

# 中草藥萃取與純化中心暨生化工程技術研發中心

## 一、設立沿革及宗旨

生物技術突飛猛進，日新月異，已被世界公認為二十一世紀最具發展潛力之科技。因此世界上各國競相投入大量的人力、物力與財力，積極進行研發工作。由於新技術如基因工程、分子生物、蛋白質工程、生化分子電腦模擬與結構預測等之發展，今日之生物科技已成為多種科技整合的學術研究，包括生物、化學、生化、分子生物、生化工程、化學工程、環境工程及材料工程等多方面人才，才能發揮其最大功效。有鑑於本校非常鼓勵進行跨校、跨系之產學合作的研究發展。因此中草藥萃取與純化中心暨生化工程技術研發中心係整合化學工程系、材料工程系、環境安全工程系及電子工程系建構而成。

配合國家生技重點發展政策的延伸，本校中草藥萃取與純化中心暨生化工程技術研發中心之成立，其目的在於因應國內現階段技職教育的轉型與發展，加強技職學校與產業界結合，強化技術研發成果，累積產學合作技術與經驗，提昇技專校院競爭力，建立技職校院實務特色。本校生技領域技術研發中心主要從事生技產業技術之研發及整合，並為技術移轉提供驗證的環境，可提供技術服務項目包括「培養基改良」、「菌種改良」、「基因工程發酵製程開發」、「動植物細胞發酵製程開發」、「生技製程放大」、「生技製程最適化」、「酵素純化技術開發」等，本中心於 92 年 8 月成立，總樓地板面積約 180 坪，投資經費約 3,700 萬元(教育部補助)。中草藥中心係連結生技處生化工程研究中心，發展酵素、蛋白質、醣蛋白、等活性物質的純化技術，以及結合長庚生技公司所擁有的數十種珍貴中草藥植物細胞株及真菌進行生鮮藥材、細胞株/天然藥材、礦物質等三大類比對研究，已於 2011 年底完工啟用，總樓地板面積約 1,000 坪，投資經費約 4,200 萬元。

研發中心成立之宗旨是為強化生技產業技術研究開發、系統整合、中間試驗及商業性試驗，為技術成果移轉提供驗證的環境，並解決技術移轉過程的相關問題。生物技術相關研發實驗室，包括應用微生物暨基因工程研究室、生物製程開發研究室及生技發酵試量產工廠及試量產下游生化分離實驗室，建構成涵蓋上、中、下游研發領域生技技術研發中心。同時經由研發中心，培育基礎生物科技實務人才為目標，旨在教育學生發揮創意與應用技術研究發展，並教育他們具備充分推動生物科技產業的基本知識。因此技術研發中心開創本校與產業界媒合共同進行產學合作之機會，促使學校資源充分運用，提昇本校研發能力與水準，成為大台北地區生物科技產業研發升級的有利後盾，積極提供生技產業技術研發支援。

## 二、組織架構

本校生技研發中心與學術界與產業界在「產學合作研究發展」架構下，進行健康生技產業合作可行性評估、技術導入及人才培育，同時積極拓展中草藥萃取技術與蛋白質醫藥產業，作為健康生技應用性產品的研發工作。研發人力以本校環資學院以及工程學院師資為基礎，生技研發中心實驗室作為技術發展平台，不僅可以進行以生物技術處為主體的研究計畫，同時可以支援以生物技術為客體的研究計畫。有關計畫進行中的任何困難擬聘請諮詢顧問群(資深教授及產業研發大師組成)解決之。圖 1 所示為生技領域研發組織架構圖，研發團隊主要成員如表 1 所示。

