

抗生素生产

上海第三制药厂
上海第四制药厂等合编
上海化工学院抗生素教研组

化学工业出版社

抗 菌 素 生 产

上 海 第 三 制 药 厂

上 海 第 四 制 药 厂 等 合 编

上海化工学院抗菌素教研组

化 学 工 业 出 版 社

本书是一本介绍抗菌素生产基本知识的工人读物。全书以理论与实际相结合的方法，具体叙述了抗菌素生产工艺的几个重要问题：菌种的制备与保藏，培养基的质量与选用，影响发酵的几个因素（温度、通气与搅拌、溶解氧浓度等），提取抗菌素的各种方法（沉淀法、溶媒萃取法、离子交换法）等；书中对半合成抗菌素的制法，抗菌素的质量检验以及抗菌素发酵、提取用的设备也作了简要的介绍。

本书可供从事抗菌素生产的工人、干部学习，也可供其他生物合成专业的技术人员参考。

抗 菌 素 生 产

上 海 第 三 制 药 厂
上 海 第 四 制 药 厂 等 合 编
上海化工学院抗菌素教研组

*

化学工业出版社出版

（北京和平里七区十六号楼）

化学工业出版社印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

*

开本 $787 \times 1092^{1/32}$ 印张 $12^{1/4}$ 插页1 字数280千字印数1-11,150

1979年6月北京第1版 1979年6月北京第1次印刷

书号15063·3023定价1.00元

限 国 内 发 行

前 言

抗菌素从本世纪四十年代初开始生产以来，作为治疗各种感染性疾病的有效药物而获得迅速发展。目前抗菌素在临床上不但可以控制很多由病原细菌和真菌引起的疾病，而且在一定程度上还可以控制若干由病毒和原虫引起的疾病，并作为治疗恶性肿瘤的药物；此外，抗菌素在防治农作物的病害和在畜牧兽医上也得到广泛的应用。世界各国的抗菌素产量逐年增加，生产技术水平也不断提高。

解放前，我国根本没有独立的医药工业，更不用说抗菌素生产了。解放后，党和毛主席十分关怀人民的医药卫生事业，在独立自主，自力更生的基础上很快地建立了自己的抗菌素工业。二十多年来，我国的抗菌素工业从无到有，从小到大，目前已能生产天然抗菌素数十种，连同合成、半合成抗菌素及各种抗菌素的盐类在百种左右，成为世界上生产抗菌素产量最多的国家之一；但在生产技术水平和装备方面同世界先进水平比较，还存在一定差距。

以华主席为首的党中央号召我们高举毛主席的旗帜，为在本世纪内把我国建设成伟大的社会主义现代化强国而奋斗。战斗在抗菌素工业战线上的广大工人和技术人员，热烈响应党中央的号召，积极参加科学实验，开展技术革新和技术革命，努力为赶超世界先进水平而贡献自己的力量。

为了帮助抗菌素工厂中广大工人群众了解抗菌素生产中的有关技术知识，解决生产中遇到的一些问题，我们编写了这本

《抗菌素生产》的工人读物。

本书是由上海第三制药厂、上海第四制药厂、上海化工学院和四川抗菌素研究所等有关人员共同编写的，其中第一、二、三、十二和十七章由上海化工学院楼一心、胡章助、谢幸珠、沈自法、俞俊棠等同志执笔，俞俊棠、邬行彦、胡章助、顾璆等同志审阅；第四章至第十一章由上海第四制药厂余尔谷同志编写（其中第十一章由三厂张筱玉同志执笔）；第十三章至第十五章、十九章由上海第三制药厂王毓芬、方文玉、徐薇薇、金国蓓等同志执笔，蔡聿彪同志审阅；第二十章由四川抗菌素研究所任根富执笔。初稿完稿后经相互修改补充，最后由上海化工学院顾璆同志整理全稿。

