高等医药院校药学与制药工程专业规划教材

生物药物制剂学

PHARMACEUTICS OF BIOLOGICAL DRUGS

主　编　赵应征
副主编　唐　岚　张　蜀　杜丽娜　孙　进
主　审　沈永嘉

浙江大学出版社

需要全本请访问 www.ertongbook.com

高等院校药学与制药工程专业规划教材

Pharmaceutics of biological drugs

生物药物制剂学

● 主　编　赵应征

● 副主编　唐　岚　张　蜀
　　杜丽娜　孙　进

● 主　审　沈永嘉

ZHEJIANG UNIVERSITY PRESS
浙江大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

生物药物制剂学/赵应征主编. —杭州：浙江大学出版社，2011.6
ISBN 978-7-308-07900-6

Ⅰ.①生… Ⅱ.①赵… Ⅲ.①生物制品：药物—制剂学—高等学校—教材 Ⅳ.①TQ464

中国版本图书馆 CIP 数据核字（2010）第 157829 号

生物药物制剂学

赵应征 主编

丛书策划 阮海潮 樊晓燕
责任编辑 张 鸽
封面设计 联合视务
出版发行 浙江大学出版社
（杭州市天目山路 148 号 邮政编码 310007）
（网址：http://www.zjupress.com）
排 版 杭州大漠照排印刷有限公司
印 刷 富阳市育才印刷有限公司
开 本 787mm×1092mm 1/16
印 张 23
字 数 559 千
版 印 次 2011 年 6 月第 1 版 2011 年 6 月第 1 次印刷
书 号 ISBN 978-7-308-07900-6
定 价 45.00 元

版权所有 翻印必究 印装差错 负责调换
浙江大学出版社发行部邮购电话（0571）88925591

高等院校药学与制药工程专业规划教材

审稿专家委员会名单

（以姓氏拼音为序）

蔡宝昌（南京中医药大学）
樊　君（西北大学）
梁文权（浙江大学）
裴月湖（沈阳药科大学）
宋　航（四川大学）
温鸿亮（北京理工大学）
徐文方（山东大学）
杨　悦（沈阳药科大学）
姚善泾（浙江大学）
于奕峰（河北科技大学）
张　珩（武汉工程大学）
赵桂森（山东大学）
周　慧（吉林大学）
宗敏华（华南理工大学）
程　怡（广州中医药大学）
傅　强（西安交通大学）
楼宜嘉（浙江大学）
沈永嘉（华东理工大学）
孙铁民（沈阳药科大学）
吴立军（沈阳药科大学）
徐　溢（重庆大学）
姚日生（合肥工业大学）
尤启冬（中国药科大学）
虞心红（华东理工大学）
章亚东（郑州大学）
郑旭煦（重庆工商大学）
朱世斌（中国医药教育协会）

前　言

随着生命科学的快速发展，药物制剂领域发生了重大变化。目前，药物制剂学已由原来的以化学药物和中药为主，演变为化学药物制剂、中药制剂和生物药物制剂三足鼎立的局面。生物药物制剂已成为药物制剂发展的重要组成部分。《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)分为三部，包括生物制品(三部)，及中药(一部)和化学药物(二部)。国家“863”计划、国家自然科学基金、国家重大新药创制项目等也将生物药物制剂列为重点支持和发展的对象。国内外制药企业为了降低污染、增加效益，也大力投资生物药物制剂的研究和开发。

我国现有的《药剂学》和《中药药剂学》教材分别针对药学和中药学专业教学。因此为满足制药行业对人才知识结构的要求，我们根据生物制药等专业学科的特点，参考相关文献和专利方法，组织编写了《生物药物制剂学》，有针对性地系统阐述了生物药物制剂学的基础理论和技术。

本教材在编写过程中突出应用性和实用性的原则，力图内容重点突出、详略得当、图文并茂，既紧扣药物制剂学基础原理，又紧跟生物药物制剂的前沿进展，对相关实例进行分析。

全书以生物药物递送载体为基础，阐述各种给药系统，重点介绍剂型和制剂处方设计与组成、制备工艺、质量控制等知识要点，同时介绍有关的新进展。在内容的编辑和组织上，重视教材的科学性、先进性、逻辑性、启发性、实用性和教学适用性。

本教材共分八章。第 1 章概述，介绍生物药物的概念、分类和生物药物制剂学的现状及研究热点。第 2 章生物药物递送载体，分别介绍了微球与微囊、纳米粒、脂质体、环糊精包合物、微乳、树状大分子、超声造影剂、原位凝胶等生物药物常用载体的特点、制备工艺和评价方法。第 3 章至第 6 章分别阐述了生物药物的注射给药系统、口服给药系统、黏膜给药系统和经皮给药系统。第 7 章靶向给药

