

内部资料
注意保存

国内生物化学药品工艺 汇编资料

(初 稿)

第五集 核酸及其降解物、衍生物

上海医药工业研究院技术情报站

1973年

毛 主 席 语 录

深挖洞，广积粮，不称霸。

路线是个纲，纲举目张。

救死扶伤，实行革命的人道主义。

互通情报。

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) 注射用混合 5' - 核甙酸

5' - Ribonucleotidum Compositae Pro Injectione

〔附〕5' - 磷酸二脂酶 (桔青霉) 的制备

(2) 混合 2' , 3' 核甙酸

2' , 3' - Ribonucleotidum Compositae

(3) 三磷酸腺甙二钠盐

Natrium Adenosini Trisphosphoricum

〔附〕肌激酶的制备

(4) 三磷酸胞甙二钠盐

Natrium Cytidini Trisphosphoricum

(5) 阿糖胞甙盐酸盐

Arabinofuranosyleytosini Hydrochloridum

(6) 肌甙 Hypoxanthosinum

(7) 6 - 氨基嘌呤磷酸盐 Adeninum Phosphas

(8) 脱氧核甙酸钠注射液

Injectio Natrii Deoxyribonucleotidum

〔附〕5' - 磷酸二脂酶 (烟曲霉) 的制备

(9) 脾注射液 Injectis Extractum Splenae

〔附〕3.942 蛋白酶的制备

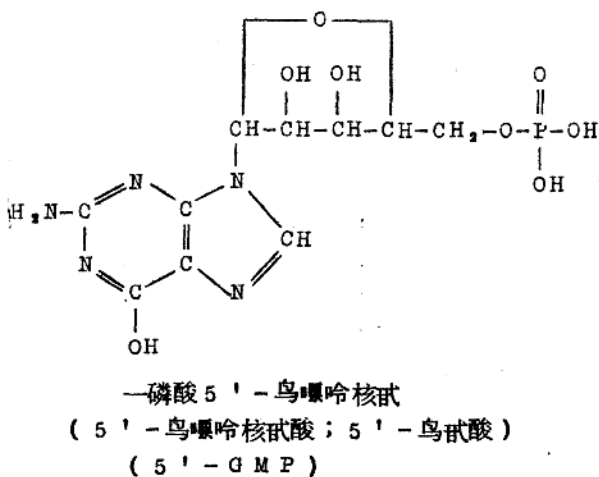
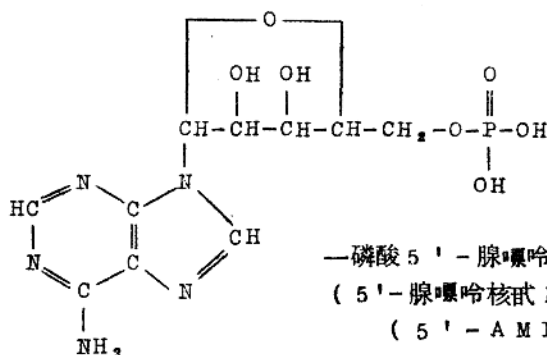
(10) 碘甙 Idoxuridinum

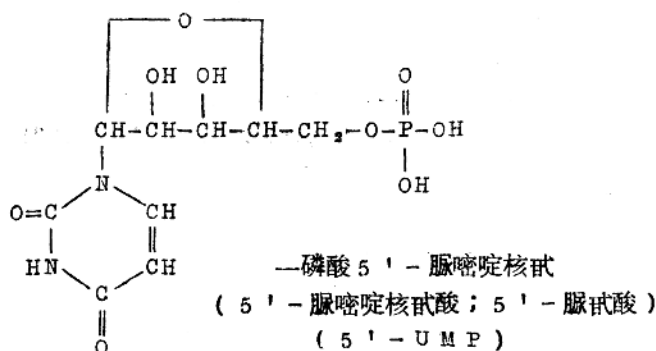
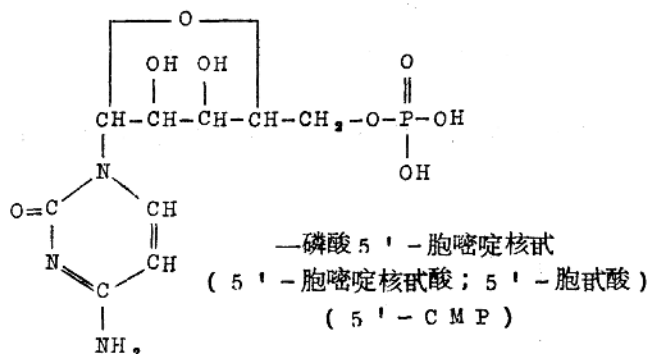
〔附〕磷酸单酯酶 (104 菌霉) 的制备

