

文章编号: 1004-0374(2009)01-0163-07

· 情报服务 ·

单克隆抗体技术相关专利分析*

张宏梁^{1*}, 陈大明², 肖 宏³, 田 玲¹

(1 中国医学科学院医学信息研究所, 北京 100005; 2 中国科学院上海生命科学信息中心, 上海 200031; 3 科学出版社, 北京 100717)

摘 要: 专利是发现新技术信息独特的信息源, 也是情报研究特别是竞争情报研究最重要的信息源之一。本文通过分析德温特世界专利创新索引收录的1979—2007年的单克隆抗体技术相关专利, 反映了国际上单克隆抗体研究领域专利的发展情况, 以了解单克隆抗体技术的发展状况。

关键词: 单克隆抗体; 专利; 德温特世界专利创新索引; 分析

中图分类号: G306.3; R9; G353.1 **文献标识码:** A

Analysis on international patents of monoclonal antibody technologies

ZHANG Hong-liang^{1*}, CHEN Da-ming², XIAO Hong³, TIAN Ling¹

(1 Institute of Medical Information, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100005, China;

2 Shanghai Information Center for Life Sciences, Chinese Academy of Sciences,

Shanghai 200031, China; 3 Science Press, Beijing 100717, China)

Abstract: Patents are particular resources to discover new technologies, as well as for intelligence research, especially for competitive intelligence. This article analyzes international patents of monoclonal antibody technologies during priority years 1979–2007 from Derwent innovations index (DII) and review their development trend, in order to investigate the development status of monoclonal antibody technologies.

Key words: monoclonal antibody; patent; Derwent innovations index (DII); analysis

1975年Kohler和Milstein^[1]首次建立了B淋巴细胞杂交瘤技术, 该技术使人们通过细胞工程可以在体外定向地制备各种单克隆抗体(monoclonal antibody, McAb), 这是产生抗体的重大技术革命。1984年诞生了第一个基因工程抗体——人一鼠嵌合抗体^[2]。此后, 随着DNA重组技术开始应用于抗体的改造, 出现了各种各样的基因工程抗体。20世纪80年代末到90年代初期, PCR技术应用于抗体技术, 出现了抗体库技术, 人们可以不经免疫制备人源抗体。90年代后又出现了转基因小鼠技术, 由此可制备出有效应功能的抗体, 该技术与鼠单抗人源化改造、抗体库技术成为人源化抗体制备的三大主要技术。随着这些技术的不断完善, 单克隆抗体的应用也越来越广泛, 如今单克隆抗体药物被广泛应用于疾病的临床诊断, 并在一些重大疾病, 如肿瘤、心血管疾病、免疫系统疾病的治疗上取得重大进

展, 预计到2010年其销售额可达200亿美元^[3]。

专利是发现新技术信息独特的信息源, 也是情报研究, 特别是竞争情报研究最重要的信息源之一。通过对专利的检索、统计和分析, 可以发现重要的战略和创新性信息, 如国家、地区或企业的科技发展趋势, 专利申请人或专利权人的经济利益趋向和市场扩展情况等。Derwent Innovations Index(德温特世界专利创新索引, DII)收录了来自40多个专利机构授权的1 000多万基本发明、3 000多万个专利, 数据每周更新并已回溯至1963年, 为研究人员提供了世界范围内的化学、电子与电气以及工程技术领域内综合全面的发明信息, 是最为全

收稿日期: 2008-09-10; 修回日期: 2008-12-31

基金项目: 卫生部科学研究基金项目

*通讯作者: hlzhang2008@126.com

面的国际专利信息数据库^[4]。除了专利的一般信息外, DII 还通过高价值的标引, 为专利的检索、分析利用提供信息。德温特手工代码(Derwent Manual Code)就是标引之一。德温特手工代码是德温特检索系统分配给各个专利的, 用于表明该专利的技术创新方面。它根据专利文献的文摘和全文对发明的应用和发明的重要特点进行独家标引, 揭示了专利技术的外部特征和应用领域。利用德温特手工代码进行检索, 可以提高检索的全面性和准确性。

