

计划生育科研资料

避孕药物氯地孕酮的研制

(摘要)

武汉医学院
武汉医药工业研究所

1977.12

毛主席语录

人口非控制不行。

最好能制造一种简便的口服避孕药品。

自然科学是人们争取自由的一种武装。人们为着要在社会上得到自由，就要用社会科学来了解社会，改造社会进行社会革命。人们为着要在自然界里得到自由，就要用自然科学来了解自然，克服自然和改造自然，从自然里得到自由。

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。

目 录

概 况

- 一、在毛主席革命路线指引下,积极开展避孕药物氯地孕酮的研制(1963—1977)..... 1
- 二、关于国产口服避孕药研究的成果汇报(摘要)(1965)..... 2
- 三、湖北省口服避孕药研究的进展情况(1965)..... 9

合成、工艺和质量控制

- 一、氯地孕酮合成工艺的研究(摘要)(1963—1967)(1970—1971)..... 12
- 二、注射长效避孕药氯地孕醇己酸酯的制备
——氯地孕酮衍化物的合成和研究(摘要)(1965—1967)..... 13
- 三、关于“氯地孕酮”的质量检定及其标准规格的制定(1966)..... 15
- 四、关于氯地孕酮的药品标准(1974)..... 20

实 验 研 究

- 一、氯地孕酮与甲地孕酮、炔诺酮作用比较(1963—1966)(1975—1976)..... 22
- 二、五种国产口服避孕药抗排卵作用和子宫内膜转化作用的比较(1964)..... 24
- 三、国产口服避孕药氯地孕酮药理作用分析(1965)..... 28
- 四、六种国产口服避孕药激素活性比较(摘要)(1964—1965)..... 33
- 五、几种国产口服避孕药抗排卵作用环节分析(摘要)(1964—1965)..... 34
- 六、几种国产甾体化合物化构与抗排卵及子宫内膜转化作用关系初步分析
(摘要)(1964—1965)..... 37
- 七、国产四种口服避孕药安全性有关问题的研究(摘要)(1964—1965)..... 42
- 八、五种国产口服避孕药对大白鼠小白鼠生育力的影响(摘要)(1965)..... 44
- 九、国产乙炔雌二醇及其3—甲醚雌激素活性测定(摘要)(1964—1965)..... 48
- 十、炔雌醇胃肠道反应原因的初步分析(摘要)(1966)..... 48
- 十一、国产口服避孕药药理性能分析(一)——孕激素成分(摘要)(1965—1967)..... 49
- 十二、国产口服避孕药药理性能分析(二)——雌激素成分(摘要)(1965—1967)..... 50
- 十三、口服避孕药两种成分避孕作用原理的探讨(摘要)(1965—1967)..... 51
- 十四、氯地孕酮在纯种小白鼠未致白血病的实验报告(摘要)(1969)..... 52
- 十五、氯地孕酮和醋酸炔醚药理作用分析(摘要)(1975—1976)..... 53

短效避孕用法临床研究

- 一、氯地孕酮并用炔雌醇作为短效口服避孕药的研究(摘要)(1964—1970)..... 55
- 二、四种国产口服避孕药临床试用一般观察小结(摘要)(1964—1965)..... 57
- 三、氯地孕酮临床避孕试用小结汇报(摘要)(1964—1965)..... 57

四、湖北地区国产口服避孕药临床试用(摘要)(1966).....	58
五、湖北地区国产口服避孕药物临床试用补充小结(摘要)(1966—1967)	58
六、几种国产口服避孕药对妇女垂体卵巢机能的影响(摘要)(1964—1966)	59
七、口服避孕药孕激素成分氯地孕酮与醋炔诺酮是否在体内转变为雌激素成分的探讨 (摘要)(1966).....	60
八、口服避孕药物半量试验的初步探索(1965—1966).....	61
九、“全国1967年高举毛泽东思想伟大红旗口服避孕药鉴定会议”国产口服避孕药临床 鉴定告报书中对于复方氯地孕酮的鉴定结论及今后改进意见(1967).....	63
十、武汉地区服用复方氯地孕酮片临床调查报告(1968).....	64
十一、恢复氯地孕酮生产推广复方氯地孕酮片的意见书(1968).....	67
十二、关于武汉地区复方氯地孕酮问题调查报告(1969).....	69
十三、关于批准复方氯地孕酮生产和推广使用的问题(1970).....	71
十四、长期服用口服避孕药追踪观察(摘要)(1971).....	71

长效避孕用法临床研究

氯地孕酮并用炔雌醚作为长效口服避孕药的研究(1968—1974).....	72
---------------------------------------	----

