



现代生物技术制药丛书

生物技术药物制剂 —— 基础与应用

梅兴国 主编



化学工业出版社
现代生物技术与医药科技出版中心

现代生物技术制药丛书

生物技术药物制剂 ——基础与应用

Pharmaceutics of Biotechnologic Drug: Foundation and Application

梅兴国 主编



化学工业出版社
现代生物技术与医药科技出版中心

· 北 京 ·

(京)新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

生物技术药物制剂——基础与应用/梅兴国主编. —北京: 化学工业出版社, 2004. 8

(现代生物技术制药丛书)

ISBN 7-5025-5996-5

I. 生… II. 梅… III. 生物制品: 药物-制造 IV. TQ464

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2004) 第 073621 号

现代生物技术制药丛书

生物技术药物制剂

——基础与应用

Pharmaceutics of Biotechnologic Drug: Foundation and Application

梅兴国 主编

责任编辑: 杨燕玲 余晓捷

文字编辑: 孔 明

责任校对: 洪雅姝

封面设计: 潘 峰

*

化 学 工 业 出 版 社 出版发行
现代生物技术与医药科技出版中心

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

发行电话: (010) 64982530

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销

北京云浩印刷有限责任公司印刷

三河市前程装订厂装订

开本 787mm×1092mm 1/16 印张 34½ 字数 845 千字

2004 年 10 月第 1 版 2004 年 10 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-5996-5/Q·110

定 价: 78.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

现代生物技术制药丛书

1 抗体工程药物

甄永苏 邵荣光 主编

ISBN 7-5025-4021-0

2003.5 重印, 374 页

2 疫苗技术基础与应用

董德祥 主编

ISBN 7-5025-4106-3

李琦涵 褚嘉祐 孙茂盛 曹逸云 副主编

2003.7 重印, 290 页

3 海洋生物制药

许实波 主编

ISBN 7-5025-4104-7

2003.7 重印, 386 页

4 基因工程药物

李元 主编 陈松森 王渭池 副主编

ISBN 7-5025-3970-0

2003.7 重印, 298 页

5 微生物制药

吴建波 主编 张致平 副主编

ISBN 7-5025-4105-5

2003.4 重印, 278 页

6 动物细胞与转基因动物制药

劳为德 主编

ISBN 7-5025-4103-9

2004.1 重印, 210 页

7 生物制药设备和分离纯化技术

李津 俞咏霆 董德祥 主编

ISBN 7-5025-4128-4

2004.2 重印, 436 页

8 生物制品生产规范与质量控制

周国安 唐巧英 主编

ISBN 7-5025-5204-9

2004.4, 262 页

9 酶工程制药

李荣秀 李平作 主编

ISBN 7-5025-5305-3

2004.5, 188 页

10 生物技术药物药代动力学

汤仲明 主编 刘秀文 宋海峰 副主编

ISBN 7-5025-5412-2

2004.6, 352 页

《现代生物技术制药丛书》编委会

编委会主任 甄永苏

编委会副主任 赵贵英 张树庸 刘海林 肖梓仁 吴剑波

委 员 (以姓氏汉语拼音为序)

程克棣 中国医学科学院药物研究所 研究员
董德祥 中国医学科学院医学生物学研究所 研究员
劳为德 中国科学院遗传与发育研究所 研究员
李 津 北京天坛生物制品股份有限公司 副研究员
李校堃 暨南大学医药生物技术研究开发中心 教授
李琦涵 中国医学科学院医学生物学研究所 研究员
李荣秀 上海交通大学生命科学技术学院 研究员
李 元 中国医学科学院医药生物技术研究所 研究员
刘海林 中国医药生物技术协会 副理事长兼秘书长 研究员
梅兴国 军事医学科学院毒物药物研究所 教授
汤仲明 军事医学科学院放射医学研究所 研究员
吴 飙 华美生物工程公司 副总经理
吴剑波 中国医学科学院医药生物技术研究所 研究员
吴朝晖 中国医药生物技术协会 副秘书长
肖梓仁 中国医药生物技术协会 副理事长 研究员
许实波 中山大学药学院 教授
叶和春 中国科学院植物研究所 研究员
张树庸 中国生物工程学会 秘书长 研究员
赵贵英 中国医学科学院医药生物技术研究所 研究员
甄永苏 中国医学科学院医药生物技术研究所 中国工程院院士
研究员
周国安 中国药品生物制品检定所 研究员

