

药物化学

生信 2001张子栋 2020317210101

[MarkdownNotes/药物化学.md at main · Bluuur/MarkdownNotes \(github.com\)](#)

[药物化学/药物化学.md · blur/MarkdownNotes - 码云 - 开源中国 \(gitee.com\)](#)

药物化学

1 药物化学背景

- 1.1 药物的定义与分类
- 1.2 药物化学的研究内容与学科特点
- 1.3 药物化学的发展简史与学科特点
- 1.4 我国药物化学的发展
- 1.5 新药研发与开发的状况

2 药物结构与生物活性

- 2.1 药物产生药效的过程
 - 药剂相 (Pharmaceutical Phase)
 - 药动相 (Pharmacokinetic Phase)
 - 药效相(Pharmacodynamic Phase)
- 2.2 药物的化学结构
 - 结构特异性与非特异性药物
 - 药效团与药动团
- 2.3 药物结构与理化性质
 - 药物的脂水分配系数
- 2.4 药动相中的构效关系
- 2.5 药效相中的构效关系

1 药物化学背景

1.1 药物的定义与分类

- 药物
 - 特殊的化学品
 - 预防/治疗/缓解/诊断疾病
 - 有目的地调节机体生理功能
 - 符合药品质量标准
- 药物的特性
 - 物质性 - 特殊地化学品
 - 化学本质

- 不是精神的/虚幻的
- 生物活性
 - 预防/治疗/诊断疾病
 - 调节人体生理机能
- 药物的分裂
 - 来源和性质
 - 天然
 - 化学
 - 生物
 - 功能
 - 诊断药
 - 治疗药
 - 预防药
 - 药理作用
 - 镇痛药
 - 抗菌药
 - 抗肿瘤药
 - 化学结构
- 药物的命名
 - 化学名
 - 通用名
 - 商品名

1.2 药物化学的研究内容与学科特点

- 药物化学
 - 发现与发明新药
 - 首要任务
 - 过程
 - 揭示药物作用靶点
 - 发现有价值的先导化合物
 - 优化先导化合物
 - 合成化学药物
 - 提供先进/经济的工艺和方法
 - 优化合成路线和工艺条件
 - 化学制药工艺学/药物合成设计
 - 研究构效关系

- 解析药物的作用机理
- 创制并研究
- 研究对象是化学药物

1.3 药物化学的发展简史与学科特点

- 发现阶段
 - 从天然产物中发现有效单体
- 发展阶段
 - 合成药物为主
- 设计阶段
 - 构效关系为指导
- 药物化学的发展动向
 - 改进传统的新药开发方法
 - 深入开展合理新药设计

1.4 我国药物化学的发展

- 创制了一些重要类型的化学药
- 设立国家重大新药创制专项

1.5 新药研发与开发的状况

- 新药研发的特点
 - 周期长 投资大 风险高
 - 经济社会价值高
 - 需要高素质的研发人员
 - 药物的专利保护越来越受到重视
- 药物研发模式
 - 新化学实体的研发
 - 生物制品的研发
 - 仿制药的开发
 - 已有品种的改造
 - 药物重定位
- 新药研发的主要过程
 - 研究阶段
 - 开发阶段
 - 主要任务

- 通过各种评价时 NCE 成为可上市的药物
- 主要过程
 - 前期开发
 - 药物制备工艺和剂型工艺研究
 - 临床前的药效学进一步评价
药代动力学和药物毒理学评价
 - IND
 - 后期开发
 - 长期稳定性研究
 - 进一步确定机型
 - 后期的 II 期临床研究
 - NDA

2 药物结构与生物活性

2.1 药物产生药效的过程

- 药物在体内的三个阶段
 - 药动相-ADME
 - 药效相-药物与受体的相互作用
 - 药效相-药物靶点

药剂相 (Pharmaceutical Phase)

药物在体内的初始过程，精力剂型的崩解、分散，有效成分的溶解。

- 这个时相决定了药物的释放效率-用药的效率
 - 当药物进入体内时，其有效省份应定时定量达到作用部位
- 恰当的药物剂型、适宜的给药途径以及制剂的质量，是主要的决定因素

研究目的：优化处方和给药途径

- 给药途径的选择与药物理化性质有重要联系
- 如果药剂有特定要求，需对药物的化学结构进行修饰

对应学科：药剂学

药动相 (Pharmacokinetic Phase)

