



25<sup>th</sup> ANNIVERSARY  
Going World Class  
NARESUAN UNIVERSITY

# ชีวเภสัชภัณฑ์

## การออกแบบและพัฒนา

Biopharmaceuticals: Design & Development

จำหน่าย

พัฒนา ครีพลากิจ



สำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยนเรศวร  
Naresuan University Publishing House  
[www.nupress.grad.nu.ac.th](http://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** 1. ศูนย์หนังสือแห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อาคารวิทยายุคที่ 14 ซอยพหลโยธิน 64 ถนนพญาไท 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

โรงเรียนนายร้อยตำรวจคลองเกล้า (ส.จปร.) จังหวัดนครนายก โทร. 037-393-023, 037-393-036

จัดสรรจามิตร กรุงเทพฯ โทร. 0-2160-5301

รัตนนิเวศน์ จังหวัดนนทบุรี โทร. 0-2950-5408-9

มหาวิทยาลัยพะเยา โทร. 0-5446-6799, 0-5446-6800

สำนักวิจัยคณะครุศาสตร์ สาขา โทร. 0-2218-3979

2. ศูนย์หนังสือบุดเชิงเตอร์ 108/3-5 ถนนแยกทศรัฐ ตำบลในเมือง อำเภอเมืองพิษณุโลก จังหวัดพิษณุโลก 65000 โทร. 0-5526-8862

สาขา มหาวิทยาลัยนเรศวร อาคารขวัญเมือง จังหวัดพิษณุโลก โทร. 0-5526-1616

ศูนย์การเรียนรู้เทคโนโลยีสารสนเทศและการสื่อสารเทศบาลนครพิษณุโลก ถนนขุนพิเรนทรเทพ

จังหวัดพิษณุโลก โทร. 084-814-7800

3. ศูนย์หนังสือมหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ อาคารวิทยบริการ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ 50 ถนนงามวงศ์วาน แขวงลาดยาว เขตจตุจักร กรุงเทพฯ 10900 โทร. 0-2579-0113

4. 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

5. ศูนย์หนังสือมหาวิทยาลัยขอนแก่น 123 หมู่ 16 ถนนมิตรภาพ ตำบลในเมือง อำเภอเมือง จังหวัดขอนแก่น 40000 โทร. 0-4320-2842

**กองบรรณาธิการ** กองบรรณาธิการจัดทำเอกสารสิ่งพิมพ์ทางวิชาการของสำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยนเรศวร

**ออกแบบปก** สรญา แสงเย็นพันธ์

**พิมพ์ที่** รัตนสุวรรณาการพิมพ์ 3 30-31 ถนนพญาไท อำเภอเมือง จังหวัดพิษณุโลก 65000 โทร. 0-5525-8101



## คำนำ

ปัจจุบันยากลุ่มชีวเภสัชภัณฑ์มีบทบาท และความสำคัญเพิ่มมากขึ้นในด้านเภสัชศาสตร์ รวมทั้ง คาดว่าในอนาคตข้างหน้ายากลุ่มดังกล่าวจะมีการพัฒนาเพิ่มจำนวนมากขึ้น ดังนั้นหนังสือนี้จึงมีจุดมุ่งหมาย เพื่อให้ความรู้เรื่องการออกแบบและพัฒนาชีวเภสัชภัณฑ์ โดยเนื้อหาของหนังสือครอบคลุมความรู้เบื้องต้น เกี่ยวกับโครงสร้างและกระบวนการผลิตชีวเภสัชภัณฑ์ รวมทั้งรายละเอียดการออกแบบ การพัฒนา และการประยุกต์ใช้ในการรักษาโรคของชีวเภสัชภัณฑ์ นอกจากนี้ผู้แต่งยังได้เลือกรายกัณฑ์ชีวเภสัชภัณฑ์ ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนยาจากอดีตจนถึงปัจจุบัน ชีวเภสัชภัณฑ์กลุ่มต่างๆ ที่น่าสนใจมีดังนี้ ไฮโดรโคโรน โกรทแฟคเตอร์ โมโนโคลนอลแอนติบอดี เปปไทด์ฮอร์โมน โปรตีนเกี่ยวกับการแข็งตัวของเลือดและโปรตีน ในเลือด และเอนไซม์เพื่อการรักษา รวมทั้งยาที่เกี่ยวข้องกับกลุ่มชีวเภสัชภัณฑ์ดังกล่าว ซึ่งได้รวบรวมข้อมูล และประมวลความรู้จากหนังสือและตำราต่างๆ รวมทั้งเพิ่มเติมเนื้อหาให้ทันสมัยจากวารสารต่างๆ ของต่างประเทศ ทั้งนี้เพื่อใช้เป็นแหล่ง ข้อมูลและความรู้ รวมทั้งใช้เพื่อการค้นคว้าและอ้างอิงสำหรับนิสิต นักศึกษา นักวิจัย และผู้สนใจในสาขาเภสัชศาสตร์และสาขาวิทยาศาสตร์สุขภาพที่เกี่ยวข้อง

