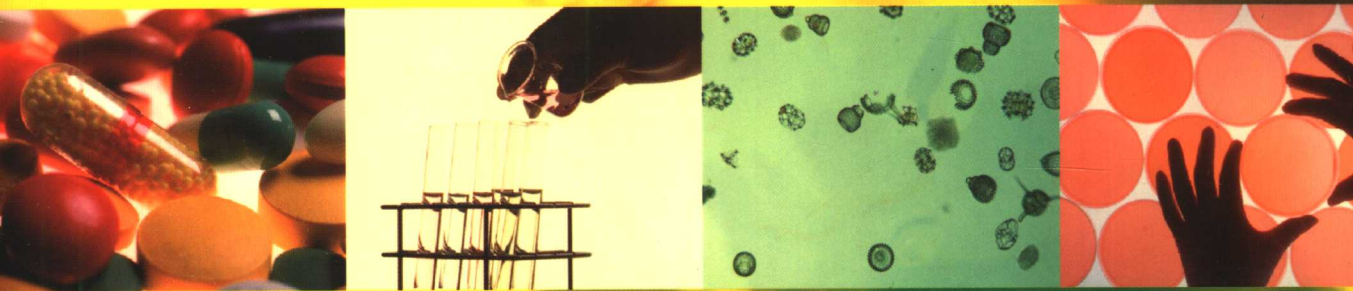


现代 生化药物生产 关键技术

李良铸 李明晔 主编



化学工业出版社

现代生物技术与医药科技出版中心

现代生化药物生产关键技术

李良铸 李明晔 主编



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

现代生化药物生产关键技术/李良铸, 李明晔主编.
北京: 化学工业出版社, 2006. 2
ISBN 7-5025-8304-1

I. 现… II. ①李…②李… 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 013125 号

现代生化药物生产关键技术

李良铸 李明晔 主编
责任编辑: 陈燕杰 余晓捷
文字编辑: 周 侗
责任校对: 陶燕华
封面设计: 胡艳玮

*

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

北京永鑫印刷有限责任公司印刷

三河方龙印装有限公司装订

开本 787mm×1092mm 1/16 印张 42½ 字数 1075 千字

2006 年 8 月第 1 版 2006 年 8 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-8304-1

定 价: 98.00 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

前 言

现代生化药物制备技术是在现代生物化学、生物技术、分子生物学、微生物学、分子修饰和化学工程等先进理论与技术基础上,不断地消化、吸收与利用而形成的,打破了只能从天然生物材料中提取的局限性,开辟了对天然活性物质资源进行开发、分子修饰、结构改造和人工合成等富有生命力的新兴领域,变革了生化药物的传统生产方式,推动了生化制药技术的进步与发展。

作者结合自己多年科研教学及生产实践经验,以实用性、新颖性、先进性及可充分开发利用资源的原则,搜集了国内外的最新信息、技术资料,从我国生化制药的实际情况和需要出发,重点介绍生化药物的制备工艺及其技术要点。全书共 11 章,包括绪论、实施中国 GLP 和 GMP、基本技术、氨基酸类药物、多肽及蛋白质类药物、酶类药物、核酸类药物、糖类药物、脂类药物、动物器官或组织及小动物制剂类药物、菌体及其提取物类药物,收载 180 余种典型生化药物。制备技术涉及通用技术、常用技术和最新技术及其设备。在每一类药物中,从基础理论、操作技术、制造方法到每一种药物的化学结构和性质、原料、技术路线、工艺过程及技术要点或生产关键技术,均做了详细的论述。由于每种生化药物的原料来源不同,因此制造方法也有差别,本书收集的工艺路线,便于根据资源或原料及实际生产条件进行自由选择。计量单位采用法定与生产惯用计量单位并用的方法,使用时请注意换算关系。读者在实际工作中可根据理论联系实际的原则运用本书所介绍的技术路线,深层次地理解和掌握制备工艺,并不断创新。本书内容丰富,实用性强,可供生化制药企业、科研单位技术人员,医药院校师生及药师、医生等阅读和参考。

