

# 第六章生物化学制药



# 生化药物

↑ 运用生物化学研究方法，将生物体中起重要生化作用的各种基本物质经过提取、分离、纯化等手段提取出的药物，或者将上述这些已知药物加以改造或人工合成的药物。



# 生化制药技术基础

- 生物材料与生物活性物质
- 生物活性物质的提取
- 生物活性物质的浓缩与干燥
- 生化物质的分离纯化方法

- 1 生物材料的来源
- 2 生物活性物质的存在方式
- 3 生物活性物质的存在特点
- 4 生物材料的准备

# 生化制药工艺技术基础

- 生物材料与生物活性物质

1 物质的性质与提取

- 生物活性物质的提取

2 提取方法

- 生物活性物质的浓缩与干燥

- 生化物质的分离纯化方法

[返回目录](#)

# 生化制药工艺技术基础

- 生物材料与生物活性物质
- 生物活性物质的提取
- 生物活性物质的浓缩与干燥
- 生化物质的分离纯化方法

- 1 生物活性物质的浓缩
- 2 干燥

# 生化制药工艺技术基础

- 生物材料与生物活性物质
- 生物活性物质的提取
- 生物活性物质的浓缩与干燥
- 生化物质的分离纯化方法

- 1 生物制药中分离、制备方法的特点
- 2 生物制药中分离制备方法的基本原理
- 3 分离纯化的基本程序和实验设计
- 4 分离纯化方法步骤优劣的综合评价
- 5 制备物均一性的鉴定



# 一、生物材料的来源

- ↑ 植物
- ↑ 动物      动物脏器  
    血液、分泌物和其他代谢物
- ↑ 海洋生物
- ↑ 微生物
- ↑ 开发生物新能源

# 植物

- ↑ 药用植物品种繁多，尤其是中草药
- ↑ 含有生物碱、强心甙、黄酮、皂甙、挥发油、树脂、鞣质等有效药理成分外，还含有氨基酸、蛋白质、酶、激素、糖类、脂类、维生素等生化成分。如天花粉蛋白、菠萝蛋白酶、木瓜蛋白酶、凝集素、多糖等。





# 药用植物中的主要药理成分：

- ↑ **1.生物碱**，是生物体中一类含氮有机化合物的总称，它们有类似碱的性质，能和酸结合成盐。如麻黄碱、吗啡。
- ↑ **2.强心甙**，是一类对心肌有兴奋作用，具有强心生理活性的成分，它们的分子中都有一个**C17**位被不饱和内酯环所取代的甾体母核。如洋地黄毒甙。
- ↑ **3.黄酮**，系两个芳环通过三碳链相互连结而成的一系列化合物，大多数具有颜色，在植物体内大部分与糖结合成甙。
- ↑ 银杏中含银杏素、异银杏素、白果素等都是黄酮类，它们具有解痉、降压、扩张冠状血管等药理作用。

# 药用植物中的主要药理成分：

- † **4.皂甙**，是一类比较复杂的化合物，它们的水溶液振摇时能产生大量持久的蜂窝状泡沫，与肥皂相似，故名皂甙。它们有减低液体表面张力的作用，可以乳化油脂，用做去垢剂。人参中含皂甙总量约**4%**。
- † **5.挥发油**，是具香味和挥发性、可随水蒸气蒸馏的易流动的油状液体。它们多数具有多方面的药理作用，如解表、发汗、驱风、镇痛、杀虫、抗菌。薄荷、茴香、樟木、桂皮都含有挥发油。
- † **6.树脂**，常与挥发油、树胶、有机酸等混合存在，与挥发油共存的称油树脂，与树胶共存的称胶树脂，与芳香族有机酸共存的称香树脂。药用的如松香、乳香、没药、安息香等

