

生物工程制药

SHENGWU GONGCHENG ZHIYAO

主编 闫玉清

黑龙江科学技术出版社

生物工程制药

Biotechnological Pharmaceuticals

主 编 闫玉清

副主编 李会成 肖明辉

黑龙江科学技术出版社

中国·哈尔滨

图书在版编目(CIP)数据

生物工程制药/闫玉清主编. —哈尔滨:黑龙江科学技术出版社, 2007. 7

ISBN 978-7-5388-5505-0

I. 生... II. 闫... III. 生物制品; 药物—研究 IV. TQ464

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 116837 号

责任编辑:李欣育

封面设计:陈姝丽

生物工程制药

Biotechnological Pharmaceuticals

主编 闫玉清

出 版 黑龙江科学技术出版社

(150001 哈尔滨市南岗区建设街 41 号)

电话(0451)53642106 电传 53642143(发行部)

印 刷 哈尔滨市动力区哈平印刷厂

发 行 黑龙江科学技术出版社

开 本 850×1 168 1/32

字 数 268 000

版 次 2007 年 8 月第 1 版 2007 年 8 月第 1 次印刷

印 数 1—1 000

书 号 ISBN 978-7-5388-5505-0/TQ·44

定 价 24.00 元

目 录

第一章 绪 论	(1)
第二章 基因工程制药	(29)
第一节 工具酶	(30)
第二节 基因工程载体	(34)
第三节 目的序列与载体的连接	(53)
第四节 目的基因序列的来源和分离	(55)
第五节 基因序列导入细胞	(66)
第六节 目的基因序列克隆的筛选与鉴定	(67)
第七节 克隆基因的表达	(70)
第八节 DNA 重组及基因工程技术对医学和生 命科学发展的贡献	(75)
第九节 基因工程药物的高度纯化方法	(81)
主要参考文献	(89)
第三章 细胞工程制药	(92)
第一节 细胞工程基本概念	(92)
第二节 植物细胞工程	(96)
第三节 动物细胞工程	(117)
第四节 微生物细胞工程	(135)
第五节 临床医学与药物	(138)
主要参考文献	(139)
第四章 发酵工程制药	(140)
第一节 发酵工程概况	(140)

第二节 微生物发酵过程	(145)
第三节 发酵操作方式及工艺控制	(149)
第四节 发酵设备	(157)
第五节 下游加工过程	(161)
第六节 固体发酵	(165)
第七节 典型产品的发酵	(166)
主要参考文献	(172)
第五章 酶工程制药	(174)
第一节 微生物酶的发酵生产	(174)
第二节 酶的分离纯化	(180)
第三节 酶分子的改造	(184)
第四节 生物催化剂的固定化	(188)
第五节 酶反应器	(192)
第六节 生物传感器	(197)
第七节 酶制剂的应用	(201)
主要参考文献	(205)
第六章 蛋白工程技术	(206)
第一节 蛋白质工程	(206)
第二节 蛋白提取纯化技术	(213)
第三节 蛋白分析鉴定技术	(216)
主要参考文献	(225)
第七章 药物筛选	(226)
第一节 药物筛选方法	(226)
第二节 生物技术在新药研发中的作用	(246)
第三节 筛选模型	(252)
主要参考文献	(261)
 附录 1: 生物制品生产、检定用菌种、毒种管理规程	 (264)
附录 2: 生物制品国家标准品的制备和标定规程	(267)

附录 3: 生物制品分批规程	(269)
附录 4: 生物制品分装规程	(270)
附录 5: 生物制品包装规程	(273)
附录 6: 生物制品储存、运输规程	(275)
附录 7: 生物制品热原质试验规程	(277)
附录 8: 生物制品化学规定规程	(280)
附录 9: 国家药品监督管理局行政立法程序规定	(315)