由于写作水平与实践经验有限,不妥之处,希望生化制药界的朋友和读者批评指正。

编者

2006 年 1 月于沈阳

目 录

第一章 绪论	1	一、粉碎方法	25
第一节 概述	1	二、破碎率的检查	25
一、生化药物	1	三、主要设备	26
二、生化制药包含的技术内容	2	第四节 提取	27
第二节 生化药物的分类	3	一、提取条件的选择	27
一、按生物化学系统分类	3	二、影响提取的因素	29
二、按药理作用及临床用途分类	4	三、提取效率	30
第三节 生化制药的生物资源	5	四、提取方法	30
一、植物来源	5	五、提取设备	33
二、动物来源	6	第五节 双水相萃取	34
三、微生物来源	7	一、双水相体系	34
四、海洋生物来源	8	二、影响物质分配平衡的因素	36
五、扩大开发新生物资源	9	三、双水相萃取的应用和放大用设备	37
第四节 制造方法	10	第六节 过滤分离	40
一、提取法	10	一、过滤的影响因素	41
二、发酵法	10	二、常用新型过滤器	41
三、化学合成法	10	三、过滤器的选择	44
四、组织培养法	11	第七节 膜分离	45
五、现代医药生物技术	11	一、超滤	45
第五节 发展中的生化制药与市场	11	二、微滤	49
一、生物制药发展简况	12	三、反渗透	49
二、生化药物或生物药物市场	14	四、离子交换膜电渗析	49
第六节 医药信息 Internet 查询	14	五、渗透蒸发	49
第二章 实施中国 GLP 和 GMP	17	第八节 离心分离	49
第一节 为什么要实施 GLP	17	一、离心力与沉淀速度的计算	50
一、GLP 的内容	17	二、常用制备离心机	51
二、实施 GLP 的几个关键问题	18	三、使用离心机的注意事项	54
第二节 认真实施 GMP 技术规范	18	第九节 盐析沉淀	54
一、生物制药的特点	18	一、盐析的基本原理	54
二、实施 GMP 促进生物制药的进步与 发展	19	二、影响盐析的因素	55
三章 基本技术	21	三、盐析用盐及其选择	56
第一节 概述	21	四、盐析操作技术	57
一、实验室小试技术	21	第十节 有机溶剂沉淀	59
二、中试放大技术	21	一、有机溶剂沉淀的基本原理	59
三、生产工艺流程及要注意的问题	22	二、常用有机溶剂及浓度计算	59
第二节 原料选择和预处理	23	三、影响沉淀效果的因素	60
第三节 原料的粉碎	25	四、操作注意事项	62
		第十一节 其他沉淀剂	62

一、水溶性非离子型聚合物沉淀剂	62	第四章 氨基酸类药物	104
二、生成盐类复合物的沉淀剂	63	第一节 概述	104
三、离子型表面活性剂	64	第二节 分类	105
四、离子型多聚物沉淀剂	64	第三节 性质	107
五、氨基酸类沉淀剂	65	第四节 制造方法	109
六、分离核酸用沉淀剂	65	一、水解提取法	109
七、分离黏多糖用沉淀剂	65	二、化学合成法	109
八、选择变性沉淀法	65	三、微生物发酵法	111
九、等电点沉淀法	66	四、酶工程技术	113
第十二节 离子交换色谱	66	第五节 制造工艺与技术要点	114
一、离子交换色谱的基本原理	66	一、甘氨酸	114
二、树脂种类和理化性能	67	二、丙氨酸	116
三、影响交换速度的因素	68	三、丝氨酸	118
四、树脂的处理、再生、转型及使用	69	四、苏氨酸	120
五、常用设备或装置	70	五、缬氨酸	123
六、其他几种离子交换剂	70	六、亮氨酸	126
第十三节 凝胶色谱	73	七、异亮氨酸	129
一、凝胶色谱的基本原理	73	八、半胱氨酸	131
二、影响凝胶色谱的因素	75	九、胱氨酸	133
三、操作技术及注意事项	76	十、甲硫氨酸	135
四、几种常用凝胶	78	十一、天冬氨酸	138
第十四节 亲和色谱	80	十二、赖氨酸	139
一、亲和色谱的基本原理	80	十三、精氨酸	142
二、常用载体及选择	80	十四、苯丙氨酸	145
三、配基及其与载体的结合	82	十五、酪氨酸	147
四、影响吸附剂亲和力的因素	84	十六、脯氨酸	149
五、亲和色谱操作技术	85	十七、组氨酸	152
第十五节 浓缩	86	十八、色氨酸	154
一、蒸发浓缩及常用设备	86	十九、牛磺酸	157
二、吸附浓缩	89	二十、乙酰半胱氨酸	158
第十六节 干燥	89	二十一、羧甲司坦	159
一、影响干燥的因素	90	二十二、谷氨酰胺	160
二、常用干燥设备或装置	90	二十三、 γ -氨基酪酸	162
第十七节 结晶	94	二十四、三碘甲状腺原氨酸	164
一、影响结晶生成的因素	95	二十五、左旋多巴	167
二、过饱和形成技术	96	二十六、肾上腺素	168
三、常用结晶器	97	二十七、盐酸去氧肾上腺素	171
第十八节 灭菌	99	二十八、褪黑素	173
一、干热空气灭菌	99	二十九、水解蛋白	176
二、湿热灭菌	99	三十、氨基酸输液	180
三、紫外线灭菌	100	第五章 多肽及蛋白质类药物	188
四、过滤除菌	100	第一节 概述	188
五、化学灭菌	101	一、多肽及蛋白质的基本结构	188
第十九节 制剂装备	101	二、多肽类药物	189

