

# 生物工程在医药工业的应用

罗善安

(南宁制药厂)

抗生素的生产,象征着生物技术应用于医药工业的开端,目前约有25~30%临床有效药品的制造过程应用了与发酵有关的技术。现在,已经能把遗传基因转移到微生物中发酵生产胰岛素,利用基因重组获得干扰素,通过动植物细胞的组织培养生产出一系列的生物药品。由于酶的固定化成功,不仅打破了生物化学的传统概念,而且给工业革命带来强大动力。酶作为生物催化剂,不但专一性强,而且生产方便,成本较低,三废少,比化学催化剂有更多优点,因而被广泛用于制药工业,如DL-氨基酸的拆分、酶法葡萄糖生产工艺、酶法裂解青霉素G制取半合抗的中间体6-APA,以及提纯各种生化制品。很多酶试剂、酶抑制剂已进入临床试验或供应用。

当前,美国是世界生物技术力量最强的国家,研究的重点是能源领域、酶工程、生物催化剂及利用基因重组技术获得新品种或廉价产品等。日本生物技术发展仅次于美国,特别在氨基酸、核苷酸、抗生素、尿激酶等方面有相当的优势。1982年调查,日本现在进行生物技术开发研究的单位已超过150个公司,日本民间企业研究开发生物技术总研究开发费已达480亿日元,每年开发费增长率约20%;民间企业的生物技术研究总人数为4万人,占企业职工总人数的1.6%,每年研究人员增长率约10%以上。日本对生物技术研究开发的领域有16个之多,如微生物细胞探索技术和微生物、细胞突变技术、基因重组技术、细胞融合技术、发酵技术、酶制剂技术、生物反应技术、大量培养动植物细胞技术等。

中共中央十一届三中全会后,我国生物技术的发展得到了党和政府的重视,各方面取得了一系列成绩。医药方面,在应用基础理论研究上,已找到并分离出灰色链霉菌中的原生质,为定向遗传抗菌素形成基因打下基础。在应用研究上,留体11 $\alpha$ -羟化中试研究成功,掌握了酶法裂解头孢菌素C制备7-ACA,酶法接侧链生产半合成头孢菌素的新工艺,掌握用青霉素酰化酶裂解青霉素G制备6-APA方法,研制成功酶法生产半合成抗菌素侧链——苯甘氨酸的生产工艺,并开发了一直依靠进口的抗癌抗生素阿霉素品种。在工业生产中,1983年投产的半合成抗菌素有8个品种。

虽然我国过去在生物工程中取得不少成绩,有些项目在国际上处于领先地位,但和先进国家比较,差距很大。自1973年美国首次报导了不同生物的基因转入细菌进行无性繁殖获得成功之后,国外的基因工程迅速发展,应用微生物原生质体融合技术选育高产菌株已取得成功,而我国在这些方面还处于基础理论研究阶段。在生物反应器、产品分离技术及其他设备方面,特别是传感元件上差距就更大。另外,我们的生产水平低,单位成本高、劳动生产率低,现在我国青霉素发酵单位在2—3万,国外最高6万,国外提炼收率接近90%,而我们则接近70%;头孢菌素C发酵单位国外为2万,而我们只有1.2万,国外头孢菌素C的提炼总收率为

75~80%，而我国还不到40%。1979年世界半合成青霉素产量为5320吨，头孢类产量为1165吨，如按当前世界人口和世界半合成抗菌素产量平均计算，我国应拥有2000吨的生产能力，但实际上我国1983年半合抗菌素产量只有40吨，国家每年还要花大量外汇进口该类药品。

为此，我国目前应积极引进国外生物技术的新成果，改进现有产品的生产技术，努力发展国外成熟的医药品种，改变我国医药的品种结构，并为有计划发展新产品如系列酶制品、系列单克隆抗体等，建立新的产业基地。在抗菌素生产上，首先把发展半合成青霉素作为加快发展项目，把发展头孢菌素作为研究重点，并做好大力发展的准备工作，同时带动 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂，单环 $\beta$ -内酰胺抗生素。预计1985年半合成青霉素产量为150—200吨，1990年发展到500—700吨；头孢菌素预计1985年产量为10吨，1990年发展到100吨。同时在十年内将四环类产量由现在占抗菌素的63%下降至20%。

广西的生物工程近几年发展比较快，但在医药工业的应用与其他省、市相比差距还很大。抗生素工业发展比较晚，基础薄弱，1984年广西抗生素的产量约180吨，只占全国产量的1.72%，产值（按不变价计）也只占全国的1.19%，品种只有4个，而且四环类占97.56%。无论是品种还是产量都很不适应我区社会发展的需要。

为了解决我区生物工程的落后状态，根据我区现有的人力、财力和物力，应首先解决四个主要问题。

1. 人才问题：我区医药工业中生物工程的专业人材不多，要加速培养这方面的人材。不对口的生物工程专业人材应归队，集中使用，充分发挥其才能。不但要从人材的数量上，还要从提高人材的素质上努力，对已有的科技人员进行知识更新培养，有组织有计划地进行交叉学科的培训，同时应打破学科的界限，多进行各种专业人员的技术思想交流。同样对生产工人也应该进行不断培训，提高他们的知识水平，适应新技术的需要。

2. 组织问题：重点放在应用部门的开发，找一、二个基础比较好的地区或单位，建立研究机构与应用部门间的协作关系，突破重点，带动其他项目的发展。同时建立生物工程的咨询机构，提供国内外有关信息，及时了解生物工程的最新发展，提出相应的对策。

3. 技术问题：根据我区的特点，应集中技术力量扩大现有的抗生素的生产，应尽快将青霉素生产发展起来，进一步利用青霉素制备6-APA来制取半合成青霉素。由于半合成青霉素的侧链如苯甘氨酸、对羟基苯甘氨酸、噻吩乙酸、噻吩、三甲基氢硅烷等多属化工产品，故在发展半合成青霉素时应考虑化工原料的供应问题，宜选择一些小品种但相对大批量的产品。

4. 配套问题：要发展生物工程除了菌株的获得外，还要相应的配套技术，创造能达到生产的应用条件。任何工程菌株都需要经过发酵，使需要的活性成份得到最大的产量，要使最佳发酵参数通过计算机来自动控制，这些重要的发酵最佳参数的取得需要有传感元件，而有些试剂和传感元件国内还没有过关，这是属于必不可少的配套工程，如配套技术和装置跟不上，就无法达到开发和生产要求。广西的配套工程更差，应大力扶植，鼓励配套工业的发展，但不能等配套工程完善了才开展生物工程技术工作，应建立生物工程应用研究中心，引进一些必要的先进技术和装置，使工程菌株能及时获得最佳发酵条件和提炼手段，以加速生物技术的发展。同样，我区有丰富的中草药资源，但野生和人工栽培已不适应现代化生产的要求，应找一、二个需求量很大的中草药材品种，进行细胞组织培养试验，为今后工业化生产做好准备，解决需求问题。