

生物产业的 2.0 时代

从 1996 年的 170 万公顷到 2011 年的 1.6 亿公顷,15 年时间里,全球转基因作物的种植面积增长了 94 倍。转基因技术已成为现代农业史上应用最为迅速的作物技术。

在如今的农业领域,高产、优质、多抗是作物育种的目标,而今,生物技术是实现这一目标最好、最快的技术。

从成千上万的基因中寻找高产基因、挖掘抗逆性,提升大米的维生素 A 含量,让富含 omega-3 的大豆更加普及,在第一代生物技术助力农业增产的同

时,第二代生物技术将会带来更多的惊喜。

生物燃料也不例外。如果说玉米作为原料的第一代生物能源作物,备受“与粮争地、与人争粮”的困扰,那以纤维素乙醇为代表的第二代生物乙醇技术,将掀开新的一页。

此外,生物产业的创新不再只停留在技术层面,更明确指向的是商业模式的创新。筛选出“有前途”的基因,进入商业化应用的转化以及安全评价阶段,再结合不同地区的气候、土壤等环境因素培育出最好的品种,这一过程被烙上了明确的“需求和价值”烙印。

骨科植入器械本土化待兴

■李惠钰

专家预测,到 2015 年,国内骨科植入器械市场有望增长到 166 亿元,届时,中国将超过日本成为全球第二大市场。

然而,跨国企业在华强势的“跑马圈地”,让国内医疗器械生产商有些难以继。

在第二届中国医疗设备自主创新研讨会上,中国工程院院士、北京协和医院骨科主任邱贵兴给出一组数据:我国高端骨科医疗器械中逾八成被跨国企业所垄断,进口产品在我国大医院占有超过 70%;国内销售收入排名前 10 位企业中,外资、合资企业就有 7 家。

面对国内医疗器械的尴尬境况,如何加快我国骨科医疗器械产业的自主创新,制造出符合中国患者的医疗器械,成为业内亟待解决的问题。

洋品牌占据半壁江山

在国内的大医院,患者需要做骨科内固定手术时,医生首先想到和使用的都是那些耳熟能详的洋品牌。

有临床医学专家不禁感叹:“在我们国内大医院做个常规骨科手术,大小器材多是洋货,本土医疗产品仅为输液皮管、注射器等一次性耗材,这多少有点悲哀!”

作为一种十分精细的医疗器械产品,骨科植入器械融合了生物力学、生物材料学、临床医学、机械制造等不同专业领域,具有相当高的复杂性和难度。

在邱贵兴看来,由于我国工业基础差、技术人才缺乏、科技水平不足等多种原因,国产骨科植入器械品牌大多在中低端市场徘徊,高端市场仍被外资生产商把控。

据介绍,目前,创伤类、脊柱类和关节类是中国骨科医疗器械三大主流产品类别。

2009 年统计的数据显示,中国市场关节类产品全部销售额中有 64% 被跨国公司攫取,脊柱产品 61% 的销售收入也被外资收入囊中。只有创伤类产品,国内品牌才占主导地位,国内、国外销售额分别占 57%、43%。

进口产品的市场垄断,也导致医疗器械设



美敦力威高研发中心与协和医院骨科、北京航空航天大学生物与医学工程学院开发更适合我国骨科患者需求的医疗器械。图片来源:新华网

备价格居高不下,而另一个不容忽视的问题是,国外骨科植入器械大多按照欧美人种设计,这未必符合中国人的生理结构。

“国外产品在临床应用,解剖形态与国人骨骼不匹配,这就造成手术操作难度加大,患者承担的风险也随之增加。但由于目前国内尚无高质量的骨科器械产品,我们也只能被动接受。”北大医学部副主任、人民医院创伤科主任姜保国说。

重在材料改进

毋庸置疑,具有丰富、高品质的产品才是骨科器械企业占领市场的根本。

在解放军总医院骨科主任王岩看来,骨科

医疗器械的自主创新与产品端材料界密不可分。医用材料的产业升级和技术创新,将有力促进骨科植入器械质量的提升。

北京大学人民医院创伤骨科主任医师王天兵在向大会提交的报告中也指出,骨科耗材的技术进步主要体现在材料改进上,由于器械植入身体后与身体直接接触,因此,提高器械材料的生物相容性和长期性是未来突破的重点。

