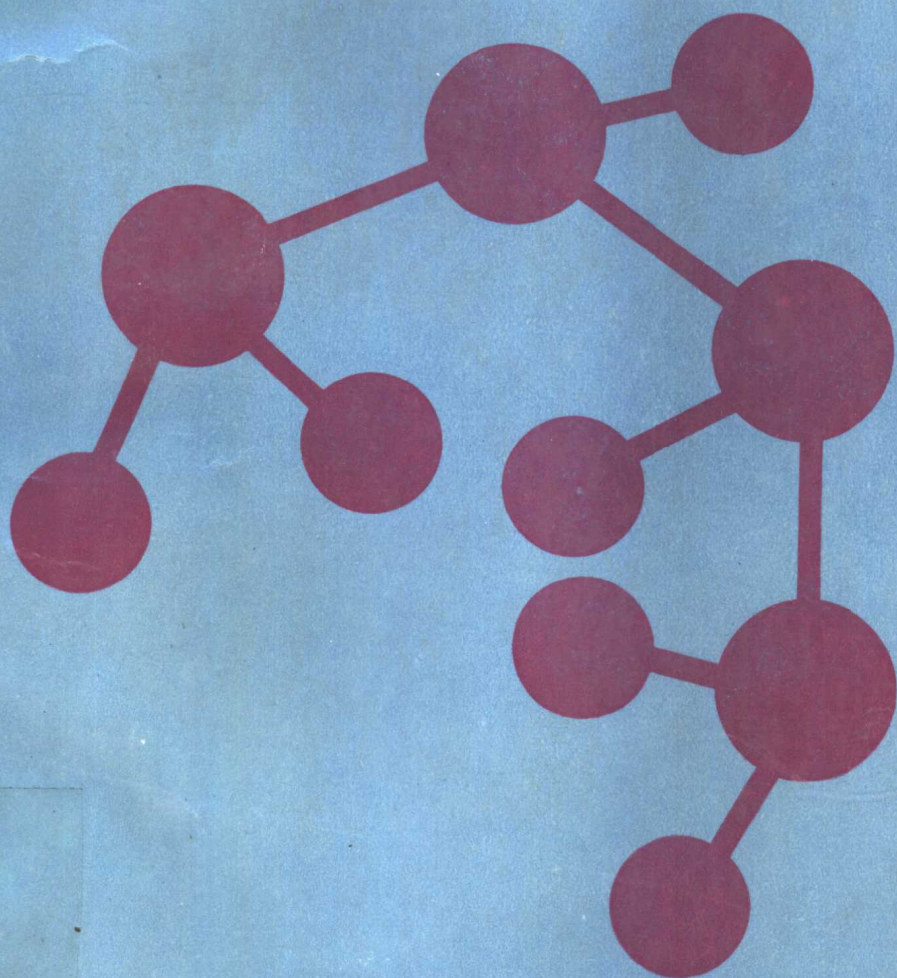


抗生素工业分析

(增订版)

陈钧鸣 徐玲娣 编



中国医药科技出版社

抗生素工业分析

(增订版)

上海医药工业研究院
陈 钧 鸿 徐 玲 娣 编著

中国医药科技出版社

内 容 提 要

本书为“抗菌素工业分析”增订本，综合论述抗生素工业生产过程有关的各项理化分析，包括原材料分析、发酵工艺的生物化学分析、提炼精制或合成工艺中抗生素及其中间体的理化分析、成品检验和综合利用副产品分析等。增订内容重点是60年代以来新增抗生素品种的工业分析方法，增加篇幅近2倍。本书除论述各种分析方法外，并简要说明被分析物质的理化性能和主要分析方法的原理等，务使读者对每项分析得到较全面的概念，易于领会和掌握应用。取材均经过国内实践证明适合于我国具体技术条件，方法简便、快速、有效。

本书可供从事抗生素科研、教学、生产人员的参考，特别对分析检验人员可作为手册使用。

抗 生 素 工 业 分 析

(增订版)

