

多靶点酪氨酸激酶抑制剂瑞戈非尼的中国专利技术分析

洪梦实, 李友

(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] 分子靶向治疗是近年来肿瘤治疗领域的研究热点。瑞戈非尼是拜耳公司开发的一款多靶点酪氨酸激酶抑制剂类抗肿瘤药物,已于2017年3月在我国批准上市。本文介绍了瑞戈非尼相关中国专利申请状况,并重点对瑞戈非尼的中国专利技术发展脉络进行了梳理和分析,以期为我国相关制药企业开展相关研究和专利布局提供参考。

[关键词] 瑞戈非尼;酪氨酸激酶;肿瘤;专利布局;专利分析

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)23-2385-09

Chinese patent analysis of multi-target tyrosine kinase inhibitor regorafenib

HONG Meng-shi, LI You

(Patent Examination Cooperation (Beijing) Center of the Patent Office, CNIPA, Beijing 100160, China)

[Abstract] Molecular targeted therapy has become a research hotspot in the field of cancer therapy in recent years. Regorafenib belongs to the multi-target tyrosine kinase inhibitor class of antitumor drug developed by Bayer company, which was approved by NMPA in March 2017. This article introduces the status of regorafenib-related Chinese patent applications and focuses on combing and analyzing the development context of patent technology, in order to provide reference for the drug R&D and patent portfolio for relevant domestic pharmaceutical companies.

[Key words] regorafenib; tyrosine kinase; tumor; patent portfolio; patent analysis

分子靶向治疗是近年来肿瘤治疗领域的研究热点。由于大多数肿瘤的生物行为由多个信号传导通路共同发挥作用,故多数学者认为针对多靶点进行靶向治疗可能获得更好的疗效。瑞戈非尼(regorafenib, BAY 73-4506, 结构式见图1)化学名为4-[[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基]羰基]氨基]-3-氟苯氧基]-N-甲基吡啶-2-甲酰胺, CAS 登记号: 755037-03-7, 是由拜耳公司研发的一款口服小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂,可以抑制血管生成以及其他肿瘤驱动基因通路如血管内皮细胞生长因子受体1-3(VEGFR 1-3)、血小板衍生生长因子受体-β(PDGFR-β)、成纤维细胞生长因子受体(FGFR)、血

管生成素受体2(TIE-2)、干细胞因子受体(c-Kit)等蛋白激酶的活性,其药物结构与索拉非尼相似,仅有微小差异,但是对各种促血管生成受体的抑制作用较索拉非尼更强^[1-2]。瑞戈非尼于2012年9月27日由美国FDA批准上市,商品名为Stivarga[®],用于治疗既往接受过以氟尿嘧啶、奥沙利铂和伊立替康为基础的化疗,以及既往接受过或不适合接受抗血管内皮细胞生长因子(VEGF)治疗、抗人表皮生长因子受体(EGFR)治疗的转移性结肠直肠癌患者,于2013年2月25日批准用于既往接受过甲磺酸伊马替尼及苹果酸舒尼替尼治疗的局部晚期、无法手术切除或转移性的胃肠道间质瘤,又于2017年4月27日批准用于既往接受过索拉非尼治疗的肝细胞癌患者的二线治疗。2017年3月22日瑞戈非尼在我国获批上市,商品名为拜万戈[®],用于治疗转移性结肠直肠癌和胃肠道间质瘤,之后又获批了针对肝细胞癌的适应证,并于2018年10月纳入国家医保乙类报销项目^[3-4]。

[作者简介] 洪梦实,女,硕士研究生,主要从事药物领域的发明专利审查工作。联系电话:(010)53962080, E-mail: hongmengshi@cnipa.gov.cn。共同第一作者:李友,男,硕士研究生,主要从事药物领域的发明专利审查工作。联系电话:(010)53962087, E-mail: liyou@cnipa.gov.cn。

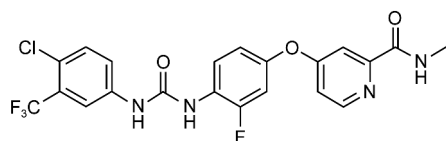


图1 瑞戈非尼的结构式

本文利用国际联机检索系统(STN)对涉及瑞戈非尼的专利申请进行检索,将获得的数据导入中国专利文摘数据库(CNABS)中,经过人工筛选和去噪,获得瑞戈非尼相关的中国专利申请共132项,检索时间为2022年10月。本文以此作为数据样本进