据了解,骨科以往都是使用坚固、不易折断的金属材料,而这些金属材料植入身体后会引发一系列问题,例如固定结合剂引起炎症、金属离子有可能深入血液引起有害反应、再吸收而造成骨质流失等。

为了避免植入材料带来隐患,研究人员开

始将目标锁定在非金属材料上,研究具有“生物活性”的磷酸钙陶瓷、生物玻璃和玻璃陶瓷,这些材料表面可与相邻的骨骼形成化学键,继而促进骨骼再生。

在王天兵看来,生物材料不会引起炎症和集体的排斥反应,可以靠骨粘粘机制牢固地结合在骨头上,而不干扰骨骼矿物质的自然沉积。

但是,由于此类材料在载重的情况下容易破裂,因此,王天兵认为,未来的研究重点还将利用混合或表面覆盖的陶瓷、玻璃或玻璃陶瓷等生物活性材料,以及发展人造生物材料用于改进韧带及修补肌腱。

加强多学科合作

骨科医疗器械行业也是一个多学科交叉、知识密集、资金密集的高技术产业,然而在目前的状态下,国内单个企业无论是资金上还是技术上都难以完成大规模的研发和生产。

多位专家表示,我医疗器械产业仍没有形成良好的研发创新环境和激励机制,该产业主要靠市场自我调节,缺少政府的主导和相关扶持政策,导致政府、企业、风投、科研院所、大专院校等资源关系没有协调发展。

正如全国人大常委会副委员长、九三学社中央主席韩启德院士所述:“我国的创新产业链缺乏中间环节,中间企业要联系好研发单位和生产企业,使得每一个环节的科研成果都能产生价值,整个产业链的各个环节协作发展。”

与会专家建议,发展本土骨科植入器械产业,要加强医院、医疗设备生产商中复合型人才,鼓励医疗企业与国际国内权威医学学术组织广泛合作,同时也要鼓励临床医生直接参与产品的研发,使产品符合国人特征和病症特点。

与此同时,邱贵兴建议,政府要给企业提供优惠的财税政策及宽松的投融资渠道,支持有实力的大企业参与,要设立“医疗器械创新”重大专项,支持具有自主知识产权和市场竞争力的医疗器械项目。

观点

中医药立法迫在眉睫

■孙辉

中医科学院研究员屠呦呦去年 9 月获美国拉斯克临床医学奖,无疑将中医药在世界范围内的认可推向了前所未有的高度,同时,又让国人站在另外一个高度重新审视中医药,寄希望于中医药。

作为中医药从业者,笔者见证了鱼腥草、刺五加事件中中药注射剂的信任危机,见识了国家药监局自 2006 年出台的针对中药注射剂技术、安全、标准的一系列通知通告……中药注射剂磕磕绊绊一路走来,直到 2011 年 4 月国家药监局下发银杏内酯注射液注射批文,距上一个获批中药注射剂文号已过去近 5 年。近年来中药注射剂步履蹒跚,也映射出中医药的纠结现状,若想又好又快地可持续发展,亟须国家对中医药的立法引导。

2011 年底,汉丰药业成为西北首家通过新版 GMP (Good Manufacturing Practice, 良好作业规范) 认证的企业。今年 2 月,神威药业首家“非最终灭菌中药注射剂小容量(含中药提取)”通过新版 GMP 认证,意味中药提取新的规范开始执行。

系列标准的出台,促使企业不断对自身生产工艺、质量控制、风险管理等方面提升完善,孜孜以求。提高门槛会把一些软硬件欠缺的企业淘汰出局,而长期坚持技术革新,要求自我升级的企业产品安全性自然会高,当然,这部分企业的合法利益也需要得到保护。

前段时间,大家对归真堂“熊胆不是人胆,你怎知会痛?”褒贬不一,与此同时,也凸显出部分药材资源的稀缺问题,亟须法律保护。

一方面,“全民医保”大刀阔斧,中药材的用量也随之逐年增加,加之看天吃饭的农收连遇灾年,使得药材价格居高不下。

另一方面,“不投标就死,投标慢死”的安徽模式致使企业欲罢不能,使得中医药企业不得不东挪西凑偷工减料,忽视了药品的本质属性——质量。因此,GAP (Good Agricultural Practices, 良好农业规范) 药材基地的推行,药材价格的调控都需要指引。

