

行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

生物晶片之專利保護、授權、侵權及上市前程序之研究(I)

計畫類別：個別型計畫

計畫編號：NSC91-3112-H-009-001-

執行期間：91年05月01日至92年04月30日

執行單位：國立交通大學科技法律研究所

計畫主持人：劉尚志

共同主持人：倪貴榮，陳秀雯

報告類型：完整報告

處理方式：本計畫可公開查詢

中華民國 92 年 7 月 30 日

壹、前 言

生物科技為我國「兩兆雙星產業發展計畫」中的雙星產業之一，其中生物晶片被認為是我國利用既有電子資訊產業製造優勢所值得發展的重點項目。廣義地說，生物晶片是指在玻璃、矽晶片、塑膠或高分子材料等材質上，利用微電子、微機械等工業技術所產製之微小化、快速、平行處理之生物及醫療用檢測元件，也就是能在微小面積上同步快速進行大量生化感測或反應的晶片，其作用對象可以為基因、蛋白質或細胞組織等。生物晶片研究在國際上仍屬於研發階段，但已有許多重大成果，如微陣列基因晶片(Gene chip、DNA chip 或 Microarray)、蛋白質晶片(protein chip)、微流體晶片(Microfluidics)及微實驗晶片(Lab-on-chip)等。在上述不同性質的生物晶片中以基因晶片的技術發展較早、也較為成熟，而本文主旨即為探討此一項目之專利發展趨勢。據統計，全球生物晶片在西元 2000 年總產出為 20.6 萬片，總產值近 2 億美元；西元 2001 年則產出 34 萬片生物晶片，產值接近 2.5 億美元；預估，在西元 2004 年時，全球的生物晶片產值可達 20~40 億美元，而其中最大需求量的生物晶片仍為基因晶片。

基因晶片係在面積數平方公分的載板上，安置數十至數萬個不同的核酸探針(probe)，不同的核酸探針即為不同的基因片段，故利用基因晶片可同時檢測數十至數萬個不同的基因表現。基因晶片使用時，為將受測樣品液置於晶片上，使晶片上的核酸探針與樣品液中的待測標的(target)核酸進行核酸雜交(hybridization)，一般而言，標的核酸標定物質為呈色或螢光物質，因此若標的核酸與核酸探針若可進行雜交反應，則在晶片上會依反應情況而呈現出不同顏色或螢光，使得科學家得藉肉眼或特殊儀器加以辨視，然後處理及分析結果。運用基因晶片可經由一次的檢測而快速獲得大量不同基因表現訊息，佐以人類基因組的解碼完成與資料庫的建立，使得基因晶片技術對生命科學、生物醫學、臨床醫學及醫藥學的研發工作有很大的幫助。

基因晶片依其晶片上核酸探針的性質一般將之分成兩類。第一類基

因晶片為互補 DNA 微陣列(cDNA microarray)或表現序列標記(Expressed sequence tag; EST)微陣列，其係將經聚合酵素連鎖反應(Polymerase chain reaction; PCR)擴增所得的 cDNA 直接載置於基因晶片上，cDNA 的長度約在數百至數千個鹼基對。部分的研究者，也利用核酸合成技術合成 50 至 80 個鹼基對的 cDNA 探針，再將其載置於基因晶片上。互補 DNA 微陣列主要用來檢測偵測樣品中各基因表現程度與調節方式，也被用於篩選樣品中特定的基因群。第二類(oligonucleotide microarray)，其係直接在晶片上或依傳統方法將合成的寡核酸點 30 個寡核酸微陣列也可被用於探討偵測式，不過其最大用途為可檢測基因突變(mutational analysis)與基因多型性(Genetic polymorphism)。

在晶片製程技術中，主要為光罩蝕刻法(photolithography)、印刷法(printing)與電磁式晶片(electronic chip)三種，其中印刷法有可區分成噴墨(ink jet)與點樣(spotting)技術，每種技術各有其特定用途與限制，因此其重要性端視各生技公司研發策略而異。事實上，除了基因晶片上核酸探針的載置技術與晶片的製程技術外，晶片的表面處理、晶片上核酸探針的性質、晶片上的核酸雜交、雜交結果的偵測、雜交結果的影像分析等等，皆為基因晶片研發工作中的關鍵技術，因此都可為生技公司日後研發的標的。

目前國內投入發展生物晶片的廠商規模都不大，且發展生物晶片方面比外國晚，加上許多技術已受專利限制，投入之研發經費遠落後於國際大廠，在資產規模及研發速度上均有所不及，為協助國內研發廠商決定研發方向，避免侵害國外相關技術專利以致研發心血白流，因此我們認為有必要針對此一類微陣列晶片專利進行其管理地圖及技術地圖之分析，以提供我國生物晶片相關產業的參考。

貳、專利發明的檢索與解讀

本案之專利檢索策略可區分為四個階段，而檢索流程則如圖一所示。

第一階段：針對基因晶片生技公司進行檢索工作。檢索資料來源有三，分別為(一)「經濟部產業技術資訊服務推廣計畫」所出版「生物晶片市場現況與發展趨勢」一書中附錄所列全球生物晶片公司中被歸類為「微陣列晶片」的公司；(二)OXFORD University 出版的「DNA Microarrays – A Practical Approach」書中所列舉的生物晶片公司；(三)由網站中所收集到的生技公司資料。我們依所知公司名稱，限定在「Assignee Name」(專利權人)作為初步篩選標的，從西元 1974 至 2002 年間的美國專利商標局(USPTO)的專利資料庫中進行檢索。依此策略，總共檢索了 150 家公司，其中僅有 49 家可搜尋到專利案。所有公司專利案數為 18,722 案，其中光 Motorola 公司就擁有 16,116 案，其餘 48 家公司則擁有 2,606 案專利案。專利檢索與分析所使用的軟體為「專利領航員」(PatentGuider 1.0；連穎科技公司)。

