



新藥知識

上海醫藥採購供應站 彙編

第 4 輯

二乙酰甲萘氫脲.....(1)

复方五味子糖漿.....(4)

胰島素.....(7)

維生素 B₁₂.....(15)

51
3745

科技衛生出版社

內 容 提 要

這本書是由上海醫藥採購供應站根據各制藥廠藥師或工程師在新藥報告會上的演講稿整理后分編出版的第4輯，它和前三輯一樣，都是反映了我國制藥工業在總路線光輝照耀下，躍進再躍進，就過去許多種依靠進口的藥品，現已自己創制而生產供應了。它是及時地介紹這些國產新藥的巨大成果和卓越貢獻，以供各地醫藥單位工作人員，特別是藥房工作人員，作為閱讀參考的資料。



新 藥 知 識

第 4 輯

上海醫藥採購供應站 整理

科技衛生出版社出版

(上海南京路2004號)

上海市書刊出版業營業許可證出 091 號

上海市印刷四廠印刷 新華書店上海發行所總經售

開本 787×1092 1/32 印張 1 1/2 字數 12,000

1958 年 12 月第 1 版 1958 年 12 月第 1 次印刷

印數 1—8,000

統一書號 14119·675

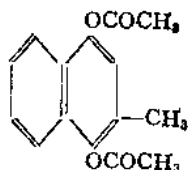
定價 (9) 0.09 元

二乙酰甲萘醌

二乙酰甲萘醌为抗出血病药，乃维生素 K 类同衍物中較安定的药物，并且是维生素 K 类同衍物中含有有效甲萘醌（维生素 K 或称抗出血维生素）較高的一种（含有甲萘醌約 66%），其它如亚硫酸氢钠甲萘醌約为 49%，双磷酸酯甲萘醌約为 33%，故在应用方面相对的可以减少剂量。本品能預防和治疗因缺乏维生素 K 所引起的病症如防治血中酶原减少等。

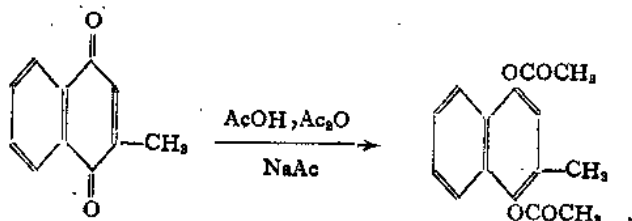
組成和物理性狀 二乙酰甲萘醌为白色結晶或粉末，无臭或略有醋酸味，熔点在 112—115° 之間，本品几乎不溶于水，微溶于冷乙醇，能溶于 3.3 倍沸乙醇中（乙醇为 95%）。

本品的結構式为



化学名 1:4, diacetoxy-2-methylnaphthalene

合成方法



二乙酰甲萘醌与他种同衍物比較 根据 J. A. C. S. (1939, 61. 1924; 1940, 62. 155) 报导，本品的治疗效力与中萘

醌比較,有效力为相同数的二倍,又根据 J. Pharmacol. 1942, 75.111 报导本品在应用上都較甲萘醌为佳,并有許多文献介紹与生产經驗,都証明本品比他种同衍物安定,不易变质。

在各类維生素 K 同衍物中,都有一个缺点,即不稳定,易氧化变质,变色,影响效价,無論在針剂,片剂皆不易保存;而本品則无此种缺点,一般保存期經過很久(一年左右),也沒有发现变色变质及效价低落状况,此为本品最大的优点。

原料規格要求及来源

甲萘醌	熔点 105°C 以上	自制或进口
冰醋酸	含量 99% 以上	国产
醋酐	含量 88% 以上	进口
无水醋酸鈉		自制
鋅粉	含量 85% 以上 100 眼細	国产

操作过程 在圓底三口燒瓶混和 1032g (6M) 甲萘醌, 1800ml 醋酸, 3000g 醋酐, 600g 无水醋酸鈉。

在攪拌状态下,漸次投入鋅粉 720g,使内容物温度勿超过 40°C,待全部加畢,再用电炉直接加温,使温度漸次升高至 110°C 維持半小时,溶液色澤由黃轉棕紅,最后漸次褪去成无色,待无色后再維持温度攪拌 10 分鐘,乘热过滤,再用醋酸 250ml 分二次洗滌,合并洗液,將此物减压濃縮,回收醋酸及醋酐,殘渣傾入冷水中,結出二乙酰甲萘醌粗品,再用温水 40°C 洗滌数次,除去鋅盐,弃去洗液,粗品滤出放下,再在 5 倍乙醇中重結晶;加炭 2%,得精品 1440—1500g (94—7% 以甲萘醌作基数)。

