

普通高等教育“十三五”规划教材
全国高等医药院校规划教材

供高专高职药学及相关专业用

药物化学

(第2版)

孟繁浩 主编

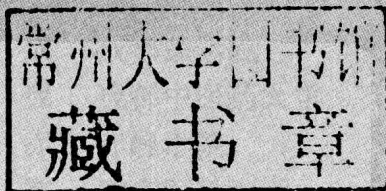
清华大学出版社

普通高等教育“十三五”规划教材
全国高等医药院校规划教材

药物化学

(第2版)

孟繁浩 主编



清华大学出版社
北京

内 容 简 介

本教材根据教育部制定的高等教育药学专业专科培养目标,在内容和编写等方面坚持“实用为主,够用为度”的原则,在章节安排上与国内现行的执业药师制度接轨,突出针对性、新颖性、特色性和实用性。在本教材编写过程中,力求取材适当,循序渐进,密切联系生产实际。本教材每章的开篇有“学习要求”,列出了该章中需要学生掌握、熟悉和了解的内容,每章后列有“学习重点”,对该章的重点内容及要求进行了小结,以方便学生自学。全书共计 23 章。本教材供高等院校药学专业专科学使用,也可供相关专业教师、科研人员参考。

版权所有,侵权必究。侵权举报电话:010-62782989 13701121933

图书在版编目(CIP)数据

药物化学/孟繁浩主编. —2 版. —北京:清华大学出版社,2016
(普通高等教育“十三五”规划教材·全国高等医药院校规划教材)
ISBN 978-7-302-45038-2

I. ①药… II. ①孟… III. ①药物化学—高等学校—教材 IV. ①R914

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 218527 号

责任编辑:罗 健 王 华

责任设计:戴国印

责任校对:赵丽敏

责任印制:刘海龙

出版发行:清华大学出版社

网 址: <http://www.tup.com.cn>, <http://www.wqbook.com>

地 址:北京清华大学学研大厦 A 座 邮 编:100084

社总机:010-62770175 邮 购:010-62786544

投稿与读者服务:010-62776969, c-service@tup.tsinghua.edu.cn

质量反馈:010-62772015, zhiliang@tup.tsinghua.edu.cn

印 装 者:北京密云胶印厂

经 销:全国新华书店

开 本:185mm×260mm 印 张:13.75 字 数:351 千字

版 次:2011 年 9 月第 1 版 2016 年 10 月第 2 版 印 次:2016 年 10 月第 1 次印刷

印 数:1~2500

定 价:39.80 元

产品编号:066649-01

全国高等医药院校药学类及相关 专业规划教材建设成员单位

(按拼音排序)

安徽省立医院	哈尔滨商业大学
安徽医科大学	哈尔滨医科大学
安徽医学高等专科学校	海南医学院
北华大学	河北医科大学
北京大学	黑龙江中医药大学
北京理工大学	湖北中医药大学
北京天坛医院	湖南中医药大学
滨州医学院	华南理工大学
长春职业技术学院	怀化医学高等专科学校
长治医学院	吉林大学
成都医学院	吉林医药学院
成都中医药大学	佳木斯大学
赤峰学院	江苏联合职业技术学院
重庆医科大学	九江学院
重庆医药高等专科学校	兰州大学
大连大学	辽宁大学
大连医科大学	辽宁卫生职业技术学院
第二军医大学	锦州医科大学
第三军医大学	辽宁中医药大学职业及技术学院
福建省漳州卫生职业学院	牡丹江医学院
福建医科大学	南昌大学
复旦大学	南方医科大学
广东药科大学	南京医科大学
广东医科大学	南京中医药大学
广西医科大学	内蒙古医科大学
贵阳中医药大学	宁夏医科大学
桂林医学院	齐齐哈尔医学院

青岛市市立医院
青海卫生职业技术学院
青海大学医学院
山东大学
山东药品食品职业学院
山东中医药高等专科学校
山西医科大学
陕西中医学院
上海交通大学
沈阳药科大学
沈阳医学院
首都医科大学
四川大学
苏州大学
泰山医学院
天津生物工程职业技术学院
天津医科大学
天津医学高等专科学校
天津中医药大学

