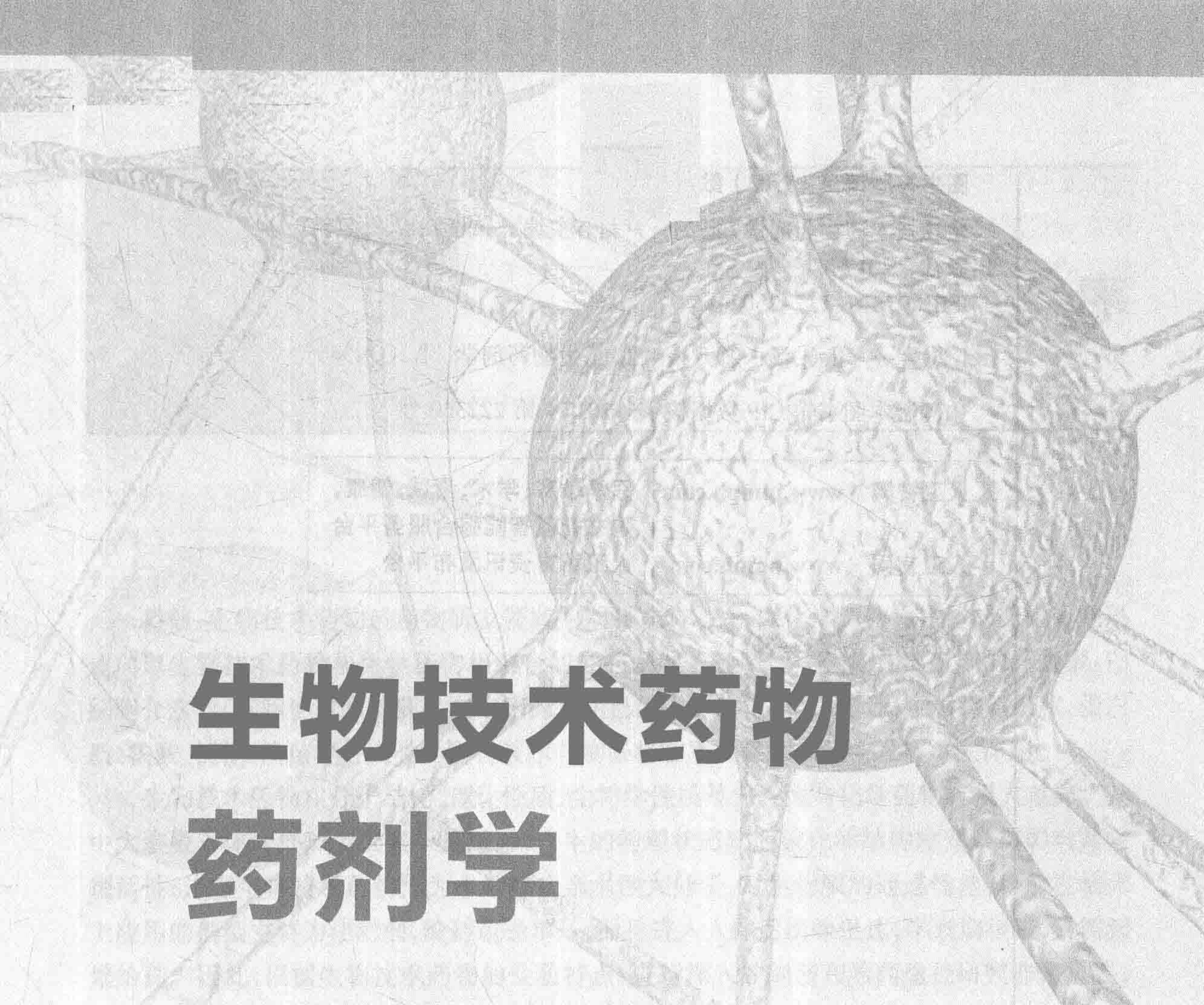




生物技术药物 药剂学

主 编 汤 玥 尹莉芳

 人民卫生出版社



生物技术药物 药剂学

主 审 平其能

主 编 汤 玥 尹莉芳

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

生物技术药物药剂学 / 汤玥, 尹莉芳主编. —北京: 人民卫生出版社, 2017

ISBN 978-7-117-25024-5

I. ①生… II. ①汤…②尹… III. ①生物药剂学 IV. ①R945

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 222360 号

人卫智网	www.ipmph.com	医学教育、学术、考试、健康, 购书智慧智能综合服务平台
人卫官网	www.pmph.com	人卫官方资讯发布平台

版权所有, 侵权必究!

