

- 10-13.
- [12] Ge Y Q, Qiu Y X, Ding B Y, et al. An ISSR analysis on population genetic diversity of the relict plant *Ginkgo biloba* [J]. *Biodivers Sci* (生物多样性), 2003, 11(4): 276-287.
- [13] Qiu Y X, Fu C X, Wu F J. Analysis of population genetic structure and molecular identification of *Changium smyrnioides* and *Chuanminshen violaceum* with ISSR marker [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2003, 28(7): 598-603.
- [14] Wu W, Zheng Y L, Chen L, et al. Analysis on genetic diversity of germplasm resources of *Cordate Houltuyenia* by ISSR marker [J]. *World Sci Technol: Modern Tradit Chin Med* (世界科学技术: 中医药现代化), 2003, 5(1): 70-77.
- [15] Zhang M Q, Hong Y X, Li Q W, et al. Molecular polymorphic analyses for the germplasm of *Erianthus arundinaceus* collected in China [J]. *J Plant Resour Environ* (植物资源与环境学报), 2004, 13(1): 1-6.
- [16] Liang H H, Cheng Z, Yang X L, et al. Genetic variation and affinity of *Cordyceps sinensis* in Qinghai Province based on analysis of morphologic characters and inter-simple sequence repeat markers [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2005, 36(12): 1859-1864.
- [17] Zhou J Y, Tang S Q, Xiang W S, et al. Genetic diversity of cultivated Luohanguo (*Siratia grosvenorii*) based on ISSR marker [J]. *Guihai* (广西植物), 2005, 25(5): 431-436.
- [18] Peng Y T, Tang S Q, Li B L, et al. Genetic diversity of *Siratia grosvenorii* detected by ISSR marker [J]. *Biodiv Sci* (生物多样性), 2005, 13(1): 36-42.
- [19] Bin X Y, Tang S Q, Zhou J Y, et al. ISSR Analysis on genetic diversity of *Camellia nitidissima* Chi (Theaceae) in China [J]. *J Wuhan Bot Res* (武汉植物学研究), 2005, 23(1): 20-26.
- [20] Jian S G, Shi S H, Zhong Y, et al. Genetic diversity among south China *Heritiera littoralis* detected by inter-simple sequence repeats (ISSR) analysis [J]. *J Genet Mol Biol*, 2002, 13(4): 272-276.
- [21] Li W G, Shen J J, Wang J B. Genetic diversity of the annual weed *Monochoria vaginalis* in southern China detected by random amplified polymorphic DNA and inter-simple sequence repeat analysis [J]. *Weed Res*, 2005, 45(6): 424-430.
- [22] Yang S D, Shi S H, Gong X, et al. Genetic diversity of *Paeonia delavayi* as revealed by ISSRs [J]. *Biodivers Sci* (生物多样性), 2005, 13(2): 105-111.
- [23] Li Q, Xiao M, Guo L, et al. Genetic diversity of the rare and endangered plant *Trillium tschonoskii* in Sichuan Province [J]. *J Beijing Fores Univ* (北京林业大学学报), 2005, 27(4): 1-6.
- [24] Xiao L Q, Ge X J, Gong X, et al. Genetic diversity of *Cycas guizhouensis* [J]. *Acta Bot Yunnan* (云南植物研究), 2003, 25(6): 648-652.
- [25] Liu M H, Li Z C, Chen H S, et al. Genetic variation of *Caragana polourensis* (Leguminosae) [J]. *Guihaia* (广西植物), 2005, 25(1): 53-57.
- [26] Huang J C, Sun M. Genetic diversity and relationship of sweetpotato and its wild relatives in *Ipomoea series* Batatas (Convolvulaceae) as revealed by inter-simple sequence repeat (ISSR) and restriction analysis of chloroplast DNA [J]. *Theor Appl Genet*, 2000, 100: 1050-1060.
- [27] Sun J H, Li Z C, Jewett D K, et al. Genetic diversity of *Pueraria lobata* (Kudzu) and closely related taxa as revealed by inter-simple sequence repeat analysis [J]. *Weed Res*, 2005, 45(4): 255-260.
- [28] Cao Y N, Li Q Z, Sun Y, et al. Analysis of genetic diversity in certified *Radix Gentianae* by RAPD and ISSR [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2005, 36(1): 100-103.
- [29] Wang L, Han Y C, Peng Y L, et al. Application of ISSR technique to genetic research of lotus root [J]. *Amino Acids Biotic Resour* (氨基酸和生物资源), 2004, 26(3): 20-22.
- [30] Ratnaparkhe M B, Tekeoglu M, Muehlbauer F J. Inter-simple-sequence-repeat (ISSR) polymorphisms are useful for finding markers associated with disease resistance gene clusters [J]. *Theor Appl Genet*, 1998, 97(4): 515-519.
- [31] Winter P, Benko-Iseppon A M, Huttel B, et al. A linkage map of the chickpea (*Cicer arietinum* L.) genome based on recombinant inbred lines from a *C. arietinum* × *C. reticulatum* cross; localization of resistance genes for Fusarium wilt races 4 and 5 [J]. *Theor Appl Genet*, 2000, 101(7): 1155-1163.