三、蛋白质类药物	190	二、发酵法	282
四、活力中心和活力碎片	191	三、基因工程酶	282
第二节 分类	192	第六节 制造工艺与技术要点	282
一、多肽类药物的分类	192	一、胃蛋白酶	282
二、蛋白质类药物的分类	193	二、胰酶	284
三、细胞生长调节因子的分类	193	三、胰蛋白酶	286
第三节 性质	196	四、糜蛋白酶	294
第四节 制造方法	197	五、糜胰蛋白酶	296
一、提取法	197	六、菠萝蛋白酶	298
二、化学合成法	197	七、弹性蛋白酶	300
三、纯化法	200	八、激肽释放酶	302
四、蛋白质工程技术	202	九、尿激酶	307
第五节 制造工艺与技术要点	203	十、降纤酶	311
一、谷胱甘肽	203	十一、蚯蚓纤溶酶	314
二、神经垂体素	204	十二、凝血酶	316
三、缩宫素	206	十三、淀粉酶	317
四、增血压素	212	十四、溶菌酶	320
五、促黑色素细胞素	215	十五、玻璃酸酶	324
六、降钙素	217	十六、复合磷酸酯酶	327
七、胸腺素	219	十七、磷酸二酯酶	328
八、胸腺肽	222	十八、双链酶	330
九、胸腺生成素	224	十九、L-天冬酰胺酶	334
十、促皮质素	225	二十、细胞色素 C	338
十一、胰岛素	228	二十一、超氧化物歧化酶	343
十二、胰蛋白酶抑制剂	237	第七章 核酸类药物	349
十三、绒毛膜促性激素	240	第一节 概述	349
十四、生长激素	243	第二节 核酸的组成及分类	350
十五、鱼精蛋白	246	一、核酸及其水解产物	350
十六、人丙种球蛋白	247	二、分类	350
十七、白蛋白	252	第三节 性质	351
十八、胃膜素	254	一、一般理化性质	351
十九、明胶	256	二、核酸的变性	352
二十、鞣酸蛋白	259	三、核酸的颜色反应	353
二十一、干扰素	260	四、核苷酸的解离性质	353
二十二、白细胞介素-2	264	五、核苷酸的紫外吸收性质	354
二十三、红细胞生成素	267	第四节 核酸分析样品的预处理	354
二十四、表皮生长因子	271	一、酸处理法	355
第六章 酶类药物	274	二、碱处理法	355
第一节 概述	274	第五节 制造方法	355
第二节 酶的组成及分类	274	一、RNA 的制备	355
第三节 一般性质及特性	276	二、DNA 的制备	356
第四节 原料来源及选择	278	三、核苷酸的制备	357
第五节 制造方法	280	四、核苷的制备	358
一、提取法	280	第六节 制造工艺与技术要点	358

一、6-氨基嘌呤	359	十一、猪苓多糖	451
二、6-巯基嘌呤	362	十二、海藻酸	452
三、肌苷	363	十三、藻酸双酯钠	455
四、无环鸟苷	367	十四、透明质酸	457
五、阿糖胞苷	369	十五、肝素	462
六、环胞苷	374	十六、肝素钙	468
七、环磷腺苷	375	十七、低分子肝素	470
八、阿糖腺苷	378	十八、冠心舒	471
九、双丁酰环磷腺苷	380	十九、硫酸软骨素	473
十、叠氮胸苷	381	二十、硫酸软骨素 A	477
十一、三氮唑核苷	383	二十一、甲壳质和脱乙酰壳多糖	479
十二、胞二磷胆碱	385	第九章 脂类药物	487
十三、腺苷三磷酸	386	第一节 概述	487
十四、胞苷三磷酸	392	第二节 分类	488
十五、鸟苷三磷酸	394	第三节 化学结构和性质	489
十六、5'-腺嘌呤核苷酸	395	第四节 制造方法	491
十七、5'-核苷酸	397	一、提取法	491
十八、5'-脱氧核苷酸	401	二、纯化法	492
十九、2',3'-核苷酸	404	三、发酵工程	495
二十、转移因子	406	第五节 制造工艺与技术要点	496
二十一、聚肌胞苷酸	407	一、亚油酸	496
二十二、核糖核酸	408	二、 γ -亚麻酸	500
二十三、辅酶 A	413	三、花生四烯酸	504
二十四、辅酶 I	419	四、二十碳五烯酸和二十二碳六烯酸	506
二十五、复合辅酶	420	五、前列腺素	514
第八章 糖类药物	422	六、鲨烯	519
第一节 概述	422	七、卵磷脂	522
第二节 分类	423	八、脑磷脂	526
第三节 性质	424	九、豆磷脂	528
第四节 制造方法	425	十、胆汁酸	532
一、非降解法	426	十一、胆酸	534
二、降解法	426	十二、去氢胆酸	536
三、分级分离法	426	十三、异去氧胆酸	538
第五节 制造工艺与技术要点	427	十四、鹅去氧胆酸	539
一、山梨醇	427	十五、熊去氧胆酸	541
二、甘露醇	430	十六、胆酸钠（结合型）	543
三、葡萄糖醛酸内酯	433	十七、胆固醇	544
四、葡萄糖酸钙	434	十八、谷固醇	545
五、1,6-二磷酸果糖	438	十九、谷维素	549
六、植酸钙镁	441	二十、甲基睾丸素	551
七、肌醇	443	二十一、丙酸睾丸素	552
八、右旋糖酐	445	二十二、苯甲酸雌二醇和戊酸雌二醇	554
九、右旋糖酐铁	449	二十三、雌三醇	557
十、右旋糖酐硫酸酯钠	450	二十四、黄体酮	558