陈钧鸿 徐玲娣 编著

中国医药科技出版社 出版

(北京西直门外北礼士路甲38号)

北京市卫顺印刷厂 印刷

新华书店北京发行所 发行

开本787×1092mm^{1/16} 印张33^{1/8}

字数755千字 印数1—2500

1991年10月第1版 1991年10月第1次印刷

ISBN 7-5067-0353-X/R·0302

登记证号：(京)075号 定价：24.00元

本书在出版过程中，曾得到上海医药工业研究院、
华北制药厂、苏州第四制药厂、四川长征制药厂的赞助
与支持，谨致谢意。

序

众所周知，药品是防病治病、维护人民健康、同疾病作斗争的武器。它不同于一般产品，药品质量好坏，直接关系到千百万人民的身体健康和生命安全，同时也关系到药品生产企业的生产和发展，关系到其产品在国际市场上的竞争力和国家信誉。加强生产过程控制，确保产品质量是生产企业的重要基础工作。

我国抗生素工业经过三十多年的发展已成为医药领域中的一个重要支柱。抗生素生产主要是采用生物合成、提炼精制的工艺，涉及学科多、技术要求高。由于抗生素的性质及生产方法的特殊性和复杂性，加强生产过程中的分析检验工作对保证产品质量至关重要。三十多年来，我国抗生素品种日益繁多，相应的分析、检测技术也有很大发展。为适应抗生素工业的发展，满足抗生素工业及有关产业的广大科技人员的需要，上海医药工业研究院陈钧鸿等同志编著了《抗生素工业分析》。

《抗生素工业分析》收集了大量新的资料，取材新颖，内容丰富。凡抗生素生产中的分析检验问题，书中都有相应的方法可供借鉴，是从事抗生素分析工作人员案头必备的工具书。全书包括抗生素工业用原材料分析、发酵工艺的生化分析、不同品种抗生素及其中间体的理化分析、成品(包括原料及制剂)检验、综合利用产品分析等部分。书中选用的分析方法以实用为主，既有先进的仪器分析、自动分析，又有常规的容量滴定、比色分析等，是本实用性很强的手册。对从事药品检验、工业发酵等专业的科技人员也有一定参考价值，它的出版，对我国抗生素工业生产、科研的发展，必将起到积极的作用。

齐 谋 甲

1988年6月21日

前 言¹

《抗菌素工业分析》初版出版以来，已经过去二十多年了。在此期间，我国抗生素工业又有了很大的发展。仅品种就增加了近5倍；由于在生产中广泛采用新技术和新工艺，无论在产量和质量上都有显著的提高。为了适应生产发展的新形势和满足各方面的需要，本书有必要增订出版。

本版恢复采用抗生素的名词，因为抗菌素的名词不能反映包括抗肿瘤抗生素在内的一类抗生物质。

增订内容重点是60年代以来新增抗生素品种的工业分析方法，抗生素制剂的检验方法，综合利用副产品的工业分析方法以及有关原材料和中间体的分析方法等，增加篇幅近2倍。新增品种都是经过技术鉴定同意投产的。有些品种虽已淘汰，但其分析方法仍不失参考价值，依旧列入书内。选用分析方法以实用为主，并以我国自己的科研成果和适合我国具体技术条件的为首选，也采用一些先进的分析方法，其中色谱分析应用更为广泛。内容编排仍按初版程序，避免不必要的更动。为了使本书可供分析检验人员作为手册使用，尽量补充有关资料备查，增加了中外名词对照。

