

· 新药述评与论坛 ·

2012—2017 年抗肿瘤药物领域前 10 位专利申请人 专利技术特征对比分析

韩玲革¹, 刘 霄¹, 唐 莉²

(1 山西医科大学管理学院, 太原 030001; 2 山西医科大学药学院, 太原 030001)

摘要 通过对 2012—2017 年抗肿瘤药物领域前 10 位专利申请人的专利申请情况进行对比分析, 挖掘主要专利申请人的专利布局与技术特征, 获知其研发重点与方向, 为相关新药研发提供参考。结果显示, 近年该领域主要专利申请人中, 有 5 位是我国的高校和国家级科研机构, 其余 5 位是跨国制药企业; 欧美、中国、日本等重点布局的国家/地区; 乳腺癌、肺癌、前列腺癌的重视程度最高; 蛋白激酶抑制剂、免疫调节剂、单克隆抗体、凋亡诱导剂和血管生成抑制剂受专利申请人的关注较多; EGFR 是最受关注的靶点; 化合物及其衍生物仍然是主要的技术方向。

关键词 抗肿瘤药物; 专利申请人; 专利分析; 技术特征

中图分类号 R979.1; G350 **文献标志码** A **文章编号** 1003-3734(2018)10-1096-06

Comparative analysis of patent technical feature of the top 10 patentees in the field of anti-tumor drugs during 2012—2017

HAN Ling-ge¹, LIU Xiao¹, TANG Li²

(1 School of Management, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China;

2 School of Pharmacy, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

[Abstract] A comparative analysis based on the patent applications of the top 10 patentees in the field of anti-tumor drugs from 2012 to 2017, was performed to tap the patentees' patent layout and technical features to get the research focus and tendency, which could provide reference for the new drug development. The results showed that there were 5 institutions in China's universities and national scientific research institutions among the top 10 patentees in this field, and the remaining 5 were multinational pharmaceutical companies; the focus areas were Europe, America, China and Japan; breast cancer, lung cancer and prostate cancer had a high degree of attention; protein kinase inhibitors, immunomodulators, monoclonal antibodies, apoptosis inducers and angiogenesis inhibitors were paid much attention by the patentees; EGFR was the most focused target; compounds and derivatives were still the main technical directions.

[Key words] anti-tumor drugs; patentee; patent analysis; technical feature

肿瘤已经成为严重威胁人类生命安全的重大致死疾病。据世界卫生组织最新公布的数据显示, 全球每年有超过 1 000 万新发癌症病例, 死亡病例达 880 万, 占全球每年死亡总人数近 1/6, 仅次于心血

管疾病, 是全球第二大死因^[1-2]。2017 年 2 月, 国家癌症中心发布最新癌症数据, 我国每年新发癌症病例达 429 万, 死亡 281 万例^[3], 占全国总死亡人数的 1/5。不断增长的发病率和死亡率, 推动了全球抗肿瘤药物的研发, 抗肿瘤药物的需求和市场逐年扩大。据 EvaluatePharma 和艾美仕发布的医药行业研究报告显示, 抗肿瘤药物市场将由 2016 年的 937 亿美元, 增加至 2022 年的 1 922 亿美元, 成为最大的药品市场, 复合增长率达 12.7%^[4-5]。药物研发

基金项目 山西省软科学研究项目(2015041015-3); 山西省高校“131”领军人才资助项目; 山西省重点教改项目(J2014035)

作者简介 韩玲革, 女, 教授, 硕士生导师, 研究方向: 医药信息管理, 医学情报分析。联系电话: (0351) 4135027, E-mail: hanlg2001@163.com。



机构和研究团体投入了大量人力、物力进行抗肿瘤药物的研发,产生了大量抗肿瘤药物专利。然而,随着各家机构专利布局的范围不断扩大,不同研发机构之间专利侵权事件时有发生^[6-8],对新药的研发产生一定的影响。

