

生物工程专业综合素质培养型系列教材

生物工程制药学

Pharmaceutics of Bioengineering

吕正兵 主编



科学出版社

生物工程专业综合素质培养型系列教材

生物工程制药学

Pharmaceutics of Bioengineering

吕正兵 主编

科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书根据目前一般高等本科院校专业发展的需要以及生物工程制药的新成果进行编写。全书共有十三章,可概括为三部分:第一章是绪论篇,介绍国内外生物工程制药发展的历史和现状;第二章到第七章是原理和工艺篇,具体介绍生物工程制药的主要原理、基本概念及工艺基础;第八章到第十三章为药物篇,具体介绍疫苗、抗体药物、海洋药物、核酸药物、糖类药物和脂类药物。本教材既关注生物分离的主要技术和相关原理,又重点阐述了生物工程制药技术的基础理论、基本知识和基本技能,强调抗体药物、核酸药物以及备受关注的海洋药物,使学生对现代生物制药有较为全面的认识,能够较好地了解本学科的进展以及我国医药现代化趋势,为学生今后从事生物制药研究、开发和生产打下必备的理论基础,获得必要的实践能力。

本教材可作为生物技术、生物制药和海洋药物学等专业重要的专业课程教材,又可作为医学相关专业及制药工程专业的参考书。

图书在版编目(CIP)数据

生物工程制药学/吕正兵主编. —北京:科学出版社,2012
ISBN 978-7-03-034777-0

I. ①生… II. ①吕… III. ①生物制品-药物-高等学校-教材
IV. ①TQ464

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 123409 号

责任编辑:单冉东 刘 晶 / 责任校对:张怡君
责任印制:阎 磊 / 封面设计:科地亚盟图文设计

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

化学工业出版社印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2012 年 6 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2012 年 6 月第一次印刷 印张:16 1/2

字数:364 000

定价:39.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

编委名单

主 编 吕正兵

副主编 余 蓉

编 委 (按姓名汉语拼音排序)

陈向东 中国药科大学

贾晓渊 浙江理工大学

李 谦 中国药科大学

吕正兵 浙江理工大学

欧 瑜 中国药科大学

钱 坤 湖州师范学院

舒建洪 浙江理工大学

余 蓉 四川大学

章 良 苏州大学

邹克琴 中国计量学院

前 言

《生物工程制药学》是根据目前一般高等本科院校专业发展的需要以及生物工程制药的新成果进行编写的。全书共有 13 章，可概括为三部分：第一章是绪论篇，介绍国内外生物工程制药发展的历史和现状；第二章至第七章是原理和工艺篇，具体介绍生物工程制药的主要原理、基本概念及工艺基础；第八章至第十三章为药物篇，具体介绍疫苗、抗体药物、海洋药物、核酸药物、糖类药物和脂类药物。本书既关注生物分离的主要技术和相关原理，又重点阐述了生物工程制药技术的基础理论、基本知识和基本技能，强调抗体药物、核酸药物以及备受关注的海洋药物，使学生对现代生物制药有较为全面的认识，能够较好地了解本学科的进展以及我国医药现代化趋势，为学生今后从事生物制药研究、开发和生产打下必备的理论基础，获得必要的实践能力。

《生物工程制药学》为生物技术、生物制药和海洋药物学等专业重要的专业课程之一，集理论与实践为一体，课程所涉及的知识面广，本书既可作为专业教材，又可作为医学相关专业及制药工程专业的参考书。

