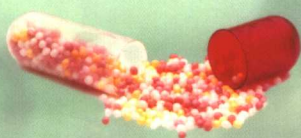


国 外 药 学 专 著 译 丛



生物制药学

[原著第二版]



[爱尔兰] G. 沃尔什 著

Gary Walsh

宋海峰 等译

Biopharmaceuticals

[Second Edition]



化学工业出版社

现代生物技术与医药科技出版中心

国 外 药 学 专 著 译 丛

TQ 464
WES

生物制药学



[原著第二版]

[爱尔兰] G. 沃尔什 著

Gary Walsh

宋海峰 等译

Biopharmaceuticals

[Second Edition]



化学工业出版社
现代生物技术与医药科技出版中心

· 北 京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

生物制药学: 第2版/[爱尔兰] 沃尔什(Walsh, G.)
著; 宋海峰等译. —北京: 化学工业出版社, 2006.6
(国外药学专著译丛)
ISBN 7-5025-8451-X

I. 生… II. ①沃…②宋… III. 生物制品: 药物-
制造 IV. TQ464

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2006) 第 025179 号

Biopharmaceuticals: Biochemistry and Biotechnology, Second Edition/by Gary Walsh
ISBN 0-470-84326-8

Copyright©2003 by John Wiley & Sons, Ltd. All rights reserved.

Authorized translation from the English language edition published by John Wiley & Sons, Ltd.

本书中文简体字版由 John Wiley & Sons 出版公司授权化学工业出版社独家出版发行。
未经许可, 不得以任何方式复制或抄袭本书的任何部分。

北京市版权局著作权合同登记号: 01-2004-6108

国外药学专著译丛

生物制药学

(原著第二版)

[爱尔兰] G. 沃尔什 著

宋海峰 等译

责任编辑: 杨燕玲

责任校对: 宋 玮

封面设计: 关 飞

*

化 学 工 业 出 版 社 出版发行
现代生物技术与医药科技出版中心

(北京市朝阳区惠新里3号 邮政编码 100029)

购书咨询: (010)64982530

(010)64918013

购书传真: (010)64982630

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销

大厂聚鑫印刷有限责任公司印刷

三河市延风装订厂装订

开本 787mm×1092mm 1/16 印张 22 $\frac{3}{4}$ 字数 560 千字

2006 年 6 月第 1 版 2006 年 6 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-8451-X

定 价: 49.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

序

药物与广大人民群众的生命健康息息相关，药学科学的发展和医药产业的进步对防病治病、保障人民健康具有举足轻重的作用。伴随着生命科学和信息技术的飞速发展，世界药学科技取得了一系列重大突破，与此同时，我国的药学科技和生产水平也有了长足进步。但我们也应看到，与世界发达国家相比，我国在药学科技、生产、管理等诸多领域还有较大差距，因此，及时、准确、全面地了解国际药学科技的最新成果和管理经验，对加快我国新药研发水平的提高和医药产业的进步都有十分重要的现实意义。

《国外药学专著译丛》正是基于上述原因由化学工业出版社倡议组织出版的。该丛书立足国内需求，瞄准国外药学科技前沿和医药生产中的先进技术，所选择的内容大多是科研、生产中迫切需要解决和提高的关键问题，针对性和指导性强。因此该丛书具有重要的参考价值。

为保证引进图书的水平和翻译质量，化学工业出版社聘请了近30位国内药学各专业领域的专家、教授成立了“国外药学专著引进顾问委员会”，旨在推荐、评阅引进图书，推荐译者或亲自组织翻译工作。专家、教授们丰富的学识和严谨的作风对保证该译丛的质量起到了重要的作用。

药学科学的发展日新月异，本译丛也将追踪药学科学的发展不断推出新的分册。相信这套译丛将对提升我国的药学科技和医药生产水平起着促进作用。



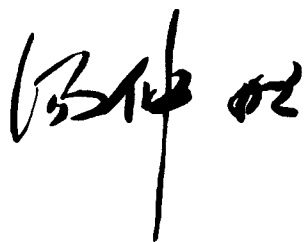
2005年10月

中文版序

20 世纪 70 年代初，重组 DNA 和杂交瘤两大新技术的诞生，宣告了现代生物技术时代的来临。自那以后，这一领域的发展可谓是“日新月异，突飞猛进”。30 多年来，生物技术不断取得重大进展，生物药物发展迅猛，而被誉为继原子弹、人类登月之后世界科技史上的第三个里程碑。

