


# 药物 研究与开发

◆ 主编 郭 涛 等

 人民卫生出版社

# 药物研究与开发

主 编 郭 涛 程卯生 陈兴华 宋洪涛

主 审 金 进 袁伯俊 张恒弼

人 民 卫 生 出 版 社

## 图书在版编目(CIP)数据

药物研究与开发/郭涛等主编. —北京:人民卫生出版社,2007.1

ISBN 978-7-117-08391-1

I. 药… II. 郭… III. ①药物-研究②药物-开发  
IV. R97

中国版本图书馆CIP数据核字(2006)第152063号

## 药物研究与开发

主 编: 郭涛 等

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](mailto:pmph@pmph.com)

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 尚艺印装有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 45.75

字 数: 1085千字

版 次: 2007年1月第1版 2007年1月第1版第1次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-08391-1/R·8392

定 价: 83.00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)

# 编者名单

## 编者(按单位排序)

- |     |                       |
|-----|-----------------------|
| 郭 涛 | 沈阳军区总医院 主任药师 博导       |
| 陈兴华 | 沈阳军区总医院 主任医师          |
| 夏东亚 | 沈阳军区总医院 主任药师 硕导       |
| 何 进 | 沈阳军区总医院 副主任药师         |
| 赵庆春 | 沈阳军区总医院 副主任药师 硕导      |
| 赵明宏 | 沈阳军区总医院 副主任药师         |
| 颜 鸣 | 沈阳军区总医院 副主任药师         |
| 隋 因 | 沈阳军区总医院 副主任药师         |
| 高声传 | 沈阳军区总医院 副主任药师         |
| 孙学惠 | 沈阳军区总医院 主管药师          |
| 蔡朝红 | 沈阳军区总医院 主管药师          |
| 刘 涛 | 沈阳军区总医院 主管药师          |
| 程卯生 | 沈阳药科大学 教授 博导          |
| 潘卫三 | 沈阳药科大学 教授 博导          |
| 孙利华 | 沈阳药科大学 教授 硕导          |
| 何仲贵 | 沈阳药科大学 教授 博导          |
| 唐 星 | 沈阳药科大学 教授 博导          |
| 赵冬梅 | 沈阳药科大学 副教授 硕导         |
| 张 洁 | 沈阳药科大学 主管药师           |
| 张 敏 | 沈阳药科大学 讲师             |
| 余永铭 | 辽宁省食品药品检验所 主任药师       |
| 郭兰建 | 辽宁省食品药品检验所 主任药师       |
| 王 莲 | 辽宁省食品药品检验所 主任药师       |
| 刘 彤 | 辽宁省食品药品检验所 副主任药师      |
| 王立新 | 辽宁省医疗器械产品质量监督检验所 主任药师 |
| 宋洪涛 | 南京军区福州总医院 主任药师 硕导     |
| 刘福强 | 中国人民解放军第208医院 副主任药师   |
| 王伟东 | 中国人民解放军第208医院 主管药师    |
| 汤 真 | 中国人民解放军第208医院 主任药师 硕导 |

## 2 编者名单

- |      |                       |
|------|-----------------------|
| 邹爱东  | 沈阳军区大连疗养院 副主任药师       |
| 蔡海敏  | 中国人民解放军第 425 医院 副主任药师 |
| 王旭东  | 中国人民解放军第 425 医院 副主任药师 |
| 张 倩  | 福建医科大学药学院 讲师          |
| 张白晶  | 上海华拓医药科技发展有限公司 药师     |
| 欧阳德方 | 深圳万乐药业有限公司 工程师        |

# 《药物研究与开发》

## 编写委员会

主 编 郭 涛 程卯生 陈兴华 宋洪涛

主 审 金 进 袁伯俊 张恒弼

秘 书 颜 鸣 蔡朝红

编委会委员 (按章顺序排列)

