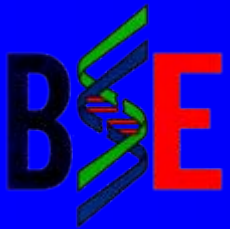


生物產業與系統工程

中興大學生物系統工程研究室

陳加忠

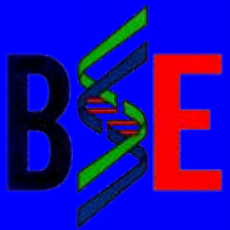


生物產業與一般產業最大的不同：

此產業每一流程每一步驟都是相乘性而非相加性。

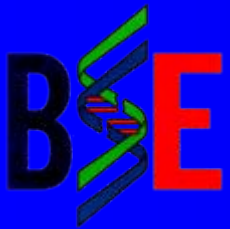
一個流程或是一項作業的失敗將導致整個產業的失敗。

而且失敗的時間愈是發生在後期，損失則更加慘重。



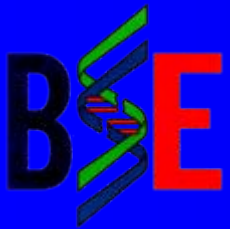
以動物細胞或是微生物的細胞生產為例

生物產業中係將微生物或動物細胞加以培養，成為大量的生物性原料。此種生物原料再經分離，精製而取出所需要的產物。自1960年代開始的青霉素等抗生素生產的技術都可歸諸於此種生物產業。

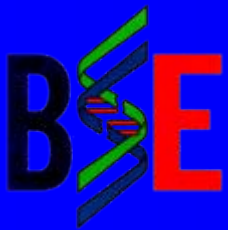


I. 生技產業

生物技術產業由其定義可知，其生物原料來源有生物界自然產生的生物原料，由微生物發酵產生的產品，動植物細胞組織培養所生產的產物，酶反應的生物產物等。自生物原料開始生產至成為商業產品，依其流程區分成三階段。



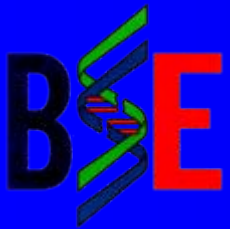
一、上游工程：代表生物原料的篩選純化、培養基配方的調製、菌種的污染鑑定、植物母株病毒檢測、生物產品最佳栽培環境的測定。



二、中游工程：將生物原料進行大規模量化生產，使其產期、產量與品質都可以控制管理。此中游工程的工作範圍可分類如下：

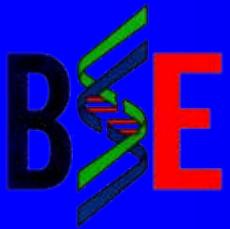
- 1 . 生產設備的放大與結構製造。
- 2 . 生產流程的監控。
- 3 . 生產設備的機械化與自動化。
- 4 . 製程環境與流程管理。
- 5 . 生產流程系統規劃。

三、下游工程：將大量生產的生物產品，以物質分離與產品加工等技術，將需要的產品自中游工程所得產物中分離與清潔，並經由純化作業成為可利用的商業產品。



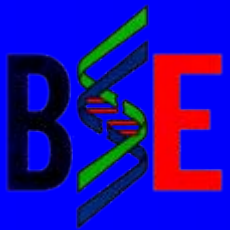
下游工程：

下游工程原來比較不受重視。認為只要將化學工業中各項單元操作機具設備直接引入使用即可。然而生物產業在全程管理與成本分析檢討後發現，生技產品其製作成本、質量優劣、產程是否及時等都受到下游處理工程的影響。許多生技產品，下游處理成本高達80%。



下游工程的工作項目包括：

- 1 . 固液分離：使微生物、細胞等與液體分離。
- 2 . 細胞破碎：用以釋出細胞內部物質。
- 3 . 初級純化：以沉澱、離子交換法，萃取超濾等技術，用以提出生物大分子。
- 4 . 高度純化：以離子交換、層析技術等進行進一步純化。



生物產業的演變過程：

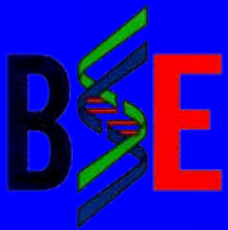
一、古代加工業

人類利用生物進行生產行為，可自釀酒、釀醋、乳酪、酸乳等農產品加工開始。因為屬於家庭式加工作業而且規模小，產業分散，因此無上、中、下游之區分。

生物產業的演變過程：

二、第一代的生技產業

自19世紀下半年代至20世紀40年代。主要的利用技術為利用微生物進行發酵作業。除了沿襲釀酒工業，更增加酒精製造、丙酮、丁醇等微生物發酵工業。這些發酵過程為厭氧反應，利用氣密結構即可從事生產。因此進行中游量產工程並不困難，下游工程的主要工作為分離技術，例如過濾、蒸餾、精製分餾等作業。



