

SHENGWU YAOWU YU
LINCHUANG YINGYONG

生物药物与 临床应用

■ 主编/王佃亮 乐卫东

 人民军医出版社
PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

生物药物与临床应用

SHENGWU YAOWU YU LINCHUANG YINGYONG

主 编 王佃亮 乐卫东



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

图书在版编目(CIP)数据

生物药物与临床应用/王佃亮,乐卫东主编. —北京:人民军医出版社,2015.3
ISBN 978-7-5091-8262-8

I. ①生… II. ①王…②乐… III. ①生物制品—临床应用 IV. ①R977

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 041945 号

策划编辑:张 田 文字编辑:秦 珑 责任审读:余满松

出版发行:人民军医出版社 经销:新华书店

通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱 邮编:100036

质量反馈电话:(010)51927290;(010)51927283

邮购电话:(010)51927252

策划编辑电话:(010)51927300—8225

网址:www.pmmp.com.cn

印刷:北京天宇星印刷厂 装订:胜宏达印装有限公司

开本:787mm×1092mm 1/16

印张:40.75 彩页 7 面 字数:969 千字

版、印次:2015 年 3 月第 1 版第 1 次印刷

印数:0001—2500

定价:229.00 元

版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

序

生物药物是利用生物体、生物组织、细胞或其成分,综合应用生物学、医学、生物化学与分子生物学、微生物学与免疫学、物理化学与工程学及药学的原理方法加工制造而成的一大类用于预防、诊断、治疗和康复保健的制品。自1953年Watson和Crick发表DNA双螺旋结构模型、1973年Boyer和Cohen建立体外重组DNA方法,以及1976年全球首家DNA重组技术新药研发企业美国Genetech公司诞生以来,现代生物药物的研发和应用在全球范围内得到了迅速发展并取得了巨大经济和社会效益。

与传统意义上的中药、化学药相比,生物药物具有许多明显优势。生物药物的药效通常比中药、化学药高,毒性反应小,也不像化学药那样用多会产生耐药性。并且随着技术进步和规模化生产,生物药物成本会越来越低。所以生物药物是未来药物发展的方向和趋势,中药现代化就是传统中药向生物药物方向发展的有力证明。

在这一国际科技大背景下,中国人民解放军第二炮兵总医院组织中国人民解放军军事医学科学院生物工程研究所、中国科学院药物研究所、中国科学院大连化学物理研究所、中国中医科学院广安门医院、浙江大学、吉林大学、武汉大学、清华大学、大连医科大学、大连理工大学、岭南师范学院等单位相关领域的专家学者及一些企业高管编写了《生物药物与临床应用》一书。本书主要作者长期工作在科研、临床一线,具有较为丰富的生物药物研究与临床应用的经验,某些内容体现了作者们在各自领域的原始创新性,对相关领域的研究应用具有一定启发性。

王佃亮、乐卫东教授为本书主编,他们都是国内在生物制药、干细胞制剂研究应用方面具有一定影响的科学家,先前主编了多部专著,被选为高等院校本科生及研究生教材。

《生物药物与临床应用》是一部近百万字的巨著,系统介绍了生物药物及生物制药的基本概念、发展历程、原理、方法、制备生产工艺流程、质量控制、生物药物发展史、存在问题与解决策略,以及临床应用的有效性、适应证、禁忌证、注意事项等,突出了本领域的最新进展与发展趋势,并着重介绍了蛋白质多肽类药物、酶类药物、多糖类药物、核酸类药物、海洋药物、其他有机小分子药物等的制备工艺流程及临床应用情况。全书图文并茂,资料翔实,内容新颖,知识系统。

尤其是,本书附录中选编了有关生物制药的一些政策法规性文件,如《药品生产质量管理规范》《药物非临床研究质量管理规范》《药物临床试验质量管理规范》《临床试验保存文件》《药品注册管理办法》《世界医学大会赫尔辛基宣言》《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则》等,这些内容检索方便,非常实用,对生物制药企业研发人员、生物医学领域相关的高等院