本文以 DII 数据库为分析研究的基础信息源, 检索时间范围为 1963—2007 年(DII 收录年), 数据库更新时间为 2007 年 10 月。选用 General Search 检索方式, 在 Derwent Manual Code 字段中以(B04-B04C5 OR B04-G21 OR B04-G2100E OR C04-B04C5 OR C04-G21 OR C04-G2100E)作为检索式进行检索。为了了解单克隆抗体技术的发展状况, 对检索结果利用 Thomson Data Analyzer 软件进行统计分析, 得到了国际上单克隆抗体研究领域专利的发展情况。

1 单克隆抗体研究专利发展总体趋势

同一项发明创造在多个国家申请专利而产生的一组内容相同或基本相同的文件出版物, 称为一个专利家族。DII 中的一项专利信息即为一个专利家族信息。检索范围内, DII 数据库共收录单克隆抗体研究领域专利家族 19 069 项。首件专利出现在 1979 年。经过 5 年的发展, 1984 年专利申请量首次突破 100 件, 达到了 308 件。从图 1 可以看出, 1984—1997 年和 1998—2001 年是两个快速发展阶段, 特别是 1998 年, 专利申请量比 1997 年增长了

51.1%, 并且于 2001 年达到最高值, 当年共申请了 2 665 件。这和 20 世纪 80 年代中期 DNA 重组技术和 90 年代末抗体库技术的快速发展有着密切的关系。

20 世纪 90 年代以来, 将外源蛋白或多肽的 DNA 序列插入到噬菌体外壳蛋白结构基因的适当位置, 使外源基因随外壳蛋白的表达而表达, 同时外源蛋白随噬菌体的重新组装而展示到噬菌体表面展示技术得到发展。噬菌体法允许筛选巨大的抗体库, 并用于大规模生产潜在的抗体药物。这一技术的发展及后期的人源性噬菌体抗体组合文库研究^[5-7]推动了抗体研究的进步, 也促进了单克隆抗体专利申请量的扩大, 并于 2000 年前后形成了专利申请量的高峰。21 世纪以来, 以重组多克隆抗体库为基础的病原特异性人重组多克隆抗体在传染病等疾病治疗的研究中得到应用^[8], 且已证实在病毒毒株变异时仍能较好地保持治疗活性^[9]。此外, 由于重组多克隆抗体还具有抗高突变靶标等优点, 因此被视为治疗恶性肿瘤等难治疾病的潜在希望^[10], 而目前利用全长多克隆抗体库(PCALs)获得的多样性重组抗体被应用于癌症治疗研究^[11]。随着重组多克隆抗体库技术的发展和重组多克隆抗体库在疾病治疗研究中的深入, 抗体药物的相关专利申请可能会在未来数年内形成一个新的高潮。

需要指出的是, 由于专利申请有 18 个月的公布周期, 以及 DII 数据库数据收集及录入延迟的故, 2005 年以后的专利还没有完全收录, 2005 年以后的各项专利统计指标仅供参考, 不能代表发展趋势。

