

美国生物燃料既定目标恐难实现

□本报见习记者 王庆

美国国家研究理事会近日发布分析报告指出,到2022年,美国恐将难以生产足够的生物燃料以达到国会制定的目标。而且,即使目标得以实现,也无法保证通过农作物、草木产生的液态燃料能够在总体上减少温室气体排放。但是,该委员会的一位成员表示,这份分析报告可能过于悲观,因为一些最新的数据并未纳入其中,而且一些涉及商业秘密的新技术也许尚处于保密状态也未可知。

在2005年和2007年,国会大胆制定了一些难以实现的目标,希望以此来促进生物燃料的生产和使用。例如,到2022年,美国汽车用户选用的燃料当中,将会有150亿加仑是主要产自谷物的“常规”生物燃料。2022年“可再生燃料标准”的其他目标包括10亿加仑的生物柴油、40亿加仑由其他原料提取,与石油燃料相比可减少50%温室气体排放的“先进”生物燃料、160亿加仑从树木、草和秸秆等农作物不可食用部分中提取的“纤维素”生物燃料。

应国会要求,美国国家科学院成立专门小组研究美国实现上述目标的可能性。经过一系列数据分析,该小组最终得出的结论显示,美国已经接近于150亿加仑常规生物燃料的目标,并且有能力超过这一目标。

但是对于纤维素生物燃料,国会制定的目标则可能无法实现,其中一个主要问题在于,尽管有大量的植物原料可供使用,但是目前尚无在商业上可行的生物精炼技术来将这些植物原料转化为燃料。虽然包括杜邦在内的几家公司已经宣布将建立具有商业规模的工厂,但是很多投资者对此仍持谨慎态度,因为生产纤维素

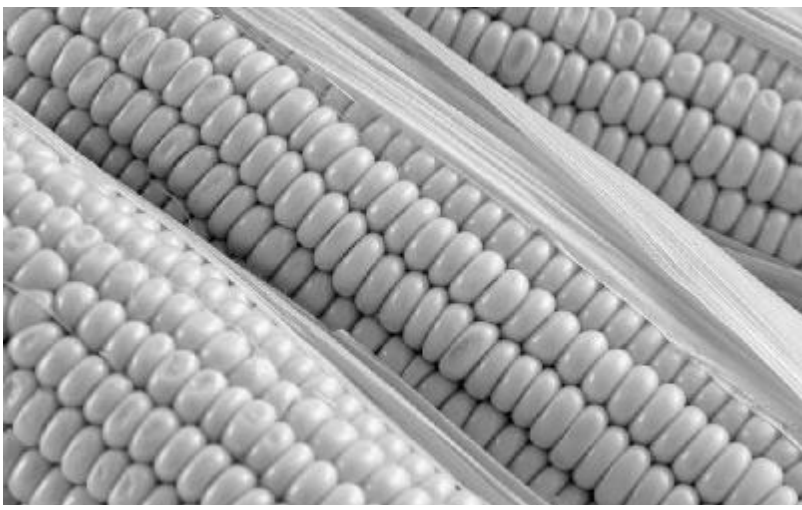
生物燃料的成本一直远高于其他生物燃料。是否有更新更廉价的技术并尽快成熟来完成国会既定目标目前还不明朗。

“生产纤维素生物燃料花费巨大”,该研究小组副组长、普度大学农业经济学家 Wallace Tyner 说。根据研究所做的模型来预计,他表示,要想使得纤维素生物燃料具有经济竞争力,则需要石油价格的大幅上升、巨大的技术进步,或者政府要求二氧化碳排放者为生产每吨燃料支付大约120美元。一些投资者不敢贸然将资金投入该领域,他说,因为“仍有很多经济、技术以及政策上的不确定性”。比如,目前国会是否会继续通过减税和补贴来支持生物燃料产业尚不明确。

研究小组还发现,大力发展生物燃料生产有可能引发经济和环境连锁反应。大规模生产生物燃料需要多占用3000万至6000万英亩的土地,而这一需求有可能将引发对地皮的争夺,从而抬高地价。食品价格也可能因此上升。生物燃料作物对于生物多样性以及温室气体排放有积极作用的同时也有消极影响,而这取决于它们的生长方式。