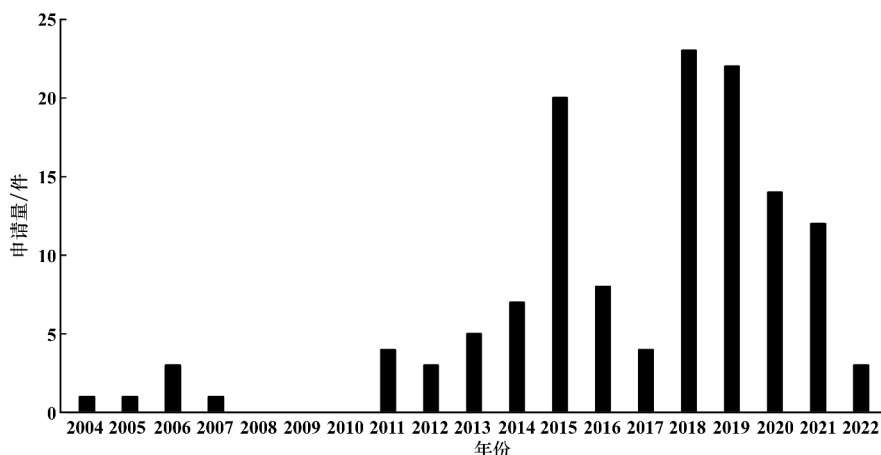


图2 瑞戈非尼的中国专利申请量

1.2 专利申请的来源情况 专利申请的来源是指该专利技术的原创国家/地区。对经过标引后的132项专利申请进行分析(见图3)发现,来自中国的申请量遥遥领先,占全部申请量的69%,来自欧洲和美国的申请分别占12%和13%,上述3个国家/地区占据了中国专利申请的绝大多数。可见,国内申请人对于瑞戈非尼的研发热情相当高涨,原研企业所在的欧洲以及制药领域处于领先的美国也对瑞戈非尼表现出高度关注。

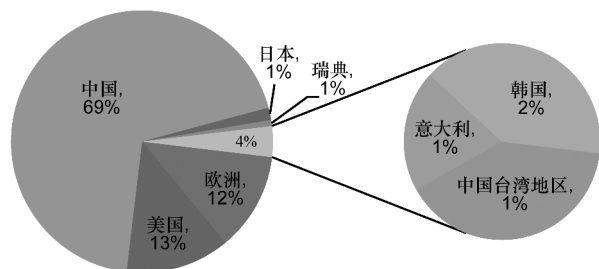


图3 瑞戈非尼的技术来源分布

行统计分析(2021—2022年申请的部分专利申请尚未公开,数据仅供参考)。

1 瑞戈非尼中国专利申请概况

1.1 专利申请量概况 瑞戈非尼在中国的首次申请出现在2004年,由拜耳公司提出。从图2可以看出,在瑞戈非尼出现首次申请后的3年内申请量十分有限,甚至在随后的2008—2010年没有出现新的申请。随着2012年瑞戈非尼的获批上市,其在中国的专利申请也逐渐增加,并于2015年迅猛增长。2018年至今,瑞戈非尼的专利申请数量仍然保持较高水平,可见对于该药物的进一步开发仍然处于活跃期。

1.3 专利申请人排名 专利申请人是研发领域的主体,如图4所示,原研公司拜耳公司的专利申请量最大,远超其他申请人,共16件。来自美国的艾薇生物公司位居次席,有6件申请。中国的申请人天津理工大学和山东罗欣药业公司分别有5件申请。广东安诺药业公司、药源生物公司、北大方正公司以及南京大学各自提出了3件申请。可以看出,国内的医药企业和科研院所均对瑞戈非尼的研究和开发表现出浓厚兴趣。

