

全国高等医药院校药学类规划教材

# 生物制药设备

Shengwu ZhiyaoShebei

宫锡坤 主编



中国医药科技出版社

全国高等医药院校药理学类规划教材

# 生物制药设备

主 编 宫锡坤

副主编 周丽莉

中国医药科技出版社

## 内 容 提 要

《生物制药设备》是生物制药专业的专业课程,本书主要讨论的对象是用于大规模生产的生物反应器和与生物反应器相关的设备及分离纯化设备。书中详细阐述了各种设备的工作原理、操作特性、设备计算、放大方法和强化设备的途径。全书结构严谨、内容较新,特别是针对工程类课程文字不易表述的特点配发了大量插图,使课程教学更加直观,有助于学生理解。本教材还根据章节特点设计了思考题,便于学生对所学知识巩固提高。

### 图书在版编目(CIP)数据

生物制药设备/宫锡坤主编. —北京:中国医药科技出版社,  
2005.10

全国高等医药院校药学类规划教材

ISBN 7-5067-3264-5

I. 生... II. 宫... III. 生物制品: 药物-制造-化工设  
备-医学院校-教材 IV. TQ460.5

中国版本图书馆CIP数据核字(2005)第123138号

美术编辑 陈君杞

责任校对 张学军

版式设计 郭小平

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲22号

邮编 100088

电话 010-62244206

网址 [www.mpsky.com.cn](http://www.mpsky.com.cn)

规格 787×1092mm<sup>1</sup>/<sub>16</sub>

印张 16 1/4

字数 326千字

印数 1—5000

版次 2005年11月第1版

印次 2005年11月第1次印刷

印刷 世界知识印刷厂

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 7-5067-3264-5/G·0455

定价 25.00元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

# 全国高等医药院校药学类规划教材编委会

- 名誉主任委员 吴阶平 蒋正华 卢嘉锡
- 名誉副主任委员 邵明立 林蕙青
- 主任委员 吴晓明 (中国药科大学)
- 副主任委员 吴春福 (沈阳药科大学)
- 王温正 (中国医药科技出版社)
- 黄泰康 (国家食品药品监督管理局)
- 彭师奇 (首都医科大学药学院)
- 叶德泳 (复旦大学药学院)
- 张志荣 (四川大学华西药学院)
- 秘 书 长 姚文兵 (中国药科大学)
- 朱家勇 (广东药学院)
- 委 员 (按姓氏笔画排列)
- 丁安伟 (南京中医药大学中药学院)
- 丁 红 (山西医科大学药学院)
- 刁国旺 (扬州大学化学化工学院)
- 马 毅 (山东轻工业学院化学工程系)
- 元英进 (天津大学化工学院)
- 王广基 (中国药科大学)
- 王月欣 (河北工业大学制药工程系)
- 王 地 (首都医科大学中医药学院)
- 王存文 (武汉工程大学)
- 王志坚 (西南师范大学生命科学学院)
- 王岳峰 (西南交通大学药学院)
- 王 玮 (河南大学药学院)
- 王恩思 (吉林大学药学院)
- 王康才 (南京农业大学园艺学院)
- 韦玉先 (桂林医学院药学院)
- 冯 怡 (上海中医药大学中药学院)
- 史录文 (北京大学医学部)
- 叶永忠 (河南农业大学农学院)
- 白 钢 (南开大学生命科学学院)

乔延江 (北京中医药大学中药学院)  
乔海灵 (郑州大学药学院)  
全 易 (江苏工业学院化学工程系)  
刘 文 (南开大学医学院)  
刘巨源 (新乡医学院药理学系)  
刘永琼 (武汉工程大学)  
刘红宁 (江西中医学院)  
刘 羽 (武汉工程大学)  
刘克辛 (大连医科大学药学院)  
刘利萍 (浙江绍兴文理学院化学系)  
刘志华 (湖南怀化医学高等专科学校药理学系)  
刘明生 (海南医学院药理学系)  
刘杰书 (湖北民族学院医学院)  
刘 珂 (山东省天然药物工程技术研究中心)  
刘俊义 (北京大学药学院)  
匡海学 (黑龙江中医药大学)  
印晓星 (徐州医学院药理学系)  
吉 民 (东南大学化学化工系)  
孙秀云 (吉林化学学院制药与应用化学系)  
曲有乐 (佳木斯大学药学院)  
朱大岭 (哈尔滨医科大学药学院)  
朱景申 (华中科技大学同济药学院)  
朴虎日 (延边大学药学院)  
毕开顺 (沈阳药科大学)  
纪丽莲 (淮阴工学院生物工程与化学工程系)  
齐香君 (陕西科技大学生命科学与工程学院)  
吴 勇 (四川大学华西药学院)  
吴继洲 (华中科技大学同济药学院)  
吴基良 (咸宁学院)  
吴清和 (广州中医药大学中药学院)  
吴满平 (复旦大学药学院)  
吴 翠 (徐州师范大学化学系)  
张大方 (长春中医学院药学院)

