

生化制品 的 技术开拓

王友同 吴文俊 编著



中国食品出版社

生化制品的技术开拓

王友同 吴文俊 编著

中国食品出版社

1987年·北京

生化制品的技术开拓

王友同 吴文俊 编著

中国食品出版社出版

(北京市广安门外湾子)

石家庄市统计印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

开本787×1092毫米1/32 6印张 130千字

1987年3月第1版

1987年3月第1次印刷

印数: 1—3500册

ISBN 7—80044—038—9/TS·039

书号: 15392·072 定价: 1.15元

内 容 简 介

本书总结了国内外综合利用畜禽自然资源生产生化制品，主要是生化药物的经验。根据国际生化制品发展的趋势，提出了我国生化制品的工业化生产应向生化药物、生化试剂、生物医学材料、食品和饲料添加剂及化妆品方向发展的意见。

对于重要生化药物的生产技术操作，以及适于农村集体或专业户生产具有较高经济效益的品种，如肝素、胆红素等作了较详尽地介绍。本书适于农业畜牧业、食品、生化制药、日用化工等专业技术工作者、商业工作者、有关院校专业师生以及从事这一方面生产实践的工人、乡镇企业、农村专业户参考。

目 录

一、生化制品的现状与发展前景	(1)
(一)我国生化制药发展的现状	(2)
(二)发展我国生化制药工业的有利条件	(3)
(三)生化制品的发展前景	(5)
(四)生化药物发展的特点	(5)
二、生化药物的制备性分离、提取方法	(11)
(一)原料采集、保存与破碎	(11)
(二)提取、分离与浓缩	(12)
(三)纯化与干燥	(14)
三、生化药品的质量检验	(19)
(一)生化药品的质量标准	(19)
(二)生化药品的质量检验	(20)
四、生化制品的卫生要求	(26)
(一)生化制品应具备的卫生条件	(26)
(二)生产中的卫生要求	(28)
(三)灭菌方法	(28)
(四)无菌操作	(31)
(五)无菌检查	(31)
五、生物副产品的综合利用(一)	(34)
(一)胰脏的综合利用	(34)
(二)脑的综合利用	(48)
(三)胃粘膜的综合利用	(53)

(四) 肝脏的综合利用·····	(56)
(五) 脾脏的综合利用·····	(69)
(六) 小肠的综合利用·····	(73)
(七) 垂体的综合利用·····	(95)
(八) 心脏的综合利用·····	(100)
六、生物副产品的综合利用(二)·····	(105)
(一) 血液的综合利用·····	(105)
(二) 毛发的综合利用·····	(112)
(三) 胆汁的综合利用·····	(123)
(四) 骨、蹄、角、皮的综合利用·····	(133)
(五) 胎盘的综合利用·····	(140)
(六) 蛋的综合利用·····	(143)
(七) 尿的综合利用·····	(146)
(八) 其他生物制品·····	(153)
七、食品、饮料和饲料添加剂·····	(165)
(一) 保健食品、保健饮料·····	(165)
(二) 饲料添加剂·····	(174)
八、化妆品·····	(176)
(一) 化妆品的分类·····	(176)
(二) 用于化妆品的主要生化制品·····	(177)
附记·····	(183)

一、生化制品的现状与发展前景

我国现在用于防治疾病的药物主要有三大类，即化学药、中草药和生化药。生化药是生化制品的重要内容之一。它广泛存在于生物机体中，具有一定生理功能，可分为氨基酸、多肽、蛋白质、激素、酶及辅酶、多糖、脂类及核酸等大类。用它来治疗疾病，能起到调节、补充和恢复机体功能的作用。在医药临床上，它一般具有疗效较为理想、毒副作用较低等优点。因而，生化药受到各国医药界的重视。目前，生化制药在国内外已发展成为一门新兴的工业。