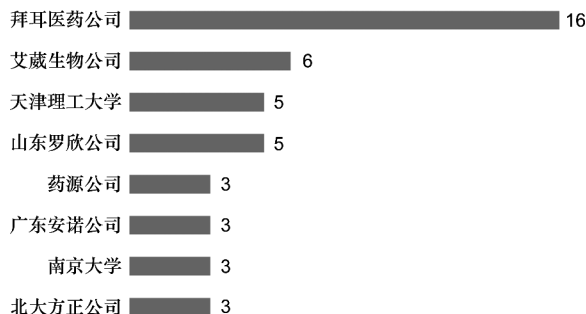


图4 瑞戈非尼主要申请人及数量

1.4 专利申请的技术主题分布 从技术主题的分布来看,制剂(29%)和联合用药(24%)方面的专利申请占比最高,制备方法(19%)、用途(13%)和晶型(11%)类专利申请也占有相当的比重(见图5)。对各申请国家/地区的技术主题分布进行统计分析发现,来自欧洲的申请全部由原研企业拜耳公司提出,除首次提出的化合物申请之外,还从晶型、衍生物、制剂、用途、联合用药等多方面进行专利保护。中国申请人的技术主题以制剂、制备方法以及晶型为主,而美国申请人仅涉及用途、联合用药以及制剂类申请(见表1)。

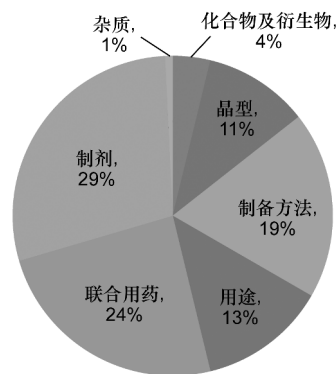


图5 瑞戈非尼的技术主题分布

表1 瑞戈非尼不同国家/地区的技术构成件

不同国家/地区技术主题	中国	欧洲	美国	日本	中国台湾地区	韩国	瑞典	意大利
化合物	—	1	—	—	—	—	—	—
制备方法	24	1	—	—	—	—	—	—
晶型	14	1	—	—	—	—	—	—
用途	5	3	6	—	1	2	—	—
联合用药	19	4	6	2	—	—	1	—
衍生物	2	2	—	—	—	—	—	—
制剂	27	5	4	—	1	—	—	1
杂质	1	—	—	—	—	—	—	—

1.5 原研企业在华专利布局 如表2所示,原研企业拜耳公司涉及瑞戈非尼的中国专利申请共16项。2004—2007年,在提出首次申请之后,拜耳公司分别针对制剂、联合用药、新用途以及衍生物的技术主题进行初步的外围布局。2011—2013年,也就是瑞戈非尼成功上市的前后,拜耳公司进行了大量外围专利的布局,技术主题涉及制备方法、衍生物、联合用药、用途和制剂。2014—2022年布局基本完成,仅提出2件申请,分别涉及联合用药和制剂。从法

律状态来看,拜耳公司处于授权有效状态的专利数量并不多,目前只有3件处于专利权维持的状态,分别涉及化合物(CN1856469B)、化合物的一水合物及其晶型(CN101547903B)以及化合物的制备方法专利(CN102947271B),其中化合物专利(CN1856469B, ZL200480021091.1)已被拜耳公司登记在“中国上市药品专利信息登记平台”。另有2件专利申请(CN110662540A和CN115052586A)尚未进行实质审查,需要进一步跟踪其法律状态变化。

表2 原研企业对于瑞戈非尼的在华专利布局

申请年份	公开号	技术主题	涉及主要内容	法律状态
2004	CN1856469A	化合物	具体化合物	授权
2005	CN101287463A	制剂	固体分散体	驳回
2006	CN101257903A	联合用药	与PI3K/AKT抑制剂联用治疗癌症	视撤
2006	CN101355941A	制药用途	用于治疗肺动脉高压	视撤
2006	CN101304737A	制药用途	用于治疗糖尿病型神经病	视撤
2007	CN101547903A	衍生物/晶型	化合物的一水合物	授权
2011	CN102947271A	制备方法	化合物的制备方法	授权
2011	CN103079567A	化合物的衍生物	化合物的合成代谢产物	驳回

申请年份	公开号	技术主题	涉及主要内容	法律状态
2011	CN103228274A	联合用药	与 MEK 抑制剂联用治疗癌症	驳回
2012	CN103889399A	制剂	化合物的局部眼用制剂	视撤
2013	CN104394855A	用途	用于治疗 RAS 基因突变的肝细胞癌	授权后已放弃
2013	CN104902878A	制剂	包衣组合物	驳回
2013	CN104994876A	联合用药	与乙酰水杨酸联用治疗癌症	驳回
2013	CN104955443A	制剂	不含稳定剂的局部眼用组合物	视撤
2018	CN110662540A	联合用药	与 PD-1 抑制剂联用治疗癌症	等待实审提案
2021	CN115052586A	制剂	包含固体分散体的肠溶包衣组合物	等待实审请求

