

内部资料
注意保存

国内生物化学药品工艺汇编资料

第六集 碳水化合物

上海医药工业研究院技术情报站

1973年

***** 毛主席语录 *****

工业学大庆，农业学大寨。

人民，只有人民，才是创造世界历史的动力。

有比较才能鉴别。有鉴别，有斗争，才能发展。

一切产品，不但求数量多，而且求质量好，耐穿耐用。

前 言

为了贯彻毛主席教导：“人类总得不断地总结经验，有所发现，有所发明，有所创造，有所前进。”和“中国人民有志气、有能力，一定要在不远的将来，赶上和超过世界先进水平。”我站根据迄今已收集到的国内有关生物化学药品的生产工艺资料，加以整理、分类和汇总，编写成“本资料初稿”，供从事生化药品生产和科研的同志作参考。由于我们学习马列和毛主席著作不够，缺乏实践经验，编写时间仓促，一定会有不少错误和遗漏之处，希望广大工农兵、革命干部和革命科技人员提出宝贵意见，并提供有关材料，使在本资料初稿的基础上，继续补充和修改，以臻完善，更好地为社会主义革命和社会主义建设作出一点贡献。

上海医药工业研究院技术情报站

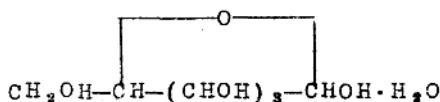
1972.11

项 目

- (1) 注射用葡萄糖 Glucosum Pro Injectione
- (2) 葡萄糖酸钙 Calcii Gluconas
- (3) 乳酸钙 Calcii Lactas
- (4) 右旋糖酐 Dextranum
- (5) 右旋糖酐铁 Ferri Dextranum
- (6) 果糖 Fructosum
- (7) 海藻酸钠注射液 Injectio Natruim Alginas
- (8) 肝素 Heparium
- (9) 硫酸软骨素钠 Natru Chondroitinum Sulfas
- (10) 酵母流浸膏 Fluidextractum Yeastae .
- (11) 胆固醇 Chobsterolum
- (12) 甘露醇 Mannitolum
- (13) 二溴甘露醇 Dibromomannitolum
- (14) 植物醇 Phytolum
- (15) 山梨醇 Sorbitolum

注射用葡萄糖 Glucosum Pro Injektione

异 名 Dextrose Monohydrate
化 学 名 α -D-葡萄糖 (α -D-Glucose)
结 构 式



分子式及分子量 $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6\cdot\text{H}_2\text{O}=198.18$

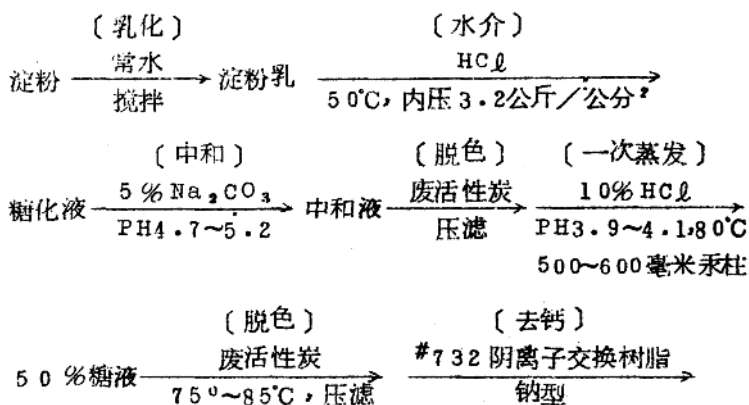
用 途 营养药,用于血糖过低、心肌炎,并提高肝脏的解毒作用,亦具有利尿及补充体液的作用。

用法与用量 静脉注射一次5~50克,一月10~100克。

贮 藏 密闭保存。

技术路线

(I) 法:



{ 二次蒸发 }

交换后 50 % 糖液 $\xrightarrow{\text{PH}3.6\sim3.8, 70^{\circ}\sim75^{\circ}\text{C}}$
600~700 毫米汞柱

{ 精制结晶 }

{ 分离 }

70%糖液 $\xrightarrow{30\sim35\% \text{ 晶种, 搅拌 } 0.6 \text{ 转/分}}$ 离心分离 30~40 分钟
44 $^{\circ}\text{C}$ $\rightarrow$ 20 $^{\circ}\text{C}$, 68 小时

