

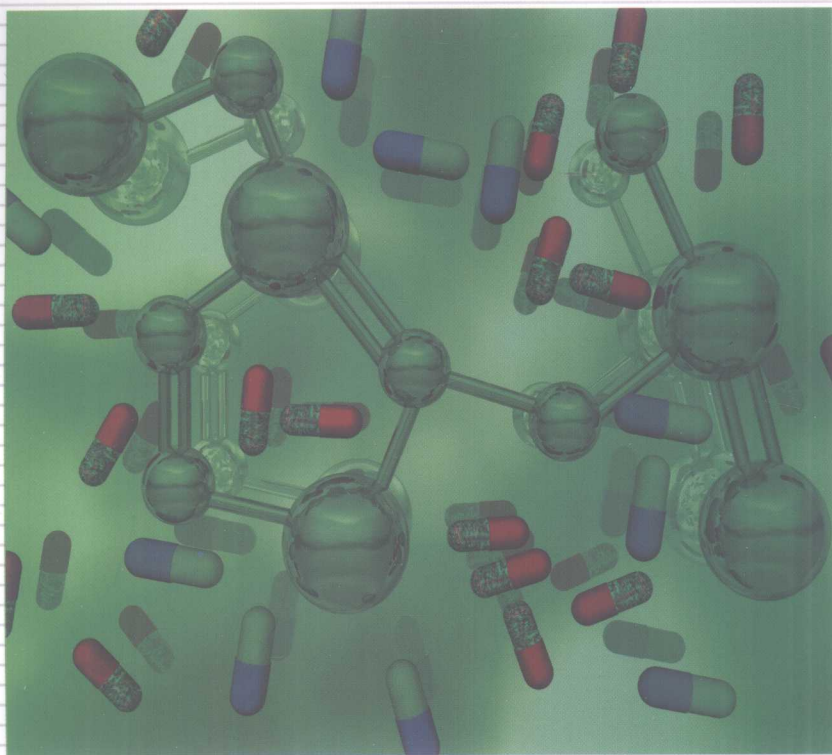
普通高等教育“十一五”规划教材

生物工程 生物技术系列

生物制药工艺学

吴晓英 主编

郭勇 主审



化学工业出版社

普通高等教育“十一五”规划教材

生物制药工艺学

吴晓英 主编

郭勇 主审

主编：吴晓英
主审：郭勇

责任编辑：王淑芳
封面设计：王淑芳



化学工业出版社

·北京·

本书是编者在总结多年生物制药教学实践的基础上编写而成的。本书首先概述生物制药的研究内容、工艺技术基础,然后分章论述氨基酸药物、多肽与蛋白质类药物、酶类药物、核酸类药物、糖类药物、脂类药物和抗生素等,分别对各类有代表性产品的原料来源、结构、性质、用途、生产工艺及质量控制进行介绍,并重点介绍了生物制品、基因药物、手性药物等。编写中力求体现其科学性和实用性,同时反映生物制药的新成果和新进展。

本书可作为高等院校制药工程、生物和药学类等相关专业的教材,也可供从事生物制药的科技人员参考。

林慧敏 吴晓英 “十一五” 普通高等教育

生物制药工艺学

主编 吴晓英
审主 林慧敏

图书在版编目 (CIP) 数据

生物制药工艺学/吴晓英主编. —北京: 化学工业出版社, 2009. 1
普通高等教育“十一五”规划教材
ISBN 978-7-122-04541-6

I. 生… II. 吴… III. 生物制品: 药物-生产工
艺-高等学校-教材 IV. TQ464

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 003807 号

责任编辑: 赵玉清
责任校对: 王素芹

文字编辑: 刘 畅
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: 北京市彩桥印刷有限责任公司

787mm×1092mm 1/16 印张 14 $\frac{3}{4}$ 字数 390 千字 2009 年 3 月北京第 1 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: 28.00 元

版权所有 违者必究

前 言

生物制药是一门既古老又年轻的学科，人类使用生物药物治疗疾病有着悠久的历史，20世纪70年代以来，随着生命科学和生物技术的迅速发展，生物制药作为现代生物技术研究开发应用中最活跃、进展最快的领域，发展更是突飞猛进，从基因工程药物——人胰岛素、生长激素、干扰素等的投放市场，到基因治疗的临床应用，生物制药领域每一新技术的出现都极大地造福于人类，为疾病治疗和促进人类的健康发挥着越来越重要的作用。而随着2003年“人类基因组计划”的提前完成，从人体基因组出发寻找开发各种新药已成为生物制药的新趋势。

生物制药已被认为是21世纪最具发展前景的产业之一，也成为了现代制药工业的一个重要发展领域，生物药物的种类和数量不断增加，有关生物制药的新理论、新技术、新工艺层出不穷。《生物制药工艺学》是一门涉及生物学、医学、药学、生物技术、化学和工程学等学科基本原理的综合性应用技术学科。《生物制药工艺学》在制药工程、生物、药学等相关专业学生的学习中具有重要的作用。

我们结合多年的教学和科研实践，并参考相关的教材、专著和文献资料，编写了这本《生物制药工艺学》。本书分为十一章，首先概述生物制药的研究内容、发展趋势，介绍生物制药工艺技术的基础知识和理论，包括生化制药、微生物制药、基因工程制药、细胞工程制药和酶工程制药等技术基础。然后，分章论述氨基酸类药物、多肽与蛋白类药物、酶类药物、核酸类药物、糖类药物、脂类药物和抗生素等，分别对各类有代表性产品的原料来源、结构、性质、用途、生产工艺及质量控制进行介绍，并重点介绍了生物制品与基因药物、手性药物等。编写上注重反映现代生物制药的新成果和新进展，力求体现科学性、先进性和实用性。

