

高端抗生素国际垄断终被打破

□本报记者 龙九尊

国际制药企业对亚胺培南/西司他丁钠的垄断终于被打破。

有“抗生素最后一道防线”之称的亚胺培南/西司他丁钠,是目前重症感染的首选药物。1979年,由美国默沙东公司(在美国名为“默克”公司)研制成功,一直垄断国际市场。

30多年后,浙江工业大学联合浙江海正药业股份有限公司(以下简称“海正药业”)将这一局面打破。这依赖于他们共同完成的“亚胺培南/西司他丁钠化学一酶法合成关键技术及产业化开发”项目。

4月2日,项目第一完成人、浙江工业大学生物与环境工程学院院长郑裕国教授在北京出差时接受了《科学时报》记者的采访。他谈起了这场角逐背后的科研故事。

“我们和海正药业合作已经有20多年。”郑裕国说,上个世纪90年代初,沈寅初院士将自己发明的阿维菌素技术转让给海正药业,并由海正药业推向了产业化,这为双方今后的合作开了一个好头,此后双方经常走动。

“后来我们到海正药业去,他们老总就提出想做亚胺培南/西司他丁钠。”郑裕国说,这次合作最初就源于海正药业的这个技术需求。

亚胺培南/西司他丁钠是碳青霉烯类抗生素的主要品种,有比较好的市场前景。当时生产巨头美国默克公司主要用化学合成方法生产,环境污染比较大,而浙江处于沿海区域,并不适合采用化学法,另一方面用化学法生产整体收率也不高。

“我们想用酶法来做。”郑裕国说,“我们在生物催化方面有很强的技术基础。”

“以前就和他们有一些合作,郑教授在这个领域做得很不错,所以就跟他们一起合作了。”海正药业副总经理朱康勤接受《科学时报》记者电话采访时说。

合作就这样定了下来。海正药业答应投入经费,让郑裕国他们去做实验室小试。但郑裕国他们也不敢向海正药业打包票一定能成功。假如不成功该怎么办?

“不成功那也没关系,毕竟这是个探索的问题。”海正药业方面则打消了他们的顾虑。

“他们能宽容失败。”郑裕国说。“小的失败,大的失败都是可能的,这没关系。”对于合作方可能的失败,朱康勤说,“科学嘛,允许失败,不可能个个都能成。”

但海正药业方面希望他们能开发一个平台技术,如果这项技术不能成功用于这个产品上,还可以转移到另一个产品。

2000年前后,郑裕国带着团队开始了研发工作。尽管他们在生物催化方面有很强的技术基础,但在研究过程中还是碰到了不少难题。

例如在亚胺培南/西司他丁钠手性前体合成问题上——这是其生产的核心技术,他们决定开发新型生物催化技术,而关键问题是要找到合适的生物催化剂产生菌。

头几年,他们大海捞针似的寻找这个至关重要的菌,一直找不到好的突破方法。直到建立了一种高效、灵敏的微生物筛选方法。

有了这个“筛子”,他们迅速地从全国各地采回的5000多份土样中,筛选到了一株新的细菌,这种细菌能产生立体选择性酰胺酶,从而一举攻克了整个工艺的最大难题。

“到2004-2005年左右我们就到企业开展中试。”郑裕国说,这时海正药业的技术人员和他们一起合作,建立生产线。

2006年,亚胺培南/西司他丁钠获得新药证书。接下来重心转移到了亚胺培南/西司他丁钠的产业化开发。经过后续的工作,海正药业已建成年产5吨亚胺培南/西司他丁钠生产线。通过化学一酶法合成新工艺,亚胺培南/西司他丁钠摩尔总收率达到了21%和35%以上。

由7位专家组成,南京工业大学校长、中国科学院院士欧阳平凯担任主任的鉴定委员会认为,该技术的产业化实现了高端抗生素制造关键技术及产品的国产化,提高了国际竞争力。项目总体技术达到国际先进水平。是“手性生物催化与化学合成结

合在我国制药工程领域成功应用的范例”。

目前,海正药业亚胺培南/西司他丁钠及其关键中间体的生产规模达到了国内最大、生产成本国内外最低,质量超过欧洲药典(EP6.0)和美国药典(USP32)标准。其亚胺培南/西司他丁钠出口份额已占我国该品种原料药出口量90%以上,制剂已经逐渐替代美国默克公司的进口产品进入临床使用。

郑裕国:有责任的科学家要找到有责任感的企业家,这很关键,能找到也很不容易。很多项目能推到产业化,一方面是科研人员希望实验室技术成果产生效益;另一方面,企业家投入钱能产生更大的经济效益,实际也是回报社会。有责任心的科学家能找到有责任感的企业家,这样双方的合作才能进行得更愉快,技术推

进的步伐会更快。

《科学时报》:什么样的实验室技术会产生较好的效益?