本课题组前期已对 2010—2016 年全球抗肿瘤药物的专利申请状况进行了初步分析,从专利申请量、技术领域分布、主要专利申请人发展历程与合作情况等方面探析了国际竞争态势^[9]。本文在此基础上,对近 6 年抗肿瘤药物领域主要专利申请人的专利信息进行收集并深度挖掘与分析,采取人工标引方式制作技术主题专利地图,直观、清晰地了解各项专利申请的技术特征,跟踪把握专利申请人的技术研发动态和研发重点,为相关研究机构制定专利战略提供参考。

1 数据来源与方法

选择科睿维安公司德温特创新索引(DII) 数据库为数据来源,使用国际分类号进行检索,IPC = A61P-035/00,时间跨度: 2012—2017。筛选出排名前 10 的专利申请人,分别是中国药科大学、罗氏公司、诺华公司、复旦大学、中国医学科学院、拜耳公司、浙江大学、基因泰克公司、中科院上海药物研究所、艾伯维公司,见表 1。截止 2018 年 3 月,该领域近 6 年前 10 位专利申请人的专利申请数量为 3 412 条,数据清洗后得到有效数据 3 246 条。由于艾伯维公司 2013 年从雅培公司拆分^[10],本文中该公司数据由雅培公司与艾伯维公司综合整理得出。

表 1 主要专利申请人排名(前 10)

排名	专利申请人 代码	专利申请人 名称	国别	专利申请 量/件
1	UYCP	中国药科大学	中国	433
2	HOFF	罗氏公司	瑞士	430
3	NOVS	诺华公司	瑞士	386
4	UYFU	复旦大学	中国	377
5	MSUM	中国医学科学院	中国	315
6	FARB	拜耳公司	德国	303
7	UYZH	浙江大学	中国	286
8	GETH	基因泰克公司	美国	277
9	CAMM	中科院上海药物研究所	中国	236
10	ABBI	艾伯维公司	美国	203

对有效数据逐条进行人工标引,制作技术主题专利地图,运用专利分析法,结合 Bicom, Excel 等数据处理工具,从药物适应证、药物作用机制、药物靶点以及其他药物技术特征等方面进行深入的分析。

2 分析与讨论

2.1 主要专利申请人总体概况

2.1.1 专利申请情况 通过检索得知,2012—2017 年共有 12215 位抗肿瘤药物专利申请人,涉及抗肿瘤药物相关专利申请 40 000 余件。表 1 列出了 2012—2017 年专利申请量排名前 10 位的专利申请人,国内有中国药科大学、复旦大学、中国医学科学院、浙江大学、中科院上海药物研究所 5 家单位。该领域主要专利申请人来自于中国、瑞士、德国和美国,其中我国专利申请人申请的专利数量占前 10 位专利申请人申请总量的 50.74%,说明我国在抗肿瘤药物研究领域发展迅速,已经具备一定的技术积累。从专利申请人的类型来看,国内外有较大差别,我国抗肿瘤药物的研发和专利保护仍然以高校和国家科研单位为主要力量,而国外则是以企业为主体,市场为导向。

2.1.2 专利申请的地域分布 图 1 反映了该领域主要专利申请人的专利申请地域布局情况。从图中可以看到,主要专利申请人尤其是各跨国制药企业的专利布局主要围绕美国、中国、日本、加拿大、欧洲、澳大利亚等人口较多、经济水平较高且肿瘤发病率高的国家和地区。进一步分析发现,国内外专利申请人的地域布局有明显的差异。国外专利申请人对几乎所有专利技术都申请了 PCT 专利保护,而且在各个国家和地区都进行了专利布局。其中,拜耳公司在全球 35 个国家和地区进行了专利布局,其他 4 家公司也都在 20 余个国家和地区进行了专利布局。国内专利申请人大多都只在国内申请了专利保护,很少在其他国家和地区进行专利布局,PCT 专利申请较少,作为 PCT 申请量最多的中科院上海药物研究所也只有 57 项 PCT 专利。相较而言,我国专利申请人对全球化布局的力度不够,没有明确的专利布局战略。

