

免疫抑制剂的中国专利文献计量分析

沈婵娟^{1,2}(1.浙江大学公共卫生学院, 杭州 310058; 2.杭州华东医药集团新药研究院有限公司, 杭州 310058)

摘要: 目的 探讨国内有关免疫抑制剂的专利申请状况和研发趋势。方法 采用文献计量学的方法, 通过在专利数据库中检索相关专利文献, 对专利申请的专利法律状态、时间、区域、申请人、技术热点等方面的分布情况进行研究分析。结果与结论 国内免疫抑制剂相关专利的数量自 2005 年起呈逐年上升的趋势; 截止 2017 年 8 月有效专利的比例为 27.95%; 且专利集中程度高, 全球专利多集中在日本、澳大利亚、加拿大等发达国家, 国内的专利申请中也不乏外国企业; 国内医药企业的申请量和研发实力与美日欧等发达国家仍有差距; 目前免疫抑制剂专利技术热点主要集中在杂环化合物和肽类物质, 以及免疫球蛋白类药物。国内医药企业可以考虑产学研合作, 并重视对失效专利的挖掘和再利用, 以提升研发实力, 获取更多的研发成果。

关键词: 免疫抑制剂; 专利文献; 文献计量

中图分类号: G306 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2018)05-0765-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.05.031

引用本文: 沈婵娟. 免疫抑制剂的中国专利文献计量分析[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(5): 765-769.

Chinese Patent Bibliometric Analysis of Immunosuppressants

SHEN Chanjuan^{1,2}(1.School of Public Health, Zhejiang University Hangzhou 310058, China; 2.Hangzhou Huadong Medicine Group Pharmaceutical Research Institute Co., Ltd., Hangzhou 310058, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the status of patent applications and research and development trends in immunosuppressants. **METHODS** Using the method of bibliometrics, the patent application in terms of legal status, time, region, applicant and technical hotspot by retrieving the relevant patent literatures from the patent database were analyzed. **RESULTS & CONCLUSION** The number of patents regards to domestic immunosuppressants had been increasing year by year since 2005. By August 2017 the proportion of effective patents reached to 27.95%. Most of the global patents were concentrated in Japan, Australia, Canada and other developed countries, domestic patent applications were also lacking in foreign enterprises; there was a significant gap between domestic pharmaceutical companies and the United States and Japan or other developed countries in the quantities of patent applications as well as R&D competence. At present, immunosuppressants patented technology focuses mainly on heterocyclic compounds and peptides, and immunoglobulin drugs. Perhaps domestic pharmaceutical companies could consider the opportunity to collaborate with them in Industry-University-Research, and take account of invalid patents which could have the potential to be reused. In this way, they could improve their research ability and acquire further outcome.

KEY WORDS: immunosuppressants; patent literature; bibliometrics

自 2007 年 5 月 1 日《人体器官移植条例》正式颁布实施以来, 移植医学迎来了新的发展^[1]。患者器官移植后往往需要长期服用免疫抑制剂进行抗排斥治疗。免疫抑制剂是一类能对机体产生免疫反应, 具有抑制作用的小分子或大分子制剂, 能抑制与免疫反应有关细胞(T 细胞和 B 细胞等巨噬细胞)的增殖和功能, 降低抗体免疫反应。免疫抑制剂除了用于器官移植抗排斥反应以外, 也用于自身免疫病如类风湿性关节炎、红斑狼疮、皮

肤真菌病、膜性肾炎、炎性肠病和自身免疫性溶血贫血等的治疗^[1]。免疫抑制剂的应用使术后器官排斥反应得以降低, 从而使器官移植得以更广泛和成熟的应用。目前在临床上应用的免疫抑制剂主要有 4 大类: 一是化学合成抗代谢剂和烷化剂; 二是肾上腺皮质激素药; 三是生物免疫抑制剂; 四是抗生素类。虽然近期国内 1 年肾移植手术存活率已超过 95%^[2], 但由于目前临床常见的免疫抑制剂缺乏特异性, 不良反应较多, 研发高效、低

作者简介: 沈婵娟, 女, 硕士生, 初级工程师

Tel: 15858154253

E-mail: chanjuanshen@163.com

毒、具有特异性的新型免疫抑制剂仍有迫切的需求^[3-4]。专利的申请状态能在一定程度上反映目前这一领域的研发活跃状态和趋势。

据世界知识产权组织统计, >90%的新技术、新发明成果是由专利文献所披露。专利文献寓技术、法律和经济情报于一体, 从专利文献中可了解发明技术的实质、专利权的范围和时限, 还能根据专利申请情况, 预测技术发展的趋势以及它对经济发展的影响。充分利用专利文献, 可以缩短 60% 的科研周期, 节约 40% 的科研经费。

