

赛诺菲联手国药集团:

开启中国罕见药研发大门

■本报见习记者 李惠钰

继去年大手笔收购“孤儿药之王”美国健赞后,欧盟最大制药集团赛诺菲又将探索罕见病的触角伸向中国。

近日,《中国科学报》记者在“赛诺菲中国研发盛典”上获悉,赛诺菲已与国药集团旗下中国医药工业研究总院正式签署合作协议,将共同进行我国首个罕见病领域疾病诊断及治疗的联合研究。

事实上,我国本土药企对于罕见病药物的研究几乎为零,此次赛诺菲与中国最大本土药企——国药集团的联手,将有望弥补这一空白。

“孤儿药”全球升温

颖颖刚出生几个月就被发现不会抬头、全身肌肉无力,医生诊断是得了一种罕见的庞贝病。刚满20岁的小林,整天拖着孕妇般的肚子,忍受着如刀割似的骨痛,四处求医后,最终确诊患有戈谢病。

庞贝病、戈谢病……这些陌生的疾病在医学界都被称为罕见病。由于罕见病发病率极低、非常少见,患者也因此被形容成“医学的孤儿”。

国内具体有多少这样的“孤儿”以及“孤儿病”的种类,目前都无法确定。而根据美国国立卫生院的统计,美国已有近7000多种疾病被确定为罕见病。世界卫生组织则将罕见病定义为患病人数占总人口的0.65%-1%之间的疾病或病变。

行业专家估计,治疗罕见病的药物将会在全球带来约400亿美元的市场价值。而从全球范围来看,许多跨国药企瞄准这一巨大市场已经很久。

此前,辉瑞和葛兰素史克就分别成立相关业务部门和研发部门;诺华也成立了专门的罕见病研究机构,构建起合作和融资机制;罗氏则充分利用其在生物制药领域里的专业知识,通过子公司基因泰克进军罕见病领域。

而作为全球第三大制药公司,赛诺菲更是大刀阔斧地进行企业并购。2011年,赛诺菲以逾201亿美元收购罕见药巨头美国健赞,并把公司新的增长点放在生物技术产品和罕见病药物上。

此次大手笔的收购,也让赛诺菲有望成为全球罕见病治疗领域的领军者。如今,赛诺菲又开始筹划将这一新增业务拓展到中国。

国内研发一片空白

然而,我国本土药企对罕见病药物的研究至今几乎一片空白。由于罕见病在我国尚无官方的权威定义,此类疾病的种类及患病人群也没有确切的统计数据,而国外数据又

不适合中国国情,这导致我国罕见病药物研发遭遇瓶颈。

在中国医药工业研究总院副院长易八贤看来,由于罕见病的发生几率很低,所能获得的研究资源非常有限,本土药企基于经济利益的考虑,都没有兴趣研制治疗罕见病的药物。而即使研制出对症药品,价格也是高得惊人,绝非一般患者所能承受,企业也很难收回研发与市场开发的投资。

就目前来看,我国罕见病药物仍主要依赖进口,至今还没有一种自主研发生产的罕见病药物上市。

赛诺菲亚太研发总裁江宁军表示,目前美国市场获批上市销售的罕见病药物有300多种,相比之下,中国尚在使用的罕见病药物种类只有美国的十分之一,而且还存在许多普查的空白。

不过,不少医药投资人认为,按照我国现阶段巨大的人口基数测算,国内罕见病患者人数必定不在少数,中国将是全球罕见病药物市场的重要一块。

期待特殊审批通道

“对于中国的研发,我们希望能够做到扎实地了解中国市场,做有中国背景的研发。”赛诺菲全球研发副总裁曾和礼迫切希望在中国找到理想的合作伙伴,然后能就共同感兴趣的问题建立长期合作。

对于处于初步介入中国罕见病领域的赛诺菲,此时正需要一个从研发到物流都有足够能力的中国药企进行互补,而拥有国企背景的国药集团的出现,使得双方一拍即合。

“我们跟赛诺菲合作,正好能利用他们的技术优势,再结合我们的产业化优势,尽快在国内研发并推出更好的药物,满足民众需求,降低医疗费用。”易八贤说。

国药集团副董事长王丽峰则表示,赛诺菲与国药集团的合作,探索我国特有的罕见病病因组成、流行病学及患病人群特征等情况,这将加快国内罕见病药物研发,为中国患者提供量身定制的治疗方案。

不过,由于缺少国内的统计数据,这给赛诺菲的研发工作增加了难度。“合作后,我们将首先一同‘摸底’中国到底有多少罕见病,涉及多少人群,具有哪些特征等,只有打造一个比较完整的数据才能有的放矢。”江宁军说。

