

实用新药

SHIYONG
XINYAOYANJIU
SHOUCE

研究手册

■主编 王顺年 刘演波



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PUBLISHER

实用新药研究手册

SHIYONG XINYAOYANJIU SHOUC

主 编	王顺年	刘演波	
副 主 编	张相年	蒋琳蓝	吴新荣
	蒋永培		
编 委	王晓云	汤 韧	刘超斌
	张洪亮	季 波	袁 进
	彭松峰		
特邀编审	赵树进		

人民军医出版社
北 京

图书在版编目(CIP)数据

实用新药研究手册/王顺年主著. —北京:人民军医出版社,
2001.7

ISBN 7-80157-269-6

I. 实… II. 王… III. 药物-研究-中国-手册 IV. TQ46
- 62

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 22812 号

人民军医出版社出版

(北京市复兴路 22 号甲 3 号)

(邮政编码:100842 电话:68222916)

北京国马印刷厂印刷

桃园装订厂装订

新华书店总店北京发行所发行

*

开本:787×1092mm 1/32·印张:17.625·字数:390 千字

2001 年 7 月第 1 版 (北京)第 1 次印刷

印数:0001~4000 定价:32.00 元

(购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换)

内 容 提 要

本书详细介绍了我国进行新药研究与开发的有关法规、实验方法、研究手段和评价指标等。具体包括科研选题原则和实验程序,科研论文写作与报奖,科技成果开发转让,新药申报,中药新药研究、海洋药物研究、抗病毒药物研究和基因工程药物研究的方法步骤,药材药物、制剂药物研究的技术要求,新药药效的研究实例及树脂分离技术、超临界流体和萃取分离技术、膜分离技术在医药研究中的应用等,此外还简要介绍了药学文献检索与利用。内容丰富实用,语言通俗易懂,适合各级药师及药物科研开发人员使用。

责任编辑 新纯桥 杨 扬

前 言

新药科研工作正在日新月异地迅猛发展,为了迎接新世纪医药发展的新形势,我们根据多年来在医药研究中的体会,收集并整理近年来有关我国新药研究与开发中的有关法规、实验方法、研究手段和评价指标等,编写成《实用新药研究手册》。

本书具体内容有科研选题原则和实验程序,科研论文写作与报奖,科技成果开发转让,新药申报,中药新药研究、海洋药物研究、抗病毒药物研究和基因工程药物研究的方法步骤,药材药物、制剂药物研究的技术要求,新药药效的研究实例及树脂分离技术、超临界流体和萃取分离技术、膜分离技术在医药研究中的应用等,此外还简要介绍了药学文献检索与利用。重点在中药新药、海洋药物、抗病毒药物和基因工程药物研究等新世纪热门医药产业领域。

在本书编写过程中,我们力求做到内容丰富实用,语言通俗易懂,能为临床药师及医药研究者提供些实际工作中能用得上的相关技术参考资料。由于我们的经验不多、水平有限,不当和错误之处,望广大同行批评指正。

编 者

2001 年 3 月

目 录

第一章 科研选题原则和实验程序	(1)
第一节 选题原则和方向	(1)
第二节 课题论证的基本要求	(5)
第三节 科研课题基金申请有关规定	(6)
第四节 课题设计与组织实施	(20)
第五节 中药新药研究选题与中医特色	(22)
第六节 课题总结与鉴定	(25)
第二章 科研论文写作与报奖	(27)
第一节 科技论文写作的步骤和要求	(27)
第二节 申报条件及请奖技巧	(34)
第三章 科技成果开发转让与申报新药	(39)
第一节 研究成果开发与转让	(39)
第二节 新药研究与申报	(40)
第三节 新生物制品审批办法	(47)
第四章 中药新药研究	(54)
第一节 中草药有效成分的初步筛选	(54)
第二节 中草药化学成分系统预试	(54)
第三节 中草药化学成分的提取与分离	(64)
第四节 分离和精制	(70)
第五节 几类主要化学成分的提取方法	(78)
第六节 各类化合物薄层层析常用的吸附剂、展开剂及显	

