

- 1 细胞工程制药概述
- 2 细胞融合技术
- 3 动物细胞融合技术（抗体制药）
- 4 适配子和肽配体

➔ ● 5 生物转化生产甾体药物

- 5.1 甾体化合物概念和结构特点
- 5.2 甾体药物分类
- 5.3 甾体药物的生产

- ➔ ● 1 甾体化合物概念和结构特点
- 2 甾体药物分类
- 3 甾体药物的生产

可的松

氢化可的松

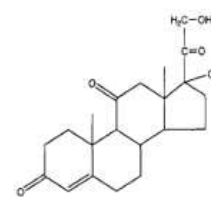
地塞米松

强的松

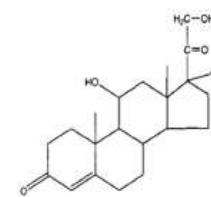


糖皮质激素是一类临床应用十分广泛的药，具有良好的抗炎、抗过敏等作用，在许多疾病的治疗中具有不可替代的作用，如风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、慢性肾小球肾炎、器官移植术后、严重创伤、皮炎、过敏性疾病、中枢神经系统疾病等，几乎涉及到临床各科，也是治疗非典的主要药物之一

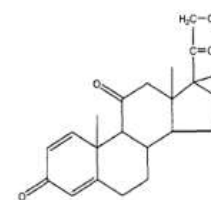
化学结构



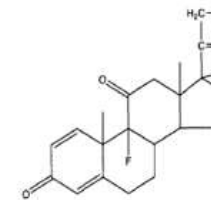
可的松 (Cortisone)



氢化可的松 (Hydrocortisone)



强的松 (Prednisone)



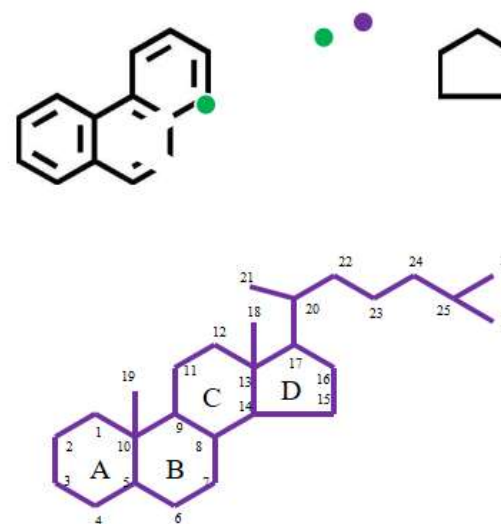
地塞米松 (Dexamethasone)

甾体化合物

“又称类固醇，是一类含有环戊烷多氢菲核的化合物”



甾体化合物（类固醇）的结构特点



环戊烷多氢菲核

General 微生物转化生产甾体药物 Introduction

- 1甾体化合物概念和结构特点
- ➔ ● 2甾体药物分类
- 3甾体药物的生产

甾体药物的分类

④ 肾上腺皮质激素

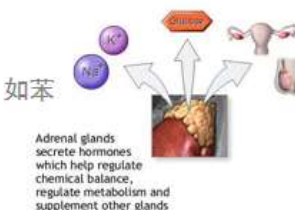
- 糖皮质激素：抗炎、抗过敏、抗休克，如可的松、氢化可的松
- 盐皮质激素：维持电解质平衡和体液重量，如醛固酮、去氧皮质酮；

