

全国高等医药院校药学类规划教材

生物制药工艺学

(第二版)

Shengwu Zhiyao Gongyixue

吴梧桐 主编



中国医药科技出版社

责任编辑 浩云涛
于海平
封面设计 无限设计

Shengwu Zhiyao Gongyixue

ISBN 7-5067-3364-1



9 787506 733649 >

ISBN 7-5067-3364-1

定价：60.00元

全国高等医药院校药理学类规划教材

生物制药工艺学

(第二版)

(供生物技术、生物工程、生物制药专业用)

主 编 吴梧桐

副主编 高向东

编 者 (以姓氏笔画为序)

何执中 (中国药科大学)

吴梧桐 (中国药科大学)

郑 珩 (中国药科大学)

袁勤生 (华东理工大学)

高向东 (中国药科大学)

中国医药科技出版社

内 容 提 要

本版《生物制药工艺学》是在第一版教材的基础上修订编写的。本书共分三大篇,包括生物制药工艺基础、生物工程分离技术和重要生物药物制造工艺,重点阐述了生物制药工艺技术的基础理论、基本知识和基本技能,并尽可能地反映现代生物技术,生物分离工程技术和生物制药工艺的进展。

本书除可作为生物制药专业教材外,还可作为药学类其他专业和生物化工类专业的教学参考书,并且对生物制药科技人员也有重要参考价值。

图书在版编目(CIP)数据

生物制药工艺学/吴梧桐主编. —2版. —北京:中国医药科技出版社, 2006.2

全国高等医药院校药学类规划教材

ISBN 7-5067-3364-1

I. 生... II. 吴... III. 生物:生物制品-生产工艺-医学院校-教材 IV. TQ464

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2005) 第 157932 号

美术编辑 陈君杞

责任校对 张学军

版式设计 郭小平

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲 22 号

邮编 100088

电话 010-62244206

网址 www.mpsky.com.cn

规格 787×1092mm $\frac{1}{16}$

印张 41 $\frac{1}{2}$

字数 856 千字

印数 36001—41000

版次 2006 年 2 月第 2 版

印次 2006 年 2 月第 9 次印刷

印刷 北京市朝阳区小红门印刷厂

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 7-5067-3364-1/G·0477

定价 60.00 元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换



全国高等医药院校药学类规划教材编委会

名誉主任委员	吴阶平	蒋正华	卢嘉锡
名誉副主任委员	邵明立	林蕙青	
主任委员	吴晓明	(中国药科大学)	
副主任委员	吴春福	(沈阳药科大学)	
	王温正	(中国医药科技出版社)	
	黄泰康	(国家食品药品监督管理局)	
	彭师奇	(首都医科大学药学院)	
	叶德泳	(复旦大学药学院)	
	张志荣	(四川大学华西药学院)	
秘书长	姚文兵	(中国药科大学)	
	朱家勇	(广东药学院)	
委员	(按姓氏笔画排列)		
	丁安伟	(南京中医药大学中药学院)	
	丁红	(山西医科大学药学院)	
	刁国旺	(扬州大学化学化工学院)	
	马毅	(山东轻工业学院化学工程系)	
	元英进	(天津大学化工学院)	
	王广基	(中国药科大学)	
	王月欣	(河北工业大学制药工程系)	
	王地	(首都医科大学中医药学院)	
	王存文	(武汉工程大学)	
	王志坚	(西南师范大学生命科学学院)	
	王岳峰	(西南交通大学药学院)	
	王玮	(河南大学药学院)	
	王恩思	(吉林大学药学院)	
	王康才	(南京农业大学园艺学院)	
	韦玉先	(桂林医学院药学院)	
	冯怡	(上海中医药大学中药学院)	
	史录文	(北京大学医学部)	
	叶永忠	(河南农业大学农学院)	
	白钢	(南开大学生命科学学院)	