第二階段：依照各專利之名稱、摘要或專利範圍，以人工閱讀並篩選出與基因晶片有關的專利。參與專利解讀篩選之人員共 6 位，其皆修研過與生物科技相關學科至少 12 學分，及曾修研過基因晶片學 3 學分，並在進行本案分析之前，彼此進行 18 小時的基因晶片相關專利案討論與分析。經篩選後，本階段共保留 507 案專利案。Motorola 公司因擁有上萬案專利案，故其與基因晶片相關之專利案篩選，先以關鍵字的篩選為主，再輔以人工判讀。

第三階段：根據篩選所得的 507 案專利案進行交互引證分析，此即對既有 507 案專利案進行專利重要性分析(重要性是根據該專利案被引證次數決定之)，而後取得前 40 名的重要專利。我們再度檢索 QPAT-US 的專利資料庫，檢索策略為搜尋曾引用上述 40 案專利之專利案。在此策略下共搜尋出 582 案專利。我們依然按照各專利之題目、摘要或專利範圍，以人工解讀和基因晶片相關之專利，結果共保留 145 案專利。結合第二階段的篩選結果，我們總共檢索到 652 專利案。

第四階段：上述 652 案專利案進入專利技術解讀階段。專利解讀策略為同一專利案至少經三人交叉解讀與討論後歸納之，解讀的部分包括

專利的題目、摘要、專利範圍或專利內容。在專利解讀之後，有 119 案專利被排除，此目的乃為使本專利趨勢分析內容能更專注於微陣列基因晶片研發關鍵技術的探討。最終，本分析案共取得 533 案與微陣列基因晶片研發相關的專利進行後續管理地圖和技術地圖的分析。

表一所列為我們在專利檢索過程中所知各主要生技公司之美國專利案數，以及該公司產出的專利案中被檢入本分析案中之專利案數，據此我們可稍了解基因晶片中佔生技公司的研發能力與其在微陣列基因晶片發展中的重要性。

參、專利管理地圖及其分析

一、專利趨勢分析

專利趨勢分析是由歷年專利產出、專利發明人數與專利權人數等變化，觀察整個技術領域專利產出的趨勢。儘管本分析案於 QPAT-US 專利資料庫的原始檢索設限期間為西元 1974 年至 2002 年 10 月，但在最終檢索所得的 533 案專利案中，專利活動期間為自西元 1989 至 2002 年 10 月，顯見微陣列基因晶片技術具有高度新穎性，其關鍵技術的重要性不會在短期內失效。在歷年專利產出分析中顯示，於 1989-1992 僅有 2 案；1993-1996 年間有 36 案；1997-2000 年間有 187 案；2000-2002 年間有 308 案(圖二)。本項專利產出趨勢與許多新興生技專利發展趨勢相似，即專利案產出有逐年顯著增加的趨勢，特別是在最近幾年中更有迅速躍升的情形，此表示近年來在本領域之技術開發工作受到相當重視。另外，各年度專利發明人與專利權人累積數的趨勢大致與上述專利案產出趨勢相似，此顯示越來越多家生技公司與研究人員置身於微陣列基因晶片的研發行列之中。

二、重要競爭公司的分析

競爭公司的分析係對特定競爭對手作各種競爭指標的分析，例如：各競爭公司專利發展趨勢、發明陣容、專利平均年齡、獨立研發指標及競爭公司之相互引證關係等等。

在分析的 533 案專利案中，我們表列出專利產出量超過 10 案的前十二名主要競爭公司(表二)。這十二家主要競爭公司共產出有 365 案專利案，為總分析專利案數(533 案)的 68.5%，約佔總分析專利案數的三分之二，其中以排名第一的 Affymetrix 公司的 126 案最多(佔 23.6%)，其次依序為 Agilent Technologies、Nanogen、Incyte Pharmaceuticals、Affymax 和 MicroFab Technologies，這五家生技公司的專利案分別有 38、36、35、30 和 25 案專利案，其餘公司專利案數皆少於 15 個。

表二的分析資料顯示前十二名主要競爭公司的專利平均年齡僅為 4.6 年，專利權期間都還相當的長（目前美國有關發明專利的專利權期間的計算方式為，由申請日或優先權日起算有 20 年的專利保護期限），表示這些競爭公司對此技術領域的發展所具有的威脅期限也較長。以 Affymetrix 公司為例，在我們分析的專利案中，其最早提出專利申請是在西元 1994 年，並於西元 1997 年獲得該案專利權，因此該專利的專利權期限為 2013 年，而其最晚提出專利申請則在 2001 年，並於隔年取得該案專利權，因此該專利權期限可至 2021 年。Affymetrix 公司專利活動年期僅為 8 年，但即擁有 126 案專利案，且專利平均年齡僅為 4 年，顯見其在基因晶片生技市場中擁有極大的潛能，此使 Affymetrix 在西元 2002 年麻省理工學院(Massachusetts institute of technology; MIT)的美國生技公司評鑑報告中位居第一名。

在表二同時列出各主要競爭公司所擁有專利被引證次數、被引證率及獨立研發指標，據此可初步了解各主要競爭公司所擁有技術的重要性及獨特性。位居主要競爭公司中第一位的 Affymetrix 公司所擁有的專利被引證總次數為 349 次，專利被引證率為 2.77，獨立研發指標為 0.41；第三位的 Nanogen 公司則擁有最高的專利被引證率 4.31，其被引證總次數為 155 次，其獨立研發指標值為 0.48。專利被引證率高是表示 Affymetrix 和 Nanogen 公司擁有基因晶片的重要基礎技術，因此許多生技公司也據此為其研發的基礎；獨立研發指標值高則是顯示 Affymetrix 和 Nanogen 兩公司在各自領域的專利技術內容環環相扣，公司的研發主軸明確，同時擁有基礎專利以及許多的再發明。在主要競爭公司中位居

