

生物技术药品的产业化

马清钧

(军事医学科学院生物工程研究所, 北京 100350)

摘要 生物技术产业将成为 21 世纪的主导产业之一, 当前美国的生物技术产业化在全球居领先地位, 生物技术药品产业化前景十分光明。我国生物技术药品开始实现产业化, 已批准 5 种药品投放市场, 只有十多种产品进入中试开发阶段。本文对我国生物技术药品产业化现状进行了分析, 对加快产业化速度提出了意见。

关键词 生物技术药品, 产业化

一、国外生物技术产业化的现状

生物技术自 70 年代初重组 DNA、单克隆抗体技术建立以来, 一系列现代生物技术相继建立, 日新月异, 经过 20 年的发展与应用, 生物技术不仅对生命科学研究, 揭示生命的规律提供了强有力的武器, 同时产生了新型生物技术产业, 对医药、农业、食品、工业、环境等重大领域, 显示了巨大的应用前景。

目前世界上生物技术研究开发生产销售的公司, 仅美国、日本、欧洲就有 3000 多家。1991 年美国生物技术产品的销售额达到 40 亿美元, 德国达到 20 亿美元, 法国为 15 亿美元, 日本约为 8.5 亿、英国 6.4 亿, 迄今生物技术产品的年销售额已逾百亿美元, 预测到本世纪末, 生物技术产品的销售额有可能超过 1000 亿美元, 生物技术产业将成为 21 世纪的主导产业之一。

当前美国的生物技术产业化在全球居领先地位, 现从事生物技术制品生产的公司约 1200 多家, 雇员 5—6 万人, 其中较大的生物制药公司有 235 家, 工业投资达 350 亿美元。93 年生物技术产品销售额为 70 亿美元, 较 91 年增长 75%。就生物技术市场情况来看, 治疗药物占 41%, 诊断制剂占 27%, 农业产品占 9%, 生化试剂, 仪器消耗品占 15%, 化工与环保占 8%, 生物技术药品和疫苗已有约 20 多种新产品投

放市场, 在美国市场上销售的生物制剂近 30 种, 有 10 多种产品正待 FDA 批准, 还有 300 多种生物制剂正进行或完成临床试验, 准备投放市场, 有 2000 种药品处于研制阶段, 预计每年平均 5—8 种产品投入市场。此外 94 年生物技术专利 4000 多项, 美国占 67%。

1992 年 10 种最畅销的生物制剂的总销量为 45 亿美元, 红细胞生成素的世界销售量为 12.25 亿美元, 乙型肝炎疫苗为 7.42 亿美元, 干扰素为 6.05 亿美元, 生长激素为 6.25 亿美元, 集落刺激因子为 5.44 亿美元。1988 年美国生物技术产品的销售额为 6.5 亿美元, 到 1994 年六年时间提高了 11.8 倍, 其中 53% 医药产品。随着转基因动植物生物反应器的成功和进展, 噬菌体显示技术、新药分子设计等新技术的建立, 为研制生物技术新药开辟了新的途径, 可以看到生物技术药品产业化前景十分光明。

二、国内生物技术药品开始实现产业化

我国自 70 年代末 80 年代初开始进行现代生物技术与开发, 经过 15 年的发展, 医药卫生、农林牧渔等领域都已取得了重要进展, 特别是在农作物育种和基因工程药物研制方面。我国在基因工程技术和细胞基因工程技术方面的研究水平与国外先进水平相比差距已不大, 中下游技术有了很大的进展, 中试基地建设

为产业化打下基础,大中型制药企业已开始投入,产学研结合的模式已开始运作,生物技术药品开始实现产业化。

我国基因工程多肽药品,已有外用干扰素、注射用基因工程 $\alpha 1b$ 型干扰素、注射用基因工程 $\alpha 2a$ 型干扰素、基因工程人白细胞介素2及基因工程人 γ 型干扰素等5种药品投放市场,另有十多种产品进入中试开发阶段,包括GM-CSF、G-CSF、IL₃、IL₄、IL₆、 $\alpha 2b$ IFN、新型IFN、新型TNF、EGF Pro-UK、TPA、SK、抗T细胞免疫毒素等。在多肽药品中 $\alpha 1b$ 基因工程干扰素系国际首创,重组干扰素和白细胞介素2的年产值约0.8—1.0亿元。

三、生物技术药品的研制阶段及其关键技术要求

一个基因工程药品从开始研究到正式投产可分为以下几个阶段。

1. 实验研究 本阶段主要为应用基础研究,包括目的基因的分离与高效表达的工程菌株或工程细胞株的构建、选育培养和遗传稳定性研究,表达产物有效成份的纯化、理化及生物学特性的鉴定,并提供产物制备工艺和质量检定的条件和方法。

2. 中试研制 本阶段是将实验室成果转化为生产力关键阶段,主要为应用研究,它要求有一定的试制规模,制备量要求一批应能满足全部实验室自检、复检及第I、II期临床研究的用量(300例左右)。

(1)工艺研究 要求通过研究将生产工艺,组成配方定型,产品质量和产量相对稳定,并能满足放大生产的要求。

(2)产品质量检定 建立和制定质量检定方法和标准,包括产品的鉴别、纯度、稳定性和理化及生物活性等,并通过各项检定标准,基本的项目有(A)菌株或细胞株的鉴定:酶切图谱、核苷酸序列,重组质粒及其表达的稳定性。(B)物理化学鉴定:氨基酸成份、N端部分氨基酸序列、肽图、聚丙烯酰胺凝胶电泳及等电聚焦、HPLC分析,残余细胞DNA测定,其它外源性

