

生物医药技术转移发展模式探析

An Analysis on the Developmental Pattern of Transfer of Biomedicine Technolodge

马彦

(复旦医学院 上海 200032)

一、生物医药产业概况

20 世纪的医药工业为人类的健康和科学发展作出了巨大的贡献,生物医药作为生命科学的重要产业,目前正在健康地发展。随着基因组研究的推进,生物医药产业的第二次浪潮正在形成。展望 21 世纪,生物医药产业将成为对人类和社会影响最大并可能改变经济结构的高技术支柱产业之一,这已为世界所共识。

的创新能力很弱,致使科技成果转化率低的情况下,却将一些高新区仅仅办成高新技术企业的“联合国”。有些学者曾经将高新区的基本功能概括为:“集聚功能、孵化功能、扩散功能、渗透功能、示范功能、波及功能”。这些观点似乎很全面,却未突出“基本”功能,或者说由于具有多个“基本”,实际上也就没有“基本功能”了。因此,评价高新区业绩的指标就只能是那么“四条”了。

根据国内外的先进经验,笔者认为:科技工业园或高新区,以及大学科技园区的基本职能就是“孵小鸡”,即为大学和科研机构以及其他个人的科技成果转化成为现实生产力筹措和提供资金、创造条件和社会环境,以保证科技成果转化成为现实的生产力。只有这样,才能显示出兴办科技工业园、高新区和大学科技园区的不可替代的社会地位和存在的意义。在这方面,清华同方股份有限公司就是一个成功的范例。它的“运营模式是,利用与清华大学的密切关系,大力介入学校科技成果的转化,以技术+资本的运作,孵化出新的产业或者新的(内生)企业,一旦……孵化成功,则一方面可以并入公司已有的产业领域,另一方面也可通过各种途径如上市,参、控股或出售给社会企业,获取超额利润,由此获得的增量资金又可以进一步用来促进学校科研成果的转化。”只有这样定位,高新区的孵育企业的基本功能才得以真正发挥。

生物医药产业是高技术密集型的系统工程。因为药品是一种特殊的商品,其产业化的过程除了经历生物技术产品必经的 3 个阶段,即:理论的研究和技术开发、中试生产、产品及规模化生产等之外,它上市前要经历一系列严格的临床试验(包括临床 I 期、临床 II 期、临床 III 期及临床 IV 期)和审批过程,其审批周期要比一般商品长得多。新药的研制、开发周期见图 1。

据报道,目前国外开发一种新药费时 10~15 年,耗资 3~5 亿美元。尽管目前开发一种生物医药

四、搞“联合国”式的高新区,很可能走向重复建设和资源浪费,要十分警惕

总之,笔者认为:高新区、大学科技工业园是培育技术创新的场所、是孵化企业的企业,而不是简单地圈一块地皮,构成高新技术企业的“联合国”。若是后者,国家为什么要给高新区、大学科技工业园如此优惠的政策支持呢!难道仅仅是为了获得在其它“生产型”企业同样可以获得的上述“四条”指标所产生的利益吗?因此,高新区、大学科技工业园最核心的运作机制应是技术创新机制,即不断孵育企业的机制。也就是说,高新区应当而且必须首先有科技成果“孵化”方面的指标,只有理解这一点并付诸实施,才能办出成功的高新区和大学科技工业园。反之,在这种机制没有建立起来之前,尽管高新区的“四项业绩指标”取得了“辉煌”的成就,我们认为其主要功能的发挥仍是不完全的,并且由此可能造成更多的“高水平”的重复建设和更大的资源浪费。

参考文献

- [1] 吴季松. 知识经济. 北京科学技术出版社, 1998, 168
- [2] 转引自吴季松《21 世纪社会的新细胞——科技工业园》. 上海科技教育出版社, 1995, 14
- [3] [美] 钱颖一. 硅谷的故事: 关于硅谷的学术研究. 新华文献, 2000(5) (责任编辑 蔡德诚)

