


高等职业教育制药/生物制药类专业系列教材

生物制药工艺学

主 编 李家洲

 中国轻工业出版社

图书在版编目(CIP)数据

生物制药工艺学/李家洲主编. —北京:中国轻工业出版社,2007.8

(高等职业教育制药/生物制药类专业系列教材)

ISBN 978-7-5019-5961-7

I. 生… II. 李… III. 生物制品:药物-生产工艺-高等学校:技术学校-教材 IV. TQ464

中国版本图书馆CIP数据核字(2007)第065042号

责任编辑:江娟

策划编辑:江娟 责任终审:滕炎福 封面设计:王超男

版式设计:马金路 责任校对:燕杰 责任监印:胡兵 张可

出版发行:中国轻工业出版社(北京东长安街6号,邮编:100740)

印刷:印刷厂

经销:各地新华书店

版次:2007年8月第1版第1次印刷

开本:720×1000 1/16 印张:16.25

字数:309千字

书号:ISBN 978-7-5019-5961-7/Q·043

定价:26.00元

读者服务部邮购热线电话:010-65241695 85111729 传真:85111730

发行电话:010-85119845 65128898 传真:85113293

网址:<http://www.chlip.com.cn>

Email:club@chlip.com.cn

如发现图书残缺请直接与我社读者服务部联系调换

60304J4X101ZBW

前 言

生物制药属于新兴的高科技行业,近年来发展非常迅速。与此相适应,生物制药技术人才培养发展同样十分迅速,特别是面向生物制药生产一线的生物制药应用型的高职高专人才的培养更是日新月异,培养规模不断发展壮大。但在生物制药技术及相关专业的高职高专教材建设方面,还依然相对落后。《生物制药工艺学》是生物制药技术专业的核心专业课程,但到目前为止,市场上还找不到该课程的高职高专教材。本教材的组织编写,希望能为我国高职高专类生物制药技术及相关专业的发展提供些许帮助。

本书是高职高专类生物制药技术及相关专业的专业教材。编写大纲由广东轻工职业技术学院制定并经中国轻工业出版社审定后组织编写的。全书共分十三章,按照化学基础,将生物药品分作十一类,每类在介绍相应基础知识的基础上,选择有代表性的品种,对其工艺进行介绍。配合培养高职高专学生的动手能力,在后面还编写了实训内容以供参考或选做。

参加本教材编写的有广东轻工职业技术学院的李家洲与张媛媛,广东化工制药职业技术学院的王舰平,杨凌职业技术学院的高睿,金华职业技术学院的陈旭峰,漯河职业技术学院的张素霞。具体分工是:第一章和第四章由李家洲编写;第十章由张媛媛编写;第六章、第十一章和第十二章由王舰平编写;第五章与第七章由高睿编写;第三章与第九章由陈旭峰编写;第二章与第八章由张素霞编写。最后由李家洲负责统稿。本书由华南理工大学谢明权教授主审。

在本教材的编写过程中,得到了中国轻工业出版社与广东轻工职业技术学院教材建设基金的支持,在此谨表感谢。同时,也谨此向参与编写的老师表示感谢。特别向在百忙中抽出时间参与本书主审的谢明权教授表示衷心的感谢。

生物制药技术领域所涉及的知识广且新,这给该书的编写带来了不少困难。由于编者水平所限,更兼时间仓促,谬误之处在所难免,请批评指正。

编者

2007.6

目 录

第一章 生物制药概述	(1)
一、生物药物概念	(1)
二、生物药物的特性	(1)
三、生物药物的分类	(3)
四、生物制药的定义	(8)
五、生物制药的关键技术	(9)
六、生物制药概念的发展	(20)
思考题	(22)
第二章 抗生素	(23)
第一节 概述	(23)
一、抗生素的发展	(23)
二、抗生素的分类	(24)
三、抗生素生产工艺	(25)
四、抗生素的应用	(30)
第二节 抗细菌抗生素	(31)
一、青霉素	(32)
二、红霉素	(39)
三、链霉素	(42)
四、四环素	(47)
五、多黏菌素	(50)
第三节 抗真菌抗生素	(52)
一、灰黄霉素	(52)
二、两性霉素 B	(53)
三、新型抗真菌抗生素 FR901469	(54)
四、制霉菌素	(54)
第四节 其他用途抗生素	(55)
一、抗肿瘤抗生素	(55)
二、抗病毒抗生素	(56)

