



“十二五”职业教育国家规划教材
经全国职业教育教材审定委员会审定

发酵制药技术

FAJIAO ZHIYAO JISHU

巩健 主编



化学工业出版社



“十二五”职业教育国家规划教材
经全国职业教育教材审定委员会审定

发 酵 制 药 技 术

巩 健 主 编



化 学 工 业 出 版 社

· 北 京 ·

本书以发酵制药生产人员的职业岗位需求为导向,以发酵生产工艺流程为主线,阐述了各生产工艺环节的基本原理、重要设备和基本操作技术,突出实践性和实用性。其主要内容包括微生物发酵过程的菌种选育、培养基制备、灭菌、种子扩大培养、发酵设备、发酵过程控制、发酵液处理和安全生产,细胞工程及基因工程等现代生物制药技术,典型发酵药物生产案例等。

本书适用于应用型、技能型人才培养,可以作为生物制药、生物技术、发酵工程及相关专业的教学用书,也可以作为从事生物制药、发酵、生物技术等工作人员的参考书使用。

图书在版编目(CIP)数据

发酵制药技术/巩健主编. —北京:化学工业出版社, 2015.1
“十二五”职业教育国家规划教材
ISBN 978-7-122-22351-7

I. ①发… II. ①巩… III. ①微生物-发酵-应用-制药工业-
教材 IV. ①TQ460.38

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2014) 第 269940 号

责任编辑:于卉

文字编辑:张春娥

责任校对:宋玮

装帧设计:关飞

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)

印装:三河市万龙印装有限公司

787mm×1092mm 1/16 印张14 字数371千字 2015年9月北京第1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:32.00元

版权所有 违者必究

前 言

生物制药业作为我国生物产业之首，是医药工业发展的重点，也是“十二五”发展的战略重点领域，其增长速度逐年加快，需要大量一线高素质技术技能人才。生物工程包括基因工程、细胞工程制药、酶工程、蛋白质工程和发酵工程，其中发酵工程是生物工程技术的核心，也是其他现代生物工程的技术基础。发酵制药技术是高职高专生物技术类专业的必修核心课程，本教材在编写过程中突出高职教育的特点，根据发酵制药职业岗位群对技术人员知识和能力的要求，以理论满足实践需要为度，突出技术的实践性和实用性。

教材内容的设计以产品生产流程为主线，系统介绍了发酵制药生产各环节的基本原理、操作技术和重要设备，同时也反映了现代生物技术制药的新工艺和新技术。为了便于学习，每个单元都列出了知识目标和能力目标要求。

本书内容分三篇，第一篇微生物发酵制药，是按照产品的生产流程为主线，将各生产环节需要的知识原理和技术技能融于一体，基于工作过程展开；第二篇现代生物技术制药，是适应现代生物制药行业的发展，介绍了动植物细胞的大规模培养技术和基因工程制药技术等现代生物工程制药技术；第三篇发酵制药生产案例，列举了细菌、放线菌、霉菌为生产菌的微生物发酵典型产品生产案例，以及基因工程制药的案例，兼顾了经典的发酵制药技术和现代生物技术制药，有利于对产品生产和工作过程有一个完整的认识，有利于与生产实际相结合的学习，同时开发了发酵设备虚拟仿真软件和青霉素虚拟工厂，以帮助学习者建立实际操作经验。每个单元后面都提供了拓展学习资料，全书贯穿职业素质培养的理念。

本书由淄博职业学院巩健主编，编写了绪论、第一篇概述、第十单元、第十一单元，淄博职业学院白靖琨编写第三单元、第八单元和第三篇，苏艳编写第五单元、第九单元，宋健编写第六单元、第七单元，滨州职业学院王淑欣编写第二单元、第五单元，山东大学生命科学院陈琦编写第一单元、第四单元，山东金城生物药业股份有限公司杨修亮参与编写指导。

本书是国家精品资源共享课程发酵制药的配套教材，网址：<http://www.icourses.cn>。

编写基于生产流程的理论与实践、工艺与设备结合的教材是尝试，一定存在着不足之处，欢迎各位专家和使用本教材的教师、学生、读者提供批评和建议以及具体修改意见。

编 者

2015.6

目 录

绪论	1
一、生物制药的概念和研究内容	1
二、生物药物的性质	1
三、生物药物的分类	2
四、生物医药产业现状和展望	5
拓展学习	6

第一篇 微生物发酵制药

概述	8
一、微生物发酵制药的类型	8
二、生物反应器	9
三、微生物发酵制药的特点	9
四、微生物发酵制药研发	11
拓展学习	11

第一单元 发酵制药菌种选育	12
任务一 发酵制药生产菌种	12
任务二 生产用菌种的选育	14
任务三 实训 应用紫外线诱变筛选耐高糖的谷氨酸高产菌株	20
拓展学习	22
思考与测试	23

