

百泰生物药业:见证中国生物制药崛起

□ 闫佳

“百泰生物药业是中国少有的具有自主知识产权和创新能力的生物技术公司之一。”——美国“博乐新闻”

1953年,人类发现了DNA双螺旋结构。20年后人类实现了DNA重组和转化。1982年美国EliLilly公司宣布第一个基因工程药物胰岛素投放市场,标志着生物技术向着产业化大踏步地前进。1993年,另一项重大生物技术——聚合酶链式反应(PCR)的发明者获得诺贝尔化学奖。21世纪的今天,百泰生物药业有限公司(以下简称百泰)一路迎难而上,潜心钻研十载,坚持自主创新,突破了少数发达国家的技术封锁,以英雄的姿态见证了我国生物制药行业的崛起。

时事与英雄:广阔前景下的角逐

抉择:市场潜力巨大的抗体产业

生物医药是世界经济中极具活力和发展前景的高新技术产业之一,是世界各国竞相争夺制高点的领域。抗体药物中以单克隆抗体为代表的靶向治疗药物已成为医药市场的热点领域,特别是抗体药物以其高特异性、有效性和安全性已经成为国际生物技术药物的支柱品种,占据了生物技术药物总额的31%,位居医药生物技术产品前列。

数据显示,全世界所有的大型制药公司都不涉足抗体药物的研究和开发。

1999年全球抗体药物的销售额仅为12亿美元,2004年则飙升到103亿美元。到目前为止,单克隆抗体药物以其特有的优势成为全球生物技术药物销量的黑马,预计2010年,全球单克隆抗体药物年销售额可达到400多亿美元,整个抗体产品市场正在经历着爆炸式的增长。

国家“十一五”规划指出:21世纪是生命科学的时代,生物医药是未来医药产业发展的重要方向,因此要加快建立以企业为主体的创新体系,紧跟世界生物医药技术发展潮流,重点发展单克隆抗体等重组药物。

而我国的抗体药物市场则刚刚启动,2005年的销售额尚不足1亿元。正处于经济社会发展重要战略机遇期的中国,同样对民族生物医药业的发展寄予厚望。在这种契机下,20世纪90年代,在国家科委社会发展司、中国国际科学中心和联合国环境规划署技术经济选择专家委员会任职的白先宏,选择了从商之路。2000年,作为中国与古巴在生物技术领域方面的重要合资项目,百泰生物药业有限公司正式成立,白先宏出任董事长兼总经理。百泰开始投入重金研发和生产抗体药物。

攻关:十年自主创新突破技术封锁

抗体被公认为是21世纪有望攻克恶性肿瘤等顽疾的“生物导弹”,抗体产业是各发达国家竞相发展的战略性新兴产业

域,但目前其技术主要掌握在美国等少数几个发达国家手中。抗体开发的关键技术——抗体人源化技术和哺乳动物细胞大规模培养技术,一直处于高度保密和技术封锁状态。面对来自国家和社会对发展抗体产业所寄予的厚望,面对国外的技术封锁以及这一行业技术的高门槛,中国抗体产业何去何从?

我国正处于转变经济增长方式的关键时期,实现又好又快的发展,意味着经济增长要主要依靠科技进步和人力资本带动转变。瞄准世界科技发展前沿,大力加强企业自主创新能力建设,努力掌握核心技术和关键技术,为企业不断壮大提供有力的科技支撑,正成为中国企业谋求战略转型的关键路径。

百泰早在成立之初就将科技自主创新作为企业的宗旨之一,并将其沁入于十年的发展道路中。公司董事长白先宏先生说:“长期以来,非营利性科研机构一直担负着我国科研的重任,而科技自主创新更是企业发展的助推器。企业只有增强创新意识和能力,才能从‘图省事、靠仿造’的误区中走出来,将长远的眼光投向自主创新,把科技创新作为企业生存发展的根本途径和有效手段。也只有这样,我们的企业才能不断走向兴盛。”

破茧成蝶:中国抗体领域的历史性突破

十年的隐忍与努力终究修成沁人心田的硕果,百泰突破一系列长期困扰我国生物技术产业发展的技术壁垒,在北京经济技术开发区建成了规模宏大、设施先进的人源化单克隆抗体研发和产业化基地,其中包括生物工程研究院、中试中心和生产车间,具备了从新药研发到产业化的完整体系,实现了我国在抗体研发和产业化领域的历史性突破。目前全球范围内仅有罗氏、强生、拜耳等8家国际医药巨头拥有上市的抗体药物,而百泰就是其中之一。

