



基因工程制药

生物技术制药

目 录

- ❖ 第一节 概述
- ❖ 第二节 基因药物生产的基本过程
- ❖ 第三节 目的基因的获得
- ❖ **第四节 基因表达**
- ❖ 第五节 基因工程菌的不稳定性
- ❖ 第六节 基因工程菌生长代谢的特点
- ❖ 第七节 基因工程菌发酵
- ❖ 第八节 基因工程药物的分离纯化
- ❖ 第九节 基因工程药物的质量控制
- ❖ 第十节 基因工程药物制造实例

第七节 基因工程菌的中试

中试是上游技术与工业化生产的连接环节，其目的在于考察一个上游构建成功的重组菌种是否适合未来的产业化。

另外，通过中试还可以获得大量的产品供临床试验，同时中试所得的相关培养、发酵、纯化等工艺参数可以为生产设计时的参考。

中试应考虑的问题：

工程菌是否适宜商品化

发酵反应器设计

反应过程选择

发酵培养条件

生产工艺最佳方法优化

工艺监测方法

工艺控制方法

工艺自动化使用方法

生物催化剂使用方法（如果有的话）

产品提取方法

分离精制技术等。

一、工程菌选择：

用于中试的工程菌需具备的条件：

- 1、能用一般基因重组技术获得**
- 2、有高产潜力**
- 3、能以工业原料为培养基，主要是碳源**
- 4、生产工艺不复杂，能一般化**
- 5、能产生和分泌蛋白质（细胞外分泌）**
- 6、不致病、无毒性**
- 7、能安全生产、符合国家卫生部门规定**
- 8、代谢可控性，产品有特异性**
- 9、发酵液粘度小等**

二、反应器（发酵罐）设计

符合生物反应和化学工程需要。

设计基础：5种生物数据—培养细胞系特性、细胞生长率、发酵罐消毒方法、温度pH溶氧二氧化碳及代谢产物、后处理效果。

设计中应考虑的问题：根据实验条件需要，能连续发酵（也可分批发酵），并附有加料管取料管及测量仪表，易安装及移动，仪表所得数据可靠，数据重复性好，可任意安装附件，罐体材质好并打光，避免残渣积存。

三、发酵培养基组成：

- 1、化学元素：细胞生长必需的碳、氮、氧、氢、磷及一些微量元素和金属离子。**
- 2、特殊营养源：氨基酸、维生素等。**
- 3、能源：葡萄糖等。**
- 4、代谢控制物：生物活性物质，或者改变温度、pH值、诱导菌种改变生长速度或代谢途径等，目的为增加产量。**

注意：工业化生产用培养基以工业原料为主，以降低生产成本，所以中试时就要进行培养基及培养条件探索。

四、工艺最佳化与参数监测控制

1、工艺最佳化：指最快周期、最高产量、最好质量、最低能耗、最大安全性、最周全的废物处理效果、最佳化速度、最低失败率等。

只有在掌握菌种生物特性和发酵工艺参数了如指掌，才能设计出最佳生产工艺。

2、参数监测控制：四种需要监测的参数

主要参数—pH、温度、溶氧、二氧化碳

生物量—浑浊度、细胞组分、总氮量及菌丝干重。

碳源—糖、有机酸、乙醇、淀粉、脂质

产品—形成时间、形式、性状等

全自动化控制

五、计算机的应用：全自动化控制的基础

热电偶电极——温度
离子敏感电极——离子
pH电极———pH
氧化还原电极——还原电位
热量计———热平衡

可以储存于计算机——通过计算机计算、对比、优化选择——提高产品产量与质量、降低原材料与能源消耗、降低成本——最终模拟出一个高产、高质、低成本生产工艺最佳化的控制微生物数学公式并实际运用。

谢谢观看



thanks for watching