

从专利角度分析药物技术创新现状及研发思路 ——以低分子量肝素为例

王晶晶^{1*}, 王慧研¹, 张玲玲¹, 肖晶¹, 胡卫国², 张彩霞², 周捷²

(¹国家知识产权局专利局医药生物发明审查部药物制剂处,北京 100088; ²华北制药股份有限公司,石家庄 050015)

摘要 本文对低分子量肝素的全球和中国的专利申请在技术上进行了分析,从专利技术的角度提出了关于低分子量肝素特别是依诺肝素、达肝素、那屈肝素的创新研发的建议。

关键词 低分子量肝素;专利;研发;依诺肝素;达肝素;那屈肝素

中图分类号 F416 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2015)04-0504-05

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20150420

Technical analysis of low molecule weight heparins patents and R&D suggestions

WANG Jingjing^{1*}, WANG Huiyan¹, ZHANG Lingling¹, XIAO Jing¹, HU Weiguo², ZHANG Caixia², ZHOU Jie²

¹Pharmaceutical and Biotechnical Department of State Intellectual Property Office (SIPO), Beijing 100088;

²North China Pharmaceutical Company Ltd, Shijiazhuang 050015, China

Abstract An analysis of low molecule weight heparins (LMWH) patents throughout China and around the world is made. The suggestion, in terms of patent technical solution, is given to the R&D of LMWH, especially the enoxaparin, dalteprin and nadroparin.

Key words low molecule weight heparins (LMWH); patent; R&D; enoxaparin; dalteprin; nadroparin

肝素是目前临幊上广泛使用的抗凝血药物。除了用于手术之外,肝素还广泛应用于心脑血管疾病的治疗。经过近 80 年的发展,肝素始终保持着一定的市场活力。而低分子量肝素作为肝素中的高端产品,由于其较高的安全性和有效性,近 20 年来市场规模不断扩大,目前销售总额已经占肝素类药品市场份额的 90% 以上,并占据整个抗凝药市场 49% 的份额。

我国由于人口众多且老龄化趋势日渐呈现,对肝素和低分子量肝素产品的需求一直呈增长的趋势。然而,我国国内肝素市场以出口原料药为主。尽管少部分企业也生产肝素类制剂(有 21 家国内厂家拥有肝素类制剂生产批号),但国产企业的肝素制剂在国内市场占有率并不高。本文通过分析近年来国内外低分子量肝素的技术的专利分布,给

出了国内企业在对低分子量肝素进行二次研发时可采用的研究方向的建议。

1 专利分布的分析方法和说明

1.1 数据来源

对于低分子量肝素全球专利数据来源于 WPI 数据库的直接检索结果。经对安万特赛诺菲进行相关专利抽样,检索得到的全球专利覆盖全面率达 99% 以上,准确率达 89%。对于中国专利数据,来源于中国专利检索系统(CPRS)和中国专利全文数据库(CNTXT)的检索结果。经对安万特赛诺菲进行相关专利抽样,检索得到的中国专利覆盖全面率达 100% 以上,准确率达 93%。

1.2 专利技术主题分类

本文将低分子量肝素的技术主题分为 7 类,

(1) 化合物:包括单体化合物/盐/复合物等、络合物;(2) 制备方法:包括单纯的制备方法、纯化/提纯方法、其他方面的方法;(3) 检测方法:即肝素或其制剂的检测和质量控制方法;(4) 联合用药:包括发明点在其他药物上的联合用药、发明点在联用上,包括含有多个活性成分的联合用药;(5) 制剂:包括发明点在制剂平台上、发明点在很多组分上的制剂;(6) 装置:包括专门用于肝素给药的制剂、肝素仅用于在装置中防凝血,例如装置涂层,防止装置凝血等的装置;(7) 用途:包括与心脑血管疾病相关的用途和与心脑血管疾病无关的其他治疗用途。

其中,对于主题为组合物的专利申请,如果只有活性成分而无辅料描述,则将其认为其技术主题为化合物;如果组合物含有化合物与辅料,或含有多种化合物与辅料而发明点在于制剂和辅料,则认为其技术主题为制剂;如果组合物中含有多种化合物与辅料而发明点在活性成分联合使用,则将其认为其技术主题为药物联用。