醋酸回收率 95% 以上。

醋酐回收率 50% 左右。

藥理作用 在各类維生素 K 同衍物中所含主要成分 甲萘醌,当缺乏时,发生皮下及肌肉內出血,以及血液凝固时间

延長。出血現象在胃腸道中亦能發生，有時也發生于其他器官中。如凝血時間的延長與血液中一種特殊蛋白質——凝血酶元含量減少有關，如授予維生素 K 制剂後，此種維生素缺乏病的一切現象皆歸于消失，并能迅速恢復凝血酶元濃度達到正常，并能加速血液之凝固。

當人患阻塞性黃疸(因膽管堵塞而引起者)時，亦能發生與凝血酶元過少有關之出血，在這種情形下引起的維生素缺乏病與食物中是否缺少維生素 K 無關，因為即或由食物中供給維生素 K 時，亦不能恢復血液中凝血酶元的正常含量，只當維生素 K 制剂與膽汁酸鹽一同授予時，方能停止出血。所以如果發生脂肪吸收障礙時，則脂溶性維生素 K 的吸收亦同時發生障礙，在此情況下，腸中沒有膽汁亦是引起維生素 K 缺乏的基本原因。同時根據摘除動物肝臟實驗證明，只有當肝臟保有正常機能時，維生素 K 對凝血酶元的合成才有影響。

根據 A. B. Палладин 實驗證明維生素 K 對血液凝固機制的作⽤是非常複雜的，同時証實當維生素 K 缺乏時，血液中促凝血致活酶的濃度亦減少，則凝血速度也由此減慢。

對抗劑 已知許多維生素 K 之對抗劑為丁香素(二苯并呋喃醇)與水楊酸皆屬於此類，如向動物體內注射丁香素時，則可發現血液中凝血酶元與促凝血致活酶之濃度顯著降低，這能引起出血以致動物因失血而死亡，如果與丁香素同時注入一定量的維生素 K，則凝血酶元與促凝血致活酶的含⽤並無減少現象，水楊酸及其鹽類亦能引起凝血酶元過少。

現在當人發生血管堵塞危險時，將丁香素注入血液中，以作為抗凝藥之⽤，如果引起凝血酶元過度減少時，則可應⽤維生素 K。

應⽤範圍 防治血中凝血酶元減少症，適用于阻塞性黃

疸、肝病、皮下出血、初生儿出血、黄疸性出血、手术后出血，及因凝血酶元过少而发生出血，如败血病、胃潰瘍、腸伤寒与妇科病治血等（但在治疗时一定要确实証明肝脏重要机能并无障碍）。

剂量 每日口服 2—10mg

（生机藥物化学厂藥師 張九治講）

复方五味子糖漿

本品为糖漿剂，味甜而酸，有微苦。

成分 本品每 100ml 中含：

五味子流浸膏	3ml
盐酸硫胺	100mg
氯化亚鈷	5mg
甘油磷酸鉄	300mg
甘油磷酸鉀	300mg
甘油磷酸鈉	500mg

作用 五味子为木兰科植物北五味子的成熟果实，含有苹果酸（約 8%）、檸檬酸（約 11%），其他尚含有檸檬醛、酒石酸、单糖类、树脂及維生素 C 等，灰分中有鉄、錳等物质。我国中医向来用作滋养强壮剂及收斂鎮咳剂。五味子的新鮮果实有檸檬香味，西伯利亚人称它为中国小檸檬，他们在打猎时，常携带五味子的干果，据称可以祛除疲劳。据苏联学者（夏斯 1951，罗西斯基 1952）报导五味子有兴奋中樞神經作用，在莫斯科第一莫斯科列宁医学院的門診部及基輔区和索哥列尼契区保健科的內科医院住院部用五味子的酏剂、片剂、浸剂治疗全身衰弱、过度疲劳的病人及体力或脑力工作能力降低的病

