

## 公司故事

## 蔚蓝生物探寻酶制剂企业转型路

■本报记者 王庆

我国酶制剂行业正处在一个持续升温的“乱世”。

从2005年的48万(标)吨到2010年的77.5万(标)吨,5年间国内酶制剂的复合增长率达到10.1%。

而尴尬的是,与占据垄断地位的酶制剂跨国企业相比,国内大多数酶制剂企业还处于低端竞争的层面。酶制剂行业生产规模小、技术开发力量薄弱、产品单一、结构不合理等问题尤为突出。

如何在乱世中突围?蔚蓝生物的发展样本或可供借鉴。

## 差距悬殊

利用生物技术产出的各类酶制剂,应用于纺织、食品、生物质能源等各个方面。

酶制剂应用于传统工业,能显著降低能耗、水耗和环境污染,提供更为清洁的生产技术,加速传统产业转型升级,同时也是第二代生物能源和平台化合物的关键技术。

国务院出台的《生物产业发展规划》中强调,要围绕传统工业过程的转型升级,加强生物催化剂、工业酶制剂新产品的开发和产业化。

“遗憾的是,在这样一个非常重要的领域,中国企业只占到很少的份额。”蔚蓝生物总裁陈刚说,“仅诺维信一家公司就占到全球工业酶制剂47%的市场份额。”

据陈刚介绍,国际先进的酶制剂企业研发系统健全,资源高度集中;大量研发投入到新基因的发现上;表达体系健全、先进;工厂设计先进、自动化程度高;生产工艺先进,且重视应用研发和市场服务。

而我国酶制剂企业则面临诸多难题:研发分散,各自为战;表达体系刚起步;设计水平差距大、人工为主;研发设备落后、体系初建;缺乏应用研发,销售依靠价格战。

从研发投入上来说,诺维信每年的研发投入约占销售收入的14%,拥有接近8000项专利,并且构建了完整的基础研发体系和应用研发体系。

陈刚表示,酶制剂行业有两大关键技术,一是新基因的研究,二是高效表达体系。

对于前者,目前,几乎所有重要的工业微生物的全基因组序列已经完成测定,很多重要的功能基因已申请专利;对于后者,中国和国外的差距非常巨大,这些高效表达体系的原创性工作均为国外科学家完成,我国还处于苦苦追赶的阶段。



图片来源:百度图片

## 转型在即

在这种局面下,国内酶制剂企业面临转型。

“中国的酶制剂企业和很多行业类似,我们过去的生存是靠低端制造、规模扩张和营销制胜。”陈刚说,“在过去经济高速增长的环境下,把握外部机会会成为决定企业成败的关键要素,而在如今低增长的经济环境下,企业成功更多依赖于自身核心能力的发展。”

看清楚了眼前形势,蔚蓝生物开始主动谋求转变。

首先是向高科技企业转型,研发逐渐成为支撑蔚蓝生物高速发展的核心动力。

分析蔚蓝生物2012年的财务数据不难看出,其收入增长的近50%来自于新产品和新技术。“研发部门逐步成为公司发展的驱动力。基于此,我们将坚持激进的投入,开放合作,构建完善的系统,加大对表达体系研究的投入。”陈刚表示。

目前,蔚蓝生物研发投入约占销售收入的10%左右,并基于公司的现状构建了相对合理的专业化技术体系:一是包括分子生物学实验室、代谢工程实验室等在内的生物技术中心;二是包括食品酶技术部、微生物技术部等在内的应用技术中心。

该公司正在尝试的第二大变革是向国际化转型。陈刚认为,向国际化转型,不仅仅是怎么开发海外市场,更重要的是如何提升获取全球资源的能力,包括技术、人才、信息等,并融入到全球生物产业价值链之中。

酶制剂行业传统的OEM(代工生产)模式使本土企业产品位于价值链的最低端,市场受制于人。因此蔚蓝生物正在寻求向ODM(原始设计制造商)和CRO(研发外包服务商)转型,并争取在5年后使CRO业务量占到总业务量的20%。

此外,蔚蓝生物还寻求向信息化转型,已建立EAS信息化管理平台、移动应用平台、IPD研发管理平台和官方微博平台,从而给企业管理提供有效支撑。

## 特色管理

对于管理,特别是研发管理,陈刚也曾有过困惑:“研发管理对国内很多企业来说还是新事物,面对这么多科学家,当时也感到无从下手。”

