

【 综述 】

中药专利申请中毒性药材的安全性问题

李 慧, 张 倩

国家知识产权局专利局医药生物发明审查部, 北京 100088

摘 要: 专利信息往往受到公众所关注, 当中药发明专利申请中含有毒性药物时, 其应用可能危害公众健康。梳理了中药毒性药物的主要品种, 结合具体的复审案例分析了毒性药物的审查思路, 从专利这个层面为食品、药品的安全把关, 将所授权的专利可能引起的风险控制到最小的程度, 使中药专利信息能够更好地服务于人民群众的身体健康。

关键词: 中药; 专利; 毒性; 安全性

中图分类号: R994.11

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2017)10-1500-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.10.029

The safety issue of toxic drug substances in Chinese medicine patent application

LI Hui, ZHANG Qian

Medical Biological Inventions Examination Department, Patent Office, State Intellectual Property Office of PRC, Beijing 100088

Abstract: It is frequently considered by the public for patent information. When there are some toxic drug substances in a patent application, use thereof may compromise public health. The article overviews the main varieties of toxic drug substances in Chinese medicine, and analyzes the examination ideas of toxic drug substances by combining with reexamination cases, thereby guarding a pass for the safety of food and drugs in respect to patent protection, minimizing the risk caused by granted patents, and making the patent information on Chinese medicine to be serviced for people's health preferably.

Keywords: Traditional Chinese medicine; patent; toxicity; safety

1 中药毒性概述

有关中药毒性的记载历史悠久,《神农本草经》载中药 365 种,按药物毒性大小分为上、中、下三品。“上药一百二十种为君,主养命以应天,无毒,多服久服不伤人,欲轻身益气不老延年者,本上经。中药一百二十种为臣,主养性以应人,无毒有毒,斟酌其宜,欲遏病补虚羸者,本中经。下药一百二十五种为佐使,主治病以应地,多毒,不可久服,欲除寒热邪气破积聚愈疾者,本下经”^[1]。也就是说,上品药多属于补养类药物,中品药有的有毒,有的无毒,多系补养兼有攻治疾病的作用,下品药多是攻治疾病的药物,有毒的居多。

我国毒性药品的管理主要依据为 1988 年国务院颁发的《医疗用毒性药品管理办法》,其中把 28 种治疗剂量与中毒剂量相近、使用不当会致人中毒或死亡的有毒中药作为毒性药品,其品种有:砒石(红砒、

白砒)、砒霜、水银、生马前子、生川乌、生草乌、生白附子、生附子、生半夏、生南星、生巴豆、斑蝥、青娘虫、红娘虫、生甘遂、生狼毒、生藤黄、生千金子、生天仙子、闹阳花、雪上一枝蒿、红升丹、白降丹、蟾酥、洋金花、红粉、轻粉、雄黄^[2]。

国家食品药品监督管理局先后 3 次于 2003 年 4 月^[3]、2004 年 4 月^[4]、2004 年 8 月^[5]发文通报含马兜铃酸中药的肾毒性问题,因安全性问题取消了关木通、广防己、青木香的药用标准,规定凡 2004 年 9 月 30 日以后生产的中成药中仍含有广防己、青木香的,一律按假药查处,对含马兜铃、寻骨风、天仙藤、朱砂莲的中药制剂严格按处方药管理。

《中华人民共和国药典》2015 版一部(以下简称药典)收载药材与饮片 618 种,其中“性味与归经”项下标注有“大毒”、“有毒”或“小毒”的共计 83 种^[6],具体见表 1。

收稿日期: 2017-08-06

作者简介: 李 慧(1982—),女,硕士,专利审查员。Tel: 13261663257 E-mail: lihui_7@sipo.gov.cn

表1 有毒中药与饮片

Table 1 Toxic Chinese herbs and medicinal herbs

分类	数目	药材与饮片
大毒	10	川乌、马钱子、马钱子粉、天仙子、巴豆、巴豆霜、红粉、闹羊花、草乌、斑蝥
有毒	42	三颗针、干漆、土荆皮、山豆根、千金子、千金子霜、制川乌、天南星、制天南星、木鳖子、甘遂、仙茅、白附子、白果、白屈菜、半夏、朱砂、华山参、全蝎、芫花、苍耳子、两头尖、附子、苦楝皮、金钱白花蛇、京大戟、制草乌、牵牛子、轻粉、香加皮、洋金花、臭灵丹草、狼毒、常山、商陆、硫磺、雄黄、蓖麻子、蜈蚣、罂粟壳、蕲蛇、蟾酥
小毒	31	丁公藤、九里香、土鳖虫、大皂角、川楝子、小叶莲、飞扬草、水蛭、艾叶、北豆根、地枫皮、红大戟、两面针、吴茱萸、苦木、苦杏仁、金铁锁、草乌叶、南鹤虱、鸦胆子、重楼、急性子、蛇床子、猪牙皂、绵马贯众、绵马贯众炭、紫萁贯众、蒺藜、槭藤子、鹤虱、翼首草