由于编者的政治和业务水平有限，本书在内容选择和编排次序等方面都可能存在问题，有些提法可能不够确切，有些经验可能是局部的、片面的，希读者参考时注意因地制宜。对于书中可能有的错误，也希望读者和有经验的同志提出宝贵意见，以便今后再版时修改和更正。

编者

一九七八年八月

目 录

第一章 抗菌素概述	1
第一节 抗菌素发展概况	1
第二节 抗菌素是怎样的物质.....	4
第二章 抗菌素的应用和作用机理	6
第一节 抗菌素的应用.....	6
第二节 抗菌素的作用机理.....	12
第三章 抗菌素工业概况	15
第一节 抗菌素工业的性质及特殊问题.....	16
第二节 抗菌素发酵工艺的一般情况.....	19
第三节 抗菌素提炼工艺的一般情况.....	22
第四章 生产菌种、种子制备和菌种保藏	28
第一节 生产菌种.....	28
第二节 孢子质量对发酵的影响.....	38
第三节 种子罐和种子质量对发酵的影响.....	45
第四节 菌种保藏.....	50
第五章 培养基	54
第一节 培养基的种类.....	54
第二节 培养基的成份.....	57
第三节 培养基的选择.....	63
第四节 培养基原材料的质量和控制在方法.....	65
第五节 培养基原材料的节约和代用.....	68
第六节 抗菌素合成的前体和促进剂.....	71
第六章 培养基灭菌及空气除菌	75
第一节 灭菌方法和原理.....	75

第二节	培养基与设备的灭菌·····	80
第三节	空气除菌·····	86
第七章	温度对发酵的影响·····	93
第一节	微生物培养与温度的关系·····	93
第二节	发酵热的产生和罐温的控制·····	95
第三节	最适培养温度的选择·····	97
第八章	通气搅拌·····	100
第一节	通气搅拌对抗菌素发酵的影响·····	100
第二节	生物氧化和物质代谢·····	101
第三节	产生菌在发酵过程中对溶解氧的需要·····	105
第四节	影响发酵过程中供氧的因素·····	109
第五节	发酵过程中测定溶解氧的方法·····	115
第九章	发酵过程中的代谢控制·····	121
第一节	发酵过程的中间分析项目·····	121
第二节	发酵过程中菌丝形态的变化同产量的关系·····	126
第三节	发酵过程的中间补料与代谢控制·····	132
第四节	发酵过程的pH 值控制 ·····	138
第五节	发酵过程中泡沫的控制·····	140
第六节	发酵周期与终点判断·····	147
第十章	无菌试验、制服染菌及不正常发酵的分析和处理·····	149
第一节	无菌试验·····	149
第二节	制服染菌·····	154
第三节	污染噬菌体的发现与处理·····	160
第四节	种子异常的分析 and 处理·····	162
第五节	发酵不正常现象和处理·····	165
第十一章	诱变育种·····	168
第一节	诱变育种的细胞遗传学基础·····	168
第二节	诱变因素和作用机制·····	174
第三节	各种诱变因素的处理方法·····	185

第四节	诱变育种的有关问题.....	188
第十二章	发酵设备.....	198
第一节	种子制备设备及装置.....	198
第二节	培养基灭菌设备.....	199
第三节	空气除菌设备.....	207
第四节	发酵罐.....	213
第十三章	发酵液的预处理和过滤.....	230
第一节	发酵液的预处理.....	230
第二节	发酵液的过滤.....	232
第十四章	沉淀法提取抗菌素.....	235
第一节	沉淀和结晶的基本原理和影响因素.....	236
第二节	沉淀法在四环类抗菌素提取中的应用.....	240
第十五章	抗菌素的溶媒萃取.....	243
第一节	分配定律.....	243
第二节	萃取方式及理论收得率的计算.....	248
第三节	影响萃取操作的因素.....	252
第四节	溶媒萃取法的应用.....	256
第五节	精制和结晶.....	258
第六节	溶媒回收与安全.....	259
第十六章	离子交换法提取抗菌素.....	261
第一节	离子交换树脂简介.....	261
第二节	离子交换过程的基本原理.....	265
第三节	离子交换过程中的化工问题.....	268
第四节	应用.....	271
第十七章	提取设备.....	278
第一节	发酵液过滤设备.....	278
第二节	溶媒提取设备.....	288
第三节	离子交换设备.....	297
第四节	蒸发浓缩设备.....	304

