新闻热线：010—58884053
E-mail：zbs@stdaily.com
科技日報
■责编 武云生 张爱华 彭 东
2014年5月7日 星期三

大 药 之 梦

（上接第一版）

1997年12月天士力正式向美国FDA提出了复方丹参滴丸新药临床研究申请（IND）。1998年8月1日，天士力复方丹参滴丸通过了美国FDA IND。2010年初天士力复方丹参滴丸成为世界首个通过美国FDA二期临床试验的复方中药。

每当回忆起当时向美国FDA申报临床试验时的情形，知情人都禁不住赞叹闫希军的勇气和魄力。那时，外面的人说，小小的天士力不知天高地厚，竟敢闯FDA，简直是痴人说梦。也有人说，这是天士力故意炒作。天士力内部也有很多人不理解，认为这是一件不可能实现的事。种种议论猜测从四面八方涌来。

闫希军是一个善于从战略层面思考问题的大家，他将闯关FDA当做企业的发展战略来抓，将其作为引领中药走向世界，成为世界级大药大战略来考虑。一名老员工说：闫总跟我们讲了，闯关FDA一方面我们能给中国的中药企业探出一条路来，另一方面我们向美国FDA申报后，会遇到好多新的问题。这些问题会让我们明白自己的企业在科研、管理、生产方方面面与国际有多大的差距。

闫希军知道，要将中药做成世界级的大药，就必须经得住最严格的科学检验。美国食品和药物管理局（FDA）有“美国人健康守护神”之称，有着一套当今世界最严格的药品审查制度。中药一旦能取得美国FDA认证，就意味着取得了进入国际市场的身份证。

对照美国FDA的标准要求，天士力从每一个源头去找自身与FDA要求的不符之处，大大小小他们一共找到了一万多个点需要改进。一万多个问题，可谓是难题重重。怎样解决？如何改进？天士力的团队中有很多人犯了难。面对如此多的难点，闫希军显现出了军人坚韧不拔的意志和一个企业家的智慧。他说，对比找出问题是好事。这一万多个需要改进的问题，就是我们要攻克的靶点。问题多不要紧，我们要用开放的思维去想办法。我们要通过分类，借用社会的资源帮我们一一化解。闫希军把难点当成了解决问题的靶点，将一个个靶点比作为中药国际化路上的一盏盏微小的灯泡，借助它照亮通向世界级大药的征途。

如今，一个个难点逐渐攻克，一项项中西药争论的焦点在科学面前化解。天士力复方丹参滴丸圆满完成美国FDA二期临床试验，并顺利进入三期临床试验。此时，非议变成了赞叹，怀疑化作了中药国际化的推动力。此时人们再看天士力：一个符合国际标准现代化中药生产科研体系已经建立起来，一支现代中药的国际化队伍初步形成，天士力从一个名不见经传的小企业成长为现代中药的领军者。2013年复方丹参滴丸年销售额更是一举突破29亿元……

天士力控股集团董事局主席闫希军（右）和天士力研究院的科研人员在一起

建起一座没有围墙的研究院

闯关FDA给天士力带来了一系列挑战，中西药标准如何对接？怎样从整体水平上将复方多组分的中药机理说清楚？怎样用现代科技手段对复杂成分的中药活性物质进行检测？如何保证复杂成分的中药不同生产批次的一致性？这一系列问题在中国传统中药生产时从未要求过，就是美国FDA也是史无前例。天士力面对的许多问题是前人没有做过的，没有现成的模式可以借鉴。然而闯关FDA，做世界级大药，这些问题必须面对，必须解决。为此，闫希军感到，解决这些问题，单靠企业自身的实力显然不足。他提出，建立一座没有围墙的研究院，用开放的思维，进行攻关、进行科研。对于合作的单位和个人“不求所在、但求所用、成果所有、利益共享”。他要聚集世界上的一流人才，共同打造世界级的现代中药的科技平台，他要创造一种机制调动方方面面的力量共同攻关。

