

中图分类号: R95 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)14-0022-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.14.005



专利视角下经皮给药系统药物研发趋势及现状*

杜海涛, 李新辰[△], 赵志刚

(首都医科大学附属北京天坛医院, 北京 100070)

摘要:目的 为经皮给药系统(TDDS)药物后续研究的开展提供参考。方法 检索 incoPat 数据库 2011 年至 2021 年 TDDS 药物专利相关信息,分析专利申请及公开、专利持有人国别分布、专利持有人全球分布、我国专利持有人分布情况;检索国家药品监督管理局数据库,分析我国 TDDS 药物上市情况;检索美国食品和药物管理局数据库,分析相关药物美国上市情况;检索 ClinicalTrials 数据库 2011 年至 2021 年相关药物中美两国临床试验开展情况,分析相关药物上市/临床试验开展状况。结果 2011 年至 2021 年,共有 TDDS 药物相关专利 4 386 件,其中我国居首(878 件,20.02%,未统计澳门特别行政区数据),美国次之(599 件,13.66%);全球 TDDS 药物相关专利持有人排名前 10 中有企业 6 家、高等院校 2 所、个人(持有者)2 名,我国仅有中国药科大学入围;我国 TDDS 药物相关专利持有人排名前 10 中包括高等院校/科研院所 8 家及企业 2 家。我国已上市的 TDDS 药物共 5 种,其中国产药物 2 种(涉及 5 家企业)、进口药物 3 种;处于临床试验阶段的共 8 种,其中 7 种处于临床试验 I 期、1 种处于临床试验 III 期。美国已上市的 TDDS 药物共 21 种,涉及生产企业 69 家;2 种处于正在试验新的适应证阶段;2 种处于临床试验 II 期,1 种处于临床试验 III 期。结论 TDDS 有广阔的应用潜力,我国在该领域专利数量虽为全球最多,但当前仍转化乏力,药品生产企业应深化与医疗机构/高校院所的合作,提高专利技术转化成效。

关键词:经皮给药系统;透皮贴剂;专利分析;incoPat 数据库

Research on the Development Trend and Current Status of Transdermal Drug Delivery System Drugs from the Perspective of Patent

DU Haitao, LI Xinchun, ZHAO Zhigang

(Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing, China 100070)

Abstract: Objective To provide a reference for the follow-up research of transdermal drug delivery system (TDDS) drugs. **Methods** Information related to TDDS drug patent in the incoPat database from 2011 to 2021 was searched to analyze the patent application and disclosure, country distribution of patentees, distribution in the world and China. The related information in the National Medical Products Administration was searched to analyze the marketing of TDDS drugs in China, and the related information in the Food and Drug Administration was searched to analyze the marketing of related drugs in the United States of America (USA). The clinical trials of related drugs in China and the USA in the ClinicalTrials database from 2011 to 2021 were searched to analyze the marketing and clinical trial development of related drugs. **Results** From 2011 to 2021, there were 4 386 patents related to TDDS drugs. China had the most related patents (878 patents, 20.02%), with no data from the Macao Special Administrative Region, followed by the USA (599 patents, 13.66%). Among the top 10 patentees holding more TDDS drug-related patents in the world, there were six enterprises, two universities and two individuals, and only China Pharmaceutical University in our country was shortlisted. Among the top 10 patentees holding more TDDS drug-related patents in China, there were eight universities/research institutes and two enterprises. There were five TDDS drugs marketed in China, including two domestic drugs (involving five enterprises) and three imported drugs. There were eight TDDS drugs in the clinical trial stage in China, of which seven were in the phase I and one was in the phase III. There were a total of 21 TDDS drugs marketed in the USA, involving 69 enterprises. Among the above TDDS drugs, two were in the stage of new indication research, two were in the phase II clinical trial, and one was in the phase III. **Conclusion** TDDS has broad potential for clinical application. Although China has the most related patents in the world, the current transformation is weak. Pharmaceutical enterprises should strengthen the cooperation with medical institutions/universities to improve the effectiveness of patent technology transformation.

