

嗜球果伞素类杀菌剂组合物专利申请现状分析

李 姮, 赵 奇 奇, 冯 姝 雯, 王 莉 敏, 康 蕾

(国家知识产权局专利局 专利审查协作北京中心, 北京 100081)

摘 要:嗜球果伞素类杀菌剂近年来发展迅猛,其专利技术的重点也从最初的化合物研发转移到组合物研发。该文从年代、国家/地区、原创地区、申请人以及类型分布入手,对检索得到的历年来国内外含嗜球果伞素类化合物的农药组合物专利申请进行分析,找出了该领域的研究热点和重点,同时基于上述结果,提出了国内相关领域的企业、机构针对这种现状应如何应对的策略性建议。

关键词:嗜球果伞素;杀菌剂;组合物;专利申请

中图分类号:S 482.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-0009(2012)20-0197-06

嗜球果伞素(Strobilurins)或称甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂,是以具有杀菌活性的天然化合物 β -甲氧基丙烯酸酯类化合物即嗜球果伞素 A(Strobilurins A)和奥德蘑菌素 A(Oudemansin A)(图 1)为模版研发的一类农用杀菌剂。经过近 20 a 的研究与应用,嗜球果伞素已成为一类重要的低毒、高活性、广谱性、内吸性杀菌剂,它不仅具有保护、治疗、铲除等作用,还对子囊菌纲、担

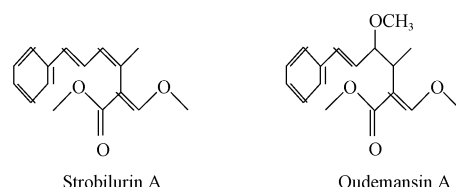


图 1 嗜球果伞素 A(Strobilurins A)和奥德蘑菌素 A(Oudemansin A)

子菌纲、半知菌纲和卵菌纲等均有良好的活性,能防治多种作物的白粉病、锈病、霜霉病和稻瘟病等病害;并且能有效防治对其它杀菌剂产生抗性的病原菌,如对抗 14-脱甲基化酶抑制剂、苯甲酰胺类、二羧酰胺类和苯并

第一作者简介:李姮(1978-),女,博士,助理研究员,现主要从事农业类专利审查工作。E-mail:liheng@sipo.gov.cn.

收稿日期:2012-06-12

[7] 张明伟,张素娟,曲章义. 哈尔滨医科大学学术论文产出与影响力研究[J]. 情报科学,2003(8):827-834.

[8] 徐云清,甘朝鹏,姚玮华,等. 河南省高校 CSSCI 论文的产出与学术影响力的比较研究[J]. 河南工业大学学报(社会科学版),2009(4):72-75.

Comparative Study on Papers Productivity and Influence Based on SCI Database of Chinese Universities' Horticultural Science

SUN Hui-jun

(China Agricultural University Library, Beijing 100193)

Abstract: Selected 30 universities with horticultural disciplines, horticultural science papers of these universities in the nearly five years and nearly a decade base on Science Citation Index (SCI) database of the United States Institute for Scientific Information (ISI). Ranked according to the papers number and in-depth analyzed the productivity and influence of the top ten universities. The results showed that the nearly five years, the horticulture field scientific research had been rapid development, especially the papers number of Nanjing Agricultural University of the fastest growing. China Agricultural University, SCI papers ranked first in the nearly five years of horticultural science, but the horticultural science was not the predominant discipline in its school. Huazhong Agricultural University, SCI papers of horticultural science output and influence were very high.

