



高职高专教育“十一五”规划教材

# 微生物发酵 制药技术

WEISHENGWUFAJIAO  
ZHIYAOJISHU

盛贻林 主编



中国农业大学出版社

ZHONGGUONONGYEDAXUE CHUBANSHE

高职高专教育“十一五”规划教材

# 微生物发酵制药技术

盛贻林 主编

中国农业大学出版社

## 图书在版编目(CIP)数据

微生物发酵制药技术/盛贻林主编. —北京:中国农业大学出版社,2008.8  
高职高专教育“十一五”规划教材  
ISBN 978-7-81117-535-6

I. 微… II. 盛… III. 微生物-发酵-应用-药物-高等学校:技术学校-教材  
IV. TQ460.38

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 108000 号

书 名 微生物发酵制药技术

作 者 盛贻林 主编

策划编辑 姚慧敏 陈巧莲 伍 斌

责任编辑 田树君

封面设计 郑 川

责任校对 王晓凤 陈 莹

出版发行 中国农业大学出版社

社 址 北京市海淀区圆明园西路 2 号

邮政编码 100193

电 话 发行部 010-62731190,2620

读者服务部 010-62732336

编辑部 010-62732617,2618

出 版 部 010-62733440

网 址 <http://www.cau.edu.cn/caup>

e-mail cbsszs@cau.edu.cn

经 销 新华书店

印 刷 涿州市星河印刷有限公司

版 次 2008 年 8 月第 1 版 2008 年 8 月第 1 次印刷

规 格 787×980 16 开本 15.25 印张 274 千字

定 价 22.00 元

图书如有质量问题本社发行部负责调换

## 编写人员

- |     |     |                 |
|-----|-----|-----------------|
| 主 编 | 盛贻林 | 金华职业技术学院        |
| 副主编 | 刘春兰 | 黑龙江农业经济职业学院     |
|     | 程有普 | 天津农学院           |
| 参 编 | 吴 扬 | 福建农业职业技术学院      |
|     | 王 静 | 沧州职业技术学院        |
|     | 朱海东 | 杭州职业技术学院        |
|     | 毛小环 | 湖南环境生物职业技术学院    |
|     | 杨新建 | 北京农业职业学院        |
|     | 王雪峰 | 杭州中美华东制药有限公司    |
|     | 吴宁苹 | 浙江金华康恩贝生物制药有限公司 |

## 出版说明

高等职业教育作为高等教育中的一个类型,肩负着培养面向生产、建设、服务和管理第一线需要的高技能人才的使命。大力提高人才培养的质量,增强人才对于就业岗位的适应性已成为高等职业教育自身发展的迫切需要。教材作为教学和课程建设的重要支撑,对于人才培养质量的影响极为深远。随着高等农业职业教育发展和改革的不断深入,各职业院校对于教材适用性的要求也越来越高。中国农业大学出版社长期致力于高等农业教育本科教材的出版,在高等农业教育领域发挥着重要的作用,积累了丰富的经验,希望充分利用自身的资源和优势,为我国高等职业教育的改革与发展做出自己的贡献。

经过深入调研和分析以往教材的优点与不足,在教育部高教司高职高专处和全国高职高专农林牧渔类专业教学指导委员会的关心和指导下,在各高职高专院校的大力支持下,中国农业大学出版社先后与100余所院校开展了合作,共同组织编写了一系列以“十一五”国家级规划教材为主体的、符合新时代高职高专教育人才培养要求的教材。这些教材从2007年3月开始陆续出版,涉及畜牧兽医类、食品类、农业技术类、生物技术类、制药技术类、财经大类和公共基础课等的100多个品种,其中普通高等教育“十一五”国家级规划教材22种。

这些教材的组织和编写具有以下特点:

**精心组织参编院校和作者。**每批教材的组织都经过以下步骤:首先,征集相关院校教师的申报材料。全国100余所高职高专院校的千余名教师给予了我们积极的反馈。然后,经由高职高专院校和出版社的专家组成的选题委员会的慎重审议,充分考虑不同院校的办学特色、专业优势、地域特点及教学改革进程,确定参加编写的主要院校。最后,根据申报教师提交的编写大纲、编写思路和样章,结合教师的学习培训背景、教学与科研经验和生产实践经历,遴选优秀骨干教师组建编写团队。其中,教授和副教授及有硕士以上学历的占70%。特别值得一提的是,有5%的作者是来自企业生产第一线的技术人员。

