扰病毒核酸复制的药物·····	262	四、维生素 K·····	295
第二节 抗逆转录病毒药·····	264	第二节 水溶性维生素·····	295
一、核苷类抗逆转录病毒药物·····	264	一、B 族维生素·····	296
二、非核苷类逆转录酶抑制剂·····	266	二、维生素 C·····	299
三、HIV 蛋白酶抑制剂·····	267	参考文献·····	302
四、其他·····	268		

第一章

药物化学与药物名称

【学习目标】

1. 掌握化学药物的3种常用名称、结构特征、理化性质及其代谢与合成。
2. 熟悉药物化学的研究内容与主要任务。

第一节 药物化学概述

药物是指用于预防、治疗、缓解、诊断疾病及有目的地调节机体生理功能、保持身体健康的物质。依据药物的来源,可将药物分为天然药物、化学药物和生物药物三大类。其中,化学组成和结构确切的药物称为化学药物,主要包括无机药物、化学合成药物和从天然药物中提取的有效成分或单体,以及通过发酵方法得到的抗生素或半合成抗生素。目前,化学药物已经成为临床上最常用和最重要的一类药物。

药物化学(medicinal chemistry)是利用化学的概念和方法来研究化学药物的化学性质、合成方法及药物与生物体相互作用规律的一门综合性学科。药物化学以有机化学和生物化学为基础,涉及生物学、医学和药学等多个学科的内容,是药学研究领域的一门重要学科。

一、药物化学的研究内容与研究任务

药物化学的研究内容包括化学药物的结构特点、理化性质、构效关系、体内代谢、作用机制及新药的发现和发展,其核心任务是研究和创制新药。

基于药物化学的研究对象和学科特点,其主要研究任务涵盖如下三方面:①为有效、合理利用现有化学药物提供理论基础。通过研究化学药物的化学结构、理化性质、体内代谢与药效之间的关系,阐明药物的化学稳定性和生物效应,不仅可以确保药物的质量,还为制剂剂型的选择、药物间的配伍禁忌、合理用药及新药开发过程中的药物结构改造奠定了基础。此外,药物代谢动力学、前体药物与软药的理论研究和实践,以受体作用模式为基础的计算机辅助药物设计等学科的快速发展,促使这一任务不断深化,也为近代分子药理学研究奠定了相应的化学基础。②为生产化学药物提供经济合理的方法和工艺。通过研究、优化药物合成路线和工艺条件,提高药物的合成和设计水平。通过采用合理的原料和试剂,在药物生产过程中引入新工艺、新技术、新方法和新试剂,提高产品的质量和产量,并有效降低生产成本,获得最高的经济利益,以满足广大人民群众医疗保健的需求。③为探索 and 开发新药提供快捷的途径和新颖的方法。新药开发的首要任务是发现先导化合物,先导化合物的发现有多种方法,其中从天然产物中获得先导化合物是一种主要途径。近年来,基于靶点的药物发现和基于药效团的药物发现等研究手

段获得了越来越多的成功,创制新药的研究已经构成药物化学的一个重要学科分支——药物设计学。随着我国新药研究开发战略的转变,这一新兴学科也日益受到人们的重视。此外,融合计算机技术的发展,开拓了药物设计学的新领域——计算机辅助药物设计学。通过多学科融合发展,有效利用和改进现有药物,最终创制出疗效好、不良反应小的新药。

二、药物化学的起源与发展

人类应用植物、动物和矿物等天然物质防治疾病的历史可以追溯到数千年前。但是药物化学作为一门学科开始于19世纪,当时统称为药理学,涵盖了现今的天然药物化学、药物化学、药理学和药剂学的学科内容。随着人类社会的进步和自然科学的发展,上述内容逐渐从药理学中独立出来,药物化学成为一门独立、有特定研究范围的学科。

药物研究与开发的历史,是由粗到精、由盲目到自觉、由经验性试验到科学合理设计的发展过程。药物化学学科的发展过程,大致可以分为三个阶段:发现阶段、发展阶段和设计阶段。

1. 发现阶段 19世纪初期至中期,化学学科已有相当的基础,当时人们已经可以利用化学方法提取天然产物中的有效成分。例如,从南美植物古柯叶中提取分离出具有麻醉作用的可卡因,从未成熟的罂粟果实中提取分离出具有镇痛作用的吗啡,从金鸡纳树皮中提取分离出具有抗疟疾作用的奎宁,从莨菪中中提取分离出具有解痉作用的阿托品等,这些活性成分的确定证实了天然药物中所含的化学物质是其产生治疗作用的物质基础。随着化学工业的发展,人们开始从有机化合物中筛选出具有药理活性的化学物质,并应用于临床。例如,三氯甲烷(氯仿)和乙醚作为全身麻醉药,水合氯醛作为催眠镇静药,苯酚作为消毒防腐药。1899年,阿司匹林作为解热镇痛药应用于临床,标志着人们可以利用化学方法来开发新药。至此,药物化学作为一门学科开始形成。

