

浅谈我国经典名方的专利保护现状及思考

赵帅眉¹, 宋江秀¹, 杜茂波², 袁亚男^{2*}

(1. 国家知识产权局 专利局医药生物发明审查部, 北京 100088;

2. 中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700)

[摘要] 经典名方是中医药留给现代人的宝贵文化遗产, 2018年11月国务院发布《2018年深入实施国家知识产权战略加快建设知识产权强国推进计划》, 其中明确提出加强古代经典名方类中药制剂知识产权保护。目前我国经典名方的知识产权保护现状如何, 该文从国家药典委员会制定发布的2015年版《中国药典》一部中选取3首已上市的代表性方剂六味地黄丸、生脉散和桂枝茯苓丸进行相关专利分析, 折射出我国目前经典名方的专利保护现状为: 首先, 近几年经典名方的相关专利申请量有所下降, 与近几年的药品注册审批政策呈正相关, 国家提倡的加大经典名方的知识产权保护的政策红利尚未反映在专利申请上, 也许与药品研发周期长有关; 其次, 与中医药领域专利申请以个人申请为主不同, 经典名方的相关专利申请以企业为主, 并且在授权专利中, 企业的授权率相对最高; 第三, 在对经典名方的研发中, 以改进制备方法和剂型这2种技术主题为主, 但这两类授权专利在后续市场运用上有颇多阻力, 需要创新主体在经典名方的二次开发利用上寻找新的突破口。

[关键词] 六味地黄丸; 生脉散; 桂枝茯苓丸; 经典名方; 专利分析

Current situation and consideration of patent protection in classical representative famous prescriptions in China

ZHAO Shuai-mei¹, SONG Jiang-xiu¹, DU Mao-bo², YUAN Ya-nan^{2*}

(1. Pharmaceutical and Biological Examination Department, China National Intellectual Property Administration, Beijing 100088, China;

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

[Abstract] Classical Representative Famous Prescription is the valuable cultural heritage of Chinese medicine. In November 2018, the State Council issued the "Intensive Implementation of the National Intellectual Property Strategy in 2018 to Accelerate the Construction of IP Strong Country", explicitly proposing to strengthen the intellectual property protection of Classical Representative Famous Prescription. How about the current situation of intellectual property protection of lassical Representative Famous Prescription in China? We selected Liuwei Dihuang Pills, Shengmai Powder and Guizhi Fuling Pills (three representative drugs on market) from *Chinese Pharmacopoeia 2015 Volume I* issued by Chinese Pharmacopoeia Commission to analyze their patent layout, reflecting its status quo of patent protection as follows: first, in recent years, the number of related patent applications for Classical Representative Famous Prescriptions has declined, which was positively correlated with the drug registration and approval policies in recent years, but the policy dividend has not been reflected in the patent application, which may be related to the long period of pharmaceutical R&D; secondly, the patent applicant in the field of Chinese medicine is mainly based on individuals, but the applicant of Classical Representative Famous Prescription is mainly of enterprises, and in addition, the company applicants have the highest authorization rate; thirdly, the main technologies are to improve preparation method and the dosage form in the research and development of Classical Representative Famous Prescription, but these two types of authorized patents have much difficulty in further application on the market. Therefore, the innovative entities shall look for a new breakthrough in secondary development and utilization of Classical Representative Famous Prescriptions.

