

内部资料

注意保存

国内生物化学药品工艺汇编

第一集 激素

初稿

上海医药工业研究院技术情报站 编

上海北京西路1320号

1973年

领导我们事业的核心力量是中国共产党。
指导我们思想的理论基础是马克思列宁主义。

* * *

社会的财富是工人、农民和劳动知识分子自己创造的。只要这些人掌握了自己的命运，又有一条马克思列宁主义的路线，不是回避问题，而是用积极的态度去解决问题，任何人间的困难总是可以解决的。

* * *

应当积极地预防和医治人民的疾病，推广人民的医药卫生事业。

* * *

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。

前 言

为了进一步贯彻毛主席教导我们“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”，我站根据迄今收集到国内有关生物化学药品的生产工艺资料，加以分类、整理和汇总，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.

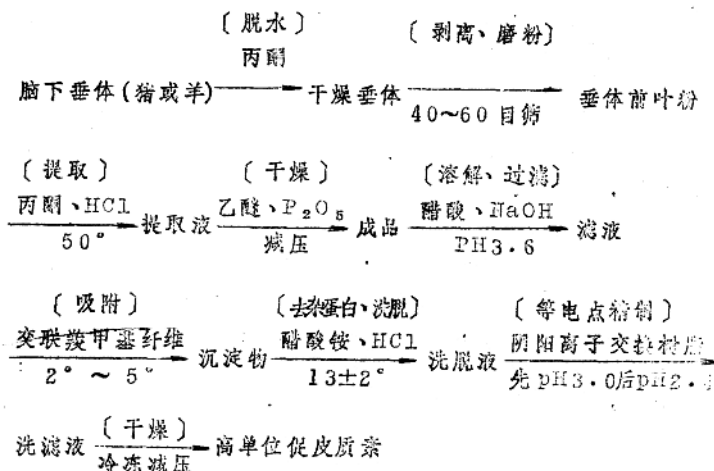
项 目
~~~~~

- (一) 促皮质素 Adrencorticotropinum
- (二) 兽用垂体促性腺激素 Gonadotrophinum Pituitarium  
(Pro Veterinario)
- (三) 注射用垂体后叶 Pituitarium Posterius Pro Injectione
- (四) 催产素 Oxytocinum
- (五) 鞣酸加压素 Vasopressinum Tannas
- (六) 胰岛素 Insulinum
- (七) 甲状腺粉 Thyroideum
- (八) 血管舒缓素 Padutinum
- (九) 兽用绒膜激素 Gonadotrophinum Chorionicum  
(Pro Veterinario)
- (十) 增血压素 Angiotensinum
- (十一) 注射用胎盘组织液 Placenta Histolysatum Pro  
Injectione
- (十二) 胎盘粉 Pulvis Placenta

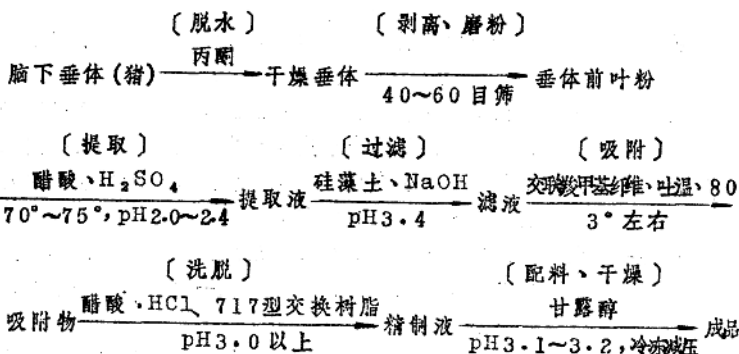
# 促皮质素 Adrenocorticotropinum :

- 异名** 促肾上腺皮质激素 (Adrenocorticotrophic Hormone), Corticotropin, ACTH
- 用途** 激素类药, 促使肾上腺皮质激素的分泌; 用于活动性风湿病、类风湿性关节炎、红斑性狼疮等胶原性疾病; 亦用于严重的支气管哮喘、严重皮炎等过敏性疾病及急性白血病、何杰金氏病等。
- 用法与用量** 临用前用 5% 葡萄糖注射液或灭菌蒸馏水溶解后应用; 常用量: 肌肉注射或静脉滴注一次 12.5 ~ 25 单位, 一日 25 ~ 50 单位。
- 注意** 高血压、糖尿病、结核病、胃溃疡、孕妇、慢性血管球肾炎、血管硬化症、克山病患者禁用。
