



25th ANNIVERSARY
Going World Class
NARESUAN UNIVERSITY

ชีวเภสัชภัณฑ์

การออกแบบและพัฒนา

Biopharmaceuticals: Design & Development

พัฒนา ศรีพลากิจ



สำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยนเรศวร

Naresuan University Publishing House

www.nupress.grad.nu.ac.th

ข้อมูลทางบรรณานุกรมของสำนักหอสมุดแห่งชาติ
National Library of Thailand Cataloging in Publication Data

พัฒนา ศรีพลากิจ.

ชีวเภสัชภัณฑ์: การออกแบบและพัฒนา = Biopharmaceuticals: Design & Development. -- พิษณุโลก:
สำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยนเรศวร, 2558.
284 หน้า.
1. เวชภัณฑ์. I. ชื่อเรื่อง.

610.28

ISBN 978-616-7902-36-4

สพน. 007

ชีวเภสัชภัณฑ์: การออกแบบและพัฒนา = Biopharmaceuticals: Design & Development.

พัฒนา ศรีพลากิจ



สงวนลิขสิทธิ์โดยสำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยนเรศวร

พิมพ์ครั้งที่ 1 พฤศจิกายน พ.ศ.2558 จำนวนพิมพ์ 500 เล่ม ราคา 320 บาท

การผลิตและการลอกเลียนหนังสือเล่มนี้ไม่ว่ารูปแบบใดทั้งสิ้น
ต้องได้รับอนุญาตเป็นลายลักษณ์อักษรจากสำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยนเรศวร

ผู้จัดพิมพ์ สำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยนเรศวร

- มีวางจำหน่ายที่
- ศูนย์หนังสือแห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อาคารวิทยุทัศน์ ชั้น 14 ซอยพหลโยธิน แขวงวังใหม่ เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330
สาขา ศาลาพระเกี้ยว กรุงเทพฯ โทร. 0-2218-7000-3
สยามสแควร์ กรุงเทพฯ โทร. 0-2218-9881, 0-2255-4433
มหาวิทยาลัยนเรศวร จังหวัดพิษณุโลก โทร. 0-5526-0162-5
มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี จังหวัดนครราชสีมา โทร. 044-216131-2
มหาวิทยาลัยบูรพา จังหวัดชลบุรี โทร. 0-3839-4855-9
โรงเรียนนายร้อยพระจุลจอมเกล้า (ม.จปร.) จังหวัดนครนายก โทร. 037-393-023, 037-393-036
จัดสรรงาน กรุงเทพฯ โทร. 0-2160-5301
รัตนนิมิตร์ จังหวัดนนทบุรี โทร. 0-2950-5408-9
มหาวิทยาลัยพะเยา โทร. 0-5446-6799, 0-5446-6800
สาขา ป๋วยคณะครุศาสตร์ สาขา โทร. 0-2218-3979
 - เสียงทิพย์บุ๊คเซนเตอร์ 108/3-5 ถนนแยกทศพร ตำบลในเมือง อำเภอเมืองพิษณุโลก จังหวัดพิษณุโลก 65000 โทร. 0-5526-8862
สาขา มหาวิทยาลัยนเรศวร อาคารขวัญเมือง จังหวัดพิษณุโลก โทร. 0-5526-1616
ศูนย์การเรียนรู้เทคโนโลยีสารสนเทศและการสื่อสารเทศบาลนครพิษณุโลก ถนนขุนพิเรนทรเทพ จังหวัดพิษณุโลก โทร. 084-814-7800
 - ศูนย์หนังสือมหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ อาคารวิทยบริการ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ 50 ถนนงามวงศ์วาน แขวงลาดยาว เขตจตุจักร กรุงเทพฯ 10900 โทร. 0-2579-0113
 - ศูนย์หนังสือมหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ อาคารอเนกประสงค์ ชั้น 1 มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ถนนพระจันทร์ แขวงพระบรมมหาราชวัง เขตพระนคร กรุงเทพฯ 10200 โทร. 0-2613-3899, 0-2623-6493
สาขา ศูนย์หนังสือมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ จังหวัดเชียงใหม่ โทร. 0-5394-4990-1
ศูนย์หนังสือมหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ จังหวัดสงขลา โทร. 0-7428-2980, 0-74282981
 - ศูนย์หนังสือมหาวิทยาลัยขอนแก่น 123 หมู่ 16 ถนนมิตรภาพ ตำบลในเมือง อำเภอเมือง จังหวัดขอนแก่น 40000 โทร. 0-4320-2842

