

产业化地址由渝转皖 原班科研人马“被离开”

# 幽门螺杆菌疫苗上市再增变数

□本报记者 龙九尊

自2009年3月份获得新药证书之后,幽门螺杆菌疫苗(以下简称Hp疫苗)产业化之路并未迈出实质性步伐。如今,Hp疫苗上市之路再增变数。

6月29日,岳阳长兴石化股份有限公司(以下简称岳阳长兴)发布消息称,其子公司重庆康卫生物科技有限公司(以下简称重庆康卫)拟将Hp疫苗产业化地点搬离重庆,重新选址安徽芜湖经济技术开发区。此外,免去第三军医大学派任重庆康卫原班科研人马首席科学家职务。

知情人士透露,事情源于2009年年底,重庆康卫引入战略投资者河北华安生物药业有限公司(以下简称河北华安)之后,重庆康卫管理层与第三军医大学之间分歧渐多,重庆康卫则打算绕开第三军医大学等,另起炉灶。

此前重庆康卫计划在2011年12月推出Hp疫苗产品。现在看来,这一计划已经落空。如果此次产业化地址敲定,该疫苗最快或许能在2013年年底上市,不过前提是此后不再出现任何意外。

## Hp疫苗问世

幽门螺杆菌(Hp)由澳大利亚的J.Marshall及R.Warren于1983年发现,两人因为相关研究还荣获了2005年诺贝尔医学或生理学奖。经20余年国际广泛研究证实,Hp是人类上消化道疾病的重要致病菌,为慢性胃炎、胃溃疡及十二指肠溃疡的主要病因。

据统计,我国幽门螺旋杆菌感染率很高,达到53%以上。幽门螺旋杆菌感染者超过6亿,每年胃癌死亡者约20万人。而单一抗生素的根治率不超过30%,并且会产生严重的耐药性,如此导致胃病治疗后仍会反复发作。如果研发出可以预防感染幽门螺杆菌的疫苗,其效益不言而喻。

2000年,岳阳长兴、第三军医大学、重庆市阳春生物科技有限公司共同出资2000万元设立了重庆康卫。其中,第三军医大学以技术作为无形资产入股。此后,重庆康卫以项目的形式存在,研究场所系从第三军医大学租用而来,此外另有100多平方米地用于日常办公。

按照最初的合作协议,第三军医大学派人担任重庆康卫首席科学家等职,负责Hp疫苗的研发,而其他股东负责提供研发经费。为节约成本,当时并未外聘技术人员,研发团队为第三军医大学的人马。

知情人士透露,由于该项目周期较长,前景并未明朗之际,岳阳长兴等股东对项目能否成功心存疑虑,加上股东之间内部意见不一致,研发经费处于时有时无的状态。而第三军医大学属于军队院校,只能出工不能出钱。

即便如此,研究人员仍全力推进开发工作及临床研究。2009年3月23日,Hp疫苗获得国家食品药品监督管理局批准颁发国家一类新药证书。

2009年4月23日,科技部在北京召开新闻发布会,宣布我国率先在世界上研制成功Hp疫苗。临床研究表明,Hp疫苗具有良好的有效性和安全性,预防幽门螺杆菌感染的保护率大于72.1%。

获得新药证书之后,重庆康卫当务之急是迅速推进产业化。因为此前优渥了较多的时间。按照行内做法,一般应在新药证书前就完成生产基地的规划、选址、建设等工作,等拿到新药证书之后马上申请GMP认证,整个过程最快也需要约两年半的时间。

知情人士透露,在2006年时,就有股东提出要尽快启动产业化。“不过由于公司内部意见不统一,一直耗到2009年还没有实施产业化。科技鄂、重庆市等领导对此都非常着急。”

2009年8月,重庆康卫决定引入战略投资者。希望借此可以募集到产业化所需资金,另一方面希望引进具有先进技术与管理经验、运作规范同时效益良好的疫苗生产类企业,弥补重庆康卫运作经验的不足。

## 一波三折

最终,以批发生物制品为主业的可北华安以1.5亿元购买了重庆康卫13.8%的股权。河北华安公司网站介绍,2010年1月30日河北华安作为战略投资者成功入驻重庆康卫,共同研发、生产、销售Hp疫苗。

2010年3月,河北华安与第三军医大学签订股权转让协议,拟出资1500多万元购买第三军医大学持有重庆康卫的17%股权。河北华安由此

一跃成为重庆康卫控股股东。

知情人士透露,河北华安旋即对重庆康卫管理层进行调整,把控了重庆康卫多个核心部门,只有财务总监一职仍由岳阳长兴人士担任。重庆康卫因此也被老股东们称为新康卫。

上述知情人士透露,股东们希望新康卫管理层尽快推动Hp疫苗产业化。股东们建议:先修复2004年做III期临床使用的中试生产工艺,再外聘有疫苗生产经验的技术人员,并在第三军医大学原班人马带领下,共同启动中试规模和放大研究。

