

經濟部暨所屬機關因公出國人員報告書

(出國類別：考察)

赴德國參加漢諾威生技展及考察相關生技生產設備報告書

出國人：服務機關：中油公司煉研所

職務：組長

姓名：黃冬梨

出國地點：德國、義大利

出國期間：92年10月6至12日

報告日期：93年01月07日

I61  
09204730

系統識別號:C09204730

公 務 出 國 報 告 提 要

頁數: 12 含附件: 否

報告名稱:

赴德國參加漢諾威國際生技展及考察相關生技生產設備報告書

主辦機關:

中國石油股份有限公司

聯絡人/電話:

葉宇容/87258422

出國人員:

黃冬梨 中國石油股份有限公司 煉製研究所 工程師兼組長

出國類別: 考察 其他

出國地區: 德國 義大利

出國期間: 民國 92 年 10 月 06 日 - 民國 92 年 10 月 12 日

報告日期: 民國 93 年 01 月 07 日

分類號/日: I6/生物學 /

關鍵詞: 生技,醱酵,玻尿酸

內容摘要: 參加德國漢諾威Biotechnica 2003生技展，與參展之研究機構及業界相互交流，針對與本所生技有關之醱酵產程方面，收集最新控制技術相關資訊，以氣體監測與控制、特殊物質之吸光特性為主。同時收集有關生技在農業與保健方面之應用，正值狂牛症重創美國畜牧產業之際，台灣熱門商品膠原蛋白連帶受波及，玻尿酸或 $\gamma$ -PGA正是可俟機取代的生技材料，兩者皆可來自醱酵產程，安全性高，將考慮納入本公司之研發範圍。於此國際性展覽會場，亦藉機收集英國、蘇俄等重要參展國之研發資訊。台灣外貿協會亦出面組團參加，參展廠商以已有商品推出之民間企業為主，主要類別為來自中草藥之新藥、分子生物之專業研發服務、各種生技材料等，規模不大，但民間企業默默耕耘、耐心投入研發的精神，令人感佩。另參訪離心機廠商義大利VERONESI公司，則是深入瞭解本公司煉製研究所購買離心機(vertical discs ceintrifuge)之操作性能，有助於日後生技試驗工場之醱酵產程能夠運轉更為順利。

本文電子檔已上傳至出國報告資訊網

# 目錄

摘要-----	3
一、目的-----	4
二、行程-----	4
三、心得	
1. 醱酵產程線上控制(On-line Monitoring and Control)-----	5
2. 生技之農業與保健應用-----	6
3. 台灣生技產業現況-----	7
4. 英國、蘇聯、義大利之生技產業發展-----	9
5. 義大利離心機廠商 VERONESI 公司參訪-----	12
四、建議-----	12

## 摘要

參加德國漢諾威 Biotechnica 2003 生技展，與參展之研究機構及業界相互交流，針對與本所生技有關之醱酵產程方面，收集最新控制技術相關資訊，以氣體監測與控制、特殊物質之吸光特性為主。同時收集有關生技在農業與保健方面之應用，正值狂牛症重創美國畜牧產業之際，台灣熱門商品膠原蛋白連帶受波及，玻尿酸或  $\gamma$ -PGA 正是可俟機取代的生技材料，兩者皆可來自醱酵產程，安全性高，將考慮納入本公司之研發範圍。於此國際性展覽會場，亦藉機收集英國、蘇俄等重要參展國之研發資訊。

台灣外貿協會亦出面組團參加，參展廠商以已有商品推出之民間企業為主，主要類別為來自中草藥之新藥、分子生物之專業研發服務、各種生技材料等，規模不大，但民間企業默默耕耘、耐心投入研發的精神，令人感佩。

另參訪離心機廠商義大利 VERONESI 公司，則是深入瞭解本公司煉製研究所所購買離心機(vertical discs ceintrifuge)之操作性能，有助於日後生技試驗工場之醱酵產程能夠運轉更為順利。

## 一、目的

本次出國任務以參加德國 Biotechnica2003 展覽，及參訪生技設備廠商義大利 VERONESI 公司為主。

本公司之生技核心技術以醱酵關聯性產品及天然物應用為主，參加本生技展，收集醱酵產程線上控制、生技之農業與保健應用等相關資訊，同時收集重要參展國英國、蘇俄等重要參展國之生技研發資訊。

