

初探美国发明专利中的中药复方*

□陈建南 施旭光 (广州中医药大学 广州 510405)
蔡 雄 赖小平**

摘 要: 本文对美国 1995~2000 年间公开的与中国药典所载中药材基原相关的发明专利文献进行系统检索和初步整理, 总结分析国外在复方组方上的特点及思路, 归纳为传统方剂型、营养组合型、土产加合型及现代药理型 4 种。作者提出: 要真正阐释中医方剂组合原理的科学实质, 关键不在“方、药”而在“理、法”; 企望从外国植物药组方探求建构现代中药组方理论, 尚未能得出直接启示。

关键词: 中药复方 美国 发明专利 组方思路

专利文献是集中体现技术发展前沿信息的特殊载体。美国一直都是全球最大的医药及保健品消费市场, 也是全球最大的资本市场, 通常是不会为专利权申请者所忽略的。因此, 通过检索美国发明专利来把握天然植物药技术发展脉络应具有代表性。我们以中国药典收载的约 600 种中药

材的学名为关键词, 系统地进行了 1995~2000 年间的与中草药、天然植物药有关的美国发明专利的文献检索, 并对其进行了翻译和整理分析。

中药研究工作者通过系统分析美国植物药发明专利, 可从研究开发重点、新技术应用乃至专利注册技巧等多方面借鉴。以下仅就其中含中药的组合物专利作一初步分析, 着重探讨国外在复

方组方上的特点及思路。

一、国外中草药开发的若干动向

对美国相关发明专利进行初步统计分析, 我们注意到国外近年研究开发中草药的一些动向。

1. 复方产品并不少

检索美国专利文献, 涉及中草药、天然植物药医疗保健方面应用的共 115 项, 其中复方专利 61 项, 单方专利 53 项 (见表 1)。

收稿日期: 2003-08-20

修回日期: 2003-11-03

* 国家重点基础研究发展规划项目 (G19990544): 方剂关键科学问题的基础研究, 负责人: 王永炎。

** 联系人: 赖小平, 研究员, 博士, 本刊编委, 广州中医药大学中药质量评价及中药新药研究中心主任, Tel: 020-36585456/36586508, E-mail: lxpq@gzhtcm.edu.cn。

表1 1995年~2000年有关中草药美国发明专利的地区分布

国家或地区	专利总数	复方	单味
美国	48	28	20
日本	14	6	8
韩国	7	4	3
德国	6	2	4
中国台湾	6	4	2
法国	5	0	5
印度	5	3	2
中国	4	3	1
爱尔兰	3	0	3
意大利	3	1	2
英国	3	2	1
澳大利亚	2	2	0
匈牙利	2	2	0
尼日利亚	1	1	0
中国香港	1(鉴定方法)		
科威特	1	1	0
西班牙	1	1	0
摩洛哥	1	1	0
加拿大	1	0	1
丹麦	1	0	1
合计	115	61	53

中草药复方专利占了一半多,且这些复方专利的组方药味较多,少则三、五味,多则二十几味。单方专利中有关银杏叶的专利居多,占全部单方专利的37.5%。即便如此,在1984~2000年共29项与银杏有关的医疗保健专利中,复方还占了8项。由此观之,国外对复方还是相当重视的,并非一味地找单体。

2. 涉足中药开发的国家或地区相当广泛

我们的检索并不涉及纯为外国草药的专利,只是与中国药典

所收的中药品种有关的专利,但进入视野的国家或地区20个,覆盖美、欧、亚、非、澳等大洲。美国本土申请的专利自然占了较大部分,单、复方分别占了17.4%和24.3%;以下依次为:日本、韩国、德国、中国台湾、法国、印度、中国、英国、意大利、爱尔兰、澳大利亚、匈牙利,还有西班牙、加拿大、摩洛哥、尼日利亚、科威特、丹麦及中国香港各有1个专利(见表1)。

3. 复方组合方式颇具开放性

我们检索的复方专利只限于含有中药者,但因这些专利出自不同地区的申请者,在选药、组方思路有一些差异。来自亚洲的国家和地区,受中医药传统文化影响较深,如中、日、韩、台等,主要还是选用常用中药,按中医方剂基本原则组合、变化。美国本土申请的专利,因多作为食品补充

剂,则多选无毒的植物药,并常与各种营养物质配合;而一些国家或地区的申请者,则采用本地区特产植物药与中药配合,如婆婆纳、白屈菜、山金车、金盏菊、洋耆草、迷迭香、葫芦巴等,下文拟深入介绍。

