

PENICILLIN
ITS PROPERTIES, USES AND
PREPARATIONS

青黴素之製造與應用

(般尼西林性質，用途與製劑)

樓 之 岑 譯

586
32

1947

上海當代醫學出版社發行
函購處：上海第三四三號 箱本址

中華民國三十六年六月初版印刷
中華民國三十六年九月初版發行

版權
所有



翻印
必究

青黴素之製造與應用

(般尼西林性質，用途與製劑)

全 一 冊 ¥18000

每部定價國幣拾貳圓

(加 倍發售)

(外埠酌加郵運費)

譯者
發行

樓 之 岑

上海第一八三四號信箱

印刷所

中國科學圖書儀器公司

上海中正中路五三七號

經售處

癸 未 醫 學 社

上海第一八三四號信箱

中國科學圖書儀器公司

上海中正中路五三七號

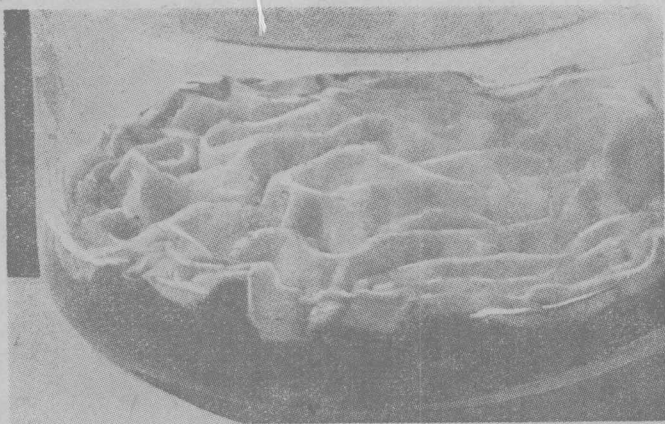
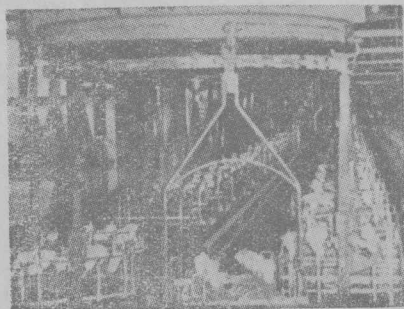
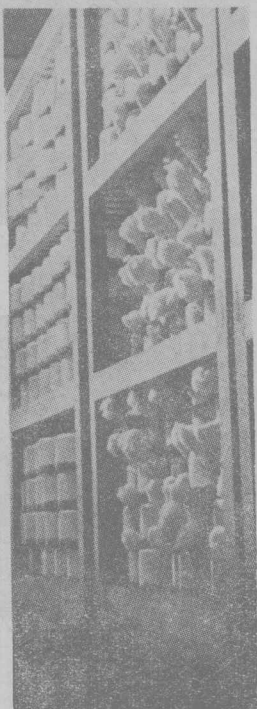
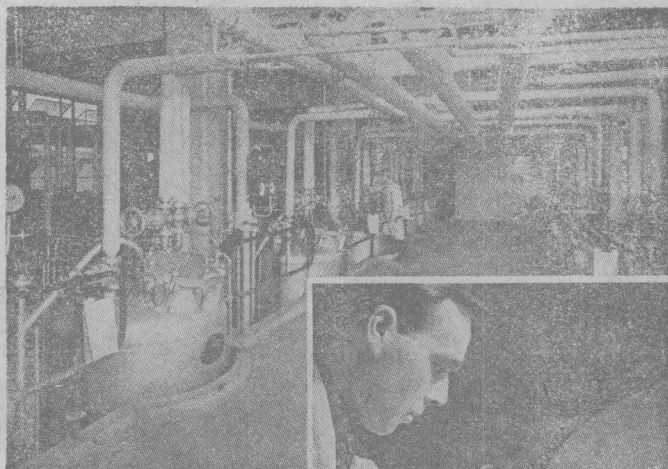


表 面 培 養
(Glaxo 廠)