本册主编与编写人员

主 编 梅兴国

编写人员 梅兴国 高春生 杜丽娜 赵应征 王玉丽 龚 伟 艾 国 邱海霞
李志平 曾瑞红 王辰允 李 迎 王晓燕 刘 燕 王襄平

军事医学科学院毒物药物研究所

前 言

随着生命科学、材料学及信息学的迅猛发展,各学科之间互相渗透,互相促进,大大推动了现代药剂学的发展与进步。药物制剂的新技术、新工艺、新辅料、新设备不断涌现,制剂基础研究不断深入,剂型与制剂设计理论不断完善,生产工艺技术不断创新,使得现代药剂学已成为一门以物理化学、分析化学、高分子材料学、生物药剂学、药物动力学以及生物医学等学科理论为基础,综合运用现代生物医学技术、物理化工技术和精密制造加工技术,系统研究药物剂型与制剂设计理论、生产工艺与质量标准以及体内外质量评价方法,从而获得各种疗效高、毒性低、使用方便,并能适应和满足各种临床治疗需求(如定时、定位、可控释药)的药物制剂的应用学科。

与此同时,现代生物技术药物的研究和开发正向多样化方向发展,目前研究与开发中的生物技术药物包括基因工程药物、蛋白质工程药物、寡核苷酸药物、核酶与裸 DNA 基因药物、治疗性人源化抗体与导向药物、预防与治疗性疫苗、长效与新剂型重组蛋白质与多肽药物等。这些药物已广泛用于癌症、糖尿病、心血管系统病、病毒及其他微生物感染性疾病、多发性硬化症、贫血、发育不良、心力衰竭、血友病、囊性纤维变性及其他一些罕见遗传疾病的治疗或预防。可以预期,随着人类基因组计划和药物基因组学研究的推进,一些如乳腺癌、结肠癌、高血压、糖尿病等疾病涉及遗传倾向的基因定位将得到进一步确证,这终将为这些疾病的精确诊断及其生物技术药物的开发奠定基础,更多的生物技术药物将会面世。

然而,由于生物技术药物往往与化学药物在理化性质、生物学性质和工艺学性质等方面有很大差异,如蛋白质药物和多肽类药物在常温下稳定性差,在体内易降解,半衰期很短,在临床上应用的剂型主要为注射剂,给药途径单一,通常必须频繁给药。单一的给药途径和频繁给药不仅给患者造成诸多不便,而且远远不能满足日益增长的生物技术药物的临床应用需求。因此,研究开发生物技术药物给药新技术与新剂型并制备成高质量的制剂既是现代药剂学面临的重大而艰巨的任务,也是现代药剂学研究的一个热点领域,其中蕴藏着许多发展机遇和巨大的商业价值,并将随着如火如荼的生物技术医药产业和日新月异的药剂学科的发展而不断取得丰硕成果。

目前国际上生物技术药物新给药途径、新递送载体的研究发展得很迅速,国内在这一领域的研究与开发也非常活跃,但迄今国内尚没有一本系统介绍生物技术药物制剂的专业参考书。本研究室长期从事生物技术药物制剂新技术和新剂型的研究工作,收集近几年国内外发表的有关生物技术药物新剂型、给药新技术方面的研究资料,跟踪国内外最新研究进展,同时结合本实验室在生物技术药物制剂研究工作中一些经验,我主持编写了《生物技术药物制剂——基础与应用》一书,旨在为同行提供一些借鉴。并希望能为医药产业领域、药学科院所及医药卫生部门从事研究、开发和生产工作的同仁们提供参考,也希望能对从事药学研究的本科生和研究生有指导作用,为我国生物技术药物新剂型、给药新技术的发展奉献绵薄之力。

