·新药述评与论坛·

德曲妥珠单抗的专利布局分析

冯晓亮,吴至芳
(国家知识产权局专利局专利审查协作北京中心,北京 100160)

[摘要] 德曲妥珠单抗在人表皮生长因子受体2(HER2)相关肿瘤治疗中具有广阔的应用前景,对其专利信息的分析有助于此类药物的研发和创新。通过专利检索与文献研究,德曲妥珠单抗中曲妥珠单抗的分子专利期限已届满。连接子、毒素药物的相关专利仍然有效。德曲妥珠单抗的相关专利全部有效,专利布局结构合理,采取"结构-工艺-适应证-联合用药"的递进式申请策略,持续延长专利生命。从专利分析角度,为创新主体提供新药研发思路:① 充分利用专利期限届满的抗体药物。② 保留连接子中的马来酰亚胺基己酸-甘氨酸-甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸(GGFG)四肽,实质性改进其他部分的分子结构。以瑞康曲妥珠单抗为例,通过创造性的结构修饰,有希望突破德曲妥珠单抗的专利壁垒。

[关键词] 德曲妥珠单抗;甘氨酸-甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸四肽;抗体药物偶联物;专利布局;新药研发
[中图分类号] R95 [文献标志码] A [文章编号] 1003-3734(2026)17-1803-08

Analysis on the patent layout of trastuzumab deruxtecan

FENG Xiao-liang, WU Zhi-fang
(*Patent Examination Cooperation (Beijing) Center of the Patent Office, CNIPA, Beijing* 100160, *China*)

[**Abstract**] Trastuzumab Deruxtecan has broad application prospects in the treatment of HER2-related tumors. The analysis of patent information can facilitate the research and innovation of this class of drugs. Through patent search and literature review, the molecular patents for the trastuzumab component have expired. The related patents for the linker and the cytotoxic drug remain valid. All the related patents of trastuzumab deruxtecan are valid, and its patent layout structure is reasonable. A progressive application strategy of "structure-process-indication-combination therapy" has been adopted to continuously extend the patent life. From the perspective of patent analysis, this provides new drug research pathways for innovative entities. First, make full use of the antibody drugs whose patent terms have expired; second, retain the GGFG tetrapeptide in the linker and substantially improve the molecular structure of other parts. Taking trastuzumab rezetecan as an example, through creative structural modifications, this strategy is expected to break through the patent barriers of trastuzumab deruxtecan.

[**Key words**] trastuzumab deruxtecan; GGFG; antibody drug conjugate; patent layout; new drug research

德曲妥珠单抗是第一三共公司(Daiichi Sankyo)研发的抗体药物偶联物(antibody drug conjugate, ADC)药物,通用名为trastuzumab deruxtecan,缩写为T-DXd,商品名为优赫得(Enhertu),研发代号为DS-8201。德曲妥珠单抗的结构组成为:曲妥珠单抗(trastuzumab)-连接子-氨甲基-DXd,如图1所示[1]。其中连接子的结构组成为:马来酰亚胺基己酸-甘氨酸-甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸(GGFG)四肽。"连接子-氨甲基-DXd"的结构部分称为德鲁替康(deruxtecan)。其中DXd(如图2所示)为毒素药物部分,其为DNA拓扑异构酶Ⅰ(topoisomerase Ⅰ, TOP1)的抑制剂、喜树碱(camptothecin, CPT)的类似物,属于依喜替康(exatecan,如图3所示)的衍生物。

[作者简介] 冯晓亮,男,硕士,副研究员,研究方向:医药领域知识产权审查与分析。E-mail:fengxiaoliang@cnipa.gov.cn。共同第一作者:吴至芳,女,博士,知识产权师,研究方向:医药领域知识产权审查与分析。E-mail:wuzhifang@cnipa.gov.cn。