กองบรรณาธิการ

กองบรรณาธิการจัดทำเอกสารสิ่งพิมพ์ทางวิชาการของสำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยนเรศวร

ออกแบบปก

สรุภา แสงเย็นพันธ์

พิมพ์ที่

รัตนสุวรรณการพิมพ์ 3 30-31 ถนนพญาไท อำเภอเมือง จังหวัดพิษณุโลก 65000 โทร. 0-5525-8101



คำนำ

ปัจจุบันยากลุ่มชีวเภสัชภัณฑ์มีบทบาท และความสำคัญเพิ่มมากขึ้นในด้านเภสัชศาสตร์ รวมทั้งคาดว่าในอนาคตข้างหน้ายาในกลุ่มดังกล่าวจะมีการพัฒนาเพิ่มจำนวนมากขึ้น ดังนั้นหนังสือนี้จึงมีจุดมุ่งหมาย เพื่อให้ความรู้เรื่องการออกแบบและพัฒนาชีวเภสัชภัณฑ์ โดยเนื้อหาของหนังสือครอบคลุมความรู้เบื้องต้นเกี่ยวกับโครงสร้างและกระบวนการผลิตชีวเภสัชภัณฑ์ รวมทั้งรายละเอียดการออกแบบ การพัฒนา และการประยุกต์ใช้ในการรักษาโรคของชีวเภสัชภัณฑ์ นอกจากนี้ผู้แต่งยังได้เลือกรายลำดับชีวเภสัชภัณฑ์ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนยาจากอดีตจนถึงปัจจุบัน ชีวเภสัชภัณฑ์กลุ่มต่างๆ ที่น่าสนใจมีดังนี้ ไชโตไคน์ โกรทแฟคเตอร์ โมโนโคลนอลแอนติบอดี เปปไทด์ฮอร์โมน โปรตีนเกี่ยวกับการแข็งตัวของเลือดและโปรตีนในเลือด และเอนไซม์เพื่อการรักษา รวมทั้งยาที่เกี่ยวข้องกับกลุ่มชีวเภสัชภัณฑ์ดังกล่าว ซึ่งได้รวบรวมข้อมูล และประมวลความรู้จากหนังสือและตำราต่างๆ รวมทั้งเพิ่มเติมเนื้อหาให้ทันสมัยจากวารสารต่างๆ ของต่างประเทศ ทั้งนี้เพื่อใช้เป็นแหล่ง ข้อมูลและความรู้ รวมทั้งใช้เพื่อการค้นคว้าและอ้างอิงสำหรับนิสิต นักศึกษา นักวิจัย และผู้สนใจในสาขาเภสัชศาสตร์และสาขาวิทยาศาสตร์สุขภาพที่เกี่ยวข้อง

พัฒนา ศรีพลากิจ



สารบัญ

คำนำ	ก
สารบัญ	ข

บทที่ 1	บทนำชีวเภสัชภัณฑ์	1
	(Introduction to Biopharmaceuticals)	
	1.1 บทนำ	1
	1.2 โปรตีน	6
	1.3 กรดนิวคลีอิก	17
	1.4 การประยุกต์ใช้เทคโนโลยีชีวภาพในการผลิตชีวเภสัชภัณฑ์	22
	1.5 บทสรุป	37
	เอกสารอ้างอิง	37
บทที่ 2	ไซโตไคน์	39
	(Cytokines)	
	2.1 บทนำไซโตไคน์	39
	2.2 อินเตอร์เฟียร์รอน	44
	2.3 อินเตอร์ลิวคิน	61
	2.4 ทูเมอร์เนคโครซิสแฟกเตอร์	71
	2.5 บทสรุป	74
	เอกสารอ้างอิง	74

บทที่ 3	โกรทแฟคเตอร์ (Growth Factors)	77
	3.1 บทนำโกรทแฟคเตอร์	77
	3.2 ฮีมาโตพอยอีติกโกรทแฟคเตอร์	78
	3.3 โกรทแฟคเตอร์ที่เกี่ยวข้องกับการสมานแผลและโรคมะเร็ง	95
	3.4 บทสรุป	107
	เอกสารอ้างอิง	107
บทที่ 4	โมโนโคลนอลแอนติบอดี (Monoclonal Antibodies)	113
	4.1 บทนำโมโนโคลนอลแอนติบอดี	113
	4.2 โมโนโคลนอลแอนติบอดีสำหรับโรคมะเร็ง	125
	4.3 โมโนโคลนอลแอนติบอดีสำหรับการปลูกถ่ายอวัยวะ	135
	4.4 โมโนโคลนอลแอนติบอดีสำหรับด้านการอักเสบ	141
	4.5 บทสรุป	151
	เอกสารอ้างอิง	152
บทที่ 5	เปปไทด์ฮอร์โมน (Peptide Hormones)	157
	5.1 บทนำเปปไทด์ฮอร์โมน	157
	5.2 อินซูลิน	164
	5.3 กลูคากอน	175
	5.4 โกรทฮอร์โมน	178
	5.5 โกลนาโดโทรปิน	183
	5.6 ฮอร์โมนชนิดอื่นๆ	189
	5.7 บทสรุป	196
	เอกสารอ้างอิง	197

