

抗生素——生产的科学

[日] 龟田邦明 八木泽守正 编著

王南金 译

洪 琅 章建辉 审校



中国医药科技出版社

抗生素—生产的科学

〔日〕龟田邦明 八木泽守正 编著

王南金 译

洪琅 章建辉 审校

中国医药科技出版社

登记证号:(京)075号

版权登记号:图字 01-1998-2106号

内 容 提 要

本书由日本享有盛誉的早稻田大学龟田邦明教授编著。它从理论与实践上阐述了如何科学地、正确地进行抗生素工业生产和管理,并就抗生素类品种的研究开发和生产技术,临床应用,以及发展前景进行了深入广泛的论述,特别是结合生产技术实际应用的内容尤为突出,内容新,实用性强,对我国抗生素新产品研究开发和生产水平的提高有很好的参考价值。可供从事抗生素生产、科研、教学和管理工作者参考。

图书在版编目(CIP)数据

抗生素—生产的科学/(日)龟田邦明,(日)八木泽守正编著;王南金译. —北京:中国医药科技出版社,1998.5

ISBN 7-5067-1860-X

I. 抗… II. ①龟… ②八… ③王… III. 抗菌素—制造
IV. TQ465

中国版本图书馆 CIP 数据核字(98)第 05165 号

中国医药科技出版社 出版
(北京海淀区文慧园北路甲 22 号)
(邮政编码 100088)

河北省满城县印刷厂 印刷
全国各地新华书店 经销

★

开本 $850 \times 1168 \text{ mm}^{1/32}$ 印张 $7\frac{3}{4}$

字数 192 千字 印数 1-3000

1999 年 1 月第 1 版 1999 年 1 月第 1 次印刷

定价:18.00 元

島田信义先生贈書扉頁題字



B13280/7

译 者 的 话

今年伊始收到日本友人岛田信义先生(日本化药〈株〉创药研究所所长)赠送的一本书(附扉页题字),这本新书名为《抗生素—生产的科学》,1994年5月20日由日本大图书社出版,编著者是当代享有盛名的龟田邦明(早稻田大学教授)与八木泽守正(日本抗生素学术协会常务理事)二位先生。我一口气浏览了全书,内容之丰富,涵盖面之广,使我爱不释手,掩卷而思,全书具体章节均由现在活跃在某方面第一线的研究工作者所写成,难怪它们敢于将抗生素的工业生产放在明显的地位,并且深入浅出流畅地叙述了其历史、现状与将来,这也许就是使科学技术转化成生产力的一种手段吧。像这样的好书在国内尚缺。我国的抗生素工业无论在规模上、品种上在世界上都是屈指可数的,但有些工厂的产品质量与经济效益尚不如意。本书从理论与实践两个方面阐述了如何科学地、正确地进行抗生素的工业生产与管理,另一方面,在我国目前设有生理活性物质相关专业的大专院校数目也不在少数,本书将会给予它们在研究方向或思路方面一些有益的启示。这些使我萌发了将它译成中文的念头,与同室的年轻人白硕可同志谈起,立即得到了她的支持。全书文字均由白硕可同志整理,译成后经洪琅教授、章建辉高级工程师审校全文,但本人应坦率承认自己才疏学浅,译文有错误与不妥之处,恳请读者提出宝贵意见。

在此书的翻译过程中,得到了山东鲁抗医药企业集团的鼎力支持,在此表示衷心的感谢。

王南金

1995年6月8日

写于初稿译成时(北京)

《新产业化学系列》的发行词

应用化学具有广阔的应用面，在以石油化学工业为中心、化学技术飞跃发展的时代里，日本化学会曾出版了《新产业化学系列》，共 19 卷，及时地为化学技术工作者提供新知识，得到了人们的好评，自此经 20 余年，化学的应用又取得了惊人的进步。化学技术不仅是化学产业的支柱，作为基本技术也应用于其他产业领域，它的进步，使《产业化学系列》的概念，不断引伸和扩大，为了广泛地向世界提供应用的最新情报，就决定发行这套《新产业化学系列》，以对诸位能起作用为幸。