2 专利技术分析

2.1 低分子量肝素专利的整体分布

通过在德文特世界专利索引数据库(WPI)数据库中进行检索,并经人工标引去除噪音文献,得到最早优先权日或申请日为2005年至今并且已经在世界范围内公开的低分子量肝素专利技术共705项。为了解全球低分子量肝素专利技术近10年的整体发展趋势,将全球低分子量肝素专利技术按照时间顺序进行了统计。

图1显示的是全球低分子量肝素技术专利申请量变化趋势。从该图可以看出,从2005年到2012年,除2010年专利申请量超过百件外,其余年份的专利申请基本趋于稳定保持在80件左右。2013年的申请量减少的可能原因是部分专利没有公开导致。总体来讲,图1表明低分子量肝素专利技术的发展趋于成熟,处于稳定期,新增发明点减少或者是技术发展遇到障碍。

截至2014年7月31日,共检索到444件有关低分子量肝素的中国专利申请,这些专利申请绝大多数为发明专利申请,并且主题涉及化合物、制备方法、制剂、检测方法、联合用药、装置、用途等多个方面。

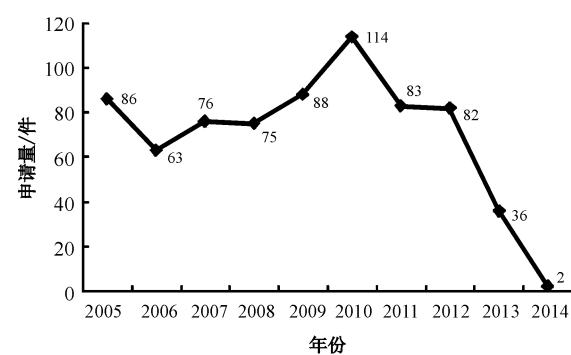


图1 全球低分子量肝素技术专利申请量变化趋势

2.2 国内外低分子量肝素的年度专利申请量变化趋势

图2显示了中国低分子量肝素的年度专利申请量变化趋势。一般情况下,专利申请在申请日后满18个月才会公布,因此申请日在2013年至2014年之间的专利申请数据可能不完整,不足以反映这两年专利申请数量的真实情况,故在图2中2013年和2014年的申请量变化趋势用虚线表示。由该图可以看到,低分子量肝素的中国专利申请最早出现于1986年,从1986—2000年期间,有关低分子量肝素的中国专利申请量较少,均在5件以内,并且这些申请中的绝大多数都由国外申请人提交。从2001年开始,申请总量迅速增长,并在2009年达到最大值43件,之后的3年间,申请量达到比较平稳的状态。

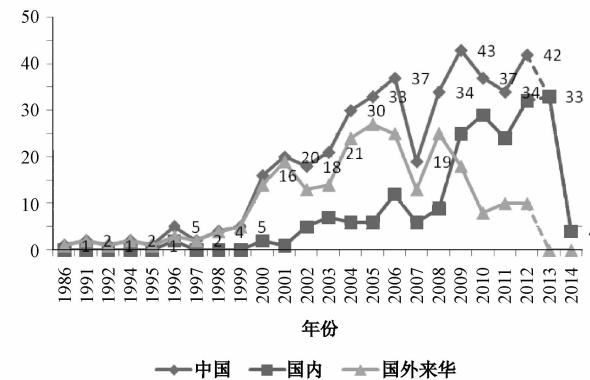


图2 中国低分子量肝素年度专利申请量变化趋势(单位:件)

2008年之前的中国低分子量肝素专利申请主要是由国外来华申请人贡献的。从图2中可以看出,在2001年以前,国内申请人提交的低分子量肝素专利申请的数量要远低于国外来华申请人,之后国内申请人提交的专利申请数量虽然有所上升,但

