

研究生系列教材

INTRODUCTION TO
THE METHOD OF DRUG EVALUATION

药物评价方法 概论

蒋学华 主编



四川大学出版社



责任编辑:孙 激
责任校对:周树琴 刘志勇
封面设计:罗 光
责任印制:杨丽贤

图书在版编目(CIP)数据

药物评价方法概论 / 蒋学华主编. — 成都: 四川大学出版社, 2005.3

ISBN 7-5614-2863-4

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(2004)第 076756 号

书名 药物评价方法概论

主 编 蒋学华
出 版 四川大学出版社
地 址 成都市一环路南一段 24 号 (610065)
发 行 四川大学出版社
印 刷 郫县犀浦印刷厂
开 本 787mm×1 092mm 1/16
印 张 26.5
字 数 605 千字
版 次 2005 年 3 月第 1 版
印 次 2005 年 3 月第 1 次印刷
印 数 0 001~2 000 册
定 价 39.00 元

◆读者邮购本书,请与本社发行科
联系。电 话:85408408/85401670/
85418023 邮政编码:610065

◆本社图书如有印装质量问题,请
寄回出版社调换。

◆网址:www.scupress.com.cn

版权所有◆侵权必究
此书无本社防伪标识一律不准销售

序

“年年岁岁花相似，岁岁年年人不同。”在世纪之交，经过高教体制改革，又一次强强合并后的新四川大学已成为我国西部地区规模最大、学科门类最齐全的新型综合性研究型大学。校训“海纳百川，有容乃大；严谨勤奋，求是创新”已成为川大人求知治学的座右铭。

作为新世纪的献礼，我校研究生教材建设基金资助的又一批研究生优秀教材相继正式出版了，在此我表示热烈的祝贺。

众所周知，21 世纪是知识经济的世纪，国际竞争空前激烈。竞争的焦点是科学技术，竞争的核心是创新型人才，竞争的关键是国民教育。对于四川大学这样的国家重点大学而言，必须注意大力发展研究生教育，扩大规模，注重质量，强调创新。

校长、教师、教材是办学的三大要素，而教材是教学改革与师生智慧的重要结晶。正是基于这种思考，我校建设以学科建设为龙头，作为一项重要的措施就是加强研究生的教材建设。我们通过各种渠道，筹集了专项基金，用以资助研究生优秀教材的编写和出版。我们在 1999 年首次资助的是有博士学位授权点的学科专业中涉及面大、使用面宽的研究生学位平台课程的优秀教材。而今，我们扩大了教材基金资助的范围，无论文、理、工、管、医，只要是经过专家评审后认定的优秀教材，都可列为资助对象。特别是社会需求量大的应用学科、新兴学科、交叉学科及保护学科的优秀教材，更是优先资助出版。

我们推出的研究生教材的基本特点是：符合该学科教学大纲的基本要求，有较强的理论性和系统性。这些教材既反映了该学科发展的新知识、新动向、新成就，也反映了我校教师在该门学科教学与科研中的新成果与新经验。

前人说得好：古今之成大学问、大事业者，都必须经过三种境界：“昨夜西风凋碧树，独上高楼，望尽天涯路”，此第一境界也；“衣带渐宽终不悔，为伊消得人憔悴”，此第二境界也；“众里寻他千百度，蓦然回首，那人

却在灯火阑珊处”，此第三境界也。研究生优秀教材的建设应该算作一种“大事业”。优秀教材的作者们对于研究生教育改革的执著追求，令人钦佩；他们的无私奉献精神，值得赞扬；他们所取得的教学科研成果应该积极推广，使其产生应有的社会效益，为百年名校增添光彩。我殷切希望在陆续出版的研究生教材中能出现“传诸后世”的佳作，更希望我校有更多教授、名家动手撰写研究生教材，分门别类，出版系列的研究生教材丛书，为建设国内领先、世界一流的新四川大学做出更大的贡献。

中国科学院院士

四川大学副校长

刘应明教授

四川大学研究生院院长

前 言

药物评价是指药物从发现到临床应用的整个过程中，对药物从药理学、毒理学、临床医学、管理学、经济学及社会学等进行多角度认识的过程。药物评价不仅贯穿药物研制与应用的全过程，而且还是保证药物研制与应用方法科学合理的重要手段。药物研制与应用水平的高低，在很大程度上取决于药物评价指标与方法的先进性与科学性。对药物的评价过程，就是寻找药物与认识药物的过程。