1993 年 8 月

前 言

近 50 余年, 抗生素在化学疗法上起主要作用, 对全世界的健康与幸福做出了积极的贡献。近年来由人免疫不全病毒 (HIV) 引起的艾滋病和由于耐甲氧西林葡萄球菌 (MRSA) 感染症的出现, 使抗生素在医药品中的重要性更加增大起来, 但是由于抗生素品种多种多样, 并且具有复杂的结构, 要经济地生产并非易事, 现在把抗生素的工业生产放在明显的地位, 考虑抗生素工业的现状与将来是非常及时的有深远意义的工作。抗生素研究, 不仅受医学、药学、农学、化学的影响, 而且还在于物理学、电工学、机械学, 直至为药物设计的电子计算机科学的刺激下而发展起来的, 仅此, 可以说抗生素在科学整体中具有重大的意义。

过去, 抗生素以微生物的二级代谢产物为主流, 现在却以天然抗生素的衍生物、半合成产品和完全人工合成的全合成产品为主流, 把合成医药品也广义地作为抗生素的总称可以认为是很自然的事情。因此, 在本书中将天然抗生素、半合成产品和全合成产品都视为抗生素加以概论, 特别是把抗生素的工业生产作为重点。为了详细讲解各种抗生素从开发过程到最先进技术为止, 特请了现在活跃于这方面第一线的工作者执笔。

本书由 5 章组成, 第 1 章为了明确在产业化学中抗生素工业的位置, 分成医用、兽医用和农用抗生素, 并从生产方法到产量、产值加以概述; 第 2 章为关于应用发酵技术生产抗生素的实况, 分别对大环内酯类、氨基糖苷类、四环类和博来霉素类加以详述; 第 3 章为应用半合成技术生产的实况在上述抗生素之外加进 β -内酰胺类和丝裂霉素类加以详述; 第 4 章把在工业上发酵生产与半合成生产的分离与精制技术分别予以解说; 第 5 章是关于用全合成生产的抗生素相关医药品的现状, 以唑诺酮类抗菌药、重氮类抗真菌药和核酸类抗病毒药为代表进行详细解释。因此, 本书是对正在从事生理活性物质相关的人员, 以及大学生和硕士生对抗生素得以理解为目的而写的, 如果能对这些领域里的读者在研究方向, 前进方向或思路能给予一点影响的话, 就达到本书的目的了。

在本书出版时, 对日本化学会, 新产业化学系列编辑委员会的笛木和雄 (东京理科大学教授) 和中井武 (东京工业大学教授) 的指导帮助, 以及包括复杂化学结构式和原稿的整理和校对的大日本图书 (株) 的人们, 特别是远藤敏子氏, 在此谨表谢意。

目录

第 1 章 抗生素工业概论	(1)
1. 产业化学中的抗生素工业	(2)
1.1 绪论	(2)
1.2 医用抗生素	(3)
1.3 兽医用抗生素	(13)
1.4 农用抗生素	(16)
1.5 小结	(17)
第 2 章 用发酵技术生产抗生素的实况	(19)
1 发酵技术的进步	(20)
1.1 菌种改良	(20)
1.2 生产程序	(27)
2 大环内酯类抗生素的发酵生产	(34)
2.1 前言	(34)
2.2 育种与菌种保藏	(36)
2.3 培养	(38)
3 氨基糖苷类抗生素的发酵生产	(45)
3.1 前言	(45)
3.2 作为二级代谢产物的氨基糖苷类抗生素	(46)
3.3 氨基糖苷类抗生素的种类与产生菌	(47)
3.4 工业生产的研究方法	(47)
3.5 氨基糖苷类抗生素生产的控制	(53)
3.6 小结	(54)
4 萜环类抗生素的发酵生产	(55)

4.1、前言	(55)
4.2 阿克拉菌素 A(ACM)的发酵生产	(58)
4.3 柔毛霉素(DM)的发酵生产	(60)
5 博莱霉素类抗生素的发酵生产	(63)
5.1 前言	(63)
5.2 腐草霉素(PHM)	(63)
5.3 博莱霉素(BLM)	(64)
5.4 其他的抗生素的发酵生产	(69)
5.5 小结	(70)
第3章 用半合成技术生产抗生素的实况	(73)
1 β -内酰胺类抗生素的半合成技术	(74)
1.1 前言	(74)
1.2 青霉素类抗生素	(74)
1.3 头孢烯类抗生素	(77)
1.4 碳烯青霉素类抗生素	(94)
1.5 单环内酰胺类抗生素	(99)
1.6 β -内酰胺酶抑制剂	(99)
1.7 小结	(99)
2 大环内酯类抗生素的半合成技术	(104)
2.1 前言	(104)
2.2 14元环大环内酯类抗生素	(104)
2.3 16元环大环内酯类抗生素	(113)
3 氨基糖苷类抗生素的半合成技术	(119)
3.1 前言	(119)
3.2 氨基糖苷类抗生素的分类与精制	(120)
3.3 糖类抗生素的合成技术	(122)
3.4 耐药性机制的研究	(123)
3.5 半合成氨基糖苷类抗生素	(124)