PI3K:磷脂酰肌醇-3-激酶; AKT:丝氨酸苏氨酸蛋白激酶; MEK:丝裂原细胞外激酶

2 瑞戈非尼中国专利申请的技术发展脉络和重点专利分析

2.1 化合物及其衍生物相关专利

拜耳公司于 2004 年 7 月 22 日通过专利合作条约(PCT)的途径提出了瑞戈非尼的化合物专利申请,国际公布号为 WO2005009961A2,其中国同族的公开号为 CN1856469A(下称“核心专利”),于 2013 年 3 月 6 日被授权公告(CN1856469B 和 ZL200480021091.1),该专利的正常到期时间为 2024 年 7 月 22 日。瑞戈非尼作为索拉非尼的升级产品,与索拉非尼的结构极为相似,区别仅在于中心苯环上加入了 1 个氟原子。尽管化合物的结构仅发生微小变化,但是其激酶抑制活性以及靶向的激酶数量显著优于索拉非尼。正是由于瑞戈非尼与作为现有技术的索拉非尼结构近似,不同于大多数药物化合物专利的保护方式,瑞戈非尼的化合物专利并未保护通式化合物,而是仅要求保护瑞戈非尼这个具体化合物或其盐。该专利文件的权利要求除了保护化合物或盐,还要求保护药物组合物、化合物制备用于调节酪氨酸激酶信号转导的药物组合物用途,并进一步限定了所述激酶包括 VEGFR, PDGFR, raf, p38。其说明书的实施例 1 公开了瑞戈非尼的制备方法,实施例 2~例 4 公开了瑞戈非尼盐酸盐、甲磺酸盐和苯磺酸盐的制备方法,实施例 11 记载了瑞戈非尼对于 PDGFR, VEGFR2, p38, raf 激酶的活性抑制数据。值得一提的是,索拉非尼化合物专利的申请日为 2000 年 1 月 12 日,其原研公司同样是拜耳公司,即瑞戈非尼是拜耳公司针对自研药物索拉非尼进行结构改造从而研发的一款“me-better”产品。

拜耳公司在另一件专利申请 CN101547903A 中要求保护瑞戈非尼的一水合物,其说明书中记载了

该水合物的制备方法,并公开了其 X 射线衍射图、热重分析/差热扫描分析图、拉曼光谱、红外光谱、近红外光谱、远红外光谱和¹³C-固态核磁共振波谱的表征数据。

苏州泽璟生物制药有限公司在 CN102803220A 中对瑞戈非尼进行结构改造,将其吡啶环侧链上的甲基取代为三氘代甲基,得到的氘代衍生物与瑞戈非尼相比具有更高的药物浓度-时间曲线下面积(AUC)以及更强的抗肝癌体内药效活性,显著改善了药动学和药效学性能。

玉林师范学院在 CN108997436A 中公开了一种瑞戈非尼抗肿瘤铂(II)配合物,以瑞戈非尼为活性配体与二氯·二(二甲基亚砷)合铂(II)发生配位反应制成,所得配合物对 A549/DDP 的抑制活性显著优于瑞戈非尼,且毒性小于瑞戈非尼。

2.2 晶型相关专利

拜耳公司在 CN101547903A 中将其核心专利(CN1856469A)中所得瑞戈非尼的晶型定义为晶型 I,同时公开了瑞戈非尼一水合物及其制备方法,并对其进行了 X 射线衍射图等晶体参数表征。但瑞戈非尼的晶型 I 存在水溶性差的缺陷,而瑞戈非尼苯磺酸盐水中增溶效果差、易吸水,瑞戈非尼盐酸盐高温下不稳定,瑞戈非尼一水合物则同样存在水溶性差、稳定性较差、吸湿性较大的问题。

杭州普晒医药科技有限公司在 CN104736521A 中公开了多种瑞戈非尼药学上可接受盐的晶型,分别是瑞戈非尼对甲基苯磺酸盐的晶型 T、瑞戈非尼对氯苯磺酸盐晶型 C、瑞戈非尼 1,5-萘二磺酸盐晶型 N、瑞戈非尼乙二磺酸盐晶型 E、瑞戈非尼氢溴酸盐晶型 H1、瑞戈非尼氢溴酸盐晶型 H2、瑞戈非尼乙磺酸盐晶型 Et1、瑞戈非尼乙磺酸盐晶型 Et2、瑞戈

