

国际降血脂药物专利分析*

韩玲革 宋博文

唐 莉

(山西医科大学管理学院 太原 030001)

(山西医科大学药学院 太原 030001)

[摘要] 基于 Derwent 数据库收集近 10 年来降血脂药物的相关专利, 运用专利分析法揭示该领域药物研究的发展脉络, 探讨历年专利申请量变化、热点技术领域分布、主要申请机构及其研发方向。

[关键词] 降血脂药物; 专利分析; 专利情报

[中图分类号] R-056 **[文献标识码]** A **[DOI]** 10.3969/j.issn.1673-6036.2017.05.015

International Hypolipidemic Drugs Patent Analysis HAN Ling-ge, SONG Bo-wen, School of Management, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; TANG Li, School of Pharmacology, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, CHINA

[Abstract] The paper collects patents relevant to hypolipidemic drugs in recent decade based on the Derwent database, reveals the development process of drug research in this field by taking advantage of the patent analysis method, and discusses the change of application quantity for patents over the years, distribution in the hotspot technology field and the main application organizations and their R&D orientations.

[Keywords] Hypolipidemic drug; Patents analysis; Patents intelligence

1 引言

目前, 在世界范围内肥胖症的发病率逐年增加, 世界卫生组织已将其定位为一种重要的疾病, 成为世界范围内重要的公共卫生问题。2015 年全球营养改善联盟发布的报告显示, 均有 3.41 亿中国人属于超重和肥胖, 中国已跻身“肥胖大国”。肥

胖不仅严重影响人们健康和生活质量, 还可引起高血压、糖尿病、冠心病、高脂血症、抑郁症等, 其中, 高脂血症是影响人群健康的重要因素^[1-2]。降血脂药物能够有效降低高脂血症的发病率, 是目前治疗高脂血症的首选。20 世纪 80 年代以来, 降血脂药物进入国际市场, 大批量研发人员与机构加入到该领域的技术竞争当中。随着竞争的不断加剧, 准确把握技术发展动态与趋势、明确当前降血脂药物的技术范式对于各医药研发团队极为重要。

专利是技术信息的重要载体, 包含了技术的科技核心、商业价值、法律状态等一系列重要的资源与信息。据世界知识产权组织 (World Intellectual Property Organization, WIPO) 统计显示, 世界上 90% ~ 95% 的科技发明都记载于专利信息中^[3-4]。鉴于此本研究运用专利分析法对近 10 年来降血脂药物专利文献进行挖掘, 梳理降血脂药物技术的发展脉络, 探寻该领域的重要核心企业, 动态分析其

[修回日期] 2017-04-19

[作者简介] 韩玲革, 教授, 硕士生导师, 发表论文 30 余篇; 宋博文, 硕士研究生; 唐莉, 讲师, 博士。

[基金项目] 山西省软科学研究项目 (项目编号: 2015041015-3); 山西省高校 131 领军人才工程项目; 山西省重点教改项目 (项目编号: J2014035)。

研发方向, 以期国内相关医药研发机构及时把握核心技术的研发动态、跟进核心企业研发进程、制定专利战略提供参考。

2 数据来源

选择 Derwent 专利数据库, 分类号 IP = A61P - 003/06 (降血脂药物), 限定检索时间: 2006 - 2016 年, 得到有效数据 14 877 件专利。采用专利分析法, 结合 CiteSpace III 软件对所得有效数据进行统计分析。

3 结果与分析

3.1 历年专利申请量

对历年专利申请量进行分析, 能够了解该领域前期专利申请情况, 把握技术发展脉络, 判断当前处于历史发展的某个阶段。通过检索发现, 降血脂药物的专利申请最早出现于 1973 年, 为意大利 Farmfalia Carlo Erba 公司申请的具有降血脂功效的吡嗪类药物。该公司长期从事降血脂药物的研发, 开发出了大量如吡嗪布芬片等抗血栓降血脂类药物, 在降血脂药物领域拥有大量专利。图 1 是近 10 年降血脂药物专利申请量历年分布情况。经统计, 近 10 年申请的专利数量占申请总量的 75%, 年申请量均在 1 000 件以上, 相对平稳, 正处于活跃的研发阶段。专利申请的峰值出现在 2008 年, 申请量高达 1 768 件。2006 - 2008 年的专利数量快速增长, 与该阶段大量医疗机构及科研院所针对日益增高的药物需求而加大研发投入取得核心技术的突破有关。核心技术主要包括治疗和预防慢性疾病的新型多价和多特异性结合蛋白药物 (US2007071675 - A1)、用于治疗糖尿病效果明显的新型吡咯并 (2, 3 - b) 吡啶衍生物以及包含 RNA 复合体核心双链区的新型药物治疗组合 (WO200710716 - A2)。这一系列核心技术的出现极大推动了降血脂药物的发展。专利数量第 2 轮增长出现在 2014 - 2015 年, 分析其原因主要有两方面: 一是由于市场需求量不断增大, 研发团队不断涌入; 二是由于 PCSK9 抑制剂