注射用混合 5' - 核甙酸

5' - Ribonucleotidum Compositae Pro Injectione

异名 5' - 核甙酸注射液、混合 5' - 核甙酸针剂、Nucleton.
结构式





分子量和分子式

5'腺嘌呤核甙酸(5'-AMP): $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_7\text{N}_5\text{P}=347.23$

5'鸟嘌呤核甙酸(5'-GMP): $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_8\text{N}_5\text{P}=363.24$

5'胞嘧啶核甙酸(5'-CMP): $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_8\text{N}_3\text{P}=323.21$

5'脲嘧啶核甙酸(5'-UMP): $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_9\text{N}_2\text{P}=324.18$

用途 升白血球药;适用于辐射职业或其他工业中毒引起的急性白细胞减少症和肿瘤患者在射线和抗癌药物治疗过程中引起的急性白细胞减少症,也可用于急慢性、中毒性肝炎。

用法与用量：

(1) 5'-核甙酸注射液：每安瓿2毫升内含5'-腺甙酸、5'-鸟甙酸、5'-胞甙酸和5'-尿甙酸钠盐的混合物50毫克，并含适量的苯甲醇作为止痛剂，为漆黄至棕色的灭菌溶液。

肌肉注射 每日50~100毫克，或遵医嘱。

(2) 核甙酸注射液：每安瓿1毫升内含5'-腺甙酸7.5毫克，5'-鸟甙酸7.5毫克，5'-胞甙酸5毫克，5'-尿甙酸5毫克；为无色至极黄色的灭菌溶液。

静脉滴注 可加入等渗葡萄糖注射液中滴注，一次用100~200毫克。

静脉推注 可用50%葡萄糖稀释后缓缓推注，一次用50~100毫克。

肌肉注射 一次50毫克。

注意

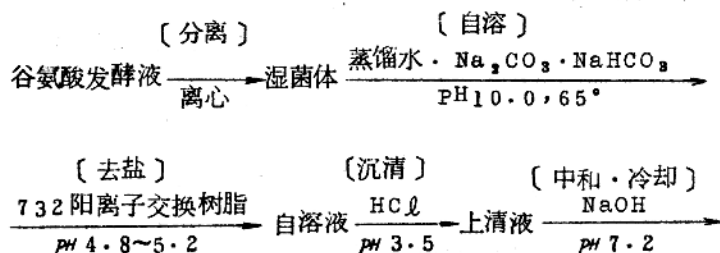
注射后可能产生头晕、心悸、呕吐、噁心、胸闷等症状，片刻即会消失，不必治疗。

贮藏 密闭冷藏。

技术路线

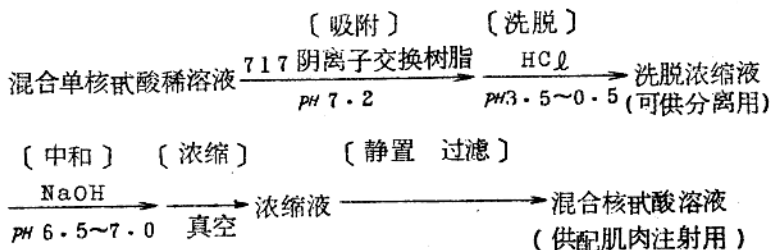
