

## 小檗碱及其衍生物药物开发的全球专利态势分析

孙明汉<sup>1,2</sup>, 王天炜<sup>1</sup>, 朱秀珠<sup>2</sup>, 张 栋<sup>1\*</sup>

1. 南京理工大学知识产权学院, 江苏 南京 210094

2. 南京大学信息管理学院, 江苏 南京 210023

**摘要:** **目的** 系统分析小檗碱及其主要衍生物(盐酸小檗碱、二氢小檗碱和四氢小檗碱)的全球专利布局特征,揭示其技术发展趋势与研发热点,为创新药物开发、产业专利布局 and 中药现代化提供参考。**方法** 基于全球专利数据库,对小檗碱及其衍生物相关专利进行检索与同族扩展,并通过主题词抽取与聚类分析方法,对不同类型小檗碱专利家族的多元化技术主题、应用领域和区域分布进行系统分析。**结果** 共识别出 1 155 个原小檗碱、494 个盐酸小檗碱以及 65 个二氢或四氢小檗碱专利家族。中国是该领域最主要的研发与应用市场。各类小檗碱专利均以药物制备为核心,涉及代谢综合征、肝病、神经退行性疾病等多种适应症。**结论** 小檗碱及其衍生物领域技术创新活跃,研发热点主要集中在制剂优化、适应症拓展及安全性提升等方面。部分企业在共晶物、脂质体、纳米制剂及复方药物等方向积极布局,体现了该领域正由传统中药活性成分向现代药物工艺和国际化应用方向持续拓展的趋势。

**关键词:** 小檗碱; 盐酸小檗碱; 二氢小檗碱; 小檗碱衍生物; 专利分析

中图分类号: R284.1; G353.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)03-1032-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.03.020

## Analysis of global patent situation in drug development of berberine and its derivatives

SUN Minghan<sup>1,2</sup>, WANG Tianwei<sup>1</sup>, ZHU Xiuzhu<sup>2</sup>, ZHANG Dong<sup>1</sup>

1. School of Intellectual Property, Nanjing University of Science and Technology, Nanjing 210094, China

2. School of Information Management, Nanjing University, Nanjing 210023, China

**Abstract: Objective** To systematically analyze the global patent landscape of berberine and its major derivatives, including berberine hydrochloride, dihydroberberine, and tetrahydroberberine, to identify technological development trends and research hotspots and provide references for innovative drug development, strategic patent layout, and the modernization of traditional Chinese medicine. **Methods** Based on global patent databases, patents related to berberine and its derivatives were retrieved and expanded by patent families. Keyword extraction and clustering analysis were applied to analyze diversified technological themes, application areas, and geographical distributions of different categories of berberine-related patent families. **Results** A total of 1 155 berberine, 494 berberine hydrochloride, and 65 dihydroberberine or tetrahydroberberine patent families were identified. China was the primary market for research and application. Patents mainly focused on pharmaceutical preparations and covered multiple indications, including metabolic syndrome, liver diseases, and neurodegenerative disorders. **Conclusion** Technological innovation in berberine and its derivatives remains active, with research hotspots concentrated on formulation optimization, expansion of therapeutic indications, and improvement of safety. Some enterprises have actively deployed patents in cocrystals, liposomes, nanoformulations, and compound preparations, indicating a continuous expansion from traditional active components of Chinese medicine toward modern pharmaceutical technologies and international applications.

收稿日期: 2025-10-14

基金项目: 中央高校基本科研业务费专项资金资助“利用知识图谱提升科研效率和质量的方法与应用实践”(30925011204)

作者简介: 孙明汉, 男, 博士, 南京理工大学知识产权学院讲师, 南京大学信息管理学院博士后, 研究方向为专利信息分析, 知识产权管理。

Tel: (025)84303386 E-mail: sunminghan6@njust.edu.cn

\*通信作者: 张 栋, 男, 南京理工大学知识产权学院副教授、管理科学与工程博士后, 研究方向为专利信息情报研究。

Tel: (025)84303386 E-mail: aconvert@njust.edu.cn

**Key words:** berberine; berberine hydrochloride; dihydroberberine; berberine derivatives; patent analysis

小檗碱(berberine)又称黄连素,是异喹啉类生物碱的重要组成部分,也是毛茛科黄连属植物黄连根状茎中的主要有效物质<sup>[1]</sup>。在工业生产中,小檗碱主要从中药材中提取得到,尤其以黄连的根、茎和树皮为常用原料。随着我国小檗碱年需求量已达千吨级,开发绿色、高效的新型人工合成策略具有重要意义<sup>[2]</sup>,然而现有的人工合成仍面临成本高、效率低等挑战。小檗碱及其衍生物包括多种代表性化合物,如小檗碱、盐酸小檗碱、二氢小檗碱和四氢小檗碱(图 1)。其中,盐酸小檗碱是小檗碱的盐形式,因其稳定性高、药用范围广而应用最为普遍,同时也是多种小檗碱衍生物制备的重要原料。二氢小檗碱和四氢小檗碱则主要通过对小檗碱母核进行化学修饰获得,二者结构与药理活性相似,具备广谱抗菌特性<sup>[3]</sup>,并因溶解性和生物利用度的提升,临床长期用于治疗细菌性痢疾、肠胃炎等感染性疾病。