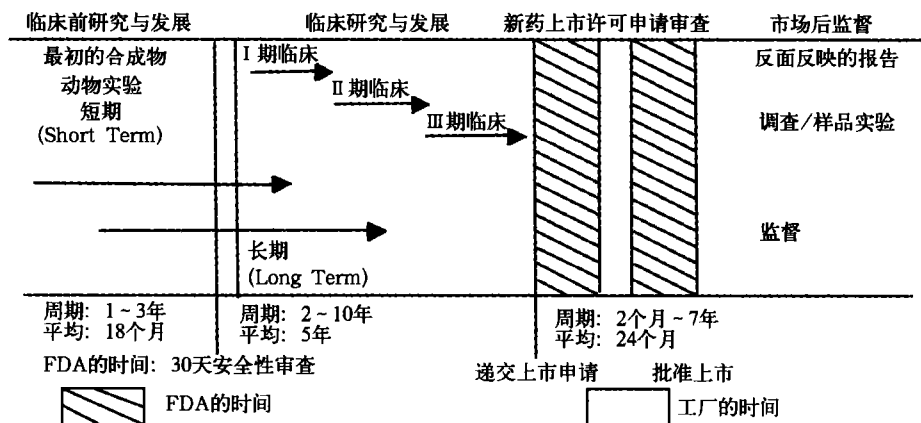


图1 美国新药研究、开发与生产的周期

产品所需时间比以往有所缩短,但也需要约10年左右。

因此,生物医药业是一个高风险的产业,投资多、难度大。其产品的研制与开发是一个复杂的系统工程,要实现研究→开发→产品→商品化的过程,需要高效率生产方式的社会分工和紧密合作。这个过程又是一个复杂的动态过程,涉及到多个不同的行为主体,即,大学或科研院所是生物医药产业的研究主体,它的基础研究直到产生科研成果是产业化的前提,其技术力量直接影响着生物技术的开发及产业化的进程;企业是产业化的主体,主要从事生产、经营和营销等一系列经济活动,在社会经济活动中占据主要地位,产业化最终只能通过企业得以实现;政府则起宏观调控与协调、政策上的倾斜与保护作用,可加速产业化的进程。而且这个过程中还涉及多种学科,历经多个步骤。

二、生物医药技术转移模式

生物医药产业化是一个多主体、多学科、多阶段的过程,并且各环节还出现不同的联系方式、表现出不同的运行机制,其运行机制决定着产业化发展模式。我国生物医药技术转移状况的分析研

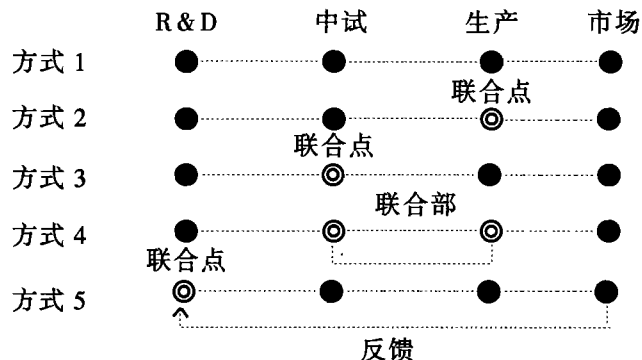


图2 产品产业化过程各环节的联系方式

究,表明目前生物医学科科研成果进入产业化各环节,主要有以下几种联系方式(见图2),联合点即是成果转化时供给方与需求方的有机结合。

方式1 其表现为两种形式,即大学或科研机构自办企业型和企业主型。高校自办企业,对于生物医药产品不适宜,只有极少数可以存在,因为生物

医药产业的高投入和高风险性,使得高校或科研机构院所难以独自承受;企业主体型即企业同时为科技源和产品生产,在企业内部完成R&D→中试→生产的产业化过程,这种形式在美国、日本等先进国家的大企业里比较常见,我国目前企业的科研力量尽管比以往有所发展,但仍比较薄弱,因此发展相当缓慢。

方式2 这种发展模式表现为高校与企业在技术产品生产阶段进行合作。高校或科研院所既是科研中心,又是孵化中心。由大学或科研院所完成一个产品的研究开发直接进入中试,固然有它的优势,即易于这一环节成果的技术转移;而对于企业而言,接受中试以后的技术成果,风险较小,投资也相对小,易于成功,但是由于科研院所中试能力的不足,影响成果转化的速度,也不利于生物医药产业化发展。该联系方式目前我国比较常见。如我国第一个具有自主知识产权的思凯通(r-SK),其成功的开发过程便是一个典型的例子。它是上海医科大学宋后燕教授带领的分子遗传学研究重组链激酶课题组,共同研制开发并完成中试研究和小规模生产的,从立题至试生产,先后经历近15年。这一模式的缺点是企业合作较晚,这对新药的研制与开发速度有一定影响。

方式3 这种发展模式为企业在中试阶段便开始介入,有两种表现形式:一是高校或科研院所与企业联合完成中试;二是高校或科研院所将科研成果在具有企业行为的中试基地完成。目前北京、上海等地有专门从事生物医药工程的中试基地。

方式4 这种方式的联合目前已在我国迅速发展,即在高校或研究所研制开发出科研成果,再将之转化到企业进行各种合作,完成中试放大。其优点在于发挥各方的优势,高校或研究所获得企业资金,将科研成果迅速在企业中转化应用;企业则将转移而来的技术成果逐步实现产业化。例如,成果的一次性转让、股份合作制企业等均属于

