



高等学校教材

生物制药 理论与实践

● 梁世中 主编



化学工业出版社
教材出版中心

高等学校教材

生物制药理论与实践

梁世中 主编



化学工业出版社
教材出版中心

· 北京 ·

(京) 新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

生物制药理论与实践/梁世中主编. —北京: 化学工业出版社, 2005. 4

高等学校教材

ISBN 7-5025-6846-8

I. 生… II. 梁… III. 生物制品: 药物-制造-高等学校-教材 IV. TQ464

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2005) 第 027656 号

高等学校教材

生物制药理论与实践

梁世中 主编

责任编辑: 何 丽

文字编辑: 焦欣渝

责任校对: 王素芹

封面设计: 于 兵

*

化学工业出版社
教材出版中心 出版发行

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

发行电话: (010) 64982530

<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

三河市东柳装订厂装订

开本 787mm×1092mm 1/16 印张 25 $\frac{3}{4}$ 字数 640 千字

2005 年 6 月第 1 版 2005 年 6 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-6846-8/G · 1750

定 价: 42.00 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

内 容 提 要

本书系统介绍了与生物制药相关的基础理论知识及工艺要求，各类生物药物的性质和作用，相应的制备方法及工艺实例。本书内容充实、新颖，对生物制药理论与实践进行了比较全面的阐述。

本书可作为医药学、制药工程、生物制药等相关专业的本科生教材，也可供相关专业的研究生学习参考，同时也可供从事制药工程、生物制药及相关领域的工程技术人员参考。

前 言

生物制药技术是由生物化学、分子生物学、细胞生物学、微生物学、化学工程和制剂学等多学科先进技术形成与发展起来的实用制药技术。自 1973 年 DNA 重组技术得以成功应用以来,传统生物技术发生了质的改变,现代生物技术得到了迅速的发展。随着 2003 年 4 月“人类基因组计划”的完成,人类将从此进入后基因组时代,生物制药将进入到实质性加速发展阶段,60% 以上的生物技术成果将被用于医药行业。

随着中国生物制药工业的迅速发展,生物制药专业应运而生。但目前该专业具有特色的教材甚少。本书就是针对生物制药专业的特点,结合编者多年教学和科研实际经验,并参考了国内外新近出版的相关专著和教材,以及相关的文献资料编写而成。

本书由梁世中主编,共分十一章,其中第二章由梁世中编写,第十章由宗敏华编写,第一章、第三章由朱明军编写,第四章由廖美德编写,第五章、第八章由王菊芳编写,第六章、第九章由吴晓英编写,第七章由胡飞编写,第十一章由崔堂兵编写。

本书内容充实、新颖,对生物制药理论与实践进行了比较全面的阐述,可作为大专院校本科生教材,也可供相关专业的研究生学习参考,同时本书也可供从事制药工程、生物制药及相关领域的科研人员和工程技术人员参考。

由于我们的水平有限,书中难免存在缺点和疏漏之处,敬请专家和读者批评指正。

编者

2005 年元旦于广州

目 录

第一章 绪论	1
第一节 概述	1
一、生物技术及其在制药行业的应用	1
二、生物制药行业特征	1
第二节 生物制药在国外的发展	2
一、发展概况	2
二、市场现状及前景	5
三、国外生物制药的最新发展动向	5
第三节 中国生物制药行业现状及发展前景	7
一、行业现状	7
二、“入世”对中国生物制药行业可能造成的冲击	9
三、中国生物制药产业发展方向	10
四、生物制药行业的兴起对人们的启示	11
参考文献	12
第二章 生物制药工程基础	13
第一节 培养基制备	13
一、培养基主要成分及常用原料	13
二、培养基制备	14
第二节 空气净化除菌	16
一、概述	16
二、空气过滤除菌流程及设备简介	19
第三节 微生物发酵与酶催化基本理论	24
一、基因工程和微生物发酵基础	24
二、酶催化基本理论与实践	29
三、生物反应器	32
第四节 产物的提取与纯化	39
一、发酵液的预处理和细胞的分离及破碎	40
二、产物的提取	50
三、产物的纯化与精制	56
参考文献	60
第三章 氨基酸类药物	62
第一节 性质和作用	62
一、性质	62
二、作用	64
第二节 氨基酸类药物的生产方法	65
一、氨基酸的制备	65