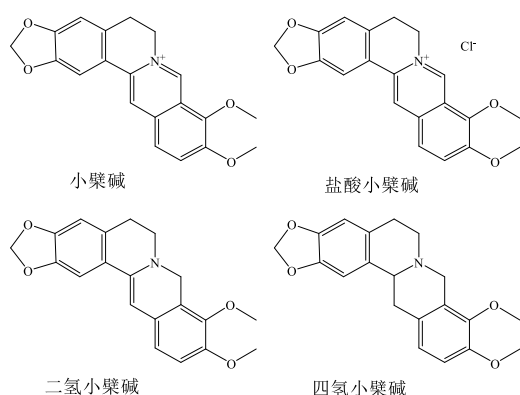


图 1 小檗碱及其代表性衍生物结构

Fig. 1 Structure of berberine and its representative derivatives

近年来,随着小檗碱及其衍生物抗菌机制和药理作用的研究逐渐深入,发现其具备抗心脑血管疾病、抗肿瘤等多种药理活性。在心肌缺血、动脉粥样硬化、阿尔茨海默病、高血压、调血脂、糖尿病等疾病的研究和治疗中展现出巨大的药用潜力<sup>[4]</sup>,因而受到广泛关注。同时,随着小檗碱及其衍生物的合成路线基本被阐明<sup>[5]</sup>,通过结构优化<sup>[6]</sup>提高其溶解度和渗透性、抑制毒性效应<sup>[7]</sup>、增强临床疗效等研究不断推进,为中药创新和大健康产业带来了新的市场机遇。

专利分析与挖掘是获取技术创新情报的重要

手段<sup>[8]</sup>,专利文献不仅是丰富的技术和科学知识来源,还能够揭示技术演化趋势。通过利用专利的结构化信息可以分析全球技术竞争格局、挖掘技术发展脉络、识别潜在技术机会,从而服务于技术创新、产业升级和科技竞争。同时,结合自然语言处理技术,处理非结构化的专利文本信息,发现新兴研究主题,在化学和制药专利数据集中展现良好的效果<sup>[9]</sup>。已有文献基于文献计量学方法分析小檗碱全球研究热点<sup>[10]</sup>,但未涉及小檗碱衍生物的分析,且缺乏对小檗碱及其衍生物全球技术研发创新和市场竞争态势的综合分析。因此,本研究通过对小檗碱及其衍生物全球专利数据的分析,展现当前主要研发主题、市场竞争格局和技术创新趋势,为创新药物研发提供参考。

## 1 数据来源与检索策略

本研究的专利数据来源于合享(IncoPat)专利数据库。目前 IncoPat 数据库整合了自 1963 年至今的德温特世界专利索引(Derwent world patents index, DWPI)数据,其收录 173 个国家、组织和地区的 2 亿余件专利信息,涵盖中国国家知识产权局、美国专利商标局、欧洲专利局以及世界知识产权组织在内的主要专利机构,还包括从发明的新颖性、独特性、改进点及其用途角度对英文专利标题和摘要进行专业标引。IncoPat 数据库在药物领域全球专利的检索与分析中展现了较好的效果<sup>[11]</sup>,能够为研究提供较为准确、完整且可靠的专利数据支持。本研究采用“主题模块”与“用途模块”取并集的检索策略,降低数据噪声,提高查准率。主题模块使用小檗碱及其衍生物的关键词进行限定,用途模块则基于功能、应用部位和应用领域构建检索式。在标题、摘要、权利要求中进行检索,并使用国际专利分类(international patent classification, IPC)号限定。其中, C07D455/03 表示含有与至少 1 个六元碳环直接稠合的喹啉环系,如原小檗碱;二苯并[a, g]喹啉的亚烷基二氧基衍生物,如小檗碱。A61K 表示用于医疗、牙科或洗漱用品的制剂。检索时间范围为 1990 年 1 月 1 日—2025 年 8 月 1 日公开的专利。经过预检索与策略调整后,最终确定的检索式见表 1。

总的检索式①: [TIABC=(黄连素 OR 小檗碱 OR 小檗碱类似物 OR 小檗碱修饰物 OR 小檗碱取

表 1 小檗碱领域的专利检索要素  
Table 1 Patent search elements in field of berberine

检索要素	检索要素 1	检索要素 2
主题词	黄连素、小檗碱、小檗碱类似物、小檗碱修饰物、小檗碱取代基衍生物、二氢小檗碱、小檗碱盐类、小檗碱新型化合物、berberine*、berberine derivatives、berberine analogs、berberine modifications、berberine substituted compounds、dihydroberberine derivatives、berberine salts、novel berberine compounds	药品、drug*、保健品、health product、器官、organ*、保护、防护、protect*
IPC	C07D455/03	A61K*

代基衍生物 OR 二氢小檗碱 OR 小檗碱盐类 OR 小檗碱新型化合物 OR berberine\* OR “berberine derivatives” OR “berberine analogs” OR “berberine modifications” OR “berberine substituted compounds” OR “dihydroberberine derivatives” OR “berberine salts” OR “novel berberine compounds”) OR IPC = (C07D455/03)] AND {TIABC=(药品 OR drug\* OR 保健品 OR “health product”) OR TIABC=[(器官 OR organ\*) (5N) (保护 OR 防护 OR protect\*)] OR IPC = (A61K\*)} AND PD=[19900101 TO 20250801]。

