

中药标准化提取物应用建议 及产业化思考

□曾建国* (湖南九汇现代中药有限公司 长沙 410001)

摘要:“现代中药”是我国实施中药现代化而催生的具体产业方向。中药标准化提取物是现代中药的一种产品形式,中药提取过程是中药现代化的重要技术环节,提取物在国际市场上的应用是中药国际化的先行者和铺路石。中药提取物应是中药的一种产品方式。建议国家主管部门的产业发展规划与工作部署中应提高对涉及中药生产过程控制(中药材种植、提取工艺、装备及辅料应用)产业化项目的关注度,积极促进以中药标准化提取物投料的现代中药和保健品的开发研究和生产销售。

关键词: 中药 标准化提取物 现代中药

中药是世界传统医药的重要组成部分,应是我国产品参与国际竞争最有希望取得专利保护的产品,但从现代科学的角度审视,还有不少缺失,尤其在基础研究和产品标准化方面存在严重的国际流通障碍。因此,在继承“传统中药”的精髓之后,更应加强用现代相关领域的高新技术改造和提升的“现代中药”研究和开发。

一、国际市场现状分析

欧洲有数百年使用植物药的历史,在世界植物药市场上举足轻重。在西方发达国家,类似中药的植物药的应用观念也正在变化。德国卫生部于1978

年设立了专门委员会,对市场销售的435种植物药,从质量、疗效及使用安全等方面作了全面评估。目前批准可供使用的约有300种植物药(单方与复方),其余因毒性原因未获准使用。由该委员会所编制的各个植物药专论(Monograph),实际上构成了德国国家植物药药典。在德国药典基础上,欧盟各国正在制订统一的药物标准(2001/83/EC),以打破目前各自为政的状态。这将大大有利于植物药在欧盟内的自由流通。德国的药品管理法规极大地推动了植物药临床研究水平的提高,他们用数据说明了植物药的主要成分并非含量越高越好,植物药不以某单一物质发挥疗效。指明了标准化工作的复杂性和对基础研究的依赖性,使人们认识到应以反映整体的质量标准来认识植物药,这种认识上的提

收稿日期:2004-03-08

修回日期:2004-06-30

* 联系人:曾建国,湖南九汇现代中药有限公司总经理, Tel: 0731-4686489, E-mail: info@phytoway.com。

76 [World Science and Technology / Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica]

高使技术标准的制定更加科学合理。

FDA 已颁布了《植物药研制指导原则》(Guidance for Industry: Botanical Drug Products, 简称《指导原则》), 其植物药实际上包括着我国植物基原的中药, 由于植物基原的中药占全部中药的 90% 以上。在 WTO 和推行中药现代化的今天, 这不能不引起我国有关管理部门和中药研制单位的关注。

FDA《指导原则》中阐述的植物药的某些特点与我们的现代中药有相当的近似度: 1. 植物药的化学组成通常为多种成分的混合物, 而不是单一的化合物; 2. 植物药中的化学成分并非完全清楚; 3. 多数情况下, 植物药的有效成分也并未能完全确定; 4. 在一些情况下, 植物药的生物活性并不完全肯定、明确; 5. 许多植物药制备和加工的方法多数源于经验; 6. 植物药有着广泛、长期的人体应用经验; 7. 植物药在人体长期、广泛的应用中, 未发现明显的毒副作用; 8. 一些植物药作为保健品或营养补充剂已在市场上销售。

FDA《指导原则》在标准和质量控制上建议下述方法: 1. 如指纹图谱法、标识成分(不是上述的有效成分)的定性和定量测定、以及生物效价测定法; 2. 一些质量控制措施、植物原药材严格的质量控制以及生产过程中的各工序的控制(Adequate in-process control); 3. 生产全过程中, 各阶段的监督和检验, 尤其要注意对原料药的质量检验, 也应值得我们借鉴^[1-2]。

无论欧洲还是北美及日韩, 都有一个共同的特点: 注重植物药生产的过程控制, 主要包括原材料和工艺过程的标准。而解决过程控制通常方法就是制订“植物提取物”作为原料的标准。所以, 在德国, “提取物”(Extracts)就是一种植物药的制剂。

“中药提取物”在我

国起步已有 10 多年, 其发展经历了以几个产品为代表的 3 个阶段: 第一, 甘草、麻黄提取物为代表的 20 世纪 80 年代末用于出口的阶段; 第二, 银杏、贯叶连翘在 20 世纪 90 年代中后期涌现的提取物出口热; 第三, 绿茶、异黄酮等正在经历 2000 年后虽质量相对规范但价格乱战的痛苦过程。近几年顺应国际市场的需求, 国家各职能部门对提取物有了中肯的评价和支持, 它的重要性不是在市场销售及创汇总量的规模上, 而是在中药生产的关键环节上面取得了突破性认识, 使得中药提取作为中药现代化关键环节, 予以采信。