上：青黴生長旺盛呈氈狀
中：將青黴接種於培養瓶中
下：在移動之帶上使培養瓶冷卻
右：培育室之一角





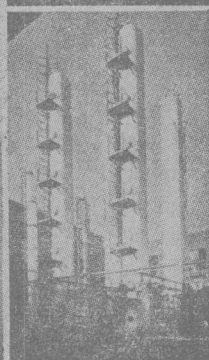
深 液 培 養

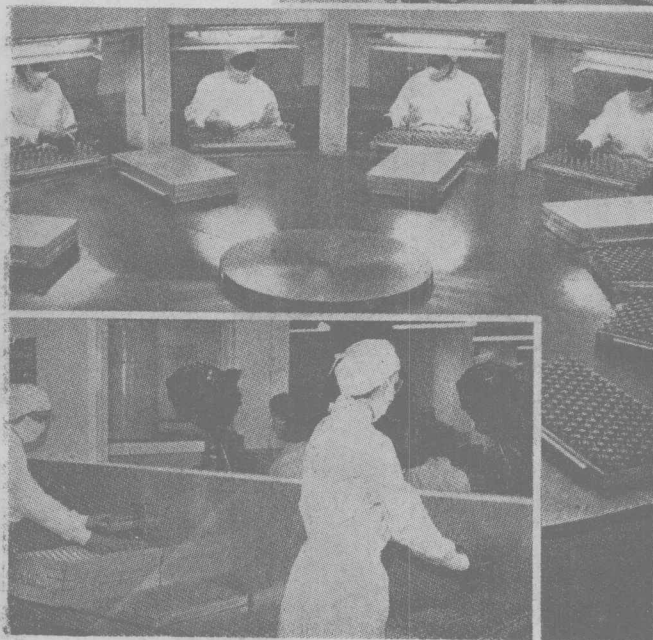
上：發酵器(Speke)

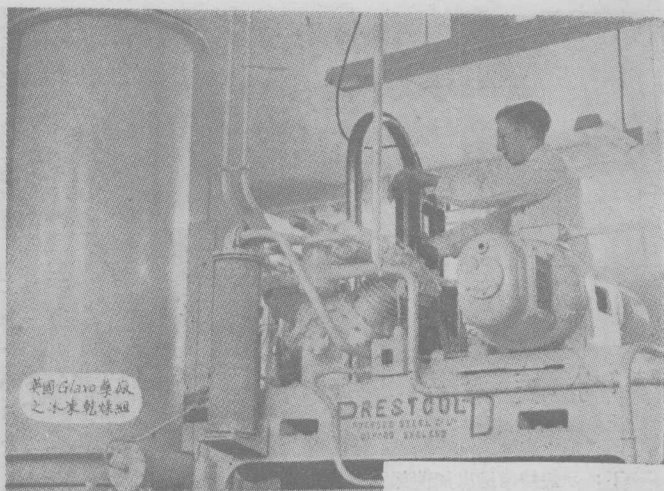
右：濾過器上所餘之青黴
(Glaxo)

下：濃縮時所用之離心器
(Glaxo)

下右：淨氣塔(空氣滅菌塔)
(Speke)