二十五、安宫黄体酮	559	七、生物蛋白钙	606
二十六、胆红素	560	八、地龙注射液	607
二十七、血红素	563	九、虻虫糖肽	609
二十八、血卟啉	566	十、蚕蛹复合氨基酸粉	610
二十九、辅酶 Q ₁₀	568	十一、斑蝥素	611
三十、棉酚	571	第十一章 菌体及其提取物类药物	614
三十一、二十六烷醇和二十八烷醇	574	第一节 概述	614
三十二、脂肪乳注射剂	576	第二节 分类及其主要功能	615
三十三、羊毛脂	576	第三节 菌体制剂	616
第十章 动物器官或组织及小动物制剂类		一、活菌体制剂	616
药物	579	二、灭活菌体制剂	618
第一节 概述	579	三、提取物类制剂	619
第二节 动物器官或组织制剂	579	第四节 通常发酵法与设备	623
一、脑、心、肺、脾、胃、胰、肾为原		一、通常发酵法	623
料的制品	580	二、主要设备	625
二、脑垂体、甲状腺、胸腺、睾丸、前		第五节 制造工艺与技术要点	625
列腺、胎盘等为原料的制品	582	一、乳酶生	625
三、血液、胆、尿等为原料的制品	583	二、安络痛	628
四、骨、胶原、明胶及其他等为原料的		三、假蜜环菌素	629
制品	585	四、酵母菌	630
五、天然生物钙类制品	586	五、富硒酵母	633
第三节 小动物制剂	588	六、虫草真菌	635
一、蚂蚁、蜂、蚕、水蛭等为原料的		七、蜜环菌粉	638
制品	588	八、猴头菌	641
二、蟾蜍、林蛙、蛤蚧、蛇等为原料		九、白僵菌	643
的制品	590	十、灵芝真菌	645
第四节 仿天然动物药	592	附录	651
一、人工牛黄	592	附录 I 一些酶保存的条件和稳定性	651
二、人工麝香	593	附录 II 几种常用缓冲液配制	654
三、人工熊胆	594	附录 III 常用溶剂的性质	657
四、人工虎骨	595	附录 IV 色谱法常用数据	658
五、人工蛇毒	595	附录 V 各类化合物的色谱溶剂系统	659
第五节 制造工艺与技术要点	596	附录 VI 离子交换剂的特性	661
一、大脑组织液	596	附录 VII 瑞典 Pharmacia-LKB 公司生产的	
二、促脑素	597	生物制备用填料	669
三、动物眼制剂	598	附录 VIII 惠普 (HP) 公司出产的用于生物	
四、动物骨制剂	600	分子分离的色谱柱填料	670
五、蛋白胨	603	附录 IX 一些色谱滤纸的规格与性能	670
六、水蛭素	604	参考文献	671

现代生化制药是医药工业中的重要组成部分，所制产品是供临床用于治疗、预防及诊断各种疾病不可缺少的生化药物。本章对生化药物的概念、制备技术、自然资源等，分别进行综合且简要的叙述，作为生化制药技术入门应该掌握的基本知识。

第一节 概 述

一、生化药物

近些年来，伴随着生物化学、医药学的蓬勃发展，在临床上愈来愈多地应用氨基酸、多肽、蛋白质、核酸、酶及辅酶、糖类、脂类等生物体内的生化基本物质，预防、诊断和治疗多种疾病，并取得了令人鼓舞的效果。蛋白质、糖类、脂类是生物体内的基本组成物质和主要能量来源。生命的基本特征是蛋白质的自我更新，生命的许多现象，如神经感受性、肌肉收缩、生长繁殖、免疫反应等都以蛋白质为物质基础，氨基酸则是组成蛋白质的基本物质；核酸在体内起指导各种特异蛋白质合成的作用，与生长、发育、繁殖、遗传、变异都有着极为密切的关系；酶是生物体内的催化剂，参与一切代谢过程；激素是体内各种化学反应的速率、方向以及相互关系的“自控调节器”。所谓疾病，主要是机体因内外环境改变时无法适应，而发生代谢失常，使起控制、调节作用的酶、激素、核酸以及蛋白质等生物活性物质自身或环境发生故障，如酶作用的失控，会使产物过多积累而造成中毒或底物大量消耗而得不到补偿，或激素分泌紊乱或免疫功能下降或基因表达调控失灵等。如果把上述生物体内的各种基本物质用来补充、调整、增强、抑制、替换或纠正人体代谢的失调，则对疾病的治疗就比较合理了。现在，这些具有生物活性的生化基本物质和某些已知的化学结构，经过人工改造或合成而获得的一些比较理想的新药，已经成了临床治疗上不可缺少的药物。

根据以上情况，概括地说，具体运用生物化学研究方法，将生物体中起重要生理生化作用的各种基本物质，经过提取、分离、纯化等手段制造出的药物，或者将上述这些已知药物加以结构改造或人工合成创造出的自然界没有的新药物，通称为生化药物（biochemical drugs）。

1993年8月1日我国公布施行的《生物制品管理规定》指出：生物制品是药品的一大类别。生物制品是指以微生物、寄生虫、动物毒素、生物组织作为起始原料，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性制剂。它包括疫（菌）苗、毒素、类毒素、免疫血清、血液制品、免疫球蛋白、抗原、变态反应原、细胞因子、激素、酶及辅酶、发酵产品、单克隆抗体、DNA重组产品、体外免疫试剂等。

