



“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材

全国高等医药院校药学类规划教材

QUANGUO GAODENG YIYAO YUANXIAO

YAOXUELEI GUIHUA JIAOCAI

本书荣获第六届统战系统出版社优秀图书奖
本书荣获首届全国高等医药院校药学类规划教材编委会一等奖

生物制药 工艺学 (第三版)

SHENGWU ZHIYAO
GONGYI XUE
DISANBAN

主编 吴梧桐

中国医药科技出版社



“十二五”普通高等教育本科国家级规划
全国高等医药院校药学类规划教材

生物制药工艺学

(第三版)

(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)

孔 毅 (中国药科大学)

吕正兵 (浙江理工大学)

何书英 (中国药科大学)

吴梧桐 (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)

06-3

中国医药科技出版社

内 容 提 要

本书是“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材之一，本版《生物制药工艺学》是在第二版教材的基础上修订编写的。本书共分为三大篇，包括生物制药工艺基础、生物分离工程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. —3 版. —北京: 中国医药科技出版社,
2013. 4

“十二五”普通高等教育本科国家级·全国高等医药院校药学类规划教材

ISBN 978 - 7 - 5067 - 5996 - 0

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 (2013) 第 041710 号

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 $\frac{1}{16}$

印张 38 $\frac{1}{2}$

字数 819 千字

初版 2012 年 10 月第 1 版

版次 2013 年 4 月第 3 版

印次 2013 年 4 月第 3 版第 1 次印刷

印刷 北京地泰德印刷有限责任公司

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978 - 7 - 5067 - 5996 - 0

定价 69.00 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** (按姓氏笔画排序)
- 刘俊义 (北京大学药学院)
- 匡海学 (黑龙江中医药大学)
- 朱依谆 (复旦大学药学院)
- 朱家勇 (广东药学院)
- 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)
- 高思华 (北京中医药大学)
- 彭 成 (成都中医药大学)
- 委 员** (按姓氏笔画排序)
- 王应泉 (中国医药科技出版社)
- 田景振 (山东中医药大学)
- 李 高 (华中科技大学同济药学院)
- 李元建 (中南大学药学院)
- 李青山 (山西医科大学)
- 杨 波 (浙江大学药学院)
- 杨世民 (西安交通大学药学院)
- 陈思东 (广东药学院)
- 侯爱君 (复旦大学药学院)
- 娄红祥 (山东大学)
- 宫 平 (沈阳药科大学)
- 祝晨蓠 (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)
- 韩立民 (江西中医学院)
- 秘 书**
- 夏焕章 (沈阳药科大学)
- 徐晓媛 (中国药科大学)
- 王益玲 (广东药学院)
- 浩云涛 (中国医药科技出版社)
- 高鹏来 (中国医药科技出版社)

出版说明

全国高等医药院校药学类专业规划教材是目前国内体系最完整、专业覆盖最全面、作者队伍最权威的药学类教材。随着我国药学教育事业的快速发展，药学及相关专业办学规模和水平的不断扩大和提高，课程设置的不断更新，对药学类教材的质量提出了更高的要求。

全国高等医药院校药学类规划教材编写委员会在调查和总结上轮药学类规划教材质量和使用情况的基础上，经过审议和规划，组织中国药科大学、沈阳药科大学、广东药学院、北京大学药学院、复旦大学药学院、四川大学华西药学院、北京中医药大学、西安交通大学医学院、华中科技大学同济药学院、山东大学药学院、山西医科大学药学院、第二军医大学药学院、山东中医药大学、上海中医药大学和江西中医学院等数十所院校的教师共同进行药学类第三轮规划教材的编写修订工作。

药学类第三轮规划教材的编写修订，坚持紧扣药学类专业本科教育培养目标，参考执业药师资格准入标准，强调药学特色鲜明，体现现代医药科技水平，进一步提高教材水平和质量。同时，针对学生自学、复习、考试等需要，紧扣主干教材内容，新编了相应的学习指导与习题集等配套教材。

本套教材由中国医药科技出版社出版，供全国高等医药院校药学类及相关专业使用。其中包括理论课教材 82 种，实验课教材 38 种，配套教材 10 种，其中有 45 种入选普通高等教育“十一五”国家级规划教材。

全国高等医药院校药学类规划教材

编写委员会

2009 年 8 月 1 日

第三版前言

《生物制药工艺学》是“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材，已出了两版。经过20多年的教学实践表明，本教材基本上能够适应学科的发展与教学的需要。本版教材是在第一、二版的基础上，根据学科的新近进展组织修订编写的。当前，生物制药产业已成为制药工业发展最快、活力最强和技术含量最高的领域。为此，本版教材在生物药物的研究与新药申报，生物制药新工艺技术，生物技术药物重点品种的制造工艺等方面做了较多的调整与补充，以使本教材能更好地适应我国生物制药现代化的发展需要。