这种模式。

方式 5 这种联合方式即是从 R & D → 中试 → 生产 → 市场的整个过程实行一体化制。它是综合开发的体系,又表现为多种的形式。(1)高校或科研院所与企业研发初期合作,形成诸如联合研究中心、综合开发体,等等。这种研究开发模式有利于新的生物医药技术与产品的研制开发,也有利于进入临床试验和进入市场,国外的一些制药集团正是得益于此模式。(2)引进外资和技术,在企业内部进行消化、吸收。目前我国有不少从事生物医药的外企公司,如罗氏、先灵葆雅、默克等。(3)企业与企业的联合。我国已出现一些通过调整、兼并形成的集团化制药企业。(4)由政府直接参与,加强高校、企业各方面的合作,创建科学工业园区或科学研究中心等。这是美国生物技术产业取得巨大成就的成功模式。目前在我国的几个大城市创建了科技产业基地,如在上海浦东的张江创建上海的“药谷”、在广东的中山创建国家健康科技产业基地,现均已完成了前期开发工作,正在逐步形成“人才培养、研究开发、中试孵化、规模生产”的现代生物医药产业发展体系。(5)“官、产、学”三位一体制。这是日本的成功经验,在我国也有所发展。

各种不同的发展模式各有利弊、相互并存。应根据自身具体条件与环境,实现科技资源的优化组合,以达到利益最大化,在行业竞争中赢利。

三、加强一体化联合,促进产业化发展

从以上的研究分析看,模式 5 较为理想,即建立研究机构、企业一体化联合体。但是这种联合并非投资上简单的结合,而应是技术、资金、人才、市场与管理相互渗透、相互需求的互动式发展。对此,笔者经过分析研究,提出以下探讨性建议。

1. 政策引导 生物医药产业首先必须在政府的政策导向下健康地发展,加大投资自不待言,同时要提供良好的宽松的科研环境。不仅应建立一些科学研究中心、科技产业开发基地等,而且应大力细化并完善高技术与产业成果转化机制、风险投资机制、人才激励机制和税收优惠机制等,以符合我国国情并适合生物医药产业的发展需要。

2. 立足创新 创新的目的是为了创造高额附加值、高经济效益。因此,创新亦是生物医药技术产业的基本立足点。首先是基础性研究的创新,创新性的成果需要强大的基础性研究的支撑,一味地重复或跟踪无法促成“点”的突破。其次是技术创新,一方面是新技术研究、新产品的开发;另一方面是工艺的改进、技术革新,才可能有新的突破。再者是管理创新,这是不容忽视的,在管理上有突出的创新意识,是产业化得以实现的保证和推动力,同

时还可以有力地促进技术创新。生物医药技术由于在经济效益上具有巨大潜力,其知识产权也是竞争的焦点之一。目前,全世界每年授予的 1 万多项专利中,有近 1/3 出自生物技术,但大部分来自美国。我国目前已形成产业化的 12 种基因工程药物(rHUIFN_{a1b}、rHUIFN_{a2α}、rHUIFN_{a2b}、rHUIFN_γ、rHUIL-2、rHUG-CSF、rHUGM-CSF、rHUEPO、HGH、bFGF、r-SK 和基因重组乙肝疫苗),仅有 1 种是独创的,其余均是仿制的。

3. 供需牵引 产品的研制与开发属于科技活动,故大学或研究机构是技术的主体,即是技术的供给方。需求方有两个层面:一是市场需求,或者说是企业需求;另一个是国家的战略需求。产业化真正的主体是企业,供需双方是相互牵引、相互需求的关系。国家为了战略的需求,已逐年加大对这一领域的投资,例如“九五”期间、“863”计划、攻关计划、重大基础研究计划、自然科学基金在生物技术与生命科学领域,年经费投入合计为 4~5 亿元人民币,然而,尚不及国外一家大公司 1 年的研究投入。科技与产业是互动式发展的,良好的双向关系是促进双方的需求动力。创新性的成果,开拓了新的商机。潜在的利益吸引企业的投资;投资不仅使新的技术得以尽快完善,而且可缩短新产品产业化的时间;成熟的技术也将为企业注入活力。市场竞争的压力是企业技术需求的原动力,这种压力促进了技术与市场、经济的结合,也正是这种结合推动了产业化发展。

4. 集成效应 生物医药产业除了具有高科技、高投入、高效益的特征外,还具有高度集约化与国际化的特征。这里的集成效应包含集中优势和集成应用两方面内容。生物医药产业涉及的不仅是分子生物学、医学、药学、生物信息学等,还有其他诸多学科。然而在我国目前的体制下,条块分割、部门封锁、自成体系的状况还没有得到根本的改变。要开发创新性的技术与成果,必须集中优势,以系统工程的理念和方法,加强学科间、部门间、项目间的协同与配合,重点突破。另外我国医药企业低水平重复生产、力量与资金分散的现象还相当严重,而且产业化规模尚小。我国目前生物医药产业的销售低于 10 亿,还不到我国医药工业产值的 1%,更不及发达国家 1 个中等医药企业的产值。国际上一些大型的制药公司每年在科研开发上的投入已占到销售额的 15%~20% 左右,而我国制药企业集团年科研投入大多不足销售额的 2%,实力差距悬殊。因此,我国应该集中使用技术、资金、管理与资源,加强科研开发投入,从而增强技术创新能力,争取在一些重要的项目上取得突破。

