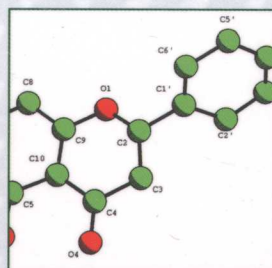
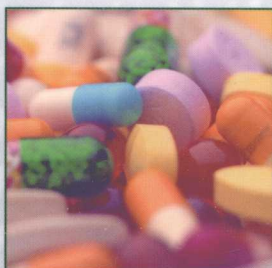
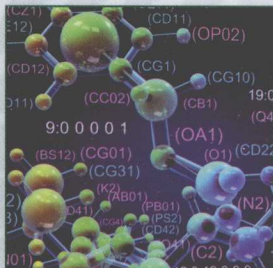


# 晶型药物

## POLYMORPHIC DRUGS

主编 吕扬 杜冠华

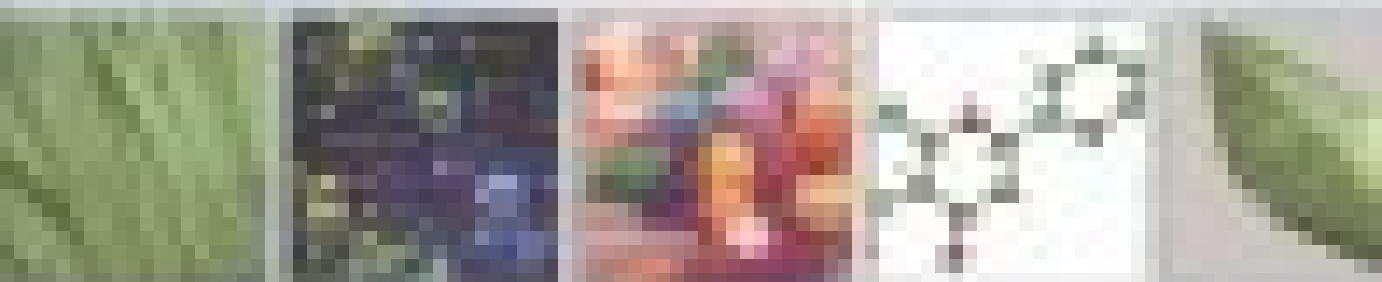


人民卫生出版社  
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

# 晶型药物

POLYMORPHIC DRUGS

陈 惠 康 主编



上海医药出版社

# 晶型药物

Polymorphic Drugs

主 编 吕 扬 杜冠华

顾 问 郑启泰

编 者 (按姓氏笔画排序)

吕 扬 吕丽娟 安会梅 孙 岚  
杜冠华 杨世颖 杨德智 应 剑  
张 丽 龚宁波 常 颖 强桂芬

人民卫生出版社

## 图书在版编目 (CIP) 数据

晶型药物/吕扬等主编. —北京: 人民卫生出版社,  
2009. 10

ISBN 978-7-117-11571-1

I. 晶… II. 吕… III. 多晶型-药物学 IV. R9

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 134912 号

门户网: [www.pmph.com](http://www.pmph.com) 出版物查询、网上书店

卫人网: [www.hrhexam.com](http://www.hrhexam.com) 执业护士、执业医师、  
卫生资格考试培训

## 晶 型 药 物

主 编: 吕 扬 杜冠华

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

E - mail: [pmph@pmph.com](mailto:pmph@pmph.com)

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 北京汇林印务有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 22.75

字 数: 546 千字

版 次: 2009 年 10 月第 1 版 2009 年 10 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-11571-1/R · 11572

定 价: 59.00 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)

# 序

物质的晶型是物质存在状态的形式,药物作为治疗疾病的物质,必然会存在不同的晶型。物质的晶型可以影响物质的理化性质,而对于药物而言,这种理化性质的变化也就必然影响药物的作用。因此,从药物质量监管的角度看,药物晶型必然是药物研究、检测和监管的重要内容,也是药物质量控制的重要内容。

