

抗生素工业分析

KANGJUNSU GONGYE FENXI

化学工业部上海医药工业研究所 編著

化学工业出版社

HUAXUE GONGYE CHUBANSHE

抗 菌 素 工 业 分 析

化学工业部上海医药工业研究所 編著

化学工业出版社

本書是抗菌素工業分析的參考書。內容包括抗菌素工業的原材料分析、抗菌素發酵工藝中的生物化學分析、抗菌素及其中間品的化學分析以及抗菌素成品檢驗。書中對應用的化學分析原理、方法以及技術都有必要的敘述，成品檢驗中又着重於微生物檢定法的介紹。

本書內容大部分都經過上海醫葯工業研究所及有關工廠的實際使用，多數並且是我國科技工作者的研究成果。

本書主要供抗菌素工業從業人員參考，特別對分析檢驗工作人員更是具有實用意義的參考書。

抗菌素工業分析

化學工業部上海醫葯工業研究所 編著

化學工業出版社 出版 北京安定門外和平街

北京市書刊出版業營業許可証出字第092號

北京崇文印刷廠印刷

新華書店科技發行所發行 各地新華書店經售

開本：850×1168毫米1/32 1960年11月第1版

印張：12 $\frac{10}{32}$ 插頁：2 1960年11月第1版第1次印刷

字數：318千字 印數：1—3,500

定價：(10)1.90元 書號：15063·0639

目 录

第一章 概論

一、我国抗菌素工业的发展	1
二、抗菌素工业分析的任务	2
三、抗菌素工业分析的内容	3

第二章 抗菌素工業的原材料分析

一、抗菌素工业中的原材料	5
二、原材料采样及样品处理	6
三、无机工业原料的分析	8
1. 无机酸的分析	8
盐酸和硫酸	9
磷酸和磷酸酐	10
2. 无机碱的分析	10
氢氧化鈉、碳酸鈉和碳酸氢鈉	10
氢氧化鋁	12
氨水	13
3. 无机盐的分析	14
磷酸氢二鈉	14
磷酸二氢鈉	15
磷酸三鈉	15
沉淀碳酸鈣	16
硫酸鋅	17
醋酸鉀	18
硫酸銅	19
氯化亚鈷和硝酸亚鈷	20
硫代硫酸鈉	21
亚硫酸氢鈉和亚硫酸鈉	22

硫酸亚铁.....	23
草酸铵.....	23
硝酸钠.....	24
亚硝酸钠.....	26
氯化钠.....	27
氯化钙和溴化钠.....	28
氰化钠.....	29
硫酸镁和硫酸锌.....	30
硫酸铝.....	31
硫酸锰.....	32
硫酸钠.....	32
单元硬脂酸铝.....	33
4. 工业用水的分析.....	34
四、有机工业原料的分析.....	41
1. 有机酸的分析.....	41
草酸.....	41
醋酸.....	43
苯乙酸.....	44
苯乙酰胺.....	45
苯氧乙酸.....	45
2. 有机碱的分析.....	46
盐酸普鲁卡因.....	46
N-乙基-六氢吡啶.....	48
N,N'-二苄基乙二胺.....	49
3. 糖类的分析.....	49
糖的定性试验.....	52
糖的定量分析.....	54
(1) 斐林氏法.....	54
(2) 旋光度法.....	57
(3) 碘量法.....	61
葡萄糖的分析.....	61

蔗糖的分析.....	61
乳糖的分析.....	62
蔗糖蜜的分析.....	63
淀粉的分析.....	69
4. 蛋白質类的分析.....	70
蛋白質的定性反应.....	72
总氮测定法.....	72
半微量法测定总氮量.....	74
蛋白質氮.....	75
氨氮.....	77
酰胺氮.....	78
碱性氮.....	78
氨基氮.....	79
蛋白胍及干酵母.....	83
5. 植物原料的分析.....	83
一 棉籽餅粉、花生餅粉、黃豆粉和玉米粉.....	84
玉米漿.....	86
麸質水.....	91
6. 油脂类的分析.....	91
純油脂和雜質的測定.....	92
物理指数的測定.....	92
化学指数的測定.....	96
7. 有机溶媒的分析.....	99
酯类.....	102
醇类.....	103
丙酮.....	105
乙醚.....	106
氯仿及四氯化碳.....	106
苯酚及甲酚.....	107
8. 其他.....	107
硫脲.....	107