本书是根据药理学的发展，尤其是药剂学、生物药剂学、药物动力学、临床药理学的发展进行材料选取编写而成的。

本书的特点包括：以药物的评价指标、评价方法为核心，综合药理学学科各领域的研究成果，阐述药理学研究方法；以新药开发研究与新药报批资料评审内容为主，分析、评价研究方法资料撰写过程中的常见问题。

本书的编撰目的，是介绍药物评价方法与评价内容的发展过程，介绍药物评价新课题、新观点与新方法。此外，编者希望借助本书给读者表述如下观点：对一个具体药物的评价，是伴随其发现到应用的全过程的；对药物的评价，将伴随着人类与药物共存的全过程；药物评价工作涉及众多学科，其评价指标与评价方法总是受到科学技术发展水平限制的，是在实践中不断发展和完善的。

本书适用范围较广，既是药理学工作者及其相关人员的参考书，又是药理学类研究生的必备教材。

本书的编者均为各自研究领域的专业人员，有学科带头人，也有年轻的学者。尽管编者力求在本书的内容与形式方面做得更好，但因编者学术水平与时间的限制，加之药物评价涉及众多学科，学科间又互相交叉、渗透，科学技术日新月异，使本书的编写难度加大。对本书的疏漏与错误，有待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。

在本书出版之际，首先应该感谢四川大学研究生教材建设专项基金对本书的资助，应该感谢历届参加药物评价方法课程学习的研究生们，是他们在教学的互动过程中完善了编者对本书编写的基本思路，有的内容直接来源于研究生完成的课程作业。对在本书编写中有积极贡献的研究生袁媛、李素华、卢来春、兰轲、李莉、鄢琳、陈卓、黄亮、金朝辉、王凌等在此特别致谢。

蒋学华

2005 年 3 月

目 录

第一章 药物评价在药学科学中的作用	(1)
第一节 药物评价的发展概况	(1)
一、从新药发现方法的发展看药物评价的发展	(1)
二、从药学学科的发展看药物评价的发展	(6)
第二节 药物评价在药学科学中的作用	(9)
第三节 药物评价的内容	(13)
第四节 我国的新药注册与评价	(13)
一、新药的概念与分类	(14)
二、药品注册申请需完成的申报资料	(16)
三、我国新药评价与注册审批过程	(18)
第二章 药学科科研课题及其评价	(20)
第一节 药学科科研课题的评价原则	(20)
第二节 药学科科研课题的评价指标与方法	(21)
第三节 科研课题的评价举例	(23)
第四节 近年来我国药学科科研选题举例	(24)
一、我国药学科科研选题的国家导向	(24)
二、国家自然科学基金项目	(25)
三、“十五”国家重大科技专项创新药物和中药现代化.....	(27)
四、中药现代化研究与产业化开发	(31)
五、国家科技部“当前优先发展的高技术产业化重点领域指南”	(33)
六、其他项目简介	(33)
第三章 药学科科研论文与科研成果的评价	(35)
第一节 药学科科研论文的评价	(35)
一、药学科科研论文概述	(35)
二、药学科科研论文的评价	(37)
三、科研论文评价的计分方法	(39)
四、学位论文	(42)
第二节 药学科科研成果的评价	(44)
一、药学科科研成果概述	(44)
二、药学科科研成果鉴定	(45)
三、药学科科研成果评价的计分方法	(48)

