

中药产业知识产权保护问题研究

孔祥生*(丽珠医药集团股份有限公司,珠海 519020)

中图分类号 R283 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)11-0961-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.11.01

摘要 目的:研究中药产业知识产权保护问题。方法:分析现有中药专利制度、中药商标制度、中药行政制度和中药发展困境,解析现行专利制度的缺失原因,提出相应建议与对策。结果与结论:专利制度的缺失原因为中药专利申请的创新能力偏低,现有的专利法规定不利于中药企业申请专利权,中药难以达到专利的“三性”要求,中药专利品的侵权认定难,中药行政保护对中药专利的申请产生许多负面影响。我们应充分发掘和合理利用现有中药的专利资源,因地制宜的保护传统古方、验方,鼓励和引导中药企业及时进行专利申请,提高技术创新和产品创新的能力和水平,进一步健全、完善和修订与中药专利有关的法规体系,鼓励国外专利申请。

关键词 中药现代化;发明创造;专利

Research on the Intellectual Property Protection of Traditional Chinese Medicine Industry

KONG Xiang-sheng(Livzon Pharmaceutical Group Inc, Zhuhai 519020, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study intellectual property protection of traditional Chinese medicine industry. METHODS: By analyzing current TCM patent system, TCM trademark system, TCM administrative system, dilemma of TCM development, the reasons for the deficiency of current patent system were analyzed to put forward suggestion and countermeasures. RESULTS&CONCLUSION: The deficiency of patent system result from weak innovation ability, current patent regulation is going against patent approval of TCM enterprises; TCM is difficult to meet “three properties” requirement of patent; the identify infringement of TCM patent is difficult; TCM administrative protection have many negative effects on TCM patent approval. We should fully explore and rationally apply patent resource of TCM, protect traditional ancient prescriptions and empirical prescriptions, encourage and guide TCM enterprise to apply patent, improve the ability and level of technical innovation and product innovation, improve and revise regulation system related to TCM and encourage foreign patent approval.

KEY WORDS Modernization of TCM; Innovation and creation; Patent

中药产业是我国独具民族特色和发展优势的传统产业之一,也是我国在国际经济大循环中极有可能取得国际市场竞争优势的产业。然而中药要想真正站稳国内市场,拓展国际市场,就必须走出一条中药现代化之路。

“中药现代化”的出发点是将传统中药与现代科学技术结合,实现由传统中药向现代中药的转变。事实上,从1998年开始,国家已将中药现代化研究与产业化开发列入“九五”规划;“十五”期间又将中医药产业化发展工程列入国家高技术产业发展计划中的生物技术产业22个重大专项之一;2002年中医药现代化国际科技大会编制完成中国第一部中药现代化发展的纲领性文件——《中药现代化发展纲要》;“十一五”规划中,科技部已明确提出,继续把中医药现代化作为中长期科技发展规划中的重要课题。由上可见,国家对中药现代化非常重视。

中药现代化不仅是技术问题,更是监督、管理和法律问题,而作为一种新经营资源的专利制度,已经成为中药现代化的核心。

国家知识产权局的统计数据显示,在1985—2005年时间段里,我国中药发明专利的申请量始终没有明显增长,一直徘徊在1700件左右。

与此形成鲜明对比的是日本、德国、韩国等国外制药企业对中药专利申请数目却不断上升。我国中药专利在国外申请只有近千件,而外国在我国申请专利却高达1万多件,且这些专利占我国医药领域高新技术的80%以上^[1]。

1 现有制度的评析^[2]

目前,我国中药的专利保护还存在不少的问题,导致现有专利保护体系还不能为中药提供有效的保护。

当前,我国涉及中药知识产权保护的法律法规和政策主要有《专利法》、《商标法》、《著作权法》、《中药品种保护条例》、《新药审批办法》和《新药保护和技术转让的规定》等,尽管这些法律法规和政策起到了应有的作用,但各有侧重,与形势的发展并不同步,不利于中药的发展。

1.1 中药专利制度保护的评析

现行的《专利法》中有关药品专利保护条款是借鉴了部分西方国家专利法规内容,但西方国家没有中药,许多地方只把中药归于天然食品、营养品或食品添加剂一类法,因此《专利法》用化学药的保护方式来保护中药。但中药的专利申请难以到达化学药的部分具体要求,如说明书的公开程度等。