盐酸羟胺.....	108
甘油.....	109
五、輔助工业原料的分析.....	110
1. 消沫剂.....	110
消沫力的测定.....	110
毒性試驗.....	112
消沫剂的化学分析.....	112
十八醇.....	113
豆油、米糠油和玉米油.....	113
聚硅氧油.....	114
2. 助滤剂.....	115
助滤剂的檢驗.....	116
3. 表面活性剂.....	119
表面活性剂的定性試驗.....	119
表面活性剂的定量分析.....	121
(1) 总有机物.....	121
(2) 阴离子表面活性剂.....	121
磺化蓖麻油的分析.....	121
磺酸盐的分析.....	124
(3) 阳离子表面活性剂.....	125
溴代十五烷吡啶的分析.....	125
4. 吸附剂.....	128
活性炭.....	129
活性白土.....	131
氧化铝.....	131
5. 离子交换树脂.....	133
离子交换树脂一般理化性能的测定.....	133
离子交换树脂对抗菌素交换性能的测定.....	139
6. 消毒剂.....	141
甲醛.....	142
苯酚.....	143
氧化乙烯(环氧乙烷).....	144

第三章 抗菌素發酵工藝中的生物化学分析

一、总氮量的测定	146
二、氨基氮的测定	148
三、氨氮的测定	148
四、还原糖的测定	148
五、总糖的测定	149
六、乳酸的测定	149
七、挥发酸的测定	150
八、pH值的测定	150
九、磷的测定	151
十、硫的测定	153
十一、鉄的测定	154
十二、鈣和鎂的测定	156
十三、微量金属銅、鋅、錳的测定	158
十四、氯和溴的测定	162
十五、溶解氧的测定	164
极譜仪的原理与应用	164
极譜分析的准备工作的	167
溶解氧的测定原理	170
测定仪器	174
测定方法	178
十六、氨基酸的分析	178
紙上层析的原理和应用	179
氨基酸的紙上层析	181
十七、发酵前体的测定	189
苯氧乙酸	190
苯乙酸及苯乙酰胺	191
十八、菌絲体的分析	192
菌絲干重及菌絲氮	192
菌絲呼吸率的测定	193

麦角甾醇的测定.....	194
--------------	-----

第四章 抗菌素及其中間品的化学分析

一、青霉素.....	197
1. 青霉素的鑑別試驗.....	199
2. 青霉素的物理化学分析方法.....	200
(1) 青霉素的碘滴定法.....	202
(2) 青霉素G含量的测定.....	203
(3) 普魯卡因青霉素G的分析方法.....	205
(4) N,N'-二苄基乙二胺青霉素G的分析方法.....	206
(5) 青霉素V的分析方法.....	207
(6) 青霉素的紙上层析.....	209
(7) 发酵液中青霉素的化学分析.....	213
(8) 青霉素的旋光分析.....	214
二、鏈霉素及二氢鏈霉素.....	215
1. 鏈霉素及二氢鏈霉素的鑑別試驗.....	218
2. 鏈霉素及二氢鏈霉素的化学分析方法.....	218
(1) 鏈霉素麦芽酚比色法.....	220
(2) 甘露糖鏈霉素蔥醌比色法.....	222
(3) 发酵液中鏈霉素的测定.....	224
(4) 鏈霉素的旋光分析.....	229
(5) 二氢鏈霉素直接比色法.....	230
(6) 鏈霉素的紙上层析及紙上电泳.....	232
三、氯霉素及合霉素.....	235
1. 氯霉素及合霉素的鑑別試驗.....	236
2. 氯霉素及合霉素的化学分析方法.....	237
(1) 氯霉素的比色分析法.....	239
(2) 氯霉素的重氮滴定法.....	241
(3) 无味氯霉素的化学分析法.....	242
四、四國类抗菌素.....	242
1. 四國类抗菌素的鑑別試驗.....	246

