

日本汉方药企业近十年申请专利的分析及思考 ——以津村制药和Kracie为例*

刘岳琪^{1,2,3}, 宿军慧¹, 曹君杰¹, 王雅雯¹, 谷洪顺⁴,
乔延江^{1,2,3**}, 徐冰^{1,2,3**}

(1. 北京中医药大学中药信息学系 北京 102400; 2. 北京市科委中药生产过程控制与质量评价北京市重点实验室
北京 102400; 3. 教育部中药制药与新药开发关键技术工程研究中心 北京 102400;
4. 北京采瑞医药科技研究院 北京 100094)

摘要:目的 对日本医疗用汉方医药品和一般用汉方医药品市场占有率最大的企业日本津村制药公司和Kracie制药公司2008-2020年间申请的专利内容进行综述,为国内中药经典名方和保健食品研发、知识产权保护提供参考。方法 通过日本专利局的官方检索渠道J-PlatPat平台,检索日本津村制药公司和Kracie制药公司在2008年至2020年间申请的专利,并进行专利布局和技术内容分析。结果 共收集43项日本津村制药公司特许和实用新型专利,其围绕汉方制剂产品全过程质量控制构建了坚实的专利技术体系;共收集52项Kracie制药公司特许和实用新型专利,其致力于功能性制剂和组合物的开发,重点在生活改善、老龄化和癌症等领域进行专利布局,还创建了多种产品功效和功能的客观评价方法。结论 津村制药近十年专利布局提示在中药现代化制造和走向国际的过程中,应把提高品质作为主攻方向,树立持续质量改进理念,完善产品有效性证据链。Kracie制药公司践行的以人为中心的汉方药设计理念,以及精准满足消费者健康需求的研发模式值得借鉴。

关键词:汉方药 全过程质量控制 处方药 非处方药 专利布局

doi: 10.11842/wst.20210620007 中图分类号: R2-03 文献标识码: A

进入21世纪,日本的经济战略由“技术立国”转变为“知识产权立国”,促使制药企业更加重视专利。日本药品外围专利制度、创新的仿制战略及专利先行战略的建立大大推动了日本汉方药产业的发展^[1]。专利申请活动反映汉方药企业开展技术创新的积极性,而专利内容则代表了企业最新科技成果。陈朝晖^[2]统计了1976年至2003年间,在美国申请的中药专利,通过中美两国专利数据对比,为我国中药新药开发提供参考。郭德海等^[3]总结了1985年至2006年间日本在华申请的中药发明专利,深入分析了日本医药企业的在

华专利战略。翁丽红等^[4]检索了1980年至2012年间,日本津村(含津村顺天堂)的商标、专利等知识产权,对津村知识产权战略进行了系统分析。张芙婧等^[5]整理了2009-2014年间,中日两国的中药PCT专利,为中药企业国际专利布局提供参考。这些文献为进一步研究日本汉方药的专利保护政策^[6]、国际化路径^[7]、产业管理现状^[8]、以及中医药传承与保护^[9-10]提供了重要依据。

日本汉方药生产主要集中在日本津村制药公司、Kracie公司等18家企业^[11]。津村制药公司生产129个

收稿日期:2021-06-08

修回日期:2022-04-09

* 国家自然科学基金委员会面上项目(82074033):模型驱动的中药片剂处方和成型工艺协同设计方法研究,负责人:徐冰;中华中医药学会青年人才托举工程项目(2019-QNRC2-C11),负责人:徐冰;江西中医药大学创新药物与高效节能降耗制药设备国家重点实验室开放基金项目(GZSYS202007):中药混合过程离散元模拟研究,负责人:徐冰。

** 通讯作者:徐冰,副教授,主要研究方向:中药质量和先进工艺控制;乔延江,教授,主要研究方向:中药信息学研究。

医疗用汉方医药品(相当于我国的处方药),占日本医疗用汉方药制剂市场份额的80%以上^[12],其主要产品有:六君子汤、葛根汤、半夏泻心汤等^[13]。日本津村历来是汉方药专利研究的重点,但近年来对其申请专利的系统回顾较少。Kracie公司是日本一般用汉方医药品(相当于我国的非处方药)市场占有率最大的企业,除汉方药业务外,还生产日化产品和健康食品等,其产品有:当归芍药散片、汉方葛根汤提取物EX片、薏苡元素美白药片、八味地黄丸A等^[14]。目前尚未见Kracie公司汉方制剂专利研究的报道。本文拟对日本津村制药公司和Kracie制药公司近十年申请的专利技术内容进行综述,分析日本汉方处方药和汉方非处方(over the counter, OTC)药医药企业的技术创新性趋势和研发方向。在我国鼓励大健康产业发展的环境下,期待为中药经典名方和相关健康产品的开发提供借鉴。

1 专利资料来源

日本专利特许局厅于2015年3月启用了新的专利信息服务平台J-PlatPat^[15],该平台收录了自1885年以来所有公布的日本特许专利(相当于我国的发明专利)、实用新型专利(相当于我国的实用新型专利)和意匠专利(即外观设计专利)的电子文献。本文通过检索日本专利信息平台J-PlatPat,网址:<https://www.j-platpat.inpit.go.jp/>^[16],检索2008年至2020年间津村制药公司申请的专利文献,获得特许和实用新型专利共43项;检索2008年至2020年间Kracie公司申请的专利文献,获得特许和实用新型专利共52项。

2 日本津村制药公司专利

2 日本津村制药公司专利

图1为日本津村制药公司近十年申请专利布局:有关生药栽培的专利数量约占16.3%,质量控制相关专利约占83.7%,质量控制相关专利包含生药鉴别、微生物限度和农药残留检查、成分分析技术和生物测定,占比分别为14.0%、19.4%、44.4%和22.2%。该结果表明日本津村制药公司围绕汉方制剂产品全过程质量控制,构建了坚实的专利技术体系。从汉方制剂的源头——生药进行质量把控,围绕生药栽培、鉴别、微生物限度和农药残留检查、对照品制备、成分分析技术、生物活性测定等方面,对汉方制剂质量进行全面控制。

2.1 生药栽培

津村制药公司近十年生药栽培专利涉及人参、茯苓、黄芩、猪苓等品种。其中围绕人参栽培技术有2项专利,如:为防止人参连作障碍,且不易受到日照、土壤等影响,节约成本,其在2012年发明一种利用非循环流水和特殊栽培床栽培人参的方法^[17],将人参苗固定在由沙子、砾石和小石子中一种或多种组成的颗粒

