



# 熊胆有效成分熊去氧胆酸中国专利进展

张成龙\*, 李春生, 余晓兰

(国家知识产权局专利局 专利审查协作北京中心 化学发明审查部, 北京 100081)

**[摘要]** 以熊去氧胆酸相关的中国专利数据为分析样本,从中国专利申请量、申请人、技术构成等多角度详细剖析了国内涉及熊去氧胆酸专利技术的整体进展状况。研究表明,我国申请人为熊去氧胆酸领域的专利申请主体,对于熊去氧胆酸的化学合成、制药等方面提交了较为全面的专利申请;而美、欧、韩作为外国申请人的主体,其在相关的制药及医药用途等方面也拥有较全面的专利申请。建议国内企业、个人和研究机构进一步加强中医和西医结合,形成产业合力,充分吸收借鉴外国申请人的专利技术,积极创新,大力构建自主的专利领地。

**[关键词]** 熊胆;熊去氧胆酸;中国专利;进展

熊胆为熊科动物黑熊或棕熊的胆囊,是一味传统的名贵中药材,主要功效为清热明目、解毒止痒等。除此而外,现代药理表明熊胆汁还具有很好的利胆作用和溶石排石的效果<sup>[1]</sup>。熊胆的中药制剂在我国及东南亚,已得到广泛的开发和利用。

熊去氧胆酸是名贵中药熊胆所含的主要有效成分,其是一种化学式为  $3\alpha,7\beta$ -二羟基- $5\beta$ -胆烷酸、英文名为 ursodeoxycholic acid 的化合物,简称 UDCA,在临床应用上可用于治疗胆固醇结石<sup>[2-3]</sup>、慢性胆汁淤积性疾病<sup>[4]</sup>、脂肪性肝病<sup>[5]</sup>、病毒性肝炎<sup>[6]</sup>、结肠肿瘤<sup>[7]</sup>等。

得到熊去氧胆酸的方法大概有以下几种:一是从活熊身上采用引流等方式取得熊胆汁后,经提取分离得到;二是化学合成法,以动物胆酸类如胆酸、鹅去氧胆酸、猪胆酸、猪去氧胆酸等为原料或者以雄甾烯二酮为原料进行合成<sup>[8-15]</sup>;三是微生物转化法<sup>[16-17]</sup>。获得熊胆有效成分熊去氧胆酸的上述第一种方法,必然要对动物造成伤害。2012年2月初,网络上出现的归真堂活熊取胆事件不仅引发了活熊取胆与熊类动物保护之间的博弈,也引发了熊胆与其有效成分熊去氧胆酸之间是否可被替代、药理药效等一系列的争论。而对于熊去氧胆酸的化学合成法,自1954年首次人工合成熊去氧胆酸以来<sup>[18]</sup>,各种合成方法相继见诸于国内外各专利和文献报道。我国作为具有中医中药传统的国家,对于熊胆这种传统中药成分的深入研究、以及与有效成分熊去氧胆酸相关的专利分布与保护状况如何,目前尚未见相关文献报道。

本文以熊去氧胆酸的中国专利数据为分析样本,从专利申请的时间分布、地区分布、申请人状况、技术状况等多角度详细剖析了国内外熊去氧胆酸相关专利技术的分布状况,在此基础上为国内熊胆及其有效成分熊去氧胆酸的研究与保护

提出了意见和建议。

## 1 中国专利申请分析

中国专利文摘数据库(CNABS)收录的中国专利数据全面且更新及时,因此,在分析国内专利申请状况时,以此作为数据来源。

检索涉及的关键词主要为熊去氧胆酸、熊脱氧胆酸、去氧熊胆酸、脱氧熊胆酸、 $3\alpha,7\beta$ -二羟基- $5\beta$ -胆甾烷-24-酸、 $3\alpha,7\beta$ -二羟基- $5\beta$ -胆烷酸等。检索涉及的国际专利分类号主要为 C07J9/00, A61K31/575 等。检索采用分类号结合关键词的方式进行,在中国专利数据库中检索到涉及熊去氧胆酸的专利申请共计约 213 件(检索截止日为 2012 年 4 月 1 日),以此作为下述分析的数据样本。根据专利法第 34 条的规定<sup>[19]</sup>,截至上述检索日,2010 年 10 月以后的申请中可能有部分申请因未 18 个月还未公布,因此,涉及上述时间段的申请数据会略有出入。

