

# 生物药物分析

第二版

何 华 主 编

焦庆才 戚雪勇 副主编



SHENGWU  
YAOWU FENXI



化学工业出版社

# 生物药物分析

第二版

何华 主编  
焦庆才 戚雪勇 副主编



化学工业出版社

· 北京 ·

本书围绕微生物药物、基因工程药物、动植物细胞组织提取的药物等生物药物的质量研究、监控等编写。以各种生物学检测方法的原理、基本知识和操作技术为主，同时介绍多种物理化学的分析方法。

本书系统总结了当前各种生物药物分析方法的原理、技术及应用进展，内容包括生物药物分析的信息获取，药物分析方法的选择、建立和认证，光谱技术，酶法分析，电泳法分析，免疫分析法，高效液相色谱法，生物质谱法，生物核磁共振法，氨基酸、多肽和蛋白质类药品检验，酶类药品检验，糖类、脂类和核酸类药品检验，基因工程药物质量控制，生物药物研发和药物分析，生物药物分析进展和动态。

本书内容全面、新颖，注重反映现代生物药物分析与检验的新技术和新进展，力求体现科学性、先进性和实用性，可供从事生物药物生产、研究和检验的技术人员参考，同时可作为制药工程、生物工程、药学等专业的本科学生的专业教材，也可作为研究生、高职学生的参考教材，可满足生物药物分析各教学环节及不同层次的需求。

### 图书在版编目 (CIP) 数据

生物药物分析/何华主编. —2版. —北京: 化学工业出版社, 2014. 1

ISBN 978-7-122-19003-1

I. ①生… II. ①何… III. ①生物制品-药物分析-高等学校-教材 IV. ①R917

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2013) 第 271596 号

---

责任编辑: 傅聪智 周 寒  
责任校对: 宋 玮

装帧设计: 王晓宇

---

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: 三河市延风印装厂

787mm×1092mm 1/16 印张 24 字数 723 千字 2014 年 3 月北京第 2 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: 69.00 元

版权所有 违者必究

## 编写人员名单

---

主 编 何 华

副 主 编 焦庆才 戚雪勇

编写人员 何 华 中国药科大学

焦庆才 南京大学

戚雪勇 江苏大学

张冬梅 南京大学

钱爱民 中国药科大学

纪 宇 江苏省食品药品检验所

王羚邨 广州中医药大学

刘 杨 江苏省疾病预防控制中心

李 洁 中国药科大学

徐礼生 南京大学

汤 瑶 中国食品药品检定研究院国家药物安全评价监测  
中心

# 前 言

---

《生物药物分析》一书自 2003 年在化学工业出版社出版以来，受到了读者的欢迎，取得了很好的影响，至今已经历时 10 年。在这 10 年间，生物药物的品种不断增多，有关的分析技术、分析仪器等也有了较大发展；有关的法律、法规相继出台或完善，有关的标准也有不同程度的更新；《中华人民共和国药典》（以下简称《中国药典》）2010 年版已实施。为了使本书能更好地为药物分析行业的从业者服务，我们对本书进行再版修订。

此次修订，保持了本书第一版内容全面、与药检工作实践结合紧密的特色，依据本学科现在的发展态势，对内容进行吐故纳新，增补近年来新发展的分析技术手段以及新生物药品的分析方法，将原书中目前已不常用或应用面不大的分析方法进行精简或删除。另外，根据《中国药典》2010 年版及最新的标准，对书中涉及的有关术语、推荐方法、检测限量等进行更新。

本书可供药物分析、药品及生物制品检定等领域的技术人员参考，也可作为高等院校“药物分析”课程的教材，所以在编写过程中注重突出以下几个特色：

- (1) 努力使本书适应我国高等院校培养目标的要求；
- (2) 注重图书内容的先进性和实用性；
- (3) 便于学生自学，且有利于学有余力的学生在药物分析课程上的进一步提高；
- (4) 内容体系和结构安排尽量符合教学规律，以利于教师组织教学。

再版时将第一版的第二章经缩减、修订后并入第一章，第三章修订后作为第二章；本版增加光谱技术为第三章。考虑到《中国药典》2010 年版附录已收载生物检定法有关内容，因此删除第一版的第九章，增加生物核磁共振法为本版第九章。其他章节也进行了修订，修订后全书仍为 15 章。本书由何华、焦庆才、戚雪勇、张冬梅、钱爱民、纪宇、王羚郦、刘杨、李洁、徐礼生、汤瑶等 11 位编者通力合作完成编写任务，在编写过程中得到化学工业出版社的大力支持，在此表示感谢。

由于时间和水平所限，书中疏漏在所难免，欢迎广大读者提出宝贵意见。

编者

2013 年 9 月

# 第一版前言

---

生物药物分析是药物分析学的一个分支。化学在过去较长的时间里，对小分子之间的反应研究得很多，这些反应都是一些相对比较快的反应和比较简单的体系。而生命科学的进展带给化学家的问题都是大分子与大分子或者大分子与小分子之间的反应。这些都是一些相对比较慢的过程和比较复杂的体系。作用的形式也不仅仅只是化学键的断裂、组合或重排，而是包含了很多的弱相互作用（氢键、偶极作用、范德华力等等）。大分子与大分子的相互作用以及大分子与小分子的相互作用又联系到复杂的结构层次上的变化，大分子可能通过有序的高级结构重组，其中的能量传递、信号分子的传递又会产生新的变化。化学家对小分子之间的相互作用已经有了一系列的监测、跟踪、定性、定量以及理论计算等方法，而对大分子与大分子、大分子与小分子相互作用的复杂体系的慢过程却缺乏相应的方法和工具。生物药物与化学药物相比，其质量控制的方法有很多不同，如生物药物多数为大分子药物，有的化学结构不明确，有的分子量不是定值，这给质量控制带来了一定的困难；在检查项目上生物药物与化学药物也有不同。例如，生化药物均需做热原检查、过敏试验、异常毒性等试验；对生物药物有效成分的检测，除应用一般化学方法外，更应根据制品的特异生理效应或专一生化反应拟定其生物活性检测方法。所以，生物药物的定量方法，除了重量法、滴定法、比色法及 HPLC 法等理论分析法外，还有电泳法、酶法、免疫法和生物检定法等生物测定法；大多数生物是生物活性分子，对人体往往是异源物质，其化学性质与生物学性质都很不稳定，对热、酸、碱、重金属等敏感，易引起变性和失活。从生物原料中分离生物药物，通常比较困难，易受到微生物污染变质。因此，在原料贮存、生产加工和成品保存及临床应用过程中，对制品的均一性、有效性、安全性和稳定性等应有严格要求，其制造工艺设计与质量标准的制定也应与一般化学药物有较大区别。目前，生物药物分析方面的参考书较少，为此，我们编写了《生物药物分析》。