生物技术药物药剂学

主 编: 汤 玥 尹莉芳

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph @ pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京教图印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787 × 1092 1/16 印张: 14

字 数: 341 千字

版 次: 2018 年 1 月第 1 版 2018 年 1 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-25024-5/R · 25025

定 价: 45.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ @ pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

目前,生物技术药物是药物研发领域的重要方向之一,以化学药物为主体的药学研究迅速向以生物技术药物与化学药物相结合的方向发展。运用现代生物技术生产的干扰素、白细胞介素、红细胞生成素等药品在临床的应用已经十分广泛,可以预计,今后涵盖多肽、蛋白质、核酸、抗体、疫苗等各大类的生物技术药物必将在重大疾病治疗中发挥更大作用。

生物技术药物在分子结构、理化性质、生物学性质等多方面与化学药物有很大差异。其中大多数对体内外环境因素十分敏感,产生的物理状态改变或化学结构改变直接影响其生理活性;许多生物技术药物作为水溶性或亲水性大分子,对生物膜的通透性差,目前在临床上应用的剂型主要为注射剂,给药途径单一,而且进入人体后消除迅速,半衰期很短,常需频繁给药。因此,根据生物技术药物的性质特点,进行深入的剂型和给药途径研究非常重要,药剂学以及相关学科科学家和技术人员对此给予了长期关注,开展了大量的研究实践,取得了一些重要成果,例如注射用醋酸亮丙瑞林微球、鲑鱼降钙素鼻喷剂、重组人干扰素 $\alpha 2b$ 注射液等药品的上市和成功应用于临床治疗。然而,多种剂型、多种给药途径并保持高活性的生物技术药物制剂的研发仍然是世界性难题,具有突破性的理论或机制研究以及具有普适实用意义的技术平台尚不多见。以胰岛素为代表的生物技术药物制剂研究历经数十年,包括肺吸入、口服、结肠释放、直肠给药、透皮、鼻腔及眼内等众多常用给药途径,也包括粉雾剂、脂质体、胶束、乳剂、微乳与复乳、微针等多种制剂或专利技术,但迄今未能取得满意的成果。制剂研究无论在基础研究层面或是在工业化生产层面都还不能满足日益增加的生物技术药物的临床应用需求。

根据生物技术药物的结构、性质特点,结合蛋白质化学、核酸化学、细胞生物学、分子生物学以及高分子材料学等学科理论与技术研究的成果,进行制剂处方、工艺、质量控制及给药器具等的研究是药剂学科研工作者的重要任务。作者收集总结了近年国内外生物技术药物制剂研究方面的资料,结合自己的教学、科研成果和经验,编写了《生物技术药物药剂学》一书,希望对我国生物技术药物制剂研发与生产的科学化、系统化和规范化有所贡献。