2. 发展阶段 发展阶段大致在20世纪30~60年代,这一阶段合成药物发展迅速,如内源性活性物质的分离、测定、活性确定及酶抑制剂的联合应用等,这一时期也是化学药物发展的黄金时期。

20世纪30年代,发现含有磺酰胺基的一种偶氮染料“百浪多息”对链球菌和葡萄球菌有很好的抑制作用,药理实验进一步证实了它对细菌感染性疾病的疗效,并陆续合成了许多磺胺类药物,开启了现代化学治疗的新纪元。20世纪40年代,青霉素的疗效得到肯定,各种抗生素陆续被发现并被化学合成,化学治疗的范围得以进一步扩大。

1940年,随着代谢拮抗理论的建立,人们不仅阐明了抗菌药物的作用机制,发现了许多新的抗菌、抗病毒、抗肿瘤和抗寄生虫药物,还为更多新药的发现开拓了新途径。药物结构与生物活性关系的研究也随之展开,为创制新药和先导化合物的发现提供了重要依据,药物化学也逐渐发展成为一门独立的学科。

20世纪50年代以后,在生物学和医学快速发展的大背景下,药物在体内的作用机制和代谢变化逐步得到阐明,导致人们可以利用生理生化知识,针对病因寻找新药,改

变了过去单纯依赖药物的显效基团或基本结构寻找新药的方法。例如,利用前药和潜效的理论提高药物的选择性并降低药物的毒性。1952年发现的治疗精神分裂症的氯丙嗪,加速了单胺氧化酶抑制剂的发现,使精神疾病的治疗取得了突破性进展。1962年普萘洛尔的发现,为 β -受体阻滞剂用于心血管疾病的治疗开拓了新途径。在此阶段,人们已经从分子水平上认识到酶、受体和离子通道对生命活动的重要调节作用,为药物的设计奠定了良好的基础。

3. 设计阶段 设计阶段始于20世纪60年代。在这一阶段,一些全新结构类型的药物先后上市,如抗恶性肿瘤的喜树碱、紫杉醇及抗疟药物青蒿素等,使从天然药物中寻找新药成为热点。此外,人们对蛋白质、受体、酶等概念有了进一步的认识,以此作为药物的作用靶点来进行新药设计,陆续开发了多个受体激动剂和拮抗剂、酶抑制剂、离子通道调节剂类药物。

与此同时,欧洲发生了“反应停”事件,造成千百个严重畸形儿的出生,震惊了世界。为了提高药物的安全性,各国卫生部门制定法规,规定对新药进行致畸、致突变和致癌性试验,一定程度上增加了新药研制的周期和经费。在新药的创制过程中,为了减少盲目性、随机性,提高准确度和成功率,客观上要求改进研究方法,将药物的研究方法建立在科学合理的基础上,即药物设计。

近年来,生命科学和计算机科学的迅猛发展,有力地促进了药物化学的发展。新药的研究出现了新方法和新技术,如组合化学、高通量筛选技术、分子克隆、基因工程、细胞工程和计算机辅助药物设计技术等,这些新技术的应用,大大加快了寻找新药的步伐,缩短了新药发现的时间,极大地提高了新药研发的成功率。

三、我国药物化学的发展现状

新中国成立以来,我国制药工业的发展经历了从无到有、从小到大的过程。如今,制药工业有了长足的发展,已经成为国民经济的一个重要组成部分。目前,我国具有一定规模的化学制药企业近4000家,医药工业总产值由1978年的64亿元增加到2013年的5931亿元,增幅近93倍。至2015年,我国医药工业总产值已达2.8万亿元,建立了比较完整的药品生产和研究体系。现在我国已能生产24大类化学原料药近1500种,年产量近600万t,成为世界第一大原料药生产国,能生产片剂、注射剂和输液等34个剂型、4000多个品种的各类化学药品制剂。一些重要的品种如维生素C、青霉素等占世界原料药市场的60%以上。

随着我国国民经济的发展,对新药研究的投入也逐年增大,现已初步形成新药研究开发体系。长期以来,我国新药开发走的是一条以仿制为主的道路,已经形成了强大的仿制能力。自1993年开始实施药品专利保护以来,药品生产从仿制开始走向创新,制药工业的发展进入了一个新的历史时期,即实施非专利药的开发和自主研发并举,并逐步向发展创新药物过渡。