本课程在生物制药、生物技术、生物工程、海洋药学等专业学生的学习中具有重要地位，是培养生物制药专门技术人才的重要骨干专业课程。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，广东药学院黄树林教授、浙江理工大学吕正兵副教授，苏州大学章良副教授及中国药科大学何书英副教授、郑珩副教授、孔毅副教授参编，在此对同仁们的鼎力合作谨表谢意，并对曾参与本教材第一、二版编写工作的同仁们表示衷心感谢，是他们的辛勤劳动与无私奉献为本教材的再版奠定了坚实的基础。

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，为本教材的进一步完善与提高共同努力。

编者

2012年6月

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	(8)
三、生物药物的用途	(15)
第三节 生物药物的研究发展前景	(17)
一、生物药物的发展现状	(18)
二、生物技术药物的研究发展前景	(19)
三、天然生物药物的研究发展前景	(22)
第二章 生物制药工艺技术基础	(24)
第一节 生化制药工艺技术基础	(24)
一、生物材料与生化活性物质	(24)
二、生化活性物质的提取	(29)
三、生化活性物质的浓缩与干燥	(33)
四、生化活性物质的分离与纯化	(37)
第二节 微生物制药工艺技术基础	(40)
一、微生物菌种的选育与菌种保藏	(40)
二、微生物的培养	(45)
三、发酵过程的控制	(53)
第三节 生物技术制药工艺技术基础	(58)

目 录

一、基因工程制药技术基础	(58)
二、动物细胞工程制药技术基础	(75)
三、植物细胞工程制药技术基础	(81)
四、酶工程制药技术基础	(84)
第四节 生物制药中试放大工艺设计	(90)
一、生物制药中试放大工艺特点	(90)
二、中试放大方法与内容	(91)
第五节 生物药物的研究与新药申报	(92)
一、生物药物的研究开发过程	(92)
二、生物药物的新药申报	(95)

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

2

	(101)
--	-------

第一节 生物材料的预处理	(101)
一、选择预处理方法的依据	(101)
二、动物材料的预处理	(103)
三、细胞培养液的预处理	(103)
第二节 细胞破碎	(106)
一、机械法	(107)
二、物理法	(109)
三、化学法	(109)
四、生物法	(110)
五、选择破碎方法的依据	(111)
第三节 液-固分离	(112)
一、过滤	(112)
二、离心分离	(114)
三、影响液-固分离的因素	(115)

第四章 萃取法分离原理

	(117)
--	-------

第一节 溶剂萃取法	(117)
一、基本概念	(117)
二、溶剂萃取法的基本原理	(119)
三、萃取方法和理论收率的计算	(120)
第二节 影响溶剂萃取的因素	(123)

一、乳化和破乳化	(123)
二、pH 的影响	(126)
三、温度和萃取时间的影响	(127)
四、盐析作用的影响	(128)
五、溶剂种类、用量及萃取方式的选择	(128)
第三节 萃取过程和溶剂回收	(129)
一、混和	(129)
二、液-液两相分离	(130)
三、离心萃取机	(130)
四、溶剂回收	(131)
第四节 双水相萃取	(133)
一、双水相的形成	(133)
二、双水相萃取的基本概念	(134)
三、影响双水相萃取的因素	(135)
四、双水相萃取的应用	(138)
五、双水相萃取技术的进展	(139)
第五节 反胶束萃取纯化	(140)
一、基本原理	(140)
二、反胶束体系	(141)
三、反胶束萃取过程	(141)
四、影响因素	(142)
五、应用举例	(143)
第六节 超临界流体萃取法	(144)
一、基本原理	(144)
二、影响超临界流体萃取的因素	(145)
三、超临界萃取的流程	(147)
四、在生物制药领域的应用	(148)
第五章 固相析出分离法	(151)
第一节 盐析法	(151)
一、基本原理	(151)
二、影响盐析的因素	(153)
三、盐析操作	(156)
第二节 有机溶剂沉淀	(159)
一、基本原理	(159)
二、影响沉淀效果的因素	(160)
第三节 其他沉淀方法	(161)
一、等电点沉淀法	(162)