生化药物最初是从动植物的器官、组织中提取得到的。国际上，三十~四十年代，从畜禽脏器中提取了甲状腺素、胰岛素、肾上腺皮质激素、脑垂体后叶激素等；五十年代开始应用微生物发酵方法生产氨基酸等生化药物，随着有机化学、生物化学和医药学的发展，六十年代又采用有机合成的方法，生产多肽生化药物；同时，医药用酶得到了发展，分离和纯化了多种药用酶，如尿激酶、透明质酸酶、溶菌酶等；近年来，生化制品的生产手段，已从以生物提取为主，发展为生物提取、化学合成、结构修饰、微生物发酵、酶促合成、组织或细胞培养、细胞融合及遗传工程等并举的生产手段。

化学工业是医药工业发展的基础。生化制药工业是医药工业的组成部分。近二十年来，生化制药在医药工业中越来越显示其重要性。如日本1979年制药工业总产值为三万亿日

元，比上年增长8.9%，其中生化药则增长33%。脏器生化制药工业产值约二千亿日元，占制药工业总产值的7%。据统计，1980年世界各国已获得有各种生理活性的生化药物350多种（不包括抗生素），其中载入英国药典和副药典的172种，其余的有的列入药品集，有的正在深入研究和临床试用中。在国际市场上广泛应用的生化药物，六十年代约有108种，七十年代增至140种，现已在200种以上。目前，生化制药已被国际医药界公认为是在研制、筛选新药方面最有生命力的领域。

（一）我国生化制药发展的现状

利用畜禽内脏器官治疗疾病，在我国有悠久的历史。自古以来，劳动人民就有用脏器防治疾病的丰富实践经验，有的至今还独放异彩，如牛黄、麝香、熊胆、胎盘、鸡内金、甲状腺、神曲等都是至今常用的药物。李时珍的《本草纲目》一书所收录的1892种各类药物中，动物来源的就有444种，由此可见其一斑。

解放初期，生化药物在我国医药工业中基本上是空白点，只有上海、广州及天津几家药厂生产少量的生化药物。1955年开始，国内各大、中型肉类联合加工厂相继建成，为充分利用畜禽资源打下了良好的物质基础。1959年毛泽东同志在《关于发展养猪业的一封信》中指出：“猪又有肉，又有鬃，又有皮，又有骨，又有内脏（可以作制药原料），我们何乐而不为呢？”促进了养猪业的发展，也激发了全国发展生化制药的积极性。

自1977年以来，特别是党的十一届三中全会以来，我国

生化制药工业取得了可喜的进展,形成了高等教育、科研、临床、生产、贸易经营和专业性学术团体等单位相结合的综合性体系。至1985年为止,我国研制成功新生化药物50余种,如辅酶Q₁₀、鹅去氧胆酸、熊去氧胆酸、弹性酶、尿激酶、胸腺素、核糖核酸等,其中大部分已投入批量生产,有的行销国际市场,受到广大医、患者的欢迎。在历次科技成果奖评定中,生化药物占了十五项。胰岛素、肝素、人工牛黄、503蛋白胨被评为部级优质产品,其中人工牛黄获国家金质奖,肝素钠、胰岛素、503蛋白胨获国家银质奖。

在对外贸易和技术交流方面,1978年以前我国仅有少数生化制剂出口港澳。生化原料药进入国际市场则是近几年的事。目前,主要出口产品有肝素钠、胰酶、尿激酶,人绒毛膜促性腺激素(HCG)及人促性腺激素(HMG)等。仅肝素钠一项,年换汇超过1000万美元。

(二) 发展我国生化制药工业的有利条件

1. 我国有广阔的医药市场,特别是广大的农村医药市场。

1980年我国医药消费水平,每人每年约为7.6元,其中,城市人口在30元以上,农村人口约为4元,远低于西欧、日、美等工业发达国家(西欧约在70美元以上,日本为65美元,美国为46美元),也低于世界人口平均医药消费水平(人均约17美元),如果在本世纪末把我国农村人口的医药消费水平提高到接近于我国现在城市人口的医药消费水平,则年需三百多亿元的药物。这一潜在市场是应该考虑到的。

