“研究生教育创新工程”化工类研究生教学用书

药 物 评 价 学

刘昌孝　编著

化学工业出版社
教 材 出 版 中 心
·北 京·

需要全本请访问 www.ertongbook.com

图书在版编目（CIP）数据

药物评价学/刘昌孝编著．—北京：化学工业出版社，2005.11
“研究生教育创新工程”化工类研究生教学用书
ISBN 7-5025-7355-0

Ⅰ．**药…** Ⅱ．**刘…** Ⅲ．**药物-评价** Ⅳ．R969

中国版本图书馆 CIP **数据核字**（2005）**第** 140049 **号**

“研究生教育创新工程”化工类研究生教学用书
药 物 评 价 学
刘昌孝 编著
责任编辑：何 丽 徐雅妮
责任校对：顾淑云 于志岩
封面设计：尹琳琳

*

化学工业出版社
教 材 出 版 中 心 **出版发行**
（**北京市朝阳区惠新里** 3 **号 邮政编码** 100029）
购书咨询：（010）64982530
（010）64918013
购书传真：（010）64982630
http://www.cip.com.cn

*

新华书店北京发行所经销
北京云浩印刷有限责任公司印刷
三河市东柳装订厂装订
开本 787mm×1092mm 1/16 **印张** 26¼ **字数** 673 **千字**
2006 **年** 2 **月第** 1 **版** 2006 **年** 2 **月北京第** 1 **次印刷**
ISBN 7-5025-7355-0
定 价：48.00 **元**

版权所有 违者必究
该书如有缺页、倒页、脱页者，本社发行部负责退换

“研究生教育创新工程”化工类研究生教学用书

指导委员会

主 任 委 员　余国琮院士（天津大学）

副主任委员　（按姓氏笔画排序）

时铭显院士（中国石油大学）

杨锦宗院士（大连理工大学）

欧阳平凯院士（南京工业大学）

金　涌院士（清华大学）

胡　英院士（华东理工大学）

袁渭康院士（华东理工大学）

徐南平院士（南京工业大学）

委　　员　（按姓氏笔画排序）

马振基教授（新竹清华大学）

王祥生教授（大连理工大学）

元英进教授（天津大学）

石　碧教授（四川大学）

曲景平教授（大连理工大学）

朱家骅教授（四川大学）

仲崇立教授（北京化工大学）

刘昌俊教授（天津大学）

刘洪来教授（华东理工大学）

孙　彦教授（天津大学）

李永丹教授（天津大学）

李伯耿教授（浙江大学）

李笃中教授（台湾大学）

余宝乐教授（香港科技大学）

张丰志教授（新竹交通大学）

陈建峰教授（北京化工大学）

陆小华教授（南京工业大学）

段　雪教授（北京化工大学）

姚善泾教授（浙江大学）

钱　宇教授（华南理工大学）

徐春明教授（中国石油大学）

谢国煌教授（台湾大学）

谭天伟教授（北京化工大学）

编审委员会

主 任 委 员　王静康院士（天津大学）

副主任委员　费维扬院士（清华大学）

　　元英进教授（天津大学）

委　　员　（按姓氏笔画排序）

　　王　志教授（天津大学）

　　刘晓勤教授（南京工业大学）

　　李　忠教授（华南理工大学）

　　吴乃立教授（台湾大学）

　　辛　忠教授（华东理工大学）

　　张卫东教授（北京化工大学）

　　陈纪忠教授（浙江大学）

　　陈国华教授（香港科技大学）

　　赵　洪教授（清华大学）

　　郭绍辉教授（中国石油大学）

　　郭新闻教授（大连理工大学）

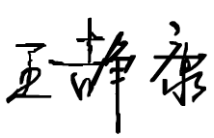
　　梁　斌教授（四川大学）

序

“化工类研究生创新人才培养模式、教学内容、教学方法和教学技术改革的研究”是2005年获得教育部研究生教育创新计划专项立项的研究生教育创新工程项目。该项目由天津大学牵头，清华大学、华东理工大学、浙江大学、大连理工大学、北京化工大学、南京工业大学、中国石油大学、四川大学、华南理工大学、香港科技大学和化学工业出版社等共同承担。编著系列“化工类研究生教学用书”是该项目的重要内容之一。