现代科学技术的发展促使抗生素工业的变化日新月异，本版所采用的素材尚不能全面反映抗生素工业目前的实际面貌，再加编者水平的限制，不免有遗漏和错误之处，请予批评指正。

本书承华北制药厂许克刚、张浩高级工程师惠予审阅，提供宝贵的有益意见；陆希明工程师承担了部分工作，特此致谢。

目 录

第一章 绪 论

一、我国抗生素工业的发展	1
二、抗生素工业分析的任务	1
三、抗生素工业分析的内容	2

第二章 抗生素工业的原材料分析

一、抗生素工业中的原材料	4
二、原材料分析中采样和样品处理	4
三、无机工业原料分析	6
(一) 无机酸类	6
1. 盐酸、硫酸和硝酸	6
2. 磷酸和磷酸酐	6
(二) 无机碱类	7
3. 氢氧化钠、碳酸钠和碳酸氢钠	7
4. 氢氧化钡	8
5. 液氨	8
6. 氨水	10
7. 生石灰	10
(三) 无机盐类	11
8. 磷酸二氢钠(钾)	11
9. 磷酸氢二钠(钾)	11
10. 磷酸三钠	12
11. 沉淀碳酸钙	13
12. 硫酸铵	13
13. 醋酸钾	14
14. 硫酸铜	14
15. 氯化亚钴和硝酸亚钴	15
16. 硫代硫酸钠	15
17. 亚硫酸氢钠、亚硫酸钠和焦亚硫酸钠	15
18. 硫酸亚铁	16
19. 草酸铵	16
20. 硝酸钾与硝酸钠	16
21. 亚硝酸钠	18
22. 氯化钠	18

23. 氯化钙、溴化钠和氯化铵·····	18
24. 氰化钠·····	18
25. 硫酸镁和硫酸锌·····	19
26. 明矾和硫酸铝·····	19
27. 硫酸锰·····	20
28. 硫酸钠·····	21
29. 单元硬脂酸铝·····	21
30. 硼砂·····	22
31. 亚铁氰化钾·····	22
32. 钠硼氢·····	23
33. 钼酸钠·····	24
34. 锌粉·····	24
35. 二氧化锰·····	25
36. 工业用水·····	25
四、有机工业原料分析·····	29
(一) 有机酸类 ·····	29
1. 草酸 ·····	30
2. 甲酸 ·····	30
3. 醋酸 ·····	31
4. 乳酸 ·····	31
5. 脱氧胆酸 ·····	32
6. 抗坏血酸 ·····	33
7. 苯乙酸 ·····	33
8. 苯乙酰胺 ·····	34
9. 巴比妥钠 ·····	34
(二) 有机碱类 ·····	35
10. 盐酸普鲁卡因·····	35
11. <i>N</i> -乙基六氢吡啶 ·····	36
12. <i>N, N'</i> -二苄基乙二胺 ·····	36
13. 六水哌嗪·····	37
14. 叔丁胺·····	38
(三) 糖类 ·····	38
15. 葡萄糖、半乳糖 ·····	38
16. 蔗糖·····	39
17. 乳糖·····	41
18. 麦芽糖·····	41
19. 糖化液(工业)·····	42
20. 废糖蜜·····	42
21. 淀粉·····	45

(四) 有机含氮物质	45
22. 蛋白胨、干酵母	46
23. 鱼粉(工业)	53
(五) 植物性原料	53
24. 棉籽饼粉、花生饼粉、黄豆粉和玉米粉	53
25. 玉米浆	55
26. 麸皮	57
27. 麸质水	58
28. 植物油	59
(六) 有机溶剂	62
29. 醋酸乙酯、醋酸丁酯、醋酸戊酯	62
30. 甲醇、乙醇、正丙醇、正丁醇	63
31. 丙酮	64
32. 四氢呋喃	65
33. 乙醚	65
34. 氯仿及四氯化碳	65
35. 苯酚、甲酚	65
(七) 其它原料	65
36. 硫脲	65
37. 脲	66
38. 盐酸羟胺	67
39. 甘油	67
40. 丙二醇	68
41. 对硝基苯乙酮	68
五、辅助工业原料分析	70
(一) 消沫剂	70
1. 十八醇	70
2. 豆油、米糠油和玉米油	72
3. 聚硅氧油	72
4. 甲基硅油	73
5. 泡敌	73
(二) 助滤剂	75
6. 硅藻土	75
(三) 表面活性剂	77
7. 磺酸盐	78
8. 磺化蓖麻油	79
9. 溴代十五烷吡啶	81
10. Tween-80	83
(四) 吸附剂	83