江宁军表示,对中国的罕见病领域进行普查后,赛诺菲还将针对健赞已上市及尚未引进中国的罕见病药物进行遴选,同时与国药集团合作,就健赞已经开展的研究进行深入转化。

不过,令业内人士担忧的是,相较于欧美罕见病药物市场的政策保护而言,国内相关政策扶持依然滞后。

虽然,按照国家食品药品监督管理局发布的《关于印发新药注册特殊审批管理规定的通知》,对于治疗罕见病具有明显临床优势的药



赛诺菲供图

物注册申请将实行特殊审批,但业内人士表示,这一政策在实际工作中并没有发挥出“绿色通道”的功能。

可以说,如果国家缺乏对创新药的市场保护,将难以提高企业的投资积极性,这对赛诺菲也是一个巨大的挑战。

对此,易八贤表示,国家对罕见病药物的认识还不够深入,但是随着国家对弱势群体用药需求的持续关注,罕见病药物的审批肯定会启动特殊通道。另外,易八贤觉得,企业还需要在研发阶段做更多工作,而国家也应该给予企业更多研发费用的支持。

合作项目通过验收 生物质气化合成二甲醚技术

本报讯(通讯员 谢舜源)

近日,中科院广州能源研究所承担的广东省国际科技合作项目“生物质气化合成二甲醚技术的合作研究与应用示范”通过验收。验收会由广东省科技厅组织,验收专家组组长由来自华南师范大学李伟善教授担任。

据悉,生物质是可再生能源中唯一可以转化为液体燃料的碳资源,其转化为液体燃料的途径有多种,其中,利用农林废弃物经气化技术合成重要的绿色工业产品二甲醚(DME)不仅可避免“与粮争地”问题,且可将生物质原料“吃干榨尽”,同时由于DME是一种最简单的脂肪醚,无腐蚀性和毒性,且自身含氧而能充分燃烧、不析炭、无残渣的一种理想清洁燃料,特别是其作为液化石油气和柴油的替代燃料使用前景非常广阔,并在国际上被誉为“21世纪的燃料”,对于建立我国多元化能源结构、保障能源安全、促进新农村建设、减少大气污染和温室气体排放具有重要的意义。

项目立项申请中指出,广东省对能源的需求量很大,但广东的一次能源资源非常缺乏。目前,广东省在可再生能源资源、技术潜力、市场和上都具有一定基础,但在生物质能源产业化方面尚处于初步阶段,同时有能源需求、能源安全保障和可持续发展的需求。

该项目于2010年正式启动,在生物质流化床气化技术、组合气化重整净化与组分调整技术与装置、生物合成气的二甲醚合成工艺与催化剂等方面开展了一系列研究,在瑞典建成了50吨级的生物质气化合成二甲醚的中试装置,并制定了生物质液体燃料制备的成套生产工艺和装备的设计规范,推进了生物质气化合成二甲醚技术的市场开发和应用。项目通过“引进来”和“走出去”相结合,促进了广东省在生物质气化合成燃料技术的国际输出,推动了广东省与国际在新能源与可再生能源的技术研究和产业方面进行更广泛的交流与合作。

一周行业点评

氧化石墨烯如何“潜入”细胞

近年来氧化石墨烯(GO)在药物运输、生物传感以及成像等生物医学领域的应用研究受到广泛关注,但有关GO与生物体系的相互作用,尤其是其被细胞内吞的机制一直不清楚。

最近,中国科学院苏州纳米技术与纳米仿生研究所张智军课题组与厦门大学固体表面物理化学国家重点实验室任斌课题组合作,采用表面增强拉曼光谱(SERS)研究了GO的细胞内吞机制。他们首先通过化学偶联的方法将金纳米粒子装载在GO表面,得到金纳米粒子-氧化石墨烯(Au-GO)复合体系。然后以其作为生物相容性SERS活性基底,将Au-GO与Ca Ski细胞共孵育后,利用GO的SERS信号来研究GO进入细胞的过程和机理。

实验发现,GO与细胞共同孵育4h后才能显著进入细胞,而且大都分布在细胞质区域。为了阐明GO的细胞吞噬机制,该课题组考察了chlorpromazine、amiloride、MβCD和NaN3四种抑制剂对GO进入细胞的抑制效果。研究发现,GO进入细胞是通过网格蛋白介导的内吞实现的,而且是一个能量依赖过程。

本研究对于研制基于GO的高效、靶向纳米载药系统和生物传感器,以及阐明GO的生物学效应等具有重要意义。该工作最近发表在Small(2012, 8, 2577-2584)上。

(李惠钰)

中国科学院苏州纳米技术与纳米仿生研究所研究员张智军:

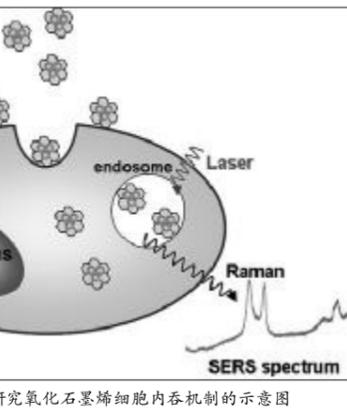
2004年,英国曼彻斯特大学的Geim等人首次成功制备了世界上唯一的二维纳米材料—石墨烯。该发现引起了轰动,迅速形成了石墨烯研究的热潮。石墨烯独特的二维结构和物化性质使其具有优异的电学、力学和热学性质,在复合材料、传感器、电池等领域有着广泛而重要的应用前景。石墨烯的发现者Geim和Novoselov也获得了2010年诺贝尔物理学奖。而石墨烯在生物和医学领域

的研究是从2008年以后才开始的,其主要包括石墨烯尤其是其衍生物氧化石墨烯在药物递送,生物分子检测和生物组织工程支架材料等方面。

氧化石墨烯由石墨经化学氧化、超声制备而获得,其边缘和基面带有丰富的含氧基团,如羧基、羟基等,使其具有良好的生物相容性、而且易于表面功能化。它还可以方便地通过物理方式吸附难溶性芳香类抗癌药物,石墨烯巨大的比表面积使其具有其他纳米材料无可比拟的超负载能力。

2008年美国斯坦福大学戴宏杰课题组首次报道了利用氧化石墨烯作为难溶性含芳香结构抗癌药物的载体。他们研究发现,负载抗癌药物的氧化石墨烯复合物有良好的水溶性,可以用于难溶性药物的增溶,并可以有效杀伤肿瘤细胞。此后这方面的研究引起了人们越来越多的兴趣。据统计,2008年氧化石墨烯作为纳米药物载体的文章只有30篇左右,而2012年前7个月氧化石墨烯用于载药的文章已超过250篇,充分显示该研究领域迅猛蓬勃的发展趋势。

但是氧化石墨烯是如何进入细胞的,也就是氧化石墨烯的细胞内吞机制一直不清楚。中科院苏州纳米所张智军课题组与厦门大学固体表面物理化学国家重点实验室任斌课题组合作,首次采用表面增强拉曼光谱等手段对氧化石墨烯进入细胞的机制进行了研究。与生物研究中常用的荧光标记方法相比,利用表面增强拉曼光谱获得的是氧化石墨烯本身的信号而非标记分子的信号,这有利于我们更直接、更准确地检测细胞内氧



利用SERS技术研究氧化石墨烯细胞内吞机制的示意图
图片来源:中国科学院网站

化石墨烯分布。

通过对活细胞内氧化石墨烯的拉曼光谱研究发现,氧化石墨烯与细胞共同孵育4小时后才能显著进入细胞,而且大都分布在细胞质区域。同时我们还发现,氧化石墨烯进入细胞是通过由网格蛋白介导的细胞内吞作用实现的,并且是一个能量依赖过程。简单来说,就是氧化石墨烯首先在细胞表面形成被小窝,细胞膜内陷,被小窝从细胞膜上脱落下来,使氧化石墨烯进入细胞内。

阐明氧化石墨烯的细胞内吞机制可以更加有效地指导我们在基于氧化石墨烯的高效、具有生物靶向的纳米载药系统和生物传感器等的研究,同时也有助于深入了解这一新型二维纳米材料与生物体的相互作用,尤其在GPCR领域的研究所作出的突出贡献,共同获得2012年诺贝尔化学奖。博雅干细胞集团董事长许晓椿博士表示,GPCR研究获得2012年诺贝尔化学奖,不仅加速了世界GPCR研究的发展和应用,而且为中国新药创新研究开拓了更加广阔的前景。

资讯

中国最大海藻生物科技研发中心开建

本报讯 近日,海藻加工企业青岛明月海藻集团对外宣布,国内最大的海藻生物科学研发中心将在胶南诞生。投资1.5亿元的一期工程已正式开工建设。

据了解,青岛明月海藻生物科学研究中心项目占地面积为50亩,总建筑面积3.88万平方米。项目总投资3亿元。

据悉,该项目依托明月集团国家级企业技术中心与中国海洋大学、中科院海洋研究所、山东农业大学、南京农业大学等高等院校,引进国内外高端人才共同建设海洋功能性食品药品、海洋生物活性物质、海洋生物高分子材料、海洋护肤品等联合实验室,打造以海藻生物为特色的国家级科研及孵化平台。

该项目完成后,将成为我国最大的海藻生物科学研发中心,通过成果转化、技术性服务收入,每年可实现经济收入1亿元以上,通过科技成果转化,可间接带动企业销售收入30亿元,项目建设经济效益显著。(黄明明)

我国玉米秸秆生产燃料乙醇实现量产

本报讯 我国使用玉米芯、玉米秸秆等农业废弃物生产燃料乙醇的技术取得重大突破并实现量产,由山东龙力生物公司生产的首批2500吨燃料乙醇近日交付中石化山东石油分公司,中石油山东销售分公司。

