

## 企业偏爱什么样的仿制药

随着多种重磅药物专利先后到期,相应仿制药市场规模也正在迅速扩大,市场分析人士预计,到2016年,仅生物仿制药,其市场规模就将达到100亿美元,2020年将增至200亿美元。

对于竞相争夺仿制药市场的企业而言,什么样的药物更容易获得青睐呢?

目标市场要足够巨大,能够容得下“群雄逐鹿”,通常都以常见并且长时间困扰患者的疾病为目标。这些病不会严重到突然致命,但也难以很快治愈。罕见疾病难以引

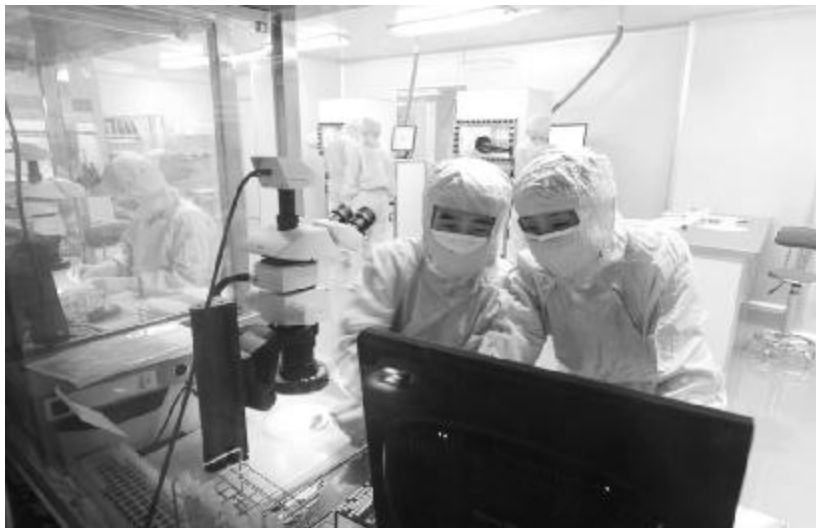
起药企的兴趣,因为市场太小。周期短的疾病亦如是。

潜在消费群体要具备足够的支付能力,如果患者用不起,那么药厂就难有足够的动力去研发。这就是为什么药企往往对非洲地区的一些多发疾病不感兴趣的原因所在。

此外,市场要具备弹性,有一定的扩张空间。例如,判断高胆固醇的标准不断下降,人们发现,很难通过节食和锻炼来达到医生认为的正常水平,所以越来越多的患者选择服用降低胆固醇的药物。

## 慢热型生物医药产业的钱殇

■本报见习记者 王庆



据统计,进入临床实验的新药只有大约十分之一能最终上市。图片来源:昵图网

一方面,生物药企抱怨“缺钱”;另一方面,社会资本对生物医药行业“感兴趣,不敢投”。

政府支持的项目基金由于数量少、覆盖面广而被业内人士比喻成“撒胡椒面”,而大多处于中小型或初创阶段的生物医药公司更是因风险高、周期长等因素难以获得银行贷款。

慢热型的生物医药产业持续性资金投入到底应该从哪里来?

## 政府的“胡椒面”怎么撒

无论是生物药企的负责人,还是关注生物医药行业的投资人,双方对于政府支持资金的普遍共识是:政府的钱在任何国家任何时候都不可能支持一个企业的长远发展,更多的是帮助有潜力的企业“启动”起来,而关键在于这些政府资金怎么花更有效。

专门投资生物医疗行业的奥博资本(OriMed Asia)资深董事总经理王健表示:“即便是政府在生物医药投入方面算是比较大的美国,整个行业仍是以私人的资本为主。我比较过韩国、印度、新加坡等不少国家,老实讲,中国政府近年来对生物医药的投入力度还是比较大的。”

作为生物药企创业者的中美冠科生物技术(北京)有限公司商务副总裁林艺海也持有类似观点,并强调政府基金的重要作用之一应在于“孵化”。

“好多博士从海外回来,头脑中只有一个理念而已,拿不出东西,但是要融资就必须有成形的东西,这时政府的投资很重要,可以让技术转化为实物,使企业往前迈几步,让人看到一个雏形,这样再去融资就方便了。”林艺海在接受《中国科学报》记者采访时表示。