郭 涛	何 进	赵庆春	程卯生	赵明宏
颜 鸣	宋洪涛	夏东亚	何仲贵	唐 星
王 莲	隋 因	高声传	潘卫三	刘福强
孙学惠	孙利华	蔡海敏		

# 序

药物研究关系人民大众身体健康与社会发展。我国传统医药积淀甚厚,有一整套中医药学理论思维,以及对万余种中草药的实际应用经验,对中华民族的繁衍和世界医药学发展有着重要的影响。新中国成立后,我国药物研究有新的进步。为了促进我国创新药物研究和发展,沈阳军区总医院、沈阳药科大学的郭涛、程卯生、陈兴华、宋洪涛四位同志联合主编《药物研究与开发》一书,这是一部内容比较广泛,具有理论性、实用性和导向性的工具书和参考用书。

本书主要内容包括国内外药物研究概况,国内新药研究差距;药物研究立项、情报收集和药物研究方法;药物发现、发明规律和途径;并论述了传统药物研究设计、复方药物研究设计和现代药物研究设计;药物研究规范化内容如临床前药物研究、药理毒理研究和临床试验;药物研究的最新方法如高通量筛选,计算机辅助药物设计;中药现代化研究取向,中药现代化研究与药物开发的关系;药剂学的新技术新剂型,中药和天然药物的提取方法,药物制剂中试放大的理论和具体操作方法;生物技术药物研究与开发;药物注册,新药研究的知识产权保护等,紧扣药物研究与开发相关的内容。因此,它不仅具有药物研究的技术内容,同时涵盖了药物研究的管理知识,本书适合药物研究机构、制药企业、大专院校、医院等药物研究开发人员阅读和应用,相信广大读者能从中获得收益。

中国科学院院士,中国中西医结合学会会长,中华医学会老年医学学会主任委员

陈可冀 教授

2006年8月于北京

# 前 言

药物研究与开发是关系人类本身的身心健康,甚至繁衍和发展的重大课题,又是多学科、多领域组合的系统工程。怎样才能使人们进行药物研发,少走弯路,达到事半功倍,这就需要有一个理论的导向,需要有一部比较全面的规范性和操作性很强的参考书。国内虽有《当代新药研究与开发指南(1977)》,《新药研究开发与应用》,国外有 Charles E. Hamner D. V. M.《Drug Development》(2000),《Qualitative Drug Design》等各种专著。但侧重面不同,与国内外目前发展的趋势相比,感到诸多欠缺。

中国人世以来,医药工业要全面遵守知识产权协定,面临国际上发达国家的严峻挑战。中国医药的研发必须创新,同时又要规范化。为此,组织了部分国内从事药剂、药理、药物分析、药物动力学、药物经济学、药事管理、药品检定、新药评审、新药临床研究等有关方面的教授、专家。根据《中华人民共和国药品管理法》和 SFDA 关于新药研究的相关法规,尽力结合中国国情和自身工作经历,并汲取国际近年先进信息的基础上,编写了这部《药物研究与开发》,以期使广大从事药物研发的工作者系统了解并掌握药物研究和开发的基本思路及国内外最新进展,让读者读起来有一种新颖性、可读性和实用性。鼓励药学工作者为中国创新药研究与开发从中受益,使中国药物研究工作在经过药学工作者一段艰辛努力,能跻身于世界新药研发强国之列,那就达到了撰写本书的目的。