经过近些年的摸索,蔚蓝生物如今已形成自己的管理特色。

在项目管理方面,该公司对立项的团队有两个硬性要求:一是项目组成必须是跨部门的结构;二是必须要有外部机构(比如科研单位)的支持,不能是企业内部封闭的自娱自乐。

陈刚称,他们严格监督和评审项目的运行,把研发当做投资来对待,要求跨部门合作,明确目标责任考核机制,按照项目的关键评审点,在每个节点上进行评审,从而纠正、加强或是叫停。

确定了合作机制和责任,那么同样重要的就是如何刺激员工的积极性了。

## “

国内酶制剂企业大多尚处于低端竞争层面,并受到国际垄断企业的挤压。正是在这种背景下,年轻的蔚蓝生物成为乱世突围的典型案例。

图片来源:百度图片

“在企业里,比较容易激励的是销售人员。”陈刚说,“较难激励的是研发或生产人员,所以我们在激励机制上也作了一些探索。”

对于给公司带来巨大或较大利润增长的新技术、新工艺及技术改进,蔚蓝生物设立了科技贡献奖;对于长期项目在科研过程中已取得重要阶段性成果,并在当年有望对生产和市场产生重要贡献的,企业给予科技进步奖。

“比如研发小组开发了一个产品,那么公司会将这个产品上市后前3年毛利的一定比例分享给团队。”陈刚举例说。

此外,蔚蓝生物还设立了双线路晋升通道。例如,在生产基地做到高级技工,就可以享受和生产基地总经理同等的待遇和福利,在研发部门做到高级工程师,待遇等同总经理;而成为首席科学家,其待遇和福利甚至可比肩总裁。

由于管理机制灵活有效,蔚蓝生物不但吸引了国家“千人计划”、山东省“万人计划”的学者加盟,还组建了包括25个博士、198个硕士的年轻化团队,并且成立了国家工程技术研究中心。

在过去5年中,蔚蓝生物实现了超50%的复合增长率。截止到2012年,销售额接近12亿元,并成为中国生物发酵产业协会副理事长单位和全国酶制剂重点生产企业。

对于未来,陈刚表示,蔚蓝生物期待更多高效的产学研合作,并重视知识产权,尊重和科学家的成果,以期吸引更多的研发合作项目。

## 简讯

大北农斥600万元  
奖农业科技项目

本报讯 记者从北京大北农科技奖励办获悉,第八届大北农科技奖申报工作已经启动,今年大北农将斥资600万元面向全球无偿奖励33位在国内农业应用研究领域作出突出贡献的科技人员。第八届大北农科技奖初步拟定于10月份正式颁奖。

项目征集时间截至8月30日,首次采用院士提名、单位直接推荐和个人申报三种渠道同时展开。其中特等奖1名奖励100万元,一等奖2名各50万元,二等奖10名各20万元,三等奖20名各10万元。

据悉,1999年大北农集团筹资1000万元设立了大北农科技奖,每两年举办一届,无偿奖励在农业应用研究领域作出突出贡献的科技人员,同时对重大创新、产业化前景较好的科研项目及成果进行科研资助或产业化资助,帮助其快速转化推广。

(黄明明)

北京市科协  
首家央企院士服务中心成立

本报讯 近日,中国医药集团总公司的院士专家服务中心、中国生物技术股份有限公司和中国医药工业有限公司的两家院士专家工作站正式成立。这也是北京市科协首家央企总部成立院士专家服务中心,中国工程院赵铠、周后元、侯惠民三位院士进站。

据介绍,此次进站的三位院士都是我国疫苗研究、药物合成研究、药物制剂研究领域的权威专家。他们将以具体研究项目为基础,组织团队联合研究,协助企业攻克发展中亟待解决的技术难题和壁垒,帮助企业开展高端科研、培养博士生等。

(李惠钰 包晓凤)

神威药业  
获中国制药工业百强等荣誉

本报讯 “第八届制药工业百强”和“中国最具品牌力药企20强”榜单近日揭晓,神威药业获得“制药工业百强”、“最具品牌力药企20强”、“中国药品零售市场最具魅力品牌企业”3项荣誉。