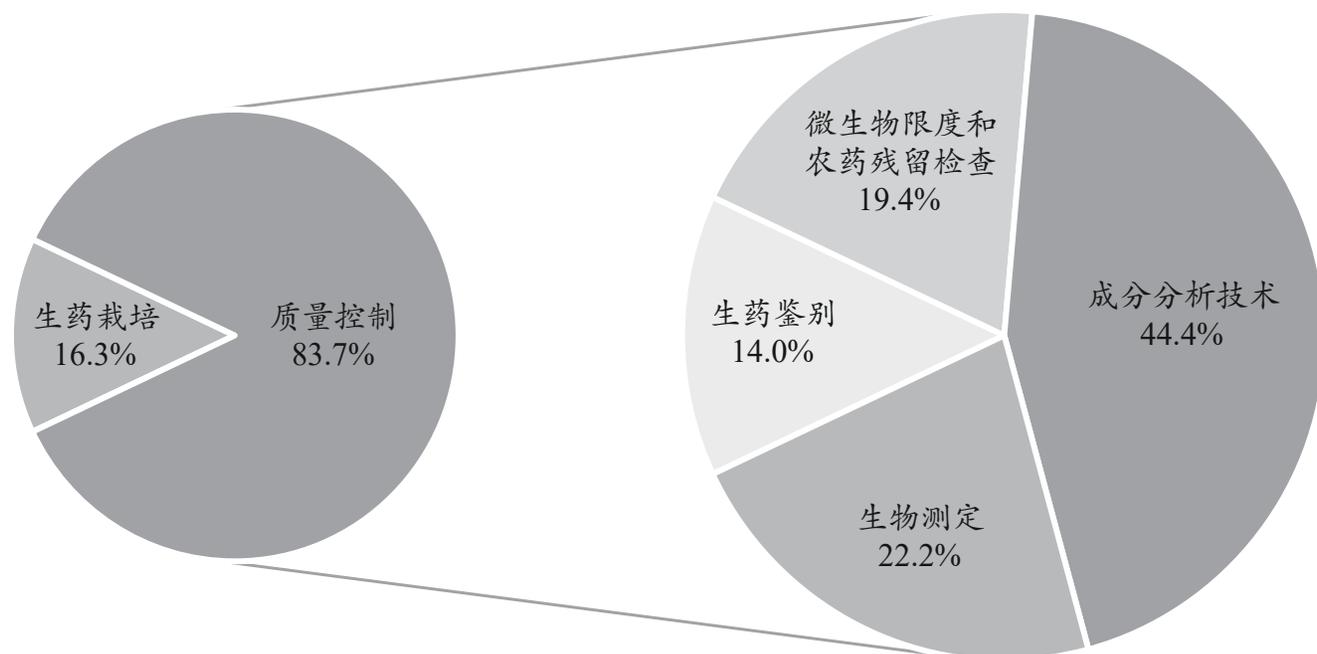


图1 日本津村制药公司近十年申请专利布局

表1 津村制药公司销售额前十的制剂处方及组成

处方名	生药组成
大建中汤	刺五加、干姜、人参
补中益气汤	人参、苍术、黄芪、当归、陈皮、大枣、柴胡、甘草、生姜、天麻
六君子汤	苍术、人参、半夏、茯苓、大枣、陈皮、甘草、生姜
抑肝散	柴胡、甘草、川芎、当归、苍术、茯苓、钩藤
加味逍遥散	当归、芍药、苍术、茯苓、柴胡、牡丹皮、山栀子、甘草、生姜、薄荷
麦门冬汤	麦门冬、半夏、人参、甘草、粳米、大枣
芍药甘草汤	芍药、甘草
牛车肾气丸	地黄、山药、山茱萸、茯苓、牡丹皮、泽泻、桂皮、牛膝、车前子、附子
柴苓汤	柴胡、泽泻、半夏、黄芩、苍术、大枣、猪苓、人参、茯苓、甘草、桂皮、生姜
小青龙汤	麻黄、芍药、干姜、甘草、桂皮、细辛、五味子、半夏

种植床上,并且使人参苗的根圈中的一部分经常接触非循环的流水;2015年发明了一种室内种植人参的系统^[18],其特点是采用一个多层架子,将人参苗斜种,该系统还可以控制温度、光源和土壤含水量等环境条件。围绕茯苓、黄芩、猪苓、黄连栽培技术共有4项专利。2014年发明了细菌床上添加铵盐作为基质,促进菌丝生长,从而使茯苓产量优良且对环境污染小的培养方法^[19];针对黄芩种子人工采摘成本高的问题,2016年发明一种低成本大量获取黄芩种子的方法^[20];2016年发明一种可以通过提高蜜环菌和猪苓共生率来缩短猪苓栽培期的栽培方法^[21];2018年发明了一种有害元素含量低于常规,且小檗碱含量稳定的日本黄连水培法^[22]。

据文献报道,津村制药公司医疗用汉方制剂销售额位居前十的处方有:大建中汤、补中益气汤、六君子汤、抑肝散、加味逍遥散、麦门冬汤、芍药甘草汤、牛车肾气丸、柴苓汤和小青龙汤,这些处方均有十亿日元级销售额且呈逐年递增态势^[23]。上述处方药味组成^[24]见表1,表中可见这些处方中常用生药品种有:人参、茯苓、甘草、黄芩和猪苓等,与该公司申请的生药栽培专利技术中的生药品种具有较强关联性。

药用植物的栽培除涉及种子种苗、生长环境、培育方法等方面外,与田间管理和病虫害防治也是分不开的。津村制药曾在2008年发明一种在田间利用二氧化碳进行害虫防治的方法及害虫防治装置^[25]。

2.2 质量控制

实施全过程质量控制是日本汉方药长久保持高品质的关键。2008年以来,津村制药在汉方制剂质量控制方面申请了36项专利,其中生药鉴别5项、微生物限度和农药残留检查7项、成分分析方法16项、生

物测定方法8项。

2.2.1 生药鉴别

通过核基因序列或叶绿体基因序列鉴定生药,是汉方药原料鉴别类专利的主要技术内容之一。津村制药公司申请了5项相关专利,如采用分子生物技术对钩藤属类药用植物进行鉴别的方法^[26-27]、识别李属植物种类的方法^[28]、鉴定生药未被异源植物污染的技术^[29]、设计包含薄荷、麻黄在内的26种基础植物的特定区域的引物组和使用该引物组的生药鉴别方法^[30],能够准确区分该供试生药是否为目标生药。

在生药鉴别申请专利中,钩藤属生药占比约40%,该生药存在于表1所载抑肝散处方、以及津村制药公司高销量汉方“ツムラ釣藤散(ツムラチョウトウサン)”处方,开发钩藤生药鉴别对其有一定的辅助作用。

2.2.2 微生物限度和农药残留检查

为保障汉方药产品的安全,津村制药公司加强了微生物污染控制和管理。2008年申请了一种添加酸性物质和活性炭的微生物培养基的培养方法^[31],能够检测具有抗菌作用的样品中所含的目标细菌。因上述方法存在难以准确地识别和测量微生物数量的问题,故在2015年发明了一种新的添加(甲基)丙烯酸的微生物培养基检测方法^[32],同时也扩大了微生物的检测范围。

农药残留影响汉方药的安全性和国际声誉,曾受民众和日本厚生省的关注。该部分专利申请时间基本在十年前,共计5项,表明生药或制剂中的农药残留的问题较早的得到津村制药的重视。5项专利通过不同的工艺高回收率地纯化和分析生药样品中的残留农药。分别为:高回收率去除含有酯结构的残留农药

