

# Intellectual Property Analysis of Antipsychotic Drug\*

Yanjuan Pan, Lu Lu, Qiongqiong Lv, Jun Yang<sup>#</sup>

College of Pharmacy, Xinxiang Medical University, Xinxiang  
Email: <sup>#</sup>bcd2009@126.com

Received: Feb. 6th, 2012; revised: Feb. 20th, 2012; accepted: Apr. 1st, 2012

**Abstract:** Currently the number of mental illness increased in each countries and the coverage area has increased every year, where China is the hardest area. The international community attaches great importance to the study of antipsychotic drugs, which excellent drugs, which are widely used in clinical and showed efficacy, monopolize by large multinational pharmaceutical companies. This study analyzed the innovativeness on antipsychotic drugs in China, with its patent application for evaluation index. The results indicated that: 1) The development of domestic antipsychotic drugs were relatively dropped behind, in which there was a considerable gap compared with the pharmaceutical industry in China and developed countries, and the domestic companies were still more difficult to complete self-development of new drugs for quite a long time; 2) Generics development and production were the direction of domestic antipsychotic drugs, by analyzing the multinational patent expires time. In order to fill our gaps in antipsychotic drugs market, we should strengthen efforts in antipsychotic drugs of innovation and imitation.

**Keywords:** Pharmaceutical Intellectual Property; Antipsychotic Drug; Generic

## 治疗精神疾病药物知识产权分析\*

潘艳娟, 路璐, 吕琼琼, 杨俊<sup>#</sup>

新乡医学院药学院, 新乡  
Email: <sup>#</sup>bcd2009@126.com

收稿日期: 2012年2月6日; 修回日期: 2012年2月20日; 录用日期: 2012年4月1日

**摘要:** 世界各国精神病患者数量逐年上升, 覆盖地区逐年增多, 中国是精神疾病发病重灾区。国际上非常重视精神疾病治疗药物的研究, 目前临床使用广泛且疗效优良的原研治疗精神疾病药物几乎被大型跨国制药企业垄断。本研究以精神药物专利申请量为评价指标, 分析中国在精神药物研发方面的创新性。结果提示: 1) 国内精神药物研发相对滞后, 中国的制药业与发达国家和地区相比存在较大差距, 国内制药企业在精神药物研发方面进行完全自主开发新药, 在今后相当长时间内仍有一定难度; 2) 通过对跨国公司专利到期时间的分析, 仿制药开发和生产是国内在精神药物研发方面的方向之一。为了填补精神疾病药物研发的空白, 缩短与国际间差距, 我国应加强精神药物的创新和仿制力度。

**关键词:** 医药知识产权; 治疗精神疾病药物; 仿制药

### 1. 引言

精神疾病是指在各种社会、心理、生物等有害因素的不利影响下, 大脑出现紊乱, 表现为精神活动失

常, 是脑功能失常的总称。精神疾病主要分为精神病、神经官能症、人格障碍、精神发育迟滞四类<sup>[1,2]</sup>。抗精神疾病药物(antipsychotic drug), 又称精神药物, 主要是用于控制和调解患者的兴奋、妄想、幻想、幻觉等异常心理和行为, 临床上用于精神分裂症、情感性精

\*资助信息: 河南省知识产权软课题(20110602)。

<sup>#</sup>通讯作者。

神障碍之躁狂症、心因性精神障碍、躯体疾病伴发的精神障碍、脑器质性精神障碍等疾病的治疗。抗精神疾病药物主要作用于边缘系统、间脑和脑干，对觉醒的影响较少，能选择性地对抗各类精神症状。以往分为强安定剂(Major tranquilizers)和弱安定剂(Minor tranquilizers)两大类。现在国际上通用分类为：抗精神病药、抗抑郁药、抗躁狂药和抗焦虑药<sup>[3]</sup>。

据世界卫生组织称，全世界共有 15 亿人患有某种程度的精神紊乱和行为紊乱病症。以世界总人口 68 亿计，全球精神病患者平均约占 22%，比中国 1 亿患者的比例 8% 高得多。我国目前有严重精神障碍患者约 1600 万人，患病率由上世纪的 0.27% 上升至现在的 1.347%；精神病院却只有 575 家。我国有关方面对全国抑郁症患病率的最低估计为 2%，即有 2600 万抑郁症患者，直接和间接经济损失每年超过 640 亿人民币<sup>[4]</sup>。