张丹参 (河北北方学院基础医学部)  
张树杰 (安徽技术师范学院动物科学系)  
张振中 (郑州大学药学院)  
张晓丹 (哈尔滨商业大学药学院)  
张崇禧 (吉林农业大学中药材学院)  
李元建 (中南大学药学院)  
李永吉 (黑龙江中医药大学药学院)  
李青山 (山西医科大学药学院)  
李春来 (莆田学院药学系)  
李勤耕 (重庆医科大学药学系)  
杨世民 (西安交通大学药学院)  
杨宝峰 (哈尔滨医科大学)  
杨得坡 (中山大学药学院)  
沈永嘉 (华东理工大学化学与制药学院)  
肖顺汉 (泸州医学院药学院)  
辛 宁 (广西中医学院药学院)  
邱祖民 (南昌大学化学工程系)  
陈建伟 (南京中医药大学中药学院)  
周孝瑞 (浙江科技学院生化系)  
林 宁 (湖北中医学院药学院)  
林 强 (北京联合大学生物化学工程学院)  
欧珠罗布 (西藏大学医学院)  
罗向红 (沈阳药科大学)  
罗焕敏 (暨南大学药学院)  
郁建平 (贵州大学化生学院)  
郑国华 (湖北中医学院药学院)  
郑葵阳 (徐州医学院药学系)  
姚日生 (合肥工业大学化工学院)  
姜远英 (第二军医大学药学院)  
娄红祥 (山东大学药学院)  
娄建石 (天津医科大学药学院)  
胡永洲 (浙江大学药学院)  
胡 刚 (南京医科大学药学院)

胡先明 (武汉大学药学院)  
倪京满 (兰州医学院药学院)  
唐春光 (锦州医学院药学院)  
徐文方 (山东大学药学院)  
徐晓媛 (中国药科大学)  
柴逸峰 (第二军医大学药学院)  
殷明 (上海交通大学药学院)  
涂自良 (郟阳医学院药学系)  
秦雪梅 (山西大学化学化工学院药学系)  
贾天柱 (辽宁中医学院药学院)  
郭华春 (云南农业大学农学与生物技术学院)  
郭姣 (广东药学院)  
钱子刚 (云南中医学院中药学院)  
高允生 (泰山医学院药学院)  
崔炯漠 (延边大学医学院)  
曹德英 (河北医科大学药学院)  
梁仁 (广东药学院)  
傅强 (西安交通大学药学院)  
曾苏 (浙江大学药学院)  
程牛亮 (山西医科大学)  
董小萍 (成都中医药大学药学院)  
虞心红 (华东理工大学化学与制药工程学院制  
药工程系)  
裴妙荣 (山西中医学院中药系)  
谭桂山 (中南大学药学院)  
潘建春 (温州医学院药学院)  
魏运洋 (南京理工大学化工学院)

### 全国高等医药院校药学类规划教材编写办公室

主 副	主 任	任 姚文兵 (中国药科大学)
		任 罗向红 (沈阳药科大学)
		任 郭姣 (广东药学院)
		任 王应泉 (中国医药科技出版社)

# 编写说明

经教育部和全国高等医学教育学会批准，全国高等医学教育学会药学教育研究会于2004年4月正式成立，全国高等医药院校药学类规划教材编委会归属于药学教育研究会。为适应我国高等医药教育的改革和发展、满足市场竞争和医药管理体制对药学教育的要求，教材编委会组织编写了“全国高等医药院校药学类规划教材”。

