

普通高等教育“十三五”规划教材  
普通高等院校医药学精品教材

# 药物制剂新技术 与新药研发

◎ 薛大权 洪怡 肖学成 曹艳 主编



华中科技大学出版社  
<http://www.hustp.com>

普通高等教育“十三五”规划教材  
普通高等院校医药学精品教材

# 药物制剂新技术与新药研发

主 编 薛大权 洪 怡 肖学成 曹 艳  
副主编 黄秋明 杨光义 黄和平 蔡 敏  
编 委 (按姓氏笔画排序) 李红燕 杨光义 肖学成 胡小戎  
洪 怡 聂诗明 黄和平 黄秋明  
曹 艳 符棘玉 蔡 敏 颜春潮  
薛大权  
主 审 郑国华 许汉林



华中科技大学出版社  
中国·武汉

## 内 容 简 介

《药物制剂新技术与新药研发》共分为三篇:第一篇为新药研发,包括中药、天然药物注册分类及申报资料要求,化学药物质量控制分析方法验证技术指导原则等,介绍了为新药研发建立的一整套程序。第二篇为药物制剂新技术,介绍了聚乙二醇修饰药物的应用,聚乙二醇修饰药物可以增加药物的稳定性、提高溶解度、加快药物的溶出速度、延长体内作用时间、降低毒副作用等,为药物性能改造提供了不可多得的崭新平台,同时介绍了药物干燥技术方法与技术及其特点,为合理应用提供了较为全面的指导,此外综述了脂质体研究进展,为学习和了解脂质体提供了方便。在第三篇中安排了固体分散体的制备及验证、复凝聚法制备微囊及透皮吸收实验等三个与制剂新技术相关的实验,着重培养学生学习理论知识的能力及动手操作的能力。本书适合于药学、药物制剂及药学新兴产业相关专业学生研读。

### 图书在版编目(CIP)数据

药物制剂新技术与新药研发/薛大权等主编. —武汉:华中科技大学出版社,2016.5  
ISBN 978-7-5680-1639-1

I. ①药… II. ①薛… III. ①药物-制剂-新技术应用 ②药物-制剂-产品开发 IV. ①TQ460.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 052232 号

### 药物制剂新技术与新药研发

Yaowu Zhiji Xinjishu Yu Xinyao Yanfa

薛大权 洪 怡 肖学成 曹 艳 主编

策划编辑:王汉江

责任编辑:熊 慧

封面设计:原色设计

责任校对:张 琳

责任监印:周治超

出版发行:华中科技大学出版社(中国·武汉)

武昌喻家山 邮编:430074 电话:(027)81321913

录 排:武汉市洪山区佳年华文印部

印 刷:武汉鑫昶文化有限公司

开 本:710mm×1000mm 1/16

印 张:15.5

字 数:313千字

版 次:2016年5月第1版第1次印刷

定 价:32.80元



华中科大

本书若有印装质量问题,请向出版社营销中心调换  
全国免费服务热线:400-6679-118 竭诚为您服务  
版权所有 侵权必究

# 前 言

“药物制剂新技术与新药研发”是药学、药物制剂及药学新兴产业相关专业重要的专业课程,它可以帮助学生学习与了解药物制剂的相关技术、新药研发的技术要求等内容,为毕业后从事药物制剂工作打下坚实基础和理清思路。

全书共分为三篇:第一篇为新药研发,包括中药、天然药物注册分类及申报资料要求,化学药物质量控制分析方法验证技术指导原则等,介绍了为新药研发建立的一整套程序。第二篇为药物制剂新技术,介绍了聚乙二醇修饰药物的应用,聚乙二醇修饰药物可以增加药物的稳定性、提高溶解度、加快药物的溶出速度、延长体内作用时间、降低毒副作用等,为药物性能改造提供了不可多得的崭新平台,同时介绍了药物干燥技术方法与技术及其特点,为合理应用提供了较为全面的指导,此外综述了脂质体研究进展,为学习和了解脂质体提供了方便。在第三篇中安排了固体分散体的制备及验证、复凝聚法制备微囊及透皮吸收实验等三个与制剂新技术相关的实验,着重培养学生学习理论知识的能力及动手操作的能力。