乔延江 (北京中医药大学中药学院)
乔海灵 (郑州大学药学院)
全 易 (江苏工业学院化学工程系)
刘 文 (南开大学医学院)
刘巨源 (新乡医学院药学系)
刘永琼 (武汉工程大学)
刘红宁 (江西中医学院)
刘 羽 (武汉工程大学)
刘克辛 (大连医科大学药学院)
刘利萍 (浙江绍兴文理学院化学系)
刘志华 (湖南怀化医学高等专科学校药学系)
刘明生 (海南医学院药学系)
刘杰书 (湖北民族学院医学院)
刘 珂 (山东省天然药物工程技术研究中心)
刘俊义 (北京大学药学院)
匡海学 (黑龙江中医药大学)
印晓星 (徐州医学院药学系)
吉 民 (东南大学化学化工系)
孙秀云 (吉林化学学院制药与应用化学系)
曲有乐 (佳木斯大学药学院)
朱大岭 (哈尔滨医科大学药学院)
朱景申 (华中科技大学同济药学院)
朴虎日 (延边大学药学院)
毕开顺 (沈阳药科大学)
纪丽莲 (淮阴工学院生物工程与化学工程系)
齐香君 (陕西科技大学生命科学与工程学院)
吴 勇 (四川大学华西药学院)
吴继洲 (华中科技大学同济药学院)
吴基良 (咸宁学院)
吴清和 (广州中医药大学中药学院)
吴满平 (复旦大学药学院)
吴 翠 (徐州师范大学化学系)
张大方 (长春中医学院药学院)

张丹参 (河北北方学院基础医学部)
张树杰 (安徽技术师范学院动物科学系)
张振中 (郑州大学药学院)
张晓丹 (哈尔滨商业大学药学院)
张崇禧 (吉林农业大学中药材学院)
李元建 (中南大学药学院)
李永吉 (黑龙江中医药大学药学院)
李青山 (山西医科大学药学院)
李春来 (莆田学院药学系)
李勤耕 (重庆医科大学药学系)
杨世民 (西安交通大学药学院)
杨宝峰 (哈尔滨医科大学)
杨得坡 (中山大学药学院)
沈永嘉 (华东理工大学化学与制药学院)
肖顺汉 (泸州医学院药学院)
辛 宁 (广西中医学院药学院)
邱祖民 (南昌大学化学工程系)
陈建伟 (南京中医药大学中药学院)
周孝瑞 (浙江科技学院生化系)
林 宁 (湖北中医学院药学院)
林 强 (北京联合大学生物化学工程学院)
欧珠罗布 (西藏大学医学院)
罗向红 (沈阳药科大学)
罗焕敏 (暨南大学药学院)
郁建平 (贵州大学化生学院)
郑国华 (湖北中医学院药学院)
郑葵阳 (徐州医学院药学系)
姚日生 (合肥工业大学化工学院)
姜远英 (第二军医大学药学院)
娄红祥 (山东大学药学院)
娄建石 (天津医科大学药学院)
胡永洲 (浙江大学药学院)
胡 刚 (南京医科大学药学院)

胡先明 (武汉大学药学院)
 倪京满 (兰州医学院药学院)
 唐春光 (锦州医学院药学院)
 徐文方 (山东大学药学院)
 徐晓媛 (中国药科大学)
 柴逸峰 (第二军医大学药学院)
 殷 明 (上海交通大学药学院)
 涂白良 (郧阳医学院药学系)
 秦雪梅 (山西大学化学化工学院药学系)
 贾天柱 (辽宁中医学院药学院)
 郭华春 (云南农业大学农学与生物技术学院)
 郭 姣 (广东药学院)
 钱子刚 (云南中医学院中药学院)
 高允生 (泰山医学院药学院)
 崔炯漠 (延边大学医学院)
 曹德英 (河北医科大学药学院)
 梁 仁 (广东药学院)
 傅 强 (西安交通大学药学院)
 曾 苏 (浙江大学药学院)
 程牛亮 (山西医科大学)
 董小萍 (成都中医药大学药学院)
 虞心红 (华东理工大学化学与制药工程学院制
药工程系)
 裴妙荣 (山西中医学院中药系)
 谭桂山 (中南大学药学院)
 潘建春 (温州医学院药学院)
 魏运洋 (南京理工大学化工学院)

全国高等医药院校药学类规划教材编写办公室

主 副	主	任	姚文兵 (中国药科大学)
		任	罗向红 (沈阳药科大学)
			郭 姣 (广东药学院)
			王应泉 (中国医药科技出版社)

编写说明

经教育部和全国高等医学教育学会批准，全国高等医学教育学会药学教育研究会于2004年4月正式成立，全国高等医药院校药学类规划教材编委会归属于药学教育研究会。为适应我国高等医药教育的改革和发展、满足市场竞争和医药管理体制对药学教育的要求，教材编委会组织编写了“全国高等医药院校药学类规划教材”。

