

生物医药要抓住难得的发展机遇

□宋毅

从全球来看,世界医药产业发展总的趋势表现为下列几个方面。

一是随着人们生活水平的提高,对医药产品的需求持续增长,虽然美国、欧洲和日本仍然会占据着大部分的市场份额,但新兴崛起国家的需求更会加速增长,其所占的市场份额也会有所提升。

二是大型跨国公司不但推动主导着医药产业化全球化的发展方向,而且还会不断增强自己占领扎根医药产业技术制高点的能力,不断增加对新药和新型医疗手段研发投入的强度。

三是以大型跨国公司为核心,医药产业的研发、生产和经营销售正在形成一种全球化的新型分工协作体系,原料药的生产、医疗医疗器械成套配件的加工、区域研发中心的建立等都向众多有有效益、有基础、有能力国家转移的方向。

四是随着以基因工程为核心的生物工程技术的迅猛发展,全球生物医药产业进入了一个前所未有的大发展时期,今后10年到20年将是生物工程技术取得一系列突破的重要发展阶段,发达国家和大型跨国公司都纷纷投入,竞相研发新型生物医药技术和产品,竞相攻取、占领生物医药工程技术战略制高点。

五是国际非专利药的市场和生产发展迅速,竞争加剧。在这样一种形势下,医药产业技术与国际先进水平相比,不但总体上还存在着很大的差距,而且在许多方面还表现出距离不断拉大的趋势。

与国际水平差距不断拉大

新药研发主要靠仿制,自主研发的能力和投入严重不足。在国际上,具有自主知识产权的新药研制的费用越来越高,我国企业几乎没有能力与其竞争。而且,我国企业的规模普遍不大,中小企业众多,资本和研发量都比较分散,创新意识薄弱,新药设计、筛选方法、筛选技术及完全性测试评价等手段落后,与国际先进水平规范要求相距甚远。

产品技术结构不适应发展需求和临床需要的需求,特别是缺少具有自主知识产权,安全、有效、质量稳定,能够在国际市场畅销的新产品和新制剂;制剂剂型和品种单调,生产技术落

后,产品质量大多达不到国际标准的要求,新产品开发缺乏工程化研制的能力,产业化步伐缓慢。

有些大宗原材料及相关中间体生产技术装备水平落后,劳动生产率低,产品质量、成本和营销方式都缺乏国际市场竞争能力,小品种高附加值原药料的开发和生产与国外尚有一定差距,智能化和自动化程度低,能耗高,污染严重,缺少能够研发生产多种小品种高附加值的综合性基地平台,反应速度慢,竞争能力低。

缺乏对传统中药及优质中药资源的保护和科学化研发创新能力,缺乏生物工程制药研发创新能力,重要质量标准体系不健全,缺乏生产质量控制手段和标准,许多中药材重金属和农药的含量水平都超标,制药装备技术水平、检测手段和产品质量等都达不到国际先进水平的要求。

医疗器械制造与国际先进水平相比,仍然存在着很大的差距;无论是在产品品种数量、技术含量和生产规模上,还是在产品的质量、性能和开发创新能力上,除个别产品之外大多还不能与国际先进水平相抗衡。其中,影响最大的是产品的质量问题。据调查,用户普遍地反映国内产品返修率高、停机率高、性能不稳定,不愿意采购使用,为国外同类产品进入我国市场留下了很大的空间。

缺乏国际认证和国际市场运作的经验和人才。医药产品是一种特殊的商品,世界各国对此类的产品进入市场都有着非常严格的规定和管理制度,而且审批程序比较复杂,需要精通这些规定和管理制度,以通晓能把握营销渠道,具有应有运作经验的人才能够打开并站稳国外市场。实际上,我国的大部分原料药和中成药品没有取得国际市场进入的许可证;在药品生产过程管理和质量保证体系建设上,与国际市场要求仍有一定差距,真正通过国际认证的厂家和产品寥寥无几。国内医药企业普遍缺乏具有国际药品市场运作经验的专业人才,国际化能力薄弱。由于社会文化思想观念方面的差异和中医理论的特殊性,中药产品缺乏国际通行标准,尚未建立起一套既符合中医中药特色又能够被国际市场所接受的质量标准、质量检测和质量控制体系,中医药资源优势没有得到充分的发挥。

