

世界生物技术的发展动态

✓
化学工业部科学技术情报研究所

一九八五年四月

世界生物技术的发展动态

世界生物技术的发展动态

—— 1995 年 12 月 10 日

前言

在新技术革命浪潮中，八十年代后半期世界工业发达国家正在重点开发生物工程、微电子和高性能材料等领域的技术。我们将国外杂志近期发表的一些工业发达国家为迎接新技术革命挑战而竞相发展生物技术的策略、目标及其动态文章，经翻译、节选并汇编成册，以飨读者。

编者

目 录

生物技术的近期预测和远期的社会影响.....	(1)
美国生物技术公司朝着市场方向前进.....	(8)
英国的生物技术公司为欧洲带路.....	(24)
法国指望在生物技术方面大显身手.....	(27)
生物技术为承包公司提供新机会.....	(30)
生物技术人才将感不足.....	(34)
植物遗传学为农业革命作了准备.....	(36)

生物技术的近期预测和远期的社会影响

八十年代后丰期——九十年代中期，世界各国受经济活动的刺激，将努力进行生物工程、微电子学和高性能材料等高级技术的研究和开发。这些开发活动将会大大推动经济的发展，对工业部门产生巨大的影响。

随着研究和开发活动的深入，在各个领域里目前正在进行着开发成果应用前景和如何制定行之有效的研究计划的讨论。各国根据本国的需要均制定出相应的研究和开发政策，特别是在生物领域里展开了激烈的竞争。见表1

表 1、各国对生物技术研究 and 开发的政策

	组织和课题	宣布日期	近期研究领域
西德	德国化工机械 制造协会 “生物技术研究开发报告”	1976	
欧洲共同体	“欧洲共同体委员会 报告”	1980 1	酶技术、重组体DNA增殖的 重组控制（包括植物）
英国	Roayl公司 “Spinks报告”	1980 3	遗传工程，酶和酶工程； 纯系统体和免疫球蛋白，质 物处理；植物细胞质和丰化学纸浆
日本	科学和技术协会 “生命科学促进作用的评价”	1980 .8	①生命现象，②环境③心理工程， ④活动⑤健康，⑥能量；⑦工业应用； ⑧污染问题⑨对重组体DNA的研究
美国	OTA会议 “应用遗传的作用”	1981 4	研究遗传工程在每个 领域内的促进作用情况。
经济合作发展组织	BIAC委员会 “生物技术和生 物技术政策”	1982.1	①基础植物科学；②微生物生理学， ③对有用微生物的研究（除大肠杆菌） ④生化工程，如分离和精制，⑤其 主。着重于细菌收集方法的改进和信息 组合，对生物技术的再生资源的研究； 同其他技术竞争的估计。
七国最高级会议	工作小组对技术开发 和技术政策的报告	1982.6	18个项目包括光合作用， 食品加工技术；鱼培养基， 生物技术、生物科学。

本文拟对生物技术的前景和对社会的影响作一近、远期预测，供参考。

一、对1987年前完成的开发课题的预测

采用特尔菲法对五年内预期完成的开发课题进行了六种情况的预测。见表2。其中日本作了三种，美国作了三种。尽管这些预测的目的没有公开，但毫无疑问它们均涉及到整个生物技术领域。在六种情况的预测中，美国卡内基—梅利昂大学受到美国科学基金的资助；预测的重点放在方法，对象和程序上；日本三开知识委员会对现有化学工业及其附属领域进行了概括性的预测。在对课题的重复关系和限界间的差别进行讨论后，可以把课题分成六个部分，即、医药、诊断药、兽药、食品添加剂、工业酶和发酵产品。

采用特尔菲法预测由于要受到社会和经济条件、技术更新和竞争关系变化的影响，因此预测结果具有一定的局限性。

表2、对投放市场与生物技术有关的产品进行选择译性特尔菲预测的总结

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	预计完成时间
	81年4月 “未来” 杂志 S.Stewman 等	81年6月 化学周报 Rebecca Rwals	81年4月 OTA Congress	82年 工业科学 技术协会 Ja Gov	82年 Nikkei- biotech	83年 科学技术 协会 Ja Govt	
(1) 医药							
抗菌素	82 ⁽⁸⁴⁾ 85	81-82	-91				1982-10
尿激酶			-86	81-84	84-88		1984-4
人体生长刺激素	82 ⁽⁸⁴⁾		-86	81-84	85-89		1984-6
胰岛素	82 ⁽⁸⁴⁾		-86	85-89	84-87		1985-6
干扰素				85-89	84-88		1986-6
肝炎疫苗			-86	85-89			1987-1
血清组分	83 ⁽⁸⁸⁾						1988-1
流感疫苗			-91	90-2000	85-89		1990-1
(2) 诊断试剂							
诊断酶				85-89			1987-1
妊娠诊断试剂				84-87	87 ⁽⁸⁹⁾ 92		1987-10
肿瘤诊断试剂				85-88	87 ⁽⁸⁹⁾ 92		1987-10
变态反应诊断试剂				85-88	87 ⁽⁸⁹⁾ 92		1987-10
(3) 动物健康药							1982-6
口蹄病疫苗	81-84	-86					
牛生长刺激素	81-84	-86		85-88			1984-6
(4) 食品添加剂							
氨基酸	现在 (81)	-86		84-87			1983-4
天门冬氨酸		-86					1986-1
(5) 工业用酶	81-84	-86		87-90			1985-6
凝乳酶							
(6) 大量发酵产品							
生物乙醇	82-87	-86	81-84	85-89			1984-7
微生物蛋白	84 ⁽⁸⁷⁾ 95		81-84	86-90			1985-10