高质量的教学用书是培养高素质创新人才的重要基础。上述化工学科著名的高等院校发挥各自的优势，共同组织优秀的化工教育教学专家编写了本系列教学用书。我们希望本系列教学用书既有中国特色又展示国际前沿，能够为规范研究生教学、开拓研究生视野、全面提高我国化工类研究生教育水平做出贡献。

中国工程院院士、天津大学教授



2005年9月

需要全本请访问 www.ertongbook.com

前　言

药物是用于疾病预防、治疗和诊断的安全、有效和质量可控的特殊物质。有人类存在，就会有人类疾病存在，就需要有安全、有效的药物来战胜人类的疾病，保护人类的健康。因此可以认为医药产业是永远不落的“朝阳产业”。但是药物的研究开发过程是高投入、长周期、高风险的，是一个需要多学科合作的系统研究开发过程。新药研究开发包括药物发现形成候选药物，对候选药物进行原料药和制剂的制备工艺、质量标准以及稳定性、药理学、毒理学和药物动力学等临床前研究，之后成为研究中新药（*Investigated New Drug*，*IND*），再通过Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ和Ⅳ期临床研究等严格、科学的评价研究过程成为可以上市的新药（*New drug*，*ND*）。早在 *20* 世纪 *70* 年代形成的网络工作计划（*Network Plan*）提出研究进程的“继续”或“淘汰”的“是”（*Yes*）与“否”（*No*）的系统管理模式，成为评价药物研究开发各个阶段进展的经济有效的研究开发流程。随着科学技术，特别是化学制药、天然药物和现代中药技术、生物技术的发展以及生物科学和临床医学的发展，经历了世界的几次大药害事件的教训以后，新药研究开发过程的系统性日臻完善。

新药评价研究是中国医药研究开发机构和科技人员普遍关心的事业。在《中华人民共和国药品法》和《新药审批办法》实施以来，其评价研究从新药发现到产品上市是一个系统工程的研究过程，包含了药学、药效学、药理学、毒理学、药物动力学和临床评价研究等学科的各个方面的整个评价研究过程。药学评价研究主要是利用药物的物理化学性质，采用现代的分析手段，对药物的化学结构、制备工艺、药物的质量、稳定性等进行研究，获得质量可控的、质量稳定的产品。药效学评价研究主要是应用相关的实验动物模型对候选化合物确定其有效性和作用机制。非临床的药物安全性评价研究主要是通过动物的安全性研究，为临床提供可能出现的安全性问题的信息。非临床药物动力学研究主要是从动物获得的基本药物动力学参数为进入临床研究制定实验方案提供信息。临床研究是在医学伦理原则、严格实验设计原则下完成人体临床研究，获得安全性和有效性的临床资料，是决定研究中新药是否可以成为上市新药的关键研究。由于药物是特殊商品，决定了药物研究开发具有高度法规性、规范性、标准性和系统性。

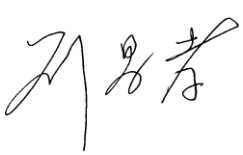
早在 *1987* 年中国著名的药理学家秦伯益院士顺应新药研究开发形势需要出版了《新药评价概论》，*12* 年后又出版了该书的第二版。对新药评价的概念、历史、现状和内容作了全面介绍，对中国新药研究开发水平的提高起到了积极有效的作用。*1999* 年本人和孙瑞元教授出版的《药物评价实验设计和统计学基础》从实验设计的角度讨论了药物评价中生物学和医学评价的相关问题。*1997* 年袁伯俊教授和王治乔教授主编的《新药临床前安全性评价与实践》和 *1999* 年刘玉秀教授和洪立基教授主编的《新药临床研究设计与统计学》分别从临床前的安全性研究、临床的安全性和有效性研究两个关键的研究程序进行了专门的讨论。*1993* 年许士凯教授主编的《药物发现史》对药物发现

