



高等职业教育“十二五”规划教材



微生物制药技术

吴秀玲 李公斌 主编



中国轻工业出版社

全国百佳图书出版单位

高等职业教育“十二五”规划教材

微生物制药技术

吴秀玲 李公斌 主编



中国轻工业出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

微生物制药技术/吴秀玲, 李公斌主编. —北京: 中国轻工业出版社, 2015. 1

高等职业教育“十二五”规划教材

ISBN 978-7-5019-9899-9

I. ①微… II. ①吴… ②李… III. ①微生物培养-应用-药物-制造-高等职业教育-教材 IV. ①TQ460.38

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2014) 第 200742 号

责任编辑: 江 娟 王 朗

策划编辑: 江 娟 责任终审: 张乃柬 封面设计: 锋尚设计

版式设计: 王超男 责任校对: 晋 洁 责任监印: 张 可

出版发行: 中国轻工业出版社 (北京东长安街 6 号, 邮编: 100740)

印 刷: 三河市万龙印装有限公司

经 销: 各地新华书店

版 次: 2015 年 1 月第 1 版第 1 次印刷

开 本: 720 × 1000 1/16 印张: 21.75

字 数: 431 千字

书 号: ISBN 978-7-5019-9899-9 定价: 39.00 元

邮购电话: 010-65241695 传真: 65128352

发行电话: 010-85119835 85119793 传真: 85113293

网 址: <http://www.chlip.com.cn>

Email: club@chlip.com.cn

如发现图书残缺请直接与我社邮购联系调换

131143J2X101ZBW

本书编写人员

主 编 吴秀玲（济宁职业技术学院）

李公斌（淄博职业学院）

副 主 编 杜璋璋（济宁职业技术学院）

卢克刚（山东职业学院）

庄晓辉（山东科技职业学院）

编写人员（按姓氏汉语拼音排列）

杜璋璋（济宁职业技术学院）

江怡琳（黑龙江农垦科技职业学院）

李公斌（淄博职业学院）

李灵娜（淄博职业学院）

刘亚栋（山东商业职业技术学院）

卢克刚（山东职业学院）

吴秀玲（济宁职业技术学院）

张 田（济宁职业技术学院）

张颖囡（山东药品食品职业学院）

庄晓辉（山东科技职业学院）

主 审 梁景乐（中牧实业股份有限公司）

前 言

本教材是根据教育部高职高专教材建设的有关精神,以高职高专生物制药技术专业的教学标准为依据,按照高职高专教育专业人才培养目标的要求,凸显对高职院校学生技能和素质培养的特点编写的。

本教材内容在整合《微生物学》、《生物制药工艺》、《抗生素生产工艺》、《发酵工艺》等多部教材的基础上,结合国内外微生物制药领域的最新进展和未来发展方向而编写的,主要介绍了菌种培育技术、种子的扩大培养、微生物制药产物的生物合成、微生物制药发酵操作及控制、微生物制药生产下游技术、微生物制药的主要产品、药品质量控制及常见微生物药物的发酵生产和发酵技能实训等微生物制药知识和技能,涉及的产品有抗生素、氨基酸、维生素、药用酶、生物农药和免疫调节剂等。

全书以微生物制药生产工艺流程为主线,按照模块-项目-任务模式,系统地介绍了微生物发酵制药生产技术的工艺原理和技术方法。每一项目中的能力目标、知识目标均融入了相应工种的职业资格标准。为突出高职高专教育重视学生技能培养的特点,编写过程中尽量压缩了抽象的理论知识,充实了生产过程的操作技能,同时配套了实验实训任务,为学生走向工作岗位奠定了扎实基础。

本教材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师生使用,也可供生物制药生产一线的工程技术人员参考。

本教材编写具体分工如下:吴秀玲、刘亚栋编写模块一;张田编写模块二;庄晓辉编写模块三;张颖因编写实训一、实训二、实训四;江怡琳编写模块四、实训三、实训五;杜璋璋编写模块五;李公斌、李灵娜编写模块六中的项目一和项目二;卢克刚编写模块七;吴秀玲编写模块六中的项目三、模块八。全书由吴秀玲、李公斌担任主编,梁景乐担任主审,由吴秀玲统稿。