人一千例以上，都获得良好的功效，其中无效者只有6%。我国医疗界用五味子制剂治疗神经衰弱症，亦已有许多报告，据叶式欽氏(1954)报告试用北五味子酊剂治疗神经衰弱症420名，治愈有365名，其中有的10年以上，有的8—9年或5—6年的患者，大多数是患病2、3年和半年以上的，一般服30—60毫升即愈，用药最多的未超过90毫升，少数没有治愈的病人，主要原因是服用剂量不够。另据何利田与李紹裘氏报告(1956)用五味子治疗头痛、失眠、头晕、眼花等神经衰弱症状，服用期自12至24天，治愈及好转人数达98%（其中中途停止治疗者未计算在内）。

药理实验证明五味子能增加中枢神经反射兴奋性并兴奋心血管系与呼吸。

神经衰弱是丙酮酸代谢障碍所引起的病症，许多学者认为是硫胺缺乏的早期症状。Peter及其同事认为因硫胺缺乏引起神经系障碍是丙酮酸积存过多毒害神经的缘故。Goldsmith氏(1946)报告因硫胺缺乏引起神经衰弱的患者测定食后血液，丙酮酸浓度每100毫升血液中比较健康人高0.8—1.5mg。

除了硫胺是丙酮酸代谢不可缺少的重要辅酶外，尚有其他几种物质参与丙酮酸的代谢缺乏后，会引起代谢障碍。Szent-Gyorgi(1936)报告在研究鸽子胸肌呼吸的时候，发现缺乏丁二酸会使氧消耗率异常减低，加入小量的丁二酸后，氧的消耗就显著增加。后来发现用苹果酸、丁烯二酸、乙二酸酐基氮乙酸，也同样有效。Peter氏也证明脑组织的丙酮酸氧化，除了硫胺的焦磷酸酯外，苹果酸等四者中任何一种，都是重要触媒，后来Krebs氏证明柠檬酸与焦性酒石酸也有效。脑透析时丙酮酸氧化至少要有五种物质：1)四碳二酸类（苹果酸、丁二酸等）；2)硫胺焦磷酸酯；3)无机磷酸盐；4)镁或锰离子；5)腺苷酸系(adenylic acid system)。

神經在靜止時吸收氧，活動時吸收更多，在缺氧環境中神經傳導的速率變慢，神經組織吸收氧後，有 CO_2 放出，所以神經有新陳代謝。但神經細胞是終身細胞，本身並不發生代謝，所謂神經代謝，實際上就是碳水化合物代謝的新陳代謝（葡萄糖代謝），由於神經系是依靠碳水化合物代謝來獲得能量，所以維持和恢復神經系健康，必須有：1) 氧的供給；2) 葡萄糖的供給；3) 各種酶和觸媒用的礦物質的供給。身體中氧的供應，是由紅血球中的血色素攜帶的，所以維持和恢復紅血球的正常水平，也很重要。

維生素 B_{12} 是最近幾年來發現的抗貧血維生素，其分子中所含鈷能促進紅血球的組成，對惡性貧血的患者，能夠迅速增加紅血球數量而恢復健康。除有補血功效外，對神經系疾患，也有極顯著療效。在動物試驗時，發現大鼠注射維生素 B_{12} 後，能迅速恢復周圍神經組織的變性，比較硫胺和核黃素快得多（無酶存在時，維生素 B_{12} 不會有作用）。維生素 B_{12} 注射用的效力很好，口服的功效則很小，約須注射用劑量的 30—60 倍，如果有一種其他鈷化合物，有同樣功效，可以口服，則不但使用方便，經濟上也很合算。氯化亞鈷經過很多人試用結果，療效與維生素 B_{12} 、Cyancobalamin 相彷彿，可以注射，內服也同樣有效。與鐵鹽合用，不但可以增加療效，而且可以避免損害脾臟。

五味子制剂是临床上已經證明有效的神經衰弱治療劑與硫胺及鈷、鐵合用後，比較單獨使用五味子更加有效。

適應症 神經衰弱症。

服法與用量 糖漿：每日二次，每次一食匙，早、午用溫開水沖服。

片劑：每日二次，每次二片，早、午服。

包裝 糖漿：168ml、500ml、3500ml。

片剂：100 片、1000 片。

貯藏条件 密封保存。

(中法制药厂药师 郭振华讲)