{ 干燥、磨粉 }

86%葡萄糖精制品 $\xrightarrow{65^{\circ}\sim70^{\circ}}$ 91.5 % 成品

结晶母液 (供下一次注射用葡萄糖用)

(II) 法:

{ 乳化 }

{ 水介 }

淀粉 $\xrightarrow[\text{转速 } 300 \text{ 转/分}]{\text{常水}}$ 淀粉乳 $\xrightarrow[\text{内压 } 2.8 \text{ 公斤/公分}^2, 44 \text{ 分钟}]{\text{HCl}}$

{ 中和 }

糖化液 $\xrightarrow[\text{PH}4.7\sim5.2]{5\% \text{Na}_2\text{CO}_3}$ 中和液 $\xrightarrow[\text{压滤}]{\text{废活性炭}}$

{ 脱色 }

{ 一次蒸发 }

精制结晶母液、活性炭 $\xrightarrow{\text{PH值 } 4.7\sim5.0, 25\sim30 \text{ 分钟}}$ 温度: $>75^{\circ}\text{C}$, 真空度: <600 毫米汞柱

(脱色)

5.5 %糖液 $\xrightarrow[\text{PH值 } 5.0 \sim 5.4, 70^{\circ} \sim 75^{\circ}\text{C}]{\text{活性炭、NaHCO}_3}$
25~30分钟, 压滤
(二次蒸发)

5.5 %脱色糖液 $\xrightarrow{\text{温度} < 70^{\circ}\text{C}, \text{真空度} > 600 \text{ 毫米汞柱}}$

9.8 %糖液 $\xrightarrow[\text{2.8~3.5\% 晶种}]{\text{(粗制结晶)}}$ $\xrightarrow[\text{离心分离}]{\text{(分离)}}$
44⁰ → 24⁰ C, 9.6 小时

(脱色)

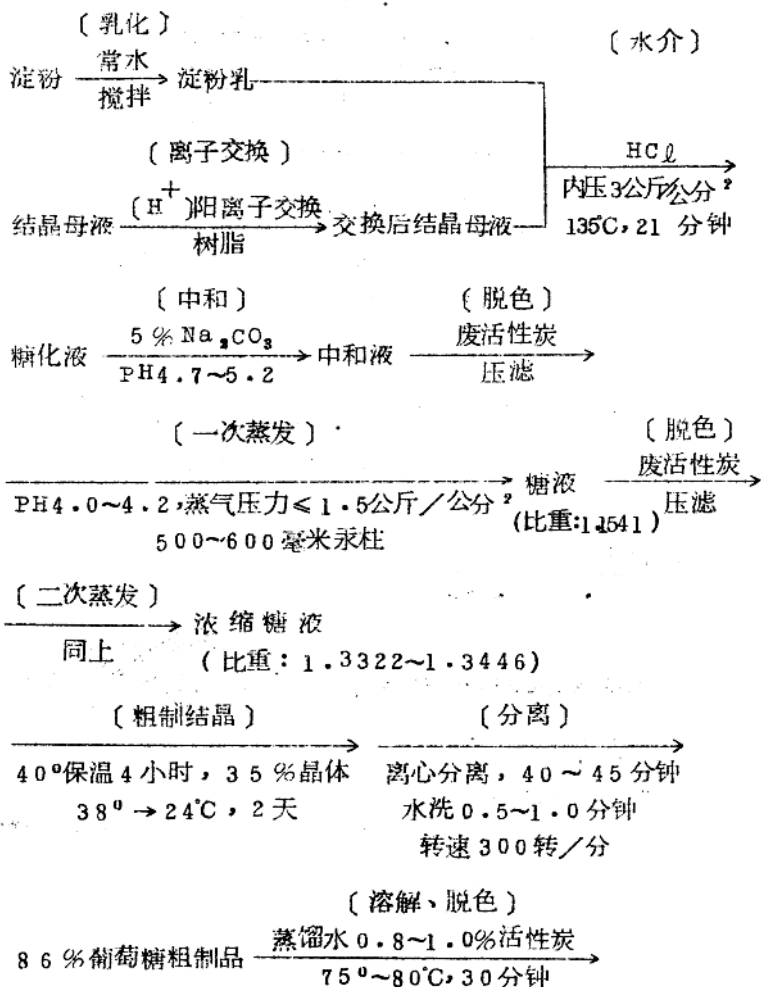
8.4 %葡萄糖粗制品 $\xrightarrow[\text{PH值 } 4.2 \sim 4.3, 80^{\circ} \sim 85^{\circ}\text{C}]{\text{蒸馏水、活性炭}}$
25 ~ 30 分钟压滤

