

中国植物提取业的形成与发展策略

张莹, 祖元刚, 陈小强, 于雪莹

(东北林业大学森林植物生态学教育部重点实验室, 黑龙江 哈尔滨 150040)

摘要: 中国植物提取业迅速成长, 形成具有战略性前景的新兴行业。对植物提取物及植物提取业进行了定义, 简要介绍了我国植物提取业形成所经历的发展阶段, 详细阐述了植物提取业主体产业链条各个环节所占的地位、发展现状以及它们之间的关系, 提出了目前我国植物提取业尚存在的瓶颈问题及解决对策, 并为我国植物提取业打入国际市场提出了发展策略。

关键词: 植物提取业; 发展; 策略

中图分类号: TQ91

文献标识码: A

文章编号: 0253-4320(2010)03-0009-08

Formation and development strategies of plant extract industry in China

ZHANG Ying, ZU Yuan-gang, CHEN Xiao-qiang, YU Xue-ying

(Key Laboratory of Forest Plant Ecology of the Ministry of Education, Northeast University of Forestry, Harbin 150040, China)

Abstract: China's plant extract industry is growing fast and becoming a new strategic industry, which has a promising future. In this paper the definition of the plant extracts, their industry and its development stages in China are introduced. The role this industry plays, its status quo, and correlations among the industrial chains are expounded, and the bottleneck problems and countermeasures against them are put forward. Some advice for China's plant extract products competing in overseas market is also given.

Key words: plant extracts industry; development; strategy

近年来,随着社会的发展和人们生活水平的提高,人们自我保健意识的不断增强,对疾病的关注已经由单纯的治疗转向预防,在新的医学模式影响下,具备功能性或活性的植物提取物产品备受青睐。目前,植物提取物产业发展越来越快,植物提取物产业发展的速度已经超过药品发展速度,成为独立的新兴行业,在世界范围内得到广泛认可。以植物提取物为代表的生物医药是生物产业的重要组成部分,随着世界范围内植物提取物市场的崛起,中国的植物提取业也必将成为国民经济和社会发展新的战略型支柱产业。

1 中国植物提取物产业的形成

1.1 植物提取物及植物提取业的定义

植物提取物(Plant Extracts, PE)是指以物理、化学和生物学等手段分离、纯化植物原料中的某一种或多种有效成分为目的而形成的以生物小分子和高分子为主体的植物产品,目前被广泛应用于植物药、食品添加剂、功能食品、日用化学品、植物源农药和兽药等生产领域,它以动物原料为主制成的生化

制剂以及应用基因工程手段制成的生物工程产品一样,是生物医药的重要组成部分。

在植物提取物生产中,由获得植物目的有效物质为主线形成的高含量目的有效物质的植物新品种选育、促进目的有效物质增量的植物定向培育、植物目的有效物质的分离纯化、通过结构修饰和粒径改造等途径来增强植物目的功能的新材料研制、植物目的有效物质新剂型的制备、以动物体内外实验为基础和后期临床验证来检测植物提取物功效和安全性为主要内容的植物提取物功能或活性分析、由植物提取物原料中农药残留物和重金属检测和植物提取物下游或终端产品的微生物检测为主要内容的质量控制、植物提取物专用装备的制造、植物提取物产品市场准入的行政许可以及植物提取物产品的市场培育与发展等生产经营环节,构成了植物提取业的主体产业链。

1.2 植物提取物产业形成的3个阶段

植物提取业随着科学技术的进步,它出口的产品形式先后经历了3个发展阶段,首先出现了以甘草、当归提取物为代表的流浸膏阶段,然后,随着

收稿日期: 2009-10-12

作者简介: 张莹(1975-),女,博士,助理研究员,研究方向为植物提取物功能分析;祖元刚(1954-),男,教授,博士生导师,主要从事植物资源生态化工研究,通讯联系人,0451-82191517,zygorl@vip.hl.cn。

浸膏真空喷雾干燥设备的出现与普及,形成了以茶多酚等提取物为代表的提取物浸膏粗粉阶段,随着制备高效液相色谱仪的逐步普及,又出现了以喜树碱、长春碱等为代表纯度较高的结晶粉末阶段,提取物浸膏是属于生产传统的模糊的经验性粗放的产品,浸膏存在较多的蛋白质、多糖、淀粉等杂质,黏性强,不易形成制剂;而浸膏粗粉由于杂质多,容易吸潮,导致水分超标,微生物超标等现象的发生;而结晶粉末产品是根据人们需要而定性、定量地配制成的精制产品,成为具有自主知识产权、拥有创新技术和符合国际质量标准的植物提取物产品,它的成分清晰,活性或功能明确。

2 植物提取业主体产业链组成

正如上文论述的植物提取业主体产业链是由高含量目的有效物质的植物新品种选育、促进目的有效物质增量的植物定向培育、植物目的有效物质的分离与纯化等 9 个环节组成。其核心目的是获得植物目的有效物质。