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	预计完成时间
(7) 农 业							
园 艺	86	$\frac{90}{95}$	89		84-88		1988-1
生物固氮	89	$\frac{95}{95}$	81-88		87-91	$\frac{92}{97}$	1991-5
(8) 医疗技术							
抗体合成细菌	81	$\frac{87}{95}$	89.0		88	$\frac{91}{96}$	1989-1
免疫反应机理	86	$\frac{91}{95}$			92	$\frac{95}{98}$	1993-1
致癌机理	88	$\frac{95}{95}$			97	$\frac{2001}{2006}$	1998-1
Sicle 细胞贫血	95	$\frac{2010}{95}$	-96		92-96		2002
(9) 其 它							
污水处理细菌	88	$\frac{94}{98}$			89-95		1993-1
石油脱流					89-92		1990-6
光合作用制氢			-96	2000-	90-95	$\frac{99}{2003}$	$\frac{2006}{1997-7}$

二、对与生物技术相关产品的预测

将来可能采用生物技术生产的药品有抗菌素、生物制剂、激素、血液和体液药，诊断药，酶制剂、镇痛药，可供选择的滋补药，生物碱麻醉药、维生素化合物等见（表3）。

在上述药品中，疫苗是最主要的生物制剂，假如将来有可能投放市场的话，干扰素也算在其内。

在目前，主要的镇痛药是抗癌药，这是一种合成药；活体提炼的组成和抗菌素，由单纯系抗体产生的抗体蛋白抗癌药是这类药物中的主要品种。

可供选择的滋补药在输血，输液和领剂时使用。氨基酸和有机酸用作散装原料，而它们处于生物技术的边缘地带。生物碱麻醉药和草药是生物技术开发的目標，主要采用植物细胞质和生物反应器生产。预计五年或更长时间内获得实际应用。把由杂种细菌产生的单纯系抗体作为一种诊断手段是更方便的。

在一九八一年药品的生产和贸易中，与生物技术有关的药品进口量占药品总进口量的91.6%，但是与生物技术有关的医药产量仅占医药总产量的39.1%，因此进口和国内生产之间存在着很大差额，出口占58.6%，但是可供选择的滋补药在出口量中占有很大的比重。假如把可供选择的滋补药忽略不计的话，出口比例可保持在35%，因此，出口水平要低于生产比率。在日本的药品市场上，总的来讲进口量大大超出出口量。假如把抗菌素包括在内的与生物技术有关的领域考虑进去的话，这种趋势会进一步加强。这就表明日本的医药工业与生物技术相关的领域是特别薄弱的。

在最近三年时间里的医药生产中，抗菌素占的比重最大，约占医药产量的19%，其中大约25%估计是与生物技术有关的药品。就抗菌素的平衡来说，散装产品和成药的进出口量的比约为4：1（以数值计算），缺口趋于缩小，但是至少在五年里不可能达到均等。

与生物技术相关的药品产量在医药生产总产量中的比例从1979年的38.6%增长到1981年的39.1%。

就药品的品种而言，草药增长速度最快，为1.32%，其次是生物碱麻醉药、生物制剂，可供选择的滋补和抗肿瘤药。

镇痛药的增长速度随所有药物的增长速度按比例变化、抗菌素、酶制剂、激素药、诊断

药和生物制剂都呈现出增长的趋势。值得注意的是草药,生物碱麻醉药和可供选择的滋补药,当医药生产的增长速度变缓时,却呈现高的增长速率,这就表明这么一个事实,假如由传统药物支撑的整个医药生产缩减,那么应当扩大系统外的药品市场。

假如日本医药生产的中期增长速度继续降低的话,这种情况就会真正出现。抗菌素和镇痛药在健康保险系统下,被列为凭处方出售的药品,它们已起到推动医药市场发展的作用,经计算其年平均增长率为1.076%或1.140%,但并不总比整个医药生产预计增长率1.096%高。

表 3 与生物技术相关的药品的贸易平衡

	1977	1978	1979	1980	1981	1982**
出 口						
抗菌素	11.71	11.76	15.11	18.93	21.85	25.8
生物制剂	0.53	0.53	0.63	0.70	0.81	0.8
激素	0.17	0.37	0.64	0.69	0.52	0.6
动物器官	0.14	0.12	0.14	0.19	0.74	0.5
合计	12.55	12.78	16.52	20.51	23.92	27.8
酶	2.95	2.88	3.59	4.34	4.55	6.0
营养液	18.74	15.10	18.31	20.4	23.91	25.0
维生素	24.65	24.44	29.08	31.29	32.20	33.2
生物碱	0.95	0.87	0.88	1.02	0.78	0.9
合计	47.29	43.29	51.86	57.15	61.44	65.1
其它药品	17.00	16.10	19.69	21.79	22.41	22.9
总计	72.8	68.3	83.5	93.9	101.7	108.8
进 口						
抗菌素	69.47	68.03	71.68	88.88	94.77	110.0
生物制剂	3.57	5.32	11.14	15.66	28.57	32.0
激素	22.91	22.36	25.57	28.91	26.42	30.0
动物器官*	6.39	6.65	11.56	16.98	16.94	18.4
合计	102.34	102.36	119.95	150.43	166.70	190.4
酶	3.99	5.06	8.04	10.21	10.72	13.1
营养液	8.96	8.09	13.79	19.60	20.55	24.0
维生素	6.46	6.48	8.80	8.65	8.93	13.0
诊断药	2.30	2.45	2.98	3.26	3.93	4.8
生物碱	5.07	5.23	4.81	6.08	4.79	5.0
合计	26.78	27.31	38.42	47.8	48.92	59.9
其他药品	63.63	70.67	84.84	97.44	92.53	121.2
总计	177.3	183.4	218.8	262.4	275.7	335.0

