

HPV 预防与治疗技术 行业专利分析报告

二〇一九年 十二 月

报告说明

中国专利保护协会历年来为会员单位提供其所处行业的政策和专利数据分析服务。2019年我会为了响应国家关于知识产权助推实体经济的号召，为会员企业提供更加翔实和丰富的行业分析报告。

由于我会会员企业在所属行业的位置差异较大，对于知识产权的诉求多样性明显，因此本报告目的仅是为分支行业内所属企业提供专利领域的一般性提示，以供会员企业参考。

由于本报告并非商业性报告，因此深度方面无法与商业性报告相比，特此说明。

研究人员信息

负责人：郝瑞刚

主要执笔人：王璐

统稿人：马志斌

参与人员：王璐、马志斌

本报告支持单位

北京开阳星知识产权代理有限公司

摘 要

HPV,即人乳头瘤病毒,是一种属于乳多空病毒科的乳头瘤空泡病毒 A 属,是球形 DNA 病毒,能引起人体皮肤黏膜的鳞状上皮增殖。目前已分离出 130 多种,不同的型别引起不同的临床表现。HPV 感染相关的子宫颈癌及其他疾病的免疫治疗成为研究热点,预防性和治疗性 HPV 疫苗的研发已经取得了一定的成果,但预防性疫苗仍存在缺陷,治疗性疫苗尚处于临床试验阶段。

因此,对于 HPV 的预防与治疗领域的整体专利情况和国内外主要申请人进行全面系统的分析,对于提高我国医药企业在 HPV 预防和治疗技术方面的自主研发能力,制订企业发展策略,整合国内资源,推动我国医药企业的发展具有重要的现实意义。

为进一步了解 HPV 预防与治疗技术的专利保护情况,本报告针对 HPV 预防与治疗技术整体及主要阶段的关键技术进行了全球检索和分析。

分析结果表明,从全球范围来看,最早的相关专利申请出现在 1983 年,中国 HPV 预防与治疗技术的发展趋势相对全球发展趋势明显滞后。截止目前,以美国的专利申请量排名第一,占全球申请总量的 37%。

就中国市场而言,布局专利较多的有厦门大学、北京康乐卫士生物技术股份有限公司、北京万泰生物药业有限公司、厦门万泰沧海生物技术有限公司等企业及高校;国外申请人也已经在在中国布局了相关专利,参与到中国市场的争夺中,其中,葛兰素史克与默沙东在中国的专利布局正在为其已在中国上市的 HPV 预防性疫苗保驾护航。

目 录

第 1 章 研究概述	- 1 -
1.1 研究背景	- 1 -
1.1.1 HPV 的预防	- 1 -
1.1.2 HPV 的治疗	- 3 -
1.1.3 行业需求	- 8 -
1.2 研究对象和方法	- 9 -
1.2.1 技术分解	- 9 -
1.2.2 数据检索	- 9 -
1.2.3 重要专利筛选	- 10 -
第 2 章 全球专利申请状况分析	- 11 -
2.1 申请量发展趋势	- 11 -
2.1.1 HPV 预防与治疗技术	- 11 -
2.1.2 各主要阶段关键技术	- 11 -
2.2 各主要国家/地区申请人专利申请情况	- 14 -
2.2.1 HPV 预防与治疗技术	- 14 -
2.2.2 各主要阶段关键技术	- 15 -
2.3 各主要专利申请目的地分析	- 20 -
2.4 申请人集中度及主要申请人对比	- 21 -
第 3 章 中国专利申请状况分析	- 22 -
3.1 申请量发展阶段	- 22 -
3.1.1 HPV 预防与治疗总体发展趋势	- 22 -
3.1.2 各主要阶段关键技术发展趋势	- 24 -
3.2 申请人类型及主要申请人	- 25 -
3.2.1 申请人类型	- 25 -
3.2.2 主要申请人	- 26 -
3.3 申请人国别分析	- 27 -
3.3.1 各申请国申请量占比分布	- 27 -
3.3.2 各申请国布局重点	- 27 -
3.4 专利有效性	- 28 -
3.4.1 总体有效性分布	- 28 -

3.4.2 主要申请国专利有效性	- 29 -
3.5 各省份专利申请分布	- 30 -
第 4 章 重要申请人分析	- 32 -
4.1 外国申请人	- 32 -
4.1.1 默沙东	- 32 -
4.1.2 葛兰素	- 32 -
4.1.3 全球申请趋势	- 33 -
4.1.4 全球布局	- 34 -
4.1.5 在华专利布局及疫苗获批上市情况.....	- 35 -
4.1.6 重要专利技术	- 37 -
4.2 国内申请人	- 40 -
4.2.1 厦门大学	- 40 -
4.2.2 万泰生物与厦门万泰 (Innovax)	- 40 -
4.2.3 全球申请趋势	- 41 -
4.2.4 全球布局	- 41 -
4.2.5 专利法律状态分布	- 42 -
4.2.5 重要专利技术	- 43 -
第 5 章 结论与建议	- 46 -

第1章 研究概述

1.1 研究背景

HPV，即人乳头瘤病毒，是一种属于乳多空病毒科的乳头瘤空泡病毒 A 属，是球形 DNA 病毒，能引起人体皮肤黏膜的鳞状上皮增殖。目前已分离出 130 多种，不同的型别引起不同的临床表现，根据侵犯的组织部位不同可分为：（1）皮肤低危型：包括 HPV-1、2、3、4、7、10、12、15 等与寻常疣、扁平疣、跖疣等相关；（2）皮肤高危型：包括 HPV-5、8、14、17、20、36、38 等与疣状表皮发育不良有关，还可能与恶性肿瘤如外阴癌、阴茎癌、肛门癌、前列腺癌、膀胱癌等有关；（3）黏膜低危型：包括 HPV-6、11、13、32、34、40、42、43、44、53、54 等与感染生殖器、肛门、口咽部、食道黏膜相关；（4）黏膜高危型：包括 HPV-16、18、30、31、33、35、39 等与宫颈癌、直肠癌、口腔癌、扁桃体癌等相关。

HPV 的传播途径主要包括五个方面：1、性接触传播；2、密切接触；3、间接接触，通过接触感染者的衣物、生活用品、用具等；4、医源性感染：医务人员在治疗护理时防护不好，造成自身感染或通过医务人员传给患者；5、母婴传播：是由婴儿通过孕妇产道的密切接触。由于 HPV 传播的多样性，也就导致 HPV 的感染在人群中普遍存在。

我国 HPV 感染的流行病学筛查未见大样本的报告，但是由 HPV 感染造成的性病中的尖锐湿疣的发病率在迅速上升，估计发病率应该是性病中最多的，因为存在大量的漏报和不报。我国每年约有 13.15 万新发现的宫颈癌，报告中发病率和死亡率呈增加趋势，且宫颈癌发病年龄呈现年轻化，可以预见 HPV 感染在我国造成的损失之巨大。

世界卫生组织（WHO）的数据显示，目前宫颈癌已成为全球最常见的妇科肿瘤之一。在中国，宫颈癌位列 15-44 岁女性常见恶性肿瘤中第二名，仅次于乳腺癌；每年，约有 13 万新发病例。目前已知高危型 HPV 病毒的持续感染是导致宫颈癌的主要原因。

1.1.1 HPV 的预防

HPV 的预防措施主要包括：1、避免在公共浴池洗浴，同时保持勤洗手的良好习惯；2、减少或者避免不洁的性行为；3、夫妻双方一方发现有 HPV 感染，需要夫妻双方同时治疗；4、适龄女性通过疫苗预防 HPV 感染；5、定期进行体检，如 TCT 检查、HPV 检查、阴道镜检查等。

其中，效果最好的预防措施莫过于接种预防性 HPV 疫苗。预防性 HPV 疫苗由重组 HPV 衣壳蛋白 L1 组装的病毒样颗粒（virus-like particles, VLP）构成，针对特定的致癌 HPV 型别产生中和抗体，预防初治个体的 HPV 感染。由于 VLP 不含遗传物质，因此无 HPV 感染或致癌的风险。而且与天然的衣壳蛋白相比，预防性 HPV 疫苗显示出更强的免疫原性，能够产生显著高于天然 HPV 的病毒抗体滴度，诱导产生强烈的保护性免疫应答。

目前，美国食品药品监督管理局（FDA）批准上市的 HPV 疫苗有 3 种，包括四价 HPV 疫苗（即 Gardasil，覆盖 HPV 6、11、16、18 型）、二价 HPV 疫苗（即 Cervarix，覆盖 HPV 16、18 型）以及九价 HPV 疫苗（即 Gardasil 9，覆盖 HPV 6、11、16、18、31、33、45、52、58 型）。二价疫苗可预防 HPV16 和 HPV18 型病毒感染，四价疫苗可以预防 6、11、16、18 型 HPV 感染，九价疫苗针对 HPV6、11、16、18、31、33、45、52、58 九种亚型，用于预防 HPV 引起的宫颈癌、外阴癌、阴道癌等癌前病变或不典型病变。

2006 年，美国 FDA 批准第一个商业化预防性 HPV 疫苗——默沙东公司研制成功的 Gardasil（四价 HPV 疫苗）上市，主要预防 HPV16、HPV18、HPV6 和 HPV11 感染。

2009 年，葛兰素史克（GSK）公司的二价 HPV 疫苗希瑞适获得美国 FDA 的批准，用于预防致癌型 HPV16 型和 18 型引起的包括宫颈癌在内的疾病。

2016 年 7 月，国家食品药品监督管理总局批准葛兰素史克（GSK）公司的预防用生物制品“人乳头瘤病毒吸附疫苗”希瑞适的进口注册申请。GSK 的二价 HPV 疫苗在中国上市，成为首款在中国上市的 HPV 疫苗。该产品系采用杆状病毒表达系统分别表达重组 HPV16 和 18 型的 L1 病毒样颗粒，经纯化，添加 MPL 和氢氧化铝佐剂等制备的双价疫苗。

2017 年 5 月，默沙东的四价 HPV 疫苗 Gardasil 也在中国获批，默沙东和葛兰素史克（GSK）共同占据了中国市场。

2018 年 4 月，国家药品监督管理局有条件批准用于预防宫颈癌的九价人乳头瘤病毒疫苗（HPV 疫苗）上市。

高接种率国家的 HPV16、18 型感染已减少，HPV 相关疾病也大大减少，如尖锐湿疣、子宫颈细胞的异型增生和子宫颈癌。据报道，9~15 岁的女性接种 3 剂量的 HPV 疫苗后，发现四价、二价、九价 HPV 疫苗的抗体滴度分别能够至少持续 9.9、10.0、5.0 年。

最近 1 项针对四价 HPV 疫苗的分析显示，与未接种疫苗的人群相比，接触 HPV 前接种四价 HPV 疫苗的人群其 HPV 6、11、16、18 型的感染率最高可下降约 90%，尖锐湿疣、子宫颈细胞的异型增生和子宫颈癌的发生率也在持续下降。1 项针对二价 HPV 疫苗的随机对照试验结果显示，疫苗能够保护接种者免受 HPV 16、18 型感染，且子宫颈上皮内瘤变（CIN）的发生率下降。另外 1 项针对 16~

26岁年轻女性的随机双盲试验中，与接种四价 HPV 疫苗组相比，接种九价 HPV 疫苗组与 HPV 31、33、45、52、58 型感染相关的高级别子宫颈、外阴及阴道病变的发生率显著降低，疫苗的疗效持续 6 年之久，而且能够预防 90% 的子宫颈癌的发生。

截止目前，我国的预防性 HPV 疫苗全部依赖进口，其中二价疫苗的生产商是英国的葛兰素史克(GSK)，四价和九价疫苗的生产商是美国的默沙东(MSD)。

1.1.2 HPV 的治疗

HPV 的治疗方法主要包括：1、药物医治：包括免疫制剂，抗病毒制剂，中药制剂等多种药物，只能辅助医治。2、冷冻医治：是 HPV 患者经常运用的一种医治办法，应用范围比较广泛，经常使用的有：液氮以及二氧化碳干冰冷冻，是一种比较老的医治办法，使疣组织坏死。由 HPV 病毒感染导致皮肤粘膜的良性增生，有大量的小血管，增殖迅速。冷冻办法可使 HPV 内结冰，形成组织局部的高度水肿，从而破坏疣体。3、激光或者电烧医治：对表浅的湿疣恰当；它的特点是见效快，在医治的当时，疣体即可脱。经常使用的是二氧化碳激光，烧灼疣体，一般 1 次即可使疣体脱落。4、手术医治：手术医治属于 HPV 物理医治的范畴内。当患者 HPV 发展的较为严重时，通常会采取该办法来进行医治。手术医治主要是切除 HPV 疣体的主体，然后等到伤口愈合后再采取药物来进行医治。5、系统医治：系统医治较适合于免疫力低下的 HPV 患者。6、二氧化碳激光医治：二氧化碳激光医治主要是针对 HPV 疣体较小的患者，这些疣体通常会发生在宫颈口、尿道口等位置。

其中在药物医治方面，由于前文所述的预防性 HPV 疫苗并不能治疗已经感染 HPV 而发生的相关疾病。近年来，随着基因组学和蛋白质组学对肿瘤抗原的解析，针对各种抗原设计的治疗性疫苗开始了动物和人体临床试验，HPV 治疗性疫苗也应运而生。

预防性疫苗和治疗性疫苗的一个重要的区别就是“靶子”的不同。预防性疫苗模拟的是 L1 和 L2 这两种衣壳蛋白，也就是提高机体识别病毒“外衣”的能力来防止病毒感染。而某些 HPV 的这两种蛋白的表达水平低下，削弱了疫苗的预防作用，这使得宫颈癌患者即使打了疫苗，癌细胞也会恣意生长。而治疗性疫苗针对的靶子是 E6 和 E7 这两种毒力蛋白，一方面这两种蛋白是导致细胞增殖失去控制的罪魁祸首，另一方面这两个蛋白是病毒为自己争取生存空间的法宝。如果能让人体的免疫系统来攻击这个靶点，病毒将失去藏身之地。

因此，与预防性 HPV 疫苗相比，治疗性 HPV 疫苗能够诱导产生针对肿瘤抗原的细胞毒性 T 淋巴细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL)，治疗已经发生 HPV 感染的患者。目前，有多种疫苗处于研发之中，包括活载体疫苗、多肽和蛋白质疫苗、核酸疫苗以及细胞疫苗等。

(一) 活载体疫苗

活载体疫苗包括细菌或病毒载体的疫苗，这些重组载体可以在宿主体内复制表达，将 HPV E6 和 E7 抗原呈递给抗原呈递细胞，诱导 CD8+ CTL 和 CD4+T 辅助细胞的产生，提供高水平的免疫原性。然而，由于接种活载体疫苗能够产生载体的中和抗体，导致反复接种活载体疫苗产生的免疫效应有限，而且活载体疫苗对于免疫力低下的人群存在潜在的安全风险。

(1) 细菌载体疫苗：减毒活细菌载体能够诱导黏膜免疫、体液免疫和细胞免疫。通过删除毒性调节系统或芳香氨基酸生物合成途径所涉及的必要基因，细菌的毒性得以衰减，无法在宿主体内繁殖，同时也保留了合成编码抗原的能力。细菌载体包括单核细胞增多性李斯特菌 (*listeria monocytogenes*, Lm)、干酪乳杆菌、乳酸乳杆菌和沙门菌。

目前，最常用的细菌载体是 Lm，Lm 属革兰阳性胞内兼性厌氧菌，能够进入吞噬体，分泌膜活性毒性因子李斯特菌溶胞素 O (*listeriolysin O*, LLO) 和磷脂酶 C，降解吞噬溶酶体膜，进入细胞质表达蛋白质后，激活内源性抗原处理途径。1 项 I 期临床试验中，研究者纳入 15 例晚期宫颈癌患者，使用基于 E7 蛋白的减毒活细菌疫苗 Lm-LLO-E7，结果发现，3 例患者出现 E7 蛋白特异性的 γ 干扰素 (IFN- γ) +T 淋巴细胞的增多，4 例患者肿瘤体积缩小。最近的 1 项临床试验中，17 例 HPV 16 型阳性的 CIN III 患者测试了基于 E7 蛋白的减毒干酪乳杆菌疫苗——GLBL101c 的安全性和临床疗效，结果显示，10 例患者出现 E7 特异性黏膜免疫，9 例患者病变降至 CIN II，无一例发生不良事件。

细菌载体的优点在于制作工艺相对简单，生产成本低廉，适合大规模生产，同时该载体有着较大的外源性 DNA 的插入容量，当出现不良反应时，可口服抗生素根除。但是细菌载体存在安全隐患和反复接种的缺陷，未来需进一步研究克服这些不足。

(2) 病毒载体疫苗：病毒载体疫苗通过将目的基因重组到病毒基因组中制成重组病毒载体，感染宿主细胞后大量表达目的基因产生保护性抗原，刺激机体产生特异性免疫反应，同时重组病毒载体本身也可发挥佐剂效应增强免疫反应。病毒载体包括腺病毒、腺相关病毒、甲病毒、痘苗病毒等。

腺病毒是一种线性无包膜的双链 DNA 病毒，由于对细胞表现出广泛的趋向性而被用于基因治疗以及载体疫苗的研发。删除腺病毒中调控基因表达的早期转录基因 E1A 区后插入靶基因，能够制成复制缺陷型腺病毒载体。腺病毒的早期转录基因 E3 序列可以作为额外的外源基因插入区，E1/E3 缺失载体可以容纳大约 6.5 kb 的外源基因。Khan 等的研究中，使用血清型为 Ad26 和 Ad35 的罕见人类腺病毒作为载体，编码 E2、E6、E7 融合蛋白治疗 HPV16、18 型相关性疾病，小鼠的免疫反应出现了强大的 T 淋巴细胞免疫和抗肿瘤保护。腺病毒作为载体有着诸多优点，如宿主细胞范围广、诱导机体产生的免疫反应较强等；但是病毒载体进入宿主细胞后，易随细胞分裂或死亡而消失，表达的持续时间缩短，不利于产生持久的免疫反应，限制了疫苗的使用。

痘苗病毒载体在抗原特异性免疫治疗中拥有良好的发展前景，临床试验中能有效促进病变的消退。E2 能够抑制 E6 和 E7 的表达和癌细胞生长，诱导癌细胞的凋亡，基于 E2 的痘苗病毒载体疫苗可抑制已感染宿主细胞中的 E6 和 E7 活性，减少 HPV 感染细胞的转化以及肿瘤细胞的存活。最近的 1 项纳入了 1 356 例 HPV 感染相关的上皮内病变患者的 III 期临床试验中，基于 HPV16 E2 的重组修饰痘苗病毒 Ankara (MVA-E2) 在治疗 HPV 感染引起的肛门与生殖器上皮病变中，1 051 例 (89.0%) 女性患者以及全部男性患者的病变消除，28 例 (2.4%) 女性患者的病变降至 CIN I。痘苗病毒的优点在于其庞大而稳定的基因组能够支持大量基因的插入和稳定表达，在感染细胞被机体清除之前能够表达 1 周时间，而且基因的表达发生在人类体细胞的细胞质中，插入突变的风险也相对较低。

(二) 多肽和蛋白质疫苗

与活载体疫苗相比，多肽和蛋白质疫苗更加安全、稳定和易于生产，但是疫苗的低免疫原性限制了其对恶性肿瘤的治疗效果，因此，需要使用佐剂或免疫刺激分子增强其免疫效应。

(1) 多肽疫苗：多肽疫苗的缺陷在于较差的免疫原性和主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) 限制性。MHC 限制性要求为个体确定特定 HPV 抗原的免疫抗原表位，限制了多肽疫苗的大规模生产及应用。较差的免疫原性可以通过使用佐剂如趋化因子、细胞因子、Toll 样受体 (TLR) 配体等来提升多肽疫苗的效价强度，增强 CD8+ T 淋巴细胞应答；而为了克服 MHC 限制性，使用含有 E6、E7 的重叠合成长多肽 (synthetic long peptides, SLP)，能够改善 T 淋巴细胞的应答。最近的 1 项 I 期临床试验中，研究者使用 4 种 HPV 16 型 E6 合成肽和新型佐剂白假丝酵母菌皮试抗原 (Candin) 构成的多肽疫苗 PepCan，结果显示，45% 的患者出现了病变的消退以及病毒载量的降低。目前，评估多肽疫苗 PepCan 疗效和安全性的 II 期随机、双盲临床试验正在进行 (临床试验注册号：NCT02481414)。