本教材编写过程中得到济宁职业技术学院医药中间体研发中心主任邹小军博士和张蕾老师的大力帮助,特表示衷心感谢。

本教材在编写的过程中参考了大量国内外专家和老师的书籍和文献资料,部分书稿来自百度文库,在此向这些前辈和同行表示衷心的感谢。

由于编者水平和时间有限,书中难免存在不妥之处,敬请有关专家和读者批评指正,提出宝贵意见,我们将十分感谢。

编者

2014年4月

目 录

第一部分 微生物制药技术基础知识

模块一 绪论	1
项目一 微生物制药技术概述	1
项目二 微生物制药产业的发展历程	5
任务一 传统微生物制药技术的产生	5
任务二 现代微生物制药技术的发展	6
任务三 中国微生物制药技术的发展	6
项目三 微生物制药产业的现状及发展趋势	7
任务一 国际微生物制药产业发展概况	7
任务二 我国微生物制药产业发展现状	8
任务三 微生物制药产业发展趋势	9
任务四 微生物制药技术展望	10
模块二 菌种培育技术	12
项目一 菌种选育	13
任务一 自然选育	13
任务二 杂交育种	14
任务三 原生质体融合	16
任务四 诱变育种	17
任务五 突变菌株筛选	18
项目二 基因工程育种	20
任务一 基因工程概述	20
任务二 基因工程育种实例——链霉工程菌的制备	22
项目三 菌种的衰退与复壮	24
任务一 菌种衰退	24
任务二 菌种复壮	27
项目四 菌种的保藏	29
任务一 菌种保藏目的和原理	29
任务二 菌种保藏方法	30
项目五 培养基的配制技术	34

任务一	培养基的配制原则	34
任务二	培养基的分类	35
项目六	消毒和灭菌技术	37
任务一	微生物的消毒方法	38
任务二	微生物的灭菌方法	39
任务三	新兴灭菌技术	40
项目七	空气除菌技术	41
任务一	发酵制药生产对空气无菌程度的要求	41
任务二	空气含菌量的测定	43
任务三	空气除菌的方法	43
任务四	过滤除菌的机理	45
任务五	空气过滤除菌的流程	46
项目八	菌种培养技术	47
任务一	菌种生长特征	47
任务二	菌种培养技术	49
项目九	菌种培育常见问题及解决措施	50
模块三	种子的扩大培养	53
项目一	种子的扩大培养及培养级数	53
任务一	种子扩大培养	54
任务二	种子培养级数	55
项目二	种子的制备	56
任务一	种子的培养方法	57
任务二	种子的制备过程	58
任务三	生产车间种子的制备	60
项目三	种子质量及其影响因素	60
任务一	影响孢子质量的因素及控制	61
任务二	影响种子质量的因素及控制	64
任务三	种子质量的控制措施	66
项目四	种子培养常见问题及解决措施	67
任务一	种子异常分析	67
任务二	种子染菌的控制	68
模块四	微生物制药产物的生物合成	69
项目一	微生物代谢产物的生物合成	69
任务一	代谢产物生物合成常用的方法	69
任务二	微生物代谢产物的生物合成	70
项目二	微生物生物合成的主要调节机制	74

任务一 初级代谢产物的主要代谢调节机制	74
任务二 微生物代谢控制及其在发酵中的应用	81
任务三 微生物次级代谢产物的代谢调控	83
模块五 微生物制药发酵操作及控制	88
项目一 发酵方式及选择	89
任务一 微生物制药的发酵方式	89
任务二 发酵方式的选择	92
项目二 发酵过程的影响因素与控制	92
任务一 发酵过程的影响因素	92
任务二 发酵过程重要参数的控制	94
项目三 发酵工艺的优化	102
任务一 发酵培养基的优化	102
任务二 发酵培养条件的优化	103
任务三 发酵过程放大	104
项目四 灭菌方式的选择	105
任务一 消毒、灭菌方法的选择原则	106
任务二 培养基和设备的灭菌	108
项目五 发酵染菌及处理	112
任务一 染菌对发酵的影响	112
任务二 发酵异常现象及原因分析	113
项目六 环境保护及其防治	121
任务一 废渣的治理和综合利用	121
任务二 废水的治理和综合利用	121
任务三 发酵废气的治理	123
模块六 微生物制药生产下游技术	124
项目一 发酵液预处理及其常用技术方法	125
任务一 发酵液的相对纯化	125
任务二 凝聚和絮凝	126
任务三 细胞破碎	128
任务四 固液分离	130
项目二 发酵产品常用的分离纯化技术方法	131
任务一 沉淀分离技术	131
任务二 结晶技术	134
任务三 萃取技术	136
任务四 色谱技术	139
任务五 膜分离技术	144