全书共 15 章，阐述各种分析方法的基本原理、基础理论与基本技术，力求简明扼要。在阐明方法基本理论的基础上，着重编写了应用部分，包括示例和测定的药物等。因此本书具有相当强的实用性，既能够为读者日常工作提供方便，又能为读者从事科研提供思路与指导，鉴于近年来仪器分析的飞速发展，在我国及其他国家药典中，仪器分析的应用占有越来越大的比例，本书以较多的篇幅进行了阐述。

《生物药物分析》考虑到高校各层次的培养规格、特别是突出“制药类”的特点，而编写的内容体现了科学性、先进性和适用性，本书可以作为高等医药院校高年级选修课和研究生教材及其他有关专业的教学参考书，也可供制药公司、药品检验和临床药学部门或从事生物药物分析的科技人员参考。

本书在编写过程中，江苏省药品检验所徐连连主任药师和南京大学孙成教授于百忙之中承担了部分审阅，得益于书中所引用有关书籍和期刊的编著者，并得到了中国药科大学领导和专家们的关心支持，在此一并谨致谢意。

为了使本书适应我国医药工业发展的需要，我们参考了大量国内外有关书籍和文献，并结合我国国情而进行编撰工作，但限于水平和时间仓促，难免会有错误和不足之处，祈盼专家、同仁及广大读者批评指正，与我们共同来丰富生物药物分析学科的内容。

中国药科大学何华  
2002 年 10 月于南京

# 目 录

## 第一章 生物药物分析学概述

第一节 药物分析的性质和任务	001	第五节 生物药物的分析检验	012
一、药物分析的性质	001	一、生物药物质量检验的程序与方法	012
二、药物分析的任务	001	二、生物制品的质量检定	013
第二节 药物的质量控制	002	三、生物药物常用的定量分析法	015
一、药物质量的评价	002	第六节 药物代谢与药物动力学中的分析方法	015
二、药物的质量标准	002	一、药物代谢与药物动力学的研究	015
三、药典与分析方法	002	二、生物技术药物的药物动力学特点	016
四、药物分析与生物药物分析的关系	002	三、药物代谢动力学研究的常用分析方法	016
第三节 生物药物概述	003	四、我国生物大分子药物的代谢与动力学研究	018
一、生物药物的范围	003	第七节 生物药物(分析)信息的获取	019
二、生物药物的研制发展过程	004	一、常用传统文献信息源	019
三、生物药物的分类	004	二、电子型文献信息源	023
四、生物药物的性质	006	三、检索实例与分析	028
五、生物药物检测的特点	007		
第四节 生物药物的科学管理	008		
一、药品质量和药品质量标准	008		
二、生物制品的标准化	008		
三、生物药物的科学管理	010		

## 第二章 药物分析方法的选择、建立和认证

第一节 分析质量控制	032	一、药物分析方法的选择	036
一、分析质量保证	032	二、药物分析方法的建立和论文发表	037
二、标准物质和标准分析方法	032	第四节 药物分析方法的验证与质量控制	038
三、分析质量控制	033	一、药物分析方法的验证	039
第二节 计量认证	035	二、不同分析类型对验证参数的要求	043
一、计量认证概述	035	三、分析方法验证的资料要求	043
二、常用术语	035	四、药物分析的质量控制	043
三、计量认证的主要内容	035	五、质量源于设计	044
四、计量认证的实施步骤	036		
五、质量管理手册	036		
第三节 药物分析方法的选择和建立	036		

## 第三章 光谱技术

第一节 紫外-可见分光光度法	045	第二节 分子荧光和磷光分析	051
一、电子跃迁的分类	045	一、基本原理	052
二、Lambert-Beer 定律	048	二、定量分析方法	059
三、定性和定量分析	048	三、荧光分析技术及应用	060
四、紫外-可见分光光度法在氨基酸、多肽、蛋白质和核酸研究等方面的应用	050	第三节 圆二色光谱法	065
五、紫外-可见分光光度法在脂类和糖类方面的应用	051	一、旋光谱	066
		二、圆二色光谱	066
		三、CD、ORD 以及 UV 的关系	066
		四、圆二色光谱法的应用	067

## 第四章 酶法分析

第一节 酶法分析的原理 .....	069	中 L-乳酸的含量 .....	081
一、酶的定义和性质 .....	069	第五节 反应速率法 .....	081
二、酶法测定的原则 .....	070	一、利用待测物质作底物的测定法 .....	082
三、酶反应动力学 .....	070	二、利用待测物质作辅酶或抑制剂的测定方法 .....	082
第二节 酶试剂的动力学原理 .....	071	三、特殊的反应速率测定法 .....	083
一、单酶试剂的动力学 .....	071	四、药物分析实例——酶法测定肝素 .....	083
二、酶偶联测定法的动力学 .....	073	第六节 酶循环放大分析法 .....	084
第三节 酶法分析的检测方法 .....	073	一、酶循环法的原理 .....	084
一、紫外-可见分光光度法 .....	073	二、酶循环反应的灵敏度 .....	084
二、荧光光度法 .....	076	三、酶循环反应的类型 .....	084
三、氧电极法 .....	076	四、酶循环法的特征和应用前景 .....	086
四、固定化酶和酶电极法 .....	077	五、酶循环法推广应用尚需克服的难题 .....	086
五、放射性同位素测定法 .....	077	第七节 生物传感器与酶传感器 .....	087
第四节 终点测定法 .....	077	一、生物传感器 .....	087
一、终点法条件 .....	078	二、酶传感器 .....	088
二、终点法种类 .....	079		
三、药物分析实例——酶法测定乳酸			

