

药企代工的“富士康之痛”

如今的制药行业正在历经着类似“富士康之痛”。5年前,国内药企给礼来、默沙东这样的国际药企做代工是件很有吸引力的事情,代工要比自己研发投入后的产出性价比更高。这一过程中,辉瑞、诺华等大型外资药企近年都倾向于将其国外工厂关掉,转移部分产能到国内企业来代工。

国内的不少药企为了生存,纷纷转向这种更为“便捷”的经营模式。当对接的厂家越来越多,外资也开始了“货比三家”,代工的利润被进一步稀释。

不仅如此,低毛利的同时还带来环保“副作用”。有业内人士透露,前几年转移而来的代工项目中为数

不少的都是外资在其他国家做不了的产品,必须牺牲环保。环保风险的增高也使得不少代工企业萌生退意。

曾经占到国内原料药半壁江山的浙江药企为例,直面前有技术、成本两座大山亟待翻越,后有江苏、山东新兴对手的紧追不舍,很多企业转向制剂生产及出口业务。而一些类似海正药业、华海药业、海翔药业这样略有实力的上市公司选择了和外资合作来提升自己。

不管哪种转型,这一过程中,最该弄清楚的是自己真正需要什么。

酶技术催生“绿色”制造业

■本报见习记者 李惠钰

近10年内全球化学品产量增加了4倍,生物催化剂的使用却让污染物的排放量减少了20%。环境重压之下,以绿色生物工艺改造传统的化学加工业,就如同“数码技术”取代“胶片技术”一样成为必然趋势。

遗憾的是,我国至今还未能建立起一套完整的以生物催化技术为核心的绿色工业体系。“我国造纸、纺织、皮革、有机化工等领域,仍然以化学加工为主,普遍存在高能耗、高物耗、高水耗等问题,这些领域也是环境污染的重点源头。”

在接受《中国科学报》记者采访时,中国科学院天津工业生物技术研究所副所长、工业酶国家工程实验室主任马延和表示,我国亟须研制一批具有重要应用价值的大宗工业酶制剂,实现从结构解析、分子改造到规模化表达制备的技术创新,加快促进传统工艺的转型升级。

革新传统工艺

值得注意的是,近十多年来,我国经济发展迅速,但资源和能源消耗却是世界平均水平的2-3倍,COD(化学需氧量)排放持续超高。

COD是在一定的条件下,采用一定的强氧化剂处理水样时,所消耗的氧化剂量。它是表示水中还原性物质多少的一个指标。水中的还原性物质有各种有机物、亚硝酸盐、硫化物、亚铁盐等,但主要是有机物。因此,COD又往往作为衡量水中有机物含量多少的指标。COD越大,说明水体受有机物的污染越严重。据统计,我国轻纺和化学品制造的整体COD排放占全国总排放的60%,其中造纸占30%、纺织占10%、制革占5%。

然而眼前的现实是,由于造纸、纺织等上述工业领域为我国贡献了7万亿以上的GDP,约占全部GDP的18%,即使这些领域污染排放量,我国也不可能简单地将其关闭或转移。

在马延和看来,我国工业领域急需采取更多的绿色技术与工艺来提升产业水平,大幅度节能减排。而工业酶在轻工与化工等工业过程中的应用,可大大降低化学品的用量,降低水耗、物耗,节能减排效果显著。

例如,在造纸纸浆处理中,木聚糖酶的应用可以减少后续漂白段25%-35%的用量,减少漂白废水总有机氮约30%;在纺织领域,果胶酶、脂肪酶、蛋白酶等生物酶精炼与传统碱精炼相比,COD排放降低近98%,能耗降低40%。

从世界范围来看,工业酶在传统轻工行



酶制剂研发

诺维信供图

业、化学品制造、生物炼制等领域的应用也在明显加快,特别是植物纤维加工用酶,如半纤维素酶、果胶酶等在棉布加工、纸浆漂白、废纸脱墨等方面有了较大发展。

马延和表示,这些工业酶制剂的应用正在推动传统纺织、造纸等行业工艺路线的革新,实现能耗、废弃物排放以及物耗水平的大幅降低。

开发新型酶技术

在马延和看来,近年来,工业酶相关基础

技术的研究进展十分明显。例如,新基因、新酶的挖掘和相关高通量筛选、高通量应用性能评估技术;酶的分子改造特别是理性设计和非理性设计的结合等。另外,酶的化学修饰和固定化也是工业酶研发的一个非常活跃的领域。