检索式②：TIAB = (黄连素 OR 小檗碱 OR berberin\*) AND 检索式①。

检索式③：TIAB = (盐酸小檗碱 OR “berberine hydrochloride” OR “berberine HCl”) AND 检索式①。

检索式④：TIAB = (四氢小檗碱 OR tetrahydroberberine OR 二氢小檗碱 OR dihydroberberine) AND 检索式①。

为进一步分析小檗碱及其衍生物的技术布局，将其细分为 3 类。第 1 类是小檗碱，检索式：检索式② NOT (检索式③ OR 检索式④)，共检索到 2 892 件专利；第 2 类是盐酸小檗碱，检索式：检索式③ NOT 检索式④，共检索到 701 件专利；第 3 类是二氢小檗碱或四氢小檗碱，检索式：检索式④ NOT 检索式③，共检索到 173 件专利。

2 小檗碱及其衍生物的全球专利态势分析

2.1 小檗碱的多维专利态势分析

在 IncoPat 系统文档中，扩展同族是直接或者间接拥有一个优先权的一组专利，即对于同一个扩展专利家族的所有同族，由 IncoPat 专利检索系统计算。通过对小檗碱的全球专利进行扩展同族合并，共得到 1 155 个扩展专利家族。通过对这些扩展专利家族的主题词进行抽取、聚类 and 统计后，得到小檗碱的相关专利主题词排序（图 2），小檗碱相关专利的技术与应用领域呈现出明显的多元化趋

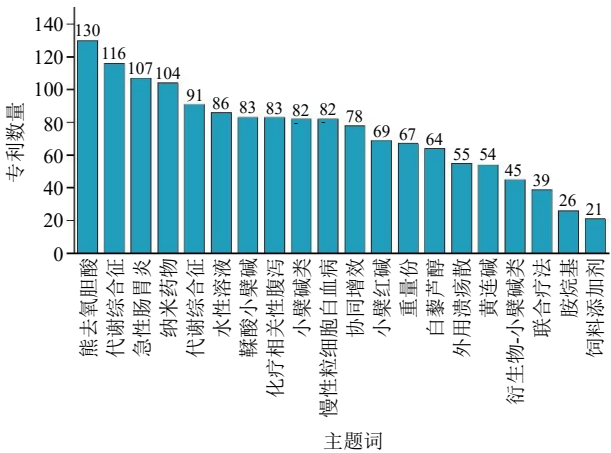


图 2 小檗碱的相关专利主题词排序  
Fig. 2 Ranking of subject terms related to berberine patents

势。“熊去氧胆酸”主题词主要涉及熊去氧胆酸小檗碱组合物的制备（US20170037043A1）和药用功效（US20230112845A1）。熊去氧胆酸小檗碱是小檗碱和熊去氧胆酸的离子盐，用于治疗脂肪肝疾病、高脂血症、糖尿病和肝纤维化以及相关疾病，还可以用于改善慢性病毒性相关肝病和酒精相关肝病中的肝功能。“代谢综合征”主题词主要是指心血管风险高的临床疾病，含有小檗碱的混合物制剂可以降低胆固醇（EP4260865A1）和提高降血糖活性（DE202024103275U1），用于治疗和控制代谢综合征和相关病症（EP2923701A1），用于治疗体质量超标（US20130028991A1、EP3117825A1）。“纳米药物”主题词主要涉及负载小檗碱的纳米载药系统制备（CN112999355A），可以增强其溶解度和渗透保留（VN20002321000Y），阻止肿瘤细胞的形成，减缓许多癌症的生长和进展（IR100618B）。“急性肠胃炎”和“化疗相关性腹泻”主题词主要涉及以黄连为主要成分的中药组合物制剂，主要起到抗菌消炎，治疗胃肠泄泻的药用功效。“水性溶液”主题词主要涉及含

有小檗碱成分的洁齿剂组合物和漱口剂组合物(WO2024262353A1、VN2202300554)，起到抑菌抗菌的作用。“鞣酸小檗碱”主题词主要涉及鞣酸小檗碱药用制剂的制备，用药后可分解成小檗碱和鞣酸，前者有抑菌消炎的作用，后者有收敛作用(JP5873394B2、CN119367309A)。“慢性粒细胞白血病”主题词主要涉及小檗碱用于慢性粒细胞白血病治疗药物的制备(CN105616409A、CN111166896A)。“小檗红碱”主题词主要涉及小檗红碱衍生物具有更好抗菌活性(CN109232557A)、9-*O*-乙基乙醚小檗红碱的制备和抗肿瘤用途(CN114195779A)。“饲料添加剂”主要涉及将小檗碱应用于畜禽及水产养殖疾病防治，包括用于牛(CN119950563A)、猪(CN107594169A)腹泻及鱼类肠炎的饲料添加制剂(CN109846968A)。此外小檗碱还可以用于治疗痤疮和相关皮肤疾病的成分组合(US20050158404A1)。总体来看，小檗碱专利技术布局兼具传统药用价值挖掘与现代药物研发创新两大特征，既延续了中药天然产物的优势，又在剂型、联合用药、功能拓展等方面展现出较强的研发活力。

