

# 林达生科:专注生物药长效化

■本报见习记者 王庆

乙型肝炎是最为困扰中国人的传染病之一。数据显示,我国约有1.3亿乙肝病毒携带者,也就是说,每10人当中就有1人携带乙肝病毒。

乙肝患者以往用常规药物需持续6-12个月,每天或两天用药1针,不但毒副作用明显,而且因用药频繁,患者往往不能坚持治疗。

近日,由富岩、于在林创办的天津林达生物科技有限公司(以下简称“林达生科”)自主研发的“注射用重组人血清白蛋白/干扰素 $\alpha$ 2a融合蛋白”通过了临床前研究,获得了国家药监局新药临床试验批件。

临床前试验结果显示,该药对于乙肝和丙肝都有显著治疗效果,有望将给药频率降低为每两周一次,销售价格也会远低于同类进口乙肝治疗药物,从而增加患者依从性,使患者获得有效治疗。

## 或成肝炎治疗重磅药

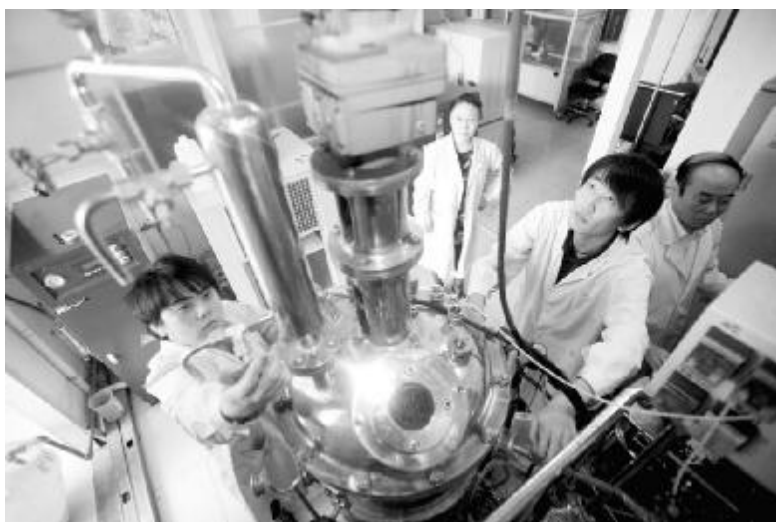
注射用重组人血清白蛋白/干扰素 $\alpha$ 2a融合蛋白是海外归国科学家富岩、于在林夫妻领导的研发团队自2011年以来获得新药临床试验批件的第2个国家I类新药。

“该药主要用于乙型肝炎和丙型肝炎的治疗。”林达生科总裁于在林对《中国科学报》记者表示。

肝炎病毒可引起严重的肝脏疾病,导致肝硬化、原发性肝癌直至死亡。

我国约有1.3亿乙肝病毒携带者。乙肝治疗进展步履维艰,通行多年的抗拉治疗手段效果有限而医疗费用却高昂。虽然近年来我国部分地区在高考体检和新员工录用体检中取消了乙肝检查,但对乙肝患者的歧视却仍不同程度地存在,且乙肝防控形势依然严峻。

而丙型肝炎相对而言更常见于美国。据美国疾病控制和预防中心今年公布的数据显示,美国目前约有320万名丙肝患者,每年死



林达生科的大规模发酵生产设备

于丙肝的人数超过死于艾滋病的人数。

为此,人们一直在努力寻找有效的治疗药物。

研究表明,干扰素 $\alpha$ 具有免疫调节特殊功能,对乙型肝炎和丙型肝炎等疾病有直接的抗病毒活性。

基因工程重组干扰素 $\alpha$ 是慢性病毒性肝炎的特效药。重组干扰素 $\alpha$ 中主要有重组干扰素 $\alpha$ 2a和重组干扰素 $\alpha$ 2b。全球重组干扰素 $\alpha$ 的市场年销售额在150亿美元左右,中国具有至少100亿元人民币的市场份额。

于在林表示,由于重组干扰素 $\alpha$ 在血液中的半衰期仅有3.5个小时,肝炎患者需要每天或隔天注射给药1次,连续给药至少6个月以上,因此,患者的依从性极低,临床上不能获得较好的疗效,市场急需升级替代的长效重组干扰素新药。