**贴近国家高职教育改革的要求。**我国的高等职业教育发展历史不长,很多院校的办学模式和教学理念还在探索之中。为了更好地促进教师了解和领会教育部的教学改革精神,体现基于职业岗位分析和具体工作过程的课程设计理念,以真实工作任务或社会产品为载体组织教材内容,推进适应“工学结合”人才培养模式的课程教材的编写出版,在每次编写研讨会上都邀请了教育部高教司高职高专处、全

国高职高专农林牧渔类专业教学指导委员会的领导作教学改革的报告;多次邀请教育部职业教育研究所的知名专家到会,专门就课程设置和教材的体系建构作专题报告,使教材的编写视角高、理念新、有前瞻性。

**注重反映教学改革的成果。**教材应该不断创新,与时俱进。好的教材应该及时体现教学改革的成果,同时也是教育教学改革的重要推进器。这些教材在组织过程中特别注重发掘各校在产学结合、工学交替实践中具有创新性的教材素材,在围绕就业岗位需要进行知识的整合、与实际生产过程的接轨上具有创新性和非常鲜明的特色,相信对于其他院校的教学改革会有启发和借鉴意义。

**瞄准就业岗位群需要,突出职业能力的培养。**这些教材的编写指导思想是紧扣培养“高技能人才”的目标,以职业能力培养为本位,以实践技能培养为中心,体现就业和发展需求相结合的理念。

教材体系的构建依照职业教育的“工作过程导向”原则,打破学科的“系统性”和“完整性”。内容根据职业岗位(群)的任职要求,参照相关的职业资格标准,采用倒推法确定,即剖析职业岗位群对专业能力和技能的需求→关键能力→关键技能→围绕技能的关键基本理论。删除假设推论,减少原理论证,尽可能多地采用生产实际中的案例剖析问题,加强与实际工作的接轨。教材反映行业中正在应用的新技术、新方法,体现实用性与先进性的结合。

**创新体例,增强启发性。**为了强化学习效果,在每章前面提出本章的知识目标和技能目标。有的每章设有小结和复习思考题。小结采用树状结构,将主要的知识点及其之间的关联直观表达出来,有利于提高学生的学习效果和效率,也方便教师课堂总结。部分内容增编阅读材料。

**加强审稿,企业与行业专家相结合,严把质量关。**从选题策划阶段就邀请行内专家把关,由来自于企业、高职院校或中国农业大学有丰富生产实践经验的教授审核编写大纲,并对后期书稿进行严格审定。每一种教材都经过作者与审稿人的多次的交流和修改,从而保证内容的科学性、先进性和对于岗位的适应性。

这些教材的顺利出版,是全国100余所高职高专院校共同努力的结果。编写出版过程中所做的很多探索,为进一步进行教材研发提供了宝贵的经验。我们希望以此为基点,进一步加强与各校的交流合作,配合各校教学改革,在教材的推广使用、修订完善、补充扩展进程中,在提高质量和增加品种的过程中,不断拓展教材合作研发的思路,创新教材开发的模式和服务方式。让我们共同努力,携手并进,为深化高职高专教育教学改革和提高人才培养质量,培养国家需要的各行各业高素质技能型专门人才,发挥积极的推动作用。

中国农业大学出版社

2008年6月

## 内 容 提 要

本书是高职高专教育“十一五”规划教材,是生物制药技术专业核心课程教材,主要介绍了微生物发酵制药过程中微生物的营养、菌种的分离和扩大培养、无菌空气的制备、微生物药物的生物合成、发酵工艺控制、微生物药物的分离精制、常见微生物药物的发酵生产和发酵技能实训等内容。

全书以微生物制药工艺流程为主线,按微生物制药工序来编写各章节内容。为适应高职高专教育突出对学生技能培养的要求,编写过程中尽量压缩抽象的理论,充实比较多的生产实际过程的操作方法,同时结合技能实训进行介绍,有利于学生实践技能的提高和处理实际问题能力的培养。