(I) 谷氨酸（味精）菌体生产法：

(1) 自溶：



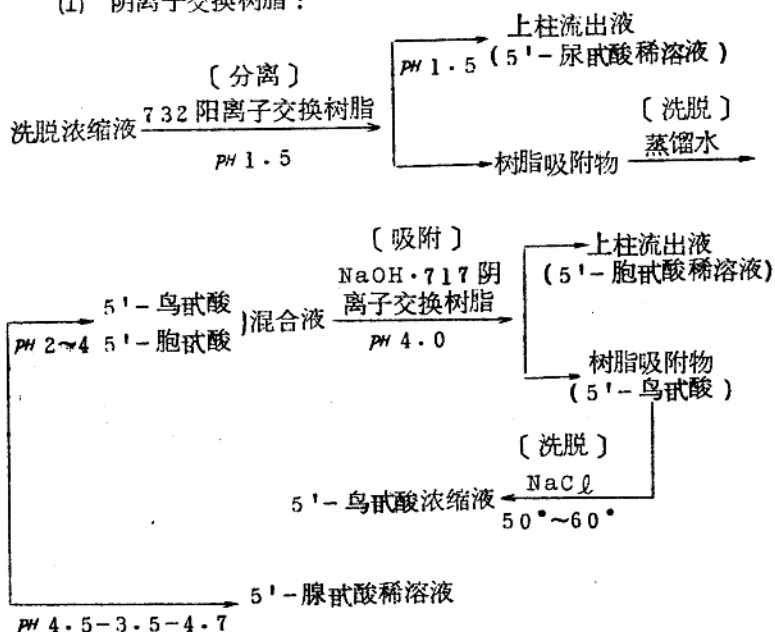
混合单核甙酸稀溶液

(2) 浓缩：



(3) 分离

(I) 阴离子交换树脂：



(II) 阴离子交换树脂:

[中和、冷却]

[吸附]

自溶上清液 $\xrightarrow[\text{PH } 4.2 \sim 4.8]{\text{NaOH}}$ 混合单核甙酸溶液 $\xrightarrow[\text{PH } 4.2 \sim 4.8]{717 \text{ 阴离子交换树脂}}$

[洗脱]

树脂吸附物 $\xrightarrow[0.0035N]{\text{HCl}}$ 5'-腺甙酸溶液

$\xrightarrow[0.007N]{\text{HCl}}$ 5'-鸟甙酸溶液

[中和]

[吸附]

[洗脱]

上柱流出液 $\xrightarrow[\text{PH } 7.2]{\text{NaOH}}$ $\xrightarrow[\text{PH } 7.2]{717 \text{ 阴离子交换树脂}}$ $\xrightarrow[60^\circ]{\text{NaCl}}$ 洗脱液

[吸附]

[洗脱]

[浓缩]

$\xrightarrow[\text{PH } 1.5]{\text{HCl} \cdot 769 \text{ 活性炭}}$ $\xrightarrow{\text{乙醇} \cdot \text{水} \cdot \text{氨水}}$ 洗脱液 $\xrightarrow{\text{真空}}$ 浓缩液

[吸附]

732 阳离子交换树脂

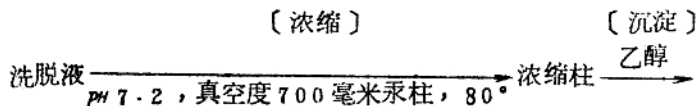
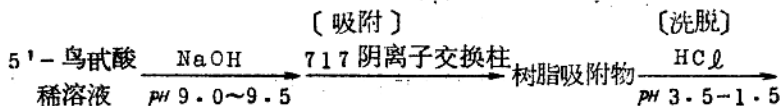
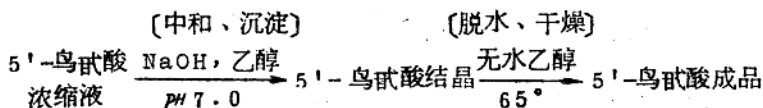
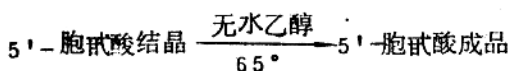
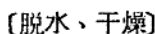
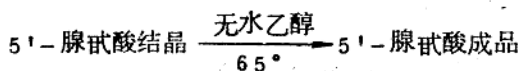
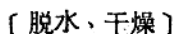
PH 1.5