二、国外复方中草药的组合特点及其启示

从我们检索到的61个美国授权的中药复方专利分析,其复方组合方式可归纳为4种类型(文中相关例证见表2):

1. 传统方剂型

由中医古方加减变化,或由中医、汉方医提供的临床经验方,而申请的专利占有相当大的比例,不仅在中、日、韩、台,而且在美国本土及其他国家都有申请。这类复方通常较符合中医方剂的组方原则,这表明传统中医药理论及经验仍有深远影响,但这种类型与国内中成药开发相比并无明显技术优势,多属于常规工艺技术、常用剂型,质控方法简单。

值得关注的是,有些已授权药物组合专利明显只是传统中医方剂的常见衍生方,其化裁加减及应用范围本是普通中医师依据传统中医药理论推衍的,应用范围也未超过传统中医常用的治疗范围,只不过用西医术语表述而已,存在“抢注”嫌疑。例如,2000年公开的6039954号“治疗胃肠道功能紊乱的草药复方制剂”(澳大利亚)的3个复方中,复方Ⅱ四组选择配伍就包括“四君子汤”,而

表 2 部分含中药复方组合专利典型案例

1. 治疗胃肠道功能紊乱的草药复方制剂

专利号:6039954 日期:2000/03/21

受让人:Chinese Medicines Scientific Consultants Pty Ltd. 州/国家:澳大利亚

专利权限:共申请专利权限 27 项,其中主要包括:

a. 三个复方的组成,各种剂型如散剂、提取物、片剂等及制剂过程中所加各种辅料;b. 三个复方防治胃肠道功能紊乱包括 IBS 的方法及必需剂量;c. 给药方法和途径:口服/单剂量、多剂量及缓释。

复方 I:防风、柴胡、茵陈、秦皮、车前子、白芍、五味子共 7 味中药;

复方 II:包括四组选择配伍

党参、白术、茯苓、炙甘草中任选两种;

藿香、琥珀、陈皮、木香中任选两种;

黄柏、黄连、薏苡仁、炮姜、白芷中任选两种;

防风、柴胡、茵陈、秦皮、车前子、白芍、五味子中任选 3 种,共 9 味中药;

复方 III:党参、藿香、防风、薏苡仁、柴胡、茵陈、白术、琥珀、陈皮、炮姜、秦皮、茯苓、白芷、车前子、黄柏、炙甘草、白芍、木香、黄连、五味子共 20 味中药。

2. 抗病毒与抗菌草药复方

专利号:5834000 日期:1998/11/10

发明人:Yng-Wong, Quing Non 州/国家:哥伦比亚特区(DC)

摘要:由 21.5~42.5%板蓝根、32.5~42.5%大青叶、8~12%葛根、3~7%连翘、3~7%金银花、3~7%菊花组成的草药复方,具有抗病毒及抗菌等作用,用于各种流感,上呼吸道感染;胃肠感染;疱疹及生殖器疱疹等。

3. 抗肿瘤的辅助治疗药物

专利号:4613591 日期:1986/09/23

受让人:Tsumra Juntendo Inc 州/国家:日本

摘要:由黄芪、肉桂、地黄、芍药、蛇床子、苍术、当归、人参、甘草的水提或水醇提取物制备而成的药物制剂,能增强丝裂霉素和阿霉素的抗肿瘤活性,减少其副作用。

4. 含冻干鱼卵和银杏叶提取物冻干粉的治疗阳痿的药物制剂

专利号:5730987 日期:1998/03/24

发明者:Omar Lotfy Ismail 州/国家:纽约州

摘要:银杏叶标准化提取物,含有黄酮苷和萜类内酯等成分;冻

干鱼卵为鲟鱼类鱼卵;二者比例为 1:12.33,制备成胶囊剂,可用于治疗阳痿症。

5. 营养补充品及其应用

专利号:5976548 日期:1999/11/02

受让人:Viva America Marketing, Inc 州/国家:加州(CA)

摘要:含抗氧化剂的营养补充剂,能提高血浆中 HDL 和钙离子水平,降低自由基和葡萄糖水平。配方:20~100mg 银杏叶提取物,100~400mg 大麦提取物,约 5000~2000IU 维生素 A,约 100~500IU 维生素 E,约 200~2000mg 维生素 C,50~200mg 钠,约 2~20%果汁浓缩剂(由苜蓿汁 2~20%、洋蓟汁 0.5~10%、花椰菜汁 2~20%、欧芹汁 0.5~8%组成)。