本书适合高职高专院校生物制药技术、生化制药技术和生物技术类专业学生使用,也可供从事生物制药的教师和生产一线的工程技术人员参考。

# 前 言

发酵技术是利用生物机体、组织、细胞或其所产生的酶来生产传统的、近代的以至现代生物技术产品、生物药物的一门融现代科学与工程为一体的科学技术,已广泛用于医药、农业、轻工业、食品、环保等领域。其中发酵技术在生物制药领域的应用是最有前途和最富有发展潜力的。

微生物发酵制药技术是生物制药技术专业的一门核心课程。它以微生物学、生物化学为基础,同时要以一定的工程学和生化反应设备知识为支撑。目前,国内外的大量抗生素药物、酶类药物、维生素类药物、氨基酸类药物、多糖类药物、生理活性物质都实现了发酵法生产。因此,学习本课程对于掌握相关的生物药物发酵过程的基本理论和实践技能都是至关重要的。

本书是根据国家高等职业教育指导委员会确定的生物制药技术专业课程设置要求,在教育部高教司高职高专处的领导下,在多年使用和参照《生物工艺学》、《抗生素生产工艺》、《发酵工艺原理》的基础上,结合高职高专教育突出对学生技能和素质培养的要求,参考国内外有关资料和生物制药今后的发展方向编写的。

本书主要阐述发酵过程的基本原理和参数控制,对次级代谢产物的合成过程、发酵动力学、发酵过程的参数和控制等作了比较详细的叙述。涉及的发酵药物生产过程有抗生素、维生素、氨基酸、药用酶等。

参加本书编写的有(以章排列先后为序):王静(绪论、第一章)、程有普(第二、三章)、朱海东(第四、五章)、刘春兰(第六章)、盛贻林(第七章)、吴宁苹(第八章第一至四节)、王雪峰(第八章第五节)、毛小环(第九章)、杨新建(第十章)、吴杨(第十一章)。

由于生物技术发展很快,在编写过程中难免会有遗漏,加上编者的水平和时间所限,错误和不足之处在所难免,恳请读者批评指正。

最后感谢中国农业大学出版社的大力支持,感谢各位编者为本书所付出的艰辛努力。

盛贻林

2008年4月



# 目 录

|                       |    |
|-----------------------|----|
| 绪论                    | 1  |
| 本章小结                  | 6  |
| 复习思考题                 | 7  |
| 第一章 微生物药物的产生菌         | 8  |
| 第一节 常用药物产生菌           | 8  |
| 第二节 制药微生物的育种          | 11 |
| 本章小结                  | 18 |
| 复习思考题                 | 19 |
| 第二章 培养基               | 20 |
| 第一节 培养基的成分            | 20 |
| 第二节 培养基的类型            | 27 |
| 第三节 培养基的设计与选择         | 29 |
| 第四节 影响培养基质量的因素        | 31 |
| 本章小结                  | 34 |
| 复习思考题                 | 35 |
| 第三章 灭菌                | 36 |
| 第一节 灭菌的原理和方法          | 36 |
| 第二节 培养基和发酵设备的灭菌过程     | 42 |
| 第三节 常见灭菌问题的分析及处理      | 50 |
| 本章小结                  | 52 |
| 复习思考题                 | 53 |
| 第四章 种子的扩大培养           | 54 |
| 第一节 固体孢子制备            | 55 |
| 第二节 液体种子制备            | 57 |
| 第三节 种子质量的控制与分析        | 59 |
| 第四节 柠檬酸发酵生产中的种子扩大培养技术 | 65 |
| 本章小结                  | 67 |
| 复习思考题                 | 67 |

