



普通高等教育“十一五”国家级规划教材



全国高等医药院校药学类第四轮规划教材

供生物制药、生物技术、生物工程和海洋药学专业用

生物制药工艺学

(第4版)

□ 主编 吴梧桐



网络增值服务
textbook.cmstp.com

中国医药科技出版社



普通高等教育“十一五”国家级规划教材



全国高等医药院校药学类第四轮规划教材

生物制药工艺学

(供生物制药、生物技术、生物工程和海洋药学专业用)

第 4 版

主 编 吴梧桐
执行主编 高向东
副 主 编 郑 珩
编 委 孔 毅 (中国药科大学)
吕正兵 (浙江理工大学)
劳兴珍 (中国药科大学)
吴梧桐 (中国药科大学)
何书英 (中国药科大学)
郑 珩 (中国药科大学)
高向东 (中国药科大学)
黄树林 (广东药学院)
章 良 (苏州大学)

中国医药科技出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

生物制药工艺学/吴梧桐主编. — 4 版. — 北京: 中国医药科技出版社, 2015. 8
全国高等医药院校药学类第四轮规划教材
ISBN 978 - 7 - 5067 - 7402 - 4

I. ①生… II. ①吴… III. ①生物制品 - 生产工艺 - 医学院校 - 教材 IV. ①TQ464

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 147060 号

中国医药科技出版社官网 www.cmstp.com	医药类专业图书、考试用书及 健康类图书查询、在线购买
网络增值服务官网 textbook.cmstp.com	医药类教材数据资源服务

美术编辑 陈君杞

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 100082

电话 发行: 010 - 62227427 邮购: 010 - 62236938

网址 www.cmstp.com

规格 787 × 1092mm ¹/₁₆

印张 37 ³/₄

字数 778 千字

初版 2001 年 2 月第 1 版

版次 2015 年 8 月第 4 版

印次 2015 年 8 月第 1 次印刷

印刷 三河市汇鑫印务有限公司

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978 - 7 - 5067 - 7402 - 4

定价 86.00 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第四轮规划教材

常务编委会

名誉主任委员	邵明立 林蕙青
主任委员	吴晓明 (中国药科大学)
副主任委员	(以姓氏笔画为序) 匡海学 (黑龙江中医药大学) 朱依谆 (复旦大学药学院) 刘俊义 (北京大学药学院) 毕开顺 (沈阳药科大学) 吴少祯 (中国医药科技出版社) 吴春福 (沈阳药科大学) 张志荣 (四川大学华西药学院) 姚文兵 (中国药科大学) 郭 姣 (广东药学院) 彭 成 (成都中医药大学)
委 员	(以姓氏笔画为序) 王应泉 (中国医药科技出版社) 田景振 (山东中医药大学) 朱卫丰 (江西中医药大学) 李 高 (华中科技大学同济医学院药学院) 李元建 (中南大学药学院) 李青山 (山西医科大学药学院) 杨 波 (浙江大学药学院) 杨世民 (西安交通大学医学部) 陈思东 (广东药学院) 侯爱君 (复旦大学药学院) 宫 平 (沈阳药科大学) 祝晨蓀 (广州中医药大学) 柴逸峰 (第二军医大学药学院) 黄 园 (四川大学华西药学院)
秘 书	夏焕章 (沈阳药科大学) 徐晓媛 (中国药科大学) 黄泽波 (广东药学院) 浩云涛 (中国医药科技出版社) 赵燕宜 (中国医药科技出版社)

出版说明

全国高等医药院校药学类规划教材，于 20 世纪 90 年代启动建设，是在教育部、国家食品药品监督管理总局的领导和指导下，由中国医药科技出版社牵头中国药科大学、沈阳药科大学、北京大学药学院、复旦大学药学院、四川大学华西药学院、广东药学院、华东科技大学同济药学院、山西医科大学、浙江大学药学院、复旦大学药学院、北京中医药大学等 20 余所院校和医疗单位的领导和专家成立教材常务委员会共同组织规划，在广泛调研和充分论证基础上，于 2014 年 5 月组织全国 50 余所本科院校 400 余名教学经验丰富的专家教师历时一年余不辞辛劳、精心编撰而成。供全国药学类、中药学专业教学使用的本科规划教材。

