

进入中国的复方中药专利现状分析

许钧钧¹, 张 辉², 唐力英³, 吴宏伟^{3*}

1. 国家知识产权局 专利局医药生物发明审查部中药处, 北京 100088

2. 北京国之专利预警咨询中心 化学专利预警部, 北京 100190

3. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700

摘 要: 为了解国外申请人在我国天然药物尤其是复方药物的专利布局特点, 采用国家知识产权局自主开发的专利检索与服务系统(Patent Search and Service System of SIPO)的中国专利文摘数据库(CNABS), 对1985—2012年5月的不同国家和地区来源的专利申请进行检索, 以国际专利分类表中涉及植物、藻类、苔藓、真菌等涵盖中药的分类号为检索目标, 采用人工及软件辅助分析的方法对检索结果, 尤其是中药复方专利进行多角度的分析(包括申请人、治疗领域、重点专利技术), 以期掌握中药复方专利申请中的发展态势, 并籍此分析国外复方专利技术的布局状况与技术发展路径, 为国内专利制度下中药复方产业的长足发展提供参考。

关键词: 中药复方; 天然药物; 专利申请; 专利分析; 战略价值

中图分类号: R288 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2012)12-2321-06

Analysis on current situation of compound Chinese materia medica patent entried into China

XU Jun-jun¹, ZHANG Hui², TANG Li-ying³, WU Hong-wei³

1. Chinese Medicine Division of Invention Examination Department of Medical Biotechnics, Patent Office of the State Intellectual Property, Beijing 100088, China

2. Patent Warning Center of Beijing, Chemical Ministry of Patent Warning, Beijing 100190, China

3. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

Abstract: In order to learn about the patent layout features of natural drugs, especially compound Chinese materia medica (CMM) patents in China applied by foreign applicants, the patent applications from the different countries during 1985—May, 2012 were searched and analyzed based on Patent Search and Service System of SIPO. The searches are targeted at the classification numbers of CMM, such as plant, algae, moss, fungi, in the international patent classification. The search results, particularly multi-angle analysis on compound CMM patents, including applicants, therapeutic field, and important patent technology, were analyzed by manpower and assistant software. The results could help us to know more about the development trend in the application of compound CMM patents on which the foreign situation and technology development path of patent medicine will be analyzed so as to provide a strategic value for the rapid development of CMM enterprises in China under the domestic patent system.

Key words: compound Chinese materia medica; natural drugs; patent application; patent analysis; strategic value

传统的中药保护主要依赖专利保护、新药保护、中药品种保护、商业秘密保护和商标保护等形式, 与大多数的药品一样, 专利保护是中药技术保护的最主要形式, 其专利申请量在国内专利申请中也占据着重要的比例。随着循证医学、系统生物学等科学理念的发展, 传统复方药物被越来越多的国际制药公司和药物研究单位所重视, 并且出现了相关药

物及一系列的专利, 如日本在我国传统中药六神丸的基础上开发的速效救心丸, 韩国在我国牛黄清心液基础上开发的牛黄清心丸^[1], 这些药物不仅进入了国际市场而且产生了可观的经济效益。此外, 日本向美国专利商标局申请了加味逍遥散、当归芍药汤、芍药甘草汤、桂枝茯苓丸的复方专利^[2]。这些情况说明源于中国的中药复方是一个巨大的宝库,

收稿日期: 2012-09-07

作者简介: 许钧钧, 女, 硕士, 国家知识产权局专利局医药生物发明审查部中药处。E-mail: zhgcgj@sina.com

*通讯作者 吴宏伟 E-mail: whw9905012@163.com

亟待开发与保护。由于目前国内药物化学与药理机制研究方面与国外先进水平还存在一定差距,使得我国关于中药复方的开发与专利保护面临着严重的威胁与挑战^[3-4]。

本文拟对中药领域专利申请中进入中国的国外专利文献,尤其是中药复方专利进行多角度的分析,以期掌握中药复方专利申请中的发展态势,并藉此分析国外复方专利技术的布局状况与技术发展路径,为国内专利制度下中药复方产业的长足发展提供参考。