參訪義大利 VERONESI 公司，則是深入瞭解本公司煉製研究所所購買離心機(vertical discs ceintrifuge)之操作性能，期能有助於日後生技試驗工場之醱酵產程能夠運轉更為順利。

## 二、行程

### 出國計畫之行程

起訖日期	天數	到達地點	工作內容
92. 10. 06	1	台北-漢諾威	啓程
92. 10. 07- 92. 10. 08	2	漢諾威	參加漢諾威 Biotechnica2003 生技展，收集有關生技相關資訊，並與業界交流。
92. 10. 09- 90. 10. 10	2	羅馬	參訪 VERONESI 等公司之高速離心機、冷凍乾燥、殺菌設備。
92. 10. 11- 92. 10. 12	2	羅馬-台北	返程
合計	7		

### 三、心得

#### 1. 醱酵產程線上控制(On-line Monitoring and Control)

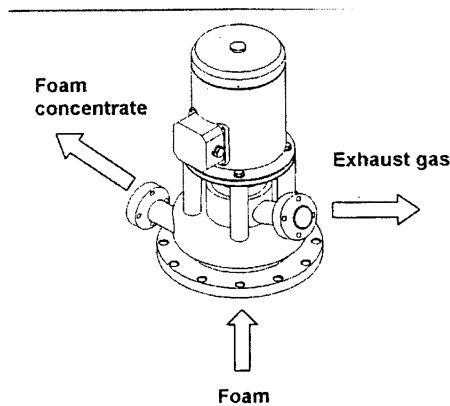
##### ---氣體監測技術

利用紅外線偵測技術，量測醱酵排氣中之氣體成份組成，德國 BlueSens 公司發展之偵測器設有透明隔離片，使氣體未和光源直接接觸，減少維修頻率。此線上偵測裝置不只可應用於醱酵槽之線上控制，亦可應用於一般培養瓶之監測，除了監測二氧化碳濃度外，亦能監測甲烷的濃度。

##### ---甲醇線上監測、機械式消泡裝置

德國 Heinrich Frings 公司發展出甲醇線上監測儀器，可應用於甲醇酵母-Pichia 之醱酵產程控制，Pichia 是目前基因改殖研究廣泛被應用之酵母菌種，其監控的濃度範圍為 0.0-0.6%，反應時間少於五分鐘。

而其機械式消泡裝置則純粹利用離心力，將泡沫離心為氣相排氣及液相回收液，液相部份回流醱酵槽內，本裝置值得引進，因任何醱酵操作，難免都會有起泡現象，消泡劑之添加常會影響微生物活性、產物純化操作等。



機械式消泡裝置

##### ---富氧醱酵

醱酵過程中隨著菌體濃度增加或有些微生物耗氧率高，單以空氣無法提供足夠的溶氧量，必需摻入純氧。B. Braun Biotech International 所展售之 BIOSTAT B Plus 系列醱酵槽，提供精密之空氣/氧氣混合比及流量控制。

##### ---醱酵產程中特殊成份或混合成份指紋圖譜之線上監測

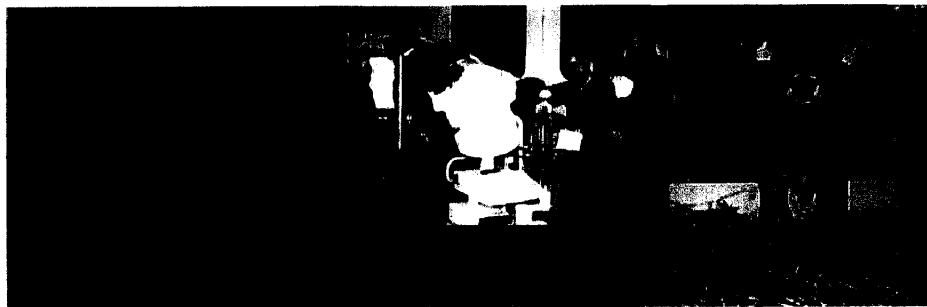
丹麥 DELTA 公司為世界首屈一指之螢光技術者，靈敏度可千倍於傳統

之近紅外線光譜技術(NIR Spectroscopy)，分析原理為偵測有機化合物中 C-N、O-H 等鍵結之振動能。可應用於偵測醱酵液中之 Favinoids, amino acids, NADH, phenolic compounds 及其它物質。由於是應用多頻螢光偵測，加上多變數分析方法，利用已知物所建立的預測模式，而可應用於未知樣品之線上預測。