# 药用植物中的主要药理成分：

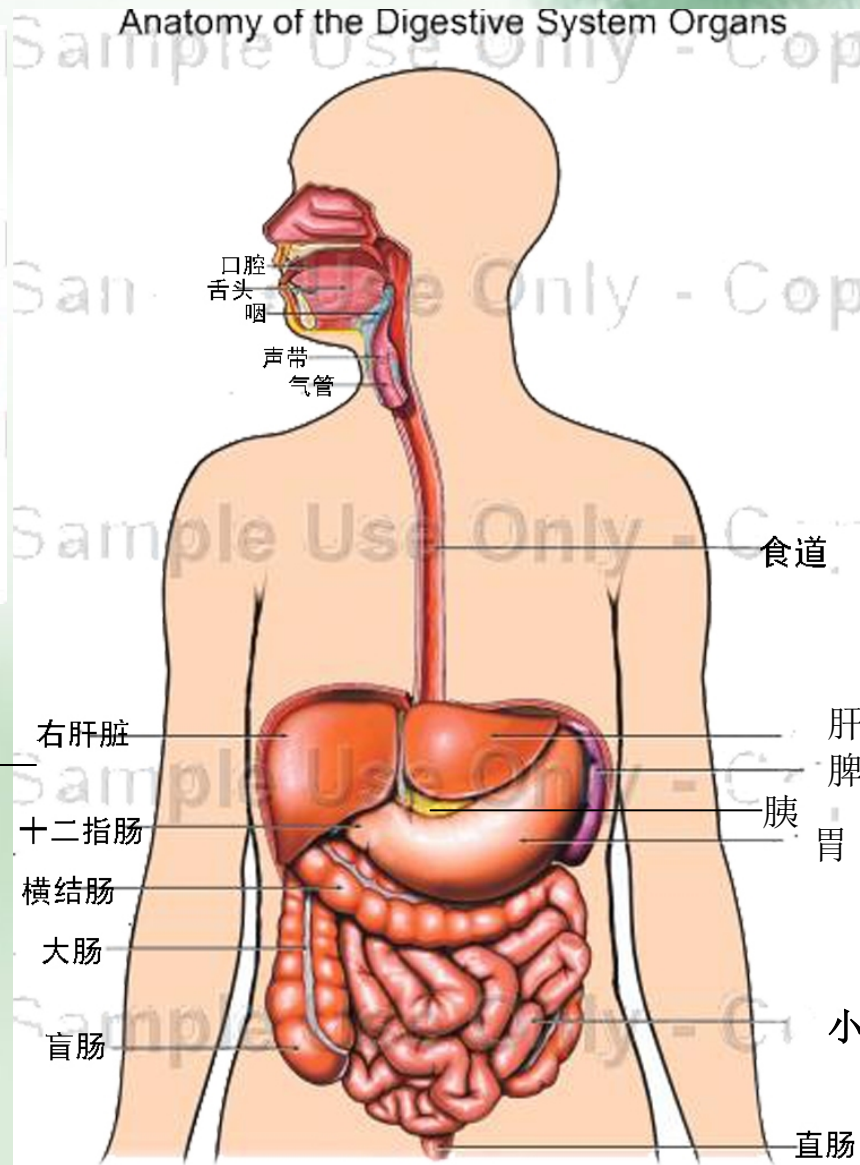
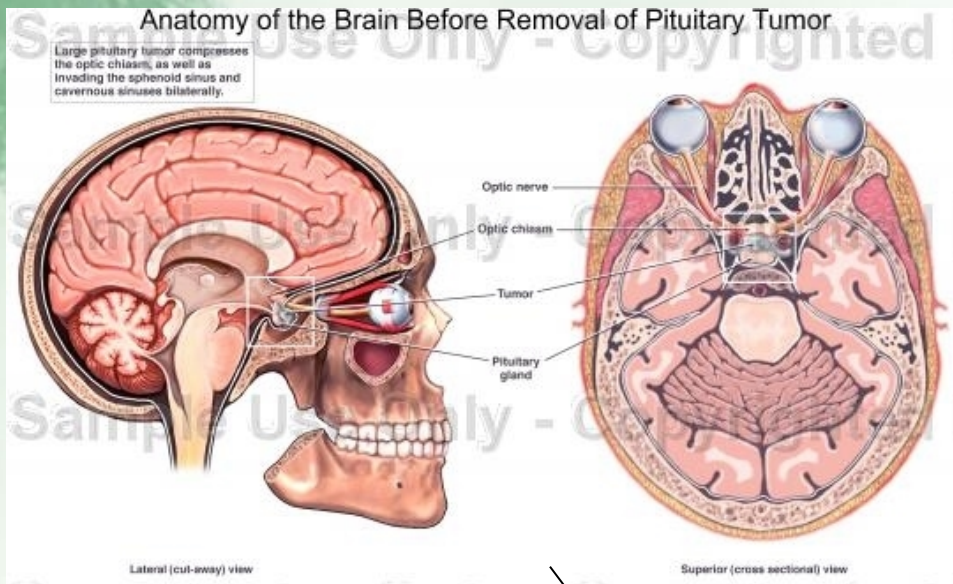
↑ **7.鞣质**，又称丹宁，鞣酸，是存在于植物中的一类分子较大的复杂多元酚类化合物，可与蛋白质结合成不溶于水的沉淀，故能与生兽皮结合而形成致密、柔顺、不易腐败又难以透水的皮革，所以称为鞣质。茶叶、柿子中含有丰富的鞣质。鞣质可用于解毒、抗菌、治疗烧伤（使创面收敛、干燥、结痂）。