第 8 位的 Molecular Dynamics 公司擁有 13 個專利案，但其自我引證只有 1 次，他人引證卻有 34 次，顯示其專利技術易於被其他公司參照而開創成其他新穎性的發明，也可推測該技術領域的商機很大，引起許多廠商的興趣。還有一個令人感興趣的現象是，在前 12 名主要競爭公司中，有 7 家公司的專利被引證率為 0，有 1 家公司的專利被引證率也僅達 0.08。

三、重要專利案分析

在專利管理地圖中的「重要專利案分析」是後續製作專利技術地圖的重要參考資料，而一般重要專利案分析乃以專利案歷年來累積被引證的次數多寡和相關公司數為依據。依此原則，在我們所分析的 533 案專利案中，其專利被引證次數與相關公司數之和達 29 以上者可被列名為前 10 個重要的專利案(表三)，這些專利案僅分別歸屬於 Affymetrix 與 Nanogen 兩個公司，其中 Affymetrix 公司佔有 6 案，Nanogen 公司佔 4 案。

由表三所列可知專利被引證次數最多的前四名專利案中，都為 Affymetrix 公司所有，其中 1998 年的 US5,744,305 號專利共被引證 77 次，影響公司數高達 25 家，顯見此專利案的重要性。Affymetrix 公司所擁有的前四名重要專利案分別為 US5,744,305、US5,578,832、US5,556,752 及 US5,593,839，這些專利的主要專利範圍涵蓋探針合成技術、影像/訊號偵測、探針設計及光罩設計等技術領域，此乃 Affymetrix 公用所製備的單蝕刻法製造寡核苷酸基運轉技術。至於 Nanogen 所擁有的四個重要專利案分別為位於第五名的 US5,605,662 號專利及第 8 至 10 名的 US5,632,957、US5,565,322 和 US5,849,486，這些專利案的專利範圍包括整合電磁式晶片之原型設計及其如何利用微機電控制電磁式晶片進行核酸雜交與訊號偵測技術。

四、國際專利分類分析

由五階國際專利分類 (International Patent Classification, 簡稱 IPC) 的分析，我們可概略得知專利案的技術特性趨勢，也可檢視所得的 533

案專利案內容是否符合先前所設定於微陣列基因晶片製作和應用有關專利分析之目的。五階 IPC 分析結果顯示，大部分的專利案都落在 C07H「核苷酸及其衍生物」與 C12P 和 C12Q「疾病或微生物檢驗方法」兩大歸類中，其前五大 IPC 分類詳細的數值如下：C12Q1/68 (總案數為 297)、C07H21/04 (總案數為 117)、C12P19/34 (總案數為 109)、C07H21/04 (總案數為 84)與 C07H21/00 (總案數為 52)。本資料顯示本分析案中所運用的專利案檢索策略大致是可行的。我們也進行 Affymetrix、Nanogen、Agilent Technologies、Incyte Pharmaceuticals 與 Affymax 等前 5 大重要公司的專利案五階 IPC 分析，圖三所示為專利案數分佈最多的前五項之五階 IPC。結果顯示 Affymetrix 公司與 Agilent Technologies 公司所有專利案於各項五階 IPC 分佈比例上相似，此可能暗示 Affymetrix 與 Agilent Technologies 兩個公司的研發策略相近。再者，由本項分析中，我們注意到 Incyte Pharmaceuticals 公司的專利案多屬於 C12Q1/68 與 C12P19/34，Nanogen 與 Affymax 公司的專利案多屬於 C12Q1/68。儘管本案所分析的專利案數達 533 案，但若欲根據 IPC 分析法得知各個公司的專利技術發展趨勢仍有困難。因此，以人工解讀方式來分析微陣列基因晶片的專利技術趨勢仍有其必要性。

肆、專利技術地圖及其分析

一、專利技術內容和功效性之歸類與分析

我們在人工解讀檢索所得到的 533 個專利案後，綜合其專利的申請權利範圍中所述的技術內容與功效性，依照晶片製作、核酸探針特質、DNA 雜交、雜交影像處理與資料分析等程序將之區分為 10 項，分別為「基質表面處理」、「光罩蝕刻法」、「印刷法」、「電磁式晶片」、「核酸標定物」、「雜交處理」、「影像分析」、「探針性質」、「特殊晶片」、與「其他」。為使專利技術的歸類能更專一，我們又將這其中 6 項主題區分成 18 個次項(圖四)。分類中的「光罩蝕刻法」、「印刷法」與「電磁式晶片」皆為基因晶片的製程技術，其中「電磁式晶片」一項分類較為特殊，此乃電磁式晶片的技術和其他領域技術有相當之區隔，因此我們將以此晶

片為基礎的專利案全都歸納於「電磁式晶片」項中，再依其專利技術內容做適當的區分，據此在本項技術分類中就有 5 個次分項。於專利技術分析策略上，我們在解讀專利內容後，會根據上述既定的分項原則，將各個專利做單一分項的處理，當然有一些專利案會揭示多重的關鍵技術，此類專利或可能被我們歸納於「特殊晶片」項中的「整合型晶片」次項內。以下就上述十項分類中專利技術性或功效性一一說明之。

第 1 項「表面基質處理」，又區分為 1-1「表面披覆/鍍膜」與 1-2「連接子/配位基」兩個次項。1-1 項中專利案揭示對 DNA 附著之基質表面所做的披覆處理，此一大項主要的專利案以 Affymetrix 公司所有為主。事實上，基質表面處理技術與在晶片上直接合成寡核酸探針的技術關連性高，如 Affymetrix 的 US5919523 專利案就是在揭示基質表面披覆處理之技術，以利於 DNA 在晶片上合成。再則，晶片上鍍膜處理之目的也可能為加強 DNA 和基質間的結合，以利於使用印刷法製作基因晶片時，基質上的核酸探針較不易擴散及相互污染，而增加晶片的良率。在 1-2 項「連接子/配位基」專利中揭示之技術為晶片基質與探針之間的化學分子鍵結技術，此類的化學分子可以改善探針在基質上的穩定度與增強雜交處理後的訊號。

