



成人高等教育药学专业教材

总主编 陈金宝 刘 强

生物技术制药

BIOTECHNOLOGICAL PHARMACEUTICS

主 编 房 月

副主编 杜 强 周立娜

免费获取
考前模拟试卷



实战操练
考试轻松过关

上海科学技术出版社



成 / 人 / 高 / 等 / 教 / 育 / 药 / 学 / 专 / 业 / 教 / 材

总主编 / 陈金宝 刘 强

生物技术制药

BIOTECHNOLOGICAL PHARMACEUTICS

—— 主 编 ——
房 月

—— 副主编 ——
杜 强 周立娜

上海科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

生物技术制药 / 陈金宝, 刘强总主编; 房月主编.
— 上海: 上海科学技术出版社, 2021.6
成人高等教育药学专业教材
ISBN 978-7-5478-4727-5

I. ①生… II. ①陈… ②刘… ③房… III. ①生物制
品—生产工艺—成人高等教育—教材 IV. ①TQ464

中国版本图书馆CIP数据核字(2021)第069414号

获取《成人高等教育医学专业教材·考前模拟试卷》指南

扫描封面二维码→点击第一条“考前模拟试卷使用指南”,了解使用方法→刮开封底涂层,获取购物码→点击第二条“考前模拟试卷”PDF文件,立即购买→选择“使用购物码支付”→输入购物码并使用→立即查看后成功获取。

生物技术制药

总主编 陈金宝 刘 强

主 编 房 月

上海世纪出版(集团)有限公司 出版、发行
上海科学技术出版社
(上海钦州南路71号 邮政编码200235 www.sstp.cn)

印刷

开本 787×1092 1/16 印张 16.75

字数: 450千字

2021年6月第1版 2021年6月第1次印刷

ISBN 978-7-5478-4727-5/R·1992

定价: 50.00元

本书如有缺页、错装或坏损等严重质量问题,
请向工厂联系调换



编 委 会

主 编

房 月

副主编

杜 强 周立娜

编 委 (以姓氏笔画为序)

王 慧 刘 涛 杜 强 肖庆桓

陈 思 周立娜 房 月



编写说明

生物技术制药课程是药学专业必修的专业课程,为适应生物技术药物发展的需要,本教材将“生物技术”与“药物”有机结合,并着重探讨现代生物技术在医药领域的科学发展前沿与实际应用。

本教材共分为 13 章,涵盖现代生物技术几大领域,如基因工程、细胞工程、酶工程、发酵工程及抗体工程中最主要的基本理论体系和技术方法,以及疫苗、基因治疗、多肽类药物、治疗性抗体药物等生物技术药物的分类、特点及应用。

针对成人高等教育药学专业的特点,本教材具有以下特色:①按“生物制药技术”和“生物技术药物”的顺序编排,便于全面了解生物技术制药的全貌与最新进展;②注重基础理论知识与相关实例的结合,培养学生理论联系实际的能力,加深学生对知识的理解;③每章均由导学、正文以及复习题组成,重点、难点明确,便于学生复习与自主学习;④加入图片、表格等对知识点进行拓展,使教材更生动。

本教材实行主编负责制,按照专业特点分工编写,书稿完成后由主编进行审定。第一章、第二章由房月编写,第三章、第四章由周立娜编写,第五章、第十四章由刘涛编写,第六章、第十章由杜强编写,第七章、第九章由王慧编写,第八章、第十一章由肖庆桓编写,第十二章、第十三章由陈思编写。

由于时间紧迫及编者水平有限,教材中可能存在不妥之处,恳请广大读者批评指正,以便及时修订完善。

《生物技术制药》编委会

2021 年 1 月



前 言

成人高等教育医学系列教材出版发行已经多年,该系列教材编排新颖,内容完备,版式紧凑,注重实践,深受学生和教师好评,在全国成人医学高等教育中发挥了巨大作用。为了适应发展需要,紧跟学科发展动向,提升教材质量水平,更好地把握 21 世纪成人高等教育医学内容和课程体系的改革方向,使本系列教材更夯实能力基础、激发创新思维、培养合格的医学应用型人才,故决定扩展部分品种。

