贝舒地尔专利布局对创新药研发的启示

叶 杉，鲍粤华
（1. 杭州华东医药集团新药研究院有限公司，浙江杭州 310011；2. 杭州邦顺制药有限公司，浙江杭州 310015）

摘要：Rho 相关卷曲螺旋激酶（Rho associated coiled-coil-containing protein kinase，ROCK）2 抑制剂贝舒地尔上市与商业上的成功，意味着 ROCK2 靶点经受住了临床及市场的双重考验。此类经过临床检验且市场前景良好的靶点通常备受国内创新药企业的认可和追随，但国内 ROCK2 靶点的创新研发者寥寥。现对这一反常现象进行分析，认为贝舒地尔国内不完善的专利布局是国内创新药企业跟进少的一个重要原因，启示创新药研发中专利布局的重要作用。

关键词：贝舒地尔；专利布局；创新药；Rho 相关卷曲螺旋激酶 2
中图分类号：R95 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2023）12-1351-05
DOI：10.13683/j.wph.2023.12.019

Inspiration from the patent layout of belumosudil on research and development of innovative drugs

YE Shan, BAO Yuehua
（*1. Hangzhou Huadong Medicine Group Pharmaceutical Research Institute Co., LTD, Hangzhou 310011, Zhejiang Province, China; 2. Hangzhou Biosun Pharmaceutical Co., LTD, Hangzhou 310015, Zhejiang Province, China*）

Abstract: The listing and commercial success of belumosudil, the Rho associated coiled-coil-containing protein kinase（ROCK）2 inhibitor, means that ROCK2 target has withstood both clinical trials and test of market. Such targets that have been clinically tested and have good market prospects are usually recognized and followed by domestic innovative drug companies. However, there are few domestic innovative researchers of ROCK2 targets. This paper analyzed this abnormal phenomenon, it was believed that the incomplete patent layout of belumosudil in China was an important reason for the lack of follow-up by domestic innovative pharmaceutical companies. It was also concluded that the patent layout played an important role in the research and development of innovative drugs.

Key words: belumosudil; patent layout; innovative drug; Rho associated coiled-coil-containing protein kinase 2

2021 年，首个 Rho 相关卷曲螺旋激酶（Rho associated coiled-coil-containing protein kinase，ROCK）2 抑制剂贝舒地尔甲磺酸盐获美国 FDA 批准上市，因市场预期良好，被跨国制药公司赛诺菲收购。此类成药性经过临床检验且市场前景可期的靶点通常备受国内创新药公司追捧，但目前仅有少数公司布局 ROCK2 靶点，且其中大部分长久未更新研发进展，疑似已停止研发。这一现象不符合国内创新药研发的一般规律。本文从贝舒地尔的专利布局出发，分析导致此现象的重要原因，启示创新药研发中专利布局的重要性。

1 贝舒地尔简介

贝舒地尔由美国 Kadmon 公司开发，于 2021 年 7 月 16 日获美国 FDA 批准上市，用于治疗至少接受过 2 种系统疗法的 12 岁及以上儿童和成年慢性移植物抗宿主病（chronic graft versus host disease，cGVHD）[1]。作为目前唯一上市的选择性 ROCK2 抑制剂，贝舒地尔能减少信号转导和转录激活因子（signal transducer and activator of transcription，STAT）3 的磷酸化，加强 STAT5 的磷酸化，从而下

收稿日期：2023-09-13
作者简介：叶杉，高级工程师，研究方向：药物研发与医药知识产权。

调过度活化的T辅助细胞，并增强调节性T细胞功能，重建免疫平衡[2]。临床研究表明，接受每日贝舒地尔200 mg的患者总缓解率达到75%，其中62%缓解患者自缓解后至少12个月内未死亡或接受新的全身治疗，且耐受良好，不良反应未增加[3]。2023年8月3日，贝舒地尔正式于中国获批，用于治疗对糖皮质激素或其他系统治疗应答不充分的12岁及以上cGVHD患者。

ROCK2蛋白是具有丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶活性的Rho结合蛋白，参与细胞分裂、增殖、迁移、粘附及周期调节等多种细胞活动[4]，在调节炎症、纤维化等自身免疫性疾病中发挥重要作用[5]。白介素（interleukin，IL）-17、IL-21等促炎细胞因子、心肌素相关转录因子中促纤维化基因靶点的转录受ROCK2信号通路控制，cGVHD的发病机制与这些因子的失调有关[3]。目前国外在研及文献报导ROCK2抑制剂在心血管系统疾病、神经系统疾病、癌症、肺部疾病、代谢紊乱、肥胖、肾脏疾病及肝脏疾病等中均有潜在疗效[6]。