พัฒนา ศรีพลากิจ



# สารบัญ

คำนำ	ก
สารบัญ	ข

<b>บทที่ 1</b>	<b>บทนำชีวเภสัชภัณฑ์</b>	<b>1</b>
----------------	--------------------------	----------

(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

<b>บทที่ 2</b>	<b>ไซโตไคน์</b>	<b>39</b>
----------------	-----------------	-----------

(Cytokines)

2.1	บทนำไซโตไคน์	39
2.2	อินเตอร์เฟียรอน	44
2.3	อินเตอร์ลิวคิน	61
2.4	ทูเมอร์เนคโครซิสแฟกเตอร์	71
2.5	บทสรุป	74
	เอกสารอ้างอิง	74

<b>บทที่ 3</b>	<b>โกรทแฟคเตอร์</b>	<b>77</b>
	(Growth Factors)	
	3.1 บทนำโกรทแฟคเตอร์	77
	3.2 ฮีมาโตพอยอีติกโกรทแฟคเตอร์	78
	3.3 โกรทแฟคเตอร์ที่เกี่ยวข้องกับการสมานแผลและโรคมะเร็ง	95
	3.4 บทสรุป	107
	เอกสารอ้างอิง	107
<b>บทที่ 4</b>	<b>โมโนโคลนอลแอนติบอดี</b>	<b>113</b>
	(Monoclonal Antibodies)	
	4.1 บทนำโมโนโคลนอลแอนติบอดี	113
	4.2 โมโนโคลนอลแอนติบอดีสำหรับโรคมะเร็ง	125
	4.3 โมโนโคลนอลแอนติบอดีสำหรับการปลูกถ่ายอวัยวะ	135
	4.4 โมโนโคลนอลแอนติบอดีสำหรับด้านการอักเสบ	141
	4.5 บทสรุป	151
	เอกสารอ้างอิง	152
<b>บทที่ 5</b>	<b>เปปไทด์ฮอร์โมน</b>	<b>157</b>
	(Peptide Hormones)	
	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

<b>บทที่ 6</b>	<b>โปรตีนเกี่ยวกับการแข็งตัวของเลือดและโปรตีนในเลือด</b>	<b>201</b>
	<b>(Blood Coagulation Proteins and Blood Proteins)</b>	
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
<b>บทที่ 7</b>	<b>เอนไซม์เพื่อการรักษา</b>	<b>255</b>
	<b>(Therapeutic Enzymes)</b>	
7.1	บทนำเอนไซม์	255
7.2	การใช้เอนไซม์เป็นยารักษาโรค	255
7.3	การรักษาด้วยเอนไซม์ทดแทน	258
7.4	บทสรุป	264
	เอกสารอ้างอิง	264
	ดัชนีชื่อยาและชีวเภสัชภัณฑ์	267