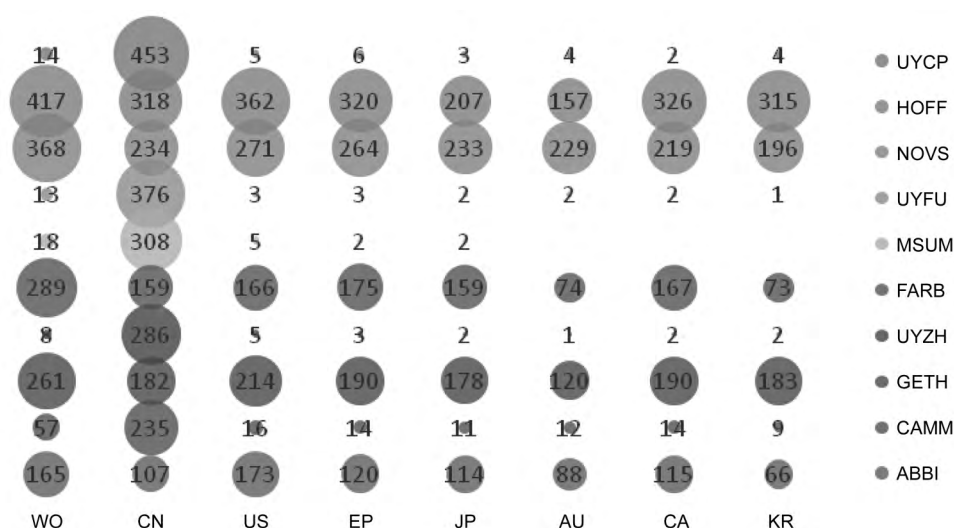


图1 主要专利申请人专利布局情况

2.2 主要专利申请人的专利技术特征分析

2.2.1 药物适应证分析 目前,抗肿瘤药物的适应证仍然是以各种实体肿瘤为主^[1]。图2显示了2012—2017年主要专利申请人抗肿瘤药物专利申

请所涉及的前20种适应证。乳腺癌是最受关注的癌症,涉及1209项专利申请,其次为肺癌(824项)和前列腺癌(801项)。

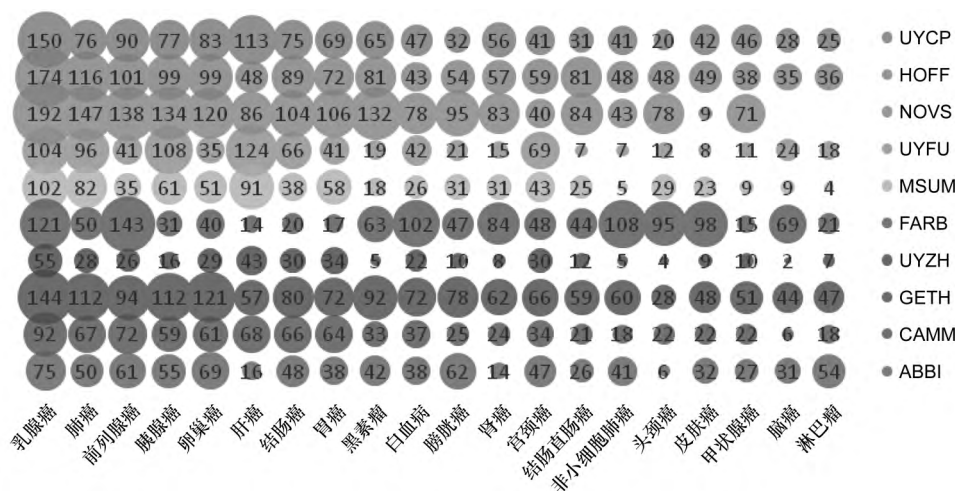


图2 药物适应证专利量排名(前20种)