第一章 绪 论

一、生物技术及其在医药行业的应用

以基因工程、细胞工程、酶工程、发酵工程为代表的现代生物技术近 20 年来发展迅猛，并日益影响和改变着人们的生产和生活方式。所谓生物技术 (Biotechnology) 是指“用活的生物体 (或生物体的物质) 来改进产品、改良植物和动物，或为特殊用途而培养微生物的技术”。生物工程则是生物技术的统称，是指运用生物化学、分子生物学、微生物学、遗传学等原理与生化工程相结合来改造或重新创造设计细胞的遗传物质、培育出新品种，以工业规模利用现有生物体系，以生物化学过程来制造工业产品。简言之，就是将活的生物体、生命体系或生命过程产业化的过程。包括基因工程、细胞工程、酶工程、微生物发酵工程、生物电子工程、生物反应器、灭菌技术及新兴的蛋白质工程等，其中，基因工程是现代生物工程的核心。基因工程 (或称遗传工程、基因重组技术) 就是将不同生物的基因在体外剪切组合，并和载体 (质粒、噬菌体、病毒) DNA 连接，然后转入微生物或细胞内进行克隆，并使转入的基因在细胞/微生物内表达产生所需要的蛋白质。

根据技术方法的不同，生物工程还可具体分为：给药方法 (Drug Delivery)、基因治疗 (Gene Therapy)、遗传学 (Genetics)、基因工程 (Functional Genetics)、重组化学 (Combinatorial Chemistry)、检测技术 (Diagnostics)、试剂 (Reagents)、单克隆抗体/多克隆抗体 (Monoclonal/Polyclonal Antibody)、光激

活治癌 (Lightactivated, cancertherapy)、癌疫苗 (Cancer Vaccine)、发酵 (Fermentation) 等。

目前, 人类 60% 以上的生物技术成果集中应用于医药工业, 用以开发特色新药或对传统医药进行改良, 由此引起了医药工业的重大变革, 生物技术制药得以迅速发展。

生物制药就是把生物工程技术应用到药物制造领域的过程, 其中最为主要的是基因工程方法。即利用克隆技术和组织培养技术, 对 DNA 进行切割、插入、连接和重组, 从而获得生物医药制品。生物药品是以微生物、寄生虫、动物毒素、生物组织为起始材料, 采用生物学工艺或分离纯化技术制备并以生物学技术和分析技术控制中间产物和成品质量制成的生物活化制剂, 包括菌苗、疫苗、毒素、类毒素、血清、血液制品、免疫制剂、细胞因子、抗原、单克隆抗体及基因工程产品 (DNA 重组产品、体外诊断试剂) 等。目前, 生物制药产品主要包括三大类: 基因工程药物、生物疫苗和生物诊断试剂。其在诊断、预防、控制乃至消灭传染病, 保护人类健康延长寿命中发挥着越来越重要的作用。

生物技术引入医药产业, 使得生物医药业成为最活跃、进展最快的产业之一。目前, 人类已研制开发并进入临床应用阶段的生物药品, 根据其用途不同可分为三大类, 即基因工程药物、生物疫苗和生物诊断试剂。

二、生物医药行业特征

1. 高技术。这主要表现在其高知识层次的人才和高新的技术手段。生物制药是一种知识密集、技术含量高、多学科高度综合互相渗透的新兴产业。以基因工程药物为例, 上游技术 (即工程菌的构建) 涉及到目的基因的合成、纯化、测序; 基因的克隆、导入; 工程菌的培养及筛选; 下游技术涉及到目标蛋白的纯化及工艺放大, 产品质量的检测及保证。生物医药的应用扩大了疑难病症的研究领域, 使原先威胁人类生命健康的重大疾病得以有效控制。21 世纪生物药物的研制将进入成熟的 ENABLING TECH