第三节 科研论文和科研成果评价中常见的问题及新的评价方式	(50)
一、以核心期刊来评价科研论文和科研成果	(50)
二、影响因子在科研评估方面的应用	(51)
三、采用《SCI》评估科研绩效	(52)
第四章 新型给药系统的评价	(53)
第一节 缓释、控释制剂的设计与评价	(53)
一、缓释、控释制剂的释放度评价	(55)
二、缓释、控释制剂动物药动学评价	(63)
三、缓释、控释制剂的人体生物利用度评价	(64)
四、体外试验与体内试验的相关性评价	(67)
第二节 靶向给药系统的评价	(72)
一、靶向微粒给药系统的评价	(73)
二、靶向给药乳剂的评价	(86)
第三节 脂质体评价	(91)
一、理化性质评价	(91)
二、药剂学性质评价	(93)
三、脂质体产品开发研究的其他注意点	(95)
第四节 胃肠道生物粘附制剂及其评价方法	(96)
一、胃肠道生物粘附机制及其影响因素	(97)
二、胃肠道粘附制剂的适用范围和常用黏性辅料	(98)
三、胃肠道粘附制剂的评价方法	(100)
四、第二代胃肠道生物粘附材料——凝集素及其应用	(102)
第五节 透皮给药系统及其评价方法	(105)
一、透皮给药系统的特点	(105)
二、透皮给药系统药物吸收理论	(106)
三、透皮给药系统的评价指标及评价方法	(106)
第六节 基因传递系统	(109)
一、概述	(109)
二、基因传递系统	(110)
三、非病毒基因传递系统的评价方法	(114)
第五章 药物分析方法与药品质量标准的评价	(118)
第一节 药物分析方法及其评价	(118)
一、药物分析方法的分类	(118)
二、药物分析方法的评价	(120)
第二节 药品质量标准的设计	(124)
一、药典与药品质量标准	(124)
二、药品质量标准项目	(124)
三、药品质量标准中项目的研究与设置	(125)

四、药品质量标准中相关项目限度的制定.....	(137)
第三节 药品质量标准的评价指标与评价方法.....	(139)
一、药品质量标准的评价指标.....	(139)
二、药品质量标准的评价方法.....	(141)
第四节 质量标准研究资料的评价.....	(142)
一、方法学研究资料的评价.....	(142)
二、质量标准起草说明书的评价.....	(146)
三、检验用药品标准物质研究资料评价.....	(147)
四、中药注射剂指纹图谱研究资料评价.....	(150)
五、研究实验原始记录的评价.....	(151)
第六章 药物稳定性评价.....	(154)
第一节 药物稳定性评价的意义与内容.....	(154)
一、药物稳定性评价的意义.....	(154)
二、药物稳定性评价的内容.....	(155)
第二节 药物稳定性评价的基本要求.....	(156)
一、稳定性评价的用样要求.....	(156)
二、稳定性评价对所用样品包装条件的要求.....	(156)
第三节 药物稳定性评价.....	(157)
一、稳定性评价中对项目选择的评价.....	(157)
二、稳定性评价中对样品分析方法的评价.....	(159)
三、稳定性评价中对图谱与照片的评价.....	(159)
四、稳定性评价中对检测数据的评价.....	(159)
五、稳定性评价中对直接接触药品包装材料选择的评价.....	(160)
第四节 使用期限与贮存期的统计计算.....	(160)
一、恒温法.....	(161)
二、程序升温法.....	(162)
第五节 药物稳定性评价方法进展.....	(165)
一、程序升温加速试验法.....	(165)
二、固体药物稳定性评价.....	(167)
第七章 新药临床前药理学评价.....	(168)
第一节 新药临床前药理学评价与临床评价的关系.....	(168)
第二节 新药临床前药理学评价的前提.....	(168)
一、新中药、天然药物的临床前药理学评价.....	(169)
二、化学药品的临床前药理学评价.....	(170)
三、生物制品的临床前药理学评价.....	(171)
第三节 新药临床前药理学评价的内容.....	(171)
一、新药的主要药效学研究.....	(171)
二、新药的一般药理作用研究.....	(172)

三、新药的药动学研究.....	(173)
第四节 新药的药效学评价要点.....	(173)
一、药效学试验的动物模型选择.....	(173)
二、实验动物的选择.....	(174)
三、试验方法的选择.....	(175)
四、观察指标的选择.....	(176)
五、对照的设置.....	(176)
六、试验设计的随机性.....	(177)
七、试验的可重复性.....	(178)
八、给药剂量的选择.....	(178)
九、给药途径的选择.....	(180)
十、实验结果的处理.....	(181)
第五节 目前新药临床前药理学研究尚存在的主要问题.....	(182)
第八章 新药临床前毒理学评价.....	(183)
第一节 概 述.....	(183)
一、新药毒理学试验的内容.....	(183)
二、毒理学研究的基本要求.....	(184)
第二节 新药的一般毒理学试验.....	(187)
一、急性毒性试验.....	(187)
二、长期毒性试验.....	(188)
第三节 新药的特殊毒性试验.....	(191)
一、遗传毒性试验.....	(191)
二、生殖毒性试验.....	(192)
三、致癌性试验.....	(193)
第四节 局部用药的毒性试验.....	(194)
一、急性皮肤刺激性试验.....	(194)
二、皮肤过敏性试验.....	(195)
三、皮肤光毒性试验.....	(196)
四、眼刺激试验.....	(196)
五、吸入剂、喷鼻剂刺激试验.....	(198)
六、直肠、阴道制剂刺激试验.....	(198)
第五节 新药的其他毒理学试验.....	(198)
一、全身过敏性试验.....	(198)
二、药物依赖性试验.....	(199)
第六节 新药的毒代动力学试验.....	(203)
第九章 药物体内过程评价.....	(204)
第一节 药物体内过程评价的一般方法.....	(204)
一、药物吸收试验.....	(204)

