

# 第一章

## 绪论 Introduction

### 学习目标

1. 掌握药物化学的研究内容,以药物的化学结构为中心学习药物化学知识。
2. 熟悉药物的名称与药物质量标准。
3. 了解药物化学的近代史与我国药物化学事业取得的成就及发展趋势。

药物是指用于预防、治疗、诊断人的疾病,有目的地调节人的生理机能并规定有适应证或者功能主治、用法和用量的物质。根据药物来源的不同,一般分为天然药物、生物药物和化学药物。天然药物是指动物、植物、矿物等自然界中存在的有药理活性的天然产物;生物药物是指运用生物学、医学、生物化学等学科的研究成果,利用生物体、生物组织、细胞、体液等制造的药物。化学药物是目前临床上使用的主要药物,包括从矿物、动物和植物中提取的有效化学成分单体、化学合成药及生物发酵制得的药物。总之,化学药物是一类有确切化学结构,同时又具有药物功效的物质,是药物化学研究的主要对象。



## 第一节 药物化学的研究内容、起源与发展 Research Contents, Origin and Historical Development of Medicinal Chemistry

### 一、药物化学的研究内容

药物化学(medicinal chemistry)是建立在化学、医学和生物学基础上,研究药物结构和活性的一门学科。内容涉及药物的发现与发明、制备、理化性质等,从分子水平上揭示药物及具有生理活性物质的作用机理及其在体内的代谢过程,是药学领域中重要的带头学科。

药物化学是用化学和生命科学等学科的方法发现和开发药物,并在分子水平上研究药物的作用方式和作用机理的科学,是连接化学与生命科学并使其融为一体的综合性、交叉性学科。其研究内容既包括与化学学科密切相关的药物化学结构、理化性质、稳定性及药物合成;同时还包括药物的化学结构与生物活性间的关系即构效关系(structure activity

relationships, SAR), 及药物进入生物体内后的生物效应、毒副作用及生物转化等内容。

药物化学发展至今已是一门历史悠久的经典学科, 具有坚实的基础, 为人类的健康做出了重要的贡献。随着人口老龄化, 以及疾病谱、生态环境、生活方式的不断变化, 面对耐药性的增强, 新型疾病(如新型冠状病毒肺炎、艾滋病、禽流感等)的威胁以及老年病和慢性非传染性疾病的挑战, 人类迫切需要不断开发出治疗相应疾病的新药, 以满足临床需要, 从而保障人民健康。随着时代的发展, 药物化学也必将与包括基于大数据和人工智能的精准药物设计等在内的新兴技术相结合, 构建更加现代化的药物创新理论和实践体系, 使之成为一门充满活力的朝阳学科。



第一章  
短视频

## 二、药物化学的起源与发展

药物化学的发展历程, 可概括为三个阶段: 初期发现阶段(discovery phase)、快速发展阶段(development phase)和综合设计阶段(design phase)。

### 1. 初期发现阶段

从 19 世纪末到 20 世纪 30 年代。最早的药物发现开始于天然物质, 在生命科学落后的年代, 为了繁衍生息, 人们从生活经验中得知某些天然物质可以治疗疾病与伤痛, 其中有不少流传至今。例如我国现存最早的中药学著作《神农本草经》所记载的楝实可以驱虫、大黄可以导泻、柳皮可以退热等。19 世纪初, 随着化学学科的发展, 人类已不满足于应用天然植物治疗疾病, 而是希望从中发现有药用价值的活性成分。研究的重点主要是从有治疗作用的动植物体中提取、分离、纯化和鉴定具有活性作用的单体化合物, 如从罂粟中提取具有分离出具有良好镇痛作用的吗啡, 从古柯叶中得到具有麻醉作用的可卡因, 从颠茄中提取解痉作用的阿托品, 从茶叶中提取具有兴奋作用的咖啡因等。到 19 世纪中期, 有机化学发展非常迅猛, 特别是煤炭、染料等化学工业的崛起为有机化学的发展提供了更多的化学物质和原料, 人们开始试图从有机化合物中寻找活性物质并用于药物的开发, 如发现了水合氯醛的镇静作用以及乙醚的麻醉作用等。1899 年解热镇痛药阿司匹林的上市, 开创了人们通过化学方法改变天然化合物的化学结构, 使之成为更理想药物的新篇章, 这标志着药物化学已成为一门学科。