需要全本请访问 www.ertongbook.com

系统介绍了生物药物靶向给药系统的分类和常用靶向性修饰剂及实例等。第8章生物药物制剂的研究与开发介绍了生物药物制剂临床前的研究开发流程、新药注册申请、药物临床试验、药代动力学等的研究方法学内容。每章均含有本章重点、正文、相关思考题和参考文献。附录部分列出了常用药用辅料的结构特点和应用方向。

本教材第1章和第7章由温州医学院赵应征编写；第2.1节由温州医学院姜义娜和军事医学科学院杜丽娜编写，第2.2节由温州医学院姜义娜编写，第2.3节和第2.4节由温州医学院鲁翠涛编写，第2.5节由温州医学院姜义娜和沈阳药科大学孙进编写，第2.6节由沈阳药科大学孙进编写，第2.7节由浙江工业大学唐岚编写，第2.8节由军事医学科学院杜丽娜编写；第3章由广东药学院张蜀编写；第4章和第5章由温州医学院傅红兴编写；第6章由温州医学院杨伟编写；第8章由温州医学院赵应征和胡淑平编写。附录部分整理和全书文字校对由周志彩、徐艳艳等完成。

本书的编写、出版得到了“高等院校药学与制药工程专业规划教材”项目的资助，参与编写本教材的人员都是多年从事药剂学教学与研究，具有丰富教学经验的中青年骨干教师。教材在编写过程中得到所有参编同仁及所在院校的大力支持，在此表示衷心的感谢。特别感谢华东理工大学沈永嘉教授在百忙之中抽出时间审校全书，并提出了许多宝贵的修改建议。对书中引用资料的其他药学工作者，在此也表示衷心的感谢。

本教材适合药学、制药工程、生物制药、生命科学、生物技术等专业的本科教学使用，也可作为医药相关专业的参考用书。由于编写时间仓促，又限于编者水平，书中难免有不当甚至错误之处，殷切希望广大师生在使用过程中提出宝贵意见，以便进一步修改。

编　者

2011年4月

序

我国制药产业的不断发展、新药的不断发现和临床治疗方法的巨大进步，促使医药工业发生了非常大的变化，对既具有制药知识，又具有其他相关知识的复合型人才的需求也日益旺盛，其中，较为突出的是对新型制药工程师的需求。

考虑到行业对新型制药工程师的强烈需求，教育部于1998年在本科专业目录上新增了“制药工程专业”。为规范国内制药工程专业教学，教育部委托教育部高等学校制药工程专业教学指导分委员会正在制订具有专业指导意义的制药工程专业规范，已经召开过多次研讨会，征求各方面的意见，以求客观把握制药工程专业的知识要点。

制药工程专业是一个化学、药学（中药学）和工程学交叉的工科专业，涵盖了化学制药、生物制药和现代中药制药等多个应用领域，以培养从事药品制造，新工艺、新设备、新品种的开发、放大和设计的人才为目标。这类人才必须掌握最新技术和交叉学科知识、具备制药过程和产品双向定位的知识及能力，同时了解密集的工业信息并熟悉全球和本国政策法规。

高等院校药学与制药工程专业发展很快，目前已经超过200所高等学校设置了制药工程专业，包括综合性大学、医药类院校、理工类院校、师范院校、农科院校等。专业建设是一个长期而艰巨的任务，尤其在强调培养复合型人才的情况下，既要符合专业规范要求，还必须体现各自的特色，其中教材建设是一项主要任务。由于制药工程专业还比较年轻，教材建设显得尤为重要，虽然经过近10年的努力已经出版了一些比较好的教材，但是与一些办学历史比较长的专业相比，无论在数量、质量，还是在系统性上都有比较大的差距。因此，编写一套既能紧扣专业知识要点、又能充分显示特色的教材，将会极大地丰富制药工程专业的教材库。

很欣慰，浙江大学出版社已经在做这方面的尝试。通过多次研讨，浙江大学出版社与国内多所理工类院校制药工程专业负责人及一线教师达成共识，编写了

一套适合于理工类院校药学与制药工程专业学生的就业目标和培养模式的系列教材，以知识性、应用性、实践性为切入点，重在培养学生的创新能力和实践能力。目前，这套由全国二十几所高校的一线教师共同研究和编写的、名为“高等院校药学与制药工程专业规划教材”正式出版，非常令人鼓舞。这套教材体现了以下几个特点：

1. 依照高等学校制药工程专业教学指导分委员会制订的《高等学校制药工程专业指导性专业规范》(征求意见稿)的要求，系列教材品种主要以该规范下的专业培养体系的核心课程为基本构成。

2. 突出基础理论、基本知识、基本技能的介绍，融科学性、先进性、启发性和应用性于一体，深入浅出、循序渐进，与相关实例有机结合，便于学生理解、掌握和应用，有助于学生打下坚实的制药工程基础知识。

