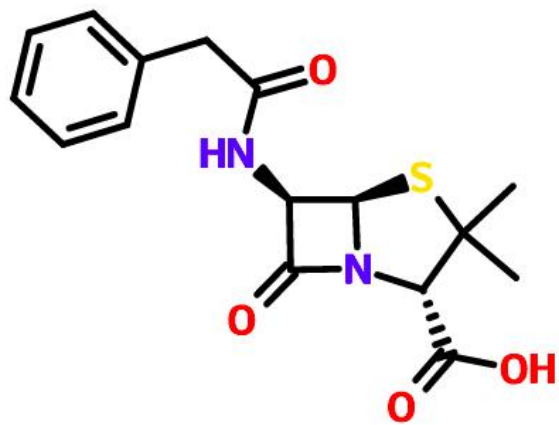


生物制药工艺学(抗生素)

- 抗生素**：在低浓度下能选择性地抑制他种生物机能的化学物质。
- 半合成抗生素**：将生物合成法制得的天然代谢产物，再用化学、生物方法进行分子改造，制成的各种衍生物



抗生素的来源

- 土壤微生物： 真菌、放线菌、细菌

抗生素的特点

- 是微生物次级代谢产物
- 不同微生物能产生同一种抗生素， 同一种微生物也能产生不同抗生素
- 相对分子质量低
- 低浓度下选择性的抑制他种生物机能的化学物质

医疗抗生素具备的特点

- 难使病原菌产生耐药性
- 有较大的差异毒力（对机体不影响，能杀死病原菌）
- 最小的抑菌浓度
- 抗菌活性广

光谱抗生素： 氯霉素、金霉素、土 霉素、四环素、甲砒霉素。不仅能强力抑制大部分革兰氏阴性菌和革兰氏式阳性菌， 而且能抑制立克次体、螺旋体和某些原虫。

抗生素的分类

- 根据生物来源分来
 - 放线菌： **链霉菌属** 最多， **诺卡菌属** 较少。 **碱性化合物** 多。
 - 真菌： **藻菌纲** 和 **子囊菌纲** 产生的少； **担子菌纲** 产生的多。多为酸性化合物。
 - 细菌： 主要来源 **多黏杆菌**、 **枯草杆菌**、 **短芽孢杆菌**。多为碱性。（差异毒性小）
 - 其它： **地衣酸**、 **绿藻素**、 **蒜素**、 **番茄素**、 **小蘗碱**
- 按照医疗的作用对象分
 - 抗感染抗生素、抗肿瘤抗生素、降血脂抗生素
- 按照作用性质分
 - 繁殖期杀菌、静止期杀菌、速效杀菌、慢效杀菌
- 作用机制分类
 - 抑制或干扰细胞壁合成的抗生素
 - 抑制或干扰蛋白质合成的抗生素
 - 抑制或干扰DNA、RNA合成的抗生素
 - 作用于能量代谢系统的抗生素

5. 按照抗生素获得来源

天然抗生素、基因工程抗生素、生物转化与酶工程抗生素、半合成抗生素

6. 根据抗生素的生物合成途径(为新的菌种发现提供帮助)

- 氨基酸、肽类衍生物
 - 简单氨基酸类衍生物、寡肽抗生素、多肽类抗生素、多肽大环内脂抗生素、含腺嘌呤和嘧啶碱基的抗生素
- 糖类衍生物
 - 糖苷类抗生素、与大环内酯连接的糖苷抗生素
- 以乙酸、丙酸为单位单衍生物
 - 乙酸衍生物、丙酸抗生素、多烯或多炔类抗生素

7. 根据化学结构

- β -内酰胺类抗生素：抑制肽聚糖的合成
- 氨基糖苷类抗生素：抑制蛋白质的合成
- 大环内脂类抗生素：抑制蛋白质合成
- 四环类抗生素：抑制蛋白质的合成
- 多肽内抗生素

单位

- 指定单位： $0.6\mu\text{g}$ 青霉素钠等于一个青霉素单位
- 活性质量：仅以分子结构中活性部分的质量计算

抗生素应用

- 控制细菌感性性疾病
- 抑制肿瘤生长
- 调节人体生理功能
- 器官移植
- 控制病毒性感染

抗生素工业生产

- 由于是次级代谢产物，理论产量很难计算
- 有效成分浓度低

`graph LR; LR[菌种] --> 孢子制备; 孢子制备 --> 种子制备; 种子制备 --> 发酵; 发酵 --> 发酵液预处理; 发酵液预处理 --> 提取制精; 提取制精 --> 产品检验; 产品检验 --> 成品包装; 成品包装 --> 无菌空气; 无菌空气 --> 发酵; 发酵 --> 无菌空气; 无菌空气 --> 种子制备; 种子制备 --> 消泡剂; 消泡剂 --> 发酵; 发酵 --> 补料; 补料 --> 发酵`

1. 菌种选择

- 生长繁殖快、发酵单位高
- 遗传性能稳定，在一定条件下能保持持久，产量高
- 培养条件粗放、发酵过程易于控制
- 合成的代谢副产物少，产生抗生素质量高

2. 孢子制备

- 生产用的孢子必须经过纯种和生产性能的检验，符合规定才能用来制备种子

3. 种子培养

- 使孢子发芽、繁殖获得足够数量的菌丝，以便接种到种子罐

4. 发酵

- 目的：使微生物分泌大量的抗生素

• 预处理

- 凝聚：指在投加的化学物质（铝、铁的盐类）作用下，胶体脱稳并使粒子互相聚集成1mm大小块状凝聚体的过程
- 絮凝：指使用絮凝剂（天然的合成的大分子量聚电解质）将胶体粒子交联成网状，形成10mm大小絮凝团的过程。其中絮凝剂的主要作用起桥梁作用。