

抗耐药菌药物的制备工艺研究进展

黄佳旭 贾璐菲 刘丹*

河北化工医药职业技术学院

DOI:10.32629/jsse.v4i3.20996

[摘要] 本文针对当前细菌耐药性日益严峻的挑战,系统梳理了细菌耐药危机现状与抗耐药菌药物研发的发展脉络。文中分别就全合成、微生物发酵与代谢工程、半合成及基因工程改造等不同技术路径,系统评述了抗耐药菌药物的制备工艺进展,并对未来新型抗耐药菌药物的研发方向进行了展望,以期应对耐药性危机、推动药物研发与生产工艺优化提供理论依据与可行思路。

[关键词] 抗耐药菌药物; 工艺; 细菌耐药性; 抗生素

中图分类号: R979.1 **文献标识码:** A

Research Progress on Preparation Technology of Anti-Drug-Resistant Bacterial Agents

Jiaxu Huang Lufei Jia Dan Liu*

Hebei Chemical & Pharmaceutical College

[Abstract] In response to the increasingly severe situation of bacterial drug resistance, this study reviews the current crisis status of bacterial resistance and the development trajectory of anti-resistance drugs. It systematically elaborates on the progress in preparation processes for drugs classified into total synthesis, microbial fermentation, semi-synthesis, and genetic engineering modifications. The study analyzes structural characteristics and development potential, while outlining future prospects for pharmaceuticals. These findings aim to provide reference for drug production processes and optimize strategies to address the current challenges.

[Key words] Anti-drug-resistant bacterial drugs; technology; Bacterial drug resistance; Antibiotics

青霉素的发现和应用奠定了人类感染治疗的基础,然而以青霉素为主的抗生素过度使用,导致了细菌耐药性问题^[1]。抗生素耐药性(Antimicrobial Resistance, AMR)已成为21世纪全球公共卫生体系面临的挑战之一。据世界卫生组织最新报告,AMR目前已直接导致全球每年约127万人死亡,间接相关死亡人数更是高达495万,这一数据远超艾滋病和疟疾的年死亡人数^[2]。更令人担忧的是,若现行防控与研发策略未能取得突破,预计到2050年,AMR相关年死亡人数可能攀升至1000万^[2],其致死负担将超过癌症,成为全球主要死因之一。

与此同时,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)、耐碳青霉烯类肠杆菌(*Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae*, CRE)及耐多药结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis* resistant to multiple drugs, MDR-TB)等“超级细菌”的广泛传播,使得传统抗生素治疗方案频频失效。在此背景下,加速新型抗耐药菌药物的制备工艺创新,已成为目前医药科技竞争的战略重点。本文旨在系统综述当前抗耐药菌药物制备工艺的研究进展,以期未来的研发与工艺优化提供参考。

1 全合成的抗耐药菌药物

1.1 磺胺嘧啶

20世纪中期开发的磺胺嘧啶是磺胺类抗菌药,其特点是抗菌谱广、毒性较低。首先以丙炔醇为起始原料经多步反应制得2-氨基嘧啶,然后使其与对-乙酰氨基苯磺酰氯发生缩合反应生成N-乙酰磺胺嘧啶,最后通过水解除去乙酰基得到最终产物磺胺嘧啶^[3]。磺胺嘧啶生产工艺成熟可靠、成本优势明显,适合规模化连续生产;但环保和安全生产面临的压力日益加大,且作为经典药物,其经济效益受市场供需和政策影响较大。

1.2 创新霉素

1964年我国科学家首次发现了一款具有全新骨架结构的抗生素——创新霉素。它对多种革兰氏阴性菌和阳性菌都有良好抑制作用^[4]。中国科学家提出(±)-创新霉素的一种工业合成方法,以2-溴-6-硝基甲苯为原料,利用硝基活化溴的理念,通过亲核取代引入硫醚侧链。随后采用“一锅法”将硝基还原与环化合并操作,减少中间分离步骤,快速构建出吡啶母核,使反应总收率高达75%。再经酰基化和Knoevenagel缩合完成侧链延伸,最后利用氯化亚锡的专一性还原,同步实现顺式构型构建与酯基水解,直接合成出产物(±)-创新霉素^[5]。这种方法可使每个工序的收率达70%左右^[5],并且不需要高温高压与贵重试剂,可

