

第八章 发酵工程制药

8.6 应用实例

一、课程目标

1.掌握常见发酵药物的生产工艺。

二、课程组织

1. 案例分析

介绍：美伐他汀的生产工艺，以 60m³ 发酵罐为例。

1、美伐他汀简介

美伐他汀（Mevastatin），是降胆固醇、降血脂药；这是美伐他汀的结构式，有两个六元环，还有一个内酯。

CAS 号：73573-88-3；也就是这个化合物的 ID-身份证。

分子式：C₂₃H₃₄O₅，分子量：390.51；

成品是白色或类白色结晶性粉末。在丙酮、甲苯中溶解，在乙酸乙酯、乙醇中略溶，在水中不溶。在水中不溶，说明是胞内产物，产物在菌体内的。

PPT79 生产菌株：桔青霉；属于二级发酵；国内主要生产企业有：丽珠医药、蓝宝药业、浙江海正。这是美伐他汀的生物合成途径，属于聚酮 PKS 途径。

2. 生产工艺过程：

第 1 步、斜面培养工艺

斜面采用的是土豆葡萄糖琼脂培养基，23℃、培养 14 天，成熟孢子：呈粉白色，背面棕黄色。培养好的斜面直接进罐。

这是种子和发酵培养基，碳源是葡萄糖和甘油，主要氮源是黄豆饼粉、玉米浆。

第 2 步、种子培养工艺， 5m³ 种子罐，装料 3m³

接种 50 个斜面瓶，控制罐温：23℃、罐压：0.02MPa。控制：DO≥40%，培养周期：40~60h，菌浓 20%以上就可以移种了。

这是显微镜观察的形态，呈球形。

第 3 步、发酵培养工艺， 60 m³ 发酵罐，装料 45m³

接种量：6.7%。罐温：23℃、罐压：0.02MPa。

过程控制：交替调节通气量、搅拌转速，控制 DO≥40%；

发酵过程补加甘油：90h 开始，每 24h 补一次甘油。发酵周期：240-260h。

放罐发酵单位在 10 g/L 左右。

第 4 步、提取纯化

包括：过滤、萃取、酯化、浓缩、结晶干燥、二次精制、烘干分装。

首先是 40m³ 发酵液，经过板框压滤，空气吹干，收集菌渣（产物在菌体内）。PPT88 加 4-6 倍甲苯浸提菌渣，升温至 85-95℃，6-8h 完成内酯化，降至 45℃，过滤，去菌渣，真空浓缩蒸出溶剂，最后降温至 10-20℃，保温 8h 结晶，离心后丙酮二次精制，烘干得成品。提取总收率 70% 左右。

美伐他汀的生产工艺过程就介绍到这，谢谢大家