类药物的技术突破也极大推动了降血脂药物技术的发展^[5]。

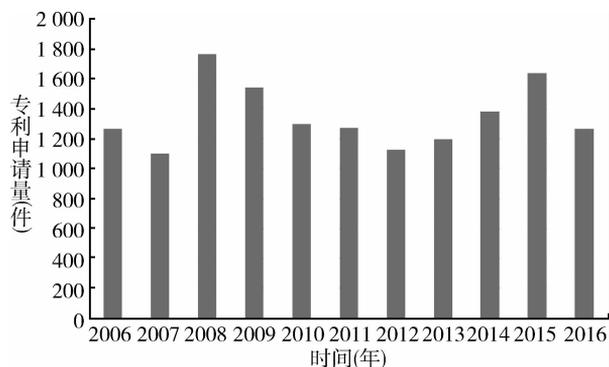


图 1 近 10 年专利申请量历年分布情况

3.2 热点技术领域

对专利技术进行挖掘分析, 能够帮助研发团队把握降血脂药物专利的热点技术领域以及关键技术。通过提取专利信息中高频 Derwent 手工代码字段, 采用 CiteSpace III 软件对 Derwent 手工代码选择 term 聚类, 结果见图 2。结合手工代码含义, 归纳分析热点技术领域分布情况, 结果显示申请量较高的 Derwent 手工代码主要集中在传统中药及其制剂、治疗脂质代谢紊乱类药物以及新型肌基衍生物 3 大领域。

第 1 大领域为传统中药及其制剂, 该领域的主要包含两个手工代码为 B14 - F07 (抗动脉硬化, 4 007 件, 26.9%), B04 - A10 (植物提取物, 5 054 件, 33.9%), 说明该领域药物多具有抗动脉硬化功效, 其成分多为植物提取物。近年来, 中药及其制剂由于明确的疗效以及较低的副作用等优点, 受到国内外医药企业广泛关注。2006 年新加坡国立大学的研发人员发现, 咖喱中姜黄素具有抗氧化功效, 随后以姜黄素为代表的中草药提取物为降血脂药物打开了全新视野。目前中药降血脂药物的研发已拓展到更多药物品种, 包括红景天、决明子、何首乌等^[6]。对从事中药降血脂药物研发的企业进行分析可以发现, 专利申请量较高的多为美国、德国、日本以及韩国的企业, 包括默克集团、日本花王集团、百时美施贵宝、德国拜耳先灵公司等。而我国作为中医药的发源地, 在国际上申请专

利的企业数量却非常少。

第 2 大领域为治疗脂质代谢紊乱类药物，该领域的主要手工代码为 B14 - E12 (肥胖治疗, 4 697 件, 31.5%)、B14 - S04 (糖尿病治疗, 4 245 件, 28.5%)，代表肥胖与糖尿病的治疗药物。肥胖与糖尿病作为伴随高脂血症的高发疾病，针对肥胖以及糖尿病进行药物开发，同样具备降低血脂浓度的作用，他汀类药物能够抑制人体合成胆固醇，同时降低血液中的甘油三酯浓度，从而达到调节血脂的目的，在该类药物中应用广泛，但近年来该类型药物频频出现专利到期现象，其典型代表如辉瑞公司开发的立普妥，自 1996 年上市以来累计销售额已超过 1 480 亿元，成为目前最畅销的药物，2011 年专利到期以来，其大量仿制药物随之占据市场赢得巨额利益^[7-9]。除此之外，PCSK9 类药物可以显著降低 LDL - C 水平从而达到降血脂目的，是目前该领域的技术研发热点。通过分析两类药物专利申请量的变化情况及应用时间可以看出，治疗脂质代谢紊乱类药物领域的热点逐渐从他汀类药物转至 PC-