二、药物体内分布试验.....	(217)
三、血浆蛋白结合试验.....	(219)
四、药物生物转化试验.....	(225)
第二节 新药开发研究中的药物体内过程评价.....	(234)
一、药物体内过程评价在新药开发研究中的作用.....	(235)
二、新药临床前体内过程评价的基本内容与要求.....	(235)
三、新药临床药动学研究的基本内容与要求.....	(238)
第三节 药物体内过程评价中的生物样品检测方法.....	(240)
一、生物样品检测的特点与方法.....	(240)
二、生物样品前处理方法.....	(242)
三、生物样品检测方法的评价指标与要求.....	(243)
四、生物样品测定方法的质控.....	(245)
第四节 生理药动学模型简介.....	(245)
一、生理模型的提出及其发展.....	(245)
二、生理药动学模型的基本特点.....	(246)
三、生理药动学模型的建立.....	(247)
第五节 群体药动学方法简介.....	(250)
一、定义	(250)
二、群体药动学参数的求算方法	(251)
第十章 现代中药制剂评价方法.....	(254)
第一节 现代中药制剂制备过程中的一般评价方法.....	(254)
一、中药的浸出(提取)、纯化工艺	(254)
二、提取纯化工艺的试验设计.....	(258)
三、提取纯化工艺评价.....	(260)
第二节 现代中药制剂质量评价.....	(262)
一、指纹图谱法.....	(262)
二、模式识别.....	(270)
三、人工神经网络评价方法.....	(271)
四、模糊数学法	(271)
第十一章 药物制剂生物利用度与生物等效性评价.....	(273)
第一节 生物利用度的概念.....	(273)
第二节 生物等效性与生物等效性评价方法.....	(274)
一、药剂等效性与生物等效性.....	(274)
二、生物等效性评价方法.....	(275)
第三节 生物利用度的研究方法.....	(276)
一、血药浓度法	(277)
二、尿药浓度法	(278)
三、药理效应法.....	(278)

第四节 生物利用度的影响因素.....	(279)
第五节 生物利用度研究的基本要求.....	(280)
一、研究机构的基本条件.....	(281)
二、对供试品的基本要求.....	(281)
三、新药申请人在生物利用度研究中的工作.....	(282)
四、参比制剂的选择.....	(282)
五、检测方法的选择与评价.....	(283)
六、对受试对象的要求.....	(283)
七、试验设计.....	(284)
八、洗净期确定.....	(285)
九、给药剂量与方法.....	(285)
十、采样点的确定.....	(286)
十一、试验中的医学监护.....	(286)
十二、结果处理方法.....	(286)
第六节 生物等效性统计分析方法.....	(287)
一、等效性检验标准与方法.....	(287)
二、方差分析.....	(288)
三、双单侧 t 检验法.....	(289)
四、90% 置信区间分析.....	(289)
第七节 生物利用度研究的记录内容与保存文件.....	(290)
一、生物利用度研究的记录内容.....	(290)
二、生物利用度研究的文件保存.....	(291)
第八节 生物利用度研究的新课题与进展.....	(291)
一、生物利用度研究的新对象.....	(291)
二、关于群体生物利用度与个体生物等效性.....	(293)
三、关于吸收速率的评价.....	(294)
四、生物利用度的群体药动学求算.....	(295)
五、高变异性药物的生物利用度研究.....	(295)
第十二章 新药临床评价.....	(296)
第一节 新药临床评价的重要性与规范性.....	(296)
第二节 新药临床研究内容.....	(298)
一、新药临床试验.....	(298)
二、生物等效性试验.....	(299)
第三节 新药临床评价前的准备.....	(300)
第四节 受试者的权益保障.....	(300)
第五节 临床试验设计.....	(301)
一、临床试验方案.....	(301)
二、I 期临床试验方案的设计要点.....	(302)