具体而言,中药与化学药属于完全不同的两个理论体系,化学药都是单一成分,药物其化学结构需100%说清楚,检测指标也都具有规范的标准。而中药的有效成分复杂,很多中

* 工程师。研究方向:医药知识产权。电话:0755-86252882。E-mail:7444087@qq.com

药的有效成分至今写不出分子式。另外,难以用西方的药理学来解释中药药理。

1.2 中药商标制度保护的评析

我国中药商标注册情况令人堪忧,如中药的商标注册数量有限,将中药的通用名称作商标,在中药商标中表明药品的成分和品质,中药驰名商标有限、驰名商标在国外被抢注等。其中企业将药品通用名称与商标混淆是中药商标保护的最大问题。一些企业在开发出一种新药品后,给药品命名并用该名称注册商标。后来该药品名称被收入《中国药典》,被主管部门认定药品的通用名称,该名称失去了商标的意义,任何厂家都可以把它用在自己的产品上,原来拥有该注册商标的企业,不得不重新注册另一商标,致使原商标中所蕴含的无形资产消失殆尽,给原厂家带来不可估量的损失。

1.3 中药行政制度保护的评析

《中药品种保护条例》只是一个行政法规,不具有法律上的专有性和财产权特征。其本身也存在许多缺陷,如它所保护的对象仅是中药品种,而中药的生产方法、专用器械等不被保护;主要保护中药的品种,而不是中药的有效成分;主要保护的是生产者,对销售者的保护比较弱等。并且这种保护仅在国内适用,很难与国际上的通用做法接轨。

改善现行的中药知识产权状况,可以借鉴国外的有效措施,如日本的“1.5次开发”工程对中药名方用西医理论进行详尽研究,得到“救心丸”、第一个得到美国食品与药品管理局(FDA)审批的植物药 Veregen™以及将从甘草中提取的甘草甜素用于艾滋病的治疗等;韩国政府制定的“天然新药研究开发促进计划”和以“国家支持并资助发展韩药”的《韩国韩医发展法案》等,促进韩医学的普及化、现代化和国际化等。我们应将国外经验与国内基本情况结合,制定出适合我国国情的中药知识产权保护制度。

2 中药行业发展困境^[8-5]

我国中药企业中药品种自主知识产权少,专利申请数量少,出现受制于人的局面。据国家知识产权局公布的数字,截至2000年,我国90%的中药专利申请来自国外,而90%以上的民族中药没有申请专利。另根据国家专利局中药处的资料,在我国全部中药专利申请中,个人申请占了80%~90%,而企业专利申请不足20%。这些在别的行业匪夷所思的现象,在中药行业却的确发生了。

这有诸多原因。其一,由于中草药产品技术含量不高,容易被仿制或被技术先进的产品所代替而淘汰出市场,企业对专利申请的态度也就相应的比较消极。其二,中药企业也缺乏专利经济意识,放弃了国外市场,只满足于国内市场。我国在1994年正式成为国际专利申请方式(PCT)成员国,中国专利局成为PCT专利申请的国际受理局和检索局。但据统计,国内申请人采用PCT途径向国外申请中药专利保护的数量只有24件,而1994—1999年中药专利申请共有6824件,PCT专利申请只占0.35%。目前世界上大多数国家的专利制度采用先申请制,中药产品在进入国际市场前,最重要的事情就是及时向进入国提出专利保护申请,或通过PCT获得该国的保护,才能在真正意义上保护中药产品的国际市场利益。其三,知识产权意识淡薄使得我国中药行业痛失大好机会,在激烈的国际市场竞争中处于极不利的地位。据统计,2002年,我国中药领域的专利申请仅有3026件,国内大约90%以上的中药都没有申请专利;2003年,我国中药领域PCT仅占国内申

请的0.6%。许多企业宁愿花费巨大的人力物力来进行产品推销,不惜投入巨资来做广告,却不愿投资知识产权保护。

据报道,目前我国已有900多种中药项目被外国公司在海外申请了专利,造成我国大量中药资源无形资产的流失。如,我国自主研发的青蒿素制剂未在国外申请专利保护,目前国外已有20多家企业予以仿制,其专利也被抢注,致使中国同类产品药品出口时还须补交专利使用费。吉林生产的人参蜂王浆在美国被他人抢先申请了专利,我国的人参蜂王浆在美国市场上销售就变成了侵犯他人专利权的行为。韩国自1992年4月起陆续向韩国、中国、日本和美国等世界多国专利局申请了牛黄清心液、牛黄清心微型胶囊和牛黄清心丸新处方组合物等发明专利,以新剂型、新工艺专利抢占了同仁堂的国内外市场。我国的道地中药材薄荷,外国公司的技术专利主要用于口香糖等高利润市场,而我国的专利只是薄荷藕、薄荷茶水等,市场空间极为有限。遭受薄荷同样命运的还有银杏等我国传统中药材。目前,外国人的银杏中国专利几乎涵盖了银杏的全部提取工艺流程。