基于小檗碱全球专利申请人的共同申请数据, 绘制小檗碱全球专利合作创新网络, 如图 3 所示。

整体上,小檗碱的全球创新网络相对较成熟,已形成显著的多中心集群结构,但跨区域合作仍处于探索阶段,网络较松散,创新主体间尚未形成跨国的紧密研发合作和共同专利申请。创新主体层面,中国药科大学、南京中医药大学、深圳清华研究院、中国医学科学院药物研究所、中国科学院药物研究所、北京同仁堂股份有限公司、南京中山制药有限公司等中国科研机构与企业形成了国内活跃的合作网络;同时美国 President & Fellows of Harvard College、University of California、Xentria Pharmaceutical Corporation 与加拿大 National Research Council of Canada 形成北美地区的合作体系;此外,韩国 Korea Research Institute of Chemical Technology 和日本国立感染症研究所、日商泽井制药股份有限公司形成亚洲协作链条。其中,中国科学院大连化学物理研究所与美国加州大学欧文分校对小檗碱类化合物的用途和制备方法(CN103816152A)进行专利申请,共同研发神经系统疾病药物,呈现良好的合作态势。该网络反映出小檗碱的药物研发已基本形成以中国、日本、韩国、美国、加拿大为主的、多中心的全球科研与产业协同创新格局。