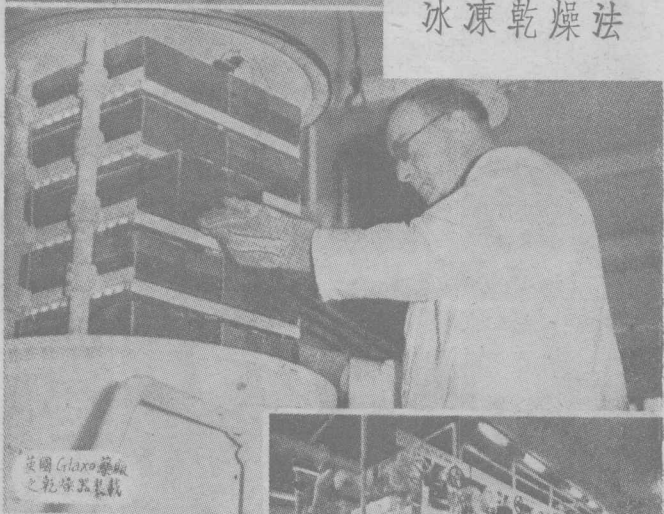






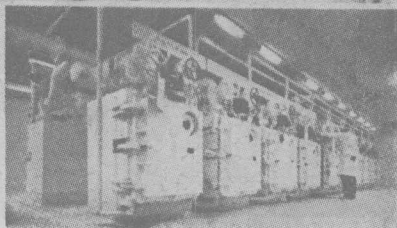
英國 Glaxo 藥廠
之冰凍乾燥機

冰凍乾燥法



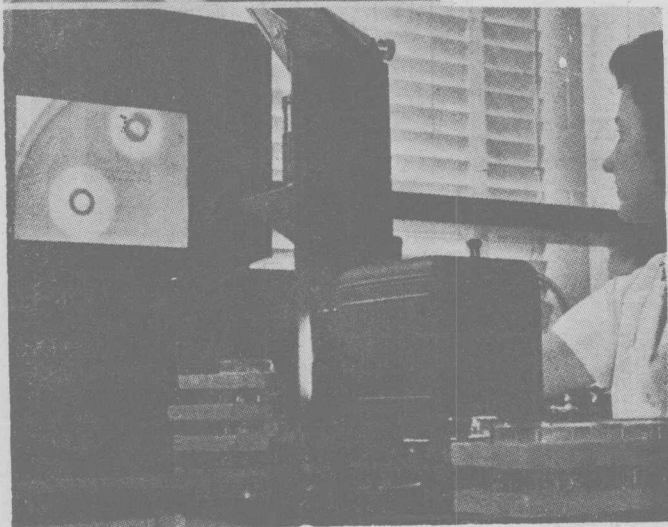
英國 Glaxo 藥廠
之乾燥器裝載

英國 Speke 藥廠
之真空乾燥箱





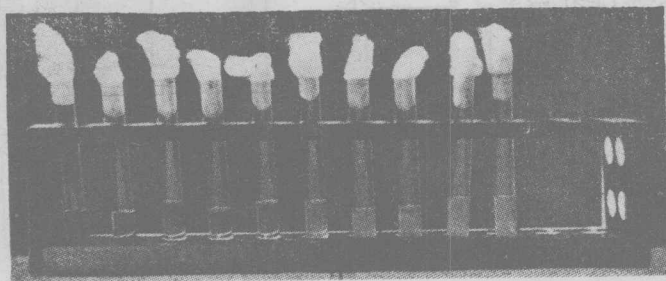
效價之測定

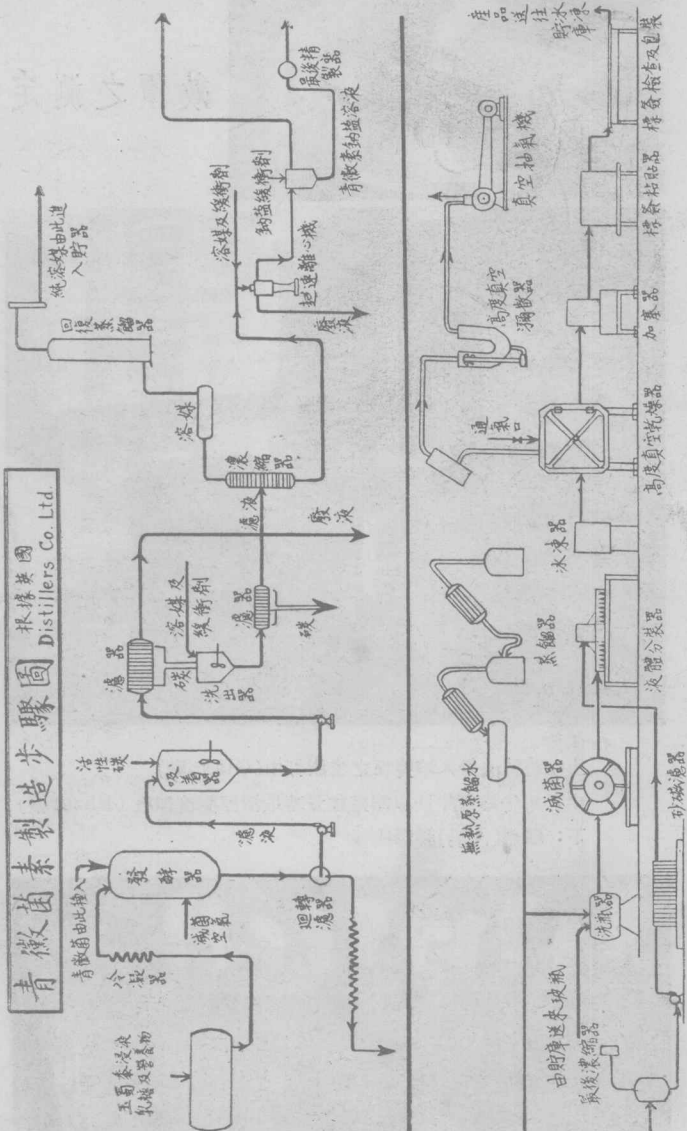


上：將試液量入培養皿之瓊脂杯中 (Glaxo 廠)