由于工业酶潜在的商业价值,欧美还涌现出一批学术型创新公司,这些公司的技术水平几乎与世界顶尖实验室同步,而且技术更高用、更细致、更规范。

可是反观我国,工业酶制剂依然存在性

能差、成本高、应用难等核心技术问题,与国外先进水平存在较大差距。

不过,值得一提的是,我国在酶的资源 and 改造、酶的部分应用领域的技术水平和发展势头上,依然具有良好的基础条件。

据马延和介绍,我国已经成功地从极端环境筛选到了大量的具有优良性质的工业用酶,包括木聚糖酶、漆酶、果胶酶、蛋白酶、过氧化氢酶等,基于基因组序列数据库发现新酶的数据挖掘技术也得到了较大的进展。

与此同时,我国学术界还能够迅速采用国际上主要的先进技术,如定向进化技术和迭代组合突变技术等,并发展了若干具有国际水平的原创技术,如细菌自裂解筛选技术以及通过体外分子进化技术获得耐高温β-葡萄糖苷酸酶、木聚糖酶、高活性的α-淀粉酶等。

作为我国工业酶制剂研发的领军人物之一,马延和表示,我国目前正在从化学工业过程转型升级对工业酶的需求出发,积极开展化工、纺织、造纸、制革、制药、有机合成等领域的重大工业用酶研制及其工程化应用研究。

研究的重点主要包括:工业酶结构功能解析与分子设计改造,蛋白质高效表达系统构建和规模化发酵、酶分子修饰,以及酶制剂的复配等关键技术;研制木聚糖酶、果胶酶、过氧化氢酶、蛋白酶、脂肪酶等新型酶制剂,提高酶蛋白的工业适应性,降低成本。

我国未来还将建立生物印染、生物漂白、生物脱胶、生物制革、生物制药、生物有机合成等6大生物工艺技术,减少相关工业过程的水资源消耗、能量消耗、化学品使用量、污水排放量,力求实现节能减排30%以上。

实现转型升级

“创新的6大生物工艺技术的应用成本将优于传统化学加工工艺,或者与其相当,节能减排效果显著。”马延和说。

实验数据显示,以果胶酶、木聚糖酶、甘露聚糖酶为主的酶法麻类脱胶新工艺,与化学法相比,节煤、节水达到60%,减少化学药品使用量70%以上,从源头上减少污染物70%以上;以角质酶、碱性果胶酶和过氧化氢酶应用的生物印染绿色工艺,以及纺织印染过程全酶法生物处理替代传统的化学处理技术,实现节水、节能及化学试剂使用量减少均达到30%以上。

马延和表示,根据我国纺织印染、造纸、制革、麻类脱胶、明胶制备以及有机合成工业应用的工艺需要,并结合节能减排的过程需求,通过对酶蛋白分子改造,将大幅度提升酶的活力和工业应用性能,改善酶的高温稳定性和耐碱性,促进传统工艺的绿色转型升级。

行业协会访谈

管理不改革则医药生物产业难创新

■本报见习记者 王庆

“一方面,一些医药生物技术的快速发展超出了现阶段人们对生命科学的认识;另一方面,其发展之快也超过了监管部门对原有管理制度的更新。”在中国医药生物技术协会秘书长吴朝晖看来,监管制度能否改革,管理水平能否提高,将直接决定我国生物医药产业的巨大投入能否真正获得相应回报。

近些年,基因测序、干细胞治疗等技术快速发展,不断向人类展示着生物技术在医疗领域的无限可能,也催生出了个性化医疗、干细胞治疗等一系列新兴产业。

然而,在生物医药技术飞速奔向未来的同时,相关监管部门的管理水平却越发显得难以与时俱进。从某种意义上讲,监管的落后将直接遏制新技术转化为成果,也无法保证产业的健康运转,谁抓住了监管革新这一关键,也就占得了引领生物医药产业发展的先机。

新技术催生新业态

新技术带动的新产业是不会因监管的相对滞后而止步不前的。

例如,随着基因组学技术的更新换代,个性化医疗开始离现实越来越近。从基因组学角度实现传统医学的转化,有望使个性化医疗应用于疾病预防和治疗的的不同阶段。

“个性化医疗之所以成为一种新方向,简单地讲,就是由于每个人的个体差异,同样的药物可能对你有效而对我无效。”吴朝晖对《中国科学报》记者说,“通过基因组学分析可以得出某种药物是否对某个患者有效。”