一方面,发病率与死亡率较高的适应证是各个机构在药物研发时优先考虑的对象。另一方面,专利申请人尤其是制药企业受到市场驱动,对于医药费用花费较多的国家更加关注。根据美国癌症协会2017年公布的统计数据,肺癌是目前美国死亡率最高的癌症,前列腺癌和乳腺癌分别是男性与女性中发病率最高的癌症^[2]。肺癌同样是我国发病率与死亡率最高的癌症^[3]。由此可见,中美两国癌症的

发病状况与专利申请人的申请状况契合程度较高,对专利申请人的影响较大。美国癌症协会公布的统计数据中还显示目前美国前列腺癌、肺癌、结肠直肠癌的发病率虽然在近几年持续下降,但仍维持在较高的水平,乳腺癌、黑素瘤、甲状腺癌、肝癌的发病率持续上升。综合来看,未来一段时间专利申请人在乳腺癌、前列腺癌与肺癌等领域的关注度不会降低,甲状腺癌、肝癌等领域的竞争会越来越激烈。

2.2.2 药物作用机制分析 近年来在国际市场,化疗药物由于毒副作用大且不可逆转,正在逐渐被市场淘汰^[14],具有明确靶点的小分子抑制剂及单克隆抗体所占比重不断增大。据新康界统计,在2017年前三季度,有21种抗肿瘤药物进入全球药物销售额前100名,包括8种抗体(其中7种为单克隆抗体),12种小分子抑制剂类药物和1种肿瘤疫苗^[15]。其中,单抗类药物的销售额位居第一,蛋白激酶抑制剂类药物次之。进入前十的抗肿瘤药物中有3种是来自基因泰克公司(罗氏)研制的单克隆抗体类药物,相关技术的专利申请数量在几位

专利申请人中也位居首位。图3显示了抗肿瘤药物专利申请前10种作用机制,可以发现,在抗肿瘤药物的作用机制中,蛋白激酶抑制剂的数量最多,是单克隆抗体的2倍以上。诺华公司在该领域的技术积累最为雄厚,其次为拜耳公司。艾伯维公司的依鲁替尼是2017年销售额最高的蛋白激酶抑制剂类药物^[14],近年来艾伯维公司不断围绕其进行专利布局,从核心化合物专利到联合用药,进行了层层保护。中国药科大学在凋亡诱导剂、血管生成抑制剂和细胞周期抑制剂方面领先其他专利申请人。

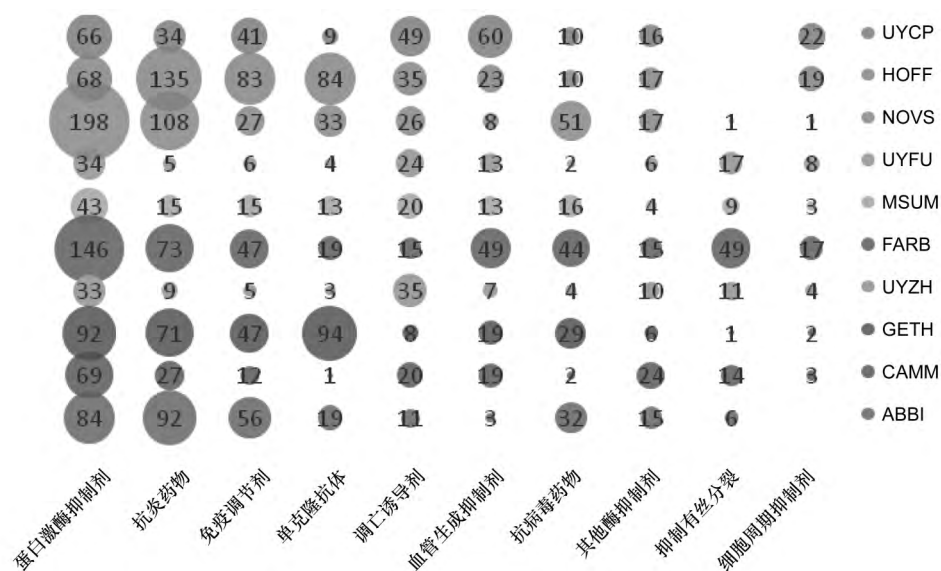


图3 药物作用机制专利申请量排名(前10种)