全书共分 16 章,前 9 章侧重于基础理论知识的介绍及最新研究进展,后 7 章侧重于实际应用,以实例为主。第 1 章为绪论,介绍生物技术医药产业以及生物技术药物给药新技术

与新剂型的发展动态（梅兴国）；第2章为生物技术药物的性质与分类（龚伟执笔）；第3章为改善生物技术药物生物药剂学性质的方法（艾国执笔）；第4章为生物技术药物剂型选择、处方设计的原理与方法（梅兴国）；第5章为有关研究生产管理与质量管理规范（高春生执笔）；第6章为微粒给药载体（杜丽娜、刘燕执笔）；第7章为纳米粒给药载体（杜丽娜执笔）；第8章为脂质体给药载体（赵应征执笔）；第9章为微乳给药载体（王晓燕、刘燕执笔）；第10章为注射给药系统（曾瑞红、王辰允执笔）；第11章为黏膜给药系统（王玉丽执笔）；第12章为口服给药系统（高春生执笔）；第13章为结肠定位给药系统（高春生执笔）；第14章为经皮给药系统（邱海霞、李志平执笔）；第15章为植入给药系统（李迎执笔）；第16章为基因药物给药系统（王襄平、杜丽娜执笔）。各章节的重点内容均附有文献来源，文献迄止2004年。

囿于作者在生物技术药物制剂方面的研究工作积累不多和水平有限，本书存在不足之处在所难免，诚望各位读者不吝赐教。

梅兴国

2004年8月

目 录

第 1 部分 生物技术药物制剂基础知识

第 1 章 绪论	1
1.1 概述	1
1.1.1 生物医药发展概况	2
1.1.2 国际生物医药产业发展动态	2
1.1.3 发展中的中国生物医药产业	3
1.1.4 生物医药产业未来的趋势	4
1.2 生物技术药物给药新技术和新剂型进展	5
1.2.1 注射给药途径	5
1.2.2 非注射给药途径	6
1.3 新技术的应用	12
1.3.1 纳米技术的应用	12
1.3.2 蛋白质、多肽类药物的聚乙二醇修饰	12
1.4 展望	12
参考文献	12
第 2 章 生物技术药物性质与分类	15
2.1 生物技术药物	15
2.2 生物技术药物分类	16
2.2.1 多肽和蛋白质药物	16
2.2.2 核酸药物	19
2.2.3 其他生物技术药物——多糖药物	21
2.3 生物技术药物理化特性	22
2.3.1 多肽和蛋白质药物的结构特点和理化性质	22
2.3.2 核酸药物的结构特点和理化性质	27
2.4 生物技术药物的药代动力学特点	31
2.4.1 蛋白质多肽类药物的药代动力学特点	31
2.4.2 核酸类药物的药代动力学特点	33
2.5 生物技术药物的分析检测方法	34
2.5.1 电泳法	34
2.5.2 高效液相色谱法	34
2.5.3 质谱法	35
2.5.4 免疫学和放射性同位素示踪法	35
2.5.5 量热法	36
2.5.6 光谱法	36

