
重组胶原蛋白制备工艺及其下游应用 专利导航分析报告



2023 年 8 月

目录

一、引言	4
二、重组人源胶原蛋白行业分析	17
（一）重组人源胶原蛋白产业发展环境	17
（二）重组人源胶原蛋白行业发展现状	19
（三）重组人源胶原蛋白行业发展趋势	21
（四）企业现状分析	21
1. 长春圣博玛生物材料有限公司发展历程	21
2. 企业知识产权制度	22
3. 企业对于重组人源胶原蛋白的规划	23
三、重组人源胶原蛋白专利导航分析	25
（一）检索策略	25
（二）重组人源胶原蛋白专利总体趋势分析	27
1. 专利申请总体趋势分析	27
2. 区域专利申请量占比分析	33
3. 全球申请人国别以及专利价值度	36
（三）重组人源胶原蛋白技术功效分析	37
1. 基于 IPC 分类的重组人源胶原蛋白技术分布	37
2. 重组人源胶原蛋白技术功效分布	40
3. 重组人源胶原蛋白制备工艺分析	43
4. 重组人源胶原蛋白下游应用分析	48
（四）重组人源胶原蛋白重点专利	55
1. 重组人源胶原蛋白重点专利列表	55
2. 重组人源胶原蛋白制备方法重点专利	58
3. 重组人源胶原蛋白下游应用重点专利	63
（五）小结	64
四、重组人源胶原蛋白主要竞争对手专利布局分析	66
（一）主要专利申请人统计分析	66
1. 主要申请人在中国的申请量排序	66

2. 主要申请人的专利价值分析	68
3. 主要申请人的专利申请趋势分析	69
(二) 江苏江山聚源生物技术有限公司专利布局分析	71
1. 江苏江山聚源生物技术有限公司背景介绍	71
2. 江苏江山聚源生物技术有限公司的专利布局特点:	72
3. 江苏江山聚源生物技术有限公司重点品种的相关专利	75
(三) 山西锦波生物医药股份有限公司专利布局分析	86
1. 山西锦波生物医药股份有限公司背景介绍	86
2. 山西锦波生物医药股份有限公司的专利布局特点:	87
3. 山西锦波生物医药股份有限公司重点品种的相关专利	89
(四) 小结	93
五. 重组人源胶原专利侵权风险评估和高价值专利开发建议	94
(一) 重组人源胶原蛋白专利申请法律状态分析	94
(二) 重组人源胶原蛋白中国专利法律事件和无效情况	97
(三) 防范专利侵权的建议	101
1. 与科研院所合作, 购买专利作为防御武器	101
2. 构建防范专利侵权风险数据库	103
3. 关注主要竞争对手专利布局, 积极干预竞争对手的专利申请	105
4. 积极应对专利侵权风险, 多维度降低侵权风险	106
(四) 高价值专利培育建议	106
(五) 小结	108
六、总结以及对企业知识产权保护的建议	110
(一) 重组人源胶原蛋白制备方法和下游应用导航分析总结	110
1. 企业开展重组人源胶原蛋白研发的优势 S (strengths)	112
2. 企业开展重组人源胶原蛋白研发的劣势 W (weaknesses)	112
3. 企业开展重组人源胶原蛋白研发的机会 O (opportunities)	112
4. 企业开展重组人源胶原蛋白研发的所面临的 T (threats) 威胁	113
(二) 对企业知识产权保护的建议	113
1. 积极参与行业标准的制定, 避免竞争对手形成标准必要专利	113
2. 专利申请和技术秘密齐头并进, 多体系保护知识产权	114

3. 追踪行业龙头的发展方向，提前预警专利风险 115

4. 加强技术分支的专利布局，构建多层次的专利保护体系 116

5. 提前进行专利侵权风险评估，降低企业经营风险 117

6. 强化专利申请策略，扩大专利的保护范围 117

一、引言

胶原蛋白是生物高分子，动物结缔组织中的主要成分，也是哺乳动物体内含量最多、分布最广的功能性蛋白，占蛋白质总量的 25%~30%，某些生物体甚至高达 80%以上。

畜禽源动物组织是人们获取天然胶原蛋白及其胶原肽的主要途径，但由于相关畜类疾病和某些宗教信仰限制了人们对陆生哺乳动物胶原蛋白及其制品的使用，现今正在逐步转向海洋生物中开发。欧洲食品安全局（EFSA）已证实了即使是动物骨骼来源的胶原蛋白也不存在感染疯牛病和其它相关疾病的可能。

由于氨基酸组成和交联度等方面的差异，使得水产动物尤其是其加工废弃物——皮、骨、鳞中所含有的丰富的胶原蛋白具有很多牲畜胶原蛋白所没有的优点，另外来源于海洋动物的胶原蛋白在一些方面明显优于陆生动物的胶原蛋白，比如具有低抗原性、低过敏性等特性。因此水产胶原蛋白可能逐步替代陆生动物胶原蛋白。

胶原蛋白种类较多，常见类型为 I 型、II 型、III 型、V 型和 XI 型。在正常皮肤组织中，胶原主要以 I、III 型胶原纤维的形式存在。IV 型胶原蛋白非常细小而且呈线性分布在组织内部，是连接表皮和真皮的主要要素。XI 型胶原是异三聚体，其组成为 $\alpha 1(XI) \alpha 2(XI) \alpha 3(XI)$ ，XI 型胶原是软骨的微量成分，在软骨胶原纤维的形成和软骨基质的组成中起着重要作用，且常与 II 型胶原共存。

陆生生物的软骨组织较水生生物含量高的多，所以Ⅱ型胶原的研究的对象大多是陆生生物，虽然在1984年已经从鲨鱼的软骨中分离出来Ⅱ型胶原，但是从水产动物提取Ⅱ型胶原的研究并不多。XⅧ型胶原发现的相对较晚，同源性较高，还有不同的亚类，主要存在于肺、肝脏和肾脏等组织中。属于被称之为 multi-plexin 的特殊胶原亚族，含有其他胶原所没有的 C 末端非三螺旋区（non-triple-helical regions, NC1），这一特殊结构使其与其他仅由三螺旋结构组成的胶原相比拥有更好的灵活性。XⅧ型胶原的研究主要集中在医学和分子生物学领域，如胚胎中的转录表达。

重组人源胶原基本含义

重组胶原蛋白一般指重组人源胶原蛋白，是通过基因工程技术，将人体胶原蛋白基因进行特定序列设计、酶切和拼接、连接载体后转入工程细胞，通过发酵表达生产胶原蛋白。重组胶原蛋白是利用 DNA 重组技术制备的胶原蛋白，其氨基酸序列可根据需求进行设计改进，重组的胶原蛋白的基因序列与人的基因序列高度一致，组织相容性较好，可以被人体直接吸收并参与构建胶原，帮助进行组织修复和部位填充。

重组人源胶原蛋白基础结构跟人体一模一样的，同时在此基础上进行优化，提高胶原蛋白的亲水性以及活性。含有大量的亲水性基因，具有良好的成膜性，保持皮肤角质层水分。同时，它的趋向性引导作

用可引导上皮细胞快速进入受损部位，有效提高皮肤再生速度，缩短创伤愈合时间，从而恢复皮肤屏障功能。

两种类型

“重组人源胶原蛋白”视其是否含有非人源胶原蛋白氨基酸序列，可进一步分为 A 型和 B 型两种类型：

A 型是指不含有非人源胶原蛋白氨基酸序列的材料，包括人源胶原蛋白特定型别基因编码的全长氨基酸序列（不具有三螺旋结构），或者人源胶原蛋白特定型别基因编码的部分氨基酸序列片段，或者人源胶原蛋白功能片段的组合（其氨基酸序列中不含连接氨基酸、标签氨基酸等非人源胶原蛋白氨基酸序列）；^[6]

B 型是指在人源胶原蛋白功能片段组合基础上添加连接氨基酸、标签氨基酸等非人源胶原蛋白氨基酸序列的材料。^[6]

提取方法

一种重组人源胶原蛋白，结构为单链结构，基本重复单元为 gergapgfrgpagpngipgekpgagergap，为人源胶原蛋白 III 型肽段，末端序列为 GPPGPCCGGG，为人源胶原蛋白 II 型肽段。生产步骤为：大肠杆菌基因工程菌的构建；大肠杆菌基因工程菌的发酵培养；重组人源胶原蛋白的诱导和表达；重组人源胶原蛋白的纯化。该发明采用大肠杆菌表达系统，适于大规模放大，生产成本低，产量高。^[2]

重组人源胶原蛋白的结构特征

重组人源胶原蛋白的发现已被国际蛋白数据库（PDB）收录，填补了 PDB 的空白，收录编号：6A0A & 6A0C。其是基于人III型胶原蛋白的原始基因序列，选择水溶性强、生物活性高的部分进行密码子优化和重组，采用大肠杆菌表达系统，利用生物发酵技术实现可规模化生产的一种胶原蛋白，具有与人 100%同源，水溶性强、生物活性高、透皮吸收率高等特点。拥有独特的 164.88° 三螺旋柔性曲度，这种结构可以显著增强胶原蛋白对细胞的粘附力。

重组人源胶原蛋白的产品应用

胶原蛋白是人体最丰富的蛋白质之一。已经证明胶原蛋白水解物具有显著生物活性，如抗氧化特性、抗高血压活性、降脂活性以及修复受损皮肤性质。胶原蛋白在皮肤中具有双重作用：提供弹性蛋白和胶原蛋白形成的构建模块，充当配体或结合成纤维细胞受体刺激合成透明质酸。由于胶原蛋白因具有良好的生物相容性、可生物降解性以及生物活性，因此在食品、医药、组织工程、化妆品等领域获得广泛的应用。

胶原蛋白是肌体自然蛋白，对皮肤表面的蛋白质分子具有较大的亲和力、较弱的抗原性、良好的生物相容性和生物降解安全性，可降解吸收，粘附力好。由胶原制成的手术缝合线既有与天然丝一样的高强度，又有可吸收性，在使用时既有优良的血小板凝聚性能，止血效果好，又有较好的平滑性和弹性，缝合结头不易松散，操作过程中不易损伤机体组织，对创面有很好的粘附性，一般情况下只需较短时间

的压迫就可达到满意的止血效果。所以胶原蛋白可以制成粉状、扁状及海绵状的止血剂。同时用合成材料或胶原蛋白在血浆代用品、人造皮肤、人工血管、骨的修复和人工骨和固定化酶的载体等方面的研究和应用方面都十分的广泛。

胶原类医用产品的临床应用

胶原蛋白分子肽链上具有多种反应基团，如羟基、羧基和氨基等，易于吸收和结合多种酶和细胞，实现固定化，它具有与酶和细胞亲合性好、适应性强的特点。另外，胶原易加工成型，故纯化的胶原蛋白可制成许多不同形式的材料，如膜、带、薄片、海绵、珠体等，但以膜形式应用的报道最多。胶原制备膜用于生物医学，除具有生物可降解性、组织可吸收性、生物相容性、弱抗原性外，还主要有：亲水性强，抗张强度高，具有类似真皮的形态结构，透水透气性好；高抗张强度和低延展性决定的生物塑性；官能团多，可进行适度交联改性，从而可控制其生物降解速度；可调节溶解（溶胀）性；与其它生物活性组分一起使用，具有协同效应；可与药物相互作用；交联或酶处理去端肽可使抗原性降低，可隔离微生物，有生理活性，如有血凝作用等优点。同时也存在以下缺点：胶原的分离纯化及加工处理复杂，分离的胶原交联密度、纤维大小等具有多样性。酶解胶原速度多变，条件难于控制；且纯胶原干燥后质地脆，成膜能力并不强，其膜延展性低，易干裂，抗水性差，遇水易溶胀，在体内易降解，潮湿环境中易受细菌侵蚀而变质，此外还可能导致一些副反应，如组织钙化等。故

实际应用中，常常通过一定方法将胶原蛋白改性，通过改性避免胶原蛋白制备材料的缺点，提高胶原的拉伸强度及抗降解能力，降低膨胀率，改善胶原的力学性能与抗水性。

胶原蛋白药物缓释应用

临床应用形式有水溶液、凝胶、颗粒剂、海绵和薄膜等。同样这些形状都可用于药物缓释，已获准上市和正在研发的胶原蛋白药物缓释应用大都集中在眼科中抗感染和青光眼治疗，创伤中的局部治疗及伤口修复的控制感染，妇科的宫颈发育异常和外科的局部麻醉等。

（2）人体组织

由于胶原蛋白广布于人体各组织中，是各组织中的重要成分并构成组织细胞外基质（Extracellular matrix, ECM），其性质是一种天然的组织支架材料。从临床应用的角度，人们用胶原蛋白制成各种各样的组织工程支架，如皮肤、骨组织、气管和血管支架等。然而以胶原本身而言就有两大类，即纯胶原制备的支架和与其它成分复合而成的复合物支架。纯胶原蛋白组织工程支架具有生物相容性好、易加工、可塑性并能促进细胞粘附、增殖等优点，但也有胶原蛋白的力学性能差，在含水时难以塑形，无法支撑组织重建等不足。其次在修复处的新生组织会产生各种各样的酶，将胶原蛋白水解，导致支架崩解，而采用交联或复合的方式能改善与提高。现已成功地将胶原蛋白基生物材料用于人工皮肤、人工骨、软骨移植和神经导管等组织工程产品。有人用嵌入软骨细胞的胶原蛋白凝胶来修复软骨缺陷并尝试用上皮、

内皮和角膜细胞附在胶原蛋白海绵以适应角膜组织。还有人混合自体同源的间叶细胞中的茎状细胞和胶原蛋白凝胶制作肌腱用于腱后修复。

以胶原蛋白为基质作真皮辅以上皮成分构成的组织工程人工皮肤药物缓释胶以胶原蛋白为主要成分的给药系统应用非常广泛，可以把胶原蛋白水溶液塑造成各种形式的给药系统，如眼科方面的胶原蛋白保护物、烧伤或创伤使用的胶原海绵、蛋白质传输的微粒、胶原蛋白的凝胶形式、透过皮肤给药的调控材料以及基因传输的纳米微粒等。此外，还可作为组织工程包括细胞培养系统的基质、人工血管和瓣膜的支架材料等。

（3）皮肤

自体皮肤移植一直是治疗二度和三度烧伤的全球标准方法，然而对于严重烧伤的病人，缺少合适的可移植的皮肤成了最严峻的问题，有人利用生物工程技术通过婴儿皮肤细胞培育出婴儿皮肤组织，这种胶原蛋白组织在没有自体移植的情况下，在3周到18个月不等的时间内可治愈不同程度的烧伤，而且新长出的皮肤也很少表现出肥大增生和抗性。还有人用人工合成的聚-DL-乳酸-羟基乙酸（PLGA）和天然胶原蛋白来培育三维的人皮肤纤维原细胞，结果表明：细胞在合成网状物上生长更快，而且内外几乎同步生长，增殖细胞和分泌的胞外基质更均一，把这种纤维植入无皮的大鼠背部，2周后就长出了真皮组织，4周后就长出了上皮组织。

（4）化妆品

胶原蛋白由动物皮提取，皮中除胶原蛋白外还含有透明质酸、硫酸软骨素等蛋白多糖，它们含有大量极性基团，是保湿因子，且有阻止皮肤中的酪氨酸转化为黑色素的作用，故胶原蛋白有纯天然保湿、美白、防皱、祛斑等作用，可广泛应用于美容用品中。胶原蛋白的化学组成、结构赋予了它是美容的基础。胶原蛋白与人体皮肤胶原的结构相似，为非水溶性纤维状含糖蛋白质，分子中富含大量氨基酸和亲水基，具有一定的表面活性和很好的相容性，同时由于其分子中含有大量的羟基，因此它有着相当好的保湿作用。在相对湿度 70% 时，仍可保持其自身重量 45% 的水分。试验证明：0.01% 的胶原蛋白纯溶液就能形成很好的保水层，供给皮肤所需要的全部水分。

随着年龄的增长，成纤维细胞的合成能力下降，若皮肤中缺乏胶原蛋白，胶原纤维就会发生交联固化，使细胞间粘多糖减少，皮肤便会失去柔软、弹性和光泽，发生老化，同时真皮的纤维断裂、脂肪萎缩、汗腺及皮脂腺分泌减少，使皮肤出现色斑、皱纹等一系列老化现象。将其作为活性物质用于化妆品中时，后者可以扩散到皮肤的深层，其含有的酪氨酸与皮肤中的酪氨酸竞争，而与酪氨酸酶的催化中心结合，从而抑制黑色素的产生，使皮肤中的胶原蛋白活性增强，保持角质层水分以及纤维结构的完整性，促进皮肤组织的新陈代谢，对皮肤产生良好的滋润保湿、消皱等美容作用。早在 20 世纪 70 年代初，美国就率先推出注射用牛胶原，用于祛斑除皱纹及修复瘢痕。^[172-173]

不过在化妆品中，单纯用作营养性护肤类原料通常要求分子量在2KD 以下，以让水解胶原能渗透入皮肤内。而护发类化妆品除要求水解胶原具有保湿性以外，还应具有一定的成膜性，因此，水解胶原的分子量要求会更高。

（5）食品

胶原蛋白亦可用于食品，早在十二世纪 Bingen 的 St.Hildegard 就描述了利用小牛的软骨汤作为药物来治疗关节疼痛，在相当长的一段时间里，含胶原的一些产品被人们认为对关节是很有益处的。因为它具有适用于食品的一些属性：食用级通常外观为白色，口感柔和，味道清淡，易消化。可以降低血甘油三酯和胆固醇，并可以增高体内某些缺乏的必需微量元素使之维持在一个相对的正常范围之内，它是一种理想的降血脂食品。此外，有研究表明，胶原蛋白可以协助排除体内的铝，减少铝在体内的聚集，降低铝质对人体的危害，并一定程度上促进指甲和头发的生长。II 型胶原是关节软骨中的主要蛋白，因而是潜在的自身抗原。口服后能诱导 T 细胞产生免疫耐受，从而抑制 T 细胞介导的自身免疫性疾病。胶原多肽是胶原或明胶经蛋白酶等降解处理后制得的具有较高消化吸收性、分子量约为 2000~30000 的产物，不具有明胶的凝胶性能，市场上销售的胶原多为胶原多肽。

胶原的一些品质使得它在许多食品中用作功能物质和营养成分具有其它替代材料难以比拟的优点：胶原大分子的螺旋结构和存在结晶区使其具有一定的热稳定性；胶原天然的紧密的纤维结构使胶原材料

显示出很强的韧性和强度，适用于薄膜材料的制备；由于胶原分子链上含有大量的亲水基团，所以与水结合的能力很强，这一性质使胶原在食品中可以用作填充剂和凝胶；胶原在酸性和碱性介质中膨胀，这一性质也应用于制备胶原基材料的处理工艺中。^[179]

胶原蛋白粉可直接加入到肉制品，以影响肉类的嫩度和肉类蒸煮后肌肉的纹理。研究表明，胶原蛋白对原料肉和烹饪肉质地的形成非常重要，胶原蛋白含量越高，肉的质地越硬。像鱼肉的嫩化被认为与V型胶原蛋白降解有关，其肽键的破坏引起的细胞外周胶原纤维的裂解被认为是肌肉嫩化现象的主要原因。通过破坏胶原蛋白分子内的氢键，使原有的紧密超螺旋结构破坏，形成分子较小、结构较为松散的明胶，既可改善肉质的嫩度又可提高其使用价值，使其具有良好的品质，增加蛋白质含量，既口感好又有营养。日本还开发出了动物胶原蛋白为原料经胶原蛋白水解酶水解、调制开发出新型调味品和清酒，不但有特殊的风味，还能补充部分氨基酸。^{[28] [180-182]}

随着各类香肠制品在肉制品中所占的比例越来越大，天然的肠衣制品严重缺乏。研究人员正致力于替代品的开发，以胶原蛋白质为主要的胶原肠衣本身是营养丰富的高蛋白物质，在热处理过程中随着水分和油脂的蒸发与溶化，胶原几乎与肉食品的收缩率一致，而其他的可食用包装材料还没有被发现具有这种品质。另外，胶原蛋白本身具有固定化酶的功能，具有抗氧化性，可以改善食品的风味和质量。产品应力与胶原蛋白含量的多少成正比，而应变则成反比。^[183-185]

（6）保健品

胶原蛋白是人体骨骼，尤其是软骨组织中的重要组成成分。胶原蛋白就像骨骼中的一张充满小洞的网，它会牢牢地留住就要流失的钙质。没有这张充满小洞的网，即便是补充了过量的钙，也会白白地流失掉。而胶原蛋白的特征氨基酸羟基脯氨酸是血浆中运输钙到骨细胞的工具。骨细胞中的骨胶原是羟基磷灰石的粘合剂，它与羟基磷灰石共同构成了骨骼的主体。而骨质疏松的实质是合成骨胶原的速度跟不上需要，换言之，新的骨胶原的生成速度低于老的骨胶原发生变异或老化速度。研究表明，如果缺少胶原蛋白，补充再多的钙质也无法防止骨质疏松，因此，只有摄入足够的可与钙结合的胶原蛋白，才能使钙在体内被较快消化吸收，且能较快的达到骨骼部位而沉积。

将胶原蛋白和聚乙烯吡咯烷酮溶在柠檬酸缓冲液里制得胶原蛋白-PVP 聚合物（C-PVP），用于受伤骨骼的加固不仅效果好，安全性也高，即使长周期的连续用药，不管是实验还是临床试验都不表现出淋巴肿大、DNA 损伤，不会引起肝和肾的代谢紊乱，也不诱发人体产生抗 C-PVP 的抗体。

（7）饲料

饲料用胶原蛋白粉是以制革的残次皮料、皮边角余料等副产物为原料，运用物理、化学或生物技术方法处理得到的蛋白质产品。制革厂鞣革后匀削和剪裁产生的固体废弃物统称为鞣革废渣，其干物质的主要成分就是胶原蛋白。处理后可作为一种动物源性蛋白营养添加剂，

替代或部分替代进口鱼粉，用于混、配合饲料的生产，具有较好的饲喂效果和经济效益。其蛋白质含量高，富含 18 种以上氨基酸，含有钙、磷、铁、锰、硒等矿物质元素，并带有芳香味。研究表明，水解胶原蛋白粉可部分或全部替代生长肥育猪日粮中的鱼粉或豆粕，但添加比例不能超过 6%，当含量达 8% 时则显著降低生产性能及日粮消化率，增加饲养成本。

还有人进行了生长试验和消化试验以评价水产饲料中胶原蛋白替代鱼粉的效果。生长试验是在基础饲料（对照组，含鱼粉 12%）中分别以 2%、4% 胶原蛋白等重量替代鱼粉饲养平均体重 6.5g 的异育银鲫（共 315 尾）35d，各组鱼体增重率分别为 71.3%、70.9%、71.9%，各组间没有显著差异（ $P>0.05$ ）；消化试验是采用平均体重 110g 的异育银鲫，按套算法测定了异育银鲫对胶原蛋白的蛋白质消化率为 97.3%。研究结果表明，胶原蛋白具有很高的消化吸收率，可部分替代鱼粉而对异育银鲫的增重无影响。

（8）其他

有人研究了膳食铜缺乏与老鼠心脏胶原蛋白含量之间的关系。通过 SDS-PAGE 分析，再用考马斯亮蓝染色，结果表明检测改变了的胶原蛋白的额外代谢特征可预测铜缺乏；由于肝脏纤维化可减少蛋白质含量，因此还可通过测定肝脏中胶原蛋白的含量来预测肝脏纤维化。*Anoectochilus formosanus* 的水提取物（AFE）则可降低 CC14 诱发的肝脏纤维化，降低肝脏胶原蛋白的含量。胶原蛋白还是巩膜的主要

成分，对眼睛的作用也非常重要，如果巩膜中胶原蛋白的合成减少而降解增加就会导致近视。

鉴于申请专利是将技术市场化最重要的早期步骤之一，专利数据也是衡量技术发展最重要、最直观、最有效的方法。本次专利导航通过对专利数据的加工、处理和分析，以期为企业了解重组人源胶原蛋白技术领域的发展现状提供参考和借鉴。

本重组人源胶原蛋白技术专利导航分析项目以提升企业竞争力为目标，以专利导航分析为手段，以重组人源胶原蛋白产品开发和风险分析为核心，为企业的技术创新、风险防范、市场竞争提供研发建议，规避策略以及专利布局建议，将专利布局、储备和专利运营嵌入产品开发全过程，将专利导航项目成果融到企业的各项决策中，通过专利导航提升企业科研管理能力，提升企业重组人源胶原蛋白产品在市场的竞争力。

二、重组人源胶原蛋白行业分析

本部分内容主要分析企业的整体发展定位，结合企业的外部发展环境和自身能力水平，立足现状，置身环境，面向未来，找准定位，明确企业重点发展的产品或产品组合，进一步聚焦分析对象和范围。

（一）重组人源胶原蛋白产业发展环境

重组胶原蛋白因其良好的生物相容性和生物活性，在医用材料、化妆品等多个领域应用，受到行业和消费者的广泛认可。随着中国经济的不断发展，近年来中国人均 GDP 不断上升，居民人均可支配收入增加，人们的消费能力和生活水平显著提升。未来经济向好发展继续推动社会消费升级，这将为我国重组胶原蛋白行业提供稳定的发展环境，同时拉动重组胶原蛋白应用领域如护肤品、化妆品、保健品、生物医用材料、组织工程、食品等产业的发展，其中医用敷料、功效性护肤品等下游消费市场增长迅猛，为重组胶原蛋白行业带来广阔发展空间，从而推动我国重组胶原蛋白行业的高速发展。

近年来，在国家政策倡导与支持下，众多企业纷纷入局重组胶原蛋白行业。比起动物源胶原蛋白，“合成生物学技术”生产的重组胶原蛋白克服了传统动物胶原蛋白可能存在的病毒隐患、排异反应风险、功能性、吸收性不确定等多重弊端，具有良好的生物相容性和安全性以及很低的抗原性，因而可以广泛应用于生物医学领域，包括医用敷

料、人工骨支架、注射填充物、人工血管等等。随着重组技术不断取得创新突破，重组胶原蛋白应用范围更加广泛，同时众多下游领域迅速发展扩大对重组胶原蛋白产品的市场需求，共同推动了我国重组胶原蛋白市场规模的迅猛扩张。

在高速发展的同时，重组胶原蛋白行业也存在一些乱象。而一个行业的稳健发展，离不开行业标准的规范指导，更离不开权威共识的专业指南。业内人士认为，随着相关法规的不断完善，我国重组胶原蛋白产业将迎来高质量发展新时期。近年来，国家药监局先后颁布多项行业标准及政策，分别对重组胶原蛋白生物材料命名、产品监督管理及质量控制等作出规范要求，行业的规范化将使重组胶原蛋白产业实现高质量发展。