* 包括其它产品类中的产品,但在总计中不包括。

**NRI结算

三、市场规模的预测

在1987年前可以完成的课题中,有九个与医药有关,氨基酸、凝乳酶和乙醇分别属于食品添加剂、工业酶和发酵产品范畴。见表4.除此之外,组织纤维蛋白溶酶源活化质(TPA)最近已被开发成功,并将很快获得应用。抗菌素有可能被生物技术取代,但是在一个时期仍然是市场规模最大的产品,采用不同方法生产的抗菌素尽管在质量上存在差别,但是通过改

进菌种，即可达到投放市场的标准。干扰素由于未取得临床试验结果，故市场能力尚难确定。肝炎疫苗的开发工作处于高潮阶段。可望实际应用，但市场规模不会太大。尿激酶等血栓溶剂销售量增长可能很快，竞争工在加剧。相反，兽药（如抵御口蹄病的疫苗和牲畜生长激素）市场增长不可能太快，日本一些公司对此似乎也缺乏兴趣，这就为国外生物技术公司打入日本市场提供了机会。

各种工业酶用在食品加工工业和纺织工业的产品上。工业酶的需求规模相对于酶/酶基来说是小的这就限制了它们的长处发挥。在工业敏中，预计具有高附加价值和市场规模的可能是凝乳酶。由微生物生产的凝乳酶已经逐步确立了它在市场的地位，代替从动物体中提取的凝乳酶。假如用微生物生产的凝乳酶能采用生物技术来生产而使成本降低的话，那么很有可能将来打入国际市场。

在世界上,氨基酸长期供过于求,市场不能指望有迅速的增长。由于作为食品 and 食品添加剂的谷氨酸蛋氨酸和预氨酸具有高的竞争力,故而鼓动提高它的生产效率,包括缩短生产周期。由于这个缘故,在这个领域内的技术开发表现出在市场上占有份额的公司对技术封锁的特点。

在医药领域里，技术研究的进步毫无疑问与市场结构直接相关。但是在能源领域里，由于要受到消费需求的限制，技术突破是困难的乙醇作为汽车燃料比石油燃料更为有利，但是它在被实际应用前，乙醇在生产成本上必须具有超越石油燃料的优点。整个提供燃料消耗的系统，原料供应必须首先发生剧烈改变。

乙醇发酵技术在生物技术的进步中起到了主导作用。目前，生物反应器和改进菌种已达到相当高的水平，但是为降低成本而进行未来技术开发仍有很大余地。

目前在日本使用生物反应器进行工业生产实际上要涉及许多不定的因素。但是在国际范围内，包括新工业化的国家对远期可能性充满了信心。

在乙醇产品市场上，在今后五年内产值可能达到7500亿日元。

目前，许多公司都力图加快生物技术工业化生产的步伐，预计在五年或更长时间内，这些技术有可能被实际应用。

表 4 日本与生物技术有关产品的市场预测

	1987年预计 的市场规模 (10亿日元)	被与生物技术有 关的工艺可能替代 %	新市场 形成	1987年后 潜在的增长率		涉及的主要 公司	市场预计 的时间
				国内	国外		
抗菌素	1224	30	+ 成本降低	+	++	明治制果公司 三乐大洋公司 协合发酵工业公司 三共化学公司	1982
尿激酶	95	100	+	+	++	绿十字公司 三井东压化学公司 山之内制药公司 三菱化学工业公司 药脂化成公司 住友化学 住友化学	1984
人生长激素	1.9~2.0	100	++	+	-	盐野义制药公司	1984

胰岛素	5-8	70	成本降低	+		武田药品工业公司	1984
干扰素	30(最大)	100	卅	卅	-	协和发酵工业公司	
						东丽公司	
						绿十字公司	
						林纯莎工业公司	
肝炎疫苗	15(最大)	100	++	++	+	绿十字公司	1987
血液替代物	370	30	成本降低	+	+	三菱化学公司	
						绿十字公司	
诊断药	9	100	卅	卅	-	三菱化学公司	1987
						帝人 绿十字公司	
						富士	
						中外制药工业公司	
口蹄病疫苗	10(推测)	100	++	+	-	绿十字公司	1982
氨基酸	60-65	50	成本降低	+	++	味之素公司	1983
						田边制药公司	
						旭化成工业公司	
						武田化学工业公司	
肾素	0.5-1.0	100	成本降低	+	卅	协和发酵工业公司	1985
						协和发酵工业公司	
乙醇	(40)	100	十、成本降低	(++)	卅	三井东压化学工业公司	1984
						宝酒造公司	
						三乐大洋公司	
						合同酒精公司	

四、对市场可能性的预测

对市场可能性的预测要涉及到每个开发课题，每种产品相关的生产技术、生产规模、投资，目前的技术水平与达到工业应用时的差距、开发的外国技术。激素、干扰素和诊断药生产规模较小，生产装置的投资也不多，因此可很快进入市场，同其他产品进行竞争。至于作物增殖、原油回收，选矿和环境保护等领域中的项目开发则需巨额资金，在获得有效成果之前，往往需要很长时间。目前，一些公司已把开发成功的生物技术引入工业生产中，提高了原有产品的质量。

五、生物技术的有效开发

为了了解目前生物技术的发展趋势，以及根据这种趋势有效地进行开发，各国均树立了一些与科学进步相关的开发典范。美国科学技术开发公司通过对公开的和保密的经济活动的评价，逐渐认识到技术开发和基础研究是存在于经济和社会发展中的主要因素这条原理。

由于技术传播，特定领域内的技术进步要求有较高级的技术，这就加速了更高级技术的发展。换句话说，技术开发加速了产品市场的增长，进一步促进了技术的发展。这样反复循环，特定领域内的技术就前进了。另一方面，特定领域内的技术进步也会对其它领域的技术发展起到直接或间接的推动作用。不同领域间的技术转移将会加速整个科学和技术的发展。各种技术的开发都是相互渗透、补充的。