(2) 蛋白质疫苗：相比多肽疫苗，蛋白质疫苗有大量 CD4+ 和 CD8+ T 淋巴细胞抗原表位，因此无 MHC 限制性，适用范围更广。但蛋白质疫苗主要通过 MHC II 类分子呈递抗原，只能激活抗体应答而无法产生 CTL 免疫应答。为了增强免疫原性和激活 CTL 免疫应答，需要添加佐剂和免疫刺激分子，增强内源性处理以及将抗原靶向树突状细胞 (dendritic cells, DC)。组织抗原 (TA)-CIN 是一种由 HPV 16 L2、E6 和 E7 融合蛋白构成的蛋白质疫苗，1 项治疗外阴上皮内瘤变 II ~ III 级患者的 II 期临床试验中，接种该疫苗 1 年内，63% 的患者出现了病变的消退。目前的 1 项 I 期临床试验旨在评估 TA-CIN 在 HPV16 型相关宫颈癌患者的辅助治疗中的安全性和可行性，该试验于 2018 年 10 月开始研究 (临床试验注册号：NCT02405221)。在 HPV 致癌的过程中，对宫颈癌发生的不同阶段发挥作用的蛋白质进行深入的研究，制备适用于不同时期患者的蛋白质疫苗，能更加有效地发挥疫苗的免疫疗效。

（三）核酸疫苗

（1）DNA 疫苗：DNA 疫苗通过将编码特定病毒抗原的质粒 DNA 转移到宿主组织中，转染细胞并表达蛋白质。DNA 疫苗安全稳定，易于生产，与 RNA 疫苗或蛋白质疫苗相比，DNA 疫苗的抗原在细胞内可持续表达更长的时间。此外，与活载体疫苗和蛋白质疫苗不同，DNA 疫苗接种后机体不会产生对载体的抗体，因此适合反复接种。使用经过修饰的 E6 和 E7 基因，不会编码致癌性的蛋白质，从而避免质粒 DNA 整合进入宿主基因组后的潜在安全风险。但是，DNA 疫苗的免疫原性较低，因此，目前的研究主要为增加抗原表达和 DC 的数量、改善抗原处理和递呈的能力、增强 DC 与 T 淋巴细胞相互作用的方法等。

为了增强 DC 抗原处理和递呈的能力，Kim 等研发了一种共同表达 HPV 16、18 型 E6 和 E7 以及 Fms 样酪氨酸激酶 3 配体（Flt3L）的 DNA 疫苗 GX-188E，Flt3L 是一种 DC 激活剂，能够增强 DC 的功能，该研究发现，在 9 例 HPV 16、18 型阳性的 CIN III 患者中，8 例出现了增强的 HPV 特异性 CD8+T 淋巴细胞反应，7 例患者出现了病毒的清除和病变的完全消退。目前，关于 DNA 疫苗 GX-188E 的几项临床试验正在进行中，如 DNA 疫苗 GX-188E 用于 HPV16、18 型 CIN II、CIN II~III 和 CIN III 患者的 II 期临床试验（临床试验注册号：NCT02596243），以及用于评估 DNA 疫苗 GX-188E 在 HPV16、18 型 CIN III 患者安全性和有效性的临床试验（临床试验注册号：NCT03206138）。

通过电穿孔、封装、基因枪或激光治疗进行疫苗转移也可以有效增强 DNA 疫苗的免疫原性。Kim 等通过电穿孔增强 DNA 疫苗 GX-188E 的免疫原性，优先将 HPV 抗原靶向 DC。另 1 项随机、双盲和使用安慰剂对照的临床试验中，对 CIN II~III 患者使用基于 HPV 16、18 型 E6 和 E7 的 DNA 疫苗 VGX-3100，肌肉注射后采用电穿孔进行疫苗转移，结果显示，49.5% 的患者出现了病变的消退。目前，DNA 疫苗 VGX-3100 在多项临床试验（临床试验注册号：NCT02163057，NCT03185013）中进行测试，有着良好的应用前景。

最近，基因组编辑工具如锌指核酸酶（zinc finger nucleases, ZFN）、转录激活因子样效应核酸酶（transcription activator-like effector nucleases）和基因编辑技术 CRISPR/Cas9 在治疗 HPV 导致的恶性肿瘤时，在 HPV 阳性细胞系中能够诱导 HPV 阳性细胞的凋亡、抑制细胞的生长并且降低细胞的致瘤性。最近 1 项治疗 HPV 相关恶性肿瘤的 I 期临床试验（临床试验注册号：NCT02800369）中，使用 ZFN-603 和 ZFN-758 特异性切割 HPV 16、18 型 E7 致癌基因，降低 E7 的表达，特异性诱导 HPV16、18 型阳性细胞的凋亡和生长抑制。这些新兴的方法可能成为宫颈癌治疗的突破点，阻止 CIN 的恶性进展并降低宫颈癌的发病率。

（2）RNA 疫苗：RNA 疫苗与 DNA 疫苗类似，接种后机体不产生针对载体的中和抗体，因此可以反复接种。但与 DNA 疫苗不同的是，RNA 疫苗不会出现染色体融合和细胞转化，因此更加有效和安全。此外，RNA 疫苗在细胞质中直

接表达，仅需穿过细胞膜，因此提高了转染成功的可能性。RNA 疫苗的缺陷在于稳定性差、制造困难而且无法在细胞间转移，因此，目前缺乏 HPV 相关疾病的研究。已有研究使用纳米颗粒封装 mRNA，避免 mRNA 的降解并提高了转染的效率。mRNA 分子以及纳米颗粒封装的技术作为基因治疗工具展现了巨大的潜力，为宫颈癌的治疗提供了新的思路。

（四）细胞疫苗

细胞疫苗，使用的是来自患者的经过修饰和调整的免疫细胞，有强烈的抗癌细胞效应。

（1）DC 疫苗：DC 是体内免疫系统的重要组成部分，是激活 CD8⁺和 CD4⁺T 淋巴细胞的最主要而且效率最高的抗原呈递细胞。在体外，DC 在装载 HPV 特异性多肽和蛋白质抗原后或在转导后表达抗原，可以诱导机体产生对病毒抗原的特异性免疫反应。此外，DC 可以作为自然佐剂提升特异性抗原的效能，产生更强的抗肿瘤免疫效应。有研究证明，免疫前 DC (PIDC) 可以治疗晚期宫颈癌患者，Rahma 等使用 HPV 16 型 E6 或 E7 处理过的 PIDC 治疗晚期宫颈癌患者，结果显示，63% (E6) 和 58% (E7) 的患者出现了对病毒的特异性免疫应答。但 DC 疫苗存在着局限性，例如难以从患者获得大量的 DC，而且需要体外处理细胞，操作制备过程复杂，难以实现大规模生产。此外，细胞培养技术的不同会导致 DC 疫苗的质量不一致，DC 的转导效率相对较低，终末分化的 DC 不能在体外扩增而且自体 DC 寿命较短。因此，一些研究尝试着改善这些缺陷，例如使用小分子干扰 RNA 靶向沉默凋亡分子或免疫抑制因子的表达，改善 DC 疫苗的效应。

（2）过继细胞转移：过继细胞转移 (adoptive cell transfer, ACT) 是通过体外诱导恶性肿瘤抗原特异性的 CTL，转移到体内增强抗肿瘤免疫。ACT 的优点在于可以在体外大量生产，并且允许在转移前进行处理，例如去除免疫抑制细胞如调节性 T 淋巴细胞。与转移到体内后再激活 CTL 的 DC 疫苗不同，ACT 能够直接作用于靶细胞，提供肿瘤细胞的杀伤作用。1 项针对 HPV 相关恶性肿瘤的临床试验中 (临床试验注册号：NCT02280811)，纳入 12 例 HPV16 型阳性的恶性肿瘤患者，使用 E6 特异性 T 淋巴细胞受体改造的 T 淋巴细胞治疗后，2 例患者的肿瘤出现消退。单独使用 CTL 可能不足以消除晚期患者的癌细胞，实体瘤的治疗仍然是个挑战。有效的 T 淋巴细胞治疗需要改善和解决肿瘤异质性、抗原逃逸和免疫抑制微环境等问题，这些尚需进一步的研究。

目前，治疗性疫苗已经进行了许多临床前研究，并在临床试验中取得了很大进展，很多疫苗已经完成了 I/II 期临床试验，虽然仍有很多问题需要解决，但其为宫颈癌的治疗提供了可能。

进展最快的 MVA E2 治疗性疫苗已经进入临床 III 期研究，该疫苗能有效刺激机体产生针对 HPV 的免疫反应并使高级别病变减退。针对 1176 例 HPV 引起

上皮内病变的女性和 180 例仅患有疣的男性中开展的 III 期临床试验显示，MVA E2 治疗性疫苗能使 89.3% 女性的病变消退，100% 男性的病变消退。

可以看到，HPV 疫苗单纯的预防性作用，正逐渐得到治疗性疫苗的补充。随着 HPV 相关医学知识的普及，以及人们对 HPV 相关疾病的关注不断增加，有关 HPV 的预防与治疗的科学研究进入了快速发展期。

1.1.3 行业需求

HPV 感染相关的子宫颈癌及其他疾病的免疫治疗成为研究热点，预防性和治疗性 HPV 疫苗的研发已经取得了一定的成果，但预防性疫苗仍存在缺陷，治疗性疫苗尚处于临床试验阶段。

迄今为止，全球已经接种超过 2 亿剂预防性 HPV 疫苗，越来越多的证据证实了疫苗的安全性，但随之也出现了一系列的安全问题，如局部疼痛、肿胀和红斑以及发热、头痛、恶心、肌肉关节痛等。临床试验发现，与接种四价 HPV 疫苗相比，九价 HPV 疫苗的局部副反应更常见。有研究显示，疫苗组（接种四价 HPV 疫苗）和安慰剂组分别仅有 21 例（0.1%）和 19 例（0.1%）死亡，并且均未发生疫苗相关的死亡案例，而且超过 90% 的不良事件被归为非严重事件。接种预防性 HPV 疫苗后严重不良事件非常罕见，原因尚不清楚。但严重不良事件可能导致参与接种疫苗的人数减少，因此，仍需要进行长期的调查和研究，确定接种疫苗的高风险人群。

已上市的 3 种 HPV 疫苗均用于预防 HPV 感染，对已经存在的 HPV 感染的作用较小。原因在于早期病变时循环系统和淋巴系统中不存在 HPV 抗原，难以产生强大的体液免疫；此外病毒蛋白不能在细胞表面明显暴露，免疫球蛋白难以有效根除已有的 HPV 感染。几项对已感染 HPV 的女性使用 HPV 疫苗的研究得出了矛盾的结果，Hildesheim 等发现，二价 HPV 疫苗的接种对 HPV 感染后的女性没有治疗作用；而 Kang 等发现，接种四价 HPV 疫苗后可以阻止 CIN II ~ III 的复发。此外，HPV 疫苗使用的体外基因表达载体，制造过程复杂，价格相对较高，使疫苗难以在低收入人群中普及。因此，需进一步研究研发价廉且广泛靶向的 HPV 疫苗，并降低 HPV 相关疾病的发生、发展。

理想的预防性 HPV 疫苗要有更高的效果、安全性和持续时间，更低的生产成本和价格，更大的覆盖范围，使更广泛的人群受益。

治疗性 HPV 疫苗在临床试验中已取得进展，为治愈子宫颈癌提供了可能性。新型子宫颈癌 HPV 疫苗需要改善目前已有疫苗的缺陷，兼顾预防与治疗，同时保持低价、安全、高效。

因此，对于 HPV 的预防与治疗领域的整体专利情况和国内外主要申请人进行全面系统的分析，对于提高我国医药企业在 HPV 预防和治疗技术方面的自主研发能力，制订企业发展策略，整合国内资源，推动我国医药企业的发展具有重要的现实意义。

1.2 研究对象和方法

HPV 的预防与治疗涉及多个应用阶段，主要包括 HPV 感染前的防御（简称 HPV 的预防），HPV 感染后的病毒检测与分型（简称 HPV 的检测），HPV 感染后的干预治疗（简称 HPV 的治疗），以及治疗后的预后（简称 HPV 的治疗预后）。

本报告主要从 HPV 预防与治疗的几个主要应用阶段入手，对涉及 HPV 预防与治疗技术的专利进行分析。

1.2.1 技术分解

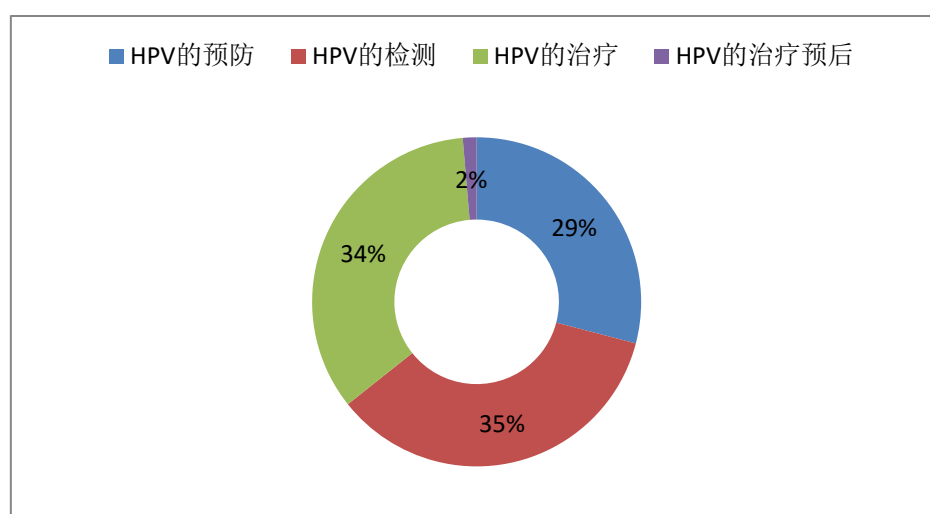


表 1-2-1 HPV 预防与治疗技术分解表

研究主题	关键技术	相关专利数量（件）
HPV 预防与 治疗技术	HPV 的预防	2774
	HPV 的检测	3363
	HPV 的治疗	3277
	HPV 的治疗预后	129

1.2.2 数据检索

（1）数据来源及范围

本报告采用的全球专利数据、中国专利数据、中国专利法律状态等均来自 INCOPAT 全球专利数据库。

本报告所采用的专利数据样本均为自有记载开始至检索截止日为止公开的所有专利，数据统计截止时间为 2019 年 11 月 19 日。

（2）检索策略

采取分别检索的方式进行数据检索。

首先，根据上述关键技术分别确定关键词，并进行检索、降噪，降噪方式包括：关键词、分类号、人工筛选等，从而初步得到多组关于不同关键技术的检索结果；然后，将上述多组检索结果进行汇总、去重，得到最终的总体检索结果。

使用这种检索方式，可以针对不同的关键技术分别进行检索与降噪，降噪操作不影响其他技术的数据范围，降噪效果更好，从而获得更加准确的检索结果。

1.2.3 重要专利筛选

本报告将根据不同的关键技术，按照一定的标准筛选出部分需要重点关注的专利。

第一、专利被引证次数。通常情况下被引证的次数越多，该专利就越重要。在一个领域中被多次引证的专利，很可能其所涉及的内容就是这一领域中的核心技术或者基础技术，是后续进行改进的基础单元，因此被引证次数可以作为判断专利是否重要的一个因素。

另外，考虑到时间因素的影响，申请时间越早的专利，被引证或改进的几率就越大；因此在根据被引证次数筛选重要专利时，应结合申请时间进行判断，避免将申请时间较晚的重要专利漏掉。

第二、专利的同族成员数量。专利的同族成员数量越多，说明该专利进入的国家或地区就越多，专利进入其他国家或地区费用相对较高；因此除非申请人对申请目标国家或地区有较好的市场预期，才会选择向该国家或地区申请专利，否则不会考虑让该专利进入本国以外的国家或地区。因此当一件专利拥有的同族成员数量越多，说明申请人对该专利技术越重视。

第三、专利存活期。专利维护需要每年定期缴纳年费，否则专利就进入失效状态；而且专利年费会随着专利存活的年度增加而梯度式上升，因此对于不是很重要的专利，专利权人会放弃维护。所以专利存活期可以体现该专利对专利权人的重要程度，存活期越久，专利越重要。

第2章 全球专利申请状况分析

本章将从全球申请情况出发，对 HPV 预防与治疗技术的整体发展状况及其中几个主要阶段的关键技术的发展状况进行分析。

2.1 申请量发展趋势

2.1.1 HPV 预防与治疗技术

从 1854 年 Ward 第一次描述 Schneiderian 氏乳头瘤样病变，到 1934 年 Shope 成功分离棉尾兔乳头瘤状病毒（Cotton-tail rabbit papillomavirus），再到上个世纪 70 年代末 zur Hausen 成功观察到宫颈癌组织中存在人乳头瘤病毒（HPV），最终在 2008 年末获得诺贝尔生理和医学奖。经历了 150 多年，HPV 作为一个小 DNA 病毒几近完美地与人类最主要恶性肿瘤之一的宫颈癌联系起来。

而就全球专利申请情况来看，与 HPV 预防与治疗技术相关的专利申请最早出现在 1983 年。

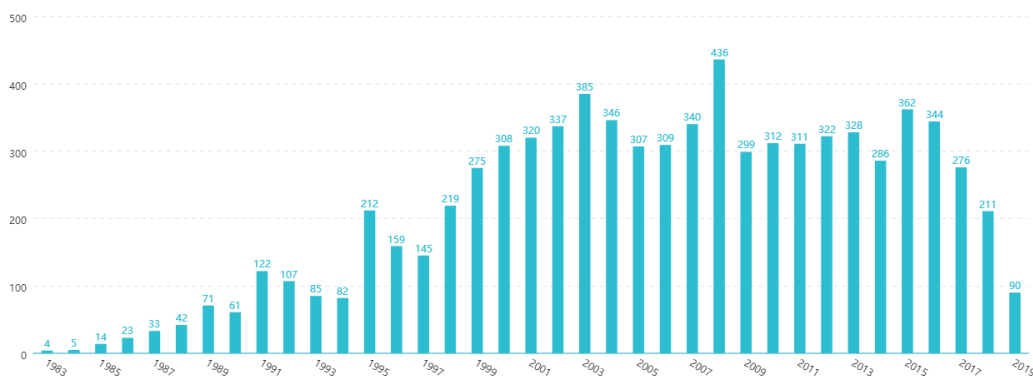


图 2-1-1 HPV 预防与治疗技术的全球申请趋势

如图 2-1-1 所示，1983 年出现了与 HPV 预防与治疗技术相关的少量专利申请，之后随着科学家们对 HPV 病毒越来越深入的研究，与之相关的专利申请数量逐渐增多。在经过了短暂的萌芽期后，于 20 世纪 90 年代进入了平稳发展期，申请量虽较萌芽期有所增加，但增幅不大。进入 21 世纪后，相关专利申请的申请量呈现出快速且稳定增长的趋势，并在 zur Hausen 获得诺贝尔生理和医学奖的 2008 年出现了截至目前的申请量峰值。