对策与思路

适应形势,采取有效措施,加快我国医药产业技术创新的步伐,走出具有中国特色的跨越式发展的道路,应当成为研究、制定以及实施促进我国医药产业技术加速发展对策的主要思路。作为一种思路体系,可以从以下七个方面给予一些必要的阐述。

一是立足国情,借鉴国外成功经验,充分利用国外阶段性成果和技术设备条件,进行新药的研制和创生产。从我国的实际情况出发,鼓励国外医药企业在我国建立研发机构,鼓励支持国内医药科研机构和企业开展国际合作活动,实行“仿创结合,外为中用”的战略方针;以提高广大人民群众身体健康素质水平,防治重大疾病,发展社会经济为主线,以产学研结合,技术创新为突破口,以新药研制、中药现代化、生物制药等高新技术应用为切入点,促进医药知识经济的发展,推动整个医药产业经济增长方式的转变。

二是加大对创新药物研发创新的支持力度,逐步实现新药研制向创新战略转变。逐步形成建立新药自主研发创新体系,增强新药研制创新能力,加快新药研制向创新战略转移步伐,是今后10年医药产业技术发展战略的重要任务;既要积极研发生产具有自主知识产权的技术和药品,也要鼓励研制开发非专利药品,以临床和市场为导向,围绕着严重危害我国人民健康的重大疾病以及常见病、多发病、老年病等,从多种途径研发一批技术含量高,市场前景好的优新产品;加快传统名优中成药二次深化开发步伐,不断研制新原料药和新制剂品种。

三是加强和逐步完善知识产权保护和标准制定工作,促进推动国际合作。在知识产权战略和标准制定国际化战略的指导之下,在医药领域既要注重对化学制药和生物制药知识产权保护和标准制定工作,也要加强对我国传统医药和传统医药资源保护和标准制定工作,在不断发展扩大的国际合作过程中,发展壮大我们的自主创新能力和成果。

四是充分发挥科学技术在医药产业发展中的作用,努力提高科学技术的支撑能力。贯彻落实科学技术面向经济建设,经济建设要

“透视时代变革浪潮的深处可以发现,技术进步方式的变革、技术创新持续化和产业化发展、社会生产方式与社会经济发展方式的变革,是本时代最为基本、最具有决定性意义的变革;这不但是我们研究制定产业技术发展战略的基本依据,而且也不能不是当代人类社会一切发展变化的基本决定性力量所在。”



▲宋毅:资深研究员,现任中国发展战略学研究会副理事长,国务院国资委研究中心学术委员会秘书长。

依靠科学技术的战略方针,鼓励推动大学和科研院所等科技机构面向医药企业发展的需要,面向市场选题立项,展开研究开发活动,深化产学研结合体制,从根本上解决我国的科学技术与经济建设相脱节的问题;逐步健全和完善以企业为主体的技术创新体系,坚持自主研发与技术引进相结合的方针,将科技工作的中心转移到技术创新、提高质量、降低能耗、节约能源和减少污染等工作方向上来,促进我国的医药产业从粗放型向集约型转变,大力发展环保生态科学技术,提高整个行业污染防治和资源综合利用水平,实现达标排放和清洁生产;积极组建以大型企业为主体的研发创新中心,加快医药科技成果产业化、商品化和国际化发展步伐。

五是加快生物技术和生物技术产品的发展步伐,提高我国医药产业现代化发展水平。在一定意义上可以说,我国在生物技术尤其是生物技术应用领域,与国外许多国家处在同一起跑线上,这是我们实现跨越式发展战略的大好时机,我们应当抓住这个难得的历史机遇。从实际情况出发,我们可以围绕严重危害人们健康的神经系统、免疫系统、内分泌系统和肿瘤等重大疾病和疑难病症的防治与诊断,应用生物工程、细胞工程、发酵工程和酶工程等新技术,开发生产单克隆抗体、反义药物、基因治疗药物、可溶性蛋白质药物和疫苗等,拓宽医药新产品领域,研制出一批具有自主知识产权、疗效独特的生物工程产品,实现产业化,发展医药高新技术

产业化。于此同时,还应当运用现代科学技术和高新技术改造发展传统茶叶,全面提高医药产业的技术水平和社会经济效益水平;不断地开发生产新优产品,推动医药产业结构升级,既是医药产业发展的自身要求,也是医疗保健卫生事业发展的需要。