第二单元 工业发酵培养基	25
任务一 工业发酵培养基的成分	25
任务二 工业发酵培养基的类型和设计	30
任务三 淀粉水解糖的制备	37
任务四 实训 玉米淀粉液化及糖化	44
拓展学习	46
思考与测试	47

第三单元 灭菌	49
任务一 灭菌的方法	49
任务二 培养基和发酵设备的湿热灭菌	53
任务三 空气除菌	58
任务四 无菌检测及发酵废气废物的安全处理	66
拓展学习	67

思考与测试	67
第四单元 微生物代谢产物的生物合成与调节	69
任务一 微生物初级代谢产物的生物合成与调节	69
任务二 微生物次级代谢产物的生物合成与调节	80
拓展学习	84
思考与测试	85
第五单元 种子扩大培养	86
任务一 种子扩大培养的目的和任务	86
任务二 工业微生物的培养类型	86
任务三 种子制备	88
任务四 影响种子质量的主要因素	90
任务五 实训 酵母的摇瓶实验	92
拓展学习	93
思考与测试	94
第六单元 发酵罐及附属设备	96
任务一 需氧发酵罐	96
任务二 嫌气发酵罐	104
任务三 实训 发酵罐的使用与维护	106
拓展学习	111
思考与测试	112
第七单元 发酵生产过程控制	114
任务一 溶解氧	116
任务二 温度控制	119
任务三 pH 值的控制	122
任务四 泡沫的控制	124
任务五 补料的控制	126
任务六 二氧化碳	128
任务七 染菌的控制	130
任务八 发酵过程参数监测的研究概况	146
拓展学习	150
思考与测试	151
第八单元 发酵产物的提取与精制	152
任务一 发酵液的预处理和固液分离	153
任务二 微生物细胞的破碎	153
任务三 发酵产物的提取	155
任务四 发酵产物的精制	157
任务五 选择纯化方法的依据	158
拓展学习	159
思考与测试	160

第九单元 安全生产与环境保护 161

 任务一 安全生产 161

 任务二 环境保护 163

 拓展学习 170

 思考与测试 171

第二篇 现代生物技术制药

第十单元 动植物细胞的培养 173

 任务一 动物细胞的大规模培养 173

 任务二 植物细胞的大规模培养 185

 拓展学习 191

 思考与测试 192

第十一单元 基因工程制药 193

 任务一 基因工程的概念和基因工程制药的发展历程 193

 任务二 基因工程制药技术 196

 拓展学习 199

 思考与测试 200

第三篇 发酵制药生产案例

 案例一 青霉素 201

 案例二 维生素 C 205

 案例三 干扰素 210

 案例四 氢化可的松 214

参考文献 216

绪 论

【知识目标】

掌握生物制药的概念和研究内容。

了解生物药物的性质、特点和分类。

【能力目标】

能够通过多种途径了解生物医药产业的发展状况。

了解学习生物制药技术课程的目标要求和方法。

医药产业是国民经济的重要组成部分，与人民群众的生命健康和生活质量等切身利益密切相关。近年来，我国国民经济较快增长，庞大的人口基数及老龄化以及人民生活水平的提高、健康意识的增强等需求合力拉动着中国生物医药产业快速发展。全球医药市场的发展重心也正在逐步从小分子化学药转向大分子生物药，生物药在全球医药市场的比重从 2006 年的 13% 攀升至 2010 年的 17%。作为七大战略性新兴产业之一，我国生物医药产业的发展前景颇受关注。与其他医药子行业相比，生物医药在应用前景、政策扶持等方面都将处于领先地位。

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。而结合基因工程、细胞工程、酶工程等的现代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。

一、生物制药的概念和研究内容

生物药物是指运用生物学、医学、生物化学等的研究成果，综合利用物理学、化学、生物化学、生物技术和药学等学科的原理和方法，利用生物体、生物组织、细胞、体液等制造的一类用于预防、治疗和诊断的生物制品。生物药物（包括生物技术药物和原生物药物），是指包括生物制品在内的生物体的初级和次级代谢产物或生物体的某一组成部分，甚至整个生物体用作诊断和治疗的医药品。