胰 岛 素

一、胰岛素发现的过程

胰岛素是一种蛋白质，它是动物胰脏中兰氏小島所分泌的一种激素，因此叫做胰岛素。早在 19 世紀，人们就知道胰脏能够調节动物体内碳水化合物化合物的新陈代谢作用，后来有人用动物做試驗，他们把狗割去胰脏，观察它的变化，結果发现这条狗发生严重的糖尿病，自从这时起，就有很多人想从胰脏中提取这种有效成分，但是因为对它的性质不了解，都没有成功。因为胰脏中除胰岛素和其他蛋白质外，还有各种水解酶和蛋白酶，这些物质在提取时，如果没有分开，就能使胰岛素水解而破坏。1922 年，加拿大有二个医生，首次从胰脏中提得了这种成分，并且証实了它对調节碳水化合物新陈代谢的关系。1926 年又有人进一步制得了胰岛素的結晶，但是所有这些制备方法，都存在着一定的缺点，不适于工业生产。后来又经过許多学者的研究和改进，到 1934 年，Scott 氏发现在不定形胰岛素的水溶液中，加入微量鋅，就能够制得效价极高的結晶。自此以后，工业上的生产，才能获得比較简便和正規的方法。

1925 年，各国在日内瓦开会制訂胰岛素的国际标准，能够使 2 公斤体重的兔子在飢饿 24 小时后，在 5 小时内，能够使血糖由 120 毫克/100 毫升下降到 45 毫克/100 毫升所需要的胰岛素量，作为一个国际单位，那一次会议所定的标准品每

毫克含 8 个国际单位。到 1935 年, 由于制造方法的改进, 成品纯度有很大的提高, 国际标准品才改为 22 个国际单位。

二、胰島素的性狀

(1) 形状: 胰島素通常有两种形状, 即不定形和結晶形。在外观上都是白色或淡黄色粉末, 在显微镜下观察, 不定形呈不规则细微颗粒, 結晶形呈六角形或立方形晶体。这两种成品的主要区别, 是前者纯度较差, 含有较多异性蛋白质, 一般每毫克只有 16—17 国际单位。結晶形纯度高, 每毫克有 20 单位以上, 最高可达 24—25 单位。

(2) 溶解度: 胰島素在水中很难溶解, 能够溶解在酸性水溶液中, 如果把这种酸性溶液的 pH 提高到 5 左右时, 就有沉淀析出。胰島素能溶解在 80% 乙醇或丙酮的水溶液中, 在純乙醇、丙酮、氯仿、四氯化碳、石油醚、苯等多种有机溶剂中都不溶解。

(3) 熔熔点: 胰島素加热到 215°C 开始熔融变黑, 在 233°C 分解。

(4) 吸附性: 胰島素能被活性炭、陶土、苯甲酸、氢氧化鋁等吸附剂吸着, 这种作用, 在酸性时最强, 硷性时最弱。

(5) 酸硷的影响: 胰島素在弱酸溶液中比较稳定, 在强酸溶液中, 活性几乎完全破坏, 在硷性溶液中极不稳定, 因为 OH^- 对蛋白质水解起催化作用, 因此活性完全破坏。

(6) 温度时间对活性损失率的关系(注射液):

溫 度	損失率 5 %	10 %	50 %
40°C	$\frac{1}{2}$ 月	1 月	$\frac{1}{2}$ 年
30°C	2 月	4 月	2 年
20°C	4 月	$1\frac{1}{2}$ 年	10 年
10°C	$4\frac{1}{2}$ 年	$8\frac{1}{2}$ 年	86 年
0°C	29 年	58 年	377 年

(7) 化学成分：胰島素是一种蛋白质，它的分子构造还不明确，只知道它是由各种不同氨基酸结合成4个多肽键，各个键中间是借硫键连接起来的，它的分子量大約在48,000左右。

(8) 蛋白质反应：胰島素呈各种蛋白质的特殊反应，它的水溶液遇氯化钠、硫酸铵、苦味酸等沉淀剂，就沉淀析出。

三、胰島素的藥理作用

人体内有許多调节血糖的机构，能够在一定范围内调节血糖的浓度。人类食物主要是淀粉，淀粉在体内水解成葡萄糖，进入到血液中，如果血糖浓度太高，葡萄糖就加速合成糖元，储存在肝和肌肉中；如果血糖浓度太低，糖元又迅速分解成为葡萄糖，来补充血液中的不足。调节这种血糖的平衡，就是依靠体内胰島素和其他的激素。除了这些化学调节机构外，还有一种物理的调节机构，肾脏中有一种排糖机构，很象一个闸门，在正常情况下，肾小管能够重新吸收小球液内的葡萄糖，使它回到血液中，如果体内胰島素不足，失去了调节血糖的作用，血糖浓度增加到超过了排糖闸门时，这样，葡萄糖就跟着小便排出体外，形成了糖尿病，这时体内糖元迅速减少，影响生命。如果这时注射适量的胰島素，血糖浓度就能迅速下降，糖元也就迅速增加，这种降低血糖的作用，主要是一方面增加血糖的氧化，另一方面促进糖元的合成。

