

“ 十 三 五 ” 职 业 教 育 规 划 教 材

生物药物 制剂技术

孔庆新 李思阳 主编

SHENGWU YAOWU
ZHIJI JISHU

更多精彩内容请扫描二维码



化学工业出版社

“十三五”职业教育规划教材

生物药物 制剂技术

孔庆新 李思阳 主编

第1版 (912) 目录附录在书后



化学工业出版社

· 北京 ·

发行所：北京

《生物药物制剂技术》以2015年版《中华人民共和国药典》、2010年版《药品生产质量管理规范》为依据,内容立足于“制剂技术”,偏重于生物药物方向,以围绕高职高专类院校的特点和需要,并结合生物药物的发展趋势编写完成。

本书依据制药工业生产特点,分为六大模块。模块一为生物药物制剂技术概论,主要介绍生物药物制剂基础知识、制备工艺流程和车间布局;模块二至模块五分别介绍注射给药系统、口服给药系统、黏膜给药系统及经皮给药系统;模块六为生物药物制剂新技术。

为方便教师的教学和学生的自主学习,本书引入了二维码链接技术,主要包含教学课件、微课视频、智能化自测及其他数字化教学资源等素材。本书可供高职高专类院校药品生物技术、药品生产技术等专业师生使用,也可作为制药企业职工以及其他相关专业人员的培训参考用书。

生物药物制剂技术

图书在版编目(CIP)数据

生物药物制剂技术/孔庆新,李思阳主编. —北京:化学工业出版社,2017.9

“十三五”职业教育规划教材

ISBN 978-7-122-30278-6

I. ①生… II. ①孔…②李… III. ①生物制品-药物-制剂-职业教育-教材 IV. ①TQ464

中国版本图书馆CIP数据核字(2017)第172811号

责任编辑:迟蕾 章梦婕 李植峰
责任校对:王静

装帧设计:关飞

出版发行:化学工业出版社(北京市东城区青年湖南街13号 邮政编码100011)

印装:北京云浩印刷有限责任公司

787mm×1092mm 1/16 印张20½ 字数550千字 2017年10月北京第1版第1次印刷

购书咨询:010-64518888(传真:010-64519686) 售后服务:010-64518899

网址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书,如有缺损质量问题,本社销售中心负责调换。

定价:49.80元

版权所有 违者必究

《生物药物制剂技术》编写人员

主 编 孔庆新 李思阳

副主编 王敬伟 原 嫻 刘 洋 刘黎红 戴晓侠

编 者 (按照姓名笔画顺序排列)

王建祥 (泰州职业技术学院)

王敬伟 (黑龙江生物科技职业学院)

孔庆新 (江苏食品药品职业技术学院)

东 方 (江苏食品药品职业技术学院)

刘 洋 (长春职业技术学院)

刘秀娟 (咸宁职业技术学院)

刘黎红 (长春职业技术学院)

孙 颖 (江苏食品药品职业技术学院)

李思阳 (江苏食品药品职业技术学院)

沈妍彦 (浙江经贸职业技术学院)

张二飞 (江苏食品药品职业技术学院)

原 嫻 (天津生物工程职业技术学院)

钱 俊 (江苏食品药品职业技术学院)

徐汉元 (江苏食品药品职业技术学院)

戴晓侠 (山东药品食品职业学院)

前言

生物药物制剂技术是综合生物化学、免疫学、药剂学、药物制剂学等多门科学的原理和方法,将生物体、生物组织、细胞、体液等经过生物技术和制剂技术制成生物药物,并研究其制剂的处方设计、基本理论、制备工艺、质量控制及合理应用的综合性和应用性科学。随着 2015 年版《中华人民共和国药典》和 2010 年版《药品生产质量管理规范》(GMP) 的实施,以及生物药物制剂现代化水平的进一步提高,制药行业对生物药物制剂技术人才的技术和技能提出了更高的要求。

本教材以 2015 年版《中华人民共和国药典》、2010 年版《药品生产质量管理规范》为依据,内容立足于制剂技术,侧重生物药物方向,并以市场需求为导向,以技能培养为核心,以职业教育必需知识体系为要素,并适当配备现代科学技术在生物药物生产中的应用、创新及环境保护等内容,围绕高职高专院校的特点和需要及生物药物发展趋势进行编写。

为方便授课教师教学和学生的自主学习,以“互联网+”为驱动,引入了二维码链接技术,主要配有教学课件、微课视频、智能化自测及其他数字化教学资源等素材,为院校师生提供鲜活、丰富的学习资源和立体化的教学环境。

本教材的编写得到了扬子江药业集团、江苏天士力帝益药业有限公司等单位的大力支持,也得到了哈尔滨工业大学徐伟丽博士的指导,在此表示衷心的感谢!