色剂	(85)
第七节 常用中草药化学成分的吸附剂与洗脱剂	(97)
第五章 药材药理学研究的技术要求	(105)
第一节 中药材新药研究分类	(105)
第二节 名称及命名依据	(105)
第三节 中药材的来源及其鉴定依据、主要产地、药用部位	(106)
第四节 生态环境、生长特性、栽培或培植技术、产地、加工和炮制方法	(107)
第五节 药材性状、组织特征和理化性质	(108)
第六节 临床研究用药材的质量标准草案及起草说明	(109)
第七节 鉴别	(116)
第六章 制剂药理学研究的技术要求	(119)
第一节 工艺研究的要求	(119)
第二节 中药注射剂质量标准要求	(121)
第三节 质量稳定研究的技术要求	(124)
第七章 新药研究基础试验的指导原则	(128)
第一节 中药新药药理学研究技术要求	(128)
第二节 中药新药药效学研究基本要求	(129)
第三节 新药毒理学研究的基本要求	(132)
第四节 急性毒性试验技术要求	(134)
第五节 长期毒性试验	(136)
第六节 特殊毒性试验技术要求	(142)
第七节 中药临床研究的技术要求	(160)
第八节 西药临床研究的技术要求	(167)
第九节 粘膜用药的毒性试验	(174)
第十节 皮肤用药的毒性试验	(179)

第八章 海洋天然药物的研究	(186)
第一节 海洋药物研究与开发的主要种属	(187)
第二节 海洋药物资源的发展	(189)
第三节 海洋天然药物研究与开发	(191)
第四节 应用海洋生物技术研制新药	(194)
第五节 甲壳质及其衍生物在医药领域研究前景	(196)
第六节 抗病毒化合物	(205)
第七节 抗肿瘤化合物	(209)
第八节 细胞毒性化合物	(217)
第九节 抗病毒、抗肿瘤及细胞毒性化合物在海洋生物中的 分布	(219)
第十节 未来展望	(230)
第九章 抗病毒药物的筛选与评价	(233)
第一节 抗乙型肝炎病毒模型	(233)
第二节 抗丙型肝炎病毒模型	(242)
第三节 抗免疫缺陷病毒模型	(248)
第四节 丁型肝炎病毒(HDV)/乙型肝炎病毒(HBV)实验 感染动物模型	(254)
第五节 单纯疱疹病毒致病模型	(255)
第十章 新药药效的研究实例	(258)
第一节 解热药	(258)
第二节 镇痛药	(260)
第三节 降压药	(264)
第四节 镇咳药	(267)
第五节 抗溃疡药	(272)
第六节 保肝药	(277)
第七节 利尿药	(279)
第八节 胰岛素类及降血糖药	(282)

第九节	抗炎药	(285)
第十节	抗肿瘤药——细胞毒类药物	(291)
第十一章	基因工程药物	(296)
第一节	基因工程药物目的基因的制备	(296)
第二节	目的基因与克隆载体的体外重组	(315)
第三节	重组 DNA 引入宿主细胞的转化与感染	(324)
第四节	含目的基因重组体的鉴定	(332)
第五节	目的基因在宿主细胞中的表达	(334)
第六节	基因工程药物的分离纯化	(340)
第七节	基因工程药物的质量控制	(351)
第八节	基因工程药物的安全性评价	(353)
第十二章	树脂分离技术在医药研究中的应用	(361)
第一节	离子交换树脂及其在医药研究中的应用	(361)
第二节	大孔网状吸附树脂及其在医药方面的应用	(369)
第十三章	超临流体萃取分离技术在医药研究中的应用	(406)
第一节	超临流体萃取分离技术的原理	(406)
第二节	超临流体萃取分离技术的设备	(416)
第十四章	膜分离技术在医药研究中的应用	(421)
第一节	膜分离技术的发展、原理、类型及特点	(421)
第二节	膜分离技术在制剂生产中的应用	(430)
第三节	膜分离技术在中药研究中的应用与开发	(435)
第四节	膜分离技术在抗生素纯化工艺中的应用	(438)
第十五章	数理统计方法在药学中的应用	(444)
第一节	基本概念	(444)
第二节	平均数、标准差及正态分布	(446)

