

生物制药专利对策

编 著 王 磊
主 审 武士华 王松俊

军事医学科学出版社
· 北 京 ·

图书在版编目(CIP)数据

生物制药专利对策/王磊编著.

—北京:军事医学科学出版社,2007.7

ISBN 978-7-80121-639-7

I. 生… II. 王… III. 生物制品:药物—专利—科技政策—研究
IV. TQ464 G306

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 067933 号

出 版:军事医学科学出版社

地 址:北京市海淀区太平路 27 号

邮 编:100850

联系电话:发行部:(010)63801284

63800294

编辑部:(010)66884418,86702315,86702759

86703183,86702802

传 真:(010)63801284

网 址:<http://www.mmsp.cn>

印 装:京南印刷厂

发 行:新华书店

开 本:850mm×1168mm 1/32

印 张:8.5(彩 3)

字 数:215 千字

版 次:2007 年 6 月第 1 版

印 次:2007 年 6 月第 1 次

定 价:28.00 元

本社图书凡有缺、损、倒、脱页者,本社发行部负责调换

内 容 提 要

为了有利于制药企业及相关研发机构掌握相关政策并了解发展动态,指导成功申报专利及规避专利风险,本书对生物制药相关的专利问题进行了深入的分析探讨。在论述生物制药行业的发展态势、我国加入 WTO 之后生物制药产业面临的知识产权挑战、药品专利同其他知识产权保护形式比较分析的基础上,重点分析了生物制药相关的国内外专利政策及专利现状,书中还对基因专利、干细胞专利、克隆技术专利、转基因动植物专利、基因治疗专利等与生物制药密切相关的有争议的热点技术的专利政策及专利现状进行了分析。另外,在生物制药专利战略方面,对专利调查战略、专利申请战略、专利实施战略和专利攻防战略等四大类基本战略进行了详细分析,并对出现专利纠纷时应采取的策略进行了论述。针对目前我国制药产业以仿制药为主的状况,从仿制药专利战略特殊性的角度,对仿制药专利战略进行了分析。

本书特色在于实用性强,可供生物制药企业的研发管理者及研发人员参考,同时也可以为生物制药研究机构、研发管理机构、专利审批机构提供决策参考。

前 言

在当今知识经济兴起、经济全球化蓬勃发展、各国综合国力竞争日趋激烈的国际环境下，知识产权在国际竞争中的作用愈渐凸显。而我国医药行业整体创新能力较弱，产品生产仍以仿制为主，医药自主开发体系尚未形成。医药工业最大的特点是产业的高度专利依赖性和专利药品发达国家的高度垄断性，知识产权保护尤为重要。

当前，虽然专利已经逐渐引起我国医药企业的重视，但大多数企业仍然缺乏必要的、整体的、宏观的专利战略，有时进行盲目投资，从而造成巨大损失，同时也导致药品专利纠纷案件不断出现。而生物制药行业属于相对新兴的领域，关于生物技术药物专利的新颖性、创造性、实用性及是否充分公开的判断标准等问题又具有非常强的特殊性，因此人们的认识还处于相对模糊的状态。

本书对生物制药相关的专利问题进行了深入的分析探讨。在论述生物制药行业的发展态势、我国加入 WTO 之后生物制药产业面临的知识产权挑战、药品专利同其他知识产权保护形式比较分析的基础上，重点分析了生物制药相关的国内外专利政策及专利现状，有利于制药企业及相关研发机构掌握相关政策并了解发展动态，对

成功申报专利有较强的指导作用。书中还对基因专利、干细胞专利、克隆技术专利、转基因动植物专利、基因治疗专利等与生物制药密切相关的有争议的热点技术的专利政策及专利现状进行了分析。另外,在生物制药专利战略方面,对专利调查战略、专利申请战略、专利实施战略和专利攻防战略等四大类基本战略进行了详细分析,并对出现专利纠纷时应采取的策略进行了论述。针对目前我国制药产业以仿制药为主的状况,在本书的最后部分,还从仿制药专利战略特殊性的角度,对仿制药专利战略进行了分析。

本书内容注重实用性,可供生物制药企业的研发管理者及研发人员参考,同时也可以为生物制药研究机构、研发管理机关、专利审批机构提供决策参考。

书中内容借鉴了很多专家的观点,在此表示感谢!