本书是在学生学完微生物学、生物化学、生物工艺原理、生化技术等课程之后开设，为避免重复，相关的生物药物分离纯化技术和制剂技术未在本书中论述，可参阅其他有关教材。

本书由吴晓英主编，吴虹博士编写了第十一章。全书由郭勇教授主审，在此表示衷心的感谢。同时，也要感谢化学工业出版社的编辑，他们对本书的出版做了大量的工作。

由于编者学识水平有限，书中难免存在疏漏之处，敬请专家和读者批评指正。

编者

2009年1月

目 录

第一章 绪论	1	一、生物制药的发展历程	4
第一节 生物药物概述	1	二、生物制药工艺学的研究内容	5
一、生物药物的概念	1	三、生物制药的研究发展趋势	6
二、生物药物的性质	1	本章小结	7
三、生物药物的分类	1	思考题	8
第二节 生物药物与生物制药工艺学	4		
第二章 生物制药工艺技术基础	9	四、基因工程菌或细胞的培养	33
第一节 生化制药工艺技术基础	9	五、基因工程产物的分离与纯化	35
一、生物材料的来源	9	第四节 细胞工程制药技术基础	36
二、生物材料的选择、预处理与保存	13	一、动物细胞工程制药技术基础	37
三、组织与细胞的破碎及细胞器的分离	13	二、植物细胞工程制药技术基础	41
四、生物活性物质的提取和纯化	14	第五节 酶工程制药技术基础	47
五、生物活性物质的浓缩、干燥和保存	18	一、概述	47
第二节 微生物制药工艺技术基础	19	二、药用酶的生产	47
一、制药微生物菌种的选育与保藏	19	三、药用酶的修饰	48
二、微生物代谢产物的生物合成	22	四、酶的固定化及其在制药方面的应用	49
三、微生物药物发酵基础	24	五、酶的非水相催化及其在制药方面的应用	51
第三节 基因工程制药技术基础	29	本章小结	51
一、目的基因的制备	30	思考题	51
二、基因重组	30		
三、基因工程菌或细胞的构建	31		
第三章 氨基酸类药物	52	二、L-赖氨酸	58
第一节 概述	52	三、L-天冬氨酸和 L-丙氨酸	61
一、氨基酸的组成与结构	52	四、苯丙氨酸	63
二、氨基酸的理化性质	52	第四节 氨基酸输液	65
三、氨基酸及其衍生物在医药中的应用	54	一、氨基酸输液的一般要求	65
第二节 氨基酸的生产方法	55	二、氨基酸输液的配方模式	65
一、水解法	55	三、氨基酸输液的制备	66
二、发酵法	56	四、氨基酸输液的质量标准	67
三、酶转化法	56	五、氨基酸输液的种类与应用	67
四、化学合成法	56	本章小结	69
第三节 重要氨基酸药物的生产工艺	57	思考题	69
一、L-胱氨酸	57		
第四章 多肽与蛋白类药物	71	二、蛋白类药物	72
第一节 概述	71	三、多肽与蛋白类药物的主要生产方法	73
一、多肽类药物	71		

第二节 重要多肽类药物的制备	75	三、胰岛素	83
一、胸腺激素	75	四、生长素	88
二、促皮质素	77	五、绒毛膜促性激素	89
三、降钙素	79	六、免疫球蛋白	90
第三节 重要蛋白类药物的制备	80	七、白细胞介素-2	92
一、白蛋白	80	本章小结	94
二、干扰素	81	思考题	94
第五章 酶类药物	95	三、尿激酶	105
第一节 酶类药物概述	95	四、溶菌酶	106
一、酶类药物的分类	95	五、L-天冬酰胺酶	108
二、酶类药物的要求	96	六、超氧化物歧化酶	109
三、酶类药物的一般制备方法	98	本章小结	111
第二节 重要酶类药物的制备	99	思考题	111
一、胃蛋白酶	99	四、阿糖腺苷	112
二、胰蛋白酶	101	五、三氮唑核苷	122
第六章 核酸类药物	112	六、阿糖胞苷	123
第一节 概述	112	七、聚肌胞苷酸	125
一、核酸与核酸类药物的发展沿革	112	八、胞二磷胆碱	126
二、核酸类药物的分类	112	本章小结	127
三、核酸类药物的生产方法	113	思考题	128
第二节 重要核酸类药物的制备	114	二、1,6-二磷酸果糖	129
一、RNA 与 DNA 的提取与制备	114	三、肝素	135
二、肌苷	115	四、硫酸软骨素	138
三、叠氮胸苷	118	五、透明质酸	140
第七章 糖类药物	129	本章小结	143
第一节 糖类药物概述	129	思考题	143
一、糖类药物的分类	129	三、固醇类	149
二、糖类药物的生理功能和药理作用	129	四、胆色素类	150
三、黏多糖的特点	130	五、不饱和脂肪酸类	152
四、糖类药物制备的一般方法	130	六、人工牛黄	155
第二节 重要糖类药物的制备	132	本章小结	156
一、D-甘露醇	132	思考题	156
第八章 脂类药物	144	一、抗生素的发展	157
第一节 脂类药物概述	144		
一、脂类药物的分类	144		
二、脂类药物的应用	144		
三、脂类药物制备的一般方法	145		
第二节 重要脂类药物的制备	146		
一、磷脂类	146		
二、胆酸类	147		
第九章 抗生素	157		
第一节 概述	157		