- 贮藏** 避光密闭, 在阴凉处保存。
- 技术路线**

(I) 法:



## (II) 法：



## 工 艺 过 程

### I、法：

#### (1) 脱水、剥离、干燥

在猪（或羊）宰杀后，立即取出脑垂体，投入1.0倍量丙酮中，放置过夜；次日，隔纱布倾去丙酮，再加入4倍量新丙酮，放置24小时，再重覆一次，此时丙酮浸液应呈微黄色澄明液，不得有显著混浊，否则应继续更换丙酮，充分脱去水分及部分脂肪，随后用纱布，滤出脑垂体。取充分脱水后的脑垂体，在低温阴凉处，用剪及钳分开为前、后叶或中叶，并将前、后叶分别投入新丙酮中，待收集有相当数量后，再取用。

将脑垂体前叶自丙酮中取出，散置搪瓷盘中，用纱布吸干附着的丙酮，至凉处挥发1~2小时，除去丙酮，随即移入无水氯化钙（或五氧化二磷）干燥器中，减压干燥2~3天，用球磨机粉碎成粉末，通过40~60目筛，再在干燥器中进行干燥，直至水份下降至3%以下，即得前叶干粉，装瓶，密封，放在阴凉处备用（收得率：20%左右，按新鲜猪脑下垂体重量计算）。

#### (2) 提取

取前叶干粉750克，置10公升三口烧瓶中，加入丙酮（工业

用回收) 6.3 公升, 进行搅拌, 使瓶中液体剧烈翻动, 加入 1 N 盐酸 2.7 公升, 搅拌均匀, 加热回流, 使在 15 分钟内, 提取液温度上升至  $50^{\circ}$ , 不断搅拌, 保温 15 分钟, 放去水浴中热水, 并用冰水冷却, 待液温下降至  $30^{\circ}$  时, 停止搅拌, 将提取液用布氏漏斗在滤纸上过滤, 滤渣再用丙酮 2.1 公升, 0.1 N 盐酸 0.9 公升按同法再行提取一次。合并二次提取液, 置冰箱中冷却至  $5^{\circ}\sim 10^{\circ}$ , 同上法反复过滤 3~4 次, 直至滤液澄清, 然后将滤清液倒入 6 倍体积丙酮 (工业回收) 中搅拌均匀, 静置 2~3 分钟, 用虹吸法将上层清液分去, 底下沉淀用 5 号垂熔玻璃滤斗过滤, 滤干后再加入少量丙酮洗涤, 先后洗涤 6~7 次, 直到洗液对 pH 值试纸不呈酸性反应为止, 然后再用乙醚洗涤 2 次, 滤干, 放入干燥器中用五氧化二磷, 在室温中减压干燥 48 小时, 即得成品 (所得率: 307.5 单位/克, 按前叶干粉重量计算之; 含量: 1.5~2.3 单位/毫克)。

### (3) 精制

称取上述促皮质素成品 10 克, 缓缓溶解于  $25^{\circ}$  0.1 N 醋酸 420 毫升中, 以 0.5 N 氢氧化钠调节 pH 值 3.6, 用 4 号垂熔玻璃滤斗过滤; 滤液中加入吐温-80 十滴左右, 交联羧甲基纤维 (简称 CM-纤维, 交换容量 2.2 毫克当量/克) 3.5 克, 在  $2^{\circ}\sim 5^{\circ}$  冰浴中搅拌吸附 6 小时左右, 置冰箱中过夜, 次日同上法继续搅拌 6 小时左右, 进行吸附。