和发展的历史作了系统总结。这些著作对开展新药的研究开发有重要的参考价值。

本人自 2000 年先后担任沈阳药科大学、中国海洋大学、天津大学、四川大学、西安交通大学和天津医科大学的教授、博士生导师以来，给研究生、教师讲授了药物评价实验设计的课程或部分相关内容，以《药物评价实验设计和统计学基础》为基础，参考上述著作和其他进展性资料和法规性资料，丰富和提高了药学人才的药物评价研究知识，为他们从事新药研究起到了抛砖引玉的作用。在上述几所大学的支持下，本人将多年授课内容编著成这本《药物评价学》，用 11 章内容系统介绍药物评价研究的全过程。本书仅是一本教材而并非专著，为给读者提供较全面的有关知识，引用或应用了包括上述著作作者在内的许多作者的论著资料，在此表示真诚的谢意。本书第 6 章由中国药品生物制品检定所李波研究员和本人合作完成；第 8 章中的遗传毒理学试验部分由天津药物研究院新药评价研究中心柴振海副研究员和傅鹏硕士完成；第 11 章由四川大学华西药学院蒋学华教授完成，感谢以上作者的辛勤劳动。

可以认为药物评价学是社会科学与自然科学结合的系统工程学，其中医学伦理和法规管理在很大程度上为社会科学内容、药物研究开发理论和技术为自然科学内容，两者有机结合形成药物评价研究的整体。药物评价研究是一项复杂的系统工程，国内外新药评价研究的很多科学问题和标准规范问题还有不完全一致之处，共同关心的一些技术问题国际协调会议尚在讨论之中。随着药学科学、医学科学和生命科学的发展，新药研究的国际化、规范化和标准化水平的提高，从理论到实践，新药研究开发会日益完善。本书可以作为药物评价研究的参考书，但不是工具书，也不是研究技术指导原则，更不是药物审评的法规性资料。

本书被天津大学列为教育部“985 工程”教材出版计划，并得到天津大学和化学工业出版社的大力支持。在新世纪到来之际，我想以此献给学子们，共同为中国药学事业的发展，为中国新药研究开发事业的发展和提高而努力！



中国工程院院士
天津药物研究院研究员
天津大学特聘教授
天津药物研究院新药评价研究中心
天津药代动力学与药效动力学省部共建国家重点实验室
2005 年 11 月

目　　录

第 1 章　药物发展概述 …… 1

1.1　药物的起源 …… 1
1.2　神农尝百草，始有医药 …… 1
1.3　《神农本草经》是中国第一部药品专著 …… 2
1.4　中国古代药物发展中的重要成就 …… 3
1.5　西方药物发展概要 …… 6
1.6　近代药物发展的里程碑 …… 7
1.7　各类药物发现和发展概述 …… 8
1.7.1　影响神经传导的药物 …… 8
1.7.2　神经肌肉阻断剂 …… 11
1.7.3　中枢神经抑制药 …… 12
1.7.4　局部麻醉药 …… 13
1.7.5　抗精神病药物 …… 14
1.7.6　心血管药物 …… 15
1.7.7　激素类药物 …… 18
1.7.8　磺胺类药物 …… 21
1.7.9　青霉素发现及其发展 …… 23
1.8　新药发现从经验到科学 …… 28
1.9　生物技术药物的发展 …… 29
1.10　药剂学的发展 …… 33
1.11　药典的发展 …… 34
参考文献 …… 34

第 2 章　药物评价发展概述 …… 36

2.1　药品是以安全、有效、质量可控为特征的特殊商品 …… 36
2.2　中国医药产业发展的形势 …… 38
2.2.1　医药产业的成绩 …… 38
2.2.2　医药产业发展的差距 …… 39
2.2.3　医药产业发展的思考 …… 40
2.3　展望 21 世纪，创造中药产业的辉煌 …… 41
2.3.1　了解国内外信息明确中药开发的方向 …… 42
2.3.2　发挥中药优势是前提 …… 42
2.3.3　疗效是关键 …… 43
2.3.4　规范研究开发和严格临床研究是质量的保证 …… 43
2.3.5　提高中药开发的战略意识 …… 44
2.4　生物技术药物研究开发 …… 44
2.4.1　基因工程药物 …… 45
2.4.2　植物基因工程药物 …… 45