—NOLOGIES (提供可实用技术) 阶段, 使医药学实践产生巨大的变革, 从而极大地改善人们的健康水平。

2. 高投入。生物制药是一个投入相当大的产业, 主要用于新产品的研究开发及医药厂房的建造和设备仪器的配置方面。目前国外研究开发一个新的生物医药的平均费用在 1 亿~3 亿美元左右, 并随新药开发难度的增加而增加 (目前有的还高达 6 亿美元)。一些大型生物制药公司的研究开发费用占销售额的比率超过了 40%。显然, 雄厚的资金是生物药品开发成功的必要保障。

3. 长周期。生物药品从开始研制到最终转化为产品要经过很多环节: 试验室研究阶段、中试生产阶段、临床试验阶段 (I、II、III 期)、规模化生产阶段、市场商品化阶段以及监督每个环节的严格复杂的药政审批程序, 而且产品培养和市场开发较难, 所以开发一种新药周期较长, 一般需要 8~10 年、甚至 10 年以上的时间。

4. 高风险。生物医药产品的开发孕育着较大的不确定风险。新药的投资从生物筛选、药理、毒理等临床前实验、制剂处方及稳定性实验、生物利用度测试直到用于人体的临床实验以及注册上市和售后监督一系列步骤, 可谓是耗资巨大的系统工程。任何一个环节失败将前功尽弃, 并且某些药物具有“两重性”, 可能会在使用过程中出现不良反应而需要重新评价。一般来讲, 一个生物工程药品的成功率仅有 5%~10%, 时间却需要 8~10 年, 投资 1 亿~3 亿美元。另外, 市场竞争的风险也日益加剧, “抢注新药证书、抢占市场占有率”是开发技术转化为产品时的关键, 也是不同开发商激烈竞争的目标, 若被别人优先拿到药证或抢占市场, 也会前功尽弃。

5. 高收益。生物工程药物的利润回报率很高。一种新生物药品一般上市后 2~3 年即可收回所有投资, 尤其是拥有新产品、专利产品的企业, 一旦开发成功便会形成技术垄断优势, 利润回报能高达 10 倍以上。美国 Amgen 公司 1989 年推出的促红细胞生成素 (EPO) 和 1991 年推出的粒细胞集落刺激因子 (G-CSF)

在 1997 年的销售额已分别超过和接近 20 亿美元。可以说，生物药品一旦开发成功投放市场，将获暴利。

三、生物医药在国外的发展

(一) 发展概况

美国是现代生物技术的发源地，又是应用现代生物技术研制新型药物的第一个国家。多数基因工程药物都首创于美国。自 1971 年第一家生物制药公司 Cetus 公司在美国成立开始试生产生物药品至今，已有 1 300 多家生物技术公司（占全世界生物技术公司的三分之二），生物技术市场资本总额超过 400 亿美元，年研究经费达 50 亿美元以上。正式投放市场的生物工程药物 40 多个，已成功地创造出 35 个重要的治疗药物，并广泛应用于治疗癌症、多发性硬化症、贫血、发育不良、糖尿病、肝炎、心力衰竭、血友病、囊性纤维变性以及一些罕见的遗传性疾病。另外有 300 多个品种进入临床实验或待批阶段。1995 年生物药品市场销售额约为 48 亿美元，1997 年超过 60 亿美元，年增长率达 20% 以上。

欧洲在发展生物药品方面也进展较快。英、法、德、俄罗斯等国在开发研制和生产生物药品方面成绩斐然，在生物技术的某些领域甚至赶上并超过美国。如德国赫斯特集团公司把经营重点改为生命科学，俄罗斯科学院分子生物学研究所、莫斯科大学生物系、莫斯科妇产科研究所及俄罗斯医学遗传研究中心等多个科研机构近年来在研究和应用基因治疗方面都取得了重大进展。

日本在生命科学领域亦有一定建树，目前已有 65% 的生物技术公司从事于生物医药研究，日本麒麟公司生物医药方面的实践也处于世界前列，新加坡政府最近宣布划出一块科技园区并耗巨资建设用于吸引世界几家大的生物医药公司落户其中，韩国、中国台湾在该方面也雄心勃勃。生物医药产业在最近几年快速发展的主要原因在于：

