

新编抗生素工艺学

● 俞文和 主编



中国建材工业出版社

新编抗生素工艺学

(供抗生素专业用)

俞文和 主编

中国建材工业出版社

(京)新登字 177 号

内 容 提 要

本书分抗生素概述、菌种及发酵、提取及精制、各品种生产工艺四大部分。根据抗生素科研及生产的新进展、新技术、新工艺、新成果,综述了抗生素的来源、菌种选育、生化合成、化学提炼、中间体及成品检验、半合成抗生素等基本理论及应用。此外,还着重对国内外目前生产的多种抗生素的生产工艺,进行全面的、系统的、详细的介绍和评述,这对抗生素科研、教学、生产、销售和应用等方面无疑会带来深远的影响。

本书主要作为医药技工学校(若作为技校教材,可对书中的选读部分作适当地删节)、中等专业学校及医药职工中等培训之教材,也可作为从事抗生素科研、生产、销售等有关人员学习的参考书。

图书在版编目(CIP)数据

新编抗生素工艺学/俞文和主编.-北京:中国建材工业出版社,1996.9

ISBN 7-80090-545-4

I.新… II.俞… III.药物:抗菌素-生产工艺 IV.TQ465

中国版本图书馆 CIP 数据核字(96)第 15746 号

新编抗生素工艺学

俞文和 主编

*

中国建材工业出版社出版

(北京海淀区三里河路 11 号 邮政编码:100831)

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

河北省迁安县印刷厂印刷

*

开本:787×1092 毫米 1/16 印张:22 字数:560 千字

1996 年 9 月第 1 版 1996 年 9 月第 1 次印刷

印数:1—4500 册 定价:20.00 元

ISBN 7-80090-545-4/R·5

主 编

俞文和

主 审

吕渭川 王孝萱

编 写 人 员

杨纪根	成希昌	魏听生	周琪文	付瑞良
俞文和	王孝萱	吕伟青	唐美琴	邵卫国

出 版 说 明

“六五”至“八五”期间，中国医药工业公司受国家医药管理局委托，组织了医药工业类的技工学校教学计划、教学大纲的修订，并由国家医药管理局颁发。八十年代末，中国医药工业公司又组织了一批教学实力较强的学校编写并出版了《实用抗生素工艺学》、《微生物学》、《分析化学》、《生物化学》、《药物制剂学》、《有机合成药物工艺学》、《制药化工过程及设备》七本技校用教材，填补了教材建设的空白，对提高教学质量起到了很好的促进作用。

1994年机构三定中，根据政企分开原则，对全国医药技工学校的教育指导又由我局科教司负责。因此，科教司拟根据中国教育改革和发展纲要要求，全面组织全国医药技校教学改革研讨，并在此基础上，组织新编通用教材。《新编抗生素工艺学》系新编通用教材之一，特此说明。

国家医药管理局科技教育司

1996.6

前 言

由国家医药管理局科技教育司委托上海先锋药业公司教育中心编写的《新编抗生素工艺学》，系贯彻“九五”期间全国医药教材建设发展纲要的精神，以医药技校抗生素专业培养目标为依据，参考了“制药工入技术等级标准”对中级工应知应会的要求进行编写的。国家医药管理局科教司于1996年7月在石家庄市华北制药集团公司教育中心召开了《新编抗生素工艺学》教材审定会，广泛征求并采纳了专业教师们及抗生素专家们的宝贵意见，会后由编者作了必要的修改和适当的调整。经华北制药集团公司吕渭川总经理、上海先锋药业公司王孝萱总工程师审阅，现由中国建材工业出版社正式出版发行。

本书是为了满足全国医药技工学校、技术学校等专业教材的急需以及适应医药抗生素中级工技术理论培训发展之需要而编写的，其特点是理论与生产实际相结合，具有针对性和实用性。因此，本书可作为医药各类技工学校、技术学校、中等专业学校及抗生素中级工技术培训的主要必修课教材；同时亦可作为从事抗生素科研、教学、生产、销售等有关人员的参考书。

本书在编写和审定过程中，得到了国家医药管理局科技教育司、华北制药集团公司、上海市医药管理局、上海先锋药业公司、上海四药股份有限公司、四川制药股份有限公司、哈尔滨制药厂、江西制药厂、天津医药技术学校、河南省制药技工学校、湖北省制药技工学校等有关单位的关心和支持，在此一并谨致谢意。

为了使本书适应我国医药行业及抗生素工业发展的需要，我们参阅了大量国内外有关抗生素科研及生产资料，并结合自己数十年的教学经验进行编写的。但限于水平和时间仓促，书中欠妥之处在所难免，欢迎各使用教材的学校、单位及广大读者批评指正。

