

险象环生：中国第一个走向国际的药物

原创 | 发布：2018-05-23 22:31:49 更新：2018-05-23 22:31:49

阅读 37524 赞 253

“ 不过中国一直在努力保护着发现青蒿素类抗疟药知识产权的同时也在为青蒿素类药物寻求走向国际的路径。复方蒿甲醚可以说是我国第一个严格按照国际标准开发、拥有自主知识产权的一种青蒿素类复方药物。



1990年中方与CIBA公司就合作事宜谈判

20世纪80年代初期，中国与WHO关于青蒿素类抗疟药的合作不了了之，而在这个历时几年的谈判中，由于中国对国际药品政策的不甚了解以及国内的各种条件所限等种种因素，中国错失了青蒿素类衍生物在国际上申请专利的最好时机，而当时青蒿素及其衍生物的发明已经公开。不过中国一直在努力保护着发现青蒿素类抗疟药知识产权的同时也在为青蒿素类药物寻求走向国际的路径。

在青蒿素指导委员会已完成国内药物注册而尚未转入市场开发就被终结之际，国家科委承担青蒿素类药物国际市场开拓的组织和协调的任务。在80年代末期，国家科委联合有关部委发布了《关于加快青蒿素类抗疟药物科研成果推广和出口创汇的通知》后又单独下发了《关于申请承担青蒿素类抗疟药物国际合作的通知》等组织有关单位承担青蒿素类药物国际合作项目。虽然当时参与其中的公司有近十家，但是最为成功作为典范的当属军事医学科学院研发的复方蒿甲醚。复方蒿甲醚可以说是我国第一个严格按照国际标准开发、拥有自主知识产权的一种青蒿素类复方药物。

2018年是中方就复方蒿甲醚与诺华（最初合作时为CIBA公司，后被并入诺华）近30年合作协议的结束之年。合作成功的20年来，这个药物在诺华销售了8.5亿人份，印度的仿制药也有10亿人份，中方获得该药的专利费收入已接近2000万美元。不过这个药物最初是如何走向国际的，其中又经过了怎样的险情，焦岫卿研究员曾生动地为我们讲述了这一段往事。

在本文修订之际，惊闻焦岫卿老师于两月前因病离世，谨以此文纪念！

随着科技体制改革的不断深入，如何把科研成果尽快转化为产品，形成社会生产力，并形成良性循环，即不伸手向上要钱，靠自己养活自己，疾疫室全体科技人员认真研究分析抗疟药开发现状，一致认为国内市场很小，国内疟疾病人仅占世界的0.3%，而国外是广大的市场，疟疾年发病3~5亿，死亡100~150万人，我们手中有国际上一流的科研成果，何必手捧金饭碗要饭吃呢！？为了彻底改变这种困境，我们下决心走与国际合作道路，一定要把抗疟药打入国际市场。

访谈时间：2012年8月11日下午



科学春秋
《知识分子》旗下的平台



在非洲中国人说出真相：几百万人靠青...
最华人



青蒿素是如何杀死肿瘤细胞的？
蝌蚪五线谱



如何评价屠呦呦团队研制的双氢青蒿素...
吴一波

相关话题

青蒿素



已赞

访谈地点：军事医学科学院焦岫卿家

黎润红（下简称为“黎”）：当时是怎么将抗疟药打入国际市场的？

焦 岫卿（下简称为“焦”）：虽然当时我们对国外药品注册技术要求有所了解，但比较肤浅，想的比较简单，认为有好姑娘不愁嫁不出去，然而事实并非如此。我们找到国外许多生产抗疟药的厂商，他们均因怕经营中国抗疟药而影响原有抗疟药销售，拒我们于门外。后来我们通过经贸部成套公司与我国有关驻外使馆联系直接卖药，但因我国研制的药物不符合国外注册标准和未在所在国注册而未能如愿；于是我们想派专家带药直接做临床观察，通过临床效果来扩大影响，促进我国抗疟药打入国际市场。

