

医药工业生产技术参考资料(十二)

尼泊金(乙酯)

化学工业部生产司医药处 編

(内部资料·注意保密)

化学工业出版社

这本小册子介绍尼泊金(乙酯)的技术操作规程,可供从事医药工业的生产工作者和教学工作者学习与参考之用。

尼泊金(乙酯)

一、成品规格

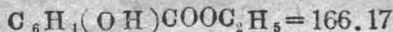
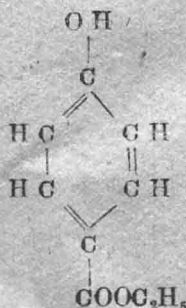
1. 名称

化学名称：对羟基苯甲酸乙酯，

Aethylis P-Hydroxybenzoas

商品名称：尼泊金(乙酯)，Nipagina

2. 化学构造式、分子式及分子量



3. 性状 本品为白色或微黄色的结晶性粉末，无臭或稍有特殊之臭，味微苦而灼麻。于 80°C 干燥 2 小时后，测定本品之含量不得少于 99%。熔点为 $112\sim 118^\circ\text{C}$ 。本品 1g 能在沸水 70ml，热脂肪油 40ml 或热甘油 60ml 中溶解，在乙醚、丙酮或乙醇中易溶，在冷水、氯仿、石油、醚或二硫化碳中微溶。

4. 用途：各种药剂及食品的防腐

(另附剂量表，见附录于后)

5. 贮藏及包装：用玻璃瓶装，每瓶 500g，瓶口加木塞、石腊及螺丝盖密闭与存放于阴干处。

二、原材料規格

編號	名稱	規格	備考
1	2	3	4
1.	水楊酸	含量: 99%以上, 熔点156~159°C	硫酸干燥器內干燥3小时后测定 $C_6H_4(OH)COOH$ 之量
2.	碳酸鉀	含量: 99%以上	180°C干燥4小时后测定 K_2CO_3 之量。
3.	固体石蜡	比重0.88—0.915, 熔点42~60°C	
4.	浓盐酸	含量: 28~30%w/w, 比重1.14以上	15°C
5.	普通酒精	含量: 95%v/v以上, 比重0.816以下	15°C
6.	浓酒精	含量: 98%v/v以上, 比重0.804以下	15°C
7.	浓硫酸	含量: 97—99%w/w, 比重1.82以上	15°C
8.	碳酸氢鈉	含量: 99%以上	硫酸干燥器內干燥4小时后测定 $NaHCO_3$ 之量
9.	活性炭	符合1953年版中国药典药用炭的吸着力标准	

附注: (1) 如原材料含量低于上述标准, 则应根据化验结果, 予以折算而增加其耗用量。

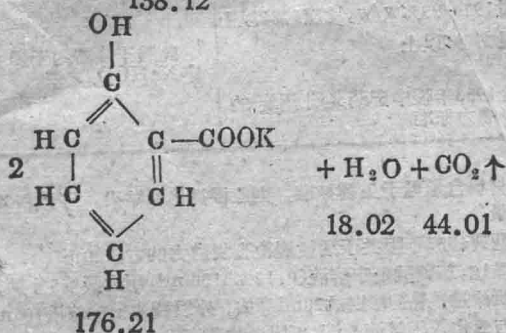
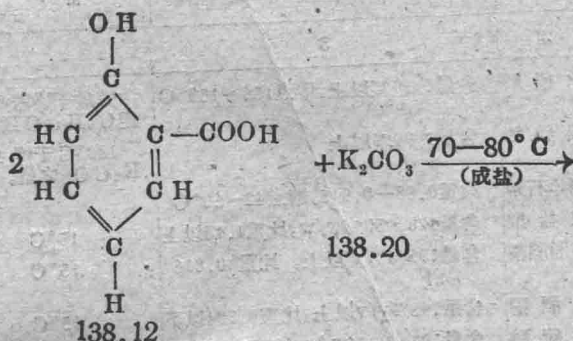
(2) 中国药典1953年版关于活性炭检查吸着力的方法如下

(一) 取本品1g, 加硫酸奎宁溶液(0.12%)100 ml, 用力振摇5分钟, 即时用干燥滤纸滤过, 最初滤出的20ml弃去, 分取继续滤出的滤液10 ml, 加盐酸一滴与碘化汞钾试液5滴, 不得发生浑浊。