抗精神疾病药物自 50 年代问世以来发展很快，品种和类别不断更新，已有近百种精神药物用于临床，给精神医学带来巨大变化，使许多精神疾病患者得到痊愈或为其康复创造了条件。随着精神疾病发病率的逐年上升，精神疾病治疗药物市场不断扩大，美英等老牌制药大国纷纷加快研发脚步。最新一项调查显示，在当今开发的总共 313 种精神疾病药物中，美国药物研发和生物技术公司占据了其中的 192 种<sup>[5]</sup>。目前欧洲药学界选评的 21 世纪国际精神病药物中“四大钻石药”——氯氮平、利培酮、氟罗西汀和帕罗西汀，分别是诺华、强生、礼来、葛兰素史克大型跨国制药企业开发上市的。中国的制药业起步较晚，对于精神疾病类药物的研究发展缓慢，与发达国家和地区相比存在相当大的差距，加之新药研究与创制费用太高，国内制药企业在今后相当长时间内完全自主开发新药仍存在一定难度，所以从仿制药入手，进行开发和生产是国内制药行业发展的方向之一。本文从精神药物各类代表性药物的专利情况、国内生产企业及原研企业分析，旨在为我国制药企业研发抗精神疾病药物提供借鉴<sup>[6-9]</sup>。

## 2. 方法

1) 利用中外专利搜索引擎 <http://www.soopat.com> 专利数据库平台检索所查询药品的中国专利、世界专利、化合物专利及化合物专利到期时间。选择化合物

专利为核心专利，因为一般意义上只有化合物专利对发明专利的保护范围较广且比较牢固。检索数据截止至专利申请公开或公告日为 2011-03-28。

2) 利用国家食品药品监督管理局 <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0001>(以下简称 SFDA)数据库平台进行检索所查询药品的国内生产企业名称及剂型。

3) 利用 orange book 数据库检索药品原研企业及上市情况。 <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/default.cfm>

4) 利用米内网查询即将过期的专利药物年销售收入情况。 <http://www.menet.com.cn>

## 3. 结果

### 3.1. 抗精神病药专利情况分析

在我国，用于精神病的主要药物有利培酮，奥氮平，喹硫平，阿立哌唑，齐拉西酮等。治疗精神病药物市场主要以外资企业产品为主。不过随着跨国药企专利的到期，近年国产产品优势凸显。例如：江苏豪森药业的欧兰宁市场份额显著上升，令礼来公司的再普乐倍感压力<sup>[10]</sup>。见表 1、2。

### 3.2. 抗抑郁药专利情况分析

抗抑郁药畅销产品专利保护的到期，为国内药企开发替代产品提供机会。在遵循知识产权保护原则的基础上，积极拓展非专利药品市场，应是今后开发本类药物的有效途径。见表 3、4。

### 3.3. 抗躁狂药专利情况分析

用于治疗躁狂症的药物主要指碳酸锂。有些药物如氯丙嗪、氟哌啶醇、卡马西平和丙戊酸钠虽然也可用于治疗躁狂症，但并非首选药物，而且习惯上归属其他类别(抗精神病药、抗癫痫药物)。1949 年，澳洲医生约翰·凯德(John Cade)研究并发表文章《锂治疗精神兴奋》，正式将锂引入精神科临床用于躁狂症的治疗。碳酸锂世界专利 1083 件，中国专利 49 件。目前中国有湖南千金湘江药业股份有限公司等 4 家生产碳酸锂，剂型单一(片剂)。2003 年 4 月 22 日，Ablelaboratories 公司称，FDA 已批准其生产销售碳酸锂缓释片，主要用于治疗躁狂性抑郁症的发作。

## 治疗精神疾病药物知识产权分析

**Table 1. Analysis of antipsychotic drug Chinese patent and Chinese enterprises**  
**表 1. 抗精神病药专利情况和国内生产企业分析**

品名	世界专利	中国专利	剂型*	中国生产企业
利培酮	286	18	片剂/溶液剂/供注射用的缓释微球/胶囊	珠海经济特区生物化学制药厂/常州四药制药有限公司/ 江苏恩华药业股份有限公司等
奥氮平	570	21	片剂/胶囊	常州华生制药有限公司/江苏豪森药业股份有限公司
喹硫平	238	19	片剂	苏州第壹制药有限公司/湖南洞庭药业股份有限公司
阿立哌唑	418	60	片剂/胶囊	上海中西制药有限公司/成都康弘药业集团股份有限公司/ 浙江大家制药有限公司
齐拉西酮	390	12	片剂/胶囊/注射剂	重庆圣华曦药业有限公司/江苏恩华药业股份有限公司