全书共有 19 章,分上、中、下篇组成,从药物研发的基础、方法到相关知识环环相扣,读起来引人入胜。

**上篇:药物研发的基础,从第一章至第四章。**主要介绍新药研发的意义和写本书的价值。要求研发者要在创新药上下功夫,弄清在项目选定、计划、管理方面值得重视的问题,以及做好新药研发的前期的信息收集和研发中发现、发明、设计等基础理论问题。

**中篇:药物研发的方法,从第五章至第十三章。**根据国家有关新药研发策略、法规,参考国际上发达国家经验,结合实际情况介绍了整个药物研发过程具体的技术性内容。

**下篇:药物研发的相关知识,从第十四章至第十九章。**介绍了对药物上市前后应值得重视问题,比如专利的申请,经济学等。并对今后中国新药研发方向,全球化问题进行展望。

全书贯穿了新药研发的主攻方向在于创新药物,以及以人为本,做到安全、有效、经济的总原则。

**本书最大特点:**是集体智慧的结晶,集中了与新药研究与开发有关的各行各业专家的



## 2 前 言

宝贵意见写成;内容重点在于新药研发全过程的技术方面,还包含有管理,二者紧密结合,实事求是地指出药物是有缺点的;提醒读者新药分类有新变化。在全书编撰过程中始终是采用国内外新药研发最新动态,做到理论与实践并重,举例生动、内容丰富、新颖,可读、实用。本书旨在使从事药物研发的个人和企业管理者都能读懂,并能具体指导或应用于新药的研究和开发,可操作性很强。书后还附有与新药研究与开发相关参考资料可供查询。本书可作为医药院校研究生教材,作为从事新药研究的药学工作者、临床医师、企业的管理者及新药研发部门的技术人员的参考书。

本书编写过程中,得到沈阳药科大学、第二军医大学、辽宁省药品检定所、南京军区福州总医院及参编医院的有关领导和专家的大力支持,沈阳军区总医院的领导和药剂科的同志们为本书编著出版付出艰辛工作,全书完稿后郭涛教授对全书内容进行润色、定稿。金进教授、袁伯俊教授、张恒弼教授对本书编著给予了悉心指导和细心的审阅,药学专家陈可冀院士对本书给予高度评价并为本书作序。人民卫生出版社的编辑们为本书的出版付出极大努力,在此致以衷心感谢。

由于新药的研发工作进展突飞猛进,各国与新药研究开发相关的法规与时俱进,加之我们本身知识所限,书中不妥、遗漏之处在所难免,恳请读者批评指正,殷盼有关专家不吝赐教,以便再版时修正提高。

郭 涛

2006.12

# 目 录

## 上篇 药物研发的基础

第 1 章 绪论	3
1 编写背景	3
1.1 中国创新药物研发和日益加剧的世界新药研发的竞争	3
1.2 中国药物研究与开发脱节的反思	5
1.3 政府职能转换和导向	6
2 编写目标和意义	6
2.1 目标与意义	6
2.2 借鉴发达国家经验,分析中国新药开发的差距	7
2.3 如何才能缩短差距	8
2.4 21 世纪创新药物的趋势与策略	11
2.5 中国创新药物技术审评三点建议	13
3 药物研究与开发的复杂性	13
3.1 药物研发的基本过程	14
3.2 药物研究与开发的总原则与管理	15
4 药物研发应加强专利和知识产权保护与管理	17
4.1 专利的定义及其内涵与外延	17
4.2 新药研究与开发中关于加强知识产权保护的意识	18
4.3 中国目前出台的与新药研发有关知识产权保护政策法规	18
4.4 药品注册申报中的知识产权管理	18
5 提高药物研究与开发的效率	19
5.1 组合化学	19
5.2 功能基因组学	21
5.3 蛋白质组学	21
5.4 生物信息学	21
5.5 结构生物学	22
5.6 高通量筛选与基因芯片技术	23
5.7 计算机辅助药物设计	24
6 药物发现的历史	25
6.1 天然植物为主要药物时期	25
6.2 药物合成的兴起可以认为是药物发展时期	28

## 2 目 录

6.3 生物化学时期	28
6.4 生物药学期	29
7 未来的发展	29
7.1 生物技术的应用	29
7.2 其它新技术的引入对创新药物研发的影响	30
7.3 中国传统的中医药研究将会有极大突破	30
7.4 国内外大环境对药物研发的影响	30
参考文献	32
<b>第2章 药物研发项目的选定、计划与管理</b>	<b>35</b>
1 药物研发项目概述	35
1.1 新药分类	35
1.2 快速审批的新药	38
1.3 药品知识产权的保护	38
1.4 新药研发特点	38
1.5 药物研发项目选择原则	40
1.6 项目选择应考虑的内容	42
2 药物研发项目选择的基本思路	42
2.1 药物研发项目的选择	42
2.2 医院新制剂的开发	49
2.3 新药研发项目的论证	50
3 影响新药项目选择的因素	52
3.1 环境因素	52
3.2 资源因素	55
3.3 资金状况	56
4 药物研发项目的进度管理	57
4.1 项目进度管理意义	57
4.2 研发项目进度管理的过程	57
4.3 影响研发进度的因素	58
5 药物研发项目资金管理	60
5.1 现有资金的评估与利用	60
5.2 项目资金的筹措	61
5.3 项目资金的分配和利用	62
5.4 项目的成本控制	62
6 药物研发项目风险管理	64
6.1 项目风险管理的原则	65
6.2 风险识别	65
6.3 风险估计	68
6.4 风险评价	69
6.5 风险应对	70