校和科研机构科研工作者、临床药师和医师学习培训都具有重要的参考价值。本书最后还附有“生物制药大事年表”，方便作者了解本领域的发展概况。

本书的出版将促进我国生物药物的研究、生产和应用，对我国生物药物事业的繁荣做出贡献。

周丁华

于中国人民解放军第二炮兵总医院

2014年8月10日

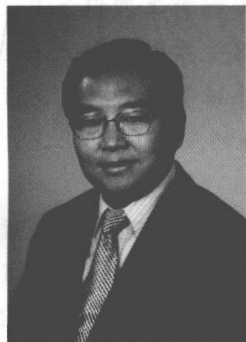
本书主要介绍生物药物的研究、生产和应用，包括生物药物的定义、分类、研究、生产和应用等方面。本书旨在为生物药物的研究、生产和应用提供理论指导和实践参考。本书最后还附有“生物制药大事年表”，方便作者了解本领域的发展概况。

前言



王佃亮

中国人民解放军第二
炮兵总医院



乐卫东

大连医科大学附属第
一医院

生物制药是当今生物技术领域的支柱产业,对国民经济发展和人民身体健康具有重要意义。国内外生物技术领域发展日新月异,新技术新产品层出不穷。为了促进我国生物技术产业发展和科技进步,我们精心策划编写了本书,以期系统地总结本领域的新技术新成果新理论。

本书由国内一些知名高校和科研机构的相关领域专家学者编写,他们都具有从事相关研究或教学工作的丰富经验。第1章由刘咏梅、王佃亮编写。第2章由杨德华、李崧、乐卫东编写。第3章由余红、朱锦云编写。第4章由郭之彬、欧吉权、杨代常编写。第5章由陈昭烈编写。第6章由刘晋宇、吴春玲、齐晓娟、刘菲琳编写。第7章由张卫、陈道海、童卫杭、王丹、杜艳红编写。第8章由王丹、周丁华编写。第9章由雷宁、王佃亮编写。第10章由孙玉林、陈道海、于国友、姚子昂、高明、秦荣基、王丹编写。第11章由刘咏梅、荣立新编写。第12章由曹军、艾纯芝、刘勇、乐卫东编写。内容简介、目录、前言、生物制药大事年表、后记由王佃亮编写。王佃亮、余红还编写了本书附录部分。

王佃亮起草了本书写作大纲、多次组织专家对大纲及各位编著者的稿件进行讨论修改,并对全书最后统稿。

本书在编写过程中还得到了国内外一些相关领域院士及权威学者的热情帮助。中国人民解放军第二炮兵总医院领导们大力支持。中国医药质量管理协会、中国生物工程学会继续教育委员会、中国生物工程杂志社的领导们对本书出版都表示大力支持。

在本书付梓之际,对于全体参编人员的辛勤劳动及各单位领导和专家的大力支持帮助深表感谢。

希望本书的出版,有益于生物制药事业的发展。

王佃亮 乐卫东

2014年8月

目 录

第 1 章 绪论..... (1)

1.1 概述 / 1

1.1.1 生物药物概念 / 1

1.1.2 生物药物类型 / 1

1.1.3 生物制药的诞生与发展 / 1

1.2 生物药物的特性及新药评价程序 / 5

1.2.1 生物药物的特性 / 5

1.2.2 生物技术药物安全评价的内容和方法 / 6

1.2.3 新药评价程序 / 12

1.3 生物药物的质量控制及评价 / 23

1.3.1 GLP 组织机构和人员 / 23

1.3.2 实验设施 / 24

1.3.3 仪器设备和实验材料 / 25

1.3.4 标准操作规程 / 25

1.3.5 研究工作的实施 / 26

1.3.6 资料档案 / 27

1.3.7 监督检查与术语定义 / 27

1.3.8 GLP 规范的认证办法 / 28

第 2 章 生物工程与现代生物制药 (33)