重组胶原蛋白作为新型生物材料的典型代表之一，近年来国家陆续出台多部政策和法则来支持与规范行业发展。2021年3月由国家药监局发布的《重组胶原蛋白生物材料命名指导原则》，用于指导医疗器械领域重组胶原蛋白生物材料的命名（不包括动物组织提取的胶原蛋白生物材料），进一步规范重组胶原蛋白生物材料命名，推动新型生物材料产业高质量发展。2021年4月颁发的《重组胶原蛋白类医疗产品分类界定原则》，规范了重组胶原蛋白类医疗产品管理属性和管理类别判定。2022年4月，《重组人源化胶原蛋白》立项，强调要鼓励重组人源化胶原蛋白新型生物材料研发创新，推动医疗器械产业高质量发展。

（二）重组人源胶原蛋白行业发展现状

近几年，随着合成生物学快速发展，胶原蛋白行业迎来新的突破与发展，重组胶原蛋白成为更优质、更有应用发展前景的新型胶原蛋白材料。重组胶原蛋白在国内医美行业同样掀起波澜，吸引了越来越多的企业入局。

当前我国重组胶原蛋白市场格局较为分散，行业集中度低，尚未出现一家独大的竞争格局。目前重组胶原蛋白行业重点企业主要有巨子生物、锦波生物、创健医疗、聚源生物。随着国内重组胶原蛋白市场迅速扩张，具备先发优势的龙头企业纷纷抢占市场赛道，部分重点企业如锦波生物、创尔生物、巨子生物陆续上市，国内重组胶原蛋白社会热度持续上升，企业间竞争形势激烈。

重组胶原蛋白产业链



资料来源：智研咨询

截至目前，国内重组胶原蛋白专业皮肤护理赛道有 4 家主要参与者，分别是巨子生物、锦波生物、创健医疗、聚源生物。其中，巨子生物、锦波生物在原料端、品牌端均有布局，巨子生物为国内最早对重组胶原蛋白展开研究的公司，于 2011 年推出了全国首个用于医疗器械中的重组胶原蛋白产品；创健医疗、聚源生物主要聚焦于原料端。除此之外，2022 年，华熙生物斥资 2.33 亿元收购北京益而康生物工程有限公司 51% 的股权，进军胶原蛋白产业；丸美生物、江苏吴中、未名拾光、美神生物等一批公司也通过各种方式快速入局。

（三）重组人源胶原蛋白行业发展趋势

在国家政策对产业发展的支持，以及相关法则对行业标准化工作持续推进下，未来我国重组胶原蛋白将步入规范有序的发展阶段。同时，当前重组胶原蛋白在医用敷料、功效性护肤品中还未占据首位，仍存在广阔的市场空间。随着重组胶原蛋白的功效和特性得到更多科学实验和临床数据的支撑，消费者对重组胶原蛋白的优势更加深入，重组胶原蛋白在应用领域中的市场规模将迎来爆发期。未来重组胶原蛋白市场规模增速将继续领先其他活性成分，重组胶原蛋白在主要下游市场中的渗透率将持续提升。

从市场规模看，重组胶原蛋白赛道市场不断扩大。相关调查数据显示，2022 年中国重组胶原蛋白市场规模为 185 亿元，占胶原蛋白市场规模的 46.6%，同比增长 71.3%；2017—2022 年年均复合增长率为 65.3%，预计到 2027 年，重组胶原蛋白市场规模将达到 1083 亿元，占胶原蛋白市场规模的 62.3%。

（四）企业现状分析

1. 长春圣博玛生物材料有限公司发展历程

长春圣博玛生物材料有限公司成立于 2007 年 4 月，位于长春市高新区超群街 666A 号，是一家集生物医用高分子材料及植入器械产

品研、产、销于一体的高新技术企业。主要围绕骨科、创伤修复、运动医疗、脊柱外科等方面进行可植入高值医疗器械所需材料及器械的开发和销售。

公司主要生产生物可降解医用聚乳酸类高分子材料和可吸收医疗器械产品，目前拥有可吸收接骨螺钉、可吸收接骨板、可吸收界面螺钉、聚乳酸面部填充剂等 8 个国家三类医疗器械注册证，其中可吸收接骨螺钉、可吸收接骨板、聚乳酸面部填充剂已进入市场销售。

2. 企业知识产权制度

公司注重知识产权的创新和保护，目前拥有专利共 107 项，其中发明专利 59 项，实用新型 43 项，外观设计 5 项。拥有知识产权团队共 47 人，均为本科及以上学历，其中研发人员 42 人，为知识产权工作提供理论科学基础；知识产权专职人员 5 人，为理论基础转化专利等知识产权提供直接保障。

公司为激励研发人员的知识产权创新能力，完善知识产权管理制度，建立了《圣博玛知识产权奖励办法》，提高了研发人员自主创新的积极性，为知识产权工作注入源源不断地动力。同时，公司认真实施知识产权战略，加大了企业知识产权的工作力度，强化专利知识的普及、专利培训、专利申请与保护工作，取得了明显成效。

3. 企业对于重组人源胶原蛋白的规划

胶原蛋白是动物细胞外基质中的一种生物大分子，对维持细胞结构完整性和其他生物功能具有重要意义。在过去的几十年中，胶原蛋白以各种形式被作为一种安全的生物医用材料而广泛应用，但是由于天然胶原蛋白主要来源于动物组织，存在病原体或朊病毒污染的风险，因此使得基于天然胶原蛋白的生物医用材料的进一步发展受到限制。然而研究人员发现，通过重组技术可使胶原蛋白在大肠杆菌表达系统中高效表达，并且生产的重组胶原蛋白具有无免疫原性、无细胞毒性等良好的特性。到目前为止提供的科学数据表明，该类重组胶原蛋白具有显著的潜力成为临床有效的生物医用材料。

长春圣博玛生物材料有限公司由陈学思院士牵头，致力于医用试剂和材料的开发，产品涵盖骨科、创伤外科、运动医学、神经外科、整形外科等多个领域。近年来该公司聚焦于重组胶原蛋白的技术研发，目前进入技术攻关的关键阶段，一方面需要对标竞争对手，按照各项技术标准优化材料设计和工艺参数，开发下游应用，另一方面亟需在国内布局自主知识产权，为大规模市场推广保驾护航。

长春圣博玛生物材料有限公司希望通过本专利导航项目对国内外涉及重组胶原蛋白生产工艺以及下游应用的核心专利技术、主要竞争对手专利布局 and 该公司主打产品的专利侵权风险等进行分析，提高技术攻关的效率，并进一步通过专利分析对公司未来产品专利布局给出

建设性的导航建议，围绕未来投放市场的产品形成一批高价值专利（组合）。

三、重组人源胶原蛋白专利导航分析

本部分内容通过分析重组人源胶原蛋白领域专利申请的发展趋势、地域分布、技术构成综合给出企业在重组人源胶原蛋白领域的研发方向和专利布局建议。

（一）检索策略

在 IncoPat¹中，采用关键词+重组人源胶原蛋白相关分类号共同限定。检索重组人源胶原蛋白的检索式如下：

TIAB=((胶原蛋白 OR collagen) AND (生产 OR 制备 OR 发酵 OR 应用 OR 用途 OR 序列 OR prepare OR method OR ferment OR fermentation OR use OR sequence)) AND TIABC=(人 OR 重组 OR human OR recombinant) AND IPC=(C12P OR C12N OR C07K OR A61K8) OR TIAB=(重组胶原蛋白 OR 重组人胶原蛋白 OR 重组人源胶原蛋白 OR 人源化胶原蛋白 OR 人胶原蛋白 OR 人源胶原蛋白 OR (recombinant AND collagen) OR (human AND collagen))

其中，TIAB 是指标题和摘要；TIABC 是指标题、摘要和权利要求；IPC 是指国际专利分类号。

搜索语法：

¹Incopat 是北京合享智慧科技有限公司（BEIJING INCOPAT TECHNOLOGY CO., LTD.）提供的商业数据库，其涵盖了全球 170 个国家 1.7 亿+件专利文献。

逻辑运算符 AND 实现与运算，表示符号两边的关键词同时存在，或者要求符号两边的搜索条件同时满足，对位置顺序没有要求；

逻辑运算符 OR 实现或运算，表示符号两边的关键词至少出现任意一个、或者要求符号两边的搜索条件至少满足一个；

符合()表示将括号内的逻辑优先运算。

通过上述检索式，共计检索得到 11877 条发明专利申请（同一申请号同时涉及公开文本和授权文本时，记为 1 条发明专利申请），该 11877 条专利申请属于 7571 项专利同族，检索截止时间为 2023 年 8 月 20 日。

需要说明的是，鉴于专利数据库公开日期的滞后性，未经公开/公告的专利文献无法在法定期限之前被检索到，或者说，本报告并不包括未经公开的信息。由于专利公开的时限性，2022、2023 年提出申请的部分专利文献还没有公开，因此该年的数据不完整，实际的专利申请文献数据可能略大于本课题检索到的数据。同时，由于专利申请（专利）的法律状态发生变化时，专利公报的公布及检索数据存在滞后性的原因，本文提供的法律状态信息仅供参考。

（二）重组人源胶原蛋白专利总体趋势分析

1. 专利申请总体趋势分析

本部分内容通过对重组人源胶原蛋白领域中的专利申请的总体趋势进行分析和研究，更直观地了解此领域的技术发展趋势，以期更主动地把握此技术领域的研发动态，为进一步进行自身研发提供更详尽的技术背景支撑。

1) 全球重组人源胶原蛋白领域专利申请总体趋势

表 1 示出全球重组人源胶原蛋白专利申请量（项）随年度的申请数据，图 2 示出全球重组人源胶原蛋白专利申请趋势。

表 1 全球重组人源胶原蛋白专利申请量（项）

年	专利申请项数	年	专利申请项数
2004	130	2014	313
2005	122	2015	339
2006	148	2016	434
2007	161	2017	497
2008	133	2018	499
2009	151	2019	427
2010	183	2020	519
2011	223	2021	558
2012	252	2022	565
2013	277	2023	203



图 1 全球重组人源胶原蛋白专利申请趋势（项）

截至 2023 年 6 月 31 日，经过清洗和同族合并后，全球公开的重组人源胶原蛋白领域相关专利申请总量为 7571 项。由于专利申请采用延迟公开制度，因此，2022 和 2023 年、尤其是 2023 年的申请数据有些尚未公开。

虽然重组人源胶原蛋白的第一项专利诞生于 1990 年，但直到 2003 年，年申请量都不足 100 件，2004 年开始，专利申请量逐渐上升，仅在 2019 年略有回落，最高值为 2022 年的 565 项，由此说明重组人源胶原蛋白经过十多年的发展，已经逐渐进入成熟期。

为了进一步了解重组人源胶原蛋白的发展阶段，对重组人源胶原蛋白的技术生命周期进行分析，专利技术生命周期是根据专利统计数据规制出技术 S 曲线，帮助企业确定当前技术所处的发展阶段，预测

技术发展极限，从而进行有效技术管理的方法。技术生命周期分析是专利定量分析中最常用的方法之一。通过分析专利技术所处的发展阶段，可以了解相关技术领域的现状、推测未来技术发展方向。它针对的研究对象可以是某件专利文献所代表技术的生命周期，也可以是某一技术领域整体技术生命周期。

通过对专利申请数量或获得专利权的数量与时间序列关系、专利申请企业数与时间序列关系等分析研究发现专利技术在理论上遵循技术引入期、技术发展期技术成熟期和技术淘汰期 4 个阶段周期性变化。

（1）技术引入期

在技术引入阶段，专利数量较少，这些专利大多数是原理性的基础专利，由于技术市场还不明确，只有少数几个企业参与技术研究与市场开发，表现为重大的基本专利的出现。此时，专利数量和申请专利的企业数都较少（集中度较高）。

（2）技术发展期

随着技术的不断发展，市场扩大，介入的企业增多，技术分布的范围扩大，表现为大量的相关专利申请和专利申请人的激增。

（3）技术成熟期

当技术处于成熟期时，由于市场有限，进入的企业开始趋缓，专利增长的速度变慢。由于技术的成熟，只有少数的企业继续从事相关领域的技术研究。

（4）技术淘汰期

当技术老化后，企业也因收递减而纷纷退出市场，此时有关领域的专利技术几乎不再增加，每年申请的专利数和企业数都呈负增长。

（5）复苏期

技术是否能进入复苏期，主要取决于是否有突破性创新，可以为技术市场注入活力。

有关重组人源胶原蛋白技术领域的技术生命周期统计结果如下图 2 所示。

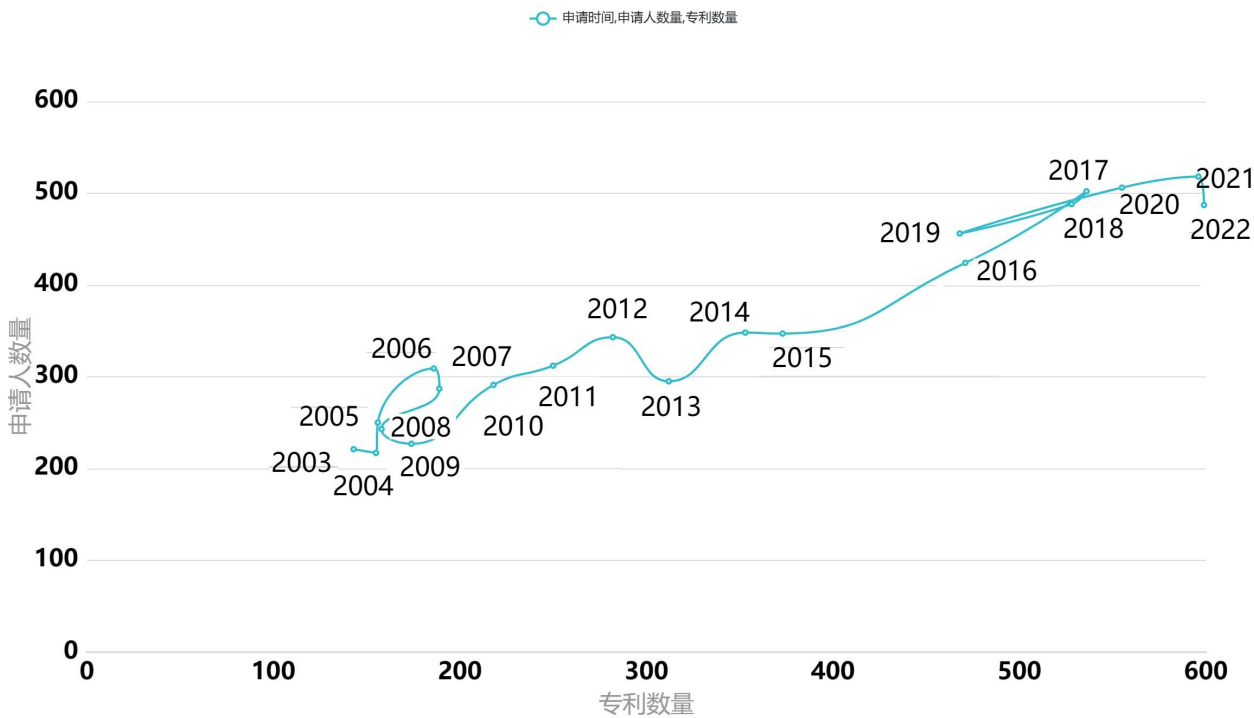


图 2 全球重组人源胶原蛋白技术生命周期分析结果

基于上述分析结果，重组人源胶原蛋白的技术发展可以分为四个阶段：

技术引入期（1990-2009 年）

这一阶段，重组人源胶原蛋白逐渐走出实验室，有个别公司开始推出重组人源胶原蛋白产品，重组人源胶原蛋白的专利申请量缓慢增长，部分年份（例如 2008 年和 2009 年）的申请数量还有所降低，申请人的数量部分年份上升，部分年份（例如 2007 年、2008 年和 2009 年）下降。该申请量和申请人数量的变化特征属于典型的技术引入期。

技术发展期（2009-2017 年）

这一阶段，随着生物学技术的发展以及重组人源胶原蛋白领域的快速发展，重组人源胶原蛋白领域专利申请量开始逐渐增长，申请人的数量也随之逐渐增长，属于典型的技术发展期。

技术成熟期（2017-2022 年）

这一阶段，重组人源胶原蛋白领域专利申请量在部分年份有所回落，申请人的数量在部分年份也有所回落，由此说明重组人源胶原蛋白领域已经进入技术成熟期，后续是进入技术淘汰期还是进入复苏期，有待进一步观察。

2) 中国重组人源胶原蛋白领域专利申请总体趋势

中国公开的重组人源胶原蛋白领域相关专利申请总量为 4187 项，其中，2004-2023 年的申请量见表 2，统计结果如图 3 所示。由于专利申请采用延迟公开制度，因此，2022 和 2023 年、尤其是 2023 年的申请数据有些尚未公开。

表 2 中国重组人源胶原蛋白专利申请量（项）

年	专利申请数量	年	专利申请数量
2004	44	2014	183
2005	22	2015	229
2006	50	2016	326
2007	49	2017	382
2008	46	2018	375
2009	62	2019	320
2010	73	2020	414
2011	106	2021	437
2012	120	2022	501
2013	144	2023	190



图 3 中国重组人源胶原蛋白专利申请趋势（项）

中国重组人源胶原蛋白领域的第一项专利申请诞生于上世纪九十年代，相对较晚。中国重组人源胶原蛋白领域的发展可以分为 2 个阶段，参见图 3：

技术引入期（1996-2008 年）

这一阶段，中国重组人源胶原蛋白领域专利申请量较为平稳，部分年份（例如 2005 年）还存在申请量下降的情况，年增长缓慢，技术发展处于萌芽期，属于典型的技术引入期。

技术发展期（2009-2022 年）

这一阶段，中国重组人源胶原蛋白领域专利申请量增长迅速，从 2009 年的年申请量 69 项增长到 2022 年的 501 项，仅在部分年份有所下降（例如 2019 年，其可能是由于疫情的影响），因此，重组人源胶原蛋白在中国还处于技术发展期，未来是否会进入技术成熟期还有待进一步观察。

综上，从上面的数据分析可以看出，重组人源胶原蛋白领域的专利申请在中国起步较晚，中国重组人源胶原蛋白的发展阶段相比于全球有所落后，但从 2009 年开始便增长迅速，在近几年甚至引领了重组人源胶原蛋白领域的增长。这说明重组人源胶原蛋白在中国正获得极大发展。

2. 区域专利申请量占比分析

专利具有地域性，对专利申请量地域排名的研究有助于了解申请人的目标市场，同时也能在一定程度上反应该区域的技术创新能力和活跃程度。因此，通过对专利申请区域的分析，可以为区域间的技术合作以及竞争提供有用的信息。

重组人源胶原蛋白在全球的主要专利布局情况如表 3 和图 4 所示。

表 3 全球各主要地域的申请量（项）

主要申请地区	专利数量
中国	4187
美国	809
韩国	716
日本	624
世界知识产权组织	232
印度	101
俄罗斯	101
德国	96
中国台湾	88
澳大利亚	63
欧洲专利局 (EPO)	59
法国	58
英国	58
加拿大	52
巴西	45

在全球，重组人源胶原蛋白领域专利申请量排名前 5 的国家/地区依次是中国、美国、韩国、日本和印度，见表 3 和图 4。

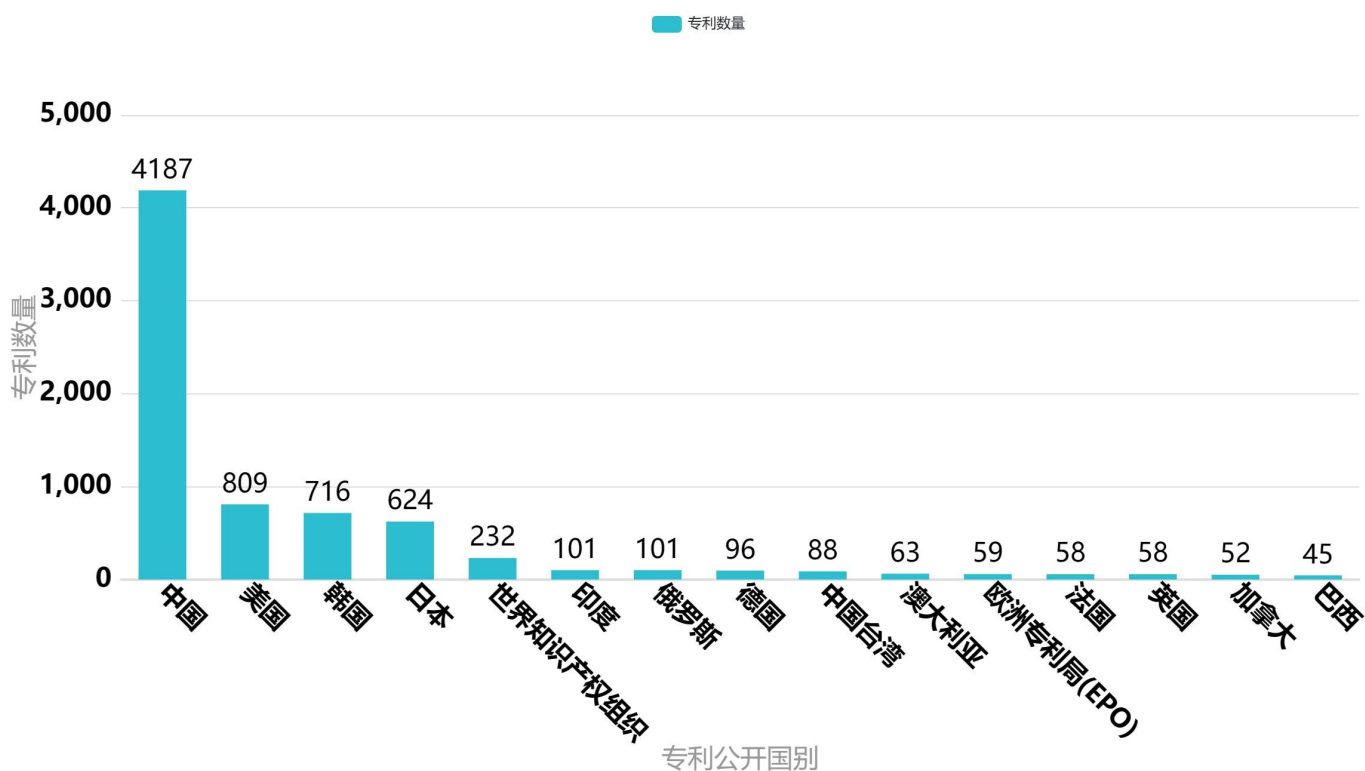


图 4 全球各主要地域的专利申请分布

(WIPO: 世界知识产权组织, 指首次申请是通过世界知识产权组织递交; EPO: 欧洲专利局, 指首次申请是通过欧洲专利局递交, 这部分专利申请主要来自欧盟国家; 此处, 中国内地和中国台湾地区、中国香港地区、中国澳门地区分开统计.)

其中, 重组人源胶原蛋白在中国的申请量以绝对的优势领先于世界其他国家/地区, 而在美国、日本和韩国的申请量相差不大。由此可知, 全球申请人重组人源胶原蛋白技术的目标市场主要集中在中国、美国、韩国、日本这四个国家。排名第一的中国, 其专利申请量占全球的 55.3%。排名第二的美国, 其专利申请量占全球的 10.7%。

3. 全球申请人国别以及专利价值度

专利价值度是 INCOPAT 平台参考技术稳定性、技术先进性和保护范围三个方面 20 余个参数，对专利进行分析后得出的关于专利价值的综合评价指标，数据为数字 1-10，数字越高，价值度越大。因此通过下图 5 可以宏观了解各国申请人的专利质量，从而客观评价申请人在专利方面的竞争实力。

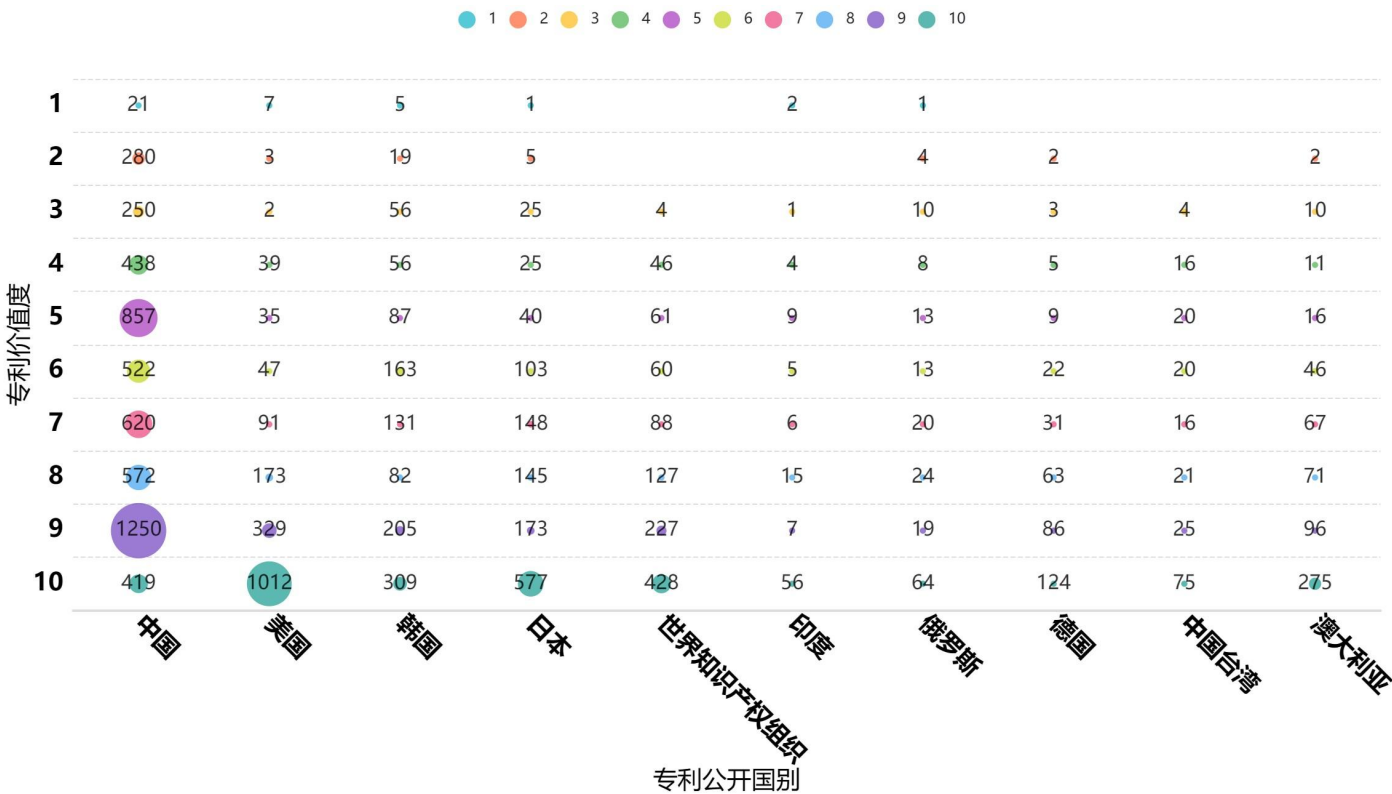


图 5 全球各主要地域申请人的专利价值度分布

由图 5 的统计结果可见，在重组人源胶原蛋白领域，各国的申请人的专利价值度差异不明显，中国申请人的专利超过一半的专利申请价值度在 8 以上。考虑到中国申请人的申请量超过全球的一半，这说