在我国,对药物晶型的研究起步较晚,在 20 世纪七、八十年代,我国仿制了大批在国外已经上市的化学药物,这些药物在化学结构、纯度、制剂、质量标准方面均达到了几乎与国外品种一致的水平,但是,临床应用结果与进口产品仍存在明显差异,甚至同一种药物不同厂家生产或同一厂家生产的不同批号药物间也存在临床疗效的显著差异。研究证明,这种临床疗效差异多数是由不同晶型的药物原料而导致。如果通过晶型的研究提高这些药物的临床疗效,将是一件有益于公众用药安全有效的工作。

实际上,药物晶型直接关系到药物的作用和用药安全,无论对于创新药物研究还是仿制药物的研究,都具有重要意义。但是,长期以来,我们对于药物晶型的认识还不足,对药物晶型状态还缺乏必要的控制。《晶型药物》全面介绍了晶型药物的概念、基础理论、基本方法、国内外研究现状和发展趋势,是我国第一部药物晶型研究方面的专著。该书的出版,将有利于提高我们对晶型药物的认识,提高药物的研发、生产、监控和使用的水平,促进药物的科学、合理、安全应用。对于保障人民群众用药安全有效具有重要意义。



2009 年 8 月于北京

# 前 言

晶型药物(polymorphic drugs)是指药效成分以特定晶型状态存在的固体药物,尤其是固体化学药物。对于每一种化学药物而言,都具有特定的存在形式,严格地讲,这些药物都是以特定的晶型物质状态存在的。但是,由于一些药物只有一种存在状态,或仅仅被发现了一种存在状态,或其虽有多种晶型物质存在状态,但其不同晶型物质之间在吸收与药效方面并没有明显的临床疗效差异,或毒副作用间不存在差异性,所以,一般不需要对这些药物的晶型物质进行鉴定或进行晶型质量控制要求。当然,确定一种药物是否存在不同晶型现象或不同晶型药物间是否具有同样的药效强度,也需要对其进行晶型物质的系统性研究工作。

药物多晶型(drug polymorphism)是指药物存在有两种或两种以上的不同晶型物质状态。对于固体化学药物,由于其分子的排列形式及对称规律不同,同一种药物可以形成多种不同的晶型固体物质状态,这种同一物质的不同晶型固体状态通常被称之为“多晶型现象”(polymorphism)或“同质异晶现象”。由于药物的不同晶型物质可以严重影响一些药物的临床治疗效果、药物的毒副作用及药品质量等,所以研究固体化学药物的晶型及其与临床疗效之间的关系就成为药物研发过程中不可忽视的重要研究内容之一。

对于药物晶型的研究,与药物研究历史相比,起步时间晚,研究时间短。随着人类科学技术的进步,各种研究方法的不断发展,使人们逐渐认识到了药物的晶型状态与药物的临床疗效相关,由于药物质量标准和质量控制目的是要保障药品的最佳临床治疗效果,所以对固体化学药物的晶型状态控制和晶型质量标准研究亦引起国内外科学家们的广泛关注。

由于人类对晶型药物的认识较晚,晶型研究的专业与技术条件要求相对较高,因而晶型药物的研究还没有受到应有的重视。近年来,国际先进的药物研发机构和大型制药企业都对晶型药物研究投入了巨大的人力和财力,使许多研发的创新药物产品在晶型质量上得到了充分的保证。

我国对晶型药物认识是从仿制药物的研究中开始的。在二十世纪七、八十年代,我国仿制了大批在国外已经上市的化学药物,并在化学结构和纯度、制剂形式和质量标准方面均达到了几乎与国外品种一致的水平。但是,临床应用结果显示,一些国产仿制药物与国外生产的同一种药物在临床疗效作用中存在明显差异,甚至同一种药物在同一个标准条件下,由不同厂家生产或同一厂家生产的不同批号药物间也存在显著的临床疗效作用差异。经过认真