感谢吴梧桐先生、吴文俊先生、王友同先生和张玉彬教授在本书编写过程中的指导和帮助，以及陈莹、严珍珍、刘云龙、张晓菲、张洁、王涛和郭庆拓等同学参与本书的校对工作。

由于编者水平有限，本书所存不足之处在所难免，衷心恳请所有读者批评指正。

编 者

2012 年 3 月

目 录

前言

第一章 绪论	1
第一节 生物工程制药概述	1
一、生物制药定义	1
二、生物制药发展简史	1
三、生物工程制药的性质与任务	3
第二节 生物药物的来源、特点与分类	4
一、生物药物的来源	4
二、生物药物的特点	4
三、生物药物的分类	5
第三节 生物药物的研究现状与发展前景	6
一、生物药物的研究现状	6
二、生物药物的发展前景	6
三、我国生物制药发展战略及对策	7
参考文献	7
第二章 基因工程制药	9
第一节 概述	9
一、基因工程制药概念	9
二、基因工程药物的特点	10
第二节 大肠杆菌表达体系	10
一、大肠杆菌表达载体主要类型	10
二、外源基因在大肠杆菌中高效表达的条件	12
三、外源基因在大肠杆菌中的胞内、周质及胞外表达	13
第三节 酵母表达体系	16
一、酵母表达型载体骨架的构建	17
二、甲醇酵母表达体系	18
三、用甲醇酵母表达外源蛋白的一般步骤	20
四、酵母系统实现高表达需考虑的几个有关问题	22
第四节 哺乳动物细胞表达体系	22
一、适用于哺乳动物细胞的载体	22
二、常用的宿主细胞	25
三、哺乳动物细胞表达体系的特点	25
四、获得转基因哺乳动物细胞的方法	25

第五节 昆虫细胞表达体系	27
一、杆状病毒生物学	27
二、Bac-to-Bac 杆状病毒表达系统	28
三、影响外源基因在昆虫细胞或幼虫中表达的因素	30
参考文献	31
第三章 细胞工程制药	32
第一节 植物细胞工程制药	32
一、植物细胞工程简史	32
二、植物细胞的形态及生理	34
三、植物细胞的培养特性与营养	34
四、植物细胞培养的类型	37
五、植物细胞的大规模培养实例	37
六、影响植物次生代谢产物积累的因素	39
第二节 动物细胞工程制药	41
一、动物细胞工程简史	41
二、动物细胞的形态及生理	41
三、动物细胞培养的基本方法和方式	42
四、动物细胞培养过程的细胞凋亡	44
五、动物细胞培养的生物反应器	45
第三节 转基因动物制药与转基因植物制药	48
一、转基因动物制药	48
二、转基因植物制药	50
参考文献	52
第四章 酶工程制药	53
第一节 药用酶	53
一、概念	53
二、药用酶的分类	53
三、治疗酶的来源	54
四、药用酶的特点	55
五、药用酶的生产方法	55
六、酶在医药领域的应用	57
七、临床常用药用酶简介	57
第二节 酶工程概述	59
第三节 药物的酶法生产	60
一、固定化细胞技术	60
二、固定化酶技术	61
三、酶的非水相催化技术	62
四、酶的人工模拟	62

五、酶的分子修饰	63
第四节 手性药物的酶法合成	64
一、手性药物的获得方法	65
二、手性药物的酶法合成	66
参考文献	67
第五章 发酵工程制药	68
第一节 概述	68
一、概念	68
二、发酵工程制药概述	68
第二节 发酵工程制药菌种的选育与保藏	69
一、发酵工程制药生产菌的分离与筛选	69
二、发酵工程制药生产菌的选育	70
三、菌种保藏	72
第三节 发酵工程制药过程	74
一、发酵培养基的制备	74
二、灭菌	75
三、种子培养	76
四、发酵过程与控制	78
五、发酵终点的控制	80
六、青霉素的发酵工艺过程实例	81
参考文献	83
第六章 药物基因组学与药物蛋白质组学	84
第一节 药物基因组学	84
一、概述	84
二、药物基因组学的主要研究内容	84
三、研究和发现药物效应基因的方法	89
四、发展前景	91
第二节 药物蛋白质组学	92
一、概述	92
二、药物蛋白质组学主要研究内容	93
三、药物蛋白质组学的主要研究方法	94
四、发展前景	95
参考文献	95
第七章 生物药物的研究模式	97
第一节 新药研发的主要模式	97
一、新型分子结构类型和全新作用机制的药物	97
二、药物研发中的 Me Too, Me Better 和 Me New	98
三、生物药物制剂新品种	99