本书共由 11 章组成，前 3 章对生物药物的范畴、研发和申报管理等过程进行了综述。第 1 章首先对生物制药进行了全面评述；第 2 章详尽地介绍了生物制药的开发过程；第 3 章则对生物药物的制造进行概述。从第 4 章开始对各种欧盟和美国已经批准上市的药物进行了详尽的总结，包括药物的分子结构、X 射线晶体衍射结构、临床适应证、分子结构、作用机制和临床应用前景等。内容基本覆盖了国际上上市的生物药物种类，包括细胞因子干扰素类，白介素和肿瘤坏死因子类，生长因子和造血生长因子类，治疗用激素类，血液制品，抗体和核酸制品。本书最大特点在于内容囊括了目前绝大部分美国与欧盟批准上市的生物药物，较为全面、准确、科学地描述了当今世界生物技术药物研究和开发的全景。

应化学工业出版社现代生物技术与医药科技出版中心之邀，译者均是从事本领域科研工作的一线科研人员。翻译力求忠实原著，为读者提供正确、准确、翔实的信息。感谢全体译者以及出版社编辑为此书付出的辛勤汗水和所做的贡献。本书信息量大，内容全面，实用性强，是广大生物药学工作者全面深入了解生物药物的重要参考书，将在加快我国生物药物产业化进程中发挥重要作用。



2006 年 4 月

中文版前言

北京的金秋,《生物制药学》一书终于付梓。掩卷长吁,终于舒了一口气。

在原著中, Gary Walsh 先生以较为深入浅出的语言全景式地描绘了生物制药的总体轮廓。内容涉及生物制药的定义、范畴、开发、制造、申报、管理以及每个药物的全面描述。因此从某种意义上说,这是一本道地的生物制药专业的教科书。

参与本书编译的人员均是活跃在科研第一线的青年科研人员,平日担负繁重的科研任务,业余时间的辛勤劳动和点滴汗水成就了本书的文字。适才提及,本书更像是一部教科书,加之受众包括生物制药专业的本科生、研究生以及从业人员,因此让本书译者不敢稍有怠慢。译、审、校无一不殚精竭虑,唯愿给读者传达正确信息,也为我国生物药物产业的发展略尽绵薄之力。但即便如此,仍囿于专业知识范围所限,书中疏漏之处在所难免。恳请广大读者批评指正!

译 者

2006 年 2 月于北京

前言

我们所知的关于健康与疾病的分子原理的进展，揭示了许多具有重要医学潜力的调节多肽的存在。起初这些多肽天然在体内只以微量产生，妨碍了其大规模医学应用。20 世纪 70 年代，两项“孪生”技术——基因工程与杂交瘤技术的发展标志着现代生物技术纪元的诞生。这些技术使任何蛋白质的大规模生产在理论上成为可能，而通过这些方法生产的有医学用途的蛋白质被称作“生物药物”。生物医学的最新进展又凸显出核酸类治疗剂的临床潜力。基因治疗和反义技术似乎在十年之内便成为医学现实。“生物药物”一词现在也包含了用于这些目的的多聚核酸。

本书试图提供一个对生物制药工业的全面的评述，不仅罗列了现有产品，而且阐述了这些产品是怎样生产和上市的。第一章是本书主题的导言，并对几个从生物中分离出来的（至少起初如此）“传统”药物予以了介绍，该章是其他章节的背景。接下来的章节对最近开发的生物药物产品进行了阐述，重点主要放在以多肽为基础的治疗剂上。最后一章则讨论了核酸类药物。

本书的最新版突出了各部分中的最新进展，对目前已经获批的商业化产品以及它们的制造方法给予了更大关注，还增加了一些新的章节详细阐述了生物药物的递送以及基因组学和蛋白质组学的研究进展如何影响（生物）药物开发。

