

上海市醫藥工業技術交流大會資料彙編

原 料

上海市醫藥工業公司編

科學技術出版社

內 容 提 要

本書由上海市醫藥工業公司選擇所屬各制藥工廠對於原料藥製造技術革新方面的資料彙編而成。內容包括改進工藝過程，改進設備及提高設備利用率，節約代用和綜合利用以及改進操作條件等四類，共八十餘個革新項目，可供技術交流參考資料之用。

上海市醫藥工業技術交流大會資料彙編

原 料

編者 上海市醫藥工業公司

科學技術出版社出版

(上海南京西路2004號)

上海市書刊出版業營業許可證出079號

上海市印刷三廠印刷 新華書店上海發行所總經售

*

開本 787×1092 1/32 • 印張 3 7/16 插頁 1 • 字數 69,000

1958年7月第1版

1958年7月第1次印刷 • 印數 1—5,000

統一書號：15119·717

定價：(9) 0.38元

前 言

刘少奇同志在八大第二届会议的工作报告中說：

“提出技术革命和文化革命的号召，这就是說，我們的不断发展的革命，現在又須要前进到一个新的阶段，党的这个及时的号召，迅速地受到了广大的工人、农民、知識分子的热情的响应，事实上，人民群众已經行动起来，在許多地方，征服技术落后的及文化落后的偉大的进軍，已經轟轟烈烈，蓬蓬勃勃地开始了。”

上海医藥工业的技术革新庙会充分的反映了上海医藥工业的工人們工程技术人員們在迎接技术革命的到来，迅速及时的响应党的号召，发揚了經驗发掘了智慧积极的参加了技术革新的各項工作，使技术革命的前奏的号角发出优美响亮的旋律。

医藥是为人民健康服务的工业，使落后的生产技术“有計劃的有步驟地轉到新的技术基础上，轉到現代化大生产的技术基础上，使一切能够使用机器的劳动都使用机器……”（刘少奇同志語）是我們更好地为人民健康服务的一个組成部分，必須在現有基础上努力爭取这一偉大理想的早日实现，一切忽視萌芽状态的革新都是錯誤的。

技术革新的庙会已經閉幕，群众性的技术革新运动还将更深更广的发展，为了更好的发揚共产主义的协作互助精神，推广須要推广的先进經驗，学习須要学习的好經驗，將庙会展出技术革新項目汇编成册供参考，也作为一种动力和肥料来推动和养育技术革命，使它开出更燦爛的花朵。

史毓民一九五八年六月

目 录

前 言

(一)改进工艺过程	1
1. 采用离子交换法縮短注射用葡萄糖生产过程	1
2. 葡萄糖母液与淀粉混合轉化以离子交换树脂处理	5
3. 縮短光气合成时间	7
4. 縮短氨基比林(匹拉米董)制造工艺过程	8
5. 改变6 羟喹啉合成菸酸操作方法縮短工序, 提高收得率	10
6. 改变6 羟喹啉操作方法, 提高收得率	12
7. 菸酸乙酯操作的改进	14
8. 改变糖精制造路綫	15
9. 置換反应中接触剂銅粉工序改进	18
10. 用50%氢氧化鈉液代替金屬鈉和无水乙醇	19
11. 采用硫酸亞鉄为还原剂	19
12. 对氨水楊酸鉀和硫酸鉀分离法	20
13. 蒸发 P.A.S. 溶液制止泡沫法	21
14. 右旋醣酐原料生产的操作改进	21
15. 縮短对氨水楊酸鈉鹼化反应时间	22
16. 苯巴比妥操作改进	23
17. 氰化苯生产收得率之提高	24

18. 泛酸鈣中間品 β · 氨基丙酸之合成	25
19. 泛酸鈣合成用鈣鹽法	27
20. 丙基硫氧嘧啶酰化反应及氨解之改进	29
21. 甲基硫氧嘧啶縮合改进	31
22. 泛酸鈣中間体氰醇反应改进	32
23. 三甲基氨鹽酸鹽常压路綫的合成	33
24. 二苄基乙二胺合成法改进	35
25. 藥用鞣酸水浸法制造	37
26. 三氯叔丁醇技术改革	39
27. 焦性沒食子酸加催化剂提高收得率	40
28. 5,7-双溴-8-羟基喹啉合成之改进	40
29. 改进胰酶酒精沉淀時間提高質量	41
30. 水解蛋白超过美国施貴宝	42
31. 中性胃酶研究成功	43
32. 改进新苯鈉砷之效价	44
33. 簡化制造灭菌磺胺噻唑鈉之操作	45
34. 簡化新苯鈉砷之操作	45
35. 干燥氢氧化鋁凝膠提高質量延長貯藏年限	46
36. 磺酰磺胺鈉的醋化方法革新	49
37. 琥珀酸酐的升华操作法改进	50
38. 磺胺噻唑質量赶上英国	51
39. D.A.S.T. 縮合方法的改进	52
40. 結晶胰島素	55
41. 提高硝基二乙酰呋喃甲醛收得率	55
42. 电解碘仿	57
43. 吸收性明膠海綿止血剂干燥法改进	59