สงวนลิขสิทธิ์

# 1

## บทนำชีวเภสัชภัณฑ์

### (Introduction to Biopharmaceuticals)

#### 1.1 บทนำ

ยาส่วนใหญ่เป็นสารประกอบอินทรีย์ที่มีโมเลกุลขนาดเล็ก น้ำหนักโมเลกุลต่ำ โครงสร้างไม่ซับซ้อน และผลิตด้วยวิธีการสังเคราะห์ทางเคมี ตัวอย่างยาที่ผลิตด้วยวิธีการสังเคราะห์ทางเคมี (chemical-based drug) แสดงดังตาราง 1.1 ถึงแม้ว่ายาหลายชนิดจะค้นพบครั้งแรกจากแหล่งชีวภาพ เช่น ยาต้านการอักเสบสเตียรอยด์ ฮอร์โมนเพศ เป็นต้น แต่เนื่องจากการผลิตยาจำเป็นต้องใช้วัตถุดิบเพื่อการสกัดในปริมาณสูง ทำให้ไม่สามารถแยกสกัดยาจากแหล่งชีวภาพได้อย่างเพียงพอ ดังนั้นจึงจำเป็นต้องนำวิธีการสังเคราะห์ทางเคมีมาใช้ในการผลิตแทน รวมทั้งในกระบวนการผลิตของยาหลายชนิดยังมีเทคโนโลยีการประยุกต์ใช้เทคโนโลยีชีวภาพ (biotechnology) มาใช้ร่วมกับวิธีการสังเคราะห์ทางเคมี เช่น สเตียรอยด์ฮอร์โมน ยาลดคอเลสเตอรอล ยาปฏิชีวนะ เป็นต้น (ตาราง 1.2) โดยสารตั้งต้นอาจได้จากพืชหรือกระบวนการหมัก (fermentation) ของเชื้อราและแบคทีเรีย หลังจากนั้นแล้วจึงใช้วิธีการสังเคราะห์ทางเคมีหรือกระบวนการไบโอทรานส์ฟอร์มเมชัน (biotransformation) ของเชื้อราและแบคทีเรีย เพื่อปรับปรุงโครงสร้างให้ได้ตามเป้าหมายที่ต้องการต่อไป นอกจากยาที่ผลิตจากวิธีที่กล่าวมาข้างต้นแล้ว ยาบางชนิดยังผลิตจากเทคโนโลยีชีวภาพสมัยใหม่ (modern biotechnology) ซึ่งในอดีตยากลุ่มดังกล่าวผลิตได้จากการสกัดจากแหล่งชีวภาพ [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 <sub>21</sub> H <sub>28</sub> O <sub>5</sub>	360.444	Anti-inflammatory agent
Lovastatin	C <sub>24</sub> H <sub>36</sub> O <sub>5</sub>	404.540	Cholesterol-lowering drug
Amoxicillin	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	365.400	Antibiotic

**ตาราง 1.3** ยาที่ผลิตจากเทคโนโลยีชีวภาพสมัยใหม่

Drug	Molecular formula	Molecular weight (Da)	Indication
Interferon alpha-2b	C <sub>860</sub> H <sub>1353</sub> N <sub>229</sub> O <sub>255</sub> S <sub>9</sub>	19,271.000	Anti-viral agent
Erythropoietin	C <sub>815</sub> H <sub>1317</sub> N <sub>233</sub> O <sub>241</sub> S <sub>5</sub>	18,396.100	Treatment of anemia
Insulin	C <sub>257</sub> H <sub>383</sub> N <sub>65</sub> O <sub>77</sub> S <sub>6</sub>	5,808.000	Treatment of diabetes mellitus
Clotting factor VII	C <sub>1972</sub> H <sub>3076</sub> N <sub>560</sub> O <sub>597</sub> S <sub>28</sub>	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)* หมายถึงเภสัชภัณฑ์ใดก็ได้ที่ผลิตจากเทคโนโลยีชีวภาพ ซึ่งชื่อเรียกดังกล่าวในทางเภสัชศาสตร์มีความหมายจำกัดเฉพาะเภสัชภัณฑ์ที่ได้จากการสกัดจากเลือด เช่น วัคซีน (vaccine) ท็อกซิน (toxin) สารก่อภูมิแพ้ (allergen) เป็นต้น ดังนั้นจึงทำให้เภสัชภัณฑ์บางชนิดที่ผลิตด้วยเทคโนโลยีชีวภาพดั้งเดิม (classical biotechnology) เช่น ฮอร์โมน