由于编写时间仓促,书中难免存在错误与不足,恳请读者批评与指正。

编 者

2016年4月

# 目 录

## 第一篇 新药研发

第一章 中药、天然药物注册分类及申报资料要求 .....	(3)
第二章 化学药品注册分类及申报资料要求 .....	(12)
第三章 生物制品注册分类及申报资料要求 .....	(25)
第一部分 治疗用生物制品 .....	(25)
第二部分 预防用生物制品 .....	(34)
第四章 药品补充申请注册事项及申报资料要求 .....	(42)
第五章 药品再注册申报资料项目 .....	(50)
第六章 新药监测期期限 .....	(52)
第七章 已有国家标准化学药品研究技术指导原则 .....	(54)
第八章 药品注册管理办法 .....	(70)
第九章 化学药物稳定性研究技术指导原则 .....	(93)
第十章 化学药物制剂研究基本技术指导原则 .....	(101)
第十一章 化学药物质量标准建立的规范化过程技术指导原则 .....	(112)
第十二章 化学药物质量控制分析方法验证技术指导原则 .....	(128)

## 第二篇 药物制剂新技术

第十三章 PEG 在制备药物中的应用 .....	(139)
第一节 概述 .....	(139)
第二节 药物的 PEG 修饰技术 .....	(143)
第三节 PEG 修饰蛋白药物的应用 .....	(153)
第四节 PEG 对小分子药物的修饰 .....	(161)
第十四章 PEG 在临床上的应用 .....	(179)
第一节 PEG 在便秘治疗中的应用 .....	(179)
第二节 PEG 在临床术前肠道准备中的应用 .....	(193)

第十五章 干燥技术及其在药剂学中的应用..... (204)  
第十六章 脂质体研究进展..... (213)

### 第三篇 实 验

实验一 固体分散体的制备及验证..... (233)  
实验二 复凝聚法制备微囊..... (236)  
实验三 透皮吸收实验..... (239)

# 第一篇 新药研发





# 第一章 中药、天然药物注册分类及申报资料要求

中药是指在我国传统医药理论指导下使用的药用物质及其制剂。

天然药物是指在现代医药理论指导下使用的天然药用物质及其制剂。

## 一、注册分类及其说明

### (一) 注册分类

注册分类 1:未在国内上市销售的从植物、动物、矿物等物质中提取的有效成分及其制剂。

注册分类 2:新发现的药材及其制剂。

注册分类 3:新的中药材代用品。

注册分类 4:药材新的药用部位及其制剂。

注册分类 5:未在国内上市销售的从植物、动物、矿物等物质中提取的有效部位及其制剂。

注册分类 6:未在国内上市销售的中药、天然药物复方制剂。

注册分类 7:改变国内已上市销售中药、天然药物给药途径的制剂。

注册分类 8:改变国内已上市销售中药、天然药物剂型的制剂。

注册分类 9:仿制药。

### (二) 说明

注册分类 1~6 的品种为新药,注册分类 7、8 按新药申请程序申报。

注册分类 1“未在国内上市销售的从植物、动物、矿物等物质中提取的有效成分及其制剂”是指国家药品标准中未收录的从植物、动物、矿物等物质中提取得到的天然的单一成分及其制剂,其单一成分的含量应当占总提取物的 90%以上。

注册分类 2“新发现的药材及其制剂”是指未被国家药品标准或省、自治区、直辖市地方药材规范(统称“法定标准”)收录的药材及其制剂。

注册分类 3“新的中药材代用品”是指替代国家药品标准中药成方制剂处方中的毒性药材或处于濒危状态药材的未被法定标准收录的药用物质。

注册分类4“药材新的药用部位及其制剂”是指具有法定标准药材的原动物、植物新的药用部位及其制剂。

注册分类5“未在国内上市销售的从植物、动物、矿物等物质中提取的有效部位及其制剂”是指国家药品标准中未收录的从单一植物、动物、矿物等物质中提取的一类或数类成分组成的有效部位及其制剂,其有效部位含量应占提取物的50%以上。

注册分类6“未在国内上市销售的中药、天然药物复方制剂”包括:

注册分类6.1“中药复方制剂”;

注册分类6.2“天然药物复方制剂”;