编 者

目 录

第一章 生物制药及其知识产权保护概论.....	(1)
一、生物制药领域专利保护	(1)
(一) 生物技术与生物技术药物.....	(1)
1. 生物技术.....	(1)
2. 生物技术药物.....	(3)
(二) 生物制药产业	(8)
1. 生物制药产业的特点.....	(9)
2. 世界范围内生物制药产业现状.....	(9)
3. 我国生物制药产业现状	(10)
4. 生物制药产业发展趋势	(15)
(三) 加入 WTO 之后生物制药的专利保护将会 日益加强	(18)
1. WTO 与 TRIPS 协议	(18)
2. 加入 WTO 后生物制药工业面临的机遇与挑战	(21)
3. 对策: 加强知识产权保护, 全面提高研发水平	(23)
二、生物制药专利保护与其他知识产权保护 形式的比较	(24)
(一) 生物制药专利保护	(24)
1. 专利保护概论	(24)
2. 生物制药专利保护	(30)
(二) 生物制药相关的其他知识产权保护政策	(36)
1. 其他知识产权保护政策	(36)
2. 专利与其他知识产权保护政策的比较分析	(41)
第二章 国内外生物制药相关专利政策及专利现状分析	(44)

一、中国药品及生物技术相关专利政策.....	(44)
(一) 药品专利政策	(44)
1. 历史沿革	(44)
2. 目前政策	(45)
(二) 生物技术相关专利政策	(47)
1. 历史沿革	(47)
2. 目前政策	(50)
二、中国生物制药专利相关现状分析.....	(68)
(一) 专利保护现状	(68)
(二) 药品专利保护现状	(70)
1. 专利申请分析	(70)
2. 存在的问题	(71)
(三) 中国生物制药领域专利保护现状	(73)
1. 专利申请分析	(73)
2. 存在的问题	(77)
三、国外专利政策.....	(77)
(一) 各国药品相关专利政策	(78)
(二) 各国生物技术相关专利政策	(79)
1. 一些国家和地区对生物技术专利保护的立法现状	(80)
2. 各国对生物技术专利授权政策	(86)
3. 重要案例分析	(99)
(三) 重点国家近期专利政策相关动态.....	(111)
1. 美国.....	(111)
2. 其他国家相关专利政策新动向.....	(115)
四、国外专利现状	(116)
(一) 重组蛋白类生物技术药物.....	(117)
1. 检索策略.....	(117)
2. 结果分析.....	(118)
(二) 治疗性抗体生物技术药物.....	(122)

1. 检索策略.....	(122)
2. 结果分析.....	(123)
(三) 核酸类生物技术药物	(127)
1. 检索策略.....	(127)
2. 结果分析.....	(128)
(四) 疫苗类生物技术药物.....	(132)
1. 检索策略.....	(132)
2. 结果分析.....	(133)
(五) 基因治疗类生物技术药物.....	(137)
1. 检索策略.....	(137)
2. 结果分析.....	(138)
(六) 结论.....	(142)
五、有争议的热点技术的专利政策及专利现状	(143)
(一) 基因专利.....	(144)
(二) 干细胞专利.....	(146)
(三) 克隆技术专利.....	(149)
(四) 转基因动植物专利.....	(151)
(五) 基因治疗专利.....	(152)
(六) 结论.....	(153)
第三章 生物制药产业专利战略研究.....	(155)
一、充分认识专利战略的必要性	(155)
(一) 制药企业的历史经验教训及成功专利战略.....	(156)
1. 历史经验教训.....	(156)
2. 成功专利战略.....	(157)
(二) 专利管理与保护是关系到企业发展的头等大事.....	(158)
(三) 我国生物制药企业目前面临的严峻形势及机遇.....	(158)
(四) 确立制药企业的专利主体地位.....	(159)
二、生物制药产业专利基本战略	(160)
(一) 专利调查战略.....	(160)