本系列教材是在充分向各医药院校调研、总结归纳当前药学教育迫切需要补充一些教学内容的基础上提出编写宗旨的。本系列教材的编写宗旨是：药学特色鲜明、具有前瞻性、能体现现代医药科技水平的高质量的药学教材。也希望通过教材的编写帮助各院校培养和推出一批优秀的中青年业务骨干，促进药学院校之间的校际间的业务交流。

参加本系列教材的编写单位有：中国药科大学、沈阳药科大学、北京大学药学院、广东药学院、四川大学华西药学院、山西医科大学、华中科技大学同济药学院、复旦大学药学院、西安交通大学药学院、山东大学药学院、浙江大学药学院、北京中医药大学等几十所药学院校。

教材的编写尚存在一些不足，请各院校师生提出指正。

全国高等医药院校药学类

规划教材编写办公室

2004年4月16日



# 前 言

20世纪50年代全国只有几所院校开设了抗生素专业。随着我国医药院校的改革和发展,为了满足市场的需求,很多高等医药院校都增设了生物技术专业。1982年由俞俊棠教授主编的《抗生素生产设备》作为试用教材被广泛采用。

20世纪70年代后,是生物技术迅猛发展的阶段,DNA重组等分子生物技术的不断发展,赋予了生物技术崭新的内容,所获得的产品有更高的附加值,使之成为真正的高技术领域——现代生物技术。

生物技术用于新型药物的研制,对生物反应器也提出了更严格的要求,新型生物反应器不断出现,新的分离方法和设备也不断研制开发。目前,设备内容多包括在工艺教材或专著之中简单论述,编写《生物制药设备》目的是作为生物技术专业一门课程教材(40~50学时)。

《生物制药设备》是生物技术制药专业的专业课,它是生物学、化学和工程学科的交叉学科,可以认为是生物技术的一个组成部分,也可以认为是化学工程的重要分支。

在编写过程中,仍保留原有成熟的发酵工程内容,力求反映学科的现代发展成果。遵循理论联系实际的原则,注重实际应用,注意删繁就简,同时保证有一定深度和广度。对从事科研、生产部门的技术人员也有一定参考价值。

本书由官锡坤任主编,周丽莉任副主编。沈阳药科大学的副教授周丽莉编写(第七章、第八章)、官锡坤教授编写(绪论、第一章、第二章、第三章、第四章、第五章、第六章、第九章及附录)。

由于生物技术发展很快,涉及的知识领域广,编者水平有限,缺点错误在所难免,恳请读者批评指正。

编 者

2005年6月

# 目 录

绪论	( 1 )
一、生物制药设备	( 1 )
二、生物制药设备的基本内容	( 2 )
第一章 生物反应器基本原理	( 4 )
第一节 生物反应器的基本工程概念	( 4 )
一、生物反应器的类型	( 4 )
二、生物反应器设计内容与开发趋势	( 5 )
第二节 理想反应器	( 5 )
一、返混与停留时间分布	( 6 )
二、停留时间分布的测定	( 7 )
三、理想反应器模型	( 8 )
第三节 生物反应器的计算基础	( 10 )
一、反应器设计与操作参数	( 10 )
二、间歇反应器的计算	( 11 )
三、平推流反应器的计算	( 12 )
四、全混流的反应器计算	( 13 )
第二章 培养基灭菌及设备	( 14 )
第一节 灭菌的基本理论	( 14 )
一、常用灭菌方法	( 14 )
二、微生物的热死及耐热性	( 15 )
三、培养基的灭菌	( 16 )
四、影响培养基湿热灭菌的因素	( 21 )
第二节 培养基灭菌的工程设计	( 22 )
一、灭菌对象和无菌标准	( 22 )
二、发酵罐的管道与阀门	( 22 )
三、分批灭菌	( 24 )
四、连续灭菌	( 31 )
第三章 空气除菌及设备	( 43 )
第一节 无菌空气的标准	( 43 )
一、空气中微生物的分布	( 43 )
二、发酵对空气无菌程度的要求	( 44 )
三、空气含菌量的测定	( 45 )