四、应用生物技术改造传统制药工业	99
第二节 药物研发的核心技术	99
一、由基因到药物	99
二、药物作用靶点的发现	100
三、组合库的设计与应用	101
四、高通量筛选	101
第三节 药物研发的早期评价	102
一、理化因子性质的早期评价	102
二、药代动力学性质的早期评价	102
三、早期安全性评价	103
参考文献	103
第八章 疫苗	104
第一节 概述	104
一、疫苗的概念与分类	104
二、疫苗的发展简史	105
三、我国疫苗的发展趋势	105
第二节 疫苗的基本成分	107
一、抗原	107
二、佐剂	107
三、防腐剂	108
第三节 灭活疫苗	109
一、灭活疫苗的设计	109
二、灭活方法及其对机体免疫的影响	110
三、灭活疫苗的制备	110
第四节 减毒活疫苗	111
一、减毒活疫苗的设计	111
二、减毒活疫苗的免疫学	112
三、减毒活疫苗的制备	112
第五节 新型疫苗	112
一、重组疫苗	112
二、多肽疫苗	113
三、核酸疫苗	113
四、治疗性疫苗	114
五、联合疫苗与多价疫苗	114
第六节 临床常用疫苗简介	115
一、基因重组乙肝疫苗	115
二、甲肝疫苗	116
三、精制百白破三联疫苗	116

四、乙脑疫苗	116
五、腮腺炎疫苗	117
六、风疹疫苗	117
参考文献	117
第九章 抗体药物	118
第一节 概述	118
一、抗体药物的概念	119
二、抗体药物的特点	120
三、抗体药物发展的主要趋势	120
第二节 杂交瘤技术	123
一、抗体的种类	123
二、细胞融合与杂交瘤技术	126
第三节 单克隆抗体	127
一、抗原	128
二、动物免疫	128
三、细胞融合与杂交瘤细胞的筛选	130
四、单克隆抗体的制备	135
五、单克隆抗体的鉴定和检测	136
第四节 基因工程抗体	137
一、嵌合抗体	138
二、鼠单抗可变区人源化抗体	138
三、小分子抗体	140
四、双特异性抗体与多特异性抗体	142
第五节 抗体工程技术进展	146
一、抗体库技术	146
二、转基因抗体技术	148
三、人-人杂交瘤抗体技术	150
四、抗体组学与抗体制药	150
第六节 临床常用抗体药物简介	151
一、治疗肿瘤的单抗药物	152
二、抗肿瘤单抗偶联物或称免疫偶联物	153
三、在免疫系统相关疾病中的应用	154
四、在其他疾病中的应用	155
参考文献	156
第十章 海洋生物制药	157
第一节 概述	157
一、概念	157
二、海洋生物制药发展简史	157

三、国内外海洋生物制药研究现状与发展趋势	159
第二节 海洋生物活性物质	160
一、海洋生物简介	160
二、海洋生物活性物质及应用	162
参考文献	187
第十一章 核酸药物	189
第一节 概述	189
一、核酸药物的概念	189
二、核酸药物的发展前景	189
第二节 核酸疫苗	191
一、DNA 疫苗简介	191
二、DNA 疫苗作用机制	192
三、影响 DNA 疫苗免疫效果的因素	193
四、DNA 疫苗的临床应用和前景	195
五、其他重组 DNA 类的核酸药物	196
第三节 核酸适配体	197
一、什么是适配体	197
二、适配体的发现	197
三、适配体药物的前景与展望	199
第四节 反义核酸药物	200
一、反义脱氧寡核苷酸的作用机制	201
二、反义寡核苷酸的设计、合成和制备	203
三、反义寡核苷酸给药方式	205
四、反义核酸的前景与展望	206
第五节 核酶	208
第六节 肽核酸	210
一、肽核酸的结构和性质	210
二、PNA 的作用机制	212
三、肽核酸的合成	213
四、PNA 的细胞传递	213
五、PNA 的应用前景	214
六、展望	217
第七节 小干扰 RNA (siRNA)	217
一、siRNA 的发现	218
二、siRNA 类药物作用机制	218
三、siRNA 类药物的应用	219
四、RNA 干扰类药物的研究现状和未来	221
参考文献	222

