开展专利分析 把握产业走向 ⑥

我国每分钟约6人被诊断为癌症，北京每天新发癌症病例105例，上海每天新发病例150例……如今，癌症一跃成为国人健康的“头号杀手”。

正因为此，2012年全球销售额前10名的药物中，以抗肿瘤药物为核心的抗体药物占据半壁江山，且市场增速势头不减。然而，令人担忧的是，在抗体药物产业，我国的核心竞争力仍显不足。中国药企应如何开发抗体药市场这座金矿，为更多的国人谋福祉？记者就此采访了《抗体药物产业专利分析报告》的专家，以期带给读者们一点思考。

抗体药产业：实力悬殊的较量

本报记者 沈 慧

现状：仍居“象牙塔”中

尽管最早的抗体药物可以追溯到1891年，但由于当时人们对抗体所知甚少，因此其真正意义上的大规模使用是近30年的事。

“作为一种生物药，抗体药物技术经历几次大的技术突破，加之搭上人类基因组计划的特快列车，目前已日臻成熟，并被用来治疗恶性肿瘤、感染、血液或细胞外液疾病等重大病症，逐渐受到世界各国关注。”国家知识产权局专利局专利审查协作北京中心医药部主任马秋娟分析说。

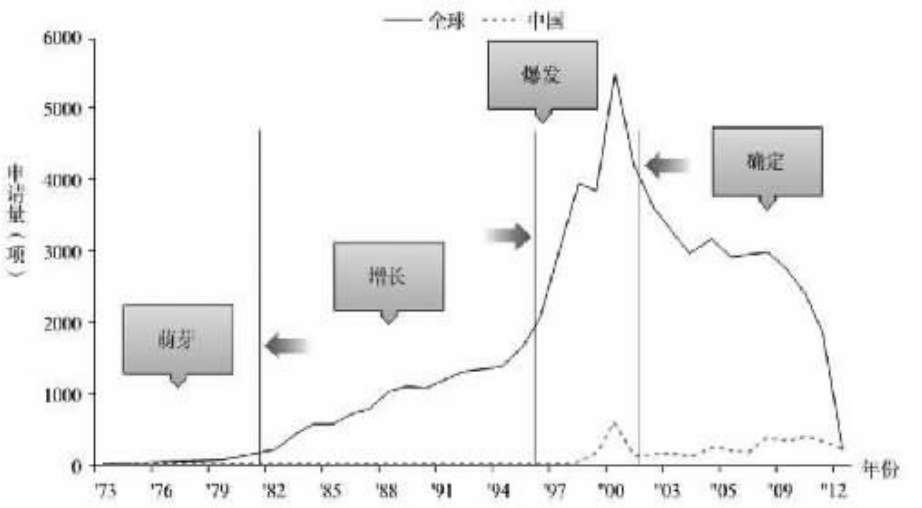
《报告》显示，从1980年开始，抗体药物全球专利申请量一路攀升，截至2013年7月5日，全球涉及抗体药物技术的专利申请共计6.6295万项，其中美国的专利申请为3.9536万项，占全球专利申请总量的一半还多，遥遥领先于其他国家；其次是日本和欧洲，分别为8663项和4043项；中国排名第四，为3846项。而在抗体药物领域的中国专利申请中，国外来华申请约占60%，国内申请仅占40%。

“总体看，我国在抗体药领域有了长足进步，具有一定的技术储备和产业规模，但相比美、日、欧还有一定差距，在抗体药市场上可谓是‘夹缝中求生存’。”马秋娟指出。

不仅如此，中国抗体药的市场主体发育不足也让马秋娟甚为担忧。《报告》同时显示，申请量全球排名前20的申请人中，国外企业占2/3左右，其余为国外研发机构等；而在中国，国外来华的前10名申请人全部为企业，而国内前10名申请人中则仅有1家企业排名第八，其余均为高校和科研院所。

国家知识产权局专利局专利审查协作北京中心医药生物发明审查部审查员朱镜羲认为，这表明我国抗体药的市场主体缺少强有力的技术支撑，产学研缺乏衔接，抗体药物技术发展仍处在“象牙塔”阶段。

全球抗体药物专利申请量年度分布



热点：抗肿瘤适应症

《报告》显示，全球抗体药物相关专利涉及具体适应症（应用领域）的专利申请共3.0421万项，其中，涉及抗肿瘤的专利申请14573项，治疗免疫/过敏性疾病的专利申请9358项，治疗感染性疾病的专利申请8110项，以上三者占其专利申请总量的38%。