本系列教材将继续明确坚持“系统全面、关注发展、科学合理、结合专业、注重实用、助教助学”的编写原则。每章仍由三大部分组成:第一部分是导学,告知学生本章需要掌握的内容和重点、难点,以方便教师教学和学生有目的地学习相关内容;第二部分是具体教学内容,力求体现科学性、适用性和易读性的特点;第三部分是复习题,便于学生课后复习,其中选择题和判断题的参考答案附于书后。

本系列教材分为成人高等教育基础医学教材和成人高等教育护理学专业教材、成人高等教育药学专业教材,使用对象主要为护理学专业及药学专业的高起本、高起专和专升本三个层次的学生。其中,对高起本和专升本层次的学习要求相同,对高起专层次的学习要求在每章导学部分予以说明。本套教材中的一些基础课程也适用于其他相关医学专业。

除了教材,我们还将通过中国医科大学网络教育平台(<http://des.cmu.edu.cn>)提供与教材配套的教学大纲、网络课件、电子教案、教学资源、网上练习、模拟测试等,为学生自主学习提供多种资源,建造一个立体化的学习环境。

为了方便学生复习迎考,本套教材的每门学科都免费赠送 5 套考前模拟试卷,并配有正确答案。学生只要用手机微信扫描封面的二维码,输入封底刮开涂层的购物码即可获得。学生可以做到随时随地练习,反复实战操练,掌握做题技巧及命题规律,轻松过关。

本系列教材扩展品种的编写得到了以中国医科大学为主,包括沈阳药科大学、天津中医药大学、辽宁中医药大学、辽宁省肿瘤医院等单位专家的鼎力支持与合作,对于他们为此编写工作做出的巨大贡献,谨致深切的谢意。

由于编写工作任务繁重、工程巨大,在教材中难免存在一些不足,恳请广大教师、学生惠予指正,使本套教材更臻完善,成为科学性更强、教学效果更好、更符合现代成人高等教育要求的精品教材。

陈金宝 刘 强

2021 年 1 月



目 录

第一章 绪论	1	方法	21
第一节 生物技术	1	四、重组基因导入宿主细胞后的 筛选方法	22
一、生物技术的概念和内容	1	五、基因工程菌(或细胞)的发酵 及稳定性	24
二、生物技术发展简史	2	第四节 表达产物的分离提纯	25
三、现代生物技术的应用	4	一、建立分离纯化工艺需了解的 各种因素	26
第二节 生物技术制药	4	二、分离纯化的基本过程	26
一、生物技术制药	4	三、常用的细胞破碎、产物分离及 纯化技术	26
二、生物技术制药的特点	5	四、非蛋白质类杂质的去除	27
三、生物技术制药发展简史及发展 趋势	6	第三章 动物细胞工程制药	29
第三节 生物技术药物	6	第一节 概述	29
一、生物技术药物分类	6	一、细胞的特点	29
二、生物技术药物的特性	8	二、细胞培养	30
三、生物技术药物的制备	9	三、细胞工程	30
四、生物技术药物的发展前景	10	四、细胞工程制药	30
第二章 基因工程制药	12	第二节 动物细胞	31
第一节 概述	12	一、动物细胞概述	31
一、基因工程制药的概念	13	二、生产用动物细胞	33
二、基因工程制药的基本原理	13	三、基因工程细胞系的构建	34
第二节 基因工程的常用工具	14	四、动物细胞库的建立	35
一、工具酶	14	第三节 动物细胞培养	36
二、载体	15	一、动物细胞培养的条件	36
三、宿主系统	16	二、动物细胞培养基	39
第三节 目的基因的表达克隆	17	三、动物细胞培养的方法	40
一、目的基因的获取	18	第四节 动物细胞的大规模培养技术	40
二、目的基因与载体重组	20		
三、重组基因导入宿主细胞的			