二、氨基酸的分离	66
三、氨基酸的浓缩	67
第三节 制备工艺及实例	67
一、甘氨酸	67
二、丙氨酸	69
三、丝氨酸	70
四、胱氨酸	72
五、赖氨酸	74
六、精氨酸	81
七、L-苯丙氨酸	85
八、L-苏氨酸	91
参考文献	95
第四章 多肽、蛋白质类药物	96
第一节 多肽及蛋白质类药物的性质与作用	96
一、多肽、蛋白质类药物分类	96
二、多肽类生化药物	96
三、细胞生长因子	97
四、抗体药物	98
五、多肽抗生素	99
第二节 多肽、蛋白质类药物的制备	103
一、多肽、蛋白质类药物的提取	103
二、多肽、蛋白质的分离与纯化	104
三、蛋白质溶液的浓缩方法	112
第三节 生化多肽、蛋白质类药物提取工艺	114
一、降钙素	114
二、人血白蛋白	115
三、绒促性素	116
四、胰岛素	118
第四节 基因工程多肽、蛋白质类药物生产工艺——白介素 2	120
参考文献	122
第五章 酶类药物	123
第一节 药用酶类概述	123
第二节 酶类药物的制造过程	126
一、酶类药物的原料来源	126
二、酶类药物的提取和纯化	129
第三节 重要的酶类药物	130
一、胃蛋白酶	130
二、胰蛋白酶	132
三、糜蛋白酶	137
四、糜胰蛋白酶	138
五、菠萝蛋白酶	140

六、弹性蛋白酶·····	142
七、胰酶·····	145
八、尿激酶·····	146
九、细胞色素 C ·····	150
十、溶菌酶·····	153
十一、L-天冬酰胺酶·····	156
十二、激肽释放酶·····	158
十三、超氧化物歧化酶·····	161
十四、凝血酶·····	164
十五、蛇毒类凝血酶·····	167
十六、蚯蚓纤溶酶·····	168
十七、玻璃酸酶·····	169
十八、碱性磷酸单酯酶·····	172
十九、复方磷酸酯酶·····	173
二十、磷酸二酯酶·····	173
二十一、双链酶·····	174
二十二、青霉素酶·····	178
二十三、 β -半乳糖苷酶·····	179
二十四、胶原酶·····	180
参考文献·····	181
第六章 核酸类药物 ·····	182
第一节 分类·····	182
第二节 性质·····	183
一、理化性质·····	183
二、核酸的颜色反应·····	184
三、核酸的变性·····	184
四、核苷酸的解离性质·····	185
五、核苷酸的紫外吸收性质·····	185
第三节 核酸类药物的一般制备方法·····	186
一、RNA 的制备·····	186
二、DNA 的制备·····	189
三、核苷酸、核苷及碱基的制备·····	189
第四节 核酸类药物生产工艺·····	191
一、6-氨基嘌呤·····	191
二、6-巯基嘌呤·····	194
三、肌苷·····	195
四、阿糖胞苷·····	198
五、阿糖腺苷·····	203
六、叠氮胸苷·····	205
七、三氮唑核苷·····	206
八、胞二磷胆碱·····	208

九、三磷酸腺苷·····	210
十、聚肌胞苷酸·····	216
参考文献·····	217
第七章 糖类药物 ·····	218
第一节 概述·····	218
第二节 单糖类药物·····	220
一、性质与作用·····	220
二、制备方法·····	221
三、葡萄糖·····	226
四、葡萄糖酸钙·····	227
五、葡萄糖醛酸内酯·····	230
六、甘露醇·····	231
七、1,6-二磷酸果糖·····	233
八、山梨醇·····	235
九、植酸钙镁·····	237
十、肌醇·····	238
第三节 多糖类药物·····	239
一、性质与作用·····	240
二、壳多糖和脱乙酰壳多糖·····	241
三、透明质酸·····	242
四、硫酸软骨素·····	245
五、肝素·····	247
六、冠心舒·····	251
七、右旋糖酐·····	252
八、右旋糖酐铁·····	254
九、猪苓多糖·····	255
十、海藻酸·····	256
十一、藻酸双酯钠·····	258
十二、肝素钙·····	259
参考文献·····	261
第八章 脂类药物 ·····	262
第一节 脂类药物生产方法·····	263
一、直接抽提法·····	263
二、纯化法·····	263
三、化学合成或半合成法·····	264
四、生物转化法·····	265
第二节 脂类药物在临床上的应用·····	265
第三节 重要的脂类药物·····	266
一、卵磷脂·····	266
二、脑磷脂·····	269
三、大豆磷脂·····	270