2.1.2 各主要阶段关键技术

(1) HPV 的预防

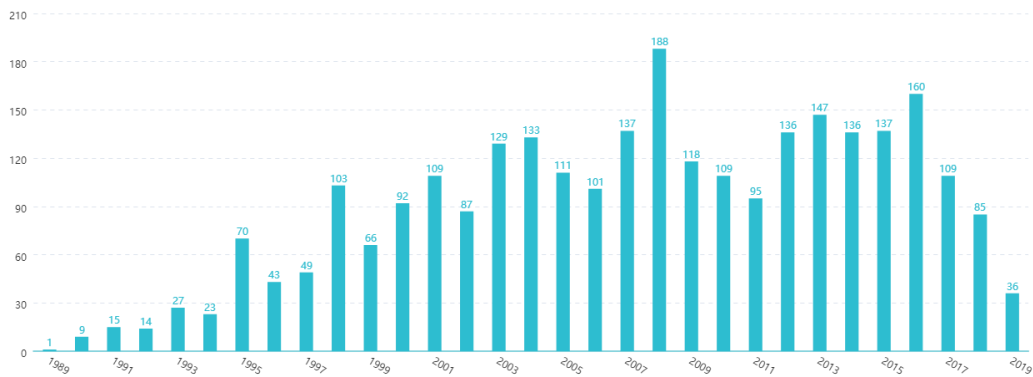


图 2-1-2-1 HPV 预防技术的全球申请趋势

如图 2-1-2-1 所示，与 HPV 预防技术相关的专利申请最早出现于 1989 年，是由法国公司 TRANSGENE SA 作为申请人在法国提出的，专利申请的内容为“可预防或预防乳头状瘤引起的肿瘤的药物有用的成分”。

与 HPV 预防与治疗技术的整体申请状况相似，HPV 预防技术也同样在 1995 年迎来申请量的突然增长，而其中对申请量的增加做主要贡献的申请人为来自美国的默沙东，以及来自澳大利亚的昆士兰大学。

在申请量最多的 2008 年中，贡献了较多申请量的申请人分别为：荷兰的 CADEMISCH ZIEKENHUIS LEIDEN H O D N LUMC，中国的北京万泰生物药业股份有限公司，中国的厦门大学，美国的约翰霍普金斯大学，以及法国的 Transgene S A。

(2) HPV 的检测

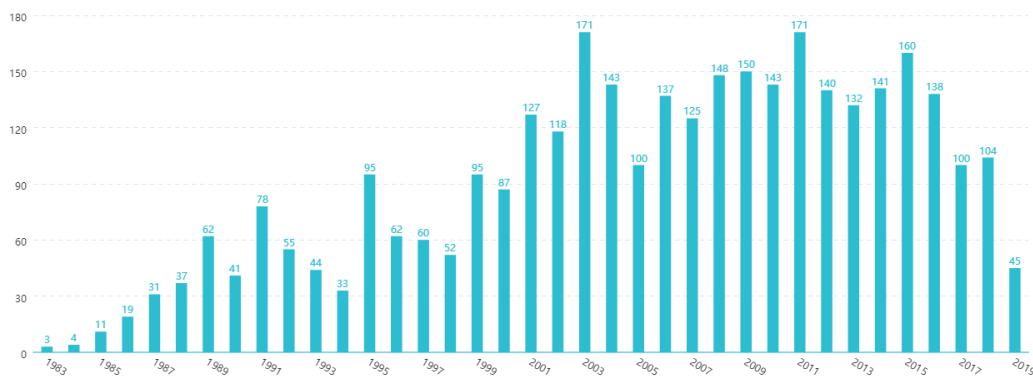


图 2-1-2-2 HPV 检测技术的全球申请趋势

如图 2-1-2-2 所示，与 HPV 检测技术相关的专利申请最早出现于 1983 年，申请人为来自澳大利亚的 Phillip John Baird 和 YENSIL PTY LTD，专利申请内容分别涉及“乳头瘤病毒的病毒体 orantigen 试剂和测定方法”和“用于乳头瘤病毒的测定试剂”。

与 HPV 预防与治疗技术的整体申请状况不同的是，HPV 预防技术的相关专利申请量最多的年份分别为 2003 年和 2011 年，数量均为 171 件。在申请量最多的这两个年份中，申请人所贡献的申请量较为均衡，并未出现某个或某几个申请人占较大比重的情况。

(3) HPV 的治疗

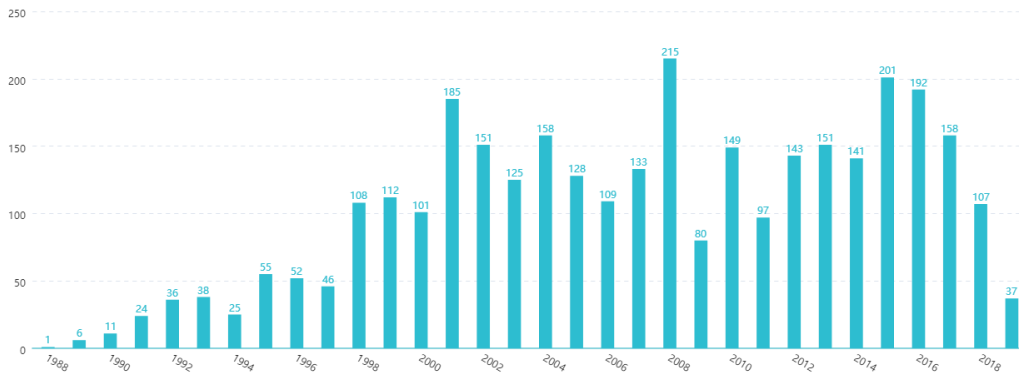


图 2-1-2-3 HPV 治疗技术的全球申请趋势

如图 2-1-2-3 所示，与 HPV 治疗技术相关的专利申请最早出现于 1988 年的美国，由美国申请人 LONG ISLAND JEWISH MEDICAL CT 提出，描述了一种局部血卟啉组合物、其制备方法及其在治疗人乳头瘤病毒疾病中的应用方法。血卟啉组合物能够被患病组织吸收，因此能够在暴露于 625 nm 至 635 nm 光时破坏组织，是一种用于光动力疗法的非冻干的外用组合物。

由图可以看出，HPV 治疗技术分别在 2001 年、2008 年和 2015 年迎来了三次较为明显的申请量增长，或可提示在 HPV 治疗的研究领域出现了三次明显的技术进步或飞跃。

(4) HPV 的治疗预后

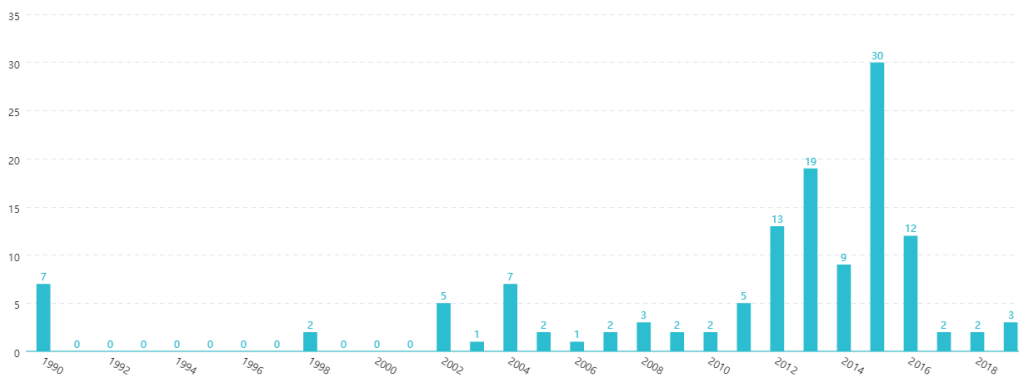


图 2-1-2-4 HPV 治疗预后技术的全球申请趋势

如图 2-1-2-4 所示，与 HPV 治疗预后技术相关的专利申请最早出现于 1990 年，均由美国申请人于 1990 年 12 月 3 日提交，专利申请分布多个国家和地区。

2.2 各主要国家/地区申请人专利申请情况

2.2.1 HPV 预防与治疗技术

(1) 整体情况

HPV 预防与治疗技术在全球的专利申请人国别共涉及 67 个国家或地区。

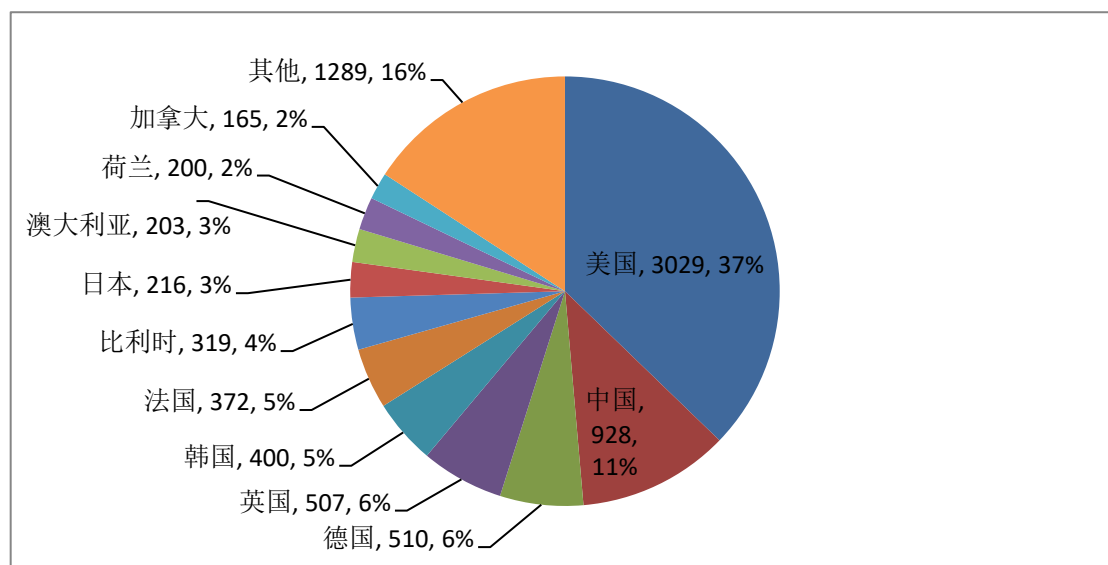


图 2-2-1-1 HPV 预防与治疗技术全球申请人国别占比

如图 2-2-1-1 所示，美国的专利申请量占全球申请总量的 37%，排名第一，贡献最大的申请人为拥有已上市的四价/九价预防性 HPV 疫苗的医药企业默沙东，其申请数量占比达到了美国申请人申请总量的 9.29%。

中国申请量占全球总申请量的 11%，排名第二，贡献较大的申请人为厦门大学、厦门万泰沧海生物技术有限公司和北京万泰生物药业股份有限公司，其申请总量占比达到了中国申请人申请总量的 16.56%。

德国的申请量占全球总申请量的 6%，排名第三，贡献最大的申请人为 Behringwerke AG，其申请数量占比达到了德国申请人申请总量的 14.97%。

排名第四到第十一位的申请人国别依次为：英国、韩国、法国、比利时、日本、澳大利亚、荷兰和加拿大。其余 52 个国家的申请量均不足 2%，加和后也仅占全球申请总量的 16%。

(2) 主要国家/地区的申请量发展趋势

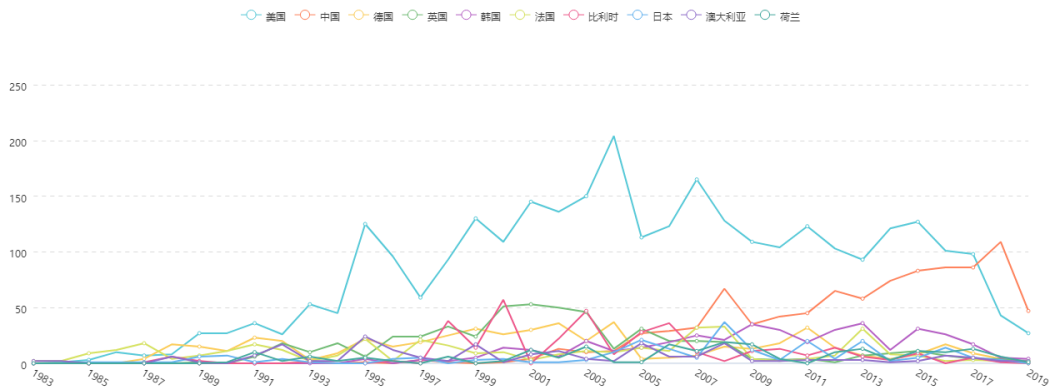


图 2-2-1-2 HPV 预防与治疗技术全球各主要申请国申请量发展趋势

通过图 2-2-1-2 对各主要申请国（以申请人国籍为对象，下同）就上述 HPV 预防与治疗技术的申请量发展趋势的比较可以看出：

美国针对 HPV 预防与治疗技术的研究开展的较早，且发展进步迅速，在 1984 年至 2004 年间，取得了丰富的科研成果，在全球专利申请量中占明显优势。在美国申请人的专利申请量达到历史最大值的 2004 年，中国及其他申请国在该技术领域的申请量处于较低水平。

然而值得注意的是，中国申请人在近 10 年来的申请量增长趋势明显，在 2012 年至 2017 年间大幅度增长并逐渐接近美国的申请量水平，2018 年实现申请量的反超，跃居年度全球申请量首位。由此可以看出，美国在 HPV 预防和治疗技术领域具有历史上的优势，且发展稳定，而中国虽然起步较晚，但是发展迅速，目前已在该领域占有了一席之地。

2.2.2 各主要阶段关键技术

2.2.2.1 HPV 的预防

(1) 整体情况

HPV 预防技术在全球的专利申请人国别共涉及 47 个国家或地区。

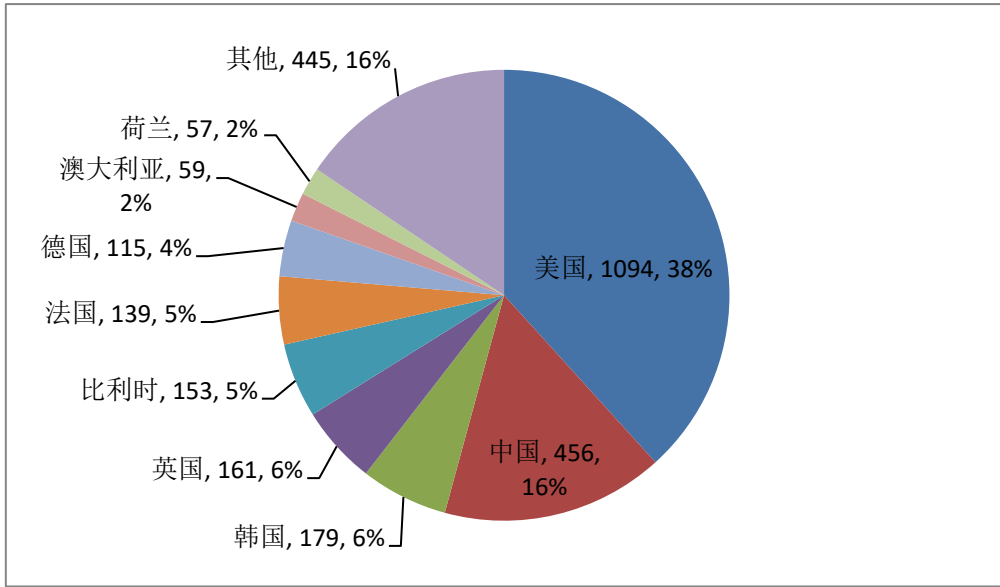


图 2-2-2-1-1 HPV 预防技术全球申请人国别占比

具体到 HPV 预防技术，申请人国别占比与 HPV 预防与治疗技术整体的申请人国别占比并不相同。美国和中国依然位列第一、第二位，但在 HPV 预防阶段的技术领域中，韩国超过英国和德国上升至第三位，比利时也超过法国和德国上升至第五位。由此可以看出，韩国和比利时对 HPV 预防阶段的关注和研发投入高于整体技术申请总量排名第三的德国。

(2) 主要国家/地区的申请量发展趋势

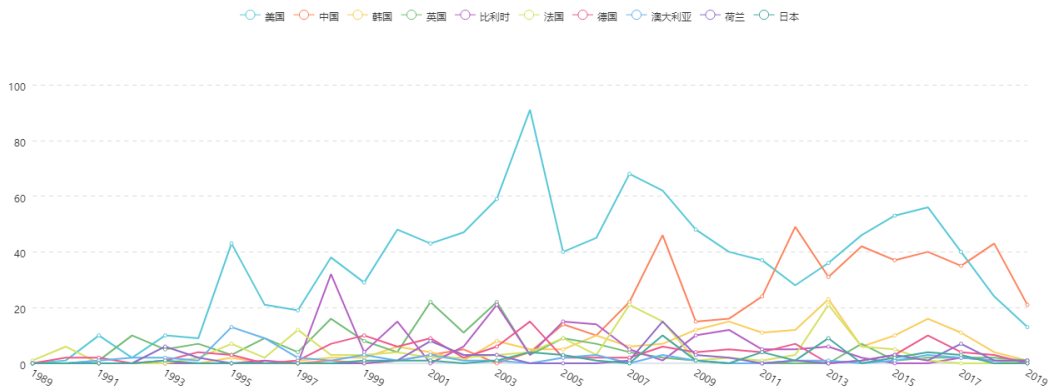


图 2-2-2-1-2 HPV 预防技术全球各主要申请国申请量发展趋势

通过图 2-2-2-1-2 对各主要申请国就上述 HPV 预防技术的申请量发展趋势的比较可以看出：

美国、德国和法国在 HPV 预防技术领域的研究开展的较早，并在 2004 年达到历史最大值。与 HPV 预防与治疗整体技术相一致的是，美国在这一分支技术领域也依然保持着较大的优势，而中国自 2007 年后增长势头明显，并于 2012 年和 2018 年在申请量上超越了美国，成为年度申请量最大的申请国。

2.2.2.2 HPV 的检测

(1) 整体情况

HPV 检测技术在全球的专利申请人国别共涉及 54 个国家或地区。

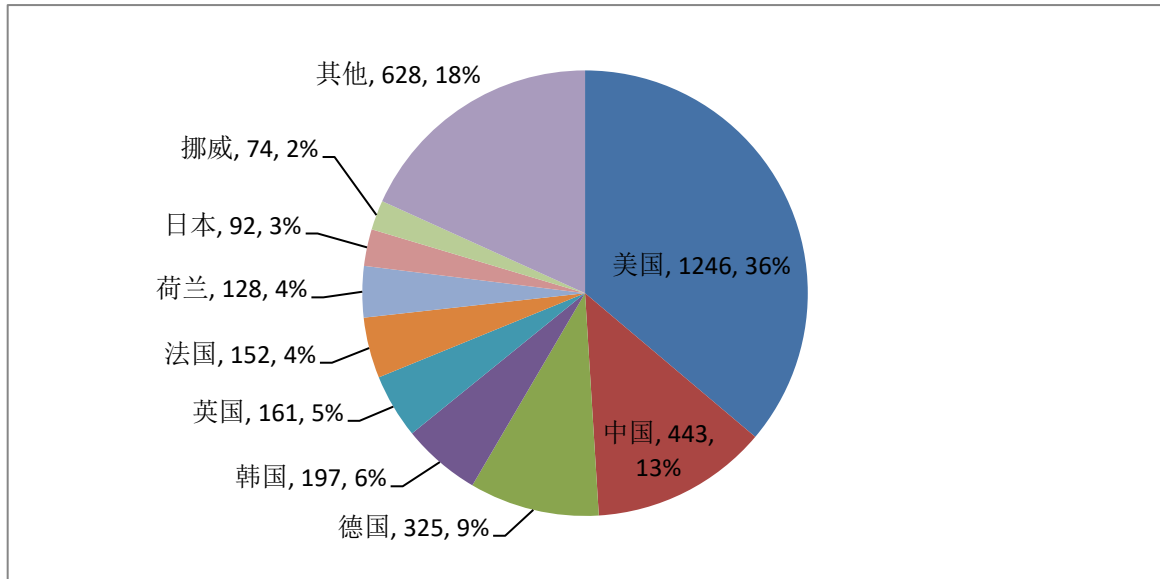


图 2-2-2-1 HPV 检测技术全球申请人国别占比

具体到 HPV 检测技术，申请人国别占比与 HPV 预防与治疗技术整体的申请人国别占比相当，美国、中国 and 德国依然位列第一、第二、第三位，韩国则超越英国成为占比第四的申请国。

