

应用微生物展览会
技术资料选编

微生物在医药工业的应用

应用微生物展览会编

(内部资料)

中国工业出版社

应用微生物展览会
技术资料选编

微生物在医药工业的应用

应用微生物展览会编

(内部资料)

中国工业出版社

1971

内 容 简 介

本选编内容有赤霉素(九二〇)在医疗上的应用, 抗癌等抗菌素的应用, 核苷酸类物质的生产和应用, 酶法制葡萄糖, 流感、哮喘等菌苗以及开展酵母及其他综合利用制备医药方面的资料。可供从事医药卫生工作的工人、革命干部、科技人员以及微生物专业的师生参考。

应用微生物展览会
技术资料选编
微生物在医药工业的应用
应用微生物展览会编
(内部资料)

*

中国工业出版社出版
中国工业出版社第一印刷厂印刷
1971年9月第一版 1971年9月第一次印刷
15165-4652(综合-50) 每册 0.68 元

前 言

在无产阶级文化大革命伟大胜利发展中，广大工农兵、革命干部和革命科技人员，在毛主席无产阶级革命路线和“备战、备荒、为人民”的伟大方针指引下，狠批了叛徒、内奸、工贼刘少奇的反革命修正主义科研路线，破除迷信，解放思想，大搞群众运动，土法上马，土洋结合，使微生物在工农医等方面得到广泛的应用，促进了应用微生物学的迅速发展。这是毛主席无产阶级革命路线的伟大胜利，是毛泽东思想的伟大胜利。

为了满足广大革命群众的需要，进一步推动应用微生物工作的发展，我们将展出的有关技术资料，根据在工业、农业、医药上应用的情况，按内容选编成册，供同志们参考。并请有关方面根据实际应用推广的经验，不断地修改、补充，促使这些经验不断地完善化。

由于我们活学活用毛泽东思想不够，选编工作中定有不少错误和缺点，希望同志们批评指正。

应用微生物展览会

一九七一年七月

目 录

新药赤霉素(九二〇)

-上海第三制药厂 上海第九制药厂 上海第十制
药厂 上海第十一制药厂 上海日用化学品二厂 (1)
- 争光霉素的试制天津河北制药厂 (4)
- 自力霉素上海第四制药厂 (17)
- 庆大霉素福建省微生物研究所 (25)
- 春雷霉素华北制药厂 (30)
- 先锋霉素上海第三制药厂 (33)
- 万古霉素华北制药厂 (36)
- 更生霉素上海药物研究所 (39)
- 硫酸抗敌素北京大学制药厂 (42)
- 利用酱渣生产灰黄霉素江苏省扬州柠檬酸厂 (45)
- 核糖核酸的生产广东省江門甘蔗化工厂 (52)
- 酶解法生产核苷酸总结浙江省杭州味精厂 (61)
- 自溶法生产5'-单核苷酸
.....上海味精厂 中国科学院生物化学研究所 (76)
- 酶解法生产核苷酸广东省江門甘蔗化工厂 (83)
- 5'-单核苷酸和腺嘌呤核苷三磷酸的生产
.....首都啤酒厂 中国科学院微生物研究所二连 (99)
- 发酵法生产肌苷酸
.....上海味精厂 上海汽水厂 上海植物生理研究所 (149)
- 混合发酵生产肌苷酸江苏省苏州味精厂 (151)
- 肌苷酸钠的试制广东省广州市肌苷酸协作组 (153)

- 复合核苷酸钠盐
华北制药厂 中国科学院微生物研究所二連(155)
- 酶法葡萄糖生产 上海啤酒厂(163)
- 利用黑曲霉M85糖化酶制造葡萄糖新工艺
上海葡萄糖厂 上海市工业微生物研究所(177)
- 酶法水解淀粉制葡萄糖
天津葡萄糖厂 天津市食品发酵研究所(182)
- 酶法生产葡萄糖 湖北省宜昌三峡粉厂(188)
- 酶法固体曲生产葡萄糖
湖北省武汉市蔬菜公司东方紅飴糖酱品厂(199)
- 酶法生产葡萄糖 济南第二制药厂 山东农学院生物系(204)
- 輔酶甲生产制造工艺 上海酵母厂(209)
- 輔酶I生产工艺 上海酵母厂(214)
- 細胞色素丙 上海酵母厂 上海医药工业研究院(218)
- 凝血质、麦角固醇、卵磷脂、酵母海藻糖、
 酵母多种氨基酸的综合提取 上海酵母厂(225)
- 谷胱甘肽的生产 上海酵母厂(231)
- 利用溶剂廢醪生产酵母粉 北京东郊葡萄酒厂(237)
- 哮喘菌苗 上海市哮喘防治协作組(上海生物制品研究所)(241)
- 长效哮喘菌苗
上海市哮喘防治协作組(上海
 生物制品研究所 华山医院)(249)
- 哮喘3号、5号菌苗 北京生物制品研究所(254)
- 我国創制的“流感全胚活疫苗” 北京生物制品研究所(256)
- 多价葡萄球菌素的应用 辽宁省朝阳地区人民医院(258)
- 发酵法生产甘露醇 天津市食品发酵研究所(261)
- 葡萄汁酵母对全合成炔雌醇环戊醚中間体的轉化
北京制药厂实验連 中国科学院微生物研究所一連(270)