《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)2005年版分三部,其中二部收载化学药品、抗生素、生化药品、放射性药品以及药用辅料等;增加三部,收载生物制品,首次将《中国生物制品规程》并入药典。《中国药典》2005年版对生物制品(biological products)的解释,是以微生物、细胞、动物或人源组织和体液等为原料,应用传统技术或现代生物技术制造,用于人类疾病的预防、治疗和诊断。人用生物制品包括:细菌类疫苗(含类毒素)、病毒类疫苗、抗毒素及抗血清、血液制品、细胞因子、生长因子、酶、体内及体外诊断制品以及其他生物活性制剂,如毒素、抗原、变态反应原、单克隆抗体、抗原抗体复合物、免疫调节剂及微生态制剂等。这样看来,有的药物是属于生化药物还是属于生物制品,不易截然分开,人们可根据已掌握的科学知识理解其中的差异和内涵。

从实际情况和资料上看,生化药物不包括用细菌疫苗制成的,供预防、治疗和诊断特定传染病或其他有关疾病的生物制品;不包括抗生素,因为它早已自成体系;也不包括植物药中提取的生物碱等。

生化药物的品种不断增加,世界范围内上市的生化药物20世纪60年代有100余种,80年代有350多种,90年代则增加到500多种,临床生化诊断试剂有100多种。《中国药典》1995年版收载的生化药物有31种、59种规格;《中国药典》2000年版收载的生化药物品种增加了47种;《中国药典》2005年版二部收载的生化药品加上三部收载的生物制品,其原料药、制剂品种均有较大的增加。近年国内批准的新生化药物有降纤酶、玻璃酸钠、蚓激酶、胶原酶、肝细胞生长因子等,还有十几种基因工程药物。已发现的神经肽达50种,成为神经生物学最活跃的研究领域。从天然产物中寻找具有特殊活性的微量多肽蛋白作为发现新药的先导化合物方兴未艾,如水蛭素、蜂毒多肽、蟾抗凝肽和犬钩虫抗凝肽A-CAP等均成为新型溶栓药物的研究热点。已发现的细胞因子达100多种,EPO、TPO、G-CSF、M-CSF、GM-CSF、EGF、NGF、IL-2、IFN、TNF、DDGF等均已临床应用。

二、生化制药包含的技术内容

生化制药的目的产物是从动物、植物、微生物中获得的、具有高疗效的生物活性物质(bioactive products),它包含着复杂的制备技术和工艺过程。随着现代生物化学、分子生物学、细胞生物学、微生物学及临床医学等的进步与发展,特别是现代生物技术、分子修饰和化学工程等先进技术的引进与应用,打破了从天然生物材料提取生化药物的局限,开辟了人工合成、结构改造、天然生物活性物质等富有生命力的新领域,推动了生化制药技术的不断进步与发展、更新与提高。

在生化制药技术的历史发展过程中,最初主要凭实践经验,通过粉碎、干燥、提取、纯化等手段,利用动物脏器进行直接或简易加工,因此生化药物曾有过脏器药品化学或脏器制剂之称。近代由于对基础科学理论和高新技术的引进、消化、吸收与利用,逐步明确了许多天然活性物质的自然存在、化学结构、理化性质、药理作用、代谢过程等,生化制药技术被提高到有科学理论依据、有多学科先进技术和工艺方法的新阶段,成为医药工业不可缺少的重要组成部分。

生化药物制备技术包含以下几种。

1. 生物材料中天然有效成分的制备技术

以动植物及微生物为原料,经提取、分离、纯化等工艺过程,制备原已存在于生物体内的各种活性物质以及用于防治和诊断各种疾病的生化药物。

2. 微生物发酵技术

利用微生物发酵培养菌体（包括变异菌株）的代谢机制（包括前体法）及物质转化的动力，获得菌体或初级及次级代谢产物（目的产物）的制备技术。发酵的目的产物不同则有不同的发酵类型，有微生物菌体发酵、酶发酵、代谢产物发酵、利用微生物酶修饰作用的微生物转化发酵等。近代发酵技术已突破天然微生物的传统发酵，生产天然菌体不能产生或产量很少的特殊产物。目前采用发酵工业生产的生化药物，规模大、产量高的有氨基酸、酶、核酸及其衍生物类。

3. 细胞培养技术

早期以组织切片进行培养又称组织培养技术。后来改进用单细胞培养生产疫苗。20 世纪 70 年代建立了用动植物细胞培养大量制备有用细胞成分的细胞培养技术和设施。用转基因动物细胞生产上市的产品有人生长素、人胰岛素、干扰素、EPO、tPA 等。转基因猴肾细胞以 1×10^7 个细胞计，每日最高可获得近 1mg 的生长素。目的产物的氨基酸排列顺序、立体结构与天然物相一致。细胞培养技术比发酵培养技术复杂，难度也大。

4. 化学工程技术

以化学合成方法制备氨基酸、活性多肽、核酸及其衍生物等工艺过程。

5. 现代医药生物技术

利用基因工程技术、酶工程技术、细胞工程技术、发酵工程技术、蛋白质工程技术、糖基化工程技术，不仅能制备新型的生化药物，而且能变革传统的制药工业技术和生产方式，同时带来极大的社会效益与经济效益，已成为生化制药的一个发展方向。目前用于临床的基因工程药物（genetic engineering drugs）已使全球上亿人受益。