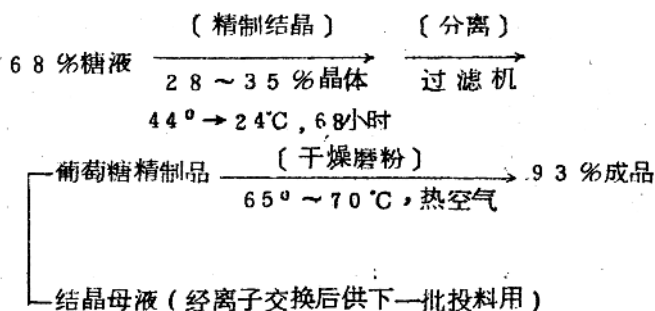
(除钙)

苯乙烯型强酸一号树脂 $\xrightarrow[\text{4.8}^{\circ} \sim 5.0^{\circ}, \text{PH值 } 4.2 \sim 4.3]{\text{交换后 } 94.47 \% \text{ 糖液}}$

(精制、结晶) $\xrightarrow[\text{1.2~1.5\% 晶种}]{\text{88\% 葡萄糖精制品}}$ $\xrightarrow[\text{75}^{\circ}\text{C } 30 \text{ 分钟}]{\text{(干燥、磨粉)}}$ 成品。
42⁰ → 24⁰ C, 9.6 小时
└─ 结晶母液 (供下次作注射用葡萄糖原料用)。

(Ⅲ) 法：





工 艺 过 程

(I) 法:

(1) 乳化、水介: 在搅拌的情况下, 将工业用玉米淀粉 (淀粉含量: 60%, 总蛋白: <0.5%, 脂肪: <0.2%, 灰份: <0.2%, 酸度 (每100克): <0.1N HCl 25 毫升) 800公斤, 加常水 2,160 公斤, 配制成 18~20% 淀粉乳 (比重: 1.065~1.070 / 45°C), 再加 30~31% 工业用盐酸 11.6 公斤, pH 值达 1.35~1.5, 加热使淀粉乳保持在 50°C 以下; 用泵打入水介锅内, 用蒸汽直接加温并加压至蒸汽表压 3.2 公斤/公分², 使淀粉在酸的接触下进行水介 145°C, 保持 10 分钟, 取样分析, 至无淀粉 (碘色反应) 和糊精 (无水乙醇反应), 再继续维持 10~12 分钟, 即可出料, 得 1.6% 糖化液 3360 公斤 (糖化纯度 (还原糖量): 92.0~92.5%)。

(2) 中和、一次蒸发: 将上述糖化液缓慢加 5% 碳酸钠 144 公斤, 中和至 pH 值达 4.7~5.0, 充分搅拌后, 澄清 0.5~1.0 小时, 加废活性炭 25~30 公斤作助滤剂, 经压滤得澄清糖液; 用 10% 盐酸 500 毫升调节 pH 值 3.9~4.1; 然后在 500~600 毫米汞柱下, 80°C 减压蒸发, 直至糖液浓度达 50% 为止 (比重: 1.21~1.24 / 45°C), 得糖液 1,003 公升 (收得率: 99% 左右)。

(3) 脱色、去钙: 将一次蒸发 50% 糖液经上述置有废活性炭压滤机过滤, 滤液加糖用活性炭 (脱色力相当于标准活性炭, 铁盐:

<0.1%，水份：<10%）7.2公斤，保温75°~85℃左右，进行脱色，滤液再经上述压滤机、压滤得澄清糖液（pH值：3.8~4.0，比重：1.210~1.240/45℃）；将脱色糖液以流速约1.8米³/时，进入交换器，用#732阴离子交换树脂（交联度：12或25，颗粒度：15~50目，交换量：>4.5毫克）进行离子交换，以钠离子取代糖液中钙、铁离子，交换后得50%糖液988公升（收得率：98.5%）。

