·新药述评与论坛·

专利视角下我国抗肿瘤中药研发现状分析

臧美彤,张　静,杨银莉,张　洁
(天津医科大学肿瘤医院,国家肿瘤临床医学研究中心,天津市肿瘤防治重点实验室,天津市恶性肿瘤临床医学研究中心,天津 300060)

[摘要]　本文针对我国抗肿瘤中药的专利申请现状进行分析,旨在为抗肿瘤中药的开发利用和创新发展提供战略建议。以 Patentics 专利数据库为检索平台,对我国抗肿瘤中药的专利申请情况进行检索分析。我国抗肿瘤中药专利申请总量主要经历稳步发展(2000—2012 年)、快速暴发(2013—2015 年)和降温放缓(2016 年至今)3 个阶段,但专利申请质量则呈现相反的趋势,导致专利总有效率偏低(21%)。其中现代医药企业和高校院所申请人的专利质量较高,医药企业的专利申请主要围绕中药提取物及其制备工艺,高校院所的专利申请主要围绕中药组合物和复方制剂。我国抗肿瘤中药的专利申请质量偏低,申请人应注重提升抗肿瘤中药的专利质量,积极借鉴国外专利布局经验,提升校企协同创新能力,助力我国中医药传承创新发展。

[关键词]　专利分析;抗肿瘤;中药;研发现状
[中图分类号]　R979.1　　[文献标志码]　A　　[文章编号]　1003－3734(2021)24－2228－06

Analysis of current research situation of anti-tumor traditional Chinese medicine from the perspective of patents

ZANG Mei-tong, ZHANG Jing, YANG Yin-li, ZHANG Jie
(*Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital*, *National Clinical Research Center for Cancer*, *Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy*, *Tianjin Clinical Research Center for Cancer*, *Tianjin* 300060, *China*)

[**Abstract**]　This paper analyzed the situation of patent applications of anti-tumor traditional Chinese medicine (TCM) in China in order to provide suggestions for the research, development, utilization and innovation of anti-tumor TCM. The Patentics patent database was used as the data source to search and analyze the patent application of anti-tumor TCM in China. The patent applications of anti-tumor TCM in China mainly experienced three stages: steady development (2000—2012), rapid outbreak (2013—2015) and slowing down (2016-present). However, the quality of patent applications showed an opposite trend, resulting in a low patent effective rate (21%). The quality of the patents applied by modern pharmaceutical enterprises and universities showed a higher level. The patent applications of pharmaceutical enterprises mainly focused on the extract of TCM and preparation process, while universities mainly focused on TCM composition and compound preparations. In an overall view, the patent application quality of anti-tumor TCM in China is relatively low, we should improve the patent quality, learn from the foreign patent layout experience, enhance the ability of university-enterprise collaborative innovation, and promote the inheritance and development of TCM.

[**Key words**]　patent analysis; anti-tumor drug; traditional Chinese medicine; current situation of research and development

[基金项目]　国家自然科学基金青年基金资助项目(81703786)

[作者简介]　臧美彤,女,硕士,主要从事医院药学研究。联系电话:(022)23340123,E-mail: tongtongzmt@126.com。
[通讯作者]　张洁,女,硕士,主任药师,主要从事临床药理学及药事管理研究。联系电话:(022)23340123,E-mail: jiezhang1224@163.com。

恶性肿瘤严重危害着人类的生命健康,2020 年国际癌症研究中心(IARC)发布的全球癌症统计数据显示,恶性肿瘤的发病率和死亡率呈快速增长趋势[1]。根据 2019 年世界卫生组织(WHO)的估计,在全球 183 个国家中的 112 个国家年龄 <70 岁的人群中,癌症是第 1 或第 2 大死因[2]。中医药作为中华传统医学的瑰宝,在肿瘤防治领域作用显著,临床实践与研究表明中药具有抑制肿瘤生长、减毒增效、扶正固本等重要作用[3]。因此,在中医药领域开发具有自主知识产权的抗肿瘤新药前景广阔,有利于推动中医药研发和应用创新。

专利文献作为集技术、市场、法律和战略信息于一体的科技文献,能够反映最新的科研进展、市场咨询动态、产业布局和战略方向[4],是了解我国抗肿瘤中药研发成果的重要文献载体。因此本文采用专利分析法,对我国抗肿瘤中药的专利申请情况进行分析,研究近年来我国抗肿瘤中药的研发现状,以期为抗肿瘤中药的开发利用和专利布局提供参考,助力我国中医药的传承创新发展。