而新康卫则要求第三军医大学科研团队将所有技术资料交给公司解释技术人员,由其进行后续开发。双方就此产生了分歧。

一位接近第三军医大学的人士透露,第三军医大学科研团队对新康卫的上述要求持有异议,认为原地踏步般的技术交接会耽误1年多的时间,应该尽快与新技术人员一道马上启动中试到产业化的放大研究试验,才能实质性地推进产业化。另一方面,他们认为新聘技术人员还需要较长时间才能熟悉该项技术,而该疫苗还处于中试阶段,还需要进一步研究。此外,新康卫当时连菌种存放条件都不具备。

不过,第三军医大学科研团队最终将菌种、技术资料等全部交给了新康卫公司,并签署了技术移交备忘录。双方认定,由第三军医大学科研团队先做出3批产品送检合格,然后再带领新康卫团队做出3批产品并送检合格之后,技术移交正式完成。

由于80升发酵系统还未修好,第三军医大学科研团队方面提出先用15升发酵系统来做产品,这一提议获得新康卫的同意。颇具戏剧性的是,等3批产品做出后,新康卫表示必须用80升发酵系统做的产品才送检。而在2011年3月、4月间,重庆康卫新聘任的技术人员已经利用500升发酵系统进行发酵实验,还获得了非常好的结果。

上述知情人士认为,双方在理念上、行动上都存在太多分歧,重庆康卫就免去了第三军医大学原班科研人马首席科学家的职务。

## 撤离重庆

一位熟悉重庆康卫的人士认为,事情似乎不那么简单。他分析说,河北华安此时已经是重庆康卫的控股股东,同时也得到了菌种和技术。此时把第三军医大学人马免掉,再把产业化地址从重庆舍近求远地搬到安徽芜湖,意图很明显,就是脱离第三军医大学,脱离重庆,另起炉灶。

不过重庆康卫方面表示,第三军医大学人马主要是军人身份,是自己不能参与生产经营。”重庆康卫一位高层人士接受《科学时报》电话采访时表示。

重庆康卫第二大股东岳阳长兴证券部一位人士分析说,现在公司要推进产业化,就成立了另外一个专门做产业化的团队,第三军医大学的人马主要是做研发的,这时担任高级顾问



似乎更为合适。

6月29日,岳阳长兴石化股份有限公司发布的公告称,该项目产业化重新选址主要是“鉴于国家有关政策发生变化,公司无法按照原有‘框架协议’的约定与重庆市北碚区签署正式投资协议”。

早在2007年8月24日,重庆康卫与重庆市北碚区政府签署协议,双方明确承诺,Hp疫苗产业化项目必须落户重庆市北碚区。北碚区政府承诺提供多项优惠政策,扶持其产业化。重庆康卫此前也明确要求,成为战略投资者的前提条件是必须接受这一协议。

“重庆成立两江开发区以后,市政府整合资源之后,有些政策可能难以兑现。”上述重庆康卫高层人士解释这就是上面说的“鉴于国家政策发生变化”。他说,芜湖给的政策非常好,搬到江浙一带做产业化更好一些,政策也比较较好,今后人文环境会更好一些。

“中小股民、重庆康卫的一些股东对公司也有一些干预。”该人士透露,他们拜会过重庆市相关领导,市政府表态说,希望他们在重庆产业化,不

过也尊重康卫的选择。

“总的来说,项目越来越往有利方向走,迁到那边去做产业化不会有什么影响。公司也引进了一些管理团队和技术团队,也做了工业放大,效果比较好。”该人士表示。

不过也有人担心,尽管新康卫团队初步掌握了Hp疫苗的技术,但目前该疫苗只是针对6-15岁的人群,如此单一的产品能否在市场上站稳脚跟很难确定。而与第三军医大学团队研发力量相比,重庆康卫新聘人员显然无法望其项背。

实际上,Hp疫苗可以扩展到0-15岁甚至范围更广的人群,如果第三军医大学科研团队推出新一代产品,重庆康卫的命运将会如何?不少分析人士表示,很难理解重庆康卫提出与第三军医大学分道扬镳究竟出于何种考虑。

不过无论如何,如果此次产业化地址敲定,而此后不再出现其他意外的话,该疫苗或许最快能在2013年年底上市。根据上述6月29日公告信息,重庆康卫将分两期建设并形成1200万人份/年的建设规模。最终结果如何,值得进一步观察。