第十二章 糖类药物	224
第一节 糖类药物的类型及生物活性简介	224
一、糖的生物学意义和糖类药物的概念	224
二、糖类药物的分类和性质	225
三、糖类药物的药理作用	229
四、糖类药物的发展趋势	232
第二节 糖类药物原料与制备方法	234
一、动植物来源的糖类药物的生产	234
二、微生物来源的多糖类药物的生产	236
参考文献	236
第十三章 脂类药物	238
第一节 脂类药物概述	238
一、脂类药物的概念与分类	238
二、脂类药物的临床应用	239
第二节 脂类药物生产方法	241
一、脂类药物制备	241
二、脂类药物的分离	243
三、脂类药物的精制	243
第三节 重要脂类药物的制备	244
一、前列腺素 E_2	244
二、卵磷脂	246
三、猪去氧胆酸	247
四、胆固醇	248
参考文献	249

第一章 绪 论

第一节 生物工程制药概述

一、生物制药定义

生物制药是指利用生物体、生物组织或其成分,综合应用生物化学、微生物学、免疫学、物理化学和药学的原理、方法与技术进行加工、制造,用于疾病预防、诊断、治疗和康复保健制品的过程。随着生物技术的发展,有目的、人工制得生物原料已成为当前生物制药原料的主要来源。目前生物制药已成为医药产业发展的主要方向,符合发展低碳经济及产业结构调整的社会需要。

二、生物制药发展简史

1. 世界生物制药工业发展简史

1975年,Köhler和Milstein将小鼠骨髓瘤细胞和绵羊红细胞免疫的小鼠脾B淋巴细胞进行融合,形成的杂交细胞既可产生抗体,又可无限增殖,从而创立了单克隆抗体杂交瘤技术。这一技术上的突破不仅为医学与生物学基础研究开创了新纪元,也为临床疾病的诊、防、治提供了新的工具,揭开了抗体工程的序幕。

1977年,Hirose和Itakura等在*Science*杂志上发表他们对哺乳动物生长抑素(somatostatin,含14个氨基酸残基的多肽)的研究结果。他们用化学方法合成哺乳动物生长抑素基因,利用基因工程方法与 β -半乳糖苷酶基因融合,并重组到pBR322上,在大肠杆菌中表达成功。这也是人类第一次用基因工程方法生产出有药用价值的产品,标志着基因工程药物开始走向实用阶段,揭开了生物工程制药的新篇章。

1978年重组人胰岛素在美国研究成功,1982年美国 and 英国批准使用DNA重组人胰岛素,美国Elililly公司取得生产基因工程胰岛素的证书(商品名为Humulin);1979年又宣告人生长激素用基因工程法研制成功。1980年初人干扰素基因也在大肠杆菌中表达成功;1982年欧洲首次批准应用抗球虫病的DNA重组动物疫苗;1986年人 α -干扰素在美国投入市场,其后重组 γ -干扰素也在欧洲获准上市;1987年,乙肝疫苗和组织纤溶酶原激活剂(tPA)在美国上市;1989年, β -干扰素在日本投放市场,随后,在美国、日本和欧洲各国各种基因工程药物被广泛研究,特别是人生长激素、EPO、 α -干扰素、IL2、M-CSF、G-CSF、GM-CSF等。从1995~1999年,美国食品与药品安全管理局(简称FDA)已批准了近30种生物技术药物。这些药物广泛应用于临床,使众多患者受益。2003~2008年全球上市新活性物质和新化学实体为174个,平均每年29个,其中属于生物制药领域的新药有34个,主要为疫苗、抗肿瘤药物、抗体药物等。