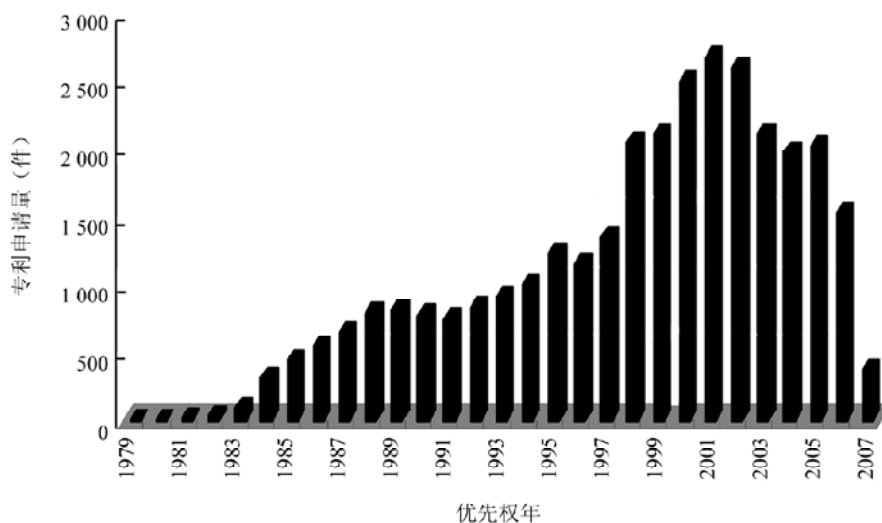


图1 1979—2007年世界单克隆抗体研究专利申请量发展趋势

2 单克隆抗体研究专利优先权国家分布

专利信息中的国家指的是在该国家或者地区申请的专利(这里的国家与地区指受理该专利申请的国家与地区),而不是指该国或地区的专利权人申请的专利。优先权国家是专利优先权中的第一次提出申请的国家。在优先权国家(地区)分布方面,美国、日本和世界知识产权组织位居前三位,领先优势明显,特别是美国,专利申请量占了世界总量的52.3%,占有绝对优势。除两大专利组织(世界知识产权组织和欧洲专利局)外,英国、德国、中国大陆、澳大利亚、法国和韩国也位居前十位(图2)。美国是目前单克隆抗体专利申请的主要国家,也是抗体药物研发领域的主要力量。目前市场上绝大部分的抗体药物均由美国的制药公司研发生产。如由雅培公司(Abbott)研发的用于治疗风湿性关节炎的人源性抗体药物Humira(adalimumab,阿达木单抗)2005年的销售额为14亿美元,预计到2007年的销售额会达到28亿美元。基因泰克公司(Genentech)研发的用于治疗结肠癌的阿瓦斯丁(Avastin)预计2008年的销售额将达到18亿美元^[12]。药物研发带动了专利申请,专利申请也同时促进了药物研发。

美国、日本和世界知识产权组织位居单克隆抗体研究专利申请量优先权国家前三位,其中美国和世界知识产权组织的单克隆抗体专利申请量从1997年开始快速增长,到2001、2002年达到最大值;而日本的专利申请量年度间没有太大的变化(图3A)。

欧洲专利局、英国和德国居单克隆抗体研究专利申请量优先权国家4—6位。从优先权年看,1983

—1991年是这些国家单克隆抗体专利申请的第一个快速增长时期,1991—1996年,专利申请量出现缓慢下降,特别是欧洲专利局下降特别明显。1996年之后,单克隆抗体专利申请量又开始出现增长,但增长速率有所减缓(图3B)。

中国大陆、澳大利亚、法国和韩国居单克隆抗体研究专利申请量优先权国家7—10位。从优先权年看,这些国家申请的单克隆抗体专利出现时间比较晚,都在1984年之后。1984—1995年,这些国家的专利申请量比较少,1995年之后,专利申请量出现了快速增长。特别是澳大利亚和韩国,增长十分迅速,这两个国家的专利申请量在2000年之后开始下降。法国的专利申请量也在2002年之后开始下降。中国大陆专利的优先权年分布和其他国家有所不同,在1998年之后才开始增长,综合专利公示期和数据库录入滞后的原因,1998年之后一直处于快速增长阶段(图3C)。

3 单克隆抗体技术研究专利国际专利分类号分布

国际专利分类(International Patent Classification, IPC)是世界各国专利机构都采用的专利分类方法,按五级分类:部、大类、小类、主组、分组。同一个专利可能拥有多个IPC分类号。统计范围内,单克隆抗体研究专利申请量居前十位的主要涉及IPC的A、C和G三个部,分别代表:人类生活需要、化学与冶金、物理。具体来看,A部只涉及A61K,表示医用、牙科用或梳妆用的配制品;G部只涉及G01N,表示借助于测定材料的化学或物理性质来测试或分析材料;C部涉及较多,包括C07H、C07K、C12N、C12P和C12Q。具