根据山东省车用乙醇汽油推广工作领导小组下发的《关于二〇一二年十月份变性燃料乙醇需求计划的函》,山东龙力生物科技有限公司从2012年10月8日起,将生产的纤维素乙醇经变性处理(混入石油和防腐剂)后将作为变性燃料乙醇向中石化和中石油相关分公司供货。

一直以来,国内外不断有利用秸秆等农业废弃物生产燃料乙醇的研究和努力,但往往碍于原料不足或产品成本过高而未取得实质突破。而由我国科学家和企业联合开发的燃料乙醇,由玉米芯和玉米秸秆提取完功能糖之后的生物残渣做原料,成本低廉且原料丰富。(黄明明)

“基因重组人血清白蛋白”产业化项目在沪启动

本报讯 日前,国家重大项目“基因重组人血清白蛋白”产业化启动暨签约仪式在张江举行,这标志着该项目进入了中试阶段,有望把沪产“基因重组人血清白蛋白”推向市场。

据介绍,人血清白蛋白是全球使用量最大的血液制剂,目前,这种制剂绝大多数来自人源血浆。而上海企业研制的人血清白蛋白,则是利用酵母菌生产的,所以它没有从人源血浆的病毒污染隐患。

仪式上,上海市生物医药科技产业促进中心与上海欣瑞特生物医药技术有限公司签约,在张江生物医药中试孵化基地启动“注射级基因重组人血清白蛋白”的产业化服务项目。

据了解,人血清白蛋白是人血浆中的蛋白质,属于大宗一线临床用药。它的应用非常广泛,被用于治疗各种失血引起的休克,也用于烧伤烫伤、脑水肿、肾水肿和肝腹水的体液收敛,还常用于癌症、艾滋病的辅助治疗。疫苗生产企业也需要大量人血清白蛋白。(李木子)

华南生物医药产业孵化中心动工

本报讯 华南生物医药产业孵化中心近日在东莞松山湖奠基动工,该孵化中心由广东融易创投基金投资建设,是东莞首个完全由民营企业投资建设的新兴产业孵化中心。

据悉,孵化中心建成后将致力于生物医药领域专业化的服务平台建设和投资与管理创新,融易创投基金将进驻孵化中心的企业提供孵化场所与专业技术支持、投融资、基础孵化等服务。

东莞市政府党组成员陈晓明表示,东莞市政府一直以来都鼓励和支持民营企业投资建设高科技产业孵化基地,并且推动孵化中心体现产业基础设施的作用,带动相关企业快速发展。(郭康)

中石化携手空客
开展航空生物燃料合作

本报讯 中石化日前牵手空客航空公司开展跨行业合作,以推动环保型航空燃料(即航空生物燃料)在中国的生产和应用。

据了解,空客作为飞机制造商两巨头之一,是欧美航空生物燃料标准审定的主要参与者,也将为该标准在中国的制定和实施提供应用经验和专业技术支持。中石化则作为航空生物燃料生产技术专利商和产品供应商,正在配合中国相关政府部门对中石化采用自主技术、自主生产的1号生物航煤产品进行适航审定。

空客还透露,目前正在和中石化合作积极筹划建立符合可持续发展要求的生物航空燃料产业链。该项目包括从原料到加工,将首次实现在中国建立完整的能够实现可持续发展的航空生物燃料生产体系。中石化作为该项目的牵头者,不仅提供航空生物燃料加工基地,还将与空客合作开拓燃料原料来源。

中石化高级副总裁戴厚良称,目前中石化在利用生物质或餐饮废油生产生物燃料上已经拥有了自主技术,并成功利用多种生物质原料生产出了符合国际标准的生物航煤产品。(李木子)

40位千人计划专家
携手GPCR新药创新研究

本报讯 记者了解到,由博雅干细胞集团主导的“中国GPCR新药创制联盟”,目前已吸引了9位中国科学院院士与40位国家“千人计划”专家的加盟,同时启动两项“973”计划。联盟成员单位包括北京大学、华东师范大学、浙江大学、中国科学院上海药物研究所等三十多家顶尖研究机构和三甲医院,旨在整合国内较分散的G蛋白偶联受体(GPCR)研究力量,通过专业的国际化管理和高效的资本运作,打造中国医药产业的国家队。

美国科学家Robert J. Lefkowitz和Brian K. Kobilka因在GPCR领域的研究所作出的突出贡献,共同获得2012年诺贝尔化学奖。博雅干细胞集团董事长许晓椿博士表示,GPCR研究获得2012年诺贝尔化学奖,不仅加速了世界GPCR研究的发展和应用,而且为中国新药创新研究开拓了更加广阔的前景。(王庆)