四、胆汁酸·····	271
五、胆酸·····	272
六、异去氧胆酸·····	274
七、鹅去氧胆酸·····	274
八、熊去氧胆酸·····	276
九、谷固醇·····	277
十、胆固醇·····	278
十一、胆红素·····	279
十二、血红素·····	280
十三、辅酶 Q ₁₀ ·····	281
十四、前列腺素·····	283
十五、亚油酸·····	284
十六、共轭亚油酸·····	285
十七、花生四烯酸·····	286
十八、二十碳五烯酸和二十二碳六烯酸·····	287
参考文献·····	289
第九章 抗生素 ·····	290
第一节 概述·····	290
一、抗生素的发展·····	290
二、抗生素的分类·····	290
三、抗生素的应用·····	291
第二节 生物合成法生产抗生素·····	292
一、菌种·····	293
二、孢子制备·····	293
三、种子制备·····	293
四、培养基的配制·····	293
五、发酵·····	294
六、发酵过程的预处理和过滤·····	294
七、提取和精制·····	295
第三节 抗生素发酵工艺条件的控制·····	295
一、温度的影响及其控制·····	295
二、pH 的影响及其控制 ·····	296
三、溶氧的影响及其控制·····	296
四、基质的影响及其控制·····	297
五、菌体浓度的影响及其控制·····	298
六、CO ₂ 的影响及其控制 ·····	299
七、泡沫的影响及其控制·····	299
第四节 β -内酰胺类抗生素 ·····	300
一、青霉素·····	300
二、头孢菌素·····	302
第五节 四环类抗生素·····	304

一、生产菌种·····	304
二、四环素发酵工艺·····	305
第六节 氨基环醇类抗生素·····	307
一、链霉素·····	307
二、庆大霉素族·····	309
第七节 大环内酯类抗生素·····	311
一、概述·····	311
二、红霉素·····	312
参考文献·····	313
第十章 手性药物 ·····	314
第一节 概述·····	314
一、手性药物的基本知识·····	314
二、手性药物的发展概况·····	316
三、手性药物的制备技术·····	317
第二节 生物催化手性药物制备的基本理论·····	319
一、生物催化及其特点·····	319
二、非水相生物催化·····	320
三、用于手性药物制备的生物催化反应·····	330
第三节 立体选择性生物催化用于手性药物及其中间体的制备·····	343
一、生物催化外消旋手性药物及其中间体的拆分·····	343
二、生物催化手性药物及其中间体的不对称合成·····	349
参考文献·····	355
第十一章 动植物细胞培养技术制药 ·····	359
第一节 动物细胞培养技术及其应用·····	359
一、动物细胞培养的特性·····	360
二、培养基组成和制备·····	361
三、细胞培养过程的监控·····	366
四、培养方法和模式·····	371
五、动物细胞大规模培养系统·····	374
六、动物细胞大规模培养在制药中的应用·····	378
第二节 植物细胞培养技术及其应用·····	382
一、植物细胞培养技术的发展概况·····	382
二、植物细胞培养的特性及营养·····	385
三、提高植物细胞培养中药物产量的方法·····	392
四、植物细胞大规模培养系统·····	395
五、植物细胞培养技术在制药中的应用·····	398
参考文献·····	400