本系列教材是在充分向各医药院校调研、总结归纳当前药学教育迫切需要补充一些教学内容的基础上提出编写宗旨的。本系列教材的编写宗旨是：药学特色鲜明、具有前瞻性、能体现现代医药科技水平的高质量的药学教材。也希望通过教材的编写帮助各院校培养和推出一批优秀的中青年业务骨干，促进药学院校之间的校际间的业务交流。

参加本系列教材的编写单位有：中国药科大学、沈阳药科大学、北京大学药学院、广东药学院、四川大学华西药学院、山西医科大学、华中科技大学同济药学院、复旦大学药学院、西安交通大学药学院、山东大学药学院、浙江大学药学院、北京中医药大学等几十所药学院校。

教材的编写尚存在一些不足，请各院校师生提出指正。

全国高等医药院校药学类

规划教材编写办公室

2004年4月16日

第一版前言

《生物制药工艺学》是国家医药管理局“八五”规划教材之一，本教材是根据国家教委下发的生物制药（本科）专业课程的基本要求编写的。本教材重点讨论各类生物药品的来源、结构、性质、用途、制造原理、工艺过程与生产方法。旨在着重培养学生具备从事生物药品研究、生产与开发的基本知识、基本理论和基本技能。同时，也为应用现代生物技术研究、开发生物药物奠定必备基础。

《生物制药工艺学》是一门崭新的综合性制药工艺学，随着生物化学、免疫学、分子生物学和现代药剂学的发展，生物药品的种类和数量迅速增加；生物药品生产工艺的研究与开发日新月异；现代生物技术也获得愈来愈广泛的应用，因此本门课程在生物制药专业学生的学习中具有重要的地位。本书除可作为生物制药专业的教材外，还可作为药学类其他专业和生物化工专业的教学参考书，且对生物制药类科技人员也有重要参考价值。

全书共分20章，由中国药科大学吴梧桐教授主编，南京大学袁玉荪教授主审，华东理工大学袁勤生教授与中国药科大学李继珩副教授、何执中副教授参加编写。南京食品生物制药研究所王友同、吴文俊高级工程师、中国药科大学刘浦讲师和上海工业微生物研究所乔宾福高级工程师及南京大学何执静工程师提供了部分章节内容，作者对同仁们的鼎力相助谨表谢意。

《生物制药工艺学》是我国生物制药学科的首版专业教材，从体系到内容都是根据专业设置要求及国情需要组织编写的。由于生物制药学在我国是一门新兴学科，尚处于发展阶段，加之作者水平所限，错误与不妥之处敬请广大读者与同仁批评指正，为形成我国的生物制药学科体系而共同努力。

编者

1992.12

第二版前言

本版《生物制药工艺学》是在第一版教材的基础上，根据学科发展的需要，重新组织，进行修订编写的。随着生物技术和生物分离工程技术的迅速发展，生物药物已获得极大的扩充，生物制药工业已成为现代制药工业的重要发展领域。生物药物新品种日新月异，有关生物制药工艺的新理论、新工艺、新技术层出不穷，为此本教材在课程体系、教材内容结构和工艺技术等方面都作了较大补充与调整，以使本教材能适应当前我国医药现代化发展的需要，较好地体现本学科的进展与我国医药现代化的发展趋势。

本书共分三大篇：第一篇生物制药工艺基础；第二篇生物分离工程技术；第三篇重要生物药物制造工艺。重点阐述生物制药工艺技术的基础理论、基本知识和基本技能，并尽可能地反映现代生物技术、生物分离工程技术和生物制药工艺的进展，为学生从事生物药物的研究、生产和开发打下必备的理论基础和实践能力。

本课程在生物技术、生物工程、生物制药、海洋药物学等专业学生的学习中具有重要地位，是培养高级生物制药技术人才的重要专业课程。本书除可作为专业教材外，还可作为药学类其他专业和生物化工类专业的教学参考书。且对生物制药科技人员也有重要参考价值。

本版教材由中国药科大学吴梧桐教授主编，高向东教授副主编，华东理工大学袁勤生教授与中国药科大学何执中教授、郑珩副教授参编，南京大学何执静工程师提供了部分章节内容，作者对同仁们的鼎力合作谨表谢意。