2.1 概述 / 33

2.1.1 生物工程的概念 / 33

2.1.2 生物工程的主要内容 / 33

2.1.3 生物工程的优越性 / 35

2.1.4 生物工程与生物工程制药 / 35

2.2 基因工程与制药 / 39

2.2.1 传统基因工程制药 / 39

2.2.2 转基因动物制药 / 46

2.2.3 转基因植物制药 / 56

2.3 细胞工程与制药 / 67

2.3.1 细胞融合与单克隆抗体生产制备技术 / 67

2.3.2 动物细胞工程制药 / 71

- 2.3.3 植物细胞工程制药 / 73
- 2.4 微生物与制药 / 79
 - 2.4.1 微生物药物的产生菌 / 79
 - 2.4.2 微生物工程生产药物的分类 / 80
 - 2.4.3 制药微生物与产物的生物合成 / 81
 - 2.4.4 微生物药物的发酵工艺 / 87
- 2.5 酶工程与制药 / 94
 - 2.5.1 酶工程概述 / 94
 - 2.5.2 酶工程技术在制药工业中的应用 / 96
 - 2.5.3 酶工程技术制药的前景 / 97
- 2.6 蛋白质工程与制药 / 98
 - 2.6.1 概述 / 98
 - 2.6.2 蛋白质工程的研究内容 / 99
 - 2.6.3 蛋白质工程的技术路线 / 101
 - 2.6.4 蛋白质药物的结构改造 / 101
- 2.7 生物化学工程与制药 / 104
 - 2.7.1 生化药物概述 / 104
 - 2.7.2 生化药物生产的工艺过程 / 106
- 2.8 生物工程制药的现状与发展前景 / 107
 - 2.8.1 生物制药现状 / 107
 - 2.8.2 生物制药展望 / 108

第3章 细胞药物..... (110)

- 3.1 概述 / 110
 - 3.1.1 细胞药物的种类 / 110
 - 3.1.2 细胞药物的生物学特性 / 112
- 3.2 制备工艺和质量控制 / 126
 - 3.2.1 造血干细胞 / 126
 - 3.2.2 间充质干细胞 / 133
 - 3.2.3 肝细胞 / 138
 - 3.2.4 DC-CIK 细胞 / 140
 - 3.2.5 细胞治疗产品的质量控制 / 141
- 3.3 细胞药物的临床应用 / 146
 - 3.3.1 体细胞的临床应用 / 146
 - 3.3.2 免疫细胞的临床应用 / 149
 - 3.3.3 干细胞的临床应用 / 151
- 3.4 细胞药物的发展前景 / 164

