

基于专利分析的丁基苯酞类化合物发展态势研究

陈丹丹 苏珊珊 虞红春 罗 立

(湖南大学图书馆 长沙 410082)

〔摘要〕 借助 innography 专利检索分析平台,从丁基苯酞类化合物专利申请趋势、技术来源国与应用国、IPC 分类、技术点聚类等方面进行梳理,进而针对其在医学领域的专利进行技术构成、功效、路线分析,为我国丁基苯酞类化合物专利布局 and 开发研究提出建议。

〔关键词〕 丁基苯酞; innography; 专利分析; 专利情报; 发展态势

〔中图分类号〕 R-056 〔文献标识码〕 A 〔DOI〕 10.3969/j.issn.1673-6036.2020.02.007

Study on Development Trend of Butylphthalide Compounds Based on Patent Analysis CHEN Dandan, SU Shanshan, YU Hongchun, LUO Li, Library of Hunan University, Changsha 410082, China

〔Abstract〕 With the help of innography patent retrieval and analysis platform, the paper sorts out the patent application trend, technology source country and application country, IPC classification, technology vertex clustering, etc. of butylphthalide compounds, then analyzes the technical structure, efficacy, and route of its patents in medical field, and puts forward suggestions for the layout and development study of butylphthalide compounds in China.

〔Keywords〕 butylphthalide; innography; patent analysis; patent intelligence; development trend

1 引言

丁基苯酞属于简单苯酞类化合物,简称丁苯酞或 NBP,是继青蒿素和双环醇之后又一例我国原创的新化学单体药物^[1]。丁基苯酞的发现源于 1978 年中国医学科学院药物研究所杨峻山从芹菜籽中提取分离出的芹菜甲素,而后相继有 dl-芹菜甲素的人工合成以及对其抗惊厥、抗脑缺血作用的研究报道^[2-4]。迄今为止关于丁基苯酞及其衍生物治疗脑缺血的基础和

临床研究已经相对成熟。通过调研科技文献发现目前学界对丁苯酞的研究除脑缺血疾病外还涉及帕金森病^[5-7]、阿尔兹海默病^[8-9]、肌萎缩侧索硬化症等疾病的防治研究^[10-11]。基于对科技文献的梳理发现从专利文献分析的角度探讨丁苯酞类化合物产业发展的研究尚不多见。据报道全球每年的科研成果中约 95% 以上是以专利文献的形式公布的,换言之专利文献能反映技术领域最新发展动态^[12]。为更好地了解丁苯酞类化合物的研究动态,合理制定专利布局策略,本研究借助于国际专利检索与分析平台——innography 专利平台对丁苯酞类化合物进行系统的专利检索,对其专利申请趋势、技术来源国与应用国、IPC 分布、技术点分布等进行宏观分析。由于该类化合物的应用多聚焦于医药领域,所以本

〔收稿日期〕 2019-07-29

〔作者简介〕 陈丹丹,博士,助理教授,发表论文 10 余篇。

研究重点从医药领域涉及的技术点、技术功效、技术路线等方面进行分析和梳理,旨在全面剖析该类化合物的专利技术态势,为我国更好地开发该类化合物提供参考。

2 研究方法

采用 innography 全球专利检索分析平台检索关于丁苯酞类化合物的全球专利。根据专利和科技文献中丁苯酞类化合物可能采用的不同表达方式,检索式为 @ (abstract, claims, title) (NBP or Butylphthalide or "Butyl phthalide" or "Butyl - phthalide" or "Butyl phthalides") and @ * (ipc_ A61K or ipc_ A61P or ipc_ C07 or ipc_ C08) ,在标题、摘要、权利要求项中进行检索。将检索结果进行机器去噪后再结合人工手动去噪,而后将数据同族扩增,按照 (kind_ code_ a or kind_ code_ a1 or kind_ code_ a2 or kind_ code_ y or kind_ code_ u) 为种类代码进行专利申请文档数量的筛选,得到全球关于丁苯酞类化合物的专利共计 470 件。以 (kind_ code_ b or kind_ code_ b1 or kind_ code_ b2 or kind_ code_ c or kind_ code_ y or kind_ code_ u) 为种类代码筛选得专利授权量 192 件。在授权量的基础上选定 " active " 状态的专利,得到目前处于维持状态的专利 127 件。