1 检索方法

目前国外天然药物产品主要来源于植物及其提取物^[5],虽然不同国家具有不同的称谓,如在日本习称汉方药,在韩国称为韩药,本文将其统称为中药,并通过专利特有的分类体系,寻找能够全面涵盖上述领域的中药专利文献。

1.1 检索用专利分类号

检索方式主要依赖国际专利分类表(International Patent Classification, IPC)中涉及植物、藻类、苔藓、真菌等基本涵盖中药领域的分类号,检索过程中涉及以下分类领域的专利申请均会被检出:1) A61K36: 涉及含有藻类、苔藓、真菌或植物或其派生物,如传统草药的未确定结构的药物制剂;2) A61K35/70、A61K35/72、A61K35/84: 为早期的 IPC 分类号,现已转入 A61K36/06,涉及真菌类,如酵母;3) A61K35/78: 为早期的 IPC 分类,现已转入 A61K36/00;4) A61K35/80: 为早期的 IPC 分类,现已转入 A61K36/02,涉及藻类;5) A61K35/82: 为早期的 IPC 分类,现已转入 A61K36/09,涉及地衣。

1.2 检索用专利数据库

检索数据库主要依赖国家知识产权局自主开发的专利检索与服务系统(patent search and service system of SIPO)中的中国专利文摘数据库(简称 CNABS): 收录了 1985 年至今的中国专利著录项目、摘要、摘要附图以及中国专利的英文著录项目和文摘数据等,该数据库中的国省代码(简称 CCODE)可以用于检索不同国家/地区来源的专利申请。本文的检索截止日期为 2012 年 5 月 1 日。

2 检索结果分析

本文的专利分析方法主要采用定性与定量分析方法。定性分析是指通过对专利文献的实质内容进行归纳、分析^[6]。定量分析是指主要通过专

利文献的外表特征,如申请日、公开日、IPC 分类号等,从不同的角度进行统计,并对统计数据及其变化进行分析,以取得技术动态发展趋势方面的情报。分析过程包括人工筛选与阅读,并结合检索系统中的统计命令以及专利分析工具(如专利信息分析系统、Thomson Data Analyzer)等进行专利数据分析。

2.1 国内中药专利申请概况

从图 1 和表 1 可以看出,国内申请的中药专利为 84 384 件,占据全部中药专利申请量的 95.35%,其他国家的中药专利申请仅占 4.65%,以美国、日本、韩国分列前三甲,这其中又以韩国、日本、美国的复方专利申请为最,分别占自身中药专利申请量的 19.82%、3.41%和 2.98%。以下将对这部分来自美国、日本、韩国的中药复方专利申请展开分析,包括申请人、治疗领域以及重点专利技术分析。

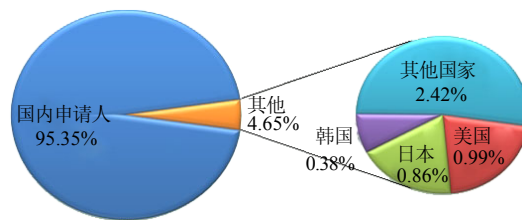


图1 国内中药专利申请人国籍分布图

Fig. 1 Nationality distribution of domestic CMM patent applicants

表1 美国、日本、韩国在中国的中药专利申请情况
Table 1 Application of CMM patent from United States, Japan, and South Korea in China

国家	全部中药申请量 / 件	复方申请量 / 件	所占比例 / %
美国	872	26	2.98
日本	763	26	3.41
韩国	333	66	19.82

2.2 中药复方专利分析

2.2.1 申请人分析 对美国申请人的分析表明,个人共申请 10 项专利,多为华人申请为主,且通常是以巴黎公约途径进入中国;以公司或大学为申请人的有 12 家共申请 16 项专利,多采用专利合作条约(patent cooperation treaty, PCT, 是专利领域的一项国际合作条约)申请途径进入中国,以耶鲁大学、新纪元公司、植物药公司为主。