第4章 蛋白质多肽类药物..... (169)**4.1 概述 / 169**

4.1.1 蛋白质定义 / 169

4.1.2 多肽定义 / 170

4.1.3 蛋白质多肽研究历史 / 170

4.1.4 蛋白质多肽的结构及性质 / 171

4.1.5 蛋白质多肽功能 / 171

4.1.6 蛋白质药物 / 173

4.1.7 多肽类药物 / 178

4.2 分离提取及制备生产工艺 / 180

4.2.1 蛋白质多肽的分离提取 / 180

4.2.2 人血清白蛋白的制备生产 / 181

4.2.3 人胰岛素的制备生产 / 185

4.3 蛋白质多肽药物的临床应用 / 187

4.3.1 人血清白蛋白的临床应用 / 187

4.3.2 胰岛素的临床应用 / 188

4.4 蛋白质多肽药物的研究现状 / 189

4.4.1 重组蛋白质药物生产体系的研究现状 / 190

4.4.2 重组蛋白质药物研究进展 / 191

4.4.3 多肽类药物研究进展 / 193

4.5 蛋白质多肽药物面临的挑战、存在问题及解决对策 / 194

4.5.1 蛋白质多肽药物面临的挑战 / 194

4.5.2 蛋白质多肽药物存在问题及解决对策 / 195

4.5.3 结束语 / 196

第5章 酶类药物..... (199)**5.1 概述 / 199**

5.1.1 酶的概念和化学本质 / 199

5.1.2 酶的组成和辅酶 / 201

5.1.3 酶的命名和分类 / 201

5.1.4 酶的催化性质和功能 / 203

5.1.5 酶类药物 / 205

5.2 酶的纯化技术及生产工艺 / 214

5.2.1 酶分离纯化的常用技术 / 214

5.2.2 治疗酶类生产实例 / 221

5.3 重要酶类药物的临床应用 / 224

5.3.1 重组人组织型纤溶酶原激活剂 / 225

5.3.2 重组人 α -葡萄糖苷酶 / 228

5.3.3 重组人尿激酶原 / 229

- 5.4 酶类药物的研究现状 / 231
 - 5.4.1 酶结构与功能关系研究 / 231
 - 5.4.2 重组 DNA 技术在酶类药物生产中的应用 / 232
 - 5.4.3 蛋白质工程在酶类药物分子优化设计中的应用 / 234
 - 5.4.4 新酶的设计 / 235
 - 5.4.5 治疗酶类的化学修饰 / 237
 - 5.4.6 治疗酶类的新制剂 / 238
- 5.5 酶类药物存在问题、解决对策及发展前景 / 239

第 6 章 核酸类药物 (245)

- 6.1 概述 / 245
 - 6.1.1 核酸类药物的定义 / 245
 - 6.1.2 核酸类药物的种类 / 246
 - 6.1.3 核酸类药物的化学性质 / 251
 - 6.1.4 核酸类药物的生理活性 / 251
- 6.2 分离提取及制备生产工艺 / 252
 - 6.2.1 DNA 的制备 / 252
 - 6.2.2 RAN 的提取 / 253
 - 6.2.3 阿糖胞苷的制备 / 253
 - 6.2.4 聚肌苷酸-聚胞苷酸的制备 / 255
 - 6.2.5 胞磷胆碱的制备 / 256
 - 6.2.6 阿糖腺苷的制备 / 257
- 6.3 临床应用 / 258
 - 6.3.1 胞磷胆碱 / 259
 - 6.3.2 阿糖腺苷 / 259
 - 6.3.3 利巴韦林 / 261
- 6.4 核酸类药物研究现状 / 262
 - 6.4.1 寡聚核苷酸药物 / 262
 - 6.4.2 核酸适配体药物 / 265
 - 6.4.3 核酸疫苗 / 266
 - 6.4.4 以核酸为靶向的小分子药物研究 / 267
 - 6.4.5 以核酸为靶向的大分子药物 / 267
 - 6.4.6 药物-核酸复合物及其相互作用机制的研究方法 / 268
 - 6.4.7 以核酸为靶向的中药活性成分 / 268
 - 6.4.8 小核酸药物 / 268
 - 6.4.9 核酸适配体及其作为药物载体 / 269
 - 6.4.10 小干扰 RNA 和微 RNA 作为药物或以其为靶向的药物 / 269
 - 6.4.11 核酸药物根据靶位点和作用机制的不同分类 / 274
 - 6.4.12 反义核酸药物 / 277