随着天然药物和合成药物数量的增加, 人们认识到药物的化学结构与活性之间存在关系, 发现了某些药物产生药效的基本结构, 提出了药效团(pharmacophore)和受体(receptor)学说等新概念或理论。如对复杂天然产物可卡因的结构进行分析和改造, 开发了一类作用相似、结构更简单、化学性质更稳定且不成瘾的局部麻醉药(局麻药)。Ehrlich 在进行用染料治疗原虫性疾病和用有机砷化合物治疗梅毒的研究时, 提出了化学治疗(chemotherapy)的概念, 为现代化学药物的合成和发展奠定了基础。在此期间, 在解热镇痛药、镇静催眠药、麻醉药、镇痛药等领域均有新发现, 这类药物都与人们的主观感觉有关, 在实验药理学尚未发展的前提下, 药物的研究以人类本身的体验作为药效的根据是可以理解的。

### 2. 快速发展阶段

20 世纪 30 年代到 60 年代, 是以合成药物为主的快速发展时期。借助有机合成技术与生物学的成果, 这一时期合成药物大量涌现, 并对内源性活性物质、酶的性能与作用有了深入研究, 开发了甾体激素类药物、酶抑制剂类药物等。

其中,20世纪30年代到40年代是药物化学发展史上的丰收时代。20世纪30年代中期发现百浪多息和磺胺后,合成了一系列磺胺类药物,使细菌感染性疾病得到有效控制。为了克服早期磺胺类药物水溶性差及毒性大等缺点,对其结构进行了广泛修饰改造,充分利用电子等排原理、同系物原理等早期药物化学基本原理,合成了5500余种磺胺类化合物。随着1940年Woods和Fildes抗代谢学说的建立,不仅阐明了磺胺类药物的作用机理,也为寻找新药开拓了新的途径。例如根据抗代谢学说设计开发了一些抗肿瘤药、利尿药和抗疟药等。20世纪40年代青霉素的抗菌活性得到进一步证实并首次应用于临床, $\beta$ -内酰胺类抗生素飞速发展,发现了许多类型的抗生素药物以及半合成抗生素,它们的抗菌作用更强、抗菌谱更广等,开辟了抗生素类药物的崭新领域。随着对甾体激素药物及甾体激素构效关系的深入研究,开发了雌二醇、黄体酮、地塞米松、氢化可的松等激素类药物,它们对调节内分泌失调起了重要作用。此外,神经系统药物、精神系统药物、心血管系统药物及抗恶性肿瘤药物等化学治疗药物在此阶段也各有突破。

进入20世纪50年代后,随着医学、生物学、有机合成化学的发展,新药不断地被发现与发明。药物在机体内的作用机理和代谢变化逐步得到了阐明,同时对药物代谢过程、身体的调节系统、疾病的病理过程也有了更全面的认识,从而可以联系生理、生化效应和针对病因去寻找新药,改进了单纯从药物的显效基团或基本结构寻找新药的方法。同时归纳出许多至今还在实践中应用的药物化学原理,如电子等排原理、立体选择原理等,还提出了一系列的药物研究概念,如利用前药(prodrug)、潜效(latentiation)和软药(soft-drug)等方法,设计、合成疗效提高且毒副作用降低的新药。在药物化学快速发展阶段,药物研发的试验模型逐步从人类本身转换到动物及其器官,化合物的生物活性研究也进入了细胞水平。

### 3. 综合设计阶段

从20世纪60年代至今,药物的设计研究与开发逐渐完善,要求药物的研究和开发建立在科学合理的基础上即合理药物设计。随着生命科学研究取得重要成果,受体尤其是受体亚型的发现,对酶的三维结构、活性部位以及离子通道的作用与功能研究的深入,各种受体调节剂、离子通道调控剂和酶抑制剂类药物如 $\beta$ 受体拮抗剂、组胺 $H_2$ 受体拮抗剂、羟甲戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂以及不同作用机理的降压药相继问世。20世纪80年代初,诺氟沙星(norfloxacin)用于临床后,迅速掀起喹诺酮类抗菌药的研究热潮,相继合成了一系列抗菌药物,是合成抗菌药发展史上的重要里程碑。90年代随着分子生物学的发展,揭示了疾病发生与发展的过程,使抗肿瘤药物的研究取得了较大突破,开发了多种具有不同作用机制的抗肿瘤药物。特别是2001年首个酪氨酸激酶抑制剂——伊马替尼(imatinib)的上市,带动了一批激酶类抑制剂的研发,在抗肿瘤药物开发史上具有重要的意义。