而林达生科开发的注射用重组人血清白

蛋白/干扰素 $\alpha$ 2a融合蛋白比现有常规重组干扰素药物具有更长的血液半衰期,可以达到每两周给药一次,1针相当于常规药物的7-14针。新药的代谢途径不变、疗效显著、患者依从度更高,费用大大降低。

据了解,该药由原创的药物分子、新结构、新工艺、新制剂配方等生物药长效化技术开发平台。该长效新药研发平台是由20个系列国内外发明专利组成,其中中国发明专利11个,9个获得授权证书;美国发明专利7个,4个获得授权证书;2个国际PCT申请均获得公开。

## 化短效为长效

“我们主要作长效基因药物的研究,使基因药物在人体内的半衰期延长,加强药物的使用效果,并减少药物注射的次数。”于

在林表示。

之所以选择将药物从短效变为长效这条重点突破路径,正是因为在林和富岩发现很多现有药物半衰期短,虽然能暂时压制病毒,但药效维持不了多久,病毒就会借机强力反弹,反而影响了治疗效果。

不少药物用药频率很高,患者需要每天使用,既加重了经济负担,也使患者承受着反复而长久的痛苦。

例如,目前在各类癌症患者中,有95%的患者要在做化疗的同时注射升高白细胞的粒细胞刺激因子(G-CSF),一个疗程21天中需要注射重组粒细胞刺激因子7支到14支。如果采用林达生科的长效升高白细胞新药rHSA/G-CSF注射剂,只需要2支到3支。

而对于进口长效药物,往往价格昂贵,“以美国罗氏生产、治疗乙肝的派罗欣(PEG化重组干扰素 $\alpha$ 2a)为例,市场价格约为1200元/支,每周打1针,需要连打6个月到1年,费用负担可想而知。”于在林说。

正是看准了其中的巨大机遇和市场价值,于在林、富岩团队将主要精力放在了研发长效、低成本的药物上。

“我们的生产成本将控制在派罗欣的二十分之一到六分之一。”于在林表示,“这样会使更多的乙肝患者可以获益。”

然而,生物医药的新药研发对研发技术、设备、人员等各方面的需求都十分苛刻,且新药研发周期长,一般5至10年,资金投入成本大,且风险高。

对此,于在林认为,生物医药企业获得长远发展的关键是建立具有自主知识产权的技术平台。平台一旦建立,就可以此为基础研发多个不同药物。自主知识产权是创新的重要支撑,如果没有专利技术,没有自主知识产权,企业将无法立足。

而掌握自主知识产权正是富岩、于在林近年屡获突破的关键,于在林表示,第3个治疗用生物制品国家I类新药完成了临床前研究,已经取得国家药监局的新药注册受理通知书。公司下一步将筹建中试车间、生产基地,并希望早日成为上市公司。

# 猪禽饲料能量生物学评价评定系统创建

达到“轻量化、标准化、仪器化”的预期效果。经与国家方法(GB/T26437-2010、GB/T26438-2010)相比,克服了传统生物学方法中存在的对试验动物要求高、饲养成本昂贵、难以批量测试的限制。该系统在仿生酶谱、自动控制技术方面国际领先。这一技术不仅将为全面改革现行静态表格制的饲养标准体系,开发新一代单胃动物(猪、鸡、鸭)动态营养需要量数学模型提供有力的科研方法与工具,而且在我国饲料工业、养殖业上的推广应用后将为动物营养科学研究成果及时推广应用于生产实际提供现代化手段。

据悉,该技术已在国家农业产业化龙头企业广东温氏食品集团、广东海大集团、广东温氏食品集团、广东温氏食品集团、广东温氏食品集团、广东温氏食品集团试行2年,效益显著。对此,项目评审专家建议应加快该项目的示范、推广、应用。

本报讯(记者黄明明)近日,中国农业科学院北京畜牧兽医研究所动物营养学国家重点实验室承担的科技部创新方法工作专项“猪禽饲料能量生物学评价评定方法的创新研究”项目通过验收。

饲料有效能是制定畜禽饲养标准及优化饲料配方的首要技术参数。饲料能量生物学评价的评定是动物营养学科中世界性的“老大难”问题。传统的动物试验法存在着耗时、费力、重演性差的弊端。欧美、日等发达国家虽然曾在体外消化技术方面进行过种种尝试,但一直缺乏模拟消化液试剂盒的生产工艺准则、酶水解环境的全程监控,以及试剂盒的效价稳定保质系统。