(1) 国际制药集团与相关大学、科研机构建立了密切的研究开发模式，有利于新的生物技术和生物药品的研制开发和进入临

床实验,有利于科学技术迅速转化为生产力。

(2) 新的技术“工具箱”(tool box) 基因组学 (genomics)、生物信息学 (bioinformatics)、基因图像 (transcriptimaging)、信息传递 (signaltransduction)、重组化学 (combinatorialchemistry) 等,给产品发现和发展带来了大跃进;

(3) 国际风险资本为生物医药产业提供巨额融资;

(4) 生物技术工业对医药业的影响明显,前景看好,生物技术公司被确认;

(5) FDA 本身的改革使得新药的批准时间减少,尤其是治疗癌症、艾滋病的新药批准时间加快。

(二) 市场现状及前景

有关统计资料表明,全球生物技术药品市场 1996 年为 127 亿美元,1997 年约为 146 亿美元。如果保持目前的增长速度,2000 年市场总销售额可能超过 200 亿美元,并将出现 100 种现代生物技术药品。虽然生物技术药品目前在全球 1 500 亿美元的药品市场中仅占 8%,但由于其能弥补化学药品的根本缺陷(成本低、成功率高、安全可靠等优点),使之具有极强的生命力和成长性。

据 1995 年及 1996 年美洲药品研究及制造商协会的调查报告,生物技术药品开发经美国 FDA 及欧盟批准和审核进入临床实验的药品 1994 年为 143 种,1995 年为 234 种,1996 年为 250 种。在主要产品种类中,国际市场销售最好的基因工程药物有促红细胞生长素 (EPO)、G-CSF、白介素、干扰素 (α 、 β 、 γ)、胰岛素、T-PA 等,还有细胞因子、受体类药物、凝血因子等,疫苗以乙肝病毒疫苗为主,此外还有用于检测诊断的 PCR 技术的试剂、克隆用的探针等实验用品。

在欧洲生物技术药物市场上,1995 年市场份额最大的是人胰岛素,为 38%,但其达到了增长峰值,从增长角度而言,干扰素增长率将由 1995 年的 2.3% 增加到 2002 年的 9.5%,品种由过去的 α -干扰素、 β -干扰素增加到四个品种,基因重组 DNA β -干扰素在欧洲获得用于多发性硬化症将会提高干扰素总市场份额。

集落刺激因子亦保持上述增长率，但该市场主要被粒细胞巨噬细胞集落刺激因子所统治，而该产品因其副作用遇到了促销问题，其营业额预计会从1995年的4.5%下降到2002年的1.3%。EPO将从1995年的0.6%上升到2.25%，生长激素新适应症的批准和提出申请可能会加快这一市场的发展，1995年其占欧洲生物技术药物市场的16.3%，但政府的降价措施可能会使增长幅度减少到2002年的14%。据欧洲Frost&Sullivan公司的最新市场研究报告估计，欧洲EPO、集落刺激因子、干扰素、人胰岛素和人生长素等领域的生物技术派生市场规模将由1995年的23.4亿美元增加到2002年的41.5亿美元，这主要是由于新产品的不断上市和适应症的增加。

(三) 国外生物医药的最新发展动向

在欧美市场上，针对现有的重组药物进行分子改造的某些第二代基因药物已经上市，如重组新钠素、胞内多肽等。另外，重组细胞因子融合蛋白、人源单克隆抗体、细胞因子、反义核酸以及基因治疗、制备抗原的新手段、新技术、转基因动物模型的应用等也都有了实质性进展。国外生物医药的最新发展动向，突出表现在以下几个方面：