任务六 浓缩干燥技术	149
项目三 微生物制药生产下游技术常见问题及影响因素	150
模块七 微生物制药的主要产品	156
项目一 抗生素的生产——以青霉素生产为例	157
任务一 青霉素概述	158
任务二 青霉素生产	161
任务三 青霉素的提取工艺过程	164
项目二 红霉素的生产	165
任务一 红霉素概述	166
任务二 红霉素生产	167
项目三 氨基酸的生产	171
任务一 氨基酸的结构、种类和性质	171
任务二 氨基酸类药物的生产技术	173
任务三 赖氨酸的发酵生产	176
项目四 维生素 C 的生产	183
任务一 维生素的种类和性质	183
任务二 维生素 C 的结构、性质和生产方法	185
任务三 二步发酵法生产工艺过程	188
任务四 维生素 C 的发酵过程工艺要点控制	189
任务五 维生素 C 的提取工艺过程	190
项目五 酶及酶抑制剂的生产	191
任务一 酶类概述	192
任务二 酶抑制剂	195
任务三 L-天冬酰胺酶的生产	199
任务四 洛伐他汀的生产	201
项目六 生物农药的生产	204
任务一 生物农药概述	204
任务二 苏云金芽孢杆菌杀虫剂的生产	206
项目七 免疫调节剂的生产	210
任务一 免疫调节剂概述	210
任务二 环孢菌素 A 的生产	214
模块八 药品质量控制	217
任务一 药品质量标准	217
任务二 药品质量影响因素及表现	219
任务三 药品质量监控	221

第二部分 微生物制药技术技能训练

实训一 培养基的制备与消毒、灭菌技术	225
任务一 培养基的制备	225
任务二 消毒、灭菌技术	231
实训二 微生物的分离纯化与培养技术	236
任务一 无菌操作技术的应用	236
任务二 微生物的接种技术	241
任务三 细菌、放线菌、霉菌和酵母菌的接种技术	244
任务四 微生物的分离纯化	247
任务五 土壤中细菌、放线菌、酵母菌及霉菌的分离与纯化	251
实训三 微生物检验鉴定技术	257
任务一 微生物形态与菌落特征观察	257
任务二 霉菌和酵母菌检测	260
任务三 细菌的简单染色和革兰染色	262
任务四 微生物细胞大小与数量的测定	265
任务五 水中细菌总数的测定	270
任务六 大肠菌群的测定	273
任务七 噬菌体效价的测定	276
任务八 理化因子对微生物的影响	279
任务九 纤维素酶活力的测定	282
实训四 菌种保藏与复苏	286
任务一 菌种的保藏	286
任务二 保藏菌种的复苏	293
实训五 微生物制药实训技术	297
任务一 细菌生长曲线的测定	297
任务二 青霉素发酵操作技术	299
任务三 青霉素钾盐的酸化萃取与萃取率的计算	301
任务四 木霉 T6 淀粉酶的固态发酵实验	305
任务五 植物原生质体的分离和培养	309
任务六 聚丙烯酰胺凝胶电泳分离血清蛋白质	314
任务七 离子交换树脂层析法分离混合氨基酸	318
任务八 工程菌(大肠杆菌)的高密度发酵及主要生化指标检测	321
任务九 小型连续发酵实验	325
参考文献	329

第一部分 微生物制药技术基础知识

模块一 绪 论

项目一 微生物制药技术概述

一、微生物制药技术学习目标

微生物制药技术作为一种高新技术，在各国卫生、医疗等多个领域已经取得了卓越的成绩，为医疗业、制药业的发展开辟了广阔的前景，极大地改善了人们的生活。现代社会以追求绿色高科技、可持续发展为目标，随着能源日益稀缺、传统医药发展瓶颈日趋严重，微生物制药将在医疗领域发挥重大作用。如生物制品、抗生素、干扰素、甾体激素等一些微生物制药技术成熟发展的产物，在微生物制药领域中占据着重要的地位。

