



普通高等教育“十一五”国家级规划教材

(高职高专教材)

微生物制药工艺及反应器

第二版

▶ 于文国 主编
乔德阳 主审



化学工业出版社

普通高等教育“十一五”国家级规划教材
(高职高专教材)

微生物制药工艺及反应器

第二版

于文国 主编
乔德阳 主审



化学工业出版社

· 北京 ·

本书主要介绍了微生物制药工业生产过程所涉及的基本概念、基本方法、基本原理,生产影响因素及工艺控制手段,生产过程问题分析及解决方法,物料与能量衡算等;讨论了生物反应器的结构及作用、操作要点以及必要的工艺计算等;阐述了典型微生物制药产品的理化性质、生产原理、生产工艺过程及操作控制要点、技术发展等;同时还简要介绍了下游加工过程所涉及的基本技术及工业三废治理技术等。

教材内容适合于高职高专制药技术类专业教学及专业技术人员培训使用,也可供生产技术人员阅读、学习和参考。

(林焱寺高翠高)

器凶又又艺工蔘肆肆主焱

焱二策

焱主 国文干

审主 田焱乔

图书在版编目(CIP)数据

微生物制药工艺及反应器/于文国主编. —2版. —北京:
化学工业出版社, 2008. 10

普通高等教育“十一五”国家级规划教材(高职高专教材)
ISBN 978-7-122-03599-8

I. 微… II. 于… III. 微生物培养-应用-药物-生产
工艺-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 132954 号

责任编辑: 于 卉
责任校对: 凌亚男

文字编辑: 李 瑾
装帧设计: 于 兵

出版发行: 化学工业出版社(北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)

印 刷: 大厂聚鑫印刷有限责任公司

装 订: 三河市前程装订厂

787mm×1092mm 1/16 印张 15½ 字数 377 千字 2009 年 1 月北京第 2 版第 1 次印刷

购书咨询: 010-64518888 (传真: 010-64519686) 售后服务: 010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书, 如有缺损质量问题, 本社销售中心负责调换。

定 价: 27.00 元

版权所有 违者必究

高职高专制药技术类专业规划教材 编审委员会

主任委员	程桂花					
副主任委员	曹克广	陈炳和	丁志平	金长义	乔德阳	王爱广
	杨宗伟	于兰平	袁红兰			
委 员	(按姓名汉语拼音排列)					
	曹克广	陈炳和	陈文华	程桂花	崔一强	丁敬敏
	丁志平	关荐伊	韩忠霄	黄一石	金长义	雷和稳
	冷士良	李丽娟	李晓华	刘 军	陆 敏	乔德阳
	申玉双	苏建智	孙乃有	王爱广	王炳强	吴晓明
	吴英绵	辛述元	薛叙明	杨瑞虹	杨永杰	杨宗伟
	叶昌伦	于兰平	于淑萍	于文国	袁红兰	张宏丽
	张素萍	张文雯	张雪荣	张正兢	张志华	周长丽

前言

教育部《关于全面提高高等职业教育教学质量的若干意见》(教高[2006]16号)指出“高等职业教育作为高等教育发展中的一个类型,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”。如何满足高技能人才培养的需要,建设紧密结合生产实际的教材非常必要。本教材作为普通高等教育“十一五”国家级规划教材,在第一版教材内容基础上进行了适当的修订,突出了生产实用性内容,目的是有利于培养学生的生产操作技能。教材适用于生物制药技术、生化制药技术及生物化工工艺专业教学。

为了适应现代微生物制药行业对高技能人才的需求,编者深入多家制药企业与有关技术人员及生产操作人员进行了深入的交流和研讨,并以生产操作技能培养为主线,增加了生产操作过程知识、设备操作维护知识、工艺过程控制与操作知识,使内容与实际生产情况相符。

本版教材的生产实际知识较第一版有显著增加,其内容的实用性也明显增强,希望这版教材有助于培养学生的生产技能,恳请广大读者提出宝贵意见。

编者

2008年8月

第一版前言

本教材是在全国化工高职教学指导委员会制药专业委员会的指导下,根据教育部有关高职高专教材建设的文件精神,以高职高专制药技术专业学生的培养目标为依据编写的。教材在编写过程中广泛征求了制药企业专家的意见,具有较强的实用性。

