

# 新型药物制剂与辅料国家重点实验室 转型之路上的“创新引擎”

文·本报记者 王婷婷

新型药物制剂与辅料国家重点实验室,依托石药集团有限公司,2011年11月17日,在石家庄高新区正式启用。

新型药物制剂与辅料国家重点实验室耗资2亿元建成,使用面积41000平方米,除设有制剂技术研究所、合成技术研究所、综合技术研究所、天然药物与营养品研究所、生物技术研究所、酶工程研究所与药理中心外,还配套建有符合国际认证标准的合成中试、制剂多功能中试研发平台。实验室全部采用高端研发设备,在新型制剂研究、分析检测、药理研究等方面具备很强的创新能力,是国内一流的新型药物制剂孵化基地。

## 3+1,涵盖制剂研发热点难点

新型药物制剂与辅料国家重点实验室主任王金成把实验室的研发方向概括为“3+1”,这其中的“3”分别是以脂质体为基础的靶向释药技术、口服缓释控释技术及其释药机理研究、生物大分子释药技术研究,“1”则指的是新型药用辅料研究。

如此繁复的专业划分其实也不难理解,新型药物制剂与辅料国家重点实验室副主任李春雷指出,药不是一个单纯的化合物或一个分子式,想要发挥化合物的治疗作用,需要合适的制剂技术来递送它。

“一个药物必须在合适的时间,通过合适的递送手段,递送到合适的位置,才能发挥作用。”李春雷认为,这几个“合适”正是新型药物制剂与辅料国家重点实验室瞄准的研发方向。他解释说,抗癌药毒性大,必须定位递送,这是以脂质体为基础的靶向释药技术要解决的问题;心脑血管疾病的发病有时间特点,治疗药物需要在合适的时间递送,这是口服缓释控释技术及其释药

日前,石药集团与欧洲制药企业Dexcel公司签订了多美素注射液欧、美合作开发及市场授权协议。该协议的签订意味着我国高端制剂首次向欧美市场进行技术转让,这是石药集团自2010年获批新型药物制剂与辅料国家重点实验室后取得的一系列成果之一,标志着我国高端制剂研究已在某些领域达到了国际水平。

“引领国内新型药物制剂研发、弥补制剂制备短板,这是作为药物制剂研发‘国家队’的使命所在。”新型药物制剂与辅料国家重点实验室副主任李春雷表示,“而国家重点实验室的这块牌子,对于企业来说是荣誉也是鞭策,在对外技术转让的过程中,它为我们加分。”

机理研究要解决的问题;生物大分子通常需要多次给药,因此需要降低频次选择适合的递送方式,这是生物大分子释药技术研究要解决的问题;而围绕这些药物的递送,还要研发相关辅料;这些综合起来就是“3+1”,可以说涵盖目前制剂研发的热点问题、难点问题。

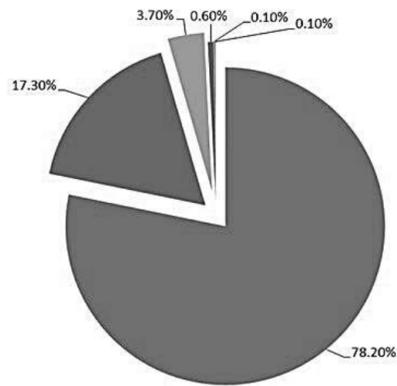
2008年,具有自主知识产权的中国第三个国家一类新药丁苯酞软胶囊(商品名恩必普)荣获“国家科技进步二等奖”,2012年,“马来酸左旋氯地平(商品名玄宁)原料与制剂及产业化应用”项目荣获国家技术发明二等奖,这些都是国内制药行业获得的最高荣誉。

短短几年时间,两种新药获得全国大奖;先后研制开发90多种国家新药,实现盈利的创新药达到20种;170项在研新药项目中,国家一类新药就有27个,涉及心脑血管、精神神经、抗肿瘤等七大领域……依托于新型药物制剂与辅料国家重点实验室,石药集团在创新的道路上全速前进。