Key words: transdermal drug delivery system; transdermal patch; patent analysis; incoPat database

给药系统是物理化学技术的集合,药物通过该系统被递送至靶细胞、靶组织、靶器官,发挥其生物活性。药物递送系统既涵盖了药物的配方组成,也包括给药

途径^[1-2]。依据给药途径的不同又分为口服给药、注射给药、吸入给药、经皮给药等系统,其中经皮给药系统(TDDS)可使药物经皮肤吸收进入血液循环系统,进而

*基金项目:中国药品监督管理研究会研究课题。

第一作者:杜海涛,女,药师,研究方向为药品调剂,(电话)010-59976845(电子信箱)717401845@qq.com。

[△]通信作者:李新辰,男,硕士,主管药师,研究方向为药事管理,(电子信箱)lixinchentty@163.com。

发挥全身作用。该途径具有避免药物首过效应、血药浓度稳定、患者用药依从性好的特点,成为近年来药物研发领域的热点,被认为是口服给药和注射给药的一种理想替代方式^[3],越来越受临床青睐^[4-5]。专利是技术开发重要的成果表现形式,专利申请则可有效保护发明创造成果,维护知识产权。随着全球科技竞争的日趋激烈,专利申请数量不断增长,前沿领域关键技术的专利竞争也成为各国竞争的热点。通过某一领域的专利分析,可了解相关领域专利申请的发展历程,掌握当下该技术领域研发创新的热点和关键点,也有利于研究机构制订发展战略,提高研发效能。本研究中在专利视角下分析了TDDS药物的研发趋势及现状,现报道如下。

1 检索策略与研究方法

1.1 检索策略

检索2011年至2021年incoPat全球专利数据库数据,收集TDDS药物专利相关信息,包括专利申请及公开、专利国别、专利持有人等数据。检索策略为(TIAB = (transdermal drug delivery) OR TIAB = (transdermal patch)) AND (AD = [20110101 TO 20211231])^[6]。对于药品上市情况,以“透皮”为关键词在国家药品监督管理局(NMPA)药品数据库对国产及进口药品进行模糊检索,以“transdermal”为关键词检索美国食品和药物管理局(FDA)网站的“橙皮书”(Orange Book)。

对于药物临床试验开展情况,检索ClinicalTrials数据库中TDDS药物临床试验信息,在other terms项下以“transdermal”为关键词检索,时间区间为2011年1月1日至2021年12月31日,国别为United States / China。

1.2 研究方法

通过实证分析、比较分析、系统分析、文字论述与图表描述等方法对获得的专利文献做时间、空间分布及专利组别分类研究。

2 结果

2.1 检索结果

经同族合并、人工去重后,共检索到专利文献4 385条,2 140个专利族可用于本研究后续分析。

2.2 专利申请及公开情况

2011年至2021年,全球TDDS药物研发领域专利申请呈总体平稳态势,共有1 975个(92.29%)专利族公开。由于专利公开和专利申请相比有一定滞后(一般发明专利在申请后3~18个月公开),因此,会有某年度公开专利多于该年度申请专利情况。详见图1。

2.3 专利持有国家/地区排名

2011年至2021年,全球共有TDDS药物相关专利4 385件,其中,我国专利持有数居首(878件,含台湾地区的33件和香港特别行政区的31件,20.02%),美国次

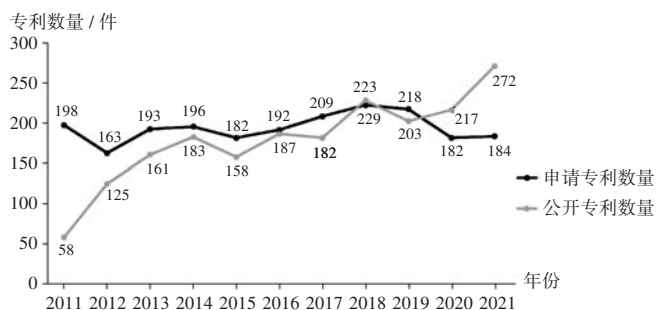


图1 2011年至2021年经皮给药系统药物相关专利申请及公开情况

Fig. 1 Application and disclosure of TDDS drug - related patents from 2011 to 2021

之(599件,13.66%),两国在TDDS药物专利研发领域大幅领先;其他国家专利持有数分别为韩国125件(2.85%),印度119件(2.71%),加拿大104件(2.37%),日本99件(2.26%),欧盟成员国54件(1.23%),英国33件(0.75%)。

