

# 谁是布洛芬的第一个服用者

张田勤

2022年12月,新冠病毒感染人数激增,消炎止痛药布洛芬顿时成为抢手货。

如果布洛芬的发明人斯图尔特·亚当斯还活着,他今年正好是100岁。4年前的2019年1月30日,亚当斯在英国皇后医学中心去世。布洛芬问世60年来,一直是全世界人民最常用的、物美价廉的退烧镇痛消炎药。

但这位头痛了也会和普通人一样去药店买布洛芬的发明人,并不知道在他去世后的新冠病毒肆虐期间,布洛芬会成为“新晋网红”。

## 药物止痛 四分天下

迄今人类发明的止痛药大致有几类。一是非甾体类,作用机理是抑制前列腺素的合成,布洛芬和对乙酰氨基酚就属于这一类。二是中枢性止痛药,通过麻醉中枢神经起到止痛的作用,常见的有吗啡、曲马多等。三是解痉止痛药,主要通过解除肌肉平滑肌的痉挛缓解疼痛,主要有山莨菪碱、颠茄片等。四是抗焦虑类止痛药,如地西泮、艾司唑仑等。

人在患病时,细胞组织受损会产生炎症。疼痛的发生与炎症反应有很大关系。炎症的主要表现是红、肿、热、痛和功能障碍。红、肿主要是由于血管扩张和通透性增加导致,热、痛主要是由炎性介质如前列腺素、5-羟色胺、缓激肽等引发。布洛芬就是通过炎症发作时抑制前列腺素等致痛物质的产生过程,达到止痛效果。

布洛芬对慢性钝痛、炎症或组织损伤所致疼痛、手术后疼痛有效,但对急性锐痛、各种严重创伤疼痛、内脏平滑肌疼痛无效。现在,在世界卫生组织的药物清单中,布洛芬适用于发烧、轻度及中度疼痛(包含外科手术术后疼痛)、经痛、骨关节炎、牙痛、头痛,以及肾结石造成的疼痛。同时也适用于幼年特发性关节炎、类风湿性关节炎、心包炎和动脉导管未闭所致的疼痛。

不过,布洛芬的研发和问世经历了漫长的时间和一波三折的过程。

## 有心栽花 十年一剑

布洛芬的发明者是斯图尔特·亚当斯,由于他是英国博姿公司的终身员工,因此,这个药物的发明和专利属于职务行为,发明者和专利拥有者属于博姿公司和亚当斯。

由于家境贫困,亚当斯在16岁(1939年)时辍学。此后,亚当斯在马齐的博姿连锁店(药店)做了3年学徒,并成为一名药剂师。这个过程让亚当斯对药理学产生了兴趣。一方面是亚当斯愿意学习,另一方面是他的勤奋工作赢得了博姿公司的信任,后者资助他到英国诺丁汉大学学习药学。1945年亚当斯获得医学本科学历。

毕业后,亚当斯再回博姿公司工作,并参与公司研发青霉素的研究。5年后,亚当斯获得了英国皇家医药学会提供的600英镑奖学金,资助他攻读利兹大学的药理学博士学位。1952年,亚当斯完成学业,重回博姿公司的研发小组。在博士毕业后的1953年,亚当斯才转向止痛药的研究。因此,布洛芬的研究并非完全是“无心插柳”,部分是亚当斯和其公司的“有心栽花”之作。

当时,亚当斯和公司开始研究类风湿关节炎的治疗方法。这种疾病会给患者带来剧烈疼痛,当时能缓解这种疼痛的主要药物只有皮质类固醇和高剂量的阿司匹林,但是,这些药物都有难以忍受的副作用。

## 宿醉头痛 以身试药

虽然布洛芬是亚当斯和公司团队的有意之作,但其间也经历了许多无意之举,而且时间漫长。这也证明,一种新药或疫苗的研发需要“两个十”以上,即10年以上的时间、10亿美元以上的经费。