表2 津村制药化学对照品制备专利总结

年份	专利名称	对照品用途
2008	(Z)-甘油三酯 ^[43]	用于含蛇床子处方的确认试验中的对照品。
2009	白苍术内酯III方法 ^[44]	日本药典白术复方提取物作为试验的指标成分,计划作为定量测定白苍术配方成分含量的参考标准。
2012	合成花椒麻素的中间体—炔烃衍生物的方法 ^[45]	花椒麻素作为定性、定量分析花椒质量的对照品。
2012	合成5,7-二羟基-6-甲氧基黄酮的制备方法 ^[46]	作为青蒿等生药的确认试验和纯度试验的标准品。
2012	合成花椒麻素的的中间体—二烯铁络合物的制备方法 ^[47]	花椒麻素作为定性、定量分析花椒质量的对照品。
2013	合成花椒麻素的的中间体—二烯铁络合物的制备方法 ^[48]	花椒麻素作为定性、定量分析花椒质量的对照品。
2015	4'-邻葡萄糖基-5-邻甲基二甲醇制备方法 ^[49]	日本药典中生药“牛蒡”和钩藤散提取物的确认试验用标准物质。
2016	苍术素的络合物的制备方法 ^[50]	苍术素是苍术中的主要成分,是汉方处方制剂六君子汤的主要活性成分,是定量控制苍术质量的成分。
2018	小檗碱型生物碱的制备方法 ^[51]	用作“黄连”和“黄柏”等汉方药和黄连解毒汤等处方提取物的确认试验、定量试验(也包括分离度标记)等中,作为对照品被广泛使用。
2018	甘草酸和半乳糖甘草酸的制造方法及该制造方法中使用的中间体 ^[52]	甘草酸已被确定为草本甘草和甘草的定量成分,用高效液相色谱法进行定量分析。
2018	吴茱萸碱的制备方法 ^[53]	日本药典“吴茱萸”中确认试验组分和定量检验组分以及含有吴茱萸组分的制剂的指标组分。

的工艺^[33];通过调整乙腈和水的体积比等方式,提高污染物的去除率^[34];针对芍药、牛蒡等生药,设计了包括采用乙腈-水为溶剂进行提取的工序、水溶性杂质去除工序、醋酸乙酯添加工序、以及脂溶性杂质去除工序等的残留农药纯化法^[35];较为安全的二硫代氨基甲酸盐类农药的分析方法^[36];定量分析二硫代氨基甲酸盐类农药残留值的方法^[37]。

2.2.3 成分分析技术

津村制药于2012年开发了5个有关指纹图谱(Fingerprint, FP)的发明专利,以通过计算机实现汉方制剂的整体质量评价及多组分药物的质量评价。分别为:图案及多成分物质评价程序^[38];创建包含三维信息的FP程序及装置^[39];根据参考图案的峰实现目标图案每个峰的准确归属装置^[40];集合数据(如液相色谱、气相色谱、核磁共振谱等)的相似性评价程序及装置^[41];通过比较和评估图案综合特征量、FP集成特征量的评价程序及装置^[42]。通过这些多组分物质评价程序和装置,能进一步提高多组分药物质量评价的可靠性和精确度,并提高评价效率。

此外,津村制药近十年来持续申请有关对照品制备的专利^[34-44],其中包括蛇床子处方、日本药典白术复方等多个日本汉方药处方的指标组分,如表2所示。

2.2.4 生物测定

利用生物测定方法实现汉方药质量一致性评价是津村制药一直以来追求的目标。基于生物效应的

汉方药生物活性测定,主要用于汉方药质量的有效性和安全性评价,经检索,围绕抑肝散的整体质量评估和受体激动活性的生物测定共申请了5项专利,大建中汤的相关生物测定法2项,此外还有1个利用蛋白质芯片系统分析从而关联汉方药桂枝茯苓丸的有效性的方法^[54]。

其中以抑肝散生物活性测定评价为例,2009年申请了3项专利,均为通过体外试验评价抑肝散整体质量的生物测定方法^[55-57],分别为:测量特殊环境下培养的星形胶质细胞中线粒体活动量、测量特殊培养基中细胞存活率、测量加入抑肝散前后标记配体结合量之差,用以评价抑肝散的药理活性和整体质量。此外,还发明了2种以标记三磷酸鸟苷(Guanosine triphosphate, GTP)的结合量为基础,不同抑肝散的受体激动活性的测定方法^[58-59],定量分析抑肝散药理活性。以大建中汤的生物测定为例,通过测定上清液中5-羟色胺含量来评价参比制剂(具有临床公认药理作用的大建中汤标准试剂)与试验制剂(加入大建中汤制剂)等效的生物活性测定技术^[60],从而达到控制大建中汤质量的目的;通过客观指标(即病人肠道菌群并测定肠道中拟杆菌和第一微管的比值(BM/FM))^[61]来预测大建中汤的临床效果。

3 Kracie制药公司专利

Kracie制药公司的产品研发注重新的汉方制剂提

案,充分满足消费者需求,追求使用方便性,如易饮用,让更多人将汉方制剂作为生活的一部分^[6],在预防与衰老相关的身体变化和功能退化上做出了贡献。本部分综述了 Kracie 制药公司近十年申请的与改善机体相关的专利,以及一些产品功效和功能的评价方法,如:“温里作用”评价方法等。

3.1 功能性制剂和组合物

根据 Kracie 制药公司申请的 45 项功能性制剂和组合物专利的应用领域,将其汉方药品分为三个方面,包括改善生活有关专利、抗癌症专利以及预防老龄化有关专利,占比分别为 42.2%、37.8% 和 20.0%(图 2)。

3.1.1 改善生活产品

本类产品可分为改善睡眠障碍、保健酒精饮料、预防和治疗幻觉症、改善牙齿健康、抑制疼痛和瘙痒、改善厌食、改善皮肤、及预防和治疗高尿酸血症和痛风 8 类。

(1) 改善睡眠障碍

睡眠障碍普遍存在于各年龄层人群中,2008 年, Kracie 制药公司发明以二十二碳六烯酸(Docosahexaenoic acid, DHA)为有效成分的组合物及含有其的的食物、化妆品及医药品,能够改善睡眠障碍、特别是改善起床时的疲劳感^[62]。

(2) 保健酒精饮料

酒中所含的各种酿造成分、提取物和微量营养素

具有营养滋补作用,能使身体变暖,促进血液循环。2013 年,申请一种只需在家中与水性介质短时间混合,即可获得含酒精气味低、透明度好、更易饮用的保健酒精饮料粉末的发明专利^[63],使不擅长饮用含酒精的饮料的人群更易接受。

(3) 预防和治疗幻觉症

2015 年,发明一种含有白术和苍术的有效成分如白术内酯 II,白术内酯 III 和苍术酮等的新型抗幻觉剂,能够防治幻觉症状^[64]。

(4) 改善口腔健康

龋齿和牙周疾病是口腔的两种主要疾病,并且是人群中普遍发生的疾病,没食子儿茶素、没食子酸酯在口腔相关疾病中发挥重要疗效。为了预防改善牙周病疾病,代替涩、苦味强的表没食子儿茶素没食子酸酯,基于茶黄素和茶黄素的没食子酸酯对作为牙周疾病病因的基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)的抑制作用,申请了风味好、且对人体安全的相关组合物及饮品的专利^[65];为了预防改善龋齿,提供了一种对葡萄糖转移酶抑制性优异的物质,可以代替涩、苦味强的表没食子儿茶素-3-没食子酸酯的口腔用组合物^[66]。2019 年,发明了通过添加枸杞果,改善溃疡等口腔疾病可用的哺乳动物胎盘组合物饮料风味的技术^[67]。