非尼-2-萘磺酸盐晶型 Na,上述晶型相对于瑞戈非尼一水合物及其晶型具有较高的溶解度和溶解速度、较高的分解温度、较低的吸湿性以及较好的贮存稳定性。

药源药物化学有限公司在 CN103923001A 中公开了瑞戈非尼依西酸盐的晶型 A、瑞戈非尼乙基磺酸盐的晶型 β 以及瑞戈非尼对甲苯磺酸盐的晶型 N-1,上述晶型均不含结晶水和溶剂,溶解性和稳定性好,不易吸潮。

连云港润众制药有限公司和上海京新生物医药有限公司分别在 CN10521843 9A 和 CN105985287A 中披露了瑞戈非尼原形化合物的新晶型,上述晶型相对于现有技术中的无水晶型具有纯度较高、吸湿性低、稳定性好的优势。

青岛市中心医院则在 CN11116462A 中将瑞戈非尼和汉黄芩素制成共晶体,提高了瑞戈非尼的溶解性和生物利用度,且与两者的物理混合物相比有更显著的抗癌效果。

天津理工大学在 CN111995571A, CN111689896A, CN111777551A, CN11177 7552A, CN1118 25607A 中提供了瑞戈非尼与马来酸、戊二酸、辛二酸、庚二酸、丙二酸形成的一系列共晶体,上述共晶体相比瑞戈非尼一水合物具有较低的吸湿性和较高的稳定性以及较高的表观溶解度和口服吸收效率。

2.3 制备方法相关专利 拜耳公司在其核心专利 (CN1856469A) 的说明书中披露了瑞戈非尼的制备方法,其主要合成步骤是 4-氨基-3-氟苯酚与 4-氯-*N*-甲基-2-吡啶羧酰胺反应生成 4-(4-氨基-3-氟苯氧基)吡啶-2-羧酸甲酰胺,再与 4-氯-3-(三氟甲基)苯基异氰酸酯反应生成瑞戈非尼。该路线中的成醚反应需要在氮气严格保护和以二甲基乙酰胺(DMA)作为溶剂下进行,反应条件苛刻,且易发生副反应。作为原料的 4-氯-3-(三氟甲基)苯基异氰酸酯有一定毒性并且极不稳定,且异氰酸酯的合成需要使用有毒的光气、双光气或三光气,见图 6。