6. 营养配方

专利号:5569458 日期:1996/10/29

发明者:Greenberg, Mike 州/国家:加州(CA)

摘要:一粒胶囊的营养补充剂,配方包含:一种加快血液流动的草药,银杏或辣椒至少 1 种;增加体内代谢速度的消化酶,是菠萝蛋白酶、胰酶、木瓜蛋白酶、乳糖酶、纤维素酶、糜蛋白酶、胰蛋白酶中至少 1 种;用于平衡配方中化学 PH 值的物质,为蒲公英或洋甘菊中至少 1 种。以上 3 种物质占整个营养剂重量比不超过 10%。

7. 治疗镰刀形红细胞疾病的药用植物提取物制剂

专利号:5800819 日期:1998/09/01

受让人:联邦科技部国立药物开发研究院 州/国家:尼日利亚(NGX)

摘要:由草茛(Piper guineenses seeds)、紫檀(Pterocarpus osun stem)、丁香(Eugenia caryophyllata Fruit)、蜀黍叶(Sorghum bicolor leaves)的冷浸提取物制备而成的复方制剂,可有效治疗镰刀形红细胞疾病。

8. 治疗 B 型和 E 型肝炎的草药复方

专利号:6136316 日期:2000/10/24

受让人:Bahur Research Foundation 州/国家:印度(INX)

摘要:

a. 由穿心莲、黄连、诃子、菊苣、灰叶根、胡黄连、墨旱莲等中草药组成的创新草药复方;b. 该创新草药复方对 HEV 感染包括肝功能衰竭、HBV 携带者并发 HEV 感染急性发作、急性慢性 HBV 感染等症具有显著疗效,显示出较好的肝保护作用。

9. 治疗糖尿病的方法和草药复方

专利号:5886029 日期:1999/03/23

发明人:Dhaliwal Kirpal S. 州/国家:加州(CA)

摘要:

- a. 含有桂皮、野冬青皮、葫芦巴、武靴藤等中草药提取物成分的复方制剂,可通过再生胰岛细胞来显著减少血清中的葡萄糖。
- b. 给糖尿病患者口服该复方制剂,一天3次,可促进胰岛细胞再生,产生胰岛素降低血糖浓度。该复方制剂可恢复胰腺正常功能,因此可在服药后4~12个月后停药。

10. 草药复方散剂

专利号:5840669 日期:1998/11/24

受让人:Gem Energy Industry Ltd 州/国家:印度(INX)

摘要:由6~12%椰子、6~12%朱槿、6~12%无患子、6~12%葫芦巴、4~9%苦楝皮(重量比)组成的草药复方,其中各为药材经净化、干燥,粉碎到150~350目大小,制成散剂形式。

11. 防治牙周病的草药复方

专利号:5043153 日期:1991/08/27

受让人:Fovaros Tanas Gyogyszertari Kozpontja 州/国家:匈牙利(HUX)

摘要:由白屈菜、薄荷叶、万寿菊、百里草、丁香、山金车花等草药的水提物等制备而成的复方制剂,能有效防治牙周病。

12. 草药复方

专利号:6093404 日期:2000/07/25

发明人:Kattan Maha 州/国家:弗吉尼亚州(VA)

摘要:由3~9%原花色素、30~40%丝兰根、15~25%山楂、10~20%越橘、5~15%水飞蓟及10~15%银杏组成的草药复方,可减轻 Attention Deficit Disorder(ADD) 和 Attention Deficit Hyperactivity Disorder(ADHD)的各种症状。

13. 抗菌复方

专利号:5939050 日期:1999/08/17

受让人:Optiva Corp. 州/国家:华盛顿州(WA)

摘要:

- a. 从黄连素、香茅油、甘草提取物、刺柏油、棕榈油等化合物中筛选出的抗菌成分A和B组成抗菌复方。
- b. 该抗菌复方显示出降低MIC值的作用,可抑制经口腔的病原微生物的生长繁殖。

14. 治疗脂肪过度沉积的药物制剂

专利号:5376371 日期:1994/12/27

受让人:Indena S. P. A 州/国家:意大利(ITX)

摘要:由丹参中具有腺苷酸环化酶竞争活性的有效成分和银杏中具有抗磷酸二酯酶活性的有效成分等制备而成的局部应用制剂,两者比例为1:2~2:1,可有效减少局部脂肪的过度沉积。