Key words: horticultural science; SCI; research papers; productivity; influence

咪唑类杀菌剂的菌株有效。其作用机理是线粒体呼吸抑制剂,通过锁住细胞色素 b 和 c1 之间的电子传递,阻止细胞能量的合成,从而抑制其线粒体呼吸达到抑菌作用。因此,啉球果伞菌素杀菌剂是目前杀菌剂研发以及专利申请的热点^[1-4]。

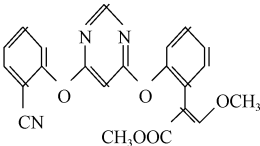
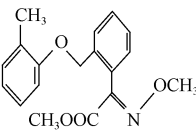
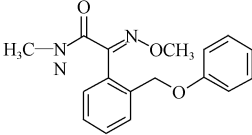
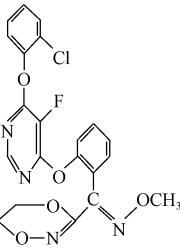
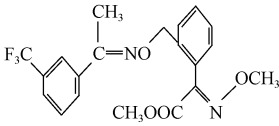
几乎全世界所有的大农药公司都参与了此类化合物的研究,迄今为止已合成类似物超过 30 000 个。先正达公司自 1992 年公布啉菌酯、1996 年上市以来,2000 年又公布了啉氧菌酯,并于 2001 年率先在德国登记。巴斯夫公司继 1996 年向市场推出啉菌酯以来,又分别于 2002、2003 和 2006 年上市了啉菌胺酯、啉菌胺和啉菌酯胺,成为成功开发此类杀菌剂最多的公司,其中的啉菌胺酯以其广谱性迅速占领市场,目前销售额已跃至 5 亿美元以上。拜耳公司 1998 年公布了啉菌酯,1999 年该产品推向市场;1994 年发现啉啉菌酯,于 2004 年投放市场;1998 年发现、2001 年上市的咪唑啉酮虽然结构上不同于 Strobilurins 类杀菌剂,但与 Strobilurins 类杀菌剂具有同样的交互抗性基团,目前该产品也归于拜耳公司。日本盐野义公司是从事该领域研究最早的公司之

一,1993 年研究发现的苯氧菌胺,1999 年上市,成为防治水稻稻瘟病的优良杀菌剂。杜邦公司新近研制的 KZ165 则属于 Strobilurins 类杀菌剂。另外还有日本宇部兴公司生产的 UBF-307,以及韩国研制的该类杀菌剂。国内研究机构也对其有研究开发,沈阳化工研究院开发的啉啉菌酯和啉啉菌胺,浙江化工研究院研发的苯啉菌酯都很有市场前途。表 1 介绍了在该领域具有重要特性的商品化和即将商品化的 Strobilurins 类杀菌剂。

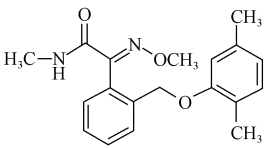
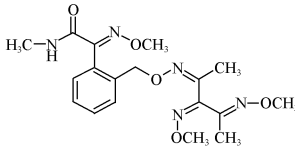
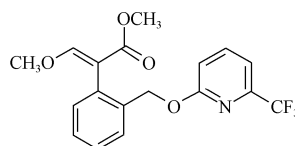
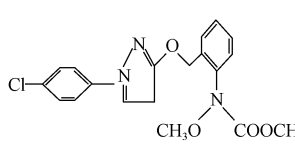
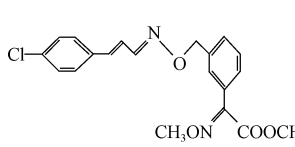
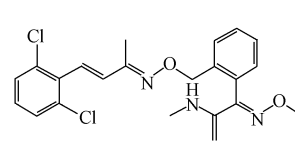
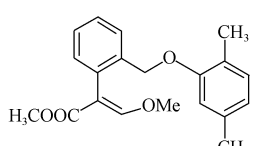
基于上述背景,该文通过对国内外含啉球果伞菌素类化合物的杀菌剂组合物专利申请进行检索,对相关专利申请的国内外分布状况和重要申请人进行分析,研究该类杀菌剂组合物研发的热点和重点,为国内相关的生产企业及科研机构提供专利信息,为他们开展技术创新提供专利权属信息和技术参考。对我国在该领域的专利申请活动给出客观定位,以期在国际化大潮下,发现国外大公司在该领域的专利申请集中类型,为我国企业走向世界提供一些有价值的信息;同时着眼于国内,分析国内该领域技术的现状并预测未来的发展趋势。