俞文和

1996.7.25 于上海先锋药业公司

目 录

第一篇 抗生素概述

第一章 概述	1
第一节 抗生素的定义和命名	1
第二节 抗生素的发展简史	2
第三节 我国抗生素事业的发展概况	4
第四节 抗生素剂量表示法及抗菌谱	6
第五节 抗生素的分类	8
第二章 抗生素的用途	12
第一节 抗生素在医疗方面的用途	12
第二节 抗生素在农牧业方面的应用	13
第三节 抗生素在食品保藏及其它方面的应用	14
第三章 抗生素工业生产概述	16
第一节 抗生素的生产方法	16
第二节 生物合成法生产抗生素的工艺过程	17
第三节 抗生素工业生产的特点	19

第二篇 抗生素的菌种和发酵

第四章 种子制备和菌种保藏	22
第一节 概 述	22
第二节 孢子制备	22
第三节 菌种保藏	27
第五章 培养基	31
第一节 培养基的成分及其功用	31
第二节 培养基的种类	36
第三节 培养基的选择	38
第四节 影响培养基质量的因素	39
第五节 培养基原材料的节约和代用	41
第六章 灭 菌	43
第一节 灭菌的方法及其基本原理	43
第二节 培养基和发酵设备的灭菌	45
第三节 空气过滤除菌	51
第四节 无菌检查和制服染菌	55
第七章 发酵过程的控制	60

第一节	温度的变化及其控制	60
第二节	pH 的变化及其控制	63
第三节	通气与搅拌	65
第四节	发酵过程中的代谢与控制	74
第五节	发酵过程中泡沫的产生与控制	82
第六节	发酵终点的判断及不正常发酵的处理	85
第八章	菌种选育 (供选读)	90
第一节	菌种选育的概论	90
第二节	菌种选育技术	91
第三节	杂交育种及抗噬菌体菌种的选育	102
第九章	抗生素产生菌的代谢调节控制 (供选读)	106
第一节	抗生素产生菌的代谢调节	106
第二节	生长期和生产期的相互关系	109

第三篇 抗生素的提取和精制

第十章	抗生素提炼概述	111
第一节	抗生素提取精制的意义	111
第二节	抗生素提取基本方法简介	112
第三节	抗生素提取方法的选择依据	113
第四节	抗生素精制方法简介	118
第五节	青霉素 G 工业钾盐的工艺实验	120
第十一章	发酵液的预处理与过滤	123
第一节	发酵液的预处理	123
第二节	发酵液的过滤	125
第三节	不过滤提取	126
第十二章	沉淀法提取抗生素	128
第一节	沉淀法的基本概念	128
第二节	沉淀结晶过程的实质	129
第三节	沉淀结晶的过程及其影响因素	130
第四节	四环类抗生素的提炼工艺实验 (以四环素盐酸盐为例)	133
第十三章	溶媒萃取法提取抗生素	135
第一节	溶媒萃取法的基本概念	135
第二节	乳化和破乳化	139
第三节	影响溶媒萃取的主要因素	142
第四节	溶媒的回收	144
第五节	大环内酯类抗生素的提炼工艺实验 (以红霉素为例)	145
第十四章	离子交换法提取抗生素	148
第一节	离子交换法的基本概念	148
第二节	离子交换树脂的理化性质	152
第三节	离子交换过程及其选择性	154

第四节	树脂的选择及其操作方法	156
第五节	离子交换法应用于水处理	158
第六节	离子交换膜的电渗析简介	159
第七节	氨基糖苷类抗生素的提炼工艺实验（以硫酸新霉素为例）	161
第十五章	吸附法提取抗生素	164
第一节	吸附法的基本概念	164
第二节	几种常用的吸附剂	165
第三节	大孔树脂吸附剂及其应用	167
第四节	非水溶性抗生素的提炼工艺实验（以灰黄霉素为例）	171
第十六章	抗生素的精制	173
第一节	浓缩方法及其原理	173
第二节	脱色和去热原质	176
第三节	结晶和重结晶	178
第四节	共沸蒸馏结晶法	180
第五节	色谱法的应用	183
第六节	无菌抗生素原料药的制备	187
第七节	常用的干燥方法及其原理	190
第十七章	抗生素提炼新工艺技术简介（供选读）	197
第一节	膜分离技术的应用	197
第二节	大孔吸附剂与溶剂浸渍树脂法的应用	200
第三节	静态——气浮——动态吸附法	201
第四节	双水相分配法提取抗生素	202
第五节	反应萃取的应用	204
第六节	聚凝剂（絮凝剂）的应用	205
第十八章	抗生素中间体及成品检验项目	208
第一节	抗生素质量检验的意义	208
第二节	抗生素原材料的控制项目	210
第三节	发酵中间体的主要检验项目	210
第四节	提炼中间体的主要检验项目	213
第五节	抗生素成品的主要检验项目	215