神威药业是以现代中药为主业的大型综合性企业集团,产品主要针对中老年用药、儿童用药、抗病毒用药等市场,形成了现代中药注射液、软胶囊和颗粒剂三大剂型,拥有多个超亿元品种。

企业有关负责人表示,神威药业将继续专注于现代中药的研发、生产和销售,依托现代中药产业的品种优势、资本优势、管理优势,提升神威现代中药的突出优势,打造神威大健康产业园,成为中国最大、盈利能力一流的专业中药制造企业之一,引领现代中药,推进健康产业。

据悉,“中国制药工业百强榜”评选活动由国家食品药品监督管理局南方医药经济研究所和医药经济报社共同组织,评选的统计指标口径为企业年度制药工业的销售收入。

(王庆)

## 前沿拾趣

## 食用橄榄油可防「老年痴呆」

医生和营养专家经过长期研究发现,地中海饮食(泛指希腊、西班牙、法国和意大利南部等处于地中海沿岸的南欧各国,食物以蔬菜、水果、五谷杂粮、豆类等为主)和人的健康密切相关,可以降低老年痴呆症的发病率。

一项对居住在纽约的1880名成年人的调查研究表明,14年间始终坚持地中海饮食的人,患老年痴呆症的概率比非地中海饮食者低32%-40%。

特级初榨橄榄油是降低患病率的主要因素。坚持地中海饮食的人每天至少摄入50毫升橄榄油。

此前,研究人员认为该作用主要来自特级初榨橄榄油含

有高浓度的不饱和脂肪酸。

但在2005年,科学家发现,橄榄油中含有的刺激醛(天然合成的化合物,会在喉咙处产生辛辣、灼热的感觉)和异丁苯丙酸产生的效果非常相似,具有消炎止痛的作用。从此科学家开始关注刺激醛的好处。

研究表明,刺激醛可以干扰导致老年痴呆症的特征性神经元纤维结和β-淀粉样蛋白的形成。刺激醛是科学家们用于清除大脑中的β-淀粉样蛋白的合成化合物之一。

美国加州大学圣巴巴拉分校的肯尼思·科西克表示,橄榄油等保健品确实具有补救功能,但是这项结果还有待人类临床试验进一步证实。(张宇编译)



图片来源:人民网

## 学术新声

## 打响艾滋病预防攻坚战

■张冬梅 李雯

预防是实现向“零”艾滋迈进的关键和最好策略,但目前尚无有效预防艾滋病的疫苗问世。2011年中国艾滋病疫情估计报告显示,中国存活的艾滋病病毒感染者和艾滋病病人中,经性传播途径感染的占64%,故预防艾滋病性传播变得尤其重要。

生物医学领域的创新技术均是以基础科学发现为基础,通过投入大量的研发经费让富有创新性的研究人员耗费多年测试出来。由于需要耗费大量资金和时间,就特别需要分析投资热点和预测趋势,为我国科技重大专项项目管理和医药产业提供可靠的信息。

## 预防性产品投资巨大

全球在2000-2011年间共有113.3亿美元研究经费投入到预防艾滋病感染的生物医学技术领域。最受关注的是预防性艾滋病疫苗,投入经费达到85.6亿美元,占68%。其次受关注的是杀微生物剂,投入经费达到20.2亿美元,占18%。艾滋病暴露前预防、成年男性包皮环切术吸引等预防手段经费投入较少。

2000-2011年间,预防性艾滋病疫苗和杀微生物剂的经费投入都有大幅度增加,杀微生物剂的增幅较大。

艾滋病疫苗包括预防性疫苗和治疗性疫苗两种,世界上至今还没有安全、有效的艾滋病疫苗供人们使用。艾滋病疫苗研究经费主要投向预防性疫苗。政府、基金会、制药公司和生物技术公司都在预防性艾滋病疫苗研发上投入资金,以政府和基金会投入为主。

美国政府一直是该领域的最大投资者,2011年投入经费为6.23亿美元,占74%。其次是欧洲国家的政府,2011年投入经费为4850万美元,占6%。基金会主要是比尔与梅琳达·盖茨基金,占该领域总投资的9%。制药公司主要是大型制药公司譬如葛兰素史克、默克等。

2011年,全球预防性艾滋病疫苗研究经费主要配置在临床前研究、临床研究和基础研究,分别占39%、28%和27%。

杀微生物剂是一种含有抗艾滋病成分的制剂,包括凝胶、乳剂、栓剂、药膜或海绵等类型,在性交前置于阴道或肛门,可以阻止艾滋病与阴道或直肠黏膜内的靶细胞发生黏附,从而保护健康人群在性