\*附注：剂型中不包括原料药；生产企业中不包括生产原料药的企业。

**Table 2. Analysis of original antipsychotic drugs**  
**表 2. 抗精神病药原研企业分析**

品名	利培酮	奥氮平	喹硫平	阿立哌唑	齐拉西酮
原研企业	强生	礼来	阿斯利康	日本大冢和百时美施贵宝(BMS)	辉瑞
上市时间	1993 年	1996 年	1997 年	2002 年	1988 年
上市地点	加拿大/英国	美国/欧盟	英国	美国	瑞典
是否进入中国	是	是	是	是	是
进入中国时间	1997 年	1999 年	2001 年	2007 年	2005 年
中国商品名	维思通	再普乐	思瑞康	安律凡	卓乐定

**Table 3. Analysis of antidepressant drug Chinese patent and Chinese enterprises**  
**表 3. 抗抑郁药专利情况和国内生产企业分析**

品名	世界专利	中国专利	剂型	中国生产企业
舍曲林	162	10	片剂/胶囊	哈药集团三精化学制药有限公司等 14 家
草酸艾司西酞普兰	17	4	片剂	四川新元制药有限公司
利鲁唑	286	5	片剂/胶囊	江苏恩华药业集团有限公司/万特制药(海南)有限公司
文拉法辛	691	55	片剂/胶囊	江西同和药业有限责任公司等 12 家
氟西汀	280	17	片剂/胶囊	上海中西药业股份有限公司等 9 家

**Table 4. Analysis of original antidepressant drugs**  
**表 4. 抗抑郁药原研企业分析**

品名	舍曲林	草酸艾司西酞普兰	利鲁唑	文拉法辛*	氟西汀
原研企业	辉瑞	丹麦 Lundbeck 公司	Rhone-PoulencRorer	惠氏	礼来
上市时间	1990 年	1989 年	1996 年	1994 年	1986 年
上市地点	英国	丹麦	美国	美国	比利时
是否进入中国	是	是	是	是	是
进入中国时间	1996 年	2006 年	1999 年	2001 年	1995 年
中国商品名	佐洛复	来士普	力如太	怡诺思	百忧解

\*注：文拉法辛法定行政保护期截止日期为 2007 年 6 月 23<sup>[11]</sup>。

### 3.4. 抗焦虑药专利情况分析

目前常用的抗焦虑药物专利基本到期，而焦虑障碍患者在逐年增加，抗焦虑药物市场潜力巨大。见表 5、6。

### 3.5. 其它精神药物专利情况分析

精神疾病治疗药物类别以及途径趋于多样化。多奈哌齐、司来吉兰等药物的应用为许多精神疾病患者的痊愈或康复创造了条件。见表 7、8。

**Table 5. Patent of anxiolytics and analysis of domestic producers**  
**表 5. 抗焦虑药专利情况和国内生产企业分析**

品名	世界专利	中国专利	剂型	中国生产企业
咪达唑仑	76	2	片剂/注射剂	上海罗氏制药有限公司
劳拉西洋	54	2	片剂	湖北制药有限公司、湖南洞庭药业股份有限公司
阿普唑仑	80	3	片剂/胶囊	太原市振兴制药有限责任公司等 24 家
丁螺环酮	184	6	片剂	江苏恩华药业集团有限公司、北京华素制药股份有限公司
奥沙西洋	11	1	片剂	北京益民药业有限公司

**Table 6. Analysis of anxiolytics of domestic producers**  
**表 6. 抗焦虑药原研企业分析**

品名	咪达唑仑	劳拉西洋	阿普唑仑	丁螺环酮	奥沙西洋
原研企业	罗氏	惠氏	辉瑞	百时美施贵宝	惠氏
上市时间	1982 年	1977 年	1981 年	1985 年	20 世纪 60 年代
上市地点	瑞士	日本	美国	德国	无
是否进入中国	是	是	否	否	否
进入中国时间	2002 年	1998 年	无	无	无
中国商品名	多美康	罗拉	无	无	无

**Table 7. Patent of other psychotropic drugs and analysis of domestic producers**  
**表 7. 其它精神药物专利情况和国内生产企业分析**

品名	适应症	世界专利	中国专利	剂型	中国生产企业
多奈哌齐	阿尔茨海默型痴呆症	373	29	片剂/胶囊	天津力生制药股份有限公司
司来吉兰	早期帕金森病	214	9	片剂/胶囊	南京思科药业有限公司、深圳沃兰德药业有限公司