**1.1 地区分布** 中国专利申请的地区分布情况见图 1。其中,国内申请人(包括港澳台地区)的申请量约为 113 件,占总申请量的 53%;国外申请人的申请量约为 100 件,占总申请量的 47%,其中,美国约为 43 件、欧洲约为 33 件、韩国约为 12 件、日本约为 6 件,这 4 个国家或地区的申请量合计占总申请量的 44%,占国外申请人总申请量的 94%,显而易见,虽然美、欧、日、韩 4 地的申请人占据了国内熊去氧胆酸专利申请非常大的数量,但国内申请人基于熊胆在传统中医中药中的临床应用,对其的重视、研发和保护程度也不逊于国外申请人。

国内申请的地区分布概况见图 2。其中,北京以约 28 件的专利申请量明显领先于其他省份;同时,上海、江苏、辽宁、四川分别以约 17, 13, 10, 9 件紧随其后,显示出国内熊去氧胆酸相关研发比较活跃的地区不仅集中于经济发达、人才集中、科研投入较大的地区,而且也集中在医药制造比较活跃的东北和西部地区,如辽宁和四川。

[稿件编号] 20120513002

[通信作者] \* 张成龙,博士,助理研究员, Tel: (010) 82246848

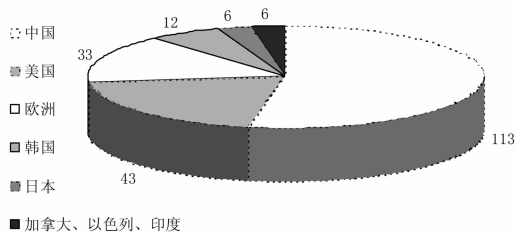


图1 中国专利申请量的地区分布  
Fig. 1 Application numbers of Chinese patents based on areas

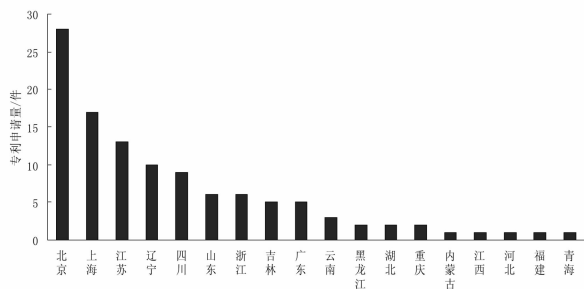


图2 国内专利申请量的地区分布  
Fig. 2 Application numbers of domestic Chinese patents based on areas

**1.2 时间分布** 中国在1989年就出现了有关熊去氧胆酸的专利申请,但直到1999年开始,有关熊去氧胆酸的专利申请才逐年线性稳步增长,其中在2007年左右申请量达到最高峰,见图3。国外申请人自1995年在中国开始申请有关熊去氧胆酸的专利申请,并自1999年开始持续每年平均约8余件的专利申请。国内申请人早在1989年和1993年就分别申请了约1件和5件有关熊去氧胆酸的专利申请,申请量从1998年开始才逐渐增加,并于2006年前后超过国外申请量,在2007年达到最高峰后一直维持相对较高的申请量,成为国内熊去氧胆酸相关专利申请的主体。

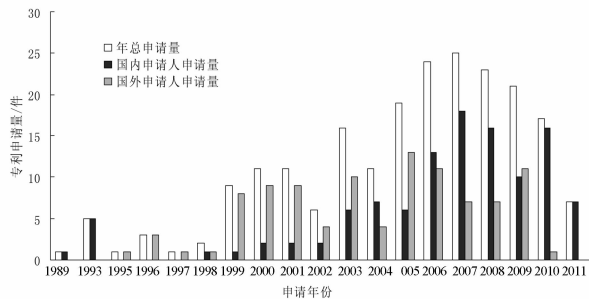


图3 中国专利申请量的时间分布  
Fig. 3 Application numbers of Chinese patents based on application years

由图1可知,国外申请人的申请量在国内熊去氧胆酸相关专利总申请量中接近一半,足见国外申请人对中国市场的重视程度。1995—2009年,美、欧、韩3国申请人的专利申请量随时间的具体走势见图4,欧洲最早于20世纪90年代中期就在中国提出申请,美国紧随其后,于1996年在中国提出申请,韩国最晚,于21世纪初才在中国提出申请。其中,美国自1996年在中国提出约2件专利申请后,于1999年开始连续在中国都有相关专利提出申请,并在2005—2009年达到年均约6余件的申请量;欧洲地区作为一个整体在中国自1995年提出有关申请以来,基本上每年都有专利申请提出,其中1999年和2000年分别有5,6件专利申请,在欧洲地区提出申请较多的国家主要有法国、瑞士、德国、意大利、葡萄牙,分别约为6,5,4,4,4件;韩国于2000年开始在中国提出相关申请,除2001年有5件申请量和2007年没有相关申请外,其余年份均有1件申请。由以上分析可见,美国进入中国的专利申请越来越多,对中国市场越来越重视。对于中国这样一个人口大国和巨大的市场,必将引起更多国外申请人在中国的相关知识产权保护。