表 1

已商品化和即将商品化的主要甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂

杀菌剂名称	公司	结构	公布时间/年	首次上市时间/年	相关专利例举
Azoxystrobin (啉菌酯)	先正达		1992	1996	CZ288800
					DE19938841
					EP1294233
					WO03026421
					US20021932251
					US2003083340
Kresoxim-methyl (啉菌酯)	巴斯夫		1992	1996	US2006229450
					BG103468
					CA2317778
					CN1385070
					EP0951831
					US6451793
Metominostrobin (苯氧菌胺)	盐野义		1993	1999	EP535928
					CA2374150
					DE10144991
					CN1385070
					EP1183948
Fluoxastrobin (啉啉菌酯)	拜耳		1994	2004	BG102622
					CN1347878
					CZ9802310
					DE19716296
					DE19857963
					US6103717
Trifloxystrobin (啉菌酯)	拜耳		1998	1999	CA2457570
					DE19939841
					WO03015515

续表 1

杀菌剂名称	公司	结构	公布时间/年	首次上市时间/年	相关专利例举
Dimoxystrobin (醚菌酯)	巴斯夫		2001	2003	EP077631
Oxystrobin (肟醚菌酯)	巴斯夫		2006	2006	
Picoxystrobin (啉氧菌酯)	先正达		2000	2002	DE10019758 EP278595 DE19948590
Pyraclostrobin (唑菌胺酯)	巴斯夫		2000	2002	CA2421226 CN1385070 WO0221918
Enestrobin (烯肟菌酯)	沈阳化工研究院		1997	1997	EP936213 CN1191670
SYP-1260 (烯肟菌酯)	沈阳化工研究院		1999	1999	CN1309897
ZJ0712 (苯醚菌酯)	浙江化工研究院		2003		CN1456054 WO2004084632

1 样本构成以及分析方法

专利申请的数据来源为美国化学文摘服务社(CAS)的 Registry 和 Caplus 数据库。经过初步检索、阅读和分析,最终确定了以下几种嗜球果伞素杀菌剂的代表性品种作为待检索组合物的组分:嘧菌酯、醚菌酯、醚菌胺、噁唑菌酮、咪唑菌酮、氟嘧菌酯、苯氧菌酯、啉氧菌酯、唑菌胺酯(吡唑醚菌酯)、肟菌酯、烯肟菌酯、肟醚菌酯、唑菌酯、烯肟菌胺、苯醚菌酯、唑胺菌酯、丁香菌酯、甲香菌酯、嘧螨酯。

由于化学物质名称的多样化,容易产生漏检,而 CAS 对登记的每种化学物质(包括化合物、基因、盐、混合物)均标引了一个理论上独一无二的 CAS Registry number(CAS 登记号,简称 RN),RN 在 CAS 的数据库中是物质的系统索引词,在 CAS 标引 RN 的数据库中将其作为检索词使用,可以对化学物质进行较为快捷且精确的检索。该文以上述嗜球果伞素类杀菌剂的 RN 作入

口进行检索,获得了相关的专利文献。

该文中涉及 Caplus 数据库中公开日在 2011 年 12 月 31 日之前的专利申请文献,先经过初步浏览、统计和上述嗜球果伞素杀菌剂复配的农药活性成分类别,然后通过逐件阅读和手工筛选,累计分析专利申请文献 3 894 篇。

2 结果与分析

由于嗜球果伞素类杀菌剂的抗性发展较快,而研发新的类似化合物花费的时间和经费相对较高,因此,开发现有嗜球果伞素类杀菌剂的复配品种是各大农药公司研究的热点,特别是对于技术力量相对较为薄弱的企业,大部分都致力于研发农药复配类型的专利。

现对涉及嗜球果伞素复配类型,即含嗜球果伞素类化合物的杀菌剂组合物的相关专利申请做一个总体状况分析,包括相关专利申请的申请量分布、相关专利申请的年代分布、相关专利申请地域分布、相关专利