**Table 8. Analysis of other psychotropic drugs of domestic producers**  
**表 8. 其它精神药物原研企业分析**

品名	多奈哌齐	司来吉兰
原研企业	日本卫材公司	芬兰奥立安药厂
上市时间	1997 年	1982 年
上市地点	日本	英国
是否进入中国	是	是
进入中国时间	2000 年	2000 年
中国商品名	安理申	咪多吡

### 3.6. 上述抗精神病药物的原研产品核心专利以及部分专利到期的精神疾病药物年销售收入情况分析

文章检索原研药品的核心专利及到期时间(见表 9)。图 1 和图 2 分别用折线图显示了 2000~2010 年利培酮、奥氮平、舍曲林、氟西汀、文法拉辛、阿普唑仑的年销售收入。专利到期使原研企业垄断的利培酮等药物销售收入受到不同程度的冲击<sup>[12]</sup>。

## 4. 讨论

中国疾病预防控制中心 2009 年初公布的数据显示：目前我国各类精神障碍患者已超过 1 亿人，以精神分裂症为代表的重性精神疾病患者也达 1600 万人以上。此外，存在以暴力攻击、自杀自伤等为主的心理问题行为的儿童、青少年在我国已超过 3000 万人。精神疾病是导致残疾的主要原因，前 10 位造成功能残缺的疾病中有 5 个属于精神障碍。精神疾病在我国疾病总负担中排名首位，约占疾病总负担的 20%；根据世界卫生组织推算，中国神经精神疾病负担到 2020 年将上升至疾病总负担的四分之一<sup>[14]</sup>。

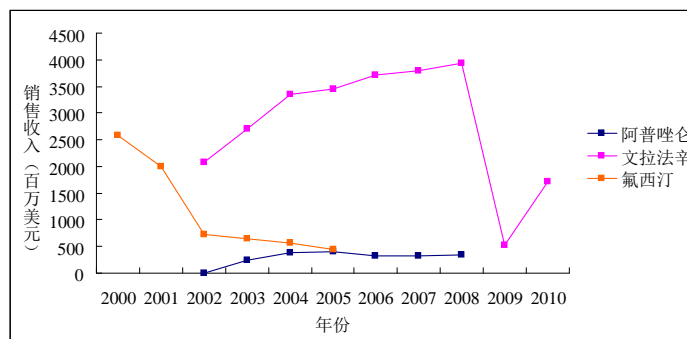
国外对于精神疾病的研究由来已久，十九世纪初期欧洲就已开始对精神疾病患者进行人口学调查。目前国外著名的跨国公司如辉瑞、礼来、强生、默克等不仅在其总部建立精神药物研究中心，而且在中国研发中心也设立了精神药物研发机构，专注于精神分裂症、抑郁症等领域的新药开发<sup>[15]</sup>。近 10 年内，特别是近 3~5 年，精神药物研究处于世界药物研发的尖端，大量新型精神药物进入临床试验，一些新药已在部分国家获准上市。2007 年森福罗、易倍申、欣百达、开浦兰、择思达等精神类药物相继进入中国<sup>[16]</sup>。

然而，国内精神药物研究相对落后。除少数单位几个课题组有精神药理研究外，没有专门的精神药物研究机构。与跨国制药企业高度重视创新药物研发相比较，国内制药企业开展治疗精神疾病药物研究几乎处于空白。面对我国各类精神疾病人数在 1 亿人以上的现实，我国治疗精神疾病药物的开发，远不能适应社会发展的需要。

近年来，受世界金融危机的影响，各国失业率不断上升，人们精神压力增大，加之全球性的人口老龄化，导致精神分裂症、抑郁症和焦虑症等精神疾病的

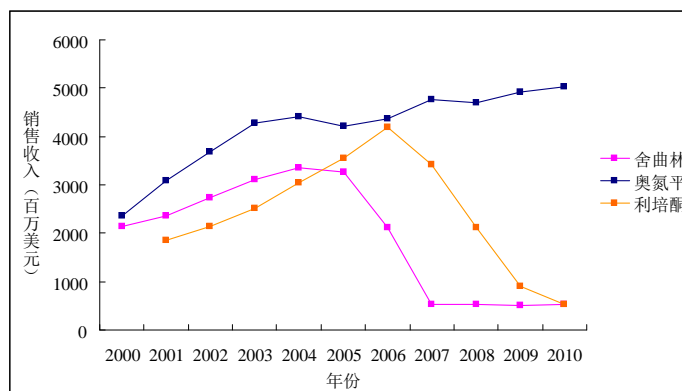
**Table 9. The core patents and its expiration time of original antipsychotic drugs**  
**表 9. 原研药品的核心专利及到期时间**