实质上包含复方I、复方II的复方III乃是“香连丸”和“四君子汤”加味而成;1998年公开的583400号“抗病毒与抗菌草药复方”由21.5~42.5%板蓝根、32.5~42.5%大青叶、8~12%葛根、3~7%连翘、3~7%金银花、3~7%菊花组成,具抗病毒及抗菌等作用,用于流感、上呼吸道感染,胃肠感染,疱疹及生殖器疱疹等。

2. 营养组合型

在美国,作为营养补充剂的草药产品,许多在中药提取物的基础上,加入其他天然物质、多种维生素、矿物质、生物酶等。如:

1998年公开的5730987号“含冻干鱼卵和银杏叶提取物治疗阳痿的药物制剂”(美国),系把低压冻干的鲑鱼鱼卵与银杏叶标准化提取物按一定比例组合制成胶囊;1996年公开的5976548号“营养补充品及其应用”(美国),配方包括银杏叶提取物、大麦提取物、维生素A、维生素E、维生素C、钠、果汁浓缩剂(由苜蓿汁、洋蓟汁、花椰菜汁、欧芹汁组成)。

就非治疗型产品而言,此类可谓“国际主流”。尽管在我国市场也已出现此类个别产品,如“福满多参精”软胶囊(韩国)作为进

口中药注册,但国内中药行业,特别是中药保健品行业并未引起重视,而且还没有将之作为中药外向型产品开发的一条捷径。

3. 土产加合型

有可能是某些国家自己的草药经验方,尽管其中也有中医使用过的药味,例如:1998年公开的5800819号“治疗镰刀形红细胞疾病的药用植物提取物制剂”(尼日利亚),为由葶苈、紫檀、丁香、蜀黍叶的冷浸提取物制备而成的复方制剂;2000年公开的6136316号“治疗B型和E型肝炎的草药复方”(印度),为由穿心莲、黄连、

诃子、菊苣、灰叶根、胡黄连、墨旱莲等组成的创新草药复方。有的则是在世界范围内广取所需,例如:1999年公开的“治疗糖尿病的方法和草药复方”(美国),为含有桂皮、野冬青皮、葫芦巴、武靴藤等中草药提取物成分的复方口服制剂;2000年公开的“草药组合”(美国),为由原花色素、丝兰根、山楂、越橘、水飞蓟及银杏组成的复方,用于治疗儿童多动症。

前一类对我们加深认识某些中药的“药性”可能提供另一种视角,而后一类,更启示我国中医药界要以开放的胸怀去吸纳外来药物补充到“中药”宝库中来。中医药发展历程本是不断吸收外来药物的过程,晚近的例子之一便是在20世纪70年代才从印度引种栽植的穿心莲!因此,将某些国外研究较深入的植物药置入中药新药的组方中,至少不应被完全排斥。保健产品方面,已开始有这样的尝试,如吉林一家公司最近推出一种“菊泰软胶囊”,系将紫锥菊与西洋参活性成分结合,宣称可“润养骨髓,调节免疫力”。

4. 现代药理型

根据现代活性组分分离及药理筛选的研究结果,进行不同药物(所含组分)的组合,是一些发达国家(尤其在欧洲)常用的天然药物开发方式,其组合并非一定是简单加合,也有的讲究协同互补。例如:1998年公开的5939050号“抗菌复方”(美国),从黄连素、香茅油、甘草提取物、刺柏油、棕檬油等化合物中筛选出的抗菌成分A和B

组成抗菌复方,该复方可抑制经口腔的病原微生物的生长繁殖;1994年公开的5376371号“治疗脂肪过度沉积的药物制剂”(意大利),为由丹参中具有腺苷酸环化酶竞争活性的有效成分和银杏中具有抗磷酸二酯酶活性的有效成分等制备而成的局部应用制剂,可有效减少局部脂肪的过度沉积。

此类通常以较纯的单体或化学部位为基础,不是粗提物,且作用途径、机制相对明确,易于制成现代制剂,而博取主流医学界的认同。由此为起点,最终与其他西药进行组合也是可能的。但说到底,这样也就成为西药,复方组合也不过是西药的复方制剂。

三、讨论

上述对国外研究开发中药复方组合的思路所作的分析整理,虽然对中药产品开发和知识产权保护有一定的借鉴意义,但作者发觉:企望从外国植物药组方探求建构现代中药组方理论的直接启示,看来是行不通的。揭示方剂科学内涵,建立体现中医药特点的现代中药复方组合原则,要靠我们中国人。