# 吉林医药产业发展迅猛

本报讯 日前,记者从吉林省科技厅了解到,从作为国家重点建设的中药现代化科技产业基地、生物技术产业基地和医药出口基地的吉林省,近十年来,全省医药产业呈现出健康、快速、强劲的发展态势,一直保持着20%以上的增长速度。2010年,全省规模以上医药制造业累计实现工业销售产值563.8亿元,同比增长36.2%。今年前3个月,全省规模以上医药制造业累计实现工业销售产值155.51亿元,同比增长46%。

吉林省充分利用医药资源、产业基础和研发能力等方面具有比较优势,大力发展医药产业的主要做法及成就是:政府强力推进,医药产业发展环境不断优化。长期以来,吉林省委、省政府将医药作为关系吉林经济全局的战略产业加以扶持发展。

2000年,成立了中药产业基地建设协调领导小组;2004年初,将建设现代中药及生物制药基地确定为振兴吉林老工业基地战略重点;2008年,组建了省医药产业发展推进组。致力于构建与优化发展环境,印发了《吉林省人民政府关于加快推进医药产业发展的意见》;设立了年度3000万元的省级医药产业发展专项资金;建立了医药产业运行监测系统和预警机制;对修正药业

等14户先进医药企业和通化市等5个先进市、县政府进行了表彰并给予奖励,形成了以奖励激励推进产业发展的机制;建立了推进医药产业发展目标任务责任制,对全省医药产业发展目标进行了任务落实与指标分解。

搭建融资平台,切实提高为中小医药企业投融资服务水平。

为解决中小医药企业融资难问题,经省政府批准,构建了以省中吉医药投资服务有限公司和省信用担保投资有限公司为主体的融资平台。该融资服务平台具有“容易”、“快捷”和“成本低”等优点。企业通过这个平台融资,先后为41户医药企业提供担保贷款58笔,贷款金额达到13.48亿元。

打造公共医药创新服务平台,提高医药产业创新能力和技术水平。

依托吉林省中医药科学院注册成立了吉林省创新医药公共服务平台有限责任公司,作为省公共医药创新服务平台主体,并从省医药产业专项资金中列支1000万元支持平台建设。平台自运行以来已为省内医药企业提供了100余项(次)服务,与长春诺诺克、集安益盛等近10家企业开展了项目合作。同时,“十一五”期间,省本级共投入科技经费近4亿元,重点支持了中药材品种

选育、规范化栽培技术示范、新药创新、医药大品种二次开发等多个重大专项,共支持200余个创新药物研究和医药大品种二次开发,累计取得新药生产批号140个。以长春高新生物医药产业园、通化医药高新技术产业开发区为载体,以现代中药及生物制药为特色的国家创新药物孵化(吉林)基地正式落户吉林。

启动医药产业园区建设,大力培育和发展产业集群。

2009年,为加快推进吉林省医药产业集群发展,吉林省分别在长春、通化、白山、延边启动了长春高新生物医药科技产业园等4个医药园建设,2010年,长春、通化、敦化和白山4个医药园区共实现产值235亿元,占全省医药产值总量的39%;实现利润14.77亿元,占全省医药利润总量的29%。

目前,全省产值超亿元的企业已超过70个。“感康”、“万通筋骨片”等销量近年来在同剂型产品中居国内第一位。修正药业集团连续8年在全国中药企业利润排序中名列前茅。全省医药产业已形成长春国家生物技术产业基地、通化医药城和延边敦东医药城“一地两城”,通化市东昌区、长春高新区、延边州敦化市、白山市“4个医药园区”的集群式发展格局。(郑原驰 石明山)

## □李惠钰

在生物医用材料中,细菌纤维素成为国际生物医用材料研究的热点。但受制于成本高、产量低、技术转化脱节的阻碍,细菌纤维素在医用材料制品中却迟迟未能实现规模化产业化。

资料显示,生物医用材料产品约占医疗器械市场的40%-50%。医用金属及合金材料由于耐腐蚀性能、加工等方面的缺陷,使用量已下降了15%,而生物相容性材料所占比例达到30%,这一趋势不断上升。细菌纤维素正好具有的生物亲和性、生物相容性、生物适应性以及良好的生物可降解性。

## 优异的性能已被国际公认

纤维素是自然界中最丰富且具有生物可降解性的天然高分子材料,那么什么是细菌纤维素?国家生物医学材料工程技术研究中心主任顾志伟向记者作出了解释。

“其实,细菌纤维素就是除植物纤维素之外的另一类由微生物发酵合成的天然无毒的纳米材料,也叫微生物纤维素。”据顾志伟介绍,细菌纤维素的化学结构与普通纤维素一样,但却有着普通纤维素无法比拟的优越特性。

细菌纤维素属于纳米级纤维,是目前天然纤维中最细的,一根典型的细菌纤维线宽度仅有0.1μm,而针叶木浆纤维的宽度至少有30μm,即使棉花纤维的宽度也约为15μm,而且细菌纤维素是以100%纤维素的形式存在,纯度极高,并且具有良好的通透性、高抗张强度及极佳的性状维持能力等特性。