中：用牛津筒片法以測定含量讀取清淨圈直徑數 (Pfizer 廠)

下：順序 (肉湯) 稀釋法





序

青黴素之供醫療應用雖僅數年，然其效力之偉，應用之廣，遠超古今各藥。其優點不僅在乎其治效之偉，尤值注意者，即其毫無毒性也。過去由於產量不豐，普通醫師難有應用之機會，今則由於製法之改良，產量增加，醫師病人均不難享受此現代醫藥研究之果矣。然目今我國市售之品，殆係全部舶來。以我國人口之衆，疾病之多，今後青黴素之需要，自必日見增加，漏卮之大，不難想見，故自製青黴素實爲當務之急也。

* * * *

治療之方式或其所施用之部位不同，則藥劑之形態有異；青黴素治療亦然。英國藥典收載青黴素及其製劑共八種，本書對此等製劑之製造方法等等，有詳明之敘述。至於其他各種製劑，亦盡可能，予以介紹。

青黴素爲化學上不甚安定之物質，能受多種因素之影響而起分解。故其療效之維持，有賴乎適宜之調製技術。此種技術之養成，基於對青黴素性質之認識。故本書對青黴素之性質，不厭其詳，反復申述，以期讀者獲得完全了解。

青黴素製劑之供醫師或護士以無菌技術施用者，——如各種注射劑及深部創傷用之乳膏劑等——，均須以無菌技術調製。此項調製技術尙未爲一般藥師所熟習，故本書對此特予注意。

最後，欲求青黴素治療之能獲致美滿結果，尙賴醫師能予適當之應用。本書第六七兩章，對青黴素之藥理及臨床應用須注意各點，有扼要之敘述。此兩章對藥師亦同樣有用，因藥師須爲醫師之藥物顧問，有指導藥物用法之義務也。

* * * *

本書譯自英國藥學會所編之 *PENICILLIN Its properties, uses and preparations*，爲目前青黴素方面之最新著作。原書間有一二錯誤處，已經譯者代爲改正。又有若干最新材料，爲該書出版後始發表者，譯者認爲必要，故亦已予加入。