潍坊医学院
温州医科大学
无锡卫生高等职业技术学校
武汉大学
武汉理工大学
武汉生物工程学院
西安交通大学
西南大学
厦门大学
厦门医学高等专科学校
新疆医科大学
徐州医科大学
烟台大学
郑州大学
中国药科大学
中国医科大学
中南大学
中山大学

编委会名单

- 主 编** 孟繁浩
- 副主编** 杨 慧 柯贤炳 赵春深 王知斌
- 编 委** (按姓氏拼音排序)
- 艾丽娜 (青海卫生职业技术学院)
- 汲 霞 (齐鲁医药学院)
- 柯贤炳 (武汉生物工程学院)
- 孔晓龙 (广西医科大学)
- 李文红 (河北工业职业技术学院)
- 廖洪利 (成都医学院)
- 孟繁浩 (中国医科大学)
- 王知斌 (黑龙江中医药大学)
- 温新民 (济宁医学院)
- 杨 慧 (内蒙古医科大学)
- 尤彩芬 (苏州卫生职业技术学院)
- 张廷剑 (中国医科大学)
- 赵春深 (贵州大学)
- 钟 霞 (海南医学院)

前 言

PREFACE

高等医药教育担负着培养医药人才和促进生产力发展的艰巨任务和重要责任。本教材是在第1版《药物化学》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高职高专药学专业人才培养的目的与需求,同时参考2015年版《中华人民共和国药典》和新版执业药师考试的相关要求,从实际出发,以培养实用型药学人才为目的,重点提高学生分析问题和解决问题的能力,以更好地实现高职高专高等教育的培养目标。

该教材主要供药学、药物制剂、临床药学、中药学、制药工程、医药营销等药学类专业高职高专学生教学使用,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书。

本教材根据教育部制定的高等教育药学专业高职高专培养目标,在内容、章节组织和编写等方面紧扣高职高专药学专业培养目标,坚持“三基”“五性”原则,在章节安排上与国内现行的执业药师制度接轨,突出针对性、新颖性、特色性和实用性。在编写过程中,力求取材适当,循序渐进,密切联系生产实际。全书按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,讨论了药物的结构和性质、药物与机体的相互作用、药物作用的分子机制、药物在体内的代谢过程、药物的毒性和副作用、药物的合成路线等,简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,论述了各类药物的发展,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最新成果。

中国医科大学和清华大学出版社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。限于编者的水平和经验,书中难免存在疏漏和错误,恳请广大读者和同仁提出宝贵意见。

中国医科大学 孟繁浩

2016年5月于沈阳

目 录

CONTENTS

第 1 章 绪论	1	第 6 章 镇痛药	43
第 1 节 药物化学的研究内容和任务	1	第 1 节 吗啡生物碱及其衍生物	43
第 2 节 药物化学的近代发展	2	第 2 节 合成镇痛药	45
第 3 节 药品的质量和生产质量管理规范	4	第 3 节 镇痛药构效关系与受体模型	48
第 4 节 药物的名称	5	第 7 章 麻醉药	50
第 2 章 药物的化学结构与生物活性	7	第 1 节 全身麻醉药	50
第 1 节 药物的化学结构与药效	7	第 2 节 局部麻醉药	52
第 2 节 药物的化学结构与体内生物转化	13	第 8 章 拟胆碱药和抗胆碱药	56
第 3 节 药物的化学结构修饰和改造	18	第 1 节 拟胆碱药	57
第 3 章 镇静催眠药和抗癫痫药	22	第 2 节 抗胆碱药	59
第 1 节 镇静催眠药	22	第 9 章 拟肾上腺素药和抗肾上腺素药	63
第 2 节 抗癫痫药	26	第 1 节 拟肾上腺素药	64
第 4 章 抗精神失常药	30	第 2 节 抗肾上腺素药	70
第 1 节 抗精神病药	30	第 10 章 抗心律失常药、抗心绞痛药和抗心力衰竭药	75
第 2 节 抗抑郁药	35	第 1 节 抗心律失常药	75
第 5 章 中枢兴奋药和改善脑功能的药物	38	第 2 节 抗心绞痛药	78
第 1 节 中枢兴奋药	38	第 3 节 抗心力衰竭药	80
第 2 节 改善脑功能的药物	40	第 11 章 抗高血压药和利尿药	83
		第 1 节 抗高血压药	83
		第 2 节 利尿药	92