本书主要读者为从事生物科学相关方面学习或研究的高年级本科生或研究生。特别适用于那些从事生物技术、生物化学、药物科学、医学或任何相关的生物医学研究工作的学生。本书另一重要读者群是那些已经在（生物）制药部门任职，并希望对自己所从事领域有更好了解的工作人员。

本书的成功完成离不开几位人士的帮助，在此对他们深表谢意。其中首要的是 Sandy Lawson，她似乎既能阅读我的笔迹又能理解我的思路。感谢我美丽的妻子 Nancy，她为我在完成本书时成为一个社交隐士付出了许多。Nancy，感谢你在各种情况下都没有兑现你烧掉书稿的威胁，并帮助进行书稿校对。感谢 John Wiley & Sons Ltd 的工作人员在本书付印过程中所表现出的专业性和高效率。感谢公司协助提供书中所需信息和照片，允许我使用某些版权材料。最后，感谢我所有在 Limerick 的同事，是他们使我们的大学成为一个如此卓越的工作场所。

Gary Walsh（加里·沃尔什）

目 录

第 1 章 药物、生物制剂与生物药物	1
1.1 药品简介	1
1.2 生物药物与药物生物技术	2
1.3 制药工业历史	3
1.4 生物药物时代	4
1.5 生物药物：现状与前景	7
1.6 生物来源的传统药物	9
1.6.1 动物来源的药物	9
1.6.2 植物来源的药用物质	17
1.6.3 微生物来源的药物	21
1.7 结语	24
进一步阅读材料	25
第 2 章 药物开发过程	27
2.1 药物发现	28
2.1.1 基因组学及相关技术对药物发现的影响	28
2.1.2 植物作为药物来源	33
2.1.3 微生物药物	34
2.1.4 合理药物设计	34
2.1.5 药物发现的组合方法	35
2.1.6 初始产品描述	38
2.2 专利	39
2.2.1 什么是专利以及什么可以申请专利？	39
2.2.2 专利类型	40
2.2.3 专利申请	40
2.2.4 生物技术专利	41
2.3 生物药物的递送	42
2.3.1 口腔递送系统	42
2.3.2 肺部递送	43
2.3.3 鼻、黏膜和皮肤穿透递送系统	44
2.4 临床前试验	44
2.4.1 药代动力学和药效学	45
2.4.2 毒性研究	45

2.4.3 生殖毒性和致畸性.....	46
2.4.4 致突变性、致癌性及其他试验.....	46
2.5 临床试验	47
2.5.1 临床试验设计.....	48
2.5.2 试验规模和研究群体.....	48
2.5.3 随机对照研究.....	49
2.5.4 其他试验设计.....	49
2.6 管理机构的作用和职能	50
2.6.1 美国食品药品监督管理局.....	51
2.6.2 欧洲法规.....	54
2.6.3 日本的药品注册.....	57
2.6.4 药品批准的世界协调.....	58
2.7 结语	58
进一步阅读材料	58
第3章 药品制造过程	61
3.1 国际药典	61
3.1.1 马丁代尔药典——特别药典.....	61
3.2 优良药品制造规范指南	63
3.3 药品制造车间	64
3.3.1 洁净间.....	64
3.3.2 清洁、净化和消毒 (CDS)	66
3.3.3 一般制造区的清洁、净化和消毒.....	67
3.3.4 加工仪器的清洁、净化和消毒.....	67
3.3.5 生物制药的制造用水.....	69
3.3.6 纯净水和注射用水的制备.....	69
3.3.7 注射用水输送系统.....	71
3.3.8 文件.....	72
3.3.9 制造规格.....	73
3.3.10 制造方案、工艺和包装说明	73
3.3.11 记录	73
3.3.12 制造记录	73
3.4 生物药物的来源	74
3.4.1 大肠杆菌作为重组治疗性蛋白质制造的来源.....	74
3.4.2 在动物细胞系统中表达重组蛋白质.....	77
3.4.3 其他制造系统：酵母.....	77
3.4.4 真菌制造系统.....	77
3.4.5 转基因动物.....	78
3.4.6 转基因植物.....	81
3.4.7 昆虫细胞表达系统.....	82
3.5 终产品的制造	83