3. 注重学科新理论、新技术、新产品、新动态、新知识的介绍，注意反映学科发展和教学改革成果，有利于培养学生的创新思维和实践能力、有利于培养学生的工程开发能力和综合能力。

相信这套精心策划、认真组织编写和出版的系列教材会得到从事制药工程专业教学的广大教师的认可，对于推动制药工程专业的教学发展和教材建设起到积极的作用。同时这套教材也有助于学生对新药开发、药物制造、药品管理、药物营销等知识的了解，对培养具有不断创新、勇于探索的精神，具有适应市场激励竞争的能力，能够接轨国际市场、适应社会发展需要的复合型制药工程人才做出应有的贡献。

姚善泾

浙江大学教授

教育部高等学校制药工程专业教学指导分委员会副主任

目　录

第 1 章　概　述 …… 1

1.1　生物药物的概念和分类 …… 1

1.1.1　生物药物的概念 …… 1

1.1.2　生物药物的分类 …… 2

【知识拓展内容】 …… 3

1. 蛋白质和多肽类生物药物 …… 3

2. 核酸类药物 …… 8

3. 多糖类药物 …… 10

1.2　生物药物制剂学概述 …… 11

1.2.1　生物药物制剂概述 …… 11

1.2.2　生物药物体内过程及剂型设计 …… 13

【知识拓展内容】 …… 15

1. 注射给药系统 …… 15

2. 口服给药系统 …… 16

3. 黏膜给药系统 …… 17

4. 经皮给药系统 …… 19

5. 微粒载体和靶向给药系统 …… 21

思考题 …… 21

第 2 章　生物药物递送载体 …… 23

2.1　微球与微囊 …… 24

2.1.1　概述 …… 24

2.1.2　处方设计 …… 27

2.1.3　制备方法与工艺 …… 31

【知识拓展内容】 …… 39

制备工艺对生物药物结构及活性的影响 … 39

2.1.4　生物可降解聚合物微球与微囊的释药机制 …… 42

2.1.5　质量控制指标及评价方法 …… 46

2.2　纳米粒 …… 50

2.2.1　概述 …… 50

2.2.2　制备方法以及表面修饰 …… 53

2.2.3　关键工艺技术 …… 55

2.2.4　纳米粒的质量评价 …… 56

2.2.5　纳米粒的给药途径 …… 58

2.2.6　纳米粒给药载体的应用 …… 59

2.2.7　实例 …… 61

【知识拓展内容】 …… 62

纳米粒展望 …… 62

2.3　脂质体 …… 64

2.3.1　概述 …… 64

2.3.2　脂质体的作用机制 …… 69

2.3.3　脂质体的给药途径 …… 70

2.3.4　脂质体的制备技术 …… 71

2.3.5　脂质体的主动载药技术和分离技术 …… 75

2.3.6　脂质体的稳定性和灭菌 …… 77

2.3.7　脂质体的质量评价 …… 79

2.3.8　作为生物药物载体的特点和应用 …… 80

2.4　环糊精包合物 …… 82

2.4.1　概述 …… 82

2.4.2　环糊精包合物的材料 …… 83

2.4.3　包合物形成原理和药物释放 …… 86

2.4.4　包合物的制备工艺 …… 87

2.4.5　包合物的质量评价 …… 88

2.4.6　在生物药物注射和鼻腔给药中的应用 …… 89

2.4.7　实例 …… 90

2.5　微乳、亚微乳与自动化药物传递系统 …… 91

2.5.1　概述 …… 91

2.5.2　微乳的组成 …… 95

需要全本请访问 www.ertongbook.com

2.5.3 微乳形成机制 …… 96
2.5.4 微乳、亚微乳的制备 …… 97
【知识拓展内容】…… 102
微乳体系的类型介绍 …… 102
2.5.5 微乳、亚微乳、自乳化给药系统质量评价 …… 103
2.5.6 实例 …… 106
2.6 树状大分子 …… 108
2.6.1 概述 …… 108
2.6.2 树状大分子的分类和作为药物载体的特点 …… 112
2.6.3 树状大分子的载药方式 …… 113
2.6.4 树状大分子作为药物载体的发展前景 …… 114
2.7 超声造影剂 …… 115
2.7.1 概述 …… 115
2.7.2 超声造影剂的制备方法 …… 118
2.7.3 载药方法和应用方式 …… 120
2.8 原位凝胶 …… 121
2.8.1 概述 …… 121
2.8.2 原位凝胶材料 …… 122
2.8.3 原位凝胶原理 …… 125
2.8.4 原位凝胶制备工艺 …… 127
2.8.5 质量评价方法 …… 127
2.8.6 实例 …… 129
思考题 …… 131

