

药物现代评价方法

Advanced Methods of Pharmaceutical Evaluation

主编 蒋学华



人民卫生出版社

PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

药物现代评价方法

Advanced Methods of Pharmaceutical Evaluation

主编 蒋学华

编委(以汉语拼音为序)

包 旭	丁劲松	何 林	何 勤	贺英菊
胡 明	黄 瑛	兰 轲	李琳丽	刘晓晴
苗 佳	孙 鑫	王 凌	杨俊毅	周 静

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目(CIP)数据

药物现代评价方法/蒋学华主编. —北京:
人民卫生出版社, 2008. 10

ISBN 978 - 7 - 117 - 10152 - 3

I. 药… II. 蒋… III. 药物 - 评价 - 方法
IV. R969

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 057893 号

药物现代评价方法

主 编: 蒋学华

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 中国农业出版社印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 30.25

字 数: 717 千字

版 次: 2008 年 10 月第 1 版 2008 年 10 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978 - 7 - 117 - 10152 - 3/R · 10153

定 价: 58.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

前言

药物评价是从多学科、多角度对药物进行系统认识,并伴随药物从发现到临床应用整个过程的系统工程。药物评价的内容、指标与方法随着人们对药物认识的程度而变化,其水平高低受科学技术与社会发展的限制。药学科学的发展历史,就是追求获得与时代发展相适应的最佳药物评价内容、评价指标与评价方法的过程。对药物的评价过程就是寻找药物与认识药物的过程。

作为保护人类健康的特殊物质,药物的质量水平集中体现在其安全性、有效性及适用性上。而药物的安全性、有效性及适用性既是药物自身性质的体现,也是受众多因素影响的可变参数。药物评价,既是认识与揭示药物自身质量性质的过程,也是探索药物质量控制手段的过程。

药学学科的所有实践活动,都在药物评价的指导下进行。从药物发现的早期,先导化合物筛选开始,就有“yes”或“no”的系统管理方式,直至药物的临床应用,面对具体的患者,思考药物治疗方案的合理性时,也在“yes”或“no”间进行选择。在回答“yes”或“no”的决策过程中,我们都在用不同的评价内容、指标与方法开展工作,工作水平与结果优劣取决于评价内容、指标与方法的科学性。由于药物评价内容、指标和方法与人类对药物的认识水平、相关学科发展水平有关,是随着社会发展而不断进步、不断趋于完善的,加之评价工作涉及多领域、多学科,使药物评价工作无不打上时代的烙印。药学专业技术人员的责任就在于:充分利用已有的科学技术成果,不断地审视药物评价内容、指标与方法的合理性,用尽量科学合理的药物评价方法进行药物的开发研究与临床应用。

本书根据药学科学的发展,尤其是药剂学、生物药剂学、药动学、临床药学的发展进行材料选取,编写而成。基本内容与主要编写人员为:第一章药物评价在药学科学中的作用(蒋学华);第二章化学原料药的药学评价(徐正);第三章新型给药系统的评价(蒋学华、丁劲松、王凌、何林、何勤);第四章药品质量标准的评价(刘晓晴、黄瑛);第五章药物稳定性评价(李琳丽、刘晓晴);第六章药物的药理学评价(包旭、蒋学华);第七章新药毒理学评价(包旭);第八章药物体内过程评价(蒋学华、兰轲、王凌);第九章中药现代评价方法(贺英菊);第十章生物利用度与生物等效性评价(蒋学华、杨俊毅、周静、王凌);第十一章药物临床评价(苗佳);第十二章药物利用研究与评价(胡明);第十三章药物经济学评价方法(蒋学华、胡明);第十四章上市药品再评价(蒋学华、王凌、孙鑫)等。

本书的编写目的是介绍药物评价方法与内容的发展过程,力求介绍药物评价的新课题、新观点与新方法。极力想表达的观点是:对药物的评价将伴随着人类与药物共存的整个历史;对一个具体药物品种的评价,伴随从发现到应用的始终;药物评价从内容、指标与方法都是不断发展和完善的。

本书以评价指标、评价方法为核心,综合药学科各领域的研究成果,阐述药物评价内容。撰写的内容反映了编写人员在药物开发研究的实际工作体会。因此,本书的特点在于综合性强、实用性强。本书既可作为药学工作者及其相关人员的参考书,也可作为药专业研究生教材。

