

## 紫杉醇等紫杉烷类物质的 高效分离与大规模生产

天津大学化工系(300072) 韩金玉 那 平 元英进

紫杉醇(taxol)最早是由美国 Wani 等于 1971 年首先从短叶红豆杉的茎皮中分离出来,具有独特紫杉烷(taxane)骨架结构的二萜类物质。1979 年美国 Horwitz 等发现其良好的抗癌活性和独特的抑制微管解聚、稳定微管的作用机理。此后,在世界范围内形成了紫杉烷尤其是紫杉醇的研究热潮。紫杉醇现已成为最受瞩目的抗癌新药(药品名为 Paclitaxel),1992-12 由美国 FDA 正式批准,作为治疗晚期卵巢癌的药物首次上市,目前已在美国、加拿大、英国、瑞典等近十个国家临床使用。临床还发现对肺癌、头颈部肿瘤、恶性黑色素瘤和淋巴瘤具有疗效。据美国国立癌症研究所(NCI)预测,在今后 5~10 年内,紫杉醇将成为主要的抗癌药物之一,今后世界范围内紫杉醇的需求量每年将达数百公斤。

由于天然植物中紫杉醇含量低且分离提取困难,所以开发新资源及运用高效分离提取技术是发展这一药物的重要前提。目前发现含有紫杉醇及紫杉烷的植物都属于红豆杉科,我国有 4 种及 1 变种,即中国红豆杉、东北红豆杉、云南红豆杉、西藏红豆杉和美丽红豆杉,都已被证明含有紫杉醇及紫杉烷类物质,而且不仅从树皮中,即使从可再生的枝叶中也可分离得到。人们还致力于全合成、半合成、组织细胞培养、真菌发酵及大面积扦插育苗等方法的研究,尽管这些方法距离商业化还有差距,但从长远看,可望使资源问题得到解决,其中希望最大的当属半合成和细胞培养。由于紫杉醇几乎不溶于水不得使用助溶剂,往往导致严重过敏等副作用,因此开发水溶性、高活性、广谱抗癌的第二代紫杉醇类药物已成为重大研究课题。目前看好的由 10-去乙酰巴卡亭Ⅲ(10-deacetylbaaccatin Ⅲ)半合成制得的 Taxotere<sup>®</sup>/docetaxel 可望成为紫杉醇的强有力的竞争对手。

对于紫杉醇的研究,昆明植物所、中国医科院药物研究所、海口制药厂、华中理工大学和天津大学等单位在资源调查、成分鉴定、细胞培养、药用临床和制备分离等方面取得了多项成果。其中中国医科院药物研究所和海口制药厂已于 1995-10 获得了卫生部批准的四类西药紫杉醇注射液证书,用于转移性卵巢癌和乳腺癌的治疗。由于紫杉醇资源含量低、分离提取困难,导致在国内外均可谓昂贵药物。尽管国产价格仅为进口的三分之一,仍高达 1000 多元/瓶(30mg/5ml)。一名患者仅此药物费用就需 2 万元左右,这无疑是沉重的负担。因此,开发高效分离提取技术,降低生产成本,是实现此药临床应用价值的关键。

天津大学化工系开展了几年的高效分离提取紫杉醇等紫杉烷类物质的研究与开发工作。在生物化学工程分离技术和仪器设备基础上,借鉴国内外最新研究进展,对天然红豆杉的皮、枝叶和组织细胞培养的紫杉醇及其类似物的分离精制,进行了深入、系统的研究。充分发挥工科院校工程技术方面的特长,突破高压、中压分离纯化工艺的限制,对不同来源的原料,经过多次小试、中试实验,成功开发出独特的常压高效分离提取工艺技术,提高了收率,缩短了生产周期,大大降低了生产成本,并建立了大规模生产工艺装置。产品有紫杉醇、三尖杉磷碱(cephalomannine)、巴卡亭Ⅲ(baccatin Ⅲ)、10-去乙酰巴卡亭Ⅲ等,产品纯度为 98%以上,达到药用标准,年生产能力为 5~10kg,将有利于我国患者临床上广泛使用紫杉醇这一药物。巴卡亭Ⅲ、10-去乙酰巴卡亭Ⅲ是紫杉醇的前体物,为半合成紫杉醇及开发新一代紫杉醇类抗癌药物的必要原料,对于利用新资源开发生产抗癌药物的新途径具有重要价值。

(1995-12-12 收稿)