注射胰島素，往往引起不良的反应，主要的表现是头痛、惊厥、出汗、饥饿等，如果注射过量，能引起虚脱，失去知觉，甚至死亡。遇到这种情况，应该从静脉中注入葡萄糖或肾上腺素，可以迅速急救。

四、胰島素的制造方法

(1) 原料：胰島素是大分子的蛋白质，含有多多种氨基酸，因为对它的分子结构和排列还不大明确，不能用合成方法

制备,因此工业生产还是依赖动物的胰脏,但是胰脏中含量很少,所以产量和成本,受了很大的限制。一般制造胰岛素,都是用食用动物的胰脏,如猪、牛、羊等。在日本也采用鲸的胰脏。食用动物中以牛胰含量最高,制取便利。猪胰中含脂肪较多,提取困难,因而得量低。根据我国情况,牛胰数量不多,工业生产上以猪胰为主,原料的质量和新鲜度,对产品的质量有重大的关系,因此,在制造前对原料的选择和处理,必须注意,在制造中使用的工具、温度、pH值、试剂等,都要有严格的规定。

(2) 提取: 见第 11 页附表。

(3) 精制: 见第 12 页附表。

(4) 结晶: 见第 13 页附表。

五、规格

(1) 单位检定:

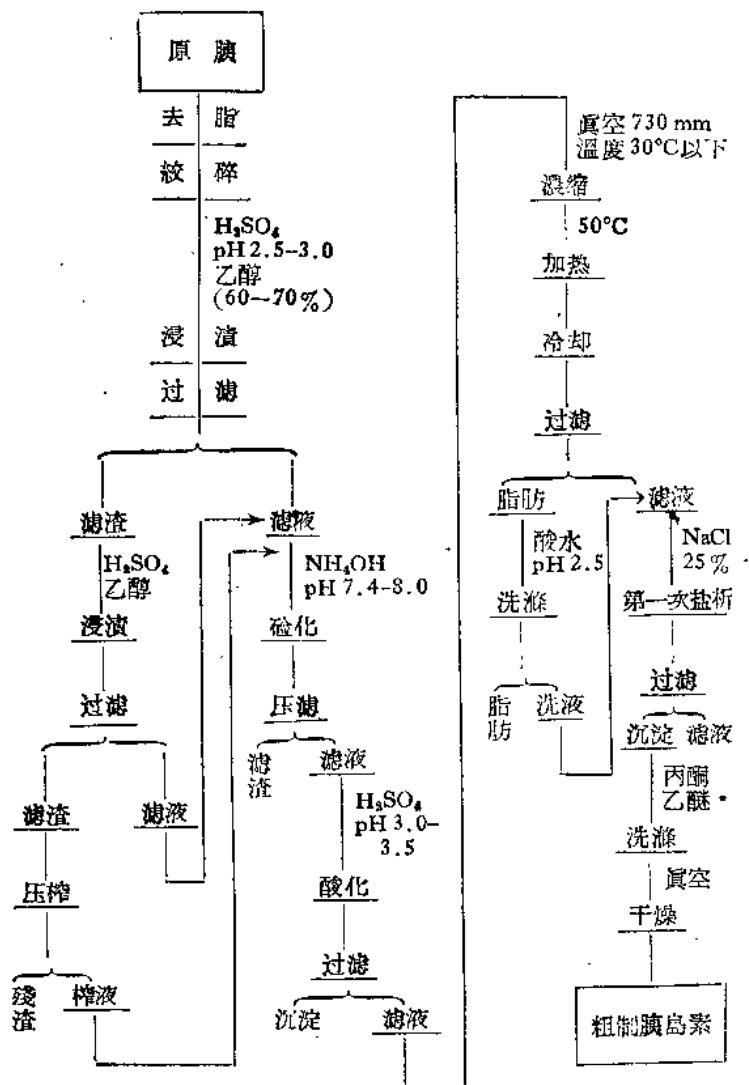
甲、血糖降低法: 用体重 1.5—2.0 公斤兔子停食 24 小时后, 自耳缘静脉中抽出血液, 检定血液中葡萄糖含量以后, 注射 1 单位胰岛素。注射后, 每隔 1 小时抽血一次, 共 5 次, 每次都检定葡萄糖含量, 由血糖的下降, 可以算出检品单位的高低。