另外，尚含有氨基酸、蛋白质、酶、激素、糖类、脂类、维生素等生化成分。





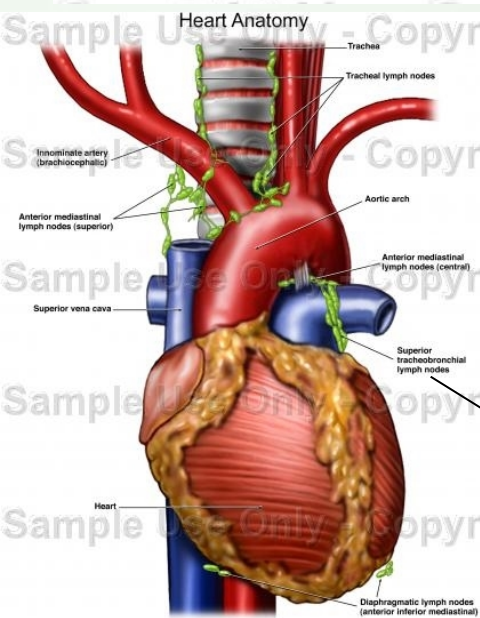
# 生物材料的来源—动物脏器



脑部结构

内脏结构

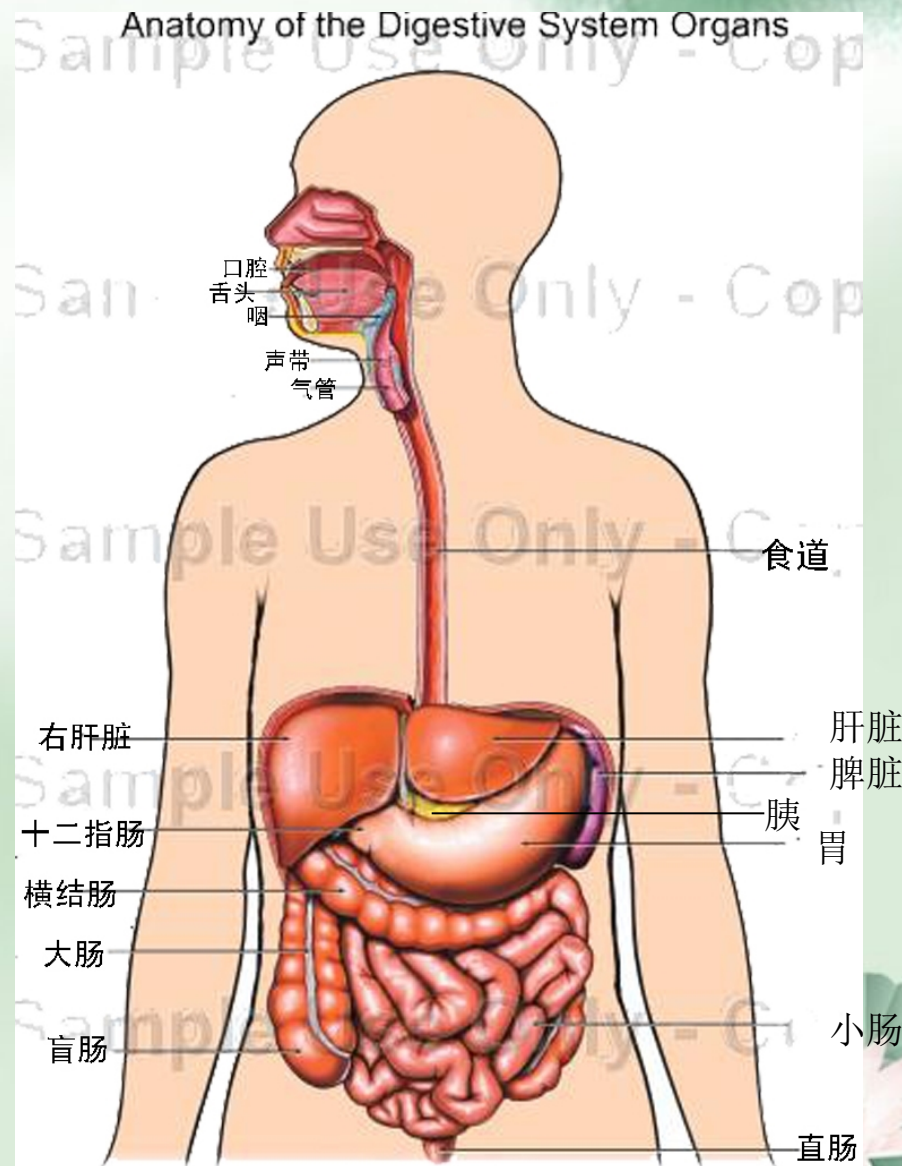
心脏结构



# 生物材料的来源—动物脏器

**胰脏：** 分泌胰岛素和胰高血糖素，调节糖的代谢；还分泌各种消化酶，如胰蛋白酶、胰淀粉酶、胰脂肪酶。

