

第一章

绪 论

学习重点

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管理规范,熟悉药物的命名方法和命名原则。
3. 了解药物化学的发展过程。

第一节 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,或为了调节人体某种功能的物质。根据药物的来源和性质的不同,药物可分为天然药物(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,或者通过发酵方法得到的抗生素等。

药物化学(medicinal chemistry)是建立在多种化学学科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、计算机科学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机与活力的朝阳学科。

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),并对其进行结构改造和优化;研究药物的合成、工艺及稳定性;研究药物与生物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。

随着社会生产力的不断提升,人类对药物的需求也日益增长。一方面,我们对药物的要

求变得更加严格;另一方面,由于药物耐药性的增加以及新兴疾病的出现,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)和甲型流感(hemagglutinin 1 neuraminidase 1,H1N1)等,我们迫切需要研发出相应的药物,以应对这些疾病对人类的威胁。因此,药物研究变得尤为重要,我们需要不断努力,寻求新的治疗方法,以维护人类的健康与安全。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。

第二节 药物化学的近代发展

任何学科的形成和发展都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密不可分。人类对自然的探索 and 认识是一个永无止境的过程。人们品尝存在于生活环境中的各种植物(如神农尝百草的传说),发现其中有些植物能够带来舒适感或者具有明确的治疗效果,于是将其作为药物使用;同时,一些植物也被用于打猎、战争或其他特别用途,因为它们具有毒性作用。通过反复实践,其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年)尝试从鸦片中提取其主要成分,并将其命名为morphium(吗啡),然后用几只家养的小狗及自己做了生物学功能试验;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进行商业化生产;1952年人们最终成功地全合成了吗啡。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)。F. 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,随后一个接一个的生物碱被分离出来(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化学物质是其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,而且也现代药物化学的发展奠定了基础。

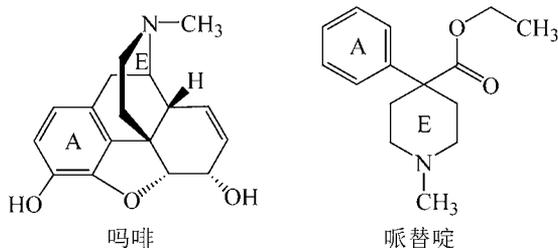


表 1-1 生物碱的发现与分离

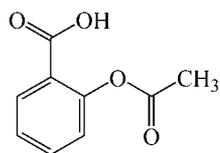
年代	名 称	作 用
1803	吗啡(morphine)	镇痛
1817	那可汀(narcotine)	镇咳
1817	吐根碱(emetine)	止吐; 治疗阿米巴痢疾
1818	士的宁(马钱子碱,strychnine)	兴奋中枢神经

续表

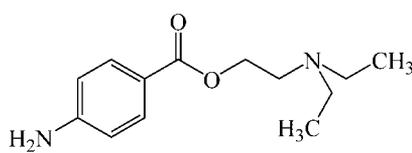
年代	名 称	作 用
1818	藜芦碱(西伐丁,cevadine)	降血压
1819	秋水仙碱(colchicine)	痛风
1820	咖啡因(caffeine)	兴奋中枢神经
1820	奎宁(quinine)	疟疾
1827	毒芹碱(coniine)	杀虫
1828	尼古丁(烟碱,nicotine)	杀虫
1831	乌头碱(aconitine)	强心
1832	可待因(codeine)	镇咳
1833	阿托品(atropine)	解痉
1833	蒂巴因(thebaine)	镇痛
1842	可可碱(theobromine)	兴奋中枢神经
1848	罂粟碱(papaverine)	扩张血管
1851	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用作药物的活性物质,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;1897年,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产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。

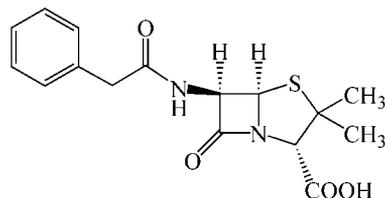
继阿司匹林之后,特别是在20世纪20至30年代,涌现出了各种药物,如麻醉药、镇静药、镇痛药、非甾体抗炎药等。这些药物实际上都与人们的主观感觉有关,以人类本身的体验作为药效的根据。在此期间,构效关系研究也开始在药物化学中起步,人们开始探索药物的药效团(pharmacophore),并对复杂的天然产物进行结构改造和修饰,以寻找其结构简化类似物。如普鲁卡因是对可卡因进行结构改造而成功得到的局部麻醉药,这种研究模式至今仍是一种有效的新药研究手段。



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,为医学治疗领域上带来了一次革命。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1933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,总结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被广泛应用。

