

生物制药技术在化学制药中的运用

王春燕 (山东谷雨春生物科技有限公司, 山东 济南 250100)

摘要: 生物制药技术是综合利用药学、生物学、生物化学等多门学科的原理与方法进行药物研制的技术, 目前已经在干扰素、生长激素、乙型肝炎疫苗等药物的研制中成熟运用。本文首先介绍了化学制药领域常用的生物制药技术, 如固定化酶技术、基因工程技术、细胞工程技术等; 随后重点分析了生物制药技术在肿瘤药物、神经药物以及免疫性药物等方面的具体运用。最后结合现阶段生物制药技术发展现状, 对未来发展前景做出了预测。

关键词: 生物制药技术; 基因工程; 肿瘤药物; 化学制药

0 引言

我国社会老龄化程度的加深, 间接地刺激了医药市场的发展。制药企业亟需加强技术投入和加快产品研发, 才能在提高市场竞争力的基础上, 更好地满足民众对于健康的要求。在制药工艺中, 生物制药技术能够以较低成本、快速生产大量的药物, 进一步提升了制药企业的经济效益, 因此得到了广泛应用。目前, 生物制药技术已经在肿瘤疾病、神经疾病、冠心病等若干种疾病的特效药研制上展现出突出优势, 加快生物制药技术的研发成为新时期制药工艺发展的主流方向之一。

1 化学制药中常见的生物制药技术

1.1 固定化酶技术

酶是一种催化物质, 但是一般来说酶催化反应都是在水溶液中完成的。固定化酶是采用物理或化学手段, 选择水不溶性大分子作为载体, 将酶包裹起来, 使之不溶于水, 但是仍然维持在活性状态。酶固定化以后, 其稳定性明显提升, 不仅易于存储和运输, 而且也更容易控制催化反应, 可以反复多次使用。有研究表明, 固定化酶与常规的游离酶相比, 除了能够基于多酶体系的协同效应, 成倍提升酶催化反应速率外, 还能够人为控制反应, 使其按照特定顺序进行, 有利于得到人们需要的目标产品。因此, 将固定化酶技术应用于化学制药中, 一方面是会显著降低药品生产成本, 另一方面对提高制药质量也有积极帮助。当然, 受到现有技术条件的限制, 固定化酶技术也有自身的缺陷, 例如经过固定化处理后, 酶的活力可能会受到一定的损失; 还有就是固定化酶仅限于小分子底物, 而不适合大分子底物。

1.2 基因工程技术

基因工程又称 DNA 重组技术, 将不同类型的基因按照特定顺序重组后, 得到杂种 DNA 分子, 然后导入活细胞, 即可使活细胞拥有新基因的遗传特性, 达到制造新品种的目的, 该技术在化学制药中也有广泛运用, 其中胰岛素、干扰素、乙肝疫苗、白细胞介素等, 都是基因工程技术在化学制药领域应用后生产的药物。以胰岛素为例, 作为治疗糖尿病的常用药物, 早期的胰岛素是从牛、羊等动物的胰腺中提取, 每提取 1g 胰岛素, 需要胰腺 200-250kg, 由于获得率极低, 因此胰岛素价

格昂贵, 绝大多数糖尿病患者难以负担。基因工程技术应用到化学制药领域后, 将合成的胰岛素基因导入大肠杆菌, 每 100L 培养液可产出 5g 胰岛素, 方便大批量生产, 胰岛素价格降低了 50%-70%, 极大地减轻了糖尿病患者的用药负担。