第四篇 分论（供选读）

第十九章	青霉素类抗生素	221
第一节	青霉素的理化性质及药理特性	221
第二节	青霉素的主要化学反应	226
第三节	青霉素的发酵工艺及过程	230
第四节	青霉素的提炼工艺及过程	233
第五节	青霉素的化学改造	238
第六节	6-氨基青霉烷酸（6-APA）	239
第七节	半合成青霉素的分类及药理特性	243

第八节	半合成青霉素的生产工艺	247
第九节	头孢菌素的化学改造	249
第十节	头孢菌素 C 的生产工艺	251
第十一节	7-氨基头孢霉烷酸 (7-ACA) 的制备方法	257
第十二节	半合成头孢菌素的分类及药理特性	259
第十三节	半合成头孢菌素的生产工艺	260
第二十章	氨基糖苷类抗生素	271
第一节	氨基糖苷类抗生素的理化性质	271
第二节	链霉素类抗生素的理化性质及药理特性	272
第三节	链霉素的发酵工艺及过程	278
第四节	链霉素的提炼工艺及过程	282
第五节	卡那霉素的生产工艺	285
第六节	庆大霉素的生产工艺	286
第七节	新霉素的生产工艺	288
第八节	核糖霉素的生产工艺	290
第九节	半合成氨基糖苷类抗生素	291
第二十一章	四环类抗生素	294
第一节	四环类抗生素的理化性质及药理特性	294
第二节	四环类抗生素的主要化学反应	298
第三节	四环类抗生素的发酵工艺及过程	299
第四节	四环类抗生素的提炼工艺及过程	303
第五节	四环素类抗生素的化学改造	307
第六节	半合成四环素类抗生素的合成方法	309
第二十二章	大环内酯类抗生素	312
第一节	红霉素类抗生素的理化性质及药理特性	312
第二节	红霉素类抗生素的化学反应	314
第三节	红霉素的发酵工艺及过程	316
第四节	红霉素的提炼工艺及过程	321
第五节	麦迪霉素的生产工艺	324
第六节	螺旋霉素的生产工艺	325
第七节	大环内酯类抗生素的化学改造	327
第二十三章	其它各种抗生素	330
第一节	灰黄霉素的生产工艺	330
第二节	赤霉素	333
第三节	井冈霉素	334
第四节	利福霉素	335
第五节	林可霉素	337

第一篇 抗生素概述

第一章 概 述

第一节 抗生素的定义和命名

提起抗生素大家并不生疏，譬如有人得了细菌性肺炎，要用青霉素治疗；肺结核患者需注射链霉素或卡那霉素；菌痢患者就应服用氯霉素；头癣患者，就得服用灰黄霉素等等。象青霉素、链霉素、卡那霉素、氯霉素和灰黄霉素等，这些药物都属于抗生素，也就是说，抗生素是这类药物的总名称。

在自然界存在着许多有趣的现象。譬如，有些生物体它们在生活中互相帮助、互相依存，活象个整体一样，这种现象叫做“共生”。如豆科植物和根瘤菌之间的关系就是一个典型的例子。根瘤菌生长在豆科植物的根上，从豆科植物中得到养料；豆科植物则依靠根瘤菌固定大气中的氮元素，而得到生存所需要的物质。但是，有一些生物，它们之间的情况正好相反，它们只要碰到一起，就互相斗争，在互相斗争中，为了保存自己，杀灭其它生物，一种生物就产生某种物质抑制或杀灭另一种生物，这种现象叫做“拮抗”。

拮抗现象在微生物之间尤为普遍，具有拮抗能力的菌类，称为拮抗菌。抗生素就是拮抗菌用来与别的微生物“战斗”的一种“武器”。如某些青霉菌能够产生青霉素；某些链霉菌能够产生链霉素；某些细菌能够产生多粘菌素等。青霉菌、链霉菌和多粘杆菌（细菌的一种）分别利用它们所产生的青霉素、链霉素和多粘菌素作为自己的“武器”，以达到抑制或杀灭周围别的微生物并保护自己的目的。这就是微生物界拮抗现象的具体表现。

我们利用微生物（或其它生物）的这种特性，寻找并选育适当的抗生素产生菌（凡能产生抗生素的微生物，称为抗生素的产生菌），给这些产生菌以适当的生长条件（营养物质、空气、温度、pH等）进行培养，使它们产生抗生素，然后加以提取和精制，得到抗生素产品，经检验能符合药典有关规定项目的产品，即为抗生素成品，供病人使用后即可抑制或杀灭人体中的一些致病菌（或其它病原体），以达到治病救人的目的，这就是抗生素工作者的任务。

关于抗生素的定义，曾有不同的学说。由于早期发现的一些抗生素，如青霉素、链霉素、金霉素、红霉素等均来源于微生物的生命活动，而且主要应用于细菌性感染的疾病防治上，故认为“抗生素是微生物在新陈代谢过程中所产生的，具有抑制它种微生物生长及活动，甚至杀死它种微生物的一种化学物质”。亦有人将抗生素称为抗菌素，其理由也出于此。然而，由于抗生素事业的不断发展，把抗生素的来源仅限于“微生物所产生”就显得狭隘了。现在已经知道，抗生素的来源不仅限于细菌、放线菌和真菌等微生物，植物及动物也能