郑裕国:作工程研究的人员应该想到,要开发关键技术或者共性技术,而且这些技术要应用到重大产业或者重大产品上面。关键技术、共性技术是科研人员需要去开发、追求的东西。还要瞄准全国性的、区域性的重大产业,比如我们学校、团队就瞄准浙江省的重大产业。

《科学时报》:就是说科研人员不仅要懂科学,而且要有战略眼光?

郑裕国:对。不仅要研究先进的技术,还要瞄准重大产业、产品。比如亚胺培南/西司他丁钠是非常高端的抗生素之一,也是第一个碳青霉烯类抗生素,这个技术开发成功,可以指导一系列培南类药物的开发过程,我们现在正在做几个大的项目。

《科学时报》:从技术做到产业化这个过程中您有哪些体会?

郑裕国:我必须想到实验室做的东西是不是能应用。从研究到技术

合作:责任心最关键

《科学时报》:这次和海正药业合作成功,您觉得最关键原因是什么?

郑裕国:有责任的科学家要找到有责任感的企业家,这很关键,能找到也很不容易。很多项目能推到产业化,一方面是科研人员希望实验室技术成果产生效益;另一方面,企业家投入钱能产生更大的经济效益,实际也是回报社会。有责任心的科学家能找到有责任感的企业家,这样双方的合作才能进行得更愉快,技术推

进的步伐会更快。

《科学时报》:什么样的实验室技术会产生较好的效益?

郑裕国:作工程研究的人员应该想到,要开发关键技术或者共性技术,而且这些技术要应用到重大产业或者重大产品上面。关键技术、共性技术是科研人员需要去开发、追求的东西。还要瞄准全国性的、区域性的重大产业,比如我们学校、团队就瞄准浙江省的重大产业。

《科学时报》:就是说科研人员不仅要懂科学,而且要有战略眼光?

郑裕国:对。不仅要研究先进的技术,还要瞄准重大产业、产品。比如亚胺培南/西司他丁钠是非常高端的抗生素之一,也是第一个碳青霉烯类抗生素,这个技术开发成功,可以指导一系列培南类药物的开发过程,我们现在正在做几个大的项目。

《科学时报》:从技术做到产业化这个过程中您有哪些体会?

郑裕国:我必须想到实验室做的东西是不是能应用。从研究到技术

合作:责任心最关键

《科学时报》:这次和海正药业合作成功,您觉得最关键原因是什么?

郑裕国:有责任的科学家要找到有责任感的企业家,这很关键,能找到也很不容易。很多项目能推到产业化,一方面是科研人员希望实验室技术成果产生效益;另一方面,企业家投入钱能产生更大的经济效益,实际也是回报社会。有责任心的科学家能找到有责任感的企业家,这样双方的合作才能进行得更愉快,技术推

进的步伐会更快。

《科学时报》:什么样的实验室技术会产生较好的效益?

郑裕国:作工程研究的人员应该想到,要开发关键技术或者共性技术,而且这些技术要应用到重大产业或者重大产品上面。关键技术、共性技术是科研人员需要去开发、追求的东西。还要瞄准全国性的、区域性的重大产业,比如我们学校、团队就瞄准浙江省的重大产业。

《科学时报》:就是说科研人员不仅要懂科学,而且要有战略眼光?

郑裕国:对。不仅要研究先进的技术,还要瞄准重大产业、产品。比如亚胺培南/西司他丁钠是非常高端的抗生素之一,也是第一个碳青霉烯类抗生素,这个技术开发成功,可以指导一系列培南类药物的开发过程,我们现在正在做几个大的项目。

《科学时报》:从技术做到产业化这个过程中您有哪些体会?