1.3 细胞工程技术

与基因工程一样, 细胞工程也是现代生物学中生物工程领域的一个重要分支。区别在于, 细胞工程是在分子水平上进行遗传操作, 培养具有特定功能的细胞或组织, 具体又包括的细胞融合、基因转移、染色体操作等。在化学制药领域, 通过细胞工程在实验室环境下培养出单体细胞和生物组织, 然后将最新研制出的药物作用于细胞或组织, 观察其生物性质的变化, 从而为药品的改进提供了依据, 显著降低了新品研发成本。现阶段, 细胞工程技术已经在疫苗、菌苗、抗生素等生物药品的研制领域得到了推广使用。以干扰素为例, 作为治疗病毒感染特效药, 早期获取干扰素的主要途径是从人血中提取, 而每 300L 血液只能提取到 1mg 的干扰素, 不仅价格极其昂贵, 而且获得难度较高、不易保存。细胞工程技术在化学制药中的运用, 可通过细胞诱变和细胞杂交方式, 获得能够持续分泌干扰素的体外培养细胞, 实现了干扰素的工业化生产, 其价格也大幅度下降, 成为了临床抗病毒感染的常用药物。

2 生物制药技术在化学制药中的具体运用

2.1 在肿瘤药物中的运用

恶性肿瘤是诱发癌症的主要原因之一, 近年来我国癌症发病率和癌种呈现出明显上升趋势, 肺癌、乳腺癌、结直肠癌等, 已经成为危及人类生命健康的常见恶性肿瘤疾病。随着现代医学的进步, 早期筛查为肿瘤的提前防治提供了有利条件, 在各类肿瘤疾病的中早期防治中, 药物治疗是一种常用方式。基于生物制药技术研制治疗肿瘤疾病的特效药, 已经成为制药企业的优先选项。以赫赛汀 (注射用曲妥珠单抗) 为例, 是现阶段用于治疗转移性乳腺癌、胃癌的特效药, 主要利用了生物制药技术中的基因工程技术。曲妥珠单抗是一种由重组 DNA 衍生的人源化单克隆抗体, 能够选择性地作用于人表皮生长因子受体-2 (HER2) 的细胞外部位, 通过抑

制 HER2 的过度表达, 进而实现抑制肿瘤细胞增值的目的, 最终达到治疗癌症的临床效果。

2.2 在神经药物中的运用

随着老龄化人口数量的增加, 像老年痴呆、脑中风等多发于老年群体的疾病, 其发生率也呈现出明显的上升趋势。神经系统药物对预防和治疗脑中风、脑血栓等疾病有较为显著的效果。基于生物制药技术研制神经疾病药物, 具有安全性高、后遗症少等优势, 逐渐成为制药企业探索和研究的主要方向。例如, 国外制药企业在研制阿尔茨海默症疫苗时, 运用到了生物制药技术的细胞工程技术。通过人为合成特定的抗原, 注入人体后产生相应的刺激, 在人体免疫系统的作用下神经元蛋白表达并生成正确的抗体。这些抗体能够干扰 alpha-synuclein 蛋白的致病过程, 阻止该毒性蛋白从一个细胞转移至另一个细胞, 从而达到预防和治疗阿尔茨海默症的目的。法国一家生物公司利用基因工程, 将 N- 磺基葡萄糖胺磺基水解酶直接注射到患者体内, 在治疗儿童罕见神经退行性疾病方面也达到了预期疗效。

2.3 在免疫性药物中的运用

自身免疫疾病是指人体免疫系统对自身抗原发生免疫反应, 进而导致自身组织受到损害的一类疾病。大体可分为两种类型, 其一是系统性自身免疫病, 常见的疾病如系统性红斑狼疮 (SLE)、类风湿性关节炎等; 其二是器官特异性自身免疫病, 常见的疾病如 I 型糖尿病、多发性脑脊髓硬化症等。近年来, 自身免疫疾病的发病率有逐年递增趋势, 而常规的药物治多以控制病情进展为主, 加上疾病成因较为复杂, 往往达不到理想的治疗效果。生物制药技术在免疫性药物研制中的运用, 能够在一定程度上修补免疫缺陷, 进而达到了从源头上解决自身免疫疾病的效果。例如, 瑞士日内瓦大学的研究团队, 利用细胞融合技术, 将来自糖尿病患者的人类胰岛 α 细胞和来自健康人的胰岛 γ 细胞进行重新编程后, 得到了能够产生响应葡萄糖的胰岛素, 对治疗糖尿病以及其他退行性疾病提供了帮助。而来自美国哈佛大学的研究人员, 则使用干细胞培育技术, 成功获得了胰岛 β 细胞, 激发了机体重新释放胰岛素的能力, 目前该项技术还停留在试验阶段, 一旦技术成熟并推广使用, 将有望从根本上治疗糖尿病。