## 第五章 电泳分析法

第一节 概述 .....	094	第八节 等电聚焦 .....	103
一、电泳 .....	094	一、基本原理 .....	103
二、电泳技术分类 .....	094	二、载体两性电解质 .....	104
第二节 基本理论 .....	095	三、密度梯度等电点聚焦 .....	104
第三节 纸电泳法 .....	096	第九节 高效毛细管电泳 .....	105
第四节 琼脂糖凝胶电泳法 .....	097	一、毛细管电泳分离模式 .....	105
第五节 醋酸纤维素薄膜电泳法 .....	098	二、毛细管电泳的特点 .....	106
第六节 聚丙烯酰胺凝胶电泳法 .....	099	三、毛细管电泳法的基本装置 .....	107
第七节 SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳法 .....	102	四、毛细管电泳法的应用 .....	110

## 第六章 免疫分析法

第一节 概述 .....	112	二、亲和力的测定方法 .....	125
第二节 抗原 .....	113	第五节 免疫分析方法及其应用 .....	125
一、全抗原和半抗原 .....	113	一、放射免疫分析法 (RIA) .....	126
二、人工抗原的合成 .....	114	二、荧光免疫分析法 (FIA) .....	127
第三节 抗体 .....	119	三、克隆酶给予体免疫分析法 (CEDIA) .....	129
一、抗体的制备 .....	120	四、酶联免疫分析法 (ELISA) .....	130
二、抗体的纯化 .....	122	五、蛋白质芯片分析法 .....	133
三、特异性抗体的筛选与效价测定 .....	124	六、免疫分析方法的应用 .....	135
第四节 抗原-抗体的相互作用 .....	124		
一、抗体亲和力 .....	124		

## 第七章 高效液相色谱法

第一节 概述 .....	137	一、正相色谱法 .....	140
第二节 高效液相色谱的分离模式 .....	138	二、反相色谱法 .....	140
第三节 液-固色谱法 .....	139	第五节 离子交换色谱 .....	150
第四节 键合相色谱法 .....	140	一、离子交换色谱的分离机理 .....	151



二、离子交换色谱的固定相 .....	152	六、凝胶渗透色谱法测定聚合物分子	
三、离子交换色谱的流动相 .....	152	量分布 .....	164
四、离子交换色谱的影响因素 .....	153	七、体积排阻色谱应用示例 .....	166
五、离子交换色谱法应用示例 .....	154	第七节 亲和色谱法 .....	167
第六节 体积排阻色谱法 .....	157	一、亲和色谱的分离机理 .....	168
一、体积排阻色谱法的分离机理 .....	157	二、亲和色谱的固定相 .....	169
二、体积排阻色谱法的特点 .....	158	三、亲和色谱的影响因素 .....	169
三、体积排阻色谱的固定相 .....	159	四、亲和色谱法应用示例 .....	170
四、体积排阻色谱的流动相 .....	161	第八节 色谱分离方法的选择 .....	173
五、体积排阻色谱的影响因素 .....	162		

## 第八章 生物质谱法

第一节 概述 .....	174	一、概述 .....	180
第二节 激光解吸离子化质谱法 .....	175	二、分子量的测定 .....	180
一、概述 .....	175	三、肽图谱及氨基酸序列分析 .....	182
二、实验技术 .....	175	四、蛋白质的非共价复合物研究 .....	184
三、激光解吸离子化质谱的特征 .....	176	第六节 糖蛋白和寡糖分析 .....	186
第三节 电喷雾离子化质谱法 .....	177	一、概述 .....	186
一、概述 .....	177	二、EPO 分子量测定 .....	186
二、电喷雾离子化 (ESI) 原理 .....	177	三、EPO 寡糖的分析 .....	186
三、生物分子的 ESI/MS .....	177	四、寡糖的序列分析 .....	187
第四节 串联质谱 .....	179	第七节 核苷酸分析 .....	189
一、概述 .....	179	一、概述 .....	189
二、蛋白质方面的应用 .....	179	二、分子量测定 .....	190
三、糖方面的应用 .....	179	三、蛋白和低聚核苷酸之间的作用 .....	191
第五节 多肽和蛋白质分析 .....	180		

## 第九章 生物核磁共振法

第一节 基本原理 .....	192	三、核的等价 .....	198
一、核磁共振的产生 .....	192	四、自旋体系的分类 .....	200
二、弛豫过程 .....	193	五、一级图谱 .....	200
第二节 核磁共振波谱仪和试样的		第五节 其他核磁共振技术 .....	201
制备 .....	193	一、 <sup>13</sup> C-核磁共振技术 .....	201
一、核磁共振谱仪 .....	193	二、固体高分辨率核磁共振技术 .....	203
二、试样的制备 .....	194	三、多维核磁共振技术 .....	204
第三节 化学位移和核磁共振谱 .....	194	四、核磁共振成像及活体核磁共振 .....	205
一、化学位移及其影响因素 .....	194	第六节 生物核磁共振谱的应用 .....	205
二、核磁共振光谱 .....	198	一、蛋白质的核磁共振研究 .....	205
第四节 简单自旋偶合和自旋分裂 .....	198	二、核酸的核磁共振研究 .....	206
一、自旋偶合与自旋分裂现象 .....	198	三、糖的核磁共振研究 .....	207
二、偶合常数 .....	198	四、膜和膜蛋白的核磁共振研究 .....	207