本套教材坚持“紧密结合药学类专业培养目标以及行业对人才的需求，借鉴国内外药学教育、教学的经验和成果”的编写思路，20 余年来历经三轮编写修订，逐渐形成了一套行业特色鲜明、课程门类齐全、学科系统优化、内容衔接合理的高质量精品教材，深受广大师生的欢迎，其中多数教材入选普通高等教育“十一五”“十二五”国家级规划教材，为药学本科教育和药学人才培养，做出了积极贡献。

第四轮规划教材，是在深入贯彻落实教育部高等教育教学改革精神，依据高等药学教育培养目标及满足新时期医药行业高素质技术型、复合型、创新型人才需求，紧密结合《中国药典》、《药品生产质量管理规范》（GMP）、《药品非临床研究质量管理规范》（GLP）、《药品经营质量管理规范》（GSP）等新版国家药品标准、法律法规和 2015 年版《国家执业药师资格考试大纲》编写，体现医药行业最新要求，更好地服务于各院校药学教学与人才培养的需要。

本轮教材的特色：

1. 契合人才需求，体现行业要求 契合新时期药学人才需求的变化，以培养创新型、应用型人才并重为目标，适应医药行业要求，及时体现 2015 年版《中国药典》及新版 GMP、新版 GSP 等国家标准、法规和规范以及新版国家执业药师资格考试等行业最新要求。

2. 充实完善内容，打造教材精品 专家们在上一轮教材基础上进一步优化、

精炼和充实内容。坚持“三基、五性、三特定”，注重整套教材的系统科学性、学科的衔接性。进一步精简教材字数，突出重点，强调理论与实际需求相结合，进一步提高教材质量。

3. 创新编写形式，便于学生学习 本轮教材设有“学习目标”“知识拓展”“重点小结”“复习题”等模块，以增强学生学习的目的性和主动性及教材的可读性。

4. 丰富教学资源，配套增值服务 在编写纸质教材的同时，注重建设与其配套的网络教学资源，以满足立体化教学要求。

第四轮规划教材共涉及核心课程教材 53 门，供全国医药院校药学类、中药学类专业教学使用。本轮规划教材更名两种，即《药学文献检索与利用》更名为《药学信息检索与利用》，《药品经营管理 GSP》更名为《药品经营管理——GSP 实务》。

编写出版本套高质量的全国本科药学类专业规划教材，得到了药学专家的精心指导，以及全国各有关院校领导和编者的大力支持，在此一并表示衷心感谢。希望本套教材的出版，能受到全国本科药学专业广大师生的欢迎，对促进我国药学类专业教育教学改革和人才培养做出积极贡献。希望广大师生在教学中积极使用本套教材，并提出宝贵意见，以便修订完善，共同打造精品教材。

