

## • 中药现代化论坛 •

## 我国中药企业的中药二次开发策略探讨

马明<sup>1</sup>, 马洁<sup>2</sup>

(1. 天津大学管理学院, 天津 300073; 2. 天津天士力集团, 天津 300402)

**摘要:** 随着化学药品开发逐渐趋难, 以及采用天然药物的兴起, 国际药学界对中药的关注逐渐增加。在中药企业外部竞争日趋激烈的情况下, 中药二次开发当是我国医药企业面对国际医药市场竞争的一个较好选择。从中药二次开发的内涵型和外延型开发着手, 提出了在中药二次开发中应采取的策略。如中药复方二类新药的开发; 中药基础研究的深化; 研制安全有效、质量稳定可控的中药的重要性; 提高制剂和工艺水平的重要性等。着重强调了应用现代科技的重要性。

**关键词:** 中药; 二次开发; 策略

**中图分类号:** R28

**文献标识码:** A

**文章编号:** 0253-2670(2006)02-0161-04

## Secondary development strategy of Chinese materia medica enterprises in China

MA Ming<sup>1</sup>, MA Jie<sup>2</sup>

(1. Management School, Tianjin University, Tianjin 300073, China; 2. Tianjin Talsy Group, Tianjin 300402, China)

**Abstract:** Developing along with the chemicals to tend gradually hard and adopting the natural medicine to rise, the international pharmacy field interesting in Chinese materia medica (CMM) increases gradually. The exterior competition of the CMM enterprises is becoming drastic and the secondary development of CMM for the medicine enterprises in our country should be a better choose to face the international medicine market competition. The internal and external process about the secondary development of CMM should be taken into account and the strategy that should be adopted in the secondary development put forward. Such as: secondary development of new medicine of the CMM compound recipe; turning deeply to the CMM foundation research; the importance of developing the safe and valid CMM whose quality is stabile and controlled; the importance of rising the processing level of the product, etc. It emphasized the importance in applying modern science and technology in the text.

**Key words:** Chinese materia medica (CMM); secondary development; strategy

随着回归自然潮流的兴起, 医源性、药源性疾病不断涌现, 国际社会对传统药物的需求量日益增加。目前, 传统药物销售额已达 160 亿美元, 并以每年 10% 的速度递增。为此, 世界各国竞相采用现代科学技术研究开发传统医药, 抢占国际中药市场。据统计, 在国际中药市场上, 我国中药出口仅占世界植物药贸易额的 5%。中药是中华民族瑰宝, 曾经并继续为人类的生命健康做出了不可替代的贡献。作为参与国际医药市场竞争的中药企业, 应该冷静面对, 奋发图强, 扎扎实实地做好企业自身的现代化建设。

创新是企业的灵魂, 它不仅包含技术层次方面, 而且也包括组织形式、制度等方面的创新。中药第二

次开发作为企业技术创新的一种重要表现形式, 是一种投资少、见效快的中药新药研究的有效途径。它是我国中药企业参与国际医药市场竞争的有力武器。中药企业可以加大对中药二次开发的力度, 以期快速提升中药现代化水平。

## 1 中药企业发展情况

### 1.1 中药企业面临的外部环境

1.1.1 我国医药市场国际化步伐加快: 随着全球经济一体化进程的深入, 我国医药市场逐步成为世界医药市场的组成部分。在此进程中, 国外医药企业逐步进入国内, 国外产品也大量抢占国内市场。国外产的“洋中药”已大量涌入中国, 近来已有超过出口的

中成药的趋势。作为我国最具优势的医药产业,中药产业应该积极应对国际医药企业的竞争,在振兴民族医药产业过程中发挥出更大的作用。

1.1.2 中药知识产权面临威胁:勿庸置疑中药的知识产权属于中国。但长期以来,由于我国对中药知识产权问题研究和重视不够,致使许多中药知识财富流失。而发达国家由于较早实行了药品专利,在这方面拥有丰富经验,他们一方面以合作开发等名义获得我国的中药知识产权,另一方面又以知识产权为武器,企图独占被其获取的一些中药财富。

1.1.3 国际医药产业竞争日益激烈:近几年,国际医药产业兼并、联合组成巨型跨国企业集团的事件不断发生,这种兼并不仅改变了总体力量的格局,更重要的是提高了企业竞争力,扩大了市场占有率,实现了较大幅度的垄断经营局面。而我国,由于中药现代化、国际化水平较低,制约了中药产品进入国际市场。在国际中草药市场 150 亿美元(不含我国大陆市场)的份额中,中国仅占其中的 5%,且大部分为原料药、保健品。相反,日本的汉方制剂本源于中国,其原料亦大部分源于中国,但因重视技术与开发,其产品在国际市场上已占有一定份额,这无疑对我国中药产业提出了严峻的挑战<sup>[1]</sup>。