第 12 章	调血脂药和抗动脉粥样硬化药 96
第 1 节	羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂 96
第 2 节	苯氧乙酸类 98
第 3 节	其他药物 100

第 13 章	呼吸系统药物 101
第 1 节	平喘药 101
第 2 节	镇咳药 106
第 3 节	祛痰药 108

第 14 章	抗溃疡药、胃动力药和止吐药 111
第 1 节	抗溃疡药 111
第 2 节	胃动力药 115
第 3 节	止吐药 117

第 15 章	非甾体抗炎药 119
第 1 节	解热镇痛药 120
第 2 节	非甾体抗炎药 123
第 3 节	抗痛风药 129

第 16 章	抗变态反应药 132
第 1 节	组胺 H ₁ 受体拮抗药 132
第 2 节	其他抗变态反应药 136

第 17 章	抗生素和合成抗菌药 138
第 1 节	抗生素 138
第 2 节	合成抗菌药 149
第 3 节	其他抗感染药 153

第 18 章	抗结核药、抗真菌药和抗病毒药 155
第 1 节	抗结核药 155

第 2 节	抗真菌药 158
第 3 节	抗病毒药 160

第 19 章	抗寄生虫病药 165
第 1 节	抗疟药 165
第 2 节	驱肠虫药 168
第 3 节	抗血吸虫病药 169
第 4 节	抗丝虫病药 170

第 20 章	抗肿瘤药 171
第 1 节	烷化剂 171
第 2 节	抗代谢药 175
第 3 节	抗肿瘤天然药物及其半合成衍生物 178
第 4 节	其他抗肿瘤药 181

第 21 章	甾体激素类药物 183
第 1 节	雌激素 184
第 2 节	雄性激素及蛋白同化激素 187
第 3 节	孕激素 190
第 4 节	肾上腺皮质激素 192

第 22 章	胰岛素及口服降血糖药 195
第 1 节	胰岛素 195
第 2 节	口服降血糖药 196

第 23 章	维生素 201
第 1 节	脂溶性维生素 201
第 2 节	水溶性维生素 206

参考文献	209
-------------------	-----

第1章

绪论

学习要求

1. 掌握药物化学研究的内容和任务。
2. 熟悉药品的质量和生产质量管理规范以及药物的命名方法和命名原则。
3. 了解药物化学的发展过程。

第1节 药物化学的研究内容和任务

药物是指用于预防、治疗、诊断疾病，或具有某种调节功能的特殊化学物质。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（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等。

药物化学（medicinal chemistry）是建立在化学和生命科学学科基础上，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、阐明药物的化学性质、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〔构效关系（structure activity relationship, SAR）〕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成就又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。

药物化学的研究内容主要是分子之间的相互作用及其所引起的生物效应。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），并对其进行结构优化和改造；研究药物的合成、工艺及稳定性；研究药物与生物机体大分子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；研究化学药物的构效关系；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 drug design, CADD）等。

随着社会生产力的进一步发展，一方面人类对药物提出了更高的要求，另一方面，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 immune

deficiency 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) 和甲型 H1N1 流感等的出现, 人们迫切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。药物化学在小分子药物研究与开发中起到了极其重要的作用。一般而言, 一个新药从最初设想到上市, 需要 12~15 年的时间, 所需费用高达 8 亿~12 亿美元。

第 2 节 药物化学的近代发展

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。人类探索自然、认识自然, 永无止境。在古代, 神农尝百草, 日遇七十二毒, 得茶而解之; 人们品尝存在于生活环境中的植物, 其中令人产生舒适感的植物或者有明确治疗效果的植物就被作为药物使用; 而产生毒性作用的植物则被用来打猎、战争或其他特别用途。经过反复的实践, 相应的作用就得到肯定, 而相应的物质就成了以后人们用来解除某种痛苦的药物。

