



2015 年 2 月 2 日 第 1 期

理化所科研动态

总第 1 期

科技开发处 所学科化服务工作站

电话: 0991-3673519

邮件: gaimq@ms.xjb.ac.cn

目录

一、“一二四”领域动态 3

[1.1 中科院自动化所“多语种信息采集处理与分析”项目获钱伟长中文信息处理科学技术奖](#)[1.2 新疆理化技术研究所鹰嘴豆专利量领先](#)[1.3 新型抗辐射药物具理想疗效](#)[1.4 氧化石墨烯治理重金属污染：新材料解决问题](#)[1.5 碲锌镉晶体让 CT 辐射量减少三分之二](#)[1.6 大连化物所实现快速检测痕量无机炸药](#)[1.7 《深化中央财政科技计划（专项、基金等）管理改革方案》解读](#)

二、学者观点 10

[2.1 机器翻译会不会成为下一波产业浪潮](#)[2.2 无铅铁电材料—铁电发展的未来](#)[2.3 语音识别的前世今生](#)

三、产业信息 17

[3.1 抗肿瘤重大创新药“西达苯胺”获准全球上市](#)[3.2 2014 新药研发回眸：国企非生物制药创新主力](#)[3.3 汤森路透《美、欧、日三国药物审批趋势解读（2004~2013 年）》](#)

四、知识产权视角 34

[4.1 国务院通过《促进科技成果转化法修正案（草案）》](#)[4.2 美国专利商标局指出专利申请注意事项](#)[4.3 美国新药申请手续简介](#)[4.4 专利布局设计方法浅析](#)

【编者按】

新疆理化技术研究所是 2002 年 3 月 28 日整合成立，它的前身是 1961 年建立的原中国科学院新疆物理研究所和新疆化学研究所。研究所的定位是紧紧围绕国家、自治区战略需求，坚持以科技创新为中心，以提高关键技术创新和系统集成能力为主线，以对新疆社会 and 经济发展做出有显示度的贡献为目标，成为中国科学院服务新疆的“桥头堡”和高技术创新、集成，转移的基地，最终发展成为西部乃至中亚一流的高技术研发机构。**研究所定位：**围绕国家和新疆发展需求，重点强化维药现代化、维哈柯文信息处理、敏感材料与器件等学科方向的建设；同时，肩负“创新科技、建设边疆”的历史使命，发挥“桥头堡”和成果转移转化的重要作用，发挥科学院整体优势，为新疆跨越式发展和长治久安战略提供科技支撑。

“情报”，在学术上其实并没有什么明确的定义，但许多人都认为它是“被人们所利用的信息”、“被人们感受并可交流的信息”、是“为了解决一个特定问题所需要的知识”……我想这些已经足够了！如果这块地方能被理化所人所关注，能成为一个“交流的平台”，能了解一些特定领域的信息，能在较多的信息中觅取一点“知识”；能够有感，有悟，有得，有助，就是我们最大的收获！

横看成岭侧成峰，远近高低各不同，一个人难免有看不到的地方，几个人从不同的角度看，会形成“头脑风暴”和浓厚的学术氛围，使研究所的科研人员拥有更全面的“全球环境”视野！

风飞雪舞，正当高歌；群伦咏志，慷慨以和！

她需要您的关注、参与、建议与奉献！

编者 2015-2-2

一、“一二四” 领域动态

中科院自动化所“多语种信息采集处理与分析”项目获钱伟长中文信息处理科学技术奖

12月20日中国中文信息学会在中国科技馆召开学术年会，举行了“钱伟长中文信息处理科学技术奖”颁奖仪式，中科院自动化所模式识别国家重点实验室完成的多语种信息采集处理与分析项目荣获一等奖。

“钱伟长中文信息处理科学技术奖”是经国家科技部批准，面向全国中文信息处理行业的科学技术奖，旨在推动我国中文信息处理科技进步工作中有突出贡献的项目，每两年评审、颁奖一次，是目前我国中文信息处理领域的最高奖。

模式识别国家重点实验室宗成庆研究员领导的自然语言处理团队面向国家需求，在多语言信息采集、处理和分析领域进行了一系列理论和技术创新，近三年来他们先后提出了基于模糊树到精确树的统计翻译模型、融合翻译记忆和短语翻译模型的统计翻译方法、以及基于互联网内容的两级平行资源自动获取框架等一系列新的理论方法，获得7项国家发明专利和1项国际发明专利，在Computational Linguistics、IEEE Transactions on Audio, Speech and Language Processing、Information Sciences等国际权威学术期刊和ACL、AAAI、IJCAI等顶级国际会议上发表论文30余篇，出版学术专著一部、译著一部。他们研制开发的英、日、德、法、朝、阿拉伯和土耳其等外国语，及藏、维、蒙等我国少数民族语言，共10多种语言文本的自动采集、翻译和分析系统成功应用于中国信息安全测评中心、中国人民解放军、公安系统和新闻媒体等国家特定领域。

又讯：自然语言处理团队和计算大脑团队共同与百度、清华大学、中科院计算所、哈尔滨工业大学联合承担的国家“863”计划重大项目“基于大数据的互联网机器翻译核心技术研究及产业化”荣获2014年中国电子学会科技进步一等奖。

（盖敏强摘编自 http://www.ia.cas.cn/xwzx/kydt/201412/t20141222_4280186.html）

[返回目录](#)

新疆理化技术研究所鹰嘴豆专利量领先

从1930年（优先权年）有关鹰嘴豆的第一篇专利问世[13]，截止到2013年，共产生1354件专利（同族去重后共计673件专利），第三个时期从1999年到2008年期间，鹰嘴豆专利呈现明显的波浪上升态势，10年间生产的专利达到394件，是前68年专利数量总和的3

倍, 394 件专利分属于 159 个机构, 但机构的成份发生了重大的变化, 在 Top20 的机构中, 开始出现了中国的机构, 中国的中科院新疆理化技术研究所和复旦大学分列第 6、20 位。1999 年到 2013 年, 是年均专利量最大的时期, 共生产专利 274 件, 中国的中科院新疆理化技术研究所成为这期间专利最多的机构, 中国的江南大学、复旦大学、中科院过程过程研究所等机构也出现在 TOP20 中。从鹰嘴豆所有时段的发明人来看, 614 个专利共计 1106 个发明人; 发明 (或联合发明) 10 个专利以上的发明人有 12 人, 来自两个国家---苏联和中国, 中国的 4 个发明人来自中科院新疆理化技术研究所。

各年段TOP10机构及专利量分布				
机构	1930-81	1982-98	1999-2008	2009-2013
Agricultural Vegetable Prod	1			
Aktienselskabet De Danske Sukkerfabrikker		1		
Arborgen Inc		2		
Archer Daniels Midland Company			6	
BASF SE		3		5
Bayer AG		2		
Bernotto BI	1			
BUSH BROTHERS and COMPANY		2		
Clemente Leris	1			
Council Of Scientific & Industrial Research			8	
Dairy Producers Co-Operative Limited	1			
E. I. du Pont de Nemours & Company			6	
FGBOUVP.				4
Gay A	1			
Institute Of Process Engineering, CAS				6
Jiangxi Jiangzhong Pharmaceutical Co., Ltd.				5
Kansas State University	4			
Krasnodarskij Nauchno-ISSLEDOVATEL'SKIJ Institut R			10	
Kubanskij Gosudarstvennyj Tekhnologicheskij Univer			21	
Mitsui & Co., Ltd.		2		
Molina Chaves	1			
MTBDState Univ.Of Economics And Commerce				5
Nestle SA	2			
Novo Nordisk Fonden		2		
PepsiCo, Inc.				4
Pfizer Inc.			8	
Sharma, Shri C., Ohio		2		
Sitet			8	
SKIJ Institut Mja.			6	
Suzhou Youi Foods Co., Ltd.				4
Syngenta AG			6	
The Hershey Company	2			
The Nisshin Oillio Group, Ltd.		1		
Unilever N.V.				4
Unisearch Ltd	1			
Washington State University		2		
Xinjiang Agricultural University				4
Xinjiang Technical Institute Of Physics & Chemistry, CAS			7	11

表 1、各年段 TOP10 机构及专利量分布



10篇以上专利发明人列表			
发明人	专利量 (重复)	国别	机构
O I K V A S E N K O V	55	RU	Kubanskij Gosudarstvennyj Tekhnologicheskij Univer
J A N O V G I K A S	31	RU	Krasnodarskij Nauchno-issledovatel'skij Institut R
A A Z A P O R O Z H S K I J	20	RU	Kubanskij Gosudarstvennyj Tekhnologicheskij Univer
E A J U S H I N A	20	RU	Kubanskij Gosudarstvennyj Tekhnologicheskij Univer
I F G O R L O V	18	RU	Cheskij Institut Mjaso-molochnogo Skotovodstva I P
O L E G I V A N O V I C H K V A S E N K O V	18	RU	Kvasenkov Oleg Ivanovich
N A S T U D E N T S O V A	14	RU	Krasnodarskij Nauchno-issledovatel'skij Institut R
E E I V A N O V A	14	RU	Ogicheskij Institut Mjasomolochnogo Skotovodstva I
A J A I K E B A I E R A I S A	12	China	Xinjiang Technical Institute Of Physics And Chemistry Of Cas
T V K A R E N G I N A	11	China	Xinjiang Technical Institute Of Physics And Chemistry Of Cas
A B U L I M I T I Y I L I	11	China	Xinjiang Technical Institute Of Physics And Chemistry Of Cas
M A Q I N G L I N G	10	China	Xinjiang Technical Institute Of Physics And Chemistry Of Cas

表 2 十篇以上专利发明人列表

(新疆理化所学科馆员吕俊生分析并提供)

[返回目录](#)

新型抗辐射药物具理想疗效

人类进入核能时代后,面临着核辐射损伤的几率越来越大,包括核电厂爆炸和肿瘤等疾病的放射治疗。大剂量辐射暴露后可导致急性放射病的发生,放射损伤的治疗药物一般只能在暴露后几小时甚至几天才能使用,但许多治疗药物不能在延迟治疗后发挥作用,因此科学家一直期望能找到延迟治疗有效的药物。溶血磷脂酸 LPA 是一种生长因子样脂类介质,研究发现这种物质能对细胞和动物放射损伤后细胞凋亡有抑制作用(Deng et al., 2002)。稳定的溶血磷脂酸类似物具有保护急性放射导致的造血系统和胃肠道放射病,基因敲除实验证明溶血磷脂酸受体 2 是保护放射损伤的重要基础。溶血磷脂酸受体 2 是一类 G 蛋白偶联受体,该受体非脂类激动剂也具有治疗急性放射病的作用。GRI-977143 是一种非特异性溶血磷脂酸受体 2 激动剂,由于该药物同时能激活溶血磷脂酸受体 3 而无法作为放射病治疗药物。最近美国科学家利用计算机模型开发出一类特异性溶血磷脂酸受体 2 激动剂,并证明其中一种分子 DBIBB 对高剂量 (15.69 Gy) 急性放射病具有理想的治疗效果。尤其是具有延迟治疗效果。最近这一研究发表在《化学和生物学》杂志上。

3-4 Gy 暴露就足以让人类毕命,Tigyi 用 DBIBB 实验预防动物暴露在 15.7 Gy 的高剂量下的效果,结果发现未经治疗的 14 只动物 12 只在 2 周内死亡,暴露后 26 小时开始进行 DBIBB 治疗的 14 只动物,只有 1 只死亡。为证明延迟治疗效果,他们对动物暴露 8.5Gy 后 72 小时再进行治疗,1 月后,15 只未经治疗的动物死亡 12 只,经过延迟 DBIBB 治疗的 15 只动物

只死亡 1 只。治疗放射损伤的药物只能在 24 小时内使用有效果，因此这种 72 小时后仍然有效的药物具有更大的应用价值。

（盖敏强摘编自 <http://tech.hexun.com/2015-02-03/173008585.html>）

[返回目录](#)

氧化石墨烯治理重金属污染：新材料解决问题

目前，处理水资源中重金属的常用材料是活性炭、沸石和交换树脂等，而成本较低的活性炭和沸石吸附能力差，吸附能力强的树脂和碳纤维价格昂贵。近日利特纳米技术有限责任公司“千人计划”海外特聘专家侯士峰博士团队自主研发的新型氧化石墨烯材料，有效解决了吸附能力和成本之间的矛盾。

作为从石墨材料中剥离出的单层碳原子面材料，石墨烯实际上是碳的二维结构。侯士峰博士针对当前我国重金属污染物的现状及存在的问题，自主研发的用于环境重金属处理的新型氧化石墨烯材料也属世界首创。

侯士峰介绍，利用氧化石墨烯材料可把铅酸电池行业含铅废水排放浓度从现在的 100—1000ppb 降低到 1—10ppb、铅回收率提高到 95%—99%，铅环境排放总量比现有技术降低 90%。记者了解到，该成果可有效推广到镉、镍、砷、铜、铬、放射性元素等其他重金属污染体系，具有十分可观的经济效益和社会效益。