在中国和古巴专家的共同努力下,百泰通过近十年的积累,不仅掌握了抗体研发和产业化核心技术,也培养起一支高素质的专业化队伍,在抗体药物研发、中试、生产、临床、市场的各个环节都积累了大量宝贵经验,整体水平国际领先,为我国尤其是北京市抗体产业的进一步发展提供了难得的成熟条件。目前虽然国内有若干家公司希望进入抗体领域,

但毫无疑问,百泰凭借其成熟的技术体系已成为该领域的先锋企业。

作为北京市科学技术委员会认定的高新技术企业,百泰先后承担了多项国家重大科技项目;国家发改委“高技术产业化示范工程”重大项目;国家科技部“863”重大专项;北京市重大产业科技攻关项目等。

三个国内第一

随着与古巴驻华大使馆联合举行的“庆祝中古建交45周年暨百泰生物生产基地竣工典礼”的开幕,一个实现了单抗药物规模化工业生产的大型生物制药公司——百泰生物药业有限公司正式成立了。在随后的产业化实践中,百泰高度发扬“人无我有、人有我新、人新我变”的大无畏创新精神,在人源化单克隆抗体抗肿瘤药物泰欣生的研发过程中创造了三个国内第一:

国内第一个抗体人源化技术平台;国内第一个哺乳动物细胞大规模培养技术平台(抗体产业化平台);开发了国内第一个人源化单克隆抗体药物泰欣生。

所谓单克隆抗体人源化工艺,其核心就是把鼠源的单克隆抗体的大部分片段,转化为人源的抗体成分,从而使之接近于人类抗体的天然结构和生物学属性,消除人体免疫系统对鼠源性单抗抗体的不兼容性,这种独特的机制被现代制药界定义为“仿生制药”,它代表了生物制药的未来发展方向。

百泰创造的大规模细胞培养技术平台——全自动大规模哺乳动物细胞培养生产线设施完备、技术先进。该平台采用国际领先的连续灌注培养生产系统,一期建设的生产线装备了750升的细胞生物反应器,年产抗体能力达8千克,二期工程将使年生产能力提高到40千克。这种生产体系,代表了21世纪国际生物制药领域发展的趋势和主流。

泰欣生 希望生

单抗药物的特点是:能够特异性针对肿瘤细胞进行靶向性治疗,在杀伤肿瘤细胞时不损伤正常组织,在肿瘤治疗上具有很高的临床应用价值。作为全球为数不多的以EGFR为靶点的人源化单抗药物,由百泰生物药业有限公司研发生产出I类抗肿瘤新药——人源化单克隆抗体制剂泰欣生,于2005年4月获得国家食品药品监督管理局颁发的生物I类新药证书,填补了我国人源化单抗药物的空白,

标志着我国单克隆抗体技术达到世界先进水平。

美国国立综合癌症网络(NCCN)是由全球21家世界顶级癌症中心组成的非营利性学术联盟,其制订的《NCCN肿瘤学临床实践指南》不仅是美国肿瘤领域临床决策的标准,也已成为全球肿瘤临床实践中应用最为广泛的指南,在中国也得到了广大肿瘤医生的认可与青睐。泰欣生作为全球第一个获得批准的新一代单克隆抗体鼻咽癌靶向药物,于2009年3月被正式写入《NCCN临床实践指南(中国版)》。

国内外主流媒体对泰欣生的成功上市给予广泛关注,中国生物医学技术学会把泰欣生的上市与人工合成结晶牛胰岛素等并列为中国生物医学发展史上具有里程碑意义的事件之一。

望明天:科技自主创新构筑长远发展平台

具有自主知识产权的尖端技术,让百泰立足于高端的起点;开拓创新的自强意识,则让百泰构筑起长远发展的平台。随着中国生物医学技术的发展,百泰生物药业有限公司也在探索中快速发展,陆续有十几个新的研发项目相继上马,国内外众多的中高级管理人才和技术人才正在不断地汇聚到百泰,十几家机构也有意向投资百泰。

今后5年将是我国生物技术发展的高潮时期,也是我国生物技术产业发展的重要机遇。百泰依托抗体人源化和哺乳动物细胞大规模培养的核心技术,成立了生物工程研究院,以进一步增强企业自主创新能力,培育企业持续发展的核心竞争力。百泰的新药开发与市场需求紧密结合,市场目标清晰。计划在5年内实现3~4个抗体新药的上市,并在现有的750升生产线的基础上,通过工艺技术创新和开发,再设计建造两条