1987年我和邬伯安副教授赴尼日利亚，1988年时云林副教授和丁德本医师赴索马里对我国抗疟药进行临床验证。我们在尼日利亚得到我国驻尼王愚生大使的支持，通过我驻尼使馆与尼卫生部及WHO和联合国儿童基金会驻尼办事处协商，并得到联合国儿童基金会的赞助，由江西省外贸公司代表，南昌市传染病医院龙宝光、余淑侃二位医生和我，还有尼日利亚国家疟疾及媒介控制中心专家共同组成专家组，开展蒿甲醚的临床研究。我在去尼日利亚前，在北京与回国休假的王愚生大使详谈过，他知道我的工作，也了解到南昌二位医生没做过抗疟药临床研究，故让我为技术顾问。在那边进行了随机对比观察，结果发现中国研制的蒿甲醚在疗效、耐受性和可接收性等方面均优于氯喹。为此，驻尼大使馆召集非洲有关国家驻尼使馆和尼日利亚主要媒体参加新闻发布会，我们这些成员接受记者专访，1988年4月18日尼日利亚最大的报纸《邮报》发表两个整版的长篇报道——“蒿甲醚是神药”和“灵丹妙药”，并刊登中国专家组全体成员照片；同一天尼日利亚《卫报》也发表消息，主标题是“中国制造的药物取代氯喹”，副标题是“领导世界抗疟药的氯喹走向死亡之路”。

第二天，德国生产抗疟药的厂家在尼日利亚《青年报》上发表文章，说中国的抗疟药虽然好，但实验室研究不符合GLP（Good Laboratory Practice，良好实验室管理规范），临床研究不符合GCP（Good Clinical Practice，临床试验规范标准），生产条件不符合GMP（Good Manufacturing Practice，药品生产质量管理规范）。这篇文章的发表，使本来搞的红红火火有较好前景的工作化为乌有。

黎：那后来又怎么继续开展国际化的工作呢？

焦：1988年7月我回国，任疟疾研究室主任，回聘周义清副教授继续担任复方蒿甲醚项目负责人，聘请周克鼎同志任抗疟药研发顾问。三人经过反复研讨，近些年来探索将抗疟药打入国际市场过程使我们逐渐冷静下来，并认识到单靠主观愿望是行不通的，我国抗疟药不能在国外注册，进不了国外市场，不是国外有意压我们，主要是我们的药品确实存在先天不足而没能达到国际公认的标准，我们不能再怨天尤人，必须以科学的态度，实事求是地按药品的市场规律办事。然而当时国内尚无GLP实验室，GCP临床试验基地和GMP生产厂家。其次当时国内经济实力也达不到这些条件。众所周知，抗疟药的研究同其他药品一样，出成果的周期长，耗资巨大，国外开发一个商品药需数亿美元，甚至十几亿美元，按当时的国力我们根本达不到。第三，我们没有销售网络渠道，也没有国际认同的医药公司和从事药品国际注册的专门人才。在这种情况下，必须依靠国家的政策，借助于外贸公司力量走与国际大公司联合的道路。因此在周克鼎同志引领下，二周和我三人多次向国家科委、国家医药总局和国家卫生部建议。

国家科委社会发展司采纳了我们的意见，与我们多次讨论技术细节。1989年上半年，由国家科委牵头，会同国家医药总局、卫生部、农业部和经贸部共同召开了“关于推广和开发青蒿素类抗疟药国际市场”的工作座谈会，周克鼎同志以前523办公室秘书和青蒿素指导委员会办公室负责人身份参加了这次会议，在会上他详细阐明了我们的观点，并得到与会者的一致认可。会议决定抗疟药国际开发归国家科委负责，从此推广和开发青蒿素类抗疟药国际市场工作在国家科委领导下统一对外。1989年下半年，国家科委社会发展司分别与中信技术公司等国内几家大型国有外贸公司签订了“开拓青蒿素类抗疟药国际市场合同”。

黎：当时是“开拓青蒿素类抗疟药国际市场合同”，是如何选定的复方蒿甲醚？

焦：中国科学院上海药物所研制的蒿甲醚早已转让给昆明制药厂生产。在周克鼎同志的牵线和协调下，军事医学科学院微生物流行病学研究所研制的本苄醇于1987年也转让给昆明制药厂生产。还是在周克鼎同志协调下，军事医学科学院微生物流行病学研究所和昆明制药厂联合开发复方蒿甲醚，于1987年3月由我和宁殿玺分别代表研究所和课题组与薛德华厂长和刘羊华副厂长代表的昆明制药厂签订正式协议，而且两家合作愉快，建立了良好的合作关系。

1989年，中国国际信托投资公司（集团）所属中信技术公司李加诚、王菊生和刘天伟曾多次到军事医学科学院微生物流行病学研究所与我、周义清和周克鼎商讨蒿甲醚在巴西注册以及与法国罗纳普朗克公司联合进行