本書之成，賴家兄樓方岑醫師之助，尤其第六七兩章，係全部代譯；校對方面，得葉蘭生藥師代勞，特誌此以示謝忱！

樓之岑識

中華民國三十六年六月於倫敦

目次

序

銅版插圖

第一章 青黴素歷史概述 1

第二章 青黴素之製造 4

第一節 英國研究情形 4

第二節 表面培養法 5

第三節 深液培養法 7

第四節 其他培養方法 8

第五節 冰凍乾燥法 8

第六節 菌種之改良 9

第七節 專利方法 10

第八節 結晶性青黴素 10

第三章 青黴素之化學 12

第一節 化學成分之探究 12

第二節 青黴素之種類 12

第三節 青黴素之化學構造 13

第四節 青黴素之純度 16

第四章 青黴素之安定性 17

第一節 固體之安定性 17

(一) 潮解度 17

(二) 水分之影響 17

第二節 溶液之安定性 18

(一) PH之影響 19

(二) 濃度之影響 19

(三) 雜質之影響 20

(四) 溫度之影響 20

第三節 其他物質之作用 21

(一) 青黴素酵素 21

(二) 金屬 21

(三) 醇類 21

(四) 甘油 22

(五) Cysteine 22

(六) 橡皮 22

(七) 酚類 22

(八) 腎上腺素 23

(九) 其他化合物 23

第四節 各種青黴素安定性之比較 23

第五章 青黴素之標準，單位，及含量測定法 24

第一節 往昔所用之標準 24

(一) 牛津單位之變遷 24

(二) 固體標準之創立 24

(三) 英國臨時標準 25

(四) 美國主要標準 25

第二節 國際單位 25

第三節 英國國立標準 26

第四節 定量方法 27

(一) 順序稀釋法 27

(二) 筒片法(圓柱平板法) 28

(三) 美國方法 31

(四) 其他方法	32	(一) 改良瓊脂小杯法	46
✓ (1) 濾紙片法	32	(二) 溝渠平板法	46
✓ (2) 混濁度法	32	(三) 放線狀劃線法	47
(五) 體液中青黴素之定量	33	第九節 應用時青黴素之命運	47
(六) 微量測定法	34	(一) 血腦障	48
(1) 載玻片法	34	(二) 吸入	49
(2) 毛細管法	35	(三) 眼用	49
(七) 化學定量法	35	(四) 直腸用藥	49
比色定量法	36	第十節 作用之延長(口服法)	49
(八) 青黴素製劑之定量法	36	(一) 胃液之作用	50
(1) 乳膏	36	(二) 加衣膠囊劑	50
(2) 軟膏	36	(三) 緩衝溶液	50
(3) 油及蜂蠟懸浮劑	37	(四) 大量鹼劑	50
(4) 撒布粉、型錠、嗅劑等	37	(五) 氫氧化鋁	51
(5) 錠劑及片劑	37	第十一節 作用之延長(經口外用藥)	51
第六章 青黴素之藥理	39	(一) 對氮馬尿酸	51
第一節 殺菌乎? 抑菌乎?	39	(二) 安息香酸	51
第二節 殺菌作用	40	(三) 油懸劑	52
第三節 青黴素與氫硫基之反應	40	(四) 蜂蠟及油	52
第四節 頑固菌	41	(五) 英國藥典之油注射液	53
第五節 毒性	41	第十二節 青黴素脂類	54
(一) 陽離子之影響	41	第十三節 各種青黴素之比較療效	54
(二) 對白血球之作用	42	第七章 青黴素之臨床應用	56
(三) 注射時之疼痛	42	第一節 概論	56
(四) 全身及皮膚性反應	42	第二節 青黴素與磺胺類藥物之比較觀	57
(1) 過敏狀態	43	第三節 應用方法	58
(2) 治療性休克	43	(一) 注射	59
(3) 血栓形成	44	(二) 注射部位	60
第六節 細菌對於青黴素之抵抗力	45	(三) 其他途徑	60
第七節 細菌之感受性	45	(四) 局部施藥	60
第八節 感受性之測定	46		

第四節 劑量	60	(1) 化膿性結膜炎	70
(一) 全身性療法	60	(2) 角膜結膜炎	70
(二) 一般治療	61	(3) 角膜潰瘍	70
第五節 青黴素療法之原則	62	(4) 眼瞼炎	70
(一) 適當病入之選擇	62	(5) 前房蓄膿性潰瘍	70
(二) 基本原則	62	(6) 初生兒眼炎	70
(三) 急性傳染	63	(7) 砂眼	70
第六節 治療分論	63	(七) 消化系統	70
(一) 循環系統	63	(1) 急性胆囊炎	70
(1) 膿毒血症及菌血症	63	(2) 急性胰腺炎	71
(2) 亞急性細菌性心 內膜炎	64	(3) 急性闌尾炎	17
(3) 傳染性靜脈炎	64	(4) 化膿性腹膜炎	71
(二) 中樞神經系統	65	(5) 傷寒	71
(1) 腦膜炎	65	(八) 生殖泌尿系統	71
(2) 腦膿腫及頭部外 傷性損害	66	(1) 腎炎	71
(三) 耳及鼻	66	(2) 膀胱炎	72
(1) 外耳炎	67	(3) 淋病性傳染	72
(2) 中耳炎	67	(4) 腎盂炎	72
(3) 乳突炎	67	(5) 輸卵管炎	72
(4) 鼻炎	67	(6) 骨盆蜂窩織炎	72
(5) 鼻副竇炎	68	(7) 其他婦科疾病	72
(四) 口腔及舌	68	(九) 產科	72
(1) 齒槽膿漏	68	(1) 產褥敗血症	72
(2) 舌炎	68	(2) 產褥性血栓靜脈炎	73
(3) 文生氏咽峽炎	68	(3) 奶頭裂創及乳房 膿腫	73
(4) 口頰壞疽(走馬疳)	69	(十) 呼吸系統	73
(五) 咽喉	69	(1) 枝氣管炎	73
(1) 咽炎	69	(2) 枝氣管擴張	73
(2) 喉炎	69	(3) 肺炎	73
(3) 扁桃腺炎	69	(4) 胸膜炎及胸腔積液	74
(4) 白喉	69	(十一) 骨系統	74
(六) 眼科	69	(1) 急性血源性骨髓炎	74
		(2) 慢性骨髓炎	74