1. 克隆技术。1997年克隆多莉羊的出现使人类的克隆技术出现划时代的革命。1999年4月美国的研究人员将得自成年人骨髓的间充质干细胞在体外成功培养分化为软骨、脂肪和骨骼细胞。采用该技术开发以干细胞为基础的再生药物将具有庞大的市场，可治疗软骨损伤、骨折愈合不良、心脏病、癌症和衰老引起的退化症等疾病。

2. 血管发生。用于治疗癌症的血管发生抑制因子引起媒体的高度关注。1998年5月《纽约时报》介绍两种处于临床前开发阶段的抗血管生长因子—*angio-statin*（制管张素）和*endostatin*（内皮抑制素）的功效，引起投资者竞相购买En-treMed公司的股票，使该公司的市值在一天内增加4.87亿美元达到6.35亿美元。第三种抗血管生长蛋白称为*vasculo-statin*（血管抑制素），

1998年5月发布时只有体外试验数据。1998年3月公布了第一次用生长激素刺激心脏周围的血管生长的临床实验结果,该法可用于防治冠状动脉疾病引起的动脉阻塞。此类血管发生疗法与癌症疗法的作用正好相反,它通过刺激动脉内壁的内皮细胞生长,形成新的血管,以治疗冠状动脉疾病和局部缺血。

3. 艾滋病疫苗。艾滋病疫苗的研究重新引起人们的注意。1998年6月VaxGen宣布在美国和泰国进行一种新的艾滋病疫苗Aidsvaxgp120的Ⅲ期临床。这是一种新的双价疫苗,该公司认为它将比以前的单价疫苗更有效。1999年6月美国国立卫生研究院新成立了一个疫苗研究中心,将研制艾滋病疫苗作为中心任务之一。

4. 药物基因组学。药物基因组学利用基因组学和生物信息学研究获得的有关病人和疾病的详细知识,针对某种疾病的特定人群设计开发最有效的药物,以及鉴别该特定人群的诊断方法,使疾病的治疗更有效、更安全。采取这种策略,医药公司可以针对一种疾病的不同亚型,生产同一种药物的一系列变构体,医生可以根据不同的病人选用该种药物的相应变构体。这一技术可根据病人量身定制新药,使功效和适应症十分明确,可以减少临床试验病人数和费用,缩短临床审批周期;药物上市后,由于具有明确、特异的功效和较小的副作用,更容易说服医生使用这类价格较贵的新药。当然,药物基因组技术的应用也有不利的一面。大多数药物因针对性加强,使得适应症减少,市场规模也随之缩小;此外,由于与遗传学检查联用而导致的隐私权问题也有待解决。

5. 人类基因组计划。人类基因组测序掀起了新一轮竞争高潮。PerkinElmer与J. Craig Venter组成了一个新的基因组公司,计划在3年内完成人类全基因组测序。国立人类基因组研究所则于1998年9月宣布,为庆祝DNA双螺旋结构发现51周年,将于2003年底前完成人基因组全DNA顺序的测定。几乎同时,属于Incyte制药公司的IncyteGenetics宣布将在1年内完成人全基

因组图谱并建立含所有基因单核苷酸多态性数据的基因组顺序库。

6. 基因治疗。基因治疗就是将外源基因通过载体导入人体内并在体内（器官、组织、细胞等）表达，从而达到治病目的。自1990年临床首次将腺苷酸脱氨酶（A-DA）基因导入患者白细胞，治疗遗传病重度联合免疫缺损病以来，到98年接受基因治疗的病人已达400多例，目前国外临床研究主要集中在遗传病（联合免疫缺损病 SCID、ADA 缺损症等）、心血管疾病、肿瘤、艾滋病、血友病和囊性纤维化（CF）等上，但临床效果表明，目前基因治疗只对 ADA 疗效显著，作为对糖尿病、血友病和囊性纤维化（CF）的补充治疗有一定疗效。基因治疗掀起了一场临床医学革命，为目前尚无理想治疗的大部分遗传病、重要病毒性传染病（如肝炎、艾滋病等）、恶性肿瘤等开辟了广阔前景，随着“后基因组”的到来，基因治疗有可能在21世纪20年代以前成为临床医学上常规治疗手段之一。