已赞

蒿甲醚国际注册和销售事宜，焦和二周曾协助中信技术公司为国外注册所需而制作“青蒿素及其衍生物技术资料录像带”。

为进一步加强双方合作，我和周义清、周克鼎三人多次到中国国际信托投资公司总部国际大厦，先后与中信技术公司邓质方襄理、李同舟副总经理和中国国际信托投资公司副总经理王军谈过我们的想法和进一步合作的意向。王军副总经理当场明确表态：“是好事，公司全力支持”。根据王总的指示，邓质方代表中信技术公司到微生物流行病学研究所共同协定合作开发抗疟药国际市场。因我们与昆明制药厂和中信技术公司已建立良好合作关系，故于1990年就复方蒿甲醚与瑞士CIBA-GEIGY公司接触时，三家很自然地组成科工贸联合体，发挥各自优势一致对外。



1991年时任中信技术公司副总经理的邓质方与国家科委丛众及昆明制药领导见面支持复方蒿甲醚的合作

开始并没选择复方蒿甲醚作为与CIBA公司合作研发的首选药品，因当时该药正处在研究的后期，尚未拿到新药证书。当时主推蒿甲醚和青蒿琥酯，但更偏重于青蒿琥酯，因其研究资料比蒿甲醚完善，特别是片剂资料，且青蒿琥酯临床前研究工作由微生物流行病学研究所做的，可信度更高。而在国外公司眼里，这些研究资料均不被认可。就药品注册而言，这些资料只是参考而无实际应用价值，因其不符合GLP、GCP和GMP；况且这两个品种均无专利保护，如代销必须先注册，现有的资料不能用，必须重新做，其所耗财力和时间与开发新药无差别。

当时微生物流行病学研究所研制的抗疟药中，只有磷酸萘酚喹和复方蒿甲醚两个品种能够拿得出手，且研究资料尚未公开发表。磷酸萘酚喹由于我的坚持没有列入与国际联合研发日程，其因有三：首先，磷酸萘酚喹一旦研究成新药，其成果属军队且为战备而研制，拿它与国外合作军队不会批准；其二，从磷酸萘酚喹已有的研究资料来看，已显示它突出的特点，特别是预防疟疾效果更令人欣慰，因为我们姓军，到任何时候不能忘记军事需要，必须留有后手；其三，我们考虑到军口走出去很困难，所以才采取迂回战术，走国家科委这一通路。

复方蒿甲醚则不同，因组成复方的两个单药均为昆明制药厂所有，其复方是两家共同研制的产品，在研发过程中原料药供应和研究经费均来自昆明制药厂，况且在两家签署的联合开发复方蒿甲醚的协议中明确规定“在成果转让条件相同的情况下昆明制药厂有优先权”。虽然复方蒿甲醚也属军队正在研究的品种，但其份额有限，加之国家的支持，军方也容易批准放行；推出复方蒿甲醚对昆明制药厂和微生物流行病学研究所均有利，加之复方蒿甲醚研究资料没公开发表，可申请专利，这点正是国外大公司所要求的。

当中方（微生物流行病学研究所、昆明制药厂和中信技术公司）的复方蒿甲醚与瑞士CIBA公司接触时，双方很快明确了合作意向。首先签订保密协议后，中方提交复方蒿甲醚技术资料，瑞方评估后，通知中方于1991年4月来北京与中方签订第一阶段协议。

黎：复方蒿甲醚可以说是中国第一个走向国际化的药物，当时没有什么经验，谈判过程中是否有什么困难？



已赞

焦：在与CIBA公司的国际合作中遇到许多坎坷和关口。

首先 遇到的是复方蒿甲醚国际专利的申报。正当CIBA代表团准备来北京继续磋商并签署第一阶段协议之前，中方从CIBA方面获悉，世界卫生组织（WHO）于1990年12月14日出版的文册中披露了复方蒿甲醚内容。按照专利的新颖性、创造性和实用性的要求，技术资料一经公开就失去了申请专利的条件。为此CIBA派专人来华与中方商讨解决办法，经查实此次失密是由WHO失误造成的，根据“保护工业产权巴黎公约”和中国专利法第24条第3款规定，“他人未经发明人同意而泄露其内容的，其专利申请的有效期可延长6个月”。照此计算复方蒿甲醚申请国际专利的最后日期是1991年6月14日，即到最后期限只剩下45天。CIBA明确表示，如果复方蒿甲醚不能如期申报国际专利，则合作将终止。