总量仍然要少于国外来华申请。上述趋势表明,在中国低分子量肝素领域,国外来华申请人在专利布局上长期处于主导地位。

国内申请人提交的低分子量肝素专利申请与国外来华申请一样,都呈现一定的增长趋势,但是,从2009年开始,国外来华申请的数量开始大幅度下降,而国内申请的数量呈继续增长趋势,并且年专利申请总量也超过了国外来华申请,特别是在2012年,国内申请的总量为32件,而国外来华申请为10件。由此可见,近5年来国内申请人对低分子量肝素的研发投入逐年较多,肝素原料和普通肝素产品所带来的微薄利润不再符合中国本土市场的发展需求。

2.3 低分子量肝素技术主题专利分布

图3表明制剂、联合用药、装置和制备方法是专利申请的主要技术方向,其占比分别为22.6%、21.7%、17.3%和15.6%,这表明这4项技术主题在低分子量肝素技术发展中占重要地位。

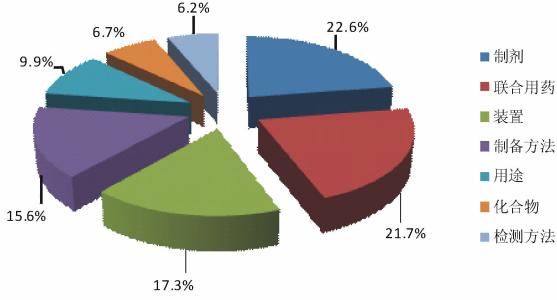


图3 全球低分子量肝素技术专利申请的技术主题分布

表1显示了中国低分子量肝素专利申请中各项技术主题的分布情况。从该表中可以看出,在中国低分子量肝素专利申请中,有关制剂的专利申请量最多,共计107件,约占中国低分子量肝素专利申请总量的24.1%,其次是联合用药(共91件,20.5%)和制备方法(共88件,19.8%),整体上看外围专利申请要远多于化合物专利申请,这说明我国对于低分子量肝素外围专利的布局比较激烈。在国外来华申请中,有关联合用药的专利申请量最多,共计74件,约占中国低分子量肝素专利申请总量的16.7%,其次是制剂(共56件,12.6%)和装置(共38件,8.6%);在国内申请中,有关制备方法的专利申请量最多,共计77件,约占中国低分子量肝素专利申请总量的17.3%,其次是制剂(共51

件,11.5%)和化合物(共23件,5.2%)。通过上述技术主题分析可以看出,对于核心的化合物专利申请,国内申请量和国华来华申请量相差无几,但是对于外围专利申请而言,国内申请主要集中于制备方法和制剂,而国外来华申请主要集中于联合用药和制剂。

表1 中国低分子量肝素专利申请的技术主题分布(单位:件)
(1986—2004)

技术主题	国内申请量 (占比,%)	国外来华申请量 (占比,%)	申请总量 (占比,%)
化合物	23(5.2)	29(6.5)	52(11.7)
制备方法	77(17.3)	11(2.5)	88(19.8)
制剂	51(11.5)	56(12.6)	107(24.1)
检测方法	13(2.9)	8(1.8)	21(4.7)
联合用药	17(3.8)	74(16.7)	91(20.5)
装置	15(3.4)	38(8.6)	53(11.9)
用途	7(1.6)	25(5.6)	32(7.2)

2.3.1 化合物 涉及化合物的中国专利申请数量为52件。从2000年开始,国内申请人才开始提交化合物申请,之前的化合物申请均由国外来华申请人提交。在2010年,国内申请人提交的化合物申请量达到最高,共计5件,其中4件是由中国药科大学提交的有关低分子量肝素偶联物的系列申请,还有1件是由上海喜恩医药科技发展有限公司提交的有关肝素衍生的多糖混合物的申请。

2.3.2 制备方法 涉及制备方法的中国专利申请数量为88件。其中,国内申请人提交的专利申请有77件。在这些制备方法的专利申请中,有的涉及低分子量肝素的制备方法和纯化方法,有的涉及使用低分子量肝素制备前药的方法,还有的涉及用低分子量肝素制备防黏连生物膜的方法。

2.3.3 制剂 涉及制剂的中国专利申请数量为107件。其中,国内申请人提交的专利申请有51件。从2003年起,国内申请人关于制剂的申请量逐步增多,从技术内容来看,国内申请人对软膏剂、喷雾剂、滴眼液、霜剂、粉末、溶液剂等传统剂型研究的较多,而国外申请人对透皮、经口腔黏膜制剂、纳米颗粒、缓控释制剂等相对尖端的剂型研究的较多。