2.2.3 药物靶点分析 人工标注每件专利申请对应的靶点,并进行统计分析,统计结果如图4所示。其中,诺华公司涉及的靶点种类最多;EGFR是最受关注的靶点,各专利申请人人都对其进行了专利布局;拜耳公司是唯一一家对BUB1和MKNK1进行专利布局的专利申请人。此外,各公司都围绕着自己近年来的核心产品申请专利保护,以扩大技术优势,保持在各自领域的领先地位。罗氏集团(包括基因泰克公司)以3个单抗产品:美罗华(抗CD20单抗)、帕妥珠单抗(HER2抑制剂)、贝伐珠单抗(V-EGF抑制剂)为核心^[16-18],

申请了大量专利保护,目前依然保持着较大的优势。CD20的专利申请数量虽然没有进入前20,但与MDM2同为罗氏研究最多的靶点。诺华公司在依维莫司(mTOR抑制剂)上市后,继续在PI3K/mTOR信号通路领域发力,在专利申请数量和技术积累上保持领先。艾伯维公司在BTK抑制剂领域的专利申请数量遥遥领先于其他专利申请人,依鲁替尼是其成果转化的代表药物。国内专利申请人的靶点分布普遍比较分散。中科院上海药物研究所在c-Met激酶抑制剂领域的专利申请数量领先于其他专利申请人。

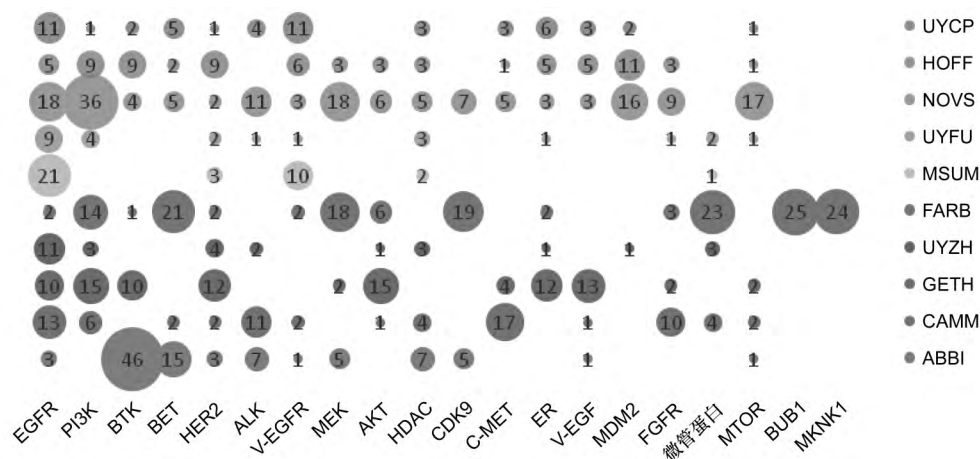


图4 药物靶点专利量排名(前20种)

2.2.4 其他技术特征分析 抗肿瘤药物相关专利申请涉及的技术类型可划分为化合物及衍生物、晶型、药物制剂、新用途、制备方法和联合用药,涉及的专利申请量分布情况如图5所示。其中,化合物及衍生物是专利技术布局的重点,占全部专利申请的一半以上,是专利申请人申请专利保护的重中之重。排在第2位的是新用途。进一步分析发现,国外制药公司的新用途类专利申请主要是某种药物在治疗肿瘤时的用法与用量。而我国专利申请人则主要是某种化合物在制备抗肿瘤药物中的用途或化合物对肿瘤的治疗效果,其中,中草药提取物在抗肿瘤方面的新用途占据一定的比例。药物制剂方面,专利申请人的研究主要包括两部分,一是以某种化合物为