然而这45天，首先要拿到WHO证明，说明申请专利延期6个月的有效性，而且必须留下21天作为国家贸促会专利代理部进行专利文本翻译和在国外提交文本的时间。在这样短的时间内，既要完成专利文件准备，又要通过包括军队总后勤部在内的一系列审批手续，难度可谓极大。如果按部就班，就等于自动放弃，而我们的技术资料对CIBA已经公开，虽然与CIBA有保密协议，但责任在中方，后果不堪设想。为了国家利益和挽救几十年的辛勤研究成果，所领导和项目全体同志全力以赴，加紧工作。

为了拿到总后勤部同意的批件，当时我们所王绍山所长，所科技处贾启中处长（在总后卫生部工作过）和分管我所的副院长林炳厢（在总后司令部工作过）亲自出马，跑机关找首长。在总后卫生部和司令部机关具体办事的同志和部领导的支持下，破了常规，急基层之所急，2天就办妥了一系列批准手续。国家贸促会专利代理部的同志们昼夜奋战，3天就完成了申报国际专利文本准备及翻译工作。此时离专利申请有效期还有两天，把所有文件递交到有关国家和地区。国际专利申报成功，充分显示中方人员的组织才能和办事高效率，也受到CIBA高度赞誉。

第二，关于复方蒿甲醚的临床效果、组方比例和临床使用方案的科学性问题。

首先，CIBA的化学家对复方蒿甲醚的临床治疗恶性疟效果产生怀疑，他们根据本芴醇的化学结构式认为本芴醇像石头一样不溶于水，无法吸服，怎么会有效？其二，CIBA临床药理学家认为中方做的400多例临床试验没按GCP标准，结果不真实，他们也不相信复方蒿甲醚的28天治愈率能高达96.1%，为此CIBA决策人改变了“先签订最终协议后做临床试验”的承诺，要求中方将临床试验提前到1993年，并按GCP标准在海南对复方蒿甲醚进行临床治疗恶性疟试验。而且，CIBA提出：(1) GCP标准临床试验由CIBA制定；(2) 临床试验医院CIBA要派员考察能否基本满足GCP要求；(3) 临床试验过程派监督员（Monitor）全程跟进。瑞方这一要求从某种程度讲，海南临床试验结果决定着复方蒿甲醚的前景和命运，为此双方都很重视。



军事医学科学院微生物流行病学研究所焦岫卿（后排中）和李福林（后排右）等在海南临床试验

黎：那在他们提出了这些要求之后，中方是怎么做的？



已赞



焦：中方为此专门召开会议研究如何完成这次复方蒿甲醚的临床试验。周克鼎同志首先发言提出，临床试验负责人很关键。当时我提出“考虑到临床研究的连续性由刘光裕负责，同时我也全程参加”的意见。参加会议的滕翕和教授提出“还是由老焦负责好”，周义清也附议“由焦主任亲自负责”。其余参会人员均认同。会上我又征求各方意见，会后即奔赴海南。这次海南之行完成三件事，第一 完成复方蒿甲醚临床试验省市两级卫生行政主管部门批准手续，第二 确定临床试验医院，第三 就是组织疟疾病人来源。

由于我们既往多年在海南工作与省、三亚市卫生行政主管领导已建立起良好关系，我利用顺路等车的时间就办好了审批手续；选定临床试验医院也是这次海南之行的核心任务，复方蒿甲醚临床试验医院必须有三个条件，一是有健全的管理系统和必需的仪器设备，二是有足够的病床，三是愿意合作能为临床试验提供帮助。三亚市基本符合条件的医院有农垦医院、海军425医院和三亚市人民医院。三亚市人民医院在市中心，病人多且床位一直很紧张，首先排除在外，其余两家硬件条件无差别，425医院主要领导不在家，农垦医院既往我们已建立良好合作关系，而且院领导鼎力支持，况且与我们关系密切，故选择三亚农垦医院为复方蒿甲醚临床试验医院。