据项目主持人赵峰博士介绍,该项目是在中国工程院院院士张子仪的指导下,在动物营养学国家重点实验室、国家自然科学基金委、北京市科委的资助下,经过多次软硬件改造,有针对性地解决了猪禽消化道内食糜流量及其体内消化液在不同因素条件下的酶活变异规律等技术难题之后,历时7年开发出了第一、二代仿生消化系统样机。在此基础上与科技部签订了创新方法工作专项合同任务,按计划研制成功了不用试验动物即可测出比现行国家标准法更为精确、重演性更为稳定的第三代单胃动物仿生消化系统(SDS-2)及配套的模拟消化液试剂盒。实现了适用于评定猪、鸡、鸭饲料能量生物学效价的酶水解总能量(E-HGE)的全自动离体消化试验装置。

经过协作单位中国农业大学、南京农业大学、四川农业大学、湖南农业大学、广东温氏食品集团、广东海大集团的检验,达到了“轻量化、标准化、仪器化”的预期效果。经与国家方法(GB/T26437-2010、GB/T26438-2010)相比,克服了传统生物学方法中存在的对试验动物要求高、饲养成本昂贵、难以批量测试的限制。该系统在仿生酶谱、自动控制技术方面国际领先。这一技术不仅将为全面改革现行静态表格制的饲养标准体系,开发新一代单胃动物(猪、鸡、鸭)动态营养需要量数学模型提供有力的科研方法与工具,而且在我国饲料工业、养殖业上的推广应用后将为动物营养科学研究成果及时推广应用于生产实际提供现代化手段。

据悉,该技术已在国家农业产业化龙头企业广东温氏食品集团、广东海大集团、广东温氏食品集团、广东温氏食品集团、广东温氏食品集团试行2年,效益显著。对此,项目评审专家建议应加快该项目的示范、推广、应用。

## 一周行业点评

### 青蒿素产业的“鸡下蛋”和“蛋孵鸡”困局

近日,上海交大宣布该校教授张万斌领衔的科研团队使用常规化学合成方法首次实现了抗疟药物青蒿素的高效人工合成,使青蒿素可以实现大规模工业化生产。这也是全球第一例用常规化学方法实现青蒿素的高效人工合成。

早在2012年1月,德国一个研究小组宣布推出一种从“废料”中取材合成抗疟药物青蒿素的方法。从植物中提取青蒿素时,通常会生产大量含有青蒿酸的废料,而青蒿酸与青蒿素在分子结构上较为接近。研究人员在实验室中利用光反应器能由青蒿酸快速合成青蒿素。

上海交大的创新之处在于,研究人员找到一种特定催化剂,将青蒿酸还原后所得到的二氢青蒿酸经过一个无须光照的常规合成途径,可方便高效地得到过氧化二氢青蒿酸。然后,经化学重排可高收率地得到青蒿素。该方法合成路线短,收率接近60%,合成效率高。(李勤)

## 专家点评:

### 广州中医药大学教授曾庆平:

青蒿素是从中草药黄花蒿(习惯称青蒿)中提取的一种具有抗疟功效的倍半萜内酯过氧化物,其高生物利用度水溶性化学衍生物青蒿琥酯、蒿甲醚及其复方已被列入世界卫生组织发布的《基本药品目录》。我国云贵川地区盛产野生青蒿,近年来又兴起了大面积青蒿人工种植的热潮。青蒿分布地域非常狭窄,青蒿素含量普遍偏低,中国以外的国家或地区分布的野生青蒿因青蒿素产量太低而没有商业开发价值,无法满足全球抗疟药市场的采购需求,导致非洲广大疟疾区的大量疟疾病人没有充足的抗疟药供应。

如果把天然青蒿合成青蒿素的过程比喻为“母鸡孵蛋(生小鸡)”,那么用化学方法合成青蒿素就相当于把“蛋”从“母鸡”肚子里拿出来放入人工孵箱里“孵化”出“小鸡”。有人会问:为什么不直接搞人造“蛋”呢?也就是为什么不直接合成青蒿素呢?