11. 活性炭·····	84
12. 活性白土·····	85
13. 氧化铝·····	85
14. 硅胶·····	87
15. 大孔吸附树脂·····	89
(五) 其它·····	90
16. 离子交换树脂·····	90
17. 葡聚糖凝胶·····	95
18. 微孔滤膜·····	97
19. 青霉素G酰化酶·····	99
20. 甲醛·····	101
21. 多聚甲醛·····	101
22. 苯酚·····	101
23. 氧化乙烯(环氧乙烷)·····	102
24. 硬脂酸镁·····	103
25. 氢氧化铝·····	104
26. 羧甲基纤维素钠·····	104
27. 糊精·····	105
28. 氟利昂·····	105
参考文献·····	106

第三章 抗生素发酵工艺中的生物化学分析

1. 总氮量测定·····	108
2. 氨基氮测定·····	109
3. 氨氮测定·····	109
4. 还原糖测定·····	109
5. 总糖测定·····	111
6. 乳酸测定·····	111
7. 挥发酸测定·····	111
8. pH值测定·····	112
9. 磷测定·····	112
10. 硫测定·····	113
11. 铁测定·····	114
12. 钙、镁测定·····	115
13. 微量金属铜、锌、锰测定·····	116
14. 氯、溴测定·····	118
15. 溶解氧测定·····	119
16. 氨基酸分析·····	126
17. 苯氧乙酸测定·····	134

18. 苯乙酸和苯乙酰胺测定·····	135
19. 发酵液粘度测定·····	137
20. 菌丝干重和菌丝氮测定·····	137
21. 菌丝呼吸率测定·····	138
22. 麦角甾醇测定·····	138
参考文献·····	140

第四章 抗生素及其中间体的化学分析

一、 β -内酰胺族抗生素·····	141
(一) 青霉素类抗生素·····	141
1. 青霉素类抗生素的鉴别试验·····	142
2. 青霉素类抗生素的理化分析方法·····	154
(1) 青霉素的碘滴定法·····	156
(2) 青霉素的氯化碘—碘量法·····	157
(3) 青霉素的青霉烯酸硫醇汞盐分光光度法·····	157
(4) 羧苄青霉素二钠中苄青霉素钠的测定方法·····	159
(5) 苄星青霉素G中N, N'-二苄基乙二胺的测定方法·····	160
(6) 普鲁卡因青霉素G中普鲁卡因的测定方法·····	160
(7) 青霉素V中苯氧乙酸的测定方法·····	161
(8) 呋味氨苄青霉素的变色酸比色法·····	162
(9) 青霉素的羟胺比色法·····	162
(10) 青霉素的旋光分析方法·····	163
(11) 青霉素中过敏原青霉噻唑高分子杂质测定方法·····	164
(12) 半合成 β -内酰胺族抗生素中微量杂质N, N'-二甲基苯胺 的测定方法·····	165
3. 青霉素类抗生素的色谱分析·····	166
(1) 羧苄青霉素制剂中微量青霉素G的生物自显影法·····	167
(2) 青霉素类抗生素的气相色谱分析法·····	168
(3) 青霉素类抗生素的高效液相色谱分析法·····	168
4. 青霉素发酵液的理化分析·····	169
(1) 青霉素发酵液的酶电极分析·····	170
(2) 青霉素发酵液的自动比色分析·····	171
(二) 头孢菌素类抗生素·····	174
1. 头孢菌素类抗生素的鉴别试验·····	177
2. 头孢菌素类抗生素的理化分析方法·····	177
(1) 头孢菌素的N-溴代丁二酰亚胺滴定法·····	178
(2) 头孢菌素的茚酰胺比色法·····	179
3. 头孢菌素类抗生素的色谱分析·····	180
4. 头孢菌素发酵液的理化分析·····	182