3.5.1	细胞库系统	83
3.5.2	上游过程	84
3.5.3	微生物细胞的发酵	86
3.5.4	哺乳动物细胞培养系统	87
3.5.5	下游工艺	88
3.5.6	成品配方	92
3.5.7	改变蛋白质生物活性的影响因素	92
3.5.8	蛋白质降解	93
3.5.9	蛋白质脱酰胺作用	93
3.5.10	氧化和二硫化物转换	94
3.5.11	糖蛋白糖基化模式的改变	95
3.5.12	在终产物中加入稳定剂	97
3.5.13	终产品的灌装	98
3.5.14	冷冻干燥	100
3.5.15	加贴标签和包装	102
3.6	终产品的分析	102
3.6.1	蛋白质类污染物	102
3.6.2	从产品中去除蛋白质修饰体	103
3.6.3	产品的功效	103
3.6.4	蛋白质浓度的确定	105
3.6.5	蛋白质类杂质的检测	105
3.6.6	毛细管电泳	107
3.6.7	高压液相层析 (HPLC)	107
3.6.8	质谱 (MS)	108
3.6.9	免疫学方法检测污染物	109
3.6.10	氨基酸组成分析	109
3.6.11	肽谱	110
3.6.12	N 末端序列	110
3.6.13	二级和三级结构的分析	112
3.6.14	内毒素和其他热原类污染物	112
3.6.15	内毒素分子	112
3.6.16	热原检测	113
3.6.17	DNA	116
3.6.18	细菌和病毒污染	116
3.6.19	病毒检测	117
3.6.20	其他污染	118
3.6.21	认证研究	118
	进一步阅读材料	120
第4章	细胞因子：干扰素家族	122
4.1	细胞因子	122

4.1.1	细胞因子受体	125
4.1.2	细胞因子作为生物药物	126
4.2	干扰素	127
4.2.1	IFN- α 的生物化学	128
4.2.2	IFN- β	128
4.2.3	IFN- γ	128
4.2.4	IFN 信号转导	129
4.2.5	干扰素受体	129
4.2.6	JAK-STAT 通路	129
4.2.7	干扰素 JAK-STAT 通路	131
4.2.8	干扰素的生物活性	132
4.2.9	eIF-2 α 蛋白激酶体系	134
4.2.10	干扰素生物技术	135
4.2.11	IFN- α 的生产和医疗应用	136
4.2.12	IFN- β 的医疗应用	138
4.2.13	IFN- γ 的医疗应用	139
4.2.14	干扰素毒性	141
4.2.15	其他 IFN	141
4.3	结语	142
	进一步阅读材料	142
第 5 章	细胞因子：白介素与肿瘤坏死因子	145
5.1	白介素 2	146
5.1.1	IL-2 的生产	148
5.1.2	IL-2 与癌症治疗	149
5.1.3	IL-2 与感染性疾病	150
5.1.4	安全性问题	150
5.1.5	IL-2 活性的抑制	151
5.2	白介素 1	151
5.2.1	IL-1 的生物学活性	152
5.2.2	IL-1 生物技术	153
5.3	白介素 3：生物化学与生物技术	153
5.4	白介素 4	154
5.5	白介素 6	155
5.6	白介素 11	157
5.7	白介素 5	158
5.8	白介素 12	159
5.9	肿瘤坏死因子	161
5.9.1	TNF 生化	161
5.9.2	TNF- α 的生物学活性	162
5.9.3	免疫和炎症	162