第一章 绪论

第一节 概述

一、生物技术及其在制药行业的应用

以基因工程、细胞工程、酶工程、发酵工程为代表的现代生物技术近 20 年来发展迅猛,并日益影响和改变着人们的生产和生活方式。所谓生物技术 (biotechnology) 是指“用活的生物体 (或生物体的物质) 来改进产品、改良植物和动物, 或为特殊用途而培养微生物的技术”。生物工程则是生物技术的统称, 是指运用生物化学、分子生物学、微生物学、遗传学等原理与生化工程相结合, 来改造或重新创造设计细胞的遗传物质, 培育出新品种, 以工业化规模利用现有生物体系, 以生物化学过程来制造工业产品。简言之, 就是将活的生物体、生命体系或生命过程产业化的过程。包括基因工程、细胞工程、酶工程、微生物发酵工程、生物电子工程、生物反应器、灭菌技术及新兴的蛋白质工程等, 其中, 基因工程是现代生物工程的核心。基因工程 (或称遗传工程、基因重组技术) 就是将不同生物的基因在体外剪切组合, 并和载体 (质粒、噬菌体、病毒) DNA 连接, 然后转入微生物或细胞内, 进行克隆, 并使转入的基因在细胞/微生物内表达产生所需要的蛋白质等目的产物。

目前, 人类 60% 以上的生物技术成果集中应用于医药工业, 用以开发特色新药或对传统医药进行改良, 由此引起了医药工业的重大变革, 生物技术制药得以迅速发展。

生物制药就是把生物工程技术应用到药物制造领域的过程, 其中最为主要的是基因工程方法。即利用克隆技术和组织培养技术, 对 DNA 进行切割、插入、连接和重组, 从而获得生物医药制品。生物药品是以微生物、寄生虫、动物毒素、生物组织为起始材料, 采用生物学工艺或分离纯化技术制备并以生物学技术和分析技术控制中间产物和成品质量制成的生物活化制剂, 包括菌苗、疫苗、毒素、类毒素、血清、血液制品、免疫制剂、细胞因子、抗原、单克隆抗体及基因工程产品等。其在诊断、预防、控制乃至消灭传染病, 保护人类健康, 延长寿命中发挥着越来越重要的作用。

二、生物制药行业特征

生物制药产业是世界公认的最具发展前景的“朝阳产业”, 它以其高技术、高投入、长周期、高风险、高收益等特征成为全球化时代最为活跃的经济力量。

1. 高技术

高技术主要表现在其高知识层次的人才和高新的技术手段。生物制药是一种知识密集、技术含量高、多学科高度综合互相渗透的新兴产业。以基因工程药物为例, 上游技术 (即工程菌的构建) 涉及目的基因的合成、纯化、测序, 基因的克隆、导入, 工程菌的培养及筛选; 下游技术涉及目标蛋白的纯化及工艺放大, 产品质量的检测及保证。生物医药的应用扩

大了疑难病症的研究领域,使原先威胁人类生命健康的重大疾病得以有效控制。21 世纪生物药物的研制将进入成熟的提供可实用技术阶段,使医药学实践产生巨大的变革,从而极大地改善人们的健康水平。

2. 高投入

生物制药是一个投入相当大的产业,主要用于新产品的研究开发及医药厂房的建造和设备仪器的配置。目前国外通常开发一种新药平均需要耗资 2.5 亿美元,有的高达 10 亿美元。新药生产工序复杂,研制周期长,从筛选到投入临床需要 10 年的时间。国外一些著名制药企业不惜花巨资研制新药,以提高产品的竞争力,科研投入一般都达到其产品销售总额的 15% 以上。显然,雄厚的资金是生物药品开发成功的必要保障。

3. 长周期

生物药品从开始研制到最终转化为产品要经过很多环节:实验室研究阶段、中试生产阶段、临床试验阶段(I 期、II 期、III 期)、规模化生产阶段、市场商品化阶段以及监督每个环节的严格复杂的药政审批程序。而且产品培养和市场开发较难,所以开发一种新药周期较长,一般需要 8~10 年甚至 10 年以上的时间。

4. 高风险

生物医药产品的开发存在着较大的不确定风险。新药的投资从生物筛选、药理、毒理等临床前实验、制剂处方及稳定性实验、生物利用度测试直到用于人体的临床实验以及注册上市和售后监督一系列步骤,可谓是耗资巨大的系统工程。任何一个环节失败都将前功尽弃,并且某些药物具有“两重性”,可能会在使用过程中出现不良反应而需要重新评价。一般来讲,一个生物工程药品的成功率仅有 5%~10%,时间却需要 8~10 年,投资 1 亿~3 亿美元。另外,市场竞争的风险也日益加剧,“抢注新药证书、抢占市场占有率”是开发技术转化为产品时的关键,也是不同开发商激烈竞争的目标,若被别人优先拿到药证或抢占市场,也会前功尽弃。