分析和大量的科学研究工作证明,造成这些药物临床疗效差异的原因,多数是使用了不同晶型的药物原料而导致。

目前,我国对创新药物研究给予了极大重视,为了提高创新药物的研发质量,晶型研究也成为不可或缺的重要研究内容之一。通过晶型研究,可以有效提高晶型药物的质量标准 and 产品控制水平,保证药物的临床疗效,而且可以更好地发挥药物的临床治疗效果。在我国“重大新药创制”科技重大专项“十一五”计划中,将“药物晶型研究技术”列为化学药物研究关键技术之一,则表明我国对晶型药物的科学实质和技术含量有了一定的认识。

为了使更多的医药工作者和药物研发人员掌握晶型药物的基本知识和研究技术,我们组织在晶型药物研究领域一线工作的研究人员和研究生,通过总结长期的实际工作经验,综合国内外晶型药物研究的资料,编著了这本《晶型药物》,希望能够对我国的新药研究发挥积极的技术支持作用,促进我国的晶型药物研究向国际先进水平迈进。

在本书即将付梓之际,我们感谢在本书编写过程中付出辛勤劳动的同事们,感谢提供资料的原作者,特别感谢中国医学科学院药物研究所国家药物及代谢产物分析中心和国家药物筛选中心的全体同仁在晶型药物研究过程中为本书积累了大量资料。编写《晶型药物》一书是一次新的尝试,肯定存在缺点错误和不足之处,我们恳请广大读者、医药工作者和药物研发、生产、管理界的专家学者对本书提出宝贵意见,共同为提高我国晶型药物研发和生产水平作出贡献。

**杜冠华 吕扬**

2009年7月于北京

# 目 录

<b>第一章 概论</b> .....	1
<b>第一节 现代化学药物发展历程</b> .....	2
一、基本有效物质.....	2
二、单体药物.....	3
三、高纯度药物.....	4
四、手性药物.....	4
五、晶型药物.....	4
<b>第二节 晶型药物</b> .....	5
一、化学药物原料存在多晶型现象.....	5
二、中药及生物技术药物的晶型问题.....	5
<b>第三节 晶型药物的研究内容</b> .....	5
<b>第四节 药物晶型</b> .....	6
<b>第五节 优势药物晶型</b> .....	6
一、晶型的稳定性.....	6
二、不同晶型物质对药物生物利用度的影响.....	6
三、优势药物晶型的选择需要观察药物的有效性和毒性反应.....	7
<b>第六节 晶型药物的临床疗效</b> .....	7
一、同一药物不同产品的差异.....	7
二、相同化学药品产生临床作用差异的原因.....	7
<b>第七节 化学固体药物的存在状态</b> .....	8
一、化学固体物质的不同存在状态.....	8
二、多晶型现象是影响药品质量和临床疗效的关键因素.....	8
三、提高化学固体药物临床疗效的措施.....	9
<b>第八节 晶型药物的基本特征</b> .....	9
一、药物与晶型药物.....	9
二、晶型药物的物质组成.....	9
三、晶型药物的一般特征.....	9
<b>第九节 晶型药物研究现状</b> .....	10
一、国内外晶型物质研究.....	10
二、国内外晶型药物研究.....	10