利用氧化石墨烯纳米材料对水中有毒重金属的吸附机理，从重金属和氧化石墨烯的功能团之间的相互作用机制、氧化石墨烯表面结构对吸附能力的影响、吸附动力学和机制、氧化石墨烯的吸附和解吸特性等几个方向进行技术设计，可以有效地“定制”氧化石墨烯的吸附特性。

以利特纳米材料技术有限公司目前比较成熟的氧化石墨烯功能化技术为例，通过功能化反应可以在氧化石墨烯表面引入功能性基团，这些基团键合到树脂、活性炭、碳纳米管等碳纳米材料上后对重金属表现出很好的吸附特性，显著提高其对铅、镍、铜等重金属离子去除能力。经过氧化石墨烯表面特异性基团的引入和表面分子水平的设计，氧化石墨烯材料的吸附特性会进一步升级，从而可以有效应对在处理水污染事件中的具体难题。重要的是，被吸附的重金属经洗脱后，可以 100% 彻底回收，从而彻底解决重金属泄漏处理后的二次污染问题。利特纳米的功能化氧化石墨烯制作成本和螯合树脂相当，但吸附容量高 2—5 倍以上，因此综合运作成本依然具有竞争性，在可接受范围内。

侯士峰说，利特纳米材料有限公司利用自身的技术储备，不断探索材料高通量、多层次跨尺度一体化设计、高效制备和表征的新方法和新技术，并开发面向复合材料、能源和环境领域的石墨烯设计数据平台，实现石墨烯材料成分、结构和性能的精确调控。发展石墨烯绿色无污染制备技术，可实现环境友好、低污染、低能耗、高产率石墨烯工业化生产；设计具

有原创性的石墨烯能源材料、复合材料；发展用于环境污染重金属处理材料；研发具首创性和前瞻性的石墨烯新材料。

(吕俊生摘编自: <http://info.pf.hc360.com/2015/02/030921488843.shtml>)

[返回目录](#)

碲锌镉晶体让 CT 辐射量减少三分之二

科技日报讯(记者马爱平)在医院做 CT 检查时,人们既希望尽量少接受辐射剂量又不影响图像清晰。西北工业大学介万奇教授团队使之成为可能。

该团队经过多年攻关,在我国首次解决了碲锌镉晶体从原料合成到生成技术以及工艺流程等多项难题,开发出高性能的碲锌镉晶体及高效率、低成本单晶制备技术和关键设备。使用该成果,只需接受辐射剂量的三分之一,就可得到同等清晰度的成像。

除了医学成像,该成果可广泛应用于航空、航天、核能、工业、农业等诸多领域。近日,该团队新发明“土壤 CT”。这是一台婴儿推车大小的“集成实验室”,可实现对土壤质量的就地检测,只需十几分钟,土壤中放射性物质、重金属污染、农药残余以及各种有机物污染等土壤质量情况便可悉数掌握。

在西北工业大学凝固技术国家重点实验室,一部手机大小的以碲锌镉晶体材料为核心的 γ 辐射剂量仪,能快速精准地捕捉到放射源信息。随着仪器的启动,屏幕上很快显示出“0.18 μ Sv/h”的单位数字。介万奇介绍,这是宇宙本底射线的辐射量,是在没有放射源时的背景剂量。碲锌镉晶体材料的灵敏度可以达到极限,连微弱到几乎没有的宇宙本底射线也能清晰捕捉到。因为这一特性,其研发应用技术含量高、难度大,单是晶体纯度就要求达到“7个9”以上。该晶体经英国卢瑟福国家实验室等国内外多家权威机构测定表明其性能优异,达到国际先进水平。

目前,该团队正与某公司合作开发新型安检设备,可准确分辨出所携带物品是否属违禁品。未来或许乘客可以随身带着液态物品等乘坐飞机。

(盖敏强摘编自 http://www.wokeji.com/kbjh/zxbd_10031/201411/t20141125_875423.shtml)

[返回目录](#)

大连化物所实现快速检测痕量无机炸药

近日,中国科学院大连化学物理研究所快速分离与检测组李海洋研究团队在无机炸药现场快速检测方面取得新进展:基于原位酸化增强技术,利用离子迁移谱首次实现了快速检测

痕量无机炸药，测量周期小于 5 秒，检测灵敏度达到 100 皮克，该成果已经发表在 *Nature* 子刊 *Scientific Reports* 上。

无机炸药在我国是一类非常重要的炸药，由于其原料易得、制造方法简单且成本低廉，监管极其困难，每年由于非法制造、运输及使用，经常导致财产损失和人身伤亡事件。目前缺乏适合现场检测无机炸药的仪器和方法，离子迁移谱虽然已经成为爆炸物检测的主要手段，但由于无机炸药中含有难挥发性的无机盐成分，其检测效果并不理想，长期以来一直是国际难题。李海洋创新性地提出了通过在采样片上添加磷酸对无机炸药进行原位酸化，利用热解析进样，实现离子迁移谱快速、高灵敏地检测无机炸药中难挥发性无机盐（硝酸钾、氯酸钾和高氯酸钾）。通过采样片上原位酸化无机炸药，5 秒内实现 10-12 克级别无机炸药（如鞭炮、黑火药和火柴头）的快速痕量检测，将检测灵敏度提高了 3000 多倍以上；同时该技术保持了对传统有机炸药（硝基爆炸物如硝铵、梯恩梯和太安等）的高灵敏检测性能。

该新型无机炸药和有机炸药检测新技术和新仪器非常适合爆炸物的现场快速高灵敏检测，在机场、车站等重要场所的安检领域具有广阔的应用前景。

（盖敏强摘编自 http://www.cas.cn/syky/201501/t20150114_4299838.shtml）

[返回目录](#)



《深化中央财政科技计划（专项、基金等）管理改革方案》解读



建立公开统一的国家科技管理平台

- 建立部际联席会议制度。
- 依托专业机构管理项目。
- 发挥战略咨询与综合评审委员会的作用。
- 建立统一的评估和监管机制。
- 建立动态调整机制。
- 完善国家科技管理信息系统。



优化科技计划（专项、基金等）布局，将中央各部门管理的科技计划（专项、基金等）整合形成5类



整合现有科技计划（专项、基金等）

- （一）整合形成国家重点研发计划。
- （二）分类整合技术创新引导专项（基金）。
- （三）调整优化基地和人才专项。
- （四）国家科技重大专项。
- （五）国家自然科学基金。
- （六）支持某一产业或领域发展的专项资金。



面对国内纷繁复杂的科研经费乱象，科技部日前发布《关于深化中央财政科技计划（专项、基金等）管理改革方案》，有力地回应了公众关切。方案提出，优化布局，整合形成五类科技计划（专项、基金等）。此外，政府不再直接管理科技项目。

有专家称，这一方案的出台，意味着我国科技投入的管理将出现历史性转折。

[返回目录](#)

二、学者观点

机器翻译会不会成为下一波产业浪潮

本文作者：张春良博士，杭州雅拓网络技术有限公司市场总监，从事机器翻译研究及机器翻译产品研发 10 年。

有人称机器翻译是自然语言处理领域的皇冠明珠。实际上，机器翻译历史与计算机的发展历史差不多悠久。1949 年美国洛克菲勒基金会自然科学部门的负责人 Warren Weaver 发表了一份以《翻译》为题的备忘录，标志着开启了机器翻译研究的历史性一页。特别是最近十多年，统计机器翻译技术快速兴起，通过从大量的双语数据中自动学习翻译知识，一套翻译系统可以在三五天甚至一天内训练完成。因此，以统计机器翻译技术为核心的翻译产品越

中国科学院新疆理化技术研究所 | 第 1 期

地址: 乌鲁木齐市北京南路 40-1 号
邮编: 830011

来越受到工业界的青睐。从翻译性能来看,与通过其它技术构建的翻译系统相比,统计机器翻译系统的性能更优。

近十几年来,在各国政府和产业界的大力支持下,机器翻译研究和产业化取得了快速进展。美国政府早在 2009 年就把自动翻译列为最具影响力的未来十大技术之一;中国政府也把包括机器翻译技术在内的自然语言理解研究列入到国家中长期科技发展规划纲要中。也正是看到机器翻译所蕴含的巨大产业价值,各大互联网公司都在积极进行机器翻译技术和产品的研发。

在实时语音翻译方面,谷歌、百度等互联网巨头利用语音识别/合成和机器翻译技术开发了手机版的语音翻译 APP。只要携带安装该 APP 的手机,就可以在不同语言间进行自由交流,这种工具特别适合于普通大众出国旅游之用,真正实现“一机在手,走遍全球”。微软在 2014 年 5 月的 Code Conference 上也演示了 Skype 实时翻译技术演示中,微软副总裁帕尔通过 Skype 利用实时翻译技术与微软的另一位员工进行了对话,前者使用英语,后者使用德语,演示内容显示,Skype 顺利完成了两者对话时的实时翻译。

2014 年的“双十一”购物狂欢节,在阿里巴巴平台上,全球总共有 217 个国家和地区参与了这次抢购。不只是阿里系,做“跨境电商”让“买卖遍全球”已经成为所有电商的共识。利用机器翻译技术解决买方、卖方以及电商平台提供方的跨语言沟通问题,eBay 已经走在了前列。据科技博客网站 TechCrunch 报道,eBay 已经在 2013 年开拓俄罗斯市场的时候尝试了机器翻译。俄罗斯用户输入俄语搜索关键字的时候,也能返回与关键字匹配、用英语描述的商品。国内的阿里巴巴也有自己的机器翻译研究团队,已经研制出了英语和俄语、英语和葡萄牙语之间的多套机器翻译系统。机器翻译技术也可以在电商服务的其它方面有所作为,比如将多国语机器翻译云平台与基于互联网在线服务的人工客服系统连接在一起,就可以提供多语言智能自动翻译服务,帮助客服人员与国外客户进行友好交流。

如果将翻译云平台与聊天平台相结合,就可以实现来自不同国家的朋友们进行基于文本/语音/视频的友好交流,可为社交平台、网游平台等提供语言沟通服务,比如目前微信就正在提供汉英、汉德等 21 种语言间的机器翻译服务。今天智能设备产业化非常火,与集成语音识别/合成的穿戴式设备和智慧芯片类似,集成机器翻译技术的穿戴式设备和智慧芯片,随着 4G 通信技术的成熟,相信将来也有很酷的梦想空间。

此外,在当前火爆兴起的在线教育市场上,包括 Mooc 在内的各种大型开放式网络课程平台受到了数千万学习者的热捧,但是,对于一个只懂中文的学习者,如何能够通过在线教育平台聆听来自 Harvard 教授的真知灼见?通过机器翻译技术,我们可以把全球最优质的教

学资源分享给全球数以亿计的学习者,让每个人超越语言的隔阂,真正都拥有平等的、最好的教育机会。

另外值得重点一提的,我国是统一的多民族国家,语种多,文种多。民族语文工作是巩固社会主义民族关系和开展民族工作的重要内容,开发面向少数民族语言的多语言智能翻译系统,可以进一步推进少数民族语文在双语教学、成人扫盲、新闻出版、互联网等领域的运用,对国家稳定和促进民族地区经济建设、政治建设、文化建设和社会建设,具有深远的意义,为此国家正在给予大量的人力和资金支持。

在以上提到的各种机器翻译应用中,最核心的部分是多国语机器翻译云平台的构建。最简单的解决方案是基于互联网公有云模式提供在线翻译服务,如 Google 翻译、bing 翻译和百度翻译。通过使用在线翻译 API 进行二次开发,可以基本满足机器翻译的大众化使用和要求较低的企业级应用,但前提是翻译访问量不能太大(很多 API 的翻译请求次数有限制),对翻译结果要求不能过高(上述系统为通用领域翻译,不支持个性化定制服务)。还有一个最大的实际问题,就是数据翻译安全性问题,这是包括很多国际化企业、政府部门以及国家安全情报部门非常关注的问题。如果翻译需求量很大,而且数据翻译需要的安全级别很高,那么比较好的解决方案是通过本地构建多国语机器翻译私有云平台,帮助用户突破这些限制。为此,很多对此有需求的公司自己组建翻译团队利用开源系统如 Moses 和 NiuTrans 来搭建机器翻译私有云平台;对于其它企业用户来说,SDL 的企业级翻译服务器和 NiuTrans Server 都能够提供专业化的多国语机器翻译私有云服务。

综上所述,我们有充分的理由相信,在单语世界到多语世界的发展潮流中,机器翻译技术正在改变人们的工作和生活方式。也许三五年之后,如今在很多人眼中仍属于“高大上”的机器翻译会走下神坛,不断融入大家的日常生活中,造福社会,机器翻译产业必将带来新一轮产业浪潮。(张春良/文)

(盖敏强摘编自 <http://tech.huangjiu.com/view/2015-01/5413086.html>)