二、抗生素类的分类	157	第四节 氨基环醇类抗生素	166
三、抗生素的应用	158	一、概述	166
第二节 β -内酰胺类抗生素	159	二、链霉素	166
一、青霉素	160	三、庆大霉素族	168
二、头孢菌素	161	第五节 大环内酯类抗生素	170
第三节 四环类抗生素	163	一、概述	170
一、概述	163	二、红霉素	171
二、生产菌种	164	本章小结	172
三、四环素发酵工艺	164	思考题	173
第十章 生物制品	174	七、核酸疫苗	193
第一节 概述	174	第三节 DNA 重组药物	196
一、生物制品的基本概念及发展沿革	174	一、概述	196
二、生物制品的分类	174	二、DNA 重组药物的特点	197
三、生物制品的免疫学基础	176	三、DNA 重组药物制备举例	198
四、生物制品的质量要求	178	第四节 基因治疗与基因药物	200
第二节 疫苗	178	一、概述	200
一、疫苗的定义与分类	178	二、基因治疗的载体	201
二、病毒类疫苗的制造方法	179	三、反义 RNA	202
三、细菌类疫苗和类毒素的制备方法	182	四、基因药物的应用	203
四、疫苗类生物制品的质量检定	183	本章小结	203
五、生物制品检定标准品	187	思考题	204
六、重要的疫苗制备工艺	188		
第十一章 手性药物	205	第二节 生物催化手性药物的合成	210
第一节 概述	205	一、生物催化剂的种类和来源	210
一、手性	205	二、生物催化的特性	211
二、构型及其标记方法	205	三、用于制备手性药物的生物催化反应	
三、对映异构体和外消旋体	206	类型	212
四、对映选择性和对映体过量	206	四、生物催化在手性药物及其中间体合成	
五、手性药物	206	中的应用	216
六、手性药物的药理活性	207	本章小结	226
七、手性药物的研究现状与前景	208	思考题	226
八、手性化合物的制备方法	209		
参考文献	227		

第一章 绪 论

第一节 生物药物概述

一、生物药物的概念

药物是用于预防、诊断、治疗人的疾病，改善生活质量和影响人体生物学进程的物质。药物可分为化学药物、中药、生物药物三大类。生物药物是指利用生物体、生物组织或其成分、综合应用多门学科的原理和方法进行加工、制造而成的一大类药物。广义的生物药物包括：从动植物和微生物中制取的各种天然生物活性物质及人工合成或半合成的天然物质类似物。随着现代生物技术的快速发展，生物药物的组成和品种得到了极大的扩充。

现代生物药物已形成了四大类型：①天然生物药物，即来自动物、植物、微生物和海洋生物的天然产物，包括天然生化药物，微生物药物，海洋药物；②合成与部分合成的生物药物；③基因重组多肽，蛋白类治疗剂；④基因药物，即以 DNA、RNA 为基础，研究而成的基因治疗剂、基因疫苗，反义药物和核酶等。后两类生物药物也被列为新生物技术药物。

二、生物药物的性质

与化学合成药物和中药相比，生物药物有其特殊性，主要性质如下。

- (1) 在化学构成上，生物药物十分接近于体内的正常生理物质，进入体内后也更易为机体所吸收利用和参与人体的正常代谢与调节。
- (2) 在药理学上，生物药物具有更高的生化机制合理性和特异治疗有效性。
- (3) 在医疗上，生物药物具有药理活性高、针对性强、毒性低、副作用小、疗效可靠及营养价值高等特点。
- (4) 生物药物的有效成分在生物材料中浓度都很低，杂质的含量相对比较高。
- (5) 生物药物常常是一些生物大分子。它们不仅分子量大，组成、结构复杂，而且具有严格空间构象，以维持其特定的生理功能。
- (6) 生物药物对热、酸、碱、重金属及 pH 变化都较敏感，各种理化因素的变化易对生物活性产生影响。

三、生物药物的分类

生物药物可以按照其来源和制造方法、药物的化学本质和化学特性、生理功能和临床用途等不同方法进行分类，不过任何一种分类方法都会有不完善之处。通常是将三者结合进行综合分类，将生物药物分为四大类。

(一) 天然生化药物

天然生化药物是指从生物体（动物、植物和微生物）中获得的天然存在的生化活性物质。

1. 氨基酸类药物

包括氨基酸及其衍生物。氨基酸的使用可以是单一氨基酸如谷氨酸用于肝昏迷、神经衰弱和癫痫等的治疗，胱氨酸用于抗过敏、肝炎及白细胞减少症的治疗；也可以使用复方氨基酸制剂如复方氨基酸注射液和要素膳，为重症病人提供营养。

2. 多肽和蛋白质类药物

(1) 多肽药物，主要有多肽激素和多肽细胞生长调节因子，如催产素、促皮质素（ACTH）和表皮生长因子（EGF）等。

(2) 蛋白类药物，包括单纯蛋白质（如人白蛋白、丙种球蛋白、胰岛素等）和结合蛋白类（如糖蛋白、脂蛋白、色蛋白等）。

3. 酶与辅酶类药物

(1) 助消化酶类，如胃蛋白酶、胰酶和麦芽淀粉酶等。

(2) 消炎酶类，如溶菌酶、胰蛋白酶、木瓜蛋白酶等。

(3) 心脑血管疾病治疗酶，尿激酶、弹性蛋白酶、纤溶酶等。

(4) 抗肿瘤酶类，天冬酰胺酶可治疗淋巴肉瘤和白血病，谷氨酰胺酶、蛋氨酸酶也有不同程度的抗肿瘤作用。

(5) 其他，如超氧化物歧化酶（SOD）用于治疗类风湿性关节炎和放射病等，青霉素酶可治疗青霉素过敏。

(6) 辅酶类药物，多种酶的辅酶或辅基成分具有医疗价值，如辅酶Ⅰ、辅酶Ⅱ等广泛用于肝病和冠心病的治疗。

4. 核酸类药物

(1) 具有天然结构的核酸类药物，包括RNA、DNA、核苷、核苷酸、多聚核苷酸等。

(2) 核酸类结构改造药物，如叠氮胸苷、阿糖腺苷、阿糖胞苷、聚肌胞等，它们是目前人类治疗病毒、肿瘤、艾滋病的重要药物。

5. 多糖类药物

多糖类药物的来源包括动物、植物、微生物和海洋生物，它们在抗凝、降血脂、抗肿瘤、增强免疫功能和抗衰老方面具有较强的药理作用，如肝素有很强的抗凝作用，小分子肝素有降血脂、防治冠心病的作用。硫酸软骨素A在降血脂、防治冠心病上有一定疗效。透明质酸具有健肤、抗皱、美容的作用。各种真菌多糖具有抗肿瘤，增强免疫力和抗辐射作用，主要有银耳多糖、蘑菇多糖、灵芝多糖等。