对日本申请人的分析表明,个人申请为 6 人,以日本人为主,共申请 7 项专利;公司申请有 13 家,涉及 19 项专利申请。日本在中国的中药复方专利申请很明显以公司申请为重,包括株式会社津村、创新免疫调节材料株式会社、株式会社芳珂、钟渊化学工业株式会社等,值得关注的是株式会社津村的中药复方专利申请涉及多种中国传统名方包括葛根汤、小青龙汤、当归芍药散、加味逍遥散、桂枝茯苓丸、补中益气汤、防风通圣散等的工艺改进^[7-8],虽然不是以新的组方(药物组合物)的形式进入中国,但仍值得国内医药公司关注。

对韩国申请人的分析表明,个人申请与公司申请平分秋色,个人申请人如南钟铉、金松培、安得勋等,公司申请人如奥斯考泰克公司、SK 化学株式会社、参天制药株式会社等。

2.2.2 治疗领域分析 从表 1 可以看到美国和日本复方专利申请量相当,约为韩国的三分之一,美国和日本在中国的中药专利申请具有相类似的技术布局策略,而韩国则与中国国内的情形较为相似,因此,在进行治疗领域统计分析时,将美国和日本的数据进行合并一组,与韩国中药复方专利申请的治疗领域进行对比分析,治疗领域的分类依据专利 IPC 分类表 A61P 化合物或制剂的治疗活性(图 2)。



图 2 美国、日本、韩国复方药物治疗领域分布图

Fig. 2 Distribution of therapeutic field of compound drug in United States, Japan, and South Korea

从图 2 可以看出,美国、日本在中国所申请的复方药物专利治疗领域排在前 4 位的是皮肤疾病(8 件)、抗感染(7 件)、神经系统疾病(6 件)和抗肿瘤(6 件),此外代谢疾病、血液疾病、消化系统疾病领域的复方药物专利也涉及较多(均为 5 件);韩国复方专利申请所覆盖的常规治疗领域较美国和日本全面,尤其表现在消化系统(9 件)、抗感染(7 件)、代谢性疾病(6 件)、抗肿瘤(6 件)、骨骼疾病(6 件)、皮肤疾病(5 件)、生殖/性病(5 件)、心血管系统(4 件)、神经系统疾病(4 件)。

以上数据不仅表明了国外制药公司或科研机构在中药复方研究中的热点领域,同时也为国内科研工作者在复方活性筛选方面提供借鉴。需要指出的是虽然中药复方有上千年的药用历史,但是主要根据临床经验以及中医“治、法、方、药”传统的哲学理论指导下进行用药,因此基于传统经验并找到与现代医学的结合点是中医药走向世界的关键。从以上专利可以看到,皮肤性疾病(外用药)和一些慢性疾病(如代谢性疾病、心血管疾病、神经系统疾病等)正在成为天然药物及复方药物研究的热点。最近美国国家食品药品监督管理局(FDA)批准的首个植物处方药绿茶提取物 Veregen[®](日本专利)就是用于治疗病毒引起的生殖器疣的外用药。因此中药复方专利申请,尤其是美、日、韩 3 国的情况需要长期的预警跟踪分析。

2.2.3 重点专利分析 重点专利技术在于分析确定某项专利在所属领域技术价值中的重要性,一般有引证分析、同族分析、法律状态分析(检索时间截止 2012 年 5 月 10 日)等方法。由于引证分析主要针对日本(JP)、美国(US)、欧洲(EP)、世界知识产权组织(WO)等的专利文献,因此本文以这些指标并结合人工阅读筛选的方法确定其中的重点专利技术,以揭示进入中国的中药复方重点专利技术情况,以期国内复方研究人员抛砖引玉。

