

抗生素类原料药生产的化工技术进展及市场应用前景

谷旭林 (华北制药华胜有限公司, 河北 石家庄 050000)

王晓倩 (河北常山生化股份有限公司, 河北 石家庄 050000)

摘要: 抗生素是一种次级代谢产物, 具有抗菌活性, 可以作为重要的药物资源, 帮助治疗和预防细菌感染性疾病, 保障医疗质量, 提高药物的安全性和有效性, 促进公共卫生, 维护人类健康, 在医疗和公共卫生领域发挥着重要的作用。抗生素可以自然生成, 也可以由人工合成。目前抗生素的生产主要依靠发酵法和化学合成法。发酵法利用发酵罐, 使微生物自然生长并产生抗生素, 通过分离纯化自然产生的抗生素得到抗生素产品。化学合成法依靠抗生素具体的化学结构进行合成, 这种方式得到的抗生素具有良好的抗菌性。本文以抗生素生产过程为基础, 通过文献资料查阅等研究方法, 对抗生素工业生产过程中涉及的化工技术进行深入探索, 并分析了抗生素原料药生产的化工技术潜在的应用前景。

关键词: 抗生素; 原料药; 化工技术; 研究进展; 市场应用前景

0 引言

抗生素作为一种重要的药物资源被大量生产, 以确保有足够的药物供应。而工业化生产可以确保抗生素的稳定供应, 减少由于生产中断或供应短缺而造成的医疗紧急情况, 抗生素生产技术的进步可以显著提高抗生素的生产效率, 降低生产成本。这意味着可以用更低的成本生产出更多的抗生素, 使其更加普及, 工业化生产技术的不断创新可以促进新抗生素的开发和商业化, 为应对细菌耐药性提供更多选择, 推动医药领域的发展。

现今工业化生产抗生素所应用的方法主要有三种, 一种直接对微生物进行培养, 来获取自然产生的代谢产物; 一种通过运用一些化学和生物学技术手段对从生物中提取出来的天然产物进行优化改进, 从而制造出新的化合物, 这些化合物被称为半合成抗生素; 一种能根据天然抗生素的结构, 完全采用化学合成方法制造化合物, 这些化合物则被称为全合成抗生素。

1 抗生素及生产过程

1.1 抗生素

抗生素是一类可以抑制或杀死细菌的药物, 被广泛应用于医疗和兽医领域, 用于治疗细菌感染性疾病。抗生素可以通过不同的机制来影响细菌的生长和生存, 包括阻断细菌细胞壁的合成、影响蛋白质合成、干扰核酸合成等。抗生素能特异性作用于致病微生物 (或癌细胞、寄生虫等), 通过改变细胞膜渗透性、抑制细胞壁合成、抑制核酸或蛋白合成、抑制能量代谢与生物合成、抑制分化增殖等方式, 干扰病原体的生

命活动, 或提升被感染生物的免疫力和抗病性, 帮助抵抗感染。

因此在医药领域、养殖畜牧业、食品储藏以及生物试验试剂等领域有着重要的作用^[1]。抗生素分为许多类别, 包括青霉素、红霉素、四环素、氨基糖苷类、喹诺酮类等, 每一类抗生素都有其特定的作用机制和适应范围。

1.2 生产过程

抗生素类原料药生产的化工技术涉及多个步骤和工艺。筛选菌株: 首先需要选择合适的微生物菌株, 这些菌株通常是能够产生目标抗生素的细菌或真菌。培养生长: 选定的菌株被培养在适当的培养基中, 提供充足的营养物质和适宜的环境条件, 以促进抗生素的生长和产生。

发酵过程: 在培养生长阶段, 菌株产生抗生素。这一过程需要严格控制温度、pH值、氧气供应等参数, 以确保高产量和纯度。分离提取: 通过物理或化学方法将抗生素从发酵液中提取出来。这可能涉及离心、过滤、萃取等步骤, 以分离目标产物并去除杂质。

精制纯化: 提取得到的抗生素通常需要经过进一步的精制和纯化, 以去除残留的杂质和其他微生物代谢产物, 以及确保药品的纯度和质量。结晶和干燥: 纯化后的抗生素通常以结晶或干燥的形式存在, 以便于后续的制剂和药品生产过程中的使用。