2.4 专利持有人分析

全球:全球TDDS药物相关发明专利持有人排名前10中有企业6家、高等院校2所、个人(持有者)2位。详见图2。企业申请人中Noven Pharmaceutical Inc., 3M Innovative Properties Company, Alza Corporation, Lts Lohmann Therapie Systeme AG, Corium International Inc. 均为美国公司;Mylan Technologies Inc. 为荷兰公司。高等院校申请人包括我国的中国药科大学及美国的The University of California。个人申请者JAMES H KULP及JAMES H LEE所涉及的专利均为共同申报。

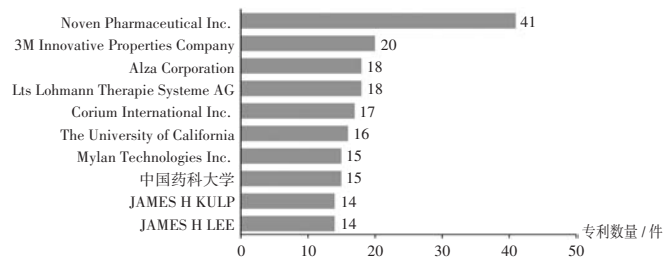


图2 全球经皮给药系统药物相关专利持有数量排名前10的专利持有人

Fig. 2 Top 10 patentees holding more TDDS drug - related patents in the world

中国:我国TDDS药物相关专利主要来自高等院校/科研院所,持有人排名前10的单位中,高等院校/科研院所8家,企业2家。详见图3。

2.5 药物上市及临床研究状态

中国:我国已上市的TDDS药物有5种,其中仅可乐定透皮贴剂与芬太尼透皮贴剂有国内企业生产,涉及企业5家;丁丙诺啡透皮贴剂、利斯的明透皮贴剂、格拉司琼透皮贴剂均为进口药品。处于临床试验阶段的TDDS药物共8种,其中7种处于临床试验I期,1种处于临床试验III期。详见表1。

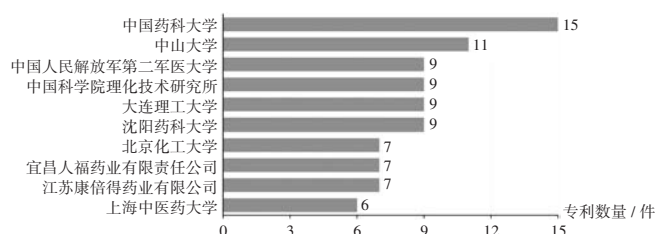


图3 我国经皮给药系统药物相关专利持有数量排名前10的专利持有人

Fig. 3 Top 10 patentees holding more TDDS drug-related patents in China

表1 我国经皮给药系统药物已上市及临床在研药物情况
Tab.1 TDDS drugs already marketed and in the clinical research in China

通用名	生产/研发企业	适应证	上市/临床试验状态
可乐定	梁介福(广东)药业有限公司	高血压	上市
	国药集团山西瑞福莱药业有限公司	Tourette 综合征	
	蚌埠丰原涂山制药有限公司		
芬太尼	河南羚锐制药股份有限公司	中度至重度慢性疼痛及仅可用阿片样镇痛药治疗的难治性疼痛	上市
	常州四药制药有限公司		
	JANSSEN - CILAG NV		
丁丙诺啡	Mundipharma GmbH	仅阿片类止痛剂可控的慢性疼痛	上市
利斯的明	Novartis Europharm Limited	轻、中度阿尔茨海默病	上市
格拉司琼	Kyowa Kirin Inc.	预防连续中度和/或高度致吐性化疗3~5 d引起的恶心和呕吐	上市
奥昔布宁	山西瑞福莱药业有限公司	膀胱过度活动症	I期
右美托咪定	宜昌人福药业有限责任公司	围术期镇痛	I期
利多卡因	北京中润华康科技发展有限公司	神经痛	I期
	得生制药股份有限公司		
	得生制药股份有限公司二厂		
多奈哌齐	河南羚锐制药股份有限公司	轻、中度阿尔茨海默病	I期
	北京羚锐伟业科技有限公司		
	上海现代药物制剂工程研究中心有限公司		
罗替戈汀	北京康倍得医药技术开发有限公司	帕金森病	I期
左炔诺孕酮 炔雌醇	润和生物医药科技(汕头)有限公司	生殖避孕	I期
妥洛特罗	山西瑞福莱药业有限公司	支气管哮喘、急性支气管炎、慢性支气管炎、肺气肿	I期
卡巴拉汀	Novartis Pharmaceuticals	阿尔茨海默病	III期

