

# 基于专利分析法和SWOT模型的我国治疗胃癌中药发明专利分析<sup>△</sup>

魏裕涛<sup>1,2\*</sup>,梁凯桐<sup>2,3</sup>,刘敏<sup>4</sup>,高琪佩<sup>1</sup>,张晓<sup>5</sup>,魏航<sup>6</sup>,陈延<sup>7#a</sup>,刘子志<sup>2,8#b</sup>(1.广州医科大学附属第二医院科研管理科,广州 510260;2.广东省中医药健康服务与产业发展研究中心,广州 510006;3.广东省技术经济研究发展中心,广州 510030;4.广州医科大学附属第二医院医保办公室,广州 510260;5.惠州天知医馆,广东惠州 516001;6.广州中医药大学医学信息工程学院,广州 510006;7.广东省中医院芳村分院脾胃病科,广州 510370;8.广州中医药大学经济与管理学院,广州 5160006)

中图分类号 R288;G306;R730.52 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)18-2177-08  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.18.01

**摘要** 目的:为我国治疗胃癌中药的专利研发和布局提供参考。方法:检索国家知识产权局和欧洲专利局专利数据库收录的治疗胃癌中药发明专利,检索时间为建库起至2019年12月31日;初检后,结合“胃脘痛”“伏梁”“积聚”“Cancer of stomach”“Gastric”等关键词及其同义词进行二次检索,并对每篇文献进行逐一阅读和人工筛选。采用Excel 2007软件录入纳入专利的基本信息,分别采用SPSS modeler 15.0和SPSS 22.0软件对使用频次30次以上和使用频次前30位的中药进行关联规则分析和系统聚类分析。在专利分析的基础上,分析治疗胃癌中药发展的内部优势(S)、劣势(W)、外部机会(O)和威胁(T),据此制定4种不同类型组合的策略。结果与结论:最终获得符合标准的发明专利385件,其中国内专利379件(占98.44%)、国外专利6件(占1.56%)。1994—2016年,国内治疗胃癌的中药专利申请量和申请人总数呈上升趋势。治疗胃癌中药发明专利常用中药主要为补虚药和清热药,多入胃、脾经。常用的中药材组合包括补脾益气组合、抗癌解毒组合和燥湿化痰组合等。聚类分析结果表明,茯苓、白术、黄芪、半枝莲、白花蛇舌草、甘草聚为一类,是治疗胃癌的常用组合;其余聚类分布也符合中医辨证论治的特点。国内胃癌中药发明专利的优势为国内专利数量处于世界领先地位,重点申请人的专利体系较成熟,复方专利配伍体现了辨病辨证相结合的特色;劣势为专利授权率低,中药专利的有效性和安全性研究有待提高,中药提取物专利发展较为薄弱,专利国际化程度低,缺乏同族专利;机遇为胃癌治疗药物需求量与日俱增,国家积极支持中医药产业发展;威胁为国际市场的竞争对手具备抢占市场的潜力。我国胃癌相关中药专利的发展应以市场需求和国内政策支持为契机,借鉴重点专利权人的中药专利特色体系,继续发挥中医治未病和辨证论治的优势,加大对中药提取物、有效性及安全性等薄弱环节的开发和研究,提高专利的国际竞争力,建立专利预警和导航分析体制,有效降低我国发明专利在国际环境中存在的知识产权威胁和风险。

**关键词** 胃癌;中药;发明专利;数据挖掘;专利分析法;SWOT模型

## Patent Analysis of TCM for Treating Gastric Cancer in China Based on Patent Analysis and SWOT Model

WEI Yutao<sup>1,2</sup>, LIANG Kaitong<sup>2,3</sup>, LIU Min<sup>4</sup>, GAO Qipei<sup>1</sup>, ZHANG Xia<sup>5</sup>, WEI Hang<sup>6</sup>, CHEN Yan<sup>7</sup>, LIU Zizhi<sup>2,8</sup>(1. Scientific Research Management Department, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510260, China; 2. R&D Center of Health Services and Industries of Chinese Medicine of Guangdong Province, Guangzhou 510006, China; 3. R&D Center of Technologies and Economics of Guangdong Province, Guangzhou 510030, China; 4. Medical Insurance Office, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510260, China; 5. Huizhou Tianzhi Clinic, Guangdong Huizhou 516001, China; 6. School of Medical Information Engineering, Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510006, China; 7. Dept. of Gastroenterology, Fangcun Branch, Guangdong Provincial Hospital of TCM, Guangzhou 510370, China; 8. School of Economics and Management, Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510006, China)

<sup>△</sup> 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81774264);广东省中医药健康服务与产业发展研究中心项目(No.2019ZDA01);广州市哲学社会科学“十三五”规划2018年度课题(No.2018GZGJ66)

\* 研究实习生,硕士。研究方向:中医药专利信息与临床应用。电话:020-34153860。E-mail:weiyutao@gzhuu.edu.cn

#a 通信作者:主任医师,硕士。研究方向:消化病的基础与临床。电话:020-81499399。E-mail:13535071973@163.com

#b 通信作者:教授,博士。研究方向:中医药专利技术创新与专利战略。电话:020-39358348。E-mail:dshlzzh@gzucm.edu.cn

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To provide reference for the R&D of TCM patents for treating gastric cancer and layout. METHODS: TCM patents for treating gastric cancer collected