因此, 本研究拟采用文献计量学的方法, 以免疫抑制剂相关专利文献为研究对象, 对国内有关免疫抑制剂的专利文献进行检索、梳理、分析, 以挖掘隐藏在这些专利信息背后关于免疫抑制剂领域的技术创新和市场竞争信息, 了解和掌握该领域研发和技术创新的动态和发展趋势, 为国内相关医药企业的研发创新提供参考。

1 数据来源和研究方法

本研究以“国家知识产权局专利检索”(http://www.sipo.gov.cn/zljs/)数据库和“佰腾专利检索”(http://so.5ipatent.com/)数据库为主要数据来源, 检索自有专利文献收录以来至 2017 年 6 月 30 日有关免疫抑制剂的中国专利文献。

为了更全面、准确地检索出有关免疫抑制剂的所有中国专利, 本研究采用 IPC 分类(《国际专利分类表》)检索的方式, 选取 IPC 分类号“A61P37/06”(免疫抑制剂, 例如用于移植排斥的药物)作为关键词, 共检索出 2 025 件有关免疫抑制剂的中国专利文献。其中发明 2 024 篇, 实用新型 1 篇。在此基础上, 对检索出的专利文献分别从法律状态构成、申请时间、区域分布、申请人构成、技术热点分布等方面利用 Microsoft Office Excel 软件进行统计分析。

2 统计结果与分析

2.1 专利法律状态构成情况分析

检索出的 2 025 件专利中, 有效专利有 566 件, 处于实质审查阶段的有 557 件, 处于公开阶段的有 94 件, 另外有 808 件为无权/失效专利。有效专利占全部专利的比例为 27.95%, 有效专利数量不高, 而失效专利占到 39.90%。

这些失效专利当中, 因保护期限届满导致失效的专利和因未缴年费被终止专利权的专利, 由

于曾获专利授权, 满足专利法规定的新颖性、创造性和实用性, 专利质量较高, 可以对这两类专利进行重新挖掘利用。其余失效专利尽管未获授权, 专利质量相比前两类专利稍低, 但也反映了一定的研发趋势和成果, 也具有较好的研究利用价值。

2.2 专利申请时间分布情况分析

有关免疫抑制剂的第 1 份中国专利为《化合物在制备用于预防或治疗多药抗性的药物中的用途》(申请号为 CN 02108738.5), 由美国沃泰克斯药物股份有限公司于 1993 年 9 月 28 日提交申请。自那时起, 有关免疫抑制剂的专利申请数量呈逐年上升趋势, 尤其是 2005 年之后, 专利申请量大幅提高, 每年稳定在百余件, 说明国内对免疫抑制剂的相关研究在不断增加, 见图 1。

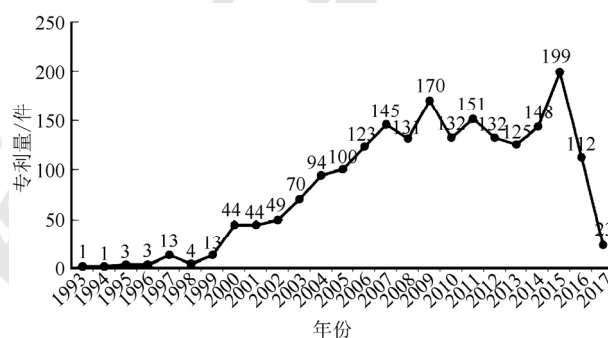


图 1 专利申请时间趋势对比图

Fig. 1 Patent application time trend comparison chart

由于专利申请有 18 个月的公开周期, 截至目前为止, 2016—2017 年提交的专利申请有部分仍未公开, 故目前 2016—2017 年的统计指标仅供参考, 不代表发展趋势。

2.3 专利申请区域分布情况分析

通过对专利申请的区域分布进行分析, 可以比较全球范围内不同区域在免疫抑制剂领域的研发进展和实力, 进而了解国内研发技术在全球所处的位置。

2.3.1 专利申请量区域分布分析 用同样的关键词 IPC 分类号“A61P37/06”检索“佰腾专利检索”(http://so.5ipatent.com/)数据库中有关免疫抑制剂的全球专利, 共检索出 68 266 件, 其中最早一篇专利申请日为 1972 年 2 月 4 日, 由奥地利 ASTA WERKE AG CHEM FAB 公司申请。有关免疫抑制剂全球专利申请量排名前十国家的情况见表 1。