思考题	(59)
第三章 氨基酸类药物	(60)
第一节 概述	(60)
一、氨基酸的结构及理化性质	(60)
二、氨基酸的生产方法	(60)
三、氨基酸及其衍生物在医药中的应用	(62)
第二节 谷氨酸	(63)
一、谷氨酸的结构及其理化性质	(63)
二、发酵法生产谷氨酸	(64)
三、谷氨酸在医药方面的应用	(70)
第三节 赖氨酸	(70)
一、赖氨酸的结构及其理化性质	(70)
二、发酵法生产赖氨酸	(71)
三、赖氨酸在医药方面的应用	(79)
第四节 苏氨酸	(80)
一、苏氨酸的结构及其理化性质	(80)
二、发酵法生产苏氨酸	(80)
三、苏氨酸在医药方面的应用	(81)
思考题	(81)
第四章 多肽和蛋白类药物	(82)
第一节 概述	(82)
一、多肽和蛋白类药物的基本概念	(82)
二、多肽与蛋白类药物的生产方法	(86)
第二节 动植物体提取法生产多肽和蛋白类药物	(87)
一、降钙素	(87)
二、胸腺激素	(89)
三、胸腺肽	(90)
四、促肾上腺皮质激素	(91)
五、白蛋白及人血丙种球蛋白	(94)
第三节 基因工程法生产多肽和蛋白类药物	(95)
一、生产用微生物的来源及发酵特性	(95)
二、干扰素	(99)
三、白细胞介素	(103)

四、人促红细胞生成素	(106)
思考题	(109)
第五章 酶类药物	(110)
第一节 概述	(110)
一、酶类药物的分类	(110)
二、酶类药物的生产	(111)
三、酶类药物在医药方面的应用	(120)
第二节 主要酶类药物的生产工艺	(123)
一、L-天冬酰胺酶	(123)
二、尿激酶	(124)
三、组织纤溶酶原激活剂	(127)
四、木瓜蛋白酶	(129)
五、超氧化物歧化酶	(131)
思考题	(134)
第六章 核酸类药物	(135)
第一节 概述	(135)
一、核酸类药物的基本概念	(135)
二、核酸类药物的主要原料	(136)
三、核酸类药物的生产方法	(137)
第二节 主要核酸类药物的生产	(137)
一、RNA 与 DNA	(137)
二、三磷酸腺苷(ATP)	(139)
三、核苷类药物	(142)
思考题	(145)
第七章 糖类药物	(146)
第一节 概述	(146)
一、糖类药物的分类	(146)
二、糖类药物的生理活性	(146)
三、糖类药物原料与制备方法	(147)
第二节 重要糖类药物生产工艺	(150)
一、D-甘露醇	(151)
二、1,6-二磷酸果糖	(153)
三、硫酸软骨素	(155)

四、肝素	(160)
思考题	(166)
第八章 脂类药物	(167)
第一节 概述	(167)
一、脂类药物的分类	(167)
二、脂类药物的组成成分	(168)
三、脂类药物的生产方法	(168)
四、脂类药物的应用	(169)
第二节 重要脂类药物生产工艺	(171)
一、卵磷脂	(171)
二、脑磷脂	(174)
三、胆固醇	(175)
四、前列腺素 E ₂	(175)
五、猪去氧胆酸	(177)
思考题	(178)
第九章 维生素及辅酶类药物	(179)
第一节 概述	(179)
一、维生素的分类与功能	(179)
二、维生素来源与生产	(180)
第二节 主要维生素及辅酶类药物生产工艺	(180)
一、核黄素	(180)
二、维生素 B ₁₂	(188)
思考题	(193)
第十章 甾类激素药物	(194)
第一节 概述	(194)
一、甾类激素药物的分类及其生理作用	(194)
二、甾类激素药物的生产	(195)
三、微生物转化	(196)
第二节 甾类激素药物的生产	(197)
一、甾类激素药物的生产原料	(197)
二、甾类激素药物生产基本过程	(199)
三、微生物转化	(199)
思考题	(202)