2.5.7 生物检定法·····	36
2.5.8 核磁共振法·····	36
参考文献·····	37
第3章 改善生物技术药物生物药剂学性质的方法 ·····	38
3.1 蛋白质多肽类药物的结构修饰·····	38
3.1.1 聚乙二醇的生理化学特性·····	38
3.1.2 聚乙二醇修饰的原理及意义·····	39
3.1.3 常用的聚乙二醇衍生物·····	40
3.1.4 PEG 修饰过程设计·····	42
3.1.5 PEG 修饰的方法及生物优化·····	42
3.1.6 PEG 修饰蛋白质、多肽类药物的分析方法·····	44
3.1.7 现有的 PEG 修饰蛋白质、多肽类药物概况·····	45
3.1.8 蛋白质、多肽类药物的聚乙二醇修饰存在的问题·····	51
3.2 反义寡核苷酸的化学修饰·····	51
3.2.1 反义寡核苷酸化学修饰的目的·····	52
3.2.2 反义寡核苷酸化学修饰的类型·····	52
3.2.3 反义寡核苷酸化学修饰实例·····	55
3.3 提高生物技术药物生物利用度的途径·····	57
3.3.1 提高膜通透性,突破膜障的方法·····	57
3.3.2 克服酶障的途径·····	59
参考文献·····	61
第4章 剂型、处方设计的原理与方法 ·····	62
4.1 概述·····	62
4.2 剂型的基本要求·····	63
4.3 剂型、处方设计的一般原则·····	63
4.4 处方前研究·····	64
4.4.1 多晶型·····	65
4.4.2 溶解度·····	65
4.4.3 溶出度·····	65
4.4.4 膜渗透性·····	66
4.4.5 分配系数·····	66
4.4.6 pK_a 和解离常数·····	66
4.4.7 主药与辅料相互作用的研究·····	66
4.5 处方筛选与工艺研究·····	66
4.5.1 辅料的选择·····	67
4.5.2 处方筛选与工艺研究方法·····	67
4.5.3 放大试验与初步质量评价·····	68
4.6 制剂质量研究及质量标准制定·····	68
4.6.1 药物制剂质量研究内容·····	68
4.6.2 药物制剂质量标准的项目·····	71

4.7 药物和药物制剂的稳定性研究	73
4.7.1 药物稳定性：降解反应机理	73
4.7.2 药物稳定性：药物的自身聚集及其在容器表面吸附	73
4.7.3 药物和药物制剂的稳定性：动力学和储存期	73
4.7.4 反应速率	74
4.7.5 增加药物制剂稳定性的方法	77
4.7.6 稳定性试验要求	79
4.7.7 原料药稳定性研究	79
4.7.8 药物制剂稳定性研究	81
4.7.9 稳定性重点考察项目	82
4.8 药用辅料	82
4.8.1 辅料对药物制剂稳定性的影响	86
4.8.2 各类辅料对药物吸收的影响	86
4.8.3 辅料对药物体内分布的影响	87
4.9 防腐	87
4.9.1 灭菌和储存	87
4.9.2 防腐剂选择	88
4.9.3 防腐剂的作用模式	88
4.9.4 防腐剂的应用	88
4.10 剂型、处方设计的生物药剂学基础	88
4.10.1 药物吸收的基本原理	89
4.10.2 药物吸收后的分布	98
4.10.3 药物代谢	101
4.10.4 药物排泄	103
4.11 生物利用度和生物等效性	103
4.11.1 生物利用度	103
4.11.2 生物等效性	104
4.11.3 生物利用度和生物等效性研究一般要求	105
4.12 剂型设计的药物动力学基础	107
4.12.1 表观分布容积	108
4.12.2 半衰期	109
4.12.3 清除率	110
4.12.4 生物技术药物动力学特点	110
4.12.5 生物技术药物临床前药代动力学研究要求	111
4.12.6 I 期临床药代动力学试验研究内容	112
4.12.7 II 期和 III 期临床试验中的药代动力学研究要求	113
4.13 给药途径与剂型的选择	113
4.13.1 口服途径	114
4.13.2 直肠途径	115
4.13.3 注射途径	115

