

股票名称：昆明制药 证券代码：600422 编号：临 2007—31

昆明制药集团股份有限公司关于变更部分募集资金建设 复方抗疟新药 ARCO 高技术产业化与国际化项目的公告

本公司董事会全体成员保证公告内容真实、准确和完整，并对公告中的任何虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏承担责任。

● 原投资项目名称：

- 1、国际合作新产品开发项目
- 2、云南天然药物联合研究中心项目（项目节余资金）
- 3、蒿甲醚系列等天然药物和保健品口服制剂技改项目（项目节余资金）
- 4、天然药物和保健品软胶囊技改项目节余资金（项目节余资金）

● 新投资项目名称，投资总量：

复方抗疟新药 ARCO 高技术产业化与国际化项目，投资 5,525 万元

● 改变募集资金投向的数量：2,411.98 万元

● 新项目预计完成的时间：

建设期限：一年（2007 年-2008 年）

项目实施期限：三年（2007 年-2010 年），主要是通过 WHO 的认证。

ARCO 项目建设期为一年，第二年运营设备产能可达设计能力的 100% 负荷。但由于市场开拓尚有一个阶段，实际生产负荷可达到 20%。验收期为 3 年。

● 预计正常投产并产生收益的时间：2009 年

一、改变募集资金投资项目的概述

（一）原募集资金情况

经中国证券监督管理委员会证监发行字[2000]149 号文件核准，本公司于 2000 年 11 月 16 日公开发行 4,000 万 A 股，每股发行价为 10.22 元，扣除发行费用后，实际募集资金 393,430,000 元。按照《昆明制药股份有限公司招股说明书》，所募集资金计划用于“现代药品营销中心改造项目”、“营销体系分支机构建设”、“云南天然药物联合

研究中心项目”、“国际合作-新产品开发项目”、“蒿甲醚原料药及注射液车间技改项目”、“蒿甲醚系列等天然药物和保健品口服制剂技改项目”、“天然药物冻干粉针项目”、“天然药物和保健品软胶囊技改项目”、“中药现代化技改项目”、“补充公司流动资金”等十个项目。截止 2007 年 9 月 30 日, 本公司实际投入募集资金 36,884.15 万元。

(二) 本次拟改变募集资金项目名称为:

- 1、国际合作新产品开发项目
- 2、云南天然药物联合研究中心项目（项目节余资金）
- 3、蒿甲醚系列等天然药物和保健品口服制剂技改项目（项目节余资金）
- 4、天然药物和保健品软胶囊技改项目节余资金（项目节余资金）

(三) 改变募集资金投向的总金额及比例: 本次拟改变募集资金投向总金额为 2,411.98 万元, 占募集资金总额的 6.13%; 包括本次变更累计改变募集资金投向总金额为 10,735.98 万元, 占募集资金总额的 27.29%。

(四) 募集变更后的投向

以上募集资金项目改变后拟投向《复方抗疟新药 ARCO 高技术产业化与国际化项目》该项目列入国家高技术产业发展项目计划及国家资金补助计划, 公司的此项目将获得国家补助资金 800 万元人民币。结合公司青蒿素产品的国际化战略, 靠部分自有资金和国家对高技术产业化项目的支持资金投资建设, 拟投资 5,525 万元建设。

(五) 本项目不构成关联交易。

(六) 本项目已经云南省发展与改革委员会和国家发展和改革委员会的批准备案

(七) 本公司董事会、监事会审议表决情况

2007 年 11 月 15 日公司五届十六次董事会、五届八次监事会审议通过了《昆明制药集团股份有限公司关于变更部分募集资金建设复方抗疟新药 ARCO 高技术产业化与国际化项目》

(八) 独立董事意见

公司独立董事张鹏、魏江、杨世林、钟晓明就昆明制药集团股份有限公司关于变

更部分募集资金建设复方抗疟新药 ARCO 高技术产业化与国际化项目》发表了如下独立意见：

关于公司关于变更部分募集资金建设复方抗疟新药 ARCO 高技术产业化与国际化项目，是公司董事会根据市场环境的变化和公司自身发展的需要，充分研究了项目的可行性后慎重做出的决议。本次变更募集资金项目的程序符合相关法律法规和公司《章程》的规定，不存在损害公司和中小股东利益的情况。

同意将《关于变更部分募集资金建设复方抗疟新药 ARCO 高技术产业化与国际化项目》提交股东大会审议。

二、变更部分募集资金投向的具体原因

1、国际合作新产品开发项目

公司原拟安排募集资金 1,000 万元，用于“国际合作—新产品开发项目”，主要完成四个项目开发：

三七皂苷的深度开发：原拟投 300 万元，开发三七皂苷 R4，用于抗癌等作用；

A+M 项目：原拟投 150 万元，开发新型的复方抗疟新药；

细胞培养紫杉醇：原拟投 300 万元，完成细胞培养紫杉醇和放大生产；

脂质体的开发：原拟投 250 万元，完成脂体制剂所需原药料的开发。

截止 2007 年 9 月 30 日，该项目投入 53.37 万元，仅只是部分项目的前期论证等费用。

原拟投入的四个研发项目和资金安排,根据目前国内新药研发的要求,安排投入的开发费用是无法完成以上的项目，因此公司决定改变此募集资金项目用途；用于公司复方抗疟新药 ARCO 高技术产业化与国际化项目。

2、云南天然药物联合研究中心项目节余资金

该项目是公司投资组建“云南天然药物联合研究开发中心”，与云南药物研究所进行合作开发研究，本公司提供科研经费、实验室以及相关的设备，云南药物研究所提供技术，该中心为本公司全资所有，不具备企业法人资格。该项目主要建设内容为按 GLP 标准建立中心科技楼，包括实验室、公用工程及配套设施等，总建筑面积为 5,000 平方米。项目总投资 2,980 万元，固定资产投资 1,480 万元，包括土建 600 万元，设

备 619.5 万元，其它 260.5 万元，国家级新药研究经费 1,500 万元。中心建设后的首期研究项目 5 个国家级新药：抗癌Ⅳ、灯盏花小输液、复方青蒿擦剂、脑康灵、足中噻吩苷等。

截止 2007 年 9 月 30 日，该项目投入 2,317.99 万元，还剩余 662.01 万元。

本公司有着 50 多年研究开发天然药物的经验和优势，该中心充分利用了公司在天然药物信息管理方面的优势、研究开发和成果转化的总体实力，发挥云南省药物研究所在天然药物药理、毒理、化学分析、制剂工艺等方面的科研分能力，共同解决在天然药物开发研究中发现的问题；成功开发上市了青蒿擦剂等药品，公司将继续进一步利用研究中心从事天然药物的研究开发。根据市场发生了一定的变化，原募集资金项目中的部分首期研发新药，已不符合市场的需要，因此公司决定不再进一步投入研究，变更该项目的节余资金 662.01 万元，用于公司复方抗疟新药 ARCO 高技术产业化与国际化项目。

3、蒿甲醚系列等天然药物和保健品口服制剂技改项目节余资金

该项目按 GMP 规范的要求对公司原口服制剂车间及其辅助设施进行改造，同时引进国际先进水平的口服制剂设备，主要有压片机、胶囊充填机、包衣机、泡罩包装机等。项目总投资 4,446.5 万元，其中固定资产投资 2,646.5 万元，项目配套流动资金 1,800 万元。

截止 2007 年 9 月 30 日，该项目投入 4,060.32 万元，已完工。节余资金 662.01 万元。

本着节约投资、谋求股东利益最大化的原则，在体现技术进步、积极采用新工艺、保证市场需求的基础上，调整了设计方案，选用符合 GMP 规范要求的最先进的部分国产设备（原定为进口设备，现国产设备已达到公司的设计要求），节余资金 662.01 万元，公司将此节余资金用于公司复方抗疟新药 ARCO 高技术产业化与国际化项目。

4、天然药物和保健品软胶囊技改项目节余资金

该项目按 GMP 规范要求，建设建筑面积为 5,000 平方米的厂房，引进具有国际先进水平的胶囊生产技术和两条生产线，主要包括主机、干燥设备、配药、空气净化设备等，其他辅助设备选用国内设备。项目总投资 4,800 万元，其中固定资产投资 2,800 万元，项目配套流动资金 2,000 万元。

截止 2007 年 6 月 30 日，该项目投入 4,382.84 万元，已完工。节余资金 417.16

万元。

本着节约投资、谋求股东利益最大化的原则,在体现技术进步、积极采用新工艺、保证市场需求的基础上,调整了设计方案,选用符合 GMP 规范要求的最先进的国产设备(原定为进口设备,现国产设备已达到公司的设计要求),节余资金 417.16 万元。公司决定将此节余资金用于公司复方抗疟新药 ARCO 高技术产业化与国际化项目。

三、新投资项目的具体内容

(一) 募集资金变更的新投向

1、新项目基本情况

疟疾是世界上流行广、危害大、死亡率很高的一种通过蚊子为媒介的一种传染病,也是世界治疗的一个难题,更是导致很多非洲等贫穷国家持续贫困的一个重要原因,世界卫生组织(WHO)已经把遏制疟疾列为二十一世纪首要的医学问题,由于传统抗疟药物出现抗性及产生了毒副作用,青蒿素类的药品开始占有重要地位,WHO 已经提出重点推荐以青蒿素为基础的疗法(Artemisinin-based Combination Therapy ACT),但目前上市的产品很少,而且因为服用次数多而造成患者的依从性差,因此国际上急需更多安全、疗效显著、价格便宜、服用方便的抗疟疾治疗药物服务于患者。

青蒿素类药物的研究是中国对世界作出的一个重大贡献,是国际上公认的由中国科学家发明的最新的抗疟药,中国在青蒿素类药物的研究一直居于国际领先水平,不断推出新型的、符合市场需求的药品可以充分证明中国在这一领域的研究水平,将药品进行产业化和国际化的推广具有极其重要的社会意义和经济意义。

公司 2007 年 10 月 23 日接到云南省发展与改革委员会转发的:国家发展和改革委员会 2007 年 10 月 11 日发布的发改办高技[2007]2490 号文《国家发展改革委办公厅关于 2007 年生物医药、生物育种和高纯硅材料等高技术产业化专项项目的复函》,批准同意《公司复方抗疟新药 ARCO 高技术产业化与国际化项目》列入国家高技术产业发展项目计划及国家资金补助计划,此项目将获得国家补助资金 800 万元人民币。结合公司青蒿素产品的国际化战略,靠部分自有资金、国家对高技术产业化项目的支持资金进行投资建设。

本项目产品复方磷酸萘酚喹片(国外商品注册商标名为 ARCO®,简称为:ARCO)是利用中国研制的两个一类新药青蒿素及磷酸萘酚喹通过大量的药效筛选,药理研究

和临床验证，选择最佳的配比，并采取了取长补短、优势互补的组方原则研制成功的抗疟新药，是目前国际上唯一一个上市的具有一次服药就可达到治愈目的的复方口服抗疟药。ARCO 的出现有效地解决了长期困扰疟疾治疗过程中因为依从性而导致治疗后的复燃问题，大大降低了因为服用次数过多而担心的青蒿素类药品提早出现抗药性的风险，符合 WHO 的以青蒿素为基础的疟疾治疗（Artemisinin-based Combination Therapy ACT），是一个具有巨大国际市场需求又能体现中国药品在国际市场品牌的一个产品。

2、建设方案

该项目最终形成年产 1 亿片复方磷酸萘酚喹的生产能力。拟建地点位于云南省昆明市西郊七公里昆药集团制造中心内。拟建设符合 WHO 认证要求的复方磷酸萘酚喹生产基地，具体包括按 WHO 的 GMP 认证标准新建 4,100 平方米的生产车间及购置相应的生产设备、检测仪器和配套公用工程设施，新建一条年产片剂 1 亿片的生产线。

3、投资估算及资金筹措

项目总投资估算为 5,525 万元，建设期利息估算为 63 万元。铺底流动资金 473 万元。

该项目获得国家补助资金 800 万元，以上募集资金项目变更后获 2,411.98 万元，公司申请固定资产贷款 2,000 万元，自筹 313.02。

4、建设期限：一年（2007 年-2008 年）

项目实施期限：三年（2007 年-2010 年），主要是通过 WHO 的认证。

ARCO 项目建设期为一年，第二年运营设备产能可达设计能力的 100%负荷。但由于市场开拓尚有一个阶段，实际生产负荷可达到 20%。验收期为 3 年。

5、投资回收期及预计经济效益：

项目投资回收期为 5.88 年（税前）；以生产能力利用率表示的盈亏平衡点来计算该项目的盈亏平衡点为 18.91%；资本金财务内部收益率为 27.38%。

公司长年从事系列抗疟疾药物的研究生产，拥有多项成果，但是由于没有获得 WHO 的供应商资格而无法进入 WHO 公立市场；项目实施后，项目产品可有效占领国际市场，力争进入 WHO 的公立市场，成为公司的一个抗疟特色产品，将为企业带来可观的经济效益。

四、新项目的市场前景和风险提示

（一）新项目市场前景分析

疟疾是流行最广、对人类危害性最大的一种寄生虫疾病，也成为很多发展中国家摆脱贫困的最大障碍，因而得到国际社会的普遍重视。抗药性蔓延严重威胁人类的身体健康。传统抗疟药疗效低、副作用大的弊端已日渐显现，因此亟需寻找新型抗疟药。因此研制生产和推广高效、低毒、不易产生抗药性且使用方便的抗疟新药具有重要的社会效益。

在过去十年里，ACT 药物已日益大规模地得到利用，以 ACT 药物产生非常迅速的治疗应答并且患者的耐受性良好，还具有减少疟疾传播的潜力。目前在全球 56 个国家，其中 34 个在非洲，已正式采用以 ACT 药物作为疟疾的第一线治疗，尽管许多国家尚未实施这项政策。但仅自 2004 年 1 月以来，三分之二的国家已采用以 ACT 药物。

2005 年 3 月 10 日，著名的英国《自然》杂志发表了一份研究报告。该报告指出：全球每年有超过 5 亿人感染疟疾。而感染疟疾的高危人群数量多达 22 亿，这个数字已经超过世界人口的三分之一。而受影响最大的是儿童。2004 年以前，全世界每年消费大约 30 吨青蒿素，价格一直平稳保持在每公斤 230 美元，全世界对青蒿素的需求量将达到 130 吨至 220 吨。2006 年，诺华作为世界卫生组织 (WHO) 抗疟药主要供应商，根据诺华公司 2006 年的公司年报实现复方蒿甲醚片发货数量 6,200 万人份。

据统计，非洲是目前世界上最大的抗疟药市场，非洲国家药品 90% 以上依赖进口，非洲用于疟疾控制的费用为 120 亿美金，资料显示，未来 10 年内，青蒿类药物将在全球市场上形成约 15 亿美元到 20 亿美元的销售额，这意味着中国青蒿素类药品的制药企业将在世界医药市场迎来一个巨大的商机。目前我国的单复方青蒿类制剂的药品年出口额在 3,000 万美元左右，所占份额很小，市场潜力巨大。

综上所述，抗疟药在今后至少 10 年时间内具有非常广阔的国际市场前景，青蒿素类的抗疟药将成为抗疟药的主力军，ARCO 由于具有一次服药即可治愈、服用方便、无抗药性、价格低廉等特点，在国际市场上极具竞争力，从而具有较好的市场前景。

（二）新项目的风险分析及对策

1、技术风险

本项目的优势在于技术领先优势，复方磷酸萘酚喹片是由我国发明的两个 I 类新药青蒿素和磷酸萘酚喹组成，其中青蒿素对疟原虫红内期无性体有快速的杀灭作用，

但由于其半衰期短，所以服药疗程长，复燃率高；磷酸萘酚喹的特点是半衰期长，所以用药剂量较小，有特效抗疟作用，治愈率高，复燃率低，缺点是起效作用较慢。现将两药相加，并以最佳的剂量配比组成复方，可达到取长补短的效果。国际国内目前有很多企业从事系列抗疟疾药物的研究生产，从而存在着技术竞争的风险。

2、市场风险

任何一个新药的开发都不可避免要承担一定的风险，国际国内目前也有很多企业从事系列抗疟疾药物的研究生产，但是，国际上的企业，其制剂产品的原料青蒿素或蒿甲醚等都要来中国采购，其生产成本比我们的要高，本项目产品的国际市场竞争能力较强。而国内除少数企业外大多数的应用平台及生产工艺都没有完善，其市场应用能力没有公司强。而且公司还有相关产品的研发和批量生产能力以及国际市场的开拓能力。

在国际市场开拓方面，公司与瑞士诺华公司进行国际化十年的合作积累了一些国际化的经验，公司生产销售蒿甲醚系列产品约二十年积累了一批客户和国际贸易的经验，多年来很多国家到公司进行 GMP 认证或检查，为建成国际化的 GMP 车间提供了良好的基础。同时，本项目产品已在多个国家注册销售或进行临床，为产品进入国际市场奠定了基础，在很大程度上回避了开拓国际市场的风险。

（二）风险及防范措施

从以上分析可见，本项目的主要风险是远期上的技术竞争和市场竞争。几年后如项目的生产技术无法保持在国内的领先地位，将在相当程度上影响项目的经济效益，而市场风险、资金风险、人力资源风险影响相对较小，投资环境风险的影响基本不存在。

1、技术风险防范措施

（1）加大研发投入，以创新来保持技术领先优势；

（2）密切关注该领域内的技术发展动向，分析对本项目技术领先优势产生威胁的新动向，采取跟进抢先或合作发展等措施保持技术优势。

2、市场风险防范措施

（1）加大市场投入，提高产品知名度，扩大市场规模；

（2）不断创新市场营销模式，提升营销能力；

(3) 采用积极稳妥的市场运作模式。

特此公告

昆明制药集团股份有限公司董事会

2007 年 11 月 15 日

备查文件：

- 1、由与会董事和记录人签字的董事会决议及会议记录；
- 2、经签字的独立董事的意见；
- 3、监事会对改变募集资金投资项目的意见及经监事签字的会议记录；
- 4、新项目立项机关的批文
- 5、新项目的可行性分析报告；

一、总论

1.1 项目背景

1.1.1 项目名称

复方抗疟新药ARCO的产业化与国际化

1.1.2 建设地点

云南省昆明市西郊七公里昆明制药集团股份有限公司生产厂内

1.1.3 项目承担单位

昆明制药集团股份有限公司

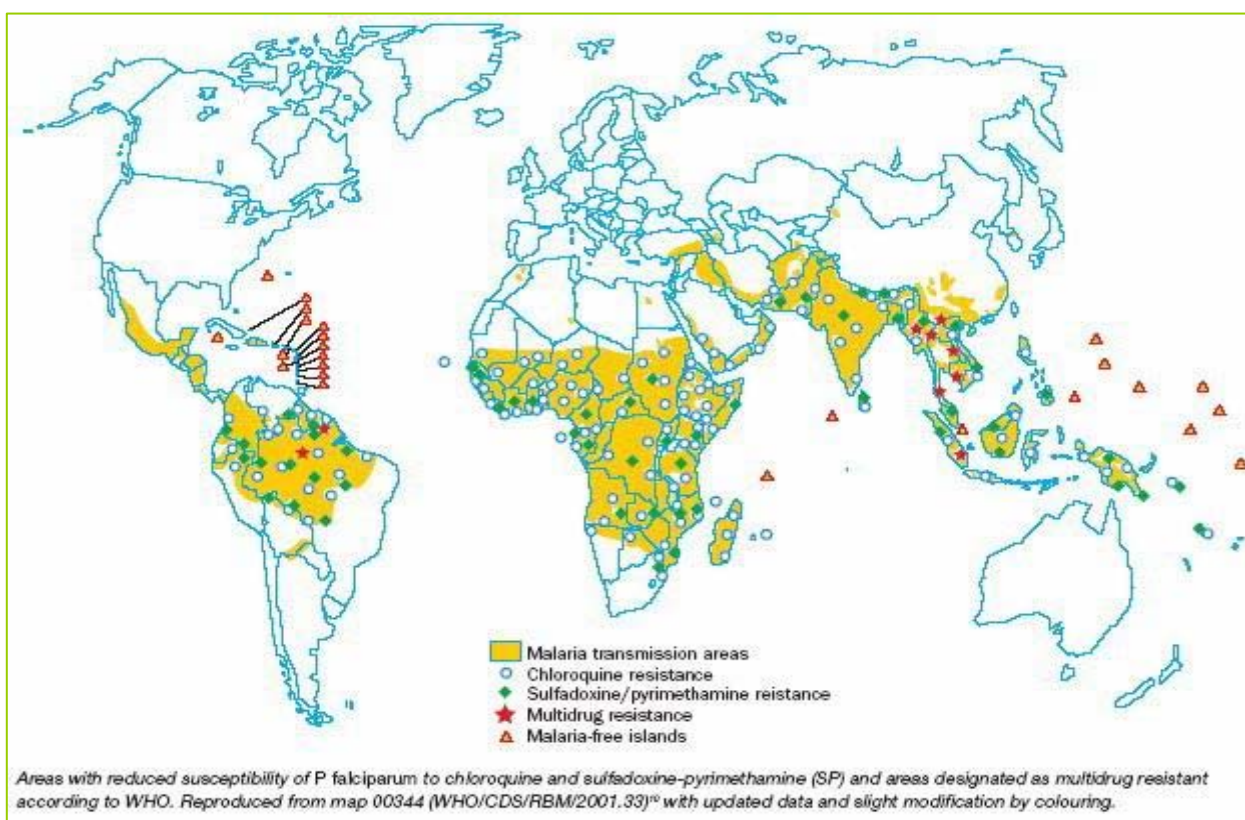
1.1.4 项目提出的理由与过程

疟疾是由蚊子传播的一种常见和威胁生命的疾病，目前在 100 多个国家流行，主要分布在非洲、东南亚、加勒比海地区和南美洲。根据 WHO 和 UNICEF 报告,全球 107 个国家、32 亿人生活在疟疾流行区，每年有 5 亿多人罹患急性疟疾，300 多万人死亡，其中儿童 100 多万。每年有 5 亿多人罹患急性疟疾，导致每年 100 多万人死亡，其中约 90% 发生在撒哈拉以南非洲。5 岁以下儿童占有所有疟疾死亡的 82%，每天有接近 3000 名儿童死于疟疾。疟疾对认知发展、教育和生产力水平产生终身影响，该病在严重传播国家造成年度经济增长平均损失 1.3%。证据显示，疟疾不是贫穷的一个后果，而是持续贫穷的一个原因。世界卫生组织（WHO）已经把遏制疟疾列为二十一世纪首要的医学问题，并计划每年新增 10 亿美元用于防治疟疾及遏制疟疾的蔓延。