中药(尤其是以中医方剂为基础的中药)与西方植物药的根本区别,恐怕还在于两者对疾病本质的认识以及其治疗原理不同。换言之,所谓“理、法、方、药”,如果要真正阐释中医方剂组合原理的科学实质,关键不在“方、药”而在“理、法”。倘若不想把中药和中药方剂仅仅当作天然药物资源来开发,就

必须超越西医药思维的局限,从中医理论内核和临床经验中寻求建立全新的药物开发模式。

致谢:广州中医药大学赖天松教授提供方剂学的意见,周毅、王奕等参加专利文献检索工作。

(责任编辑:刘维杰 侯西娟)

纳米技术可使脑细胞

寿命延长3~4倍

美国佛罗里达中部大学的分子生物学家贝弗利·勒齐加林斯基和纳米科学家苏迪普塔·西尔发现,工业用纳米材料具有一种人们意想不到的附带作用;它们能使脑细胞的寿命延长3~4倍。

目前,抗氧化剂由于其潜在的抗衰老特性而得以大肆宣传。因此,勒齐加林斯基决定把微小粒子注入老鼠脑细胞中,研究其会产生哪些结果。

勒齐加林斯基说:“在人工培养的情况下,老鼠的脑细胞通常可以存活大约3周,而处于工程纳米粒子作用下的脑细胞的寿命要长3~4倍。”

为了确认这一结果,勒齐加林斯基将这一试验重复了几次,她发现,1单位的工程纳米氧化物粒子通常可使脑细胞寿命延长3~4倍,最长的能存活123天。

勒齐加林斯基研究了老化神经元的特性,发现它们按照和“年轻”伙伴相同的方式互传信号或“交谈”。她认为,“这表明纳米不仅能延长脑细胞寿命,同时还有保存其功能的潜力。”

脑细胞寿命延长的结果是人们能活得更长,并且减少与年老有关的健康问题。

(文 摘)

ENGLISH ABSTRACTS

Sustainable Utilization of Chinese Material Medicine Resources

Chen Shilin and Guo Baolin

*(Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking
Union Medical College, Beijing 100094)*

The sustainable utilization of resources refers that utilization is high efficient, reproducible and with preservation. As to Chinese material medicine resource, a kind of biological resource, protecting biological diversity and preserving ecological equilibrium should be taken account of. In this paper, around the conception mentioned above and considering the principle and important mission in "Developing Program for Modernization of Chinese Medicine", the imperative works or research directions to be paid close attention for sustainable utilization of Chinese material medicine were approached. They were: 1) carrying out resource investigation, establishing prediction system for the endangered wild resources to ensure the sustainable provision of medicine materials; 2) enhancing the studies on germplasm resource, selecting and using good germplasm; 3) controlling the collection of wild resources, carrying out the studies on wild tending; 4) carrying out the studies on introduction and domestication for wild species; 5) establishing germplasm store-houses and gardens to preserve germplasm resources; 6) carrying out the studies on substitutes for rare and endangered resources; 8) improving utilizing quality and efficiency of resources by high techniques, encouraging comprehensive utilization; 9) producing directly active compounds by new techniques; 10) enhancing the studies on cultivating techniques, achieving the standardized cultivation and production in a large scale; enhancing breeding new varieties.

Key Words: Chinese material medicine resource, sustainable utilization, high efficient utilization, reproducible utilization, preservation

Preliminary Exploration of Compound Prescriptions of Chinese Medicines in Patents of Discoveries in USA

Chen Jiannan, Shi Xuguang, Cai Xiong and Lai Xiaoping

(Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510405)

Through systematic retrieval and preliminary sorting – out of the literatures concerning discovery patents which were open to public in the USA during 1995 ~ 2000 and related to the Chinese medicinal materials recorded in the pharmacopeia in China, this article summarizes and analyzes the characteristics and thoughts in the formulation of prescriptions in other countries and sums them up in four types, i. e., traditional prescriptions, nutrient integration, the combination of autochthonism and modern pharmacology. The authors of this article hold that the key to truly expounding the scientific essence of the principles for the formulation of the prescriptions of Chinese medicines does not lie in "prescription and medicine" but in "theory and methodology". They hope to explore and find how to build theories for the formulation of prescriptions of Chinese medicines, from the prescriptions composed of plant medicines in other countries, but no immediate inspiration has been drawn.

Key Words: compound prescription of Chinese medicines, USA, patent of discovery, thought in formulating prescriptions