在与院方领导商讨如何准备迎接CIBA派员来此进行GCP检查时，由于该医院从没做过这样高要求的临床试验，GCP对他们来说还是一个新名词，不知怎么准备，一个多月时间能否准备好，怕给各方面造成负面影响，同时也会影响复方蒿甲醚的II期临床试验。我很清楚他们的顾虑，心想必须打消他们的顾虑，增强信心，多次说明准备并不难，一个月的时间足够。我首先介绍GCP直译为良好的临床实践，意译可为良好的临床程序，从GCP整个内容看，实际是一个标准管理系统；接着就CIBA来此检查的重点应如何准备进行说明，首先CIBA要了解医院的规章制度是否健全，人员职责是否明确，其次是这次试验必须的检测仪器是否齐全，第三病床数能否满足需要，而且重点是后两条。如果检查合格，对医院将来申报三甲和新药临床试验基地，扩大医院影响均有现实意义。

回来再说第一点，医院各种规章制度你们都有，把它们其集中起来装订成册并给予命名，如农垦医院管理制度等，各级人员职责从院长到护士每个人心中都清楚，只要用文字书面写出来，装订成册并给予相应名称即可。各级人员职责不要求全面，把现在怎么执行的写出来就行，有10天或半个月也能完成。

关于仪器设备，此次检查主要看与试验有关的，如自动生化分析仪，血球计数仪，血小板计数仪和尿分析仪及心电图机，特别是前四种一定要有书面文字的操作规程放在相对应的仪器边，操作规程就是从准备开始，再到每一步操作直到结束完成，按先后顺序逐条写出来，也就是说这部分把仪器使用说明书抄下来即可；同时这些仪器的维修保养记录及参加海南省联检记录准备好，预计一周的时间便可完成。

再有就是病房及床位数的事情，因为每个病人都需住院观察28天，床位数最高时可能需要50张床，这点CIBA来检查时必问的，也是我担心的。没等我讲完，薛宝山院长立即表态“保证有足够的床位”。我接着说到病房的另一个问题是消毒、杀虫和防蚊，因病房已有纱窗，病床均有蚊帐，消毒和杀虫定期进行。CIBA检查时如提及说清楚就行了。

听了我的介绍，院领导和相关科室领导就放心了，会后我到检验科具体落实各仪器的准备工作，大约过了7天，再次来到医院时，发现所有的准备工作已基本完成。

来海南的第三件事就是组织可能的病例来源。我先后到三亚市周边，包括从田独，到荔枝沟高峰，再到高峰南岛和立才农场广大地区的乡镇卫生院和农场医院，向他们说明救治病人的条件和每个合格病人给当地医院50元作为补偿（当时治疗一个病人纯利约20元左右），为保险，又到东方市组织备用病人来源，然后从东方市回京。

对海南三亚农垦医院的检查，中方参加人员有我、周义清和毛菊英等，先从北京到海口，CIBA来人从香港到海口，双方在海口会齐后再到三亚；农垦医院派车到海口接检查组全体成员。我一路上给他们介绍海南风光，风土人情，喝着刚从树上摘下来的椰子水，吃海南特色饭菜；当时没有高速公路，路面不平，海口到三亚需要5~6个小时，路途虽然辛苦，CIBA人员，包括中方人员，除我以外其他人均是第一次到海南，处处感到新鲜。到三亚后将CIBA人员安排在南中国大酒店（当时唯一的五星级酒店），每天住宿费680元，当时相当于每天120美元，中方人员安排在金陵饭店，两处相距5分钟车程。

第二天上午到农垦医院检查，医院介绍基本情况，CIBA询问一些病房情况后，重点检查化验室。由于准备比较对路，虽然没有达到GCP要求，但基本能满足临床试验要求，CIBA人员比较满意。中午由农垦医院出面，我出钱，宴请检查组中外人员。晚上7点半在南中国酒店双方讨论中方提出的经费预算，CIBA对每例病人3000美元的预算有些异议，但由于我的坚持并说明中方专家到三亚也需住宾馆后，瑞方表示同意。

已赞

第三天游天涯海角，第四天由海南岛中线从三亚返回海口，路上CIBA人员称原来以为三亚市个海边渔村，没想到还有那么好的宾馆和医院，并表示将很快派人到北京讨论试验方案和需准备的实验器材，试验器材由CIBA从瑞士运到北京。



1993年，军事医学科学院微生物流行病学研究所焦岫卿（右1）、周义清（前排左1）和的CIBA所派人员在海南合影。

复方蒿甲醚Ⅱ期临床试验方案由CIBA按GCP标准制定。实验器材由瑞士空运到北京。中方由我、刘光裕、单承启、赵兴，CIBA派北京办事处工作人员李昕威为监督员，共同组成临床试验组，于1993年5月开始工作。在三亚以薛宝山院长为首的农垦医院大力支持下，经过5个月的周密组织，严密观察，出色地完成了102例恶性疟的临床观察。这102例近期全部临床治愈，观察28天，4例原虫复燃，治愈率96.01%，其结果与我们以前观察400余例的数据基本一致，其中反映药效最重要指标28天治愈率差别不到0.1%（以前治愈率为96.1%）。由此说明我们以前做的临床结果虽然没按GCP标准，但试验结果是真实可靠的，从此复方蒿甲醚才正式列入CIBA开发计划。