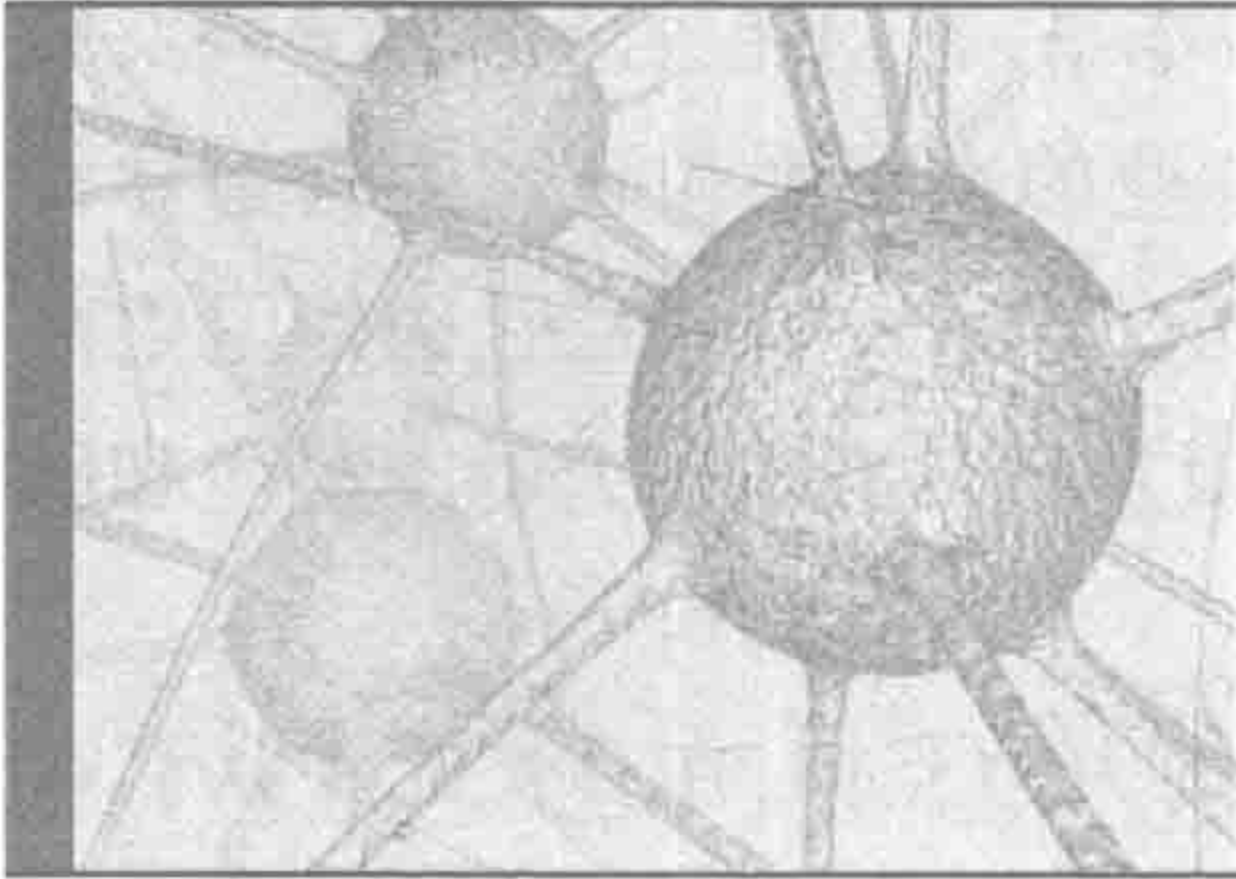
《生物技术药物药剂学》一书以药剂学理论知识及技术为主线,介绍了生物技术药物的基础知识、给药特点、给药剂型、给药途径、制备工艺、生产质量控制及未来发展趋势。书中

收集整理了许多生物技术药物制剂的实例并进行注解,对生物技术药物制剂从理论向实验操作转化的重要参数及方法的介绍也很有特色。此外,作者还根据各类生物技术药品以及特殊的剂型如脂质体、微粒、微乳等的不同特点,讨论了在制备过程需控制的各项质量指标等。本书为生物技术药物制剂及其生产工艺的研发提供了范例,对提高研究者和生产者对生物技术药物制剂的认识、掌握工艺过程的基本要素、指导研发与生产并进而提高产品质量等具有很好的参考价值。从事该领域研发的科技人员和药学生们通过对本书的阅读可以加深对生物技术药物制剂的理解。

作者对本书倾注了满腔热忱,克服了许多困难,付出了辛勤的劳动。我们处在一个科学技术迅猛发展和进步的时代,生物技术药物制剂研发中包括的剂型设计、工艺技术、生产过程和体内转运等方面的大量基础问题仍需要深入研究,制约生物技术药物制剂生产和应用的大量技术难题仍待解决。系统回答和解决这些重要的科学技术问题已非本书内容所及,还寄希望于药剂学及相关学科科技工作者的努力与合作。我相信本书作者也十分愿意与读者一道,不断在实践中积累经验,在学习中丰富知识,为提高我国生物技术药物制剂的质量和研发水平做出不懈的努力。

平其能

2017年6月于南京



前言

药剂学是研究药用剂型的设计、处方和工艺、生产和贮存、质量评价和合理应用的综合性应用科学。随着医药科学的发展和各学科的相互渗透,药剂学也不断有着新的发展。由药剂学各分支所构成的药剂学体系,其内容更加丰富深入,涉及的领域也更为广泛。在相互依赖又彼此独立的深入研究过程中出现了不少分支学科,如物理药剂学、生物药剂学、工业药剂学、临床药剂学以及因原料药物为中药而命名的中药药剂学等等。