物质的测定。(C)生物学测定:鉴别试验、效价测定、特异比活性、热源试验、病毒污染检查、无菌试验、热源性物质检查、毒性试验。自检合格后连续生产出三批产品并抽样送检定所检定。

(3)临床前药效、药理、毒理试验 包括动物主要药效、一般药理、动物急性毒性、动物长期毒性、动物药代动力学试验等。

(4)临床I、II期研究 经申报卫生部批准后,主要研究人对药物的耐受程度,并提出安全有效的给药方案,以及考察和评价疗效适应症和不良反应。

3. 试生产 在中试完成以后经卫生部批准获得试生产文号,按制造及检定暂行规程进行试生产,同时进行第III期临床研究,对药物的质量、稳定性、不良反应和疗效继续考察与评价。

4. 生产 在试生产完成后经卫生部批准转为正式生产,正式生产应能大量稳定地生产出符合质量标准的制品,并制定出制造与检定规程及使用说明书。

四、加快生物技术药品产业化的进程与发展

我国虽然生物技术药品开始实现产业化,但也暴露出存在的一些问题,主要是(1)研究开发的产品跟踪和模仿国外的多,自己创新的少。(2)中试研究力量薄弱,中下游技术滞后,群体优势不强。(3)经费投入特别是中试和工业性生产经费投入严重不足。(4)企业介入晚,没有能力或不愿承担开发的风险。以上这些原因制约了我国生物技术药品的产业化的能力和速度,针对我国当前的情况,为加快产业化的速度,除了加强生物资源开发和情报研制开创新的生物技术药品外,提出以下几点意见和看法。

(1)重视生物技术药品产业化的基础设施和人才建设。生物技术产品产业化的特点是高技术、高投入和高产出,据93年美国年度调查,生物技术公司亏损36亿美元,其中235家知名的生物技术公司中只有18%公司盈利,亏损原因主要是开发投入大,平均每个产品开发投入为1.5—2.0亿美元,周期8—15年,同时开发

一个创新产品有很大的风险性。开发投入大主要是高技术的产品要求符合 GMP 药品生产和质量管理规范,用于建设 GMP 标准的生产车间和先进的生产设备与仪器,此外用于人才建设,产业化需要一支掌握现代生物技术的下游技术队伍,具有生物与化工专业知识的人才,因此硬件建设和人才建设是产业化的必备条件,同时也是获得高质量,低成本产品的保证,是参与市场竞争优势的所在,所以要十分重视这方面的建设。当前有人对生物技术产品产业化的特点认识不足,仅认识到高产出的一面,纷纷上项目,一个产品项目往往很多家在搞,仅 GM-CSF 就有 20 多家申报,若另一方面又忽视基础设施和人才建设,这样最终是发展不了的,是不可能得到预期的结果。

(2)加强中试研制和基地建设。中试研制是实现产业化的核心,针对我国中试研究力量薄弱,中下游技术滞后现象,应大力加强中试研究和基地建设。1)转变观念重视中试的作用和确定应有的地位:上游研究是创新产品的源泉,其作用和地位是肯定的,同样中试研究是实现产业化的根本保证,其作用和地位也应予以充分的肯定。那种以为中试研究仅仅是简单的放大和常规重复,水平不高的认识显然是错误的,一个高水平的中试成果并不比上游成果逊色,所以要十分重视和强化下游技术队伍的建设和培养。2)加强中试基地建设和投入:从中试研制承担的任务看,应建立生物工程的中试、临床前试验和临床药理试验三个基地,这样成龙配套对于加快产业化速度将起关键作用。国内已建立

了 40 多个临床药理试验基地,若干个生物工程中试基地和临床前试验基地,为实现产业化已发挥了应有的作用,但少数几个生物工程中试基地和临床前试验基地,远不能满足当前产业化的需要,应积极筹建。建立一个基地要有很大的投入,“八五”期间投入强度有限,希望“九五”能增加投资强度和倾斜。基地建设和资金投入除依靠国家力量外,应提倡多部门多渠道多途径的力量。

(3)组织好联合开发,大力协同发挥群体优势。实现生物技术产品的产业化需要多学科,上中下游的研究力量协同作战完成,因此组织好“科学的群体”实现优势互补,发挥群体优势是至关重要的,这样的组织往往是跨单位跨部门的,理想的是由上游单位—中试基地—企业一条龙组成。真正发挥群体优势要做到 1. 制定相应的政策和责权利分配原则,各单位应做到各负其责各得其所。2. 项目负责单位应切实做好管理和协调工作,参与单位和人员应积极协作配合,形成一个事业心强、效率高、团结合作的集体。3. 主管部门积极做好领导、促媒及协调工作。

(4)积极引导企业的早期投入。企业的早期投入不仅可加快产业化的速度,且对各方都有利,由于企业早期介入可以引进企业资金的投入,补充了中试开发研究基金的不足,同时使企业早占领市场和早得利。一般技术转让在正式获准生产文号后,若企业早期参加科学群体,可在获新药证书的同时企业可获得试生产文号,这样可提前二至三年投产。

Abstract

The biotechnological industry is going to be one of the leading industries in the 21st century. At present, The United States gains the lead in the industrialization of biotechnology in the world. The industrialization of biotechnology medicines will have brilliant prospects and has been started in China. Five medicines have been put into production in the market and more than ten medicines get into the developing stage. This paper analyzes the situation of the industrialization of biotechnology medicines in our country and makes some comments on how to speed up the pace of industrialization.

Key words: Biotechnological medicines; Industrialization.