## 2. 生技之農業與保健應用

### —農業生技

義大利 LTR-Reproductive Technologies Laboratory，成功複製世界首隻公牛-Galileo。該實驗室致力於動物育種及相關生技研究，多年來為農民、與動物繁殖有關之專業機構及研究員提供相關產品及技術服務。包括取卵技術、基因轉殖、特定性別之胚胎製備、胚胎量化生產、優質基因篩濾保存等。自英國桃莉羊誕生後，世界各國無不在複製動物之研究領域互別苗頭，台灣亦不例外，複製羊、螢光鼠都是成功的研究案例，唯如何與產業應用結合，才是研究的終極目標。



### —以含抗體之基因轉殖植物作為動物飼料

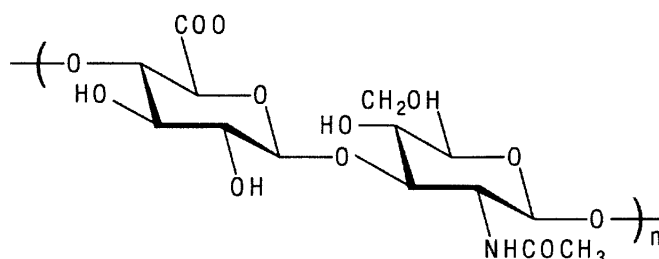
抗生素浮濫應用於動物飼料中，德國 Novoplant GmbH 公司發展能夠產生抗體之基因轉殖植物，包括牧草、豆類、穀類等，使各種家畜、家禽於成長過程中，能夠不使用抗生素，進而使人類能夠吃得健康。

### —抗菌(Powdery mildew)之基因轉殖小麥

德國 Institute of Plant Genetics and Crop, Plant Research (IPK) Gatersleben, 利用基因轉殖技術，使小麥葉片表皮細胞能夠抵抗 Powdery mildew 之侵襲，進而減少農藥之使用及增加收成。

### —生技保健

## 玻尿酸(Hyaluronic Acid)



玻尿酸係一直鏈高分子，由 D-Glucuronic acid 及 N-acetyl-D-glucosamine 兩種單體相隔鍵結而成，為人體組織液及各種組織之成份之一，高濃度存在於眼睛玻璃體、關節滑液中，充份發揮其潤滑保濕功能。

分子上有大量氫鍵，因此保水能力為其本身重量之 1000 倍以上，本特性使之常被應用於化妝品及醫藥。醫藥應用是以針劑方式直接注射於關節內，治療關節炎。

應用於化妝品，具有增進皮膚保濕能力及增加彈性的功能。目前最熱門之膠原蛋白亦是強調其保濕功能，其實玻尿酸之保濕功能更強，未來可能會取而代之。

傳統上玻尿酸製備來自於雞冠之萃取純化，近年來已發展出微生物醱酵法，義大利 BIOSPHERE s.p.a. 公司是利用 *Streptococcus equi spp. Zooepidemicus* 菌株醱酵生產。台灣亦有廠商利用醱酵產程生產玻尿酸原料，本公司若以玻尿酸發展相關生技產品，則原料來源可無虞。

### 3. 台灣生技產業現況

2003 漢諾威生技產中，台灣地區亦由外貿協會組團參加，參加廠商大部份屬於中小企業，以已有上市產品者為主。

**晶研(Gene Research Lab.)**：國內首家分子生物方面之 CRO(Contract Research Organization)公司，以研究服務及生產生化試劑為主。

所建立的健康食品評估系統，評估項目包羅萬象，包括 Health food safety test(安全性)、Immune function test(免疫)、Anti-fatigue test(抗疲勞)、Blood lipid regulation test(血脂肪調節)、Hepatoprotective test(護肝)、Digestive system improvement test(增進消化機能)、Osteoporosis improvement test(骨質舒鬆改善)、Iron absorption improvement test(鐵質吸收增進)、Anti-cancer functional test(抗癌)、Evaluation test of weight loss(減重評估)、Evaluation



test of reduction of side effect of radio- and chemotherapy(癌症放射性及化療副作用減緩)、Evaluation test of blood sugar regulation(血糖調節)等。

