

基于实例分析的中药产品拓展美国市场的启示

王守东 孟凡红 陈淑娟 王焱焱 姜帆 王红

【摘要】 众所周知,美国市场在中国实现中药现代化和国际化的发展战略目标方面,有着举足轻重的作用。本文从不同的视角,通过近 10 多年来中药在美国发展中的典型实例进行分析、总结经验和教训,探讨了这些实例带来的启示,从而为中国中医药产品在拓展美国市场时提供有益的借鉴。

【关键词】 中医药国际化; 实例分析; 美国; 中药市场; 发展研究

【中图分类号】 R288 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2012.07.017

1996 年中国首次提出了“中医药国际化”发展目标,2002 年中国在《中药现代化发展纲要》中明确指出,到 2010 年争取 2~3 个中药品种进入国际医药主流市场。至今,中国已有近 20 种的中药产品在美国 FDA 进行临床试验^[1]。10 多年过去了,虽然取得一些成绩,但至今为止,尚没有一种中药产品在欧美国家以药品身份注册上市。众所周知,美国市场在中国实现中医药现代化和国际化的发展战略目标方面,有着举足轻重的作用。中药产品在进入美国市场过程中,有很多实例值得借鉴。本文试从几个典型实例进行分析、总结经验和教训,探讨这些实例给我们的启示,为今后中国中医药产品拓展美国市场提供参考。

1 典型实例介绍

1.1 复方丹参滴丸—中国企业首例 FDA 临床Ⅲ期中成药

1997 年 12 月 9 日,天津天士力制药集团的复方丹参滴丸通过美国 FDA 预审,进入新药二期临床试验。经过长达 14 年后,到了 2011 年该药通过美国 FDA 的二期临床试验,并与美国全球领先的委托合同研究机构(Contract Research Organization, CRO) ICON 与 PAREXEL 签订全球三期临床研究合作意向^[2]。此次三期临床试验是国内企业牵手国际 CRO 共同探索现代中药国际化开发的新方法、新思路、新模式,并搭建起新药开发的全新平台。

1.2 五清通体组合—中国保健品进入美国的一种方式

2010 年 7 月 20 日致明德国际有限公司的保健品“五清

通体组合”获得美国 FDA 颁发的自由销售证书,由此打通美国以及其他一些发达国家市场的销售通道,为中国的保健品行业探索了出口的新思路^[3]。

北京致明德公司的主打产品五清通体组合保健品,在获得美国 FDA 自由销售证书后,就开始以美国公司和已经获得的美国证书等资料为依据申请东南亚、欧洲等多个国家注册准入批文,均较容易成功。由此可知,国内中药就进入美国市场而言并不困难,其关键是要了解和掌握美国相关法规,按照美国的游戏规则行事。目前中药却换个“身份”,不是以药品,而是以功能强于保健食品的“营养补充剂”身份进入美国市场或将产品美国本土化就是一个很好的途径。而致明德核心问题是在美国本土注册了美国致明德国际集团,这样就变成了美国本土公司合法的比较容易的可以取得全球自由销售证书,这是致明德迈入国际市场的第一步。

1.3 康莱特注射液—中国的中药注射剂进入美国临床

2001 年 7 月,康莱特注射液获得美国 FDA 审评批准进行为期 4 个月的临床试验。这是中国公司第一个被正式批准在美国进入临床实验的中药注射剂,具有不同寻常的意义^[4]。

康莱特注射液是按照现代高科技工艺、现代医学实验方法和严格的西药质量标准而研制而成的一种是静脉注射乳剂,其主要成分为从中药薏苡仁中提取分离出的一种具有双向抗癌活性化合物,具有有效抑杀癌细胞、保护正常白细胞、提高机体免疫力的功能。该药不仅保持着传统中药抗癌作用的优势,且其制剂可以大剂量静脉、动脉注射、发挥药物的 100% 生物利用度。

1.4 青蒿素—国际抗疟疾理想药物,发明人获美国拉斯克奖

2011 年 9 月 24 日,中国中医科学院首席研究员屠呦呦因发明青蒿素而获得美国拉斯克奖,这是中国科学家首次在国际上获得如此大奖^[5]。青蒿素类抗疟药的发明既是中国的骄傲,又留下很多遗憾和思考。为了证明青蒿素为中国人所发明,屠呦呦等曾公开发表了化学结构和合成路线,但在

作者单位:11364 纽约,美国国际中医药研究院(王守东);中国中医科学院中医药信息研究所(孟凡红);美国哈佛大学医学院(陈淑娟);纽约中医学院(王焱焱);中国中医科学院望京医院肿瘤科(姜帆);中国医学科学院阜外医院心内科(王红)

