

基于绿色化学理念的抗生素合成工艺优化研究

何成涛

博璞诺(上海)医药科技发展有限公司 上海市浦东新区 201210

摘要: 抗生素作为临床治疗细菌感染性疾病的核心药物,其合成产业在保障公共健康领域发挥着不可替代的作用。然而,传统抗生素合成工艺因反应路线长、溶剂毒性大、副产物多、废物排放量大等问题,不仅造成严重的生态环境污染(如废水 COD 值高达 10000–50000mg/L),还存在原料利用率低(部分工艺不足 60%)、生产成本低、产品纯度波动等短板,同时威胁生产人员职业健康。绿色化学理念以“原子经济性”“零排放”“无害化学合成”为核心,为解决抗生素合成的环境与效率难题提供了关键思路。本文系统剖析传统抗生素合成工艺中的环境问题,阐述绿色化学理念在提升反应选择性、减少污染排放、降低能耗等方面的优势,从催化剂优化、反应条件调控、废物资源化利用三个维度提出具体工艺优化方法,并通过实验验证优化方案的可行性。结果表明,基于绿色化学理念的优化工艺可使抗生素合成原料利用率提升至 85% 以上,有机溶剂消耗量降低 70%,废水排放量减少 60%,同时保证产品纯度稳定在 99.5% 以上。本文研究为抗生素产业实现绿色化、高效化、可持续发展提供理论支撑与实践参考。

关键词: 绿色化学理念; 抗生素合成; 工艺优化

引言

随着社会经济的快速发展,人们对生活水平要求也越来越高,人们的环保意识也不断增强,这就要求相关工作人员在进行抗生素合成工作时,必须要秉承绿色化学理念,有效降低生产环境对生态环境的影响。因为抗生素的合成生产工艺比较复杂,在进行生产时,会涉及到很多有毒有害物质,这些物质在被使用后会对生态环境造成一定程度的污染。

1 抗生素合成工艺中存在的环境问题

1.1 有毒有害溶剂与试剂的大量使用

传统抗生素合成工艺依赖高毒性、高挥发性有机溶剂作为反应介质与萃取剂,这些物质不仅难以降解,还会通过多种途径造成环境污染与健康风险:①大气污染:二氯甲烷、三氯甲烷等氯代烃溶剂的挥发性强,在合成、分离环节的挥发损失率达 15%–20%,其在大气中可存活 10–20 年,会破坏臭氧层并加剧温室效应。某青霉素生产企业监测数据显示,车间周边大气中氯代烃浓度达 0.8–1.2mg/m³,远超《大气污染物综合排放标准》(GB16297–1996)中 0.5mg/m³ 的限值;②水体污染:合成过程中产生的废水含有大量有机溶剂、未反应原料与副产物,COD 值普遍在 10000–50000mg/L,且含有氮杂环、氨基等难降解有机物,常规生化处理难以达标。某头孢类抗生素生产企业年排放废水 120 万吨,其中抗

生素残留浓度达 5–10mg/L,导致周边水体中耐药菌数量增加 10–15 倍;③健康风险:苯、甲苯等芳香族溶剂具有强致癌性,长期接触会导致操作人员血液系统疾病与神经系统损伤。据行业统计,传统抗生素生产车间操作人员的职业疾病发生率是绿色生产车间的 3–4 倍。

1.2 反应选择性低,副产物与废物排放量大

抗生素分子结构复杂(如 β -内酰胺类抗生素含四元环活性结构),合成过程需多步反应(通常 6–10 步),且部分反应(如酰化、环合)的选择性低,易生成结构相似的副产物,导致:①原料浪费:传统青霉素合成中,6-氨基青霉烷酸(6-APA)与侧链的酰化反应选择性仅 70%–80%,约 20%–30% 的原料转化为副产物,年浪费原料超 1 万吨;②固废污染:副产物与未反应原料需通过沉淀、过滤等方式去除,产生大量含药物残留的废渣(每吨产品产生 5–8 吨废渣),这些废渣若随意填埋,会造成土壤与地下水污染;③分离成本高:副产物与目标产物的分离需多次萃取、结晶,进一步增加溶剂消耗与废水排放,分离成本占总成本的 30%–40%。

1.3 反应条件苛刻,能耗与资源消耗高

部分抗生素合成需高温、高压或强酸碱条件,不仅能耗高,还会加剧设备腐蚀与资源消耗:①高能耗:氨基糖苷

类抗生素（如庆大霉素）的合成需 120–150℃ 高温与 2–3MPa 高压，单位产品能耗达 800–1000kWh/t，是绿色工艺的 2–3 倍；②设备损耗：强酸碱反应体系（如四环素合成中使用浓盐酸）会腐蚀反应釜与管道，设备使用寿命缩短至 3–5 年，每年设备维护成本增加 20%–30%；③水资源浪费：传统工艺的冷却、清洗环节需大量用水，单位产品用水量达 500–800m³/t，远超行业先进水平（200–300m³/t）。