基于小檗碱的全球专利数据，图 4 从用途分

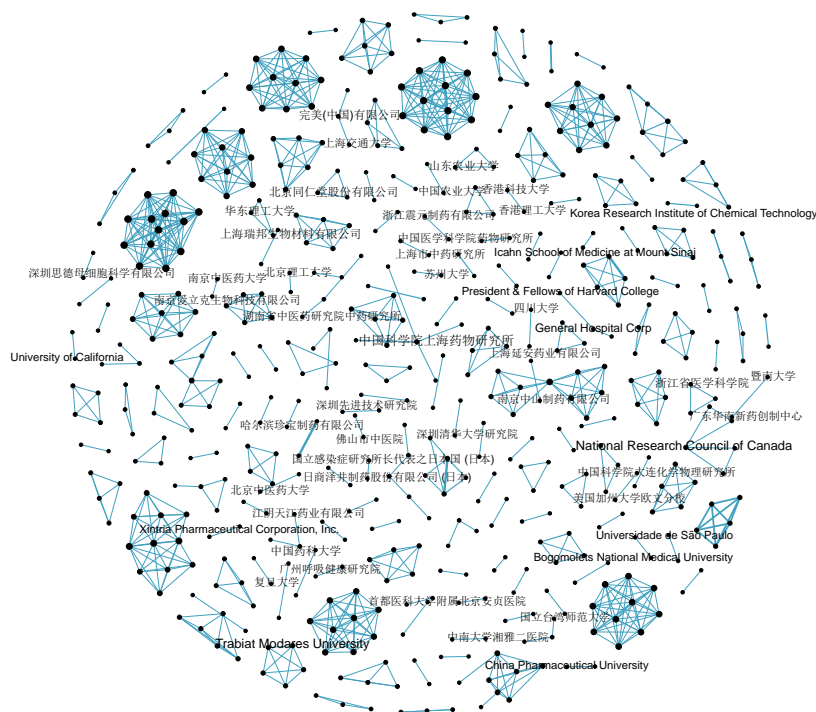


图3 小檗碱全球专利申请人合作创新网络

**Fig. 3** Global patent applicant cooperation and innovation network for berberine



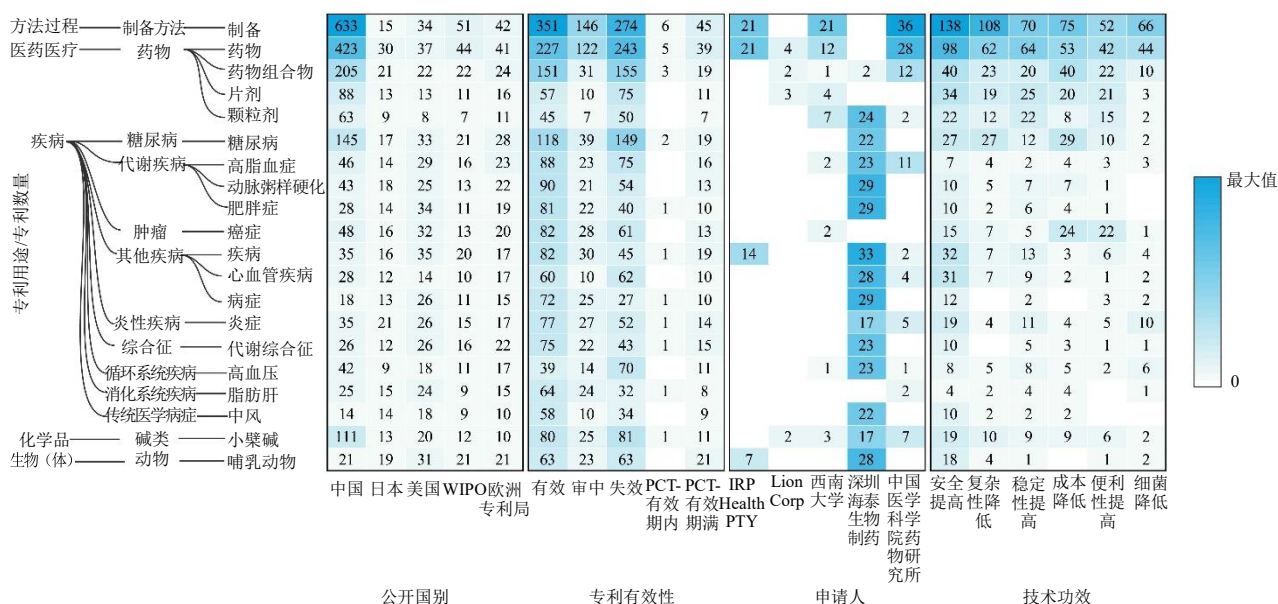


图4 小檗碱的相关专利多维分布热力图

Fig. 4 Multidimensional distribution heat map of patents related to berberine

布、地域布局、专利有效性、申请人结构、技术功效5个方面进行描述。在小檗碱的全球专利公开国家或地区中,中国以1480件专利申请或授权位居首位,占比51.2%。其次是日本(214件)、美国(208件)、世界知识产权组织(164件)、欧洲专利局(153件)、韩国(117件)、印度(73件)和澳大利亚(65件)。各国之间小檗碱专利的技术用途分布较为一致,均是以药物制备为主,并重点关注对糖尿病、高脂血症、动脉粥样硬化、肥胖症、癌症等疾病的治疗与药理效果。技术领域内有效专利有957件和审查中的专利有419件,分别占比33.1%和14.5%。这表明虽然小檗碱技术存在一定的专利失效率,但仍然有新的创新点不断涌现,保持着较高的创新活跃度。主要专利申请人分别是澳大利亚Irp Health Pty Ltd. (44件)、日本Lion Corp. (43件)、中国深圳君圣泰生物技术有限公司(117件)、中国西南大学(42件)、中国医学科学院药物研究所(38件)、中国药科大学(33件)和中国科学院上海药物研究所(23件)。其中,中国高校和科研机构是重要的小檗碱药物研发创新来源地,中国领先企业的外向型专利海外布局特征也非常明显,积极参与国际市场的竞争。中国的深圳君圣泰生物技术有限公司主要关注熊去氧胆酸小檗碱用于多种疾病治疗,澳大利亚Irp Health Pty Ltd.侧重小檗碱生物碱制剂预防或治疗感染性疾病,日本Lion Corp.则关注于含小檗碱的眼用组合物或口腔

用组合物。当前小檗碱专利技术功效的研究更倾向于提高安全性、降低制备复杂性、提升稳定性及降低成本等方向,体现出从传统天然药物挖掘向现代药物研发转型升级的趋势。

## 2.2 盐酸小檗碱的多维专利态势分析

通过对盐酸小檗碱的全球专利进行扩展同族合并,共得到494个扩展专利家族。通过对这些扩展专利家族的主题词进行抽取、聚类 and 统计后,得到盐酸小檗碱的相关专利主题词排序(图5)。“复方黄连素”主题词主要涉及盐酸小檗碱作为其重要活性组分(CN1679671A)。“盐酸黄连素”主题词主要涉及盐酸黄连素新型药物的制备,以实现无味速

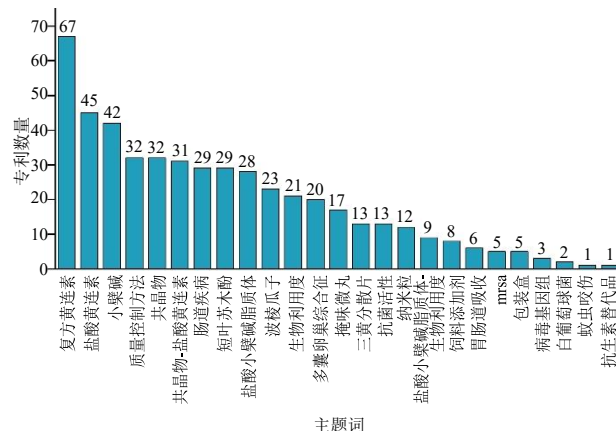


图5 盐酸小檗碱的相关专利主题词排序

Fig. 5 Ranking of subject terms related to berberine hydrochloride patents

效(CN102512377A)或缓释长效(CN120247906A)等不同功效。“共晶物”主题词主要涉及盐酸小檗碱的共晶化合物的制备方法,主要有乳酸共晶物(CN109400598A)、苹果酸共晶物(CN109988164A)、布洛芬共晶(CN110041325A)、反丁烯二酸共晶物(CN110041326A)等。“脂质体”主题词主要涉及盐酸小檗碱脂质体的制备方法,主要通过脂质体中实现盐酸小檗碱的载药控制释放(CN111001000A、CN114272252A)。“多囊卵巢综合征”主题词主要涉及盐酸小檗碱与异白苏烯酮合改善多囊卵巢综合征患者月经周期(CN113876767A)和流产风险(CN113952335A)。此外盐酸小檗碱用于肠道疾病治疗、增强抗菌活性等主题也多有出现。总体来看,盐酸小檗碱专利的技术布局兼顾了传统药用优势挖掘与现代药剂创新,重点围绕制剂工艺优化、复方配伍、适应证拓展和稳定性提升展开,这不仅延续了其在中药领域的重要地位,也推

动其在现代药物市场的多元化应用前景。

基于盐酸小檗碱全球专利申请人的共同申请数据绘制盐酸小檗碱全球专利合作创新网络,如图6所示。整体上,盐酸小檗碱专利合作网络较为稀疏,呈现出以中国企业与科研机构为主体的创新网络。创新主体方面,与小檗碱的专利合作创新网络相比,盐酸小檗碱专利合作创新网络的中国企业主体占比显著增加,形成以北京荣祥再生医学研究所有限公司、上海医药工业研究院、深圳松乐生物科技有限公司、济南百鸣生物制药有限公司为代表的创新合作网络;德国呈现以 Arun Sharma、Shashi Prakash Saroj、Himansh Goel 等研究者为核心的高密度合作团簇。总体而言,盐酸小檗碱的药物创新集中于中国,正由创造阶段过渡至专利转化进程,国内医药企业取代科研机构成为主要创新主体,需要进一步带动加速全球创新扩散与成果转化。



