

。 论 坛 。

新药研究中专利文献的利用

孙立冰^①

(中国药科大学专利管理办公室,南京 210009)

摘 要 探讨了合理利用专利文献进行新药研究的 5 种方法: 1. 利用同族专利了解新药的技术水平和经济价值; 2. 统计专利申请量显示新药研发的周期; 3. 分析新药研发周期, 选择跟踪研究的最佳介入点; 4. 开发已知药物的新用途; 5. 研究药物新的光学异构体。上述方法可为我国现阶段新药研究提供参考。

关键词 新药; 专利文献; 开发; 利用; 同族专利

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1000-5048(2002)06-0550-03

众所周知, 制药行业的特点是高投入、高风险、高回报。据美国 Tufts 药品开发研究报告显示, 开发一种新处方药的平均成本为 8.02 亿美元。我国专利制度起步较晚, 加之科技经费投入不足, 导致我国制药业基本以仿制为主, 新药研究基础较弱。面对我国已加入 WTO, 知识产权保护日益强化, 从理论上讲, 完全意义上的仿制的路是越走越窄了, 研制有自主知识产权的新药是我们必然的选择。

我国于 1993 年 1 月 1 日起对化合物和药品实行专利保护以来, 国外的制药公司在我国申请了大量的化合物和药品专利, 尤其是在化学合成药方面, 在这部分专利申请中, 国外的申请约占总量的 97%, 明显占据了主导地位, 如果我们的药物研究战略不从仿制向创新转移, 那么未来的药品市场将拱手让给外国的制药企业。而研制新药所需的费用又让许多企业却步。美国《商业周刊》报道: 辉瑞药厂 2001 年的新药年开发费为 49 亿美元, 默克公司约为 26 亿美元。据悉, 自建国至今, 国家用于资助新药开发的总费用不抵默克公司一年用于新药研究的费用, 因此, 找到一条适合我国国情, 既经济又合理的新药研究途径至关重要。而专利文献的合理利用是这条途径中非常重要的一部分。

据世界知识产权组织统计, 从专利文献中能检索到世界上每年 90%~95% 的发明创造, 而且比其它任何渠道获得的科技信息通常要早 3~5 年, 在研究开发中利用专利文献可以缩短 60% 的时间, 节约 40% 的经费, 专利文献已成为凝聚人类智慧结晶的宝库。全世界发明日新月异, 新药研究工作者若不知道充分利用专利文献资源, 一味讲求“白手起家”, 决不是明智之举。本文就如何利用专利进行新药开发进行探讨。

1 利用同族专利了解新药的技术水平和经济价值

全世界每年发明的有药效的新化合物成千上万, 但仅有极少数可能发展成为具有良好前景的新药。我们可以利用同族专利, 了解新药的技术水平和可能的经济价值。

国外企业往往将同一项发明技术向多个国家申请专利, 为的是在全球占领更大的市场份额, 获取更大利益。这类向多国申请的“同族专利”, 不但反映出专利权人研究了专利申请指定国的重要性, 即这些国家市场的规模、购买力水平、竞争对手的活动等, 而且反映了潜在的技术市场和经济势力范围, 也表明能在多国申请专利的这项发明, 具有较高的技术水平和经济价值。

如辉瑞公司开发的西地那非(伟哥), 最早作为抗心衰药开发, 临床试验发现抗心衰效果不佳, 但有很好的治疗男子性功能障碍作用, 辉瑞公司意识到其巨大的潜在市场, 于 1993 年 6 月 9 日首次在英国申请该化合物的用途专利 (GB0011920), 随后在许多国家申请了“同族专利”, 如: 欧盟、澳大利亚、加拿大、中国、德国、西班牙、芬兰、以色列、日本、挪威、新西兰、波兰、罗马尼亚、南非等。

发达国家的政府部门在制定国家科技和经济发展规划、参与国际竞争的过程中, 非常重视对专利文献提供的各种技术、经济和法律信息进行研究利用。国家药品监督管理局曾委托中国药科大学专利管理办公室做过这方面研究, 系统检索国外大制药公司每年的专利申请, 并分类统计, 编印成《世界制药公司最新专利概况》, 这套工具书可以帮助您了解国外主要制药公司专利申请的概况。