产生抗生素。例如蒜素、黄连素、鱼腥草素、鱼素等就是由动植物所产生的。此外，还可用全化学或半化学合成的方法来产生抗生素。

随着医药事业的迅速发展，抗生素的临床应用范围已远远超出了抗菌范围。有的抗生素对肿瘤细胞有抑制作用，如平阳霉素可用于治疗皮肤和头颈部鳞状上皮细胞癌；有的抗生素对原虫有抑制作用，如巴龙霉素可用于治疗阿米巴痢疾；有的抗生素有抑制某些特异酶的活力，如抑胃酶素对胃蛋白酶具有抑制作用，可用于治疗胃溃疡病；抑淀粉酶素可抑制淀粉酶活力，可用于治疗高血压；有的抗生素除具有抗菌作用外，还具有其它生理功能，如新霉素、两性霉素 B 等具有降低胆固醇的作用；有的抗生素还有镇咳、止血、改善心血管功能、刺激机体生长、增强机体免疫功能的效果。所以也不能把抗生素仅仅看作是抗菌药物。

一般认为，比较确切的抗生素定义应为：抗生素（Antibiotics，另译抗菌素）是生物包括微生物、动植物在内其生命活动过程中所产生的（或由其它方法获得的），能在低微浓度下有选择性地抑制或影响其它生物机能的有机物质。例如，青霉素是青霉菌在生命活动过程中所产生的一种有机物质，此种物质在 0.08 单位/毫升高浓度下就能抑制肺炎球菌的生长，所以象青霉素这类药物都是抗生素。

关于抗生素的命名问题，以往是较为混乱的，由于科研工作者在发现一种抗生物质时，往往认为是一种新的抗生素而给予一个名称。这样就造成同物异名或同名异物的混乱现象。以后，经过严格的鉴别，逐步克服了混乱现象，将同一物质，归纳为一类，统一了命名。现在对常用抗生素的命名基本上是根据以下几条原则：

①凡是由动植物或菌类产生的抗生素，其命名是根据动物学、植物学或菌属学的名称而定。例如，青霉素、链霉素、赤霉素、灰黄霉素、大蒜素、黄连素、鱼素等。

②抗生素的化学结构或性质已经明确了，可根据其化学结构或性质来定名。例如，四环素、氯四环素（金霉素）、氧四环素（土霉素）、氯霉素、磷霉素、环丝氨酸、重氮丝氨酸、两性霉素 B、头孢噻吩、头孢氨苄等。

③对一些有纪念意义或按抗生素产生菌的出土的地名进行命名及习惯上已采用的俗名仍可继续使用。例如，庐山霉素、平阳霉素、正定霉素、井冈霉素、金霉素、土霉素、九二〇（赤霉素）、创新霉素、更生霉素等。

迄今为止，对抗生素的命名尚未找到一个较完整的、系统的方法，有待于进一步研究和改进。

第二节 抗生素的发展简史

抗生素以现代科学和大工业生产的发展姿态出现只是近六十年来事，但人类对抗生素的认识是和其它药物、其它事物的实践和认识分不开的。抗生素学科的发展是人们长期以来在与疾病进行斗争，以及对微生物拮抗现象的研究中发展起来的。

早在二千多年前，我们的祖先就知道利用豆腐上长的霉来治疗疮疖。1972 年 11 月，在甘肃省武威县旱滩坡出土的大批汉代医药简牍中（距今约 1900 年），记载有牡曲与矾石、黄芩等混和，在白蜜拌和下制成丸剂，可治赤白痢下等病症，可见利用微生物及其分泌物的治疗性能，在当时已被人们熟悉和应用。此外，明代大医学家李时珍的《本草纲目》等古代医书中都有“红曲”、“神曲”以及利用微生物或其代谢产物治疗疮、痈、湿热泄等疾病的记载。在欧洲、南美、墨西哥等地，几个世纪前也有用发霉的面包、玉蜀黍等来治疗溃疡、肠道感染和化脓性创伤等疾病，也有一定的疗效。然而，古代人们并不知道发霉的豆腐、面包