[返回目录](#)

无铅铁电材料—铁电发展的未来

铁电材料(ferroelectric materials)是一种具有铁电性质的一类材料的简称。铁电性就是指具有自发极化现象(self-polarization),并且随着外加电场的改变,极化方向反转的性质。

一般来说,传统材料的极化是与外加电场的强度呈线性关系(顺电体)。铁电材料具有特殊的晶体结构:如对于 BaTiO₃ 而言,Ti 原子被包裹在八面体 O 原子的空间之内,根据能量最小原理,Ti 不会处在几何中心位置,而是会沿着某一中心对称轴发生偏移,从而导致整

个晶体单元具有某一方向的偶极矩 $\mathbf{P}$ 。这个偶极矩不是外界电场导致的，而是其晶体结构本身的特性所决定的。在晶体学中，所有的晶体可以被分为 32 类点群 (Crystalline classes)，其中有 20 类具有非中心对称的点群，具有压电 (piezoelectric) 性质；这 20 类点群中又有 10 类能够自发极化，具有热电 (pyroelectric) 性质；这 10 类点群中又有 8 类具有极化方向随着电场方向改变发生反转的性质，即铁电性。

铁电材料具有两个能够引起工业领域兴趣的性质：能量性质的改变以及电滞效应。

能量性质的改变，对于铁电材料而言一般指“动能—电能”的转换，最常见的应用就是传感器和换能器了。因为铁电材料不仅具有压-电性质，也具有热-电性质，这种材料的潜在应用前景是十分丰富的。如医疗领域的超声检测设备中的电容，能够自己自行产生超声波，并且侦听返回波，从而检测机体内部状况。又如高质量红外成像照相，由铁电材料构成的成像芯片的分辨率可以达到 1/1000 摄氏度。

电滞效应，对于计算机硬件领域中的记忆材料来说非常重要。1952 年，麻省理工学院的 D. A. Buck 在他的硕士论文中就预言到了这种利用铁电材料的记忆效应存储信息的可能性。1991 年 NASA 为了提高计算机的读写性能，第一次工业级采用了这种材料，也就是基于铁电电容器 (Ferroelectric capacitor) 铁电基随机存取内存，FE-RAM。这种记忆体的密度 (bit per volume) 与目前使用的动态随机存储单元 DRAM 类似，但由于不需要每次刷新所有记忆单元，其功耗远低于 DRAM，且由于读写靠的是外加电场的改变，因此理论的刷新速度可达到 1 纳秒（但是限于控制晶体管的控制速率，这个刷新速度是达不到的）。目前限制其广泛应用的瓶颈还是在工艺方面，令人兴奋的是，铁电薄膜的制备日趋成熟，有望在未来进入寻常百姓家[1]。

目前，应用在工业领域的铁电材料主要是锆钛酸铅，即 PTZ。PTZ 的居里点高（铁电材料在高于居里点温度时失去铁电性），机电耦合系数 K 大，且便于制造、塑形，因此发展较快，且应用广泛。但是 PTZ 中一个重要的元素就是第一个字母 P，即铅 (Pb)。众所周知，铅是有毒的，它可以破坏儿童的神经中枢；体内含铅过多可以导致儿童学习能力下降。除此之外，慢性肌肉或关节疼痛、听觉视觉功能变差、易有过敏性疾病、注意力不集中或过动、精神障碍或退化等症状，都被认为与血液中的铅含量较高有关。上世纪七十年代以前，建筑上使用的玻璃、汽车使用的汽油，由于工艺问题，都含有铅，并且造成了铅在环境中的含量



比一百年前提高了上千倍。但是一些石油巨头和化学领域权威的科学家持续发声，宣传铅对人体无害。直到一位研究地球寿命的地质学家在一次偶然的研究中发现了铅的危害，这个潘多拉之盒才被大开，石油巨头的阴谋才被公诸于众。他就是美国地质学家 C. C. Patterson。Patterson 一直呼吁汽油的无铅化，但是铅添加化学工业在当时已经形成了一个庞大的利益集团，他此举意味着以一人之力对抗整个工业领域。结果导致了很多机构拒绝与 Patterson 合作。经过 Patterson 的不懈努力（以及很多场官司），美国国家环境保护局于 1973 年宣布将逐步使美国的含铅汽油减少 60%至 65%，最终于 1986 年全美国停止使用含铅汽油。在此之后美国人的血铅浓度于 1990 年代晚期比停用含铅汽油以前下降最多 80%。

让我们回到铁电材料中来。21 世纪，人们对于生活品质的追求越来越高，对环境保护的关注度也不断上升。电子产品的普及以及由此带来的电子污染也受到了立法者们的注意。2002 年，欧盟议会通过了报废电子电器设备的指令（directives of Waste Electrical and Electronic Equipment, WEEE），并且规定了实施报废电子电器设备回收的时间表。指令规定，2005 年 8 月 13 日起，欧盟市场上流通的电子电气设备的生产商必须在法律上承担起支付报废产品回收费用的责任，同时欧盟各成员国有义务制定自己的电子电气产品回收计划，建立相关配套回收设施，使电子电气产品的最终用户能够方便并且免费地处理报废设备。2006 年，欧盟实施了关于限制在电子电器设备中使用某些有害成分的指令 Restriction of Hazardous Substances (RoHS) 标准，该标准已于 2006 年 7 月 1 日开始正式实施，主要用于规范电子电气产品的材料及工艺标准，使之更加有利于人体健康及环境保护。该标准的目的在于消除电机电子产品中的铅、汞、镉、六价铬、多溴联苯和多溴二苯醚共 6 项物质，并重点规定了铅的含量不能超过 0.1%。

因为目前可替代 PTZ 材料的其他铁电材料的性能仍然不及 PTZ。短期内，电子产品的无铅化还是有很多困难。在 RoHS 规定中虽然特别规定了铅的含量不能超过 0.1%，但是为铁电材料开了一个小例外，也就是所谓的豁免项（exempted applications），这就包括使用基于铅材料的铁电陶瓷、压电材料等。因此目前在欧盟使用 PTZ 是合法的，但是一旦有无铅铁电体可以替代目前的 PTZ，这一个豁免项就有可能被废除。从社会责任角度来说，RoHS 上面的这一个豁免项可以看作每一位铁电陶瓷工作者身上的阿喀琉斯之踵。从研究角度来说，令人可喜的是，无铅铁电体（Lead-free ferroelectric）正在成为铁电材料研究的热电，论文数目



呈指数增加。TU Darmstadt 大学的 Nonmetallic-Inorganic Materials 组在这一领域做出了很多成果，Roedel 教授更是极力呼吁铁电陶瓷领域朝着无铅方向努力。[2]

科学家的使命，一方面是探索未知，在人类了解世界的圆盘边缘朝外多走一步，另一方面是承担人类发展的责任，为人类长期的利益着想，而不是以牺牲大众利益而某眼前之福祉。在铁电陶瓷领域，追求性能是一方面，但是追求无铅化的铁电陶瓷，同样是科研的方向，并且是未来铁电发展的必然方向，这是大势所趋。

[1] Ferroelectric and Magnetoelectric Properties of BiFeO₃ Thin Films Prepared on a Membrane Structure. J. Korean Phys. Soc., 2 [51]882-886 (2007)

[2] Perspective on the Development of Lead-free Piezoceramics. J. Am. Ceram. Soc., 92 [6] 1153-1177 (2009)

(盖敏强摘编自 <http://blog.sciencenet.cn/blog-2384369-864764.html>)

[返回目录](#)