疟疾具有流行地域广、高发病率、高死亡率，对人类的健康影响极大，直接威胁人类生命的特点，（疟疾全球分布图见图 1—1）。目前，世

界上疟疾主要发病的地区在非洲、东南亚和加勒比海及南美洲，都是经济不发达和卫生条件差的国家和地区；其中非洲的发病率最高，80%的国家和地区都是疟疾的高发地。由于疟疾多发于贫穷落后地区，在治疗上需要更多疗效显著、安全、使用方便、价格便宜的抗疟疾治疗药物，特别是口服制剂。

图1—1 疟疾全球分布图



疟疾作为侵害人类健康的最古老的传染病之一，是相当顽固的。1955 年，世界卫生大会曾经乐观地把原来的“疟疾控制规划”改为“疟疾消灭规划”，但其后全球疟疾流行的状况表明，这一规划全面受挫，于是在 1978 年的第 31 届世界卫生大会上，又正式通过了把“疟疾消灭

规划”改回为“疟疾控制规划”的决议。究其原因，很重要的一点就在于疟原虫在不断地变化中千方百计对抗药物对它的抑制，以至于疟原虫的抗药性问题至今未能完全解决，抗疟药的研制成为人类与疟原虫斗争的一场马拉松式的竞赛。由于使用单剂青蒿素药物治疗——或称为单一药物疗法——由于只能削弱而不是杀死疟疾寄生虫，从而促进了抗药性，因此，在 2006 年的 2 月 19 日，世界卫生组织（WHO）在其官方网站向全世界公告，呼吁各国的制药厂商停止生产和销售青蒿素类药品的单方口服制剂，推荐使用青蒿素类的复方制剂或联合用药（ACT 疗法）。

我国政府十分重视疟疾防治工作，2006 年卫生部组织制定了《2006—2015 年全国疟疾防治规划》，规划提出“要组织多部门、跨学科的合作攻关，就疟疾防治工作中存在的关键技术问题开展科学研究。研究开发有效、方便、价廉的快速诊断工具以及抗疟药敏感性检测技术；筛选和研制高效、安全、价廉的预防、治疗药品及疫苗；研究疟疾暴发流行预测预警的关键技术指标和阈值。切实加强国内外疟疾防治与科研的合作交流，引进并推广先进技术、经验和科研成果，提高我国疟疾防治整体水平。”因此研究开发新的抗疟药是一种国家战略的选择和需要。

抗疟药曾经一直是国外大公司药物研究开发、生产应用的热点，中国为了解决国内当时疟疾的高发病率，从 1967 年开发开始全国大协作开发青蒿素类的抗疟药，开发出具有国家领先水平的青蒿素类抗疟药，为世界的抗疟运动作出了巨大的贡献。目前中国在抗疟药，特别是青蒿素类的抗疟药及其复方的开发一直居于国家先进水平。随着中国国力的不断强大，积极体现对国际社会负责任的大国，在 2006 年的中非合作

论坛上,中国政府承诺在接下来的三年期间为非洲提供 100 亿元的援助,其中就包括抗疟药,建 30 个疟疾防治中心、30 家医院等。生产国际认可的抗疟药并实现国际化水平的产业化、国际化具有极其重要的政治效益、社会效益和经济效益。

本项目产品复方磷酸萘酚喹片(在国外注册商标名为 ARCO[®],以下简称:ARCO)是由军事医学科学院微生物流行病所研制,用两个国家一类新药青蒿素和磷酸萘酚喹通过大量的研究采取了取长补短、优势互补的组方原则,具有一次服药就可达到治愈目的的国际上唯一一个复方口服抗疟药,拥有自主知识产权,现在已经获得新药证书,并转让给昆明制药集团股份有限公司生产。复方磷酸萘酚喹片符合 WHO 推荐的青蒿素类复方药物治疗疟疾(ACT 疗法)的治疗原则,病人的依从性很高,是目前国际上非常具有竞争优势的新型复方抗疟药。昆药集团已经在转让后根据不同国家的要求进行了进一步的研究开发,并在巴布亚新几内亚、尼日利亚、乌干达等国进行了注册,同时花巨资在一些主要疟疾发病国家进行临床的验证和注册。由于目前世界上抗疟药的采购资金主要来自于捐赠的各种基金,而各国政府的采购计划又依靠于 WHO 制定的采购目录,这部分市场称为公立市场,约占整个抗疟药市场的 80%;但生产条件必须通过 WHO 的 GMP 认证。其他 20%的私立市场是可以不按照 WHO 的目录,只要在各个国家注册后就可以进行自由销售。但要使产品国际化,在全球范围内推广和销售,特别是要进入 WHO 采购的公立市场需要重新按 WHO 的规范对生产车间进行重新设计和建设以通过 WHO 的 GMP 认证,同时要规范地进行国际临床研究,认识

WHO 对该药的影响，并最终列入 WHO 的采购目录中才能达到一个较好的国际化水平，产品才能真正的进入国际市场，才能将中国人发明的具有自主知识产权创新产品迅速推向世界，实现青蒿素类产品的政治效益、社会效益和经济效益，因此，必须建立一个符合并能通过 WHO 的 GMP 认证的抗疟药品生产基地。本项目正是在此背景下提出的，具有深远的战略意义和社会意义。

1.2 项目概况

1.2.1 拟建地点

本项目拟建地点位于云南省昆明市西郊七公里昆明制药集团股份有限公司生产基地内。在生产基地内有理想的基础设施、相应的配套设施和社会化服务体系，能够保证本项目建设需要。

1.2.2 建设规模与目标

根据对抗疟药的市场需求分析，结合本项目投产后的市场占有率，确定本项目建设规模如下：

设计规模为：ARCO 片剂 1 亿片/年。

项目建设目标为：建设一个符合 WHO 的 GMP 认证要求的、产品真正国际化的系列抗疟新药生产基地。

1.2.3 主要建设条件

（1）区位及交通条件

1) 位置及交通

本项目位于昆明市西郊七公里昆明制药集团股份有限公司生产基

地内，地处昆明市城区西部，距昆明市区 4 公里，距昆明铁路客运中心昆明站 8 公里，距货运枢纽中心昆明东站 12 公里，交通极为便利。

2) 地质条件

本项目产业区所处位置为零星坡地，无滑坡、岩溶、洞穴等不良地质地貌。本区岩土属中软场地土类型，Ⅱ类建筑场地，适宜建筑工业和民用生活设施。

本地区抗震设防烈度为 8 度。

(2) 资源条件

云南省的地貌类型繁多，结构复杂，生态环境独特。复杂而特殊的自然条件，孕育了丰富多样的自然资源，使云南成为全国著名的资源富集省，素有“植物王国”的美称。云南有极其丰富的天然药物资源，据统计全国目前查清的药用植物约 12000 余种，云南就有 6000 余种；《中国药典》收录的植物药 821 种，云南有 462 种；《中国大辞典》收录药用植物 4773 种，云南有 2600 种，因此，又被誉为“药材之乡”。云南丰富的、得天独厚的药用植物资源，为发展我省医药工业提供了雄厚的物质基础。同时，云南也是项目生产所需的主要原料青蒿的主要产地之一。

(3) 技术条件

昆明制药集团是我国最早开始研究和开发抗疟药物的企业之一，在 20 世纪 50 年代就开发出当时的抗疟特效药物硫酸奎宁，在 70 年代就参与青蒿素的研究开发，在 80 年代完成蒿甲醚之后，有积极进行战略性的 ACT 处方药复方蒿甲醚的研究开发，为国际社会和 WHO 推进

全球抗疟药新疗法——ACT 疗法做出贡献。2005 年又积极开发复方青蒿素类自主创新产品——ARCO。同时，昆药集团是云南省最早（1951）拥有自主开发新药能力的企业，一直以云南丰富的植物资源为依托，致力于天然药物的研究开发和生产经营，先后研制、生产了全国第一个降压药降压灵，以及利血平、秋水仙碱、国家银奖产品天麻素、国家中药保护品种血塞通注射液、国家一类新药青蒿素、蒿甲醚等一批天然原料药及其制剂，拥有国家一类新药五个，国优、部优、省优产品 9 个。同时，昆药集团是云南省最早开展专利工作、拥有专利授权最多的医药企业、全国优秀专利试点企业，现已申请发明专利 28 项，17 项已获授权，且全部为天然植物药品种。昆药集团具备项目产品生产所需的技术条件。在生产和 GMP 认证方面，昆药集团目前拥有达到和通过国际 GMP 认证的青蒿素、蒿甲醚原料生产基地，具备国际 GMP 运作的经验，一个通过国家 GMP 认证的口服剂生产车间，已经完成 ARCO 小试、中试和大生产。

（4）资金条件

项目申报单位注册资金 3.14176 亿元人民币，是云南省最早成立的国有制药企业，1995 年 12 月改制为股份有限公司。2000 年 11 月 16 日，经中国证监会批准，昆药 4000 万 A 股向社会公开发行上市，现已发展成为全国医药工业百强企业、国家重点高新技术企业、中国成药出口二十强、全国医药科研先导型上市公司、云南省重点支持的 10 户大型制药企业之一，经济效益显著的上市公司。2006 年 1—9 月主营业务收入 8.35 亿元，净利润 1306 万元。公司经营状况良好，银行信用等级为 3A

级。因此，本项目资金投入及资金筹措是有保证的。

（5）环境条件

本项目周边环境较好,项目建设将严格执行国家有关环保标准和规范，对环境不造成污染。

（6）社会条件

项目所在地—昆明市西山区位于昆明市西面，全区总人口达 100 余万，其中常住人口近 45 万，是拥有城市主城核心区、城郊区和山区农村的昆明市主城西区。辖区内还有众多的省、市党政机关、学校、医院和企事业单位。至 2005 年，西山区国内生产总值突破 100 亿元，居民储蓄存款余额突破 100 亿，总体财政收入预计完成 15 亿元，年递增 27% ，比 2001 年翻了两番。项目单位为西山区重点工业企业，也是云南省重点扶持工业企业。

1.2.4 综合技术经济指标表

表 1-1 ARCO 项目综合技术经济指标

序号	名 称	单位	数据	备 注
1	生产规模及产品方案			
	ARCO 片剂	片	1 亿片/年	1250 万盒/年
2	主要建筑工程			
	ARCO 生产车间	m ²	3500	
3	主要燃料动力消耗			
3.1	年用电量	万度	102.2	
3.2	年用水量	万吨	7.3	
3.3	年用汽量	万 M ³	87.6	
4	主要原材料消耗			
4.1	青蒿素	吨	12	

序号	名 称	单位	数据	备 注
4.2	磷酸萘酚喹	吨	8	
5	总投资	万元	5525	(计算铺底流动资金的总投资)
5	建设投资	万元	4989	
6	流动资金	万元	1577	(其中铺底流动资金: 473 万元)
7	建设期利息	万元	63	
8	建设投资资金筹措		5052	(含建设期利息)
8.1	企业自筹	万元	3052	
8.2	银行贷款	万元	2000	
9	销售收入	万元	20750	达产年
10	利润总额	万元	2811	达产年
11	销售税金及附加	万元	2336.4	达产年
12	投资回收期			
	所得税前	年	5.88	
	所得税后	年	6.47	
13	内部收益率			
	所得税前	%	29.86	
	所得税后	%	23.89	
14	资本金内部收益率	%	27.38	
15	资本金净利润率	%	79.76	
16	总投资收益率	%	63.3	
17	盈亏平衡点	%	18.91	

二、项目的意义和必要性

2.1 国内外的现状和技术发展趋势

2.1.1 全球背景

目前，在世界大多数地区，恶性疟原虫已对诸如氯喹、周效磺胺-乙胺嘧啶和单独使用的其它抗疟疾药物等传统治疗产生耐药性。因此世界卫生组织(WHO)和其他国际组织已经建议，要求所有制药公司立即终止上市和销售青蒿素抗疟疾药物作为一种单独药物治疗简单疟疾，作为替代，世卫组织建议制药公司只上市青蒿素联合治疗药物(ACTs)，在疟疾流行的地区推广多种药物联合进行治疗。虽然 WHO 没有权利禁止单剂青蒿素药物的销售，但 WHO 新闻发言人表示：“如果受援国未来继续采购单剂青蒿素药物，WHO 将通知世界银行和环球基金，停止对这些国家的援助。”

青蒿素虽然具有起效快、有效率高的特点，但缺点是复燃率高，单方制剂必须使用 4~5 天才能彻底杀灭疟原虫。化学药物一般使用 10 年后就会出现抗药性。

青蒿素衍生物与另一种有效抗疟疾药物的这种联合被称为以青蒿素为基础的联合治疗药物(ACTs)，并且是目前可获得的治疗疟疾的最有效药物。当在以青蒿素为基础的联合治疗中与其它抗疟疾药物联合正确使用时，青蒿素在治愈疟疾方面约 95%有效，并且疟原虫极不可能对该药产生耐药性。在过去十年里，以青蒿素为基础的联合治疗药物已日益大规模地得到利用，以青蒿素为基础的联合治疗药物产生非常迅速的治疗应答并且患者的耐受性良好，以青蒿素为基础的联合治疗药物还具有减少疟疾传播的潜力。目前在全球 56 个国家，其中 34 个在非洲，已正

式采用以青蒿素为基础的联合治疗药物作为疟疾的第一线治疗，尽管许多国家尚未实施这项政策。但仅自 2004 年 1 月以来，三分之二的国家已采用以青蒿素为基础的联合治疗药物。

2.1.2 目前抗疟药的研究生产和应用状况

（一）传统抗疟药抗性明显

在当前防治疟疾所遇到的最大困难是恶性疟原虫对抗疟药产生抗性，自上世纪 60 年代初哥伦比亚和泰国首先报告抗氯喹恶性疟以来，抗药性疟疾迅速蔓延，目前几乎扩展到所有恶性疟流行区，而且抗性程度不断增加，抗性趋势正由单一抗性向多药交叉抗性发展。特别是对氯喹，其次是对奎宁、乙胺嘧啶等产生耐药性，而且耐氯喹的虫株常对乙胺嘧啶和磺胺多辛等有交叉耐药性。这些传统抗疟药的疗效低及副作用大多已日益明显（见表 2—1 传统抗疟药存在的问题），因此亟需寻找新型抗疟药。

表 2—1 传统抗疟药存在的问题

药 名	英文名	存在问题
氯 喹	Chloroquine	严重抗药性
法西达	Fansidar	严重抗药性及毒性
奎宁/奎尼丁	Quinine/Quinidine	抗药性及心脏毒性
卤泛曲林	Holofantrine	抗药性及心脏毒性
甲氟喹	Mefloquine	抗药性及神经毒性
乙胺嘧啶	Pyrimethamine	抗药性、蓄积性及毒性

（二）青蒿素类的复方制剂和联合用药备受推崇

全球的抗疟药的研究、生产者都把目光投向如何解决抗性的问题上，虽然青蒿素类的药物使用了近 20 年，至今没有抗性发生，但由于上面的原因，WHO 也没有在全球范围内推广使用青蒿素，而是提出一个新的治疗方案——ACT（Artemisinin-based Combination Therapy，指青蒿素类复方抗疟药治疗），即使用青蒿素类药的复方制剂或是青蒿素类药加传统抗疟药的联合用药方案。国内外研究证实，某些抗疟药合理配伍，有协同增效作用，并能克服或延缓疟原虫对单药的抗性，不仅能提高疟疾治疗效果而且能延长单药的使用寿命。70 年代，国外研制的由磺胺多辛和乙胺嘧啶组成的复方片法西达（Fansidar）和军事医学科学院微生物流行病学研究所研制的防 II（与法西达相同，剂量稍异）、防 III（哌喹加周效磺胺）片剂，曾对抗氯喹恶性疟的防治发挥了重要作用。然而，不到十年时间内恶性疟对各复方均产生了抗性。为了防治抗 Fansidar 恶性疟，保护新药甲氟喹，美国于八十年代初研制出由甲氟喹和 Fansidar 组成的复方 Fansimef，经实验室和临床研究证明，该复方具有增效、延缓抗性和不增毒等优点，是较为理想的复方制剂。但是 1989 年甲氟喹出现严重神经毒性反应，WHO 限制其应用范围。另外，该复方的杀虫速度较慢，也不适于重症疟疾的治疗。九十年代初，我国研制出由蒿甲醚和本芴醇组成的复方蒿甲醚片剂，发挥了蒿甲醚的速效和本芴醇的持效优势互补，克服了蒿甲醚杀虫不彻底和本芴醇速度慢的缺点，并具有增效、延缓抗性和不增毒的特点。该复方的研制成功，改变了以前认为只有半衰期相近的药物才能配制复方的理论观点，开创了

长、短半衰期药物能配制出有效抗疟复方的先例。但该复方剂量稍大(总量 2240mg)、疗程稍长(3 天 4 次疗法);长期应用疟原虫也可能会对其产生抗性。近几年,国内一家公司研制了一种复方双氢青蒿素,疗效与复方蒿甲醚相近,但疗程也不短(用药 2 天 4 次),因此尚需研制应用更为简便的有效复方。

(三) 用药政策导致单方青蒿素类药物(上市后国际贸易)艰难

由于疟原虫对药物具有极其高的适应性,新发现的药品使用不当或使用过于频繁,很容易产生抗药性。因此 WHO 出于对青蒿素类药品的保护,在疟疾患者的治疗上把青蒿素类药列为第四线药品,即要在传统的抗疟药无效的情况下才使用青蒿素类药品。

(四) 国际跨国公司加入抗疟药的竞争

针对上述局面,许多国家包括美英等发达国家都投巨资研制新药,研制出法西达、甲氟喹、复方甲氟喹等,但都由于存在抗药性或因严重毒性而影响其推广。从 90 年代初,一些跨国公司开始进入抗疟药的竞争行列,其中排在全球前十名是法国的赛诺菲-安万特公司、瑞士诺华公司,另外还有比利时、荷兰、印度等一些公司,他们也想在抗疟市场上分一杯羹,并且占据了越来越大的市场份额。但他们目前都有一个致命的弱点,其制剂产品的原料青蒿素或蒿甲醚等都要到中国来采购,他们也意识到了这个问题,纷纷在印度、越南等一些第三世界国家开发他们的原料供应第二产地的准备。

2.1.3 抗疟药采购的特点

(一) 受经济条件的限制国际采购基金的份额占了大部分的采购

由于疟疾的发病区都在一些贫穷和卫生条件差的一些国家和地区，主要集中在非洲、东南亚、南美洲的一些国家和地区，这些国家和地区由于经济发展水平不高，卫生条件差等原因，致使疟疾虽然国家加大了控制力度，但还是得不到有效的控制。国家的经济实力比较差，药品的采购资金主要来自于捐赠的各种基金，由于政府采购（主流市场）占绝大多数，因此，生产条件通过国际（或 WHO）的 GMP 认证至关重要。

（二）公立市场的采购受国际大跨国公司的影响

由于跨国公司自己研发的一些产品如：法西达、甲氟喹、复方甲氟喹等，虽然已经出现了抗药性及疗效差的缺点，但因为抗疟药的采购主要是来源于 WHO 的采购，迫于跨国公司的压力，在用药政策上把安全、有效的青蒿素类药物基本排除在外，以保证跨国公司的利益，但现在迫于国际社会的压力，WHO 开始采购青蒿素类的药物，但又附加了一个条件，提供药物的企业必须通过 WHO 的 GMP 认证。这又给中国的企业制造了一个技术门槛，因为中国的 GMP 认证目前还没有与国际接轨，若中国的药品要实现国际化就必须首先按 WHO 的要求进行 GMP 的认证。

综上所述，抗疟药在今后至少 10 年时间内具有非常广阔的国际市场前景，青蒿素类的抗疟药将成为抗疟药的主力军，新的、疗效确切、使用方便、价格便宜的青蒿素类复方口服制剂的上市将是一个前所未有的机遇。

2.1.4 国内外抗疟药研发、生产和销售的现状和趋势

（一）国际抗疟药研发、生产和销售的现状和趋势

发达国家生产的还是一些已经产生抗性的抗疟药（如法西达、甲氟

喹、复方甲氟喹等)，在利用已经产生的影响和便宜的价格及其大公司对政府采购的影响占据了很长时间的主导地位，但现在正在退出。由于抗疟药的用药特点，大的跨国公司没有过多的再进行新的、更好的抗疟药的开发（因为不能给大公司带来丰厚的利润）。现在在青蒿素类药主流一线的大的跨国公司有利瑞士诺华（与昆药集团合作的复方蒿甲醚片），法国塞诺菲公司（与上海复星-收购了原桂林制药厂，现更名为复星南药，主要是青蒿琥酯系列）；法国的安万特公司（昆药集团供蒿甲醚注射液大罐分装）。已经与中国青蒿素系列抗争的有印度、比利时、荷兰和越南等国，已经有青蒿素类的产品上市。

正在研究的国家和产品有：疟疾疫苗（正在进入 I 期临床验证阶段），美国也开始涉足青蒿素的种植及其制剂的开发；英国报道在 2004 年自然科学评出的十大新闻之一就是他们在做的一个新的抗疟药能降低抗疟药的价格，目前处在 II 期临床研究阶段。韩国正在印尼进行一个复方青蒿素类的产品的临床研究，此外青蒿素类似物的合成也在进行中，这些新产品将会在五年左右的时间相继上市。

（二）国内抗疟药研发、生产和销售的现状和趋势

曾在 20 多年前，青蒿素产业就形成了昆药集团的蒿甲醚、北京科泰的双氢青蒿素，桂林制药厂的青蒿琥酯三足鼎立之势，昆药集团在以前是一支独秀，拥有的剂型最全，品种最多，销售较好的企业。

现在的竞争已经不是十多年前的国有企业之间的竞争，缺乏规划，缺乏机制，缺乏资金的低水平竞争了，已经演变成民营企业加跨国公司在抗疟药市场的竞争，同时国内的其他企业也引入投资公司开发了一系

列的复方口服制剂，现在已经在多个国家进行临床研究，也开始进入抗疟药的竞争行列。此外由于青蒿素类的产品开发较早，没有专利保护，加之新药的保护期也已经过了，有很多企业也瞄准了这个目标蠢蠢欲动，纷纷开始进行移植产品，同时随着去年青蒿素的涨价，一些研究院所也投身进来加入青蒿素类药物新产品的开发。竞争已经从三极逐渐向多极转化。目前青蒿素类药品的生产批准情况和已经在 SFDA 注册的青蒿素类的产品情况分别见表 2—2 和表 2—3。