2. 四圓类抗菌素的化学分析方法	247
(1) 金霉素或四圓素的比色測定	249
(2) 金霉素与四圓素共存时的分离比色測定	251
(3) 土霉素的比色測定	253
(4) 四圓类抗菌素的紙上层析	255
五、新霉素	256
1. 新霉素的鑑別試驗	257
2. 新霉素的化学分析方法	258
(a) 新霉素的甲苯二酚比色法	258
(b) 新霉素B 及新霉素C 含量的測定	259
(c) 发酵液中新霉素的化学分析	261
六、多粘菌素	262
1. 多粘菌素的鑑別試驗	263
2. 多粘菌素的化学分析方法	263
(1) 多粘菌素的双缩脲比色法	263
(2) 发酵液中多粘菌素的測定	264
(3) 多粘菌素的紙上层析	265
七、烟酰霉素	266
1. 烟酰霉素的鑑別試驗	266
2. 烟酰霉素紫外綫吸收光度法	267
3. 发酵液中烟酰霉素的測定	267
八、紅霉素	268
1. 紅霉素的鑑別試驗	270
2. 紅霉素的化学分析方法	270
(1) 硫酸水解法測定紅霉素	271
(2) 紅霉素的紫外綫吸收光度法	272
九、制霉菌素	273
1. 制霉菌素的紫外綫吸收光度法	273
2. 分光光度計的原理及使用方法	275
十、維生素B ₁₂	277
1. 維生素B ₁₂ 的鑑別試驗	279

2. 維生素B ₁₂ 的化學分析方法	279
(1) 維生素B ₁₂ 的雙配絡合物比色法	280
(2) 發酵液中維生素B ₁₂ 的化學分析	281
(3) 維生素B ₁₂ 的紙上層析	285
十一、赤霉素	287
1. 赤霉素的熒光比色法	287
2. 赤霉素紙上層析	291
十二、畜用抗菌素	291
1. 畜用金霉素的分析方法	292
2. 畜用四圓類抗菌素紙上層析法	292

第五章 抗菌素成品檢驗

一、抗菌素成品檢驗的意義與內容	300
二、微生物效價檢定法	301
1. 抗菌素標準和效價單位	302
2. 杯碟法的原理方式與方法	304
3. 四圓類抗菌素的生物檢定	305
4. 維生素B ₁₂ 的生物檢定	310
5. 有關生物檢定的一些問題	313
6. 稀釋法與比濁法	327
制霉菌素的稀釋法生物檢定	328
鏈霉素的比濁法生物檢定	330
7. 各種抗菌素生物檢定的主要條件	331
三、毒性試驗	334
四、熱原質試驗	336
五、無菌試驗	339
六、組胺試驗	346
七、水分的測定	351
八、溶液酸鹼度 (pH) 的測定	356
1. 酸鹼度 (pH 值) 的概念	357

2. pH 的测定方法	357
3. pH 計的使用与維護	359
九、其他	361

附 錄

一、常用标准溶液的配制与定浓法	364
1.0.1N 盐酸标准溶液	364
2.0.1N 氢氧化鈉标准溶液	365
3.0.1N 硝酸銀标准溶液	366
4.0.1N 硫氰化鉀标准溶液	367
5.0.1N 硫代硫酸鈉标准溶液	367
6.0.1N 碘标准溶液	368
7.0.1M 亚硝酸鈉标准溶液	368
8.0.1N 溴酸鉀-溴化鉀标准溶液	369
9.0.1N 高錳酸鉀标准溶液	369
10.0.1N 硫酸亚鉄标准溶液	370
11.0.1N 过氯酸标准溶液	370
12.0.1M 乙二胺四醋酸二鈉标准溶液	371
二、常用指示剂的配制及变色范围	371
三、各种标准緩冲液的配制	374
四、常用溶媒的物理常数	376
五、各种离子交换树脂的規格	376
六、国际原子量表	377
七、对数表	379
八、符号及其意义	383