by the State Intellectual Property Office and the European Patent Office Espacenet were retrieved from the inception to Dec. 31st, 2019. After the initial examination, a second search was conducted based on the keywords such as "Stomachache" "Fuliang" "Accumulation" "Cancer of stomach" "Gastric" and their synonyms. Each literature was read one by one and screened manually. Excel 2007 software was used to input general information of included patents. SPSS modeler 15.0 software and SPSS 22.0 software were used for association rule analysis and hierarchical cluster analysis of TCM used more than 30 times and top 30 frequently used. Based on patent analysis, internal strength (S), weakness (W), external opportunity (O) and threat (T) of TCM for treating gastric cancer were analyzed; based on this, four different types of combination strategies were formulated. RESULTS & CONCLUSIONS: Finally, 385 patents were obtained, including 379 domestic patents (98.44%) and 6 foreign patents (1.56%). The number of patent applications and applicants of TCM for treating gastric cancer in China was on the rise during 1994-2016. The commonly used TCM for treating gastric cancer were mainly tonifying deficiency drugs and heat clearing drugs, and the meridian tropism were mostly the stomach meridian and spleen meridian. According to the efficacy, the commonly used drug combinations include the combination of tonifying spleen and Qi, the combination of anti-cancer and detoxification, and the combination of drying dampness and resolving phlegm. The results of hierarchical cluster analysis showed that *Poria cocos*, *Atractylodes macrocephala*, *Astragalus membranaceus*, *Scutellaria barbata*, *Hedyotis diffusa* and *Glycyrrhiza uralensis* were clustered into one category and the common combination for treating gastric cancer. The remaining cluster distributions are also in line with the characteristics of TCM syndrome differentiation and treatment. Strength of domestic TCM patents for treating gastric cancer were that the number of patents in China was taking a leading position in the world, the patent system of key applicants was mature, the combination of compound patents embodied the characteristics of disease and dialectical theory. Weakness included low patent authorization rate, to-be-improved effectiveness and safety studies of TCM patents, weak development of TCM extract patents, low degree of patent internationalization and hanging same-family patents. Opportunities were that the demand for drugs for gastric cancer was increasing with each passing day, and nation actively support the development of the TCM industry. Threats were that competitors in the international market had the potential to seize the market. The development of TCM for treating gastric cancer in China should take market demand and national policy support as an opportunity, learn from TCM patent characteristic system of key applicants, continue to give full play to the advantages of TCM in prevention and syndrome differentiation of disease, pay more efforts to the development of weak links such as TCM extracts, safety and effectiveness, improve the international competitiveness in the field of patents, while establish a warning and navigation analysis system for patents to effectively reduce the intellectual property threats and risks of invention patents of China in the international environment.

**KEYWORDS** Gastric cancer; TCM; Invention patents; Data mining; Patent analysis; SWOT model

原发性胃癌是指发生在胃上皮组织的恶性肿瘤,临床多见腹部疼痛、消化道出血、穿孔、梗阻等症状,并伴有消瘦、乏力、代谢障碍等全身症状,具有早期起病隐匿、中晚期易转移与复发、患者临床预后差等特点<sup>[1]</sup>。根据世界卫生组织国际癌症研究机构(IARC)发布的全球肿瘤报告(GLOBOCAN)显示,我国胃癌患者占全世界患者总数的40%。2014年国内胃癌的发病率为30人/10万人,病死率为21.48人/10万人,均高于世界平均水平<sup>[2]</sup>。可见,胃癌已成为一种严重危害我国人民健康的重大疾病,胃癌防治已成为我国一项非常重要的公共卫生问题。

相关研究证实,中医药在改善胃癌患者生存质量和延长生存期等方面具有一定的优势<sup>[3]</sup>。发明专利文献是行业核心技术信息载体,是科研活动过程中技术成果最直接的体现<sup>[4]</sup>,通过对专利信息分析,能为中药治疗胃癌的后续研究提供重要依据。基于此,本研究拟采用专利分析法和SWOT分析法对我国治疗胃癌中药发明专利发展中存在的优劣势以及面临的机遇和威胁进行归纳和分析,并在此基础上提出发展策略建议,以期为我国治疗胃癌中药的专利研发和布局提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料检索与筛选

检索国家知识产权局专利检索及分析系统和欧洲

专利局(EPO)专利数据库(Espacenet),依据世界知识产权组织(WIPO)公布的2019年版《国际专利分类表》中的国际专利分类号(以下简称“IPC号”)进行检索<sup>[5]</sup>,检索范围为ICPA61P(化合物或药物制剂的治疗活性),专利公开日、申请人等检索项均不作限定。国家知识产权局的检索式为:名称OR摘要OR权利要求书=(胃癌OR胃恶性肿瘤)and(中医OR中药),Espacenet的检索式为:title OR abstract=(Stomach cancer OR Gastric carcinoma OR Gastric cancer) AND (Chinese medicine OR Herb)。检索时间均为建库起至2019年12月31日。初检后,结合“胃脘痛”“伏梁”“积聚”“Cancer of stomach”“Gastric”等关键词及其同义词进行二次检索,并对每篇文献进行逐一阅读和人工筛选。

### 1.2 纳入与排除标准

纳入标准:研究对象为治疗胃癌的中药发明专利,其主治的胃癌分期和组织学分型均不限;专利说明书中提供了具体的治疗方案,包括中药单体(中药提取物)、单味中药、中药复方和中药、化学药混合应用但以中药为主的复方。

排除标准:实用新型和外观发明专利;发明内容不属于中药防治胃癌的专利。

### 1.3 分析方法

本研究采用专利分析法和SWOT分析法进行分析。专利分析包括技术生命周期分析、重点申请人分析、地域分布分析、专利技术信息分析(包括专利技术主题、有效性和安全性试验情况)、专利授权及成果转化情况。对于复方专利的中药配伍规律应用数据挖掘技术进行分析。详细方法如下:①采用Excel 2007软件录入数据,包括专利号、申请日期、公告日期、申请人、申请地址、IPC号和中药名称等基本信息;②运用SPSS modeler 15.0软件对使用频次30次以上的中药进行关联规则分析<sup>[6]</sup>,最小规则置信度设置为60%,最低条件支持度设置为10%,最大前项数调整设置为3;③运用SPSS 22.0软件对使用频次前30位的中药进行系统聚类分析。