PH 1.5 上柱流出液 (5'-尿甙酸)

水 PH 3.0 5'-胞甙酸)

水 5'-腺甙酸

(I) 法: (接“阳离子交换树脂”分离)



〔脱水、干燥〕

5'-尿嘧啶酸结晶 $\xrightarrow[65^{\circ}, \text{真空}]{\text{无水乙醇}}$ 5'-尿嘧啶酸成品

(II) 啤酒酵母提取法：

(1) 核糖核酸的提取：

〔洗涤〕 〔干燥〕 〔提取〕

啤酒酵母 $\xrightarrow[2^{\circ} \sim 3^{\circ}]{\text{水}}$ 湿酵母泥 $\xrightarrow[105^{\circ}]{} \rightarrow$ 干酵母 $\xrightarrow[20^{\circ}, 30 \sim 45 \text{ 分钟}]{\text{NaOH}}$

〔沉淀〕

$\xrightarrow[\text{先 } 90^{\circ} \text{ 后 } 10^{\circ}, \text{ pH } 7.0]{\text{HCl}}$ 上清液 $\xrightarrow[\text{pH } 2.5, \text{ 离心}]{\text{HCl}}$ 核糖核酸

(2) 酶解

〔酶介〕 〔热变〕

核糖核酸 $\xrightarrow[\text{pH } 5.6 \sim 5.8, 63^{\circ} \sim 65^{\circ}]{\text{NH}_4\text{OH}, 5' \text{-磷酸二酯酶}}$ 酶介液 $\xrightarrow[90^{\circ}, \text{ 离心}]{}$

上清液 (混合单核酸溶液)

(3) 分离(上二次阳柱)

〔分离〕

混合单核甾酸溶液 $\xrightarrow{\text{HCl, 732 阳离子交换树脂, pH 1.5}}$

〔分离〕

上柱流出液 (内含 5'-尿甾酸、5'-鸟甾酸及 5'-胞甾酸) $\xrightarrow{\text{HCl, 732 阳离子交换树脂, pH 1.5}}$

〔洗脱〕

上柱流出液 (5'-尿甾酸) $\xrightarrow{\text{pH 1.5 蒸馏水洗脱液}}$
 水 $\xrightarrow{\text{pH 2.5-3.5}}$ 5'-胞甾酸 } 混合液
 5'-鸟甾酸
 pH 3.5-4.0 $\xrightarrow{\hspace{1.5cm}}$ 5'-胞甾酸

〔洗脱〕

树脂吸附物 $\xrightarrow{\text{pH 1.5 蒸馏水}}$
 pH 2.0-3.5 $\xrightarrow{\hspace{1.5cm}}$ 5'-鸟甾酸 } 混合液
 5'-胞甾酸
 pH 3.5-4.0 $\xrightarrow{\hspace{1.5cm}}$ 5'-胞甾酸
 pH 4.5-3.5-4.7 $\xrightarrow{\hspace{1.5cm}}$ 5'-腺甾酸

〔洗脱〕

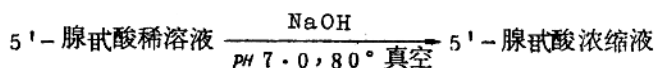
上柱流出液 (5'-胞甾酸) $\xrightarrow{\text{pH 4.0}}$
 0.03N HCl $\xrightarrow{\hspace{1.5cm}}$ 5'-胞甾酸 (少量)
 0.05N HCl $\xrightarrow{\hspace{1.5cm}}$ 5'-胞甾酸 (少量)
 0.04M NaCl $\xrightarrow{\hspace{1.5cm}}$ 5'-鸟甾酸浓缩液
 3% NaCl $\xrightarrow{\text{50}^\circ}$ 5'-鸟甾酸浓缩液