	一、大规模细胞培养方法	40		二、酶的化学修饰	62
	二、大规模细胞培养的操作方式	41		三、酶的定点突变	63
第五节	动物细胞生物反应器	42		四、酶的定向进化	64
	一、动物细胞生物反应器	43		五、非水介质中酶的催化反应	64
	二、细胞生物反应器的监测控制系统	44	第五章	发酵工程制药	67
第六节	动物细胞产物的分离纯化和质量控制	44	第一节	概述	67
	一、动物细胞工程产物的纯化	44		一、发酵工程及发展	67
	二、动物细胞工程产品的质量	44		二、发酵工程的研究内容	69
	控制	44	第二节	微生物制药发酵工艺	70
第七节	细胞工程制药的前景和存在问题	45		一、菌种	70
	一、采用高效的表达体系	45		二、种子的制备	74
	二、改进翻译后修饰	45		三、发酵过程	75
	三、改进培养工艺	46		四、产物提取	78
	四、优化发酵过程控制	46	第三节	发酵工艺过程的控制	78
	五、保证产品质量和安全性	46		一、影响发酵过程的因素	78
第四章	酶工程制药	49		二、营养条件的影响及其控制	80
				三、培养条件的影响及其控制	81
第一节	概述	49	第六章	抗体工程制药	86
	一、酶的发现	49	第一节	概述	86
	二、酶的分类与命名	50		一、抗体工程的发展过程	87
	三、酶的作用特点	50		二、抗体的结构	88
	四、酶活力测定的一般方法	50		三、抗体的功能	89
	五、酶工程研究的内容	51	第二节	单克隆抗体及其制备	90
	六、酶的来源	51		一、单克隆抗体技术的基本原理	90
	七、酶在医药领域的应用	51		二、单克隆抗体的制备过程	91
第二节	酶的分离和纯化	52	第三节	基因工程抗体及其制备	96
	一、粗酶液的制备	53		一、大分子抗体	96
	二、酶的初步分离——沉淀分离	53		二、小分子抗体	98
	三、酶的纯化	54		三、双(多)价抗体及双特异性抗体	99
	四、酶的浓缩、干燥与结晶	55		四、抗体融合蛋白	100
第三节	酶和细胞的固定化	56		五、纳米抗体	101
	一、固定化酶的制备	56	第四节	抗体库技术	103
	二、固定化细胞的制备	58		一、噬菌体抗体库技术	103
	三、固定化酶(细胞)的性质和评价指标	58		二、核糖体展示技术	109
	四、固定化酶(细胞)反应器	60	第五节	人抗体药物研发新技术	110
	五、固定化酶(细胞)的应用	60		一、重组人多克隆抗体技术	110
第四节	酶工程研究进展	61		二、抗原特异性抗体分泌细胞	110
	一、抗体酶	61			

高效筛选技术	112	第九章 多肽类药物	150
第六节 抗体工程制药实例	113	第一节 概述	150
一、工艺流程	113	一、多肽药物的概念	150
二、工艺过程	113	二、多肽药物的特点	151
第七章 疫苗	116	三、多肽药物的种类	151
第一节 概述	116	第二节 多肽药物的制备	151
一、疫苗的概念	116	一、分离纯化法	151
二、疫苗的作用与意义	117	二、化学合成法	152
三、疫苗技术的发展简史与 现状	117	三、基因工程法	153
第二节 疫苗的组成、作用原理、分类及 特点	119	第三节 多肽药物的制剂	153
一、疫苗的组成	119	一、多肽药物的稳定性	154
二、疫苗的作用原理	119	二、多肽药物的检测	154
三、疫苗的分类及特点	119	三、多肽药物制剂与给药途径	155
第三节 佐剂	125	第四节 多肽药物的临床应用与前景	157
一、概述	125	一、多肽药物的临床应用	157
二、佐剂种类和特点	125	二、多肽药物的临床应用前景	159
三、佐剂的发展前景	127	第十章 治疗性抗体药物	160
第四节 各类常见疫苗举例及应用	128	第一节 概述	160
一、病毒类疫苗	128	一、抗体药物的发展史	161
二、细菌类疫苗	132	二、抗体药物的研发进展	162
三、联合疫苗	133	三、我国抗体药物发展现状	163
第五节 疫苗生产的质量控制	134	第二节 基于单克隆抗体的肿瘤治疗方法	164
一、生产原料的质量控制	134	一、肿瘤细胞靶向疗法	164
二、生产过程质量控制	135	二、改变宿主体内应答	165
第八章 核酸类药物和基因治疗	137	三、运输细胞毒性分子	167
第一节 核酸类药物	137	四、重塑 T 细胞	167
一、核酸类药物的定义	137	第三节 抗体药物偶联物	168
二、反义核酸药物	138	一、抗体药物偶联物的结构特征 与作用机制	168
三、小干扰 RNA 药物	139	二、抗体的选择	169
四、miRNA	142	三、效应分子的选择	169
第二节 基因治疗	144	四、接头的选择	170
一、基因治疗的现状	144	第四节 抗体药物的质量控制	171
二、基因转移的方法	145	一、抗体药物的制造	172
三、基因治疗的安全性	147	二、产品检定	174
四、基因治疗的展望	149	第五节 抗体药物实例	175
		一、阿达木单抗	175
		二、利妥昔单抗	175
		三、曲妥珠单抗	176