适应工业合成需求。不过,其合成路径仍较长,多步反应累乘后总收率有限,且最终产物为外消旋体,对手性活性的工业化制备提出了挑战。

2 微生物发酵的抗耐药菌药物

2.1 万古霉素

1958年万古霉素获批上市,该抗生素是糖肽类抗生素的核心品种,由美国礼来公司(Eli Lilly)原研,在2025年9月华北制药股份有限公司通过仿制药一致性评价,该药物进一步提升了该药物的可及性。该药物由东方拟无枝酸菌*A. orientalis* CPC C 203329发酵产生,是治疗MRSA和耐万古霉素肠球菌(*Vancomycin-Resistant Enterococci*, VRE)感染的关键药物^[6]。

生产工艺多采用补料分批发酵策略,采用快速利用碳源(葡萄糖、蔗糖)和缓释碳源(糊精、淀粉)组合,并加入甘油作为产物合成的促进因子,以满足菌体早期生长与万古霉素合成的营养需求。氮源选择速效氮源蛋白胨与缓释氮源棉籽饼粉,并加入无机氮源氨水等作为辅助来提升产量,王会会等人通过单因素实验优化*A. orientalis* V19-07菌株的发酵工艺,确定最适条件为:发酵温度28℃、发酵液pH值7.2、通气量1.0vvm、溶解氧浓度10%,经50L发酵罐验证,万古霉素平均发酵效价达14117 U·mL⁻¹,产量相比较优化前提高18.8%,平均产量达442g。经大孔树脂吸附、结晶等步骤纯化,产品纯度可达93%以上,符合药用标准^[7]。

2.2 去甲万古霉素

1968年,我国自主研发了糖肽类抗生素去甲万古霉素,该产品由*A. orientalis*变种发酵生产,由中国华北制药股份有限公司原研^[8]。与万古霉素相比,该药物的优点是抗菌活性更强,对MRSA的最低抑菌浓度更低,且肾毒性、红人综合征等副作用较万古霉素显著减轻,对部分万古霉素耐药菌株仍保持活性。

在菌种选育方面,常压室温等离子体(ATRP)诱变是获得高产菌株的经典方法。生产工艺采用ATRP诱变技术选育高产菌株,优化发酵条件为转速220 r/min、接种量7.5%、pH 6.5,发酵效价最高提升至22593 μg/mL^[9]。纯化阶段创新采用超顺磁性微球吸附活性组分,经C8填料色谱柱精制,最终产品纯度≥99%,收率较传统工艺提高13.2%^[8]。

2.3 达托霉素

2003年环脂肽类抗生素达托霉素获批上市,最初由美国礼来公司(Eli Lilly)研发,目前国内已有齐鲁制药(海南)、中美华东制药(杭州)等企业通过仿制药一致性评价。该药物主要由玫瑰孢链霉菌*S. roseosporus* CICC 240542发酵产生^[9],临床上主要用于治疗多重耐药的革兰氏阳性菌感染。

福建省微生物研究所通过ATRP诱变结合癸酸铵耐受性筛选,获得了突变株 FIM-D1568,其摇瓶发酵效价达到380 mg/L,较出发菌株提高了35.7%。在100 L发酵罐中,通过优化癸酸铵流加补料工艺,发酵效价进一步提升至2276 mg/L^[9]。纯化工艺方面,高效液相色谱法因其高效率 and 良好选择性已成为主流纯化手段。采用反相硅胶UniSil C18 Ultra装柱,以10%乙醇为洗脱剂,在优化洗脱速度与上样量后,所得到的达托霉素精粉的纯度超

过99.0%,纯化收率超过70.0%。该法有机溶剂用量少,分离效率高,具有明确的产业化应用前景^[10]。

2.4 夫西地酸

1960年原研厂家丹麦利奥制药(LEO Pharma)将梭链孢酸脂球菌*Fusidium coccineum*发酵产生的抗生素命名为Fusidic acid(夫西地酸)。该药物对MRSA、链球菌等耐药菌具有选择性抗菌活性,临床上主要用于皮肤及软组织感染的治疗。