探亲避孕用法研究

一、氯地孕酮并用醋炔醚(氯醚避孕丸)作为探亲避孕药的研究 (摘要)(1973—1976).....	73
二、氯醚避孕丸的临床探亲避孕应用(摘要)(1973—1976).....	74
三、关于醋炔醚的药品标准(1976).....	75
四、关于氯醚避孕丸的药品标准(1976).....	76
五、氯醚避孕丸生产工艺(1975).....	77
六、氯醚避孕丸中醋炔醚的气液色谱定量测定(1976).....	78
七、氯醚避孕丸科学技术研究成果鉴定证书(1976).....	82

注射避孕研究

一、氯地孕酮衍化物氯地孕醇己酸酯并用戊酸雌二醇作为避孕针剂的研究 (摘要)(1966—1975).....	83
二、氯地孕酮衍化物化构与作用关系的研究(摘要)(1963—1966).....	84
三、复方氯地孕醇己酸酯注射液药理临床试用小结(1966—1972).....	86

诊断治疗应用

一、氯地孕酮对子宫内膜及阴道上皮的影响(摘要)(1965).....	90
二、氯地孕酮的诊断治疗应用(摘要)(1964—1977).....	91
三、氯地孕酮在妇科范围内的应用.....	92

附 录

“避孕药物氯地孕酮的研制”科研资料目录.....	94
--------------------------	----

在毛主席的革命路线指引下， 积极开展避孕药物氯地孕酮的研制

(1963—1977)

武汉医学院

武汉医药工业研究所

计划生育是关系国计民生的一件大事。伟大领袖和导师毛主席对此非常重视，曾教导说“人类在生育上完全无政府主义是不行的，也要有计划生育”。并明确指示“最好能制造一种简便的口服避孕药”。敬爱的周总理曾指出“口服避孕药是一件大事情”。英明领袖华主席强调“搞好计划生育，有计划地发展人口，使我国各族人民更加健康，社会主义革命和社会主义建设搞得更好，任务是很艰巨的，真正按照毛主席指示‘人类要控制自己，做到有计划地增长’，要做大量的艰巨工作，才能实现”。

我们响应党的号召，为突破帝修反经济技术封锁，发扬奋发图强自力更生的精神，根据计划生育工作的需要，于1962—1963年开始与有关单位协作进行国产口服避孕药的研究工作。首先于1963年底协助武汉医药工业研究所合成了避孕药物氯地孕酮。本品作用强，试制成功后，经过长期研究，已发展为多种用途的避孕药。该药与炔雌醇并用作为女用短效口服避孕药效果99.967%，于1970年卫生部军管会批准投产推广。氯地孕酮与炔雌醚配伍作为女用长效口服避孕药，每月口服一次，效果达98%，使用简便，群众欢迎亦已推广使用。氯地孕酮与醋炔醚配伍制成氯醚避孕丸。探亲避孕效果99.45%，于1976年初在湖北地区进行鉴定。氯地孕酮衍生物氯地孕醇己酸酯并用戊酸雌二醇作为女用针剂，避孕使用无失败例。以上各种用途的避孕方法作用原理基本阐明。此外，本品用于治疗多种妇科疾病，效果良好，副作用小，深受欢迎。继续发展新用途尚有潜力，工作在进行中。

氯地孕酮原工艺连去氢剂DDQ共需七道工序，经过工艺改进，将原来的七道工序缩短为三道工序，同时革除了工艺繁、价格高、毒性大的DDQ，新工艺工序短、设备省、操作简、原料易得、成本较低，为本品的生产和推广应用创造了更为有利的条件。

避孕药物氯地孕酮的研制成功，是由于毛主席革命路线的指引，是由于各级党政组织的领导和支持，是由于领导、医药卫生科技人员和广大工农兵群众三结合。研究过程中受到刘少奇、林彪、尤其是“四人帮”反党集团的严重破坏干扰，造成工作中不少损失。以英明领袖华主席为首的党中央一举粉碎“四人帮”反党集团篡党夺权阴谋，挽救了革命，挽救了党，为我国科学研究事业的大发展也创造了大前提。全国科学大会即将召开，形势一片大好。我们一定响应华主席党中央的号召，为实现毛主席、周总理的遗愿，为创制更理想的避孕药物尽最大的努力，为赶超世界先进水平，为国家实现四个现代化作出应有的贡献。

关于国产口服避孕药研究的成果汇报

(摘要)

武汉医学院

1965. 12. 25.