第十一章 细胞因子类药物	178	二、重组人生长激素	200
第一节 概述	178	第四节 促性腺激素	201
一、概念	178	一、卵泡刺激素、黄体生成素、人绒毛膜促性腺激素	201
二、分类	179	二、促性腺激素类药物的生产与临床应用	202
三、作用方式及特点	179	三、重组促性腺激素	202
四、细胞因子受体	180	第五节 其他批准用于临床的重组激素	203
第二节 重组人干扰素	180	一、甲状旁腺激素	203
一、概述	180	二、甲状旁腺激素多肽片段	204
二、干扰素的性质与分类	181	第十三章 血液制品和治疗用酶	206
三、干扰素的生物学活性与临床应用	182	第一节 血液代用品	206
四、干扰素的生产工艺	184	一、血液	206
第三节 重组人白细胞介素	185	二、血型	207
一、概述	185	三、血液代用品	207
二、重要人白细胞介素的特性	186	第二节 凝血因子和血友病	211
第四节 肿瘤坏死因子	190	一、凝血因子	211
一、概述	190	二、血友病	211
二、肿瘤坏死因子的性质与结构	190	第三节 治疗用酶	214
三、肿瘤坏死因子受体生物学功能	191	一、治疗用酶的一般特征	215
四、肿瘤坏死因子的生物学活性与临床应用	191	二、治疗用酶的来源	215
第五节 集落刺激因子	192	三、治疗用酶的种类	215
一、概述	192	四、治疗用酶的生产	215
二、粒细胞集落刺激因子的性质与结构	193	五、治疗用酶的临床用途	216
三、粒细胞集落刺激因子的生物学活性与临床应用	193	第十四章 海洋药物	220
四、粒细胞集落刺激因子的制备	194	第一节 概述	220
第十二章 治疗性激素	195	一、海洋药物发展背景	221
第一节 概述	195	二、海洋药物发展的药用生物资源基础	222
第二节 胰岛素及其类似物	196	三、海洋药物发展的主要成就	222
一、胰岛素	196	四、海洋药物发展中的制约因素	223
二、传统技术制备动物胰岛素	197	五、海洋药物与海洋药理学	224
三、重组技术制备人胰岛素及胰岛素类似物	197	第二节 经典海洋药物	224
第三节 人生长激素	199	一、海洋药物研究概况	224
一、人生长激素简介	199	二、海洋抗癌药物	229
		三、海洋抗感染药物	230
		四、海洋镇痛药物	232

第三节 发展趋势	232	参考答案	239
一、海洋药物药源问题解决途径	233		
二、海洋药物研究的新技术和新资源	234	参考文献	253

第一章

绪论

导学

内容及要求

本章主要介绍了生物技术及生物技术制药的基本概念及研究内容,生物技术制药的研究特点,药物分类及发展趋势。

1. 要求掌握生物技术、生物技术制药、生物技术药物的概念。
2. 熟悉生物技术制药的特点、生物技术药物的分类、生物技术药物的特性。
3. 了解生物技术的发展与应用、生物技术制药的内涵、生物技术药物的制备过程与发展前景。

重点、难点

重点是生物技术以及生物技术制药的概念,生物技术制药的特点。难点是生物技术药物的特性。

第一节 生物技术

一、生物技术的概念和内容

生物技术(biotechnology)是以现代生命科学理论为基础,应用生命科学研究成果,结合化学、物理学、数学和信息学等学科的科学原理,采用先进的科学技术手段,按照预先设计,在不同水平上定向地改造生物遗传性状或加工生物原料,为人类提供有用的新产品(或达到某种目的)的综合性的科学技术体系。