44. 息拉米(磷-苯甲酰乙酰磺胺)用固相縮合法	60
(二)改进設備, 提高設備利用率	61
1. 快速电焊工具	61
2. 快速处理事故信号灯	62
3. 电动捏碎机代替工人	63
4. 氨基比林精制采用封閉式攪拌結晶	65
5. 分渣机	66
6. 新型橡膠閥門的应用	67
7. 对-氨水楊酸鈉用鉄鍋內反应	69
8. 改进离心机出料法	70
9. 改进酒精過濾及洗滌方法	70
10. 提高氰苯的收得率	71
11. 用陶器鍋在高温作裂解反应	72
12. 苯巴比妥苯基化操作改进	73
13. 三氯化鋁用木桶斗自动加料	73
14. 鞣酸蛋白篩粉吸鉄机	74
15. 自动定时信号鈴	77
16. 糖精采用攪拌結晶法	78
17. 电磁鉄屑吸收器	79
18. 因合用陶坛代替搪玻璃鍋	79
19. 肝浸膏增产的經驗	81
20. 縮短魚粉胰干燥時間	82
21. 封閉电动篩粉机	82
(三)节约代用和綜合利用	84
1. 阿米妥母液分級沉淀精制法	84
2. 利用廢弃下脚兔胆代替羊胆提取去氧胆酸	85

3. 安乃近縮合反应以水代酒精·····	86
4. 磺酞醋胺鈉醋化工序减少醋酐投入量·····	88
5. 肝渣中回收酒精·····	89
6. 改进鉄桶原料出料法·····	90
7. 廢液中回收間-氨基酚·····	90
8. 从廢液中回收异菸酸·····	91
9. 用活性白土代替活性炭回收維生素 B ₁₂ ·····	92
10. 以矿渣棉代替棉花作为過濾空气的解質·····	93
11. 从金霉素提煉后离心机里的渣子撈金霉素·····	94
12. 从金霉素廢液回收金霉素·····	94
13. 回收有害气体, 改善劳动保护·····	95
14. 乙酰磺胺嘧啶母液的利用·····	96
(四)改进操作条件·····	97
1. 避免反应鍋內有害气体·····	97
2. 用次氯酸鈉, 鹽酸制造双-氯胺-T, 代替了一 般用氯气制造, 解决劳动保护問題·····	97

(一) 改进工艺过程

1. 采用离子交换法缩短注射用

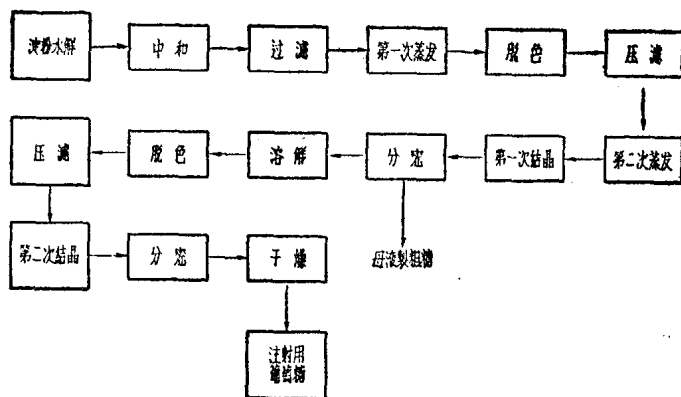
葡萄糖生产过程

革新内容

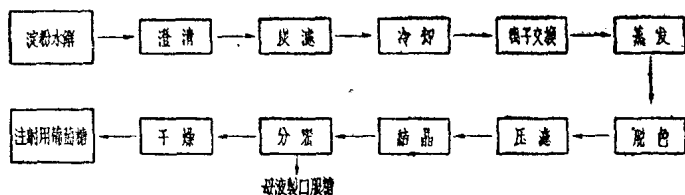
注射用葡萄糖，須用口服用葡萄糖重結晶始能达到规格要求。結晶一次不能达到注射用的规格，主要是在于晶体溶解后，发生混濁，重金屬超限量，色度深及含有糊精，如果采用离子交换树脂处理糖液后，第一次結晶就能达到注射用规格，而且兩次結晶改变为一次結晶，則无论产量，得量，都能提高。一部分设备如結晶罐，压濾机，离心机等都可以提高利用率。