目的有效物质 (Objective - Potent Substances, OPS) 是指通过人工分离纯化手段获得的具有特定功效或活性作用的单体化合物或混合物组成的有效物质的总称。它是在植物提取业中想获得的植物提取物产品的精髓。目的有效物质概念有 3 层内涵,首先是有效,其次是目的性明确,最后是把单一

成分和多成分的混合物归纳成为物质。目的活性物质的基本化学构成单元是生物小分子和生物高分子。

2.1 高含量目的有效物质的植物新品种选育

新品种选育是植物提取物新产品研发的源头,一直是世界研究的热点。在植物提取业中,高含量目的有效物质的植物新品种选育是植物提取业主体产业链的第 1 个环节,其核心是获得具有特异性、均一性与稳定性的高含量目的有效物质的植物新品种,做到品质优良、可控、稳定,目的有效物质含量高。

新品种选育是指通过判定标准筛选出目的有效物质高的品种。研究发现,不同植物含有相同的目的有效物质,但同一目的有效物质在不同的植物体内含量不同,例如,绞股兰中含有 83 种绞股兰皂苷,其中绞股兰皂苷 3、4、8、12 分别与人参皂苷 Rb1、Rb3、F2、R4 完全相同,而且它的总苷含量高于人参;另外,即使同一种植物的不同个体之间也有较大差异,如柴胡,全世界有 120 种,我国有 40 种,17 个变种,柴胡的有效成分柴胡总皂苷及皂苷 ab 的含量测定表明柴胡和狭叶柴胡的有效成分含量最高,由此可见,品种选育显得尤为必要。常规的植物优良品种获得的主要途径目前有 2 种:一是通过系统选育的途径从野生或栽培品种中筛选;二是通过杂交育种获得高含量的目的有效物质的优良品种。良种选育的方式主要有大田选育、组织培养选育等。

(上接第 8 页)

- [9] 邹泽军. 金陵分公司炼油能耗分析及节能途径探讨[J]. 石油和化工节能, 2007(1): 8-11.
- [10] 裴力君, 应东. 常减压蒸馏装置的节能降耗措施[J]. 设备管理与维修, 2006(2): 39-40.
- [11] 孙福林. 3 000 kt/a 柴油加氢装置节能优化分析[J]. 中外能源, 2009, 14(3): 103-107.
- [12] 朱煜. 炼油工业节能仍有许多细致扎实的工作要做[J]. 中外能源, 2008, 13(4): 70-78.
- [13] 贺廷礼, 李玲, 陈清林. 石化企业节能方法探讨[J]. 节能与环保, 2008(7): 48-50.
- [14] 范景彩. 炼油过程节能管理探讨[J]. 今日科苑, 2007(18): 174-175.
- [15] 崔国峰, 邓朝阳. 中国石化洛阳分公司炼油系统能源优化节能潜力分析[J]. 石油和化工节能, 2007(6): 7-11.
- [16] 张广建, 郑伟华. 炼油装置热联合节能浅析和改进措施[J]. 石油和化工节能, 2006(5): 22-24.
- [17] 赵孟姣, 陈保东. 加氢裂化装置用能分析及节能[J]. 节能技术, 2007(1): 50-52.
- [18] 丁文合. 催化与气分装置热联合运行技术的实现方法[J]. 炼油与化工, 2007, 18(3): 52-53.
- [19] 刘爱民, 张冬, 冯明. 热联合在催化-气分装置上的应用[J]. 天津化工, 2008, 22(4): 38-39.
- [20] 谷涛. 炼油厂常减压装置节能新措施[J]. 节能, 2004(3): 43-45.
- [21] 徐兆瑜. 浅议化工节能的一些措施和新进展[J]. 石油和化工节能, 2008(4): 3-7.
- [22] 达建文. 石化行业节能技术刍议[J]. 齐鲁石油化工, 2007, 35(3): 159-162.
- [23] 陈香生. 重油直接接触裂解制乙烯工艺的工业化前景[J]. 炼油设计, 2000, 30(6): 1-4.
- [24] 吴伟, 魏晓丽, 武光. 酸催化合成烷基化油的研究进展[J]. 现代化工, 2007, 27(5): 26-31.
- [25] 刘植昌, 张睿, 刘鹰, 等. 复合离子液体催化碳四烷基化反应性的研究[J]. 燃料化学学报, 2006, 34(3): 328-331.
- [26] 吴云鹏, 宋景平, 柴宗明. 常减压蒸馏装置的清洁生产措施[J]. 石油炼制与化工, 2008, 39(6): 15-17.
- [27] 金有海, 陈建义, 时铭显. PV 型旋风分离器捕集效率计算方法的研究[J]. 石油学报: 石油加工, 1995, 11(2): 93-99.
- [28] 胡艳华, 卢春喜, 时铭显. 催化裂化提升管出口紧凑型旋流快分系统[J]. 石油学报: 石油加工, 2009, 25(1): 20-25.
- [29] 孙国刚, 时铭显. 提高旋风分离器捕集细粉效率的技术研究进展[J]. 现代化工, 2008, 28(7): 64-69. ■