2.4.3 动物基因工程药物 …… 46
2.4.4 基因治疗 …… 46
2.4.5 人类基因组计划与基因组药物 …… 46
2.5 药物评价的发展 …… 47
2.5.1 古代和近代的药物评价 …… 47
2.5.2 20 世纪前 50 年的药物评价 …… 47
2.5.3 20 世纪 60～80 年代的药物评价 …… 48
2.5.4 20 世纪 90 年代以后的药物评价 …… 48
2.6 研究开发的国际规范 …… 50
2.6.1 规范药物研究开发的重要性 …… 50
2.6.2 人用药品注册技术规定国际协调会议 …… 50
2.6.3 药品非临床安全性研究管理规范 …… 52
2.6.4 药品临床研究管理规范 …… 55
2.6.5 合同研究组织 …… 59
2.7 我国药品管理和审评制度 …… 61
2.7.1 药品管理制度 …… 61
2.7.2 药品审评制度 …… 61
参考文献 …… 62

第 3 章 药物原料药的药学研究 …… 63

3.1 药学研究与新药评价 …… 63
3.1.1 药学与生物学评价 …… 63
3.1.2 药学各学科之间的协调 …… 63
3.1.3 药学评价工作的安排 …… 64
3.2 原料药的研究 …… 65
3.2.1 化学原料药物制备工艺研究 …… 65
3.2.2 化学结构 …… 66
3.2.3 理化性质 …… 66
3.2.4 药物鉴别 …… 69
3.2.5 药物纯度 …… 70
3.2.6 杂质检查 …… 70
3.2.7 含量测定 …… 70
3.3 药物稳定性研究 …… 71
3.3.1 稳定性的含义及分类 …… 71
3.3.2 化学稳定性及其研究方法 …… 71
3.3.3 对药物稳定性的评价 …… 75
3.4 化学结构确证的基本方法 …… 75
3.4.1 化学结构确证的意义 …… 75
3.4.2 化学结构确证的基本要求 …… 75
3.4.3 化学结构确证的基本内容 …… 75
3.4.4 分子光谱发展概述 …… 76
3.4.5 紫外与可见光光谱分析 …… 77
3.4.6 红外光谱分析 …… 79
3.4.7 质谱技术 …… 82

3.4.8 核磁共振技术 …… 87
3.4.9 各种测试方法的应用 …… 90
3.5 有关物质（杂质）检查试验 …… 91
3.5.1 杂质分类 …… 91
3.5.2 杂质鉴定 …… 91
3.5.3 杂质限量的限定 …… 91
3.5.4 残留溶剂检查 …… 92
3.5.5 杂质含量报告和控制杂质的基本原则 …… 94
3.6 分析方法的验证 …… 94
3.6.1 药物含量测定方法的验证 …… 94
3.6.2 残留溶剂检查方法的验证 …… 97
3.7 手性药物的药学研究 …… 98
3.7.1 手性药物的制备工艺 …… 98
3.7.2 手性药物的结构确证 …… 98
3.7.3 手性药物的质量研究和标准制定 …… 98
3.8 质量标准 …… 99
3.8.1 制定质量标准的意义 …… 99
3.8.2 制定新药质量标准的原则 …… 99
3.8.3 质量标准的内容 …… 100
3.9 生物技术药物的药学研究 …… 101
3.9.1 重组 DNA 蛋白质产品的表达构建的意义 …… 101
3.9.2 重组 DNA 蛋白质产品的表达构建的分析原理 …… 101
3.9.3 重组 DNA 蛋白质产品的表达系统特征 …… 102
3.9.4 蛋白质和肽类药物的质谱分析法 …… 102
3.9.5 质谱分析法在肽和蛋白分析中的应用 …… 103
3.9.6 人用重组 DNA 制品质量控制要求 …… 104
3.9.7 传代细胞系生产生物制品的质量控制要求 …… 106
3.10 中药药材来源和质量评价 …… 107
3.10.1 中药材和中药饮片的质量控制 …… 107
3.10.2 中药饮片质量及炮制对其影响 …… 107
3.10.3 中药制剂工艺研究中质量评价指标 …… 107
3.10.4 质量检测方法及控制 …… 109
3.10.5 中药质量研究的现代技术应用 …… 109
3.10.6 中药指纹图谱 …… 110
3.10.7 超临界二氧化碳萃取技术在中药中的应用 …… 111
参考文献 …… 113