第十一章 预防类生物制品生产工艺	(203)
第一节 概述	(203)
一、生物制品与预防类生物制品的概念	(203)
二、预防类生物制品的免疫学基础	(203)
三、预防类生物制品的分类	(205)
第二节 重要的细菌及其类毒素类疫苗的生产工艺	(209)
一、伤寒疫苗(伤寒 Vi 多糖菌苗)	(209)
二、卡介苗疫苗	(210)
三、白喉疫苗(白喉类毒素)	(211)
四、破伤风疫苗(破伤风类毒素)	(214)
第三节 重要的病毒类疫苗生产工艺	(216)
一、甲型肝炎减毒活疫苗	(216)
二、脊髓灰质炎减毒活疫苗	(217)
三、流行性感疫苗	(218)
四、流行性乙型脑炎疫苗	(219)
五、狂犬疫苗	(220)
六、肾综合征出血热原代地鼠肾细胞灭活疫苗	(222)
第四节 重要的蛋白疫苗——乙型肝炎疫苗生产工艺	(223)
第五节 联合疫苗	(225)
思考题	(228)
第十二章 抗体生产工艺	(229)
第一节 概述	(229)
一、抗体与免疫球蛋白的概念	(229)
二、治疗类与诊断类抗体	(229)
第二节 治疗类抗体生产工艺	(230)
一、免疫血清	(230)
二、人血白蛋白制剂	(233)
三、人免疫球蛋白	(236)
第三节 诊断类抗体生产工艺	(236)
一、杂交瘤细胞	(237)
二、单克隆抗体	(238)
思考题	(240)

第十三章 实训	(241)
实训一 谷氨酸的发酵生产	(241)
实训二 芦荟粗多糖的提取和含量测定	(243)
实训三 从猪心中提取辅酶 Q ₁₀	(245)
实训四 抗乙型肝炎表面抗原(HBsAg)单克隆抗体生产工艺	(246)
参考文献	(250)

第一章 生物制药概述

一、生物药物概念

生物药物是指利用生物体、生物组织、体液或其代谢产物(初级代谢产物和次级代谢产物),综合应用化学、生物化学、生物学、医学、药学、工程学等学科的原理与方法加工制成的一类用于疾病的预防、治疗和诊断的物质。

生化药品与生物制品在生物药物领域使用得也十分广泛,二者的概念与生物药品不同,不能混淆。生化药品,在 2005 年版中国药典中,归类入第二部,主要指的是以天然动物及其组织为原料,通过分离纯化制备的生物药物,历史上曾通俗地称之为脏器制药。而生物制品是以微生物、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成,用于人类疾病的预防、治疗和诊断。人用生物制品包括细胞类疫苗、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。生物制品在 2005 年版中国药典中归类入第三部。生化药品与生物制品同属于生物药物。现代的生物药物除了生化药品与生物制品外,还包括其他一切以生物体、组织或酶为原材料或手段制备的医药产品。因此,生物药物的内涵是相当丰富的。

二、生物药物的特性

与中药及化学药物相比,生物药物有其特殊性,这主要表现在以下几方面:

1. 药理学特性

生命过程在本质上就是新陈代谢的过程。生物体的各种物质在体内进行的代谢过程都是相互联系和相互制约的。疾病的发生实际上是受内外环境因素的影响,导致体内代谢过程的相互联系和相互制约平衡关系遭到破坏的结果。这种平衡关系遭到破坏的直接表现就是人体内某一种成分的浓度或活性水平提高或降低。例如,巨人症患者正是由于体内生长激素水平过高所致;糖尿病与人胰岛合成胰岛素水平下降有关;牛皮癣与白细胞介素-6 的过多分泌相连。生物药物直接或间接来源于生物,其结构和性质与人体存在或多或少的亲缘关系,因此,生物药物在人体中具有相对较高的相容性和针对性。具体地说,主要有以下特点:

(1) 治疗的针对性强,疗效高 生物药物由于具有与人的生理活性物质相近或相同的结构和性质,应用于人体以补充、调整、增强、抑制、替换或纠正代谢失调时,必然具有针对性强、疗效高、用量小的特点。例如,细胞色素 C 为呼吸链上的重要组成部分,用它治疗因组织缺氧引起的一系列疾病效果显著。

(2) 营养价值高,毒副作用小 生物药物中的许多种类,例如氨基酸、蛋白质、糖及核酸等,本身是维持人体正常代谢的原料,因而进入人体后,易于被吸收利用参与到人体的正常代谢与调节。

(3) 免疫性副作用常有发生 生物药物虽然直接或间接来源于生物,与人体有一定的亲缘关系,但它毕竟与人的生理活性物质还存在部分差异,尤以蛋白质大分子最为突出。这种差异的存在,导致在使用生物药物的过程中,有时会产生免疫反应、过敏反应等副作用,在使用时要引起特别的注意。

2. 原料的生物学特性

(1) 天然来源的原料中药理学活性成分含量低,杂质多 例如,天然来源的人胰岛中胰岛素的含量仅为 0.002%,因此导致生产这类药物的工艺复杂,收率低。

(2) 来源广泛,多种多样 生产生物药物的原料,可以是来源于人、动物、植物、微生物等天然的生物组织或分泌物,也可来源于人工构建的工程细胞和动植物体。因此,必然要求从事生物药物生产的工程技术人员具有较为宽广的知识结构。

(3) 原料容易腐蚀变质 生物药物及产品均为高营养物质,极易腐败、染菌,被微生物代谢所分解或被自身的代谢酶所破坏,造成有效生物活性成分丧失,并产生有毒或致敏性物质。因此,对原料的保存、加工有一定的要求,尤其对温度、时间和无菌操作等有严格要求。

3. 生产制备过程的特殊性

生物药物多是以其严格的构象维持其生理活性,所以生物药物对热、酸、碱、重金属及 pH 变化等各种理化因素都较敏感,机械搅拌、压片机冲头的压力、金属器械、空气、日光等对生物活性都会产生影响。为确保生物药物的有效药理作用,从原料处理、制造工艺过程、制剂、贮存、运输和使用等各个环节都要严格控制。为此,生产中对温度、pH、溶氧、二氧化碳含量、生产设备等生产条件及管理,根据产品的特点均有严格的要求,并对制品有效期、贮存条件和使用方法均需作出明确规定。

4. 检测的特殊性

生物药物具有特殊的生理及其严格的构效关系,因此,与中药与西药相比,生物药物不仅有理化检验指标,更要有生物活性检验指标。

5. 剂型要求的特殊性

生物药物易于被人体的消化系统所降解或变性,因此,生物药物一般不易采用片剂、口服液等口服剂型,较多采用针剂,最近也有采用皮下吸收等新剂型出现。生物药物若需采用口服类剂型,则一般需要加保护剂,例如做成控释型微囊。