1. 我国制药企业专利调查战略应用情况.....	(161)
2. 药品专利文献检索技巧.....	(162)
3. 技术动向调查.....	(163)
4. 专利的有效性调查.....	(164)
5. 同族专利调查.....	(165)
6. 专利监视调查.....	(165)
(二) 专利申请战略.....	(166)
1. 技术秘密保护及申请专利的利弊分析.....	(166)
2. 专利申请前的文献检索.....	(169)
3. 把握申请专利时机.....	(170)
4. 用好“优先权”.....	(171)
5. 委托专利代理.....	(173)
6. 生物制药领域专利申请的撰写重点.....	(175)
7. 生物技术药物发明专利申请文件的撰写.....	(179)
8. 设法延长关键技术专利有效期.....	(183)
9. 充分利用费用减缓等相关优惠政策.....	(184)
(三) 专利实施战略.....	(186)
1. 独占实施.....	(186)
2. 许可他人实施.....	(186)
3. 交叉许可.....	(188)
4. 专利引进.....	(189)
5. 利用已过期专利.....	(194)
6. 以专利技术入股.....	(195)
7. 利用国外专利期限补偿制度.....	(196)
8. 在专利基础上结成联盟.....	(198)
(四) 专利进攻和防御战略.....	(199)
1. 专利进攻战略.....	(199)
2. 专利防御战略.....	(199)
3. 强制许可.....	(201)

三、仿制药及其专利战略	(205)
(一)仿制药现状及发展趋势	(205)
1. 全球仿制药状况	(205)
2. 我国仿制药状况	(209)
3. 对中国发展仿制药的思考与建议	(210)
(二)非专利生物技术药物仿制面临障碍	(211)
1. 法律法规障碍	(212)
2. 技术障碍	(212)
3. 市场风险	(213)
(三)仿制药专利战略	(213)
1. 可以仿制的情形	(213)
2. 利用期满专利药的策略	(214)
四、专利纠纷	(217)
(一)无效宣告	(217)
1. 专利侵权抗辩中的专利无效宣告	(218)
2. 无效宣告请求的理由	(219)
3. 无效裁决的后续程序	(220)
(二)专利诉讼	(220)
1. 专利诉讼和专利审查中的相同或相似性判断的 比较分析	(221)
2. 等同原则下的专利侵权	(222)
3. 科学试验与商业化目的	(223)
4. 权利归属纠纷	(224)
5. 专利诉讼要点	(225)
(三)专利纠纷案例剖析	(228)
1. 本土企业与外企的知识产权纠纷案件	(228)
2. 本土企业之间的知识产权纠纷案件	(235)
参考文献	(248)

第一章 生物制药及其知识产权保护概论

生物制药领域的专利保护至关重要。同时,因生物制药专利兼有药品专利及生物技术专利的特殊性,其专利保护的特性更加引人关注。同其他形式的知识产权保护相比,专利保护的作用最大。

一、生物制药领域专利保护

近年来,随着生物技术的飞速发展,生物制药产业也呈现出高速增长的气势,批准上市的生物技术药物越来越多,其增长速率远高于传统的化学药物。因此,生物制药产业的专利保护越来越引起人们的重视。而且,中国加入 WTO 之后,生物制药同其他制药产业一样面临着新的挑战,特别是专利保护的加强将对生物制药产生较大的冲击。

(一) 生物技术与生物技术药物

1. 生物技术

1973年,基因工程的“开山鼻祖”科恩发明了“重组 DNA 技术”,这意味着人类从此可以根据自己的意愿设计新的生物,并把它构建出来。1973年11月,这一伟大的成果在正式发表论文前,他们完成了“重组 DNA 技术”的专利申请工作,自此吹响了生物技术领域因理论的突破而形成实用新技术并申请专利的号角。