第二节 空气除菌方法	(45)
一、热杀菌法	(46)
二、静电除尘法	(47)
三、过滤除菌法	(48)
第三节 过滤除菌原理、设计及计算	(49)
一、纤维介质深层过滤除菌的原理	(49)
二、空气过滤时的对数穿透定律	(53)
三、空气过滤器的设计	(55)
四、过滤介质和过滤器的结构	(59)
第四节 压缩空气的预处理及设备	(62)
一、压缩空气的预处理原理	(63)
二、空气预处理的流程	(67)
三、压缩空气预处理的设备	(70)
第四章 细胞生物反应器	(77)
第一节 发酵罐	(77)
一、通用式发酵罐	(79)
二、其他类型发酵罐	(89)
第二节 动物细胞生物反应器	(94)
一、气升式细胞培养生物反应器	(95)
二、中空纤维管生物反应器	(98)
三、通气搅拌生物反应器	(98)
四、流化床生物反应器	(100)
五、细胞培养灌注系统	(101)
六、动物细胞对剪切作用的敏感性	(101)
第三节 植物细胞生物反应器	(104)
一、培养过程中植物细胞的特性	(104)
二、植物细胞培养设备	(105)
第四节 细胞生物反应器的搅拌功率	(109)
一、牛顿流体中的搅拌功率	(109)
二、牛顿流体通气情况下搅拌功率的计算	(113)
三、在非牛顿流体中的搅拌功率	(114)
四、生物反应器搅拌功率的确定	(116)
第五节 细胞生物反应器中氧的传递	(116)
一、细胞对氧的需求	(117)
二、培养过程中氧的传递	(117)
三、影响气-液传质速率的因素	(121)
四、氧传递系数的测定方法	(124)

第六节 细胞生物反应器的放大	(126)
一、几何尺寸放大	(127)
二、空气流量放大	(127)
三、搅拌功率及搅拌转速的放大	(129)
四、放大方法的比较	(130)
第七节 圆筒体和搅拌轴强度的计算	(130)
一、力学基础	(130)
二、圆筒体壁厚和搅拌轴直径的计算	(133)
第五章 固定化酶系统中的传质及酶反应器	(141)
第一节 固定化对酶促反应动力学的影响	(142)
一、影响固定化酶动力学的因素	(142)
二、外扩散过程对反应的影响	(145)
三、内扩散过程对反应的影响	(146)
第二节 酶反应器	(146)
一、酶反应器的类型	(147)
二、酶反应器的选择	(150)
第六章 液-固分离的设备与计算	(152)
第一节 液-固分离设备	(153)
一、加压过滤设备	(153)
二、真空过滤设备	(157)
三、离心式液-固分离设备	(159)
四、超滤装置	(163)
第二节 液-固分离的计算	(164)
一、板框压滤机需用台数的计算	(164)
二、过滤方程式	(166)
三、真空转鼓过滤机生产能力的计算	(168)
四、离心液-固分离设备的计算	(169)
第七章 溶媒萃取的设备与计算	(176)
第一节 溶媒萃取设备	(177)
一、分级式萃取设备	(177)
二、多级离心萃取机	(180)
三、连续逆流离心萃取机	(181)
第二节 液-液萃取过程的计算	(182)
一、理论收率的计算	(182)
二、混合设备的计算	(185)
三、离心分离机及离心萃取机中分界面的计算	(189)
四、离心分离机生产能力的计算	(193)

第三节 萃取过程中的溶媒回收	(193)
一、生物制药中常用溶媒的性质	(194)
二、恒沸精馏	(195)
三、废酸水中乙酸丁酯的回收	(199)
四、废乙酸丁酯的回收	(201)
五、塔高与塔径的计算	(202)
第八章 离子交换的设备与计算	(205)
第一节 离子交换设备的分类和结构	(205)
一、离子交换设备的分类	(205)
二、离子交换设备的结构	(206)
第二节 离子交换设备的计算	(208)
一、离子交换设备的设计	(208)
二、固定床的放大	(209)
三、操作周期所需时间的计算	(211)
四、液体通过固定床层的压力降计算	(212)
第九章 发酵车间工艺设计简介	(214)
第一节 可行性研究报告和设计任务书的编写	(215)
一、可行性研究报告	(215)
二、设计任务书的编写	(216)
第二节 设计阶段	(216)
一、初步设计说明书	(217)
二、施工图设计阶段	(217)
第三节 各专业的设计内容	(218)
一、工艺专业	(218)
二、设备专业	(218)
三、自动控制专业	(218)
四、给排水及采暖、通风专业	(219)
五、电气专业	(219)
六、供热(供气)专业	(219)
七、土建专业	(219)
八、总图运输专业	(219)
第四节 车间工艺设计	(220)
一、生产方法的选择	(220)
二、工艺流程的设计	(220)
三、物料衡算和能量衡算	(224)
四、设备的选择和计算	(228)
五、车间布置的设计	(230)