SK9 抑制剂类药物的开发研究。该领域主要的研发企业为默克集团、罗氏制药、勃林格殷格翰、赛诺菲制药等。

第 3 大领域为新型肽基衍生物，该领域的主要手工代码为 B14 - F01 (作用于心脏, 3 710 件, 24.9%)、B14 - F02 (作用于血液循环, 3 990 件, 26.8%)，该类型药物主要作用于心脏及血液循环，其主要功效在于治疗和预防 1、2 型糖尿病、高脂血症、X 综合征、肥胖等^[10-11]，其中已有 50 多年历史的二甲双胍类药物作为口服降糖药物应用最为广泛。目前市场上二甲双胍类药物以百时美施贵宝的格华止为主，其市场规模在 2015 年就高达 35 亿元。我国医药企业在二甲双胍类药物领域目前的市场占有量较少，只有北京圣永制药的君力达和贵州天安药业的安多可占有少许份额。该类型药物虽然出现较早，但随着研究的不断深入，该类药物的延缓衰老、抗癌等其他功效同样受到各医药研发机构的重视。该领域的研发企业主要包括默克集团、罗氏制药、勃林格殷格翰、赛诺菲制药等。

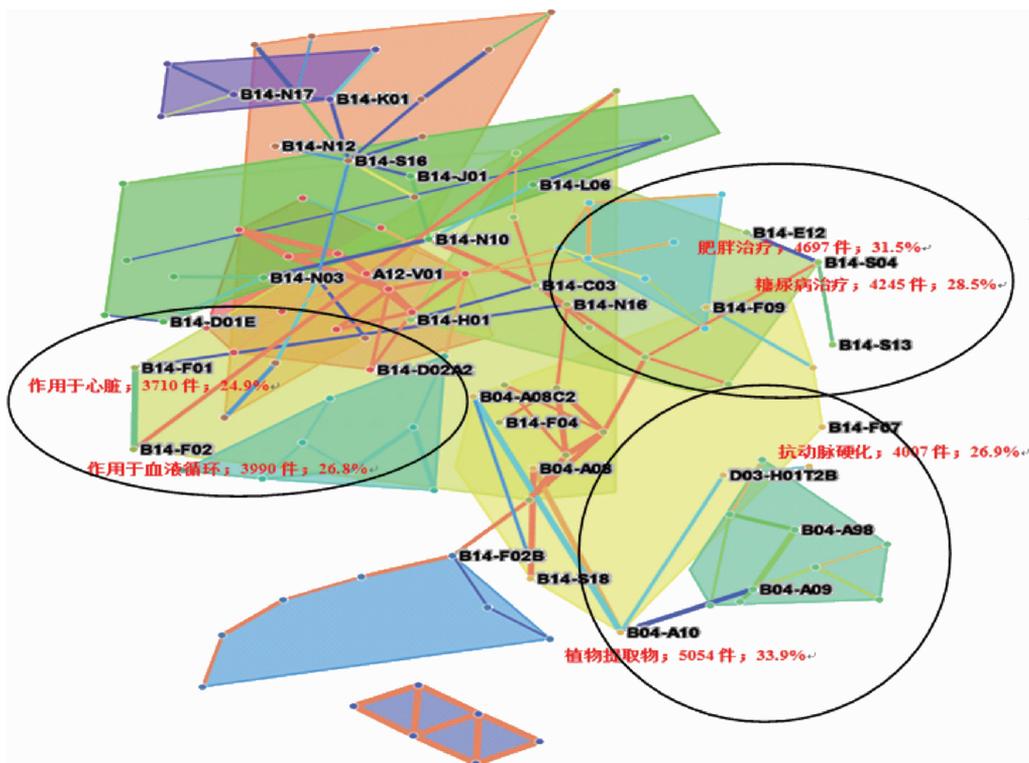


图 2 专利技术聚类

3.3 主要申请机构

对申请机构进行分析，能够找出该领域的主要研发机构，了解各机构的发展历程，揭示其专利技术的重点发展方向。近 10 年降血脂药物专利申请量排在前 10 位的机构，见图 3。居于前 10 位的机构相关专利申请总量占总申请量的 17.4%，主要包括美国默克集团、瑞士罗氏制药、德国勃林格殷格翰集团、法国赛诺菲制药等。美国默克集团以 225 件专利位列专利申请量的第 1 位。相对于其他企业，默克集团在降血脂药物领域起步较晚，第 1 条专利申请出现在 2005 年，涉及新型 17-β-乙酰胺-4-氮杂甾体衍生物，主要应用于预防与治疗动脉硬化。近 10 年默克集团又推出多项降血脂药物领域的核心专利技术，其技术研发的重点集中在新型 PCSK9 特异性拮抗剂的研发，PCSK9 拮抗剂对细胞 LDL 摄取起到抑制作用，可制备用于改善由 PCSK9 功能引起或加重的高胆固醇血症。