随着合成的新化合物分子数量的增加,人们更加注重对构效关系的总结和研究。一方面,由于许多药物的发现,使得大部分疾病能够得到治愈或缓解,而那些疑难重症的药物治疗水平相对较低,这类药物的研制难度较大,因而仍按以前的方法与途径研究开发,不仅耗费巨大的人力、物力,且成效并不令人满意;另一方面,1962年发生的反应停(thalidomide)药物事件,是药物发展史上的一个悲剧,警示各国政府必须对新药的安全性加以重视,各国卫生部门相继制定法规,要求新药的安全性试验除进行急性毒性、长期毒性和一般药理试验外,还必须进行致畸(teratogenic)、致突变(mutanogenic)、致癌(carcinogenic)性和生殖毒性



试验,从而使药物研制周期变长,成本增加。

20世纪60年代后,构效关系研究开始由定性构效关系转向定量构效关系研究。1964年Hansch用数学方法建立了药物的活性与化合物的结构参数、理化参数之间的方程,可揭示药物的结构模式,并预测设计化合物的生物活性。Hansch和Free-Wilson同时提出的定量构效关系(quantitative structure activity relationship, QSAR)研究方法,它是一种借助分子的理化性质参数或结构参数,以数学和统计学手段定量研究药物与生物大分子相互作用、药物在生物体内吸收、分布、代谢、排泄等数据,建立合理的数学模型,研究构效之间的量变规律,为药物设计、指导先导化合物结构改造提供理论依据,是新药发展史上的新里程碑,是药物设计由经验设计向合理设计转化的关键阶段。Hansch方法用活性参数和结构参数(疏水参数、电性参数、立体参数、几何参数、拓扑参数、理化性质参数、纯粹的结构参数等)进行线性回归分析,所用的参数由化合物二维结构测得,称为二维定量构效关系(2D-QSAR)。新型含氟喹诺酮类药物是通过2D-QSAR进行药物设计的成功案例。

随着生命科学和计算机科学的发展,众多生物大分子三维结构的准确测定,X衍射、生物核磁共振、数据库、分子图形学的应用,为研究药物与生物大分子三维结构、药效构象以及二者作用模式,探索构效关系提供了理论依据和先进手段。在此基础上,三维定量构效关系(3D-QSAR)研究方法应运而生,相对于2D-QSAR,它具有更明确的物理意义和更丰富的信息量,由此形成了一整套基于配体的药物分子设计方法。进一步结合基于受体结构的计算机辅助药物设计(computer aided drug design, CADD)技术,药物设计进入了以计算机辅助药物分子设计为主导的现代药物分子设计时期。

近年来,生命科学与信息技术研究相继取得突破,如基因药理学(pharmacogenomics)揭示了药物代谢酶系的多态性和与此关联的药物作用的个体差异,使临床用药可以更加个性化,并将化学更大程度地与生物学整合,形成化学基因组学(chemicalgenomics);生物信息学(bioinformatics)揭示了生命的起源、遗传、发育和进化,并为人类疾病的诊断、预防和治疗开辟了新的途径,也为新药研究提供了新的靶标,从而为新药发现的第二次革命埋下了伏笔。

随着科技的不断进步,人工智能(artificial intelligence, AI)在药物研发领域中扮演着越来越重要的角色。人工智能是研究、开发有关人的智能的模拟、延伸和扩展的理论、方法、技术及应用系统的一门新科学技术。AI技术在药物靶点发现、蛋白质结构及蛋白质配体相互作用预测、分子生成、化合物筛选、预测ADMET性质、临床试验和发掘药物新适应证等环节得到广泛应用,在加速创新药开发、提高药物研发成功率以及个性化医疗等方面具有巨大的潜力。