表 1 全球专利申请量前十国家申请状况

Tab. 1 The top ten country patent application distribution

序号	国别	专利量/件
1	日本	16 525
2	澳大利亚	5 984
3	加拿大	5 099
4	德国	3 305
5	挪威	2 271
6	美国	2 170
7	中国	2 025
8	西班牙	1 880
9	奥地利	1 849
10	以色列	1 716

由表 1 中数据可以得知, 全球专利申请量最大的国家是日本, 占到全部申请量的 24.2%; 其次是澳大利亚和加拿大, 分别占到 8.77% 和 7.47%。中国专利申请量排在第 7 位, 占到全部申请量的 2.97%, 申请量与挪威、美国、西班牙比较接近。

考虑到中国专利申请中还有很大比例为国外公司或研究机构申请, 因此, 国内本土企业和科研院所有关免疫抑制剂的专利申请量在全球专利申请量中所占的比重还是很小的, 反映出国内研发热度和研发水平与国外相比仍有一定差距。

在中国提交有关免疫抑制剂专利申请量排名前十的国家/省份情况见表 2。

表 2 按国家/省份区分专利申请量排名前十的地区

Tab. 2 According to the national/provincial distinction between the number of patent applications in the top ten areas

序号	国家/省份	专利量/件
1	美国	339
2	日本	215
3	上海市	161
4	北京市	155
5	瑞士	138
6	广东省	126
7	江苏省	124
8	浙江省	67
9	山东省	59
10	德国	50

表 3 2005—2017 年国内 6 个省份专利申请分布情况

Tab. 3 Ranking of patent applications in 6 provinces in China from 2005 to 2017

区域	2005 年	2006 年	2007 年	2008 年	2009 年	2010 年	2011 年	2012 年	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年	2017 年
上海市	12	6	15	5	13	13	15	15	10	12	23	17	4
北京市	5	4	3	13	17	17	17	10	13	25	7	6	5
广东省	1	3	2	1	2	5	3	9	14	17	29	15	11
江苏省	7	0	8	2	7	8	16	10	10	6	10	8	8
浙江省	1	7	2	9	3	3	3	5	6	8	7	3	2
山东省	0	1	2	2	7	2	4	5	6	6	7	4	3

由表 2 中数据可以得知, 申请量排名前十的国家/省份中, 国外占了 4 位, 国内省份占了 6 位, 分别为上海、北京、广东、江苏、浙江和山东。可以得知, 国外专利以美国、日本、瑞士和德国为主, 这 4 个国家的申请量为 742 件, 占到全部中国专利申请量的 36.64%。而国内上海、北京、江苏、广东、浙江和山东这 6 个省份/地区的总申请量为 692 件, 占到全部中国专利申请量的 34.17%。由此也可以得知国内有关免疫抑制剂的研发力量主要集中在这 6 个省份。

这个排名情况与各省份 GDP 发展排名状况近似, 可以看出经济发展水平与地区科技发展情况间的关系。经济发展水平高的地区往往有更多的资源投入到科技研发当中, 从而带动地区内科技研发水平向更高、更深的层次发展。

2.3.2 专利申请量区域/时间分析 进一步对国内申请量领先的这 6 个省份有关免疫抑制剂专利申请量的时间分布进行分析。由于数据量繁多, 根据“2.2”分析结果, 分析自 2005 年以来各省专利申请量的时间分布, 结果见表 3。

从表 3 中的数据可以得知, 上海市对于免疫抑制剂的研究热度比较平稳, 自 2005 年起专利申请量基本稳定在 10~15 件左右, 2005 年突然增至 23 件。

北京市的专利申请量则从 2008 年开始攀升, 年申请量保持在 10 件以上, 2014 年达到 25 件, 2015—2017 年反而有所回落。

广东省的研究热度和专利申请量自 2013 年开始增加, 而且保持较高的热度和申请量, 2013 年和 2015 年专利申请量居国内各省市之首。

江苏省 2011 年专利申请量为 16 件, 之后每年维持在 8~10 件的水平(除 2014 年的 6 件)。而浙江省和山东省的年专利申请量相对比较少, 历年均维持在 10 件以下。