1990年,美国国会批准了被誉为继曼哈顿计划、阿波罗计划

之后的第三大科学计划——人类基因组计划,决定在 15 年内投资 30 亿美元巨资。这个生命科学研究项目提出以后,立即引起了全世界的震惊,在这一计划的实施过程中,全球第一家将基因研究从学术转入市场的美国塞莱拉基因组生物技术公司取得了巨大的成功。由于投资太大,时下还谈不上赢利,但公司前景诱人,其股票 1999 年上涨了 1 439%,因为人们相信,塞莱拉公司不久将从单纯研究基因信息迈向制药行业,其间的市场利润空间不会低于千亿美元。

2000 年 6 月 26 日,人类基因组测序基本完成。目前,生物技术已经成为全世界、全社会特别关注的热门话题。生物技术尤其是基因工程的商业价值集中体现在生物制药行业,生物制药的焦点又集中在寻找疾病相关基因上。可以说,一个基因可以成就一个企业,甚至带动一个产业,其商业价值以数千万美元计。一个具有重要功能的疾病相关基因的专利,转让价值一般以千万美元计,而以此开发的基因药物年销售额可高达几十亿美元。例如,肥胖基因的技术转让费用总计超过了 7 000 万美元;中枢神经系统疾病相关基因的专利使用费约 9 000 万美元;FKBP 神经免疫因子配体的交易额高达 3.92 亿美元;促红细胞生成素(EPO)的全球市场销售额已达到 34 亿美元。全球首富的比尔·盖茨预言,超过他的下一个首富必定出自基因领域。

由于基因是一种有限的资源,其商业价值又如此之高,该领域已出现了趋于白热化的“基因争夺战”。一些发达国家和跨国公司争相对发展中国家进行基因偷猎,在发展中国家寻找有价值的疾病家系和病人,以期得到和克隆相关疾病的基因,并竞相申请专利,进而开发基因药物,占领包括发达国家和发展中国家在内的医药市场,从中获取高额利润。

从专利的角度考虑,生物技术主要有两个特点:①缺乏可预测性。和机械、物理、电子等领域相比,生物技术的发展缺乏可预测性。②某些生物技术引发了广泛的公序良俗争论。在这方面,围

绕多核苷酸分子(基因)、人类克隆技术专利展开的争论最多。这两个特点已经对生物技术专利制度产生了重要影响。

2. 生物技术药物

自 1982 年世界第一个基因工程药物——人胰岛素在美国面世以来,迄今已有 40 余种生物技术药物在世界各国上市,正在研究的蛋白质、多肽类药物近千种。目前,生物技术药物研究的领域主要有反义药物、凝血因子、集落刺激因子、促红细胞生成素、基因治疗药物生长因子、人生长激素、干扰素、白细胞介素、单克隆抗体、重组可溶性受体、组织凝血酶原激活剂、疫苗等。例如,促红细胞生成素在医学中广泛用于治疗一些严重的疾病,如肾病、各类贫血、某些癌症,也用于治疗艾滋病。美国 Amgen 公司 1989 年推出的 EPO 给公司带来了超过 100 亿美元的利润。

(1) 生物技术药物概念界定:生物技术药物是指采用 DNA 重组技术或单克隆抗体技术或其他生物新技术研制的蛋白质、抗体或核酸等药物。

国内外一些生物技术专利研究人员对“生物技术”范围的界定都是狭义的范围。例如:徐迅主张专利法上的生物技术发明主要包括基因发明、蛋白质和肽发明、转化体发明、杂交瘤和单克隆抗体发明、重组载体发明、外源基因导入宿主的方法发明、疾病的诊断和治疗方法、转基因动物和植物。张清奎认为,在专利法上,生物技术领域的发明主要包括动植物品种发明、微生物及遗传物质发明、生物制品发明、获得生物体的生物学方法或遗传工程学方法发明、微生物学方法发明、疾病的诊断和治疗方法发明。渡边睦雄指出,专利法上的生物技术发明主要包括微生物本身的发明、利用微生物的发明、基因重组的发明、核酸分子和肽分子发明、细胞融合发明、组织培养的发明、植物发明、动物发明等。欧洲专利局国际事务首席主管 Ulrich Schatz、上海高级人民法院法官张晓都划定的生物技术专利主题范围和上述专家划定的范围没有实质差别。但是,前述专家没有明确把早期的一些生物制品与方法发明