第五节	干燥设备.....	313
第十八章	抗菌素的化学改造与半合成抗菌素.....	322
第一节	青霉素的化学改造与半合成青霉素.....	322
第二节	头孢菌素的化学改造与半合成头孢菌素.....	329
第三节	氨基糖苷类抗菌素的化学改造.....	337
第四节	四环类抗菌素的化学改造.....	340
第五节	其它抗菌素的化学改造.....	346
第十九章	抗菌素的质量分析与检验.....	351
第一节	抗菌素生产中的质量控制范围.....	351
第二节	抗菌素分析检验方法的综述.....	353
第三节	抗菌素成品的质量检验.....	353
第二十章	抗菌素工业的综合利用.....	373
第一节	抗菌素工业综合利用的意义.....	373
第二节	菌体中有关生化物质的提取.....	377
附表 1 各种化学诱变剂常用浓度、处理时间参考表		
附表 2 几种常用抗菌素的生物来源和性质		

第一章 抗菌素概述

第一节 抗菌素发展概况

抗菌素是人类长期来与疾病作斗争和进行科学实验的产物。早在二千多年前我国人民就知道利用霉菌代谢产物医治疾病。1972年11月，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、禹余粮、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产物的治疗性能，在当时已能被人们所掌握。此外，《神农本草经》、《本草拾遗》、《齐民要术》、《百一选方》、《本草纲目》等古代医书中都有“神曲”、“红曲”、“冬虫夏草”以及其他利用微生物或其代谢产物治疗疮、痈、湿热泄痢等疾病的记载，《天工开物》还有利用“丹曲”作防腐剂的描述。

欧洲、墨西哥、南美等地，在几世纪以前，亦曾有用发霉的面包等治疗溃疡、肠感染和化脓创伤等疾病的记载。十七世纪末，发明了显微镜，大大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。如1876年曾报道青霉菌属的一个菌株具抑制细菌生长的作用；1877年法国的巴斯德和朱伯脱发现空气中的普通细菌能抑制炭疽杆菌的生长。同时代的俄国的麦启尼可夫明确地提出了使用微生物预防人类疾病的设想。1896年，从青霉菌属中分离得第一个晶形抗菌素——霉酚酸，开始用于治疗人类疾病，起到一定的临床效果。但由于这些药品质量差、毒性太大，使用上受

到限制。

抗菌素作为一类药物引起人们的普遍重视是从青霉素的研究和应用开始的。1929年英国的弗莱明报道了污染葡萄球菌培养平板上的青霉菌有拮抗和溶解附近的葡萄球菌菌落的现象，这个霉菌经鉴定命名为点青霉，其培养液即使稀释1000倍，还可抑制许多革兰氏阳性菌的生长。弗莱明将这种具有抗菌性质的活性物质命名为青霉素。经试验还发现青霉素对动物细胞几乎无毒性，它是个很有价值的抗菌物质。但青霉素很不稳定，当时还不能把它从培养液中提取出来，使青霉素的研究工作一度停顿。直至1940年，弗洛里和查因等成功地研究出从点青霉培养液中提取青霉素的方法，并对其毒性、生物学特性，临床用途等方面进行了系统试验，才进一步确定它在医药上的地位。

青霉素的发现固然是偶然的，但正如恩格斯所指出的，在历史的发展中，偶然性起着自己的作用，而它在辩证的思维中，就象在胚胎的发展中一样，包括在必然性中。很显然，正是当时微生物和固体培养技术的发展，和对微生物拮抗现象的长期观察，才使人们逐步认识抗菌素这类药物，这是事物发展的必然规律。事实上，在青霉素研究成果报道之前，1939年杜波斯就发现了短杆菌素，其产生菌（短杆菌）就是根据拮抗作用，有意识地在土壤微生物中加入病原菌菌液而寻找出来的拮抗菌。短杆菌素也有治疗作用，但有毒性，没有得到广泛使用。