生物技术也称为生物工程,主要包括基因工程、细胞工程、酶工程、发酵工程。其中,基因工程是现代生物工程的核心理论和基础。随着生物技术和生命科学的发展以及与其他生命科学学科的相互渗透,生物技术的内容不断深入与扩展,相继产生了蛋白质工程、基因治疗、细胞治疗、抗体工程等分支技术。在生命科学与技术体系中,生物技术是一门承上启下的学科或专业,拓展和延伸了生物科学,成为基础理论成果转化为具有应用价值的技术和产品的枢纽与桥梁。

1. 基因工程(genetic engineering) 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(如质粒载体、噬菌体载体、病毒载体)的 DNA 连接,形成重组 DNA,然后将其导入宿主细胞内进行扩增和表达,以获得所需要的蛋白质。基因工程药物是医药生物技术应用最成功的领域,目前已有近百种基因工程药物和疫苗研制成功并上市。其中,促红细胞生成素(EPO)、重组胰岛素、生长激素、干扰素等药品年销售额高达数亿美元甚至数十亿美元。

2. 细胞工程(cell engineering) 细胞工程是生物技术的基础。细胞工程是指以细胞为单位,在体外条件下研究基因导入、染色体导入、细胞核移植、细胞融合、细胞大规模培养等技术,目的是改良生物品种、创造新物种、获得具有优良性状的工程细胞用于药用代谢产品的生产。细胞培养不受季节、地理位置等限制,因此可以利用细胞生物反应器大量生产有效药用成分。

3. 酶工程(enzyme engineering) 酶工程是生物技术的条件。酶工程是以酶或者含酶细胞作为生物催化剂完成重要的化学和生化反应,发现新的酶或对酶进行分子修饰以改善酶的特性,包括酶的分离纯化、酶的固定化、新型生物传感器等。将酶工程应用于药物的生产,取得了举世瞩目的成就。应用各种酶生产药品,为减少化学合成的步骤或跨越化学合成无法完成的反应提供了重要的手段。

4. 发酵工程(fermentation engineering) 发酵工程是生物技术的支柱,也是生物技术获得最终产品的手段。发酵工程是利用微生物(或细胞)的特定性状,通过现代工程技术手段在生物反应器中生产药用物质的一种技术,是微生物学、细胞生物学、生物化学和化学工程学的有机结合。无论是传统的发酵产品,还是现代基因工程的生物技术产品,都需要通过发酵生产来获得。医用抗生素在临床用药中用量巨大,大多数抗生素为发酵产品,半合成抗生素的母核也是发酵产物。日益兴起的重组蛋白均需要通过发酵工程才能获得商业化的产品。

二、生物技术发展简史

生物技术的发展过程按其技术特征可分为三个阶段:传统生物技术阶段、近代生物技术阶段和现代生物技术阶段。

(一) 传统生物技术阶段

这一阶段是指 19 世纪末到 20 世纪 30 年代前,以发酵产品为主干的工业微生物技术体系。这一时期的生物技术主要是通过微生物的初级发酵来生产食品,其应用仅仅局限在化学工程和微生物工程的领域,通过对粗材料进行加工、发酵和转化来生产纯化人们需要的产品,如乳酸、酒精、面包酵母、柠檬酸和蛋白酶等。

(二) 近代生物技术阶段

1673 年, Antonie van Leeuwenhoek 发明了显微镜,使人类发现了自然界有微生物的存在。微生物学奠基人 Louis Pasteur 揭开了发酵现象的奥秘,他认为“一切发酵过程都是微生物作用的结果,微生物是引起化学变化的作用者”。他利用发酵是生命过程的理论,找到了啤酒和葡萄酒酸败的本质,又在解决问题的过程中创建了巴斯德灭菌法。

1928 年,英国科学家 Fleming 发现了青霉素;英国科学家 Howard Walter Florey 则进行了菌种选育,提高发酵水平,建立并完善了青霉素的提纯方法和大规模生产的微生物发酵技术;德国科学家 Ernst Boris Chain 进行了青霉素的药效试验,由此开创了以青霉素为代表的抗生素时代。随后,链霉素、金霉素、红霉素等抗生素也相继问世,兴起了抗生素工业,促使工业微生物的生产进入了一个新阶段。