行为时免受艾滋病感染。

杀微生物剂产品开发包括阴道用和直肠用两种,世界上尚未有安全、有效的杀微生物剂产品可用。阴道用杀微生物剂2011年吸引1.86亿美元经费投入,美国政府出资最多,占80%。直肠用杀微生物剂研发投入较少,2011年为410万美元,经费主要来自美国政府。而我国政府对杀微生物剂研究有微量投入,2011年投入低于40万美元。

## 我国对杀微生物剂重视不足

从传播途径看,性传播已成为我国艾滋病传播的最主要途径。在2004年,不到10%的艾滋病是通过性传播感染,但到2011年年底,经性传播的艾滋病感染病例数占新发感染病例总数的82%。

因此,急需加大资金投入,尽快发展具有自主知识产权的杀微生物剂产品,来阻止艾滋病的性传播,同时也可减少今后对国外同类产品的依赖。

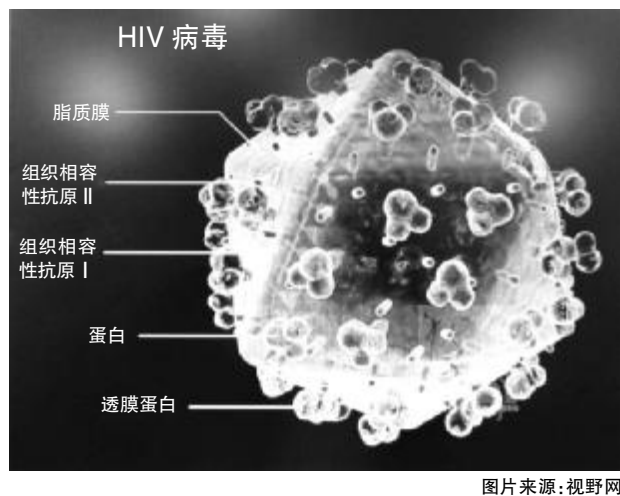
还需强调的是,国外同类产品的临床试验都在非洲进行,即使国外产品研发成功,由于艾滋病病毒株不同,国外同类产品可能在我国并不适用。

我国政府投入艾滋病防治的预算从2003年的4875万美元增至2011年的3.491亿美元,其中对艾滋病疫苗研究的投入比较大,但对杀微生物剂研究的投入非常少。

譬如2011年我国对艾滋病疫苗研究投入690万美元,对杀微生物剂研究投入低于40万美元,仅相当于美国国家卫生研究院对杀微生物剂研究投入(1.48亿美元)的0.27%。

## 未来研发方向

目前,全球有38个候选预防性艾滋病疫苗正在进行临床试验。其中:临床I、II和III期分别有29个、5个和1个;临床II、IIa和IIb期各有1个。此外,还有两个计划进入临床I期和两个计划进入



图片来源:视野网

临床II期的候选艾滋病疫苗。

至今,全球有16个候选杀微生物剂研究项目正在进行临床试验。其中:临床I期有11个,临床II/III有1个,临床III期有4个。

关于艾滋病疫苗研究的未来,学界观点明显不同。比如美国专家重视预防性艾滋病疫苗研究,认为广谱中和抗体非常重要,非中和抗体也可能发挥作用,候选疫苗必须提供能灭活病毒的免疫作用。法国专家则认为未来研发出一个预防性疫苗的可能性是个敏感问题,建议先尝试研究治疗性疫苗。

根据全球预防性艾滋病疫苗研究经费有27%流向基础科学研究(特别是美国国家卫生研究院掌握的经费超过47%的比重流向基础科学研究),广谱中和抗体与可复制载体的研究进展、美国和法国专家的观点,可以推断预防性艾滋病疫苗目前仍处于发现阶段。

杀微生物剂方面,目前进入临床III期试验的候选杀微生物剂只是测试一种现有的艾滋病逆转录酶抑制剂药物,如1% tenofovir 或 dapivirine。未来的候选杀微生物剂可能是采用复方策略,譬如两种或多种特异性的抗HIV制剂和避孕药。

(张冬梅单位:广东药学院医药商学院;李雯单位:复旦大学上海医学院)