又称为药代动力相、药代动力学时相

是指药物的吸收、分布、代谢和排泄的过程

- 设计药物从用药部位，经过分布，到达作用部位的全过程
- 药物的化学结构决定药物的吸收、分布、代谢和排泄等各个环节

研究目的：优化生物利用度

1. 药物的吸收(Absorb)

- 指药物从给药部位（胃、肠以及口腔、直肠以及皮肤）等通过生物膜进入血液的运动过程
- 药物首先吸收到血液中，再转运到作用部位，与靶标组织或器官的受体相互作用引起效应器的生物效应
- 因此，药物的吸收作用、血液中的药物浓度，是讨论药物代谢和药效的前提

1. 药物的吸收方式

1. 静脉注射 100% 吸收

2. 肌肉注射

3. 消化道吸收：口服-胃肠道吸收

1. 小肠的吸收

2. 大肠的吸收：pH 为 7-8

3. 直肠的吸收

4. 呼吸道吸收

1. 气体或挥发性药物吸入后，由肺上皮和呼吸道黏膜吸收，由于表面积大，药物可经过这一途径迅速进入血液循环

2. 药物的溶液可以经雾化以气雾剂形式吸入

3. 固体和液体药物可制成气溶胶

4. 主要缺点：药物剂量不好控制，用法比较麻烦

5. 皮肤吸收

1. 用于皮肤吸收的药物需有一定的脂溶性

2. 表皮的角质层（角质蛋白）和脂蛋白有屏障作用，脂溶性药物易通过，为被动扩散，无选择性

3. 局部用药要注意慎用脂溶性大，易从皮肤吸收，有全身作用的药物，以免发生不良反应

硝化甘油的给药途径

- 舌下给药

- 缓解心绞痛的硝酸甘油宜舌下给药，因口服经胃肠道吸收，先要经过肝门静脉可被肝脏代谢而失活
- 皮肤给药（透皮吸收）
 - 制成软膏，涂于胸前皮肤，预防夜间心绞痛发作
- 呼吸道给药
 - 亚硝酸异戊酯吸后缓解心绞痛，固体和液体药物可制成气溶胶，由呼吸道给药，加速吸收而生效，为抢救重病人时给药的重要途径之一

1. 药物的分布(Distribution)

1. 给药后药物随血液循环而转运至身体各组织，称为分布
2. 血液循环起着运载、储存、代谢和缓冲等作用，是关键的中心环节
3. 大多数药物进入血液后，可与蛋白结合
 1. 药物与血浆蛋白、组织蛋白和酶蛋白的结合时影响药物分布、代谢、排泄的重要因素
 2. 药物与蛋白结合后，分子增大，不易通过生物膜，而留在血液中
 3. 结合药物不易直接进行代谢转化，可减慢代谢和排泄
 4. 当血液中的有利的药物的浓度下降时，结合的药物可释放出来
 5. 主要的血浆蛋白有：白蛋白、 α - 酸性蛋白、酯蛋白

4. 药物的排泄(Excrete)

1. 药物的原型或代谢产物通过排泄器官或分泌器官从体内排出体外的过程
2. 主要排泄途径：肾排泄和胆汁排泄

1. 药物的肾排泄

1. 肾小球过滤
2. 肾小管的被动重吸收
3. 肾小管的主动分泌

2. 药物的胆汁排泄

1. 经胆汁排泄的药物或其代谢产物的特点
2. 胆汁排泄是极性强而又不在于体内重吸收的带正电荷或负电荷的中药排泄途径

3. 经肠道排泄

1. 药物可经胃肠道脂质膜，自血浆内以被动扩散的方式排入胃肠腔内

4. 其他排泄途径

1. 许多药物还可以随唾液、乳汁、汗液、泪液等排泄到体外，有些挥发性的药物还可以通过呼吸系统排出体外

5. 药物的代谢(Metabolism)

1. 药物在酶的催化下引起化学变化

1. 第一期反应(Phase I); 第二期反应(Phase II)

1. 官能团反应(Functionalization Reactions)
2. 结合反应(Conjugation Reaction)

2. 消除半衰期(Half Life)

1. 药物在体内分布达到平衡状态后血浆药物浓度下降一半所需要的时间, 反映药物在体内消除的快慢, 是临床上确定给药时间间隔长短的重要参数

3. 生物利用度(Bioavailability)