郑裕国:我必须想到实验室做的东西是不是能应用。从研究到技术



海正药业亚胺培南/西司他丁钠生产装置

如何提高项目合作成功率?

□润土

在最近一次医药成果对接会上,坐在我旁边的正是俗称“风投”的资本家们。他们揣着资金和梦想,希望从这里挖到迷人的金矿。在过去一年中,这个领域杀出不少医药新富,他们衣着光鲜地登上了《2010 胡润医药富豪榜》,海普瑞的李理家族以财富 400 亿元高居榜首。

一些小型医药公司老总和项目负责人站在大屏幕前,他们急于向资本家们抛出手中的绣球,年轻的主持人终于结束了冗长的开场白。

首先登场的是一家医药公司的副总,他带来一个抗癌药物——科学家们都想能研发出有效的抗癌药物。这位副总说,他们找到了治疗某些癌症的新型靶点,并开发出了有效的抑制剂。“与辉瑞、诺华等公司抗癌药物相比,我们的候选药物抗癌效果更加优异。”

我身边一位资本家发出轻微的笑声。事后他跟我解释说,他刚读了美国《科学》杂志的最新报道。该报道说,美国从上世纪70年代起开始向癌症宣战,但40年过去,癌症依然是世界上导致死亡的主要疾病,多种癌症仍不可治愈。

“我们并不看好可能有巨大市场前景,但突破机会不大的项目。”这位资本家说。

接下来是另一家公司的中药项目,出场介绍的是一位年轻女博士,项目负责人。“我立项的目的是……我立项的依据是……现有的治疗方式是……我发现了……”她以博士论文答辩的腔调开始游说眼前的资本家们。

资本家们显然没有太多耐心,他们不时看着时间,不时插话:你能讲讲你们项目的市场前景在哪儿吗?和市场上产品相比你们有哪些差异?你们有哪些条件来保证价值的实现?

看着这些急躁的资本家们,我突然想起鲁迅《社戏》里那位“迅哥儿”。他和一帮孩子坐在乌篷船里看戏,伸长脑袋等那位“叫天”的主角赶快出来。但是,看啊看啊……

看小旦唱,看花旦唱,看老生唱,看不知什么角色唱,看一大班人乱打,看两三个人互打,从九点多到十点,从十点到十一点,从十一点到十一点半,从十一点半到十二点——然而叫天竟没有来。

可以看出,这位女博士很紧张,她嗓音时不时在发颤。终于,资本家们忍着嗓子听完了,但也只是听完了,再没有人提问。

旁边一位上了年纪的教授突然发话了:你这个药的药理机制是什么?女博士的老板赶紧从另一侧站起来解围,他说该药在药理研究上还不充分,并说中药对药理机制并未有严格的要求,他认为这也体现了中药的特色。

老教授和旁边的资本家们对此似乎不太满意,主持人赶紧出来圆场说:您说的这些学术问题我们就不在这儿讨论了,私底下再谈吧,下一个项目!

接下来几个项目推介过程中,这些情况反复上演。不是项目可行性本身被质疑,就是不得要领的推介让人失去耐心,中间有人陆续退场。

随后的电话回访证实了我的判断,一个下午的推介会,没有一个项目达成初步合作意向,大家都很失望。后来想想,一场成功的项目推介会,至少应该有以下几个要素的组合。

应该让富有营销经验的人来介绍项目。有些公司喜欢把科研带头人推向宣讲的位置,他们的逻辑是“这个项目是你做的,你熟悉情况”。但是,洞悉项目细节的科研人员往往陷入术语和概念泥潭,资本家希望听到营销人员简洁、生动而不失主旨的介绍。

介绍项目时,请删去创意。先别着急介绍你的公司,也别着急介绍你的项目,要把资本家最想听到的消息抖出来。资本家喜欢听这样的开场白:

“每年有近700万人没有合适的药物治疗死于癌症。通过长达5年的研究,我们意外地获得了一种有效的新型药物,如果能顺利开发上市,我们预计未来全球市场年销售量会超过12亿美元。”