二、成盐沉淀法	(162)
三、亲和沉淀法	(163)
四、高分子聚合物沉淀法	(164)
五、表面活性剂沉淀法	(164)
第四节 结晶	(164)
一、结晶过程	(165)
二、过饱和溶液的形成	(166)
三、提高晶体质量的途径	(168)
第六章 吸附分离法	(172)
第一节 吸附的基本原理	(172)
一、吸附作用	(172)
二、影响吸附的因素	(173)
第二节 常用吸附剂	(175)
一、活性炭	(175)
二、人造沸石	(176)
三、磷酸钙凝胶	(176)
四、氧化铝	(177)
五、硅胶	(177)
六、硅藻土	(177)
第三节 大孔网状聚合物吸附剂	(178)
一、大孔网状聚合物吸附剂的类型	(178)
二、大孔网状吸附法操作过程	(179)
三、应用举例	(181)
第七章 凝胶层析	(183)
第一节 凝胶层析的基本原理	(183)
一、分离原理	(183)
二、凝胶层析的特点	(187)
第二节 凝胶的结构和性质	(188)
一、葡聚糖凝胶	(188)
二、修饰葡聚糖凝胶	(191)
三、聚丙烯酰胺凝胶	(192)
四、琼脂糖类凝胶	(193)
五、多孔玻璃微球	(195)
六、疏水性凝胶	(196)
第三节 凝胶层析的实验条件和操作	(197)
一、凝胶的选择和处理	(197)

二、凝胶层析柱的设计和制备	(198)
三、凝胶层析操作	(201)
四、主要参数测算	(204)
五、凝胶层析的某些扩展	(206)
第四节 色谱峰变宽的问题	(208)
一、峰宽的表示方法	(208)
二、溶液通过色谱柱造成的峰加宽	(209)
三、溶液在柱外产生的峰加宽	(211)
第五节 凝胶层析的应用	(211)
一、脱盐和浓缩	(212)
二、分子量测定	(212)
三、凝胶层析在生物制药中的应用	(214)
第八章 离子交换法	(216)
第一节 基本原理	(216)
第二节 离子交换树脂的结构与分类	(217)
一、离子交换树脂的分类	(218)
二、离子交换树脂的命名	(220)
三、离子交换树脂的骨架(载体)	(221)
第三节 离子交换动力学	(226)
一、离子交换平衡	(226)
二、离子交换速度	(227)
三、离子交换的动力学	(228)
第四节 离子交换树脂的性能	(229)
一、离子交换树脂的基本要求	(229)
二、影响树脂性能的几个因素	(229)
三、主要理化常数的测定	(229)
第五节 离子交换的选择性	(231)
一、离子的化合价与水合半径的影响	(231)
二、离子化合价与离子浓度的影响	(233)
三、交换环境的影响	(233)
四、树脂结构的影响	(234)
五、偶极离子排斥作用	(236)
第六节 离子交换操作方法	(237)
一、树脂的选择	(237)
二、树脂的处理和再生	(237)
三、基本操作方法	(238)
第七节 新型离子交换剂	(239)

一、大孔、均孔树脂	(239)
二、多糖基离子交换剂	(243)
第八节 应用实例	(247)
一、无盐水制备	(247)
二、猪血粉水解制备 6 种氨基酸——离子交换树脂分离法	(250)
三、重组门冬酰胺酶 II 的纯化——离子交换纤维素纯化法	(250)
第九节 离子交换聚焦色谱	(250)
一、色谱聚焦的原理	(251)
二、多缓冲剂	(252)
三、多缓冲交换剂	(253)
四、操作步骤	(253)
五、应用实例	(256)
第九章 亲和纯化技术	(258)
第一节 亲和层析	(259)
一、亲和层析的特点	(259)
二、亲和层析载体	(260)
三、亲和配基	(262)
四、载体的活化与偶联	(264)
五、影响吸附剂亲和力的几个因素	(270)
六、配基与间隔臂的连接	(272)
七、亲和层析的吸附和洗脱	(277)
八、其他亲和层析	(282)
第二节 其他亲和纯化技术	(284)
一、亲和过滤	(284)
二、亲和萃取	(288)
三、亲和反胶团萃取	(290)
四、亲和沉淀	(293)
五、亲和电泳	(295)
六、应用举例——亲和萃取法制备抑肽酶	(295)
第十章 离心技术	(297)
第一节 离心技术的基本原理	(297)
一、离心力和相对离心力	(297)
二、沉降速度和沉降系数	(298)
三、沉降时间和转子常数	(299)
四、分子量的计算	(300)
第二节 离心机简介	(301)