等为什么能防止伤口化脓或治疗这些疾病。直到十七世纪末，列文虎克发明了显微镜，大大地推动了微生物学的发展，人们在研究自然界微生物间相互作用时，相继发现了它们的拮抗现象。人们就开始试图利用微生物的拮抗作用来治疗疾病，到了十九世纪，法国科学家巴斯德（Pasteur）和朱伯脱（Joubert）发现空气中的无害细菌能抑制炭疽杆菌的生长，从而提出：微生物之间的拮抗作用，可能是治疗学的最大希望。同一时期，俄国的梅契尼科夫用乳酸杆菌来抑制人体肠内寄生的有害腐生菌等，从而提出了使用微生物来预防人类疾病的设想。1896年，格斯欧（Gossio）从霉菌培养液中分离出一种结晶，证明它亦能抑制炭疽杆菌的生长，后来命名为霉酚酸（mycophenolic acid）。十九世纪末，又有人从绿脓杆菌的培养液中分离出一种具有拮抗作用的物质，称为绿脓杆菌酶，可用来治疗化脓的伤口，收到一定的疗效。但由于上述这些物质的质量差、毒性太大，使用上有很大的局限性，没有临床实用价值。

1928年秋，英国伦敦圣玛丽学院细菌学讲师弗莱明（Fleming）在研究葡萄球菌变异实验时，发现了一个很有趣的现象，就是在培养葡萄球菌的培养皿中落入了一个霉菌，而在霉菌的周围，葡萄球菌都不能生长，并出现了一个透明的抑菌圈。他特意将这个霉菌分离出来，以后经鉴定命名为点青霉（*Penicillium notatum*）。该霉菌的培养液即使稀释了1000倍，还能抑制许多致病菌的生长。弗莱明把培养液中的这种具有抗菌作用的活性物质命名为青霉素（Penicillin）。但由于青霉素水溶液性质很不稳定，当时还不能把它从培养液中提炼出来，加之以动物试验结果来指导人的医学实践是不可靠的错误思想之影响致使青霉素的研究工作一度停顿，一个大有发展前途的青霉素就被埋没了十年，直到第二次世界大战的初期，人们在寻找新的抗感染药物（当时使用的抗感染药物磺胺，在某些致病菌方面已出现抗药性）过程中，在查阅文献资料时再次发现弗莱明的学术论文——有关点青霉抑制葡萄球菌的记载，于是这一现象重新被获得研究。

1940年英国牛津大学病理学教授佛罗里（Florey）和生化专家查因（Chain）等组成的青霉素研究组，成功地研究出从点青霉培养液中提取青霉素的方法——即从酸化的培养液中将青霉素提取到有机溶媒中，当溶液调到pH 7时，青霉素再从有机溶媒转到水中去，以后证明这种简便的方法是纯化青霉素的关键性的一步（不象前人那样把有机溶媒蒸发，使青霉素失去抗菌活性而遭致破坏）。佛罗里用纯度不到5%的青霉素粗品对小白鼠进行化疗试验，这些试验惊人的成功完全改变了人们对青霉素的看法，对青霉素的重要性有了新的认识，并于1941年青霉素对人体进行试验获得成功，证实它的临床疗效显著，出现了世界上第一个真正有临床价值的抗生素。但因英国在大战时期困难重重，无法使青霉素投入工业化生产，早日供临床使用。为此，佛罗里等科学家跋涉万里，横渡大西洋于1941年到美国求援，英美科学家互相协作，从而使研究工作取得很大的进展。如青霉素的发酵单位由2单位/毫升提高到上千单位/毫升；又如创立了深层培养法代替静止培养法生产青霉素，产量大大增加，成本大幅度下降（用价廉易得的玉米浆为培养基等），青霉素的临床应用日趋广泛。

此后，随着微生物学、生物化学、医药学和化学工程等各门学科的发展与配合，抗生素的研究和开发不断地兴旺起来，并作为一门新兴的学科迅速地发展起来了。从此，人们就从过去的原始的摸索过程转入到现代的、科学的新阶段，人们开始有意识地从土壤微生物中寻找新的抗生素产生菌。在大力提倡青霉素疗效的1941年，美国放线菌专家瓦克斯曼（Waksman）等人从放线菌培养液中找到了紫放线菌素，接着他又在1944年发现了第一个用于临床的从放线菌产生的抗生素——链霉素。瓦克斯曼对链霉素的发现，在科学上、医学上和经济

上都是成功的，他把发现链霉素和新霉素（1949年发现的）赚到的巨款用以建立闻名世界的瓦克斯曼微生物研究所，他最大的贡献是探讨出放线菌是抗生素最主要的来源，他曾于1952年获得诺贝尔奖金，他是抗生素研究的先驱者。