2021年9月，赛诺菲斥资19亿美元收购Kadmon公司，将贝舒地尔纳入管线，2022年贝舒地尔销售额达2.07亿欧元[7]。

虽然ROCK2靶点经过临床检验且市场前景良好，但国内仅有少数创新药企业跟进。整理分析相关专利信息后，笔者认为贝舒地尔短暂的专利保护期是导致国内创新药企业望而却步的重要原因。

2 贝舒地尔国内专利布局

2.1 原研公司专利情况分析

贝舒地尔的原研公司在我国境内（除港澳台外）围绕贝舒地尔共申请1件化合物专利和2件用途专利，但仅有化合物专利获得授权，详见表1。

Surface Logix公司（后被Kadmon公司收购）于2006年提交化合物专利（CN200680018211.1），保护贝舒地尔的通式化合物、具体化合物、组合物以及用途。化合物专利中受到专利保护的适应证目前研发均处于停滞状态，而已获批上市适应证cGVHD却未包括在化合物专利保护适应证中。

2013年10月，Kadmon公司同时提交2份用途专利申请。其中申请号为CN201380063931.X的专利申请要求保护贝舒地尔治疗眼部疾病的用途，此件专利因未答复审查意见被视为撤回，处于失效状态。申请号为CN201380063599.7专利申请要求保护贝舒地尔治疗包括GVHD等自身免疫性疾病的用途，这件专利经历3次实质审查及驳回后复审，都因缺乏创造性而未被授权。在驳回之后Kadmon公司虽提交4件分案申请，但授权前景依旧渺茫，目前均处于实审状态。

由于贝舒地尔不符合国内药品期限补偿要求，其化合物专利保护期将于2026年3月27日届满。因其自身免疫性疾病用途专利授权困难，可认为贝舒地尔在国内的市场独占期仅为短暂的2年。这也意味着，2026年后贝舒地尔在国内市场将直面仿制

表1 Kadmon公司贝舒地尔的国内专利

Table 1 Belumosudil associated patent of Kadmon company in China

保护主题	专利/申请号	申请日	法律状态
化合物	CN200680018211.1	2006年03月27日	授权
用途(眼部疾病)	CN201380063931.X	2013年10月07日	失效
用途(自身免疫性病症等)	CN201380063599.7	2013年10月07日	驳回失效
用途，分案	CN202110707706.1	2013年10月07日	实质审查
用途，分案	CN202110707555.X	2013年10月07日	实质审查
用途，分案	CN202110707587.X	2013年10月07日	实质审查
用途，分案	CN202110707631.7	2013年10月07日	实质审查

药竞争。

2.2 原研专利布局失误的原因

原研公司在多个适应证上开发失败使得贝舒地尔上市曲折。叠加变更研发公司、缺乏对中国专利制度的了解等因素均使得贝舒地尔在中国专利布局出现严重失误。贝舒地尔最早由 Surface Logix 公司发现，先后被用于实体瘤、动脉粥样硬化、纤维化、青光眼以及炎症疾病等的治疗开发，但都以失败告终。2011 年 Kadmon 公司获得贝舒地尔的全球独家许可。在 2011 至 2021 年，Kadmon 公司在肝纤维化、cGVHD、2 型糖尿病、多发性硬化症、狼疮性肾炎、银屑病、非酒精性脂肪型肝炎、肝细胞癌、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎及特发性肺纤维化等中进行开发，但除 cGVHD 外其他适应证均推进缓慢。

2.3 国内企业抢占专利布局

Kadmon 公司在中国除化合物与用途专利申请外，并未及时布局贝舒地尔盐型、晶型及制剂等专利，国内科研机构及仿制药企业因此得以抢先布局外围专利（表 2），也从侧面证明包括广东东阳光药业股份有限公司、上海博悦生物科技有限公司在内的多家国内药企正在从事贝舒地尔的仿制工作。其中，上海博悦在 2017 年申请贝舒地尔制备工艺专利（CN201710129822.3）且已获授权。国内企业的专利申请进一步阻碍 Kadmon 公司可能开展的专利布局。

3 国内 ROCK2 靶点专利申请及研发情况

从 ROCK2 靶点专利公开信息看（表 3），国内的北京泰德制药股份有限公司、武汉朗来科技发展有限公司、南京明德新药研发有限公司、杭州邦顺制药有限公司及成都奥睿药业有限公司等创新型企业提交 ROCK2 化合物专利申请，但仅有北京泰德与武汉朗来申请研究性新药（investigational new drug，IND）审批。