(5) 改善疼痛和瘙痒

从不同生药中提取活性成分制成疼痛抑制剂和

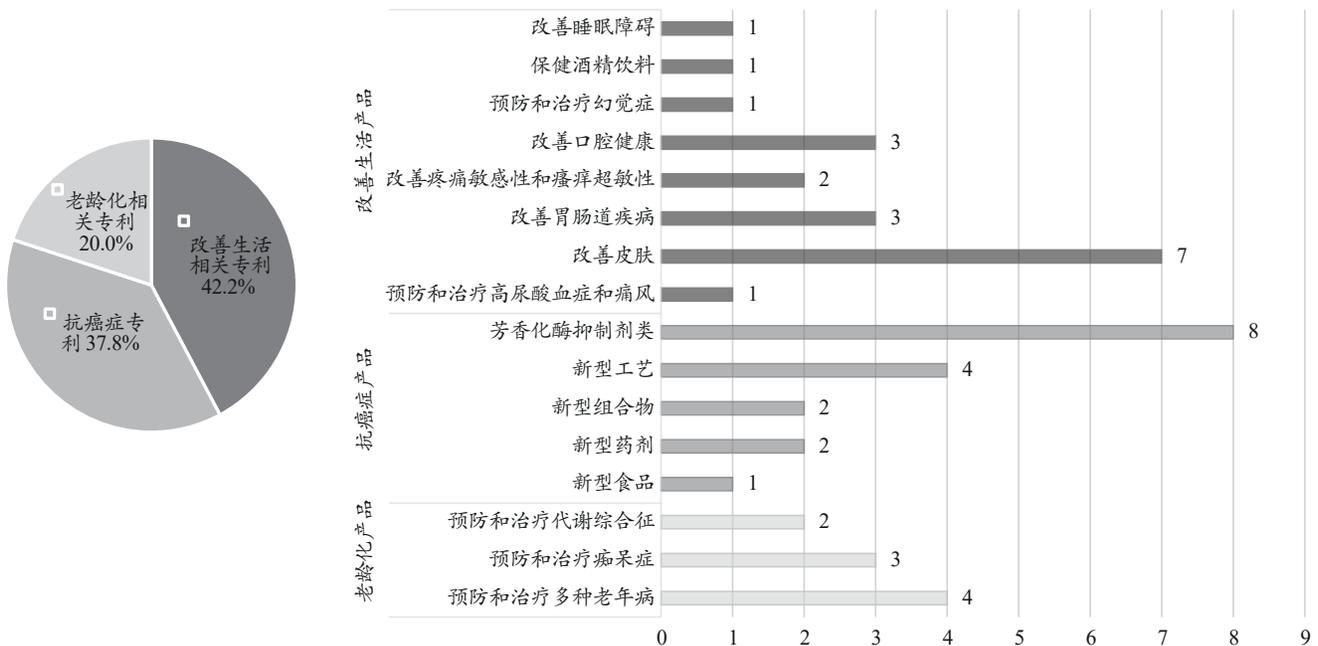


图 2 Kracie 制药公司的汉方药品应用领域及重点发展方向

瘙痒抑制剂,共计2项专利。分别为:2015年,从金银花、甘草、肉桂皮等中筛选出的活性成分,因具有抑制神经生长因子(Nerve growth factor, NGF)诱导的背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)的作用,故制成了能够抑制神经突增生,并且能够抑制由于初级感觉神经延长而引起的疼痛敏感性和瘙痒超敏性的神经突起伸长抑制剂、疼痛抑制剂和瘙痒抑制剂^[68];2016年,对2015年的神经突起伸长抑制剂、疼痛抑制剂及瘙痒抑制剂技术进行更新^[69],区别在于从不同生药中提取活性成分,该活性成分是从樱皮、荆芥、柴胡和钩藤中的至少一种提取物。

(6) 改善厌食

在汉方医学理论的指导下,申请3项专利,为治疗厌食症提供新的有效药物和治疗方案。2011年,提供一种从理气药、解表药、活血药、清热药等汉方处方药混合物中热水提取法提取的具有香气的组合物,可以改善烦躁,抑郁,头痛,腹泻,胃痛,厌食等症状^[70],通过呼吸系统或消化道的途径发挥作用。2018年,提供以人参为有效成分的饥饿激素信号(生长素释放肽信号)增强剂^[71],包括人参中的人参二醇、原人参二醇、人参三醇和原人参三醇。2019年,从人参营养汤(包含人参、当归、地黄、白术、茯苓等)中提取的有效成分具有激活神经肽Y(Neuropeptide Y, NPY)的作用,能促进钙流入细胞并进一步增强饥饿激素作用,提供一种新型NPY神经元活化剂^[72],从而改善改善厌食症。

(7) 改善皮肤

皮肤是人体最大的器官之一,人们对美丽的追求也不止于使用化妆品护肤,也开始注重体内调节。Kracie制药公司也把改善皮肤状态的制剂及口服食品作为研发重点,在2009年至2017年间,主要通过发明新的组合制剂或添加新的抑制剂,申请了用于改善皮肤质地和抑制皮肤衰老的汉方专利共7项^[73-79],其中专利核心技术为发明不同生药提取物为有效成分,如樱树皮、生姜、哺乳动物胎盘等传统生药的提取物。

(8) 预防和/或治疗高尿酸血症和痛风

黄嘌呤氧化酶抑制剂可降低体内黄嘌呤氧化酶的活性,从而预防和/或治疗高尿酸血症、痛风。2014年,提供抑制次黄嘌呤和黄嘌呤产生尿酸的酶黄嘌呤氧化酶的活性,对高尿酸血症、痛风和高尿酸血症附带的肾脏、心脏疾病和代谢综合征等的预防和/或治疗有效的药剂^[80]。

3.1.2 抗癌产品

2009年至2017年,通过申请芳香化酶抑制剂类、新型组合物、新型药剂、新型食品及新型工艺五类专利,来增强患者体内抗肿瘤能力,为临床治疗肿瘤疾病提供了新的辅助治疗药物。

芳香化酶是将雄激素转化为雌激素的酶,可使雄性激素减少或雌性激素增加,抑制该酶,不仅对治疗绝经后女性的乳腺癌有效,还对男性更年期障碍和内脏脂肪蓄积引起的代谢综合征等性荷尔蒙依赖性疾病的预防和治疗有效。2009年至2014年,首次从淫羊藿、红景天、夏枯草、细辛、芍药、甘草、千里光、艾叶、山茱萸、大黄、地黄等36种天然产物中发现具有抑制芳香化酶的活性的提取物,并证实了淫羊藿中所含的淫羊藿苷、水飞蓟中所含水飞蓟宾的芳香化酶抑制活性,共申请了8项专利^[81-88],通过对淫羊藿苷、水飞蓟宾进行化学修饰开发新的芳香化酶抑制剂。