(3) 血關節	75	第一節 概論	83
(十二) 皮膚病	75	第二節 無菌調製	85
(1) 膿疱瘡	75	第三節 注射劑	87
(2) 髮瘡	75	(一) 溶液注射劑	87
(3) 癬	76	(1) 青黴素注射液	87
(4) 癰	76	(2) 其他溶液注射劑	88
(5) 丹毒	76	(二) 懸浮注射劑	88
(6) 蜂窩織炎	76	(1) 青黴素注射油	88
(7) 淋巴管炎及淋巴腺炎	76	(2) 其他懸浮劑	90
(8) 火傷	76	(3) 油酸乙酯懸浮劑	90
(9) 手及手指之傳染	76	(4) 肺內注射劑	91
(10) 創傷	77	第三節 特殊注射劑	91
(十三) 花柳病	77	(一) 靜脈注射	92
(1) 淋病	77	(二) 肌肉內持續滴入法	92
(2) 梅毒	78	(三) 骨髓內注射	94
神經梅毒	79	(四) 硬膜內注射	94
妊娠梅毒	79	第五節 口服製劑	94
先天梅毒	79	(1) 膠囊劑	94
青黴素丁對於梅毒之療效	79	(2) 合劑	95
(3) 軟下疳及其他	30	第六節 撒布劑	96
(十四) 其他	80	第七節 滴眼水	97
(1) 菊形菌病	80	第八節 滴鼻水	98
(2) 炭疽	81	第九節 片劑	99
(3) 氣壞疽	81	第十節 舐劑	101
(4) 顆粒性白血球缺乏症	81	第十一節 軟膏、乳膏及其類似製劑	104
(5) 潰瘍性大腸炎	81	(一) 青黴素乳膏	104
(6) 猩紅熱	81	(二) 滅菌青黴素乳膏	105
(十五) 獸醫上之應用	81	(三) 青黴素軟膏	106
(1) 牛之乳腺炎	82	(四) 非法定乳膏及其類似製劑	107
第八章 青黴素製劑	83	(五) 青黴素之加入	108
		(六) 防腐藥之添加	109
		(七) 緩衝基礎劑	109

(八) 液體石蠟基礎劑	110	(四) 青黴素注射液	122
(九) 蓖麻油基礎劑	110	(五) 青黴素注射液	122
(十) 十六醇基礎劑	111	(六) 青黴素眼膏	123
(十一) 水油式基礎劑	111	(七) 青黴素片	123
(十二) 十八酸酯基礎劑	113	(八) 青黴素軟膏	123
(十三) 特種基礎劑	113	附錄二 美國藥典之青黴素製劑	124
(十四) 膠質基礎劑	114	(一) 青黴素鈣	124
第十二節 眼膏	114	(二) 青黴素鈉	125
(一) 青黴素眼膏	114	(三) 青黴素牙鉗劑	126
(二) 非法定眼膏	115	(四) 油蠟青黴素注射液	126
第十三節 外用藥水(洗劑)	115	(五) 青黴素軟膏	126
第十四節 噴霧劑	116	(六) 青黴素錠	127
第十五節 嗅入劑	117	(七) 青黴素片	128
第十六節 眼片劑	118	附錄三 美國藥典中對於花生油, 胡	
第十七節 栓劑(塞藥)	118	麻油及白蠟之規定	129
第十八節 咀劑	118	附錄四 青黴素調劑櫃	131
附錄一 英國藥典之青黴素製劑	120	附錄五 專利品及其製造廠	147
(一) 青黴素	120	參考書目提要	132
(二) 青黴素乳膏	121	索引	140
(三) 滅菌青黴素乳膏	121		

凡

例

(一) 本書所用簡字註釋如次:
 F.D.A. = The U.S. Food and Drug Administration 美國食品藥物管理局。
 cc. = Cubic centimeter (立方公分); ml. or mil. = milliliter (千分之一公升); 二者在本書中均譯作公撮。詳考之, 則 ml. 之體積略較 cc. 為大, ml. = 1.000028 cc. 但此等微小之差異, 在實用上可毋庸介意。
 mg. or mgm. = milligram 公絲(千分之一公分)。
 mega units 百萬單位
 µg. = microgram 微公分(百萬分之一公分)。
 Gm. = gram 公分
 i.u. = international unit 國際單位
 gr. = grain 英釐; 喱
 oz. = ounce 英兩; 噐

min. = minim 滴
 lb. = pound 英磅; 磅
 fl. oz. = fluid ounce 液量兩
 B.P. = The British Pharmacopœia 英國藥典
 U.S.P. = The United States Pharmacopœia 美國藥典
 M = Gram-molecular weight 克分子量
 N = normal solution 當量溶液
 (二) 本書在字句右上角所註之數字, 乃指出於何種參考文獻, 以便讀者查閱該項原文之用。
 (三) 本書之化學品及藥學名詞, 係遵照教育部公佈之化學命名原則, 藥學名詞而定, 其為上項典籍所未載者, 則由譯者參酌業已流行之譯名定之; 其無流行之譯名可資引用者, 由譯者自行斟酌定之。