列入上述范围。后两位专家则把那些与 20 世纪 70 年代发展起来的基因操作、细胞融合技术无关的早期生物制品与方法发明列入了上述范围。本书讨论的生物技术药物中所涉及的生物技术也仅指狭义的生物技术,即主要是与基因操作、细胞融合有关的技术。

在李学勇 2004 年主编的《中国生物产业调研报告》中,将现代生物产业分为五个方面:基因药物产业、人用疫苗产业、医用诊断试剂产业、生化药物产业、农业生物产业。而对基因药物的定义是这样的:指将天然活性蛋白的编码基因插入表达载体或引入某种宿主细胞有效表达并经分离、纯化和鉴定得到的基因产物,主要包括重组蛋白多肽药物、反义核酸药物、DNA 药物和基因工程抗体等。另根据多位专家撰写的关于生物技术药物的专著,我们将治疗性基因工程疫苗也纳入到生物技术药物的范畴。

本书讨论的对象主要是下述五类生物技术药物:

①重组蛋白多肽药物:重组蛋白多肽药物是指将天然活性蛋白或多肽的编码基因引入某种宿主细胞有效表达并经分离、纯化和鉴定得到的基因产物。

②反义核酸(RNA)药物:反义核酸是指能与特定 tuRNA 精确互补、特异阻断其翻译的 RNA 或 DNA 分子。利用反义核酸特异地封闭某些基因表达,使之低表达或不表达,这种技术即为反义核酸技术,包括反义 RNA、反义 DNA 及核酶(ribozyme),它们通过人工合成和生物合成获得。

③DNA 药物:DNA 药物是指将 DNA 分子与表达载体结合形成的用于治疗某些疾病的药物,如深圳赛百诺公司开发生产的基因治疗药物——重组人 p53 腺病毒注射液就是一种 DNA 药物。

④基因工程抗体:基因工程抗体是利用 DNA 重组技术,通过对抗体分子基因结构与功能的了解,有目的地在基因水平上对抗体分子表达基因进行切割、拼接或修饰,或者直接合成基因序列,再将基因导入细胞表达产生的一类抗体,也称为第三代抗体。基

因工程抗体包括嵌合抗体、重构抗体、单链抗体、单区抗体及抗体库等。

⑤基因工程疫苗:通过注射或黏膜途径接种的可以诱导针对致病原的特异性抗体细胞免疫,从而获得保护或消灭这种致病原的蛋白、多糖、核酸、活载体或感染因子统称疫苗。迄今,人类疫苗研制领域取得了辉煌的成就。免疫接种也不再局限于用来预防感染性疾病,癌症、自身免疫性疾病、毒品依赖和其他一些疾病,也可以通过运用对特异性抗原建立免疫进行治疗和预防。

(2)生物技术药物及其开发的特点:与化学药物相比,生物技术药物具有其自身的一些特点。主要优点包括:①药理活性高。②生物半衰期短,体内清除率高。主要缺点包括:①结构复杂,理化性质不稳定,口服给药易受胃肠道 pH、菌群及酶系统破坏,稳定性差。②分子量大,生物膜穿透性差,吸收困难,生物利用度低。

而对生物技术药物进行开发研究,则具有如下 5 个特点:①高技术:生物技术药物产业是采用基因工程技术制造产品的高新技术产业。基因工程技术包括: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等。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。②高投入:生物制药是一个需要资金高投入的产业。目前国外研究开发一个新的生物技术药物的平均费用在 5~10 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%。③长周期:生物技术药物从开始研制到最终转化为产品要经过很多环节:实验室研究阶段、中试生产阶段、临床试验阶段(I、II、III、IV 期)、规模化生产阶段、市场商品化阶段以及每个环节的严格复杂的药政审批程序,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(图 1-1)。④高风险:生物技术药物的开发孕育着较大的不确定风险。新药开发过程中,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