(2) 主要国家/地区的申请量发展趋势

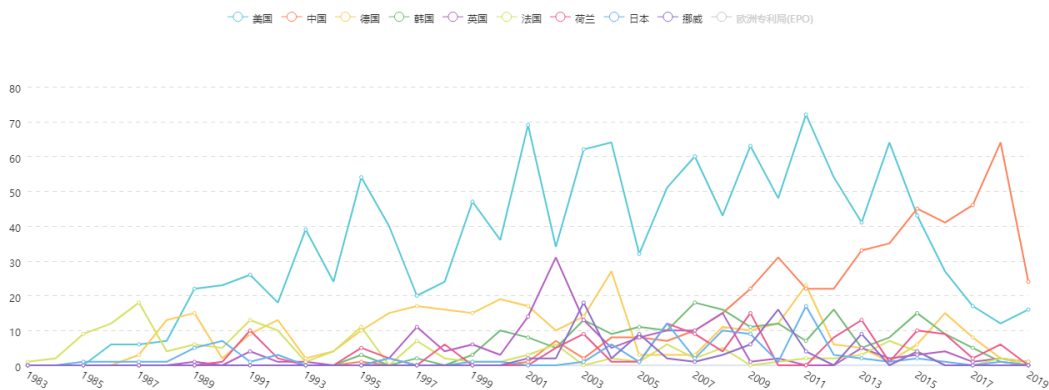


图 2-2-2-2 HPV 检测技术全球各主要申请国申请量发展趋势

通过图 2-2-2-2 对各主要申请国就上述 HPV 检测技术的申请量发展趋势的比较可以看出：

在 HPV 检测技术领域最早开展研究的是法国，在 1983 年至 1987 年间，法国一直保持着领先优势。美国则在 1988 年后开始发力，成功超越法国成为在该技术领域拥有更多研究成果的国家，并将领先优势一直保持到 2014 年；期间各

年度申请量虽有较大起伏，但始终保持在较高水平。德国也于 1988 年后取得了不俗的研究成果，在 2004 年之前，除个别年份申请量较低之外，其余年份均保持在申请量前三的水平。英国在 2002 年出现了专利申请量的猛增，并一度接近美国同期的申请量。中国自 2009 年后开始出现申请量的稳步增长，并于 2015 年实现了对美国的超越，成为 HPV 检测技术领域的最大申请国。

2.2.2.3 HPV 的治疗

(1) 整体情况

HPV 治疗技术在全球的专利申请人国别共涉及 53 个国家或地区。

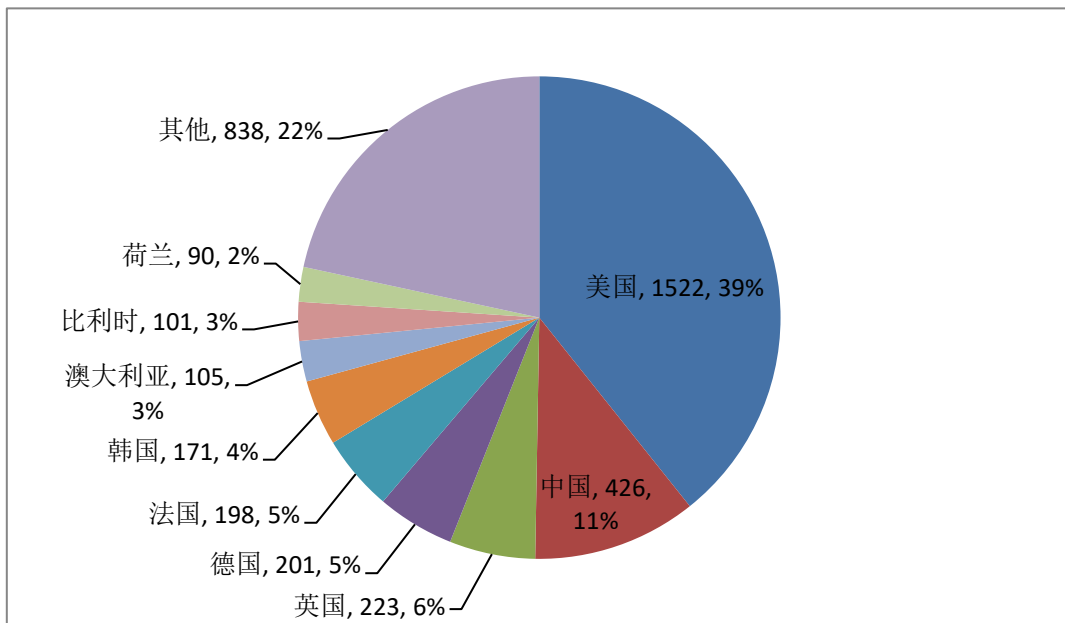


图 2-2-2-3-1 HPV 治疗技术全球申请人国别占比

具体到 HPV 治疗技术，美国和中国依然位列第一、第二位，英国则超越德国上升至第三位。由此可以看出，英国相对德国更为重视对 HPV 治疗技术的研究，并取得了更多的成果。

(2) 主要国家/地区的申请量发展趋势

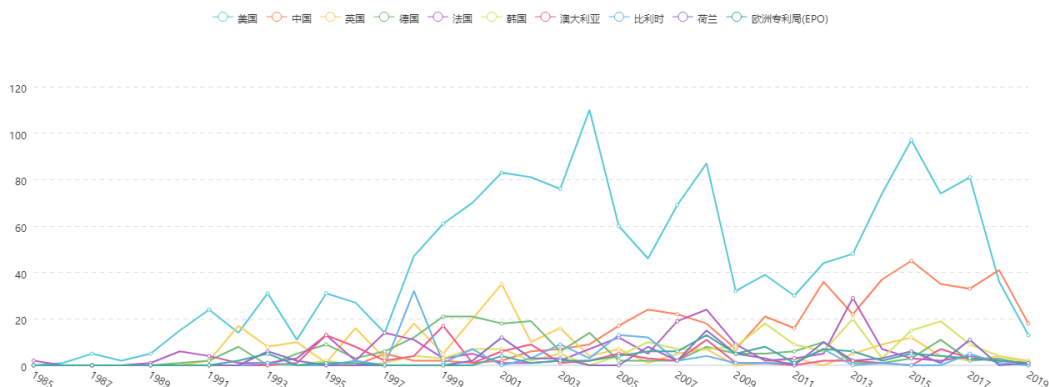


图 2-2-2-3-2 HPV 治疗技术全球各主要申请国申请量发展趋势

通过图 2-2-2-3-2 对各主要申请国就上述 HPV 治疗技术的申请量发展趋势的比较可以看出：

在 HPV 治疗技术领域最早开展研究的仍然是法国，但法国在之后并未将其在该领域的突破性贡献继续的但美国自 1986 年超越法国并经历了一段平稳发展期后，于 1998 年进入快速发展期，相对其他各国始终保持着明显的优势。

2.2.2.4 HPV 的治疗预后

(1) 整体情况

HPV 治疗技术在全球的专利申请人国别共涉及 17 个国家或地区。

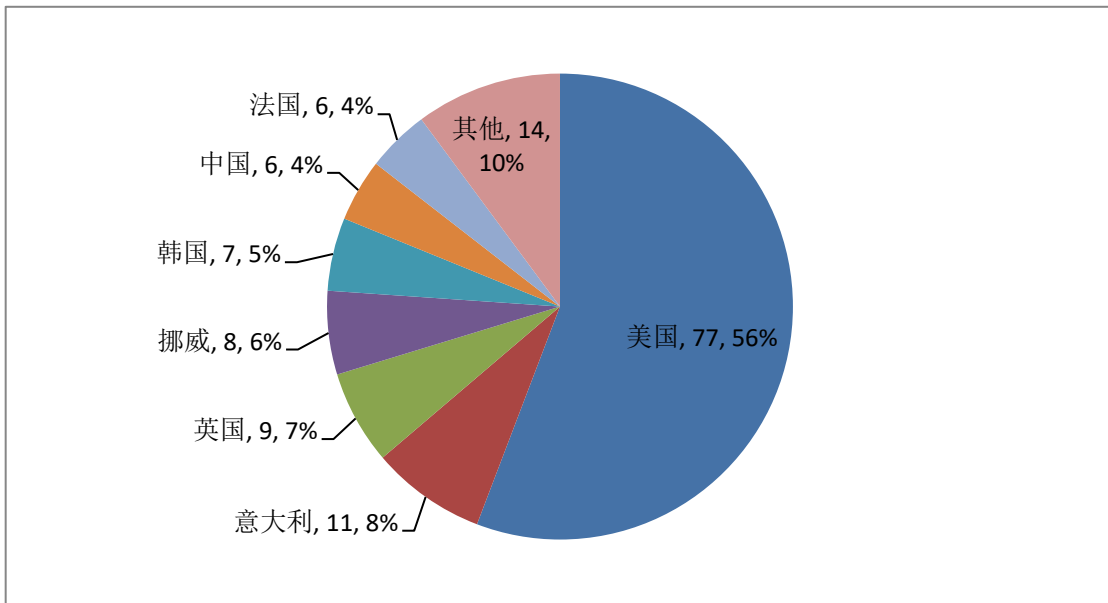


图 2-2-2-4-1 HPV 治疗预后技术全球申请人国别占比

具体到 HPV 治疗预后技术，美国依然位列第一位，且占比增加到 56%。中国的占比相对较少，下降到第六的位置，或可体现出中国申请人对 HPV 治疗后的预后方面的关注和研发投入较少。

(2) 主要国家/地区的申请量发展趋势

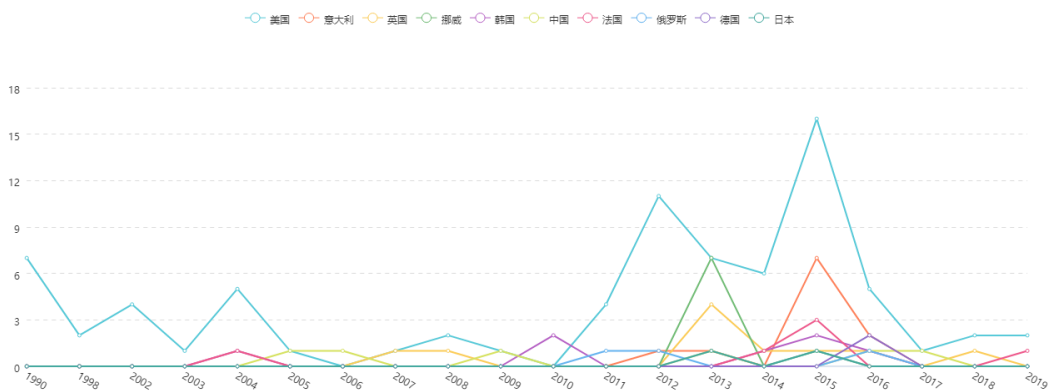


图 2-2-2-4-2 HPV 治疗预后技术全球各主要申请国申请量发展趋势

通过图 2-2-2-4-2 对各主要申请国就上述 HPV 治疗预后技术的申请量发展趋势的比较可以看出：

美国最先开展了相关研究，并在 2004 之前保持着明显优势；2005 年至 2010 年间，英国、法国、韩国和美国均先后获得了研究成果并进行专利申请，但申请数量均不超过 2 件；经历了这一低潮期后，美国于 2011 年进入发展期，申请数量明显增加，除挪威和意大利分别在 2013 年和 2015 年表现出不俗的成绩外，其他国家均处于较低的申请量水平。

然而需要说明的是，HPV 的治疗预后往往可以通过 HPV 检测技术实现，当 HPV 检测技术相关的专利申请未在申请文件中提及可应用于 HPV 治疗的预后时，关于 HPV 治疗预后技术的分支技术检索或无法收纳相关数据。

2.3 各主要专利申请目的地分析

企业申请专利是对其销售市场的保护，因此企业在某个国家/地区的专利布局与企业在该国/该地区的市场重视程度密切相关。图 2-3-1 中，横坐标表示技术输出国，纵坐标表示技术输入地，考虑到向欧洲专利局申请的专利在各成员国登记时，部分国家并不会为该专利提供本国专利号，向世界知识产权组织提交的专利申请旨在通过 PCT 途径进入具体成员国，因此保留了技术输入地中的欧洲专利局和世界知识产权组织以供参考，但不作数据分析。

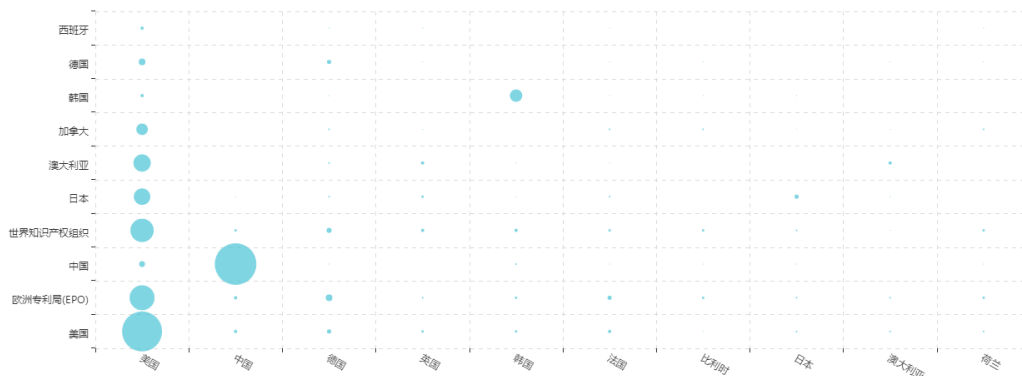


图 2-3-1 全球 HPV 预防与治疗技术主要国家技术流向

从图 2-3-1 可以看到，美国申请人除进行本国的专利申请之外，还向中国、日本、澳大利亚、加拿大、德国、韩国、西班牙等进行了广泛的海外专利布局。考虑到美国申请人的专利布局范围之大，将同一技术在不同国家进行专利布局后，其申请量自然成倍增加，这从前文所体现出的美国申请人在申请量方面遥遥领先的局面中也可可见一斑。

中国、德国和韩国申请人的布局重点都在本国,对海外市场的专利布局较弱。但纵观三者的海外技术输入地,技术输入最多的国外市场均为美国。可见,美国在相关技术领域的市场前景巨大,对各国申请人来说都是专利必争之地。

总体来看,中国、美国和德国是主要的技术输出国,HPV 预防与治疗技术的研发实力较高;美国、中国、日本和澳大利亚是主要的技术输入地,HPV 预防与治疗技术的市场发展前景较好。

在针对 HPV 预防、检测、治疗和治疗预后进行相同分析后,分析结果与 HPV 预防和治疗整体技术相似,故不再赘述。

2.4 申请人集中度及主要申请人对比

表 2-4-1 HPV 预防与治疗技术与具体技术集中度情况

申请人	HPV 预防与治疗技术总体	
	申请量 (件)	占比
前 5 名	1130	14.29%
前 10 名	1547	19.56%
前 15 名	1802	22.78%
前 20 名	1981	25.04%
全部申请人	7910	100%

从表 2-4-1 可以看到,就 HPV 预防与治疗技术而言,申请人集中度较高,前 5 名申请人的申请量达到全部申请人申请量的 14.29%,前 20 名申请人的申请量已占比达 1/4。说明参与相关技术研发的申请人相对较为集中,出现部分申请人独占大量专利技术的现象。

表 2-4-2 HPV 预防与治疗技术专利申请主要申请人排名

序号	标准申请人	申请量 (件)	占总申请量的比例
1	葛兰素史克	417	5.27%
2	默沙东	356	4.50%
3	巴斯德研究所	136	1.72%
4	宾夕法尼亚大学	122	1.54%
5	NORCHIP AS	99	1.25%
6	BEHRINGWERKE AG	86	1.09%
7	TRANSGENE SA	87	1.10%
8	昆士兰大学	83	1.05%

序号	标准申请人	申请量 (件)	占总申请量的比例
9	约翰霍普金斯大学	82	1.04%
10	厦门大学	79	1.00%
11	INST NAT SANTE RECH MED	58	0.73%
12	开普敦大学	57	0.72%
13	DEUTSCHES KREBSFORSCH	49	0.62%
14	SELF SCREEN B V	47	0.59%
15	厦门万泰沧海生物技术有限公司	44	0.56%
16	乔治顿大学	41	0.52%
17	诺华公司	40	0.51%
18	加州大学	37	0.47%
19	阿尔伯维	32	0.40%
20	北京万泰生物药业股份有限公司	29	0.37%

参见表 2-4-2 所示，就 HPV 预防与治疗技术总体而言，排名前 20 的申请人中，葛兰素史克与默沙东分别位列第一、第二，中国申请人厦门大学、厦门万泰沧海生物技术有限公司和北京万泰生物药业股份有限公司先后位列第十、十五和二十位。

第3章 中国专利申请状况分析

中国专利指的是国家知识产权局以及香港、澳门、台湾等受理局受理的专利，自有相关专利记载起、到 2019 年 11 月 19 日截至，已公开的中国专利共计 958 件。

3.1 申请量发展阶段

3.1.1 HPV 预防与治疗总体发展趋势

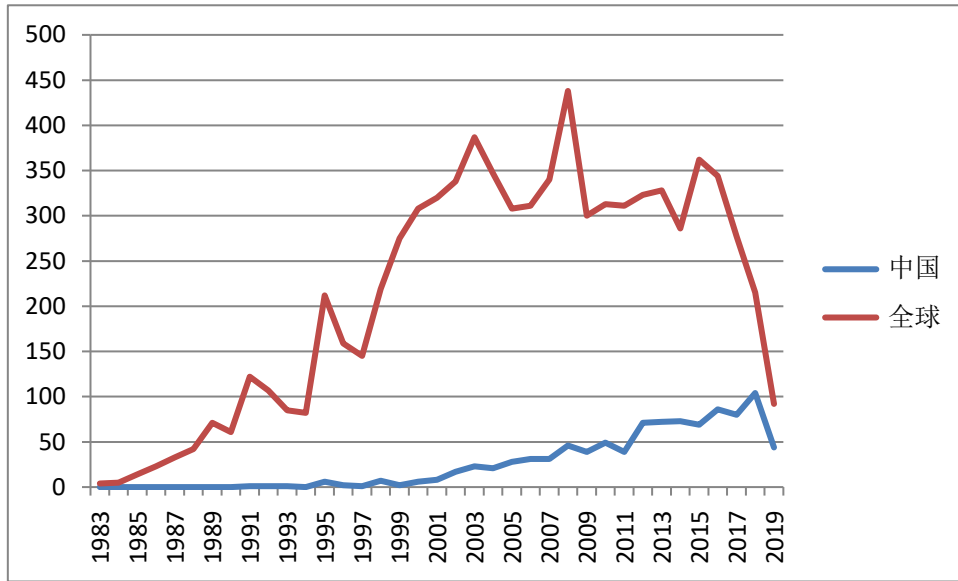


图 3-1-1 HPV 预防与治疗技术中国与全球申请量发展趋势

从图 3-1-1 可以看到，中国 HPV 预防与治疗技术的发展趋势相对全球发展趋势明显滞后，自 1983 年国外出现相关技术后，直到 1990 年的八年间，中国都没有出现相关技术的专利申请。说明中申请人对 HPV 预防与治疗的关注度不高，研发投入较低；同时，国外申请人也没有针对中国市场进行相关专利的布局。