第一章 概 論

一、我国抗菌素工业的发展

我国抗菌素工业在解放十年来有飞跃的发展，这充分体现了党和政府对人民健康的关怀和党对科学技术工作的领导作用。

抗菌素应用的历史很悠久，但作为一门工业则始自第二次世界大战后期青霉素的工业生产。以后随着有意识的寻找各种能克制不同有害细菌的抗菌素，在制药工业中逐步形成了一门极为重要而庞大的工业——抗菌素工业。我国很早就对青霉素有所研究。抗日战争时期，老解放区曾利用青霉菌培养液治疗创伤，对青霉菌菌种的寻找、对发酵和提炼条件以及其他有关工业生产技术的研究，都有一定的成就。但由于解放前国民党反动派的统治，当时仅有的一些科学研究也得不到重视，市场上充斥着美制的青霉素和链霉素，民族工业也无法发展生产。解放后，党对制药工业的领导和管理加强了，由于党对人民健康的关怀和人民的需要，抗菌素工业更得到了党和政府的重视。解放后不久，我国就开始了青霉素的实验生产，建立了我国第一个抗菌素工厂——国营上海第三制药厂。以后各研究机关又开展了抗菌素的研究工作，使我国抗菌素的品种迅速增加，生产技术不断提高，产量和质量也逐年有所提高和改进。在我国建立和发展抗菌素工业的过程中，培养了大批科学技术干部，为建设我国庞大的新型抗菌素工业打下了良好的基础。

1958年，华北制药厂在苏联的援助下建成，开始生产青霉素及链霉素，这样便一举扭转了我国对抗菌素的需要仰仗于进口的局面，为以国产抗菌素逐步满足人民的需要创造了物质基础。经过伟大的全民整风运动以后，我国工农业出现了全面的大跃进，抗菌素工业

也在飞跃发展。我国不但有大型的抗菌素工业基地，并且在农村建立了一批生产畜用抗菌素的工厂，使抗菌素工业在我国广大的领土上遍地开花。

我国抗菌素工业在短短的十年中，已经能生产或试制成功即将生产的有青霉素、链霉素、二氢链霉素、金霉素、土霉素、四环素、合霉素、制霉菌素、多粘菌素、新霉素、红霉素等很多品种。由于抗菌素工业的发展，我国已有大量的维生素 B_{12} 可供应国外的需要。我国已经开始畜用、农用抗菌素的生产与研究，以求促进农业、畜牧业以及食品工业的发展，从而提高我国人民的生活水平。

在党的社会主义建设总路线的光辉照耀下，我国抗菌素工业从业人员和全国人民一道，坚决依靠党的领导和支持以及苏联的无私援助，更高地举起大跃进的光荣旗帜，为多、快、好、省地发展我国的抗菌素工业而奋勇前进！

二、抗菌素工业分析的任务

抗菌素工业是一门综合性的工业，它包含着微生物学、生物化学、化学以及化学工程各门科学和技术的成就。其中就化学而论，除了可对抗菌素的鉴定、物质结构、化学分析以至化学合成进行研究外，对于菌种生理和生化作用的研究、对于抗菌素的作用方式和治疗处理的研究、对于抗菌素生产工艺的研究以至抗菌素在工业与农牧业上的推广和应用，都有一定的关系。在上述各项有关工作中，化学分析又是一切研究工作中的主要工具，它一面提供试验数据，指示研究线索；一面又在工业生产控制工艺条件及产品质量，保证生产的顺利进行。分析检验工作在抗菌素工业中担负着繁重而又重要的职能，具有重大的意义。

抗菌素工业分析首先能保证原材料的供应质量。抗菌素工业所用原材料品种多、数量大，质量要求比较严格；除了有些化工原料质量已经标准化外，大部分原材料的质量变化较大，农产品原料牵涉到品种、产地以及加工方法，质量更不易控制。对原材料进行常规的化学分析可以掌握原材料规格并保证原材料的质量。熟悉了原

材料的質量情况，也就有可能考虑使用其他代用品，进一步提高生产率。

抗菌素工业生产無論在生物合成或化学提炼的过程中，都需要一定的化学分析以了解生产过程的进展，便于进行有效的控制。例如发酵培养液中糖氮的测定，可以指示发酵过程中微生物新陈代谢的情况，最后可以掌握适宜的放罐时间。化学提炼过程中各步中间品的测定可以計算物料平衡，这对提高回收率又提供了可能的线索。

抗菌素在医药上的主要用途是治疗传染病。由于抗菌素的性質及生产方法比較特殊，一般国家对抗菌素藥物都有特訂的管理条例和檢驗規程。这样不但保证了藥物的效力和用藥的安全，也保证了完成生产任务，使产品质量达到法定的規格。