抗生素时代是在链霉素发现之后形成的。1947年人们找到了第一个广谱抗生素——氯霉素，以后又陆续发现了多粘菌素（1947年）、金霉素（1948年）、新霉素（1949年）、制霉菌素（1950年）、土霉素（1950年）、鱼素（1950年）、红霉素（1952年）、四环素（1953年）等等。自1929~1959年的三十年间，是从土壤微生物寻找抗生素的时期，在四十年代发现的能用于临床的抗生素有14种；五十年代有20种。六十年代开始，半合成抗生素开始迅速发展。1959年巴特勒（Batchelor）获得了青霉素母核，即6-氨基青霉烷酸（简称6-APA），并研究出6-APA经酰化后可得到发酵所不能得到的有用青霉素，从此开拓了半合成青霉素的新领域。随后，人们在1962年用化学方法对头孢菌素C进行裂解获得7-氨基头孢霉烷酸，即7-ACA。发现了研究半合成头孢菌素的新途径。如今，以青霉素、头孢菌素为主的 β -内酰胺类抗生素已成为最重要的化学治疗剂，在医用药品销售市场，其消耗量已相当于所有其它抗生素的总和。从此开始了用化学方法或生物方法对已有的多种抗生素进行化学结构改造的新时期，开辟了新抗生素研制的新道路，在此期间有大量半合成抗生素进入临床。

五十多年来，全世界近180个国家中，约有40个国家开展了抗生素筛选方面的科研工作。到目前为止，人们从自然界发现和分离的抗生素已有九千余种，并以其中一些主要抗生素（如青霉素、头孢菌素、四环类抗生素、氨基糖苷类抗生素等）为原料，进行化学结构改造，先后制备了近十万种半合成抗生素。目前世界各国实际生产和应用的抗生素约有百余种，连同各种半合成衍生物及盐类共四百种左右。七十年代，随着分子生物学、遗传工程、生化工程等迅速发展，又进一步促进了抗生素工业的发展。九十年代全世界抗生素的年产量已超过五万吨（包括农用抗生素），而且还在继续增加，随着生产实践和科学研究的深入，抗生素事业必将在更高的认识水平上向前发展。

第三节 我国抗生素事业的发展概况

抗生素工业生产虽然已有近六十年的历史，但是我国抗生素工业的建立和发展还只是解放后的事。解放前，我国根本没有抗生素工业，广大劳动人民缺医少药，病魔缠身，无法医治，痛苦万分。新中国成立后，我国抗生素的研究和生产才迅速发展起来。1949年上海刚解放，就建立了青霉素实验所（即上海第三制药厂的前身），开始了国产青霉素的研究试制工作，1953年5月1日，上海第三制药厂以工业化的规模开始生产青霉素，从此我国有了自己的抗生素工业。1958年6月3日，我国最大的抗生素联合企业——华北制药厂建成投产，对当时国外常用的青霉素、链霉素、金霉素、四环素、氯霉素等均能自行生产，红霉素也试制成功，并先后建立了抗生素的管理机构和科研部门，1955年在北京召开了我国第一届抗生素学术会，1956年又在上海召开新抗生素座谈会，与此同时，北京成立了抗生素研究所，华东化工学院建立了抗生素专业，开始培养中国抗生素工业的工程师。后来，各省、市陆续建立了许多抗生素厂和车间：福州抗菌素厂、武汉抗菌素厂、大连制药厂、上海第四制药厂链霉素车间等。至今，抗生素厂及车间已遍布全国，抗生素的总产量跃居世界先进行列。除了供应国内临床需要外，还有相当数量可供出口。目前，国外临床上应用的主要抗生素，我国基本上都能进行生产，并研制出国外没有的新抗生素——创新霉素（是治疗泌尿系统感染及其它大肠杆菌引起的感染具有较好疗效的一种广谱抗生素）等，共有八十余种，抗生素的

质量不断提高。据报道,在经过比较的二十多个产品中,纯度、效价单位、毒性、色级等指标大多数与国外同类产品相似,有些品种超过国外。例如,我国生产的四环素盐酸盐质量很好,色泽金黄鲜艳,得到国际市场的好评,被誉为“中国黄”。在农用抗生素的研制及应用方面也取得了可喜的成绩,如研制出井冈霉素(有效霉素)、春雷霉素(春日霉素)、新生霉素、灭瘟素、盐霉素等均已投入生产,对提高农业水平起到重大作用。

在抗生素生产技术方面,国内进行了多方面的研究和改进,达到了一定的水平。在菌种选育方面,我国抗生素生产用的菌种大都是自己选育出来的。在六十年代,我国菌种选育工作者用各种强烈因子处理与自然选育相结合,选出了青霉素、链霉素、土霉素等优良菌种,应用于生产取得了很大成绩。杂交育种在实践和理论上都取得了可喜的成绩,如灰黄霉素产生菌经杂交育种后,使灰黄霉素发酵单位从5000单位/毫升提高到30000单位/毫升以上的水平。在发酵方面,青霉素发酵采用代乳糖工艺的成功开创了发酵的新路线,合成消沫剂代油、菌丝体代蛋白胨、通氧工艺的应用、半连续发酵工艺的采用、发酵中磷量的有效控制等许多卓有成效的技术改革,加上发酵设备各方面的改进以及电子计算机在金霉素、土霉素、四环素、青霉素等发酵中的应用,使许多品种的发酵水平不断提高,四环素等品种的发酵水平已达到国际先进水平,灰黄霉素的发酵单位超过世界最高水平,居领先地位。