[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.17.002

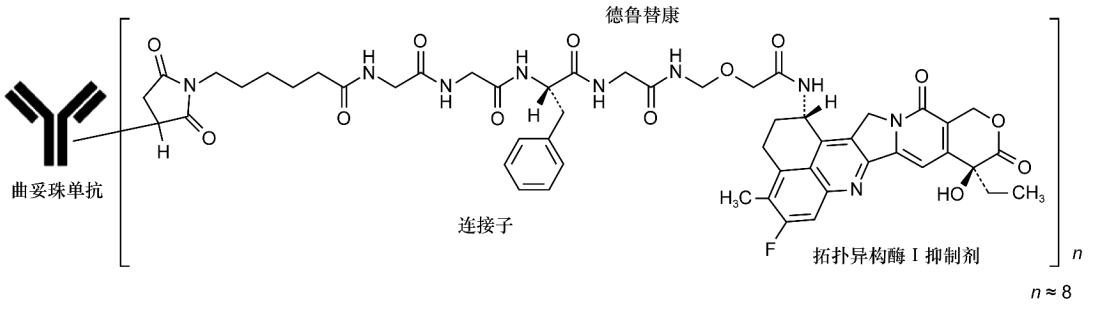


图 1 德曲妥珠单抗的结构

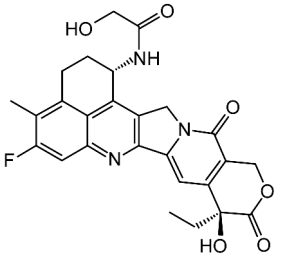


图 2 DXd 的结构

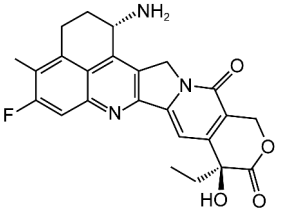


图 3 依喜替康的结构

德曲妥珠单抗于 2019 年 12 月在美国首次批准上市,用于治疗人表皮生长因子受体 2(HER2)阳性乳腺癌。截至 2025 年,德曲妥珠单抗在美国获批的适应证还包括 HER2 低表达乳腺癌、*HER2* 突变非小细胞肺癌、HER2 阳性胃癌、HER2 阳性实体瘤[2-6]。2023 年 2 月,德曲妥珠单抗在中国获批上市,截至 2025 年已批准用于治疗 HER2 阳性乳腺癌、HER2 低表达乳腺癌、HER2 阳性胃癌、*HER2* 突变非小细胞肺癌。

对比同种类药物,德曲妥珠单抗在肿瘤临床治疗方面展现出显著的疗效[7-8]。行业内对德曲妥珠单抗的相关研究越来越多,包括结构改造或 Me-Better 药物等[9-12]。鉴于此,有必要对德曲妥珠单抗的专利保护状况进行梳理,包括专利的保护范围、法律状态、专利申请策略和专利布局等。这有助于创新主体在研发 ADC 新药时,提前规避专利侵权风险,并从专利数据中挖掘可行的研发方向。

数据与方法

1 数据来源

本文的专利文献从 incoPat 专利数据库(https://www.incopat.com/)和 STN 数据库(https://www.stn.org/)中检索获得。incoPat 专利数据库收录了全球 171 个国家/组织/地区的专利信息 1.9 亿余件,属于专利检索和分析中常用的工具平台[13]。STN 数据库收录了超过 200 个科学和技术数据库,尤其以化学和生命科学领域为主,属于化学药物相关文献检索的有力工具[14]。

2 检索方法

在 incoPat 专利数据库中采用①关键词 + 分类号相结合和②申请人追踪的检索策略。检索关键词包括:HER2、表皮生长因子受体 2、epidermal growth factor receptor 2、ErbB2、EGFR2、CD340、p185、抗体、antibody、免疫球蛋白、单克隆抗体(mAb)、抗体药物偶联、抗体药物缀合、antibody drug conjugate、ADC、德曲妥珠单抗、Enhertu、DS-8201、依喜替康、Exatecan、GGFG、Gly-Gly-Phe-Gly、甘氨酸-甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸。检索分类号包括 IPC 分类号和 CPC 分类号。IPC 分类号包括:A61K39、C07K16、C12N5、C12N15、C12P21。CPC 分类号包括:A61K2039、A61K47、A61K49、A61K51、C07K2316、C07K2317、C12N9、C12N2810。申请人追踪的关键词包括:第一三共公司、Daiichi Sankyo。

在 STN 数据库中采用 CAS 号追踪的检索策略,CAS 号包括:1826843-81-5(德曲妥珠单抗)、1599440-13-7(德鲁替康)、1599440-33-1(DXd)、171335-80-1(依喜替康)、2413428-36-9(马来酰亚胺基己酸-GGFG 四肽)、200427-88-9(GGFG 四肽)。

检索截止时间为 2025 年 7 月 10 日。

3 分析方法

对于德曲妥珠单抗按照 ADC 的结构,采用先分段、后整体的分析方式。分段的方法通过 ADC 中不同的功能单元来划分。对于 ADC 中的 3 个部分“mAb、连接子(linker)、毒素药物(cytotoxic drug,也称为载荷药物/payload)”分别进行研究[15]。