比如,通过在潮湿和大量施肥的土地上耕犁来种植生物燃料作物有可能实际上增加温室气体排放,该小组的另一副组长、怀俄明大学植物生态学家 Ingrid Burke 说道。相比之下,她说,可以通过种植不需要每年都耕犁的多年生草(如柳枝稷)来获得诸如增加二氧化碳吸收和减少腐蚀的积极效益。

研究小组并未就国会应该如何修改可再生燃料标准提出建议。不过 Tyner 和 Burke 表示,很显然有诸多领域可供研究,包括开发更好的纤维素技术,以及研究如何在不同地区种植不同种类的生物燃料作物,以便在经济和环境方



玉米:生物燃料的主要来源之一

面获得较好的权衡取舍。

同时,该小组的一位成员则表示,她相信美国生物燃料的未来远比报告所显示的光明,并且担心该报告有可能动摇政府对于生物燃料的支持。来自美国能源部橡树岭国家实验室的生态学家 Virginia Dale 说,经过“非常痛苦的抉择”之后,她才决定在该报告上署名。她担心这份报告中的推测还需要仔细考量,否则将会具有误导性。

她强烈建议读者“仔细阅读细节内容”。她认为,该小组预计生物燃料生产将导致土地使

用的变化这一结论所使用的模型不够细化,难以解释不同地区和不同作物所产生的具体差别。她还认为“该报告并非基于最新信息”。例如,该报告没有采用能源部去年对美国可用生物量的评估数据。而且国家研究理事会也缺乏最新的生物技术信息。一些企业在开发新的生物技术,但是为了在市场竞争中获得优势而不愿意分享这些有价值的秘密信息。这些因素可能会使我们作出大不相同的判断,她表示,但是我们并不了解一些可能的新技术。

(编译自《科学》杂志网站 作者 David Malakoff)

新药研发更加依赖利益各方网络关系

□许铭

未来,新药的出现将更多地依赖于利益相关方组成的网络关系。这些利益相关方将会根据自身的能力与彼此间的共识有效地分担风险与收益。当下,全球制药领域正面临更为严峻的挑战:“重磅炸弹”药物的专利纷纷到期,公众对医疗产品信心的逐渐丧失,专利压力不断上升,研发费用日益攀升等等。尽管全球制药界一直在不断提升研发效率,但将原研新药真正投放市场的过程却是时间漫长、代价昂贵且充满风险的。

据此,可以作出两大判断:一是现行的新药研发模式已经不可持续;二是未来新药的出现将更多地依赖于利益相关方组成的网络关系,网络中包括大中型生物制药企业、科研部门、研发外包机构、公私部门合作联盟、患者组织等,这些利益相关方将会根据自身的能力与彼此间的共识有效地分担风险与收益。

严控研发模式转型先机

为进一步探索本土研发新途径,我们不妨将申报的新药按照原属性分成三大类——即完全自主研发型(Self-originated)、被授权开发型(Licensed-in)、对外授权开发型(Licensed-out)。

在这三类新药中,被授权开发型新药的审批通过率最高,自主研发型次之,对外授权开发型新药最低。其主要原因是:被授权开发型新药在授权之前就已经过了一定的临床试验或药物筛选,并且在选择合作方时,专利拥有者会尽量挑选最具潜力或具一定实力的候选人,故被授权开发型新药有了一定的“筛选效果”。

实践证明,被授权开发型新药通常是在临床I期或II期后转让,最终通过率为27%,而完全自主开发型新药最终通过率为16%。需要指出的是,在临床III期和上市审评阶段,两种类型药物的通过率基本相当。

事实上,1995~1999年,美国FDA的新药批准数量增长了50%,这主要是美国FDA在《处方药消费者付费法案》(PDUFA法案)出台后,集中清理积压申报批件的结果,并非制药产业进入了高产期。在最近5年时间里,平均每年获批的新药数量就基本与上个世纪90年代中期之前相当。

一般来说,中枢神经系统药物和抗癌药物需要的临床试验时间较长,而抗生素药物的临床试验时间相对较短。近年来,由于投放市场的新药数量大幅减少,全球制药公司已很难维持持续上升的研发开支,这一形势正变得愈加严峻。

