

烟酰胺单核苷酸中国专利申请分析

李扉屏¹ 宋浩雷² 王耀平³ 郭立达¹ 任璐¹ 通讯作者

(1. 河北工业职业技术学院环境与化学工程系 河北 石家庄 050091;

2. 河北亚诺生物科技股份有限公司 河北 石家庄 052165;

3. 华北理工大学药学院 河北 唐山 063210)

【摘要】烟酰胺单核苷酸是哺乳动物体内烟酰胺腺嘌呤二核苷酸补救合成途径的重要中间体,且对改善人体各项功能、抗衰老具有良好治疗作用。本文以中国知识产权局数据为样本,分析了国内外企业及研发机构在中国的专利布局情况。我国申请人基本和国外申请人同步开始烟酰胺单核苷酸技术专利布局,国内外企业都非常注重应用技术及生产技术的申请。鉴于大规模烟酰胺单核苷酸的研究及应用刚刚开始,建议国内企业充分利用先发优势,布局专利群,同时密切关注国外专利技术进展,避免潜在的侵权风险。

【关键词】烟酰胺单核苷酸;烟酰胺腺嘌呤二核苷酸;专利

【DOI】10.12252/j.issn.2096-627X.2021.04.2131

烟酰胺腺嘌呤二核苷酸NAD⁺,简称辅酶I,是哺乳动物细胞内很多脱氢酶的辅酶,连接三羧酸循环和呼吸链^[1]。由于人体95%的能量来自三羧酸循环,因此NAD⁺对人体健康发挥着根本性的影响。但是随着年龄的增长,NAD⁺在人体内的含量逐渐降低,线粒体和细胞核之间的交流受损。同时NAD⁺的减少也降低了细胞制造能量的能力,导致了人类的衰老和各种年龄相关性疾病^[2-5]。已知,在体内NAD⁺有三个独立的代谢途径即Preiss-Handler途径、从头合成途径和补救合成途径。因此,为了提高体内的NAD⁺水平,可以从这三个代谢途径入手。目前,补充NAD⁺的前体物质主要有烟酸、色氨酸、烟酰胺、烟酰胺核糖NR及烟酰胺腺嘌呤二核苷酸NMN^[6-7]。研究表明,补救合成途径生成的NAD⁺占到体内NAD⁺来源的85%,且烟酸、烟酰胺和色氨酸在摄入量上都有一定的限制水平。烟酸摄入过多会导致患者严重的潮红,烟酰胺会引起肝中毒、过多的摄取色氨酸也存在副作用。烟酰胺核糖NR通过在体内转化为NMN起到补充NAD⁺的作用,另外NR没有NMN稳定。因此,烟酰胺腺嘌呤二核苷酸是NAD⁺的重要前体。除人体外,烟酰胺腺嘌呤二核苷酸还广泛存在于牛油果、西兰花及卷心菜等水果和蔬菜中,但含量较低^[8,9]。

近年来研究发现,人为补充NMN能够修复脑损伤^[10]、改善胰岛功能、生殖系统^[11]、保护心脏^[12],对老年退行性疾病^[13,14]、癌症^[15,16]、视网膜退行性疾病、肥胖、抑郁症^[17]等均具有一定治疗作用。2015年哈佛医学院和赫曼因医学院发现NMN具有很强的抗衰老能力。因此,NMN在药物研制、功能保健食品开发及化妆品领域有广阔的应用前景。

我国是人口大国,除本国企业外,国外产品也纷纷进入我国,抢滩中国市场。由于专利具有技术和法律的双重属性,又与持有人的经济利益直接相关,因此专利不仅记录了申请人的技术研发过程,也是厂家在激烈的国际、国内市场竞争中维护自身的产品市场的重要手段^[18]。

本文从专利分析的角度,以NMN的中国专利数据为样本,从专利申请的时间分布、国别、申请人状况、技术方向等多角度详细剖析了NMN相关专利的分布状况,为我国生产企业在产品研发和专利布局的构建、完善提供参考。