参考文献 .....	71
<b>第 3 章 药物研发信息的收集与管理 .....</b>	<b>73</b>
1 药学信息的来源 .....	74
1.1 原始文献数据 .....	74
1.2 药学核心典籍 .....	77
1.3 医药文献检索工具及利用 .....	79
2 网络药学信息的检索与收集 .....	82
2.1 常用的搜索引擎 .....	83
2.2 医药专业网上检索文献工具 .....	86
2.3 网上专利文献的检索 .....	90
2.4 常用医药信息网站 .....	94
2.5 Internet 上其他文献资源 .....	96
3 药学研发信息的管理 .....	99
3.1 寻找先导化合物的信息管理 .....	99
3.2 药物安全性信息资料 .....	100
3.3 药物临床试验信息管理 .....	101
3.4 药物研究与开发的记录管理 .....	102
3.5 药物研发信息的管理体系 .....	103
3.6 药物研发的信息管理机构 .....	105
3.7 药物研发信息的综合整理与申报 .....	105
参考文献 .....	106
<b>第 4 章 药物发现、发明与设计 .....</b>	<b>108</b>
1 药物发现简史 .....	108
1.1 天然药物原始发现时期 .....	108
1.2 以天然活性物质为主的发现时期 .....	109
1.3 以合成药物为主的发现时期 .....	110
1.4 药物分子设计时期 .....	111
1.5 后基因组时代的生物模拟药物分子设计 .....	112
2 药物发现的途径 .....	113
2.1 以天然生物活性物质为先导化合物发现途径 .....	113
2.2 模仿性创新的先导化合物发现途径 .....	115
2.3 以内源性生物活性物质为先导化合物发现途径 .....	116
2.4 体内药理机制为先导化合物发现途径 .....	118
2.5 药物合成的中间体作为先导化合物 .....	118
2.6 组合化学合成和高通量筛选产生先导化合物 .....	119
2.7 反义核苷酸 .....	120
2.8 基于生物大分子结构和作用机理设计先导化合物 .....	123
2.9 偶然发现的先导化合物 .....	124

## 4 目 录

3 药物发现的管理 .....	125
3.1 发现过程 .....	126
3.2 药物发现中要注意的问题 .....	130
3.3 药物发现中的组织问题 .....	135
3.4 未来的管理策略 .....	139
4 计算机辅助药物设计 .....	140
4.1 计算机辅助药物设计概述 .....	141
4.2 CADD的方法学 .....	142
4.3 CADD尚待解决的问题 .....	159
4.4 计算机辅助药物设计的前景 .....	159
参考文献 .....	160

## 中篇 药物研发的方法

第5章 从候选药物中筛选出具有药理活性的物质 .....	165
1 药物筛选概况 .....	165
1.1 药物筛选的定义与作用 .....	165
1.2 历史回顾 .....	166
1.3 药物筛选的理论研究 .....	167
1.4 药物筛选的现状 .....	167
1.5 药物筛选与新药发现的基本过程 .....	168
1.6 药物筛选模型和技术 .....	169
2 高通量药物筛选 .....	171
2.1 高通量筛选的基本特点 .....	171
2.2 高通量筛选的理论基础 .....	172
2.3 高通量筛选的基本条件 .....	172
2.4 用于高通量筛选的生物材料 .....	173
2.5 研究方法类型 .....	173
2.6 高通量药物筛选的药物发现过程—反向药理学 .....	173
2.7 药物高通量筛选分析技术 .....	174
2.8 高通量药物筛选模型 .....	177
2.9 影响高通量筛选结果的因素 .....	178
2.10 超高通量筛选 .....	178
2.11 高内涵筛选 .....	179
3 基因工程技术在药物筛选中的应用 .....	180
3.1 重组受体与药物筛选 .....	180
3.2 转基因动物与药物筛选 .....	180
3.3 基因探针技术与药物筛选 .....	181
3.4 基因芯片技术与药物筛选 .....	181
3.5 SELEX技术与药物筛选 .....	182