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,对调节体内功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,如利用动物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的重要作用,并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进展,以酶或受体为靶标而设计的一系列新类型药物研制成功,如 β 受体拮抗剂盐酸普萘洛尔于1964年上市,钙通道阻滞剂硝苯地平于1979年上市,血管紧张素转换酶抑制剂卡托普利于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年中华人民共和国成立后,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3600多家,可以生产化学原料药近1500种,总产量40多万吨,已成为世界第二大药品生产国。

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。

第三节 药品的质量和生产管理规范

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,保证药物在有效期内安全有效。



知识扩展
1-1



知识扩展
1-2

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。此外,《药品注册标准》和《药品卫生标准》等也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,除了药品本身外,还要考虑药品的来源、工艺、生产和贮存过程中的各个环节。

含量分析: 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。

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、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 of Medical Products, 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是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 of Drug, 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。

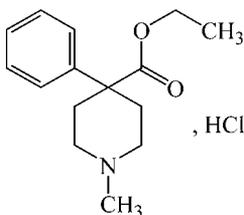
对于已经上市的药物,如果发现问题也有可能暂停销售、召回或者取消上市。医药企业应该具有对其产品负责的意识,并以此建立企业的信誉。默沙东公司自主召回“万络”

(Vioxx)就是一个很好的例子。万络(罗非昔布)于1999年获得美国食品药品监督管理局(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药物而上市;2000年6月默沙东公司的一项安全研究报告称,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脑卒中;2002年4月在万络标签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,最终做出了自愿召回万络的决定。

第四节 药物的名称

大部分药物都有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, 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。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 Name, 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、教材以及药品说明书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。我国药典委员会编写的《中国药品通用名称》是中国药品通用名称(China 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、意译或音译和意译相结合,以音译为主。如盐酸哌替啶就是通用名。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。

(孟繁浩)



习题及
参考答案

第二章

药物的化学结构与生物活性

学习重点

1. 掌握药物物理化学性质、键合特性、立体结构及官能团对药效的影响；掌握生物电子等排原理、前药、硬药和软药对药效的影响。
2. 熟悉药物在体内的生物转化反应(氧化、还原、水解等)和结合反应(与葡萄糖醛酸、磺酸、氨基酸、谷胱甘肽的结合,乙酰化、甲基化结合等)。
3. 了解药物结构修饰的作用及常用方法(酯化和酰胺化、成盐、成环和开环修饰等)。

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,即获得治疗效果;如与正常组织作用,产生的不良反应,即为毒性。

影响这三个时相最根本的因素是药物的化学结构,即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,降低药物毒副作用,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,简称构效关系(structure-activity relationship, SAR),是药物化学中的一项重要内容。

第一节 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其理化性质的影响,而与其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;二是药物与受体的相互作用。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在电荷分布上相匹配,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。

1. 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水溶液,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其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。

在药理学研究中,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-脑脊液屏障,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。

2. 药物的解离度对药效的影响

有机药物多数为弱酸或弱碱性化合物,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。



药物的解离常数($\text{p}K_a$)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:

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

对酸性药物,环境 pH 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。

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

对碱性药物,环境 pH 越大(碱性越强),则未解离药物浓度就越高,即碱性药物在碱性条件下容易吸收。

根据药物的解离常数可以确定药物在胃和肠道中的吸收情况,同时还可以计算出药物

在胃液和肠液中离子型和分子型的比率。弱酸性药物如水杨酸和巴比妥类药物在酸性的胃液中几乎不解离,呈分子型,易在胃中吸收。弱碱性药物如奎宁、麻黄碱、地西洋在胃中几乎全部呈解离形式,很难吸收;而在肠道中,由于 pH 值比较高,容易被吸收。

二、药物的键合特性对药效的影响

药物作用靶点包括受体、酶、离子通道、核酸等。药物与靶点的有效结合是产生药效的基础,药物与靶点的结合通过键合作用来实现。

药物分子按在体内与受体(将靶点统称为受体)的结合方式可分为共价结合和非共价结合两种。药物分子可通过共价键与受体形成不可逆复合物,也可通过范德华力、氢键、疏水结合、电荷转移复合物、静电相互作用(如离子偶极之间、偶极偶极之间和离子键)等非共价结合方式形成可逆复合物,多数情况下同时存在几种结合形式。本节主要讨论共价键、氢键、电荷转移以及金属螯合对药效的影响。图 2-1 是酯类局麻药与受体相互作用模型。