3 现行专利制度的缺失^[6-7]

现行专利制度把中药保护也纳入其中,但是由于我国中药的一些基本特有情况,使得专利制度在保护中药知识产权时表现出缺失。

3.1 中药专利申请的创新能力偏低

目前,我国中药企业专利申请主要是中药配方,复方多、单方少。制剂也大多数是普通常规剂型,或是剂型改进,一般都是片剂改口服液、丸剂改颗粒剂,其创新性较低,专利保护价值不大。而要想在专利方面有所起色,技术创新是非常关键的,没有创新,当然就不可能提出专利。所以,目前不少中药企业在专利方面的无所作为,实际上反映了它们在技术创新上的无力。

3.2 现有的《专利法》规定不利于中药企业申请专利权

我国《专利法》采取的是一种先公开后保密的政策,专利申请要求申请者公布其产品的详细说明,以查验是否有同样的发明在国内外公开使用过或者其他方式为公众所知。即对于中药专利申请者,在授予专利之前,新药品详细资料将被公布于众,甚至一些具体配方组成等也不能保密。而对于那些非申请者来说,他们就可能获得了有用的公开的信息,这为他们仿制该产品提供了方便。对于申请者而言,虽然可能最终被授予专利,但其技术秘密流失已是事实,易被其他企业仿制。如果专利没有获得批准,不但泄露了自己的商业秘密,而且还容易引起竞争对手的注意。

3.3 中药难以达到专利的“三性”要求

根据我国《专利法》和有关国际公约,申请专利必须具有新颖性、创造性和实用性,不具备“三性”,申报专利则不可能。然而对于许多中药品种的处方组成、工艺制法来说,古籍上大都有记载,不具有新颖性和创造性。而且中药大都缺乏足够的临床试验的数据,很难证明所具有的疗效,判断其实用性比较困难,按照现行的专利法,许多中药不能取得专利,这也是国内中药专利申请很少获得批准的主要原因。

3.4 中药专利品的侵权认定难也使许多生产厂家不愿去申请专利

对于一项专利的西药而言,如果被侵权,认定相对容易。因为西药均有具体的化学结构式,都有精确的化学分子式,专利保护范围明确具体、技术特征容易划分,遭到侵权时容易判

断。但是,由于中药本身有许多特殊性,且大都是复方,在制备成中成药后,其含量复杂,有效成分不容易确定,往往是几十种物质混杂在一起,加工处理时这些物质又可能发生复杂的化学反应,以现有的分析和检测手段难以分析出中药复方制剂的原有配方和制造工艺的,认定对方侵权无论在技术上还是依专利法规定都很困难。这种现状使中药开发所有人把中药处方作为商业秘密予以严格保密,并不愿意去申请专利,如果去申请专利就可能冒被侵权但又得不到救助的危险。

3.5 中药行政保护对中药专利的申请产生许多负面影响

目前,我国中药知识产权保护体系还是以行政保护为主,专利保护在整个中药的知识产权保护体系中处于一个不太重要的位置。在1993年以前,由于我国专利法对药品不进行保护,所以主要依靠行政立法来保护药品的知识产权,这个传统延续至今。目前涉及到中药知识产权行政保护的法规主要有1993年实施的《中药品种保护条例》和1999年国家药品监督管理局颁布的《关于新药保护和技术转让的规定》。

对于中药企业而言,这些法规政策比《专利法》中的专利保护更有吸引力。其一是其适用范围很广,只要没有申请专利的中药品种都可以申请中药品种保护;其二是申报门槛很低,其所关注的是药物疗效确切或者技术有所创新即可,并不要求有新颖性、创造性,已公开发表、公开使用过的药物仍可申请;其三,相对于专利保护来说,它的申请对技术要求不高。一般来说,无论是申请新药还是中药保护品种,只要按申报要求向国务院药品监督部门提交相应的技术资料,如符合条件,即可获得批准;其四,保护时间长,《中药品种保护条例》规定中药一级保护品种的保护期限分别为30、20和10年。而且《中药品种保护条例》还具有审批速度快、保密性强等特点,它并不要求公开申请专利药品的技术特征,可以有效地保护其技术秘密,而这些恰恰也是专利保护所不能具备的。该条例还规定,在依照《新药保护及技术转让规定》申请新药保护的,在保护期过后和申请专利的专利有效期过后,仍可申请中药品种保护。因此,尽管中药企业所享有的中药品种保护权不具有排他权,且这种专利不能对抗中药的专利权,但众多中药企业仍对之趋之若鹜。

4 建议与对策^[8-11]