在闫希军看来，企业的发展人才是关键，解决企业发展中的技术问题更是离不开人才。多年来，天士力建立了聚才、引才、留才的长效机制，为企业发展提供了强大的人才支撑。

郭治昕是天士力最早引进的归国博士，如今是天士力控股集团研究院国际研发中心总监。谈起闫希军，他至今还记得：为了他能到天士力来，闫希军三下内蒙古做他所在的内蒙古医学院领导工作的场景。每每提到此事，郭治昕都十分感动。郭治昕1989年公派德国，在那里取得了博士学位，回国后一直在内蒙古医学院药理研究室工作。闫希军知道后，亲自找他谈，动员他来天士力工作。院领导不放他走，闫希军就一次次做院长、书记的工作，最后用一颗赤诚的心和中药现代化这张牌打动了院领导。

郭治昕是来天士力研究院的第一个博士。那时还叫研究所，成立之初只有两个人。如今研究所演变为研究院，下辖5个专业研究所、5个公共技术平台、5个科研服务部门、1个创新中心，拥有科技人员348人，其中博士52名、硕士165名。

孙鹤是闫希军从美国吸引到天士力的高级专家。孙鹤说，我在美国见到闫希军时，发现闫总不仅是一个技术专家，对技术问题说得头头是道，而且更有着一种强烈的责任感，从他身上看到了一种使命，就是要将中药推向世界，做成世界级大药。他豁达开朗，胸怀远大，求贤若渴。特别是他那种对民族事业的强烈责任感深深打动了我。就这样我辞去了FDA的工作，来到天士力。周边许多人都说我傻，但我认为值。如今的孙鹤已经是天士力控股集团的副总裁、科技创新事业群CEO、列入国家千人计划的优秀人才，国家级的专家。目前他穿梭在中美之间，忙碌着天士力乃至中国中药国际化的事宜。

多年来天士力建造的这座“没有围墙的研究院”，吸引了海内外各路精英。他们每年的研发投入超过了销售额的7%，先后承担国家火炬计划、“十五”科技攻关、国家863、973、国家重大新药创制专项等重点科研项目40多项。与国内外多所顶尖大学和科研单位都有密切的合作与交流。他们与北大合作建立了微循环研究中心，与浙江大学建立了浙江大学天士力计算药物分析联合实验室。与此同时，他们还建立了国家级企业技术中心和博士后科研工作站。

天士力还将他们的研究合作拓展到国外。早在2001年他们就与澳大利亚莫纳什（Monash）大学签订了长期的合作协议，开始了复方丹参滴丸药理与临床的国际联合研究，完成了多项药理与临床研究，发表SCI英文论文8篇，完成一个科技部立项的国际科技合作项目。其中合作完成的复方丹参滴丸在澳大利亚人群中的最大耐受剂量研究，成功积累了复方丹参滴丸在西方人群中的临床安全性数据，为复方丹参滴丸的FDA申报提供了非常有说明力的数据，也为复方丹参滴丸的FDA 三期临床试验方案中的剂量选择，提供了有力的参考依据。

为了办好一座没有围墙的研究院，闫希军多次告诫天士力研究院的领导，一定要以开放的心态容纳百川，一定要以国际的视野聚集资源，一定要以谦虚的态度对待研究人员。最早担任过天士力研究院副院长的叶正良至今还记得闫希军对他说的一段话：“正是我们许多方面的知识水平不如人家，我们才将这些研究人员请来，你主持研究院的日常工作绝不是说让研究人员什么都听你的，让他们完全按照你的意愿去工作。你的工作就是为研究人员服务好，要给研究人员充分的自由，让他们的能量得到最大限度的发挥。”十多年过去了，天士力研究院沿袭了这样的作风，这里的成果层出不穷。

寻找现代中药的试金石

问产地、看品相、尝味道……传统中药材的鉴别方法远远落后。随着社会的进步，我国的中药界在药材的检测手段上虽然引进了一些现代科技检测方法和仪器，但远远不能适应现代中药生产的要求。做现代中药，闯关FDA，就必须在整体水平上搞清药材的基本成分和特性，用科学的数字和语言，讲述现代中药的作用机理和代谢途径。天士力闯关FDA首先遇到了这样的问题。