通过本课程的学习，一方面是学生能阐述微生物制药的基本理论和基本技能，熟悉这些理论和技能在职业领域的应用，具备菌培工、发酵工、生化产品分离纯化工和生物制药工艺员及相应岗位的职业技能和应用技能解决实际问题的能力；另一方面是帮助学生提高职业道德素质、通用能力和专业能力，学会用科学的思维方式和方法分析和解决生产实践问题，为将来从事专业工作奠定基础，以应对现代社会对高素质人才的需求。

本课程的具体学习目标如下。

（一）基本职业素质

1. 具有高度社会责任感和吃苦耐劳、独立思考、诚实守信等良好的职业道德。
2. 具有创新能力、竞争与承受压力的能力。
3. 具有良好的组织协调与沟通能力，能与其他成员进行良好的沟通和积极的讨论，工作中既有分工又有合作。
4. 树立“安全第一、质量首位、成本最低、效益最高”的意识，并贯彻到药物生产的各个环节。

5. 能根据需要, 确定信息渠道, 通过阅读、访谈等方式, 收集信息, 能用准确的语言表达工作成果。

6. 能够按照岗位职责要求, 遵守生产纪律, 爱护仪器, 节约能源, 严格遵守仪器操作规程, 爱护公共财产, 具有安全意识。

(二) 能力目标

1. 通用能力

(1) 能根据任务需要, 自主查询、分析和整理资料, 提升自主学习能力。

(2) 具有独到、细致的观察能力, 并准确记录观察到的现象和数据等。

(3) 能根据任务需要和已获取的信息, 进行实验实训设计、工艺优化设计, 解决有关实际生产和科研中的问题。

(4) 在任务完成过程中, 善于动脑, 勤于思考, 能根据具体实践情况, 发现问题, 提出假设, 设计方案, 实施研究, 分析和解决问题。

(5) 能科学全面地分析问题, 从大量数据材料中归纳出准确而有意义的信息。

2. 专业能力

(1) 能根据任务要求, 选择合适的菌种培育技术。

(2) 能准确判断菌种是否衰退, 并合作完成菌种的复壮。

(3) 能熟练完成不同要求的菌种保藏。

(4) 能独立完成相应培养基的配制。

(5) 能独立完成一种或多种消毒灭菌技术操作。

(6) 能独立完成菌种培养的技术操作。

(7) 能根据任务要求, 完成实验室斜面菌种的活化及扩大培养。

(8) 能按任务要求准确检测生产用菌种, 并判断是否合格。

(9) 能熟练完成种子罐种子的制备与接种。

(10) 能根据任务要求, 与其他成员合作完成发酵控制操作。

(11) 能与其他成员合作完成发酵染菌的判断并及时做出处理。

(12) 能与其他成员合作完成发酵制药过程中的“三废”处理。

(13) 能够做出发酵液预处理方案并对材料的异常情况提出相应的措施。

(14) 能分析材料的特性, 进行发酵液的预处理。

(15) 能操作絮凝、盐析、沉淀、结晶、萃取、离心等分离纯化设备。

(16) 能进行相关分离纯化设备的操作与维护。

(17) 通过讨论和分析, 能拟定合理科学的生产工艺方案。

(18) 具备发酵工及相应岗位的职业技能和应用技能解决实际问题的能力。

(19) 具备生化产品分离纯化工及相应岗位的职业技能和应用技能解决实际问题的能力。

(20) 具备生物制药工艺员及相应岗位的职业技能和应用技能解决实际问题的能力。

(三) 知识目标

1. 能阐述杂交育种、细胞融合、诱变育种、突变菌株筛选等原理和方法。
2. 能阐述基因工程育种技术和方法。
3. 能说明空气除菌技术。
4. 能列举出菌种培育常见问题及解决措施。
5. 能阐述种子的扩大培养方法和种子制备一般过程。
6. 能解释种子质量的控制。
7. 能阐述影响种子质量的因素。
8. 能说明种子级数及注意问题。