## 辅料,“小角色”也不可忽视

药用辅料不仅是药物制剂的基础材料和重要组成部分,在药物制剂开发中也起着非常重要的作用。国外药物制剂的迅猛发展离不开新辅

料的开发和应用,近年来发达国家还有许多开发新辅料的专门机构应运而生。反观国内,目前高端辅料几乎全部依赖进口,一些新型制剂也因为



美国制药商协会(PhRMA)《2014 Profile》显示2012年PhRMA成员公司研发投入共计495.876亿美元。其中,78.20%的经费投入在美洲,17.30%的经费投入在欧洲,3.70%的经费投入在亚太地区,仅有0.9%的经费投入在大洋洲、非洲和中东地区。这也与全球各地区医药产业发展的水平基本相符。

## 一线对话

# 李春雷:发挥潜力 仍需政策“牵线搭桥”

文·本报记者 刘园园

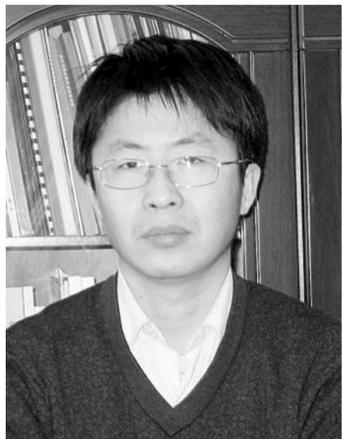
“企业国家重点实验室培养人才和服务社会的潜力巨大。”石药集团中央药物研究院院长、新型药物制剂与辅料国家重点实验室副主任李春雷说,“但潜力的进一步发挥还需要国家的相关政策牵线搭桥。”

2004年获得沈阳药科大学药剂学博士学位后,李春雷进入石药集团进行脂质体药物产业化研究。他的科研成果帮助石药集团在国内外率先按照cGMP标准建设了一条年产30万支的脂质体生产车间,实现了脂质体的工业化生产。2010年新型药物制剂与辅料国家重点实验室成立后,李春雷多次承担国家“重大新药创制”、863和973计划课题。作为这个实验室的主要负责人之一,他对企业国家重点实验室的定位以及功能的发挥进行了深入的思考。

## 重点实验室定位:成为开放平台

李春雷介绍,新型药物制剂与辅料国家重点实验室在促进石药集团由生产原料向生产高端制剂转型方面扮演了重要角色,与此同时,实验室在成立之初就将自己定位为一个开放的平台,在培养人才和服务社会方面进行了不懈的探索和尝试。

这个实验室成立后不久就开始琢磨如何把国内新型制剂的研发水平提上去,并把目光锁定在各高校的青年教师身上。2011年,新型药物制剂与辅料国家重点实验室与河北省科学技术厅共同建立了“河北省自然科学基金石药集团医药联合研究基金”,每年拿出100万元作为课题经费,面向高校青年教师在全国范围内征集资助新型制剂方面的研究课题,4年来一共资助了46个相关课题的研发。李春雷说,青年教师承担课题的机会相对较少,采用征集开放课题的方式,可以为青年教师创造更多机会。



“国家应该针对企业的优势和发展方向,将这些重大科研项目适当向企业倾斜,使企业优势与国家需求更好地结合起来。”



缺少相应的辅料而只能停留在创意之中。

申报之初,“辅料”并没有成为这个国家重点实验室名称中的关键词。实验室建设论证会上,评审专家看到了石药集团在辅料研发方面的实力与诚意,更看到了我国制药行业发展在辅料方面所受阻,才将这至关重要的两个字加进实验室的名称中。

“药物辅料虽然不能发挥治疗作用,却是给药系统中必不可少的部分。”李春雷表示,产业基础薄弱是我国辅料行业发展不争的事实,目前,世界上的辅料生产企业都在工业发展基础雄厚的国家,他们的辅料产品如果高价出售甚至拒绝出售,对国内的制药行业都将产生严重影响。

PEG化磷脂是纳米脂质体药物试制、临床样品、规模化生产都必不可少的一种辅料,目前国际上能商业化提供这种辅料的企业为数不多,基本处于垄断状态。进口PEG化磷脂的价格最高达到每克6000元人民币,大量进货的价格也在每克1500元左右,这种辅料的产业化一直是制约我国纳米脂质体药物开发的瓶颈。