在本书出版之际,首先应该感谢历届参加药物现代评价方法课程学习的研究生们,我是在与他们教学互动中,完善了对本书编写的基本思路。对在本书编写中有过积极贡献的研究生高朝霞、金朝辉、周庆颂、冯亮、马国、黄亮、吴海、陈卓、任静、李芸霞、邱雯、张岩、王战国、蒋倩等需特别致谢。

尽管作者极力想把内容与形式做得更好,但因学术水平与时间的限制,加之药物评价涉及众多学科,尤其是相对于日新月异的科学技术发展速度,使本书可能存在疏漏与错误,有待我们通过以后的工作进行修正、充实和完善。为此,恳请阅读本书的专家、学者及广大读者对本书的错误予以指正。

蒋学华

2007年8月于华西药学院

目 录

第一章 药物评价在药学科学中的作用	1
第一节 药物评价的发展	1
一、药物评价技术的发展	1
二、药物评价的法制化发展	5
三、药物评价与药学学科的发展	9
第二节 药物评价的内容与方法	13
一、我国新药注册审评的主要内容	13
二、药物评价的主要领域	15
第三节 药物评价在药学科学中的作用	18
一、药物评价与新药研发	18
二、药物评价与药品质量控制	19
三、药物评价与药物临床应用范围的扩展	19
四、药物评价与药物安全性监测	20
第四节 药物评价的影响因素	21
一、药物评价水平是不断提高的过程	21
二、高素质与高水平的药学工作者是药物评价的基本条件	23
三、科学完善的管理制度是高水平药物评价的重要保障	24
第二章 化学原料药的药学评价	27
第一节 药物的命名、化学结构式绘制和化学命名	27
一、药品的命名	28
二、药物结构式的绘制	28
三、药物的化学命名	29
第二节 化学药物原料药制备研究的评价	30
一、原料药制备的文献研究	30
二、合成路线的选择	31
三、合成工艺的实验室研究	31
四、合成工艺的中试研究	32
五、合成工艺中的中间体研究	32
六、合成工艺的试剂和溶剂选择	33
第三节 化学原料药结构确定研究的评价	33
一、对结构确定样品的评价	33
二、药物的元素组成	34

三、结构鉴定的光谱分析方法	35
四、一些特殊的仪器分析	35
五、药物结构的综合解析的评价	36
第四节 药物理化性质研究的评价	36
一、性状	36
二、物理常数	36
第三章 新型给药系统的评价	39
第一节 缓控释制剂评价	39
一、缓释、控释制剂的体外释药行为评价	41
二、缓释、控释制剂体内药动力学评价	51
三、体内体外相关性评价	56
第二节 生物黏附制剂评价	60
一、概述	60
二、胃肠道生物黏附机制及其影响因素	61
三、GBDDS 的适用范围和常用黏性辅料	62
四、GBDDS 体外评价	64
五、体内评价方法	67
六、生物凝集素介导的胃肠道生物黏附给药	68
第三节 靶向制剂评价	70
一、简介	71
二、靶向制剂的体外评价	73
三、靶向制剂的体内过程评价	82
四、靶向乳剂	89
五、主动靶向制剂评价	93
六、物理化学靶向制剂评价	94
七、展望	95
第四节 透皮制剂评价	95
一、透皮给药系统的特点	96
二、透皮给药系统药物吸收理论	96
三、透皮给药技术	96
四、透皮给药系统的评价指标及评价方法	99
第五节 基因传递系统评价	105
一、概述	105
二、基因传递系统	105
三、非病毒基因传递系统的评价方法	109
第四章 药品质量标准的评价	116
第一节 药品质量与药品质量标准	116