5. 高收益

生物工程药物的利润回报率很高。一种新生物药品一般上市后 2~3 年即可收回所有投资,尤其是拥有新产品、专利产品的企业,一旦开发成功便会形成技术垄断优势,利润回报能高达 10 倍以上。美国 Amgen 公司 1989 年推出的促红细胞生成素(EPO)和 1991 年推出的粒细胞集落刺激因子(G-CSF)在 1997 年的销售额已分别超过和接近 20 亿美元。2002 年全球最畅销的降血脂药立普安,一个品种的年销售额就达到 86 亿美元。

第二节 生物制药在国外的发展

一、发展概况

全球医药市场于 20 世纪 50 年代开始加速发展,70 年代增速达到顶峰,平均年增长率达到 13.8%,80 年代为 8.5%。90 年代之后,虽然全球经济增速放缓,各国政府纷纷采取措施遏制医疗费用的快速增长,但世界医药市场始终保持着良好的发展势头。据美国 IMS 健康公司的统计数字显示,世界药品市场 2002 年按恒定汇率计算增长 8%,全球药品实际总销售额为 4303 亿美元(IMS 统计数据包括近 90% 的处方药和一些非处方药,数据来源于 80 多个国家和地区)(图 1-1)。

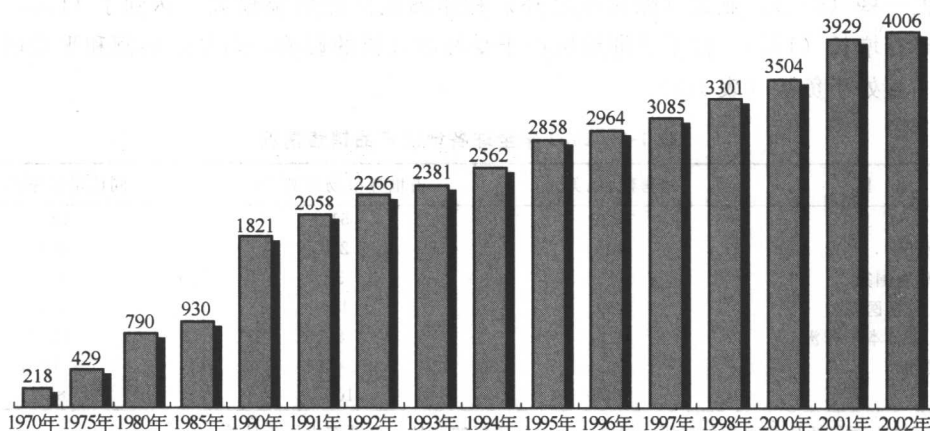


图 1-1 历年世界药品市场销售规模 (单位: 亿美元)

美国是现代生物技术的发源地, 又是应用现代生物技术研制新型药物的第一个国家。多数基因工程药物都首创于美国。自 1971 年第一家生物制药公司 Cetus 公司在美国成立开始试生产生物药品, 至今已有 1300 多家生物技术公司 (占全世界生物技术公司的 2/3), 生物技术市场资本总额超过 400 亿美元, 年研究开发经费达 50 亿美元以上; 正式投放市场的生物工程药物 40 多个, 已成功地开发出 35 种重要的治疗药物, 并广泛应用于治疗癌症、多发性硬化症、贫血、发育不良、糖尿病、肝炎、心力衰竭、血友病、囊性纤维变性以及一些罕见的遗传性疾病。另外有 300 多个品种进入临床实验或待批阶段; 1997 年生物药品市场销售额约为 60 亿美元, 2003 年达到 600 亿美元。

欧洲在发展生物药品方面也进展较快。英、法、德、俄罗斯等国在开发研制和生产生物药品方面成绩斐然, 在生物技术的某些领域赶上并超过美国。如德国赫斯特集团公司把经营重点改为生命科学, 俄罗斯科学院分子生物学研究所、莫斯科大学生物系、莫斯科妇产科研究所及俄罗斯医学遗传研究中心等多个科研机构近年来在研究和应用基因治疗方面都取得了重大进展。

