

新技术为制药产业推波助澜

- 实现成本优化的生产方法
- 创新诊断方法和药物组合
- 将人口变化作为增长引擎

即便在 2009 年经济危机之时，与其它行业相比，制药业仍拥有骄人的增长业绩。而且，这一发展势头看起来似乎不会中断。据 IMS Health（艾美仕市场研究公司）预测，鉴于该行业 2011 年的全球销售额为 9550 亿美元，较上一年增长了 5.1%，2012 年这一数字预计在 9600 亿到 9700 亿美元之间。其间，人口变化和随之而来的老年疾病及发展中国家那些越来越多的由生活方式引发的疾病均被视为未来最大的增长引擎。

据评级机构 S&P（标准普尔）的估算，自 2012 年至 2016 年，在所谓的新兴市场每年的增长幅度应为 12%至 15%。而对同一时期的美国来说，评估专家认为最多仅会增长 4%。

随着中国和印度等新兴市场的日益繁荣，糖尿病、高血压和癌症这类常见病也越来越多，而这些疾病过去多见于美国和欧洲。中国已成为糖尿病治疗的最大市场和癌症治疗的第二大市场。每年约有 220 万患者被诊断为癌症，2010 年约有 9200 万成年人患有糖尿病。S&P 认为，这一数字到 2030 年将上升至 1 亿 3000 万。据估测，除了因生活方式引发的疾病会不断增加外，人口老龄化也将使得中国在 2015 年成为继美国之后的世界第二大医药市场。

如果说高额利润、独立的价格制定和丰富的产品架构在以前是必然的，那么，供应商今天却要面临用于研究和开发的高额支出以及由非专利药和不断增长的市场影响力所造成的利润流失。为了能在全球竞争中求生存，该行业将更加侧重于生产流程和成本的优化。创新技术、新的治疗手段和诊断方法的重要性也开始日益凸显。

生物制药扩大了产品范围

生命科学领域的进步对新医药的发展不无影响。随着对细胞组织和器官的复杂进程的不断深入了解，人们对疾病发病机制的认识业已提高到分子层面，并在个性化医学框架内研发出治疗方法和药物。

目前，用于治疗 and 免疫目的的蛋白质和酶的数量在快速增长。BCG（波士顿咨询公司）的数据表明，在德国，现在大约有 200 种含有约 110 种不同有效成分的生物制药获得批准。生物制药是指药物和疫苗，其有效成分借用转基因生物制造而成。

全球生物制药市场在持续增长，2010 年总额已达 1070 亿美元。根据 IMARC Research Inc“全球生物制药市场报告（2012 – 2015）”一文的预测，该数字至 2015 年有望达到 1670 亿美元以上，而约 79%的全球生物制药份额，未来将落实于八大市场，即美国、德国、日本、法国、意大利、西班牙、英国和加拿大。在所谓的新兴市场（巴西、俄罗斯、印度、中国、墨西哥、土耳其和韩国），生物制药的市场份额也呈上升趋势。2009 年为 5%，2015 年预计将超过 8%。

当国际市场还保持上升趋势之时，德国生物制药的销售却开始停滞不前。“带有滞后刹车般增长潜力的希望之星！”，对于 BCG 有关“德国 2012 医学生物技术”的最新报道，vfa bio（研究型药物制造商协会）的负责人 Frank Mathias 博士有着如此评价。产品架构完好，生物制药销售直至 2010 年始终都在稳定增长，2011 年却戛然而止，总计大约为 54 亿欧元。有关报告认为，这是由于对市场进行政治干预所造成的，强制性折扣从 2010 年 8 月开始由 6%提高至 16%，而价格却停止变动。

自 Arthur Riggs 于 1978 年首次利用基因工程开发出人体胰岛素，并在 1982 年将优泌林推向市场以来，迅猛发展的制药业生物制药市场为分子生物学和生化技术的应用提供了广阔的用武之地。然而，人们也不要忘记，从基础研究到可以治疗诊断的市场成熟产品道路还很漫长。

政府干预、专利保护过期以及促进生物仿制药的模式均对生物制药商提出了巨大的挑战。开发新型治疗领域也因此成为全球经济继续增长的关键。眼下停留在企业产品架构中的药物至关重要。BCG 和 vfa bio 的统计表明，目前有效成分开发中有 46%是针对适应症的，迄今为止却没有相应的生物制药。这些病包括阿尔茨海默氏、皮肤癌、前列腺癌、系统性红斑狼疮以及脑膜炎预防。对创新生物制药的需求在未来几年必定继续增长，人口的发展亦决定了这一点。