由于编者水平有限,书中难免存在疏漏与不足之处,敬请广大读者提出宝贵意见,使我们进一步提高,让我们用智慧和努力登上课程建设的新台阶。

编者

2017 年 3 月

目 录

模块一 生物药物制剂技术概论 / 1

项目一 生物药物制剂基础知识	2
【教学目标】	2
一、生物药物概述	2
二、生物药品稳定性研究技术指导原则	11
三、生物类似药研发与评价技术指导原则	15
实训 1 《中国药典》的查阅	21
项目二 生物药物制剂制备工艺流程及稳定性	23
【教学目标】	23
一、生物药物制剂制备工艺流程	23
二、生物药物制剂稳定性	32
实训 2 维生素 C 注射液贮存期的测定	33
项目三 生物药物制剂车间布局	37
【教学目标】	37
一、制剂车间概述	37
二、洁净车间设计	47
三、药品生产安全与卫生	50
实训 3 进入洁净室（区）的更衣操作	54

模块二 注射给药系统 / 56

项目四 注射剂	57
【教学目标】	57
一、注射剂概述	57
二、热原概述	60
三、注射剂的溶剂	62
四、注射剂的附加剂	64
五、注射剂的制备	68
六、输液剂的制备	79
七、注射用无菌粉末的制备	85
八、混悬型注射剂的制备	88

九、中药注射剂的制备	90
实训 4-1 注射用水的制备	91
实训 4-2 注射剂的制备	93

模块三 口服给药系统 / 99

项目五 液体制剂	100
【教学目标】	100
一、液体制剂概述	100
二、增加药物溶解度的方法	103
三、表面活性剂及其在药剂学中的应用	104
四、溶液型液体制剂	110
五、高分子溶液剂	114
六、溶胶剂	116
七、混悬剂	117
八、乳剂	122
九、液体制剂的矫味与着色	127
十、液体制剂的防腐	129
十一、液体制剂的包装与贮存	129
实训 5-1 溶液型液体制剂的制备	130
实训 5-2 乳剂的制备	134
项目六 散剂	137
【教学目标】	137
一、散剂概述	137
二、散剂的制备	138
三、散剂的质量检查	146
四、散剂举例	147
实训 6 散剂的制备	148
项目七 颗粒剂	153
【教学目标】	153
一、颗粒剂概述	153
二、颗粒剂的制备	154
三、颗粒剂的质量检查	158
四、颗粒剂的包装与贮存	159
五、颗粒剂举例	159
实训 7 空白颗粒剂的制备	159
项目八 胶囊剂	163
【教学目标】	163
一、胶囊剂概述	163
二、胶囊剂的制备	164
三、胶囊剂的质量检查与包装贮存	172
实训 8 胶囊剂的制备	173
项目九 片剂	176

【教学目标】	176
一、片剂概述	176
二、片剂的辅料	178
三、片剂的制备	182
四、片剂的包衣	187
五、压片及包衣过程中易出现的问题及解决办法	193
六、片剂的质量检查	195
七、片剂的包装与贮存	197
八、片剂举例	199
实训 9-1 空白片剂的制备与包衣	199
实训 9-2 片剂溶出度测定	204
实训 9-3 片剂的质量检查	205
项目十 丸剂	209
【教学目标】	209
一、中药丸剂	209
二、滴丸剂	215
实训 10 丸剂的制备	218

模块四 黏膜给药系统 / 221

项目十一 气雾剂	222
【教学目标】	222
一、气雾剂概述	222
二、气雾剂的组成	224
三、气雾剂的制备	227
实训 11 气雾剂的制备	231
项目十二 滴眼剂	235
【教学目标】	235
一、眼用制剂概述	235
二、滴眼剂的质量要求	235
三、滴眼剂的附加剂	236
四、滴眼剂的制备方法	237
五、滴眼剂举例	238
六、滴眼剂的包装	240
实训 12 滴眼剂的制备	240
项目十三 栓剂	244
【教学目标】	244
一、栓剂概述	244
二、栓剂的基质	246
三、影响栓剂中药物吸收的因素	247
四、栓剂的制备	248
五、栓剂的质量检查及包装贮存	251
实训 13 栓剂的制备	252

模块五 经皮给药系统 / 257

项目十四 经皮给药制剂	258
【教学目标】	258
一、外用膏剂	258
二、软膏剂	260
三、硬膏药	268
四、橡皮膏与涂膜剂	270
五、贴剂	272
六、膜剂	275
实训 14-1 软膏剂的制备	280
实训 14-2 膜剂的制备	283