通过基因分析,还可以得知某人易患某种疾病,从而提前做好预防。

吴朝晖认为,更重要的是,新技术、新产业也会带动一系列相关产业的发展。

“随着个性化医疗的发展,肯定会带动诊断等相关产业。”吴朝晖说,“个性化医疗意味着诊断更加精细化,技术含量要求更高,但并不是每一家医院都具备足够的设备和人力投入。”

据他观察,目前正有新公司的公司在向特定地区的多家医院提供某些种类的诊断服务,“这样可以整合资源,节约成本”。

药监部门“两难”

服务会员企业是中国医药生物技术协会的主要职责之一。经常与企业打交道吴朝晖得到的共同反馈之一就是:新药审评耗时过长伤害了企业创新的积极性,严重影响技术成果转化。

就生物仿制药领域而言,640亿美元销售额的生物药专利陆续到期,使得各国药企都在争相奔赴仿制专利药的饕餮盛宴。

而从审评的角度来看,我国对生物仿制药申报仍然按照创新药的审评体系。这意味着研发的经济、时间成本并未减少,企业对监管部门具体针对生物仿制药出台相应指南的需求十分迫切。

企业呼唤的不仅是“指南”,还有监管部门审评效率的提高。

有不少企业负责人曾向吴朝晖表示,我国药监部门对新药的审评耗时过长,远超过美国等发达国家。

一家企业的负责人也曾向《中国科学报》记者表示:“新药申报材料交上去,审评人员先放半年才会有时间看。”

一方面,药监部门负责新药审评的人确实严重不足,无法像FDA那样及时给予答复。

“FDA是30天内必须给药企答复,否则就意味着企业可以接着往下做实验,而国内药监部门的人手不够,肯定做不到这一点。”某FDA前工作人员表示。

另一方面,吴朝晖认为,审评机制不够优化的问题同样突出。

“比方新药申报需要提交10个材料,一些国家的经验是企业可以先交其中的大部分,个别材料可以在审评的同时企业着手准备,审评结束前所有材料齐全完整即可。”吴朝晖说,“而我国要求必须一次性交齐,缺乏必要的灵活性。”

而且,我国药监审评环节设置值得商榷:“整个过程涉及多个环节,比如第一个环节发现一个问题,发回让企业进行补充完善,然后第二个环节又发现另一个问题,企业再去做,而不是一次性地吧所有问题都指出来,这样就耽误了不少时间。”吴朝晖表示,很多企业因此而感到“耗不起”。

吴朝晖认为,由于我国医药企业数量庞大,



图片来源:昵图网

药监部门确实面临“一管就死,一放就乱”的两难局面,但是企业创新的强大动力使得药监部门必须作出变革。

在他看来,在这一过程中,相关主管部门要明确职责。首先是评审人员要对自己经手的新药负责,“而不是若干专家一起开审评会,最终一旦出了问题无人负责”。

其次,吴朝晖表示,药监部门只应承担起应尽的责任,而不是药企出问题,板子就一定落在药监部门身上。

“药监部门不可能时时刻刻监管企业,而只需要尽到必要的监管责任。”他说,“如果责任不够明确,一味强调药监部门的责任,就会使得监管人员为了规避风险而宁可放慢一百个新药的审批,也不愿促成一个个新品种的通过。”

新技术管理是新课题

然而,面对不断出现的新技术、新业态,如何监管却令管理者为难。

“生物医药技术发展如此之快,以至于大家都不知道该怎么管,这也是世界性的课题。”吴朝晖说。

以干细胞治疗为例。如果在网上搜索“干细胞治疗”,会得到500多万条结果,其产业之热可见一斑。

我国干细胞治疗领域的乱象饱受多方诟病。“目前干细胞治疗的混乱局面主要表现在‘包治百病’、费用高昂、资质缺失、质量失控这四个方面。”一位业内专家曾向《中国科学报》记者如此概括干细胞治疗行业的问题。

对此,上述专家表示,政府应尽快明确管理职责,出台相关法规。在美国,无论将干细胞作为药物还是新技术,均由食品药品监督管理局(FDA)负责监管。目前我国迫切需要卫生部和国家药监局在干细胞治疗领域明确管理职责。

吴朝晖说:“干细胞治疗领域的问题很有代表性,它到底是技术还是药品?该由谁管理?如何管理?像对于生物产业中这样的新兴事物,在管理上也要有创新。”