21 世纪,人类迎来生物经济的时代,以化学为主体的传统药学研究模式迅速向生命科学与化学相结合的新型模式转变。现代生物技术对药学科产生了重要的影响,以干扰素、白细胞介素、红细胞生成素为代表的数十种用现代生物技术生产的生物技术药物在临床的成功应用,使生物技术药物研发成为生物技术领域最有发展前景的应用领域。而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、预防与治疗性疫苗等。然而,由于生物技术药物与化学药物往往在理化性质、生物学性质、药剂学性质等方面有很大差异,如蛋白质药物和多肽类药物稳定性差,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,通常需频繁给药。单一的给药途径和频繁给药不仅给患者造成许多不便,而且远远无法满足越来越多的生物技术药物在临床应用上的需求。因此,生物技术药物的药剂学研究(包括研究开发生物技术药物的新剂型以及制备高质量的生物技术药物制剂)既是现代药剂学面临的重大任务,也是现代药剂学研究的一个热点领域。

生物技术药物的药剂学研究,不是一般的将生物技术药物制成剂型的研究,而是以生物技术药物制剂“稳定”“高效”为前提,根据药剂学和其他基础学科与相关学科的理论和技术,结合生物技术药物的结构与性质,进行的处方、工艺、质量控制等的研究。

在国内将生物技术药物药剂学作为药剂学的一个分支内容进行总结介绍,本书尚属首次。第一主编汤玥自 2001 年起,即开始从事有关生物技术药物的药剂学研究,在中国药科大学任教后,进行了大量药剂学的教学工作,尤其是教材和专著建设,积累了一定的理论基础和实践经验。作者收集了近年国内外发表的有关生物技术药物制剂研究方面的资料,同

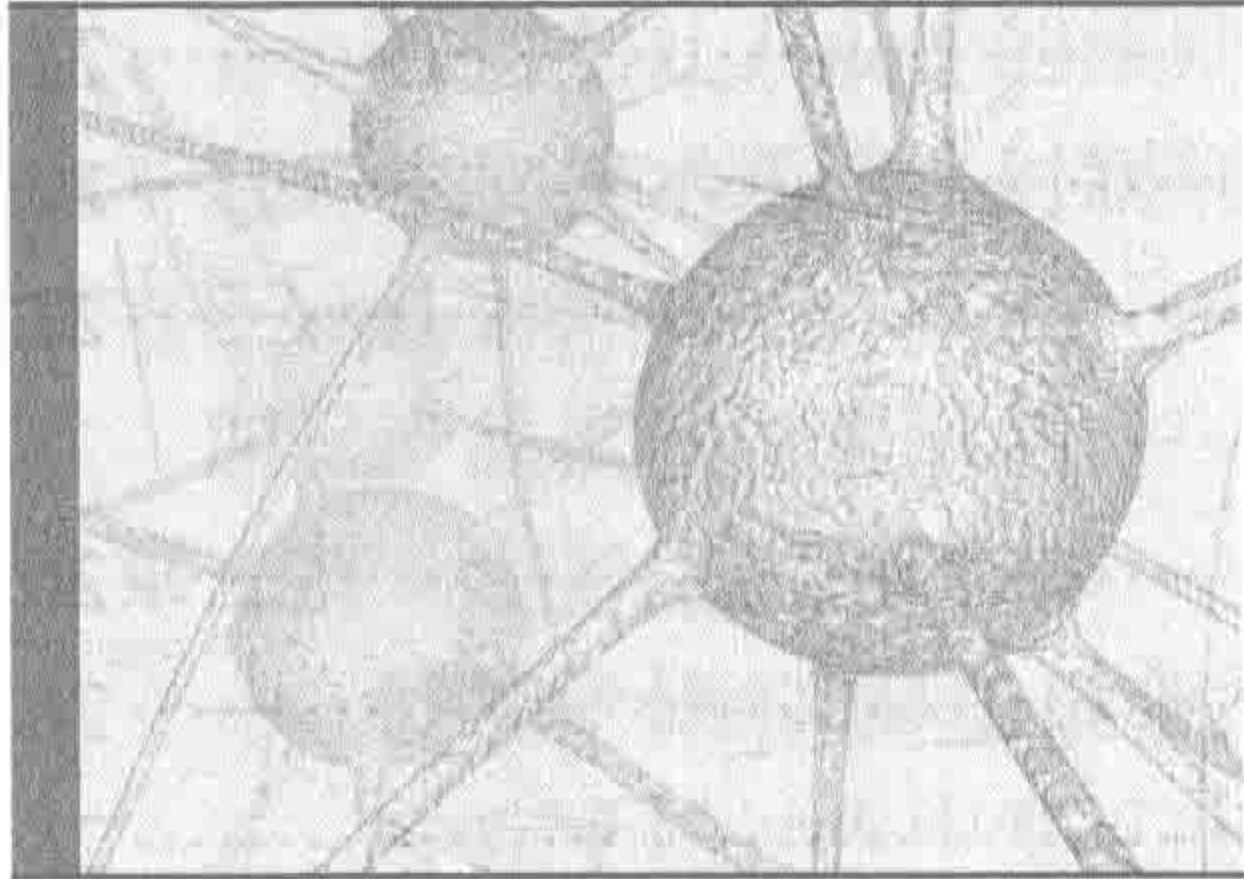
时结合中国药科大学生物技术药物的药剂学研究经验,编写本书,希望能为药剂学学科发展尽绵薄之力,能为相关科研人员提供参考,也希望对药学专业的本科生和研究生有指导作用。作为一本专著和教学科研参考书,读者对象包括生物医药产业、科研院所、医疗卫生部门等从事生物技术药物制剂研究、生产工作的专业人士,以及从事药剂学研究的本科生和研究生等。