已用胰脏提取的生物药物有40多种。

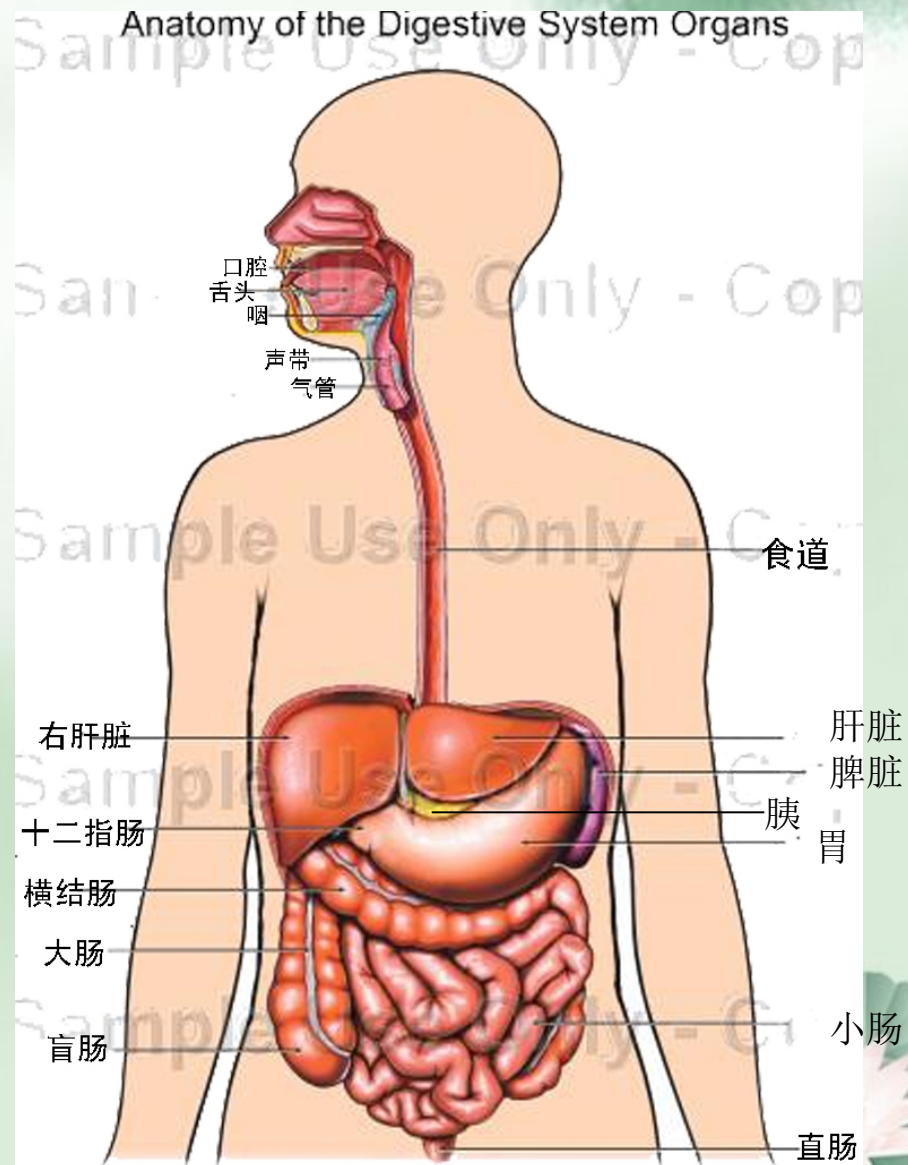




# 生物材料的来源—动物脏器

## 胃

- 为动物的消化器官，主要分泌消化液，如胃蛋白酶、组织蛋白酶、胶原蛋白酶等。

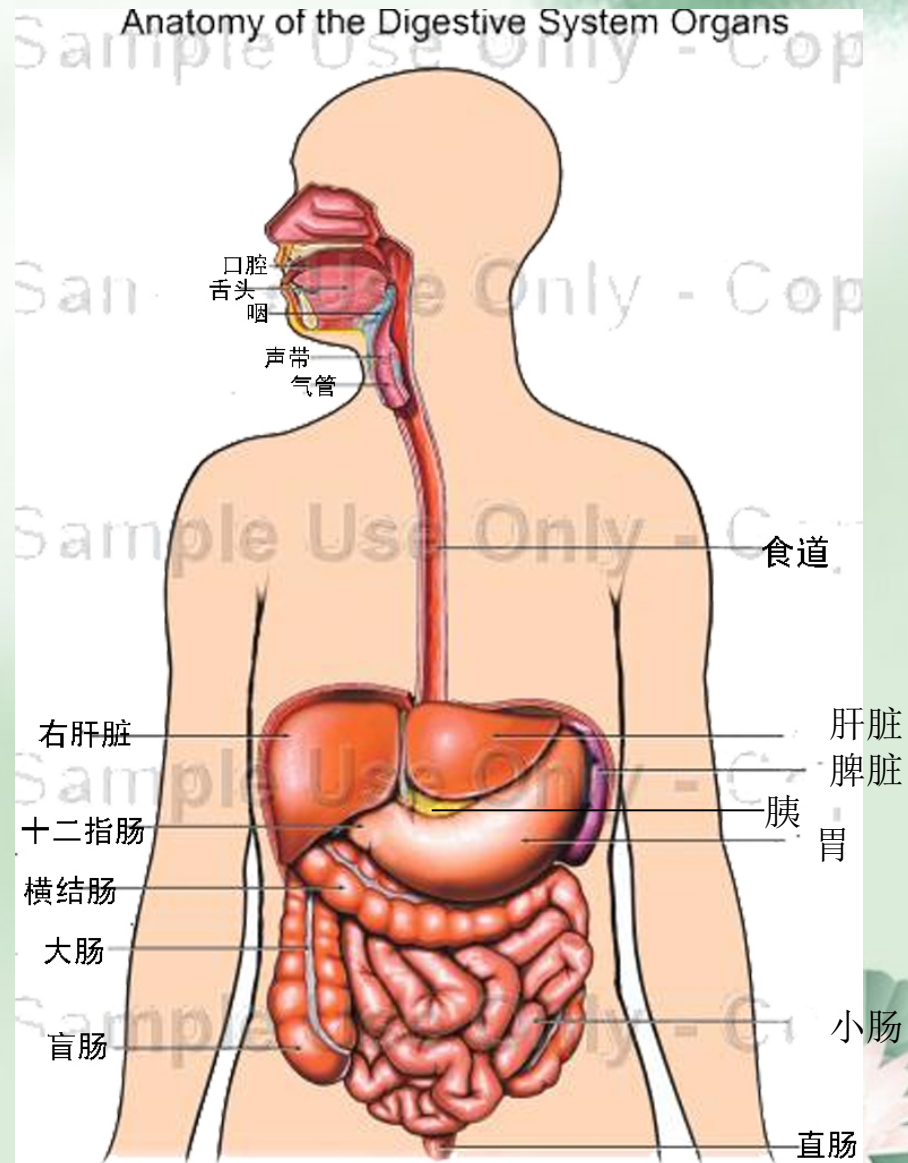