申请国家和地区分布。

2.1 相关专利申请的年代分布

首先对嗜球果伞菌素类杀菌剂组合物相关专利申请的申请年代进行了统计。由图2可知,嗜球果伞菌素类杀菌剂组合物的专利申请始于1993年,即化合物申请专利后的第2年,其组合物也开始申请专利。在1998、2005年出现了2个申请量的峰值,其原因是由于有新的活性较好的衍生物被研发,因此,其组合物的相关专利申请也迅速增加。对于2009年以后的申请量数据,考虑到公开时间以及数据库收录时间的原因,尚不完整,特别是2011年的申请绝大部分尚未公开,但从整体上可以判断,其依然呈现出逐年增长的趋势。

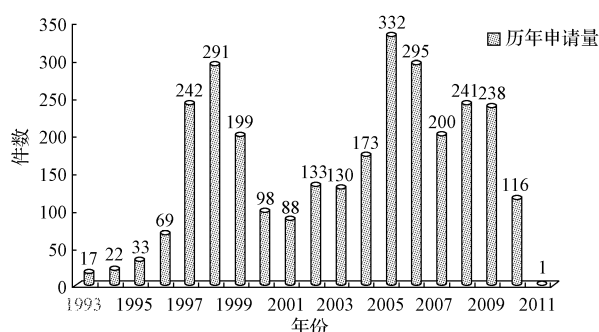


图2 嗜球果伞菌素类杀菌剂组合物专利申请的年代分布

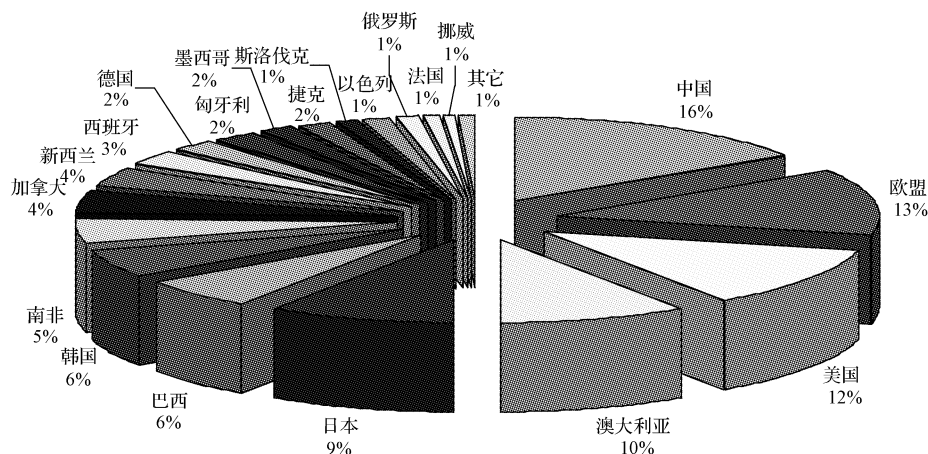


图3 嗜球果伞菌素类杀菌剂组合物专利申请国家/地区分布

2.3 相关原创专利申请的地域分布

优先权代表了一项专利申请最初在哪个国家申请,也反映了该项专利技术原创自哪个国家。从图4可以看出,嗜球果伞菌素类杀菌剂组合物原创专利技术的38%均来自于德国。毫无疑问,德国在这一研究领域的创新能力依然无人能及,其在该技术研究领域的领先地位无人能撼动,德国为嗜球果伞菌素类杀菌剂组合物原创专利技术的主要拥有者,并遥遥领先于其它国家/地区。美国和欧盟处于第2阵营,占据的比例分别为17%

2.2 相关专利申请的地区分布

由图3可知,对于嗜球果伞菌素类杀菌剂复配组合物的专利申请,申请量居前3位的分别是中国、欧盟和美国。其中,中国申请量所占的比例为16%,欧盟为13%,美国为12%。澳大利亚、日本、巴西和韩国的申请量也占到了5%以上。从以上数据可以看出,嗜球果伞菌素类杀菌剂组合物的专利申请在中国已经有了较大的数量,并且超过了美国和欧盟等国家和地区跃居世界第1位,但是,这些专利申请绝大部分为外国公司在中国申请的,并非是中国人申请的。在某些专利申请总体数量并不高的国家,如巴西和南非,由于其农业相对较为发达,因此杀菌剂具有广阔的市场,也有较大的申请量。