4.1 充分发掘和合理利用现有中药的专利资源

我国中药企业和研究机构应充分发掘和合理利用现有中药的专利资源,重视对它们进行二次开发研究,将中药的理论和研究方法通过用西药的研究方法印证扩大,运用现代科学的新思维、新理论、新方法研究推进中药现代化的作用,不断提高中药技术和产品在国内和国际市场的竞争力。中药行业主管部门还应组织力量,收集、研究和掌握国际有关中药专利信息和动态,建立相应的数据库,以指导中药产业的专利发展方向和提高专利技术水平。

4.2 因地制宜的保护传统古方、验方

中药中的传统古方、验方是我们的宝贵财富,但如何保护它们是专利保护中的难题。对于这类中药的保护要本着“因地制宜、重在保护”的原则,对疗效确切,长期使用或者在中药典籍中出现的古方、验方,可以适当降低新颖性的要求。如,有的学者建议对未开发上市的法定药品的古方、验方等不视为丧失新颖性。

4.3 鼓励和引导中药企业及时进行专利申请

加强中药专利保护的重要性和有效性的宣传,鼓励和引导中药企业及时进行专利申请。我国中药企业在新药取得新药证书以前应及早申请专利,借助专利保护防止他人对本企业的重点品种进行后续开发而形成替代产品。尤其应加强单味中药制剂有效组分的研究,取得药效学资料后立即申请专利。因为通过中药中的确实成分申请专利是专利保护中最有效的方法,也是国际上最常用的方法。

4.4 提高技术创新和产品创新的能力和水平

加强中药专利服务。《专利法》的内容比较专业,应加强专利咨询、专利文献检索服务,提供专利信息交流平台,帮助申请人掌握专利信息,结合其发明特点制定专利申请策略,把握专利申请的时机。最大限度地利用专利手段来保护科研成果,以此推进中药现代化的进程。

另外,为了提高中药行业创新能力,要积极鼓励发明创造,调动申请专利的企事业单位的发明人的积极性,注重引导科技工作者把取得专利作为科研开发立项的目标之一,让企业成为专利申请的主力军。

4.5 进一步健全、完善和修订与中药专利有关的法规体系

重视基本专利的申请,编制专利网。在中药独特的提取、炮制加工与特殊给药技术等基本专利周围设置应用专利,形成专利保护网络,有效保护专利,防止侵权和仿冒,在市场竞争中占据支配和垄断地位。

为最大限度地保护我国企业中药专利,我们一方面要在目前国际上尚缺乏中医药专利规则的情况下,充分发挥我国中医药发源地的优势,参与制定相应的国际规则。如,通过“发明的定义”、“可专利的范围”、“专利保护的例外”、“平行进口”、“强制许可”和“过渡期”等具体措施来实施上述目的。另一方面,专利审查部门可以考虑将中医特有的一些诊疗方法也并入专利法保护的范围之内,对中成药处方、制剂工艺的专利保护从立法上加以完善。

4.6 鼓励国外专利申请

专利的地域性特点即表现在各国主管机关依照其本国法律授予的专利只能在其本国领域内受法律保护。我国中药企业在进行国际合作和开拓国际市场时要学会运用专利制度来保护中药技术和中药产品的合法权益,要扩大申请、注册国外专利以切实有效地保护自己出口到世界各地的专利技术和专利产品。获得国外专利保护是促进中药产业国际化健康发展的必要措施,是我国中药产业继续保持自我特色和优势,提高国际竞争力最有效、最直接的手段。

参考文献

- [1] 吴晶,李欣.国外天然药物专利政策分析及对我国中药保护的启示[J].中草药,2010,41(11):1909.
- [2] 唐良富,唐卡毅,朱洪艳,等.中药国外专利状况的浅析[J].科技管理研究,2010(18):176.
- [3] 张艳艳,罗爱静.基于国内外中药专利信息分析的对比研究[J].卫生软科学,2009,23(1):100.
- [4] 张冬.透视中国传统技术专利新发展的瓶颈问题:以中药专利为视角[J].知识产权,2009,19(112):78.
- [5] 海广范,杨俊,张贺鸣,等.中国、韩国、德国、日本和美国2006—2010年中药专利对比分析[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(15):274.
- [6] 华鹰.中药专利保护的优势与专利法的完善[J].科技管理

雷公藤甲素诱导肝细胞L-02凋亡的作用机制研究[△]

姚金成^{1*}, 刘颖¹, 胡领², 张陆勇^{3#}, 饶健¹, 曾令贵¹, 江振洲³, 何玲³(1. 湖南省药品审评认证与不良反应监测中心, 长沙 410013; 2. 中南大学湘雅二医院, 长沙 410011; 3. 中国药科大学国家新药筛选中心, 南京 210009)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)11-0964-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.11.02