1. 指药物被机体吸收进入体循环的相对量和吸收的速率, 它反映了药物被机体吸收的程度
2. 用 F 表示, $F = \frac{A}{D} \times 100\%$; A 为进入体循环的量, D 为口服剂量
3. 影响生物利用度的因素
 1. 药物的结构特点
 2. 药物制剂-药物颗粒的大小、晶型、填充剂的紧密度、赋型剂及生产工艺等。生物利用度是药物制剂质量的一个重要指标。

药效相(Pharmacodynamic Phase)

是指药物在作用部位上与受体发生相互作用的过程

- 通过形成药物-受体复合物, 产生生物化学和生物物理的变化(引发、改变或阻断一系列相互依赖的生物化学和生物物理变化)使得有关生物大分子激活, 从而产生药理作用
- 若与疾病靶标发生作用, 则获得治疗效果, 反之则产生不良反应(副作用)

研究目的: 优化所需的生物效应

研究对应学科: 药物化学

1. 药效相的基本过程

1. 药物分子必须满足两个条件

1. 到达体内受体
2. 与受体部位发生特定的相互作用
 - 识别、趋近、定锚到结合, 最终药物分子有若干个原子或基团(点)结合于受体的互补位点上

2. 药物与受体之间特异性结合的过程

1. 空间结构的特异性结合
2. 化学性质的特异性结合

2. 药物-受体的亲和力(Affinity)

1. 药物与受体的结合能力

1. 根据质量作用定律，药物受体相互作用可表示为

2. 把亲和力 K 和自由能联系起来: $\Delta G = -RT \ln K$

1. K 增大，系统释放能量，药物与受体结合，形成复合物

3. 药物的内在活性(Intrinsic Efficacy)

1. 药物与受体结合后产生效应的能力，决定能效的大小

4. 药物的内在活性-激动剂与拮抗剂

1. 激动剂(Agonist)

1. 具有受体亲和力和内在活力

2. 拮抗剂或阻断剂(Blocking Agent)

1. 具有受体亲和力，去激活受体的能力

3. 部分激动剂(Partial Agonist)

1. 具有占有所有受体的能力，但内在活性较弱

5. 构象诱导(Conformational Selection)

1. 受体以两种可互变的形式共存，并达到平衡，此时平衡常数又称为变构常数

1. 这两种形式，只有其中一种形式能引起生理刺激，并产生效应

2. 在缺少激动剂时，受体以非活性形式为主。激动剂选择活性形式受体并结合，平衡向活性形式移动，导致活性形式受体的数量增加

6. 药物靶点 Drug Targets

1. 人类自身的靶点包括

1. 蛋白质

2. 核酸

3. 其他大分子（糖、脂原体等）

2. 病原体的靶点也大致相同，具体的靶点有所区别

3. 药物靶点

1. 广义上的受体概念，产生药效的体内大生物分子

4. 药物靶点的种类

1. 受体

1. 位于细胞膜表面或细胞内具有特异性识别和结合功能的蛋白组分，通过与药物、激素、神经递质或内源性活性物质等的相互作用，转导细胞间信号，进而触发细胞内相应的生物效应

2. 受体可由一个或多个亚单位组成，形成分子上的特殊立体结构，成为结合位点或受点

3. 受体的三个相关联的功能

1. 识别与结合

1. 从受体-配体结合角度看，受体具有以下特征

1. 特异性
2. 饱和性
3. 靶组织特异性
4. 高亲和性
5. 结合可逆性

2. 信号转导

3. 产生相应的生理效应

4. 受体是一类介导细胞信号转导的功能性蛋白质，它可识别某种微量化学物质并与之结合，通过信息放大系统，触发后续的生理或药理效应，主要包括以下几类：

1. G 蛋白偶联受体
2. 门控离子通道型受体-离子通道
3. 酪氨酸激活性受体
4. 细胞内受体

2. 离子通道

3. 酶

4. 核酸

2.2 药物的化学结构

结构特异性与非特异性药物

根据药物化学结构对生物活性的影响程度或作用方式不同分为：

- 结构特异性药物 (Structurally Specific Drug)
- 结构非特异性药物 (Structurally Nonspecific Drug)