本书在编写过程中,得到了中国药科大学平其能教授的大力支持,在百忙之中认真审阅,提供了大量宝贵建议,是本书质量提升的一个重要原因。谢彧雯、刘云、张贺阳、倪苏慧等硕士研究生协助进行了资料收集、整理和校对工作,特此致谢。

生物技术药物制剂领域发展迅速,加之工作量大,编写时间仓促,不足及错误在所难免,衷心希望专家和读者批评指正。

编者

2017年7月



目 录

第一篇 生物技术药物概述

第一章 生物技术	2
第一节 概述	2
一、生物技术的定义	2
二、生物技术的发展	2
三、生物技术的主要内容	3
第二节 生物技术制药	4
一、生物技术制药的定义	4
二、生物技术制药的发展历程	4
三、生物技术制药的发展现状与趋势	6
第二章 生物技术药物	8
第一节 生物技术药物的定义和分类	8
一、生物技术药物的定义	8
二、生物技术药物的分类	8
第二节 生物技术药物的理化特性	10
一、生物技术药物的特性	10
二、多肽与蛋白质类药物的理化特性	11
三、核酸药物的理化特性	14

第二篇 生物技术药物药剂学总论

第三章 生物技术药物药剂学	20
第一节 概述	20
一、药剂学及生物技术药物药剂学	20
二、生物技术药物药剂学的研究任务	20
第二节 生物技术药物的剂型与药物传递系统	21

一、药物剂型与药物传递系统	21
二、注射给药途径	22
三、非注射给药途径	23
第四章 生物技术药物制剂的处方前研究	26
第一节 分析方法研究	26
一、分析方法的质量控制	26
二、分析检测方法	28
第二节 处方前研究	32
一、药物理化特性	32
二、稳定性和配伍研究	33
三、生物技术药物的处方前生物药剂学研究	34
第五章 剂型选择与处方优化	37
第一节 剂型选择	37
第二节 处方工艺的筛选与优化方法	38
一、单因素设计	38
二、正交设计	39
三、均匀设计	42
四、析因设计	44
五、星点设计 - 效应面法	45
第六章 生物技术药物制剂的稳定性	50
第一节 概述	50
第二节 化学动力学基础和稳定性试验方法	50
一、化学动力学基础	50
二、稳定性试验方法	51
第三节 提高生物技术药物制剂的稳定性方法	53
一、提高液体制剂稳定性的方法	53
二、改善口服固体药物制剂稳定性的方法	55

第三篇 生物技术药物给药系统与新剂型

第七章 注射给药系统	58
第一节 注射剂的处方组成与制备	58
一、注射剂的处方组成	58
二、注射剂的制备	61
三、注射剂的质量检查	65
第二节 注射剂处方设计分析	66