排在第 2 位的瑞士罗氏制药，专利申请共 188 件。该机构是世界最大的生物制药企业，对于降血脂药物的研发起步较早。与默克集团相同的是，该机构近 10 年的核心技术也集中在新型 PCSK9 抑制剂的制备，除此之外罗氏制药在降血脂药物领域还拥有多项针对高胆固醇血症的治疗方法，如向患者施用吡啶甲酰胺化合物，提高脂蛋白胆固醇密度从而达到降脂的效果。德国勃林格殷格翰拥有 157 件专利，该公司在降血脂领域一直致力于血管紧张素 II 受体拮抗剂美卡素、替米沙坦和氢氯噻嗪的固定剂量复方制剂美嘉素的研发，其核心专利技术主要集中在治疗及预防糖尿病的新型 D-木吡喃糖基取代的苯基化合物以及新型取代的氮杂苯并咪唑化合物两方面。其他医药企业如瑞士诺华公司、日本 ASUIO 制药等在降血脂药物领域同样拥有大量专利。目前我国降血脂药物的研发较上述企业起步较晚，在国际上的专利申请量较少，在西药的研发方面缺乏优势。

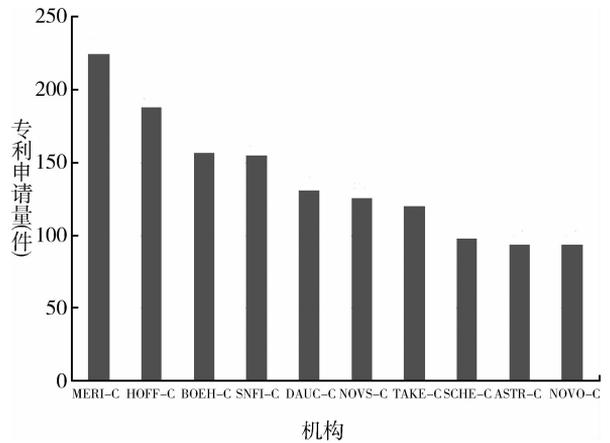


图 3 主要申请机构分布

3.4 核心机构热点技术领域

通过分析核心机构在热点领域的技术分布情况，可以了解各企业的研发重心。核心机构热点技术领域分布情况，见图 4。可以看出该领域专利申请量排在前 10 位的机构在 3 个热门领域均有大量专利，其中以默克集团在各领域申请量最高。结合具体专利信息能够发现，该机构的研发重心集中在他汀类药物以及 PCSK9 特异性拮抗剂类药物上。2016 年该公司申请的专利中主要技术为 PCSK9 特异性拮抗剂类药物的研发技术，这与治疗脂质代谢紊乱药物领域的研究重心由他汀类药物转向 PCSK9 特异性拮抗剂类药物的变化趋势相吻合。除默克集团外，治疗脂质代谢紊乱药物以及新型胍基衍生物的研发以罗氏制药、勃林格殷格翰集团、赛诺菲制药 3 家企业为主导；传统中药及其制剂的研发以勃林格殷格翰、日本 ASUBIO 公司以及罗氏制药公司为主导。同时从各领域中各核心研发企业较高的专利申请量来看，这 3 大领域将持续成为降血脂药物研发的热门方向，市场竞争将更为激烈。