就 HPV 预防与治疗技术在中国的总体申请趋势而言，总共经历了萌芽期和缓慢发展期两个阶段。

(1) 萌芽期（1991~2011 年）

1991 年，只有 1 件相关专利申请，申请人为来自美国的“布里斯托”和“尔迈尔斯斯奎尔公司”，属于美国申请人在中国进行的专利布局；

1992 年，也仅有 1 件相关专利申请，申请人为来自英国的“剑桥药物研究有限公司”，属于英国申请人在中国进行的专利布局；该专利申请于 2002 年获得授权，但于 2005 年专利权终止（未缴年费）；

1993 年，也仅有 1 件相关专利申请，申请人为中国申请人“昆明市火炬科技开发实业公司”，然而该专利申请却在实质审查请求生效后被视为撤回；

1995 年，共有 5 件相关专利申请，分别来自美国申请人默沙东和基因库公司；

之后的几年，陆续有来自美国、丹麦和加拿大的申请人在中国进行相关技术的专利申请，直到 1998 年，出现了又一位来自中国的申请人“周国庆”，申请了“一种免疫预防和免疫治疗性病和癌症的融合蛋白”，但遗憾的是，该专利申请也在实质审查请求生效后被视为撤回，并未获得专利权；

2000 年，中国申请人“浙江大学医学院附属第二医院”和“浙江大学医学院附属邵逸夫医院”联合申请了“一种人类乳头瘤病毒 11L1-E7 重组蛋白及其应

用”，并获得授权。该专利利用分子克隆技术构建 HPV11 型早期蛋白基因 E7 与 HPV11 晚期基因 L1 融合的重组体 HPV11L1-E7，并使其在杆状病毒-昆虫表达系统进行表达。该重组蛋白经证实具有与野生型 HPV 相似的生物学特性。该重组蛋白可与药学上可接受的药物制成药物组合物，应用于临床预防和治疗 HPV 感染性疾病，并为今后研制用于临床预防和治疗尖锐湿疣的疫苗奠定基础。

2001 年至 2011 年，相关技术的专利申请量虽呈现稳中有升的趋势，但年度申请量未超过 50 件。

(2) 缓慢发展期（2012 年至今）

这一阶段，相关的专利国内 HPV 预防与治疗技术的申请量开始缓慢增长，达到年度申请量大于 50 件的水平。

随着国内民众对 HPV 的了解逐渐加深，对 HPV 预防与治疗的需求慢慢出现，推动了相关企业加大了技术研发，也吸引了国外申请人在中国市场进行专利布局，推动了专利申请量的增长。

随着国家药品监督管理局在 2018 年批准用于预防宫颈癌的九价人乳头状瘤病毒疫苗（HPV 疫苗）上市，激发了国内研究者的技术创新热情，也让更多外国申请人看到了中国市场发展的良好前景，这一促进效果初步体现在 2018 年的相关专利申请量超过了 100 件。

通过与全球相关专利的发展趋势对比后可以看出，中国在该技术领域尚未进入明显的发展期，仍然有很大的上升与进步空间。

3.1.2 各主要阶段关键技术发展趋势

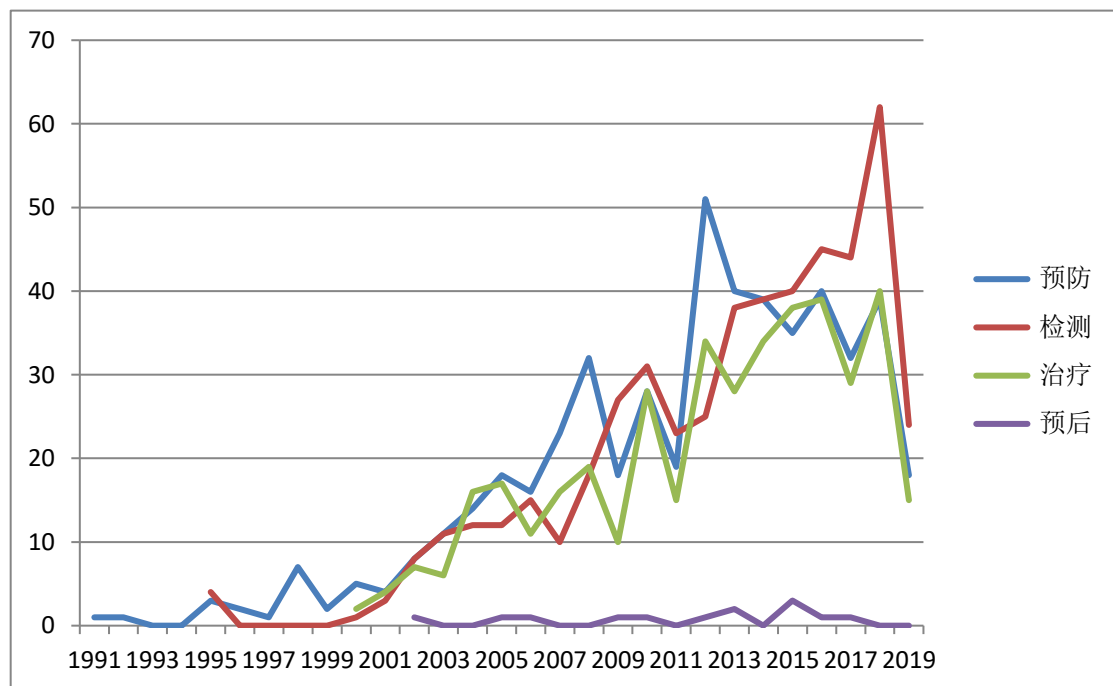


图 3-1-2 HPV 预防与治疗技术主要阶段关键技术中国专利申请趋势

从图 3-1-2 可以看到，各 HPV 预防与治疗主要阶段关键技术的发展趋势存在一定的差别，具体来说：

HPV 预防技术的相关专利是最早出现在中国的专利申请，在 1991 年到 2012 年间的技术发展增速较为明显，但在 2012 年后出现负增长，截至目前，HPV 预防技术专利申请量占到了该整体技术专利申请总量的 1/3 以上。

HPV 检测技术的专利申请总量虽然不及 HPV 预防技术多，但依然达到了到整体技术专利申请总量的 1/3，且增长趋势与中国专利总申请量的趋势较为接近，并保持着良好的增长势头，在 2014 年已成为申请量最大的分支技术。由于 HPV 具有几十个亚型，包括高危型的 HPV 感染亚型和低危型 HPV 感染亚型，因此对 HPV 的检测尤其是分型对已感染 HPV 患者的治疗乃至选择预防性疫苗都是十分关键和重要的，或可成为 HPV 检测技术近年来快速发展的原因。

HPV 治疗技术的专利申请出现的较晚，在 2000 年才出现与 HPV 治疗相关的专利申请。由于存在一种观念认为“感染 hpv 的患者主要依靠人体免疫力来清除病毒，从而得到恢复。当患者初次感染人乳头瘤病毒，一到两年内会自愈，当患者多次持续感染人乳头瘤病毒，则应监测宫颈有无癌前病变，若有病变，才需做进一步的治疗”，因此，早年间人们对 HPV 治疗的重视不足，认为外在干预的必要性不高，从而导致了该分支技术的出现较晚、发展较慢。

HPV 治疗预后技术的专利申请出现的更晚，直到 2002 年才有相关专利申请被记录，且截至目前，每年的申请量都不足 5 件，未表现出增长与发展趋势。

3.2 申请人类型及主要申请人

3.2.1 申请人类型

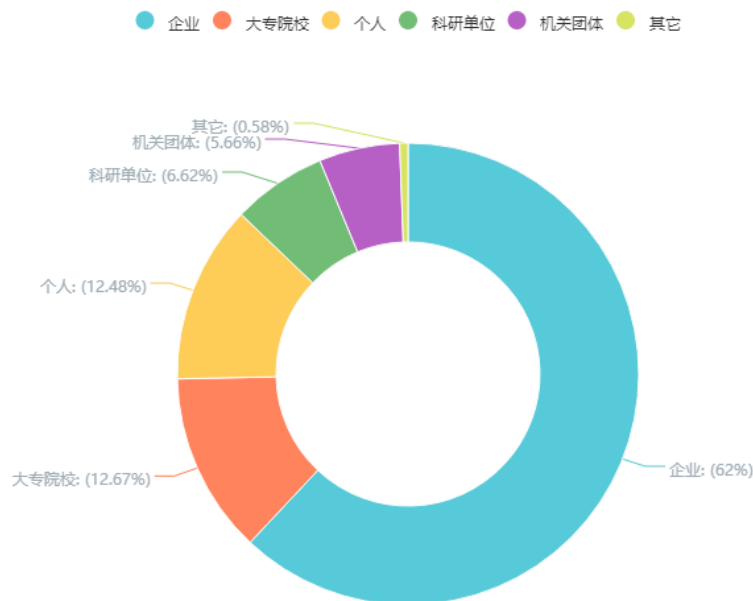


图 3-2-1 HPV 预防与治疗技术申请人类型分布

如图 3-2-1 所示，HPV 预防与治疗技术的专利申请人中，占比最大的申请人类型为企业，占比达到了 62%，接近申请人总量的 2/3。由于 HPV 预防与治疗技术属于医学领域，研发对象主要集中在医药产品、医疗器械、检测试剂/试剂盒、检测方法、病毒分型方法等方面。因此申请人也以能从中获得直接经济效益的企业为主，是 HPV 预防与治疗技术的主要创新主体。

大专院校占比第二，从大专院校的申请人排名中可以看到，排名靠前的是厦门大学、浙江大学和清华大学这些拥有附属医院、且产学研合作资源较为丰富的高校，他们在开展相关技术研究时相比其他院校无论从临床数据采集还是从技术成果转化方面都具有一定的优势。

值得注意的是，申请人类型中占比第三的是个人申请人，且个人申请的专利中获得授权的比例约为 34%，说明个人申请的相关专利中仍然不乏具有较高创造性的创新性技术，这也体现出我国民众的创新意识与能力。

占比第四的申请人类型为科研单位，其中申请人排名靠前的科研单位为：中国医学科学院基础医学研究所、中国食品药品检定研究院、德国癌症研究中心、中国医学科学院生物医学工程研究所和中国医学科学院肿瘤医院肿瘤研究所。

3.2.2 主要申请人

HPV 预防与治疗技术的中国专利申请还是以中国的企业申请人为主，国外申请人占比较少，HPV 预防与治疗技术中国专利的主要申请人排名如图 3-2-2 所示。

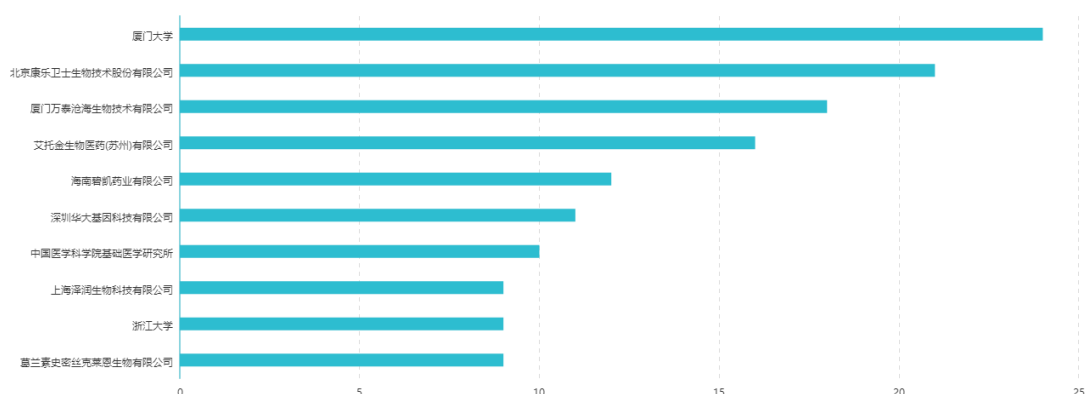


图 3-2-2 HPV 预防与治疗技术中国专利的主要申请人排名

从图 3-2-2 可以看到，中国专利申请的主力是厦门大学，而厦门大学的全部相关专利申请都是以与另一申请人联合申请的形式进行的，另一申请人分别为厦门万泰沧海生物技术有限公司、北京万泰生物药业股份有限公司、养生堂有限公司和北京万泰生物药业股份有限公司。

工商资料显示，北京万泰生物药业股份有限公司（简称“万泰生物”）持有厦门万泰沧海生物技术有限公司 100% 股权，而万泰生物隶属于养生堂有限公司（简称“养生堂”）。

另外值得注意的是，厦门大学的全部相关专利申请的发明人均包括夏宁邵教授。夏宁邵教授现为厦门大学公共卫生学院院长、国家传染病诊断试剂与疫苗工程技术研究中心主任、分子疫苗学和分子诊断学国家重点实验室主任，获得国家杰出青年科学基金，入选中组部“万人计划”第一批科技创新领军人才、国家级百千万人才工程、教育部跨世纪优秀人才。主持研制了首个国产宫颈癌疫苗（HPV 16/18）、首个国产尖锐湿疣疫苗（HPV 6/11）以及首个国产第二代宫颈癌疫苗（HPV 九价）。

此外，在预防性 HPV 疫苗方面走在前列的厦门万泰沧海生物技术公司和上海泽润生物科技有限公司也都排在申请人前十位，说明中国专利的主要申请人的研发方向更侧重于 HPV 疫苗的研制。

3.3 申请人国别分析

3.3.1 各申请国申请量占比分布

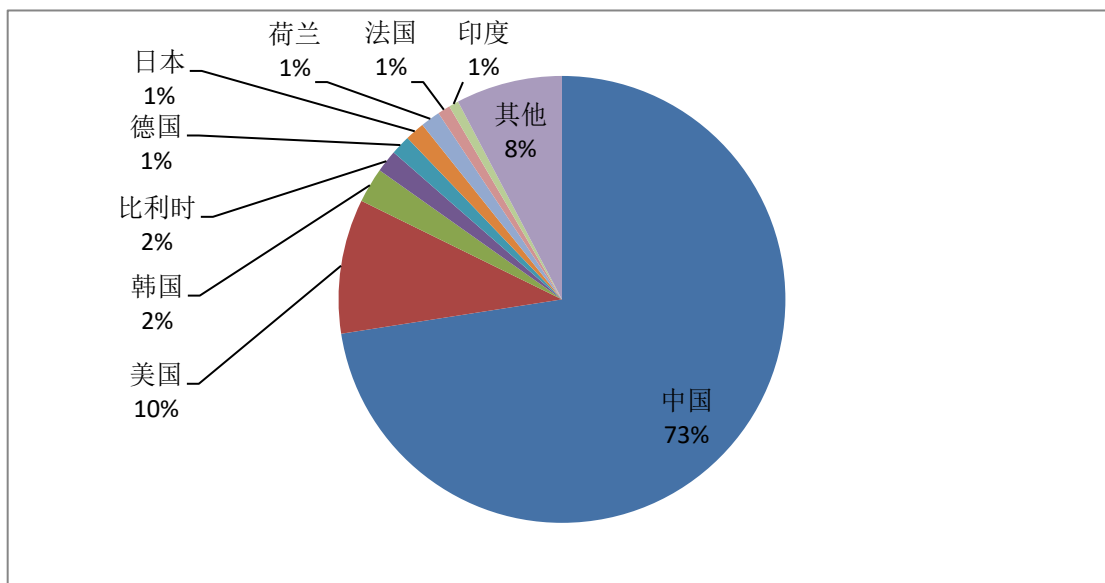


图 3-3-1 中国专利申请人国别占比

从图 3-3-1 可以看到，中国专利的申请人国别占比中，中国申请人占比 73%，远超国外申请人的申请量；国外申请人中，美国是主要申请国，占比 10%，韩国和比利时分别占比 2%，德国、日本、荷兰、法国等分别占比 1%。可以看到全球主要申请国均已在中国布局专利，都比较注重中国市场。

3.3.2 各申请国布局重点

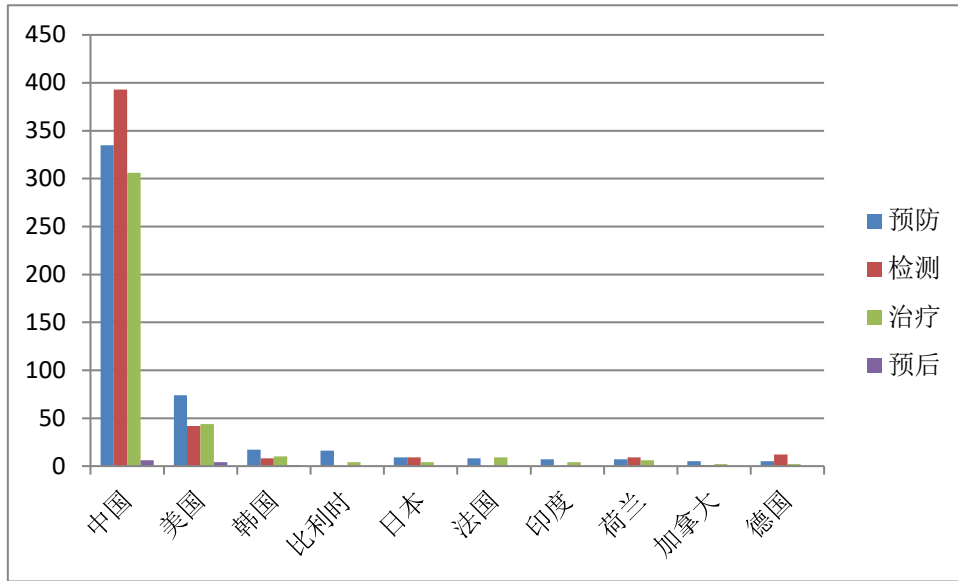


图 3-3-2 中国专利主要申请国专利布局技术分布

图 3-3-2 展示的是中国专利的主要申请国在 HPV 预防与治疗主要阶段关键技术中的布局数量分布，图中横坐标为关键技术，纵坐标为在中国布局专利的专利申请国，图中的数字为对应的专利数量。

可以看到，在本报告研究的 4 项关键技术中，中国申请人的专利布局重点在于 HPV 检测技术，HPV 预防技术和 HPV 治疗技术，以 HPV 检测技术为最大布局方向，HPV 治疗预后技术的申请量略少；美国、韩国与比利时申请人的布局重点则主要在于 HPV 预防技术；德国、荷兰和日本申请人的布局重点则主要在于 HPV 检测技术。

3.4 专利有效性

3.4.1 总体有效性分布

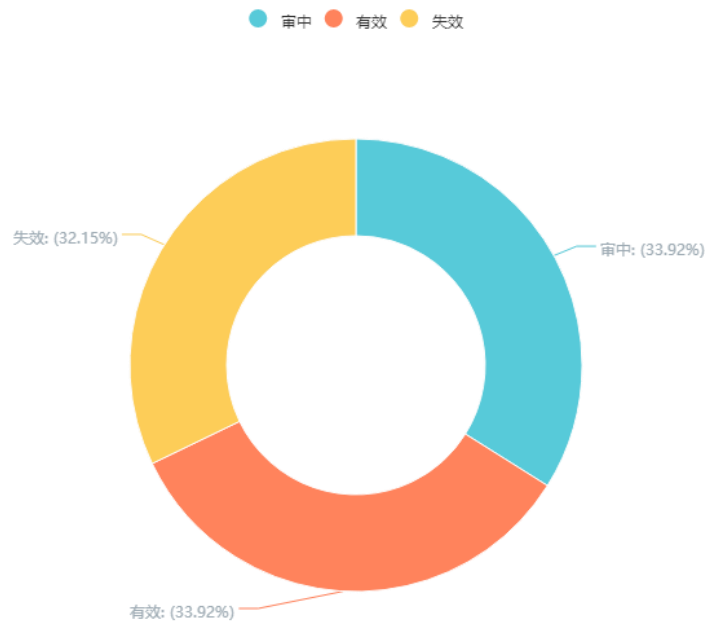


图 3-4-1 中国专利有效性分布

由图 3-4-1 可以看出，有效、审中和失效的数量相对均衡，各占约 1/3。其中，失效专利包括超出保护期限的专利、未按时缴纳年费权利终止的、专利被驳回或主动撤回、专利被无效等多种情况。