模块六 生物药物制剂新技术 / 285

项目十五 缓释制剂、控释制剂	286
【教学目标】	286
一、缓释制剂、控释制剂概述	286
二、缓释制剂、控释制剂的设计	290
三、缓释制剂、控释制剂的类型与制备工艺	294
四、缓释制剂、控释制剂的质量评价	300
实训 15 缓释片的制备	302
项目十六 生物药物制剂新剂型	304
【教学目标】	304
一、环糊精及其衍生物包合技术	304
二、微囊制备技术	306
三、微球的制备技术	310
四、纳米粒制备技术	312
五、脂质体的制备技术	315
实训 16 对乙酰氨基酚- β -CYD 包合物的制备	317

参考文献 / 320

模块一

生物药物制剂技术概论

项目一 生物药物制剂基础知识 / 2

项目二 生物药物制剂制备工艺流程及稳定性 / 23

项目三 生物药物制剂车间布局 / 37

项目一

生物药物制剂基础知识

【教学目标】

- 理解生物药物的相关概念，了解生物药物的发展史。
- 掌握生物药物的分类依据，了解每种分类方法的内容。
- 掌握生物药物质量控制标准和规范的种类和目的。
- 了解制定生物药品稳定性研究技术指导原则的目的。
- 理解指导原则的研究内容。
- 掌握生物药物稳定性研究条件的内容，掌握生物制品的检验项目。
- 了解制定生物类似药研发与评价技术指导原则的目的，理解研发和评价的基本原则。
- 了解药学研究和评价，理解临床研究和评价。

一、生物药物概述

（一）生物药物的概念

1. 药物与药品

在日常生活中，人们对“药物”和“药品”并未做太大区分，常常将这两个词等同起来。但在医药学领域中，这是两个不同的概念。药物是指能影响人体的生理、生化和病理过程，并起到预防、诊断、治疗疾病的物质。关于药品，我国现行的《药品管理法》明确规定“是指用于预防、治疗、诊断人的疾病，有目的地调节人的生理机能并规定有适应证或者功能主治、用法和用量的物质，包括中药材、中药饮片、中成药、化学原料药及其制剂、抗生素、生化药品、放射性药品、血清、疫苗、血液制品和诊断药品等”。

凡是被称为“药品”的物质，都需要经过国家食品药品监督管理部门批准并获得批准文号后方可上市销售和使用。我们在医院和药店购买到的都是有国家批准文号的药品。而药物却并不一定获得国家食品药品监督管理部门的批准。例如，有些具有治疗某种疾病的活性物质不一定最终能够获得上市批准，此种活性物质可以称为药物，但不是药品。还有，人们在食用过多肉类感到胃胀时常吃一些山楂以助消化，此时山楂是作为助消化的药物来使用，但不能称其为药品。可见，药物的内涵要比药品大很多，并非所有具有防治疾病作用的物质都称为药品。

2. 剂型与制剂

药物剂型是指为适应预防、治疗和诊断的需要，根据药物的性质、用药目的及给药途

径,将原料药加工成符合用药目的的给药形式,简称剂型。任何一种药物都不能直接应用于临床,必须制成相应的剂型后方可使用。剂型是给予用药者前的最后形式,如片剂、颗粒剂、胶囊剂、注射剂。药物制剂是根据国家药典或药政管理部门批准的标准,为适应预防、治疗和诊断的需要而制备的不同给药形式的具体品种,简称制剂,如四环素片、布洛芬颗粒、氨咖黄敏胶囊、地塞米松注射液、脊髓灰质炎减毒活疫苗糖丸等。

为了达到最佳的用药效果,不同的药物可以制成不同的剂型。一般来说,起全身作用的药物可以制成口服剂型或注射剂,直接作用于病变部位可以制成局部给药剂型,如栓剂、洗剂、软膏剂、贴剂等。当然,同一种生物药物根据需要也可以加工成不同的剂型供临床使用,如广谱抗菌药阿莫西林可以制成阿莫西林胶囊或者阿莫西林注射液供临床使用。总之,无论何种剂型和制剂,其最终目的都是为了达到改变药物作用性质、降低或消除药物的毒副作用、改变药物作用时间、提高药物稳定性、发挥药物的最大功效、方便临床使用等目的。

3. 生物技术与生物药物

生物技术又称生物工程,是医药行业重要的高技术领域。它是利用生物体(包括微生物、动物及植物细胞等)及其组分的特性与功能,采用先进的科学技术手段生产出具有价值的产物或有益进程的综合性技术体系。