在以上专利分析的基础上,进行治疗胃癌中药的SWOT分析,即分析其内部优势(Strength)、劣势(Weakness)、外部机会(Opportunity)和威胁(Threat),并将这4种因素排列成矩阵形式,制定4种不同类型组合的策略,即优势-机会(SO)、劣势-机会(WO)、优势-威胁(ST)和劣势-威胁(WT)策略。

## 2 专利信息分析

### 2.1 专利申请概况及趋势分析

#### 2.1.1 专利申请概况分析

按上述纳入与排除标准,最终获得符合标准的发明专利385件,其中国内专利379件(占98.44%)、国外专利6件(占1.56%)。有373件专利技术主题为中药复方,其余12件为中药提取物;从法律状态分析,有143件专利处于公开状态,仅有42件专利获得专利局的授权。申请人类型方面,最常见的申请人为个人,其次为企业,而高校、研究所占比较小,详见表1。

表1 治疗胃癌中药发明专利的法律状态、技术主题和申请人类型分布

Tab 1 Distribution of legal status, technical subject and applicant type of TCM patents for treating gastric cancer

项目	申请量/件	构成比/%
法律状态		
公开	143	37.14
撤回	133	34.55
授权	44	11.43
失效	38	9.87
驳回	27	7.01
技术主题		
中药复方	373	96.88
中药提取物	12	3.12
申请人类型		
个人	210	54.55
企业	125	32.47
医院	27	7.01
高校	17	4.42
研究所	6	1.55

#### 2.1.2 专利申请趋势分析

根据专利申请人数和专利申请量随时间而变化的

数据,绘制技术生命周期图,可以了解该行业所处的发展阶段并预测发展趋势<sup>[7]</sup>。国内治疗胃癌中药发明专利的技术生命周期图见图1(由于我国知识产权局的专利申请普遍要求2年后方可公开,2018-2019年的专利数量有明显滞后性,故不纳入本次专利申请趋势的讨论中)。由图1可见,1994-2012年治疗胃癌中药发明专利处于技术低潮期,增长缓慢;自2012年起,申请量和申请人数同时出现大幅度增长,2015年申请量最高,为129件,之后在2016年有所回落。总体而言,国内治疗胃癌中药专利的申请量和申请人数量呈上升趋势,说明该行业处于技术发展期。

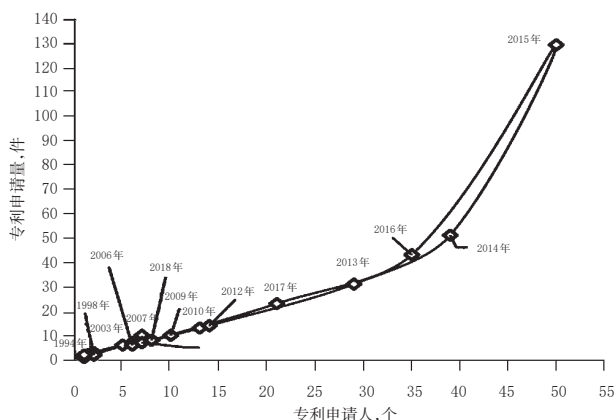


图1 治疗胃癌中药发明专利的技术生命周期图

Fig 1 Life cycle diagram of patent technology of TCM patents for treating gastric cancer

### 2.2 重点专利权人分析

#### 2.2.1 国内专利权人分析

(1)国内申请量最多的专利权人。统计国内申请量较多的专利权人信息,结果可知,南京中医药大学累计获得国家知识产权局授权的专利有9件,为获得授权量最多的申请人,故作为本研究的国内重点专利权人进行分析。

该专利权人借助高校的科研优势,积极推动校内的学科带头人进行成果转化,如国医大师周仲瑛和全国名老中医刘沈林教授。周仲瑛认为,在胃癌的发展过程中,“癌毒郁结”是其主要病机,故提出了“抗癌解毒为先、补虚扶正为辅”的观点<sup>[8]</sup>,其治法中重用山慈菇、半枝莲、白花蛇舌草、夏枯草、仙鹤草等抗癌解毒药,配合党参、太子参和麦冬等补气养阴药。围绕上述配方,南京中医药大学周仲瑛团队先后申请了“一种治疗胃癌的中药组合物及其制备方法(专利号:CN201410329063)”“一种具有抗肿瘤活性的中药复方组合物及其制备方法和应用(专利号:CN201510252593)”“具有抗肿瘤活性的中药组合物及其制备方法和应用(专利号:CN201510252511)”“一种具有抗胃癌活性的中药组合物及其制备方法和应用(专利号:CN201510252875)”等4件复方专利,并通过动物研究和临床试验验证上述复

方能有效提高肿瘤患者免疫力,对胃癌细胞有一定的杀灭作用。刘沈林教授则致力于中药提取物对肿瘤细胞的多药耐药逆转特性分析,同时根据胃癌临床常见耐药性,侧重于中药多靶点、多阶段、多途径的耐药逆转研究。刘沈林教授团队在2012年和2013年分别申请了“一种胃癌MDR逆转药物及其在细胞BGC-823/5-FU耐药抑制中的应用(专利号:CN201310560745.9)”和“治疗胃癌的含补骨脂素的中药组合物及其制备方法和应用(专利号:CN201310079474.5)”两项中药提取物专利。