2. 我国生化制药工业比较年轻,有可能实现较高的发

展速度。

1980年脏器生化制药工业产值1.5亿元，1985年发展到2亿多元，年递增率5.92%。因生化制药基数很小，只占全国医药工业总产值的2.3%，大大低于日本7%的比例。产品种类和数量也不能充分满足医疗的现实需要。据河南省的调查，该省大、中医院每年生化药物的消耗金额是西药总消耗金额的5%；公社医院、卫生所很少或没有使用生化药物。又据国际上近二十年来生化制药工业的发展速度高于其他医药工业的发展速度这一情况，预计我国的生化制药工业将会以更快的速度向前发展。

3. 我国有丰富的生化制药原料。

1984年发表的统计资料表明，我国生猪存栏数为3亿头，居世界首位，约占世界总量的40%；羊1.6亿只，仅次于苏联和澳大利亚；大牲畜1亿头；还有其他食用动物和家禽等。这些动物的脏器、腺体和体液等，都是生化制药的原料。现在，商业部门年收购生猪1亿多头，其中，通过设有冷冻设备的肉联厂集中屠宰的有5千多万头，但可供制药的原料采摘率和利用率较低。如猪胰脏按集中屠宰5千万头计，每头猪胰脏重约80克，应采摘得胰脏4千吨，而实际采摘仅得2千余吨。因此原料挖掘的潜力很大。此外，分散屠宰的原料基本上没有收集。几年来，日、美、英、西德、丹麦等国家厂商多次来我国洽谈畜禽资源的开发，要求我国提供脏器制药原料和生化制成品等问题，对我国丰富的畜禽资源抱有极大的兴趣和希望。这说明我们具备了这一方面的优越条件。今后，充分开拓资源，向密集型生产方向发展，组成严密的原料采集-粗加工-精加工体系，充分发挥我国畜禽资源丰富、人力资源充裕等有利条件，涓涓细流，汇成江河。对这

些资源的充分利用，不仅对保障人民的身体健康有不可低估的作用，而且，对促进生化制药工业和畜牧业的发展，都有着重大意义。

(三) 生化制品的发展前景

世界各国生化制品的生产和科研，预计到本世纪末将有较大的发展，在医药工业总产值中的比重也将继续上升。预计在二十年内，人胰岛素、干扰素、诊断和治疗用单克隆抗体、乙型肝炎疫苗等生化药物将应用遗传工程技术、组织和细胞培养技术等生物工艺进行生产。据英国经纪商协会对二十年国际医药市场前景的预测：1980年制药工业总产值为760亿美元，1990年将增长到1450亿美元，2000年将增长到2450亿美元。又据美国化工市场报“生物学市场预测”：由于生物工程方面的突破，生物医药产品到2000年有可能构成一个230亿美元的世界医药市场。根据这两个预测，则2000年生化制药工业的产值将占全部医药工业产值的9~10%。不仅如此，生化药物尤其是在增强人体免疫力，对免疫缺陷症、肿瘤的防治及对老年人的保健等方面将起到独特作用。

(四) 生化药物发展的特点

1. 生化制药将在多领域内发挥作用

到本世纪末，生化制品将广泛渗入到人民生活的各个领域。生产技术的进步，使之从给人体提供异源异质性生化制品，发展到提供异源同质性生化制品，使得这些生化制品更加接近和同一于人体本身原有的那些成分。这些成分是人类

长期进化和自然选择的合理结果。与此同时，根据其构效关系对生化药物的化学结构进行必要的修饰和改造，使之更优于原有的性能。而这种修饰和改造又必须是可为机体所接受而没有毒副作用的。