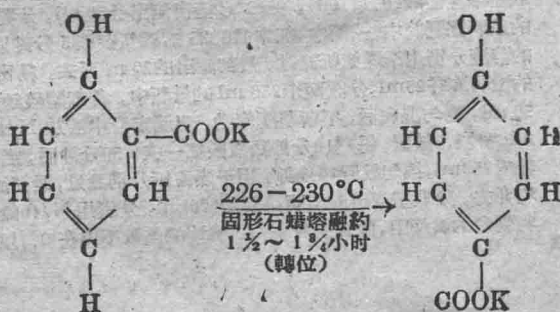
(二) 取亚甲兰溶液(0.1:100), 在25°C精密测出各50 ml, 分置两个100 ml的玻璃塞圆筒中, 一筒中, 加本品0.25 g, 猛烈振摇5分钟后, 将两筒中的溶液分别用干燥滤纸滤过, 最初滤出的20 ml弃去, 精密测取继续滤出的澄明液各25ml, 分置两个250 ml的量瓶中, 各加醋酸鈉溶液(1:10)50 ml, 均匀混和后, 不断将瓶旋动, 自滴定管中滴加N/10碘液各35 ml, 密塞、放置, 每隔10分钟猛烈振摇一次, 50分钟后, 各加蒸馏水稀释成250ml, 摇匀放置10分钟, 用干燥滤纸分别滤过, 最初滤出的30 ml均弃去, 分取继续滤出的澄明滤液各100 ml, 分别用N/10硫代硫酸鈉液将剩余的碘滴定, 两者消耗N/10碘液的差数不得在0.7以下。

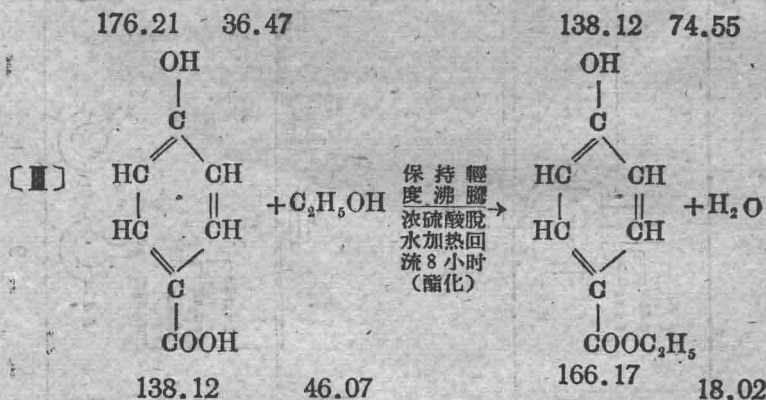
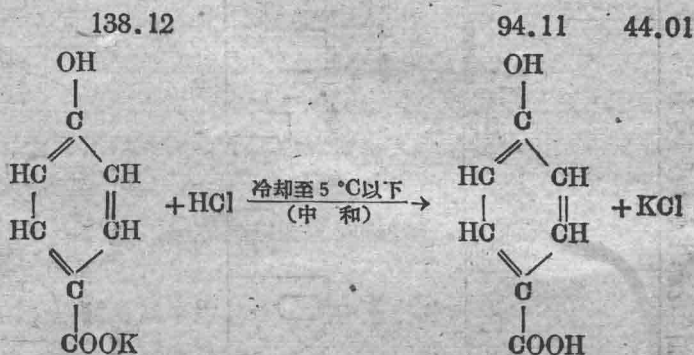
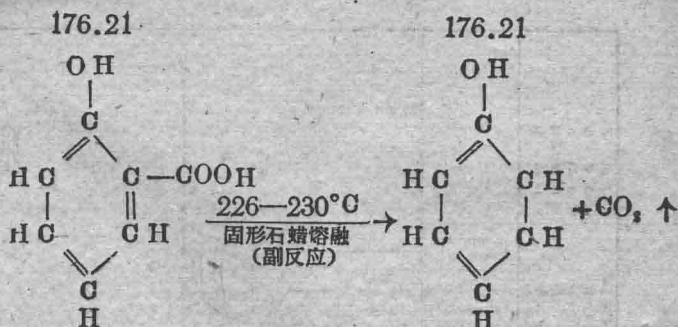
三、化学反应方程式

[I]