生产工艺采用种子培养-发酵-提取纯化的经典流程,发酵培养基以葡萄糖、蛋白胨为主要营养成分,控制温度27℃、pH 7.0,通过工艺优化发酵效价可达4.0 g/L^[11]。提取过程经溶剂萃取去除脂溶性杂质,结晶工艺优化后采用丙酮结晶,产品纯度达99.5%以上,简化了后处理步骤,降低了工业化生产成本^[12]。

3 半合成修饰的抗耐药菌药物

3.1 特拉万星

特拉万星是在万古霉素结构基础上经半合成修饰获得的第二代糖肽类抗生素,其通过对万古霉素母核引入疏水侧链,增强了对细菌细胞膜的穿透与结合能力,从而在保留对耐药革兰阳性菌活性的同时,拓展了抗菌谱并提升了药效学特征^[13]。该药物已被用于治疗MRSA引起的复杂性皮肤感染及医院获得性肺炎。其生产工艺以万古霉素为起始原料,经酰化、胺化等多步反应引入侧链,关键反应条件为低温无水环境以控制区域选择性,减少异构体杂质生成。反应结束后采用柱层析进行纯化,最终产品纯度不低于98%,总收率约30%,符合原料药质量控制要求^[14]。

3.2 达巴万星

2014年5月,达巴万星(dalbavancin)获美国FDA批准上市,适用于成人急性细菌性皮肤及皮肤软组织感染(ABSSSI)的治疗^[15],其对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)及链球菌具有良好抗菌活性,同时有助于维持其他抗菌药物疗效、减少耐药菌株产生^[16]。该药物的生产工艺首先通过野野村放线菌(*Nonomuraea* sp.)发酵获得关键前体A-40926B0,随后经多步化学修饰:包括氨基葡萄糖酸上羧基的酯化、38位羧基的酰胺化、酯键水解,最终成盐得到达巴万星原料药^[17]。尽管该路线经近年技术优化已更具工业化可行性,潜力显著,但生物发酵阶段产物组成复杂,后续分离纯化难度较大,仍是规模化生产中的主要挑战。

4 基因工程改造的抗耐药菌药物

CRISPR-Cas系统改造类药物:CRISPR-Cas(成簇规律间隔短回文重复序列/CRISPR相关蛋白)系统为应对细菌耐药性提供了全新思路。该系统源于原核生物中进化形成的一种RNA介导的获得性免疫防御机制,能够特异性识别并降解噬菌体DNA或外源质粒等外来遗传物质^[18]。在抗耐药菌药物设计中,其应用策略通常包括以下关键步骤:首先,针对目标耐药基因设计高特异性向导RNA,并选用高保真性Cas蛋白;其次,构建可在细菌内高效表达的递送载体,并借助噬菌体等载体实现靶向递送;最后开展杀菌效果与安全性验证,确保耐药基因清除杀菌效率超99.99%,且不破坏正常菌群^[19]。CRISPR-Cas技术具有精准、简便、高效等

诸多优势。然而,从实验室推广至临床的应用,CRISPR技术仍有诸多技术问题,如脱靶效应风险、PAM序列限制带来的靶点空间约束等^[20]。

5 总结展望

本文整理了全合成药物类、微生物发酵类、半合成类以及基因工程改造类的抗菌药物的生产工艺与发展历程。从工艺类型来看,全合成药物类工艺成熟、成本可控、适合规模化生产,但在生产过程中面临严格的“三废”排放标准与安全生产合规审查,且受市场政策影响大;微生物发酵类依托菌种选育与发酵条件优化,产量和纯度稳步提升,但发酵周期长、过程控制复杂、纯化步骤繁琐;半合成类在天然产物基础上进行结构修饰,显著改善了药代动力学特性和抗菌谱,但合成步骤多、技术要求高;基因工程改造类代表了新一代精准抗菌手段,能够高效清除耐药基因,具有高度特异性,但尚处于起步阶段,递送系统、安全性和规模化生产仍是挑战。