继合作的关键——复方蒿甲醚临床药效问题解决之后，CIBA又提出复方的剂量配比和临床使用方案的科学依据问题，即复方蒿甲醚配比和临床应用方案是否正确？这个问题对于复方蒿甲醚来讲用理论无法说清楚，只能让实验结果来证实。故于1994年在海南按GCP标准开展第二次临床试验。这次试验采用的是复方与组方单药双盲随机对比设计，总数150例。与1993年比，1994年的试验无论是试验规模，还是工作难度及风险程度都大大超过1993年的，此外，由于三亚农垦医院人事变动，加之床位确实紧张，故此次临床试验选在海军425医院，因425医院能提供足够的病床数。

准备工作有了1993年的经验，各种准备更有针对性，故在短时间内完成了各项准备工作。与1993年不同，临床试验方案和病例书写格式，CIBA采纳中方专家意见，病例记录由1993年的119页减少至1994年的17页，而且更合理也更直观。如反映药效两个指标体温和原虫检查都集中在1页，从给药前，到给药期，再到给药后各天定时检查结果一目了然，过去散落在整个病历记录中，想要了解检查结果需将病历从头翻到尾。

此次中方派出我、刘光裕、李国福、单承启和丁德本，CIBA派范凡为监督员，共同组成临床试验工作组。在425医院的全力支持配合下，现场组每个人不怕辛苦，连续作战，克服重重困难，用5个月时间圆满完成病例观察任务。由于是双盲对比试验，排除了各种因素，当解密后把分别统计的结果往桌上一摆，以无可争议的事实证明了中国科学家提出的组方配比合理，临床方案正确。

在关于中方建立的本苄醇药代动力学方法和检测结果准确性的问题上，我们连续闯过三关。

第一关，根据CIBA顾问奥地利人W.H.Wernsdorfer教授的安排，本苄醇药代血样分析，按中方建立的方法同时在北京（由卢志良高级实验员负责的）药代动力学实验和设在马来西亚槟榔城的WHO临床药理检测中心实验室进行。实验结束后，双方公布各自实验结果时，发现两地相差悬殊。槟榔城药理检测中心检测的血浓度大部分是低的，小部分为“0”，而中方则绝大部分为高浓度，个别为低浓度，并与以前的结果一致；由此导致外方怀疑中方建立的方法是否正确，进而引起CIBA对复方蒿甲醚评价结论的怀疑。为了闯过这一关，中方



已赞

专家经过认真讨论，面对严峻形势主动出击，迎接挑战。因此中方建议CIBA总部专家主持召开专家讨论会，在会上两个实验室分别报告各自的实验操作过程，经过双方专家座谈讨论和相互询问启发，槟榔城药理中心承认他们工作有误，从而确认中方的方法是正确的，在此过程中曾美怡教授是有功之臣。

第二关，尽管如此，CIBA仍有人怀疑其真实性，接着而来的是第二关，用双盲法进一步验证，结果再一次证明中方的方法和结论是正确的。

第三关，CIBA提出中方的试验条件和操作不符合GLP，需派专家来北京考察，中方再一次接受他们的要求，同意CIBA派专家来北京考察指导。中方由滕翥和教授，曾美怡教授和卢志良做准备迎接检查，CIBA派Degen博士到军事医学科学院微生物流行病学研究所药代实验室进行考察并与中方人员共同操作，Degen博士认为“北京实验室及其操作”基本符合要求。由此CIBA决定本苄醇药代分析由北京实验室独家承担。