④ 性激素

- 雄性激素、雌性激素、孕激素，如睾酮、雌二醇、炔诺酮

④ 蛋白质同化激素

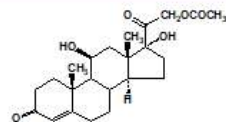
- 促进蛋白质合成和抑制蛋白质异化，如苯丙酸诺龙、达那唑



部分糖皮质激素



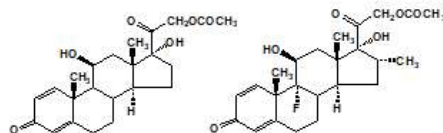
醋酸氢化可的松



用途：关节炎，风湿症，免疫抑制，抗休克。



醋酸泼尼松龙

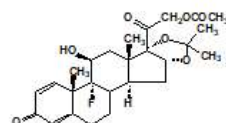


醋酸地塞米松

用途：胶原性疾病，过敏性疾病，急性白血病和肾上腺皮质功能减退症。



醋酸氟轻松

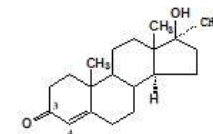


用途：神经性皮炎，接触性皮炎，脂溢性皮炎，湿疹，牛皮癣，瘙痒症等皮肤病。

部分性激素



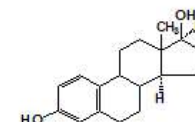
甲睾酮



用途：男性缺乏睾丸素的补充疗法；女性功能性子宫出血和迁移性乳腺癌



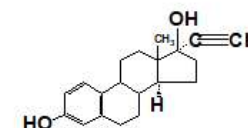
雌二醇



用途：治疗卵巢功能不全所引起的疾病



炔雌醇

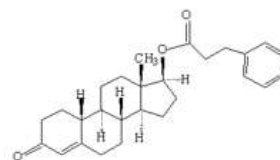


用途：与孕激素合用有抑制排卵作用，和减轻突发性出血等副作用，可以和炔诺酮，或甲地孕酮配伍制成口服避孕药

部分蛋白质同化激素



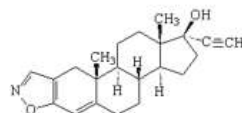
苯丙酸诺龙



用途：女性晚期乳腺癌姑息性治疗；伴有蛋白分解的消耗性疾病的治疗



达那唑



用途：用于子宫内膜异位症的治疗，也可用于治疗纤维囊性乳腺病、自发性血小板减少性紫癜、遗传性血管性水肿、系统性红斑狼疮、男子女性性乳房、青春期早熟

General 微生物转化生产甾体药物 Introduction

- 1 甾体化合物概念和结构特点
- 2 甾体药物分类
- 3 甾体药物的生产

以下哪种方式常用来筛选适配子：

- ☐ A 噬菌体抗体库技术
- ☒ B SELEX技术
- ☐ C 采用永生B细胞制备
- ☐ D 转基因鼠技术

甾体药物生产的方法演变

PRODUCTION OF STEROID

生化提取

前体

化学合成

化学合成+微生物转化

甾体药物

甾体原料

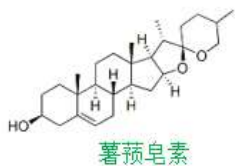
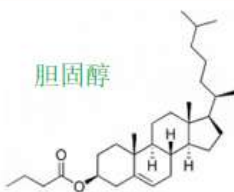
② 动物甾类原料

— 胆固醇、脱氧胆酸；

② 植物甾醇

— 薯蓣皂素、剑麻皂素、番麻皂素、豆甾醇

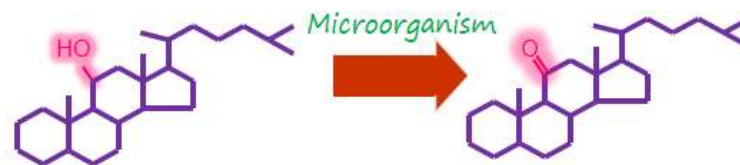
胆固醇



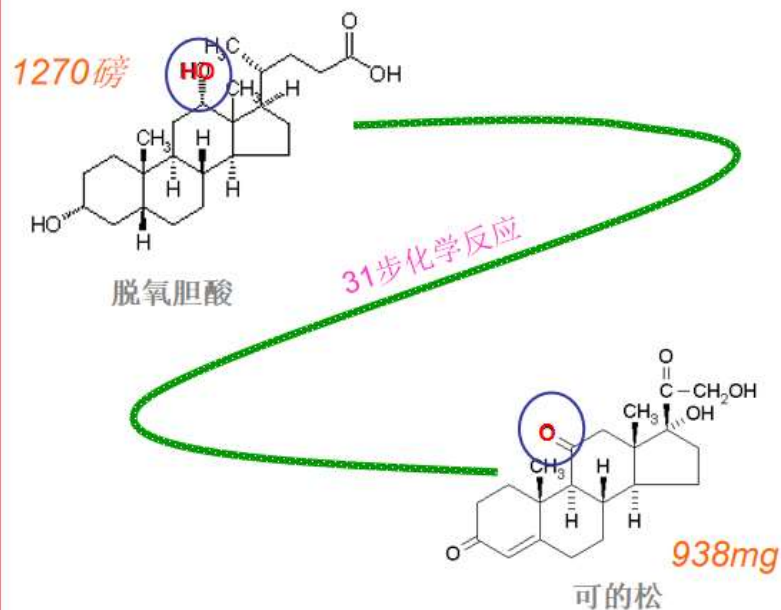
微生物的生物转化

“微生物对有机化合物某一特定部位（基团）的作用，使它转变成结构上相类似的另一种化合物的作用”