三、生物药物的分类

谈到分类,就要涉及到分类标准。按不同的标准,就会有不同的分类结果。对生物药物而言,常用的分类标准有药物的化学本质和化学特性、原料来源、功能和用途等,现分述如下。

(一) 按照生物药物的化学本质和化学特性分类

生物药物的分离纯化和检测,离不开对生物药物分子的化学本质与结构的了解。因此,按该标准进行分类,有利于理解生物药物生产和检测方法的适用性。

1. 氨基酸类药物及其衍生物

这类药物包括天然的氨基酸和氨基酸混合物及氨基酸的衍生物。氨基酸的生产方法一般有3种,即天然原料直接提取、化学合成和微生物发酵。其中化学合成法生产的部分氨基酸也可归入化学药物。全世界每年氨基酸总产量超过一百万吨,其中主要是以微生物发酵方法生产。氨基酸的使用非常广泛,除医药之外,还有食品、饲料、化妆品等领域。在医药中使用的氨基酸量,不足氨基酸总产量的1%。主要生产的氨基酸品种有谷氨酸、蛋氨酸、精氨酸、天冬氨酸、赖氨酸、半胱氨酸、苯丙氨酸、甘氨酸和色氨酸。氨基药物有单一氨基酸制剂和复方氨基酸制剂两种。前者如胱氨酸用于抗过敏、肝炎及白细胞减少症;蛋氨酸用于防治肝炎、肝坏死、脂肪肝;精氨酸、鸟氨酸用于肝昏迷;谷氨酸用于肝昏迷、神经衰弱和癫痫。复方氨基酸主要为患者提供合成蛋白质的原料,以补充消化道摄取之不足。复方氨基酸制剂有三类:

(1) 水解蛋白注射液 由天然蛋白经酸解或酶解制成的氨基酸复方制剂,因成分中含有小肽物质,不能长期大量应用,以防不良反应,已逐渐为复方氨基酸注射液所替代。

(2) 复方氨基酸注射液 由多种单一纯品氨基酸根据需要按比例配制而成,有时还添加高能物质、维生素、糖类和电解质,如由氨基酸与右旋糖酐或乙烯吡咯酮配合而成的复方氨基酸注射液,已成为较好的血浆代用品。

(3) 要素膳 由多种氨基酸、糖类、脂类、维生素、微量元素等各种成分组成的经口或鼻饲,为病人提供营养的代餐制剂。

有些氨基酸的衍生物具有特殊的医疗价值。如 *N*-乙酰半胱氨酸,是全新的黏液溶解剂,用于治疗咳痰困难; *L*-多巴(*L*-二羟苯丙氨酸)是治疗帕金森

病的最有效药物;S-甲基半胱氨酸能降血脂;S-氨基甲酰半胱氨酸有抗癌作用。

2. 多肽和蛋白质类药物

多肽和蛋白质类药物共同的化学本质是由氨基酸以 α 肽键形成,因此,各多肽或蛋白质之间,存在性质相似,但相对分子质量与生物功能差异较大。这类药物又可进一步细分为多肽、蛋白质类激素和细胞生长因子等三类。

活性多肽由多种氨基酸按一定的顺序连接起来,与蛋白质相比,分子质量一般较小,多数无特定的空间构象。某些有一定构象的多肽,其构象的坚固性也远不如蛋白质,构象的浮动性很大。多肽在生物体内浓度很低,但活性很强,对机体生理功能的调节起着非常重要的作用。已应用于临床的多肽类药物已有30多种以上,如催产素(9肽)、加压素(9肽)、促肾上腺皮质激素(ACTH,39肽)、胰高血糖素(29肽)、降钙素(32肽)等。

蛋白质类药物有单纯蛋白质与结合蛋白质两类。单纯蛋白质类药物的种类最多,常见的有人白蛋白、人丙种球蛋白、血纤维蛋白、抗血友病球蛋白、鱼精蛋白、胰岛素、生长素、催乳激素、明胶等。后者主要包括糖蛋白、脂蛋白、色蛋白等。人绒毛膜促性腺激素、促甲状腺激素、促卵泡激素、促黄体激素、胃膜素及植物凝集素等均属于糖蛋白类。

特异免疫球蛋白制剂的发展十分引人注目,如丙种球蛋白A、丙种球蛋白M、抗淋巴细胞球蛋白以及从人血中分离纯化的对麻疹、水痘、破伤风、百日咳、带状疱疹、腮腺病毒有强烈抵抗作用的特异免疫球蛋白制剂等。

细胞生长因子的主要功能是对靶细胞起调节作用,并在靶细胞上存在着相应生长因子特异性受体位点。细胞生长因子有别于营养因子,营养因子会被细胞所同化,细胞生长因子不受细胞的同化作用。目前,已经发现的细胞生长因子均为多肽与蛋白质类。常见的生长因子有神经生长因子(NGF)、表皮生长因子(EGF)、成纤维细胞生长因子(PGF)、血小板产生的生长因子(PDGF)、集落细胞刺激因子(CSF)、聚红细胞生成因子(EPO)及淋巴细胞生长因子等。