# 生物材料的来源—动物脏器

## 肝脏

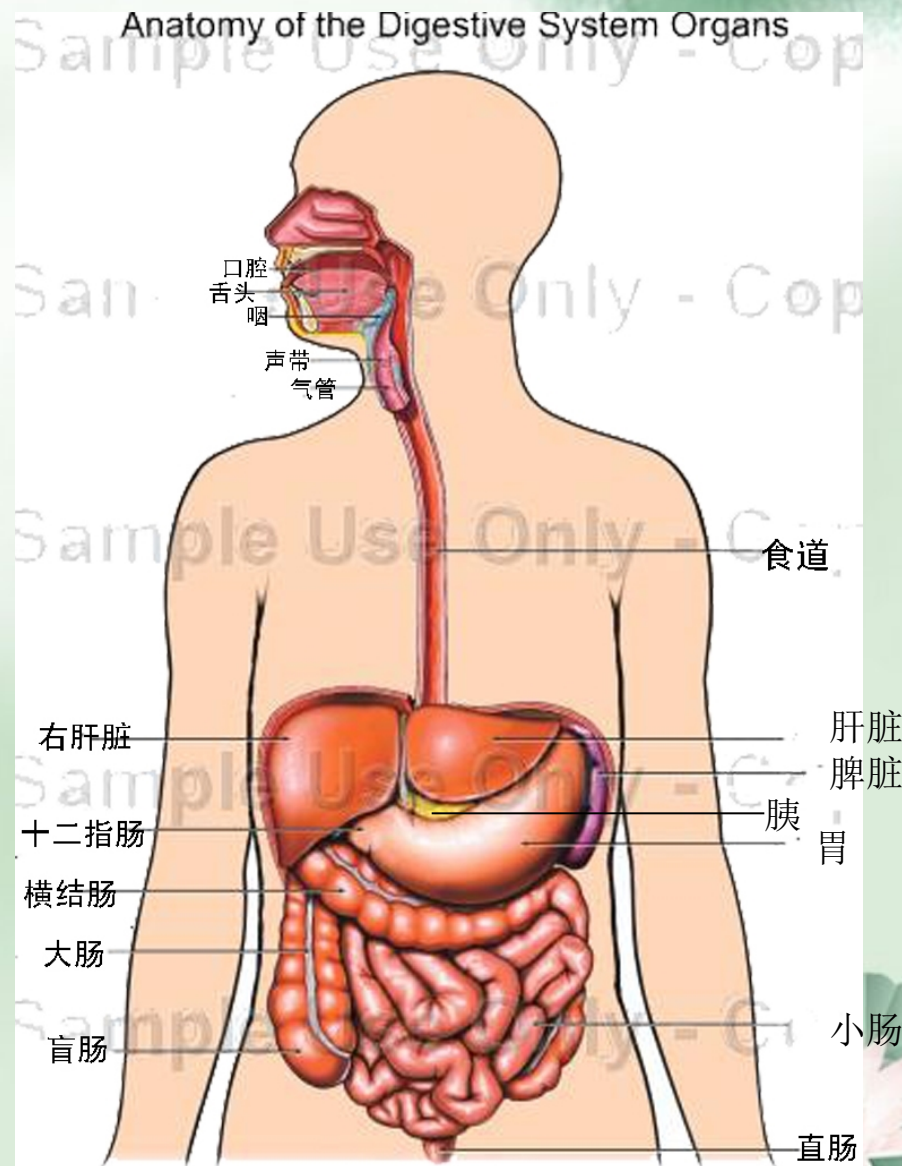
- 是机体的“生化反应器”，含有复杂的酶系。已知的肝脏酶达数百种。用肝脏可制备肝注射液、肝水解物、肝细胞生长因子、造血因子等。



# 生物材料的来源—动物脏器

## 脾脏

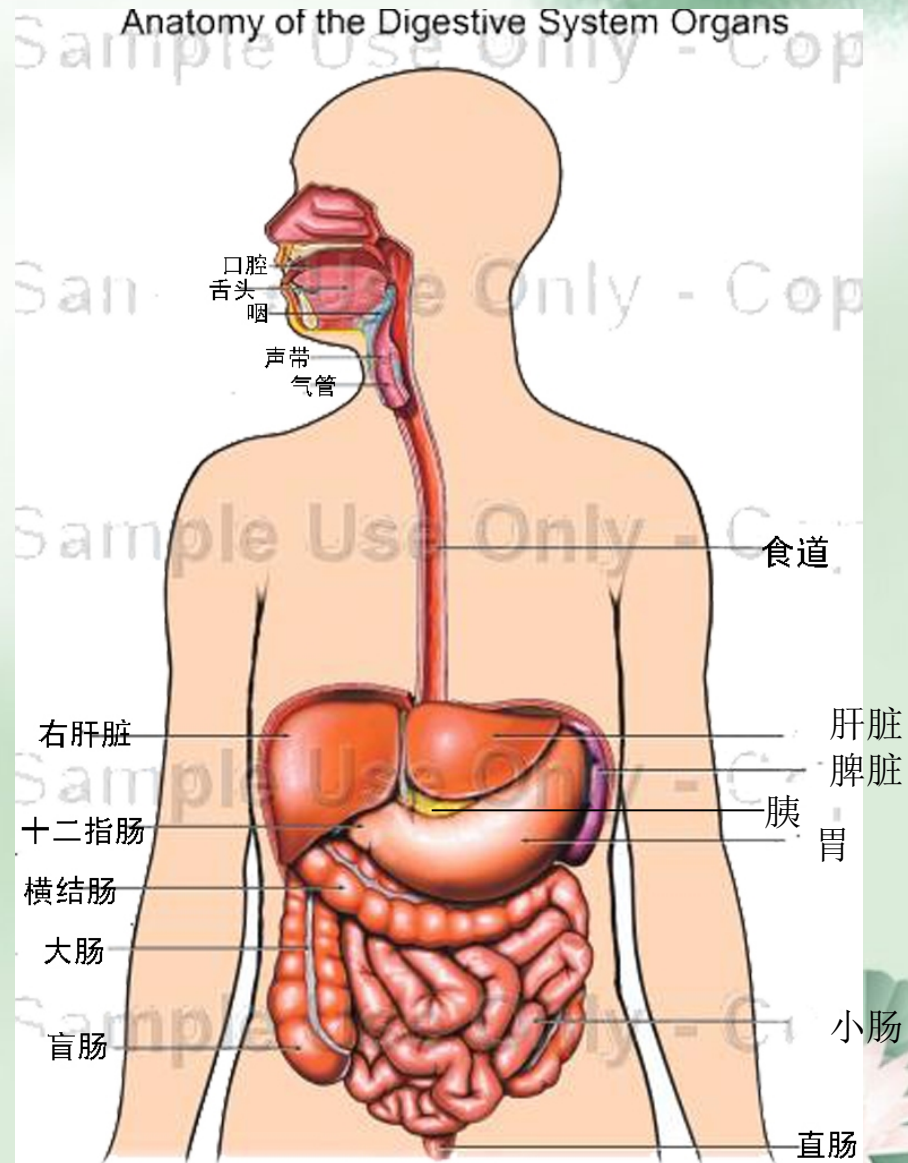
- 是体内最大的周围淋巴器官、免疫器官，已用于生产的药物有脾水解物、脾**RNA**和脾转移因子