第 3 章 注射给药系统 …… 135

3.1 概述 …… 135
3.1.1 注射剂的定义 …… 135
3.1.2 注射剂的特点 …… 136
3.1.3 注射剂的分类 …… 136
3.1.4 注射剂的一般质量要求 …… 136
3.2 注射剂的处方组成与制备 …… 137
3.2.1 注射剂的处方组成 …… 137
3.2.2 注射剂的制备 …… 141
3.2.3 热原 …… 145
3.2.4 注射剂的质量检查 …… 147
3.2.5 实例 …… 148
3.3 注射用冷冻干燥生物药物制剂 …… 148
3.3.1 冷冻干燥技术 …… 149
3.3.2 实例 …… 157
3.4 注射用喷雾干燥生物药物制剂 …… 158
3.4.1 工艺及设备 …… 158
3.4.2 实例 …… 159
3.5 灭菌、无菌技术与空气净化技术 …… 159
3.5.1 概述 …… 159
3.5.2 灭菌与无菌技术 …… 160
3.5.3 灭菌参数 …… 162
3.5.4 空气净化技术 …… 164
3.6 生物药物注射给药系统的新进展 …… 166
3.6.1 新型给药系统 …… 166
3.6.2 新型干燥方法 …… 166
3.6.3 无针注射装置 …… 166
思考题 …… 167

第 4 章 口服给药系统 …… 169

4.1 概述 …… 169
4.2 液体制剂 …… 171
4.2.1 概述 …… 171
4.2.2 液体制剂的溶剂和附加剂 …… 172
4.2.3 低分子溶液剂 …… 176
4.2.4 高分子溶液剂 …… 178
4.2.5 溶胶剂 …… 178
4.2.6 混悬剂 …… 179
4.2.7 乳剂 …… 181
4.2.8 实例 …… 187
4.3 颗粒剂 …… 188
4.3.1 概述 …… 188
4.3.2 颗粒剂的制备 …… 188
4.3.3 颗粒剂的质量检查 …… 189
4.3.4 实例 …… 189

4.4　片剂 …… 190
4.4.1　概述 …… 190
4.4.2　普通片剂的常用辅料 …… 192
4.4.3　新型片剂的种类及常用辅料 …… 195
4.4.4　片剂的制备 …… 197
4.4.5　湿法制粒技术 …… 199
4.4.6　压片 …… 206
4.4.7　片剂的质量检查 …… 210
4.5　微丸剂 …… 211
4.5.1　概述 …… 211
4.5.2　微丸的制备 …… 212
4.6　口服微粒给药系统 …… 215
4.6.1　概述 …… 215
4.6.2　口服微粒给药系统的制备 …… 217
【知识拓展内容】 …… 219
4.6.3　实例 …… 219
4.7　结肠定位释药系统 …… 223
4.7.1　概述 …… 223
4.7.2　结肠靶向释药系统的类型 …… 224
4.7.3　载体材料 …… 225
4.7.4　质量评价 …… 225
4.7.5　结肠定位释药系统的研究面临的问题及发展趋势 …… 227
思考题 …… 228

第 5 章　黏膜给药系统 …… 230

5.1　概述 …… 230
5.2　口腔黏膜给药 …… 231
5.2.1　概述 …… 231
5.2.2　口腔黏膜给药系统的分类 …… 232
5.2.3　实例 …… 233
5.3　鼻腔黏膜给药 …… 234
5.3.1　概述 …… 234
5.3.2　鼻腔黏膜给药的分类 …… 235
5.3.3　实例 …… 238
5.4　肺部给药 …… 238
5.4.1　概述 …… 238
5.4.2　肺部给药系统的分类 …… 239
5.4.3　肺部给药新载体 …… 241
5.4.4　实例 …… 241
5.5　眼部黏膜给药 …… 242
5.5.1　概述 …… 242
5.5.2　眼部黏膜给药系统的分类 …… 243
5.5.3　实例 …… 244
5.6　直肠黏膜给药 …… 245
5.6.1　概述 …… 245
5.6.2　直肠黏膜给药常用剂型 …… 245
5.6.3　实例 …… 247
5.7　阴道黏膜给药 …… 247
5.7.1　概述 …… 247
5.7.2　阴道黏膜给药的分类 …… 248
5.7.3　实例 …… 248
思考题 …… 249