## 1.2 中药企业自身的情况

1.2.1 中药企业科研投入情况:新药开发具有高投入、高风险及高利润回报的特征。发达国家经济实力雄厚,企业规模也比较大,可以承受巨大的资金投入。我国是发展中国家,企业规模较小,用于新药研究的经费不足,尤其在中药有效成分的确认和提取、药理作用的研究以及新剂型改造的投入上严重不足。

1.2.2 中药企业新技术、新工艺的应用:新技术、新工艺在我国中药企业中推广应用不够,中药制剂水平与中药现代化要求相差甚远。这主要表现在以下两个方面。其一是中药前处理工艺落后,前处理工艺主要包括粉碎、提取、分离、浓缩、干燥等方面。现在大多数产品都是采用传统的水提醇沉方式进行提取分离,无法将有效成分较好地分离出来,并且存在许多不合理性,如醇沉法会将药材中所含的具有广泛生理活性的多糖类、蛋白质类及新产生的盐类作为杂质除掉。另外该法会由于沉淀物生成而吸附一定量的有效成分,从而降低药效。在提取液的浓缩干燥方面,真空浓缩、喷雾干燥技术应用不广,造成提取液受热时间过长,使有效成分破坏,从而影响产品疗效<sup>[2]</sup>。其二是中药制剂工艺虽然有一些改进,仍然存在不少问题。一些新技术、新工艺未被充分的理解和

吸收,中药产品质量问题依然不断出现。比较常见的有中药片剂出现裂片、胶囊剂出现吸潮结柱、口服液出现沉淀物、颗粒剂吸潮结块、注射液变色等,都是由于工艺技术不过关造成的结果。因此,现代中药开发必须要走与高新技术应用相结合的道路。

1.3 中药产品情况分析:近十多年来,微囊、毫微囊、微球、脂质体、透皮给药系统等新剂型、新系统被相继开发出来,中药传统制剂也已经被逐步改造为新剂型,如片剂、胶囊、口服液、颗粒剂、注射液、滴丸等。但我国中药产品技术含量依然不高,尚难全部具备“三效”、“三小”、“五方便”的特点。

1.4 中药质量控制体系不完善:中药特别是复方中药由于组方复杂,有效成分不清楚,因此,在质量控制方面大多数是以定性为主,主要为理化鉴别、薄层鉴别,而定量分析只占少数。而在有定量分析的中药制剂中,绝大部分只是选择一种有效成分进行定量分析,大部分有效成分或定性或根本没有质控指标,这种质量监控方法,难以保证中药制剂质量均匀、稳定。另外,中药材、中成药品种缺乏重金属检测和农药残留的限度测定标准。这些构成中药材和中成药在出口时的巨大障碍,不利于我国中药现代化、国际化的实施。

## 2 中药二次开发的必要性

上述情况说明,中药产业要想立足于国际市场,需要迎接许多挑战。而且国际医药竞争将愈来愈激烈,不仅国际市场很难打入,而且可能连国内自身市场也会受到国外跨国企业的打压。虽然如此,但并不说明我国企业没有机会。就新药研制来说,我国还是具有一些比较明显的优势,包括人才资源优势 and 文献资源优势等。中医药源于中国,特别是自建国以来,培养了一大批中药科研人员,形成了具有较高水平的科研队伍,中医药的学科建设初具规模。据统计,到 1995 年底,全国建有中医医院 2 552 所,高等中医药院校 30 所,中等中医药学校 51 所,独立的中医药科研机构 77 所和上百个中药新产品开发机构,专业技术人员达数万人<sup>[3]</sup>。中医药在我国有着几千年的历史,积累了丰富的临床经验和宝贵的文献,留下不计其数的经方、验方,这是任何一个国家所没有的,值得我们不断开发继承。而且,我国的自然资源也比较丰富,加之在育种栽培方面加大了力度并实行合理开采利用,保证了资源的可持续发展。

就新药开发资金而言,与西药研发相比,一个中药新药的成功开发所需的投资仅相当于西药新药开发的 1%,甚至更少。同时,开发周期较西药也大为

缩短。如二类中药新药一般需要3~5年,2千万元人民币。可见,中药二次开发具有简单、有效、成功率高的优点。

因此,我国的新药研发可采取对已有明确疗效和市场前途的中成药进行二次开发,将低投入、低风险、高成功率的中药二次开发作为重点。中药的二次开发必将成为我国中药企业应对市场竞争的一种有效手段。

