



ZHONGYAO XINYAO
YANZHI KAIFA JISHU YU FANGFA
主编 王北婴 李仪奎

中药新药

研制开发技术与方法

上海科学技术出版社
SHANGHAI SCIENTIFIC & TECHNICAL PUBLISHERS

中药新药研制开发 技术与方法

主编 王北婴 李仪奎

上海科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

中药新药研制开发技术与方法/王北婴,李仪奎主编.
上海:上海科学技术出版社,2001.12
ISBN 7-5323-6136-5

I. 中... II. ①王...②李... III. ①中草药-新工业产品-技术开发②中草药-新工业产品-药剂制法
IV. TQ461

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2001) 第 060170 号

上海科学技术出版社出版发行
(上海瑞金二路 450 号 邮政编码 200020)

上海新华印刷厂印刷 新华书店上海发行所经销

2001 年 12 月第 1 版 2001 年 12 月第 1 次印刷

开本 787×1092 1/16 印张 63.5 插页 8 字数 1517 千

印数 1—4 000 定价: 126.00 元

本书如有缺页、错装或坏损等严重质量问题,
请向本社出版科联系调换

出版说明

科学技术是第一生产力。21 世纪，科学技术和生产力必将发生新的革命性突破。

为贯彻落实“科教兴国”和“科教兴市”战略，上海市科学技术委员会和上海市新闻出版局于 2000 年设立“上海科技专著出版资金”，资助优秀科技著作在上海出版。

本书出版受“上海科技专著出版资金”资助。

上海科技专著出版资金管理委员会

推动科技出版事业
提高学术水平

為「上海科技專著出版資金」題

徐匡迪

二〇〇〇年十月十日

内 容 提 要

本书是一本全面系统介绍中药新药研制开发的大型工具书,全书共 6 篇 45 章,详细介绍了新药研制的方案设计、申报程序、制剂质量标准、药效、非临床安全性及临床等各种实验方法与技术,以及专利申请、产权保护等方面的知识。书后附有国家有关新药研制的法规与规范,可供参考。

4152/30

主要编写人员

(按姓氏笔画为序)

名誉主编	张文康 张世臣 王永炎 李连达 王北婴 王宝琴 曹春林 王琦良 季绍生 王宁惠 方泰芳 申竹莉 刘雪云 寿小培 沈德昌 陈有顺 洪筱坤 高天兵 梁伟雄 戴敏	编审问	王绵之 李振吉 李仪奎 王钦茂 谢培山 李安娟 郑永锋 王玉英 邓虹珠 伍学洲 刘嘉湘 吴秉纯 张戈哲 胡月娟 耿娅泰 唐元晓 曾英	主审	任继学 路志正 孙涛 赖世隆 许青峰 侯世祥 王汝俊 石关桐 刘平青 庄剑军 杨玮岱 张超宁 赵军立 倪树森 凌泽淮 温	主编	任德权 张晶 苏刚强 谢秀琼 王建华 石印玉 刘成海 孙学惠 杨峻山 陈光亮 金若敏 赵雅灵 徐东铭 黄振翹 谢明智	副主编	杜晓曦 王跃生 龙子江 刘启德 孙建宁 李义凯 陈易新 周杰津 段富萍 徐秋月 曹锡麟	编委	王锦云 田金改 刘建勋 孙毅毅 汪鸿宇 陈蔚文 周福荣 俞仲毅 钱伯初 符诗聪 霍玉书
-------------	---	------------	--	-----------	---	-----------	--	------------	---	-----------	---

序

中医药是中华民族优秀的传统文化瑰宝,是迄今为止世界上保存最为完整的民族医药体系。中医药不仅与西医药共同构成了中国卫生事业,在为人民的医疗卫生保健服务中发挥着重要的作用,而且也是人类医学宝库的共同财富。中医药正以其显著的疗效、浓郁的民族特色、系统的理论体系、独特的诊疗方法、浩瀚的医药文献,屹立于世界医学之林。

随着社会的不断进步、科学的不断发展、人们对疾病的不断认识以及健康观念的更新,国内外对中药及天然药物的研究已愈来愈寄予关注。有人曾预言,21世纪是生物科学的世纪,在人类回归自然的潮流中,人们将会日益认识和重视传统药物特别是中药在医疗保健中的重要作用。