一位富有经验的行业咨询师做主持人也很重要,他懂得行业发展的现状与态势,能对项目水平进行基本的评判,也懂得资本家的需求,发生争议时,他能把握好尺度。

当然,最重要的是项目本身的含金量。要拿出一些正儿八经的成果,别想着东抄西拼包装一个项目去糊弄人,生命科学领域不少投资者都受过专业科研训练,“对于科学,我们也略懂略懂。”一位投资者自嘲说。

长链二元酸专利争夺 山东瀚霖首战告捷

□本报记者 龙九尊

备受业界关注的长链二元酸专利争夺战近日有了初步结果。上海凯赛生物技术研发中心有限公司(以下简称上海凯赛)的相关专利被国家知识产权局专利复审委员会宣告无效,山东瀚霖生物技术有限公司(以下简称山东瀚霖)首战告捷。

3月23日,国家知识产权局专利复审委员会审查决定书,对上海凯赛的发明专利“一种正长链二元酸的生产方法”(专利号:200410018255.7)作出“宣告专利权全部无效”的决定。该审查决定书显示,无效宣告请求人为山东瀚霖。

2009年4月,山东瀚霖与中国科学院微生物研究所签订《专利实施许可合同》,以独占许可的方式取得了微生物所拥有的ZL95117436.3号发明专利的专利权。随后,山东瀚霖使用该发明专利建成全球最大的长链二元酸生产基地。

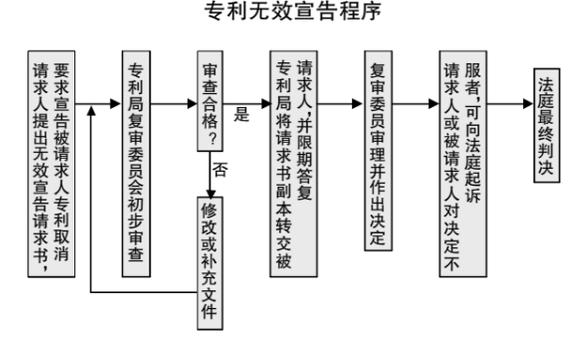
资料显示,山东瀚霖获得独占许可的该项专利技术的发明名称为“微生物同步发酵生产长链α、ω-二羧酸的方法”,发明人为陈远童、

郝秀珍、方心芳,申请日期为1995年11月9日。

2010年5月11日,上海凯赛起诉山东瀚霖专利侵权,要求山东瀚霖停止生产长链二元酸,并赔偿人民币4500万元。资料显示,上海凯赛在2004年5月12日申请了一项

名称为“一种正长链二元酸的生产方法”的专利,并于2006年12月27日获得授权。

山东瀚霖回应称,上海凯赛专利所述的发酵底物的选择、发酵菌种的选择、发酵工艺的优化、分离提取的方法与中科院微生物所陈远童



郝秀珍、方心芳,申请日期为1995年11月9日。

2010年5月11日,上海凯赛起诉山东瀚霖专利侵权,要求山东瀚霖停止生产长链二元酸,并赔偿人民币4500万元。资料显示,上海凯赛在2004年5月12日申请了一项

名称为“一种正长链二元酸的生产方法”的专利,并于2006年12月27日获得授权。

山东瀚霖回应称,上海凯赛专利所述的发酵底物的选择、发酵菌种的选择、发酵工艺的优化、分离提取的方法与中科院微生物所陈远童

转基因作物全球高歌猛进

□本报记者 包晓凤

“农业史上应用最为迅速的作物技术正是备受争议的转基因作物。过去15年,转基因作物累计种植面积超过10亿公顷,相当于中国国土总面积的10%以上。”

全球转基因作物种植商业化15周年之际,国际农作物生物技术应用服务组织(ISAAA)近日发布了《2010年全球生物技术/转基因作物商业化发展态势》报告,预计到2015年全球种植转基因作物的国家总数超过40个。

应用最为迅速的作物技术

该报告说,1996年,也就是转基因作物商业化的第一年,转基因作物的种植面积为170万公顷,而2010年已达到1.48亿公顷,增长达87倍,这一前所未有的增长使得转基因作物成为现代农业史上应用最为迅速的作物技术。

ISAAA认为,这反映了世界各地数千万农民对转基因作物的信任和信心。他们在过去15年内持续享受了转基因作物带来的益处,这激励他们从1996年以来每年种植更多。由于转基因作物带来的巨大益处,过去15年约有1亿人次农民作出种植决定。