[Key words] Liuwei Dihuang Pills; Shengmai Powder; Guizhi Fuling Pills; Classical Representative Famous Prescription; patent layout

doi: 10.19540/j.cnki.cjcm.20190629.305

[收稿日期] 2019-03-04

[通信作者] * 袁亚男, 副研究员, E-mail: ynyuan@icmm.ac.cn

中医药作为中华文明的杰出代表,是中国各族人民在几千年生产生活实践与疾病作斗争中逐步形成并不断丰富发展的医学科学,不仅为中华民族繁衍昌盛作出了卓越贡献,也对世界文明进步产生了积极影响。其中,经典名方是中医药留给现代人类的宝贵遗产,以其确切的疗效和较高的安全性,数百年、数千年传承,经久不衰,六味地黄丸系列、生脉散系列、安宫牛黄丸等以经典名方为基础开发的制剂,至今仍然是公认的名优中成药。

近年来,中医药发展上升为国家战略,全面振兴中医药,特别是中医药最精华部分的经典名方的创新开发对中医药发展有着重要作用,为此国家先后出台了一系列政策促进和激励经典名方的现代化开发、利用和保护。2008年实施的《中药注册管理补充规定》首次明确了来源于古代经典名方的中药复方制剂的注册管理要求。2016年《中医药发展战略规划纲要(2016—2030年)》强调,要加强中医药传统知识保护与技术挖掘。2017年正式施行的《中医药法》,明确提出加强古代经典名方的中药复方制剂开发。2018年4月国家中医药管理局会同国家药品监督管理局制定发布《古代经典名方目录(第一批)》。2018年6月国家药品监督管理局发布了《中药经典名方复方制剂简化注册审批管理规定》。2018年11月国务院发布《2018年深入实施国家知识产权战略加快建设知识产权强国推进计划》,其中明确提出,加强古代经典名方类中药制剂知识产权保护,推动中药产业知识产权联盟建设。这些政策法规向前激励经典名方创新开发,向后强调对创新经典名方的知识产权保护,给国内中药企业发展带来新的契机。

在新的历史时期,如何在法规政策下更好地开展经典名方的研究、开发与保护,这是值得每一位中医药从业者思考的问题。有学者提出经典名方作为中医药传承发展的突破口之一,目录制管理的经典名方中药复方制剂研发、上市经典名方产品的二次开发、源于经典名方的中药新药研发,是经典名方研发的3条路径^[1]。本文拟通过从2015年版《中国药典》一部中选取代表性的六味地黄丸、生脉饮和桂枝茯苓丸为范例,进行专利分析,来进一步探究我国目前经典名方的技术、专利保护现状,为今后经典名方的研究、开发和保护提供参考。

1 数据来源

通过方剂检索的方式在国家知识产权局S系统的中国药物专利数据库中进行检索,以方剂的药味为检索要素,检索日为2019年1月8日,检索时该数据库更新至2018年8月29日前公开的专利文献。获得初步检索结果,依次浏览将明显噪音专利剔除,最终得到六味地黄丸相关专利104篇,生脉散相关专利98篇,桂枝茯苓丸相关专利35篇,利用Excel对专利申请数据进行统计分析。

2 相关专利分析

六味地黄丸出自宋代钱乙的《小儿药证直诀》,载称地黄

圆,后世由《正体类要》改称六味地黄丸,为治小儿“五迟”(即立迟、行迟、发迟、齿迟、语迟)而设。本方系将张仲景《金匮要略》的肾气丸减去桂枝、附子,易干地黄为熟地黄而成。方中包括熟地黄、山茱萸、干山药、泽泻、牡丹皮、白茯苓,为治疗肾阴虚证的基本方。原方主治“肾怯失音,咽开不合,神不足,目中白睛多,面眊白症”。现代临床主治腰膝酸软、头晕目眩、耳鸣耳聋、盗汗、遗精、消渴、骨蒸潮热、手足心热、口咽干燥、牙齿动摇、足跟作痛、小便淋沥,以及小儿囟门不合、舌红少苔、脉沉细数^[2]。

生脉散首载于《医学启源》,定型于《内外伤辨惑论》,完善于《医方考》,成熟于《医方集解》。由人参、麦冬、五味子3味中药组成,是益气养阴、生津敛汗的经典名方,多取其补肺、益气、养阴之功,常用来治疗暑热伤肺、耗气伤阴及久咳肺虚、气阴两伤之证。近代医学使其广泛应用于心血管疾病的治疗中^[3]。