第 6 章　经皮给药系统 …… 250

6.1　概述 …… 250
6.1.1　经皮给药系统的特点 …… 250
6.1.2　经皮给药系统的分类 …… 251
6.1.3　发展现状 …… 253
6.2　载体材料 …… 254
6.2.1　骨架材料 …… 254
6.2.2　膜材料 …… 254
6.2.3　压敏胶 …… 256
6.2.4　背衬材料和防黏材料 …… 258
6.3　皮肤的基本生理结构与药物经皮转运 …… 258
6.3.1　皮肤的基本生理结构 …… 259
6.3.2　药物经皮转运 …… 259
6.4　经皮吸收的影响因素 …… 260
6.4.1　影响经皮吸收的因素 …… 260
6.4.2　促渗方法 …… 262
6.5　经皮吸收制剂的制备 …… 272
6.5.1　经皮吸收制剂的处方设计 …… 272
6.5.2　选药原则 …… 272
6.5.3　给药剂量 …… 273
6.5.4　药物透皮速率 …… 273

6.5.5 体外测定方法 …… 274
6.5.6 体内测定方法 …… 277
6.6 质量评价 …… 278
6.6.1 释放度的测定 …… 278
6.6.2 其他质量评价指标 …… 279
6.6.3 生物利用度的测定 …… 280
6.7 实例 …… 281
6.7.1 雌二醇经皮给药系统 …… 281
6.7.2 睾酮经皮给药系统 …… 282
思考题 …… 283

第7章 靶向给药系统 …… 284

7.1 概述 …… 284
7.1.1 概念 …… 284
7.1.2 靶向给药系统的特点 …… 285
7.1.3 理想靶向给药系统的要求 …… 285
7.2 靶向给药系统的分类和靶向性评价 …… 285
7.2.1 传统分类 …… 285
7.2.2 详细分类 …… 286
7.2.3 靶向性评价 …… 288
7.3 常用的靶向修饰剂 …… 288
7.3.1 叶酸 …… 288
7.3.2 半乳糖 …… 289
7.3.3 穿膜肽 …… 289
7.3.4 转铁蛋白-转铁蛋白受体系统 …… 291
7.3.5 Arg-Gly-Asp肽 …… 291
7.3.6 凝集素 …… 291
7.3.7 生物素-亲和素系统 …… 292
7.4 靶向给药系统的载体 …… 292
7.4.1 靶向脂质体 …… 292
7.4.2 靶向微粒 …… 296
7.4.3 纳米粒 …… 298
7.4.4 超声造影剂 …… 300
7.4.5 靶向乳剂 …… 303
7.4.6 树状大分子 …… 303
7.4.7 分子载体系统 …… 303
7.5 实例 …… 304
7.5.1 叶酸和聚乙二醇修饰的淀粉纳米粒 …… 304
7.5.2 生物素化修饰的5-氟尿嘧啶壳聚糖微球 …… 307
7.5.3 转铁蛋白修饰的卡莫司汀聚乳酸纳米粒 …… 309
思考题 …… 310

第8章 生物药物制剂的研究与开发 … 313

8.1 临床前的研究开发 …… 313
8.1.1 研发项目立项 …… 313
8.1.2 临床前研发流程 …… 315
8.2 新药注册申请 …… 321
8.2.1 注册申请人的要求和注册申请范围 …… 321
8.2.2 注册申请的分类 …… 321
8.2.3 新药申报与审批 …… 322
8.2.4 已有国家标准的药品注册申请 …… 326
8.2.5 药品标准 …… 327
8.2.6 现场核查 …… 327
8.3 生物药物制剂的临床试验 …… 328
8.3.1 生物药物制剂临床试验原则 … 328
8.3.2 分期临床试验的目的 …… 329
8.3.3 分期临床试验研究的内容 …… 329
8.4 生物药物制剂的药代动力学研究 …… 330
8.4.1 药代动力学研究的特殊性 …… 330
8.4.2 药物分析方法的建立和试验设计要求 …… 331
8.4.3 药代动力学研究的方法学 …… 333
思考题 …… 336

附录 常用的药物辅料 …… 337

第 1 章

概　　述

本章要点

1. 生物药物的概念；
2. 生物药物按照化学本质与特性的分类；
3. 提高蛋白质或多肽类生物药物稳定性的方法；
4. 生物药物制剂的特点；
5. 蛋白质或多肽类生物药物不稳定的原因；
6. 生物药物主要给药系统的分类和特点。

1.1　生物药物的概念和分类

1.1.1　生物药物的概念

生物药物(biological drug)是以现代生命科学为基础,结合生物学、医学、生物化学等的先进工程技术手段,从生物体(包括陆地和海洋的动物、植物和微生物)或其组织、细胞、体液中制取得到的可以用于疾病的预防、治疗和诊断的药物总称。广义的生物药物包括从动物、植物、微生物等生物体中制取的各种天然生物活性物质及人工合成或半合成的天然物质类似物。狭义的生物药物只包括生物技术药物(biotechnology drug)、生化药物(biochemical drug)和生物制品(biological product)。