明中国目前的专利申请与全球其它申请人的申请质量差异不大，同时也说明我国在重组人源胶原蛋白领域已经处于一定的领先地位。

这就意味着，对中国本土企业来将，除了要通过申请专利提高企业自身的技术壁垒，同时还要防止其他国家通过在中国申请专利造成对中国企业的技术围困，这对中国企业的技术研发而言是机遇，更是挑战，寻求技术突破口则显得尤为重要。

（三）重组人源胶原蛋白技术功效分析

1. 基于 IPC 分类的重组人源胶原蛋白技术分布

如图 6 所示，以分类号-大组作为指标进行统计后发现，全球重组人源胶原蛋白的技术领域主要分布在 A61K（医用、牙科用或化妆用的配制品）、A61Q（化妆品或类似梳妆用配制品的特定用途）、C12N（微生物或酶；其组合物；繁殖、保藏或维持微生物；变异或遗传工）、C07K（肽序列）、A61P（化合物或药物制剂的特定治疗活性）、A61L（材料或消毒的一般方法或装置；空气的灭菌、消毒或除臭；绷带）、A23L（食品、食料或非酒精饮料）、C12P（发酵或使用酶的方法合成目标化合物或组合物）、A61F（可植入血管内的滤器；假体等）、G01N（借助于测定材料的化学或物理性质来测试或分析材料）等分类号下面。这些分类号所对应的技术领域与本专利导航分析项目所要研究的技术领域一致。

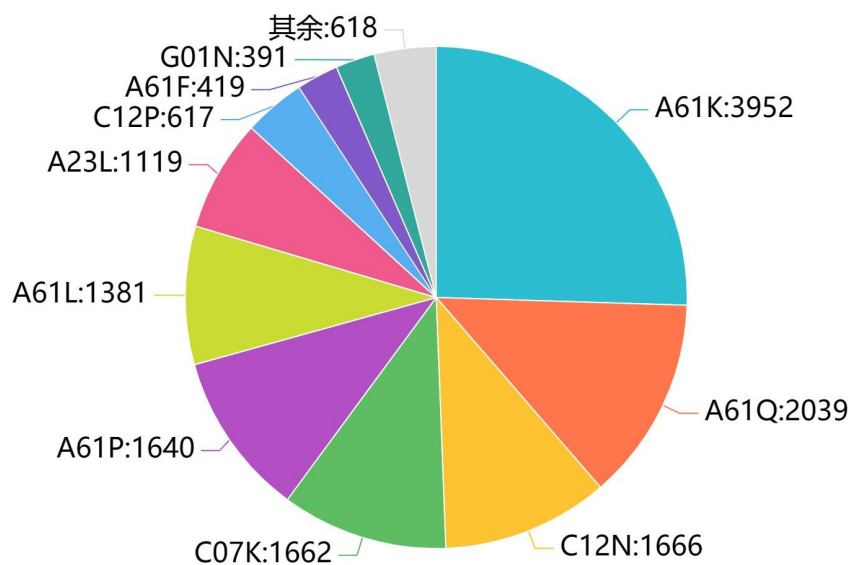


图 6 重组人源胶原蛋白技术领域全球专利申请的技术分布情况（以 IPC 分类号-大组统计）

图 7 显示了重组人源胶原蛋白技术领域中国专利申请的技术分布情况（以 IPC 分类号-大组统计），对比图 6 和图 7 可知，中国和全球在技术布局的分布上并无显著差异。

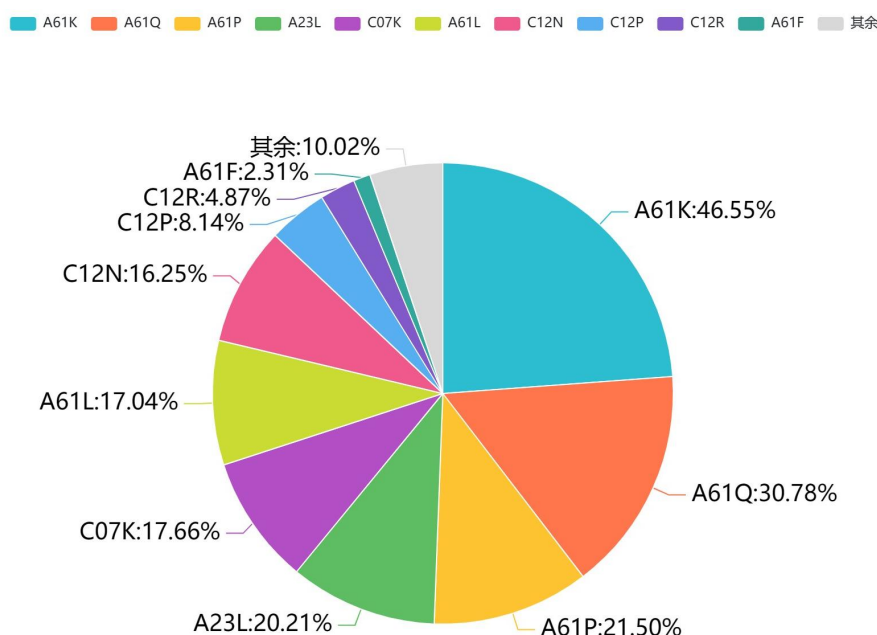


图 7 重组人源胶原蛋白技术领域中国专利申请的技术分布情况（以 IPC 分类号-大组统计）

图 8 进一步显示了重组人源胶原蛋白在全球的技术布局情况，从统计结果来看，中国在几乎所有领域的专利占比都是最高的，但在 A61F（可植入血管内的滤器；假体等）、G01N（借助于测定材料的化学或物理性质来测试或分析材料）的专利占比相对较少，由此说明在将重组人源胶原蛋白应用于体内生物材料方面以及对重组人源胶原蛋白进行检测方面，还有一定的专利布局空间。

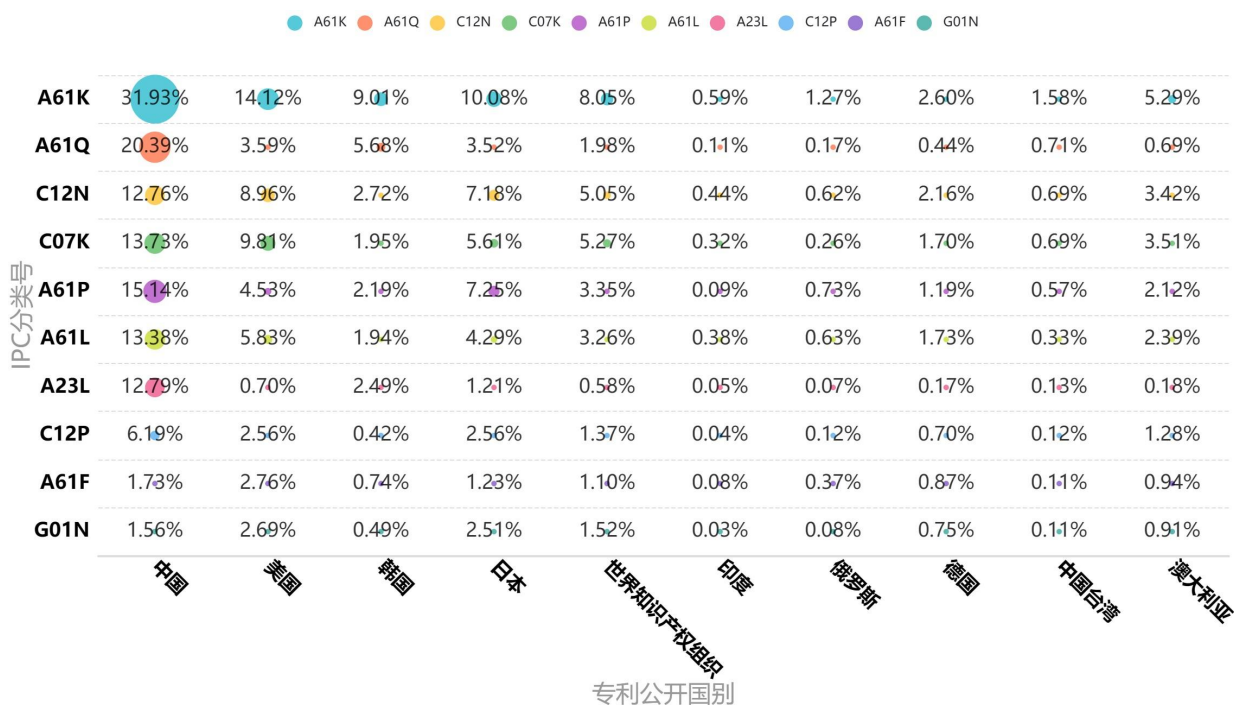


图 8 重组人源胶原蛋白技术领域各国家或地区专利申请的技术分布情况（以 IPC 分类号-大组统计）

2. 重组人源胶原蛋白技术功效分布

针对重组人源胶原蛋白领域的全球专利申请，进一步统计了其技术功效，结果如图 9 所示。

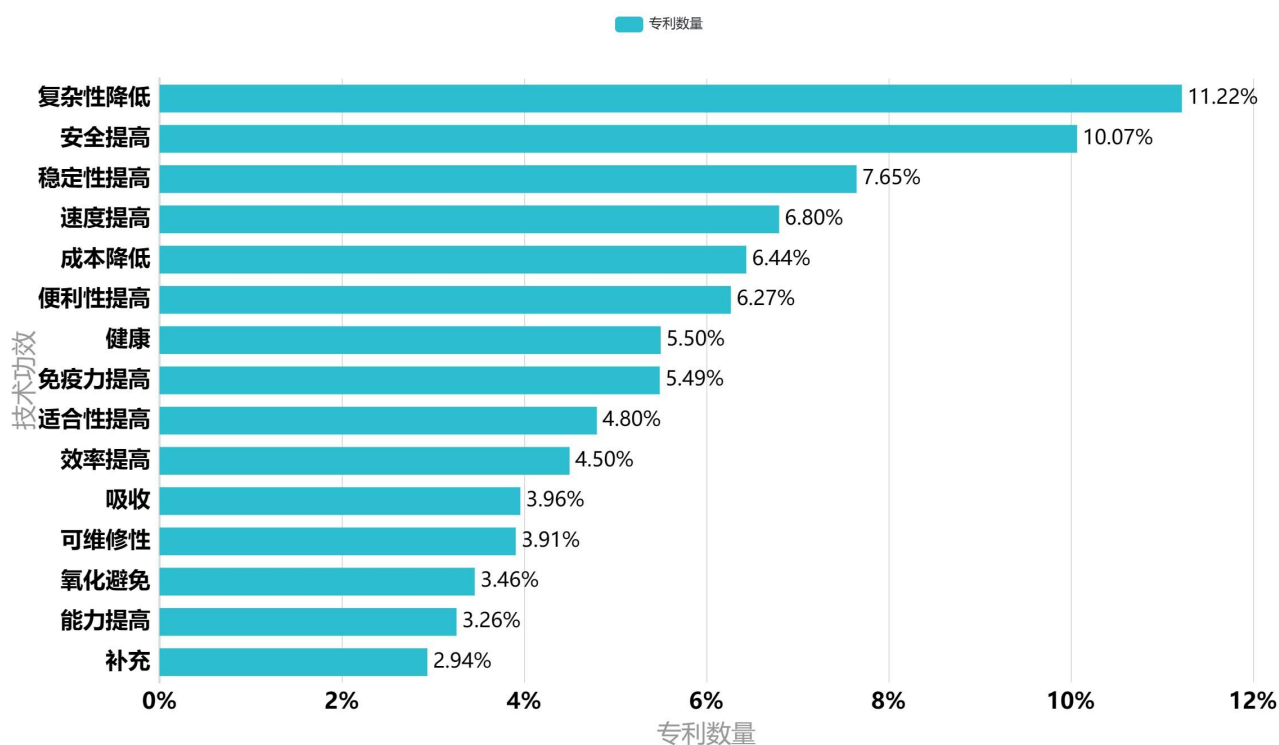


图 9 重组人源胶原蛋白专利申请技术功效统计结果

从图 9 的统计结果可以看出，如何降低复杂性、提高安全性和稳定性，是重组人源胶原蛋白领域的主要改进出发点，其次是提高速度、降低成本和提高便利性。

为了进一步了解技术功效与专利价值度之间的关系，我们分析了技术功效与专利价值度的相关数据，结果如图 10 所示。



图 10 技术功效与专利价值之间的关系

从图 10 的统计分析结果可知，如何降低生产重组人源胶原蛋白的复杂性、提高重组人源胶原蛋白的安全性和稳定性的相关专利通常具有较高的专利价值度。

为了进一步研究技术功效与技术手段之间的关系，我们研究了技术功效与专利分类号的相关数据，统计结果如图 11 所示。

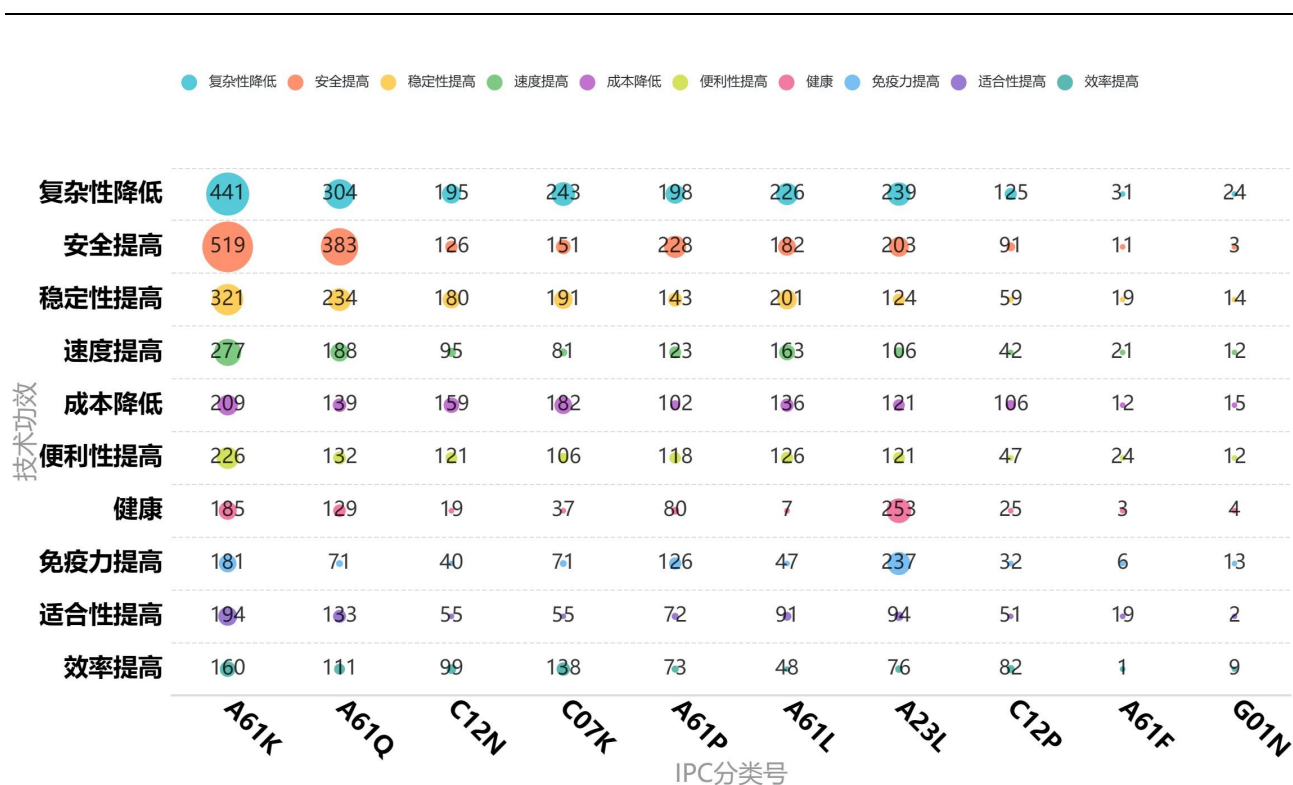


图 11 技术功效与专利分类号的统计分析结果

根据图 11 所示的结果可知，在 A61K（医药或化妆品配置品）领域，如何提高安全性、稳定性以及提高起效速度是最主要的改进方向，而在 A23L（食品）领域，如何促进健康，提高免疫力和安全性是最主要的改进方向，相比较而言，在 A61F（体内生物材料）领域，尚没有特别突出的改进方向，可以考虑在如何提高体内生物材料的安全性、提高免疫力以及提高效率方面进行专利布局。

3. 重组人源胶原蛋白制备工艺分析

在重组人源胶原蛋白的制备过程中，主要包括三个步骤：合成人源胶原蛋白基因、转染人细胞制备重组胶原蛋白以及纯化和提取。

首先，通过基因工程技术合成人源胶原蛋白基因。这需要利用现代生物技术的方法，根据人源胶原蛋白基因序列设计合成相应的 DNA 序列。合成的人源胶原蛋白基因需要具备高表达的能力，同时保持蛋白质结构和功能的完整性。

然后，将合成的人源胶原蛋白基因转染到人细胞中，制备重组胶原蛋白。转染可以采用传统的细胞培养和转染技术，将人源胶原蛋白基因导入到人细胞中，并通过细胞的蛋白合成机制来表达和合成重组胶原蛋白。在转染过程中，需要选择适合的细胞系和适宜的培养条件，以获得高产量和高质量的重组胶原蛋白。

最后，对重组胶原蛋白进行纯化和提取。在合成过程中，细胞会将胶原蛋白分泌至细胞外基质中，形成胶原纤维。

在重组人源胶原蛋白的专利申请中，分类号 C12N、C07K、C12P 和 G01N 主要涉及到重组人源胶原蛋白的制备方法，其中，C12N 涉及到发酵体系，C07K 涉及到基因序列或氨基酸序列的设计，C12P 涉及到发酵方法，G01N 涉及材料分析和表征。

为了进一步了解重组人源胶原蛋白领域的制备工艺，我们对该领域的专利申请的分类号做了进一步的统计分析，分析结果如图 12 所示。

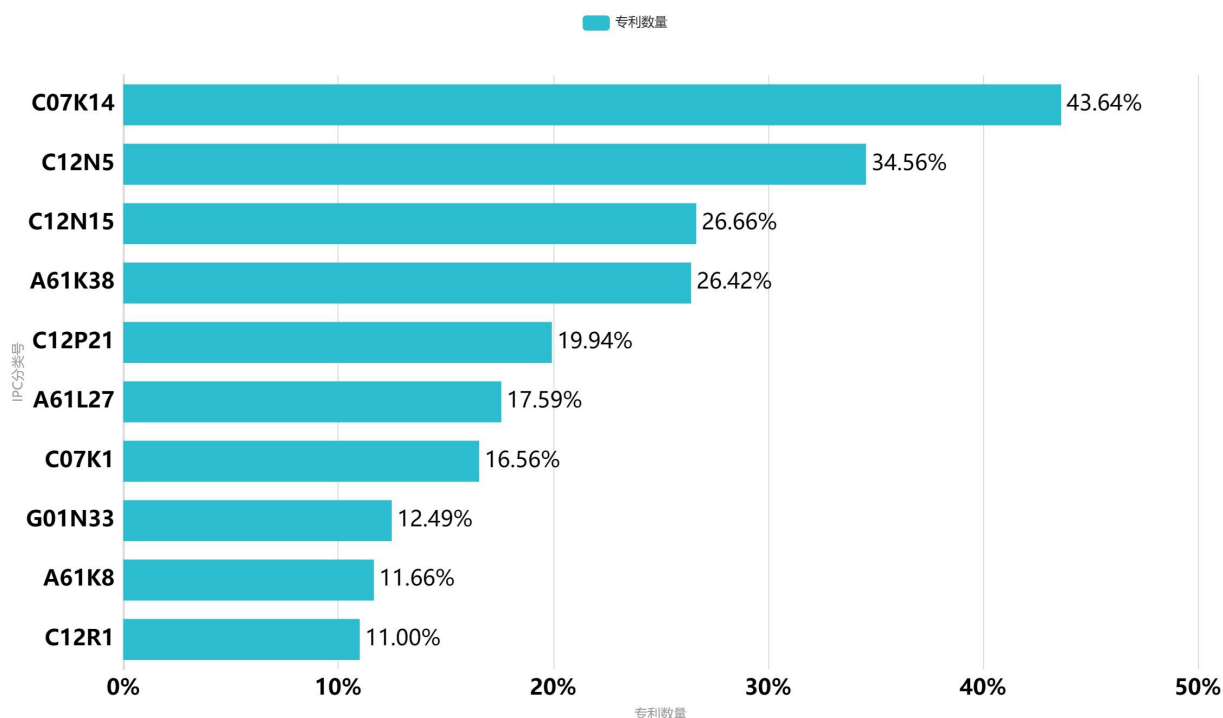


图 12 重组人源胶原蛋白制备工艺的分类号统计结果

图 12 的统计结果显示，在制备工艺领域，C07K14 的占比最高，该分类号涉及到重组人源胶原蛋白的氨基酸序列（如下表 3 所示），由此说明，对重组人源胶原蛋白的氨基酸序列进行改进是最主要的改进方向之一。其次是 C12N5 和 C12N15，上述两个分类号涉及的是细胞系和遗传工程（如下表 3 所示），由此说明，在重组人源胶原蛋白的制备方法中，对表达体系的改进也是重要的方向之一。相对而言，涉及到纯化和表征的专利数量相对较少，可以作为企业专利布局的方向。

表 3 重组人源胶原蛋白制备工艺的专利酚类统计结果

IPC 分类号(大组)	专利数量	分类号释义
C07K14	1265	具有多于 20 个氨基酸的肽；促胃液素；生长激素释放抑制因子；促黑激素；其衍生物 [2006. 01]
C12N5	1002	未分化的人类、动物或植物细胞，如细胞系；组织；它们的培养或维持；其培养基（用组织培养技术再生植物入 A01H4/00） [2006. 01]
C12N15	773	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（突变体或遗传工程制备的微生物本身入 C12N1/00、C12N5/00、C12N7/00；新的植物入 A01H；用组织培养技术再生植物入 A01H4/00；新的动物入 A01K67/00；含有插入活体细胞的遗传物质以治疗遗传疾病的药剂的应用，基因疗法入 A61K48/00，一般肽入 C07K） [3, 5, 6, 2006. 01]
A61K38	766	含肽的医药配制品（含 β 内酰胺环的肽入 A61K31/00；其分子中除形成其环的肽键外没有其他任何肽键的环状二肽，如哌嗪 2，5

		二酮入 A61K31/00；基于麦角林的肽入 A61K31/48；含有按统计学分布氨基酸单元的大分子化合物的肽入 A61K31/74；含有抗原或抗体的医药配制品入 A61K39/00；特征在于非有效成分的医药配制品，如作为药物载体的肽入 A61K47/00）〔6〕
C12P21	578	肽或蛋白质的制备（单细胞蛋白质入 C12N1/00）〔2006.01〕
A61L27	510	假体材料或假体被覆材料（假牙入 A61C13/00；假体的形状或结构入 A61F2/00；假牙配制品的应用入 A61K6/80；人工肾脏入 A61M1/14）〔4〕
C07K1	480	肽的一般制备方法〔2006.01〕
G01N33	362	利用不包括在 G01N1/00 至 G01N31/00 组中的特殊方法来研究或分析材料〔2006.01〕
A61K8	338	化妆品或类似的梳妆用配制品〔8〕
C12R1	319	微生物〔2006.01〕

为了进一步研究重组人源胶原蛋白制备方法的主要改进出发点和技术方案之间的关系，我们研究了制备方法方面的专利的技术功效和分类号的相关数据，统计结果如图 13 所示。

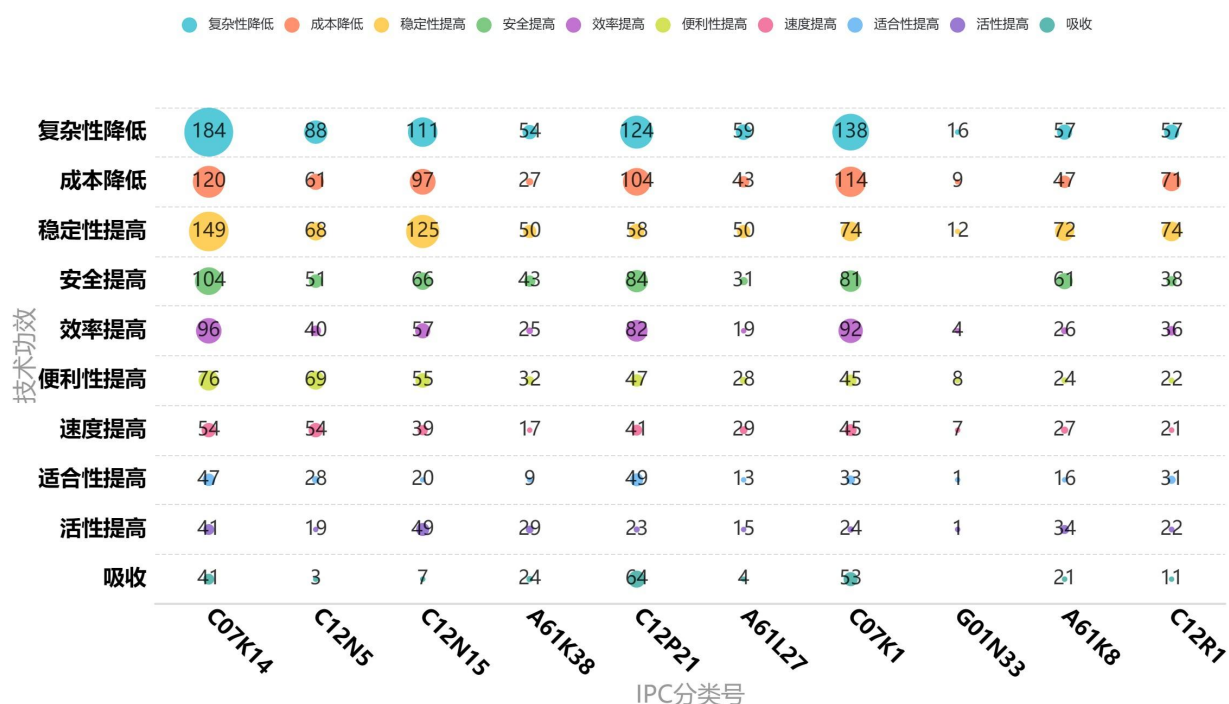


图 13 制备方法技术功效和分类号的统计结果

从图 13 的统计结果来看，通过对重组人源胶原蛋白的肽序列改进（C07K14），主要是为了降低复杂度、降低成本、提高稳定性和安全性。而对表达体系的改进（C12N5 和 C12N15），主要是为了降低复杂性、提高稳定性，成本降低也是重要的考虑因素之一。而对于重组人源胶原蛋白的表征（G01N33）的改进，主要是为了降低复杂性和提高稳定性，相对而言，通过对重组人源胶原蛋白的表征提高安全性属于专利布局的空白点，企业可以考虑在该空白点进行专利布局。