① 收稿日期: 2002-04-30 * 通讯作者 Tel: 025-3271487

2 统计专利申请量显示新药研发的周期

每一类药物,从开始研究,到大规模研究,再到停止研究,都有一定的周期性,呈现出一个不规则的抛物线形式(图 1)。通过研究,追踪国外大制药公司在新机理、新结构或新用途等方面的研究进展,结合自身的经验和试验,从中发现具有自主知识产权的新型有效化合物,这是一个药物创新的必由之路。

但每类药物研究周期的长短可能很不一样,也可能某类药物在沉寂多年以后,又再次成为研究热门,这些都不是以我们的意志为转移的。对于我们,重要的也是能够做到的是在何时介入何种药物的国际竞争研究。通过系统的跟踪统计,可以了解所关注的某类药物的每年专利申请数量的变化,从事该类药物研究的公司的变更情况,就能大概判断出该类药物当前在国际上的研究处于哪个阶段。

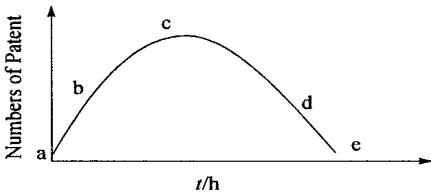


Fig 1. The number of patent of some drug during different period

3 分析新药研发周期,选择跟踪研究的最佳介入点

如将上图抛物线划分为 a, b, c, d, e 五个阶段(时间点), 显而易见,时间点 a 难以捕捉,并且风险很大。

时间点 b 可以发觉,并且是介入研究的最佳时间,一旦获得成功,成果的含金量较高,但孕育的风险也比较大。

时间点 c 较易判断,此时介入研究仍有意义,并且风险较小,成功机会也较大,但成果的含金量可能没有时间点 b 高。

时间点 d 很易判断,不管此类药物的发展前景如何,此时介入研究其意义已大大减小。如果您已在研究此类药物,则是考虑逐步淡出研究的时候了,把精力投入到新的、更有潜力的研究领域中去。

时间点 e 也很易判断,如果近二年都没有该类药物的专利申请,则表明,该类药物的新化合物寻找时代已经结束,不管您是否在研究该类药物,都是到了应该坚决远离的时候了。

如血管紧张素 II(AII)受体拮抗剂的研究,1970 年 Marshall 等人合成了第一个 AII 受体拮抗剂——肽类化合物 Saralasin(时间点 a),但由于口服无效,代谢不稳定而使其应用受到限制,此后 AII 受体拮抗剂的研究进展不大,直到 1987

年 Wamer Lambert 公司首先合成出了非肽类具有 AII 受体拮抗活性的化合物后,AII 受体拮抗剂的研究和应用才有了长足的进步,此后,有关 AII 受体拮抗剂的专利申请数逐年增多。根据统计《世界制药公司最新专利概况》,有关 AII 受体拮抗剂的专利申请数见图 2(需说明的是,本文按德温特的专利题录进行统计,故本统计数比实际专利数略低)。

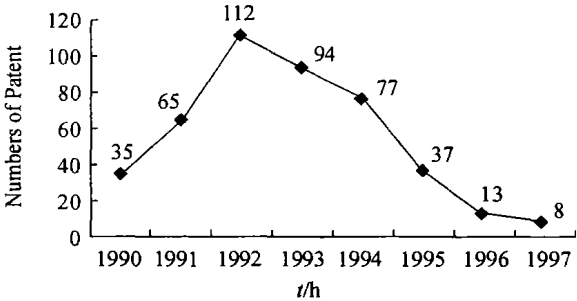


Fig 2. The number of patent of AII antagonist during 1990-1997

从图 2 可知,1990~ 1991 年相当于图 1 中的时间点 b, 1992~ 1993 年相当于图 1 中的时间点 c。

由于新药研究到新药上市需要一个过程,因此,1994 年 11 月,第一个可口服的非肽类 AII 受体拮抗剂洛沙坦钾,首先由默克公司在瑞典上市,随后,不断有 AII 受体拮抗剂上市,抗高血压药进入了一个新时代——非肽类 AII 受体拮抗剂时代,其中已上市新药和大部分正在临床研究的候选药物都是在 1987 至 1996 年之间申请的专利。至 2001 年,全世界共上市了 6 个 AII 受体拮抗剂。