六是加大对中药产品现代化工作的支持力度,加快我国中药现代化发展的步伐。中医中药是我们祖先给我们留下的宝贵财富,我们应当在继承发扬的基础上进行创新,创造出我们中华民族独具特色的现代化医疗医药体系,这应当成为我们实行跨越式发展战略的一个重要组成部分。从现实的情况看,重点是解决中药材质量及其规范化、传统名优中成药生产及重要工程现代化突进和技术手段难题,这是中药产品能否立足国内走向世界的关键问题;从中药材资源的开发、保护和研发创新,到中药产品的检测和作用机理的分析阐述验证等,一系列科学技术课题都是我们必须给予解决的历史性难题。

七是适应全球医学模式的转变,把握住我国医药产业技术发展的战略方向。统治人类社会的医学模式正在悄然发生着一场转变,人们越来越感觉到传统西方医学“生物医学模式”的不足,越来越趋向于新型的“生物—心理—社会医学模式”。这种转变给我们展示了很大的发展机遇。我们应当积极适应这种转变,挖掘潜力、发挥优势、重点突破,创造出适应新型医学模式要求的新型医疗医药技术和产品。

国际动态

美国促进非玉米生物燃料生产

美国农业部近日表示,美国农业部计划通过贷款和补贴等方式帮助促进非玉米生物燃料生产,将小型非玉米生物燃料生产试点推广到商业生产。根据该项目,美国农业部将提供多达2.5亿美元的贷款资金,发展及建设商业非玉米生物燃料厂。美国农业部长表示,新项目是帮助实现奥巴马总统加快先进生物燃料商业生产目标的一部分,并建立一个可持续的替代性燃料行业。目前,美国大部分的商业生物燃料是乙醇,由玉米生产,2009年玉米乙醇产量为106亿加仑,政府2009年向汽油乙醇掺混商提供了48亿美元的抵税资金。

欧盟拨款2100万欧元资助两项抗癌计划

欧盟委员会4月15日在布鲁塞尔决定,拨款2100万欧元资助欧盟抗击乳腺癌和肾癌的两项计划。欧盟委员会说,抗击乳腺癌和肾癌的两项计划是欧盟资助的合作研究优先计划,这两项计划将分别获得1050万欧元的资助,破译乳腺癌和肾癌的遗传密码将是计划研究的重点。欧盟每年有约320万名确诊癌症患者。癌症给患者带来巨大痛苦,也给家庭和社会带来沉重负担。乳腺癌、肾癌等是欧盟居民中最常见的癌症。

英国建立“生物银行”用以定制个性化药物

最近3年来,英国政府通过一封盖着蓝色“生物银行”(BioBank)印章的信向公众征集个人“血液、尿液、唾液、腰围、心率、DNA序列”等个人信息。3年来,每天都有600多个英国公民的医疗档案被建立。由国家资助的1亿美元的项目旨在利用公民的遗传信息来定制个性化药物。人们希望,通过追踪这一批人的信息,研究人员将能够找到基因变异、行为和种族背景之间的联系,并确定它们是如何影响医疗结果的。这些数据可以帮助医生提供更智能的个性化治疗。

斯里兰卡谋求发展生物燃料

斯里兰卡政府于2010年4月12日宣布,如果国家增加生物燃料的消费,尤其在运输部门,则可望每年节省1.7亿美元并改善空气质量使其趋好,当地农民和产业收入也将大幅提高。斯里兰卡科学和技术部强调,化石燃料的衰竭和天然气价格的上涨,环境污染和全球变暖加剧,这些迫在眉睫的问题需要斯里兰卡开始生产自己的可持续燃料。斯里兰卡科学和技术部讨论了可能性,该国生产燃料需求的1%,并将逐步增加到2015年的10%。这需要对制糖业的副产物加以利用和转化成可再生燃料。

王身国

生物材料是重要的药物载体,在药物制剂中起着负载药物、控制药物溶出和扩散的关键作用,同时也决定了制剂可能的剂量和疗效。

乙交酯(GA)、丙交酯(LA)、己内酯(CL)等单体聚合而成为内酯均聚物和共聚物由于兼具可调节生物降解性、药物透过性能,以及优良的力学性能和加工性能,是开发药物新制剂的重要载体保证,已成为人们最为关注、也是最重要的一类生物材料。