在新药开发方面,选择哪类产品或在哪类疾病领域投入力量,是制药企业面临的关键选择。在企业作出重大决策之前,必须考虑至少三个问题:市场机会,包括竞争态势、营销体制等;靶点的确定,特别是肿瘤、糖尿病、中枢神经系统等疾病,受到多基因网络调控,仅瞄准单一靶标不易奏效;可能面临的风险,如治疗神经系统紊乱和癌症的药物具有较大市场空间,但必须考虑其开发周期较长且失败率较高。不过由于科研机构有关抗癌药物研发的新成果层出不穷,加上相对宽松的报销环境,可在一定程度上抵消开发成本。心血管药物、抗肿瘤药物等领域“蓝海”特征明显,这些领域研发压力较大,不断面临仿制药企业的挑战,开发必须十分谨慎。

相对来说,在今后相当长一段时间,治疗神经系统紊乱和针对超级细菌的药物具有较好的

市场前景。以神经系统紊乱为例,该疾病正成为北美和欧洲地区民众生活不能自理的最主要成因,40%患者的生活不能自理源于此种疾病。美国因神经系统紊乱疾病造成的经济损失每年高达2000亿美元。从药物开发的角度而言,神经系统疾病因多种病因导致出现各种复杂症状,加之大多数是慢性疾病,临床前的药物筛选较为困难,且临床样本量大而复杂,费时费钱,故几乎没有太多新的、更有效的产品陆续投放市场。对此,必须引起高度重视。此外,就大分子和小分子药物而言,以单抗、重组蛋白为代表的生物大分子药物临床试验通过率较小分子药物要高很多,从近年来的审批情况可窥一斑。

应对模式变化

目前,全球制造业及企业的产品开发战略正经历巨大变化,旧的药物研发模式亟待转型。其中,在新药物发现领域,基于靶点的高通量药物筛选逐渐成为重要途径之一,符合药物发现

□杨顺楷

当前,在临床医学领域,随着抗生素的广泛使用,细菌耐药性逐年增加,出现抗生素药物疗效降低甚至无效的情况,以至于过去已经获得控制的一些传染性疾病出现再度流行的趋势,而一些非致病菌如变形杆菌、绿杆菌等也成为条件致病菌。

生物被膜是细菌吸附于有机体黏膜、插管、人工关节等生物医学材料表面,分泌多糖基质、纤维蛋白、脂多糖等多糖复合物,相互粘连形成的具有生理功能的生物物质。生物被膜凭借其耐药屏障保护细菌不被机体免疫系统识别和清除,它的形成是细菌对抗生素广泛耐药的重要机制之一。

生物被膜的形成及结构

表面是微生物重要的栖居地,因为它们可以由此吸收营养物质。在微生物环境的表面,营养物质的水平通常会比其所处外周总体液相环境高得多,因此,表面的微生物数量和活力也会普遍偏高。

借助显微镜载玻片可以用来进行微生物表面附着并生长的实验。将载玻片置于微生物栖居地,通过显微镜可以发现,细菌像落在天然表面一样,很容易在设计好的实验条件下进行表面发育生长。这种表面也可以是营养物质,例如某种特定的有机颗粒,于是附着的微生物可以直接从该有机物颗粒行异养分解代谢该营养物质。

微生物封装在生物被膜内的表面生长可以借助于显微组织化学照片进行观察。经观察发现,微生物细胞封装在分泌的多糖体内,同时可呈现由细菌细胞的微菌落附着表面生长的情形。典型的生物被膜包含有多层结构,可借助激光共聚焦扫描显微镜对每一层的微生物形貌进行观察研究。

规律,且技术相对成熟的,其药物评价可以形成长期资源。

随着生命科学及生物技术的迅猛发展,药物创新已经从泛泛合成、普遍筛选的简单模式发展为“分子机理研究—靶点确认—分子设计—先导化合物合成—药理研究—早期评价”相结合的新模式。

此外,如何在药物开发早期及体外药理学研究阶段便对具有生物活性的化合物开展临床有效性、潜在毒副作用的有效预测,以降低先导化合物的后期开发风险,也是构建新模式必须解决的问题。

更重要的是,在新药开发的组织形式上,单体的独立开发已经让位于合作联盟、功能性外包等。近年来,全球已有超过半数的研发后期储备化合物源于外部开发,这种外部化在大多数情况下通过许可授权、项目合作等形式实施。实践证明,研发外包在大幅减少研发成本,降低风险集中度方面已经发挥了重要作用。