3.4.2 主要申请国专利有效性

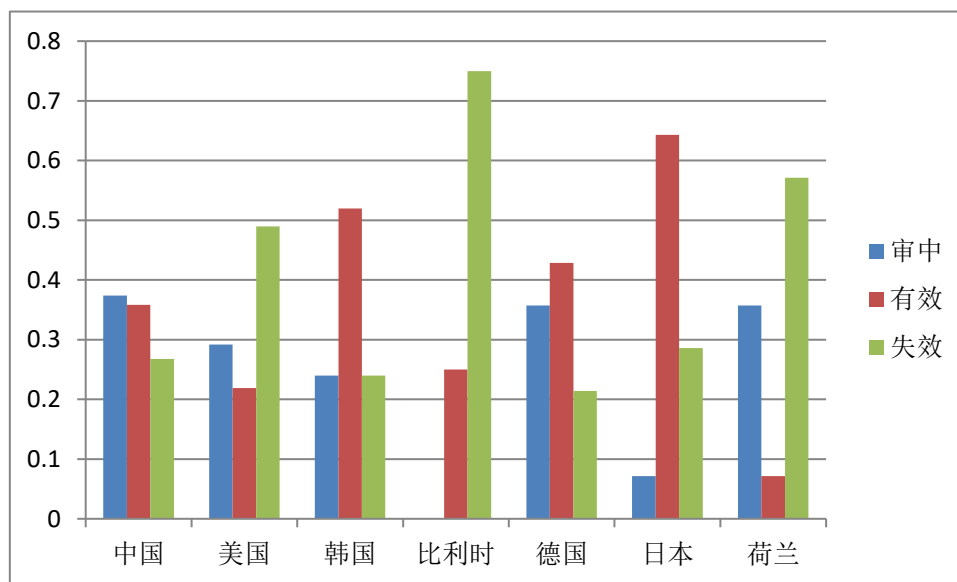


图 3-4-2 主要申请国专利有效性分布

图 3-4-2 中，纵坐标数值为主要申请国对应的审中、有效、失效状态的专利数量占比。可以看到：中国申请人的相关专利中，处于审中状态与有效状态的数量相当，失效状态的占比最低；日本、韩国与德国申请人的相关专利中，有效状态的专利数量占比最大，尤其是日本，其在中国的有效专利占比超过 60%；而美

国、比利时与荷兰的相关专利中失效状态的比例更大，其中，比利时在中国布局的相关专利中已有 70% 处于失效状态。

3.5 各省份专利申请分布

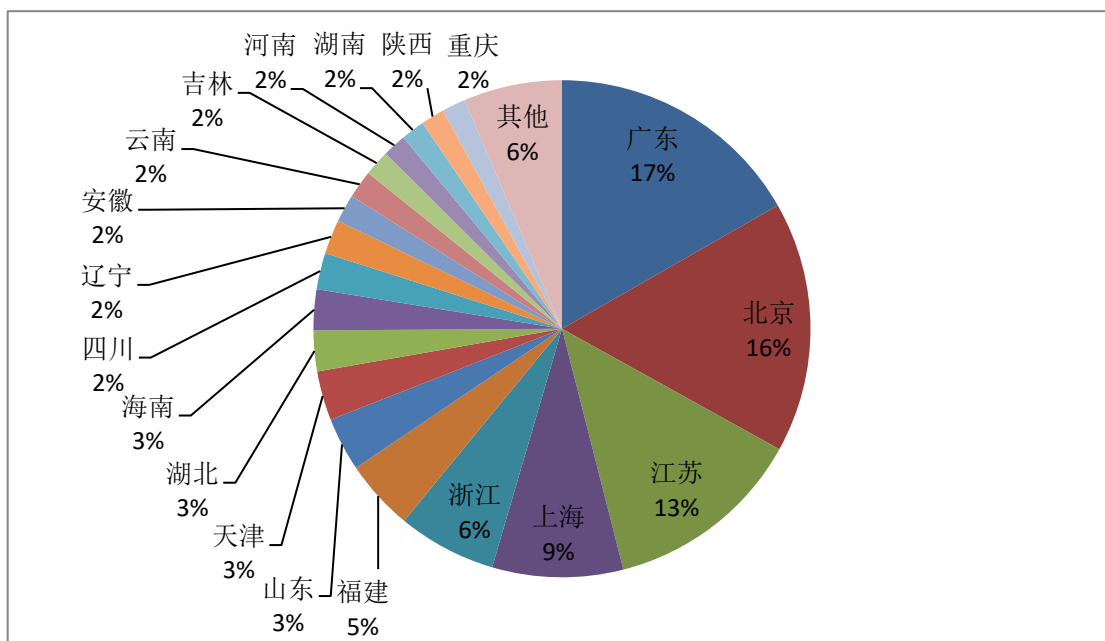


图 3-5-1 中国主要省市专利申请占比

如图 3-5-1 所示，从国内申请人省市分布状况来看，广东和北京领跑全国，申请量占据了全国的 33%，随后是江苏、上海、浙江、福建等东南沿海省市占据了前 3~6 名的位置，分别占据全国总申请量的 13%、9%、6% 和 5%，山东、天津、湖北、海南也排进了前 10，但占比均未达到全国总申请量的 5%。申请量的多少和经济发展以及医药或医疗企业的注册地分布密切相关。

表 3-5-1 申请量前 6 省市主要申请人及法律状态分布

省份		广东	北京	江苏	上海	浙江	福建
申请人	1	广州市良康医疗器械有限公司	北京康乐卫士生物技术股份有限公司	艾托金生物医药(苏州)有限公司	上海泽润生物科技有限公司	浙江大学	厦门大学
	2	深圳华大基因科技有限公司	中国医学科学院基础医学研究所	江苏润洁生物科技有限公司	上海星耀医学科技发展有限公司	杭州德同生物技术有限公司	厦门万泰沧海生物技术有限公司
	3	广州和实生物技术有限公司	中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所	苏州国科闻普生物科技有限公司	上海裕隆神光医学检验实验室有限公司	浙江大学医学院附属妇产科医院	泰普生物科学(中国)有限公司

	4	港龙生物技术(深圳)有限公司	北京安百胜生物科技有限公司	中国药科大学	上海市计划生育科学研究所	温州美众医学检验所	北京万泰生物药业股份有限公司
	5	珠海市新依科蓝氧科技股份有限公司	马润林, 陈小江	南京拉克森生物医药科技有限公司	复旦大学	宁波华莱斯医疗器械有限公司	国家海洋局第三海洋研究所
法律状态	授权	52	45	24	21	16	24
	实质审查	43	33	42	20	15	6
	撤回	11	19	14	10	6	2
	权利终止	7	12	3	6	5	0
	驳回	7	8	5	3	3	1
	公开	4	3	5	2	1	0
总计		124	120	93	62	46	33

表 3-5-1 为 HPV 预防与治疗技术在各主要省市的主要申请人以及各主要省市的专利法律状态分布, 可以看到各主要省市的主要申请人以企业为主, 大专院校和科研院所为辅, 厦门大学、浙江大学、复旦大学和中国药科大学都榜上有名。

法律状态方面, 授权专利与审查汇总专利的数量与各省专利总量排名保持一致, 但以福建的授权及审中状态的案件比例最高, 广东和江苏次之。

第4章 重要申请人分析

在第2章分析申请人时，可以看到全球申请量排名前20的申请人中，葛兰素史克与默沙东分别位列第一、第二，中国申请人厦门大学、厦门万泰沧海生物技术有限公司和北京万泰生物药业股份有限公司先后位列第十、十五和二十位。

本章将针对葛兰素史克与默沙东两大外国申请人，和厦门大学、厦门万泰沧海生物技术有限公司和北京万泰生物药业股份有限公司三大国内申请人进行分析，从而了解国内外重要申请人的专利申请趋势和布局策略。

4.1 外国申请人

4.1.1 默沙东

默沙东（Merck Sharp & Dohme，默克公司）是美国的一家制药集团，由德国默克集团建立于1891年，是世界五百强企业。

该企业涉及处方药、疫苗、生物制品与动物保健品等领域，于2009年与先灵葆雅合并。它于2011年和中国先声药业集团正式签署框架合作协议，在中国成立合资公司。

中国是默沙东全球增长战略中至关重要的一部分。默沙东中国的总部设在上海，直接向美国总部汇报，员工总数超过5000人。2011年，默沙东投资15亿美元在北京建立了中国研发中心；2013年4月，投资1.2亿美元、占地7.5万平方米的默沙东杭州新厂正式投入使用，这是中国及亚太地区最先进、规模最大的制药生产包装工厂之一。由此，默沙东在中国实现研发、制造和商业运营三擎合一，更好地满足中国患者和大众的需求。

默沙东实验室的工作涵盖心血管疾病、糖尿病和内分泌、神经和眼科、肿瘤、感染性疾病、呼吸和免疫、以及疫苗等广泛的医疗领域。为实现拯救生命、提高全人类健康水平的目标，还将研发领域扩展到诸如生物制剂等新的领域。

4.1.2 葛兰素

葛兰素史克（GSK）是一家以研发为基础的药品和保健品公司，年产药品40亿盒，产品遍及全球市场。葛兰素史克由葛兰素威康和史克必成合并而成，于2000年12月成立。

两家公司的历史均可追溯至19世纪中叶，各自在一个多世纪的创新和数次合并中，在医药领域都确立了世界级的领先地位。葛兰素史克公司在抗感染、中枢神经系统、呼吸和胃肠道/代谢四大医疗领域代表当今世界的最高水平，在疫苗领域和抗肿瘤药物方面也雄居行业榜首。此外，公司在消费保健领域也居世界领先地位，主要产品包括非处方药、口腔护理品和营养保健饮料。

4.1.3 全球申请趋势

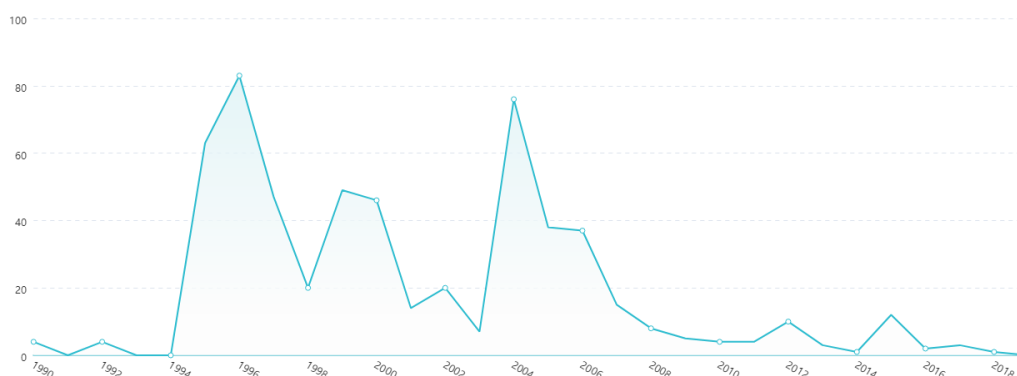


图 4-1-1 默沙东 HPV 预防与治疗技术全球申请趋势

默沙东就 HPV 预防与治疗技术在全球范围申请的专利，已公开的数量为 356 件，最早的申请年度为 1990 年，具体申请趋势见图 4-1-1 所示。

可以看到 1990~1994 年期间，默沙东在 HPV 预防与治疗技术领域申请专利数量较少，1995 年申请数量陡增至 10 倍以上，并在 1996 年出现了历史最大值。之后的 1997 年~2004 年申请趋势表现出大幅波动，并经历两个相对低潮期（1998 年，2001 年~2003 年）。在 2005 年之后，默沙东的申请趋势放缓，近 10 年来的年均申请量不足 10 件。

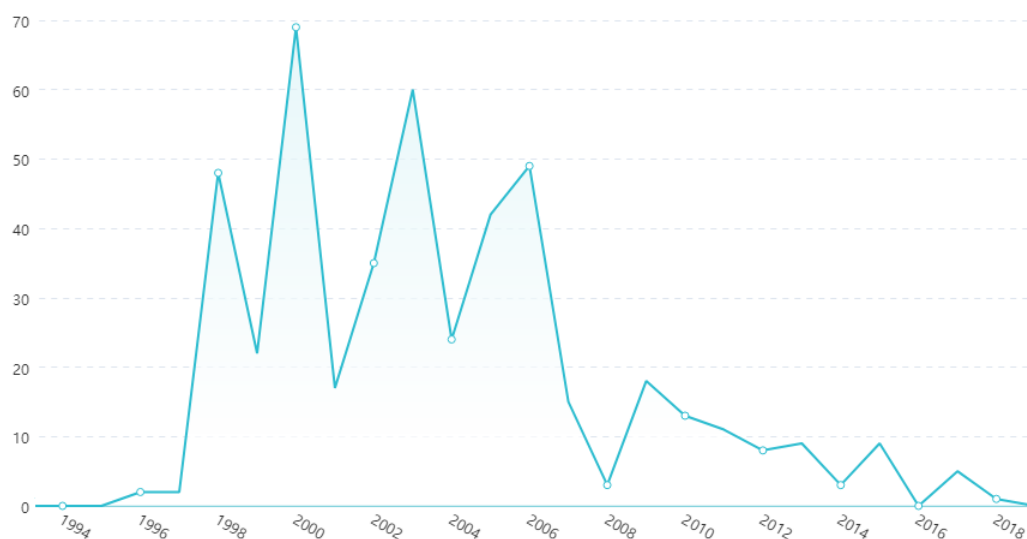


图 4-1-2 葛兰素史克 HPV 预防与治疗技术全球申请趋势

葛兰素史克就 HPV 预防与治疗技术在全球范围申请的专利，已公开的数量为 417 件，最早的申请年度为 1996 年，具体申请趋势见图 4-1-2 所示。

可以看到 1998~2006 年期间，葛兰素史克在 HPV 预防与治疗技术领域进入了快速发展期，专利申请数量较多，而在 2007 年后进入了低潮期，申请趋势放缓，相关专利的年均申请量不足 20 件。

4.1.4 全球布局

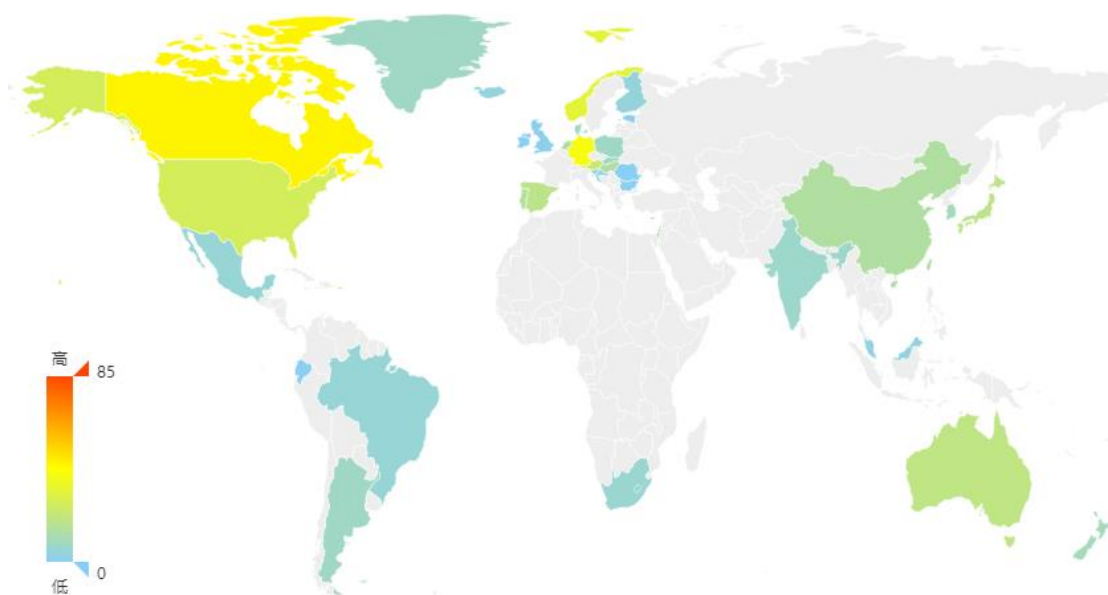


图 4-1-3 默沙东 HPV 预防与治疗技术全球布局

如图 4-1-3 所示，默沙东十分注重外海专利布局，布局较多的国家为欧专局成员国、加拿大、德国、挪威与美国，中国在其专利布局数量的排名中仅位列第十。

除此之外，默沙东还向世界知识产权组织提交了多件 PCT 国际申请，为其将同一专利技术进入多个海外国家做准备。

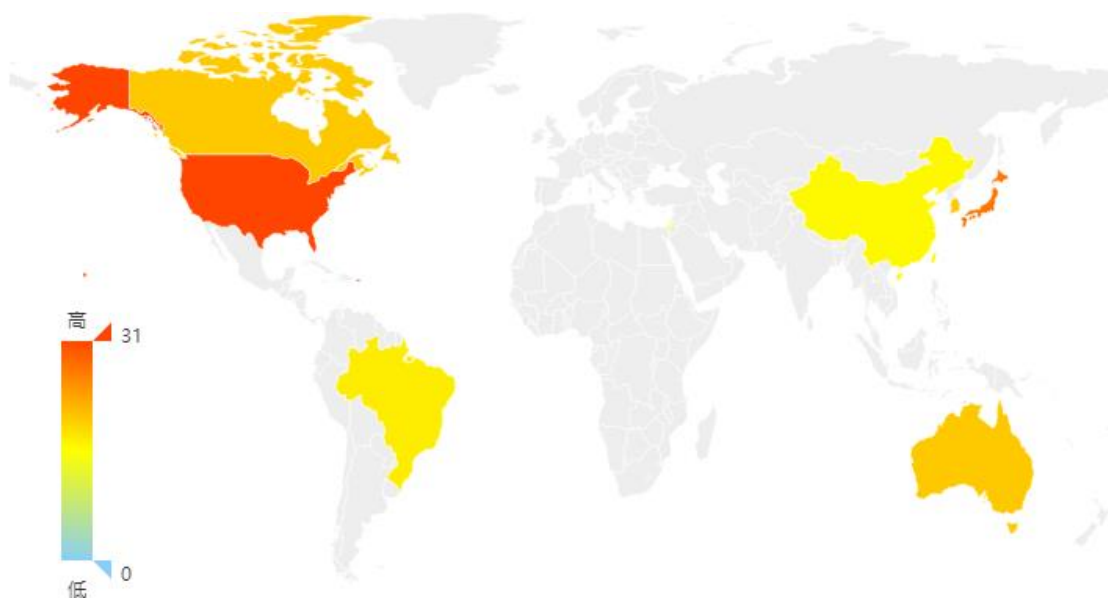


图 4-1-4 葛兰素史克 HPV 预防与治疗技术全球布局

如图 4-1-4 所示，葛兰素史克在将美国确定为最大市场的基础上，对欧专局成员国、日本、韩国、加拿大、澳大利亚和中国都进行了较多的外海专利布局，中国在其专利布局数量的排名中位列第七。

除此之外，默沙东还向世界知识产权组织提交的多件 PCT 国际申请，为其将同一专利技术进入多个海外国家做准备。

4.1.5 在华专利布局及疫苗获批上市情况

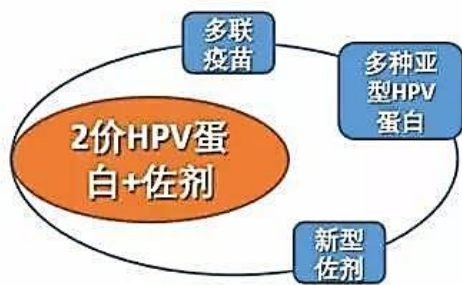
默沙东的专利布局以多价 HPV 疫苗为基础，再在外围构建 HPV 蛋白纯化、稳定性疫苗制剂、新型佐剂形成专利组合。