2.2 促进目的有效物质增量的植物定向培育

我们将通过人工调控特异的生态环境条件来促进植物体内目的有效物质增量的人工培育措施称之为植物定向培育。植物定向培育的目的是促进目的有效物质增量。定向培育可以通过2种途径获得目的有效物质的增量,其一是增加植物的生物量,其二是增加植物体内目的有效物质的含量。

植物的目的有效物质的合成与积累,一方面决定于遗传特性,另一方面受其生长环境条件的直接或间接的影响。植物目的有效物质通常是一些以生物小分子为主体的生物碱、挥发油、酚类等化合物,它们往往是在植物进行次生代谢活动中产生的,称为次生代谢产物,当植物所处的外界环境条件发生了变化,其体内的次生代谢活动就会受到影响,从而使次生代谢成分的含量发生变化,例如,研究发现在长春花激素自养型细胞中,红光比蓝光更有利于生物碱生成^[1]。作为以增加植物目的有效物质含量为目的的人工种植就可以利用这一特性,同时,结合植物自身的特点,通过对植物生态环境的调控(包括生物性的生态因子和非生物性的生态因子),通常是利用太阳强辐射、干旱、高温、低温、剪枝、遮荫等胁迫或干扰的方式对植株进行定向培育,最终获得高含量目的有效物质。同时,可以通过对植物整个生育期各个生长发育阶段以目的有效物质为指标的质量监控来确定最佳的采收期。

2.3 植物目的有效物质的分离与纯化

植物目的有效物质的分离纯化是植物提取业主体产业链的关键技术环节,分离、纯化效率的高低直接影响企业的效益和市场的核心竞争力。目前,植物提取企业多沿用传统的分离、纯化工艺技术,普遍存在提取时间长、有效成分提取率低、溶媒耗量大、生产效率低等问题,不仅浪费原料,而且极易破坏有效成分尤其是热敏性物质,得到的产品收率不高、纯度不高,难以保证产品质量,和国外差别较大,目前依然是以原料出口为主。我国目的有效物质的分离和纯化技术发展缓慢,新技术应用和发展缓慢的现状,已经严重制约了植物提取物产业化的进程,因此,加快以现代技术产业化为目的的提取分离平台建设,采用具有推动产业化进程作用的现代分离纯化工艺技术十分必要。

2.4 获得目的功能新材料的研制

植物提取物主要功能是具有靶向性或清除自由基的能力,也就是说应具有生物活性或抗氧化功能,但目前获得的植物提取物仍然存在诸如水溶性差、

毒性大、稳定性低、作用时间短、生物利用度不够等问题,为了增强它的水溶性、降低毒性、提高生物利用度,进一步增强目的有效物质的靶向性或清除自由基的能力,可以通过多种途径将获得的目的有效物质作为母体化合物进行改造。目前对目的有效物质进行结构修饰或粒径改造仍为主要途径,例如,1966年Wall等人从中国特有的抗癌植物喜树中分离得到的植物提取物喜树碱,被证实具有显著的抗肿瘤活性,受到科学界的广泛关注^[2],但是由于喜树碱本身的水不溶性和毒性限制了它的临床应用^[3-4],直到20世纪80年代后期对喜树碱进行糖苷化、成盐等多方面的结构修饰,增加了喜树碱的水溶性,降低了它的毒性,提高了生物利用度,才使其成为目的功能的新材料。另一方面,还可以通过对目的有效物质进行粒径改造,粒径改造是指在保持有效物质的结构不变的前提下,通过物理或化学的手段使其尺度微细化、均匀化,如应用纳米技术可以使目的有效物质粒径减小,达到800 nm以下,粒径改造也分为2类,一类是针对目的有效物质为挥发性的成分,可将其进行乳化,乳化成细小的颗粒、油滴,使其均匀化、乳化化;另一类是针对目的有效物质为非挥发性的成分,可通过粉体化对其进行粒径改造。通过粒径改造就会使其比表面积显著增大,纳、微米化植物提取物的溶出速度与植物提取物颗粒的比表面积成正比,而比表面积与粒径大小成反比,这样,植物提取物作为植物药或植物源的农药就会加快有效成分起效时间,最大限度发挥药效,同样植物提取物作为抗氧化食品添加剂或功能食品的抗氧化能力也会得到进一步强化。

2.5 植物提取物产品的功能或活性分析

植物提取物产品作为植物药、功能食品、食品添加剂及作为防治植物病虫害和治疗动物疾病的植物源的农药和兽药需要进行以实验为基础的科学客观的评价,包括活性或功能分析。

植物提取物作为植物药,需要采用离体实验、在体实验、分子水平筛选等方法进行植物提取物的活性分析;作为功能食品和食品添加剂的抗氧化剂等功能则需要进行功能分析,另外,为了确保产品的安全性及稳定性,对筛选出来的具有活性或抗氧化功能的植物提取物还要进行安全性和稳定性评价。