第 2 項「光罩蝕刻法」，此為利用半導體製程之技術，於晶片上合成短鍊的寡核甘酸。光罩蝕刻法首先由 Affymax 公司所開發，之後 Affymax 為了加速基因晶片的研究，於 1993 年另外設立 Affymetrix 公司，因此此項技術領域中之專利案大多為兩家公司所擁有。在此項中，又可區分成 2-1「探針設計」、2-2「光罩設計」及 2-3「探針合成」等三個次項。其中重要專利案中的第一位 US5,744,305 專利即落在 2-3「探針合成」中，此一專利也正是 Affymetrix 公司於光罩蝕刻法應用於基因晶片製作的領域中最關鍵的技術。

第 3 項「印刷法」，本項技術與光罩蝕刻法之重要區別，在於光罩蝕刻是由基質開始逐一合成核酸序列，而印刷法則是將已事先合成或是選殖的 DNA 序列以微陣列之形式載置於基質上。我們將印刷法技術又

區分為「點樣法」及「噴墨法」兩種技術，點樣法技術為利用機械臂將 DNA 點至基質上，噴墨法的基本概念則是利用噴墨印表機的技術，加以改良後應用於基因微陣列的製作。

第 4 項「電磁式晶片」，如前文所述，我們將利用此微機電操作為基礎的基因晶片專利案全都歸納於此項，此一技術利用於基質上布置電路的方式，藉由控制電場以吸引 DNA 探針固定於特定位置和加速雜交反應進行。「電磁式晶片」項中又分為五個次項，分別為 4-1「基質組成」，描述基質組成、電路布置、電極形式和其表面處理；4-2「電場控制」之技術為利用電場在探針布置、雜交反應時電場控制的策略；4-3「探針合成」則是利用電場控制核酸的移動，使其於晶片的電極上合成核苷酸鏈之技術；4-4「訊號擷取」則包含了利用螢光顯色方式或是藉由電極上所偵測到的電流變化來擷取訊號；4-5「整合型晶片」中所述的專利，則是包含多項關鍵技術於晶片製作，故特以另一分類來表示。

第 5 項「核酸標定物」，用於標定標的核酸的物質，使之與核酸探針雜交以後可藉由標定物產生訊號並加以偵測，而其訊號得以量化以供分析。本項專利的標定物絕大多數為螢光物質，例如 US6,313,286 中所專利的標定物就是核酸相似物(analogues)，其可被激發產生螢光者，因此可當成標的核酸的標定物。

第 6 項「雜交處理」，包括晶片上核酸探針與標的核酸進行雜交處理時的處理程序、反應器、反應條件與反應溶液等。於電磁式晶片中核酸的雜交處理中往往以電場控制之，因此用於改善電磁式晶片中雜交處理的專利則被歸納 4-2「電場控制」項中。

第 7 項「影像分析」，本項又區分為三次項，分別為 7-1「影像/訊號偵測」、7-2「影像處理」與 7-3「資料分析」，這是一般基因晶片經核酸雜交處理後結果分析的必經步驟。簡言之，經雜交反應後晶片上的標定物可藉由雷射光源激發而產生訊號，此訊號可利用發光二極體或是 LED 掃瞄的方式來擷取，經由影像處理將所得的訊號轉變成數位化之數據，再由資料分析來判讀其結果。

第 8 項「探針性質」，本項所描述之技術為晶片上探針的特性或用途，並將特定與微陣列基因晶片相關的 cDNA 基因庫製備方法納入。本項中大多專利所揭示的為探針設計與使用的方法，而不將該核酸探針限定於特定的用途；但仍有少數專利是針對特定用途來設計探針組，而這些特定用途大多為鑑定特定的單一核酸序列多型性（single nucleotide polymorphism，簡稱 SNP）、特定的癌症相關基因、特定的病原體與遺傳疾病。例如 Affemetrix 公司的 US5,861,242 專利乃利用 10 萬組探針來診斷愛滋病毒(Human Immunodeficiency Virus，簡稱 HIV)，Nanogen 公司的 US6,468,742 專利則藉由其電磁式晶片特性而設計 SNP 偵測探針。

第 9 項「特殊晶片」，本項的部分專利主要是描述在基因晶片上利用特殊設計以達到特定用途之晶片，我們將部分與微陣列基因晶片相關的專利案區分成 9-1 與微陣列基因晶片相關的「PCR 晶片」和 9-2 與微陣列基因晶片相關的「定序晶片」。事實上有許多 PCR 晶片或定序晶片的專利案是屬於實驗室晶片的發明，不過如本案開宗明義所述，本案是以微陣列基因晶片相關技術為本案專利分析的目標，因此本案中並未將之納入分析。另外，有一些專利案揭示多重的關鍵技術，甚至於專利範圍包含一完整基因晶片實驗中樣品處理、核酸雜交與雜交訊號偵測等系統，我們將這類專利案歸於 9-3「整合型晶片」次項中。

第 10 項「其他」，在所搜尋到的專利案件中，若有無法歸類至前面之項目時則歸於此項，例如 RNA 的萃取與擴增處理、核酸雜交的反應槽及一些在組合基因晶片操作儀器中所必備的設置等。

二、競爭公司之專利技術與功效性解析

建構一份扼要的競爭公司之專利技術內容與功效性的解析表，可使研發人員有所依循，以快速地查詢到掌握關鍵技術的競爭公司及關鍵專利案，從而進行更專業的專利技術解讀。因此，我們分析各技術領域中各公司所擁有的專利案與其在該項技術領域中的重要性。圖五所列為在各項技術領域中主要的競爭公司，圖中顯示在微陣列基因晶片研究的各技術領域中，除了第 3 項「印刷式」及以 Nanogen 公司為首之第 4 項「電