由于编者水平有限，本书存在不足之处在所难免，恳请使用本教材的广大师生与读者批评指正。

编者

2005年12月

目 录

第一篇 生物制药工艺基础

第一章 生物药物概述	(3)
第一节 生物药物与生物制药工艺学	(3)
一、生物药物的概念	(3)
二、生物制药工业的历史与现状	(4)
三、生物制药工艺学的性质与任务	(6)
第二节 生物药物的特性、分类与用途	(7)
一、生物药物的特性	(7)
二、生物药物的分类	(9)
三、生物药物的用途	(19)
第三节 生物药物的研究发展前景	(22)
一、生物技术药物的研究发展前景	(24)
二、天然生物药物的研究发展前景	(31)
第二章 生物制药工艺技术基础	(33)
第一节 生化制药工艺技术基础	(33)
一、生物材料与生化活性物质	(33)
二、生化活性物质的提取	(39)
三、生化活性物质的浓缩与干燥	(44)
四、生化活性物质的分离与纯化	(48)
第二节 微生物制药工艺技术基础	(52)
一、微生物菌种的选育与菌种保藏	(52)
二、微生物的培养	(58)
三、发酵过程的控制	(67)
第三节 生物技术制药工艺技术基础	(72)
一、基因工程制药技术基础	(72)
二、动物细胞工程制药技术基础	(92)
三、植物细胞工程制药技术基础	(98)
四、酶工程制药技术基础	(102)
第四节 生物制药中试放大工艺设计	(109)
一、生物制药中试放大工艺特点	(109)
二、中试放大方法与内容	(110)

第二篇 生物分离工程技术

第三章 生物材料的预处理、细胞破碎和液 - 固分离	(115)
第一节 生物材料的预处理	(115)
一、确定预处理方法的依据	(115)
二、动物材料的预处理	(117)
三、细胞培养液的预处理	(117)
第二节 细胞破碎	(120)
一、机械法	(121)
二、物理法	(123)
三、化学法	(123)
四、生物法	(124)
五、选择破碎方法的依据	(125)
第三节 液 - 固分离	(126)
一、过滤	(126)
二、离心分离	(129)
三、影响液 - 固分离的因素	(131)
第四章 萃取分离法	(132)
第一节 溶剂萃取法	(132)
一、基本概念	(132)
二、萃取方法的基本原理	(134)
三、萃取方法和理论收率的计算	(135)
第二节 影响溶剂萃取的因素	(137)
一、乳化和破乳化	(137)
二、pH 的影响	(141)
三、温度和萃取时间的影响	(141)
四、盐析作用的影响	(142)
五、溶剂种类、用量及萃取方式的选择	(142)
第三节 萃取过程和溶剂回收	(143)
一、混合	(144)
二、液 - 液两相分离	(144)
三、离心萃取机	(145)
四、溶剂回收	(146)
第四节 双水相萃取	(148)
一、双水相的形成	(148)
二、双水相萃取的基本概念	(149)
三、影响双水相萃取的因素	(150)

四、双水相萃取的应用·····	(152)
五、双水相萃取技术的进展·····	(154)
第五节 反胶束萃取纯化·····	(155)
一、基本原理·····	(156)
二、反胶束体系·····	(156)
三、反胶束萃取工程·····	(156)
四、影响因素·····	(157)
五、应用举例·····	(158)
第六节 超临界流体萃取法·····	(159)
一、基本原理·····	(159)
二、影响超临界流体萃取的因素·····	(160)
三、超临界萃取的流程·····	(162)
四、在生物制药领域的应用·····	(163)
第五章 固相析出分离法·····	(166)
第一节 盐析法·····	(166)
一、基本原理·····	(166)
二、影响盐析的因素·····	(168)
三、盐析操作·····	(171)
第二节 有机溶剂沉淀法·····	(173)
一、基本原理·····	(174)
二、影响沉淀效果的因素·····	(174)
第三节 其他沉淀法·····	(176)
一、等电点沉淀法·····	(176)
二、成盐沉淀法·····	(176)
三、亲和沉淀法·····	(178)
四、高分子聚合物沉淀法·····	(178)
五、表面活性剂沉淀法·····	(179)
第四节 结晶·····	(179)
一、结晶过程·····	(179)
二、过饱和溶液的形成·····	(180)
三、提高晶体质量的途径·····	(183)
第六章 吸附分离法·····	(186)
第一节 吸附的基本原理·····	(186)
一、吸附作用·····	(186)
二、影响吸附的因素·····	(187)
第二节 常用吸附剂·····	(189)
一、活性炭·····	(189)
二、人造沸石·····	(190)