随着我国国民经济的稳步发展,对适应生产、建设、管理、服务第一线的应用型高素质人才的需求也逐年递增。特别是近几年高等职业教育呈现出前所未有的良好发展势头。开发相适应的高等职业技术教育的教材具有重要的意义。中国高等职业教育还处在一个起步阶段,适合于职业教育的相关教材种类少,特别是制药技术专业教材更是非常匮乏,因此加强教材建设是职业教育迫切需要的。

《微生物制药工艺及反应器》是根据教育部高职高专制药技术专业人才培养方案及指导性教学大纲而编写的,是制药技术专业开设的一门主干专业课。本书以微生物制药生产中共性工艺技术的理论和实践为主线,兼顾典型药品生产、生物反应器及生产过程中的物热衡算等内容。对微生物制药生产的共性的工艺技术理论和实践重点介绍上游工艺过程,下游工艺过程重点在配套教材《药物分离与纯化技术》一书中介绍。因此,在工艺专业的教学中两本教材要配套使用。

本教材以“应用”为主旨和特征构建教材内容体系,以培养技术应用能力及实践操作能力为主线设计具体内容。编写内容上注重一般性、实用性,尽量避免了过多的理论分析及复杂的数学推导及运算,对某些新技术进行了适当介绍。

全书共十五章,第一至九章主要介绍微生物制药上游过程的共性工艺、反应器及物热衡算,并简单介绍下游过程、环境保护及三废的防治;第十至十五章主要介绍典型药用产品的生产。河北化工医药职业技术学院于文国编写了绪论、第五章、第六章、第七章、第十章及第十一章;湖南化工职业技术学院兰立新编写了第二章、第四章、第八章、第十三章及第十四章;广西工业职业技术学院李善斌编写了第一章、第三章、第九章、第十二章及第十五章;全书由于文国统稿,由徐州工业职业技术学院乔德阳主审。

多明尼克汉德净化设备有限公司的胡明高级工程师对本书的内容提出了许多指导性的建议,并对部分内容进行修改及补充,在此一并表示衷心的感谢。

限于编者业务水平,以及编写时间仓促,书中疏漏之处在所难免,敬请广大读者批评指正。

编者

2005年3月

目 录

绪论	1
一、微生物药物与微生物制药	1
二、微生物制药业的发展过程	2
三、微生物制药工业	4
四、微生物制药业的现状及发展方向	16
思考题	6
第一章 种子的扩大培养	7
第一节 基本概念	7
第二节 种子培养过程	8
一、种子制备工艺及生产操作过程	8
二、注意事项	13
第三节 问题分析及处理手段	14
一、种子培养过程中影响因素	14
二、常见问题及其处理手段	15
思考题	17
第二章 培养基的制备	18
第一节 基本概念	18
第二节 培养基的制备过程	18
一、培养基成分	19
二、培养基的类型	23
三、培养基的选择	24
四、工业发酵培养基的制备工艺及生产操作过程	25
第三节 问题分析及处理手段	30
一、培养基制备过程中的影响因素	30
二、常见问题及其处理手段	32
思考题	32
第三章 无菌空气的制备	33
第一节 基本概念	33
第二节 基本原理	34
一、制备的基本方法	34
二、过滤除菌的原理	35