正常机体之所以能保持健康状态、具有抵御和自我战胜疾病的能力，正是由于生物体内不断产生各种与生物体代谢紧密相关的调控物质，如蛋白质、酶、核酸、激素、抗体、细胞因子等，通过它们的调节作用使生物体维持正常的机能。根据这一特点，可以用不同的方法利用生物体得到这些物质作为药物。

生物制药既有着悠久的历史，又包含现代科学技术的应用科学领域，具有非常丰富的内容。从总体上看，一切由生物材料为原料或用生物学方法制造的药物都属于生物药物。因此，广义上的生物药物应包括由微生物发酵产生的微生物药物，由动植物组织提取和加工得到的生化药物，由微生物免疫技术生产的疫苗与抗体，由基因工程菌产生的基因工程药物，由微生物细胞或生物酶进行生物转化而得到的生物转化药物，以及由动植物组织细胞培养后制得的药物等。传统的中药、草药从本质上也属于生物药物，但由于其发展历史悠久，已成为独立的中药制药体系，一般不将其纳入生物药物的范围。

二、生物药物的性质

（一）生物药物药理学特性

1. 治疗的针对性强、疗效高

疾病之所以会发生，就是由于受到内外环境的影响，机体内的酶、激素、核酸、蛋白质

2 绪论

等生物活性物质发生功能障碍，导致新陈代谢失常。正常的机体之所以能够战胜疾病，就在于生物体内部具有调节控制恢复这些活性物质的作用。如果不能恢复，也就意味着你得了病。那么，应用与机体内活性物质相类似的生物药物来治疗针对性强、疗效高。如细胞色素c用于治疗组织缺氧所引起的一系列疾病，注射用的纯ATP可以直接供给机体能量。

2. 营养价值高、毒副作用小
氨基酸、蛋白质、核酸都是人体内维持正常代谢的原料，因此这些生物药物进入人体内不会引起什么毒副作用，它们能参与到人体正常的代谢过程中。

3. 免疫性副作用常有发生
生物体之间的种属差异或同种生物体之间的个体差异都很大。生物药物不同于化学药物，它们的分子量往往很大。一旦大分子物质进入体内，人体的免疫系统将会识别这些大分子物质，认为它们是外来物质，而导致一系列的免疫反应及过敏反应，这是人体正常的一种防御机能。

(二) 生产、制备中的特殊性

1. 原料中的有效物质含量低
如生物材料中激素、酶的含量极低，而杂质的含量相对较高。

2. 稳定性差
生物药物的分子结构中具有特定的活性部位，该部位有严格的空間结构，一旦结构破坏，生物活性也就随着消失。所以，生物药物对酸、碱、重金属、pH、热等各种理化因素的变化往往比较敏感。另外，生产过程中的机械搅拌、金属器械、空气、日光等因素对生物活性都会产生影响。

3. 易腐败
生产生物药物的原料及产品通常营养价值高，易染菌、腐败，被微生物分解或者被自身的代谢酶分解，原料的保存加工、生产过程中应确保低温、无菌。

4. 剂型要求
生物药物容易被肠道中的酶所分解，所以多采用注射给药。注射药的均一性、安全性、稳定性、有效性等比口服药要求更严格。生物药物的理化性质、检验方法、剂型、剂量、处方、储存方式等也有特殊要求。

(三) 检验上的特殊性

由于生物药物具有生理功能，因此生物药物不仅要有理化检验指标，更要有生物活性检验和生理毒性检验等。

三、生物药物的分类

为研究方便，生物药物可依据不同的标准进行分类。

(一) 按生物药物的化学本质和特性分类

这种分类有利于比较一类药物的结构与功能的关系、分离制备方法的特点和检验方法。

1. 氨基酸及其衍生物类药物
氨基酸药物分天然氨基酸和氨基酸混合物及衍生物。氨基酸类药物的生产主要有天然原

料的直接提取、化学合成和微生物发酵，其中主要是微生物发酵法生产。如蛋氨酸可防治肝炎、肝坏死和脂肪肝；谷氨酸可用于防治肝昏迷、神经衰弱和癫痫。

2. 多肽和蛋白质类药物

多肽和蛋白质类药物的化学本质相同，各种多肽和蛋白质性质相似，但相对分子质量和生物功能差异较大。这类药物又可以分为多肽、蛋白类激素、细胞因子等三类。如蛋白质类药物：血清白蛋白、丙种球蛋白、胰岛素；多肽类药物：催产素、胰高血糖素；神经生长因子（NGF）、表皮生长因子（EGF）。