三、磷酸钙凝胶	(190)
四、白陶土(白土、陶土、高岭土)	(190)
五、氢氧化铝凝胶	(191)
六、氧化铝	(191)
七、硅胶	(192)
八、滑石粉	(192)
九、硅藻土	(192)
十、皂土	(193)
十一、聚酰胺粉	(193)
第三节 大孔网状聚合物吸附剂	(193)
一、大孔网状聚合物吸附剂的类型	(194)
二、大孔网状聚合物吸附法操作过程	(196)
三、应用举例	(197)
第七章 凝胶层析	(198)
第一节 凝胶层析的基本原理	(198)
一、分离原理	(198)
二、凝胶层析的特点	(203)
第二节 凝胶的结构和性质	(203)
一、葡聚糖凝胶	(203)
二、修饰葡聚糖凝胶	(206)
三、聚丙烯酰胺凝胶	(207)
四、琼脂糖类凝胶	(208)
五、多孔玻璃微球	(211)
六、疏水性凝胶	(212)
第三节 凝胶层析的实验条件和操作	(212)
一、凝胶的选择和处理	(212)
二、凝胶层析柱的设计和制备	(214)
三、凝胶层析操作	(217)
四、主要参数测算	(220)
五、凝胶层析的某些扩展	(221)
第四节 色谱峰变宽的问题	(223)
一、峰宽的表示方法	(224)
二、溶液通过色谱柱造成的峰加宽	(224)
三、溶液在柱外产生的峰加宽	(226)
四、分离效果问题——分离度	(227)
第五节 凝胶层析的应用	(227)
一、脱盐和浓缩	(227)
二、分子量测定	(228)

三、凝胶层析在生化制药中的应用	(229)
第八章 离子交换法	(232)
第一节 基本原理	(232)
第二节 离子交换树脂的结构与分类	(233)
一、离子交换树脂的分类	(234)
二、离子交换树脂的命名	(235)
三、离子交换树脂的骨架(载体)	(236)
第三节 离子交换动力学	(242)
一、离子交换平衡	(242)
二、离子交换速度	(242)
三、离子交换运动学	(243)
第四节 离子交换树脂的性能	(244)
一、离子交换树脂的基本要求	(244)
二、影响树脂性能的几个因素	(244)
三、主要理化常数的测定	(245)
第五节 离子交换的选择性	(246)
一、离子化合价与水合半径的影响	(246)
二、离子化合价与离子浓度的影响	(248)
三、交换环境的影响	(248)
四、树脂结构的影响	(249)
五、偶极离子排斥作用	(250)
第六节 离子交换操作方法	(251)
一、树脂的选择	(251)
二、树脂的处理和再生	(252)
三、基本操作方法	(253)
第七节 新型离子交换剂	(254)
一、大孔、均孔树脂	(254)
二、多糖基离子交换剂	(257)
第八节 应用实例	(262)
一、猪血粉水解制备 6 种氨基酸	(262)
二、无盐水制备	(262)
三、连续式离子交换	(264)
第九节 离子交换聚焦色谱	(264)
一、色谱聚焦的原理	(264)
二、多缓冲剂	(266)
三、多缓冲交换剂	(266)
四、操作步骤	(267)
五、应用实例	(270)

第九章 亲和纯化技术	(272)
第一节 亲和层析	(272)
一、亲和层析的特点	(273)
二、亲和层析载体	(273)
三、亲和配基	(275)
四、载体的活化与偶联	(278)
五、影响吸附剂亲和力的几个因素	(284)
六、配基与间隔臂的连接	(286)
七、亲和层析的吸附和洗脱	(291)
第二节 亲和过滤	(296)
一、亲和错流过滤	(296)
二、亲和膜分离	(297)
第三节 亲和萃取	(300)
一、亲和及萃取	(301)
二、亲和反胶团萃取	(302)
第四节 亲和沉淀	(306)
一、一次作用亲和沉淀	(306)
二、二次作用亲和沉淀	(306)
第五节 其他亲和层析	(308)
一、生物亲和层析	(308)
二、免疫亲和层析	(308)
三、金属离子亲和层析	(308)
四、有机染料亲和层析	(309)
五、拟生物亲和层析	(309)
六、亲和电泳	(310)
第十章 离心技术	(312)
第一节 基本原理和设备	(312)
一、沉降和离心	(312)
二、离心机	(312)
三、离心力	(318)
第二节 制备超离心	(318)
一、制备超离心的设备	(318)
二、离心方法	(320)
三、密度梯度技术	(322)
四、离心操作	(325)
五、离心制备的步骤	(327)
六、制备超离心注意事项	(327)
第三节 分析性超离心	(327)