三、过滤介质	37
第三节 无菌空气的制备过程	39
一、制备工艺及生产操作过程	39
二、注意事项	42
第四节 问题分析及处理手段	43
一、影响因素	43
二、主要措施	44
三、常见问题及其处理	44
思考题	45
第四章 灭菌	46
第一节 基本概念	46
第二节 灭菌原理	47
一、灭菌的方法	47
二、湿热灭菌原理	47
第三节 灭菌过程	50
一、发酵罐或种子罐灭菌前的准备工作	50
二、培养基与发酵设备的灭菌	50
三、发酵罐附属设备、空气过滤器及管路等的灭菌	57
第四节 问题分析及处理手段	58
一、影响培养基灭菌的因素	58
二、常见问题及其处理手段	59
思考题	59
第五章 微生物发酵及工艺控制	61
第一节 基本概念	61
第二节 发酵的基本原理	62
一、发酵方法	63
二、发酵动力学	66
第三节 发酵过程及其工艺控制	74
一、厌氧发酵过程	74
二、好氧发酵过程	74
三、发酵过程的影响因素	74
四、发酵过程工艺控制	79
五、发酵生产操作过程	85
第四节 问题分析及处理手段	85
一、染菌及其防治、处理	85
二、发泡及其控制	93
三、发酵液异常及其处理	95
四、其他	96

第五节 发酵过程参数的检测	96
一、传感器	96
二、发酵过程变量的间接估计	98
第六节 发酵过程的自动控制	100
第七节 发酵过程中的新技术	102
一、生物反应与生物分离的耦合技术	102
二、基因工程技术应用于生物合成药物的研究和生产	103
三、新型生物反应器在发酵过程中的应用	104
思考题	104
第六章 物料与能量衡算	105
第一节 物料衡算	105
一、物料衡算的理论基础	105
二、物料衡算的步骤	106
三、物料衡算	107
第二节 能量衡算	109
一、能量衡算的理论基础	109
二、能量衡算的步骤	110
三、能量衡算	110
思考题	114
第七章 生物反应器	116
第一节 概述	116
第二节 生物反应器及其操作与维护	117
一、机械搅拌式反应器	117
二、鼓泡反应器	120
三、气升式反应器	122
四、膜生物反应器	123
五、固定床和流化床反应器	128
第三节 基本计算	131
思考题	133
第八章 发酵下游过程简介	135
第一节 下游加工过程及技术	135
一、发酵液的预处理和固液分离	136
二、初步纯化(提取)	136
三、高度纯化(精制)	139
四、成品加工	140
第二节 下游加工技术的选择及发展趋势	140
一、下游加工过程的特点	140

二、下游加工技术的选择	141
三、下游加工技术的发展趋势	141
思考题	142
第九章 环境保护及三废的防治	143
第一节 发酵工业废气的处理	143
一、工业废气的一般处理方法	143
二、发酵工业废气的安全处理	143
第二节 发酵工业污水的处理	144
一、基本概念	144
二、发酵工业废液的特点	144
三、发酵工业废水的生物处理技术	145
第三节 发酵工业废渣的处理	149
一、废菌渣的处理	149
二、污泥的处理	150
思考题	153
第十章 青霉素的生产	154
第一节 概述	154
一、理化性质	154
二、作用及应用范围	156
三、化学反应	156
第二节 生产原理	158
一、青霉素产生菌的培养	158
二、青霉素的生物合成	159
三、发酵	159
四、发酵液的预处理和过滤	160
五、青霉素的提取	161
六、青霉素的精制及烘干	163
七、成品的检验及分包装	164
第三节 青霉素生产工艺过程	164
一、青霉素的发酵工艺过程	164
二、青霉素的提取和精制工艺过程	168
第四节 其他工艺技术及技术改造方向	172
一、现代生物技术的应用	172
二、合成新的半合成青霉素	172
三、菌丝悬浮法、固定化细胞及固定化酶法在 6-APA 生产中的应用	172
四、其他分离提取技术的应用	173
思考题	173

第十一章 红霉素的生产	174
第一节 概述	174
一、理化性质	174
二、作用及应用范围	175
三、化学反应	175
第二节 生产原理	176
一、红霉素产生菌的培养	176
二、红霉素的生物合成	177
三、发酵	178
四、发酵液的预处理和过滤	178
五、红霉素的提取	179
六、红霉素的精制	179
第三节 红霉素生产工艺过程	179
一、红霉素的发酵工艺过程	179
二、红霉素的提取和精制工艺过程	181
第四节 其他工艺技术及技术改造方向	182
一、大孔吸附树脂提取工艺	182
二、离子交换树脂的提取工艺	183
三、开发新产品	183
思考题	183
第十二章 氨基酸的生产	185
第一节 概述	185
第二节 合成原理	186
第三节 谷氨酸生产工艺过程	187
一、谷氨酸的发酵工艺过程	187
二、谷氨酸的提取和精制工艺过程	190
第四节 其他氨基酸生产	195
一、L-天冬氨酸的生产	195
二、赖氨酸的生产	195
三、异亮氨酸及亮氨酸生产	196
思考题	197
第十三章 维生素 C 的生产	198
第一节 概述	198
第二节 合成原理	199
一、莱氏法	200
二、两步发酵法	200
三、其他方法	201
第三节 生产工艺过程	201