全国高等医药院校药学类规划教材编写委员会

中国医药科技出版社

2015 年 7 月

全国高等医药院校药学类第四轮规划教材书目

教材名称	主 编	教材名称	主 编
公共基础课		26. 医药商品学（第3版）	刘 勇
1. 高等数学（第3版）	刘艳杰	27. 药物经济学（第3版）	孙利华
	黄榕波	28. 药用高分子材料学（第4版）	方 亮
2. 基础物理学（第3版）*	李 辛	29. 化工原理（第3版）*	何志成
3. 大学计算机基础（第3版）	于 静	30. 药物化学（第3版）	尤启冬
4. 计算机程序设计（第3版）	于 静	31. 化学制药工艺学（第4版）*	赵临襄
5. 无机化学（第3版）*	王国清	32. 药剂学（第3版）	方 亮
6. 有机化学（第2版）	胡 春	33. 工业药剂学（第3版）*	潘卫三
7. 物理化学（第3版）	徐开俊	34. 生物药剂学（第4版）	程 刚
8. 生物化学（药学类专业通用）		35. 药物分析（第3版）	于治国
（第2版）*	余 蓉	36. 体内药物分析（第3版）	于治国
9. 分析化学（第3版）*	郭兴杰	37. 医药市场营销学（第3版）	冯国忠
		38. 医药电子商务（第2版）	陈玉文
专业基础课和专业课		39. 国际医药贸易理论与实务	
10. 人体解剖生理学（第2版）	郭青龙	（第2版）	马爱霞
	李卫东	40. GMP教程（第3版）*	梁 毅
11. 微生物学（第3版）	周长林	41. 药品经营质量管理——GSP实务	梁 毅
12. 药理学细胞生物学（第2版）	徐 威	（第2版）*	陈玉文
13. 医药伦理学（第4版）	赵迎欢	42. 生物化学（供生物制药、生物技术、	
14. 药理学概论（第4版）	吴春福	生物工程和海洋药学专业使用）	
15. 药学信息检索与利用（第3版）	毕玉侠	（第3版）	吴梧桐
16. 药理学（第4版）	钱之玉	43. 生物技术制药概论（第3版）	姚文兵
17. 药物毒理学（第3版）	向 明	44. 生物工程（第3版）	王 旻
	季 晖	45. 发酵工艺学（第3版）	夏焕章
18. 临床药物治疗学（第2版）	李明亚	46. 生物制药工艺学（第4版）*	吴梧桐
19. 药事管理学（第5版）*	杨世民	47. 生物药物分析（第2版）	张怡轩
20. 中国药事法理论与实务（第2版）	邵 蓉	48. 中医药学概论（第2版）	郭 姣
21. 药用拉丁语（第2版）	孙启时	49. 中药分析学（第2版）*	刘丽芳
22. 生药学（第3版）	李 萍	50. 中药鉴定学（第3版）	李 峰
23. 天然药物化学（第2版）*	孔令义	51. 中药炮制学（第2版）	张春风
24. 有机化合物波谱解析（第4版）*	裴月湖	52. 药用植物学（第3版）	路金才
25. 中医医学基础（第3版）	李 梅	53. 中药生物技术（第2版）	刘吉华

“*”示该教材有与其配套的网络增值服务。

前言

本教材是全国高等医药院校药学类第四轮规划教材之一，在经多年教学实践的基础上，经过三次再版修订，本教材日益适应学科的发展与教学的需要。在上一轮修订之后，生物技术与生物制药领域又有许多新进展，生物制药工业已成为现代制药工业的重要门类，也是当今世界重要的高新技术产业。为进一步适应学科发展和继续提高教材水平与质量，在第3版教材的基础上，我们组织多所院校一线教师进行修订，修订重点是进一步精简教材内容，增加新型生物制药技术与某些生物分离工程技术以及某些生物技术药物新品种、新工艺及其临床应用等。

生物制药工艺学是生物制药、微生物制药、生物工程、生物技术、海洋药学等专业的重要骨干专业课程，在药学专门人才的培养中具有重要地位。本书也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，高向东教授执行主编，郑珩副教授副主编，广东药学院黄树林教授、浙江理工大学吕正兵教授、苏州大学章良副教授及中国药科大学何书英副教授、孔毅副教授、劳兴珍老师参编，在此感谢同仁们的鼎力合作及所在院校的大力支持。

由于编者水平有限，本教材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

2015 年夏

目 录

第一篇 生物制药工艺基础

第一章 生物药物概述 / 2

第一节 生物药物与生物制药工艺学	2
一、生物药物的概念	2
二、生物制药工业的历史与现状	2
三、生物制药工艺学的性质与任务	4
第二节 生物药物的特性、分类与用途	5
一、生物药物的特性	6
二、生物药物的分类	7
三、生物药物的用途	13
第三节 生物药物的研究发展前景	16
一、生物药物的发展现状	16
二、生物技术药物的研究发展前景	17
三、天然生物药物的研究发展前景	20

