

新降血脂药——甘露醇烟酸酯的研制*

李 延

(中国科学院海洋研究所)

为开发利用海带制碘工业联产品甘露醇,同时为防治冠状动脉粥样硬化疾患,发掘和研制老年人保健药物,自1970年以来,我们根据国外文献报道,经研制和动物实验,制成了新降血脂药——甘露醇烟酸酯。

众所周知,烟酸具有较强的扩散末梢血管作用,但服用后,常易出现颜面潮红灼热感或蚁走感,胃肠不适及发汗等副作用。

为了克服烟酸的副作用,国外有关专利介绍,曾采用D-甘露醇与烟酸进行酯化反应,合成甘露醇烟酸酯。并据国外文献报道,以鼠类用表面活性剂(Triton)静脉给药,增加其血液游离胆固醇含量,然后再用本品给药,有降低血脂或澄清血液作用。同时用豚鼠试验,发现本品尚具有舒张血管作用,其作用相当于烟酸同剂量的44%。依据以上动物实验的结果,可以证明甘露醇烟酸酯具有降低血脂和扩张血管的作用,并且又能缓解烟酸本身的强烈扩张末梢血管作用等产生的某些副作用。此外,国外文献报道,在模拟生理液的各种pH值下,并控制在37℃下进行本品与肌醇烟酸酯和山梨醇烟酸酯三者水解作用的对比试验,证明这三种同类化合物的水解作用均较缓慢,但其中本品水解作用较强。如在37℃及不同pH值下水解6小时,测定本品游离烟酸的百分比一般都高于其它两者的,这说明本品在体内水解后比其它两种同类化合物的药效发挥较快。

通过中间试验、药理实验、制定质量标准 and 起草说明,及红外、质谱、核磁和元素分析等确定本品化学结构,于1984年经山东省卫生厅(84)鲁卫药便字第307号文批准,在青岛医学院附属医院、青岛纺织医院、青岛市市立医院、青岛市人民医院、青岛市第三人民医院、中国人民解放军四〇一医院、济南军区一四一医院、空军总医院和北京军区总医院等省内外九所医院进行了364例的临床试验。对高血脂症疗效,194例胆固醇、99例 β -脂蛋白、174例三酸甘油酯的总有效率分别为64.9%, 77.7%, 75.3%;对高血压病疗效,201例的收缩压和舒张压的总有效率分别为92.1%和93.0%。同时证明本品具有改善微循环的作用。因此,本品适用于治疗高血脂症并有较好的降血压作用,是一种比较安全、有效的心血管病的新药。

1985年7月30日由山东省卫生厅主持,组织新药审评委员会进行了本药审评,以(85)鲁卫药审字第003号审评意见书通过,同意申报生产。

本品系国内首次合成,属新合成西药。在国外仅有文献报道,尚无商品。我们应用海带天然组分甘露醇合成本品,为利用我国丰富的海洋资源,发展海洋药物,提出了一个新途径。

* 参加本项研制工作的单位尚有中国人民解放军54831部队卫生处、青岛药品检验所和国营青岛制药厂。

PREPARATION OF D-MANNITOL HEXANICOTINATE AS A NEW HYPOLIPAEMIA-PRODUCING DRUG

Li Yan

(Institute of Oceanology, Academia Sinica)

Abstract

D-Mannitol hexanicotinate with hypocholestermic activity was prepared by the esterification of nicotinic acid with D-mannitol Extracted from laminarian. This compound shows the activity of reducing hypertension in clinical practice.