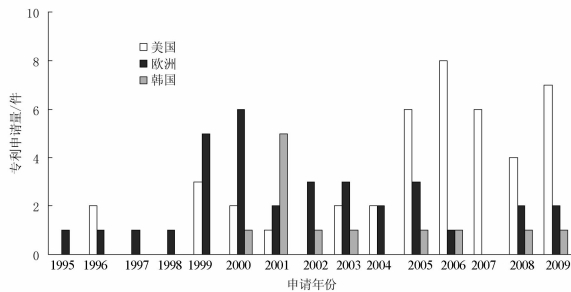


图4 美、欧、韩3国专利申请量的时间分布  
Fig. 4 Application numbers of Chinese patents in US, EP and KR based on application years

**1.3 申请人概况** 由图1和图3已经了解到,国外申请构成了熊胆有效成分熊去氧胆酸相关专利申请的近半壁江山。熊去氧胆酸专利申请量排名前3位的国外申请人见表1,其中分别来自美国、法国、葡萄牙的申请人柳署弘、尼科克斯公司、艾蒂尔药物有限公司的申请量排在前3位,分别为8,4,4件。其中柳署弘作为个人申请人,其专利申请主要涉及熊去氧胆酸或胆汁酸等相关衍生物应用在神经疾病、胃肠道病症、结肠直肠病症等方面的药物组合物、制剂及其相关制备方法;尼科克斯公司的专利申请主要为涉及熊去氧胆酸的药用化合物;艾蒂尔药物有限公司的专利申请主要为涉及熊去氧胆酸的可食用组合物、药物组合物以及兽医产品等。可见,国外申请人在中国提出的熊去氧胆酸相关专利主要涉及相关的制药及其医药、食品等用途。

与国外申请人的情况相比,国内申请人的整体概况见图5,其中,企业申请量约占40%,科研院所申请量约占28%,



表 1 国外主要申请人

Table 1 The main applicants abroad

排名	申请人名称	国别	申请量/件
1	柳署弘	美国	8
2	尼科克斯公司	法国	4
2	艾蒂尔药物有限公司	葡萄牙	4
4	协和梅迪克斯株式会社	日本	3
4	田纳西大学研究基金会	美国	3
4	纳米生物公司	美国	3
4	雀巢技术公司	瑞士	3

个人申请量约占 32%。不难看出,国内申请的主体较为均衡,企业、个人、科研机构均占据重要的地位。

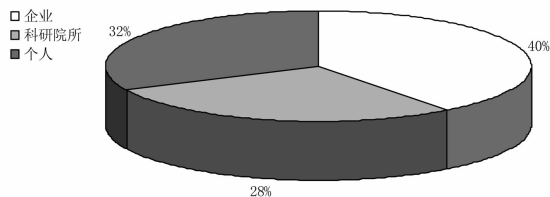


图 5 国内专利申请量的申请人类型分布

Fig. 5 Application numbers of domestic Chinese patents based on applicant types

申请量排名前 5 位的国内申请人见表 2。其中,排名第一的北京世纪博康医药科技有限公司以 10 件的申请量排名首位,其是一家以药物新制剂新工艺研究开发和创新药研究开发为核心的高新技术企业,研究的治疗领域涉及与熊胆有效成分熊去氧胆酸相关的肿瘤、肾病、肝病等多个领域。在这 10 件专利申请中,其主要涉及环木菠萝醇阿魏酸酯类、多西他赛类、谷维素类、细辛脑类、卡莫司汀类等药物或组合物的进一步改进,其中涉及到了胆汁酸或其衍生物等。中国人民解放军军事医学科学院毒物药物研究所、华东理工大学均以 6 件专利申请排名第二,其中中国人民解放军军事医学科学院毒物药物研究所的专利申请中,主要涉及胆汁酸的偶合物或衍生物及其医药用途;华东理工大学的专利申请中主要涉及熊去氧胆酸、熊去氧胆酸前体或原料的制备方法,熊去氧胆酸分子印迹聚合物及其制备方法(其可用于分离提纯熊去氧胆酸)。另外,排名第五的个人申请人孙民富有 3 件专利申请,其主要涉及强力救心滴丸、绞股兰皂苷滴丸和熊去氧胆酸滴丸的处方及其制作方法。可见,国内申请人在熊去氧胆酸相关领域中各有专攻,各位申请人的研究领域较为集中和单一。这与熊胆作为一种传统的名贵中药材已在临床广泛应用有关,其常规的采药、制药及其主要的药理药性已为医药企业和个人所熟知,因此,更多的相关研发及其专利申请主要来自于企业和个人。科研院所展开的相关研究主要围绕在熊胆中有效成分的制备、分离、化学合成以及更广