9. 能阐述微生物制药发酵方式及其特点。
10. 能阐述和分析发酵过程温度、pH、溶氧等因素对发酵产生的影响。
11. 能阐述发酵工艺的优化设计。
12. 能列举不同的灭菌方法。
13. 能说明发酵染菌的相关知识。
14. 能阐述制药生产过程中的环境防治措施。
15. 能列举常用药物分离纯化的方法、原理及技术要点。
16. 能说明分离纯化设备的使用原理。
17. 能阐述青霉素、红霉素等抗生素的结构特点、理化性质及作用机理。
18. 能详细阐述青霉素、红霉素等抗生素发酵制药的工艺特点、要求及发酵控制过程。
19. 能说明氨基酸类药物、维生素类药物、酶及酶抑制剂药物、生物农药、免疫调节剂药物等生产的基本技术和方法、工艺特点、要求及发酵控制过程。

二、微生物制药技术的学习方法

本课程的教学内容是按照生产流程设计的教学模块，每一教学模块包含若干个“工作任务”，这些“工作任务”都是学生将在工作中要面对的真实工作内容。学习中学生首先通过教师的引导，以自主学习、小组讨论和实验实训为主，通过阅读文献、查阅资料，获得完成任务的相关信息，然后在教师的指导下，小组或独立完成任务的每个环节，达到上面所要求的能力目标和知识目标，并在任务完成中不断提升自己的职业素养。最后，通过自查、生生互查、教师检查，完成学生的评价。

三、微生物制药技术概述

微生物制药技术是工业微生物技术最主要的组成部分。微生物制药是利用微生物技术，通过高度工程化的新型综合技术，以利用微生物反应过程为基础，依赖于微生物机体在反应器内的生长繁殖及代谢过程来合成一定产物，通过分离纯

化技术进行提取精制，并最终制剂成型来实现药物产品的生产。它包括以下五方面的内容。

（一）菌种的获得技术

根据资料直接向有关科研单位、高等院校、工厂或菌种保藏部门索取或购买；从大自然中分离筛选新的微生物菌种。新菌种的分离是要从混杂的各类微生物中依照生产的要求、菌种的特性，采用各种筛选方法，快速、准确地把所需要的菌种挑选出来，进行生产性能测定。这些特性包括形态、培养特征、营养要求、生理生化特性、发酵周期、产品品种和产量、耐受最高温度、生长和发酵最适温度、最适 pH、提取工艺等。

分离思路：首先制定方案，通过查阅资料，了解所需菌种的生长与培养特性；其次有针对性地采集样品；第三是人为地通过控制养分或培养条件，使所需菌种增殖后，在数量上占优势；第四是利用分离技术得到纯种；第五是进行发酵生产性能测定。

（二）高产菌株的选育技术

工业上生产用菌株都是经过选育获得的。工业菌种的育种是运用遗传学原理和技术对某个用于特定生物技术目的的菌株进行的多方位改造。通过改造，可使现存的优良性状强化，或去除不良性状或增加新的性状。工业菌种育种的方法很多，主要包括诱变、基因转移和基因重组等。

工业菌种改良思路：

（1）解除或绕过代谢途径中的限速步骤（通过增加特定基因的拷贝数或增加相应基因的表达能力来提高限速酶的含量；在代谢途径中引申出新的代谢步骤，由此提供一个旁路代谢途径）。

（2）增加前体物的浓度。

（3）改变代谢途径、减少无用副产品的生成以及提高菌种对高浓度的有潜在毒性的底物、前体或产品的耐受力。

（4）抑制或消除产品分解酶。

（5）改进菌种外泌产品的能力。

（6）消除代谢产品的反馈抑制，如诱导代谢产品的结构类似物抗性。

（三）菌种保藏技术

原始菌种活性较低，不能马上用于生产，必须经历自然分离和人工诱变，需要做大量的工作才能获得稳定的优质菌株，将这个优质菌株保存起来是工业菌株管理的一道必要程序，在发酵工业生产中某种产品能否持续高产，大部分依赖于菌种的稳定性。