另一方面,由于复配类型的农药制剂在研发的时间和经费上与开发新的衍生物相比,具有较大的优势,因此,一些研发力量相对较弱的企业,特别是中国的农药企业,主要以申请复配的农药组合物专利为主。特别是近2a来,以深圳诺普信农化股份有限公司为代表的一些中国企业,开始大量申请复配的农药组合物类型的专利,沈阳化工研究院由于拥有烯肟菌酯和烯肟菌胺的专利权,也有部分的组合物申请专利。

和15%,英国、日本和中国处于第3阵营,占据的比例分别为8%、6%和5%。中国在专利原创技术中仅位居第6,可见,尽管在申请数量上有较大的增长,但是我国在该领域的技术创新能力还是非常薄弱,与德国这样的强国差距很大;同时中国与位居第2和第3位的美国 and 欧盟相比,也有很大的差距。由此可见,加强我国在嗜球果伞菌素类杀菌剂组合物的创新能力方面还需要加强研发投入,从而提升我国在该领域内的技术份额和国际竞争力。

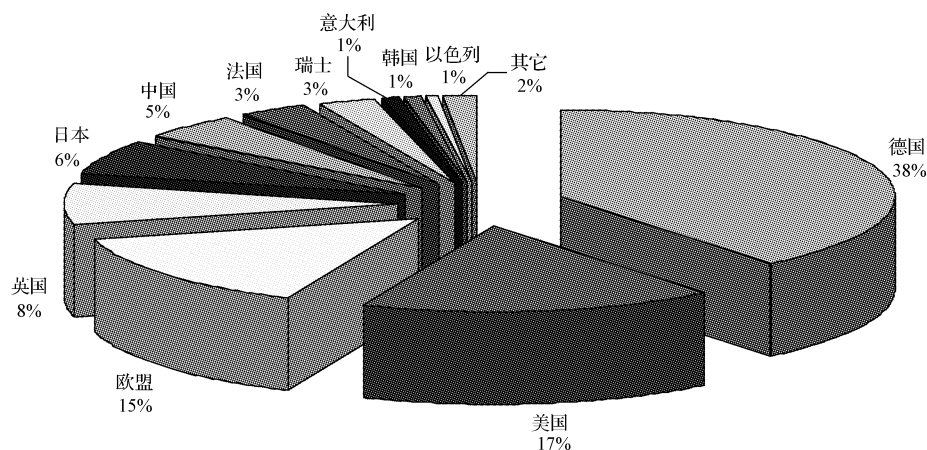


图 4 嗜球果伞菌素类杀菌剂组合物原创专利申请的地域分布

2.4 相关专利申请的申请人分布

嗜球果伞菌素类杀菌剂组合物共有 322 个申请人，大部分专利申请都分散在仅持有 1~2 件申请的申请人中，251 个申请人均申请了 1 件或 2 件专利，占到了申请人总数的 79%，33 个申请人申请了 3~4 件专利，占到了申请人总数的 10.2%。该研究以同族专利作为 1 件申请计，对申请人信息进行了归类整理，统计了申请量在 8 件以上的重要申请人。

表 2 嗜球果伞菌素类杀菌剂组合物的
重要申请人分布

序号	申请人	申请件数
1	巴斯夫公司	278
2	拜尔公司	122
3	先正达公司	62
4	深圳诺普信农化股份有限公司	32
5	杜邦公司	16
6	诺瓦提斯公司	16
7	三井化学株式会社	13
8	罗地亚化学公司	13
9	南京第一农药有限公司	12
10	陕西上格之路生物技术有限公司	10
11	安万特作物科学公司	9
12	陕西汤普森生物科技有限公司	9
13	沈阳化工研究院	8
14	陈章艳/福建新农正大	8
15	青岛星牌作物科学有限公司	8
16	陕西美邦农药有限公司	8