泛的治疗用途等方面。

表 2 国内主要申请人

Table 2 Major domestic applicants

排名	申请人名称	申请量/件
1	北京世纪博康医药科技有限公司	10
2	中国人民解放军军事医学科学院毒物药物研究所	6
2	华东理工大学	6
4	中国药科大学	4
5	北京星昊医药股份有限公司	3
5	南京国际拓展公司	3
5	四川大学	3
5	孙民富	3
5	苏州天绿生物制药有限公司	3
5	辽宁医联新药研究所	3
5	辽宁百隆生物工程有限公司	3

1.4 技术概况 国外申请人和国内申请人的专利申请排名前 10 位的国际分类号统计数据见图 6,7。可见,国外申请人和国内申请人的专利申请涉及到的共同技术为 A61K31(含有有机有效成份的医药配制品),A61P1(治疗消化道或消化系统疾病的药物),A61P3(治疗代谢疾病的药物)。在图 6 所示的国外申请人的国际分类号统计中,涉及含熊去氧胆酸或其衍生物的有机有效成份的医药配制品(A61K31/575)和在 A61P1/00 到 A61P41/00 组中不包含的用于特殊目的的药物(A61P43/00)的国外申请均约为 35 件,依次递减的分类领域涉及到了 A61K45(在 A61K 31/00 至 A61K 41/00 各组中不包含的含有有效成分的医用配制品)、A61P1(治疗消化道或消化系统疾病的药物)、A61K38(含肽的医药配制品)、A61P3(治疗代谢疾病的药物)、A61P35(抗肿瘤药)和 A61K31(含有有机有效成份的医药配制品)。由上述分析可见,国外申请人的研究主要集中在各种治疗用途的医药配制品等。在图 7 中,分类号为 C07J9/00(含有碳、氢、卤素或氧的正系甾族化合物,在 17 $\beta$  上被一条多于 2 个碳原子的链所取代)的专利申请最多,约为 26 件,该分类号主要涉及熊去氧胆酸或其前体或制备原料的制备,依次分类领域涉及 A61P1(治疗消化道或消化系统疾病的药物)、A61K31(含有有机有效成份的医药配制品)、A61K35(含有其有不明结构的原材料或其反应产物的医用配制品)、A61P9(治疗心血管系统疾病的药物)、A61K9(以特殊物理形状为特征的医药配制品)和 A61P3(治疗代谢疾病的药物)。可见,国内申请人的专利申请不仅主要涉及熊去氧胆酸或其前体或制备原料的制备,也注重各种治疗用途的医药配制品等。

## 2 对国内熊胆有效成分熊去氧胆酸领域发展的建议

2.1 相互借鉴促进,加强中医西医结合 对于熊胆有效成分熊去氧胆酸是否能彻底、全面代替熊胆仍众说纷纭,各有道理。但笔者认为,中医与西医是 2 套不同的治疗思想,因

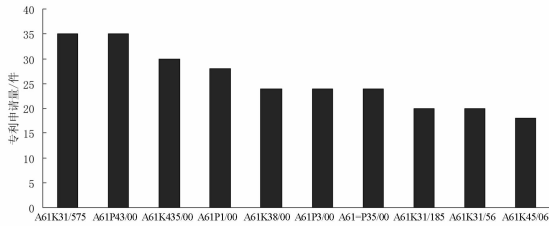


图6 国外专利申请量的分类号分布

Fig. 6 Application numbers of Chinese patents from foreign applicants based on IPC