成果名称：关于国产口服避孕药的研究

规划编号：1963—1972 年科学技术发展规划（草案）

医学第 23 项（四）

第 38 项（九）

1964—1965 年计划生育科学研究工作安排及

1965—1966 年计划生育科学研究工作安排

（国家科委计划生育专业组编制）

主要研究单位：武汉医学院

主要协作单位：武汉医药工业研究所

中国科学院有机化学研究所

武汉地区有关医院等

中国医药工业公司通用及华联药厂等单位

上海医药工业研究院

关于国产口服避孕药的研究

计划生育是关系国计民生的一件大事，党和政府对此十分重视。口服避孕是群众所欢迎的一种方法。1956 年国外开始试用甾体类药物作为女用口服避孕药，积累了数年来的试用经验，证明是一种可行的高效果的避孕方法。

合成这类药物需用皂甙元作为原料。黄姜是含这种成分较丰富的植物，湖北省盛产，皂甙元含量高，质量好，是国内最好的品种，在国外亦少见。过去这些原料出口苏联，供合成考的松等药物用。1961 年苏修转向资本主义国家进口这些原料，他们以为我国技术条件不够，难于利用这些资源，自以为可作为压服我们的经济措施之一。我们响应党的号召，一方面本着奋发图强、自力更生的精神，一方面考虑开展计划生育工作的需要，于 1962—1963 年先后与中国医学科学院湖北分院，武汉医药工业研究所，上海华联药厂，中国科学院有机化学研究所，上海通用药厂，上海医药工业研究院等单位取得联系，推荐合成品种，拟议协作开展口服避孕药物的研究；并于 1962 年底在武汉市召开全国妇产科学会期间向国内妇产科专家提供了有关科学情报资料，为开展这方面的临床科研准备条件。

几年来在各级党政领导的重视和支持下, 我院在开展口服避孕药的研究方面取得的初步成果如下:

(一) 协助武汉医药工业研究所合成了口服避孕药氯地孕酮, 由两个单位协作于1963年底合成了药物样品。经过鉴定(中国科学院有机化学研究所及武汉市药检所协助), 国产氯地孕酮与英国药品公司纯粹样品比较, 无论在晶体形状, 熔点, 紫外光谱, 红外光谱以及元素分析等许多方面都相同, 肯定了质量。

(二) 对国产的几种口服避孕药(氯地孕酮, 甲孕酮, 甲地孕酮, 炔诺酮, 炔炔诺酮, 炔异诺酮, 炔雌醇, 炔雌甲醚等)进行了系统的药理作用分析: 为了保证临床使用确实有效和安全, 并了解各个药物的特点, 我们于1963年开始先后对上列的几个国产口服避孕药进行了系统的药理研究。首先进行研究的是甲孕酮。该制剂国内早经合成, 但因未曾进行药理试验, 临床亦未正式使用。63年我院与华联药厂联系, 就该制剂先进行分析研究, 测定了该药对于子宫内膜的转化作用, 对妊娠过程的维持作用, 对排卵过程的抑制作用等, 结果说明该制剂虽亦可作为口服避孕药应用, 但从性能上来讲, 更适合于治疗妇科机能性疾病等。63年底当氯地孕酮合成成功后, 我院对该制剂进行了比较系统的研究, 结果证实该制剂不论在抗排卵作用上, 或是在子宫内膜转化作用上效力都非常强大, 口服吸收良好, 并且不具备雄激素活性, 皮质激素活性等不需要的性能, 亦证实对心肝造血器官等重要器官机能无不良影响。根据所得结果随即推荐临床正式作为女用口服避孕药应用。此时国家科委和卫生部对口服避孕药的研究给予极大重视, 于1964年3月份在上海召集了全国性座谈会, 组织有关单位进行协作研究, 并拟定在国内五个大城市(北京、上海、武汉、广州、天津)组织临床试用。为了确保试用效果和安全, 规定我院在一个月限期内完成另外几个口服避孕药成分(甲地孕酮、炔诺酮、炔雌醇、炔雌甲醚)的初步药理分析, 确定药品质量, 以便决定是否适于临床使用。对待这一任务, 我院积极组织力量, 根据要求进行工作, 保质保量及时地完成了任务。结果证明甲地孕酮、炔诺酮也具有抗排卵作用和子宫内膜转化作用, 可供临床试用。炔雌醇经口的雌激素活性亦合乎要求, 较比炔雌甲醚为强。根据所得结果, 全国开始正式试用四种口服避孕药(炔诺酮、甲孕酮、甲地孕酮、氯地孕酮——皆并用炔雌醇)。此后我院进一步对这几种药物的安全性进行研究, 未发现各药(氯地孕酮、甲地孕酮、甲孕酮及炔诺酮)对心肝造血器官等重要器官组织有明显毒害, 同时对其它几种药物(炔异诺酮、炔炔诺酮等)作了补充研究和分析比较, 确定了这些药物的共性与个性。以抗排卵效价而论, 根据动物实验结果, 以氯地孕酮最强, 其效强比例关系: 如以炔诺酮为1计算, 则炔炔诺酮为1.76, 炔异诺酮为2.0, 甲孕酮为2.95, 甲地孕酮为8.25, 氯地孕酮为18.4—23.3, 后者作为一个口服避孕药有其优点。