品名	核心专利	核心专利到期时间
利培酮	Process for the preparation of novel 1,2-benzisoxazol-3-yl and 1,2-benzisothiazol-3-yl derivatives	2006-9-31
奥氮平	Pharmaceutical compounds	2011-4-23
喹硫平	A process for the preparation of quetiapine and intermediates therefor	2021-1-23
阿立哌唑	Transdermal therapeutic system for the administration of partial dopamine-d2 agonists	2024-9-21
齐拉西酮	processes and intermediates for preparing 3-(1-piperazinyl)-1,2-benzisothiazole	2017-9-14
舍曲林	Process for preparing a 4,4-diphenylbutanoic acid derivative	2008-10-10
草酸艾司西酞普兰	Crystalline composition containing escitalopram	2023-2-12
利鲁唑	Improvements in and relating to the treatment of motor neurone disease.	2013-4-29
文拉法辛*	Phenethylamine derivatives	2004-6-12
氟西汀	Treatment of hypertension with fluoxetine and 1-5-hydroxytryptophane	2002-5-10
咪达唑仑	Process for the production of imidazobenzodiazepine derivatives, and intermediates for their production	2000-10-14
劳拉西泮	Solid preparation containing lorazepam	2003-1-10
阿普唑仑	Treatment of panic disorders with alprazolam	2005-4-1
丁螺环酮	Buspirone anti-anxiety method	1999-11-21
奥沙西洋	Dissolution improving ambutonium or protriptyline additives in capsule and tablet dosage forms of a benzodiazepine, such as oxazepam	1991-1-4
多奈哌齐	Stable polymorphs of donepezil (1-benzyl-4-(5,6-dimethoxy-1-indanon)-2-yl methylpiperidine) hydrochloride and process for production	2017-12-10
司来吉兰	Synergistische kombination von amantadin und selegilin	2010-8-14



\*附注：文拉法辛专利保护于 2007 年结束，同年惠氏集团申请了新型抗抑郁药专利——琥珀酸去甲文拉法辛<sup>[13]</sup>。

**Figure 1. Annual sales revenue of alprazolam, venlafaxine and fluoxetine**  
**图 1. 阿普唑仑、文拉法辛和氟西汀年销售收入**



**Figure 2. Annual sales revenue of Sertraline, olanzapine and risperidone**  
**图 2. 舍曲林、奥氮平和利培酮年销售收入**

发病率迅速上升。精神疾病药需求大，美药企争抢精神疾病药物开发，大型跨国制药企业研制一种创新性新药，需要花费 15 年左右的研发时间和数亿元资金，还要经过成千上万中化合物层层筛选和严格的临床试验才有可能获准上市，故多数精神药物价格昂贵，对于中国广大的工薪阶层来说是一笔不小的负担。但是因为精神药物的研发相对较早，部分精神药物申请专利较早，使得一些药物专利即将到期，这使仿制这些精神药物变成可能。由于安全有效地仿制药价格低廉，同时又能满足公众健康的需要，美、英、德等国家已有相对成熟的仿制药市场。美国不断地更新其仿制药的管理规划已经发展成为全球最大的仿制药市场。我国制药行业虽然起步比较早，但是能够在全世界制药行业崭露头角的企业凤毛麟角。根据本文数据统计可以看出，列举的在中国全球畅销和疗效较优地精神疾病治疗药物生产企业屈指可数，而精神疾病治疗药物市场潜力巨大，在中国市场本土精神药物短缺的情况下，中国必须重视和加快精神药物的研究开发。

从图 1 和图 2 可以看出，当药物专利即到期后，跨国公司该药年销售额开始大幅下降，因为该药专利到期导致仿制药的大量出现，使这些药物的利润被分摊。在仿制药方面，中国已经崭露头角：奥氮平是苏州礼来公司引进中国的抗精神病药，但因专利即将到期，目前江苏豪森已经开始生产同类产品，以更低廉的价格进入市场进行“产品替代”，现在已经占据中国市场大部分份额。同样的情况还出现在阿斯利康的喹硫平和西安杨森的利培酮，他们也被湖南洞庭药业和恩华药业同类产品所替代，这些莫不说明中国的医药企业已经开始重视对仿制药市场探索和开发<sup>[17]</sup>。目前国内外已有益智药(多奈哌齐、司来吉兰)用于精神疾病的辅助治疗。