表 2—2 青蒿素类药品的生产批准情况表

（数据来源于 SFDA 网站截止 2007 年 1 月）

序号	名 称	批 准 文 号
1	青蒿素	国药准字 H10910008
2	青蒿素	国药准字 H53020175
3	青蒿素	国药准字 H19994073
4	复方双氢青蒿素片	国药试字 H20010001
5	双氢青蒿素片	国药准字 H10970338
6	双氢青蒿素	国药准字 H10970337
7	青蒿素	国药准字 H20044693
8	双氢青蒿素	国药准字 H20045105
9	双氢青蒿素哌嗪片	国药准字 H20041885
10	复方双氢青蒿素片	国药准字 H20050082
11	青蒿素	国药准字 H20055787
12	双氢青蒿素	国药准字 H20056088
13	青蒿素	国药准字 H20057468
14	双氢青蒿素	国药准字 H20058194
15	青蒿素	国药准字 H20064185
16	双氢青蒿素片	国药准字 H20067334
17	双氢青蒿素	国药准字 H20067744
18	青蒿琥酯	国药准字 H10930097
19	注射用青蒿琥酯	国药准字 H10930195
20	青蒿琥酯片	国药准字 H10880055
21	青蒿琥酯片	国药准字 H10880057
22	青蒿琥酯	国药准字 H20059138
23	蒿甲醚胶囊	国药准字 H10920009
24	蒿甲醚胶囊	国药准字 H10920008

25	蒿甲醚	国药准字 H10900010
26	蒿甲醚片	国药准字 H20000014
27	蒿甲醚片	国药准字 H10970019
28	蒿甲醚注射液	国药准字 H10900011
29	蒿甲醚注射液	国药准字 H10900012
30	复方蒿甲醚片	国药准字 H10920010
31	蒿甲醚胶囊	国药准字 H10840006
32	蒿甲醚胶丸	国药准字 H10960278
33	复方蒿甲醚片	国药准字 H19991414
34	蒿甲醚	国药准字 H20057689
35	蒿甲醚	国药准字 H20066178
36	磷酸萘酚喹片	国药准字 H20030187
37	磷酸萘酚喹	国药准字 H20030223
38	复方磷酸萘酚喹片	国药准字 H20050270

表 2-3 已经在 SFDA 注册的青蒿素类的产品表

（数据来源于 SFDA 注册数据库截止 2007 年 1 月）

受理号	药品名称	药品类型	申请类型	注册分类	承办日期
Y0412264	青蒿素	化药	已有国家标准	6	2005-04-21
Y0411633	双氢青蒿素	化药	已有国家标准	6	2005-04-21
CYHS0500939	双氢青蒿素片	化药	已有国家标准	6	2005-03-16
CXHL0500247	双氢青蒿素干混悬剂	化药	新药	5	2005-02-25
Y0415852	双氢青蒿素片	化药	已有国家标准	6	2004-12-18
Y0415851	双氢青蒿素	化药	已有国家标准	6	2004-12-18
Y0415006	青蒿素	化药	已有国家标准	6	2004-11-24
X0406138	青蒿素哌喹片	化药	新药	1.5	2004-10-28
Y0410286	双氢青蒿素片	化药	已有国家标准	6	2004-09-14
Y0304726	双氢青蒿素	化药	已有国家标准	6	2004-06-18
Y0303563	青蒿素	化药	已有国家标准	6	2004-04-13
X0303022	复方双氢青蒿素片	化药	新药		2004-03-23
X0305587	双氢青蒿素片	化药	新药		2003-11-06

受理号	药品名称	药品类型	申请类型	注册分类	承办日期
CXS20020568	双氢青蒿素哌喹片	化药	新药	三	
CXL00648	注射用双氢青蒿素	化药	新药	二	
Y0411635	蒿甲醚	化药	已有国家标准	6	2005-05-08
CXHB0500383	蒿甲醚片	化药	补充申请		2005-03-29
CYHB0500469	蒿甲醚片	化药	补充申请		2005-03-24
X0400428	蒿甲醚干混悬剂	化药	新药	5	2004-02-04
CXL20022778	蒿甲醚片	化药	新药	五	2002-10-29
CXL20022780	蒿甲醚片	化药	新药	五	
CXL20022779	蒿甲醚片	化药	新药	五	
CXL00649	注射用蒿甲醚	化药	新药	四	
CYHS0500938	青蒿琥酯片	化药	已有国家标准	6	2005-03-16
Y0411636	青蒿琥酯	化药	已有国家标准	6	2004-10-17

备注：可能在注册和批准中产品有重复的

由上两个表中可以看出，青蒿素类的产品竞争异常激励，仿制已经成为申请注册的主角，复方制剂也将成为今后的一个热点。

2.2 项目开发对产业发展的作用和影响

该项目的主要内容是利用中国在青蒿素产业的优势以及昆药集团 50 多年来在抗疟药研究开发及二十多年的抗疟药国际贸易经验；同时又拥有了一个已通过 WHO 认证的青蒿素类原料生产基地和符合 WHO 指导原则的一个新型复方口服抗疟药的基础上，通过新建一个符合 WHO 认证标准的新的制剂车间进行国际的认证，同时进行国际临床的研究和验证，真正推出一个达到国际水平的具有国际竞争力的新药，走出一条

中国药品国际化的新路子。为中国的企业提供一种走向国际化的模式，搭建一个能使生产达到国际化水平的生产平台，为今后昆药集团的其他一些具有国际竞争力的产品走向国际市场具有深远的意义和影响。

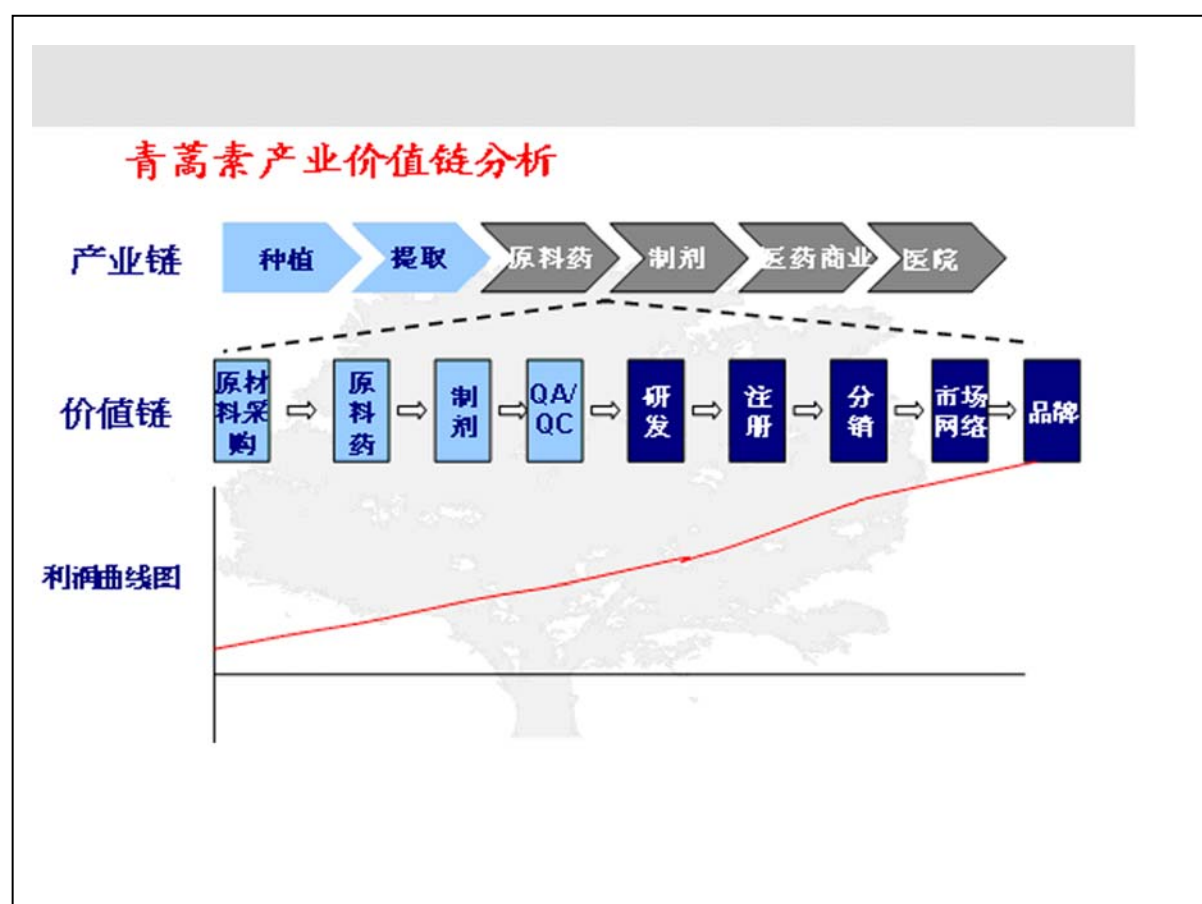
本项目建设完成后可以成为中国为数不多的中国生产的药品通过国际认证进入国际主流市场的产品和企业；带动青蒿素产业从研发优势逐渐转化为产业优势走一条国际化的新路子；提升中国制药技术的国际竞争力；为中国的其他企业生产药品走向国际化提供一种新模式；建立一个生产平台，为昆药集团的其他药品走向国际市场奠定坚实的生产基础，同时也可以为其他公司的片剂走向国际市场提供一个通过国际认证的生产平台；能够为提高中国的 GMP 水平与国际接轨提供一个现实的案例，通过国际临床的研究和验证为中国药品的国际化研究提供很好的经验，也为将来中国的药品走向国际化提供一种创新的思路；通过进行 WHO 的认证可以提升中国的制药水平和管理水平。对产业最直接的影响是让中国最令人骄傲的青蒿素类药品进入国际主流市场，让该类产品不仅具有中国的研发优势，通过该项目的实施更体现产业优势和国际化优势，同时也对中国制药从研究、生产、国际化注册和营销走出一条路子，为将来药品的国际化提供一个生产平台，对中国的医药行业国际化具有非常深远的影响。

2.3 产业关联度分析

以现代生物技术为先导的医药产业是传统产业和现代产业相结合的新兴产业，产业链条长，关联度高，辐射面广。是国际公认的最有发展前途的高技术、国际化产业。拥有较高的附加值水平和产业关联度，与人类生命健康息息相关，市场空间十分广阔。

本项目从青蒿的种植，磷酸萘酚喹的化学合成，药品的研究，生产的国际化建设，国际临床的研究、认证和注册，国际贸易，所涉及的产业链长，关联度大，带动性强。其上游产业有农业、林业、化工、轻工、机械、电子、能源、材料、环保、信息等，下游产业有医疗、保健、药物流通与交换、医药服务、进出口贸易、运输等产业，产业关联度较高。青蒿素产业价值链分析图见图 2—1。

图 2—1 青蒿素产业价值链分析图



昆药集团从 2004 年开始介入蒿草收购加工，2005 年起，又从单一的蒿草收购加工发展到收购与种植并举，在云南文山、昭通试种，2006 年进一步扩大种植规模，在文山、昭通等地已具备规模产业化基础，极

大地带动了当地种植业的发展。2005 年新扩建 40 吨蒿甲醚原料药车间（产能 65 吨），2005 年新扩建的蒿甲醚原料药车间当年投资、当年建成、当年通过了诺华公司的审计，获得国际市场的直接准入资格。2005 年改造文山金泰得公司的原料药车间，使其具备年处理 30 吨蒿草（蒿草—青蒿素粗品）能力，2005 年在昆药本部建成青蒿素精制车间，在很大程度上带动了当地众多产业的进一步发展，极大地推动了当地经济建设。在营销上，青蒿素系列产品经历了单纯原料供应、合作开发制剂市场、自主开发国际市场的经营转变，与国际两大跨国制药企业（瑞士诺华、法国塞诺菲-安万特）建立了合作，昆药集团自主开发国际市场近 20 年（药品注册、贸易出口、网络建设、应用推广，专业培训），成为中国中成药出口前 12 位企业，蒿甲醚系列药品已在约四十个国家注册和销售，在很大程度上带动并推进了我省制药产业国际贸易的发展。

目前，云南省的种植、材料、机械、化工、电子、能源、包装以及传媒、旅游、交通运输等产业群正处于快速发展时期，这些产业群的发展，为生物医药产业产业链的形成壮大和做大做强提供了极大的支撑。可以说，云南省的相关产业和生物医药产业相得益彰，互为补充，共同快速发展。

生物医药产业的发展对国家当前及长远的经济、科技、社会、国际政治关系的发展具有战略意义，有利于提升国家综合国力，同时也是实现以现代生物技术带动医药产业化，促进产业升级、推动技术创新、提高生产力技术水平、实现社会生产力跨越式发展目标的重要途径之一。

2.4 市场分析

2.4.1 国际国内市场需求分析

随着越来越多的国家将青蒿素列为抗疟首选药品，世卫组织称青蒿素全球需求量将大幅上升，预计到 2009 年 WHO 的采购计划是 2 亿人份，约 4 亿美金的采购金额，其他私立和其他一些基金的市场份额约 1.5 亿美金市场潜力巨大。

2004 年 5 月，在 WHO 正式向受传统单方制剂耐药性困扰的国家推荐使用 ACT 的三年后，艾滋病、抗击结核和疟疾全球基金（GFATM）正式同意可以使用该基金采购 ACT 药物，当年 WHO 以提供预测的方式要求诺华提供 600 万人份的复方蒿甲醚。尽管在 WHO 推荐使用的四种 ACT 中，复星实业下属的桂林南药能够生产青蒿琥酯+阿莫地喹和青蒿琥酯+复方磺胺多辛两种，但是由于没有获得 WHO 的供应商资格，桂林南药只能作为法国赛诺菲安万特（WHO 的供应商之一）在中国的青蒿琥酯生产基地，“借道”向 WHO 供货。发达国家生产的还是一些已经产生抗性的抗疟药（如法西达、甲氟喹、复方甲氟喹等），在利用已经产生的影响和便宜的价格及其大公司对政府采购的影响占据了很长时间的主导地位。

世界抗疟药物主要供应商之一诺华为了实现青蒿药物产量的增长，目前不仅扩大了对中国北京和美国纽约 Suffern 生产工厂的投资，还扩大了原材料和有效成分的供货合同。事实上，诺华在北京昌平的生产工厂扩大规模后，因原料供应不足一直承受着巨大压力。尽管诺华在国际市场占有较大份额，但其原料却来自于昆药集团，按照 1991 年的专利协议，在复方蒿甲醚生产链条分工上，诺华负责化合物专利申请和制剂

生产销售，昆药集团负责生产蒿甲醚原料，诺华必须在昆药集团采购。

疟疾也是严重危害我国人民身体健康和生命安全、影响社会经济发展的重要虫媒传染病。50多年来，在各级政府的重视和领导下，我国疟疾防治工作取得了显著成效。发病人数由20世纪70年代初的2400多万减少到目前的数十万，严重流行区的范围已大幅度缩小，除云南、海南两省外各省已消除了恶性疟。由于疟疾流行因素复杂，具有传播快、易反复的特点，加上近年来部分地区防治工作力度有所削弱，经费投入不足，以及流动人口和周边一些国家疫情对我国边境地区的影响，2000年以来我国疟疾疫情出现回升，部分地区出现暴发疫情。目前，全国有21个省、自治区、直辖市存在疟疾传播，其中，云南、海南两省的疟疾流行仍较为严重，中部地区的苏、鲁、豫、皖、鄂5省疟疾流行尚未得到有效控制，许多省受到输入性恶性疟的威胁。根据专家对全国部分地区的疫情调查结果推算，2004年全国的实际发病数超过74万，防治工作形势依然十分严峻。抗疟药物在国内医药市场仍占有一席之地。

目前全世界共有包括中国在内的25个国家生产青蒿素药品，而作为青蒿素原料的植物青蒿90%生长在中国南部地区。青蒿素是我国科研工作者自行研制的第一个一类新药，也是中国仅有的两个进入世界药典的中药之一，被世界卫生组织（WHO）评价为“目前世界范围内治疗恶性疟疾的唯一真正有效的药物”。2001年以来，全世界已有51个国家和地区将青蒿素相关药物作为抗疟指定药品。

如今，华立旗下制剂生产企业南湖制药通过了WHO的GMP现场论证。重庆华立药业和昆明制药各自拥有的青蒿素固定配伍的复方产品

已经正式上市。重庆华立药业的科泰复和昆明制药的 ARCO 两个固定配伍的复方产品已经在全球二十多个国家注册，今年已在十多个国家进行销售。

而比之稍晚进入青蒿素领域的复星实业通过控股桂林南药，也拥有了两个 ACT 品种，并加紧了国际认证的步伐。2004 年底，其青蒿琥酯通过了 WHO 的指定生产商复查，并向 WHO 正式申请预供应商资格认证。一年后，青蒿琥酯片剂终于获得了 WHO 的预认证资格，成为中国第一个青蒿类药物的直接供应商。目前桂林南药的阿莫地喹和青蒿琥酯复方制剂也正在向预认证迈进。

从上述的关系不难看出，诺华、昆药、华立和复星实业虽然同在中国青蒿素市场摸爬滚打，由于各种原因各自具有不同优势，相互牵绊，然而由于青蒿类药物的市场大单来源于环球基金（各国通过环球基金来下订单），因此各企业是否获得 WHO 供应商资格，就成了是否形成直接竞争的门槛。

2.4.2 市场前景分析

青蒿素的巨大作用逐渐被国际抗疟药物市场认可的同时，中国制药企业在世界医药市场只能以原料供应商身份出现的状况也将得到改变。资料显示，未来 10 年内，青蒿类药物将在全球市场上形成约 15 亿美元到 20 亿美元的销售额，这意味着中国的制药企业将面临在世界医药市场一展拳脚的机会。

2005 年 3 月 10 日，著名的英国《自然》杂志发表了一份研究报告。报告指出：全球每年有超过 5 亿人感染疟疾。而感染疟疾的高危人群数量多达 22 亿，这个数字已经超过世界人口的三分之一。而受影响最大

的是儿童。2004 年以前，全世界每年消费大约 30 吨青蒿素，价格一直平稳保持在每公斤 230 美元，而目前青蒿素的价格成倍上涨，全世界对青蒿素的需求量将达到 130 吨至 220 吨。2006 年，诺华作为世界卫生组织(WHO)抗疟药主要供应商，实现发货数量 6200 万人份，据统计，非洲是目前世界上最大的抗疟药市场，非洲国家药品 90%以上依赖进口，非洲用于疟疾控制的费用为 120 亿美金，全球抗疟药销售约为 15—20 亿美金。目前我国单复方青蒿类制剂的药品年出口额在 3000 万美元左右，所占份额很小，市场潜力巨大。

2.5 项目建设的意义和必要性

我国中药产业虽然已初具规模，但相对其它医药产业来说，产业化与国际化程度均很低。目前，中药只能按保健品进入欧美市场，中药出口仅占国际植物药市场的 5%。

与中药出口形成鲜明对比的是，我国对天然植物药的年进口额已经超过 6 亿美元，这主要是由于我国大部分中药产品与国际医药市场的标准和要求存在差异，符合国际标准的中药品种太少。这就要求我国中药企业积极去探索与国际医药市场对接的产业发展模式。

奎宁曾是治疗疟疾的特效药，其衍生物氯喹是目前最便宜且应用最广泛的抗疟药。但在长期使用过程中，疟原的抗药性也在增强，导致氯喹的治疗效果减弱。传统抗疟药面临日益增长的耐药性，使青蒿类药物走向抗疟第一线。2004 年 5 月，WHO 正式向受传统单方制剂耐药性困扰的国家推荐使用以青蒿类药物为基础的联合用药（简称 ACT）。而

WHO 正式推荐的四种 ACT 药物我国均可生产。青蒿素要想打开国际市场，不仅需要掌握核心的种植与生产技术，而且需要对包括种子培育、规范种植、提取加工、成药制造、研发在内的产业链进行有效整合。前二十年，中国的医药企业只能以纯原料供应商的身份出现在国际医药市场，而青蒿素产业将成为一个新的开始，本项目建设从其发展模式来看将成为中国其它医药企业走向世界的模本。

从云南省的角度考虑，青蒿素产业国际化的意义绝不仅仅局限于每年 10 多亿美元左右的潜在市场价值。更重要的是，由于青蒿素是我国少数被国际公认中国发明的药品之一，其国际医药领域的地位对云南省其他医药产品，尤其是中药有着不可忽视的带动作用，以青蒿素产业为先导极有可能带动中药国际化的快速发展，从而形成云南省医药工业新的经济增长点。

由于青蒿素类药物当前的目标市场主要在国外，我们的竞争对手主要是已占有先机的西方医药公司。这就要求我省制药企业充分利用我省独特的自然资源优势和区域优势，加强云南药业的外销能力。本项目的建设实施充分利用了青蒿素类药物在资源、科研和自主知识产权方面的优势，将对我省医药产业走向国际化起到积极的推动作用，并成为我省医药产业新的经济增长点。

此外，由于全球抗疟药大部分通过政府采购来实现，要获得 WHO 的供应商资格就必须通过 WHO 的 GMP 认证。因此，要使具有自主知识产权的新药复方磷酸萘酚喹片 ARCO 进入国际市场，就必须按 WHO 的规范对生产车间进行重新设计和建设以通过 WHO 的 GMP 认证。

本项目面向提高疟疾国家和地区广大群众医疗健康水平的重大需

求，重点针对严重威胁国际人民群众身体健康的重大传染病—疟疾，该产品已经具备了很好的技术基础和产业化进程，同时也为中国的疟疾突发性公共卫生事件提供技术和生产能力储备。本项目产品具有技术含量高、疗效显著等特点，市场前景广阔，同时其发展还将带动相关产业发展，为社会创造劳动就业机会，为国民经济发展和国防建设做出突出贡献，具有显著的社会效益和经济效益。

国家对生物医药产业的发展是持鼓励政策的，本项目的实施，符合国家生物医药高技术产业化专项主体思路、原则、目标等要求，符合我国经济发展的长远规划远景目标。因此，充分利用和发挥昆药集团的技术优势和云南得天独厚的资源优势，加快建设实施复方磷酸萘酚喹片（ARCO）高技术产业化、国际化项目，并以此带动和推进相关产业的发展是非常必要的。

2.6 项目申报国家高技术产业化专项的理由

（1）项目符合国家高技术产业化专项总体思路。该项目利用中国的两个一类创新药物（青蒿素和磷酸萘酚喹）组成一个新型的抗疟药物，针对国际上流行性最大，危害最严重的流行病疟疾，拥有我国自主知识产权和国外重大的市场前景进行创新药物的国际产业化，体现了产学研的结合和合作，为世界提供一个疗效显著、使用安全和方便的化学新药产业化。属于本次专项支持的化学创新药物重点领域。

（2）该项目的实施符合国家的十一五规划，特别是 2006 年在北京举行的中非合作论坛上中国政府对非洲的援助计划，符合国家的产业政策。

(3) 该项目的实施充分实现具有我国自主知识产权产品的产业化，提高产业自主创新能力。

(4) 项目实施可以为重点解决影响我国药品国际化的生产认证和国际临床研究问题提供一种思路，加速发展我国具有技术基础和优势的青蒿素类药品的研究生产和国际贸易的产业领域，形成产业突破。

(5) 该产品面向的是国际市场，昆药集团具有较强的抗疟药的研究生产、国际贸易的基础和国际竞争优势的企业，促进产学研联合，有利于将昆药集团培育成具有国际竞争力的优势企业，通过本项目的实施可以提高昆药集团的国际竞争力。