<b>第二章 固体化学药物的多晶型现象</b> .....	12
<b>第一节 化学物质的固体状态</b> .....	12
一、固体化学物质存在的状态 .....	12
二、固体化学物质中的晶型 .....	13
<b>第二节 化学物质晶体的基本特点</b> .....	14
一、晶体组成 .....	14
二、对称与对称元素 .....	15
三、晶体中的两类对称操作 .....	22
四、晶体中对称规律 .....	22
<b>第三节 固体化学药物的晶型分类</b> .....	24
一、影响化学药物产生多晶型的主要原因 .....	24
二、分子结构变化产生的多晶型现象 .....	25
三、分子周期排列规律变化产生的多晶型现象 .....	26
四、药物与溶剂分子作用产生的多晶型现象 .....	28
五、药物分子成盐产生的多晶型现象 .....	30
六、药物分子与金属离子形式配合物产生的多晶型现象 .....	31
<b>第四节 结语</b> .....	32
<b>第三章 晶型药物的应用研究</b> .....	34
<b>第一节 临床常用的晶型药物</b> .....	34
<b>第二节 晶型药物与机体吸收</b> .....	35
一、无定型态物质影响药物吸收 .....	35
二、晶态物质影响药物吸收 .....	35
<b>第三节 临床应用晶型药物举例</b> .....	38
一、甲苯达唑晶型药物的疗效差异 .....	39
二、法莫替丁晶型药物的药效学比较 .....	40
三、那格列奈晶型药物的药效学比较 .....	40
四、阿德福韦酯新晶型的临床研究 .....	41
五、尼群地平晶型药物与吸收 .....	42
<b>第四节 药物晶型稳定性与生物利用度</b> .....	44
一、固体药物晶型的稳定性 .....	44
二、临床应用的药物需具备一定的晶型稳定性 .....	44
三、控制固体药物晶型状态是保证药物质量稳定的基本要求 .....	45
<b>第五节 多晶型药物与溶解度</b> .....	45
<b>第六节 临床应用药物晶型的要求</b> .....	46
一、物质的稳定性 .....	46
二、机体吸收 .....	46
三、发挥作用时间 .....	47

四、药物作用 .....	47
五、毒副作用 .....	47
第七节 药物多晶型研究 .....	47
<b>第四章 晶型药物常见空间群 .....</b>	<b>51</b>
第一节 空间群推导符号 .....	51
第二节 常见晶型药物的空间群对称变换 .....	53
一、三斜晶系(triclinic) .....	53
二、单斜晶系(monoclinic) .....	54
三、正交晶系(orthorhombic) .....	60
第三节 晶型药物空间群对称变换实例 .....	63
一、三斜晶系实例 .....	63
二、单斜晶系实例 .....	65
三、正交晶系实例 .....	66
<b>第五章 晶型药物中常见的晶型种类 .....</b>	<b>69</b>
第一节 分子排列与多晶型 .....	69
一、有序排列与多晶型 .....	70
二、无序排列与多晶型 .....	70
三、应用实例 .....	71
第二节 分子结构与多晶型 .....	78
一、药物分子构型(configuration)与多晶型 .....	78
二、药物分子构象(conformation)与多晶型 .....	78
三、药物手性(chirality)与多晶型 .....	80
四、应用实例 .....	82
第三节 溶剂与多晶型 .....	92
一、溶剂合物 .....	93
二、水合物 .....	94
三、应用实例 .....	96
第四节 结语 .....	104
<b>第六章 固体药物无定型状态 .....</b>	<b>107</b>
第一节 固体物质无定型态的本质 .....	107
一、晶态物质的结晶颗粒的物理转型 .....	107
二、晶态物质由局部晶格缺陷或畸变而最终形成无定型态 .....	108
三、物质的晶态和无定型态共同存在条件下的转化 .....	108
第二节 无定型多态现象 .....	109
一、与化合物构型或构象相关 .....	109
二、与化学物质的组成成分相关 .....	110