〔分离〕

5'-胞甾酸 } 混合液 $\xrightarrow{\text{NaOH, 717 型阴离子交换树脂, pH 4.0}}$
 5'-鸟甾酸

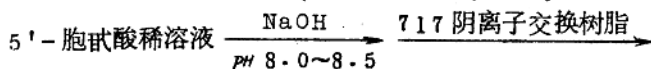
(4) 浓缩

[浓缩]

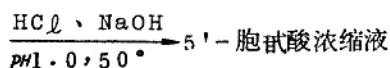


5' - 鸟甙酸浓缩液

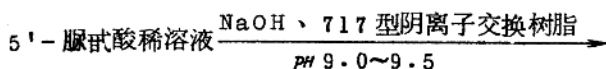
[吸附]



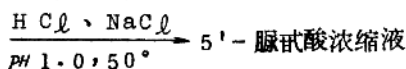
[洗脱]



[吸附]



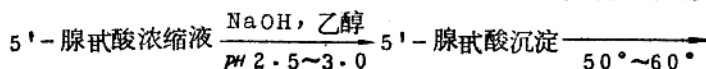
[洗脱]



(5) 结晶

[结晶]

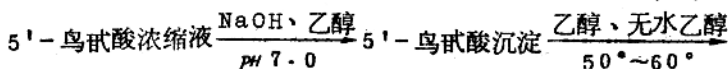
[过滤、干燥]



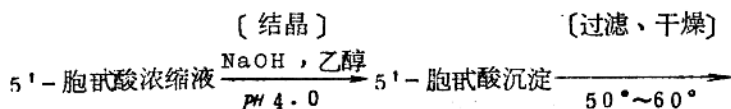
5' - 腺甙酸成品

[结晶]

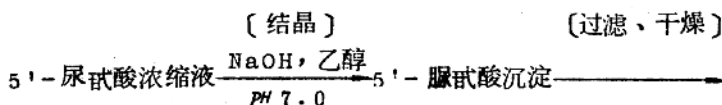
[脱水、干燥]



5' - 尿甙酸成品



5'-胞嘧啶酸成品

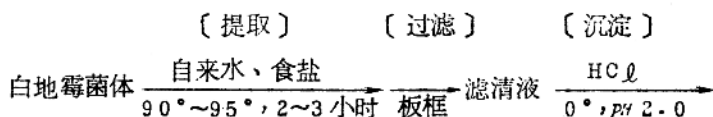


5'-尿嘧啶酸成品

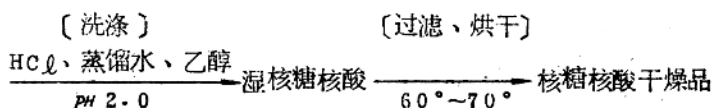
(四) 酵母(白地霉)提取法

(1) 核糖核酸的提取:

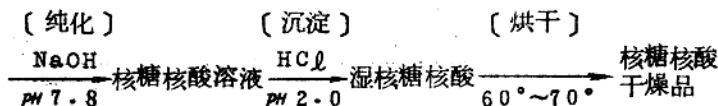
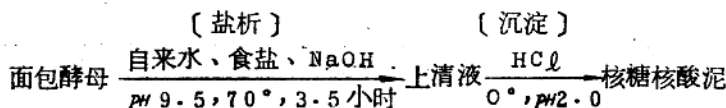
(i) 浓盐提取法:



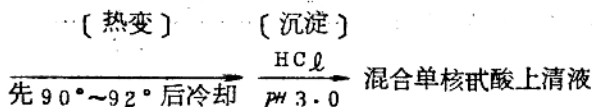
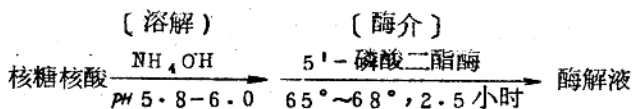
核糖核酸泥