采用文献分析法,对检索得到的专利文献资料进行系统性的筛选、整理、分析和研究,以获取与德曲妥珠单抗的整体及其各部分相关的专利文献,提取专利的同族信息、法律状态和届满日期,确定权利要求的保护范围,挖掘专利申请策略和专利布局等深层次的信息。

结　果

1 与曲妥珠单抗相关的重点专利

德曲妥珠单抗中的单克隆抗体部分为基因泰克公司(Genentech)研发的曲妥珠单抗(trastuzumab),商品名为 Herceptin、赫赛汀。曲妥珠单抗靶向结合人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2,HER2,也称 ErbB2、EGFR2、CD340、p185 等)抗原。该公司于 2009 年被罗氏公司(Roche)收购。

表 1 列举了与曲妥珠单抗相关的重点专利,共有 2 项专利族。根据表中的专利文献(下文中以表格中的编号来代替专利文献),基因泰克公司首先针对 HER2 蛋白制备鼠源杂交瘤细胞,再从中筛选得到抗原结合活性最好的鼠源抗体,研发代号为 4D5(涉及专利 1-1),然后进行人源化改造,将鼠源抗体 4D5 中的 CDR 区替换到人抗体中的 CDR 区,并定点突变框架区中的若干氨基酸残基,从而得到抗 HER2 的人源化抗体,研发代号为 HuMAB4D5-8(涉及专利 1-2)。由于上述专利的申请时间较早,目前于美国、欧洲、日本的专利期限已届满,处于失效状态。

表 1 与曲妥珠单抗相关的重点专利

编号	申请日及国际申请	发明名称	同族专利	法律状态	届满日期
1-1	1989-01-05 WO8906692A1	抑制生长因子受体功能治疗肿瘤的方法	US5772997A JP3040121B2	失效 失效	2015-06-30 2009-01-05
1-2	1992-06-15 WO9222653A1	人源化抗体的制备方法	US5821337A EP0590058B1 JP4124480B2	失效 失效 失效	2015-10-13 2012-06-15 2012-06-15

在同一项同族专利中,如果存在,则仅列举国际申请和中国、美国、欧洲、日本的部分“授权专利”及其相关信息;失效:到检索截止日时专利已经失效的法律状态;有效:到检索截止日时专利仍然有效的法律状态;届满日期:专利期限届满或预计届满的日期。下同

2 与连接子相关的重点专利

德曲妥珠单抗中的连接子部分“马来酰亚胺基己酸-GGFG 四肽”还可以进一步拆分成“马来酰亚胺基己酸”和“GGFG 四肽”2 个部分。“马来酰亚胺基己酸”部分通过 Michael 加成反应与抗体上半胱氨酸残基的硫醇基团偶联,形成硫代琥珀酰亚胺键。这种连接技术反应快速、特异性强、条件温和,已广泛应用于 ADC 的制备工艺中[16]。

表 2 列举了与连接子相关的重点专利,共有 3 项专利族。专利 2-1 涉及药物复合物,在多糖载体上连接 GGFG 四肽和依喜替康的衍生物。专利 2-2 涉及 ADC,其包括抗体、马来酰亚胺基己酸、连接子 GGFG 四肽和毒素药物。专利 2-3 涉及 ADC 的连接子,马来酰亚胺基己酸-GGFG 四肽-NH-CH_2-O-CH_2-COOH。该结构正好是德曲妥珠单抗中的德鲁替康去除了依喜替康之后剩下的部分。专利 2-1、2-2 的申请时间较早,目前中国、美国、欧洲、日本的专利期限已届满,处于失效状态。专利 2-3 的申请时间较晚,目前中国、美国、欧洲、日本的专利仍然有效。

表 2 与连接子相关的重点专利

编号	申请日及国际申请	发明名称	同族专利	法律状态	届满日期
2-1	1999-05-21 WO9961061A1	药物复合物	CN1250293C US6835807B1 JP4560210B2	失效 失效 失效	2019-05-21 2012-12-28 2013-07-30

续表 2

编号	申请日及国际申请	发明名称	同族专利	法律状态	届满日期
2-2	2004 - 11 - 05 WO2005081711A2	能与配体偶联的单甲基缬氨酸化合物	CN1938046B US10808039B2 EP1725249B1 JP5020636B2	失效 失效 失效 失效	2024 - 11 - 05 2024 - 11 - 05 2024 - 11 - 05 2024 - 11 - 05
2-3	2013 - 10 - 10 WO2014057687A1	ADC	CN113929738B US12186310B2 EP3342785B1 JP6952835B2	有效 有效 有效 有效	2033 - 10 - 10 2033 - 10 - 10 2033 - 10 - 10 2033 - 10 - 10