4 开发已知药物的新用途

新药开发商为了获得新药的独占权,其必须将研究成果申请专利,而且,申请人为了尽快地申请专利以在竞争中占主动,不可能将其成果尽善尽美之后再申请专利。因此,专利技术为后来的研究既提供了温床,也留下了开发空间。对于药物开发者来说,对申请专利的化合物不可能全方位地进行筛选以及毒理、药理研究,因此我们可以对已公开结构式的化合物进行它未被公开或研究的治疗用途的药理学研究,以期找到新的治疗用途。开发一个药物新用途所需的费用远远低于开发一个全新药物所需费用。国外的制药企业非常重视药物新用途的开发,往往一个新化合物申请专利后,在以后的许多年里不断地有该化合物新用途的专利申请。

5 研究药物新的光学异构体

当前手性药物的研究已成为国际新药研究的新方向之一,手性技术的开发有了长足的进展,手性制药工业正在迅速发展壮大。预计到 2005 年全球上市新化学药品将有 60% 为单一异构体。单一对映体药物是将已经上市的消旋体药物通过

物理或化学方法制成单一异构体的形式,通过试验比较单一异构体和外消旋体之间在药理、毒理、代谢和临床效果之间的不同性能,从而发现药效更强或不良反应更小的新药。

在这一领域最活跃的是美国的 Sepracor 公司,该公司创建于 1984 年,其主要业务是为大制药公司开发异构体分离技术。1989 年开始,该公司发展方向从开发分离技术转向对其他公司上市药物进行二次的开发并专利申请保护。一方面,对药物成分受专利保护的商标药,Sepracor 与原创公司进行交易,在母体药物物质成分专利到期之前,将这些专利再许可给原创公司,当然原创公司将支付一笔费用,还要从销售额中提取一定的比例作为专利使用费给 Sepracor。如礼来公司开发的抗抑郁药消旋氟西汀,它的化合物专利将于 2003 年到期,Sepracor 获得了一项 (R)-氟西汀专利,并已于 2001 年上市,(R)-氟西汀的半衰期比消旋体更短,从而减少与其它药物之间的相互作用。预计在这个项目中,Sepracor 将获得至少 2.5 亿美元的收益;另一方面,对于已过专利保护期的药物,Sepracor 选择一些在治疗上有效但不良反应明显的药物,制成单一异构体,使其在安全性和有效性方面与其有明显的改进,如 (R)-沙丁醇胺。Sepracor 公司计划到 2009 年上市 19 个此类新药。Sepracor 公司的成功经验值得借鉴。

6 结 语

在世界新药开发史上,最先发现新机理或新结构类型的公司,并不是获利最多的公司,即使是发达国家,也都在利用别人的研究成果,所谓“站在巨人的肩膀上”,我们为什么不利用这种捷径,不选择这种方法呢?我国是一个发展中国家,面临着资金短缺,技术水平不高的困难,因此更需要注重专利文献检索,充分利用专利信息资源,掌握专利文献中的专利技术信息、专利法律信息与专利经济信息,走出一条适合我国国情的新药研究之路。

参 考 文 献

- 1 梁展红 郭胜民. 全球药物创新的六大模式. 中国医药报, 2002-2-19(9)
- 2 王普善. 新药研究开发又一战略——改进的化学实体 [J]. 中国新药杂志 (*Chin New Drugs J*), 1999, 10(8): 656-658.
- 3 张卫平. 专利文献: 不应忽视的捷径与宝藏. 中国知识产权报, 2002-3-13(4)

《中国药科大学学报》入选首届江苏期刊方阵

2002 年 11 月 25 日江苏省新闻出版局和江苏省科技厅联合发文 (苏新出报字 [2002]66 号), 公布首届江苏期刊方阵入选名单。本次评选在对期刊质量评估定级的基础上, 参照中国期刊方阵的运行模式, 组成首届江苏期刊方阵。《中国药科大学学报》在数百种期刊中脱颖而出, 入选首届江苏期刊方阵。

《中国药科大学学报》将继续努力, 采取切实有效的措施, 进一步提高刊物的质量, 努力打造精品, 办出特色, 争取更多的读者, 为祖国的药学事业服务。

《中国药科大学学报》编辑部

2002 年 12 月