

抗疟新药——青蒿素 衍生物系列产品的研制与开发

昆明制药厂(650100) 王存志 蒲崇德

疟疾是危害严重的世界性流行病,据世界卫生组织统计,全球每年约 200 余万人死于疟疾。自 60 年代起,由于疟原虫对氯喹等主要抗疟药产生抗药性,而使抗氯喹恶性疟蔓延成为全球棘手的问题,为此迫切需要寻找新结构类型的抗疟药。国际上,美国自 60 年代初筛选药物 30 万余种,德、英、法等国也在大力研究,但均未获得满意结果。

60 年代后期,在中央的直接领导下,中国中医研究院中药研究所、云南省药物研究所、山东中医药研究所等单位协作,发现菊科植物青蒿 *Artemisia annua* L. 的中性提取物对鼠疟、猴疟有完全的原虫抑制作用,通过试用临床取得比较满意疗效。1972 年进一步从有效部分中分离鉴定出抗疟有效单体,命名为青蒿素。青蒿素是一个新的化合物,也是一个与过去抗疟药作用方式完全不同的新结构类型药物,因而青蒿素的发现被认为是抗疟药研究史上的一个突破。

由于青蒿素能够解决抗氯喹恶性疟的难题,得到国内外有关方面特别是世界卫生组织的重视。1981-10 在北京召开的国际青蒿素专题座谈会上,任会议主席的世界卫生组织官员指出:“青蒿素及其衍生物的发现其重要意义在于该化合物的独特结构及其抗疟作用方式和已知抗疟药没有任何雷同之处。”青蒿素的发现同时带动了国际抗疟领域工作新的研究方向。青蒿素研究课题协作组 1978 年荣获国家科学大会奖,1979 年荣获国家发明二等奖,1984 年被中华医学会等评为建国 35 年 20 项重大科技成果之一,1987 年荣获阿尔伯特·爱因斯坦世界科学奖,1990 年又获取中国首届中医药文化博览会《神龙杯》金奖。

中国科学院上海药物研究所与昆明制药厂合作,研制成功青蒿素的衍生物蒿甲醚 *Artemether* 并制成注射液、复方片剂和胶囊剂。

蒿甲醚注射液是灭菌油性针剂,供肌肉注射用;它治疗疟疾具有高效、速效、毒性低等特点;经

1088 名恶性疟和间日疟患者临床验证,对恶性疟以及抗氯喹、伯喹疟原虫株患者有确切疗效。患者在使用治疗量 27h 左右体温恢复正常。36h 左右疟原虫无性体在外周血液中消失,有效率为 100%。

1987-09 卫生部颁发的“新药证书”和试生产批准文号下达后,由昆明制药厂独家生产的蒿甲醚注射液,被联合国世界卫生组织认定是目前国际上最好的抗疟药物;在国内,蒿甲醚曾荣获全国首届“百病克星”大奖赛金奖和“全国 40 年医药卫生科技成果展览会”金奖。

为满足国内外患者的迫切需要,昆明制药厂投资 3000 多万元,于 1990 年建成了符合国际药品生产质量管理规范(GMP)标准的年产 2000 万支蒿甲醚注射液的生产车间及年产 2000kg 蒿甲醚的原料药车间,并从西德引进了具有 80 年代先进水平的全套生产设备及从美国、日本引进的检测仪器。通过技术改造,技术引进,为蒿甲醚注射液的出口创汇奠定了坚实的基础。

蒿甲醚注射液是我国第一个在国际上获得注册的新药。现注册的有缅甸、泰国、巴西、扎伊尔、加蓬、马达加斯加、多哥、加纳、科特迪瓦、越南、老挝等 27 个国家,出口创汇突破 500 万美元。此外,还不断扩大蒿甲醚的临床新用途。目前,临床应用蒿甲醚注射液治疗血吸虫病及急性上感高热已取得明显疗效;我国赴乌干达医疗队吴运超教授、黎明教授应用蒿甲醚注射液治疗艾滋病并念珠菌感染鹅口疮患者 144 例有明显的临床疗效;肌注 9d 后,全部患者发热消失,口腔颊粘膜部、舌体、牙龈部白色伪膜明显减少,水肿充血和疼痛减轻,腹泻次数减少。1994 年,印度医学界定购昆明制药厂生产的蒿甲醚注射液,据悉一半左右将临床应用于晚期艾滋病的观察试验。

昆明制药厂蒿甲醚系列产品开发于 1992 年,已被批准列为国家“火炬”项目计划。