(1) 美国:分析结果表明(表 2),植物药公司与耶鲁大学的系列专利涉及以黄芩汤(黄芩、甘草、大枣和芍药)为基础的复方药物开发,仔细分析发现,以黄芩汤(命名为 PHY906)为基础的应用技术一直在持续当中,如 2001 年申请了与抗病毒、抗癌相关专利,2005 年申请了辅助癌症化疗相关专利,2008 年申请了与肠易激综合征相关的专利;国内申请在这一领域的检索发现苏州知微堂生物科技有限公司申请了黄芩汤改剂型相关专利,但

没有涉及进一步的开发研究。盖尼奥斯生物医学国际公司申请了以灵芝、丹参、半枝莲为基础的多项抗癌复方相关专利,其技术的依赖程度可以从专利引证树(以 CN200480031791 的同族专利申请 WO2005044182A2 为例说明其专利引证树情况,图 3)反映出来,从图中可以发现其技术交叉涉及 2006—2012 年来自 JP、US、GB 等 12 项专利技术,可见其专利技术的受关注程度。此外新纪元公司在

迷迭香、姜黄、黄芩等药物组合基础上申请了抗炎方面的相关专利。

(2) 日本:分析结果表明(表 3),由创新免疫调节材料株式会社の复方专利申请表现为佳,其在中国授权的 2 项专利有共同的基础复方:南瓜子、红花、车前草等,且专利权具有变更历史,是由松浦药业株式会社变更而来。该专利技术同时在德国、欧洲、美国、巴西、澳大利亚、日本、加拿大、墨

表 2 来源于美国的重点专利技术分析

Table 2 Analysis on technology of key patents from United States

申请号	申请人	涉及复方中草药成分	功能与主治	被引证次数/同族专利数	法律状态
CN200880122851	植物药学公司	黄芩、甘草、枣和芍药	炎症肠病	4/15	授权
CN200580046187	耶鲁大学		肠易激综合征辅助		
CN200880008465			化疗		
CN01808197					
CN200480031791	盖尼奥斯生物医学国际公司	灵芝、丹参、半枝莲	癌症	12/11	授权
CN02807688	新纪元公司	迷迭香、姜黄、黄芩、姜	抗炎/前列腺上皮	33/14	授权
CN200480036194		圣罗勒、牛至等	内瘤		
CN200480036182					

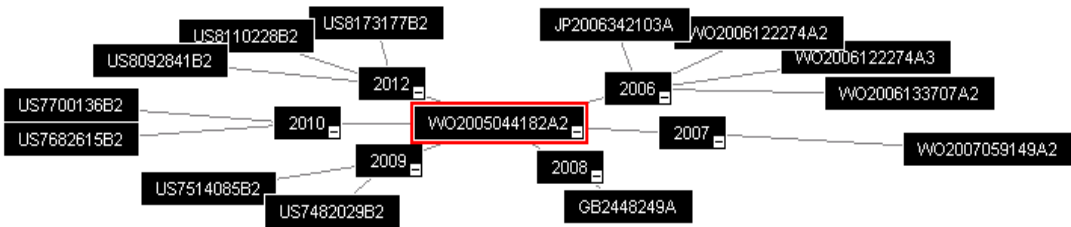


图 3 盖尼奥斯生物医学国际公司复方专利引证情况

Fig. 3 Citation situation of compound patent in Guy Niosi Biomedical International Company

表 3 来源于日本的重点专利技术分析

Table 3 Analysis on technology of key patents from Japan

申请号	申请人	涉及复方中药成分	功能与主治	被引证次数/同族专利数	法律状态
CN200480005758	创新免疫调节材料株式会社	南瓜子、红花、车前草及忍冬	丙型肝炎	1/15	授权
CN03809252	创新免疫调节材料株式会社	南瓜子、红花、车前、金银花	过敏性鼻炎、哮喘或荨麻疹	4/22	授权
CN200880124651	中森制药株式会社	茴香、大黄、甘草、黄柏、莪术、苦木等	抗感染	0/6	在审
CN99110907	武田药品工业株式会社	黄连、黄柏、陈皮	抗幽门菌的肠胃药	0/0	视撤
CN201010220269	株式会社赞健舍	木鳖、牵牛子、黄芪、龟板、甘草、五味子等	降血糖	0/2	在审