3 结果

3.1 丁苯酞类化合物全球专利宏观布局分析

3.1.1 申请量 将检索得到的 470 件专利按照专利申请年份 (Filing Year) 统计,得到全球专利申请趋势,见图 1。可见早在 1981 年就出现关于丁苯酞类化合物的专利申请。该领域专利申请趋势,见图 2。其大致呈现出阶段性变化:第 1 阶段为 1992 年之前,这期间专利数量少且申请量呈非连续性。第 2 阶段为 1993 - 2001 年,9 年间专利申请量属于缓慢增长期,以中国、日本、世界知识产权组织 (World Intellectual Property Organization, WIPO)、欧洲专利组织 (European Patents Organization,

EPO) 专利申请较为活跃。第 3 阶段为 2002 - 2009 年,8 年间专利申请量迅速增长,于 2005 年达到峰值后逐渐下降,于 2009 年最低,这个阶段以中国、美国、日本、EPO、WIPO 专利申请为主。第 4 阶段为 2010 年至今,专利申请趋势类似第 3 阶段,其中中国专利申请量突出。从图 2 可以看出中国在该领域的专利布局起步较晚,虽然我国在 20 世纪 80 年代就对该化合物有深入研究^[1-3],但由于我国专利制度建立较晚,加之初期专利保护意识薄弱,1993 年才开始涉及该领域的专利布局。2002 年 11 月丁苯酞列入我国国家十五“863”重大科技专项“创新药物和重要现代化”项目,丁苯酞的专利申请迎来第 1 次高峰。2010 年随着“丁苯酞原料及软胶囊”项目荣获国家科技进步二等奖,丁苯酞软胶囊列入《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010》推荐用药,成为《中国国家处方集 (化学药品与生物制品卷) (2010 年版) 收录的治疗缺血性脑血管病指导用药之一等系列政策因素的影响,我国丁苯酞专利申请量呈爆发式增长,迎来第 2 次申请高峰,2010 年后每年的专利申请量均遥遥领先于世界其他国家。

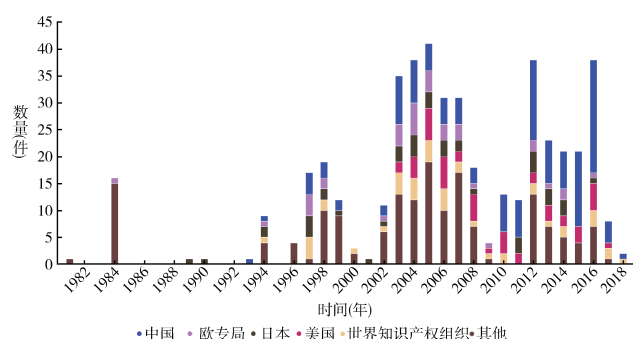


图1 丁苯酞类化合物专利申请量 (全球前5位国家)

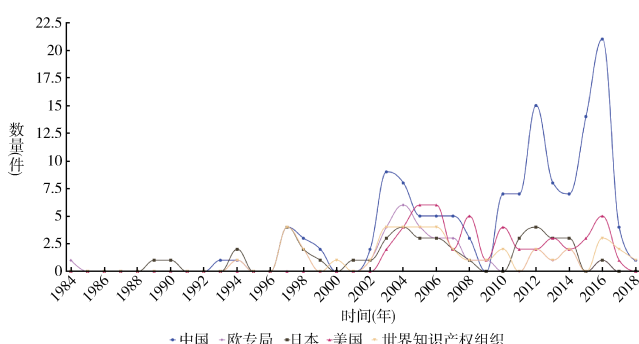


图2 丁基苯酞类化合物专利申请趋势 (全球前5位国家)

3.1.2 来源国与应用国分布 丁基苯酐类化合物专利技术主要来源于中国（包括中国台湾地区）、德国、美国、瑞士、英国等国家和地区。丁苯酐类化合物专利技术主要应用国集中在中国、美国、日本、德国、法国等地。综合分析可知中国、美国既是该领域专利技术主要来源国又是主要的技术应用国，其中又以中国最为突出。