中药在美国的专利保护分析

杨莉, 李野

(沈阳药科大学工商管理学院, 辽宁 沈阳 110016)

摘要: 中药由于有效成分不清楚, 作用复杂等原因, 长期以来一直被认为是很难获得西方专利制度的保护。通过检索美国专利全文数据库, 分析了从 1977 年到 2006 年近 30 年来, 美国对中药的专利保护情况及特点, 得出中药能够在美国获得有效的专利保护的结论, 并为了解美国中药专利保护情况提供参考。同时, 在美国很大一部分中药专利是由美国和日本等发达国家获得的现状也引发思考, 作为中药的起源地, 我国应该如何更好地保护并利用中药文化遗产。

关键词: 中药; 专利; 美国

中图分类号: R284.1

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2007)01-0137-04

Analysis of patent protection of Chinese materia medica in USA

YANG Li, LI Ye

(College of Business Administration, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

Key words: Chinese materia medica (CMM); patent; USA

收稿日期: 2006-04-13

作者简介: 杨莉 (1981—), 女, 博士研究生, 主要从事药品知识产权保护方面的研究。

Tel: 13889355679 E-mail: yanglishanxi@126.com

2004 年 6 月,美国 FDA 正式发布针对植物药的指导文件《Botanical Drug Products 植物药产品指南》(简称《指南》),这标志着美国 FDA 对植物药的态度发生了质的飞跃,终于承认植物药是药品。由于 90%的中药是以植物为基原,因此美国政府对植物药这一巨大政策的转变,为以植物药为主体的我国中药作为药品进入美国市场创造了良好的机遇。随着中药在美国越来越多的上市,保护中药知识产权也将变得越来越重要,专利保护则是知识产权保护最重要的法律手段。但是长期以来的观点是,中药由于成分不明确,作用复杂等原因很难达到西方专利制度的要求,因此很难获得专利保护。笔者通过对在美国授权的中药专利分析,来探究中药在美国专利保护的真实情况。

1 中药在美国的专利保护情况

在美国专利商标局官方网站(www.uspto.gov)提供的专利全文数据库“Patent Full-Text and Full-Page Image Databases”中选择“Issued Patents”,用 quick 查询法,以 Chinese medicine 为检索词在所有字段中检索,查询结果为 397 条(从 1977 年 10 月 25 日至 2006 年 4 月 4 日),全部为“utility”,相当于我国的发明及实用新型专利,主要为发明专利(以 Chinese materia medica, Chinese herb, traditional Chinese medicine, botanical drug 为检索词的查询结果全包含在以上查询结果中)。