西哥具有专利布局,目前已知的包括中国内的授权国家有 5 个,在一定程度上反映了其技术价值。

(3) 韩国:韩国的复方专利涉及面较广,限于篇幅,主要以本文第“2.2.2”项分析当中表现较突出的消化系统、代谢性疾病、心血管系统、生殖/性病、骨骼疾病、抗感染、抗肿瘤的治疗领域进行重点专利分析。结果表明(表 4),具有相当数量同族专利申请的中药复方味数大多在 5 味左右,个别

同族数在 20 以上的专利申请均已失效,结合对美国、日本的分析表明,韩国的复方专利技术在全球布局面上尚不及美国与日本(即同族专利数较美、日少),说明各个复方开发的深度不够,与美国和日本比较具有一定差距;但反观之,韩国的专利布局主要侧重于中国国内的市场地位,从整体的复方申请数量、领域分布、申请人的分布、授权率来看要强于美、日。

表 4 来源于韩国的重点专利技术分析

Table 4 Analysis on technology of key patents from South Korea

申请号	申请人	涉及复方中药成分	功能与主治	被引证次数 / 同族专利数	法律状态
CN98120243	参天堂制药株式会社	白花蛇舌草、重楼、虎杖、山豆根、龙胆草、大黄等	肝癌	0/0	授权
CN01808972	美得维尔株式会社	黄柏、败酱	乙型肝炎和肝硬化	0/8	授权
CN200510115933	崔栖滢	茵陈、苍术、瓦松、云芝、猪苓	肝脏疾病	0/0	视撤
CN200780046695	李正植	云芝、黄芪、五味子、茵陈蒿	肝病	1/10	在审
CN97199360	参天堂制药株式会社	冬虫夏草、牛黄、红花、黄芪、水蛭、虎杖根等	糖尿病	2/22	终止
CN201010243569	大韩药品工业株式会社	苦瓜、冬虫夏草、地骨皮等	糖尿病	0/4	在审
CN200980115337	(株)柳柳制药	吴茱萸、白茅根、青皮	肥胖	0/4	在审
CN200380108928	韩国韩医学研究院	麻黄、黄芩和蒲黄	肥胖	0/11	授权
CN200680053969	南钟铉	决明、合欢	高脂血症	2/10	在审
CN93105742	金钟国	牛黄清心微型胶囊	心肌缺血	0/0	审查失效
CN89103260	金元圭	牛黄清心液	心肌缺血	0/0	驳回
CN99107860	广东制药株式会社	牛黄清心元	心肌缺血	1/25	视撤
CN94115296	崔馨基	人参、当归、肉苁蓉、细辛、桂皮、蟾蜍	性神经过敏引起射精过早	0/0	授权
CN200710307818	柳韩公司	山茱萸、枸杞子、覆盆子、菟丝子、五味子	勃起功能不全症	0/3	授权
CN200680005613	奥斯考泰克公司	熟地黄、五加皮	骨质疏松症	1/10	授权
CN200980104672	庆熙大学产学协力团	金银花、知母	关节炎	1/6	在审
CN200980124270	百疗医株式会社	木瓜、牛膝、刺五加、桂皮、秦艽、威灵仙等	软骨再生、疼痛	0/6	在审
CN02810134	SK 化学株式会社	威灵仙、天花粉、夏枯草	软骨保护	2/18	授权

3 讨论

国外进入中国的中药专利技术以天然药物的提取为主,日本与美国具有相类似的专利技术布局,而韩国的表现则稍弱,其具有与中国国内相类似的传统中药技术取向。目前的中药复方研究结果同样支持这一结论,美国与日本依赖现代的中药提取技术制备短而小的复方,并在此基础进行深入的扩展