重結晶与离子交换两种生产过程比較：

重結晶法：

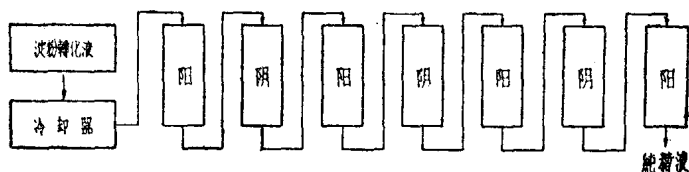


离子交换法:



采用离子交换在葡萄糖工业上是达到国际水平（技术）的一项重要措施。所用的离子交换树脂都是我国自制的 CBC-1 阳离子交换树脂和弱硷性酚醛型阴离子交换树脂。

离子交换工段是由 7 管交换器组成，其中 4 管是阳离子交换树脂，3 管是阴离子交换树脂。互相间隔排列：



离子交换过程可分为以下操作：逆洗、再生、冲洗、交换。

操作方法说明如下：

一、淀粉转化液的处理

淀粉转化过程照旧，但不需要中和而用陶土 1%W/V，使糖液澄清。

二、炭滤

在炭滤桶中置湿法炭，（用木屑与硫酸制成），每 10 公斤可处理糖液 2500 立升、滤液必须完全澄清，储存在木桶中。

三、冷却

用往复泵将糖液，从木桶压入冷却器，冷却器与交换器连

接，糖液經過冷却器之后，温度从 70°C 降至 30°C 以下。冷却器中压力不超过 5 磅/平方吋。

四、离子交换

(一)糖液的离子交换

目前正在中型試驗的过程，所用的交换器是用耐酸缸裝配而成，上端具有排气管，每一交换器含阳离子交换树脂 157.5 立升(45公斤)或阴离子交换树脂 151.25 立升(55公斤)。树脂在交换器中的体积，其直径与高度之比为 1:1.5 (最理想的比例应为 1:3 ~ 1:5)。

进行离子交换时，糖液从冷却器进入交换器共經過 7 管交换器，从最后一管流出的純糖液澄清而色淺。在最短的时间內应使之濃縮。如果久放則將影响成品的混濁度。

第一組的阴离子交换树脂的交换效能耗竭时，第一組的阳离子交换器仍具有相当的 (約 5%) 尽管如此。第一組交换器 (阳阴各一) 仍然同时拆下，在最后另加入一組 (一阴一阳) 再組成 7 管，阴阳互相間隔，繼續进行操作。原来第二組升为第一組。每一組离子交换树脂能处理 3800 立升的淀粉水介液。

(二)逆洗

已耗竭的阴阳离子交换树脂分別用自来水逆流冲洗，直至流出液澄清无色，需時間約 15~30 分。若逆洗不透彻，將影响再生不完全，并且要消耗大量的再生剂和降低树脂的交换量。

(三)再生

逆洗完毕后便可以再生。阳离子交换树脂用 5% 的鹽酸再生，阴离子交换树脂用 5% 的碳酸鈉再生。每一交换器需耗再生剂：鹽酸 (19°Bé) 50 公斤再生阳离子交换树脂，碳酸鈉 ($\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$) 48 公斤再生阴离子交换树脂，再生剂套用 6 次，

开始做使用套用次数多的再生剂，最后使用新配制的再生剂，再生时，流速为 3 立升/60 秒。

(四) 純水冲洗

再生好的树脂，用純水將再生剂洗除，所謂“純水”是指經离子交換处理出来的不含离子的水。后来流出的水含再生剂的質量較好，可以再利用为配制再生剂之用。最后从阳离子交換器流出的洗水中应不含 Cl^- ，从阴离子交換器流出的洗水应为中性。

注射用葡萄糖成品質量：（按中国藥典 1953 年版方法）

	兩次結晶法注射用葡萄糖	离子交換一次結晶法注射用葡萄糖
酸 度	耗 NaOH 0.02 N 0.2~0.3 ml	耗 NaOH 0.02 N 0.25 ml
亞硫酸鹽	阴性反应	阴性反应
砷 鹽	合 限 量	合 限 量
可溶性淀粉	阴性反应	阴性反应
氯化物	18 ppm	阴性反应
重金属	3~5 ppm	3 ppm
醇不溶物	阴性反应	阴性反应
熾灼殘渣		0.0%
硫酸鹽	阴性反应	阴性反应