围绕牛蒡提取物为有效成分,共申请9项专利,包含新型药剂及组合物等5项、制备工艺相关4项。分别为:2013年,发明一种对胰腺癌新型抗癌剂^[89];2014年,提供一种新型的抗癌干细胞剂以及用于抗癌干细胞作用的容器装食品^[90];2015年,提供了一种含有牛血清白蛋白和吉西他滨的抗癌剂^[91];2017年,发明了利用牛蒡提取物中的活性成分对随机伸长的异常血管网络的形成进行抑制,从而增强未成熟和脆弱的血管壁的方法^[92];同年,提供了一种提高放射线治疗效果抗癌剂、放射线增感剂及食品组合物^[93]。牛蒡提取物中的活性成分既有抗癌功效也有改善血流状态等多种功能,哺乳动物的胎盘提取物也对抑制衰老引起的血管脆性有作用,Kracie制药公司以牛蒡提取物开发的制剂数量较多,其关于牛蒡提取物的制备工艺共申请4项。如通过 β -葡萄糖苷酶提纯肌动蛋白酶,加入乙醇进行提取浓缩及干燥等一系列后处理获得的高含量肌原蛋白的牛蒡提取物制备工艺^[94-96];制备特殊肌动蛋白含量比的牛蒡提取物工艺^[97]。

3.1.3 预防老龄化产品

Kracie预防老龄化产品根据其功能可分为预防和/或治疗代谢综合征、预防和/或治疗痴呆及预防和/或治疗多种老年疾病三类。

(1) 预防和/或治疗代谢综合征

高脂血症是一种常见而多发的代谢性疾病,是引起心脑血管疾病的重要因素,常见于中老年人,但随着饮食结构的改变及饮酒量的上升,青年人的患病率

也在逐年增高。Kracie 制药公司于 2008 年,开发一种化合物(脂肪吸收抑制剂)^[98],使用该化合物的组合物或产品对肥胖和高脂血症具有预防及改善的作用;2009 年,提供血液中中性脂肪浓度上升抑制剂及具有中性脂肪吸收抑制效果的饮食品^[99]。

(2) 预防和治疗痴呆症

以汉方医学理论为基础,使用现代制药技术申请了 3 项关于改善和治疗痴呆症的汉方制剂专利。分别为:2012 年,提供一种对痴呆症的防治有效、含有利水药或化湿药的组合物及汉方制剂^[100];2015 年和 2018 年,分别申请了含有抑肝散加陈皮半夏的痴呆症改善剂^[101-102]。

(3) 预防和治疗多种老年病

共申请 4 项用于防治多种老年病的制剂专利,其中 3 项为抑制高钾环境下的细胞死亡的组合物。2013 年申请的包含奥德斯曼倍半萜衍生物为活性成分的组合物及制剂^[103],能改善阿尔茨海默症、脑梗塞、心绞痛和糖尿病等多种老年疾病。同年对抑制高钾环境下的细胞死亡的组合物技术领域进行了两次技术更新,第一次更新的技术中的活性成分是羊毛甾烷型三萜类衍生物^[104];第二次更新的技术中包含的有效成分是固醇 A、人参皂苷 Rg₁、藁本内酯或麦角固醇^[105]。2020 年,开发了一种抑制因衰老导致的慢性炎症的抑制剂,包含的有效成分是乙醇胺和哺乳动物胎盘提取物、哺乳动物母乳或哺乳动物肝脏提取物中含有的氨基酸^[106]。

3.2 功效和功能评价方法

Kracie 制药公司通过对抽象的证候定性、症状等进行科学化的研究,如建立动物模型,提供了相对客观的评价测定方法及分类方法,合计 7 项,有助于提高汉方药的质量,使之更接近临床应用的实际情况。

①功效评价中包含“气血水”平衡测定方法^[107]、体质分类方法^[108]、“温里作用”评价方法^[109]共 3 项。能够客观、准确地通过测定血红蛋白的氧饱和度、额部的皮下水分量和电解质浓度等数据,对汉方医学体质分类系统进行完善,对汉方医学作用进行科学化评价。②功能评价中包含疲劳度测定方法^[110]、认知功能的评价方法^[111]共 2 项,通过对血红蛋白氧饱和度、电解质浓度的测量对人体功能进行指标量化。③动物模型建立了抑郁症动物模型^[112]、浮肿症状制作动物模型^[113]共 2 项,提供测定抗抑郁药、浮肿治疗药物的药理作用及有效性评价的方法。

4 讨论

4.1 控制原料质量和产品质量

随着日本汉方药在日本国内及海外的销量增加,汉方药的原料药需求增加,既要满足原料药稳定供应,又要保证原料药的质量。津村制药公司近年来加快实施汉方药自主农场建设并通过对生药栽培的专利技术研究,努力实现生药 100% 栽培化^[15],严格限制农药的使用,形成科学的可追溯体系。同时实施残留农药、微生物、重金属等安全性相关的检查来确保原料药的品。值得关注的是,近十年来,津村制药公司在定量、定性的质量分析技术上持续改进,在多指标或整体质量评价方法,尤其是有效成分的化学对照品制备方面持续申请了多项专利。这些用于汉方药质控的化学对照品与中药质量标志物(Q-marker)^[14]的部分内涵相似,为我国中药材和中药质量的研究和中医药行业标准化的持续改进提供了借鉴。

4.2 研发以个性化需求为导向的新产品

对汉方药企业来说,处方药的的增长空间甚小是面临的行业困境,有研究预测 OTC 用药和保健品有望成为下一个增长空间^[15]。Kracie 制药公司主要致力于通过汉方药来改善患者体质,近年来申请了一些适应症更广、使用方便性增加的汉方药制剂和组合物,以及客观评价汉方药功效的方法。同时消费者也期待着 OTC 汉方药尽可能地补充人们的日常生活。对于一个致力于预防和治疗疾病的行业来说,Kracie 制药公司所践行的以人为中心的汉方制剂设计理念具有一定前瞻性,即以汉方医学为基础,开发更多不同适应症的汉方制剂,为患者提供不同的治疗选择和体验。Kracie 制药公司的创新思路提示我国中药和保健食品企业在新产品设计和开发中,应以消费者个性化需求为核心,深化中医“治未病”理念,注重对机体的预防调节和治疗功能,精准满足人体机能所需,不断提升产品的核心竞争力。

4.3 开发优势领域新产品

日本 OTC 药物以适应症分类进行申报,包括 15 个适应症范围,可根据组方规则进行自由组方^[115]。Kracie 制药公司的 OTC 业务主要围绕一般用医药品中的第二类医药品。日本保健功能食品包括特定保健用食品、功能性标示食品以及营养素功能食品三个类别^[116]。在收集到的有关制剂和组合物的专利中,部分无法与实际上市的产品对应,故在综述中没有与上述

OTC或保健食品分类进行一一对应。在当今的老龄化社会,癌症、精神性疾病、心脑血管疾病、代谢综合征、自身免疫性疾病明显增多,而化学药在治疗这些疾病方面存在一定局限性。从Kracie制药公司近年来申请的专利来看,其利用汉方药在一些慢性病方面的疗效较好,针对老龄患者的优势越来越突显,开发了多个新型组合物及产品。我国中药企业应积极开发中医优势治疗领域的中药新产品,与化学药品协调发展,积极扩大临床应用和市场容量。