为进一步提高研发投资的回报率,近年来,

越来越多的制药公司寻求更新的融资与合作模式,包括将资源投入与金融投资脱钩,日常运营控制与资产权力脱钩,以便获得下游最大的回报,最大程度地降低前期风险。与合同研究机构、发展中国家的企业或私募基金投资者开展合作,亦可以在掌握控制权和未来升值潜力的前提下,降低药企开发成本,并利用外部产能与合作方共同分担金融风险 and 内部开发风险,构建“完全一体化的药物研发网络模式”,正成为新药开发的新选择。

当前,我国已成为全球最大的医药市场,最大的医药生产基地之一,在不久的将来,还将有望成为全球最大的研发中心之一。这其中既有跨国制药企业的参与,亦有越来越多中国药企的身影。应深入研究和分析当前国际医药研发的新趋势和我国面临的形势特点,并对促进我国重大新药创制提出符合本土企业特点的新思路、新举措,以便在自然化的国际竞争中胜出。

(作者系中国医药保健品进出口商会法律综合部主任)

生物被膜的控制蕴藏巨大商机

腔疾患也有很好的抑制作用。可以说,中药在对抗“细菌耐药性”领域的作用将越来越大。

控制必须引起重视

生物被膜在工商业上也被逐渐引起重视。在工业生产中,生物被膜伴随着水、油或其他液体缓慢流经管道运行的期间,会导致管道加速自身的腐蚀。同时,它也启动受侵物件的腐蚀降解,如离岸油井、船舶和离岸管线结构组件装置等。

例如石油工业的输油管道,目前国内的输油管道用上一定期限就得更换,是因为管壁上的细菌经过一段时间后会形成生物被膜,这些细菌会在管道内降解油料,从而影响油气的质量。如果能找到对抗这些生物被膜的方法,不仅管道的使用寿命将会延长,还能节约大量的人力物力。

此外,对于饮用水标准也可能由于生物被膜的问题而加以综合考虑,因为自来水管线分布网同样也会发生生物被膜的问题。尽管自来水管道的生物被膜大部分都属于无害细菌,但是,一旦有病原菌获得植入生物被膜的机会,通常使用的漂白粉处理杀灭法就有可能失效。这就可能导致病原菌细胞的周期性释放,而导致流行性疾病的暴发。

工业部门每年要投入高达数十亿美元的资金来处理管线和其他表面,以免除生物被膜的危害。迄今为止,仅有零星的控制手段见诸报道,可以说,生物被膜的控制存在着巨大的商机。

临床医学对抗生物被膜的策略包括能穿透生物被膜的新型抗生素和借助干扰细菌通讯的药物研制,用来防止形成生物被膜。而对于工商业,目前有一类称为“咪喹酮”的化学品在试验中已经显示能够防止非生物表面生物被膜的形成,从毒理学的功效,并且在国际上产生较大影响。例如,中药中的五倍子、蜂胶可以用来治疗蛀牙、牙周炎等;百里香、薄荷对牙菌斑、口臭等口

(作者系中国科学院成都生物所研究员)

橡胶制品之所以被广泛地应用在医学领域,主要是由于本身的性质与结构特性有关,例如用于医疗药剂密封包装的胶塞要求具有一定的弹性,针刺后仍能保持原有的密闭性和气密性,并且不能有碎屑掉下来。但是橡胶本身的特性是难以满足现在医学上需要的,这就需要通过橡胶进行改性或添加一些试剂来改变其本身的不足,以满足在医疗上的应用。

目前应用最为广泛的两种橡胶材料是硅橡胶和聚氨酯,聚氨酯具有良好的生物相容性、优异的力学性能、易成型加工、性能可控等优点;硅橡胶具有生理惰性和生物相容性好等优点,这两种材料很早就被医学上发现,并不断地被业内人士关注与研究。

具备优异的性能

硅橡胶是以高分子量的线型聚有机硅烷为基础,添加某些特定组分,再按照一定的工艺要求加工后,制成具有一定强度和伸长率的橡胶弹性体。

用作医药材料的硅橡胶,具有较高的耐温性、耐氧化、疏水性、柔软性、透过性、耐老化透明度高、生理惰性、与人体组织和血液不粘连、生物适应性好、无毒、无味、不致癌等一系列优良特性。