三、Ⅱ期临床试验方案的设计要点.....	(305)
四、Ⅲ期、Ⅳ期临床试验方案设计要点.....	(310)
五、病例报告表.....	(310)
第六节 临床试验中研究者的职责.....	(311)
第七节 新药临床试验中申请人的职责.....	(311)
第八节 临床试验中监察员的职责.....	(312)
第九节 试验用药品的管理.....	(312)
第十节 数据管理与统计分析.....	(313)
第十一节 质量保证.....	(314)
第十二节 总结报告.....	(315)
第十三节 我国目前新药临床试验存在的问题.....	(316)
第十三章 药物利用研究与评价.....	(318)
第一节 药物利用.....	(318)
一、药物利用的含义.....	(318)
二、药物利用的影响因素.....	(318)
第二节 药物利用研究.....	(319)
一、药物利用研究的定义与发展概述.....	(319)
二、药物利用研究的内容与作用.....	(320)
三、药物利用研究的方法.....	(321)
四、药物利用研究的常见应用及举例.....	(323)
第三节 药物利用评价.....	(329)
一、药物利用评价的定义与发展.....	(329)
二、药物利用评价的性质与目的.....	(331)
二、药物利用评价的实施步骤.....	(332)
三、药物利用评价举例.....	(335)
第十四章 药物经济学评价方法.....	(338)
第一节 药物经济学概述.....	(338)
一、药物经济学的兴起与发展.....	(338)
二、药物经济学的定义、目的与意义.....	(339)
三、药物经济学研究中涉及的基本概念.....	(340)
第二节 药物经济学评价的基本方法.....	(341)
一、最小成本分析方法.....	(341)
二、成本-效益分析方法.....	(344)
三、成本-效果分析方法.....	(347)
四、成本-效用分析方法.....	(352)
第三节 药物经济学研究设计、基本步骤与评价.....	(357)
一、药物经济学研究设计.....	(357)
二、药物经济学研究的基本步骤.....	(359)

三、药物经济学研究的评价标准.....	(362)
第十五章 上市药品再评价.....	(364)
第一节 药品上市后再评价的意义	(364)
第二节 药品上市后再评价制度建立的历程.....	(365)
一、现代药品不良反应报告制度建立的医药背景.....	(365)
二、现代药品不良反应报告制度的建立.....	(366)
第三节 药品引发风险的分析.....	(369)
一、产品缺陷.....	(369)
二、已知副作用.....	(369)
三、可避免性副作用.....	(369)
四、不可避免副作用.....	(369)
五、非预期副作用.....	(370)
六、药物治疗错误.....	(370)
第四节 上市药品安全性监测方法.....	(370)
一、自发报告系统.....	(371)
二、处方事件监测.....	(372)
三、记录链接.....	(372)
第五节 药品不良反应因果关系的分析和评价.....	(373)
一、不良反应报告的个例评价.....	(373)
二、不良反应报告的集中评价.....	(375)
第六节 药物流行病学在药品风险评价中的作用.....	(376)
第七节 风险的管理和疗效的评价.....	(377)
一、药品风险－利益的分析方法.....	(377)
二、风险管理.....	(379)
第八节 药物遗传学在药物安全性再评价中的作用.....	(384)
第九节 循证医学对药品再评价的指导作用.....	(385)
一、循证医学的特点.....	(385)
二、循证医学在药品再评价中的作用.....	(386)
第十节 特殊人群用药评价.....	(386)
一、儿童用药评价.....	(386)
二、妊娠期用药评价.....	(388)
第十一节 我国上市药品再评价现状.....	(392)
一、国内对上市药品再评价研究的现状.....	(392)
二、国内人员对药品再评价的认知程度.....	(393)
参考文献.....	(394)