為客戶提供的平台技術服務有：

- 抗腫瘤測試，抗毒性測試：兩者皆應用於新藥研發。
- 自由基測試
- 免疫系統評估
- 幹細胞品質評估

**友合生化科技(HEDONIST Biochemical Technologies CO., LTD)**：以中草藥起家的一家生技公司，以新藥開發為目的，所研發促進傷口癒合及減少疤痕之 Sulgogin 已獲美國專利。於 2003 年 7 月，產品 SULE (Wound Dressing)取得美國 FDA 認證，本產品對於癌症開刀患者或放射線治療後之潰瘍傷口，有令人滿意的治療效果。該公司亦開發有舒解痛風、降低膽固醇之保健類中草藥產品。

**味丹公司 (Vedan)**：長期以來味精 (L-Glutamic acid) 為味丹之招牌產品，甚至其它廠牌之味精，也是來自味丹所醱酵生產。為追求高利潤產品，味丹亦著力於生技研發，乃利用日本傳統食品—納豆之黃豆醱酵技術應用於生產  $\gamma$ -PGA，即味精之聚合高分子(bio-polymer)。 $\gamma$ -PGA 具有生物可分解性、無毒、高親水性、與活體組織之高生物相容性等特性，因此可廣泛應用於保健食品、化妝品、食品加工，甚至工業油漆增厚劑、農業及生技產品之保濕或保水功能。

**三九生物科技公司(Bio999INC.)**：分子生物技術、蛋白質化學、細胞學及生物工程為其核心技術，著力於融合蛋白質(fusion proteins)之開發及其應用。首樣產品 Attachin 具有促進細胞粘著之功能，無論是在親水性或疏水性物質，而且 Attachin 可在介質中被分解，無論是含有或不含血清之介質。因此可應用之領域包括動物細胞培養、組織工程、幹細胞培養、器官移植、高密度細胞培養等。

**佳美健康生技(Chia Meei Health Biotechnology)**：是佳美集團成員之一，致力於植物萃取、微生物醱酵等機能性素材之研發及製造，主要產品有去糖基大豆異黃酮、生物纖維、去苦味茶多酚、植物萃取物等。佳美集團創立於西元 1968 年，致力於研發及製造各種果蔬原汁濃縮汁，產品行銷全球，亞洲區有 19 個生產工廠及事業單位。為一難得之食品業國際化公司。

**生物錄科技股份有限公司(Bioware Technologies CO., LTD.)**：致力於轉殖基因之應用研究，所開發之基因鎗 (Bioware Gene Gun) 具有低價、高效率、使用方便等特色，係利用低壓氮或氬攜帶生物物質如 DNA 或蛋白質進入目的細胞，無論有無金微粒存在皆可。

## 4. 蘇俄、英國、義大利之生技產業發展

### --蘇俄

CIT, Branch of Physico-Chemical Biology, Russia Academy of Sciences

CIT 全名為 Center of Innovations and Technologies, 於 2001 年剛成立, 所負任務為「生理活性物質及其應用之相關研發與推廣」, 與政府機關、公私立研究機構密切合作, 也擔任國際合作之仲介橋樑。

目前 CIT 之學術研究主題有 (1)抗潛伏期肺結核之合成疫苗研發, (2)肌肉組織之蛋白質體學, (3)腦中內分泌系統之信號分子, (4)植物細胞之信號傳輸, (5)新型硝酸還原酶, (6)生物轉化等。

而任務導向之研究主題則有：

- (1) 利用微生物技術處理氣體排放之揮發性有機物---對於芳香烴、含氯有機物均有良好的去除率, 本技術已商業化應用於實際案例, 處理容量 2000-15000M<sup>3</sup>/h。
- (2) 環境或保健用途之抗體感應器&抗體分析組劑之研發。
- (3) 利用微生物部份分解天然纖維質, 取代含有甲醛之人工樹脂, 產品有環保親和力, 且製程不會造成任何污染。副產物可應用於飼料或回收可溶性碳水化合物、蛋白質等物質。
- (4) 生物分解性塑膠: 利用微生物合成高分子 Poly- $\beta$ -oxybutyrate, 此高分子具有穩定、水不溶、抗 UV、耐酸等特性, 具有廣泛的生醫、食品加工等用途。
- (5) 光化學合成 Ca-Folate---Ca-Folate 是一種癌症及貧血之治療藥物, 與傳統化學合成法相較, 可得到較高產量。
- (6) 研發紙漿業所需之微生物酵素: 本技術可完全避免鹼液之使用, 減少環境污染。
- (7) 自奶製品廢液中回收純化含有 Angionenin、immunoglobulins、ferritins 之高價值食品添加物。
- (8) 與半導體、生物腐蝕有關之生物觸媒研發。
- (9) 含有微生物膠原蛋白酶、蛋白質分解酶之傷口癒合軟膏研發
- (10) 利用真菌(Basidiomycetes)生產免疫調節物質, 應用於輔助癌症化療。