而新型药物制剂与辅料国家重点实验室研

发的PEG化磷脂及其关键技术,打破了这一辅料产品的国外垄断。“我们研发成功并产业化生产后,它的成本大概在每克200元左右。”李春雷说。

丁苯酞注射液所使用的辅料羟丙基-β-环糊精,则是新型药物制剂与辅料国家重点实验室贡献给国内辅料研发生产的另一个里程碑。

丁苯酞原本的物理性状是亲脂的,难以制成水溶液,给药物应用造成了很大障碍。“我们研发的羟丙基-β-环糊精,在分子层面是一个圆台,中空的孔穴是亲脂的,外层有很多羟基,具有亲水性。”李春雷解释说,这样丁苯酞的小分子就进入到亲脂的孔道里,整个分子又是亲水的,通过分子水平的包合技术,就让丁苯酞从油变成水溶液了。可以说这种辅料是为了丁苯酞注射液而开发,但它的应用却辐射到20余种亲脂药物。

“这两个产品的产业化不仅满足了国内对新辅料的需求,也为石药创造了良好的经济效益。”李春雷说,“在别的制药企业向我们购买辅料的同时,我们也会提供相应的技术服务,希望能够推动整个行业的发展。”

## 转型,从种土豆到卖薯条

石药的管理层都很喜欢用这样一个比喻来形容企业的转型——“从卖土豆到卖薯条”。

“2007年,石药在香港上市时,并没有被当作制药企业,而是一家化工企业。”王金成告诉科技日报记者,当时石药的主要产值来自原料药生产,这在制药行业里就相当于“种土豆”,而真正的药企是靠“卖薯条”赚钱。

土豆和薯条的区别不言而喻。由于利润低、环保压力大,同时面临着行业内的恶性竞争,转型是石药不得不面对的问题,而创新正是转型的唯一途径,建设国家重点实验室则成了石药转型之路上的“发动机”。

新型药物制剂与辅料国家重点实验室的建设期是4年,但如果从筹备开始算起,至少也有十年的积淀。2010年实验室获批时,石药能“拿

得出手”的也只有丁苯酞的研究开发,脂质体方向还没有产品上市,辅料的开发也才刚刚开始。而4年后,在实验室的每个研究方向上,在研或已经推出的产品都有十几个。

“石药的转型和新型药物制剂与辅料国家重点实验室的建设是一个互动的过程。”李春雷说,在转型的关键时期,这个实验室成了石药的创新之源,在这个实验室里,石药不仅把“土豆”做成了“薯条”,而且把“炸薯条”的技术辐射到了行业,甚至通过技术转移输出到国外。

“目前我们的多美素和丁苯酞都对国外公司进行了技术授权,正在为进入欧美市场做准备,还有三个产品的技术转让在洽谈中。”李春雷说,“希望今后我们能有更多的产品走出去,作为中国制药行业的发展见证。”

## 实验室与高校之间:何时架起桥梁?

在李春雷看来,企业国家重点实验室要想在培养人才方面真正一展身手,还需要在企业国家重点实验室与高校之间架起桥梁。而且他认为,这座“桥梁”的搭建可以从两方面入手。

首先是建立相关政策机制允许企业国家重点实验室进行研究生教育。同样为国家重点实验室,高校的国家重点实验室挂靠大学,可以招收研究生,而企业国家重点实验室却没有进行研究生教育的资格。李春雷认为,企业国家重点实验室在应用研究方面优势明显,与行业接触更为密切。从高校毕业的本科生,要是能到企业国家重点实验室继续进行研究生学习,可以将基础研究和应用研究衔接起来。如果能与相关部门达成协议,授予企业国家重点实验室招收研究生的资格,那么企业国家重点实验室在培养人才方面将发挥不可比拟的优势。

让企业国家重点实验室的科研专家进入高校进行教学,是培养人才的另一条重要途径。李春雷认为,企业国家重点实验室中有些科研人员的学术能力十分突出,而且他们对应用研究、对行业需求有着深刻的理解。但目前并没有让企业国家重点实验室的科研人才进入高校教学的顺畅机制。“如果能把这些科研人才引进到高校进行教学,把他们的知识输送到高校,对改善高校教育、促进学以致用无疑是十分有帮助的。”李春雷说。

## 读数·读图

### 9项国家科研项目

新型药物制剂与辅料国家重点实验室成立以来,承担和参与了国家863计划、973计划和国家重大新药创制专项课题以及省级科技计划项目共计19项,其中承担973计划脂质体载药基础研究和国家重大新药创制课题“抗癌大品种凯莱的仿制品——多柔比星脂质体的研究开发”等国家项目9项;申请专利32项、授权33项;发表学术论文10篇,其中SCI论文6篇。