3. 酶和辅酶类药物

绝大多数酶都属于蛋白质。酶类药物已经广泛用于疾病的诊断和治疗，按功能不同分为：促消化酶类，如胃蛋白酶、胰酶、麦芽淀粉酶；消炎酶，如溶菌酶、胰蛋白酶；心血管疾病治疗酶等。辅酶类药物在酶促反应中有传递氢、电子和基团的作用，如辅酶Ⅰ（NAD）、辅酶Ⅱ（NADP）、黄素单核苷酸（FMN）等药物已广泛用于肝病和冠心病的治疗。

4. 核酸及其降解物和衍生物类药物

核酸类药物可分为两类。一类是具有天然结构的核酸类物质，如：ATP、GTP、CTP、UTP、IMP、CoA、CoⅠ（NAD⁺）、CoⅡ（NADP⁺）。这类药物有助于改善物质代谢和能量平衡，修复受损组织，促使缺氧组织恢复正常生理机能。这些药物多数是生物体自身能够合成的物质，在具有一定临床功能的前提下，毒副作用小，它们的生产基本上都可以经微生物发酵或从生物资源中提取。例如，ATP，用于心肌炎、心肌梗死、心力衰竭及动脉或冠状动脉硬化、肝炎等的治疗或辅助治疗；肌苷，用于急慢性肝炎、肝硬化、白细胞减少、血小板减少等。一类是自然结构核酸类物质的类似物和聚合物，它们是当今人类治疗病毒、肿瘤、艾滋病的重要药物，也是产生干扰素、免疫抑制的临床药物，包括有叠氮胸苷、阿糖腺苷、阿糖胞苷、聚肌胞等。

5. 糖类药物

糖类药物按其聚合程度分为单糖、寡糖和多糖等。单糖及其衍生物如葡萄糖、果糖、甘露醇等；寡糖是由2~10个单糖以糖苷键相连成的聚合物，如麦芽乳糖、乳果糖等；多糖是由10个以上单糖聚合而成的醛糖或酮糖组成的大分子物质，如香菇多糖、人参多糖、刺五加多糖。糖类药物有抗凝血、降血脂、抗病毒、抗肿瘤、增强免疫功能和抗衰老等作用。

6. 脂类药物

脂类系脂肪、类脂及其衍生物的总称。其共同性质是不溶或微溶于水，易溶于某些有机溶剂，在体内以游离或结合的形式存在于组织细胞中，其中具有特定药理效应者称为脂类药物。脂类生化药物分为复合脂类及简单脂类两大类，复合脂类包括与脂肪酸结合的脂类药物，如卵磷脂、脑磷脂等可用于治疗肝病、冠心病和神经衰弱症；简单脂类药物为不含脂肪酸的脂类，如甾体化合物、色素类及CoQ₁₀等。脂类药物可用直接提取法、化学合成或半合成法以及生物转化法生产。

7. 细胞生长因子

生长因子是一类通过与特异的、高亲和的细胞膜受体结合，调节细胞生长与其他细胞功能等多效应的多肽类物质。存在于血小板和各种成体与胚胎组织及大多数培养细胞中，对不同种类细胞的功能具有一定的专一性。生长因子有多种，如血小板类生长因子（PDGF）、表皮生长因子类、神经生长因子、白细胞介素类生长因子等。

8. 生物制品

生物制品是以微生物、细胞、动物或人源组织和体液等为原料，应用传统技术或现代生物技术制成，用于人类疾病的预防、治疗和诊断。人用生物制品包括：细菌类疫苗（含类毒素）、病毒类疫苗、抗毒素及抗血清、血液制品、细胞因子、生长因子、酶、体内及体外诊断制品，以及其他生物活性制剂，如毒素、抗原、变态反应原、单克隆抗体、抗原抗体复合物、免疫调节及微生态制剂等。

（二）按原料来源分类

生物药物的原料来源于天然生物材料，如动物、植物、微生物等。还有人工生物材料，如免疫法制备的动物原料、基因工程技术制备的微生物或其他细胞原料。按照原料来源分类有利于对不同原料进行综合利用、开发研究。

1. 人体来源的药物

人体来源的生物药物种类多、安全性好、效价高、疗效可靠、稳定性好，但受法律和伦理的限制，其来源有限，主要有人血液制品类、人胎盘制品类、人尿制品类。人类来源的原料的利用如人胎盘的利用：提取免疫球蛋白、白蛋白、RNA 酶抑制剂、绒毛膜促性腺激素（HCG）等。从尿液中提取尿激酶、激肽释放酶、尿抑胃素、蛋白酶抑制剂、睡眠因子、CSF、EGF、HCG 等。用现代生物技术生产人类活性物质，如基因工程、蛋白质工程、细胞工程、酶工程、发酵工程在生物制药中可发挥重要作用。