第二章 生物制药工艺技术基础 / 22

第一节 生化制药工艺技术基础	22
一、生物材料与生化活性物质	22
二、生化活性物质的提取	26
三、生化活性物质的浓缩与干燥	30
四、生化活性物质的分离与纯化	34
第二节 微生物制药工艺技术基础	37
一、微生物菌种的选育与菌种保藏	37
二、微生物的培养	42
三、发酵过程的控制	49
第三节 生物技术制药工艺技术基础	53
一、基因工程制药技术基础	53
二、动物细胞工程制药技术基础	70

三、植物细胞工程制药技术基础	75
四、酶工程制药技术基础	80
第四节 生物制药中试放大工艺设计	84
一、生物制药中试放大工艺特点	84
二、中试放大方法与内容	86
第五节 生物药物的研究与新药申报	87
一、生物药物的研究开发过程	87
二、生物药物的新药申报	90

第二篇 生物分离工程技术

第三章 生物材料的预处理和液固分离 / 94

第一节 生物材料的预处理	94
一、选择预处理方法的依据	94
二、动物材料的预处理	95
三、细胞培养液的预处理	96
第二节 细胞破碎	98
一、机械法	99
二、物理法	101
三、化学法	102
四、生物法	103
五、选择破碎方法的依据	103
第三节 液-固分离	105
一、过滤	105
二、离心分离	107
三、影响液-固分离的因素	107

第四章 萃取法分离原理 / 109

第一节 溶剂萃取法	109
一、基本概念	109
二、溶剂萃取法的基本原理	111
三、萃取方法和理论收率的计算	112
第二节 影响溶剂萃取的因素	114
一、乳化和破乳化	114
二、pH 的影响	118
三、温度和萃取时间的影响	119

四、盐析作用的影响	119
五、溶剂种类、用量及萃取方式的选择	119
第三节 双水相萃取	120
一、双水相的形成	121
二、双水相萃取的基本概念	122
三、影响双水相萃取的因素	123
四、双水相萃取的应用	125
五、双水相萃取技术的进展	126
第四节 反胶束萃取纯化	128
一、基本原理	128
二、反胶束体系	128
三、反胶束萃取过程	129
四、影响因素	129
五、应用举例	130
第五节 超临界流体萃取法	132
一、基本原理	132
二、影响超临界流体萃取的因素	133
三、超临界萃取的流程	135
四、在生物制药领域的应用	136

第五章 固相析出分离法 / 138

第一节 盐析法	138
一、基本原理	138
二、影响盐析的因素	140
三、盐析操作	143
第二节 有机溶剂沉淀	146
一、基本原理	146
二、影响沉淀效果的因素	147
第三节 其他沉淀方法	148
一、等电点沉淀法	149
二、成盐沉淀法	149
三、亲和沉淀法	150
四、高分子聚合物沉淀法	150
五、表面活性剂沉淀法	151
第四节 结晶	151
一、结晶过程	151
二、过饱和溶液的形成	153
三、提高晶体质量的途径	155

第六章 吸附分离法 / 159

第一节 吸附的基本原理	159
一、吸附作用	159
二、影响吸附的因素	160
第二节 常用吸附剂	162
一、活性炭	162
二、人造沸石	163
三、磷酸钙凝胶	163
四、氧化铝	163
五、硅胶	164
六、硅藻土	164
第三节 大孔网状聚合物吸附剂	164
一、大孔网状聚合物吸附剂的类型	165
二、大孔网状吸附法操作过程	166
三、应用举例	168