6.4.13 硫代磷酸酯寡核苷酸 / 280	
6.4.14 针对炎性肠病的核酸类药物研究现状 / 284	
6.5 存在问题、解决对策及发展前景 / 288	
6.5.1 存在问题 / 288	
6.5.2 解决对策 / 290	
6.5.3 发展前景 / 292	
第7章 糖类药物	(297)
7.1 概述 / 297	
7.1.1 糖类药物的定义和种类 / 298	
7.1.2 糖类药物的结构和性质 / 300	
7.2 糖类药物的分离提取及制备 / 304	
7.2.1 动植物来源的糖类药物的生产 / 304	
7.2.2 微生物来源的多糖类药物的生产 / 307	
7.2.3 几种重要糖类药物的生产工艺 / 307	
7.3 糖类药物的临床应用 / 329	
7.3.1 糖类药物的药理作用 / 329	
7.3.2 甲壳素/壳聚糖的应用 / 332	
7.4 糖类药物的研究现状 / 333	
7.4.1 以糖为基础的药物概况 / 333	
7.4.2 用于替代疗法的药物 / 334	
7.4.3 酶抑制药 / 336	
7.4.4 抗黏着剂 / 339	
7.4.5 糖类疫苗 / 341	
7.4.6 免疫调节剂 / 342	
7.4.7 糖类作为靶向和载体分子 / 344	
7.4.8 作为药物的糖缀合物 / 345	
7.5 糖类药物存在的问题、解决对策及发展前景 / 347	
7.5.1 糖类药物存在的问题 / 347	
7.5.2 糖类药物的技术突破及发展前景 / 349	
7.6 结语 / 361	
第8章 脂类药物	(366)
8.1 概述 / 366	
8.1.1 定义 / 366	
8.1.2 种类 / 366	
8.1.3 脂类的化学结构和性质 / 367	
8.2 分离提取及制备生产工艺 / 368	
8.2.1 提取法 / 368	

8.2.2 化学合成或半合成 / 372	
8.2.3 生物转化法 / 375	
8.3 临床应用 / 375	
8.3.1 胆酸类药物的临床应用 / 376	
8.3.2 色素类药物临床应用 / 377	
8.3.3 不饱和脂肪酸类药物临床应用 / 378	
8.3.4 磷脂类药物临床应用 / 380	
8.3.5 固醇类药物临床应用 / 380	
8.3.6 人工牛黄临床应用 / 381	
8.4 脂类药物的研究现状 / 381	
8.4.1 胆酸类 / 381	
8.4.2 色素类药物的研究现状 / 385	
8.4.3 不饱和脂肪酸类的研究进展 / 385	
8.4.4 磷脂类药物的研究现状 / 388	
8.4.5 固醇类药物的研究现状 / 389	
8.5 脂类药物存在问题、解决对策及发展前景 / 389	
8.5.1 存在问题 / 389	
8.5.2 解决对策及发展前景 / 389	
第9章 其他生化药物 (392)	
9.1 概述 / 392	
9.1.1 维生素类 / 392	
9.1.2 辅酶 / 403	
9.1.3 酶抑制剂类 / 409	
9.2 分离提取及制备生产工艺 / 413	
9.2.1 概述 / 413	
9.2.2 实例 / 414	
9.3 临床应用 / 420	
9.3.1 维生素类 / 420	
9.3.2 辅酶类 / 420	
9.3.3 酶抑制药类 / 424	
9.4 其他药物的研究现状及发展前景 / 424	
9.4.1 维生素类药物 / 424	
9.4.2 酶抑制药 / 430	
第10章 海洋生物药物 (434)	
10.1 概述 / 434	
10.1.1 海洋生物药物的定义和发展历程 / 434	
10.1.2 海洋生物药物的种类 / 436	

10.1.3 海洋生物药物的化学性质 / 449	
10.1.4 海洋生物药物的生理活性 / 450	
10.2 分离提取及制备生产工艺 / 450	
10.2.1 海洋生物活性物质的提取 / 450	
10.2.2 海洋生物活性物质的分离与纯化 / 451	
10.2.3 几种重要海洋类生物药物的分离提取及制备 / 452	
10.3 临床应用 / 469	
10.3.1 头孢氨苄 / 469	
10.3.2 利福平 / 470	
10.3.3 阿糖胞苷 / 471	
10.3.4 阿糖腺苷 / 471	
10.3.5 藻酸双酯钠 / 472	
10.3.6 甘糖酯 / 472	
10.3.7 齐考诺肽 / 473	
10.3.8 鲨鱼软骨素氨糖片 / 474	
10.3.9 曲贝替定 / 474	
10.3.10 角鲨烯胶丸 / 475	
10.4 海洋生物药物的研究现状 / 475	
10.5 海洋生物药物存在问题、解决对策及发展前景 / 477	
10.5.1 海洋生物药物研究开发存在的问题 / 477	
10.5.2 解决的对策和发展前景 / 478	
第 11 章 生物技术与中药现代化	(484)
11.1 概述 / 484	
11.1.1 中药现代化的概念 / 484	
11.1.2 中药现代化发展概况 / 484	
11.1.3 中药现代化的必要性和可行性 / 487	
11.1.4 中药现代化存在的主要问题与基本对策 / 488	
11.1.5 中药现代化研究的技术和方法 / 489	
11.2 中药现代化的主要内容 / 491	
11.2.1 中药材规范现代化 / 491	
11.2.2 中药饮片的现代化生产 / 492	
11.2.3 制造工艺现代化 / 494	
11.2.4 质量控制与检测技术的现代化 / 496	
11.2.5 中药剂型的现代化 / 497	
11.3 生物制药与中药现代化 / 498	
11.3.1 基因工程 / 499	
11.3.2 发酵工程 / 502	
11.3.3 酶工程 / 507	