3 与毒素药物相关的重点专利

德曲妥珠单抗中的毒素药物部分 DXd 是第一三共公司研发的喜树碱衍生物。以喜树碱的母核结构为基础,已有多种衍生物应用于临床治疗,包括伊立替康(irinotecan,代号 CPT11)、拓扑替康(topotecan,TPT)、贝洛替康(belotecan)等[17]。

表 3 列举了与毒素药物相关的重点专利,共有 3 项专利族。专利 3-1 涉及六环化合物,其包括关于依喜替康的马库什权利要求,涵盖的保护范围比较大。专利 3-2 涉及六环化合物,欧洲、日本的同族专利中仍然包括涉及依喜替康的马库什权利要求,而美国的同族专利中仅保护依喜替康本身。专利 3-3 涉及 ADC 的毒素药物,保护 DXd 本身。专利 3-3 的申请时间较晚,目前美国、日本的专利仍然有效。

表 3 与毒素药物相关的重点专利

编号	申请日及国际申请	发明名称	同族专利	法律状态	届满日期
3-1	1988 - 06 - 26 无	六环喜树碱衍生物	US4939255A EP296597B1 JP2540357B2	失效 失效 失效	2008 - 06 - 16 2008 - 06 - 23 2007 - 07 - 08
3-2	1991 - 12 - 04 无	六环化合物	US5658920A EP0495432B1 JP3008226B2	失效 失效 失效	2009 - 08 - 19 2012 - 01 - 13 2008 - 12 - 03
3-3	2013 - 10 - 10 WO2014057687A1	ADC	US10973924B2 JP6186045B2	有效 有效	2033 - 11 - 28 2033 - 10 - 10

4 与德鲁替康、德曲妥珠单抗相关的重点专利

德曲妥珠单抗将曲妥珠单抗、马来酰亚胺基己酸、GGFG 四肽、氨甲基-DXd 依次共价连接,形成一种新的化学分子。第一三共公司利用毒素药物 DXd 和德鲁替康形成平台技术,在后续不断开发 ADC 新药。

表 4 列举了与德曲妥珠单抗相关的重点专利,共有 31 项专利族。可以大致分为四方面:① 药物基础性专利;② 制备方法类专利;③ 制剂、治疗类专利;④ 联合用药类专利。

表 4 德曲妥珠单抗相关的重点专利

编号	申请日及国际申请	发明名称	同族专利	法律状态	届满日期
4-1	2013 - 10 - 10 WO2014057687A1	ADC	CN104755494B US10117952B2 EP2907824B1 JP5953378B2	有效 有效 有效 有效	2033 - 10 - 10 2033 - 10 - 10 2033 - 10 - 10 2038 - 10 - 10
4-2	2013 - 10 - 17 WO2014061277A1	与亲水结构的接头连接的 ADC	US9872924B2 EP2910573B1	有效 有效	2033 - 10 - 17 2033 - 10 - 17
4-3	2015 - 01 - 28 WO2015115091A1	抗 HER2 ADC	CN105829346B US10118972B2 EP3101032B1 JP5998289B2	有效 有效 有效 有效	2035 - 01 - 28 2035 - 01 - 28 2035 - 01 - 28 2040 - 01 - 28