主要成分,用于肿瘤治疗的药物制剂或药物组合物;另一个是承载抗肿瘤药物的药物载体,我国专利申请人该领域研究较多,主要是利用纳米技术制作靶向药物递送系统,还有部分涉及缓控释药物、增加药物溶解度以及抗耐药等,这与我国目前仍以传统化疗药物治疗为主有很大关系^[19]。晶型专利申请在各技术主题中所占比重最小,但由于它能有效延长化合物专利保护期^[20],专利申请人对其也十分重视。例如,艾伯维公司2013年申请的晶型专利WO2013184572-A1公开了一种布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)抑制剂依鲁替尼的新晶型^[21],是近几年该公司被引频次最高的专利申请,共被引44次。

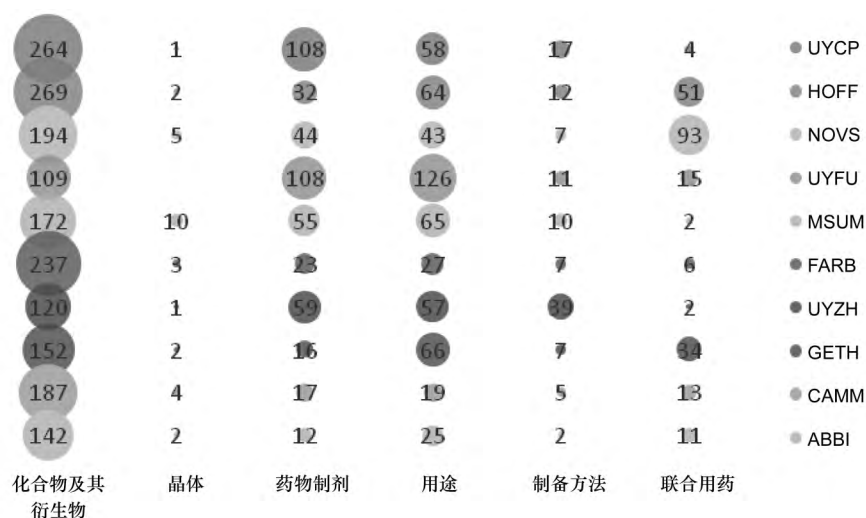


图5 其他药物专利申请技术特征及专利量

3 结语

通过以上对比分析,得出以下结论:①近6年间,抗肿瘤药物领域前10位专利申请人中,我国主要集中在高校和国家科研机构,而国外则是以罗氏、诺华为代表的科研实力雄厚的跨国企业为主。②该领域的专利申请区域布局主要集中在美国、中国、日本等经济发达、发病率高的国家和地区。国外专利申请人普遍重视专利申请的全球化布局,知识产权保护机制更加完备,而我国专利申请人在这点上较为欠缺,需要进一步加强和借鉴。③从适应证的角度来看,乳腺癌、肺癌、前列腺癌所涉及的专利申请数量较多,其与肿瘤的发病率与死亡率密切相关。与此同时,对甲状腺癌、肝癌等发病率逐年上升的肿瘤将继续得到关注。④从作用机制来看,具有明确靶点的小分子抑制剂与单克隆抗体成为现阶段的研究热点。相比国内各研究机构,罗氏、诺华、拜耳等跨国企业在该研究领域具有明显的优势。诺华公司和拜耳公司在小分子蛋白激酶抑制剂领域具有优势,罗氏与基因泰克公司在单克隆抗体领域处于领先地位。⑤在基于靶点的抗肿瘤药物领域,EGFR抑制剂仍然是研究热点。从靶点研究的布局分析来看,国外主要专利申请人大多围绕其核心产品,继续开展深入的研发,形成其优势靶点,诺华公司涉及的靶点最多;而我国各专利申请人的靶点研究较为分散,深入性不足,只有中科院上海药物研究所在c-Met激酶抑制剂的专利申请数量处于领先。⑥其他技术特征方面,化合物及其衍生物、新用途与药物制剂成为该领域专利申请的重点内容。其中,靶向药物递送系统与药物载体更加受到我国专利申请人的青睐,而具有我国特色的中草药及其提取物在抗肿瘤药物制备中的重要作用也逐渐受到了更多的关注。