目前,世界上已有生物技术制药公司 2000 多家,多数诞生于美国,其余在欧洲、日本,还有少数分布在其他国家。我国从事生物技术的公司大约有 200 多家,基因工程药物和疫苗销售额 1996 年为 2.2 亿元,1998 年增至 7.2 亿元,2000 年达到 22.8 亿元,其中干扰素所占比例最高,其次为乙肝疫苗、白细胞介素-2。生物工程制药史上主要大事记如下。

1977 年第一次在细菌中表达人类基因,并于次年在大肠杆菌中成功表达基因重组人胰岛素。

1982 年美国 FDA 批准了第一个基因重组生物制品——胰岛素 (Humulin) 上市,揭开了生物制药的序幕。

1984 年嵌合抗体技术创立。

1986 年人源化抗体技术创立;第一个治疗性单克隆抗体药物 (Orthoclone OKT3) 由美国 FDA 批准上市,用于防止肾移植排斥;第一个基因重组疫苗 (乙肝疫苗, Recombivax2HB) 在美国上市;第一个抗肿瘤生物技术药物 $\alpha 2A$ 干扰素 (IntronA) 在美国上市。

1987 年第一个用动物细胞 (CHO) 表达的基因工程产品重组 tPA 经美国 FDA 批准上市,主要用于治疗血栓性疾病。

1989 年美国 FDA 批准重组人红细胞生成素 (rhEPO) 上市,1991 年其成为临床上治疗慢性肾功能衰竭引起的贫血和治疗肿瘤化疗后贫血最畅销的新药。

1994 年第一个基因重组嵌合抗体 ReoPro 上市。

1997 年第一个肿瘤治疗的治疗性抗体 Rituxan 上市,第一个组织工程产品——组织工程软骨 Carticel 上市。

1998 年第一个 (也是目前唯一一个) 反义寡核苷酸药物 (Vitravene) 上市,用于 AIDS 患者由巨细胞病毒引起的视网膜炎的治疗; Neupogen 成为生物技术药物中的第一个重磅炸弹 (年销售额超过 10 亿美元); 首次分离培养了人胚胎干细胞。

2000 年人类基因组草图绘就。

2001 年靶向药物获准上市。

2004 年中国批准了第一个基因治疗药物——重组人 p53 腺病毒注射液。

2005 年,美国 FDA 药品安全部门正式成立。

2006 年首个非注射给药的胰岛素剂型胰岛素吸入剂 (Exubera) 获得 FDA 批准,同年中国 SFDA 批准肿瘤病毒基因药物重组人 5 型腺病毒注射液 (商品名为安柯维) 上市。

2007 年首个获得 FDA 批准的新的抗反转录药物是辉瑞公司的 CCR5 受体阻滞剂 (Selzentry)。

2009 年由中国北京科兴生物制品有限公司生产的甲型 H1N1 流感病毒裂解疫苗获批准投入使用,这是全球首个获得生产批号的甲型 H1N1 流感疫苗。

2010 年辉瑞公司推出肺炎球菌 13 价联合疫苗 (Prenar 13), 可预防 13 种婴幼儿肺炎链球菌疾病。

2. 我国生物制药发展史

我国的生物制药在新中国成立前基本处于萌芽状态,主要有上海的杨氏药厂和广州

的明兴药厂,产品主要有口服水解蛋白、维他赐保命(男用、女用)、肝注射液、狗肝注射液、垂体后叶注射液及胃蛋白酶制剂等,由于特殊历史原因,无法正常生产。杨氏药厂在1958年更名为上海生化制药厂,成为新中国第一家专业制药厂。到1988年我国生化药物的工业总产值达4.99亿元,约比1978年的1.22亿元翻了两番。20世纪90年代以后,生物技术药物的崛起、多种所有制生物制药企业兴起,标志着生物制药行业进入一个蓬勃发展的时代。