3.1.3 全球专利 IPC 分布（图3） 可见全球丁

苯酐类化合物 IPC 集中分布在 A 部和 C 部，样本中专利最集中的 IPC 前 3 位分别是：A61K 31/00（含有机有效成分的医药配制品）、C07D 307/00 杂环化合物（含五元环，含有 1 个氧原子作为仅有的杂环原子）、A61K 36/00（含有来自藻类、苔藓、真菌或植物或其派生物）。其中 A61K 31/00 含有机有效成分的医药配制品为全球研究热点。

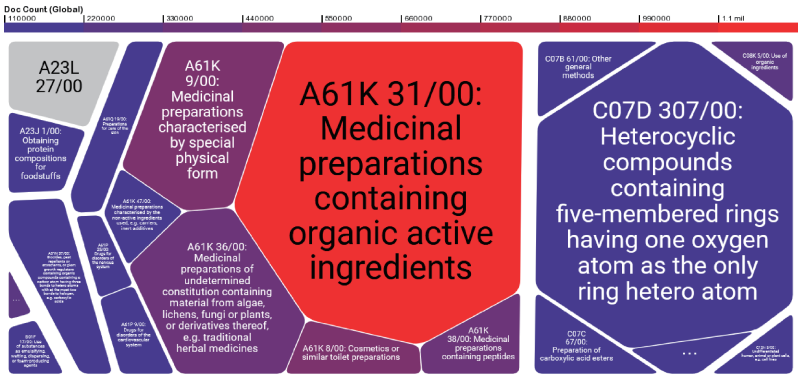


图3 丁苯酐类化合物专利 IPC 主要分布

3.1.4 全球专利技术点分布 丁基苯酐类化合物全球一级技术点主要集中于 Butyl Phthalide（丁基苯酐）、Preparation Methods（制备方法）、Active Ingredient（活性成分）、General Formula（通式）、Cerebral Ischemia（脑缺血）、Celery（芹菜）等方面；二级技术点主要集中于 Soft Capsule（软胶囊）、Raw Material（原材料）、Preparation Process（制备过程）、Compound of Formula（化合物通式）、Phthalic Acid Anhydrides（邻苯二甲酸酐）、Butyl Phthalide in the Manufacturing of Medicaments（丁基苯酐应用于医药生产中）、Celery Seed Extract（芹菜种子提取物）。

3.2 丁苯酐类化合物在医药领域专利分析

3.2.1 概述 对 470 件申请专利逐一进行人工数据标引，得到涉及医药领域的专利 312 件，化学领域的专利 84 件，其余涉及农业、工业、化妆品行业等其他领域的专利共计 74 件。医学应用的专利主要涉及丁基苯酐及其衍生物的医学新用途（单一组方或复方），包括治疗心脑血管疾病（脑缺血、

中风、痴呆、帕金森病、偏头痛、心肌缺血等）、支气管哮喘、痛经、痛风、糖尿病、胸膜炎、美尼尔病。丁苯酐及其衍生物临床相关制剂的制备主要包括环糊精包合技术、胶囊、乳剂/自乳化给药系统、控释缓释制剂等。化学领域的专利主要涉及定苯酐及其衍生物的制备、纯化工艺等。其他领域的应用主要涉及以丁苯酐为原料合成其他生物高分子材料，杀虫剂、作为辅料培养细胞等。

3.2.2 主要技术构成 主要包括丁基苯酐类化合物单一成分的新用途（42%），如用于治疗心脑血管疾病、糖尿病、肿瘤等，组合物的新用途（29%），药物制剂的研究与开发（26%），以及其他（3%）。而丁苯酐类化合物的药物制剂研究主要包括乳剂（包括自乳化给药系统）（47%）、胶囊（软胶囊、微囊）（25%）、环糊精包合技术（15%）、控释/缓释制剂（4%），以及其他剂型（9%）如滴丸、滴鼻剂、皮肤贴剂等。

3.2.3 技术功效 医疗用途以脑血管疾病用途为主，共有 83 件专利，而对药物剂型的改进以更好地服务于临床的专利数量位居第 2，共 77 件，随后

是丁苯酞类化合物单一新用途和组合物新用途的开发，不局限于治疗心脑血管疾病，也涉及其他疾病用途研究，以及非医疗领域用途，如食品、美容、生物领域等。丁苯酞类化合物在剂型的开发方面，乳剂特别是自乳化给药系统是目前研究的焦点。此外由于丁苯酞难溶于水，环糊精包合技术用于提高其溶解度。而基于化合物本身的刺激性，能掩盖特殊气味的胶囊剂的开发也是目前研究热点。