4. 重组人源胶原蛋白下游应用分析

重组人源胶原蛋白是基于人体皮肤胶原蛋白的原始基因序列，优化选择其中水溶性强、生物活性高的部分进行密码子优化和拼接重

组，得到了全新的重组人源化胶原蛋白序列，利用生物发酵技术实现可规模化生产，通过实验证实此胶原蛋白表达量大，水溶性好，生物活性高，其性能优于人天然胶原蛋白，在生物医用材料、美容化妆品、食品保健等领域有着广泛的应用前景。

在重组人源胶原蛋白的专利申请中，分类号 A61K、A61Q、A61P、A61L、A61F 涉及到下游应用，A61K 涉及重组人源胶原蛋白在医药配置品或化妆品中的应用，A61Q 涉及重组人源胶原蛋白在化妆品中的应用活性，A61P 涉及到重组人源胶原蛋白的医药活性，A61L 涉及到重组人源胶原蛋白在体外生物材料中的应用，A23L 涉及到重组人源胶原蛋白在食品中的应用，A61F 涉及到重组人源胶原蛋白在体内生物材料中的应用。

为了进一步了解重组人源胶原蛋白下游应用的专利布局情况，我们对该领域的专利申请的分类号做了进一步的统计分析，分析结果如图 13 所示。

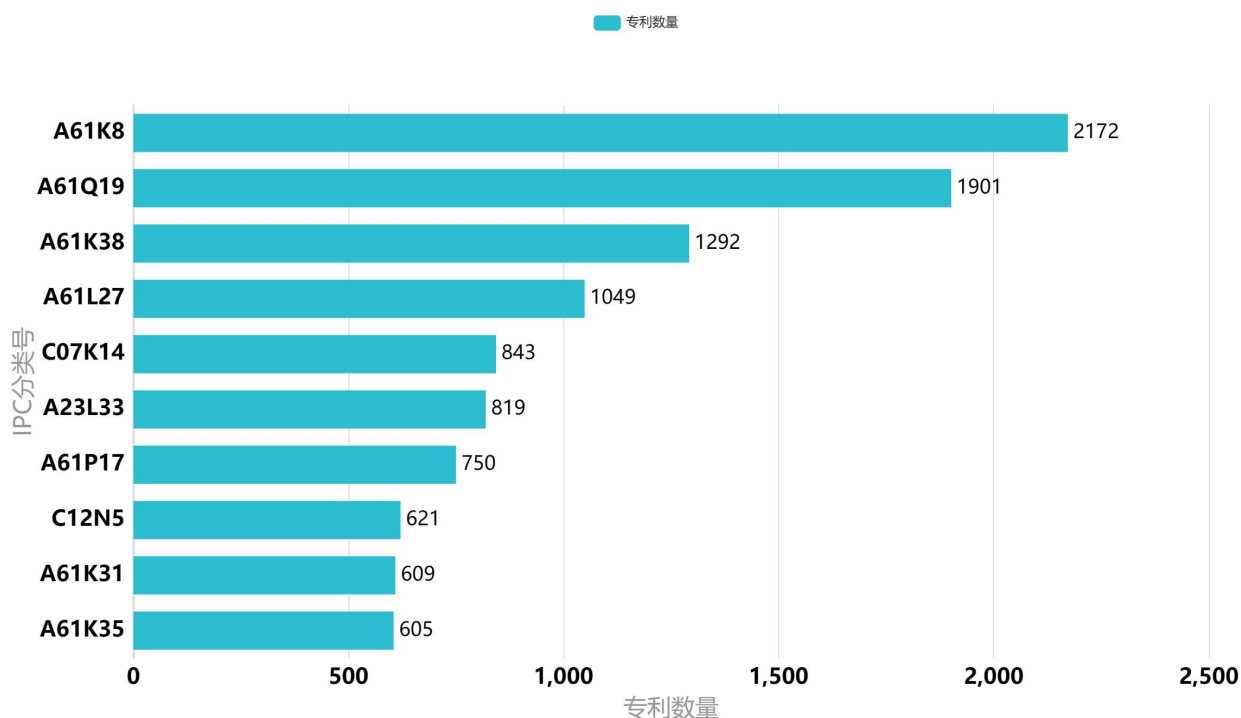


图 14 重组人源胶原蛋白下游应用领域的专利分类号统计结果

图 14 的统计结果显示，在重组人源胶原蛋白的下游应用领域，A61K8 和 A61Q19 的占比最高，该两个分类号涉及到重组人源胶原蛋白在化妆品或皮肤护理领域的应用（如下表 4 所示），由此说明，重组人源胶原蛋白最重要的应用领域是作为化妆品的原料，特别是作为皮肤护理。排名第三的是 A61K38，该分类号涉及到重组人源胶原蛋白在医药配置品中的应用（如下表 4 所示）。此外，分类号 A61L27、A61P17、A61K31 和 A61K35，也涉及到重组人源胶原蛋白在医药配置品中的应用（如下表 4 所示）。由此可见，重组人源胶原蛋白作为医药配置品应用是其第二大下游应用领域。相对而言，涉及重组人源胶原蛋白作为食品应用的专利数量相对较少，可以作为企业专利布局的方向。

表 4：重组人源胶原蛋白下游应用专利分类统计结果

IPC 分类号 (大组)	专利 数量	分类号释义
A61K8	2172	化妆品或类似的梳妆用配制品〔8〕
A61Q19	1901	护理皮肤的制剂[2006.01]
A61K38	1292	含肽的医药配制品（含 β 内酰胺环的肽入 A61K31/00；其分子中除形成其环的肽键外没有其他任何肽键的环状二肽，如哌嗪 2,5 二酮入 A61K31/00；基于麦角林的肽入 A61K31/48；含有按统计学分布氨基酸单元的大分子化合物的肽入 A61K31/74；含有抗原或抗体的医药配制品入 A61K39/00；特征在于非有效成分的医药配制品，如作为药物载体的肽入 A61K47/00）〔6〕
A61L27	1049	假体材料或假体被覆材料（假牙入 A61C13/00；假体的形状或结构入 A61F2/00；假牙配制品的应用入 A61K6/80；人工肾脏入 A61M1/14）〔4〕
C07K14	843	具有多于 20 个氨基酸的肽；促胃液素；生长激素释放抑制因子；促黑激素；其衍生物[2006.01]
A23L33	819	改变食品的营养性质；营养制品；其制备或处理[2016.01]
A61P17	750	治疗皮肤疾病的药物[2006.01]
C12N5	621	未分化的人类、动物或植物细胞，如细胞系；组

		织；它们的培养或维持；其培养基（用组织培养技术再生植物入 A01H4/00）[2006.01]
A61K31	609	含有机有效成分的医药配制品（2）
A61K35	605	含有其有不明结构的原材料或其反应产物的医用配制品（2）

为了进一步了解重组人源胶原蛋白作为化妆品或者护肤品（涉及 A61K8 和 A61Q19）以及作为医药配置品（涉及 A61K38、A61L27、A61P17、A61K31 和 A61K35）的申请趋势，我们统计了该下游应用相关专利的申请趋势，结果如图 15 和 16 所示。



图 15 重组人源胶原蛋白在化妆品或护肤品应用中的专利申请趋势

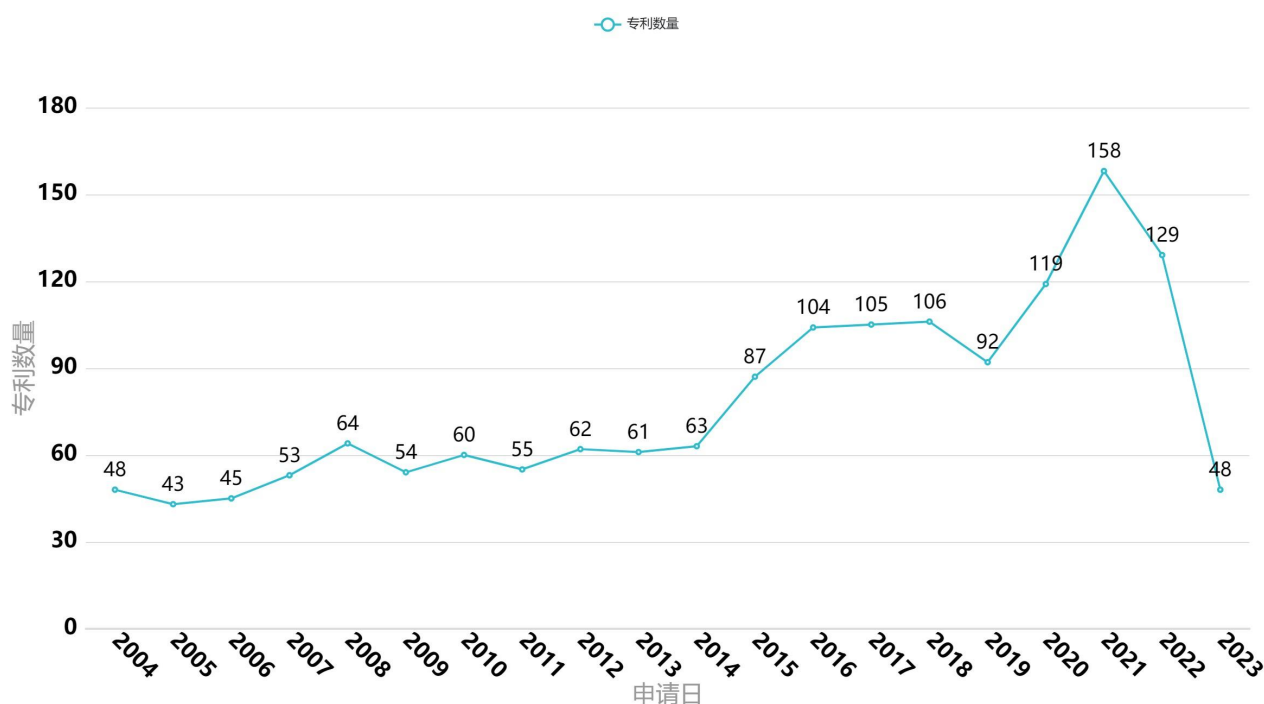


图 16 重组人源胶原蛋白作为医疗配置品应用中的专利申请趋势

对比图 15 和图 16 的统计结果，重组人源胶原蛋白一开始主要是作为医药配置品使用，但随着时间的流逝，重组人源胶原蛋白更多的作为化妆品或者护肤品使用（2011-2012 年为转折点），据推测，这可能是由于重组人源胶原蛋白的生产工艺得到了较大的改进，其生产成本显著降低，使其在化妆品或者护肤品等下游应用中进行使用成为可能。

为了进一步研究重组人源胶原蛋白下游应用的主要改进出发点和技术方案之间的关系，我们研究了下游应用方面的专利的技术功效和分类号的相关数据，统计结果如图 17 所示。

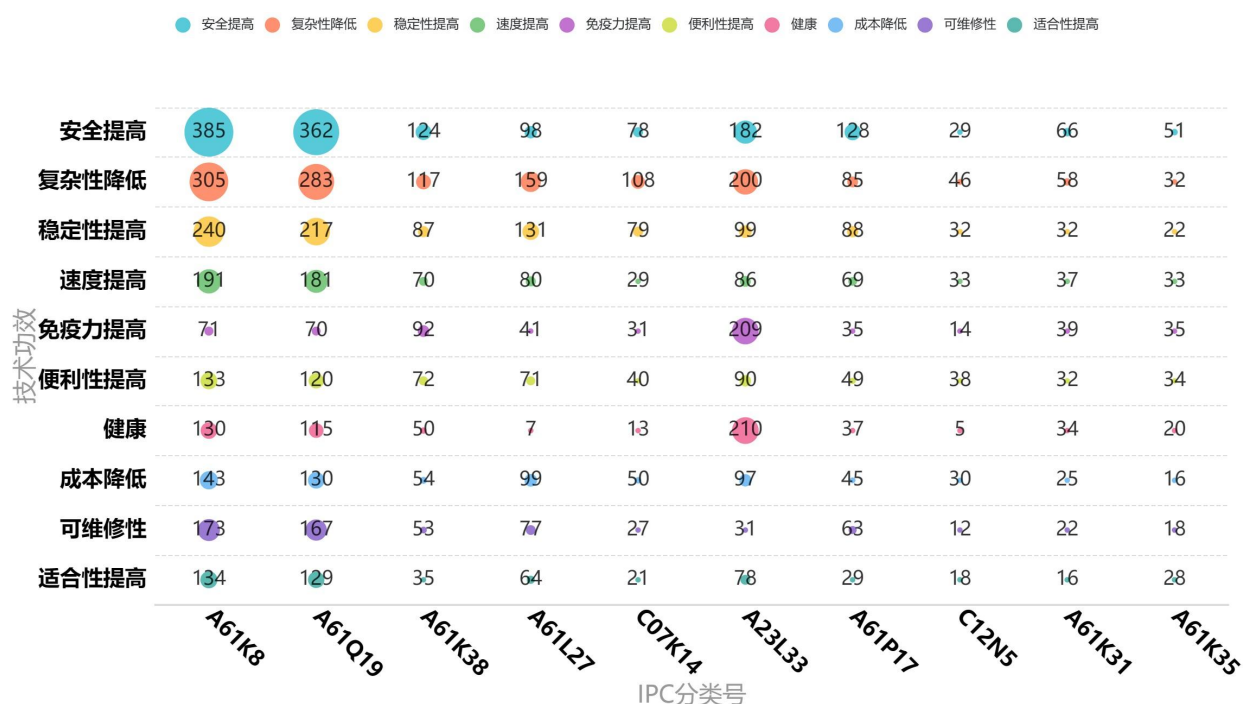


图 17 下游应用技术功效和分类号的统计结果

从图 17 的统计结果来看，重组人源胶原蛋白作为化妆品或者护肤品（涉及 A61K8 和 A61Q19）的下游应用，主要是为了提高安全性、降低复杂度和提高稳定性。而其作为医药配置品（涉及 A61K38、A61L27、A61P17、A61K31 和 A61K35）的下游应用，也主要是为了提高安全性、降低复杂度和提高稳定性。相比较而言，其作为食品（涉及 A23L33）的下游应用，主要是为了改善健康、提高免疫力，器材是为了降低复杂性以及提高安全性。对于企业而言，可以考虑研发口服的重组人源胶原蛋白的相关产品，重点在提高稳定性、便利性等非热点区域进行专利布局。

（四）重组人源胶原蛋白重点专利

INCOPAT 专利平台提供了专利价值度（合享价值度）作为专利价值评估的一个指标，然而由于其最高分为 10 分且大量专利均具有 10 份的专利价值度，区分度不够高。因此本专利导航中，以 INCOPAT 专利平台提供的专利价值度作为参考，通过深度阅读，从中提取出重组人源胶原蛋白领域的重点专利。

1. 重组人源胶原蛋白重点专利列表

表 5 为所筛选出的重点专利列表，从该列表中的各个技术分支都有一定数量的重点专利。

表 5 重组人源胶原蛋白重点专利

公开(公告)号	标题	一级 技术 手段	二级 技术 手段	一级 技术 问题	二级 技术 问题	公开 (公 告) 日	当前申请(专 利权)人
<u>CN102443057B</u>	一种重组人源胶原蛋白及其制备方法	制备方法	肽段 基因	提高 制备 效率	降低 成本	2013- 10-30	江苏江山聚源生 物技术有限公司
<u>CN102747097B</u>	I 型人胶原蛋白和表皮生长因子双表达载体及其表达纯化方法	制备方法	I 型 胶原 蛋白 基因	提高 制备 效率	增加 表达 量	2013- 10-09	陕西慧康生物科 技有限责任公司
<u>CN103102407B</u>	基因重组人胶原蛋白	下游 应用	III 型胶 原蛋 白基 因	提高 产品 质量	提 高 生物 活性	2014- 04-30	江苏创健医疗科 技股份有限公司
<u>CN103122027B</u>	一种重组人源胶原蛋白及其生产方法	下游 应用	III 型胶 原蛋 白基 因	提高 安全 性	提 高 稳定 性	2014- 05-14	山西锦波生物医 药股份有限公司

<u>CN105061589B</u>	一种重组人 I 型胶原蛋白及其固定化发酵生产的方法	制备方法	I 型胶原蛋白基因	提高产品质量	提高安全性	2018-02-27	广州市暨源生物科技有限公司
<u>CN105764920B</u>	修饰的细菌胶原蛋白样蛋白	制备方法	胶原蛋白螺旋区基因	提高产品质量	提高生物活性	2020-07-24	赢创运营有限公司
<u>CN106243229B</u>	具有三螺旋结构的蛋白质物质及其制造方法	制备方法	胶原蛋白螺旋区基因	提高产品质量	提高安全性	2019-09-06	国立大学法人北海道大学 扶桑药品工业株式会社
<u>CN106554410B</u>	一种重组人源胶原蛋白及其编码基因和制备方法	制备方法	I 型胶原蛋白基因	提高产品质量	提高安全性	2019-11-26	陕西慧康生物科技有限责任公司
<u>CN107033238B</u>	一种重组人源 III 型胶原蛋白的纯化方法和制备方法	制备方法	纯化工工艺	提高产品质量	提高安全性	2020-09-01	山东多美康生物医药有限公司
<u>CN107988293B</u>	调节压力提高重组人源胶原蛋白生产水平的发酵工艺	制备方法	发酵培养工艺	提高制备效率	增加表达量	2020-05-22	江苏江山聚源生物技术有限公司
<u>CN107988294A</u>	调节温度提高重组人源胶原蛋白生产水平的发酵工艺	制备方法	发酵培养工艺	提高制备效率	增加表达量	2018-05-04	江苏江山聚源生物技术有限公司
<u>CN110606896B</u>	重组人源 III 型胶原蛋白 $\alpha 1$ 链及其应用	制备方法	III 型胶原蛋白基因	提高制备效率	增加表达量	2021-02-26	江苏创健医疗科技股份有限公司
<u>CN111363028B</u>	重组人源 I 型胶原蛋白、表达菌株及其构建方法	制备方法	胶原蛋白螺旋区基因	提高产品质量	提高生物活性	2022-07-12	江苏江山聚源生物技术有限公司
<u>CN111363029B</u>	重组人源 III 型胶原蛋白、表达菌株及其构建方法	制备方法	胶原蛋白螺旋区基因	提高产品质量	提高生物活性	2022-07-12	江苏江山聚源生物技术有限公司

<u>CN111499730B</u>	一种重组人胶原蛋白及其构建方法	制备方法	肽段胶原蛋白基因	提高产品质量	提高安全性	2021-07-20	尧舜泽生物医药(南京)有限公司
<u>CN111793127B</u>	一种 III 型类人胶原蛋白及其编码基因、重组菌与应用	下游应用	III 型胶原蛋白基因	提高亲水性	提高生物活性	2021-11-02	江南大学
<u>CN111944057B</u>	一种重组人胶原蛋白肽及其应用	制备方法	肽段胶原蛋白基因	提高产品质量	提高生物活性	2021-09-10	广州启妆生物科技有限公司
<u>CN112745385B</u>	重组人源化胶原蛋白及其产业化制备方法与产品应用	制备方法	I 型胶原蛋白基因	提高产品质量	提高生物活性	2022-05-27	江苏京森生物医药新材料科技有限公司
<u>CN113621052B</u>	一种重组 I 型人源化胶原蛋白多肽及其制备方法和用途	制备方法	I 型胶原蛋白基因	提高产品质量	提高生物活性	2022-06-07	山西锦波生物医药股份有限公司
<u>CN114409807A</u>	一种稳定的大分子 I 型重组胶原蛋白及其用途	制备方法	I 型胶原蛋白基因	提高产品质量	增加产品稳定性	2022-04-29	陕西巨子生物技术有限公司
<u>CN114920826A</u>	III 型类人胶原蛋白及其编码基因、表达载体和重组酵母菌	制备方法	III 型胶原蛋白基因	提高产品质量	提高生物活性	2022-08-19	江南大学
<u>DE602016020649T2</u>	GÄRUNGSVERFAHREN ZUR VERBESSERUNG DES HERSTELLUNGSVOLUMENS VON REKOMBINANTEM HUMANEM KOLLAGEN	制备方法	发酵培养工艺	提高制备效率	缩短工艺时间	2019-09-11	JIANGSU JLAND BIOTECH CO., LTD.
<u>DE602016057637T2</u>	FERMENTATIONSVERFAHREN MIT PICHIA-HEFE MIT EXPRESSION EINES REKOMBINANTEN PROTEINS	制备方法	发酵培养工艺	提高制备效率	降低成本	2021-05-05	JIANGSU JLAND BIOTECH CO., LTD.
<u>JP6594293B2</u>	三重らせんタンパク質の精製	制备方法	纯化工艺	提高产品质量	提高稳定性	2019-10-23	エボニック オペレーションズ ゲーエムベーハー

<u>KR102135976B1</u>	콜라겐 합성 촉진 활성을 갖는 펩타이드 및 이를 이용한 방법	制备方法	I 型胶原蛋白基因	提高产品质量	提高生物活性	2020-07-20	주식회사 에이바이오테크
<u>US20070099244A1</u>	Specific binding sites in collagen for integrins and use thereof	制备方法	胶原蛋白肽段基因	提高产品质量	提高生物活性	2007-05-03	TEXAS A&M UNIVERSITY SYSTEM, THE

建议将这些重点专利作为基础专利进行分析，建议特别关注这些专利说明书中具体实施方式的撰写方式，实施例布局方式，权利要求书上位方式，作为企业今后重组人源胶原蛋白研发及专利布局的一种指引。

2. 重组人源胶原蛋白制备方法重点专利

胶原蛋白被广泛用作生物高分子材料和医用材料,之前主要从动物皮,骨等组织中提取得到。由于传统提取方法制得的产品存在的固有缺陷,使其应用受限。利用基因工程技术,通过不同表达系统生产重组人源胶原蛋白,解决了传统提取方法存在的缺点,同时也改善了亲水性,免疫排异性等,并赋予其新的生物学性能。生物发酵方法为这种新型蛋白提供了安全可行,经济实用的途径。因此,目前主流制备重组人源胶原蛋白的方法都是通过生物发酵方法进行制备。相关的重点专利示例如下。

1) 通过构建基因序列获得特定核苷酸序列的重组人源胶原蛋白重点专利

I 型胶原分子长度约 300nm，直径约 1.5nm，呈棒状，由三条肽链组成，其中有两条 α (I) 链，一条 α (II) 链。对机体功能作用最强。 α (I) 链和 α (II) 链之间的氨基酸序列只有微小的差异。有人利用 I 型胶原蛋白的电脑模型来模拟结缔组织的外基质结构，结果表明，用其它一些基团取代 I 型胶原蛋白两条链上氨基乙酸就会导致骨合成异常。第 3 条 α 链多存在于绝大多数真骨鱼类，尤其是鱼皮，其他陆生脊椎动物没有。由 3 条异种 α 链形成的单一型杂分子 $\alpha 1(I) \alpha 2(I) \alpha 3(I)$ 组成，而非 $[\alpha 1(I)]_2 \alpha 2(I)$ 。有人研究了黑石首鱼和羊头海鲷的骨和鳞的酸性胶原蛋白(ASC)的电泳类型，发现在电泳谱带上可以清楚地看到 β 、 γ 、 $\alpha 1$ 和 $\alpha 2$ 组分，且 $\alpha 1$ 的分子量为 130kD， $\alpha 2$ 的分子量为 110kD。因此，在某些鱼类中，与其他组织，如肌肉和膀胱相比较，鱼皮胶原蛋白中的 $\alpha 3(I)$ 链更适宜传递。

针对 I 型胶原，其研发方向主要在于 I 型胶原蛋白的肽段为基本构架，通过在 C 端或者 N 端加入其它氨基酸序列，或者将基本框架作为核心单元进行重复，以改进 I 型胶原蛋白的功能。

例如，在重点专利 CN102747097B 中，专利权人将 I 型人胶原蛋白和表皮生长因子双表达载体插入的外源序列氮端为 I 型人胶原蛋白的 600 个氨基酸，碳端为表皮生长因子的 53 个氨基酸，在 I 型人胶

原蛋白上游添加 pPIC9K 载体自身 α 信号肽切割位点和用于连接载体的亮氨酸和谷氨酸，在表皮生长因子上游添加 pPIC9K 载体自身 α 信号肽切割位点和用于连接 I 型人胶原蛋白的谷氨酸和苯丙氨酸。由此可以基因重组人表皮生长因子表达量低的缺点，提供一种 I 型人胶原蛋白和表皮生长因子双表达载体，丰富和增强人类通过基因工程技术表达、纯化重组目标产物的手段和能力。

再例如，在重点专利 CN105061589B 中，专利权人以人 I 型胶原蛋白 $\alpha 1$ 链 660-964 位肽段为基本构架，在其 N 端添加 680-694 位的 15 个氨基酸、在 C 端添加 950-964 位的 15 个氨基酸以及 3 组 GER 氨基酸三联体，由此降低人体的免疫排斥反应，并明显地促进哺乳动物细胞的增值。

在重点专利 CN 112745385B 中，专利权人以来源于人 I 型胶原蛋白的序列作为核心单元，进行 3-25 个重复串联形成一系列不同分子量的人源化胶原蛋白分子，由此所得到的重组胶原蛋白具有极大的水溶性和亲水性，同时具有良好的保湿性、吸湿性和生物相容性，并且促增殖作用显著。

在重点专利 CN114409807 中，专利权人将来自天然人 I 型胶原蛋白的短氨基酸序列作为重复单元进行多次重复而构成，所述短氨基酸序列为 G A P G A P G S Q G A P G L Q，重复次数为 75~110 次，由此所得到的大分子 I 型重组胶原蛋白具有极其良好的在水溶液中的稳定性，可在水溶液中长期保存。

在重点专利 KR102135976B1 中，专利权人发现人胶原蛋白 1 型 $\alpha 2$ 链 (hCOL1A2) 蛋白的特定片段（具体序列如下所示）具有优异的胶原蛋白合成促进活性以及促进细胞生长和细胞迁移的活性。

在重点专利 CN110606896B 中，专利权人将氨基端亲和纯化标签、人源 III 型胶原成熟肽链以及羧基端亲和纯化标签进行组合，得到重组人源 III 型胶原蛋白 $\alpha 1$ 链，在胶原蛋白的两端设计有不同的特异性亲和纯化标签，有利于全长蛋白的纯化，也可用于胶原蛋白的鉴定。