一、资料与方法

(一) NMN专利来源 本文的专利数据均来自我国国家知识产权局中国专利检索系统。在中国专利检索系统中,采用关

键词“烟酰胺单核苷酸”或“NMN”进行检索,然后分别用国别代码、IPC分类号进行二次检索。所采用的IPC分类号主要有A61、A23、C07、C12。检索截止日期为2020.09.28

(二) 专利选择标准 在专利文献的筛选过程中,凡符合以下1项条件的专利需予以排除:(1)主分类号不是A61、A23、C07、C12的专利;(2)某些申请人大量集中申请,但在专利公开后实质审查前撤回的专利;(3)其他明显与主题无关的专利。

二、结果

截至到2020年9月28日,自我国申请并公开的烟酰胺单核苷酸专利总量为165项。随后采用二次检索结合国别代码、主分类号进行统计,最终得烟酰胺单核苷酸专利申请的时间分布、中国专利的地区分布及技术主题。

(一) 时间分布

专利申请量的时间分布是行业发展趋势的反应,从侧面反映了技术的发展历程。本文对检索到的烟酰胺单核苷酸专利按年代进行了统计分析,具体结果见图1。从图1数据统计得出,烟酰胺单核苷酸专利申请始于1995年,2015年以后进入快速增长期,这与2015年发现烟酰胺单核苷酸具有密不可分的关系。2020年达到了申请量的阶段性顶峰,该年专利申请量达到40项。

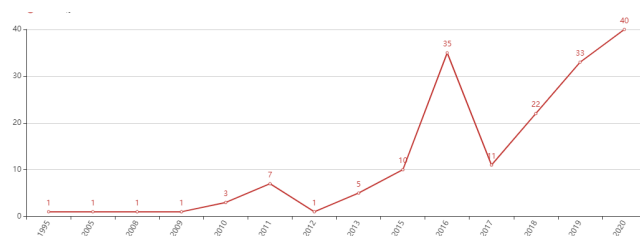


图1 烟酰胺单核苷酸中国专利申请的时间分布

(二) 区域分布

烟酰胺单核苷酸为高科技产品,且其不仅可应用于抗衰老,在化妆品、饲料等领域也有广泛的应用前景。因此烟酰胺单核苷酸的研制商都非常注重技术的国际专利布局。我国是人口大国,具有巨大的产品市场。不少国外知名厂家纷纷在我国申请专利,以保护其技术产品。按照申请人的国别进行分类,其中

美国申请专利21项，主要申请单位包括福马、基因科技有限公司、麦德龙生物科技有限公司、哈佛大学、康奈尔大学等。首个专利申请时间为2007年。日本申请专利9项，申请单位主要有东方酵母工业株式会社、三菱化学株式会社等，2014年专利申请数量达到最大6个。另外澳大利亚、瑞士、荷兰等国家企业在中国也有相关专利布局。