第 4 章 药物制剂的药学评价研究 …… 114

4.1 新药制剂的研究 …… 114
4.2 剂型设计 …… 114
4.2.1 剂型的重要性 …… 114
4.2.2 影响剂型设计的因素 …… 115
4.3 生物药剂学分级体系 …… 118
4.4 药物制剂的处方工艺评价 …… 118

4.4.1 药物只有制备成适宜的制剂才能应用 …… 118
4.4.2 剂型选择原则 …… 118
4.4.3 处方依据和处方筛选 …… 118
4.4.4 工艺研究 …… 118
4.5 溶出度试验 …… 119
4.5.1 溶出度试验的一般要求 …… 119
4.5.2 口服固体速释制剂的溶出度试验 …… 121
4.5.3 制定溶出度限度 …… 121
4.5.4 对新化学实体制定溶出度规范的途径 …… 122
4.5.5 对同类药物制定溶出度限度的途径 …… 122
4.5.6 体内外相关性的方法学 …… 123
4.5.7 药物分类与药物溶出度测定方法学 …… 125
4.5.8 人体内的药物动力学研究 …… 125
4.6 制剂的质量标准 …… 127
4.6.1 化学药物制剂的质量标准 …… 127
4.6.2 中药制剂质量评价 …… 127
4.7 药物制剂的稳定性 …… 129
4.7.1 稳定性试验的基本要求 …… 129
4.7.2 稳定性试验的重点考察项目 …… 129
4.7.3 加速试验 …… 130
4.7.4 长期试验 …… 130
4.7.5 稳定性试验的数据评价 …… 131
4.8 杂质检查方法 …… 131
4.8.1 杂质检查方法 …… 131
4.8.2 制剂中杂质的限度 …… 132
4.9 化学药物复方制剂杂质 …… 133
4.9.1 复方制剂杂质的预测和分析 …… 133
4.9.2 复方制剂杂质研究的思路 …… 133
4.10 中药制剂中的残留溶剂 …… 134
4.10.1 中药残留溶剂可能引入的途径 …… 134
4.10.2 残留溶剂检查及研究的一般原则 …… 134
4.10.3 相关问题 …… 134
参考文献 …… 135

第5章 药效学评价研究 …… 136

5.1 药理研究的目的和任务 …… 136
5.2 新药药理研究的基本要求 …… 136
5.3 从药理筛选研究中发现候选化合物 …… 137
5.3.1 盲目筛选 …… 138
5.3.2 专门筛选 …… 138
5.3.3 高通量筛选 …… 139
5.3.4 有效的中药复方、单方的筛选 …… 141
5.3.5 筛选结果的评价 …… 142
5.4 药理实验方法 …… 142
需要全本请访问 www.ertongbook.com

5.4.1 给药方法 …… 142
5.4.2 判断药效的标准 …… 143
5.4.3 比较实验 …… 143
5.4.4 实验方法 …… 144
5.5 动物种属差异 …… 145
5.5.1 基于机体内药物动力学不同的种属差异 …… 145
5.5.2 基于药物代谢质不同的种属差异 …… 146
5.5.3 基于药物代谢率不同的种属差异 …… 146
5.5.4 动物和人药物反应的差异 …… 147
5.5.5 药物反应呈现质的差异 …… 147
5.5.6 酶抑制剂的影响 …… 147
5.5.7 肝微粒体的种属差异 …… 147
5.5.8 药物反应系统的不同的种属差异 …… 148
5.6 动物系别差异 …… 149
5.6.1 基于药物代谢差异的系别差异 …… 149
5.6.2 基于机体内物质不同的系别差异 …… 150
5.6.3 关于行为和记忆的系别差异 …… 150
5.7 动物性别差异 …… 150
5.7.1 性别差异和 P-450 …… 150
5.7.2 影响性别差异的因素 …… 151
5.8 动物试验数据应用于人的问题 …… 152
5.9 试验设计的基本原则 …… 152
5.9.1 重复 …… 153
5.9.2 随机 …… 153
5.9.3 对照 …… 154
5.10 药理试验方法 …… 154
5.10.1 实验动物的选择 …… 154
5.10.2 给药方法 …… 155
5.10.3 试验水平 …… 155
5.10.4 正常动物试验和模型动物试验 …… 155
5.10.5 预防试验和治疗试验 …… 156
5.10.6 比较试验 …… 156
5.11 药效评价方法 …… 156
5.11.1 药效评价的定量方法 …… 156
5.11.2 药物作用强度和量效关系 …… 157
5.11.3 药物作用持续时间与时效关系 …… 157
5.11.4 剂量-效应关系评价 …… 157
5.11.5 新药的作用机制研究 …… 157
5.12 试验样本数 …… 159
5.12.1 影响试验样本数的因素 …… 159
5.12.2 药理试验样本数的估算原理 …… 160
5.12.3 药理试验的基本例数 …… 160
5.13 试验剂量的确定 …… 161
5.13.1 安全剂量的探索 …… 161