3.6	in silico 研究 .....	182
3.7	其他 .....	183
4	药物的药物动力学及毒性筛选 .....	183
4.1	体内筛选方法 .....	184
4.2	体外筛选方法 .....	184
4.3	药物吸收 .....	186
4.4	药物分布 .....	187
4.5	药物代谢 .....	188
4.6	药物毒性 .....	190
5	受体技术与药物筛选 .....	193
5.1	RT 的基本原理和方法 .....	193
5.2	RT 的优点 .....	194
5.3	RT 药物筛选模式 .....	194
5.4	RT 值得注意的问题 .....	195
6	数据分析 .....	196
6.1	动物剂量换算的计算方法及原理 .....	196
6.2	动物剂量换算表及例算 .....	197
6.3	样品活性的评价 .....	199
6.4	筛选结果综合分析方法 .....	199
6.5	高通量筛选算法研究 .....	201
7	抗癌药物筛选 .....	202
7.1	抗癌药物筛选模型的研究 .....	202
7.2	抗癌药物筛选方法的研究 .....	203
	参考文献 .....	204
<b>第 6 章</b>	<b>临床前药理毒理研究</b> .....	<b>206</b>
1	临床前药理研究 .....	206
1.1	主要药效学 .....	206
1.2	一般药理学 .....	209
1.3	创新药物药物动力学研究 .....	212
2	临床前毒理学研究 .....	215
2.1	毒性研究 .....	216
2.2	毒性试验 .....	217
2.3	特殊毒性 .....	221
3	中药临床前药效学与毒理研究 .....	226
3.1	中药临床前药效学 .....	226
3.2	中药临床前毒性试验 .....	228
3.3	中药的特殊毒理 .....	230
3.4	中药药物动力学 .....	231
3.5	关于中药注射剂的变态反应 .....	231

## 6 目 录

3.6 中药新药研究开发值得注意的问题 .....	232
4 生物制品临床前药理毒理研究 .....	233
4.1 生物制品药理毒理研究评价的总体原则 .....	233
4.2 创新性生物制品临床前药理毒理研究 .....	237
4.3 “仿制性”生物制品的药理毒理评价 .....	240
4.4 安全性综合评价 .....	240
5 给药剂量 .....	241
5.1 量效关系 .....	241
5.2 针对不同研究的目的选择给药剂量 .....	242
5.3 新药药动学研究的剂量选择 .....	243
5.4 长期毒理研究的剂量设计 .....	243
5.5 剂量的统一换算 .....	243
6 GLP与药物研究 .....	244
6.1 GLP产生的历史背景 .....	244
6.2 GLP实施的目的意义 .....	245
6.3 中国实施GLP的必要性 .....	245
6.4 GLP规范的管辖范围 .....	245
6.5 GLP的主要内容 .....	246
参考文献 .....	250
<b>第7章 新药研究中的制剂学研究 .....</b>	<b>252</b>
1 概述 .....	252
1.1 药剂学、剂型与制剂的概念 .....	252
1.2 药剂学的任务 .....	252
1.3 药物剂型的重要性 .....	252
1.4 药物常用剂型 .....	253
1.5 辅料在药物制剂中的作用 .....	253
2 药物制剂的设计 .....	254
2.1 制剂设计的基本原则 .....	254
2.2 制剂的评价与生物利用度 .....	255
2.3 药物制剂处方设计前工作 .....	255
2.4 药物制剂处方的优化设计 .....	260
3 药物制剂新技术 .....	261
3.1 中药超微粉碎技术 .....	261
3.2 中药提取技术 .....	262
3.3 超临界流体萃取技术 .....	262
3.4 超声波提取技术 .....	264
3.5 生物酶解提取技术 .....	265
3.6 微波协助萃取技术 .....	266
3.7 中药分离纯化技术 .....	267

