

关于生物制药技术在制药工艺中的创新应用分析

杨凤英¹ 刘娜¹ 何文兴¹ 李玉梅¹ 李慧¹

(1 济南大学生物科学与技术学院 山东 济南 250022)

摘要: 经过多年发展,我国生物制药技术已经趋于世界领先地位,生物制药技术作为新兴技术,其高效性与经济性的特点创新了传统的制药模式。生物制药技术的不断创新也促进了制药工艺的发展,如今生物制药技术与新兴技术结合,创新制药工艺,为我国制药行业的健康高质量发展提供了有效的支撑,有利于我国制药产业经济效益的提升。

关键词: 生物制药; 制药工艺; 创新应用

Analysis on innovative application of biopharmaceutical technology in pharmaceutical process

Yang Fengying 1, Liu Na 1, He Wenxing 1, Li Yumei 1, Li Hui 1

(1 College of Biological Science and Technology, Jinan University, Shandong 250022)

Abstract: After years of development, China's biopharmaceutical technology has become the world leader. As an emerging technology, biopharmaceutical technology has innovated the traditional pharmaceutical model with its high efficiency and economy. The continuous innovation of biopharmaceutical technology has also promoted the development of pharmaceutical technology. Nowadays, the combination of biopharmaceutical technology and emerging technology and the innovation of pharmaceutical technology have provided effective support for the healthy and high-quality development of China's pharmaceutical industry, which is conducive to the improvement of economic benefits of China's pharmaceutical industry.

Keywords: biopharmaceutics; Pharmaceutical process; Innovative application

引言: 相较于发达国家相比,我国的生物制药技术起步较晚,但是生物制药技术的发展势头强劲,我国的生物制药技术得到了全方位快速发展,生物制药产品广泛应用到医药市场,并且深受消费者青睐。随着鼓励企业的创新研发资金持续加大,更有助于生物制药技术创新工作开展。从发展趋势看,生物制药技术将是未来我国制药工艺中的核心技术环节,应该加强我国生物制药技术持续创新,为我国制药工艺发展助力。

1、生物制药技术简述

1.1 生物制药技术概念

分子生物学、基因工程、发酵工程等理论和技术快速发展,催生了生物制药产业。生物制药技术作为制药工艺的一种,其发展与医学、药学、微生物学以及自然科学等学科联系紧密,这些学科是生物制药技术的基础,生物制药学通过这些基础学科开展研究,制出相关药物。生物制药技术不仅能够应用在天然药物的制造中,还能够提升整个生物制药工艺的制药水平。生物制药技术优点众多,例如生物制药所制出的药物,其药物副作用与毒性极低,同时药物的药理活性高。因此生物制药技术受到广泛关注,呈现蓬勃发展态势。

1.2 常见的生物制药技术类型

1.2.1 基因工程制药

基因工程指的是在受体外部,将外源基因与相应的载体结合后,导入受体细胞,通过遗传稳定表达,从而表达出目标产物或者得到相应表型的过程。细胞激素与活性因子作为人体新陈代谢的必需品,通过基因工程,能够合成多种激素与活性因子。^[1]

1.2.2 微生物工程制药

微生物工程即发酵工程,由多学科交叉而形成,作为生物工程的分支,其技术与应用类型呈现开放性高的特点。微生物工程技术在制备抗生素的过程中被广泛应用。目前可根据实际需要,筛选适合生产目标药物分子的工程菌,如胰岛素、干扰素等来进行工业化生产。

1.2.3 细胞工程技术

细胞工程相较于传统制药工艺,以细胞培养、融合与基因转移为基础的细胞工程能够更好的满足人们对药物的需求。以往制药

中需要多区域采集所需中草药,而细胞工程技术只需要在实验室中提取草药中的有效成分。细胞工程的应用,有助于丰富药物的种类与数量,同时还能缩短药物制造的时间,从而达到节省人力物力的效果,这对具有规模化的制药厂商而言,其意义重大。

2、生物制药技术的发展现状

2.1 国外生物制药技术发展现状

国外生物制药技术发展较早,在设备、技术、生产核心知识产权等一些领域领先。国外的生物制药企业在发展的过程中非常重视知识产权保护,具有自身知识产权的医药产品及生物制药的规模化生产,以此创造大量的企业效益。例如美国近年来将生物制药作为经济增长点,结合其国情制定了相对完善的产业激励政策、对于企业的药物研发技术、创新等持续加大投入。并且根据其市场特色,制定生物科技发展规划,对于艾滋病、干细胞以及治疗型克隆等研究持续开发创新。欧盟在生物制药领域的研发经费投入巨大,同时设置了专门的生物技术协调指导委员会,对于欧盟各国生物制药技术提供借鉴,实现技术共享,这样有助于整体生物制药技术的创新。日本在生物制药领域处于亚洲的领先地位,同样根据其实际情况提出了相对完善的生物制药发展战略,并为此提供相应研发资金。^[2]