第七章 凝胶层析 / 170

第一节 凝胶层析的基本原理	170
一、分离原理	170
二、凝胶层析的特点	174
第二节 凝胶的结构和性质	175
一、葡聚糖凝胶	175
二、修饰葡聚糖凝胶	177
三、聚丙烯酰胺凝胶	178
四、琼脂糖类凝胶	179
五、多孔玻璃微球	182
六、疏水性凝胶	183
第三节 凝胶层析的实验条件和操作	184
一、凝胶的选择和处理	184
二、凝胶层析柱的设计和制备	185
三、凝胶层析操作	188
四、主要参数测算	191
五、凝胶层析的某些扩展	193
第四节 色谱峰变宽的问题	195
一、峰宽的表示方法	195
二、溶液通过色谱柱造成的峰加宽	196
三、溶液在柱外产生的峰加宽	198
第五节 凝胶层析的应用	198
一、脱盐和浓缩	199

二、分子量测定	199
三、凝胶层析在生物制药中的应用	201

第八章 离子交换法 / 203

第一节 基本原理	203
第二节 离子交换树脂的结构与分类	204
一、离子交换树脂的分类	204
二、离子交换树脂的命名	207
三、离子交换树脂的骨架 (载体)	207
第三节 离子交换动力学	213
一、离子交换平衡	213
二、离子交换速度	214
三、离子交换的动力学	215
第四节 离子交换树脂的性能	216
一、离子交换树脂的基本要求	216
二、影响树脂性能的几个因素	216
三、主要理化常数的测定	216
第五节 离子交换的选择性	218
一、离子的化合价与水合半径的影响	218
二、离子化合价与离子浓度的影响	220
三、交换环境的影响	220
四、树脂结构的影响	221
五、偶极离子排斥作用	223
第六节 离子交换操作方法	224
一、树脂的选择	224
二、树脂的处理和再生	224
三、基本操作方法	225
第七节 新型离子交换剂	226
一、大孔、均孔树脂	226
二、多糖基离子交换剂	230
第八节 应用实例	234
一、无盐水制备	234
二、猪血粉水解制备 6 种氨基酸 —— 离子交换树脂分离法	237
三、重组门冬酰胺酶 II 的纯化 —— 离子交换纤维素纯化法	237
第九节 离子交换聚焦色谱	237
一、色谱聚焦的原理	238
二、多缓冲剂	239
三、多缓冲交换剂	240
四、操作步骤	240
五、应用实例	243

第九章 亲和纯化技术 / 245

第一节 亲和层析	245
一、亲和层析的特点	245
二、亲和层析载体	246
三、亲和配基	248
四、载体的活化与偶联	251
五、影响吸附剂亲和力的几个因素	257
六、配基与间隔臂的连接	259
七、亲和层析的吸附和洗脱	263
八、其他亲和层析	268
第二节 其他亲和纯化技术	270
一、亲和过滤	270
二、亲和萃取	274
三、亲和反胶团萃取	277
四、亲和沉淀	279
五、亲和电泳	281
第三节 亲和纯化技术的应用	281
一、亲和萃取法制备抑肽酶	281
二、Protein A 亲和层析凝胶纯化抗体	282
三、金属离子亲和层析纯化重组蛋白	283
四、谷胱甘肽琼脂糖亲和纯化重组融合蛋白	283
五、生物分子相互作用研究	283

第十章 离心技术 / 285

第一节 离心技术的基本原理	285
一、离心力和相对离心力	285
二、沉降速度和沉降系数	286
三、沉降时间和转子常数	287
四、分子量的计算	288
第二节 离心机简介	289
一、离心机的种类	289
二、制备型超速离心机	294
三、分析型超速离心机	297
第三节 离心分离的模式	297
一、差分离心法	297
二、速度区带离心法	298
三、等密度区带离心法	299
四、密度梯度技术	299
第四节 离心分离的操作	302