与其他国家不同，中国在抗感染药物领域的申请量，要大于免疫类抗体药物的申请量。马秋娟认为，这从一个侧面反映了我国在抗感染领域的研究较多。她特别提醒，“免疫类疾病使用抗体药物治疗应是一个大的应用趋势”。

在她看来，目前抗感染领域化学药物成本较低，所以该领域基本还是化学药物占主导，抗感染的抗体药物通常用于处理严重疾病，例如癌症并发症出现时的炎症，现阶段应用相对较窄。“免疫类抗体药发展前景良好，抗肿瘤抗体药近十年来表现活跃，我国申请人可以适当提高抗肿瘤免疫类和免疫类疾病抗肿瘤的抗体药物研发力度。”马秋娟表示。

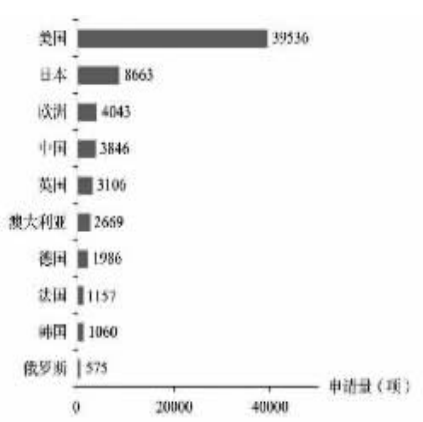
需要注意的是，抗体药物偶联物（ADC），正成为抗肿瘤抗体药物研发的新热点和趋势，其中，美坦素类ADC是近年发展较为迅速的一类ADC药物类型之一。

虽然美坦素本身对肿瘤的治疗并没有益处，但是近年来，这种化合物及其衍生物作为ADC中的“弹头”药物已经成为许多研究者关注的焦点。数据显示，截至2014年3月，WPI数据库中全球涉及美坦素偶联抗体药物的核心专利申请共约385项，其中绝大多数申请来自美国。

“美坦素在具体应用上主要包括两种衍生物，DM1和DM4，它们的碳链结构长度虽然不同，但都能通过二硫键与偶联剂进行连接。”马秋娟告诉记者，罗氏的抗乳腺癌新药Kadcyla就是使用了其中的DM1，由曲妥珠单克隆抗体、交联剂琥珀酰亚胺酯(SMCC)和DM1三部分构成。

令人担忧的是，中国的美坦素类ADC专利申请中，国外申请人的申请数量占大多数，伊缪诺金和罗氏公司在中国也进行了大量的美坦素类ADC专利布局，国内仅有少数几家企业或科研机构提出了美坦素类ADC的专利申请。“与国外申请人的情况相比，国内申请人的数量以及申请量均有较大差距。”马秋娟表示。

全球抗体药物专利申请量排名前十位的技术原创地



抗体药物领域中国专利申请数量排名前十位的国内外申请人及申请量

国内申请人	申请量（件）	国外申请人	申请量（件）
中国科学院	191	基因泰克	331
复旦大学	159	诺华	303
军事医学科学院	109	诺华	234
浙江大学	106	先灵葆雅	173
中国医学科学院	101	惠氏	166
南京医科大学	59	百奥泰－艾迪克	143
第四军医大学	54	MEDAREX	131
中信国健（含上海抗体药物国家工程研究中心）	49	雅培	110
中国疾病预防控制中心	49	安进	107
中山大学	41	葛兰素威康	103

眼下，抗体药风光无限。据统计，从1997年至2012年，抗体药物市场从3.1亿美元增长到653亿美元，16年间增长了近211倍。

一些抗体药“大鳄”趁机赚得盆满钵满。数据显示，2012年抗体药销售冠军是雅培的修美乐，年销售额达95.34亿美元；罗氏（含基因泰克）的三种明星抗体药物美罗华、赫赛汀和安维汀2012年的销售额之和则达到195.54亿美元。

市场前景不言而喻。面对抗体药领域“敌强我弱”的局面，中国抗体药药企如何才能在四起的“烽烟”中谋得一席之地？

“目前国内申请多以改良药为主，源头创新药物比例较低，申请量偏少、较分散，缺乏能与国外相抗衡的制药企业。”马秋娟认为，抗体药物领域的国内发明人主要集中在高校，且多为学者型人才，其技术成果缺乏市场导向的指引意识。在此背景下，若能有意识地推动产学研结合使其互为合作伙伴，或构建产业联盟，发挥各自的优势，努力掌握部分核心技术，才能实现“共赢”。