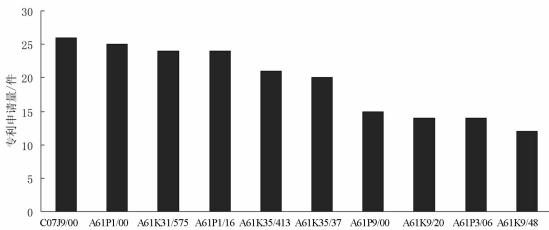


图7 国内专利申请量的分类号分布

Fig. 7 Application numbers of domestic Chinese patents based on IPC

此熊胆之于中医与熊去氧胆酸之于西医不可通论,但中医可与西医相互融合,取各之所长,例如中医中药可以结合西医的研究思路加强中药的药物成分分析和提纯分离以及药理分析,从而开拓中药更多的临床应用;而西医药可以中医中药为基础,从中获得启示和突破口去寻找一些特效成分,这将对医疗医药的发展将起到积极地促进作用。

**2.2 形成产业合力,尽快实现整体突破** 目前,国内对于熊去氧胆酸的制备、制药用途等的研发已初具成果,还需要在各个关节形成突破,才能使整个熊去氧胆酸相关领域的产业化发展注入强大动力。而国内熊去氧胆酸相关领域的一些企业、个人和科研院所之间应加强合作,形成合力,如将熊去氧胆酸的制备、制药等各个方面的优势企业联合起来,在研发、专利技术、成本、市场等方面形成联合的具有竞争力的地位,共同应对外国申请人的冲击。

**2.3 紧跟研发前沿,大力构建专利领地** 关注国外申请人的专利技术,对早期的专利技术,尤其一些即将保护到期的专利技术要积极借鉴、吸收创新,并时刻关注国外最新最近的研究成果和专利技术,及时构建自己的专利领地,为争夺中国巨大的市场掌握足够的话语权。

[参考文献]

[1] 关晓燕,王熙惠,杨杰.熊胆汁的现状研究[J].当代医学,2009,15(18):9.

[2] Salen G, Tint G S, Shefer S. Treatment of cholesterol gallstones with litholytic bile acids[J]. Gastroenterol Clin N, 1991, 20(1):171.

[3] Ikegami T, Matsuzaki Y. Ursodeoxycholic acid: mechanism of action and novel clinical applications[J]. Hepatol Res, 2007, 38(2):123.

[4] 郭芳,魏来.熊去氧胆酸治疗胆汁淤积性疾病应用进展[J].传染病信息,2008,21(4):213.

[5] 陈念.熊去氧胆酸治疗脂肪肝的研究进展[J].右江医学,2006,34(5):548.

[6] Fabbri C, Marchetto S, Pezzoli A, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in association with alpha-interferon for chronic hepatitis C in alpha-interferon non-responder patients[J]. Eur J Gastroen Hepat, 2000, 12(5):511.

[7] 徐静.熊去氧胆酸防治结肠肿瘤的研究进展[J].国际内科学杂志,2007,34(4):202.

[8] Saito K, Sakamaki M, Shimomura. Preparation of ursodeoxycholic acid,Japan: JP52007950A[P]. 1977.

[9] Iwase M, Kimura N, Mikami K. Preparation of 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -dihydroxy-5 $\beta$ -cholanolic acid,Japan: JP60228500A[P]. 1985.

[10] Giordano C, Meneghin M, Minisci F, et al. Process for preparing 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -dihydroxy-5 $\beta$ -cholanolic acid,USA: US4486352A[P]. 1984.

[11] Ascheri A, Magni A, Piccolo O. Stereoselective reduction of the keto group at 7-position of a bile keto acid,European Patent Office: EP0230085A1[P]. 1987.

[12] Hattori M, Mikami K, Sekine T. Selective reduction of bile acid having keto group at 7-site,Japan: JP5032692A[P]. 1993.

[13] Kubota N, Mashita N. Production of ursodeoxycholic acid,Japan: JP2282393[P]. 1990.

[14] Hattori M, Mikami K. Manufacture of ursodeoxycholic acid,Japan: JP6002184[P]. 1994.

[15] Bharucha K R, Slemmon C E. Process for the electrochemical reduction of 7-ketolithocholic acid to ursodeoxycholic acid,USA: US4547271A[P]. 1985.

[16] 孙黎,法幼华.转化石胆酸为熊去氧胆酸的菌种筛选和产物鉴定[J].微生物学报,1995,35(3):197.

[17] 熊安明,法幼华.熊去氧胆酸的微生物转化条件及其制备[J].微生物学报,1995,35(3):204.

[18] Kanazawa T, Shimazaki A, Sato T, et al. Synthesis of ursodeoxycholic acid and its conjugated bile acid[J]. Proc Jpn Acad, 1954, 30(5):391.

[19] 知识产权出版社.中华人民共和国专利法[M].北京:知识产权出版社,2009:1.

[责任编辑 马超一]