3.6	工业的制造方法	(128)
4	萘环类抗生素的半合成技术	(135)
4.1	萘环类抗生素	(135)
4.2	4'-O-四氢吡喃基阿霉素	(139)
4.3	L-吡喃糖柔毛霉素	(141)
4.4	4-去甲氧基柔毛霉素	(143)
4.5	4'-O-四氢吡喃基阿霉素的工业化开发	(146)
5	丝裂霉素类抗生素的半合成技术	(151)
5.1	前言	(151)
5.2	衍生物概观	(152)
5.3	7位衍生物	(153)
5.4	丝裂霉素衍生物的新开发	(154)
5.5	丝裂霉素重排与9a位的转换	(154)
5.6	7,7-(乙二氧撑)丝裂霉素衍生物	(156)
5.7	6位甲基与6位的改造	(157)
5.8	放射性标志体	(159)
5.9	今后的展望	(159)
6	博莱霉素类抗生素的半合成技术	(160)
6.1	前言	(160)
6.2	利用添加前体培养的博莱霉素的发酵生产	(160)
6.3	经过博莱霉素酸半合成博莱霉素的方法	(162)
6.4	利用末端一级胺的改造,合成新的衍生物	(166)
6.5	培普利欧的发酵生产	(166)
6.6	培普利欧以后的衍生物研究	(167)
6.7	其他博莱霉素类抗生素	(167)
6.8	小结	(168)

第4章 工业分离及精制技术的进步 (170)

1 用于发酵生产的分离及精制技术 (171)

1.1	前言	(171)
1.2	工业精制方法的实况	(172)
1.3	小结	(179)
2	用于半合成生产中的分离及精制技术	(181)
2.1	前言	(181)
2.2	一般的分离精制方法	(182)
2.3	β -内酰胺类抗生素的分离与精制方法	(187)
2.4	小结	(189)
第5章 抗生素相关的医药品的现状		(192)
1	喹诺酮类抗菌药物	(193)
1.1	前言	(193)
1.2	喹诺酮类抗菌药物的开发历史	(194)
1.3	喹诺酮的临床适用现状与副作用	(196)
1.4	新喹啉酮的合成方法和合成原料	(197)
1.5	喹诺酮类抗菌药物的产量	(197)
1.6	今后的展望	(199)
1.7	小结	(201)
2	氮杂茂环类抗真菌药物	(203)
2.1	前言	(203)
2.2	真菌病	(203)
2.3	氮杂茂类抗真菌药物开发的历史	(205)
2.4	氮杂茂类抗真菌药物的特点	(209)
2.5	真菌病治疗的问题	(211)
3	核酸类抗病毒药物	(213)
3.1	前言(病毒和相关的疾病)	(213)
3.2	已有核酸类抗病毒药物	(214)
3.3	具有新的骨架的核酸类抗病毒药物	(218)
3.4	小结(抗病毒药物创制研究的将来)	(221)

第 1 章

抗生素工业概论

1 产业化学中的抗生素工业

(龟田邦明 八木泽守正)

1.1 绪论

为了将抗生素的生产技术作为产业化学，有必要对所谓发酵工业与化学工业这两大根本不同领域里的技术分别理解，同时，还必须考虑生产的抗生素是医用呢还是兽医用或是农用，因为用途不一样，生产规模或精制工艺也就有很大的差异。

作为人医疗用抗生素的代表，拿所谓第3代注射用头孢菌素类抗生素来看，假如在治疗重症感染的患者时1日4g，连续静脉滴注14日，这样1个病例需要的总量为56g。这样的患者1年按20万人计算，必须要供给的医药品量达11.2吨。若考虑工厂生产每年工作200天，每天的生产能力为56kg，并必须使半合成物质的制造其纯度要在95%以上高品质条件下进行连续生产，在这个系统中，要确定市场价格，保证设备和工程投资经费的回收。