2. 动物来源的药物

我国现阶段的生物药是从动物药开始发展起来的。如 20 世纪 50 年代的胰岛素和脑啡肽。1976—1980 年后发展迅速，成为“脏器制药”阶段；1980 年以后，由于生产技术提高，原料使用面广，称为“生化制药”阶段，至 1985 年我国可以生产 200 多种生化药物。生化药物具有生物药物的共同特性，原料来源丰富。但由于动物与人类的种族差异，其蛋白质等在结构上有一定差异，而产生抗原性，所以其安全性要特别重视。动物来源的药包括多肽与蛋白质类药物、动物酶与辅酶类药物、动物核酸类药物、动物糖类药物、动物脂类药物、动物细胞因子等许多类型和种类。

3. 植物来源的药物

约 40% 的药物来源于植物。我国中草药有记载的近 5000 种，中医药已形成完整的科学体系。现代科技对于植物药物有效成分的研究形成了“天然药物化学”的新领域。植物药物种类繁多，结构复杂。除小分子天然有机化合物外，还含有生物大分子活性物质，如蛋白质、多肽、核酸、糖、脂类等。由于植物与人体细胞差异较大，导致部分植物来源药物免疫反应强烈，目前多用于口服和外用。新鲜药材中生物活性物质的研究、植物细胞大规模培养技术及其培养装置、植物组织培养以及天然药用植物有效成分的分离、纯化、结构功能测定等是研究的重点。

4. 微生物来源的药物

微生物药物的概念是随着微生物药物的研究进展而不断发展的。微生物药物不仅仅指抗生素，微生物产生的次级代谢产物也不仅仅是针对病原菌的，也可以作用于肿瘤细胞、某个生理过程、某个大分子等。因此一般狭义的定义为：微生物在其生命过程中产生的，能以极低浓度有选择地抑制或影响其他生物机能的代谢物。微生物药物通过发酵生产，产生菌有放线菌、真菌和细菌，其中 70% 的抗生素来自于放线菌。放线菌类有如产生链霉素的灰色链霉菌（*Str. griseus*）、产生四环素的生绿链霉菌（*Str. viridifaciens*）、产生红霉素的红霉素

链霉菌 ER-598 等；真菌类有如产生青霉素的产黄青霉 (*Pen. chrysogenum*)、产头孢霉素的顶头孢 (*Cephalosporium acremonium*) 等；细菌类有如产生杆菌肽的枯草芽孢杆菌 (*Bacillus subtilis*)、产生多黏菌素的多黏芽孢杆菌 (*B. polymyxa*) 等。根据微生物药物的作用对象进行分类，通常分为广谱抗菌药物、抗革兰阳性菌药物、抗革兰阴性菌药物、抗真菌药物、抗病毒药物、抗肿瘤药物、抗原虫昆虫药物、除草剂、酶抑制剂、免疫调节剂等。

5. 海洋生物来源的药物

海洋生物制药 (marine biopharmacy) 是指应用海洋药源生物中具明确药理作用的活性物质 (active substance)，按制药工程进行系统的研究而研制成为海洋药物。该制药工程是当前正处于发展阶段的生物医药科学领域。

海洋生物物种极其丰富，生物多样性远胜于陆生生物，而生物多样性孕育着化学物质的多样性。在海洋特殊环境下，海洋生物产生出众多种类的生物活性极强的化学物质，这些化学物质往往具有独特的复杂化学结构，可以成为开发创新药物的重要源泉。海洋药用生物资源是开发创新药的“富矿”，近几十年来，人们已经从海洋微生物、海洋植物、海洋动物中发现了很多具有抗肿瘤的活性物质，包括萜类、酰胺类、肽类、大环内酯、聚醚、核苷等多种类型的化合物。投入使用的海洋抗心血管疾病的药物如藻酸双酯钠、甘糖酯、甘露醇烟酸酯等。

(三) 按生理功能和用途分类

1. 治疗药物

用于治疗肿瘤、艾滋病、心脑血管疾病等。

2. 预防药物

用于预防传染性强的疾病，如疫苗、菌苗、类毒素等。

3. 诊断药物

这类药物作用速度快、灵敏度高、特异性强，有免疫诊断、酶诊断、放射性诊断、基因诊断试剂。

4. 其他

如生化试剂、保健品、化妆品、食品、医用材料等。

四、生物医药产业现状和展望

1. 生物医药产业历史及现状

生物制药技术伴随着人类与疾病进行斗争的历史，经历了数百年的发展过程。从接种“牛痘”预防“天花”到用青霉素治疗感染性疾病；从免疫抑制剂——环孢素 A 在器官移植上的应用到基因工程药物——人生长激素、干扰素的应用，生物制药领域每一新技术的出现都极大地造福于人类，为防治人类疾病、改善人们的生活质量、延长人类的寿命做出了巨大的贡献。