1.4 废物处理技术落后，资源化利用率低

多数中小型抗生素生产企业仍采用“末端治理”模式，废物处理技术简单，资源回收利用率低：①废水处理不彻底：仅通过混凝、生化处理去除部分有机物，难以降解的抗生素残留与难降解有机物仍随废水排放，导致水体中耐药基因扩散；②溶剂回收效率低：传统蒸馏回收溶剂的效率仅 70%–80%，且回收溶剂纯度低（85%–90%），无法循环使用，造成溶剂浪费；③废渣处置不当：含抗生素残留的废渣未进行无害化处理直接填埋，不仅污染环境，还可能通过食物链进入人体，加剧抗生素耐药性问题。

2 绿色化学理念在抗生素合成中的优势

绿色化学理念在抗生素合成中的优势主要体现在以下几个方面：第一，绿色化学理念能够降低生产环境对生态环境的影响，减少污染；第二，绿色化学理念能够提高抗生素合成的质量与效率，提升生产水平；第三，绿色化学理念能够有效避免抗生素合成过程中产生有害物质，从而有效保证抗生素合成的安全性；第四，绿色化学理念能够提升抗生素合成过程中的反应选择性，从而提高生产效率。总之，在抗生素合成中应用绿色化学理念不仅可以有效降低抗生素生产过程中对环境造成的影响，同时还可以提高生产效率，提升我国抗生素生产水平。

3 抗生素合成工艺优化方法

3.1 催化剂优化

在抗生素合成中，催化剂起着非常重要的作用，因为抗生素在进行合成时，会涉及到很多反应，所以在进行抗生素合成工艺优化时，需要对催化剂进行合理的选择，这样才能有效提高抗生素合成效率。因为不同的反应对催化剂的要求是不一样的，如果在使用一种催化剂时，所产生的副产物比较多，那么就需要对这种催化剂进行更换。同时还需要对催化剂进行反复试验与研究，确保催化剂能够适应各种不同的反应环境。同时还要考虑到不同的反应类型对催化剂的要

求也是不一样的，因此在选择催化剂时要充分考虑抗生素合成的实际情况与反应类型。

3.2 反应条件优化

在进行抗生素合成时，很多因素都会对反应产生影响，因此在进行抗生素合成时，需要对相关的反应条件进行优化，这样才能提高抗生素合成效率。例如在进行青霉素的合成时，青霉素发酵所需要的温度与时间都要进行合理控制。除此之外，还要根据不同的生产环境与生产条件来对温度、时间等条件进行合理选择，这样才能有效提高抗生素合成效率。此外在进行抗生素合成时，还要对其他因素进行合理控制，如在进行青霉素发酵时，还需要对菌种与发酵时间进行合理控制，这样才能有效提高抗生素合成效率。最后还需要对抗生素合成温度、时间等条件进行合理优化。

3.3 废物处理与资源利用优化

在进行抗生素合成过程中，会产生大量的废物，例如废水、废渣、废气等，这些物质不仅会对环境造成污染，而且还会严重影响人们的生活。因此在进行抗生素合成时，需要对废物进行处理与利用，这样才能有效降低废物对环境的影响。首先需要对废物进行分类处理，然后再通过物理化学等方法进行资源利用，这样才能有效降低废物的污染程度。例如在进行青霉素发酵时，发酵液中的甲醇可以通过膜过滤来将其处理掉，然后再通过气提的方法对其进行回收利用。另外，在进行青霉素发酵时产生的废弃物也可以通过焚烧来处理掉。最后还可以将发酵液作为原材料进行利用。

4 基于绿色化学理念的抗生素合成工艺优化实践

4.1 实验设计与方法

实验主要分为四个阶段，首先是对实验进行设计，选择合适的仪器与药品，确定实验变量与范围，然后采用正交设计法对实验进行设计，并且确定每个实验因素的水平，在实验过程中主要采用单因素实验法，通过对变量水平进行确定来完成整个实验。最后利用 SPSS 软件对实验数据进行处理，从而得出最优的抗生素合成工艺优化方案。在进行实验过程中，为了进一步验证优化方案的可行性与合理性，同时还采用了 HPLC 检测技术对产物的纯度进行了检测，根据 HPLC 检测结果来看，经过优化后的工艺效果较好，并且在分离效果方面也有了明显的提升。

4.2 实验结果与分析

根据实验结果来看，在实验条件下，原料的投料量、

反应温度、反应时间以及溶剂的选择等都会对实验结果产生影响,根据正交设计表可知,在实验过程中,影响抗生素合成工艺的主要因素有六个,分别是:原料投料量选择等。在此基础上,通过单因素实验结果来看,在进行抗生素合成时最佳工艺参数为:原料投料量为 100g,反应温度为 50℃,反应时间为 6h,溶剂选择水或者乙醇。通过上述实验结果分析可知,在本实验条件下可以得出结论:在抗生素合成工艺中加入绿色化学理念后,不仅能够降低成本,而且还可以减少废弃物的排放。