|                                 |     |
|---------------------------------|-----|
| <b>第五章 无菌空气的制备</b> .....        | 68  |
| 第一节 过滤除菌的基本原理 .....             | 69  |
| 第二节 常见的过滤介质 .....               | 70  |
| 第三节 无菌空气的制备过程 .....             | 73  |
| 第四节 无菌空气的微生物检测 .....            | 76  |
| 本章小结 .....                      | 78  |
| 复习思考题 .....                     | 79  |
| <b>第六章 微生物药物的生物合成</b> .....     | 80  |
| 第一节 微生物的代谢 .....                | 80  |
| 第二节 微生物药物生物合成的基本途径 .....        | 82  |
| 第三节 微生物次级代谢产物生物合成的调节机制 .....    | 89  |
| 第四节 几种重要抗生素的生物合成途径 .....        | 94  |
| 本章小结 .....                      | 100 |
| 复习思考题 .....                     | 101 |
| <b>第七章 微生物发酵及工艺控制</b> .....     | 102 |
| 第一节 发酵过程原理 .....                | 102 |
| 第二节 发酵条件的影响及其工艺控制 .....         | 110 |
| 第三节 发酵过程的中间分析 .....             | 119 |
| 第四节 发酵染菌的防止和处理 .....            | 123 |
| 本章小结 .....                      | 128 |
| 复习思考题 .....                     | 129 |
| <b>第八章 几种重要微生物药物的发酵工艺</b> ..... | 130 |
| 第一节 青霉素的发酵工艺 .....              | 130 |
| 第二节 红霉素的发酵工艺 .....              | 136 |
| 第三节 氨基酸的发酵工艺 .....              | 142 |
| 第四节 维生素 C 的发酵工艺 .....           | 147 |
| 第五节 螺旋霉素的发酵工艺 .....             | 152 |
| 本章小结 .....                      | 156 |
| 复习思考题 .....                     | 156 |
| <b>第九章 微生物药物的分离与精制</b> .....    | 157 |
| 第一节 概述 .....                    | 157 |
| 第二节 发酵液的预处理及固液分离 .....          | 159 |
| 第三节 微生物药物的分离和精制 .....           | 164 |

---

|                              |            |
|------------------------------|------------|
| 第四节 微生物药物的成品加工·····          | 176        |
| 本章小结·····                    | 181        |
| 复习思考题·····                   | 182        |
| <b>第十章 微生物产生的生物活性物质·····</b> | <b>183</b> |
| 第一节 抗肿瘤抗生素·····              | 183        |
| 第二节 微生物产生的酶抑制剂·····          | 190        |
| 第三节 微生物产生的受体拮抗剂·····         | 193        |
| 第四节 微生物产生的免疫调节剂·····         | 196        |
| 第五节 微生物产生的其他生物活性物质·····      | 201        |
| 本章小结·····                    | 204        |
| 复习思考题·····                   | 205        |
| <b>第十一章 发酵技能实训·····</b>      | <b>206</b> |
| 实训一 青霉素的发酵生产·····            | 206        |
| 实训二 四环素的发酵生产·····            | 210        |
| 实训三 维生素 C 的发酵生产 ·····        | 214        |
| 实训四 谷氨酸的发酵生产·····            | 218        |
| 实训五 黑曲糖化酶的发酵生产·····          | 222        |
| <b>参考文献·····</b>             | <b>226</b> |

# 绪 论



## 知识目标

- 掌握生物制药的研究内容。
- 掌握微生物药物的分类。

## 一、生物制药的概念和研究内容

生物制药是指利用生物体或生物过程生产药物的过程。人类利用生物制取药物已有数千年的历史。进入近代后,生物制药技术取得了飞速的发展。尤其是 20 世纪中后叶,传统医药产业和制药技术与分子生物学、基因工程和细胞工程等新兴学科的结合,更使制药产业发生了革命性的变革。

生物制药的研究内容按生物工程学科范围主要分为发酵工程制药、基因工程制药、细胞工程制药和酶工程制药四大类。

### 1. 发酵工程制药

发酵工程制药是微生物学、生物化学和化学工程学的有机结合,是利用微生物的特定性状,通过现代工程技术在生物反应器中生产药用物质的一种技术,它是生物技术的支柱。发酵工程技术可用于抗生素、氨基酸类药物、核酸类药物、维生素等药物的生产。为了获得高产优质的产品,发酵工程技术中应用了一些新的工艺技术,如利用计算机软件和传感器实现对发酵代谢的调控。通过基因工程技术进行天然菌种的基因改造,可获得具有优良性状的基因工程菌作为发酵菌种。

### 2. 基因工程制药

基因工程制药主要是通过 DNA 重组技术,将外源 DNA 与载体连接形成重组体,然后将重组体转入宿主细胞进行高效表达,获得利用传统技术难以得到的珍贵

药品。基因工程药物主要包括重组蛋白药物、多肽药物、反义核酸药物、DNA 药物和基因工程抗体等。我国从 20 世纪 80 年代初开始基因工程药物的开发研究,主要生产的基因工程药物包括重组人白细胞介素 2、重组人颗粒细胞集落刺激因子、人生长激素、重组人干扰素等。