在 2001 年，人类基因组测序的完成，标志着人类对自身的认识达到了新的水平，对疾病本质的认识达到了新的高度。上千个与疾病相关的基因已经被定位，近百个疾病基因已被克隆，这为新药研究、设计提供了新依据。

上文已提及，近年来，全球医药市场的发展重心正在逐步从小分子化学药转向大分子生物药，后者在全球医药市场的比重从 2006 年的 13% 攀升至 2010 年的 17%。然而，在中国，近五年来生物药的比重则一直停留在 5% 左右，发展亟待提速。国家“十二五”规划也大力培育发

展战略性新兴产业，其中包括大力发展生物产业。国务院在 2012 年 12 月发布了《生物产业发展规划》，其中指出，未来三年生物产业每年以 20% 的速度增长。到 2020 年，生物产业将成为我国经济的支柱产业。生物产业是中国政府确定的七大战略性新兴产业之一，而生物医药产业居生物产业之首。生物医药产业的发展有助于中国在各类疾病治疗领域实现突破创新，弥补大量尚未满足的医疗需求，尤其是在糖尿病、癌症、血友病以及免疫系统缺陷等疾病领域。

2. 中国生物医药产业面临的挑战

患者及时获得安全有效的创新生物药是目前面临的巨大挑战。在现行监管政策影响下，创新型生物药进入中国市场的速度缓慢，对患者及时获得安全有效的创新生物药造成了障碍。另外，现有的监管审批流程和要求未能有效区分生物类似物与创新生物药，监管政策的一致性尚不明确，而且上市后监测机制相对较弱，这就不能有效规范生物药的质量来保障病人安全。现行医保政策对生物药的报销有限，这也制约了患者及时获得生物药的帮助。例如在癌症等疾病领域常用的单克隆抗体类生物药，目前其医保报销还很少。

3. 中国生物医药产业展望

我国生物技术药物的研究和开发起步较晚，但在国家产业政策特别是国家高技术计划的大力支持下，这一领域发展迅速，逐步缩短了与先进国家的差距。产品从无到有，基本上做到了国外有的我国也有，目前已有多种基因工程药物和若干种疫苗批准上市，另有十几种基因工程药物正在进行临床验证，还在研究中的药物数十种。国产基因工程药物的不断开发生产和上市，打破了国外生物制品长期垄断中国临床用药的局面。目前，国产干扰素 α 的销售市场占有率已经超过了进口产品。我国首创的一种新型重组人干扰素 γ 已具备向国外转让技术和承包工程的能力，新一代干扰素正在研制之中。

我国在“十二五”期间还将从重大新药创制专项、研发投资加计扣除等税收政策、资本市场三个方面扩大对生物医药企业的财税金融支持。尤其是将加大对生物医药企业税收优惠政策落实力度。而资本市场角度主要涉及在风险投资基金、股权投资基金、创业投资基金以及创业板、中小板市场等方面对生物医药产业和企业提供支持。可以预期，“十二五”时期我国的生物医药必将实现跨越式发展。

拓展学习

全球主要国家发展生物医药产业的政府举措

主要国家	政府举措	要 点
美国	产业立法支持	“贝-多尔法案”。允许研究机构用联邦资金开发的产品或技术申请专利并享有收益。个性化药物规定：放宽生物药品管理，开始受理为有独特基因或生理特征的病人量身定做的药物
	产业规划	制定生物技术的发展计划，实施分子生命过程研究计划
德国	政府投资引导	2001 年，德国通过的预算案将生物技术、基因技术与信息技术并列列为未来三大科研重点，加大了对生物医药技术的投入力度
	强化专利保护	在德国，专利可为技术成果的产业化提供 20 年的法律保护。在专利有效期内，第三方可与专利所有者协商以许可证的形式使用发明成果
英国	改革税制	为进一步鼓励风险投资，政府将对小型高技术企业的投资减免 20% 的公司税
	建立新的风险投资基金	建立了多个支持较小型高技术企业的风险资本资金，用于支持英国生物技术等高新技术中小企业