## 第十章 氨基酸、多肽和蛋白质类药品检验

第一节 氨基酸类药品检验 .....	208	第二节 蛋白质、多肽类药品检验 .....	216
一、氨基酸的定性鉴别 .....	208	一、定性鉴别 .....	216
二、氨基酸特殊杂质及安全性检查 .....	211	二、特殊杂质及安全性检查 .....	216
三、氨基酸含量测定 .....	211	三、效价测定 .....	216

## 第十一章 酶类药品检验

第一节 酶的分离纯化	223	第四节 药用酶的活力测定	240
一、常用的方法与技术	223	一、糜蛋白酶	241
二、酶制备方案的设计	230	二、弹性酶	242
第二节 酶活力测定	230	三、胃蛋白酶	243
一、酶活力测定的作用和意义	230	四、胰酶	243
二、酶的活力单位 (U) 和比活力	230	五、溶菌酶	245
三、酶活力测定的一般方法	231	六、降纤酶	246
四、影响酶活力的因素	233	七、门冬酰胺酶	246
五、酶活力的计算	235	八、纤维素酶	247
六、应用示例	235	九、菠萝蛋白酶	248
第三节 酶活力测定法设计	236	十、凝血酶	248
一、酶促反应的条件	236	十一、玻璃酸酶	249
二、酶反应的分析方法	237	十二、超氧歧化酶 (SOD)	250
三、测定条件设计实例	238		

## 第十二章 糖类、脂类和核酸类药品检验

第一节 多糖类药物的结构分析研究	251	六、肝素钠	258
一、多糖中单糖的组成分析	251	七、低分子肝素	258
二、分子量测定	252	第四节 脂类药品检验	260
三、糖苷键连接方式的测定	252	一、熊去氧胆酸	260
四、糖苷键连接位置的测定	253	二、谷固醇	260
第二节 多糖类新药的理化特性分析	253	三、大豆磷脂	260
一、物理常数测定	253	四、辅酶 Q <sub>10</sub>	260
二、纯度分析	254	五、亚油酸乙酯	261
三、含量测定	254	六、胆红素	261
第三节 糖类药品检验	254	七、多烯酸乙酯	263
一、硫酸软骨素	254	第五节 核酸和核苷酸类药品检验	263
二、香菇多糖	256	一、定性鉴别	263
三、灵孢多糖	256	二、特殊杂质检查	263
四、绒促性素	256	三、含量测定	263
五、肝素	257		

## 第十三章 基因工程药物质量控制

第一节 基因工程药物概述	267	四、蛋白质等电点的测定	287
一、基因工程与制药	267	五、氨基酸组成分析	287
二、主要的基因工程药物	269	六、部分氨基酸序列分析	289
三、基因工程药物的特点	275	七、肽图分析	289
第二节 基因工程药物质量控制	276	八、双相电泳技术	290
一、基因工程药物质量要求	276	九、核磁共振技术	291
二、重组 DNA 药物质量控制要点	276	十、蛋白质的二硫键分析	291
三、基因工程药物的开发研制	280	第四节 基因工程药物的临床前安全性	
四、基因工程药物的制造和检定规程	282	评价	291
第三节 基因工程药物的检验	282	一、临床前安全性试验的一般指导	
一、蛋白质含量	283	原则	292
二、蛋白质的纯度	283	二、安全性试验的要求	293
三、蛋白质的分子量测定	287	三、各类基因工程药物的安全性评价	294

## 第十四章 生物药物研发与药物分析

第一节 药物分析与新药创制 .....	296	况和前景 .....	314
第二节 国内外生物药物的发展现状 .....	297	四、生物仿制药药学研究 .....	317
一、我国生物药物的发展状况 .....	297	五、生物仿制药与生物药物的表征 .....	322
二、我国生物制药产业的发展趋势 .....	297	第五节 一般生化药物结构和组分的	
三、国外生物技术药物研究开发现状		确证 .....	326
与趋势 .....	299	一、多肽及蛋白质类 .....	326
第三节 生物制药创新研究和开发 .....	300	二、酶类 .....	327
一、生物药物研发的主要过程 .....	300	三、多糖 .....	327
二、生物制药研发的热点 .....	304	四、核苷酸及核酸类 .....	328
三、创新生物药物的立题 .....	307	五、不饱和脂肪酸 .....	328
四、我国生物药物研发存在的不足 .....	308	第六节 生物药物产品的质量控制 .....	328
五、生物医药行业特征 .....	309	一、生物药物产品的质量研究 .....	328
六、我国生物技术药物研发的重点 .....	309	二、生物药物制剂研究与稳定产品质	
七、我国生物制药产业发展面临的关		量的关系 .....	329
键问题 .....	310	三、稳定性研究有待改进 .....	329
八、我国生物药物产业发展方向 .....	310	四、完善质量标准 .....	329
九、值得关注的十大新一代生物技术		五、细胞库的建立和生产稳定的	
平台 .....	311	关系 .....	330
第四节 生物仿制药研究 .....	313	六、生产工艺的验证 .....	331
一、生物仿制药的定义 .....	313	第七节 质量控制体系建立过程中的	
二、生物仿制药的特点 .....	313	问题 .....	331
三、生物仿制药的发展历程、研究状			

## 第十五章 生化药物分析进展和动态

第一节 生物药物分析基础研究 .....	334	生化药物中的应用 .....	346
一、国外发展趋势 .....	334	四、基质辅助激光解吸离子化质谱法	
二、国内发展现状 .....	334	在生化药物分析中的应用 .....	346
第二节 生物药物分析研究现状 .....	335	五、酶法分析新技术的发展 .....	347
一、氨基酸类药物分析 .....	336	六、新色谱分析法及有关技术的	
二、酶类药物分析 .....	336	应用 .....	348
三、蛋白质多肽类药物分析 .....	337	七、《中国药典》2010年版三部对生	
四、嘌呤类药物分析 .....	338	物制品质量的控制 .....	351
五、糖类药物分析 .....	339	第四节 多肽和蛋白质类药物分析方法	
六、结语 .....	339	和药物动力学研究进展 .....	352
第三节 生物药物分析进展和动态 .....	340	一、多肽和蛋白质药物的分析方法 .....	353
一、高效毛细管电泳 .....	341	二、药物动力学机理 .....	358
二、生物传感器在生化药物分析中的		三、药代动力学研究的实验设计应注	
应用 .....	345	意的的问题 .....	360
三、二维核磁共振谱 (2D-NMR) 在			