西药由单一成分组成，检测方法相对简单，而中药由多种药材配伍炼制而成，每一种药材的成分就至少有十几种，多种药材配伍在一起成分之复杂可想而知。照搬西药的检测方法，对中药肯定行不通。传统中药的检测方法太粗放，无法与现代科技沟通，科学上缺乏依据，在国际上也不被认同。怎样从整体水平上检测中药、说清中药，必须找到一种科学的方法，用科学的数字向人们表明。天士力在生产实践中感到了这一问题的迫切性。与此同时，国家在推动中药现代化进程中也意识到这是一个必须破解的课题。1997年天士力向国家科委申报了中药指纹图谱技术研究的课题，并很快得到了批准。

2004年3月，中药指纹图谱应用示范研究正式通过科技部和国家中医药管理局的验收。复方丹参滴丸多元指纹图谱分析及质量控制技术受到了科技部和国家中医药局领导的好评。专家认为这个项目找到了一种鉴别复方中药的科学系统方法和手段，其多元指纹图谱分析及质量控制技术达到了国际领先水平，对中药现代化具有重大意义。

在天士力可以看到，一台台色谱仪、质谱仪、质谱联用仪等正在对各种中药材和中药产品进行着检测。专家说，中药指纹图谱技术实际上就是运用了现代科学的色谱技术、质谱技术以及质谱联用等，对中药的生物学和化学信息进行检测，然后通过计算机的计算、分析、比较和评价，确定出药物的技术参数指纹特征，从而可以在整体水平上搞清药物的主要成分、配比关系。依此建立的药物标准更科学、更全面、更准确。通过对中药的化学成分的检测和研究，可以帮助人们在整体水平上弄清楚药物分子的作用机理。

中药指纹图谱技术的应用让天士力找到了现代中药的试金石，有力地推动了其中药现代化的进程。为保证药品的良好药效和质量的一致性，他们对主要中药材都确立了各自的指纹图谱标准，并依次作为对生产原料的要求，从而保证了生产原料的一致性。生产过程中他们也采取了中药指纹图谱技术，对生产过程进行在线检测。从原料到生产，直至生产出最后的药品，指纹图谱技术为天士力中药生产提供了保证，也首次让中药生产控制到分子水平。国际的一些知名药物专家看过天士力复方中药生产线后说，天士力复方中药的生产线绝不逊色当今世界的大药厂。天士力将复方中药生产控制到如此精准的程度令人敬佩。

如今的中药指纹图谱技术已经从天士力中药生产检测的一种手段，普及到中国大多中药企业的生产检测中，依此制定的企业标准，也逐渐上升为国家行业标准，正在成为推动中药产业整体上水平不可或缺的手段。随着美国FDA关于中草药的鉴别标准的出台，天士力中药指纹图谱技术实现了与FDA标准的对接。

打造中药生产的神话

复方中药与化学药不同，它是由几种甚至几十种不同结构的活性物质组成，若让具有多种活性物质的复方中药类似化学药那样在生产过程中做到全程质量控制，曾经被中药界看做是天方夜谭。

大家知道，复方中药大多是由多种植物配伍炼制而成，每一种植物又是一个多种化学成分的混合体，其中含有几种甚至几十种不同结构的物质，而每一种物质的结构究竟如何？人们并不清楚。如此复杂的成分，既要弄清活性物质的成分、结构，又要像化学药那样进行质量控制，使已经确定并经疗效验证的有效成分稳定地保持在一个状态当中，做到整体控制、分项检测，把多个复杂的成分均衡地控制在严格的标准内，其复杂程度可想而知。

闯关FDA，让复方丹参滴丸成为世界级的大药，必须面对这样的难题。这是一条没有人走过的路，路途中充满了荆棘，怎么办？闫希军说，路是人走出来的。现代科技的发展，为我们提供了方法和手段，只要我们依靠科技，依靠智慧，一定会闯出一条路子来。

闫希军将系统化布局、专业化分工运作的思路，运用到了复方丹参滴丸生产的各个环节。他组织人力对复方丹参滴丸生产的各个环节进行了系统分析，从药材的选育种植、到中药的提取、浓缩，以及后续药品的包装等各个环节进行了细分。通过专业化的分工，分头组织攻关，确保药品生产的每一个环节都要达到当今世界最严格的药品生产标准。