图 6 盐酸小檗碱全球专利申请人合作创新网络

Fig. 6 Global patent applicant cooperation and innovation network for berberine hydrochloride

基于盐酸小檗碱的全球专利数据,从用途分布、地域布局、专利有效性、申请人结构、技术功效 5 个方面进行描述。如图 7 所示,整体来看,盐酸小檗碱的全球专利申请地域高度集中,欧美等发达国家少有分布。中国有 632 件专利申请或授权,占比 90.0%。其次是印度 10 件、日本 7 件和菲律宾 6 件。中国的

专利主题以盐酸小檗碱药物、药物组合物或中药组合物制备为主,有片剂、颗粒剂、胶囊剂等不同形式。其他专利主题则多关注于对糖尿病、抗病毒、抗菌抗炎、胰岛素抵抗、高血压、高脂血症、并发症等疾病的医疗效果。在法律状态方面,技术领域内有效和审查中的专利有 326 件,占比 46.4%,反映出该



图7 盐酸小檗碱的相关专利多维分布热力图

Fig. 7 Multidimensional distribution heat map of patents related to berberine hydrochloride

技术发展历史较早,目前市场竞争力减弱,大量早期专利失效。中国作为主要药物研发和应用市场,目前少有海外专利布局倾向,国际专利竞争活跃度较低。由于技术门槛相对较低,盐酸小檗碱领域的专利申请主体呈现高度分散化。主要专利申请人包括中国山东中大药业有限公司(20件)、中国医学科学院药物研究所(16件)、中国药科大学(10件)、北京荣祥再生医学研究所(9件)、上海工程技术大学和成都中医药大学(8件)。从技术功效来看,当前研发重点主要聚焦于提升稳定性、降低制备复杂性、提高安全性及利用率等方向,体现了该领域在传统基础上对现代药剂工艺及应用的持续优化趋势。

### 2.3 二氢小檗碱和四氢小檗碱的多维专利态势分析

通过对二氢小檗碱和四氢小檗碱的全球专利进行扩展同族合并,共得到65个扩展专利家族。通过对这些扩展专利家族的主题词进行抽取、聚类 and 统计后,得到二氢小檗碱和四氢小檗碱的相关专利主题词排序(图8)。“四氢小檗碱”主题词主要涉及盐酸去亚甲基四氢小檗碱在多种疾病中的应用,包括酒精性肝病和非酒精性脂肪肝病的预防或治疗(CN109432096A)、神经退行性疾病的防治(CN112043700A)及抗溃疡性结肠炎(CN115381820A)。“哺乳动物”主题词主要集中于二氢小檗碱或其衍生物在哺乳动物中的应用,包括

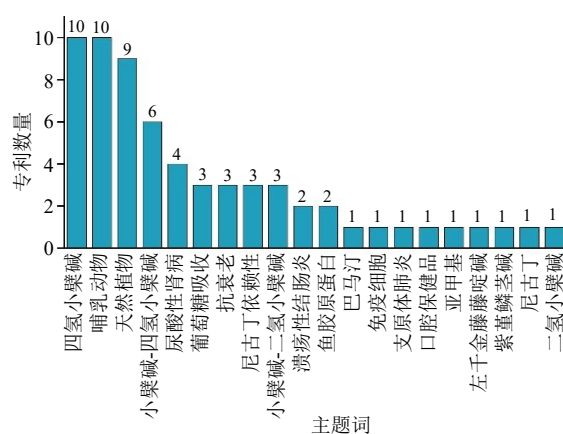


图8 二氢小檗碱和四氢小檗碱的相关专利主题词排序

Fig. 8 Ranking of subject terms related to dihydroberberine and tetrahydroberberine patents

减肥(WO2024164970A1)、情绪调节与改善(WO2025087219A1)、增强肌肉功能(US20230138576A1),以及抗糖基化、减缓或预防皮肤老化(US20230133496A1)。“天然植物”主题词强调其作为来源于天然植物的化合物,应用于退行性脑神经疾病的防治(KR1020220093309A),以及抑制破骨细胞分化、治疗骨破坏相关疾病(CN117618424A)。“尿酸性肾病”主题词主要涉及二氢小檗碱等小檗碱衍生物用于预防或治疗尿酸性肾病(CN110731962A)。“葡萄糖吸收”主题词涉及二氢小檗碱及其衍生物用于改善或调节胰高血



糖素样肽-1 (WO2025148866A1), 从而改善葡萄糖代谢。总体来看, 二氢小檗碱和四氢小檗碱的专利研究不仅延续了小檗碱在抗糖尿病、抗肥胖等代谢性疾病领域的优势, 还呈现出分子机制精细化解析、化学结构创新与制剂工程升级 3 方面并行推进的趋势。这一发展方向将为未来新药研发及临床应用拓展提供更加丰富的技术储备和创新潜力。

基于二氢小檗碱和四氢小檗碱全球专利申请人的共同申请数据, 绘制全球专利合作创新网络, 如图 9 所示。网络整体结构较为稀疏, 专利合作以学术研究为主体, 集中于高校和科研院所。从创新主体上看, 美国是主要的药物研发创新来源, Columbia University 将二氢小檗碱和四氢小檗碱用