我国有毒植物有 943 种, 分属 101 个科。在 900 余种有毒植物中有 500 余种为药用植物^[7]。除药典所记载的上述品种之外, 部颁标准、进口药材标准、地方药材标准、中药领域常用工具书等也对药材的毒性作了标注。

可见, 古籍本草和现今药典、各级标准、工具书等常用资料均给出了中药的毒性分级, 旨在提醒医疗机构及广大公众注意药品存在的安全性隐患, 避免严重药品不良反应的重复发生。对中药毒性分级情况的了解, 能够对专利审查实践工作起到积极的作用, 有助于审查员客观看待专利申请中出现的含有毒性药材的专利申请, 谨慎分析药物的不良反应, 以免危害公众健康。

2 含毒性药材的专利申请的审查

《中华人民共和国专利法》(以下简称专利法) 第 5 条第 1 款规定, 对违反法律、社会公德或者妨害公共利益的发明创造, 不授予专利权。如果专利申请所要求保护的技术方案中使用了毒性药材, 其用量明显超过了本领域公知常识所记载的安全用量范围, 已有证据表明该药物的过量使用对人体造成严重的伤害, 甚至危及人的生命安全时, 则应当认为该专利申请妨害了公共利益, 属于专利法第 5 条第 1 款规定的情形, 不能被授予专利权。

例如, 一种治疗过敏性血管炎的组合物, 其特征在于, 由以下质量配比的药材制备而成: 五蕊梅 12 份、单叶铁线莲 9 份、五加 14 份、云木香 12 份、蛇王藤 13 份、通城虎 8 份、土千年健 12 份、牛尾独活 10 份、驴断肠 10 份、接骨树 14 份、野冬青果 12 份、天蓬子根 16 份、半枫荷 12 份、巴巴花 14 份、乌脚枪 12、土大黄 14 份、横经席 12 份、香草仔 14 份、实葫芦 10 份。原料药中所包含的天蓬子根有大毒, 《云南中草药》记载该药物为剧毒, 现代

研究表明误食或过量服用天蓬子根可致中毒, 一般在食后 0.5~3 h 发病。早期出现口干舌燥、吞咽困难、声音嘶哑等症状, 12~24 h 后由烦躁转入昏睡或昏迷, 四肢厥冷或强直, 呼吸浅、慢, 血压下降, 若抢救不及时, 可死于呼吸衰竭。内服应严格控制剂量, 不可过量, 一般原生药内服不宜超过 0.2 g^[8]。本申请权利要求 1 中记载了该药物的用量为 16 份, 说明书实施例 1~3 中记载该药物的日服用量均为 16 g。可见, 天蓬子根这一大毒药物在本专利申请中日服用量超过了该药最高限量的 80 倍, 本领域技术人员有理由质疑该药物的超量使用能够导致口干舌燥、吞咽困难、声音嘶哑等中毒症状的出现, 甚至对人的生命造成危害, 因而应当依据专利法第 5 条第 1 款的规定, 拒绝授予专利权。

此外, 在专利申请的审查过程中, 某些含毒性药物的专利申请试图通过修改申请文件的方式以克服其属于专利法第五条第一款规定的妨害了公共利益的缺陷。但是, 根据专利法的先申请原则和以公开换保护原则, 当专利申请人想要修改专利申请文件时, 接受该修改的前提是, 该修改不得超出原说明书和权利要求书记载的范围, 即修改应当符合专利法第 33 条的规定。

例如, 甲状腺攻坚通络的中药组合物, 其特征在于, 主要由第一组分和第二组分的原料药制备而成, 均为质量份。第一组分: 陈皮 6~15 份, 青木香 3~9 份, 夏枯草 2~6 份, 三七 8~15 份, 急性子 2~6 份; 第二组分: 煅牡蛎 15~35 份, 海藻 6~10 份, 制香附 6~15 份, 瓦楞子 5~15 份, 枳壳 3~12 份, 白僵蚕 3~9 份, 刘寄奴 6~12 份, 升麻 4~12 份, 连翘 6~15 份。本案因原料药中含有青木香而损害公众身体健康进而妨害公共利益, 属于专利法第 5 条第 1 款规定的不授予专利权的范围而驳回