中药的研制开发并非易事,依其特有的科学规律和内涵,需要广泛地继承及多学科地融合。《中药新药研制开发技术与方法》一书的编写与出版,是一项非常需要也十分有益的工作,它将为中药及天然药物的研制开发提供更多更新的思路、方法和手段,也将会对中药研制开发水平的逐步提高起到积极的促进作用。只要我们坚定不移地走继承创新之路,相信一定会有越来越多的中药新产品问世,21世纪的中药事业一定会更兴旺、更发达。

張文康

2001年10月

前 言

中医药是我国卫生事业的重要组成部分,其疗效可靠,在人民群众中有着深厚的基础,与西医药共同承担着保护和增进广大人民群众身心健康任务。目前,随着社会的发展、科学的进步及生活水平的提高,人们对药品的关心度和需求量不断增加,中医药在治疗、康复、养生等方面的特色和优势也不断得到发挥;不仅如此,生活质量和生命健康已越来越引起人们的关注,现代疑难病、药源性疾病和化学合成药品的毒副作用进一步引发了人们的忧虑,也使“回归自然”成为人类追求健康的潮流。中药及天然药物的应用已经受到国内外的普遍重视,并以其特有的疗效和安全性正在逐渐为国际社会所接受。

中医学之所以在世界传统医药学中独树一帜,关键在于她具有独特的理论体系和丰富的实践经验。因而也就形成了我国独有的中医药特色。正因如此,中药的研制开发也要充分考虑到其特殊性,要在继承的基础上加以创新和提高。我们应珍惜祖先遗留下来的宝贵经验和浩瀚的中医药文献资料,这一巨大的宝库将为我们提供丰富的中药研制开发资源。

本书编写的出发点是为中药现代化服务,吸收现代科学的精华,发扬中医药的传统特色和优势,为开发出优质中药提供一本体现我国当代科技水平的实用工具书。中医学是一门古老的科学,要更好地满足当今社会高效率、快节奏的生活需要。中药产品必须增强疗效、精化制剂、稳定质量。根据我国药政法规的要求,采用先进技术规范研制过程,对药品的安全性、有效性、可控性、稳定性等各个方面进行严格的科学论证。希望本书的出版能够给予新药研制者以技术上的参考和指导,提高中药产品的质量,提高中药在国内外市场上的竞争力,为人类健康事业发挥更大的作用。

本书从中药研制入手,在中药新药分类的一般概念及申报程序、中药的处方与方解、制剂学、质量控制研究、药效学、非临床安全性研究、临床试验,以及中药研制过程中的知识产权保护等方面,较为系统地介绍了中药开发研制的方案设计和申报方法。

各国都有自己的药品管理法规。我国药品管理经过近十余年的努力,在科学化、规范化、法制化方面取得了很大发展,中药研制工作已走在世界传统药物研究的前列,《药品临床实验管理规范》、《药品非临床研究质量管理规范(试行)》、《药品研究和申报注册违规处理办法(试行)》、《药品研究机构登记备案管理办法(试行)》、《中药新药研究的技术要求》、《药品注册工作程序(试行)》、《药品研究实验记录暂行规定》等一系列文件,是指导中药新药研究开发的重要依据。这些文件收载于本书附录,供参考。

本书采用了许多中药研究中的实例,对于读者切实掌握该方法会有很大帮助。但是需要说明,这些实例有些来源于作者本人的工作,有些则来源于各种文献,由于研究目的的不同,有的可能并不完全符合作为中药新药研究的规范要求,例如药效学研究中不同剂量组和阳性对照药的设置等,有关这方面的要求,以本书附录一《中药新药研究的技术要求》为准。为尊重原始实验记录,有些计量单位仍保留了旧制,未作换算,仅供设计实验方法时参考。敬请读者注意。

本书作者都身处我国中药研究的第一线,大多是我国国家新药评审专家,具有丰富的实践经验,是各专业领域最有影响的权威专家,它保证了本书内容的科学性、先进性和权威性。感谢卫生部张文康部长为本书作序并担任名誉主编,感谢国家中医药管理局李振吉副局长、国家药品监督管理局任德权副局长、药品注册司前司长张世臣教授及王永炎院士、王绵之、任继学、李连达、路志正等诸位资深前辈参与为本书把关、指正和帮助。