注册分类6.3“中药、天然药物和化学药品组成的复方制剂”。

中药复方制剂应在传统医药理论指导下组方,主要包括来源于古代经典名方的中药复方制剂、主治为证候的中药复方制剂、主治为病证结合的中药复方制剂等。

天然药物复方制剂应在现代医药理论指导下组方,其适应证用现代医学术语表述。

中药、天然药物和化学药品组成的复方制剂包括中药和化学药品、天然药物和化学药品,以及中药、天然药物和化学药品三者组成的复方制剂。

注册分类7“改变国内已上市销售中药、天然药物给药途径的制剂”是指不同给药途径或吸收部位之间相互改变的制剂。

注册分类8“改变国内已上市销售中药、天然药物剂型的制剂”是指在给药途径不变的情况下改变剂型的制剂。

注册分类9“仿制药”是指注册申请我国已批准上市销售的中药或天然药物。

## 二、申报资料项目及说明

### (一) 申报资料项目

#### 1. 综述资料

资料项目1:药品名称。

资料项目2:证明性文件。

资料项目3:立题目的与依据。

资料项目4:对主要研究结果的总结及评价。

资料项目5:药品说明书样稿、起草说明及最新参考文献。

资料项目6:包装、标签设计样稿。

#### 2. 药学研究资料

资料项目7:药学研究资料综述。

资料项目8:药材来源及鉴定依据。

资料项目 9:药材生态环境、生长特征、形态描述、栽培或培植(培育)技术、产地、加工和炮制方法等。

资料项目 10:药材标准草案及起草说明,并提供药品标准物质及有关资料。

资料项目 11:植物、矿物标本,植物标本应当包括花、果实、种子等。

资料项目 12:生产工艺的研究资料、工艺验证资料及文献资料,辅料来源及质量标准。

资料项目 13:化学成分研究的试验资料及文献资料。

资料项目 14:质量研究工作的试验资料及文献资料。

资料项目 15:药品标准草案及起草说明,并提供药品标准物质及有关资料。

资料项目 16:样品检验报告书。

资料项目 17:药物稳定性研究的试验资料及文献资料。

资料项目 18:直接接触药品的包装材料和容器的选择依据及质量标准。

### 3. 药理毒理研究资料

资料项目 19:药理毒理研究资料综述。

资料项目 20:主要药效学试验资料及文献资料。

资料项目 21:一般药理研究的试验资料及文献资料。

资料项目 22:急性毒性试验资料及文献资料。

资料项目 23:长期毒性试验资料及文献资料。

资料项目 24:过敏性(局部、全身和光敏毒性)、溶血性和局部(血管、皮肤、黏膜、肌肉等)刺激性、依赖性等主要与局部、全身给药相关的特殊安全性试验资料和文献资料。

资料项目 25:遗传毒性试验资料及文献资料。

资料项目 26:生殖毒性试验资料及文献资料。

资料项目 27:致癌试验资料及文献资料。

资料项目 28:动物药代动力学试验资料及文献资料。

### 4. 临床试验资料

资料项目 29:临床试验资料综述。

资料项目 30:临床试验计划与方案。

资料项目 31:临床研究者手册。

资料项目 32:知情同意书样稿、伦理委员会批准件。

资料项目 33:临床试验报告。

## (二) 说明

### 1. 申报资料项目说明

#### 1) 综述资料

(1) 资料项目 1“药品名称”包括:

- ① 中文名;
- ② 汉语拼音名;
- ③ 命名依据。

(2) 资料项目 2“证明性文件”包括:

① 申请人合法登记证明文件、药品生产许可证、《药品生产质量管理规范》认证证书复印件,申请新药生产时应当提供样品制备车间的《药品生产质量管理规范》认证证书复印件;

② 申请的药物或者使用的处方、工艺、用途等在中国的专利及其权属状态的说明,以及对他人的专利不构成侵权的声明;

③ 麻醉药品、精神药品、医用毒性药品研制立项批复文件复印件;

④ 申请新药生产时应当提供药物临床试验批件复印件;

⑤ 直接接触药品的包装材料(或容器)的药品包装材料和容器注册证或进口包装材料和容器注册证复印件;

⑥ 其他证明文件。

如为进口申请,还应提供:

① 生产国家或者地区药品管理机构出具的允许药品上市销售及该药品生产企业符合《药品生产质量管理规范》的证明文件、公证文书,出口国物种主管当局同意出口的证明。

② 由境外制药厂商常驻中国代表机构办理注册事务的,应当提供外国企业常驻中国代表机构登记证复印件。

境外制药厂商委托中国代理机构代理申报的,应当提供委托文书、公证文书以及中国代理机构的营业执照复印件。

③ 安全性试验资料应当提供相应的药物非临床研究质量管理规范证明文件;临床试验用样品应当提供相应的《药品生产质量管理规范》证明文件。

(3) 资料项目 3“立题目的与依据”:中药材、天然药物应当提供有关古、现代文献资料综述。中药、天然药物制剂应当提供处方来源和选题依据,国内外研究现状或生产、使用情况的综述,以及对该品种创新性、可行性、剂型的合理性和临床使用的必要性等的分析,包括和已有国家标准的同类品种的比较。中药还应提供有关传统医药的理论依据及古籍文献资料综述等。