结构特异性药物

- 该类药物的活性取决于其与生物靶点的特异性有效结合
- 该类药物产生的生物活性具有结构特异性，其分子形状、大小、立体化学、化学反应性、功能基的配置、电荷分布以及与受体结合的情况等都对生物活性有决定性影响
- 稍改变其化学结构就可能显著改变其生物活性
- 具有作用八点
- 临床上应用的药物大多数属于结构特异性药物

结构非特异性药物

- 该类药物的生物活性与化学结构之间关系较不密切，但是与理化性质的关系较为密切
- 该类药物的活性主要取决与其理化性质
- 例如全身吸入麻醉剂、酚和长链季氨酸盐类杀菌剂
- 特征
 - 活性与热力学性质相关
 - 该类药物的生物学作用与其热力学活性直接相关。通常在较大剂量下才发生作用
 - 化学结构不同，生理活性相同
 - 该类药物的化学结构可以明显不同，只要在体内具备某种相同的物理化学性质，就能产生相同的生物活性
 - 物理化学性质包括：吸附性、溶解度、解离常数、氧化还原没位置等，它们往往影响膜的通透性和去极化作用、蛋白质的凝固等
 - 稍改变化学结构，对活性影响不明显

药效团与药动团

1. 药效团(Pharmacophore)

1. 对于结构特异性药物，当与受体结合时，通常是药物分子中的某些特定的集团或结构片段与受体结合，而不是整个分子与受体结合
2. 药物分子中与受体结合的部分成为药效团或药物的基本结构
 1. 药效团是药物呈现活性的必须基团或结构片段
 2. 药效团是药物分子与受体结合产生药效作用的最基本的结构单元
 3. 药效团是药物分子产生特定生物活性的必要结构特征及其空间排布

2.3 药物结构与理化性质

药物的脂水分配系数

药物的脂水分配系数是指药物在中性条件下, 在有机相中的浓度与在水相中浓度之比

- 分配系数的测定与预测
 - 测定
 - 有机相
 - 通常采用溶剂性能近似生物膜, 不吸收紫外光, 可形成氢键及化学稳定较好的正辛醇
 - 水相
 - 采用缓冲溶液

- 通过光谱法, 色谱法等手段, 测定药物在两相中的平衡浓度
 - 计算 P 值
- 预测与计算
 - 药物的分配系数取决于他们的化学结构
 - 药物的化学结构可堪称各取代基按一定的方式的组合
 - 当研究的对象是同源化合物时, 根据热力学的加和性, 化合物的 $\log P$ 可以用其各个取代基疏水性常数加和得到
- 药物结构与分配系数
 - 药物的分配系数取决于他们的化学结构
- 药物的解离度
 - 酸碱性
 - 解离度及其计算
 - 有机药物多数为弱酸或弱碱
 - 达到平衡时 离子型和分子型的比值
 - 药物结构与解离度
 - 药物的解离程度由其解离常数 pK_a 和溶液的 pH 决定
- 药物的溶解度
 - 药物的水溶解度
 - 影响药物溶解度的与结构相关的因素
 - 在药物设计时, 通过引入一些可离子化或可形成氢键的基团
 - 常见测定药物溶解度的溶液
 - 氢键对水溶性的影响
 - 水分子既是氢键的受体又是氢键的供体
 - 分子内氢键
 - 减小了药物分子与溶剂的相互作用 减小水溶性增强脂溶性
 - 解离对水溶性的影响
 - 有机药物制成盐有利于提高水溶性
- 与溶解度有关的生物药剂学分类
 - 口服药物的溶解度范围分类
 - 药物的水他因都直接影响药物的口服吸收
 - 在药物设计时, 通过引入一些可离子化或可形成氢键的基团增加药物的水溶解度, 从而改善药物的水溶性
 - 生物药剂学的分类系统
 - 根据药物的溶解性和通透性的不同讲药物分为四类

- 第一类 高水溶性, 高透膜性的两亲性分子药物
- 第二类 低水溶性, 高透膜性的亲脂性分子药物
- 第三类 高水溶性, 低透膜性的亲水性分子药物
- 第四类 低水溶性, 低透膜性的疏水性分子药物