生化制品将在以下各领域发挥作用：

（1） 作为药物

生化药物对目前危害人类健康最严重的一些疾病，如癌症、心血管疾病、乙型肝炎、内分泌障碍以及机体的衰老等，都将发挥重要的治疗作用。一些治疗学理论和实践已有新的突破，例如获自癌细胞的单克隆抗体可负载上抗癌剂，作为生物侦察员专一性地搜索体内的肿瘤细胞，而定位杀伤肿瘤细胞。其他如肿瘤疫苗、肿瘤坏死因子、肿瘤破坏因子等都是防治肿瘤的极有前途的药物；对于各种遗传性缺陷症和内分泌障碍的替代治疗，生化药物更会提供终身的安全保障，这在过去是不可能做到的；对于发病率日趋升高的乙型肝炎，有效的乙型肝炎疫苗将为最终扑灭这一传染病提供有力手段；对因年龄增高随之而来的心血管疾病，内分泌和消化机能障碍，生化药物作为保健品，亦将会得到充分和广泛地应用。老龄问题是当今世界上普遍存在的问题之一。1980年中国60岁以上的老人有一亿人，占全国人口的10%，到2025年，老人将增加到2.8亿人，将占全国人口的20%。根据这一趋势，生化药物在老年人的卫生保健和延缓衰老方面将发挥其作用。

（2） 作为试剂

我国生化试剂品种迄今只有国外的10%左右，产量、质量均不能满足科研、生产和医药临床的需要。生物科学和医学的发展，对生化试剂提出了更迫切的要求。我国生化试剂

的科研和生产，目前已引起了国家的重视，并采取了一些措施。今后，除生产一些结构型的生化试剂外，对于 DNA 重组所需要的一系列工具酶、临床诊断试剂、同位素标记试剂、配套电泳试剂、免疫试剂以及酶电极等，在本世纪末都会得到长足的进展。我国生化试剂起点更低，国外生化试剂，如诊断试剂年增长率为20%左右，大大超过各类药物的增长率。因此，我国生化试剂获得较高的增长率是完全有可能的。

（3） 作为生物医学材料

随着人体的衰老，许多器官开始损坏，每年有数以百万计的人需要将人造的或修复的器官移植入人体。在外科手术、矫形术、创伤治疗等许多方面，都与生物医学材料有关。溶栓和抗凝材料就是用纤溶酶类、肝素等与高分子材料经交联而成的制品；胶原蛋白作为面部美容和整形术已得到应用；由于胶原蛋白几无抗原性，因此，冻干猪皮可用作人工皮治疗烧伤和外伤；牛、猪异体心脏瓣膜也优于目前应用的金属或高分子材料制品。在生物医学材料领域内，国内尚无产品生产，可以预料，一个新型的医学生物材料工业将应时而诞生。

（4） 作为添加剂

食品添加剂主要有氨基酸（如赖氨酸、蛋氨酸、色氨酸等）、维生素、矫味剂、食用色素、微量元素等。目前，在我国人体的营养问题尚未完全解决之前，重点当然是保证人体的基本需要，但保证人体的最佳需要也是势所必然，不可忽视。为增加畜牧业的肉、毛、蛋、乳的产率，尤其是在集体养殖的条件下对食品添加剂（饲料添加剂）的需求量更大。畜牧业的发展反过来又增进了人类的营养补充而互为因

果。目前，全世界用于饲料添加剂的蛋氨酸年产10万吨，赖氨酸4万吨，占氨基酸生产的30%。这是一个极大的市场。食品添加剂作为一个新兴工业，在我国也将会在空白的基础上发展起来。

(5) 用于日用化工产品

日用化工产品和医疗保健事业紧密结合起来，是当前的一个发展趋势，美发冷烫精、皮肤美容用含有各种酶、激素、多糖的雪花膏，含酶的洁齿剂、口腔清洁剂、浴剂、洗涤剂，都是属于生化制品的范畴。生化制品在日用化工产品中的应用，对人体有的是局部性的作用，有的是全身性的作用，但都与改善组织细胞功能状态和延缓衰老作用有关。这一领域内，对生化制品的需要量有的甚至超过药品。如用于化妆品的半胱氨酸，国外年消耗量200吨，日本生产的半胱氨酸有20~30%用于化妆品。