从专利内容来看,南京中医药大学围绕胃癌的分期、技术主题、剂型等进行了积极的专利布局。例如,“一种具有防治胃癌前病变的中药组合物及其制备方法与应用(专利号:CN201710220609.3)”“一种具有抗胃癌活性的中药组合物及其制备方法和应用(专利号:CN201510252875.5)”“一种治疗晚期胃癌的复方中药组合物及其制备方法和应用(专利号:CN201210320619.1)”,分别应用于胃癌的癌前病变防治、中早期以及晚期治疗;“一种具有抗胃癌活性的中药组合物及其制备方法和应用(专利号:CN201510252875.5)”“治疗胃癌的含补骨脂素的中药组合物及其制备方法和应用(专利号:CN201310079474.5)”分别对治疗胃癌的中药复方和中药提取物的制备和应用进行了创新;“一种用于治疗消化系肿瘤的中药组合物及其制备方法(专利号:CN200910019725.4)”则申请了相关中药组合物的颗粒剂、片剂、胶囊剂、注射液、溶液剂、丸剂等多种剂型保护。

总体而言,该申请人一方面继承和推动了名中医临床经验和治病理论;另一方面积极探索中药现代化路线,重视对中药提取物的研发;其专利保护的内容涉及药物生产及应用的各个方面,包括制备方法、质量控制方法、药物组合及其治疗效果,构建了具有中医药特色的专利体系,值得我国其他专利申请人借鉴。但该申请人尚未向WIPO申请专利。

(2)在国外申请专利的申请人。除了分析授权量最多的专利权人,还需关注在国外申请专利的申请人。截至目前,我国申请人向国外申请有关治疗胃癌的中药专利仅有4件,详见表2(表中“专利申请号”“专利优先权号”项下,CN为中国国家代码、US为美国国家代码、JP为日本国家代码、EP为欧盟代码、WO为WIPO代码,下表同)。早在2003年,一家名为“上海百棵药业有限公司”的企业申请人在国内申请了一件名为“肿瘤治疗用中药制剂及其制备和使用方法”的发明专利,该制剂由大枫子、木鳖子、穿山甲和大黄等中药组成,应用于抗胃癌和肝癌的治疗。该申请人于2004年开始向WIPO提出申请,并围绕欧洲、日本和美国展开专利布局,但最终都以驳回或撤回告终。专利号为WO2018133302和WO2015090139的发明专利共同点为先立足于国内专利申请并获得国家专利授权保护,再向WIPO递交申请进入EPO,但最终都没有通过EPO的初步审查。US2013064898是唯一没有通过WIPO而获得国外专利授权的专利,但因没有及时支付国外的专利维护费而失效。由于知识产权审核具有相对严格的地域性特征,部分中药有效成分的机制尚未明确,加上高昂的国际专利申请审查费,导致了国内中医药科研机构和企业向海外当地政府申请知识产权保护的难度较大。

2.2.2 国外重点专利权人分析

截至本文投稿,尚未发现本研究纳入的6件国外治疗胃癌中药发明专利在我国有同族专利或优先权。6件国外胃癌治疗中药专利的相关信息见表3(表中CA为加拿大国家代码、KR为韩国国家代码、AU为澳大利亚国家代码、RU为俄罗斯国家代码)。

### 2.2.2 国外重点专利权人分析

专利US6187313名为“治疗和预防幽门螺旋杆菌相关胃炎、溃疡和癌症的成分和方法”,由美国自然阳光产品公司在1998年向美国专利局申请。该专利发现,丁香、木香和旋覆花等中药能破坏和抑制幽门螺旋杆菌的生长,而幽门螺旋杆菌是导致胃炎、溃疡和胃癌的致病因素;该发明详细介绍了中药提取物提炼的具体步骤,并对口服剂型(片剂、胶囊剂、散剂和口服液)的制备方法,以及每种剂型最佳的成分比例都进行了全面的保护,最后还提供了试验数据作为疗效和安全性的佐证材料。该专利在美国本土和加拿大都获得了授权保护。

专利KR101442141由韩国申请人金泰珍于2014年向韩国专利局申请,其公开了一种用于改善胃癌症状和提高患者生存质量的抗癌草药组合和草药制剂,基于中医的配伍理论,使用含黄芪、地榆、龙眼肉、天麻、槟榔、桑寄生、马齿苋、蒲公英、甘草、地龙和蟾酥等中药的组方,并制成了胶囊剂、注射剂等剂型。该专利于2014年在韩国获得了专利授权保护,暂未在韩国以外的国家展开专利布局。

分析上述两位具有代表性的境外申请人可以发现,

表2 我国申请人在国外申请治疗胃癌中药发明专利情况

Tab 2 The situation of Chinese applicants applying for TCM patents for treating gastric cancer in foreign countries

序号	国内专利申请号	专利名称	申请人	国内专利优先权号	同族专利	国外法律状态
1	WO2005056029	肿瘤治疗用中药制剂及其制备和使用方法	上海百棵药业有限公司	CN20031109213 20031210; WO2004CN01367 20041129	CN1546090(A)、EP1707209(A1)、EP1707209(A4)、 JP2007513892(A)、US2007082075	驳回/撤回
2	WO2018133302	当归、白芍茶叶检验方法	刘玥、徐志坚	CN20171042820 20170120	CN106770794	驳回
3	WO2015090139	一种抗肿瘤药物、制备方法及其用途	李徐钦	CN20131711596 20131220	CN103655822	驳回
4	US2013064898	一种治疗癌症的中药	李爱英	CN20111028060 20110909	CN102988879(A)、US8414937(B2)	失效

表3 国外治疗胃癌中药发明专利的相关信息

Tab 3 Related information of TCM patents for treating gastric cancer in foreign countries