林艺海认为,不同地方政府的作用应统筹考量,“北京、上海这样人才和科技集中的地区应该重点放在“播种”和“孵化”,然后才可以把产业化放在地方”。

天津康希诺生物技术有限公司高级副总经理邱东旭和林艺海都比较欣赏江浙一带生

物医药园区的做法:经过严格筛选,给有潜力的企业相对充分的启动资金,并且不占股份,使项目“做出点眉目”之后退出,接下来企业再去吸引风险投资。

生物谷(BIOONGROUP)创始人、中国医药产业技术联盟专家委员会委员张发宝对《中国科学报》记者表示,目前国内正在摸索一些新的投资组合,比如政府出一部分,民间资本出一部分,聘请专业人士管理基金,以达到风险共担的目的。

## 社会资本“感兴趣,不敢投”

在被政府“扶上马,送一程”之后,生物药企就需要社会资本的进入了。

近些年,在一些生物医药论坛上,经常会看到风险投资、私募基金等投资人的身影,甚至一些专门的生物医药投资论坛也多了起来。

但大部分投资人的态度是“感兴趣,不敢投”,其原因来自主观客观各个方面。

一位业内人士表示,目前生物医药产业新药审批更加严格,研发难度显著加大,在政策环境趋紧的情况下,无论是国内还是国外,投资人对生物医药都越发谨慎,不愿冒进。

林艺海说:“如果其他行业更容易赚到钱,投资人为什么要选择生物医药?”

生物医药产业确实有其特殊性:“在西方,新药研发周期一般在10到15年之间,投资更是动辄上亿美元,而且风险非常大,有数据显示,进入临床阶段的新药只有大约十分之一能最终上市。”王健说。

所谓“艺高人胆大”,但对于生物医药投资者而言,“胆子不够大”的另一层原因是“艺还不够高”。

礼来亚洲基金董事总经理施毅向《中国科学报》记者分析道:“生物医药和风险投资对

专业水平要求都很高,要想对生物医药项目作出准确的投资判断,需要兼具两方面的专业素质,这样的人才非常少见。”

这一问题也催生了新的合作方式。张发宝说,一些投资机构开始与专业的咨询公司合作,咨询公司作为第三方评估机构对项目给出独立的客观评价。此外,不同项目也可以根据基金特点选择不同的投资组合。

多位业内人士也表示,目前对生物医药感兴趣的投资机构正在逐渐成熟,红杉资本等公司已经陆续组建自己的专业生物医药投资团队。

## 投资人货比三家

“其实现资本并不少,但是好项目不多。”王健对《中国科学报》记者说,“我们这家投资公司在全中国范围管理仅针对生物医药领域的投资基金60多亿美元,我们非常看重所投资项目的团队质量。”

王健认为,尽管现在从国外回来的高层次生物医药人才越来越多,但同时具备丰富研发、管理经验,又熟悉和适应中国本土特殊环境的并不多见。

作为生物药企创业者,林艺海也对本行业存在的问题直言不讳:“一些创业者对自己的技术和项目缺乏客观评价,自认为国际领先,但其投资者更是放眼全球,货比三家之后发现你的技术并没那么独特。”

对于目前阶段国内生物医药企业如何有效地吸引到投资,邱东旭和林艺海都结合所在企业的例子给出了建议:结合自身所处的阶段作出恰当选择。

邱东旭说:“我们做的大部分不是全新的,主要是国外有而国内没有的,或者国内技术和国外相比差很多的产品,这样投资人比较放心。”

而对于林艺海所在的公司,则是赶上了新药研发外包产业从欧美向中国转移浪潮的早期,“当时中国的成本优势很明显,竞争也不像现在这样激烈,投资人认为我们的成长性较好,现在再做研发外包吸引投资就很难了。”林艺海说。

## 远望台

专利是绊脚石还是铺路石?一个肤浅的回答是:“别人的专利是绊脚石,我的专利是铺路石。”其实,把别人专利当绊脚石的人,自己的专利也不能成为铺路石。

可以说,专利,是创新的“宣言书,宣传队,播种机”。

说专利是创新的宣言书,是因为它是向全世界宣告“我最先发明的!”;说它是宣传队,是因为有了专利才能名正言顺地去市场推广;说它是播种机,是因为有了专利才好去集资,才有事业发展的种子基金。