生物技术,或称生物工程,是应用生物体(包括微生物、动物细胞和植物细胞)或其组成部分(细胞器和酶),在适宜条件下生产有价值产物的技术。现代生物工程主要包括基因工程、细胞工程、酶工程、发酵工程(微生物工程)及生化工程。利用生物技术研制的药物称为生物技术药物,也称生物工程药物。

生物制品是指以微生物、寄生虫、动物毒素、生物组织为起始材料，采用生物学工艺或分离纯化技术制备，并以生物学技术和分析技术控制中间产物和成品质量而制成的生物活性制剂。

生化药物一般是指从动物、植物及微生物中提取的，亦指可用生物-化学半合成或现代生物技术制成的生命基本物质（如氨基酸、多肽、蛋白质、酶、辅酶、多糖、核苷酸和生物胺等）及其衍生物、降解物和大分子的结构修饰物等。

1.1.2 生物药物的分类

生物药物有三种分类方法：① 按药物的来源和制造方法分类；② 按药物的化学本质与特性分类；③ 按药物的生理功能和用途分类。

1. 按药物的来源和制造方法分类

（1）人体组织来源

人体组织来源类药物疗效好，基本无副作用，但来源有限。例如，从死者的垂体中可提取生长激素（somatotropin，growth hormone，GH），从妊娠妇女与绝经妇女尿液中可分离制备绒毛膜促性腺激素。此类来源的药物有人血液制品、人胎盘制品和人尿制品等。

（2）动物组织来源

许多生物药物来源于动物脏器。近年来植物和微生物来源的生物药物逐年增加，但动物来源的生物药物仍占较大比重。动物来源的生物药物原料丰富，价格低廉，可以批量生产。但由于种属差异，此类药物需要进行严格的药理、毒理等有效性和安全性试验。

（3）植物组织来源

植物组织中具有药物功能的物质种类繁多，结构复杂，既包括小分子天然有机化合物，又包括多种生物大分子活性物质。本书主要指来源于植物组织的生物大分子，包括蛋白质、多糖、核酸及脂类等，如大豆胰蛋白酶抑制剂、大豆凝集素、蓖麻毒蛋白等。

（4）微生物来源

微生物发酵法是生物药物的一条重要生产途径。利用微生物发酵法生产的生物药物种类繁多，如抗生素、氨基酸、维生素和酶等。土壤中的微生物是生物活性分子（尤其抗生素）的重要来源。

（5）海洋生物来源

海洋生物来源类药物主要集中在海洋微生物中，如微藻、细菌、真菌等。海洋微生物具有生物多样性、生长环境特殊性和结构特异性等特点，因此有利于通过海洋微生物寻找新的先导化合物，发现新的药物。

（6）现代生物技术产品

现代生物技术产品是指来源于细菌、酵母、昆虫、植物、哺乳动物等各种表达系统，通过细胞培养、重组 DNA 技术或转基因技术制备而成的药物。现代生物技术产品主要包括多肽类、蛋白质类和核酸类等。自 1982 年 Lilly 公司将世界上第一个基因工程药物——重组人胰岛素投入市场以来，已有 100 多种生物技术药物上市。生物技术医药产业正在蓬勃发展，利用现代生物技术生产生物药物将是今后生物药物生产的主要途径。

（7）化学合成或半合成产品

应用化学合成或半合成的方法已能生产如氨基酸、多肽、核酸降解物及其衍生物等小分子

生物药物，并且通过结构改造能够使药物达到高效、长效和专一的效果，对这类药物进一步化学修饰后可以提高药物稳定性和降低毒性等。

生物药物虽然可根据药物的来源和制造方法进行分类，但是许多实际应用的生物药物是由几种来源和制造方法相结合而产生的。

2. 按药物的化学本质与特性分类

按药物的化学本质与特性来分类有利于比较药物结构与功能的关系，便于阐述药物制剂的分离、制备和检验方法。

按此分类的生物药物主要有：① 氨基酸及其衍生物类，如可用于防治肝炎、肝坏死和脂肪肝的蛋氨酸，可用于防治肝昏迷、神经衰弱和癫痫的谷氨酸；② 多肽和蛋白质类；③ 酶与辅酶类，酶类药物按功能又可分为消化酶（如胃蛋白酶、胰酶、麦芽淀粉酶）、消炎酶（如溶菌酶、胰蛋白酶）和心血管疾病治疗酶（如激肽释放酶可扩张血管降血压）等，辅酶类药物在酶促反应中具有传递氢、电子和基团的作用，现已广泛应用于肝病和冠心病的治疗；④ 核酸及其降解物和衍生物类；⑤ 多糖类；⑥ 脂类，包括不饱和脂肪酸、磷脂、前列腺素以及胆酸类等；⑦ 生物制品类。