3. 酶类药物

绝大多数酶都属于蛋白质。由于酶具有特殊的生物催化活性,故将它们从蛋白质中独立出来进行介绍。目前,酶类药物已经广泛用于疾病的诊断和治疗。按功能的不同,可进一步将酶类药物细分为下列几类。

(1) 促消化酶类 这类酶广泛存在于人体的消化道中,对食物中的生物大分子(主要是蛋白质、糖和脂类)进行降解。当由于某些原因,人体内这类酶分泌不足时,就会出现消化不良,此时就要补充相应的酶。应用于临床的常见促消化酶类有胃蛋白酶、胰酶、凝乳酶、纤维酶和麦芽淀粉酶等。

(2) 消炎酶类 该类酶具有抗菌消炎之功效。如溶菌酶(主要用于五官

科)、胰蛋白酶、糜蛋白酶、菠萝蛋白酶、无花果蛋白酶等用于消炎、消肿、清疮、排脓和促进伤口愈合。胶原蛋白酶用于治疗褥疮和溃疡。木瓜凝乳蛋白酶用于治疗椎间盘突出症。胰蛋白酶还用于治疗毒蛇咬伤。

(3) 心血管疾病的治疗酶 弹性蛋白酶能降低血脂,用于防治动脉粥样硬化。激肽释放酶有扩张血管、降低血压作用。某些酶制剂对溶解血栓有独特效果,如尿激酶、链激酶、纤溶酶及蛇毒溶栓酶等。

(4) 抗肿瘤类 L-天冬酰胺酶用于治疗淋巴肉瘤和白血病。谷氨酰胺酶、蛋氨酸酶、酪氨酸氧化酶也有不同程度的抗癌作用。

(5) 其他酶类 超氧化物歧化酶(SOD)用于治疗类风湿性关节炎和放射病;PEG-腺苷脱氨酶(PEG-adenosine deaminase)用于治疗严重的联合免疫缺陷症;DNA酶和RNA酶可降低痰液黏度,用于治疗慢性气管炎;细胞色素c用于组织缺氧急救。透明质酸用于药物扩散剂;青霉素酶可治疗青霉素过敏。

(6) 辅酶类药物 辅酶或辅基在酶促反应中起着递氢、递电子或基团转移作用,对酶催化作用的反应方式起着关键作用。多种酶的辅酶或辅基成分具有医疗价值,如辅酶I(NAD)、辅酶II(NADP)、黄素单核甘酸(FMN)、黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD)、辅酶Q₁₀、辅酶A等已广泛用于肝病和冠心病的治疗。

4. 核酸及其降解物和衍生物

这类药物在临床上用得不太多,但最近由于RNA干扰技术的问世,为该类药物的发展提供了极大的空间,成为核酸类药物开发的一个热点。该类药物有以下一些类别。

(1) 核酸类 如从猪、牛肝提取的RNA制品对治疗慢性肝炎、肝硬化和改善肝癌症状有一定疗效。

(2) 多聚核苷酸 多聚胞苷酸、多聚次黄苷酸、双链聚肌胞(PolyI:C)、聚肌苷酸及巯基聚胞苷酸是干扰素诱导剂,具有刺激吞噬、调整免疫功能的作用,临床上,用于抗病毒、抗肿瘤。

(3) 核苷、核苷酸及其衍生物 较为重要的核苷酸类药物有混合核苷酸、混合脱氧核苷酸注射液、ATP、CTP、cAMP、CDP、胆碱、GMP、IMP、AMP和肌苷等。经人工化学修饰的核苷酸,常用于治疗肿瘤和病毒感染。

5. 多糖类药物

对多糖类药物的分子基础,目前人类还知之甚少。就已经了解的有关多糖类的知识来看,糖类药物在抗凝、降血脂、抗病毒、抗肿瘤、增强免疫功能和抗衰老等方面具有较强的药理学活性。如肝素有很强的抗凝血作用,广泛用于外科手术;小分子肝素是降血脂和防治冠心病的良药;硫酸软骨素A、类肝素在降血脂、防治冠心病方面也有一定的疗效。胎盘脂多糖是一种促B淋巴细胞分裂剂,能增强机体免疫力。