磁式晶片」之外，Affymetrix 公司在大多數之技術領域中皆位居領先的角色，表示此公司於基因晶片的領域中握有絕大多數之關鍵專利。在第 3 項「印刷式」中，PE Corporation 和 MicroFab Technologies 分別為第 3-1 項「點樣法」和第 3-2 項「噴墨法」中的領先公司。第 4 項「電磁式晶片」中，以 Nanogen 公司為主要領先公司，且此項中大多數公司的專利案亦由 Nanogen 公司延伸而來。其中值得特別注意的是，Motorola 公司所擁有的專利案件出現在第 4-1 項「基質組成」、4-2 項「電場控制」及 4-3 項「探針合成」中，顯示此公司往電磁式生物晶片領域拓展的產業，已累積不少的研發實力。Incyte Pharmaceuticals 公司在第 7-3 項「資料分析」中所擁有的專利案百分比為最高，再則此公司擁有數個重要的基因資料庫被歸於第 8 項「探針性質」中。事實上，Incyte Pharmaceuticals 公司已擁有許多與基因序列相關的重要專利，但由於本案主旨並非探討核酸序列的專利發明，因此沒有將之加入分析，不過從專利趨勢顯示出 Incyte Pharmaceuticals 公司希望整合其所擁有的序列並建立基因表現資料庫的意圖。

為進一步分析各公司的總體研發能力，我們利用加權計分的方式對各生技公司在各技術領域中所握有的專利進行計分，計算方式為若該公司所擁有之專利案件分別位於重要專利案排行前 10 名、前 20 名及前 30 名者，則依序給予 7 分、5 分和 3 分的加權積分，其餘專利案則給予 1 分。我們將其專利案總得分稱為該公司的研發能力積分，並以此積分作競爭公司的排序。表四中所列即為總得分超過 5 分之生技公司，表中並列有這些公司在各項技術領域中的重要性。以 Affymetrix 公司為例，其研發總能力為 198 分，得分為所有基因晶片公司之冠，遠超越其他競爭公司，顯然 Affymetrix 公司已擁有基因晶片的重要研發成果，而其最重要技術在於第 2 項「光罩蝕刻法」。Nanogen 公司於本分析案中擁有 36 件專利案，在重要公司分析中低於 Agilent Technologies 的 38 案，但其研發總能力卻為 70 分，遠超過 Agilent Technologies 的 38 分，顯示其研發能力遠高於 Agilent Technologies。Nanogen 發明技術重點為第 4 項「電磁式晶片」，而 Affymetrix 與 Nanogen 兩家公司之研發成果皆倍數於其

他所有的生技公司，但兩家競爭公司各擁有不同型態的基因晶片製造技術，有其必要個別對這兩家競爭公司再作進一步技術分析。

伍、結 論

專利管理地圖與專利技術地圖分析之最大目的在於了解競爭公司的關鍵技術及專利內容，特別是其專利保護範圍，如此可助國內生技廠商訂定正確的研發策略、避免研發經費的浪費、加速研發的進展並迴避他人所佈屬的專利地雷。然而一份完備且實用的生物科技專利技術趨勢分析報告卻是非常難求，此乃生物科技已為「跨領域」之科學，其涉及技術內容廣泛，因此欲匯集各領域專家共同研發以求科學上的突破甚難，更遑論進行專利技術趨勢分析的工作。當前生物晶片的發展至少匯集了生物、化學、材料、電機、光電與電腦等專門技術；參與本分析案的研究人員也盡可能詳閱與基因晶片有關的各學門資料，而為了避免分析案的結果過於龐大與鬆散而失去其完備與實用性，因此我們選擇「微陣列基因晶片」為主題，進行生物晶片研發技術中第一個案例的分析，並期望本案對國內日漸蓬勃發展的生物晶片產業有所助益。

表一：主要公司經檢索所得之專利案數及其專利內容經人工解讀後被篩選為本案

中用於專利管理地圖與專利技術地圖分析之專利案數

公司名稱	檢索所得專利篇數	篩選後所得專利件數
Affymetrix, Inc.	149	126
Agilent Technologies, Inc.	723	38
Nanogen, Inc.	44	36
Incyte Pharmaceuticals, Inc.	694	35
Affymax, Inc.	93	30
MicroFab Technologies, Inc.	36	25
Packard Instruments Company	178	14
Hyseq, Inc.	31	13
Molecular Dynamics, Inc.	28	13
Rosetta Inpharmatics, Inc.	22	13
Amersham Pharmacia Biotech, Inc.	51	11
Clontech Laboratories, Inc.	27	11
Mosaic Technologies, Inc.	13	8
Pharmacia Biotech Inc.	54	7
PE Corporation (NY)	*	6
Applera Corporation	17	5
Motorola, Inc.	16116	5
The University of North Carolina at Chapel Hill	*	5
Genetic Microsystems, Inc.	6	4
Orchid BioSciences, Inc.	*	4
Oxford Gene Technology Limited	6	4
Promega Corporation	*	4
ProtoGene Laboratories, Inc.	6	4
The Public Health Research Institute of the City of New York, Inc.	*	4
The Regents of the University of California	*	4
Third Wave Technologies, Inc.	*	4
總計		433

* 表示在第一階段專利檢索策略中，該公司未被列為檢索對象者。

** 篩選後所得專利案數低於四案者，未列於本表中，此部分共有 100 案。

表二、重要競爭公司專利資料一覽表*

公司名稱	所屬國	專利活動件數	活動年期	最早申請專利時間	最晚核准專利時間	所發屬明國人數		平均專利年齡	專利被引證次數		總引證次數	被引證率	技術獨立性
						數	數		自我引證	別人引證			
Affymetrix	美國	126	8	1994/2/10	2002/10/22	3	151	4	144	205	349	2.77	0.413
Agilent Technologies	美國	38	4	1998/2/10	2002/10/22	1	47	3	0	0	0	0	0
Nanogen	美國	36	8	1993/11/1	2002/7/23	1	47	4	74	81	155	4.306	0.477
Incyte Pharmaceuticals	美國	35	7	1994/1/27	2002/9/10	2	89	4	0	0	0	0	0
Affymax	荷屬安第列斯	30	8	1990/12/6	2002/7/9	5	35	8	0	0	0	0	0
MicroFab Technologies	美國	25	9	1988/4/4	2002/5/21	1	14	6	0	0	0	0	0
Packard Instruments Company	美國	14	4	1998/1/16	2002/10/29	1	21	3	0	0	0	0	0
Molecular Dynamics	美國	13	7	1993/5/28	2001/4/24	1	12	6	1	34	35	2.692	0.029
Rosetta Inpharmatics	美國	13	2	1998/10/27	2002/10/22	1	14	3	1	0	1	0.077	1
Hyseq	美國	13	6	1994/2/28	2002/6/11	1	9	5	0	0	0	0	0
Amersham Pharmacia Biotech	美國	11	4	1997/6/20	2002/9/10	3	27	3	0	0	0	0	0
Clontech Laboratories	美國	11	7	1989/8/28	2002/5/7	1	9	6	0	0	0	0	0

