

“氨基糖苷类抗生素的研究与应用”专辑

文章编号: 1001-8689(2019)11-1229-03

一个氨基糖苷类创新药物依替米星的研发和产业化

范瑾 赵敏

(江苏省微生物研究所, 无锡 214063)

摘要: 依替米星是我国第一个氨基糖苷类创新药物。为了纪念这一药物在我国成功上市 20 周年, 应中国抗生素杂志社和本期专刊主编陈代杰教授的邀请, 作为主要发明人, 对这一创新药物研发和产业化的历程, 从创新火花的产生, 到成为国家重点项目, 到产业化发展历程, 进行了简要回顾。

关键词: 氨基糖苷类; 抗生素; 依替米星

中图分类号: R978.1 **文献标志码:** A

The road of research and development of etimicin

Fan Jin and Zhao Min

(Jiangsu Institute of Microbiology, Wuxi 214063)

Abstract Etimicin is the first marketed new aminoglycoside antibiotic in China. In order to commemorate the 20th anniversary of this successfully listed new drug, as the main inventors and at the invitation of Professor Chen Daijie, the chief editor of this special issue of Chinese Journal of Antibiotics, the authors briefly reviewed the the road of research and development of etimicin, from how the idea sparks generated to becoming a national key project, and to its industrialization.

Key words Aminoglycosides; Antibiotics; Etimicin

1 缘起: 创新之初心

1.1 从庆大霉素菌种选育到小诺霉素的成功开发

20 世纪 80 年代初, 国家医药总局就我国出口的庆大霉素因组份不合格遭退货之事、组织了国内相关科研单位, 生产企业和药检部门联合攻关。1980 年 12 月在无锡召开了“全国庆大霉素组分协作第四次会议”。原因是我国出口的庆大霉素主要是庆大

霉素 C2 含量偏高而遭退货 (庆大霉素由不同比例要求的 C1、C1a、C2、C2a 等组成, 且各国药典的要求不同)。所以当时本研究决定, 在对庆大霉素生产菌种选育中, 除了要选育总发酵单位高的生产菌种外, 还必需要考核其组份。

凭借在四川抗菌素工业研究所从事新抗生素研究工作十余年的经验, 我们提出了将菌种选育方法跟

收稿日期: 2019-08-01

作者简介: 范瑾, 男, 研究员, E-mail: fanjin60@qq.com。赵敏, 女, 研究员, 享受国务院政府津贴。

1965 年毕业于华东化工学院抗生素制造工学专业 (现华东理工大学生化工程专业)。毕业后至四川成都四川抗菌素工业研究所 (由上海医药工业研究院抗生素室内迁建立) 工作, 从事新抗生素发现和工艺等研究。1980 年后调至江苏省微生物研究所工作。在从事科研工作的 40 余年间, 首次在国内寻找到抗肿瘤抗生素阿克拉霉素产生菌而获得好评。于 1982 年首次采用遗传学途径从庆大霉素产生菌突变株中发现了产生小诺霉素突变株和产生西索米星的突变株、及其半合成奈替米星且均获得了国家新药证书。其小诺霉素获江苏省科技进步二等奖和国家科技进步三等奖。1989 年获国家新药基金项目—89-07 (即一类新药依替米星) 研发项目, 于 1997 年获新药证书, 且先后获得江苏省科技进步一等奖和国家科技进步二等奖。此外, 还从产生小诺霉素突变株中筛得能产生庆大霉素 B 的突变株, 并在完成工业化生产的基础上, 进行了以该母核生产异帕米星的研究, 最终获得了成功!

新抗筛选早期鉴别结合的方法,选育庆大霉素总发酵单位高,且C2组分符合出口要求的生产菌种。幸运的是,除了很快得到了理想中的庆大霉素生产菌种外,本研究又意外地获得了一株代谢途径发生变异的代谢阻断型新菌株,该菌株能产生与日本协和发酵公司生产的相模湾霉素(沙加霉素, sagamin)同质的新抗生素,后命名为小诺霉素(micronomicin),1985年获取新药证书;后经过各方的努力,很快实现了产业化,最多时全国有113家工厂生产小诺霉素注射液、片剂、眼药水等剂型,取得了可观的经济效益和社会效益!同时,受到了业内同行的高度评价。

1.2 从小诺霉素工艺研究到依替米星创新思路的提出

本研究在制备小诺霉素工艺中,还得到了另一个主组份即庆大霉素C1a,经研究该组份是庆大霉素几个主要组分中抗菌作用强,耳、肾毒性相对较低的组份。如何将庆大霉素C1a利用起来?是否有可能在此基础上,开发一个活性更强、毒性更低的创新药物,一直是本研究从事新抗生素研发科研人员的梦想。正如美国Shering公司曾将西梭米星经结构改造后制得奈替米星一样。

于是,本研究在20世纪80年代中期开始进行了大量的化学修饰和体内外的活性筛选工作。最终,在庆大霉素C1a二脱氧链霉胺(2-DO_S)_{1-N}位上引入一个乙基制得的衍生物E-402脱颖而出,作为候选药物,全面进入新药开发。