2.4 在冠心病类药物中的运用

冠心病是公认的人类健康“第一杀手”, 统计数据显示我国每年有超过 300 万人死于心血管疾病, 而冠心病在各类心血管疾病中居于首位。近年来, 生物制药技术在冠心病类药物研制中取得了诸多突破性成绩。例如, 美国加利福尼亚大学的研究人员, 利用转基因技术将抗氧化磷脂抗体 (E06) 的基因转入小鼠体内, 构建了一种体内血浆表达高浓度抗氧化磷脂抗体的小鼠模型。通过给与这些转基因小鼠和普通小鼠高脂饮食, 研究人员

试图发现氧化磷脂与动脉粥样硬化之间的关系。结果显示, 与对照组相比, 能够表达抗氧化磷脂抗体的小鼠罹患动脉粥样硬化的概率低 28%–57%。随着该技术的不断成熟, 未来将有望进入临床试验阶段, 对预防人类冠心病发挥良好的效果。

3 生物制药技术面临困境及发展前景

纵向对比来看, 我国生物制药技术虽然起步较晚, 但是由于有着政策扶持、投入增加等利好因素, 近几年发展速度较快, 也取得了显著成果。但是我们也必须看到, 生物制药技术在运用中也面临着诸多的困境, 尤其是与欧美等国家还有一定差距。其原因是多方面的, 既有客观方面的因素, 例如许多西方国家在生物制药领域设置了专利技术壁垒, 给我国生物制药技术的研发增加了难度; 也有主观方面的因素, 例如高素质的复合型技术人才稀缺。要想在生物制药技术方面有所突破, 必须精通药学、生物学、生物化学、计算机技术等多门学科, 而我国这类复合型、高素质人才储备较少。因此, 基于生物制药技术发展、运用中面临的实际问题, 下一步要采取针对性的策略。从政府层面, 要出台政策提供支持, 为生物制药技术发展创造良好的社会环境; 从企业层面, 要加大人才吸引和培养力度, 提高专利保护意识。多措并举, 才能推动我国生物制药技术的长足发展。

4 结语

制药企业加快生物制药技术的研发和运用, 无论是提高新药研发率还是提升自身市场竞争力都是大有帮助的。从近几年的生物制药技术应用成绩来看, 在冠心病、恶性肿瘤等疑难重症的特效药研发上扮演了举足轻重的角色, 未来具有广阔的市场发展前景。此外, 国家和有关部门也为生物制药技术的研发、创新提供了政策支持, 未来我国生物制药技术将有望成为化学制药领域的中流砥柱。

参考文献:

- [1] 段迎霞. 基于现代生物制药技术在医药领域的应用研究 [J]. 中国战略新兴产业, 2019(10):172-173.
- [2] 沈浙萍, 余志龙, 茅宏, 等. 多级 A/O+ 生物脱氮技术处理高浓度制药废水 [J]. 中国给水排水, 2020(04):106-111.
- [3] 郭伟东. 深层次过滤技术在生物制药工艺中的运用探析 [J]. 科学与财富, 2020(02):173-174.
- [4] 刘信宁. 生物制药技术在化学制药中的应用 [J]. 科研, 2016(02).
- [5] 郭洪勋. 生物制药技术在化学制药中的具体应用 [J]. 中国科技投资, 2018(07):30.
- [6] 张端端. 我国生物制药的现状 & 生物制药技术的发展前景 [J]. 杂文月刊, 2015(5):96-96.
- [7] 林立东. 现代生物制药技术的发展现状及未来趋势 [J]. 中国科技博览, 2012(38):591-591.