序号	国家	申请号	专利名称	申请人	同族专利	法律状态
1	美国	US6187313	治疗和预防幽门螺旋杆菌相关胃炎、溃疡和癌症的成分和方法	美国自然阳光产品公司	CA2182917	授权
2	韩国	KR101442141	抗癌中药成分及其形式	金泰珍	KR101442141	授权
3	韩国	KR20040003200	中药提取物抑制幽门螺杆菌尿素酶活性及其应用于幽门螺杆菌感染治疗剂	国际医药食品公司		驳回
4	日本	JPH1129491	幽门螺杆菌感染治疗剂	大正药业有限公司		驳回
5	日本	JP2001081028	实体瘤治疗剂	池川太雄	JP3330127 AU2409992 CA2114728 EP0627436 JP3128823 US5616609 WO9303039	失效
6	俄罗斯	RU2008131996	用于治疗肿瘤疾病的草药复合物和使用该复合物治疗消化道疾病的方法	亚历克斯·基里洛维奇	RU2442595	失效

境外申请人可以分为两类：一类是以欧美为首的发达国家，凭借其国内先进的科研和生产技术能力，在制定和控制传统药物的标准方面有明显优势，其知识产权保护意识也较强；另一类则以日韩为代表，其在传统药物专利申请方面具有较多经验，擅长利用中医古籍和传统医药文献挖掘和开发新药，积极寻找具有发展潜力的方剂。

### 2.3 专利技术主题分析

#### 2.3.1 中药复方

(1)绝大部分治疗胃癌中药发明专利的技术主题均为中药复方，其中使用频次前10位的中药详见表4(由于甘草多用于调和诸药，故不纳入本次统计)。由表4可见，治疗胃癌中药发明专利常用中药主要为补虚药和清热药，多入胃、脾经。

表4 治疗胃癌中药发明专利中使用频次前10位的中药

Tab 4 Top 10 frequently used TCM in TCM patents for treating gastric cancer

序号	药材名	频次	药材类别	归经
1	白花蛇舌草	85	清热药	胃、大肠、小肠
2	黄芪	80	补虚药	脾、肺
3	白术	78	补虚药	脾、胃
4	半枝莲	73	清热药	心、肝、肺、胃
5	茯苓	71	利湿药	脾、肾、心
6	党参	57	补虚药	脾、肺
7	半夏	55	化痰药	肺、脾、胃
8	当归	50	补虚药	心、肝、脾
9	人参	48	补虚药	肺、脾、心、肾
10	延胡索	45	活血化瘀药	肝、脾、心

(2)采用SPSS modeler15.0软件对使用频次30次以上的中药进行关联规则分析，结果见表5(表中，支持度表示前后项同时出现的概率，置信度表示前项出现条件下后项出现的概率)。由表5可见，常用的中药组合按照功效大致包括：补脾益气组合，如“黄芪-茯苓-甘草-白术”化裁于黄芪四君子汤；抗癌解毒组合，“白花蛇舌草-

半枝莲”药对是最常用抗胃肿瘤组合；燥湿化痰组合，“半夏-茯苓-甘草”是祛痰剂二陈汤的组成部分。常用中药组合紧扣胃癌“本虚标实”病机，通过配伍达到攻补兼施、扶正祛邪的治疗效果。

表5 使用频次>30次的中药的关联规则分析结果

Tab 5 Analysis results of association rules of top 30 frequently used TCM in TCM patents for treating gastric cancer

关联规则(前项-后项)	支持度	置信度
黄芪-茯苓-甘草-白术	0.06	0.86
茯苓-甘草-白术	0.12	0.81
白术-陈皮-甘草	0.06	0.88
白术-茯苓-黄芪-甘草	0.06	0.86
白花蛇舌草-白术-甘草	0.09	0.85
半夏-茯苓-甘草	0.06	0.84
白花蛇舌草-白术-黄芪-甘草	0.05	0.84
白术-半夏-甘草	0.08	0.83
白花蛇舌草-半枝莲	0.28	0.51

(3)采用SPSS 22.0软件对使用频次前30位的中药作系统聚类分析，聚类分析树状图见图2。由图2可见，茯苓、白术、黄芪、半枝莲、白花蛇舌草、甘草聚为一类，是治疗胃癌的常用组合。此外，其余中药聚类的分布也体现了中医辨证论治的特点，例如，“陈皮-木香-砂仁-香附”可用于肝郁脾虚的胃癌患者，“当归-白芍-莪术-薏苡仁”可用于痰瘀互结的胃癌患者，“人参-大枣-生姜”可用于胃癌患者化疗后的气血不足，“党参-山楂”可用于减轻和改善化疗引起的恶心呕吐、纳差腹泻等消化道症状，以及常见脾胃不和证。

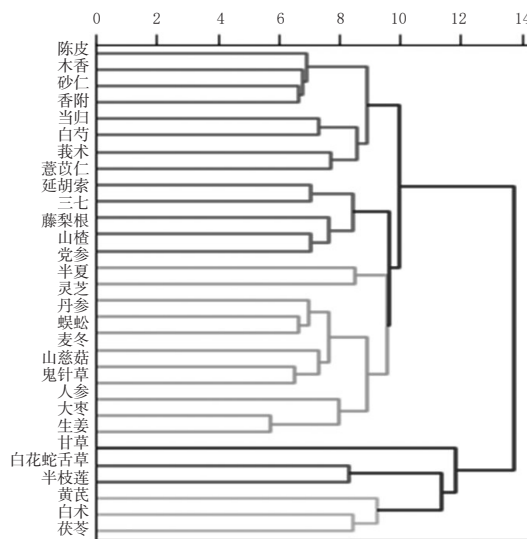


图2 治疗胃癌中药专利中使用频次前30位的中药品种的系统聚类分析树状图

Fig 2 Dendrogram of hierarchical cluster analysis of top 30 frequently used TCM in TCM patents for treating gastric cancer