（4）二次蒸发、精制结晶：将上述50%脱色糖液进行减压蒸发，600~700毫米汞柱，70°~75℃，浓缩至糖液浓度达70%为止，pH值达3.6~3.8，得糖液606公升；温度保持在48°~50℃，输送至结晶缶内，存有30~35%晶种，44℃保温4小时，然后在68小时内由44℃缓慢下降至20℃，搅拌转速0.66转/分钟，进行结晶。

（5）分离：将上述70%第一次结晶浆822.19公斤，用甩水机分蜜；每机加料40公斤，分离时间30~40分钟，洗用蒸馏水约2~4公斤左右；并用蒸馏水冲洗4~5次，得87%注射用葡萄糖精制品345.19公斤（收得率：42%，水份：<1.7%，氯化物：<540P.P.m.）；结晶母液477公斤（比重：1.24）回收制造工业用葡萄糖）。

（6）气流干燥：将上述湿糖，先经捣碎机打碎，开动鼓风机，并开启水汀阀，将空气加热，送入气流干燥管道，将湿糖吹动带上，经二次旋风分离，得到水份为8.5~9.1%的含1分子结晶水的注射用葡萄糖338公斤（收得率：98%）；抽取样品送化验分析（质量标准符合1964年版中华人民共和国药典）。

（II）法：

（1）乳化、水介：乳化池（水泥、瓷砖）内先放入约1000公升常水，在搅拌（300转/分）的情况下，投入87%淀粉（总蛋白：<0.5%，可溶性蛋白：<0.008%，灰份：<0.12%，脂肪：<0.1%，酸度：<0.1NHC₂2.5毫升）764.36公斤，搅拌均匀后补加适量常水，使比重达1.114~1.124/室温，加20%盐酸

18.29 公斤，继续搅拌，送入钢制糖化罐内，在内压2.8公斤/公分²，进行水介，保持压力26分钟，上压12分钟后开始测水介终点（将糖化液通过滤纸，加无水乙醇，不产生白色絮状物，表示糖化已基本完成），继续保持压力18分钟，反应完毕，利用缶内压力将糖化液送至木制中和缶中，得糖液约为3400公升（含糖量：20.45%；纯度：<89%；折合纯糖约684.93公斤，收得率：103%左右，按纯糖计算）或3685.6公斤。

(2) 中和、一次蒸发：开启压缩空气搅拌，以5%碳酸钠（工业用）适量慢慢中和，使 pH 值到4.7~5.2，加入废活性炭（含糖约20%）约30公斤，充分搅拌后，再检查调节 pH 值，用压滤机过滤，得澄清糖液，加上一操作过程中结晶之精制母液（含糖量：50.82%）1016.53公斤，混合后加入活性炭（或复活炭）16公斤（脱色力：9毫升，铁盐：100~200 P.P.m.，酸碱度：中性），检查并调节 pH 值在4.7~5.0间（前后约用5% Na_2CO_3 130公斤），控制温度70°~75°C，搅拌脱色25~30分钟，用压滤机压滤，得 pH 值4.4~4.8澄清糖液4400公升（含糖量：24.795%；折合纯糖约1090.98公斤，收得率：97.9%左右），废炭经复活后再使用。减压蒸发温度小于75°C，真空度小于600毫米汞柱）蒸发至含糖量浓度达54.69%，约1975公升（收得率：99.01%左右，折合纯糖约1080.13公斤；比重：1.2056~1.2328）或2425公斤。

(3) 二次蒸发、粗制结晶：将上述蒸发液，加入活性炭16公斤，用10%碳酸氢钠适量调节 pH 值至5.0~5.4，保温70°~75°C，搅拌脱色25~30分钟，送入压滤机内进行过滤，得54.68%澄清滤液1918公斤（收得率：97.10%左右，折合纯糖约1048.76公斤）；用10%盐酸适量调节 pH 值至4.2~4.3，减压蒸发（温度小于70°C，真空度大于600毫米水银柱），蒸发至含糖量约98.01%（重量/体积），比重：1.3496~1.4076）得糖液1062.5公升（收得率：99.28%左右，折合纯糖约1041.36公斤， pH 值4.2~4.3）；下降至48°~50°C；送入结晶缶，内留有28~35%晶种，保持在42°~44°C，搅拌（0.6转/分）养晶12~24小时，然后逐步下