随着我国经济的改革发展,中药产业作为朝阳产业,已显现出其本身所具有的巨大的潜能。中药产业不仅作为我国独具特色的民族工业,而且将成为我国国民经济发展中可以实现的新经济增长点,愿本书的出版能为这一宏伟目标的实现贡献一点微薄的力量。本书涉及的学科领域较多,各科领域技术进步都很迅速,不足之处敬请读者提出意见,批评指正。

王北婴 李仪奎

2001年10月

目 录

第一篇 总 论

第一章 中药新药的分类及申报资料要求	3
第一节 中药新药的分类.....	3
第二节 各类中药新药的含义范围.....	4
第三节 新药(中药材)申报资料项目.....	6
第四节 新药(中药制剂)申报资料项目.....	8
第二章 中药新药申报程序及要求	10
第一节 中药新药临床研究申报的程序及要求	10
第二节 中药新药的临床研究	14
第三节 中药新药证书、生产申请的程序及要求.....	15
第四节 试生产转为正式生产的申请程序及要求	17
第五节 关于中药新药加快审评(包括加快审评进度)的要求	17
第三章 中药新药的处方与方解	44
第一节 方剂的基本概念	44
第二节 方剂的组成与方解	45
第三节 方剂中的药物配伍规律	47
第四节 治法与方剂	49
第五节 方剂的分类	50
第六节 中药新药处方的基本条件	51
第七节 新药处方的来源	54
第四章 新药研制过程中的知识产权保护	57
第一节 知识产权的概念及保护方式	57
第二节 新药研制过程中的专利保护	63
第三节 药品的注册商标权保护和版权保护	74
第四节 药品的国际专利申请	75

第二篇 中药制剂的设计与研究方法

第五章 中药制剂研制总论	81
第一节 概述	81
第二节 中药制剂的特殊性	83
第三节 中药制剂现代化标准	85
第四节 中药制剂的设计与实验研究	87

第五节 中药制剂工艺研究的“三三制”原则	90
第六节 中药制剂的研制开发措施	91
第六章 中药制剂原料处理工艺研究	92
第一节 概述	92
第二节 工艺路线的选择	100
第三节 中药制剂原料处理工艺条件的筛选	104
第七章 中药新制剂成型性设计与方法	139
第一节 概述	139
第二节 中药固态制剂成型设计与方法	143
第三节 中药液态制剂成型设计与方法	169
第四节 中药注射剂成型设计与方法	187
第五节 中药半固体制剂成型设计与方法	197
第六节 中药气态制剂成型性设计与方法	209
第八章 药品包装	219
第一节 包装结构与作用	219
第二节 中药新制剂包装材料的筛选	222
第三节 装潢设计与成品标签、说明书制订	242

第三篇 中药的质量控制研究技术与方法

第九章 中药的性状描述及与质量有关的理化性质研究	247
第一节 中药的性状描述	247
第二节 中药材的理化性质研究	250
第三节 中药材或复方中提取的有效成分的理化性质研究	253
第四节 有效部位的理化性质研究	258
第五节 中药复方制剂的理化性质研究及文献资料	263
第十章 中药制剂的鉴别技术与方法	265
第一节 概述	265
第二节 个例——保肝灵胶囊的鉴别研究	274
第三节 个例——达纳康(银杏叶萃取物)片的鉴别方法研究	276
第四节 个例——抗菌消炎片鉴别方法研究	278
第五节 个例——力至胶囊(PROSTESS®)鉴别方法研究	279
第六节 个例——魔鬼爪浸膏和帕歌斯风湿乐片的鉴别方法研究	280
第七节 个例——桂林西瓜霜的鉴别方法研究	281
第十一章 中药质量标准制定与检验方法	283
第一节 概述	283
第二节 葛根及其制剂中葛根素的含量测定方法研究	300
第三节 黄芪药材及其制剂中黄芪甲苷的含量测定方法研究	306
第四节 穿心莲及其制剂中穿心莲内酯的含量测定方法研究	310
第五节 苦参药材及其制剂中苦参碱的含量测定方法研究	315