#### 2.3.2 中药提取物

国内专利中仅有10件专利的技术主题为中药提取物(包括单体和提取物组合)治疗胃癌，其中有4件专利

现处于授权状态,授权率为40.00%,其专利信息见表6。这4项授权专利的共同点为借助先进的工艺技术,对中药材或中药复方进行提取、分离、加工,有效物质明确,作用机制清楚。由于中药提取物专利的研发投入费用较高,故申请人多为科研机构和企业。此外,由表6可见,中药提取物多来源于清热药,常见的有红豆杉、苦参、黄连、半枝莲等,其中以红豆杉提取物紫杉醇的应用最多。总体而言,中药提取物专利虽然授权率较高,但总体数量较少,涉及的中药材及种类较为单一,还有较大的发展空间。

#### 2.4 专利的有效性和安全性试验情况分析

中药专利的有效性和安全性证据包括临床试验、动物实验和细胞试验结果等。379件国内专利提交的有效性和安全性研究类型及频次见表7(表中,因1件专利可能提供了多种研究类型的试验数据,故合计值大于379)。由表7可见,最常见的研究类型为个案报道,占36.41%,但因典型病例缺乏大样本的临床数据支撑,因此其所得结论的准确性和稳定性没有保障;其次为临床观察(25.07%)和随机对照试验(18.47%),而且大部分随机对照试验没有提供盲法、控制变量以及随机分组等信息,其质量可能不高;动物实验(12.40%)和细胞试验(4.75%)所占比例较低,另有131项专利未提交研究数据。安全性分析方面,仅有30件(7.92%)专利提供了毒性试验报告,其余349项专利(92.08%)均未提及服用后安全性或危险性的佐证资料。

#### 2.5 专利的授权及成果转化情况分析

大部分治疗胃癌中药发明专利处于公开状态,但国内专利授权率较低,为11.08%(42/379),远低于国内生物医药行业的专利授权率32.06%<sup>[9]</sup>。查询国家药品监督管理局官方网站,暂未发现有治疗胃癌的中药专利产品上市,药物临床试验登记与信息公示平台(<http://www.chinadrugtrials.org.cn/>)也暂未检索到相关的临床试验信息,说明绝大多数治疗胃癌中药发明专利在获得授权保护后缺乏后续研发和成果转化。

### 3 SWOT分析

#### 3.1 国内治疗胃癌中药专利的优势、劣势、机会和威胁

根据以上的专利分析结果,对国内治疗胃癌中药专利的优势、劣势、机会和威胁因素进行总结如下:①优势:国内专利数量处于世界领先地位,在专利数量上占据较大的优势;其次,以南京中医药大学为代表的国内重点专利权人的专利体系较成熟;复方专利的配伍规律体现了辨病辨证相结合的中医特色,是参与国际医药竞争的优势领域。②劣势:国内专利质量较差,授权率低,而且至今尚未有成果转化;中药专利的有效性和安全性研究有待提高;中药提取物专利发展较为薄弱;国际化程度低,缺乏同族专利,存在被侵权的风险。③机遇:随着国内胃癌发病率上升,胃癌治疗药物需求量与日俱增,且国家积极支持中医药产业发展。近年来,我国出台了多项政策,加大扶持中医药事业发展的力度:2009年,国务院颁布的《国务院关于扶持和促进中医药事业发展的若干意见》明确提出,要加强中医药法制建设和知识产权保护,完善中医药专利审查标准,加强中药道地药材原产地保护工作把道地药材优势转化为知识产权优势<sup>[10]</sup>;2016年,《中医药发展战略规划纲要(2016—2030年)》指出,强化中医药知识产权保护能有效推动中医药走向世界<sup>[11]</sup>。同年,我国《中医药法》颁布,为中医药知识产权保护方式提供了法律依据;2019年,《中共中央国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》明确指出,“加强中医药产业知识产权保护和运用,建立知识产权和科技成果转化权益保障机制”<sup>[12]</sup>。在国家政策的影响下,中医药专利势必迎来新的发展机遇期。④威胁:国际市场的竞争激烈,各国都重视本国和他国传统药物的发展,国外对手具备抢占国内市场的潜力。

#### 3.2 策略分析

基于SWOT分析法,本研究构建了治疗胃癌中药专利的SWOT模型矩阵,详见图3。结合其内在优势和劣势以及外部机遇和威胁,提出以下策略:

表6 治疗胃癌中药提取物的专利信息

Tab 6 Patent information of TCM extract for treating gastric cancer

序号	申请号	名称	申请人	法律状态	中药名称	中药提取物名称
1	CN201310079474.5	治疗胃癌的含补骨脂素的中药组合物及其制备方法和应用	南京中医药大学附属医院	授权	白蔻仁、补骨脂	白蔻仁挥发油、补骨脂素
2	CN201310021369.6	预防和治疗胃癌的口服液及其制备方法	哈尔滨医科大学	授权	白藜芦	白藜芦醇
3	CN200910019725.4	一种用于治疗消化系肿瘤的中药组合物及其制备方法	山东省医药工业研究所	授权	白花蛇舌草、半枝莲、仙鹤草	白花蛇舌草总黄酮、半枝莲总黄酮、仙鹤草水提取物
4	CN01118472.8	一种治疗恶性实体瘤的中药药物组合物及其制备方法	周亚伟	授权	苦参	苦参总生物碱提取物
5	CN201610117756.3	中药黄连与吴茱萸的提取物联合5-氟尿嘧啶在制备治疗胃癌药物中的应用	深圳大学	公开	黄连、吴茱萸	小檗碱、巴马汀、吴茱萸碱、吴茱萸次碱
6	CN201610748121.3	一种治疗胃癌的复方中药组合物及其制备方法	江苏苏南药业实业有限公司	公开	红豆杉	紫杉醇
7	CN00106602.1	紫杉药酒	厉美生	公开	红豆杉	紫杉碱、紫杉醇
8	CN200910105276.5	中药复方左金方在制备治疗胃癌药物中的应用	普尔药物科技开发(深圳)有限公司	撤回	黄连、吴茱萸	小檗碱、巴马汀、吴茱萸碱、吴茱萸次碱
9	CN00136899.0	抗结核紫杉灵	厉美生	驳回	红豆杉	紫杉碱、紫杉醇
10	CN201210488504.3	一种治疗食管癌、胃癌等恶性肿瘤的中药提取物组合及其制备方法	新乡医学院	失效	姜黄	姜黄素