(6) 通过本项目的实施可以达到加速青蒿产业高技术成果的产业化，提高企业的自主创新能力。

(7) 本项目的实施有利于提高我国生物医药产业的创新能力和国际竞争力，提升我国在国际医药产业中的地位。

三、项目的技术基础

3.1 成果来源及知识产权情况

本项目成果来源于军科院微生物所，军科院微生物所在 2001 年得到复方磷酸萘酚喹片发明专利（ZL97111840.X）的授权，2003 年 4 月获得了国家新药证书（国药证字 H20030213），并于 2004 年 3 月将该新药转让给了昆药集团，2005 年 02 月昆药集团获得了 SFDA 批准的生产批件，2004 年 11 月完成了专利权人的变更。现在该产品的专利权人属于昆药集团，昆药集团现已经获得产品的生产批件。

3.2 已完成的研究开发工作

3.2.1 药学研究

对复方磷酸萘酚喹片的剂型、处方、工艺、质量标准及稳定性作了系统的研究。复方磷酸萘酚喹片所用辅料均系国内产品，处方合理，工艺简单可行，适合规模化生产。

通过对复方磷酸萘酚喹片的鉴别、含量、溶出度等研究，制定了规范化的质量标准，经过数批实验室、中试生产的检测，均达到和符合质检要求。

在复方磷酸萘酚喹片的稳定性研究中，对复方稳定性的定性及定量方法进行了方法学研究。并用该法对复方片进行了光照、高温、高湿、室温放置、室温暴露和加速实验的全面和系统的研究，实验结果表明，此片剂的稳定性符合新药申报要求，有效期暂定三年。

3.2.2 药效学研究

通过磷酸萘酚喹复方和组方单药磷酸萘酚喹和青蒿素对鼠和猴疟

原虫体内及人恶性疟体内、体外药效对比试验，确定复方组方的合理性及其抗疟特点，为研究该复方提供药效学依据。

（一）鼠疟试验

（1）配伍试验

为探索复方组方的合理性，以伯氏疟原虫 K173—小白鼠体内系统为模型，按“正交试验”，采用 Peters “4 天抑制试验”，通过测定复方和两单药的 ED₉₀(MKD)确定配伍剂量范围，用相加线图示法判断复方作用特点。结果显示，萘酚喹和青蒿素配伍剂量范围，萘酚喹 0.2-0.4mg/kg、青蒿素 10-20mg/kg,两药在该剂量范围配方的 ED₉₀ 均小于单药。复方组 ED₉₀ 的点均在相加线附近及下方，表明萘酚喹和青蒿素配方有协同(或者增效)抗疟作用。

（2）适宜配比试验

以伯氏疟原虫 K173 及其抗氯喹株—小白鼠体内系统为模型，为求两药适宜配比,在配伍试验的基础上选择萘酚喹和青蒿素 1:25、1:50、1:100 三个剂量比例与两单药平行对比，用“4 天抑制试验”测 ED₅₀、ED₉₀(MKD)，然后用单药 ED₅₀ 或 ED₉₀ 与三个复方中相应组份药物的 ED₅₀ 或 ED₉₀ 之比算出增效指数，复方中两药增效指数均大于 2 的剂量比例定为适宜配比。结果显示，以 1:50 复方两组份药物的 ED₅₀ 或 ED₉₀ 的增效指数均大于 2，其 ED₉₀ 的增效指数，敏感株为 4.2，抗氯喹株为 8.2，故萘酚喹和青蒿素复方对鼠疟适宜剂量配比为 1:50。并以此比例进行鼠疟效价测定、杀虫速度、治愈、交叉抗性和延缓抗性试验。

（3）抗疟效价测定试验

以伯氏疟原虫敏感株(K173)及其抗氯喹株(RC/K173)—小白鼠体内

系统为模型，将萘酚喹与青蒿素组成对两株原虫各六个剂量组，用“4天抑制实验”测定复方各剂量组对疟原虫的抑制率(%), 然后用直线回归方程求出 ED50、ED90(MKD)和相关系数 (r) , 并以此判断复方对两株原虫的剂量—效应关系。结果显示,复方对敏感株鼠疟的 ED50、ED90 分别为 8.52、17.65 MKD,相关系数为 0.8958; 对抗氯喹株鼠疟的 ED50、ED90 分别为 22.76、95.93 MKD,相关系数为 0.9378。表明本复方对鼠疟敏感株和抗氯喹株有明显的剂量—效应关系。

(4) 杀虫速度试验

以敏感株伯氏疟原虫 K173—小白鼠体内系统为模型，用复方及两单药等效剂量 (ED90 的 20 倍)，当鼠疟原虫密度升高至 5-10%时，一次口服给药后，观察疟原虫下降 90%、转阴时间及转阴率，比较复方及单药的杀虫速度。结果显示：

①原虫下降 90%时间—复方 (25.9 小时) 与青蒿素 (24.1 小时) 比较差别不显著($P>0.1$)；与萘酚喹 (31.1 小时) 比较差别非常显著($p<0.001$)。

②原虫转阴时间—复方 (49.8 小时) 与青蒿素 (51.4 小时) 比较差别不显著($P>0.05$)，与萘酚喹 (65.3 小时) 比较差别非常显著($P<0.001$)。

③原虫转阴率—复方为 100%，萘酚喹与青蒿素均为 80%。

上述结果表明，复方对鼠疟敏感株的杀虫速度比萘酚喹快，与青蒿素相似，复方发挥了青蒿素杀虫速度快的优势。

(5) 治愈试验

以敏感株伯氏疟原虫 K173—小白鼠体内系统为模型,用复方及两单药对该株的等效剂量 (ED90 的 30 倍)，一次口服给药观察 30 天，以治

愈率比较复方与单药的治愈效果。结果显示，复方与萘酚喹治愈率均为 100%，而青蒿素为 0%。表明，对疟原虫的治愈效果，复方与萘酚喹相似，复方发挥了萘酚喹治愈率高的优势。

（6）交叉抗性试验

以伯氏疟原虫敏感株 K173 及其抗氯喹株(RC)、抗萘酚喹株(RNQ)、抗青蒿素株(RQHS)——小白鼠体内系统为模型，用“4 天抑制试验”测定复方及两单药的 ED90，以药物对抗株和敏株 ED90 之比求出抗性指数 (I90)，比较复方和单药对抗药虫株的效果。结果显示：

①RNQ 的 I90：萘酚喹 312，复方 3.2，复方降低萘酚喹抗性 97.5 倍；

②RQHS 的 I90：青蒿素 6.1，复方 2.3，复方降低青蒿素抗性 2.7 倍；

③RCQ 的 I90：萘酚喹 12.8，青蒿素 8.1，复方 5.4； 复方分别降低萘酚喹和青蒿素抗性的 2.4、1.5 倍。

上述结果显示， 复方对上述各鼠疟抗性株有轻度交叉抗性，但对各抗药株原虫，尤其对抗萘酚喹株原虫具有高度敏感性，表明复方能克服或降低疟原虫对单药的抗性水平，即复方对抗药虫株比单药有效。

（7）多药抗性试验

以伯氏疟原虫敏感株（K173）及由其培育的 7 个抗疟虫株[抗氯喹株（RC）

抗复方萘酚喹株(RNA)、抗萘酚喹株(RNQ)、抗青蒿素株(RQHS)、抗蒿甲醚株(RAMT)、抗本苄醇株(RBLT)和抗复方蒿甲醚株(RA+B)、]——小白鼠体内系统为模型，口服（灌胃）给药，用“4 天抑制试验”，测

定复方萘酚喹及其组分单药萘酚喹、青蒿素；氯喹、氨酚喹、喹哌；伯喹；复方蒿甲醚及其组分单药蒿甲醚、本芴醇对各抗性株及其敏感株的 ED50/90(MKD).以药物对抗性株和敏感株的 ED50/90 之比求出抗性指数 (I90/90)。以 I90 值的大小为判断各抗药虫株的抗性水平指标：I90: < 2 为敏感，2-10 为轻度抗性，10-100 为中度抗性，>100 为重（高）度抗性。

试验结果显示：抗氯喹株对氯喹、抗萘酚喹株对萘酚喹、抗本芴醇对本芴醇均呈高度抗性（I90 分别为 >179、>294.2、>417）；抗复方蒿甲醚株对复方蒿甲醚、抗蒿甲醚株对蒿甲醚呈中度抗性（I90 为 62、21.6）；抗复方萘酚喹株对复方萘酚喹、抗青蒿素株对青蒿素呈轻度抗性（I90 为 5.8、9.6）。

上述各药物抗性株对复方萘酚喹均呈轻度交叉抗性或敏感态势（I90 依次为 3.0、2.6、1.5、3.2、1.6、5.8 和 3.2）。表明复方萘酚喹对各抗药虫株有明显克服抗性作用，即其对各抗药虫株有良好的抗疟作用。

（8）延缓抗性试验

以敏感株伯氏疟原虫 K173—小白鼠体内系统为模型，采用药物剂量递增培育抗性方法，开始剂量以复方及组方单药对该株 ED90(MKD)为起点,以后视原虫寄生率酌情况增加剂量。在药物作用下，鼠疟原虫每 7 天血传 1 代，连续培育 100 代。

结果显示，伯氏疟原虫对药物产生抗性的速度，复方(40 代)比萘酚喹(10 代)延长 30 代(210 天)、比青蒿素(15 代)延长 25 代(175 天)；培育 100 代时疟原虫抗性水平(I90)，复方(4.4)与青蒿素(5.6)相近，显著低于萘酚喹(200.3)。表明复方具有延缓疟原虫对组方单药产生抗性的速度并

降低其对萘酚喹抗性水平作用。

（二）猴疟及人恶性疟试验

以萘酚喹 10mg/kg 分别与青蒿素 10、20、25mg/kg 组成 1:1、1:2、1:2.5 三个复方组，另设萘酚喹 10mg/kg、青蒿素 30mg/kg 单药组，每组 3 只猴。药物配成水悬剂，一次口服给药治疗感染诺氏疟原虫的恒河猴，观察 105 天。以疟原虫 24 小时下降率，转阴时间和复燃情况作为指标评价药效。

24 小时原虫下降率(%)：三个复方组(98.7、98.7、99.0%)间及其与萘酚喹(95.2%)和青蒿素(96.6%)间无明显差别。

原虫转阴时间：三个复方组(56.0、53.3、56.0 小时)间无明显差别，但比萘酚喹(69.3 小时)快 13-16 小时，青蒿素组 3 只猴原虫均未转阴。

105 天治愈效果：复方 1:1、1:2 组各治愈 2 只猴,1:2.5 组 3 只猴全部治愈。萘酚喹和青蒿素组各 3 只猴均未治愈。

上述结果表明，复方对猴疟有协同抗疟作用，适宜配方剂量比例为 1:2.5。其治愈剂量复方仅为单药萘酚喹的 1/3 和青蒿素的 1/16。

对人恶性疟，萘酚喹和青蒿素片剂伍用体内和复方体外药效试验结果表明，两药有协同抗疟作用，适宜剂量配比 1：2.5。并以此剂量比例进行一般药理学和毒理学试验。

3.2.3 一般药理试验

以小鼠、大鼠和猫为实验动物。试验设二个剂量组，复方中萘酚喹与青蒿素的比为 1：2.5。小鼠的大小剂量分别为 106.4mg/kg 和 10.64mg/kg (ED₉₀ 的 10 倍和 1 倍)。按体表面积计算出大鼠和猫的给药剂量，以水悬剂一次口服(灌胃)给药。结果显示,复方对小鼠、大鼠的神

经系统各项指标均无明显影响；对麻醉猫的血压、心率、心电及呼吸频率未见异常改变。表明复方对试验动物的神经、心血管和呼吸系统均无明显影响。

3.2.4 毒性试验

（一）急性毒性试验

（1）小鼠急性毒性试验

复方及两单药分别设计 5-6 个剂量组，每组 20 只动物，雌雄各半，药物配成水悬剂一次口服或腹腔注射两种途径给药。连续观察 14 天。用 Bliss 法求出复方口服给药的 LD_{50} 为 2907(2670-3166)mg/kg，腹腔注射 LD_{50} 为 428(381-482)mg/kg，按化学物质急性毒性分级标准，本复方属轻度毒性物质。化疗指数 341，表明安全范围较大。用 Finney 公式算出混合毒力比值为 0.71，本复方的毒性为其组份药物轻度毒力相加作用。

（2）大鼠急性毒性试验

用 Wistar 大鼠，每组 20 只（雌雄各半），复方设 5 个剂量组，以水悬剂一次口服(灌胃)给药，连续观察 14 天，记录动物毒性反应和死亡数，计算 LD_{50} 。复方口服对大鼠 LD_{50} 为 3197(2817-3629)mg/kg。动物中毒表现主要为强直性抽搐或弛缓性瘫痪，与剂量成正比关系。动物死亡主要在 3 天内，尸检未见脏器明显器质性改变。

（3）狗急性毒性试验

选 6 只健康比格狗(Beagle)，用萘酚喹与青蒿素 1:2.5 的复方片剂。按 Diechmann 50% 剂量递增法设 6 个剂量，每剂量 1 只狗。一次口服给药，观察 14 天。结果显示，复方片剂口服狗的最大耐受剂量(MTD)为 160mg/kg，近似致死剂量(ALD)为 550mg/kg。主要毒性反应为胃肠道和神

经系统。死亡动物尸检，肉眼未见脏器实质性改变。

（二）长期毒性试验

（1）大鼠长期毒性试验

萘酚喹与青蒿素以 1:2.5 比例配伍，Wistar 大鼠，随机分组，试验设三个剂量组和一个不给药对照组，每组 24 只动物，雌雄各半。以药物水悬剂每天口服（灌胃）给药一次，连续 14 天。每天观察动物表现。停药后 24 小时活杀 2/3（雌雄各 8 只），余 1/3（雌雄各 4 只）连续观察 28 天后活杀。观察指标为动物的一般状况（食量、体重和症状）、血液学（7 项）、血液生化（12 项）、组织病理（32 个部位）及骨髓涂片、切片检查。

复方口服给药对大鼠的基本安全剂量 70MKD、中度中毒剂量 140MKD、中毒致死剂量 280MKD；中毒靶器官为肝脏和骨髓，敏感指标为 GOT、CHOL、ALP、TG 和网织红细胞，但停药后 28 天脏器损伤基本恢复正常，表明复方对大鼠损伤是可逆的。

（2）狗的长期毒性

用健康比格狗(Beagle),萘酚喹与青蒿素 1:2.5 复方片剂设 3 个剂量组,和不给药正常对照组，每组 6 只狗(雌雄各半)，随机分组。每天口服一次连续给药 14 天。停药后 24 小时活杀 2/3（雌雄各 2 只），余 1/3（雌雄各 1 只）继续观察 28 天活杀。

观察指标：生理指征、临床表现、血液学（8 项）、血液生化（13 项）、尿分析（8 项）、心电图（9 个导联）、眼底、骨髓涂片、切片和器官组织病理（43 个部位）。

结果显示，复方磷酸萘酚喹对比格狗的基本安全剂量为 17.5MKD，中度中毒剂量为 87.5MKD，重度中毒剂量为 140MKD，中毒靶器官主

要为肝脏、骨髓，敏感指标为 GOT、GPT、TG 和 CHOL，停药 28 天后各项指标基本恢复正常，表明该复方对狗的损伤是可逆的。

3.2.5 临床研究

（一）复方磷酸萘酚喹片治疗恶性疟剂量探索试验

复方磷酸萘酚喹片，每片含磷酸萘酚喹碱基 50mg，青蒿素 125mg。试验分大（12 片，2100mg）、中（8 片，1400mg）、小（4 片，700mg）三个剂量组。每组收恶性疟病人 30 例，一次口服给药，进行疗效和安全性观察。结果显示，三组病人均获临床治愈。平均退热时间、24h 原虫下降率和原虫转阴时间，三组间没有显著差别。28 天治愈率大、中、小剂量组分别为 96.7%、93.3%和 83.3%，治愈率随着剂量的增加而提高。各组病人未见与药物有关的明显不良反应。药后不同时间所做的血液学、尿、心电图检查均在正常范围内。血生化检查，各组仅有个别病人药后个别指标一过性轻度升高，未经处理 D14 均恢复正常。试验结果表明，上述三个剂量，对恶性疟的治疗均有效并安全，28 天治愈率有明显的量效关系。根据“最适治疗方案是指在保证疗效基础的最低有效剂量”的原则，确定中剂量（8 片，1400mg）为恶性疟的适宜治疗剂量。

（二）复方磷酸萘酚喹片与组份单药治疗恶性疟的对比试验

在试验一确定剂量的基础上，通过复方与组份单药的对比，从疗效和安全性等方面进一步证明组方的合理性。试验共分三组，复方磷酸萘酚喹 1400mg，一次口服；磷酸萘酚喹 1000mg 分二次口服（0h 600mg，24h 400mg）；青蒿素 2500mg 分 4 次口服（0h 1000mg、8、24、48h 各 500mg）。三组分别收治恶性疟病人 100、100、30 例。结果显示，三组病人均获临床治愈。平均退热时间复方（ $17.5 \pm 12.3h$ ）与青蒿素（18.1

$\pm 9.7\text{h}$)相近,明显优于萘酚喹($32.7 \pm 17.7\text{h}$),差别非常显著($P < 0.001$)。24h 原虫下降率%, 复方(96.9 ± 12.9)与青蒿素(98.7 ± 2.3)相近,明显优于萘酚喹(81.4 ± 17.6),差别非常显著($P < 0.001$)。原虫转阴时间, 复方($30.0 \pm 8.8\text{h}$)与青蒿素($29.1 \pm 6.0\text{h}$)相近,明显优于萘酚喹($45.5 \pm 10.0\text{h}$),差别非常显著($P < 0.001$)。28 天治愈率, 复方(97.0%)与萘酚喹(100%)接近,明显优于青蒿素(66.7%)。可见复方具有青蒿素的速效和萘酚喹的持效,克服了青蒿素复燃率高和萘酚喹杀虫慢的缺点。本复方能较小剂量(仅为各自单药临床剂量的 1/2.5)下达到高效、速效和持效作用,表明复方磷酸萘酚喹具有协同增效作用。从临床各项化验结果看,血液学、尿和心电图检查均未见与药物有关的变化。血生化检查各组都有少数病人 ALT 和 AST 一过性轻度升高。药后 ALT 升高的, 复方 5 例 (5/100), 萘酚喹 20 例 (20/100), 青蒿素 7 例 (7/30)。药后 AST 升高的, 复方 5 例 (5/100), 萘酚喹 20 例 (20/100), 青蒿素 6 例 (6/30)。药后 D14 测定时基本恢复正常。上述结果提示, 复方对肝功的影响明显低于萘酚喹和青蒿素, 表明复方没有增毒作用。

试验结果显示, 复方磷酸萘酚喹既具有青蒿素的速效又具有萘酚喹的持效, 具有协同增效作用。复方降低了两单药的用药剂量, 降低了毒性。复方磷酸萘酚喹临床只需一次口服, 疗程简便, 病人依从性好。

(三) 多中心扩大临床试验

复方磷酸萘酚喹 1400mg 一次口服, 多中心共收治恶性疟病人 220 例。平均退热时间 $17.4 \pm 10.8\text{h}$, 24h 原虫下降率 $95.3 \pm 15.1\%$, 原虫转阴时间 $29.8 \pm 8.8\text{h}$, 28 天治愈率 97.7%, 病人耐受良好, 临床未见不良反应。

复方磷酸萘酚喹扩大临床试验，共收治恶性疟病人 220 例，加上前面的对比试验共收治恶性疟病人 320 例，治愈 312 例，显效 8 例。平均退热时间 $17.5 \pm 11.4\text{h}$ ，24h 原虫下降率 $97.2 \pm 8.8\%$ ，原虫转阴时间 $29.9 \pm 8.7\text{h}$ ，28 天治愈 97.5%。

（四）复方磷酸萘酚喹片对间日疟的治疗

用复方磷酸萘酚喹 1400mg 一次口服，观察对间日疟的疗效和安全性。共收治间日疟病人 109 例，平均退热时间 $13.0 \pm 5.5\text{h}$ ，24h 原虫下降率 $99.99 \pm 0.05\%$ ，原虫转阴时间 $18.1 \pm 5.7\text{h}$ ，56 天治愈率 90%。未见与药物有关的不良反应。与治疗恶性疟相比，复方磷酸萘酚喹治疗间日疟的退热时间、24h 原虫下降率及转阴时间均快于恶性疟，但治愈率低于恶性疟。共收治间日疟 109 例，56 天复燃 11 例，提示复方磷酸萘酚喹对间日疟没有根治作用。

3.2.6 结 论

（一）临床前研究

由磷酸萘酚喹与青蒿素配制的复方，经临床前研究证明：①在药效方面：两药以低于单药有效剂量配方口服给药，对鼠疟有协同抗疟作用，适宜剂量配比 1:50；本复方具有增效、克服和延缓疟原虫对组方单药抗性作用，并且杀虫速度快，治愈率高，发挥了两药优势(青蒿素的速效，萘酚喹的持效)互补作用；对猴疟，两药组方具有协同作用，适宜配方剂量比例为 1:2.5；对人恶性疟，两药片剂伍用和复方体外药效试验结果表明具有协同抗疟作用，适宜剂量配比为 1: 2.5。②在药理、毒理方面：两药以 1:2.5 剂量比例配方口服，对小鼠、大鼠及猫的一般药理学指标(神经系统、心血管系统、呼吸系统)均无异常影响；小鼠口服 LD_{50} 为

2907mg/kg，本复方为轻度毒性物质，化疗指数为 341，安全范围较大，混合毒力(0.71)为轻度毒力相加作用；大鼠和狗的基本安全剂量分别为 70MKD 和 17.5MKD。主要中毒靶器官为肝脏和骨髓，敏感指标为 GOT、GPT、TG 和网织红细胞，损伤是可逆的。提示临床试验时对上述指标应注意观察。③在制剂方面：萘酚喹与青蒿素组方处方合理，片剂制备工艺简单可行，适合规模化生产。上述结果表明，磷酸萘酚喹与青蒿素以适宜剂量配制复方具有增效、延缓抗性和不增毒作用，并且复方制剂符合质量要求，为本复方研究的合理性及推荐临床研究提供了药理、毒理、制剂学依据。因此，本复方可能成为安全、有效和疗法简便的抗疟新药。

（二）临床研究

通过复方磷酸萘酚喹片 II 期临床试验，确定了本复方治疗疟疾的适宜剂量为 1400mg（含萘酚喹 400mg，青蒿素 1000mg）。共收治恶性疟 320 例、间日疟 109 例，均获临床治愈，未见与药物有关的明显不良反应。恶性疟 28 天治愈率 97.5%，间日疟 56 天治愈率 90%。复方与组份单药的对比试验显示，磷酸萘酚喹与青蒿素以适当比例组成的复方具有两药的优点，避免了两药的缺点，具有优势互补的作用。复方大大降低了两单药的用药剂量，这不仅降低了药物的毒性，同时可克服和延缓药物抗性的产生，对保护新药具有重要意义。复方磷酸萘酚喹片不仅具有高效、速效、持效、治愈率高、低毒等特点，在临床上它只需一次口服，治愈率达 95%以上，是一个依从性好、病人容易接受的新抗疟复方。