白先宏

清华大学硕士,美国加州大学访问学者,原国家科委社会发展司副司长、中国国际科学中心主任,联合国环境规划署技术经济选择专家委员会主席。

曾组织参与多项科技部与古巴的生物医药领域合作项目。2000年,中古合资成立了两国间生物医药领域最大的合作项目百泰生物药业有限公司,白先宏任董事长兼总经理。在其率领下,百泰历经8年技术攻关,在国家科技部和“863”计划的支持下,创建了中国第一个哺乳动物细胞大规模培养技术平台,研制出我国第一个基因重组人源化单克隆抗体药物——泰欣生,为肿瘤靶向治疗提供了更为优异的解决方案。

更大规模的哺乳动物细胞培养生产线,并应用新型工艺技术,提高单位体积生产能力3倍,将抗体生产能力从目前的8千克提高到80千克。

百泰作为创新的企业主体,将自己定位于研究开发投入的主体、技术创新活动的主体和创新成果应用的主体,把研发和生产有机结合起来。董事长白先宏说:“发展中的百泰生物药业将继续贯彻执行党中央坚持科技自主创新,转变经济发展方式的精神,以建设现代化大型生物制药企业为目标,以提高抗体药物研发能力与生产水平,提高人民健康为宗旨,通过国际化、产业化、标准化、规模化的运营模式,致力于将生物科技发展的成就融入21世纪健康事业,不断为社会奉献安全有效的抗体药物,与业界同行共同见证中国生命科学和生物医药的崛起!”



位于北京经济技术开发区的百泰生物药业有限公司

膨胀土遍布五大洲,46个国家。我国26个省区存在着这种特殊土,有3亿多人生活在膨胀土地区。膨胀土的特点是:失水迅速收缩开裂,吸水急剧膨胀变形,对各类浅层结构造成极大危害,每年造成的经济损失达数百亿元。

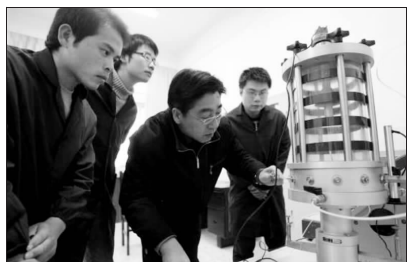
膨胀土地区的公路频繁发生边坡滑塌、路基沉降、道路损毁、构造物垮塌,而且破坏具有多次重复性,加之膨胀土不能直接用作路基填料,借、弃土大量占地,造成严重的水土流失和生态环境破坏,时刻威胁着道路交通安全与畅通,极大影响了人民群众的生产与生活。虽然国际上关于膨胀土地质灾害防治的研究已有70年的历史,但问题一直未能得到根本解决,成为世界性技术难题,被称为工程中的“癌症”,以至于公路工程只能长期遵循绕避膨胀土的设计原则。随着我国交通事业迅猛发展,路网等级和密度不断提高,公路膨胀土问题已无法回避,为此原交通部将其列为重大科技项目组织联合攻关,以突破该领域的技术瓶颈。

项目自1992年开始,由长沙理工大学等25家单位采取产学研相结合的方式联合攻关,380多名科技人员共同参与,前后历时15年。项目在公路膨胀土边坡的滑塌治理、膨胀土弃方的合理利用、膨胀土的判别分类、构造物地基基础设计以及环境保护等关键技术方面获得重大突破和实质性创新,取得了集理论、方法以及勘察、设计、施工技术于一体的公路膨胀土治理系列技术。

一、主要科技创新

1. 突破国内外边坡支护的传统技术,创造性地提出“以柔治胀”的新理念,自主研发了具有变形能特性的膨胀土边坡柔性支护综合处治这一全新技术,确保了边坡全天候的稳定性,攻克了膨胀土边坡层状滑塌的技术难题,获国家发明专利。