借鉴国外的生物制药技术发展策略,我国需根据实际情况,立足实际,制定长远的发展战略,从资金、技术、人才、设备、核心知识产权等方面多维度、多措施推动我国生物制药产业高效发展。

2.2 国内生物制药技术发展现状

近些年来随着我国大力支持生物制药产业发展,我国的生物制药企业不多发展壮大,并且取得了一系列重要进展,同时,还存在以下几个方面的问题

2.2.1 生物技术制药投入力度不够

生物制药技术作为新型产业,其资金来源大多从相关财政支出或者外界投资,但是由于其回报周期长,且风险较高的特点,资金问题成为一直困扰生物制药企业的心病,由于国家对专利权的重视程度不够,造成企业对于新产品研发积极性不高,无法提升生物制药行业的创新能力。

2.2.2 创新意识不足

在我国目前应用的生物技术药物中,仅有几种,例如乙肝疫苗、

p53 重组腺的病毒注射液, 导致生物制药企业在实际生产中存在雷同情况而且会影响企业以后的发展。我国的生物制药企业在发展过程中缺乏创新性, 没有形成完善的发展体系, 发挥不出先进的技术, 这就需要我国在政策体系方面给予相对的倾斜, 增加相关资金的投入来保证其持续创新、研发动力。^[3]

2.2.3 技术水平有待加强

我国的生物医药技术在现实中的技术水平还需要加强, 与国际领先的企业技术相比, 技术水平整体呈现落后趋势, 企业规模发展较小、先进技术设备的缺失、核心知识产权的不足等因素都在提醒我国生物制药企业应该加大创新力度, 提升技术水平, 掌握核心知识, 尽早成长为国际领先的企业。

3、生物制药技术创新应用

3.1 一次性生物反应器代替不锈钢生物反应器

生物反应器指的是, 根据现代生物技术, 利用酶或者生物体其特有的生物功能来进行生化反应的一种装置, 在细胞体外培养中常常用到。细胞培养生物反应器主要有透析式、通气搅拌式、气升式等类型。通气搅拌式装置材质为不锈钢, 能够有效的降低培育细胞的剪切力, 但是其高能耗与高污染风险的问题得不到有效解决。一次性生物反应器的技术与开发不断完善, 一次性生物反应器性能良好, 更适合企业降低生产成本, 获得了行业的广泛认可。

在生物制药技术领域, 企业在一次性技术的基础上, 研制出了符合认证的一次性生物反应器。一次性生物反应器存在波浪式、轨道振荡式与搅拌式三种常见的类型。在一次性生物反应器中有着内置的预先灭菌一次性的生物反应袋, 生物反应袋是一次性生物反应器的重要特征。对于传统的不锈钢材质生物反应器, 一次性生物反应器具有多种优点: 一次性反应器具有可持续设计性、运维成本低其占地面积小; 一次性反应器战胜废物相对较少, 污染风险低; 验证时间与交付时间更短。一次性反应器也存在对供应商高度依赖, 储存复杂、固体废料多等问题。一次性生物反应器相较传统的不锈钢生物反应器来说, 优势明显, 从而被广泛的应用到生物制药技术之中。目前国外发达国家在一次性生物反应器领域已经形成了先进完善的理论研究与设备制造体系。我国的生物制药领域也在不断创新, 以求追上国际先进水平。

3.2 蛋白水解靶向嵌合体技术

在肿瘤细胞中, 抑制致病蛋白活性药物, 受体细胞对药物会产生耐药性。这是因为传统的药物需要与靶蛋白相结合, 抑制其活性。由于致病蛋白本身具有多种功能, 而在现阶段开发的药物, 只能对致病蛋白的一种或者几种功能产生抑制作用。致病蛋白却能够通过自身的其他功能来作用在细胞上, 以往的传统靶向药有着用量大、易脱靶、副作用高的缺点。所以人们对于研发更加高效清楚致病蛋白的治疗方法越发迫切, 更加渴望一种能够从源头解决问题的技术手段。

经过研究细胞对于细胞有害物质的降解机理, 研究人员发现细胞利用泛素调节分解有害蛋白具有泛白-蛋白酶系统的重要机制。美国科学家在此基础上提出了蛋白水解靶向嵌合体概念。蛋白水解靶向嵌合体 (PROTAC) 由三个主要部分组成, 分别为: (1) 一段靶向目标蛋白的配体。(2) 另一端与 E3 连接酶结合的配体。(3) 中间连接两端的交联剂。其中一端中, 致病蛋白配体与致病蛋白相结合后, 另一端泛素连接酶将泛素分子成链, 方便蛋白酶识别之后, 其泛素链化的蛋白进行降解, 相当于为蛋白酶提供准确坐标。PROTAC 分子在蛋白酶对致病蛋白降解后可以被重复的利用, 能够有效的降低药物的用量。随着科技的不断发展, PROTAC 发展也越发成熟, 成为了一种具有颠覆性的新药开发手段。PROTAC 技术不仅在肿瘤领域的提供支持, 在病毒方向的治疗也能提供相关的途径。为了实现病毒蛋白直接的被体内的蛋白酶降解, 可以针对中活性分子能够与病毒蛋白结合特性, 而设计连接中药活性分子的 PROTAC 分子。^[4]