1803 年, F. Sertürner (1783—1841) 尝试从阿片中提取出主要成分, 并命名为吗啡 (morphine)。1925 年, Robert Robinson 确定了吗啡的结构式; 1826 年, 默克公司将吗啡作为药物开始商业化生产; 1952 年, 人们才成功地合成了吗啡。此后, 药物化学家们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、各具特色的类似物 (如哌替啶等)。F. Sertürner 对阿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, 随后一个接着一个生物碱被分离出来 (表 1-1)。这些活性成分的分离和鉴定, 说明天然产物中所含的某些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, 而且也为现代药物化学的发展建立了良好的开端。

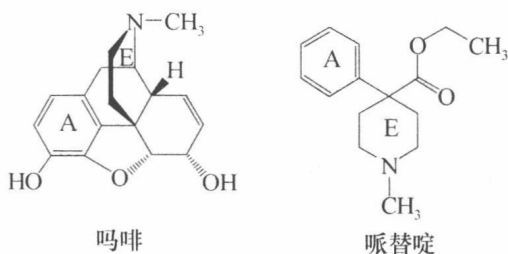


表 1-1 生物碱的发现与分离

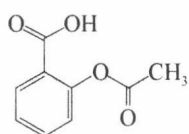
年 份	名 称	作 用
1803	吗啡 (morphine)	镇痛
1817	那可汀 (narcotine)	镇咳
1817	吐根碱 (emetine)	止吐; 治疗阿米巴痢疾
1818	土的宁 (马钱子碱, strychnine)	兴奋中枢神经
1818	藜芦碱 (西伐丁, cevadine)	降血压
1819	秋水仙碱 (colchicine)	痛风
1820	咖啡因 (caffeine)	兴奋中枢神经
1820	奎宁 (quinine)	疟疾
1827	毒芹碱 (coniine)	杀虫
1828	尼古丁 (烟碱, nicotine)	杀虫
1831	乌头碱 (aconitine)	强心
1832	可待因 (codeine)	镇咳

续表

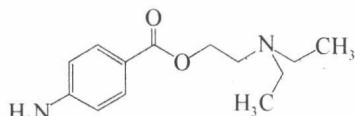
年 份	名 称	作 用
1833	阿托品 (atropine)	解痉
1833	蒂巴因 (thebaine)	镇痛
1842	可可碱 (theobromine)	兴奋中枢神经
1848	罂粟碱 (papaverine)	扩张血管
1851	胆碱 (choline)	神经递质
1860	可卡因 (cocaine)	麻醉
1870	毒蕈碱 (muscarine)	兴奋神经

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作药物的活性物质,并且相应的研究工作十分有效。1832年,Charles Gergardt将水杨酸与另一种化学品混合得到了一个新的化合物,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,Felix Hoffmann在试图寻找某种药物来减轻他父亲的关节疼痛的过程中,对Charles Gergardt的试验进行了重复,结果发现了乙酰水杨酸(阿司匹林);1899年,阿司匹林作为解热镇痛药上市,1915年,阿司匹林片剂已经作为非处方药销售,并且阿司匹林的新用途还在不断地被发现,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改造而得到的药物。阿司匹林的成功上市,标志着药物化学的研究由原来的天然产物提取分离,又增加了新的研究内容——半合成研究,现代药物化学从此得到了迅速的发展。

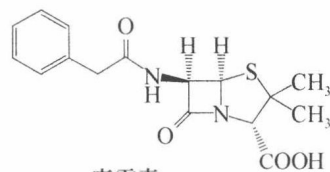
继阿司匹林之后,特别是在20世纪二三十年代,涌现出了多种药物,如麻醉药、镇静药、镇痛药、非甾体抗炎药。这些药物实际上都与人们的主观感觉有关,以人类本身的体验作为药效的根据。在此期间,构效关系研究也开始在药物化学中起步,人们开始探索药物的药效基团(pharmacophore),并对复杂的天然产物进行结构改造和修饰,以寻找结构简化的类似物。如普鲁卡因是对可卡因结构改造而成功得到的局部麻醉药,这种研究模式至今仍是一种有效的研究手段。