第三节	标准误、可信区间	(453)
第四节	t 检验	(456)
第五节	方差分析	(464)
第六节	卡方检验	(473)
第七节	直线回归	(481)
第八节	半数致死量	(491)
第九节	正交试验	(496)
第十六章	药学文献检索、利用与实验室管理	(510)
第一节	文献检索的一般知识	(510)
第二节	药学文献检索的手段与方法	(514)
第三节	药学情报调研	(535)
第四节	实验室科学实验管理规范	(537)
附录		(544)
一	试剂的制备方法	(544)
二	层析用显色剂的配制方法	(545)
三	常用有机溶剂	(547)
四	常用酸碱与溶液配制	(549)
五	常用浓度计算	(550)
附表 1	以当量浓度表示的酸、碱溶液稀释表	(550)
附表 2	以百分数浓度表示的酸碱溶液稀释表	(551)
附表 3	人和动物间按体表面积折算的等效剂量比例表	(551)
附表 4	常用生理溶液的成分	(552)
附表 5	常用实验动物的生理数值	(553)
附表 6	各种动物应用注射麻醉药的剂量与给药途径	(553)

第一章 科研选题原则和实验程序

医药科学研究过程,就是提出问题和解决问题的过程。选题就是提出问题,也是科学研究工作的关键一步,课题选得准,才有可能取得有价值的成果。而科研选题要求具有明确的目的性,充分的科学性,水平的先进性和实现的可能性。因为课题是科研工作的主题思想,是指导科研工作的主线,它对以后科研工作成败与成果大小起决定性的作用。很多课题研究失败或收效甚微,都是由于选题不当。因此,在科研工作开始时必须重视选题工作。不仅如此,如果课题计划不落实,设计不合理,组织措施不得力,鉴定不及时,同样会造成课题失败,因此严格控制课题程序,认真抓好各个环节的落实,是保证课题研究成功的关键。

第一节 选题原则和方向

选题本身是一门科学,也是一种艺术,它反映了人们对科学技术自身发展规律认识的深度,也反映了一个科技单位的学术水平和管理水平。科研管理工作的实践告诉我们,选题必须遵循下列原则。

一、需要原则

这是指研究课题为经济建设、科技进步服务的方向。对医药研究来讲,必须结合医疗、预防、保健实际选定科研课题,解

决防治疾病迫切需求解决的问题。

从科学研究性质来分,有基础研究、应用研究、开发研究三项。探索未知领域的理论机制问题,暂时还不知道有无应用可能性的属于基础研究;研究如何把基础研究成果应用于防治疾病的实践中,解决实际问题的属于应用研究;把应用研究取得的成果,扩大应用于防治疾病的实际中去,直接转化为第一生产力的属于开发研究。如研究核酸本质组成、结构和功能,从去氧核糖核酸(DNA)是遗传物质基础的确定,到去氧核糖核酸双螺旋结构的遗传密码的发现,都属于基础研究。而基因重组、基因调控则属于应用研究。而医药研究的起点和归宿必须落实到医疗、预防、保健上来,医药科学技术是促进医疗技术发展的重要因素,所以医药科研应放在应用、开发研究方面来。在开发研究选题,应从下列几个方面考虑:一是从医疗实际需要出发,利用应用研究的成果,选定科研课题;二是从医疗、预防和保健实践遇到的疑难问题中,选择研究课题;三是从开展新技术实践中进一步消化吸收,改进提高,创造更新的技术;四是综合现有成熟技术,开拓新的领域。