丹参是复方丹参滴丸的主要原料，其质量的好坏直接关乎着药品的质量。如何让丹参的活性物质做到质量可控？他们首先对丹参活性物质的构成进行了系统研究，并弄清了丹参主要活性物质的结构，进而建立起了与西方接轨的质量评判标准体系。按照这样的标准他们对全国各地种植的丹参进行了检测分析，发现陕西商洛的丹参从野生到种植不但历史最早，而且有科学依据显示，活性物质含量也高、药效更加明显。为此他们按照国际认可的GAP标准，在陕西商洛建立了自己的丹参种植基地，并将其作为复方丹参滴丸生产的第一车间，从育种、施肥到采集、加工各个环节。他们严把质量关，不仅解决了中药材农药残留和重金属问题，而且还建立了质量追溯制度，保证每一批次的药材都可追溯到产地、水文等信息，从而在源头上保证了丹参原料质量的一致性和可靠性。与此同时，他们还与大学、科研所合作进行丹参品种的优选优育，先后进行了“丹参太空1号”“丹参太空2号”品种研究，在丹参种子的选育上实现了优化。

丹参药源基地的建设不但为天士力复方丹参滴丸的生产提供了药源保障，而且还让天士力在药材选育种植及产业化方面创造了多项第一，形成了一套完整的中药材种植生产体系。目前他们已将这套体系成功的移植到相关中药材的生产种植中。他们所创造的中药材质量评价标准也得到了美国FDA的认可。

药源是中药生产的基础，基础有了保障，在下一步复方丹参滴丸的提取、浓缩生产工艺中又该如何做到质量可控呢？闫希军说，质量源于设计。他将生产一线的技术人员、负责技术装备的工程师、熟悉FDA标准的专家聚到了一起，要求他们按照当今世界最严格的药品生产标准，设计并研制出一套生产工艺和装备。生产一线的技术人员根据多年的数据积累，精细分析后形成了一套数学模型，提出了一系列在线质量监测、控制的技术要求，装备部门根据一线技术人员的要求，进行设备开发。一次次的碰撞、一次次的探索，如今一套全新的复方丹参滴丸生产线已经全面投入生产。

在天士力复方丹参滴丸生产车间，您可以看到，传统中药大锅煎熬的场景荡然无存。除尘、无菌、整洁的厂房里，整齐地排列着一个个提取罐和浓缩器，进料、传输、给水、控温完全实现了自动化，就连排渣系统也通过履带传送，实现了自动化。天士力现代中药资源有限公司总经理王苹告诉记者，目前这里的提取罐每个容积量是3吨，内设几十个控制点，随时监控罐内的变化。她说，这套系统不仅对复方丹参滴丸中能够写出结构式的8种活性物质进行在线定性检测，而且可以通过定量控制保证这8种活性物质的含量达到80%以上。

8种活性物质同时存在并可进行定量控制，这不能不说是中药生产的一个奇迹，在医药生产史上绝无仅有。王苹说：她在天士力将近20年，亲历了一个个攻关过程。可以说，苦并快乐着。这套系统没有现成的设备，是天士力人集成创新的结果。许多检测设备从国外引进，但核心和关键技术是天士力自己的。

复方丹参滴丸是天士力的起家产品，也是它的拳头产品。20年来，他们对这一产品的工艺技术创新从未止步。从最初生产过程的模糊控制，到今天的在线检测、量化控制，从最初的小规模生产，到如今的数十亿的产业规模，他们瞄准国际最高标准，不断创新，实现了中药生产中对活性物质的在线检测和量化控制，打造了中药生产的神话。

装备在持续创新中升级

装备是产业的基础，装备的好坏直接关乎到产品的质量。作为中药现代化的领军企业，天士力深知这样的道理。20年来，他们不断创新，生产装备换了一代又一代。从最初的引进消化再创新，到如今的通过自主创新、引领中药生产设备新潮流，天士力的装备在持续创新中不断升级。透过天士力滴丸机的不断升级，人们可以看到一个不断创新的成功案例——