口服葡萄糖質量：（按卫生部規定檢驗）

	不用离子交換法一次結晶口服葡萄糖	离子交換一次結晶的母液結晶口服葡萄糖
酸 度	0.08~0.1	耗 NaOH 0.1 N 0.07 ml
亞硫酸鹽	阴性反应	阴性反应
可溶性淀粉	阴性反应	阴性反应
砷 鹽	合 限 量	合 限 量
氯化物	36~90 ppm	阴性反应
重金属	3~6 ppm	5 ppm
醇不溶物	0.2~0.5%	0.4~0.5%
熾灼殘渣	0.02~0.05%	0.045%

总收得率及成本:

	总 收 得 率	成 本
一次結晶注射用	75%	1.50
兩次結晶注射用	91%	1.20

存在問題:

(1) 离子交换树脂的交换当量不大, 須重新选择树脂。

(2) 成品在配制針剂时, 其水溶液過濾較慢, 目前正在研究改进中。

革 新 者

技 术 組

革 新 單 位

上 海 葡 萄 糖 厂

2. 葡萄糖母液与淀粉混合轉化以离子

交 換 樹 脂 处 理

革 新 內 容

葡萄糖母液与淀粉的混合轉化, 采用后能节约淀粉用量, 提高葡萄糖收得率, 原来这一措施祇能应用于二次結晶針用糖的第一次結晶品用, 若作为口服糖则混濁度不能合格了, 現以混合轉化液通过阳离子交换树脂处理后得到的糖混濁度比純淀粉轉化的还要低。

經過情况:

以混合轉化液經過冷却后通过兩只相联的阳离子交换器, 除去大量鈣鹽及鉄鹽等。

一、操作条件

(一)交換时所采用的树脂系正德藥厂的磺基阳离子，交換时为鈉型。

(二)葡萄糖母液系二号糖的廢母液以总固体計算与无水淀粉比为 20:80。

(三)轉化条件酸度等均与純淀粉同样处理。

(四)冷却至 30°C 后通过离子交換器。

(五)交換速度 1000 立升/小时。

(六)交換期間控制鈣鹽及鉄鹽发现有任一种阳离子出現即需掉換离子交換器。

(七)交換量視树脂交換容量及糖液純度而异。

二、交換設備

交換器本厂自制用耐酸陶磁缸，容量 200 立升，内置树脂 45 公斤。

三、交換前糖液与交換后質量对比。

	交 換 前	交 換 后
比 重	1.0779	1.0767
灰 份	0.23%	0.12%
鉄 鹽	10 p.p.m.	无
鈣 鹽	60 p.p.m.	16 p.p.m.

四、成品質量对比：

树脂处理过成品混濁 4 p.p.m.

未經树脂处理成品混濁 24 p.p.m.

純淀粉轉化成品混濁 16 p.p.m.

革 新 效 果

一、提高質量。

二、提高葡萄糖收得率 20 %，

革 新 者

方振武 陈蒸芬

革 新 單 位

上海葡萄糖厂

3. 縮短光气合成時間

革 新 內 容

1. 革新前情况:

將 20 % 发烟硫酸裝入光气发生器中,一次加入四公斤四氯化碳。用蒸汽渐渐加热到 70°C 左右,待作用正常时,緩緩連續加入其余的四氯化碳。温度保持在 85°C 左右。待所余的四氯化碳全部加完后,再升高温度到 95°C 以上。待冷,抽去氯磺酸,再加新料。

2. 革新經過和措施:

將 20 % 发烟硫酸 67.5 公斤裝入鑄鉄光气发生器中,再加入四氯化碳二公斤,用蒸汽加热到 $95\sim 98^{\circ}\text{C}$ 。待其作用正常时(即連續有气体发生),徐徐加入剩余的四氯化碳 28 公斤。四氯化碳加入的快慢,当看其气体发生的緩急来調整。如作用太快,則四氯化碳的加入應該較慢;如作用較慢,則四氯化碳的加入应較快。保持温度在 $100\sim 95^{\circ}\text{C}$ 之間。当四氯化碳加完后,而作用較慢时,則再升高温度,最后到 110°C 左右。此时若无作用发生,則冷却后,即可出料,另投新料。