了该申请。复请求人在提出复请求时将青木香修改为土木香。

鉴于青木香含有马兜铃酸,具有肾毒性,国家食品药品监督管理总局已于2004年8月发布通知^[5]取消了青木香的药用标准,规定凡2004年9月30日以后生产的中成药仍含有青木香的按假药查处。本申请技术方案中使用了青木香,申请人也未提供明确证据排除该药物的安全性风险,审查员有理由质疑本申请的中药组合物会损害公众健康而妨害公共利益,依据专利法第5条第1款的规定,拒绝授予专利权。

关于将青木香替换为土木香的修改是否可以被接受,应当审查这种修改是否符合专利法第33条的规定。专利法第33条规定,申请人可以对其专利申请文件进行修改,但是,对发明和实用新型专利申请文件的修改不得超出原说明书和权利要求书记载的范围。

经考证,青木香、土木香在某些历史时期确实存在名实混用的情况,但是本申请的申请日为2014年04月30日,在此之前,已经可以明确区分两种药材的基源、功效、主治。“青木香”之名始见于明·陈嘉谟《本草蒙筌》,为马兜铃科马兜铃属植物马兜铃和北马兜铃的根,辛、苦,寒,小毒,归肺、胃、肝经。功用:行气,解毒,消肿。主治脘腹胀痛,疝气,泄泻,痢疾,咳嗽,高血压病,蛇虫咬伤,痈肿疔疮,秃疮,湿疹,皮肤瘙痒;“土木香”之名始载于《本草图经》,为菊科旋复花属植物土木香的根,辛、苦,温。归脾、胃、肝经。功用主治:健脾和胃,行气止痛,驱虫。主治胃脘、胸腹胀痛,呕吐腹泻,痢疾,食积,虫积^[9]。除了药物名称信息外,本案原始说明书中还记载了青木香味辛、苦、寒。归肺、胃经,功效:行气,解毒,消肿。主治:胸腹胀痛,痧症,肠炎下痢,高血压,疝气,蛇咬毒,痈肿,疔疮,皮肤瘙痒或湿烂。发明专利申请的说明书所起的作用在于对发明做出清楚、完整的说明,说明书所载青木香的性味、功效、主治均与正名药物青木香(马兜铃科)相符。至此,可以看出结合申请日以前工具书记载的公知常识性内容以及本申请原始申请文件所记载的内容均能确定其原料药中使用了马兜铃科青木香,而未提及菊科土木香。因此,以土木香替代青木香的修改超出了原申请文件记载的范围,不符合专利法第33条的规定,不能被允许。

可见,专利申请文件的修改受限于原说明书和权利要求书记载的范围,除非原申请文件中记载了该毒性药物的可替代药物,否则在答复审查意见的过程中,往往难以通过毒性药物的修改替换来克服上述专利法第五条的缺陷。因此,当中药发明专利申请文件中存在毒性药物或配伍禁忌时,应尽可能详尽地记载相关的安全性实验数据,避免由此带来的权利要求的损失。

3 小结和讨论

我国专利法第5条第1款规定,对违反国家法律、社会公德或妨害公共利益的发明创造,不授予专利权。其中,妨害公共利益的发明创造是指该发明创造的实施或使用会给公众或社会造成危害,或者会使社会的正常秩序受到不利的影响。但是,如果一项发明创造仅由于被滥用而可能造成危害的,或在产生积极效果的同时存在某种缺点的,则不应认为是妨害公共利益的发明创造。

通常来说,一种药物或多或少具有一定的副作用,因此《专利审查指南》第二部分第一章“3.1.3 妨害公共利益的发明创造”规定:“对人体有某种副作用的药品,不能以妨害公共利益为理由拒绝授予专利权”。但当有证据表明该药物在实际使用中已对公众造成广泛且严重或致命性的伤害时,在审查中应持非常慎重的态度,对安全性进行合理质疑。

同时,笔者认为,对于包含毒性药材的中药组合物专利申请,既要防止技术方案中出现因药物滥用而明显损害公众健康的药物被授予专利权,也要防止不当扩大专利法第5条的适用范围将合理应用毒性中药的组合物列为不可授予专利权的范围,从而影响中药领域药物组合物的发明创新。