第六节	栀子药材及其制剂中栀子苷的含量测定方法研究	319
第七节	淫羊藿药材及其制剂中淫羊藿苷的含量测定方法研究	322
第八节	女贞子药材及其制剂中齐墩果酸的含量测定方法研究	327
第九节	补骨脂药材及其制剂中补骨脂素与异补骨脂素的含量测定方法研究	331
第十节	金银花药材及其制剂中绿原酸的含量测定方法研究	337
第十二章	中药重金属及有害元素的检测方法研究	343
第一节	样品前处理及测定方法的选择	343
第二节	中药中微量重金属检测方法研究	350
第十三章	中药中农药残留量的测定	371
第一节	概述	371
第二节	常用农药及其分类	371
第三节	农药残留量的测定	372
第四节	农药残留分析的进展	380
第十四章	中药化学对照品的研究	384
第一节	中药化学对照品的概念与用途	384
第二节	中药新药研制中化学对照品的制备和使用问题	385
第三节	中药化学对照品的提取分离	385
第四节	中药化学对照品的纯度分析	387
第五节	中药化学对照品结构鉴定	390
第十五章	中药色谱指纹图谱的鉴别技术与应用	394
第一节	概述	394
第二节	个例——中药色谱指纹谱	397

第四篇 中药的药效学研究技术与方法

第十六章	中药新药药效学研究的基本内容要求	403
第十七章	中药血清药理实验方法	419
第十八章	心血管疾病药药效学研究的设计和方法	426
第一节	缺血性心脏病(心绞痛、心肌梗死)药	426
第二节	厥脱证药	453
第三节	抗高血压药	461
第四节	心功能不全(心衰)药	467
第五节	心律失常药	470
第十九章	呼吸系统疾病药药效学研究的设计和方法	476
第一节	慢性支气管炎药	476
第二节	流行性感冒药	481
第三节	支气管哮喘(喘证)药	486
第二十章	消化系统疾病药药效学研究的设计和方法	497
第一节	脾虚证药	497
第二节	消化性溃疡药	503

第三节 慢性萎缩性胃炎药	510
第四节 便秘药	519
第五节 泄泻药	522
第六节 肝炎辅助药	524
第七节 肝纤维化、肝硬化药	539
第八节 胆道感染药和胆石病药	551
第二十一章 泌尿系统与男性生殖系统药药效学研究的设计和方法	560
第一节 急性肾功能衰竭药	560
第二节 慢性肾功能衰竭药	565
第三节 慢性肾炎药	576
第四节 前列腺增生药	581
第五节 前列腺炎药	585
第六节 功能性性功能障碍药	588
第二十二章 内分泌系统和代谢疾病药药效学研究的设计和方法	595
第一节 糖尿病药	595
第二节 肥胖症药	609
第二十三章 神经系统疾病药药效学研究的设计和方法	617
第一节 癫痫药	617
第二节 老年期痴呆药	625
第三节 缺血性脑血管病(中风)药	636
第四节 缺血性脑血管性痴呆药	647
第五节 脑血管意外后遗症药	651
第二十四章 血液和造血系统药药效学研究的设计和方法	657
第一节 血虚证(贫血)药	657
第二节 原发性血小板减少性紫癜药	665
第三节 血瘀证药	669
第四节 血栓病药	677
第二十五章 妇科疾病药药效学研究的设计和方法	689
第一节 先兆流产和习惯性流产药	689
第二节 子宫内胎儿发育不良药	693
第三节 月经病(月经失调、痛经)药	700
第二十六章 伤骨科疾病药药效学研究的设计和方法	709
第一节 外伤性骨折药	709
第二节 股骨头缺血性坏死药	714
第三节 软组织挫伤(损伤)药	717
第四节 痹证药	721
第五节 外周神经损伤药	729
第二十七章 肿瘤病药药效学研究的设计和方法	735
第一节 恶性肿瘤药	735

第二节 白血病药	748
第二十八章 其他	758
第一节 瘙痒症药	758
第二节 感音性耳聋药	761
第三节 晕动病和梅尼埃病药	765
第四节 口腔黏膜溃疡药	773