通过对全国10个省区近百个滑塌边坡的系统调查、地质勘探、原位试验,科技人员深入研究了膨胀土路堑边坡滑塌破坏模式和灾变机理研究,揭示了水



郑健龙(右二)等开展非饱和膨胀土试验研究

力耦合条件下,边坡干缩开裂性态、雨水入渗规律及变形的行为特征。

针对传统的重力式挡土墙等刚性支护“以刚止胀”,膨胀土压力随含水率迅速增大,容易导致结构破坏的问题,提出了“以柔治胀”的柔性支护结构设计原理,发明了膨胀土边坡柔性支护综合处治新技术。柔性支护结构由四部分组成:膨胀土加筋体的自重产生支挡力,并通过变形吸收坡体的膨胀能;内部排水通道疏排坡体的裂隙水;防水土工膜阻止地表水下渗;阔叶植被稳定表土,防止冲刷与水土流失,实现了“以膨胀土治理膨胀土”的环保新理念。通过筋土相互作用研究,建立了膨胀土加筋设计方法,研发了相关的试验仪器与技术,提出了柔性支护的施工方法,编制了相应的设计与施工技术指南。

2004年广西东盟博览会开幕在即,作为国际通道的南宁至友谊关高速公路却因数十个膨胀土边坡层状滑塌使工程进度严重滞后,全线改用本技术进行治理后,至今无一坍塌,追回了延误工期,确保了与会国家元首按预定路线入境,为西南边陲国际公路的安全畅通作出了重大贡献,产生了良好的国际影响。

2. 突破未经改良的膨胀土不能直接用作路堤填料的禁区,提出了控制路堤湿度状态的稳定含水率理论,奠定了膨胀土直接填筑路堤的理论基础,开发了具有“保湿防渗”功能的路堤物理处治技术,攻克了膨胀土合理利用的技术难题,该研究获国家发明专利。

针对膨胀土用作路堤填料难以达到压实标准的问题,发明了改进的CBR试验仪器与方法。通过系统研究,发现膨胀土含水率与天然含水率接近时,路堤具有最佳的承载能力和水稳定性,证明了膨胀土可以直接用作路堤填料,提出了膨胀土路用性能评价的标准与方法,建立了膨胀土路堤物理处治的技术原理。

物理处治技术采用未经改良的膨胀土填筑,并通过适当的形式“封闭盖盖”,以避免干湿循环的影响。为保证膨胀土湿度的稳定性,创立了以干湿循环显著影响区深度为依据的封闭盖盖厚度设计方法。为提高承载能力的稳定性,建立了用湿法重型击实最佳含水率控制的路堤压实技术,编制了相应的设计施工技术指南。

3. 首次提出了膨胀土地区公路勘察系列技术,建立了以微观特性为基

膨胀土地区公路建设成套技术

□长沙理工大学公路工程教育部重点实验室主任 郑健龙 教授



膨胀土边坡柔性支护综合处治技术在广西南宁至友谊关高速公路建设中得到应用

础、工程特性指标的公路膨胀土判别分类标准、方法及工程分类体系,开发了我国第一个公路工程膨胀土分布地理信息系统,获国家发明专利和软件著作权。

揭示了标准吸湿含水率与微观胀缩特性之间的相关关系,据此提出了新的公路膨胀土判别标准与方法,并开发了相应的试验技术和仪器,获国家发明专利,攻克了膨胀土判别准确率不高的技术难题。

自主研发了以贯入阻力变异性为指标的膨胀土干湿循环显著影响区快速勘察方法,与传统技术比较,勘察时间缩短90%以上。

通过系统调研和现场勘察,开发了第一个中国膨胀土GIS信息系统,获软件著作权,构建了膨胀土地区公路勘察设计、资源利用与环境保护的技术平台。

4. 建立了基于非饱和土理论的分析理论与计算方法,开发了一种新的膨胀土地基处治技术,发展了公路膨胀土工程理论。

提出了一种以饱和度为主要特征变量的非饱和膨胀土本构模型,减少了模型参数,简化了试验条件与方法,测试时间缩短85%。

通过大型浸水模型试验,建立了膨胀土地基变形和承载力预测方法。通过

技的目标,使全球工程师从中受益。”

三、推广应用及效益

该技术实用性强。1996年以来先后在广西南宁至友谊关高速公路、北京第六快速环线等10个省区、1000多公里高速公路和南水北调工程中得到广泛应用,有力地支撑了国家重大工程建设,产生直接经济效益11.75亿元,节约建设用地1.6万多亩,减少油耗3600多万升,降低废气排放1.66万吨,为加快膨胀土地区经济发展,改善民生,保护自然资源与生态环境作出了重大贡献,被交通运输部列为重点推广技术。2020年以前,国家将新增4万公里高速公路,百万公里普通公路,其应用前景广阔,潜在的社会、经济效益显著。