5.9.4	TNF 受体	163
5.9.5	TNF: 治疗方面	164
	进一步阅读材料	165
第 6 章	造血生长因子	167
6.1	白介素作为造血生长因子	169
6.2	粒细胞集落刺激因子 (G-CSF)	169
6.3	巨噬细胞集落刺激因子 (M-CSF)	170
6.4	粒细胞-巨噬细胞-集落刺激因子 (GM-CSF)	170
6.5	CSF 的临床应用	171
6.6	白血病抑制因子 (LIF)	173
6.7	促红细胞生成素 (EPO)	173
6.7.1	EPO 受体和信号转导	174
6.7.2	EPO 生成的调节	175
6.7.3	EPO 的治疗用途	176
6.8	血小板生成素	179
	进一步阅读材料	180
第 7 章	生长因子	182
7.1	生长因子与创伤愈合	183
7.2	胰岛素样生长因子 (IGF)	184
7.2.1	IGF 生物化学	184
7.2.2	IGF 受体	184
7.2.3	IGF 结合蛋白	185
7.2.4	生物学作用	186
7.2.5	IGF 与胚胎发育	186
7.2.6	IGF 与生长	186
7.2.7	肾脏和生殖作用	187
7.2.8	神经元和其他作用	188
7.3	表皮生长因子 (EGF)	188
7.3.1	EGF 受体	189
7.4	血小板源性生长因子 (PDGF)	190
7.4.1	PDGF 受体和信号转导	190
7.4.2	PDGF 与创伤愈合	191
7.5	成纤维细胞生长因子 (FGF)	191
7.6	转化生长因子 (TGF)	193
7.6.1	TGF- α	193
7.6.2	TGF- β	193
7.7	神经营养因子	194
7.7.1	神经营养蛋白	195
7.7.2	神经营养蛋白受体	196
7.7.3	神经营养蛋白低亲和力受体	197

7.7.4 睫状神经营养因子和胶质细胞系源性神经营养因子	197
7.8 神经营养因子和神经退行性变疾病	197
7.8.1 肌萎缩性侧索硬化症 (ALS) 和周围神经病变	198
7.8.2 神经营养因子和脑部神经退行性变疾病	198
进一步阅读材料	199
第8章 治疗用激素	201
8.1 胰岛素	201
8.1.1 糖尿病	202
8.1.2 胰岛素分子	203
8.1.3 胰岛素受体与信号转导	204
8.1.4 胰岛素产品	205
8.1.5 猪胰岛素的酶转化	207
8.1.6 重组 DNA 技术制备胰岛素产品	208
8.1.7 胰岛素产品配方	210
8.1.8 基因工程胰岛素	211
8.1.9 胰岛素的其他用药方法	213
8.1.10 用胰岛素合成细胞治疗糖尿病	213
8.2 胰高血糖素	213
8.3 人生长激素 (hGH)	215
8.3.1 生长激素释放因子 (GHRF) 与抑制因子 (GHRIF)	215
8.3.2 GH 受体	216
8.3.3 GH 的生理作用	216
8.3.4 GH 的治疗作用	217
8.3.5 重组 hGH (rhGH) 与垂体性矮小	218
8.3.6 先天性身材矮小与特纳综合征	218
8.3.7 hGH 的代谢作用	218
8.3.8 GH、泌乳与排卵	219
8.4 促性腺激素	219
8.4.1 促卵泡激素 (FSH)、黄体激素 (LH) 和人绒毛膜促性腺激素 (hCG) ...	220
8.4.2 妊娠母马血清促性腺激素 (PMSG)	223
8.4.3 抑制素与刺激素	223
8.4.4 LHRH 及其对促性腺激素的调节作用	225
8.4.5 促性腺激素在医学与兽医学方面的应用	225
8.4.6 FSH、LH 和 hCG 的来源与医学应用	225
8.4.7 重组促性腺激素	227
8.4.8 促性腺激素在兽医学中的应用	228
8.4.9 促性腺激素释放激素 (GnRH)	228
8.4.10 其他批准用于临床的重组激素	229
8.5 结语	230
进一步阅读材料	231