2 抗生素类原料药生产的化工技术

2.1 超临界流体制粒技术

超临界流体制粒技术是一种先进的制药技术, 它

利用超临界流体的特殊性质来进行药物的制粒过程。当物质在其临界温度和临界压力以上时的状态,此时物质既不是纯粹的液态也不是纯粹的气态,具有独特的溶解、扩散和传输性质^[2]。二氧化碳是最常用的超临界流体,主要因为它的临界温度和临界压力相对较低,且环保、无毒、不易燃。超临界流体制粒技术可以改变抗生素药物的粒度,提高生物利用度。对于溶解性能差的药物粒子,例如灰黄霉素,由于其生物利用度低,所以在临床给药剂量很高,而粒径大小是影响药物粒子溶解速度的关键因素,从而极大地影响了药物的生物利用度。在抗生素生产中,超临界流体制粒技术主要用于药物的微粒化、提纯、成型和干燥等过程。

2.2 结晶技术

固体药物的生产过程中离不开结晶。通过控制结晶过程,不但可以控制药物的晶型和晶型纯度、晶体形态等,还对生产过程单元操作、生产的周期起着重要的影响作用,因此深入研究药物的结晶过程不仅能够提高产品质量,而且能够缩短产品生产周期,创造出更高的经济和社会效益。抗生素通常是以固体药物形式出现,而它们的制备包括多种结晶技术。

溶剂结晶:通过在适当溶剂中溶解抗生素,并控制溶剂的蒸发速率或温度,使抗生素慢慢结晶沉淀出来。

冷凝结晶:将抗生素溶解于热溶剂中,然后通过快速冷却来诱导结晶。

晶种结晶:在溶液中加入部分已有晶种的抗生素晶体,促使溶液中的抗生素结晶成纯净的晶体。**挥发性溶剂结晶:**将抗生素溶解在挥发性溶剂中,然后通过挥发溶剂的方法来诱导结晶。**蒸发结晶:**将抗生素溶解在热水或其他溶剂中,通过蒸发水分或溶剂使抗生素结晶。

凝胶结晶:将抗生素在凝胶介质中结晶,通过凝胶的特性控制晶体生长的方向和速率。这些技术在抗生素结晶过程中可以单独应用,也可以结合使用,以达到所需的结晶效果和产品质量要求。

2.3 喷雾干燥技术

喷雾干燥技术是一种常用的制粒和干燥技术,特别适用于将液态混合物或溶液转变为粉末状固体产品。喷雾干燥技术的核心是雾化器,根据雾化的功能原理和雾化器的设计,可以细分为离心式雾化器、压力式雾化器和气流式雾化器^[3]。喷雾干燥技术可以有

效地保护抗生素免受湿度和氧气等环境因素的影响,从而提高产品的稳定性和保存期限。喷雾干燥技术具有高效的生产能力,可以实现大规模生产,提高抗生素的生产效率,满足市场需求。在抗生素生产中^[4],喷雾干燥技术经常用于制备抗生素颗粒或粉末制剂来提高产品的稳定性、生物利用度和生产效率^[5]。

2.4 真空冷冻干燥技术

真空冷冻干燥技术简称为冻干技术,是指将药品在低温条件下溶液冻结,然后在真空环境下升华干燥,除去水分,升华结束后再进行解析干燥,除去部分结合水的方法。目前真空冷冻干燥工艺生物制药主要应用于生物、生化制品、药物注射剂制品和热不稳定的抗生素类制品的生产^[6]。真空冷冻干燥技术在抗生素生产中发挥着重要作用,能够有效保留药物活性,提高产品的稳定性和长期保存性,适用于大规模生产和制备高质量的抗生素制剂随着生化药物与生物制剂的迅速发展,真空冷冻干燥技术将越来越显示其重要性与优越性^[7]。