植物提取物作为抗肿瘤药物需要进行活性筛选,一般分为体外细胞毒初步筛选、动物安全(包括

急性毒性试验和慢性毒性试验)及活性实验,最后进入临床试验(包括 I 期、II 期、III 期);作为抗菌药物,则需进行体外最小有效浓度(MIC)及体内最小致死浓度(MLC)试验;作为抗病毒药物则需通过体外抗病毒实验和体内抗病毒药效得出样品的细胞毒性、细胞内抗病毒作用(如以细胞致病效应及感染细胞保护率为指标)和体内抗病毒药效;作为抗氧化剂目前主要包括体外实验体系和体内实验体系,体外实验体系包括溶液体系清除自由基能力的检测,抗脂质体过氧化检测,抗自由基对蛋白质和核酸损伤能力的检测,以及细胞或组织体系中清除自由基能力的检测等等;体内试验体系一般是通过建立某种试验动物模型来检测与抗氧化清除自由基有关的生理功能,例如降血脂、降低动脉硬化几率、抗衰老、抗癌以及与心肌再灌注缺血或其他疾病等等,当然有的最终还需要人体试食或试用试验。

另外,为确保具有活性或功能的植物提取物的安全性和稳定性,对其进行评价也是很必要的。安全性评价是一个综合的评价,其中最重要的是进行毒理学评价实验,一般主要有 4 个阶段:急性毒性试验;遗传毒性试验(30 天喂养试验,传统致畸试验);亚慢性毒性试验(90 天喂养试验、繁殖试验、代谢试验);慢性毒性试验(包括致癌试验);在稳定性评价方面,主要包括影响因素试验、加速试验和长期留样试验。

2.6 植物目的有效物质新剂型的制备

植物目的有效物质剂型的制备的目的是为了服用方便,而新剂型的研发主要是为了减少用药量,提高疗效,同时又减少对正常细胞的伤害。

植物药可以分为注射和口服 2 种剂型,注射剂主要有粉针剂和水针剂 2 种,包括注射用溶液、注射液、注射用粉针(含冻干粉针)。目前,仍主要以口服为主,分为片剂、胶囊、口服液、冲剂等剂型,植物提取物作为植物药在新剂型方面经历了长效和肠溶制剂、缓控释制剂或药物输送系统或透皮治疗系统、靶向制剂的时期。长效和肠溶制剂胃液中不溶,在肠道中溶解释放出药物而发挥疗效,给药后不受胃肠道 pH、酶、食物和消化液的影响;缓控释制剂可以最大限度地提高药物的治疗指数,增加药物的疗效,减少药物的不良反应,虽然缓控释制剂有其明显的优越性,但并不是所有的药物都能制备,大多固体药物适于制成缓控释制剂,另外,还与药物的溶解度和稳定性有关,水溶性较大的药物比较适合制成控释制剂^[5];靶向制剂可以提高药物的溶出度和稳定

性,增加药物对靶细胞的指向性,降低对正常细胞的毒性,使药物具有药理活性的专一性,减少剂量,提高药物制剂的生物利用度,适于临床运用^[6]。随着植物提取物新工艺、新技术及新材料的应用,需要研制新型的药物载体来满足高效、速效及给药剂量小、毒副作用低、控释、缓释给药的要求。

功能食品目前多沿用药物的一些传统的剂型,功能食品通常不受剂量限制,不过新剂型缓控释制剂正在研制当中;食品添加剂目前仍以散剂为主,日化多以外用剂型为主,增加可溶性液剂、微乳剂、水乳剂、乳油、喷雾剂等新剂型;植物源的农药剂型仍以乳油、可湿性粉剂为主,开发和生产新剂型是对环境污染小的剂型如以水为基质的水乳剂、干悬浮剂等,油剂型植物源农药,通常包含有植物油剂 5% ~ 10% (质量分数),与化学农药相比,原料来源广泛,生产成本低,具有残毒小的优点;植物兽药主要也分为口服剂型和水针剂 2 种剂型。

2.7 植物提取物专用装备的制造

植物提取物装备制造包括促进目的有效物质增量的植物定向培育过程中采收装备的制造、植物目的有效物质的分离纯化过程中进行质量控制的分析仪器及生产设备的制造以及新剂型制备过程中所需要的制剂设备的制造,其中,最重要的是植物目的有效物质的分离纯化装备和新剂型装备的制造。

2.7.1 植物目的有效物质的分离纯化装备的制造

植物目的有效物质的分离纯化装备包括对目的有效物质进行质量控制所需的分析仪器和生产过程中需要的生产设备。

目前,植物提取物的分析仪器还主要依赖于引进国外的先进设备,对植物提取物整个生产过程进行质量控制,当检测非挥发类物质时,主要应用二极管阵列检测器高效液相色谱分析仪和蒸发光散射检测器的高效液相色谱分析仪等;用于制备高纯度的目的有效物质主要应用制备高效液相色谱,检测挥发性物质如农药残留主要应用气相色谱仪;另外,质谱、各种高效液相色谱-质谱联用仪、气相色谱-质谱联用仪、等离子体质谱等高尖端的分析仪器也已经广泛应用于植物提取物行业中^[7]。