一、莱氏法维生素 C 生产工艺过程	201
二、两步发酵法维生素 C 生产工艺过程	205
思考题	211
第十四章 甾体激素的微生物转化工艺	212
第一节 概述	212
第二节 微生物转化反应原理	213
一、羟化反应	213
二、环氧化反应	215
三、脱氢反应	215
四、还原反应	216
五、水解反应	216
六、甾体母核及边链的选择性降解机理	216
第三节 甾体激素的生产工艺过程	217
一、甾体的微生物转化生产流程	217
二、甾体微生物转化方式	218
三、影响转化的一般因素	219
四、产物的分析与分离方法	219
五、氢化可的松的制备	219
思考题	221
第十五章 微生物酶的生产	222
第一节 概述	222
第二节 合成原理	223
一、酶的生物合成模式	223
二、微生物酶合成的调节与控制	224
第三节 酶的生产工艺过程	225
一、酶的发酵工艺过程	225
二、酶的提取和精制工艺过程	229
第四节 其他酶的生产	232
一、青霉素酰化酶的生产	232
二、 β -半乳糖苷酶(乳糖酶)的生产	233
三、天冬酰胺酶的生产	234
思考题	235
参考文献	236

绪 论

【学习目标】

1. 了解微生物药物、微生物制药的一般过程及工业发酵类型。
2. 认识微生物制药的发展过程、特点、现状及发展方向。

微生物是指那些形体微小, 结构简单的生命体。它是地球上分布最广、物种最为丰富的生物种群, 具有个体小、繁殖快、容易培养、代谢能力强、易变异改造等特点。微生物与人类的生命活动息息相关, 微生物既可以导致人体生病, 又可为人类所利用, 造福人类。人类利用微生物的代谢产物作为食品和医药, 已有几千年的历史了。从古代人类利用微生物进行酿酒、酿醋及治疗疾病开始, 至今人类利用微生物发酵生产各种产品, 甚至应用在环境保护、细菌冶金、细菌勘探和能源开发等领域, 尤其是基因工程菌的大量产生和使用, 微生物技术给人类带来了巨大的经济效益及社会效益, 特别是在制药领域微生物技术的应用越来越广泛。

一、微生物药物与微生物制药

1. 微生物药物与微生物制药的含义

微生物药物是包含抗生素、维生素、激素、核酸、多糖等物质在内的通过微生物发酵等方式生产制造或从中分离得到的具有抗细菌、抗真菌、抗病毒、抗肿瘤、抗高血脂、抗高血压作用的药物及抗氧化剂、酶抑制剂、免疫调节剂、强心剂、镇定止痛剂等药物的总称。一般为生物活性的初级代谢、次级代谢或转化产物。

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性技术, 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, 通过分离纯化进行提取精制, 并最终制剂成型来实现药物产品的生产。

微生物制药工艺与反应器主要阐述利用微生物发酵工程技术来实现药物产品生产的工业过程, 是生物技术产业化的重要环节, 它将微生物学、生物化学和化学工程学等学科的基本原理有机地结合起来, 利用微生物生长和代谢活动来说明、分析、讨论生产药物的工程技术问题。