### 3 中药二次开发的概念与内涵

中成药是中药在市场流通的主要形式,也是中医药的主要特色。因此,中药的二次研究开发主要集中在中成药上。中成药二次开发是在有较好的临床基础和药学基础的前提下,吸收现代有关学科提供的新理论、新观念、新技术、临床研究和方剂研究的最新成果,对已有中成药产品内在的或外延的质量的再开发,以便得到更加安全有效并适合市场需求的产品。

中药的二次开发可分为两种表现形式,一种为“外延型开发”,其主要是制药工艺和剂型标准的现代化。另外一种为“内涵型开发”,是以中医理论为基础,并在中医理论指导下的中药新药开发研究,通过药效物质基础研究、药理、药性和配伍研究等,对中药进行科学阐述。它通过对复方中药的药效物质的提取、分离、鉴定,分析这些药效物质的作用机制以及这些作用之间的关系,以及药效物质的最佳配伍和配比。

### 4 中药二次开发的策略

4.1 开发对象的选择:目前,我国中药新产品开发同质化现象比较严重,这样开发没有多少实际意义,即造成了资源的浪费,又使产品不得不面临市场的激烈竞争。因此开发对象应选择那些疗效明显、有一定市场基础的产品,这样产品才能快速进入市场,达到抢占市场的目的。同时可从相对于西医药更有治疗优势的一些重大疾病、疑难疾病和慢性病入手,如恶性肿瘤、糖尿病、心脑血管病等。

4.2 重视复方二类新药的开发:中医药防病治病的手段之一是中药复方,它是几千年来临床经验的积累和总结。中药复方的应用,是中医临床辨证论治用药的主要形式。其配伍的科学性和临床的有效性早已为世界所公认,很多疗效卓著的复方制剂被制成方制剂而被广泛应用。而复方二类新药具有安全、有效的优点之外,其有效成分明确,有利于质量标准的控制。应当注重并结合现代科学技术和手段揭示中药复方的复杂变化与药效变化之间的规律,有效

中药复方的基础上,以现代科学技术手段结合中医药理论,发现新的高效药物或新的用途。

研制开发中药有效部位群的二类新药可达到以下几个目的:1)能够符合中医基本理论,突出中医特色,合理地保持中医用药规律,充分体现“整体观念”和“辨证施治”原则,利用现代高科技使祖国医药学的优势和特点得以高效表达。2)有效部位群的提取纯化,使化学成分更加清楚,较之三类复方制剂的粗提取物有质的飞跃。可使药品质量标准的制订和生产质量的控制更加具有针对性,药品质量更加稳定可控。3)复方的精制纯化,剔除了大量的不必要成分及许多具有限制性、抑制性作用的干扰因素,可使作用更加具有专一性,主要药效作用更加突出,有利于药效学的研究。4)选用的复方来源于长期临床实践,毒理研究可免做“三致”实验,且由于复方的精制纯化,方中化学组分基本清楚,使得原本潜在的安全性问题更便于研究清楚。5)科技含量得以提高,增加了药品安全性、有效性和质量的可控制性,使其更易于同国际标准接轨,增强国际竞争能力,推动中医药走向世界。

4.3 中药基础研究:长期以来,我国在中药基础研究方面相对落后,以致中药的科技含量过低,产品安全性和有效性缺乏科学规范的数据,致使难以得到发达国家医药界的认同。这对我国中药产业实现现代化和走向世界是很不利的。

中药基础研究可以从本质上说明中药的特性和安全有效,它包括中药材资源的开发、保护及栽培,中药饮片的炮制加工,中药质量控制方法及中药药效物质基础研究,中药药理作用和作用机制,中药药性理论以及中药方剂配伍规律的研究等基础性研究工作。

具体来说,有以下几方面:应用现代多学科的方法阐明道地药材的科学原理与形成规律,开展无污染中药材栽培技术体系和炮制工艺的研究;以中医药理论为依据,充分利用现代医学科学发展的成果,吸取现代物理学、化学、信息科学的优势,建立高效、微量、准确、快速的中药有效成分的分离方法,建立规范化的中药药理动物模型、评价方法和指标,开展方剂配伍理论的基础研究,以科学数据阐明其药效、作用机制及方剂配伍规律的科学性;加强中药毒理学理论和方法学研究,以解决中药配伍禁忌、中药方剂中配伍使用减毒增效的作用机制等问题,为研制安全、稳定、高效的中药打下坚实的理论基础。

总之,中药基础研究工作中药新药研究开发

和临床应用的前提和基础,必须高度重视现代中药的基础研究工作,以促进中药现代化的健康发展。

4.4 重视应用新技术、新工艺:除了基础研究工作外,药品质量水平的提升以及生产工艺和剂型的改进革新也是不容忽视的。应充分利用新技术、新工艺来生产科技含量高、附加值高的符合国际化水准的现代中药。