二、国内现状分析

2002 年, 我国中药进出口总额达到 8.55 亿美元, 同比(2001 年)7.02 亿美元增长 21.8%。其中出口 6.71 亿美元, 同比 5.58 亿美元增长 20.3%。中药材出口 3.92 亿美元, 同比 3.54 亿美元增长 10.7%; 植物提取物出口 1.64 亿美元, 同比 1.04 亿美元增长 57.8%; 中成药出口 1.14 亿美元, 同比 1.02 亿美元增长 11.8%。全年中药进口 1.84 亿美元, 同比 1.44 亿美元增长 28.3%。

中药提取物可按形态、内在质量及应用分类, 见图 1。

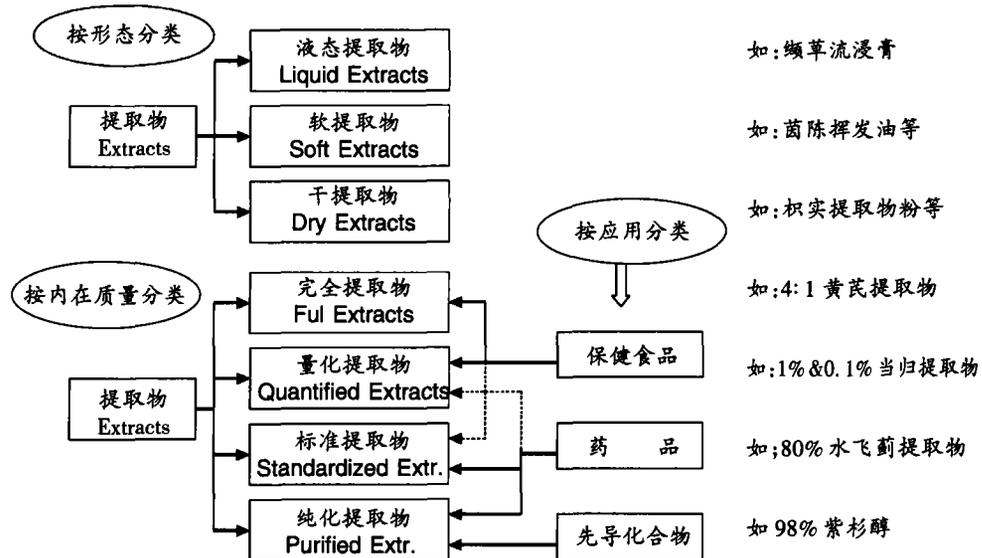


图1 中药提取物按形态及应用分类示意

国家计委实施现代中药专项,就适合于国际市场的“标准化中药提取物”予以专项支持。原国家经贸委在产业布局和中药材扶持资金上对“提取物”亦给予高度关注。

科技部投入巨资实施“创新药物和中药现代化”专项,其中就有针对中药提取物的“适合工业化生产的提取物质量标准研究”^[3],其研究成果将在中国药典 2005 版中有所体现。

商务部(原外经贸部)2000 年已批准“单味植物提取物进出口质量标准”课题研究,有望为行业提出一套标准。2001 年颁布了《药用植物及制剂进出口绿色行业标准》,这对宣传推广中药有着十分积极的意义。并在中国医药保健品进出口商会中成立了“提取物分会”,为规范行业行为和制订行业标准起到了积极的作用^[4]。

国家食品药品监督管理局(SFDA)在注册管理办法修订过程中也充分关注“提取物”,中国药典和有关药品标准中的“浸膏”、“流浸膏”实际上就是“中药提取物”这一概念。中国药典 2000 年版共记载单味中药(流)浸膏 13 种,有 17 种中药制剂以中药提取物组方。1999 年我国发布的《新药审批办法》中,将中药材提取的有效成分和复方提取的有效成分列为一类新药,将中药材、天然药物中提取的有效部位、复方中提取的有效部位群列为二类新药。于 2002 年出台的《药品注册管理办法》(试行)第五项“未在国内上市销售的从中药、天然药物中提取的有效部位制成的制剂”,实际上已把提取物列入了新药的开发的原料来源。在中国药典 2000 年版及有关药品标准中共有 597 种中成药制剂配方使用了 327 种提取物投料。目前已获卫生部批准生产的保健品中,有 549 种保健品配方使用了 102 种提取物。中药提取物是从中药产业中分化出来的新兴领域,目前虽然以满足国际市场需求为主,但其本质是中药原料药。中药提取物的产业化将促进中成药生产分化为原料生产和制剂生产两部分,进而形成中药原料提取物产业。这种专业化分工,有利于提高中药生产经营的规范化和集约化水平。目前在《中国药典》及有关药品标准、卫生部批准进行生产