综上所述,药物化学的发展过程是和不同时期的科学技术、生产水平、经济建设要求以及相关学科有密切的关系,其进展体现在药物合理设计、化学合成与分离技术、体内外药理学筛选模型、转基因动物、药效学试验模型等各个方面。

### 三、我国药物化学的发展

药物研究与开发经历了漫长的历程,随着全球经济的不断发展,医疗科技的持续突破,逐步形成了规模巨大的全球医药工业。相较于欧美发达国家,我国的制药工业起步较晚,经历了从无到有、从使用传统工艺到大规模运用现代技术的发展历程。中华人民共和国成立后,我国科技人员结合生产实际,广泛开展工艺改进和技术革新并取得了较为显著的成果。

例如,中华人民共和国成立初期利用国产原料合成氯霉素的工艺研制成功并投入大规模批量生产;以薯蓣皂素为原料,通过七步反应合成可的松并用于工业生产;以玉米面为碳源发酵产生青霉素,解决了青霉素研制技术与原料来源问题;自主研发的两步发酵法制备维生素 C 的生产工艺,得到国际先进企业的认可等。近年来,随着我国医疗卫生体制改革不断深化,我国医药工业高质量发展成效显著,产业基础更加坚实,发展动力愈发强劲,制药企业的整体实力与国际竞争力有所提升,生产能力位居世界前列。截至 2023 年底,全国共有原料药和制剂生产企业 5652 家,化学药生产企业 4494 家。

与此同时,我国也非常重视新药研发工作,创制了一些重要的化学药物。我国具有中药研究的传统优势和天然药物研究的资源优势。中华人民共和国成立以来,我国的新药研究成果,大部分是以中药和天然药物为基础研发成功的。例如,从石杉属植物千层塔中分离出石杉碱甲,可用于老年性痴呆症的治疗;从我国特产树种三尖杉科植物三尖杉分离出的三尖杉酯类生物碱,可用于白血病及部分实体瘤的治疗;从芹菜籽中分离得到的丁苯酞,现已人工合成,具有明显的脑保护作用,可用于急性脑缺血的治疗;从我国特有茄科植物唐古特山莨菪中分离出的新生物碱——山莨菪碱和樟柳碱,可分别用于中毒性休克、平滑肌痉挛和血管性头痛等的治疗。

在新药分子设计和改造中,我们也取得了一些代表性成果。例如,我国从中药黄花蒿中分离得到的青蒿素,对恶性疟,尤其对氯喹耐药的脑型疟有较好的疗效,并确定其结构为含有过氧桥的倍半萜内酯,是与已知抗疟药的化学结构完全不同的新型化合物。青蒿素的发现者屠呦呦研究员获得了 2015 年诺贝尔生理学或医学奖,她是第一位获得自然科学诺贝尔奖的中国本土科学家。为进一步发挥青蒿素的结构优势,对其进行改造,得到抗疟活性增强且毒性降低的双氢青蒿素、蒿甲醚和青蒿琥酯。在对木兰科植物五味子的有效成分五味子丙素结构改造的过程中,通过结构简化,研发出抗炎保肝药物联苯双酯和双环醇。通过对阿片类镇痛剂芬太尼结构进行改造,得到了新的高选择性  $\mu$  阿片受体激动剂——羟甲芬太尼,其镇痛作用为芬太尼的 26 倍,而且具有毒性低、性能稳定等特点。抗肿瘤药物的研究日新月异,我国在抗肿瘤药物研究方面也取得了一些进展。如在芳香氮芥类抗肿瘤药物美法仑基础上将氨基进行甲酰化得到氮甲,与美法仑相比,其治疗指数高,毒性较低。另外,根据环磷酸胺在体内需经酶活化而发挥作用,我们以天然代谢产物氨基酸为载体,研发出不需要活化,可直接起烷化作用的甘氨酸磷酰氮芥药物甘磷酰芥等。