作者简介:王守东(1958-),博士,教授。研究方向:中医药国际化发展战略。E-mail: usgvny@gmail.com

通讯作者:孟凡红(1965-),硕士,研究员。研究方向:中医药信息管理及中医药国际化发展研究。E-mail: mengfh@hotmail.com

当时历史背景下,人们普遍缺乏对自己的发明创造申请专利保护的意识,从而丧失青蒿素的知识产权,使中国药企遭受到巨大损失^[6]。原本可以拥有完全自主知识产权,并且市场前景广阔的青蒿素药物因此变成了非专利药。之后青蒿素药物又被西方国家竞相仿制,并纷纷进行后续研究,外国同类产品陆续问世并利用申请的专利占领了国际抗疟药物的大半市场,中国制药企业只充当了原料供应者的角色。

1.5 三氧化二砷—受启发于民间,来源于中医古籍,成为白血病的特效药

1970 年代初,民间的一个由砒霜、轻粉和蟾酥组成的治癌偏方受到了黑龙江省卫生厅的重视,并委托致力于中西医结合研究的张亭栋等研究人员开展研究,并称该偏方为“713”或“癌灵”注射液^[7]。早在北宋的《开宝详定本草》和李时珍的《本草纲目》都记载了砒霜的药性。《本草纲目》中明确记载“砒石解毒治壅、烂肉、蚀瘀腐、瘰癧”。在西方,19 世纪和 1930 年代也曾尝试用亚砷酸治疗白血病,但未获得承认和推广。

张亭栋将肌注给药途径改为静脉滴注,并采用分组对照方法开展该偏方治疗白血病的临床研究,结果发现起作用的主要成分是砒霜中的“亚砷酸(三氧化二砷)”和微量“轻粉(氯化低汞)”。1973 年张亭栋等人在《黑龙江医药》杂志上报道了他们用“癌灵注射液”治疗 6 例慢性粒细胞白血病病人的治疗情况,随后在国内杂志又刊登了多篇文章介绍“癌灵 1 号注射液”治疗急性慢性白血病的疗效。

虽然亚砷酸治疗白血病有独特的疗效,但并未引起国内外学者的广泛关注。直到 1996 年,国外著名杂志《Blood》发表了“三氧化二砷治疗白血病作用机制”的文章^[8]及陈竺和张亭栋等人参加美国奥兰多城召开的国际血液病学术大会,陈竺在会上宣读了《三氧化二砷诱导早幼粒细胞白血病细胞凋亡及其分子机制的初步研究》,这才引起了国际轰动。由美国 Cephalon 制药公司,把三氧化二砷命名为 Trisenox[®]生产和销售,这是目前用于早幼粒细胞白血病的最有效药物。

1.6 金复康口服液—抗肺癌中药复方,上海中医药大学与美国癌症医院合作项目

金复康口服液是三十年的经验方,主要是用于非小细胞肺癌的治疗,主要成分为黄芪、北沙参、麦冬、女贞子、石上柏、石见穿、重楼三味、淫羊藿等。

2000 年底,上海中医药大学与美国斯隆-凯特琳癌症中心(Memorial Sloan-Kettering Cancer Center)合作,经过两年详细地实验观察,斯隆-凯特琳癌症中心开始金复康口服液的 IND 申请及一、二期临床试验。之后的一年多里,美国 Harmonex LLC 与生产单位(江西一村制药有限公司)和发明单位(上海中医药大学附属龙华医院)在美联合成立“鸣岐抗肿瘤中药制药公司”,经多方密切配合与支援,斯隆-凯特琳癌症中心终于完成了 FDA 的 IND 申请所需的资料,并逐步获得其 FDA 内部七个委员会对于临床试验设计和申请,历时三年整。2004 年 11 月 30 日, FDA 正式批准金复康口

服液的 IND 临床试验申请^[9]。

1.7 华蟾素注射液—抗癌动物药提取物,复旦大学与美国癌症中心医院合作项目

华蟾素注射液(Cinobufacini injection, CINO)为中华大蟾蜍干皮经提取加工制成的灭菌水溶液,主含吲哚类生物碱,具有解毒、消肿、止痛之功效。