6. 脂类药物

(1) 磷脂类，如卵磷脂、脑磷脂可用于治疗神经衰弱、肝病和冠心病等。

(2) 多价不饱和脂肪酸和前列腺素，如亚油酸、亚麻酸、前列腺素等。

(3) 胆酸类，如去氧胆酸、猪去氧胆酸等。

(4) 固醇类，如胆固醇、麦角固醇和 β -谷固醇等。

(5) 卟啉类，如血红素、胆红素、血卟啉等。

(二) 微生物药物

1. 抗生素

抗生素，是指由生物（包括微生物、植物和动物）在其生命过程中所产生的一类在微量浓度下就能选择性地抑制他种生物或细胞生长的生理活性物质及其衍生物。

根据化学结构抗生素可划分为以下几种。

- (1) β -内酰胺类抗生素, 包括青霉素类、头孢菌素类。
- (2) 氨基糖苷类抗生素, 如链霉素、庆大霉素。
- (3) 大环内酯类抗生素, 如红霉素、麦迪霉素。
- (4) 四环类抗生素, 如四环素、土霉素。
- (5) 多肽类抗生素, 如多黏菌素、杆菌肽。
- (6) 多烯类抗生素, 如制菌霉素、万古霉素等。
- (7) 苯羟基胺类抗生素, 包括氯霉素等。
- (8) 萘环类抗生素, 包括氯红霉素、阿霉素等。
- (9) 环桥类抗生素, 包括利福平等。
- (10) 其他抗生素, 如磷霉素、创新霉素等。

2. 酶抑制剂

由微生物来源的酶抑制剂主要有 β -内酰胺酶抑制剂, 其代表是克拉维酸 (又称棒酸), 它与青霉素类抗生素具有很好的协同作用; β -羟基- β -甲基-戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂, 如洛伐他丁、普伐他丁等, 它们是重要的降血脂、降胆固醇、降血压药物; 亮氨酸氨基酶抑制剂, 如苯丁亮氨酸, 可用于抗肿瘤。

3. 免疫调节剂

包括免疫增强剂和免疫抑制剂。具有免疫增强作用的免疫调节剂如 picibanil (OK-432); 具有免疫抑作用的免疫调节剂如环孢菌素 A。环孢菌素 A 的发现大大增加了器官移植的成功率。

(三) 基因工程药物

- (1) 重组多肽与蛋白质类激素, 主要有重组人胰岛素、重组人生长素、绒毛膜促性腺激素等, 还有重组人白蛋白和重组人血红蛋白。
- (2) 重组溶栓类药物, 如组织纤溶酶激活剂、重组水蛭素等。
- (3) 细胞因子类, 如干扰素、白介素、促红细胞生成素等。
- (4) 重组疫苗与单抗制品, 主要有乙肝表面抗原疫苗、AIDS 疫苗和流感疫苗等。

(四) 基因药物

这类药物是以基因物质 (DNA 或 RNA 及其衍生物) 作为治疗的物质基础, 包括基因治疗用的重组目的 DNA 片段、重组疫苗、反义药物和核酶等。

(五) 生物制品

生物制品 (biological products), 一般指的是用微生物及其代谢产物、原虫、动物毒素、人或动物的血液或组织等直接加工制成, 或用现代生物技术方法制备的, 用于预防、治疗、诊断特定传染病或其他有关疾病的药品。包括各种疫苗、抗血清 (免疫血清)、抗毒素、类毒素、免疫制剂 (如胸腺肽、免疫核酸等)、诊断试剂等。

按用途划分, 生物制品可分为以下几种。

1. 预防用制品

- (1) 疫苗, 由病毒、立克次氏体或螺旋体制成的, 如乙肝疫苗。
- (2) 菌苗, 由细菌制成的, 如卡介苗。
- (3) 类毒素, 由细菌外毒素经甲醛脱毒而保留其抗原性的, 如白喉类毒素。

2. 治疗用制品

- (1) 特异性治疗用制品, 如狂犬病免疫球蛋白。
- (2) 非特异性治疗用制品, 如白蛋白。

3. 诊断用制品

主要指免疫诊断用品, 如结核菌素及多种诊断用单克隆抗体。

第二节 生物药物与生物制药工艺学

一、生物制药的发展历程

人类利用生物药物治疗疾病有着悠久的历史。早在公元前 597 年就有麴（曲）的使用记载。公元 4 世纪，葛洪所著的《后良方》就有用海藻（含碘）酒治疗瘰病（地方性甲状腺肿）的记载。孙思邈（公元 581~682 年）首用含维生素 A 丰富的羊肝治疗“雀目”（一种眼疾）。神农用羊靨（包括甲状腺的头部肌肉）治疗甲状腺肿，用紫河车（胎盘）作强壮剂，用蟾酥治疗创伤。明代的李时珍的《本草纲目》，记载了包括生物药物在内的各种药物的功能、主治和用法，可见，人类利用生物材料及其分离产品作为治疗药物在我国有着较长的使用传统。

早期的生物药物多数来自动物脏器，其有效成分并不明确，多为粗制剂，曾有脏器制剂之称。到了 20 世纪 20 年代，随着生物化学、生理学等学科的发展，对生物体内各种活性物质逐渐有所了解，纯化的胰岛素、甲状腺素、多种维生素等开始用于临床或保健。40~50 年代发现和提纯了肾上腺皮质激素和脑垂体激素。50 年代开始应用发酵法生产氨基酸类药物。60 年代酶类药物得到广泛的应用，促使生物制药步入了工业化时代。

1928 年英国科学家 Fleming 发现在青霉菌落周围细菌不能生长的现象，并把这个青霉菌分离出来培养，发现其培养液能抑制各种细菌生长，他把其中的活性成分命名为青霉素。到了 1940 年，英国的 Florey 和 Chain 制出了干燥的青霉素制品，经实验和临床试验证明，青霉素对革兰阳性菌所引起的疾病有卓越的疗效，因此开始了青霉素的大规模生产。继 Fleming 发现青霉素后，美国放线菌专家 Waksman 与同事在 1941 年从放线菌培养液中找到紫放线菌素，接着他又在 1944 年发现第一个用于临床的从放线菌产生的抗生素——链霉素，在此之后人们发现众多的抗生素。到了 20 世纪 50 年代，建立了抗生素工业，从此生物制药工业蓬勃发展。