* 重要列舉的原則依序為：1. 以專利案數多寡為排序依據，案數越多，排位越高；2. 專利案數相同時，以專利被引證率為排序依據，即專利被引證次數除以專利案數之值；3. 專利被引證率相同時，以發明人數為排序依據，發明人越多，排位越高。

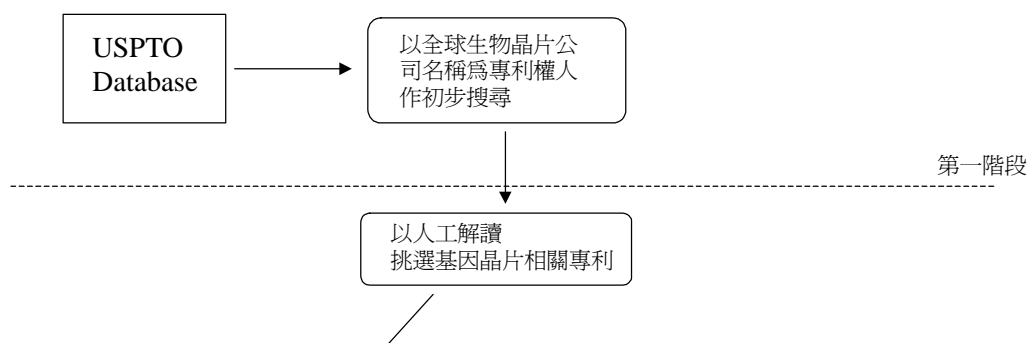
表三、前十大重要專利一覽表*

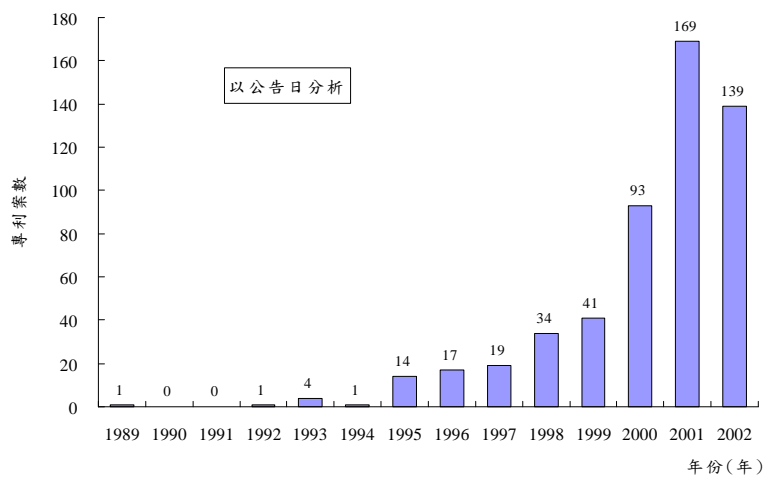
專利號碼	專利日	專利名稱	專利權人	專利被引證		相關公 司數
				次數 自己 引證	他人 引證	
US574430 5	1998/4/28	Arrays of materials attached to a substrate	Affymetrix	23	54	25
US557883 2	1996/11/26	Method and apparatus for imaging a sample on a device	Affymetrix	15	38	17
US555675 2	1996/9/17	Surface-bound, unimolecular, double-stranded DNA	Affymetrix	10	37	18
US559383 9	1997/1/14	Computer-aided engineering system for design of sequence arrays and lithographic masks	Affymetrix	26	33	9
US560566 2	1997/2/25	Active programmable electronic devices for molecular biological analysis and diagnostics	Nanogen	17	24	18
US559969 5	1997/2/4	Printing molecular library arrays using deprotection agents solely in the vapor phase	Affymetrix	7	23	12
US563173 4	1997/5/20	Method and apparatus for detection of fluorescently labeled materials	Affymetrix	11	23	10
US563295 7	1997/5/27	Molecular biological diagnostic systems including electrodes	Nanogen	16	19	13
US556532 2	1996/10/15	Hybridization of polynucleotides conjugated with chromophores and fluorophores to generate donor-to-donor energy transfer system	Nanogen	5	14	10
US584948 6	1998/12/15	Methods for hybridization analysis utilizing electrically controlled hybridization	Nanogen	14	8	7

- 重要專利的排序原則為： 1. 專利被引證次數與相關公司數之和，其數值越大者，排位越高； 2. 若專利被引證次數與相關公司數之和相同時，以專利被引證次數多寡為排序依據，即被引證次數越多，排位越高； 3. 若專利被引證次數相同時，以專利被他人引證數為排序依據。