乙、小鼠惊厥法: 用体重 18—25 克小白鼠 96 只, 分为 4 组, 2 组注射标准品, 2 组注射检品, 在恒温箱中观察小鼠的惊厥反应, 由反应的鼠数, 可以算出检品的单位。

(2) 化学检查: 依据中国药典 (1953 年) 的规定: (甲) 含氮量——每 100 国际单位不得超过 0.85 毫克; (乙) 含锌量——每 1000 国际单位不得超过 0.4 毫克; (丙) 炽灼残渣——每 500 国际单位不得超过 1.0 毫克。

(3) 灭菌检查: 按照卫生部颁布注射剂质量标准检查方法, 不得有细菌和霉菌。

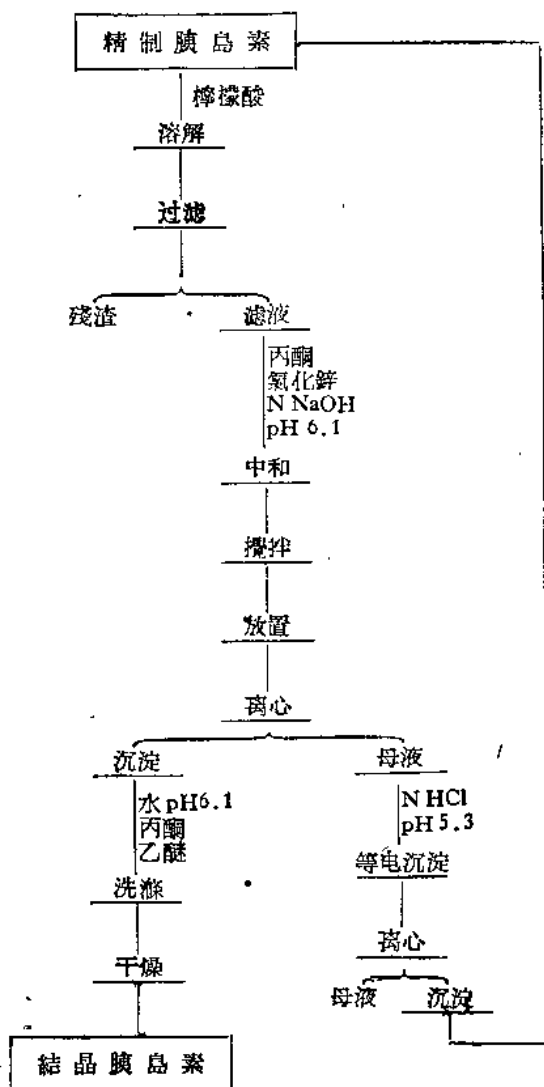
提 取



```

graph TD
    A[粗制胰岛素] --> B[酸水 pH2.5]
    B --> C[溶解]
    C --> D[过滤]
    D --> E[滤液]
    D --> F[滤渣]
    E --> G[NaCl 15%]
    G --> H[第二次盐析]
    H --> I[过滤]
    I --> J[滤液]
    I --> K[沉淀]
    J --> L[酸水 pH2.5]
    L --> M[溶解]
    M --> N[1%石炭酸]
    N --> O[过滤]
    O --> P[滤渣]
    O --> Q[滤液]
    Q --> R[N NaOH pH5.3]
    R --> S[第一次等电沉淀]
    S --> T[离心]
    T --> U[滤液]
    T --> V[沉淀]
    U --> W[溶解]
    W --> X[NH4OH pH7.0]
    X --> Y[硷化]
    Y --> Z[离心]
    Z --> AA[沉淀]
    Z --> AB[溶解]
    AA --> AC[酸水 pH2.5]
    AC --> AD[溶解]
    AD --> AE[NH4OH pH7.0]
    AE --> AF[硷化]
    AF --> AG[离心]
    AG --> AH[残渣]
    AG --> AI[溶液]
    AI --> AJ[溶解]
    AJ --> AK[氯化铵]
    AK --> AL[放置]
    AL --> AM[滤液]
    AL --> AN[沉淀]
    AN --> AO[硷化]
    AO --> AP[离心]
    AP --> AQ[沉淀]
    AP --> AR[溶液]
    AR --> AS[HCl pH5.3]
    AS --> AT[第二次等电沉淀]
    AT --> AU[离心]
    AU --> AV[渣液]
    AU --> AW[沉淀]
    AW --> AX[丙酮乙醇]
    AX --> AY[洗涤]
    AY --> AZ[干燥]
    AZ --> BA[精制胰岛素]
  