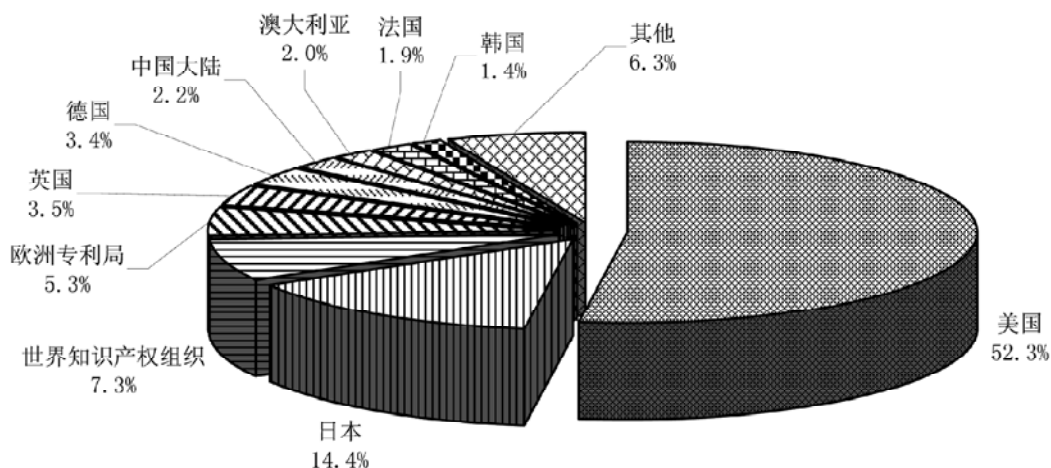


图2 1979—2007年世界单克隆抗体研究专利申请量居前十位的优先权国家(地区)