4.4 持续研发投入和加强专利布局

日本汉方药企业能够围绕基础性专利,抢先申请各有特色的实用新型专利等外围专利,比如:津村制药公司一年内改进并申请了第二个合成花椒麻素的中间体制备方法相关的技术专利;Kracie制药公司仅芳香化酶抑制剂共申请了8项相关专利,其不断更新外围小专利,从而构筑其严密的专利网,防止竞争者攻破自己的专利。日本汉方药企业每年投入大量资金用于汉方药产品的研究开发。据统计,在日本汉方科技体系中,企业的科技人员占科技人员总数的60%,企业投入的研发费用占日本汉方药研发投入的80%^[17]。国内中药企业应注重中药基础研究的投入,提高开展中药产品的研发能力,升级为技术先进的、

拥有独立知识产权体系的制药企业,建立中药民族品牌。同时,我们应从日本汉方专利布局中总结经验,积极申请专利进行法律保护,为更好地保护中药企业研制者、经营者、使用者的利益,开展并形成中药相关的专利战略布局,为中药企业走向国际市场奠定基础。

5 总结和展望

处方药、OTC用药和保健品较为全面的反映了日本汉方产业的产品概貌。津村制药公司以处方药业务为主,为保证汉方药质量,在提高制剂质量方面开展持续性工作,利用生物测定等先进技术对汉方药产品进行整体质量评价,也为使汉方药疗效更加客观化而做努力。Kracie制药公司以OTC药物和保健食品业务为主,汉方药的专利重点为开发适应症更广、使用方便性增加的汉方药制剂及组合物。对日本汉方药企业近十年申请的专利内容进行总结,提示未来对中药新产品开发和已上市成药的质量改进应从消费者需求出发,注重中药资源的可持续利用,优化中药质量控制技术,提高中药质量标准内涵,把提高品质和消费者认可度作为中药研发制造的主攻方向,使与国际市场接轨,更好地打开国际市场大门。

参考文献

- 1 吴小璐,肖诗鹰.日本汉方药专利保护战略对我国的启示.世界科学技术,2005(2):9-12.
- 2 陈朝晖.1976-2003年美国中医药专利申请、授权情况分析.中国中医药信息杂志,2004,11(3):276-277.
- 3 郭德海,肖诗鹰,刘铜华,等.日本在华中药领域专利分析.中国中医药信息杂志,2008(8):1-3.
- 4 翁丽红,林丹红.传统医药企业知识产权战略分析——以日本津村株式会社为例.福建中医药大学学报,2013,23(4):66-69.
- 5 张美婧,谌侃.中日两国中药PCT专利申请比较研究.中国医药生物技术,2017,12(1):88-91,93.
- 6 江茹,沈爱玲.日本汉方药的专利保护政策及其借鉴意义.现代中药研究与实践,2012,26(2):76-78.
- 7 杨明,杨逢柱.日本汉方药国际化路径研究及对我国中药行业发展的启示.世界中医药,2020,15(20):3174-3178.
- 8 王诗恒,刘剑锋,秦培洁,等.日本汉方药产业管理现状概况.世界中医药,2021,16(2):351-354.
- 9 陈雪梅,蔡秋杰,张华敏.日本汉方药概况及其对我国中医古代经典方制剂研发的启示.中国中医药图书情报杂志,2018,42(2):1-4.
- 10 余黄合,曾嵘,李鑫,等.从汉方药的发展探讨中医药的传承与保护.中国医药导报,2019,16(3):132-135.
- 11 丁腾,李耿,张红,等.日本汉方药产业发展现状分析及思考.中国现代中药,2018,20(7):785-790.
- 12 株式会社津村.企业报告书2020. https://www.tsumura.co.jp/corporate/togoreport/pdf/2020_ch.pdf
- 13 日本株式会社津村官网: www.tsumura.co.jp
- 14 Kracie官网: <https://www.kracie.co.jp/sc/>
- 15 工业产权数字图书馆INPIT官网: www.inpit.go.jp
- 16 焦文,杨晨.日本专利信息服务平台(J-PlatPat)检索功能简介.专利代理,2019(2):102-112.
- 17 株式会社ツムラ.オタネニンジンの栽培方法.WO2012/046601,2012-04-12.
- 18 株式会社ツムラ.オタネニンジンの栽培方法.WO2015/190405,2015-12-07.
- 19 株式会社ツムラ.ブクリョウの栽培方法.WO2014/156759,2014-10-02.
- 20 株式会社ツムラ.コガネバナの採種方法.特開2016-47014(P2016-47014A),2016-04-07.