2003 年 10 月,美国卫生研究院(NIH)把“华蟾素治疗恶性肿瘤的临床研究”列为资助课题,由美国德克萨斯州安德森肿瘤中心(MD Anderson Cancer Center)承担。2006 年 3 月,华蟾素注射液在美国完成了一期临床。2005 年 10 月,国家科技部把“华蟾素注射液治疗恶性肿瘤的临床研究”课题列为“国际技术合作重点项目”,并予以资金扶持,由此华蟾素得到了中美政府的共同关注和支持。2007 年由美国德克萨斯州安德森肿瘤中心和复旦大学肿瘤医院共同承担的“华蟾素国际科技合作项目”,该二期临床研究方案获得美国主管部门批准,也因此再次获得美国主管部门的课题资助。

华蟾素的药理分析实验主要由安德森中心承担,临床实验和观察主要在复旦大学肿瘤医院进行,并在复旦大学合作建立了美国国家癌症研究院(NCI)的国际中医肿瘤中心(International Center of TCM for Cancer),开展中药治疗癌症的合作开发工作^[10]。

1.8 华阳复方—抗癌天然植物药,美国华裔公司自主研发项目

华阳复方,又称为“Selected Vegetables”或“Sun's Soup”简称 SV,是由美国华阳生命科学股份有限公司(Sun Farm Corp.)华裔创办人孙士铤博士针对肺癌所研究开发的。可以说美国华阳公司是专门为开发这一产品而成立的。华阳复方是由 19 种一般常见水果蔬菜及传统中草药经萃取纯化而成,包括黄豆、香菇、绿豆、小葱、大蒜、韭葱、洋葱、扁豆、姜、橄榄、芝麻、欧芹、红枣、山楂、人参、当归、甘草、蒲公英根、远志等天然植物。

华阳复方在 FDA 二期临床试验中完成针对非小型细胞肺癌晚期病人试验^[11],于 2002 年取得美国 FDA 的 IND 核准进行第三期肺癌临床试验,于 2008 年 1 月还取得了台湾卫生署 IND 核准,开展非小细胞肺癌的多国多中心第三期肺癌末期病人人体临床试验。华阳复方在第三期临床以前,就一直以食品的名义在市场上进行销售。按 FDA 的要求,进行临床试验的药物是不能在市场上销售的。可是华阳复方又不同于化学药物,这大概也是天然植物药开发的灰色地带。

2 经验及启示

2.1 严格遵照 FDA 的 IND 规范要求,用现代科学方法进行新药研发

中药进入美国市场有多种途径^[1],如果作为药品其难度很大,其关键问题是中药质量标准、安全性及有效性必须符合 FDA 的要求。因此对传统中药进行二次开发时,应严

格遵照 FDA 的 IND 规范要求,采用现代制剂方法,用科学规范的语言进行描述,以期得到现代主流医学的认可;同时应积极研制能被国际认可的中药研发与生产的国际标准。

在新药研发过程中采用现代科学方法,其研究结果易被国际医学界承认。如青蒿素制备过程中使用了乙醚提纯、分离晶体等现代制药工艺;三氧化二砷临床试验中使用分组对照等方法。近几年用科学方法从分子水平研究砷的作用机理,从而使传统的“以毒攻毒”有了全新的阐释,促进了医学界对砷的疗法有了进一步了解和接受。

复方丹参滴丸按照现代医学标准,在 FDA 的 IND 规范要求下进行临床研究,其目标是为现代中药的研发与生产建立国际标准。该药三期临床试验将探索并建立中成药研发的新方法和新模式。复方丹参滴丸进入三期临床,说明了美国能以开放的思想认识并接受中药,增强了中国中药国际化的信心。可见美国 FDA 对任何一种药,包括成分复杂的中药或者是注射剂,并不排斥它有可能成为一种新药的可能性,所以复方中药的开发,关键问题还是用现代科学方法开展疗效和机理的研究。

2.2 曲线策略,借美国这个国际跳板起跑

以“营养补充剂”身份进入美国市场或将产品美国本土化就是一个很好的途径,特别是在美国本土注册公司或设立工厂。美国采用的先生产后监督的产品开发模式,适合以中药为主的天然植物药的开发。这样可以首先在美国市场展开销路,如果公司具有国际市场的销售开发能力,可以通过在美国的销售影响力和取得 FDA 的国外自由销售证书,从而轻松迈入其它国家进入国际市场。

2.3 古方、偏方潜力巨大,专利保护不可忽视

青蒿素和三氧化二砷都是从中药中提取出来的,一个是古方,一个是民间偏方,这两种药物用事实表明了中国中药资源的巨大潜力,有待深入开发与挖掘。青蒿素和三氧化二砷的发现,也刺激着国际医药界从传统药物中寻找全新化学结构的药物、发现已有化合物的新用途。