生物药物是指运用微生物学、生物学、医学、生物化学等科学的研究成果,综合物理学、化学、医学、生物化学、生物技术和药学等学科的原理和方法,利用生物体及其组分制造的一类用于预防、治疗和诊断的药物。广义来说,生物药物既包括以动物、植物、微生物等为原料制取的天然活性物质及人工合成或部分合成的天然物质类似物,也包括应用生物技术(如发酵工程、细胞工程、酶工程、基因工程、抗体工程、蛋白质工程等)制造出来的生物技术药物、生化药物和生物制品。

4. 生物药物制剂技术

药物在临床使用时一般不能直接使用原料药,需要制备成一定的形状和具备一定的特性,符合预防、治疗和诊断的要求,便于使用和保存、利于充分发挥药效、减少毒副作用。因此,需要通过特定的技术将药物制成符合上述要求的剂型。

生物药物制剂技术是综合生物化学、免疫学、工程学、药剂学、药物制剂学等科学的原理和方法,将生物体、生物组织、细胞、体液等经过生物技术和制剂技术制成生物药物,并研究其制剂的处方设计、基本理论、制备工艺、质量控制及合理应用的综合性和应用性科学。

5. 中药产业

中药作为我国独特的卫生资源、潜力巨大的经济资源、具有原创优势的科技资源、优秀的文化资源和重要的生态资源,在经济社会发展中发挥着重要作用。随着我国新型工业化、信息化、城镇化、农业现代化深入发展,人口老龄化进程加快,健康服务业蓬勃发展,人民群众对中药服务的需求越来越旺盛,迫切需要继承、发展、利用好中医药,充分发挥中药在深化医药卫生体制改革中的作用,造福人类健康。

国务院在《中医药发展战略规划纲要(2016—2030年)》中提出,全面提升中药产业发展水平。

① 加强中药资源保护利用。实施野生中药材资源保护工程,完善中药材资源分级保护、野生中药材物种分级保护制度,建立濒危野生药用动植物保护区、野生中药材资源培育基地和濒危稀缺中药材种植养殖基地,加强珍稀濒危野生药用动植物保护、繁育研究。

② 推进中药材规范化种植养殖。制定中药材主产区种植区域规划。制定国家道地药材目录,加强道地药材良种繁育基地和规范化种植养殖基地建设。促进中药材种植养殖业绿色发展,制定中药材种植养殖、采集、储藏技术标准,加强对中药材种植养殖的科学引导,大

力发展中药材种植养殖专业合作社和合作联社,提高规模化、规范化水平。

③ 促进中药工业转型升级。推进中药工业数字化、网络化、智能化建设,加强技术集成和工艺创新,提升中药装备制造水平,加速中药生产工艺、流程的标准化、现代化,提升中药工业知识产权运用能力,逐步形成大型中药企业集团和产业集群。

④ 构建现代中药材流通体系。制定中药材流通体系建设规划,建设一批道地药材标准化、集约化、规模化和可追溯的初加工与仓储物流中心,与生产企业供应商管理和质量追溯体系紧密相连。发展中药材电子商务。利用大数据加强中药材生产信息搜集、价格动态监测分析和预测预警。实施中药材质量保障工程,建立中药材生产流通全过程质量管理和质量追溯体系,加强第三方检测平台建设。



“中药美丽的秘密-中药炮制”微课^①

(二) 生物药物的发展历程

按照生物技术的特征,生物药物的发展可分为三个时期:传统生物药物时期、近代生物药物时期、现代生物药物时期。

1. 传统生物药物时期

传统生物药物主要由生物体的某些天然活性物质加工而成。这一时期由远古持续到 20 世纪中叶。在我国,传统中医常用生物材料作为治疗药物。例如,公元 4 世纪葛洪《肘后备急方》记载用海藻治疗癭病;“药王”孙思邈首先使用含有丰富维生素 A 的羊肝治疗夜盲症;清代吴瑭所著的《温病条辨》中记载利用安宫牛黄丸治疗高热惊厥、神昏谵语,方中牛黄是脊索动物门哺乳纲牛科动物牛的胆结石,有息风止痉、清热解毒、化痰开窍之功效。在国外,微生物学的开拓者荷兰微生物学家安东·列文虎克于 1681 年使用显微镜发现了微生物,19 世纪末到 20 世纪 30 年代利用微生物发酵技术生产了乳酸、乙醇、丙酮、枸橼酸、淀粉酶等多种生物药物。