(三) 现代生物技术阶段

现代生物技术以 20 世纪 70 年代 DNA 重组技术的建立为标志,以世界上第一家生物技术公司——Gene-Tech 的诞生(1976 年)为纪元。此后,越来越多的科学家投身于分子生物学研究领域,并

取得了许多重大的进展。至此,以基因工程为核心的技术革命带动了现代发酵工程、酶工程、细胞工程以及蛋白质工程的发展,形成了具有划时代意义和战略价值的现代生物技术。现代生物工程发展史上的重大事件见表 1-1-1。

表 1-1-1 现代生物工程发展史上的重大事件

年 份	重 大 事 件
1928 年	A. Fleming 发现青霉素
1943 年	青霉素大规模工业化生产
1944 年	Avery 等用实验证明 DNA 是遗传物质
1953 年	J. D. Watson 和 F. H. C. Crick 发现 DNA 双螺旋结构
1961—1966 年	破译遗传密码
1970 年	分离出第一个 II 类限制性内切酶
1972 年	DNA 体外重组技术建立
1975 年	G. J. F. Kohler 和 C. Milstein 建立杂交瘤技术
1976 年	DNA 测序技术诞生
1978 年	第一次生产出基因工程胰岛素
1980 年	美国最高法院裁定基因工程产品可获专利 第一家生物技术类公司在 NASDAQ 上市
1981 年	第一只转基因动物(老鼠)诞生
1982 年	DNA 重组技术生产的家畜疫苗首次在欧洲上市
1983 年	人工染色体首次成功合成
1985 年	基因指纹技术首次作为证据亮相法庭
1986 年	第一个转基因作物获批准田间试验 第一个 DNA 重组人体疫苗(乙肝疫苗)研制成功
1988 年	PCR 技术问世
1989 年	转基因抗虫棉花获批准田间试验
1990 年	美国批准第一个体细胞基因治疗试验 人类基因组计划正式启动 第一个转基因动物(鲑鱼)获批准养殖
1993 年	生物工程产业组织(BIO)成立
1994 年	转基因保鲜番茄在美国上市
1997 年	英国培养出第一只克隆羊“多莉”
1998 年	人体胚胎干细胞系建立
2000 年	人类基因组工作框架图完成
2001 年	重要粮食作物——水稻基因图在中国完成
2003 年	人类基因组测序工作完成

三、现代生物技术的应用

伴随着生命科学的新突破,现代生物技术已经广泛地应用于工业、农牧业、医药、环保等众多领域,产生了巨大的经济和社会效益。医药卫生领域是现代生物技术应用得最广泛、成绩最显著、发展最迅速、潜力也最大的一个领域,主要应用于疾病预防、疾病诊断以及疾病治疗等方面。

(一) 疾病预防

利用疫苗对人体进行主动免疫是预防传染性疾病的最有效手段之一。注射或口服疫苗可以激活体内的免疫系统,产生专门针对病原体的特异性抗体。

(二) 疾病诊断

生物技术的开发应用,提供了许多新的诊断技术,特别是单克隆抗体诊断试剂和 DNA 诊断技术的应用,使许多疾病特别是恶性肿瘤、传染病在早期就能得到准确诊断。

(三) 疾病治疗

生物技术在疾病治疗方面,主要包括提供治疗药物、基因治疗和器官移植等。利用基因工程能大量生产一些来源稀少、价格昂贵的药物,减轻患者的负担;基因治疗是一种应用基因工程技术和分子遗传学原理对人类疾病进行治疗的新疗法;器官移植技术向异种移植方向发展,即利用现代生物技术,将人的基因转移到另一个物种上,再将此物种的器官取出来置入人体,代替生病的“零件”。另外,还可以利用克隆技术,制造出完全适合于人体的器官,来替代人体“病危”的器官。