在这 397 条专利中,与中医理论有关的医疗仪器专利有 54 个,主要包括针灸类和脉搏分析仪等;中医理论指导下的治疗方法专利 5 个,包括针灸治疗法、穴位注射磁化药物法、穴位埋线法等;与中医中药无关的专利有 113 个,它们或在参考文献中提到中医药杂志,或在背景技术中引起中医理论中的有关描述,或提到可与中药同时使用,或举例中提到某产品具有类似中药的作用等。本文将除上述 172 个专利以外的其余 225 个在美国已授权的中药专利进行分析。

1.1 专利类型:这 225 个中药专利基本上都属于发明专利,根据权利要求的内容,划分为产品类、方法类、新用途类和治疗方法类。对于具有多项独立权利要求的专利,依据其第一项独立权利要求的内容划分专利类型。

1.1.1 产品类:由于这些获得专利的中药产品基本上都是植物药,因此产品专利分类原则参照《指南》中对植物药分类的原则。由单一植物的单一部位(如某植物的叶、根、茎、籽或海藻、真菌等)制成的植物药为单味药品;由单一植物的若干部位,或若干种植物组成的植物药为复方药品^[1]。

单味药专利:包括单一植物的单一部位及其提取物(有效成分、有效部位)制成的中药产品,共 44 项,占中药产品专利的 22.9%。

复方药专利:包括单一植物的若干部位,或若干种植物组成的中药复方,也包括权利要求中统称复方的水提物或有机溶剂提取物,共 91 项,占中药产品专利的 47.4%,该类专利主要保护配方。

其他专利:中药(包括原料药及有效成分)与西药或其他营养素共同组成的医学配方,共 20 项,占中药产品专利的

10.4%;中药加入到其他产品中,包括化妆品、牙膏、香烟或食品(包括食品补充剂)中共 35 项,占中药产品专利的 18.2%;与中药有关的仪器 2 项,分别为中药提取加工仪器和制备中药混合物的器皿,占中药产品专利的 1.1%。

1.1.2 方法类:包括中药有效成分、有效部位的提取方法,中药的鉴定、检测、验证方法,中药制备、加工方法等共 20 项。

1.1.3 新用途类:中药的新用途专利共有 10 项,主要包括新的植物及其提取物的医疗用途,已有中药材及其提取物的第二医疗用途。

1.1.4 治疗方法类:中药治疗方法类的专利有 3 项,包括野葛治疗酒精中毒法,乌头属透皮给药治疗自身免疫系统疾病法,槟榔叶治疟法。

1.2 国家分布:按第一发明人或受让人的国籍划分,授权的中药专利美国 71 项,占总授权量(225 项)的 31.6%;中国 65 项(包括中国台湾 26 项,香港 11 项),占授权总量的 28.9%;日本 36 项,占授权总量的 16.0%;韩国 14 项,占授权总量的 6.2%;英国 8 项,占总授权量的 3.6%,其他国家如澳大利亚、法国、以色列、意大利等共有 31 项,占总授权量的 13.7%。

1.3 每年授权专利数:见表 1。

表 1 1977—2006 年在美国授权的中药专利数

Table 1 Patent quantity of Chinese materia medica during 1977—2006 in USA

年份	专利数	年份	专利数	年份	专利数
1977	0	1987	0	1997	5
1978	0	1988	1	1998	11
1979	1	1989	2	1999	17
1980	0	1990	3	2000	20
1981	0	1991	4	2001	21
1982	0	1992	8	2002	29
1983	0	1992	4	2003	17
1984	0	1994	4	2004	21
1985	2	1995	7	2005	27
1986	1	1996	8	2006	12