第9章 血液制品和治疗性酶	233
9.1 疾病传播	233
9.2 全血	234
9.3 血小板和红细胞	234
9.4 血液代用品	235
9.4.1 右旋糖酐	235
9.5 白蛋白	236
9.5.1 明胶蛋白	237
9.5.2 携氧血液替代品	237
9.6 止血	238
9.6.1 凝集通路	238
9.6.2 凝血途径的终末步骤	240
9.6.3 凝血障碍	243
9.6.4 因子Ⅷ和血友病	243
9.6.5 因子Ⅷ的生产	244
9.6.6 因子Ⅸ、Ⅶ _a 和Ⅹ	246
9.6.7 抗凝剂	246
9.6.8 抗凝血酶	251
9.6.9 溶栓剂	252
9.6.10 治疗用酶	257
9.6.11 超氧化物歧化酶	262
进一步阅读材料	265
第10章 抗体、疫苗和佐剂	267
10.1 多克隆抗体制剂	267
10.1.1 抗D免疫球蛋白	269
10.1.2 正常人免疫球蛋白	270
10.1.3 乙型肝炎和破伤风免疫球蛋白	270
10.1.4 抗蛇毒素及抗蜘蛛毒素	270
10.2 单克隆抗体	271
10.2.1 杂交瘤技术制备单克隆抗体	271
10.2.2 抗体筛选：噬菌体展示技术	273
10.2.3 单克隆抗体的治疗应用	274
10.2.4 肿瘤免疫	276
10.2.5 鼠源单抗的抗原性	283
10.2.6 嵌合抗体和人源化抗体	284
10.2.7 抗体片段	286
10.2.8 单克隆抗体的其他治疗性应用	286
10.3 疫苗技术	287
10.3.1 传统疫苗制剂	288
10.3.2 基因工程对疫苗技术的影响	291

10.3.3 艾滋病疫苗的开发.....	295
10.3.4 正在进行临床试验的 AIDS 疫苗.....	296
10.3.5 肿瘤疫苗.....	298
10.3.6 重组兽用疫苗.....	298
10.3.7 佐剂技术.....	298
10.3.8 佐剂作用模式.....	299
进一步阅读材料.....	302
第 11 章 核酸治疗	305
11.1 基因治疗.....	305
11.1.1 基因治疗的基本方法.....	306
11.1.2 其他一些问题.....	307
11.1.3 基因治疗中应用的载体.....	308
11.1.4 质粒 DNA 的制造.....	315
11.1.5 基因治疗与遗传性疾病.....	317
11.1.6 基因治疗与癌症.....	319
11.1.7 基因治疗与 AIDS.....	320
11.1.8 DNA 疫苗.....	320
11.1.9 基因治疗: 其他一些考虑.....	321
11.2 反义技术.....	321
11.2.1 反义寡核苷酸.....	322
11.2.2 寡核苷酸的用途、优点和不足.....	323
11.2.3 寡核苷酸的递送与细胞摄取.....	324
11.2.4 寡核苷酸的制备.....	324
11.2.5 获批反义药物——Vitravene.....	324
11.2.6 反基因序列与核酶.....	325
11.3 结语.....	325
进一步阅读材料.....	326
附录 1 美国与欧盟批准的生物技术药物	328
附录 2 部分生物制药业相关的网址	334
1. 部分生物技术/制药/医学组织机构.....	334
2. 法规法规及联合体的站点.....	334
3. 部分生物制药公司.....	335
4. 蛋白质和基因.....	335
附录 3 经欧洲委员会准许, 选自欧洲药典的两则专论	337
I 重组 DNA 技术产品.....	337
II 干扰素 $\alpha 2$ 浓缩液.....	340
附录 4 人用生物药物产品的制造	344

第1章 药物、生物制剂与生物药物

1.1 药品简介

药用物质构成了现代医学治疗的中坚力量。大多数传统药物均是低分子质量有机化学药品（表 1-1）。尽管有一些药物（如阿司匹林）最初是从生物原料中分离出来的，但目前大多采用直接化学合成的方式制造。于是两种类型的制造公司构成了“传统”制药业：化学合成厂家负责大批量生产原料化合物；终产品制药厂购买这些批量原料，并进行配方加工制成最终药物产品，进而将这些产品供应给终端用户。

除了化学药物，科学家们还从生物来源中生产或提取了一系列的药用物质（如激素和血液制品产品）。表 1-2 列出了该类物质的一些主要实例，我们可以称之为生物技术产品。有

表 1-1 一些主要由直接化学合成生产的传统药物

药物名称	分子式	相对分子质量	治疗适应证
对乙酰氨基酚(扑热息痛)	$C_8H_9NO_2$	151.16	止痛
氯胺酮	$C_{13}H_{16}ClNO$	237.74	麻醉
左旋咪唑	$C_{11}H_{12}N_2S$	204.31	驱肠蠕虫
二氮嗪	$C_8H_7ClN_2O_2S$	230.7	抗高血压
阿昔洛韦	$C_8H_{11}N_5O_3$	225.2	抗病毒剂
齐多夫定	$C_{10}H_{13}N_5O_4$	267.2	抗病毒剂
地塞米松	$C_{22}H_{29}FO_5$	392.5	抗炎和免疫抑制剂
米索前列醇	$C_{22}H_{38}O_5$	382.5	抗溃疡剂
西咪替丁	$C_{10}H_{16}N_6$	252.3	抗溃疡剂