毒性中药不等同于假药、劣药,“毒”可指药物的偏性,用之得当,以偏纠偏是药物对疾病产生疗效的基础;用之不当,对机体产生非预期的反应则是产生毒性的根源。对于中药毒性药物不可以“见毒就禁”,应该科学地对待,理性分析。药物不良反应的发生与其炮制方法、每日用量、使用人群、疗程长短均密切相关,不可以孤立地看待每一味中药的毒副作用,专利审查实践过程中应结合申请文件中记载的药物用法、用量、有效性实验、安全性实验,与古籍或工具书中记载的药物用法、用量进行分析比对,从而对毒性药材的使用是否会妨害公共利益作出客观、审慎的判断。

为保障公众用药安全,国家食品药品监督管理

总局曾规定^[10]毒性中药饮片中成药说明书凡处方中含有《医疗用毒性药品管理办法》(国务院令第23号)收录的28种毒性药材制成的中药饮片(含有毒性的炮制品)的中成药品种,相关药品生产企业应在其说明书[成份]项下注明该毒性中药饮片名称,并在相应位置增加警示语:“本品含XXX”。专利信息往往受到公众所关注,当中药组合物发明专利申请中含有毒性药物时,笔者认为同样应当要求申请人在说明书中添加类似的警示性语言,此举既不妨碍含毒性中药专利申请的正常审批,又可以提醒公众该品种的安全性问题,保障公众用药安全。具体哪些药物需要在专利申请说明书中做出说明还有待进一步的研究考证。

此外,需要明确的一点是,2005版《中国药典》中取消青木香、关木通、广防己的药用标准是由于其药物安全性问题,但并非取消药典标准的所有药物都是因为其安全性问题。例如,2015版《中国药典》不再收载紫河车,究其原因是由于紫河车标准缺乏相关病毒检查项,可能存在安全风险的因素。当企业药品标准能够解决这一问题时,紫河车仍可正常使用。笔者认为,这种情况下就不宜以其属于专利法第5条规定的情形而驳回专利申请。

有毒中药是传统中药的一部分,其合理应用体现了传统中医药的智慧与特色,如《神农本草经》所载^[1]下品药主治病以应地,多毒,不可久服,欲除寒热邪气破积聚愈疾者。现代研究也发现,有毒中药或可在疑难杂症的治疗中发挥重要作用。因此,面对包含毒性中药的专利申请,审查员更应通过客观、公正、细致的专利审查引导中药创新更合理、安全用药,使专利中药更好地服务于人民健康。

参考文献

- [1] (魏)吴普等述, (清)孙星衍辑. 神农本草经 [M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 1997.
- [2] 医疗用毒性药品管理办法 [S]. 1988.
- [3] 国家药品监督管理局. 关于取消关木通药用标准的通知 国药监准 [2003]121 号 [EB/OL]. (2003-04-01) [2017-05-10]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0844/9977.html>.
- [4] 国家药品不良反应监测中心数据库. 药品不良反应信息通报 (第6期) 警惕马兜铃酸中药的安全性问题、左旋咪唑等咪唑类驱虫药与脑炎综合征、盐酸芬氟拉明的心血管系统严重不良反应 [EB/OL]. (2004-04-15) [2017-05-10]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0078/11278.html>.
- [5] 国家食品药品监督管理局. 关于加强广防己等6种药材及其制剂监督管理的通知 国食药监注 [2004]379 号 [EB/OL]. (2004-08-05) [2017-05-10]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0844/10242.html>.
- [6] 夏青. 《中华人民共和国药典》2015版收录的有毒中药毒性研究概况 [J]. 环球中医药, 2017, 10(3): 377-384.
- [7] 庾石山. 若干有毒药用植物中新颖结构活性天然产物的发现及其功能研究 [C]. 中国化学会第9届天然有机化学学术会议论文集, 2012.
- [8] 夏丽英. 中药毒性手册 [M]. 赤峰: 内蒙古科学技术出版社, 2006.
- [9] 南京中医药大学. 中药大辞典 [M]. 第二版. 上海: 上海科学技术出版社, 2006.
- [10] 国家食品药品监督管理总局办公厅. 食品药品监管总局办公厅关于修订含毒性中药饮片中成药品种说明书的通知 食药监办药化管 (2013) 107 号 [EB/OL]. (2013-11-04) [2017-05-10]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0844/94123.html>.