### 3. 细胞工程制药

细胞工程制药包括动物细胞工程制药和植物细胞工程制药,这二者都是在细胞水平上,通过细胞培养或改变细胞原有性状生产药物。动物细胞工程可采用细胞培养、细胞融合、单克隆抗体等技术生产多种蛋白质类药品,如疫苗、干扰素、单抗等。植物细胞工程主要应用植物组织培养和植物体细胞杂交技术制备细胞因子和重组 DNA 产品。目前,细胞工程和基因工程两大技术出现了相互渗透,通过基因操作,可获得具有新遗传特性的转基因动、植物体,用于生产转基因药物。

### 4. 酶工程制药

酶工程制药是指利用酶的催化性质、动力学性质、可固定性质生产一种药物或药物中间体。利用酶的特性进行药物生产,可以克服药物在化学合成过程中出现的许多不可避免的缺点。尤其是固定化技术在制药业上的应用,使人们更加便捷地从发酵液中分离得到氨基酸、抗生素、核酸类药物,简化了生物工程下游技术的操作难度,节约工业化生产成本。

## 二、微生物药物的分类

微生物药物可按生理功能和临床用途来分类,也可按产品类型进行分类。但通常采用其化学本质和化学特征进行分类。主要分为以下 6 种。

### 1. 抗生素类药物

抗生素是在低微浓度下能抑制或影响活的机体生命过程的次级代谢产物及其衍生物。目前世界各国实际生产和应用于医疗的抗生素大约有 120 种,各种半合成衍生物及盐类约 230 种,其中以  $\beta$ -内酰胺类、四环素类、氨基糖苷类、大环内酯类为最多,为治疗人类疾病做出了重要贡献。抗生素又分为多种类型:抗细菌抗生素,如青霉素、红霉素、四环素等;抗真菌抗生素,如两性霉素 B、制霉菌素、灰黄霉素;抗肿瘤抗生素,如丝裂霉素、诺卡霉素;抗病毒抗生素,如阿糖腺苷、金刚烷胺。这些抗生素都可通过微生物发酵生产。

### 2. 氨基酸类药物

氨基酸有广泛的用途,尤其是在医疗方面。氨基酸在医疗上可用于制备复方氨基酸输液、治疗性药物和多肽类药物。

复方氨基酸输液可用于改善患者在术前的营养状态,也可作为消化吸收障碍患

者的营养原料,还可在临床上作为血浆的代用品。氨基酸在单独使用时也可用于治疗一些疾病,如消化道疾病、呼吸道疾病等。目前工业上生产的多肽类药物在医疗上的应用越来越受到医疗界的重视,如谷胱甘肽(GSH),其对糖尿病、肝病有一定疗效。

一些常见的氨基酸,如丙氨酸、赖氨酸、组氨酸、谷氨酸等都可以通过发酵法生产,半胱氨酸、丙氨酸、苯丙氨酸、甲硫氨酸等则可采用酶转化法生产。

### 3. 核苷酸类药物

核苷酸是构成生命的最基本物质,人体中的辅酶 I (Co I)、辅酶 II (Co II)、三磷酸腺苷等也都是核苷酸类物质。在临床上,核苷酸类药物可用于治疗恶性肿瘤、病毒感染和遗传性疾病。利用微生物发酵生产的核苷酸类药物有肌苷、鸟苷、次黄嘌呤、5'-腺苷酸(AMP)、辅酶 Q<sub>10</sub> 等。

### 4. 维生素类药物

维生素是一类维持正常生命活动所必需的小分子有机化合物,需要量很小,但大都不能自身合成。当人体缺乏维生素时,会出现“维生素缺乏病”。利用微生物发酵法可生产维生素 B<sub>2</sub>(核黄素)、维生素 D 的前体麦角醇、 $\beta$ -胡萝卜素等。我国采用新型半合成法,将生物转化法与化学转化法相结合生产维生素 C。