二、创新原则

医药研究的目的,从根本来说,就是为了提高人民健康素质和解决防治疾病中亟待解决的问题。但是仅仅有明确的目

的性并不能保证取得有意义的成果,一个课题研究从成果的意义大小来讲,必须注意课题的创造性。科学研究的意义,在于探索未知,有所创新,如果这项课题前人已经做过,并且已经有了结论,再去做同一性质工作就只能是重复验证,没有多大意义。从成果本身来看,国家只承认第一家成果,除非在前人的基础上有所发展或提高,否则就失去了研究意义。为此在

课题初步确定以后,对本课题要充分熟悉文献,准确把握国内外研究现状,搞清楚国内外已经研究到什么程度,达到何种水平,哪些正在进行研究,哪些正准备研究,技术上还存在什么关键问题有待于突破,这样才能做到选题起点高,成果创新程度大。李政道教授说:“在选题时,了解人家做什么并不重要,最重要的是了解人家不会做什么”,人家不能做的就是研究课题。

所谓创新原则,具体来讲,包括创造性、先进性和实用性,这三者是互相联系,互相依赖的有机统一体,选题只有创造性,没有先进性和实用性,就失去了创新的意义。光有创造性、先进性而没有实用性,也没有多大价值。众所周知,研究本身并不是目的,它是为了实现某一个目的而研制。一般来讲,研究的目的是为了创新,但最终的目的为了应用。作为医药科研的目的是为了不断提高医疗、预防和保健水平,所以在选题时要把握三个字:即突出一个“新”字上,体现在一个“高”字上,落实在一个“用”字上。所谓“新”就是指研究的课题,国内外没有的或未公开的,或虽然国内外已有,但在前人研究基础上又有新的突破,如新技术、新方法和新材料等;所谓“高”,就是研究的课题要体现在学术水平、技术水平高于国内外同类技术水平或达到国内外同类先进技术水平;所谓“用”字,就是要落实到推广使用方面来。如我国猪饲料研究,获得国家一等科技进步奖,其技术难度并不大,但使用价值大,应用面广,经济效益高。所以,如果一项重大发明创造,虽具备了前人所没有的,先进的,经过实践证明可以应用的,但技术作用和经济效益不大,就不是发明,而是技术改进,所以实用是课题研究的目的。

三、可行原则

所谓可行原则,就是对提出来的研究课题进行详细调查,系统的分析,在调查研究的基础上,尊重客观实际,反映客观价值,按照客观规律办事,减少课题研究的风险。

可行性原则,是指研究课题的主要指标实现的可能性,这就需要对课题所必需的客观条件和主要技术途径,特别是技术关键问题,作认真的分析,有的要进行试验,从而对技术可行性作出准确判断。如果研究课题国内外有类似技术和类似经验可借鉴,其可行性程度高,所承担的风险就少。分析可行性基础,主要决定于科技情报的占有情况、参与研究人员的水平,实验手段及保障条件,如果研究课题只具备了技术上的必要性,缺乏对技术可行性的论证,仓促上马,就可能达不到原定的研究目的,因此,选题必须重视可行性原则。坚持可行性原则,要从两个方面分析,一是从技术的可行性,主要了解目前的科学技术水平,是否能解决课题研究的目标,所使用的方法是否成熟可靠;二是实施的可行性,是指课题负责人及其参与研究人员的技术水平能否胜任该课题,实验仪器设备和其它条件。坚持可行性原则作为管理者来说必须心中有数,全面了解本单位的科学技术水平,课题负责人的技术素质,仪器设备和经费情况等,如果课题负责人知识面狭窄,智力水平低,一般来讲,研究课题是没有把握的。

四、效能原则

系指科研投资与预期研究成果的综合效能是否相当,这就要预测在研究过程中,所耗费的人力、物力、财力,同预期成果的科学意义,学术技术水平,经济效益,使用价值等进行综

合衡量。作为医药研究效益主要指对防治常见病、多发病和疑难病,疗效高、起效快和毒副作用小等优势。因此,从选题开始就要考虑到成果推广应用和经济效益问题。这样取得的成果容易得到上级机关和国家的重视和支持,成果开发或转让也会得到厂家的欢迎。