3.2.4 主要技术路线（图4） 丁基苯酞类化合物在医学领域的专利技术始于1993 年发现芹菜甲素可用于治疗脑缺血，随后2004 年开始陆续有丁基苯酞治疗糖尿病、左旋丁基苯酞治疗脑年痴呆、治疗脑梗死的专利出现。2006 年丁基苯酞类化合物被发现用来治疗炎症，2008 年其衍生物被证明能治疗脑缺血，2010 年丁苯酞类化合物被证明能治疗肌

萎缩。近几年该类化合物被证明能促进干细胞神经营养物质的分泌及促进运动神经元的自噬作用。可见该类化合物的用途逐渐从治疗中枢神经系统疾病扩展到外周神经系统疾病的应用与研究。在组合物的新用途方面，治疗的疾病涉及炎症、骨质疏松、尿酸盐结晶、偏头痛，组合物的形式除中药成分的联合应用（如治疗炎症的药物组合物——伞形科植物芹菜的提取物 WO9500157 A1）外，也包括中西药的联合应用（EP2303302 B1，治疗尿酸盐结晶的药物组合——芹菜和樱桃提取物、锂盐）等。在药物制剂方面，由于丁基苯酞极难溶于水^[13]，为增加其溶解度，采用环糊精饱和技术来满足临床用药需求，陆续有丁基苯酞软胶囊、自乳化给药系统、静脉乳剂、缓释片、注射剂、透皮贴剂等一系列剂型的专利出现。

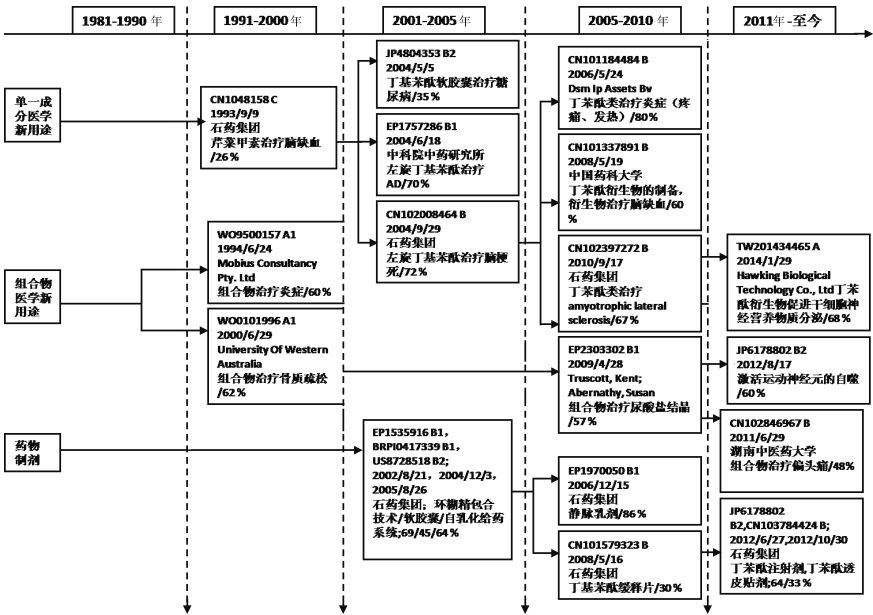


图4 丁苯酞类化合物专利技术路线

4 结论与建议

4.1 主要结论

丁苯酞类化合物虽然在全球范围内的专利技术起步较早，但是早期的技术局限于化工领域，我国是第1 个将丁苯酞开发用于治疗脑血管疾病的国家，因此在该化合物治疗脑缺血疾病方面具有自主

知识产权，应继续保持。目前丁苯酞类化合物专利技术涉及的领域主要有医药、化工、农业、化妆品、食品等，仍然以医药领域的技术为主，且医疗领域的专利申请主要集中在我国。医药领域的专利技术已经从单一的对脑缺血（脑梗死）的治疗衍生到阿尔茨海默病、帕金森病以及心血管系统疾病的治疗。此外苯酞类药物的外周治疗新用途也被逐一开发出来，主要涉及糖尿病、痛风、肌萎缩侧索