的保健品中,使用的提取物在国内市场没有明确的合法地位。目前的提取物生产厂家还不能利用为国际市场供应原料所积累的生产及质控经验为国内的制剂生产厂家服务,所以国内的提取物生产企业的生产能力并未得以充分表达。同时,又因为市场起点低、生存空间小而导致提取物生产企业难以进行有效的设备及研发投入而减弱了企业及行业的国际竞争力。

中药提取物是目前我国中药进入国际市场的一种理想方式之一,具有广阔的国际市场空间,其产业化有良好的发展前景。美国植物类营养补充剂原料有 75% 依赖于进口,主要为提取物,约占 95%。提取物以单味药为主,例如:由银杏、贯叶连翘、刺五加、当归、人参等草药制成的提取物。美国《食品大全》曾对 2000 家健康食品店进行调查,结果表明以提取物作为使用类型约占 7.4%,欧盟以植物提取物作为草药产品的原料更为普遍。目前在美国市场上我国提取物的占有率不足 10%,在欧洲更不足 1%。

中药提取物经数年的发展,已具备一定的产业规模,出口比例已超过中成药,并呈现上升趋势。但是,提取物研制、生产、流通等各个环节,从宏观到微观尚缺乏必要的管理规范,产品品种多、规格杂、生产企业多(300~500 家)而小、经营渠道杂、经营秩序混乱、产品质量良莠不齐,损害中药出口产品的形象,致使中药提取物平均出口价格大幅下降。据统计,1996 年,我国药用植物提取物的平均出口价格为 20130 美元/吨,1999 年平均出口价格为 15570 美元/吨,比 1996 年下降了 22.7%。2001 年平均出口价格每吨为 14352 美元,比 2000 年增长 1%,比 1999 年下降 7.8%。

综上所述,目前我国的植物提取物行业还处于起步阶段,产业规模较小,技术力量较弱,但拥有一定的竞争能力。技术标准的研究和建立还处在起步阶段,距离欧美发达国家,特别是与德国差距明显。对提取物行业需加大投入和支持以引导和保护。应充分借鉴先进国家和地区的植物药管理法规政策,在深入研究的基础上,通过相关法规的建立

和实施完善并推动国家、行业及企业的技术标准,完成中药提取物标准化、规范化,为其在国内早日成为自由流通的商品并进一步提高国际竞争力打下坚实基础。

三、建 议

1. 提倡中药提取物按

照“两个标准三个规程”建立其技术标准体系

作为国家中药标准化提取物高技术产业化示范工程项目实施单位的湖南九汇现代中药有限公司在国内首先提出的“两个标准三个规程”(即药材与提取物的质量标准和原药材种植、提取工艺、检验操作的规范化规程),见图2。标准化提取物理论值得行业借鉴^[5]。

2. 应重视中药生产的过程控制

中药之所以难以在国际市场上流通,除了作用机理的传统描述与现代药理还未找到良好的对接点外,最重要的是质量的批间不均一和有害物质可控不到位。其根源是缺乏中药生产的过程控制。日本津村药业将3年生产所用的原料在相对固定的产地、季节采购后,按不同药材加工成相对均一的颗粒,混匀后再作为投料的总体原料予以统一储存就是对原料加工过程控制的典范。我们对不清楚的成份只能用相对稳定的原料及工艺采取过程控制,否则不可能做到质量均一,甚至连颜色、气味都无法满足一致。中药生产的装备一直落后于食品工业,在产业链上极不对称,无法满足工艺的要求。中药的辅料多局限于使用乳糖、淀粉,没有综合考虑适合中药复杂成份(抗湿、分散、流动)的需要并提高生物利用度上的高科技辅料,其治疗效果难以真实体现。将相对不稳定的中药材制造成相对稳定的制剂产品——标准化中药提取物及过程质量控制是关键。