桂枝茯苓丸是妇科常用方剂,出自东汉张仲景《金匮要略·妇人妊娠病脉证并治第二十》,用治妇人宿有-瘕所致妊娠胎动,漏下不止。方由桂枝、茯苓、牡丹皮、桃仁、赤芍5味药组成,功能活血利水,缓消癥结。现代医学多用于治疗子宫肌瘤、卵巢囊肿、盆腔炎症性包块、妇科恶性肿瘤及术后协助治疗^[4]。

2.1 专利申请整体趋势

早在1990年有了六味地黄丸相关的第1件申请,桂枝茯苓丸相关专利申请相对较晚,2001年有了第1件。3首方剂的整体申请趋势见图1~3,2000年前的相关专利申请量低,可视为处于技术萌芽阶段;2000—2012年申请量有所上升,处于技术发展阶段,其中生脉散的申请量高峰在2008年,其余2种方剂在2008年也有一个相对申请量高峰,这或许与2008年实施的《中药注册管理补充规定》首次明确了来源于古代经典名方的中药复方制剂的注册管理要求有关,这一时期的专利技术集中在对剂型和制备方法的改进上;但在2012年之后申请量有所降低,这或许与药监局收紧新药审批政策、中药新药注册审批疲软有关,随着技术的发展这一时期的专利申请多见于对新用途的发现。从这3首方剂的申请整体趋势可见经典名方类专利申请与政策导向紧密相关,而目前,经典名方创新开发政策法规落地带来的利好尚未集中反映到专利申请中,由此可见,如何创新开发好经典名方是一个有待思考的问题。

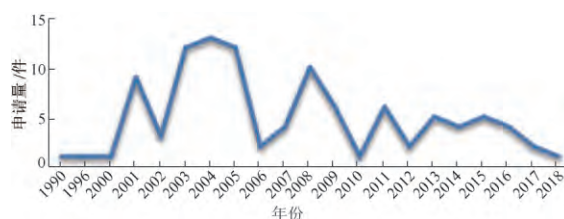


图1 六味地黄丸相关专利申请趋势

Fig.1 The application trend of Liuwei Dihuang Pills

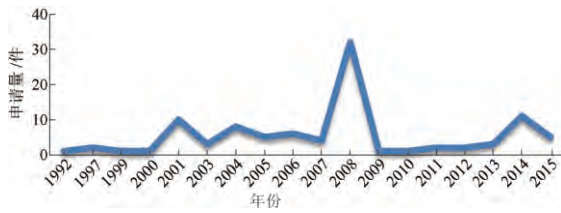


图2 生脉散相关专利申请趋势

Fig.2 The application trend of Shengmai Powder

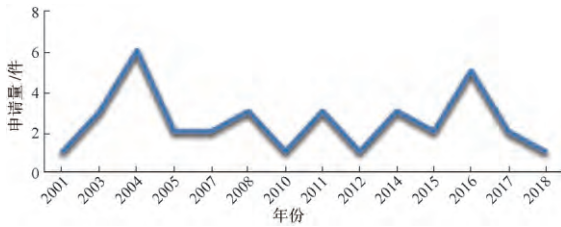


图3 桂枝茯苓丸相关专利申请趋势

Fig.3 The application trend of Guizhi Fuling Pills

2.2 申请人分析

2.2.1 申请人类型 中成药,即稳定配伍的中药组合物很大比例来源于中医临床验方,通常由医生经过多年的临床经验总结得到;中药组合物的其他来源还有企业或科研院所的相关研究。由于中医行业存在较多的个体行医者等情况,在中药专利申请过程中,个人申请偏多的情况较为突出;相关大专院校中由师生团队进行较为系统和全面的研究时,则通常形成了大专院校为申请人的申请。因此基于中药行业内研究、生产和专利申请情况,将申请人分为如下4种类型:个人申请、企业申请、科研院所申请(包含医院和研究所等)和大专院校申请。