## 参考文献

## 附录

# 生物药物分析学概述

## 第一节

## 药物分析的性质和任务

### 一、药物分析的性质

药物是指用于预防、治疗、诊断人的疾病，有目的地调节人的生理功能并规定有适应证和用法、用量的物质。因此，药物必须要达到一定的质量标准。药物分析是药学中的一门分支学科，它是药和分析科学的交叉学科，其内容包括药物的检验、药物稳定性、生物利用度、药物临床监测以及生物药物检定等诸多方面的有关定性定量分析工作。其目的是确保药物的质量，保证病人用药的安全有效。此外，像毒物分析、运动员的兴奋剂检测、成瘾药物检查等也属于药物分析的范畴。

### 二、药物分析的任务

为了对药品的生产、贮运、供应、调配以及临床使用过程的各个环节进行全面的控制和研究，药物分析必须运用各种有效的检测手段参与各个环节的工作，按照合理的需要或规定进行药品质量检测 and 研讨，探索保证药品质量的新技术、新方法。鉴于以上要求，药物分析的任务可以概括为以下几个方面。

(1) 对药物生产过程的控制 对生产过程中所涉及的原料、反应中间体、反应副产物及成品进行检测，配合生产单位发现问题、改进生产、提高产量及质量。

(2) 对药物贮运进行监测 药物在贮运过程中由于受各种环境因素（光、空气、水等）的影响，有时产生分解而变质。因而需定期进行检测，考察其质量的变化，进一步研究改进药物稳定性的科学管理条件和方法，以保证供应药物的质量。

(3) 对临床用药进行监护 药物质量好坏最终取决于临床疗效和安全。临床用药效果的好坏，除了药物本身质量外，医生用药是否合理，用药时是否注意到病人的个体差异等因素，都直接影响到临床用药的效果。因此，应配合医疗，开展临床药物分析工作，以提高医疗质量，保证用药的有效、合理及安全。

(4) 配合药物研究部门进行新药与新剂型的研制 在研制过程中，进行常规的检测，并对药物进入体内后，进行吸收、分布、排除及制剂生物利用度等测试，提供有效数据，以利于研究和发现新药。

(5) 提高药物工作者的素质，提供一些确保用药有效、合理、安全的新技术、新方法等信息。

## 第二节

# 药物的质量控制

### 一、药物质量的评价

药物的质量要求，首先要考虑药物本身的有效性和安全性及其中的杂质和降解产物对人体的危害性和不良反应。药物的质量优劣，直接影响预防与治疗的效果及其毒副作用。因此必须保证药物有严格的质量标准和科学合理的分析方法，对药物质量进行全面控制。大部分药物都是机体的化学异物，故评价一个药物质量的优劣，不仅要控制它的性状、鉴别、纯度检查、含量等质量指标，而且还要掌握其在体内吸收、分布、排泄、生物转化及其生物利用度，即药物的体内过程等有效性与安全性才能确定，还要进行科学管理。

### 二、药物的质量标准

为了保证药品的质量，国家设立了各级药品检验的法定机构（各级药品检验所），并要求药厂、医药公司及医院药房等单位也必须建立药品质量检验部门，以专门负责药品质量的全面管理。

为了使药品检验工作有法可依，药品标准根据其使用和生产的广泛和成熟程度，分别订有《中华人民共和国药典》（简称《中国药典》）、《中华人民共和国卫生部药品标准》（简称《部颁标准》或局标准）以及地方各省、市、自治区的《地方药品标准》。药品的质量标准是药品生产和管理的依据，并具有法定的约束力。凡被药品标准收载的药品，其质量不符合规定标准的均不得出厂、不得销售、不得使用。其他未收载于药品标准中的药品的生产、销售和使用，必须具有经过严格审定并经过卫生部门批准的质量标准，且其质量必须符合规定标准。

药品的质量检验一般遵照我国质量标准，但在特殊情况下如进口药品、仿制国外药品等，需要按照国外药典标准进行检验。目前世界上已有数十个国家编制了国家药典。另外尚有区域性药典及世界卫生组织（WHO）编制的《国际药典》。在药物分析工作中可供参考的国外药典主要有：美国药典（The United States Pharmacopeia, USP）、英国药典（British Pharmacopeia, BP）、英国副药典（The Pharmaceutical Codex, BPC）、欧洲药典（European Pharmacopeia, EP）、美国国家处方集（The National Formulary, NF）（1985年为第XVI版和USP XXI合并为一册），日本药局方（Japanese Pharmacopeia, JP）以及国际药典（The International Pharmacopeia, Ph Int）等。

### 三、药典与分析方法

为保证药品的质量，很多国家都有自己的国家药典，它是记载药品标准和规格的国家法典，通常都由专门的药典委员会组织编写，由政府颁布施行。药典中列出许多分析方法，分别用于不同药物的检验。从这些方法可以看出该国的药物分析水平，但是有一个规定，就是所提出的方法必须是很成熟的方法，同时也是容易推广和掌握的方法。因此尽管可能已经报道有很先进的或者用很新技术或仪器的方法，在没有经过更多的考验之前，还是不能收载在药典中。也就是说，药典中给出的方法并不是越新、越高级越好。此外，药典中所规定的指标都是该药物应达到的最低标准，各生产厂可制定出自己的高于这些指标的标准，以生产出更高质量的药物。此外，药厂完全可以使用自己认为合适的分析方法进行药品的质量控制，但是如果一旦产品质量出现问题，需要进行仲裁时，则要以药典收载的方法为准。