二、国内外技术比较及知识产权

与美国、澳大利亚等国普遍采用的抗滑桩、重力式挡墙比较,柔性支护技术更为可靠,造价降低66%,工期缩短75%,植被覆盖率提高80%以上;与放缓边坡比较,该技术大量减少削坡与弃土占地;与美国普遍采用的化学改良技术比较,物理处治技术减少了环境污染,工期缩短60%,造价降低70%;与弃土换填比较,膨胀土的利用率提高了50%,减少了远距离运土的燃油消耗和废气排放。总之,该技术缩短了工期、降低了成本、节约了土地、保护了生态环境。其边坡稳定性、路堤强度和稳定性、膨胀土判别准确率、地基设计计算精度等技术经济指标先进性显著,总体达到国际领先水平。

该专利获发明专利4项,实用新型专利8项,软件著作权1项。获中国公路学会特等奖,专项技术分获省科技进步奖一等奖2项、二等奖2项。成果产生了广泛的国际影响,美国新技术导向性期刊Civil Engineering对此进行了重点推介,这是该期刊10年来首次刊登中国大陸的科技成果。主编在约稿来信中说:“该项目提供了一个全新的膨胀土工程处治范例……帮助美国土木工程师协会实现了倡导和传播新理念和新技术的目标,使全球工程师从中受益。”

离心模型试验,提出了膨胀土与构造物相互作用的土压力计算公式,有效地提高了设计计算精度。研制了一种膨胀土地基液态改良剂,简化了施工工艺,缩短了施工周期,改善了地基的水稳性,使承载力提高了1.8至2.2倍。

度人物,交通部青年科技英才,交通部吴福——振华交通教育贡献奖获得者,享受国务院特殊津贴。中国公路学会理事,中国力学学会理事,湖南省力学学会副理事长,国际沥青路面专家协会高级会员,《中国公路学报》、International Journal of Pavement Research and Technology 编委。郑健龙教授长期从事特殊土路基稳定与加固、路面结构设计理论与方法、沥青混合料力学特性等方面的教学与科研工作。曾主持国家、省部级科研项目50余项,出版《公路膨胀土工程》等学术专著5部,发表学术论文140余篇,获国家专利8项,获国家科技进步奖一等奖1项、省部级科技进步奖特等奖1项、一等奖2项、二等奖12项、三等奖6项。郑健龙教授在以下几个方面具有突出贡献:

1. 主持完成国家西部交通建设科技计划重大项目“膨胀土地区公路建设成套技术研究”,提出了膨胀土的平衡含水率理论,开发了膨胀土路堑边坡柔性支护综

合处治技术和路堤物理处治技术,发展了公路膨胀土工程理论与技术。

四、对科技进步的作用和意义

该专利被分别纳入4部行业规范,填补了相关技术标准空白,出版专著3部,发表论文213篇,其中SCI和EI收录46篇,培养科技人才150余名,建设了“教育部道路灾变防治工程研究中心”,其理论、方法和技术,显著推进了我国公路行业科技进步和膨胀土工程领域的科技发展。

该专利使公路建设从惧怕膨胀土、绕避膨胀土,到充分掌握和利用膨胀土;从地质灾害频发、环境恶化到百姓安居乐业、节能环保,是我国膨胀土地区公路建设技术质的飞跃。对于保护我国有限的土地资源,促进公路交通事业与环境的协调可持续发展,加快社会经济建设意义重大并将产生深远的意义。

2. 首次提出了沥青路面路表弯沉变形的演化模型和沥青路面结构层状态设计法,提出了以设计弯沉为指标的沥青路面设计标准与方法以及沥青路面大中修补强设计新方法,完善了我国沥青路面设计理论与方法,研究成果均被纳入行业规范。

3. 在国内外率先开展沥青混合料的黏弹性损伤特性的研究,提出了以损伤力学中的真实应力确定疲劳试验中应力水平的新方法,建立了相应的疲劳方程,创建了沥青混合料非线性疲劳损伤理论与分析方法,为沥青路面设计规范的修订奠定了基础。

此外,郑健龙教授在路基变异性控制技术、公路土工合成材料应用技术、沥青路面的抗裂设计、沥青混合料的改性技术、路面养护管理技术、复合材料板壳的非线性理论等研究方面均有所建树。



项目第一完成人 郑健龙教授

郑健龙(1954~),男,湖南邵阳人,汉族,中共党员,博士,长沙理工大学教授,博士生导师,道路与铁道工程交通部和湖南省重点学科带头人,公路工程教育部重点实验室主任,国家有突出贡献的中青年专家,中国土木工程专业技术指导委员会副主任委员。2009(第八届)科学中国人年