บทที่ 6	โปรตีนเกี่ยวกับการแข็งตัวของเลือดและโปรตีนในเลือด	201
	(Blood Coagulation Proteins and Blood Proteins)	
6.1	บทนำโปรตีนเกี่ยวกับการแข็งตัวของเลือด	201
6.2	แฟคเตอร์การแข็งตัวของเลือด	206
6.3	ยาต้านการแข็งตัวของเลือด	216
6.4	ยาละลายลิ่มเลือด	229
6.5	ผลิตภัณฑ์ที่เกี่ยวข้องกับเลือด	246
6.6	บทสรุป	248
	เอกสารอ้างอิง	248
บทที่ 7	เอนไซม์เพื่อการรักษา	255
	(Therapeutic Enzymes)	
7.1	บทนำเอนไซม์	255
7.2	การใช้เอนไซม์เป็นยารักษาโรค	255
7.3	การรักษาด้วยเอนไซม์ทดแทน	258
7.4	บทสรุป	264
	เอกสารอ้างอิง	264
	ดัชนีชื่อยาและชีวเภสัชภัณฑ์	267

1.1 บทนำ

ยาส่วนใหญ่เป็นสารประกอบอินทรีย์ที่มีโมเลกุลขนาดเล็ก น้ำหนักโมเลกุลต่ำ โครงสร้างไม่ซับซ้อน และผลิตด้วยวิธีการสังเคราะห์ทางเคมี ตัวอย่างยาที่ผลิตด้วยวิธีการสังเคราะห์ทางเคมี (chemical-based drug) แสดงดังตาราง 1.1 ถึงแม้ว่ายาหลายชนิดจะค้นพบครั้งแรกจากแหล่งชีวภาพ เช่น ยาต้านการอักเสบสเตียรอยด์ ฮอร์โมนเพศ เป็นต้น แต่เนื่องจากการผลิตยาจำเป็นต้องใช้วัตถุดิบเพื่อการสกัดในปริมาณสูง ทำให้ไม่สามารถแยกสกัดยาจากแหล่งชีวภาพได้อย่างเพียงพอ ดังนั้นจึงจำเป็นต้องนำวิธีการสังเคราะห์ทางเคมีมาใช้ในการผลิตแทน รวมทั้งในกระบวนการผลิตของยาหลายชนิดยังมีการประยุกต์ใช้เทคโนโลยีชีวภาพ (biotechnology) มาใช้ร่วมกับวิธีการสังเคราะห์ทางเคมี เช่น สเตียรอยด์ฮอร์โมน ยาลดคอเลสเตอรอล ยาปฏิชีวนะ เป็นต้น (ตาราง 1.2) โดยสารตั้งต้นอาจได้จากพืชหรือกระบวนการหมัก (fermentation) ของเชื้อราและแบคทีเรีย หลังจากนั้นจึงใช้วิธีการสังเคราะห์ทางเคมีหรือกระบวนการไบโอทรานส์ฟอร์มเมชัน (biotransformation) ของเชื้อราและแบคทีเรีย เพื่อปรับปรุงโครงสร้างให้ได้ตามเป้าหมายที่ต้องการต่อไป นอกจากยาที่ผลิตจากวิธีที่กล่าวมาข้างต้นแล้ว ยาบางชนิดยังผลิตจากเทคโนโลยีชีวภาพสมัยใหม่ (modern biotechnology) ซึ่งในอดีตยากกลุ่มดังกล่าวผลิตได้จากการสกัดจากแหล่งชีวภาพ [1-3] ตัวอย่างยาที่ผลิตจากเทคโนโลยีชีวภาพสมัยใหม่แสดงดังตาราง 1.3