第一章 药物评价在药学科学中的作用

第一节 药物评价的发展概况

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。在《中华人民共和国药品管理法》中, 药品是指“用于预防、治疗、诊断人的疾病, 有目的地调节人的生理功能, 并规定有适应证或者功能主治、用法和用量的物质, 包括中药材、中药饮片、中成药、化学原料药及其制剂、抗生素、生化药品、放射性药品、血清、疫苗、血液制品和诊断药品等”。药物与药品是两个不完全等同的概念, 药物的内涵大于药品。因为, 并非所有能防治疾病的物质都是药品, 即并非所有的药物都是药品。

药学科学研究的对象是特殊的药物, 探索药物的内在规律, 发明、创制新药, 构成了药学科学技术的全部内容, 也成为药学科学技术工作者神圣而艰巨的职责。

药物是人类为了自身的繁衍生息, 通过对自然的认识、利用, 而发现和发展起来的。对药物的评价, 则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全部内涵。可以说, 药物评价的发展历史, 也就是药物发现的发展历史和药物应用的发展历史。

一、从新药发现方法的发展看药物评价的发展

药物评价方法的发展与新药发现方法密切相关。

我国几千年的中药应用历史表明, 人类对药物的应用源于天然物质, 尤其是植物。人类最早就是以“尝试”的方法积累药物知识, 进行药物真伪鉴别的。“神农尝百草”的故事, 记述的就是以神农氏为代表的人类祖先寻找、筛选、认识药物的传说。这种古老而原始的药物评价方法, 虽然为药学科学的发展做出了贡献, 但其评价的效率与科学性却是十分有限的。

19 世纪中期, 由于科学技术的发展, 尤其是化学科学的发展, 人类开始了从植物或天然产物中寻找具有生物活性化合物的工作, 从传统的药用植物中, 分离、提取药用

有效成分，以此曾得到大量的植物药物。早在公元前 1550 年，埃及人编写的《草纸文书》中就有阿片的使用记载，阿片系罂粟未成熟蒴果割破果皮流出的乳汁，经干燥后得到的黑褐色有树脂光泽的块状或褐色粉末。而吗啡是阿片镇痛作用的主要有效成分。1805 年德国年轻的药物化学家 Sertürner 首先从阿片中分离得到了吗啡纯品。又经过一个多世纪的研究，人们合成了大量的吗啡类似物，并阐明了吗啡的作用机制。迄今，临床上仍可见吗啡的应用。又例如，人们从传统的药用植物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。这些早期的成果，不仅证明植物或天然产物中的活性化合物是作为药物应用的物质基础，也在药物评价的发展中，引入了药物的化学结构及其理化性质的内容。

同时，随着化学科学，尤其是有有机合成技术的发展，在寻找药物的过程中产生了药物的化学合成方法。例如，用于麻醉的氯仿和乙醚、作为催眠镇静用的水合氯醛等，均是用化学合成方法获得的。19 世纪末期，用化学合成的方法获得了阿司匹林、苯佐卡因、安替比林等药物，从而奠定了药物化学学科的基础。20 世纪 20 年代，解热镇痛药与局部麻醉药的应用，20 世纪 30 年代磺胺类药物的化学合成，又在药物评价中引入了先导化合物、活性基团、药物代谢理论等与实验药理学密切相关的内容。

在上述药物化学合成的基础上，人们获得了以现有药物作为基础寻找新药、利用病理模型筛选新药、根据生理病理机制设计新药等新药开发研究手段。

针对天然青霉素不耐酸、不耐酶和抗菌谱窄的缺点，药物化学工作者对青霉素进行结构改造，得到了一大类 β -内酰胺类新药。这是以现有药物作为基础寻找新药的典型实例。显然，该类药物筛选工作的主要评价指标在于其抗菌活性、酸稳定性、酶稳定性等。