进入 21 世纪以来,我国加大创新药物研发的投入,秉承提高药品质量、鼓励创新,减少低水平重复的改革宗旨,相继启动“重大新药创制”科技重大专项、药品审评制度改革及仿制药一致性评价等举措,在科研机构、制药企业、高校的广大科技工作者共同努力下,我国的药物研发创新能力取得了长足的进步。2013—2022 年,我国研制开发出 85 个具有自主知识产权的创新药物,涉及近 70 种靶点,其中大部分为小分子化学药物,大分子药物及新技术药物数量的占比也在不断提高。肿瘤仍是新药研发最热门的疾病领域,多个激酶小分子抑制剂如埃克替尼、阿帕替尼、阿美替尼、泽布替尼,靶向表观遗传调控的组蛋白去乙酰化酶抑制剂西达苯胺等小分子抗肿瘤药物,以及以特瑞普利单抗为代表的生物技术抗肿瘤药物,先后批准上市。除此之外,在抗炎、抗菌和抗病毒等领域也取得突破,选择性 COX-2 抑制剂非甾体抗炎药艾瑞昔布,喹诺酮类抗菌药物安妥沙星,全球第一个长效 HIV 融合抑制剂艾博卫泰等药物相继获批上市。



我国创新药物研究经过几代医药研发人员的不懈努力,取得了令人瞩目的成就,成为全球医药领域的重要力量,在创新体系、人才队伍、科技积累、资金投入等方面,都已取得长足进步,为未来跨越式发展创造了条件。

## 第二节 药物作用靶点 Targets of Drugs

药物与机体生物大分子的结合部位即药物作用靶点。选择确定新颖、有效的药物作用靶点是新药开发的基础。迄今已发现的药物作用靶点约 500 个,涉及受体、酶、离子通道、核酸、转运体、免疫系统、基因等。现代新药研究与开发常以生物大分子如酶、受体、蛋白质作为药物靶标,探讨药物分子与靶标的相互作用。但由于这些靶点的三维结构和功能的复杂性,特别是众多靶标的三维结构尚不清楚,使新药的合理设计受到限制。

### 1. 酶(enzymes)

酶是指由生物体内活细胞产生的一种生物催化剂,是生命细胞内产生的具有高度专一性和催化效率的蛋白质。酶能在机体内高效率地催化各种生物化学反应,促进生物体的新陈代谢,是细胞赖以生存的基础。酶催化化学反应的能力叫酶活力(或称酶活性)。酶活力可受多种因素的调节控制,从而使生物体能适应外界条件的变化,维持生命活动。

目前超过 20% 的药物以酶为作用靶点,特别是酶抑制剂,在临床应用中起着重要作用。除此之外,有些药物本身就是酶,如胃蛋白酶、胰蛋白酶;也有一些药物是酶的底物,需经转化才能发挥作用,如左旋多巴,它通过血脑屏障后在纹状体中被多巴脱羧酶所代谢,转化为多巴胺而发挥作用。酶的种类很多,将其分为:氧化还原酶类(oxidoreductases)、转移酶类(transferases)、水解酶类(hydrolases)、裂解酶类(lyases)、异构酶类(isomerases)、连接酶类(ligases)等等。随着对酶的三维结构、活性部位的深入研究,开发了大量具有不同药理作用的酶抑制剂,如通过干扰肾素(renin)-血管紧张素(angiotensin)-醛固酮(aldosterone)系统调节而达到降压作用的血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂卡托普利、依那普利、赖诺普利等。酶抑制剂类药物实例见表 1-1。

表 1-1 酶抑制剂类药物实例

酶	抑制剂	治疗疾病
二氢叶酸还原酶	甲氨蝶呤	恶性肿瘤
胸苷酸合成酶	氟尿嘧啶	恶性肿瘤
血管紧张素转化酶	卡托普利	高血压
环氧合酶	阿司匹林	炎症、疼痛
胆碱酯酶	有机磷	重症肌无力、青光眼、阿尔茨海默病

### 2. 受体(receptors)

受体是指能与细胞外专一信号分子(配体)结合并引起细胞功能变化的生物大分子,是一类介导细胞信号转导的功能性蛋白质。受体具有两方面的功能:①识别与自己特异的信号分子(配体),并且与之结合;②把识别和接受的信号准确无误地放大并传递到细胞内部,从而激活或启动一系列生物化学反应,最后导致该信号物质特定的生物效应。在生理条件