11.3.4 细胞工程 / 514

第 12 章 生物药物存在的问题及解决策略 (520)

12.1 生物药物存在的问题 / 521

12.1.1 生物药物的安全性和伦理问题 / 522

12.1.2 生物药物的 ADME 问题 / 525

12.2 生物制药的发展策略 / 535

12.2.1 生物药物的伦理问题的对应策略 / 535

12.2.2 生物药物所面临安全性问题的对应策略 / 536

12.2.3 生物药物所面临 ADME 问题的对应策略 / 539

12.3 生物制药的前景展望 / 544

12.3.1 生物药物的研究热点 / 544

12.3.2 国际国内生物制药产业发展概况 / 550

附录 / 553

附录 A 药品生产质量管理规范(2010 年修订)(卫生部令第 79 号) / 553

附录 B 药物非临床研究质量管理规范(局令第 2 号) / 587

附录 C 药物临床试验质量管理规范(局令第 3 号) / 593

附录 D 临床试验保存文件 / 602

附录 E 药品注册管理办法(局令第 28 号) / 604

附录 F 世界医学大会赫尔辛基宣言——人体医学研究的伦理准则 / 623

附录 G 干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行)(征求意见稿) / 625

附录 H 生物制药大事年表 / 632

后记 / 635

彩图 / 637

第 1 章

绪 论

1.1 概述

1.1.1 生物药物概念

生物药物(biological medicine)是利用生物体、生物组织、细胞或其成分,综合应用生物学与医学、生物化学与分子生物学、微生物学与免疫学、物理化学与工程学和药学的原理与方法加工制造而成的一大类用于预防、诊断、治疗和康复保健的制品。广义的生物药物包括以动物、植物、微生物和海洋药物为原料制造的各种天然生物活性物质及其人工合成或部分合成的天然物质类似物,也包括应用于生物工程技术制造生产的新生物技术药物(new biotech drug)。随着基因工程药物、基因药物和单克隆抗体快速发展,生物药物已获得极大的扩充。

1.1.2 生物药物类型

生物药物包括以下几种类型。

一是按药物的结构可分为氨基酸及其衍生物类药物、多肽和蛋白质类药物、酶和辅酶类药物、核酸及其降解物和衍生物类药物、糖类药物、脂类药物、细胞生长因子、生物制品类。

二是按照来源可分为人体组织来源、动物组织来源、植物组织来源、微生物来源、海洋生物来源。

三是按生理功能和用途可分为治疗药物(肿瘤、艾滋病、心脑血管疾病等治疗药物)、预防药物(疫苗、菌苗、类毒素)、诊断药物(免疫诊断、酶诊断、放射性诊断、基因诊断试剂)。