用 4 号垂熔玻璃滤斗滤取 CM-纤维, 以 0.1 N 醋酸 400 毫升, 分次洗涤, 抽干, 再以蒸馏水约 400 毫升分次洗涤; 用 pH 值 4.6、0.01 M 醋酸铵 400 毫升, 一次搅拌 10 分钟, 分次洗去 CM-纤维吸附的杂蛋白; 再以 pH 值 6.7, 0.03 M 醋酸铵 400 毫升, 同上法, 先后洗三次; 再以 pH 值 6.7、0.05 M 醋酸铵 200 毫升, 搅拌 5 分钟; 每次洗脱温度控制在  $13^{\circ}\pm 2^{\circ}$ , 用 4 号垂熔玻璃滤斗过滤, 洗液均弃去; 沉淀以蒸馏水及 0.1 N 醋酸各 400 毫升分次洗一下, 抽干。将吸附促皮质素的 CM-纤维, 经上述洗去杂质后, 用 0.05 N 盐酸 160 毫升  $35^{\circ}$  搅拌一小时, 将促皮质素洗脱, 并用 0.05 N 盐酸 20 毫升, 再洗二次, 均用 4 号垂熔玻璃滤斗过滤。将洗脱液用阴离子交换树脂 (FF 醋酸型) 调节 pH 值达 3.0; 用 3 号

垂熔玻璃滤斗过滤，再用 0.1N 醋酸 20 毫升洗树脂二次；洗滤液再以阳离子交换树脂（苯乙烯型  $1\times 12$ ）调节 pH 值 2.4，经 4 号垂熔玻璃滤斗过滤，用 0.1N 醋酸 20 毫升，洗树脂二次。合并洗滤液，冰冻干燥，即得高单位促皮质激素（所得率：80%，以促皮质素重量计算之；含量： $> 45$  单位/毫克），供长效氢氧化锌促皮质素配制备用。

## II、法：

### (1) 脱水、剥离、干燥

猪脑下垂体前叶干粉，制法同(I)法。

### (2) 提取、过滤

取前叶干粉 1 公斤，加入预热  $50^{\circ}$ ，0.5N 醋酸 20 公升中，搅拌均匀，缓慢滴加 50% 硫酸 100 毫升左右，调节 pH 值 2.0 ~ 2.4，置沸水浴中加热 15 分钟到  $70^{\circ}\sim 75^{\circ}$ ，保温 10 分钟，冰浴冷却  $20^{\circ}$  以下，加入用 0.5N 醋酸浸渍已平衡过夜之硅藻土 0.4 ~ 0.6 公斤混匀，布氏滤斗过滤，滤液保存。滤渣经第二次抽提，用 15 公升 0.5N 醋酸，缓慢加入 50% 硫酸 20 毫升左右，调节 pH 值 2.0 ~ 2.4，加热  $70^{\circ}\sim 75^{\circ}$ ，保温 5 分钟，水浴冷却  $20^{\circ}$  以下，加入已平衡过夜硅藻土 200 克左右助滤，滤液保存。滤渣再用 0.5N 醋酸 2 公升洗一次，过滤。合并三次滤液，用 10% 氢氧化钠调节 pH 值 3.4，用布氏滤斗抽滤一次，用 4 号垂熔玻璃滤斗过滤后，得提取液，送冷库放置过夜。

### 3. 吸附、洗脱

将提取液校正 pH 值 3.1，加入吐温-80，40 毫升及交联羧甲基纤维（简称 CM- 纤维，交换容量 2.2 毫克当量/克）200 克，在  $3^{\circ}$  左右搅拌吸附 12 小时，置冷处过夜，虹吸除去上清液，过滤；将吸附沉淀物，先用 0.1N 醋酸 10 公升分三次洗涤，再用蒸馏水 10 公升分三次洗涤，液温俱要求  $15^{\circ}$  左右，抽干。然后将 CM- 纤维吸附沉淀物，加入 0.15N 盐酸 3 立升，搅拌均匀，进行洗脱，温度保持  $25^{\circ}$  左右，时间约 1.0 ~ 1.5 小时，过滤，CM- 纤维吸附沉淀物再用 2 公升 0.1N 盐酸洗脱，法同上，抽干；(CM- 纤维回收再生)