6. 脂类药物

脂类药物分子的非极性较强,大多不溶于水。不同的脂类药物的分子结构差异较大,生理功能较广泛。常见脂类药物有以下几类:

(1) 磷脂类 脑磷脂、卵磷脂多用于肝病、冠心病和神经衰弱。

(2) 多价不饱和脂肪酸和前列腺素 亚油酸、亚麻酸、花生四烯酸和五、六烯酸等必需脂肪酸具有较强的降血脂、降血压、抗脂肪肝作用,用于冠心病的防治。前列腺素是一大类含五元环的不饱和脂肪酸,重要的天然前列腺素有PGE1、PGE2、PGF2 α 等。

(3) 胆酸类 胆酸钠可治胆囊炎,猪去氧胆酸用于高血脂症,鹅去氧胆酸和熊去氧胆酸是良好的胆石溶解药。

(4) 固醇类 主要有胆固醇、麦角固醇和 β -谷固醇。胆固醇是人工牛磺的主要原料之一(人工牛磺是由胆固醇、胆红素、胆酸和一些无机盐、淀粉混合而成的复方制剂,具有清热、解毒、抗惊厥、祛痰、抗菌作用),还有护发作用, β -谷固醇有降低血胆固醇的作用。

(5) 卟啉类 原卟啉、血卟啉用于治疗肝炎,还用作肿瘤的诊断和治疗。血红素是食品添加剂的着色剂,胆红素是人工牛磺的重要成分。

7. 维生素与辅酶

维生素大多是一类必须由食物提供的小分子化合物,结构差异较大,不是组织细胞的结构成分,不能为机体提供能量,但对机体代谢有调节和整合作用。

8. 其他

有些生物药物由于其本身的复杂性,不便于归入上述任何一类。例如,以细胞或病毒整体为药物的生物制品,及以人血为基础的血液制品,其本身就是一个复杂的分子系统,含有多种分子种类和功能作用,就不能简单按分子基础和功能进行归类。另外,还有其他一些生物次级代谢产品,例如抗生素、生物碱等,其分子结构多样,功能各异,也难以按分子基础和功能进行简单的分类。

(二) 按原料来源分类

按原料来源不同进行分类,有助于对同类原料药物的制备方法、原料的综合利用进行研究。

1. 人体来源的生物药物

以人体组织为原料制备的药物疗效好,无毒副作用,但受来源和伦理限制,无法大批量生产。现投产的主要品种仅限于人血液制品、人胎盘制品和人尿制品。现代分子生物学手段的运用解决了人体来源原料受限的难题,保障了临床用药的需求。

2. 动物组织来源的生物药物

该类药物原料来源丰富,价格低廉,可以批量生产,缓解了人体组织原料来源

不足的情况。但由于动物和人存在着较大的物种差异,有些药物的疗效低于人体来源的同类药物,严重者对人体无效。如人胰岛素和牛、猪胰岛素有不同的生物活性,人生长素对侏儒症有效而动物生长素对治疗侏儒症无效且会引起抗原反应。此类药物的生产多经提取、纯化制备而成。天然来源的动物原料,存在成分复杂和有效成分含量低下等多方面缺陷,使以天然来源的动物原料直接提取纯化药用成分的成本升高。另外,由于越来越多的动物物种由珍贵变成珍稀,使原料的来源也越来越受限。借助现代分子生物学技术,对动物进行改造,以提高其中的药用成分的合成水平,或进行动物细胞与组织培养,以克服原料短缺的不足。因此,现在所说的动物组织来源,既包含天然的动物组织,也包含人工组织。

3. 微生物来源的生物药物

由于微生物生长快,适于大规模工业化生产,因此,微生物来源的生物药物品种最多,用途最广泛。包括各种初级代谢产物、次级代谢产物及工程菌生产的各种人体内活性物质,其产品有氨基酸、蛋白质、酶、糖、抗生素、核酸、维生素、疫苗等。其中以抗生素生产最为典型。受微生物本身遗传特性的限制,野生型微生物合成的药用品种有限,水平偏低。现代的基因重组技术,很好地解决了这些难题。通过基因重组技术,既可以将微生物本身不含的外源药物基因导入,以增加微生物合成的药物品种,亦可改变微生物的代谢调节方式,使目的药用成分大量合成。