表7 379件国内专利提交的有效性和安全性试验类型及频次

Tab 7 Types and frequencies of effectiveness and safety tests submitted by 379 domestic patents

研究类型	频次	占比, %
个案报道	138	36.41
临床观察	95	25.07
随机对照试验	70	18.47
动物实验	47	12.40
细胞试验	18	4.75
无	131	34.56

	外部环境	机遇(O)	威胁(T)
内部环境			
优势(S)		SO策略 立足优势,利用机遇	ST策略 发挥优势,化解威胁
劣势(W)		WO策略 抓住机遇,改进劣势	WT策略 克服劣势,规避威胁

图3 治疗胃癌中药专利的SWOT模型矩阵图

Tab 3 Matrix diagram of SWOT model of TCM patent for gastric cancer

### 3.2.1 SO策略

国内申请人可以治疗胃癌中药的市场需求为契机,抓住我国积极发展中医药产业的机遇,发挥中医药在改善患者症状、提高生存质量等方面的优势。还可借鉴南京中医药大学的专利模式,围绕中医“治未病”和“辨证论治”的核心价值理论进行研发,发挥中医未病先防、提前干预的治疗特色,一方面把慢性萎缩性胃炎和幽门螺旋杆菌感染作为预防胃癌和癌前病变的切入点,如美国自然阳光产品公司的US6187313号专利,就是通过抑制幽门螺旋杆菌来阻断胃癌的致病因素而获得美国专利局的授权;另一方面,针对胃癌的临床证型和常见病症创制具有新颖性的复方,可参考本研究数据挖掘结果总结的针对胃癌及其证型的常用中药组合,通过对其进行拆方研究、改变中药配比或改进剂型等方式创造出具有新颖性的发明专利。

### 3.2.2 WO策略

在保持专利申请量上升趋势的同时,我国申请人和相关机构还应注重专利的授权和转化,在申请专利过程中应重视提交规范的基础研究及临床数据,开展充分的临床研究以验证其有效性和安全性,从而促进专利后续的开发应用。目前,大部分中药提取物的开发和保护还存有较大空白<sup>[13-15]</sup>,因此如何借助现代药学和细胞生物学技术探索中药的抗肿瘤有效成分、开发出在临床上具有抗肿瘤和化疗增敏活性的中药单体或部位显得尤为重要,而对中药有效成分制备、质量控制方法以及机制、疗效等核心技术环节的保护工作仍有待进一步开展。

### 3.2.3 ST策略

抗肿瘤药物多来自于天然药物,美国FDA于1984—1995年批准的抗癌新药中有61%来源于天然药物或其加工品。我国是中医药的发源地,在中医药宝库中寻找

治疗胃癌的新药具有明显的优势<sup>[16]</sup>。建议国内企业和科研机构应强化“先专利、后产品”以及“先申请、后发表”的专利战略意识,对于部分治疗胃癌的重要研发成果,宜一边开展研发工作一边着手申请发明专利;同时,建议国内重点专利权人在海外目标市场注册同族专利,可优先考虑中医药文化较盛行的东南亚国家新加坡、马来西亚等,降低专利进入国际市场的难度。

### 3.2.4 WT策略

面对竞争日益激烈的国际大环境威胁,缺乏同族专利的劣势很容易导致国外药企对我国的专利进行仿制和技术升级改造,甚至再回到我国进行反专利布局<sup>[17]</sup>。所以,我国应尽快建立专利预警和导航分析体制,分析国外专利组合的技术特点,针对国外专利布局活动提前做好应对策略,有效降低我国发明专利在国际环境中存在的知识产权威胁和风险。

## 4 结语

综上所述,本研究通过对治疗胃癌中药发明专利文献的分析,总结了其发展过程中存在的优劣势,以及面临的机遇和威胁,并提出相对应的策略建议,希望能为后续治疗胃癌中药的专利研发和成果转化提供参考。

## 参考文献

- [1] MASAHIRO T, ENBO M, HIDEO T, et al. Trends of stomach cancer mortality in Eastern Asia in 1950-2004: comparative study of Japan, Hong Kong and Singapore using age, period and cohort analysis[J]. *Inter J Cancer*, 2012, 130(4):930-936.
- [2] XIA L, ZHENG RS, XU YJ, et al. Incidence and mortality of primary bone cancers in China, 2014[J]. *Chin J Cancer Res*, 2019, 31(1):135-143.
- [3] 张健烽, 刘云霞, 徐叶峰, 等. 中医药联合化疗治疗胃癌术后疗效 Meta 分析[J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(8):1819-1825.
- [4] 严伟. 基于科技文献大数据分析技术的产业技术优势研究: 以专利数据为例[J]. *情报工程*, 2017, 3(1):72-80.
- [5] WIPO. *International patent classification (IPC): IT support area edition 20190101: statistics*[EB/OL]. (2019-01-01) [2019-03-03]. <http://www.wipo.int/classification/ipc/en/IT-support/version 20190101/transformations/stats.html>.
- [6] 郭凯, 柳炳祥. 关联规则挖掘中两个关键参数取值分析[J]. *电脑开发与应用*, 2013, 26(8):11-12, 16.
- [7] 李春燕. 基于专利信息分析的技术生命周期判断方法[J]. *现代情报*, 2012, 32(2):98-101.
- [8] 董筠. 基于数据挖掘探讨周仲瑛治疗胃癌术后转移的用药规律分析[J]. *江苏中医药*, 2017, 49(6):62-65.
- [9] 潘红玉, 吕文栋, 贺正楚, 等. 专利视角的我国生物医药产业的技术创新[J]. *科学决策*, 2017(4):1-17.
- [10] 国务院. 国务院关于扶持和促进中医药事业发展的若干意见[Z]. 2009-05-07.
- [11] 桑滨生. 《中医药发展战略规划纲要(2016-2030年)》解