生产设备目前仍然主要借用医药、化工、轻工工艺的传统设备,如超临界 CO₂ 萃取设备、膜分离设备、微波萃取设备等得到了广泛的应用;部分资金雄厚的企业能够引进国外的先进设备,还有部分生产企业具备了自主研发的能力,如东北林业大学森林植物生态学教育部重点实验室研制出的负压空化

混旋装备和低压成膜浓缩设备,前者具有提取率高,操作简单方便的优点;后者由于进行底部抽气设计,提高了浓缩率。但是这些设备目前仍然为单元化作业,人工操作的环节多,质量控制难;缺乏联动性,生产效率低;提取效率低,能耗大。目前我国尚无植物提取物的专用设备,尤其是成套的智能设备。

分析仪器是质量控制的关键手段,生产设备是工艺的基础。只有先进的装备才能创新工艺,这是技术创新关键的瓶颈问题。现在装备的趋势是由手动的单机装备向成套的智能化装备发展。

2.7.2 新剂型装备的制造

制剂设备目前主要有口服和注射2种制剂设备,其中口服新剂型制剂设备主要有膜控缓释包衣设备和骨架缓释微丸包衣设备及离心包衣造粒机;注射制剂设备主要包括灌装设备、灭菌设备及清洗设备的单机或联动设备,目前注射制剂设备已经实现了智能化的联动线的生产方式,目前联动设备的灌装机,能够在线清洗和在线灭菌,不需拆卸,接通热水或蒸汽,机器自带的清洗程序即可对同植物提取产品液接触的部件进行彻底清洗和灭菌。对于口服制剂设备目前主要还停留在单机、手工操作的水平,迫切需要进行智能化成套设备的制造。

2.8 植物提取物产品的质量控制

对植物提取物产品进行质量控制是整个产业链条的核心环节,必须从源头抓起,并贯穿整个链条的始终,无论是对原料、半成品、成品都要进行严格的监控,植物提取物产品的质量控制主要包括定量检查和限量检查,定量检查是指与物质的效果直接相关的项目主要是目的有效物质的含量检测;限量检查项目包括:杂质、水分、灰分、重金属、农药残留、微生物等。

由于中国植物提取物是新兴的产业,企业标准不完善,没有统一的国家标准,国内还没有形成质量标准体系。国家商务部2005年发布了重新修订的《中华人民共和国外经贸行业标准药用植物及制剂进出口绿色行业标准》中只颁布了贯叶连翘提取物、当归提取物、枳实提取物、红车轴草提取物、缬草提取物5个提取物的行业标准,对控制产品质量的目的有效物质的含量、重金属含量、农药残留量和微生物限量检测项目依然少于国外同类标准。

中国植物提取物进入国际贸易市场在植物提取物的技术法规、技术标准、检疫、检验制度与措施、包装和标签等方面通常会遇到的技术性贸易壁垒,主要具体表现在植物提取物原植物来源,目的有效物

质含量与得率,活性与功能分析、和质量控制(目的有效物质的含量、农药残留、重金属监测以及微生物限量)等技术措施方面。这些强制性或非强制性的技术性措施,成为中国提取物进入国际贸易市场的主要障碍。

为了解除国际贸易的技术壁垒,植物提取物产品的质量控制就显得尤为重要。这种质量控制首先是对目的有效物质的含量和得率进行控制,其次就是农药残留、重金属监测以及微生物限量加以控制。

2.9 植物提取物产品的国际市场培育

世界植物提取物市场的增长速度已经高于世界药品市场的增长速度,世界植物提取物市场发展速度约为20%,全球年销售植物提取物达到65亿美元。中国植物提取物市场,1996年至2006年的出口额由1亿美元增长到5亿美元,增长率由13%提高到50%。我国植物提取物出口额在1999年已超过中成药,2006年出口额首次超过中药材及中药饮片,同比增长约50%。目前我国的植物提取物30.06%销售到美国,21.82%销售到欧洲,16.86%销售到日本,约5%销售到东南亚等地^[8-11]。植物提取物出口市场及比重为美国30.06%,欧洲21.82%,日本16.86%,东南亚各国5%,其他国家26.26%。

面对如此强大的国际市场,迫切需要进行中国植物提取物的国际市场培育^[12]。植物提取物生产企业首先应加强各个环节关键技术的自主知识产权的开发,只有拥有自己的独占技术,才能在国际市场的竞争中具有独特的优势;其次是突破国际贸易壁垒,加强市场准入,就是说,真正做到质量过关,就会被国际市场的接受;最后植物提取物生产企业还要通过商标注册等方式树立自己的民族品牌。目前主要有2种培育途径:途径一是针对已经占有国际市场的品种如银杏提取物、茶叶提取物等,主要通过调查新的市场需求,有针对性严格按照国际市场的要求进行研发生产,推动整体产业链的发展;途径二是针对那些有潜在市场需求的品种,利用电视、广播、报刊、互联网等多种媒体宣传及各种博览会、交易会、展销会等展会形式,进行市场调查,获得新的信息,宣传产品的功能,使人们认识和接受产品,最终实现产品的销售收入。