下,受体与配体结合即发生分子构象变化,它不通过共价键介导,主要靠离子键、氢键、范德华力和疏水作用而相互结合,具有饱和性、高亲和性、专一性、可逆性等特性。

目前有超过 50% 的药物以受体为作用靶点,受体成为最主要和最重要的作用靶点。药物作用于受体的生理变化一般分为三个阶段:第一阶段,药物-受体复合物的形成;第二阶段,细胞内信使的形成或离子通道的开放;第三阶段,链反应中的其他成分如蛋白激酶(protein kinase)被激活。不同的受体有特异的结构和构型,随着对受体的深入研究,尤其许多受体亚型的发现,促进了受体激动剂和拮抗剂的发展,寻找特异性作用某一受体亚型的药物,可提高其选择性和活性。如作用于肾上腺素  $\alpha$  和  $\beta$  受体及其亚型的激动剂和拮抗剂是治疗心血管系统疾病的常用药物;组胺  $H_1$  受体、 $H_2$  受体阻滞剂分别能治疗变态反应和胃及十二指肠溃疡。与受体有关的药物实例见表 1-2。

表 1-2 与受体有关的药物实例

受 体	激动或拮抗	药 物	治 疗 疾 病
M 型乙酰胆碱受体	激动	氯贝胆碱	胃、肠道痉挛
M 型乙酰胆碱受体	拮抗	异丙基阿托品	支气管哮喘
肾上腺素能受体 $\beta_1$	拮抗	阿替洛尔	心律失常
肾上腺素能受体 $\alpha_2$	激动	可乐定	高血压
肾上腺素能受体 $\beta_1/\beta_2$	拮抗	普萘洛尔	心律失常
血管紧张素受体 $AT_1$	拮抗	氯沙坦	高血压
组胺 $H_1$ 受体	拮抗	氯苯那敏	变态反应
组胺 $H_2$ 受体	拮抗	雷尼替丁	胃、肠道溃疡

### 3. 离子通道(ion channel)

离子通道是机体的神经、肌肉、腺体等各种组织细胞膜上的基本兴奋单元,它们产生和传导电信号,具有重要的生理功能。通道的开放或关闭影响细胞内、外无机离子的转运,能迅速改变细胞功能,引起神经兴奋、心血管收缩或腺体分泌。

主要的离子通道有  $Ca^{2+}$ 、 $K^+$ 、 $Na^+$  及  $Cl^-$  通道,调节细胞膜内、外无机离子的分布。离子通道对实现细胞各种功能具有重要意义,参与调节多种生理功能。有些药物通过激活受体调控离子通道,例如激活 N 胆碱受体可引起  $Na^+$  通道开放,激活 GABA 受体可引起  $Cl^-$  通道开放,激活  $\alpha$  肾上腺素受体可引起  $Ca^{2+}$  通道开放等。有些药物的直接作用靶点就是离子通道,药物通过改变离子通道的构象使通道开放或关闭。例如作用于  $K^+$  通道的抗心律失常药奎尼丁;作用于  $Ca^{2+}$  通道的治疗高血压、心绞痛的药物硝苯地平、氨氯地平;作用于  $K^+$  通道的药物胺碘酮等。由于生物物理学和分子生物学的迅速发展,新的研究技术包括膜片钳技术、分子克隆技术及基因突变技术等的应用,人们开始从分子水平来解释离子通道的孔道特性、动力学过程及其与功能的关系以及功能的表达和调节等。

### 4. 核酸(nucleic acid)

核酸是 DNA 和 RNA 的总称,是生物体内遗传信息储存与传递的一个重要载体,在生物功能的调控上发挥着极其重要的作用。核酸类创新药物研发靶点丰富、特异性强,能够从源头对疾病进行干预,在遗传疾病、肿瘤、病毒感染疾病等的治疗上有广阔的应用前景。

2018年第一个 siRNA 药物帕蒂西兰(patisiran)获批上市,用于遗传性甲状腺素介导的淀粉样变性的多发性神经病的治疗。随着 COVID 疫情爆发,利用病毒的基因序列而不是病毒本身开发的 mRNA 疫苗,具有感染风险低、研发周期短、可快速应对病毒变异、免疫原性强、不需要佐剂以及易于批量生成等优点,引起全世界关注。与传统的小分子药物和抗体药物相比,核酸药物可以从根本上调控致病基因的表达,在分子水平上治愈疾病,具有设计简便、研发周期短、靶向特异性强、治疗领域广泛和长效性等明显优势,是当今医药研发中最具发展前景的领域之一。