(三) 对国产的几种口服避孕药组织了临床试用, 确定了效果(正规用药避孕效果100%)。

1. 根据国家科委计划生育专业组1964—1965年计划生育科学研究工作安排的统一规划, 国内在五个大城市试用四种口服避孕药1000例, 武汉地区由我院负责和武汉军区总医院, 军工医院及红会医院协作对于这四个国产口服避孕药进行试用。由1964年6月份开始至1965年4月15日, 试用了438例妇女, 观察了1550个周期, 平行比较了四个药物(氯地孕酮、甲孕酮、甲地孕酮、炔诺酮——皆并用炔雌醇)的避孕效果和副作用。结果证明, 凡按规定服药者, 效果都是100%。四种药物在服用期中都有部分妇女呈现药物反应, 初期反应较多, 但随后逐渐减轻减少(主要见于第一周期的第一星期开始几天时), 反应中以恶心、

呕吐、食欲不振等较多见，坚持服药或给予适当治疗，这些现象多半能减轻，以至消失。服药期发生头晕等亦占一定比例。此外，服药期间少量月经样出血虽然发生的不多，但常使用者产生顾虑。虽然有上列各种副作用，总的来说，试用者对这种避孕方法是欢迎的，认为效果可靠，比较方便。并且有些月经病和症状在服药期亦得到改进。

2. 为了更好地确定氯地孕酮并用炔雌醇的避孕效果，在中国医学科学院湖北分院的协同组织下，我院与湖北医学院，省中医学院附属医院及武汉市立一、二、三、四、五医院等九个医院补充扩大试用了这个药物。迄至65年7月底小结时，总共试用了481例，观察了2327个周期，除一例因漏服药物两次而受孕外，都得到满意的避孕效果。事实说明，只要按规定服药，避孕效果可以达到100%。

3. 根据国家科委计划生育专业组制定1965—1966年计划生育科学研究工作安排，全国试用口服避孕药扩大为15,000人，湖北省承担3,000例口服避孕药试用任务。65年8月底在省科委，省计划生育办公室及省卫生厅领导下，召开了会议，由湖北省五个市重点医院落实承担了4,000例的试用任务。本院除负责该项工作的技术指导外，单独承担了820例的试用任务。后项任务目前已经基本完成，在其它单位的配合和技术指导顺利进行。

总括上列三项临床试用工作，迄今年11月底共试用了2,888例妇女，观察了11,051周期：其中炔诺酮558例2034周期；甲孕酮69例654周期；甲地孕酮476例1446周期；氯地孕酮1785例6917周期。在2,888例妇女中2,885例避孕成功，有3人因漏服药物1—2次而失败（漏服甲地孕酮一人，漏服氯地孕酮二人），结果说明凡按正规服药避孕效果仍为100%。反应等情况仍如前述，未发生严重问题。

在试用过程中重点地检查了肝功能和肾上腺皮质功能，并探索了降低用量的可能性。

4. 除了应用上列药物避孕以外，还探索了这些药物对于闭经，痛经和机能性子宫出血等妇科疾病的治疗效果，结果亦取得了比较满意的疗效。

（四）初步阐明了几种国产口服避孕药的作用方式作用机理

在临床试用过程中对部分妇女进行了系统的内分泌功能检查。根据尿液内激素含量测定，总的结果说明在服药期间，一般排卵过程被阻断，卵巢激素生物合成受到抑制。可以认为抑制排卵过程是该类药物的一种主要作用方式。凡是妇女希望再生育而停用药物时，排卵过程迅速恢复，卵巢激素生物合成正常进行，并且常常表现出超过原有水平的所谓反跃作用。这说明对垂体卵巢的抑制作用避孕作用都是充分可逆的。根据子宫内膜形态学方面的研究和宫颈粘液性质分析，观察到在用药期间发生变化，这些变化可能既不利于受精卵在子宫内膜的植入，也不利于精子穿过宫颈而进入宫腔。可以推论这些是产生避孕效果的辅助环节。动物实验结果除表明这类药物具有抗排卵的效力外，进一步说明其抗排卵作用主要是对于视丘下部垂体系统抑制的结果。

（五）开展了长效高效药物的寻找工作

为了要求逐步地简化应用方法，我院根据规划，开展了新药筛选和药物代谢方面的研究工作。一年半以来共筛选了20个新化合物，其中氯地孕酮烯醇乙酯及 16α -甲基氯地孕酮经口效价与氯地孕酮相近，另一新化合物氯地孕醇（国外文献未见报导）经口应用抗排卵效价较氯地孕酮有所提高，值得重视，在上列化合物中，氯地乙缩酮及氯地丁缩酮肌肉注射效力持缩时间较比氯地孕酮长，对于这些化合物正在进行比较系统的研究，探索它们在体内代谢的特点，以图寻获性能较好的口服及注射避孕药。