以上四项原则是互相联系又互相制约的,需要原则间可行原则之间,创新原则同效能原则之间常常会出现矛盾,这必须根据具体情况全面考虑,综合衡量,把研究课题选准。

第二节 课题论证的基本要求

课题论证就是通过论证,提出是否进行研究或研究的根据。论证的过程,实际上是充分地进行调查研究,判明情况,从系统的观点出发,研究本课题各有关要素及其相互联系,定下决心的过程。因此,必须认真地组织实施。

一、撰写课题论证报告书

课题负责人应该在选题调研的基础上,撰写课题论证报告书,主要内容有课题名称和来源,研究的目的和意义,有关本课题的国内外研究开发现状和存在的问题,提出研究方案,预期达到的技术指标、预期完成的时间、现有的设备条件,参加研究人员的技术状态及协作要求,提出经费预算方案。

二、组织论证的范围和形式

为了既达到提高论证效果,又达到论证的目的,不使论证过程复杂化,可以根据课题的作用大小,技术难易程度,确定论证的范围和形式,一般分为以下两种情况,一般课题,技术

不复杂,涉及的专业不超过本科范围的,可由科组织论证;较大的课题技术比较复杂,主要技术理论问题涉及其它专业,由上级机关邀请有关专家组织论证。

三、论证程序

由主审人主持会议(主审人必须全面了解选题全面情况,并认真审阅论证报告);课题负责人开题报告;到会人员提出质疑;课题负责人答辩;确定是否立题;做出书面结论性意见。

四、论证内容

课题论证,按照需要、创新、可行、效能原则进行论证;课题设计论证,设计的论证依据是否充分,设计是否合理、严密,技术途径是否正确,数据是否可靠;课题实验方案论证,实验方法是否先进,步骤是否妥当,方案是否可靠。

第三节 科研课题基金申请 有关规定

一、填写申请书前请先查阅国家自然科学基金 基金有关项目

1. 填写申请书前,请先查阅国家自然科学基金委员会有关项目申请办法及规定。申请书各项内容,要实事求是,逐条认真填写。表达要明确、严谨,字迹要清晰易辨。外来语要同时用原文和中文表达。第1次出现的缩写词,须注出全称。

2. 申请书为16开本,复印时用B5复印纸,于左侧装订成册。第3页起格栏空格不够时,请自行加页。一式6份(至

少 1 份为原件),由所在单位审查签署意见后,按申报学科报送国家自然科学基金委员会对口科学部。地区科学基金项目,申请书另报送省(自治区)科委 1 份原件。

3. 封面右上角“科学部编号”由对口科学部填写,项目类别和投送学科代码 1 由申请者填写。

4. 申请者和项目组中具有高级专业技术职务的主要成员申请(含参加)的项目数,连同在研的国家自然科学基金项目数(不含重点项目、重大项目),不得超过两项。

5. 同一项目组研究内容相近的项目,只允许报送一个科学部。

6. 申请者因同类项目竞争等原因,提出不宜评议本项目的专家名单(姓名与单位,3 人以内),附另页于申请书原件中,供科学部选择同行评议人时参考。科学部将对此信息保密。

二、科研课题申请书包括如下项目

(一)简 表

研 究 项 目	名称	中文												
		英文												
	类别	A. 自由申请 B. 高技术探索 C. 青年 D. 地区 E. 重大 F. 重点 H. 专项										高技术探索		
												项目主题号		
申报 学科	名称 1					名称 2					A. 基础研究			
	代码 1					代码 2					B. 应用基础研究			
	申请金额						万元	起止年月	年 月 至 年 月					
	所用实验室	A. 国家重点 B. 部门开放					实验室编号							