# 我国新药研发各阶段融资方式与资金需求的匹配研究<sup>△</sup>

葛文霞\*, 颜建周, 赵丹, 朱梓荣, 邵蓉<sup>#</sup>(中国药科大学国家药物政策与医药产业经济研究中心, 南京 211198)

中图分类号 F426;R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)18-2184-06  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.18.02

**摘要** 目的:为解决我国新药研发各阶段资金“供需错位”结构性失衡问题提供参考。方法:通过对新药研发各阶段的资金需求情况和“供需错位”问题进行分析,设计与各个阶段资金需求相匹配的融资方案,并以“万珂”的融资过程为例进行分析。结果与结论:新药研发的基础阶段资金需求较大,但因存在较高的技术风险、转化风险以及投资风险,这一阶段很少得到投资者的重视和支持,导致研发资金缺乏,建议加大研发企业自身资金的投入;在新药发现阶段,尽管成功率较高,但研发风险和投资风险仍然较高,所需资金较多,资金也较为短缺,建议吸引更多的风险资本进入该阶段;在临床前至Ⅱ期临床阶段,对资金的需求更大,建议该阶段采用风险投资和专利质押等多种融资方式;在Ⅲ期临床至上市前,研发进入成熟期,投资风险较低,因此该阶段可获得较多的风险资金,存在资金过剩的情况,研发企业除选择风险投资外还可在此时选择上市融资;在上市后阶段,可以在产品的销售环节通过转让某一地区的销售权来为下一轮新药研发提供新的预备资金,从而实现研发活动的良性循环。“万珂”研发融资取得成功的很大一方面原因在于融资过程中运用了多种融资方式相结合的模式。这提示我国应在国家层面完善金融融资体系和专利价值评估体系,以促进药品专利质押融资在我国尽快展开;研发企业应树立自主创新理念,加快技术创新成果的产出,从而实现我国自主研发能力的提升。

**关键词** 新药研发;融资方式;资金需求;供需错位;案例分析

## Study on the Matching of Financing and Fund Demand in Each Stage of New Drug R&D in China

GE Wenxia, YAN Jianzhou, ZHAO Dan, ZHU Zirong, SHAO Rong (The Research Center of National Drug Policy and Ecosystem, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To provide reference for resolving structural imbalance of “supply and demand dislocation” in each stage of new drug R&D funds in China. METHODS: Through analyzing the fund demand in each stage of new drug R&D and the problem of “supply and demand dislocation” in detail, a financing scheme matching the fund demand of each stage was designed, and analyzed with the financing process of “Wanke”. RESULTS & CONCLUSIONS: In the basic stage of new drug R&D, there was a large demand for funds, but there were great technical risks, transformation risks and investment risks, little attention and support from investors, resulting in the lack of R&D funds in this stage. It is suggested to increase the investment of R&D enterprises themselves. In the stage of new drug discovery, the risks of R&D and investment were still high, more funds were needed and funds were in short supply. It is suggested to attract more venture capital into this stage. From preclinical stage to clinical stage II, there was a greater demand for funds. It is suggested that this stage should mainly rely on venture capital and pledge financing with patents. From the clinical stage III to pre-marketing, R&D had entered the mature stage with less investment risk. Therefore, more venture capital could be obtained in this stage, and there was a situation of excess capital. At this time, in addition to venture capital, R&D enterprises can also choose listing financing. In the post-marketing stage, the sales right of a

- 读[J].世界科学技术:中医药现代化,2016,18(7):1088-1092.
- [12] 国务院.关于促进中医药传承创新发展的意见[Z].2019-10-26.
- [13] 张旭.粉防己碱对胃癌耐药细胞ZNF139、MDR1及GST- $\pi$  mRNA的影响[J].东南大学学报(医学版),2018,37(3):467-470.
- [14] 李平,张桂萍,胡建燃.连翘总黄酮对胃癌细胞MGC80-3增殖的影响[J].生物技术通报,2018,34(6):199-203.
- [15] 杨赟,杨柳,李晓静,等.蛇床子素通过促进胃癌细胞N87凋亡和细胞周期阻滞而抑制细胞增殖[J].中国生物化学与分子生物学报,2019,35(1):74-80.
- [16] 王梅兰.天然药物开发和新药的发现[J].厦门科技,2014(4):46-49.
- [17] 梁凯桐,刘子志.化橘红中药专利技术主题及治疗适应证现状[J].中药材,2017,40(8):1821-1825.

<sup>△</sup> 基金项目:国家社会科学基金重大项目(No.15ZDB167)  
<sup>\*</sup> 硕士研究生。研究方向:医药政策与法规。E-mail:jsrdgwx@163.com

<sup>#</sup> 通信作者:教授,博士生导师。研究方向:医药政策与法规。电话:025-86185193。E-mail:shaorong118@163.com

(收稿日期:2019-12-17 修回日期:2020-08-19)  
(编辑:孙冰)