第一章

青黴素歷史概述

多年以前，已有人發現若干細菌與黴菌能使他種微生物之生長發生影響，溯自1877年巴斯德(Pasteur)及吉勃脫(Joubert)¹於敘述炭疽桿菌之生長時，即曾建議謂此種拮抗作用(antagonism)，或可應用於疾病之治療。二十年後，Emmerich及Loew²曾謂實驗性炭疽可以局部應用一種液體含有酵素名爲綠膿酵素(Pyocyanase)者治癒。此種酵素產生於綠膿桿菌所生長之培養液中。是後關於細菌及黴菌新陳代謝所產生之抗菌物質可用於醫療目的之建議頗多，但青黴素乃成熟之第一產品，其特出之成功，實創抗病戰爭之新紀元也。

雖然早先之研究者曾有若干暗示，但青黴素之發見，實出於偶然。弗洛萊氏(Florey)³曾謂“此偶然事件，實爲醫學上最幸運者，蓋此外各種黴菌產生抗生物質迄今已經試驗者，皆具毒性，而無例外也”。此幸運之偶然事件——因此而發現青黴素者——亞歷山大佛來銘氏(Prof. Alexander Fleming)曾有記述⁴。佛來銘氏工作於倫敦聖瑪麗醫院(St. Mary's Hospital)。1929年，佛來銘氏研究白血球對細菌之破壞作用時，一葡萄球菌生長之凍瓊脂培養皿沾染由空氣傳來之一種黴菌，此黴菌後經鑑定爲青黴菌(Penicillium notatum)，此爲Penicillium族中不經見之一種，最早由挪威魏司令氏(Westling)發見於香薄荷(hyssop)上。佛來銘氏注意觀察此黴菌附近之葡萄球菌集落(Colonies)，已被溶解消失。

爲研究此項作用起見，此黴菌即再度培養於胰肉汁培養基(Peptone broth medium)中，過濾後，此培養液即使稀釋至八百倍，仍有抑制若干細菌生長之能力。佛來銘氏即將此過濾後之培養液命名爲Penicillin(青黴素；或譯般尼西林，或青黴菌素)。室溫中，十至十四日後，其作用即失去；但經中和以後，可以保持較久。煮沸數分鐘後，其作用不減；但在鹼性溶液中煮沸一小時，其作用即大爲減低，於115°C加壓熱二十分鐘，則其作用全失。據謂此抗菌作用對於大腸傷寒菌族(Coli-typhoid group)及流行性感冒桿菌則無效。此培養液之毒性，並不較未

經培養之肉汁之毒性爲強，且對於白血球無損害作用。應用於血毒性無痛創傷時，數例曾獲佳效。佛來銘氏在其文中謂“此物質顯較含有劇性化學品之敷裹料爲優”。彼指出此物質對於 Pfeiffer 氏桿菌(流行感冒桿菌)之分離，幫助極大，並謂“將此物質塗敷或注入於染有能受青黴素作用各細菌之局部，當爲一種有效之消毒藥”。同時，認爲青黴素之不安定性，對於其提鍊及醫療應用上，發生困難。

繼續佛來銘氏之工作者。有 London School of Hygiene and Tropical Medicine 之化學工作人員，在 Raistrick 氏領導之下，進行此有效成分之分離工作⁵。彼等應用一種純“合成”(Synthetic)培養液，此液中僅含已知化學組成之物質而不含類似蛋白之物質，蓋後者於提鍊之際發生困難也。但於彼等所用之情況下，青黴素殊不安定。將此培養液於 40°C 時減壓濃縮，結果其作用全失。有效成分可自經過酸化 (acidified) 之培養液中以醚提出，但當醚在空氣中揮發以後，其作用全失。此種困難，顯示青黴素似無何有意義之前途。佛來銘氏仍繼續應用青黴培養液於細菌學上，如對青黴素無作用各種細菌之分離，例如百日咳桿菌 (*Haemophilus pertussis*)，及 Pfeiffer 氏流行感冒桿菌，^{6,7}但除此以外，此物並未引起多大注意。此種疏忽，一部分實亦由於 1933 年開始之各種關於磺胺類 (Sulfonamides) 藥物之報告，此類藥物予醫師以對付鏈球菌 (*Streptococci*) 及若干其他細菌性傳染疾患前所未有之強力武器，故對於一種更有效但未經證實之抗菌物質不予注意，實無足奇也。