2.3.4 检测方法 中国关于低分子量肝素检测方法的专利申请整体上较少,在2008年以前,检测方法领域的专利申请均由国外来华申请人提交,从2011开始,国内申请人对检测方法的研究逐渐增

多,特别是在2013年达到了最大值(9件)。在2011年提交的9件国内申请中,申请人比较分散。在这些申请中,既有关于低分子量肝素的检测方法,也有针对具体低分子量肝素例如依诺肝素、那屈肝素的检测方法。

2.3.5 联合用药 涉及联合用药的中国专利申请数量为91件,国外来华申请人提交的联合用药专利申请远多于国内申请。

2.3.6 用途 涉及用途的中国专利申请数量为32件。国外来华申请人提交的用途专利申请远多于国内申请。

2.3.7 装置 国内申请人关于装置的专利申请较少,最早的装置专利申请在2003年申请,并在2009年达到最大值(4件)。尽管在申请数量上有所落后,但国内申请人的装置申请和国外来华申请在技术内容上相近,基本上都涉及低分子量肝素作为涂层的医疗装置、复合材料和支架等。

2.4 重点品种的专利技术分布

通过在WPI数据库中进行检索,并经人工标引去重删除不相关的专利,得到最早优先权日或申请日为2005年至今并且已经在世界范围内公开的低分子量肝素专利技术共705件。其中,依诺肝素共计217件,达肝素共计88件,那屈肝素共计47件。从依诺肝素、那屈肝素和达肝素的专利数量来看,三者的总和约占低分子量肝素总专利数量的50%。

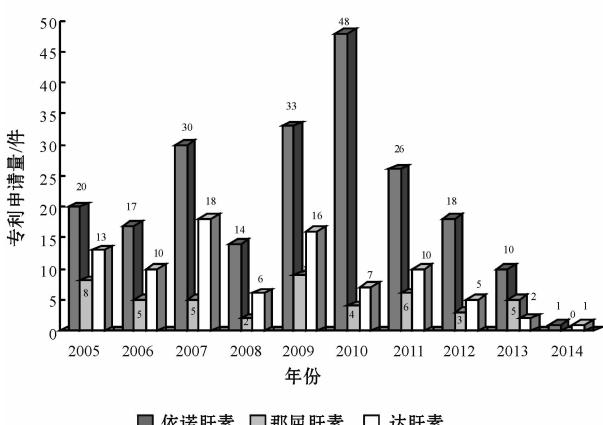


图4 依诺肝素、那屈肝素及达肝素全球专利申请量变化趋势

从上述图中专利申请量分布可以得出,上述3个品种中,依诺肝素的专利申请量是最大的,其次是达肝素,那屈肝素排在第3位。可见,与那屈肝

素和达肝素相比,对于依诺肝素的关注和研究在近10年来相对更多一些。

可以看出,在3个品种中,专利申请主要集中在联合用药、制剂和装置方面,涉及化合物的专利申请都较少。也就是说,依诺肝素、那屈肝素和达肝素的核心专利并不是很多,大多数的还是外围专利申请。另外,从技术主题对应的专利数量而言,依诺肝素显然属于“重磅炸弹”类,而且专利申请主要聚集在装置、联合用药、制剂、制备方法、用途以及检测方法方面,即更关注在产品的使用方面,集中于产品的外延方面。

表2 依诺肝素、那屈肝素及达肝素全球专利申请的技术主题分布

技术主题	依诺肝素/件	那屈肝素/件	达肝素/件
检测方法	15	4	2
化合物	6	1	4
联合用药	56	24	40
用途	18	2	7
制备方法	25	3	4
制剂	32	8	22
装置	64	4	8

2.5 数据不完整说明

本文对于2011年以后的专利申请数据采集不完整,统计的专利申请量比实际的专利申请量要少。原因是部分数据在检索截止日之前尚未在相关数据库中公开。例如,PCT专利申请可能自申请日(有优先权的,自优先权日)起30个月甚至更长时间(32个月)之后才进入国家阶段,从而导致与之相对应的国家公布时间更晚(通常会自优先权日起36个月);发明专利申请通常自申请日(有优先权的,自优先权日)起18个月(要求提前公布的申请除外)才能被公布。