青霉素的卓越疗效，以及从创立短杆菌筛选方法所得到的启发，大大引起人们从土壤微生物中寻找抗菌素的兴趣。到目前为止，世界各国发表的天然抗菌素已达三千多种，临床常用的约五十种，其中灰黄霉素（1939年）、链霉素（1944年）、氯霉素（1947年）、多粘菌素（1947年）、金霉素（1948年）、头孢霉素

(1948年)、新霉素(1949年)、土霉素(1950年)、制霉菌素(1950年)、四环素(1952年)、红霉素(1952年)、螺旋霉素(1954年)、新生霉素(1955年)、万古霉素(1956年)、两性霉素(1956年)、力复霉素(1957年)、巴龙霉素(1959年)、卡那霉素(1958年)、林可(洁)霉素(1962年)、庆大霉素(1963年)、柔毛(正定)霉素(1963年)和博莱(争光)霉素(1966年)等都是人们与疾病作斗争的有力武器,和青霉素一样,它们目前都已投入生产。

由于已从土壤中分离出很多较易识别的抗菌素,要发现新的有价值的抗菌素的机会逐渐减少,新抗菌素的筛选速度进展减慢,虽然目前每年约报道50多个新抗菌素,其中只有少量有医疗价值。近年来正加强从海洋、动物粪便和高温微生物中筛选新抗菌素。

1958~1960年间,在用不同方法获得了青霉素母核——6-氨基青霉烷酸(简称6 APA)后,人们成功地用化学方法合成了具有不同侧链的、有独特性能的新型青霉素,也称半合成青霉素。这为新抗菌素研究开辟了新的道路。强力霉素、先锋霉素和力复平等都是极为有效的半合成抗菌素。近年来,人们更深入地探讨了抗菌素结构与活性的关系、细菌耐药机制,并在此基础上利用微生物的生化转化、化学结构改造、基因突变菌株和发酵液中加入特定的前体物质等方法来获得新型抗菌素。如3',4'-双脱氧卡那霉素B和氨卡霉素等就是通过结构改造获得的抗耐药性的、疗效很高的抗结核抗菌素。七十年代分子生物学、遗传工程(或称基因工程)的发展,又进一步促进发酵工业的发展,使抗菌素发酵单位数十倍或百倍地迅速增加。现在有人研究把产生抗菌素的基因移植给发育快、易于培养的大肠杆菌,以简化抗菌素的制造方法。还有人研究无细胞合成,可

以不需要完整的细胞生产抗菌素。如芽孢杆菌合成多肽抗菌素只需要有一可溶性多酶复体催化即可进行生物合成。

近年来，与抗菌素专业密切相关的生物学、化学、医学、药理学、生化工程学及某些工业生产部门，都有较快的发展。随着生产实践和科学研究的深入，抗菌素事业必将在更高的认识水平上向前发展。

第二节 抗菌素是怎样的物质

抗菌素是由生物包括微生物、植物、动物在其生命过程中所产生的、能以低浓度选择性地抑制或杀灭某些微生物及肿瘤细胞的天然有机化合物，目前主要由土壤微生物发酵生产。少量抗菌素如氯霉素、环丝氨酸和磷霉素等可由化学合成法生产。半合成抗菌素是将已知抗菌素的结构加以改造而得的各种抗菌素衍生物。近几年来随着抗菌素研究的发展，它的治疗作用已超出了抗菌和抗肿瘤的范围，在杀虫、抑制某些酶类等方面有了新的进展；有些抗菌素还同时具有各种药理活性。如抗敌素和短小芽孢杆菌产生的短孢菌肽是镇痉剂，新霉素有降低血胆固醇的作用，强力霉素同时有镇咳作用，有些抗菌素还可降低或升高血压。