日本在生命科学领域亦有一定建树, 目前已有 65% 的生物技术公司从事生物医药研究, 日本麒麟公司生物医药方面的实践也处于世界前列。新加坡政府最近宣布规划科技园区并耗巨资建设用于吸引世界几家大的生物医药公司落户其中。韩国、中国台湾省在该方面也雄心勃勃。

生物医药产业在最近几年快速发展的主要原因在于: ①国际制药集团与相关大学、科研机构建立了密切的研究开发模式, 有利于新的生物技术和生物药品的研制开发和进入临床实验, 有利于科学技术迅速转化为生产力; ②新的技术“工具箱” (tool box) 涌出, 如基因组学 (genomics)、生物信息学 (bioinformatics)、基因图像 (transcriptimaging)、信息传递 (signaltransduction)、重组化学 (combinatorialchemistry) 等, 给产品发现和发展带来了大跃进; ③国际风险资本为生物医药产业提供巨额融资; ④生物技术工业对医药业的影响明显, 前景看好, 生物技术公司被确认; ⑤FDA 本身的改革使得新药的批准时间减少, 尤其是治疗癌症、艾滋病的新药批准时间加快。

北美、欧盟和日本药品市场占全球药品市场 85% 的份额, 处于领先地位。其中北美地区的销售额为 2036 亿美元, 超过全球药品市场总销售额的一半, 同比增长幅度达到 12%, 是全球最有吸引力的市场。欧盟地区的药品销售呈现稳定增长 (8%), 其他欧洲国家的增长

4 生物制药理论与实践

幅度稍大一些 (9%)。亚太 (除日本之外) 和非洲地区的增幅较大, 达到了 11%, 而日本仅仅是略有增长 (1%)。拉丁美洲地区由于受经济危机的影响, 药品销售额和平均增长幅度近年来一直处于负数 (表 1-1)。

表 1-1 2002 年全球各地区药品销售情况

地 区	销售额/亿美元	占世界市场份额/%	同比增长率/%
北美	2036	51	12
欧盟地区	906	22	8
欧洲其他国家	113	3	9
日本(包括医院)	469	12	1
亚太(除日本)、非洲	316	8	11
拉丁美洲	165	4	-10
合计	4006	100	8

注: 1. 销售额包括从批发商和制药公司直接或单位销售的产品, 全部按出厂价计算。

2. 同比增长按恒定汇率计算。

全球医药市场经过近 10 年的快速发展, 市场进一步集中。欧、美、日成为全球最主要的三大医药市场, 始终占据全球 3/4 以上的市场份额, 且呈逐年增长趋势。1989 年三大医药市场的份额为 75.9%, 1991 年达到 82%, 2002 年又上升至 88%。目前中国医药市场规模约为 180 亿美元, 占全球药品市场的比重不足 5%。

随着经济全球化进程的推进, 跨国企业在全世界医药市场中的地位日益提升, 所占比重不断增长。1994 年全球医药 20 强企业销售收入占全球医药市场的 50%, 2002 年上升到 66%, 全球药业市场呈现寡头垄断的趋势 (表 1-2)。

表 1-2 2002 年世界制药 20 强企业

位次	公 司 名 称	国别	销售金额/亿美元	增幅/%	研发费用/亿美元
1	辉瑞	美国	282.8	12	51.7
2	葛兰素史克必成	英国	282	8	42.9
3	默克	美国	216.3	1	26.7
4	阿斯特拉捷利康	英国	178.4	9	30.6
5	安万特	法国	172.5	11	36.7
6	强生	美国	172	15.5	27
7	诺华	瑞士	153.6	4	26
8	百美时施贵宝	美国	147	-2	22
9	法玛西亚普强	美国	120.3	1	23.2
10	惠氏公司	美国	117	7	20.8
11	礼来	美国	110.7	-4	21.4
12	罗氏	瑞士	108.1	3	24.2
13	雅培公司	美国	92.7	13.4	15
14	先灵普劳	美国	87	4	14
15	赛诺菲-圣德拉堡公司	法国	80.1	14.8	13
16	勃林格殷格翰公司	德国	79.2	13	14
17	武田	日本	71.5	4.3	8.43
18	先令 AG 大药厂	德国	54	10	10.1
19	拜耳	德国	51.2	-16	10.9
20	安进	美国	49.9	40	11