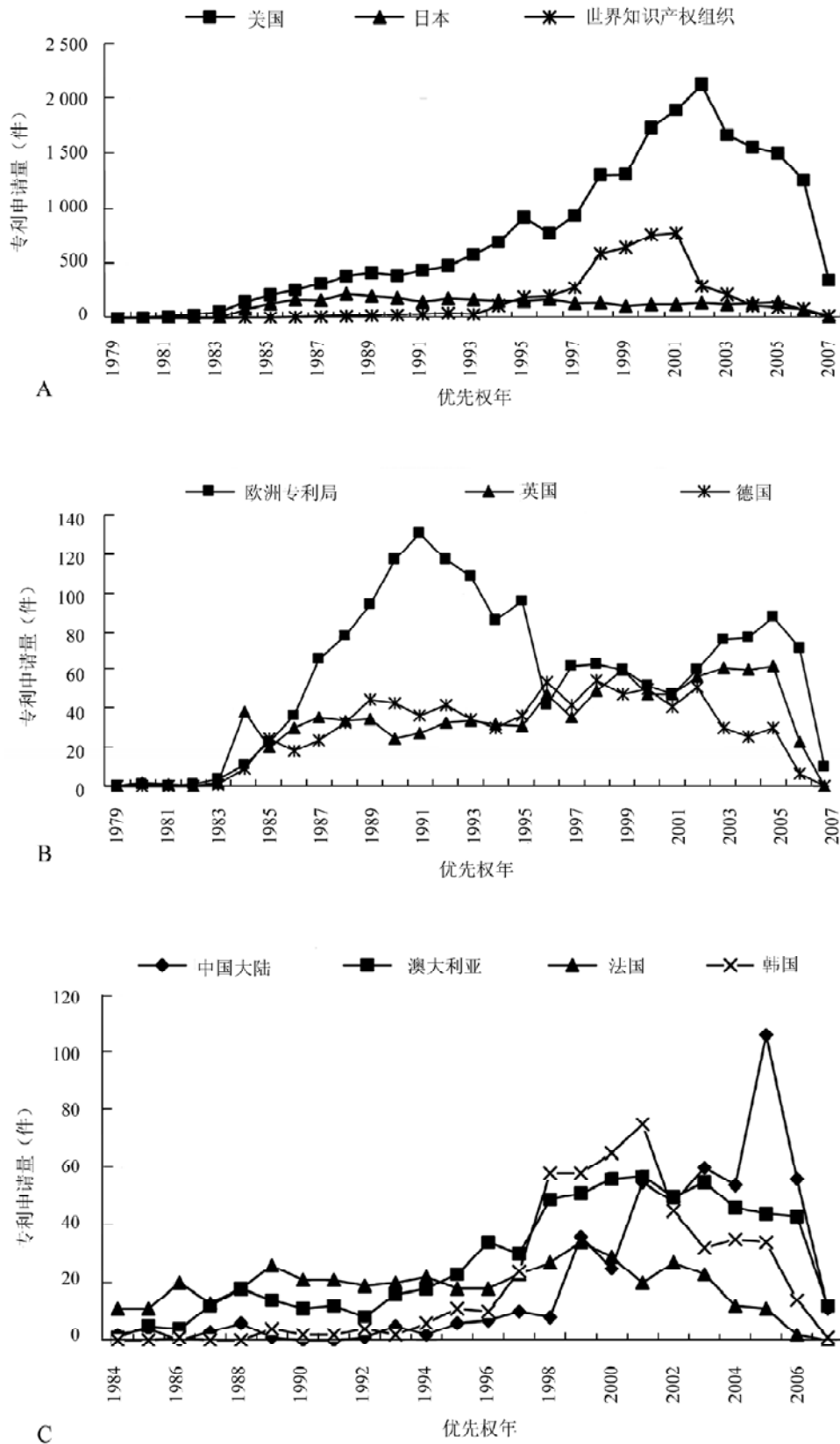


图3 1979—2007年世界单克隆抗体研究专利申请量前十位优先权国家专利申请优先权年变化图

A：美国、日本、世界知识产权组织；B：欧洲专利局、英国、德国；C：中国大陆、澳大利亚、法国、韩国

体涉及的IPC分类号及其含义见表1。由此可见, 目前单克隆抗体专利的内容主要是关于其化学性质、制备等的研究; 以及单克隆抗体的应用, 主要是用于检测。

对专利申请量居前十位的IPC分类号的优先权年进行分析, 发现其变化趋势大致可以分为四类(见图4):

(1)A61K-039/395和C07K-016/18: 专利申请量年度增长稳定, 2003年专利申请量达到最多。表明这一类专利一直是单克隆抗体技术研究的重点, 并且专利申请量还在不断增长中, 值得关注。

(2)G01N-033/53、C12N-005/10、C12Q-001/68和C12N-015/09: 专利申请年度增长较稳定, 有

两个快速增长时期, 分别为1984—1995年和1996—2001年, 专利申请量在2001年达到最多, 这与单克隆抗体技术整个领域的专利申请量变化基本一致, 但2002年之后这些领域的专利申请量下降迅速。表明这一类专利在单克隆抗体技术发展中起了重要的作用, 但目前重视程度有所减小。

(3)C12P-021/08和G01N-033/577: 专利申请量年度变化不大, 特别是1990—2005年, 除G01N-033/577在1998年和2002年专利申请量年增长率达到41%和-31%外, 其他各年度专利申请量年增长率(或年减少率)都在30%以下, 1995年专利申请量达到最多。表明这一类专利发展稳定, 可能是单克隆抗体技术发展的基础和重要组成部分。

表1 1979—2007年世界单克隆抗体研究专利申请量居前十位的IPC分类号

IPC分类号	专利申请量(件)	分类号含义
A61K-039/395	6 256	医用、牙科用或梳妆用的配制品——抗体; 免疫球蛋白; 免疫血清。如: 抗淋巴细胞血清
G01N-033/53	5 567	借助于测定材料的化学或物理性质来测试或分析材料——免疫测定; 生物特异性绑定检测
C12P-021/08	4 846	肽、蛋白质制备——单克隆抗体
C07H-021/04	3 749	含有两个或多个单核苷酸单元的化合物, 具有以核苷基的糖化物基团连接的单独的磷酸酯基或多磷酸酯基, 例如核酸——以脱氧核糖基作为糖化物基团
C07K-016/18	3 704	免疫球蛋白——来自动物或人的抵抗物质
C12N-005/10	3 476	微生物或酶; 相关合成物——转入外来遗传物质而修饰的细胞。如病毒转化的细胞
C12Q-001/68	3 246	包含酶或微生物的测定或检验方法; 其所用的组合物或试纸; 这种组合物的制备方法; 在微生物学方法或酶学方法中的条件反应控制——包括核酸
G01N-033/577	3 014	借助于测定材料的化学或物理性质来测试或分析材料——涉及单克隆抗体的
C12N-015/09	2 980	突变或遗传工程; 遗传工程涉及的DNA或RNA, 载体(如质粒)或其分离、制备或纯化; 所使用的宿主——DNA重组技术
C12P-021/02	2 924	肽、蛋白质制备——有两个或更多个氨基酸的已知序列, 如谷胱甘肽