续表 4

编号	申请日及国际申请	发明名称	同族专利	法律状态	届满日期
4-4	2015－04－06 WO2015155976A1	抗 HER2 ADC	US11185594B2 EP3130608B1 JP6861777B2	有效 有效 有效	2035－04－06 2035－04－06 2035－04－06
4-5	2016－06－28 WO2017002776A1	用于选择性制备 ADC 的方法	CN107922477B US11173213B2 EP3315512B1 JP6787890B2	有效 有效 有效 有效	2036－10－25 2037－09－16 2036－06－28 2036－06－28
4-6	2017－10－05 WO2018066626A1	ADC 治疗耐药性癌症	无	无	无
4-7	2017－12－11 WO2018110515A1	ADC 和免疫检查点抑制剂的组合	US11273155B2	有效	2038－07－08
4-8	2018－08－22 WO2019039483A1	ADC 制剂及其冻干方法	CN110944667B JP7204651B2	有效 有效	2039－02－26 2039－04－08
4-9	2018－08－30 WO2019044946A1	制备 ADC 的新方法	CN111065621B US11318212B2 JP7248578B2	有效 有效 有效	2038－08－30 2039－01－11 2039－02－01
4-10	2018－08－30 WO2019044947A1	ADC 的改进制备方法	US11945882B2 JP7366745B2	有效 有效	2038－08－30 2038－08－30
4-11	2019－05－27 WO2019230645A1	ADC 治疗 HER2 突变的癌症	JP7441165B2	有效	2039－05－27
4-12	2019－07－24 WO2020022363A1	用于制备 ADC 的方法	JP7674542B2	有效	2039－07－24
4-13	2019－07－26 WO2020022475A1	识别 ADC 的蛋白	CN112533958B JP7406488B2	有效 有效	2039－07－26 2039－07－26
4-14	2019－07－30 WO2020027100A1	ADC 治疗转移性脑肿瘤	US12220604B2 JP7473474B2	有效 有效	2042－03－19 2039－07－30
4-15	2019－08－05 WO2020031936A1	ADC 和微管蛋白抑制剂的组合	JP7458981B2	有效	2039－08－05
4-16	2019－12－10 WO2020122034A1	ADC 和 PARP 抑制剂的组合	JP7608164B2	有效	2039－12－10
4-17	2019－12－20 WO2020130125A1	ADC 和激酶抑制剂的组合	无	无	无
4-18	2021－06－23 WO2021260578A1	ADC 和 CDK9 抑制剂的组合	无	无	无
4-19	2021－06－23 WO2021260579A1	ADC 和 ATR 抑制剂的组合	无	无	无
4-20	2021－06－23 WO2021260580A1	ADC 和 ATM 抑制剂的组合	无	无	无
4-21	2021－06－23 WO2021260582A1	ADC 和 Aurora B 抑制剂的组合	无	无	无
4-22	2021－06－23 WO2021260583A1	ADC 和 DNA-PK 抑制剂的组合	无	无	无
4-23	2021－07－19 WO2022019259A1	ADC 和 HER 二聚化抑制剂的组合	无	无	无
4-24	2021－09－11 WO2022054009A2	ADC 治疗癌症的评分方法	无	无	无
4-25	2021－10－08 WO2022074617A1	ADC 和 PARP1 抑制剂的组合	无	无	无
4-26	2021－11－10 WO2022102634A1	ADC 与抗 SIRP 抗体的组合	无	无	无

续表 4

编号	申请日及国际申请	发明名称	同族专利	法律状态	届满日期
4-27	2023－05－10 WO2023218378A1	ADC 与 CD47 抑制剂的组合	无	无	无
4-28	2023－07－27 WO2024023750A1	ADC 和双特异性检查点抗体的组合	无	无	无
4-29	2024－06－28 WO2025005240A1	使用活性炭纯化 ADC 的制备方法	无	无	无
4-30	2024－10－23 WO2025088496A1	ADC 和抗 PD-1/TIM-3 双特异性抗体的组合	无	无	无
4-31	2024－12－04 WO2025120513A1	ADC 和 PARP1 抑制剂的组合	无	无	无

专利 4-1 涉及 ADC，其包括抗体、连接子（马来酰亚胺基己酸-GGFG 四肽-氨甲基）和毒素药物 DXd。在独立权利要求中，抗体没有限定靶点名称，没有限定分子结构。ADC 中只限定了连接子和毒素药物的分子结构。按照权利要求的限定，无论抗体的靶点是何种类型的抗原，该专利均可保护包含上述连接子和毒素药物的 ADC。基于此，专利 4-1 已然成为第一三共公司旗下以德鲁替康为基础的一系列 ADC 药物管线共同的基础性专利。专利 4-3 涉及抗 HER2 ADC，其包括 HER2 抗体、连接子（马来酰亚胺基己酸-GGFG 四肽-氨甲基）和毒素药物 DXd。该专利中明确限定了 HER2 靶点，因而其成为德曲妥珠单抗的基础性专利。专利 4-2、4-4 的保护范围分别与专利 4-1、4-3 的保护范围基本一致。专利 4-2 的申请日比专利 4-1 的申请日晚 7 d，专利 4-4 的申请日比专利 4-3 的申请日晚 68 d。

专利 4-13 涉及抗 HER2 ADC 中毒素药物的数量，即药物抗体比（drug-to-antibody ratio，DAR）。专利 4-5、4-12 涉及抗 HER2 ADC 的制备方法。专利 4-9 涉及毒素药物 DXd 和德鲁替康的制备方法。专利 4-29 涉及使用活性炭材料纯化 ADC 的制备方法。