硬化、各种炎症的治疗等。除丁苯酞单体化合物新用途专利外,还涉及丁苯酞组合物专利,组合物主要涉及治疗支气管哮喘、痛经、偏头痛、肿瘤、胸膜炎、美尼尔病等。在涉及药物剂型方面的专利,除传统片剂、胶囊外也有很多新剂型被开发利用,如丁苯酞的缓释、控释制剂、自主给药系统、头皮贴剂、乳剂等。一般而言,化合物及其盐申请一种或者多种晶形专利质量较高,但丁苯酞类化合物除衍生物的专利申请外还出现不同剂型申请。推测其可能的原因有:丁苯酞极难溶于水、化学性质不稳定、刺激性大。因此需要通过不同制剂来增加溶解度与稳定性,提高生物利用度以及矫味等以更好地满足临床需求^[14]。

4.2 相关建议

丁基苯酞在治疗脑缺血疾病方面已相对成熟并成功应用于规模化生产中。由于丁苯酞化合物本身化学性质的特殊性(溶解性、稳定性差),丁苯酞衍生物治疗脑缺血的开发尚存较大空间,因此我国药物研发者可在此方面加大投入和研究,如考虑合成或结构修饰后溶解度更高、更稳定、不良反应更少的丁苯酞类衍生物等。据统计目前丁苯酞类化合物涉及的 PCT 申请共计 42 项,主要涉及丁苯酞衍生物的制备、纯化、药物剂型改进、新用途开发、组合物新用途开发等。由此可见丁基苯酞类化合物越来越多的新用途正在被逐渐发掘出来。因此我国在维持目前丁苯酞治疗脑血管疾病专利现状的同时应加大投入,主动发掘药物及其组合物的新用途,最大程度地挖掘丁苯酞类化合物的价值。在结构的修饰上可以借鉴现有专利中公开的技术和思路,规避已有的保护范围,考虑从更多不同的新位点来做修饰,以期找到具有更好药物活性的新的化合物结构。在新用途方面不仅涉及丁基苯酞化合物本身,在倡导中西医结合的当代,中药与西药的联用,不同成分之间的“增效减毒”模式也是值得尝试的领域^[15]。从产业链的保护层面来看,丁苯酞类化合物上游从前体物、中间体到化合物本身再到衍生物、制备方法方面世界范围内各个国家都对其进行布

局;其下游产业,我国的专利布局主要在药物剂型和传统治疗脑血管疾病的用途方面。从现状分析我国应密切关注专利动态,避免侵权现象。同时对于已授权的国外专利权人相关专利,我国药物研发者还可采取无效诉讼等主动措施,缩短或清除原研企业核心专利在我国的市场独占权,进而提升国内企业在市场的地位^[16]。

参考文献

- 1 廖应养,罗友华. 丁苯酞防治神经系统性疾病作用机制的研究进展 [J]. 海峡药学, 2017, 29 (4): 84-86.
- 2 杨俊山,陈玉武. 芹菜抗惊有效成分的分离和鉴定 [J]. 药学通报, 1984, 19 (11): 30-31.
- 3 于澎仁,尤胜权,陈红英. 芹菜甲素的药理作用 [J]. 药学学报, 1984, 19 (7): 486-490.
- 4 冯亦璞,胡盾,张丽英. 丁基苯酞对小鼠全脑缺血的保护作用 [J]. 药学学报, 1995, 30 (10): 741-744.
- 5 贾敏,熊念,黄金莎,等. 丁基苯酞对帕金森病细胞模型保护作用的初步研究 [J]. 卒中与神经疾病, 2010, 17 (1): 7-9.
- 6 Huang JZ, Chen YZ, Su M, et al. Neurosci Lett. dl-3-n-Butylphthalide Prevents Oxidative Damage and Reduces Mitochondrial Dysfunction in an MPP (+)-induced cellular Model of Parkinson's Disease [J]. Neuroscience Letters, 2010, 475 (2): 89-94.
- 7 张霞萍,俞海泓,严玉宁,等. 丁苯酞治疗中晚期帕金森病的疗效观察 [J]. 上海医药, 2011, 32 (6): 274-275.
- 8 罗超,苗亚玲,赵万红. 丁苯酞对脑低灌注老龄大鼠胆碱能神经功能的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2011, 11 (31): 4158-4160.
- 9 Peng Y, Sun J, Hon S, et al. L-3-n-butylphthalide Improves Cognitive Impairment and Reduces Amyloid-beta in a Transgenic Model of Alzheimer's Disease [J]. Neurobiology of Disease, 2010, 30 (24): 8180-8189.
- 10 Feng XH, Yuan W, Peng Y, et al. Therapeutic Effects of dl-3-n-butylphthalide in a Transgenic Mouse Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis [J]. Chin Med J (Engl), 2012, 125 (10): 1760-1766.
- 11 Feng X, Peng Y, Liu M, et al. dl-3-n-butylphthalide Extends Survival by Attenuating Glial Activation in a Mouse Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis [J]. Neuropharmacology, 2012, 62 (2): 1004-1010.