合并滤液。用717型树脂1.5~2.0公斤在3分钟内将滤液调节pH值3.0以上，复用3号垂熔玻璃滤斗过滤。按新鲜蒸馏水溶解14毫克甘露醇与促皮质素溶液（25或50单位）混合配料调节pH值3.1~3.2，经4号与5号垂熔玻璃滤斗过滤。在无菌室内复用六号砂滤滤斗过滤，滤液封装每瓶0.7（25单位）~1.0（50单位）毫升，冰冻干燥，即得成品。

#### 资料来源

(1) 上海生物化学制药厂：“注射用促肾上腺皮质激素工艺规程” 1971.3

(2) 武汉制药厂：“同上”

(3) 广州联合制药厂：“同上”（1961年7月）

(4) 上海医药工业研究院：“促肾上腺皮质激素及改进质量提高研究——以酸丙酮粗制品为原料用交联羧甲基纤维（CMC）精制ACTH的工艺研究总结”

(5) 上海医药工业研究院：“氢氧化锌促肾上腺皮质激素”。

(6) 上海医药工业研究院：“交联羧甲基纤维离子交换剂总结”

(7) 南京生物化学制药厂：针剂生产操作规程 1972.3

兽用垂体促性腺激素 Gonadotrophinum Pituitarium  
(Pro Veterinaris)

异 名 兽用猪垂体促性腺激素  
用 途 激素类药；内含有两种活性成份：

(I) 促滤泡素 (Follicle-Stimulating Hormone, 简称 FSH)：

- (1) 治疗各种卵巢机能病变：
  1. 卵巢静止（但对卵巢幼稚无效）；
  2. 滤泡发育中途停滞或两侧卵巢滤泡交替发育；
  3. 多滤泡：本品能促进较大滤泡发育成熟和较小滤泡闭锁；
  4. 持久黄体：本品能诱发卵巢新滤泡的生长，降低内源促黄体素 (LH) 的分泌，促使黄体萎缩。

(2) 可提高公畜精子密度。

(II) 促黄体素 (Luteinizing Hormone, 简称 LH)：

- (1) 治疗下列卵巢机能病变：
  1. 排卵障碍：成熟滤泡迟不排卵；
  2. 卵巢囊肿：包括滤泡囊肿和黄体化囊肿。对大囊肿可先行穿刺，吸出囊肿液体再注射促黄体素，效果更显；
  3. 保胎：如果由于黄体发育不全引起早期胚胎死亡或早期习惯性流产，则可在配种时及配种后连续注射促黄体素 2~3 次，本品不适于细菌性和机械性流产；
  4. 防返情：母畜情期过短，久配不孕（多起因于黄体过早萎缩）。可在配种后注射促黄体素一次。

(2) 对公畜性欲不强，清液和精子量少，隐睾等疾病有一定效果。

用法与用量

(I) 促滤泡素 (FSH)

临注射前，溶于生理盐水 5~10 毫升中（不可配成溶液保存，以防失活），肌肉注射。

- (1) 马、驴：每日或隔日注射一次，每次剂量 200~300 单位，

一般注射2~5次为一疗程（按病情增减）。

(2) 乳牛：隔2日注射一次，每次剂量100~120单位，2~3次为一疗程。每次注射前必须通过直接了解卵巢变化，以决定剂量或停药。