生物在生命过程中（新陈代谢）进行着一系列生物化学反应，才得以生长繁殖，同时产生一些代谢产物。各种微生物的基本代谢产物（初级代谢产物）的型式不多，而次级代谢产物具有多种多样的结构。基本代谢产物是微生物生长和繁殖所必需的物质，而次级代谢产物是指微生物产生的与生长、繁殖无直接关系的一类物质。抗菌素主要是微生物次级代谢产物中的一大类物质，一般不同的代谢途径合成不同化学结构的抗菌素。微生物所进行的次级代谢途径常常和它所处的外界条件

（外因）有关，但是处于相同的外界条件下的各种微生物也并不是都产生同样化学结构的次级代谢产物的，这主要决定于它们是否具有进行某些代谢途径的可能性（内因）。这里的“内因”是指微生物细胞内的遗传物质，质体（有人称质粒）。近年来的研究证明：抗菌素的生物合成至少有一部分是和质粒的代谢途径有关。当外界条件改变而引起微生物代谢途径改变时，它的形态及生物特性也会随着发生变化，这种变化叫做变异。如果微生物长期处在新的环境中，引起了遗传物质的改变，其获得的特征就有可能固定并遗传下去。微生物拮抗性能的获得，抗菌素的产生，以及人工诱变育种都是根据这一原理进行的。

一般的消毒剂，如石炭酸、酒精等，主要使菌体或细胞蛋白质沉淀变性，是一种物理化学的作用，对微生物和宿主组织没有选择性；而抗菌素主要作用于微生物的代谢机能，是一种生物化学作用。因此，一方面由于微生物和宿主组织的某些代谢形式的区别，抗菌素往往具有“差别毒力”；另一方面，由于抗菌素的特殊作用方式，微生物对它可获得不同程度的“耐药性”。人们把抑制或杀灭某些菌类及其所需要的抗菌素剂量，叫做这一抗菌素的“抗菌谱”。

第二章 抗菌素的应用和作用机理

第一节 抗菌素的应用

由于抗菌素的科学研究和生产的迅速发展，抗菌素不仅作为化学治疗剂应用在医疗上，而且还广泛地应用在畜牧业、农业和工业生产上。

一、抗菌素在医疗上的应用

抗菌素在临床上的疗效卓著，是人类战胜疾病的有力武器。目前我国临床上应用的抗菌素已有几十种，现将一些常用抗菌素的主要用途介绍于下。

1. 青霉素及半合成青霉素 青霉素G应用于临床已有30多年，但至今仍是很多感染的首选药物，主要用于治疗敏感金葡菌感染、溶血性链球菌感染、肺炎球菌感染、细菌性心内膜炎、气性坏疽、炭疽、淋病、梅毒等疾病。

耐青霉素酶的半合成青霉素，如乙氧萘青霉素、苯甲异噁唑青霉素、邻氯苯甲异噁唑青霉素、双氯苯甲异噁唑青霉素等，其唯一的适应症是耐青霉素G金黄色葡萄球菌（以下简称金葡菌）所引起的各种感染。

半合成氨苄青霉素的主要适应症为流感杆菌、奇异变形杆菌、沙门氏菌属及敏感的革兰氏阴性杆菌所引起的各种感染；如脑膜炎、伤寒、伤寒带菌者、胆道感染、尿路感染、败血症等；对小儿化脓性脑膜炎更为首选药物。

半合成羧苄青霉素主要应用于治疗绿脓杆菌感染，以及变

形杆菌、流感杆菌、大肠杆菌等所引起的各种严重感染。其主要优点是对绿脓杆菌和变形杆菌的各种菌株均具有抑制功能，且毒性低，缺点是用量大。

目前国内已试制成功的匹氨青霉素、缩酮氨苄青霉素和羟氨苄青霉素是氨苄青霉素的同类产品，其主要适应症和氨苄青霉素相同；呋脲苄青霉素（BL-P1597）和脘脲苄青霉素（BL-P1654）是羧苄青霉素的同类产品，对绿脓杆菌的抗菌作用均较羧苄青霉素强。