策略：产学研结合

在推动产学研结合的同时，专利申请策略也要予以关注。“由于生物医药行业具有高风险、高投入、高收益的特点，因此在抗体药物领域更合理的保护范围是‘宽而不泛’的专利申请。”马秋娟说，保护范围过“泛”的专利申请可能会使得专利权的获得周期过长，在此期间，企业的竞争对手可能会利用更新的技术就相关主题进行申请，使得先申请的企业处于被动局面。

鉴于此，马秋娟建议申请人可先使用“产品”技术方案进行专利申请，在竞争中抢占有利的地位，而后通过对“优选效果”的应用技术方案进行专利保护，达到延长优选的用药方案的专利保护期限的目的。

“预计到2015年，将有640亿美元市场价值的生物专利药到期，单抗体药物占比高达48%，这对中国药企是个机遇，有关企业要做好充分准备。”朱镜羲表示。但她也提醒，专利到期后通常会发生很多企业争相仿制的恶性竞争的局面，由于掌握核心技术的公司还有外围专利进一步扩展维护其圈地范围，在此情况下若想形成抗体药物的规模产业，国内相关企业必须提高创新能力，对抗体药物不断改进。例如，在寻找新的靶点、人源化改造、提高抗体亲和力与效应功能等方面下功夫。

■采访感言

不是所有的技术都适合申请专利

□ 舒 云

“赫赛汀”是美国基因泰克公司的明星抗体药物。查询发现，有关它的产品专利申请数量很多，但工艺技术方面的专利申请却寥寥无几。

二者的强烈反差，恰恰体现了基因泰克的“狡猾”。原来，作为一项平台技术，“赫赛汀”的工艺不只适用于抗体药物的制备，还能广泛兼容生物医药领域其他技术分支、生物制品的制备。这意味着，一旦大量涉及该项工艺技术的专利公开，竞争对手吸收、转化、改进后，便可比较容易地触类旁通，进而应用于其他生物医药领域。对基因泰克来说，这无疑是严重的威胁和挑战。

而且，这种基础制备技术，假若发生专利侵权纠纷，专利权人还将面临举证困难的问题。因为这种侵权行为通常发生在侵权人自己的实验室、车间、厂房等内部，专利权人很难获得相应的侵权证据，法院将难以作出对其有利的判决。

鉴如此，“赫赛汀”的工艺技术主要采取技术秘密的方式予以保护。如此一来，“赫赛汀”生产成本控制、药品质量控制的技术法门他人便无从得知，即便竞争对手能够制备出质量媲美的“赫赛汀”产品，基因泰克依然能够在成本、利润等方面立于不败之地。

“赫赛汀”的这种技术保护策略并非基因泰克独创。比如，可口可乐公司对于其核心技术——配方就没有申请过任何专利，而是将其作为内部最高机密严加保护。因为发明专利只有20年的保护期，一旦专利保护期届满，其他竞争对手就可以合法使用这一配方。

由此不难看出，学习、运用专利制度并不意味着凡是先进的、有用的技术都要申请专利。技术保护的最佳策略是既能够实现利益最大化，又能够隐藏技术诀窍。作为技术保护实践中常用的两把“利剑”，专利保护与商业秘密各有利弊，企业需要结合技术内容本身的特点和自身发展计划，制定相应的技术保护策略，灵活运用专利保护与商业秘密的保护形式，如商业秘密先行、专利保护随后；专利保护为主、商业秘密为辅等等，最终达到双剑合璧的保护效果。

科海万象

新体验

全民参与科普日活动

本报讯 记者余惠敏摄影报道：为期一周的全国科普日活动上月末在各地举行。记者来到北京主会场，看到中国科技馆的全国科普日会场正采用嘉年华形式，让公众体验科技的乐趣。乒乓球装进诸葛连弩玩大作战，仿真机器人与真人原型肩并肩，无线传输可为手机充电，用香蕉当键盘奏乐，科学巴士带你走向未来……在全国科普日里，科学不再高冷，创新人人可行。

小朋友们与家庭智能机器人对话。

香蕉奏乐游戏让大妈也兴致勃勃。

适用于输电线路巡检的多旋翼无人机。

新成果

仿生脾可为血液“洗澡”