通过对这3首方剂的申请人类型分析发现,六味地黄丸相关申请中,企业申请占53%;生脉散相关申请中,企业申请占62%;桂枝茯苓丸相关申请中,企业申请占77%,见表1,由此可以预期在经典名方的相关研发中,以企业为主体;同时大专院校与科研院所的申请量之和占20%左右,这一结论与中药领域申请以个人申请为主的状态不同,可见对于经典名方的研发是以创新主体为主,这对于整个产业的发展是非常有利的。

表1 3首方剂相关专利申请-申请人类型分布

方剂	企业	科研院所	大专院校	个人
六味地黄丸	53	8	9	30
生脉散	62	2	19	17
桂枝茯苓丸	77	6	9	8

2.2.2 主要申请人 再通过对主要申请人进行分析,发现3首方剂中申请量排名靠前的申请人均是以企业为主,见图4~6,其中六味地黄丸相关专利申请量排名前十的申请人中有6家企业、2家科研院所、其余为个人;生脉散相关专利申请量排名前十的申请人有4家企业、3所大学、其余为个人;桂枝茯苓丸相关专利申请数量相对较少,其中江苏康缘药业股份有限公司独占鳌头,申请量最多,这与该企业的重点研发项目是桂枝茯苓丸有关。在这些企业申请人中包括贵州益佰、江苏康缘、江西汇仁、天津天士力等知名企业。可见,对于经典名方的研究是以企业和科研院所、大专院校等创新主体为主,这与上节申请人类型分析的结论相同,创新主体对于经典名方的重视有利于其二次开发研究。