1 数据来源及统计方法

Patentics 专利情报数据库(https://www.patentics.com)能够实现对专利的检索、多维度分析和数据下载[5]。本文以 Patentics 专利数据库为检索平台,对我国抗肿瘤中药的专利申请情况进行检索分析。由于我国 2000 年以前的中药专利文件中没有 A61P 分类号,同时专利从申请到公开最长可达 18 个月,因此本文选定的数据范围是 2000 年 1 月至 2019 年 12 月的专利。本文使用的检索式如下:A/(中药 or 中草药 or 中成药 or 中药饮片 or 中药材) and A/(癌 or 癌症 or 肿瘤) not A/(其中药物)and ISD/200001-201912 and IPC/(A61K and A61P35)。检索式中,A 表示标题、摘要和权利要求的检索字段,ISD 表示检索时间段,IPC 为国际专利分类号字段,A61K 表示专利类型为“医用、牙科用或梳妆用的配制品”,A61P35 表示专利类型为“抗肿瘤药”类,检索到与我国抗肿瘤中药相关的专利共 10 284 件。

2 专利申请情况分析

2.1 抗肿瘤中药专利申请趋势分析

2.1.1 专利申请年度分布 如图 1 所示,从申请数量来看,我国抗肿瘤中药的专利申请总量主要经历稳步发展(2000—2012 年)、快速暴发(2013—2015 年)和降温放缓(2016 年至今)3 个阶段,其中 2019 年因部分专利尚处于申请未公开状态,因此 2019 年数据略少于实际申请数量。然而与申请数量相对应的专利申请质量则呈现相反的趋势,图 1 中平均权利要求数反映了历年每件专利的平均权利要求的数量,此数值越大表示被保护的技术越多,则专利质量越高[6-7]。由图可见,随着 2013—2016 年专利申请数量的暴发式增长,专利质量呈现了断崖式下跌的局面,其后 2016 年至今随着专利申请总量的降低,专利质量有所回升。

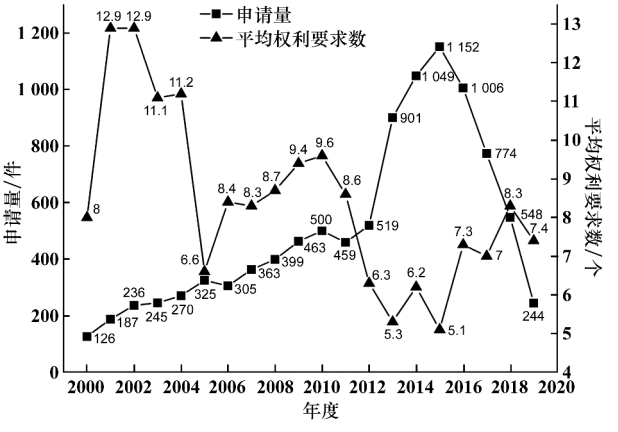


图 1 我国抗肿瘤中药专利申请量和平均权利要求数趋势

2.1.2 专利申请类别分布 我国抗肿瘤中药专利申请的类别分布如表 1 所示,主要集中在 A61P35,A61K36 和 A61K35 类,在总申请量中的占比分别为 97.47%,74.36% 和 43.72%。

表 1 我国抗肿瘤中药专利类别分布

IPC 分类	名称	专利数/件	占比/%
A61P35	抗肿瘤药	10 024	97.47
A61K36	含有来自藻类、苔藓、真菌或植物或其派生物,例如传统草药未确定结构的药物制剂	7 647	74.36
A61K35	含有其有不明结构的原材料或其反应产物的医用配制品	4 496	43.72
A61K09	以特殊物理形状为特征的医药配制品	2 455	23.87
A61K31	含有机有效成分的医药配制品	2 445	23.77
A61K33	含无机有效成分的医用配制品	985	9.58