从以上 5 个方面的内容可以看出，利用生化制药技术不仅可制造自然界已存在的生化基本物质，而且还可制造许多自然界尚不存在的新化合物，同时还可以完全脱离生物体而在实验室或工厂反应器中制造。这不仅是一种分离、纯化的物理性工序，也是一种复杂的制造过程，包含着许多生物化学和合成化学反应工序，运用了许多高新技术。

第二节 生化药物的分类

在生化制药的发展过程中，最初是应用动物的各种脏器经加工制成一些治疗药物。因此这些脏器或组织便成为分类的依据，分脑、肝、肾、脾、胰等脏器制剂。随着近代科学技术的发展和各个领域的相互渗透、运用，已经通过微生物发酵、酶工程、基因工程、有机化学合成等制备了许多生化药物，原始的动物脏器分类已过时不用。目前生化药物分类还没有一个统一的分类标准，多按化学本质及结构或药理作用及临床用途进行分类。

一、按生物化学系统分类

生化药物是以生物化学为理论基础的，按生化药物的化学本质及化学结构划分为以下几类。

1. 氨基酸类药物

包括天然氨基酸及其衍生物。在生化药物中，这是一类结构简单、相对分子质量小、易制备的药物，约有 60 多种。

2. 多肽类药物

包括多肽类激素，目前还陆续有新的发现，人们正以较快的速度阐明其化学组成和结构，应用于临床。人工合成的活性多肽也在不断地增加，约有 50 多种。

3. 蛋白质类药物

包括蛋白质激素，如胰岛素、生长素、催乳素等。天然蛋白质有白蛋白、干扰素等；蛋白质类制品有吸收性明胶海绵、鞣酸蛋白等；结合蛋白质类有糖蛋白激素，如促甲状腺素、绒毛膜促性腺激素、垂体促性激素、血清促性素、唾液腺素（parotin）等；黏性糖蛋白类有尿抑胃素、胃膜素、硫酸糖肽、内因素等；血浆糖蛋白及其他糖蛋白类有纤维蛋白原、丙种球蛋白等；还有从植物来源的凝集素等，约有 50 余种。

4. 酶类药物

酶类药物在生化药物中占有重要地位，包括治疗酶，如消化酶、抗炎酶、循环酶、抗癌酶等，多数属于水解酶，约 50 多种。近年来酶诊断试剂的应用与生产已引起人们的重视并得到迅速的发展。

5. 核酸类药物

包括核酸碱基及其衍生物、腺苷及其衍生物、核苷酸及其衍生物和多核苷酸等，约有 60 多种。

6. 糖类药物

包括单糖、聚糖和糖的衍生物。在聚糖中黏多糖占有重要的地位，日益显示出较强的生化作用和较好的疗效。

7. 脂类药物

包括不饱和脂肪酸、磷脂、前列腺素以及胆酸类等。

8. 动物器官或组织制剂

这是一类对其化学结构、有效成分不完全清楚，但在临床上确有一定疗效的药物，俗称脏器制剂，近 40 种，如动脉浸液、脾水解物、骨宁、眼宁等。

9. 小动物制剂

小动物制剂有蜂王浆、蜂毒、地龙浸膏、水蛭素等。

10. 菌体制剂

包括活菌体、灭活菌体及其提取物制成的药物，如乳酶生、促菌生、酵母等。

另有一类生化药物——酶抑制剂，来源很广，可从动植物和微生物中获得，也可合成或半合成，如抑胃素、抑氨肽酶 B 素（bestatin）、低分子的亮氨酸蛋白酶抑制剂亮肽素（leupeptin）、HMG-CoA 还原酶抑制剂洛伐他汀（lovastatin）、睾酮 5 α -还原酶抑制剂（商品名 Proscar）、蛋白激酶 C 抑制剂（如 Staurosporin、K252a 等多种）、 α -糖苷酶抑制剂、磷酸化酶抑制剂（forphenicine）、萎蕤酸（fusaric acid）等，多种多样的酶抑制剂不断地被发现，结构比较新颖、药理活性不同、功效独特的先导化合物的陆续问世，已成为寻找与开发新药的一个有效途径和重要源泉。

二、按药理作用及临床用途分类

1. 用于心脑血管系统类药物

如肝素及低分子肝素、硫酸软骨素 A、血管舒缓素、辅酶 Q₁₀、调整血脂的弹性蛋白酶、多烯不饱和脂肪酸、卵磷脂等。

2. 用于血液系统类药物

促进凝血的药物,如凝血酶、纤维蛋白原;抗凝血类药物,如尿激酶、纤溶酶、降纤酶、蚓激酶等。

3. 用于消化系统类药物

消化酶类药物,如胃蛋白酶、胰酶等;胃肠道激素类药物,如胃泌素、胰泌素、胆囊收缩素等;胆制剂,如牛磺酸、鹅去氧胆酸、熊去氧胆酸、去氢胆酸以及人工牛黄等;还有氨基酸类及保护肝脏类药物,如谷氨酸、谷氨酰胺、精氨酸、 γ -氨酪酸、核糖核酸等。