1.1.3 生物制药的诞生与发展

世界制药工业仅有 80 多年历史,工业规模的药品生产始于 1930 年之后。现代制药工业的最初发展可追溯到 20 世纪初。当时有 4 种药物广泛用于疾病治疗:洋地黄强心苷治疗心脏病;奎宁治疗疟疾;依米丁(吐根碱)治疗痢疾;汞制剂治疗梅毒。20 世纪 30 年代磺胺药物的发现是医药工业的里程碑。之后胰岛素被大规模生产和广泛用于治疗糖尿病。20 世纪 40 年代 Florey 与 Chain 开始工业化生产由 Fleming 发现的青霉素。生物制药工业从此蓬勃发展,相继成立了迄今闻名于世的许多制药公司,如 Ciba Geigy、Eli Lilly、Wellcome、Glaxo 和 Roche,它们制造了四环素、肾上腺皮质激素、口服避孕药、抗抑郁药等多种有效药物。1982 年,重组人胰岛素投放市场,开创了生物技术制药工业新门类。按照生物制药工业发展的技术特征,生物制药工业的发展过程大致可划分为 3 个阶段。

1.1.3.1 传统生物制药发展阶段

传统生物制药技术历史悠久。公元4世纪,葛洪著《肘后备急方》就有用海藻酒治疗癭病(地方性甲状腺肿)的记载。孙思邈(公元581—682)首用羊肝治疗“雀目”,神农最早应用生物材料制成天然产品用作治疗剂,如用羊靨(羊的甲状腺)治疗甲状腺肿,用紫河车(胎盘)作强壮剂,用蟾酥治疗创伤,用羚羊角治疗脑卒中,用鸡内金止遗尿及消食健胃。明代李时珍《本草纲目》收载药物1892种,除植物药外,还有动物药444种(其中鱼类63种,兽类123种,鸟类77种,蛭类45种,昆虫百余种),书中还记载了入药的人体代谢物、分泌物及排泄物等。

公元前几千年,我国就有酿酒、制醋的酿造技术。显微镜的出现使人们知道微生物在自然界的存在,1897年发现了磨碎的“死”酵母仍能使糖发酵生成酒精,其中的活性物质是“酶”,从而揭开了微生物发酵的奥秘,开创了工业微生物的新时代。20世纪30年代后,许多微生物发酵产品如乳酸、乙醇、丙酮、枸橼酸、淀粉酶等开始进入医疗领域。

早期的生物制药多以动物脏器为原料进行加工制造,其有效成分也不明确,多为粗制品,曾有脏器制剂之称,到了20世纪20年代,对动物脏器的有效成分才逐渐有所了解,有关蛋白质和酶的分离纯化技术开始应用于制药工业领域。纯化胰岛素、甲状腺素、多种必需氨基酸、必需脂肪酸与多种维生素制造工艺的相继成功开发,促使生物制药步入了工业化时代。

1.1.3.2 近代生物制药发展阶段

20世纪40年代初,由于第二次世界大战的爆发,急需疗效好、不良反应少的抗细菌感染药物,1947年美国与英国合作开发成功青霉素,为了进一步增加品种,扩大生产规模,降低成本,微生物制药工业快速进入了发酵工程技术的新阶段,在菌种选育、培养、诱变、深层多级发酵技术,提炼技术及其设备等方面都取得了巨大发展,促进发酵工程技术成为近代生物制药工业的基础技术。随后又发展了一系列发酵新技术,如灭菌技术、发酵控制技术、补料技术等。此后链霉素、金霉素、红霉素也相继问世。20世纪50—60年代,抗生素工业、氨基酸工业、酶制剂工业在近代生物制药工业中已居重要地位。

20世纪60年代后,生物分离工程技术与设备在生物制药工业中广泛获得应用,离子交换技术、凝胶层析技术、膜分离技术、亲和层析技术、细胞培养与组织工程技术及其相关设备为近代生物制药工业的发展提供了强有力的技术支撑,许多结构明确、疗效独特的生物药物迅速占领市场。如胰岛素、前列腺素、尿激酶、链激酶、溶菌酶、缩宫素、肝素等。生物药物中的生化产品已达600多种,还有100多种生化诊断试剂在临床广泛使用。