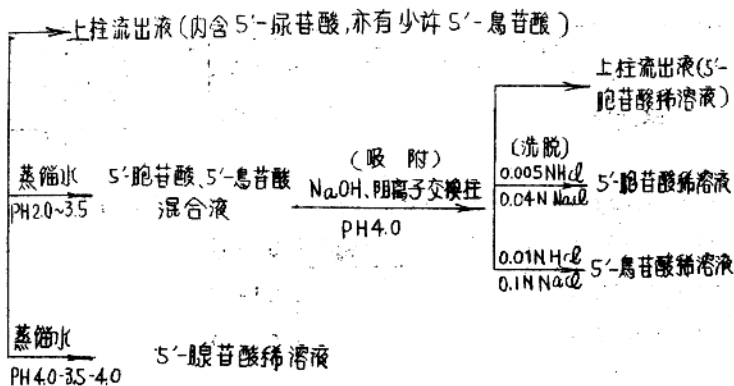
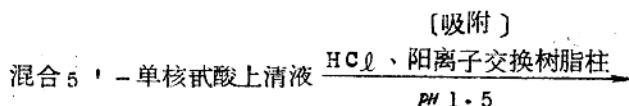
(ii) 综合法:

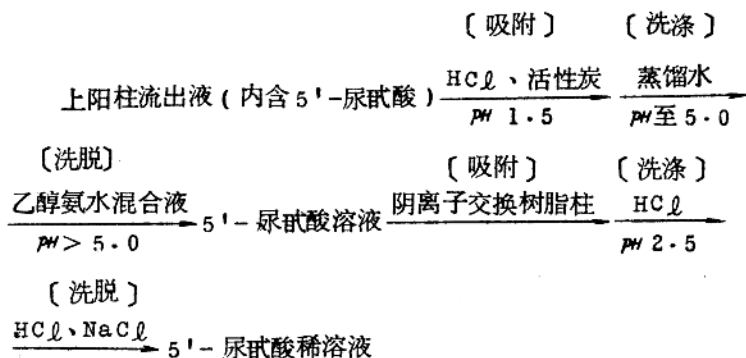


(2) 酶解：



(3) 分离





(4) 浓缩、沉淀



(IV) 青霉菌菌体提取法：

[提取]

青霉菌菌体 $\xrightarrow[8^{\circ}, 2 \text{ 小时}]{\text{NaOH}}$ $\xrightarrow[\text{先 } 90^{\circ}, \text{ 后 } 10^{\circ}, \text{ pH } 7.0]{\text{HCl}}$ 上清液

[沉淀]

[酶介]

$\xrightarrow[\text{pH } 2.5, \text{ 离心}]{\text{HCl}}$ 核糖核酸 $\xrightarrow[\text{pH } 5.5 \sim 6.0, 63^{\circ} \sim 65^{\circ}, 20 \text{ 分钟}]{\text{NH}_4\text{OH}, 5' \text{-磷酸二脂酶}}$ 酶介液

[热变]

[吸附]

$\xrightarrow[95^{\circ}, \text{ pH } 3.0]{\text{HCl}}$ 5'-核甙酸粗制液 $\xrightarrow[\text{pH } 7.2]{\text{NaOH}, \text{ 阴离子交换树脂柱}}$

[洗脱]

[脱色]

树脂吸附物 $\xrightarrow[\text{pH } 7.0]{\text{NaCl}}$ 5'-核甙酸钠盐纯化液 $\xrightarrow[100^{\circ}]{\text{活性炭}}$ 5'-核甙酸钠精

[干燥]

制液 $\xrightarrow[\text{冷冻}]{}$ 复合 5'-核甙酸钠盐

[附] 5'-磷酸二脂酶的制备：

[菌种活化]

[扩大培养]

斜面培养基 $\xrightarrow[\text{斜面菌落}]{\text{桔青霉菌株 AS-2788}}$ $\xrightarrow[28^{\circ}, 4 \sim 6 \text{ 天}]{\text{麸皮、水}}$

[发酵]

[提取]

种子麸麴 $\xrightarrow[28^{\circ} \sim 30^{\circ}, 3 \text{ 天}]{\text{麸皮、水}}$ 麸麴 $\xrightarrow[40^{\circ} \sim 45^{\circ}, \text{ 压滤}]{\text{蒸馏水}}$ 5'-磷酸二脂酶粗

酶液