菌种保存的方法：移植培养保藏法；液体石蜡保藏法；沙土保藏法；低温保藏法；冷冻干燥保藏法；双层管瓶保藏法；液氮超低温保藏法等。

(四) 微生物制药发酵调控

根据操作方式不同,微生物制药的发酵工艺分为简单分批发酵、补料分批发酵和连续发酵等多种操作方式,其中补料分批发酵在生产和科研上应用最为广泛。在发酵工艺中反映发酵过程变化的参数分为物理参数、化学参数和生物学参数三大类,这些参数的变化直接影响到发酵工业的生产率和产物品质。对发酵工艺过程影响较大的是发酵温度、pH、溶解氧、泡沫、菌体浓度、基质和发酵时间六个方面。

(五) 发酵产物的分离纯化

微生物药物分离纯化的方法有溶剂萃取法,离子交换法等。

经过分离提取所得的产品一般仍为粗品,需要进一步精制,由于粗品的纯度较低,量很少,进一步精制主要借助色谱技术。20 世纪 60 年代以后基于技术的进步发展了高压液相色谱技术,其机理与经典色谱相同,但分离效率大大提高。

项目二 微生物制药产业的发展历程

长期的生产实践,人们不断认识、研究和改造微生物药物,使微生物制药的研究工作日益得到深入和发展。

任务一 传统微生物制药技术的产生

路易斯·巴斯德 (Louis Pasteur) (1822—1895 年) 法国微生物学家、化学家,对狂犬病的研究是他科学生涯中最后、也是最重要的一项工作。他将狂犬病患者的唾液注射到兔子体内,使兔感染狂犬病后,再将兔的脑和脊髓制成可供免疫用的弱化疫苗。1885 年此疫苗在一个 9 岁的被患狂犬病的狼咬伤的孩子身上试用,获得成功。这一研究成果当时被誉为“科学纪录中最杰出的一项”,巴斯德研究所就在那时筹款建立,开创了药物微生物技术的新时代。

亚历山大·弗莱明 (Alexander Fleming) 英国细菌学家,1928 年,他首次发现青霉素。后英国病理学家弗劳雷、德国生物化学家钱恩进一步研究改进,并成功用于医治人的疾病,三人共获诺贝尔生理或医学奖。青霉素的发现,使人类找到了一种具有强大杀菌作用的药物,结束了传染病几乎无法治疗的时代;从此出现了寻找抗菌素新药的高潮,人类进入了合成新药的新时代。

瓦克斯曼 (Selman Abraham Waksman), 美国人,抗生素之父,他对土壤微生物产生抗生素物质进行了系统和开创性工作,1943 年发现并鉴定了链霉素是结核杆菌的克星。

任务二 现代微生物制药技术的发展

1977年, Hirose 和 Kitakura 用基因工程法表达了人脑激素——生长抑素, 这是人类第一次用基因工程法生产具有药用价值的产品, 标志着基因工程药物走向实用化; 1978年重组人胰岛素获得成功; 1982年欧洲首次批准应用 DNA 重组技术生产动物疫苗; 1986年人干扰素- α 在美国投入市场, 其后干扰素- γ 也在欧美获批上市; 1987年乙肝疫苗在美国上市, 这些药物研发成功标志着现代微生物制药产业应运而生。从发展、上市至今, 这个新兴产业已走过 40 余年的历史。

微生物制药产业以基因工程、细胞工程为主要代表。在生物制药发展过程中, DNA 双螺旋结构的发现和遗传密码的破译奠定了现代分子生物学的基础; 杂交瘤技术的创立为大量生产各种诊断和治疗用抗体奠定了基础; 人胚胎干细胞体外培养和定向分化技术的出现, 极大促进了细胞治疗和组织工程的发展; 人类基因组计划的完成, 使得生物信息学有了更广的数据来源; 人源化抗体技术和人源抗体技术的出现, 克服了鼠源抗体用于人体治疗的很多缺陷, 使抗体类药物成为增长最迅速、种类最多和销售额最大的一类生物技术药物。

如今, 传统化学制药的黄金时代结束, 新化学药品数量下降, 而生物技术药物正逐渐成为当今最活跃和发展最迅速的领域。随着基因组和蛋白质组研究的深入, 越来越多与人类疾病发展相关的靶标被确定, 微生物制药将有更多的机会获得突破性进展。