2 美国中药专利保护的特点分析

2.1 授权速度快:从 1970 年正式建立专利制度至 2000 年 12 月 29 日,美国对这期间提出的专利申请实行的是完全审查制。即提交到专利局的申请案,除非申请人放弃专利申请外,一律进入实质审查程序。在实质审查过程中不公开申请内容,专利文献在审查合格授权后颁布。出于对于了解新技术的发展态势有更好的时效性的考虑,美国《1999 年美国发明人保护法案》(AIPA)规定,除外观设计外,对 2000 年 12 月 29 日以后提交的专利申请实行早期公开、延迟审查制,即自正式专利申请日(或优先权日)起 18 个月内公开专利申请说明书,然后再进入实质审查程序。虽然审查程序发生了变化,但专利授权速度并未受到影响,通过检索发现,在美国中药发明专利的授权速度较快,从申请日到授权公布日一般为 1 至 3 年。

2.2 保护范围广:美国《专利法》第 101 条从正面定义了专

利保护的“范围”,即“凡发明任何新颖而有用的制造方法、机器、制品、物质的组分,或其任何新颖而适用的改进,可按本法规定取得专利权”。可以看出美国专利保护的内容十分广泛,除了科学理论,几乎任何发明或发现都可以申请专利,而且对其他国家的发明人申请专利也没有具体的限制条件。因此,在美国中药治疗方法可以获得专利,并且治疗方法的专利保护延及到产品。

2.3 再颁布专利多:再颁布专利是美国特有的专利,是对已授权专利的一种修改。当专利权人发现自己的专利有重大失误或遗漏时,可以主动放弃专利,然后再重新申请专利。美国专利和商标局对再申请专利进行重新编号和颁布,这就产生了再颁布专利。再颁布专利的保护期是原专利保护期未届满的部分。再颁布专利不得加入新的内容,也不得扩大原专利的权利要求范围;如果在原专利颁布后的两年内进行重新申请,则可以扩大原专利权利要求的范围。美国就同一发明人,同一主题再次或多次颁布的中药专利就有 40 余条。

2.4 先发明原则:美国现行专利法采用“先发明原则”,即专利权将授予最先发明者。但美国的先发明制只适用于其本土的发明,而对其他国家的发明仍采用先申请制。因此,通过对美国的中药专利检索发现,美国本土的发明,发明人和获得受让人基本上是一人(有时因发明人已故或将其发明书面转让于他人及其他特殊原因,发明人与受让人有可能非同一人),而其他国家的发明在美国申请的专利,发明人与受让人常常不是同一人。这也是美国专利制度中在国际上颇受争议的规定。

2.5 专利实施的非限制性:与我国不同,美国的《专利法》只规定发明或发现具有新颖性和创新性即可申请并获得专利,而不要求专利必须实施。因此,虽然在《指南》颁布之前,中药并不能以药品的形式在美国上市并销售,中药在美国仍然可以申请并获得药品专利。

2.6 国际性:美国是“保护工业产权巴黎公约”(PCT)的成员国之一,按照 PCT 的条款,美国在其专利法的 I19 条的 365 款中规定,将给予其他 PCT 的成员国或其他与美国有专利协定国家的专利申请人同美国公民享受的同等待遇,即把申请人在最初国家的申请日期作为在美国的申请日期。但这种优先权也规定了一定的期限,即对于发明专利,申请人必须从最初的国家申请之日起 12 个月内向美国申请;对于商标、外观设计则从最初之日起的 6 个月内向美国申请。这授权的 225 项中药专利中,通过 PCT 提出申请的为 18 项,占授权量的 8.0%。

2.7 中药复方专利多:在这 225 条授权的中药专利中,47.4%都是中药复方专利。这些复方专利具有如下特点:①侵权屏蔽性强。在第一项独立权利要求中可以只写组方而不写剂量,对关键性的技术可以予以保密,这些都降低了中药复方被侵权的风险。②保护范围大。一个中药复方可以提出多项独立权利要求,甚至可以将治疗方法或治疗疾病列入独立权利要求,并可以将替代组方中某个或某几个药味的其他药味都列出,还可通过将组方能应用的各种方式都列出(如