2 跋涉:从E-402到89-07到依替米星

2.1 从E-402到89-07

新药开发被比喻为“富人的游戏”,更何况在20世纪80年代,当时我国并没有形成“创新”的氛围,而本研究的工作单位又是一个不见经传的省级研究所。因此,当时本研究在“要钱没钱、要人没人”的境况下提出做创新药物的想法,可以说是“天方夜谭”。

然而,本研究是幸运的:正当本研究感到走投无路之时,获悉将由国家医药总局牵头成立了一个国家新药研究基金,专门资助和鼓励从事创新药物的研究与开发。于是本研究二人立即着手申请代号为E-402的半合成新抗生素项目,并如期参加了在北京进行的专家答辩会,并得到了与会专家的高度评价。最终,获得了我国有史以来第一批《国家新药基金项目》的资助。为纪念这份在1989年10月获得的如同“雪中送炭”似的新药研究资助,本研究将原来的E-402化合物代号修改为89-07(系该项目的立项编号)。随

后89-07又相继获得了江苏省“九五”重大科技攻关项目(编号BG-96013),1996年又被列入国家1035工程,使这一优秀的候选药物研究得以逐步推进。

2.2 从89-07到依替米星

为了能申请到国家新药基金项目,本研究最早委托北京临床药理研究所李家泰教授做了初步的MIC试验、及小鼠游泳试验,及镇江医学院耳毒性病理切片研究,其结果证明,体外活性试验其抗菌活性好,且对多种耐药菌也有效,耳毒性低下,故具有良好的开发前景。

当1989年本研究获得国家新药基金项目后,有关领导还亲临我所考察;以后又亲自组织审核该项目的实施计划:将国内最权威的研究院所和有关人员,组织进行药效、药理、及毒理及质量标准等方面的研究;特别就最关键的药效和耳肾毒性研究,均采用2个研究单位(学校)双盲分别进行研究,均得出了相同的好结果。由于受当时的条件限制,在技术交流和阶段总结汇报会上,科技人员采用墙报、幻灯片、投影片等方式进行交流。条件虽然简陋,但科研人员,用自己的聪明才智,做出了一流的科研成果。此外新药基金办公室还请来了多位在新药研究中经验丰富的老专家亲临指导,为该新药研发成功提供了可靠的保障。

鉴于该候选药物对耳蜗和前庭毒性为所试验的氨基糖苷类抗生素中最低,以及其他安全性和有效性方面的独特优势,终于1997年获得新药证书和生产批文,并由中国药典委员会命名为硫酸依替米星。此外还获得除中国发明专利外的美国等5个国家的PCT国际专利。

为推进硫酸依替米星产业化,依替米星产业化项目得到了国家科技部、江苏省科技厅、江苏省知识产权局,无锡市政府的大力支持和指导。“年产2000十亿依替米星项目”被国家经贸委、计委列为高新技术示范工程,并投资1.5亿元。此后,多家企业先后受让了硫酸依替米星的相关研究成果,该产品也相继被列为了国家重点新产品、中国驰名商标产品、江苏省高新技术产品、江苏省名牌产品和江苏省优秀新产品等。

目前,就该产品批准上市的包括硫酸依替米星原料药以及小容量注射剂、冻干粉针等多种剂型,并且先后被纳入2009版和2017版的《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》,也被2010版和2015版中国药典所收载。硫酸依替米星的发明

与产业化极大地提升了我国医药行业的创新水平，也是我国自主抗生素创新药物研发的典范。

该项目的成功开发和上市，不仅取得了显著的经济效益，且实现了我国抗生素药物创新的零突破。该成果为我国自 1980—1997 所资助的 382 项新药基金项目中，唯一获得一类新药证书的半合成抗感染新抗生素。由此，先后获得了国家医药局新药研制一等奖，国家优秀专利奖，国家科技进步二等奖，江苏省科技进步一等奖，无锡市政府腾飞奖等。赵敏还曾获第五届吴阶平 - 保罗·杨森二等奖，江苏省十大杰出专利发明人。

致谢：一类新药依替米星研究曾获得国家各领导部门，

相关研发机构和科研人员热诚指导和帮助。

在此谨向关心，支持和领导该新药研究项目的国家科委生命科学发展中心、国家新药研究基金办公室、卫生部及在新药研究过程中给予帮助并做出辛勤劳动的北京医科大学(现北京大学医学部)临床药理研究所、华西医科大学(现四川大学华西医学院)临床药理基地、同济医科大学(现华中科技大学同济医学院)临床药理基地、中国医学科学院医药生物技术研究所、四川抗菌素工业研究所、上海医药工业研究院、军事医科院药物毒理研究所、镇江医学院、解放军 301 医院耳、鼻、喉研究所、中国药品生物制品检定所(现中国食品药品检定研究院)抗生素室的各位专家和同仁表示深切的谢意。

此外还要衷心地感谢老一辈的科学家：阎逊初、王嶽、焦瑞身、李焕姿、郑昌亮、陈肖庆等教授对本研究的鼓励！