中国的生物技术公司没有很好地利用专利这个利器,原因可能有很多种。

第一,没有创新技术或产品可以去申请专利;第二没有很好的专利律师;第三,专利是先花钱,后得利的事,在不确定是否能赚钱的前提下,不愿意先拿钱去申请专利;第四,专利申请下来也不值钱,因为投资机构对专利不知道如何估价。创新技术本身在市场上,尤其是在没有产生销售以前价值非常低。

总的来说,申请专利在中国是吃力、花钱又不讨好的事,没人去做也是可以理解的。

而在美国,申请专利是想去创业的人所要做的第一件事。没有专利就没有办法集资,也就很难成立一个像样的公司。如今,从论文到产品的道路可以说是非常遥远且昂贵的,如果没有专利保护,就没有人愿意投资来把一个科研成果进行产业化。

在世界经济一体化的今天,再打着“冲破敌人技术垄断”的民族主义政治旗号,明目张胆地“山寨”人家的技术越来越行不通。生物技术公司也就不得不重视专利和知识产权的问题。

把“绊脚石”变成“铺路石”,其实并不难。

首先下手要早。最先找到你需要的技术并开始和他们谈判,得到技术使用权。把一个技术在中国(地区)或某个病(应用)方面的独家使用权拿在手里,绊脚石就可变成铺路石。拿不到独家使用权,哪怕拿到一个非排他性的使用权,你也有了一块垫脚石。挡不住别人,至少自己能放心地走下去。

其次要借鸡下蛋。借来的技术平台要想得到金蛋,就要在平台上作出独特的成绩。让人家的技术平台离不开你,而你有可能离开去寻找其他更好的技术平台。这样,你就可以用自己的技术去对换,得到价格更合理的技术平台使用权。

以我自己为例,当我拿到Luminex技术平台以后不是去做别人都能做的事,而是开发出了多重PCR技术和它配套。而多重PCR技术可以用在Luminex技术平台上,也可以用在其他核酸检测技术平台上。所以我就有了和Luminex讨价还价的能力。

最后还得“上蹿下跳”。当你有了自己的技术,成了价值链中的关键一环,你也就会有沿着价值链往上游和下游延伸的机会。比如今天我们凭借多重PCR的关键技术,往上游做自己的(iCube)技术平台,往下游做开放平台研发更多试剂,都是扩大技术影响的方法。

总之,与其把别人的专利当做自己发展的绊脚石,还不如改变态度,采取必要措施,让别人的专利成为自己发展的铺路石。

对待专利的态度是事业发展的一个分水岭:一边是步履艰难的山寨小路;另一边是众人铺路的康庄大道。

有趣的是,这几天我连续写了几篇有关尊重知识产权的博文,就有人在我的微博上留言,说我“别有用心”帮助他人“垄断技术”。其实,说这样的话的人是在蒙骗群众,他们是希望不知情的人能继续跟他们“上梁山,干革命,推翻帝国主义的垄断”。

要知道,人家的技术之所以能形成垄断,就是因为他们创新在先。突破垄断的唯一途径就是率先把技术研发出来。落后者才有喊“反垄断”的机会,为什么不把喊这个口号的机会让给他人?

## 分子生物学助攻小麦条锈病变异难关

■本报实习生 李勤

随着小麦条锈病新菌系的出现,中国发现了新的小麦条锈病致病类型,这意味着今后几年我国小麦条锈病的危害仍然处在高发的状态下。

传统的育种速度能赶上病原菌变异的速度吗?面对条锈病这一灾劫,小麦如何才能渡过难关?