如何破「化肥当家,农药护航」怪圈

■李木子

“庄稼一枝花,全靠肥当家”,一句耳熟能详的农家谚语正是当前农业生产的真实写照。不可否认的是,用占世界7%的耕地,养活了占世界22%的人口,这一奇迹的背后,我国化肥工业功不可没。

近一个多世纪以来,不管在世界还是在在中国农业发展史上,化肥的应用都引发了一场革命,因为化肥纯度高,养分含量高、速效,对粮食增产丰收作出极大的贡献。现在,化肥在我国粮食增产中发挥了50%的作用,也就是说,我国粮食生产基本是靠水和化肥换来的。

可是,由于长期、大量、不合理地施用化肥,土地开始变得越来越“饿”,越种越瘦。如今,随着病虫害的不断加剧,化肥、农药的使用量还在逐年加大,这种恶性循环已经造成土壤中有益微生物菌群和微量元素严重失调,导致土壤不断酸化、板结化,综合肥力持续降低。

值得注意的是,在我国化肥用量大幅度增长的同时,粮食总产量却没有大幅度增加。比较1977~2005年,我国化肥使用量增长了700%,而粮食增产仅71%,同时,种植面积下降了13%。

很明显,我国化肥用量增幅确实很大,但是农作物产量却没有相应增长,我们的养分效益持续下降,资源环境问题越来越突出,环境污染非常严重。

在笔者看来,庄稼和人一样,吃得饱不仅不利于生长,反而会有损健康。在“增产靠化肥,治病靠农药”的生产方式下,如今土地的产出能力几乎要到达极限,化肥的有效使用量也同样要到达极限。

在2012年中央一号文件中突出强调了“农业的根本出路在科技”。可以说,要想继续保持粮食、主要农产品持续增长和有效供给,只能用科技创新的方法来解决。

可是,如何才能利用科技手段打破“化肥当家,农药护航”怪圈呢?笔者认为,首先要想办法增强土壤肥力,实现从源头改变。而与土壤改良关系密切的就是微生物肥料、微生物农药和农用微生物制剂的产业化利用。

按照新的科学观点,土壤肥力由土壤的物理肥力、化学肥力和生物肥力共同构成。土壤的生物肥力是指生活在土壤中的微生物、动物、植物根系等有机体为植物生长发育所需的营养和理化条件作出的贡献。与物理肥力、化学肥力相比,土壤生物肥力的显著特征之一就是生物种群的多样性,而微生物就是土壤生物肥力的核心因素。

可以说,在自然界中,植物是生产者,动物是消费者,微生物是分解还原者,只有三者协调配合,才能形成地球生物圈的良好循环,从而生生不息,也才有类人生物繁衍的条件。

在我国现有的栽培与管理现状下,尤其是在不合理使用化肥、复种指数高、不合理使用农药等条件下,施用微生物肥料是维持和提高土壤肥力的有效手段。

值得庆幸的是,如今越来越多的农户开始注重人工接种微生物,即施用微生物肥料。因为微生物肥料施入土壤后,其中的有益微生物在适宜的条件下大量繁殖,在植物根系周围的土壤中形成数量庞大的优势种群,随之就能表现出多种功能。

其中,有些种类针对某种作物能固定空气中的游离态氮,将其转化为植物可以利用的化合态氮;有些种类依靠酶和有机酸的作用,分解土壤中的矿物质,释放出磷、钾及其他矿物质元素供植物吸收利用;还有一些种类能分解植物枯枝落叶及其他有机物,增加土壤有机质……

经验证明,使用微生物肥料,可以减少常规化肥使用量的三分之一而不减产。这是因为微生物肥料在促使农作物生长健壮、抗逆性增强的同时,以其合成的抗菌、杀虫、杀病毒的物质保护农作物免受病虫害,或者激活植物内在免疫系统功能,增强农作物本身的抗性。

不过,提倡施用微生物肥料并不代表要完全取代化肥,正如易健兴农(大连)生物制剂发展有限公司总经理高明曾经提出的“三个融合”观点一样,要使生物肥与有机肥完美融合,生物有机肥与化肥完美融合,生物农药与生物肥、有机肥完美融合。

“不用化肥吃不饱饭,乱用化肥吃不好饭”已是摆在全国人民面前的严峻现实。只有微生物肥料和化肥的完美融合,才能合理减少化肥施用量,最大限度减少化学农药的使用量,提高肥料利用率,走出一条可持续发展的大生态农业之路。