- 純种发酵維生素乙₁₂.....江苏省无錫第二制葯厂(282)
- 醋酸氢化泼尼松联合发酵工艺中型实验总结
东北制葯总厂 沈阳林业土壤研究所(286)
- 殭蚕代用品——殭蛹.....北京絲綢厂(300)
- 豆渣发酵生产核黄素
北京海淀区苏州街豆制品厂 铁道学院
 附属中学 中国科学院生物物理研究所(304)
- 肝炎葯物——肝2
上海生物化学制葯厂 上海医药工
 业研究院 上海生物制品研究所(308)
- 双鏈酶和鏈激酶
上海医药工业研究院 江苏省苏州制葯厂(311)

新藥赤霉素(九二〇)

上海第三制藥廠 上海第九制藥廠 上海第十制藥廠
上海第十一制藥廠 上海日用化學品二廠

新藥“九二〇”是植物刺激素，由鐮刀菌產生的赤霉素。在毛主席無產階級革命路線指引下，廣大工農兵群眾和革命的科技、醫務人員，“破除迷信，解放思想”，發揚敢想、敢說、敢干的革命首創精神，“一切通過試驗”，在醫藥方面也取得了重大進展，發現能治療很多種“老大難”病例，引起人們的重視。

“認識從實踐始”。1969年8月上海川沙縣張江公社貧農老媽媽用“九二〇”試治了皮炎病，獲得了良好的療效。

“偶然中有必然”。這個發現，立即引起周圍群眾和藥廠同志關注，於是1970年3月正式推向臨床試驗。經過上海市的一百多個醫院，一千多病例的臨床試驗，發現“九二〇”具有去腐生肌、長皮、止癢、收斂、促進肉芽生長、加快傷口愈合作用。對手術切口、燒傷、燙傷、創傷、凍傷、潰瘍（老爛腳、褥瘡、胃及十二指腸潰瘍）等病有很好療效。

一、“九二〇”工藝流程

石蜡封閉斜面菌種 → 斜面種子 $\frac{28^{\circ}\text{C}}{4\text{天}}$ → 大米種子 $\frac{28^{\circ}\text{C}}{4\sim 6\text{天}}$ → 種子罐 $\frac{26\sim 27^{\circ}\text{C}}{48\text{小時}}$ →
發酵罐 $\frac{28^{\circ}\text{C}}{9\text{天}}$ → 板框過濾 $\frac{\text{硫酸酸化}}{\text{pH}2\sim 2.5}$ → 調酸鹼值 $\frac{\text{碳酸鈉調}}{\text{pH}4.5\sim 5.0}$ → 薄膜濃縮

$\xrightarrow{\text{700毫米汞柱以上}} \text{浓缩液(17~20倍)} \xrightarrow{\text{硫酸调 pH 2~2.5}} \xrightarrow{\text{乙酸乙酯提取两次}}$
 混合提取液 $\xrightarrow[\text{分离}]{\text{管式离心机}}$ 乙酯抽提液 $\xrightarrow[500\sim700\text{毫米汞柱}]{\text{减压浓缩}}$ 糖浆状浓缩液
 加丁酯搅拌 $\xrightarrow{\text{结晶液}}$ 布氏漏斗过滤 $\xrightarrow{\text{丁酯洗涤三次}}$ 湿结晶 $\xrightarrow[\text{磨粉过筛(60目)}]{\text{真空烘烤 } 50\sim60^{\circ}\text{C}, 8\sim10\text{小时}}$
 成品结晶(农用) $\xrightarrow[\text{纯化}]{\text{精加工}}$ 成品结晶(医用) \longrightarrow 粉针, 水针, 口服片,
 外用片, 油膏。