六、生物切片 (biochip) 的技术评价

1972年美国加利福尼亚大学生物学和电子学教授 Tamesv Me Alear 和电子学工程师 Tohnwe Kvums 共同提出了生物切片的概念，次年对此技术申请了专利。这是把生物技术和电

子技术相结合的一个大胆尝试，也是当时最新的科学发现。

生物切片技术即是以生命器官的分子功能（包括遗传、神经刺激传递和能量控制）与微电子特性相结合为原理而制成的一种信息处理装置。在这个处理装置中，生物物质的每个分子作为一个信号存储单位，使许多分子组合排列起来，这样可以利用它们的电子特性通过做分子物理化学装置，如酶反应器来完成时断时续的动作。一个生物切片的两个比邻构成单位的距离为100埃，大约是64千热单位随机存取器线性宽度的十万分之一。

生物切片的最大特点是具有灵活性，它不局限应用特定的领域内。

在开发生物切片技术时，会遇到许多技术问题，其中最主要的问题是，能否通过控制各个分子的特性，生物高分子的互变异构性及平衡性获得稳定的分子性能，这种性能能够很好的显示。尽管如此，生物切片在技术上是可行的，根据专利，生物切片是开发工作分三段进行，发现具有装置功能的分子，分子功能的改进和技术的生产应用。开发时间估计为9—17年。开发的成果应用于神经弥补性物质，适作酶、电报、太阳能电池、生物传感器和信息存储器件等。

生物切片技术1972年即被提到，但迄今为止，才被人们可接受，日本suntory公司正在采取一些措施来继续探索生物切片的原理。

七、生命科学对社会的贡献

随着文化的发展，对生命科学的认识逐渐加深，在这个发展过程中，与生命科学有关的成果影响到其它领域，对各个部门产生超越于工业技术的不可估量的巨大作用。生命科学成果甚至对生命和价值的现代化思想产生极大的影响。尤其是进化论的确立，更成为社会发展和生活的主导力量。

Francois Quesbary (1694—1773) 以自然科学和医学为基础，通过对生产和气候循环（模拟血液循环）的比较，于1958年绘画了一个曼荼罗图。这张图为经济预测提供了一个数学概念，并且产生了目前的国民价值体系。

化学家 Justus Liebig (1803—1874) 用实验的方法研究了植物生长和无机盐之间的联系，他支持扩大人工肥料的使用范围，为当代化学工业的发展奠定了基础，也对本世纪内农业产品连续高产的改进提供了理论基础。

当培育农作物时，Rorald Aylmer Fisher (1890—1962) 为随机现象确立了通用的统计标准。在各个方面（包括工业产品的质量、经济结构的分析和社会预测），它今天常作为重要的法规。Norbertwinentr (1894—1964) 同原子生物物理学家 Arturo Rosenblueth 合作提出一个包括神经刺激传递现象在内的控制机理模型。因此，目前与工业和基础研究有利害关系的生物技术的发展并不仅仅影响到技术或经济，而且也包括新市场的开拓和生产效率的提高。

随着生命科学基础研究的进步，生物技术在相当长的时间里会作用于社会和生活，成为时代的潮流。21世纪前后，将会影响决定人类社会的一些结构的形成。

总结和讨论

1. 19世纪70年代末期，在进行包括生命科学的基础研究中播下的技术种子将会在90年代各个领域的技术开发中开花。

目前，在工业化国家中，正在把注意力集中在生物技术上，生物技术已成为寻求研究和开发中的合作，竞争而进行国际谈判的重要内容。

2. 由于缺少具体开发情况和对社会影响总的印象,因此加速生物技术开发 的讨论仍处于混乱状态中。

3. 生物技术开始在诸如抗菌素,诊断药等医药生产中使用,并产生了实际效果。1987年日本与生物技术相关产品的销售额可达7500亿日元。

4. 生物技术对社会的影响超越于其他工业技术。

(刘冲译)

美国生物技术公司朝着市 场方向前进

生物技术在美国的成长不是出于政府鼓励,而是由于私营企业的努力;它们的事业心、敢于冒险、大量可以获得的冒险资本和科学家们的进取心,是美国今天在生物技术方面处于世界领先地位的主要原因。在已经建立起生物商业化的两三百家生物技术公司中,只有少数能设法过渡到综合性医药、保健或专用化学品的公司,其余能生存下来的公司,仍是规模略大些的研究与开发单位,或被吸收到现有的公司中去。

新生物技术的两个出生地是加利福尼亚州(特别是旧金山)和波士顿。本文将密切注视美国基因工程、单克隆抗体、和生物加工方面几家主要公司,着眼于它们的力量和它们的弱点。

阿默基因公司(Amgen): 第二代方法

阿默基因公司的策略是以“第二代”产品走向市场。在治疗药物方面,意味着通过基因合成发展类似的产品,并用DNA重组体协调寄主生物体内的基因以提高生产率。在诊断药物方面,“第二代”意味着杂交探针,而不是传统的单克隆抗体。在专用化学品方面——一个很少生物技术公司集中的领域——阿默基因正在从事更复杂的领域如基因簇和完全的生物途径,而不是单一的基因产品。

在每一领域,阿默基因公司均有良好市场潜力的目标产品。阿默基因公司的总经理George B. Ruthman说,阿默基因公司研究重点很明确。例如在人干扰素方面,跟着别家公司的路线走,不是一个正确的策略,所以决定采取“第二代”的方法。

阿默基因公司成功地实现了全部基因合成和几种变种 α -干扰素的密码,包括一种“统计”干扰素,这种干扰素表现出比任何已知天然干扰素的抗病毒效力大20倍。这种产品在大肠杆菌中表达,产率很高,很稳定,对仓鼠表现出抗癌效用,促进而不是抑制免疫系统。这种产品是阿默基因公司期望在今后12个月内进行临床试验的三个产品之一,其余两个产品是抗肝炎疫苗和中百细胞素(interleukin-2)。 α -干扰素的潜在销售额预计为3亿~20亿美元,取决于应用的领域。一般说来5亿美元是“现实的数字”。阿默基因公司主管科学事务的副经理Nouell Stebbing认为这一产品的市场将主要是抗病毒领域,虽然出现的抗肿瘤试验数据看来越来越好。