一、药品质量	116
二、药品质量标准	116
三、化学药品原料药质量标准研究与项目设置	117
四、化学药品制剂质量标准的研究与项目设置	127
五、中药材、中药制剂质量标准的研究与项目设置	129
第二节 药品质量标准的评价内容	131
一、标准收载项目、方法与药物结构、理化性质间的相关性评价	131
二、标准收载项目与合成路线、提取工艺、制剂工艺间的相关性评价	134
三、标准收载项目、方法与贮存期变化的相关性	136
四、标准收载项目、方法与给药途径的相关性	136
第三节 药品质量标准的评价方法	136
一、药品质量标准对药品质量的可控性评价	136
二、药品质量标准与药品生产实际相符合性评价	137
三、药品质量标准检验方法的先进性评价	137
四、药品质量标准与检验方法的可执行性评价	138
五、与国家药典或其他法定标准有关规定的相符合性评价	139
六、与相关标准对比情况的评价	139
第四节 药品质量标准研究资料的评价	139
一、方法学研究资料的评价	139
二、质量标准起草说明的评价	145
三、检验用药品标准物质研究资料的评价	146
四、中药指纹图谱研究资料的评价	150
五、实验原始记录评价	150
第五节 从国家药品标准看药品质量标准的提高与进步	153
一、从《中国药典》看药品质量标准的提高与进步	153
二、从历版《中国药典》收载品种和分析方法看药品质量标准 的提高与进步	153
三、从同一品种在不同时期的质量标准看药品质量标准的提高与进步	156
第五章 药物稳定性评价	158
第一节 药物稳定性评价的意义与内容	158
一、药物稳定性评价的意义	158
二、药物稳定性评价的内容	158
第二节 药物稳定性评价的基本要求	159
一、稳定性评价用样品的要求	159
二、供稳定性评价用样品包装条件的要求	160
第三节 药物稳定性试验的评价	160
一、稳定性评价中对项目选择的评价	160
二、稳定性评价中对样品分析方法的评价	160

三、稳定性评价中对图谱与照片的评价·····	162
四、稳定性评价中对检测数据的评价·····	162
五、稳定性评价中对直接接触药品包装材料选择的评价·····	162
第四节 使用期限与贮存期的统计计算·····	163
一、恒温法·····	163
二、程序升温法·····	164
第五节 药物稳定性评价方法进展·····	166
一、程序升温加速试验法·····	166
二、固体药物稳定性评价·····	168
第六章 药物的药理学评价·····	171
第一节 新药的临床前药理学评价·····	171
一、临床前药理学评价的重要性·····	171
二、进行临床前药理研究的基础·····	171
三、临床前药理学研究的主要内容·····	173
四、临床前药理研究的实验设计·····	175
第二节 细胞、生化、分子药理学评价方法简介·····	182
一、分子药理学方法概要·····	182
二、生化药理学方法概要·····	187
三、细胞药理学方法概要·····	190
第七章 新药毒理学评价·····	197
第一节 新药毒理学评价的重要性·····	197
第二节 新药毒理学评价的要求·····	198
一、优良实验室规范·····	198
二、受试药物·····	198
三、试验动物·····	199
四、试验方法·····	199
五、观察指标·····	199
第三节 新药毒理学评价的内容·····	199
一、一般毒性试验·····	199
二、特殊毒性试验·····	205
三、毒代动力学试验·····	219
第八章 药物体内过程评价·····	221
第一节 药物胃肠道吸收评价方法·····	221
一、药物胃肠道生物转化评价方法·····	222
二、药物透膜特性的物理化学评价方法·····	226
三、体外评价方法·····	228

四、在体原位评价方法	237
五、体内评价方法	238
六、药物外排泵转运的评价方法	238
第二节 药物体内分布评价	243
一、概述	243
二、药物在组织器官的分布	244
三、体内药物分布的评价方法	251
四、靶向制剂的体内分布评价	261
第三节 血浆蛋白结合试验	262
一、平衡透析法	263
二、超滤法	264
三、超速离心法	264
四、色谱法	264
五、毛细管电泳法	266
六、微透析法	268
七、光谱法和质谱法	269
八、其他方法	270
第四节 药物代谢评价	270
一、胃液和肠液代谢研究	271
二、肠内细菌代谢研究	271
三、Caco-2 细胞系体外模型	273
四、肝脏药物代谢研究	274
五、无菌动物、悉生动物在药物代谢评价中的应用	285
六、“人源化”整体动物在药物代谢研究中的应用	286
七、代谢物组学的应用	287
八、药物基因组学的发展	289
九、对药物相互作用的一些认识	289
第五节 药物排泄评价	293
一、尿排泄实验	293
二、胆汁排泄实验	294
三、粪排泄实验	295
第六节 新药开发研究中的药物体内过程评价	295
一、药物体内过程评价的基本内容	296
二、药物体内过程评价在新药开发研究中的作用	296
三、药物体内过程评价的要求	297
第七节 药物体内过程评价中的生物样品检测方法	301
一、生物样品检测的特点与方法	301
二、生物样品前处理方法	302
三、生物样品检测方法的评价指标与要求	304