2. 近代生物药物时期

这一时期可以分为脏器制药与微生物制药时期和生化制药工业时期。在脏器制药与微生物制药时期,人们发现了至今仍在临床上大量使用的经典药物。1921 年,弗雷德里克·班廷与约翰·麦克劳德合作成功制备了动物胰岛素。1928 年,英国人亚历山大·弗莱明首次发现了具有强大杀菌作用的青霉素。1941 年前后英国牛津大学病理学家霍华德·弗洛里与生物化学家钱恩对青霉素进行了分离与纯化。至二战末期,可供临床使用的青霉素问世,拯救了无数同盟国士兵的生命,加速了二战结束的进程。战后,青霉素更是得到了广泛应用,挽救了成千上万细菌感染的患者。1945 年,弗莱明、弗洛里及钱恩因“发现青霉素及其临

① 该视频中所列“紫河车”已于 2015 年版药典中删除。

床效用”荣获了诺贝尔生理学或医学奖。之后,红霉素、链霉素、金霉素等相继问世并大规模生产,人类从此迈入了抗生素工业时代。利用抗生素生产的经验和技術,氨基酸工业在20世纪50年代快速发展,酶制剂工业也在60年代突飞猛进。20世纪60年代后,生物药物进入生化制药工业时期,生物分离工程技术与设备得到广泛应用。氨基酸类药物、蛋白质类药物、酶类制剂等药物层出不穷。

3. 现代生物药物时期

1953年詹姆斯·沃森和弗朗西斯·克里克共同提出了DNA的双螺旋空间结构,使生物学从细胞水平跨入分子水平,并诞生了分子生物学这门新兴科学,此后分子生物学发展迅猛。1972年,Boyer将SV40的DNA与 λ 噬菌体分别切割后将二者链接,成功构建了重组人工DNA分子。1990年,美国、英国、法国、德国、日本和中国共同参与了预算达30亿美元的人类基因组计划,到2005年,人类基因组计划的测序工作全部完成。人类基因组计划与曼哈顿原子弹计划和阿波罗计划并称为三大科学计划。1996年,英国科学家伊恩·维尔穆特用一只成年羊的体细胞成功地克隆出了一只名叫“多莉”的绵羊。

利用新型发酵工程、细胞工程、酶工程、基因工程、抗体工程等现代生物技术,生物药物步入了飞速发展的快车道。近年来,美国FDA批准的新药中约有四分之一的药物为生物药物。欧洲批准的生物药物数目也基本与美国相同。我国在生物药物领域也取得了长足的进展,如基因重组人表皮生长因子、重组链激酶、重组血管内皮抑制素、重组胰岛素等药物均已大规模生产。此外,我国已成为全球最大的疫苗生产国,目前共有41家疫苗生产企业,可以生产64种疫苗,可预防34种传染病,每年的产能超过10亿剂,每年接种量达到7亿剂,国产疫苗约占全国实际接种量的95%。

(三) 生物药物的分类

目前常见生物药物主要有四种分类方法。

1. 按照药物的来源分类

药物的来源可以分为天然来源、化学合成和半合成来源。

(1) 天然来源 天然来源主要有人体组织来源、动物组织来源、植物组织来源、微生物来源、海洋生物来源等。

① 人体组织来源。人体组织是优良的药物来源。许多传统中药是来源于人体组织的药物,如人发炮制成药称血余炭,有止血消瘀、利尿生肌之功效。人体组织来源同样也是现代生物药物的重要来源,如血液制品,包括全血制品、血液成分制品、血浆成分制品、体液细胞成分制品等均来自于人体血液。人体组织来源的药物由于与人体具有同源性,因此排斥反应小、安全系数高。而且疗效可靠、效价高、稳定性好,纯化的血浆因子制品比原血浆高出10~1000倍,提纯后的产品可制成冻干粉针,便于运输、贮存及使用。

但人体组织来源药物也存在着供体来源有限、维护成本大、对采集对象身体条件要求高等缺点。以血液采集为例,2014年我国无偿献血率仅为9.5%,低于世界卫生组织指出的若要基本满足本国临床用血需求,献血率需达到10%~30%的要求。血液采集后需经过一系列检测以确保血液安全,不同血液制品有各自的贮存要求。此外,为保证血液质量和保护献血者身体健康,对献血者身体条件,如年龄、体重、血压等指标均有严格限制。

② 动物组织来源。生物药物的动物组织来源,可以是动物的全体、器官或组织等。虽然近年来植物类和微生物类的生物药物数量逐年增加,但由于动物数量丰富、种类多样、价格低廉,因此动物类生物药物仍占有相当大的比重。目前我国有200多种生物药物来源于动物。