第五篇 中药非临床安全性研究技术与方法

第二十九章 中药非临床安全性研究概论	781
第一节 中药非临床安全性研究的目的、必要性和特殊性	781
第二节 非临床安全性试验的质量保证——GLP	783
第三节 实验动物	785
第三十章 急性毒性试验	788
第一节 急性毒性试验方法的有关问题	788
第二节 急性毒性试验方法	790
第三十一章 长期毒性实验	795
第一节 实验动物	795
第二节 受试药物	796
第三节 观察指标	798
第四节 举例	799
第三十二章 皮肤黏膜用药的毒性试验	807
第一节 皮肤黏膜用药急性毒性试验	807
第二节 皮肤黏膜用药长期毒性试验	808
第三节 皮肤刺激试验	809
第四节 皮肤过敏性试验	811
第五节 皮肤光敏性试验	813
第六节 黏膜刺激性试验	814
第七节 眼刺激性试验	815
第八节 举例	817
第三十三章 致突变试验	823
第三十四章 生殖毒性试验	833
第一节 一般生殖毒性试验	833
第二节 致畸胎试验	835
第三节 围产期毒性试验	840
第三十五章 致癌试验	842
第一节 中药致癌试验的有关问题	842
第二节 预试验	843
第三节 致癌试验	844
第三十六章 中药新药一般药理学研究	846

第三十七章 中药新药注射剂的安全性试验项目及要求	848
--------------------------------	-----

第六篇 中药的临床试验技术与方法

第三十八章 临床试验的范围及一般要求	857
第一节 临床试验的概念	857
第二节 中药新药临床试验的分期与技术要求	858
第三节 药品临床试验管理规范	860
第三十九章 试验病、证的确立及证候的观测	862
第一节 中医病、证的概念	862
第二节 临床试验病、证的确立原则	863
第三节 证候观测一致性的衡量	864
第四十章 临床试验方法的选择与设计	867
第一节 临床试验的一般原则	867
第二节 临床试验设计的基本原则	868
第三节 临床试验方法	874
第四节 病例选择	876
第五节 效应指标的选择	878
第六节 安全性指标的选择	879
第七节 给药方案	880
第八节 基线的测量	880
第九节 病例报告表的设计	881
第四十一章 有效性评价	884
第一节 有效性评价的原则	884
第二节 有效性评价的方法	885
第四十二章 安全性评价	891
第一节 概念	891
第二节 不良反应的判断与处理	893
第三节 不良反应的研究方法与监测	895
第四十三章 影响临床研究质量的因素及控制	899
第一节 偏倚的产生及控制	899
第二节 机遇的认识	903
第三节 依从性的评价和改善依从性的措施	903
第四节 临床试验一致性的评价及提高一致性的措施	907
第四十四章 试验资料(数据)处理与常用统计方法	912
第一节 临床试验资料的收集与管理	912
第二节 临床试验数据的类型	915
第三节 假设检验	916
第四节 统计表和统计图	918
第五节 常用统计方法	919

第六节 常用统计软件包及应用简介	926
第四十五章 临床试验总结报告的书写方式	929
第一节 基本要求	929
第二节 临床试验总结报告的主要内容	929

附 录

附录一 中药新药研制技术要求	935
中药新药制备工艺研究的技术要求	935
中药新药质量标准研究的技术要求	937
中药新药质量稳定性研究的技术要求	940
中药新药稳定性试验要求	941
中药新药质量标准用对照品研究的技术要求	942
中药新药药理毒理研究的技术要求	942
中药新药临床研究的技术要求	945
中药注射剂研究的技术要求	950
【附件一】 有关安全性试验项目及要求	951
【附件二】 质量标准的内容及项目要求	953
附录二 药品临床试验管理规范	956
【附件一】 赫尔辛基宣言	965
【附件二】 名词释义	967
【附件三】 临床试验保存文件	968
附录三 药品非临床研究质量管理规范(试行)	971
附录四 药品研究和申报注册违规处理办法(试行)	979
附录五 药品研究机构登记备案管理办法(试行)	985
附录六 药品研究实验记录暂行规定	987
附录七 药品注册工作程序(试行)	990