目前我国有生物制药企业300余家,涉及基因工程技术的不到100家,已取得生产基因工程药物试生产和正式生产文号的约50家。

据历史资料,1980年我国生化制药工业产值只占全国医药工业产值的2.3%,到2000年,增加到3.6%,发展速度似乎并不快,自2002年开始增速,平均年增速达到7.8%。

我国已批准上市的生物技术药物有IFN- α 1b、IFN- α 2a、IFN- α 2b、IFN- γ 、IL-2、IL-2-125Ser、G-CSF、GM-CSF、SK、EPO、EGF、EGF衍生物、b-EGF、胰岛素、GH、TPO、TNF衍生物、抗IL-8单抗乳膏剂、胸苷激酶基因工程细胞制剂、乙肝疫苗、痢疾疫苗等。其中,IFN- α 1b和痢疾疫苗是我国自行研制的品种,其余均为仿制品种。2010版《中华人民共和国药典》共收载与生化药直接有关的品种有76种(多肽、蛋白类14种,氨基酸及其衍生物29种,核苷酸及其衍生物11种,多糖类6种,脂类2种,酶及辅酶类14种),其中新增10种,标准有189个,其中新增31个;重组药物有33个标准收入2010版《中华人民共和国药典》,其中新增11个;重组人 α 2b-干扰素栓、重组人 α 2b-干扰素滴眼液、重组人 α 2b-干扰素凝胶、重组人 α 2b-干扰素软膏、重组人 α 2b-干扰素喷雾剂、重组人表皮生长因子凝胶、注射用重组人白细胞介素-2、注射用重组人 α 2b-干扰素、重组牛碱性成纤维细胞因子凝胶、重组人白细胞介素-2注射液和重组人 α 2b-干扰素乳膏。

生物医药产业是生物技术产业发展最快的领域;生物医药作为新兴产业已经在发达国家基本形成;跨国公司纷纷投资生物医药,随着生物技术药物在临床治疗上的重要地位和销售额高速增长,正在形成化学药、生物药、中药三足鼎立的格局。

三、生物工程制药的性质与任务

1. 性质

生物工程制药是指利用生物体、生物组织或其成分,综合应用生物化学、微生物学、免疫学、物理化学和药学等相关学科的原理、方法及技术进行加工、制造用于疾病预防、诊断、治疗和康复保健制品的一门学科。生物工程制药是药学及其相关专业的重要专业基础课程,同时又是一门理论性、实践性极强的学科,具有广泛应用,且发展迅速,是高等医药院校和生物类及其相关专业必开的一门重要基础课或专业基础课,是现代高新生物技术的理论与技术基础,也是生物制药工程研究的热点和重点,所以本书重点讲述生物工程制药在生物制药工程领域的应用和发展。

2. 任务

我国经济社会发展的需要,特别是国际金融危机、制药相关企业转型升级的需要、

满足战略性新兴产业发展对人才的需求,赋予了生物制药学新的任务:为培养具有一定人文社会科学和自然科学基本理论知识,必备的专业基础理论和实践能力,有较强的生物制药理论基础与实践技能,具有创新意识,能在生物医药、生物制品及相关领域从事生产、质控、研发工作,并具有一定营销、管理等知识的高级复合型专门人才,做出积极的贡献。

第二节 生物药物的来源、特点与分类

一、生物药物的来源

以天然的生物材料为主,包括人体、动物、植物、微生物等。随着生物技术的发展,有目的人工制得的生物原料为当前生物制药原料的重要来源,如用免疫法制得的动物原料、用基因工程技术制得的微生物或其他细胞原料等。

二、生物药物的特点

1. 生物药物的特点

(1) 药理学特点

生物药物往往是生物体体内原先就已经存在的生物活性物质,这些物质也是生命活动中重要的、不可缺少的物质,具有较高的药理活性;在临床使用时具有较强的针对性和特异性,治疗的生理、生化机制清晰合理,疗效可靠,因此副作用小,特别是有些物质直接或间接来源于人体,在使用中不易产生过敏性事件。