阿默基因公司尚未决定 α -干扰素的销售策略。去年年末,阿默基因是第一家公司在克隆和表达红血蛋白素(EPO)上获得成功。EPO是与红血球生产有关的一种激素,对慢性

肾脏病和贫血症治疗有效。阿默基因公司声称,迄今别家试图克隆这种激素的公司还不能提供足够的数量治疗肾透析病人。此产品目前正处于开发阶段和早期临床研究,其市场潜力超过1亿美元。

虽然人治疗药物代表着阿默基因公司大部分研究上的成就,并占其财力的41%,但高达22%的财力用于动物保健产品。阿默基因公司将是第一家销售鸡生长激素的公司。此产品世界范围的销路可能是2亿美元,在美国初始阶段为4000万美元。虽然还有许多障碍要克服,但Ruthman承认在投入大规模生产之前,关键性的一步是为种激素开发一个令人满意的交货系统。阿默基因公司去年年末和厄普约翰公司(Upjohn)达成协议成立联合企业正在从事小牛生长激素的研究。这个交易给厄普约翰从在世界范围使用阿默基因的小牛生长激素(bGH)专利技术权利,并让阿默基因制造厄普约翰公司总需要量的40%。

去年与阿博特公司(Abbott)达成的一项研究与开发协议,使阿默基因公司收入1900万美元。协议规定,阿默基因公司将发展诊断剂,由阿博特在世界范围制造和销售,阿默基因将收取专利使用费至2000年。这个交易大大加强了阿默基因的财政地位。它原有资金1900万美元,1983年6月出售股票获得3900万美元。

阿默基因公司正在它的加州thousand Oaks工厂建成价值150万美元的工厂,开始阶段的发酵能力为5000升。

阿默基因公司在专用化学品方面的研究努力(占财力的19%)似乎已取得成果。公司已成功地合成了靛蓝纺织用染料,将获得美国靛蓝染料市场的9000万美元中40%的份额。阿默基因还将以合理的价格打进乙酰氨基酚和 α -萘酚市场。此外,化学发酶生物聚合物市场在世界范围内的销售额可能达40亿美元。

生物基因公司(Biogen)遇到投资者的保守主义

生物基因公司正处于从研究单位过渡到一家主要药物公司的阶段。它的 α -干扰素,由先灵-普劳公司(Schering-plough)获得许可证,将于1984年末或1985年初上市,用于两种癌症适应症。生物基因公司的 β -干扰素和红血蛋白素仍处于发展的初期阶段。 γ -干扰素正处于试验的第二阶段,在五个国家试验。随着将对选择的癌症进行较大规模的试验。生物基因公司的销售策略是将产品保留在美国和加拿大,而向欧洲和世界其它地区发给许可证。生物基因公司正在美国和欧洲进行它自己的临床试验。

在下两个月内这家公司计划开始它的DNA重组体中白细胞素-2(IL-2)的第一阶段临床试验。发展和销售计划反映了它的 γ -干扰素的策略。用于美国的材料将在波士顿的剑桥生产,而日本所需的部分IL-2——盐野义制药公司(Shionogi)是领许可证者——将在欧洲生产。临床试验将首先在欧洲开始。

生物基因公司已经将它的小牛和小猪生长激素的许可证发给IMC公司,并正为TMC生产大量此种激素以进行大田试验。早期结果表明,对牛、猪和羊有一定的促进生长活性。如果大田试验成功,则将在1987年末或1988年初开始商业化。

生物基因公司开发的组织原生质活化剂(tissue Plasminogen activator)已许可藤泽药品公司(Fujisawa)在日本生产,孟山都公司在世界其它地方生产。生物基因公司目前正供给孟山都公司临床试验所需的材料。关于因子VIII(Factor VIII),在美国采取了三方合作的方式;包括帝人公司(Teijin),卡比维特伦公司(Kabivitrum)和生物基因公司。商业化将在1988~89年期间。

生物基因公司总经理Mazk Skaletsky解释说：“从商业角度出发，我们希望很好地集中。 γ -干扰素和中白细胞素-2 有特定的市场。因子Ⅷ将需要一个小的分配网络。我们将继续把眼光放在需要一个小的销售力量为之服务的市场。发许可证仍将十分重要。”生物基因公司的抗肝炎疫苗已在黑猩猩身上显示疗效。日本的绿十字公司（Green Cross）和一家未宣布的欧洲伙伴已经领了该疫苗的许可证。生物基因公司正期待着在6月份对人的疗效进行早期的试验。基因拼合的疟疾疫苗工作进行得十分顺利。生物基因公司计划发给这个技术的许可证，但尚未签订任何协议。

生物基因公司对组织坏死因子(Tissue necrosis factor)的开发工作集中在公司的利利时实验室。虽然已经发给太阳东丽公司(Suntoray)许可证在日本市场销售，但Skaletsky说：“暂时在美国市场上我们将自己保留这个产品，它可能和 γ -干扰素和中白细胞素-2配合。”关于人血清蛋白(human Serum Albumin)，生物基因公司正和盐野义密切合作。“这是一个很难的项目”，Skaletsky解释说，“它的成功取决于经济状况”。发展时间比生物基因公司原来设想的要长。在非药物领域，生物基因公司正与盐野义和一家欧洲伙伴进行有关维生素丙的工作，并与明治制果公司(meiji Seika)合作，开发一种抗菌素除草剂。

生物基因公司长期来密切注视着化学品领域，特别是乙醇、氨基酸和酶，但在短的时期内还没有找到任何可做的工作。这家公司将继续注视着较小规模的产品，这种状况在中期不会有变化。