专利 4-8 涉及药物制剂及其具体的组成成分。专利 4-10 涉及连接子-毒素药物的晶体结构。专利 4-11 涉及治疗 *HER2* 突变的癌症。专利 4-14 涉及新的适应证——转移性脑肿瘤。专利 4-24 涉及抗 HER2 ADC 治疗的评估方法。

专利 4-6 涉及药物组合物，德曲妥珠单抗与罗氏公司的 ADC 药物“恩美曲妥珠单抗”联合用药，治疗对抗 HER2 药物呈耐药性的 HER2 表达的癌症。专利 4-7、4-15 至 4-23、4-25 至 4-28、4-30、4-31 同样涉及药物组合物，通过德曲妥珠单抗与其他类型的药物联合用药，来拓展治疗疾病的种类。其中包括免疫检查点抗体、微管蛋白抑制剂、PARP 抑制剂、CDK9 抑制剂、ATR 抑制剂等不同靶点、不同类型的药物。

以上专利的申请时间较晚，目前中国、美国、欧洲、日本的专利仍然有效。

由于不同国家或地区之间的专利制度存在差异，部分国家或地区还设立专利期限补偿制度，这就导致同一组同族专利会出现届满日期不一致的情形，可能一部分专利期限已届满，而其余的专利仍然有效。由此可见，在分析同族专利的法律状态时，需要具体专利具体分析，不能仅通过申请日时间来简单推断。

讨　论

1　关于德曲妥珠单抗的专利申请策略和专利布局

对表 4 中的 31 项专利族作进一步分析。从整体来看，德曲妥珠单抗的专利申请策略属于经典框架结构模式，可以用“循序渐进”来形容。德曲妥珠单抗首先从分子结构的基础性专利出发，接着申请制备方法、药物制剂，然后不间断地提出与适应证、联合用药相关的专利申请。在此期间还穿插了连接子-毒素药物的制备方法、晶体结构的专利申请。

专利 4-1、4-3 在提出申请后的短时间内再次提出内容基本一致的专利 4-2、4-4。专利 4-2、4-4 属于专利 4-1、4-3 的双保险专利，或者称为辅助性专利。一旦专利 4-1、4-3 出现什么意外情况，专利 4-2、4-4 可以迅速接替专利 4-1、4-3 的位置，代替专利 4-1、4-3 发挥基础性专利的作用。同时，专利 4-2、4-4 也属于专利 4-1、4-3 另类形式的“分案申请”。如果专利 4-1、4-3 在专利审查过程中获得的权利保护范围存在瑕疵，那么专利 4-2、4-4 就可以在各自的审查中

进行修正和完善。这种在基础性专利的后面跟随一个“带刀护卫”式的专利,值得学习和借鉴。

近年来,第一三共公司围绕着德曲妥珠单抗的联合用药和新的适应证方面不间断申请专利。目的是持续延长德曲妥珠单抗的专利生命、提前布局未来的临床治疗和强化专利控制力。整体来看,德曲妥珠单抗的专利申请数量充足,专利布局结构合理,专利空白点较少。通过抢占新的适应证或药物组合物等构筑“篱笆专利”来围堵德曲妥珠单抗的难度较大。针对这种情况,需要通过技术方面和专利保护范围的分析继续探讨可行的研发方向。

2 基于德曲妥珠单抗的技术和专利探讨研发方向

下面结合德曲妥珠单抗的技术优势和专利保护状况,探讨研发 ADC 新药时适合的技术路线。

第一三共公司将现有的抗体药物曲妥珠单抗与新研发的连接子和/或毒素药物偶联制备 ADC 新药。一方面,曲妥珠单抗的分子专利期限已届满,不存在专利侵权风险。另一方面,曲妥珠单抗在肿瘤(尤其是乳腺癌)临床实践中已充分证明具有显著的治疗效果[18-20]。因此,在开发 ADC 新药时,可以考虑充分利用专利期限届满的抗体药物作为 ADC 中的抗体部分。

德曲妥珠单抗具备“高药物抗体比(DAR)、定点位置释放、高渗透性载荷、强旁观者效应”的四重特性[21]。其通过完全还原抗体链间二硫键得到游离的巯基,再定点偶联连接子和毒素药物,从而得到 DAR 约为 8 的最大载药量[22-23]。德曲妥珠单抗经肿瘤细胞表面 HER2 受体介导,进入细胞内的溶酶体中。组织蛋白酶 B 和 L 选择性切割 GGFG 四肽的羧基端,释放出氨甲基-DXd,随后经水解生成 DXd[24-26]。DXd 抑制 TOP1 的活性可达到伊立替康的活性形式 SN-38 的 10 倍。DXd 在血液中的半衰期仅 1.37 h,能够迅速排出体外,减少不良反应。脂溶性的 DXd 具有较高的细胞膜通透性,可穿透靶细胞周围细胞的细胞膜,杀伤附近的肿瘤细胞,充分发挥“旁观者效应”[27-29]。