### 80%以上为研发人员

自2010年成立至今,新型药物制剂与辅料国家重点实验室研发团队由原来的78人发展为154人,其中研发人员数为124人,占比80%以上。引进高层次人才8名,其中国内专家1名、国外专家7名;引进博士15人、硕士45人。目前实验室拥有“千人计划”高层次人才1名、正高级工程师12名、副高级工程师41名。

### 9个辅料产品实现了产业化

新型药物制剂与辅料国家重点实验室建设初期,配合脂质体制剂、缓释控释剂以及难溶性药物制剂的研发,重点开发了以羟丙基-β-环糊精、mPEG-DSPE、醋酸纤维素等为代表的新型辅料产品,建设了应用于难溶药物以及特殊给药系统的新型药物辅料研究开发平台,取得生产批件3项,3个产品实现了产业化,支持了2个新药的上市和6个制剂品种申报临床。不仅满足了国内对新辅料的需求,而且为企业创造了良好的经济效益。



石药集团中央药物研究院研发环境

## 实验室动态

### 核能部件材料及制造技术、超临界流体萃取技术装备省级重点实验室通过验收

近日,贵州省科技厅组织专家对贵州省核能部件材料及制造技术重点实验室、贵州省超临界流体萃取技术装备重点实验室的建设进行了验收。

贵州省核能部件材料及制造技术重点实验室,由国家创新型试点企业、高新技术企业贵州航天新力铸锻有限责任公司牵头,并联合核工业西南物理研究院等单位共同建设。该重点实验室面向国内核能部件材料及制造技术领域国产化需求,开展核反应堆主设备特种材料及基础构件制造技术前沿研究和产品应用开发,实现该类产品的自主化与产业化,显著提升了核能部件的材料研发与机械工程制造水平和市场竞争力。建设期内,该重点实验室形成了核能用特种高温合金材料冶炼、中小型基础构件建造、大型异种金属构件焊接及精密组装、高温合金材料检测等研究方向,以产学研合作方式承担了国家重大科技成果转化项目、省重大工业攻关项目等一批国家和省级重点项目,成功开发应用的精密雷达不锈钢铝双金属复合材料,填补了国内空白;攻克了核反应堆容器主螺栓、核电站蒸汽发生器主蒸汽进出口接管产业化关键技术问题,成果产品实现批量化生产;针对高品质特殊钢及高温合金材料等核聚变装备材料研究中的主要科学问题,成功研制出高纯净度316LN材料锻造工艺和高强度大规格螺栓螺柱滚轧工艺。

贵州省超临界流体萃取技术装备重点实验室,由国家高新技术企业贵州航天乌江机电设备有限责任公司牵头,并联合清华大学、中科院理化所等单位共同建设。

### 环境基准与风险评估国家重点实验室重金属水质基准理论模型预测取得进展

日前,中国环境科学研究院环境基准与风险评估国家重点实验室在重金属水质基准理论模型与预测研究方面取得重要进展:他们基于金属的物理化学参数,发现并构建了定量离子特征-毒性模型。

环境基准是制定环境标准的基础和科学依据,是国际环境科学研究的前沿领域。水质基准研究始于美国上世纪中叶,近三十年,7次颁布并更新共计267种污染物的水质基准值,但其中仅包括10种金属。重金属是水环境中的重要污染物,然而不少金属毒性数据较少,其环境效应复杂,影响因素较多,缺乏相关定量预测模型,大部分金属的水质基准研究还处于空白状态。

环境基准与风险评估国家重点实验室的研究弥补了这一空白。在国家自然科学基金委和科技部973项目的资助下,他们结合物种敏感度分析,较好地预测了25种金属或类金属的毒性值和相应的水质基准值,预测值与美国EPA基准推荐值在可接受范围之内。同时,他们还研究发现,最少可通过金属软指数、最大配合物稳定常数、电化学势和共价指数4个理化参数就能够预测8种国际通用模式生物的毒性效应。

该方法不仅为国际传统水质基准理论方法提供了有益补充,而且为一些难以开展实验研究的珍稀水生生物毒性研究提供了有效的新手段,拓展了QSAR在金属毒性和水质基准中的应用。