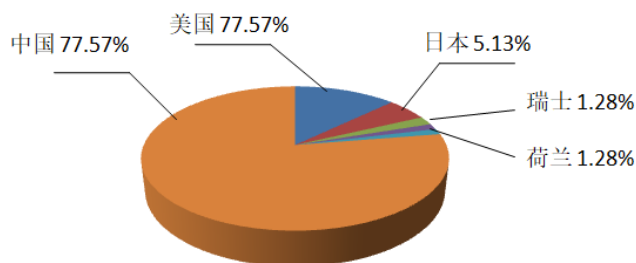


图2 烟酰胺单核苷酸专利申请人的区域分布

(三) 技术主题分析

对某个领域的专利进行技术主题分析可以很好的揭示该行业发展过程中的研究热点、前沿技术及技术空白点的情况，对于产品开发，技术升级具有指导和借鉴意义^[17]。对烟酰胺单核苷酸专利具体分析结果见表1。从表1中可以看出，专利的申请以应用技术为主，占比超过国内外申请总量的50%，但是国外专利侧重于烟酰胺单核苷酸在人类退行性疾病和相关医学病症的治疗方面，而我国专利则侧重于保健品、化妆品、食品等，这与目前国内烟酰胺单核苷酸制剂产品少，几乎没有相关临床研究的现状相符。另外，我国关于NMN生产工艺方面的专利占比也较大，主要可划分为微生物产生法^[19-21]、酶法和化学合成法^[22]三类。此外，我国在NMN相关基因及表达、纯化提取方面的专利申请也较多，而国外申请人则没有相关类别的专利申请。基于上述技术主题分析，建议我国政府积极引导、推动烟酰胺单核苷酸相关企业及科研院所开展NMN产品制剂开发及相关临床研究，促使国内企业在未来NMN竞争中获得丰厚的利润回报，同时也有益于我国人口老年性疾病的治疗，延长人口平均寿命，提高人口身体素质。

(四) 申请人分析

本文对烟酰胺单核苷酸专利的申请人按照申请量进行了排

名，找出本领域中研发活跃和创新能力强的研究机构、企业及个人，筛选出该领域的重要申请人，旨在后续对这些申请人进行持续跟踪，深入分析其专利网。按照专利申请数量前四位分别为邦泰生物工程（深圳）有限公司、福马TM有限责任公司、大连化物所、泓博元生命科技有限公司等。其中邦泰生物拥有先进过的高效生物酶催化技术平台，是国内首家实现大规模酶法生产NMN的企业。福马TM有限责任公司为美国企业，申请专利主要聚焦于医疗领域NMN的应用。

三、结论与展望

由上可以看出，目前我国医药行业科研院所、高校及相关生产、检测企业等在开展烟酰胺单核苷酸的开发时已具有较强的知识产权保护意识，专利申请数量已经达到一定规模，特别是企业的申请占比较高，这有助于知识产权的实际应用。另外，在该领域专利的申请质量较高，创新性强，在检索的专利中仅有1项实用新型，4项驳回。由于烟酰胺单核苷酸的专利自2015年才开始掀起热潮，可以预测未来进入该领域的企业及研究院所会越来越多，竞争必将会加剧，因此，建议相关企业早做专利布局，在竞争中占据有利位置。此外由于我国专利申请中设计NMN制剂的较少，建议政府层面积极引导、推动企业及科研院所开展NMN产品制剂开发及相关临床研究。另外，NMN作为新的生物制品，国外企业也纷纷进入中国市场，因此国内企业在研发过程中，应密切注意行业相关专利技术的最新进展，及时开展专利的分析和预警工作，及时调整研发方向和专利保护策略，避免潜在的侵权风险。

参考文献

[1] 云飞. 区域专利申请量预测及专利创造潜力评价研究[D]. 江苏大学, 2012.

作者简介:

李扉屏 (1976—), 女 (汉族), 实验师, 本科

通讯作者: 任璐 (1977—), 女 (汉族), 高级工程师, 研究生

基金项目: 中共河北省委机构编制委员会办公室2020年度立项课题 (编号: ZJ2020037); 2020年河北省高等学校自然科学研究重点项目 (编号: ZD2020193); 河北省钢铁焦化企业污染治理技术创新中心 (编号: SG2020220)

表1 专利的技术主题分析

项目	国内申请人数量	占申请量 %	进入中国的国外申请人数量	占国外申请比例 %
应用技术	67	52.75	32	84.21
生产工艺	19	14.96	4	10.53
基因表达	12	9.44	0	0
纯化提取	6	4.72	0	0
其他	23	18.11	2	0.05

表2 中国专利重要申请人

申请人名称	发明申请量	实用新型申请量	WIPO	法律状态			
				实审中	实审后视撤回	驳回	授权并维持
邦泰生物工程（深圳）有限公司	16	0	10	11	2	1	2
福马TM有限责任公司	8	0	0	2	1	1	4
大连化物所	6	0	0	3	1	0	2
泓博元生命科技有限公司	6	0	0	6	0	0	0