青蒿素和三氧化二砷是中国的原创药物,却因知识产权保护意识不够而痛失专利和丧失商机,因而造成了不可估量的经济损失。惨痛的教训告诉我们,知识产权的专利保护尤其是在中国中药开发方面,对开拓药物市场是非常重要的。发明成果申请专利保护,是中国相关研究单位和企业参与国际竞争的基础,是保障中国中药在国际市场上的优势、提升产品附加值、逐步扩大国内外市场份额的保证。

2.4 利用国际媒介报道中国中医药研究新成果

三氧化二砷由于发明者早期没有发表英文文献,所以很晚才被国际上认可。因此中国应鼓励科研人员积极撰写高质量的英文文章,在国际一流和有影响的学术期刊杂志上发表,进而通过公共传媒、网络、广告等途径进行广泛宣传、报道中国中医药研究新成果,从而引起国际社会和科学界的关注与认可。

2.5 争取国外经费,开展中美合作

争取国外经费和与国际上著名科研院所开展合作研究

中医药项目,鼓励国内科研人员申请美国 NIH 补充与替代医学科研项目,其本身就有一石二鸟的作用。中国应该设立配套基金或奖励基金,对获得美国 NIH 或美国其它国际基金的科研项目给予配套资助。与美国著名企业及研究机构合作开发中药产品,联合申报 FDA 新药,是中国中药以药品身份打入美国市场的一条可选捷径。

2.6 产品选择是关键

产品选择是企业进军美国市场的关键。选择的总原则应为西医治疗效果不佳而中医临床效果明显的病症。从中药本身看:(1)定位在综合护理、慢性疾病和疑难杂症;(2)要有特殊疗效,体现中医药独特优势的品种,或疗效肯定的中药制剂,而不一定是企业的拳头产品或当家产品;(3)剂型易于接受;(4)组方简单,处方中单味中药的化学成分基本清楚,无毒性成分,易于进行质控和稳定性研究;(5)制剂工艺比较先进;(6)最好有规范的,有说服力的人体数据。从市场角度看:(1)有足够大的市场;(2)有专利保护和独特工艺,不易被人轻易仿制;(3)开发周期要相对短些,不要花很多年才能出结果。

从已有的实例看,用于癌症治疗的中药包括植物药或动物药,容易被美国企业看中,进行合作研发。另外可选择艾滋病、疼痛、带状疱疹等西药无法解决的病症,以临床为基础,加大临床试验,证实其有效性和可重复性,让美国人自己来宣传中医药的作用,并争取得到美国政府的进一步认可。

2.7 中西医整合医学是方向

美国著名整合医学先驱安德鲁·威尔(Andrew Weil, M. D.)博士认为整合医学(Integrative Medicine)是最经济有效的医学,是医学的未来,且中医药在整合医学中起着重要作用^[12]。中医药要进入美国等西方社会,要强调中西医整合医学,二者不能对立。中西医整合医学比单一治疗方法更有效,更可能在治疗上有所突破。中西医整合医学可以使西医更易接受中医药,并能促使美国逐步将中医药纳入本国的医疗保险系统。因此开展中西联合用药的研究,有利于中医药走向美国市场。

3 讨论

(1)中药国际化提出背景:1996 年,国家科委启动“九五”中药现代化科技产业行动计划,其中一个重要的内容,是对优良中成药品种进行现代化国际化研究,力争进入国际市场。目标是要筛选出若干个中药制剂,争取以治疗药物的身份进入国际医药主流市场^[13]。美国作为当今世界上经济、军事、科技实力最强大的国家,充当着全球医药界的标杆和领航者,在中医药领域,在整个西方世界美国也是站在最前沿。在这一背景环境下,中国开始了中药以新药研发的程序申报美国 FDA 的工作。

(2)中药成为国际研究热点:中国青蒿素和三氧化二砷的成功问世和确切疗效,使中国中药已经在美国和国际上产生了极其重要的影响,吸引了众多国外著名相关机构开展中药研发工作。因此,对于中国而言,正确了解和掌握美国

FDA 法规和审批程序,增强在国际上的知识产权保护意识,显得十分重要。

(3)美国中药市场的发展机遇:尽管中国中药产品以药品身份进入美国难度很大,但美国政府对中医药态度的转变、法律上的松动^[14]、对中国传统医学的承认^[15],允许植物药以药品形式上市^[16],为中国中药开拓美国市场提供了良好的发展机遇,因此要学会灵活正确运用法律法规积极开拓美国中药市场。另外,随着中国综合国力的增强,应该克服对中药临床试验高风险和高成本的望而生畏思想。目前国内相关机构都在积极开展中药现代化和国际化的研究,相信不久的将来会有类似青蒿素或三氧化二砷的中药产品产生,希望知识产权掌握在自己手中。