这家公司最近发动的发展研究与开发的伙伴关系的工作，进展得比预期的要慢，Skaletsky认为这是“投资者的保守主义”。“如果我们不能筹集到6000万美元也无关紧要；我们将获得其余的钱”。现金将主要用于 γ 干扰素和IL-2的临床试验。

当1985~1986年 α 干扰素开始有财政收入时，这部分收入将用于开发其它产品。 γ 干扰素应于1987年初开始销售，而中白细胞素-2的销售将在同年晚些时候。销售很可能在欧洲首先获得批准，三个月后在美国得到批准。显然，这主要取决于药物的疗效。

在 γ -干扰素方面，生物基因公司和基因技术公司(Genatech)以及霍夫曼-拉罗西和先灵普劳公司比其他公司早走9~12个月。“这是很足够的使自己站住脚跟的准备时间”Skaletsky相信，“要成功，必需是第一个或第二个进入市场，关键是行动愈快愈好”。

Skaletsky 预测生物基因公司将于1986年度收支平衡，下一年可获得利润。这家公司决定保留 γ -干扰素和IL-2，造成了它的资金耗竭。Skaletsky评论说：看一看基因技术公司的结果，显示出一个研究与开发伙伴关系是如何充实收支平衡表的。假如生物基因公司去年也建立一个伙伴关系，它的收支平衡表将没有赤字。虽然他预测本年和下一年度还将亏损，但不至于象1983年的亏损那样大。

Skaletsky 预测，如果 α -干扰素、 γ -干扰素和激素能如所希望的那样获得成功，这家公司将成为一家亿元的公司。他说：虽然各生物技术公司选择第一代产品把焦点集中在更明显的目标上，但是人体内有那么多的调节蛋白，还有那么多的疾病还没有得到治疗，开展新的项目是没有问题的。生物技术公司有一张30个项目左右的清单。“我们正在向前看10年或20年。你可建立一个老年药物公司，一个完整的工业。”生物基因公司把焦点集中在有3亿美元世界性市场潜力的产品上，它的策略是建立起许多相关产品系列。

中国可能成为生物基因的癌症治疗药物的一个重要的长期销售市场。公司去年已和中国陕西省医药局签订了重点发展 γ -干扰素的意向书。 γ -干扰素第三阶段的试验将在中国进

行。

生物基因公司已经在日内瓦建设 γ -干扰素和IL-2工厂。下一阶段将在那面建设更多的实验室和办公室。

生物基因公司目前正在大批量制造生长激素，并正在考虑生产tPA和因子VIII。按照先灵-普劳的估计，1985—86年 γ -干扰素的销路将超过1亿美元。这样，生物基因将获得10—15%专利使用费。因子VIII在世界范围的市场估计价值2亿美元。人血清蛋白有较大潜力，可能是3亿美元，但这个市场较难对付。

γ -干扰素和中白细胞素-2是生物基因公司的关键产品。它对市场的预测比基因技术公司和塞特斯公司要保守些。它推断到1990年在欧洲和北美洲，它的 γ -干扰素销售额将达4亿美元；中白细胞素-2为2.25亿美元。虽然这两种药物对治疗获得性免疫缺乏综合症（Aids）都显示良好的效果，但销路不会大。生物基因公司寄希望于 γ -干扰素对硬肿瘤的疗效，这种肿瘤单在美国每年就有约50万新病例。生物基因公司也着眼于诊断剂，特别是DNA探针。

在专利方面，生物基因公司从欧洲专利办公室接到一个颇有可能禁止其它公司生产 α -干扰素的专利。基因技术公司和霍夫曼-拉罗西公司将向它挑战。Skaletsky相信生物基因公司获得的这个专利是承认它在这个领域的技术权威。生物基因公司正积极从美国谋求 α -干扰素的专利，并相信这是第一个申请到的专利。

Salktesky认为生物技术公司生存问题的关键是发展速度和一支良好的销售力量。“假如专利重要，将会发给许多交叉许可证。我们尊重专利，假如我们认为它们有效。但是不同于基因技术公司，我们不认为专利是关键性的”。

有意义的是Skaletsky排除了在下一个五年内购认任何象生物弗隆之类的公司。任何购买交易必须有一些能配合生物基因事业计划的独特的东西，例如，它的诊断剂计划。

生物反映公司（Bio-Response）：从中获得公斤量产品

生物反应公司用活的动物，利用淋巴交换输液工艺，在空心纤维室中生长杂交瘤，以生产单克隆抗体。公司把它的第一阶段业务计划集中在合同抗体的生产上。公司已在今年初搬进新厂房，并从包括西嘉基（Ciba Geigy）在内的几家公司120万美元之后备财力。公司的副董事长Sarason Liebler说，“在生物反应公司手中，为一家主要癌症研究所生产的一种细胞品种能超产十倍”。

公司的第二阶段策略的特点是和有关公司共同进行产品的开发，它已开始用它的荧光活化剂细胞选择器寻找一个细胞品种，生产比正长产量要大的乙酰胆碱酯化酶，并已与美国陆军签订了合同。这种细胞选择器技术使研究人员能比用传统技术更容易找到高产率的细胞。第三阶段策略将立足于公司自己产品的销售。Liebler强调，不急于达到这一阶段；与确认的制药公司合作能更快地进入市场。

公司在加利福尼亚州海鸟得的34000平方英尺设施，一次用18头活牛为生产抗体获得所需淋巴液，每头牛每天产生50升淋巴液，日产10克单克隆抗体，每天费用为10美元（包括折旧在内）。这项工艺比传统的细胞培养法费用更低，因为它可以连续140天生60%纯度的抗体。而根据组织培养法或囊包法的工艺，是“将婴儿和洗澡水一起泼出去了”。Liebler说：“因此，这样生产出来的抗体要贵得多。我们的成本要比细胞技术公司（Celltech）的成本低一个数量级。”