其中北京泰德的专利申请最为积极，自 2017 年起，其围绕所开发的高选择性 ROCK2 抑制剂（TDI-01）陆续布局化合物、盐酸盐水合物晶型、无水合物、一水合物晶型及纳米晶制剂专利。但根据临床研究信息，TDI-01 目前仅就特发性肺纤维化（idiopathic pulmonary fibrosis，IPF）在进行 I 期临床试验，而未有 cGVHD 临床研究的报道。武汉朗来虽提交药品研发代号为 QR056251 的 ROCK2 抑制剂的 IPF 临床申请，但并未有后续报道。

除北京泰德与武汉朗来外，国内无公司披露 ROCK2 靶点创新药的研发进展，包括申请 ROCK2 化合物或其他主题专利的创新药公司。拥有免疫抑制剂产品线或销售管道的国内大药企，如杭州中美华东制药、江苏恒瑞等，均未在 ROCK2 靶点上进行研发布局。

表 2 国内企业申请的贝舒地尔相关专利

Table 2 Belumosudil associated patents applied by domestic enterprises

专利/申请号	申请人	申请日	涉及保护主题
CN201610633490.8	上海市第十人民医院	2016年08月04日	用途(炎症性肠病)
CN201710129822.3	上海博悦生物科技有限公司	2017年03月06日	制备工艺
CN201910388936.9	南京市儿童医院	2019年05月10日	用途(慢性肾纤维化)
CN202080080622.3	广东东阳光药业股份有限公司	2020年12月22日	晶型
PCT/CN2021/140731	苏州科睿思制药有限公司	2021年12月23日	晶型
CN202210090785.0	苏州科睿思制药有限公司	2022年01月26日	晶型
CN202210191092.0	苏州科睿思制药有限公司	2022年02月28日	晶型
CN202211098861.9	药康众拓(江苏)医药科技有限公司	2022年09月08日	氘代
CN202211729167.2	中山大学附属第一医院	2022年12月30日	用途(骨关节炎)

表 3 国内企业申请的 ROCK2 专利

Table 3 ROCK2 associated patents applied by domestic enterprises

申请号	申请人	申请日	涉及保护主题
CN201780090148.0	北京泰德制药股份有限公司	2017年09月29日	化合物
CN201780090153.1	北京泰德制药股份有限公司	2017年09月29日	化合物
CN201880028332.7	北京泰德制药股份有限公司	2018年06月29日	化合物
CN202010118186.6	北京泰德制药股份有限公司	2018年06月29日	化合物、盐、组合物、用途
CN201910300698.1	武汉朗来科技发展有限公司	2019年04月15日	化合物
PCT/CN2019/083208	南京明德新药研发有限公司	2019年04月18日	化合物
PCT/CN2019/116453	北京泰德制药股份有限公司	2019年11月08日	化合物
PCT/CN2020/121388	南京明德新药研发有限公司	2020年10月16日	晶型
PCT/CN2020/128244	武汉朗来科技发展有限公司	2020年11月12日	核心化合物
CN202110776971.5	武汉朗来科技发展有限公司	2021年07月08日	化合物
CN202110993668.0	杭州邦顺制药有限公司	2021年08月27日	化合物
PCT/CN2021/115197	北京泰德制药股份有限公司	2021年08月30日	制备
PCT/CN2021/115198	北京泰德制药股份有限公司	2021年08月30日	盐酸盐水合物晶型
PCT/CN2021/129783	南京明德新药研发有限公司	2021年11月10日	化合物
CN202210214601.7	杭州邦顺制药有限公司	2022年03月04日	化合物
PCT/CN2022/119256	北京泰德制药股份有限公司	2022年09月16日	用途(新型冠状病毒感染)
PCT/CN2022/119269	北京泰德制药股份有限公司	2022年09月16日	无水合物和一水合物
PCT/CN2022/123073	武汉朗来科技发展有限公司	2022年09月30日	制备工艺
PCT/CN2022/131872	北京泰德制药股份有限公司	2022年11月15日	纳米晶型
CN202211486877.7	成都奥睿药业有限公司	2022年11月24日	化合物

4 贝舒地尔在美国的专利保护及美国 ROCK2 的研发情况

在美国，贝舒地尔的化合物专利享受 1 142 天的专利期限补偿，保护期至 2029 年 10 月 30 日届满 [8]，此外其 GVHD 用途专利也获得专利授权，可保护至 2035 年 4 月 9 日 [9]，均极大延长贝舒地尔的市场独占期。