### (III) 促黄体素(LH)

临注射前，溶于生理盐水5~10毫升中，（不可配成溶液，以防失活）肌肉注射。每次注射剂量：马为200~300单位；牛为100~200单位。对囊肿可加倍剂量。

上述两种激素合用，可提高牲畜的排卵率和产仔数量。一般是在发情前，先注射2~3次促滤泡素，促使滤泡发育成熟，然后再注射一次促黄体素，促使发育成熟的滤泡排卵。采用这种方法不仅可提高产仔率，也可用以控制牲畜的繁殖季节。

贮藏 避光、阴凉、干燥处保存。

注意

(1) 只有在正确诊断卵巢病变型后再选用激素，对症治疗，促滤泡素和促黄体素生理作用不同，切勿用错！

(2) 不要过量。在奶牛上应用促滤泡素，尤其要注意。剂量过大常引起囊肿或多滤泡囊肿及超排卵，若不慎引起囊肿，可及时用促滤泡素治疗；如遇超排卵，则不宜配种，以防多胎。

(3) 每次注射前一定要检查卵巢的变化。根据卵巢情况，决定用药剂量或次数，每一疗程结束后7~10天复查，如无效再作第二疗程。用促黄体素治疗不排卵，应在注射后8~10小时检查。

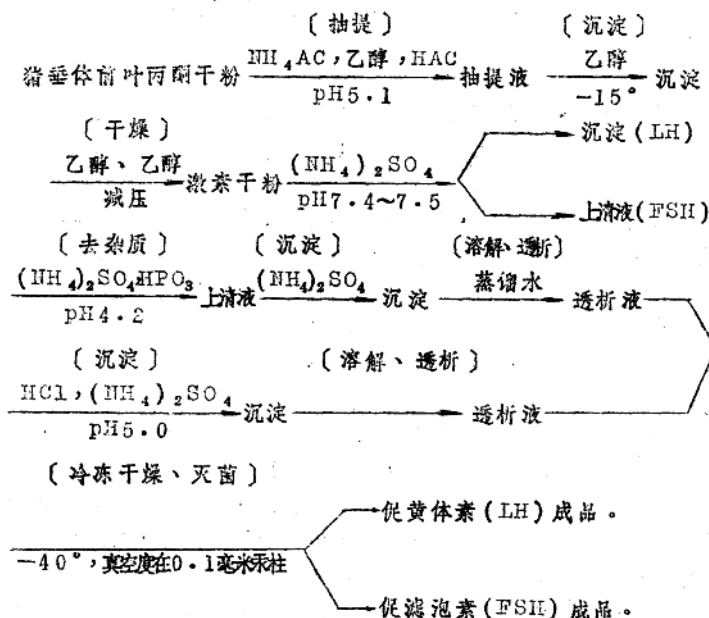
(4) 如生殖系统尚有其他并发症（如子宫炎等），则应先治疗这些疾病。

(5) 避免长期使用本激素，以防牲畜产生抗药性。

(6) 本品专供兽用。

# 技术路线

(I) 以猪脑下垂体作原料：



## 工艺过程

(1) 抽提、过滤：

猪垂体前叶丙酮干粉 (参阅“促皮质素”) 1 公斤，加提取液 (6 公升 10% 醋酸铵，加 4 公升 9.5% 工业乙醇，用醋酸调节 pH 值 5.1)，搅拌提取 8~10 小时。搅拌前可将前叶干粉用少量提取液调成糊状。置球磨钵内球磨 1 小时，使提取完全。用布氏漏斗抽滤提取的浆液，滤渣用 5 公升提取液再抽提 1 小时，过滤，得澄清滤液。

(2) 沉淀、干燥：

滤液在搅拌下缓慢加入 $-15^{\circ}$ 的95%乙醇(工业用),至滤液的乙醇浓度达76~80%,在 $4^{\circ}$ 静置2天(二次提取液可合并,也可分别加乙醇处理)。用虹吸法将大部分上清液去掉,剩液及沉淀倾入布氏漏斗抽滤,滤饼用冷的95%乙醇洗一次,冷乙醇洗二次(注意在抽滤过程中,切勿将滤饼抽得太干,以防胶缩),立即将滤饼转入真空干燥器内,减压干燥,得白色全激素(FSH和LH)干粉(收率:6%左右;以猪垂体前叶两副干粉重量计算之)。

### (3) FSH和LH的分离:

称取全激素干粉50克,溶于0.1M硫酸铵(化学纯)1公升中,待完全溶解后,加硫酸铵至1.1M,离心去沉淀,上清液用2N NaOH调至pH值7.4~7.5,在搅拌下慢慢加硫酸铵至1.6M,离心得沉淀(含促黄体素)和上清液(含促滤泡素),保存。

1. 促黄体素(LH):将上述沉淀溶于10倍蒸馏水中,用新配的5%偏磷酸调至pH值4.2,除去沉淀,及时将上清液调pH值至7.4~7.5,加硫酸铵至3.0M,静置过夜。次日离心,收集沉淀,溶于湿重1.0~1.5倍水(重量/体积)中,置透析袋用蒸馏水透析去 $\text{SO}_4^{=}$ ,最后在 $-20^{\circ}$ 低温密封保存。