注: 世界制药 50 强排序始终坚持以纯粹的人用药品销售金额作为排序标准, 不包括设备、诊断试剂、动物健康产品、OTC 产品或医药服务。惟独例外的是一些小的制药公司, 其报告中并不区分销售收入类别。

世界制药前 10 强公司中每一家公司的销售收入都超过 115 亿美元, 合计销售收入为 1841.9 亿美元, 占全球处方药市场的 46%。

二、市场现状及前景

在产品市场领域,单品种销售的市场集中度也呈现不断增高趋势。目前全球单品种销售收入超过10亿美元的上市药品共有23个。2002年全球最畅销的10种药物的总销售额达到447亿美元,已占到2002年全球药品销售额的1/10。

据1995年及1996年美洲药品研究及制造商协会的调查报告,生物技术药品开发经美国FDA及欧盟批准和审核进入临床实验的药品1994年为143件,1995年为234件,1996年为250件。在主要产品种类中,国际市场销售最好的基因工程药物有促红细胞生长素(EPO)、G-CSF、白介素、干扰素(α 、 β 、 γ)、胰岛素、TPA等,还有细胞因子、受体类药物、凝血因子Ⅷ等,疫苗以乙肝病毒疫苗为主,此外还有用于检测诊断的PCR技术的试剂、克隆用的探针等实验用品。

在欧洲生物技术药物市场上,1995年市场份额最大的是人胰岛素,为38%,但其达到了增长峰值,从增长角度而言,干扰素增长率由1995年的2.3%增加到2002年的9.5%,品种由过去的干扰素 α 增加到四个品种,重组DNA干扰素 β 在欧洲获得用于多发性硬化症将会提高干扰素总市场份额。集落刺激因子亦保持上述增长率,但该市场主要被粒细胞巨噬细胞集落刺激因子所统治,而该产品因其副作用遇到了促销问题,其营业额从1995年的4.5%下降到2002年的1.3%。EPO从1995年的0.6%上升到2.25%,生长激素新适应证的批准和提出申请加快这一市场的发展,1995年其占欧洲生物技术药物市场的16.3%,但政府的降价措施使增长幅度减少到2002年的14%。据欧洲Frost & Sullivan公司的最新市场研究报告估计,欧洲EPO、集落刺激因子、干扰素、人胰岛素和人生长素等领域的生物技术派生市场规模由1995年的23.4亿美元增加到2002年的41.5亿美元,这主要是由于新产品的不断上市和适应证的增加。

三、国外生物制药的最新发展动向

在欧美市场上,针对现有的重组药物进行分子改造的某些第二代基因药物已经上市,如重组新钠素、胞内多肽等;另外,重组细胞因子融合蛋白、人源单克隆抗体、细胞因子、反义核酸以及基因治疗、制备抗原的新手段、新技术、转基因动物模型的应用等也都有了实质性进展。国外生物医药的最新发展动向,突出表现在以下几个方面:

(1) 克隆技术 1997年克隆“多莉”羊的出现使人类的克隆技术出现划时代的革命。更值得注意的是与克隆技术相关的一项最新进展。1999年4月美国的研究技术开发以干细胞为基础的再生药物将具有庞大的市场,可治疗软骨损伤、骨折愈合不良、心脏病、癌症和衰老引起的退化症等疾病。

(2) 血管发生 1998年5月《纽约时报》介绍两种处于临床前开发阶段的抗血管生长因子 angio-statin (制管张素) 和 endostatin (内皮抑制素) 的功效,引起投资者竞相购买 En-treMed 公司的股票,使该公司的市值在一天内增加 4.87 亿美元,达到 6.35 亿美元。第三种抗血管生长蛋白称为 vasculo-statin (血管抑制素),1998年5月发布时只有体外试验数据。1998年3月公布了第一次用生长激素刺激心脏周围的血管生长的临床实验结果,该法可用于防治冠状动脉疾病引起的动脉阻塞。此类血管发生疗法与癌症疗法的作用正好相反,它通过刺激动脉内壁的内皮细胞生长,形成新的血管,以治疗冠状动脉疾病和局部缺血。