- 21 株式会社ツムラ. チョレイマイタケとナラタケの共生方法、及びその方法を用いたチョレイマイタケの栽培方法. 特開 2016-47025(P2016-47025A), 2016-04-07.
- 22 株式会社ツムラ. コブティス・ジャポニカの水耕栽培方法及び水耕栽培に適したコブティス・ジャポニカの選抜方法. 特開 2018-148798(P2018-148798A), 2018-09-27.
- 23 熊徳勤. 日本津村集団公司競争戦略研究. 深圳: 深圳大学硕士研究生学位论文, 2018.
- 24 日本汉方生药制剂协会官网:www.nikkankyo.org
- 25 株式会社ツムラ. 二酸化炭素を用いた害虫防除方法及び害虫防除装置. 特開 2008-266302(P2008-266302A), 2008-11-06.
- 26 株式会社ツムラ. シンカリア属植物の種の鑑別方法. WO2009/014269, 2009-01-29.
- 27 株式会社ツムラ. ウンカリア属植物の種の鑑別方法. 特開 2014-60998(P2014-60998A), 2014-04-10.
- 28 株式会社ツムラ. プルナス属植物の種の鑑別方法. 特開 2009-82082(P2009-82082A), 2009-04-23.
- 29 株式会社ツムラ. 生薬鑑別用プライマーセット及びそれを用いた生薬鑑別方法. 特開 2018-201501(P2018-201501A), 2018-12-27.
- 30 株式会社ツムラ. 生薬鑑別用プライマーセット及びそれを用いた生薬鑑別方法. 特開 2020-103279(P2020-103279A), 2020-07-09.
- 31 株式会社ツムラ. 微生物培養用培地および微生物培養方法. WO2008/038625, 2008-04-03.
- 32 株式会社ツムラ. 微生物検出方法. 特開 2015-47106(P2015-47106A), 2015-03-16.
- 33 株式会社ツムラ. 生薬試料中の残留農薬の精製方法. 特開 2009-19967(P2009-19967A), 2009-01-29.
- 34 株式会社ツムラ. 生薬試料中の残留農薬の精製方法. 特開 2009-53165(P2009-53165A), 2009-03-12.
- 35 株式会社ツムラ. 生薬試料中の残留農薬の精製方法. 特開 2009-186435(P2009-186435A), 2009-08-20.
- 36 株式会社ツムラ. ジチオカルバメート系農薬の分析方法. 特開 2008-64670(P2008-64670A), 2008-03-21.
- 37 株式会社ツムラ. マイクロ波加熱分解抽出法によるジチオカルバメート系農薬の分析方法. WO2009/016897, 2009-02-05.
- 38 株式会社ツムラ. パターンの評価方法、多成分物質の評価方法、評価プログラム、及び評価装置. WO2012/164946, 2012-12-06.
- 39 株式会社ツムラ. F P 作成方法、作成プログラム、作成装置、及び F P. WO2012/164949, 2012-12-06.
- 40 株式会社ツムラ. ピーク帰属方法、帰属プログラム、及び帰属装置. WO2012/164952, 2012-12-06.
- 41 株式会社ツムラ. 集合データの類似性評価方法、類似性評価プログラム、及び類似性評価装置. WO2012/164954, 2012-12-06.
- 42 株式会社ツムラ. パターンの評価方法、多成分物質の評価方法、評価プログラム、及び評価装置. WO2012/164955, 2012-12-06.
- 43 株式会社ツムラ. (Z)-リグスチリドの製造方法. 特開 2008-184407(P2008-184407A), 2008-08-14.
- 44 株式会社ツムラ. アトラクチレノリド I I I の製造方法. 特開 2009-23937(P2009-23937A), 2009-05.
- 45 株式会社ツムラ. サンシヨール類の製造方法. WO2012/073910, 2012-06-07.
- 46 株式会社ツムラ. 5, 7-ジヒドロキシ-6-メトキシフラボン類の製造方法. 特開 2012-116785(P2012-116785A), 2012-06-21.
- 47 株式会社ツムラ. サンシヨール類の製造方法. 特開 2012-116786(P2012-116786A), 2012-06-21.
- 48 株式会社ツムラ. サンシヨール類の製造方法. 特開 2013-203694(P2013-203694A), 2013-10-07.
- 49 株式会社ツムラ. 4'-O-グルコシル-5-O-メチルピサミノールの製造方法. 特開 2015-168625(P2015-168625A), 2015-09-28.
- 50 株式会社ツムラ. アトラクチロジン類の製造方法、及び、コバルト錯体化合物. 特開 2016-44161(P2016-44161A), 2016-04-04.
- 51 株式会社ツムラ. ベルベリン型アルカロイドの製造方法. 特開 2018-43951(P2018-43951A), 2018-03-22.
- 52 株式会社ツムラ. グリチルリチン酸及びガラクトツログリチルリチン酸の製造方法並びに当該製造方法に用いられる中間体. 特開 2018-104352(P2018-104352A), 2018-7-5.
- 53 株式会社ツムラ. エボジアミンの製造方法. 特開 2019-131483(P2019-131483A), 2019-08-08.
- 54 株式会社ツムラ. 被検体における桂枝茯苓丸の有効性を診断するためのマーカータンパク質. 特開 2008-8769(P2008-8769A), 2008-01-17.
- 55 株式会社ツムラ. 抑肝散のバイオアッセイ方法. WO2009/008266, 2009-01-15.
- 56 株式会社ツムラ. 抑肝散のバイオアッセイ方法. WO2009/122580, 2009-10-08.
- 57 株式会社ツムラ. 抑肝散のバイオアッセイ方法. WO2009/157083, 2009-12-30.
- 58 株式会社ツムラ. 抑肝散のバイオアッセイ方法. WO2009/101700, 2009-08-20.
- 59 株式会社ツムラ. 抑肝散のバイオアッセイ方法. 特開 2014-16366(P2014-16366A), 2014-01-30.
- 60 株式会社ツムラ. 大建中湯のバイオアッセイ方法およびこれを用いる品質管理方法. WO2012/073881, 2012-06-07.
- 61 株式会社ツムラ. 大建中湯の効果予測方法および投与量決定方法. 特開 2017-175999(P2017-175999A), 2017-10-05.
- 62 クラシエ製薬株式会社. 起床時疲労感改善用組成物. 特開 2008-174512(P2008-174512A), 2008-07-31.
- 63 クラシエ製薬株式会社. 健康飲料粉末. 特開 2013-48571(P2013-48571A), 2013-03-14.
- 64 クラシエ製薬株式会社. 抗幻覚剤. WO2015/182232, 2015-12-03.
- 65 クラシエ製薬株式会社. 抗歯周病性口腔用組成物及び飲食品. 特開 2009-219484(P2009-219484A), 2009-10-01.
- 66 クラシエ製薬株式会社. 抗齲蝕性口腔用組成物及び飲食品. 特開 2009-221191(P2009-221191A), 2009-10-01.
- 67 クラシエ製薬株式会社. 風味劣化抑制剤および風味劣化抑制方