降。在96小时由44℃缓慢下降到24℃~26℃，内温可利用夹套的循环水来控制，进行结晶。

(4) 分离：离心分离，用少量蒸馏水洗涤，得84.37%粗制葡萄糖889公斤（收得率：72.02%左右，折合纯糖750公斤）；母液约465公斤（比重：1.275），回收制造口服葡萄糖。

(5) 脱色、除钙：将上述84.37%粗制葡萄糖889公斤，84.27%解离糖178公斤，以及87.25%精制解离糖95公斤，慢慢溶入75℃蒸馏水（自制）245公升中，调节pH值至4.2~4.3（用10%盐酸或10%碳酸氢钠），比重为1.3477~1.3699，加入活性炭8公斤，于80℃~85℃搅拌脱色25~30分钟左右；压滤至得澄清糖液，然后通过苯乙烯型强酸一号离子交换树脂柱，进行精制交换，流出液用冷水冷却至48℃~50℃，pH值4.2~4.3得94.47%（重量/体积）糖液1025公升（收得率：98.5%左右，折合纯糖约968.32公斤）。

(6) 精制结晶、分离：将上述48℃~50℃糖液，送入结晶罐，在内留有1.2~1.5%晶种，先搅拌（0.6转/分）24小时，并使温度保持在40℃~44℃，然后在96小时内由44℃逐渐下降到24℃~26℃，内温可利用夹套的循环水系控制。结晶完毕，离心分离，20~30分钟后以40℃~45℃蒸馏水喷洗一次；10~15分钟后洗第二次，35分钟后，停车取样检查，合格后，可用蒸馏水或0.15~0.5%盐酸洗涤并用蒸馏水再次洗涤，直至合格为止，得精制葡萄糖605公斤（含糖量：88.26%；折合纯糖约533.97公斤；收得率：55.14%左右）；结晶母液845公斤，折合纯糖429.43公斤。

(7) 干燥：精制葡萄糖湿品，通过粉碎机进入迴转式滚筒干燥机进行连续干燥，保持进口温度在75℃以下，约30分钟后得干燥成品（含一分子结晶水）约578.55公斤（收得率：98.98%左右）。

（总收得率：87%，按干淀粉重量计算）

〔附〕：

① 离子交换树脂的再生：苯乙烯型强酸一号树脂失效后，可用

10%氯化钠复活(反洗)并以常水及蒸馏水洗涤氯化物,即可供使用。

(2) 糖化系统表:

糖 化 压 力 (公斤/公分 ²)	上压至下放的总时间 (分钟)	测糖化终点的时间 (上压后××分钟左右)
2.0	57	20
2.1	51	20
2.2	45	20
2.3	42	18
2.4	38	18
2.5	34	16
2.6	31	14
2.7	28	13
2.8	26	12
2.9	23	10
3.0	21	8

(III) 法:

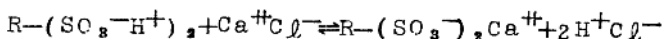
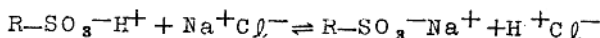
(1) 乳化、水介: 将配制好比重1.104~1.1037 淀粉乳(制法参阅(I)或(II)法), 按1:1.3 配比和经H⁺离子交换后的结晶母液调至混合浓度达比重1.1061~1.1084, 严格控制 ρ_{H^+} 值在1.6~1.8(如 ρ_{H^+} 值太高, 可加入部分HCl), 在糖化表压0.1~0.2公斤/公分², 糖化缶内沸腾的情况下, 加入上述混合糖液, 糖化压力3公斤/公分², 温度135°C, 保持21分钟, 上压后8分钟开始, 检查有无淀粉反应(至碘液检查不变兰色)和糊精反应(在95%乙醇成白色絮状), 若无即达糖化终点, 乘降压下料至木制中和缶中。

{ 附 } 葡萄糖结晶母液离子交换处理:

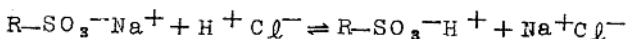
原理: ①母液中主要成份为还原糖79~81%, 水解不完全的双糖、多糖18~20%、氯化物等金属盐类1.0~1.5%; 净化酸