2. 促滤泡素(FSH):将上述含促滤泡素上清液用2NHCl调至pH值5.0,加硫酸铵至3.6M,静置过夜。次日离心,收集沉淀,溶于湿重1.0~1.5倍量水,置透析袋用中性水透析除去 $\text{SO}_4^{=}$ ,最后在 $-20^{\circ}$ 低温密封保存。

(4) 分装、冻干:分装前,先对激素进行生物检定,确定活性后,按每瓶200单位的固体量分装,分装时需事先将冻干的液体作自然解冻(在流水中解冻较快),待完全融化后,混匀解冻液,用玻式滴定管分装。然后进行冰冻干燥,先预冷至 $-40^{\circ}$ ,保温约5小时;抽真空至真空度达0.1毫米以下;零下升温,铁板温度以每半小时 $3^{\circ}$ 的速度升至 $-10^{\circ}$ ,在 $-10^{\circ}$ 抽真空,直至样品全干以及样品温度与铁板温度一致后,保持3小时;零上升温,以每半小时 $5^{\circ}$ 的速度升至 $+20^{\circ}$ 后,再保持10小时;无菌封瓶即得成品(促滤泡素或促黄体素)。

资料来源

武汉肉联生化制药厂：“生化制剂工艺操作规程” 1972.5

注射用垂体后叶 Pituitarium Posterius Pro.  
Injectione

异 名 脑下垂体后叶激素、Glanduitrin..Pituigen  
用 途 激素类药；适用于子宫收缩及抗利尿，用于产后止血和  
尿崩症。

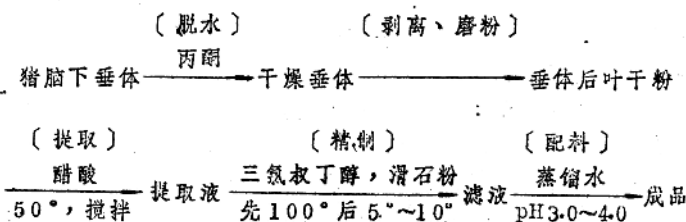
用法与用量 皮下或肌肉注射 常用量 一次5~10单位 极量  
一次20单位。

注 意 高血压或冠状动脉病患者慎用。

贮 藏 密闭，在30°以下，避光保存。

技术路线

(I)法：



## (II)法：

〔脱水〕                      〔剥离、磨粉〕

猪脑下垂体  $\xrightarrow{\text{丙酮}}$  干燥垂体  $\longrightarrow$  垂体后叶干粉

## 〔提取〕

## 〔精制〕

## 〔配料〕

醋酸                      三氯叔丁醇，活性炭                      蒸馏水  
 $\text{pH}3.5$     提取液     $\xrightarrow{\text{先 } 95^{\circ} \text{ 后 } 30^{\circ}}$  滤液     $\xrightarrow{\text{pH}3.5}$  成品

## 工 艺 过 程

### (I)法：

#### (1) 脱水、剥离、干燥：

在猪（或羊）宰杀后，立即取下脑下垂体，用丙酮脱水及剥离，方法参阅“促皮质激素”。将脑下垂体后叶自丙酮中取出，散置搪瓷盘中，用纱布吸干附着的丙酮，至凉处挥发1~2小时，除去丙酮；随即移入五氧化二磷（或无水氯化钙）干燥器中，减压干燥2~3天，用球磨机粉碎成粉末，再在干燥器中进行干燥，至水份在5%以下，即得猪脑下垂体后叶干粉（收率：50克左右/公斤，以新鲜猪脑下垂体计算之；含量：1.2单位以上/毫克）。