由于专利申报和科研工作不断进展，排除了各种干扰，有力地配合商务谈判，推动了双方合作协议的达成，于1994年9月20日中秋节之夜双方在最终协议上签字。



1994年9月20日中瑞双方签署专利实施协议



1994年复方本苄醇国际合作总结研讨会

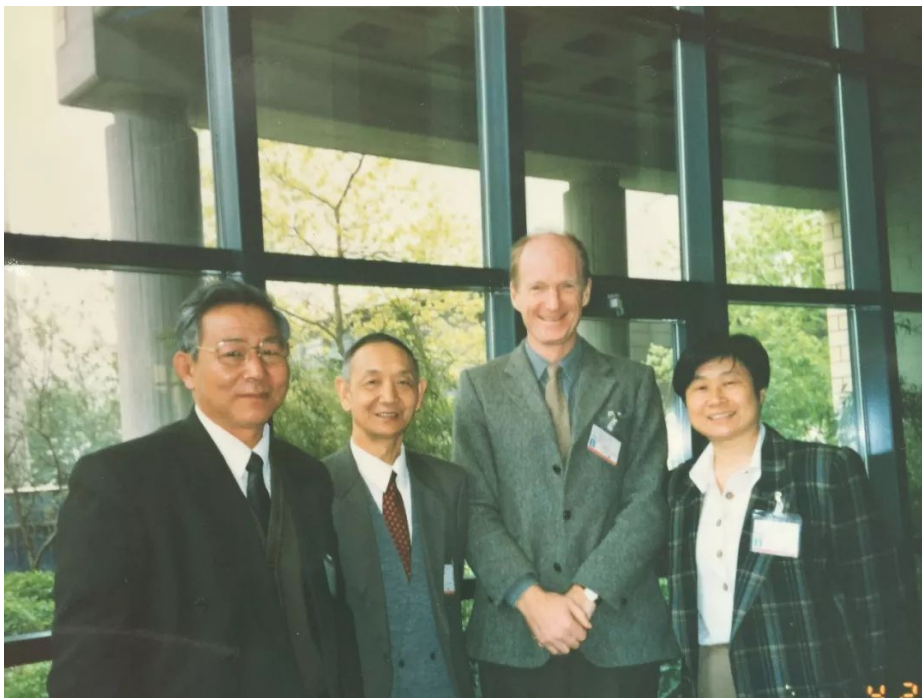
黎：复方蒿甲醚与国际合作成功，中方的主要经济利益有哪些？同时您认为还获得了其他的什么利益？

焦：根据协议，CIBA一次性支付中方复方蒿甲醚前期科研补偿费150万美元，分期支付中方本苄醇停产补偿费50万美元，按课题支付复方蒿甲醚合作研究经费100万美元。

按协议，在专利有效期内每年按复方蒿甲醚净销售额4%作为中方专利许可使用费提成20年，按专利地区年销售额的2%作为中方额外科研经费提成15年，此外根据协议复方中的两个原料药由中方独供，估计此项可获得年效益700万美元。根据有关部门证实，作为新药对外合作所获得经济效益居全国之首。作为微生物流行病学研究所至1994年底应得各项经费209.25万美元，已到位178.85万美元。

已赞





1995年在瑞士诺华公司巴塞尔总部举办的国际临床试验研究讨论会上，军事医学科学院微生物流行病学研究所焦岫卿、周义清（左1、2）和中信技术公司毛菊英（右1）与英国抗疟药研究学者N. White教授在一起。

其他方面就是：

首先，复方蒿甲醚从国内三类药上升为国际水平新药，复方蒿甲醚在我国取得的是三类新药证书，通过CIBA合作并按国际注册标准进行补充完善研究，在1995年瑞士Basel国际临床试验研究讨论会上各国专家的评审，证明复方蒿甲醚特点突出，优于世界同类产品。

第二，科技人员经受了考验和锻炼，得到了提高。在4年多的合作中，与国际先进水平接轨，使科技人员开阔了眼界，增长了才干，了解和学习了国外的先进技术，找准了自身的差距，同时也明确了我们自己的优势和潜力，从而增强了我国抗疟药走向世界的决心和信心，如我们在复方蒿甲醚临床和药代动力学的研究中，受到了严峻的考验，从中得到了锻炼和提高，特别是临床研究工作跨入了国际先进行列。

抗疟新药的研究工作基本上走出困境，走上了良性发展道路。从与CIBA合作到1994年底，从CIBA获得科研经费85万美元，由于经费比较充足，首先改善了实验条件，先后购置了自动生化分析仪、血球计数仪、高压液相仪、保温水箱、二氧化碳孵箱、尿分析仪和电脑等大型仪器设备，基本上满足了新药研究的需要。其次支持新的探索研究课题2个，促进科技发展。再有就是外请和回聘专家9名，促进学科发展，人才培养和协作攻关能力。总之，由于有了比较充足的经费，使我们的科研工作从“求生存”步入“自我发展”阶段。