二、工艺操作

1. 斜面培养基: 馬鈴薯液, 葡萄糖, 碳酸鈣, 琼脂。
2. 种子罐培养基: 葡萄糖, 糊精, 花生粉, 硫酸鎂, 磷酸二氢鉀, 豆油。
3. 发酵罐培养基: 花生粉, 黄豆粉, 硫酸鎂, 磷酸二氢鉀, 淀粉, α -淀粉酶, 豆油。

三、性能

本品为白色結晶形粉末, 能溶于 pH 6.3 磷酸緩冲液和醇、酯、酮类有机溶媒中, 难溶于醚、氯仿、苯及水, 但其鉀、鈉盐易溶于水。在碱性溶液中不稳定, 在酸性及中性溶液中較稳定, 干品結晶粉剂稳定。应貯放阴凉、干燥处。

四、使用方法

外用一般采取“九二〇”水液洗滌, 湿敷或軟膏。浓度在 0.005~0.02% 內。換药时除洗净創面外, 对各种病理現象, 如引流不暢、坏死組織覆盖, 分泌物过多, 均应及时处理, 包括用抗菌素, 消炎剂控制感染, 扩創引流搔刮不健康肉芽組織等, 否則难以發揮其效能, 根据病情, 可以配合肌肉注射或口服, 以提高疗效。

手术切口在手术后縫合部分浸注“九二〇”，一次用量一般长度10厘米可用10毫克/毫升共2毫升，以浸潤为宜。

烧伤、燙伤可用湿敷配合肌肉注射或口服，一般每日20~40毫克。深度灼伤焦痂脫落后可用“九二〇”水液（1:25000）、新霉素液（1:100）和石碳蜡油紗布敷創面。

胃、十二指腸潰瘍，均用口服，每日3~4次，每次20毫克，应空腹（飯前1小时）服用，忌用碱性葯物，以45~60天为一疗程，經复查壁龕消失后应繼續服葯巩固半个月。

五、注意事項

目前医用“九二〇”处在試驗阶段，有关科研和葯理工作正在进行中，在未得結論之前，嬰兒、孕妇、肿瘤病人，在未經医生許可下，暫不宜使用，应慎重行事。

爭光霉素的試制

天津河北制葯厂

我們伟大的領袖毛主席教导我們：“中国应当对于人类有較大的貢獻。”

中国医学科学院北京抗菌素研究所的同志們遵照毛主席的教导，发揚自力更生、艰苦奋斗的优良作风，以只爭朝夕的精神，在我国浙江省平阳山区土壤中分离获得了爭光霉素产生菌。

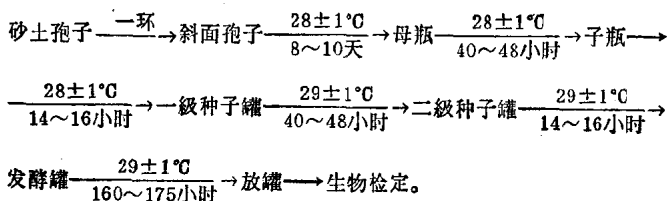
河北葯厂的同志們怀着为伟大領袖毛主席爭光、为伟大社会主义祖国爭光的无比激动的心情，在1969年12月份与北抗所开始了爭光霉素生产試驗的試制工作。工人同志們发挥了冲天的干劲，日以继夜的奋战，老师傅們說：“我們打的不是物质仗，打的是一场精神仗，思想仗，政治仗，帝国主义用高昂的价格出售，进口一支針剂（15毫克效价）需人民币120元，看他們是多么狂妄！

伟大的領袖毛主席教导我們：“我們中华民族有同自己的敌人血战到底的气概，有在自力更生的基础上光复旧物的决心，有自立于世界民族之林的能力。”我們以革命加拚命，拚命干革命的精神进行这一新产品的生产試驗。决心打破日本帝国主义的垄断。經過多少次挫折，遇到了各种大大小小的困难，我們遵照伟大領袖毛主席的教导：“下定决心，不怕牺牲，排除万难，去爭取胜利。”爭光霉素终于在我厂生根开花了，在举国欢庆1970年五一节的大喜日子里，我們双