三、与化学物质分子间作用力相关·····	110
第三节 无定型态药物研发·····	110
一、无定型态药物的特点·····	110
二、药物无定型态稳定性的控制·····	111
三、固体无定型态药物的一般生物学特性·····	112
第四节 无定型物质的稳定性·····	113
第五节 无定型固体物质对药物吸收的影响·····	114
第六节 药物无定型与药物作用·····	115
第七节 无定型药物的制备工艺·····	115
一、骤冷处理·····	115
二、沉淀处理·····	116
三、冷冻干燥·····	116
四、喷雾干燥·····	116
五、其他方法·····	116
第八节 无定型药物的发展·····	117
<b>第七章 晶型药物的研究方法</b> ·····	<b>120</b>
第一节 晶型固体化学药物的筛选方法·····	120
一、前言·····	120
二、影响药物晶型产生的因素·····	121
三、多晶型药物筛选研究技术路线·····	123
四、药物的多晶型物质预测·····	125
五、小结·····	126
第二节 晶型药物的检测方法·····	126
一、晶型药物常用的检测分析方法·····	127
二、其他新技术与新方法·····	136
三、小结·····	136
第三节 晶型药物制备方法与技术·····	136
一、前言·····	137
二、晶型药物的常用制备方法·····	137
三、小结·····	139
第四节 晶型药物的活性评价·····	139
一、前言·····	139
二、影响晶型药物活性的因素·····	140
三、小结·····	141
第五节 晶型药物的毒副作用·····	141
一、前言·····	142
二、晶型物质引起毒副作用·····	142
三、小结·····	143

第六节 晶型药物的稳定性·····	143
一、前言·····	143
二、药物晶型的转晶途径·····	144
三、晶型药物的稳定性考察研究·····	147
四、小结·····	147
<b>第八章 晶型药物的吸收及生物利用度</b> ·····	<b>150</b>
<b>第一节 晶型药物与给药途径</b> ·····	<b>150</b>
一、晶型药物的给药途径·····	151
二、肠内给药与吸收的机制·····	152
三、胃肠外给药与吸收特点·····	152
四、黏膜给药·····	153
五、经皮给药·····	153
<b>第二节 药物体内过程基本概念</b> ·····	<b>153</b>
一、药物的体内过程·····	153
二、药物的吸收·····	154
三、生物膜·····	154
四、药物透过生物膜·····	155
五、膜扩散·····	155
六、影响药物吸收的局部因素·····	156
七、分布·····	156
八、表观分布容积·····	157
九、血浆蛋白结合·····	157
十、口服药物的吸收机制和特点·····	158
<b>第三节 影响晶型药物吸收的因素</b> ·····	<b>158</b>
一、解剖和生理因素·····	158
二、药物的理化性质及制剂因素·····	159
三、生物药剂学·····	160
<b>第四节 晶型药物的生物利用度</b> ·····	<b>161</b>
一、药物的生物利用度·····	161
二、药物的绝对生物利用度·····	162
三、药物的相对生物利用度·····	163
<b>第五节 晶型药物的生物等效性</b> ·····	<b>163</b>
<b>第六节 晶型药物的吸收</b> ·····	<b>164</b>
一、影响晶型药物吸收的主要因素·····	164
二、药物晶型对生物利用度的影响·····	168
<b>第七节 晶型药物生物学研究在药物开发中的意义</b> ·····	<b>170</b>

<b>第九章 晶型药物的生物学研究方法</b> .....	173
第一节 生物利用度和生物等效的研究概述 .....	173
第二节 常用物理化学测定方法 .....	174
第三节 细胞和组织学方法 .....	175
一、体外培养细胞 .....	175
二、人体和动物组织 Ussing 模型研究 .....	175
第四节 动物器官在体灌流 .....	176
一、大鼠在体肠灌流 .....	176
二、肝门静脉插管灌流 .....	177
第五节 动物生物利用度 .....	177
第六节 生物等效性 .....	178
<b>第十章 优势药物晶型</b> .....	179
第一节 优势药物晶型及其应用 .....	179
一、优势药物晶型的基本条件 .....	180
二、国外药物晶型的应用现状 .....	180
三、我国药物晶型研究的现状 .....	181
四、我国晶型药物研究的主要问题 .....	181
第二节 优势药物晶型的生物学特点 .....	182
一、优势药物晶型的体内作用过程 .....	182
二、优势药物晶型的药效学和毒理学 .....	182
三、优势药物晶型的生物学评价方法 .....	183
第三节 优势药物晶型的结构特点 .....	183
一、优势药物晶型的基本特点 .....	183
二、晶型物质的稳定性 .....	184
三、优势药物晶型的质量标准 .....	184
第四节 优势药物晶型的研究 .....	185
一、晶型物质的制备方法 .....	185
二、药物晶型识别和控制 .....	185
三、优势药物晶型原料与固体药物制剂 .....	186
第五节 优势药物晶型的发展前景 .....	187
<b>第十一章 晶型药物的固体制剂</b> .....	188
第一节 药物制剂中的晶型问题 .....	188
一、概述 .....	188
二、制剂对晶型药物的影响 .....	188
三、晶型药物制剂研究的重要意义 .....	189
四、小结 .....	190