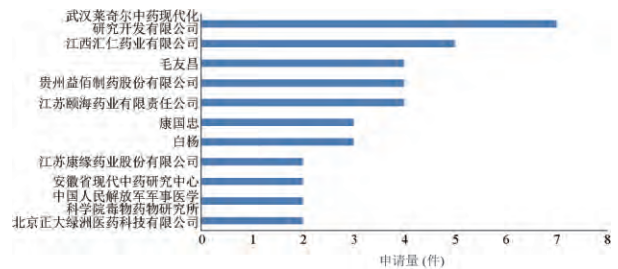


图4 六味地黄丸相关专利的主要申请人排名

Fig.4 The ranking of main applicant in Liuwei Dihuang Pills

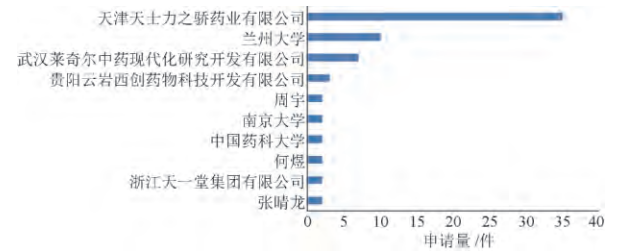


图5 生脉散相关专利的主要申请人排名

Fig.5 The ranking of main applicant in Shengmai Powder

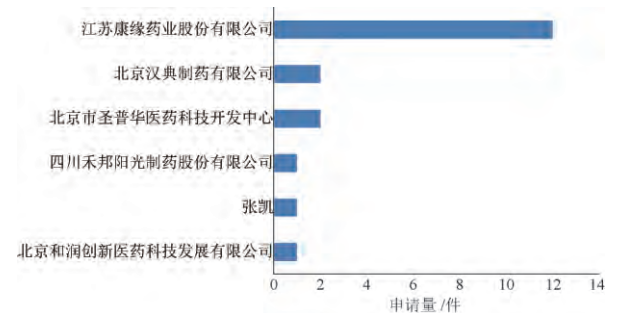


图6 桂枝茯苓丸相关专利的主要申请人排名

Fig.6 The ranking of main applicant in Guizhi Fuling Pills

选取其中有代表性的公司深入分析,江西汇仁药业有5

件六味地黄丸的相关申请,全部授权,这5件相关申请的技术主题包括产品、制备方法和检测方法,如产品类的剂型改进:CN1785345A 涉及六味地黄快速分散固体制剂、CN1712061A 涉及六味地黄异形浓缩制剂;制备方法改进:CN101485689A 涉及六味地黄丸的制备技术改进,所得丸剂载药量大,服用量更少,堆密度较大,占用体积小,具有适中的流动性,使用方便、CN101485690A 涉及六味地黄片制备方法改进,使得片剂具有较大载药量、可以明显减少服用数量的、节省包装材料;质量检测方法:CN102106939A 涉及1种六味地黄丸浓缩丸提取浓缩液质量检测方法。通过检索江西汇仁药业有限公司的药品注册情况发现该公司共有六味地黄丸相关药品批准文号3件,涉及六味地黄水蜜丸、六味地黄大蜜丸以及六味地黄浓缩丸,可见该公司的六味地黄相关产品既有专利保护又有药品批准文号,这对于产品上市后进一步取得市场、防止其他企业仿造非常有利,也反映了企业的专利保护意识。

天津天士力之骄药业有限公司以系列心脑血管中药冻干粉针、水针和大输液等剂型为重点,其共有35件生脉散的相关专利,34件授权,1件驳回。授权的34件申请中包括2件产品类申请和32件制备方法类申请,产品类申请包括CN101085190A 涉及生脉有效部位组合物及其冻干粉针剂,对生脉散的有效成分具体限定、CN101085191A 涉及含人参皂苷、麦冬皂苷和五味子总木脂素的生脉提取物以及含该提取物的粉针剂与滴丸;制备方法类申请的技术均是围绕人参、麦冬、五味子的提取方法或制剂的制备方法进行改进。2件产品类申请年份为2006年,32件制备方法的申请年份为2008年。通过检索天津天士力之骄制药股份有限公司的药品注册情况,该公司有生脉散相关的药品批准文号1件,注射用益气复脉冻干粉,可见该公司的益气复脉冻干粉既有专利保护又有批准文号,并且该公司的知识产权保护意识较强,围绕该产品进行了系列专利申请,构建了专利池,有利于保护核心专利产品。

2.3 授权专利分析

2.3.1 授权情况 发明专利申请通过实质审查后认为符合专利法及其实施细则等要求后将给予授权,授权的发明将得到法律保护,同时授权的发明意味着其技术得到了认可,相较于同类技术而言具有新颖性,因此本文主要分析3首方剂的授权情况及相关技术,以期对经典名方的技术开发有所启示。

在104件六味地黄丸相关专利申请中,授权专利共40件,占总申请量的38.5%;98件生脉散相关专利申请中,授权专利共54件,占总申请量的55.1%;35件桂枝茯苓丸相关专利申请中,授权专利共17件,占总申请量的48.6%。由于部分申请日靠后的专利还在审查过程中,该数据仅代表检索日前已完成审查的申请情况。从整体授权率情况看,经典名方的授权率并不高,说明其创新能力有待加强。

再进一步分析已授权专利的申请人类型,见表2,发现这

3首方剂的授权专利大部分集中在企业,这也进一步印证在经典名方的研发方面企业的创新能力较强、研发投入高;科研院所和大专院校对经典方剂的研发投入和创新能力一般;个人申请的授权率相对较低,突出了个人申请质量不高,总体创新水平有限的特点。

表2 3首方剂相关专利申请-授权专利申请人类型分布

Table 2 The related patent application of the three prescriptions-the distribution of applicant in authorized patent %