语音识别的前世今生

最早的语音识别技术可以追溯到上世纪 50 年代，贝尔研究所 Davis 等人研究成功了世界上第一个能识别 10 个英文数字发音的实验系统；

1960 年英国 Denes 等人研究成功第一个计算机语音识别系统；

70 年代以后，在小词汇量、鼓励词的识别方面取得了实质性的进展；

80 年代以后，逐渐由孤立词转向连接词识别；

1987 年 12 月，IT 界知名人物李开复开发出世界上第一个“非特定人连续语音识别系统”，用统计方法提升了语音识别率；

90 年代以后，大词汇量连续语音识别得到优化；

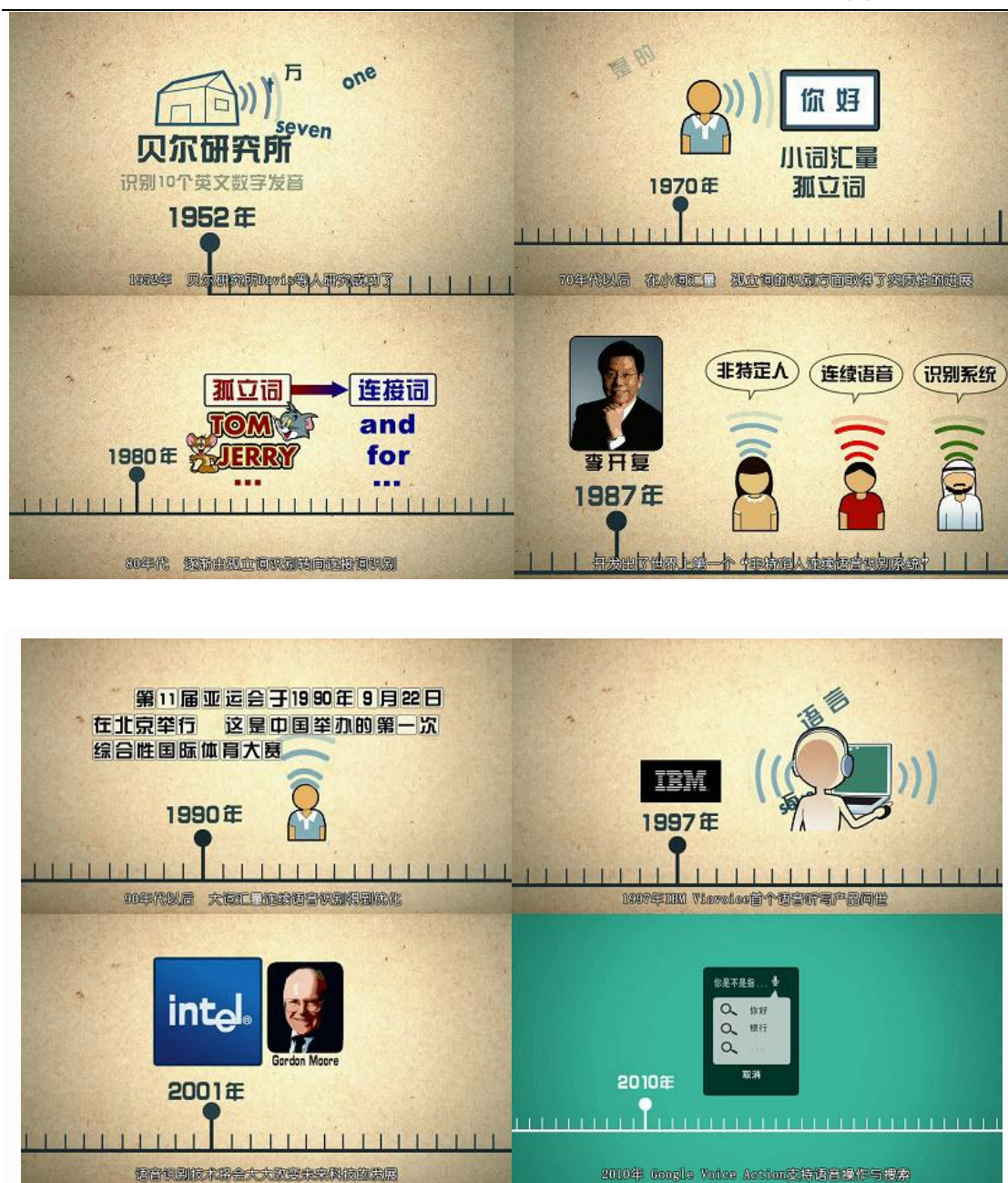
1997 年 IBM ViaVoice 首个语音听写产品问世；

2001 年 Intel 的创始人之一戈登摩尔就预言语音识别技术将大大改变未来科技的发展；

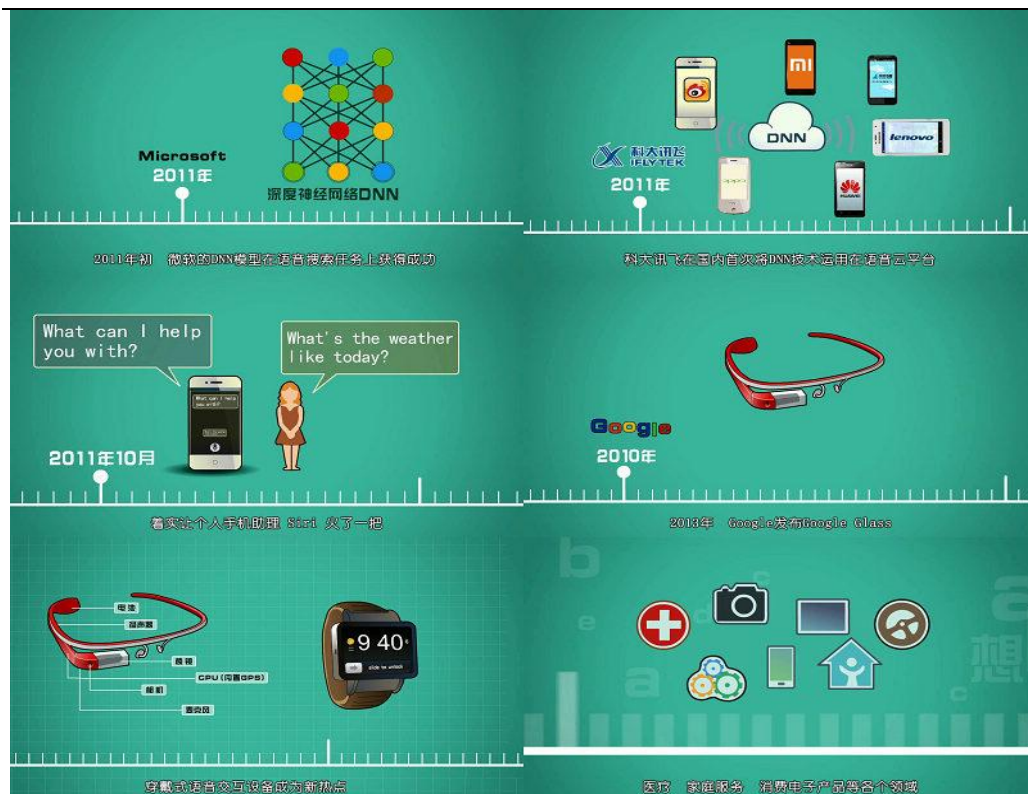
2010 年谷歌发布 Voice Action 支持语音操作与搜索；

2011 年初微软的深度神经网络（DNN）模型在语音搜索任务上获得成功；

2011 年科大讯飞在国内首次将 DNN 技术运用到语音云平台，并提供给开发者使用；



2011年10月，苹果手机助理Siri首次亮相，人机交互掀开了新的篇章；
2013年，谷歌发布Glass，使用语音交互，同时苹果加大了对iWatch的研发投入，穿戴式语音交互设备成为新热点。



现今，语音识别技术已经实现了自由说识别，从算法到模型都有了质的发展，语音技术陆续进入工业、家电、通信、车载导航、医疗、家庭服务、消费电子产品等各个领域。类人机器人自从拥有语音识别技术，就可以与用户拟人化、趣味的对话，拥有一定程度的情感智商，与用户互动，甚至成为家庭一员！

视频演示：http://v.youku.com/v_show/id_XNjQzMDc5ODcy.html

(盖敏强摘编自 <http://www.voicecloud.cn/news/9/1346.html>)

[返回目录](#)

三、产业信息

抗肿瘤重大创新药“西达苯胺”获准全球上市

中国抗癌原创新药西达苯胺，是全球首个获准上市的亚型选择性组蛋白去乙酰化酶口服抑制剂，也是中国首个授权美国等发达国家专利使用的原创新药。1月27日，深圳微芯生物科技有限公司举行国家863及“重大新药创制”专项成果西达苯胺上市新闻发布。标志着我国基于结构的分子设计、靶点研究、安全评价、临床开发到实现产业化全过程的整合核心技术与能力得以显著提升，是我国医药行业的历史性突破。

中国临床肿瘤学会主任委员、亚洲临床肿瘤学会副主任委员马军教授介绍，中国大约1

万人中就有 1 人发生恶性淋巴瘤，西达苯胺的首个适应症为复发及难治性外周 T 细胞淋巴瘤，使用此药的临床病人已获得长期生存治疗。微芯生物已授权美国、日本、台湾等国家和地区同步开展单药及联合其他抗肿瘤药物针对其他血液肿瘤、非小细胞肺癌及乳腺癌等实体瘤的临床研究。

深圳微芯生物总裁、首席科学官鲁先平博士介绍，深圳微芯生物由留美归国博士团队创立于 2001 年，专长于原创小分子药物研发。在肿瘤、糖尿病/代谢疾病、免疫性疾病领域建立了多个从实验室到临床及产业化阶段的原创新药产品线。目前，微芯生物已申请 67 项化合物全球发明专利，其中 36 项已获授权。他们将充分考虑国情，履行企业社会责任，对低收入患者，提供慈善赠药予以支持，减少患者的经济负担。

国家“重大新药创制”科技重大专项技术副总师陈凯先院士认为，西达苯胺的成功研发，是在国家创新政策支持下，由风险资本投入，海归科学团队联合全国临床专家协同创新的有益探索。

西达本胺通过对特定 HDAC 亚型的抑制及由此产生的染色质重构与基因转录调控作用（即表观遗传调控作用），抑制淋巴及血液肿瘤的细胞周期并诱导肿瘤细胞凋亡；诱导和增强自然杀伤细胞（NK）和抗原特异性细胞毒 T 细胞（CTL）介导的肿瘤杀伤作用及抑制肿瘤病理组织的炎症反应，不仅能直接贡献于对 T 淋巴瘤中循环肿瘤细胞及局部病灶产生疗效作用，同时也可能应用于诱导和增强针对其他类型肿瘤的抗肿瘤细胞免疫的整体调节活性。

（盖敏强摘编自 <http://www.bioon.com/3g/id/6665387/>）

[返回目录](#)

2014 新药研发回眸：国企非生物制药创新主力

国家“十一五”和“十二五”计划中，在促进生物产业加快发展的若干政策的推动下，创新发展的举国行动，投入 160 多亿元，确立了生物制药行业的战略性地位，提出较为具体的生物制药行业发展战略。从长期发展来看，中国生物医药行业迎来发展机遇。

成绩喜人

在国家重大创新专项的支持下，2014 年我国新药发展形势看好。

2014 年，国家“重大新药创制专项”项目，由江苏豪森自主研发的吗啉硝唑，具有抗菌活性强、耐受性好、安全性高等特点，也是中国食品药品监督管理总局（CFDA）批准上市的我国首个拥有自主知识产权的新一代 1.1 类（NME）硝基咪唑类抗菌药；江苏恒瑞自主

中国科学院新疆理化技术研究所 | 第 1 期

地址: 乌鲁木齐市北京南路 40-1 号

邮编: 830011

研发的甲磺酸阿帕替尼片以 1.1 类新药申报，其原料药由江苏盛迪医药公司获得；糖尿病新获批药品和二肽基肽酶 IV（DDP-4）相关的是诺华的二甲双胍维格列汀片和二甲双胍维格列汀片，于 2014 年 12 月最新上市。

消化系统用药中，江苏奥赛康药业股份有限公司的注射用雷贝拉唑钠抢于 2014 年 12 月获批；深圳微芯生物科技有限责任公司 1.1 新药西达本胺片最受关注，据称是我国首个获美国 FDA 核准在美国进行临床研究的中国化学原创新药，已完成美国 I 期临床试验研究及生物制药 13 件生产批文。

据不完全统计，临床批件中 1.1 类化学药品有 68 件、生物制品有 102 件，其中治疗用生物制品 70 件，预防用生物制品 32 件。值得注意的是，注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体—抗体融合蛋白，注射用重组抗 HER2 人源化单克隆抗体、重组全人源抗人表皮生长因子受体单克隆抗体注射液、重组人—鼠嵌合抗 CD20 单克隆抗体注射液 2、人源化抗人 TNF α 单克隆抗体注射液和注射用重组人源化抗肿瘤坏死因子 α 单克隆抗体也获批临床。经过一定时间临床研究后，可能有的能成为上市新药。

2014 年，我国共有 56 家企业进入了化药 1.1 类新药的报批，而生物药企业也有 24 家进入了新药的报批，业绩高于 2013 年。为缓解新药审评排队压力，利用 CFDA 开辟了优先审评通道，去年年末有 10 个化学药物和 11 个生物药获准进入相应审评程序。其中令人印象深刻的是全人源抗肿瘤单抗已经获批临床，针对 H7N9 禽流感病毒的特效生物药“重组人源化抗 H7N9 单克隆抗体注射液”，为全球首创的特效靶向药，填补全球空白，目前该产品已申请临床。

这些业绩与国内政策和市场需求的推动有关，政策激发企业的研发投入更大胆；也与创新人才成长和引进有关，一些有经验的医药海归人才回国创业；还有积极的新药投资热情，提升未来医药创新市场发展，使之成为创新热点。

2008~2014 年，国内企业申报了数千个产品。如按每个申报产品投入 1000 万元计算，估计达到 600 多亿元以上，加上国家投入的 160 亿元，总计会达到 800 亿元。

国际合作意识增强

从 2014 年报道的统计看，几乎月月都有技术转让与合作，中国开始发力参与国际竞争。由于我国药品审批严重滞后，越成熟的项目代价越高，有多个新药苗头被跨国企业高价收购

或买断，所以在尝试新药合作开发的早期实践中，应该偏重于早期研发项目。使得一些有前途的、得到国家创新支持的新品被国外企业收购，或到欧美申报新药。

从 2014 年已经披露的合作数据看，大部分项目是中国生物医药企业与欧美中小企业签约合作的项目，在一定程度上反映出中国企业创新活力正在增长。在中国自主研发取得实质性进展和获得足够积累之后，未来会有更多的中国新药通过与外方合作，借船出海走向世界。中国企业在这方面的进步很快，自信心在增加，是中国医药企业实力和底气上升。以后会有更多中外合作项目在国内外生根开花结果。

有的企业能因势利导地在国际合作中发挥自身优势。如华海药业公司利用制剂研发优势，成为我国化学药物制剂走向世界的典范。产品通过美国 FDA 的 GMP 认证而进入美国、欧盟、澳洲市场。2013 年第四次零缺陷通过美国 cGMP 认证，2009 年抗癌制剂苯那普利片进入美国，成为首家制剂输出企业。2013 年首个拉莫三嗪缓释制剂在美国上市，并占有美国 40% 的市场份额。企业在美国建立研发基地对推进产品 FDA 注册起到积极作用。该企业为中国制剂产品走向世界、缩短国际差距做了榜样。

江苏恒瑞 2014 年上半年营业收入 35.10 亿元，企业的业绩是喜人的，其研发投入 2014 年上半年公司共投入 2.64 亿元，约占其收入的 8%、其利润的 35%，远远高于国内企业的平均水平。如今恒瑞已成为国内一流制药企业，多个产品获得在欧美上市。

问题犹存

从国际上来看，生物医药发展迅猛。近年来，我国涌现出一批生物制药公司，生物产品注册也形成高潮。

尽管我国生物医药产品多，但目前正在申报注册的产品主要以化学仿制为主，生物创新产品少，生物类似物正在起步。

当前，生物医药发展主要问题是研发力量不足、前沿性研发不够、低水平重复生产且相互削价、自主创新科技成果转化率、小企业众多缺乏市场竞争力、国有医药大企业创新乏力、研发和审批体制机制不适应，评价、定价和市场准入等方面没有形成科学体系，难以满足生物制药大规模产业化。积压品种过万件等待 C F D A 审批，使部分优秀品种失去开发上市的机会，既影响医疗新药可及性，又浪费企业资金和影响企业研发的积极性。

全球生物医药发展速度远超小分子药物，但引领医药制药行业的仍然是小分子药物。我



国是仿制药大国，新一波生物类似物发展大潮来临激发了本土研发型企业的积极性。

相比化合物等传统医药领域，中国在生物医药领域的基础研究并非落后，具有赶超欧美发达国家的基础，这也是该领域被纳入我国战略性新兴产业体系的原因之一。

要承受创新失败的风险

在制药行业有一个公认的事实，新药的研究与开发有三大特性：耗资大、周期长、风险高。缩短研发周期成为制药企业控制成本和减少失败风险的关键。在新药开发过程中，医药企业需要提高研发质量和把握成功的每一个战略性的决策能力。

从转化医学的角度，新药研发的第一期转化是肯定候选化合物的可开发性，根据临床前基础研究，证明一种治疗方法、技术或药物在随机试验中的有效性和安全性；第二期转化是肯定候选化合物的成药性，基于一期研究的有效性和安全性研究能够应用到临床实践；第三期转化是肯定研究中新药的产业可持续性，基于 II-IV 期研究的有效性和价值有效性，使之成为可持续的解决健康需求问题。在三期转化研究，把握安全、有效、质量可控性和产业化可行性是关键。

2013 年以来，中国医药民营企业敢于投资更为早期的创新研发药项目，在新药开发的合作模式上尽量与国际接轨。

而担当民生医药责任的国有企业在我国创新研发中并不是主力。国家“十一五”和“十二五”计划投入 160 多亿元用于创新发展，但在举国行动中国有企业的创新主力军地位不明显。

（盖敏强摘编自 <http://news.bioon.com/article/6665596.html>）

[返回目录](#)