化学治疗的先驱和奠基人鲍尔·艾利希（Ehrlich）在研究抗梅毒药物的过程中，就是利用病理模型筛选新药的。他发现合成染料可有选择性地被组织吸收，于是断定该合成染料可能具有能杀死寄生虫和病原微生物，而且具有不影响哺乳动物细胞的特性。他用螺旋体 *Treponema* 做感染家兔的病原，建立感染模型，并逐一试验所合成的化合物，最终得到了具有选择性的抗梅毒药物——砷凡纳明。自此，利用病理模型筛选新药的方法在很长时间内成了发现新药的主要途径，并一直沿用至今。氯喹和伯胺喹是由政府、制药公司和科研机构三方联合进行药物筛选获得的。第二次世界大战期间，为了寻找代替奎宁的抗疟药，有 17 所大学与商业实验室的药物研究者，以小鸡为实验动物建立了大量的疟疾病理模型，以此对 15000 多种化合物进行了大规模的筛选，每个化合物的药物评价所用小鸡为 50~100 只，最后获得了氯喹和伯胺喹两个高效的抗疟药。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，并且耗资巨大，筛选结果、筛选效率均受病理模型的建立方式和药效评价方法的影响。一般而言，药物研究者要以利用病理模型筛选新药的方法获得一个新药，需要合成上万个化合物，并需耗资数亿美元，耗时 10~12 年。

在生理病理知识基础上提出相对合理的假说，并以此为基础设计药物，被药学界称为药物设计的理性途径，即合理药物设计。由此，导致了 20 世纪后期新药的开发和研究集中在作用于细胞膜水平上的酶靶和受体靶，新药开发研究也以信息的传递和阻断为

目的,开展了一场细胞膜边缘战。该途径大大提高了新药开发研究的效率,成为至今仍广泛应用的新药开发研究途径之一。现代生理学研究认为,人体被化学信使所控制,正常情况下,体内存在的异常复杂的信息交换系统是处于平衡状态的,每一个信使在其作用的特定部位被识别,并执行自己特殊的功能。疾病使机体信息交换失去平衡,药物治疗就是用外源性的化学物质来帮助机体恢复这种平衡的。抗代谢药物的研究,就是依据参与代谢的酶有识别其作用底物活性点的特点而进行的。如果当抑制酶的活性有利于疾病的治疗时,则可用酶的底物作为先导化合物设计酶的抑制剂,并开发研究出该种酶的抑制药物。如果某种酶的活性可以被测定,通过研究就可能发现其活性部位的特征。例如,血管紧张素转化酶被证明是一种在活性点含锌的金属酶,根据这一特征,药物研究者设计了治疗原发性高血压的酶抑制剂卡托普利及其类似物。酶和受体均具有高度专一的分子识别点。因此,与酶抑制剂开发研究类似,可进行受体的激动剂和拮抗剂的设计。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,还阐明了一些酶或受体的立体结构,为药物的设计奠定了基础。在此类新药的开发研究途径中,被筛选化合物对酶与受体的影响,均表现为体内生理生化过程的变化,因此测定机体生理生化指标的变化、先导化合物的结构特征及其理化特性的表征等,均为药物评价的重要内容。从结构特征及其理化特性的评价发展可知,早期药物分子结构的确定,是按照事先推测的结构,用分子中各个基团的特征反应、元素分析、紫外图谱、红外图谱、质谱等方法进行验证的。20世纪60年代后,核磁共振谱法(NMR)的引入,人们能在谱图上直接准确地读出分子中所带有的每一个特征基团,因而使得复杂分子的结构确定有了直观整体的分析方法。核磁共振谱法省去了进行药物结构验证所花费的大量时间和样品,而且可信度高于红外图谱法和紫外图谱法。其后的二维核磁共振谱法,使核磁共振谱线在二维平面上展开,对复杂的分子结构能提供更多的信息。随着核酸、蛋白质、多糖等高分子物质日渐成为药物开发研究的重点,二维核磁共振谱法所提供的分子信息在解析药物结构时也显得困难了,于是人们期待着发展多维核磁共振谱法,以便得到更多的高分子物质的空间结构信息。

青霉素的发现,是人类征服感染性疾病的里程碑。1928年,年轻的英国细菌学家本·弗莱明在一次研究葡萄球菌的实验中偶然发现了青霉素,从而开拓了从微生物中寻找药物的新纪元。由此,本·弗莱明获得了1945年的诺贝尔奖。

用微生物发酵的方法,不仅使人类拥有了临床上广泛应用的抗生素类药物,还得到了其他类型的药物,以及药物开发研究的先导化合物,如洛伐他汀、辛伐他汀等。洛伐他汀是从土曲霉毒素菌发酵液中分离获得的,经过结构改造,开发了半合成的辛伐他汀。这两个药物口服后,可很快水解为有活性的 β -羟基酸代谢物,该 β -羟基酸代谢物为催化胆固醇合成的限速酶——羟甲戊二酰辅酶A还原酶的竞争性抑制剂,可抑制胆固醇的合成,这两种药物均成为了目前临床上常用的降血脂药物。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,而胆囊收缩素-A和胆囊收缩素-B受体的特异性非肽类拮抗剂是阿司利辛(asperlicin)。地伐西匹对胆囊收缩素的拮抗作用比天然的阿司利辛强10000倍。