昆药集团在 2005 年底应国外注册的要求在军事医学科学院临床药理基地 307 医院进行了 ARCO 的一期健康人人体耐受性和药代动力学的研究，分别进行了高中低三个剂量的研究，研究结果表明：该药品安全

性好，在比临床用量大 1.5 倍的剂量下没有观察到明显的不良反应；药代动力学研究表明青蒿素的消除比较快，但磷酸萘酚喹的消除比较慢，可以保证后期对疟原虫的杀灭和降低复燃率，为一次服药能够达到治疗目的提供了充分的科学依据。

在国际市场方面，昆药集团已经根据当地国家的要求进行注册临床的研究，目前已经在南太平洋岛国的巴布亚新几内亚（PNG）完成了临床研究和验证，并于 2006 年 03 月 29 日由 PNG 国家总理宣布在该国和南太平洋附近岛国上市；同时在尼日利亚也完成了临床研究，分别于 2006 年的 05 月 18 日、24 日在尼日利亚的经济首都拉各斯（lagos）和政治首都阿布加（Aujia）成功上市。

目前已在巴布亚新几内亚、乌干达、尼日利亚、刚果（布）、柬埔寨、瓦努阿图、所罗门、萨摩亚已获得注册和许可（详见表 3-1），并与巴布亚新几内亚（PNG）、苏丹、乌干达、尼日利亚、印度尼西亚等国家签署了临床协议并进行临床试验（详见表 3-2），同时在赞比亚、坦桑尼亚、肯尼亚、加纳、苏丹、马里、科特迪瓦、多哥、贝宁、喀麦隆、加蓬、塞内加尔、布基纳法索、缅甸、巴基斯坦、也门、印度尼西亚等国家和地区提交了注册申请（详见表 3-3）。为产品的国际市场开拓奠定了坚实的基础。

表 3-1 已经获得注册或许可的国家和地区

	已获得许可国家	注册状态	完成的时间
1	巴布亚新几内亚	已获得许可	2006 年 02 月
2	乌干达	已获得注册	2006 年 06 月 26 日
3	尼日利亚	已获得许可，	2006 年 03 月

4	刚果（布）	已获得注册	2006 年 9 月 25 日
5	柬埔寨	已获得许可	2006 年 01 月
6	瓦努阿图	已获得许可	2006 年 02 月
7	所罗门	已获得许可	2006 年 02 月
8	萨摩亚	已获得许可证	2006 年 02 月

表 3-2 已经签署临床协议和正在进行临床的国家

国家名称	协议名称	合作伙伴	投入资金	签订时间
巴布亚新几内亚 (PNG)	ARCO 和氯喹+SP 治疗恶性疟临床 研究	PNG 药品与公共健康科学学 院	45 万元人 民币	2005.06.21
苏丹	ARCO 和蒿甲醚 +Fansidar 治疗 恶性疟临床研究	青尼罗研究和培训学院	12 万元人 民币	2005.08.26
乌干达	ARCO 和复方蒿甲 醚治疗恶性疟临 床研究	马克来来大学药学院	40 万元人 民币	2005.08.26
尼日利亚	ARCO 临床研究协 议	卡拉巴大学研究和培训学院	33 万元人 民币	2006.02.10
印度尼西亚	ARCO 的三期临床 协议	印尼卫生部国家健康研究与 发展研究院下属生物医学与 新药研发中心	250 万元人 民币	2006 年 10 月

表 3-3 已经提交注册申请的国家和地区

	申请注册国家名	状态
1	赞比亚	正在审批
2	坦桑尼亚	正在审批
3	肯尼亚	正在审批
4	加纳	正在审批
5	苏丹	正在审批
6	马里	正在审批
7	科特迪瓦	正在审批
8	多哥	正在审批
9	贝宁	正在审批
10	喀麦隆	正在审批
11	加蓬	正在审批
12	塞内加尔	正在审批
13	布基纳法索	2006 年 11 月准备提交
14	缅甸	正在审批
15	巴基斯坦	正在审批
16	也门	正在审批
17	印度尼西亚	正在审批

3.3 技术特点及优势

九十年代初，我国研制出由蒿甲醚和本芴醇组成的复方蒿甲醚片

剂，发挥了蒿甲醚的速效和本芴醇的持效优势互补，克服了蒿甲醚杀虫不彻底和本芴醇速度慢的缺点，并具有增效、延缓抗性和不增毒的特点。该复方的研制成功，改变了以前认为只有半衰期相近的药物才能配制复方的理论观点，开创了长、短半衰期药物能配制出有效抗疟复方的先例。但该复方剂量稍大（总量 2240mg）、疗程稍长（3 天 4 次疗法）；长期应用疟原虫也会对其产生抗性。近几年，国内一家公司研制了一种复方双氢青蒿素，疗效与复方蒿甲醚相近，但疗程也不短（用药 2 天 4 次），因此尚需研制应用更为简便的有效复方。

磷酸萘酚喹和青蒿素是我国自主研制出的疟原虫血液裂殖体杀灭剂，前者有持效作用且治愈率高，但杀虫速度较慢；后者杀虫速度快，但杀虫不彻底，复燃率高，故两药单独使用临床效果不太理想。同时两药与氯喹有轻微的交叉抗药性，提示疟原虫迟早会对其产生抗药性而影响其使用寿命。为了开发两药的抗疟优势、克服其缺点和延长使用寿命，本项目借鉴复方蒿甲醚片的成功经验，利用两个一类创新药物磷酸萘酚喹和青蒿素按适宜剂量配比组成一个新型的抗疟药物复方片剂磷酸萘酚喹片，不仅具有高效、速效、持效、治愈率高、安全、有效、低毒等特点，而且具有一次口服给药，治愈率达 95% 以上等特点，是一个依从性好、病人容易接受的新抗疟复方新药。

本项目的技术创新点：

- 1、世界上首次开创了一次服药达到治愈疟疾的先河；
- 2、固定比例的复方青蒿素类抗疟药符合 WHO 的用药指导原则；
- 3、具有自主知识产权的化学创新药；
- 4、项目通过 WHO 的 GMP 认证，实现产业化、国际化，具有示范作用。

3.4 项目产品与同类产品的比较分析

(1) 青蒿素类复方抗疟药同类产品分析比较见表 3—5。

表 3—5 ACT（青蒿素类复方抗疟药）同类产品分析比较表

商品名	复方构成	厂家	发明时间及专利情况	耐药性及治疗恶性疟报导治愈率	疗程及服药依从性	毒性/安全性	复方种类	终端价格 USD
Coartem®	蒿甲醚+苯芴醇	瑞士诺华制药 比利时 Dafra 仿制	1995, 专利药	有, 78-98%	三天疗法, 一般	一般/一般	固定比例配方	
ARCO™ 青可™	青蒿素+磷酸萘酚喹	昆明制药	2003, 专利药	无, 97-100%	一次疗法, 佳	小/好	固定比例配方	
Artequin®	青蒿琥酯+甲氟喹	瑞士 Mepha 公司	1998, 专利药	有,	三日疗法, 一般	大/一般	混合包装	
	青蒿琥酯+阿莫地喹	比利时 Dafra 桂林制药 印度 Cipla 等等	1997, 无专利	有, 85-95%	三日疗法, 一般	小/一般	混合包装	
	青蒿琥酯+SP	比利时 Dafra	2004 无专利	有, ≈90%	三日疗法, 差	小/好	混合包装	
Artekin®	双氢青蒿素+磷酸哌喹	意大利西格玛陶及北京科泰共有	(研发中), 专利药	无, 95-99%	三日疗法, 一般	一般/一般	固定比例配方	
	青蒿素+磷酸哌喹+甲氧氨苄嘧啶	南方青蒿科技	2005, 专利不详	无, 未见报导	三日疗法, 差	一般/一般	固定比例配方	

(2) 与单方药品及其他复方比较见表 3—6

表 3—6 ARCO 与单方药品及其他复方比较表

商品名	复方构成	所属厂家或国别	发明时间及专利情况	耐药性	疗程及服药依从性	毒性/安全性	复方种类	
ARCO™ 青可™	青蒿素 磷酸萘酚喹	昆明制药	2003, 专利药	无,	一次疗法, 佳	小/好	固定比例配方	
	青蒿琥酯	桂林制药 印度 Cipla 越南 Nafaco 比利时 Dafra	1980 年代, 普药	无,	5 天疗法, 一般差	小/好	单方	

		等等百余家						
Malarone®	atovaquone proguanil	英国 GSK 公司	2002, 专利药	无	三日疗法, 一般	大 / 一般	固定比 例配方	
	蒿乙醚	印度 Thermis	1997, 普药	无	三日疗法, 一般	小 / 一般	单方	
	蒿甲醚	昆明制药 印度 IPCA	1970' s, 无 专利	无	五日疗法, 一般	小/好	单方	
	氯喹		1938, 普药	有, 70%	三日疗法, 一般	一般 / 一般	单方	
	甲氟喹	印度 瑞士	1960' s, 普 药	有	三日疗法, 差	大/差	单方	
	双氢青蒿素	北京科泰 等	1970' s, 无 专利	无				

3.5 目前存在的问题及解决方法

目前 ARCO 还存在有以下问题:

(1) 整个抗疟疾市场中患者、医生、政府和世界卫生组织对磷酸萘酚喹的认知还有一个过程;

(2) 到目前为止 ARCO 还是一个成人用抗疟药, 而疟区约有一半的患者为儿童, 因此少了几乎一半的市场;

(3) 虽然有一次服药的优点, 但是相对来说青蒿素的剂量还是比较大, 长期服用, 不安全的因素将增加。

基于上述原因, 本项目将在 ARCO 的基础上进行新的复方抗疟药和儿童剂型的开发。具体包括:

- 1、进行已有国家标准的双氢青蒿素的仿制;
- 2、进行复方双氢青蒿素+磷酸萘酚喹分散片的开发;
- 3、进行复方双氢青蒿素+磷酸萘酚喹干混悬剂或混悬颗粒剂的开发

（此剂型主要是针对儿童的剂型，适用人群为 3 岁到 15 岁的儿童）；

4、进行复方双氢青蒿素+磷酸萘酚喹栓剂的开发（此剂型主要是考虑三岁以下的婴幼儿的使用）；

3.6 该技术的突破对行业技术进步的重要意义和作用

本项目是一个具有自主知识产权的中国药品走向国际化的项目，中国的原料药通过国际认证的产品很多，但作为中国生产制剂出口通过国际认证的剂型和企业却寥寥无几，如果项目能够顺利实施将为中国制药行业产生以下的意义和作用：

（1）可以成为中国为数不多的中国生产的药品通过国际认证进入国际主流市场的产品和企业；

（2）可以带动青蒿素产业从研发优势逐渐转化为产业优势提供一条国际化的新路子；

（3）可以提升中国的制药技术特别在产业化的国际竞争力；

（4）可以为中国的其他企业生产药品走向国际化提供一种新模式；

（5）可以建立一个生产平台，为昆药集团的其他药品走向国际市场奠定坚实的生产基础，同时也可以为其他公司的片剂走向国际市场提供一个通过国际认证的生产平台。

四、建设方案

4.1 建设规模及产品方案

4.1.1 项目建设的指导思想与原则

项目建设应牢固树立和落实可持续发展观，统筹对内、对外开放，坚持区域全面、协调和科学发展，以中国—东盟自由贸易区建设和昆药集团国际化建设为契机，构筑一个能满足 WHO 认证要求、能满足抗疟疾药物市场需求的、能达到国际化水平的现代化抗疟疾药物生产基地。

4.1.2 建设内容与建设规模

（一）建设内容

- （1）建设一个符合 WHO 认证要求的 ARCO 生产基地
- （2）进行国际临床研究和国际注册
- （3）在 ARCO 的基础上进行新的复方抗疟新药(包括儿童用药)的研究开发。

（二）建设规模

根据产品市场分析和国内外生产现状，结合企业的经济、技术及营销管理承受能力，按照实事求是的原则，确定本项目的建设规模为：

- （1）按 WHO 的 GMP 认证标准新建一条年产片剂 1 亿片的生产线。
- （2）按 WHO 的 GMP 认证标准新建 4100 m² 的生产车间及购置相应的生产设备、检测仪器和配套公用工程设施。

该生产规模量为设备可达到的生产能力，实际生产产能取决于市场开发力度。

4.1.3 产品方案

(1) 技术标准:

复方磷酸萘酚喹片批准文号为国药准字 H20050270, 质量标准执行标准(试行)为 WS-772(X-617)-2001。复方磷酸萘酚喹片是萘酚喹和青蒿素以 1: 2.5 的比例组成的复方制剂。其组份为: 每片含萘酚喹 50mg, 青蒿素 125mg。复方磷酸萘酚喹片为淡黄色片, 含磷酸萘酚喹($C_{24}H_{28}N_3OCl \cdot 2H_3PO_4 \cdot 2H_2O$)与青蒿素($C_{15}H_{22}O_5$)均应为标示量的 90.0%-110.0%。磷酸萘酚喹 78.3g, 青蒿素 125.0 g, 加适量辅料, 可制成片剂 1000 片。产品为淡黄色片。

A、鉴别

1) 取含量测定项下溶液进行测定, 照分光光度法(中国药典 2000 年版二部附录ⅣA)在 341nm 和 221nm 的波长处有最大吸收。

2) 取本品的细粉适量(约相当于磷酸萘酚喹 50mg), 加水 10ml, 加热使磷酸萘酚喹溶解, 过滤, 取滤液 5ml, 加氨试液数滴, 滤过, 用硫酸中和, 以一般鉴别试验显磷酸盐项下的第(2)和(3)项反应(中国药典 2000 年版二部附录Ⅲ)。

3) 取本品的细粉适量(约相当于青蒿素 30mg), 加无水乙醇 10ml, 使青蒿素溶解, 滤过, 取滤液数滴点于白瓷板上, 加 1%香兰素硫酸溶液一滴, 即显桃红色。

B、检查

1)有关物质: 取复方磷酸萘酚喹片一片, 研细, 加 50%乙醇 30ml, 振摇使药物溶解, 滤过, 每 1ml 中含磷酸萘酚喹 2.61mg、青蒿素 4.17mg,

作为供试品溶液。精密量取此溶液 1ml，置 100ml 量瓶中，加 50%乙醇至刻度，作为磷酸萘酚喹对照溶液，照薄层层析法（中国药典 2000 年版附录 VB）试验，吸取上述两种溶液各 40ul 分别点于同一硅胶 HF254 板上，以石油醚：乙酸乙酯：二乙胺（20：6：1）为展开剂，展开后晾干，置紫外灯（254nm）下检视，供试品溶液如显杂质斑点与对照溶液的主斑点比较，不得更深，且杂质斑点不得多于 2 个。磷酸萘酚喹检视完毕，将薄层板置于碘缸中显色，青蒿素除主斑点外，不得显示杂质斑点。

2) 溶出度： 磷酸萘酚喹 取本品，照溶出度测定法（中国药典 2000 年版二部附录 X C 第一法），以水 900 ml 为溶剂，转速为每分钟 100 转，依法操作，经 30 分钟，取溶液约 5ml，滤过，精密量取

滤液 2ml，置 10ml 量瓶中，加水至刻度，摇匀，照分光光度法，（中国药典 2000 年版二部 附录 IV A）在 341nm 的波长处测定吸收度，按 $(C_{24}H_{28}N_3OCl \cdot 2H_3PO_4 \cdot 2H_2O)$ 的吸收系数(E1%)为 295 计算出每片的溶出量。限度为标示量的 70%，应符合规定。

青蒿素 取本品，照溶出度测定法（中国药典 2000 年版二部附录 X C 第二法），以 20%乙醇 500ml 为溶剂，转速为每分钟 100 转，依法操作。每片的溶出量照高效液相色谱法按外标法以峰面积计算，45 分钟时限度为标示量的 35%；2 小时限度为标示量的 65%，应符合规定。

3) 测定方法： 高效液相色谱法（中国药典 2000 年版二部附录 V D）。

色谱条件与系统适用性试验 用辛烷基硅烷键合硅胶为填充剂；以甲醇-pH5.8 磷酸盐缓冲溶液（50：50）为流动相；流速 1.0ml/分钟；检测波长 260nm。理论板数按青蒿素主峰计算应不低于 2000。

4) **对照品溶液的制备：** 精密称定青蒿素对照品 10mg，置 50ml 量瓶中，加无乙醇溶解并稀释至刻度，摇匀，精密量取此溶液 5ml，置 50ml 量瓶中，加无水乙醇 5ml 和 0.2%的氢氧化钠 20ml，摇匀，于 50℃水浴中加热 30 分钟，取出，在流水中冲凉，放冷至室温，进样时加入 0.08N 醋酸溶液至刻度，摇匀，立即取对照品溶液 20ul，注入液相色谱仪，调节仪器灵敏度使测试峰（后峰）峰高为满刻度的二分之一，记录该峰峰面积为对照品主峰面积。

5) **供试品溶液的制备：** 取本品按溶出度测定法，依法操作，经 45 分钟和 2 小时各取溶液 6ml 滤过，精密量取此溶液 5ml，置 50ml 量瓶中，加无水乙醇 5ml 和 0.2%的氢氧化钠 20ml，摇匀，于 50℃水浴中加热 30 分钟，取出，在流水中冲凉，放冷至室温，每份样品在进样时加入 0.08N 醋酸溶液至刻度，摇匀，立即取供试品溶液 20ul，注入液相色谱仪，与对照品溶液相同条件下测定，记录主峰面积为供试品的峰面积。按外标法以峰面积计算出每片的溶出量。

6) **其他：** 应符合片剂项下有关的各项规定（中国药典 1995 年版二部附录 I A）。

C、含量测定

1) **磷酸萘酚喹：** 取本品 20 片，精密称定，研细，精密称取适量（约相当磷酸萘酚喹 20mg），置 100ml 量瓶中，加 0.01mol/L 磷酸溶液适量，振摇，使磷酸萘酚喹溶解，加 0.01 mol/L 磷酸溶液至刻度，摇匀，滤过，取续滤液 5ml，置 50ml 量瓶中，加水至刻度，摇匀，照分光光度法（中国药典 2000 年版二部附录 IVA），在 341nm 的波长处测定吸收度，按

($C_{24}H_{28}N_3OCl \cdot 2H_3PO_4 \cdot 2H_2O$)的吸收系数(E1%)为 295 计算, 即得。

2) 青蒿素 青蒿素对照品溶液的制备: 精密称定青蒿素对照品 100mg, 置 25ml 量瓶中, 加无乙醇至刻度摇匀, 即得。

供试品溶液的制备: 取本品 20 片, 精密称定, 研细, 精密称取适量 (约相当于青蒿素 100mg), 置 25ml 量瓶中, 加无水乙醇适量, 振摇, 使青蒿素溶解, 加无水乙醇至刻度, 摇匀, 滤过, 即得。

测定方法: 精密量取对照品溶液与供试品溶液各 100 μ l, 点于硅胶 H 板上, 以石油醚: 乙醚: 氯仿 (5: 4: 1) 为展开剂, 展开, 取出晾干, 碘蒸汽显色。分别刮取青蒿素斑点位置的硅胶, 置 G4 垂溶漏斗中, 用 10ml 无水乙醇少量多次洗脱于 50ml 量瓶中, 用 0.2% 氢氧化钠溶液稀释至刻度, 摇匀, 置 $50 \pm 1^\circ\text{C}$ 恒温水浴中微温 30 分钟, 取出, 冷至室温, 液面回复至刻度。另取无水乙醇 10ml, 同法处理后, 作为空白, 照分光光度法 (中国药典 1995 年二部附录 IV A), 在 292nm 的波长处分别测定吸收度, 计算, 即得。

D、作用与用途

本品为磷酸萘酚喹和青蒿素组成的抗疟疾药物, 用于恶性疟、间日疟的治疗。

E、剂量

口服 成人顿服 8 片 (总量含萘酚喹 400mg, 含青蒿素 1000mg)。

(2) 产品性能指标

复方磷酸萘酚喹片是疟原虫血液裂殖体杀灭剂, 适用于恶性疟、间日疟的治疗。既具有青蒿素的速效又具有磷酸萘酚喹的长效作用, 还有

延缓抗性产生的作用。14 天毒性试验，大鼠的安全剂量为 70mg/kg·d，犬的安全剂量为 17.5 mg/kg·d，毒性靶器官为肝脏和骨髓，敏感指标为谷丙氨基转移酶(ALT)、谷草氨基转移酶(AST)和网织红细胞。停药后，除重度中毒剂量外，中度中毒剂量组动物病理改变均可恢复正常。复方磷酸萘酚喹片口服给药，成人只需服一次，一次 8 片（总量含萘酚喹 400mg，青蒿素 1000mg）就可达到治愈目的。

复方磷酸萘酚喹片所用辅料均系国内产品，处方合理，工艺简单可行，适合规模化生产。产品稳定性好，有效期暂定三年。质量符合技术标准。

表 4—1 项目建设规模及产品方案

序号	项目	单位	数量	备注
1	建设规模	平方米	4100	
	片剂生产线	条	1	
2	产品方案			
	ARCO 片剂	万粒	10000	

4.2 产品选择依据

本项目产品复方磷酸萘酚喹片是由我国自主研发的两个国家一类新药青蒿素和磷酸萘酚喹以 1：2.5 的比例组成的复方片剂产品，由长效的磷酸萘酚喹+速效的青蒿素组成的复方，组方符合 WHO 推荐的青蒿素类复方药物治疗疟疾（ACT 疗法）的治疗原则，具有一次服药就可达到治愈目的的国际上唯一一个复方口服抗疟药，病人的依从性很高，克服了因病人漏服或因服用剂量不足而带来的复燃风险；是一个非常安

全、有效的、目前国际上非常具有竞争优势的新型复方抗疟药。

片剂是最普遍的剂型，也是成本最低，最容易实现工业化大生产的剂型。对于疟疾药品的生产更是具有现实意义，项目的实施可以降低抗疟药的生产成本，减轻疟疾病患者的负担。同时该项目要申请 WHO 的认证，片剂的投入是最低的，通过国际的认证也是相对最容易的，在剂型的选择和项目的实施中具有非常明显的优势。