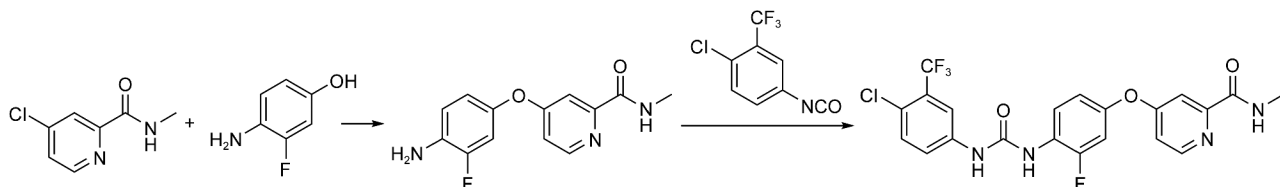


图 6 CN1856469A 中公开的合成路线

爱康药业公司在 CN104250226A 中通过对反应温度、反应溶剂等条件进行筛选对中间体 4-(4-氨基-3-氟苯氧基)吡啶-2-羧酸甲酰胺的制备方法进行优

化,提供了一种各步使用相同溶剂、中间体不需分离、反应条件温和且收率较高的中间体制备方法,见图 7。

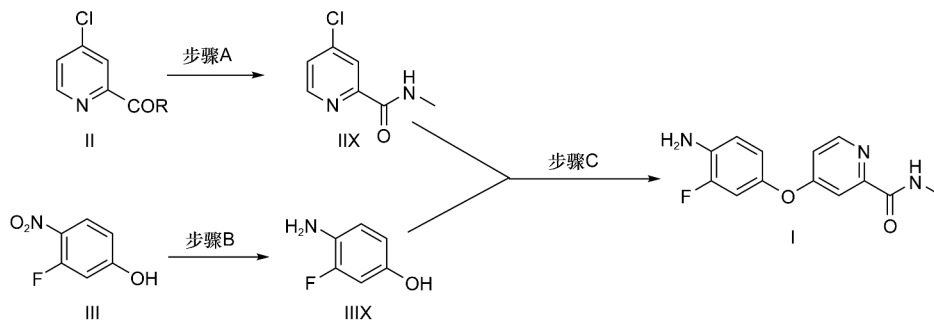


图 7 CN104250226A 中公开的合成路线

沈阳药科大学在 CN105566215A 中通过引入新的中间体 4-(3-氟苯氧基)-*N*-甲基吡啶-2-甲酰胺(5)和 4-(3-氟-4-氨基苯氧基)-*N*-甲基吡啶-2-甲酰胺(6),提供一种反应条件更温和、后处理更简单、

反应收率和纯度更高的制备方法,达到降低生产成本和缩短反应周期的目的,见图 8。

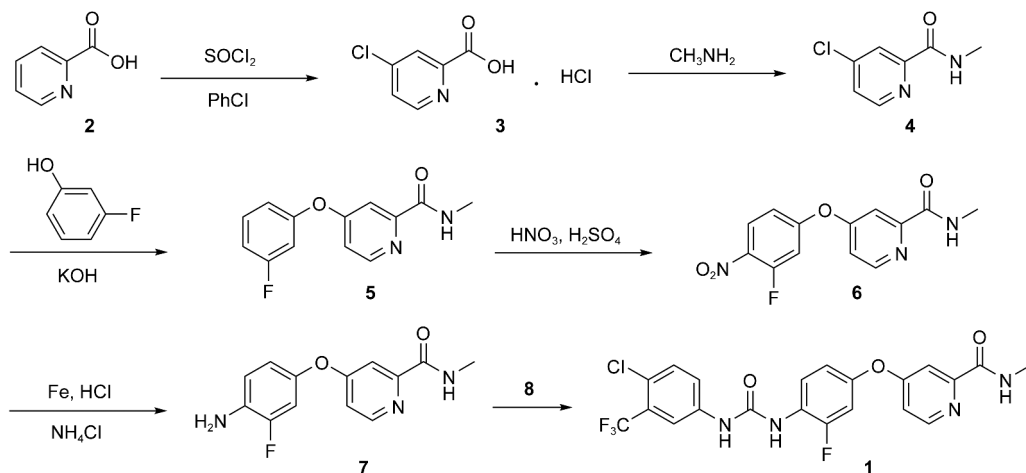


图 8 CN105566215A 中公开的合成路线

北京康立生医药技术开发有限公司在 CN106083711A 中以 4-氯-3-(三氟甲基)苯胺(2)为起始原料,先与氯甲酸苯酯发生酰胺化反应得到中

间体(3),再与 4-氨基-3-氟苯酚(4)发生酰胺化反应,得到的中间体(5),与起始原料 4-氯-N-甲基-2-吡啶羧酰胺发生烷基化反应得到瑞戈非尼,见图 9。