四、生物样品测定方法的质控·····	305
第八节 生理药动学模型简介·····	306
一、生理模型的概念·····	306
二、生理药动学模型的基本特点·····	307
三、生理药动学模型的建立·····	308
四、生理药动学模型发展前景·····	309
第九节 群体药动学方法简介·····	311
一、定义·····	311
二、群体药动学参数的求算方法·····	312
三、群体药动模型的建立·····	314
四、群体药代动力学的应用·····	316
第九章 中药现代评价方法·····	321
第一节 中药材及其饮片的评价方法·····	322
一、中药材及饮片的品种来源·····	322
二、中药材及饮片的采集、炮制·····	322
三、中药材及饮片的性状·····	322
四、中药材及饮片的鉴别·····	323
五、中药材及饮片的检查·····	325
六、中药材及饮片的含量·····	325
七、中药材生产质量管理规范·····	326
八、中药材指纹图谱·····	327
九、模式识别·····	327
十、模糊数学法·····	329
十一、有限成分组合质量标准·····	329
第二节 中药有效成分、有效部位的评价方法·····	329
第三节 复方中药制剂的评价方法·····	330
一、复方中药制剂提取、纯化工艺评价方法·····	330
二、复方中药制剂成型评价方法·····	332
三、复方中药制剂稳定性评价方法·····	333
四、复方中药制剂的药剂学评价方法·····	336
五、复方中药制剂现代评价方法·····	338
第十章 生物利用度与生物等效性评价·····	346
第一节 概述·····	346
一、基本概念·····	346
二、生物利用度研究及生物等效性研究在新药评价中的意义·····	347
三、影响生物利用度的因素·····	348
第二节 生物等效性评价方法·····	350

一、药物动力学研究方法	351
二、药效学研究方法	353
三、临床比较研究	355
四、体外研究	355
第三节 生物利用度研究的基本技术要求	356
一、研究机构的基本条件	356
二、新药申请人在生物利用度研究中的工作	357
三、受试制剂和参比制剂的要求	358
四、检测方法的选择与评价	358
五、对受试者的要求	359
六、试验设计	359
七、洗净期确定	360
八、给药剂量与方法	361
九、采样点的确定	361
十、试验中的医学监护	362
十一、结果处理方法	362
十二、生物利用度研究的记录内容	362
十三、伦理学要求	363
十四、文件的保存	363
十五、报告的结构及内容	364
第四节 口服缓(控)释制剂的生物利用度研究	364
一、单次给药试验	364
二、多次给药试验	365
第五节 生物等效性统计分析方法	366
一、方差分析法	366
二、双单侧 t 检验法	367
三、90%置信区间分析法	368
第六节 生物利用度研究中的特殊问题	368
一、内源性药物的生物利用度研究	368
二、新的生物等效性评价参数	369
三、群体生物利用度与个体生物等效性	370
四、食物对药物生物利用度的影响	370
五、手性药物的生物利用度研究	372
六、生物利用度研究中的其他问题	373
第十一章 药物临床评价	376
第一节 药物临床评价的重要性与规范性	376
第二节 药物临床评价内容	378
一、我国新药的分类及临床评价要求	378

二、新药临床试验·····	380
三、生物等效性试验·····	380
第三节 药物临床评价前的准备·····	381
第四节 临床试验设计·····	381
一、临床试验方案·····	381
二、I期临床试验方案设计要点·····	382
三、II期临床试验方案设计要点·····	385
四、III期、IV期临床试验方案设计要点·····	389
五、病例报告表·····	389
第五节 临床试验的管理·····	390
第六节 受试者的权益保障·····	391
一、伦理委员会·····	391
二、知情同意书·····	391
第七节 临床试验中研究者的职责·····	392
第八节 临床试验中申办者的职责·····	392
第九节 临床试验中监察员的职责·····	393
第十节 试验用药品的管理·····	393
第十一节 数据管理与统计分析·····	394
第十二节 质量保证·····	395
第十三节 总结报告·····	395
第十四节 循证医学在药物临床评价中的作用·····	397
一、循证医学的概念·····	397
二、学习循证医学的必要性·····	398
三、如何在药物临床评价中实践循证医学·····	398
第十五节 我国药物临床评价水平及存在问题·····	399
第十二章 药物利用研究与评价·····	401
第一节 药物利用研究的概念与发展·····	401
一、药物利用·····	401
二、药物利用研究的兴起与发展·····	402
三、药物利用研究的概念·····	403
四、药物利用研究与药物流行病学·····	404
第二节 药物利用研究的内容·····	405
一、定量研究·····	405
二、定性研究·····	407
第三节 药物利用研究的方法·····	409
一、药物利用研究的基本技术·····	409
二、药物利用研究资料的来源与收集·····	410
第四节 药物利用研究技术在实践领域中的应用·····	412