由于世界各国对植物提取物的进口要求不尽相同,因此首先要研究植物提取产品拟出口国家或地区的相关政策法规,准备和完善相关产品技术资料,争取通过拟出口地区的认证,比如COS、FDA认证

等,跨过产品准入门槛,为别国药政部门所接受。

3 中国植物提取业存在的瓶颈问题

中国植物提取业随着世界性的“回归自然”的热潮而迅速成长起来,形成具有战略性发展前景的新兴行业。虽然国家有关主管部门下达了一些科技课题,植物提取物企业也自行开展了一些研究开发项目,但由于我国对植物提取物国际化的重要性、必要性和紧迫性缺乏足够的认识,因而缺少与国际统一接轨的植物提取物新品种筛选技术、原植物定向培育技术、植物提取物的高效提取技术、工业装备制造技术和质量检测技术等方面系统性、集成化的创新成果;缺乏结合中国国情,全面实施 GAP 和 GMP 药品质量管理体系方面工程化、实用化的创新成果;更缺乏具有我国自主知识产权,能够进入国际主流市场的植物提取物新产品,致使中国植物提取物国际化竞争能力不高,尤其存在植物资源制约、植物提取物生产工艺落后、装备水平不高,质量控制落后,植物提取物的质量控制体系有待建立等一系列突出的瓶颈问题。

3.1 植物资源制约

中国的野生植物资源经济储量少,过度采收已造成物种濒危和生态环境破坏;野生植物人工种植业起步晚,规模小,种植技术和管理粗放,只注重提高生物量,忽视对目的有效物质的增量的培育。同时,用于植物提取物新品种筛选的样品资源库少而分散,对植物提取物新品种筛选的特点和技术的研究不够,且筛选技术设备落后,不适应微量样品的大规模筛选,因而导致我国植物提取物新品种筛选工作进展缓慢,急需妥善解决。

3.2 植物提取物提取工艺落后,环境污染严重

目前中国植物提取物有效成分分离、纯化的提取工艺落后。植物提取物目的有效物质的分离技术无专门化的提取工艺,只能借用现有的中药、食品、轻工工艺,通常采用较多的是水提和溶剂萃取的提取技术,常需经过许多步骤,过程烦琐、耗时,且花费很大,使植物提取物有效成份活性损失大,得率低、纯度低,生产中废气、废液和废弃固形物的排放也不能得到有效控制,造成能耗高,污染重。

3.3 装备水平不高

植物提取物对生产技术装备要求较高,但我国尚无植物提取物的专用设备,存在小试仪器设备和中试工业化装备的局限,存在提取设备、检测设备及剂型制造设备落后的问题。目前,植物提取物生产

企业普遍采用传统提取设备,单元化作业,人工操作的环节多,质量控制难;缺乏连动性,生产效率低;提取效率低,能耗大;同时,仪器设备控制指标单一,智能化程度低,生产能力不高。缺少先进的植物提取物专用单元型仪器设备和集成型工业装备研究开发的平台,与国际先进制造水平差距较大,急需研发智能型成套装备。

3.4 质量控制落后

中国植物提取物国际化的质量标准低,绝大多数的植物提取物没有国家标准或行业标准,植物提取物产品在国际主流市场竞争力弱。企业多以合同中的质量条款作为产品交付的依据,产品质量的检测方法较为混乱,其中农药残留、重金属、微生物限量及功能分析等方面很难通过国际通用的质量标准检测,使植物提取物产品不能进入国际主流市场。

4 中国植物提取业发展趋势与对策

4.1 大力促进人工植物资源的培育与发展

植物提取业是一个依赖植物资源的产业,通常植物目的有效物质的含量较低,加之分离的收率不高,这就需要消耗大量的植物资源来提高产量,我国药用野生植物资源遭到过度的采收和利用,生态被严重破坏,致使野生植物资源走向枯竭甚至濒危的境地,野生植物的人工种植就可以很好地解决植物提取生产企业的原料来源问题。

植物提取物的生产企业,一方面要对野生植物资源进行合理的开发利用,另一方面,要大力开展野生植物资源的人工种植,对策是通过采用 DNA 指纹图谱技术、原子吸收分析技术、气相色谱分析技术、太空育种技术、扦插技术、组织培养技术、人工复合群落立体种植技术、目的有效物质定向培育技术等关键技术,建立符合 GAP 的植物提取物原料规范化种植技术平台,只有把握好野生植物人工种植各个环节,专门集中建立一个用于植物提取物新品种筛选的样品资源库,以便从中发现新的目的有效物质,研究开发出具有我国自主知识产权的植物提取物新产品;根据中国植物提取物新品种筛选的需要,加大采用整体动物、组织器官和细胞水平的筛选模型对植物提取物原植物进行筛选力度,与国际水平比较,缩小差距;实行品种选育传统与现代技术相结合,对生态环境进行调控,最终达到提高目的有效物质的质量和产量的目的。