1938年，牛津大學病理學教授**弗洛萊氏**(Florey)等對於 lysozyme 性質及作用之研究，已近完成。此 lysozyme 亦爲佛來銘氏所發現。係一種天然抗菌物質，存在於淚液並廣佈於自然界中。由於彼等對於天然免疫問題之興趣，乃開始對於細菌及黴菌所產生之抗菌物質作普遍深入之研究。弗洛萊氏謂³²微生物中之已知能產生抗菌物質而決定擬加以研究者，僅 *Ps. pyocyanea* 及 *Penicillium notatum* 兩種。由 *Ps. pyocyanea* 獲得三種抗菌物質，均具毒性；而青黴素則無毒性。雖然 Raistrick 氏等已示研究青黴素之困難，但牛津工作者仍對此物深具興趣，主要之原因係由於此物質對葡萄球菌之作用，蓋此外各已知抗菌物質殆皆無此作用也。彼等立刻將 Raistrick 所得之結果作進一步之研究。Raistrick 謂青黴素之醚液蒸發以後，其作用即失去。弗洛萊氏等則發覺若將此醚液以鹼性水溶液振搖，則其作用即回入此水溶液中。此點顯示以水溶液及有機溶媒交互反復振搖，青黴素之精製，頗有可能。

迅速進展之一主要步驟，係一種定量方法之發明。用此方法定量需時甚短，並無普通順序稀釋法之煩。此舉當推功於 Heatley 氏(見第五章第28頁)。於是獲悉青黴素係一種有機酸，能溶於有機溶媒中。在水溶液中，僅於 pH5-7 之間安定。以醚浸提然後移行於稀鹼液中，即得青黴素鹽之水溶液。如將各溶液均保

持於冷卻狀態，則作用之減少，可以避免。將水溶液冰凍，然後將水分由冰凍狀態直接蒸發，最初之粗製青黴素，即由是製得。

此製品僅含1%左右之青黴素，但其五十萬倍之稀釋液尚能抑制葡萄球菌之生長，於是其效價乃可與他種抗菌物質比較。牛津工作者因此認為所獲得者已為殆純粹之青黴素。此不純之產品可以甚大之劑量注入白鼠而不顯任何毒性。其對實驗動物之化學治療作用，不久即行公開表演。牛津工作者發表關於青黴素之第一文中，謂彼等迄今所能獲得之粗製品，經極高度稀釋後，仍能保護白鼠抵抗鏈球菌、葡萄球菌及腐敗梭菌(*Clostridium septique*)。

關於青黴素應用於人體之結果，一年以後始有報告。蓋人體重量為白鼠之三千倍，弗洛萊氏曾謂費數月之努力，始製得足夠之量以治療第一病例云。注射後，反應甚強，但此兼有葡萄球菌及鏈球菌傳染之患者於數小時之內即見好轉。不幸所製之量仍屬不敷，不能繼續治療，患者終於死去。雖然，此新藥之偉大功效已有證明矣。其後發覺顯色分離法(Chromatography)可除去粗製品中所含之熱原物質(Pyogenic material)——第一治例患者所生之反應，即由此種物質引起。待更多之青黴素製得後——若干係由治療患者之小便中重複製得者——立即證明醫療界已獲得一種較磺胺藥物功效更強而毒性更小之新藥。此藥之效力，不受血、膿、及組織自我分解產物之影響，且其在身體內抗葡萄球菌之功效，與在試管中顯示者相同。

青黴素歷史之概述，至此可告結束，但為紀念佛來銘及弗洛萊二氏對於此新藥之發明及發展之功績起見，茲將二氏所獲之榮譽記載於下：二氏於世界各國有名學會中多獲榮譽。二氏皆被選為英國皇家學會會員，弗洛萊氏於1941年，佛來銘氏於1943年。1944年二氏皆被晉為爵士。二氏與 Dr. Ernst Chain 共獲1945年諾貝爾(Nobel)醫學獎金。1946年二氏皆獲英國皇家藝術學會之 Albert medal。1945年，若干美國青黴素製造廠贈佛來銘氏信用基金十萬美金，供佛氏指導下倫敦 St. Mary's Hospital Medical School 醫學研究之用。