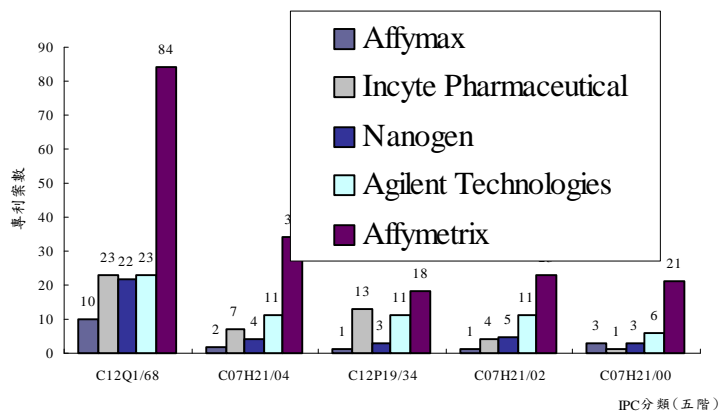
表四、主要競爭公司的總體研發能力評估。我們利用加權計分的方式對各生技公司在各技術領域中所握有的專利進行計分，計算方式為若該公司所擁有之專利案件分別位於重要專利案排行前 10 名、前 20 名及前 30 名者，則依序給予 7 分、5 分和 3 分的加權積分，其餘專利案則給予 1 分。括弧中數值表示專利案數，單項中積分 1 分者，表示其專利僅有 1 案，故未標示之。

公司名稱	加權總分	1		2			3		4					5	6	7			8	9			10	
		1-1	1-2	2-1	2-2	2-3	3-1	3-2	4-1	4-2	4-3	4-4	4-5			7-1	7-2	7-3		9-1	9-2	9-3		
Affymetrix	198	7 (4)	30 (8)	12 (12)	3 (3)	23 (23)	1	2 (2)							8 (8)	19 (7)	10 (10)	3 (1)	39 (25)				32 (15)	7 (7)
Nanogen	70								7 (7)	21 (7)	1	12 (4)	22 (10)			1			5 (5)				1	
Agilent Technologies	38	7 (7)	1					6 (6)			1	2 (2)		1	2 (2)	2 (2)	5 (5)		4 (4)			2 (2)	5 (5)	
Incyte Pharmaceuticals	35	1	1					4 (4)						3 (3)	1		2 (2)	4	11 (11)		3 (3)	2 (2)	3 (3)	
Molecular Dynamics	34	1	1													31 (9)		1						
Affymax	28	7 (7)	6 (6)	2 (2)	1	6 (6)										1						4 (4)	3 (3)	
MicroFab Technologies	25	2 (2)						17 (17)												3 (3)		3 (3)		
Packard	14						1	5 (5)									5 (5)						3 (3)	
Hyseq	13		1										1					2 (2)		6 (6)	1	1		
Rosetta Inpharmatics	13																4 (4)	1	7 (7)				1	
Amersham Pharmacia Biotech	11		1											4 (4)					4 (4)		1		1	