我国最早的药学专著《神农本草经》记载的 365 种药材中有 67 种为动物药。最早的国家药典,唐代《新修本草》收录的 850 种药物中动物药有 128 种。《本草纲目》收录的 1892 种中药材中动物药有 461 种。可见动物类药物从古至今一直发挥着重要的作用。如驴皮经煎煮浓缩后得到的名贵滋补品阿胶,具有补血止血、滋阴润燥之功效,用于血虚萎黄、眩晕心悸、心烦不眠、肺燥咳嗽的治疗;蝉蜕能疏散风热、利咽开音、透疹、明目退翳、息风止痉,可治疗感冒、皮肤瘙痒等疾病。

现代生物药物中,动物组织来源的药物主要有:动物多肽类、动物核酸类、动物酶类、动物细胞因子等。如蚓激酶可以改善血液循环、降低血液黏度、降低血小板聚集率、增加血管弹性、改善血管供氧功能等,可用于治疗缺血性脑血管病中纤维蛋白原增高及血小板聚集率增高;从猪血中提炼的氯化血红素作为铁质强化剂,具有生物利用度高、无体内铁蓄积中毒以及胃肠刺激等不良反应等优点,是医药界公认的防治缺铁性贫血的优质生物铁源。当然,动物来源的生物药物也具有一定的局限性,特别是组织相容性问题,如动物来源的蛋白质注射剂可能会产生变态反应。

③ 植物组织来源。植物是我国中药材和天然药物的主要来源,其种类繁多、结构多样,既有小分子成分,也有大分子物质。根据药物的治疗作用可以细分为抗肿瘤药、强心药、镇痛药、抗凝血药、抗菌药等;根据药物化学结构可以细分为黄酮类、萜类、甾体类、糖苷类、蛋白质类、核酸类、苯丙素类等物质。

尽管植物组织来源广泛、数量众多,但随着人类对药用植物需求量的不断增加,大多数野生药用植物被过度开发,甚至有些已濒临灭绝。目前,通过人工栽培可以为生物药物提供充足的原料,极大缓解了对野生药用植物的破坏。但人工栽培并非能够解决所有药用植物的来源,有些药用植物生长周期长、对自然条件要求苛刻,因此,可以通过植物细胞培养、植物组织培养等方式解决中药材资源紧缺的难题。以人参为例,人参有效成分主要为人参皂苷,普通参需栽培 3~6 年,边条参需栽培 8 年,移山参需种植 10 年以上,且其栽培条件严格、易受虫害等因素极大限制了人参皂苷的获取。通过人参组织培养可以快速生产人参皂苷,此技术已经实现了工业化生产。另外,抗肿瘤药紫杉醇通过红豆杉组织培养实现获取后,使得红豆杉这一珍稀树种得以生存。

④ 微生物来源。微生物来源的药物主要来自微生物(细菌、真菌、放线菌等)发酵产生的、具有药理活性的物质,如抗生素、氨基酸、维生素、酶类、类固醇激素等。四环素类药物四环素是由放线菌属产生的或半合成的广谱抗生素;类固醇激素可的松对治疗风湿性关节炎效果极为显著;黄色短杆菌 HL-41 发酵产生的 L-异亮氨酸存在于所有蛋白质中,是人体必需氨基酸之一;大肠埃希菌 AS-375 发酵可产生 L-门冬酰胺酶,用于治疗急性粒细胞白血病和急性淋巴细胞白血病。

⑤ 海洋生物来源。海洋生物资源是巨大的生物资源库。我国有着利用海洋生物治疗疾病的悠久历史,直至今天,国家药典中仍然收录了海藻、瓦楞子、石决明、牡蛎、昆布、海龙、海马、海螵蛸等诸多海洋药物。以往由于海洋环境的特殊性和科学手段的制约,人类对海洋的开发和利用受到很大限制。但随着现代生物技术的进步,特别是海洋生物技术的发展,海洋生物药物进入了迅猛发展时期,已有超过 5000 种新的海洋药物被发现。鲎试剂是由海洋生物鲎的血液变形细胞溶解物制成的无菌冷冻干燥品,能够准确、快速地定性或定量检测样品中是否含有细菌内毒素,欧美药典及我国药典均将鲎试剂定为法定内毒素检查方法,用于药品生产企业、医疗机构及科研院所的药品检测。

但海洋生物药物面临着生物资源减少、活性成分含量低、生产成本高等问题。近年来人们利用海洋微生物(微藻、细菌、真菌等)的培养和发酵技术以期提高产量。海藻细胞通过筛选和改良,选取价值高的细胞株,利用生物反应器进行大规模生产。还可以利用基因工程