阿司匹林



普鲁卡因



青霉素

微生物学的发展也进一步推动了药物化学的发展。1928年,Alexander Fleming在实验中偶然发现了人类第一个抗生素——青霉素。青霉素的发现开辟了抗生素药物的新纪元,在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抗生素,同时开展了半合成抗生素的研究;随着四环素、链霉素、氯霉素、红霉素等类型抗生素的相继问世,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,是药物化学对人类的重要贡献之一。抗生素和半合成抗生素目前已成为临床应用的主要抗感染药物。

在药物研究与开发的方法上,试验模型逐步从人类本身转到动物及动物的器官上;特别是从1890年以后,随着磺胺类药物的出现,生物活性的研究进入了细胞水平;逐步形成了一套完整的新药研究系统,从而使药物安全性与有效性得到保障。磺胺类药物的发现,为细菌感染性疾病的治疗提供了很好的药物,同时也为化学治疗药物的发展奠定了牢固的基础。在磺胺类药物研究与开发中,归纳出了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,这些基本原理至今还在实践中广泛应用。

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在体内扮演着重要角色,对调节体内机能和维持生命起到非常重要的作用。20世纪30年代,内源性活性物质的研究取得了突破性进展,如利用性器官和孕妇尿作为原料提取制得甾体激素;50年代发现皮质激素具有广泛的抗炎免疫抑制作用;60年代发现甾体口服避孕药;80年代后期发现一氧化氮在体内有重要作用,并在此基础上开展了对一氧化氮供体和一氧化氮合成酶抑制剂的研究。

20世纪60年代,细胞及分子生物学研究取得重要进展,以酶或受体为靶标而设计的一系列新型药物研究成功,如 β -受体阻断药盐酸普萘洛尔于1964年上市,钙通道阻滞药硝苯地平于1979年上市,血管紧张素转换酶抑制药卡托普利于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,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,这给新药设计提供了更多的作用靶点;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。与此同时,新药的设计和研究,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。

我国的药物化学基础薄弱,基本上是从头开始,逐步发展壮大。1949年新中国成立后,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几千家,可以生产化学原料药近1500种,总产量40多万吨,已成为世界药品生产大国之一。

我国初期的药物研究与开发战略是创仿结合、仿制为主。实践证明,这是一条正确的道路。我国因而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的前列。20世纪90年代初期,我国实施了药品专利法和药品行政保护。经过几十年的发展,我国药品研究与开发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。

第3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,药物质量的优劣直接影响人们的身体健康和生命安全,“安全有效、质量可控”是药品研究、生产必须遵循的原则。特别是在药物的研究与开发阶段,需要对其质量进行系统、深入的研究,制订出科学、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,保证在有效期内安全有效。

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,具有法律约束力。因此,药典在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。此外,《国家食品药品监督管理局药品标准》和卫生部《药品卫生标准》等均是具有法律效力的药品标准。未列入国家药典的药品,按国家有关药品标准执行。

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,主要依据除了药品本身外,还要考虑药品的来源、工艺以及生产和储运

过程中的各个环节等。

含量分析：药物有效成分的含量是反映药物质量的重要标志，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贮存过程中引入或产生的药物以外的物质，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及其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，允许存在少量的杂质。

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在于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。

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，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。但是，仅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变化都可能会影响到药物在体内的吸收、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。

目前，各国对药品的生产过程一般都有严格的控制。中国药品生产需要符合《药品生产质量管理规范》(Good Manufacturing Practice, GMP)，GMP对各类药物的各个生产环节进行了明确、详细的规定。

药物的安全评估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指在实验室条件下进行的各种毒性试验，其中包括急性毒性试验、长期毒性试验、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。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起着举足轻重的作用。药品的非临床安全评估需要严格遵循药物非临床研究质量管理规范(Good Laboratory Practice, GLP)进行。