### 四、药物分析与生物药物分析的关系

生物药物分析是药物分析学的一个分支。化学在过去较长的时间里对小分子之间的反应研究得很多，这些反应都是一些相对比较快的反应和比较简单的体系。而生命科学的进展带给化学家的问



题都是大分子与大分子或者大分子与小分子之间的反应。这些都是些相对比较慢的过程和比较复杂的体系。作用的形式也不仅仅只是化学键的断裂、组合或重排，而是包含了很多的弱相互作用（氢键、偶极作用、范德华力等）。大分子与大分子的相互作用以及大分子与小分子的相互作用又联系到复杂的结构层次上的变化，不像小分子之间的反应分子在反应体系中做布朗运动无序碰撞而反应。大分子可能通过有序的高级结构重组，其中的能量传递、信号分子的传递又会产生新的变化。化学家对小分子之间的相互作用已经有了一系列的监测、跟踪、定性、定量以及理论计算等方法，而对大分子与大分子、大分子与小分子相互作用的复杂体系的慢过程却缺乏相应的方法和工具。生物药物与化学药物相比，其质量控制的方法有很多不同，如生物药物多数为大分子药物，有的化学结构不明确，有的分子量不是定值，这给质量控制带来了一定的困难；在检查项目上生物药物与化学药物也有不同。例如，生化药物均需做热源检查、过敏试验、异常毒性等试验；对生物药物有效成分的检测，除应用一般化学方法外，更应根据制品的特异生理效应或专一生化反应拟定其生物活性检测方法。所以，生物药物的定量方法，除了重量法、滴定法、比色法及 HPLC 法等理化分析法外，还有电泳法、酶法、免疫法和生物检定法等生物测定法；大多数生物是生物活性分子，对人体往往是异源物质，其化学性质与生物学性质都很不稳定，对热、酸、碱、重金属等敏感，易引起变性和失活。从生物原料中分离生物药物，通常比较困难，易受到微生物污染变质。因此，在原料贮存、生产加工和成品保存及临床应用过程中，对制品的均一性、有效性、安全性和稳定性等应有严格要求，其制造工艺设计与质量标准的制定也应与一般化学药物有较大区别。

## 第三节

# 生物药物概述

生物药物是利用生物体、生物组织或组成生物体的各种成分，综合应用多门学科的原理和方法，特别是采用现代生物技术，进行加工、制造而形成的一大类用于预防、治疗、诊断的药物。

### 一、生物药物的范围

生物药物 (biopharmaceuticals) 包括生化药物 (biochemical drugs)、生物技术药物 (biotechnology drugs, 或称生物工程药物, bioengineering drugs)、生物制品 (biological products)。

生化药物是从生物体分离纯化所得，用于预防、治疗和诊断疾病的生化基本物质，以及用化学合成、微生物合成或现代生物技术制得的这类物质。生化药物有两个基本特点：其一，它来自生物体；其二，它是生物体的基本生化成分。生物技术是利用生物体或其组成部分发展产品的技术体系。

现代生物技术是一种手段，可用以研究和开发药物。由于用现代生物技术研制的药物日渐增多，这类药物可称为生物技术药物，作为现代生物技术主体的基因工程，用以生产的药物可称为基因工程药物 (genetic engineering drugs)。

生物制品是应用普通的或以基因工程、细胞工程、蛋白质工程、发酵工程等生物技术获得的微生物、细胞及各种动物和人源的组织和液体等生物材料制备，用于人类疾病预防、治疗和诊断的药品。主要包括疫苗、菌苗、类毒素和抗毒素等，近年来其范围有所扩大，与基因工程药物密切相关。

新生物制品是指我国未批准上市的生物制品；已批准上市的生物制品，当改换制备的疫苗和生物技术产品的菌毒种、细胞株及其他重大生产工艺改革对制品的安全性、有效性可能有显著影响时也属新生物制品范围。

新生物制品的特点如下。

① 新生物制品的生产方式，是应用基因修饰活的生物体产生的蛋白或多肽类产物，或是依据靶基因化学合成互补的寡核苷酸，所获产品往往分子量较大，并具有复杂的分子结构。

② 新生物制品存在着种属特异性。许多生物制品的药理学活性与动物种属及组织特异性有关，来自人源基因编码的蛋白质或多肽类药物，其中有的与动物的相应蛋白质或多肽的同源性有很大的差别，因此对一些动物无药理学活性或不敏感。

③ 新生物制品由于是人类天然存在的蛋白质或多肽，量微而活性强，用量极少就会产生显著的效应，相对来说副作用较小，毒性较低，安全性较高。

④ 新生物制品活性蛋白质或多肽药物较不稳定，易变性，易失活，也易为微生物污染、酶解破坏。

⑤ 新生物制品的基因稳定性。生产菌种及细胞系的稳定性和生产条件的稳定性非常重要，它们的变异将导致生物活性的变化或产生意外的或不希望的一些生物学活性。

⑥ 新生物制品的免疫原性。许多来源于人的生物制品，在动物中有免疫原性，所以在动物中重复给予这类药品将产生抗体，有些产品在人体中对人源性蛋白也能产生血清抗体，主要可能是重组药物蛋白质在结构及构型上与人体天然蛋白质有所不同所致。

⑦ 新生物制品很多在体内的半衰期短，迅速降解，并在体内降解的部位广泛。

⑧ 新生物制品的受体效应。许多生物技术药物是通过与特异性受体结合，信号传导机制而发挥药理作用，且受体分布具有动物种属特异性和组织特异性，因此药物在体内分布有组织特异性和药效反应快的特点。

⑨ 新生物制品的多效性和网络性效应。许多生物制品可以作用于多种组织或细胞，且在人体内相互诱导。相互调节，彼此协同或拮抗，形成网络性效应，因而可具有多种功能，发挥多种药理作用。