2. 微生物药品种类

微生物制药品种包括抗生素、维生素、氨基酸、核酸、酶及酶抑制剂、生物制品、甾体激素等药物。

(1) 抗生素 现在发现的抗生素有 6000 余种, 其中绝大多数是由微生物产生的, 已形成产品的有百余种。

① 抗细菌抗生素 杆菌肽、头孢菌素、氯霉素、金霉素、环丝氨酸、红霉素、庆大霉素、卡那霉素、青紫霉素、杜晶白霉素、林可霉素、麦迪霉素、新霉素、新生霉素、竹桃霉

素、土霉素、巴龙霉素、青霉素、磷霉素、多黏菌素、核糖霉素、利福霉素、相模湾霉素、紫苏霉素、螺旋霉素、链霉素、四环素、托普霉素、短杆菌肽、万古霉素、紫霉素等。

② 抗真菌抗生素 两性霉素 B、杀假丝菌素、灰黄霉素、制霉菌素等。

③ 抗原虫抗生素 烟古霉素、古曲霉素等。

④ 抗肿瘤抗生素 放线菌素、阿德里亚霉素、博来霉素、丝裂霉素、内瘤霉素等。

⑤ 起免疫抑制作用的抗生素 环孢菌素 A 等。

(2) 氨基酸 现在可经微生物发酵获得的氨基酸有谷氨酸、赖氨酸、丙氨酸、精氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸、缬氨酸、肌氨酸、鸟氨酸等。可用酶法获得的氨基酸有天冬氨酸、丙氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、赖氨酸、酪氨酸、半胱氨酸等。

(3) 维生素 目前可用发酵获得的维生素或合成维生素中间产物有维生素 B₂、维生素 B₁₂、2-酮基-古龙酸(维生素 C 前体)、 β -类胡萝卜素(维生素 A 的前体)、麦角甾醇(维生素 D₂ 前体)等。

(4) 甾体激素 可在生产过程中采用微生物发酵转化的甾体激素有可的松、氢化可的松、泼尼松、氢化泼尼松、肤氢松、地塞米松、去炎松等。

(5) 生物制品 生物制品通常是指含抗原制品,包括有减毒或死的病毒和立克次体制造的疫苗,如牛痘和斑疹伤寒疫苗;减毒或死的病原菌制造的菌苗,如卡介苗和伤寒菌苗;类毒素,如白喉类毒素;以及含抗体的制品。现在由基因工程技术制造的生物制品,包括亚单位疫苗(如单纯疱疹病毒疫苗、口蹄疫病毒疫苗、肽疫苗等)、活体重组疫苗(如流感病毒载体疫苗、乙肝病毒载体疫苗等)、避孕疫苗、肿瘤疫苗、DNA 疫苗等。

(6) 治疗用酶及酶抑制剂

① 蛋白酶和核酸酶可用于加速坏死组织、脓汁、分泌物、血肿的去除;胃蛋白酶、脂肪酶、蛋白酶可帮助消化;尿激酶、链激酶可溶化血栓;胰蛋白酶可释放激肽;天冬酰胺酶是抗肿瘤药物;超氧化物歧化酶可治疗因 O₂ 的毒性引起的炎症等。

② 酶抑制剂,如棒酸可抑制细菌产生的 β -内酰胺酶对青霉素的破坏;淀粉酶的抑制剂可治疗糖尿病;胆固醇抑制剂作为治疗高血压、高血脂的药物;抑肽酶素用于治疗胃溃疡;抑氨肽酶素作为免疫活性物质用在肿瘤放疗中;多巴丁有降血压作用等。

(7) 其他

① 核苷酸类药物 如肌苷、辅酶 A 可治疗心脏病、白血病、血小板下降、肝病等;5-腺苷酸用于治疗循环系统紊乱、风湿病;三磷酸腺苷可治疗代谢紊乱、肌肉萎缩、心脏病、肝病;黄素腺嘌呤二核苷酸可治疗维生素 B 缺乏症、肝病、肾病;辅酶 I 可治疗糙皮症、肝病、肾病;胞苷二磷酸胆碱可治疗头部外伤或大脑外伤引起的意识模糊。