新药研发存在周期长、费用高和成功率低等特点,据统计,研发一个新药从靶标确定到药物上市的平均周期为 12~24 年,平均费用为 10~20 亿美元,平均需要筛选 1 万个化合物,涉及许多学科的交叉工作。因此,新药研发是一个高风险、高投入,同时也是高收益的漫长的系统工程。

### 第三节 药物的名称

#### Names of Drugs

药品的名称是药品标准化、规范化必不可少的主要内容之一,也是药品质量标准的重要组成部分。化学药物的名称通常有通用名、化学名、商品名三种。

##### 1. 通用名

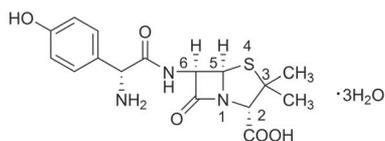
通用名是一种国际非专利药品名称,简称 INN(International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances),是世界卫生组织(World Health Organization, WHO)给每种药品的一个官方的非专利性名称。WHO 在 1953 年公布了第一批国际通用药名,INN 是新药开发者在新药申请时向政府主管部门提出的正式名称,不能取得专利及行政保护。是任何该产品的生产者都可以使用的名称,也是文献、教材、资料及在药品说明书中标明的有效成分的名称,在复方制剂中只能作为复方组分的使用名称。在 INN 中,具有相似药物作用的药物都有共同的词干、词头或词尾,表明它们是同类药物,给使用者记忆和使用带来了方便。为贯彻上述原则,WHO 制订了一批词干,到目前为止,已公布的常用词干有百余种,如“Cef-”为头孢菌素类抗生素的词干,译作头孢;“-tidine”为 H<sub>2</sub> 受体拮抗剂的词干,译作替丁;“-methasone”为皮质激素类药物的词干,译作米松。INN 名称已被世界各国采用,有利于世界范围医药领域的信息交流。

我国药典委员会根据 INN,结合具体情况编写了中国药品通用名称(Chinese Approved Drug Names, CADN),成为中国药品命名的依据。药物的中文译名是根据英文名称、药品性质和化学结构及药理作用等特点,采用音译为主、意译、音意合译或其他译名,尽量与英文名称对应。中文名尽可能不多于 5~6 个字。

##### 2. 化学名

化学名是根据药物的化学结构式进行的命名,反映了药物的本质,具有规律性、系统性、准确性,其英文化学名是国际通用名称。一个化学名只对应一个化学结构,在新药报批和药品说明书中都必须注明其化学名,以免误解和混淆。

药物英文名所采用的系统命名是以美国化学文摘(Chemical Abstracts, CA)或国际纯粹和应用化学联合会(International Union Pure and Applied Chemistry, IUPAC)为依据的。中文化学名的命名可参考国际纯粹和应用化学联合会公布的有机化学命名法和中国化学会公布的有机化学命名原则,形成《中华人民共和国药典》收载药品的中文化学名。化学名命名方法以药物一个母核为基本结构,然后连上取代基或官能团的位置和名称,并按照规定顺序注明取代基或官能团的序号,对于手性化合物须注明其立体构型。其中取代基排列先后顺序,英文命名和中文命名有所区别。英文化学名中基团按照首字母的英文顺序排列;而中文化学名是按照小的原子或基团在先,大的在后的规定顺序进行排列。例如阿莫西林(amoxicillin)的结构和命名如下:



化学名为(2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-二甲基-6-[(*R*)-(-)-2-氨基-2-(4-羟基苯基)乙酰氨基]-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-2-甲酸三水合物,英文名为(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(*R*)-(-)-2-amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid trihydrate.