抗菌素除了在医疗上有广泛的应用外，目前还逐漸扩展到在农、牧业以至工业上加以应用。例如在动物飼料中加入少量四圈类抗菌素，就可以促进发育期中鷄和猪的生长，同时又可防治許多可能的疾病。对植物病害的防治，也有許多应用抗菌素的实例；食品工业中也应用抗菌素以保存食品。这些事实都說明抗菌素在农、牧业及工业上的应用价值，进一步提高了抗菌素工业在国民經济中的地位。当扩大了抗菌素应用的范围以后，随之也提出了更多的对化学分析的要求。

三、抗菌素工业分析的内容

抗菌素工业对化学分析提出了日益增长的要求。由于現代化学分析技术的进展，有可能在各种不同环境中对复杂的抗菌素进行有效的快速测定；其他輔助性分析测定也帮助了抗菌素生产技术的提高，这样便使抗菌素工业分析在一定范围内形成为一門專門的科学技术。

抗菌素工业分析包括与抗菌素工业生产有关的各項化学分析，但因为抗菌素是一种抗菌物質，其效价应以抗菌活力为准，故对抗菌素的微生物测定以及有关生物性能的测定也是抗菌素工业分析的

內容。至于抗菌素应用范围内的化学分析，如临床檢驗、食品檢驗等，不属于抗菌素工业分析。虽然如此，熟悉了抗菌素的化学性能与分析方法，也一定能在抗菌素应用范围内进行有关的分析。

根据上节所述的任务，抗菌素工业分析的内容可以包括下列四大部分：

- 一、抗菌素工业的原材料分析；
- 二、抗菌素发酵工艺中的生物化学分析；
- 三、抗菌素及其中間品的化学分析；
- 四、抗菌素成品檢驗。

本書除了叙述抗菌素工业分析的各种分析方法外，将简单地說明被分析物質的理化性能、分析的意义、分析方法概述以及重要分析方法的原理，务使每項化学分析的叙述具有一般的概念，易于领会及掌握应用，以满足抗菌素工业分析檢驗工作人員参考的需要。

由于各种分析方法采用了多种新的分析技术，使用了多种精密的仪器，为了使工作人員能掌握分析技术，正确使用精密仪器，本書对各种仪器的原理、使用与維護也加以簡要叙述。

書內正文中右上角的数字1、2、3、4…等分別代表参考文献之1、2、3、4…等項。

抗菌素工业是正在成长发展中的工业，因此抗菌素工业分析的内容也是日趋丰富和发展的。本書只就目前国内抗菌素工业已經生产的品种，针对国内采用的生产方法，对抗菌素工业分析进行探討和叙述。随着我国抗菌素工业的发展，本書内容将不断修正与补充。

第二章 抗菌素工业的原材料分析

一、抗菌素工业中的原材料

抗菌素工业中，自菌种的选育、发酵、提炼以至结晶，都需要大量的原材料。抗菌素的生产工艺主要可分为生物合成、化学提炼及结晶精制三个过程。在生物合成过程中，最主要的原材料是供菌种生长和产生抗菌素用的培养基。作为碳源及氮源的材料，大多属于农产物或其加工品，如葡萄糖、糖蜜、淀粉、玉米浆、花生饼粉、黄豆粉、棉籽饼粉等。其他作为发酵原料的尚有硝酸钠、硫酸镁、硫酸铵、磷酸钙等无机盐类及供给微量金属离子的硫酸铜、硫酸锌、硫酸锰等。此外，在发酵过程中还有“前体”物质，如苯乙酸或苯氧乙酸等。辅助原料有消沫剂、空气过滤用的活性炭等。在提炼过程中，主要的工业原料是有机溶媒、酸碱盐类及离子交换树脂等，也有助滤剂、表面活性剂、吸附剂等辅助材料。在结晶精制时更需要多种质量较高的药品，如盐酸普鲁卡因、醋酸钾等酸碱盐类。一般工业中的基本原料如煤、水、润滑油脂及钢铁、合金等，在抗菌素工业中也不可缺少，特别是工业用水，用量既大，又有一定要求，有很大的重要性。

抗菌素工业生产中所用原材料包括的范围很广，品种多，用量大，成份相当复杂，各种原材料在抗菌素生产过程中又有不同的作用，质量应有一定的要求。除去有些化工原料的质量已经标准化以外，大部分原材料，特别是农产品原料质量变化很大，都需要经常分析检验，对质量进行必要的控制。因此原材料分析在抗菌素工业中具有一定的重要性。

抗菌素工业中应用的原材料，大致可以分为三大类：