方剂	授权率			
	企业	科研院所	大专院校	个人
六味地黄丸	67	13	8	12
生脉散	74	4	15	7
桂枝茯苓丸	64	12	12	12

2.3.2 授权专利的技术主题类型 通过对3首方剂相关专利申请的主体类型进行分析见图7~9,在40件六味地黄丸相关授权专利中,制备方法类专利有18件占授权专利总数的45%、剂型改进类专利有12件占授权专利总数的30%;在54件生脉散相关授权专利中,制备方法类专利有36件占授权专利总数的66.7%、剂型改进类专利有5件占授权专利总数的13.9%;17件桂枝茯苓丸相关授权专利中,剂型改进类专利有7件占授权专利总数的41.2%、制备方法类专利有5件占授权专利总数的29.4%。可见,这3首方剂的相关专利申请的主体类型均是以制备方法和剂型改进为主,二者均占了总数的75%以上;同时,还出现的主体类型包括检测方法、新的制药用途、提取有效成分以及改变用量配比的组合物。由此可以预期经典名方的再次开发基本是以剂型改进和制备方法改进为主,而寻找新的制药用途以及将原料药进一步纯化提取有效成分进行组合为经典名方的研发提供新的思路。

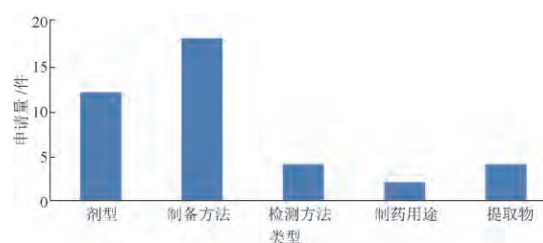


图7 六味地黄丸相关授权专利的主题类型

Fig.7 The subject type of authorized patent in Liuwei Dihuang Pills

3 经典名方保护现状及保护策略建议

3.1 保护现状

通过对六味地黄丸、生脉散以及桂枝茯苓丸这3首经典名方的相关专利分析折射出我国目前经典名方的专利保护现状。

首先,近几年经典名方的相关专利申请量有所下降,与

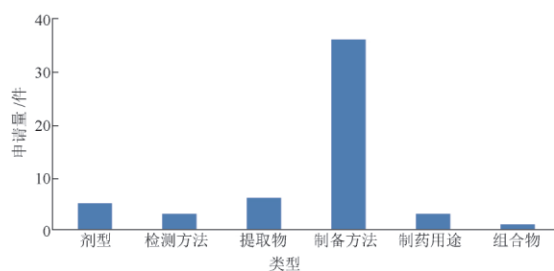


图8 生脉散相关授权专利的主题类型

Fig.8 The subject type of authorized patent in Shengmai Powder

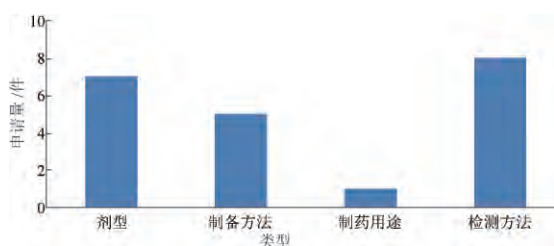


图9 桂枝茯苓丸相关授权专利的主题类型

Fig.9 The subject type of authorized patent in Guizhi Fuling Pill

近几年的药品注册审批政策呈正相关,国家提倡的加大经典名方的知识产权保护的政策红利尚未反映在专利申请上,也许与药品研发周期长有关。

其次,与中医药领域专利申请以个人申请为主不同,经典名方的相关专利申请以企业为主,并且在授权专利中,企业的授权率相对最高,说明企业的创新研发水平相对较高,这对于整个产业的发展是非常有利的。同时,部分企业重视利用专利保护这一利器来保护创新,例如天津天士力之骄有限公司,围绕核心产品生脉粉针剂进行了一系列相关专利保护,但部分企业的专利保护意识还需加强,在专利申请过程中仅申请了1~2件核心专利,缺乏围绕核心产品专利产品构建专利池以更好保护创新意识。