目前已上市的生物药物主要是蛋白质和多肽类药物、核酸药物、多糖药物，其中蛋白质和多肽类药物占大多数。

【知识拓展内容】

1. 蛋白质和多肽类生物药物

（1）细胞因子类

细胞因子（cytokine）是由细胞分泌的具有生物活性的蛋白质和小分子多肽的统称。在很多情况下，多种免疫细胞间的相互作用是通过细胞因子介导的。从不同的角度阐述细胞因子有多种名称。如由单核-吞噬细胞产生的细胞因子称为单核因子（monokine）；由淋巴细胞产生的细胞因子称为淋巴因子（lymphokine）；可刺激骨髓干细胞分化成熟的细胞因子称为集落刺激因子（colony-stimulating factor，CSF）。在天然免疫应答及获得性免疫应答过程中，细胞因子表现出重要的功能。目前，重组细胞因子已开始应用细胞因子调节机体的免疫应答以治疗某些疾病，从而成为生物应答调节剂（biological response modifier，BRM）中一类重要的治疗制剂。在国外，EPO、IFN、G-CSF、GM-CSF、IL-2 及 IL-11 等细胞因子的基因工程产品已获准生产并用于疾病的治疗。细胞因子的种类繁多，生物学作用各异，可分为白细胞介素、干扰素、肿瘤坏死因子、集落刺激因子、生长因子和趋化性细胞因子等六类。

◆ 白细胞介素（interleukin，IL）最初是指由白细胞产生并在白细胞间发挥作用的细胞因子。虽然后来发现白细胞介素可由其他细胞产生，也可参与其他细胞（如造血干细胞、血管内皮细胞、纤维母细胞、神经细胞、成骨细胞和破骨细胞等）的相互作用，但这一名称仍被广泛使用。目前已报道的白细胞介素已有 18 种（IL-1～IL-18）。美国食品药品监督管理局（FDA）已批准上市的白细胞介素有 IL-2 和 IL-11，分别用于治疗肾细胞癌和化疗导致的血小板减少症。

◆ 干扰素(interferon,IFN)是最先被发现的细胞因子,因其具有干扰病毒感染和复制的能力而得名。其根据来源和理化性质,可分为α、β和γ三种类型。IFN-α/β主要由白细胞、成纤维细胞和病毒感染的组织细胞产生,也称为Ⅰ型干扰素。IFN-γ主要由活化T细胞和NK细胞产生,也称为Ⅱ型干扰素。目前经FDA批准的干扰素有:① 重组α-2b干扰素,可以用于治疗Hairy细胞白血病、生殖器疣、Kaposi's肉瘤等;② 重组α-γ3干扰素,可以用于治疗生殖器疣;③ 重组γ-1b干扰素,可以用于治疗慢性肉芽瘤疾病;④ 重组β-1b干扰素,可以用于治疗多发性硬化症。

◆ 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF)是Garwell等在1975年发现的一种能使肿瘤发生出血坏死的物质。肿瘤坏死因子分为TNF-α和TNF-β两种,前者主要由活化的单核-巨噬细胞产生,抗原刺激的T细胞、活化的NK细胞和肥大细胞也分泌TNF-α。TNF-β主要由活化的T细胞产生,又称淋巴毒素(lymphotoxin,LT)。具有生物学活性的TNF-α/β为同源三聚体分子。TNF不仅对肿瘤细胞具有细胞毒性和生长抑制作用,而且能诱导产生IL-1、IL-6、IL-3、IL-8、IFN-R,促进IL-2Ra链的表达,介导内毒素休克和炎症反应。同时,它还能促进MHCⅠ和MHCⅡ类抗原表达。另外,TNF还诱导NF-κβ、c-fos、c-jun等的表达,抑制脂蛋白酶的活性,发挥启动破骨及抑制成骨的作用。TNF与许多临床疾病的发生和转归有关,同时其多效性也包括激活单核细胞(PMNs)、促进成纤维细胞生长等。

◆ 集落刺激因子(colony-stimulating factor,CSF)是在造血细胞的体外研究中发现的一类能刺激不同的造血干细胞在半固体培养基中形成细胞集落的因子。集落刺激因子能够刺激多种造血干细胞和不同发育分化阶段的造血干细胞进行增殖分化。其根据作用范围又分为:粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和多集落刺激因子(multi-CSF)。此外,红细胞生成素(erythropoietin,EPO)、干细胞生长因子(stem cell factor,SCF)和血小板生成素(thrombopoietin,TPO)也是重要的造血刺激因子。美国FDA已批准不同重组形式的G-CSF用于增强经抗癌药物治疗的患者的免疫功能,GM-CSF用于治疗骨髓移植时所引起的中性粒细胞、白细胞减少症。