另一方面，在动物上使用的抗生素，以对鸡的支原体病用的大环内酯类泰乐菌素为代表来看，给药量，在饮水中添加酒石酸泰乐菌素500ppm(500mg/L)通常进行5天的预防治疗，假定肉鸡平均体重2.5kg，每天饮水250~300ml每只鸡泰乐菌素的给药总量为625~750mg。近年的养鸡场规模在1万只以上，每一个养鸡场需要量在6.25~7.5kg以上，如果支原体病在肉鸡产地发生时，几十个养鸡场在短期内要供给必需的量，那么生产工厂就要满负荷工作，但是酒石酸泰乐菌素的市场价格很低，1g(效价)才52日元，

如何降低制造价格就成了问题。

在以上两个例子中已全部包含了在抗生素工业中必须考虑的因素。首先，医用的头孢菌素类抗生素的生产经常被认为是化学工学的典型。无论哪一个化合物都是经过了几步或几十步的化学反应才制成的。虽有难易的差别，但生产工艺能够保持比较固定。因为是以 g 为单位直接注射到人的静脉的医药品，所以在生产工艺中必须要除去类似物质或不纯物，提供完全无菌并不含热源或重金属的制剂，而泰乐菌素的生产是发酵工学的典型。在 100 吨规模的发酵罐中，在天然物质为主要成分的培养基中让产生菌生长并产生所要求的物质，是有赖于生物的生产方法，仅仅是培养条件的变化，因是给食用的经济动物口服，所以并不要求像医用的药剂所规定的那种纯度，然而必须考虑生产价格问题。

在抗生素工业中，有基于化学反应的生产技术和有赖于生物的生产技术，应该在物质用途的生产工艺上下功夫。本章就从医用抗生素的生产方法与临床应用的现状及兽医用、农用抗生素的种类和使用现状进行概述。

1.2 医用抗生素

1.2.1 医药抗生素的种类与生产方法

作为医用收载在《日本抗生物质医药品基准》里的物质达到 140 种，包括碱型或脂型的不同物质已经承认的原药有 174 种。表 1.1.1 是将这些抗生素根据疾患对象和基本结构的分类，并按制造方法分为发酵法与半合成和全合成法。发酵法的产物有 57 种，半合成和全合成有 84 种，约有 6 成是根据化学工程生产的。

作为发酵法生产的抗生素可以举氨基糖苷类抗生素为例，包括从 1949 年国内开始生产的链霉素和从 1959 年生产的卡那霉素等。由于生产菌的改良与发酵方法、分离、纯化方法的改进，使生产效率显著上升，工业上也已经可以提供高品位的医药品。表 1.1.2 显

表 1.1.1 医药抗生素和系统与种类(不同制造方法的分类)

类别	发酵法制造	化学合成法制造
氨基糖苷类	(发酵法:11种) 阿司米星、卡那霉素、庆大霉素、 西梭霉素、链霉素、妥布霉素、 巴龙霉素、新霉素、卡那霉素 B、 小诺米星、核糖霉素	(半合成法:6种) 丁胺卡那霉素、双脱氧丁胺卡那霉素、 1-AHP-卡那霉素 B、双氢链霉素、 二脱氧卡那霉素 B、N-乙基西梭霉素
萜环类	(发酵法:3种) 阿克拉霉素、柔毛霉素、阿霉素	(半合成法:2种) L-吡喃糖柔毛霉素、 4'-O-四氢吡喃基阿霉素
氧头孢烯类		(半合成法:2种) FMOX、LMOX
头孢烯类		(半合成法:39种) 头孢克洛、头孢乙腈、头孢唑啉、 头孢曲松、头孢羟氨苄、 吡啶硫乙酰胺头孢菌素、 羟苄四唑头孢菌素、头孢菌素 IV、 头孢唑啉、头孢米星、头孢噻吩、 头孢菌素 II、ceftriaxone、头孢克肟、 头孢他美、头孢西丁、头孢磺啉、 头孢地秦、头孢噻肟、头孢替安、 头孢替坦、头孢唑南、头孢他啶、 头孢唑肟、ceftriaxone、头孢替唑、 头孢特仑、头孢曲松、头孢咪唑、 头孢曲肟、头孢匹罗、头孢拉宗、头 孢泊肟、头孢米诺、头孢美唑、头孢 甲肟、头孢拉定、头孢沙定、头孢呋 辛
四环素类	(发酵法:4种) 土霉素、金霉素、四环素、 去甲基金霉素	(半合成法:3种) 强力霉素、二甲胺四环素、 甲烯土霉素
博来霉素类	(发酵法:2种) 博来霉素、培普利欣	
青霉素类	(发酵法:2种) 苯氧甲基青霉素、苄青霉素	(半合成法:18种) 阿扑西林、阿莫西林、氯苄西林、 苯唑西林、羧苄西林、氧唑西林、 环己西林、双氯西林、舒他西林、