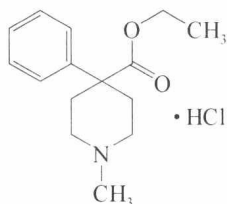
临床安全评估通常分为I、II、III和IV期，需要严格遵循药物临床研究质量管理规范(Good Clinical Practice, GCP)进行。新药临床安全性评价贯穿临床试验各个阶段，在临床试验期间出现的不良事件，不管是否与试验用药有关，研究者均应在原始记录中记录该不良事件，并转抄至病例报告中。如果怀疑与药物有关(药物不良反应)，必须迅速向药品监督管理部门报告。

对于已经上市的药物，如果发现问题也有可能采取暂停销售、召回或者取消上市。医药企业应该具有对其产品负责的意识，并以此建立企业的信誉。默沙东公司自主召回“万络(罗非昔布)”就是一个例子。万络于1999年获得美国食品和药品管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准，作为缓解骨关节炎疼痛和炎症以及成人痛经而上市。2000年6月默沙东公司的一项安全研究报告中称，与萘普生相比，“万络”有递增严重心血管疾病的风险，主要包括心脏病发作和卒中。2002年4月在“万络”药品使用说明书上增加了心血管意外风险的信息。2004年9月默沙东公司权衡利弊，最终做出了召回“万络”的决定。

第4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。

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和应用化学联合会 (International Union of Pure and Applied Chemistry, 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, 其他部分均将其看成是取代基。如镇痛药盐酸哌替啶 (pethidine hydrochloride) 的英文化学名为 1-methyl-4-phenyl-4-piperidine-carboxylic acid ethyl ester hydrochloride, 中文化学名为 1-甲基-4-苯基-4-哌啶甲酸乙酯盐酸盐。



通用名: 也称为国际非专利药品名称 (International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances, INN), 是世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 推荐使用的名称。一个药物只有一个药品通用名, 不受专利和行政保护, 是所有文献、资料、教材以及药品使用说明中标明的有效成分的名称, 药品通用名也是药典中使用的名称。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》是中国药品通用名称 (Chinese Approved Drug Names, CADN) 命名的依据, 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、意译或两者相结合, 以音译为主。如盐酸哌替啶 (pethidine hydrochloride) 就是通用名。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, 这种命名方法给医学或药学工作者记忆及使用带来了方便。

商品名: 药品作为特殊商品, 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; 药品的商品名是制药企业为保护自己所开发产品的生产权和市场占有权而使用的名称, 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可能以不同的商品名销售, 即使在同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。

学习重点

药物化学是建立在化学、生命科学学科基础上, 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、药物的构效关系以及发现与开发新药等多方面的综合性学科, 是药学专业的专业课程。

化学药物是具有确切化学结构的药物, 是药物化学研究的主要对象。“安全有效、质量可控”是药品研究、生产必须遵循的原则。大部分药物都至少有化学名、通用名和商品名, 通用名也称为国际非专利药品名称, 一个药物只有一个通用名, 不受专利和行政保护。

第2章

药物的化学结构与生物活性

学习要求

1. 掌握药物的理化性质、键合特性、立体结构及官能团对药效的影响；掌握电子等排原理、前药原理和软药原理。
2. 熟悉药物的化学结构与体内生物转化的关系；熟悉药物化学结构修饰的方法。
3. 了解药物在体内的作用过程。

药物分子在体内的作用过程通常分成三个时相，即药剂相（pharmaceutical phase）、药代动力相（pharmacokinetic phase）和药效相（pharmacodynamic phase）。药剂相是药物在体内作用的初始过程，决定用药的效率。药代动力相可分为吸收、分布、生物转化和排泄四个阶段，构成了机体在时间和空间上对药物的作用和处置。药效相是药物在作用部位与受体发生相互作用，通过刺激或放大作用、级联反应或直接引发生物体的物理或化学变化，导致宏观上可以观测到的药效或毒性效应。当药物与疾病相关的靶标发生作用，产生所希望的药效，获得治疗效果；如与正常组织作用，则产生不希望的不良反应，即毒性。