其实,早在上世纪80年代初,中国科学院上海有机化学研究所的周维善小组就在实验室完成了青蒿素的全合成,但因为化学合成的成本太高,生产上并不划算。还有就是化学合成周期长,而且工艺复杂,尤其是引入过氧基团的光氧化或化学氧化的产率不理想。因此,这样的成本太高了。

从经济效益上考虑,还是离不开“鸡下蛋”和“蛋孵鸡”两个阶段,作为“蛋”的青蒿素前体(如青蒿酸)只能靠作为“鸡”的青蒿下出来。不过,国外有人早就想到了搞人造“蛋”的点,就是利用基因工程的方法在微生物体内合成青蒿素。他们把青蒿素合成基因逐一导入大肠杆菌或酵母细胞



用于提取青蒿素的黄花蒿

图片来源:互动百科网站

中,然后利用发酵罐培养菌体就能大量生产青蒿素。

以美国伯克利加州大学Kasling小组多年的研究成果为基础,Amryst Biotechnologies公司不仅用遗传修饰的大肠杆菌及酵母生产出青蒿酸,而且以化学催化法将青蒿酸转化成青蒿素,目前正在紧锣密鼓地加快由微生物来源的青蒿酸化学法合成青蒿素的产业化进程。

无论是德国马普研究所Seeburger团队还是我国上海交大张万斌团队,他们的研究工作所解决的都只是“蛋”的“孵化”问题,也就是如何将青蒿酸高效率地转变成青蒿素,并不涉及“蛋”的来源。至于究竟是采用天然“蛋”还是人造“蛋”,归根结底还是成本说了算。前者是直接在大田种植的青蒿植株体内提取青蒿酸,后者是从发酵罐培养的基因工程微生物中分离青蒿酸。

大家知道,从青蒿中提取青蒿素时,青蒿酸实际上是无用的“废料”。若能将被废物利用并变废为宝,则无形中降低了青蒿素的生产成本。从这个意义上来说,上海交大利用具有自主知识产权的新技术将青蒿酸转化成人造青蒿素应该具有很强的市场竞争力,这一单纯的化学催化步骤当然可以实现工业化生产规模。

青蒿中存在高双氢青蒿酸与高青蒿素

的“双高”品系(双氢青蒿酸化学型)和高青蒿酸与低青蒿素的“一高一低”品系(青蒿酸化学型)。在收获期,无论何种青蒿化学型,青蒿叶片中的双氢青蒿酸含量都比青蒿素含量高15-20倍。由此可见,利用青蒿酸或双氢青蒿酸的化学转化反应生产青蒿素大有潜力可挖。

如果我国的生产企业利用青蒿素提取后剩下的“下脚料”生产青蒿素,那么因为成本较低可能具有较强的竞争优势。但是,若准备以微生物生产的青蒿酸作为原料合成青蒿素,则恐怕会遭遇国外的重重专利壁垒,因为他们几乎已将全部青蒿素合成有关的基因都申请了专利保护。

可能还有人会问:为什么不能让微生物全合成青蒿素呢?这正是因微生物合成青蒿素的最大难题,因为青蒿素全合成需要青蒿“腺状毛囊”(glandular trichome)提供特有的油相疏水环境,并且需要单线态氧的催化,而现有的任何一种微生物都无法模拟这样独特的生化微环境。

因此,到目前为止,国内外人工合成青蒿素的方法仍然是生物与化学相结合的半合成法,即所谓“两步法”,而要实现青蒿素的“一步法”全生物合成或全化学合成,并完全实现工业化生产,估计还有很长的路要走。

## 资讯

### 第二届中国医疗设备自主创新研讨会召开

本报讯 近日,由九三学社中央委员会、北京九三王选关怀基金会主办的第二届中国医疗设备自主创新研讨会在江苏省张家港市开幕。

据了解,近年来,张家港市医疗器械行业已经基本形成了以骨科植入医疗器械为特色,多门类齐头并进的产业格局。特别是骨科植入医疗器械行业,在全国占有30%的市场份额。目前,张家港市骨科医疗器械生产企业超过了100家,今年又规划建设了高新医疗器械产业园,全力打造国内知名的医疗器械企业集群和研发基地,力争到2015年,园区内实现销售50亿元,利税15亿元。

据悉,此次研讨会云集了来自卫生部、科技部、国家药监局、国家知识产权局、中国女医师协会、中国老年保健协会及医疗单位的专家学者,通过专业研讨,将更好地促进企业、高校、医院、金融等各方面的资源整合,有力提升骨科医疗器械行业整体发展水平和竞争力。(李惠钰)