5.13.2 剂量递增方案 …… 161
5.13.3 多剂量试验中剂量间距的确定 …… 162
5.13.4 剂量换算 …… 162
5.14 实验动物分组问题 …… 163
5.14.1 分组类型 …… 163
5.14.2 对比的性质 …… 164
5.14.3 随机化 …… 165
5.15 试验的稳定性、灵敏性和试验误差的控制 …… 166
5.15.1 影响试验稳定性的因素 …… 166
5.15.2 试验稳定性的表示法 …… 166
5.15.3 提高试验稳定的基本原则 …… 167
5.15.4 试验的灵敏性 …… 167
5.15.5 试验误差的控制 …… 167
5.16 常用数理统计方法的应用 …… 168
5.16.1 数理统计分析的重要性及其特点 …… 168
5.16.2 统计分析中的一些基本概念 …… 169
5.16.3 定性数据统计分析方法的选择 …… 170
5.16.4 定量数据的特点和统计方法的选择 …… 171
5.16.5 异常数据的取舍 …… 171
5.16.6 数据有无偏态的判断 …… 171
5.16.7 数据是否要转换 …… 172
5.16.8 非参数统计法的特点 …… 172
5.16.9 常用定量数据统计分析的显著性检验 …… 172
5.16.10 拉丁方设计实验的统计分析 …… 174
5.16.11 正交设计实验的统计分析 …… 174
5.17 复方制剂药效评价分析 …… 175
5.17.1 复方制剂药效学研究目的 …… 175
5.17.2 组方设计原则 …… 175
5.17.3 结果评价的统计分析方法 …… 175
参考文献 …… 176

第6章 安全性药理学研究 …… 177

6.1 安全性药理学的概念 …… 177
6.2 国外安全性药理学研究的发展 …… 177
6.3 我国安全性药理的发展动向 …… 180
6.4 安全性药理学研究实验设计的基本原则 …… 181
6.5 安全性药理学研究实验系统的选择 …… 182
6.6 实验设计的具体要求 …… 182
6.6.1 实验组的设立 …… 182
6.6.2 给药途径 …… 182
6.6.3 给药剂量 …… 182
6.6.4 给药次数 …… 182
6.6.5 代谢物和异构体以及制剂的实验问题 …… 182
6.6.6 核心实验组合问题 …… 182

6.6.7 我国安全性药理学研究指导原则的制定情况 …… 183
参考文献 …… 184
第 7 章 非临床药物动力学研究 …… 185
7.1 药物动力学的发展概况 …… 185
7.2 药物动力学研究范畴 …… 186
7.3 药物动力学的基础概念 …… 186
7.3.1 药物体内过程 …… 186
7.3.2 速率论 …… 187
7.3.3 药物动力学模型 …… 188
7.3.4 动力学参数 …… 189
7.3.5 非房室模型的统计矩分析 …… 191
7.3.6 模型的选择 …… 192
7.3.7 权重问题 …… 192
7.3.8 影响曲线拟合的因素 …… 193
7.3.9 曲线拟合优度评价 …… 193
7.4 线性药物动力学 …… 193
7.4.1 一室模型 …… 193
7.4.2 二室模型 …… 193
7.4.3 单剂量静脉给药 …… 194
7.4.4 静脉滴注给药 …… 194
7.4.5 血管外给药 …… 195
7.4.6 一室开放模型一级速率过程 …… 195
7.4.7 非线性消除的一室开放模型 …… 196
7.4.8 二室开放模型一级速率过程 …… 196
7.4.9 重复给药 …… 196
7.5 非线性药物动力学 …… 197
7.5.1 Michaelis-Menten 动力学 …… 197
7.5.2 酶抑制动力学 …… 197
7.5.3 酶诱导动力学 …… 198
7.5.4 非线性动力学的特点和识别 …… 198
7.6 药物的吸收动力学 …… 199
7.6.1 一级吸收模型 …… 199
7.6.2 零级吸收模型 …… 199
7.6.3 非线性吸收 …… 200
7.7 生物利用度与生物等效性 …… 200
7.7.1 绝对生物利用度 …… 200
7.7.2 相对生物利用度 …… 200
7.7.3 生物等效性 …… 200
7.8 药物蛋白结合 …… 201
7.8.1 药物与蛋白结合的意义 …… 201
7.8.2 影响药物蛋白结合的因素 …… 201
7.8.3 药物蛋白结合对药物动力学行为的影响 …… 201
7.8.4 蛋白结合动力学 …… 201