中药复方成分复杂,有效成分也难以确认,用传统方法难以监控。我们可以借助国外先进的质量控制经验和当今先进的质量控制手段来制定现代中药的质量控制标准。如利用中药指纹图谱技术,可有效地量化检测出中药中的宏观质量信息,它与现行的单一指标成分或活性成分鉴定相比,其所含的信息是综合的、多层次的和具体量化的,进而反映中药的质量,从而达到质量监控的目的。

发达国家生产工艺和制剂工艺的水平都比较高,这与新技术、新工艺的有效利用是分不开的。目前,中药生产中可以采用的技术很多,如中药提取、分离、纯化可采用超临界  $\text{CO}_2$  萃取法、超滤法、大孔树脂吸附技术、半仿生提取法、超声提取法、旋流提取法、加压逆流提取法、酶提取法、中药动态逆流提取、絮凝沉淀法、调整离心法、固体分散等技术。这些技术的应用,有利于中药去粗存精,从中药中提取出有效单体、有效部位或有效部位群,最大限度地去除无效成分,较好地解决中药“粗、大、黑”难题。在提取液的浓缩干燥方面有真空浓缩、喷雾干燥等技术,这些技术的应用,可有效地避免提取液受热时间长而使有效成分遭到破坏。

另外,中药传统剂型在便利性方面也存在不足之处,需要对传统剂型进行改造。开发剂型中应该考虑到临床需要、药物性质、治疗对象、生产等因素。还要善于利用先进制剂技术,如超微粉碎技术、制粒技术、干燥技术、包衣技术、促崩解技术、缓控释技术、

透皮吸收技术、靶向给药技术、包合技术等,并创新一些符合中药特色的剂型。另外,药剂辅料作为中药制剂的基础原料和重要组成部分,在制剂的发展和生产中起着很重要的作用,它与提高药物疗效、降低不良反应有很大关系。研究开发、合理应用新辅料,提高现有辅料的质量是提高我国中药制剂质量和生产技术水平的重要方面之一。

## 5 结语

中药二次开发是一项系统工程,其中涉及多个环节,如中药材资源的开发、保护及栽培、中药饮片的炮制加工、中成药的生产等。它既需要充分的基础研究工作的支持,又需要严格可行的标准规范的约束,还需要有符合标准规范条件的单位进行验证和评价。企业是中药二次开发的主体,应充分利用各种资源。在人才开发利用上,可以采取不为我有,可为我用的策略。积极与科研机构合作开发,充分发挥高等院校、科研院所的科研实力强、人才众多的优势。在企业内部,要积极培养一些科研骨干,加强企业自身科研实力。针对我国新药开发资金不足的弱点,应结合现代市场机制,利用国家产业政策支持以及各种战略投资者等多种方式扩大融资渠道,更有力地支持研发工作。引入风险投资资金,以降低企业在开发新药中的风险。企业在进行中药二次开发的过程中,还要树立知识产权保护意识。做好专利申请工作,保护自己的知识产权。

## References:

- [1] Li W M, Jin B, Feng Y F. *Modernization of Traditional Chinese Medicine and Supercritical Fluid Extraction Technology* (中药现代化与超临界流体萃取技术) [M]. Beijing: China Medico-Pharmaceutical Science and Technology Publishing House, 2002.
- [2] Xu Z D. It must adopt secondary development for modernization of traditional Chinese medicine [J]. *Res Inf Tradit Chin Med* (中药研究与信息), 2003, 5(6): 13-17.
- [3] Wen C L. Stratagem for development of Chinese materia medica modernization [J]. *World Sci: Tech Mod Tradit Chin Med* (世界科学技术: 中药现代化), 1999, 1(1): 7-10.

## 第九届国际传统药物学大会将于 2006 年在中国南宁举行

国际传统药物学大会被誉为世界传统药物界的“奥林匹克”大会,目前已在法国、瑞典、中国(北京)、英国(举办过两届)、瑞士、美国、南非等国家举办过前八届。而第九届国际传统药物学大会(NICE)经第八届国际传统药物学会全体代表大会表决,将于 2006 年 8 月 22—26 日在中国广西壮族自治区南宁市召开。此次大会将对传统药物资源的保护、利用和可持续发展等方面的科研成果和实践经验进行广泛、深入的交流和探讨。同时,该大会将为传统药物界的最新技术、最新产品和最新成果提供一次展示的机会。大会组委会热忱欢迎各国传统药物学领域的专家、学者和企业家参加本次盛会。

联系地址:中国北京市海淀区马连洼北路 151 号,中国医学科学院药用植物研究所

第九届国际传统药物学大会组委会北京办公室

邮政编码:100094

电话:(010)62818235

传真:(010)62899714

电邮:nice@implad.ac.cn

网址:http://www.implad.ac.cn;

http://www.sctcm.com