2021 年 2 月，北京泰德以 5.175 亿总额将在研的 TDI-01 除中国区以外的所有开发商业化权利独家许可给美国 Graviton 公司。除 Graviton 外，还有多家公司正在进行 ROCK2 靶点药物的开发，其中 RXC-007 已推进至临床Ⅱ期。

正是因为贝舒地尔在美国具有近 14 年的市场独占期，得以被赛诺菲公司收购，同靶点创新药也因此被积极推进。

5 讨论

创新药一般采用专利布局形成专利网，对其药品相关技术进行专利权的全面独占，从而延长药物专利保护期，以保障其市场独占而延长药品的生命周期，实现企业的利益最大化。在专利布局时常以化合物为核心，并对化合物盐、晶型、医药用途、制备方法、制剂、联合用药、检测分析方法、前药、代谢物、氘代物以及中间体等进行全方位布局。但 Kadmon 公司在国内并未围绕贝舒地尔进行完善的专利布局，而提出涉及晶型、盐型及制剂等能维持药品独占地位的专利申请。

Kadmon 公司被赛诺菲收购及被北京泰德高价卖出其在研药品的海外权益，都印证 ROCK2 靶点具有良好的市场预期，且其疗效已被证实。赛诺菲公布的财务数据证实收购贝舒地尔已获得积极的市场回报。

贝舒地尔的专利布局存在较大失误，导致市场独占期过短，仿制药会先于国内企业的创新药上市。而一旦仿制药上市，贝舒地尔及其同靶点创新药的

销量和利润将悬崖式下降，不足以反哺创新药的研发投入。这也是国内跟进 ROCK2 创新药研发的企业较少、更难见国内研发巨头的重要原因。由此可见，短暂的市场独占期不仅影响贝舒地尔在国内的市场前景，还会压缩国内同靶点其他创新药的市场空间。

6 结语

创新药在研发过程中所投入时间、经费及承受风险远高于仿制药，当原研药失去专利保护时，大量仿制药上市会引起药物价格大幅下降，同靶点创新药将很难收回研发投入。故即使靶点、药物再好但专利保护时间较短时，创新药公司也不会跟入。反之，对于创新药公司，为保证自身药物的市场独占性并防止被仿制，除技术壁垒外，专利是最有力的手段。

专利布局对创新药非常重要，专利布局出现失误会导致严重损失。创新药公司需做好专利布局，要将化合物、盐、制剂及用途等各类关键专利的申请时间拉开，形成时间阶梯，以延长药物生命周期。

参考文献：

[1] Taylor B, Cohen J, Tejeda J, *et al.* Belumosudil for chronic graft-versus-host disease[J]. Drugs Today (Barc), 2022, 58(5): 203-212.

[2] Flynn R, Paz K, Du J, *et al.* Targeted Rho-associated kinase 2 inhibition suppresses murine and human chronic GVHD through a Stat3-dependent mechanism[J]. Blood, 2016, 127(17): 2144-2254.

[3] Przepiorka D, Le RQ, Ionan A, *et al.* FDA approval summary: belumosudil for adult and pediatric patients 12 years and older with chronic GVHD after two or more prior lines of systemic therapy[J]. Clinical Cancer Res, 2022, 28(12): 2488-2492.

[4] Zanin-Zhorov A, Blazar BR. ROCK2, a critical regulator of immune modulation and fibrosis has emerged as a therapeutic target in chronic graft-versus-host disease[J]. Clin immunol, 2021, 230: 108823.

[5] Loirand G. Rho kinases in health and disease: from basic science to translational research[J]. Pharmacol Rev, 2015, 67(4): 1074-1095.

[6] Sharma P, Roy K. Rock-2-selective targeting and its therapeutic outcomes[J]. Drug Discov Today, 2020, 25(2): 446-455.

[7] Sanofi Corp. Strong sales performance and double digit EPS growth marking the achievement of the 2022 profitability milestone[EB/OL]. (2023-02-03)[2023-09-10]. https://ml-eu.globenewswire.com/Resource/Download/d262b473-3732-4b2e-bdd3-35c114256045.

[8] Bartolozzi A, Campbell S, Foudoulakis H, *et al*. Pharmacokinetically improved compounds: US, 8357693B2[P]. 2013-01-22[2023-09-10]. https://image-ppubs.uspto.gov/dirsearch-public/print/downloadPdf/8357693.

[9] Zanin-Zhorov A, Blazar BR, Flynn R. Treatment of GVHD: US, 11311541B2[P]. 2022-04-26[2023-09-10]. https://image-ppubs.uspto.gov/dirsearch-public/print/downloadPdf/11311541.

（编辑：沈　盈）