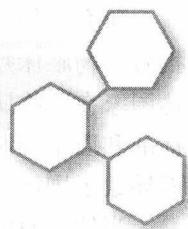
第二节 晶型药物的常用制剂剂型	190
一、概述	190
二、药物剂型种类	191
三、晶型药物的剂型选择	192
四、小结	193
第三节 晶型药物制剂中常用辅料	193
一、概述	193
二、常用辅料种类	193
三、辅料作用	197
四、小结	198
第四节 制剂制备工艺对晶型药物影响	198
一、制粒影响	198
二、压片影响	198
三、干燥影响	198
第五节 晶型药物固体制剂及常用辅料稳定性研究	199
一、晶型药物固体制剂的稳定性研究	199
二、对 13 种常用辅料的稳定性研究	200
第六节 结语	228
<b>第十二章 晶型药物的质量控制</b>	<b>230</b>
第一节 晶型药物质量标准与质量控制	230
一、临床疗效是药物质量评价核心指标	230
二、药物质量标准中常见问题	231
三、提高我国药物质量的措施	234
第二节 药物晶型的选取原则	234
一、晶型药物选取的原则	234
二、晶型药物选取的方法	238
三、晶型药物研究中的关键技术问题	239
第三节 晶型药物的质量控制	239
一、晶型药物原料质量控制意义	239
二、晶型药物原料质量控制方法	240
三、晶型药物制剂质量控制意义	241
四、晶型药物制剂质量控制方法	242
<b>第十三章 晶型药物的专利保护</b>	<b>244</b>
第一节 晶型药物的专利保护	244
一、化学药物晶型物质的专利保护	245
二、化学药物的晶型制备方法专利保护	246
三、化学药物的晶型检测分析技术专利保护	247

四、化学药物的晶型生物活性评价专利保护	249
五、化学药物晶型制剂类型专利保护	249
六、化学药物新临床用途的专利保护	250
七、临床应用药物晶型相关专利及相关技术	250
<b>第二节 晶型药物的专利保护实例</b>	269
一、抗溃疡药物—雷尼替丁	269
二、治疗老年痴呆药物—盐酸多奈哌齐	271
三、手性药物—左沙丁胺醇	278
四、抗艾滋病药物—利托那韦	282
五、抗癌药物—替莫唑胺	284
六、抗菌药物—头孢地尼	286
<b>第十四章 药典收载的晶型药物</b>	294
<b>第一节 《中国药典》晶型药物管理状况</b>	294
一、我国晶型药物管理历程	294
二、《中国药典》收载的晶型药物品种	295
三、晶型药物的质量控制方法	300
四、小结	300
<b>第二节 《美国药典》晶型药物管理状况</b>	301
一、美国晶型药物管理历程	301
二、《美国药典》收载的晶型药物品种	301
三、晶型药物的检测分析及方法	307
四、晶型药物的质量控制方法	310
五、小结	311
<b>第三节 《欧洲药典》晶型药物管理状况</b>	311
一、《欧洲药典》晶型药物管理历程	311
二、《欧洲药典》收载的晶型药物品种	311
三、《欧洲药典》晶型药物的质量控制方法	315
四、小结	316
<b>第四节 《日本药典》晶型药物管理状况</b>	317
一、《日本药典》晶型药物管理历程	317
二、《日本药典》收载的晶型药物品种	317
三、《日本药典》晶型药物的质量控制方法	321
四、小结	322
<b>第五节 各国药典收载晶型药物的比较分析</b>	323
一、各国药典的药物品种分析	323
二、药典中收载的检测分析及质量控制方法	326
<b>第六节 结语</b>	328