药品、食品添加剂、化妆品等)等方法来扩大保护范围。③地域性差异明显。亚洲国家如中、日、韩等国家申请的专利,所选药物基本上都是常用中药,组方比较严密,比较符合中医方剂的组方原则,而欧美等国家申请的专利,组方则缺乏中医方剂系统的理论体系指导。美国本土的专利因多作为食品补充剂,因此多选用无毒的植物,并常与各种营养物质配合。也有的国家申请的专利选用本地区特产的植物与常用的中药配合。

2.8 外来申请多:这 225 条专利中,31.6%是美国本土提出的申请,其余 68.4%的申请都是外来申请。涉足的国家非常广泛,覆盖全球各大洲。发达国家(尤其是欧洲)针对有效部位或有效成分申请的专利相对多,这一方面说明了这些国家中药提取分离技术手段较高,发明的创新性较高,还从一个侧面反映了这些国家相对缺乏中医中药系统理论基础的指导。

2.9 涉及病种广:从授权专利所治疗的病种来看,除了常见、多发病(如皮肤疾患、脱发、胃溃疡等)以外,一些西药及现代医学治疗效果不理想的病毒性感染(如流感病毒、肝炎病毒、艾滋病毒等)、慢性病(如心脑血管病、肌肉-骨骼系统疾病)和疑难杂症是中药主要针对的。这些都说明中药在弥补西药不足以及治疗某些疾病方面特有的功效越来越受到了世界的认可与重视。

3 美国中药专利保护带来的思考

中药具有完整的理论基础和丰富的临床实践,长期实践证明中药具有确切的疗效,尤其是中药复方对治疗某些慢性疑难杂症有其独到之处,而保健养生更是中药的传统优势^[2],这是得到我国学术界公认的。然而,让西方社会完全接受中医药理论却一直困难重重,尤其中药复方由于机制、成分复杂更难被西方社会所理解。所以长期以来都有在西方专利制度“清楚准确”的要求下,中药是难以获得专利保护的错误认识。但是从表 1 看出,在美国中药获得的专利数量总体上呈现逐年上升的趋势,中药复方获得的专利保护数量总体上是最多的。这就说明中药是能够获得专利保护的,中药的现代研究已经达到了相当的深度,已经可以用技术语言来描述传统中药药效物质及药效作用是什么,还可以证明中药配伍是科学的,中药复方优于单味中药,而且煎制方法等对药效有影响。

对中药药效物质的研究深度决定了对中药药效物质可以表征到的程度,也决定了在行使专利权时的便利和有效性,并且也决定了其市场的潜在经济价值。最绝对的表征方式依然是化合物式的表征方式。然而,中药领域技术主题作为专利保护客体,最大的特殊性体现在它的药效物质不能像化合物那样用有限的技术参数被准确表征。但这并不是说它不能被专利制度保护,只不过是任何中药专利申请在其药效物质没有被最终确证之前,对同一技术主题的深度开发和改进专利就不会停止。但是在尚无法以确切化合物的模式来确证中药有效物质的情况下,采取一种既保证中药药效,同时又尽可能接近药效物质本身的方法来描述中药有效物质,就足以获得好的中药专利了,而不是普遍认为的中药几乎不能

被专利制度有效保护。

曾有一种观点认为,中药是我国拥有自主知识产权的少数领域之一。这是不了解知识产权制订所造成的误解。知识产权是依法定程序产生的权利,除版权等是自动产生的之外,专利权和商标权都必须经过申请和审批程序才能获得权利。根据对美国中药专利的分析,在美国很大一部分中药专利是由美国和日本等发达国家获得的。这使我们不得不思考,在这个制药业的技术竞争很大程度上表现为专利权的竞争的时代,作为中药的起源地,我国如何能够更好地保护并

利用我国的中药文化遗产。

References:

[1] Wang J Y. *US Drug Submission Procedures and Regulations* (美国药品申请与法规管理) [M]. Beijing: China Medicopharmaceutical Science and Technology Publishing House, 2005.