3 对低分子量肝素研发方向的建议

从全球范围来看,从2005年到2012年,除2010年专利申请量超过百件外,其余年份的专利申请基本趋于稳定,保持在80件左右。因为低分子量肝素在商业上的成功,仍然继续激励着企业、研究单位不断地投入新的人力、物力研发新的化合物药物、药物联用的组合物、检测方法等。

而从低分子量肝素的主要品种来看,依诺肝素、那屈肝素和达肝素这3种肝素几乎占了低分子量肝素申请总量的半壁江山。以上3种低分子量肝素使用方便、安全性高、疗效好,因此是原研药厂

和仿制机构在技术开发上争夺的重点。总的来说,在3个品种中,专利申请主要集中在联合用药、制剂和装置方面,涉及化合物的专利申请都较少,除了少量核心专利之外,大多数都属于外围专利申请。

3.1 开发具有独特性质的肝素复合物

对于低分子量肝素而言,虽然进行化合物的结构改造很困难,但可以重点针对现有低分子量肝素的特点或者是其缺点进行研究,进一步将其制备成具有一定特性的复合物也具有广阔的发展前景。目前已经有壳聚糖及其衍生物制备的低分子肝素纳米复合物、多糖偶联物、生物素化低分子肝素、肝素偶联纤维蛋白凝胶、氧化低分子肝素-抗凝血酶复合物等多重复合物专利申请。

例如,低分子肝素由于其相对分子质量大、多氢键及荷负电荷的结构特点使其难以透过胃肠黏膜吸收,目前临幊上只能以静脉或肌肉注射方式给药,而且需频繁给药,患者的顺应性差。病人出院后用药也极为不便。因此,对低分子肝素做进一步的化学修饰,并对低分子肝素的口服制剂或长效注射剂等方面进行研究具有极其重要的意义。

3.2 开发低分子量肝素的检测工具或者质量控制标准中的标记物

国内申请的制备方法专利相对较多,但涉及检测方法的专利数目较少,可以通过检测制备过程中出现的杂质或分解产品等新化合物作为制备方法总的检测工具或质量控制标准中的标记物,提出专利申请,以弥补方法专利申请难以确权的缺陷,构成产品专利的一个方向。除了传统的高效液相色谱法之外,目前也有毛细管电泳、酶解-HPLC 法检

测低分子肝素的专利申请。

3.3 开发低分子量肝素的新型释药技术

最后,全球范围内对低分子量肝素制剂的研究更多地集中于比较高端的缓控释剂型。目前,低分子量肝素制剂的主要产品形式是小容量注射液。对于已上市的专利药品而言,对其剂型进行改进,将其开发成服用方便、附加值较高的剂型如快速释放制剂、缓控释制剂等,是一个绝佳的选择,并且使用新颖的释药技术来开发非专利药物可避免专利问题,并且也加大了首次上市的机会。例如,纳米粒作为目前研究较多的技术之一日趋成熟,并且在应用方面比较灵活,可进一步制成满足不同途径给药的制剂形式,因此将来可能成为低分子量肝素应用的主要制剂形式。目前也有较多的专利申请。而用于低分子肝素具备给药的制剂也是一种研发方向。对于致力于研究低分子量肝素的国内企业而言,可以提前开发一些比较高端的缓控释制剂产品作为技术储备,通过剂型技术的先进性来拉开与竞争对手的差距。同时,可针对依诺肝素、那屈肝素等销售量位居前列的低分子量肝素品种,加强这些具体品种药物剂型的创新和开发,从而在依诺肝素等药物的专利期结束后占据有利的专利优势地位。

参考文献

- [1] Lei ND. New drugs to sweeten, the pattern of the anticoagulant markets around the world changes highlighted (新型药物搅局,全球抗凝血药市场格局变化凸显) [J]. *China Prescr Drug* (中国处方药), 2013, 11(7): 5-7.