在各级党政领导的重视和支持下，我院在开展口服避孕药的研究工作中，虽然取得了初

步的成果，但是还远远跟不上形势的要求。今后还需要更进一步高举毛主席思想红旗，以政治统帅技术，从革命观点，阶级观点，生产观点出发，作好工作，争取早日使避孕药物达到简便经济安全可靠几点要求，以便符合农村推广使用，为社会主义建设事业服务的目的。

关于国产口服避孕药研究论文资料目录

科学情报资料介绍部分：

题 目	单 位 及 作 者	刊 登 处	备 注
口服避孕药研究的新进展和发展趋势	武汉医学院药理教研组吴熙瑞	中华医学杂志1964年第50卷第1期51—56页	1962年底在武汉召开妇产科学会期间向国内妇产科专家提供的资料
口服避孕药研究的新进展和发展趋势(续)	同上	中华医学杂志1964年第50卷第2期117—122页	
我省口服避孕药物研究的进展情况	武汉医学院第一研究室吴熙瑞	湖北科技动态第27期(总69期)，1965年9月22日，湖北省科学技术情报所编	

化学合成部分

题 目	单 位 及 作 者	刊 登 处	备 注
口服避孕药—Chlormadinon 的合成(文献综述)	武汉医药工业研究所 武汉医学院周子清 金蕴华 严季雄 丁惟培	内部资料	

药理作用分析部分：

题 目	单 位 及 作 者	刊 登 处	备 注
国产百乐唯荣(Provera)的性激素活性	李梧君 彭仁琇 蒋俊华 吴熙瑞	武汉医学院参加上海计划生育学术会议论文之三，1964.5	
国产百乐唯荣(Provera)的皮质激素样作用	钱家庆 贾菊芳 曹路敏 吴熙瑞	武汉医学院参加上海计划生育学术会议论文之四，1964.5	
五种国产口服避孕药物抗排卵作用和子宫内膜转化作用的比较	彭仁琇 李梧君 吴熙瑞 (技术协助余敦秋) 武汉医学院武汉医药工业研究所	武汉医学院参加上海计划生育学术会议论文之九；中华妇产科杂志1964年第10卷第5期第346—348页	

续 表

题 目	单 位 及 作 者	刊 登 处	备 注
国产乙炔雌二醇及其3-甲醚雌激素活性测定	曹路敏 吴熙瑞 (技术协助余敦秋)	武汉医学院参加上海计划生育学术会议论文之八	
关于黄体酮及若干衍化物的抗去氧皮质酮作用的研究	武汉医学院药理教研组 贾菊芳 吴熙瑞	中国生理科学会学术会议论文摘要汇编(药理)第73-74页, 1964年8月; 中华医学会武汉分会参加全国内分泌代谢疾病会议论文集, 1964.5.	
国产口服避孕药 Chlormadinon 药理作用初步分析	武汉医学院药理教研组 武汉医药工业研究所 吴熙瑞 李梧君 彭仁琇 曹路敏 (技术协助余敦秋)	中国生理科学会学术会议论文摘要汇编(药理)第68页, 1964.8. 武汉医学院参加武汉生理科学会成立大会资料论文摘要(药理组)第22页, 1964.6.	
百乐唯荣的性激素活性	李梧君 彭仁琇 蒋俊华 吴熙瑞	武汉医学杂志1964年第一卷第五期第333—335页	
国产口服避孕药氯地孕酮药理作用分析	武汉医学院第一研究室 武汉医学院药理教研组 武汉医药工业研究所药理室 参加者: 李梧君 彭仁琇 曹路敏 刘承权 李敦周 蒋俊华 吴熙瑞 余敦秋 审阅者: 金问淇	武汉医学杂志1965年第二卷第五期第379—382页	
六种国产口服避孕药激素活性比较	武汉医学院第一研究室 武汉市医药工业研究所药理室	国产口服避孕药物实验研究的若干资料, 武汉医学院, 1965.6.	参加1965年国家科委计划生育专业组扩大工作会议资料
国产四种口服避孕药安全性有关问题的研究	武汉医学院第一研究室	同上	同上
国产乙炔雌二醇及其3-甲醚雌激素活性测定(摘要)	武汉医学院第一研究室	同上	同上

作用方式作用机制分析部分(临床和实验工作)