#### (2) 原料处理：

称取上述后叶干粉，按重量计加入3倍量的丙酮（比重0.825~0.830，15°），如为未用过之丙酮（工业用），一般需加入10%蒸馏水（即1公升丙酮中约加100毫升蒸馏水），室温搅拌1.5小时，静置，密闭，放室温过夜。过滤，滤得之后叶粉按上法再处理一次，滤去丙酮，用试管取滤出的丙酮少许，加入3、4倍量蒸馏水摇匀，观察丙酮的透明度，如仍发现稍微混浊，必须再进行第三次丙酮处理。将去丙酮后的后叶粉加入3倍量乙醚，室温搅拌二小时，过滤，重复用乙醚同上法再处理一次，不过夜过滤之，将后叶粉放室温挥发去乙醚，然后减压干燥之。

#### (3) 提取

称取已处理过之后叶粉500克，加25公升0.25%醋酸，在竹棒不断搅拌下于50°温浸15分钟，进行提取，提取液用布氏漏斗双层滤纸过滤（倘滤液不清，可用经处理过的滑石粉置布氏漏斗内铺一薄层过滤）；滤渣再用上法10公升0.25%醋酸溶液提取，用布氏漏斗过滤。

(4) 精制：

合并二次提取液，加热100°15分钟，趁热加入适量三氯叔丁醇防腐，置冷处（5°~10°）存放过夜，使部份蛋白质凝固沉淀。翌日从冰箱中取出冷却提取液，用4号垂熔玻璃漏斗（或布氏漏斗铺上三张滤纸一层纸浆）过滤，如滤液不清，可再用滑石粉反复过滤，直至澄清为止。

(5) 配制：

测定滤液效价，加适量注射用水（先经3号垂熔玻璃漏斗过滤），使成10.5单位/毫升，并添加适量三氯叔丁醇至0.5%，用冰醋酸调节pH值达3.5，再用4号及5号垂熔玻璃漏斗过滤澄清分装；熔封后，100°流通蒸汽灭菌30分钟，即得成品。

(II)法：

(1) 脱水、剥离、干燥：

同(I)法

(2) 原料处理：

同(I)法

(3) 提取：

称取上述后叶粉500克，分别置入10公升容量瓷球磨坛中，加入0.3%醋酸3.5公升，进行球磨，40~50分钟后取下用布氏漏斗过滤；滤渣反复置入坛中，以0.3%醋酸再提取三次，每次加入0.3%醋酸约3公升，每次球磨时间仍为40~50分钟。四次滤液全部合并，用双层滤纸过滤一次，滤液澄明，否则再滤，滤清后用冰醋酸调至pH值达3.5。

(4) 精制：

全部滤液放入搪瓷桶内置水浴中，在15分钟内升温至95°，保

持3分钟，按体积加入三氯叔丁醇0.5%（重量/体积），边加边搅拌，必要时加入0.02%（重量/体积）活性炭脱色，继续加热至95°，保持5分钟，并不断搅拌。然后用冰水或自来水迅速冷却，不断搅拌，降温至30°，进行减压抽滤1~2次，至滤液澄清，再以4号垂熔玻璃漏斗过滤一次，抽样送检。

(5) 配制：

根据化验结果，按需要单位进行配料加适量蒸馏水，使三氯叔丁醇含量达0.5%，pH值达3.5，配制后再用5号垂熔玻璃漏斗过滤一次，进行灌封，流通蒸汽消毒30分钟，即得成品。

资料来源

- (1) 上海生物化学制药厂：“垂体后叶注射液工艺规程”1971.4。
- (2) 南京生物化学制药厂：“针剂生产操作规程”1972.3
- (3) 青岛肉类联合加工厂：“生物药制品工艺规程”1971.12
- (4) 武汉肉联生化制药厂：“生化制剂工艺操作规程”1972.5