续表

类别	发酵法制造	化学合成法制造
多肽类	(发酵法:11种) 放线菌素 D、恩维霉素、 恩拉霉素、卷曲霉素、 短杆菌肽、短杆菌肽 S、 粘菌素、环孢菌素、紫霉素、 杆菌肽、多粘菌素 B	磺苄西林、替卡西林、匹美西林、 噻拉西林、非奈西林、氟氯西林、 丙匹西林、海他西林、甲氧西林
多环大环内酯类	(发酵法:5种) 两性霉素 B、滴虫霉素、 制霉菌素、匹马霉素、戊霉素	
大环内酯类	(发酵法:6种) 红霉素、竹桃霉素、北里霉素、 交沙霉素、螺旋霉素、麦地霉素	半合成法:(5种) 乙酰螺旋霉素、克拉红霉素、 乙酰麦地霉素、罗红霉素、 酰化北里霉素
单环内酰胺类		(全合成法:2种) 氯曲南、卡芦莫南
林可霉素类	(发酵法:1种) 林可霉素	(半合成法:1种) 氯林可霉素
其他	(发酵法:12种) 棒酸、灰黄霉素、色霉素 A3、 干吗菌素、壮观霉素、 新生霉素、新制霉素、 变曲霉素、万古霉素、 梭链孢素酸、磷霉素、 丝裂霉素 C	(半合成法:3种) 亚胺硫霉素、SBT、利福平 (全合成法:3种) 氯霉素、环丝氨酸、硝唑噻菌素

示了硫酸链霉素制剂规格的变化,开始从美国输入注射用的规格含有效价为 $300\mu\text{g}/\text{mg}$ 。纯度换算为 37.5% 是低品质的东西。1952 年确立了国内的生产方法,纯度在 81.3% 以上,上升了约 2 倍。

1982 年至现在的规格在 89.8% 以上, 现在制剂含有的不纯物大部分是水分。这种链霉素生产方法的改良, 主要是发酵单位高的产生菌的育种与用离子交换法代替吸附法的精制方法。

表 1.1.2 硫酸链霉素制剂的规格的变化

时 期	含有效价规格	纯度(效价)
1949 年 12 月	$> 300\mu\text{g}/\text{mg}$	$> 37.5\%$
1952 年 3 月	$> 650\mu\text{g}/\text{mg}$	$> 81.3\%$
1969 年 8 月	$> 650\mu\text{g}/\text{mg}$	$> 81.3\%$
1982 年 6 月	$> 718\mu\text{g}/\text{mg}$	$> 89.8\%$

* 时期为《日本抗生素医药品基准》的改正年月

表 1.1.3 硫酸卡那霉素制造方法改进概要

	1963 年	1980 年
生产效价	$4\text{mg}/\text{ml}$	$20\text{mg}/\text{ml}$
副产物(微量成分)	4 种	2 种
精制工艺	结晶化	结晶化 + 强碱性离子交换层析
最终纯度	97%	99.5%
混杂物	卡那霉素 B 2.5%	卡那霉素 B 0.1%

表 1.1.3 显示了硫酸卡那霉素制造方法改进的概要。当时生产菌的生产能力约为 $1\text{mg}/\text{ml}$, 育种后 1963 年时到 $4\text{mg}/\text{ml}$, 在发酵生产时有 4 种副产物混存, 其中卡那霉素 B 不能在精制工艺中除净, 在最终制剂中约混入 2.5%, 现在制造规模的规格纯度为 99.5%, 发酵工艺中副产物减少到 2 种, 最终制剂中卡那霉素 B 含有量减少到 0.1%。

抗生素生产方法的改良, 最大的原因是由于发酵工业的进展。为了保持在大型发酵罐中培养液的均一性, 在机械方面有很大的改