于调节胰岛素分泌和葡萄糖代谢 (WO2008112278A2), 形成核心创新群体; 中国科学院上海药物研究所联合伽文医学研究所和华东师范大学研发二氢小檗碱衍生物 (CN101153039A、CN104327069A) 改善糖耐量和胰岛素抵抗; 韩国 Myongji University 和 Suncheon National University 合作研发包含二氢小檗碱的化合物 (KR1020220093309A), 用于预防和治疗退行性脑神经疾病。总体而言, 二氢小檗碱和四氢小檗碱药物领域专利数量较少, 专利合作创新网络有待进一步巩固, 相关研究仍处于针对不同疾病深入探索的阶段, 有待下一步加深创新研发和市场转化。

基于二氢小檗碱和四氢小檗碱的全球专利数

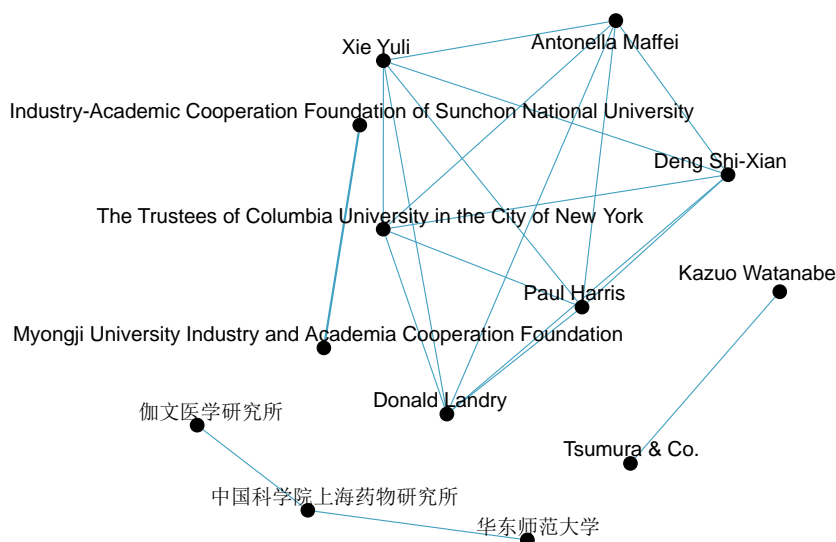


图 9 四氢小檗碱和二氢小檗碱全球专利申请人合作创新网络

Fig. 9 Global patent applicant cooperation and innovation network for dihydroberberine and tetrahydroberberine

据, 从用途分布、地域布局、专利有效性、申请人结构、技术功效 5 个方面进行分析。如图 10 所示, 在全球公开的二氢小檗碱和四氢小檗碱专利中, 中国以 60 件专利申请或授权位居首位, 其次是美国 (30 件)、世界知识产权组织 (20 件)、欧洲专利局 (17 件)、澳大利亚 (8 件)、韩国 (7 件) 和日本 (6 件)。整体来看, 中国的专利主题以药物制备为主, 而国外的专利主题更关注与对糖尿病、帕金森病等疾病的医疗效果。在法律状态方面, 技术领域内有效及审查中的专利共 106 件, 占比 60.2%, 显示出该技术领域具有前沿性与新兴性, 仍处于快速发展阶段。主要专利申请人包括: 美国 Keto Patent Group Inc. (34 件)、中国南京纽邦生物科技有限公司 (26 件)、中国药科大学 (17 件)、中国医学科学院药物

研究所 (12 件) 和美国 Axxess Global Sciences LLC (14 件)。中国作为主要药物研发和应用市场, 具备一定的技术输出优势, 也面临日益激烈的国际竞争形势。美国 Keto Patent Group Inc. 主要聚焦于糖尿病和代谢综合征的治疗, 这也是当前本领域内技术功效的核心主题之一。中国的南京纽邦生物科技有限公司则更关注哺乳动物运动能力提升、疲劳缓解及耐力增强等应用方向, 显示出不同申请主体在研发重点上的差异化布局。

### 3 结语与建议

通过对小檗碱及其衍生物全球专利数据的系统分析可以看出, 该领域技术布局呈现多元化和分化趋势。原小檗碱、盐酸小檗碱、二氢小檗碱和四氢小檗碱均以药物制备为核心, 应用涵盖代谢综合