ตาราง 1.1 ยาที่ผลิตด้วยวิธีการสังเคราะห์ทางเคมี

Drug	Molecular formula	Molecular weight (Da)	Indication
Aspirin	$C_9H_8O_4$	180.157	Anti-platelet
Atorvastatin	$C_{33}H_{35}FN_2O_5$	558.640	Cholesterol-lowering drug
Cilostazol	$C_{20}H_{27}N_5O_2$	369.460	Anti-platelet
Diclofenac	$C_{14}H_{11}Cl_2NO_2$	296.148	Anti-inflammatory agent
Esomeprazole	$C_{17}H_{19}N_3O_3S$	345.417	Anti-ulcer agent
Hydrocortisone	$C_{21}H_{30}O_5$	362.460	Anti-inflammatory agent
Testosterone	$C_{19}H_{28}O_2$	288.420	Male sex hormone
Warfarin	$C_{19}H_{16}O_4$	308.330	Anti-coagulant
Zidovudine	$C_{10}H_{13}N_5O_4$	267.242	Anti-viral agent

ตาราง 1.2 ยาที่ผลิตจากเทคโนโลยีชีวภาพร่วมกับวิธีการสังเคราะห์ทางเคมี			
Drug	Molecular formula	Molecular weight (Da)	Indication
Prednisolone	C ₂₁ H ₂₈ O ₅	360.444	Anti-inflammatory agent
Lovastatin	C ₂₄ H ₃₆ O ₅	404.540	Cholesterol-lowering drug
Amoxicillin	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₅ S	365.400	Antibiotic

ตาราง 1.3 ยาที่ผลิตจากเทคโนโลยีชีวภาพสมัยใหม่			
Drug	Molecular formula	Molecular weight (Da)	Indication
Interferon alpha-2b	C ₈₆₀ H ₁₃₅₃ N ₂₂₉ O ₂₅₅ S ₉	19,271.000	Anti-viral agent
Erythropoietin	C ₈₁₅ H ₁₃₁₇ N ₂₃₃ O ₂₄₁ S ₅	18,396.100	Treatment of anemia
Insulin	C ₂₅₇ H ₃₈₃ N ₆₅ O ₇₇ S ₆	5,808.000	Treatment of diabetes mellitus
Clotting factor VII	C ₁₉₇₂ H ₃₀₇₆ N ₅₆₀ O ₅₉₇ S ₂₈	45,079.100	Blood clotting factor
Hepatitis B vaccine	-	-	Vaccine

การผลิตยาจากวิธีการสังเคราะห์ทางเคมีมักได้สารที่มีโมเลกุลขนาดเล็ก ในขณะที่การผลิตยาจากเทคโนโลยีชีวภาพสมัยใหม่มักเป็นได้เป็นสารที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่ ความแตกต่างในด้านของขนาด (size) น้ำหนักโมเลกุล (molecular weight) ลักษณะโครงสร้าง (structure) วิธีการผลิต (manufacturing) ความคงตัว (stability) และความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน (immunogenicity) ของกลุ่มยาที่ใช้วิธีการสังเคราะห์ทางเคมีและกลุ่มยาที่ผลิตด้วยเทคโนโลยีชีวภาพสมัยใหม่แสดงดังตาราง 1.4

ตาราง 1.4 ความแตกต่างระหว่างยาที่ผลิตด้วยวิธีการสังเคราะห์ทางเคมีกับยาที่ผลิตด้วยเทคโนโลยีชีวภาพสมัยใหม่		
	Drugs produced by chemical synthesis	Drugs produced by biotechnology
Size	Small / single molecule	Large / mixture of molecules
Molecular weight	Low	High
Structure	Simple	Complex
Manufacturing	Chemical synthesis	Living cell culture
Stability	Stable	Unstable
Immunogenicity	Non-immunogenic	Immunogenic

ยาหรือเภสัชภัณฑ์ที่ผลิตจากเทคโนโลยีชีวภาพมีหลายชื่อเรียก ซึ่งแต่ละชื่อมีคำจำกัดความและความหมายแตกต่างกันดังนี้ (1) *ผลิตภัณฑ์ทางชีวภาพ (biologic หรือ biological product)* หมายถึงเภสัชภัณฑ์ใดก็ตามที่ผลิตจากเทคโนโลยีชีวภาพ ซึ่งชื่อเรียกดังกล่าวในทางเภสัชศาสตร์มีความหมายจำกัดเฉพาะเภสัชภัณฑ์ที่ได้จากการสกัดจากเลือด เช่น วัคซีน (vaccine) ท็อกซิน (toxin) สารก่อภูมิแพ้ (allergen) เป็นต้น ดังนั้นจึงทำให้เภสัชภัณฑ์บางชนิดที่ผลิตด้วยเทคโนโลยีชีวภาพดั้งเดิม (classical biotechnology) เช่น ฮอร์โมน