通过对德曲妥珠单抗的技术优势进行梳理,GGFG 四肽、DXd 已经很难有小幅度的改进空间,除非大力研发新的连接子或喜树碱类毒素。专利 2-3 保护马来酰亚胺基己酸-GGFG 四肽-NH-CH_2-O-CH_2-COOH 的分子结构。如果开发 ADC 新药,就需要规避以上专利的保护范围。除了 GGFG 四肽、DXd 之外,可以考虑调整连接子中其他部分,比如马来酰亚胺基己酸、-NH-CH_2-O-CH_2-COOH 的分子结构。但这种结构上的改进必须是实质性的,否则有可能涉及等同侵权的风险。对于毒素药物 DXd,虽然专利 3-3 保护 DXd 本身,但只存在美国、日本的同族专利,至少在中国还没有专利保护。

2025 年 5 月,恒瑞医药公司的瑞康曲妥珠单抗(trastuzumab rezetecan,商品名为艾维达,研发代号为 SHR-A1811),在我国批准上市,用于治疗 HER2 突变非小细胞肺癌。瑞康曲妥珠单抗的分子结构就是在德曲妥珠单抗的基础上,对 GGFG 四肽与依喜替康之间的间隔子,也就是在 DXd 中 HO-CH_2-CO-的亚甲基上添加了一个环丙烷的修饰基团[30-31]。该药针对专利保护期内的 ADC 药物进行改进并成功上市,为行业内研发 ADC 新药提供了一种新的技术思路。

3 结语

通过对德曲妥珠单抗的相关专利文献进行分析,发现德曲妥珠单抗中曲妥珠单抗的分子专利期限已届满,连接子、毒素药物的相关专利仍然有效,德曲妥珠单抗的相关专利全部有效。以德鲁替康为基础的一系列 ADC 药物都处于基础性专利的保护范围之内。德曲妥珠单抗的专利申请策略是通过层层递进的方式,持续延长专利生命。德曲妥珠单抗的专利布局结构合理,专利空白点较少,很难通过构筑“篱笆专利”来围堵德曲妥珠单抗。对于 ADC 新药的研发方向,可以充分利用专利期限届满的抗体药物,对连接子组件、连接子与毒素药物之间的间隔子部分进行结构改进。瑞康曲妥珠单抗就是在德曲妥珠单抗的结构上增加一个环丙烷的修饰基团,最终实现成功上市。在连接子-毒素药物上引入实质性的改进且具备创造性的结构修饰,是目前突破德曲妥珠单抗的专利壁垒、开发 ADC 新药的高效策略。

[参 考 文 献]

[1] JANG JY, KIM D, LEE NK, *et al*. Antibody-drug conjugates powered by deruxtecan: innovations and challenges in oncology [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(13): 6523.

[2] INDINI A, RIJAVEC E, GROSSI F. Trastuzumab deruxtecan: changing the destiny of HER2 expressing solid tumors[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4774.

[3] MERIC-BERNSTAM F, MAKKER V, OAKNIN A, *et al*. Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-expressing solid tumors: primary results from the DESTINY-PanTumor02 phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(1): 47-58.

[4] YAGISAWA M, TANIGUCHI H, SATOH T, *et al*. Trastuzumab deruxtecan in advanced solid tumors with human epidermal