随着我国国力的不断增强和科技的快速发展,我国医药科技产业的创新体制逐步趋于完善,人才队伍得以聚集,产业规模获得提升。截至“十二五”末,我国已有90个品

种获得新药证书，155 个品种提交新药注册申请，数十个品种处于临床末期研究阶段，新药研发的创新性和质量明显提升，接近国际先进水平。未来，我国药物化学事业必将会取得更辉煌的成绩，国际市场上也将出现更多我国自主知识产权的化学药物。

第二节 化学药物的名称

化学药物通常有 3 种名称：国际非专有名(international non-proprietary name, INN, 又称通用名)、化学名(chemical name)和商品名(trade name)。通用名由国家或国际命名委员会命名，化学名由国际纯粹和应用化学联合会(International Union of Pure and Applied Chemistry, IUPAC)命名，而商品名则由新药开发者在申报时选定。通用名和化学名主要针对原料药，也是上市药品主要成分的名称；商品名是指被批准上市后的药品名称，常用于医生的处方中，临床医生和医师都比较熟悉。

国际非专有名即通用名，在世界范围内使用不受限制，不能取得专利和行政保护，是文献、教材及药品说明书中标明有效成分的名称。1997 年，由中华人民共和国卫生部药典委员会编写的《中国药品通用名称》(CADN)是中国药品命名的依据。该书收载的药品共有 7500 余个，其中药物的中文译名以英文名称音译为主，意译、音译合译或其他译名，尽量与英文名称对应。

INN 原则上只是指活性酸基或活性碱基部分，同一活性物质的不同盐或酯的名称，只是非活性部分的名称不同。在 INN 中，相似或同类的药物都有共同的词干、词头或词尾，表 1-1 中列举了一些常用的词干，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 1-1 INN 使用的部分词干的中文译名表

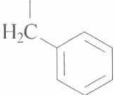
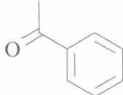
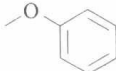
词干		药物		药物类型
英文	中文	INN	通用名	
-adol	多	acetylmethadol	醋美沙多	止痛药
-fenone	非农	alprafenone	阿普非农	抗心律失常药
-azocine	佐辛	anazocine	阿那佐辛	镇痛药
-bufen	布芬	fenbufen	芬布芬	消炎镇痛药
-caine	卡因	clibucaine	氯丁卡因	局部麻醉药
-cillin	西林	amoxicillin	阿莫西林	抗生素类药
-dopa	多巴	levodopa	左旋多巴	抗震颤麻痹药
-exine	克新	adamexine	金刚克新	祛痰药
-glitazone	格列酮	troglitazone	曲格列酮	降血糖药
-mycin	霉素	telithromycin	泰利霉素	抗生素

续表

词干		药物		药物类型
英文	中文	INN	通用名	
-olol	洛尔	propranolol	普萘洛尔	β-肾上腺素受体拮抗剂
-oxacin	沙星	norfloxacin	诺氟沙星	合成抗菌药
-profen	洛芬	ibuprofen	布洛芬	消炎镇痛药
-sartan	沙坦	losartan	氯沙坦	ACEⅡ受体拮抗剂
-tidine	替丁	cimetidine	西咪替丁	H ₂ -组胺受体拮抗剂
-vastatin	伐他汀	lovastatin	洛伐他汀	调血脂药

药物的化学名反映药物的本质，具有规律性、系统性和准确性，不会发生混淆。药物的化学名是根据药物的化学结构进行命名的，英文化学名是国际通用的名称，以药物的化学结构为基本点，适用于结构确定的药物。英文化学名所采用的系统命名以美国化学文摘为依据。中文化学名以《中华人民共和国药典》收录的药物化学名为依据。化学名具体命名方法是以母体名称作为主体名，再连上官能团和取代基的名称，并按规定顺序注明取代基或功能团的序号，如有立体化学的化合物须注明。取代基排列先后次序问题常常被人们忽略，英文化学名取代基次序是按英文字母的顺序排列的，而中文化学名的取代基次序是按照立体化学次序规则进行命名的，小的原子或基团在前，大的在后，见表 1-2。