单次使用技术的崛起

近几年来，这一势头为单次技术从局限空间进入广阔的应用领域铺平了道路。回首过去的十年，在生物制药领域的发展和生产过程中，市场上单次使用系统的种类在持续增长，有大量产品可供选择。生物治疗药物以源自哺乳动物细胞的蛋白质为基础，单次使用系统多用于以此为目标产品的生产过程中。此外，品种齐全的部件、与之相匹配的传感器以及单次使用泵也使得一个完整的单次使用上游加工培养容积达到了 2 m^3 。波浪混合式生物反应器（GE 医疗集团的 Wave-波浪生物反应器和赛多利斯生物技术的 Biostat CultiBag RM-波浪生物反应器）如同搅拌式单次生物反应器一样，型号齐全（如 Mobius CellReady、UniVessel SU 和 CelliGEN BLU 硬质塑料罐或是 S.U.B.-、Biostat CultiBag STR-和 XDR Bioreactor 柔性袋（包））。它们的区别在于大小、作用、搅拌原理以及仪器使用，通过定义的流体动力显示其特征。为了完成不断重复的任务环节（混合、储存和运输，接种物生产、发酵和生物量分离），程序基本操作单元并入流程平台也在实践中得到证明。流程平台技术可行，流程或是过程环节进展良好。它们已存在于不同规模、数量和顺序的介质生产、发酵和生物量分离的处理步骤中。

在上游加工中应用单次使用技术的技术局限在于所选用的塑料。稳定性、应用范围、放大尺度和处理方面均使得它们的使用受到限制。目前，即便厂商可以供应更大的袋式系统（至 5000L），就用户而言，袋的容积大小还是限制在 1000L 至 2000L 之间，滤芯 30 英寸。工厂产能高于这个规模的，用户会设法采用并行方式。Aspen Brook 咨询公司的最新调查表明，对于 80%以上的用户来说似乎已经够用了。

尽管上游加工中越来越多地应用单次使用技术促进了系统下游加工的发展，但与上游领域相比，它们还是显得微不足道。为生产生物制药产品而使用的程序基本操作单元在下游领域中包含传统的过滤方法和色谱分离步骤，但也有新的技术，像功能性过滤、吸收法和“混

合模式”技术。“混合模式”这一概念是指作为试样和吸附剂间相互作用基础的多个保留机制。在生物制药生产中，最终产品的填充过程在大多数情况下都是带有或是没有最终冷冻干燥的传统的液体输送。从基本操作单元中挑选出适用于产品分离和纯化的方法，组合成一个序列。所采用方法的排序和质量根据不同的特性和要求也决定着产品的质量。

可以想象，单次使用技术用于以蛋白质为基础的治疗药物的生产，这一市场不会像以前那样不断增长。只要能持续发展，我们会离整套单次使用生产系统以及“盒式单次 – 使用 – 工厂”越来越近。“远景目标是集成于一个集装箱的单次使用系统疫苗工厂，可以在最短的时间内到达世界上的任何一个地方并制造疫苗(当然前提是要配备专业技术人员)”，苏黎世应用科学大学的教授 **Regine Eibl** 博士说。

此外，单次使用生物反应器的新应用似乎还可以有：(1) 制造微生物小生境产品，(2) 藻类生产工艺，以及 (3) 基于植物悬浮细胞、根培养和间质组织，用于制药、食品和化妆品行业的产品。“已经有无数个动物细胞培养的发酵过程百分之百地采用了单次使用系统”，Roche 公司的 **Detlef Eisenkrätzer** 说。最新一代生物疗法是单次使用技术向前发展的关键。**Regine Eibl** 认为，“对于单次使用技术来说，最具前景的未来应用领域之一是个性化药物，特别是干细胞和 T 细胞的细胞治疗药物的生产。”细胞治疗是个性化药物中最重要的产品部分。它们包含自九十年代开始以来进入市场的再生医学产品（皮肤、软骨和骨头）以及第一个个性化疫苗，该疫苗在 2010 年 4 月获得 FDA（美国食品药品监督管理局）的许可，用于前列腺癌的治疗。与根基已深的蛋白质治疗药物生产相比，细胞疗法尚处于起步阶段。为了让它取得商业效益，创新设备和新技术是必不可少的。单次使用系统受到产品要求和“必须”使用的局限。200 多种用于移植医学、癌症和艾滋病治疗的细胞治疗产品目前还处于临床试验阶段。这不仅对于药品，对于单次使用技术来说也是一个巨大的商机。

在 DECHEMA（德国化工与生物技术协会）“单次使用技术”临时工作组包罗万象的现状文件中介绍了当前单次使用系统在生物制药生产中的可能性和限制，同时指出，有必要采取进一步行动。详情可从 <http://biotech.dechema.de/Publikationen> 下载。

（这份趋势报告是受德西玛委托而写。德西玛对不全面或错误的信息不负任何责任）