- 法. 特開 2019-10098(P2019-10098A), 2019-01-24.
- 68 クラシエ製薬株式会社. 神経突起伸長抑制剤、痛み抑制剤および痒み抑制剤. 特開 2015-205858(P2015-205858A), 2015-11-19.
- 69 クラシエ製薬株式会社. 神経突起伸長抑制剤、痛み抑制剤および痒み抑制剤. 特開 2016-204310(P2016-204310A), 2016-12-08.
- 70 クラシエ製薬株式会社. 心身不調を改善し、脳の活動効率を向上させる作用を有する香り組成物及びそれを含有する製剤. 特開 2011-157344(P2011-157344A), 2011-08-18.
- 71 クラシエ製薬株式会社. グレリンシグナル増強剤およびグレリンシグナル増強用食品組成物. 特開 2018-62488(P2018-62488A), 2018-04-19.
- 72 クラシエ製薬株式会社. N P Y ニューロン賦活剤およびグレリン抵抗性の食欲不振改善剤. 日本, 特開 2019-77684(P2019-77684A), 2019-05-23.
- 73 クラシエ製薬株式会社. 抗ストレス・疲労防止、肌のキメ改善又はシワ改善・防止効果を有する組成物又は内服剤. 特開 2009-179625(P2009-179625A), 2009-08-13.
- 74 クラシエ製薬株式会社. 美白剤及びビタミン混合組成物. 日本, 特開 2010-174049(P2010-174049A), 2010-08-12.
- 75 クラシエ製薬株式会社. 桜皮を配合した皮膚疾患治療用の漢方・生薬製剤. 特開 2011-225505(P2011-225505A), 2011-11-10.
- 76 クラシエ製薬株式会社. 角質剥離組成物. 特開 2013-177384(P2013-177384A), 2013-09-09.
- 77 クラシエ製薬株式会社. 抗酸化剤. 特開 2014-201528(P2014-201528A), 2014-10-27.
- 78 クラシエ製薬株式会社. アセチルコリンエステラーゼ阻害剤. 特開 2016-204274(P2016-204274A), 2016-12-08.
- 79 クラシエ製薬株式会社. くすぶり炎症抑制剤. 特開 2017-71600(P2017-71600A), 2017-04-13.
- 80 クラシエ製薬株式会社. 山木瓜抽出物を含有するキサンチンオキシダーゼ阻害組成物. 特開 2014-114250(P2014-114250A), 2014-06-26.
- 81 クラシエ製薬株式会社. アロマトーゼ阻害剤. WO2009/066712, 2009-05-28.
- 82 クラシエ製薬株式会社. アロマトーゼ阻害剤. 特開 2010-59186(P2010-59186A), 2010-03-18.
- 83 クラシエ製薬株式会社. アロマトーゼ阻害剤. 特開 2010-59187(P2010-59187A), 2010-03-18.
- 84 クラシエ製薬株式会社. アロマトーゼ阻害剤. 特開 2010-59188(P2010-59188A), 2010-03-18.
- 85 クラシエ製薬株式会社. アロマトーゼ阻害剤. 特開 2010-59189(P2010-59189A), 2010-03-18.
- 86 クラシエ製薬株式会社. アロマトーゼ阻害剤. 特開 2010-59190(P2010-59190A), 2010-03-18.
- 87 クラシエ製薬株式会社. アロマトーゼ阻害剤. 日本, 特開 2010-59191(P2010-59191A), 2010-03-18.
- 88 クラシエ製薬株式会社. アロマトーゼ阻害剤. 特開 2014-189539(P2014-189539A), 2014-10-06.
- 89 クラシエ製薬株式会社. 抗癌剤. WO2013/146734, 2013-10-03.
- 90 クラシエ製薬株式会社. 抗癌幹細胞剤. 特開 2014-224085(P2014-224085A), 2014-12-04.
- 91 クラシエ製薬株式会社. 抗癌剤および副作用軽減剤. WO2015/156409, 2015-10-15.
- 92 クラシエ製薬株式会社. 血管壁強化剤、血管壁を強化する方法および血管網形成抑制剤. WO2017/061559, 2017-04-13.
- 93 クラシエ製薬株式会社. 抗癌剤、放射線増感剤および食品組成物. 特許第 6197077号(P6197077), 2017-09-13.
- 94 クラシエ製薬株式会社. アルクチゲニン高含有ゴボウシエキスを及びその製造方法. WO2010/109961, 2010-09-30.
- 95 クラシエ製薬株式会社. アルクチゲニン高含有ゴボウシエキスを及びその製造方法. 特開 2012-144558(P2012-144558A), 2012-08-02.
- 96 クラシエ製薬株式会社. アルクチゲニン高含有ゴボウシエキスを及びその製造方法. 特開 2013-189483(P2013-189483A), 2013-09-26.
- 97 クラシエ製薬株式会社. アルクチゲニン含有ゴボウシ抽出物およびその製造方法. WO2012/043549, 2012-04-05.
- 98 クラシエ製薬株式会社. リパーゼ阻害作用を有する組成物及びそれを有効成分とする脂肪吸収抑制剤. 特開 2008-74735(P2008-74735A), 2008-04-03.
- 99 クラシエ製薬株式会社. 食後血中中性脂肪濃度上昇抑制剤及び飲食品. 特開 2009-114079(P2009-114079A), 2009-05-28.
- 100 クラシエ製薬株式会社. 認知症の予防・治療に有効な組成物及びそれを含有する漢方・生薬製剤. 特開 2012-126716(P2012-126716A), 2012-07-05.
- 101 クラシエ製薬株式会社. 認知症改善剤、判定方法およびキット. 特開 2015-168646(P2015-168646A), 2015-09-28.
- 102 クラシエ製薬株式会社. 認知症改善剤、判定方法およびキット. 特開 2018-77238(P2018-77238A), 2018-05-17.
- 103 クラシエ製薬株式会社. 細胞死抑制組成物. 特開 2013-234177(P2013-234177A), 2013-11-21.
- 104 クラシエ製薬株式会社. 細胞死抑制組成物. 特開 2013-234178(P2013-234178A), 2013-11-21.
- 105 クラシエ製薬株式会社. 細胞死抑制組成物. 特開 2013-234179(P2013-234179A), 2013-11-21.
- 106 クラシエ製薬株式会社. くすぶり炎症抑制剤. 特開 2020-128438(P2020-128438A), 2020-08-27.
- 107 クラシエ製薬株式会社. 気血水バランス測定方法. 特開 2010-246739(P2010-246739A), 2010-11-04.
- 108 クラシエ製薬株式会社. 新規体質診断方法およびそれを用いたカウンセリング方法. 特開 2011-87919(P2011-87919A), 2011-05-06.
- 109 クラシエ製薬株式会社. 温裏作用の評価方法. 特開 2012-145520(P2012-145520A), 2012-08-02.
- 110 クラシエ製薬株式会社. 疲労度の測定方法. 特開 2010-246738(P2010-246738A), 2010-11-04.
- 111 クラシエ製薬株式会社. 認知機能の評価方法. 特開 2012-125558(P2012-125558A), 2012-07-05.

- 112 クラシエ製薬株式会社. 男性ホルモン減少によるうつ症状モデル動物の作製、うつ症状の評価方法及び抗うつ薬評価方法. 特開 2011-188753(P2011-188753A), 2011-09-29.
- 113 クラシエ製薬株式会社. むくみ症状モデル動物の作製方法及びむくみ治療薬の評価方法. 特開 2014-8038(P2014-8038A), 2014-01-20.
- 114 刘昌孝. 中药质量标志物(Q-marker):提高中药质量标准及质量控制理论和促进中药产业科学发展. 中草药, 2019, 50(19):4517-4518.
- 115 孙昱. 日本汉方制剂的品种情况及管理模式分析. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(8):1041-1048.
- 116 Yamada K, Sato-Miton N, Nagata J, *et al.* Health claim evidence requirement in Japan. *J Nutr*, 2008, 138(6):1192-1198.
- 117 胡琴, 汤军. 日本汉方药的发展对我国中药产业的启示. 中国医药指南, 2011, 9(15):337-338.

A Review of Patent Applications from Tsumura and Kracie – Two Japanese Kampo Medicine Companies in the Last Decade

Liu Yueqi^{1,2,3}, Su Junhui¹, Cao Junjie¹, Wang Yawen¹, Gu Hongshun⁴, Qiao Yanjiang^{1,2,3}, Xu Bing^{1,2,3}

(1. Department of Chinese Medicine Information Science, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102400, China ;2. Beijing Key Laboratory for Production Process Control and Quality Evaluation of Traditional Chinese Medicine, Beijing Municipal Science & Technology Commission, Beijing 102400, China ;3. Engineering Research Center of Key Technologies for Chinese Medicine Production and New Drug Development, Ministry of Education of People's Republic of China, Beijing 102400, China ;4. Beijing Cairui Medical Technology Research Institute Co., Ltd., Beijing 100094, China)

Abstract: Objective To summarize the patent contents applied by Tsumura pharmaceutical company and Kracie pharmaceutical company, which have the largest market share of Kampo medicine for medical use and general use, respectively, and to provide reference for the research and development of Chinese medicine and health food, and well as the intellectual property protection in China. Methods The patents applied by Tsumura pharmaceutical company and Kracie pharmaceutical company from 2008 to 2020, were retrieved on the J-PlatPat platform, the official search channel of Japan Patent Office. The patent portfolio and technological contents were analyzed. Results A total of 43 patents of Tsumura pharmaceutical company were collected. It was found that a solid patent technology system was built around the overall process quality control of Kampo medicine products. A total of 52 new patents of Kracie pharmaceutical company were collected. It revealed that Kracie was committed to the development of functional preparations and compositions, particularly in the fields of life improvement, aging prevention and anti-cancer. Moreover, Kracie created some objective methods for evaluating the product's efficacy or function. Conclusion The patent layout of Tsumura pharmaceutical company in recent ten years suggests that in the progress of modern manufacturing and internationalization of Chinese medicine, the quality-centered approaches should be taken, the concept of continuous quality improvement should be established, and the evidence chain of product effectiveness should be guaranteed. The human-centered design and development philosophy of Kampo medicines practiced by Kracie pharmaceuticals and the R&D model for precisely meeting consumer's health needs are worthy of reference.

Keywords: Kampo medicine, Overall process quality control, Prescription drug, Over the counter (OTC) drug, Patent portfolio

(责任编辑: 周阿剑、李青, 责任译审: 周阿剑, 审稿人: 王瑀、张志华)