汤森路透《美、欧、日三国药物审批趋势解读（2004～2013 年）》

本文基于对新活性物质（New Active Substance，NAS）的统计数据，分析了美、欧、日三个药物审批机构，分别为美国食品与药品管理局（FDA）、欧洲药物管理局（EMA）和日本的药品与医疗器械管理局（PMDA）的新药审批趋势。结合审批数量和审批时间，发现美国是新药审批最高效的国家。而以往公司在美国递交审批材料后首选欧盟的趋势或将随着日本的审批、监控环境的改善而改变。再结合日本的全球发展战略，本文认为日本的药物监管

环境将有利于吸引企业在日本创建公司。另外，审批机构对顶级企业的审批“倾斜”态度也将改变。

汤森路透：美、欧、日三国药物审批趋势解读（2004～2013 年）

药物批准量常是制药公司衡量产出的依据。而审批时间也是重要指标，这常常成为衡量一个国家药物监控环境的重要标志。结合 R&D Briefing 54 报告，分析发现：

（1）欧洲的审批时间长于美国和日本

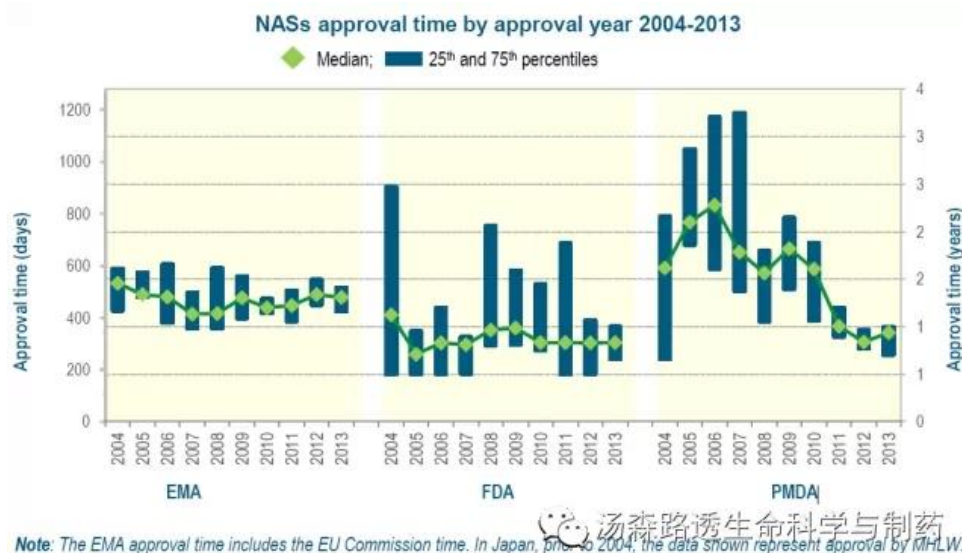


图 1 2004～2013 年三个药物审批机构的 NAS 类物质获审批所需时间的对照

由图 1 可知，欧盟审批药物的时间约比美国 FDA 多 174 天（中位数比较），FDA 是三家机构中审批最快的，而欧盟是最慢的。

欧盟审批慢的原因在于其没有类似优先审批的渠道，且审批机构内部缺乏灵活性，而美国和日本都有这样的机制。PMDA 2013 年审批速度自 2009 年来首次实现增加，不过仍然比 FDA 长 38 天，但比欧盟的快 136 天。

（2）欧洲的审批量最高

2013 年，三个机构，包括 EMA、FDA 和 PMDA 审批的 NASs 数量总和没有 2012 年的高，美国审批量下降 25%，日本下降 20%。尽管 EMA 审批量比 2012 年增加了 43%，实际上是由于其审批时长较长，把美国之前已经审批的于 2013 年才完成审批而已。

不过总体而言，这三个机构新药审批量保持平稳中有升的态势。

（3）日本的监管环境正在发生改变

以往，新药申请主体首先向美国递交申请，欧盟常常成为仅次于美国之后公司首选的递

交申请的对象。不过，公司发现很可能日本比欧盟更早通过审批，因而在美国和欧盟之后，当前很多公司就立即向日本递交申请了。

经统计发现，2009~2013 年间三个机构批准的 21 类产品中，67% 的审批首先递交给 FDA，33% 递交给 EMA，10% 递交给 PMDA。76% NASs 首先获得 FDA 批准，10% 首先获得 PMDA 批准，而仅 14% 首先获得 EMA 批准。2012 年和 2013 年，由三个机构批准的复合物中的 4/5 获得 PMDA 审批时间早于 EMA，尽管这些申请首先递交给的是欧盟（图 2）。

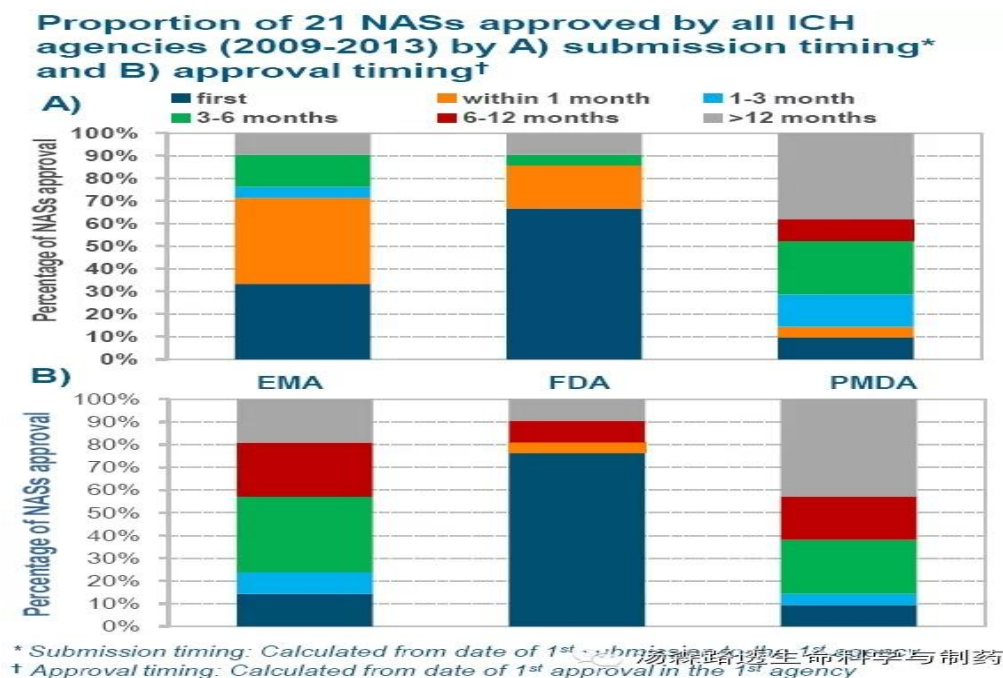


图 2 三个审批机构的 21 类产品递交申请的时间和获得批准的时间对照图

实际上，PMDA 的药物监管环境改善的同时还减少了审批时间，伴随日本的全球发展战略，这或将激发公司的活力，在日本创建更多的公司。这最终将加速已知药物在日本的应用，从而改变日本历史上药物应用滞后现象。

（4）公司规模的影响下降

2004~2008 年，公司规模成为影响审批速度的重要因素，因而那些顶级公司（指那些 2012 年研发投入大于 30 亿美元的公司）的审批时间比那些非顶级公司的时间短 113 天（比较的是中位数，见图 3）。在过去 5 年中，这种顶级公司和非顶级公司的审批时间的差异消失了，这或许可以解读为这些审批机构成功解决了小公司的需求，或者可以理解为小公司递交的审批材料更完善。

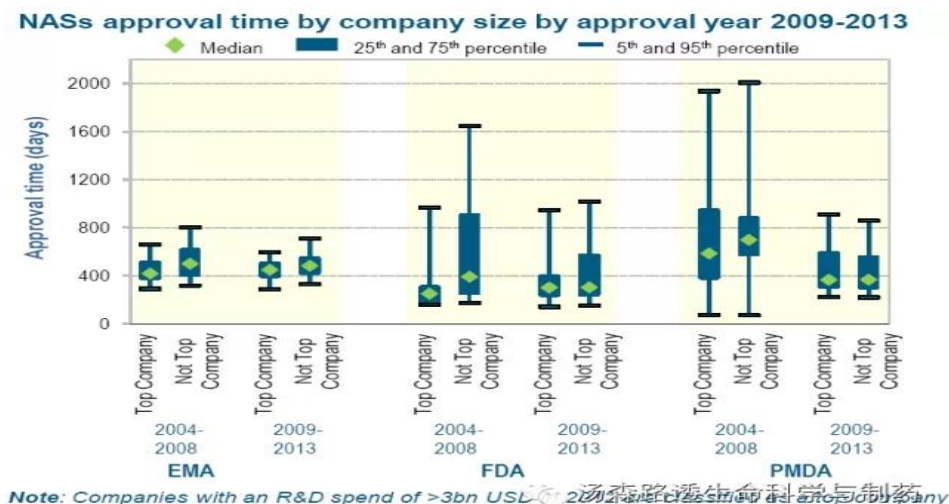


图3 公司规模大小与 NASs 获审批时间的对照

国家“重大新药创制”科技重大专项重点关注靶点系列分析解读——受体酪氨酸激酶 c-Met, 2014-12-15 杨臻峥等

2015 年度国家“重大新药创制”科技重大专项申报通知中提到了一种与肿瘤靶向及免疫治疗相关的重要靶点——c-Met。c-Met 为一种由原癌基因 MET 编码的跨膜受体酪氨酸激酶，是肝细胞生长因子（hepatocyte growth factor, HGF）的受体。与 HGF 结合后，受体激活并通过 Src、Grb2/SOS、PI3K 和（或）Gab1 途径诱导相应的生物信号。c-Met 和 HGF 为正常哺乳动物发育所需，且在细胞迁移、形态分化和三维管状结构的组装过程中扮演了尤为重要的角色。癌症中可见 c-Met 和 HGF 水平异常，且其与多种癌症的不良预后有关。据报道，遗传性乳头状肾癌、肝癌、胃癌、胰腺癌、卵巢癌和鳞状上皮细胞癌中均显示 c-Met 的持续激活。有证据表明 c-Met 和 VEGFR 信号通路之间存在复杂的串扰现象，提示了协同的血管生成机制的存在。理论上，拮抗 c-Met 是一种对抗癌症（包括恶性胶质瘤）的有效策略。此外，激活 HGF/c-MET 信号通路还被认为在急性肺损伤（acute lung injury, ALI）中对促进肺再生有利。

以下结合汤森路透的数据库资源——Thomson Reuters Integrity 和 Cortellis for Competitive Intelligence，对 c-Met 的机制、相关药物研发进展、适应证、研发机构、交易、专利和文献等信息进行数据分析，旨在为这一靶点及其相关药物的深度研发提供参考。本报告中，Thomson Reuters Integrity 数据收集时间截止至 2014 年 4 月 27 日。

1 总述以 c-Met 为靶点的药物

目前,随着人们对 c-Met 的广泛关注,以其为靶点而展开的药物开发也日渐兴起。据汤森路透 Integrity 数据库统计,截至 2014 年 4 月 27 日, c-Met 对应的活性化合物数量为 1329 个,其中激活剂 13 个,抑制剂 1316 个。

2 机制描述

在肿瘤细胞中,多种分子机制均可激活 c-Met,常见方式是 HGF 和 c-Met 结合而发挥作用。HGF 与 c-Met 结合后,导致受体自身磷酸化,激酶活性增强,从而引起多种底物蛋白的酪氨酸磷酸化。生理情况下, c-Met 与 HGF 短暂结合发挥生理效应(如参与胚胎发育、组织损伤修复),在肿瘤中这两者则是同时高表达,并以正反馈的方式促使肿瘤无限生长和侵袭。HGF 和 c-Met 同时高表达的肿瘤恶性程度高,预后不良。需强调的是, c-Met 也可以不依赖于 HGF 而被激活,激活的原因可以是 c-met 基因的扩增、转录增强等。此外, c-Met 还可通过其他膜受体如 CD44、黏附素和 RON 信号途径等被激活。图 1 展示了 c-Met 在实体瘤相关信号通路中的作用。