在提炼方面,不断改进提炼工艺路线,更新提炼设备,采用电子计算机控制提取过程,缩短了工艺流程,节约了有机溶媒,降低了成本,对提高收得率、改善产品质量方面进行了多方面的研究和改进,取得了一定的成效。

在半合成抗生素方面,尤以对半合成青霉素的研究和开发起步较早,1960年英国刚开始临床使用半合成青霉素,我国于1961年,由上海第三制药厂即试制成功2,6-二甲氧苄青霉素(即新型青霉素I);七十年代初,我国亦研究成功半合成头孢菌素——头孢噻吩(即先锋霉素I);后又相继研制成功将青霉素母核通过扩环分子重排,制得7-氨基去乙酰氧基头孢霉烷酸(即7-ADCA),并进一步合成出头孢氨苄(即先锋霉素IV)等;八十年代初,日本开始临床使用第三代半合成青霉素——氧哌嗪青霉素,我国于1981年11月亦将其研制成功,并投入生产,供临床使用;九十年代初,国际上又广泛使用第三代半合成头孢菌素,我国亦先后研制成功多种第三代半合成头孢菌素,如头孢哌酮(即先锋必)、头孢氨噻肟、头孢三嗪(即菌必治)等。由此可预见,半合成抗生素的发展仍是今后一定时期的发展方向,沿着这个方向,还可以寻找到更多高效而安全的新的抗生素品种,以满足临床日益发展的需要。

在新抗生素和基础理论的研究及抗生素应用方面的研究也取得了新的成绩。建国以来,在广大抗生素科研和生产人员的共同努力下,相继研制出了好几十种抗生素,其中有抗肿瘤争光霉素、自力霉素、更生霉素、正定霉素、光辉霉素、阿霉素等。我国还发现了一些国外没有的抗生素——创新霉素。有些抗生素虽然是国外已知或类似的,但我国发现了新的组分或新的用途,如平阳霉素(博莱霉素A₅)、庆丰霉素(谷氏菌素)。还有一些可能是新的抗生素,如球红霉素、金褐霉素等正在深入研究中。

综上所述,解放后我国抗生素的研究及生产均取得了很大成就,目前我国抗生素的总产量已居世界前列。有人说我国在五十年代是抗生素大发展时代,六十年代形成了抗生素工业和科研体系,七十年代抗生素科研及生产虽然继续发展,但由于“十年文革”,使基础理论科研工作基本处于停顿状态,八十年代是抗生素事业改革开放的时期,九十年代是抗生素事业调整、充实、提高、再发展的新阶段。就目前情况来说,我国抗生素在品种、质量尤其是

技术水平及生产设备等方面与国际先进水平比较,尚有一定的差距。因此,在现有的基础上,我们要再接再厉,今后要加强抗生素基础理论研究工作,要抓紧抗生素品种的更新换代,要以更先进的技术设备来代替或更新现有的装备,进一步提高抗生素的发酵和提炼的水平,争取在短时期内使我国的抗生素工业有一个大发展,以满足人民健康事业发展的需要。

第四节 抗生素剂量表示法及抗菌谱

一、抗生素剂量表示法

抗生素是一种生理活性物质,商品中其有效成分不可能达到百分之百,加之在制造及贮藏过程中其有效成分又有破坏的可能。因此,抗生素的生理活性常用特定的单位——效价单位(指每毫升或每毫克中所含某种抗生素的有效成分的多少,称之为抗生素的效价单位)来表示。效价单位是衡量抗生素有效成分的尺度,也是衡量其抗菌性能的标志。效价单位的表示方法一般可分为两种:

(一) 稀释单位

这种效价单位的表示方法是将抗生素配成溶液,逐步进行稀释,以抑制某一标准菌株生长发育的最高稀释度(即最小剂量)作为效价单位。初期的抗生素由于纯度不高,往往不能用重量单位来直接衡量其有效成分,而采用稀释单位。如青霉素曾在50毫升肉汤培养液中完全抑制金黄色葡萄球菌标准菌株发育所需要的最小剂量作为一个青霉素的效价单位;链霉素也曾以在1毫升肉汤培养液中完全抑制大肠杆菌标准菌株发育所需要的最小剂量作为一个链霉素的效价单位;制霉菌素则以在1毫升肉汤培养液中完全抑制某种酵母菌发育所需要的最小剂量作为一个制霉菌素的效价单位等。

稀释单位常用单位/毫升(u/ml)或单位/毫克(u/mg)来表示。例如青霉素的发酵单位为55888单位/毫升(u/ml),青霉素G钾盐的成品效价为1580单位/毫克(u/mg)等。通常,新发现的抗生素在初期尚未得到纯品时,亦常用与它性质相近的已知抗生素作为对照标准来衡量其效价。