表 1-2 一些传统上从生物来源材料中直接提取的药物

物 质	医 学 应 用
血液制品(比如凝血因子)	治疗血液病如血友病 A 或血友病 B
疫苗	针对各种疾病的免疫接种
抗体	针对各种疾病的被动免疫
胰岛素	治疗糖尿病
酶	溶栓剂,辅助消化,清创药物(即伤口清洁剂)
抗生素	治疗各种感染
植物提取物(如生物碱)	多种,包括镇痛

注：许多表中提到的蛋白质类药物现在也由基因工程途径生产。

时,将药物归类于生物技术产品或化学合成产品有一定程度的武断,比如,某些半合成的抗生素是利用发酵技术对天然抗生素进行化学修饰而得到的。

1.2 生物药物与药物生物技术

诸如“生物制品 (biologic)”,“生物药物 (biopharmaceutical)”,“药物生物技术产品 (products of pharmaceutical biotechnology)”或“生物技术药物 (biotechnology medicines)”这些名词现在已经成为药学文献中可接受的一部分。但是这些名词有时可以互换,并且对不同的人意味着不同的含义。

尽管可以假定“生物制品”是指任何由生物技术得到的药用产品,就能使其定义更加明确。但在药学界,“生物制品”通常是指来自于血液的医疗产品以及疫苗、毒素和变态反应原产品。这样一来,一些传统的生物技术来源的药物产品(比如,激素、抗生素和植物代谢物),就被排除在狭义的定义范围之外。

“生物药物”这个名词最早出现在20世纪80年代,用于描述一类由现代生物技术,尤其是由基因工程技术或(对于单克隆抗体而言)杂交瘤技术生产的治疗性蛋白质。这一用法使“生物药物”一词等同于“(在非自然条件下)由工程生物系统合成的治疗性蛋白质”。然而,最近用于基因治疗目的和反义技术(第11章)的核酸已经占有日益重要的地位,它们也通常被归于“生物药物”。此外,一些蛋白质最近被批准用于体内诊断而非治疗目的。因此,在本书中,“生物药物”一词指的是那些用于治疗或体内诊断目的、用天然(非工程的)生物来源直接提取以外的方法生产的蛋白质或核酸类药物(表1-3和表1-4)。

表 1-3 本书中对“生物制品”、“生物药物”和“生物技术药物”这几个名词的定义

(摘自 European Journal of Pharmaceutical Sciences, 15, Walsh,

Biopharmaceuticals and Biotechnology, 135~138。经 Elsevier Science 允许)

生物药物	用于治疗或体内诊断目的、用天然(非工程的)生物来源直接提取以外的方法生产的蛋白质或核酸类药物
生物技术药物/药物生物技术产品	完全或部分由生物技术手段生产的,用于治疗或体内诊断目的的任何一种药用产品
生物制品	病毒、治疗性血清、毒素、抗毒素、疫苗、血液、血液成分或其衍生物,变态反应原物质或类似物产品,六零六或其衍生物或其他三价有机砷化合物,用于预防、治疗或处置人类疾病

表 1-4 根据表 1-3 的概念对制药学中重要的生物分子进行分类

(摘自 European Journal of Pharmaceutical Sciences, 15, Walsh,

Biopharmaceuticals and Biotechnology, 135~138。经 Elsevier Science 允许)

药物产品	生物药物	生物技术药物	生物制品
重组蛋白	是	是	不是
单克隆抗体	是	是	不是
从天然来源直接提取的蛋白质(如血源性凝血因子)	不是	是	有些是(比如血液因子和多克隆抗体)
基因治疗产品	是	是	不是
直接化学合成得到的反义寡核苷酸	是	不是	不是
酶合成得到的反义寡核苷酸	是	是	不是
直接化学合成得到的肽	不是	不是	不是