4.13.4 经皮途径·····	116
4.13.5 眼部、耳部和鼻腔途径·····	116
4.13.6 其他途径·····	116
4.14 临床给药方案设计原则·····	116
参考文献·····	117
第5章 药物研究、生产质量管理规范·····	118
5.1 药物非临床研究质量管理规范·····	118
5.1.1 概述·····	118
5.1.2 专用术语·····	118
5.1.3 主要内容·····	118
5.1.4 检查办法·····	123
5.2 药物临床试验质量管理规范·····	125
5.2.1 概述·····	125
5.2.2 专用术语·····	125
5.2.3 临床试验前的准备与必要条件·····	127
5.2.4 受试者的权益保障·····	127
5.2.5 试验方案·····	128
5.2.6 研究者的职责·····	129
5.2.7 申办者的职责·····	130
5.2.8 监查员的职责·····	130
5.2.9 记录与报告·····	131
5.2.10 数据管理与统计分析·····	131
5.2.11 试验用药品的管理·····	132
5.2.12 质量保证·····	132
5.2.13 多中心试验·····	132
5.2.14 附录：世界医学大会赫尔辛基宣言·····	132
5.3 GMP 概述·····	135
5.3.1 概念及涵义·····	135
5.3.2 类型·····	135
5.3.3 发展历史·····	136
5.3.4 实施 GMP 的重要意义·····	137
5.4 药品生产质量管理规范·····	138
5.4.1 概述·····	138
5.4.2 成品药物的现行药品生产质量管理规范·····	139
5.4.3 美国 CGMP 的补充要求·····	146
5.5 药物配制质量管理规范·····	147
5.5.1 概述·····	147
5.5.2 现行药物配制质量管理规范·····	147
5.6 美国 CGMP 对于药物产品包装、标签和储存的规定·····	152
5.6.1 容器·····	152

5.6.2 防儿童/成人用包装	155
5.6.3 防伪包装	156
5.6.4 顺应性包装	156
5.6.5 标签	156
5.6.6 生产商标签	156
5.6.7 处方标签	157
5.6.8 OTC 标签	157
5.6.9 储存	158
5.6.10 运输	158
参考文献	158

第 2 部分 生物技术药物给药载体

第 6 章 微粒给药载体	159
6.1 概述	159
6.1.1 概念和特点	159
6.1.2 模型药的主要类型	160
6.1.3 给药途径	160
6.1.4 靶向性	161
6.2 微球微囊的处方设计	162
6.2.1 微球微囊载体材料	163
6.2.2 稳定剂的应用	165
6.3 微球微囊的制备工艺	165
6.3.1 相分离法	165
6.3.2 液中干燥法	167
6.3.3 喷雾干燥法	171
6.3.4 缩聚法	173
6.3.5 低温喷雾提取法	174
6.3.6 超临界流体技术	176
6.3.7 制备工艺对生物技术药物结构及活性的影响	177
6.3.8 微粒的实验室研究中存在的问题	180
6.4 处方、工艺筛选的优化方法	181
6.4.1 单因素设计	181
6.4.2 正交设计	181
6.4.3 均匀设计	183
6.4.4 因子设计	185
6.4.5 星点设计-效应面优化法	185
6.5 生物可降解聚合物微球微囊释药机理	189
6.5.1 生物降解聚合物的降解机理	189
6.5.2 微球微囊释药的模型拟合	191
6.6 微粒的质量控制指标及评价方法	192

6.6.1	微粒形态、粒径大小及其分布	192
6.6.2	微粒的载药量与包封率	192
6.6.3	含量测定	193
6.6.4	体外释药动力学	193
6.6.5	微球体内分布试验	194
6.6.6	稳定性考察	194
6.6.7	有机溶剂的残留	194
6.6.8	微球表面的 PVA 含量测定	195
6.6.9	表面特性	195
6.6.10	生物相容性和生物降解性	195
	参考文献	196
第 7 章	纳米粒给药载体	198
7.1	概述	198
7.2	载药纳米粒的制备方法以及表面修饰	201
7.2.1	制备方法	201
7.2.2	纳米粒的表面修饰	202
7.3	载药纳米粒的工艺研究	202
7.3.1	纯化	203
7.3.2	灭菌	203
7.3.3	冷冻干燥	203
7.4	纳米粒的质量评价	203
7.4.1	理化特性	203
7.4.2	载药量和包封率	204
7.4.3	体外释药动力学	205
7.5	纳米粒的体内研究	205
7.5.1	靶向性研究	205
7.5.2	纳米粒的给药途径	207
7.6	纳米粒给药载体的应用	208
7.6.1	糖尿病的治疗	208
7.6.2	癌症的治疗	208
7.6.3	通过血脑屏障	209
7.7	制备实例	209
7.7.1	促甲状腺素释放激素纳米粒的制备	209
7.7.2	干扰素 α 可生物降解纳米粒的制备	209
7.7.3	经 PEG 修饰的环孢菌素 A 纳米粒的制备	210
7.7.4	以 BSA 作为模型蛋白 PEG-PLGA 微球的制备	211
7.7.5	胰岛素壳聚糖生物黏附性纳米粒的制备	211
7.8	展望	212
7.8.1	智能化的纳米药物传输系统	212
7.8.2	人工红细胞	212