2.5 膜分离提取技术

现代抗生素提取技术主要包括双水相萃取、反胶团萃取和膜分离提取等。其中膜分离提取是一种常用的分离和纯化技术,取代了传统的分离纯化技术,可以简化抗生素生产过程。可用于从液态混合物中提取目标分子,包括抗生素^[8]。在抗生素生产中,膜分离提取通常用于分离抗生素和其他杂质,或者用于从发酵液中提取抗生素。在抗生素提取中,常常是几种膜分离技术联合起来提取抗生素或是部分取代溶剂萃取法进行萃取,膜分离技术在抗生素的预处理与后续分离、浓缩方面都显示了很好的效果,具有广阔的工业应用前景。

2.6 双水相萃取技术

双水相萃取是一种常用的液-液萃取技术,可用于从复杂的混合物中提取目标化合物,包括抗生素。双水相萃取原理与常见的水-有机溶剂萃取法相似,利用两种不相溶的溶剂之间的亲和性差异,实现对目标化合物的选择性提取。当物质进入双水相体系后,由于界面张力、疏水作用以及各种力的存在,使目标提取物在两相中不平衡分配,通过调节各影响因素,如成相盐的种类与浓度、中性盐的种类与浓度等,达到向单相富集的目的。

双水相萃取技术之所以能够成为抗生素提取工程中的研究热点,主要是因为这种技术可以直接提取抗

生素,且操作简单、条件温和、所需的设备比较简单,因此非常适用于工业生产^[9]。

2.7 反胶团萃取技术

反胶团萃取又称为反胶束、逆胶束,是一种液-液萃取技术,通常用于分离具有生物活性的化合物,包括抗生素。该技术基于胶团和溶液之间的相互作用,利用添加表面活性剂等物质,形成反胶团从而实现目标化合物的提取。作为一种新型的液液萃取技术,反胶团萃取具有生物活性分子不易失活、操作简单、可连续化生产的优点^[10]。

3 市场应用前景

3.1 超临界流体制粒技术应用前景

超临界流体制粒技术被认为是一种很有前景的新兴微粒化技术,具有操作简便、微粒粒径可控、处理条件温和、绿色环保等诸多优点。除超临界流体制粒技术外,还有超临界微乳液法、超临界水热合成法等,这些新方法高分子领域、纳米材料等领域有广阔的应用前景^[2]。

3.2 结晶技术应用前景

结晶技术作为一种重要的分离纯化方法,在各个领域都有着广泛的应用,并且其发展前景仍然非常光明。在医药制药领域,结晶技术被广泛应用于药物的制备、纯化和稳定性改进。随着药物分子设计和合成技术的发展,对于高纯度、高效率的结晶技术需求日益增加。结晶技术在药物固体形式的控制、晶型选择、溶解度调节等方面具有重要作用。在化工领域,结晶技术被广泛应用于化学品的生产和分离过程中,包括聚合物、晶体材料、无机盐等的制备和纯化。结晶技术对于提高产品质量、降低生产成本、实现资源高效利用具有重要意义。因此,结晶技术在未来将继续发挥重要作用,并有望在各个领域实现更广泛的应用和创新。

3.3 喷雾干燥技术应用前景

喷雾干燥技术在医药制药领域具有重要的应用前景。它可以用于制备口服固体剂型、制备微胶囊、制备纳米颗粒等。喷雾干燥技术能够将药物溶液或悬浮液通过雾化的方式转化为固态粉末,并实现药物的保护和稳定^[5]。随着科学技术的不断发展,喷雾干燥技术也在不断创新和改进。例如,通过引入纳米颗粒技术、超声波技术和多孔材料技术等,可以实现粒径更小、颗粒更均匀的喷雾干燥产品。因此,喷雾干燥技术在未来将继续发挥重要作用,并有望在各个领域实

现更广泛的应用和创新。

3.4 真空冷冻干燥技术应用前景

真空冷冻干燥技术作为一种常见的制药工艺,被广泛应用于制备稳定性高、溶解度好的药物制剂,如注射用药、口服药、生物制品等。随着生物技术和新药研发的不断发展,对于高质量、高效率的冻干技术需求将会增加^[7]。未来,随着工艺的优化和设备的改进,真空冷冻干燥技术将会更加高效、智能化和环保,为各个领域的应用提供更加可靠的干燥解决方案。