## 抗病品种不能彻底解决问题

小麦是我国第三大粮食作物,目前的种植面积达到24万亩。我国小麦产量约占全球产量的17%,中国的小麦生产不仅对保障本国的粮食安全至关重要,也维系全球的粮食安全。

每年从育种到收割,小麦经常经历病虫害的重重劫难。据中国农业科学院作物科学研究所研究员、国家小麦改良中心主任何中虎介绍,威胁我国小麦生产安全的主要病害包括纹枯病、白粉病、条锈病和赤霉病等。其中,小麦条锈病是第一大病害。

“小麦条锈病曾经在历史上造成了重大的产量损失。1950年,由于小麦条锈病,我国损失了60亿公斤粮食,1964年损失32亿公斤,2002年损失14亿公斤,所以说条锈病是对小麦最重要的病害。”旱区作物逆境生物学国家重点实验室主任康振生说。

如果用此病害在一个国家的发生程度和范围来衡量,中国可以说是条锈病的最大流行区。目前主要利用抗病品种来防治小麦条锈病,抗病品种既具有经济性,而且不污染环境。

“但是在抗病品种的利用当中有一个关键的问题。病原菌变异易造成抗病品种抗病性的丧失,所以我国培育的新品种在生产上利用三到五年就有可能丧失抗病性。”康振生表明了自己的担忧。

近年来新小种和其他致病类型的出现和发展使此病害流行的可能性更高,潜在威胁更大,涉及范围更广。由于其流行频率高、暴发性强、发生范围广等特点,从而严重威胁小麦高产和稳产。

而且,目前我国出现了条锈病新菌系,使得我国小麦大部分品种处于易感状态。“我们实验

室通过对599个小麦品种的鉴定,发现70%的品种都是感病品种。”康振生说。

## 小粟“为虎添翼”

条锈病的流行往往是由于新病原菌出现造成,而病原菌的变异又主要发生在西部越夏区。

在我国,可将小麦分为三大区域:越夏区、越冬区,还有春季的流行区。在夏天没有小麦的时候,病原菌在西部地区越夏,秋天传到东部麦区,到了春天就会危害广大的黄淮海区。病原菌从西到东传播过来,病源年年如是循环。

在如此严峻的形势下,现在还发现在我国小麦条锈病不但有无性的过程,还有有性繁殖的过程,这就是病原菌极易发生变异的罪魁祸首,加剧了条锈病对小麦的威胁。

之前美国科学家已经发现,条锈病的无性阶段发生在小麦上,而某种植物可以促使条锈病有性过程发生。

康振生的研究小组就发现了这样一种植物——中国小粟。

“小粟”是小粟科的植物,黄连素就是通过这种植物的根提取,西南部山区大量存在这种植物。专家发现在陇南的越夏区,小粟也普遍存在,而且很多小粟就生长在田园边上。

“山上有许多小粟,都离田很近。我们通过室内的接种实验,成功产生了性子和锈子器,这意味着条锈病可以感染小粟。”康振生说。

科学家从这些感染区小粟上成功分离到小麦条锈。通过毒性鉴定,证实小粟上锈菌可产生不同的致病类型,这意味着通过有性过程可以导致小麦条锈病的毒性变异。

到目前为止,我国已经发现16种小粟可以作为小麦条锈病的转主寄主高度感染条锈病,这些小粟分布在西北、西南等越夏区。

## 培育抗条锈病的“新工具”

17世纪,当国外发现小粟是条锈病转主寄主时,他们通过铲除小粟来降低初始菌源量,以此减慢病原菌的变异速度,从而减少条锈病带来的危害。



患条锈病的小麦。图片来源:百度图片

那么,风雨欲来之际中国将如何应对由于病原菌变异带来的新威胁?

西北农林科技大学的刘巍博士表示,在小麦条锈病防治方面,中国需要基础的农业防治和化学防治,包括培育抗病品种,做好化学防治。但化学药剂会对环境造成一些污染,而且容易使小麦形成抗药性。所以,国内外大量实验和生产实践证明,种植抗病品种是最有效、最经济、最安全的方法。

专家介绍,在抗病育种方面,我国现在主要是采取从农家地方品种的普通小麦中获取菌源种来挖掘一些抗条锈病的基因从而进行培育,开发新的抗病品种。

但是,传统的育种速度能赶上病原菌变异的

速度吗?刘巍表示,康教授带领下的科研团队目前正在运用分子生物学技术力图挖掘新的抗病资源。其中有一种就是分子标记辅助育种技术,把筛选到的好的分子标记,用分子标记对材料的抗病性进行鉴定和选择,能够快速准确将抗病基因转育或者是累计到改良的品种当中。

“新方法用标记带着目的基因的杂和体进行回交,在抗病育种中可以省去每次回交之中还要自交的程序,大大缩短了一些育种的年限,提高了育种的效率。”刘巍说。