(1) 发酵液中头孢菌素C的测定方法	182
(2) 裂解液和废液中7-ACA的测定方法	183
二、四环类抗生素	184
1. 四环类抗生素的鉴别试验	186
2. 四环类抗生素的理化分析方法	187
(1) 四环类抗生素的硝酸钍比色法	188
(2) 金霉素或四环素的比色测定法	189
(3) 金霉素与四环素共存时的分离比色测定法	190
(4) 土霉素的比色测定法	191
(5) 发酵液中四环素的测定方法	192
3. 四环类抗生素的色谱分析	193
(1) 四环素及降解物的纸色谱法	193
(2) 脱水四环素的纸色谱法	194
(3) 脱氧土霉素的纸色谱法	195
(4) 四环素薄层色谱定量法	196
(5) 土霉素的薄层色谱法	196
(6) 四环素及金霉素异构杂质的柱色谱法	197
三、氨基糖苷族抗生素	201
(一) 链霉素类抗生素	201
1. 链霉素类抗生素的鉴别试验	203
2. 链霉素类抗生素的理化分析方法	203
(1) 链霉素的麦芽酚比色法	204
(2) 甘露糖链霉素萘酮比色法	206
(3) 链霉素的硫代巴比妥酸比色法	206
(4) 双氢链霉素的比色法	207
(5) 链霉素中链霉素醛基结合物的测定方法	208
3. 链霉素类抗生素的色谱分析	208
4. 链霉素发酵液的化学分析	209
(1) 离子交换法测定发酵液中链霉素	210
(2) 蒸汽蒸馏法测定发酵液中链霉素	211
(3) 直接法测定发酵液中链霉素	212
(4) 链霉素中间体的旋光分析	212
(二) 卡那霉素	213
1. 卡那霉素的鉴别试验	215
2. 卡那霉素的理化分析方法	215
(1) 卡那霉素A的萘酮比色法	215
(2) 卡那霉素离子对萃取比色法	216
(3) 卡那霉素的旋光分析法	216
(4) 发酵液中卡那霉素的测定方法	217

(5) 卡那霉素中卡那霉素B的测定方法	218
3. 卡那霉素的色谱分析	219
(三) 新霉素	220
1. 新霉素的鉴别试验	221
2. 新霉素的理化分析方法	221
(1) 新霉素的甲苯二酚比色法	221
(2) 新霉素B及C的含量测定——紫外吸收-比旋度法	222
(3) 发酵液中新霉素的测定方法	223
3. 新霉素的色谱分析	223
(四) 庆大霉素	224
1. 庆大霉素的鉴别试验	225
2. 庆大霉素的理化分析方法	225
(1) 庆大霉素的二甲氨基苯甲醛比色法	225
(2) 庆大霉素的雷氏盐比色法	226
(3) 庆大霉素组分核磁共振测定法	226
3. 庆大霉素的色谱分析	227
(1) 庆大霉素组分的纸色谱——生物自显影法	227
(2) 庆大霉素组分的高效液相色谱法	228
(五) 春雷霉素	229
1. 春雷霉素的鉴别试验	229
2. 春雷霉素的理化分析方法——碘量法	229
3. 春雷霉素的纸色谱和高压电泳法	230
(六) 巴龙霉素	231
1. 巴龙霉素的鉴别试验和理化分析方法	231
2. 巴龙霉素的色谱分析	231
(七) 青紫霉素	232
1. 青紫霉素的鉴别试验	233
2. 青紫霉素的理化分析方法	233
3. 青紫霉素的色谱分析	233
(八) 紫苏霉素	233
1. 紫苏霉素的鉴别试验	234
2. 紫苏霉素的理化分析方法	234
3. 紫苏霉素的色谱分析	234
(九) 相模霉素	234
1. 相模霉素的鉴别试验	235
2. 相模霉素的理化分析方法	235
3. 相模霉素的色谱分析	235
(十) 福提霉素	235
1. 福提霉素的色谱分析	236