技术,克隆海洋生物药物。研究人员利用基因工程技术将别藻蓝蛋白基因转化到大肠埃希菌后获得了高表达基因重组别藻蓝蛋白(又名镭普克),静脉注射发现其对小鼠 S_{180} 实体瘤及小鼠 H_{22} 人肝癌瘤模型均有显著抑制作用,并有免疫促进作用。还有克隆后的芋螺毒素的cDNA可以作为神经科学研究的新型工具药和新药进行开发。

(2) **化学合成及半合成来源** 目前利用化学合成及半合成的方法可以生产氨基酸、多肽、核酸降解物及其衍生物等小分子生物药物,并通过结构改造和修饰提高药物疗效,增加药物稳定性,降低毒性。如氨基酸常用A. Strecker法、 α -卤代酸氨解法、丙二酸酯合成法、相转移催化法和不对称合成法进行合成,极大提高了生产效率,缩短了生产周期。

2. 按照药物的化学本质分类

生物药物的有效成分一般都是已经明确的,因此,按照药物的化学本质来分类有利于比较药物结构与功能关系,便于阐明分离制备的方法特点及检验方法等。按照此种分类法,生物药物可以分为:氨基酸及其衍生物类、多肽和蛋白质类、酶与辅酶类、核酸及其降解物和衍生物类、糖类、脂类等。

(1) **氨基酸及其衍生物类** 氨基酸是构成蛋白质的基本单位,它不仅是人体必需的营养成分,而且与生理功能有着紧密联系。像赖氨酸、色氨酸、苯丙氨酸、甲硫氨酸、苏氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、缬氨酸这8种氨基酸,成人只能通过从外界摄入的方式进行补充,人体不能自主合成;若缺乏其中任何一种必需氨基酸,可导致生理功能异常,如引起胰岛素分泌减少、血糖升高等症状。除此之外,氨基酸还可用于治疗多种疾病,如盐酸组氨酸可用于消化溃疡的辅助治疗;门冬氨酸可以治疗肝硬化、脂肪肝、急慢性肝炎等肝病;左旋多巴(化学名为3-羟基-L-酪氨酸),用于治疗帕金森病及帕金森综合征;L-苯丙氨酸可作为抗癌药物的载体将药物分子直接导入肿瘤病灶。

(2) **多肽和蛋白质类** 多肽类药物主要是以多肽激素和多肽类细胞生长因子为主的内源性活性物质,还包括含有多肽成分的其他生化药物。多肽激素主要有垂体多肽激素(如缩宫素、促肾上腺皮质激素等)、甲状腺激素(如降钙素、甲状旁腺激素等)、胰岛激素(如胰高血糖素、胰解痉多肽等)、下丘脑激素(如促甲状腺激素释放激素、生长素抑制激素等)、胃肠道激素(如胃泌素、缓激肽等)和胸腺激素(如胸腺素、胸腺血清因子等)。多肽类细胞生长因子主要有表皮生长因子、转移因子、心房钠尿肽等。血活素、氨肽素、蛇毒、蜂毒、心脏激素等其他生化药物也均含有多肽成分。

蛋白质类药物可以分为蛋白质类细胞生长因子(如干扰素、白细胞介素、神经生长因子、肿瘤坏死因子)、促性腺激素(如人绒毛膜促性腺激素、血清性促性腺激素等)、蛋白质激素(如生长素、催乳激素等)、血浆蛋白质(如白蛋白、纤维蛋白原等)、黏蛋白、胶原蛋白、碱性蛋白、蛋白酶抑制剂、凝集素等。

(3) **酶与辅酶类** 酶是具有生物催化功能的生物大分子。绝大多数酶的本质是蛋白质,但少数酶属核酸类。根据功能,酶类药物可以分为助消化类(如胃蛋白酶、胰酶等)、消炎酶类(如溶菌酶、糜蛋白酶等)、心血管疾病治疗酶类(如尿激酶、链激酶、激肽释放酶、凝血酶等)和抗肿瘤酶类(如L-门冬酰胺酶)等。

辅酶是一类与酶结合松散的有机小分子,可以将化学基团从一个酶转移到另一个酶上。现在已经广泛用于预防和治疗多种疾病。如参与体内乙酰化反应的辅酶A对糖类、脂肪和蛋白质代谢起着重要的作用,常用于白细胞减少症、原发性血小板减少性紫癜及功能性低热的辅助治疗。辅酶 Q_{10} 能够提高人体免疫力、增强抗氧化、延缓衰老,可以用于预防突发性心脏病及辅助治疗慢性肝炎。