一、离心机的种类	(301)
二、制备型超速离心机	(306)
三、分析型超速离心机	(309)
第三节 离心分离的模式	(310)
一、差分离心法	(310)
二、速度区带离心法	(311)
三、等密度区带离心	(311)
四、密度梯度技术	(312)
第四节 离心分离的操作	(315)
一、加样和离心	(315)
二、梯度回收	(315)
三、梯度的分析	(316)
四、离心的注意事项	(317)
第十一章 膜分离技术	(318)
第一节 透析	(319)
一、透析膜	(320)
二、透析方法及装置	(321)
第二节 超滤技术	(323)
一、超滤的特征和用途	(323)
二、超滤的基本原理	(323)
三、超滤膜	(323)
四、超滤过程与装置	(328)
五、超滤的操作和应用	(334)
第三节 微孔膜过滤技术	(337)
一、微孔膜的特点和应用范围	(337)
二、微滤的原理	(338)
三、微孔滤膜	(338)
四、微孔膜过滤设备和操作	(342)
五、微孔滤膜的应用	(344)
第四节 其他膜分离技术	(347)
一、反渗透	(347)
二、电渗析	(347)
三、纳滤	(348)
第十二章 制备型高效液相色谱	(349)
第一节 制备型高效液相色谱基本理论	(349)
一、塔板理论和速率理论	(349)

二、色谱的相关参数	(350)
三、制备型高效液相色谱仪的组成	(351)
四、色谱柱的类型	(352)
五、制备色谱与分析色谱的区别	(353)
第二节 分离方案的设计	(353)
一、影响制备色谱效能的四个因素	(353)
二、色谱方法之间的组合	(354)
三、分离条件的最佳化	(355)
四、制备型 HPLC 中经常遇到的情况以及处理办法	(356)
第三节 实验条件的选择	(358)
一、柱的选择和装填	(358)
二、柱填料	(358)
三、洗脱剂	(360)
第四节 操作变量的确定	(361)
一、样品的进样量	(361)
二、制备产率	(361)
三、回收率计算和纯度鉴定	(362)
第五节 制备型高效液相色谱的应用	(362)
一、肽的分离	(362)
二、蛋白质的分离	(363)
三、多糖的分离	(366)
四、核酸与核苷酸的分离纯化	(366)
五、脂类的分离	(366)
第六节 新型制备色谱技术	(367)
一、灌注色谱技术	(367)
二、顶替色谱技术	(367)
三、径向流色谱技术	(368)

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	(371)
第一节 生化药物一般制造方法	(371)
一、氨基酸类药物制造方法	(371)
二、多肽与蛋白质类药物制造方法	(376)
三、核酸类药物制造方法	(390)

四、酶类药物制造方法	(401)
五、糖类药物制造方法	(408)
六、脂类药物制造方法	(414)
第二节 重要生化药物制造工艺	(416)
一、L-天冬氨酸	(416)
二、鲑降钙素	(418)
三、肝素与小分子肝素	(420)
四、胰激肽原酶	(426)
五、门冬酰胺酶	(428)
六、胞二磷胆碱	(430)
七、辅酶 Q ₁₀	(431)
第十四章 微生物药物制造工艺	(434)
第一节 微生物药物概述	(434)
一、微生物药物的定义和发展	(434)
二、微生物药物的分类	(435)
第二节 抗生素制造工艺	(441)
一、 β -内酰胺类抗生素	(441)
二、氨基糖苷类抗生素	(447)
三、大环内酯类抗生素	(451)
四、四环类抗生素	(454)
第三节 其他微生物药物	(457)
一、微生物产生的酶抑制剂	(457)
二、微生物产生的免疫调节剂	(460)
三、生物来源的具有神经保护作用的物质	(461)
四、微生物来源的受体拮抗剂	(462)
五、制造工艺举例	(462)
第十五章 生物制品与生物技术药物制造工艺	(465)
第一节 生物制品基本概念	(465)
一、生物制品的分类	(466)
二、生物制品的质量要求	(468)
三、生物制品的检定标准	(469)
第二节 疫苗和菌苗	(470)
一、概述	(470)
二、疫苗、菌苗的种类与发展	(472)
三、疫苗的制造方法	(474)
四、菌苗类制品和类毒素的制造方法	(477)

目 录

五、疫苗和菌苗的质量检定	(479)
第三节 主要疫苗和菌苗的制造工艺	(483)
一、重组乙型肝炎疫苗(酵母)	(483)
二、重组抗幽门螺杆菌疫苗	(485)
三、流行性乙型脑炎疫苗	(488)
四、卡介苗	(490)
第四节 重组治疗蛋白类药物	(491)
一、重组药物的分离纯化	(491)
二、重组药物的质量控制	(499)
三、主要重组药物的制造工艺	(506)
第五节 治疗性抗体制造工艺	(529)
一、单克隆抗体	(531)
二、基因工程抗体制造工艺	(552)
第六节 基因治疗与基因药物	(564)
一、基因治疗	(564)
二、主要基因药物的制备	(585)

第一篇 生物制药工艺基础