3.8	浓缩干燥技术 .....	273
3.9	薄膜包衣技术 .....	274
3.10	固体分散技术 .....	276
3.11	包合技术 .....	277
3.12	微囊化技术 .....	278
4	药物新剂型 .....	280
4.1	概述 .....	280
4.2	药物新剂型的特点与研究程序 .....	280
4.3	口服速释制剂 .....	285
4.4	口服缓控释给药系统 .....	289
4.5	口服定时给药系统 .....	294
4.6	口服定位给药系统 .....	296
4.7	经皮给药新剂型 .....	297
4.8	靶向给药新剂型 .....	300
4.9	粘膜、耳部与植入给药系统 .....	306
4.10	其他控释给药系统 .....	316
	参考文献 .....	317
<b>第8章</b>	<b>新药临床前的药学研究</b> .....	<b>318</b>
1	化学药品 .....	318
1.1	药物理化性质研究 .....	318
1.2	药物的处方研究 .....	320
1.3	制备工艺研究 .....	323
1.4	包装材料的选择 .....	325
1.5	药物制剂的质量标准 .....	325
1.6	制剂质量标准的起草说明 .....	328
1.7	药物与制剂的稳定性研究 .....	328
2	中药、天然药物 .....	333
2.1	中药、天然药物原料的前处理 .....	333
2.2	中药、天然药物提取纯化工艺研究 .....	334
2.3	中药、天然药物的制剂研究 .....	336
2.4	中药注射剂指纹图谱 .....	339
2.5	稳定性研究 .....	345
3	生物制品 .....	345
3.1	工艺和处方 .....	345
3.2	结构和组分的验证 .....	345
3.3	理化常数、纯度、含量或效价等质量标准的研究 .....	346
3.4	稳定性研究 .....	346
3.5	质量标准与起草说明 .....	346
	参考文献 .....	346



## 8 目 录

<b>第9章 生物药剂学与药物动力学研究</b> .....	348
1 生物药剂学研究 .....	348
1.1 药物的吸收 .....	349
1.2 药物的分布 .....	361
1.3 药物的代谢 .....	361
1.4 药物的排泄 .....	362
1.5 在预测药物吸收中计算分子性质 .....	362
1.6 细胞培养用于预测药物肠转运的方法 .....	364
1.7 使用动物测定药物的口服吸收 .....	367
1.8 目前和将来对生物药剂学分类系统的应用 .....	368
2 药物动力学研究 .....	371
2.1 临床前药物动力学研究 .....	372
2.2 临床药物动力学研究 .....	374
2.3 生物利用度与生物等效性研究 .....	375
3 药物动力学数据方面的评估 .....	376
3.1 药物动力学的主要参数 .....	376
3.2 传统的隔室模型 .....	377
3.3 非隔室模型分析 .....	377
3.4 线性与非线性药物动力学 .....	378
3.5 生理药物动力学模型 .....	378
3.6 人类族群的特征 .....	379
参考文献.....	379
<b>第10章 药物制剂中试放大工艺</b> .....	382
1 量纲分析、中试放大理论及其工业应用.....	382
1.1 量纲分析 .....	382
1.2 量纲分析和中试放大 .....	382
2 非胃肠道给药中试放大 .....	385
2.1 几何放大 .....	385
2.2 无量纲法 .....	386
2.3 搅拌的中试放大法 .....	386
2.4 中试-搅拌实例 .....	388
2.5 方法的修正 .....	389
2.6 混悬剂的中试放大 .....	390
2.7 结论 .....	392
3 胃肠道给药的液体制剂和半固体制剂 .....	392
3.1 液体和半固体的扩散现象、单元操作和中试放大的关系.....	392
3.2 中试放大的方法 .....	393
4 生物技术制剂的中试放大 .....	394
4.1 前期操作单元的中试放大 .....	394