4. 用于子宫的药物

用于子宫的药物有缩宫素、垂体后叶素、妇血宁等。

5. 用于组织代谢类药物

有影响糖代谢的胰岛素、胰高血糖素;有影响能量代谢的 ATP、GTP、CTP、胞二磷胆碱、细胞色素 C 等。

6. 激素类药物

脑垂体激素有生长激素、促性激素、ACTH 等;降钙素、甲状旁腺素、甲状腺素等。

7. 用于免疫系统类药物

增强免疫功能的免疫核糖核酸、胸腺素、转移因子、丙种球蛋白及干扰素等。

8. 用于抗炎及抗感染类药物

抗炎类酶制剂如胰蛋白酶、糜蛋白酶、胶原酶、SOD、透明质酸酶、溶菌酶等;人工合成的抗病毒类药物如阿糖胞苷、三氮唑核苷等。

9. 用于恶性肿瘤类药物

有血卟啉及其衍生物、天冬酰胺酶。

10. 用于营养及体液补充剂类药物

有水解蛋白、氨基酸输液、白蛋白、明胶代血浆、脑水解物等。

11. 用于临床诊断试剂

诊断试剂的特点是速度快、灵敏度高及特异性强,应用的有免疫诊断试剂、单克隆抗体诊断试剂、酶诊断试剂、基因诊断试剂等。多做成试剂盒应用,十分方便。

第三节 生化制药的生物资源

生化药物绝大多数是从生物材料中获得的,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。因此天然生物资源便成为制备生化药物最好的原料来源。据报道,国内植物药资源有 11146 种,动物药资源有 1581 种,还有微生物或待开发的生物资源等,范围很广,生物体内包含的生化基本物质也是丰富多彩的。但实际上取之作为生化制药的生物材料因受某些因素、条件的限制,种类不多,有待创造条件,科学合理地开发与利用。

一、植物来源

目前应用植物作原料制备的生化药物不多,如从菠萝中提取的菠萝蛋白酶,木瓜中提取的木瓜蛋白酶,瓜蒌中分离出的由 19 种氨基酸组成的引产药天花粉蛋白,从菜豆 (*Phaseolus vulgaris*) 等植物种子中提取的一种叫植物血球凝集素 (PHA) 的,能凝集红细胞、白

细胞的糖蛋白，以及从蓖麻子中提取的抗癌毒蛋白（ricin）等。我国中草药资源极为丰富，详细记载的有 5000 多种，加上民间应用的近万种，而且又有上千年的治疗疾病的历史。但是由于分离技术的限制，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，有相思豆蛋白、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、月橘多糖、人参多糖、刺五加多糖、黄芪多糖、天麻多糖、红花多糖、薜荔果多糖、茶叶多糖以及各种蛋白酶抑制剂。

二、动物来源

最初生化药物大多数都来自动物的脏器。由于制药学的发展，原料来源不断扩大，已经不仅仅限于动物脏器，但脏器来源的药仍占重要地位和相当的比例。从 20 世纪初开始研究脏器药物防治疾病的机制之后，更促进了脏器生化药物的发展。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，可以从以下脏器中获得各种生化药物。

1. 脑

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

2. 心

可获得细胞色素 C、心脏激素（cardionon）、辅酶 Q₁₀、辅酶 A、辅酶 I、心脏制剂（herzlon）、冠心舒、心血通注射液等。

3. 肺

可获得抑肽酶、纤溶酶原激活剂、肝素、肺表面活性剂、核苷酸、去纤苷酸等。

4. 肝

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

5. 脾

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、内在因子、血型特异物 A 与 E、自溶蛋白酶、凝乳酶、肝素、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。已确定了相对分子质量并在进行合成和临床试验的有促胃酸激素（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，有希望成为治疗消化性溃疡的新生化药物。此外还有促胰酶素、抑胃多肽、肠类高血糖素、胃动素、生长抑制素、P 物质、糜蛋白酶素、促十二指肠素、球抑胃素、冠心舒、羊肠线等。

7. 脑下垂体

脑下垂体常叫“脑仁”，分前叶、中叶和后叶，长在丘脑的下边，含有并分泌多种激素，是生化制药的极好原料。可提取促皮质素（ACTH）、催乳素、促甲状腺素、生长激素、促性激素、中叶素、神经垂体素、缩宫素、加压素、下丘脑激素等。

8. 胰

胰俗称“胰子”，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、胰降压物质（depropanex）、胰激素（pancran）、类肝素、核脉通、胰抗脂肝素（lipocaic）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）、原卟啉、血卟啉、创伤激素（woundhomones）、胸腺因子、牛血清提取物（solcoseryl）、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。

其他还有如肾、胸腺、肾上腺、松果体、扁桃体、甲状腺、睾丸、胎盘、羊精囊、骨及气管软骨、眼球、毛及羽毛、牛羊角、蹄壳、鸡冠、蛋壳等均是生化制药的原料。

人血、人尿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。

11. 其他方面

随着动物养殖业的兴旺和迅速发展，对鹿、兔、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）、蝎毒、蜘蛛毒等也同样是生化制药的良好原料。

三、微生物来源

微生物的种类繁多，包括细菌、放线菌、真菌等。它们的生理结构和功能较简单，可变异，易控制和掌握，生长期短，能够实现工业化生产，是生化制药非常有发展前途的资源。同时对抗生素的菌体和发酵废液可以进行综合利用，如从红霉素发酵废液中提取核糖核酸酶（RNase）。现已知微生物的代谢产物已超过 1000 多种，微生物酶也近 1300 种，开发的潜力十分大。遗传工程的引进，使微生物制药锦上添花。