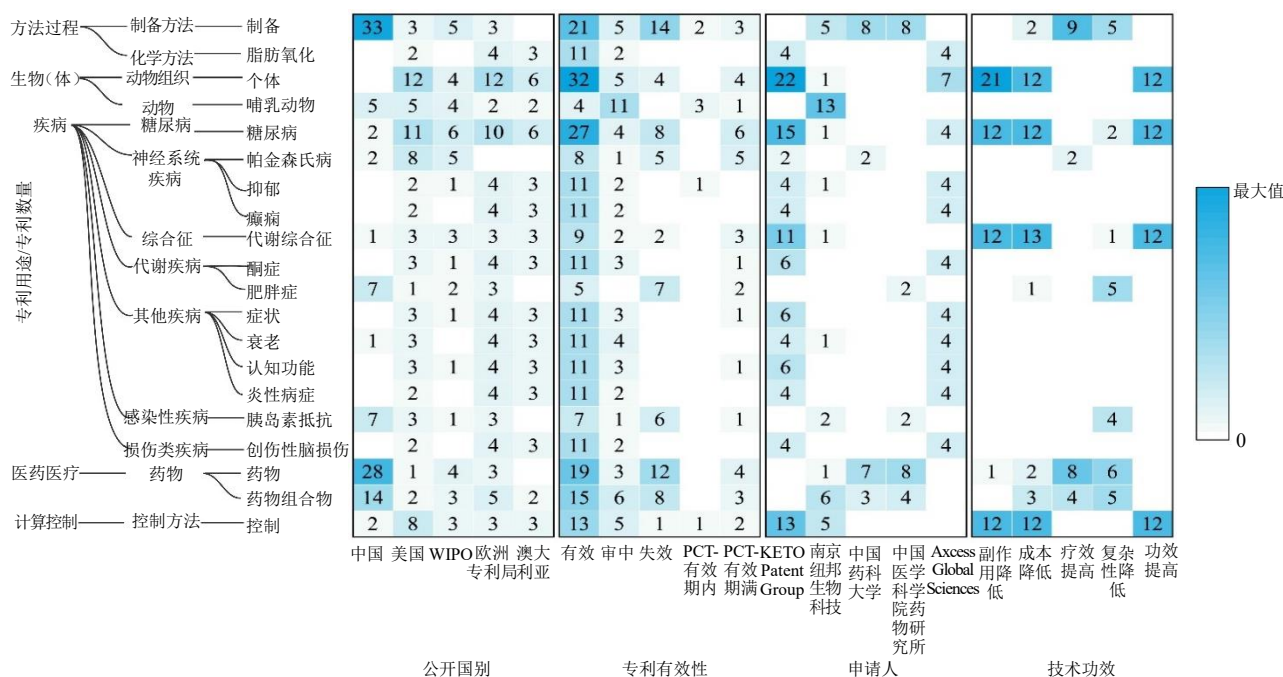


图 10 二氢小檗碱和四氢小檗碱的相关专利多维分布热力图

Fig. 10 Multidimensional distribution heat map of patents related to dihydroberberine and tetrahydroberberine

征、肝病、神经退行性疾病、抗菌抗炎及肿瘤等多个方向。中国在专利数量上占据绝对优势，但有效专利占比和海外布局程度相对有限，部分技术门槛较低，导致市场竞争力和国际影响力有待提升。与此同时，国外申请主体更关注糖尿病、帕金森病等高附加值适应证，注重制剂工艺与分子机制的创新，体现了研发方向的差异化。

针对上述态势，建议国内研发机构和企业保持传统药用优势的同时，加大在共晶物、脂质体、纳米载药系统、复方配伍及结构改造等新型技术上的投入，提升专利质量和国际竞争力；加强与海外科研机构合作，围绕重大临床需求疾病领域开展联合研发，拓宽适应证范围；同时完善海外专利布局，利用 PCT 途径或在重点市场提前布局核心专利，规避国际竞争风险。此外，应关注药物安全性、稳定性和利用率提升等研发热点，推动小檗碱研究由传统中药研究向现代药物工程转化。总体来看，小檗碱及其衍生物在全球仍具较大开发潜力，有望成为中药现代化和国际化的重要突破口。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

[1] 孙吉娜, 汪进林, 谢雄, 等. 小檗碱及其衍生物的研究

进展 [J]. 中国科学: 化学, 2025, 55(8): 2331-2360.

[2] 严锡飞, 郑剑峰, 李卫东. 天然药物小檗碱的化学合成研究进展 [J]. 有机化学, 2021, 41(6): 2217-2227.

[3] 葛莲, 程珊, 吕钦, 等. 小檗碱衍生物的合成及抗菌活性研究 [J]. 中国海洋大学学报: 自然科学版, 2024, 54(2): 106-113.

[4] Ai X P, Yu P L, Peng L X, et al. Berberine: A review of its pharmacokinetics properties and therapeutic potentials in diverse vascular diseases [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 762654.

[5] 陈美琳, 李芝奇, 范琦琦, 等. 小檗碱药理作用及其相关作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(18): 5861-5872.

[6] 吴龙龙, 方方. 小檗碱的结构修饰及其构效关系研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2020, 29(11): 1257-1264.

[7] 周剑雄, 吴送姑, 龚俊波, 等. 小檗碱的药理活性以及提升其口服生物利用度的策略 [J]. 药学报, 2022, 57(5): 1263-1272.

[8] 陈亮, 陈利利, 许海云, 等. 国内外专利挖掘研究进展与前瞻 [J]. 图书情报工作, 2024, 68(2): 110-133.

[9] Sjögren R, Stridh K, Skotare T, et al. Multivariate patent analysis: Using chemometrics to analyze collections of chemical and pharmaceutical patents [J]. *J Chemom*, 2020, 34(1): e3041.

[10] 梅佳华, 王勇森, 查学志, 等. 基于文献计量学的小檗碱研究动态及焦点可视化分析 [J]. 中草药, 2025, 56(17): 6317-6333.

[11] 陈红宁, 顾志荣, 葛斌, 等. 基于 IncoPat 专利数据库的红芪专利格局分析 [J/OL]. 中成药, (2025-04-21) [2025-11-05]. <https://link.cnki.net/urlid/31.1368.R.20250421.1310.002>.

[责任编辑 潘明佳]