博大精深的中华文明给我们沉淀下来了无数名方、古方,同时,也被一些国家和地区所觊觎,他们正在试图借助高科技来破解我们的“秘方”,经过研发形成自己的产品和专利,莫要等到国人连用中医药给自己看病都要向外人支付专利费用,那时岂不悲哉!因此,亟待国家出台法律把国粹典籍里的“秘方”在国际上注册,从而形成自己的中医药知识产权。

2004 年 3 月发布的《欧盟传统植物药注册程序指令》中规定,自 2011 年 4 月 30 日起,在欧盟市场销售的植物药需按照新指令注册,否则无法继续销售。

与此同时,还有一些国家及地区不断强化对中医药的技术壁垒。打铁还需自身硬,没有国内对中医药立法的“声音”,企业想有再好的国际化“大戏”也出不来。

随着中医药典籍《黄帝内经》、《本草纲目》入选世界记忆名录,中医科学院研究员获得美国大奖的风光无限,中医药在国际上的影响力不可同日而语,墙内开花墙外香固然妙,但内外兼修则更为扎实,犹如一棵大树,需要枝繁叶茂更需要扎根深远,这样才能切实加快中医药国际化的进程。中医药立法是我国传统医药创新发展和薪火相传的迫切需要,对建立有中国特色的医疗卫生制度意义重大。

(作者系汉丰药业市场总监)

酶制剂升级助解纤维素乙醇产业瓶颈

■本报见习记者 王庆

据估计,到 2030 年,全球能耗预计将增长 55%,而纤维素乙醇则是被寄予厚望的可持续发展能源的主要来源之一。

制造纤维素乙醇的常用原料是农作物秸秆(玉米秸秆、麦秸和甘蔗渣)、木屑、能源作物和城市垃圾等废弃物。相比传统的石油燃料,纤维素乙醇可将二氧化碳排放量减少 90% 以上。然而,相关技术工艺有待完善,生产成本过高一直是限制其大规模产业化的瓶颈。

据知情人士向《中国科学报》记者透露,在国家发展改革委牵头制定并即将正式发布的生物产业发展“十二五”规划中,特别提出“突破纤维素乙醇原料预处理技术、低成本糖化关键技术瓶颈”。在其中,酶制剂扮演着重要角色。

“无酶不醇”

酶对于人们而言,可谓既熟悉又陌生。

熟悉,是因为人类的生存离不开酶。酶是可催化活细胞内生化反应的生物催化剂,是一种蛋白质。由于酶的存在,人体的新陈代谢才能进行。例如食物必须在酶的作用下降解成小分子,才能透过肠壁,被组织吸收和利用。陌生,是因为很多人对酶并没有多少了解。

正是发现了酶的巨大作用,人类开始从生物中提取酶制剂用于工业生产活动中,从而通过催化作用加快生产流程。

与其他可再生能源及石油替代能源相比,燃料乙醇在中国发展较早,市场规模较大。

中国的车用燃料乙醇产业,2010 年产量已达 180 万吨,是巴西和美国之后的第三大燃料乙醇生产国和消费国。

全球知名咨询公司麦肯锡曾在报告中指出,纤维素乙醇的商业化,从 2020 年起可替代 3100 万吨汽油,使中国的石油进口量降低 10%;到 2020 年每年带来 320 亿元人民币的收入,创造 600 万就业岗位。

如此下来,在纤维素乙醇价值链上的中国公司将成为主要受益者,包括价值 960 亿元人民币的国内工程和建造市场及潜在的海外市场,纤维素乙醇每年可减少二氧化碳排放约 9000 万吨。