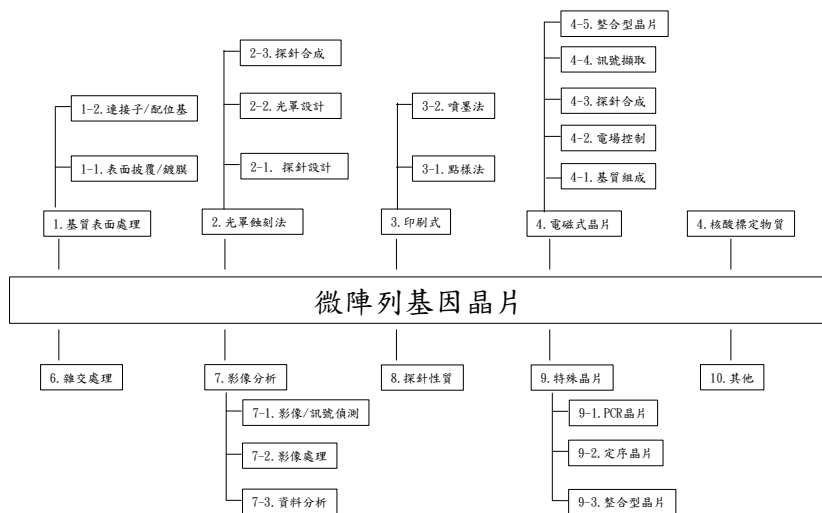




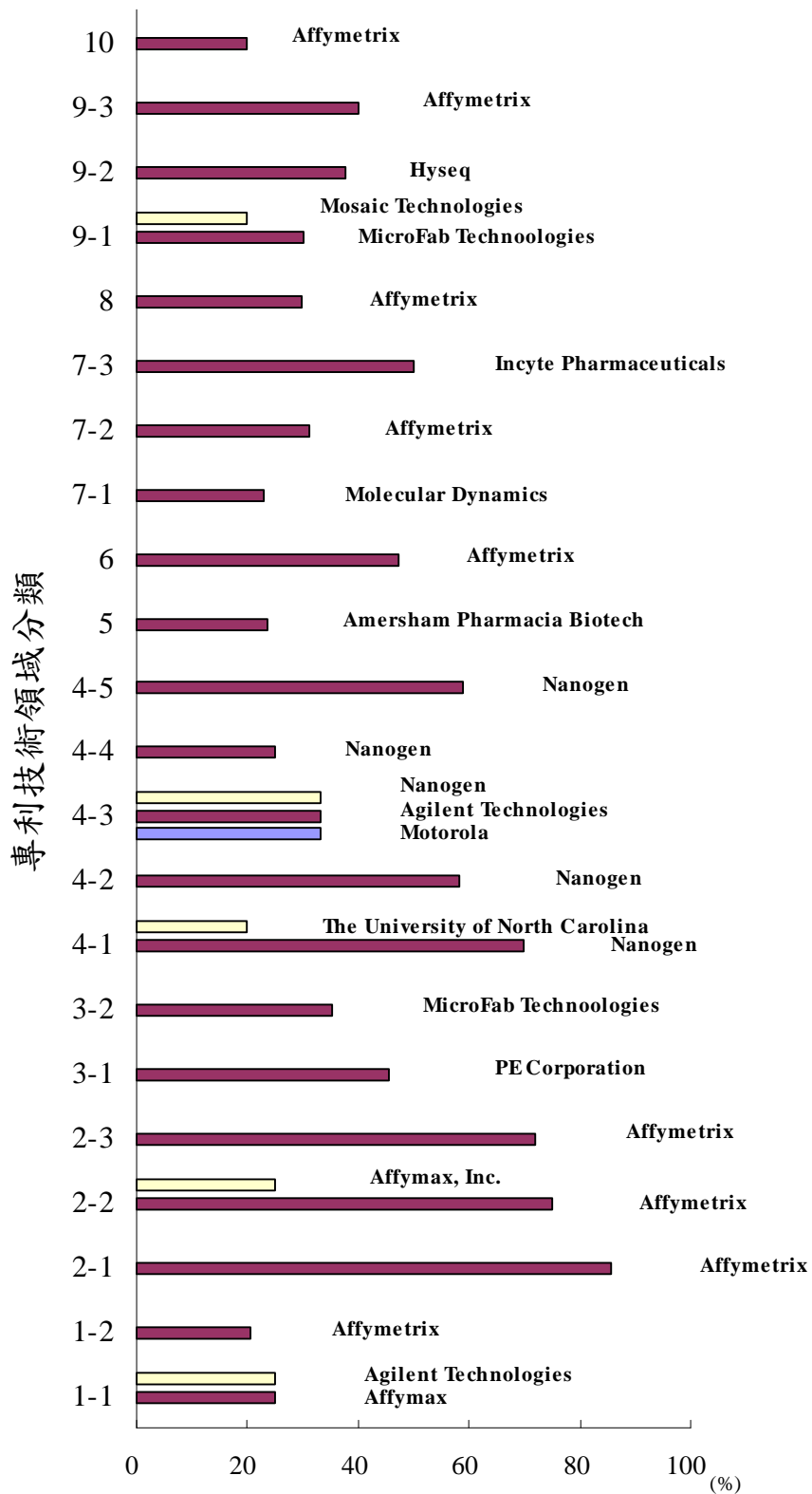
圖二、歷年來基因微陣列專利案產出之趨勢。



圖三、Affymatrix、Nanogen、Agilent Technologies、Incyte Pharmaceuticals 與 Affymax 公司專利案的五階 IPC 之前五名。



圖四、微陣列基因晶片之專利技術性與功效性之歸類



圖五、各技術領域中居領先地位之生技公司分佈概況。圖中橫軸表示各公司所擁有之專利案於該技術領域中所佔百分比，縱軸所列專利技術領域分類則如圖四所示。

參考文獻：

1. 生物晶片市場現況與發展趨勢，經濟部產業技術資訊服務推廣計畫出版，2002。
2. DNA Microarrays – A Practical Approach，OXFORD University，2002。
3. 美國專利商標局(USPTO)的專利全文資料庫。
4. 林倬仲。2001。生物晶片。產業經濟 240：80-86。
5. 傅筱瑩。2000。生物晶片簡介。
6. 林美珍。2000。我國投入生技藥品研發及製造廠商。
7. 生物晶片是台灣生物科技的明星產業，然而台灣的發展契機究竟在哪裡呢？
8. 王為敏。2001。台灣生技/醫藥產業概況。
9. 賴世育。生物晶片資訊網--<http://home.pchome.com.tw/discover/biochipmaster/>
10. 邱爾德、李政育、黃鈞正、丁毅君。2001。生物晶片關聯光電系統偵測。科學發展月刊 29(10)：716-723。
11. 醫療器材報導雙月刊，生醫資訊網，<http://mdnews.itri.org.tw/>
12. Technology Review, MIT, May, 2001.
<http://www.technologyreview.com/magazine/may01/scorecard3.asp>

計畫成果自評：

1. 本年度計劃之主題為生物晶片之專利案分析，因為生物晶片的範圍太過廣泛，有鑒於基因微陣列晶片在此產業領域中技術較為成熟，而且漸漸受到研究與臨床方面的重視，因此在計劃進行之初，即將範圍限縮在基因微陣列晶片上。
2. 本計劃案皆按照預定的計劃時程進行，並且順利完成資料庫，達到預期的目標。而且所完成的資料庫對於學術界與產業界來說，有重要的參考價值。
3. 本計劃案之研究方式較無創新之處，大多數的時間均消耗在資料的查詢與閱

讀。

4. 本計劃在進行期間，與學術界及產業界之互動較為不足，是可改進之處。

可供推廣之研發成果資料表

可申請專利 可技術移轉

日期：92年7

月1日

國科會補助計畫	計畫名稱：生物晶片之專利保護、授權、侵權及上市前程序之研究 計畫主持人：劉尚志 計畫編號：900066941001 學門領域：倫理、法律、社會衝擊組
技術/創作名稱	美國微陣列基因晶片專利資料庫
發明人/創作人	林志生、曾文智、李宗益、陳士賢、徐志偉、黃清瑋
技術說明	中文：本資料庫收集了自1967年至2002年10月間，美國所有與基因微陣列晶片相關的，總數為533個專利案，並依照技術領域分門別類，共分為「基質表面處理」、「光罩蝕刻法」、「印刷法」、「電磁式晶片」、「核酸標定物」、「雜交處理」、「影像分析」、「探針性質」、「特殊晶片」、與「其他類」等十個技術領域。 英文：This database includes all microarray gene chip patents issued by USPTO from 1967 to Oct/2002. The total number of the patents in the database is 533. According to the technology, all patents are sorted into 10 categories, inclusive of “matrix surface treatment”, “mask photolithography”, “printing method”, “electronic chip”, “nucleotide labeling material”, “hybridization process”, “image analysis”, “probe property”, “special chips”, and “others”.
可利用之產業 及 可開發之產品	基因微陣列晶片相關產業 基因微陣列晶片研發單位

技術特點	按照技術領域分類，以便查詢。
推廣及運用的價值	資料齊全，涵蓋所有與基因微陣列晶片有直接關係的整個技術面，值得研發與生產單位的參考。

1. 每項研發成果請填寫一式二份，一份隨成果報告送繳本會，一份送貴單位研發成果推廣單位（如技術移轉中心）。
2. 本項研發成果若尚未申請專利，請勿揭露可申請專利之主要內容。
3. 本表若不敷使用，請自行影印使用。

附錄