### 水生植物立体浮床可有效解决富营养化问题

本报讯 日前,由中国水产科学研究院黑龙江水产研究所完成的“水生植物立体浮床及其进行鱼类生态养殖的方法”获国家发明专利授权。

该发明涉及一种水生植物立体浮床及其进行鱼类生态养殖的方法。目前池塘养殖因生产量的增加而出现硫酸盐和亚硝酸盐积累、富营养化污染严重,造成鱼类缺氧影响正常生长甚至死亡。该方法有效解决了上述问题。该发明组成包括:由PPR塑料管连接而成的床架、床架连接竖管组、床架连接横管组、竖管组与横管组相互连接的进气孔,带有一组锥孔的浮水植物托板。(黄明明)

### 中科院生物物理所与仁和集团成立研究中心

本报讯 近日,中国科学院生物物理研究所与仁和集团展开了深度合作,正式签约成立“中国科学院生物物理研究所仁和百奥健康研究中心”,将共同实现资源共享、优势互补。

在签约仪式上,仁和集团总裁、百奥药业董事长、中国医药企业管理协会副会长路楚龙首先作了题为《国家新药创制形势》的报告。仁和集团和生物物理所负责人分别介绍了双方医药发展战略及研究中心成立的发展前景,双方本着互惠互利的合作原则,旨在实现资源共享和优势互补。(李木子)

### 首批经营规模上亿元种子企业将公布

本报讯 截至8月24日,由农业部组织专家组对中国首批经营规模上亿元种子企业的审定工作全部结束,预计这48家企业将在9月获颁新的种子生产经营许可证。

新版《农作物种子生产经营许可管理办法》颁布后,大幅提高种子经营门槛,按照新的政策要求,实行育繁推一体化的种子企业注册资本由原来的3000万元提高至1亿元,企业固定资产也要不少于5000万元。这使得国内一批小型种子企业纷纷落马,全国持证种子企业由8700家锐减至6900多家,其中实行育繁推一体化种子企业有91家。

据悉,首批亿元种子企业公布之后,财政部、农业部、国家税务总局等方面将推出包括建立现代种业发展基金、种子生产保险、减免种子企业所得税和种子企业改制重组契税等一系列种业政策,重点扶持育繁推一体化种子企业。(梦不萌)

### 美农业部向康泰斯提供纤维素乙醇项目贷款担保

本报讯 美国农业部近日宣布,提供康泰斯(Chemtex)总额为9900万美元贷款担保的有条件承诺函,用于康泰斯在美国新的生物燃料工厂。工厂将于2012年下半年动工,生产以能源作物为原料的纤维素乙醇,预计年产2000万加仑。

该工厂预计于2014年投入运营,将以适宜在诸如泻湖等低价值和边际土地上生长的非粮能源作物为原料。

康泰斯将采用Beta Renewables公司的PROESA技术,采用的原料来源广泛,农户可以灵活选择非粮作物的种植,最终使工厂生产以非粮生物质为原料的具有成本优势的乙醇。同样的技术将应用于在意大利Crescentino建设中的全球第一座商业化纤维素乙醇工厂,将于2012年秋季投入运行,此外还将应用于GraelBio公司在巴西投资建设的一系列工厂。诺维信是上述三家采用PROESA工艺乙醇工厂(Crescentino、GraelBio及Chemtex)的转化酶合作伙伴。

诺维信是全球领先的生物燃料酶转化技术的提供者。康泰斯是M&G集团旗下的全球性工程和技术公司,目前正在意大利建设世界上最大的纤维素乙醇工厂。(郭康)

### 2018年全球生物燃料消费将达5110亿升

本报讯 全球行业分析有限公司(GIA,Global Industry Analysts Inc.)近日发布了全球生物燃料(生物乙醇与生物柴油)的全球综合报告。报告称,到2018年,全球生物燃料消费量将达到5110亿升。由于化石燃料使用带来环境问题越来越受到重视,快速发展的生物燃料成为重要的替代能源。此外,化石燃料资源的有限性、完全依靠石油出口国的供应、能源价格日趋高涨以及其他的因素也促进了生物燃料的生产与消费。

全球一些国家的经济持续快速发展——尤其是发展中国家——也导致对可替代能源或燃料的需求,包括生物燃料。这就为在减少化石燃料依赖性的同时提高能源安全提供了机会。尽管目前生物燃料在总的能源中所占比例很小,但是它们有望在接下来几年中作为清洁能源替代能源占据更为重要的地位。

由于生物燃料相比化石燃料的优越性,全球许多国家正在上马生物燃料项目。生物燃料研发和大规模生产目前正吸引着相当大的政府资助。一些国家也出台了相关的规章制度与政策,在交通运输部指导和促进生物燃料的使用。(郭康)