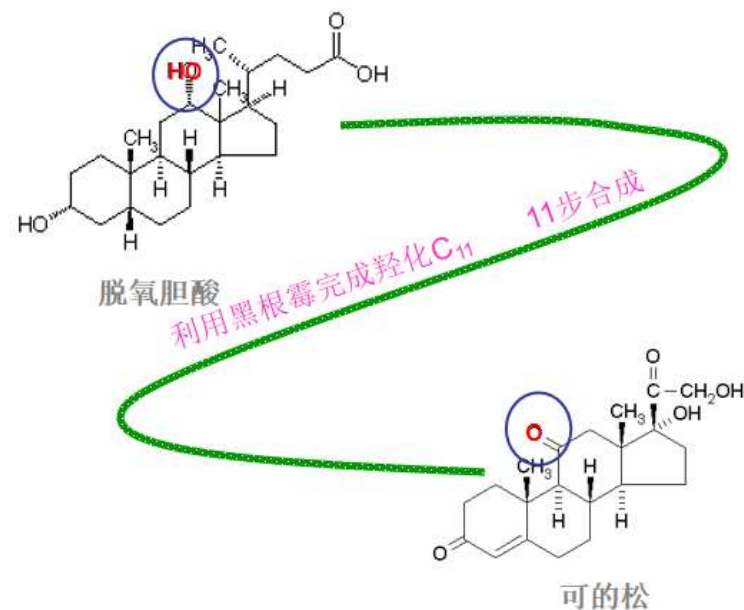
Microbial bioconversion



可的松的化学合成

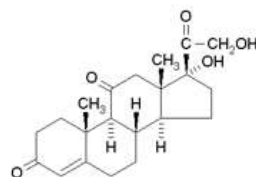


可的松的生物合成



微生物转化合成甾体化合物的优点

- ④ 比较复杂和难以进行的化学反应，生物转化法可专一、迅速完成
- ④ 减少合成步骤，缩短生产周期
- ④ 提高收率，减少副反应
- ④ 具有立体选择性和区域选择性
- ④ 减少或避免使用强酸、强碱和有毒原料

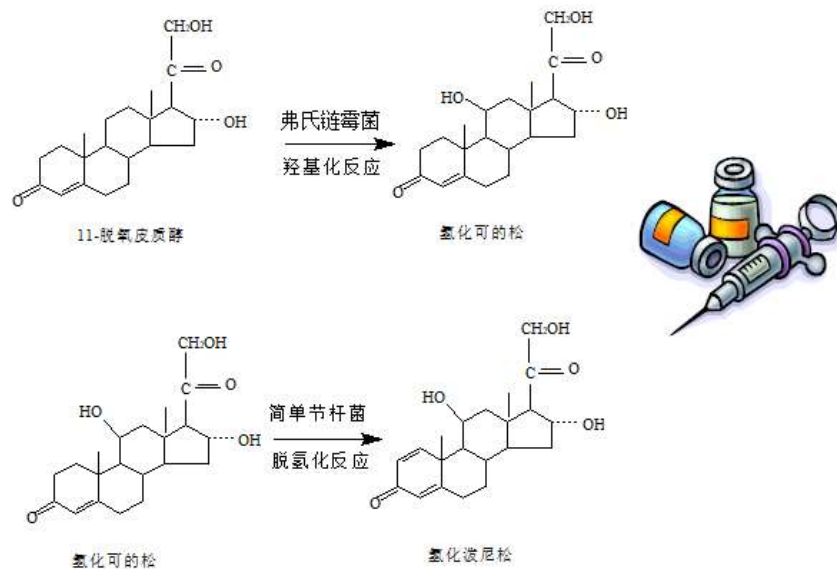
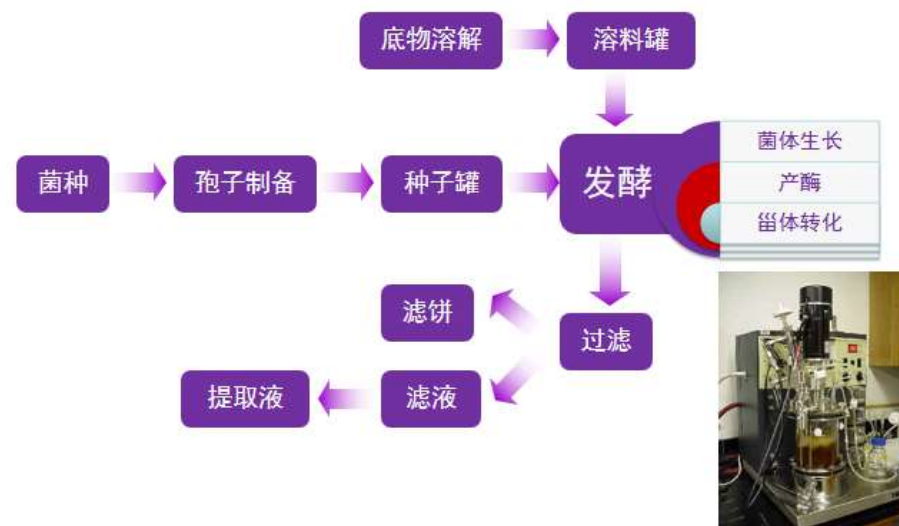