2.4 专利申请人分布情况分析

分析专利申请人的分布情况和申请量，有助于了解有关免疫抑制剂领域研发技术的集中分布情况，追踪其研发动态和领域热点，为后续研发以及产学研合作提供参考。专利申请量排名前十的主要申请人分布情况，以及各申请人各类法律状态的专利数量见表 4。

表 4 排名前十的主要申请人分布情况

Tab. 4 Ranking of the top ten major applicants

序号	申请人	专利量/件
1	诺瓦提斯公司	65
2	广东东阳光药业有限公司	31
3	中国科学院上海药物研究所	27
4	北京大学	19
5	中国药科大学	18
6	加拓科学公司	15
7	诺华股份有限公司	15
8	中国人民解放军军事医学科学院毒物药物研究所	14
9	先灵公司	14
10	浙江大学	14

由表 4 可知，排名前十的申请人中，国外企业有 3 家(诺瓦提斯公司与诺华股份有限公司为同一家)，且这 3 家企业的专利申请总量占全部专利申请量的 5.38%。国内企业或单位有 6 家，但除了广东东阳光药业有限公司之外，其余均为科研院所，从中可以得知，国内关于免疫抑制剂的研发力量仍然集中在科研院所，研发主力未真正转向医药企业。

2.5 专利申请技术热点分布情况分析

为了解有关免疫抑制剂专利的技术热点集中分布情况，本研究还对各项专利的主分类号按 IPC 分类进行了归纳统计。

2.5.1 按 IPC 小类级别区分的专利申请技术热点分布 按 IPC 小类分类排名前十的专利申请分布情况见表 5。

表 5 十类专利数量为 1 987 件，占全部专利总量的 98.12%。对这十类专利进行归纳分析发现，有关物质的专利(如 C07D、C07C、C07J、C07F、C07K、C07H、C12N)有 1 126 件，占全部专利总量的 55.6%；有关新医药配制品专利(A61K)，如制剂、配方、制备专利等有 848 件，占 41.88%；有关新治疗用途的专利(A61P)有 13 件，占 0.6%；有关分析检测方法的专利(G01N)有 8 件，占 0.4%。

表 5 排名前十的 IPC 小类专利申请分布情况

Tab. 5 Ranked top ten IPC subclass patent application distribution

IPC 小类	分类号含义	专利量/件
A61K	医用、牙科用或梳妆用的配制品	848
C07D	杂环化合物	596
C07K	肽	282
C12N	微生物或酶；其组合物；繁殖、保藏或维持微生物；变异或遗传工程；培养基	111
C07C	无环或碳环化合物	73
C07H	糖类；及其衍生物；核苷；核苷酸；核酸	23
C07J	甾族化合物	21
A61P	化合物或药物制剂的治疗活性	13
C07F	含除碳、氢、卤素、氧、氮、硫、硒或碲以外的其他元素的无环，碳环或杂环化合物	12
G01N	借助于测定材料的化学或物理性质来测试或分析材料、传播时间测定距离、速度或存在状态的一般系统，利用其他波的类似装置入 G01S；测定照相材料的感光度，粒度，或密度入 G03C 5/02；核反应堆部件的试验入 G21C 17/00)	8

其中，新发现物质专利又可以分为几类：有机化合物专利(如 C07D、C07C、C07J、C07F)702 件，占 34.67%；生物化学类物质专利(如 C07K、C07H)305 件，占 15.06%；基因工程物质专利(如 C12N)111 件，占 5.48%。

上述各类型专利分布及所占比例情况反映出一个研发趋势，即目前免疫抑制剂的研发热点主要集中在寻找新药物质，开发新制剂、新配方和新制备方法上。其中新物质的研发方向又侧重于杂环化合物和肽类，基因工程类产品也逐渐增多。

2.5.2 按 IPC 小组级别区分的专利申请技术热点分布 对专利申请技术热点分布情况进一步按 IPC 分类的小组级别进行分类，数据统计结果见表 6。该表更细致地反映出目前有关免疫抑制剂的研发切入点，如杂环化合物的研发侧重点主要集中于邻位稠环系、邻位稠合系、含有 3 个或更多个杂环的杂环系统上，而肽类的研发侧重点更多地落在环孢菌素和多肽上。单抗类产品也是研发热点。国内相关医药企业和科研机构可以借鉴参考这两个技术热点分类表中的数据，寻找切合本企业实际免疫抑制剂领域的研发切入点。