3.5 膜分离提取应用前景

抗生素膜分离工程已成为现代制药技术创新的重要手段。随着产品质量要求的不断提高和生产成本要求的降低,抗生素膜分离技术的优势越来越明显,将取代传统的低效分离技术膜分离提取技术可以用于药物纯化、药物输送系统等方面。通过膜分离提取技术,可以高效地分离和纯化药物成分,提高药物的纯度和稳定性,从而提高药物的疗效和安全性。随着科学技术的不断进步和创新,膜分离提取技术将会更加高效、智能化和环保,为各个领域的应用提供更加可靠的分离和提取解决方案^[8]。

3.6 双水相萃取应用前景

双水相萃取是一种绿色、高效的提取和分离技术,具有广阔的应用前景,尤其在生物化工、药物制备等领域。在生物化工领域,双水相萃取可以用于分离和提取生物活性化合物、蛋白质、酶和细胞等生物大分子。这种技术对于生物制药、生物燃料生产、生物材料合成等有着重要的应用前景,能够提高生物产品的纯度和产率,降低生产成本。

在药物制备领域,双水相萃取可以用于药物提取、纯化和分离等工艺步骤。由于其温和、环保的特点,双水相萃取技术在天然药物提取和合成药物制备中具有广泛的应用前景,能够提高药物的纯度和产率,减少有害副产物的生成^[9]。

3.7 反胶团萃取应用前景

反胶团萃取技术在生物制药、食品工业、环境保护和化工领域等方面都有着广阔的应用前景。反胶团萃取可用于生物制药领域中的蛋白质纯化、生物制剂提取等工艺步骤。由于其高效、环保的特点,该技术对于提高生物产品的纯度和产率具有重要意义,能够降低生产成本,加速新药研发和生产过程。在化工领域,反胶团萃取可用于有机合成、催化剂回收等方面。该技术能够提高化工生产过程中的反应选择性和产

率,减少废物排放,降低生产成本,有助于推动化工工艺的绿色化和可持续发展^[10]。

4 结束语

综上所述,抗生素类药物作为重要的药物资源,其在工业化生产的工程中应用了多种化工技术。未来,随着我国抗生素生产领域的不断扩大,这些化工技术将会处于不断地优化当中,超临界技术、冷冻干燥技术等也会广泛应用于医药领域以及其他领域。随着相关学科的不断深入发展,抗生素类原料药生产的化工技术必定会有广阔的应用前景。

参考文献:

- [1] 陆珠儿,陈丹丹.现代生物技术在抗生素生产中的应用及前景展望[J].国外医药(抗生素分册),2022,43(4):241-246.
- [2] 张国栋.中药制药干燥过程中技术的工程化[J].黑龙江科学,2022,13(14):58-60.
- [3] 宋祖坤,张万尧,安亚中等.喷雾干燥技术的研究

现状与发展趋势[J].广东化工,2023,50(22):63-66.

- [4] 庄宁,李海帅.中药制药中喷雾干燥技术的应用[J].中文科技期刊数据库(引文版)医药卫生,2023(02):4.
- [5] 宋祖坤,张万尧,安亚中,等.喷雾干燥技术的研究现状与发展趋势[J].广东化工,2023,50(22):63-66.
- [6] 侯演林,陈胜慧子,蒲云峰,等.真空冷冻干燥及预处理方法应用研究进展[J].食品研究与开发,2023(23):203-208.
- [7] 毕金峰,冯舒涵,金鑫,等.真空冷冻干燥技术与产业的发展及趋势[J].核农学报,2022,36(2):414-421.
- [8] 李欢.膜分离技术及其应用[J].化工管理,2022(33):50-53.
- [9] 张璟,邢娜,韩杨.双水相萃取技术在生物制药中的应用[J].山西化工,2023,43(10):112-114,120.
- [10] 王劲松,蒋永波,谭美龄,等.柠檬籽中类柠檬苦素反胶团萃取工艺优化及抑菌活性分析[J].食品安全质量检测学报,2023,14(10):154-163.