他认为单克隆抗体的潜在市场是非常有限的，主要部门将是体内肿瘤造影，最后是癌症治疗。假如在实验室的生产费用能减到每克100美元，则也能在兽药方面应用。为了推进它的细胞分离技术的发展计划，生物反应公司偶然地发现了几种有潜在价值的细胞品种，它将与确认的公司通过联合协议开发这些品种。公司已经用它的系统生产血栓溶解剂和组织原质后化剂，产量每头牲畜0.2~05.克/日。Leibler认为，将来最好采用哺乳动物组织培养的生产方法，因为它能生产正确卷起的糖式化蛋白质。

生物反应公司已获得6个专利，有16个等待批准。Leibler认为：“我们不希望靠专利保护我们，真正的保护应是将技术迅速向前推进，并获得市场份额。专利地位是很难保持的，特别是在遗传工程方面”。生物反应公司的单克隆技术（MCT）可能证明在试验药物，例如癌症治疗药以及杀虫剂和危害化学品如致癌物质的疗法和毒性方面有用。

公司的3500万美元的工厂能生产180克/日（30公斤/年）的抗体，每克平均价值1000美元。Leibler说，“我们能靠我们的本领在十天内生产1公斤抗体”。有了这种能力，公司看起来在筹集资金上不会有大的问题。

生物技术国际公司（BTI）——用生物技术生产专用化学品
设在波士顿北剑桥的生物技术国际公司在原有5百万美元私人投资的基础上，一年前又将880000股、每股8.75美元的股票公斤出售，目前现金情况处于极好的地位。避开了“癌症治疗药物”，BTI设计了一些特定的、有明确销售计划的研究与开发计划。销售主任John marsden承以，一个严格的项目的经济分析是最大的潜在的增加价值的步骤，因为它能使发明的价值增加好几倍。

在近期内，BTI计划和合作的公司将技术商业化，使它本身在八十年代末成为一个制造和销售的公司。marsden认为，一个生物技术公司的关键性的转变，是从“技术推动‘转为’市场推动”。“我们目前还没有必要去做那个转变”。给已建立的公司以技术许可证，是一个主要的前进活动。

这家公司有两个研究与开发小组：一个组用遗传工程开发能用于商业化生产过程的微生物——主攻的重点是大肠杆菌、短杆菌和链球菌；另一个小组着眼于与农业有关的项目，如主要粮食作物的遗传工程系统，还有固定氮。在后一领域，BTI认为它有世界上最强的小组，集中在改变土壤微生物。marsden强调：“项目已经提供了新产品。”公司期望在九十年代早期开发能固定氮的作用。

BTI由于它有用大肠杆菌生物合成的专门技术，打算在几年内成为一家主要生产专用化学品的公司。这种细菌能被用来通过它的第二新陈代谢途径生产出多种重要的工业化学品。例如这家公司的科学家已经发现他们能通过操作两个基因，大大增加苯基丙氨酸的产量。BTI估计它能使这个产品的价格从每磅8—15美元降至5美元以下。这种技术还可用来生产氨基酸的饲料添加剂，色氨酸和苏氨酸。将来可能生产维生素E和二羟苯基丙氨酸。

BTI的克隆活动集中操作大肠杆菌以制造某种异体蛋白，在今后三个月开始发给专利使用许可证。它特别重视降低发酵费用。短杆菌为生产用于保健、兽药和食品加工的蛋白质提供了优越的生产工艺过程。公司已获得一种能向周围介质分泌工业用 α -淀粉酶的细菌。目前正从事于使这种细菌能分泌任何蛋白质的技术工作。

作为它的细菌计划的一部份，BTI从细胞技术公司（Celltech）得到一个乳酪酶的基因，将它插入短杆菌内。这家英国公司正集中注意力在大肠杆菌和酵母菌上，它保留分发这

个系统与许可证的权利。BTI将于1984年末开发一个乳酪酶的工艺过程。

BTI和孟山都公司还签订了一项为期两年的协议，开发一个细菌系统，生产和分泌一种有很大销路的动物蛋白。协议规定向BTI支付红利和专利使用费。此外，如果达到上述目标，则孟山都公司承担扩大这种合作关系的义务。BTI保留在某些市场销售这种产品的权利。

BTI的科学家们利用从短杆菌学到的窍门，使链球菌中的抗生素合成途径不规则化以降低成本和生产出新的抗生素。BTI又和孟山都公司在这个领域合作，因为这家化学公司已经开发了一系列抗生素农药，如用化学合成方法生产，价格很贵。BTI正在用一种链球菌菌体生产一种特殊的产品，这个产品将成为在美国主要大田作物中使用的第一个生物降解农药。

BTI还正在用短杆菌制造两种动物饲料添加剂。公司将自己开发或在和海恩斯合办的企业中开发。公司正从事酵母菌的多倍体工业菌株方面的工作，而不是用实验室型菌株，并且选择操作淡啤酒酵母菌，以生产它自己的葡萄糖淀粉酶作为它的第一个开发项目。今年将取得结果。另一个项目是用基因拼合的酵母菌将乳清中的乳糖转化成乙醇，可经济地在现场用作锅炉燃料。BTI正和波士顿地区的一个大的工程承包商福斯特尔韦勒公司合作开发一整套工艺。酵母菌株的工作将在下一年度一并进行。

BTI的植物遗传学计划约占公司总的研究与开发的40%。虽然。主要目标—固定氮玉米和其它作物还需要10—12年，公司的短期目标是将整套固定基因插入土壤微生物根瘤菌中。

美国的大豆作物约有30—60%已在种植前用根瘤菌孕育，虽然目前的孕育剂不十分有效。BTI计划开发能使作物产量提高10%的孕育剂，以便它能把产品的价格定得和增加的价值一致。