⑩ 新生物制品的生产系统复杂性，致使它们的同源性，批次间一致性及安全性的变化要大于化学产品，所以对生产过程的检测，GMP步骤的要求和质控的要求就更为重要和严格。

实际上由于各学科的发展、交叉和渗透，并受习惯的影响，生化药物、生物技术药物和生物制品有时无明确界限，它们的关系愈来愈密切，其内涵也愈来愈接近，有时不易划分清楚。只是生物制品更多地涉及免疫学、预防医学和微生物学。随着现代生物制药技术的发展和运用，上述三者正在彼此交叉，互相融合，因而可统称为生物药物。

## 二、生物药物的研制发展过程

生物药物按照其发展过程大致划分为以下三代。

第一代生物药物是利用生物材料加工制成的含有某些天然活性物质与混合成分的粗提物制剂，如脑垂体后叶制剂、肾上腺提取物、眼制剂、混合血清等。

第二代生物药物是根据生物化学和免疫学原理，应用近代生化分离纯化技术从生物体制取的具有针对性治疗作用的特异生化成分，如猪胰岛素、前列腺素 E、尿激酶、肝素钠、人丙种球蛋白、转铁蛋白、狂犬病免疫球蛋白等。

第三代生物药物是应用生物工程技术生产的天然生理活性物质，以及通过蛋白质工程原理设计的具有比天然物质更高活性的类似物，或与天然物质结构不同的全新的药理活性成分，如基因工程白细胞介素（IL）、红细胞生成素（EPO）等。

## 三、生物药物的分类

由于生物药物结构多样，功能广泛，因此任何一种分类方法都会有一些不完美之处。通常生物药物可以按照其化学本质和化学特性来分类，也可以按照临床用途进行分类。

（一）按生物药物的化学本质和化学特性来分类

### 1. 氨基酸及其衍生物类药物类

这类药物包括天然的氨基酸和氨基酸混合物，以及氨基酸衍生物。主要品种有谷氨酸、蛋氨酸、赖氨酸、天冬氨酸、精氨酸、半胱氨酸、苯丙氨酸、苏氨酸和色氨酸。谷氨酸产量最大，占氨基酸总产量的 80%。氨基酸的使用可用单一氨基酸，如用蛋氨酸防治肝炎、肝坏死和脂肪肝；谷

氨酸用于防治肝昏迷、神经衰弱和癫痫等，也可用复方氨基酸作血浆代用品和向病人提供营养等。发酵制造氨基酸优于蛋白水解与化学合成，可直接获得具有生理活性的 L-氨基酸，目前可用发酵法生产的氨基酸包括谷氨酸、缬氨酸、丙氨酸、赖氨酸、高丝氨酸、苏氨酸、亮氨酸、脯氨酸、鸟氨酸、瓜氨酸、异亮氨酸、精氨酸、组氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸、丝氨酸、天冬氨酸、5-羟色氨酸、半胱氨酸等 20 余种。

## 2. 有机酸、醇酮类

用发酵法生产的有机酸包括葡萄糖酸、乙酸、2-酮葡萄糖酸、5-酮葡萄糖酸、D-异抗坏血酸、水杨酸、丙酮酸、丙酸、 $\alpha$ -酮戊二酸、乳酸、柠檬酸、丁二酸、富马酸以及苹果酸等。用发酵法生产的醇酮类有乙醇、丙醇和甘油等。

## 3. 维生素

维生素 B<sub>2</sub>、维生素 B<sub>12</sub>、 $\beta$ -胡萝卜素和维生素 D 的前体麦角醇均可由发酵获得。维生素 C 可用一步发酵加四步化学法或两步发酵加一步化学法制造。

## 4. 酶及辅酶类

(1) 酶类药物 酶类药物有以下几类。①助消化酶类：有胃蛋白酶、胰酶、凝乳酶、纤维素酶和麦芽淀粉酶等。②消炎酶类：有溶菌酶、胰蛋白酶、糜蛋白酶、胰 DNA 酶、菠萝蛋白酶、无花果蛋白酶等。可用于消炎、消肿、清疮、排脓和促进伤口愈合。胶原蛋白酶还用于治疗褥疮和溃疡，木瓜凝乳蛋白酶用于治疗椎间盘突出症。胰蛋白酶还用于治疗毒蛇咬伤。③心血管疾病治疗酶：弹性蛋白酶能降低血脂，用于防治动脉粥样硬化。激肽释放酶有扩张血管、降低血压的作用。某些酶制剂对溶解血栓有独特效果，如尿激酶、链激酶、纤溶酶及蛇毒溶栓酶，凝血酶可用于止血。④抗肿瘤酶类：L-天(门)冬氨酸酶用于治疗淋巴肉瘤和白血病，谷氨酰胺酶、蛋氨酸酶、组氨酸酶、酪氨酸氧化酶也有不同程度的抗癌作用。⑤其他酶类：超氧化物歧化酶(SOD)用于治疗类风湿性关节炎和放射病。PEG-腺苷脱氨酶用于治疗严重的联合免疫缺陷症，DNA 酶和 RNA 酶可降低痰液黏度，用于治疗慢性气管炎。青霉素酶可治疗青霉素过敏，现在正开发 RNA 酶用于抗 RNA 病毒。

(2) 辅酶类药物 辅酶在酶促反应中起着传递氢、电子或基团的作用，对酶的催化反应起着关键作用。现在辅酶 I (NAD)、辅酶 II (NADP)、黄素单核苷酸(FMN)、黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD)、辅酶 Q<sub>10</sub>、辅酶 A 等已广泛用于肝病和冠心病的治疗。辅酶种类繁多，结构各异，一部分辅酶也属于核酸类药物。