(4) 资料项目 4“对研究结果的总结及评价”:包括申请人对主要研究结果进行的总结,以及从安全性、有效性、质量可控性等方面对所申报品种进行的综合评价。

(5) 资料项目 5“药品说明书样稿、起草说明及最新参考文献”:包括按有关规定起草的药品说明书样稿、说明书各项内容的起草说明、有关安全性和有效性等方面的最新文献。

## 2) 药学研究资料

资料项目 16“样品检验报告书”:是指对申报样品的自检报告。临床试验前报送资料时提供至少 1 批样品的自检报告,完成临床试验后报送资料时提供连续 3 批样品的自检报告。

## 3) 药理毒理研究资料

(1) 资料项目 24“过敏性(局部、全身和光敏毒性)、溶血性和局部(血管、皮肤、黏膜、肌肉等)刺激性、依赖性等主要与局部、全身给药相关的特殊安全性试验资料和文献资料”:根据药物给药途径及制剂特点提供相应的制剂安全性试验资料。具有依赖性倾向的新药,应提供药物依赖性试验资料。

(2) 资料项目 25“遗传毒性试验资料及文献资料”:如果处方中含有无法定标准的药材,或来源于无法定标准药材的有效部位,以及用于育龄人群并可能对生殖系统产生影响的新药(如避孕药、性激素、治疗性功能障碍药、促精子生成药、保胎药或有细胞毒作用等的新药),应报送遗传毒性试验资料。

(3) 资料项目 26“生殖毒性试验资料及文献资料”:用于育龄人群并可能对生殖系统产生影响的新药(如避孕药、性激素、治疗性功能障碍药、促精子生成药、保胎药以及遗传毒性试验阳性或有细胞毒作用等的新药),应根据具体情况提供相应的生殖毒性研究资料。

(4) 资料项目 27“致癌试验资料及文献资料”:新药在长期毒性试验中发现有细胞毒作用或者对某些脏器组织生长有异常促进作用的以及致突变试验结果为阳性的,必须提供致癌试验资料及文献资料。

## 2. 申报资料的具体要求

(1) 申请新药临床试验,一般应报送资料项目 1~4、7~31。

(2) 完成临床试验后申请新药生产,一般应报送资料项目 1~33 以及其他变更和补充的资料,并详细说明变更的理由和依据。

(3) 申请仿制药(中药、天然药物注射剂等需进行临床试验的除外),一般应报送资料项目 2~8、12、15~18。

(4) 进口申请提供的生产国家或者地区政府证明文件及全部技术资料应当是中文本并附原文;其中质量标准的中文本必须按中国国家药品标准规定的格式整理报送。

(5) 由于中药、天然药物的多样性和复杂性,在申报时,应当结合具体品种的特点进行必要的相应研究。如果减免试验,应当充分说明理由。

(6) 中药、天然药物注射剂的技术要求另行制定。

(7) 对于注册分类 1“未在国内上市销售的从植物、动物、矿物等中提取的有效成分及其制剂”,当有效成分或其代谢产物与已知致癌物质有关或相似,或预期连续用

药 6 个月以上,或治疗慢性反复发作性疾病而需经常间歇使用时,必须提供致癌性试验资料。

申请“未在国内上市销售的从植物、动物、矿物等中提取的有效成分及其制剂”,如有由同类成分组成的已在国内上市销售的从单一植物、动物、矿物等物质中提取的有效部位及其制剂,则应当与该有效部位进行药效学及其他方面的比较,以证明其优势和特点。

(8) 对于注册分类 3“新的中药材代用品”,除按注册分类 2 的要求提供临床前的相应申报资料外,还应当提供与被替代药材进行药效学对比的试验资料,并提供进行人体耐受性试验以及通过相关制剂进行临床等效性研究的试验资料,如果代用品为单一成分,尚应当提供药代动力学试验资料及文献资料。

新的中药材代用品获得批准后,申请使用该代用品的制剂应当按补充申请办理,但应严格限定在被批准的可替代的功能范围内。

(9) 对于注册分类 5“未在国内上市销售的从单一植物、动物、矿物等中提取的有效部位及其制剂”,除按要求提供申报资料外,尚需提供以下资料:

① 申报资料项目 12 中需提供有效部位筛选的研究资料或文献资料;申报资料项目 13 中需提供有效部位主要化学成分研究资料及文献资料。

② 由数类成分组成的有效部位,应当测定每类成分的含量,并对每类成分中的代表成分进行含量测定且规定下限(对有毒性的成分还应该增加上限控制)。

③ 申请由同类成分组成的未在国内上市销售的从单一植物、动物、矿物等物质中提取的有效部位及其制剂,如其中含有已上市销售的从植物、动物、矿物等中提取的有效成分,则应当与该有效成分进行药效学及其他方面的比较,以证明其优势和特点。

(10) 对于注册分类 6“未在国内上市销售的中药、天然药物复方制剂”,按照不同类别的要求应提供的资料如下:

① 中药复方制剂,根据处方来源和组成、功能主治、制备工艺等可减免部分试验资料,具体要求另行规定。

② 天然药物复方制剂应当提供多组分药效、毒理相互影响的试验资料及文献资料。

③ 处方中如果含有无法定标准的药用物质,还应当参照相应注册分类中的要求提供相关的申报资料。

④ 中药、天然药物和化学药品组成的复方制剂中的药用物质必须具有法定标准,申报临床时应当提供中药、天然药物和化学药品间药效、毒理相互影响(增效、减毒或互补作用)的比较性研究试验资料及文献资料,以及中药、天然药物对化学药品

生物利用度影响的试验资料;申报生产时应当通过临床试验证明其组方的必要性,并提供中药、天然药物对化学药品人体生物利用度影响的试验资料。处方中含有的化学药品(单方或复方)必须被国家药品标准收载。

(11) 对于注册分类 8“改变国内已上市销售中药、天然药物剂型的制剂”,应当说明新制剂的优势和特点。新制剂的功能主治或适应证原则上应与原制剂相同,其中无法通过药效或临床试验证实的,应当提供相应的资料。

(12) 对于注册分类 9“仿制药”应与被仿制品种一致,必要时还应当提高质量标准。

(13) 关于临床试验。

① 临床试验的病例数应当符合统计学要求和最低病例数要求。

② 临床试验的最低病例数(试验组)要求:Ⅰ期为 20~30 例,Ⅱ期为 100 例,Ⅲ期为 300 例,Ⅳ期为 2000 例。

③ 属注册分类 1、2、4、5、6 的新药,以及 7 类和工艺路线、溶媒等有明显改变的改剂型品种,应当进行Ⅳ期临床试验。

④ 生物利用度试验一般为 18~24 例。

⑤ 避孕药Ⅰ期临床试验应当按照本办法的规定进行,Ⅱ期临床试验应当完成至少 100 对 6 个月经周期的随机对照试验,Ⅲ期临床试验应当完成至少 1000 例 12 个月经周期的开放试验,Ⅳ期临床试验应当充分考虑该类药品的可变因素,完成足够样本量的研究工作。

⑥ 新的中药材代用品的功能替代,应当从国家药品标准中选取能够充分反映被代用药材功效特征的中药制剂作为对照药进行比较研究,每个功能或主治病证需经过 2 种以上中药制剂进行验证,每种制剂临床验证的病例数不少于 100 对。

⑦ 改剂型品种应根据工艺变化的情况和药品的特点,免除或进行不少于 100 对的临床试验。

⑧ 仿制药视情况需要,进行不少于 100 对的临床试验。

⑨ 进口中药、天然药物制剂按注册分类中的相应要求提供申报资料,并提供在国内进行的人体药代动力学研究资料和临床试验资料,病例数不少于 100 对;多个主治病证或适应证的,每个主要适应证的病例数不少于 60 对。

### 三、申报资料项目表及其说明

#### (一) 中药、天然药物申报资料项目表

中药、天然药物申报资料项目如表 1-1 所示。





续表

资料分类	资料项目	注册分类及资料项目要求										
		1	2	3	4	5	6			7	8	9
							6.1	6.2	6.3			
临床试验资料	29	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
	30	+	+	+	+	+	+	+	+	+	*	-
	31	+	+	+	+	+	+	+	+	+	*	-
	32	+	+	+	+	+	+	+	+	+	*	-
	33	+	+	+	+	+	+	+	+	+	*	-

## (二) 说明

- (1) “+”指必须报送的资料；
- (2) “-”指可以免报的资料；
- (3) “±”指可以用文献综述代替试验研究或按规定可减免试验研究的资料；
- (4) 凡标有“▲”的,具有法定标准的中药材、天然药物可以不提供资料,否则必须提供资料；
- (5) 凡标有“\*”的,按照申报资料项目说明和申报资料具体要求提供资料。