由表 2 可知，排在前 10 位的申请人分别为：巴斯夫公司、拜尔公司、先正达公司、深圳诺普信农化股份有限公司、杜邦公司、诺瓦提斯公司、三井化学株式会社、罗地亚化学公司、南京第一农药有限公司、陕西上格之路生物技术有限公司。其中有 3 位中国申请人，申请量分别位居第 4、9 和 10 位。此外还有 5 位中国申请人居第 12~16 位。上述申请人中，巴斯夫公司(更名前为巴斯福公司)最多，达到 278 件，其次是拜尔公司和先正达公

司，申请量分别为 122 件和 62 件，紧随其后的是深圳诺普信农化股份有限公司，申请量为 32 件，是中国申请量最大的公司。此外，杜邦公司、诺瓦提斯公司、三井化学株式会社和罗地亚化学公司也是申请量较多的外国公司。可见巴斯夫公司在该领域的主导地位是无庸置疑的，拜尔和先正达公司也占据了大部分的份额。以深圳诺普信农化股份有限公司位代表的一些中国农药企业，尽管并不拥有化合物的专利权，但积极申请相关组合物的专利。而中国的沈阳化工研究院尽管拥有多项化合物专利，但其组合物专利的申请数量仅为 8 件，不仅与国外的巴斯夫等公司相差甚远，甚至在中国的企业或研究所中，其申请量也仅仅排在第 6 位。另 1 个拥有化合物专利权的浙江化工研究院，申请数量非常少，仅为 4 件。在申请量超过 8 件的申请人中，尽管中国有 8 位之多，但其申请绝大部分都是在中国提交的国家申请，并未进入其它国家。

2.5 相关专利申请的类型分布

通过浏览专利申请的具体内容，该研究按照复配对象的类型，对专利申请进行了逐步的分类。由图 5 可以看出，嗜球果伞菌素类杀菌剂几乎可以和全部类型的杀菌剂复配，还可以和除草剂、杀虫剂复配。在与其它杀菌剂复配的专利申请中，各种类型的比例与该类杀菌剂占杀菌剂总量的百分数基本一致。杀菌剂最大的种类是三唑类，因此，嗜球果伞菌素与三唑类杀菌剂复配居第 3，达到 20%。而酰胺类，由于其包括的杀菌剂结构比较广泛，含有酰胺结构的化合物均可以归入此类，因此，与酰胺类复配的专利申请居第 2 位，达到 23%。与咪唑类、二硫代氨基甲酸酯类和噁唑类杀菌剂复配的专利申请比例均在 3%~6%之间。与其它类型杀菌剂的复配专利申请占到了 26%，居第 1。可见，与嗜球果伞菌素复配的杀菌剂分布是相当广泛的。此外，与杀虫剂和除草剂的复配也说明了嗜球果伞菌素类杀菌剂的可复配能力比较强。

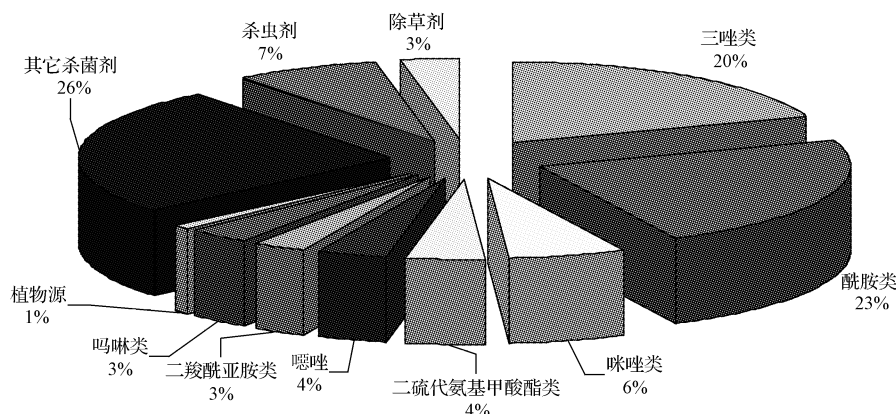


图5 嗜球果伞菌素类杀菌剂组合物的类型分布

3 展望及应对措施

嗜球果伞素类杀菌剂自上市以来,已经接受了市场考验达 15 a,在今后几年专利即将过期的前 10 个产品中,甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂占据 3 个,分列第 1、3、5 位,依次为嘧菌酯、唑菌胺酯和醚菌酯。2011 年,嗜球果伞素类杀菌剂的全球销售额估计在 16 亿美元左右。因此,如何使中国的企业能够在激烈的市场竞争中占有一席之地,通过对全球专利申请的分析,现提出如下建议,供国内的企业和科研院所参考。