<b>第十五章 晶型药物的管理</b> .....	330
第一节 晶型药物管理的重要性 .....	330
第二节 欧美晶型药物研究和管理现状 .....	331
一、欧美管理机构对晶型药物的认识 .....	331
二、FDA 对申报新药的分类办法及资料要求 .....	332
三、FDA 对医药生产企业的指导性意见 .....	332
四、结语 .....	337
第三节 我国晶型药物研究和管理现状 .....	337
一、我国晶型药物的研究现状 .....	337
二、我国晶型药物的管理概况 .....	338
三、我国晶型药物研究发展方向 .....	340
四、结语 .....	342
<b>后记</b> .....	344



# 第一章 概论



晶型药物(polymorphic drugs)是由优势药物晶型状态的物质制成的药物产品,即指具有多种晶型固体物质状态的化学药物原料。经过对多种晶型物质的系统研究,发现具备优势药用特征的晶体物质,并用优势药物晶型物质研制的固体化学药品。

自然界中的固体化学物质,由于分子结构的构型、构象、分子排列、分子作用力、共晶物质等各种因素影响,存在两种或多种分子排列状态,形成不同的物质存在状态,这种现象被称为“固体化学物质的多晶型现象”,也被称为“同质异晶现象”。

物质的多晶型现象是物质存在的自然现象,在不同的条件下或在不同的物质加工或制备过程中,物质可以表现为不同的晶型状态。药物作为特定的化学物质,存在多晶型状态也是自然的现象。但是,限于人类对自然界物质存在状态的认识局限性,自然界中的许多物质状态尚未被人类发现,药物存在的不同晶型状态也还没有被人们充分认识。

由于有机化学药物或无机化学药物均属于化学物质范畴,所以,必然符合自然界一般规律,即存在固体化学药物的多晶型现象。由于固体化学药物的不同晶型状态可以引起药物自身的各种理化性质变化,引起药物的质量改变,同时可造成药物在临床疾病治疗中的作用差异。因此,对固体化学药物进行系统的晶型状态研究就显得十分重要。

在过去的几十年中,我国的化学药物主要是以仿制国外化学药物为主,在仿制的大量药物中,在原研国家,约有70%以上的化学药物是以固体口服制剂形式应用的,这是因为固体口服制剂剂型具有较好的普适性与便捷性特征,给药方式易于被各种年龄的患者接受。这种固体药物剂型决定了这些药物对晶型状态的要求。

随着国际大量药品进入中国市场,人们逐渐发现了一个普遍而又奇怪的现象,即国产药物与进口药物除在价格这一人为的指标上具有差异外,在临床疗效上亦存在明显差异性。尤其是对于多数药物,在其化合物的结构、纯度、手性方面完全是一致的,在药物的质量标准 and 含量方面也没有很大差别,但是,医生和病人对药物疗效的差异都有直接的感受。那么,国产药的疗效的确不如进口药吗?这不仅是认识上的问题,肯定存在着科学的原因。

不仅仿制药物与进口药相比常表现出疗效的波动和差异,就是同一种药物,不同制药企业的产品也存在临床疗效的较大差异性,甚至是在同一企业,在不同时间不同批次生产的药品,也会出现临床疗效的差异性。

那么,导致这种药物疗效差异的原因是什么呢?我国化学药品的质量究竟出现了什么问题?是什么问题会影响药品在临床疗效上的差异呢?这不仅成为仿制药物研究的重要科学问题之一,更是我国创新药物研究的重要科学问题之一。