一、加样和离心	302
二、梯度回收	302
三、梯度的分析	304
四、离心的注意事项	304

第十一章 膜分离技术 / 305

第一节 透析	306
一、透析膜	306
二、透析方法及装置	308
第二节 超滤技术	309
一、超滤的特征和用途	309
二、超滤的基本原理	310
三、超滤膜	310
四、超滤过程与装置	315
五、超滤的操作和应用	321
第三节 微孔膜过滤技术	324
一、微孔膜的特点和应用范围	324
二、微滤的原理	325
三、微孔滤膜	325
四、微孔膜过滤设备和操作	329
五、微孔滤膜的应用	331
第四节 其他膜分离技术	333
一、反渗透	333
二、电渗析	334
三、纳滤	334

第十二章 制备型高效液相色谱 / 336

第一节 制备型高效液相色谱基本理论	336
一、塔板理论和速率理论	336
二、色谱的相关参数	336
三、制备型高效液相色谱仪的组成	337
四、色谱柱的类型	339
五、制备色谱与分析色谱的区别	340
第二节 分离方案的设计	340
一、影响制备色谱效能的四个因素	340
二、色谱方法之间的组合	341
三、分离条件的最佳化	341
四、制备型 HPLC 中经常遇到的情况以及处理办法	342
第三节 实验条件的选择	344

一、柱的选择和装填	345
二、柱填料	345
三、洗脱剂	346
第四节 操作变量的确定	348
一、样品的进样量	348
二、制备产率	348
三、回收率计算和纯度鉴定	349
第五节 制备型高效液相色谱的应用	349
一、肽的分离	349
二、蛋白质的分离	350
三、多糖的分离	352
四、核酸与核苷酸的分离纯化	353
五、脂类的分离	353
第六节 新型制备色谱技术	354
一、灌注色谱技术	354
二、顶替色谱技术	354
三、径向流色谱技术	355

第三篇 重要生物药物制造工艺

第十三章 生化药物制造工艺 / 358

第一节 生化药物一般制造方法	358
一、氨基酸类药物制造方法	358
二、多肽与蛋白质类药物制造方法	362
三、核酸类药物制造方法	376
四、酶类药物制造方法	387
五、糖类药物制造方法	394
六、脂类药物制造方法	399
第二节 重要生化药物制造工艺	401
一、L-天冬氨酸	401
二、鲑降钙素	403
三、肝素与小分子肝素	405
四、胰激肽原酶	411
五、门冬酰胺酶	412
六、胞二磷胆碱	414
七、辅酶 Q ₁₀	416

第十四章 微生物药物制造工艺 / 418

第一节 微生物药物概述	418
一、微生物药物的定义和发展	418
二、微生物药物的分类	419
第二节 抗生素制造工艺	425
一、 β -内酰胺类抗生素	425
二、氨基糖苷类抗生素	430
三、大环内酯类抗生素	434
四、四环素类抗生素	437
第三节 其他微生物药物	440
一、微生物产生的酶抑制剂	440
二、微生物产生的免疫调节剂	443
三、生物来源的具有神经保护作用的物质	444
四、微生物来源的受体拮抗剂	445
五、制造工艺举例	445

第十五章 生物制品与生物技术药物制造工艺 / 448

第一节 生物制品基本概念	448
一、生物制品的分类	448
二、生物制品的质量要求	451
三、生物制品的检定标准	452
第二节 疫苗和菌苗	453
一、概述	453
二、疫苗、菌苗的种类与发展	454
三、疫苗的制造方法	456
四、菌苗类制品和类毒素的制造方法	460
五、疫苗和菌苗的质量检定	462
第三节 主要疫苗和菌苗的制造工艺	466
一、重组乙型肝炎疫苗(酵母)	466
二、重组抗幽门螺杆菌疫苗	468
三、流行性乙型脑炎疫苗	471
四、卡介苗	472
第四节 重组治疗蛋白类药物	474
一、重组药物的分离纯化	474
二、重组药物的质量控制	481
三、主要重组药物的制造工艺	488
第五节 治疗性抗体制造工艺	511