3. 药品、保健食品、化妆品、植物农药的注册

理解和关注中药提取物投料的新药注册研究,

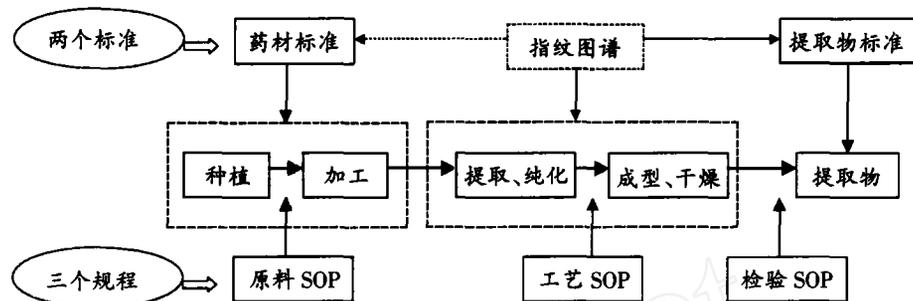


图2 两个标准三个规程示意

随着SFDA的组建,从体制上完全可扩展到保健品的研究开发和生产应用上。

目前国际上的宠物食品,包括饲养业中亦开始使用中药提取物作为添加剂,预防各种动物疾病,防止滥用抗生素带来二次污染。非典和禽流感后,人们的关注度日益提高。各种信息表明越来越多的植物提取物作为植物农药正在开发,如苦参和博落回等,化妆品行业亦如此。所以,中药提取物应是中药的一种产品方式,应当从产业化分工的角度加以关注。

参考文献

- 1 FDA:《植物药研制指导原则》(Guidance for Industry: Botanical Drug Products). 美国.
- 2 叶祖光,刘保延,王智民. 评美国FDA的《植物药研制指导原则》. 中国中医药信息杂志,2001,8(4):1~4.
- 3 课题任务书编号:2001BA701A36-4,项目名称:创新药物和中药现代化,分课题名称:中药虎杖提取物质量标准研究,承担单位:湖南九汇现代中药有限公司,课题负责人:曾建国. 中国药典委员会网站.
课题任务书编号:2001BA701A36-5,项目名称:创新药物和中药现代化,分课题名称:中药枳实提取物质量标准研究,承担单位:湖南九汇现代中药有限公司,课题负责人:曾建国. 中国药典委员会网站.
- 4 2000年对外贸易经济合作部软课题计划项目(2000外经贸技三函字第20号)——单味植物提取物进出口质量标准. 课题研究单位:湖南宏生堂制药有限公司;课题负责人:曾建国. 中国药典委员会网站.
- 5 曾建国,侯国章. 中药提取物标准化的模式概要. 中国中医药科技,1999年第6卷增刊,74~75.

(责任编辑:刘维杰)

management of Chinese medicinal materials should be set up, which should be in charge of registering all the enterprises and households with given technology and scale in the cultivation of medicinal plants, exercising supervision and management of them and offering them technical guidance instead of carrying out the present management measures for GAP identification of medicinal materials in a limited scope.

Key Words: GAP identification, legal basis, industry of traditional Chinese medicinal materials, measures for subsidies for cultivation of Chinese medicinal plants

Proposals for Application and Thinking of Industrialization of Standardized Extracts of Chinese Medicinal Plants

Zeng Jianguo (Jiuhui Modern Chinese Medicine LTD. CO. in Hunan Province of China, Changsha)

“Modern Chinese medicine” represents a specific industrial objective which is born due to the implementation of the modernization of traditional Chinese medicine. The standardized extracts of Chinese medicinal plants are one of the forms of modern Chinese medicines, the process of their extraction takes an important technical link, and the application of their extracts in world markets implies the pioneer and flagstone in the internationalization of Chinese medicines. The extracts of Chinese medicinal plants should be one of the forms of Chinese medicinal products. Therefore, it is proposed that more attention should be given to such projects that involve the industrialization in the control of the production process of Chinese medicines (the cultivation and the technology of extraction of medicinal crops as well as the equipment and the application of auxiliary materials in the process) in the plans of government departments in charge of the development of industries and their work arrangements, and the R&D and the production and sale of modern Chinese medicines and health products made of standardized extracts of Chinese medicinal plants should be actively promoted.

Key words: standardized extract of Chinese medicinal plant, modern Chinese medicine

A Few Words About Experience in Treatment of Miss Liu Hairuo

*Li Zongxin (Department of Traditional Chinese Medicine of Xuanwu Hospital,
Capital University of Medical Sciences, Beijing 100004)*

This article analyzes the process of the treatment of Miss Liu Hairuo, the effectiveness and theories of traditional Chinese medicine, the form of Chinese drugs and the relationship of traditional Chinese and Western medicine. It holds that the effectiveness of traditional Chinese medicine is definite on the basis of the special features of the conception of wholism and the theory of diagnosis and treatment based on an overall analysis of the illness and the patient's condition in traditional Chinese medicine, but it is necessary to reform the form of Chinese drugs and that traditional Chinese medicine and Western medicine are of two completely different ideological systems, which are able to take each other as reference, but not able to replace one another.

Key Words: conception of wholism, diagnosis and treatment based on an overall analysis of the illness and patient's condition, form of Chinese drug, complementation of traditional Chinese and Western medicine

94 [*World Science and Technology / Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica*]