对于阿立哌唑、齐拉西酮、草酸艾司西酞普兰、利鲁唑、多奈哌齐未来十年、二十年将要到期的精神药物，在国内医药企业无法承担巨额研发费用的情况下，利用国外医药巨头即将到期的药物专利开发高水平的仿制药，也不失为一条发展的捷径。国内制药行业可以充分利用现有专利信息(化合物专利及其专利群)，专利即将到期前的时间和原研药物的新剂型，抓住国家拟允许“首仿药”价格比同类产品上浮 15%~20%，且享有一段时间的价格独享权的时机，仿

制出高水平的药品；同时也可以不断开发抗精神疾病的治疗药物和治疗方法。综上所述，中国必须重视精神药物的研究开发，满足不断增长的国内精神药物市场需要。

## 5. 致谢

首先感谢我的导师杨俊教授，他严谨细致、一丝不苟的作风一直是我工作、学习中的榜样，他循循善诱的指导和不拘一格的思路给予我无尽的启迪；感谢我的同门路璐以及师妹吕琼琼对我学习、生活的帮助和支持；同时感谢河南省知识产权局软课题对本研究的资助。

## 参考文献 (References)

- [1] 陈锋, 杨俊, 张静等. 湖南省中药上市企业专利产出与经济产出的相关性研究[J]. 中国新药杂志, 2011, 20(8): 673-677.
- [2] 姜宇, 杨俊, 张静等. 中国医药专利产出与医药行业产值增长的协整分析[J]. 中南药学, 2011, 9(3): 300-302.
- [3] 陈锋, 杨俊, 张静等. 全国知名中药企业专利产出与经济产出的相关性[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(4): 257-261.
- [4] 中华人民共和国国家知识产权局. “洋中药”来袭, 传统中药如何应对?[URL], 2011. [http://www.sipo.gov.cn/mtjj/2011/201112/t20111230\\_639322.html](http://www.sipo.gov.cn/mtjj/2011/201112/t20111230_639322.html)
- [5] 姚立新. 2009 年美国药物研究与生物技术公司研发投入创记录[J]. 广东药学院学报, 2010, 26(3): 321-321.
- [6] 美国专利局网站. Orange book: Approved drug products with therapeutic equivalence evaluations [URL], 2011. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/docs/queryai.cfm>
- [7] 欧洲专利局网站[URL], 2011. [http://ep.espacenet.com/numberSearch?locale=en\\_ep](http://ep.espacenet.com/numberSearch?locale=en_ep)
- [8] 中国专利信息网站[URL], 2011. <http://www.patent.com.cn>
- [9] 新世界专利搜索[URL], 2010. <http://www.sopat.com/Patent/Result>
- [10] 医药信息网. 治疗精神分裂症药物市场新动态[URL], 2011. [http://menet.com.cn/Articles/Subject/201101/20110128160915915\\_5510.html](http://menet.com.cn/Articles/Subject/201101/20110128160915915_5510.html)
- [11] 符慧, 林春湖, 林怀洁等. 怡诺思与帕罗西汀治疗抑郁症的对照研究[J]. 实用医学杂志, 2009, 25(12): 2068-2069.
- [12] 医药信息网[URL], 1997. <http://www.menet.com.cn>
- [13] 赵蓉, 黄璐, 耿海明等. 抗抑郁药盐酸文法拉辛的研究进展[J]. 广东化工, 2009, 36(12): 98-99.
- [14] 王红梅, 刘民, 王存亮等. 某疾病预防控制中心人力资源现状及存在问题初探[J]. 首都公共卫生, 2009, 3(6): 250-255.
- [15] 姚震宇. 盘点 2010 年五大潜力重磅炸弹[J]. 中国医药工业杂志, 2010, 41(12): 952-956.
- [16] 新药信息网. 2007 年全球批准上市新药列表[URL], 2008. <http://www.newdruginfo.cn/Html/drugnews/newdrugs/47010631321.html>
- [17] 证券时报. 江苏恩华药业股份有限公司公告(系列)[URL], 2010. <http://news.163.com/10/0514/04/66K8G40C00014AED.html>