手捧着自己生产的爭光霉素針剂向伟大的領袖毛主席报捷，向伟大的中国共产党献礼。将成品針剂送到各医院，送到階級兄弟的手中。沒隔几天我們收到了临床的报告。在临床上见到了显著的疗效。这消息传来我們高兴得几夜沒睡好觉。爭光霉素有效！爭光霉素能解除階級兄弟的疾苦。这是多么激动人心的喜訊啊！这是战无不胜的毛泽东思想的伟大胜利，这是毛泽东思想光輝照耀的結果。

一、爭光霉素发酵試制工艺

1. 工艺流程：



2. 发酵工艺簡介：

(1) 菌种：放线菌、鏈絲菌属。

北抗所提供菌种，經我們高单位罐分离后所得菌株。编号为72-3。

該菌种生长在麦麸琼脂；門冬素琼脂；葡萄糖、淀粉琼脂；葡萄糖、蛋白胨等琼脂上，气生菌絲为白色，茸毛状，丰满。孢子成熟后略呈灰色。偶而有少量的褐色素滲入培养基中。

孢子絲輪生，无螺旋，孢子橢圓形。

深层培养，菌絲細长，分枝成网状，有分节，后期有空泡。

从种子液外观看，30~48小时，种子液較浓，米黄色，

鏡檢菌絲細長網狀，分枝多，此時接種發酵為宜。但有時受外界條件的影響，需根據菌絲發育情況而決定進罐與否，時間不是唯一指標。

表 1 搖瓶培養中不同培養時間菌絲階段的觀察

培養 小時	菌 絲 形 態	外 觀
24	菌絲細長，中空節間較長，分枝短，多為一代菌絲，着色深	稀
48	菌絲細長，二代菌絲，分枝較長，成網，菌絲量較多，着色深	米黃色、濃
72	菌絲細長，中空節間較短，網狀，部分出現空泡	黃色、濃
96	菌絲細長，着色稍淺，部分出現空泡	較濃
120	菌絲部分斷碎，着色淺，大量出現空泡	深茶色
144	菌絲部分斷碎，着色淺，大量出現空泡	淺褐色
168	菌絲部分自溶，大部斷碎，着色極淺	稀、褐色

(2) 斜面培養：

培養基成分：5% 麥麩 2.2% 瓊脂 pH 自然

滅菌 121°C，30 分鐘，作斜面（因為麥麩干，滅菌時容易濕塞，上壓前常壓 16 分鐘，落壓需 10 分鐘。作斜面時不要將麥麩全部浸沒。要部分露出瓊脂表面），待斜面無冷凝水後備用。

培養條件：取砂土孢子一環或斜面孢子一環接種於斜面，用劃線法接入。28±1°C 培養 8 天，外觀白色茸毛狀，菌絲豐滿，孢子形成後稍帶灰色，搖瓶可進罐或 4°C 冰箱存放 1 月左右或室溫存放 1~16 天均可備用。

保存條件：砂土管，冷藏 4°C 冰箱內不超過一年。

(3) 種子培養（搖瓶）：

種子培養基：黃豆餅粉 3.5%（冷壓）、澱粉 2.5%、葡萄糖 0.5%、磷酸氫二鉀 0.1%、硫酸鋅 0.05%、硫酸銅

0.01%、pH自然。

1. 1公斤/厘米²灭菌30分钟(121~123°C, 30分钟)。

培养条件: 500毫升三角瓶装100毫升培养液, 28±1°C恒温下培养40~48小时。子瓶28±1°C培养时间为16小时左右。旋转摇床220~230转/分。

表 2 发酵罐和培养条件

罐容积	单 位	300升罐	3 吨罐	100升罐
培养体积	升(吨)	200升	2 吨	40升
种龄	小时	16小时	165~175	40~48小时
接种量	%	4%	10%	0.4%
发酵温度	°C	29±1°C	29±1°C	29±1°C
通气量	体积比/分	1:1	1:1	1:1
罐体材料		铁	铁	铁
搅拌转速	转/分	220	170	220
搅拌形式		圆盘四叶蜗轮式	圆盘四叶人字形	圆盘四叶蜗轮式
发酵周期	小时	16	165~175	48

保存条件: 子瓶保存在4°C冰箱内不超过2天。最好用新鲜种子液。

(4) 发酵培养:

发酵培养基: 黄豆饼粉(冷压)3.5%、淀粉3.5%、玉米粉1%、鱼粉0.5%、葡萄糖0.5%、酵母粉0.1%、氯化钠0.25%、硫酸锌0.05%、硫酸钠0.01%、硫酸镁0.05%、磷酸二氢钾0.1%、豆油0.3%。

摇瓶中不加泡沫油, 其它组分相同, pH自然。

1. 1公斤/厘米²灭菌30分钟(121~123°C, 30分钟)。

培养条件:

摇瓶: 500毫升三角瓶内装100毫升培养液。

28±1°C恒温下培养7天, 生物检定。

旋转摇床220~230转/分。

3. 试制经过:

(1) 菌株自然分离和用紫外光单一处理时菌落形态:

分离培养基: 门冬素培养基加入0.01%叶酸。

剂量: 紫外灯距离30厘米, 照射60秒。

初筛方法: 分离后5天挑单菌落, 移植斜面, 7天后用自制小钢镊挑取大小相等的菌块, 移植带检定菌层的双碟中(目前用6633枯草杆菌作为检定的菌株), 培养时间20小时, 观察抑菌区域的变化。相对比较抑菌的能力, 以此作为初筛, 选取抑菌圈大的再进行二筛, 三筛。

菌落形态与抑菌能力的比较:

白色, 茸毛状, 菌层较厚, 丰满, 抑菌圈大。

白色, 茸毛状, 突起, 抑菌圈大。

白色, 平铺, 干瘪, 抑菌圈小。

光秃型, 抑菌圈小。

白色, 茸毛状, 放射型, 抑菌圈较大。

(2) 摇瓶试验:

表 3 试制初期斜面选择

单 位 配 方	试 验 号	一	二
麦 麸 合 成 ⑤		360微克/毫升	—
		190微克/毫升	203微克/毫升

上表为平均单位。目前我們生产中选用麦麸培养基。

試驗初期对发酵配方的选择：

在初期試驗中系采用日本文献配方，进行发酵。后通过試驗，不断地加以改变，使发酵单位提高20~40%。

日本文献配方：淀粉 2.5%、黄豆餅粉 3.5%、磷酸氢二鉀 0.1%、硫酸鋅 0.05%、硫酸銅 0.01%、葡萄糖 0.5%。

改进后配方：淀粉3.5%、黄豆餅粉3.2%、玉米粉2%、魚粉0.5%、酵母粉0.2%、葡萄糖0.5%、氯化鈉 0.25%、磷酸氢二鉀0.015%、硫酸鋅 0.05%、硫酸銅 0.01%、硫酸鎂0.05%。

表 4 簡化配方試驗

試 驗 內 容	单位(微克/毫升)		pH	
	一	二	一	二
以磷酸二氢鉀代替磷酸氢二鉀	780	800	8.0	8.0
去魚粉，去硫酸鎂，以磷酸二氢鉀代替磷酸氢二鉀	580	820	8.0	8.0
去魚粉，去酵母粉，去磷酸氢二鉀，去硫酸銅，加0.5%骨胶	860	360	2.0	6.0
去酵母粉，去磷酸氢二鉀	860	400	6.1	6.8
去磷酸氢二鉀	400	400	6.2	8.0
去酵母粉	250	510	6.4	7.5
种子配方	150		7.0	
对照(生产配方)	600	960	7.0	7.5

(3) 其它試驗：

通过試驗表明鉄离子对单位有一定的影响。

表 5 鉄离子对于发酵单位的影响

試 驗 号	硫 酸 亚 鉄 (%)	单 位 (微 克 / 毫 升)
1	0.14	170
2	0.2	100
3	0.5	微
对 照		320

表 6 通 气 量 試 驗 单位: 微 克 / 毫 升

装 量 (毫 升)	1	2
50	510	860
100	250	400

以上是平均单位。由此可看出通风量对效价影响很大。室溫存放探索試驗。采用室溫存放，效价情况如下：

表 7 室 温 存 放 对 效 价 的 影 响

有效時間	插 瓶 編 号			
	1	2	3	平 均
1 天	300微克/毫升	270微克/毫升	400微克/毫升	323微克/毫升
4 天	740微克/毫升	880微克/毫升	1,100微克/毫升	1,107微克/毫升
16 天	1,100微克/毫升	700微克/毫升	700微克/毫升	767微克/毫升

以上結果表明室溫存放对效价并无影响。也可能因为孢子量更多一些，对提高效价有一定作用。

斜面传代对效价的影响，生产中斜面1~4代均可进罐，