[2] Li G X. Study on the intellectual property protection of traditional Chinese medicine [A]. *Dissertation of Doctor Degree of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine* (成都中医药大学博士论文) [D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2004.

内生真菌与天然产物研究进展

王兴红

(云南大学微生物研究所, 云南 昆明 650091)

摘要: 内生真菌生境独特, 分布广泛, 是发现新颖结构化合物的理想资源。植物是药用植物的主要材料, 药用植物体内有大量内生真菌分布, 内生真菌对药用植物的生长及活性成分的形成都有影响, 如名贵中药血竭的形成需要内生真菌的参与, 中药材的道地性可能也与内生真菌有密切关系。从内生真菌中发现活性成分所面临的一个重要问题是: 随着野生中药资源及其生境遭到破坏, 伴生的内生真菌也会随着大量消失, 由此可能对中药长远发展产生重大影响, 但这一现象尚未引起人们足够的重视。

关键词: 内生真菌; 药用植物; 天然产物

中图分类号: R282 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2007)01-0140-04

Advances in studies on endophytic fungi and natural products

WANG Xing-hong

(Institute of Microbiology, Yunnan University, Kunming 650091, China)

Key words: endophytic fungi; medicinal plant; natural products

所有植物都不是一个单一的个体, 是由多种内生物所组成的共生体。内生真菌(endophytic fungus)是植物体内最主要的生物类群, 存在于所有健康的植物组织中, 广泛分布于藻类、苔藓、蕨类、单子叶及双子叶被子植物中。药用植物在体内同样分布着大量的内生真菌^[1]。目前, 内生真菌的研究受到了全球性的广泛关注, 每年有数百篇论文报道新发现的内生真菌^[2]。从内生真菌寻找活性成分日益成为研究的热点^[3]。

1 内生真菌是寻找生物活性物质的良好资源

内生真菌能增强宿主的抗逆性, 主要就是通过内生真菌产生各种不同的生物活性物质来实现的, 这些活性物质对于药物开发来说, 具有巨大的应用价值^[3-6]。然而, 相对于病原菌和土壤真菌, 目前从内生真菌中发现的化合物要少得多。对于活性成分的研究, 人们长期依赖于土壤真菌和放线菌, 做了很多重复工作, 筛选这些重复的菌株是一个费用高而且费时的工作, 对于从生长于特殊环境的内生真菌中发现活性

成分人们尚未予以足够的重视^[3]。

80%的内生真菌会产生具有抗细菌、抗真菌和除草效果的生物活性物质。Schulz等^[6]从不同植物中分离了6500株内生真菌, 与2800个土壤真菌进行比较, 通过测定发现80%~83%的内生真菌有一种或一种以上的活性, 而只有64%土壤真菌具有活性。同时, 43%的内生真菌株有除草活性, 而植物病原菌只有27%, 表生菌只有25%, 土壤微生物只有18%, 大型藻类只有13%具有除草活性。Petrini等^[7]分到81个鹿角菌 *Xylaria nigripes* 的单孢子和内生真菌菌株, 它们中的75%具有各种不同的活性, 最高活性菌株中内生真菌菌株占了79%。木本植物内生真菌有49%的菌株有活性, 而其他来源的菌株则只有28%有活性。器官专一性内生真菌能产生专一性的抗虫化合物。一株非产孢的云杉 *Picea meyeri* Rehd. et Wils 内生真菌产生的皱褶青霉素 (rugulosin) 具有抗云杉蚜虫的作用, 已能商业化生产^[7]。黄

收稿日期: 2006-04-28

基金项目: 云南省自然科学基金资助项目(2003C0005M)

作者简介: 王兴红, 男, 博士, 副研究员, 主要从事中药相关的微生物学研究和活性成分的微生物转化研究。

Tel: (0871)6231218 E-mail: wxihong@sina.com, wangxh@yun.edu.cn