(十) 核糖霉素	237
1. 核糖霉素的鉴别试验	237
2. 核糖霉素的理化分析方法	237
四、氯霉素类抗生素	238
1. 氯霉素类抗生素的鉴别试验	239
2. 氯霉素类抗生素的理化分析方法	240
(1) 无味氯霉素的紫外分光光度法	241
(2) 氯霉素的还原-重氮比色法	241
(3) 氯霉素的 α -萘酚直接比色法	242
(4) 氯霉素的羟胺比色法	242
(5) 氯霉素的重氮滴定法	243
(6) 氯霉素棕榈酸酯晶型的红外分光光度法	244
3. 氯霉素类抗生素的色谱分析	244
(1) 氯霉素注射液的纸色谱法	244
(2) 氯霉素的薄层色谱法	244
(3) 氯霉素的气相色谱法	246
(4) 氯霉素的高效液相色谱法	246
4. 合成氯霉素的中间体分析	247
(1) 对硝基 α -溴代苯乙酮(溴酮)的分析方法	247
(2) 溴酮中对硝基苯乙酮及二溴酮的分析方法	248
(3) 溴化母液中溴酮、二溴酮及对硝基苯乙酮的测定方法	248
(4) 总硝基物的三氯化钛滴定法	249
(5) 对硝基- α -乙酰胺基- β -羟基苯丙酮(缩合物)的分析方法	250
(6) 氯霉素还原I段的极谱分析法	250
(7) 水解物中对硝基苯甲醛的定性鉴别	251
(8) 缩合物中乙酰化物的定性鉴别	252
(9) DL-苏-1-对硝基苯基-2-氨基-1,3-丙二醇(氨基物) 的分析方法	252
五、利福霉素类抗生素	253
1. 利福霉素类抗生素的鉴别试验	255
2. 利福霉素类抗生素的理化分析方法	255
(1) 利福霉素类抗生素的差示分光测定法	256
(2) 利福霉素类抗生素的薄层-分光测定法	256
(3) 利福平的非水溶液滴定法	257
3. 利福霉素类抗生素的色谱分析	258
(1) 利福霉素类抗生素的薄层色谱法	258
(2) 利福平的高效液相色谱法	259
4. 利福霉素类抗生素合成中间体分析	260
(1) 发酵液中利福霉素SV及S的差示分光测定法	260

(2) <i>N</i> -甲基- <i>N'</i> -氨基哌嗪及其它哌嗪衍生物的色谱分析	261
(3) 异丁基哌嗪的气相色谱分析法	263
(4) 利福嘧啶的含量测定方法	265
六、大环内酯族抗生素	265
(一) 红霉素	265
1. 红霉素的鉴别试验	267
2. 红霉素的理化分析方法	267
(1) 红霉素的盐酸水解测定法	268
(2) 红霉素的离子对萃取分光测定法	269
(3) 红霉素的对二甲胺基苯甲醛比色法	269
(4) 红霉素的旋光分析法	270
3. 红霉素的色谱分析	271
(二) 麦迪霉素	272
1. 麦迪霉素的鉴别试验	272
2. 麦迪霉素的理化分析方法	272
(1) 麦迪霉素的硫酸水解比色法	273
3. 麦迪霉素的色谱分析	273
(三) 乙酰螺旋霉素	273
1. 乙酰螺旋霉素的鉴别试验	274
2. 乙酰螺旋霉素的理化分析方法	274
3. 乙酰螺旋霉素的色谱分析	274
七、多肽族抗生素	275
(一) 杆菌肽	275
1. 杆菌肽的鉴别试验	276
2. 杆菌肽的理化分析方法(次溴酸钠-间苯三酚比色法)	276
3. 杆菌肽的色谱分析	277
(二) 多粘菌素类抗生素	278
1. 多粘菌素类抗生素的鉴别试验	279
2. 多粘菌素类抗生素的理化分析方法	279
(1) 多粘菌素的双缩脲比色法	280
(2) 多粘菌素的离子对萃取比色法	280
(3) 发酵液中多粘菌素的测定方法	281
3. 多粘菌素类抗生素的色谱分析	281
(三) 卷曲霉素	283
1. 卷曲霉素的鉴别试验	284
2. 卷曲霉素的理化分析方法	284
(1) 卷曲霉素的双缩脲比色法	284
(2) 卷曲霉素的纸色谱-分光测定法	285
3. 卷曲霉素的色谱分析	285