### 3. 商品名

药品的商品名是指经国家药品监督管理部门批准的特定企业使用的该药品专用商品名称,有专利性,受法律和行政保护,不得仿用。药品商品名称应当符合《药品商品名称命名原则》的规定,不得有夸大宣传、暗示疗效作用,并得到国家药品监督管理局批准后方可使用。药物商品名是药品生产企业为了树立自己的品牌,给自己的产品注册的商品名,同一个药品可以有多个不同的商品名,如苯磺酸氨氯地平(通用名)是钙离子拮抗剂,由不同药厂生产,其商品名分别为络活喜、安内真、得恩德等。商品名不只包含某种药物的主要活性成分,还包括其他成分、辅料的内容。含有同一种活性成分,但辅料剂量和剂型不同,可有多不同的商品名。药物商品名是每个国家都认可的上市药物名称,药品通用名称不得作为药品商标名使用。

## 第四节 药物纯度和质量标准 Purity and Quality Standards of Drugs

药物是对疾病起预防、治疗、诊断作用的化学物质,其质量的优劣和人们的身体健康密切相关。“安全有效、质量可控”是药品研发和评价必须遵循的基本原则。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,评价药物质量应主要考虑以下两个方面。

### 1. 药物的疗效与不良反应

药物的质量首先取决于药物自身的疗效和不良反应,即药物的有效性和安全性。一个药物如果疗效差,达不到治病防病的目的,就没有临床应用价值;而一个药物即使疗效很

好,但如果副作用或毒性很大,也不可用于临床。因此要求药物在治疗剂量范围内,不产生严重的毒性反应,不产生或较少产生副作用。

## 2. 药物的纯度

反映药物质量的另一个重要标志就是药物的纯度即有效成分的含量,药物中存在的杂质会直接影响药物的疗效并可能导致不良反应的产生。因此,药物质量标准中有两个重要的指征:一是药物的纯度;二是药物的杂质限度。

药物的纯度是指药物的纯净程度,体现了药物中杂质的限度,也称为药用纯度或药用规格。在药物的研究、生产、供应和临床使用等方面,必须保证药物的纯度,才能保证药物的有效性和安全性。通常可从药物的结构、外观性状、理化常数、杂质检查和含量测定等方面(作为一个有联系的整体)来表征和评定药物的纯度。药物的纯度要求与化学品及试剂的纯度要求不同,药物的纯度必须以保证药物疗效和不危害机体健康为前提;而化学品的纯度,通常只考虑杂质的存在可能影响其使用范围和使用目的,而不考虑这些杂质对机体健康的作用,其杂质限量只是从可能引起的化学变化上的影响来规定。一般情况下化学品的纯度不能与临床用药的纯度互相代替。

药物的杂质是指在生产、贮存过程中引进或产生的药物以外的其他化学物质,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。杂质的存在不仅影响药物的纯度,还会带来非治疗活性的不良反应,不仅影响药物稳定性和疗效,有时还会引起严重的毒副作用,必须加以控制。因而质量好的药物应该是达到一定纯度且杂质的含量越少越好,但是在实际生产中考虑到完全除去杂质是否必要以及杂质存在对机体健康的影响程度,除去杂质必然增加生产成本等因素,一般情况下,在不影响药物疗效和人体健康的前提下,国家标准允许药物中存在一定限量的杂质。

药品是一种特殊的商品,药物质量的优劣直接影响人民的身体健康和生命安全。为了保证药物安全有效、质量可控,各国对药品都制定了强制执行的质量标准,即国家药品标准。《中华人民共和国药典》(简称《中国药典》)、《药品标准》和药品注册标准为我国的国家药品标准,由国家药典委员会制定,由国家卫生健康委员会、国家药品监督管理局颁布,是法定的强制性标准。

除以上两个方面外,评价药物质量还应考虑药物的晶型、生物等效性等指标。药物晶型可能会影响其在体内的溶出和吸收,进而影响药物的生物利用度、临床疗效和安全性。生物等效性(bioequivalency)是指在同样试验条件下试验制剂和对照标准制剂在药物的吸收程度和速度方面的统计学差异,用于评价两个药物对某疾病患者的效应(安全性和有效性)是否相同或相近。例如仿制药与标准药,天然药与化学药,口服药与针剂,长效药与短效药,某药低剂量与高剂量的比较需要用生物等效性方法来评价。我国现代制药业起步较晚,药品生产以仿制为主,仿制药在国内医疗市场中占据较大份额,2020年在国内药品市场上,仿制药占比高达65%。为了全面提高仿制药质量,提升我国制药行业整体水平,2016年国务院发布《关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》。开展仿制药质量和疗效一致性评价工作,对保障药品安全性和有效性,促进医药结构调整和产业升级,增强国际竞争能力,具有十分重要的意义。