7.8.3 纳米生物药物输送	213
7.8.4 捕获病毒的纳米陷阱	213
7.8.5 “分子马达”	213
7.8.6 纳米机器人	213
参考文献	213
第8章 脂质体给药载体	215
8.1 概述	215
8.2 脂质体的组成和类型	215
8.2.1 脂质体的组成	215
8.2.2 脂质体的类型	218
8.3 脂质体的作用机理和给药途径	219
8.3.1 脂质体的作用机理	219
8.3.2 脂质体的给药途径	221
8.4 脂质体的理化性质	222
8.4.1 相变	222
8.4.2 相分离	223
8.4.3 膜渗透性	224
8.4.4 脂质体表面电性	224
8.5 脂质体的作用特点	224
8.5.1 控制药物释放, 延长药物作用时间	224
8.5.2 降低药物毒性	225
8.5.3 保护药物的生物活性, 改变药物体内分布	225
8.5.4 提高药物的靶向性	226
8.6 脂质体的制备技术	228
8.6.1 机械分散法	228
8.6.2 薄膜法	229
8.6.3 逆相蒸发法	231
8.6.4 复乳法	232
8.6.5 熔融法	232
8.6.6 注入法	232
8.6.7 冷冻干燥法	233
8.6.8 表面活性剂处理法	234
8.6.9 脂质体前体制法	234
8.6.10 钙融合法	235
8.6.11 联合方法	235
8.7 脂质体的主动载药技术和分离技术	235
8.7.1 脂质体的主动载药技术	235
8.7.2 脂质体的分离技术	236
8.8 脂质体的稳定性和灭菌	237
8.8.1 化学稳定性	238

8.8.2	物理稳定性	238
8.8.3	脂质体的灭菌	239
8.9	脂质体的质量评定	240
8.9.1	主药含量的测定	240
8.9.2	形态和粒度分布的测定	240
8.9.3	体外释放度的测定	241
8.9.4	药物渗漏率的测定	241
8.9.5	包封率测定	241
8.9.6	包封容积的测定	243
8.9.7	凝聚速率的测定	243
8.9.8	相转化温度的测定	243
8.9.9	沉降速率的测定	244
8.9.10	脂质膜稳定性的测定	244
8.9.11	血浆中的稳定性测定	244
8.9.12	脂质体表面电性的测定	244
8.10	脂质体作为生物技术药物载体的特点和应用	245
8.10.1	抗肿瘤药物的载体	245
8.10.2	抗菌药物、抗病毒药物的载体	246
8.10.3	疫苗佐剂和载体	246
8.10.4	酶和多肽类药物的载体	247
8.10.5	免疫激活剂	247
8.10.6	基因工程、基因治疗中的应用	248
8.10.7	免疫诊断	248
8.11	新型脂质体	249
8.11.1	温度敏感脂质体/热敏脂质体	249
8.11.2	pH 敏感脂质体	250
8.11.3	受体介导脂质体	251
8.11.4	掺入糖脂的脂质体	252
8.11.5	免疫脂质体	252
8.11.6	磁性脂质体	254
8.11.7	长循环脂质体	254
8.11.8	柔性脂质体和柔性囊泡	255
8.11.9	阳离子脂质体	257
8.11.10	聚合膜脂质体	257
8.11.11	声振波敏感脂质体	258
8.11.12	其他新型脂质体	258
	参考文献	259
第9章	微乳给药载体	262
9.1	概述	262
9.2	微乳的基本概念	262