续表

主要国家	政府举措	要 点
日本	制定生物经济立国战略	强调把“科研重点转向生命科学和生物技术”，决心把生物技术产业作为国家核心产业加以发展，并计划 15 年内将政府在生命科学和生物技术的研究预算增加 1 倍，力争使日本生物技术达到世界领先水平，以实现“生物经济立国”的战略目标
	产业立法支持	修订《药品事务法》以加快生物药审批，允许制药公司将制造外包给符合药品生产质量管理规范的制造商；修订《日本商业法》促进企业并购，2006 年 5 月修订的日本商业法允许兼并方使用现金和母公司股份，2007 年通过国外认购方案，使得生物技术领域加快并购活动
印度	加强政府引导	印度自 20 世纪 80 年代中期就很重视生物技术的研发，1982 年成立生物技术局，以推动现代生物学和生物技术产业的发展
	制定《国家生物信息技术政策》	1993 年印度科技部制定的《新技术政策》把生物工程列为关键突破技术之一，并采取强力措施支持其发展。有意识地将软件产业方面的优势运用于生物技术产业

第一篇 微生物发酵制药

概 述

发酵制药主要是指利用微生物的生长繁殖通过发酵代谢合成药物，然后从中分离提取、精制纯化，获得药品的过程。生产药物的天然微生物主要包括细菌、放线菌和丝状真菌三大类。微生物制药开创了生物工程制药的先河，为各种生物工程制药打下了技术基础。目前，临床应用的微生物工程药物约有 60 余种，加上半合成产品有 200 余种，产值约占医药工业总产值的 15%。

微生物药物是指包含抗生素在内，在抗生素研究发展过程中逐渐展开的，由微生物生产的具有抗细菌、抗真菌、抗病毒、抗肿瘤、抗高血脂、抗高血压作用的药物，以及抗氧化剂、酶抑制剂、免疫调节剂、镇定止痛剂等药物的总称。它们都是微生物代谢产物，具有相同的生物合成机制，有相似的筛选研究程序和生产工艺。

微生物制药的一般过程如图 0-1 所示。

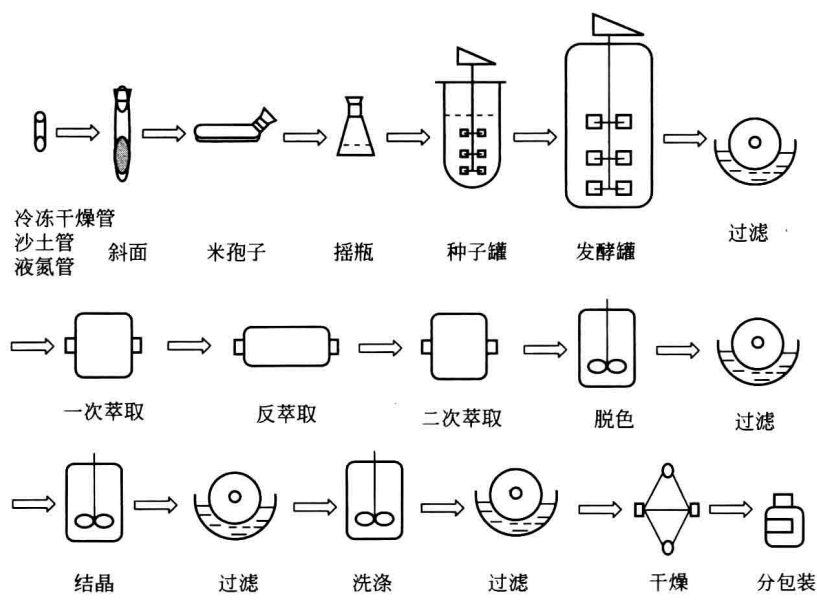


图 0-1 微生物发酵制药的一般工艺过程

一、微生物发酵制药的类型

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，菌体发酵可用来生产一些药用真菌，

如：香菇类、冬虫夏草菌、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。

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。

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。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，因而得到了大力发展，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。

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。用基因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。

二、生物反应器

微生物发酵药物的生产设备主要是生物反应器，它是微生物实现目标生物化学反应过程的关键场所，是以活细胞或酶为生物催化剂进行细胞增殖或生化反应的设备。生物反应器的结构、操作方式和操作条件的选定对生物化工产品的质量、收率（转化率）和能耗有密切关系。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。生物反应器与化学反应器不同，化学反应器从原料进入到产物生成，常常需要加压和加热，是一个高能耗过程。而生物反应器则不同，在酶和微生物的参与下，在常温和常压下就可以进行化学合成。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、传质能力的限制。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。尽可能多地让化学合成过程由生物去完成，设计理想的生物反应器，成了现代生物技术产业的一个重要任务。