5. 广纳人才 人才是科技创新的基础、科技与产业的载体。未来的高技术竞争主要是人才的竞

开展“中药基因组计划”的研究

To Carry on Studies of “Traditional Chinese Medicine Genome Project”

肖乐意 赵天增 薛歧庚 董建军

(河南省科学院生物技术开发中心 郑州 450000)

中药是我们的国粹,是世界医药学的重要组成部分。我国丰富的药用资源是中华民族几千年来用于防病治病、保障健康、繁衍昌盛的重要物质基础,蕴藏着巨大的开发利用潜力,前景非常广阔。

“中药基因组计划”的根本点就在于从基因组学的高度,从分子水平上来发现、研究中药的基因,寻找有效成分或活性成分的基因,将功能基因转入植物(转基因植物)进行“田间种植”;寻找、发现、克隆表达那些用于合成具有生物活性小分子有机物的酶基因,利用代谢工程在实验室合成这部分中药的有效成份。这样就可从根本上改变我国中医药研究和应用的困难局面,从源头上开创中医药研究与应用的新天地。“中药基因组计划”与以往的“零敲碎打”的基因研究的重要区别在于摒弃了一个基因一个基因地去研究的方式,而是从整个基因组的水平来阐明重要的、常用的或珍稀濒危品种的植物性中药基因在染色体中的位置、结构,搞清基因及其产物的功能、基因与基因之间的相互关系,分清功能基因和次生代谢的酶基因,进而实现“工厂化生产”或“田间种植”。

一、“中药基因组计划”的主要内容

1. 染色体的分离与制备 利用光学显微镜可

争,生物医药产业也不例外。谁拥有大批的专业人才队伍,谁就拥有竞争的主动权。目前我国从事生物医药技术研究开发的单位主要是高等医科院校和综合性大学生命科学院、医药科研机构,研究人员大约在1万以上。虽然一批优秀的青年科技人员脱颖而出、一些出国留学人员学成归来,使得我国的人才队伍初具规模,并形成一支有一定竞争力的研究队伍,近年的研究开发水平有了明显的提高;但也不得不看到,这支队伍很不稳定,从事基础研究的专业人才外流情况严重,相当一部分人才流向国外、流向外资企业或走上经营和管理岗位;而且当前特别缺少具有企业管理意识和科学家潜质的

观察到处于分裂过程中植物细胞中的染色体,并且可以通过染色体各自的形状以及经不同染色后形成的不同条带分布(banding pattern)对它们加以鉴别。用一定的化学或物理方法对植物标本进行预处理可以得到大量分裂中期的染色体,然后利用改良的染色体显微分离技术,分离获得染色体。在研究一种植物中药基因时,首先是要搞清该植物核基因组有几条染色体及染色体的形状,这是后续研究的基础。植物不但有单倍体而且还有多倍体,其染色体数目多少不等。植物中药种类多,其染色体数目可能差别较大。

2. 核酸的分离提取 (1) DNA的提取:在显微镜下挑选分散好的染色体,用微细玻璃针在显微镜操作器下进行分离,将分离的单条染色体直接放入微量离心管中,用蛋白酶k法消化,提出DNA。(2) RNA的提取:采用分离总RNA的异硫氰酸胍法,其步骤包括破碎细胞、灭活RNA酶、将RNA与DNA蛋白和多糖分开。

3. 核基因组作图 (1) 遗传作图(genetic mapping)。搞清基因或DNA标志在染色体上的相对位置与遗传距离。遗传距离通常以DNA片段在染色体交换过程中分离的频率cM表示,用以反映遗传效应的基因组图。建立精细的遗传图的关键是获得足够的高度多态性标记。(2) 物理图谱(Physical map-

两用人才。因此,振兴该产业的当务之急,是应打破旧的用人机制,制定相应的新政策和建立新机制,广纳人才,稳定人才,极大地发挥生物医药科技人才的作用。

参考文献

- [1] 蔡年生.我国新药研究开发的进展与分析.中国新药杂志.1999,8(6)
- [2] 周海钧.21世纪新药研究与开发的展望.中国新药杂志.2000,9(1)
- [3] 丁锡申.中国基因工程产业化发展历史、现状、存在问题与国外的差距和发展战略.生物工程进展.1999,19(1)

(责任编辑 肖庆山)