(4) **核酸及其降解物和衍生物类** 根据化学结构及组成,核酸及其降解物和衍生物类药

物可以分为：碱基及其衍生物（如氯嘌呤、硫嘌呤、氟胞嘧啶、氟尿嘧啶等）、核苷及其衍生物（如腺苷二醛、氟苷、肌苷二醛等）、核苷酸及其衍生物（如腺苷酸、鸟苷酸、尿苷二磷酸葡萄糖、三磷酸腺苷、5'-核苷酸等）和多核苷酸。

(5) 糖类 糖类生物药物按照糖聚合度可分为单糖类、寡糖类及多糖类。单糖及其衍生物种类众多，只有1个糖单元组成，如葡萄糖、果糖、甘露糖、氨基葡萄糖、肌醇等。寡糖由2~10个单糖组成，如甘露低聚糖、乳果糖、环状糊精、水苏糖、棉籽糖等。多糖则由10个以上单糖组成，如肝素、右旋糖酐、透明质酸、硫酸软骨素、灵芝多糖等。

(6) 脂类 脂类生物药物根据化学性质可以分为不饱和脂肪酸类（如亚油酸、亚麻酸、前列腺素、花生四烯酸等）、磷脂类（如卵磷脂、脑磷脂、二磷脂酰甘油、脑酰胺磷酸胆碱等）、胆酸类（如熊去氧胆酸、鹅去氧胆酸、猪去氧胆酸、胆酸等）、胆色素类（如胆红素、胆绿素等）及固醇类（如胆固醇、麦角固醇、谷固醇等）。

3. 按照生理功能和用途分类

生物药物按照生理功能和用途可以分为四类：预防药物、治疗药物、诊断药物、其他用途药物。

(1) 预防药物 预防是控制疾病，特别是传染性疾病传播和发展的重要手段。对传染性疾病来说，预防比治疗成本更低、效果更显著。因此，公共预防一直是我国医疗卫生工作的重点。常见的生物预防药物有各种疫苗、菌苗、类毒素等。我国预防接种的疫苗分为两类。第一类疫苗为政府免费向公民提供，包括乙型肝炎疫苗、卡介苗、脊髓灰质炎减毒活疫苗、百白破混合疫苗、麻疹疫苗、乙脑疫苗等。第二类疫苗是由公民自费并且自愿受种的其他疫苗，如水痘疫苗、口服轮状病毒疫苗、肺炎疫苗、流感疫苗等。

(2) 治疗药物 治疗疾病是生物药物的主要功能。相对于其他药物，生物药物对肿瘤、慢性传染性肝炎、糖尿病、艾滋病、心脑血管疾病等慢性疾病的治疗有着效价高、用量少、副作用小等诸多优势。重组腺病毒p53抗癌注射液，是由5型腺病毒载体DNA和人p53肿瘤抑制基因重组形成的有活性的基因工程重组腺病毒颗粒，是国际上第一种在基因水平进行肿瘤治疗的重组技术药物，也是一种广谱的肿瘤基因治疗I类新药。磁性阿霉素白蛋白纳米粒具有良好的磁靶向性，在外加磁场作用下可以选择性地聚集于肿瘤组织，极大提高肿瘤组织的化疗药物水平。干扰素可以通过细胞表面受体作用使细胞产生抗病毒蛋白，抑制乙肝病毒复制，增强NK细胞、巨噬细胞和T淋巴细胞活力，增强抗病毒能力。长效胰岛素可用于中、轻度糖尿病患者，重症患者需要和胰岛素联用，可以减少每日胰岛素注射次数，控制夜间高血糖。

(3) 诊断药物 诊断疾病也是生物药物的重要功能之一，大部分的诊断试剂都是生物药物。生物诊断试剂具有速度快、灵敏度高、特异性强等优点。如各种生物酶诊断试剂、免疫诊断试剂、细菌诊断试剂、单克隆抗体诊断试剂、基因诊断试剂等。

(4) 其他用途 除了用于预防、治疗和诊断疾病，生物药物已经广泛用于医用辅料、保健品、化妆品、食品、高分子材料等领域。如超氧化物歧化酶作为强抗氧化剂已经在保健品、化妆品和食品中添加，用于抗衰老、调节人体内分泌系统，提高免疫力，产生了巨大的经济效益。

4. 按照药物的剂型分类

生物药物的剂型种类很多，常将剂型进行归类。常用的分类方法主要有：按照药品物理形态分类、按照给药途径分类、按照分散系统分类及按照作用时间分类。

(1) 按照药品物理形态分类 按照药品物理形态，生物药物剂型可以分为固体剂型、半固体剂型、液体剂型和气体剂型。