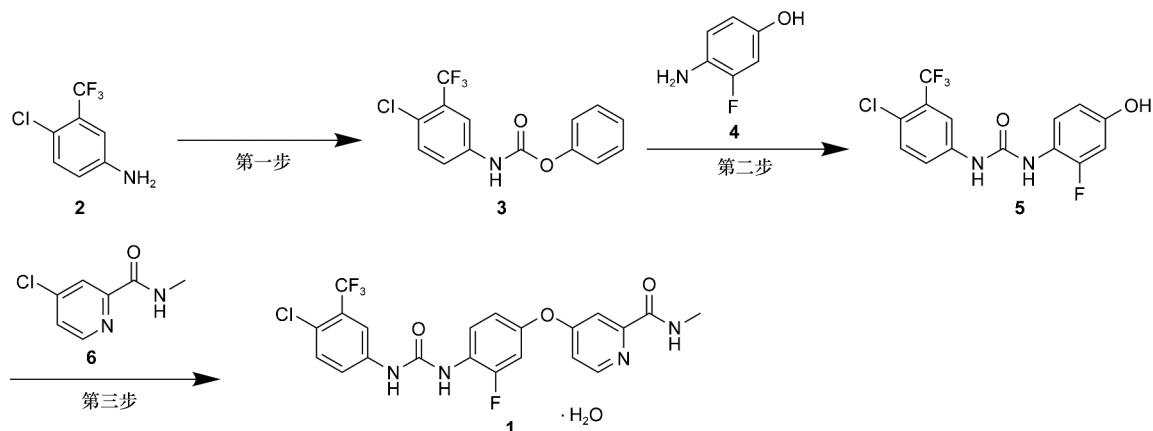


图 9 CN106083711A 中公开的合成路线

山东罗欣药业集团在 CN108997209A 中先以 4-氨基-3-氟苯酚、4-氯-N-甲基吡啶-2-甲酰胺在无水碳酸钾及 PEG-400 的作用下发生醚缩合反应,生成中间体 I,反应条件温和且收率高、纯度高,避免使用

昂贵的催化剂,降低了成本;随后由 3-三氟甲基-4-氯苯甲酸、中间体 I 及叠氮磷酸二苯酯在碱的作用下生成瑞戈非尼,避免了异氰酸酯合成中需要使用的光气、双光气或三光气,见图 10。

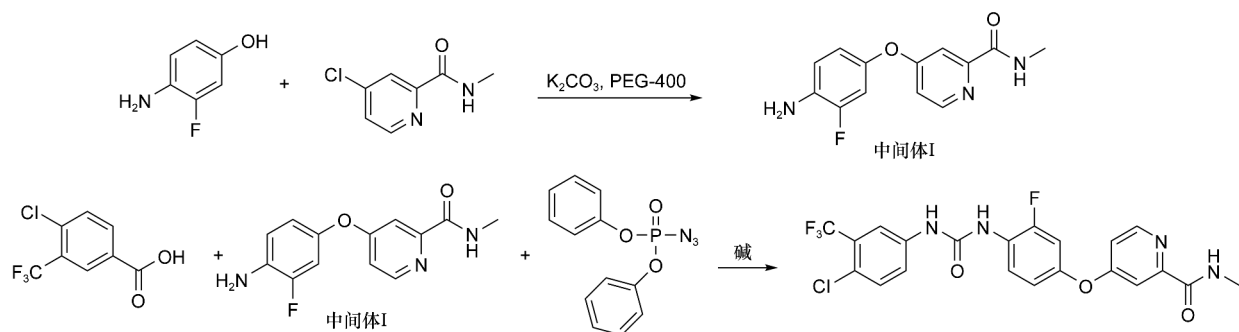


图 10 CN108997209A 中公开的合成路线

2.4 联合用药相关专利 深圳大学在 CN108524938A 中将 CDK6 小分子抑制剂与瑞戈非尼联用;南方医科大学中西医结合医院在 CN109481686 A 中将 SYK 抑制剂和瑞戈非尼联用;重庆医药高等专科学校在 CN109908145A 和 CN110025617 中分别公开了防己诺林-7-丙酸酯、双去甲基防己甲素双甲酸乙酯通过抑制药物外排蛋白 Pgp 增强瑞戈非尼对耐药性肝癌的抗肿瘤活性;中国科学院大连化学物理研究所在 CN111228272A 中将热激蛋白 90 抑制剂和瑞戈非尼联用抑制索拉非尼耐药的肝癌。上述专利申请中的药物联用均提高了瑞戈非尼对于肝癌的治疗活性。而南京大学在 CN111557932A 和 CN111718902A 中分别用 SphK2 抑制剂 opaganib 和敲减 SphK2 的小干扰 RNA 逆转肝癌对瑞戈非尼的耐药性。浙江大学智能创新药物研究院则在 CN114948937A 中公开了五味子丙素在减轻瑞戈非尼引发的肝脏损伤中的应用。

拜耳公司在 CN110662540A 中公开了瑞戈非尼和 PD-1/PD-L1 组合治疗癌症。科济生物医药有限公司分别在 CN109385403A 和 CN110123837A 中公开了瑞戈非尼与靶向 GPC3 的嵌合抗原受体的 NK 细胞(CAR-NK)和靶向 GPC3 的嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)组合治疗癌症。第一三共株式会社在 CN110382535A 中公开了抗-GPR20 抗体、抗-GPR20 抗体-药物缀合物与包括瑞戈非尼在内的酪氨酸激酶抑制剂组合治疗癌症。从以上专利申请可以看出,瑞戈非尼的药物联用方案并不局限于小分子靶向药物,还涉及与 PD-1/PD-L1 和 CAR-NK/CAR-T 等多种抗体疗法联用。