3.1 扩展已有化合物专利的外延

目前,在国内仅有沈阳化工和浙江化工 2 家科研单位具有研发嗜球果伞素类衍生物的能力,并已经获得了相关化合物的专利授权。但是,这 2 家科研单位对嗜球果伞素类杀菌剂组合物的专利申请数量不是很大。因此,应积极利用自身优势,进一步加强衍生物研发,并对已经授权的化合物专利进行扩展,重点关注组合物研发,加强与其它杀菌剂复配的组合物专利申请。

3.2 准确把握专利政策,提升自身竞争力

要时刻关注国外大公司的专利申请,绕开专利壁垒,充分利用过期专利。嗜球果伞菌素类杀菌剂组合物原创专利技术的 39%均来自于德国,其次是美国、欧盟、英国和日本。中国的原创专利技术仅位居第 6,可见,尽管在申请数量上有较大的增长,但是我国在该领域的技术创新能力还是非常薄弱,与德国这样的强国差距很大。因此,国内企业在加强研发投入的同时,应当密切关注与巴斯夫、拜耳、先正达等公司申请人在中国的专利活动以及其它潜在的竞争对手,对国内外主要申请人

的专利信息加以研究并为我所用,从而提升自身的竞争力。

此外,以嘧菌酯、唑菌胺酯和醚菌酯为代表的一部分专利在今后的几年之内即将过期,特别是一部分的化合物,在中国并没有申请专利。因此,国内的企业和科研单位可积极关注即将保护期满的专利,重点研发相关的组合物。同时,由于目前的组合物专利申请重点关注对象为二元复配,因此,三元或多元复配的杀菌剂组合物研发有望成为今后的热点。

3.3 利用自身优势,加强剂型开发

目前,对嗜球果伞菌素类杀菌剂的剂型改进的专利申请量并不是很大,究其原因,可能是因为剂型的改进对药效并没有很大的影响,但这恰恰给国内企业的研发留出了一条道路。由于嗜球果伞菌素类杀菌剂的光稳定性较差,因此,好的剂型正好可以弥补这个缺陷。国内企业可以充分利用剂型开发具有的周期短、风险小、研制费用低等优势,在各方面条件成熟之后,涉足制剂领域,在现有剂型的基础上,积极开展其它新剂型的开发。

参考文献

- [1] 柏亚罗. Strobilurin 类杀菌剂研究开发进展[J]. 农药, 2007, 46(5): 289-297.
- [2] 柳爱平. Strobilurin 类生物活性化合物的研究与开发新进展[J]. 精细化工中间体, 2003, 33(2): 1-6.
- [3] 柏亚罗, 万红梅. 甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂的抗性剖析[J]. 农药, 2009, 48(2): 88-95.
- [4] 王丽, 石延霞, 李宝聚, 等. 甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂研究进展[J]. 农药科学与管理, 2008, 29(9): 24-27.

The Patent Application Analysis of Fungicide Composition Comprising Strobilurin

LI Heng, ZHAO Qi-qi, FENG Shu-wen, WANG Li-min, KANG Lei

(Patent Examination Cooperation Center of the Patent Office, SIPO, Beijing 100081)

Abstract: Strobilurin fungicides have been developed rapidly in recent years. The focus of the patent applications had been transferred from new compounds development to fungicide compositions. In order to find the focus and hot spot of these applications, the application year, country/region, priority, applicant and type of the patent applications for fungicide compositions comprising Strobilurin were reviewed. Some suggestions were given to Chinese corporations and institutes.

Key words: Strobilurin; fungicide; composition; patent application