② 其他发酵药物 如麦角新碱、麦角胺等。

③ 生物农药 如苏云金杆菌制备细菌杀虫剂、重组杆状病毒制备病毒杀虫剂、虫霉菌制备的真菌杀虫剂等。

④ 基因工程药物 如白细胞介素、红细胞生成素、淋巴细胞毒素、干扰素等。

二、微生物制药业的发展过程

1. 传统微生物制药技术的产生

1676 年荷兰人 Leeuwen Hoek 制成了能放大 170~300 倍的显微镜并首先观察到了微生物。

物,至此人们可以借助光学仪器来观察、认识微生物,并进行研究以利用微生物。19世纪60年代法国科学家 Pasteur 首先证实发酵是由微生物引起,并首先建立了微生物纯培养技术,从而为发酵技术的发展提供了理论基础,将发酵技术纳入了科学的轨道。19世纪末至20世纪40年代,以微生物发酵生产的产品逐渐发展起来,有很多药品或与医药有关的产品,如乳酸、柠檬酸、甘油、葡萄糖酸、核黄素等相继生产,诞生了第一代微生物制药技术。但这些产物均属于初级代谢产物,代谢形成过程比较简单,产物化学结构和原料也简单,代谢类型大多属分解代谢兼发酵过程,这些发酵条件调控简单,大多表面培养,设备要求不高,规模不大。

20世纪40年代以后以抗生素为代表,这是一类由微生物次级代谢产生的生物合成产物,形成途径复杂、发酵周期长,产物结构较原料复杂和不稳定,绝大多数属于好氧性发酵,通气量要求大,氧供应要求高;许多次级代谢途径是由质粒所调控,原始菌合成单位很低,但临床药用量很大,这一矛盾促进了对微生物制药技术的进一步研究开发,使微生物制药技术步入新的阶段,如菌种筛选、培养、诱变及驯育、深层多级发酵、提炼等。

这段时期始于1928年英国 Fleming 发现了抗菌物质,1940年英国牛津大学病理学教授 Florey 和生化专家 Chain 等提取并证明了青霉素的疗效。起初是沿用初级代谢产物的发酵条件,采用表面培养法生产青霉素,虽然设备要求不高,规模不大,但高成本、强劳动力、高价格。这是由于次级代谢产物形成途径复杂、周期长、产物结构复杂并且不稳定。随后研发了搅拌发酵沉没法,提高了供氧和通气量,同时在菌株选育、培养和深层发酵、提取技术和设备的研究方面取得了突破性进展,给抗生素生产带来了革命性的变化,开始了微生物工业时代。以后链霉素、金霉素、红霉素等抗生素出现,抗生素工业迅速发展,成为制药业的独立门类,抗生素生产经验很快应用于其他药品的发酵生产,如氨基酸、维生素、甾体激素等,黑根霉一步生物转化孕酮为羟基孕酮,实现了甾体类激素的工业化生产,醋酸杆菌转化山梨醇,使得维生素C能人工全合成。

2. 现代微生物制药技术的产生

现代生物制药技术是以20世纪70年代重组DNA技术的建立,标志着生物核心技术——基因工程技术开始,它向人们提供了一种全新的技术手段,使人们可以按照意愿在试管内切割DNA,分离基因并重组后导入其他生物或微生物细胞,改良菌种的生理特性,借以产生新的代谢产物或提高产量,特别是生产异源蛋白质或作为药物或作为疫苗。基因工程菌在工业上的应用,开辟了微生物发酵新天地。另外,原生质体和原生质体融合技术、突变生物合成技术、利用微生物选择性催化合成重要手性药物技术等也为生物制药技术增添了新的活力。

3. 中国微生物制药业的发展过程

中国微生物制药业的发展,已有50多年的历史。自1953年青霉素在上海第三制药厂正式投产,1958年中国最大的抗生素生产厂华北制药厂建成,随后全国各地陆续建成一批抗生素厂,使中国抗生素工业开始蓬勃发展,主要品种都能生产,产量已满足国内的需要,并部分出口。1957~1964年谷氨酸发酵研制成功并投入生产,产量很大,基本已能满足国内需要。1960年开始核酸类物质的发酵生产,肌苷等已可以批量生产。20世纪70年代中国研究成功“二步法”生产维生素C,在国际上处于领先地位。目前,甾体激素类药物也通过生物转化法步入生产,各种疫苗(重组乙肝疫苗、痢疾疫苗等)、基因工程药物[如干扰素(IFN)、重组人生长激素(rhGH)、促红细胞生成素(EPO)、白细胞介素-2(rhIL-2)等]