题 目	单 位 及 作 者	刊 登 处	备 注
国产百乐唯荣抗排卵作用机制的研究	马庭元 彭仁琇 余秀珍 李梧君 吴熙瑞 金问淇教授指导 (技术协助: 周丽娟 陈家瑶 余敦秋)	武汉医学院参加上海计划生育学术会议论文之二, 1964.5.	
几种国产口服孕药物对妇女垂体卵巢机能的影响	武汉医学院第一研究室 武汉医学院附属二院妇产科教研组	计划生育临床研究的若干资料, 13—30, 武汉医学院, 1965.6.	参加 1965 年 国家科委计划生育专业组扩大工作会议资料
几种国产口服避孕药抗排卵作用环节分析(摘要)	武汉医学院第一研究室	国产口服避孕药实验研究的若干资料, 武汉医学院, 1965.6.	同上
五种国产口服避孕药对大白鼠小白鼠生育力的影响	武汉市医药工业研究所药理室 武汉医学院第一研究室	同上	同上
四种国产口服避孕药对妇女排卵过程的影响	武汉医学院第一研究室 余秀珍 马如焕 余铭清 吴昌杰 王国秀 吴熙瑞 金问淇 (王冬英 周丽娟 吴志平 陈家瑶 技术协助)	待发表	
醋氯脱氢孕酮对子宫内膜及阴道上皮的影响及其它三种国产口服避孕药的比较	武汉医学院第二附属医院妇产科 武汉医学院第一研究室	计划生育临床研究的若干资料, 31—46, 武汉医学院, 1965.6.	
氯地孕酮对子宫内膜及阴道上皮的影响	武汉医学院第二附属医院妇产科 杨宜弟 张先柔 鲜于明芳	武汉医学杂志1965年第二卷第5期385—389	
关于新药寻找方面			
题 目	单 位 及 作 者	刊 登 处	备 注
几种国产甾体化合物化构与子宫内膜转化作用关系初步分析(摘要)	武汉医学院第一研究室	国产口服避孕药实验研究的若干资料 武汉医学院, 1965.6.	参加 1965 年 国家科委计划生育专业组扩大工作会议资料
国产口服避孕药氯地孕酮若干新衍化物化构与药理作用的关系	武汉医学院第一研究室 武汉医药工业研究所	待发表	

关于研究方法学方面

题 目	单 位 及 作 者	刊 登 处	备 注
Brown 氏尿液内三种雌激素测定法和修订	武汉医学院第二附属医院廖贤干 吴熙瑞 马庭元 金问淇	武汉医药卫生 1963 年第 1 期 263—273 页	
尿液内 17 羟类皮质类固醇测定法的改进及生理值	武汉医学院第一研究室, 武汉军区总医院马如焕 赵 英 吴熙瑞 (周雪贞 陈家瑶 技术协助)	待发表	

(摘自“关于国产口服避孕药研究的成果汇报”, 武汉医学院,

1965, 12, 25)

湖北省口服避孕药研究的进展情况

进行了资源调查、药物合成、

药物检定和药理作用研究等一系列工作

利用植物中提出的皂甙元作为原料可以合成一种口服避孕药。黄姜是含这种成分较丰富的植物, 在我省出产较多; 此外, 含皂甙元多的还有黄山药、紫黄姜等, 我省也有出产。我省有关单位曾在襄阳、恩施和宜昌专区进行过调查, 除证实上述植物在我省分布较广、产量较大外, 还发现了其它含皂甙元成分较高的植物。以黄姜来说, 均县的质量最好, 皂甙元含量高达 5.75—6.6%, 是国内最好的品种, 在国外也是少见的。这些优良品种曾经在武当山等地进行引种栽培(可以不占耕地), 含量也达到 5%。因此, 为扩大生产口服避孕药等准备原料, 引种栽培工作需要给予重视。

皂甙元经过几步化学反应可以制备成 17-羟基黄体酮, 然后再制备成氯地孕酮。后者即是一个高效的女用口服避孕药。最初(1963 年底), 根据国外的合成方法, 以酰化、烯醇酯化、氯化、转位和四氯苯醌还原五步方法制备了样品, 但在最后一步就损失 90%。因而以 17-羟基黄体酮为原料, 总收率只达到 2.3%, 原材料成本达到每公斤 10 万元左右。经过两年来的反复探索, 参考了国内外的经验, 在合成方法和工艺条件上作了很多改进, 目前采用双酯、氯化、烯醇醚化和二氯二氧苯醌去氢四个步骤进行制备, 以 17-羟基黄体酮作为原料, 重量总收率已达到 64%, 达到了中央指定的努力指标。同时, 由于 17-羟基黄体酮的成本降低了, 目前合成一公斤氯地孕酮的原材料成本为 3000 元以下(按每人每月服用 40 毫克计, 成本费为 0.12 元), 成本降低 30 余倍(目前进口的这类药品每人每月约需人民币 3—8 元)。