9.2.1	定义	262
9.2.2	微观结构	263
9.2.3	微乳的理化性质	263
9.2.4	研究方法	264
9.3	微乳形成的机理	264
9.3.1	微乳的相图和结构	264
9.3.2	微乳的本质与形成机理	265
9.4	微乳的制备	265
9.4.1	微乳形成的基本条件	266
9.4.2	处方设计原则	266
9.4.3	制备策略	266
9.4.4	质量评价与控制	269
9.5	微乳药物载体给药系统	270
9.5.1	微乳口服给药系统	270
9.5.2	微乳注射给药系统	271
9.5.3	微乳透皮给药系统	272
9.5.4	眼用制剂	273
9.5.5	自微乳化系统	273
9.6	微乳在药剂学上的其他应用	274
9.6.1	应用微乳制备纳米粒	274
9.6.2	微乳在制药工业上的其他应用	275
9.7	微乳的应用前景	276
	参考文献	276

第3部分 生物技术药物给药系统

第10章	注射给药系统	278
10.1	概述	278
10.2	注射用灭菌粉末的制剂技术	279
10.2.1	冷冻干燥技术的特点、原理及设备	279
10.2.2	冷冻干燥过程	280
10.2.3	冷冻干燥工艺的影响因素	283
10.2.4	药物冻干损伤和保护机理	285
10.2.5	常见问题和解决方法	286
10.3	注射用生物技术药物新剂型	289
10.3.1	微球和微囊	289
10.3.2	纳米粒	292
10.3.3	脂质体	294
10.3.4	注射用微乳	295
10.4	应用	296
10.4.1	模型药物牛血清白蛋白的壳聚糖微球	296

10.4.2	破伤风类毒素聚乳酸微球·····	297
10.4.3	胰岛素缓释纳米囊注射剂·····	298
10.4.4	促肝细胞生长素脂质体注射用灭菌粉末·····	300
10.4.5	干扰素 α 脂质体前体·····	301
10.4.6	注射用重组人白介素 11 注射用灭菌粉末·····	301
10.4.7	鲑鱼降钙素注射剂·····	302
参考文献·····		303
第 11 章 黏膜给药系统 ·····		306
11.1	概述·····	306
11.1.1	黏膜的生化特点·····	306
11.1.2	黏膜的结构·····	306
11.1.3	药物的黏膜转运·····	306
11.1.4	影响药物黏膜吸收的因素·····	307
11.1.5	药物黏膜吸收的生物利用度·····	307
11.2	鼻腔黏膜给药·····	308
11.2.1	鼻腔的解剖及生理特征·····	308
11.2.2	药物在鼻腔的吸收过程·····	309
11.2.3	影响鼻腔黏膜吸收的因素·····	310
11.2.4	鼻腔黏膜给药制剂的类型·····	312
11.2.5	鼻黏膜免疫·····	315
11.2.6	应用实例·····	316
11.3	肺部给药·····	319
11.3.1	肺部的解剖生理·····	319
11.3.2	肺部药物吸收及代谢·····	319
11.3.3	影响肺部药物吸收的因素·····	320
11.3.4	肺部黏膜给药对活性成分的要求·····	321
11.3.5	肺部黏膜给药制剂的类型·····	322
11.3.6	应用举例·····	324
11.4	眼部黏膜给药·····	325
11.4.1	眼部的解剖生理·····	325
11.4.2	药物在眼部的吸收过程·····	326
11.4.3	眼部给药的优点与限制·····	327
11.4.4	眼部给药的药动力学·····	328
11.4.5	影响药物眼部吸收的因素·····	328
11.4.6	眼部给药制剂的类型·····	329
11.4.7	应用实例·····	330
11.5	口腔黏膜给药·····	331
11.5.1	口腔的解剖生理·····	331
11.5.2	药物在口腔黏膜的吸收过程及影响因素·····	332
11.5.3	促进口腔黏膜吸收的途径·····	333