# 生物材料的来源—动物脏器

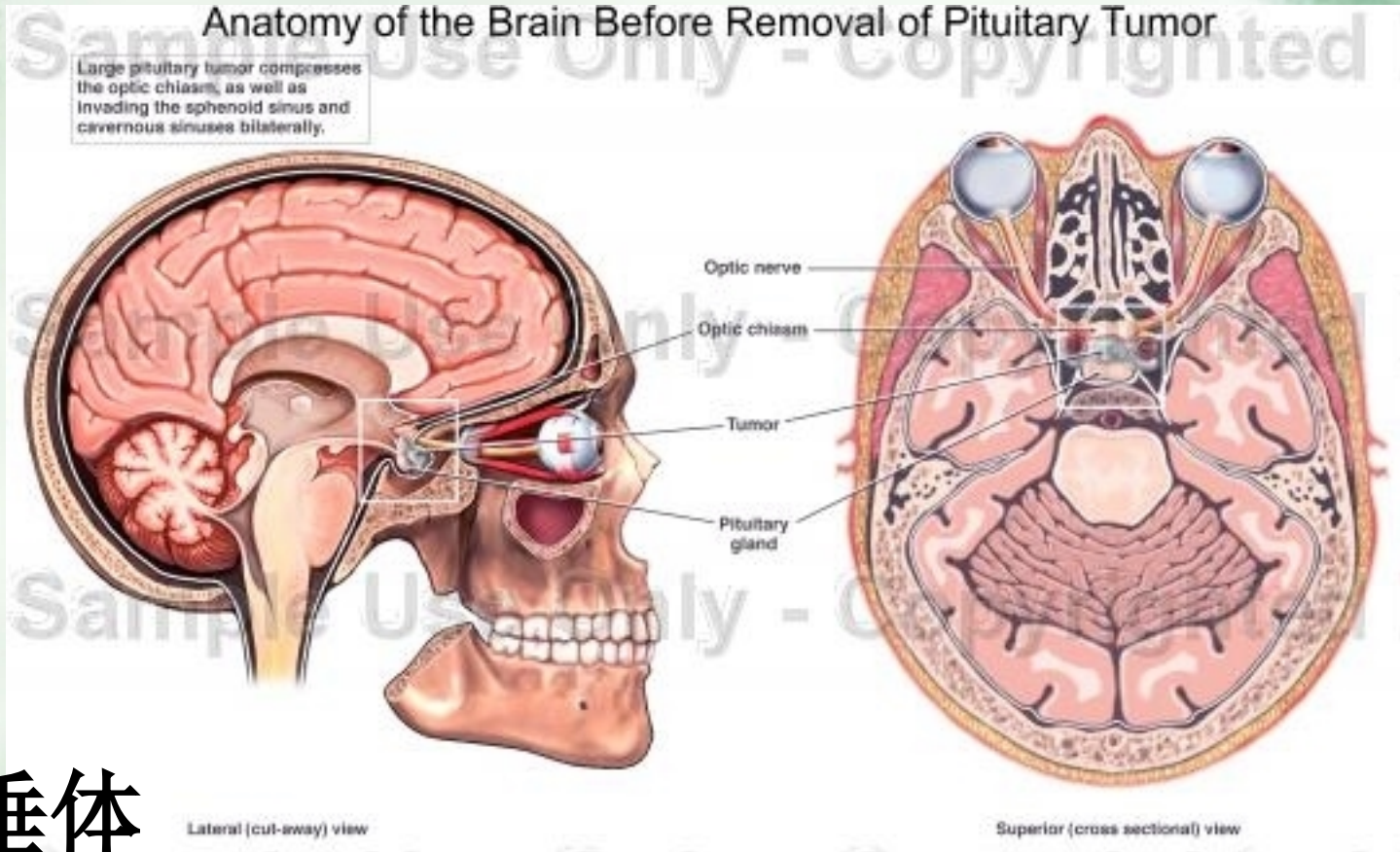
## 小肠

- 消化和吸收的主要场所，含有**30**多种胃肠道激素（属活性多肽）。





# 生物材料的来源—动物脏器



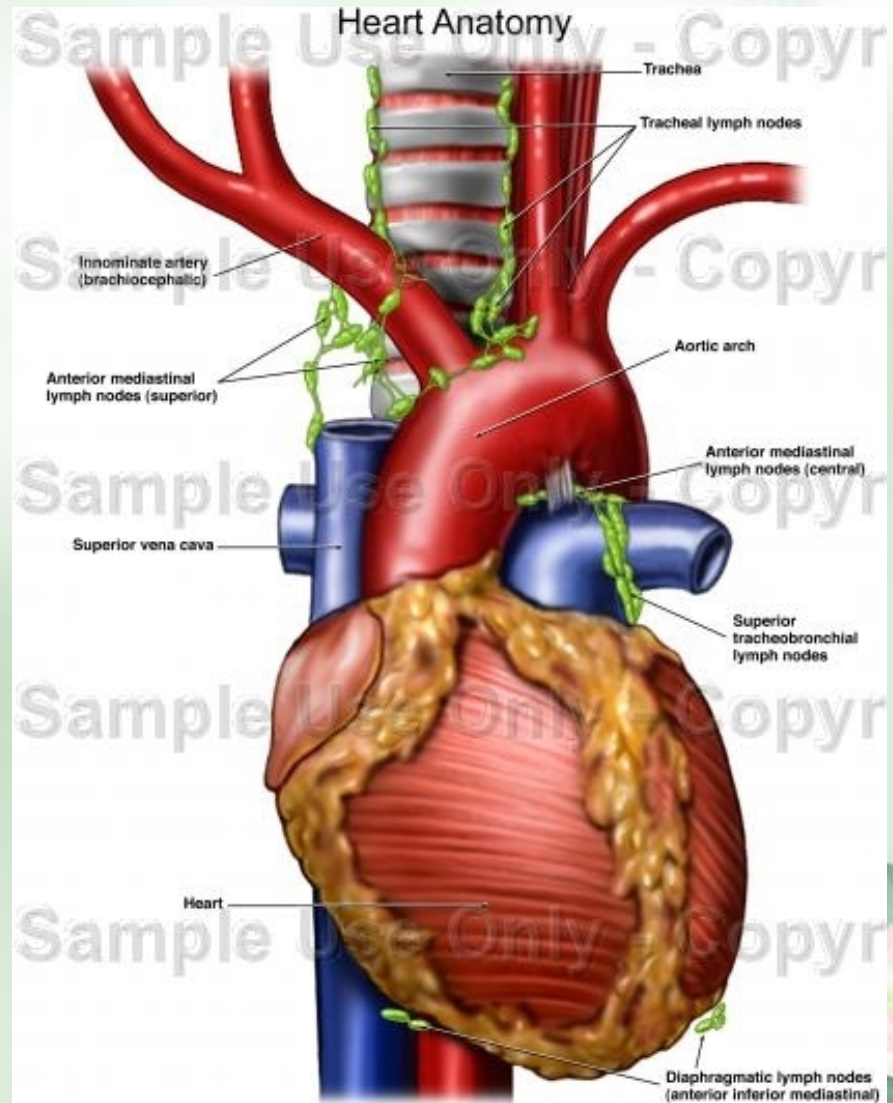
## 脑垂体

- 悬垂于脑的底部，体积很小，总重量不到**1克**，但结构复杂，包括腺垂体和神经垂体两部分，分泌的激素种类多，作用广泛，并能调节其他内分泌腺的活动

# 生物材料的来源—动物脏器

## 心脏

- 含有丰富的糖元、激素和酶类，用心脏为原料生产的药物主要有细胞色素C、辅酶Q10和心血通注射液



# 血液、分泌物和其他代谢物

- ↑ 以血液为原料可生产多种药物，如凝血酶、血红蛋白、**SOD**、干扰素等。
- ↑ 其他，如尿液、胆汁、蛇毒、蜂毒也是重要的生物材料。





# 海洋生物

↑ 海洋生物约占全球生物的一半，是开发新药的重要宝库。

↑ 海藻

↑ 腔肠动物

↑ 节肢动物

↑ 软体动物

↑ 棘皮动物

↑ 鱼类

↑ 爬行动物

↑ 海洋哺乳动物



# 海藻

- 已从藻类生物中发现、提取了一些抗肿瘤、防止心血管疾病、治疗慢性气管炎、驱虫、抗放射线物质等



# 腔肠动物

- 属于原始多细胞动物，已应用的不多，已提取的有前列腺素类、萜类抗菌物质、抗癌物质。



海葵

# 节肢动物

- 其中的某些甲壳动物（包括虾、蟹）可供药用，从中提取的甲壳素可用于甲亢、肿瘤、肝炎、肾炎和糖尿病等的辅助治疗，另外在食品工业上有重要用途，如用于废水处理、食品添加剂、减肥