本报讯 记者董碧娟报道：美国韦斯仿生工程研究所开发出一种高科技设备“生物脾”，可从血液中清除大部分病原体，即使在病原体尚未查明的情况下，也能使身体免于感染，相当于为血液“洗澡”。

“生物脾”用了一种改良版的甘露糖—结合外源凝集素(MBL)涂在磁性纳米珠外面。MBL是一种人体内的蛋白质，能与超过90%的细菌、病毒、真菌及死去细菌所释放毒素的表面糖分子结合。当血液进入“生物脾”设备后，经MBL装备的纳米珠会与大部分病原体结合，再通过设备上的磁铁把纳米珠和“脏东西”一起从血液里吸出来。研究人员在小鼠身上做实验发现，“生物脾”能清除小鼠血液中超过90%的大肠杆菌或金黄色葡萄球菌。经过血液过滤的小鼠89%仍然生存，而未经血液过滤的小鼠生存率只有14%。

新动态

图像视频创新联盟成立

本报讯 图像视频大数据产业技术创新战略联盟近日在京成立。作为该联盟的年度盛会，首届中国图像视频大数据产业创新论坛同时召开。

据介绍，图像视频大数据分析与处理是保障国家和公共安全的战略高技术、电子信息产业新的增长点。该联盟由中科院自动化研究所牵头，联合相关政府部门、行业企业、科研机构、高等院校共29家单位共同发起，旨在规范、引导我国图像视频大数据技术和产业的健康发展，致力于推动我国图像视频大数据产业技术创新、标准制定、测评认证、交流合作、宣传推广、人才培养，打造中国图像视频大数据领域政、产、学、研、用、资多赢的品牌产业平台。 （孙 艳）

创业者的中国梦

让更多人吃上安全营养的食品

孙 艳

地处鲁南的临沂因盛产黄桃而被称为“蜜桃之乡”。然而，新鲜水果蔬菜因其成熟和保存期短，单凭市场零售，常造成滞销伤农的现象。对于这个问题，赛博特食品公司董事长郁有宁已经有了应对之法。“我们把新鲜果蔬通过真空冻干(FD)技术加工成果蔬干，可以储存三到四年”，郁有宁说。在不久前科技部举办的科技创新创业人才集训营中，赛博特获得“最具投资价值奖”称号。

获得这一殊荣很不容易。赛博特食品有限公司是郁有宁的第三次创业，其前身是东和食品厂，主要生产出口脱水葱姜蒜。2005年12月，郁有宁用之前卖电子元器件和家电攒下的钱买下了这个厂。接手后的赛博特公司，一上来就给了满腔热情的郁有宁一个“下马威”：资金、原料、客户三方面的压力让他喘不过气。

当时厂里有600多人，光年底发工资就需要上百万资金；很多产品被外商“挑出毛病”。郁有宁回忆道：“当时外商来考察，指着我们的设备说这里不行、那里不达标，原有的设备几乎全部要换掉”。

在艰难起步之后，郁有宁决定扩大公司的业务面，从单一的葱姜蒜脱水转为蔬菜水果深加工。为了让更多人吃上安全营养的食品，公司产品实行种植、加工、销售一体化产业链模式，实现产品原料的可追溯性，保证了产品原料的自然、安全、新鲜，获得犹太洁食OU认证、美国USDA有机认证、德国BCS有机认证、HACCP认证等多个认证标志。从源头上对食品质量的把控使赛博特的食品对外贸易顺利“过关”，在国外打开了市场，出口额一直持续高速增长。卡夫、美国有机食品公司等国际食品巨头都成为其半成品及原料采购商。

技术方面也做了革新，由传统的脱水方式升级为FD技术。“FD技术是在真空状态下将新鲜果蔬原材料的水分升华的过程，不仅可以最大程度保留果蔬的营养成分、色泽和味道，保存期较长，而且无任何添加剂和防腐剂。”郁有宁介绍说。

在FD产品出口逐渐成熟之后，2013年底赛博特着手开拓国内市场。有意思的是，赛博特进军国内市场不是因为国外订单的减少，而是不断增加的国外订单让企业“想起”国内市场。郁有宁告诉记者，随着消费者对“食品安全”问题的重视和对生活品质的追求提高，舍得为好东西买单，企业进军国内市场正逢其时。“任何市场培育都需要成本，但是方向必须对，钱才不会白花，FD产业在国内市场仍算‘一招鲜’，拥有极大的发展空间。”郁有宁对开拓国内市场充满信心。

本版编辑 陈建辉 殷立春