- 12 陈军, 张韵君, 王健. 基于专利分析的中、美人工智能产业发展比较研究 [J]. 情报杂志, 2019, 38 (1): 41-47.
- 13 王晓丽, 王兆亚, 尹健, 等. 天然抗脑缺血药物丁苯酞类衍生物的研究进展 [J]. 药学进展, 2016, 40 (2): 89-95.
- 14 于小文, 张秀婷, 胡豪, 等. 美欧中贝特类药物技术分析及预测——基于授权专利分析 [J]. 情报杂志, 2014, 33 (2): 44-47.
- 15 徐迪帆, 黄璐, 盛锡军, 等. ALK 抑制剂克唑替尼的专利分析 [J]. 中国新药杂志, 2017, 26 (5): 484-488.
- 16 林绿萍. 基于专利数据的药品立项分析——以重磅炸弹品种“吉非替尼”为例 [J]. 探索与研究, 2017, 3 (6): 62-70.

2020 年《医学信息学杂志》编辑出版重点选题计划

2020 年本刊将继续以“学术性、前瞻性、实践性”为特色, 及时追踪并深入报道国内外医学信息学领域前沿热点, 反映学科研究动态, 展示学科研究与应用成果, 引领学科发展方向。现对 2020 年度编辑出版重点选题策划如下:

一、医学信息学研究

- 1 医学信息学基础理论研究;
- 2 医学信息学研究新方法、新指标、新工具;
- 3 医学人工智能的前沿技术、科研发展及临床应用;
- 4 医学智库研究与智库服务实践;
- 5 医学数据中心建设及数据挖掘、关联应用;
- 6 生物信息学、生物医学信息学、基因组学理论研究及实践;
- 7 公民健康素养培养及健康促进。

二、医药卫生体制改革与医药卫生信息化

- 1 “互联网+医疗健康”支撑体系、服务体系建设;
- 2 健康中国战略背景下医药卫生信息化发展规划与方案;
- 3 信息化助力新型医疗健康服务体系建设目标及解决方案;
- 4 医疗卫生信息标准化与规范化建设现状和应用;
- 5 医疗卫生信息化相关法律法规。

三、医学信息技术

- 1 医用机器人的系统研发、模型设计及典型案例;
- 2 健康医疗大数据的科学管理及智能分析;
- 3 精准医学与个性化医疗技术研究与应用;
- 4 物联网、移动互联网在诊疗及健康管理中的综合运用;
- 5 健康云平台功能、技术、系统架构及基础设施构建;
- 6 5G 医疗技术应用及实践;
- 7 临床医疗可视化及虚拟现实技术的医学应用;
- 8 网络安全体系建设与风险评估。

四、医学信息组织与利用

- 1 “互联网+”环境下医学图书馆的创新举措;
- 2 人工智能技术及新型媒体在医学图书馆中的应用;
- 3 知识发现技术进展及医学图书馆知识服务模式演变;
- 4 区域医疗卫生信息资源整合及共建共享;
- 5 基于医学数据图书馆、数据馆员的新型专业实践。

五、医学信息教育

- 1 “互联网+”环境下医学信息专科、本科、研究生教育及继续教育面临的挑战、改革与实践创新;
- 2 医学信息学专业课程设置及复合型人才培养;
- 3 网络化、数字化医疗信息教育培训平台及在线课程;
- 4 基于互联网的健康科普知识精准教育;
- 5 中外医学信息学教育比较研究。

(《医学信息学杂志》编辑部)