未来抗菌药物的发展将更加注重“高效、低毒、低成本、可持续”。在全合成药物类,应进一步优化绿色合成工艺,减少三废排放;在微生物发酵类药物的生产中,通过发酵过程的智能化控制,逐步缩短发酵周期,简化操作过程;半合成类药物可以拓展抗菌谱、降低毒性,提升临床价值。基因工程改造类药物虽目前主要应用于基因治疗领域,但其在抗耐药菌感染方面仍具有发展潜力,未来可能成为应对多重耐药菌感染的重要突破口。鉴于当前细菌耐药性形势的日益严峻,以及单一技术路径的局限性,未来的研究与发展亟需打破技术壁垒。总体而言,应推动多技术融合,形成互补协同的药物开发与生产体系,以技术创新合力破解耐药困局。

[基金项目]

河北化工医药职业技术学院2026年度校级大学生科技创新能力培育课题(YX202604)。

[参考文献]

- [1]段美博,何歆姿,齐劲尧,等.抗多重耐药菌药物的研究进展[J].沈阳药科大学学报,2023,40(12):1680-1690.
- [2]Antimicrobial Resistance Collaborators.Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019:a systematic analysis[J].Lancet.2022 Feb 12;399(10325):629-655.
- [3]胡美玲,苏为科.磺胺嘧啶的合成研究进展[J].浙江化工,2022,53(05):14-20.
- [4]创新霉素临床试用[J].医学研究通讯,1972,(01):16-17.

[5]许先栋,仲兆金,孙兰英,等.创新霉素工业合成方法研究[J].抗生素,1985,(04):251-253.

[6]陈佳鑫,孙影,郑珩.抗耐药菌抗生素的研究进展[J].药学进展,2018,42(06):425-432.

[7]王会会,姜明星,戴梦,等.东方拟无枝酸菌产万古霉素发酵工艺优化[J].化学与生物工程,2021,38(06):40-43,54.

[8]华北制药集团新药研究开发有限责任公司.一种去甲万古霉素的制备方法[P].CN105669789A,2016-06-15.

[9]周剑,张引.达托霉素产生菌前体物耐受选育及其流加补料发酵[J].中国抗生素杂志,2018,43(07):817-823.

[10]王月,栗婷婷,李晓露,等.高效液相色谱法分离纯化达托霉素[J].化学与生物工程,2023,40(08):61-64.

[11]赵苗苗.夫西地酸菌种选育及发酵工艺优化[D].中国医药工业研究总院,2020.

[12]彭亮,赵洪娥,常亮,等.夫西地酸钠的结晶工艺研究[J].中国抗生素杂志,2018,43(12):1502-1505.

[13]熊伦,管栋梁,李剑,等.特拉万星合成工艺研究[J].中国药科大学学报,2017,48(02):172-177.

[14]熊伦.特拉万星的制备工艺研究及其类似物的合成与抗菌活性筛选[D].华东理工大学,2016.

[15]李煜,张菁.FDA批准Dalvance(达巴万星)用于治疗皮肤感染[J].中国感染与化疗杂志,2015,15(04):371.

[16]Cavaleri M,Jabes D,Henkel T,et al.Methods of administering dalbavancin for treatment of bacterial infections: US,20090298748[P].2009-12-03.

[17]李文科,江雪林,甘建业,等.达巴万星前体A-40926 B₀的发酵工艺优化及中试放大[J].食品与药品,2024,26(6):526-531.

[18]Yeon K,Yeon L, Ji H,et al.Structural basis of Cas3 activation in type I-C CRISPR-Cas system[J].Nucleic Acids Res,2024,52(17):10563-10574.

[19]陈家辉,黄路遥,姜雅轩,等.CRISPR抗耐药菌技术研究进展[J].中华医院感染学杂志,2026,36(5):831-835.

[20]白杨,尤慧玲,宋宜霏,等.CRISPR-Cas系统在耐药细菌检测及治疗中的研究进展[J].药物生物技术,2025,32(2):239-246.

*通讯作者:

刘丹(1996—),女,汉族,河北省灵寿县,研究生,讲师,研究方向:生物制药技术。