一、注射剂处方设计的原则与步骤	66
二、生物技术药物注射制剂的处方设计	67
三、注射剂的处方举例	69
四、产品试制过程举例	70
第三节 注射用无菌粉末	71
一、冷冻干燥的原理、设备及工艺	71
二、冷冻干燥过程中常见问题及处理方法	74
三、冷冻干燥制品举例	75
第四节 注射给药新剂型	76
一、微球	76
二、脂质体	78
第八章 口服给药系统.....	80
第一节 口服生物黏附给药系统	80
一、BDDS 的优越性	80
二、常用的口服生物黏附材料	81
三、影响生物黏附的因素	81
四、口服 BDDS 的生物黏附性能评价.....	81
第二节 胃滞留给药系统	82
一、概述	82
二、影响药物漂浮的因素	82
三、骨架材料	82
四、制剂学研究及示例	83
五、质量评价	84
第三节 结肠定位给药系统	84
一、结肠的结构与药物的转运	84
二、制备技术及应用	85
三、OCDDS 的体内外评价方法	87
四、问题与展望	89
第九章 经皮递药系统.....	91
第一节 药物的经皮吸收	91
一、皮肤结构	91
二、药物经皮吸收途径	92
三、影响药物经皮吸收的因素	93
四、改善生物技术药物的经皮吸收方法	94
第二节 经皮递药制剂的种类及材料	100
一、经皮递药制剂种类	100
二、经皮递药制剂的基本组成与常用材料	101

第三节	经皮递药制剂的工艺与质量控制	103
一、	经皮递药制剂的工艺	103
二、	经皮递药制剂的质量控制	104
第十章	植入给药系统	110
第一节	概述	110
一、	植入剂的特点	110
二、	植入剂的载体材料	110
三、	植入剂的类型	111
四、	植入剂的释药机制	111
第二节	植入泵制剂	111
一、	植入泵制剂的特点	111
二、	植入泵制剂的分类	112
三、	植入泵制剂的主要产品	113
第三节	注射型在体植入剂	115
一、	注射型在体植入剂的特点	115
二、	注射型在体植入剂的分类	115
三、	注射型在体植入剂的应用实例	118
四、	注射型在体植入剂的质量评价	121
第十一章	黏膜给药系统研究进展	124
第一节	口腔黏膜给药研究进展	124
一、	口腔黏膜给药系统的特点	124
二、	口腔黏膜生理结构特征	125
三、	药物吸收机制	125
四、	吸收影响因素	126
五、	生物技术药物的口腔黏膜给药制剂	127
第二节	鼻腔黏膜给药系统研究进展	128
一、	鼻腔黏膜给药的特点	128
二、	鼻腔的生理结构	129
三、	吸收机制	129
四、	影响药物吸收的因素	130
五、	生物技术药物的鼻腔黏膜给药制剂	131
第三节	生物技术药物眼部黏膜给药系统研究进展	135
一、	眼部的生理结构与屏障	135
二、	眼部药物吸收	136
三、	眼部黏膜给药系统	137
第四节	新型阴道黏膜给药系统的研究进展	142
一、	阴道的生理结构	142

二、阴道给药的特点	143
三、阴道给药系统	143
第五节 肺部给药系统	145
一、肺部给药的特点	146
二、影响肺部吸收的因素	146
三、生物技术药物的肺部给药	147
四、处方举例	149
第十二章 脂质体	154
第一节 概述	154
一、脂质体的结构组成	154
二、脂质体的性质	155
三、脂质体的特点	155
四、脂质体的作用机制	156
第二节 脂质体的制备技术及质量评价	156
一、脂质体的制备技术	156
二、脂质体的质量评价	159
第三节 脂质体的修饰	160
一、长循环脂质体	160
二、免疫脂质体	161
三、糖基脂质体	162
四、温度敏感脂质体	163
五、pH 敏感脂质体	163
六、磁靶向脂质体	164
七、光敏感脂质体	164
八、聚合膜脂质体	165
第四节 脂质体的应用	165
一、静脉注射给药	165
二、肌内和皮下注射给药	166
三、口服给药	166
四、肺部给药	167
五、眼部给药	167
六、经皮给药	168
第十三章 微乳	171
第一节 概述	171
一、微乳的组成	171
二、微乳的形成机制	172
三、微乳的分类	173