◆ 生长因子(growth factor,GF)是一些对机体不同细胞具有促生长作用的细胞因子,包括胰岛素样生长因子(IGF)、转化生长因子-β(TGF-β)、表皮细胞生长因子(EGF)、血管内皮细胞生长因子(VEGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)、神经生长因子(NGF)、血小板源的生长因子(PDGF)等。其中EGF和FGF已获批准上市,一般用于治疗烧伤。

◆ 趋化性细胞因子(chemokine)是一个蛋白质家族,此家族由十余种在结构上有较大同源性、相对分子质量多为8~10kD的蛋白组成。这些蛋白在氨基端多含有一个或两个半胱氨酸。根据半胱氨酸的排列方式,又可将趋化性细胞因子分为各亚家族。两个半胱氨酸按Cys-X-Cys(半胱氨酸-任一氨基酸-半胱氨酸)方式排列的趋化性细胞因子属α亚家族,也称CXC趋化性细胞因子;以Cys-Cys方式排列的趋化性细胞因子属β亚家族,也称CC趋化性细胞因子。近年来,又发现了氨基端只有一个半胱氨酸(Cys)的趋化性细胞因子,这种趋化性细胞因子被命名为γ亚家族趋化

性细胞因子,也称C趋化性细胞因子。趋化性细胞因子主要由白细胞与造血微环境中的基质细胞分泌,可结合在内皮细胞的表面,对中性粒细胞、单核细胞、淋巴细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞具有趋化和激活活性。IL-8是α亚家族的代表,对中性粒细胞有趋化作用。单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1,MCP-1)是β亚家族的代表,可趋化单核细胞。淋巴细胞趋化蛋白(lymphotactin)是γ亚家族的代表,对淋巴细胞有趋化作用。

(2)激素类

激素是由内分泌腺或特异细胞产生的含量极少的一类生物分子,经血液循环到靶组织,作为一种化学信使或信号分子引发专一的生理效应。激素根据化学结构可以分为三类,即多肽蛋白质激素、类固醇激素和氨基酸类激素。重组激素类药物指的是多肽蛋白质类激素。如重组人胰岛素(recombinant human insulin)为蛋白质类激素,是FDA批准上市的第一个基因重组药物,用于治疗糖尿病。重组人生长激素(γhGH)于1985年上市,用于治疗侏儒症。此外还有多肽类激素药物,如重组人甲状旁腺激素、重组促胰岛素分泌素、降钙素、生长抑素、胸腺素、缩宫素和加压素等。

(3)凝血因子类与血液代用品

血液是人体的重要组成部分,在机体代谢中起着至关重要的作用,大量失血将造成严重代谢障碍,甚至危及生命。

目前,基因工程凝血因子类药物在国际上已经注册了三个品种:重组人凝血因子Ⅷ(recombinant human coagulation factor Ⅷ,rFⅧ)、重组人凝血因子Ⅸ(recombinant human coagulation factor Ⅸ,rFⅨ)和重组激活的人凝血因子Ⅶ(activated recombinant human coagulation factor Ⅶ,rFⅦa)。1984年,由美国基因技术公司和遗传研究所成功克隆出的FⅧ基因,推动了FⅧ结构及其体外表达的研究。现在人们已经成功地应用人凝血因子Ⅷ基因转染哺乳动物细胞-幼仓鼠肾(BHK)和中国仓鼠卵巢(CHO)细胞系,实现rFⅧ的大规模生产,其在临床上用于治疗甲型血友病。rFⅨ已经美国FDA批准上市。rFⅦa也在丹麦得到政府的批准,获得生产许可证。

人血液代用品(human blood substitute)是指具有携氧扩容功能的人工溶液,必须具备来源充足、无毒性、无免疫原性的特点,并具有良好的流变学性质、较长的循环滞留时间和正常的生理代谢途径等特点。人血液代用品主要有血红蛋白类和红细胞类。早期注重研究一些具有传递氧功能的高分子化合物,如全氟碳化合物(PFC),但PFC具有毒副作用;而以血红蛋白为基质的血液替代品比氟碳化合物更符合人体需要。但是,血红蛋白类替代品是以血红蛋白为基质的携氧剂(HBOC),血红蛋白在体内保留时间短、易迅速凝集而导致肾毒副作用,以及氧亲和力过高和纯化过程中残留红细胞碎片等因素阻碍了其在临床上的使用。为克服血红蛋白在体内半衰期短、具有免疫原性等缺点,人们相继采用化学修饰、交联、聚合和脂质体包裹以及基因重组技术对血红蛋白进行改造,如脂质体包裹血红蛋白(liposome encapsulated hemoglobin,LEH)、微囊化血红蛋白(hemoglobin,Hb)、无细胞基质血红蛋白溶液(化学修饰血红蛋白、基因重组血红蛋白、化学合成血红蛋白和转基因动物人血红蛋

需要全本请访问 www.ertongbook.com