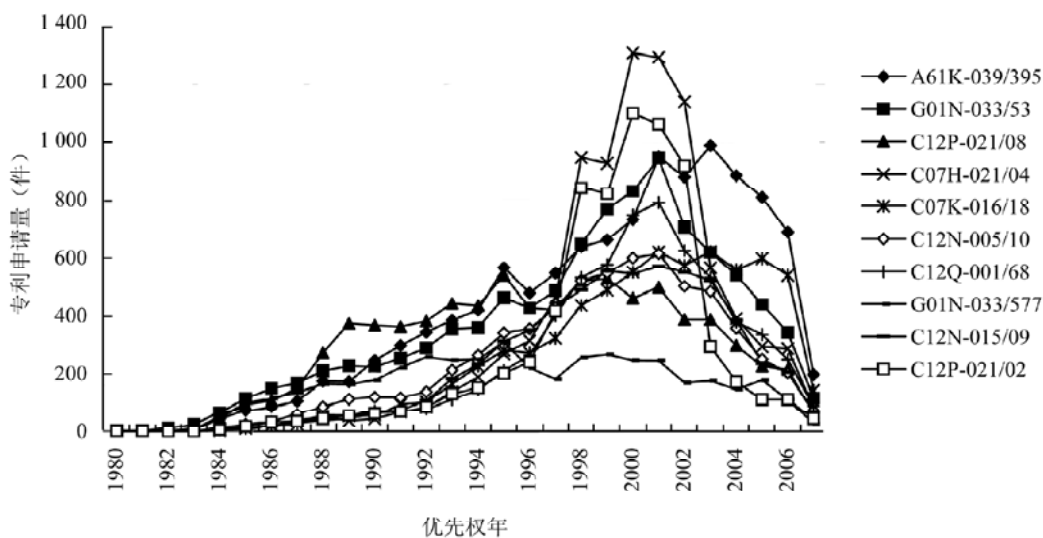


图4 1979—2007年世界单克隆抗体研究专利申请量前十位IPC分类号优先权年变化图

(4)C07H-021/04 和 C12P-021/02: 专利申请量在 1990—1998 年持续增长, 特别是 1995—1998 年增长迅速, 1998 年专利申请量年度增长率分别达到了 105% 和 102%。专利申请量在 2000 年达到最多, 2001 年后下降迅速。表明这一类专利在 1995—2000 年发展迅速, 可能是当时单克隆抗体技术研究的重点和前沿, 但目前已不再是研究的重点。

4 单克隆抗体技术研究专利专利权人分布

专利权人是在法律上拥有专利全部或部分权利的个人或公司。在专利权人分布方面, 1980—2007 年世界单克隆抗体研究专利申请量前十位的有 7 个是美国的公司、大学或国家机构, 显示出在单克隆抗体研究领域的绝对优势。在排名前十位的专利权人中, 美国基因泰克公司、因赛特公司、先灵葆雅公司、康仁公司、英国葛兰素史克公司和德国宝灵曼公司都是世界领先的生物医药企业, 表明各大生物医药企业对单克隆抗体的研究都十分重视, 因此专利产出也比较多(表 2)。

专利申请量排名第一的是美国基因泰克公司,

共申请单克隆抗体技术相关专利 1 319 件, 是排名第二的因赛特公司的近 5 倍, 遥遥领先于其他机构。基因泰克公司于 1976 年创立, 是美国历史最悠久的生物技术公司之一, 也是目前规模和实力仅次于安进的世界第二大生物技术公司。该公司通过克隆基因开发蛋白质类药物, 历史上曾开发了多个抗肿瘤药和多个免疫类产品。近年来, 基因泰克公司将研发重点转向自身免疫性疾病, 包括多发性硬化症、类风湿性关节炎、狼疮等。目前公司已上市的抗体药物的情况见表 3。

5 结语

单克隆抗体技术在疾病诊断、药物开发中的应用是目前医药领域的一个研究热点, 也为多种疾病的治疗提供了新的途径, 目前已有多个单克隆抗体药物获 FDA 批准上市。通过单克隆抗体的专利分析, 我们发现, 单克隆抗体技术的发展与 DNA 重组技术、抗体库技术等的发展有着密切的关系, 目前专利申请量经过两个快速增长期之后处于相对稳定状态。美国是目前单克隆抗体专利申请最多的优

表2 1979—2007年世界单克隆抗体研究专利申请量居前十位的专利权人及专利优先权国家

排名	专利权人	专利申请量(件)	主要优先权国家
1	美国基因泰克公司(Genentech)	1 319	美国、世界知识产权组织
2	美国因赛特基因组公司(Incyte Genomics)	279	美国、世界知识产权组织
3	美国健康与人类服务部(USSH)	250	美国
4	美国加州大学(University of California)	248	美国
5	英国葛兰素史克公司(GlaxoSmithKline)	235	美国、英国、欧洲专利局
6	美国先灵葆雅公司(Schering-Plough)	164	美国
7	德国宝灵曼公司(Boehringer Mannheim)	142	德国、欧洲专利局、美国
9	美国德州大学(University of Texas System)	141	美国
9	美国康仁公司(Chiron)	137	美国
10	法国巴斯德研究所(Institut Pasteur)	136	法国、美国