表 1-2 次序规则表

次序	基团	化学结构	次序	基团	化学结构
1	氢	—H	11	叔丁基	—C(CH ₃) ₃
2	甲基	—CH ₃	12	乙炔基	—C≡CH
3	乙基	—CH ₂ CH ₃	13	苯基	
4	异丁基	—CH ₂ CH(CH ₃) ₂	14	甲酰基	—CHO
5	烯丙基	—CH ₂ CH=CH ₂	15	乙酰基	—COCH ₃
6	苯甲基(苄基)		16	苯甲酰基	
7	异丙基	—CH(CH ₃) ₂	17	羧基	—COOH
8	乙烯基	—CH=CH ₂	18	氨基	—NH ₂
9	仲丁基	—CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	19	羟基	—OH
10	环己基		20	苯氧基	

药物的商品名是制药企业为保护自己开发产品的生产权或市场占领权，经过注册批

准后成为该药品的专用商品名称，该名称受行政和法律保护，又称专利名。商品名通常包括药物的主要活性成分、其他成分和辅料等内容。含有同一种活性成分只有一个通用名和化学名，但由于辅料剂量和剂型的不同，可以有多个不同的商品名在市场销售。例如，在我国，阿莫西林有 9 种口服制剂和 1 种注射剂，口服制剂共有商品名 53 个，注射剂商品名则有 11 个。商品名是各国都认可的上市药物名称，医药工作者都应牢记药品的商品名，否则难以进行本职工作。

【知识要点】

1. 药物与药物化学的定义。
2. 药物命名。

【目标训练】

1. 简述药物化学的研究对象和研究任务。
2. 药物的命名有几种形式？简述它们之间的区别和联系。

【能力训练】

查看达克宁药品说明书，区分通用名、化学名及商品名。

(叶发青)

第二章

药物的理化性质、化学结构与药理活性

【学习目标】

1. 掌握溶解度、分配系数、酸碱性、解离度等理化性质对药理活性的影响。
2. 熟悉药物的键合特性、官能团、立体结构等对药理活性的影响。
3. 了解结构特异性药物和结构非特异性药物的概念，了解药物作用的体内靶点及药物产生效应的体内过程。

药物从给药到产生药效是一个非常复杂的过程，包括吸收、分布、代谢、组织结合及在作用部位产生相互作用、引发生物活性等，可分为药剂相(pharmaceutical phase)、药动相(pharmacokinetic phase)和药效相(pharmacodynamic phase)三个阶段(图 2-1)。在这一过程中影响药物产生药效的主要因素有两个方面：药物到达作用部位的浓度及药物与受体的相互作用。这两个影响因素都与药物的化学结构有密切关系，是药物的化学结构与生物活性间的关系——构效关系(structure-activity relationship, SAR)研究的主要内容。由于药剂相不属于药物化学讨论的范畴，因此本章重点探讨药动相和药效相对药物疗效的影响。

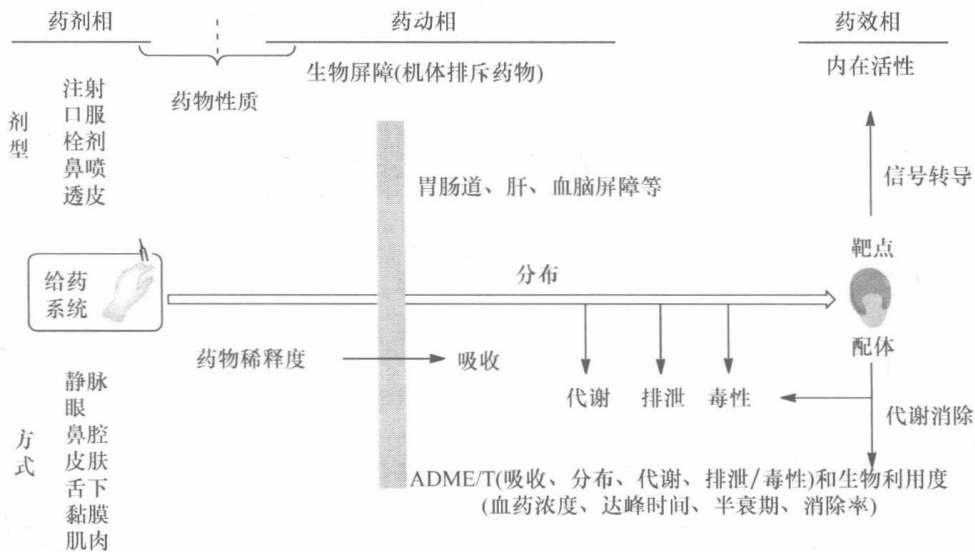


图 2-1 药物在体内的三个阶段

第一节 药物的理化性质与药理活性的关系

药物动力相包括药物的吸收(absorption)、分布(distribution)、代谢(metabolism)和消除(elimination)，而这一系列过程与药物的理化性质有关。

药物分布到作用部位并达到有效浓度是药物与受体结合的基本条件，但能和受体结