```

結 晶



六、剂型

(1) 普通胰岛素注射液

这是由不定形或结晶形胰岛素配制而成的注射液，每毫升应含有 40、60 或 80 国际单位，它是无色或几乎无色澄清透明液，供皮下注射，这种剂型的特点，是作用快，消失也快，注射后 1 小时，就有降低血糖的作用，3—6 小时作用最强，7—10 小时后就失去效用。

(2) 鱼精蛋白锌胰岛素注射液

这是由结晶胰岛素和鱼精蛋白结合的复合体的注射液，它是白色或几乎白色不透明的混悬液，每 100 单位中含有 1.0—1.5 毫克的鱼精蛋白，它的特点是作用慢，效用长，注射后 14—20 小时作用最强，36 小时后失效。

(3) 球蛋白胰岛素注射液

这是结晶胰岛素和血球蛋白结合的复合体，它的作用是介在普通胰岛素和鱼精蛋白锌胰岛素之间，注射后 2 小时发生作用，6—12 小时效用最大，16—24 小时后失效。

(4) NPH 胰岛素注射液

这也是一种鱼精蛋白的复合体，每 100 单位中只有 0.5 毫克的鱼精蛋白。

七、应用范围

胰岛素主要是用作治疗糖尿病的特效药，也用作精神病的休克治疗，有时也用作治疗神经性食欲不振等病。胰岛素是供皮下注射，口服无效，因为胰岛素是一种蛋白质，当它进入胃中，就被胃中水解酶迅速水解破坏而失效。胰岛素注射液对高温不安定，因此贮藏时应放在避光阴凉处，在 15°C 以下贮藏，但应避免结冰。

(上海生物化学制药厂工程师 陈振圻讲)

維 生 素 B_{12}

远在 1926 年已采用鮮肝臟来医治恶性貧血，这是医药上的重要发现。因为以前恶性貧血是不治之症，一直到 1947 年以前，研究肝臟中能医治恶性貧血特殊的抗貧血因素，仅仅依赖于观察恶性貧血患者的医疗效果来肯定其有效成分，所以維生素 B_{12} 的研究进展得很慢，在 1947 年发明了用乳酸菌測定維生素 B_{12} 的简单方法后，1948 年就得到了維生素 B_{12} 的純品。維生素 B_{12} 是含鈷的維生素，存在于肝臟、魚、肉、鸡蛋、牛奶等普通的动物蛋白组织中，但含量都在百万分之一以下，目前国内是由抗生素的廢液中提取的。使用几微克的剂量就能使病人产生强大的造血作用，且对恶性貧血病者神經方面的并发症亦有疗效，除此以外，維生素 B_{12} 对幼年动物的生长如小猪、小鸡等都有促进生长的作用。

性状 維生素 B_{12} 为暗紅色針狀結晶或結晶性粉末，吸湿性很强，能吸收水分約 12%，每克 B_{12} 能溶解于 80 毫升水中。能溶于乙醇，不溶于丙酮、氯仿、乙醚。在固体状态或中性溶液都很稳定，中性溶液在 120°C 灭菌 20 分钟，亦不致破坏效价，但酸、硷、氧化剂、重金属盐都要破坏 B_{12} 的。

藥理与毒性 注射 B_{12} 后，即分布于肝、腎、胰、皮肤、腸道、心、血液、睪丸、脾和骨髓，在体内有儲存能力，能促使骨髓造紅血巨細胞的成熟，使骨髓、血液及尿液的病理变化恢复正常，但剂量愈大，則儲存于体内的比例数愈小。

維生素 B_{12} 虽大剂量或长期使用亦无毒性。据报道病者曾以每天剂量 1000 微克，連續口服或注射一年，亦无不良反应。小白鼠每公斤体重注射 1.6 微克，亦无毒性发现。