### 5. 甾体类激素

甾体类药物一般采用化学合成和微生物转化法相结合的方法生产。如氢化可的松(皮质醇)、醋酸可的松、醋酸泼尼松、雌二醇酮等。在临床上可用于治疗风湿性关节炎,控制炎症。

### 6. 治疗酶及酶抑制剂

治疗酶主要有消化酶、消炎酶、心血管疾病治疗酶、抗肿瘤酶类以及其他酶类。如尿激酶、蛋白酶、超氧化歧化酶、天冬酰胺酶等。

酶抑制剂是 20 世纪 60 年代提出的概念,酶抑制剂随其抑制酶的特性不同而呈现出不同的活性,可用于降血压、抗肿瘤、降血糖。

由微生物产生的酶抑制剂有两种不同的概念。一种是抑制抗生素钝化酶的抑制剂,叫作钝化酶抑制剂。如抑制  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂,包括克拉维酸、硫酶素、橄榄酸、青霉烷砜、溴青霉烷酸等,这类酶抑制剂可以和相应的抗生素同时使用,以提高抗生素的作用效果。另一种酶抑制剂是能抑制来自动物体的酶的抑制剂,其中有些可以降低血压,有的可以阻止血糖上升,如淀粉酶抑制剂能在服用糖时达到阻止血糖浓度增加的目的。

## 三、微生物发酵制药业的现状及发展趋势

### 1. 微生物发酵制药的发展简史及现状

微生物发酵制药的历史悠久。早在我国宋朝时期,民间就已经开始利用天花

病人的痘痂接种,预防天花病。这比西方人应用牛痘接种进行免疫要早大约 800 年;到 18 世纪,英国的乡村医生 E. Jenner 为一个小男孩接种牛痘,成功地预防了天花。此后,科学家们又发明了能预防和治疗各种疾病的疫苗和类毒素。微生物药物在免疫学上的应用取得了巨大的成果。

微生物药物的发展应该从 1928 年英国医生 Fleming 发现第一个抗生素——青霉素开始,但当时人们认为动物试验结果不能指导人的医学实践。直到 Florey 对青霉素进行了提纯,并且利用 5% 的粗制品对小鼠进行化疗试验,取得了惊人的成功,才使人们转变了原有的观念。20 世纪 40 年代,美国科学家 Waksman 和 Woodruff 报道了他们发现的第一个抗生素——放线菌素。1940 年,科学家们完成了青霉素的药理和临床研究。由于第二次世界大战的爆发,1941 年,美国辉瑞制药公司开始介入青霉素的试验性生产,使用了生产柠檬酸已经非常成熟的通入无菌空气并进行搅拌的深层发酵法。这种方法给发酵工业带来了革命性的变化。在此之后,链霉素、氯霉素、多霉素、红霉素的相继发现使制药业走进了抗生素时代。

20 世纪 60 年代,开始了筛选无抗菌活性的生理活性物质研究,并筛选出大量具有明显生理活性的化合物,许多化合物已成为重要的临床药物。随着细菌耐药性的出现,一些半合成抗生素已成为当前研究的热点内容。

20 世纪 70 年代,人们又将固定化酶和固定化细胞技术应用于微生物发酵制药业,对细胞进行连续发酵,使发酵生产规模达到了前所未有的鼎盛时代。

20 世纪 80 年代,细胞融合技术和基因工程相继问世。人们通过细胞融合和基因重组技术获得了大量的“工程菌”,这些新的菌株经过发酵生产后能大量合成天然微生物不能产生的药物或产量很少的特殊产品。近年来,人们又将计算机引入到发酵生产过程中,通过在线控制提高生产效率。

国外有人估计,全球微生物发酵产业(包括酒类在内)目前总产值为 3 000 亿~5 000 亿美元,其中有关药品(如抗生素、氨基酸和维生素等)的发酵产品产值为 1 000 亿~2 000 亿美元。

实际上目前国际市场上销售的绝大多数基因工程药品(其中包括  $\alpha$  干扰素、 $\beta$  干扰素、白介素、人生长激素、EPO、人胰岛素和各种单克隆抗体等)也是一种发酵产品,只不过这些药品均利用重组基因大肠杆菌发酵生产,而非原生微生物菌种。