第四代滴丸机是天士力2001年自主开发成功的一套全自动化的滴丸生产设备。那时国内外没有现成的全自动滴丸生产设备，而天士力复方丹参滴丸的市场销量却呈现快速增长的态势，是增添原有设备满足生产需要？还是对滴丸机进行一次大胆的创新？天士力选择了后者。闫希军说：我们要保持行业的领先地位，在关键设备上必须立足自主创新。

天士力技术装备部的老部长杨德燕是第四代滴丸机研制的领头人。1993年他就来到了天士力，至今已经有20多年，亲身经历了天士力无数次技术装备更新升级，并亲自主持了多个技术装备的研制和开发。第四代滴丸机的研制是他众多设备研制开发最为得意的一件事。为此2001年他领导的科研团队获得了天士力科技大奖400万元。

第四代复方丹参滴丸机的研制过程是艰辛的。杨德燕说，有两件事他印象十分深刻：一次设备组装好了，但就是滴丸出不来，看图纸、查故障就是找不到原因，为此困扰了他们许多天。后来发现滴丸过程中产生了静电，由于静电的作用滴丸落不下来。为此他们又增添了消除静电的装置，解决了这个问题。另一件事是：滴丸过程中会产生许多碎粒，碎粒和整粒混在一起无法分开。后来他们通过技术方法创新，成功地解决了这个问题。

杨德燕说，技术装备的开发具有很大的挑战性。面对挑战，就要不断学习、不断创新，只有不断发现问题，解决问题，才能不断前进。

回想天士力的发展，杨德燕说，天士力的产业规模发展很快，从当初的几千万到如今的200多亿。为满足这样的产业需求，闫希军多次要求我们，采用最先进的技术、不断创新。用一流的技术装备生产一流的产品。复方丹参滴丸是天士力的拳头产品，产值从最初的几千万到几个亿，再到如今的近30个亿。目前能够达到这样产业规模的中药产品几乎没有，为此在生产设备上必须立足自主创新。

如果说十年前，天士力自主研制的第四代滴丸机在国内首屈一指，那么十年后的今天，他们推出的第五代滴丸机则令国人骄傲。第五代滴丸机是当今世界上滴丸剂型最先进的唯一的高速滴丸剂的系统设备，是天士力人依靠自己的力量自主开发成功的。其滴速达到了150滴/秒，较目前普遍达到的1滴/秒的滴速，提高了150倍，与此同时，这套设备还大大减少了滴丸生产中使用的辅料，提高了滴丸剂型的载药量，实现了滴丸微粒化。2013年天士力将他们的980万元科技大奖给了这个科研团队。

孙小兵是第五代滴丸机研发团队负责人。提起第五代滴丸机的研制过程，孙小兵说，起初他们是看到一篇有关核材料成型技术的报道。从这篇报道他们得到启发，认为这项技术有可能在天士力的滴丸设备改造中发挥作用。为此他们在内部设立了一个课题，并组织有关人员进行了一些实验，准备作为一项技术储备，待日后派上用场。也就在这时，闫希军找到他说，“根据美国人的吃药习惯，最好将滴丸做成微粒装进胶囊中，与此同时还要考虑，颗粒做小的同时辅料的残留不能增加还要减少”。面对新的要求，孙小兵想，要达到这样的要求，传统的滴丸方法肯定不行。他想起了正在进行的那个内部课题，随后向闫希军做了汇报。闫希军听后非常高兴，当即向他们提出，按照这样的思路尽快研制出一套设备，实现这样的目标。

面对新的任务，孙小兵起初心里并没有底，用在核材料上的成型技术能行吗？滴速如何？如何进行冷凝？怎样减少辅料？一系列技术问题在孙小兵脑海中来回盘旋。

一次次论证，一次次设计，一次次试验，他们采用核成型技术解决了滴丸微粒化问题。如何在尽可能短的时间里让滴丸冷凝？他们利用了特殊的技术和方法，解决了这一问题。一个个超越传统滴丸机原理的大胆试验在第五代滴丸机研制中得到验证。从技术方法到技术路线，再到工艺参数，孙小兵带领他的团队攻克了一个又一个难题，彻底颠覆了传统滴丸机的工作原理，实现了滴丸机的一次革命。目前，第五代滴丸机已经成功地运用到复方丹参滴丸的国际化项目及生产过程中，实现了滴丸微粒化和基本无辅料残留的要求。