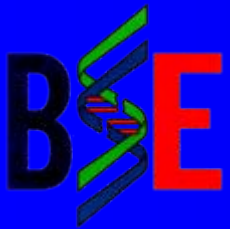
生物產業的演變過程：

三、第二代的生產技術

由於藥物工業的興起，以青黴素生產抗生素的需求量逐年增加，因此抗生素工業蓬勃發展。此種微生物為好氧細菌，“如何持續提供無菌的空氣”成為此生技產業的發展重點，也由於此種設備其需求功能與傳統發酵釀酒製作環境顯著不同。此產業所使用設備即開始自“發酵槽”進而演變成“生物反應器”。

生物產業的演變過程：

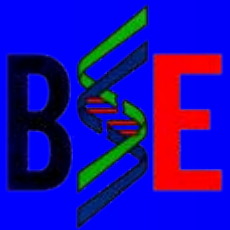
此種生物反應器的周邊設備為空氣無菌清潔設備。由於此種通氣式生物反應器的成功利用，其他需要利用通風生產的生物產品如鏈黴素、谷氨酸、核酸、檸檬酸等持續投入生產。產品種類有小分子物質，也有具生命活力的大分子物質，有初級代謝物，也有次級代謝物。在下游工程部份，主要利用化學工業的分離技術與製藥工業的精製純化技術。



生物產業的演變過程：

四、第四代生物產業

在1980年代之後，人類不再停止只利用存在大自然的生物，進而改造或重組生物。因此DNA重組技術或細胞融合技術為發展代表。形成的學術領域例如細胞工程、基因工程、酶工程等。新的藥用產品如干擾素等也不斷問世。



五、第五代生物產業

生物產業面臨了新的要求：

1. 清潔生產

由於生物產業在生產與加工處理過程有可能釋出大量廢棄物，而這些廢棄物往往污染環境，因此如何將此污染問題減少至最低。

2. 全球管理

所有生技產品自原料接種開始，以工業式方法進行品質管制，管制重點在於產品生產時程是否與進度相符合，品質是否維持，數量是否足夠。

II. 藥用植物工廠化

藥用植物工廠化的生產在於確保三項要求：時程，數量與品質。在指定的時間，提供一定的數量，而且品質一致的產品。此產品再做為製藥工業的原料。

藥用植物的生產可視為廣義的生技產業。依其生產流程也可區分成三階段。

II. 藥用植物工廠化

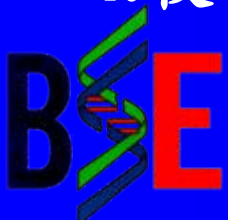
- 一、上游工程：藥用植物的篩選，有效成份的萃取，有毒成份的去毒，優良品系的選拔等。

II. 藥用植物工廠化

中游工程：

大量生產階段工作範圍與傳統農作物相同。但是生產時程，產量與品質的掌控要更加精確。相關工作包括：

1. 種苗生產：包括種子播種或是組織培養。
2. 生產環境條件的掌控：包括地上部環境的日照量，溫度，相對溼度等，根地下部環境中介質水份，通氣性，保水性，肥份等。
3. 管理作業：疏株，移植等作業，包括化學藥劑施用。
4. 收穫作業。

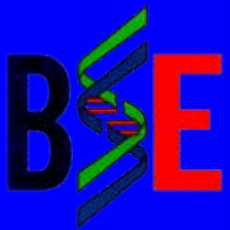


II. 藥用植物工廠化

三、下游工程：包括收穫物的分級、清潔、切碎、乾燥、包裝等作業項目。

台灣的藥用植物(包含蘭類)其特殊品系包括金線蓮，高氏柴胡，牛樟菇等，都是台灣特有的原產品系。在學術界已有多篇研究，但是仍然無法形成產業，無法為農村帶來財富。

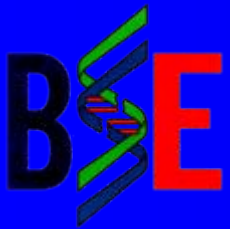
在國科會科普月刊"科學發展"2004年4月364期 林俊清教授的一篇文章，篇名"勇抗肝炎的高氏柴胡"：
“須進一步發展農業生物科技上中下游產業的標準化，國際化、科學化研發制度，積極開發各項生技產品，以成功進軍國際市場。”



紫杉醇的植物原料紅豆杉量化生產流程：

德國Dr. Willmar Scheabe

Pharmaceuticals 藥廠其銀杏葉提取物 Tebontne之生產流程如下：原料銀杏係種子播種，自栽培採收管理、選別、清洗、乾燥、倉儲等流程均已以工業式生產，而且以品管原理以管制生產進度。原料在加工之前，有定性與定量檢測，使得原料之品質齊一。



無論是生產微生物，或是植物藥材，甚至蘭花。只要是生物性的原料，其生產流程都可區分成上中下游，也都需要建立完整性，系統化的作業項目。一個環節緊扣一個環節。只有全部流程的作業項目已是成功，此生產體系才算成功。