2.2 专利法律状态及总体质量分析

如图 2 所示,我国抗肿瘤中药专利有效状态的数量占比为 21%,审核中(公开状态)的专利占比为 14%,无效、驳回和撤回等无效专利占比高达

65%。从专利质量看,有效和公开状态专利的平均权利要求数均 >10,远高于无效专利的平均权利要求数。

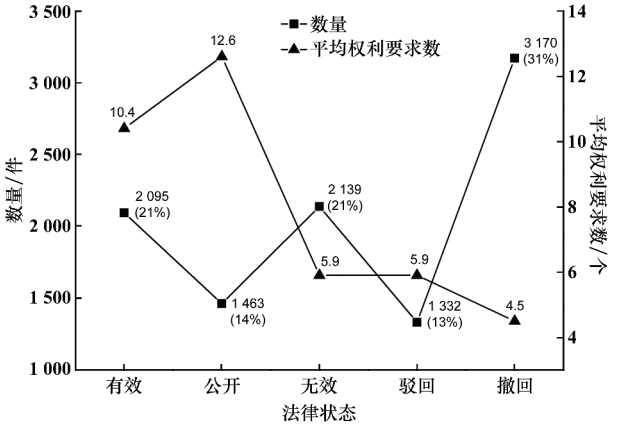


图 2 我国抗肿瘤中药专利法律状态及平均权利要求数

由此可见,我国抗肿瘤中药的专利申请数量虽然庞大,但低质量专利的占比较高,导致专利授权率整体偏低。同时由于低质量专利的市场价值普遍偏低,申请人在专利授权后维持意愿不强,导致部分专利因没有缴纳年费而失效。

2.3 专利申请人排名及其专利质量分析

以专利申请量为度量值,由 Patentics 专利数据库的检索分析数据可以看出,抗肿瘤中药专利申请总量位列前 20 名的专利申请人中,企业申请人为 8 个,大学、科研院所、医院申请人为 9 个,个人申请为 3 个,申请总量为 1 249 件,占专利申请总量的 12.12%。

通过对位列前 20 名的申请人专利质量进行分析得到图 3 所示结果,其中专利度指平均专利权项个数,数值越大表示专利质量越高;特征度指平均主权项技术特征个数,一般以小为佳;撤回率指主动或被动撤回专利占总申请量比例;授权率指所申请专利获得授权的比例;生命期指专利平均维护年限,越大表示专利潜在价值越高;被引用度指专利的平均被引用篇数,一般以大为佳。