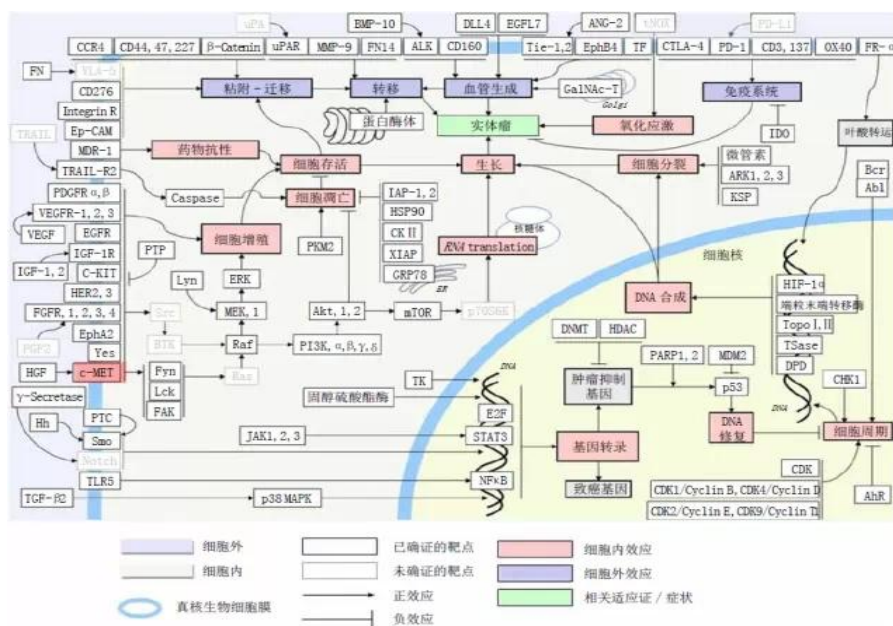


图 1 c-Met 在实体瘤相关信号通路中的作用
Figure 1 The role of c-Met in solid tumors related signaling pathway

3 相关药物研究进展

前述与 c-Met 相关的 1329 个化合物中,终止研发的药物共 3 种,处于研发初期活性测试阶段的共 1176 种,占了极大比例;处于临床前研究阶段的共 120 种,已提交新药临床试验申请(IND)的药物 1 种,处于 I 期临床研究阶段的药物共 13 种,处于 I / II 期临床

研究的共 3 种，处于 II 期临床研究的共 7 种，处于 III 期临床研究的共 2 种，已上市药物共 2 种(见图 2)。从另一个角度分析，1296 种药物处于“无研发进展”(no development reported, NDR，即药物在过去 18 个月中没有研发进展信息)状态，处于“活跃”(under active development, UAD，即药物在过去 18 个月中有研发信息更新)状态的药物有 33 种，其中处于临床前阶段的有 11 种，已提交 IND 的有 1 种，处于 I 期临床研究的共 9 种，处于 I / II 期临床研究的共 2 种，处于 II 期临床研究的共 6 种，处于 III 期临床研究的共 2 种，已上市药物共 2 种(见图 3)。表 1 列出了 UAD 药物中处于 II 期临床研究、III 期临床研究以及上市的品种。



图 2 c-Met 相关药物的研究进展
Figure 2 Research progress in c-Met related drugs



图 3 c-Met 相关的活跃状态药物的研究进展
Figure 3 Research progress in c-Met related drugs under active development



表 1 处于活跃状态的 c-Met 相关药物的信息
Table 1 Information of c-Met related drugs under active development

化合物代号	通用名	商品名	最新研发状态	产品类别	适应症 / 用途	作用机制	研发机构
1363089; EXEL-2880; GSK-089; GSK-1363089; XL-880	foretinib (Prop INN: USAN)		II 期临床		非小细胞肺癌; 胃癌; 乳腺癌; 肾癌; 头颈癌; 肝癌; 实体瘤	VEGFR-2 (FLK-1/KDR) 抑制剂; 信号转导调节剂; 血管生成抑制剂; HGFR (MET; c-Met) 抑制剂	美国癌症研究所; Exelixis (原研机构); 葛兰素史克; 加拿大癌症协会研究所
BMS-907351; XL-184	cabozantinib S-malate (Prop INN: USAN)	Cometriq	已上市 (2013 年)		前列腺癌; 肉瘤; 多发性骨髓瘤; 小细胞肺癌; 内分泌癌; 非小细胞肺癌; 皮肤癌; 黑色素瘤; 卵巢癌; 膀胱癌; 乳腺癌; 消化系统/胃肠癌; 女性生殖系统肿瘤; 胰腺癌; 结肠直肠癌; 肾癌; 髓样细胞性白血病; 多形性成胶质细胞瘤; 肝癌; 实体瘤	VEGFR-2 抑制剂; 信号转导调节剂; Tie2 受体抑制剂; KIT (C-KIT) 抑制剂; RET 抑制剂; Flt3 (FLK2/STK1) 抑制剂; 血管生成抑制剂; HGFR 抑制剂	美国癌症研究所; Swedish Orphan; Biovitrum; EORTC; 阿拉巴马大学伯明翰分校; Exelixis (原研机构); General Hospital Corp.; 大学健康网络 (University Health Network)
PF-02341066; PF-2341066	crizotinib (Prop INN: USAN)	Xalkori	已上市 (2011 年)		非小细胞肺癌; 神经系统癌症; 乳腺癌; 非霍奇金淋巴瘤; 实体瘤	信号转导调节剂; ALK 抑制剂; HGFR 抑制剂	美国癌症研究所; 辉瑞 (原研机构); 圣裘德儿童研究医院 (St Jude Children's Research Hospital)
ARQ-197	tivantinib (Prop INN: USAN)		III 期临床		前列腺癌; 非小细胞肺癌; 胃癌; 乳腺癌; 胰腺癌; 结肠直肠癌; 肾癌; 肝癌; 实体瘤	信号转导调节剂; 凋亡诱导剂; HGFR 抑制剂	美国癌症研究所; ArQule (原研机构); Kyowa Hakko Kirin; 达纳法伯 (Dana-Farber) 癌症研究所; 第一三共株式会社
OA-5D5; PRO-143966; RG-3638; RO-5490258	onartuzumab (Prop INN: USAN)	MetMab	III 期临床	人源化单抗	非小细胞肺癌; 胃癌; 乳腺癌; 消化系统/胃肠癌; 多形性成胶质细胞瘤; 结肠直肠癌; 肝癌	信号转导调节剂; HGFR 抑制剂	基因泰克 (原研机构); 罗氏 (原研机构); 中外 (Chugai) 制药 (原研机构)
BB3	refanalin		II 期临床	HGF 多肽	器官移植排斥反应; 急性心肌梗死; 心力衰竭; 肝纤维化; 呼吸系统疾病; 肾衰竭	信号转导调节剂; HGFR 激活剂	Angion Biomedica (原研机构)
INC-280; INCB-028060; INCB-28060			II 期临床		非小细胞肺癌; 多形性成胶质细胞瘤; 肾癌; 实体瘤; 肝癌	信号转导调节剂; HGFR 抑制剂	美国癌症研究所; 诺华; Incyte (原研机构)
LY-2801653			II 期临床		癌症	信号转导调节剂; 巨噬细胞刺激蛋白受体抑制剂; 血管生成抑制剂; HGFR 抑制剂	礼来 (原研机构)
LY-2875358	emibetuzumab (USAN)		II 期临床	人源化单抗	非小细胞肺癌; 胃癌	信号转导调节剂; HGFR 抑制剂	礼来 (原研机构)
AMG-337			II 期临床		胃癌; 消化系统实体瘤	HGFR 抑制剂	Astellas Pharma

4 适应症分析

目前, c-Met 相关药物的适应症主要为癌症。如图 4 所示, 以癌症为适应证的药物共 1263 种, 其他适应症还有炎症 (45 种药物)、类风湿性关节炎 (37 种药物)、心血管疾病 (30 种药物)、银屑病 (28 种药物) 等。

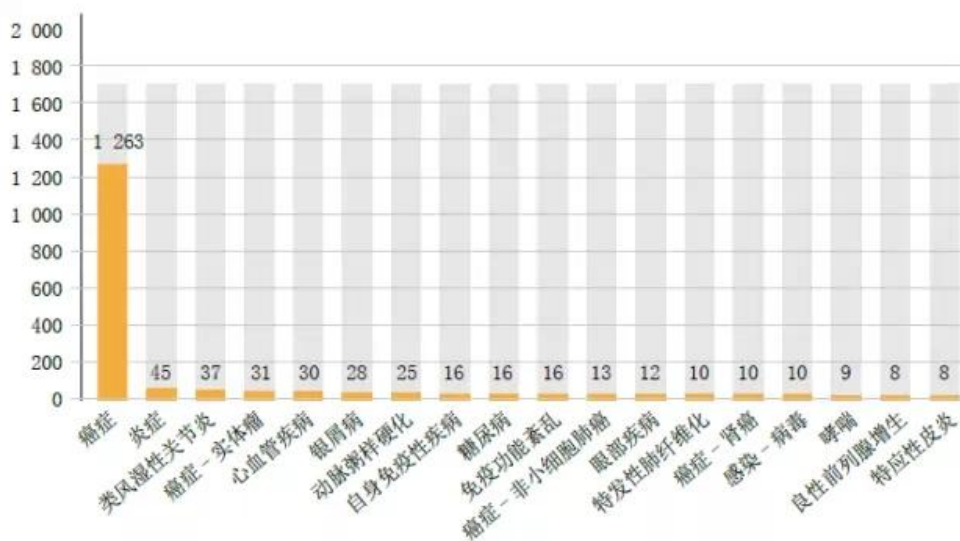
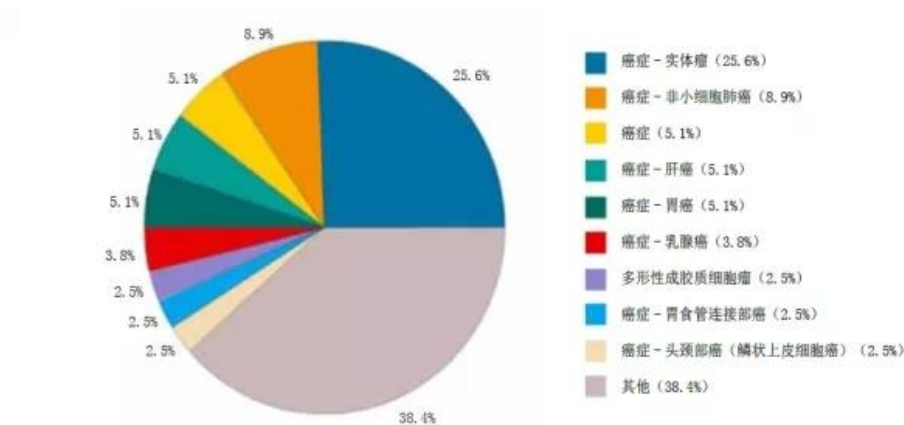


图4 以 c-Met 为靶点的药物的适应症
Figure 4 Analysis of indications of drugs targeting c-Met

由图 2 可知, 与 c-Met 相关的所有药物中, 大多数处于临床前的活性测试阶段, 只有少数(25 种)进入临床阶段。对进入临床研究阶段的这 25 种药物进行分析后可知(见图 5), 排名前 3 位的适应症分别为非小细胞肺癌(7 种药物)、肝癌(4 种药物)和胃癌(4 个药物)。



注: 根据药物研发的不同进展阶段, 药物适应症信息(尤其是早期临床试验或临床前及发现阶段)公布的详尽程度不同。在数据库信息收录过程中会出现比较宽泛的适应症内容, 如: 癌症(cancer)、实体瘤(solid tumor)等。

图5 已进入临床研究阶段的 c-Met 靶点药物的适应症分析
Figure 5 Analysis of indication of c-Met related drugs in clinical stage

5 药物原研机构分析

对 c-Met 相关药物的研发机构进行分析后可发现, 研发此类药物的机构以制药公司为主。制药行业的巨头均在这一领域建立并拥有大量的研发品种。如图 6A 所示, 排在前列的公司有 Merck KGaA (121 种药物)、安进 (Amgen, 83 种药物)、赛诺菲 (Sanofi, 75 种药



Figure 6 Analysis of companies and research institutes developing c-Met related drugs



Figure 7 Analysis of deals for c-Met related drugs

日本 (35 个) 和瑞士 (29 个) (见图 9)。从专利类型分析, 目前申请的专利大部分为化合物专利 (drug substance), 共计 280 个; 其次分别为使用方法 (methods of use, 共 36 个)、抗体 (antibodies, 共 28 个)、联合用药 (combination products, 共 28 个) 和生物标记物 (biomarkers, 共 15 个) 等 (见图 10)。