(二) 重量单位

这种效价单位的表示方法是以抗生素的有效成分(即生理活性部分)的重量作为抗生素的效价单位,称为重量单位。即1微克作为一个效价单位(1毫克=1000微克=1000单位)。例如一个链霉素碱的重量单位为1微克;一个土霉素碱的重量单位也为1微克。

重量单位常用微克单位/毫升(r/ml)或微克单位/毫克(r/mg)来表示。例如土霉素的发酵单位为34680r/ml,红霉素碱的成品效价为945r/mg等。

各种抗生素的效价单位基准是人们为了生产科研的方便而规定的,链霉素、土霉素、红霉素、麦白霉素、卡那霉素、洁霉素、万古霉素、紫霉素、新霉素等的游离碱,其效价基准都是以1毫克作1000单位计算。氯霉素、四环素盐酸盐、金霉素盐酸盐等均以1毫克作1000单位计算。此外,某些抗生素如青霉素G钠盐1毫克定为1667单位;杆菌肽1毫克定为55单位;制霉菌素1毫克定为3700单位等。而同一种抗生素各种盐类的效价单位应根据其分子量与标准盐类进行换算而得。其换算公式如下:

$$\text{欲求抗生素的理论效价} = \frac{\text{同一抗生素标准效价} \times \text{抗生素的分子量}(M)}{\text{欲求抗生素的分子量}(M)}$$

例1:青霉素G钠盐($M=356.4$)的理论效价是1667u/mg,求青霉素G钾盐($M=372.5$)的理论效价?

解：

$$\begin{aligned}\text{青霉素 G 钾盐的理论效价} &= \frac{\text{青霉素 G 钠盐理论效价} \times \text{青霉素 G 钠盐的 } M}{\text{青霉素 G 钾盐的 } M} \\ &= \frac{1667 \text{ 单位/毫克} \times 356.4}{372.5} \\ &= 1593 \text{ 单位/毫克 (u/mg)}\end{aligned}$$

答：青霉素 G 钾盐的理论效价是 1593u/mg。

例 2：已知链霉素碱 ($M = 581.6$) 的理论效价为 1000r/mg，求链霉素硫酸盐 ($M = 728.7$) 的理论效价？

解：

$$\text{链霉素硫酸盐的理论效价} = \frac{1000 \times 581.6}{728.7} = 798 \text{ 单位/毫克 (r/mg)}$$

答：链霉素硫酸盐的理论效价是 798r/mg。

以上介绍的都是理论效价，实际上各种抗生素成品的效价单位往往低于该抗生素的理论效价。因为要制取达到理论效价的抗生素成品是件不容易的事，一般应根据医疗的要求以及生产技术水平，由国家药典作出有关规定，药厂所生产的各种抗生素成品效价要不低于药典规定的水平。

二、抗菌谱

抗生素是一类化学治疗剂，它对病原体有抑制或杀灭作用，但大多数抗生素是生物在其生命过程中产生的，因此它不象酒精、甲醛、石炭酸之类是一种普遍的消毒剂。抗生素对病原体的作用是有选择性的，它只能对某类病原体具有抑制或杀灭作用。例如，患者是由肺炎球菌引起的肺炎疾病，通常注射青霉素就能得以治疗。因为肺炎球菌对青霉素很敏感（敏感范围为 0.0025 ~ 0.08u/ml）。若注射链霉素就不能治疗好肺炎，因为链霉素对肺炎球菌不太敏感，但它对结核杆菌引起的肺结核能很快治愈，这是由于它对结核杆菌非常敏感之故。又如患者是头癣（俗称癞痢头）疾病，则青霉素、链霉素均无治疗效果，因为它们对真菌都不敏感，而灰黄霉素对真菌却很敏感，故只能用灰黄霉素来治疗。这说明各种病原体对各种抗生素的敏感程度是不相同的，也就是说，各种抗生素对病原体的作用是有一定范围的。

有些抗生素如强力霉素、四环素、土霉素、金霉素对耐药性的金黄色葡萄球菌的作用强度是不一样的，这可从它们的最低抑菌浓度 [MIC (单位/毫升)] 可以看出。

抗生素	强力霉素	四环素	土霉素	金霉素
MIC (r/ml)	8.75	60	> 100	> 100
抗菌作用	最强	较强	次之	次之

又如头孢噻吩（先锋霉素 I）、头孢噻啶（先锋霉素 II）、头孢甘酸（先锋霉素 III）、头孢氨苄（先锋霉素 IV）对大肠杆菌均有一定的抑菌作用，但它们的 MIC 也是不相同的。

抗生素	头孢噻吩	头孢噻啶	头孢甘酸	头孢氨苄
MIC (r/ml)	32	8	82	16
抗菌作用	头孢 II 号 > 头孢 IV 号 > 头孢 I 号 > 头孢 III 号			

由表看出，这四种头孢菌素对大肠杆菌的作用强度是不一样的，其所需要的抗生素剂量