## 5. 脂类

脂类药物在化学结构上差异较大，包括许多非水溶性的但能溶于有机溶剂的小分子生理活性物质，有以下几类。

(1) 磷脂 脑磷脂、卵磷脂可用于治疗肝病、冠心病和神经衰弱症。

(2) 降血脂 多价不饱和脂肪酸(PUFA)和前列腺素、亚油酸、亚麻酸、花生四烯酸和 DHA、EPA 等有降血脂，降血压，抗脂肪肝的作用，可用于冠心病的治疗。前列腺素是一大类含五元环的不饱和脂肪酸，重要的天然前列腺素有 PGE<sub>1</sub>、PGE<sub>2</sub>、PGF<sub>2 $\alpha$</sub> 和 PGI<sub>2</sub>。PGE<sub>1</sub>、PGE<sub>2</sub>和 PGF<sub>2 $\alpha$</sub> 已成功用于催产和中期引产。PGI<sub>2</sub>有望用于抗血栓和防止动脉粥样硬化。

(3) 胆酸 去氧胆酸可治疗胆囊炎，猪去氧胆酸可治疗高血脂，鹅去氧胆酸可作胆石溶解药。

(4) 固醇 主要有胆固醇，麦角固醇和  $\beta$ -谷固醇，胆固醇是人工牛黄的主要原料， $\beta$ -谷固醇有降低血胆固醇的作用。

(5) 卟啉 主要有血红素、胆红素。原卟啉用于治疗肝炎，还用作肿瘤的诊断和治疗。

## 6. 多肽和蛋白质类

多肽和蛋白质的化学本质是相同的，性质也相似。这类药物颇受人们关注，是人体内的生理活性因子，如激素和免疫球蛋白等。

## 7. 核酸类及其降解物和衍生物

(1) 核酸 从猪、牛肝中提取的 RNA 制品用于慢性肝炎、肝硬化和肝癌的辅助治疗。免疫



RNA 是一种高度特异的免疫触发剂。其制造是将人肿瘤细胞免疫于动物，再从动物的淋巴细胞中提取免疫 RNA，用于肿瘤的免疫治疗。从小牛胸腺或鱼精中提取的 DNA 可用于治疗精神迟缓、虚弱和抗辐射。

(2) 多聚核苷酸 多聚胞苷酸、多聚次黄苷酸、双链聚肌胞、聚肌苷酸及巯基聚胞苷酸是干扰素的诱导剂，用于抗病毒、抗肿瘤。

(3) 核苷、核苷酸及其衍生物 较为重要的有混合核苷酸、混合 DNA 注射液。ATP、cAMP、CDP-胆碱、GMP、IMP、AMP 和肌苷等。也可将它们进行化学修饰后用于治疗肿瘤和病毒感染。治疗肿瘤的有 6-巯基嘌呤、2-脱氧核苷和阿糖胞苷等。抗病毒的有阿糖胞苷、环胞苷、6-氟环胞苷、5-碘苷和无环鸟苷等。

#### 8. 糖类

糖类药物来源广泛，以黏多糖为主。多糖类药物的特点是具有多糖结构，由糖苷键将单糖连接而成。但由于单糖结构糖苷键的位置不同，因而多糖种类繁多，药理功能各异，有抗凝、降血脂、抗病毒、抗肿瘤、增强免疫功能和抗衰老等多方面的生理活性。这类药物有肝素、硫酸软骨素 A、透明质酸、壳聚糖，取自海洋生物的刺参多糖（抗肿瘤、抗病毒等）。各种真菌多糖具有抗肿瘤、增强免疫功能和抗辐射作用，有的还有升白和抗炎作用。这类药物有的是从植物中提取的多糖，如银耳多糖、灵芝多糖、茯苓多糖、香菇多糖、人参多糖、芸芝多糖和黄芪多糖；有的是从动物中提取的多糖，如硫酸软骨素、人胎盘脂多糖等。

#### 9. 生物技术药物类

细胞生长因子是人类或动物各类细胞分泌的具有多种生物活性的因子。细胞生长因子类药物是近年来发展最迅速的生物药物之一，也是生物技术在该领域中应用最多的产品。它们的功能是在体内对人类或动物细胞的生长与分化起重要调节作用。近 10 年来人们广泛研究的细胞生长因子有干扰素、白细胞介素、肿瘤坏死因子、集落刺激因子等四大系列十几种细胞生长因子。这些基因工程药物的问世，将在治疗当今疑难症如心血管疾病，癌症与病毒感染等疾病中发挥巨大作用。

#### 10. 生物制品类

从微生物、原虫、动物或人体材料直接制备或用现代生物技术方法制成作为预防、治疗、诊断特定传染病或其他疾病的制剂，统称为生物制品。如疫苗、免疫血清、血液制剂、免疫调节剂（胸腺肽、免疫核糖核酸）、诊断试剂等。

##### (二) 按生物药物的用途分类

生物药物广泛用作医疗用品，特别是在传染病的预防和某些疑难病的诊断和治疗上起着其他药物所不能替代的独特作用。随着预防医学和保健医学的发展，生物药物正日益渗入到人民生活的各个领域，大大扩展了其应用范围。

(1) 治疗药物 对许多常见病和多发病，生物药物都有较好的疗效。对目前危害人类健康最严重的一些疾病如恶性肿瘤、艾滋病、乙型肝炎、糖尿病、心血管疾病、遗传病、内分泌障碍、免疫性疾病等，生物药物发挥了很大的作用。

(2) 预防药物 许多疾病，尤其是传染病的预防比治疗更为重要。通过预防，许多传染病得以控制，直到根绝。常见预防用生物药物有菌苗和疫苗等。

(3) 诊断药物 生物药物用作诊断试剂是其最突出又独特的另一临床用途，具有速度快、灵敏度高、特异性强等特点，诊断药使用途径包括体内（注射）和体外（试管）。绝大部分临床诊断试剂都来自生物药物，主要有：①免疫诊断试剂；②酶诊断试剂；③器官功能诊断药物；④放射性核素诊断药物；⑤单克隆抗体（McAb）诊断试剂；⑥基因诊断药物。

(4) 用作其他生物医药用品 生物药物应用的另一个重要发展趋势就是渗入到生化试剂、生物医学材料、保健品、营养品、食品、日用化工和化妆品等各个领域。

## 四、生物药物的性质

生物药物常常是一些生物大分子。它们不仅组成、结构复杂，而且具有严格的空