1.1.3.3 现代生物制药发展阶段

我国早有种牛痘预防天花的实践。1796年英国医生琴纳发明了预防天花的牛痘疫苗,从而保护了人类免受天花病毒的侵害,肯定了生物制品预防传染病的有效性。随着病毒培养技术的发展,疫苗种类日益增多,制造工艺日新月异。

在20世纪30年代中期建立了小鼠和鸡胚培养病毒的方法,从而用小鼠脑组织或鸡胚制成黄热病、流感、乙型脑炎、森林脑炎和麻疹伤寒等疫苗。20世纪50年代,在离体细胞培养物中繁殖病毒的技术取得突破,从而研制成功脊髓灰质炎、麻疹、腮腺炎等新疫苗。在贯彻以“预防为主”的医疗保健体系中预防性生物制品(包括传染性疾病预防和非传染性疾病预防如肿瘤

疫苗、风湿性关节炎疫苗等)已成为现代生物制药工业的重要发展领域。

过去 60 年影响生物技术和生物制药的重要事件见表 1-1。

表 1-1 影响生物技术和生物制药的重要事件

时间	事 件
1953	Watson 和 Crick 提出了 DNA 双螺旋模型
1957	Singer 和 Thompson 报道了胰岛素氨基酸序列
1965	中国科学家合成了牛胰岛素晶体
1966	破译 DNA 三联体密码,证明了遗传的中心法则
1968	Meselsom 与 Yuan 发现了限制性内切酶
1973	Cohen 等发明了 DNA 克隆技术
1977	Sanger 发明了 DNA 测序方法
1982	FDA 批准了首个人胰岛素重组体
1983	聚合酶链反应(PCR)技术问世
1986	FDA 批准了首个单克隆抗体——鼠单克隆抗体 CD3
1997	FDA 批准了首个人源化单克隆抗体——抗 Tac 单抗(赛尼哌)和首个嵌合单克隆抗体(B 细胞单克隆抗体)
2001	人类基因组序列公布
2002	FDA 批准首个全人源单克隆抗体——阿达木单抗注射液
2009	FDA 批准首个昆虫细胞培养的生物制剂——宫颈癌疫苗 Cervarix
2012	FDA 批准通过基因工程改造的植物细胞生产的 Elelyso(taliglucerase alfa), 用于治疗 I 型戈谢病
2013	完成首个中国仓鼠卵巢巢细胞系基因组图

随着生物技术的不断发展,并把现代生物工程的一些尖端技术应用到生物制药中,在现代生物制药领域形成了一个以基因工程为主导,包括现代细胞工程、发酵工程、酶工程和组织工程为技术基础的现代生物制药工业新领域。

美国在生物制药行业中发展较早,对于现代生物技术在药物中的研究起步较早,很多先进的工程项目和生物技术都发源自美国。随后欧洲紧随美国的步伐,不断对生物领域进行投资开发,纷纷成立现代生物研究所及相关的机构,在目前制药行业采用现代生物技术已经非常普遍,每年对于该行业的投资力度也不断增加。

尽管生物药物生产过程复杂,开发成本高,但与药物公司相比,生物制药公司仍然具备很高的效率和盈利能力,表 1-2 中,生物制药公司如 Amgen(18 000),Biogen(5950)和 Alexion(1373)的雇员人数虽然远少于大的药物公司如 Pfizer(78 400),Merck(83 000)和 Bristol-Myers Squibb(28 000),但通过比较 2012 年这六个公司的收入,可以看出生物制药公司的员工产生的平均收入和净收入都要高于药物公司,从而体现了生物制药公司的高效率和高盈利能力。

由于生物技术和生物制药技术具有的巨大增长潜力的经济引擎作用,美国政府 2012 年 4 月发布了《国家生物经济蓝图》(National Bioeconomy Blueprint),概要阐述了政府未来推动生物经济的战略目标。该报告指出,美国当前生物经济的增长很大程度上来源于三大基础性技术的开发:遗传工程、DNA 测序和生物分子的自动化高通量操作。虽然这些技术还有巨大的