# 软体动物

- 包括螺、蚌类和乌贼等，已从其中提取出一些具有抗病毒、抗肿瘤、抗菌、降血脂、止血、平喘作用的多糖、多肽、毒素等。



# 棘皮动物

- 包括海星、海胆、海参，关于海胆的研究很多，已提取到不少药物，还发现了在化工方面的应用





# 鱼类

- 可制造多种药物，最常用的是鱼肝油



# 爬行动物

- 海生爬行动物有海蛇、海龟等，海蛇毒液含  
有多种酶类



# 海洋哺乳动物

- 从鲸鱼、海豚的脏器、腺体可以提取多种药物。如鲸油，维生素A,D。



# 微生物

↑ 微生物资源非常丰富，其代谢产物有**1300**多种，已大量生产的才近**100**种，微生物酶有几千种，已被应用的才几十种，可见其应用前景广阔

## 1. 细菌

↑ 利用细菌生产氨基酸、有机酸、糖类、核苷酸类、维生素、酶。

↑ 用埃希氏大肠杆菌生产的天冬酰胺酶是治疗肿瘤的第一个酶制剂。



# 微生物

## ↑ 2. 放线菌

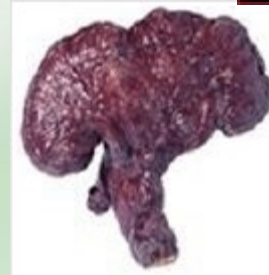
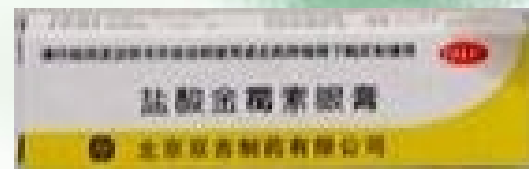
是最重要的抗生素产生菌，已有的  
**1000** 多种抗生素产自放线菌。

## ↑ 3. 酵母菌

可生产维生素、蛋白质、多肽和  
核酸等。

## ↑ 4. 真菌

可以利用真菌生产酶、有机酸、维生素、多糖；  
还可以直接利用真菌本身作为药物，如  
灵芝、银耳、冬虫夏草。





# 扩大开发生物新资源

- ↑ **1.** 生物资源的综合利用。
- ↑ **2.** 开发新生物资源。
- ↑ **3.** 动植物细胞的大规模培养
- ↑ **4.** 应用基因工程技术，生产各种生物活性物质，尤其适合于在自然界中含量低、活性高的一些微量物质的生产。



## 二、生物活性物质的存在方式

- ↑ 生物活性物质的存在方式与其生物功能
- ↑ 生物分子间的作用力

# 生物活性物质的存在方式与其生物功能

- ↑ 生物活性物质分为“胞内”与“胞外”两种存在部位。
- ↑ 对于胞内物质的提取要先破碎细胞；对于膜上物质则要选择适当的溶剂使其从膜上溶解下来



# 生物分子间的作用力

- ↑ 生物分子间主要是通过一些非共价键所维系，其键能较弱；
- ↑ 生物大分子的空间高级结构也是由非共价键结合的，因此分离时应十分小心，确保立体结构不受破坏。
- ↑ 通常在十分温和条件下操作。





# 三、生物活性物质的存在特点

↑ 生物材料组成的复杂性

↑ 生物活性物质存在的特点

# 生物材料组成的复杂性

- ↑ 同种物质可来自于不同生物体或同种生物体的不同部位。
- ↑ 同种生物，由于细胞的类型、年龄、分化程度的不同都会改变活性物质的组成。  
如：胸腺激素只能从幼龄动物中提取；HCG只能从孕妇尿中提取。



# 生物活性物质存在的特点

- ↑ **1.**生物活性物质在生物体材料中含量较低、杂质含量很高。
- ↑ **2.**生物材料中的生化组成数量大，种类多，目的物与杂质的理化性质接近，分离纯化困难



# 四、生物材料的准备

- ↑ 生物材料的选择
- ↑ 生物材料的采集与保存
- ↑ 组织与细胞的破碎
- ↑ 细胞器的分离



# 生物材料的选择

## ↑ 1. 有效成分的含量

**(1)**生物品种

**(2)**合适的组织器官

**(3)**生物的生长期

## ↑ 2. 杂质情况

## ↑ 3. 来源



# 生物材料的采集与保存

## ↑ 采集：

必须快速、及时速冻、低温保存。

## ↑ 保存方法

有速冻、冻干、有机溶剂脱水，制成“丙酮粉”，或浸存于丙酮与甘油中。

保存设备

# 组织与细胞的破碎

## 1. 机械方法

组织捣碎法 适用于动物内脏组织、植物肉质种子；

匀浆器破碎法 破碎程度较高，对活性物质破坏较小。

研磨器破碎 常用于微生物或植物细胞的破碎

## 2. 物理法

#超声波法 #渗透压法 #温度差法

## 3. 化学法

用有机溶剂、表面活性剂处理细胞。

## 4. 生物法

组织自溶溶法 利用组织中自身酶的作用改变，破坏细胞结构，释放出目的物的方法。

酶解法 用外来酶处理生物材料

# 细胞器的分离

↑ 为获得结合在细胞器上的一些生化成分或酶系，常常要先得到特定的细胞器再进一步分离有效成分。

↑ 方法：

匀浆破碎细胞，离心分离，包括差速离心和密度梯度离心。





# 生物活性物质的提取—基本概念

- ↑ 提取： 利用制备目的物的溶解特性，将目的物与细胞的固形成分或其他结合成分分离，使其由固相转入液相或从细胞内的生理状态转入特定溶液环境的过程。
- ↑ 固-液提取（浸渍和浸煮）和液-液提取（萃取）。
- ↑ 浸渍： 用冷溶剂溶出固体材料中的物质。
- ↑ 浸煮： 用热溶剂溶出目的物。
- ↑ 萃取： 将目的物从某一溶剂转入另一溶剂系统。

提取设备

# 一、物质的性质与提取

## ↑ (一) 物质的性质与提取方法的选择

关键：针对生物材料和目的物的性质选择合适的溶剂系统与提取条件。

重点了解目的物与主要杂质在溶解度方面的差异以及它们的稳定性。

# 一、物质的性质与提取

## ↑ (二) 活性物质的保护措施

**1. 采用缓冲系统**

**2. 添加保护剂**

**3. 抑制水解酶的作用**

**4. 其他 避免紫外光、强烈搅拌、过酸、过碱或高温**

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/398041066036006117>