### --英國

自 1953 年兩位年輕科學家 Watson & Crick 解開生物遺傳基因物質 DNA 之立體結構, 五十年來, 英國獲得生醫方面諾貝爾獎的有 19 位, 化

學方面有 17 位，以人口六千多萬的中型國家而言，學術研究成果令人敬佩。在生醫方面，英國一直有其深厚的研究基礎，1997 年世界所矚目的複製羊-桃莉，即為其傑作。

回顧生醫發展史上，英國生醫方面科學家完成的重大里程碑有：

1. 1970 年代：基因體學之父 Fred Sanger 建立 DNA 定序方法，而於 1980 年贏得其第二個諾貝爾獎。
2. 1975 年：劍橋之 Dr. Cesar Milstein and Dr. George Kohler, MRC(Medical Research Council)研究室完成單株抗體生產方法之建立，單株抗體係一種免疫蛋白，能夠啟動人體之免疫機制，對抗外來病毒之入侵。此項發明開啓醫學及商業方面之無限生機，超出 200 家之公司利用此方法從事臨床或治療方面之相關研究與市場銷售。
3. 1980 年代：基因圖譜由 Alec Jeffreys 發現，研究機構為在愛丁堡之 The Roslin Institute。DNA 親子鑑定或罪犯證據之 DNA 確認在今日已廣為人知，一切均緣自於 DNA 圖譜之判讀。
4. 1990：基因轉殖羊 Tracy 之誕生，將人體基因殖入羊之胚胎，使之能夠於羊奶中分泌出具有醫療功能之人體蛋白質。
5. 1997：複製羊 Dolly 之誕生，首件由成羊體細胞複製之哺乳動物，之前所進行之研究皆是來自於胚胎細胞之複製，一般都認為無法由成年細胞複製，此項試驗結果證明並非如此。唯 Dolly 後來有提早老化的症狀。本項研究為利用基因轉殖動物生產蛋白質藥物、甚至基因治療開啓無限希望。
6. 1998：線蟲 *C. Elegans* 基因體資料庫之完成，啟動了後來全球合作之人類基因體計畫。線蟲基因有 19000 個，而人體大約有 35000 個，但由於生命週期只有三天，成為研究老化機制及癌細胞分裂生長機制之最佳利器，Sir John Sulston and Dr. Sydney 亦因而於 2002 年獲得生理及醫學方面之諾貝爾獎。
7. 2000：首件開花植物 *Arabidopsis thaliana* 基因體資料庫之完成，科學家已著手於有用功能性基因之研究，如控制開花時間之基因，為植物育種者提供了無限的可能。
8. 2002：自然界之抗生素工廠，三分之二以上之抗生素來自於土壤中微生物，放射線菌 *Streptomyces*，於 2002 年五月英國 John Innes Centre 及 The Wellcome Sanger Institute 完成 *Streptomyces coelicolor* 之基因定序，共有 7825 個基因。希望能夠藉此研究結果，開發新的抗生素藥物及解決抗藥性問題。

## 後基因體世代之研發領域

人類基因體定序計畫完成後，為 Transcriptomics(基因轉錄學), Proteomics(蛋白質體學), Metabolomics(代謝學), Bioinformatics(基因資訊),

Bio-nanotechnology(奈米生技)等研發領域開創新紀元。研發經費亦由2002-2003 之 20 億英鎊提昇至 29 億英鎊(2005-2006)。研究重點為：

1. 健康與疾病：生命週期之基本研究，如生長與老化等；瞭解基因在疾病上所扮演的角色；基因療法等。

美國禁止幹細胞研究，係基於複製人出現之醫學倫理考理，英國則採取嚴謹的審查制度，畢竟受傷脊椎神經細胞之再生，由幹細胞分化是富有希望的。另外，在英國基因療法之成功案例為一位生來就毫無免疫能力之 18 個月男孩，必需長期生活在無菌罩內，故被稱為 The boy in the bubble。2001 年四月於 Great Ormond Street Hospital, University college, London 進行基因治療，即將正確之基因注入該男童之骨髓細胞內，如今已能和一般男孩一樣於戶外遊玩。但因在法國有後續兩個案例失敗，故基因療法目前暫時被禁止。