研究,包括协同试验、不同的应用范围(适应症)试验、组方试验,以期夯实复方的研究基础与市场应用价值。美国和日本也相信这种复方制剂的国际化市场前景,它们的专利申请国际化程序较高,从同族专利分析即可见一斑,而且其复方的核心技术价值受到所属领域的相关研究部门的关注,从引证关系(图 3)可见它们之间的技术交叉程度。

韩国的复方技术与中国国内近似,无论是在申请人的构成上,还是在组方技术上,均与国内相仿。其组方具有与中国国内传统的中医药理论相似的组方技术,中药味数在5味以上的复方比比皆是。但也应当注意到,韩国的小复方申请也不可小觑,个别已获得授权,如黄柏、败酱组合治疗乙肝^[9],麻黄、黄芩和蒲公英组合治疗肥胖^[10],熟地黄、五加皮组合治疗骨质疏松症^[11],威灵仙、天花粉和夏枯草组合用于软骨保护^[12],而这些复方所涉及的疾病领域在国内也具有重要市场价值,通过专利同族情况检索发现,这些复方专利也具有一定规模的全球专利布局。

4 结语

从所筛选的复方专利来看,美国和日本在复方专利申请的绝对数量上不及韩国,但开发深入,技术价值较高;韩国的复方专利布局潜力最大,无论是在短小精致的复方专利上,还是在大复方技术上,或是在已知经验(经典)方的改剂型上,在专利的数量及领域方面均强于美国、日本以及其他国家。无论是韩国还是美国、日本在中药复方专利技术国际化,以及可能产生的国际化产品方面都需要国内相关行业深入地学习与借鉴。在当前国际化市场经济形势下,国内的中医药企业要充分地利用好专利这一有力的武器,一方面保护好自己的传统医药经验,使其得到最大的价值体现;另一方面通过国外相关专利检索及战略研究,了解国外植物医药公司开发热点及关键技术,努力寻找出一条

适合国内企业自身专利技术与市场发展的复方研究路线。

参考文献

- [1] 唐良富,唐卡毅,朱洪艳,等. 中药国外专利状况的浅析 [J]. 科技管理研究, 2010(18): 176-180.
- [2] 傅俊英,曹 燕. 美国授权的中药复方专利分析 [J]. 中国中医药信息杂志, 2011, 18(1): 2-4.
- [3] 夏 莹,冯国忠. 中药专利申请存在的问题及对策 [J]. 中国药业, 2008, 17(14): 3-4.
- [4] 胡明悦,杨 媛. 浅谈中药专利保护中存在的问题及建议 [J]. 药物评价研究, 2011, 34(1): 15-18.
- [5] 吴 晶,李 欣. 国外天然药物专利政策分析及对我国中药保护的启示 [J]. 中草药, 2010, 41(11): 1909-1912.
- [6] 陈 燕,黄迎燕,方建国,等. 专利信息采集与分析 [M]. 北京: 清华大学出版社, 2006.
- [7] 株式会社津村. 含中药提取物片剂组合物 [P]. 中国专利: CN101478979, 2009-07-08.
- [8] 株式会社津村. 抑肝散的生物测定方法 [P]. 中国专利: CN101945663, 2011-01-12.
- [9] 美得维尔株式会社. 治疗乙型肝炎和肝硬化的组合物 [P]. 中国专利: CN100341537, 2007-10-10.
- [10] 韩国韩医学研究院, SK 化学株式会社. 来自药用植物的抗肥胖组合物 [P]. 中国专利: CN100488540, 2009-05-20.
- [11] 奥斯考泰克公司. 熟地黄和五加皮的草药混合物提取物以及用于预防和治疗骨质疏松症的包含其的组合物 [P]. 中国专利: CN101128210, 2008-02-20.
- [12] SK 化学株式会社. 用于软骨保护的草药组合物 [P]. 中国专利: CN100448460, 2009-01-07.