植物资源的人工种植包括选种、育苗、病虫害防治、灌溉及施肥等方面。对质量控制的关键环节是

种植过程中的病虫害防治及施肥,对病虫害的防治应遵循少量使用高效低残留农药的原则,最好使用无污染的植物源农药来替代化学农药,从源头上遏制植物目的有效物质农药残留超标现象;植物资源的人工种植的另一个重要方面是施肥,肥料是植物生长不可缺少的重要物质,施肥时应注意氮、磷、钾肥的合理配比,最好施用有机肥和专用肥,整个种植过程,要做到既不污染环境,又不被环境所污染。

4.2 采用先进的技术工艺

目的有效物质的分离、纯化技术需解决有效成分与无效成分的彻底分离问题,最终实现目的有效物质的高效分离和高度纯化。进入国际主流市场的植物提取物产品是以目的有效物质为标准物来标定植物提取物的,以确保植物提取物产品质量的一致性和稳定性。由于植物提取物目的有效物质的复杂性,一种植物提取物原植物存在多种不同类别的有效物质,而且有些有效物质含量极低,仪器设备往往无法准确检测。

传统的分离纯化技术主要有浸取、过滤、溶剂萃取、蒸发、浓缩、重结晶、干燥、柱分离等,传统方法提取温度高、时间长、步骤多,对光、热不稳定的物质易受破坏,还常伴有分解、水解、醇解、沉淀等反应的发生,导致目的有效物质分离收率低,纯度不高。随着科学技术的进步,分离纯化技术发展迅速,不断融入新的技术如膜技术、分子蒸馏技术、高速逆流色谱技术和制备色谱等,新技术的应用不仅提高了生产效率、得到了高纯度的产品,同时具有节能、环保的优势。

4.3 由单机、手工操作到智能化成套装备的应用

植物提取设备的先进与否直接影响到产品的质量和生产效率。目前,国内现有的植物提取设备主要是单机、手工操作,手工操作会产生不可消除的人为误差,使产品不能达到很好的重现性和稳定性,从而无法满足国际市场对产品质量稳定的要求。植物提取业工业装备智能化发展是装备发展的必然趋势。围绕我国植物提取业各个环节的工艺技术特点,及时研发出一批具有自主知识产权的单元操作装备,在此基础上,再研发出一批具有自主知识产权的在线检测、连续采集、程序化控制的智能成套装备,以保障我国植物提取业产品质量稳定并形成规模经济。

智能化成套生产设备应用电脑自动化控制技术对植物提取整个生产过程进行全程自动监控,可以

实现生产中的工艺参数自动检测、分析、控制和数据管理,可以有效地提高产品的质量和产量,而且还能降低原材料与能源消耗及成本,最大限度地提高劳动生产率,从而提高产品的国际竞争力。目前,需要机械制造、自动化控制、系统工程等学科专业介入,解决植物提取物单元设备间管道化联通性流水线和单元设备间智能化组合应用与控制等问题,使我国植物提取物工艺控制规范化、自动化、系统化和集成化。

4.4 提升植物提取业的核心竞争力,打造民族品牌

随着经济的发展和人民生活水平的提高,植物提取物生产企业之间的竞争由产品竞争、质量竞争演变为品牌的竞争,品牌的重要性得到了充分认识。

品牌是一个大的概念,包括企业品牌和产品品牌,除了要保持这两者的整合性,还需要保持品牌的各个要素的一致性。

首先,需要为产品进行商标注册,这就需要为品牌选择一个合适的品牌名称和品牌图案,并具备自己的品牌特征,品牌的特征就是品牌的特点、气质和内涵,是品牌的深层次表现,企业为了使自己的产品变成未来的“明星”,就要让自己的产品和品牌富有特征,并具有差异性。

商标上不仅包括产品的名称、批号、规格、执行标准、目的有效物质含量、农药残留量、重金属量、微生物量、生产日期、有效期,另外还要标注产品的功能、使用方法及注意事项以及生产企业的名称、联系方式等方面的内容。

其次,打造自己的民族名牌需要通过多种途径运用各种行销活动和宣传攻势,充分突出产品的商标设计、口号等。产品的宣传多通过各种媒体以及展销等方式,另一种不可忽视的重要的宣传形式是人对人的宣传,这就需要产品不但质量过硬、功能强大,还要起到作用效果,真正做到名不虚传,被广大用户接受和认可。

4.5 中国植物提取业的国际化发展

随着全球经济一体化的发展和我国加入WTO,国内植物提取业进入了一个国际性的激烈竞争的市场。要进入一个监管严格的市场,对于我国植物提取物生产企业来说,迫切需要建立具有中国特色、又达到国际标准的全环节的质量管理规范,从而保证植物提取物产品的有效性和安全性,早日获得美国FDA和欧盟COS认证,最终为别国药政部门和国际市场所接受。

质量控制是植物提取物生产企业进入国际市场的重要前提。质量控制包括对目的有效物质含量进行定量控制和对重金属含量、农药残留量、微生物进行限量控制。

植物提取物目的有效物质包括单一成分和多成分的混合物 2 种,在含量控制方面包括对单一成分的植物提取物,提高纯度和得率;对多成分混合物,目的成分清楚,其他成分也相对清晰,提高含量和得率。这样对目的有效物质进行含量控制,不仅可以提高植物提取物的质量,而且便于制定统一的行业标准,提升中国植物提取物产业链条管理,冲破国际贸易技术壁垒,增强国际竞争力,与国际市场接轨。