化后回入糖化系统进行混合重糖化，可将水介不完全的双糖、多糖进一步水介为葡萄糖，而母液本身经废炭脱色和 H^+ 阳离子树脂交换除去无机盐及部分色素，再回入生产，不仅不会使系统杂质增加，相反提高了糖化液质量；因脂肪蛋白含量均比淀粉乳低，又除去了阳离子，故一般混合糖化液质量均比成品好，同时因 Ca^{++} — Fe^{+++} 等离子经 H^+ 离子交换除去，相应提高了 Na^+ 阳离子树脂交换容量 2 ~ 3 倍。

(2) S.D.V. 1×25 强酸性阳离子交换树脂：母液中 Na^+ 、 Ca^{++} 等阳离子被树脂上氢离子交换成盐酸入母液中，母液 pH 值降低，使混合重糖化时不加 HCl ，减少整个系统中 Cl^- ，反应式为：



(3) 交换后的树脂用盐酸再生，树脂成氢型，废液为废酸及盐溶液排出。



方法：葡萄糖结晶母液浓度在比重 1.2056~1.2328，用蒸汽水及甜水稀释至比重 1.1151~1.1249，加入废炭 0.4~0.5%，进行脱色过滤，除去部分色素及机械杂质，后经 1×25 强酸性氢型阳离子交换树脂处理，把母液中的金属盐类（主要是盐酸盐），交换成 HCl （ pH 值 1.0~1.2），此部分酸化母液无 Fe^{++} 、 Fe^{+++} 、 Ca^{++} 等盐类，供混合重糖化用， H^+ 型离子交换树脂的再生复活，用 5% HCl （比重：1.023）作为再生剂，每次配 1 公升 5% 盐酸，回收 1500 公升一次废酸作为循环使用。

(4) H^+ 离子交换柱：外壁钢板，内衬橡胶，以防止酸的腐蚀，壁厚 10 毫米，直径 1000 毫米，高 1500 毫米，试验压力 3 公斤/公分²，工作压力 ≤ 2 公斤/公分²，内装尼龙滤布及一层。

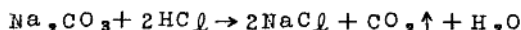
(2) 中和、一次蒸发：

用 8~10% 碳酸钠调节 pH 值至 4.6~4.8，在中和过程中为防

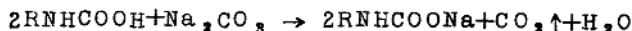
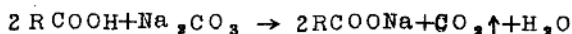
止局部过碱，应搅拌均匀，得中和糖液（混度：90°~98℃，纯度：≥89%，色相：≤7#），用压滤机炭层脱色法脱色，每台压滤机用废活性炭大于20公斤，调节PH值至4.1~4.3，蒸汽压力≤1.5公斤/公分²，温度：>75℃，真空度：500~600毫米汞柱，减压蒸发，使糖液的比重1.1841，色相9~12#。

〔附〕中和原理：

① 以Na₂CO₃中和加入之HCl。



② 把淀粉水介生成之氨基酸、脂肪酸中和成钠盐。



③ 调整PH值至蛋白质之等电点使沉淀析出，为除去这些杂质创造良好的条件。

④ 中和后便于下步操作，以免设备腐蚀。

蒸发原理：

① 葡萄糖在高温很易受热而分介着色，因此蒸发在减压真空的情况下进行，以降低葡萄糖液的沸点温度。

② 葡萄糖液在中性或硷性区域中极不稳定（特别在高温中更为突出），在微酸性区域中即较稳定，为此蒸发过程取用酸性区域，但PH过低对设备的腐蚀有较大影响，故蒸发过程PH值在4.0~4.2范围内进行。

③ 为了能部分除去蒸发过程中产生的色素及避免蒸发延续时间过长产生更多的色素，采用两次蒸发，即第一次蒸发糖液浓度达比重1.1841，进行脱色，除去一次蒸发产生的色素，使二次蒸发时间大为缩短，而减少着色。

④ 为节约蒸汽，更充分地利用热能，采用一次蒸发三。

(3) 二次蒸发，粗制结晶：将上述一次蒸发的浓缩糖液，同上用炭层压滤脱色，同上用二次蒸发，使糖液比重达1.3322~1.3446，PH值3.6~3.8，温度：70°~80℃，色相：≤1.5#，炭粒：5粒/500毫升；将上述二次蒸发浓缩糖液，转速170转/分，用冷

水进行冷却，在 40°C 保温 4 小时，在 2 天内由 40°C 下降至 24°C ，加 35 % 晶体，转速 0.61 转/分，进行结晶，得比重 1.2552 的糖浆，色相 1.5 #， C_L ：180 P.P.m.