现阶段, 由于 PROTAC 分子有着制备成本较高, 对人体副作用情况尚且不明、后期开发风险大等因素存在, PROTAC 功能还需要在日后的临床试验与研究中进一步观察。在 PROTAC 技术的研究背景下, 我国的生物医药公司对不同靶点中 PROTAC 分子展开

研究, 并且取得了可观的现实成果。

4、生物制药技术创新发展分析

4.1 我国制药企业存在的风险

生物制药技术产业具有资本密集、知识密集的特点, 这就需要在资金上应该形成良好的循环系统。但是因为国内投资公司力量不足、生物制药技术产业投资具有高风险特点、融资门槛较高等因素, 造成了生物制药企业容易出现资金周转的问题。这就需要企业自身从实际出发, 持续注重保障自身的 R&D 投入, 同时政府部门应该加强对融资的监管与调整、对于生物制药行业的知识产权加强保护力度, 根据客观情况建立如何市场发展的规章制度, 保障相关从事企业的健康发展。

4.2 生物制药后备人才分析

目前我国院校生物类专业中, 特别是生物工程专业的学生, 面临着就业挑战, 究其根本是因为我国的生物行业没有得到规范性的健康发展。对此我国不断出台相关政策与规划, 加强行业的科学引导, 生物制药领域就业环境得到了极大的改善。我国院校生物类专业的学生为过我生物制药领域提供了充足的后备人才支撑。国家与社会各界不断开展高校创新类的生物竞赛, 新技术新产品不断涌出, 更具创新模式的优秀项目。企业可以与高校开展合作, 展开校企定向输出, 院校的后备人才能够为企业持续不断的活力与创新力。

4.3 关于我国生物制药企业在国际中发展的创新策略分析

在经济全球化的背景之下, 国内的生物制药企业一方面需要面对国际市场的竞争压力, 另一方面还要把握资源研发没有整合的产业状况。如今我国的生物制药企业大多还处于国际价值链的下游位置, 在国际市场中, 承担的大多是外包代工的角色。如今国际价值体系正在转型重构, 为我国生物制药企业提供了机遇。目前国外前列的生物制药企业已经逐渐将产业布局由“高屋建瓴”转向差异化、分散化的体系布局。我国的生物制药产业应该充分借鉴与引进国际领先的生物制药企业的管理办法与生产技术, 既能够提升自身企业的核心竞争力, 又能够为自身的发展开阔视野。国内企业还可以通过多种形式与方法对国外制药企业进行收购整合, 提高我国企业在国际产业链中的比重, 打通海外营销渠道。收购的同时还要与领先的企业开展多维度的合作, 在合作之中审视自身不足, 积累经验, 为我国生物制药企业的发展提供更多可具参考的经验。

结论

综上所述, 医药是我国重要的经济组成部分, 随着可以的不不断发展, 生物制药技术的发展也日新月异, 其在我国的临床应用中发挥了重要的作用。所以生物制药行业需要在符合市场需求, 实际情况不断的进行创新, 我国的生物制药行业起步较晚, 还需要积累经验, 不断借鉴与学习国际上领先的技术与管理经验, 保证生物制药技术的不断创新, 本文通过简单介绍生物制药技术、生物制药技术的创新应用、生物制药技术的创新发展分析等几个方面, 简述生物制药技术在制药工艺中的创新应用, 为我国生物制药, 甚至整个制药行业的高质量稳定发展提供参考和借鉴。

参考文献

- [1] 侯丽媛, 李潜, 高勇强. 关于生物技术制药现状与发展探讨[J]. 当代化工研究, 2017(02):125-126.
 - [2] 康伟. 生物制药技术在制药工艺中的应用[J]. 当代化工研究, 2019(03):184-185.
 - [3] 胡霖. 生物制药技术在制药工艺中的应用分析[J]. 科技风, 2021(07):1-2.D0I:10.19392/j.cnki.1671-7341.202107001.
 - [4] 霍传冰, 韩政, 可星. 生物制药产业技术创新能力系统演化的遗传算法模型与仿真研究[J]. 科技管理研究, 2017,37(06):118-126.
- 基金项目: 本文受 2021 年山东省本科教学改革研究项目重点项目: 通过校企共建新型研发机构开展生物医药类人才创新能力培养的探索与实践项目资助。

项目批准编号: Z2021190

作者简介: 杨凤英 (1980.09—), 女, 汉族, 山东菏泽人, 天津大学药物科学与技术学院应用化学专业博士, 济南大学生物科学与技术学院讲师, 主要从事天然药物活性成分研究。