为了避开高剂量阿司匹林的副作用,亚当斯转而研发其他能止痛的化学物质。1953年后,亚当斯找到了两位有志者协助研究,一位是化学家约翰·尼科尔森博士,另一位是技术员科林·伯罗斯。

研究团队在诺丁汉郊区的6年中夜以继日地测试了600多种化合物,其中只有4种走到了临床试验阶段,但都因为在试验中出现了较大副作用而功亏一篑。不过,20世纪50年代末,亚当斯团队发现,此前的化合物出现较大的副作



英国皇家化学会表彰布洛芬研发者斯图尔特·亚当斯等的蓝色牌匾。图片来源:invent

用,是因为它们会被人体的各个组织大量吸收。因此,只有让药物量既小又能起作用,才能避免副作用。

于是,他们把注意力从乙酸转移到丙酸。在他们开始研究一个名叫苯基丙酸家族的化合物时,亚当斯团队发现了一种叫对异丁基苯基丙酸的化合物,不仅能止痛,而且副作用小。在动物和人身上了成百上千次试验后,他们确认其药效是阿司匹林的3倍多,副作用也小得多,而且还能治发烧。

在对异丁基苯基丙酸的若干试验疗效中,最主要的是治疗头疼。恰好有一天早上亚当斯因为宿醉头疼欲裂,当天又有一场重要的学术演讲,他毫不犹豫地服下600毫克刚合成好的药物。结果让他惊讶,他发现自己的脑子变得很清醒。这也是他以身试药的又一次实践,此前他已经以身试药过多次。

1962年,公司把该药的商品名定为布洛芬(ibuprofen),正式向英国政府申请上市并申请了专利。在等待了7年之后,1969年,布洛芬作为一种处方药获得了批准,被列为风湿性疾病的处方药。又过了5年,美国也批准布洛芬以处方药销售。

## 价廉物美 伟大发现

1983年,亚当斯从博姿公司药理学系主任的职位上退休。2019年1月30日,亚当斯在英国皇后医学中心去世。从他16岁为公司打工算起,亚当斯一共为博姿公司工作了近46年。亚当斯和全家一直住在诺丁汉市郊外,每当他头痛时,他也会和普通人一样去药店购买布洛芬。

由于是博姿公司的终身雇员和高层人员,亚当斯从公司获得的福利待遇极为优厚,而且持有股份,这或许是亚当斯并未因为发明布洛芬而在专利和回报方

面与公司发生矛盾的原因之一。

说句题外话,科学史上有不少专利发明者与公司发生过难以调和的矛盾。因发明蓝色发光二极管(LED)而获2014年诺贝尔物理学奖(获奖者之一)的美籍日裔科学家中村修二,于2001年将自己的雇主日亚化学工业公司告上法庭,讨要发明的收益。

中村修二发明LED后,公司只奖励他2万日元(约200美元、人民币1250元)。2004年,东京一家法院判决日亚化工向中村修二支付200亿日元(1.83亿美元)补偿金。但在二审时,这一赔偿被降至8.4亿日元(631万美元)。尽管如此,也反映了日本公司与职员之间利益的巨大不平等。事实上这些发明是职务发明还是个人发明,难以区分。

现在,布洛芬的专利期已过,布洛芬可在各国生产,而且名字不尽相同。尽管全世界有数不清的布洛芬品种,但主要成分一直未变,人们都喜爱这款物美价廉的退烧镇痛消炎药。

由于发明了布洛芬,亚当斯获得了极高荣誉。2013年9月,英国皇家化学会为表彰布洛芬的研发,将与研发有关的两处建筑挂上蓝色牌匾标识。挂于诺丁汉生物科技园(原实验室所在地)的牌匾上写道:表彰斯图尔特·亚当斯博士和约翰·尼科尔森博士在此完成的研究创举;从博姿公司的研究部门,到无数患者的痛苦缓解,只感谢这一伟大的发现。

参考文献:

1. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2011.10.007>

2. <https://doi.org/10.3109/09537104.2011.632032>

3. Dr Stewart Adams: I tested ibuprofen on my hangover. the telegraph

4. Ibuprofen: a critical bibliographic review