售后监督等环节均需要资金投入予以支撑,是一个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,一个生物技术药物的成功率仅有5%~10%。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,若被别人优先拿到新药证书或抢占市场,也会对投资回报产生巨大的不良影响。⑤高收益:生物技术药物的利润回报率很高。一种新生物技术药物一般上市后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。

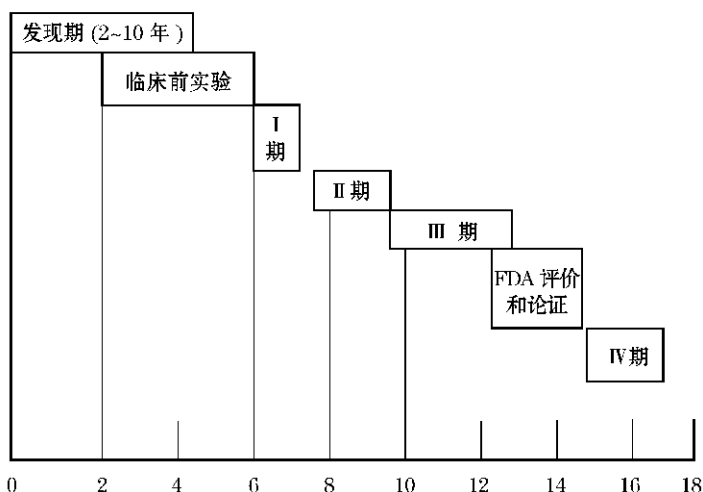


图 1-1 美国生物技术药物研发和上市过程

临床前实验:实验室实验和动物实验。I期:20~30个健康志愿者的安全性和剂量的检测;II期:100~300个病人志愿者的功效和副作用检测;III期:100~5000病人志愿者长期服药的反应检测;IV期:市场后测试;资料来源:E&Y, The Biotechnology Industry Report, Millenium Edition

(3) 生物技术药物的发展现状及发展方向: 全球权威医药市场咨询调研公司 IMS Health 的统计表明, 2004 年生物技术药物的年销售额已经突破 400 亿美元。从 1998~2003 年, 全球生物技术药物年销售额的增长率在 15%~33%, 远高于年增长率为 7%~10% 的传统制药业。

近年来, 生物制药产业之所以能够如此高速增长, 主要归功于 4 大因素: ① 生物技术取得了长足的进步。② 批准上市的生物技术药物越来越多, 其增长速率远高于传统的化学药物。③ 生物技术药物具有较小的毒副作用和确切的疗效。④ 生物技术药物的高附加值。

表 1-1 列举的 2003 年 6 月~2004 年 6 月年销售额最大的 10 个生物技术药物中, 9 个是超过 10 亿美元的“重磅炸弹”。

表 1-1 2003 年 6 月~2004 年 6 月 10 个年销售额最大的生物技术药物

商品名	排位	销售额(亿美元)		较 2002 年 增长率(%)	表达系统
		2003.6~2004.6	2003 年度		
ERYPO	1	41.135	41.333	4.05	动物细胞
EPOGEN	2	30.269	30.352	6.87	动物细胞
REMICADE	3	22.730	20.781	36.71	动物细胞
EDBREL	4	20.220	16.169	72.38	动物细胞
ARANESP	5	19.908	14.290	—	动物细胞
RITUXAN	6	19.340	17.528	48.10	动物细胞
NEULASTA	7	15.290	12.313	—	大肠杆菌
NEUPOGEN	8	13.623	14.257	-0.05	大肠杆菌
AVONEX	9	12.618	11.774	7.33	动物细胞
HERCEPTIN	10	8.268	7.280	51.04	动物细胞

总体看来, 促红细胞生成素仍独领风骚, 但销售额的增长速度有放慢迹象。增长势头最强劲的是抗体类产品, 有 4 种抗体类药物进入前 10 位, 它们的年增长率都达到了 40%~70%, 从而成为