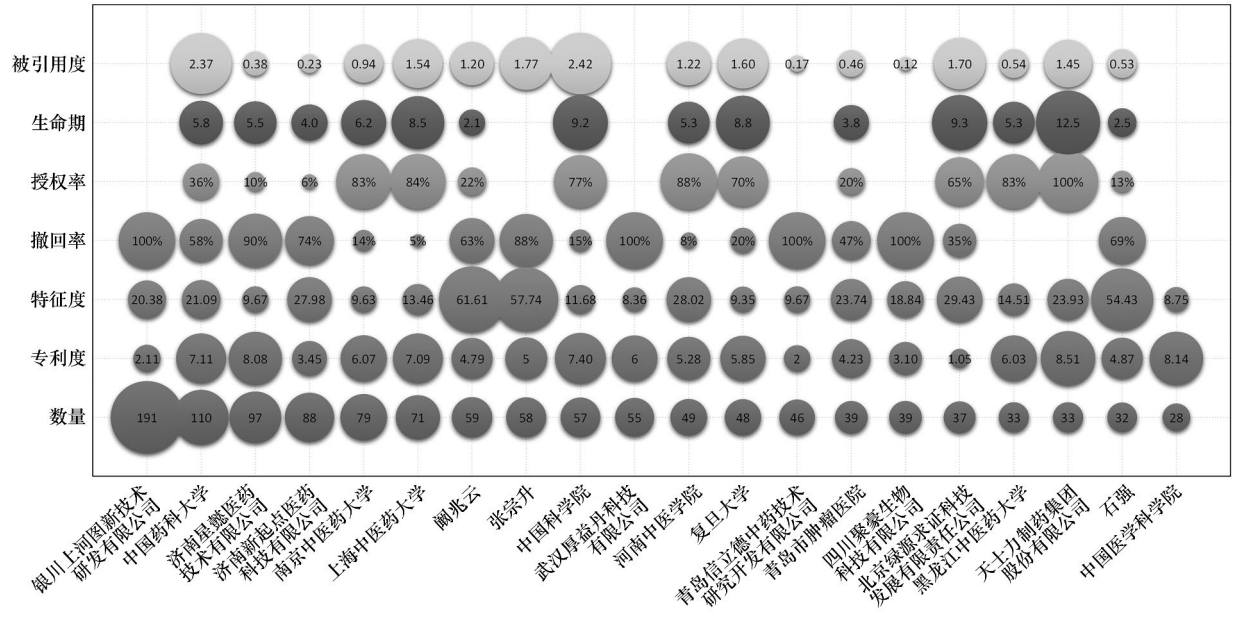


图 3 位列前 20 名的专利申请人及其专利申请概况

由图 3 可以看到,在企业申请人中,银川上河图新技术研发有限公司的专利申请量虽然位居第一,但其专利度只有 2.11,并且撤回率为 100%,可以推测其专利申请质量普遍偏低,无法通过专利审查。与之情况类似的还有武汉厚益丹科技有限公司、青岛信立德中药技术研究开发有限公司和四川聚豪生物科技有限公司。通过分析几位申请人的专利申请数据发现,其专利申请年份主要集中在 2013—2015 年,其中以 2015 年的申请量最高,这与图 1 所示结果相吻合。大量的低质量专利拉高了专利申请量,但极大地降低了专利平均质量,这可能与当时的专利申请补贴政策有关。与之相对应的是天士力制药集团股份有限公司,虽然专利申请数量只有 33 个,但其专利度达到了 8.51,同时授

权率达到 100%，而专利的生命期也达到了 12.5 年，3 项指标均居首位。由此可见天士力制药集团股份有限公司的专利质量非常高，并且其专利具有极大的潜在市场价值，使得申请人有强烈的缴费维护意愿。

由图 3 可以看到，在大学、医院和科研院所申请人中，南京中医药大学、上海中医药大学和中国科学院所申请专利的申请量、专利度、特征度、撤回率和授权率等指标排名靠前，表明申请人在重视专利数量产出的同时也注重专利质量的提升。

由图 3 可以看到，个人申请人的专利虽然存在部分授权，但其专利的特征度指标非常高，可以推断是申请人通过堆叠权利要求限定词，使专利具有非常小的保护范围等主动降低专利质量的方法通过专利审查，因此其专利的潜在价值偏低。

2.4 重点专利申请人分析

2.4.1 企业申请人 天士力制药集团股份有限公司在 2000—2019 年共申请了 33 件专利，其专利的授权率为 100%，是申请量和授权率最高的企业申请人，因此本文以天士力制药集团股份有限公司作为重点的企业申请人进行分析。天士力制药集团股份有限公司是我国中药现代化的标志性企业，入选 2019 年度“中华民族医药百强品牌企业”，主要从事滴丸剂、颗粒剂、硬胶囊剂、软胶囊剂、片剂、丸剂的生产，表 2 所示为天士力制药集团股份有限公司申请的主要抗肿瘤中药专利信息。

表 2 天士力制药集团股份有限公司主要抗肿瘤中药专利

专利申请号	专利名称	授权公告日	权利要求数/个
CN200410004443.4	一种用于治疗肿瘤的中药冻干粉针剂制备方法	2006－04－05	7
CN200610014214.X	一种治疗肿瘤的中药粉针剂及其制备方法	2011－06－08	16
CN200710150136.0	王不留行有效组分及其制备方法与用途	2012－04－18	10
CN200710150137.5	一种白鲜皮的有效组分及其制备方法与用途	2012－03－07	10
CN200710150138.X	一种五倍子的有效组分及其制备方法与用途	2012－02－15	10
CN200710150139.4	五倍子的有效组分及其制备方法与用途	2011－11－30	10
CN200710150140.7	一种五味子的有效组分及其制备方法与用途	2011－09－21	10
CN200710150154.9	五倍子有效组分及其制备方法与用途	2012－04－18	6
CN200910228458.1	人参次苷提取物及制备方法	2013－12－04	10
CN200910228459.6	人参次苷 H 提取物及制备方法	2013－09－11	10
CN200910228461.3	一种人参次苷 H 提取物及其制备方法	2013－09－11	9
CN200910228462.8	人参皂苷 Rh2 提取物及制备方法	2013－10－02	10
CN200910228463.2	一种人参皂苷 Rh2 提取物及制备方法	2014－01－15	10
CN200910228486.3	一种人参次苷 H 提取物及制备方法	2014－05－14	9
CN201010566647.2	丹酚酸 L 在制备治疗肿瘤药物中的应用	2015－06－17	13

从专利技术内容上看，天士力制药集团股份有限公司主要围绕中药提取物及其制备工艺领域进行专利布局，以五味子、人参、白鲜皮和王不留行等中药材为基础进行研究。主要专利包括：“五倍子有效组分及其制备方法与用途”（专利号：CN200710150139.4）、“一种人参次苷 H 提取物及制备方法”（专利号：CN200910228486.3）、“一种白鲜皮的有效组分及其制备方法与用途”（专利号：CN200710150137.5）和“王不留行有效组分及其制备方法与用途”（专利号：CN200710150136.0）等，在专利中详细介绍了有效组分的提取步骤，并提供了提取物或有效组分抑制肿瘤细胞的实验数据作为疗效和安全性的依据。