动物毒素的生理活性极高,是新药开发研究中先导化合物的有效来源。例如,从蛇

毒中得到的 α -金环蛇毒 (α -bungarotoxin), 可与乙酰胆碱结合; 从 Puffer 鱼中得到的河豚毒素 (tetrodotoxin), 可阻断钠离子通道; 从蜂毒中得到的 Apamis, 可阻断钙离子通道而激活钾离子通道。上述动物毒素目前均已成为受体、离子通道和酶抑制剂研究的起始物, 以及药物研究的重要先导物。

21 世纪, 新药开发研究更多地关注药物在细胞内的核靶和多糖靶, 主要是细胞内基因的修饰与调控。目前, 先导化合物的设计成为了新药开发的热点。计算机辅助药物设计系统与生物工程相结合, 使 21 世纪的新药开发研究突飞猛进地发展。组合化学与高通量筛选的方法相结合, 构建了新药发现的高速公路。

新药设计中的定量构效关系 (quantitative structure - activity relationship, QSAR) 与定量构动关系 (quantitative structure - pharmacokinetics relationship, QSPR) 分析法, 是指利用数学模型描述药物生物活性, 以及药物动力学特征与结构间定量依赖关系的研究方法, 它利用理论计算和统计学分析工具来研究系列化合物的结构 (二维、三维分子结构和电子结构) 及其生物效应 (药物的活性、毒性、药效学性质), 以及药动学参数之间的定量关系。定量构效关系与定量构动关系研究, 使药物的开发研究在科学与理性的道路上更加前进了一步。目前, 三维定量构效关系 (3D-QSAR) 分析方法在药物设计中已经占越来越重要的地位。传统的定量构效关系与定量构动关系方法通常用于先导化合物的优化、提高化合物的活性、降低药物毒性、提高药物生物利用度等。三维定量构效关系分析法, 是基于药物-受体相互作用映射的方法, 虽然受体的三维结构不完全清楚, 但从三维定量构效关系分析模型, 可以推测药物与受体相互作用的主要性质, 将其力场分布当作假想的受体, 从而基于受体三维结构设计出新的先导化合物。

组合化学最初是为了满足生物学家发展高通量筛选技术, 达到对大量新化合物库的需要而产生的。它起源于 Merrifield 于 1963 年提出的关于多肽固相合成的开创性工作。在早期, 组合化学被称为同步多重合成、合成肽组合库, 也被称为组合合成、组合库和自动合成法等。组合化学通过可靠的化学反应系统, 同时、平行地合成成千上万个化合物, 组成化合物样品库。这些化合物以混合物的形式附着于固体载体上, 或以单个化合物的形式存在于样品珠上。人们最先合成的样品库是多肽库和寡聚核苷酸库。有报道称, 采用组合化学方法成功地合成了具有 C_2 对称性的艾滋病病毒 (HIV) 蛋白酶抑制剂。

高通量筛选 (high throughput screening, HTS) 法, 是建立在分子或细胞水平实验方法基础上, 以微型板为实验载体, 以自动化操作系统执行实验过程, 以灵敏快速的检测仪器采集实验数据, 以计算机技术进行数据处理, 同时对大量化合物进行筛选的方法。高通量筛选由供筛选的大量化合物 (即样品库)、分子或细胞水平的特异性筛选模型、高灵敏度检测系统、自动化操作系统, 以及数据采集传输处理系统等 5 部分组成。高通量筛选能显著缩短化合物的筛选时间、扩大筛选范围、提供药物在分子或细胞水平作用机制的信息。因此, 新药开发研究者对高通量筛选法寄予厚望。

随着计算机辅助药物设计和组合化学、高通量筛选等新药开发研究新方法的产生与发展, 药物评价内容、方法也发生了变化。在对药物的定量构效关系与定量构动关系的研究中, 需要对药物的结构参数中理化参数计算方法、量化参数计算方法、拓扑参数计