总之,中国中药正面临着全面进入美国市场的最好机遇与挑战。对于中国的中药饮片、中药颗粒剂、中成药、保健品、功能食品或提取物原料,无论是研发以植物药为主的新药,还是保健食品或营养补充剂,或者是新药研发和保健市场同步进行都有多种途径可行,并且有很好的市场前景。相信这些实例的经验和教训,能为中国中药产业进军美国市场提供有意义的启示。

参 考 文 献

- [1] 王守东.以美国为突破口促进中医药国际化发展的策略研究[D].北京:中国中医科学院,2012.
- [2] 复方丹参滴丸成为首例进入美 FDA 三期临床试验中成药.[EB/OL]. [2012-3-24]. http://news.xinhuanet.com/fortune/2010-08/07/c_13433974.htm.
- [3] 借 FDA“自由行”中药尝试曲线出海.[EB/OL]. [2012-3-24]. <http://www.cb.com.cn/1634427/20100904/148040.html>.
- [4] 抗癌中药康莱特注射液获准在美国临床试验[J].山东中医药大学学报,2001,25(5):340.
- [5] 新华视点:写在屠呦呦登上“拉斯克奖”领奖台之际.[EB/OL]. [2012-3-22]. http://news.xinhuanet.com/politics/2011-09/24/c_122083007.htm.

- [6] 王博,刘桂明.从青蒿素的教训和经验看专利在国际竞争中的作用[J].中国发明与专利,2011,(7):42-45.
- [7] 黄永明.迟到的承认:谁发现了青蒿素和三氧化二砷.[EB/OL]. [2012-3-24]. <http://tech.sina.com.cn/d/2011-09-16/14326072068.shtml>.
- [8] Chen GQ, Zhu J, Shi XG, et al. In vitro studies on cellular and molecular mechanisms of arsenic trioxide (As₂O₃) in the treatment of acute promyelocytic leukemia: As₂O₃ induces NB4 cell apoptosis with downregulation of Bcl-2 expression and modulation of PML-RARα/PML proteins [J]. Blood, 1996, 88(3):1052-1061.
- [9] 国药瑰宝造福全球——金复康口服液的 FDA 之路.[EB/OL]. [2012-3-12]. <http://www.zhong-liu.com/yaowu/36.html>.
- [10] 尚勇,李大宁.中医药国际化战略研究[M].北京:国家中医药管理局:132-133.
- [11] 美国国家癌症研究院网.[EB/OL]. [2012-3-24]. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/cam/vegetables-sun-soup/HealthProfessional/Page5>.
- [12] Weil A. The state of the Integrative Medicine in the U. S. and Western World. Chinese Journal of Integrative Medicine [J]. Chin J Integr Med, 2011, 17(1):6-10.
- [13] 马剑文,叶正良.复方丹参滴丸通过美国 FDA 的 IND 审评之路[J].世界科学技术—中药现代化,2000,2(2):44-47.
- [14] 杜艳艳.美国 FDA 新草案对中医药发展的影响[J].卫生软科学,2008,22(3):286-288.
- [15] 李新华.中医药在美国发展现状[J].亚太传统医药,2006,(5):39-44.
- [16] 王智民,任谦,叶祖光.美国 FDA《植物药品产业指南》的技术要求与我国中药新技术要求的比较研究[J].世界科学技术—中药现代化,2001,3(5):46-49.

(收稿日期:2012-06-01)

(本文编辑:秦楠)

· 信息之窗 ·

欢迎浏览环球中医药杂志网站

2009 年 3 月,环球中医药杂志网站(www.hqzyy.com)全面更新。

本刊网站有我刊在线、作者中心、投稿、征订、本刊资讯、关于我们、留言板等栏目。读者登陆环球中医药杂志网站,可浏览并下载本刊所有过刊文章和部分当期杂志文章,现在已经更新至 2012 年第 6 期(2012 年 6 月 6 日出刊)。现阶段免费下载。读者可以借助网站与杂志进行沟通联络,了解杂志投稿与订阅方式,了解杂志社近期学术活动信息。新版网站特别开辟作者中心专栏,提供写作技巧、学术信息、投稿指南等实用内容。

环球中医药杂志网站(www.hqzyy.com)为《环球中医药》杂志唯一官方网站。网络上与环球中医药杂志社相关信息均以此网站内容为准。