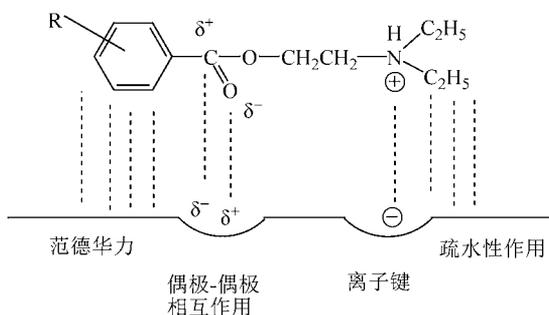


图 2-1 酯类局麻药与受体相互作用模型

1. 共价键

药物在体内与受体形成的共价键很牢固,除非被体内特异的酶分解断裂外,否则很难恢复原形。因此这样的药物作用一般是不可逆的,并且作用持久。烷化剂类抗肿瘤药可与肿瘤细胞中 DNA 上的氨基、巯基、羟基等发生共价键结合,从而抑制 DNA 的合成,导致肿瘤细胞死亡。由于这种结合作用强而且不可逆,导致此类药物具有较强的毒副作用。

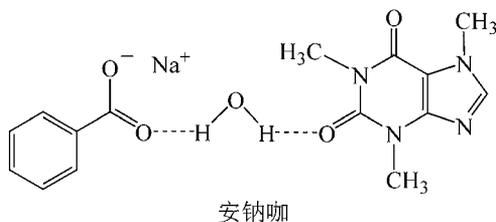
2. 氢键

氢键是由药物分子中含有孤对电子的 O、N、S、F、Cl 等原子和与 N、O 等原子共价结合的氢原子之间形成的弱化学键,其键能约为共价键的十分之一。虽然氢键键能与共价键能相比弱得多,但药物分子和生物大分子中常存在众多的氢键,对药物的理化性质以及药物受体间的结合作用能产生较大的影响。若药物分子内或分子间形成氢键,在极性溶剂中的溶解度减小,而在非极性溶剂中的溶解度增加;若药物能与溶剂分子形成氢键,可增加溶解度。在体内药物分子与生物大分子结合,氢键也起着重要作用,如雌二醇和反式己烯雌酚的两个羟基与雌激素受体以氢键结合而产生激动作用。

3. 电荷转移复合物

电荷转移复合物(charge transfer complex, CTC)或称电荷迁移络合物,是在电子相对丰富的分子(给予体)与电子相对缺乏的分子(接受体)间通过电荷转移发生键合形成的复合物。CTC 的键能与氢键键能相近,仅高于范德华力,是一种分子键化合物。

在药物配伍中,CTC的形成可增加药物的水溶性和稳定性。咖啡因的水溶性低,不适合注射给药。它与苯甲酸钠形成的复盐安钠咖就是一种电荷转移复合物,水溶性增加,可注射使用。其中,苯甲酸是电子给予体,咖啡因是电子接受体。苯佐卡因易水解,与咖啡因形成电荷转移复合物后稳定性增加,不易水解。有些药物能与体内活性小分子、生物大分子或有害代谢物形成电荷转移复合物,有助于药效的发挥。如抗疟疾药氯喹的喹啉环可嵌入疟原虫的部分碱基对之间,形成电荷转移复合物而发挥作用。



4. 金属螯合物

金属螯合物是指由金属离子通过离子键、共价键和配位键等与两个或两个以上配位体相连接而形成的环状化合物。配位体上供电子的基团只限于含有 O、N 或 S 原子的基团。螯合时通常形成四、五、六元环,四元环只有含 S 时较稳定,含 O 和 N 的环多为五或六元环,而以五元环较稳定。生物体内的配位体有氨基酸、蛋白质和某些羧酸等,金属离子有 Fe^{3+} 、 Mg^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Al^{3+} 、 Mn^{2+} 、 Co^{2+} 、 Zn^{2+} 等。

金属离子对生物体存在特殊的生物效应,一些生命必需的金属离子过量则有可能引起中毒。因为许多酶的活性中心含有巯基,易与重金属离子形成牢固的配合物。金属螯合作用可用于金属中毒的解毒。如二巯基丙醇可与汞、镉、砷等重金属形成螯合物,作为这些金属离子中毒的解毒剂。

与金属离子的螯合作用也是一些药物在体内引起某些不良反应的原因。如四环素类抗生素与金属离子形成的螯合物会引起骨色素沉积,导致牙齿变色和骨骼生长抑制。喹诺酮类抗菌药不适合老年人和儿童使用的原因也是因为此类药物能与体内的金属离子螯合,引起钙、铁等金属离子缺失。

三、药物的立体结构对药效的影响

(一) 几何异构

药物分子中存在双键或脂环等刚性或半刚性结构时可产生几何异构。几何异构体即顺反(或 Z/E)异构体的理化性质不同,在体内的吸收、分布、排泄也不同,特别是几何异构体与受体结合时的互补性不同,导致生物活性有较大差别。如非甾体雌激素药物己烯雌酚,有两种几何异构体,其中反式异构体比顺式异构体作用强 14 倍。