1. 细菌

利用微生物酶转化对应的 α -酮酸或羧基酸作用生产亮氨酸、异亮氨酸、色氨酸、缬氨酸、苯丙氨酸、苏氨酸等；假单胞菌属可转化油酸为 10-羟基十八酸、转化 D-木糖为 α -D-木质酸、转化山梨醇为 α -酮-L-古龙酮酸、转化萘为水杨酸和龙胆酸；利用黏质赛氏杆菌可制造 α -酮二酸；利用霉菌、产氨短杆菌、黄色短杆菌可制造 L-苹果酸；利用短杆菌、棒状杆菌可制造乳酸。此外，还可获得下列物质。

① 葡聚糖、聚果糖、聚甘露糖、脂多糖、葡萄糖、果糖、阿拉伯糖、核糖、海藻糖、麦芽三糖等。

② 5'-核苷酸、核苷和磷酸核糖等。

③ 维生素 B₁、维生素 B₂、维生素 B₆、烟酸、生物素、维生素 C 等。

④ α -淀粉酶、蛋白酶、凝乳酶、脂肪酶、角蛋白酶、弹性蛋白酶、几丁质酶、昆布糖酶、L-天冬酰胺酶等。

2. 放线菌

在 1000 多种抗生素产生菌中，2/3 是产自放线菌，其代谢产物是生化制药的重要原料。

从中可获得下列物质。

- ① 丙氨酸、甲硫氨酸、赖氨酸、鸟氨酸、色氨酸、苏氨酸等多种氨基酸。
- ② DNA、5-脱氧肌苷酸、5-氟尿苷酸、6-巯基嘌呤核苷、呋喃腺嘌呤。
- ③ 维生素 B₁₂、胡萝卜素、番茄素等。
- ④ 高温蛋白酶、中性和碱性蛋白酶、纤维素酶、淀粉酶、脂肪酶、卵磷脂酶、磷酸二酯酶、尿酸酶、葡萄糖异构酶、半乳糖糖苷酶、玻璃酸酶、海藻糖酶、甲硫氨酸脱氢酶等。

3. 真菌

利用真菌可获得下列物质。

- ① 淀粉酶、蛋白酶、脂肪酶、果胶酶、葡萄糖氧化酶、纤维素酶、凝乳酶、凝血致活酶、5'-磷酸二酯酶、腺苷酸脱氢酶等。
 - ② 枸橼酸、葡萄糖酸、丁烯二酸、顺乌头酸、苹果酸、曲酸、五倍子酸等；丙氨酸、谷氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸和精氨酸等。
 - ③ 5'-核苷酸、3'-核苷酸、5'-脱氧核苷酸、5'-肌苷酸等。
 - ④ 葡聚糖、半乳聚糖、甘露聚糖、银耳多糖等。
- 其他，工业上用真菌生产维生素 B₂ 和 β -胡萝卜素等。

4. 酵母菌

酵母菌是核酸工业的重要原料，含较高的 RNA、DNA，可制造核酸铜、核酸铁、核酸锰、腺苷、鸟苷、次黄嘌呤核苷、胞苷酸、腺苷酸、尿苷核糖等。

其他有枸橼酸、苹果酸、油脂、辅酶、凝血质等。

四、海洋生物来源

地球表面 3/4 是海洋，有 20 多万种生物生存在海洋里，统称其为海洋生物。从海洋生物中制取的药物称为海洋药物。

我国是世界上最早开发利用海洋和研究海洋药物的国家之一，具有悠久的历史。远在公元前 3 世纪《黄帝内经》中就有乌鱼骨作药丸，饮以鲍鱼汁治疗血枯的记载。列入中药的有昆布、海藻、海马、玳瑁等多种。近代研究海洋生物的有效成分是从海生毒素开始的，经过艰苦的努力，发现了许多具有抗炎、抗感染、抗肿瘤等作用的生物活性物质，已引起世界各国的重视。同时为人类致力于生化药物的研究提供了一个广阔可靠的原料基地。

1. 海藻类

海藻类已知有 1 万多种。从藻类植物中发现和提取了一些抗肿瘤、防止心血管疾病、治疗慢性气管炎、驱虫及抗放射性物质、血浆代用品等生物活性物质，如烟酸甘露醇酯、六硝基甘露醇、褐藻酸钠、海人草酸、 β -二甲基丙基噻宁。从海洋巨藻中提取的物质可用于多种制剂中。

2. 腔肠动物类

腔肠动物类已知有 9000 多种。用作生化制药原料的不多。从柳珊瑚中提取前列腺素 A₂ 和前列腺素异构物 (15-epi-PGA₂) 以及萜类抗菌物质。海葵中分离的 polytoxin (相对分子质量为 3300) 具有抗癌作用。僧帽水母中分离的活性多肽和毒素。

3. 节肢动物类

某些甲壳动物可供药用。已知甲壳动物有 25000 多种。可以虾壳、蟹壳为原料制备甲壳素。红点黎明蟹的活性物质有抗癌作用，龙虾肌碱有抑制心功能的作用，美洲螯龙虾毒素有神经阻断作用。