7. 动植物变种技术。经过20多年的发展，生物技术已从最初狭义的重组DNA技术扩展到较为广泛的领域，目前人类已经掌握利用生物分子、细胞和遗传学过程生产药物和动植物变种的技术。

四、我国生物医药行业现状及发展前景

（一）行业现状

我国生物技术药物的研究和开发起步较晚，直到20世纪70年代初才开始将DNA重组技术应用到医学上，但在国家产业政策（特别是国家“863”高技术计划）的大力支持下，使这一领域发展迅速，逐步缩短了与先进国家的差距，产品从无到有，基本上做到了国外有的我们也有，目前已有15种基因工程药物和若干种疫苗批准上市，另有十几种基因工程药物正在进行临床验证，还在研制中的约有数十种。国产基因工程药物的不断开发和上市，打破了国外生物制品长期垄断中国临床用药的局面。

目前,国产干扰素 α 的销售市场占有率已经超过了进口产品。我国首创的一种新型重组人 γ 干扰素已具备向国外转让技术和承包工程的能力,新一代干扰素正在研制之中。

随着国产生物药品的陆续上市,国内生物制药企业不仅在基础设备,特别在上游、中试方面与国外差距缩小,涌现出大批技术实力较强的企业。最近我国对药品生产企业实施 GMP 管理,已经有正式生产文号的企业,正在按国际接轨要求准备 GMP 认证。通过 GMP 认证的企业在软件和硬件方面又上了一个台阶,不仅有利于产品的销售,而且有利于产品开拓国际市场。全国约有 80 多家基因工程产品开发研究单位。通过从上游、中试、正试生产过程的大量实践中,积累丰富的经验,培养和锻炼一大批从事生物技术的骨干,为我国 21 世纪生物技术领域发展,参与国际竞争打下了良好基础。

目前,国内市场上国产生物药品主要是基因乙肝疫苗、干扰素、白细胞介素-2、G-CSF (增白细胞)、重组链激酶、重组表皮生长因子等 15 种基因工程药物。T-PA (组织溶纤原激活剂)、白介素-3、重组人胰岛素、尿激酶等十几种多肽药品已进行临床 I、II 期试验,单克隆抗体研制已由实验进入临床,B 型血友病基因治疗已初步获得临床疗效,遗传病的基因诊断技术达到国际先进水平。重组凝乳酶等 40 多种基因工程新药正在进行开发研究。根据有关部门预测,行业的市场潜力诱人,市场扩容速度较快,发展前景十分广阔。

我国生物医药产业虽然发展较快,但也存在着严重的问题,突出的问题表现在研制开发力量薄弱,技术水平落后;项目重复建设现象严重;企业规模小,设备落后等几个方面。由于我国生物医药科研资金投入严重不足(1998 年整个行业投资才 40 多亿元,仅相当于美国生物医药公司开发一种新药的投入),实验室装备落后,直接制约了科研机构开发新药的能力。同时生产厂家只想坐享其成,不重视研究开发的投入,不重视培养新药的自主开发能力。目前国内基因工程药物大多数是仿制而来,国外研制

一个新药需要 5~8 年的时间, 平均花费 3 亿美元, 而我国仿制一个新药只需几百万元人民币, 5 年左右时间; 再加上生物药品的附加值相当高, 如 PCR 诊断试剂成本仅十几元, 但市场上却卖到一百多元, 因此许多企业 (包括非制药类企业) 纷纷上马生物医药项目, 造成了同一种产品多家生产的重复现象。比如干扰素, 生产企业 20 多家。EPO 有 10 多家, 白介素 10 家左右, 盲目的重复生产将有可能导致恶性竞争。我国生物技术制药公司虽然已有 200 多家, 但真正取得基因工程药物生产文号的不足 30 家。1998 年只有两家公司的年销售额超过 1 亿元, 销售过千万元的厂商仅有 10 多家, 其余各公司的销售额在几百万元至一千万元不等, 各种干扰素加起来的销售额不过 5 亿元左右。全国生产基因工程药物的公司总销售额不及美国或日本一家中等公司的年产值。企业规模过小, 无法形成规模经济参与国际竞争。