生物制品方面，我国民间早有使用人痘接种预防天花的实践。在欧洲，14 世纪末，法国巴斯德创制了狂犬病疫苗，1796 年英国医生琴纳发明了预防天花的牛痘疫苗。到了 20 世纪中期，疫苗种类日益增加，在预防传染性疾病方面发挥着重要作用，生物制品也成为生物制药工业的重要发展领域。

自 1982 年重组人胰岛素投放市场以来，利用基因工程开发生物药物已经成为一个重要的发展方向，已经上市的重组药物有人胰岛素（1982）、人生长素（1987）、 α -干扰素（1987）、乙肝疫苗（1987）人组织纤溶酶原激活剂（1988）等。此外应用酶工程技术、细胞工程技术和基因工程技术生产抗生素、氨基酸和植物次生代谢产物也已步入产业化阶段。

生物技术药物已成为当今最活跃和发展最迅速的领域之一，2004 年，全球生物制药市场的收入为 450 亿美元，较 2003 年上涨 22%，远远高于药品市场 7% 的总体增长幅度。全球生物制药产业研究成果增长迅速。资料表明，传统化学制药由于创新瓶颈难以突破，2001 年后发展呈现明显下降趋势，到 2003 年虽有上升，但增长缓慢；生物制药研究成果数量上升最快，正在发展成为药物研究的重点。从 1993 到 2004 年，美国 FDA 批准新药中，化学分子药物共 351 个，生物技术药物共 82 个，但从趋势分析，被批准的化学分子药物呈现逐年下降趋势，而生物技术药物的比重却逐年上升，从 1993 年的 17% 上升到 2003 年的 40%。

中国生物医药产业起步于 20 世纪 80 年代初期。1989 年我国研发出第一个拥有自主知识产权的生物医药产品——重组人干扰素 α -1b。经过二十多年的发展,中国有超过 500 家生物医药相关企业,生物医药产业的销售额占整个医药产业的销售额比例已经达到 10% 左右,生物医药技术及产品市场发展良好。国家已批准 20 种基因工程药物和 5 种基因工程疫苗上市,包括重组人干扰素、促红细胞生成素、白细胞介素-2、人生长素、尿激酶、重组构人肿瘤坏死因子、神经生长因子、人胰岛素等,其中近 1/3 为国家创新药物,另有 10 多个品种在临床研究之中。全国进入临床研究的生物新药已达 150 多个,其中 1/5 为 I 类新药。生物技术药物已成为药品市场中一大类重要的品种,主要用于癌症、人类免疫缺陷病毒性疾病、心血管疾病、糖尿病、贫血、自身免疫性疾病、基因缺陷病症和许多遗传疾病等的治疗。

二、生物制药工艺学的研究内容

生物制药工艺学是一门从事各种生物药物的研究、生产和制剂的综合性应用技术科学。其研究内容包括生化制药工艺、微生物制药工艺、生物技术制药工艺、生物制品及相关的生物医药产品的生产工艺等。

生化制药主要是从动物、植物、微生物和海洋生物中提取、分离、纯化生物活性物质,加工制造成为生化药物。天然的生化药物包括氨基酸、多肽、蛋白质、核酸、酶和辅酶、糖类、脂类药物等,它们大多数是生物体内的重要的生化基本物质,这些物质是维持生命正常活动所必需的,因此利用这些生化基本物质来补充、调整、增强、抑制、替换或纠正人体代谢的失调,对有关疾病的治疗非常合理、有效。生化制药工艺包含的技术内容,主要涉及生化药物的来源、结构、性质、制造原理、工艺过程、操作技术和质量控制等方面,并且随着现代生物化学、微生物学、分子生物学、细胞生物学和临床医学的进步与发展,尤其是现代生物技术、分子修饰和化学工程等先进技术的引进和应用,打破了从天然生物材料提取生化药物的局限,拓展了人工合成与结构改造原有的天然生物活性物质的新领域,促进了生化制药技术的不断更新与发展。

微生物制药是以发酵工程技术为基础、利用微生物代谢过程生产药物的制备技术。微生物制药生产的药物包括抗生素、酶抑制剂、免疫调节剂以及维生素、氨基酸、核苷酸等。微生物制药工艺研究的主要内容包括微生物菌种的选育、发酵工艺、发酵产物的提炼及质量控制等问题。重组 DNA 技术在微生物菌种改良中起着越来越重要的作用。同时微生物不仅可以生产小分子药物,而且以微生物为操作对象,更容易进行基因工程改造,生产多肽蛋白类药物。微生物已经成为现代生物药物表达生产的主要宿主之一。

生物技术制药是利用现代生物技术(包括基因工程、细胞工程、酶工程、发酵工程和蛋白质工程等),生产多肽、蛋白质、酶和疫苗、单克隆抗体等。生物技术药物新品种、新工艺的开发及产品的质量控制在生物技术制药研究的重要内容。

现代的生物制品,不仅品种不断增加、应用范围日益扩大,其制造工艺也不断更新、发展。虽然早期的生物制品的制造工艺,更多地涉及免疫学、预防医学和微生物学的知识体系,但现代生物技术在生物制品的制备中的作用已越来越重要,如重组乙肝疫苗的大规模生产、基因疫苗的开发与应用等。

总而言之,现代生物制药工艺学是一门生命科学与工程理论和实践紧密结合的崭新的综合性制药工程学科。其具体任务是讨论:①生物药物的来源及其原料药物生产的主要途径和工艺过程;②生物药物的一般提取、分离、纯化、制造原理和生产方法;③各类生物药物的结构、性质、用途及其工艺和质量控制。