[参考文献]

- [1] 世界卫生组织 [EB/OL]. [2017-09-10]. www.who.int/me-diacentre/factsheets/fs297.
- [2] 高干,周艺,刘杰,等.单酚类抗氧化剂及其衍生物的抗肿瘤作用及机制[J].中国现代应用药学,2017,34(4):613-617.
- [3] 2017年中国最新癌症数据[J].中国肿瘤临床与康复,2017,24(6):760.
- [4] 独家解读: Evaluate pharma 2017 医药市场报告 [EB/OL]. [2017-07-04]. http://www.sohu.com/a/154399879_484279.
- [5] 肿瘤药市场规模近2千亿美金:行走的巨头,罗氏 [EB/OL]. [2017-07-13]. http://www.sohu.com/a/156819095_468790.
- [6] 诺华公司抗肿瘤药发明专利权无效行政案开庭审理 [EB/OL]. [2016-08-12]. http://www.ccpit.org/Contents/Chan-nel_3586/2016/0812/682584/content_682584.
- [7] 宁波天衡公司开发抗癌药成功推翻美国一发明专利 [EB/OL]. [2011-01-17]. http://china.findlaw.cn/chanquan/chanquananli/haiwaiweiqian/18056.html.
- [8] 赛诺菲专利被判无效恒瑞“艾素”纠纷案风波再起 [EB/OL]. [2011-01-17]. http://china.findlaw.cn/chanquan/zhuann-li/zlfal/17638.html.
- [9] 韩玲革,李梦佳,唐莉,等.2010—2016年抗肿瘤药物专利国际态势分析[J].中国新药杂志,2017,26(11):1237-1242.
- [10] 雅培正式一分为二本地分拆年中完成 [EB/OL]. [2017-01-07]. http://money.ycwb.com/2013-01/07/content_4191252.htm.
- [11] 毛艳艳,高柳滨.全球抗肿瘤药物研发报告全球抗肿瘤药物研发报告(2016)[J].科技导报,2016,34(11):21-24.
- [12] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer statistics, 2018[J]. CA: A Cancer J Clin, 2018, 68(1):7-30.
- [13] 邹小农,贾漫漫,王鑫,等.中国肺癌和烟草流行及控烟现状[J].中国肺癌杂志,2017,20(8):505-510.
- [14] 吴慧,高柳滨.全球抗肿瘤药物研发报告(2015)[J].药学进展,2015,39(3):227-234.
- [15] 2017年前三季度全球药物销售额排行榜(TOP100):修美乐以绝对优势霸占榜首(附榜单) [EB/OL]. [2017-11-10]. http://www.askci.com/news/chanye/20171110/162648111670.shtml.
- [16] Roche-MabThera? /Rituxan? [EB/OL]. [2018-03-14]. https://www.roche.com/products/product-details.htm? productId=b0eb216f-addf-4ed1-b01e-0b12fe0b1ef6.
- [17] Roche-Perjeta [EB/OL]. [2018-03-14]. https://www.roche.com/products/product-details.htm? productId=8197b6d7-c981-4418-aafa-e50356ea0f36.
- [18] Roche-Avastin [EB/OL]. [2018-03-14]. https://www.roche.com/products/product-details.htm? productId=d263d2d3-708f-4fbd-87da-23364b2958f6.
- [19] 抗肿瘤药物现状及其趋势 [EB/OL]. [2017-07-07]. http://www.cn-healthcare.com/articlewm/20170707/content-4015827.html.
- [20] 陈昊.抗肿瘤药物吉非替尼专利技术分析[J].中国新药杂志,2015,24(12):1326-1333,1348.
- [21] PURRO N, SMYTH M, GOLDMAN E, et al. Crystalline Forms Of A Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor: WO 2013184572 A1[P]. 2013-12-12.

编辑:王宇梅/接受日期:2018-04-09