第三,纵观相关授权专利的技术主题不难发现,在对经典名方的研发中,仍然是以改进制备方法和剂型这2种为主,由于制备方法类授权发明在后续的侵权认定中存在诸多难点而药监局在新药审批中对同类药物的不同剂型审批要求甚高,将使得这两类授权专利在后续市场运用上有颇多阻力,因此需要创新主体在经典名方的二次开发利用上寻找新的突破口。

3.2 保护策略建议

由于经典名方还具有公开性、流传性等特征,其处方内容处于公开状态,任何人都可以查询到,并且现有技术中已经公开了大量经典名方的用量配比、加减方案、生产工艺、临床用途、检测方法、制剂形式等研究,在进行研发时需绕开这些已公开的技术才可能使创新发明获得授权得到保护,这也

使得对经典名方二次开发难上加难。如何冲破这些技术阻碍,从国外申请人对于我国经典名方的专利申请中可以提供一些启发,例如2001年3月,美国耶鲁大学在美国申请了“草药组合物PHY906及其在化疗中的应用”专利,其中PHY906来自中医典籍《伤寒论》的黄芩汤^[5],研究人员将其与西药等联合应用提高抗肿瘤、抗病毒等效果;运用化学、生物领域的现代技术明确其中的活性成分。日本津村株式会社目前在售的中成药有百种之多,均是从《伤寒论》《金匱要略》中筛选得到的经典方剂,通过对其提取方法、制剂方法、药材和制剂质量控制方法的创新改进,对经方进行二次开发,例如对小柴胡汤新用途进行开发,通过一系列专利(JP23114985A, JP10380785A等)要求保护小柴胡制剂在抗肿瘤、提高免疫力、治疗艾滋病、早熟、胆结石等多方面的制药用途;还围绕小柴胡汤开发其与其他经典方剂联合使用,挖掘新的制药用途,拓宽应用领域^[6]。这些外国专利为我国创新主体二次开发经典名方提供的思路包括寻找新用途、联合用药以及开发有效成分提高药物的生物利用度。另外,对授权专利的技术主题分析中发现创新主体对经典名方的研发除制备方法和剂型改进外,还包括新用途、提取物、加减方、改变用量配比、改进检测方法等。在现有技术基础上,对经典名方的药效物质、体内过程和作用机制进行深入研究,建立先进的提取和精制工艺,国际水平的检测方法,将经典名方研制成为工艺和制剂先进、服用剂量小、疗效确切、安全性高、药效物质基本明确、作用机制基本清楚、质量稳定可控的现代中药,实现基于6类新药,高于6类新药的目标^[7],将基础研究做在前面,为经典名方的二次开发开辟新模式。

以上是笔者基于六味地黄丸、生脉散和桂枝茯苓丸3首方剂的中国专利分析出的目前我国经典名方的专利保护现状及思考,由于研究范围受限使得本文的观点难以全面。经典名方是中医文化遗产,如何更好的开发、保护和利用,这需要不断探索创新,寻找出适合其专利保护、技术开发的模式,为中医药现代化发展保驾护航。

[参考文献]

- [1] 杨洪军,黄璐琦.经典名方的研发——中医药传承发展的突破口之一[J].中国现代中药,2018,20(7):775.
- [2] 房玲,樊永平,王蕾.六味地黄丸(汤)的临床应用研究[J].中华中医药杂志,2013,28(7):2181.
- [3] 魏晓玉,徐强等.从方生脉散谈心病从肺论治[J].湖南中医杂志,2017,33(8):137.
- [4] 许瑞青,曹保利.桂枝茯苓丸的抑瘤作用研究进展[J].辽宁医学杂志,2012,26(6):302.
- [5] 高旭军,龙杰.我国中医药经典名方保护之探究[J].中国版权,2013(3):54.
- [6] 程诚,尹婷.基于专利布局分析的中药复方创新趋势研究[J].中国发明与专利,2017(10):28.
- [7] 屠鹏飞,姜勇,郭晓宇.新形势下中药创新药物的发现与研发[J].中国中药杂志,2015,40(17):3423.

[责任编辑 孔晶晶]