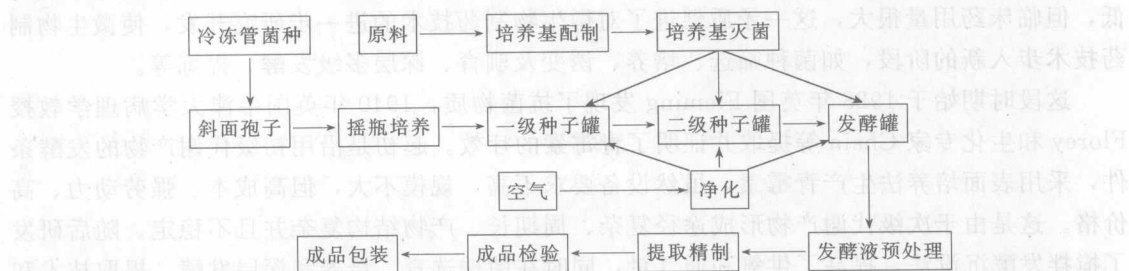
也已步入生产。

三、微生物制药工业

微生物制药业是利用微生物机能将物料加工成所需产品的工业化过程，即工业微生物发酵过程。无论是从微生物体内还是从其代谢产物中获得产品，或是用遗传工程菌获得产品，都必须依赖于发酵工程技术，因此发酵工程技术是微生物制药的基础。

1. 微生物制药的一般过程

微生物制药工艺过程一般包括菌体生产及代谢产物或转化产物的发酵生产。其主要内容包括生产菌种的选育培养及扩大，培养基的制备，设备与培养基的灭菌，无菌空气的制备，发酵工艺控制，产物的分离、提取与精制，成品的检验与包装等。较常用的深层发酵生产过程如下：



2. 微生物制药的工业发酵类型

(1) 微生物菌体发酵 这是以获得具有某种用途的菌体为目的的发酵，菌体发酵可用于生产一些药用真菌，如香菇类、冬虫夏草菌及与天麻共生的密环菌、茯苓菌、担子菌等，可通过发酵培养的手段来产生与天然产品具有等同疗效的药用产物。有的微生物菌体还可用作生物防治剂，如苏云金杆菌、蜡状芽孢杆菌和侧孢芽孢杆菌，其细胞中的伴孢晶体可杀死鳞翅目、双翅目害虫；丝状真菌的白僵菌、绿僵菌可防治松毛虫。这类发酵细胞的生长与产物的积累呈平行关系，生长速率最大的时期也是产物合成最高的阶段，生长稳定期细胞物质浓度最大，同时也是产量最高的收获时期。

(2) 微生物酶发酵 通过微生物发酵手段来实现酶的生产，用于医药生产和医疗检测中。如青霉素酰化酶用来生产半合成青霉素所用的中间体 6-APA；胆固醇氧化酶用于检查血清中胆固醇的含量；葡萄糖氧化酶用于检查血液中葡萄糖的含量等。酶生产菌大多是细菌、酵母菌和霉菌等，酶的生产受到严格调节控制，为了提高酶的生产能力，就必须解除酶合成的控制机制，如培养基中加入诱导剂来诱导酶的产生，或者诱变和筛选产生菌的突变株，来解除菌体对酶合成的反馈阻遏等方法，以提高酶产量。

(3) 微生物代谢产物发酵 利用微生物发酵，可以获得不同的代谢产物。在菌体对数生长期所产生的产物，是菌体生长繁殖所必需的，这些产物称为初级代谢产物，如氨基酸、核苷酸、蛋白质、核酸、糖类等。在菌体生长静止期，某些菌体能合成一些具有特定功能的产物，如抗生素、细菌毒素等，这些产物与菌体的生长繁殖无明显关系，称为次级代谢产物，这类产物是菌体在生长稳定期合成的具有特定功能的产物，也受许多调节机制的控制。由于抗生素不仅具有广泛的抗菌作用，而且还有抗毒素、抗癌、镇咳等其他生理活性，得到了大力发展，已成为发酵工业的主导产品。