2.4.2 高校院所申请人 南京中医药大学在抗肿瘤中药专利的申请量和专利质量方面均位居前列，故以南京中医药大学作为重点的高校院所申请人进行分析。南京中医药大学在 2000—2019 年申请的专利中，目前处于有效和公开状态的共 45 件，其中有效专利 38 件，表 3 所示为南京中医药大学申请的主要抗肿瘤中药专利信息。

表 3 南京中医药大学主要抗肿瘤中药专利

专利申请号	专利名称	授权公告日	权利要求数/个
CN201110302307.3	一种抗肿瘤药物及其制备方法和应用	2014-04-16	7
CN201110313737.5	一种治疗肝癌的中药癌毒方及其在制药中的应用	2014-04-16	2
CN201210275460.6	一种抗乳腺癌转移复发中药复方及其制备方法和应用	2014-01-29	4
CN201310079474.5	治疗胃癌的含补骨脂素的中药组合物及其制备方法和应用	2014-11-26	10
CN201410053527.0	一种具有抗肿瘤活性的中药组合物	2017-06-23	6
CN201410329063.1	一种治疗胃癌的中药组合物及其制备方法	2017-01-11	6
CN201510252511.7	具有抗肿瘤活性的中药组合物及其制备方法和应用	2018-05-01	8
CN201510252593.5	一种具有抗肿瘤活性的中药复方组合物及其制备方法和应用	2018-06-26	8
CN201510252875.5	一种具有抗胃癌活性的中药组合物及其制备方法和应用	2018-04-03	7
CN201510254002.8	具有抗结直肠癌活性的中药组合物及其制备方法和应用	2018-04-03	7
CN201510254309.8	一种具有抗肺癌活性的中药组合物及其制备方法和应用	2018-04-03	7
CN201510254342.0	具有抗肝癌活性的中药复方组合物及其制备方法和应用	2018-05-01	7
CN201510254427.9	具有抗乳腺癌活性的中药复方组合物及其制备方法和应用	2018-03-02	7
CN201510254685.7	具有抗甲状腺癌活性的中药组合物及其制备方法和应用	2018-04-03	7
CN201510254816.1	具有抗食道癌活性的中药组合物及其制备方法和应用	2018-04-03	7
CN201510254817.6	具有抗脑癌活性的中药组合物及其制备方法和应用	2018-05-01	7
CN201510523874.X	一种具有抗胃癌作用的组合物及其应用	2018-11-06	5
CN201510524397.9	一种具有抗肿瘤作用的组合物及其应用	2019-03-05	9
CN201710220609.3	一种具有防治胃癌前病变的中药组合物及其制备方法与应用	2020-08-04	9
CN201810469779.X	一种具有抗皮肤癌作用的组合物及其制备方法与应用	2020-07-24	9

从专利技术内容上看,南京中医药大学的有效抗肿瘤中药专利主要围绕中药组合物、复方制剂及其制备方法开展专利布局。例如,“一种治疗肝癌的中药癌毒方及其在制药中的应用”(专利号:CN201110313737.5)应用于肝癌的治疗,并提供了抗肝癌的实验数据;“一种治疗胃癌的中药组合物及其制备方法”(专利号:CN201410329063.1)应用于胃癌的治疗,并提供了抗胃癌的实验数据;此外还有对乳腺癌、脑癌、结直肠癌、食道癌、皮肤癌等癌症的中药组合物或复方制剂的专利,同时申请了颗粒剂、胶囊剂、片剂、溶液剂等多种剂型的保护。

3 讨论

3.1 加强专利质量提升工作

自 2000 年以来,抗肿瘤中药专利申请量显著增加,特别是 2013—2015 年呈现暴发式增长,这主要得益于我国知识产权意识的加强,特别是《国家知识产权战略纲要》、《中医药传统知识保护研究纲要》等战略性指导文件的实施起到了积极的促进作用[8-9]。但是在专利申请量暴发式增长的同时,专利质量却呈现“断崖式”下跌,这与短期不合理的政府奖励政策刺激有很大关系[10]。以不同类型的专利申请人来看,新生医药企业和个人申请人的专利质量较低,而大型现代化医药企业和高校研究院所的专利质量较高。因此,在提高抗肿瘤中药知识产权保护意识的基础上,应及时转变政府专利奖励政策导向,完善专利成果考核机制,提升中药技术创新水平。