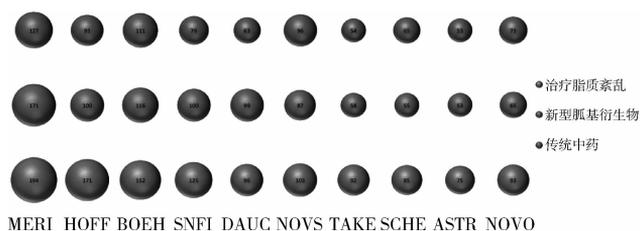


图 4 核心机构热门领域分布

4 讨论

4.1 专利申请量稳步增长, 市场竞争更为激烈

随着近年来降血脂药物市场需求量不断增大, 降血脂药物的研发市场依旧广阔, 世界各国的医药企业均在该领域的研发中投入大量资金, 国内外研发团队不断涌入, PCSK9 抑制剂药物等一系列新型药物不断出现, 传统中药及其制剂大量进入降血脂药物市场等种种原因, 使得降血脂药物专利申请量稳步增长, 降血脂药物的类型也不仅仅是单一的化学合成药物, 药物类型更加多元化。

4.2 热点技术集中在 3 大领域, 核心专利掌握在国际制药龙头企业手中

目前, 降血脂药物专利的热点技术主要集中在 3 大领域: (1) 传统中药及其制剂, 其重心主要集中在抗动脉硬化的植物提取物, 该领域专利申请量较高的企业为默克集团、勃林格殷格翰、日本 ASUBIO 公司以及罗氏制药公司。(2) 治疗脂质代谢紊乱类药物, 该领域目前研究热度较高的药物为他汀类药物, 另一研发重心为 PCSK9 抑制剂类药物, 主要的研发企业为默克集团、罗氏制药、勃林格殷格翰、赛诺菲制药。(3) 新型胍基衍生物, 该类型药物的研发历史较长, 但随着其新功效的不断出现, 对于该类药物的研发也一直持续, 主要的研发企业为默克集团、罗氏制药、勃林格殷格翰、赛诺菲制药。

5 结语

我国降血脂药物研发起步较晚, 在国际上申请的专利数量较少, 尤其在西药的研发方面缺乏优势。因此在分析龙头企业专利动向的同时应密切关注他汀类药物的专利到期情况, 合理使用失效专利。面对当前国际降血脂药物市场的需求, 作为中

医药的发源地, 我国医药企业应基于自身优势, 加大对中药的开发力度, 加深加快对红景天、何首乌、决明子等的研究, 同时也要结合中医知识开发新的中药品种, 从而抢占国际降血脂药物的中药市场。

参考文献

- 1 杨文彬, 於涛, 王雯, 等. 农村高血压人群体质指数与血脂水平的相关性研究 [J]. 中华疾病控制杂志, 2016, 20 (5): 456 - 459.
- 2 Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A Comparative Risk Assessment of Burden of Disease and Injury Attributable to 67 Risk Factors and Risk Factor Clusters in 21 Regions, 1990 - 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. Lancet, 2012, 380 (9859): 2224 - 2260.
- 3 刘立, 王博. 基于专利情报分析的数控机床产业研究 [J]. 科技管理研究, 2010, 30 (15): 149 - 152.
- 4 李建蓉. 专利文献与信息 [M]. 北京: 专利文献出版社, 2002.
- 5 卢作勇. 新一类降血脂药 PCSK9 抑制剂 [J]. 中国制药信息, 2013, (1): 20 - 22.
- 6 玉顺子. 浅谈中药及其制剂在降血脂中的应用 [J]. 时珍国医国药, 2006, 17 (11): 2318 - 2319.
- 7 姚震宇. 立普妥稳居单品榜魁—抗精神病药首夺小类桂冠——2004 年全球畅销药点评 [J]. 中国医药工业杂志, 2005, 36 (7): 5.
- 8 曲超, 王永强, 朱虹, 等. 医药企业专利倾向研究 [J]. 中国医药工业杂志, 2016, 47 (4): 507 - 511.
- 9 刘思齐, 杨悦. 立普妥的专利保护策略研究 [J]. 中国新药杂志, 2014, (9): 989 - 993.
- 10 母义明, 纪立农, 宁光, 等. 二甲双胍临床应用专家共识 (2016 年版) [J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24 (10): 871 - 884.
- 11 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版) [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30 (10): 447 - 498.