默沙东的首个在华 HPV 疫苗专利申请早于 GSK。默沙东于 1995 年递交了 2 项 HPV 多种亚型 (HPV6a, 6b, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 41, 45, 58) 蛋白专利，这 2 份专利成为其 4 价 HPV 疫苗产品和 9 价 HPV 疫苗产品的基础专利。在此后的 10 年间，默沙东致力于对疫苗纯化、贮藏技术做出改进，相继申请 HPV 蛋白纯化专利 5 项、HPV 疫苗稳定制剂专利 1 项。2006 年，GSK 4 价 HPV 疫苗在美国获批上市。2008 年，继续申请 1 项 HPV 疫苗及其新型佐剂(铝、ISCOM) 组合物专利。2014 年，默沙东的 9 价 HPV 疫苗美国获批上市。

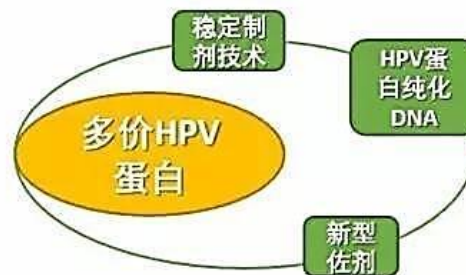
GSK (葛兰素史克) 的专利布局由 2 价 HPV 疫苗 (添加佐剂) 专利为核心，再辅以多联疫苗、其他亚型 HPV 蛋白、新型佐剂，形成专利组合。

GSK 的首个 2 价 HPV 疫苗中国专利申请于 1998 年，该专利保护了 HPV16, 18 融合蛋白及其佐剂 (3D MPL, QS21)，佐剂的存在有助于增强机体对抗原的免疫应答。作为全球领先的疫苗供应商，GSK 在后续研发中，针对 HPV 疫苗做出了联合其他疫苗的尝试，并于 2000 年和 2002 年分别递交 1 项多联疫苗专利，包括 HPV 联合 HBV (乙型肝炎病毒) 抗原、HIV (人免疫缺陷病毒) 和 HSV (单纯疱疹病毒) 抗原。之后，于 2003 年递交 1 项多种 HPV 亚型蛋白专利，2005 年递交 1 项 HPV16, 18，并以氢氧化铝、3D MPL 为佐剂的组合物专利 (即“希瑞适”核心专利)。2006 年，GSK 的 2 价 HPV 疫苗在美国首个获批上市。

下图展示了 GSK 的 2 价 HPV 疫苗和默沙东的多价 HPV 疫苗的专利组合布局情况，以及疫苗产品获批上市时间。



GSK2价宫颈癌疫苗专利组合



默沙东多价宫颈癌疫苗专利组合

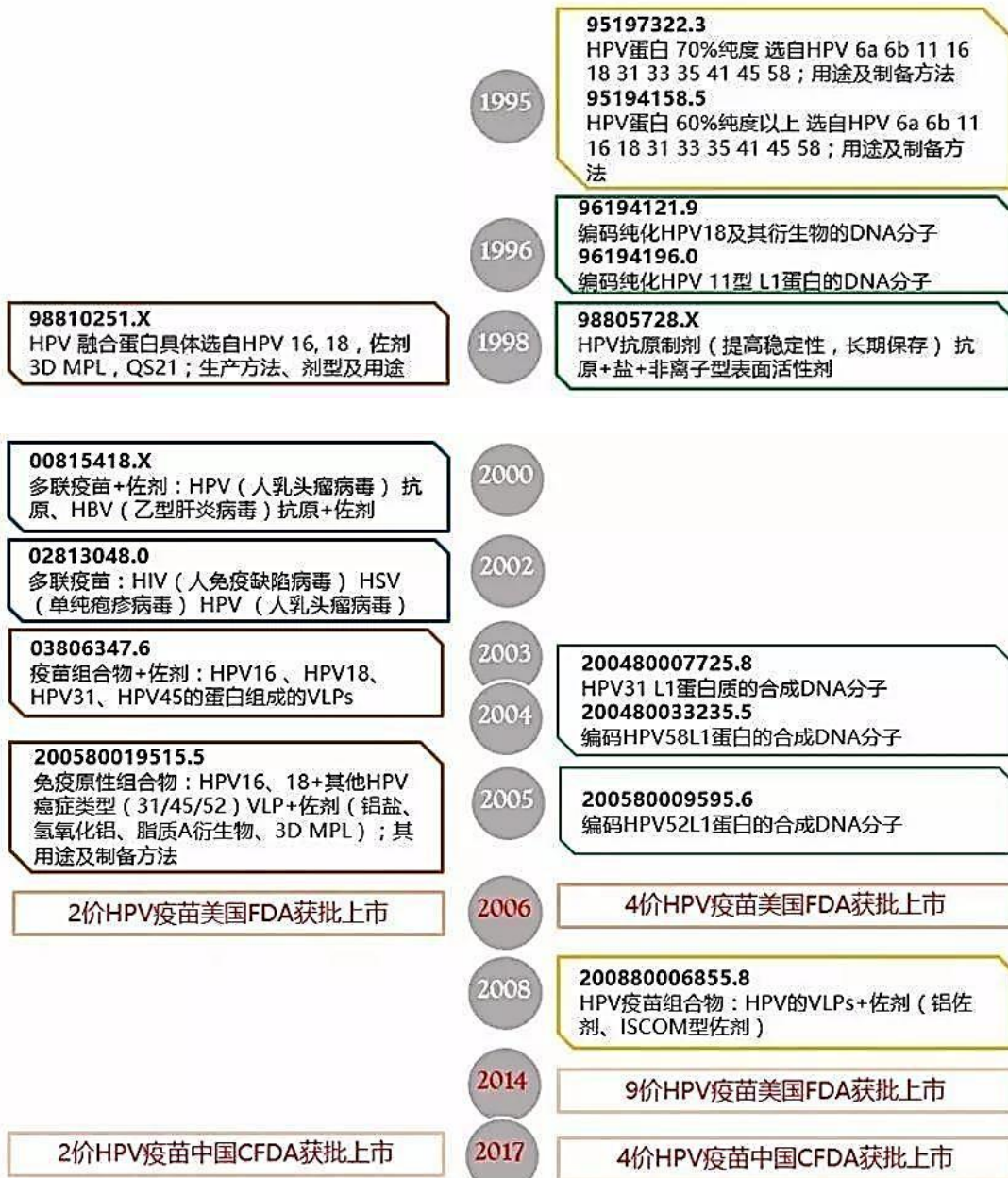


图 4-1-5 葛兰素史克与默沙东的专利组合布局情况及疫苗产品获批上市时间

对比 GSK 和默沙东的 HPV 疫苗在华专利，两家制药巨头在专利申请策略方面颇有相似之处，但其专利技术布局又各具特色。

由于药品研发、审批周期漫长，在构建专利组合时，两家公司都利用了优先权制度，充分延长每一项专利保护期限，上述每份专利都涉及在先优先权，并且其正式申请都是在优先权到期的前一天或几天前递交的。此外，两家公司的专利组合在时间维度上都呈现出了分阶段，递进式构筑外围专利，在有利于延续专利组合生命期限的同时，形成严密的专利壁垒，阻止竞争对手对其产品或生产工艺进行改进。

在技术研发方面两家公司则体现出了差异性。GSK 基于自身在疫苗产品、疫苗佐剂的行业技术领先优势，为其 2 价 HPV 疫苗布局多联疫苗、新型佐剂外围专利。默沙东则从疫苗的生产、贮藏技术出发，针对其多价 HPV 疫苗申请多项 HPV 蛋白分离纯化、疫苗稳定制剂专利，形成独具特色的疫苗生产线技术屏障。

4.1.6 重要专利技术

表 4-1-1 重要专利技术

发明名称	授权公告号	申请号	专利权人	被引证次数
人乳头瘤病毒的病毒样颗粒	CN100528226C	CN03806347.6	葛兰素史克	9
HPV31L1 在酵母中的优化表达	CN100506999C	CN200480007725.8	默沙东	5
HPV52 L1 在酵母中的优化表达	CN1934131B	CN200580009595.6	默沙东	6
抗 HPV16 和 HPV18 和至少一种另外的选自 HPV31、45 或 52 的 HPV 类型的疫苗	CN1976718B	CN200580019515.5	葛兰素史克	1
联合疫苗组合物	CN1325117C	CN200410048963.5	葛兰素史克	0

从表 4-1-1 重要专利技术的申请号中可以看出，以上 5 件 GSK 与默沙东的重要专利均为通过 PCT 途径进入中国的专利，且进入中国的时间为 2000 年~2005 年。

以被引证次数最多的 CN1642571A 为例，该申请为申请人通过 PCT 途径申请的多国专利中的其中一件，其同族专利还广泛分布在美国、加拿大、韩国、挪威、日本、阿根廷、新西兰、以色列等多个国家，同族专利包括 US20050175632A1、US7217419B2、US20080279890A1、CA2479304C、EA11477B1、MXPA04009060A、AR039005A1、NZ535085A、PL212981B1、WO03077942A3、AU2003218787A1、AP200403136D0、EA200401064A1、UA85536C2、WO03077942A2、NO20044326L、NO20044326D0、IL163814A、US20070224218A1、ECSP045300A、BRPI0308444A、CN100528226C、OA12787A、TW200400046A、KR1020110009249A、US7416846B2、

KR1020050002868A、JP2010090158A、IL163814D0、JP2005524674A、AP200403136A0、AU2003218787B2、MY139031A、ZA200407029A、NO20044326A、CN1642571A、IN1351KOLNP2004A、GB0206360D0、AP1872A、EP2044953A1、US7815915B2、EP1492562A2、CA2479304A1、IS7426A、PL372937A1，可见该专利技术是葛兰素史克的核心技术。

同时通过其被引证次数也能看出，该技术是相关技术改进的重要基础。

该专利于 2009 年 8 月 19 日获得授权，至今专利权维持有效，由于专利有效期从申请日起算，因此其专利寿命还有大约 3~4 年的时间。

以下，针对上述 5 件重要专利技术基本内容、独立权利要求保护范围、权利要求项数和专利寿命进行简要说明：

(1) 《人乳头瘤病毒的病毒样颗粒》，该发明涉及含有来源于 HPV 16, HPV 18, HPV 31 和 HPV 45 基因型的 L1 蛋白或功能性的 L1 蛋白衍生物的 VLPs 的疫苗组合物。

权利要求 1 为“一种包含 VLPs 的疫苗组合物，其中的 VLPs 包含来源于 HPV 16, HPV 18, HPV 31 和 HPV 45 基因型的 L1 蛋白或功能性的 L1 蛋白衍生物。”

权利要求项数为 24 项。

专利寿命约 3~4 年。

有趣的是，制备仅包含 HPV-16 型 L1 蛋白和 HPV-18 型 L1 蛋白的免疫组合物并不落在该权利要求的范围内。但是，CN100528226C 却涵盖了 MSD 的九价疫苗佳达修®9。

(2) 《HPV31L1 在酵母中的优化表达》，该发明提供了编码 HPV31 L1 蛋白质的合成 DNA 分子。具体提供了编码 HPV31 L1 蛋白质的多核苷酸，其中所述多核苷酸没有酵母识别的内部转录终止信号。还提供了编码 HPV31 L1 的合成多核苷酸，其中该多核苷酸已经经密码子优化以在酵母细胞中高水平表达。该合成分子可用于产生 HPV31 病毒类似颗粒 (VLPs)，和产生含有 HPV31 VLPs 的疫苗和药物组合物。该专利的疫苗通过中和抗体和细胞介导的免疫提供了针对乳头瘤病毒感染的有效免疫预防。

权利要求 1 为“核酸分子，其含有编码特定序列 (SEQ ID NO: 4) 中提出的 HPV31 L1 蛋白质的核苷酸序列，所述核苷酸序列经密码子优化以在酵母细胞中高水平表达。”

权利要求项数为 43 项。

专利寿命约 4~5 年。

(3) 《HPV52 L1 在酵母中的优化表达》，该发明提供了编码 HPV 52 L1 蛋白的合成 DNA 分子。具体提供了编码 HPV 52 L1 蛋白的多核苷酸，其中，针对在酵母细胞中的表达水平对所述多核苷酸进行了密码子优化。在一种替代性实施方式中，合成分子的核苷酸序列被改造，去掉被酵母识别的转录终止信号。合成分子可被用于制造 HPV 52 病毒样颗粒 (VLPs)，以及制造包含 HPV 52 VLP 的药物组合物和疫苗。该发明的疫苗提供了针对乳头瘤病毒感染的有效免疫预防，这是通过中和抗体和细胞介导的免疫来实现的，该发明的疫苗还可用于治疗已存在的 HPV 感染。

权利要求 1 为“一种核酸分子，其中包含编码如特定序列 (SEQ ID NO: 2) 所示的 HPV 52 L1 蛋白的核苷酸序列，已针对在酵母细胞中高水平表达对所述核酸序列进行了密码子优化。”

权利要求项数为 28 项。

专利寿命约 5~6 年。

(4) 《抗 HPV16 和 HPV18 和至少一种另外的选自 HPV31、45 或 52 的 HPV 类型的疫苗》，该发明提供了免疫原性组合物和制备所述组合物的方法，所述组合物包含来自 HPV 16 和 18 和至少一种其它 HPV 癌症类型的 VLP 或病毒壳微体，其它癌症类型选自 HPV 类型 31、45 和 52，其中至少一种其它癌症类型的 VLP 或病毒壳微体的剂量少于 HPV 16 或 18 的剂量。

权利要求 1 为“免疫原性组合物，包含来自 HPV 16 和 18 和至少一种其它 HPV 癌症类型的 VLP 或病毒壳微体，其它癌症类型选自 HPV 类型 31、45 和 52，其中至少一种其它癌症类型的 VLP 或病毒壳微体的剂量少于 HPV 16 或 18 的剂量。”

权利要求项数为 21 项。

专利寿命约 5~6 年。

(5) 《联合疫苗组合物》，该发明提供了新的联合疫苗组合物，所述组合物包括一种单纯疱疹病毒(HSV)抗原和一种 HPV 抗原，且可任意选择地另外包括下面抗原的一种或更多种：EBV 抗原、甲型肝炎抗原或灭活的减毒病毒、乙型肝炎病毒抗原、VZV 抗原、HCMV 抗原、鼠弓形体抗原。用一种佐剂配制所述的疫苗组合物，所述佐剂是 TH1 细胞应答的优先刺激物，例如 3D-MPL 和 QS21。

权利要求 1 为“一种疫苗，所述疫苗包含人乳头瘤病毒 16 L1 病毒样颗粒，人乳头瘤病毒 18 L1 病毒样颗粒，氢氧化铝和 3 脱-O-酰化单磷酸基脂质 A。”

权利要求项数为 6 项。

专利寿命约 1 年，保护期至 2020 年 9 月。

4.2 国内申请人

4.2.1 厦门大学

厦门大学（Xiamen University），简称厦大（XMU），由著名爱国华侨领袖陈嘉庚先生于1921年创办，是中国近代教育史上第一所华侨创办的大学，也是国家“211工程”和“985工程”重点建设的高水平大学。2017年，厦门大学入选国家公布的A类世界一流大学建设高校名单。

2019年9月6日，养生堂旗下万泰生物全资子公司厦门万泰（Innovax）代表养生堂集团和厦门大学夏宁邵教授团队与全球疫苗巨头葛兰素史克（GSK）签署了一项全球合作协议，宣布双方将基于源于厦门大学的创新抗原技术与GSK的佐剂系统联合研发新一代的人乳头瘤病毒（HPV）疫苗。

根据协议内容，厦门万泰将在厦门海沧建设符合中国、美国、欧盟和WHO标准的疫苗生产线，并将生产出的多个型别HPV疫苗抗原提供给GSK，由GSK将这些抗原和GSK的专利AS04佐剂结合，以研发新的HPV疫苗并在包括欧美在内的全球范围内实现商业化。厦门万泰还将获得该新疫苗在中国及部分其他国家的经销权。

这项被GSK所看中的抗原技术来源于由夏宁邵教授领导的厦门大学养生堂生物药物联合实验室，并经由万泰公司实现产业化。依托该平台，厦门万泰与厦大独立研发的HPV疫苗馨可宁已完成了三期临床试验，正在等待最终的上市批文。这是我国第一个具有完全自主知识产权的宫颈癌疫苗，打破了国际医药巨头对HPV疫苗的垄断。而此次与GSK的合作，将致力于新一代HPV疫苗的开发。

4.2.2 万泰生物与厦门万泰（Innovax）

工商资料显示，北京万泰生物药业股份有限公司（简称“万泰生物”）持有厦门万泰沧海生物技术有限公司（简称“厦门万泰”）100%股权，而万泰生物隶属于养生堂有限公司（简称“养生堂”），是养生堂集团旗下的生物制药高新技术企业，从事生产和研发体外诊断试剂和基因工程疫苗。

万泰生物现已成为亚太最大的艾滋诊断试剂生产基地、中国最大的免疫诊断试剂以及国家生物高新技术产业化示范工程基地。产品涵盖酶联免疫（ELISA）、Dot ELISA、胶体金、化学发光、核酸、生化等诊断试剂、疫苗以及质控品等多个领域。

厦门万泰主攻创新疫苗，公司创立于2005年，依托厦门大学国家传染病诊断试剂与疫苗工程技术研究中心开发的大肠杆菌表达系统技术平台，成功研发了全球首支戊型肝炎疫苗（益可宁）；2019年与全球疫苗巨头葛兰素史克（GSK）签署协议联合研发新一代的宫颈癌疫苗。

4.2.3 全球申请趋势

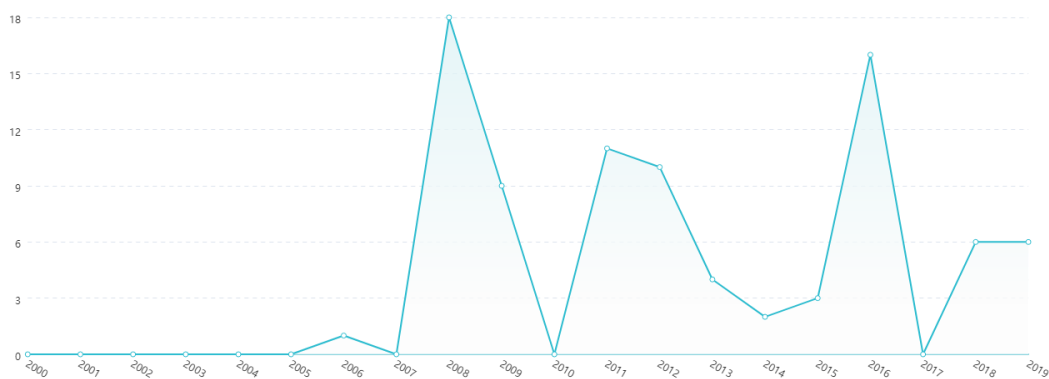


图 4-2-1 “厦大与万泰” HPV 预防与治疗技术全球申请趋势

由于厦门大学与万泰生物和厦门万泰的上述合作关系，且厦门大学与厦门万泰存在较多的联合申请，故将三者的相关数据在合并统计后进行分析，简称“厦大与万泰”。

数据显示，在 2006 年，厦门大学与北京万泰生物药业有限公司（后更名为北京万泰生物药业股份有限公司）联合申请了“从原核生物中纯化人乳头瘤病毒晚期蛋白 L1 的方法”，通过对大肠杆菌菌体裂解上清中的 L1 蛋白进行无盐沉淀、复溶、离子交换层析、疏水层析和复性可以大规模制备电泳纯度达到 98% 以上的类病毒颗粒。该类病毒颗粒具有良好的免疫原性，能诱导针对同型 HPV 病毒的中和抗体，可作为预防 HPV 感染的疫苗。