国际上对植物提取物的原植物及产品的农药残留含量、重金属含量、微生物限量提出了严格要求,由于我国的检测标准同欧美等发达国家存在着巨大的差距,我国植物提取物出口企业面临着严峻的贸易壁垒,并为此承担巨大的损失。因此植物提取物业必须解决农药残留、重金属超标问题,并有效地控制植物提取物微生物限量。从植物提取物生产的源头抓起,加强原植物人工培植基地建设,严格控制农药和化肥的使用,提高原植物药材内在质量,引导绿色生产。

植物提取物国际化的关键环节是在植物提取物制品生产过程中采用各种与国际统一接轨的质量检测技术和全面实施 GAP 和 GMP 质量管理体系。发展的趋势是与国际先进技术接轨,按照 FDA 和 COS 认证的要求,严格完善植物提取物质量量化标准,争取实现中国植物提取物的制品与美国、加拿大、德国、法国、英国等欧美国家的同类制品相比,其各项质检指标及 GAP、GMP 质量管理标准无明显的差距。

首先,从事植物提取的企业需建立符合 GAP 规范的现代植物提取物原植物种植基地,并严格按照 SOP 的标准对栽培技术、采收加工、成分含量、重金属、农药残留量等理化物化指标进行质量监控,逐步建立和完善量化 GAP 基地示范体系指标;按照最高的国际标准进行 GMP 生产,全面提升 GMP 生产水平,严格规范各项生产工艺规程、岗位操作规程及检验操作规程,对原料药和制剂的生产过程进行全面质量监控,使得到的最终产品具有可追溯性,促进植物提取物的质量规范化和标准化,为产品最终走向国际市场打下坚实的基础。

5 结语

中国应重视各类植物提取物国际化重大原始创新和集成创新科研成果进行完整的再研发,加快具有长远市场价值的重大科研成果向现实生产力的转化,为植物提取物国际化规模生产提供成套成熟的、且具有自主知识产权的工艺技术和工程装备;制定符合我国植物提取物特点并被国际认可的中国标准规范体系,控制产品的重金属含量、农药残留量和微生物限量,很好地解决我国产品出口的瓶颈问题,生产在国际主流市场具有强大竞争力的植物提取物产品,争取多个植物提取物产品通过美国 FDA、DMF、COS、SDA 认证进入国际主流市场,全面带动我国植物提取业的国际化,取得可观的经济效益,克服“资源浪费、标准缺失、品牌无名”三道难关,促进我国植物提取业的健康发展,增强我国植物提取物企业国际竞争力,打造民族品牌,提升产品的国际形象,争取使我国早日成为植物提取业强国。

参考文献

- [1] 郑珍贵, 缪红, 杨文杰, 等. 营养和环境因子对长春花激素自养型细胞生长和阿码碱生成的影响[J]. 植物学报, 1999, 41(2): 184-189.
- [2] Wall M E, Wani M C, Cook C E, *et al.* Plant antitumor agents. The isolation and structure of camptothecin, a novel alkaloidal leukemia and tumor inhibitor from *Camptotheca acuminata* [J]. *J Am Chem Soc*, 1966, 88(16): 3888-3890.
- [3] Wani M C, Nicholas A W, Wall M E. Plant antitumor agents-Synthesis and ntileukemic activity of camptothecin analogues [J]. *J Med Chem*, 1986, 29(11): 2358-2363.
- [4] Slichenmyer W J, Von Hoff D D. New natural products in cancer chemotherapy [J]. *J Clin Pharmacol*, 1990, 30(9): 770-788.
- [5] 王桂梅, 魏仁东. 缓控释制剂的研究现状 [J]. 实用医药杂志, 2006, 23(12): 1510-1512.
- [6] 陈爱萍, 徐榕青. 中药靶向制剂研究现状 [J]. 海峡药学, 2005, 17(1): 8-10.
- [7] 曾建国. 我国植物提取物行业科技发展现状、问题及建议 [J]. 中草药, 2006, 37(1): 2-12.
- [8] 陈巧, 马爱霞. 建立中药提取生产质量管理规范, 促进我国植物提取物质量标准化 [J]. 中国药房, 2005, 16(12): 889-891.
- [9] 刘张林, 张中朋. 植物提取物出口再创新高 [J]. 中药研究与信息, 2005, 7(1): 29-30.
- [10] 张中朋, 刘张林. 植物提取物产品出口快速增长 [J]. 中药研究与信息, 2005, 7(8): 43-44.
- [11] 张中朋, 刘张林, 罗扬. 植物提取物出口发展势头良好 [J]. 中国现代中药, 2006, 8(1): 38-40.
- [12] 林超岱. 植物提取物产业化前景与发展策略 [J]. 中国中医药信息杂志, 2006, 9(6): 33-34. ■