促进了军事医学研究课题进展。因为我们姓军，军事效益、国防建设在我们心目中始终占主导地位。我们无论改善条件搞科研，还是搞开发，其主要目的是落实到军队建设上。如我们承担的全军“85”指令“疟疾防治药物研究”项目，在1995年上半年全军检查时，其研究进展在全军名列前茅，列军事医学科学院总部指令课题第一名。之所以能比较好地完成任务，其原因之一就是外来研究经费节余中拿出20万元弥补上级拨款的不足，使我们能及早拿到新的更好的抗疟药磷酸萘酚喹，正是拿到这个药物，就疟疾防治而言，我们敢说治能治的好，防能防的好，在疟疾防治上敢立军令状。

黎：复方蒿甲醚的成功对后来的药物研发有什么帮助？

焦：需要按照国际标准进行新药研究才能进入国际市场。

黎：在这个漫长（当时中国的条件）又简短（用很短的时间完成）过程中，您怎么看待这个过程以及中外合作方式的？

焦：我个人有几点体会：探索把我国研制的抗疟药打入国际市场的想法早于1984年，到1994年与CIBA公司联合花费十余年时间，如从1990年开始与CIBA接触到1994年最终协议签字也用了4年半的时间。经过几十年的不断探索，特别是这4年多持续的艰苦努力，克服种种困难，排除来自内部和外部的各种干扰，没有十足

已赞



的拼劲和坚忍不拔的顽强精神，要想取得成功是不可能的。然而若使我们药品打入国际市场，取得规模效益，最重要的是以科学态度，实事求是按药品本身规律办事。

其次，高水平的科技成果，优质的科研工作和获得国际专利保护是复方蒿甲醚与国外合作成功的最关键的根本因素。虽然当时我们国家没有GLP实验室，GCP临床试验基地，但我们所做的科研工作，经CIBA按GLP和GCP标准重复试验，都取得与我们以前的试验结果完全一致的结论，从而得到外方专家的信任和尊重。

第三，CIBA是一个讲诚信的跨国公司，在科学面前实事求是，一丝不苟，是一个值得信赖的合作伙伴。作为合作伙伴和朋友，在复方蒿甲醚申请国际专利中，由于中方的责任给申报国际专利带来困难，CIBA没有指责，而是与中方共同想办法，给中方出主意来弥补；作为合作伙伴，CIBA能够体谅中方的条件，没有苛刻要求，CIBA对科学家的尊重和对中国科学家成果的爱护是发自内心的。CIBA对中方的GLP和GCP检查，对所涉及检查能基本满足即可，当时对于初步了解GLP和GCP的中方人员能体会到这一点，特别是当我真正了解GLP之后，也即从1996年到2003年系统研读美国GLP和GCP相关文件，2004~2007年在广州新南方公司建立GLP实验室并于2007年11月获国家认证后，更深知CIBA公司人员当时对待中国科学家和试验条件的态度是多么可贵。然而对复方蒿甲醚试验结果的真实性和可靠性丝毫不放过，必须求证，因此才有前面提到的关口，当发现自己错了时，也敢于承认，显示出真实的实事求是科学坦诚态度。

第四，从整体利益出发，科工贸三方紧密结合，扬长避短，在对外谈判工作中发挥整体优势，对内妥善处理各方利益。

复方蒿甲醚的成功，开创了从科研后期即与国外大公司合作的先例，随着我国经济实力的增强，科学技术的进步，可能会有更多更好的途径，使新药走向国际市场，其中也包括直接到国外注册销售我们的产品。



焦岫卿（1938-2018），辽宁省建平县人。军事医学科学院五所研究员。1965年毕业于天津医学院医学系，同年入伍。523任务期间，参加了军事医学科学院多个药物的药理和临床研究工作。后又主持了复方蒿甲醚的国际合作研究工作。

253

① 本文仅代表作者个人观点，不代表百度百科立场。[举报](#)

① 本文经授权发布，未经许可，请勿转载。如有需要，请联系tashuo@baidu.com。[原文地址](#)

[举报不良信息](#) | [投诉侵权信息](#) | [申请删除词条](#) | [意见反馈](#) | [贴吧讨论](#)

©2023 Baidu [使用百度前必读](#) | [百科协议](#) | [隐私政策](#) | [百度百科合作平台](#) | 京ICP证030173号

京公网安备11000002000001号

已赞