(3) 艾滋病疫苗 艾滋病疫苗的研究重新引起人们的注意。1998年6月 VaxGen 宣布

在美国和泰国进行一种新的艾滋病疫苗 Aidsvaxgp120 的Ⅲ期临床。这是一种新的双价疫苗, 该公司认为它将比以前的单价疫苗更有效。1999 年 6 月美国国立卫生研究院新成立了一个疫苗研究中心, 将研制艾滋病疫苗作为中心任务之一。目前已有艾滋病疫苗上市应用。

(4) 药物基因组学 药物基因组学利用基因组学和生物信息学研究获得的有关病人和疾病的详细知识, 针对某种疾病的特定人群设计开发最有效的药物, 以及鉴别该特定人群的诊断方法, 使疾病的治疗更有效、更安全。采取这种策略, 医药公司可以针对一种疾病的不同亚型, 生产同一种药物的一系列变构体, 医生可以根据不同的病人选用该种药物的相应变构体。这一技术可根据病人量身定制新药, 使功效和适应证十分明确, 可以减少临床试验病人人数和费用, 缩短临床审批周期; 药物上市后, 由于具有明确、特异的功效和较小的副作用, 更容易说服医生使用这类价格较贵的新药。当然, 药物基因组技术的应用也有不利的一面。大多数药物因针对性加强, 使得适应证减少, 市场规模也随之缩小; 此外, 由于与遗传学检查联用而导致的隐私权问题也有待解决。

(5) 人类基因组计划 人类基因组测序掀起了新一轮竞争高潮。目前基因组全 DNA 序列的测定已经完成。

(6) 基因治疗 基因治疗就是将外源基因通过载体导入人体内并在体内(器官、组织、细胞等)表达, 从而达到治病目的。自 1990 年临床首次将基因导入患者白细胞, 治疗遗传病重度联合免疫缺损病以来, 到 1998 年接受基因治疗的病人已达 400 多例, 目前国外临床研究主要集中在遗传病(联合免疫缺损病 SCID、ADA 缺损症等)、心血管疾病、肿瘤、艾滋病、血友病和囊性纤维化(CF)等上, 但临床效果表明, 目前基因治疗只对 ADA 疗效显著, 作为对糖尿病、血友病和囊性纤维化(CF)的补充治疗有一定疗效。基因治疗掀起了一场临床医学革命, 为目前尚无理想治疗的大部分遗传病、重要病毒性传染病(如肝炎、艾滋病等)、恶性肿瘤等开辟了广阔前景, 随着“后基因组”的到来, 基因治疗有可能在 21 世纪 20 年代以前成为临床医学上常规治疗手段之一。

(7) 动植物变种技术 经过 20 多年的发展, 生物技术已从最初狭义的重组 DNA 技术扩展到较为广泛的领域, 目前人类已经掌握利用生物分子、细胞和遗传学过程生产药物和动植物变种的技术。

(8) 新药研发压力巨大, 成功率有限 全球新药研发费用不断攀升, 在国外, 普遍占到公司销售额的 15% 左右, 而新药上市数量却整体呈下降趋势。1990 全球新药研发投入为 84 亿美元, 2002 年增加到 320 亿美元, 2002 年全球医药前 10 强企业的新药研发总投入占其销售总收入的 15% 以上(表 1-3), 但全球每年上市的新活性物质数量已由 1996 年的 51 个下降至 2002 年的 35 个, 处于历史最低水平。大型制药公司降低了新品种数量, 尤其表现在全新药物的数量减少上。2002 年美国食品药品监督管理局(FDA)新批上市的药品数量为 78 个, 比 2001 年增加 13 个, 其中全新新药实体为 17 个, 数量有所下降, 创新性药物开发的难度日益加大。另外, 由于新药开发带来的商业利润与过去相比有所下降, 制药公司将更加重视现有药品生命周期的管理, 更加重视正在进行许可申请的药品, 以满足公司投资者对利润的要求。与其他地区的公司相比, 美国公司似乎具有更强的后期开发能力, 其在 2001 年下半年有 42 种新药处于研发第Ⅲ阶段, 而欧洲公司只有 33 种, 日本公司仅有 19 种。就数量和最大预测销售额而言, 美国礼来公司和美国辉瑞公司似乎是最好的, 但英国阿斯利康公司的后期产品研发开发质量最高。