半个世纪以来, 微生物转化与运用给医药工业创造了巨大的医疗价值和经济效益。其工业生产的特点是利用某种微生物的纯种状态来培养, 也就是不仅种子要优而且只能是一种, 如其他菌种进来即为杂菌。对固定产品来说, 一定要有它最合适的“饭”——培养基, 来供它生长。培养基的成分不能随意更改, 一个菌种在同样的发酵培养基中, 只因为少了或多了某个成分, 发酵的成品就完全不同。如金色链霉菌在含氯的培养基中可形成金霉素, 而在没有氯化物或在培养基中加入抑氯剂, 就产生四环素。药物生产菌投入发酵罐生产, 必须经过种子的扩大制备。从保存的菌种斜面移接到摇瓶培养, 长好的摇瓶种子接入培养量大的种子罐中, 生长好后可接入发酵罐中培养。不同的发酵规模有不同的发酵罐, 如 10、30、50、100t, 甚至更大的罐。

任务三 中国微生物制药技术的发展

中国生物制药产业的发展有优势, 但又存在一些问题, 其中优势主要体现在:

(1) 我国生物医药产业具有较好的发展基础, 我国生命科学和生物技术总体上在发展中国家居领先地位, 许多生物新产品、新行业发展快速, 同时我国也是世界上生物资源较丰富的国家之一。

(2) 我国生物医药产业的市场前景广阔, 产业发展处在重要战略机遇期, 世界生物医药产业尚未形成由少数跨国公司控制的垄断格局, 我国生物医药产业的技术、人才和科研基础在高技术领域中差距较小。

(3) 国家政策利好, “十二五规划” 确定了生物医药发展的重点, 包括基因药物、蛋白药物、单克隆药物、治疗性疫苗、小分子化学药物等。

存在的问题主要有:

(1) 自主创新能力弱, 全球生物技术专利中, 美国、欧洲和日本占到了 59%、19%、17%, 而包括中国在内的发展中国家仅占 5%, 我国已批准上市的 13 类 25 种 182 个不同规格基因工程药物和基因工程疫苗产品中, 只有 6 类 9 种 21 个不同规格的产品属于原创, 其余是仿制。

(2) 产业组织不合理、科技成果产业转化率低, 我国科技经济结合得不太紧密, 在中试、放大、集成工程化环节薄弱, 全国生物科技成果转化普遍不到 15%, 西部甚至不到 5%。

从以上分析来看, 中国微生物制药与世界先进国家相比, 还处于比较落后的状态, 但是国家和地方政府都在不断加大对该产业的发展力度, 从政策和资金等各方面不断加大投入。当前, 我国已将微生物发酵制药作为经济发展的重点建设行业和高新技术的支柱产业来发展。一些科技发达或经济发达地区正在不断建立国家级生物制药产业基地, 并初步形成了初具规模的生物医药产业集群, 这对我国的生物医药产业发展起到了很好的带动作用。而在《国家中长期科学和技术发展规划纲要 (2006—2020)》中, 生物医药产业的发展具有显著地位, 并成为第一个提到的前沿技术。

总体而言, 中国微生物制药产业未来充满希望, 前景看好, 中国的微生物制药产业将呈持续增长态势。

项目三 微生物制药产业的现状及发展趋势

微生物制药产业为高新技术产业, 对医药的发展具有重要的推动作用。微生物制药从最初出现到现在的蓬勃发展, 已经经历了 40 余年。在此过程中, 微生物制药经历了包括政治、经济等各种因素的影响, 使其获得了快速的发展。

任务一 国际微生物制药产业发展概况

微生物制药产业的发展是随着生物技术的发展而发展的, 微生物制药属于生物制药的范畴。自从美国开始了生物技术研究后, 该技术就迅速被应用到新型药物的研制上, 并取得了极大的成功。自 1971 年世界上第一家生物制药公司诞生以来, 世界上很多国家都在发展生物制药产业, 并将此作为国民经济的重要内容。从当前实际情况来看, 生物制药产业市场广阔, 但是主要集中于美国、日本和欧洲。