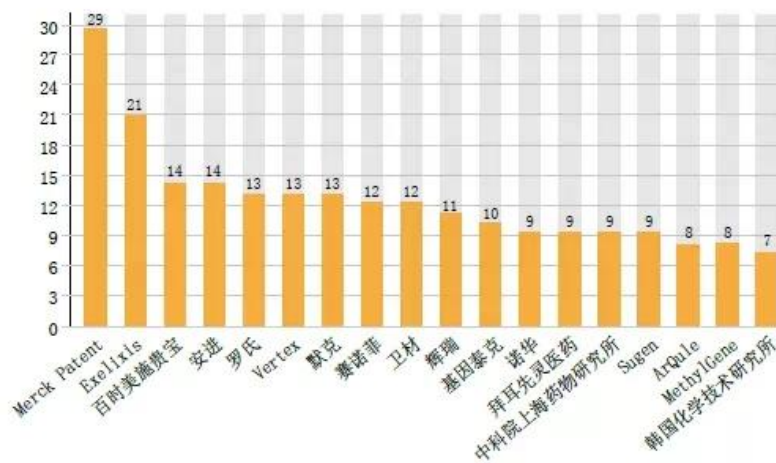


图 8 c-Met 药物相关专利的研发机构分布

Figure 8 Distribution of research organization for c-Met related drugs

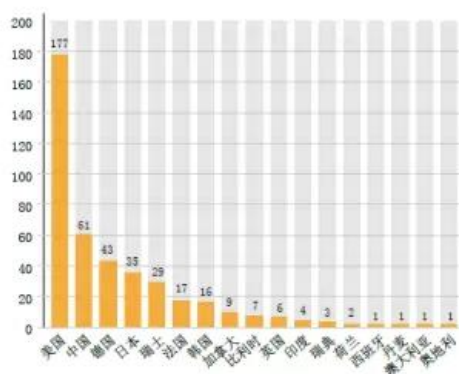


图 9 c-Met 药物相关专利的地区分布

Figure 9 Regional distribution of patents for c-Met related drugs

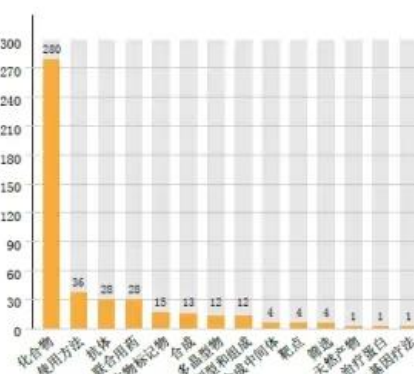


图 10 c-Met 药物相关专利类型分析

Figure 10 Analysis of patent types for c-Met related drugs

8 相关文献分析

近年来, 与 c-Met 靶点相关的文献报道越来越多, 2007 年以前每年只有数十篇, 此后迅速增长, 至 2012—2013 年, 每年的文献报道均高达 400 篇以上。这一趋势充分表明, c-Met 作为抗肿瘤药物靶点, 在医药研发领域获得了密切关注, 且其基础研究成果开始逐渐转化成具体的药物 (见图 11)。

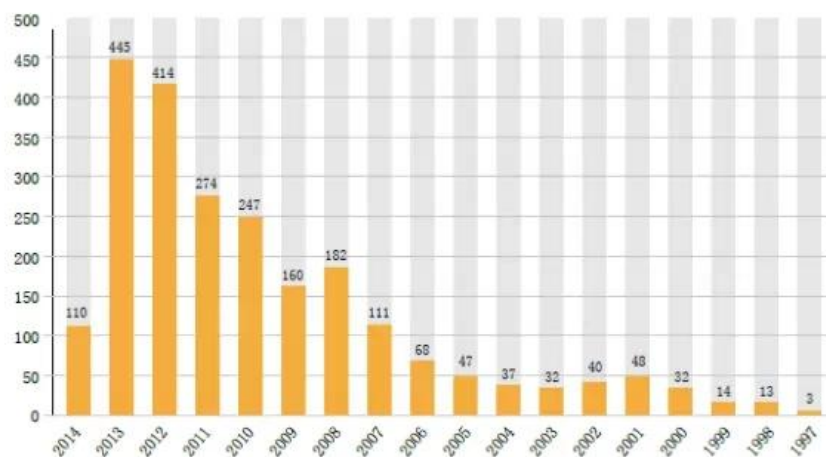


图 11 c-Met 药物相关文献分析
Figure 11 Analysis of references for c-Met related drugs

9 预期分析

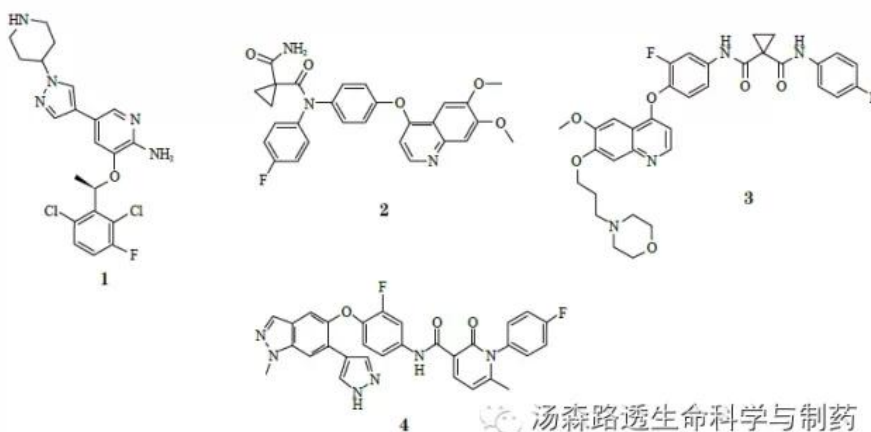
如前所述，以 c-Met 为靶点的药物大部分面向癌症方向，其中有许多药物均为大公司重点开发的产品。通过综合 Thomson Reuters Cortellis 数据库中的市场预测信息，可以总结出一些重要品种的预期销售情况。截至发稿日期，预期全球将有 6 种药物在 2019 年的销售额达到 7 000 万美元以上，其中 2 个产品已上市，分别为 crizotinib 和 cabozantinib，其 2019 年预期销售额高达 8.56 和 3.91 亿美元；其他 4 个产品则是处于 II 和 III 期临床研究阶段。研发这些药物的公司主要有 OxOnc、辉瑞、Exelixis、Swedish Orphan Biovitrum AB、基因泰克、罗氏、葛兰素史克、礼来等制药企业（见表 2）。



表 2 预期 2019 年销售额超过 7000 万美元的 c-Met 药物

Table 2 The c-Met related drugs with expected sales exceeding 70 million dollars in 2019

药物名称	研发公司	最高研发状态	结构式编号	2019 年预期销售额 / 百万美元
crizotinib	OxOnc; 辉瑞	已上市	1	856
cabozantinib	Exelixis; Swedish Orphan Biovitrum AB	已上市	2	390.953
onartuzumab	基因泰克; 罗氏	III期临床		84
foretinib	葛兰素史克	II期临床	3	80.92
emibetuzumab	礼来	II期临床		75
LY-2801653	礼来	II期临床	4	75



汤森路透生命科学与制药

10 重点药物分析

在以上的这几种药物中，由辉瑞公司研发的 crizotinib（代号：PF-02341066，商品名：Xalkori）就是一个预期前景非常好的以 c-Met 为靶点的药物。临床研究表明，crizotinib 对间变性淋巴瘤激酶（ALK）阳性非小细胞肺癌（NSCLC）患者的生存情况有显著改善作用，且耐受性良好，安全性较高，已于 2011 年 8 月 26 日获美国 FDA 批准用于治疗局部晚期或转移性的、ALK 为阳性的 NSCLC。金融分析师对该药的前景持较为乐观的态度（见图 12），预计其将在未来 6 年中迅速成长为一个重磅级产品。

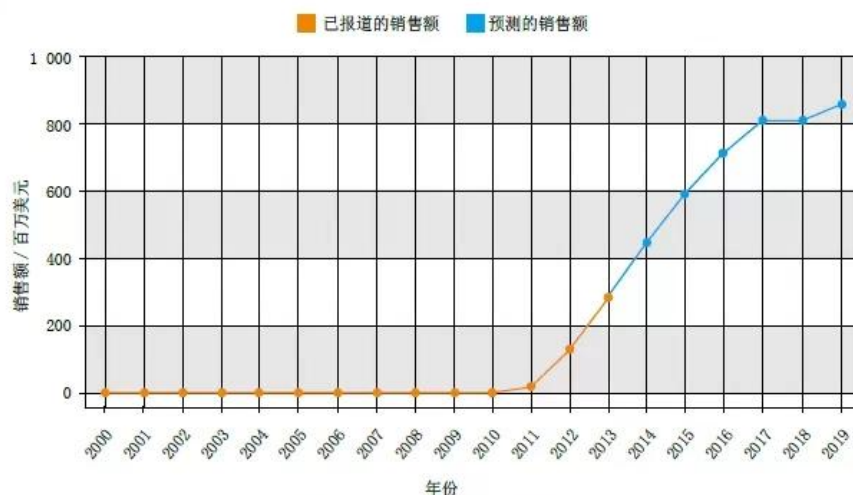


图 12 Crizotinib 的市售预期
Figure 12 Expectation for the market sales of crizotinib

以上就 c-Met 靶点的机制、其在疾病信号通路中的作用、相关药物研发进展、适应证、研发机构、交易、专利、文献等方进行数据层面的分析，希望能为业界工作者提供一些帮助。

(吕俊生摘自：

http://mp.weixin.qq.com/s?__biz=MzA4NDUxMTMxOQ==&mid=206828909&idx=1&sn=9f46efc899ae61f25b5e4a051414bad9&elq=1e4c855eae2b4d8eb044266c6e3b494e&elqCampaignId=10527#rd)

[返回目录](#)

四、知识产权视角

国务院通过《促进科技成果转化法修正案（草案）》

2014 年 11 月 19 日，国务院通过《中华人民共和国促进科技成果转化法修正案（草案）》（以下简称草案），决定提请全国人大常委会审议。草案针对 1996 年出台的《中华人民共和国促进科技成果转化法》进行了修订，完善了科技成果信息发布、处置收益分配等制度，突出了企业在科研方向选择、项目实施等方面的主体作用，强化了知识产权保护。根据此前公开征求意见的《中华人民共和国促进科技成果转化法（修订草案）》（送审稿），草案新增了科研机构 and 高等学校、产学研合作、科技成果转化服务、财政性资金资助的科技项目成果、金融支持等章节内容。修订草案放宽了科研机构人员及大学教授从事科技成果转化活动方面的规定。根据修订草案第 13 条，利用财政性资金设立的科研机构、高等学校应当建立符合科技成果转化工作特点的职称评定、岗位管理、考核评价和工资、奖励制度。根据修订草案第 19 条，科研机构、高等学校科技人员可以在完成本职工作的情况下兼职从事科技成果转化活动，或者在一定期限内离岗从事科技成果转化活动。科研机构、高等学校应当建立制度规定或者与科技人员约定兼职、离岗从事科技成果转化活动期间和期满后的权利和义务。

在激励机制方面，修订草案第 46 至 48 条也作了相应规定，职务科技成果转化后，科技成果完成单位应当对完成该项科技成果及其转化做出重要贡献的人员给予奖励。

（许轶摘编自 http://www.gov.cn/guowuyuan/2014-11/19/content_2780883.htm
http://www.most.gov.cn/tztg/201312/t20131230_111104.htm）

[返回目录](#)

美国专利商标局指出专利申请注意事项

2014 年 11 月 3 日，美国专利商标局（USPTO）提出在美国申请专利的 5 个注意事项。

1) 现有技术检索：提交专利申请前对想要保护的方案进行基本的专利检索，确保未被其他现有技术公开；2) 提交临时申请：正式申请可在临时申请提交之后的 12 个月内提交，且临时申请的申请日即为专利的申请日，临时申请程序能让申请人获得 1 年的时间用于测试市场、聚集投资者以及规划下一步的行动；3) 微实体（microentity）可享受申请费减免：新美国发明法案（AIA）引入了“微实体”资格认证，若申请人符合“微实体”资格，则专利费用可享受 75% 的减免；4) 利用无偿的专利法律援助项目：USPTO 为缺乏法律协助的发明人提供

帮助，利用这些援助项目可获得专业人士的服务和咨询建议；5）按时缴纳专利维持费：专利授权后，为确保专利的有效性，专利期满前需要缴纳 3 次专利维持费。（朱月仙编译 <http://www.commerce.gov/blog/2014/11/03/five-steps-protecting-your-invention>）

[返回目录](#)

美国新药申请手续简介

新药申请可分为两个阶段，即新药临床试验申请（Investigational New Drug Application，简称 IND）及新药上市许可申请（New Drug Application，简称 NDA）。

一：临床前阶段：

首先是**药物研发**：药物研发公司发明了一种新药，寻求 FDA 的批准，以期在美国上市。

1.动物实验：药物研发公司必须对新药做动物毒性实验。多个物种被用来收集药物的毒性和有效性。

2.IND（Investigational New Drug Application）新药研究申请：通常这些企业或者研究所在提交申请前，会征求 FDA 的意见。申请表必须向 FDA 提供该药物的临床前动物实验结果、药物的组成、生产工艺以及在临床实验上的计划。临床实验必须经过 FDA 和 IRB（institutional review board）的同意才能进行。IRB 是由一些专业学者以及医院和研究所的非专业学者组成的委员会，来监控整个临床实验的实施。