一、用药趋势分析·····	412
二、用药频度的分析与评价·····	414
三、处方行为的分析与评价·····	416
四、药物利用评价·····	419
第十三章 药物经济学评价方法·····	427
第一节 药物经济学概述·····	427
一、药物经济学的兴起与发展·····	427
二、药物经济学评价的定义和目的·····	428
三、药物经济学评价中的基本概念·····	429
第二节 药物经济学评价的常用分析方法·····	430
一、成本-效果分析·····	430
二、成本-效用分析·····	434
三、成本-效益分析·····	435
四、几种分析方法的关系·····	437
第三节 药物经济学研究的设计和基本步骤·····	438
一、药物经济学研究设计·····	438
二、药物经济学研究的基本步骤·····	440
第十四章 上市药品再评价·····	448
第一节 上市药品再评价及其意义·····	448
第二节 药品上市后再评价制度的发展·····	449
第三节 上市药品安全性监测方法·····	451
一、自发报告系统·····	451
二、处方事件监测·····	452
三、记录链接·····	453
四、病例对照监测·····	454
五、队列随访研究·····	454
第四节 药品不良反应因果关系的分析和评价·····	455
一、个例评价·····	455
二、集中评价·····	456
三、药品风险评价中的药物流行病学方法·····	456
第五节 药物应用的利益/风险评价·····	457
一、药品利益/风险评价方法·····	457
二、风险管理·····	458
第六节 特殊人群用药评价·····	461
一、儿童用药评价·····	461
二、妊娠期用药评价·····	461
第七节 药物遗传学在上市药物再评价中的作用·····	462

第八节 上市药物再评价中的循证评价方法.....	463
一、上市药物循证评价的内容.....	464
二、健全药物循证评价员梯队.....	464
三、建立药物循证评价标准流程.....	464
四、建立药物循证评价的技术指南.....	465

第一章

药物评价在药学科学中的作用

第一节 药物评价的发展

药物 (drug, medicine) 是指对疾病具有预防、治疗或诊断作用, 以及具有调节人体生理功能、提高人的生活质量、保持人体健康等功效的物质。药物是人类为了自身的繁衍生息, 通过对自然的认识、探索和利用而发现和发展起来的。对药物的评价, 就是人类对药物认识、发现和探索的过程, 它伴随着药物产生与发展的全过程, 同时也构成了药学科学的基本内涵。

一、药物评价技术的发展

原始社会, 人类通过长期生活实践的不断尝试, 从采集天然植物中发现许多植物能够治疗疾病。“伏羲尝百药, 制九针”, “神农以赭鞭鞭百草, 尽知其平毒寒温之性”, “民有疾病, 未知药石, 炎帝始味草木之滋, 尝一日而遇七十毒”, “黄帝使岐伯尝味草木”等史料和传说, 显示了人类最早就是以“尝试”方法寻找、筛选和认识药物。随着药物知识的积累, 辨识药物的方法逐渐增多, 如《本草纲目》等早期医药典籍中记载的通过其生态、形态、性味、功能对药物进行真伪鉴别。但总的来说, 人们对药物评价的手段原始而朴素, 其评价的效率与科学性都十分有限。

公元前 2 世纪, 炼丹术及炼金术的出现和发展, 使人类对药物的认识与利用从天然发现扩展到人为炼制, 是制药化学的萌芽。随着药物炼制方法的不断发展, 人们学会利用一些简单的化学鉴别方法对炼制出的药物进行评价和确认。但由于对药物性质的认识有限、评价手段均十分简陋, 服食丹药中毒时有发生。