2. 先锋霉素（半合成头孢菌素） 国内生产的先锋霉素有先锋霉素Ⅰ、先锋霉素Ⅱ和先锋霉素Ⅳ三种，主要用于治疗耐青霉素G金葡菌、溶血性链球菌、肺炎球菌等所引起的各种感染。

3. 氨基糖甙类抗菌素 链霉素、卡那霉素、庆大霉素、新霉素等氨基糖甙类抗菌素的抗菌谱基本相同。在临床上，链霉素主要用于治疗结核病、鼠疫、野兔热等病症；链霉素和青霉素G合用，对肠球菌和草绿色链球菌所引起的心内膜炎有协同作用；链霉素常和四环素类抗菌素、氯霉素等合用治疗大肠杆菌、产碱杆菌、流感杆菌等革兰氏阴性杆菌的感染和布氏杆菌病等疾病。

卡那霉素和庆大霉素，主要用于治疗大肠杆菌、产气杆菌、变形杆菌、产碱杆菌、耐青霉素G金葡菌等所引起的各种感染。庆大霉素还对绿脓杆菌感染有效。这两种抗菌素是治疗革兰氏阴性杆菌感染疗效较好的抗菌素。

新霉素主要适用于治疗局部金葡菌和革兰氏阴性杆菌感染（如疖、脓皮病、膀胱炎等）、致病性大肠杆菌肠炎、肝昏迷等病症，以及肠道手术前准备。

4. 四环素类抗菌素 四环素、土霉素、金霉素、强力霉素、甲烯土霉素、二甲胺四环素、四氢吡咯甲基四环素、去甲基金

霉素（后五种是半合成产品）等四环类抗菌素的主要适应症是立克次体病、布氏杆菌病、肺炎支原体肺炎、霍乱等，以及敏感细菌所引起的肺炎、其他呼吸道感染、尿路感染、败血症、菌痢等。四环类抗菌素，特别是土霉素，对急性阿米巴痢疾和各种细菌性肠炎也有一定效果。

强力霉素和二甲胺四环素，对耐四环素或土霉素的大肠杆菌、金葡菌等细菌仍可敏感，且服药次数和剂量可以减少。

5. 大环内酯类抗菌素 红霉素、竹桃霉素、螺旋霉素、交沙霉素、桂晶霉素、美地霉素等大环内酯类抗菌素的主要适应症是革兰氏阳性球菌，如葡萄球菌、溶血性链球菌、肺炎球菌、肠球菌等所引起的各种感染，以及肺炎支原体肺炎、白喉带菌者、阿米巴痢疾、菌痢等，对耐青霉素G或四环素类抗菌素的金葡菌所引起的感染尤为适应。

6. 多粘菌素类抗菌素 多粘菌素B和多粘菌素E等主要适用于治疗除变形杆菌外的各种革兰氏阴性杆菌，如绿脓杆菌、大肠杆菌、产气杆菌、肺炎杆菌等所引起的各种感染。多粘菌素B和多粘菌素E的抗菌谱及抗菌作用基本一致。国内某些单位认为多粘菌素E治疗绿脓杆菌的疗效不如多粘菌素B，但有的单位认为多粘菌素E完全可以取代多粘菌素B。多粘菌素E的毒性比多粘菌素B约小50%左右。

7. 利福霉素类抗菌素 目前临床使用的利福霉素类抗菌素有利福平（力复平）、利福霉素SV、利福霉素B二乙胺三种。

利福平是利福霉素SV的半合成衍生物，具有口服有效、抗菌谱广、毒性低、血浓度高且维持时间长等优点，主要适用于结核病和耐药金葡菌感染。此外，利福平还有抗麻风杆菌、抗病毒和抗肿瘤作用。

利福霉素SV和利福霉素B二乙胺具有和利福平相同的抗