3 讨论

本研究通过 IPC 分类检索出有关免疫抑制剂的专利文献，对专利申请的 legal 状态构成、时间分布、地区分布、申请人分布、技术热点分布等方面进行了研究分析。

表 6 排名前十的 IPC 小组专利申请分布情况

Tab. 6 The top ten IPC team patent application distribution

IPC 小组	分类号含义	专利量/件
C07K16/28	免疫球蛋白, 例如, 单克隆或多克隆抗体——抗受体, 细胞表面抗原或细胞表面决定因子	75
C07D471/04	杂环化合物——邻位稠环系	65
C07D487/04	杂环化合物——邻位稠合系	64
A61K39/395	含有抗原或抗体的医药配制品——抗体; 免疫球蛋白; 免疫血清, 例如抗淋巴细胞血清	59
C07K16/24	免疫球蛋白, 例如, 单克隆或多克隆抗体——抗细胞因子, 淋巴因子或干扰素	32
C07D401/14	杂环化合物——含有 3 个或更多个杂环	30
A61K38/13	含肽的医药配制品——环孢菌素	25
A61K31/365	含有机有效成分的医药配制品——内酯	23
A61K38/17	含肽的医药配制品——来源于动物; 来源于人类	23
C07K7/06	肽——在完全确定的序列中含有 5~11 个氨基酸的肽; 其衍生物	23

3.1 国内研究与国外研究存在差距

结果表明, 尽管有关免疫抑制剂的研发和专利申请日益增多, 日本、澳大利亚、加拿大等发达国家在全球的专利申请最为活跃。另外在国内的专利申请中, 外国医药企业, 特别是日本、美国、瑞士的医药企业如诺瓦提斯公司(诺华公司)、先灵公司、加拓科学公司等在该领域的研发进展和专利申请远远领先于国内医药企业和科研机构。我国在该领域的研发状况和实力与这些国家相比在总体上仍有一定的差距。

但是, 国内也有部分科研机构处于较为领先的位置, 如中国科学院上海药物研究所、北京大学、中国药科大学、中国人民解放军军事医学科学院毒物药物研究所、浙江大学等。国内有免疫抑制剂品种或者有意开拓免疫抑制剂领域的医药企业可以多关注这些科研机构的研发动态和研发重点, 在合适的时机进行产学研合作, 以弥补企业研发力量不足和科研机构动力不足的缺陷, 更好地促进本企业免疫抑制剂研发工作的开展。

3.2 可从专利技术热点分布中寻找切入点

对专利技术热点分布情况的分析可以得知,

目前免疫抑制剂的研发热点主要集中在寻找新药物质, 开发新制剂、新配方和新制备方法上。其中新物质的研发方向又侧重于杂环化合物和肽类。另外免疫球蛋白类也是近年免疫抑制剂研发的热点之一。国内相关医药企业可以从这些领域着手, 寻找合适的研发切入点。

3.3 重视失效专利再利用

通过对有关免疫抑制剂专利法律状态构成情况分析后发现, 有 39.90%为失效专利, 比例相当高。

国内相关医药企业和科研机构应注重对失效专利信息进行挖掘和再利用。从法律角度来看, 失效专利已经失去法律的保护; 但从技术和市场价值的角度来看, 尽管其中一部分失效专利随着技术的进步而被自然淘汰, 但仍然有相当一部分的失效专利具有一定的应用价值。因此, 失效专利也是一种资本, 是一类亟待开发的重要信息资源。失效专利的价值体现在, 医药企业可以通过仿制失效专利品种, 或者采用失效专利中的工艺和方法进行生产制造, 降低企业生产成本。医药企业还可以通过对失效专利进行二次开发, 形成新专利。

相关医药企业和科研机构应重视这一重要信息资源, 对失效专利信息进行挖掘和再利用, 以期在此基础上获取更多的研发成果。

REFERENCES

- [1] ZHOU L F, ZHAO J W, HOU G L, et al. Research progresses of small-molecule PKC θ inhibitors and their immunosuppressive effects[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2017, 34(1): 122-129.
- [2] 中华医学会器官移植学分会, 中国医师协会器官移植医师分会. 中国肾移植受者免疫抑制治疗指南(2016版)[J]. 器官移植, 2016, 9(7): 1-5.
- [3] XU K, ZHU Q M. Research progress of the immunosuppressive drugs [J]. Med Recap(医学综述), 2012, 18(14): 2177-2078.
- [4] CUI L L, YU H Y. Progress in clinical application of immunosuppressant [J]. J Clin Med Literat(Elec Ed)(临床医药文献杂志), 2014, 1(8): 563, 567.

收稿日期: 2017-09-19

(本文责编: 曹粤锋)