growth factor receptor 2 amplification identified by plasma cell-free DNA testing: a multicenter, single-arm, phase II basket trial [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(32): 3817 – 3825.
[5] MODI S, JACOT W, YAMASHITA T, *et al*. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(1): 9 – 20.
[6] TSAO LC, WANG JS, MA XR, *et al*. Effective extracellular payload release and immunomodulatory interactions govern the therapeutic effect of trastuzumab deruxtecan (T-DXd)[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 3167.
[7] ALROSAN AZ, DMOUR I, RATAAN AO, *et al*. Comparative pharmacological analysis of fam-trastuzumab deruxtecan-nxki and sacituzumab govitecan-hziy: Two recently developed chemotherapies in the crucial battle against breast cancer[J]. *Toxicol Rep*, 2025, 14: 102054.
[8] XIAO T, ALI SJ, MATA DGMM, *et al*. Antibody-drug conjugates in breast cancer: ascent to destiny and beyond-a 2023 review[J]. *Curr Oncol*, 2023, 30(7): 6447 – 6461.
[9] ZHOU L, LU YL, LIU W, *et al*. Drug conjugates for the treatment of lung cancer: from drug discovery to clinical practice[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2024, 13(1): 26.
[10] CECI C, LACAL PM, GRAZIANI G. Antibody-drug conjugates: Resurgent anticancer agents with multi-targeted therapeutic potential[J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 236: 108106.
[11] LIUBOMIRSKI Y, TIRAM G, SCOMPARIN A, *et al*. Potent antitumor activity of anti-HER2 antibody-topoisomerase I inhibitor conjugate based on self-immolative dendritic dimeric-linker[J]. *J Control Release*, 2024, 367: 148 – 157.
[12] 李栋. 抗体药物偶联物差异化研发策略[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2025, 32(3): 331 – 337.
[13] 郭敏娜, 张孟容, 肖洋, 等. 基于 IncoPat 数据库的黄精专利可视化分析[J]. 中医药管理杂志, 2025, 33(1): 236 – 243.
[14] 马艳林. 基于专利数据的前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂研发现状分析[J]. 中国新药杂志, 2025, 34(21): 2284 – 2292.
[15] JOUBERT N, BECK A, DUMONTET C, *et al*. Antibody-drug conjugates: the last decade [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2020, 13(9): 245.
[16] WANG YM, XIE F, LIU LQ, *et al*. Development of applicable thiol-linked antibody-drug conjugates with improved stability and therapeutic index[J]. *Drug Deliv*, 2022, 29(1): 754 – 766.
[17] 孙树蕾, 刘昕昕, 胡志伟, 等. 喜树碱结构修饰研究进展[J]. 生物医学转化, 2024, 5(1): 53 – 65.
[18] 刘飒. 曲妥珠单抗靶向治疗在乳腺癌患者中的应用观察[J]. 实用中西医结合临床, 2025, 25(7): 57 – 59.
[19] 汪浩浩, 陈庆杰, 罗长江. 曲妥珠单抗在 HER2 阳性胃癌中耐药机制研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2024, 31(7): 728 – 732.
[20] 何明星, 张露, 谭燕. 靶向治疗 HER2 阳性乳腺癌患者的新型抗体药物偶联物: T-DM1 与 T-DXd[J]. 中南药学, 2024, 22(7): 1877 – 1882.
[21] 郭宗儒. 德曲妥珠单抗的研制[J]. 药学学报, 2023, 58(1): 229 – 234.
[22] DUMONTET C, REICHERT JM, SENTER PD, *et al*. Antibody-drug conjugates come of age in oncology[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2023, 22(8): 641 – 661.
[23] 李倩, 武勇凯, 韦薇, 等.《抗体偶联药物药学研究与评价技术指导原则》解读[J]. 中国新药杂志, 2025, 34(6): 561 – 565.
[24] 杨超. 基于专利数据的 SHP2 抑制剂布局策略研究[J]. 中国医药工业杂志, 2026, 57(4): 481 – 486.
[25] LONG R, ZUO HR, TANG GY, *et al*. Antibody-drug conjugates in cancer therapy: applications and future advances[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1516419.
[26] 段海明, 吴昊, 刘娟, 等. 抗体药物偶联物 DS-8201a 在晚期乳腺癌中的研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2021, 48(12): 640 – 643.
[27] CHEN R, REN ZW, BAI L, *et al*. Novel antibody-drug conjugates based on DXd-ADC technology[J]. *Bioorg Chem*, 2024, 151: 107697.
[28] 王鑫瑄, 王静萱. 抗体偶联药物治疗乳腺癌的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(12): 2187 – 2191.
[29] 朱逸晖, 李婷, 胡夕春. Trastuzumab deruxtecan 的临床研究进展及展望——HER2 耐药患者的新希望[J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(8): 754 – 761.
[30] LI ZM, WANG Y, SUN YP, *et al*. Trastuzumab rezetecan, a HER2-directed antibody-drug conjugate, in patients with advanced HER2-mutant non-small-cell lung cancer (HORIZON-Lung): phase 2 results from a multicentre, single-arm study[J]. *The Lancet Oncology*, 2025, 26(4): 437 – 446.
[31] 刘巧, 刘晓, 温学美, 等. 重组胰蛋白酶和 TPCK 胰蛋白酶用于曲妥珠单抗肽图分析的对比研究[J]. 中国医药工业杂志, 2025, 56(10): 1282 – 1292.

编辑:刘卓越/接受日期:2025 – 09 – 28