经过鉴定, 国产氯地孕酮与英国药品公司纯粹样品比较, 无论在晶体形状、熔点、紫外光谱、红外光谱以及元素分析等许多方面都相同, 肯定了质量。

为了保证临床使用确实有效和安全,并了解各个药物的特点,我省有关单位也对国产的几种口服避孕药(氯地孕酮、甲孕酮、甲地孕酮、炔诺酮、醋炔诺酮、炔异诺酮以及炔雌醇)进行了系统的药理作用分析和安全性实验。结果证实了这些药物的效能,排除了毒性。根据分析结果,国家科委计划生育专业组决定在国内几个大城市转入临床试用。为了配合临床试用,对于几个药物作用上的特点、作用的强度等都进行了分析。其中氯地孕酮在与其它几个化合物对比中效价特别高,作为一个口服避孕药物有其优点。但各药除了有一定的共性以外,还有一定的个性。在临床上为了达到更好的效果,选择用药需要考虑它们在作用上的特点。

我省临床试用情况

我省口服避孕药的临床试用工作是分四个方面进行的。

一、根据国家科委计划生育专业组的统一规划,由武汉医学院、陆军总医院、军工医院和红会医院对于四个国产口服避孕药物进行了试用。由1964年6月份开始至1965年4月15日,试用了438位对象,观察了1550个周期,平行比较了四个药物(氯地孕酮、甲孕酮、甲地孕酮、炔诺酮——皆并用炔雌醇)。结果证明,凡按规定服药者,效果是100%。四种药物在服用期中都有不同程度的药物反应,初期反应较多,随后逐渐减轻减少。反应中以恶心、呕吐、食欲不振等较多见,坚持服药或给以适当治疗,这些现象多半能减轻、以至消失。服药期发生头晕等亦占一定比例。此外,服药期间月经样出血虽然发生的不多,但使服用者产生顾虑。虽然有上列各种副作用,总的来说,试用者对这种避孕方法是欢迎的,认为效果可靠,比较方便。同时群众一致希望能进一步研究改进,找到效果更持久的药物,不要一个月服药20天,并希望能设法消除副作用。

二、为了更好地确定氯地孕酮并用炔雌醇的避孕效果,由中国医学科学院湖北分院组织了武汉医学院、湖北医学院、省中医学院等所属附属医院及武汉市立一、二、三、四、五院等九个医院补充扩大试用了这个药物。到今年7月底,总共试用了481例,观察了2327个周期,除一例因漏服药物两次而受孕外,都得到满意的避孕效果。事实说明,只要按规定服药,避孕效果可以达到100%。

三、经过系统的研究,四种药物的作用都具有抑制排卵的性能,但在停服药时,排卵的机能和生育能力仍然立即恢复。

四、氯地孕酮除了可以作为口服避孕药外,还可以用于治疗闭经、痛经和机能性子宫出血等妇科疾病。武汉医学院对于这种治疗作用也进行了研究,结果取得了满意的疗效,值得今后推广使用。

有待进一步解决的问题

这类药物还不够理想,每月需要服用20天,并且初服药时有象怀孕初期的反应,因而真正推广到广大农村,供贫下中农妇女使用还要进一步改进。所以,当前急需解决的是寻求长效制剂,简化用法和消除副作用,以利推广。

今年全国范围内扩大试用,湖北地区承担了三千人的临床观察任务。结合试用,还需要对药物的性能进一步的研究。我省根据国家科委的统一规划,由省科委、省委计划生育办公室和省卫生厅联合于今年8月24日,召开了扩大口服避孕药临床试用工作会议,对于要求我