公司希望今年将苜蓿孕育剂进行大田试验，接着在1985年进行大豆孕育剂的试验。公司目前正对销售方法进行估价，以便决定合适的渠道：是通过种子、农药公司，或是化肥公司。BTI目前还考虑在植物媒介物领域，如有额外蛋白质含量的苜蓿、改良的西红柿和抗阿特那津（除草外）的大豆进行初步示范性项目。

生物技术有限公司（BTL）已经开始用天然的和遗传操作的微生物处理有害废物的工作，这在八十年代末将在太平洋两岸成为几十亿美元的行业。BTL已和布鲁克林气体公司、一家加拿大石油公司和AV甲烷公司签订了合同。

细胞产品公司（Cellproducts）销售产品

细胞产品公司用新技术如膜分离技术、色谱法及工艺开发等，发酵制造生物化学品。细胞产品公司的主要贡献在工艺过程的后工序，分离和回收，并放大工艺过程。公司为基因勒克斯公司生产氨基酸L—苯基丙氨酸，扩大了工艺过程，并申请它的改良回收过程的专利。

虽然细胞产品公司的研究与开发活动大部分在分离领域，但也从事某些微催化作用和微生物学方面的工作。

细胞产品公司主要对有长期合同的高产值的、其市场超过5百万/年的产品感兴趣。公司目前正在生产两种酶、三种抗生素、几种氨基酸，一种维生素和一种农药。

在技术方面，细胞产品公司正着眼于连续发酵工艺过程，作为减少生产时间和降低成本的一种手段。

这家公司业务计划的第一阶段集中在建立一个有利可图的合同制造业务，即和其他公司组成联合企业。经过这一阶段之后，细胞产品公司将独立地寻求长期的机会。目前世界范围的生物化学品市场可能有80~100亿美元，并正在迅速上升。

塞特斯公司：‘我们被低估了’

塞特斯公司的财务副总经理 Hollings C Reuton 承认说：“我们被低估了，但应靠我们自己表示出我们是值得信赖的。归根到底是销售产品的能力。公司能维持多久将钱花在研究上？”他说，塞特斯公司现在正处于一个阶段，即在今后二、三年内能销售产品。“我们将在1987—88年期间获得相当大的利润。”塞特斯公司已设法进入高利润的产品市场如干扰素、中白细胞素—2 和癌症免疫毒素。这些产品它希望能迅速获得食品和药品管理局批准，因为它们具有战胜癌症的潜在力量，许多其它生物技术公司也有同样的想法，这个领域的很大的一个优点是，市场有巨大的潜力。

塞特斯公司的销售和商业开发部副经理 James E. Rurka 说，今天癌症药品的销路可能值3.5—4.0亿美元，数九十年代可能达数15—20亿美元。同样，抗感染产品的市场也在迅速增长，可能在今后五年内，美国这类产品的市场会从目前的17亿美元增长一倍。塞特斯公司正在准备销售力量走向这些市场。Rurka估计要有一支50~100的销售力量。

塞特斯公司现在正把它的目光转向国外。Rurka说，今天日本抗感染产品的销路最大，合30亿美元。塞特斯公司正在日本或西欧，或者两处积极寻找伙伴，它希望这样能帮助它得到这个市场的10—15%的份额。“今天我们还够不着这些市场，”Rurka说。“我们是一家希望能成长和成功的小公司——在美国要做到是不容易的”。它们正在这两个地方和可能的伙伴积极进行对话。Rurka 希望本年未能得到定论。

在过去一年中，塞特斯公司缩小了它的目标并进行了很好的宣传。这家公司现在将它的70%的力量放在人的保健行业上，并大力削减了20多个在早些时候目标分散的日子里承担的项目。去年公司开始出卖一种用于人的、针对某种病毒抗体的诊断箱，它还通过决密斯克林贝克门公司(Smith kline Bechman)的一家子公司诺登实验室(Norden Laboratories)向市场引进了一种治腹泻的新疫苗，这种痢疾，能导致新生小猪死亡。今年塞特斯公司开始出售它的液体自动处理系统。

去年塞特斯公司已开始了它的 β -干扰素的临床试验。这家公司改变了这种干扰素的分子结构，使它更稳定，并正和壳牌石油公司一起从事这种第二代产品的工作。在塞特斯公司的旧金山附近的阿默 β 维尔(Emerlyville)总部的新的大型发酵装置中正生产着这种干扰素供试验用。几个月前该公司又对另一种主要产品——中白细胞素—2进行临床试验。

塞特斯的马的生子公司最近的突破包括植物遗传工程。这家子公司已成功地将外来基因放进烟草植株，并稳定地将它传了四代。

奇隆公司(Chiron)：对酵母菌乐观

奇隆公司的第一个项目，基因拼合乙型肝炎疫苗可追溯到它的奠基人之一 Dr. William. J. Rutter 的实验室。默克夏普-多姆公司(Merck Sharp-Dome)根据与奇隆达成的研究与开发协议，已开始对此疫苗进行临床试验。遗传工程可能是获得价格低、纯度高疫苗的唯一途径。其他从事抗肝炎药物的公司有巴斯德研究所(Institut Pasteur) 纽约州立卫生局、阿默基因和生物基因公司、生物基因公司承认它的产品一次治疗成本为10—30美元，而默克的 Hptavex 乙型肝炎疫苗，于1982年中已在市场出售，每一疗程的费用为100余美元。

奇隆的其他主要领域是激素和治疗用酶。这家公司开发了一个系统，从酵母菌分泌外来蛋白质。奇隆的工艺过程改变了一种所谓性因子(sex factor)，使酵母细胞能透过细胞膜生产和分泌所需要的蛋白质。这样，这个过程使蛋白质的生产连续化，并简化了精制过程。