美国: FDA批准上市的TDDS药物共21种,涉及生产企业69家。已上市药品中尼古丁透皮贴片、睾酮透皮贴片处于正在试验新的适应证阶段;2种新药处于临床试验阶段,分别处于临床试验II期和III期。详见表2。

3 讨论

TDDS是继口服给药与皮下给药系统之后的一种新兴的极具价值的给药方式^[7]。TDDS药物需求规模的

持续扩大得益于剂型自身的优势,一是药物可避免消化道的影 响及首过效应;二是药物释放持续而稳定,药物吸收曲线变异小^[8],安全性好^[9-10];三是患者与医师日益倾向于无痛的给药方式,以提高用药依从性^[11-12]。由于药剂学的特点,使TDDS药物在药物经济学角度也更具价值。有研究显示,与联用口服避孕药相比,使用避孕药的透皮贴剂成本-效益比更高,可使女性每2年人均减少0.03次妊娠,节省经济开支249美元^[13]。对慢性疼痛老年患者进行疼痛管理时,相比口服曲马多,丁丙诺啡透皮贴剂在每1万例患者中致骨折人数减少1058例,增量成本-效果比小于7000英镑^[14]。

由全球专利申请与公开情况可知,该领域的创新研究热度持续保持稳定,意味着未来会有新的技术、制剂材料等用于药物的透皮递送。我国与美国占有TDDS药物专利领域绝大部分的份额,意味着两国既将成为TDDS药物竞争的主要市场,也将成为该领域药物研发的主要竞争对手。

然而,从专利现状、药品上市情况、药物临床试验现状看,我国均处于研究成果转化的弱势地位。全球专利持有数量排名前10的专利持有人,仅1家来自我国。同时,我国该领域专利持有数量排名前10的专利持有人中,仅2家为企业。可见,我国TDDS药物创新的主力不在企业,而在高等院校。

从药品上市情况看,自首个TDDS东莨菪碱贴片(Transdermal Scop®)于1979年在美国上市以来,FDA批准的TDDS药物逐年增多^[15]。我国TDDS药物研发起步较晚,首个上市的TDDS药物是1990年上市的可乐定透皮贴片。国产的另一种TDDS药物芬太尼透皮贴剂于2005年批准上市,而美国首款芬太尼透皮贴剂(Duragesic®)于1990年上市。上市药品数量及国内药品生产企业数量的不足,一定程度上与相关专利大多产自高校而非企业存在一定联系。

我国目前处于临床试验阶段的TDDS药物中,奥昔布宁、盐酸多奈哌齐、罗替戈汀、左炔诺孕酮炔雌醇均为已在美国上市的药物,右美托咪定、妥洛特罗、利多卡因在美国无对应TDDS药品上市,也无处于临床试验阶段的相关药物,但上述药物均处于临床试验I期,短期内不会上市。美国方面,仅1种药物处于临床试验III期,2种药物正在试验新适应证,短期同样不会有更多新药上市。

TDDS药物已在疼痛、神经系统疾病、皮肤病等领域发挥了重要作用,且尚有巨大的药学潜力可挖掘^[16-17]。尤其是对于需要持续给药,口服时血药浓度不稳定的药物,可经由生化修饰,使其安全稳定地通过TDDS递送至靶点^[18]。以脑血管病的治疗为例,有研究

表2 美国经皮给药系统药物已上市及临床在研情况
Tab.2 TDDS drugs already marketed and in the clinical research in the USA