2.4 药动相中的构效关系

- 药物结构与药物透膜性
 - 透膜性
 - 生物膜
 - 药物透过生物膜的方式
 - 被动扩散
 - 大多数药物
 - 主动运输
 - 内吞作用
 - 离子对转运
 - 细胞旁路形式
 - 外排作用
 - 药物分子的极性表面积
 - 极性原子表面积的总和
 - 药物的化学结构对血脑屏障透过性的影响
 - 血脑屏障
 - 血脑屏障的转运特点
 - 缺少旁路转运, 内吞转运
 - 对药物研发的意义
 - 利用血脑屏障, 减少药物对大脑的毒副作用
 - 中枢神经系统和脑部疾病的治疗药物, 希望能较多透过血脑屏障
- 药物的吸收
 - 影响药物吸收的最重要的因素是
 - 水溶性
 - 亲脂性
 - 药物吸收与药物亲脂性呈近似抛物线的关系
 - 对于不同部位的吸收, 药物需要有不同的适宜的脂水分配系数
 - 解离度
 - 离子型化合物不易通过被动扩散透过生物膜

- 药物结构与药物分布
 - 药物分子的亲脂性
 - 药物分子的解离度
 - 与血清蛋白的结合程度
 - 缓冲作用
 - 与组织成份的结合程度
 - 组织亲和力
- 药物结构与药物消除
 - 药物消除
 - 药物在体内消失的过程, 是药物排泄和代谢转化的综合结果
 - 消除过程在药物设计中具有重要作用
 - 消除半衰期在很大程度上决定必要的剂量, 给药时间和药物的维持剂量
 - 被肾排泄的药物及其代谢产物的特点
 - 肾消除对水溶性药物和已被生物转化的药物的消除起主要作用
 - 它涉及肾小球过滤, 肾小管重吸收和分泌
 - 只有游离的药物才能被过滤, 而结合药物不能被过滤
 - 被过滤的药物中, 亲脂性药物可在肾小管重吸收, 而极性大的和离子型药物则随尿排除体外
 - 弱酸和弱碱的重吸收取决于肾小管体液的 pH
 - 肾小管的分泌是主动转运
 - 经胆汁排泄的药物或其代谢产物的特点
 - 含有极性基团, 带有正电荷或负电荷
 - 有较高的分子量, 一般分子量在 300 以上
 - 极性强而又不能再体内重吸收的带正电荷或负电荷的化合物的重要排泄途径
 - 代谢的总体方向是增加药物的极性和水溶性, 使药物排出体外
- 药物结构与药物主动转运
 - 主动转运
 - 是指药物通过与跨膜蛋白相结合的形式通过生物膜
 - 跨膜转运蛋白
 - 利用转运体进行结构优化
- 类药五原则
 - 相对分子质量在 500 一下
 - 氢键的供体不超过 5 个
 - 氢键受体不超过 10 个

- 之水分配系数小于 5

2.5 药效相中的构效关系

- 药效相的基本过程
 - 满足两个条件
 - 到达体内受体
 - 与受体部位发生特定的相互作用
 - 与受体特异性结合的过程
 - 共价键
 - 共用电子对
 - 稳定的键
 - 不可逆结合
 - 多发生在化学治疗药物作用机制上
 - 非共价键
 - 离子键
 - 药物带正电荷的正离子与受体带负电的负离子
 - 随离子间距离的缩短而迅速增强
 - 与其他键同时存在时, 作用会增强
 - 不能共价键能阻止药物与受体的解离
 - 离子-偶极键与偶极-偶极键
 - 氢键
 - 偶极作用的一种特殊形式
 - 分子内氢键作用较强
 - 可能改变分子的活性构象
 - 能掩蔽药效基团
 - 电荷转移复合物
 - 电子供体特性分子与电子受体特性分子的相互作用
 - 本质是分子间的偶极-偶极相互作用
 - 疏水相互作用
 - 两个非极性部分相互接近
 - 范德华力
 - 作用力最弱的键合方式
 - 所以原子或基团均可发生范德华力
 - 金属离子络合物
 - 形成配位键
 - 通常五/六元环稳定

- 电荷分布
 - 大部分受体是大分子蛋白, 电荷分布不均匀
 - 如果药物电荷密度分布与其特定受体匹配, 可以产生电性结合, 增加活性
 - 通过静电引力使药物与受体相互接近
 - 生理情况下很多蛋白质以阴离子形式存在
 - 具有强烈药理作用的药物是碱性物质或其盐
- 立体异构
 - 受体具有三维立体结构
 - 药物与受体三维结构的互补性对其间的相互作用有重要作用
 - 互补性
 - 化学结构的互补性
 - 空间结构的互补性
 - 几何异构
 - 结构差别大, 引起药效基团和受体互补的相差较大