二：临床阶段

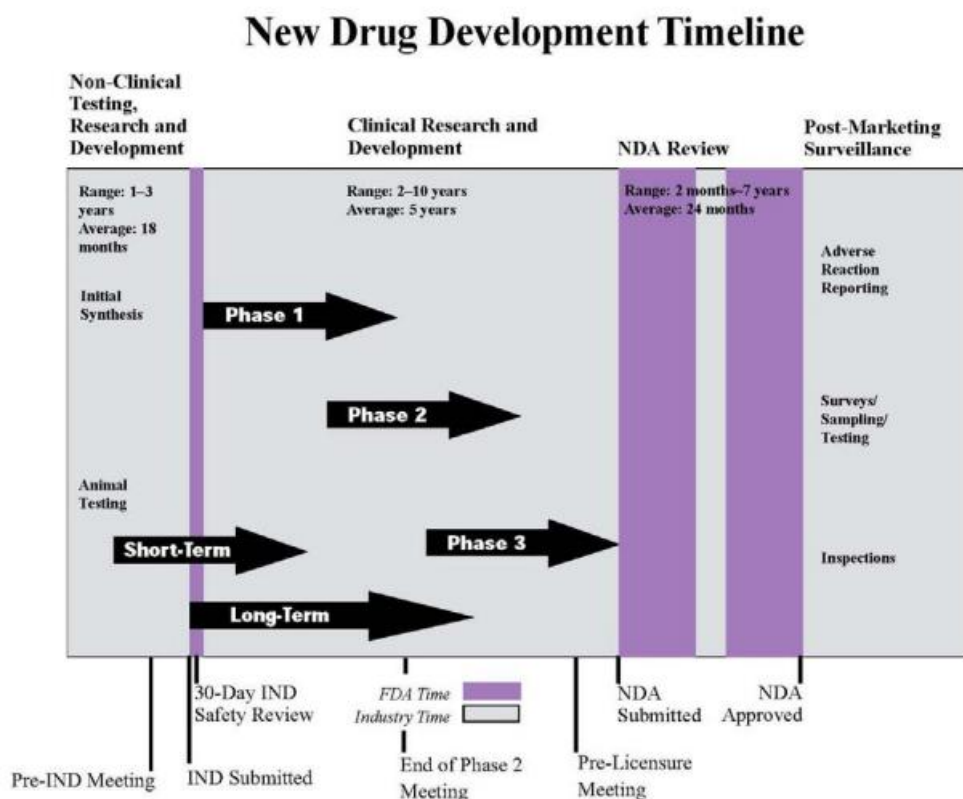
3.临床阶段 1：一般实验人数为 20-80 人，主要目的是验证药物的安全性。这个阶段可以测出药物主要的副作用，药物在体内的代谢和排泄。

4.临床阶段 2：如果阶段 1 没有出现不可接受的毒性，继续第二阶段的临床研究。典型人数为 100 人，第一阶段强调安全性，第二阶段强调有效性。第二阶段的目的是看药物是否对特定的疾病有效。同时做无效对照组实验或者其他药物组实验。安全性和短期副作用需要继续检测。

5.临床阶段 3：通常在第二阶段结束时，FDA 会和申请人开会研究决定第三阶段临床实验的规模。第二阶段证明有效性没有问题的话，开始第三阶段。主要是继续收集安全性和有效性的信息，还有研究不同种群，不同剂量以及药物联合使用的情况。通常人数为几百到 3000。

三：NDA（New Drug Application）阶段：新药申请

- 6.总结会议：FDA 和新药申请厂家开会，准备提交新药申请。
- 7.NDA 申请：NDA 申请被 FDA 同意后，药物生产商就可以在美国上市。NDA 包括所有的动物实验、临床试验数据和信息，当然也包括药物对人体的作用以及药物的制造工艺。
- 8-9.申请重审：NDA 被接收后，FDA 有 60 天的时间决定是否归档，所以 NDA 要被重审。如果 FDA 觉得你的申请资料不完整，会拒绝归档。
- 10.标签检查：检查标签是否有误导性信息。
- 11.设备检验：检查生产设备
- 12.药物申请通过：FDA 通过药物申请



四：售后监控阶段

因为在临床阶段不可能对所有的药物副作用进行风险评估，所以在药物上市后监控药物的安全性至关重要。生产商必须把相关信息提交给 FDA。

FDA 有一个药物监控自愿系统，该系统可以让医生和消费者很容易的报告不良药物事件。通常明显的不良危害被发现后，该不良风险会被加入药物的标签中，公众也可以通过其他途径被告知。有些药物需要减量，极少数的药物需要从市场回收。

[返回目录](#)

专利布局设计方法浅析

专利布局是最近几年讨论的热点问题之一,但是我国现有的相关研究以对行业、区域(含国家)等的专利布局状况或竞争态势分析为主,极少涉及专利布局本身。1999年,瑞典Chalmers大学工业管理与经济学系Ove Granstrand教授提出了地毯式专利布局(blanketing and flooding)等6种专利布局模式并被大家广泛引用,我国台湾地区对此作过一些介绍和研究,然而,对于研究所管理者、课题组长和科研人员来说,如何进行有效的专利布局设计并予以实现,更是大家所密切关心的问题,尤其是在知识产权越来越重要的今天,这更是一个难点。有鉴于此,小编特此摘编录了以下两种方法,以期与大家一起分享和探讨。

1. 扩展布局法——保护“发明思想”才是王道

由于研发工作受实际需要的影响,很多发明仅仅是得到一种发明人认为最理想的实施例,或者找到了一种具体的实现方案,导致在专利申请时,撰写得到的权利要求往往很单一,保护范围狭窄,即使采用上位概念进行概括或并列概念,由于受原始技术方案的局限,也很难获得多样化的权利要求或专利申请,保护范围自然受到制约,对竞争对手的限制必然不足,使得申请人丧失了本应该获得的权益。这样不仅难以有效排挤和限制竞争对手,更不能增加研发的附加值,反而可能会给竞争对手形成技术启示,“引导”竞争对手超越自己。

发明的技术思想贡献往往大于发明本身的价值,基于该发明的技术思想完全可能有很多类似的技术方案,甚至表面上看起来不同,而本质上相近的技术方案。而现有的专利申请模式,无论在专利申请布局、还是在权利要求布局方面都没有对此给予足够重视。“权利要求应该积极去保护你的创新点子,而不是消极去保护你所想到的具体做法”[9],相应地,好的专利布局能让发明的“思想”统领全局,通过对发明点本质的分析,借此进行专利布局,积极保护发明的“技术思想”,而不是单一的技术方案,才是一个行之有效的办法。

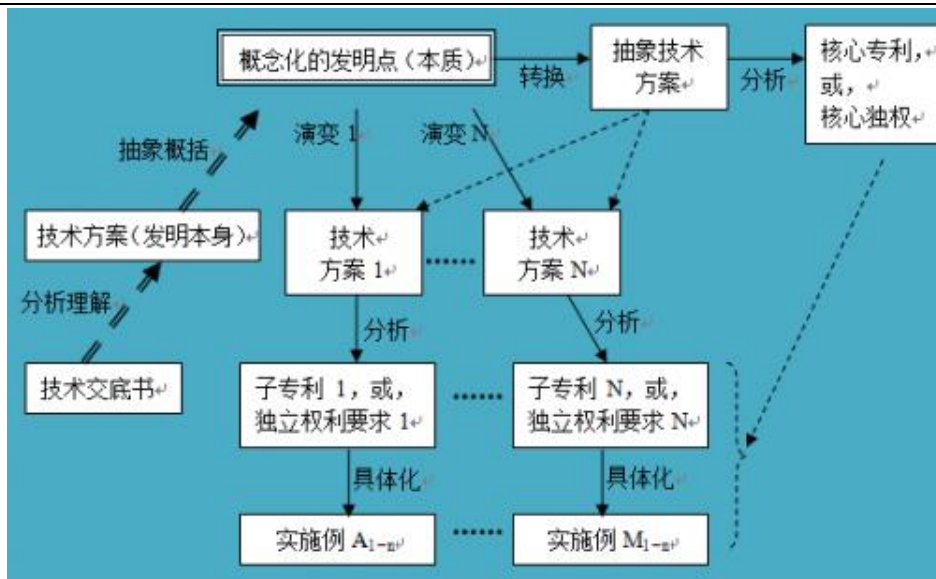


图 1 扩展布局法的过程模型

扩展布局法，是对实现发明技术思想的一系列技术方案所进行的专利布局，“由表及里将发明本质化，本质方案化，方案具体化，具体多样化”是其精髓所在。通过对发明本身的技术方案（可能是一个或多个实施例）的分析，对核心发明点进行抽象、概况，得到概念化的发明点本质——发明的技术思想；如果该概念化的发明点能够转换为符合专利法保护要件的抽象技术方案，将其作为独立申请，构成该发明的核心专利，实现以“有限的权利要求”来限定“无限的发明方案”；如果概念化的发明点无法构成抽象技术方案，则将其演变为能够实现该发明点本质的一系列技术方案（包含发明本身的技术方案），根据得到的系列技术方案形成多个子专利。在满足单一性的情况下，可以将上述多个技术方案、抽象技术方案合案申请，以减少专利申请和维护的费用；或者形成“核心专利+子专利（外围专利）”的专利组合。图 1 给出了扩展布局法的过程模型。

采用该方法能够对实现发明技术思想的一系列上位化或具体化技术方案的保护，构成对发明在纵深方向的专利布局，拓展了发明的深度，有效防止别人的回避设计，并可形成一定的迁移性，为下述“迁移布局法”的实施奠定基础 and 提供支撑。从布局效果上看，可形成以发明点本质为中心的放射性专利布局。当然，该方法还可以通过分析竞争对手的专利申请，实现基于其发明技术思想的专利布局或回避设计，并超越竞争对手。

该方法适合于比较核心或基础发明的专利布局。同时，还需要注意：

对于无法进行抽象概括的发明，例如发明点很不明确，甚至就是“组合叠加”的发明，不

适宜该方法，当技术思想无法得到保护时，就只能保护发明本身了。

使用该方法时，不能脱离现有技术，对于核心技术，原创性越强的效果越好。如果并非原创性发明，或概况后，发现涵盖了现有技术方案，此时应以抽象概念化的技术思想为指引，剔除现有的技术方案后，分别拟定具有创造性的多个独权，或者多件专利申请。

2. 迁移布局法——发明的“72”变

现在很多申请人不注重技术方案的移植应用，使得发明的应用领域受到很大局限，专利布局更没有考虑迁移，导致可能形成的专利附加值不能得以体现。这就如同我国发明了火药，却没有对火药的应用进行移植扩展，反而让西方列强应用火药而提前进入热兵器时代，就是一个反面典型。

迁移布局法，是将发明涉及的内容移植到其他产品、方法、技术、甚至其他技术领域的可能应用而进行的布局。由于技术存在通用性和可移植性，发明中的某一技术手段完全可能通过迁移，扩展应用到多个领域，拓展发明的宽度；通过对发明的“由近及远，深挖扩用”，拓展发明的应用路径和领域，实现专利布局的横向扩展、多面性和多样化。在实施时，根据发明的特点，可以从发明的思想迁移、结构迁移、原理迁移、方法迁移、技术手段迁移、技术

问题迁移、用途迁移等方面进行分析。图 2 给出了迁移布局法的过程模型。

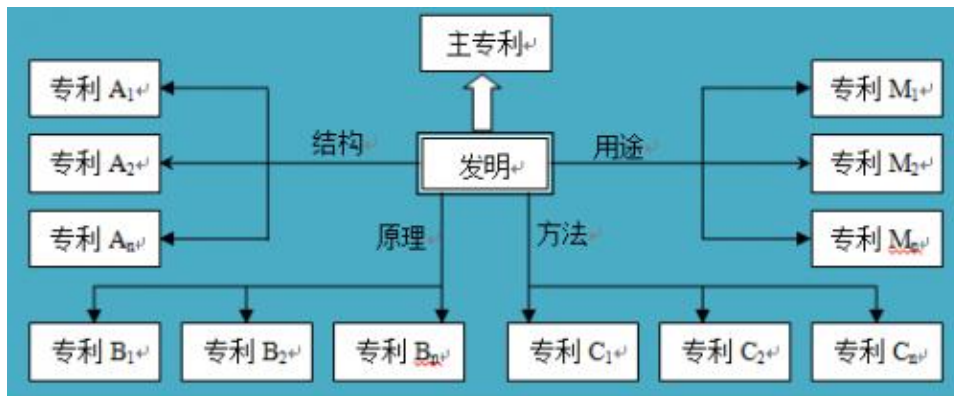


图 2 迁移布局法的过程模型

[返回目录](#)



本期编委: 丁景全 吕俊生 盖敏强 陈炜

编辑出版: 中国科学院新疆理化技术研究所科技开发处

联系地址: 乌鲁木齐市北京南路 40-1 号 (830011)

联系人: 盖敏强 陈炜

电 话: (0991) 3673519

(0991) 3836511

电子邮件: gaimq@ms.xjb.ac.cn;

chenwei@ms.xjb.ac.cn