六、管路设计.....	(233)
七、向公用工程提供设计条件.....	(234)
八、概(预)算.....	(235)
附录.....	(238)
附录一 各种重要数据.....	(238)
附录二 通用式发酵罐.....	(242)

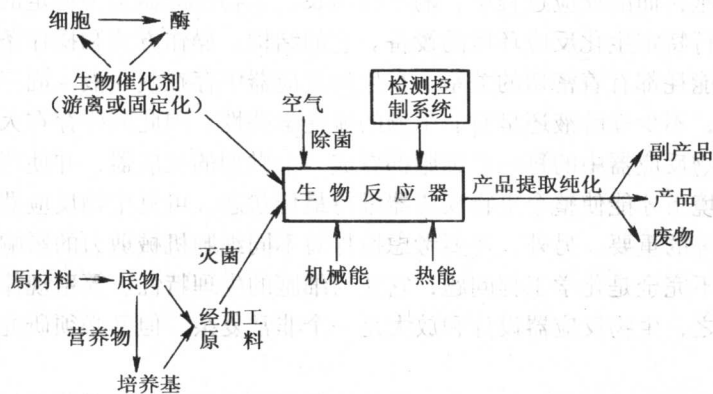
# 绪论

## 一、生物制药设备

生物化学工程 (biochemical engineering, 简称生化工程), 它是运用化学工程的原理和方法对实验室所取得的生物技术 (biotechnology) 成果进行工业开发的科学。也可以说, 生化工程是为生物技术服务的化学工程。

化学工程所涉及的主要问题是工厂的设计、建立及运行, 使物质发生化学变化来生产产品。生化工程所处理的则是以活的细胞为催化剂或由细胞提取出来的酶为催化剂的反应过程。对这样一种有生物催化剂参与的过程, 不仅要对其生物物质的动态有较详尽的了解, 而且还需具有较宽广的工程学的知识, 才能充分挖掘和利用生物体系的潜力。

凡生物工程所引出的生产过程, 可统称为生物反应过程, 它大致可用下图所示的流程表示:



生化工程实际上就是研究生物反应过程中带有共性的特殊工程问题, 如大规模的种子培养过程、大规模培养基和空气灭菌过程、发酵代谢调控、细胞生长和产物形成动力学、生物反应器的优化操作和设计、生化产品的分离纯化等过程中的工程技术问题。

由于生化工程可视为化学工程的一个分支, 又可认为是生物学和化学工程相结合的交叉学科, 因而又被称为生物化工。

从以上生化工程所涉及范围可以看出, 要想编出内容详细全面必然文字很多。更主要的是生物技术专业的专业课还有《发酵工艺学原理》、《生物药物分离纯化技术》、《生

物技术制药》等多门专业课，这些课程内容有些就属于生化工程范畴。本书力求内容不要重复，重点放在用于大规模生产的生物反应器和与生物反应器相关的设备及分离纯化设备。详细阐述各种设备的工作原理、操作特性、设备计算、放大方法和强化设备性能的途径。该专业所学的最终产品又以药物为主，因此，教材取名为《生物制药设备》，可认为是生化工程的一个组成部分。

## 二、生物制药设备的基本内容

按工程的定义，它是将自然科学的原理应用于生产的某一具体方面并研究该生产领域中有共性技术规律的科学。生物制药设备是为生物反应过程服务，生物反应过程常把生物反应器作为过程的中心，而分别把反应前与反应后的工序称为上游和下游加工（up stream and down stream processing）。本书将分别围绕反应器上游和下游来阐明生物制药设备的内容。