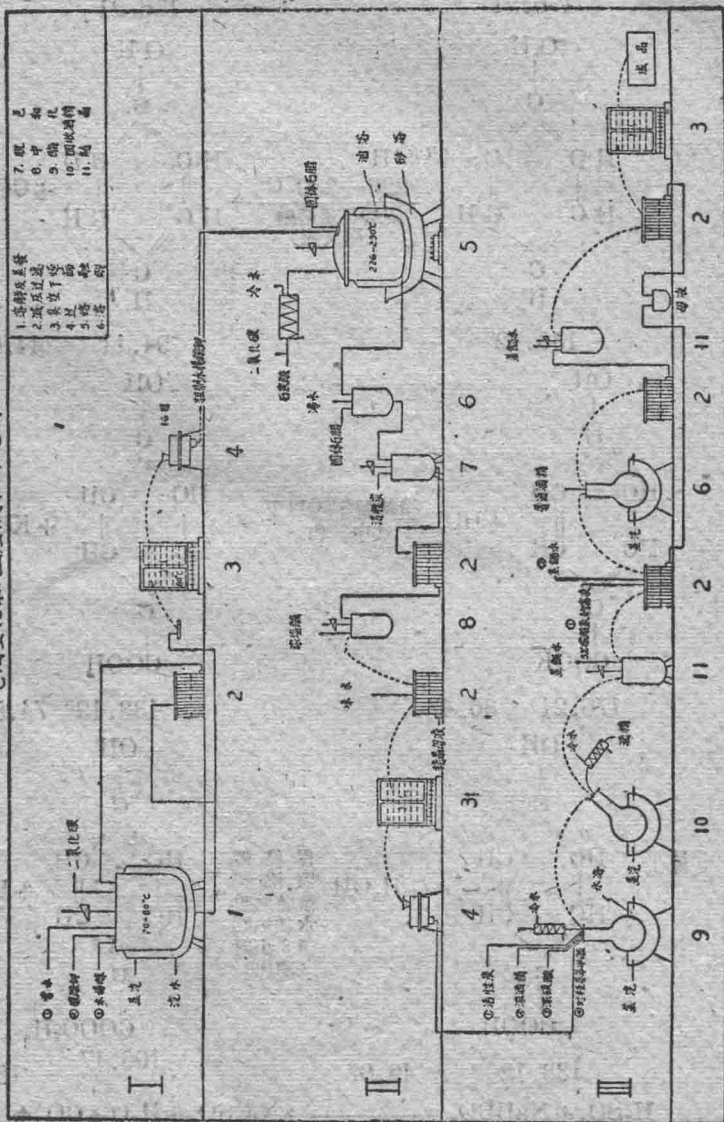


[II]





四、尼泊金化脂生產流程示意圖



五、工艺过程

(1) 制水杨酸鉀(成盐)

1. 投入物料:

水楊酸	22.40公斤
碳酸鉀	13.45公斤
常水	14公斤

2. 工艺程序: 置14公斤之常水于装有夹套之不銹鋼蒸发鍋中, 先通蒸汽于夹层将水加热, 加碳酸鉀13.45公斤溶解后, 用細布减压过滤, 滤液保持 $70\sim 80^{\circ}\text{C}$ 。在不断的搅拌下, 逐渐加入水楊酸22.4公斤, 至不再有气泡发生而反应液全部澄清且經試驗能完全溶解于水为度, 再搅拌一刻鐘, 然后将反应液傾入不銹鋼盘中于 80°C 以下真空干燥, 用磨粉机粉碎, 16目篩过篩。可得粗制水楊酸鉀28.5~30公斤, 其中夹杂过量的碳酸鉀。

3. 注意事项:

(1) 所用器具不应露鉄, 以防水楊酸变色。

(2) 水楊酸应逐渐加入, 防止与碳酸鉀作用时产生过多之泡沫而致反应液溢出鍋外。

(3) 水楊酸鉀为白色或微褐色粉末, 能1:10溶解于水, 成澄清之溶液, 其pH值为8~9。

(II) 制对-羟基苯甲酸(轉位及中和)

1. 投入物料:

粗制水楊酸鉀	7.5公斤
固体石蜡	7.5公斤
活性炭	0.55公斤
沸水	9公升
浓盐酸	4.15~4.9公升

2. 工艺程序: 取固体石蜡2.5公斤, 投入銅質之反应鍋中, 加盖, 鍋外套有固体石蜡之油浴, 油浴外又套有砂浴, 放在煤气炉

上加热至 160°C 左右，俟鍋中之固体石蜡全部融化后，开动搅拌机，逐渐从漏斗加入粗制水杨酸鉀 2.5 公斤使其熔融。副反应生成之石炭酸用抽气泵使通过冷水冷凝器吸出除去。俟温度升至 $226\sim 230^{\circ}\text{C}$ 时，并继续保温 1 小时后，再每隔十分钟从小盖口用玻棒醃取反应物少許，放入預盛热水之試管中，加三氯化鐵試液 2 滴檢驗一次，至取出之反应物遇三氯化鐵試液不再显示紫色反应为止。