2. 農業與食物：對於動物之遺傳關聯性疾​​病深入瞭解，將有助於動物之優生育種及開發新的動物用藥。唯目前並未有基因改良動物被應用於食品，僅有被應用於人類醫用蛋白質藥物之生產。而在植物方面，亦朝向抗病能力之改良、增加營養價值、延長保存期限等之研究。1970 年代，英國諾丁漢大學即已有抑制果實成熟之基改農產品 GM-Tomato，但因歐洲地區反對基改食品而未能商品化。近日基改農產品則朝向增加營養價值、甚至賦予機能性訴求，如提高番茄中之維他命 A 含量達一般含量之三倍以上，甚至利用植物體本身為製造工廠，生產特殊藥物。

3. 生技之環保應用

快速污染偵測：利用發光性微生物偵測污染程度，發光度越低，表示污染越嚴重，因微生物生長被抑制或相關螢光產生之酵素活性受影響。

土壤污染之植物復育法：利用植物蓄積土壤中之重金屬而達到清除重金屬污染的作用。

生物性塑膠：利用含有特殊基因之微生物量化生產易分解之生物性塑膠，取代目前環境難以分解之塑膠材料。

創造低價、具環境親和力之工業原料：如來自植物之澱粉，常被用於工業應用，但需另行改質；目前生技研究，嘗試改變植物原來之澱粉基因，以降低其生產成本。

生物燃料：如來自植物油之生物柴油，或利用生質原料經發酵產生之乙醇、甲醇，應用於汽油配方組成。

## ---義大利

相較於歐洲其它 G7 國家，義大利之生技起步較晚及投入較少，但政府單位及研究單位亦已將生技列為發展重點，基於歷史上在疫苗研發及植

物生技方面之深厚基礎，且相較上有較便宜的研發人力，義大利對於未來之生技發展亦深具信心。

## 5. 參訪 VERONESI、TERRUZZI 等公司

VERONESI 公司 1906 年成立，開始以生產泵浦起家，而後以生產垂直式疊碟型離心機(vertical discs centrifuge)為特色，近年與德國 Flottweg 公司合併，Flottweg 的離心機為水平式(horizontal)，兩者合併有其產品特性可互補之考量，該公司離心機產品廣泛應用於化工、食品、環保、醫藥等產業。喧騰一時之拉法葉案，船上所配備之離心機即為 Veronesi 公司之產品。

本所生物科技中心試驗工場離心機購自義大利 Veronesi 公司，發現有些操作問題，趁此次考察之機會赴該公司洽商解決之道。相關問題及解決對策如下：

- (1) 運轉過程中，常會出現 high speed alarm 而停機。
  - 檢查 frequency converter 和 contactor KM1 間，及 KM1 and centrifuge motor 間之連接線是否採用 shielded cable。
  - 檢查 speed sensor ST-001 和 terminal boards 1 and 4 of Tachometer 間之連接線是否採用 shielded cable。
- (2) 離心盤(disc)上積存之菌體雖經鹼洗，亦無法全部清洗乾淨。
  - 採用鹼洗時，將流量擴大到 5-10 L/min，同時將出口背壓閥全開。
- (3) 離心機之 bowl cover 難打開。
  - 將 disc pusher tool 往下鎖緊 disc-stack，架上 Y 形工具，用鐵鎚一敲，即可很容易打開 bowl cover。
- (4) 菌體回收率有下降趨勢。
  - 建議將進料量稍為降低，應可回復到正常回收綠。

而 TERRUZZI 公司則以生產冷凍乾燥、殺菌設備為主，並代為規劃廠房，以冷凍乾燥無菌食品、速食產品、食品成型等生產線為主。

## 四、建議

1. 參加國際性會議或展覽，可在同一地點短時間內取得各國重要廠商之產品及研發資訊，並可實地與主要核心人員討論、交換心得，為經濟有效的收集資訊方式。
2. 膠原蛋白台灣地區之當紅商品，正值狂牛症再起之際，玻尿酸或  $\gamma$ -PGA 正是可俟機取代的生技材料，兩者皆可來自發酵產程，安全性高。玻尿酸國內科景生物科技公司亦已開發相關產程， $\gamma$ -PGA(聚麩胺酸)則為味丹公司的產品，本公司可考慮以這兩種生技原料，設計相關產品。
3. 為提昇國內廠商國際化的機會，台灣外貿協會常常主動組團參加各種國際展，建議本公司亦可考慮組團參展，增加將產品國際化的機會。