在上游加工中最重要的是提供制备高产优质和足够的生物催化剂（由常规选育或经现代生物技术方法获得的菌株、细胞系或从中提取的酶，必要时可进行固定化）。这方面的工作通常由生物学方面的工作者来担任。本书主要讨论培养基灭菌问题。这里含有较多的化工单元操作，如流体输送、热量传递及灭菌动力学和营养成分降解动力学等问题。

生物反应器是整个生物反应过程的关键设备。所谓生物反应器，若采用活细胞（包括微生物、动物、植物细胞）为生物催化剂时称发酵或细胞培养过程；若采用游离或固定化酶时称为酶反应过程。两者的区别在于生物反应过程中除得到产品外，还可能得到更多的生物细胞；而酶反应过程中，酶不会增长。生物反应器是为特定的细胞或酶提供适宜增殖或进行特定生化反应环境的设备。它的结构、操作方式和操作条件对产品的质量、转化率和能耗都有着密切的关系。在生物反应器中存在气-液-固三相的混合、传热、传质问题，不少发酵液还呈有非牛顿的流变学特性，因此同样存在大量化学工程的问题。若把生物反应器中的每一个细胞都看成一个微型的反应器，并使每一个细胞都处于同一最佳环境下才能使整个生物反应器维持最佳状态。可见生物反应器中的混合、传热、传质是何等的重要。另外，还要考虑搅拌对不同细胞机械剪力的影响。生物反应器的设计和放大不完全是化学工程问题，它还与细胞的生理特性、繁殖规律、代谢途径等密切相关。总之，生物反应器设计和放大是一个非常复杂，但又必须研究解决的工程技术问题。

大多数生物反应过程是好氧过程，因此该课程还要解决大量无菌空气供应问题，包括空气压缩、预处理和空气除菌等。

由于生物反应过程受环境（温度、pH、溶解氧等）的影响明显，此外，反应时间一般较长等原因，过程一般是分批操作，各种反应参数随时间变化。因此，生物反应过程的参数检测和控制显得十分重要。较理想的控制策略是建立在过程模型化（指单反应过程）或专家系统（复杂反应过程）的基础上利用计算机在线数据检测、数据处理和参数控制。这些内容没有列入该课程之内，在学习其他专业课时应给与足够的重视。

下游加工的任务是将目标产物从反应液中提取出来并加以精制达到规定的质量要



求。应该说这一系列的提取精制是难的。因为在反应液中目标产物的浓度是很低的，最高的乙醇也仅在 10% 左右，抗生素一般不超过 5%，一些基因工程或杂交瘤产品则更低，如胰岛素一般不超过 0.01%，单克隆抗体一般不超过 0.0001%。另一困难是反应液杂质多并与目标产物有相似的结构，还有一些具有生物活性的产品对温度、酸碱度及日光都十分敏感，一些药物或食品类产品对纯度、水分、有害物质含量、无菌及洁净程度都有严格的要求。总之，下游加工的工序多，要求高，往往占生物工程产品成本的一半以上。

一些典型的化工单元操作，如液-固分离、液-液萃取、蒸馏、蒸发、结晶、离子交换、干燥等常用于下游加工。虽然这些单元操作在化工原理课程中已做了介绍，但生物反应产品要求所用设备一般必须满足高效、快速、低温、洁净等特殊要求，因此有些设备还要结合专业特点重新详细论述。

随着 DNA 重组技术和原生质体融合技术等新一代产品的出现，今后生化工程研究的内容包括新型生物反应器的研究开发，特别是针对基因工程产品和动、植物细胞产品的投产研制新型反应器。还有对分离方法和设备的研究开发，特别是针对蛋白质、多肽的分离。目前用于上述产品的分离方法虽较多，有的只能用于实验室规模，对有关分离方法的原理和设备设计、放大问题还不够成熟。还应该多学科协作，建立各种描述生物反应过程的数学模型，以利于过程的控制和优化及计算机的应用等。总之，生化工程还有很多研究课题和发展余地。

本书将在各章节中介绍有关生物反应器基本理论、培养基灭菌、空气除菌、细胞生物反应器、酶反应器、产品提纯等生化工程中最为基本的内容。同时也简单介绍发酵工厂车间设计的相关主要内容。