三、生物制药的研究发展趋势

21世纪是生物技术大规模产业化的时期,生物药物将与化学药物、中药一起更有效地为人类健康服务。预计发展比较迅速的有以下几个方面。

1. 利用基因组学的研究成果促进生物技术新药的研发

随着人类基因组计划的完成,将从整体上解决肿瘤等疾病的分子遗传问题,6000多种单基因遗传病和多种多基因疾病的致病基因和相关基因的定位、克隆和功能鉴定是人类基因组计划(human genome project, HGP)的核心部分,它将彻底改变传统新药的开发模式,并赋予基因技术的商业价值,进一步深化生物制药的产业结构,引发基因诊断、基因疫苗、基因治疗、基因芯片等新兴产业。通过药物基因组学和药物蛋白组学的研究,在发现新的药物作用的靶标,将有重大的突破,药物作用的靶标将增至3000~10000个。这些新靶点一旦被确定,通过分子模拟的合理药物设计与蛋白质工程技术,可以设计出更多的新药或获得更有治疗特性的新治疗蛋白。

2. 蛋白质工程药物的开发

利用蛋白质工程技术包括点突变技术(site-directed mutagenesis)、DNA改组技术(DNA shuffling)、融合蛋白技术、定向进化技术(direction evolution)、基因插入及基因打靶等技术,使得蛋白质工程药物新品种迅速增加。通过蛋白质工程手段可以改善重组蛋白产品的稳定性,提高产品的活性、提高生物利用度、延长在体内的半衰期、降低免疫原性等。例如将 α -干扰素结构中活性强的氨基酸片段反复相连,构建了由165个氨基酸组成的复合干扰素,其活性比原 α -干扰素强了10倍,因而使用剂量可减小10倍,降低了副反应。另外,通过定位突变的手段对结构进行改造,已经获得人降钙素突变体、重组水蛭素突变体等。

3. 新型疫苗的研制

疫苗在大量疾病的防治中起着其他药物无法替代的作用。新型疫苗的研发和临床尤其活跃,免疫策略发生了变化:采取初免-加强免疫策略,如DNA疫苗初免-灭活病毒或蛋白抗原加强,可增加免疫效果。已有35种艾滋病疫苗进入临床,已进入三期临床的大部分为基因工程疫苗。我国继SARS疫苗成功通过I期临床后,第一个复合型艾滋病疫苗-DNA疫苗初免,重组病毒载体加免,已被SFDA正式批准进入I期临床。

4. 新的高效表达系统的研究与应用

迄今为止,已上市的基因工程药物多数以*E. coli*表达系统生产,其次是酿酒酵母和哺乳动物细胞(中国仓鼠卵细胞CHO和幼仓鼠肾细胞BHK)。正在进一步研究的重组蛋白表达体系有真菌、昆虫细胞和转基因动物、转基因植物。转基因动物作为新的表达体系因其能更便宜地大量生产复杂产品而令人关注,应用转基因动物生产的多种产品(包括tPA、 α -抗胰蛋白酶、 α -葡萄糖苷酶和抗凝血酶Ⅲ等)已进入了临床试验,还有20多种产品正在用转基因山羊、绵羊或牛进行研究开发。另外通过克隆动物用于生产重组药物,用于医疗也指日可待。

5. 生物技术药物新剂型研究迅速发展

生物技术药物多数易受胃肠道酸碱环境的作用与各种消化酶的降解破坏,其生物半衰期普遍较短,需频繁注射给药,给患者造成痛苦;另外多数多肽与蛋白质类药物不易被亲脂性膜所摄取,很难通过生物屏障,因此生物技术药物的新剂型发展十分迅速。如对药物进行化学修饰、制成前体药物应用吸收促进剂、添加酶抑制剂、增加药物透皮吸收及设计各种给药系统等。研究的重点是开发方便、安全合理的给药途径和新剂型。主要有两个方向:①埋植

剂与缓释注射剂。如 LHRH 缓释注射剂作用可达 1~3 个月。纳米粒给药系统,如采用界面缩囊技术胰岛素纳米粒,不仅包封率高,还能很好地保护药物,其降糖作用可持续 24h。

②非注射剂型,如呼吸道吸入、直肠给药、鼻腔、口服和透皮给药等。

6. 生物资源的综合利用与扩大开发

进一步加强包括动物的脏器、人和动物的血液、尿液等生物资源的综合利用,尤其要扩大开发新资源,如海洋生物、昆虫、毒蛇和低等生物的开发利用。

海洋生物活性物质在抗肿瘤、抗炎、抗病毒、抗放射和降血脂、治疗心脑血管疾病等方面已取得重要进展,不过大多数海洋生物还没有被人类所充分了解和利用。随着海洋生物工程的快速发展,有望从海洋生物中开发、研究得到防治人类疑难疾病的新药,今后将加快对海洋活性物质如多肽、萜类、大环内酯类、聚醚类、海洋毒素等化合物的筛选及其化学修饰和半合成研究,以获得活性强、毒副作用小的有药用价值的海洋活性物质。

7. 应用现代科学技术,改造传统的抗生素和氨基酸等生产工艺

以现代生物技术为依托,开发制药技术的新领域。在抗生素和氨基酸等药物生产中,利用代谢工程技术、原生质体融合技术、分子工程的定向进化技术,选育优良的药物生产新菌种。将固定化技术和生物转化相结合,研究大规模半合成抗生素的现代生产技术,发展氨基酸、维生素和甾体激素生产工艺,提升发酵水平,实现发酵生产的自动化、信息化控制,应用新型分离纯化技术,促进发酵制药的效益增长。

8. 中西结合创制新型生物药物

我国在发掘中医中药,创制具有中国特色的生物药物方面已取得可喜的成果,如人工麝香、天花粉蛋白的成功开发。利用微生物工程技术也培养成功了多种菌类中草药,如冬虫夏草、灵芝等,使一些名贵的中草药可以发酵的方法生产出来。利用分子工程技术将抗体和毒素(如天花粉蛋白、蓖麻毒蛋白、相思豆蛋白等)相偶联,构成的导向药物(免疫毒素)是一类很有希望的抗癌药物。开发转基因药材,比如已使脑啡肽、表皮生长因子、生长激素等的外源基因在转基因植物中得到表达;在人参、紫草、丹参等 40 多种传统药材中,已建立起用农杆菌感染的培养系统。应用生物分离工程技术从斑蝥、全蝎、地龙、蜈蚣等动物类中药分离纯化活性生物物质,再进一步应用重组 DNA 技术进行克隆表达生产也是实现中药现代化的一条重要途径。