将反应物放出，冷却至 100°C 时，用沸水約 3 公升溶解反应物，小心取出浮于液面之固体石蜡，下层之溶液积累三批后合并，加活性炭 0.55 公斤搅拌，加热約 2 小时，趁热减压过滤。

滤液倒入白瓷缸內放冷，加浓盐酸 4.15 公升，在不断的搅拌下冷却至 5°C 以下，使对-羟基苯甲酸結晶析出，减压过滤。結晶用冰水洗滌，抽干， 80°C 真空干燥，干燥之結晶呈白色或淡黄色，熔点为 $210\sim 214^{\circ}\text{C}$ ，用磨粉机粉碎，16 目篩过篩。可得 2.5~2.6 公斤(对水杨酸的收得率为理論量的 46.36%)。

3. 注意事項：

(1) 油浴底下的砂子不宜过厚，四周砂子应比油浴低 $1\frac{1}{2}\text{cm}$ ，油浴內之石蜡不宜过多，防止受热时溢出浴外，但应以高过反应鍋內反应物之液面为度。

(2) 倘冷凝管被石炭酸堵塞，可用热水冲洗并用玻棒打通。操作时应戴口罩、风鏡与手套，防止吸入而中毒或接触皮肤而被腐蚀。

(3) 保持反应鍋內之温度以 $226\sim 230^{\circ}\text{C}$ 为宜。过低，恐反应不完全；过高，恐反应物分解。

(4) 冷却时不断搅拌，使析出之結晶粒細而洁淨，否則会使大小不勻而且顏色較深。

(5) 用試管取分离結晶后之母液少許，加入浓盐酸，如还有結晶析出，則母液中应再加浓盐酸 0.75 公升，使所有的結晶能完全析出。

(III) 制对-羟基苯甲酸乙酯(酯化及精制)

1. 投入物料:

对-羟基苯甲酸	2.5公斤
浓酒精98%V/V	6.25公升
普通酒精95%V/V	适量
浓硫酸98%	1.15公斤(625毫升)
活性炭	0.25公斤
碳酸氢钠	适量
蒸馏水	适量

2. 工艺程序: 預将浓酒精及活性炭按上列分量放在15公升的圓底玻璃烧瓶內慢慢加入浓硫酸混和, 再加对-羟基苯甲酸振搖均匀, 然后装上冷水冷疑管置于水浴上加热迴流8小时, 乘热过滤, 除去炭末, 滤液放入干淨之烧瓶內, 加瓷片数粒, 置于水浴上加热, 蒸出过剩之酒精, 余液除去瓷片后倒入瓷缸中, 加蒸馏水少許, 在不断的搅拌下放冷; 析出尼泊金(乙酯)的細粒結晶用5%碳酸氢钠溶液洗滌, 使呈弱碱性反应($\text{pH}=8\sim9$)为止, 再用蒸馏水洗滌至呈弱酸性($\text{pH}=6$)反应, 然后溶于普通酒精重行結晶。經檢驗認為合格后, 在 80°C 以下干燥, 即可过20目篩并进行包装, 可得成品約1.9~2.0公斤(对对-羟基苯甲酸的收得率为理論量的65.92%)。

分离粗制品及精制品后之母液, 加2~3倍量的普通水, 放冷使析出結晶, 其中含有对-羟基苯甲酸及水杨酸乙酯等杂质, 应另行处理。

3. 注意事項:

- (1) 所用原料及容器应充分干燥, 以免影响收得率。
- (2) 浓硫酸加入酒精中产生热, 应一点一点地加入不可太快。
- (3) 水浴的温度可用蒸汽調节, 以保持瓶內之反应液輕微沸騰为度。
- (4) 迴流時間从瓶中反应液开始沸騰时算起。

(5) 滤液中不应有炭末混入。必要时可反复过滤以除去之。

(6) 除去瓷片之法，可将液体小心倾出，使瓷片留于瓶内，或将液体通过20目的玻璃筛。

(7) 重行结晶，每粗品7~8公斤需要普通酒精约4公升，放搪磁桶内置水浴上加热溶解，乘温过滤，放冷，加蒸馏水5~6公升在不断的搅拌下冷却使析出细粒结晶，减压过滤，用蒸馏水洗滌后，抽干。母液及洗液行蒸馏法回收酒精。