如今，孙小兵成为了天士力控股集团总工程师。他说：根据生产需要不断进行技术装备升级更新，在天士力已经成为一种常态。几年来天士力通过他们研制和开发的技术装备费用就高达30亿元。

揭开中药的奥秘

我国的中药博大精深，沉积了先祖几千年的经验和智慧，为中华民族的健康和繁衍，立下了不朽的功勋。随着现代科技迅速发展，如何用现代科技手段和方法挖掘这一宝库？怎样从整体水平上解读中药的奥秘？又当如何从中进行新药创制？以张伯礼院士为首的科学家们提出了组分中药这一概念，并将其视为新药创制的一条路径，并希望依此实现中药与国际的对接。

在复方丹参滴丸闯关FDA进程中，闫希军也深深地体会到组分中药这一思路的可行性和重要性。他要率先行动，做组分中药研发的先行者。他果敢地提出通过产学研结合建立组分中药库，从分子水平上弄清中药材的有效组分，建立相应的数字化系统和模型，为现代中药的创制做些基础性的工作。没有钱天士力拿，没有存放的场地和设备天士力出。他组织人力物力与大学、科研单位合作，开始筹建世界第一个中药组分库。

组分中药一改传统中药的研制方法，其将中药的研究提到了一个新的高度。组分中药的研究是一个大的系统工程，其要经过一系列现代科技手段分离提纯出药材的有效组分，并确定出有效组分的分子构成，然后通过对组分的药效学研究，确定出各个组分药物的功效。根据不同功效，对药物组分进行科学的配伍，进而创制出更加有效的新药。这是一个全新的思路，有人将其比作中药创制中的一场革命。然而要真正实现这样的构想，还要从建设最基础的组分中药库开始。2008年，天士力与天津中医药大学和浙江大学合作，率先组建了国内首家以中药数字化分析及中药配伍组分研究为特色的研究机构和数字化组分中药库，立足通过科技创新，建设一个以组分中药为主导的组分中药产业化开发技术平台和先进制造平台。

通过产学研合作，天士力与天津中医药大学和浙江大学开始了组分中药库建设中的基础工作。他们将一味味中药材的有效组分进行提取分析，并按规范的要求，整理入库，建起了世界第一个组分中药库数据系统。在天士力研究院您可以看到一排排冰柜中整齐存放着从不同药材中提取出来的化合物。这些化合物作为有效组分的单体，通过编号，可以随时查询到其分子结构以及药理信息等。300多种中药材及其提取物、1万余种组分正在源源不断送入组分中药库中，100余种体外活性筛选模型以及组分中药设计和优化软件相继研究成功。组分中药创制正在这里紧锣密鼓地进行着。

闫希军说，传统的中药是“以药材饮片配药”，而现代中药是以有效组分筛选与配伍来研究药物。组分中药库的建立，可以让人们从传统优秀中药配方中，明确中药里的有效组分，建立质量标准，完善质量体系，达到去粗存精、规范生产的目的。有了组分中药库，可以让人们在中医辨证施治理论的指导下，利用有效组分开发创新药物。

在闫希军看来，组分中药是在传承传统中药基础上的一大创新，其药效物质和作用机理相对清楚，具有“安全、有效、稳定、可控”的药物特征，同时还保留了中药方剂的复方、配伍、多途径、多靶点、多效应整合调控作用模式等特点。这在天士力现代中药开发中已经显现出了其巨大的魅力。利用好组分中药这一有效的方法能够真正振兴民族医药产业，让现代中药造福全人类。

在闫希军的领导下，天士力组分中药研发走在了全国的前列。他们正在探索一条与国际接轨的中药新药创制道路。

持续不断的创新，持续不断的投入，天士力让复方丹参这一传统方剂，经历了从工艺创新到现代中药，再到组分中药的华丽转身。在保留中药优秀特性的基础上，天士力对传统中药进行了一场脱胎换骨的革命。天士力用自己的行动告知人们，科技是引领中药产业革命的动力，依靠科技一定能够实现中药成为世界级大药的梦想。

（科技日报天津5月6日电）

天士力大健康现代中药科研产业基地