在重点专利 CN114920826B 中，专利权人在保持人源 III 型胶原蛋白的 Gly-X-Y 基本骨架基础上对其进行改造，提供一种亲水性较好的 III 型类人胶原蛋白，该 III 型类人胶原蛋白能够在毕赤酵母中可溶性分泌表达，并进一步通过启动子改造、高拷贝菌株筛选、发酵优化及高密度发酵等技术实现 h1COLIII 的高产。

在重点专利 CN107033238B 中，专利权人通过在温度为 65-75℃ 条件下热处理由具有表达出重组人源 III 型胶原蛋白能力的重组酵母菌发酵得到的发酵液，有效地防止了发酵液中的重组人源 III 型胶原蛋白降解成小分子肽，并降低发酵液中内毒素的产生，大大地提高了重组人源 III 型胶原蛋白纯度，达到符合化妆品原料、医疗器械以及医用级的高纯度胶原蛋白。

在重点专利 CN107988293B 中，专利权人首先将毕赤酵母菌种液接种到灭菌的发酵培养基中，初始发酵罐压力为 0.03~0.05MPa，发酵培养 14~18 小时后，进入甲醇诱导表达阶段，调节发酵罐压力

0.06~0.08MPa。该发明在发酵过程中，选取在甲醇诱导表达阶段提高发酵罐压力，增加溶氧，提高了重组人源胶原蛋白的生物合成速率，发酵时间缩短，同时重组人源胶原蛋白的表达量增加，发酵水平提高了20%以上，节约了生产成本。

在重点专利 DE 602016020649T2 中，专利权人提供了一种提高重组人源胶原蛋白生产水平的发酵工艺，包括：将灭菌后的发酵培养基接种毕赤酵母溶液，发酵培养 14-18 小时，加入甲醇诱导表达，然后在发酵培养基中加入丙酮酸钠，其中丙酮酸钠的量为 添加量为 0.01-10 g/L。

在重点专利 DE 602016057637T2 中，专利权人提供了一种用毕赤酵母表达重组蛋白的发酵工艺，其中，毕赤酵母用作真菌菌株，其过程包括：进行一次种子培养，使真菌浓度达到 20 ± 2 g/L；然后进行二次种子培养，使真菌浓度达到 120 ± 10 g/L；接着进入甘油培养阶段，其中甘油培养阶段的甘油添加量为 60-70g/L；待溶解氧迅速达到相对稳定状态后进入甲醇诱导阶段 120 ± 8 h，完成发酵过程。

在重点专利 JP6594293B2 中，专利权人提供了对于一种纯化非哺乳动物宿主细胞培养提取物或匀浆中重组表达的非羟基化三螺旋蛋白的方法，包括：

(i) 在酸性条件下和在三螺旋蛋白保持热稳定的温度下从三螺旋蛋白沉淀宿主细胞材料，然后

(ii) 通过添加蛋白酶消化存在于沉淀的宿主细胞培养提取物或匀浆中的宿主细胞材料,其中所述三螺旋蛋白对所述消化具有抗性;和

(iii) 收获纯化的三螺旋蛋白

3. 重组人源胶原蛋白下游应用重点专利

重组人源胶原蛋白通常是基于人体皮肤III型胶原蛋白的原始基因序列,优化选择其中水溶性强、生物活性高的部分进行密码子优化和拼接重组,得到了全新的重组人源化III型胶原蛋白序列,利用生物发酵技术实现可规模化生产,通过实验证实此胶原蛋白表达量大,水溶性好,生物活性高,其性能优于人天然胶原蛋白,在美容化妆品、生物医用材料、食品保健等领域有着广泛的应用前景。其它公司在该领域也布局了大量的专利,相关的部分重点专利简述如下。

在重点专利 CN103102407B 中,专利权人将两段完全相同的人III型胶原片段串联而成,C端连接6个组氨酸残基作为特异性亲和纯化标记,由于带有特异性亲和纯化标记,易于得到高纯度产品。

在重点专利 CN103122027B 中,专利权人将来自于III型和II型人胶原蛋白的肽段进行组合,其中,人胶原蛋白III型肽段 `gergapgfrgpagpngipgekgpagergap` 构成重复单元,人胶原蛋白II型肽段 `GPPGPCCGGG` 构成末端序列,由此得到的重组人源胶原蛋白具有非常好的亲水性和稳定性,其氨基酸组成与天然胶原蛋白氨基酸序列

相应部分 100%相同，应用于人体不会产生免疫排斥和过敏反应，可以广泛应用于生物医药和化妆品行业。

在重点专利 CN111793127B 中，专利权人以胶原蛋白特征序列 Gly-X-Y 为基础设计了一段 III 型类人胶原蛋白基因，并将构建好的表达质粒导入大肠杆菌 BL21(DE3)，重组大肠杆菌可成功表达分子量为 13.1kD 的类人胶原蛋白。由此所得到的 III 型类人胶原蛋白亲水性好，可随意组装形成大分子量的类人胶原蛋白，并且抗氧化活性较高。

（五）小结

从统计结果来看，重组人源胶原蛋白在中国和全球的专利申请量逐年增加，特别是中国专利申请量占据全球专利申请量的一半以上，其专利价值度与全球的专利价值度没有明显差异。通过专利申请量和技术生命周期分析可知，重组人源胶原蛋白已进入成熟期，企业进入该领域面临的研发失败风险较小，但存在可能的专利侵权风险。

重组人源胶原蛋白的主要布局方向是制备方法和下游应用。重组人源胶原蛋白的制备方法首要解决问题是降低复杂性、提高安全性和稳定性本，如何解决上述技术问题是当前专利布局的热点。在研发起始阶段，如果企业也面临上述技术问题，可以参考已有的专利进行研发。在专利布局阶段，通常应该避开研发热点，在空白点进行专利布

局。例如，可以针对重组人源胶原蛋白开发口服制剂，针对口服制剂的稳定性和便利性进行专利布局。再例如，可以针对妇科疾病进行研发和专利布局，针对体内生物材料的安全性、有效性进行研发和专利布局，特别是其作为妇科生物材料的应用。

此外，本章还通过对重组人源胶原蛋白的重点专利进行介绍和说明，以期为企业的技术人员在研发立项之前提供参考。企业研发人员既可以参考已有的重点专利，了解当前的研发现状，还可以参考重点专利的撰写和布局，为企业在重组人源胶原蛋白领域进行专利布局，提高市场竞争力。在重组人源胶原蛋白领域，制备方法专利已经成为重要的申请方向之一。对于重组人源胶原蛋白的制备而言，目前的主要方案是通过生物发酵的方法进行制备。这其中就包括如何构建基因、选择合适的表达体系以及对发酵方法的优化，在表达之后如何进行提纯也是一大难点，由于纯化工工艺的改进专利布局相对较少，公司可以考虑在纯化工工艺方面进行一些专利布局。

四. 重组人源胶原蛋白主要竞争对手专利布局分析

在上一章中重点关注了重组人源胶原蛋白的主要专利申请趋势和专利布局情况，接下来将重点分析重组人源胶原蛋白领域的主要竞争对手的专利布局情况。

（一）主要专利申请人统计分析

1. 主要申请人在中国的申请量排序

图 1 示出了涉及重组人源胶原蛋白技术的主要专利申请人在中国的专利申请情况。在统计申请人的过程中，对申请人进行了合并操作。合并操作主要针对相同或明显相关公司进行了人工筛选和合并，减少主要申请人的相关统计不受公司名称不一致的影响。

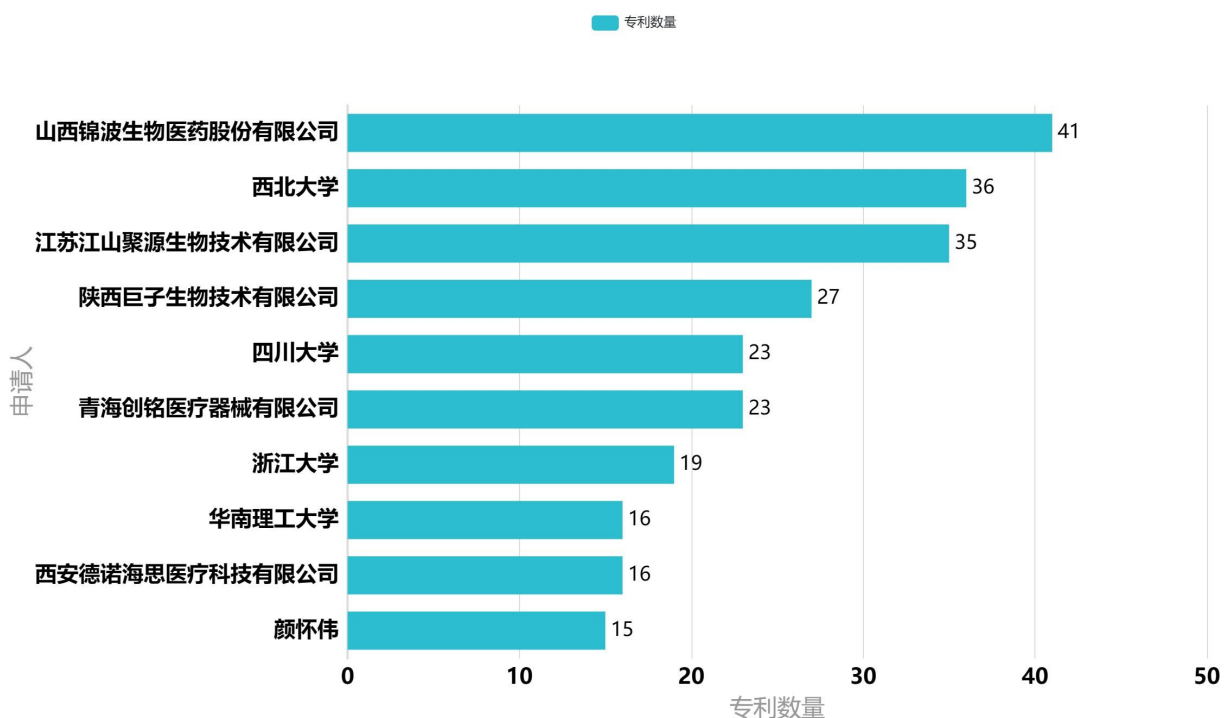


图 1 中国重组人源胶原蛋白专利的主要申请人

从排名上来看，山西锦波生物医药股份有限公司和西北大学在重组人源胶原蛋白相关技术上的申请量是最高的。其次是江苏江山聚源生物技术有限公司。排名前三位的申请人的申请量相差不大。

排在第 4-10 位的分别是陕西巨子生物技术有限公司、四川大学、青海创铭医疗器械有限公司、浙江大学、华南理工大学、西安德诺海思医疗科技有限公司和颜怀伟的总申请量相差不大。需要说明的是，在重组人源胶原蛋白技术领域，主要的申请人以企业为主，如果企业希望与其它机构合作开发相关技术，可以考虑与西北大学、四川大学、浙江大学和华南理工大学等科研机构进行合作。

2. 主要申请人的专利价值分析

图 2 展示了上述 10 家公司的专利申请的专利价值度分布情况。从图中可以看出，山西锦波生物医药股份有限公司虽然是申请量最大的公司，但其专利价值度不如江苏江山聚源生物技术有限公司和陕西巨子生物技术有限公司，由此说明江苏江山聚源生物技术有限公司和陕西巨子生物技术有限公司在重组人源胶原蛋白领域的专利布局实力较强，可以作为企业专利布局的参考企业。

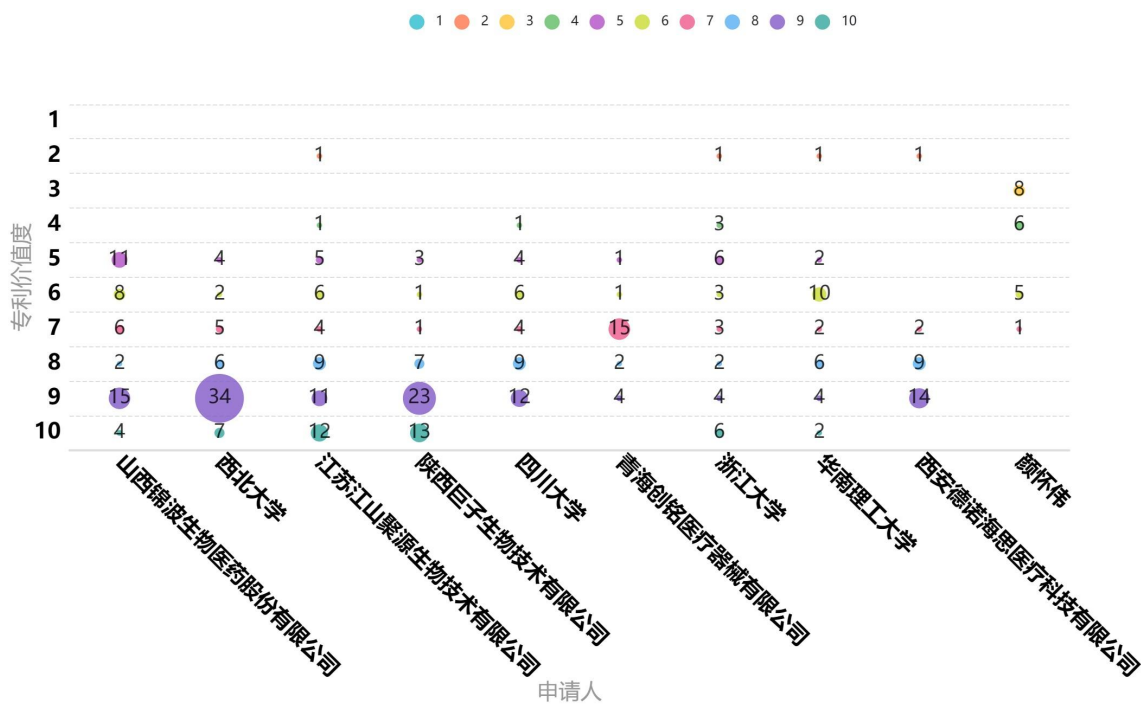


图 2 重组人源胶原蛋白的主要申请人中国专利价值度分布

此外，作为几家可能作为企业合作对象的科研机构，西北大学不仅专利申请量大，而且专利价值度高，可以作为首选的合作对象。

3. 主要申请人的专利申请趋势分析

为了进一步了解各主要专利申请人的专利申请情况，我们统计了主要专利申请在中国专利申请的时间，统计结果如图 3 所示。

统计结果表明，山西锦波生物医药股份有限公司虽然申请量最大，大部分专利都是近两年申请的，由此说明山西锦波生物医药股份有限公司存在突击申请的可能性，这也可能是其专利价值度相对较低的原因。相比较而言，虽然江苏江山聚源生物技术有限公司的专利申请持续性较好，但其同样在近期存在突击申请的可能性。这一方面可能是由于企业的产品开始大量上市，另一方面也涉及到地方政府对专利申请量的考核指标提高了。

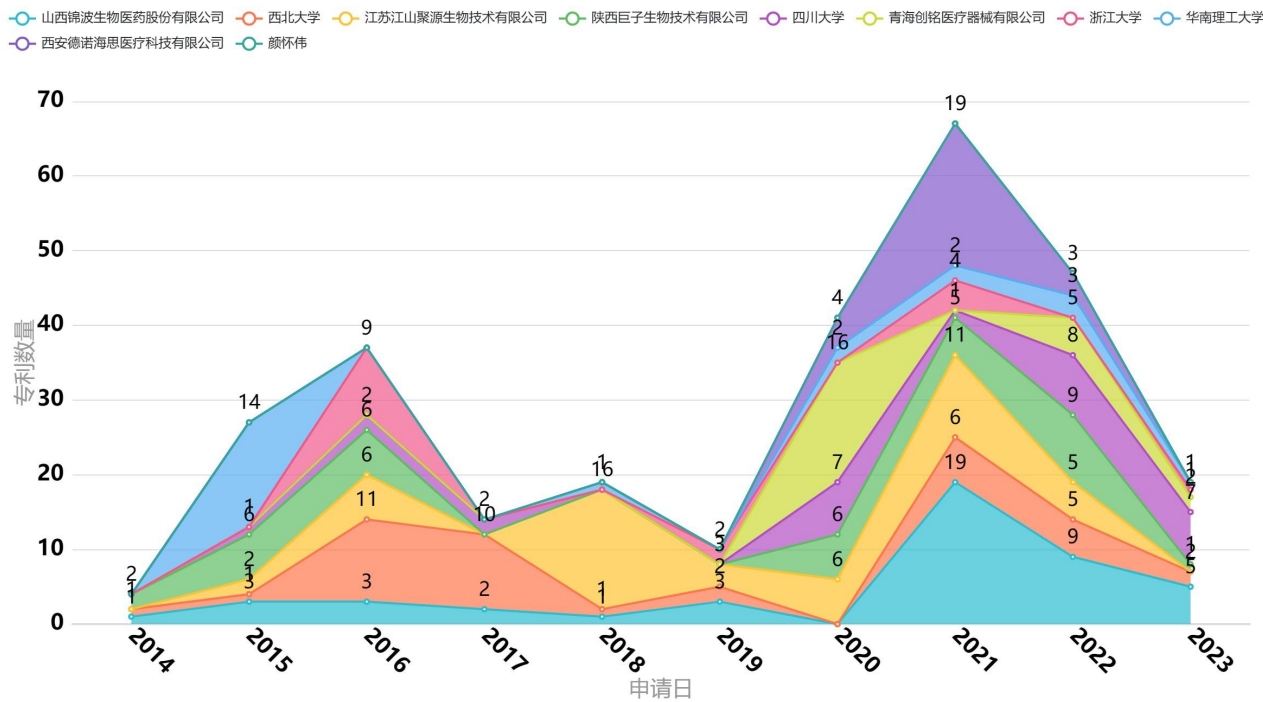


图 3 重组人源胶原蛋白的主要申请人中国专利申请趋势

在几家科研机构中，西北大学虽然申请量最高，但其也存在突击申请的情况，四川大学的专利申请量也并不稳定。综合来看，几家科研机构的持续研发能力有待进一步观察。

为了进一步了解各主要申请人的研发方向，我们统计了各主要申请的技术功效数据，结果如图 4 所示。

图 4 的统计结果显示，山西锦波生物医药股份有限公司主要关注降低复杂性和成本，其次才是稳定性等涉及产品质量的专利布局。江苏江山聚源生物技术有限公司则重点关注提高稳定性和提高适应性，由此可以初步判断江苏江山聚源生物技术有限公司更关注产品质量。

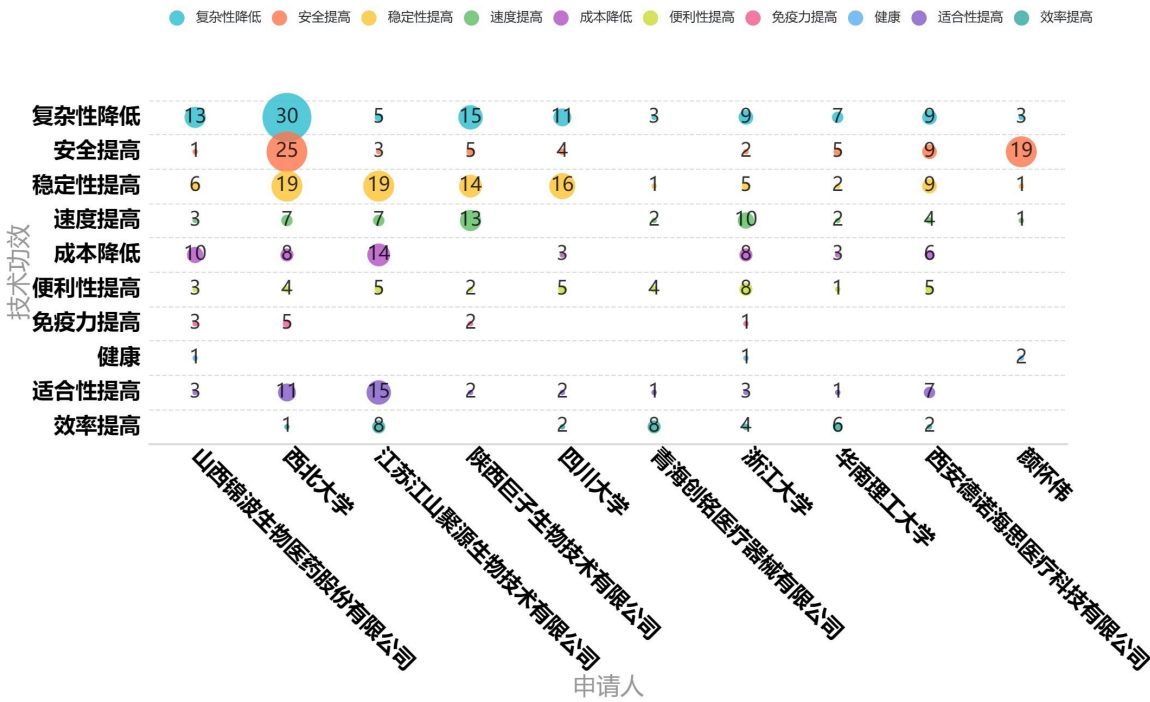


图 4 重组人源胶原蛋白的主要申请人中国专利技术功效

作为科研机构，西北大学主要关注降低复杂性和提高安全性，其次是提高稳定性和适应性。由此可见，西北大学的专利布局较为平衡，既关注如何提高产品质量，也同时关注降低成本等。

（二）江苏江山聚源生物技术有限公司专利布局分析

1. 江苏江山聚源生物技术有限公司背景介绍

江苏江山聚源生物技术有限公司（以下简称聚源生物）成立于2015年，注册资金10869.5652万人民币。聚源生物是一家以基因工程和生物科技为主导的高新技术企业，该公司凭借基因重组、微生物发酵、蛋白分离纯化等生物工程技术，打通了多个功能性蛋白的规模化生产工艺，率先实现重组胶原蛋白的研发与产业化。在产业链、供应链、价值链上处于优势地位，产品服务于欧美、亚洲等众多国家和地区，是目前全球最大的重组胶原蛋白生产商之一，重组胶原蛋白单位表达量处于世界前列。

作为集研发、生产、销售于一体的重组胶原蛋白全产业链平台，聚源生物建立了从原料到医疗终端产品、功能性护肤品、功能性食品的全方位产品体系，服务于全球的医药、医美、化妆品、仿生材料、食品保健等多领域的制造企业、医疗机构及终端用户。

聚源生物与重组人源胶原蛋白相关的产品包括：BSS重组人源化胶原蛋白、GAF1500重组胶原祛皱肽、LLA透皮重组胶原蛋白、西林

瓶冻干球和重组胶原蛋白冻干粉。针对上述产品，其布局了中国发明专利授权 15 项，PCT 专利申请 2 项、欧洲发明专利授权 1 项、韩国发明专利授权 1 项。

需要特别说明的是，2022 年 1 月 13 日，国家药监局 2022 年第 6 号公告发布医药行业标准《重组胶原蛋白》（YY/T 1849-2022），自 2022 年 8 月 1 日起实施。该标准规定了重组胶原蛋白的质量控制要求、检测指标及其检测方法等，适用于作为医疗器械原材料的重组胶原蛋白的质量控制，是目前国际上唯一的重组胶原蛋白行业标准。江苏江山聚源生物技术有限公司作为全球最大产能的重组胶原蛋白生产企业，成为该项标准的主要起草单位之一。该公司积极参与此项标准的制定，承担了诸如目标蛋白纯度及含量、N 端氨基酸序列、分子量、目标蛋白鉴别、肽图、蛋白高级结构等理化特性的验证等工作。

2. 江苏江山聚源生物技术有限公司的专利布局特点：

自成立以来，江苏江山聚源生物技术有限公司与重组人源胶原蛋白相关的专利同族共 47 项。从图 5 中可以看出，江苏江山聚源生物技术有限公司的申请量并不稳定，2016 年申请量最多，为 12 项，而在 2017 年则没有相关申请，近 3 年则维持在 5-8 件，其有可能预示着该公司已经初步完成了专利布局。

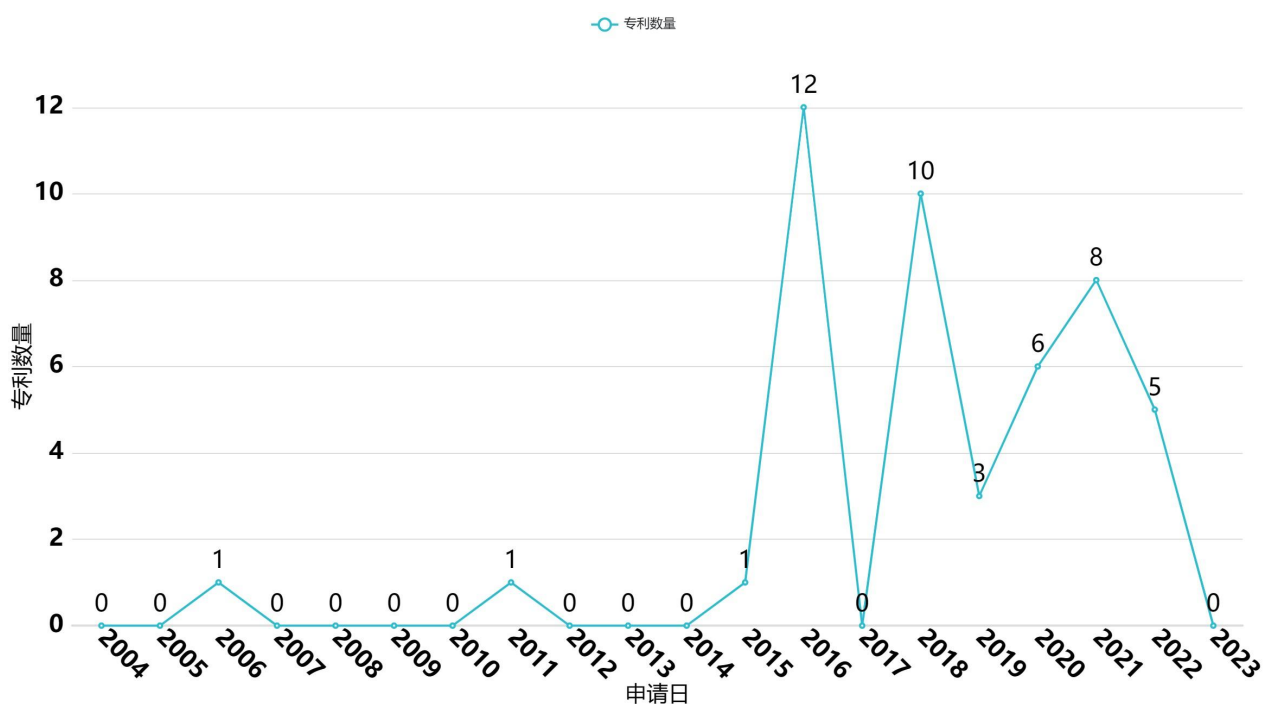


图5 聚源生物涉及重组人源胶原蛋白专利的申请量变化趋势

需要说明的是，虽然江苏江山聚源生物技术有限公司成立于2015年，但其在成立的当年就申请了一件专利，并且还购买了两件成立之前的专利（分别为2006年和2011年申请）。