纤维素乙醇的生产离不开酶制剂的参与。从原料中产出纤维素乙醇大致会经过预处理、水解(亦称酶解或糖化)、发酵、蒸馏四步。在

水解环节,酶制剂把纤维素分解为单糖和多糖,从而为下一步的发酵作准备。

纤维素酶制剂更新换代迅速

针对纤维素乙醇行业而研制的酶制剂近些年更新换代迅速。

以酶制剂行业巨头诺维信为例,从 2009 年至今,已推出三代纤维素酶制剂。

2009 年,该公司首次推出可大规模供货的复合纤维素酶制剂 Cellic CTec,也是第一次为全球纤维素乙醇生产提供了可用于工艺优化和标准化的酶制剂。

2010 年,第二代 Cellic CTec2 是世界范围内第一款商业可行的纤维素酶,纤维素乙醇的生产成本已经能够与一代玉米乙醇相比较,开始进入商业化准备阶段。

今年,诺维信将第三代纤维素酶 Cellic CTec3 投放市场,意大利 M&G 建设中的全球第一家 5 万吨级纤维素乙醇生产厂选择了这款酶制剂,向生产成本的经济化发起新的冲击。

诺维信中国事务与公共关系高级经理朱晓青向《中国科学报》记者介绍,相比市面上已有的用于催化分解生物质的普通酶制剂,Cellic CTec3 所需的用量只有前者的五分之一。Cellic CTec3 含有专一性强的各种高活性的纤维素酶组分,包括改进型 β-葡萄糖苷酶以及一系列新型半纤维素酶,依托这些酶的共同作用,Cellic CTec3 的转化效率比 Cellic CTec2 提高了至少 50%。

除了转化效率大幅提高以外,Cellic CTec3 的适应性和宽容性也更强。

朱晓青进一步解释道,首先,Cellic CTec3 可有效作用于各种经过预处理的原料,包括玉米秸秆、玉米芯、玉米皮、小麦秸秆、甘蔗渣、纸浆和城市固体废物。

“其次,对于温度的适应性也更强,预处理和发酵温度一般都高于水解阶段酶制剂所适宜的温度。”朱晓青说,“传统工艺在预处理之后要把温度降下来,适应酶制剂水解,到了发酵环节,温度又得高上去,增加了能量消耗,而 Cellic CTec3 在较高温度下也能保持效力。”

此外,新一代酶制剂对酸碱度的适应性也有所提高。



制取纤维素乙醇的常用原料农作物——秸秆

诺维信供图

成本有待下降

尽管酶制剂不断更新换代,性能越来越好,然而纤维素乙醇产业仍面临挑战。

研究纤维素乙醇产业化问题的中国科学院过程工程研究所研究员陈洪章向《中国科学报》记者表示,成本过高是其产业化的关键难题之一,目前酶制剂占纤维素乙醇整个生产成本的 40%-50%。

由于生产原理不同,与粮食乙醇相比,纤维素乙醇生产过程中酶制剂的用量要大得多,朱晓青说,而且由于秸秆等原料价格相对较低,更使得酶制剂在整个生产成本中所占比例较高。

据陈洪章介绍,作为纤维素乙醇的前一代产品,粮食乙醇经历了酶制剂成本从高到低的过程。由于酶制剂的进步,其在粮食乙醇成本中所占比例从一开始的 30%-40% 下降到了现在的 5%-10%。

尽管新一代酶制剂已将成本所占比例降至 25% 左右,但仍有困难需要克服。

目前纤维素酶制剂有两种生产方式:第一

种是纤维素乙醇厂中配一个酶制剂厂,生产纯度较低的酶制剂,成本低,但性能较差;第二种是集中生产纯度较高的酶制剂,成本高,但性能较好。

朱晓青解释道,由于采用第一种方式时,厂家需要平衡整个生产成本、占地面积和机器设备,所以难以生产出纯度高、性能好的酶制剂。在陈洪章看来,随着技术进步,酶制剂成本下降,会有更多的纤维素乙醇生产厂倾向于采用第二种方式。

此外,朱晓青还表示,目前纤维素酶制剂有如下发展趋势:一是将酶制剂和酵母菌的生产结合在一起,从而将水解和发酵这两个步骤整合为一;二是进一步提高酶制剂的宽容性,适应不同的原料底物、温度和酸碱性;三是与提高宽容性相反,研发专一性更强的酶制剂。

尽管酶制剂作用巨大,但包括陈洪章和朱晓青在内的专业人士普遍认为,对于纤维素乙醇产业瓶颈的突破,酶制剂只是其中关键因素之一,行业的发展有赖于各个环节生产技术和工艺的共同进步。