3.2 借鉴国外的专利布局经验

区别于其他技术成果,中药知识产权的保护具有其特殊性,一方面中医药传承数千年,多数经典良方已处于公开状态,例如老中医的临床验方和医疗机构的中药制剂;另一方面,中药大多为复方制剂,不具备西药专利保护范围的有界性和技术特征的清晰性[11],因此在中药专利保护方面应积极寻求破局之法。据文献介绍,在国际中药市场中,日本的中药销售总额是我国中药销售额的 10 余倍[11]。日本汉方医学来源于中医学,其汉方与中医古典名方有诸多相似之处,日本在汉方医药专利布局上具有 2 个重要特点:① 重视国际市场的专利布局。② 在组方改造(将经方整方作为可选组分应用到核心发明中)和剂型改进方面有突出优势。而我国作为中医药的起源国,在中药炮制和药味增减改造组方上有着突出优势[12]。因此,在继续发挥我国中药专利技术特长的同时,可以积极借鉴日本在中药经典方剂

中的专利申请和保护策略,强化我国抗肿瘤中药的专利布局能力。

3.3 加强抗肿瘤中药研究的校企协同创新

从天士力制药集团股份有限公司和南京中医药大学抗肿瘤中药专利的分析中可以发现,天士力制药集团股份有限公司的有效专利主要围绕中药提取物及制备工艺,而南京中医药大学的有效专利主要围绕中药组合物或中药复方制剂。这表明现代化医药企业的提取设备较为先进并且制备工艺成熟,高校院所具有较高的中医理论水平和许多有效的抗肿瘤方剂[13],两者具有互补优势。因此,我国应不断推进校企产学研合作,加强抗肿瘤中药研究的协同创新工作。

中药是中华民族传承数千年民族智慧的结晶,也是文化思想的体现,因此推进抗肿瘤中药的创新研究,是对中医药的传承和发扬,也是中医药对世界人民的馈赠。结合自身特长、总结过往经验,探索出一条符合中国国情的抗肿瘤中药研发和产业化发展之路,使中医药能够更好地保障人民的健康,推动健康中国的建设。

[参 考 文 献]

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, *et al*. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021,71(3):209 - 249.

[2] BRAY F, LAVERSANNE M, WEIDERPASS E, *et al*. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide[J]. *Cancer*, 2021, 127(16):3029 - 3030.

[3] XIANG YN, GUO ZM, ZHU PF, *et al*. Traditional Chinese medicine as a cancer treatment: modern perspectives of ancient but advanced science[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(5): 1958 - 1975.

[4] 梁凯桐, 魏裕涛, 刘子志. 我国中药治疗高死亡率疾病的发明专利分布研究——基于国际专利分类号 A61P 的分析机制[J]. 中草药, 2020, 51(17): 4598 - 4604.

[5] 杨琳琳, 王青, 段洁. Patentics 和 incoPat 两种专利检索系统的体验之对比[J]. 专利代理, 2019(2): 88 - 92.

[6] 王彦峰, 宸铁梅, 刘海波. 黄芩专利格局分析[J]. 中草药, 2019, 50(20): 5117 - 5124.

[7] 郭青, 戚湧, 高盼军. 基于技术、法律和经济三位一体的专利质量评价及应用研究[J]. 中国发明与专利, 2021, 18(1): 21 - 29.

[8] 郭德海, 束云, 王冰, 等. 非小细胞肺癌相关国内外中药发明专利分析[J]. 世界中医药, 2019, 14(12): 3400 - 3405.

[9] 陈创荣, 冯毅翀, 陈旭红, 等. 抗肿瘤中药专利申请分析及其建议[J]. 中医肿瘤学杂志, 2021, 3(1): 12, 21 - 24.

[10] 曾莉, 蒋文蹊. 江苏中药发明专利申请质量研究[J]. 科技与经济, 2020, 33(1): 41 - 45.

[11] 郭越, 汤少梁. 专利保护视角下我国中药保护现状与对策探讨[J]. 中国卫生事业管理, 2016, 33(7): 520 - 523.

[12] 辛雪, 黄大智. 从专利分析角度比较中国和日本经典方剂的新药研究[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(5): 487 - 493.

[13] LIN YC, HUANG WT, OU SC, *et al*. Neural network analysis of Chinese herbal medicine prescriptions for patients with colorectal cancer[J]. *Compl Ther Med*, 2019, 42(12): 279 - 285.

编辑:王宇梅/接受日期:2021 - 11 - 01