通用名	生产/研发企业	适应证	上市/临床 试验状态
阿塞那平	Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.	成人精神分裂症	上市
丁丙诺啡	Alvogen Inc. 等7家企业	需长期、全天候、每日予以阿片类药物且替代方案不足的严重疼痛的治疗	上市
可乐定	Mylan Technologies Inc. 等5家企业	高血压	上市
右旋安非他明	Noven Pharmaceuticals Inc.	成人及6岁以上儿童的注意力缺陷多动障碍	上市
盐酸多奈哌齐	Corium Inc.	轻、中、重度阿尔茨海默病引起的痴呆	上市
雌二醇	Noven Pharmaceuticals Inc., Mylan Technologies Inc. 等9家企业	治疗中度至重度更年期导致的外阴和阴道萎缩;更年期引起的中度至重度血管舒缩症状	上市
雌二醇/左炔诺孕酮	Bayer Healthcare Pharmaceuticals Inc.	治疗更年期引起的中度至重度血管舒缩症状;预防绝经后骨质疏松症	上市
雌二醇/醋酸炔诺酮	Noven Pharmaceuticals Inc.	治疗更年期引起的中度至重度血管舒缩症状;由于性腺机能减退、去势或原发性卵巢功能衰竭引起的雌激素不足;中度至重度更年期导致的外阴和阴道萎缩	上市
炔雌二醇/去甲孕酮	Mylan Technologies Inc. 等3家企业	治疗更年期引起的中度至重度血管舒缩症状;性腺机能减退、去势或原发性卵巢功能衰竭引起的雌激素不足;中度至重度更年期导致的外阴和阴道萎缩	上市
芬太尼	Mylan Technologies Inc. 等4家企业	缓解需全天候、持续镇痛的阿片类药物耐受的患者的中度至重度疼痛	上市
格拉司琼	Kyowa Kirin Inc.	预防接受中度和/或高度致吐化疗患者的的恶心呕吐(最多连续5 d)	上市
哌甲酯	Noven Pharmaceuticals Inc., Mylan Technologies Inc.	注意力缺陷多动障碍	上市
尼古丁	Aveva Drug Delivery Systems Inc. 等3家企业	尼古丁戒断症状;抑制吸烟欲望	上市
硝酸甘油	Vanderbilt University Medical Center	化疗后1~5年的乳腺癌患者的注意力、学习和记忆问题	II期
奥昔布宁	Mylan Technologies Inc. 等3家企业	预防冠状动脉疾病引起的心绞痛	上市
卡巴拉汀	Allergan Sales LLC.	治疗具有急性尿失禁、尿急和尿频症状的男性膀胱过度活动症	上市
罗替戈汀	Mylan Technologies Inc. 等6家企业	轻度至中度的阿尔茨海默病型失智;轻度至中度的帕金森病相关的失智	上市
东莨菪碱	Ucb Inc.	帕金森病;中度至重度原发不宁腿综合征	上市
司来吉兰	Mylan Technologies Inc. 等5家企业	晕动症相关的恶心、呕吐;术后自麻醉剂或阿片类镇痛剂恢复过程中的恶心呕吐	上市
睾酮	Somerset Pharmaceuticals Inc.	抑郁症	上市
	Indiana University	内源性睾酮缺乏或其相关疾病时的雄激素替代治疗;原发性性腺机能减退;低促性腺激素性性腺功能减退	上市
Abaloparatide	Radius Health, Inc.	药物引起的QT间期延长和尖端扭转型室性心动过速	IV期
8%辣椒碱	Averitas	绝经后骨质疏松症	II期
SUN-131	Senju USA, Inc.	糖尿病引起的神经受损疼痛	上市
DICLOFENAC EPOLAMINE	Inst Biochem	睑板腺囊肿	III期
		轻微拉伤、扭伤、挫伤引起的急性疼痛	上市

团队将尼莫地平制作成了TDDS药物^[19]。但目前国内相关上市药品较少,可能是由于医疗机构/科研院所研究与产业生产结合不够紧密。

综上所述,全球TDDS药物具有广阔的市场及临床需求。在TDDS药物创新研发领域,中国与美国是主要的专利创造者。我国虽拥有全球最多的该领域发明专利,但专利转化严重不足,需临床研究与产业发展更紧密地结合,以促进知识转化,并进一步满足临床需求。

参考文献

[1] VEGA - VASQUEZ P, MOSIER NS, IRUDAYARAJ J. Nanoscale Drug Delivery Systems: From Medicine to Agriculture[J]. Front

Bioeng Biotechnol, 2020, 8: 79.

[2] VARGASON AM, ANSELMO AC, MITRAGOTRI S. The evolution of commercial drug delivery technologies [J]. Nat Biomed Eng, 2021, 5(9): 951 - 967.

[3] MALI AD, BATHE RS, PATIL M. An updated review on transdermal drug delivery systems [J]. International Journal of Advances in Scientific Research, 2015, 1: 244 - 254.

[4] SABBAGH F, KIM BS. Recent advances in polymeric transdermal drug delivery systems [J]. J Control Release, 2022, 341: 132 - 146.

[5] LI C, WANG J, WANG Y, et al. Recent progress in drug delivery [J]. Acta Pharm Sin B, 2019, 9(6): 1145 - 1162.

[6] 杨琳琳, 王青, 段洁. Patentics 和 incoPat 两种专利检索