7.8.5 非线性结合 …… 202
7.8.6 研究药物蛋白结合的方法 …… 203
7.9 药物消除动力学 …… 205
7.9.1 总清除率 …… 205
7.9.2 线性消除动力学 …… 205
7.9.3 肝清除率 …… 205
7.9.4 酶限制的消除过程 …… 206
7.10 影响药物动力学行为的因素 …… 206
7.10.1 药物化学因素 …… 206
7.10.2 药物制剂因素 …… 207
7.10.3 遗传因素 …… 208
7.10.4 年龄、性别因素 …… 208
7.10.5 病理状态因素 …… 208
7.11 药效动力学与药物动力学（PD-PK）的同步分析 …… 210
7.11.1 PD-PK 同步分析的基本思想 …… 210
7.11.2 药物浓度效应关系 …… 210
7.11.3 药物浓度效应关系的经时变化 …… 210
7.11.4 PD-PK 的应用 …… 211
7.11.5 PD-PK 同步分析的实验设计 …… 212
7.12 药物代谢的基本理论 …… 212
7.12.1 一相反应 …… 212
7.12.2 二相反应 …… 214
7.12.3 首过效应 …… 215
7.12.4 酶诱导 …… 216
7.12.5 酶抑制 …… 216
7.12.6 生物去活化和生物活化 …… 216
7.12.7 生物转化的影响因素 …… 218
7.13 药物代谢和药物动力学基础研究与新药研究开发 …… 218
7.13.1 药物代谢与动力学研究在创新药物研究中的地位 …… 218
7.13.2 药物代谢反应在创新药物研究中的新概念 …… 219
7.13.3 药物代谢研究的分子生物学问题 …… 219
7.13.4 药物代谢与动力学研究中的新方法和新技术 …… 220
7.14 化学药物非临床药物动力学研究的试验设计和评价 …… 220
7.14.1 药物动力学研究目的 …… 220
7.14.2 药物动力学研究的基本原则 …… 221
7.14.3 药物动力学试验设计的基本要点 …… 221
7.14.4 用于药物动力学试验的生物分析方法 …… 221
7.14.5 药物动力学研究的基本内容 …… 223
7.14.6 药物动力学研究中的特殊情况 …… 226
7.14.7 试验结果与评价 …… 227
7.14.8 速、缓、控释制剂临床前药物动力学研究 …… 227
7.15 中药的药物动力学研究 …… 228
7.15.1 中药药物动力学研究的特点 …… 228
7.15.2 中药药物动力学研究的动向 …… 229

7.15.3 现代科学的交叉和技术应用 …… 230
7.15.4 中药方剂的药物动力学研究 …… 231
7.15.5 中药非临床药物动力学研究 …… 231
7.15.6 中药非临床药物动力学研究的技术要点 …… 232
7.15.7 药物动力学研究的内容 …… 233
7.16 新生物制品的药物动力学研究 …… 234
7.16.1 适用范围 …… 235
7.16.2 研究目的 …… 235
7.16.3 受试药物 …… 235
7.16.4 实验动物 …… 235
7.16.5 给药途径和试验剂量 …… 236
7.16.6 生物样品中生物制品的测定方法 …… 236
7.16.7 生物样品分析方法的建立和确证 …… 236
7.16.8 生物制品常用分析方法的注意事项 …… 236
7.16.9 生物样品分析方法的实施与报告 …… 237
7.16.10 研究报告内容 …… 237
参考文献 …… 238