昆明制药集团股份有限公司(以下简称昆药集团)独家获得了 SFDA 批准的生产批件，并拥有自主知识产权。

磷酸萘酚喹的特点是半衰期长，所以用药剂量较小，有特效抗疟作用，治愈率高，复燃率低，缺点是起效作用较慢；青蒿素对疟原虫红内期无性体有快速的杀灭作用，但由于其半衰期短，所以服药疗程长，复燃率高。因此，两药单独使用临床效果不太理想。同时两药与氯喹有轻微的交叉抗药性，提示疟原虫迟早会对其产生抗药性而影响其使用寿命。复方磷酸萘酚喹片能充分发挥两药的抗疟优势、克服其缺点和延长使用寿命，同时剂型采用具有成熟的技术、最能实现产业化的片剂剂型。

总之，复方磷酸萘酚喹片的技术工艺优势具体表现在：（1）一次服药就能治愈疟疾；（2）符合 WHO 的用药指导原则；（3）具有自主知识产权等。

4.3 项目实施的技术方案

项目实施主要是把抗疟药物复方磷酸萘酚喹片 ARCO 系列产品的科研成果转化成生产力建设具有现代化、国际化、规模化、产业化的工业生产。项目产品立足于国际市场，为此项目建设必须符合国际世界卫

生组织对药品生产的规范要求和国内 GMP 的规范要求，项目实施的主要技术方案如下：

（1）项目实施要起点高，严格按照 WHO 的 GMP 规范要求进行建设。项目实施要高度重视项目的设计工作，本项目将聘请国际的咨询公司进行符合 WHO 的 GMP 车间的设计和通过 WHO 的 GMP 认证进行设计。

（2）项目实施要加大科技含量，尽量采用国内国际先进中成药生产技术和检测设备与企业科研开发独创的新工艺、新技术相结合，达到国际同行业先进水平。

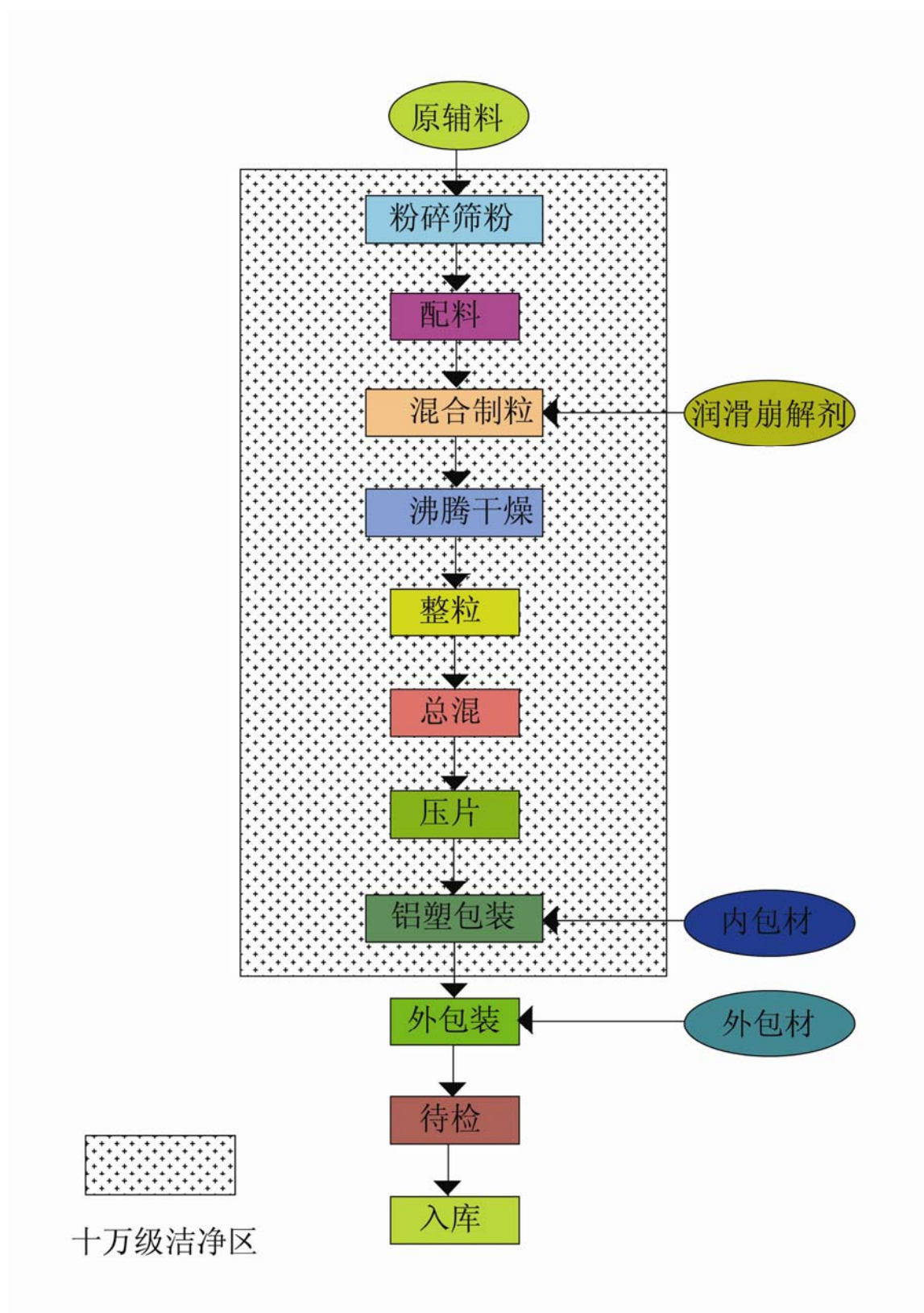
（3）项目实施对生产工艺设备的选型必须是符合 WHO 的 GMP 规范要求，做到生产工艺制备进行预验证、安装验证、运行验证、性能验证、产品验证符合 WHO 的 GMP 规范要求。生产工艺设备选型还应做到符合 WHO 的 GMP 规范，国际国内标准化认可的高新技术设备，自动化程度高、节能、环保卫生型生产设备。对生产工艺的关键设备为防止人为差错要选择能自动化操作、控制的工艺设备，以提高产品质量。

（4）项目实施的各产品生产工艺流程按符合 WHO 的 GMP 标准及国家相关生产标准规定的片剂生产流程和项目产品研究开发的独特的控制工艺条件的控制方式相结合形成具有特色的工艺流程。

4.4 工艺流程和工艺布置

本项目工艺流程和工艺布置严格按国家药监局、卫生部确定的质量标准 and WHO 的 GMP 认真要求进行生产工艺技术方案的确定。

片剂生产工艺工艺流程和工艺布置如下图：



4.5 主要设备选型

根据生产工艺流程的要求，项目主要设备选型见表 4—2。

表 4—2 主要设备清单

主 要 设 备 一 览 表						
序号	设备名称	规格及主要附件	单位	数量	参考价格	备注
1	湿法混合制粒机	平均产量：120kg/批	套	1	70 万元	国内合资
2	沸腾干燥机组	平均产量：120kg/批	套	1	90 万元	国内合资
3	料斗式混合机	容积：800 升	套	1	25 万元	国内合资
4	压片机	生产能力 33~173/小时	台	1	75 万元	合资公司
5	泡罩包装联动线	生产能力：80~100 盒 /min	套	1	120 万元	合资
6	流转设备		套	1	50 万元	仿国外产品
7	纯化水设备	生产能力：2 吨/小时	套	1	150 万元	进口材料 国内组装
8	空调净化设备		套	1	250 万元	
9	配电设备		套	1	80 万元	
10	给排水消防设备		套	1	45 万元	
合计					1030 万元	

4.6 主要建（构）物

4.6.1 指导思想与原则

新建车间应满足世界卫生组织 GMP 认证的要求和生产流程要求，同时要考虑防火安全，卫生及环保等设计规范的要求。将不同洁净级别的生产车间、原辅料、包材、成品库房、公用工程和辅助设施等各块分开，形成一个符合世界卫生组织 GMP 认证的要求的现代化生产区。

4.6.2 建筑艺术与风格

本项目的建筑艺术在满足使用功能的前提下，从下面几个方面进行设计：

- （1）新建车间和昆药现有设施必须协调，形成一个完美和谐完善的整体。
- （2）主楼和辅助设施必须匹配，层次搭配鲜明。
- （3）建筑风格必须突出中、西结合，美观大方。
- （4）建筑四周尽量做到绿化、美化、清新。
- （5）与四周的交通和建筑群体融会贯通、相辅相成、合为一体。

4.6.3 设计依据及有关条件

土建设计是根据本项目的功能需要，以及场址现状的地质条件（地震烈度为八度设防）及加工工艺、水、电专业提供的条件和建筑设计规范进行的，土建结构设计按八度抗震设防。

4.6.4 主要新建（构）筑物一览表

根据生产工艺流程和世界卫生组织 GMP 认证的要求，本项目需新建的主要建（构）物见表 4-3。

表 4-3 主要新建（构）筑物一览表

序号	设备名称	结构形式	建筑面积 (m ²)
1	ARCO 生产车间	框架结构	3500
2	ARCO 原料库	框架结构	300
3	ARCO 成品库	框架结构	200
4	配电房	框架结构	60
5	空气净化间	框架结构	50
	合 计		4100

4.7 总图运输

4.7.1 总图布置

项目生产场地建设在云南省昆药集团生产区内。该厂现有空地和旧房占地近 1200 平方米土地可供项目实施使用。

新建车间为三层局部四层，大致的安排为一层公用工程、辅助工程、仓库；二层为片剂车间及化验室，三层预留为新制剂；局部四层为空调系统，其他三层为 1200 平米，总建筑面积为 4100 平米。

设计除满足工艺生产要求外，搞好四周绿化设计也非常重要。绿化以种草为主，适当种植乔、灌木，作为点缀。

4.7.2 交通运输

本项目总运输量为 95.49 吨。原辅料和成品运输依托公司现有运输力量解决，车间运输有提升机运输，只配少量小推车即可。

4.8 公用工程和辅助工程

现生产厂区已建的公用工程有制冷站、锅炉房、变电站、给排水、实验动物房、原材料库房、机修车间、环保设施等均有较大富余能力

可满足项目使用。项目生产只需增加空气净化设备即可达到 GMP 药品生产规范要求。

4.8.1 供电

本项目生产用电由昆药集团生产区供应，生产区现有供电能力为 6300 千伏安，对全厂的所有用电设施供电。现全厂用电消耗不到 5000 千伏安，本项目总电力负荷 350KW，满负荷全年耗电量 102.2 万度。厂房的供电设计应符合国家《工业与民用供电系统设计规范》，电源进线应设置切断装置，并宜设在非洁净区便于操作管理的地点。厂房内的配电线路应按照国家不同空气洁净度等级划分的区域设置配电回路分设不同空气洁净度等级区域内的设备一般不宜由同一配电回路供电。洁净区内的电气管线宜暗敷，管材应采用非燃烧材料。

4.8.2 供水

本项目用水主要有生产用水、生活用水和消防用水等。全年用水量共 73000 M³。由厂区现有供水管网提供。完全可满足本项目用水要求。消防用水由厂区主水管上分设的消火栓提供。其中，洁净区内的给排水干道应敷设在技术夹层、技术夹道内或地下埋设，洁净区内应少敷设管道，引入洁净室内的支管宜暗装，洁净区内的管道外表面应采取防结露措施，给、排水支管穿越洁净室顶棚、墙壁和楼板处应设套管，管道与套管之间必须有可靠的密封设计。管材可选用铝塑复合式管或优质镀锌管。管道配件应采用与管道相应的材料。

4.8.3 排水

排水采用清污分流制，清洁生产废水及地面雨水排至工厂下水道排口，本项目的生产、生活污水经汇集后，用专门管道排至污水处理站，经处理达标后，排入厂区下水道，最后排至城市下水道。

本项目废水排放量为 $120\text{M}^3/\text{d}$, 年排放量为 30000M^3 。经处理后的污水达到污水排放物制药二级标准。其中, 洁净区内的排水设备以及与重力回水管道相连的设备, 必须在其排出口以下部位设水封设置。排水竖管不宜穿越洁净室。如必须通过时, 竖管上下不得设置检查口。洁净区内安装的水池、地漏不得对药品产生污染。空气洁净级别为 100,000 级洁净室内应少设置地漏。洁净室内的地漏应采用净地漏, 地漏的内表面应光洁、不易结垢, 有密封盖, 开启方便和便于消毒处理, 能防止废水、废气倒灌。地漏应选用不易腐蚀, 不易磨损的材质。

4.8.4 供热

项目所需用汽总量为 6.1 吨 / 天, 年用汽量为 1525 吨。厂区已蒸汽供应量为 20 吨 / 小时, 现有生产消耗为 10 吨 / 小时, 除现有生产所需外还有很大富余, 完全能满足项目需要。

因此, 项目不需增加锅炉可满足生产需要。

4.8.5 通风、净化空调

净化系统采用集中式净化空调系统, 采用组合式空调机, 空气经初、中、高效三级过滤, 洁净室工作区的气流流型为非单向流, 新风量按补偿排风量和保证室内正压之和同时保证 $\geq 40\text{m}^3/\text{h}\cdot\text{人}$ 确定。净化房间换气次数为 15 次/h。室外新风与室内一次回风混合, 经过初效过滤、冷却降温 (冬季为加热) 再与二次回风混合, 经风机加压、中效过滤、消声、加湿 (冬季) 后送入室内, 采用高效过滤风口顶送风, 部分回风通过洁净度为 9 级的设备间回到空调机, 其余回风采用带过滤网的百叶风口侧墙下回风方式。送风量大于回风量, 以保持室内正压。

洁净室根据各工序的不同要求, 采用不同的空气洁净度等级, 医

药工业洁净厂房空气洁净度等级见表 4—4，在满足生产工艺要求的前提下，洁净室的气流组织，采用局部工作区空气净化和全室。空气洁净度 100000 级及高于 100000 级的空气净化处理，应采用初效、中效、高效过滤器三级过滤。对于 100000 级空气净化处理，采用亚高效空气过滤器代替高效过滤器。大于 100000 级的空气净化处理，应采用初效、中效过滤器二级过滤。

表 4—4 医药工业洁净厂房空气洁净度等级

空气洁净等级	含尘浓度		含菌浓度	
	尘粒粒径 (μm)	尘粒数 (个 / m3)	沉降菌 (Φcm 碟 0.5h)	浮游菌 (个 / m3)
100 级	≥0.5	≤3,500	≤ 1	≤5
	≥5	0		
10000 级	≥0.5	≤350,000	≤ 3	≤100
	≥5	≤2,000		
100000 级	≥0.5	≤3,500,000	≤10	≤500
	≥5	≤20,000		
大于 100000 (相当 于 300000 级)	≥0.5	≤10000000		
	≥5	≤61800		

注 1：大于 100000 级的参数是参考美国联邦标准洁净室和洁净区内空气浮游粒子洁净等级；

注 2：空气洁净度的测试以静态条件为依据，测试方法应符合国家医药管理工业洁净室和洁净区悬浮粒子的测试方法》中有关规定；

注 3：对于空气洁净度为 100 级的洁净室，室内大于等于 $5\mu\text{m}$ 尘粒的计数，应进行多次采样，当其多次出现时，方可认为该测试数值是可*的。

4.9 原材料供应及外部配套情况

4.9.1 原材料供应

青蒿素原料：青蒿来源于公司在文山和昭通的种植基地，其他来源于重庆武陵山地区，提取部分在昆药集团下属的子公司金泰得，具有 3000 吨蒿草的处理能力，昆药集团建有 30 吨的青蒿素精制车间。可以处理 30 吨的青蒿素粗品，青蒿素目前的市场价为 4000 元/公斤。

磷酸萘酚喹原料：来源于上海医药集团下属的星火原料药生产基地，价格为 2800 元/公斤。

若按年产 1 亿片 ARCO 来计算，需要青蒿素约 12.5 吨，磷酸萘酚喹 8 吨，原料来源应该可以满足。本项目所需原材料和辅料及市场供应情况见表 4-9-1。

表 4-9-1 主要原材料和辅助材料名称、规格及供应情况

复方磷酸萘酚喹片（ARCO）生产线物料供应及消耗表

序号	物料名称	单位	年需要量	潜在供应商
1	青蒿素	吨	12.5	自给
2	磷酸萘酚喹	吨	8	市场采购

本项目物料供应初步依托现有渠道，在生产过程中将进一步对供应渠道进行调研考察，建立更加广泛稳定的物料供应渠道。

五、场址选择

5.1 区域概况及自然条件

本项目位于中国云南省昆明市西山区，位于东经 $102^{\circ} 49'$ ，北纬 $24^{\circ} 54'$ ，与官渡区、呈贡县隔水相望，与五华区接壤，西邻安宁市、禄劝县，南连晋宁县，北接富民县，与春雨公路为邻，交通极为便利。

本项目地段平均海拔 1895 米，属低纬度高山地季风气候，冬无严寒，夏无酷暑。

年平均气温： 15°C

最热月（七月）平均气温： 19.7°C

最冷月（一月）平均气温： 7.5°C

年温差： $12\sim 13^{\circ}\text{C}$

年均日照为 2448.7 小时

无霜期：240 天

雨季时间：每年 5~10 月

年平均相对湿度：74%

主导风向：常年以西南季风为主

年平均风速 2.2 米/秒

5.2 地质条件

本项目所处位置为缓坡地带，无滑坡、岩溶、土洞等不良地质现象。从抗震角度考虑，属对抗震基本有得地段，中软场地土类型，II 类建筑场地，适宜建筑工业厂房和民用生活设施。

5.3 供水

项目生产场地建设在云南省昆药集团生产区内，生产产区供水由城市供水管网提供，昆明市建有完善的供水设施，项目建设所需生活用水和生产用水由城市市政管网供给，水源水量有保证。

5.4 排水

生产区内现已铺设了完善的雨、污水管道，下水实现雨，污水分流。污水通过市政排污管网，进入污水厂处理后排入滇池水系。

5.5 供电

昆明市基础配套设施较为完善，本项目供电由城市电网供给。

5.6 交通运输

本项目所在区域的道路交通极为方便，春雨路从产区前经过连接人民路和石安公路。整个厂区道路呈方格网状布置，建筑物四周道路基本呈环状。

新建建筑物四周均布有环形道路，既能满足工艺生产的要求，又能满足消防的需要，布局合理。

5.7 通讯邮政

昆明市有完善的通讯系统，市区有程控邮电通信中心，国际、国内电报、电话、电传、传真、数据通讯、INTERNET、E-MAIL 等均已开通。利用现有条件可确保供给。

5.8 高速公路

昆明市是云南省省会城市，昆石高速、昆玉高速、高海高速等高速公路。昆明至安宁高速也快建成通车。

5.9 机 场

现有昆明巫家坝机场，昆明新机场正在积极筹建之中。

5.10 铁 路

现有成昆铁路、贵昆铁路和滇越铁路（昆明—河内），泛亚铁路即将开工建设。

场址的基本情况见表 5-1

表 5-1 场址的基本情况表

序号	项 目	特 征
1	场 址 位 置	昆明市西郊七公里昆明制药集团股份有限公司生产基地内
2	主要气象条件（气温、雨量、海拔）	平均海拔 1895 米，年均气温 15℃，年总降雨量 1031 毫米，年太阳总辐射量 2448 小/时，无霜期 240 天。
3	场址地形、地貌特征	缓坡地带
4	场址面积：m ²	1200
5	区域情况及地震烈度	历史上未有过较大地震，设计按照 8 级设防
6	厂址交通条件	紧靠公路、春雨路沿场址边通过，交通便利
7	厂外供水工程	由城市供水管网直接供给

8	厂外排水工程	经处理后，达标直接排入市政排水管网
9	供电工程	由产区供电管网供给
10	三废处理及对周围附近民的影响	详见环保措施章节
11	拆迁工作量	不需拆迁
12	原料、燃料及成品运输条件	条件较好
13	施工条件	交通方便、场区地势平缓，施工条件好较
14	生活条件	位于昆明市，生活供给方便
15	其它情况	良 好

六、环境影响和环境保护

6.1 指导思想

项目建设的环境保护规划要与产区及周边地区的文化氛围、生态、田园风光的总体环境相适应，注重与本地文化和自然的完善结合与融洽。

在开发利用的同时，要维护整个区域的完整性，体现继承与可持续发展的路径。

项目建设区内各设施严禁向周边水体排入未经防染处理的废水废物，保护项目建设地各种资源不受污染是项目良性开发运转及长期生存的前提条件。

明确界定开发项目的地理界线，划分环保责任及要求。

严格遵循国家对环保的各相关管理法规。

6.2 主要依据

- (1) 《中华人民共和国环境保护法》
- (2) 《建设项目环境保护管理条例》
- (3) 《关于建设项目环境影响评价制度有关问题的通知》
- (4) 《中华人民共和国环境影响评价法》
- (5) 《中华人民共和国水污染防治法》
- (6) 《中华人民共和国大气污染防治法》
- (7) 《中华人民共和国固体废物污染防治法》
- (8) 《中华人民共和国环境噪声防治法》

6.3 项目建设与运营对环境的影响

(1) 项目建设施工时会产生粉尘和噪声及建筑垃圾、生活垃圾和生活废水。施工期主要污染因子有：噪声、扬尘、固体废弃物、废气等。

(2) 投入使用后会产生少量生活垃圾和清洗废水;在生产过程中会产生短暂临时性噪声。

(3) 生产车间日常运行要消耗一定的水、电量，须采用节水、节电、节能设备。

6.4 环境保护措施

(1) 设计时考虑隔声、降噪、减震等处理；合理组织各种车流、人流关系，使通行顺畅。

(2) 生活垃圾设固定堆放点，根据垃圾的不同种类，设置不同的垃圾收集路线和垃圾收集方式，由环卫部门统一集中处理。

(3) 排水系统采用清、污分流制，粪便污水经化粪池处理后与生活污水和生产废水（经收集处理后）由污水管排入产区污水处理站处理，经处理达标后排放。

(4) 对于交通噪声采取种植绿化带减少噪音影响，利用合理的功能分区减少厂内音响的噪声干扰。

(5) 结合现有地形及建筑物造型种植绿化带、绿地。

施工期间要做好相关的防护措施，文明施工，对沙土等易扬尘物质，采取洒水措施降低粉尘产生，同时及时清理建筑垃圾做到文明施工尽量减少对环境的影响和污染。

6.5 污染源及防治措施

一、废水

废水主要来自于车间清洗设备用水，少量来源于清洁用水、蒸汽凝水和生活污水，废水水量为 120M^3 / 工作日，废水 COD 浓度为 $700-1200\text{mg} / \text{l}$ 。废水经污水管网排入原有污水处理站，经处理后达标排放。

二、固体废物

车间产生的固体废物主要为各种液体、固体原料拆封后产生的废纸桶、废纸箱、废塑料以及拆换下来的废过滤介质，可再生利用的回收利用，不可再生利用的送锅炉焚烧处理。

三、废气

车间废气主要由生产用蒸汽时，燃煤锅炉产生的锅炉烟气，经原有锅炉烟气处理系统处理后，达标排放。

四、噪声

车间噪声主要来源于空调风机、湿法调粒机、粉碎机、泵、压片机等机械设备，可通过选用低噪声设备、布置隔离层、设备基础设置减振设施来控制噪声，一般生产区控制在 85dB 以下，洁净区控制在 70dB 以下。