(2) 理化特点

由于生物药物来源的特殊性,它们在生物体内的天然含量往往较低,甚至极低,增加了制备工艺的复杂性;生物药物多为大分子药物,组成结构较复杂,稳定性较差,对环境的变化较敏感,易受影响,其生物学活性常常由于环境条件的变化而丧失,故其分离纯化需要在特定环境条件下进行,增加工艺成本;其存放条件和保质期也因其理化特点而受影响,由于生物药物的原料及产品常为高营养物质,易受微生物或相应生物酶的影响,使得生物药对原料的选择、存放、工艺过程、储存和运输以及使用等多个环节对低温和无菌操作有严格要求。为保证制品的质量,对制造管理必须有严格的管理要求,即优质的产品规范(good manufacturing practice),简称 GMP 质量管理要求。

2. 生物技术药物的特点

(1) 结构确证不完全

生物技术药物的活性不仅与其一级结构有关,更主要取决于其空间结构。但由于其一般分子质量较大,空间结构复杂,因此现有的分析方法和手段并不能完全确认其化学结构。

(2) 种属特异性

生物技术药物的作用靶点主要是受体或抗原表位。由于不同种属的动物的同类受体在结构或功能上可能存在差异,会导致生物技术药物可能在某种生物体内具有生物活

性,而在另一种生物体内没有活性。另外,不同种属的动物对同一生物技术药物也可能表现出不同的反应,甚至,同一药物对同一生物体不同生理状态也表现出不同的生物学活性。这些都是生物技术药物需要采用相关动物来进行安全性评价的主要原因。

(3) 多功能性

在同一生物体内,生物技术药物的受体可能广泛分布,从而产生广泛的药理活性和毒性作用,这也是生物技术药物临床前安全性评价关注的重点内容之一。

(4) 免疫原性

许多生物技术药物为异源大分子,对试验动物而言常常具有免疫原性,会使受试动物产生免疫反应。

三、生物药物的分类

生物药物通常根据其化学特性、来源和制造方法,以及生理功能和临床用途,三个方面综合考虑进行分类。现代的生物药物可分为以下4类。

1. 基因工程药物

应用基因工程和蛋白质工程技术制造的一类重组活性多肽、蛋白质及其修饰物,如重组 $\alpha 1b$ -干扰素、 $\alpha 2b$ -干扰素、重组肿瘤坏死因子、重组人粒细胞集落刺激因子、重组人胰岛素、重组乙肝表面抗原疫苗等。

2. 基因药物

以RNA或DNA及其衍生物作为治疗的物质基础,主要包括目的DNA片段、重组基因疫苗、反义药物以及核酶等。ISIS 2922是FDA批准的第一个反义药物,临床适应证为艾滋病患者的巨噬细胞病毒性视网膜炎。目前FDA批准进入临床试验的药物主要是针对肿瘤和艾滋病。

3. 天然生物药物

目前很多天然活性物质可以利用化学合成的方法制备,但仍有许多生物药从生物材料中提取,或是用生物转化的方法制备。我国具有丰富的中药材资源,特别是海洋资源优势,因此从生物体中发现、研究和生产药物仍是新药研发的一个重要途径,如通过微生物生产的抗生素类药物、天然生化药物以及近年来备受追捧的海洋药物。

4. 医学生物制品

医学生物制品可分为预防用制品、治疗用制品和诊断用制品,按其原料不同,预防用制品可分为菌苗(如卡介苗、鼠疫菌苗、百日咳菌苗等)、疫苗(如乙型脑膜炎疫苗、流感疫苗、乙肝疫苗、狂犬疫苗等)及类毒素(如破伤风类毒素和白喉类毒素等)。治疗用制品有特异性治疗用品(如狂犬病免疫球蛋白)和非特异性治疗用品(如白蛋白)。诊断用制品主要指临床检测所用的免疫诊断用品,如锡克试剂、结核菌素以及诊断用单克隆抗体等。