第8章 药物非临床安全性研究 …… 240

8.1 安全性评价研究的目的与意义 …… 240
8.2 实验动物对非临床药物安全性研究结果评价的影响 …… 242
8.2.1 动物种属是影响毒性试验结果的重要因素 …… 242
8.2.2 药物对动物器官系统的毒性反应的相对准确性 …… 242
8.2.3 动物的性别、年龄和体重及生理和健康因素的影响 …… 243
8.3 世界各国对新药非临床安全性评价的基本内容和要求 …… 244
8.3.1 我国非临床药物安全性评价的基本要求 …… 244
8.3.2 北欧国家药物安全性评价研究的指导原则 …… 244
8.3.3 英国药物安全性评价的指导原则 …… 245
8.3.4 美国药物安全性评价的指导原则 …… 247
8.4 药物安全性评价研究的管理规范 …… 247
8.4.1 药物非临床安全性研究质量管理规范（GLP）发展背景 …… 247
8.4.2 GLP 实施的目的 …… 248
8.4.3 GLP 的适用范围 …… 248
8.4.4 GLP 的基本内容 …… 249
8.4.5 实施 GLP 的基本条件 …… 249
8.5 急性毒性试验 …… 250
8.5.1 急性毒性试验概述 …… 250
8.5.2 急性毒性试验的一般原则和要求 …… 250
8.6 多次给药毒性试验 …… 251
8.6.1 多次给药毒性试验概述 …… 251
8.6.2 多次给药毒性试验的一般原则与要求 …… 252
8.6.3 多次给药毒性试验技术与要求 …… 252
8.7 局部给药毒性试验及刺激性试验 …… 254
8.7.1 皮肤给药的毒性试验 …… 255

8.7.2 局部刺激性试验 …… 255
8.7.3 模糊数学方法综合评价局部刺激性 …… 258
8.7.4 注射剂的血液安全性试验 …… 260
8.8 过敏性试验 …… 260
8.8.1 全身主动性过敏试验 …… 261
8.8.2 被动皮肤过敏试验 …… 261
8.9 特殊毒理学评价技术 …… 261
8.9.1 我国特殊毒理学研究发展概述 …… 261
8.9.2 特殊毒理学评价技术的发展 …… 262
8.9.3 特殊毒理学的一般技术要求 …… 263
8.10 遗传毒理学试验 …… 263
8.10.1 世界各国遗传毒性试验组合 …… 264
8.10.2 鼠伤寒沙门氏菌回复突变试验 …… 264
8.10.3 哺乳动物染色体畸变试验 …… 267
8.10.4 微核试验 …… 271
8.10.5 21 世纪遗传毒理学研究热点 …… 273
8.11 生殖毒性试验 …… 274
8.11.1 一般生殖毒性试验 …… 275
8.11.2 致畸敏感期试验 …… 276
8.11.3 围产期试验 …… 277
8.12 致癌试验 …… 278
8.12.1 叙利亚地鼠胚胎细胞体外恶性转化试验 …… 278
8.12.2 动物长期致癌试验 …… 279
8.13 生物技术药物非临床安全性评价研究 …… 280
8.13.1 生物技术药物非临床安全性评价的特殊性 …… 281
8.13.2 对产品的要求 …… 281
8.13.3 实验动物的选择 …… 281
8.13.4 给药剂量、给药途径和给药周期 …… 281
8.13.5 毒性机制 …… 282
8.13.6 安全性研究内容 …… 282
8.14 中药非临床安全性评价研究 …… 282
8.14.1 坚持 GLP 原则开展安全性研究 …… 283
8.14.2 中药新药长期毒性试验研究 …… 285
8.14.3 中药注射剂的安全性评价 …… 286
8.15 药物毒代动力学 …… 287
8.15.1 毒代动力学研究目的 …… 288
8.15.2 毒代动力学研究的试验设计 …… 288
8.15.3 毒代动力学评价的主要参数 …… 289
8.15.4 毒代动力学研究内容 …… 289
8.15.5 毒代动力学研究报告的要求 …… 290
参考文献 …… 290
第 9 章 药物临床研究 …… 292
9.1 概述 …… 292
需要全本请访问 www.ertongbook.com