第二节 微乳的制备及质量评价	174
一、微乳的处方设计方法	174
二、微乳的制备方法	174
三、微乳的质量评价	175
第三节 微乳制剂的应用	176
一、口服给药微乳制剂	176
二、经皮给药微乳制剂	178
三、鼻腔给药微乳制剂	179
四、微乳制剂的眼部给药	179
 第十四章 微粒	181
第一节 概述	181
一、微粒与微囊化技术的基本概念	181
二、微粒制剂的发展概况	181
第二节 微粒的载体材料与制备技术	182
一、微囊与微球的载体材料	182
二、微粒的制备工艺	186
第三节 微粒(微球、微囊)中药物的释放及质量评价	189
一、微囊(球)中药物的释放机制	189
二、影响药物释放速率的因素	189
三、微粒的质量评价	190
第四节 各种给药途径的生物技术药物微粒	190
一、新型注射给药系统	190
二、非注射给药系统	192
 第十五章 纳米粒	197
第一节 概述	197
一、基本概念	197
二、纳米粒与纳米粒给药载体的特点	197
三、常用的纳米粒制剂	198
第二节 纳米粒的制备、修饰及不同给药途径	199
一、纳米粒的制备	199
二、纳米粒的修饰	203
三、不同给药途径的生物技术药物纳米粒	206
第三节 纳米粒的稳定性以及质量评价	209
一、纳米粒的稳定性	209
二、纳米粒的质量评价	210

第一篇

生物技术药物概述

第一章

生物技术

第一节 概 述

从传统生物技术、近代生物技术到现代生物技术,作为一项不断发展的技术,生物技术已广泛应用于农业、食品工业、医药卫生等领域。其中,生物技术的发展对药物开发、研究、生产及临床应用等方面产生了重大影响,药物及其制剂的研究对象正逐渐从传统的化学药物发展为以现代生物技术为研究基础的生物技术药物。

一、生物技术的定义

生物技术(biotechnology)也称生物工程(bioengineering),是指以现代生命科学为基础,结合其他基础学科的科学原理,采用先进的工程技术手段,按照预先的设计改造生物体或加工生物原料,为人类生产出所需产品或达到某种目的。简言之,生物技术就是利用生物有机体(微生物、植物、动物)或其组成部分(细胞、组织、器官等)发展新产品或新工艺的一种技术。

二、生物技术的发展^[1]

严格来讲,生物技术不完全是一门新兴的技术,它的发展阶段包括传统生物技术、近代生物技术和现代生物技术。

传统生物技术的应用可以追溯至公元前 6000 年的啤酒发酵,主要是指当时制造酱、醋、酒、面包、奶酪及其他食品的传统工艺。这一时期的生物技术主要是发酵,多数为兼气发酵或表面发酵,生产过程比较简单,对设备要求不高,产品多属于微生物初级代谢产物。从 19 世纪末到 20 世纪 30 年代,传统生物技术使得乳酸、乙醇、柠檬酸、甘油、淀粉酶等许多产品实现了工业化生产。

近代生物技术仍然通过微生物的初级发酵来生产产品,但这一时期的无菌技术、补料技术、控制技术等发酵新技术的发展为发酵工业带来了革命性的变化。近代生物技术时期的产品除了有机酸、氨基酸、多糖、酶等生物体初级代谢产品外,还包括抗生素等次级代谢产物、生物转化产物以及酶反应产物。从这一时期起,医药工作者已能通过生物技术获得用于治疗感染性疾病的药物,生物技术制药开始得到发展。

现代生物技术是 20 世纪 70 年代末 80 年代初发展起来的,是以现代生物研究成果为

基础、以基因工程为核心的新兴学科。在这一时期,重组 DNA 技术、DNA 与蛋白质的合成及微量测序等技术得到了迅速发展,并得到了重组蛋白和单克隆抗体等新型药物。随后,高通量筛选、组合化学、胚胎干细胞技术等技术的发展,为生物活性物质的成药性研究开发提供了更为广阔的技术平台。随着后基因组时代的到来,越来越多的新型生物技术被用于药物的开发。迄今为止,大量与人类健康密切相关的基因已经得到克隆和表达,多种重组蛋白、激素、细胞因子、单克隆抗体、重组疫苗等几十种医药产品已经被批准上市,在制药产业的市场份额和销售额也呈逐年上升的趋势。表 1-1 列举了生物技术发展史及其重要事件。