三、微生物发酵制药的特点

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，微生物发酵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，生产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，微生物本身能有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

产物易导致酶活性下降)，反应液中底物浓度不应过高，产物浓度不应过高，设备体积庞大。

5. 微生物参与制药反应，能够高度选择性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。

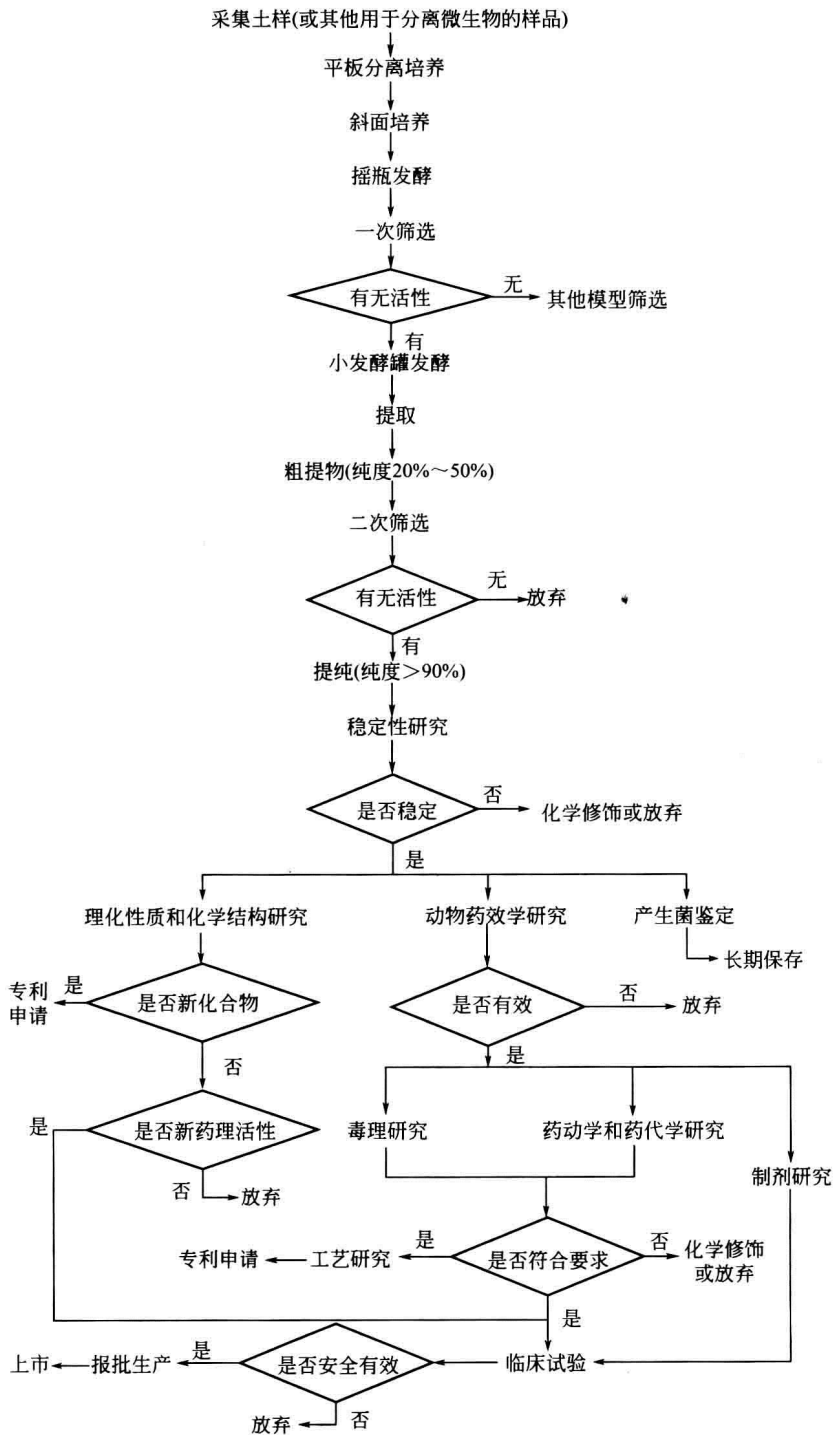


图 0-2 微生物发酵制药研发的一般程序

6. 微生物发酵过程是微生物菌体非正常的、不经济的代谢过程，生产过程中应为其代