该专利于 2015 年获得授权后，并于 2019 年 08 月 16 日由北京万泰生物药业股份有限公司将专利权转移至厦门万泰沧海生物技术有限公司，目前的专利权人为厦门大学与厦门万泰沧海生物技术有限公司。

该专利在全球范围被引证次数达到 26 次，体现了该专利技术在相关技术领域中的基础地位。

2008 年，“厦大与万泰”的专利申请量出现爆发式增长，究其原因一是在于技术上的突破，二是在于对专利海外布局的启动。在 2008 年的申请量中，有 6 件向欧专局递交的专利申请，4 件美国专利申请，和 4 件向世界知识产权组织递交的专利申请，相关专利技术主要涉及人乳头瘤病毒 6、11、16、18 型的截短 L1 蛋白，且由于对海外专利局部的积极开展，初步形成了小规模的同族专利群。

2008 年之后，“厦大与万泰”的相关专利申请围绕在更广泛的海外专利布局，以及在前述主要技术的基础上进行的技术改进或应用扩展。

4.2.4 全球布局

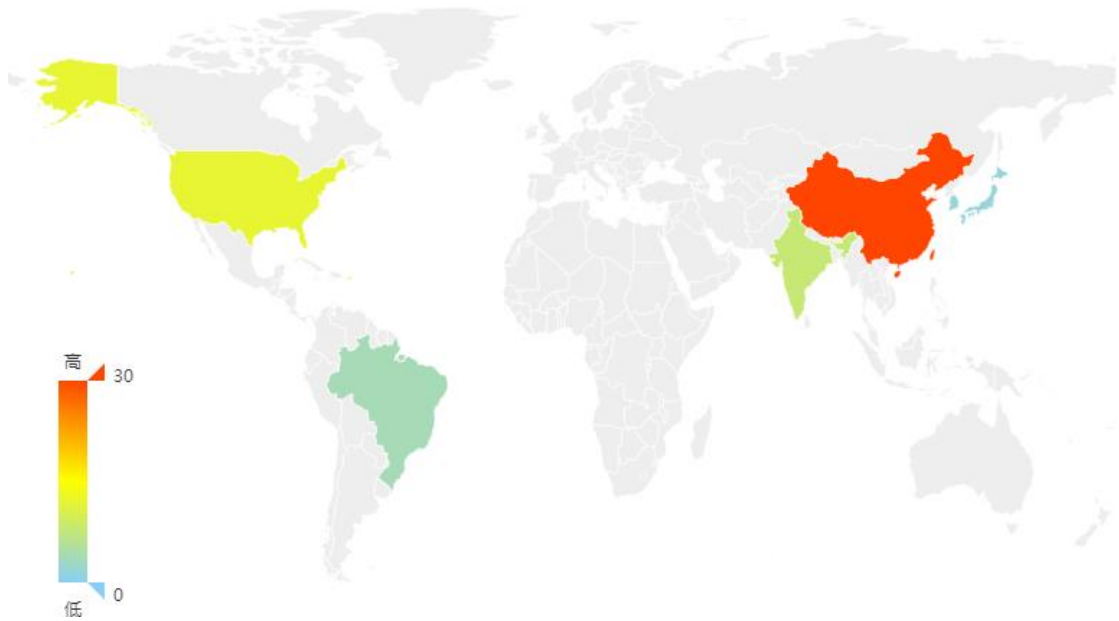


图 4-2-2 “厦大与万泰” HPV 预防与治疗技术全球布局

如图 4-2-2 所示，“厦大与万泰”向中国递交的专利申请占其总申请量的 35%，向国外递交的专利申请主要受理地区是美国与欧专局，占比分别是 14% 和 13%。印度、巴西、日本和韩国为其余的主要海外布局区域。

除此之外，“厦大与万泰”向世界知识产权组织递交的 PCT 国际申请，或将产生更多的海外专利，也不乏向更多国家进行布局的可能性。

4.2.5 专利法律状态分布

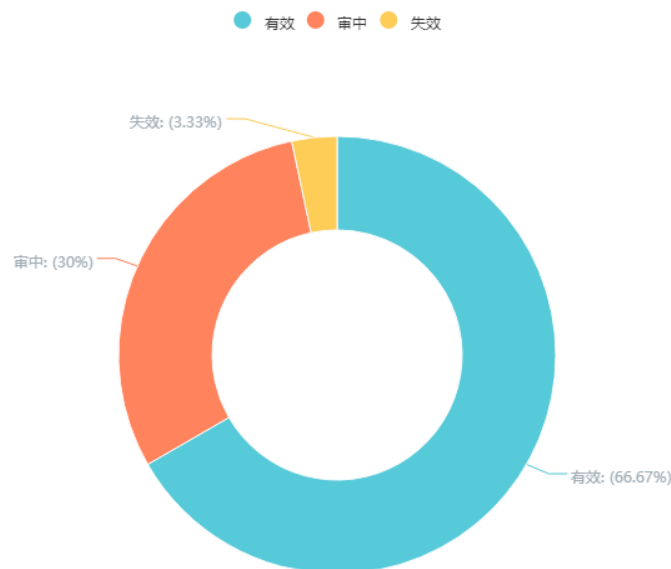


图 4-2-3 “厦大与万泰” HPV 预防与治疗技术全球专利有效性

从图 4-2-3 可以看到，“厦大与万泰”的相关技术有效专利占比 66.67%，审中专利申请占比 30%，而失效案件占比很低。该数据说明“厦大与万泰”在 HPV

预防与治疗技术领域掌握了较多的前沿技术，研究成果的创造性水平较高，且专利技术对申请人的意义重大，授权后一直维持专利权的有效性。

4.2.5 重要专利技术

重要专利的筛选方式有很多，下面是从“厦大与万泰”全球专利（及专利申请）数据中筛选出来的已授权且被引证次数较高的部分专利。被引证次数多说明该专利技术是其他专利改进的基础，是底层的核心技术，重要程度较高；同时专利授权标志着专利方案具有较高的创造性，属于该技术领域的前沿技术。

表 4-2-1 “厦大与万泰”重要专利

发明名称	申请号	被引证次数
从原核生物中纯化人乳头瘤病毒晚期蛋白 L1 的方法	CN200610140613.0	26
截短的人乳头瘤病毒 16 型 L1 蛋白	CN200810093816.8	13
截短的人乳头瘤病毒 11 型 L1 蛋白	CN200810111389.1	10
截短的人乳头瘤病毒 6 型 L1 蛋白	CN200810111390.4	10
一种检测人乳头瘤病毒中和抗体的方法	CN200910001113.2	6

从表 4-2-1 可以看到，被引证次数最多的专利申请号为 CN200610140613.0，被引证 26 次，引证该专利的申请人除“厦大与万泰”的三个申请人外，还包括普瓦丝株式会社、江苏先声药业有限公司、南京赛威信生物医药有限公司、北京康乐卫士生物技术股份有限公司、广东东阳光药业有限公司等，可见该专利是“厦大与万泰”技术改进的重要基础，也是多家国内医药企业的技术研发基础。

以下，针对上述 5 件重要专利技术基本内容、独立权利要求保护范围、权利要求项数和专利寿命进行简要说明：

(1) 《从原核生物中纯化人乳头瘤病毒晚期蛋白 L1 的方法》，该发明提供了一种从大肠杆菌中纯化人乳头瘤病毒晚期蛋白 L1 的方法。该方法通过对大肠杆菌菌体裂解上清中的 L1 蛋白进行无盐沉淀、复溶、离子交换层析、疏水层析和复性可以大规模制备电泳纯度达到 98% 以上的类病毒颗粒。该类病毒颗粒具有良好的免疫原性，能诱导针对同型 HPV 病毒的中和抗体，可作为预防 HPV 感染的疫苗。

权利要求 1 为“一种纯化乳头瘤病毒(特别是人类乳头瘤病毒)L1 蛋白质的方法，该方法包括如下步骤：(a) 获得表达有所述乳头瘤病毒 L1 蛋白质的原核宿主细胞，例如大肠杆菌细胞；这可以通过例如将表达有所述乳头瘤病毒 L1 蛋白质的原核宿主细胞培养物离心、收集细胞而实现；(b) 将所述原核宿主细胞在重悬溶液中重悬，所述重悬溶液含有足以溶解所述乳头瘤病毒 L1 蛋白质的浓

度的盐，优选还含有缓冲液，例如 Tris 缓冲液（例如 20mM Tris 缓冲液 pH7.2）；

（c）破碎所述原核宿主细胞；优选通过匀浆器破碎、均质机破碎、超声波处理、研磨、高压挤压、溶菌酶处理中的一项或者多项方法来实现；（d）除去不溶性部分，获得菌体裂解上清；优选通过如下方式实施：离心（例如以足以沉降细菌细胞碎片的离心力进行离心）裂解物，留取上清液；（e）将菌体裂解上清中盐的浓度降低到所述乳头瘤病毒 L1 蛋白质足以被选择性沉淀的盐浓度；和（f）非必需地收获沉淀，例如通过离心来实现。”

权利要求项数为 20 项。

专利寿命约 7~8 年。

（2）《截短的人乳头瘤病毒 16 型 L1 蛋白》，该发明涉及一种截短的人乳头瘤病毒 16 型 L1 蛋白，及由其组成的类病毒颗粒，含该类病毒颗粒的疫苗及其在预防宫颈癌中的用途。

权利要求 1 为“N 端截短了 4、6、8、10、20、30、或 40 个氨基酸的 HPV16 L1 蛋白。”

权利要求项数为 13 项。

专利寿命约 9~10 年。

（3）《截短的人乳头瘤病毒 6 型 L1 蛋白》，该发明涉及一种截短的人乳头瘤病毒 6 型 L1 蛋白，及由其组成的类病毒颗粒，含该类病毒颗粒的疫苗及其在预防尖锐湿疣或 HPV 感染中的用途。

权利要求 1 为“N 端截短了 2 个、3 个、4 个、或 5 个氨基酸的 HPV6 L1 蛋白。”

权利要求项数为 13 项。

专利寿命约 9~10 年。

（4）《截短的人乳头瘤病毒 11 型 L1 蛋白》，该发明涉及一种截短的人乳头瘤病毒 11 型 L1 蛋白，及由其组成的类病毒颗粒，含该类病毒颗粒的疫苗及其在预防尖锐湿疣或 HPV 感染中的用途。

权利要求 1 为“N 端截短了 3 个、4 个、5 个或 6 个氨基酸的 HPV11 L1 蛋白。”

权利要求项数为 13 项。

专利寿命约 9~10 年。

(5) 《一种检测人乳头瘤病毒中和抗体的方法》，该发明涉及一种高效、简便的人乳头瘤病毒中和抗体的检测方法，该方法可适用于对人乳头瘤病毒中和抗体的高通量检测，特征在于用斑点检测法来检测被人乳头瘤病毒或假病毒感染的细胞。同时该发明还公开了上述方法在筛选和鉴定中和性 HPV 单克隆抗体、评价人乳头瘤病毒疫苗免疫保护性、人乳头瘤病毒疫苗效力试验（ED50 测定）等方面的用途。

权利要求 1 为“高通量检测被 HPV 假病毒或病毒感染的细胞的方法，包括：
(1) 使被 HPV 假病毒或病毒感染的细胞带有适于斑点检测仪器（或，斑点检测法）检测的信号，但未被感染的细胞不带有该信号；和 (2) 通过使用斑点检测仪器（或，通过以斑点检测法）检测该信号来检测被 HPV 假病毒或病毒感染的细胞。”

权利要求项数为 15 项。

专利寿命约 9~10 年。

第5章 结论与建议

一、加强舆论教育与引导，消除误解与错误认知

1、HPV 虽普遍存在，但仍应积极预防

绝大部分舆论认为，HPV 普遍存在，且大多数 HPV 感染是自限性过程，多无症状或临床未发现，90% 两年内可自愈，只有当出现了肉眼可见病灶（如生殖疣）或者病理证实有病变发生（比如宫颈上皮内瘤样病变 CIN），才需要治疗。

然而，HPV 的传染性强、潜伏期较长，感染后症状不明显或无症状，但出现宫颈癌前病变时致死率高。

因此，不应由于 HPV 广泛存在且个别媒体存在“每个女人都会感染 HPV”的类似报道，就对 HPV 掉以轻心，甚至忽视该病毒的存在及影响。HPV 的预防应当是积极和必要，应当抱有“彻底消灭”的目标和信心。

2、HPV 不仅针对女性，男性也同样感染、携带甚至患病

过去的研究认为，HPV 感染致病多发生于女性群体。然而，随着发展中国家对于宫颈癌筛查的重视以及其他 HPV 相关癌症患者数量的增加，HPV 病毒对男性的影响趋势也逐渐上涨，例如男性患 HPV 相关口咽癌的概率比女性高出至少 3 倍。

2016 年，《Nature Reviews Clinical Oncology》期刊曾发表一篇新闻评论，重点阐述男孩接种 HPV 疫苗的必要性——男孩接种 HPV 疫苗能够为临床、经济、伦理等方面带来相当大的优势和益处：为与未接种 HPV 疫苗的女性发生关系的男性提供保护；除了自身接种疫苗之外，为女性提供更多一层防护；控制癌症筛查；降低 HPV 相关疾病的治疗成本；减轻对“群体免疫”的依赖。

从全球相关专利的数量情况可以看出，该技术的相关专利数量远低于同样具有传染性的其他病毒（例如流感病毒），这与人们对 HPV 的错误认知，以及对其相关疾病的重视程度低下有着不可忽视的关系。当下应当尽快纠正错误认知，使越来越多的人对 HPV 深入了解，并积极发挥主观能动性，为技术进步添砖加瓦。

二、HPV 预防性疫苗仍有较大改进空间

1、仍有较多高危型别病毒未被现有 HPV 预防性疫苗所涵盖

目前可通过免疫途径最大范围预防 HPV 的预防性疫苗为九价 HPV 疫苗（即 Gardasil 9，覆盖 HPV 6、11、16、18、31、33、45、52、58 型），然而，皮肤高危型的 HPV 还包括 HPV-5、8、14、17、20、36、38，黏膜高危型的 HPV 还包括 30、35、39。

因此，针对高危型 HPV 的预防仍有很大的发展与进步空间。虽然医药领域相对于其他技术领域的研发周期较长，但消灭人类疾病是广大医学工作者与科研人员一直以来孜孜不倦的课题与攻克目标。

2、降低生产成本，改善疫苗的接种方式或接种次数

虽然 MSD 和 GSK 在 HPV 疫苗中是一对竞争对手，但他们双方却达成了专利交叉许可，避免了没完没了的专利战，还可以强强联手一致对外，从而基本上垄断了 HPV 疫苗市场。

竞争对手除了需要避开专利侵权的问题之外，还可能需另辟蹊径。我们知道，昂贵的价格是 HPV 疫苗进行产品推广的一大硬伤，这源于其较高的生产成本，如果可以想办法降低疫苗的生产成本则将是一大竞争优势，尤其是针对中国市场。

此外，希瑞适®和佳达修®都要分三次注射，无疑降低了疫苗的接种率，从美国市场来看，只需要注射两次的佳达修®9 更受欢迎，因此，如果能改善疫苗的接种方式或接种次数也不失为一种策略。

三、加强 HPV 治疗性疫苗的相关研究

预防性疫苗和治疗性疫苗的一个重要的区别就是“靶子”的不同。

预防性疫苗模拟的是 L1 和 L2 这两种衣壳蛋白，也就是提高机体识别病毒“外衣”的能力来防止病毒感染。而某些 HPV 的这两种蛋白的表达水平低下，削弱了疫苗的预防作用，这使得宫颈癌患者即使打了疫苗，癌细胞也会恣意生长。

而治疗性疫苗针对的靶子是 E6 和 E7 这两种毒力蛋白，一方面这两种蛋白是导致细胞增殖失去控制的罪魁祸首，另一方面这两个蛋白是病毒为自己争取生存空间的法宝。如果能让人体的免疫系统来攻击这个靶点，病毒将失去藏身之地。

根据相关专利数据的分析结果可以看出，HPV 治疗性疫苗的相关专利数量较少，部分仅涉及持续表达相关蛋白的肿瘤动物模型的构建，说明 HPV 治疗性疫苗留给科研人员的可研究范围与改进空间均较大，相关企业或研究机构可关注该研发方向并寻求技术突破。

四、缩短 HPV 检测与分型的用时

HPV 的测法主要包括 HPV 抗原检测、HPV 抗体检测和 HPV-DNA 检测。

其中，HPV 抗原检测和 HPV 抗体检测各有各的局限性，且在 HPV 感染的早期，由于感染时间短，HPV 还未诱导出抗 HPV 抗体的产生，故在血清中可能检测不到抗 HPV 抗体，易出现假阴性的检测结果。

目前检测 HPV-DNA 并对 HPV 进行分型的最好方法为 PCR 技术，可以取病变组织和局部组织粘液、分泌物进行 HPV-DNA 检测。然而，该检测分型的时间较长，一般在 3~7 天，患者在等待检测结果时多出现焦虑等心理状态，对身心无益。

若能够在生物技术领域中找到更为快速、有效的检测分型手段进行突破，则该检测分型方法将得到更为普遍与广泛的应用。

五、重视疫苗安全性问题，改进疫苗质控方法

近年来，随着 HPV 预防性疫苗的供不应求，出现了不法商家向消费者售卖、注射假 HPV 疫苗事件。十三届全国人大常委会第十一次会议于 2019 年 6 月 29 日通过了《中华人民共和国疫苗管理法》，并自 2019 年 12 月 1 日起施行。

其中明确规定，国家对疫苗生产企业实行严于一般药品生产企业的准入制度。从事疫苗生产活动，除应当具备一般药品生产的条件外，还应当符合疫苗产业发展规划、具备适度规模和足够的产能储备、具有保证生物安全的制度和设施，并符合国家疾病预防控制需要。

在此情况下，为了杜绝不法商家的造假行为和扰乱市场行为，维护疫苗生产企业的经济利益，同时更好的保护消费者权益，若疫苗生产企业可以从疫苗的质控等方面通过附加技术（例如有效物质的指示剂/标志物等）来保障疫苗的质量及安全性，将能够为消费者及监管部门提供鉴别依据，从而保障消费者和企业自身的权益。

六、加强产学研合作

由重要申请人中的国内申请人可以看出，厦门大学与万泰生物之间的产学研合作开展的较为成熟与成功。

而在国内申请人排名中同样榜上有名的浙江大学和清华大学，也应当积极与相关企业开展合作，促进科研成果的转化与落地，在引领技术发展的同时，收获一定的经济效益与社会效益。

同理，相关企业也应关注在该技术方向上成果显著的大专院校与科研院所，无论是在技术开发还是在人才交流上，都可进行一定的合作，达到互利共赢的目的。

七、重视专利技术的海外布局

我国申请人应当在提高海外专利布局意识的同时，学习默沙东与葛兰素史克对核心技术的专利布局思路，将可以独立解决某个技术问题并相应获得某个技术效果的发明点尽可能地进行单独的保护，以获得与研发成果及其贡献更为匹配的保护范围。虽然，在专利布局时会产生一定的费用，但相比其在之后能带来的经济效益，孰轻孰重还是显而易见的。

对于已经被他人获得专利保护的技术，在确定研发方向时也应注意规避，避免产品上市后进入被动局面。

在实施相关技术时，务必做好侵权预警分析，避免落入他人专利权的保护范围。

与此同时，对于研发方向上已经有大量专利申请的技术，可以探索新的、局部的改进点进行保护，实现外围专利的积累，再利用外围专利进一步覆盖技术领域，构筑外围专利网，形成攻防体系，在激烈竞争中赢得主动权。