表 1-1 生物技术发展史及其重要事件

时间	重要事件
1919	Karl Ereky 首次使用生物技术这一名词
1943	大规模生产青霉素
1944	Avery 等通过实验证明 DNA 是遗传物质
1953	Watson Crick 阐明 DNA 的双螺旋结构
1961—1966	破译遗传密码
1970	分离出第一个限制性内切酶
1972	Khorana 等合成了完整的 tRNA 基因
1973	Boyer 和 Cohen 建立了 DNA 重组技术
1975	Kohler 和 Milstein 建立了单克隆抗体技术
1976	第一个 DNA 重组技术规则问世;DNA 测序技术诞生
1981	第一个单克隆抗体试剂盒在美国被批准使用
1982	第一个 DNA 重组技术生产的动物疫苗在欧洲被批准使用;美国批准重组人胰岛素上市
1988	PCR 技术诞生
1990	第一个体细胞治疗方案在美国获得批准;人类基因组计划启动
1997	英国培育出世界上第一只克隆羊;转录组学概念被提出
2003	人类基因组序列图绘制成功,人类基因组计划的所有目标全部实现

三、生物技术的主要内容^[2]

近年来,基于分子生物学理论的现代生物技术发展迅速,以基因工程、细胞工程、酶工程、发酵工程等为代表的现代生物技术日渐成熟,不断影响着人们的生产和生活方式。根据生物技术操作对象及操作技术的不同,对主要的技术作以下介绍。

(一) 基因工程

基因工程 (genetic engineering) 是在分子生物学、分子遗传学和微生物学综合发展的基础上,于 20 世纪 70 年代兴起的一门新的生物技术科学,是现代生物技术的核心。主要原理是应用人工方法分离出生物的遗传物质 (通常是 DNA),在体外进行切割、拼接和重组,然后将重组的 DNA 导入某种宿主细胞或个体,以改变生物原有的遗传特性,有时还使新的遗传信息 (基因) 在新的宿主细胞或个体中大量表达,从而获得新品种、生产新产品。这种通过体

外 DNA 重组创造新生物并给予特殊功能的技术又称为遗传工程,也称作 DNA 重组技术或基因拼接技术。

(二) 细胞工程

细胞工程(cell engineering)是应用细胞生物学、遗传学和分子生物学的理论与方法,以细胞为基本单位,在体外条件下进行培养、繁殖,或根据需要人为地使细胞的某些结构和功能发生改变,进而改良生物品种或创造新品种,或加速繁育动植物个体,或获得某种有用的物质的过程。细胞工程主要涉及细胞融合技术、细胞器移植技术、动植物细胞的体外培养技术、克隆技术和干细胞技术等。

(三) 酶工程

酶工程(enzyme engineering)是利用酶、细胞器或细胞所具有的特异催化功能,或通过对酶的修饰改造,借助生物反应器和工艺过程来生产人类所需产品的一项技术。它主要包括酶的开发和生产、酶的修饰及改造、酶的固定化和酶反应器的设计等。

(四) 发酵工程

发酵工程(fermentation engineering)是采用现代技术手段,利用微生物生长速度快、生长条件简单以及代谢过程特殊等特点,在合适的条件下,由微生物的某种特定功能生产出人类所需的产品,或直接将微生物应用于工业生产的一门技术,又称微生物工程。

(五) 蛋白质工程

蛋白质工程(protein engineering)是结合蛋白质结晶学、计算机辅助设计和蛋白质化学等多学科知识,通过对基因的人工定向改造等手段,对蛋白质进行修饰、改造和拼接以产生能满足人类需要的新型蛋白质的技术。基因工程主要是生产已存在的蛋白质,而蛋白质工程则是通过改变基因来获得新的蛋白质,因此,蛋白质工程是以基因工程为基础的“第二代基因工程”。蛋白质工程的基本途径包括从预期蛋白质功能出发、设计预测蛋白质结构、推测氨基酸序列、找到对应的 DNA 序列到 DNA 重组的过程,从而创造或改造出新的蛋白质。

生物技术的这五项组成部分并不是各自独立的,而是互相渗透、密切相关的。基因工程和细胞工程是生物技术的核心基础,酶工程和发酵工程是生物技术产业化的关键环节,生物技术包含的各组成部分构成了一个自成体系且密不可分的整体。

第二节 生物技术制药

以现代医药生物技术为手段的生物技术制药已成为制药行业中新的经济增长点,由此产生的医药生物技术产品约占生物技术产品总数的 70%。同时,医药生物技术的发展对新药开发的方向也有着重大影响。

一、生物技术制药的定义

生物技术制药(biotechnological pharmaceuticals)是指利用基因工程、细胞工程、酶工程、发酵工程、蛋白质工程等生物技术,来研究、开发和生产用于预防、治疗和诊断疾病的药物。

二、生物技术制药的发展历程^[3]

生物技术制药的发展与生物技术的发展相对应,根据不同时期的技术特征,同样可分为