图6进一步显示了江苏江山聚源生物技术有限公司专利申请的地域布局情况。

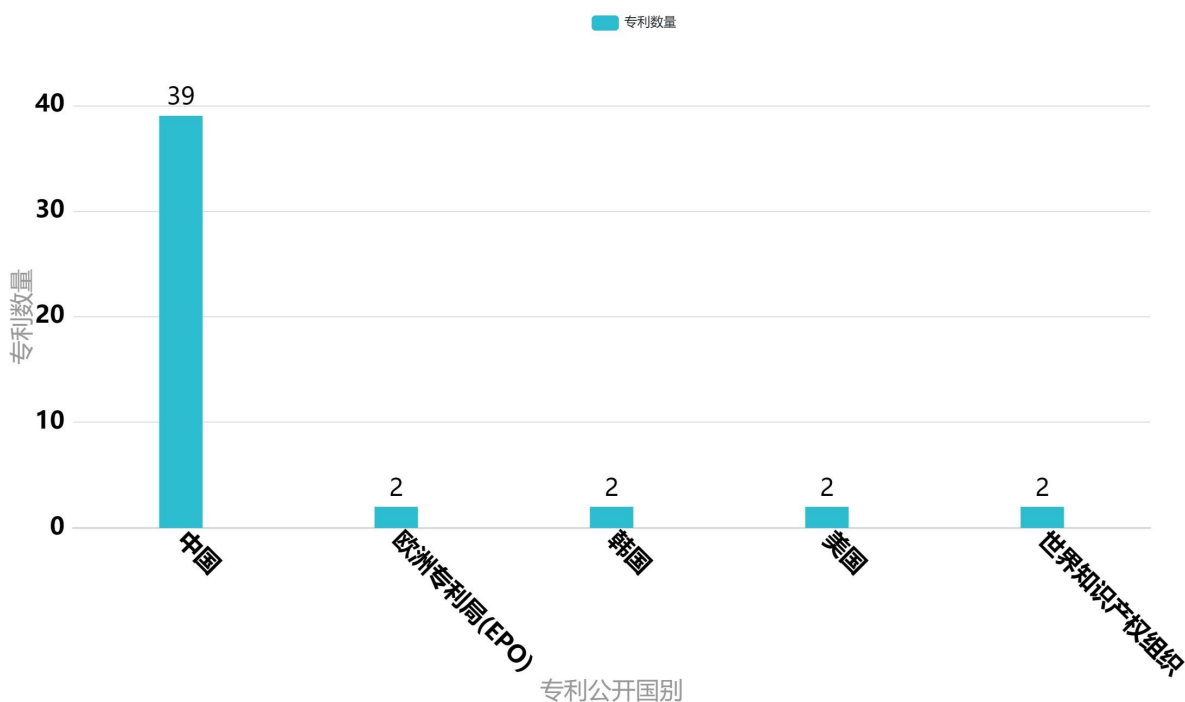


图 6 聚源生物涉及重组人源胶原蛋白专利的地域分布

从图 6 的统计结果来看，江苏江山聚源生物技术有限公司的主要专利布局地区仍然是中国大陆地区，其在美国、欧洲和韩国的专利布局均只有 2 件。但即便如此，江苏江山聚源生物技术有限公司的专利布局在国内企业中仍然是最具国际化视野的。

对于江苏江山聚源生物技术有限公司的专利有效性分析结果来看，目前有效的发明专利共计 23 项，审查中的发明专利共计 16 项，失效的发明专利共计 6 项，两项 PCT 专利申请的有效期已满，该两项 PCT 专利不太可能再进入其它国家或地区。

为了进一步了解江苏江山聚源生物技术有限公司的专利价值度和技术功效分析情况，我们统计了该公司中国专利的价值度和技术功效，结果如图 7 所示。

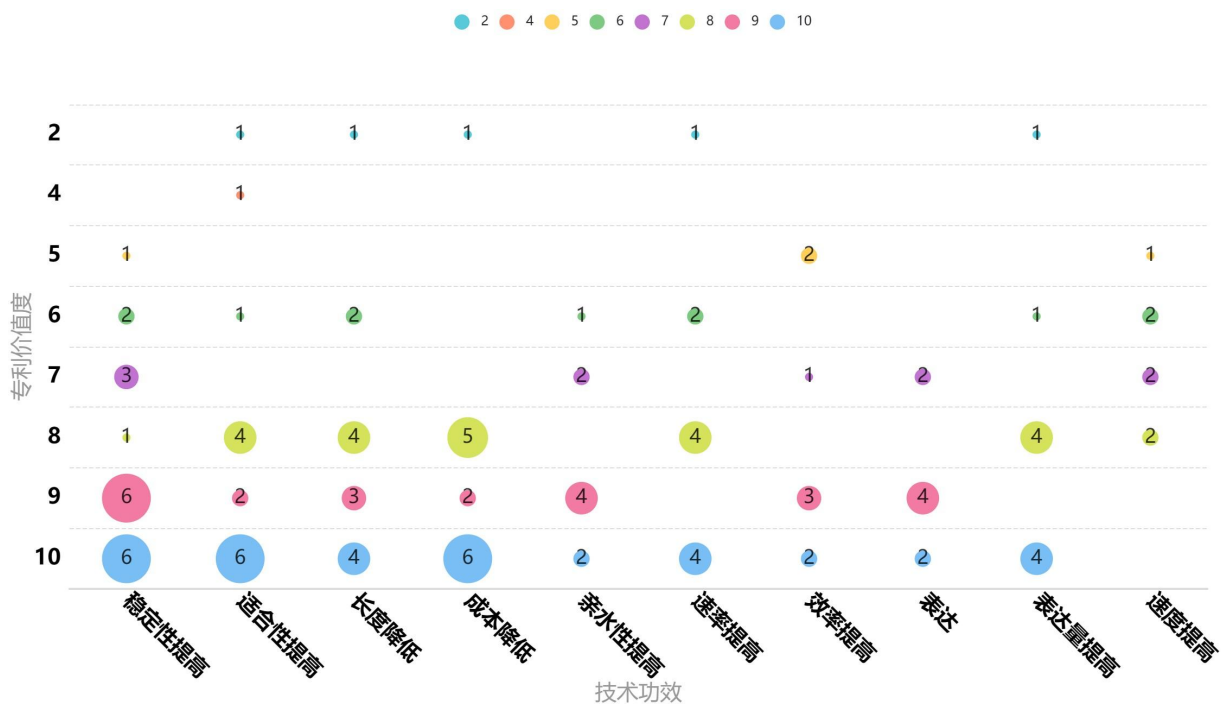


图 7 聚源生物涉及重组人源胶原蛋白专利的价值度与技术功效分析

图 7 的统计结果显示，江苏江山聚源生物技术有限公司有关提高稳定性的专利价值度最高，其次是提高适应性和降低成本。相比较而言，提高速度和表达水平的专利价值度相对较低。

3. 江苏江山聚源生物技术有限公司重点品种的相关专利

江苏江山聚源生物技术有限公司的重点品种包括：BSS 重组人源化胶原蛋白、GAF1500 重组胶原祛皱肽、LLA 透皮重组胶原蛋白、西林瓶冻干球和重组胶原蛋白冻干粉。接下来分别分析上述重点品种的相关专利布局情况。

1) BSS 重组人源化胶原蛋白: BSS 重组人源化胶原蛋白是江苏江山聚源生物技术有限公司的主打产品之一, 其主要应用于皮肤的去皱紧致。为了保护该产品, 江苏江山聚源生物技术有限公司主要从制备方法的角度进行了专利布局。其中,

作为重点发明专利 CN106191181B, 其在中国、美国、韩国、欧洲专利局、德国和奥地利均有专利布局。该发明专利涉及毕赤酵母表达重组蛋白的发酵方法, 采用巴斯德毕赤酵母 *Pichia pastoris* 为菌种, 先进行一级种子培养, 至菌浓为 $20 \pm 2\text{g/L}$ 时转接二级种子培养, 二级种子培养至菌浓为 $120 \pm 10\text{g/L}$ 时转接至甘油培养阶段, 甘油培养阶段中甘油的添加量为 $60 \sim 70\text{g/L}$, 待溶氧迅速上升到达相对稳定状态时, 进入甲醇诱导阶段, 诱导 $120 \pm 8\text{h}$ 后, 发酵结束; 其中, 所述的巴斯德毕赤酵母 *Pichia pastoris*, 保藏编号为 CGMCC No.5021; 所述的一级种子培养为将菌种巴斯德毕赤酵母 *Pichia pastoris* 接种至种子培养基中, 30°C 摇瓶培养 $24\text{h} \sim 36\text{h}$, 至菌体湿重达到 $20 \pm 2\text{g/L}$; 所述的二级种子培养为将一级种子液全部转接入发酵培养基中, 30°C 培养, 用氨水调节并控制 pH 值为 5.0, 溶氧控制在 $20\% \sim 30\%$, 培养至菌体湿重达到 $120 \pm 10\text{g/L}$; 所述的甘油培养阶段为将二级种子液转入发酵培养基中, 添加 $60 \sim 70\text{g/L}$ 的甘油, 30°C 培养, 用氨水调节并控制 pH 值为 5.0, 通气量为 $30\text{m}^3/\text{h}$, 搅拌速率为 $300 \sim 500\text{rpm}$, 当溶氧陡然上升时, 饥饿 1h 使甘油耗尽; 所述的甲醇诱导阶段为控制诱导阶段温度为 30°C , pH 值为 5.0, 设定甲醇

补料与溶氧联动，当溶氧高于 20% 时开始流加甲醇，溶氧低于 20% 停止流加甲醇，诱导 120 ± 8 h 后，发酵结束，对发酵液进行离心，收集离心后的上清液依次进行浓缩、超滤和纳滤脱色脱盐，得到重组人源胶原蛋白。

再例如，为了提高重组人源胶原蛋白生产水平，江苏江山聚源生物技术有限公司同样在中国、美国、韩国、欧洲专利局、德国和奥地利进行了专利布局。其中，中国授权专利 CN106119322B 保护一种提高重组人源胶原蛋白生产水平的发酵方法，其特征在于，包括以下步骤：将毕赤酵母种子液按照 10% 的接种量加到含有 500L 毕赤酵母发酵培养基的 1000L 发酵罐中，初始搅拌转速 200rpm、罐压 0.05MPa，调节空气流量和转速使溶氧 $>30\%$ ，当碳源耗尽后，溶氧陡然上升，开始流加 50% 甘油，补充碳源，至菌体湿重为 213g/L，停止补加甘油，此时发酵培养时间为 18 小时，甘油耗尽后开始流加甲醇，进入甲醇诱导培养阶段，同时连续流加丙酮酸钠溶液至发酵结束，总加入量为 0.1g/L，调节转速、空气流量和流加甲醇速度使溶氧 $>20\%$ ，诱导发酵 90h，其中，所述的毕赤酵母为巴斯德毕赤酵母 *Pichia pastoris*，保藏编号为 CGMCCNo. 5021，所述的毕赤酵母发酵培养基的配方为 85% H_3PO_4 26.7mL/L， $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 1.175g/L， K_2SO_4 18.2g/L， $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 14.9g/L，KOH 4.13g/L，甘油 40.0g/L，PTM1 溶液 4.35mL/L。

此外，中国授权发明专利 CN101200718B 涉及制备质粒的方法，其权利要求 1 保护一种制备不同重复数同向串联基因重组质粒的方法，所述质粒含有类人胶原蛋白基因不同重复数同向串联基因，所述同向串联基因的碱基序列如序列表中 SEQ ID NO: 2、3 或 4 所示，该方法包括以下步骤：①选择一对同尾酶，使其酶切位点位于目的基因单体的两端，即碱基序列如序列表中 SEQID NO: 1 所示的类人胶原蛋白基因的两端；设计包含上述同尾酶识别位点的接头 DNA 片断；②将用上述一对同尾酶酶切得到的目的基因单体进行体外连接；③步骤②得到的连接产物利用接头 DNA 片断，直接连入已含有目的基因单体的质粒，获得重复数两个或两个以上的重组质粒；④将步骤③重复数的质粒进行重复数翻倍的连接，获得含有目的基因单体的重复数较高的重组质粒；⑤将步骤④重复数较高的重组质粒继续进行重复数翻倍的连接，构建含有目的基因单体的重复数更高的重组质粒；⑥将构建好的适当重复数的串联基因克隆到选定的表达质粒中，获得可以转化宿主细胞用于表达的重组质粒。该专利通过制备不同重复数同向串联基因重组质粒力求在进一步的酵母表达研究中实现接近较大的分子量的天然人胶原蛋白的类人胶原蛋白的表达生产，仅仅通过简单的体外酶切连接反应和具有成熟技术的原核转化和筛选，实现了任意重复数的目的基因(类人胶原蛋白基因 Ge1)的串联连接；该法比较现有的许多应用 PCR 技术实现重复更具有可行性和更易获得成功，避免了达到重复串联基因目的 PCR 操作中需要的高难度的引物设计和条件探索工作。

中国授权发明专利 CN102443057B 涉及重组人源胶原蛋白的制备方法，其中，权利要求 1 保护 1. 氨基酸序列如 SEQ NO. 3 所示的重组人源胶原蛋白的制备方法，其特征在于，一、表达重组人源胶原蛋白基因工程菌的构建如下：1) 基于人 III 型胶原蛋白 $\alpha 1$ 链胶原域 Gly-X-Y 的三肽重复序列特征，设计并人工合成一段人源胶原蛋白基因单体，其核苷酸序列如 SEQ NO. 1；然后通过体外酶切连接，利用大肠杆菌作为克隆宿主，构建含有同向六串联人源胶原蛋白基因单体的表达载体，该同向六串联人源胶原蛋白基因单体的核苷酸序列如 SEQ NO. 2；2) 将重组表达载体转入巴氏毕赤酵母进行重组人源胶原蛋白的表达，得到的巴氏毕赤酵母基因工程菌，其已在保藏单位中国微生物菌种保藏管理委员会普通微生物中心保藏，保藏编号为：CGMCC NO. 5021；二、基因工程菌的发酵培养条件及重组人源胶原蛋白诱导表达条件为：1) 将种子培养基培养的工程菌按 10% 接种量加入含分批发酵培养基发酵罐中开始培养，调节搅拌转速为 500 r/min-800 r/min、罐压为 0.2-1.0 bar、空气流量为 200 L/h-300 L/h，使溶氧 > 30%，其中种子培养基配方为：100 mM pH 6.0 的磷酸缓冲液，1.34% YNB， 4×10^{-5} % 生物素，1% V/V 甘油，而且，其中分批发酵培养基配方为：85% H₃PO₄ 26.7 ml/L；CaSO₄ 0.93 g/L；K₂SO₄ 18.2 g/L；MgSO₄ · 7H₂O 14.9 g/L；KOH 4.13 g/L；甘油 40.0 g/L，灭菌后再加入 PTM1 微量元素；其中 PTM1 微量元素为：CuSO₄ · 5H₂O 6.0 g/L；NaI 0.08 g/L；MnSO₄ · H₂O 3.0 g/L；NaMoO₄ · 2H₂O 0.2 g/L；

H3B03 0.02g/L; CoCl₂ 0.5g/L; ZnCl₂ 20.0g/L;

FeSO₄ · 7H₂O 65.0g/L; 生物素 0.2g/L; H₂SO₄ 5.0ml/L, 用

0.22 μm 的滤膜过滤除菌, 室温保存; 2) 当碳源耗尽后, 溶氧陡然上升, 开始流加补料生长培养基, 流加速率为维持溶氧>20%, 至菌体湿重达 180~220g/L, 停止补加甘油, 其中补料生长培养基配方为:

50%W/V 甘油, 每升含 12mL 的 PTM1 微量元素; 3) 甘油耗尽后补入发酵诱导培养基进行诱导表达, 通过调节转速、罐压、空气流量和流加甲醇速度使溶氧>20%, 诱导发酵 96-120h 后, 结束发酵, 收集发酵液, 其中发酵诱导培养基配方为: 100%甲醇, 每升含 12mL 的 PTM1 微量元素; 三、重组人源胶原蛋白的提取纯化如下: 对发酵液进行离心分离, 收集上清液, 上清液经滤膜过滤后, 用 Sephadex G100 凝胶柱层析分离纯化, 再经冷冻干燥得到成品。

2) GAF1500 重组胶原祛皱肽: GAF1500 重组胶原祛皱肽为江苏江山聚源生物技术有限公司在化妆品领域的重点产品之一, 其通过模拟人体细胞间质的重组胶原蛋白溶液, 叠加重组纤连蛋白和弹性蛋白, 有助于皮肤祛皱。为了保护该产品, 江苏江山聚源生物技术有限公司分别从产品、制备方法和应用多个维度进行了专利布局。其中,

中国授权发明专利 CN110934766B 涉及一种含有重组胶原蛋白的祛皱精华液, 属于化妆品领域。所述的祛皱精华液按质量百分比计包括以下成分: 重组胶原蛋白 0.1%~1%, 甘油 10%~30%, 1,2-己

二醇 1%~5%，透明质酸钠 0.1%~0.5%，聚谷氨酸 0.1%~0.5%，乙酰基六肽-8 0.05~2%，弹性蛋白 0.03~2%，纤连蛋白 0.01~1.5%，余量为水。该发明采用微生物发酵来源的重组胶原蛋白和其他原料复配，不会发生沉淀、变色、析出等问题。该发明的祛皱精华液将重组胶原蛋白与透明质酸钠、聚谷氨酸钠等复配使用，可以在保湿锁水的同时，更好的发挥重组胶原蛋白紧致祛皱的功效。

中国授权发明专利 CN105213295B 涉及一种重组人源胶原蛋白面膜及其制备方法，该重组人源胶原蛋白面膜的制备方法包括以下步骤：重组人源胶原蛋白面膜由载体和面膜基质溶液组成，将丙烯酸(酯)类/C10-30 烷醇丙烯酸酯交联聚合物、银耳提取物、金缕梅提取物、神经酰胺、黄原胶、透明质酸、去离子水、甘油和丁二醇搅拌分散完全后，充分溶胀 12h，向体系内加入羟苯甲酯、甜菜碱、小分子重组人源胶原蛋白肽、EDTA 二钠，搅拌分散完全，加热至 50℃，真空下保温 30 分钟。该发明有效抗衰老，祛除皱纹、增加皮肤弹性，保持肌肤的年轻态。

中国发明专利申请 CN115925879A 涉及一种小分子重组胶原蛋白肽及其制备方法。所述方法将分子量为 55kD 的重组胶原蛋白的水溶液投入反应釜中，通过蒸汽加热和压力控制反应釜温度为 121~125℃进行热处理，得到 1000D<平均分子量<4000D 的小分子重组胶原蛋白肽。该发明制得的小分子重组胶原蛋白肽在保持原始的重组胶

原蛋白的良好生物活性的前提下，透皮吸收性更好，具有起效时间短、速度快的优点。

中国发明专利申请 CN113397998A 涉及一种重组人源化胶原蛋白在制备抗皮肤衰老产品中的应用。所述重组人源化胶原蛋白具有较强的抗氧化和清除自由基作用，能够显著减少衰老皮肤病理损伤，改善胶原纤维组织分布，增加皮肤弹性纤维数量并改善弹性纤维形态，可作为活性成分添加到抗皮肤衰老日用产品中。

3) LLA 透皮重组胶原蛋白：LLA 透皮重组胶原蛋白为江苏江山聚源生物技术有限公司化妆品领域的另一重点产品，其通过纳米促渗科技，使得胶原蛋白能够直达肌肤底层，有助于快速发挥功效。为了保护该产品，江苏江山聚源生物技术有限公司分别从产品、制备方法和应用多个维度进行了专利布局。其中，

中国授权发明专利 CN111363029B 涉及一种重组人源Ⅲ型胶原蛋白、表达菌株及其构建方法。所述的重组人源Ⅲ型胶原蛋白含有 498 个氨基酸，理论分子量约 54.5kd，构建的重组人源Ⅲ型胶原蛋白表达菌株能够有效稳定和大量地表达重组人源Ⅲ型胶原蛋白。该发明的重组人源胶原蛋白具有良好的亲水性及稳定性，其结构与天然胶原蛋白基因序列相应部分 100% 相同，应用于人体当中不会造成免疫排斥，可以广泛应用于生物医用材料、化妆品等领域。

中国授权发明专利 CN111363028B 涉及一种重组人源 I 型胶原蛋白、表达菌株及其构建方法。所述的重组人源 I 型胶原蛋白含有 510 个氨基酸，理论分子量约 55.911kd，构建的重组人源 I 型胶原蛋白表达菌株能够有效稳定和大量地表达重组人源 I 型胶原蛋白。该发明的重组人源胶原蛋白具有良好的亲水性及稳定性，其结构与天然胶原蛋白基因序列相应部分 100% 相同，应用于人体当中不会造成免疫排斥，可以广泛应用于生物医用材料、化妆品等领域。

此外，中国发明专利申请 CN113908262A 涉及一种重组人源 I 型胶原蛋白在制备促进创面愈合材料中的应用。所述的重组人源 I 型胶原蛋白的氨基酸序列如 SEQ No. 2 所示，含有 510 个氨基酸，理论分子量约 55.911kd，构建的重组人源 I 型胶原蛋白表达菌株能够有效稳定和大量地表达重组人源 I 型胶原蛋白。该发明的重组人源胶原蛋白具有良好的亲水性及稳定性，其结构与天然胶原蛋白基因序列相应部分 100% 相同，应用于人体当中不会造成免疫排斥，作为促进创面愈合材料具有起效时间短、创面愈合速度快的优点，适用于生物医用材料和化妆品领域。

中国发明专利申请 CN116064706A 涉及一种通过调节磷酸浓度和添加方式提高重组胶原蛋白发酵水平的工艺。所述工艺先将表达重组胶原蛋白的毕赤酵母菌接种于灭菌的发酵培养基，在发酵初期种液培养阶段下调磷酸初始浓度，同时在甲醇诱导表达阶段采取磷酸定量连续流加的方式。该发明通过调节初始培养基中的磷酸浓度以及甲醇诱

导表达阶段磷酸的添加方式，调节毕赤酵母菌的生长代谢，提高重组胶原蛋白合成速率，发酵水平最高提升了 29.929%，发酵时间相应可缩短 16~32h。

4) 西林瓶冻干球：为江苏江山聚源生物技术有限公司化妆品领域的口服产品，能够最大程度的保存胶原蛋白活性，便于携带和使用。为了保护该产品，江苏江山聚源生物技术有限公司分别从产品和制备方法两个维度进行了专利布局。其中，

中国发明专利申请 CN109350555A 涉及一种修复肌肤用重组人源胶原蛋白冻干球及其制备方法，使用壳单元模拟蜂窝铝；重复有限元蜂窝铝组成前防撞蜂窝铝吸能块与后主体蜂窝铝吸能块；在蜂窝铝中建立空气囊单元模拟空气的流动；建立安装板模型与蜂窝铝表面蒙皮有限元模型；将上述结构通过胶水单元黏合形成壁障模型；建立可移动壁障的车架模型；通过安装板将壁障模型固定在车架模型上，定义蜂窝铝吸能块内部及外部的接触关系和各接触面的摩擦系数；将实际碰撞测试工况中使用的壁障参数代入模型，建立所需壁障模型，加入整车模型，利用所述壁障进行相应工况的碰撞有限元仿真分析。本发明所提供的壁障的有限元建模方法，能极大的提高壁障的有限元模型的精确度，优化了壁障工况的计算精度和效率。

此外，中国发明专利申请 CN115769899A 涉及一种重组人源胶原蛋白速溶颗粒及其制备方法。所述的重组人源胶原蛋白速溶颗粒由重

组人源胶原蛋白 40~85%，抗性糊精 10~40% 和山梨糖醇 5~20% 组成，通过湿法制粒方式一步制粒，通过调整颗粒中的填充辅料组成以及各成分占比，利用黏合剂中的液体将粉末表面润湿，使粉粒间产生黏着力，粉末间聚集成粒，制得的重组人源胶原蛋白速溶颗粒的胶原蛋白含量高、粉体流动性好、溶解快、分散性好，拓宽了其应用范围。

5) 重组胶原蛋白冻干粉：LLA 透皮重组胶原蛋白为江苏江山聚源生物技术有限公司医药原料领域的重点产品。为了保护该产品，江苏江山聚源生物技术有限公司主要是从制备方法的角度进行了专利布局。其中，中国发明专利申请 CN116139337A 涉及一种重组人源胶原蛋白交联海绵的制备方法，所述方法先将硅烷偶联剂在碱性条件下水解形成水解液，然后加入重组人源胶原蛋白，混合均匀后先冷冻干燥形成海绵，再加热使其交联固化，制得重组人源胶原蛋白交联海绵。本发明制备方法简单，制得的重组人源胶原蛋白交联海绵具有优异的力学性能、稳定的生物降解性以及无细胞毒性，作为人体修复材料具有广泛的应用前景。

（三）山西锦波生物医药股份有限公司专利布局分析

1. 山西锦波生物医药股份有限公司背景介绍

山西锦波生物医药股份有限公司（股票代码：832982）位于山西综改示范区太原唐槐园区锦波街 18 号，成立于 2008 年。该公司秉承原始创新精神，运用结构生物学和合成生物学国际前沿技术，首次实现了具有高级结构的大分子功能蛋白生物新材料的绿色制造，是国家级“专精特新”小巨人企业。

该公司立足生命健康新材料和人类重大传染病两大领域，完成了多项原始创新成果 0-1 的突破。国际首次利用合成生物技术，实现了具有三螺旋结构的“全人源化胶原蛋白新材料”规模化生产，是我国首个有自主知识产权的原创型新型生物材料。在人类重大传染病领域，运用病毒进入抑制新理论，首次实现了广谱抗 HPV 生物蛋白、广谱抗新冠病毒多肽药物的产业化及终端产品开发。

该公司与重组人源胶原蛋白相关的上市产品包括：重组 III 型胶原蛋白冻干纤维、医用 III 型胶原阴道凝胶、胶原蛋白敷料（痔疮型）等。

近日，国家药品监督管理局批准了山西锦波生物医药股份有限公司生产的注射用重组 III 型人源化胶原蛋白溶液创新产品注册申请。该产品为无色或类白色液体，由重组 III 型人源化胶原蛋白和 0.9% 的生理盐水组成，适用于面部真皮组织填充以纠正额部动力性皱纹（包括

眉间纹、额头纹和鱼尾纹）。该产品采用的重组胶原蛋白生物材料可组装成胶原蛋白纤维网，对细胞、组织起支撑作用，使皱纹塌陷的部位得到物理填充。产品免疫原性风险可控，注射后会逐渐被体内胶原蛋白酶分解吸收。