“目前对细菌纤维素的研究主要集中在附加值较高的组织工程支架、骨支架、软骨支架、人工血管、人工皮肤以及药物载体等方面。”顾志伟说。

其实,早在1991年,日本就首次以细菌纤维素成功制备出人工血管,2001年又成功研制成内径为1-3mm的人工血管。

东华大学生物科学与技术研究所研究员洪枫长期从事细菌纤维素的研究工作,对于细菌纤维素在人工血管上的应用,洪枫说:“普通的人造血管内壁其实是粗糙的,使用时间长后很可能会形成血栓或者由于新生内膜增厚而导致血管堵塞,而细菌纤维素具有很好的通透性和生物相容性,以及与天然血管内腔表面类似的平滑度,因此血管内不会形成血栓。”

现在,细菌纤维素还被广泛应用于人工皮肤、纱布、绷带和“创可贴”等创伤敷料商品,巴西就连续报道了400多例应用细菌纤维素膜对烧伤、烫伤、皮肤移植和慢性皮肤病等治疗效果良好的实例。

洪枫认为,细菌纤维素膜与其他人工皮肤和创伤敷料相比,最大的特点是在潮湿情况下机械强度高、对液、气及电解质有良好的通透性,与皮肤相容性好,无刺激性,有利于皮肤组织生长,也是非常好的药物缓释载体。

“细菌纤维素作为伤口贴料能迅速吸收伤口血液和组织液,防止伤口感染化脓,又能为慢性伤口附近的组织再生提供湿润的环境促进伤口愈合和减轻疼痛。同时纤维素不会和伤口粘连,不会造成二次伤害,剥离时也不会有残留。”洪枫说。

## 规模产业化如何破题

生物医用材料制品在世界市场上价格昂贵,附加值高,是技术密集型产业,在我国,过去大部分

的生物医用材料要依靠进口,而现在产业化发展已经有所进步。

据顾志伟介绍,目前,应用于血管支架等生物材料的临床使用产品中,60%为国产产品,像具有生物可降解性的骨钉、骨板等也有很多国产产品应用于临床,但是心脏瓣膜等很多的高端产品目前还是主要依靠进口。

“总的来说,我们在生物材料上虽然取得了一定成果,但是与国际市场相比,我国生物医用材料及制品产业仍然十分薄弱。”顾志伟说。

洪枫对于这一观点表示赞同,他说:“特别是对于细菌纤维素,虽然已经在研究上取得了一定的成果,但是真正将技术转化为生产力还有很大一段距离。”

记者在采访中了解到,日本曾投资50亿日元进行了细菌纤维素工业化生产的研究开发,欧美、东南亚及巴西也投入了大量的人力、物力进行开发,这些研究工作中,有的成果已形成产业化生产,产值已达上亿美元。

而在我国,大部分细菌纤维素集中在食品、食品添加剂和造纸应用等方面,在生物医用材料的开发应用上仅停留在低端产品。

“我们国家生产的细菌纤维素应用在敷料上的比较多,特别是利用它来制造纱布,因为纱布属于医用材料的低端产品,出口量也比较大,但是很多高端生物医用产品,目前国内几乎没有。”洪枫说,“有的企业刚开始对这种医用材料很感兴趣,但后来都没有发展起来,也就不了了之。”

对此,洪枫分析,细菌纤维素未能实现产业化的主要原因是生产企业的风险投资意识不强,创新能力也不够,对于技术成果转化

也有些脱节。洪枫认为,目前细菌纤维素的技术障碍主要有三点:一是发酵水平较低,产量低、成本高、价格不抵普通植物纤维素;二是进一步研究和利用细菌纤维素的成膜和成型的工艺技术还没有解决;三是作为生物医用材料,其与生物体长期作用效果、体内降解性、与宿主组织和细胞相容性,以及在体内时细菌纤维素的机械、物理和化学性能的变化等一系列问题还需要进一步研究。

目前,国外已经开始将研究工作发展到对细菌纤维素的改性、修饰和制备其复合材料上,通过对纤维素的修饰,制备了性能各异的纤维素衍生物,但现在这方面的研究还处于起步阶段,国内在这方面的研究工作略显薄弱。

在洪枫看来,要解决上述问题,今后的研究方向要集中在两点:一是要研究设计可行的发酵设备及发酵工艺以提高纤维素产量,降低成本;二是要研制开发具有自主知识产权的细菌纤维素生物医用材料。

与此同时,改进发酵工艺,寻找更廉价更好的细菌纤维素生产原料从而进一步提高其产量,仍将是细菌纤维素研究的基础。



细菌纤维素膜外观