(4) 分离：用 300~960 转/分甩水机离心分离，每次甩干 40~45 分钟，根据化验后糖成品 C_L 、 Fe^{+++} 、色相的情况下，可用蒸汽冷凝水洗涤 0.5~1.0 分钟，洗涤时水量要极小并冷却，以免影响收率，得 86 % 葡萄糖粗制品（水份 $\leq 13\%$ ，色相 $\leq 5\#$ ， $\text{C}_L \leq 30$ P.P.m）。

(5) 溶介脱色：将上述葡萄糖粗制品溶介于蒸馏水中，使比重达 1.3384，在 $75^{\circ}\sim 80^{\circ}\text{C}$ ，加糖在 0.8~1.0 % 活性炭（东北炭：杭州炭 = 1 : 2），进行脱色过滤 30 分钟，得 68 % 精制糖液。

(6) 精制结晶、分离：在 68 % 精制糖液中，加 28~35 % 晶体，在 68 小时由 44°C 下降至 24°C ，转速 0.6 转/分，进行结晶用过滤机过滤，得葡萄糖精制品（水份 $\leq 12\%$ ，色相 $\leq 1\#$ ， $\text{C}_L \leq 30$ P.P.m，澄明度 ≤ 12 P.P.m， $\text{Fe}^{+++} \leq 3$ P.P.m，外观：表面无黑点）。

(7) 干燥：于 $65^{\circ}\sim 70^{\circ}\text{C}$ 空气干燥得 93 % 成品（水份： $\leq 9.1\%$ ，色相 $\leq 1\#$ ， $\text{C}_L \leq 30$ ，澄明度 ≤ 12 ， $\text{Fe}^{+++} \leq 3$ ）。

（总收得率：82.3 %，按干淀粉重量计算）

资 料 来 源：

(1) 华北制药厂：“葡萄糖工艺规程”1973 年 5 月

(2) 东北制药总厂：“葡萄糖工艺规程”1965 年 8 月

(3) 上海葡萄糖厂：“葡萄糖工艺规程”1969 年

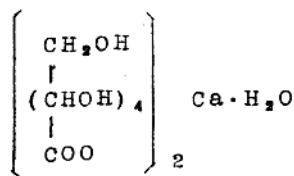
(4) 福州制药厂：“注射葡萄糖生产技术工作小结”1965 年 7 月

(5) 南宁制药厂：“木薯淀粉制注射用葡萄糖”1965 年 7 月

(6) 湖南制药厂：“注射葡萄糖生产工作总结”1965 年 8 月

葡萄糖酸钙 $\text{Calcitriol Gluconate}$

结 构 式



分子式及分子量 $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{14} \cdot \text{Ca} \cdot \text{H}_2\text{O} = 448.4$

用 途 营养药，有助于骨质的形成，并能维持肌肉与神经的正常兴奋性，用于缺钙症。

用法与用量 常用量 口服一次 0.5~2.0 克一日 1.5~6.0 克
静脉注射一次 1~2 克（10%）缓缓注射。

注 意 应缓缓注射，服用洋地黄者慎用。

贮 藏 密闭保存。

技 术 路 线

（I）葡萄糖母液发酵法：

〔菌种培养〕
黑曲霉菌 02

斜面培养基 $\xrightarrow{28^{\circ} \sim 32^{\circ}\text{C}, 7\text{天}}$

〔固体孢子培养〕

斜面菌落 $\xrightarrow{\text{葡萄糖、碳酸钙、水、麸皮}, 30^{\circ} \sim 32^{\circ}\text{C}, 4 \sim 7\text{天}}$

〔种子培养〕

固体种源 $\xrightarrow{\text{葡萄糖母液、蛋白胨、MgSO}_4 \cdot \text{CaCO}_3 \cdot \text{KH}_2\text{PO}_4, (\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4 \text{水}, \text{pH } 5.8 \sim 6.2, 30^{\circ} \sim 32^{\circ}\text{C}}$