本章小结

本章主要介绍了生物药物的定义、性质和分类,生物制药的发展历程、研究发展趋势,生物制药工艺学的研究内容。生物药物是指利用生物体、生物组织或其成分、综合应用多学科的原理和方法进行加工、制造而成的一大类药物。随着现代生物技术的快速发展,生物药物的组成和品种得到了极大的扩充。现代生物药物包括天然生化药物、微生物药物、基因工程药物、基因药物和生物制品等类型。生物药物的药理活性高、治疗有效性强,但稳定性较差、原料中的有效成分含量低、杂质的含量相对比较高,因此生产制备具有特殊性。生物制药是一门既古老又年轻的学科,人类使用生物药物治疗疾病有着悠久的历史,现代生物制药技术发展迅猛。生物制药工艺学是一门从事各种生物药物的研究、生产和制剂的综合性应用技术科学,其研究内容包括生化制药工艺、微生物制药工艺、生物技术制药工艺、生物制品及相关的生物医药产品的生产工艺等,具体任务是讨论:①生物药物的来源及其原料药生产的主要途径和工艺过程;②生物药物的一般提取、分离、纯化、制造原理和生产方法;③各类生物药物的结构、性质、用途及其工艺和质量控制。

思考题

1. 简述生物制药工艺学的性质与任务。
2. 谈谈生物制药工业的重点研究方向。
3. 谈谈生物药物的特性与分类。
4. 简述生物药物的研究发展趋势。
5. 名词解释：药物、生物药物、抗生素、基因药物、生物制品、半合成药物。

本章小结

生物制药工艺学是研究生物药物的生产、加工、制剂、包装、运输、贮藏、销售等各个环节的综合性学科。随着生物技术的飞速发展，生物药物的种类和数量不断增加，对生物制药工艺学提出了更高的要求。本章主要介绍了生物药物的分类、特性、研究发展趋势以及生物药物的生产、加工、制剂、包装、运输、贮藏、销售等各个环节的工艺流程和关键技术。

生物药物的分类：生物药物可分为天然生物药物、半合成生物药物和基因工程生物药物三大类。天然生物药物是指直接从天然生物体中提取或分离得到的药物，如抗生素、酶、疫苗等。半合成生物药物是指以天然生物体为原料，通过化学合成或生物合成方法得到的药物，如青霉素G钾盐、链霉素等。基因工程生物药物是指利用基因工程技术，将外源基因导入宿主细胞，通过宿主细胞的表达系统生产出来的药物，如重组人胰岛素、重组人干扰素等。

生物药物的特性：生物药物具有种类繁多、结构复杂、分子量较大、水溶性差、稳定性差、易变性、易降解、易吸附、易聚集、易沉淀、易结晶、易形成凝胶等特性。因此，在生物药物的生产、加工、制剂、包装、运输、贮藏、销售等各个环节，都需要采取相应的措施，以保证生物药物的质量和稳定性。

生物药物的研究发展趋势：随着生物技术的不断进步，生物药物的研究呈现出以下几个发展趋势：(1) 基因工程生物药物的研究：利用基因工程技术，生产具有自主知识产权的基因工程生物药物，如重组人胰岛素、重组人干扰素等。(2) 抗体药物的研究：利用单克隆抗体技术，生产具有高度特异性和亲和力的抗体药物，如单抗药物、双抗药物等。(3) 疫苗的研究：利用基因工程技术，生产新型疫苗，如重组疫苗、亚单位疫苗、载体疫苗等。(4) 生物仿制药的研究：利用生物仿制药技术，生产与天然生物药物具有相同或相似结构和功能的生物仿制药，如生物仿制胰岛素、生物仿制干扰素等。(5) 生物药物的个性化医疗：利用基因工程技术，生产具有个体化特征的生物药物，如个性化疫苗、个性化抗体药物等。

生物药物的生产、加工、制剂、包装、运输、贮藏、销售等各个环节的工艺流程和关键技术：生物药物的生产、加工、制剂、包装、运输、贮藏、销售等各个环节，都需要采取相应的措施，以保证生物药物的质量和稳定性。生物药物的生产、加工、制剂、包装、运输、贮藏、销售等各个环节的工艺流程和关键技术如下：(1) 生物药物的生产：包括菌种选育、培养基配制、发酵、分离、纯化等步骤。(2) 生物药物的加工：包括破碎、提取、浓缩、沉淀、干燥等步骤。(3) 生物药物的制剂：包括溶液剂、注射剂、片剂、胶囊剂、冻干粉剂等。(4) 生物药物的包装：包括玻璃瓶、塑料瓶、铝塑包装、预灌封注射器等。(5) 生物药物的运输：包括冷链运输、常温运输等。(6) 生物药物的贮藏：包括冷藏、冷冻、常温等。(7) 生物药物的销售：包括批发生意、零售等。

第二章 生物制药工艺技术基础

生物制药是一个高度综合性的工程领域，涉及化学、生物学、生理学、药学、医学甚至信息学、电子学、工程学等多个学科的理论与技术。其中与生物制药工艺联系最为密切的几个工程技术领域包括生化工程、发酵工程、细胞工程、酶工程、基因工程和抗体工程等。

第一节 生化制药工艺技术基础

生化制药主要是从动物、植物、微生物和海洋生物中提取、分离、纯化生物活性物质，加工制造成为生物药物。生物活性物质包括氨基酸、多肽、蛋白质、酶、核酸、多糖、脂类和维生素等，它们具有多种不同的生理功能和药理作用。生物活性物质的制备技术很多，主要是利用它们之间特异性的差异，如分子大小、形状、酸碱性、极性、溶解度、电荷和对其他分子的亲和性等建立起来的。各种制备技术的基本原理不外乎两个方面：一是利用混合物中几个组分分配系数的差异，把它们分配到两个或几个相中，如盐析、有机溶剂提取、层析和结晶等；二是将混合物置于单一物相中，通过物理力场的作用使各组分分配于不同区域而达到分离的目的，如离心、超滤、电泳等。