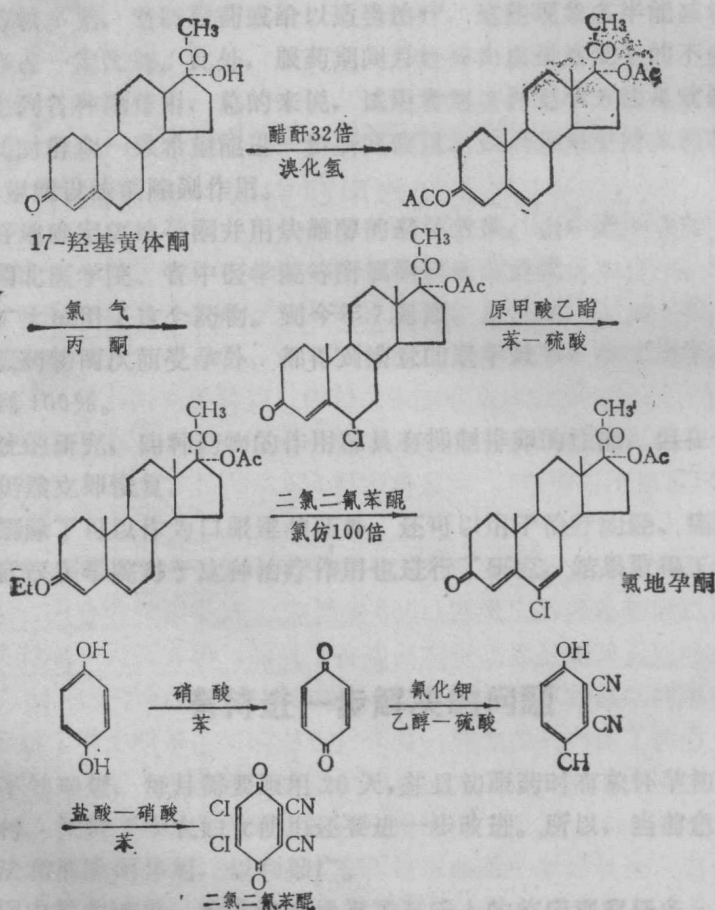
氯地孕酮合成工艺的研究（摘要）

（郭照良 李学平）（1963—1967）（1970—1971）

（地址：湖北省武汉市武昌区）

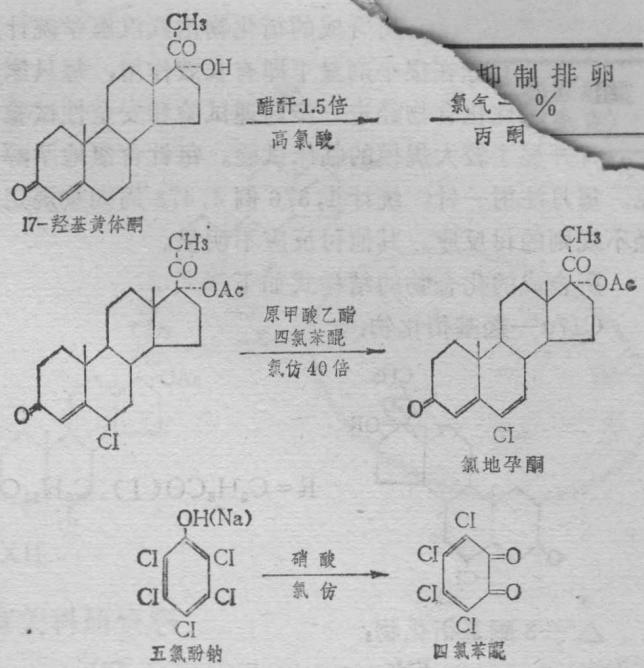
【53.2.2221】（原88总）原78 武汉医药工业研究所

1963年武汉地区开始氯地孕酮作为避孕药物的研究，1963年底合成成功。1964年国家科委组织北京、上海、天津、武汉、广州等地区协作进行口服避孕药的研制，我单位与中国科学院有机化学研究所、武汉医学院和武汉制药厂合作，承担了氯地孕酮合成工艺研究任务。1967年国家科委对几种国产口服避孕药进行了鉴定。当时氯地孕酮的工艺是由17 α -羟基黄体酮经双酯化、氯化、烯醇醚化、去氢四个工序制得。去氢剂二氯二氟苯醌经硝酸氧化、氟化、氯化三个工序制得。



在无产阶级文化大革命中，科研人员批判了修正主义科研路线，接受工农兵再教育，提高了思想觉悟，为了使这一产品能更好地为广大劳动人民服务，我所在提供湖北、上海地区长效避孕药临床试验所需大量的氯地孕酮的同时，进行了工艺改进：将双酯化同氯化两道工序合并；烯醇醚化同去氢两道工序合并；又用价格低廉，制备简便，毒性不大的四氯苯醌代替价格贵、工艺繁、毒性大的二氯二氟苯醌。从而使原来的整个的七道工序缩短为三道工序。

新工艺工序短、设备省、操作简，又革除了毒性大的二氯二氟苯醌和溶剂苯，改善了劳动条件，还减少了氯仿和醋酐的用量，为氯地孕酮的生产创造了更为有利的条件。



有关科研资料

1. 氯地孕酮技术鉴定报告书及有关资料

武汉医药工业研究所，1966。

2. 氯地孕酮合成工艺的改进(附醋酐的合成工艺)。

武汉医药工业研究所，1975。

合成、工艺和质量控制研究之二

注射长效避孕药氯地孕醇己酸酯的制备 ——氯地孕酮衍化物的合成和研究——

(摘要)

(1965—1967)

武汉医药工业研究所

氯地孕酮有很强的孕激素活性和抗排卵作用，合并炔雌醇作为短效避孕药效果可靠。但是必需每天服用，不够简便。考虑到氯地孕酮作用很强，而且合成工艺较为简单，成本较低，有利于扩大生产，推广应用，如能在此基础上找到使用更为简便的衍化物，就可以更好地为广大劳动群众服务。因此，我们在试制氯地孕酮的基础上，围绕着此化合物的 C_{20} 酮基和 Δ^4-3 -酮这两个生理活性中心合成了一系列氯地孕酮衍化物，以期获得较为理想的避孕药