五、粉尘

车间粉尘来源于粉碎、筛粉过程，可通过选用密封性能良好的粉碎、筛粉设备、设施，必要时安装除尘设备进行除尘处理。

公司现有连个污水处理车间，均为生物处理法，其中一个老的车间是处理低浓度的污水，新的处理车间处理高浓度的污水、项目建设

后不会对周边环境造成污染。项目总排放废水经产区排水管网，进入污水处理厂。

6.6 项目建设对环境的影响

本生产项目场址位于市区边缘，环保要求十分严格。因此，该项目生产过程中产生的“三废”按有关环境质量要求进行认真的治理。项目生产使用的原材料和产品均不属有毒有害物质，生产过程中无毒、害物质和大量粉尘产生，操作环境清洁卫生，无职业危害因素。生产过程中的废水，其 BOD₅、COD_{Cr}、NH₃-N、SS 等含量低于《污水综合排放标准》（GB8978—88）的 II 类标准。其它废渣及噪声均有相应的治理措施，并达到有关标准或规范。

七、节能节水

7.1 指导思想和基本原则

以提高能源利用效率、资源生产率和减少废弃物排放为目标，以转变经济增长方式、调整经济结构、加快技术进步为根本，以技术创新和制度创新为动力，强化全社会的节能、节约资源和保护环境意识，建立严格的管理制度，实行有效的激励政策，充分发挥市场配置资源的基础性作用，调动市场主体的自觉性，加快构建节约型的生产方式和消费模式，促进经济社会可持续发展。

坚持能源开发与节约并重，把节约放在首位；坚持以“减量化、再利用、再循环”为原则，加快循环经济建设；坚持走新型工业化道路，形成有利于能源节约、综合利用、保护环境的生产方式和消费方式；坚持科技先导，自主创新、技术进步、经济结构调整，提高能源资源利用效率，减少废物的产生和排放；坚持以企业为主体，政府调控，市场引导，公众参与相结合，加强节能工作和发展循环经济，建设资源节约型社会。

7.2 用能标准及节能设计规范

本项目在设计建设和运营过程中，将按照现有可依据的相关法律法规、产业和技术政策、标准和设计规范进行。主要依据的标准和规范为：

- (1) 中华人民共和国节约能源法
- (2) 中华人民共和国可再生能源法
- (3) 中华人民共和国电力法

- (4) 中华人民共和国建筑法
- (5) 重点用能单位节能管理办法 (原国家经贸委令第 7 号)
- (6) 民用建筑节能管理规定 (建设部部长令第 76 号)
- (7) 工业企业能源管理导则 GB/T 15587-1995
- (8) 医药工业企业合理用能设计导则 YY/T 0247-1996
- (9) 用能单位能源计量器具配备和管理通则 GB17167-2006
- (10) 公共建筑节能设计标准 GB50189-2005
- (11) 采暖通风与空气调节设计规范 GB50019-2003
- (12) 管形荧光灯镇流器能效限定值及节能评价价值 GB 17896- 1999
- (13) 普通照明用双端荧光灯能效限定值及能效等级 GB 19043-2003
- (14) 普通照明用自镇流荧光灯能效限定值及能效等级 GB 19044-2003
- (15) 单端荧光灯能效限定值及节能评价价值 GB 19415-2003
- (16) 高压钠灯能效限定值及能效等级 GB 19573-2004
- (17) 高压钠灯用镇流器能效限定值及节能评价价值 GB 19574-2004
- (18) 云南省节约能源条例
- (19) 云南省主要工业产品能耗限额 (试行)

7.3 能源消耗种类和数量分析

本项目所消耗的能源主要是电耗 (动力、照明)、水耗和蒸汽消耗。公共系统能源消耗种类和数量见表 7-1。

表 7-1 公共系统消耗量表

序号	系统名称	单位	备注
1	生产用水	吨	年用水量 2.88 万吨
2	蒸汽	吨	年用汽 1525 吨
3	压缩空气	立方米	日用汽 2400 立方米
4	电力负荷	千瓦	年用电量 70 万度

7.4 项目所在地能源供应状况

云南地处青藏高原的东南边缘，境内高山雄踞，江河纵横。金沙江、澜沧江、怒江、伊洛瓦底江、南盘江、元江等六大水系由北向南、由西向东纵贯全省，水能资源蕴藏量达一亿多千瓦，居全国第一位，是名副其实的“水能资源库”。

云南省在能源支柱的培育过程中，一方面加强能源生产基地建设，一方面积极开拓国内国际电力市场。近年来，云南分别完成三项重要的送变电工程，建成了横贯东西的超高压电力大通道。云南与中南半岛五国山同脉、水同源，在拓展东南亚水电市场方面具有得天独厚的优势和条件，“云电外送”战略取得了突破性进展。云南已先后帮助缅甸、老挝、越南三国建设水电站 20 余座，出口成套水电设备 5 亿多美元。其中，景洪电站装机 150 万千瓦，由中泰双方合资建设，是云南吸引和利用外资最大的项目，开创了我国直接利用外资参股建设大型水电站的先例，2013 年建成后向泰国送电，是我国第一座全部电力卖给国外的大型电站。云南能源产业建设目前已经进入了新阶段，正成为云南的经济增长点和新的经济支柱。

但是随着国际能源的紧缺，云南省的能源供应也逐步紧张。近年来电力供应紧张已成为制约我省工业经济快速发展的“能源瓶颈”，全省缺电导致我省许多大中型工业企业开工不足。随着我省工业经济不断发展，全省电力总需求量不断增加，用电量增长率高达 16.7%，远远高于全国 12% 的平均增长率，电力缺口日益加大。据电力部门提供的数据表明，昆明电网的用电量占全省用电量的 50%，昆明电网缺电率也较高。随着我省几个大型水电站的建设，将在一定程度上缓解我省能源紧张的状态。在电价上调的同时，一度疲软的煤炭市场价格也在一路走高，煤炭市场的供应也呈现紧张状态。

2006 年 1-9 月份，全省能源生产保持增长势头，运行情况基本平稳。煤炭、电力、成品油的生产和供应，基本保证了全省重点企业及居民的能源需求。电力生产克服了电煤供应不足，汛期来水偏枯，成品油价格上涨的困难，受经济快速增长和新机组的相继投产的影响，继续保持快速增长，电力供需紧张形势继续得到缓解，缺电范围逐月减小，缺电程度逐月减轻。去年，发电装机快速增长。1 至 9 月新增 210 万千瓦的火电和 120 万千瓦的水电装机，总装机容量达 1634.2 万千瓦，其中水电 940.1 万千瓦，占 57.5%；火电 694.1 万千瓦，占 42.5%。1-9 月份，云南统调电网装机容量 1177.08 万千瓦时，同比增长 39.9%，水电 553.6 万千瓦时，同比增长 21%，火电 623.5 万千瓦，同比增长 62.6%。发电量与电力消费量保持较快增长。随着新增机组的陆续投产和汛期的来临，9 月份全省发电 74.66 亿千瓦时，同比增长 23.6%，其中水电 38.86 亿千瓦时，同比下降 3.2%，火电 35.80 亿千瓦时，同比增长 36%。9 月止，全省累计完成发电量 528.51 亿千瓦

时, 同比增长 16.2%, 其中水电为 252.53 亿千瓦时, 同比增长 0.3%, 火电为 275.98 亿千瓦时, 同比增长 36%。在发电能力大幅提高的同时, 电力消费与外送电量也较快增长, 1 至 9 月全省全社会用电量 453.89 亿千瓦时, 增长 12.9%, 限电量 67.92 亿千瓦时, 缺电率为 18.05%。向广东送电 77.02 亿千瓦时, 同比增长 51.28%; 向越南送电 4.74 亿千瓦时, 同比增长 127.51%。此外, 去年煤炭生产增速有所增长。9 月份, 随着全省大部分煤矿换证的完成, 煤炭生产增长增速有所加快, 生产原煤 690.99 万吨, 比上一个月多产煤炭 46.18 万吨, 同比增长 24.7%, 增幅比上月增加了 14.7 个百分点, 洗精煤 57.87 万吨, 同比增长 9.7%, 焦炭 103.56 万吨, 同比下降 25.1%。9 月止累计, 全省生产原煤 5342.08 万吨, 增长 9.9%, 增幅比上月增加了 2.8 个百分点, 洗精煤 501.33 万吨, 同比增长 15.6%, 焦炭受价格下滑的影响, 产量为 873.92 万吨, 同比下降了 7.5%。其他方面, 在成品油市场购销平稳。1-9 月份, 虽然成品油价格连续上涨, 但全省成品油市场需求仍然旺盛, 购销平稳。中石油、中石化两大公司累计购进成品油 347.2 万吨, 同比增长 21%, 销售成品油 335.07 万吨, 同比增长 13%。其中, 销售汽油 91 万吨, 同比增长 8%, 销售柴油 243.4 万吨, 增长 15.5%。月末库存成品油 17.6 万吨, 比去年同期增长 31%。总体上来看, 项目所在地的能源供应状况完全能够满足项目生产的需要。

7.5 能耗指标

项目建成后, 年用电 102.2 万度。单位 GDP 能耗为 950 千瓦时/万元, 低于全国平均水平。2005 全国年单位 GDP 能耗等指标见表 7—2。

表 7-2 2005 年全国单位 GDP 能耗等指标

地 区	单位 GDP 能耗 (吨标准煤/万元)	单位 GDP 能耗 (千瓦时/万元)	单位工业增加值能耗 (吨标准煤/万元)
全 国	1.22	1358.5	2.59
北 京	0.80	828.5	1.50
天 津	1.11	1040.8	1.45
河 北	1.96	1487.6	4.41
山 西	2.95	2264.2	6.57
内 蒙 古	2.48	1714.1	5.67
辽 宁	1.83	1386.6	3.11
吉 林	1.65	1044.7	3.25
黑 龙 江	1.46	1008.5	2.34
上 海	0.88	1007.2	1.18
江 苏	0.92	1198.2	1.67
浙 江	0.90	1222.2	1.49
安 徽	1.21	1082.9	3.13
福 建	0.94	1151.8	1.45
江 西	1.06	966.3	3.11
山 东	1.28	1032.4	2.15
河 南	1.38	1277.7	4.02
湖 北	1.51	1210.0	3.50
湖 南	1.40	1035.8	2.88
广 东	0.79	1195.3	1.08
广 西	1.22	1251.7	3.19
海 南	0.92	912.3	3.65
重 庆	1.42	1132.3	2.75
四 川	1.53	1276.3	3.52
贵 州	3.25	2460.6	5.38
云 南	1.73	1604.6	3.55
西 藏			
陕 西	1.48	1405.0	2.62
甘 肃	2.26	2531.0	4.99
青 海	3.07	3801.8	3.44
宁 夏	4.14	4997.7	9.03
新 疆	2.11	1190.9	3.00

7.6 节能措施和节能效果

本项目由于项目生产工艺的先进性,比较起传统工艺在原材料消耗和生产损耗上都已经大幅降低。

建筑节能

- 平面布局紧凑,采用多层厂房,有利于节约用地,节约能源。
- 建筑物外墙均采用 240 厚空心砖,外门窗除金属夹芯板门外,采用断桥铝合金 6+9 (空)+6mm 中空玻璃窗;建筑外墙的室内抹灰采用保温砂浆,有利于节能;
- 建筑设备均选用高效节能产品节约能源。

节电措施

- 供电系统采用电容器柜进行补偿以提高系统的功率因素和降低能耗。
- 根据不同使用场合选用节能变压器和高效光源及灯具,合理选择每个开关控制灯具数量,以达到平时运行节能的效果。
- 合理选择配电线路导体截面,以降低线路损耗
- 在配变电所低压各出线回路均设有功电度表,以便业主对各用电单位进行耗能考核。

在建设中合理选择能源品种,尽可能减少自产和外部协作能源品种;新设备的选用尽可能采用先进、合理、适应性强的设备,优先采用国家推荐的低能耗产品,不用高能耗或已被淘汰的产品,积极推广节能新技术、新工艺、新设备及新材料;各建筑物生产、生活用水均设水表计量;全部采用节能型产品;采用节能变压器和节能灯具;各种生产用仪器设备在满足性能要求的前提下也同时满足节能要求。

同时，人为注意节约用电，充分利用自行研究开发及生产的产品；对节能制定相应的制度，对消耗指标进行管理控制。

7.7 节水措施

要达到节约用水必须采取三条措施：

- 1、养成节约用水的良好习惯。
- 2、用水设备及管道需经常维修检查，避免跑冒滴漏。
- 3、采用节水设备（指冷却水）。

措施

- 空调及工艺设备冷却用水采用循环冷却给水系统，少量补充，节约用水。管路上设电子水处理仪，杀菌灭藻，并减少结垢，以保证热交换效率。
- 生产、生活用水采用变频自动控制供水，节约能源。
- 采用延时自闭式冲洗阀，选用陶瓷芯片水嘴，采用铜质截止阀，以改善饮用水水质，并减少跑冒滴漏，节约用水。
- 男女卫生间大便器采用自闭式冲洗阀。

由于在设计、建设和生产过程中由于充分考虑了节能的因素并树立了节能的理念，本项目的节能效果将是非常明显的。

八、劳动安全卫生和消防

8.1 职业安全

本项目在生产技术方案、总平面设计方案及土建工程中，均充分注意了药品生产的特殊性，以确保生产安全和工人人身安全，生产车间严格与外界隔离，采用低噪声设备及消声措施，热力管路设保护层并强化通风，改善操作环境等措施。为强化安全意识，凡传动设备必须加设防护罩，操作台加设防护栏，室内加设自动火灾报警装置并配备必须的消防器材，供电线路必须保持完好无损，还需制定切实可行的安全操作规程和定期对职工进行安全防火知识教育并有严格的检查措施。

本项目在各车间设备选型及配置中尽量减少不安全因素，此外，对高处作业，主要建筑物及设备等均采取了相应的安全措施，建章立制，让所有员工都必须注意安全生产，避免各种安全事故发生。

8.2 设计依据和主要技术规范及标准

a. 劳动部文件：劳字（1988）48 号文《关于生产性建设工程项目职业安全卫生监察的暂行规定》的通知；

b. 《工业企业厂矿噪声标准》（GB12348—90）

c. 《工业企业设计卫生标准》（TJ36—79）

d. 《工业企业采光设计标准》（TJ33—79）

e. 《工业企业照明设计标准》（TJ34 — 79）

f. 《建筑设计防火规范》（GBJ16—87）

8.3 安全措施

在设备选型及配置中尽量减少不安全因素，并采取相应措施。关于安全防护还须符合 WHO 的认证要求。

1、新建车间设置安全科，由车间领导负责，班组长参加，定期对员工进行安全教育，进行定期安全检查，并制定安全措施，操作规程，强制执行。

2、道路硬化，各类传动设备加设防护罩，操作平台设安全护栏。

3、进口设备和一些特殊设备，按规范设计安装，专人管理，操作人员须进行培训，持证上岗。

4、各工种，按规定配备相应劳保用品。

5、配电室，架空线路，电器设备，主要构筑物等实行防雷及相应接装置。

6、所有机器设备应定期检查其完善情况。

7、应定期发放职工劳保用品，专用工作服、口罩、鞋子等。

此外，药品产生的质量是直接关系人类生命和健康的大事，必须按《药品生产质量管理规范》和《药品生产管理规范实施指南》的要求进行。

在生产区不同的岗位按不同洁净度的需要，分别设有不同级别的洁净区，生产操作人员按不同洁净级别的要求备有不同卫生防护设施，低级别洁净区的人员不得随意进入高级别的洁净区，防止杂菌带入，危害产品质量。所有生产人员和技术人中必须定期进行健康检查，健康素质不合格者不得上岗生产。洁净岗位人员需按规定程序消毒、沐浴、气浴及更换带衣物，工作衣物的洗涤和消毒也只能在相应洁净

区内进行，且只能用纯水清洗。厂房内封闭通道应设隔离及缓冲地带，并定期清洁和消毒。厂房内洁净区应谢绝外来人员参观，厂外绿化隔离带也应保持经常性的清洁及消毒处理。本项目工艺不存在危险作业。

8.4 消 防

场区的消防按照《建设设施防火规范》及《建筑灭火器配置设计规范》等消防技术规范执行。项目建设投资概算中已预算了消防设备的投资，生产区构筑物之间距达到了三级以上防火要求。

火灾报警系统

厂房内设置火灾报警系统，火灾报警系统符合《火灾报警系统设计规范》的要求，报警器设在有人值班的地方。

在办公、实验室、生产车间、动力区上夹层设置感烟探测器。

在清洗间、仓库等场所设置感温探测器。

在有防爆要求的区域设置防爆型探测器。

当有火灾危险时，有能向有关部门发出报警信号及切断风机电源的装置。

消防电源和配电

为保证火灾报警及联动设备的可靠运行，火警设备供电采用最高供电等级，系统配套 DC24V 备用电池，分别为火警控制器、VESDA 现场主机供电。

此外，厂房内设置供疏散用的事故照明，在应急安全出口和疏散通道及转角处应设置标地，在专用消防口处应设置红色应急照明灯。

8.5 避 雷

昆明地区是重点雷击区，设备和管网均要设接地保护，屋顶需设避雷装置，防止雷击造成意外损害。本项目严格按照避雷的相关技术要求，设置避雷针、防雷接地，保护接地等设施。

在建筑物的屋面设避雷带做接闪器以防直击雷，建筑物利用结构柱内两根主筋做引下线，利用结构基础做接地装置。要求接地电阻不大于 20 欧姆。

- 在 10kV 高压及低压电源进线开关柜内加装氧化锌避雷器，以防雷击过电压。
- 在建筑物进出口处及不同爆炸危险环境的边界、管道分支处以及管道每隔 50m 处，均应与等电位联结端子箱或接地系统可靠连接，连接线采用 BVR-1x6mm²。
- 低压配电系统接地型式为 TN-S，插座回路设漏电保护器，防止人身电击事故，同时采取措施防止电磁干扰。
- 所有建筑的消防用电设备如：排烟风机、消防控制中心等均采用双路电源供电(其中一路为应急电源，一路为正常电源)，在最末级经互投装置自动切换。

8.6 绿 化

为了保护周围环境，为让该项目建设成为一个环境优美、安全、文明的企业。除加强环保设施的投资外，同时在场区四周按相关规范要求进行绿化，可起到美化厂房环境的作用。在保证美化环境的同时，亦能够起到遮荫，防尘，护路的作用。

九、项目单位基本情况

9.1 项目法人的所有制性质

企业名称：昆明制药集团股份有限公司

企业法定代表人：何勤

企业地址：昆明高新技术产业开发区科医路 166 号

注册资本：314176 万元人民币

企业性质：股份制（上市）

昆明制药集团股份有限公司其前身昆明制药厂成立于 1951 年，是云南省最早成立的国有制药企业，1995 年 12 月改制为股份有限公司。2000 年 11 月 16 日，经中国证监会批准，昆药 4000 万 A 股向社会公开发行上市，现已发展成为全国医药工业百强企业、国家重点高新技术企业、中国成药出口二十强、全国医药科研先导型上市公司、云南省重点支持的 10 户大型制药企业之一，经济效益显著的上市公司。

昆药集团是云南省最早（1951）拥有自主开发新药能力的企业，一直以云南丰富的植物资源为依托，致力于天然药物的研究开发和生产经营，先后研制、生产了全国第一个降压药降压灵，以及利血平、秋水仙碱、国家银奖产品天麻素、国家中药保护品种血塞通注射液、国家一类新药青蒿素、蒿甲醚等一批天然原料药及其制剂，拥有国家一类新药五个，国优、部优、省优产品 9 个。同时，昆药集团是云南省最早开展专利工作、拥有专利授权最多的医药企业、全国优秀专利试点企业，现已申请发明专利 28 项，17 项已获授权，且全部为天然植物药品种。

公司现有 286 个品种规格通过国药准字统一批文的换发，其分布

为：植物药 68 个，化学药 218 个，其中独家品种 20 个。获得生产批文未上市的品种 5 个，目前正在研发的品种 6 个。

公司本部占地面积 17 万平方米，建筑面积 10 万余平方米，拥有原料药、针剂、口服制剂、动力四个分厂，设备配置处于国内先进水平，部分进口设备达到国际先进水平，其生产能力为：原料药 27 吨/年、针剂 3 亿支/年、口服制剂 35 亿片、包、粒/年。小容量注射剂车间、植化车间、粉针车间、口服制剂车间通过 GMP 认证，其中，植化车间通过澳大利亚 TGA 国际 GMP 认证，是云南省唯一通过国际认证的企业。

公司经过多年的发展，已经在植物药研发、生产制造和国内外市场营销等方面积累了丰富的经验，并培养了一大批制药、营销、研发、管理等方面的中高级人才。公司现有职工 2000 余人，各类专业技术人才占员工总数的 45%以上。

国内市场网络覆盖除西藏以外的各省、市、自治区，在全国各大中城市建立了自己的销售队伍，设立了 44 个片区、办事处，开发了 800 余家大型医院。国际市场方面自主开发了以缅甸为主的东南亚市场以及以坦桑尼亚为中心的非洲市场，蒿甲醚产品已在 40 多个国家登记注册，出口蒿甲醚产品突破 800 万美元。

根据公司战略发展目标，公司通过产业并购等资本运作方式，加快整合药业资源，进一步提高公司核心竞争力和企业效益，以收购股权的方式，收购了云南金泰得三七产业股份有限公司总股本的 57.39%，使金泰得成为昆药集团整合三七资源及延伸产业链的平台；2003 年 8 月，全面收购昆明中药厂有限公司。

昆药集团已形成了集天然药物研发、生产、销售、商业批发、连

锁零售网络和外贸为一体，以天然植物药为主体，涵盖中药、化学药和医药流通产业的完整医药产业集群格局。公司将立足于云南的优势植物资源的开发，保持并不断强化行业的领先优势，以三七系列、青蒿系列、天麻系列、中药产业现代化为重点发展领域，遵循企业规模化、营销国际化、管理现代化、产业专业化、资源一体化、行为市场化六个战略指导思想，将其打造为国内优秀的、现代化、国际化制药集团。

9.2 主营业务

主营业务 主要从事天然植物药的生产经营和外购药品的批发零售。

经营范围 中西药原料,制剂和保健品,医药原辅材料,中间体,化工原料,包装材料,自产自销,批发零售,科技开发,咨询服务,机械加工,制药设备制造,安装及维修业务,医药工程设计。