(4) 微生物转化发酵 微生物转化发酵是利用微生物细胞的一种或多种酶把一种化合物

转变成结构相关的更有经济价值的产物。可进行的转化反应包括：脱氢反应，氧化反应，脱水反应，缩水反应，脱羧反应，氨化反应，脱氨反应和异构化反应。最突出的微生物转化是甾类转化，甾类激素包括醋酸可的松等皮质激素和黄体酮等性激素。过去制造甾类激素是采用单纯化学法，工序复杂，收率很低，利用微生物转化后，合成步骤大为减少。如从胆酸化学合成可的松需 37 步，用微生物转化减少到 11 步；又如从胆固醇化学合成雌酮需经 6 步反应，用微生物法可减少至 3 步。因此，微生物转化法在许多复杂反应的应用上有更大优势，今后利用微生物转化法来实现复杂药物的合成会越来越多。

(5) 生物工程细胞的发酵 这是利用生物工程技术所获得的细胞，如 DNA 重组的“工程菌”以及细胞融合所得的“杂交”细胞等进行培养的新型发酵，其产物多种多样。用工程菌生产的有胰岛素、干扰素、青霉素酰化酶等，用杂交瘤细胞生产的有用于治疗 and 诊断的各种单克隆抗体。

3. 生物反应器

生物反应器是微生物实现目标生物化学反应过程的关键场所。生物反应器性能的好坏将影响产品的质量及产量，生物反应器的性能常常受到传热、传质能力限制。因此，改进生物反应器的传递性能，同时力争反应器向大型化及自动化方向发展是今后发展的主要方向。比较常见的生物反应器有机械搅拌式反应器、气升式反应器、鼓泡式反应器、固定床反应器、流化床反应器、膜生物反应器等。

4. 微生物制药的特点

① 以活的生命体（微生物）作为目标反应的实现者，反应过程中既涉及特异的化学反应的实现又涉及生命个体的代谢存活及生长发育，生物反应机理非常复杂，较难控制，反应液中杂质也多，不容易提取、分离。因此，微生物制药是一个极其复杂的生产过程，但目标反应过程是以生命体的自动调节方式进行，数十个反应过程能够在发酵设备中一次完成。

② 反应通常在常温常压下进行，条件温和，能耗小，设备较简单。

③ 原材料来源丰富，价格低廉，过程中废物的危害性较小，但原料成分往往难以控制，给产品质量带来一定影响。生产原料通常以糖蜜、淀粉及碳水化合物为主，可以是农副产品、工业废水或可再生资源，微生物本身能选择地摄取所需物质。

④ 由于活的生命体参加反应，受微生物代谢特征的限制（不能耐高渗透压，高浓度底物或产物易导致酶活下降），反应液中底物浓度不应过高，产物浓度不应过高，导致生产能力下降，设备体积庞大。

⑤ 微生物参与制药反应，能够高度选择地进行复杂化合物在特定部位进行氧化、还原、脱氢、脱氨及官能团引入或去除等反应，易产生复杂的高分子化合物。

⑥ 微生物发酵过程是微生物菌体非正常的、不经济代谢过程，生产过程中应为其代谢活动提供良好的环境。因此，需防止杂菌污染，要进行严格冲洗、灭菌，空气需要过滤等。另外，微生物药物生产周期长，生产稳定性差，技术复杂，不确定因素多，废物排放及治理要求高，难度大，因此应在实践中不断摸索创新。

⑦ 药品的质量标准不同，生产环境亦不同，对要求无菌的药品，其最后一道工序必须在洁净车间内完成，所有接触该药物的设备、容器必须灭菌，而操作者亦需进行检验及工作前的无菌处理等。

⑧ 现代微生物制药的最大特点是高技术含量、智力密集、全封闭自动化、全过程质量控制、大规模反应器生产和新型分离技术综合利用等。