2. 生物工程技术将有巨大的发展

遗传工程技术可为我们提供大量的、现在还是紧缺的生化药物。在我国，干扰素、胰岛素这两个遗传工程产品，首先有可能发展到工业化生产的规模。由于这两个产品和人类的天然结构完全相同，如有合理的制剂剂型，则不会存在抗原性的问题。随着遗传工程技术的完善，工业化水平提高及生产成本降低，这类型的产品定会得到医药临床的欢迎。国外遗传工程胰岛素产品在医疗上的实践，初步证实了这一点。

在细胞工程方面，尿激酶、肿瘤疫苗、单克隆抗体等都是极有希望的。这些产品在十几年的时间内达到生产的规模，在技术上和生产设备上都是有可能的。

在酶工程中，固定化酶、固定化细胞和其他生物活性物质的包埋法，以及生化药物的结构修饰和结构改造，都是解

决一些生化药物在人体内半衰期短,容易降解、失活及抗原性问题的有效途径。

微生物的酶促转化、固定化酶、固定化细胞、生物合成和半合成,适用发酵技术生产更多的生化制品,也会在原有的基础上深入地发展。

3. 药物剂型和药物器械日益多样化

除目前药物的常用剂型外,根据生化药物的特点,疾病的类型和病程特点,将会设计出更多的生化药物剂型。一门新的生化药物的药剂学和药理学,将会独立分化出来而得以专门地研究。微球、微囊、脂质体、吸入剂、膜剂、贴剂、植入剂、粘膜吸收剂等将会更加普遍。生物大分子药物在胃肠内外吸收、转运的途径和作用机制,也会有新的发现;药物器械,如计算机控制的胰岛素输注泵、人工肾也将普遍地得到应用。

4. 生物资源的综合利用深入发展

由于生化分离、分析技术的进步和设备日益完善,使自然资源有可能达到比较充分合理利用的程度。动物胰脏除利用提取胰岛素外,胰脏内的其他激素、酶类、多醣、脂类物质等,如胰高血糖素、胰抗脂肝素、胰蛋白酶、糜蛋白酶、弹性酶、激肽释放酶、胰蛋白酶抑制剂、解痉多肽、胰类肝素、花生四烯酸及长萜醇等,都有可能获得其中的两种或两种以上。动物血液也是一项具有极大综合利用价值的资源。血液中的红血球部分可制备血红素、原卟啉、血卟啉、超氧化物歧化酶。其他部分可制备创伤激素、凝血因子、转移因子、干扰素、免疫球蛋白及其他一些多肽激素等。最终的血液原料还可水解制成混合氨基酸或各种氨基酸。以上两大项自然资源的综合利用,可使系列的生化药物同时以工业生产

的规模出现，可极大地降低生产成本，发挥我国畜禽资源的优势。

其他目前尚未充分利用的天然资源，如肝脏、脾脏、肺等也都具有良好发展的前景。

二、生化药物的制备性 分离、提取方法

动物来源制得的生物制品，其加工过程可因原料不同而异，但因皆为天然物质，尤其动物来源的原料以蛋白质含量居多，故加工方法有共同之处。

(一) 原料采集、保存与破碎

1. 采集与保存

除有特殊要求外，要做到正确认识所需原料部位，采摘完整，剥离干净，去脂肪结缔组织。为防止腐败变质，需迅速根据不同原料和具体情况，分别采取以下方法进行处理。

(1) 冷冻法

将原料置容器中，铺成厚度不超过10厘米，送入 -20°C 以下速冻后，置冷库贮存。

(2) 有机溶剂脱水法

采用对生化制品有效成分无破坏作用且易除去的有机溶剂，如丙酮、乙醇进行脱水、脱脂，使水分降至10%以下，则可保存较长时间。

(3) 真空干燥法

有些原料可采取粉碎或脱脂后在适宜的温度下真空干燥