硅橡胶作为一种性能优良的医用高分子材料,无论是在橡胶行业还是在医学领域都受到了专业人士的关注。其原因是,第一,用作橡胶医用材料其技术含量高、成本低、附加值高、经济效益十分可观;第二,利用硅橡胶的医用特性。既能解决医学上不少难题,也可使患者获得满意疗效;第三,橡胶来源广泛、便于生产和加工,具有较好的社会效益和经济效益。

从医用硅橡胶制品的开发研制趋势来看,制品的数量和用量在逐年增加,用途也不断扩大。目前,医用硅橡胶制品广泛应用于脑外科、耳鼻喉科、胸外科、腹外科、内科、泌尿科、骨科及整形等各种领域,如人工颅骨、人工鼻梁、胃管、人工腹膜、人工指关节、人工皮肤、软组织扩张器、人工乳房等。



人造皮肤

而聚氨酯弹性体是由软链段和硬链段交替镶嵌组成的,含有许多-NHCOO-基团的极性高聚物,通过选择适当的软、硬链段结构及其比例,就可以合成出来既具有良好的物理机械性能,又具有血液相容性和生物相容性的医用高分子材料。

聚氨酯弹性体之所以能广泛应用于生物医学领域,与它所具备的优异性能是分不开的。其主要性能有优良的凝血性能;毒性实验结果符合医用要求;临床应用生物相容性好,无致畸变作用,无过敏反应;具有优良的韧性和弹性,加工性能好,加工方式多样,是制作各种医用弹性体制品的首选材料;具有优异的耐磨性、软触感、耐湿性、耐多种化学药品性能。

目前,医用聚氨酯根据制品有心脏瓣膜、人工肺、骨黏合剂、人工皮肤、烧伤敷料、心脏起搏器绝缘线、缝线、各种夹板、导尿管、移植血管、气管、齿科材料、插入材料、计划生育用品等。

生物降解材料潜力巨大

随着聚氨酯在医学生物领域用途的不断拓宽,聚氨酯不能自然降解的缺点也日益成为其发展的障碍,带来了废弃物污染环境的问题,因此,开发生物降解的聚氨酯材料成为解决这一难题的关键。

聚氨酯生物降解的过程可分为两个阶段:第一,天然分子化合物的降解使聚氨酯在表面上形成了许多微孔;第二,产生的微孔使得微生物容易侵袭其内部,天然高分子化合物,在内部形成微孔,加速聚氨酯的降解,直至聚氨酯完全降解。

由于聚氨酯具有良好的生物相容性和抗血栓性,因此,可生物降解聚氨酯在生物医学领域具有巨大的发展潜力。现已开发的生物降解的聚氨酯主要有低聚糖衍生聚氨酯;木质素、单宁及树皮衍生聚氨酯;纤维素衍生聚氨酯;淀粉衍生聚氨酯及其他类型可生物降解聚氨酯。

从长远看,组织工程是生物医学工程领域一个快速发展的新方向,这门交叉科学的核心是应用生物学和工程学的原理和方法来发展具有生物活性的人工替代品,用以维持、恢复或提高人体组织功能。因此,为了获得更长远的发展,必须对聚氨酯这种生物材料进行改性,才能适应组织工程的发展。

由于价格的限制,在医用合成材料中,聚氨酯只占小部份,美国等国家的聚氨酯材料早已商业化,新材料、新用途仍在开发中。国内也有不少单位从事过或正在从事医用聚氨酯的应用,如中山大学、上海橡胶制品研究所、江苏石化工业研究所等。但推广应用不够、影响不大,与发达国家相比差距很大。因此,国内应该加强该方面的研究和推广应用,使医用聚氨酯的应用前景更加广阔。

硅橡胶、聚氨酯作为一种性能优良的生物医用高分子材料,无论是在橡胶行业,还是在医学领域都受到了业内人士的广泛关注。目前,从医用橡胶制品的发展趋势和医疗市场的需求来看,其品种、数量、用量在不断增加,用途也在不断扩大。今后,随着橡胶加工技术和医疗技术的不断提高,相信会有更好的医用橡胶制品投入临床应用,以满足广大患者的需要。

(作者系齐齐哈尔大学材料科学与工程学院教授,张琦、徐国志对本文亦有贡献)