国外情况与我国类似。从古希腊的医药神 Asklepios 时代到 18 世纪, 新药的评价方法基本上都是靠人体尝试, 由经验积累而得。

19 世纪, 随着科学技术, 尤其是化学学科的发展, 人类开始运用近代科技手段从植物或天然产物中寻找和提取生物活性化合物。1805 年, 年轻的德国药物化学家 F. W. A. Sertürner 从阿片中分离得到纯吗啡碱, 成为近代化学药物发展的一个里程碑。仅在 1805 ~ 1835 年的 30 年间, 即有约 30 种重要的有效成分被分离出来, 如: 从金鸡纳树皮中获得了奎宁、从莨菪中获得了阿托品、从古柯树叶中得到可卡因等。与此同

时,生物化学、生理学和药理学的发展,人们开始思考药物的化学结构与活性的关系,提出了“药效团”的概念,以此为指导,通过简化改造天然产物的化学结构,发展了作用相似、结构简单的合成药物。药物评价的发展逐渐进入微观水平,从药物的化学结构、构效关系方面着手,促进了新药的探索和发展。

19世纪中期以后,有机合成方法的进步,使化学合成药物成为药物研究开发的新手段。1898年 Hoffmann 发现乙酰水杨酸(阿司匹林)并将其用于解热镇痛;1910年 Ehrlich 合成肿凡纳明(606)治疗梅毒;1926年发现扑疟奎;1932年发现阿的平等合成抗疟药……

抗梅毒药物的研究过程,是利用病理模型筛选新药的最早实例。研究者发现合成染料有选择性地被组织吸收,可能具有杀死寄生虫和病原微生物、而不影响哺乳动物细胞的特性,于是用螺旋体 *Treponema* 作感染兔子的病原建立感染模型,逐一试验所合成的化合物,得到了具有选择性的抗梅毒药物肿凡纳明。自此,利用病理模型筛选新药在很长时间成了新药发现的主要方法,并沿用至今。氯喹和伯胺喹是一个由国家、制药公司和科研机构联合进行药物筛选的著名实例,在第二次世界大战期间,为了寻找替代奎宁的抗疟药,有十七个大学与商业实验室,以小鸡为实验动物建立了病理模型,对15000多个化合物进行了大规模筛选,每个化合物的评价需用50~100只小鸡,最后获得了氯喹和伯胺喹两个优秀的抗疟药。

在此期间,先导化合物、筛选、活性基团、药物代谢等与实验药理学密切相关的内容引入药物评价方法中。但是,利用病理模型筛选新药的方法需要合成大量的化合物,耗用大量的实验动物,耗资巨大,筛选结果、筛选效率均受病理模型建立与评价的影响。

1928年,英国细菌学家本·弗莱明在研究葡萄球菌的实验中偶然发现并研究出了青霉素,开拓了从微生物中寻找药物的新纪元。用微生物发酵的方法,不仅使人类拥有了临床广泛应用的抗生素类药物,还可以得到其他类型的药物或药物开发研究的先导化合物,如洛伐他汀、辛伐他汀。洛伐他汀是从土曲霉素菌发酵液中分离获得,经过结构改造,又得到半合成的辛伐他汀,这两个药物口服后,很快水解成有活性的 β -羟基酸代谢物,后者为催化胆固醇合成的限速酶——羟甲戊二酰胺辅酶A还原酶的竞争性抑制剂,从而抑制了胆固醇的合成,成为临床常用的有效降血脂药物。胆囊收缩素拮抗剂地伐西匹(devazepide)的先导化合物是从赭曲霉毒素菌的代谢产物中发现的,为胆囊收缩素A(CCK-A)和胆囊收缩素B(CCK-B)受体的特异性非肽类拮抗剂阿司利辛(asperlicin)。地伐西匹的活性比天然的阿司利辛强10000倍。针对天然青霉素G的不耐酸、不耐酶和抗菌谱窄的缺点,药物化学工作者对青霉素G进行结构改造而得到了一大类 β -内酰胺类药物,是以现有药物作为基础寻找新药的典型实例。药物评价与筛选的内容和指标扩展到药物的抗菌活性、酸稳定性、酶稳定性等。

20世纪60年代,化学合成难度日趋增大,加之当时反应停等药害事件的影响,药物化学合成方法进入发展的瓶颈阶段。改进研究方法,将药物的研究和开发建立在理性的、科学合理的基础上,成为新药发现与研究开发的新思路。由此出现了合理药物设计,在生理病理知识基础上提出相对合理的假说,以此为基础设计药物。现代生理学与生物化学的研究,明确了一些酶的底物、天然的受体激动剂、神经递质等,还阐明了一