(二) 我国生物制药行业状况分析

近年来生物制药行业发展迅速, 我国生物制药行业发展较晚但发展速度较快, 目前主要存在行业集中度低、企业规模小和新产品研发能力弱等问题。从基本上来看, 生物制药技术主要在以下三方面应用度较广:

(1) 开发出了一大批新的特效药物, 解决了过去用常规方法不能生产或者生产成本特别昂贵的药品的生产技术问题。这些药品可以分别用以防治诸如肿瘤、心脑血管、遗传性、免疫性、内分泌等严重威胁人类健康的疑难病症, 而且在避免毒副作用方面明显优于传统药品。如胰岛素、干扰素 (IFN)、白细胞介素-2 (IL-2)、组织血纤维蛋白溶酶原激活因子 (TPA)、肿瘤坏死因子 (TNF)、集落刺激因子 (CSF)、人生长激素 (HGH)、表皮生长因子 (EGF) 等等。我国企业生产的此类药品除极少数是自行研制的 (如 α -1b 干扰素) 外, 大部分为仿制。目前, 干扰素、白细胞介素-2 在我国的生产销售状况较好。

(2) 研制出了一些灵敏度高、性能专一、实用性强的临床诊断新设备, 如体外诊断试剂、免疫诊断试剂盒等, 并找到了某些

疑难病症的发病原理和医治的崭新方法。我国的单克隆抗体诊断试剂市场前景良好。

(3) 基因工程疫苗、菌苗的研制成功直至大规模生产为人类抵制传染病的侵袭, 确保整个群体的优生优育展示了美好的前景。我国开发重点是乙肝基因疫苗。

据统计, 目前我国注册的生物技术公司共有 200 家左右, 真正涉及到基因工程技术的不到 100 家, 其中已申报基因工程药物、并在有关部门登记立项的只有 60 家左右, 而已取得生产基因工程药物试产或生产批文的企业仅为 48 家。这些企业主要分布在一些经济发达的省、市和地区, 如北京、上海、广东、浙江、江苏、山东等。由于我国生物制药企业规模比较小, 产量没有达到规模化的程度, 产品售价较高, 再加上厂商的市场销售网络不全, 因此我国生物药品的市场销售额还比较小。

在今后几年, 随着人们生活水平的提高(随之带来的是药品消费能力的提高)、现有生物制药企业市场销售网络的完善及每年有 1~2 个新品种投入市场, 预计生物制药业每年保持 20%~25% 的年增长速度是完全可能的, 按此速度测算, 到 2005 年, 我国生物制药业的市场销售收入将可达到 130 亿~150 亿元, 毛利将达 40 亿~48 亿元。

(三) “入世”对我国生物制药行业可能造成的冲击

随着我国市场对外开放的逐步深入, 国外发达国家的制药公司纷纷通过向我国直接出口药品、独资办厂、合资控股等多种方式, “进军”我国医药市场。进口药品在我国医药市场所占份额大幅度上升。1993 年为 11%, 1998 年则占到 40% 以上, 并且随着关税的降低, 进口药品品种和数量还将进一步增加, “洋药”的大量涌入势必严重冲击年轻的中国生物制药产业。此外, 随着我国加入了 WTO, 知识产权保护问题也将成为制约我国生物医药公司发展的沉重枷锁。入世对我国生物制药行业可能造成的冲击主要表现在:

1. 进口生物药品的冲击。从进口关税的角度看, 目前制剂药