种植转基因作物的国家数目从

2009年的25个增加到29个,其中19个为发展中国家。从种植面积上看排名前十位的国家分别是美国、巴西、阿根廷、印度、加拿大、中国、巴拉圭、巴基斯坦、南非和乌拉圭。

值得注意的是瑞典,它是第一个种植转基因作物的斯堪的纳维亚国家,种植的作物是含优质淀粉的土豆Amflora。德国通过种植Amflora而重新开始了转基因作物的应用,而Amflora马铃薯是欧盟近十三年首次批准种植的转基因作物。澳大利亚在经历了多年干旱之后也重新开始种植转基因作物,最高年同比增长比例达184%。

从种植人数上看,2010年全球有1540万农民种植转基因作物,其中90%以上是发展中国家的农民。2010年种植转基因作物的小规模资源匮乏农户主要集中在印度、巴基斯坦等国家,中国约有650万农民种植转基因作物,大于印度的630万。

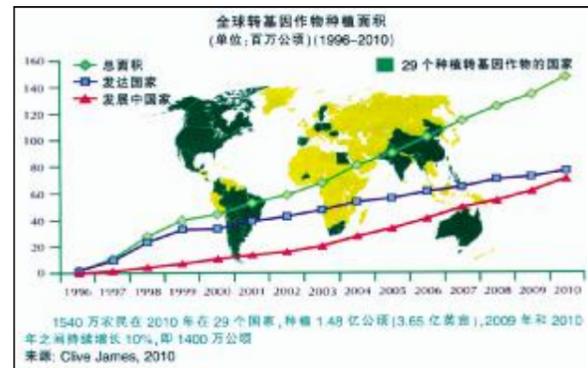
种植的作物——转基因大豆在2010年继续作为主要的转基因作物,占据7330万公顷,约占全球转基因作物种植面积的50%。其次为转基因玉米(31%)、转基因棉花(14%)和转基因油菜(5%)。

耐除草剂仍然是自1996年以来转基因作物的主要性状。在2010年,耐除草剂性状被运用在了大豆、玉米、油菜、棉花、甜菜以及苜蓿中。ISAAA

认为,包含抗虫、耐除草剂及抗旱等复合性状是转基因作物一个日益重要的特色。

ISAAA认为,种植转基因作物产生了显著的效益。2010年转基因种子的全球市场价值为112亿美元,商业转基因玉米、大豆以及棉花产品的价值约为1500亿美元。此外,在保护生物多样性、减轻贫困和饥饿、减少农业的环境影响、减缓气候变化方面有显著的促进作用。

不过ISAAA认为,尽管转基因作物在过去取得了令人兴奋的进展,但



认为,包含抗虫、耐除草剂及抗旱等复合性状是转基因作物一个日益重要的特色。

ISAAA认为,种植转基因作物产生了显著的效益。2010年转基因种子的全球市场价值为112亿美元,商业转基因玉米、大豆以及棉花产品的价值约为1500亿美元。此外,在保护生物多样性、减轻贫困和饥饿、减少农业的环境影响、减缓气候变化方面有显著的促进作用。

不过ISAAA认为,尽管转基因作物在过去取得了令人兴奋的进展,但

是迫切需要建立适宜的,能节约成本和时间的,可靠、严谨又不烦琐的监管制度。现行的监管制度是在15年前为满足发达国家处理新技术以及获得对发展中国家所没有的重要资源的管理权这一早期需要设计的。

未来发展取决于创新

展望转基因作物商业化的第二个10年(2006年至2015年)中最后5年时,ISAAA认为前景“很振奋人心”:大约有12个国家计划首次种植转基因

作物,这使得在2015年全球种植转基因作物的国家总数超过40个。这些新参与的国家中将有3至4个亚洲国家,3至4个非洲国家以及3至4个东非/南非国家,在拉丁美洲/中美洲以及西欧/东欧地区则相对较少。

ISAAA认为,未来5年转基因作物的种植将主要取决于三个因素:第一,合适、可靠、低成本高效的监管制度的及时执行;第二,强烈的政治意愿和支持;第三,能够满足亚洲、拉丁美洲以及非洲的发达国家和发展中国家优先需求的改良转基因作物的持续供应。