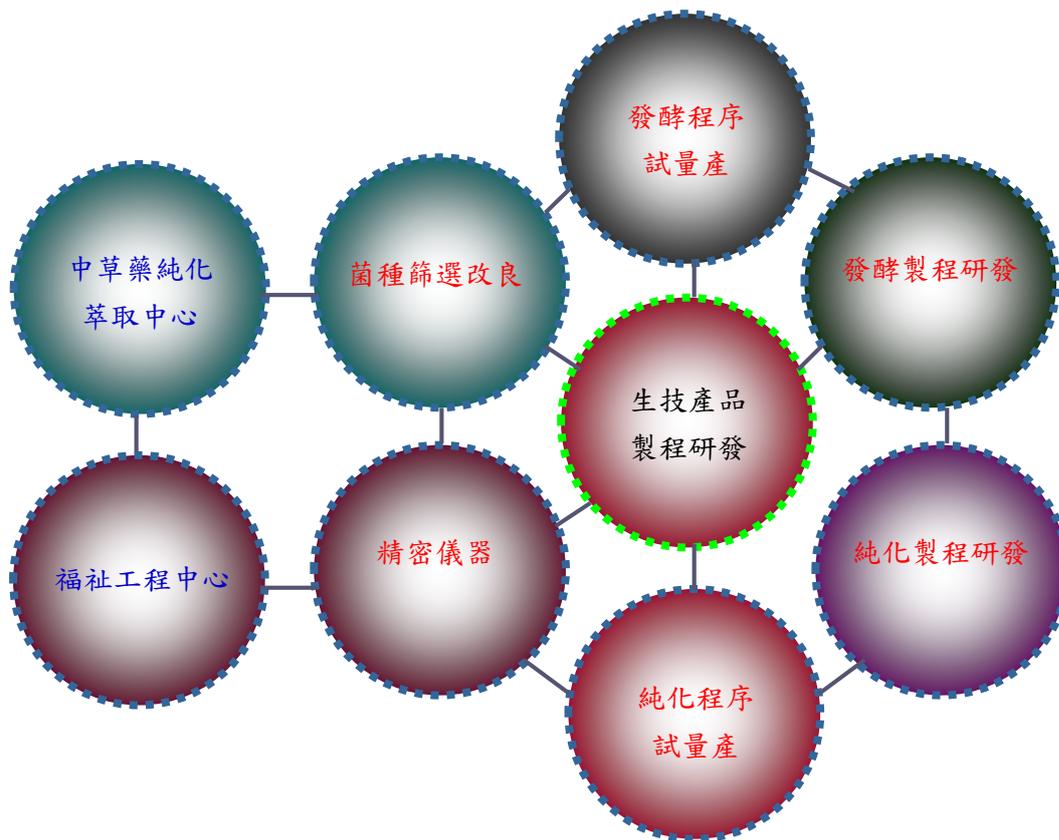


圖 1. 生技領域研發組織架構圖

本校「生技研發中心」，依照有團隊之特色與關鍵核心技術，在國內具有優勢有「中草藥活性成分篩選」、「發炎體篩選」、「指標成份鑑定與功能評估」、「產品醱酵、分離與純化製程」、「製程最適化與試量產生產」、「產品安全性與應用性評估」。在國內或國際具有領先技術的指標有：植物新藥臨床前研發、中草藥安全性與檢測技術開發、植物多醣體發酵製程開發、三相流體化床細胞破碎裝置應用、循環式細胞破碎與蛋白質純化設備、應用於第二代非指尖採血糖試片之耐溫性葡萄糖去氫酶酵素開發生產。生技研發團隊秉持過去的努力成果及已擁有的關鍵技術，目前在「菌種篩選」、「菌種改良」、「培養基設計」、「菌種基因工程」、「菌株分子生物鑑定」、「細菌、酵母菌暨真菌製程開發」、「遺傳基因菌株製程開發」、「動、植物細胞株製程開發」、「高密度細胞製程技術」、「生物製程放大技術」、「生物製程最適化技術」、「生物製程控制技術」、「生物製程確效」、「工業生物製程縮小模擬技術」、以及「新陳代謝工程」等產業實務技術領域居國內領先地位並有多項技術層次達到世界水準。

表 1. 研發團隊主要成員

姓名	職稱	專長
邱振堯	生物技術處 代理處長	發酵工程 生化工程
柯雲飛	特聘教授	代謝工程 程序控制

		生化程序設計
張煜光	生化工程技術研發中心主任	生化工程 酵素工程 酵素分離程序 膨脹床吸附層析技術
劉昭麟	教授	分子生物學 基因工程
蘇家弘	副教授	生化工程 發酵工程 酵素工程 生質能源
簡良榮	副教授	分子代謝工程 基因工程 發酵工程 生質能源
蔡榮進	助理教授	生質能源 化工程程序模擬
張小道	助理教授	環境微生物學 廢棄物資源化 生態保育 生質能源
史德智	助理教授	鐵電薄膜元件 奈米科技應用 大型積體電路技術 生物晶片開發

### 三、實驗室與設備

本校生技研發中心與學術界與產業界在「產學合作研究發展」架構下，進行生技產業合作可行性評估、技術導入及人才培育，同時積極拓展中草藥萃取技術與蛋白質醫藥產業，作為生技應用性產品的研發實驗室及設備。生技研發中心目前擁有數間現代實驗室規模或試量產規模的發酵製程研發設施包括：

1. 「應用微生物暨基因工程研究室」：

包括分子生物實驗區、無菌無塵室、分析實驗區、菌種改良室、一般微生物實驗區等。

2. 「生技製程開發研究室」：

包括動植物細胞培養室、微生物反應器實驗區、線上監控區、製程條件分析室等。

3. 「生技試量產工廠」：

包括 20 升生化反應器實驗區、100 升生化反應器實驗區、500 升生化反應器實驗區、中

草藥試量產設備。

4. 「**中草藥萃取濃縮暨純化試量產工廠**」:

包括各式容量減壓濃縮機、全自動可程式掃流濃縮系統、試量產全自動可程式掃流濃縮系統、低壓自動純化液相層析系統、低壓自動純化液相層析系統、中草藥萃取試量產設備。

5. 「**生化系統工程實驗室**」:

包含無菌操作臺、可程式低溫恆溫培養箱、減壓濃縮機、多組式電磁攪拌器、氧氣/二氧化碳分析儀、微藻光生化反應器、微量分注器、迴轉式振盪恆溫培養箱。

6. 「**試量產生化分離實驗室**」:

包括包含流體化床層析設備、製備型膨脹床液相層析設備、試量產膨脹床設備、試量產填充床層析設備、蛋白質核酸液相純化系統、製備型三相流體化床層析管柱、三相流體化床細胞破碎裝置、高壓細胞破碎裝置、蛋白質濃縮裝置、全自動可程式蛋白質液相層析系統、減壓濃縮機、高效蛋白質純化系統、高通量蛋白質純化系統。

7. 「**生化程序工程實驗室**」:

包括生化程序工程實驗室設備包含酵素免疫分析儀、全自動水平式快速電泳系統、高效能液相層析儀、螢光/紫外光偵側儀、無菌操作台、蛋白質酵素動力學分析系統、落地型冷凍高速離心機、細胞培養室、螢光顯微鏡、細胞培養顯微鏡、動物細胞培養控制反應器、5 升生化反應器實驗區、低溫冷凍櫃(-40°C)、超低溫冷凍櫃(-80°C)。

8. 「**生物技術實驗室**」:

包含有生化分析光譜儀、酵素活性分析儀、螢光光譜儀、冷凍真空恆溫濃縮系統、導電度計、數字型板錐型黏度計、桌上型冷凍離心機、無菌操作台、聚合酶連鎖反應器、聚合酵素連鎖反應儀、電泳影像分析處理系統、紫外光透視儀、水平式電泳及轉漬系統、蛋白質等電點分離儀、垂直電泳裝置、迷你 DNA 電泳槽。

## 四、研究成果

近年在生技團隊在每位成員的努力下，累積了可觀的研發資源，其中包括產學合作執行成效，2011-2016 年度國科會研究計畫 18,459 仟元；產學合作計畫 133,339 仟元；技術移轉金額高達 38,368 仟元；申請專利 35 件；獲得發明專利 17 件；發表論文期刊 92 篇。核心研發設備（含試量產醱酵設備、試量產分離純化設備、分子分析與生物技術設備等）超過 100 件，各式專業實驗教室與先導工廠達 10 間以上，以及多項國內外研發成果獲獎記錄。

## 五、創新核心技術

依本校生技研發中心團隊之特色與專長，並運用每位團隊成員的專精研發專長與豐富產學合作經驗，貢獻既有之成熟六大關鍵核心技術，關鍵技術做為發展中草藥與蛋白質醫藥生技產業為導向。中草藥萃取技術、蛋白質分離純化及檢測技術是健康生技研發不可或缺的關鍵技術。中草藥萃取及蛋白質純化技術，可以大量生產活性分子與蛋白質，將活性分子生產技術產業化，其檢測技術可以確認活性天然物質成分，而活性蛋白質與活性天然物，可藉由醱酵技術大量生產，降低生產成本，另外，藉自動化控制調控技術，更可縮短生產特定活性成分的時程。圖 3 所示為生技產業主要技術發展里程。

生技研發中心依據行政院 101 年 5 月核定經濟部之「強化工業基礎技術發展方案」之研發項目，擬定發展(1)中草藥高效率分離技術；(2)高性能奈米纖維薄膜開發技術。經濟部於 101 年底擘畫國家發展所需十大深耕基礎工業技術項目，第一項即為「高效率分離純化技術」，正吻合本校所擬定發展高效分離技術流體化床或攪拌式流體化床層析法與薄膜科技的特性及應用。