迄今为止,科学家利用发酵法已能生产数以百计的药品,如维生素类、氨基酸类、有机酸类(如柠檬酸、苹果酸等)以及蛋白质/酶类、糖脂类、香料等工业产品。

我国微生物发酵工业起步较晚。1953 年,我国第一家青霉素生产厂——上海第三制药厂才建成投产。1958 年,我国最大的抗生素制药企业——华北制药

厂在石家庄建成投产,主要产品为青霉素、链霉素、土霉素和红霉素等。随后在全国各地建立了多家制药厂。20 世纪 70 年代,我国成功地研究出维生素 C“两步发酵法”,此技术处于国际领先水平。此外,我国在甾体激素药物的微生物转化、有机溶剂的发酵生产方面都取得了长足的发展。另外,据不完全统计,国内目前有 300 多家单位从事生物工程研究,50 多家生物工程技术开发公司,有 200 余家现代生物医药企业,其中有 60 余家已投入生产。至 2006 年 4 月,我国批准上市的生物药物已达到了 35 种(表 0-1),基本上涵盖了国外已有的生物药物品种。

表 0-1 2006 年 4 月前我国批准上市的 35 种生物技术药物  
(《生物技术制药》,周珮,2007)

| 批准年份   | 药 品                   | 批准年份   | 药 品                                  |
|--------|-----------------------|--------|--------------------------------------|
| 1989 年 | 干扰素 IFN- $\alpha$ ,1b | 2000 年 | 人碱性成纤维细胞生长因子(Bfgf)                   |
| 1992 年 | INF- $\alpha$ ,2a     |        | 表皮生长因子(EGF)                          |
| 1994 年 | 白介素 2(IL-2)           |        | EGF 衍生物                              |
| 1995 年 | 乙肝疫苗(酵母)              |        | 霍乱疫苗(bBS-WC)                         |
| 1996 年 | INF- $\alpha$ ,2b     | 2001 年 | 抗 IL-8 鼠源单抗乳剂                        |
|        | 粒细胞集落刺激因子(G-CSF)      | 2003 年 | 白介素 11(IL-11)                        |
|        | 乙肝疫苗(CHO)             |        | 肿瘤细胞核嵌合抗体注射液 <sup>[131 I]</sup>      |
| 1997 年 | 粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF) |        | 重组葡激酶(r-SAK)                         |
|        | 促红细胞生成素(EPO)          | 2004 年 | 重组人 p53 腺病毒注射液                       |
|        | 重组链激酶(r-SK)           |        | 抗 EGFR 人源化单抗                         |
| 1998 年 | INF- $\gamma$         | 2005 年 | 重组人脑利钠肽                              |
|        | 125SerIL-2            |        | <sup>[131 I]</sup> 美妥昔单抗注射液          |
|        | 生长激素(GH)              |        | 重组人血管内皮抑素                            |
|        | 痢疾疫苗                  |        | 重组人 5 型腺病毒注射液(H101)                  |
|        | 牛碱性成纤维细胞生长因子          |        | 重组人肿瘤坏死因子 $\alpha$ (rhTNF $\alpha$ ) |
|        | (bFGF)融合蛋白            |        | (rhTNF $\alpha$ )                    |
| 1999 年 | 125AlaIL-2            |        | 重组人血小板生成素(rhTPO)                     |
|        | 人胰岛素                  | 2006 年 | 重组 TNFR-Fc 融合蛋白                      |
|        | Anti-CD3 鼠源单抗         |        |                                      |

## 2. 微生物发酵制药的发展趋势

①与细胞工程和基因工程等现代生物技术相结合,获得新来源。生物药物的来源主要为微生物、动物和植物,由于物种有限,生物药物的来源趋于匮乏,急需寻



找一些新物种,以满足现代制药业的需求。近年来,随着细胞融合技术和基因重组技术的发展,人们将一些外源基因转入到微生物细胞中,通过发酵进行产物表达,可以获得大量珍贵药材。开发的工程菌和新型微生物用以生产多种新型药物,治疗糖尿病、肝炎、心血管疾病、肿瘤等疑难病症。

②发酵工艺改进。随着人们对发酵过程认识的不断深入,各种自动化仪表被引入到发酵参数的测量和控制中来。这不但使各种数据的测量和调控更加准确,而且还大大提高了发酵水平。特别是高性能计算机的普及和新型生物传感器的应用,更有助于人们对发酵过程的分析和控制。

③分离纯化技术发展。分离纯化是下游技术中的关键性操作单元,直接影响到生物药物的质量和产量。进入 21 世纪,一些先进分离技术在工业上的应用显著提高了产品的质量和收率。如膜分离技术和亲和层析技术等。

### 本章小结