传统的生化制药的基本工艺过程可分为：材料的选择和预处理，组织与细胞的破碎及细胞器的分离，活性物质的提取和纯化，活性物质的浓缩、干燥和保存。

一、生物材料的来源

生化药物大多数是从生物材料（包括动、植物、微生物的组织、器官、细胞与代谢产物）中获得的，如酶、蛋白质、多肽激素、氨基酸、核酸及其分解产物、细胞因子等，这些都是生物材料中含有的生化基本物质，或生物代谢产物或生物转化而来的。不过作为生化制药的生物材料因受多种因素、条件的限制，种类并不太多，需要科学合理地开发与利用。

（一）植物来源

药用植物品种繁多，尤其我国的中草药资源极为丰富，而且又有上千年的应用中草药治疗疾病的历史。不过，长期以来由于受到分离技术的限制，在研究有效成分时，往往把大分子物质当杂质除去。随着近代分离技术的提高和应用，从植物资源中寻找大分子有效物质，已逐渐引起重视，分离出的品种也不断增加，如相思豆蛋白、菠萝蛋白酶、木瓜蛋白酶、木瓜凝乳蛋白酶、无花果蛋白酶、苦瓜胰岛素、前列腺素E、伴刀豆球蛋白、人参多糖、刺五加多糖、黄芪多糖、天麻多糖、红花多糖、茶叶多糖以及各种蛋白酶抑制剂等。

（二）动物来源

早期的生化药物大多数都来自动物的脏器。动物来源的生化原料药物现已有160种左右，主要来自于猪，其次来自于牛、羊、家禽等。

1. 脑

可获得脑磷脂、卵磷脂、胆固醇、大脑组织液、凝血致活酶、脑酶解液、神经节苷脂(ganglioside)、催眠多肽(sleep peptide)、吗啡样因子、维生素D₃、脑蛋白水解物等。

2. 脑垂体

是重要的内分泌腺体，能分泌多种激素，是生化制药的极好原料。可提取促皮质素 (ACTH)、催乳素、生长激素、促甲状腺素、促性激素、中叶素、神经垂体素、缩宫素、加压素、下丘脑激素等。

3. 肺

可获得肺表面活性剂、抑肽酶、纤溶酶原激活剂、肝素、核苷酸、去纤苷酸等。

4. 肝脏

利用肝脏为原料可获得 RNA、iRNA、SOD、肝细胞生长因子、过氧化氢酶 (catalase)、促进组织呼吸物、含铜肽、肝抑素、肝解毒素、造血因子、抗脂血作用因子、抑肽酶及各种肝制剂等。

5. 脾脏

可获得 RNA、DNA、脾水解物、脾转移因子、脾铁蛋白、脾提取物等。

6. 胃肠及黏膜

可获得胃蛋白酶、胃膜素、肝素、血型特异物 A 与 E、自溶蛋白酶、凝乳酶、硫酸糖苷肽 (sulglycotide)、舒血管肽 (VIP) 等。胃肠道激素又称候补激素，是新药研究的重要内容，这类激素均由胃肠道黏膜内分泌细胞分泌，属活性多肽，由 11~43 肽组成，如促胃酸激素 (gastrin)、促胰液素 (secretin)、缩胆囊素 (CCK)、小肠降压多肽 (VLR)、胃液分泌抑制多肽 (GLR) 等，有望成为治疗消化性溃疡的新生化药物。

7. 心脏

利用心脏为原料可制备的药物包括细胞色素 C、辅酶 Q₁₀、辅酶 A、辅酶 I、心脏制剂 (herzlon)、冠心舒、心血通注射液等。

8. 胰脏

胰脏含有的酶类最丰富，是动物体中的“酶库”。有胰岛素、胰高血糖素、胰酶、糜蛋白酶、胰蛋白酶、胰脱氧核糖核酸酶、胰脂酶、核糖核酸酶、胶原酶、增压素水解酶、弹性蛋白酶、催胰酶素、胆碱酯酶、血管舒缓素、胰降压机物质 (depropanex)、胰激素 (panc-ran)、类肝素、核脉通、胰抗脂肝素 (vipocaic) 等。

9. 血液

可获得水解蛋白及多种氨基酸、纤溶酶、SOD、凝血酶、血红蛋白、血红素、血球素 (orgotin)、原叶啉、血叶啉、创伤激素 (wound homones)、胸腺因子、血清提取物 (sol-coseryl)、纤维蛋白等。

10. 胆汁

可获得去氢胆酸、异去氧胆酸、胆酸、鹅去氧胆酸、熊去氧胆酸、雌酮 (estrone)、胆红素、胆膜素 (猪胆、牛胆黏膜提取物) 等。

11. 其他

还有如胸腺、肾、肾上腺、甲状腺、松果体、扁桃腺、睾丸、胎盘、羊精囊、骨及气管软骨、眼球、鸡冠、毛及羽毛、牛羊角、蹄壳、鸡冠、蛋壳等均亦是生化制药的原料。

人血、尿液和人胎盘等也是重要的原料，经提取、分离、纯化制成的各种制剂，是人类疾病不可缺少的特殊治疗药物。

随着动物养殖业的兴旺和迅速发展，对兔、鹿、禽类等的下脚料或副产物，养殖的蝎子、蚂蚁等生物资源的利用不断增加。此外，小动物的分泌物 (如蜂王浆、蜂毒、蛇毒)、由蟾酥制备的脂蟾毒配基 (bufogenin)、蜘蛛毒等也同样是生化制药的良好原料。

(三) 微生物来源

微生物资源非常丰富，种类繁多，包括细菌、放线菌、真菌等。它们的生理结构和功能