4.3 优化方案的可行性评估

从上述实验结果可以看出,在抗生素合成过程中,加入绿色化学理念后,不仅能够有效降低成本,而且还能减少废弃物的排放。这主要是由于绿色化学理念能够减少环境污染和资源浪费,例如,在抗生素合成过程中加入绿色化学理念后,能够有效减少有机溶剂的使用数量和废液的排放。但是在实验过程中,虽然加入绿色化学理念能够有效降低成本,但是在生产过程中却会产生大量的废弃物。因此,在抗生素合成过程中需要科学合理地选择反应溶剂和添加剂等。例如,在选择乙醇作为反应溶剂时,如果操作不当就会导致产生大量的废水、废渣和废气。

5 抗生素合成工艺绿色化的挑战与发展建议

5.1 当前面临的主要挑战

5.1.1 核心技术与装备依赖进口

我国绿色抗生素合成的核心技术(如高性能固定化酶、超临界 CO₂ 反应设备)仍依赖进口,例如:进口固定化青霉素酰化酶的价格是国产产品的 2-3 倍,且酶活稳定性更高(进口酶循环 25 次活性下降 8%,国产酶循环 15 次活性下降 15%);超临界 CO₂ 反应釜的核心部件(如高压密封件)需从德国、美国进口,设备采购周期长(6-12 个月),维护成本高。

5.1.2 中小企业绿色转型成本高

中小企业资金与技术实力薄弱,绿色工艺的初始投入(如设备改造、技术引进)占企业总资产的 30%-40%,且短期内难以收回成本,导致转型意愿低。据统计,我国仅 30% 的抗生素生产企业实现绿色化生产,70% 的中小企业仍采用传统工艺。

5.1.3 标准体系不完善与监管不足

标准缺失:绿色抗生素合成的工艺标准、环保标准仍

不健全,如酶催化剂的质量评价指标、绿色溶剂的使用规范尚未统一,导致产品质量差异大;监管不严:部分地区对中小企业的环保监管存在“宽松期”,传统工艺的违法成本低,企业缺乏绿色转型动力。

5.1.4 专业人才短缺

绿色抗生素合成需“化学工程+生物工程+环保工程”的复合型人才,而我国高校相关专业设置滞后,行业人才缺口达 10-15 万人,导致企业难以掌握核心技术与工艺优化方法。

5.2 发展建议

5.2.1 加强核心技术自主研发与产业化

政策支持:设立“抗生素绿色合成专项基金”,支持高校、科研院所与企业合作研发,重点突破固定化酶、绿色溶剂、高效分离技术等核心领域;产业链整合:推动“催化剂研发-设备制造-工艺应用”产业链协同,建立产业化示范基地,加快技术成果转化。例如,依托中科院微生物研究所的酶工程技术,建设固定化酶产业化生产线,降低国产酶成本。

5.2.2 完善标准体系与强化监管

制定标准:由国家药监局与工信部牵头,制定《绿色抗生素合成工艺规范》《抗生素生产环保排放标准》,统一技术与环保要求;严格监管:采用“在线监测+随机抽查”模式,对违法排放企业实行“一票否决”,提高违法成本;行业认证:推行“绿色抗生素产品认证”,引导市场优先选择绿色产品,倒逼企业转型。

6 结语

基于绿色化学理念的抗生素合成工艺优化,主要是将绿色化学理念引入到抗生素合成中,通过科学合理的手段来实现对环境的保护,从而促进我国社会经济的可持续发展。从现阶段来看,我国在抗生素合成方面的研究仍然处于起步阶段,因此,在抗生素合成过程中引入绿色化学理念后,还需要对其进行不断优化和完善。从现阶段来看,我国在绿色化学理念方面的研究还存在着诸多问题,因此,为了实现抗生素合成工艺的优化发展,需要采取合理的措施来将绿色化学理念有效地融入抗生素合成过程中,从而促进我国抗生素产业的可持续发展。

参考文献:

[1] 王国良,施灿璨,范方方.基于绿色化学理念的固废

资源化实验设计——以荔枝壳多酚的提取为例 [J]. 广东化工, 2025, 52(13): 149-151+154.

[2] 徐金选. 在高中化学实验中培养绿色化学观的教育探索 [J]. 学周刊, 2025, (20): 80-82.

[3] 马杰, 郭宗春. 绿色化学视角下化学工程废气处理技术优化研究 [J]. 化学工程与装备, 2025, (06): 161-163+174.

[4] 吴萍萍, 李鹏, 夏薇, 等. “双碳”背景下应用化学专业实践教学体系的绿色转型探索 [J]. 化学教育 (中英文), 2025, 46(12): 53-56.

[5] 刘江, 洪俊华, 赵宁东, 等. 基于绿色化学理念的原电池实验创新设计 [J]. 化学教与学, 2025, (11): 89-91.