革 新 效 果

1. 原来用同样量的发烟硫酸与四氯化碳作用時間为 48 小时,革新后只需 16 小时。

2. 劳动生产率提高 200 %。

革新者

方振武 黄芳

革新单位

上海葡萄糖厂

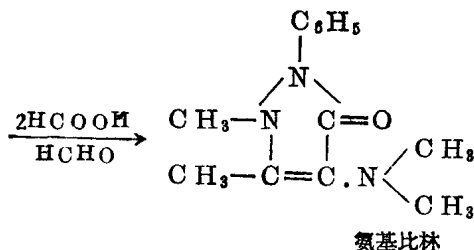
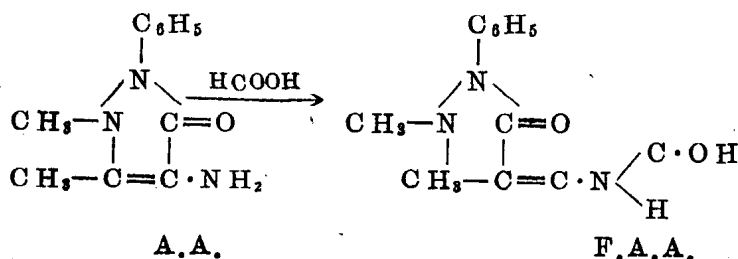
4. 缩短氨基比林(匹拉米董)制造工艺过程

革新内容

1. 革新前情况:

原来要从氨基安替比林(AA)经过甲酰化,制成甲酰氨基安替比林(FAA)再由 FAA 甲基化制取氨基比林,自 AA 至 FAA 需要经过酰化,冷却,摇摆,离心,过滤,烘干等五道工序。

化学反应式:



2. 革新经过及措施

一、措施：(一)利用現有設備条件扩大生产，为今年 200 吨增产任务創造有利条件。(二)节约人力物力。(三)縮短生产周期。(四)提高收得率。

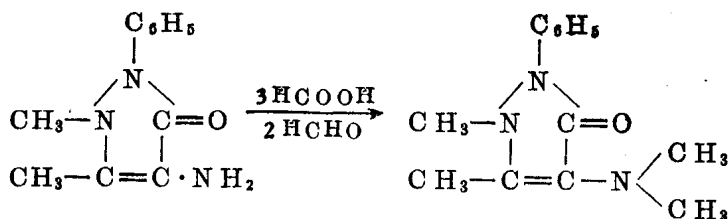
二、经过：將 AA 油用泵浦(或抽空)打入反应鍋中，先加入 1:1 克分子 AA:蟻酸，于 $101\sim 104^{\circ}\text{C}$ 之間加热回流一小时，再加入 1:2 克分子 AA:蟻酸，并保持內温在 95°C 緩緩滴加甲醛溶液二分子(对 AA)，分 4~5 小时加完，于 1~2 小时內將液温升至 $99\sim 102^{\circ}\text{C}$ ，保持此温度 8 小时后取小样試驗反应終点。

〔附注〕(一)甲醛加入速度不可太快，否則反应劇烈，会造成溢出事故。

(二)加甲醛期間温度不要太高，否則可使蟻酸甲醛蒸汽不及冷凝逸出，影响产量。

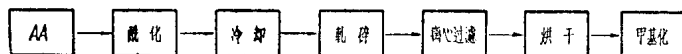
(三)因为本反应产生大量的二氧化碳气，故应采用內徑較大的冷凝器。

三、化学反应式：

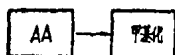


3. 革新前后的設備使用情况

一、原来：



二、革新后



革 新 效 果

(一)工时节约	54,518元	} 共可节约 357,958元
(二)节约冰	8,300元	
(三)提高收得率:	231,140元	
(四)缩短周期节约	64,000元	

革 新 者

俞 成 璉

革 新 單 位

五 洲 藥 厂

5. 改变6羥喹啉合成菸酸操作方法,

縮短工序,提高收得率

革 新 內 容

1、原來方法

1. 原料和用量 6 羥喹啉 25公斤
硝酸(56%) 185公斤

2. 操作:

將硝酸(56%)置于反应鍋中,逐漸加入6羥喹啉,即起反应,在5~6小时中将6羥喹啉加毕,反应温度不得超过95°C。冷却后,將反应液在水浴上蒸干,加水160立升攪拌,即有喹啉酸析出,濾取,用水洗滌,濾干,先低温烘干再置煤气烘箱中脫羧(温度155~165°C)得粗菸酸12.8公斤左右。

濾去喹啉酸后的母液,用直火濃縮后,以純碱中和,析出