### (1)中草藥藥材之萃取分離技術：

隨著生物醫藥技術的迅速發展，生技產品純化技術的提昇，越來越多的新產品被商品化，特別在動物植物體或微生物系統中提取有效藥用成份的分離和萃取技術受到相當廣泛關注。傳統的分離純化技術產率及純度低，成本高，在一定程度上阻礙了醫藥產品工業的發展，尤其是傳統方法的萃取周期長，萃取液易霉變，且提取率低。近年來由於生技產品的迅速發展，許多生物產品純化技術應運而生，年來由於生技產品的迅速發展，許多生物產品純化技術應運而生，本相擁有多項領先技術包括流體化床或攪拌式流體化床純化技術，其中包含離子交換、疏水性及親和性層析法。除不斷提高產率外，更可將傳統的繁瑣步驟予以合併或結合，不但縮短流程，更提升製程的總提取效率。最近具選擇性的親和性純化技術逐漸在發展中，其中親和性逆微胞萃取技術更具高選擇性的優點，由於天然物所含的化合物成份眾多，此類技術具高選擇性及專一性，且操作簡單，應是可發展的新型分離技術。以超濾法製備中藥是以水為溶媒，保持了傳統中藥的製備方法，其製備過程不用反覆加熱及有機溶媒，有利於保持原有藥材的生物活性和有效成分的穩定性，亦易於除去雜質，促使中藥製備生產簡單化。另外，親和性薄膜分離已應用於蛋白質和酵素上，將來有機會應用於中草藥或是其他非蛋白質的生化大分子的分離純化上，運用親和性層析法發展分離純化技術，可使製程的提取總效率有效的提升。

### (2)高性能奈米纖維薄膜開發技術：

薄膜科技應用層面相當廣泛，在民生需求上扮演極重要的角色，先進國家紛紛將薄膜產業列為國家重點產業發展領域，歐盟鑒於 2003 年將薄膜科技列為重點發展領域，並明訂水資源、環境保護、能源及醫療等四個攸關未來人類發展與社會福祉的議題，為薄膜科技的發展方向。近年來更研發奈米纖維薄膜，其應用將廣泛。可見薄膜分離科技與產業的發展，於全球方興未艾，更是我國深具發展潛力的新興產業之一。由於薄膜分離技術具有選擇性高、操作簡易、省能源、易於放大等優點，近來被廣泛應用於各種產業，更成為全球先進國家因應高效率分離純化需求的主要技術。在我國亟需解決的產業問題中，如何成功開發功能性奈米分離膜及高效薄膜分離程序是其可否成功的關鍵，因此，多功能性薄膜及高效薄膜分離程序開發，為本校發展的核心關鍵技術目標。

生技發團隊在生物反應設計與純化程序將開發最具代表性之學理創新或應用技術之突破項目

### (1)攪拌式三相流體化床應用於酵母菌細胞破碎之應用

本研究係發展新型三相流體化床細胞破碎裝置，實驗組成之三相即酵母菌體懸浮液（液相）、空氣泡（氣相）及玻璃珠（固相）。實驗結果證實此裝置在工程上的實用性。此新型膨脹床管柱在酵素直接回收之應用，不論是否為高黏度、高濃度固體微粒的菌液，在高流速或低流速操作皆可適用。使得無論細胞萃取液濃度/黏度高或低均能適用本新型流體化床層析

裝置。

#### (2) 整合細胞破碎與蛋白質純化程序設備

將自行研發三相流體化床細胞破碎技術與攪拌式流體化床蛋白質純化技術做連結整合，使得細胞破碎與蛋白質純化於單一步驟下完成。此裝置藉由玻璃珠微粒在高速攪拌下，將細胞破碎後高黏度細胞菌液直接導入攪拌式流體化床層析管柱並完成吸附程序。此循環式細胞破碎與蛋白質純化設備之研發，循環次數之多寡將依據細胞破碎難易度與目標酵素吸附效率而定。研發設備將做為細胞破碎與目標酵素純化單一程序導向學習系統之操作模式。此附技術提供酵素回收程序之新途徑，遠較傳統純化方法更能提高酵素的生產量、效率與時程，以降低成本及節省資源，提高經濟效益。

#### (3) 攪拌式流體化床層析管柱之應用

此新型攪拌式流體化床層析管柱能有效的應用在酵素的直接回收程序，尤其是處理高黏度細胞溶液，可作為大型管柱進行放大純化的條件，亦可作為研究其它菌體培養液或破碎菌體懸浮液，目標酵素純化的參考模式。

#### (4) 複合奈米纖維薄膜分離系統開發

使用電紡織技術所製備的聚丙烯腈(polyacrylonitrile, 簡稱PAN)奈米纖維薄膜作為支撐物(support)或載體(matrix)。藉由化學溶劑、反應溫度、反應時間或反應性分子的改變，製備一系列具有各種不同功能性的改質吸附載體。PAN改質載體涵蓋陰陽離子交換奈米纖維膜、雙極性複合型奈米纖維膜、固定化金屬螯合複合型奈米纖維膜及染料親和性複合型奈米纖維膜。此對於蛋白質純化程序之開發是個創新的模式，同時嘗試針對不同特性的蛋白質進行分離純化程序。PAN奈米纖維膜經由腈基官能基活化方式的不同，使其應用性更為寬廣，尤其在蛋白質純化、廢水處理或生物反應系統皆有很廣泛的商業價值。