主要产品 蒿甲醚系列、三七系列、天麻素系列等药品

表 9-1 近三年来的主要财务状况

项目	单位	内容		
		2003 年	2004 年	2005 年
工业总产值	万元	62846	55130	50946
生产用固定资产	万元	29520	30531	40028
销售收入（不含税）	万元	66534	63907	120763
利润总额	万元	9182	8577	-8836
利税总额	万元	16112	15608	3754
创汇总额	万元	460	568	591
资产负债率	%	30%	39%	53%
产品销售率	%	106%	116%	237%
新产品销售额	%	18509	18348	15612
银行信用等级		AAA	AAA	A

9.3 项目负责人的基本情况及主要股东的概况

项目负责人为公司的总裁李永强 男 中共党员 42 岁，满族，1992 年毕业于日本上武大学经济管理专业，高级工程师，曾担任 011-3727 厂总工程师兼经营厂长，贵州神奇制药行政总监，通化金马集团副总裁，现任昆药集团总裁。熟悉生产经营和管理，对项目的整体把握性好。

表 9-2 主要股东的情况：

序号	股东名称	持股数	比例
1	华立产业集团有限公司	7,317.60	23.29%
2	云南红塔集团有限公司	2,877.80	9.16%
3	云南医药集团有限公司	2,333.21	7.43%

十、组织机构与人力资源配置

10.1 项目组织机构

为保证项目的顺利实施，根据项目承担单位的实际情况，将按照 WHO 的 GMP 认证标准组建管理机构，设立项目建设管理负责人，同时组建一个独立核算的部门专门负责该项目的实施，将按照现代企业管理制度和 WHO 的 GMP 管理标准进行操作。组织管理机构如下图 5-1 所示。

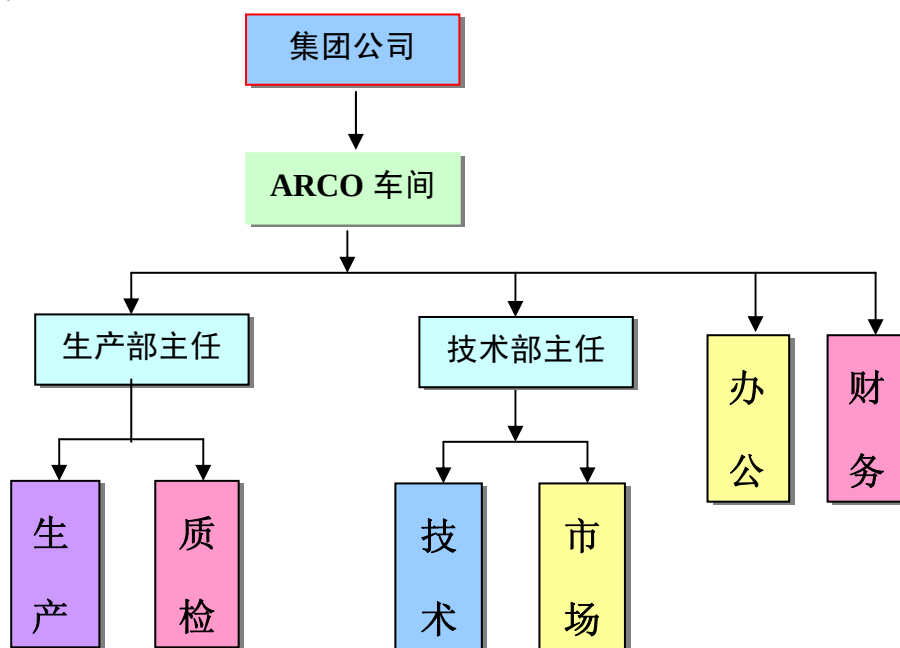


图 10-1 组织管理机构图

10.2 人力资源配置

复方磷酸萘酚喹片（ARCO）生产线所需人员主要由技术生产人员、管理人员和其他人员组成。生产工人按全年产品劳动量计算并结合岗位配置后确定。经计算，共需职工总数 44 人，其中工人 30 人，技术人员 6 人，管理人员 8 人。人员构成详见表。

表 10-1 人员构成表

序号	人员名称	数量 (人)	备注
1	工人	30	
2	技术人员	6	
3	管理人员	8	
	合 计	44	

10.3 员工培训

由于项目产品技术含量高，建设新增进口仪器、设备较多，新增国产专用设备多，因此，需要对生产线人员进行必要的国内外考察培训，使操作者在尽短的时间内熟练掌握设备使用和维护方法，有关培训费用见投资估算相关内容。

此外，由公司聘请国内外专家，每年根据不同的对象分期按照 WHO 的 GMP 认证标准分批对职工进行培训。对管理人员的培训，侧重于对工艺设备技术、市场营销及管理理念的培训，提高决策人员的科学管理水平；对技术人员的培训，侧重于对产品加工技术、工艺设备技术、质量控制等的培训，提高技术人员的专业技术水平；对操作工人的培训，侧重于对生产设备的结构、性能、合理操作、正确维修保养及产品质量检测等的培训；对销售人员的培训，侧重于市场状况、销售策略及市场调研等的培训。通过不同层面、全方位的培训，提高广大员工的专业技术水平，提高劳动生产率，创造更大的经济效益和社会效益。

在项目建设、设备调试及试生产期间，对新招收的员工进行生产实习培训，缩短新员工的生产磨合期，并进行职业道德培训，对 WHO 和相关国家的准入政策、国家法规、安全生产等内容学习培训，为正式投产做好充分的准备。

十一、建设期管理及项目实施进度

11.1 建设期管理

- 1.项目承担单位昆明制药集团股份有限公司负责项目具体实施。
- 2.项目实行项目负责人责任制。
- 3.项目实行内部企业制和对外实行开放式管理相结合的项目管理机制，以利于实施以企业为主同时吸收产、学、研各类人才共同完成相关研发工作，并实施按贡献计酬的利益分享机制。
- 4.项目实施以市场为导向，以科技创新为手段，以经济效益为中心的运行机制。
- 5.企业职工进行招聘合同制，实行定期考核、量化管理，优胜劣汰，竞争上岗。
- 6.建设期管理须符合 WHO 的 GMP 相关管理标准。

11.2 建设期招标投标方案

本项目是属于昆明制药集团股份有限公司系列抗疟药物生产的一个重要项目，是昆明制药集团股份有限公司进一步开拓国际市场的国际化项目。由于项目为在建工程，工期短，工程时间紧张，又属于高精技术产业。鉴于此情况，所以大多采取邀请招标方式，专家评委根据投标材料采取综合打分制进行评标确定中标单位。

以下为具体情况：

工程设计：拟确定聘请国际上熟悉 WHO 认证标准的咨询公司进行设计，并帮助通过 WHO 的 GMP 认证。

工程建设：制定符合国际要求的招标方案公开招标。

设备采购方面：公用工程设备采取国家部委相关规定和政府采购办法进行招投标。

表 11-1 ARCO 项目招标内容和方式表

基本 条目	招标范围		招标组织形式		招标方式		不采用招 标方式
	全部 招标	部分招标	自行招标	委托招标	公开招标	邀请招标	
勘查	√			√		√	
设计	√			√		√	
建筑 施工	√			√		√	
装修 工程	√			√		√	
监理	√			√		√	
主要 设备		√		√		√	
重要 材料	√			√		√	
其他	√			√		√	

11.3 建设工期和进度安排

项目计划建设期 1 年。

表 11—2 ARCO 项目实施进度表

序号	项 目	月 份											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	可行性报告 审批	√											
2	初步设计		√	√									
3	初步设计审 批		√	√									
4	设备考察		√	√									
5	施工图		√	√									
6	设备订货			√	√	√	√						
7	土建施工			√	√	√	√						
8	员工培训						√	√	√				
9	设备安装							√	√	√			
10	安装调试验 收								√	√	√		
11	正式投产											√	
14	竣工验收												√

十二、投资估算

12.1 基础数据

12.1.1 生产规模和产品方案

ARCO 项目生产规模为片剂产能 1 亿片/年，片剂每盒 8 片，年规模为 1250 万盒/年。该生产产能为设备生产能力（按设备最佳比选择合理规模），由于企业实际生产能力不取决于设备产能，而取决于市场开拓力度，故企业实际生产可达到负荷每年随市场能力而扩张。

12.1.2 实施进度

ARCO 项目建设期为一年，第二年运营设备产能可达设计能力的 100% 负荷。但由于市场开拓尚有一个阶段，实际生产负荷可达到 20%。项目生产期按 11 年计算，计算期为 12 年，验收期为 3 年。

12.1.3 参数选择

- （1）设备价格按国内同样设备平均价格计算；
- （2）建筑工程造价按昆明市建筑造价核算，增加医药车间特殊要求造价；
- （3）原材料、辅料及燃料动力费用均按企业现行价格计算；
- （4）土地使用权参照企业当地土地价折算；
- （5）银行贷款利率按国家现行 1—3 年固定资产贷款利率 6.3% 估算；
- （6）基本预备费按 2% 估算；
- （7）涨价预备费根据国家每年物价上涨指数核算为 1%；

12.2 建筑投资估算

12.2.1 建筑工程估算

建筑工程包括 ARCO 生产车间、原料库、成品库、配电健、空气净化间等。工程费用估算见表 15.1

表 12-1 建筑工程估算表

序号	建、构筑物名称	面积 (m ²)	单价(元/m ²)	费用合计 (万元)
1	ARCO 生产车间	3500	1800	630
2	ARCO 原料库	300	1500	45
3	ARCO 成品库	200	1500	30
4	配电系统	60	2000	12
5	空气净化间	50	7200	36
	合计	4110	14000	753

12.2.2 设备及工器具购置估算

设备购置费包括设备出厂价加运杂费。进口设备为 CIF 价及国内运杂费，设备安装按设备价格 20%估算。主要设备购置见表 4-2

12.2.3 建设投资估算

本项目建设投资为 4989 万元。建设投资估算表见附表 1

建设投资中，横向项目构成见表 12-2

表 12-2

序号	费用名称	费用金额（万元）	比例（%）
1	工程费用	2611	52.00
	其中：固定资产其它 资产费用	1702	34.00
2	无形资产费用	480	9.62
3	其它资产费用	50	1.00
4	预备费	146	2.93

横向项目表中，固定资产及其它资产费用包括了国际认证设计、验证费用 700 万元，国际临床注册和市场开拓费用 500 万元，新产品研究及技术开发费用 330 万元。这些费用均为企业面向国际市场开拓前期不可或缺的资金投入。

建设投资中，纵向项目构成见表 12-3

表 12-3

序号	费用名称	费用金额（万元）	比例（%）
1	建筑工程费	763	15.29
2	设备及安装费	1848	37.04
3	其它费用	2378	47.67
	合计	4989	100.00

12.3 建设期利息

按资金筹措计划，建设期利息计算为 63 万元。

12.4 流动资金估算

流动资金按分项详细估算，流动资金估算表见附表 2，第三年需流动资金 1577 万元。流动资金估算见附表 2

12.5 项目总投资

12.5.1 计算铺底流动资金的总投资

按铺底流动资金的总投资计算，本项目总投资包括建设投资、建设期利息和铺底流动资金的总和。项目达到设计能力的总投资为 5525 万元。

12.5.2 计算全额流动资金的总投资

按全额流动资金的总投资计算，本项目总投资包括建设投资、建设投资利息和流动资金之和。项目达到设计能力的总投资为 6629 万元。

十三、融资方案

13.1 资金筹措

本项目为既有项目法人项目，资金来源渠道为：（1）资本金；（2）债务资金。资金筹措方案如下：

A、建设投资资金筹措(含建设期利息)见表 13-1

表 13-1

序号	筹措方式	筹措金额（万元）	比例（%）
1	企业自筹	3052	60.41
2	银行贷款	2000	39.59
	合计	5052	100.00

B、流动资金筹措

流动资金中，企业自筹 30%（铺底流动资金），银行贷款 70%。

13.2 融资方案分析

（1）资本金：昆明制药集团股份有限公司是云南省重点医药工业支持行业，上市公司企业注册资金 314176 万元。2003 年实现利润 9182 万元，2004 年实现利润 8577 万元，2005 年利润-8836 万元，2005 年财务亏损的主要原因是 2005 年公司对其他应收款中属于费用性支出的部分扣除已计提的坏账准备后直接以预期的形式列入当期损益，公司在 2005 年对子公司销售公司大量退货进行了会计处理，在编制 2005 年会计报表时予以了调整，对当期财务信息产生较大影响。综合企业整体经营状况得出：企业整体运营平稳，靠企业获利定会有能

力提供资本金。

(2) 债务资金：企业银行信用等级为 AAA，银行每年给予授信额度均在数亿元以上，本项目所需的借款资金站授信额度比例的很小部分，银行资金来源有保证。

13.3 融资风险分析

债务资金主要风险为利率风险。由于本项目预期收益对利率上浮增加的成本不敏感，融资风险很小。

十四、财务评价

14.1 财务评价基础数据与参数选择

14.1.1 财务价格

（一）产品销售价格（按进入国际市场价格，含税价）：

ARCO 片剂：2.5 美金（8 片/板/盒），折 19.75 元人民币
（8 片/板/盒）

（二）主要原材料单价

（1）青蒿素：666.67 万元/吨（人民币）

（2）磷酸萘酚喹：409.5 万元/吨（人民币）

（3）PVC：13000 元/吨（人民币）

（4）铝箔：53000 元/吨（人民币）

（5）大包装盒：5967 元/千盒（人民币）

（6）小包装盒：351 元/千盒（人民币）

（三）主要燃料及动力单价

（1）水费：2.5 元/吨（人民币）

（2）电费：0.6 元/度（人民币）

（3）压缩空气：2 元/m³（人民币）

14.1.2 财务基准收益率设定

融资前财务基准收益率 15%，项目资本金财务基准收益率 16%。

14.1.3 其他计算参数

（1）折旧：房屋、建筑物折旧年限按 20 年计，预计净残值率为 5%；机器设备折旧年限为 12 年，预计净残值率为 10%；其他折旧年

限为 5 年，预计净残值率为零。折旧方法按年限平均法。

(2) 摊销：无形资产摊销按 6 年计，其它资产摊销按 5 年计。

14.2 营业收入及税金

营业收入、营业税金及附加和增值税见附表 3，生产期第一年营业收入为 4150 万元人民币，增值税为 231.56 万元人民币；生产负荷达 100%时，营业收入可达到 20750 万元人民币，增值税可达到 1091.4 万元人民币。

14.3 成本费用估算

成本费用估算见附表 5；外购原材料费估算见附表 6；外购燃料动力费估算见附表 7；固定资产折旧费估算见附表 8；无形资产和其它资产摊销估算见附表 9；工资及福利费估算见附表 10。

由成本费用估算可见：生产期第一年总成本为 3698.7 万元，可变成本为 2556.31 万元，经营成本为 3131.3 万元；生产负荷达 100%时，总成本为 14217.2 万元，可变成本为 13238.65 万元，经营成本为 13813.6 万元。

14.4 融资前财务现金流量分析

由项目投资现金流量分析可得到下列结果：

1、 项目投资财务内部收益率（%）

所得税前	29.86%
------	--------

所得税后	23.89%
------	--------

2、项目投资财务净现值（ $i=15\%$ ）

所得税前	5535.95 万元
------	------------

所得税后	2880.26 万元
------	------------

3、项目投资回收期

所得税前	5.88 年
------	--------

所得税后	6.47 年
------	--------

从财务内部收益率看：医药行业中，中成药制造行业财务基准收益率融资前税前指标为 18%，本项目财务基准收益率大于 18%，说明项目融资前财务内部收益率较理想，从财务净现值看，当折现系数按医药行业 15%设定时，本项目财务净现值税前为 5535.95 万元，财务收益好，两项指标均说明项目融资前财务可行。

14.5 融资后财务现金流量分析

14.5.1 资本金财务内部收益率

按设定的融资方案对融资后项目的盈利能力进行分析，由资本金现金流量分析可得到资本金财务内部收益率为 27.38%。

14.5.2 静态分析指标

(1) 项目资本金净利润率	79.76%
---------------	--------

(2) 总投资收益率	63.3%
------------	-------

14.5.3 偿债能力分析

项目投资回收期为 5.88 年（税前），借款偿还期为 3 年，项目利

息备付率和偿还备付率均大于 1，两项指标均表示项目的偿还能力较强。

14.5.4 财务生存能力分析

项目计算期内各年的投资活动中净现金流量为正值，项目有足够的经营净现金流量维持财务运行，项目方案合理，各年累计盈余资金为 20428.49 万元，说明项目生存能力强。

14.5.5 不确定性分析

(1) 敏感性分析

该项目做税前全部投资敏感性分析，考虑到项目实施过程中一些不确定性因素的变化，分别对销售收入、经营成本、建设投资作了提高 10%和降低 10%的单因素变化对内部收益率投资回收期影响的敏感性分析见表 14-1

表 14-1 财务敏感性分析表

序号	项目	基本方案	投资变化		经营成本		销售收入	
			+10%	-10%	+10%	-10%	+10%	-10%
1	内部收益率 (%)	29.86	27.93	32.06	20.91	37.76	40.86	16.3
	较基本方案增减 (%)		-1.93	+2.20	-8.95	+7.90	+11.00	-13.56

从敏感性分析表可看出：各因素的变化都不同程度的影响内部收益率及投资回收期，其中，销售收入的提高最为敏感，经营成本次之。当销售收入降低百分之 10%，项目的内部收益率仍为 16.3%，说明项目的抗风险能力极强。

(2) 盈亏平衡分析

以生产能力利用率表示的盈亏平衡点来计算该项目的盈亏平衡点为 18.91%，也就是年产量达到 236 万盒/年，企业就可以保本，由

此说明该项目风险较小。

14.6 财务评价结论

从上述财务评价看，本项目财务内部收益率高于行业基准收益率，借款偿还能满足贷款机构的要求，财务偿债能力和生存能力都较强。从敏感性分析和盈亏平衡分析看，项目具有较好的抗风险能力。因此，项目从财务上讲是可行的。

十五、经济效益和社会效益分析

我国作为青蒿素的主要产地，多年来在抗疟药物的开发研究方面取得了多项成果，生产大量疗效显著的抗疟药物。但目前我国的单复方青蒿类制剂的药品年出口额在 3000 万美元左右，所占份额很小，市场潜力巨大。昆明制药集团股份有限公司长年从事系列抗疟疾药物的研究生产，拥有多项成果，但是由于没有获得 WHO 的供应商资格而无法进入 WHO 公立市场。本项目实施后，项目产品可有效占领国际市场，成为昆明制药集团股份有限公司的一个抗疟特色产品，将为企业带来可观的经济效益。

恶性疟是流行最广、对人类危害性最大的一种寄生虫疾病，也成为很多发展中国家摆脱贫困的最大障碍，因而得到国际社会的普遍重视。从上世纪 60 年代起，恶性疟原虫(*Plasmodium falciparum*)对氯喹等主要抗疟药产生愈来愈强的抗药性，这种抗氯喹的恶性疟呈蔓延趋势，严重威胁人类的身体健康。传统抗疟药疗效低、副作用大的弊端已日渐显现，因此亟需寻找新型抗疟药。因此研制高效、低毒、不易产生抗药性且使用方便的抗疟新药具有重要的社会效益。

本项目结合了企业的现状与有利条件，效益良好，发展前景好、见效快。其不仅具有可观的经济效益，通过辐射带动作用，促进有机农业的发展，促进当地区域经济的提升。同时，符合国家产业结构调整的政策和要求，因此，该项目是可行的。

十六、风险分析

任何一个新药的开发都不可避免要承担一定的风险，国际国内目前也有很多企业从事系列抗疟疾药物的研究生产，但是，国际上的企业，其制剂产品的原料青蒿素或蒿甲醚等都要来中国采购，其生产力成本比我们为了要高，本项目产品的国际市场竞争力较强。而国内除少数企业外大多数的应用平台及生产工艺都没有完善，其市场应用能力没有昆药集团强。而且昆药集团还有相关产品的研发和批量生产能力以及国际市场的开拓能力，因此，从市场方面来看，本项目产品的市场前景非常好，同时风险也相对较小。

在技术风险方面，复方磷酸萘酚喹片是由我国发明的两个 I 类新药青蒿素和磷酸萘酚喹组成，其中青蒿素对疟原虫红内期无性体有快速的杀灭作用，但由于其半衰期短，所以服药疗程长，复燃率高；磷酸萘酚喹的特点是半衰期长，所以用药剂量较小，有持效抗疟作用，治愈率高，复燃率低，缺点是起效作用较慢。现将两药相加，并以最佳的剂量配比组成复方，可达到取长补短的效果。本项目产品具有一次服药就能治愈疟疾；符合 WHO 的用药指导原则；具有自主知识产权等技术优势。同时，在生产和 GMP 认证方面，昆药集团拥有达到和通过国际 GMP 认证的青蒿素、蒿甲醚原料生产基地，具备国际 GMP 运作的经验，有一个通过国家 GMP 认证的口服剂生产车间，已经完成 ARCO 小试、中试和大生产。昆药集团以系列青蒿素为主的工艺生产线，工艺技术成熟，有自己的核心技术，工艺布局合理，技术水平先进，人员、设备、场地配置比例恰当，同时加大先进设备的添置力度，在很大程度上回避了技术风险。

在国际市场开拓方面，昆药集团与瑞士诺华公司进行国际化十年的合作积累了一些国际化的经验，昆药集团生产销售蒿甲醚系列产品约二十年积累了一批客户和国际贸易的经验，多年来很多国家到昆药集团进行 GMP 认证或检查，为建成国际化的 GMP 车间提供了良好的基础。同时，本项目产品已在多个国家注册销售或进行临床，为产品进入国际市场奠定了基础，在很大程度上回避了开拓国际市场的风险。

十七、 研究结论与建议

本项目生产线建设起点高，工艺技术方案先进适用、经济合理，具有良好的发展平台和扩展空间，本项目按国际标准投资建设，产品销售主要立足于国际市场，符合按照国家“走出去”开放战略和外交战略的整体部署，也符合云南省的相关发展战略。

本项目生产线建设能很好满足产品生产需要，原材料供应渠道畅通，水、电、气均能保证供应，该项目严格执行国家环境保护要求，生产线建设不会对环境造成危害。

通过财务评价，本项目财务内部收益率、投资回收期和盈亏平衡点等主要评价指标均较好。

综合上述，该项目符合国家支持的政策和范围，项目具有成熟的技术基础，承担单位具备项目实施的条件和完成高技术产业化项目实施的经验。项目完成后可以为企业、为云南省、为国家提升医药行业的国际竞争力，带动中国医药产品走向国际化，具有重要的示范作用。建设具有显著的社会效益和经济效益，利国利民。本项目建设在产品方案、市场前景、技术方案和经济效益几方面均是可行的。

建议做好本项目前期的项目审批及规划设计工作,加大市场和技术设备的选择和调研工作,以期获得投资效益的最大化。在建设实施中必须符合国际卫生组织的认证标准和指导原则，同时,加大专业技术人才和国际贸易人才的储备工作。为项目的运作奠定坚实的基础。

建议尽快给予立项支持，使项目尽快顺利实施。