生物转化的类型

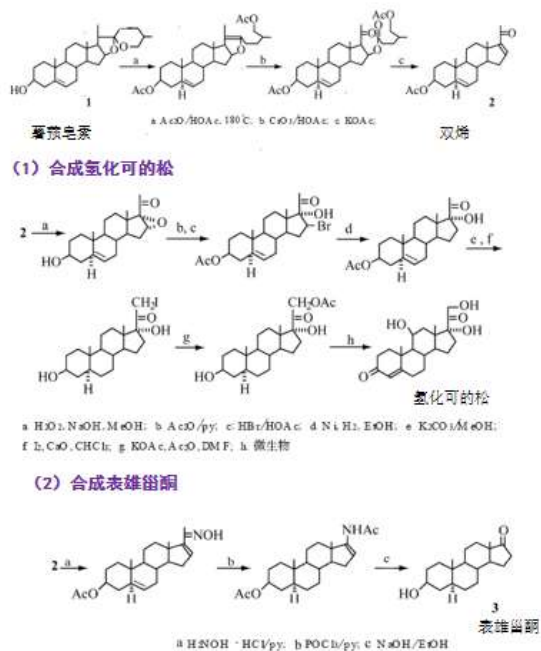
- ④ 羟基化
- ④ C₁₁, 2脱氢反应
- ④ 环氧化反应
- ④ A环芳构化反应
- ④ 还原反应
- ④ 侧链水解降解



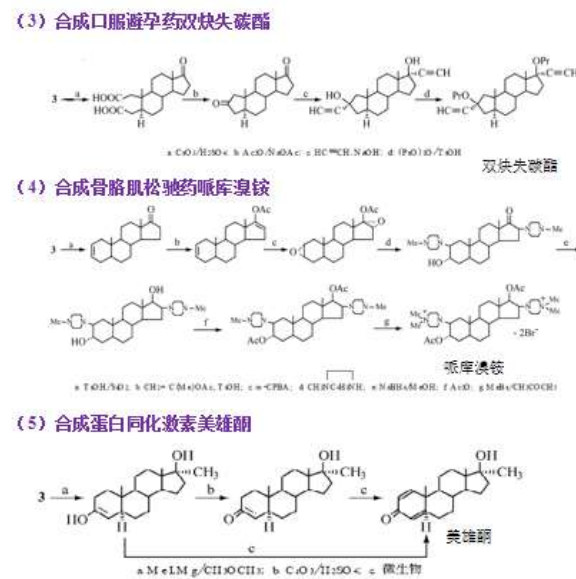
甾体药物生物转化的一般工艺



部分甾体药物的合成路线

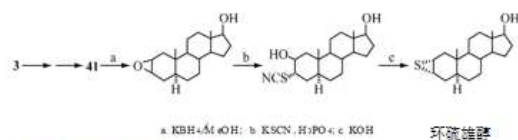


部分甾体药物的合成路线

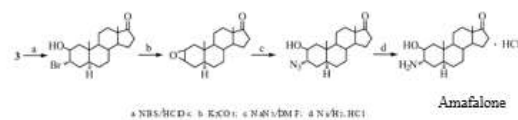


部分甾体药物的合成路线

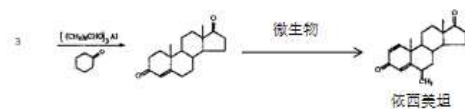
(6) 合成抗肿瘤药环磷酰胺



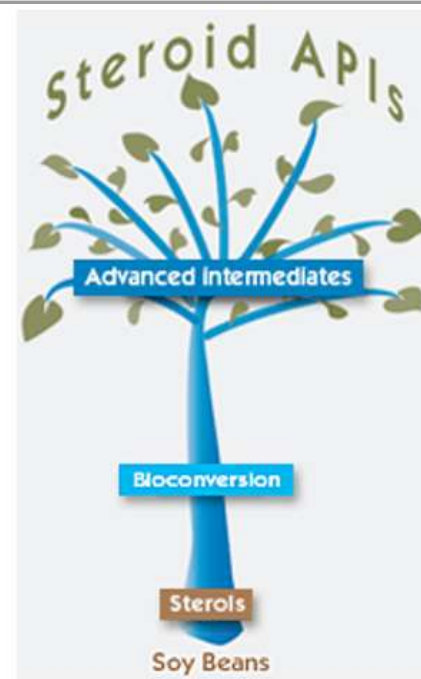
(7) 合成抗心律失常药Amafalone



(8) 合成抗乳腺癌药依西美坦



甾体药物合成的路线示意图



薯蓣皂素
30万元/吨
↓
双烯
60万元/吨
↓
美雄酮
8000元/公斤
↓
依西美坦
30000元/公斤