六、附 录

1. 尼泊金(乙酯)作防腐用的剂量表

制剂种类及名称	用 量(%)	用 法
眼药水、注射液及其他水剂	0.08	先溶于热蒸馏水中
浸剂及煎剂	0.15	直接溶入热的浸剂及煎剂中
乳 剂	0.15~0.25	先溶于温热的水或油中
酒精制浸膏剂、麦芽浸膏	0.1~0.15	直接溶入温热的浸膏剂中
脂肪油类、油类溶液 及含脂肪多的软膏剂	0.3	先溶于热的脂肪或油类中
不含脂肪的软膏剂	0.15	先溶于热的含水部分
乳液制剂、干酪软膏	0.3~0.55	先溶于温热水中
合剂、胃蛋白酶合剂	0.1~0.15	先溶于温热水中
嗽口消毒水	0.4	先溶于酒精中
丸 剂	0.2	先溶于酒精中，与甘油水溶液作丸剂的捣和剂
粘液胶剂	0.3	先溶于热水中
生 药	0.25~0.7	溶于柯柯豆油中
过氧化氢	0.15	磨细溶入
牙 膏	0.1~0.2	先溶于甘油中
锌 糊	0.15	趁热直接溶入
糊浆、暖嗽糖浆	0.06~0.15	直接溶入热糖浆中或先溶于酒精中

2. 尼泊金(乙酯)的成品检验方法

(1) 鉴别：

取本品0.5g加氢氧化鈉試液10ml煮沸30分钟，蒸发至約5ml放冷后加稀硫酸使成酸性，滤过，滤渣用蒸溜水洗滌至滤液遇氯化鋇試液不生混浊为止，于干燥滤紙压干，置硫酸干燥器中干燥24小时，測定其熔点应为 $213\sim 215^{\circ}\text{C}$ 。

(2) 检查：

酸度——取本品0.5g加蒸溜水10ml，热至 80°C 放冷滤过，滤液遇石蕊試紙应显中性或弱酸性反应。

氯化物——取检查酸度項下遺留的滤液4ml，加硝酸1ml，硝酸銀試液1ml与过量的蒸溜水，使全量成50ml；搖匀，在暗处靜置5分钟，将发生的渾浊与N/50 HCl 0.1ml用同一方法处理后发生的渾浊比較，不得更浓。

硫酸盐——取检查酸度項下遺留的滤液4ml，加稀盐酸1ml，氯化鋇試液2ml，与适量的蒸溜水，使全量成50ml，搖匀，靜置10分钟。发生的渾浊与N/50 硫酸液0.16ml用同一方法处理后的渾浊比較，不得更浓。

游离水杨酸——取本品0.1g，置納氏比色管中，加醇1ml溶解后，加适量的冷蒸溜水，使成50ml，即时加新制的稀硫酸鉄鉍溶液（取N/I盐酸液1ml，加硫酸鉄鉍指示液2ml后，再加适量的蒸溜水，使成100ml制成）1ml，半分钟內，如染色，与对照液（取水杨酸0.1g，加蒸溜水1000ml，溶解后，加冰醋酸1ml，混和，取出1ml，加醇1ml，冷蒸溜水48ml。与上述新制的稀硫酸鉄鉍溶液1ml制成）比較，不得更深。

烧灼残渣——取本品1~2g置称定重量的鉚制或磁制的坩堝中，精密称定后，緩緩熾灼，俟完全炭化，放冷，除另有規定外，加硫酸1ml湿润后，再尽可能用低温避免空气暢通熾灼，至炭分完全消失，移置硫酸干燥器內，放冷，精密称定重量，其遺留的残渣不得超过0.1%。

(3) 含量測定：

取本品 2 g, 80°C 干燥 2 小时后, 精密称定重量, 置 250 ml 锥形烧瓶中加入 N/10 氢氧化钠液 40 ml, 瓶壁用蒸馏水冲洗, 瓶口放一表面皿或小漏斗缓缓煮沸 1 小时 (瓶壁如有白色固体析出时, 可摇动溶液使之溶解, 溶液蒸发减少, 宜添加热蒸馏水, 使其体积保持在 15 ml 以上) 放冷, 加溴麝香草酚蓝指示液 5 滴, 用 N/10 硫酸液将剩余的氢氧化钠滴定至色泽与等容的缓冲液 (即取 M/5 磷酸二氢钾液 25 ml, 加 N/10 氢氧化钠液 15.2 ml 与适量的蒸馏水使成 100 ml, $\text{pH} = 6.5$) 加同一指示液 5 滴所显的色泽相同为止。结果用空白试验校正即得 (每 1 ml 的 N/10 氢氧化钠液与 166.2 mg 的 $\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{COOC}_2\text{H}_5$ 相当)。