目前,有 60% 以上的生物技术成果集中应用于医药产业,用以开发特色新药或对传统医药进行改良,由此引起了医药产业的重大变革,生物制药领域也得到迅速发展。

第二节 生物技术制药

一、生物技术制药

生物技术制药(biotechnological pharmaceuticals)是指利用基因工程、细胞工程、酶工程、发酵工程等现代生物技术研究、开发和生产用于临床预防、治疗和诊断的药物。用传统的化学技术制药,具有要求条件高(如高温、高压、加化学催化剂等)、效率低、环境污染大、危险性大等缺点。与之相对,用生物学方法则要温和得多。用生物技术方法研制药物是 21 世纪最新的领域之一。生物技术制药研究内容主要包括生物制药技术的研究和生物技术药物的研究两个方面。

(一) 生物制药技术的研究

注重技术的研究、开发和应用。通过将生物技术的各项技术与其他相关学科进行交叉融合,不断改进和完善目前已有的生物技术(如基因工程、细胞工程等),并创造和发展出新型生物技术(如抗体工程、基因芯片等)。抗体工程就是利用基因工程、蛋白质工程技术和单克隆抗体技术结合产生的;基因芯片则是利用生物化学、分子生物学以及微电子、微机械、计算机和统计学等多学科交叉融合建立的新型技术,可用于大规模、高通量地研究基因在各种生理及病理状态下的多态性及其表达变化,进而揭示基因的功能及其相互作用与调控关系。此外,融合了多技术的大规模生物反应器的出现促进了生物技术产品规模化和产业化,推动了生物技术药物的研发和生产。现代生物技术的发展使传统制药工业也得到创新、改造和发展。

(二) 利用生物技术研究、开发和生产药物

注重技术的利用,即利用生物技术研究、开发和生产药物。基因工程技术可以大量制备一些大

分子的生理活性物质、天然存在量小、其他途径难以获得或提取成本过高的药物,使得这些生理活性物质可以规模化生产,以满足临床的实际需要。蛋白质工程技术在设计新的药物或改变蛋白质(酶)的性质以及改造天然蛋白质(酶)存在的一些缺点方面发挥着重要作用,可以通过定点突变技术改变关键氨基酸残基,从而改变蛋白质(酶)的特性使产物稳定性更好且活性更高,获得更为优质的药物。利用 DNA 重组技术将目的蛋白的基因与特定肽段编码基因重组,获得融合基因可以使表达的融合蛋白具有长效化特性,延长蛋白质的半衰期,如免疫球蛋白 Fc-融合蛋白等。

二、生物技术制药的特点

1. 高技术 生物技术制药的高技术性主要体现在其高知识层次的人才和高新的技术手段。生物技术制药是一个知识密集、技术含量高、多学科相互渗透的新兴产业。

2. 高投入 生物技术制药是一个投入巨大的产业,主要由于新产品的研发及相应仪器设备的配置方面均需高额的投入。目前国际上研发一个新的生物药物的平均费用为 1 亿~3 亿美元,并随着新药研发难度的增加而增加。

3. 长周期 生物药物从开始研究、开发到最终转化为产品要经过很多环节(图 1-2-1):实验室研究阶段、临床前研究阶段、临床试验阶段到最终的规模化生产阶段,每一个环节都有严格复杂的审批程序,而且产品推广和市场开发较难,一般开发一种新药需要 8~10 年,甚至更长时间。



图 1-2-1 生物技术药物研发流程

4. 高风险 生物医药产品的研究、开发有着较大的不确定风险。新药的投资从生物筛选、临床前实验、制剂处方及稳定性实验,直到用于人体的临床试验以及注册上市等一系列步骤,耗资巨大。任何一个环节失败都将导致前功尽弃,并且某些药物具有“两重性”,可能会在使用过程中出现严重的不良反应而需要重新评价。一般来说,一个生物技术药物的成功率仅有 5%~10%,却伴随着巨大的时间和物质成本。

5. 高收益 生物技术可以大量且低成本地生产长期以来在疾病诊断、预防和治疗中有着重要价值的药品,如激素、调节蛋白、神经多肽等,以满足患者的临床治疗需求,具有巨大的社会效益。生物技术药物的利润回报率极高。

生物技术应用于制药工业不仅可大量且低成本地生产防治人类重大疾病及疑难病的新型药物,而且将引起制药工业技术的重大变革。