2. 山西锦波生物医药股份有限公司的专利布局特点：

自成立以来，山西锦波生物医药股份有限公司与重组人源胶原蛋白相关的专利同族共 41 项。从图 8 中可以看出，山西锦波生物医药股份有限公司的申请量并不稳定，2021 年申请量最多，为 17 项，而在 2022 年 9 项，在 2021 年之前的申请量非常少。由此说明该公司对于重组人源胶原蛋白缺乏持续的研发成果，存在突击申请的可能性。

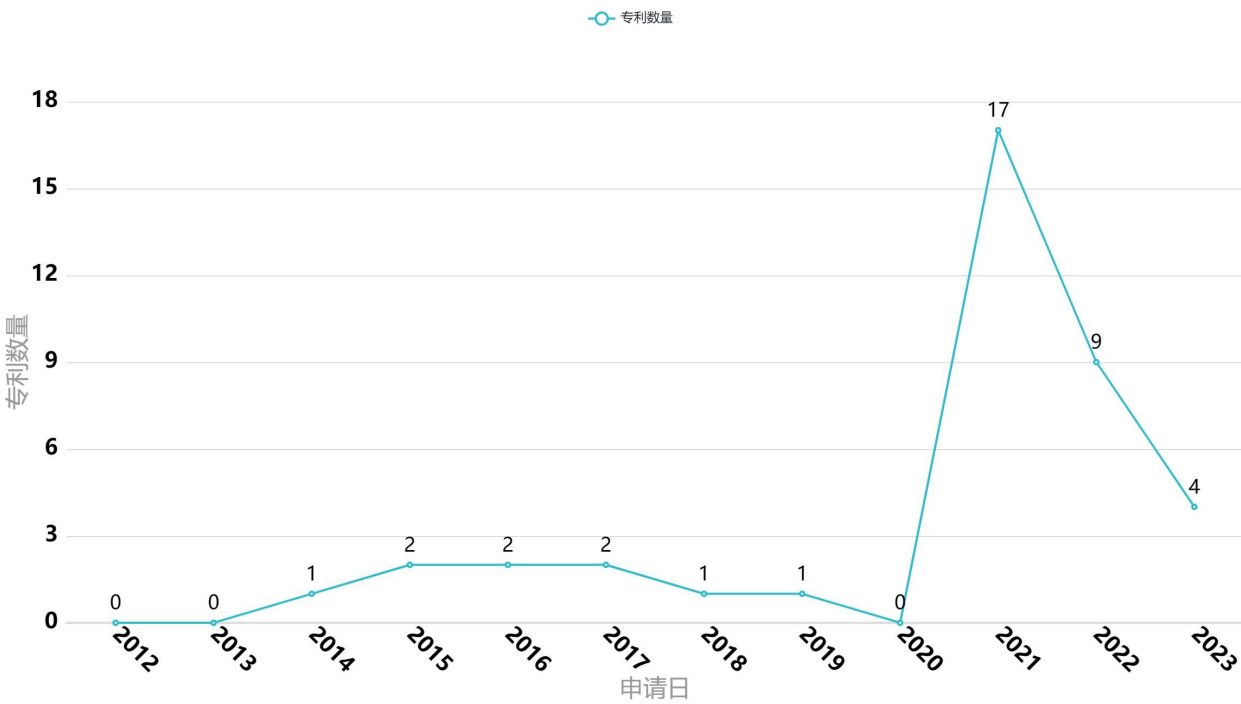


图 8 锦波生物涉及重组人源胶原蛋白专利的中国申请量变化趋势

需要说明的是，虽然山西锦波生物医药股份有限公司成立于 2008 年，但其直到 2014 年才提出第一件涉及重组人源胶原蛋白的专利申请，由此进一步说明了山西锦波生物医药股份有限公司属于重组人源胶原蛋白的后来者。

从专利布局的地域分布结果来看，山西锦波生物医药股份有限公司的主要专利布局地区仍然是中国大陆地区，其在国外或者境外基本上没有专利布局。由此可见，山西锦波生物医药股份有限公司的目标市场主要在国内，其暂时没有在国外专利布局的打算。

对于山西锦波生物医药股份有限公司的专利有效性分析结果来看，目前有效的发明专利共计 20 项，审查中的发明专利共计 17 项，失效的发明专利共计 4 项。上述统计结果表明，山西锦波生物医药股份有限公司的主要专利仍然处于审查状态，其尚未完成重组人源胶原蛋白领域的专利布局。

为了进一步了解江苏山西锦波生物医药股份有限公司的专利价值度和技术功效分析情况，我们统计了该公司中国专利的价值度和技术功效，结果如图 9 所示。

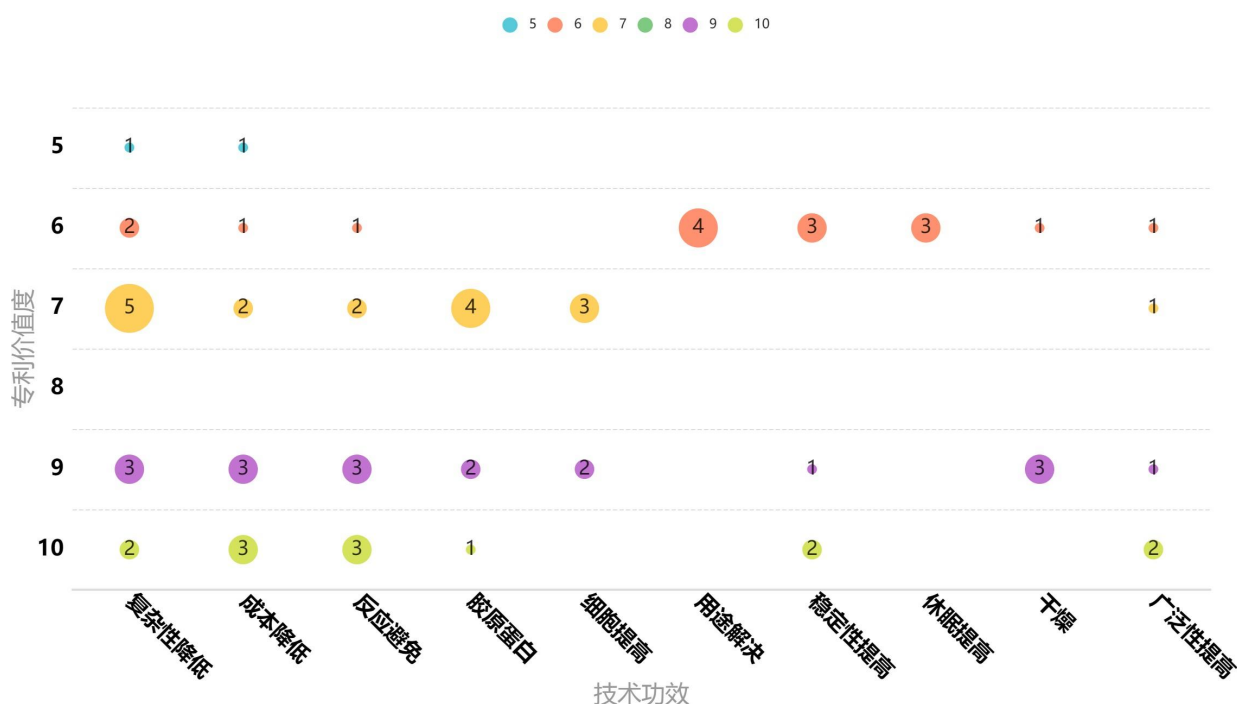


图 9 锦波生物涉及重组人源胶原蛋白专利的价值度与技术功效分析

图 9 的统计结果显示，山西锦波生物医药股份有限公司有关降低复杂性、降低成本、避免反应以及提高广泛性的专利价值度最高，其次是稳定性。基于上述专利价值度分析可知，山西锦波生物医药股份有限公司的主要改进仍然是在制备方法方面，对于如何提高产品质量方面（例如提高稳定性和亲水性等）的专利布局相对较少。

3. 山西锦波生物医药股份有限公司重点品种的相关专利

山西锦波生物医药股份有限公司的重点品种包括：重组 III 型胶原蛋白冻干纤维、医用 III 型胶原阴道凝胶、胶原蛋白敷料（痔疮型）。接下来分别分析上述重点品种的相关专利布局情况。

1) 重组 III 型胶原蛋白冻干纤维：重组 III 型胶原蛋白冻干纤维是山西锦波生物医药股份有限公司的主打产品之一，其主要应用于改善皮肤状态。为了保护该产品，山西锦波生物医药股份有限公司主要从产品、制备方法的角度进行了多维度的专利布局。其中，

中国授权发明专利 CN103122027B 涉及一种重组人源胶原蛋白及其生产方法，该重组人源胶原蛋白的结构为单链结构，基本重复单元为 gergapgfrgpagpngipgekgpagergap，为人胶原蛋白 III 型肽段，末端序列为 GPPGPCCGGG，为人胶原蛋白 II 型肽段。生产步骤为：大肠杆菌基因工程菌的构建；大肠杆菌基因工程菌的发培养；重组人源胶原蛋白的诱导和表达；重组人源胶原蛋白的纯化。本发明采用大肠杆菌表达系统，适于大规模放大，生产成本低，产量高。

中国授权发明专利 CN104402975B 一种抗衰老短肽命名为 G13，由 13 个氨基酸所组成；同时公开了一种利用大肠杆菌发酵的工艺，可以实现工业化大规模的制备重组 G13（简称 rG13）。本发明利用多种生物学手段检测，证实 rG13 具有比同类产品更高的生物学活性，能够刺激细胞大量分泌胶原蛋白，具有抗衰老的能力。本发明所述的抗衰老短肽生物活性显著，生产工艺简单，成本低廉，能够让抗衰老皮肤营养产品走近百姓的日常生活，具有广阔的市场应用前景。

此外，中国发明专利申请 CN113577248A 涉及重组 III 型人源化胶原蛋白在制备用于预防和/或治疗子宫相关疾病(尤其是慢性子宫内膜炎)的药物中的用途。本发明在实验中证明重组 III 型人源化胶原

蛋白可以增大慢性子宫内膜炎患病大鼠的子宫内膜厚度并使其腺体数量增多、参与维持细胞外基质的动态稳定、降低炎症免疫因子的表达、减少内膜组织中 CD138 的表达、改善子宫内膜容受性从而促进胚胎种植。

中国发明专利申请 CN114632022A 涉及一种胶原蛋白冻干纤维及其制备方法和应用。具体而言，本发明提供了一种胶原蛋白冻干纤维的制备方法，其包括如下步骤：(1)使用 pH 调节剂调节胶原蛋白原液的 pH 值至 5-9；(2)冷冻干燥；其中，所述冷冻干燥的程序包括预冻、升华干燥和解析干燥。据此成功制备得到重组人源 III 型胶原蛋白冻干纤维，其可长期保存，并能保持胶原蛋白的天然生物活性。本发明提供的冻干工艺和制备方法简单可行，条件温和，重现性好，可控性强，适合大规模生产。实验数据显示本发明的含有重组人源 III 型胶原蛋白冻干纤维的涂抹液可以明显改善皮肤肤色，增加皮肤角质层含水量，改善皮肤组织结构。

2) 医用 III 型胶原阴道凝胶：医用 III 型胶原阴道凝胶是山西锦波生物医药股份有限公司的主打产品之一，其主要应用于增加阴道弹性、改善阴道萎缩，减轻性交疼痛、提高性满意度。为了保护该产品，山西锦波生物医药股份有限公司主要从产品和制备方法的角度进行了专利布局。其中，

中国授权发明专利 CN104548071B 涉及一种重组人源胶原蛋白阴道凝胶，包括以下质量浓度的各组分：重组人源胶原蛋白 0.05~1%；泊洛沙姆 407 10~30%；泊洛沙姆 188 0.5~6%；透明质酸钠 0.1~2%；甘油 1~4%；抑菌防腐剂：苯氧乙醇 0.1~1%，尼泊金甲酯钠 0.05~3%，尼泊金丙酯钠 0.01~2%；水余量。该产品可增加阴道弹性、改善阴道萎缩；减轻性交疼痛、提高性满意度；通过增加分泌物、提高阴道湿润度，改善阴道的干燥状态，可修复干燥引起的瘙痒、灼热、皮肤皲裂；减轻外阴阴道干涩刺痛症状。同时，产品应用于阴道不会对阴道 pH 造成影响，无不良反应，值得在临床推广应用。

3) 胶原蛋白敷料（痔疮型）：胶原蛋白敷料（痔疮型）是山西锦波生物医药股份有限公司的主打产品之一，其主要应用于皮肤屏障功能损伤或痔疮。为了保护该产品，山西锦波生物医药股份有限公司主要从制备方法的角度进行了专利布局。其中，

中国授权发明专利 CN104667335B 涉及用于皮肤屏障功能损伤或痔疮的重组人源胶原蛋白系列产品，具体涉及医用重组人源胶原蛋白功能敷料（喷雾型）、医用皮肤胶原修复功能敷料、医用重组人源胶原蛋白功能敷料（凝胶型）、胶原创伤止血材料（痔疮型）。本申请的产品对皮肤屏障功能损伤或痔疮具有明显的疗效，具有推广应用价值。

（四）小结

首先，统计结果显示，山西锦波生物医药股份有限公司和西北大学在重组人源胶原蛋白相关技术上的申请量是最高的，其次是江苏江山聚源生物技术有限公司。但江苏江山聚源生物技术有限公司的专利价值度更高，专利布局更具有持续性和国际化视野。因此，企业可以参考江苏江山聚源生物技术有限公司的专利布局模式。

其次，由于企业属于新进入重组人源胶原蛋白领域，现有专利持有量有限，可以考虑与几家申请量较大的科研机构进行合作，其中，西北大学不仅专利申请量大，而且专利价值度高，可以作为首选的合作对象。

此外，对于对重点申请人的专利布局进行分析后发现，江苏江山聚源生物技术有限公司对于上市的重点产品都具有多个专利进行保护，其保护的维度包括产品、制备方法和应用。后期应重点关注江苏江山聚源生物技术有限公司的专利布局和专利维权状况，避免与其正面交锋。

五. 重组人源胶原专利侵权风险评估和高价值专利开发建议

如前文所述，长春圣博玛生物材料有限公司的主要产品涵盖骨科、创伤外科、运动医学、神经外科、整形外科等多个领域。对于重组人源胶原蛋白，目前还未有研发成熟的产品上市，因此，目前面临专利直接侵权的可能性较小。但是，如果不能在研发的起始阶段就做好专利预警，在产品上市之后将面临重大专利侵权风险。因此，本章将结合企业的发展阶段，重点分析专利侵权风险的高低，做好专利预警的应对方案，提高技术攻关的效率，并进一步通过专利分析对公司未来产品专利布局给出建设性的导航建议，围绕未来投放市场的产品形成一批高价值专利（组合）。

（一）重组人源胶原蛋白专利申请法律状态分析

为了了解全球重组人源胶原蛋白的专利申请法律状态，我们对其进行了统计分析。图 1 显示了涉及重组人源胶原蛋白全球专利当前法律状态（统计日期为 2023 年 8 月 20 日）。

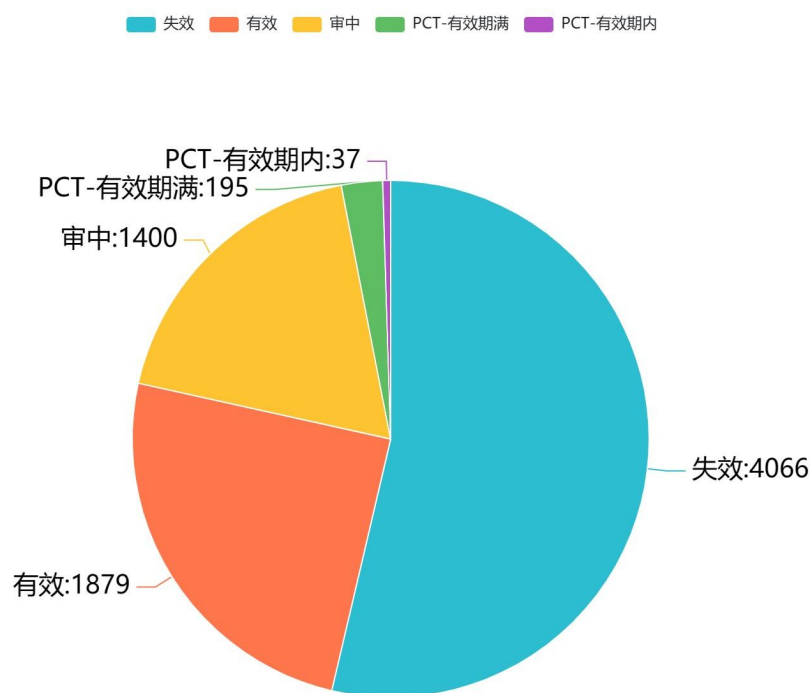


图 1 全球重组人源胶原蛋白专利申请法律状态

从统计结果来看，全球重组人源胶原蛋白专利申请中有超过一半已经失效，而审查中的专利与有效专利数量相差不大。该结果显示，有大量的竞争对手的专利已经失效，其可能已经退出该领域的竞争。同时，新申请的数量较多（即审查中的专利数量），由此说明又有大量新的竞争对手在加入竞争或者留下来的竞争对手在加快专利布局，这些特征都属于典型的产业成熟之后专利布局的表现。

为了进一步了解中国重组人源胶原蛋白的专利申请法律状态，我们也对其进行了统计分析。图 2 显示了涉及重组人源胶原蛋白中国专利申请的当前法律状态（统计日期为 2023 年 8 月 20 日）。

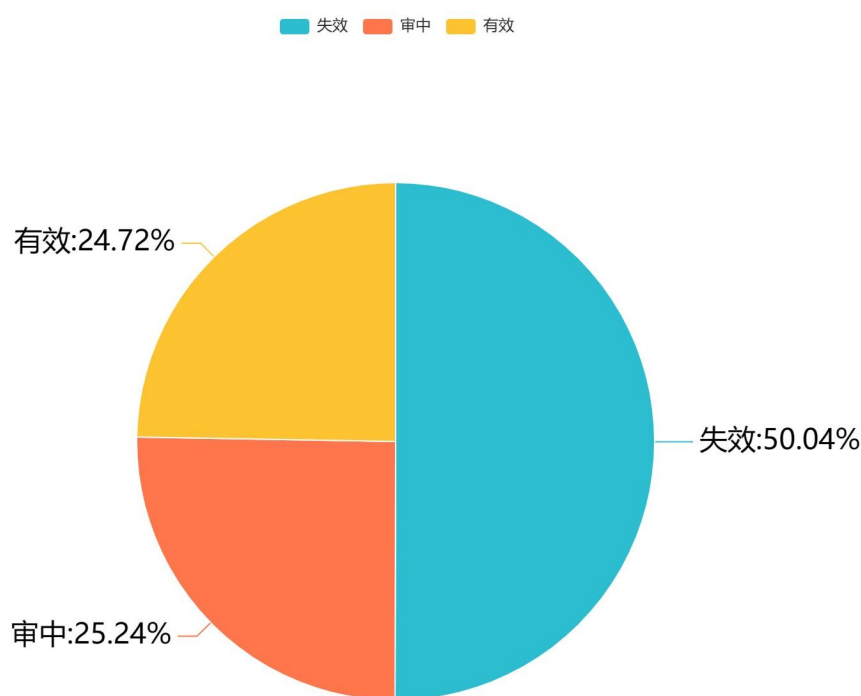


图 2 中国重组人源胶原蛋白的专利申请法律状态

图 2 所示的统计结果显示与图 1 的结果类似，中国重组人源胶原蛋白专利申请中有超过一半已经失效，而审查中的专利与有效专利数量相差不大。该结果显示，有大量的竞争对手的专利已经失效，其可能已经退出该领域的竞争或者退出了中国市场。同时，新申请的数量较多（即审查中的专利数量），由此说明又有大量新的竞争对手在加入竞争或者留下来的竞争对手在加快专利布局，这些特征都属于典型的产业成熟之后专利布局的表现。

为了进一步了解中国重组人源胶原蛋白专利申请的法律状态变化趋势，我们针对 2014 年至 2023 年的相关专利申请进行了统计分析，结果如图 3 所示。

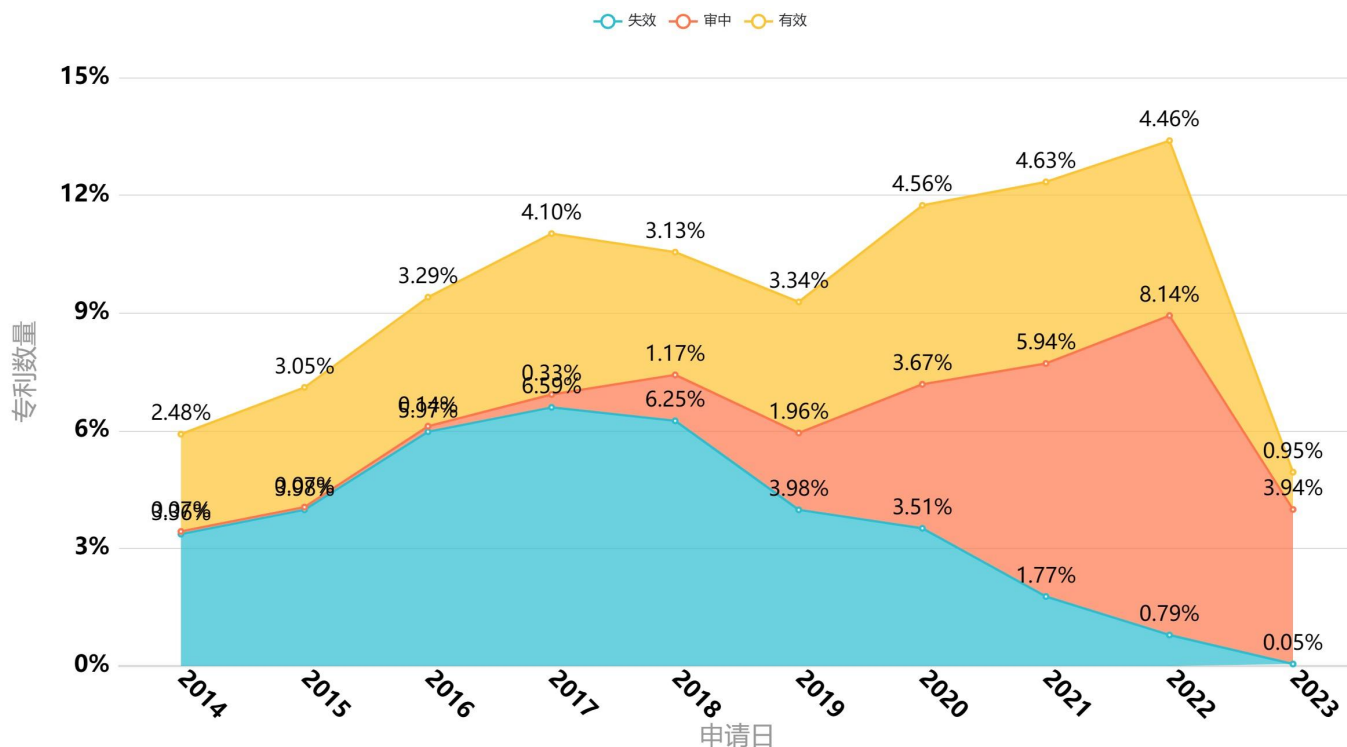


图3 中国重组人源胶原蛋白有效性结果

图3的统计结果显示，从2014年至2023年，每年申请的专利中失效专利的比例整理呈下降趋势，审查中的专利呈上升趋势，而维持有效专利的比例基本上不变。由此说明，大量早期申请的专利已经失效，这些专利可以作为企业自由实施的现有技术参考使用，几乎不存在侵权风险。

（二）重组人源胶原蛋白中国专利法律事件和无效情况

根据 IncoPat 数据库给出的统计结果，在全球涉及重组人源胶原蛋白的专利族中，出现法律事件的专利共计 1521 项专利族。具体的法律事件如表 1 所示。

表 1：全球重组人源胶原蛋白专利法律事件

事件	专利件数
诉讼	126
转让	1010
许可	18
海关备案	3
复审决定	63
无效审查决定	1
无效口审	1
权利人变更	146
质押	37
保全	10
一案双申	24
异议	17

从全球重组人源胶原蛋白的法律事件来看，主要涉及的是专利权转让和权利人变更。需要说明的是，由于专利诉讼本身涉及到侵权诉讼、行政诉讼和权属纠纷等，因此诉讼事件涉及 126 件并不表示专利侵权风险高。通常而言，专利侵权都对应相应的无效或者异议。从统计结果来看无效和异议发生的较少，由此可以证明在重组人源胶原蛋白领域全球专利侵权数量较少。

具体到中国，在 4191 项专利中，出现法律事件的专利共计 513 项，具体的法律事件统计结果如表 2 所示。

表 2：中国重组人源胶原蛋白专利法律事件

事件	专利件数
诉讼	5
转让	301
许可	18
海关备案	3
复审决定	56
无效审查决定	1
无效口审	1
权利人变更	146
质押	37
保全	10
一案双申	24

在 4191 项中国专利申请中，已有 301 件专利发生了权利转移，3 件已有专利许可备案，37 件已有专利质押，5 件专利涉及诉讼，1 件发生专利无效的情况。由此可见，在中国重组人源胶原蛋白领域，专利无效的情况较为少见，涉及专利诉讼的情况更少，说明在该领域的市场化竞争中，专利之前并不是主要的竞争武器。但是，随着市场竞争进一步加剧，未来存在专利战争上升的可能性较大。因此，企业在开发产品时，有必要进行一些侵权检索或者是进行规避设计。