在体内植入药物制剂方面,利用可以通过高分子设计和共聚合手段合成得到,兼具PGA优良生物降解性能、PLA良好力学性能和PCL优良药物透过性能,降解速率又可在大范围内调节的聚(乙交酯-丙交酯-己内酯)三元共聚物(PGLC)为载体,制备体内植入的药物制剂。

例如以PGLC为载体的环孢素A(CSA)眼内植入制剂可以直接植入眼内(前房)释药,由于可以避免血眼屏障而实现房水内高药物浓度,因此用药量只为口服剂量的万分之一,而且一次植入长期(3~6月)有效,既可实现CSA的“0”级释放,还可避免全身用药所存在的全身免疫功能下降等弊病,成为国际上第一个眼内植入免疫抑制剂。由于PGLC优良的加工性能,该制剂还可制备微粒状、粉状、片状、膜状、纤维状、块状、管状等各种不同的剂型,以适应不同临床应用的需要。

在微包囊和纳米药物制剂方面,由于聚内酯高分子具有优良加工性能,所以可以通过微包囊或分子自组装技术将制剂制成针剂、滴剂或口服制剂等剂型。例如:制成PLA为载体的胰岛素微包囊和b-FGF微包囊;以PGLC为载体的5-氟尿嘧啶(5-Fu)纳粒和环孢素(CSA)纳粒。这些微包囊

优生:一场持续两千多年的对话

□龙九尊

苏格拉底:格劳孔,请告诉我,我在你家里看到一些猎狗和不少纯种公鸡,关于它们的交配与生殖你留意过没有?

格劳孔:什么?

苏格拉底:首先,在这些纯种之中——虽然它们都是良种——是不是有一些证明比别的一些更优秀呢?

格劳孔:是的。

苏格拉底:那么,你是一律对待地加以繁殖呢,还是用最大的注意力选出最优秀的品种加以繁殖的呢?

格劳孔:我选择最优秀的加以繁殖。

苏格拉底:再说,你选择年龄最小的,还是选择最老的,还是尽量选择那些正在壮年的加以繁殖呢?

格劳孔:是的。

苏格拉底:马和其他兽类怎么样?情况会有不同吗?

格劳孔:倘若不是这样,那就怪呢?

苏格拉底:从上面同意的结论里,我们可以推断:最好的男人必须与最好的女人尽多结合在一起,反之,最坏的与最坏的要尽少结合在一起。最好的下一代必须培养成长,最坏的下一代则不予以养育,如果品种要保持最高质量的话;除了治理者外,别人不应该知道这些事情的进行过程。否则,护卫者中难免互相争吵闹不团结。

格劳孔:很对。

苏格拉底:优秀的孩子,我想他们会带到托儿所去,交给保姆抚养;保姆住在城中另一区内。至于一般或其他人生下来有先天缺陷的孩子,他们将秘密地加以处理,有关情况谁都不清楚。

格劳孔:是的。这是保持治理者品种纯洁的必要条件。

这场对话出自古希腊伟大的哲学家柏拉图(公元前427年~前347年)所著《理想国》第五卷。柏拉图借着老师苏格拉底之口表达自己对“优生”的观点,也许这是西方“优生学”的思想的哲学源头。

根据他的逻辑,优生就是“让优秀的,对国家有贡献的父母所生的下一代变得更优秀,对国家更有益”,而“先天缺陷的孩子,他们将秘密地加以处理”。显然,柏拉图的优生思想具有强烈的政治理想,“品种要保持最高质量的话”是建立他的



“理想国”的要素之一。

但是柏拉图的这一思想,在比他稍晚几十年的一个中国人庄周(公元前369年~前286年)看来,显然有些可笑。庄周并不觉得“先天缺陷”的人不能存活于世,在他的一系列作品中,高人往往是先天缺陷的人。

在《内篇·德充符》篇中,庄周提到了一个先天缺陷的人。原文如下:

“跂支离无腹说卫灵公,灵公说之;而视全人,其肢肩肩。瓮大鼻说齐桓公,桓公说之;而视全人,其肢肩肩。”

翻译为白话文,就是:“一个跛脚、伛背、缺嘴的人游说卫灵公,卫灵公十分喜欢他;再这看看那些体形完整的人,觉得他们的脖颈实在是太细太细了。一个颈瘤大如瓮盖的人游说齐桓公,齐桓公十分喜欢他;再看看那些体形完整的人,觉得他们的脖颈实在是太细太细的了。”

接着,庄周对着惠子感叹说:“道赋予人容貌,天赋予人形体,可不要因在外的好恶而致伤害了自己的本性,如今你外露你的心神,耗费你的精力,靠着树干吟咏,凭依几案闭目假寐,自然授予了你的形体,你却以‘坚’、‘白’的危辨而自鸣得意!”