4. 植物来源的生物药物

植物中含有多种具有药理学活性的生物分子,这也是博大精深的中药的基础。国家对中药现代化的重视,为植物来源的生物药物的发展提供了前所未有的契机。中药提取物,目前已成为我国药物对外贸易的重要组成部分。植物来源的药物亦可分植物生产必须的初级代谢产物和非必须的次级代谢产物两类。据不完全统计,全世界大约有 40% 的药物来源于植物或以来源于植物的分子为基础人工合成,我国有详细记载的中草药就有近 5 000 种,该类药物的资源十分丰富。随着生命科学技术的发展,转基因植物生产药物技术的成熟,植物来源的药物将有更大的发展。

5. 海洋生物来源的生物药物

海洋生物,亦包含有海洋动物、植物、微生物。海洋生物与陆地生物相比,在本质上并没有什么不同,只是人类对海洋生物的认识相对要比陆地生物滞后。目前,将海洋生物来源药物单独列为一类进行研究和探索,表现了对海洋生物药物研究的重视。海洋生物物种同样十分繁多,是丰富的药物资源宝库。从海洋生物中分离出来的药物,具有抗菌、抗肿瘤、抗凝血等生理活性。

(三) 按功能用途分类

生物药物广泛用于医学的各领域,在疾病的治疗、预防、诊断等方面发挥着

重要的作用。按功能用途对生物药物进行分类,有利于方便临床应用。

1. 治疗药物

治疗疾病是生物药物的主要功能。生物药物以其独特的生理调节作用,对许多常见病、多发病、疑难病均有很好的治疗作用,且毒副作用低。如对糖尿病、免疫缺陷病、心脑血管病、内分泌障碍、肿瘤等的治疗效果是其他药物无法替代的。

2. 预防药物

对于许多传染性疾病来说,预防比治疗更重要。预防是控制传染性疾病传播的有效手段,常见的预防药物有各种疫苗、类毒素等。疾病的预防方面只有生物药物可担此任。随着现代生物技术应用范围的增大,预防类生物药物的效果和品种都将大为改善和提高。它将对降低医疗费用,提高国民身体素质和生活质量起重要作用。

3. 诊断药物

疾病的临床诊断也是生物药物重要用途之一,用于诊断的生物药物具有速度快、灵敏度高、特异性强的特点。现已应用的有:免疫诊断试剂、酶诊断试剂、单克隆抗体诊断试剂、放射性诊断药物和基因诊断药物等。

4. 其他用途药物

生物药物在保健品、食品、化妆品、医用材料等方面也有广泛的应用。

四、生物制药的定义

生物制药,是指以生物体为原料或借助生物过程,在人为设定的条件下生产各种生物药物的技术。简单地讲,生物制药是生物药物的生产过程,而生物药物则是生物制药的目的或结果。

以生物体为原料直接提取药用有效成分的生物制药,亦称为生化制药。利用的生物体包括陆地与海洋的所有动物、植物、微生物,甚至包括人体本身。所用的原料一般是天然的,或不需要经过特殊的人工环境就可以获得的。生物制药所涉及的技术领域主要包括应用化学技术、生化分离技术等。生产的生物药物包括各种生物组织及代谢产物。

借助生物过程的生物制药,是指利用生物的酶系统,在人工设定的条件下,合成或转化药物。将生物的整体或部分,置于人工创造的环境下进行培养,使其合成出所需的产物,即利用生物过程合成药物。例如,将产黄青霉置于人为创造的发酵环境中,使其大量合成青霉素的过程;将杂交瘤细胞进行人工培养,以合成所需抗体。其中,利用最普遍的就是微生物细胞,因此,亦有人专门编写有微生物制药等相关专业书籍。利用生物过程转化药物,主要指的是生化合成。利用生物细胞产生的酶系统,或利用纯化的酶作为催化剂,