表3 美国基因泰克公司已上市的抗体药物

商品名	通用名	主要适应证	FDA批准时间	分子和生物学机理
Rituxan	rituximab (利妥昔单抗)	B 细胞性非霍奇 金淋巴瘤	1997 年 11 月	与纵贯细胞膜的 CD20 抗原特异性结合, 特异性诱导淋巴瘤细胞中的 B 淋巴细胞, 使之迅速被清除
Herceptin (赫赛汀)	trastuzumab (曲妥珠单抗)	乳腺癌	1998 年 9 月	抑制人表皮生长因子受体-2 (HER2) 过度表达的肿瘤细胞的增殖
Xolair	omalizumab (奥马佐单抗)	过敏性哮喘	2003 年 6 月	直接作用于免疫球蛋白, 对引发过敏性哮喘症状的 IgE 抗体发挥抑制作用, 减少导致哮喘的炎性因子的释放
Raptiva	efalizumab (依法利珠单抗)	慢性蚀斑性银屑 病(慢性牛皮癣)	2003 年 10 月	选择性和可逆性地阻断导致银屑病症状发展的 T 细胞的激活、反应和交换
Avastin (阿瓦斯汀)	bevacizumab (贝伐单抗)	直肠结肠癌	2004 年 1 月	抑制能够刺激新血管形成的血管内皮生长因子, 抑制肿瘤血管生成

先权国家, 其国内的生物医药公司是目前单克隆抗体专利申请的主要专利权人。近年来, 我国的单克隆抗体专利申请量增长十分迅速, 并且还处于快速增长期。从专利涉及的内容看, 目前单克隆抗体专利的内容主要是关于其化学性质、制备等的研究。综上所述, 本文从专利分析的角度, 揭示了国际上单克隆抗体研究领域专利的发展情况, 从一个侧面反映了单克隆抗体技术的发展状况, 为管理决策人员、学科研究人员、企业研发人员等提供相关信息支持。

[参 考 文 献]

- [1] Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*, 1975, 256(5517): 495-7
- [2] Neuberger MS, Williams GT, Fox RO. Recombinant antibodies possessing novel effector functions. *Nature*, 1984, 312(5995): 604-8
- [3] 陈 竺, 邢雪荣. 2005年国内外生命科学与生物技术进展. *中国科学院院刊*, 2006, 21(3): 224-33
- [4] 王 春, 杨志萍, 方 曙. 利用德温特分析家软件开展专利情报研究. *现代情报*, 2005, 25(12): 14-7
- [5] Knappik A, Ge LM, Honegger A, et al. Fully synthetic human combinatorial antibody libraries (HuCAL) based on modular consensus frameworks and CDRs randomized with trinucleotides. *Molecular Biol*, 2000, 296(1): 57-86
- [6] Hanes J, Schaffitzel C, Knappik A, et al. Picomolar affinity antibodies from a fully synthetic naive library selected and evolved by ribosome display. *Nat Biotechnol*, 2000, 18(12): 1287-92
- [7] Sidhu SS, Li B, Chen Y, et al. Phage-displayed antibody libraries of synthetic heavy chain complementarity determining regions. *J Mol Biol*, 2004, 338(2): 299-310
- [8] Bregenholt S, Haurum J. Pathogen-specific recombinant human polyclonal antibodies: biodefence applications. *Exp Opin on Biol Ther*, 2004, 4(3): 387-96
- [9] Haurum JS. Recombinant polyclonal antibodies: the next generation of antibody therapeutics? *Drug Discovery Today*. 2006, 11(13-14): 655-60
- [10] Harding TA, Gallati C, Horlacher M, et al. Monoclonal antibodies in oncological malignancies: current status and future directions. *Drugs Future*, 2008, 33(4): 361-9
- [11] Sharon J, Liebman MA, Williams BR. Recombinant polyclonal antibodies for cancer therapy. *J Cell Biochem*, 2005, 96(2): 305-13
- [12] 吴卫星, 杨 宁, 张 毓, 等. 单克隆抗体药物风雨飘摇20年. *生物技术通讯*, 2006, 17(5): 764-8