(四) 万古霉素	285
1. 万古霉素的鉴别试验	286
2. 万古霉素的理化分析方法(酚试剂比色法)	286
3. 万古霉素的色谱分析	286
(五) 更生霉素(放线菌素D)	287
1. 更生霉素的鉴别试验	287
2. 更生霉素的理化分析方法	288
(1) 更生霉素的分光光度法	288
(2) 更生霉素的荧光比色法	288
3. 更生霉素的色谱分析	288
(六) 争光霉素、平阳霉素	289
1. 争光霉素的鉴别试验	290
2. 争光霉素的理化分析方法	290
(1) 争光霉素的荧光比色法	290
3. 争光霉素的色谱分析	291
八、多烯族抗生素	291
(一) 制霉菌素	292
1. 制霉菌素的鉴别试验	292
2. 制霉菌素的理化分析方法	293
(1) 制霉菌素的紫外分光光度法	293
(2) 制霉菌素的碱性水解比色法	294
3. 制霉菌素的色谱分析	294
(二) 两性霉素B	295
1. 两性霉素B的鉴别试验	296
2. 两性霉素B的理化分析方法	296
(1) 两性霉素B的紫外分光光度法	296
(2) 两性霉素B的碱性水解比色法	296
(3) 两性霉素B注射液的含量测定法	296
3. 两性霉素B的色谱分析	297
(三) 球红霉素	298
1. 球红霉素的鉴别试验	299
2. 球红霉素的理化分析方法(发酵液及粗品的 纸色谱-分光测定法)	299
3. 球红霉素的色谱分析	299
(四) 克念菌素	300
1. 克念菌素的鉴别试验	300
2. 克念菌素的理化分析方法	300
(五) 金褐霉素	301
1. 金褐霉素的鉴别试验	301

2. 金褐霉素的理化分析方法	302
3. 金褐霉素的色谱分析	302
九、醌族抗生素	302
(一) 自力霉素	302
1. 自力霉素的鉴别试验	303
2. 自力霉素的理化分析方法	303
(1) 自力霉素的紫外分光光度法	303
(2) 自力霉素的可见分光测定法	303
3. 自力霉素的色谱分析	304
(二) 链褐霉素	304
1. 链褐霉素的鉴别试验	304
2. 链褐霉素的理化分析方法(紫外分光光度法)	305
3. 链褐霉素的色谱分析	305
(三) 正定霉素	305
1. 正定霉素的鉴别试验	306
2. 正定霉素的理化分析方法	306
(1) 正定霉素的紫外分光光度法	306
(2) 正定霉素薄层目视比色分析法	306
(3) 正定霉素的双波长薄层扫描法	307
3. 正定霉素的色谱分析	308
(四) 阿霉素	308
1. 阿霉素的鉴别试验	309
2. 阿霉素的理化分析方法	309
(1) 阿霉素盐酸盐的薄层-分光测定法	309
(2) 阿霉素盐酸盐的双波长薄层扫描测定法	310
3. 阿霉素的色谱分析	310
(五) 阿克拉霉素(色谱分析法)	311
十、林可霉素类抗生素	313
1. 林可霉素和氯林可霉素的鉴别试验	313
2. 林可霉素和氯林可霉素的理化分析方法	314
(1) 林可霉素和氯林可霉素的比色法	314
(2) 林可霉素的分光光度测定法	315
3. 林可霉素和氯林可霉素的色谱分析	316
十一、其他抗生素	317
(一) 新生霉素	317
1. 新生霉素的鉴别试验	318
2. 新生霉素的理化分析方法	318
(1) 新生霉素的紫外分光光度法	318
(2) 新生霉素的酚试剂比色法	320