总而言之,在庄周眼里,先天缺陷的形体残缺并不是什么大问题,关键在于作为万物之一的人,不仅要遵守万物之“道”——万物运行的法则。因为宇宙万物均源于“道”,而万事万物尽管千差万别,归根到底又都浑然为一,因而在人的形态问题上,应该

“忘形”。这一思想在《内篇·齐物论》中得到详尽的阐释。

反驳者说,庄周刻画的形象是寓言故事,当不得真的。但是这种说法马上又遭到反击:用寓言难道不是为了更好地说明事理吗?

那么如何协调柏拉图和庄子之间的矛盾呢?一个有先天缺陷的人该不该出生呢?

距离他们2000多年之后,达尔文的表兄弟、英国博物学家法兰西斯·高尔顿(1822~1911)把这个问题抛给了现代社会。

1883年,高尔顿在《人类才能及其发展研究》创造了“优生学”(Eugenics)这个新词,用以表述一个以人类自觉选择来代替自然选择的社会计划。对他而言,“优生学”的定义是:“对于社会控制下的能从体力方面或智力方面改造或损害后代的种族素质的各种动因的研究。”说白了就是研究怎样生出一个健康的孩子。

高尔顿的优生思想引发了激烈的争议。赞扬者称之为“人类追求自身完美这一崇高目标的化身”,批判者则说他是“种族主义者和法西斯主义的精神领袖和祖师”,因为西方早期的优生学者出于偏见和缺乏遗传学知识,曾经使优生学误入歧途。20世纪初德国的优生学者提出了种族卫生学,宣传北欧人是优秀人种,防止优秀的雅利安人血统被劣等民族污染等主张,实际上为希特勒大规模屠杀犹太人提供了舆论准备和理论根据。

随着生物技术的发展,特别是随着人类基因研究的突破,人类可以轻松地判定一对夫妻未来的孩子、或者胚胎中生命是否是先天性缺陷以及哪些方面的缺陷,进而开展产前筛查。

在此基础上产生了出生缺陷干预。也就是通过一系列措施,或防止有缺陷胚胎的形成,或阻止缺陷儿的出生;或对有缺陷的患儿进行治疗。在今年的政府工作报告中,就有“加强出生缺陷干预,开展免费孕前优生健康检查试点,做好孕产妇和婴幼儿保健工作”的表述。

优生学家和一些社会学家说,加强出生缺陷干预,是对国家、社会和可能的那个“缺陷儿”负责。他们说:“不是父母一相情愿就能给有缺陷的孩子带来幸福生活的,先天的缺陷往往会给孩子带来终身的痛苦甚至是死亡。”

即便如此,宗教家们仍然充满担忧:到底谁来当上帝?是人类自己?还是技术?

也许《人类基因的历史地图》的作者史蒂夫·奥尔森的看法能带来一些启示。他说:

“人类不是逃避知识的物种。千百万年来,人类不断寻求办事和安排生活的新方法。基因研究使世界有机会得以摆脱苦难,放弃这样的机会是和我们自我认知背道而驰的。”

加强生物材料产业化促进药物新制剂开发

和纳粒既能被干燥成粉,又能在水中很好地再分散,制剂具有很高的释药速率以达到高药物浓度。与其他材料的纳粒相比较,聚内酯高分子纳粒还具备制备方法简单、纯度高,可避免一般纳粒不能生物降解而存在生物安全性隐患等优点。采用PL-GA-PEO-PLGA三嵌段共聚物(PLGE)时,更可因为分子自组装而形成圆形、椭圆形、短棍形和线形等不同形态的纳粒,从而制得具有不同药物释放速率和不同靶向性的纳米药物制剂。

载药支架方面,将药物荷载到组织工程用的细胞支架上,可以实现支架的生长或成为具有特种功能的支架。例如:通过高分子包埋、微包囊、等离子