相对而言，中国重组人源胶原蛋白领域，专利转让较为活跃。为了给企业提供参考，我们也统计分析主要的专利转让人和受让人，结果如图 4 和图 5 所示。

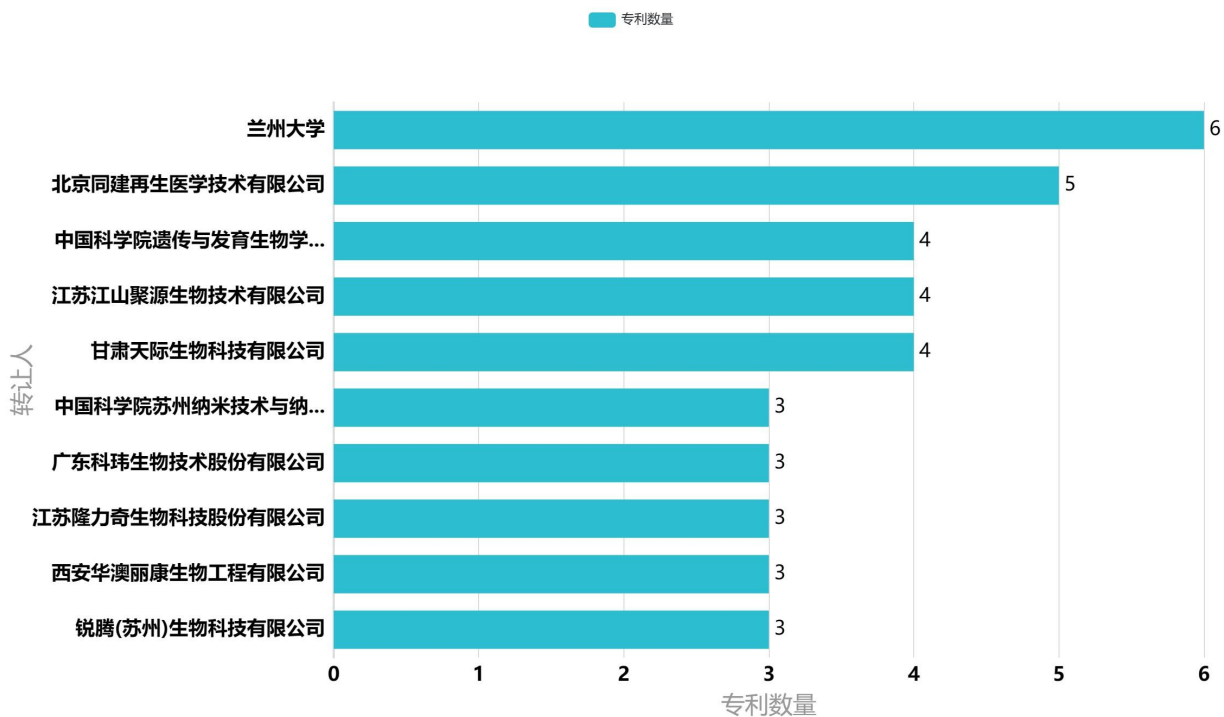


图 4 中国重组人源胶原蛋白领域专利转让人排名

从图 4 所示的统计结果来看，进行专利转让的除了传统的科研机构（例如兰州大学、中国科学院遗传与发育生物学研究所等）之外，部分企业也愿意转让专利。因此，企业在收购专利时，可以重点关注传统科研机构，同时也可以考虑与专利转让意愿较强的企业进行沟通，探讨专利转让的可能性。

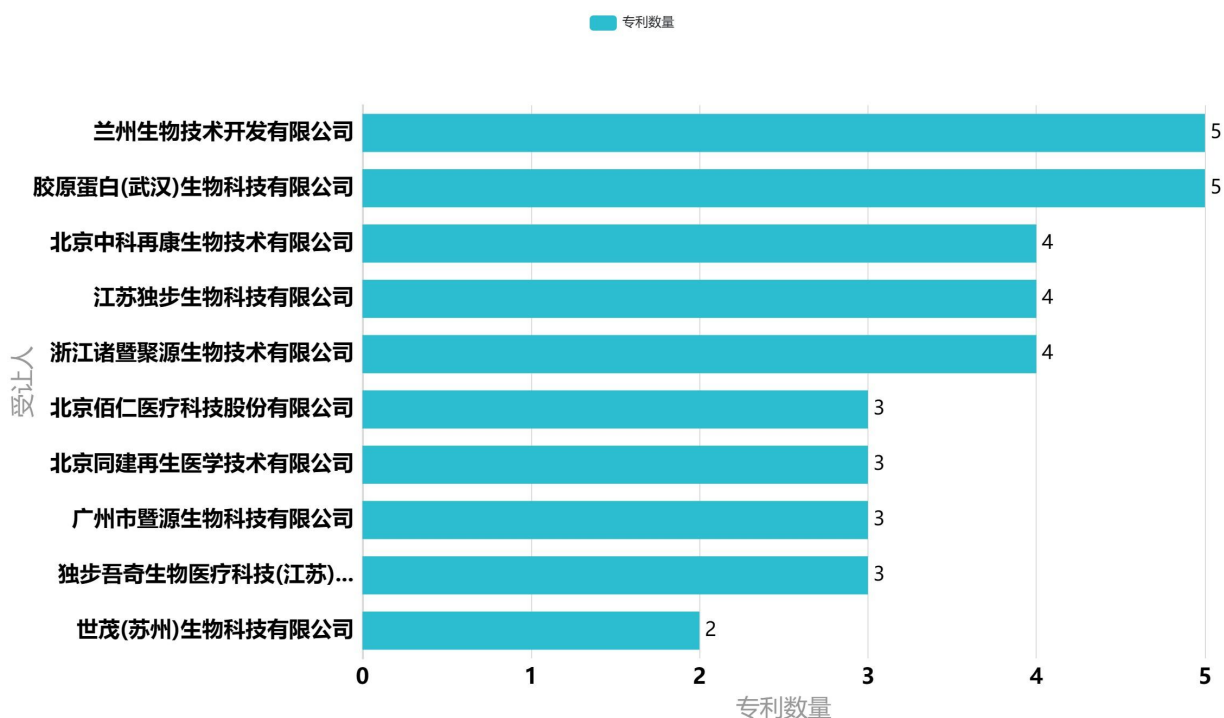


图 5 中国重组人源胶原蛋白领域专利受让人排名

从图 5 所示的主要专利受让人来看，受让人主要是企业，这些企业有可能是新进入重组人源胶原蛋白领域的竞争对手，企业可以关注这些企业的后续发展和专利布局情况。

（三）防范专利侵权的建议

1. 与科研院所合作，购买专利作为防御武器

如上文所述，长春圣博玛生物材料有限公司对于重组人源胶原蛋白，目前还未有研发成熟的产品上市，也缺乏相应的专利布局。为了快速进入重组人源胶原蛋白领域，快速构建专利保护壁垒，建议企业

与科研院所合作，一方面可以加快研发进度，另一方面还可以购买部分专利作为防御武器。

为了给企业提供专利合作的潜在对象，我们检索了重组人源胶原蛋白领域的主要科研机构，结果如图 6 所示。

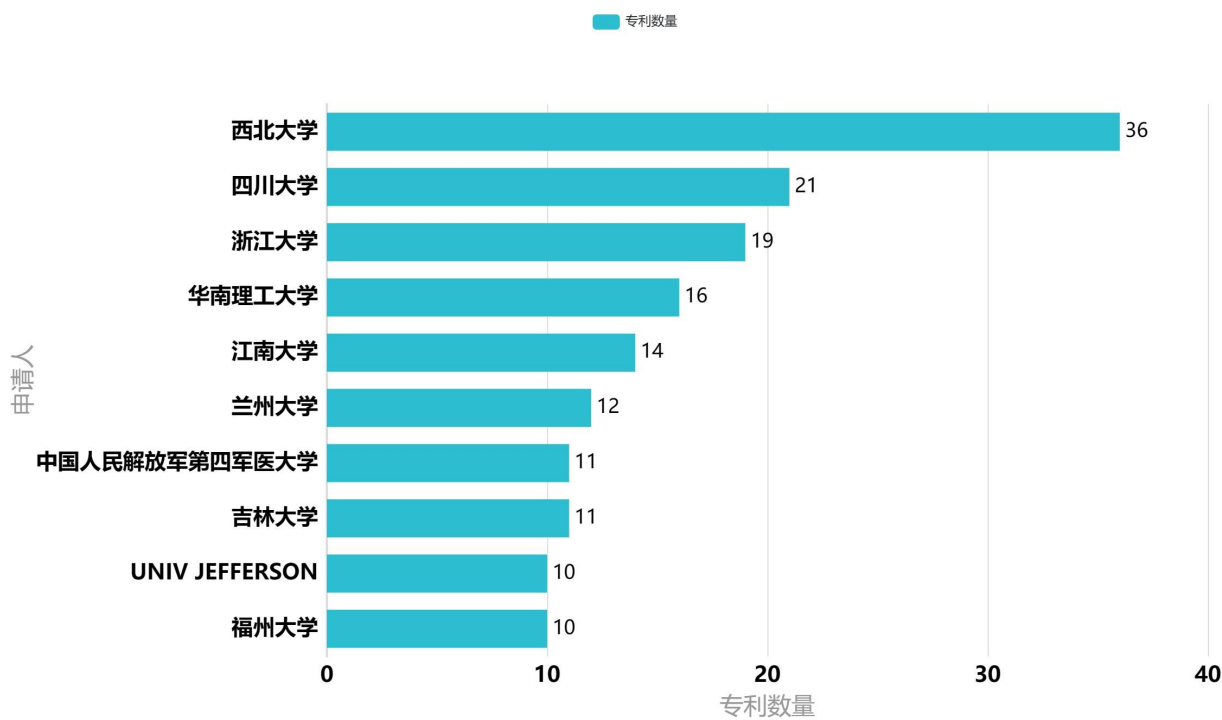


图 6 中国重组人源胶原蛋白领域的主要科研机构

从图 6 所示的统计结果来看，只有西北大学的专利申请量在 36 件，其它大部分科研机构的专利申请量在 10-20 件之间。考虑到主要竞争对手的专利申请量也在 30-40 件左右，因此，企业与其中 1 到 2 家科研机构合作，就可以初步赶上竞争对手的步伐。

在这些科研机构中，除了关注申请量之外，我们还对这些科研机构的专利价值度进行了统计分析，结果如图 7 所示。



图 7 中国重组人源胶原蛋白领域的主要科研机构

从图 7 所示的统计结果来看，西北大学、浙江大学和华南理工大学的高价值度专利数量相对较多，可以作为主要的候选合作对象。而四川大学、江南大学和吉林大学则作为第二梯队的候选合作对象。

2. 构建防范专利侵权风险数据库

目前，美国 90% 的公司都拥有自己的竞争情报机构，而且竞争情报对于企业的贡献率很高。在企业建立专利数据库系统，对相关信息进行加工、组合和分析，为专利管理人员和技术人员进行业务管理和技术开发提供了高效、便捷的途径。

为了避免重复研发以及侵权风险，建议企业针对本次导航分析的检索结果作为构建数据库的基础，在数据库中除了记录常规的专利数据之外，还要由企业的技术人员和法律部门共同合作，筛选出高风险的专利列表，作为产品研发、上市时的排查工具。

为了便于企业的研发人员和法务人员使用该数据库，建议在数据库中按照如下技术分解表对每件专利进行标引。

表 1：构建数据库的技术分解表

一级技术手段	二级技术手段	技术问题	二级技术问题	侵权风险高低
制备方法	发酵培养工艺	提高制备效率	缩短工艺时间	高
	表达体系		提高发酵效率	中
	基因构建		增加表达量	低
	纯化工艺		提高纯度	
重组人源胶原蛋白的序列（氨基酸和核苷酸序列）	I 型	提高产品质量	降低成本	
	III 型		提高生物活性	
重组人源胶原蛋白的结构	螺旋区		增加产品稳定性	
	非螺旋区		延长体内作用时间	
	肽段		提高安全性	
	端肽			
	端肽前肽段			
下游应用	美容、抗衰老			
	创面愈合			
	妇科疾病			
	生物材料			

需要说明的，企业在产品的全流程都要关注专利侵权风险。具体而言，（1）研发风险：项目前中后，要建立专利跟踪检索机制，规避研发产品侵权。（2）采购风险：对重要物资、装备、技术的采购，要建立专利检索分析机制，规避专利侵权；采购合同中要明确约定对

方的知识产权义务，明晰专利侵权责任的承担。（3）代工风险：要对委托加工产品进行专利检索，弄清专利技术及专利权人分布、产品的目标市场，规避生产侵权；合同中要设立知识产权责任、义务及承担条款，尽可能减少和降低专利侵权责任承担，规避专利侵权风险。

（4）销售风险：要确保专利的有效性，涉及他人专利的，要得到专利权人授权；产品展览、展销，要了解展会举办方知识产权法律规定，展开必要的专利检索，规避专利侵权。采用规避设计

此外，建立企业的专利预警体系和专家分析系统，对某些可能有侵权隐患的重要专利进行深入分析，绘制专利地图，组织有关专家、法律顾问、经济专家等共同参与分析和决策，找到相应对策，实施危机处理，将可能对企业或行业产生的影响和损失降到最低，尽量避免经济纠纷。

3. 关注主要竞争对手专利布局，积极干预竞争对手的专利申请

基于前文的分析，目前主要竞争对手的专利申请量都不大，企业有能力对主要竞争对手的专利进行跟踪和预警。一方面可以参考主要竞争对手的专利布局策略，另一方面，能够及时的发现高风险专利，提前做好专利预警。

此外，对于高风险专利申请，还可以通过向国家知识产权局提出第三方公众意见的方式，积极干预竞争对手的专利申请获得授权。

4. 积极应对专利侵权风险，多维度降低侵权风险

当风险无法排除时，可以采取以下的措施来规避风险：

1) **规避设计**：可采取具有实质性区别的替代方案，省略某个技术特征，但要注意是否构成等同侵权。

2) **专利无效**：在专利应诉中，专利无效是被企业运用最多的手段之一。企业可以通过专利无效请求，扫除技术障碍，突破竞争对手限制，赢得市场份额；反之，每个企业也面临着竞争对手通过专利无效，打破自己设置的专利壁垒的风险。

3) **现有技术抗辩**：我国专利法规定，在专利侵权纠纷中，被控侵权人有证据证明其实施的技术或者设计属于现有技术或者现有设计的，不构成侵犯专利权。被控侵权人只需证明被诉落入专利保护范围的全部技术特征与一项现有技术方案中相应的技术特征相同或者无实质性差异即应当认定被诉侵权人实施的技术属于现有技术。

（四）高价值专利培育建议

对于企业的研发成果，要积极的进行专利挖掘和专利布局。专利挖掘是专利申请前的必要步骤，没有专利挖掘就无法对创新成果进行全面保护，企业需要通过专利挖掘，进一步积累专利优势，专利挖掘

如果做的不够深入，不仅导致自己的无形资产缩水，而且还会给竞争对手更多的反击机会。

近年频发的全球专利战，使我国企业意识到自主品牌在海外拓展市场，必须预先进行海外专利布局。只有拥有一定数量且布局合理的海外专利，在面对专利纠纷时才有足够的谈判筹码。只有掌握前沿核心技术，形成自主知识产权，才能在未来全球竞争中充当掌舵者。

具体到重组人源胶原蛋白领域，可以考虑从如下几个角度做好高价值专利培育工作：

1) 对于采用序列限定的重组人源胶原蛋白产品而言，由于中国审查实践中对于序列的概括持非常严格的态度，为了提高专利保护强度，建议多增加实施例，通过研发挖掘最核心的序列，尽量扩大权利要求的保护范围，提高规避设计的难度。

2) 对于重组人源胶原蛋白的制备方法专利，通常需要采用实施例和比较例进行对比的方式，挖掘最核心的工艺步骤，这样既有利授权，也有利于扩大保护范围。这一点，建议参考本导航中列出的重点专利的具体实施方式重点的各实施例的撰写方式。

3) 对于重组人源胶原蛋白下游应用专利，可以考虑在妇科疾病和体内生物材料方面积极开展研发工作，在该领域构建专利壁垒。

对于专利布局，企业可采用以下三种形式实现有效的专利布局：

一、保护性专利布局，就是为企业自身的产品或技术架构完整的专利保护网，包括企业围绕产品或技术的结构、原料、零部件、制造工艺、功能、应用等诸多方面进行核心专利的布局规划，企业还需要从技术改进方向、主要应用扩展以及配套支撑技术、上下游、产业链以及衔接等方面建立外围专利的保护体系。

二、进攻性专利布局，就是为了消除竞争对手在产品和技术上对企业的威胁而进行的有效专利布局策略，例如，在竞争对手的专利布局的薄弱环节上或其产品的改进方向上，进行有目的、有计划的专利布局，给竞争对手的有效商业利用设置专利障碍，围困竞争对手，以这些专利来换取与竞争对手的专利交叉许可。

三、储备性专利布局，就是为了在未来的产品更新换代、技术升级、产业变革中继续保持和提升企业的市场竞争力或谋求在某些领域取得专利控制地位，甚至以参与下一代行业标准的制定为导向而提前进行的专利的跑马圈地。

（五）小结

通过对重组人源胶原蛋白领域专利侵权风险的评估可知，现有的重组人源胶原蛋白领域的失效专利数量多，可以自由实施的范围大。而且目前关于重组人源胶原蛋白领域的专利侵权诉讼极少，专利尚未作为该领域的竞争性武器。总体而言，目前企业面临的专利侵权风险较低。

为了更好的应对将来可能出现的专利侵权风险，我们建议企业与科研院所合作，加快研发进程并且购买专利作为防御性的武器。构建防范专利侵权风险的数据库，企业在研发立项、产品上市时都需要进行专利预警分析，避免研发经费的浪费。通过对竞争对手专利的监控，尽早发现专利侵权风险，通过合法的手段干预尚未授权的专利，无效已经授权的专利，为企业的发展扫清障碍。

对于高价值的专利培育，既要积极的进行专利挖掘，还要根据企业的战略需求进行专利布局，该专利布局既包括在全球适当的地域进行专利布局，还包括通过保护性专利布局、进攻性专利布局和储备性专利布局等多个层次构建专利保护的护城河。

六、总结以及对企业知识产权保护的建议

在上述技术专利导航分析的基础上，本章将对前文的分析进行总结，并且对企业知识产权的保护提出建议，以期提高企业在重组人源胶原蛋白领域的创新效率和运营效益。

（一）重组人源胶原蛋白制备方法和下游应用导航分析总结

前文对重组人源胶原蛋白的制备工艺和下游应用的相关技术专利申请进行了检索和分析，并对重点申请人以及专利侵权风险进行了检索和分析，本节将结合企业的发展现状，并基于 SWOT 分析法对该专利导航分析进行总结。

通过前文对重组人源胶原蛋白相关技术专利申请的检索和分析，可以看出中国在重组人源胶原蛋白这一技术领域的专利申请量经过一段时间的平稳发展之后，申请量开始显著上升。结合其它分析可知，造成这一现象的原因主要是中国企业开始大规模申请专利。

从专利无效的角度来看，在重组人源胶原蛋白领域，专利无效的情况较为少见，涉及专利诉讼的情况更少，说明在该领域的市场化竞争中，专利并不是主要的竞争武器。由此可见，随着重组人源胶原蛋白开始逐步进入中国家庭，市场竞争开始变得激烈，专利作为竞争武器的作用开始显现。

从主要申请人来看，江苏江山聚源生物技术有限公司在重组人源胶原蛋白相关技术上的申请量较高，专利价值度最高，其对于主要产品都进行了多重专利保护。在重组人源胶原蛋白技术领域，主要的申请人以企业为主，如果企业希望与其它机构合作开发相关技术，可以考虑与西北大学等科研机构进行合作。

所谓 SWOT 分析，即基于内外部竞争环境和竞争条件下的态势分析，就是将与研究对象密切相关的各种主要内部优势、劣势和外部的机会和威胁等，通过调查列举出来，并依照矩阵形式排列，然后用系统分析的思想，把各种因素相互匹配起来加以分析，从中得出一系列相应的结论，而结论通常带有一定的决策性。运用这种方法，可以对研究对象所处的情景进行全面、系统、准确的研究，从而根据研究结果制定相应的发展战略、计划以及对策等。

SWOT 分析模型

优势	机会
劣势	挑战

图 1 SWOT 分析模型

1. 企业开展重组人源胶原蛋白研发的优势 S (strengths)

公司主要生产生物可降解医用聚乳酸类高分子材料和可吸收医疗器械产品，目前拥有可吸收接骨螺钉、可吸收接骨板、可吸收界面螺钉、聚乳酸面部填充剂等 8 个国家三类医疗器械注册证，其中可吸收接骨螺钉、可吸收接骨板、聚乳酸面部填充剂已进入市场销售。基于已有的产品线，开发重组人源胶原蛋白技术具有一定的研发基础，公司已有的产品线和销售渠道有助于重组人源胶原蛋白产品的生产和销售。

2. 企业开展重组人源胶原蛋白研发的劣势 W (weaknesses)

竞争对手无论是在专利布局还是市场竞争中，都取得了明显的先发优势。公司在重组人源胶原蛋白技术领域缺乏技术积累和研发经验，没有相关的专利布局。因此，公司需要加大投入力度，引进人才或者与外部机构合作研发，尽快在重组人源胶原蛋白技术上取得突破，尽早掌握核心技术。

3. 企业开展重组人源胶原蛋白研发的机会 O (opportunities)

重组人源胶原蛋白领域尚未真正形成行业巨头，各主要竞争对手的专利数量（特别是高价值专利数量）有限。由于生物领域特殊的审查政策（通常不允许对序列进行上位概括），竞争对手的专利保护范围较小，而且重组人源胶原蛋白领域以专利作为竞争武器的情况目前

还较少发生。因此，公司在重组人源胶原蛋白领域仍然有较大的市场空间，所面临的专利侵权风险较低，有助于公司做大做强。

4. 企业开展重组人源胶原蛋白研发的所面临的 T（threats）威胁

随着重组人源胶原蛋白的市场竞争加剧，不排除专利作为竞争对手用于打压后来者的武器，特别是，如果竞争对手将相关的专利与标准相结合，做成事实上的标准必要专利，则公司将面临被挤出该行业的风险。因此，建议公司一方面加强专利的布局，另一方面也要加强对标准的关注。

（二）对企业知识产权保护的建议

1. 积极参与行业标准的制定，避免竞争对手形成标准必要专利

在国家政策对产业发展的支持，以及相关法则对行业标准化工作持续推进下，未来我国重组胶原蛋白将步入规范有序的发展阶段。同时，随着行业标准更加规范、监管体系更加严格健全，行业的技术壁垒、政策壁垒、资金成本等壁垒增多，行业整体进入门槛提高。这将使新进入企业和微小企业竞争难度加大，而具备先发优势、研发技术

基础和产业化优势的重点企业将进一步抢占市场份额，未来行业整体集中度将得到提升。

而长春圣博玛生物材料有限公司作为新进入的企业，虽然目前研发成果较少，也应当积极参与行业标准的制定。一方面，可以防止竞争对手将其所拥有的专利与行业标准进行绑定，形成事实上的标准必要专利，使得企业在开发产品时为了满足行业标准的要求而必然侵权，由此在商业竞争中处于不利的地位。另一方面，在参与标准制定的过程中，可以进一步了解专利与标准之间的关系，为将来构建专利保护策略提供支援。

2. 专利申请和技术秘密齐头并进，多体系保护知识产权

很多企业在刚刚取得科研成果后，都会首先想到申请专利保护，以为科研成果一旦获得专利权就万事大吉了，但是结果并非如此，有些企业正是因为选择了专利保护的方式而丧失了竞争力导致最终倒闭。专利申请和技术秘密都是企业不可或缺的知识产权财富，两者的重要性都不言而喻。两者各有优缺点。例如，商业秘密的保护无期限，只要商业秘密权利人采取的保护措施足以使商业秘密不被泄露，就可以无期限地获得商业秘密带来的经济利益。而专利保护法律则明确规定了保护期限，根据我国《专利法》规定，发明创造包括发明、实用新型和外观设计三类，保护期限分别为 20 年、10 年、10 年，即一旦发

明创造获得专利权后，最多只能获得 20 年的法律保护，超过保护期限，企业的发明和技术创新即成为社会共有资源，任何人都可以无偿使用。

因此，对于产品而言，由于其容易被反向工程，而且在专利侵权中容易取证，因此，产品优先使用专利权进行保护。而对于制备方法而言，应以技术秘密和专利申请共同作为保护知识产权的策略，对于一些容易反向工程或者取证的技术（例如表达体系、构建基因）分支，优先选择使用专利进行保护，对于难以取证的技术分支，例如发酵工艺、提纯方法等，优先选择使用技术秘密进行保护。在进行技术秘密保护时，应当建立完整的保密措施，与员工签订保密协议和竞业禁止协议。

3. 追踪行业龙头的发展方向，提前预警专利风险

对于重组人源胶原蛋白，每年的申请量只有几百件，合理的确
定检索策略，可以快速准确地跟踪重组人源胶原蛋白的研发动向，提高研发效率并获得好的研发成果。在具体检索策略上，可以以关键词+分类号对于整体技术进行追踪，同时以关键词+申请人为检索策略对
为追踪对象进行主要竞争对手进行追踪。

推荐重点关注以下 IPC 分类号（C12、C12N、C07K、A61K8）和重
点申请人（江苏江山聚源生物技术有限公司、山西锦波生物医药股份
有限公司）。

4. 加强技术分支的专利布局，构建多层次的专利保护体系

在重组人源胶原蛋白领域的各个技术分支中，重点以氨基酸序列和结构作为研发突破口，通过专利保护具体的序列，由此可以防止竞争对手的侵权。

对于制备方法而言，可以继续从 I 型、III 型胶原蛋白中发掘具有活性的肽段，将其作为技术研发的突破口。另外，也可以考虑将 I 型、III 型胶原蛋白的部分肽段进行重复或者增加其它功能肽段，以提高重组人源胶原蛋白的水溶性、生物活性等。

对于发酵方法而言，应以技术秘密和专利申请共同作为保护知识产权的策略，对于一些容易反向工程或者取证的技术（例如表达体系、构建基因）分支，优先选择使用专利进行保护，对于难以取证的技术分支，例如发酵工艺、提纯方法等，优先选择使用技术秘密进行保护。

对于用途而言，有关妇科疾病和体内生物材料的应用仍然是空白点，企业可以从妇科疾病和体内生物材料的特点出发，研究开发相关的重组人源胶原蛋白的序列和结构作为基础专利，然后再以该基础专利为出发点，进一步布局制备方法、药物制剂等外围专利，构建多层次的保护体系。

5. 提前进行专利侵权风险评估，降低企业经营风险

针对企业重点发展的产品，在立项之前、研发之前、投资之前、上市之前，进行全面、深入的专利预警工作，评估专利侵权风险程度，以及通过专利审查、行政、司法等手段规避的可能，通过产品设计规避的难易程度和效果，甚至可以评估商业运作比如通过专利权的许可、转让、企业的并购所需的成本，以降低专利侵权风险，从而降低企业的经营风险。

6. 强化专利申请策略，扩大专利的保护范围

在涉及生物领域的专利申请，由于重组人源胶原蛋白的微观结构和立体机构的微观过程均是不可见的，需要用特定的表征方法来证明该产品的性能和效果，例如以实验数据的形式来证明产品微观结构的存在以及相关的性能和效果，来对该申请的技术方案的上位和技术方案的创造性提供足够的支持。进一步，为了能够使权利要求采用上位概括等方式概括出更大的保护范围，需要在说明书中公开足够多的具体实施方式以使权利要求记载的技术方案所能取得的保护范围与说明书中公开的技术方案对现有技术的贡献相匹配。这一点，建议参考本导航中列出的重点专利的具体实施方式重点的各实施例的撰写方式。

综上所述，本文对于重组人源胶原蛋白的制备方法以及下游应用的专利进行了导航分析，基于检索与分析，企业在进入重组人源胶原

蛋白领域风险与机遇并存。本文并结合企业的发展现状提出了切实可行的专利预警和高价值专利培育方案，以期能为企业在进入重组人源胶原蛋白领域时降低专利侵权风险、提高研发效率以及增强市场竞争能力。