影响这三个时相最根本的因素则是药物的化学结构，化学结构决定药物的生物活性。通过对药物的化学结构进行改造和修饰，可以改善药物的吸收情况，延长药物的作用时间，降低毒副作用，提高药物生物利用度。研究药物的化学结构与生物活性的内在关系，又称为构效关系（structure-activity relationship, SAR），是药物化学中一项重要内容。

第1节 药物的化学结构与药效

药物按作用方式可分为结构特异性药物和结构非特异性药物。结构非特异性药物的药理作用主要受理化性质影响而与化学结构类型关系较少。结构特异性药物的药理作用依赖于药物分子特异的化学结构，该化学结构与受体相互作用后才能产生生物活性，因此化学结构的变化会直接影响其药效。大部分药物属于结构特异性药物。

药物在体内的药效主要决定于两个因素：一是药物在作用部位的浓度；二是药物和受体的相互作用。药物必须以一定浓度到达作用部位才能产生药效。药物在体内的转运

过程影响药物到达作用部位的浓度, 而转运过程则以药物的理化性质和结构为基础。药物与受体的相互作用主要依赖于药物的化学结构。药物与受体产生相互作用, 首先应在立体结构上互补或电荷分布上相匹配, 其次要通过适当的键合作用进行结合, 形成药物-受体复合物。因此, 药物的理化性质、立体结构、电荷分布和键合特性都与药物的药效密切相关。

一、药物的理化性质对药效的影响

药物的理化性质如溶解度、脂水分配系数、解离度等均能对药效产生影响。

(一) 药物的溶解度和脂水分配系数对药效的影响

人体中的体液、血液和细胞浆液都是溶液, 药物要转运扩散至血液或体液, 需要溶解在水中, 要求药物有一定的水溶性 (又称为亲水性)。而药物在通过各种生物膜 (包括细胞膜) 时, 由于这些膜是由磷脂所组成的, 又需要其具有一定的脂溶性 (称为亲脂性)。由此可见, 药物亲水性或亲脂性的过高或过低都对生物活性产生不利影响, 药物拥有适宜的溶解性和脂水分配系数才具有最好的生物活性。

在药学研究中, 评价药物亲水性或亲脂性大小的标准是药物的脂水分配系数, 用 P 来表示, 其定义为: 药物在互不混溶的非水相和水相中分配达到平衡后, 在非水相中的浓度 C_o 与在水相中的浓度 C_w 的比值。非水相通常采用正辛醇。

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

P 值越大, 则药物的脂溶性越高。因 P 值通常较大, 常用其对数 $\lg P$ 来表示。

各类药物因其作用不同, 对脂溶性有不同的要求。如作用于中枢神经系统的药物, 需通过血脑屏障, 应具有较高的脂溶性。吸入性全身麻醉药属于结构非特异性药物, 其麻醉活性只与药物的脂水分配系数有关, 最适 $\lg P$ 在 2 左右。

(二) 药物的解离度对药效的影响

有机药物多数为弱酸或弱碱化合物, 在体液中只能部分解离, 以解离的形式 (离子型, 脂不溶) 或非解离的形式 (分子型, 脂溶) 同时存在于体液中。通常药物以分子型被吸收, 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发挥作用。

酸性药物的解离: $HA + H_2O \rightleftharpoons A^- + H_3O^+$

碱性药物的解离: $B + H_2O \rightleftharpoons HB^+ + OH^-$

药物的解离常数 (pK_a) 是药物解离 50% 时溶液的 pH 值。由于体内不同部位 pH 的情况不同, 会影响药物的解离程度, 使解离形式和未解离形式药物的比例发生变化, 这种比例的变化与药物的解离常数和体液介质的 pH 有关, 可通过下式进行计算:

$$\text{酸性药物: } \lg \frac{[HA]}{[A^-]} = pK_a - pH$$

对酸性药物, 环境 pH 值越小 (酸性越强), 则未解离药物浓度就越高, 即酸性药物在酸性条件下容易吸收。

$$\text{碱性药物: } \lg \frac{[B]}{[HB^+]} = pH - pK_a$$

对碱性药物, 环境 pH 值越大 (碱性越强), 则未解离药物浓度就越高, 即碱性药物在碱