摘要 目的: 研究雷公藤甲素诱导肝细胞L-02凋亡的作用机制。方法: 体外培养L-02细胞, MTT法检测雷公藤甲素对L-02细胞的毒性作用, Hoechst 33258染色观察凋亡细胞核形态的改变, 流式细胞仪检测细胞凋亡率, Western blot法检测人抗兔p53、Bcl-2、Bax与线粒体、胞浆中细胞色素C(Cyt-c)的表达。结果: 不同浓度雷公藤甲素(60、120、180 nmol/L)与同样浓度(120 nmol/L)不同作用时间(12、24、48 h)作用L-02细胞, 雷公藤甲素对细胞的抑制作用与浓度或时间呈正相关; Hoechst 33258染色可见细胞出现典型的凋亡细胞形态学改变; Western blot法显示120 nmol/L雷公藤甲素作用后, 细胞p53、Bax与胞浆中Cyt-c表达显著增强($P < 0.05$), 而Bcl-2与线粒体中Cyt-c表达显著减弱($P < 0.05$)。结论: 雷公藤甲素体外可诱导L-02细胞凋亡, 其作用机制可能与Bcl-2与线粒体中Cyt-c表达下调和p53、Bax与胞浆中Cyt-c表达上调有关。

关键词 雷公藤甲素; 人肝细胞L-02; 凋亡

Mechanism Research of Human L-02 Cells Apoptosis Induced with Triptolide

YAO Jin-cheng¹, LIU Ying¹, HU Ling², ZHANG Lu-yong³, RAO Jian¹, ZENG Ling-gui¹, JIANG Zhen-zhou³, HE Ling³(1. Hunan Center for Drug Evaluation and ADR Monitoring, Changsha 410013, China; 2. The Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, China; 3. National Center for Drug Screening, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the mechanism of triptolide-induced L-02 cells apoptosis. METHODS: L-02 cells were cultured in vitro. The inhibitory effect of triptolide on the proliferation of L-02 cells was evaluated using MTT assay. Hoechst 33258 fluorescent staining was used to observe themorphological changes of apoptotic cells. Flow cytometry was performed to determine the apoptotic rate. The protein expression of p53, Bcl-2, Bax, Cyt-c in mitochondria and cytosol were detected using Western blot analysis. RESULTS: L-02 cells are treated with different concentrations of triptolide (60, 120 and 180 nmol/L) and same concentration of triptolide for different times (12, 24 and 48 h). It showed that inhibition effect of triptolide on cell proliferation was positively correlated with the concentration of triptolide or the time. Hoechst 33258 staining revealed typical apoptotic morphological changes. Western blot analysis suggested that the contents of p53, Bax and cytosol Cyt-c enhanced significantly ($P < 0.05$), and Bcl-2 and the content of Cyt-c in mitochondria weakened significantly ($P < 0.05$) after treatment with triptolide 120 nmol/L. CONCLUSION: Triptolide probably may induce the apoptosis of L-02 cells by up-regulating proteins expression of Cyt-c in p53, Bax and cytosol and down-regulating proteins expression of Cyt-c in Bcl-2 and mitochondria.

KEY WORDS Triptolide; Human liver cell L-02; Apoptosis

研究, 2008, 19(7): 403.

[7] 汤瑞瑞, 卞鹰, 王一涛. 《中药品种保护条例》和专利对中药保护的关系探讨[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(5): 1 291.

[△] 基金项目: 财政部行业科研专项资助课题(No.200707008); 湖南省科技厅科技计划项目(No.2009FJ3027).

* 副主任药师, 执业药师, 博士。研究方向: 分子药理、毒理及药品认证与不良反应监测。电话: 0731-88635907。E-mail: huyao68@163.com

通信作者: 研究员, 博士研究生导师。研究方向: 分子毒理学和药物筛选。电话: 025-83271500。E-mail: lyzhang@cpu.edu.cn

[8] 杨莉, 李野. 关于中药专利保护特殊规则的探讨[J]. 中国药房, 2006, 17(10): 728.

[9] 温明, 涂洪谊. 关于中药专利问题的几点思考[J]. 中国医药工业杂志, 2010, 41(7): 550.

[10] 杨显滨, 苏喆. 论中药单方专利的侵权认定[J]. 法学杂志, 2010(8): 136.

[11] 林芳花, 林励, 刘晓涵, 等. 中药专利申请的探讨[J]. 中国新药杂志, 2009, 18(10): 876.

(收稿日期: 2012-04-09 修回日期: 2012-08-16)