2.5 用途相关专利 四川大学在 CN110772514A 中公开了瑞戈非尼在制备治疗脑胶质瘤的药物中的用途;中南大学湘雅二医院在 CN111870600A 中公开了瑞戈非尼在制备治疗骨髓增殖性肿瘤的药物中的应用;复旦大学附属妇产科医院在 CN113388680A 中公开了包括瑞戈非尼在内的酪氨酸激酶抑制剂在制备治疗卵巢癌药物中的用途;中国疾病预防控制中心寄生虫病预防控制所在 CN106474126A 中用瑞戈非尼治疗肝包虫病;中国医药大学在 CN107735094A 中披露了瑞戈非尼作为胱氨酸-谷氨酸转运蛋白抑制剂在治疗药物成瘾诱导的脑损伤中的应用。

拜耳公司分别在 CN101355941A 和 CN101304737A 中将瑞戈非尼用于治疗肺动脉高压和糖尿病性神经

病;艾葳生物科技有限公司分别在 CN108367165A, CN111655339A 和 CN111278463A 中公开将瑞戈非尼用于治疗皮肤纤维化疾病、前列腺增生、生殖系统和消化系统纤维化疾病。

2.6 制剂相关专利 由于瑞戈非尼结构上无亲水基团,几乎不溶于水,属于 BCS II 类药物,此类药物溶解度较低,药物的溶出成为吸收的限速过程,而提高药物的溶出度则是改善生物利用度的有效途径。

浙江大学在 CN105879049A 中用瑞戈非尼和 β -环糊精制成包合物,增加了溶解性,提高了生物利用度;广东安诺药业公司在 CN 107213127 A 中制备了以聚维酮和山梨醇作为载体的瑞戈非尼固体分散体;药源生物科技公司在 CN113509443 A 中公开了含 soluplus 的瑞戈非尼固体分散体,显著提高了瑞戈非尼的溶解度。

中山大学在 CN109276721A 中公开了一种靶向介孔聚多巴胺多功能纳米诊疗剂,由水溶性的叶酸靶向介孔聚多巴胺药物载体、疏水性的瑞戈非尼及硫酸锰组成,该诊疗剂对叶酸受体呈阳性的肿瘤细胞进行识别,从而在治疗中具有靶向作用;扬州大学在 CN113209310A 中公开了一种具有细胞成像和药物递送功能的复合超分子纳米粒子,该粒子以偶联 7(二乙基氨基)香豆素 3 甲酸的柱[5]芳烃(3/4/5C-B)为主体、以抗癌药物瑞戈非尼为客体混合后自组装成复合超分子纳米粒子,同时具有对癌细胞成像和抗癌药物递送的功能,实现对癌细胞的精准杀灭;广东医科大学在 CN112999169A 中公开了一种包覆瑞戈非尼的纳米多孔羟基磷灰石缓释微球,将瑞戈非尼负载在经聚氨酸修饰的纳米多孔羟基磷灰石上,通过对纳米多孔羟基磷灰石进行改性,有效控制瑞戈非尼的释放速率,提高了药物的释药率和疗效;华中科技大学同济医学院附属协和医院在 CN113018269A 中将瑞戈非尼和两亲性分子通过分子间结合力自组装成复合纳米颗粒物,不仅增加药物在血液中的循环时间,还能增加药物在肿瘤部位的富集;布鲁因生物科学公司则在 CN111315368A 中公开了将包封在脂质体中的瑞戈非尼负载在栓塞颗粒或微球的化学栓塞剂,使外周动脉闭塞的治疗效果与局部递送抗癌剂相结合。

3 瑞戈非尼仿制药上市注册申请情况

从国家药品监督管理局药品审评中心(CDE)官网可以看到,已有 8 家制药企业提出瑞戈非尼仿制药上市注册申请,分别是扬子江药业集团有限公

司、南京正大天晴制药有限公司、齐鲁制药有限公司、四川科伦药物研究院有限公司、北京双鹭药业股份有限公司、上海创诺制药有限公司、江苏豪森药业集团有限公司和杭州朱养心药业有限公司,提出申请

的时间集中于2021年4月至2022年4月,目前尚未有仿制药企业的注册申请获批。扬子江药业集团有限公司于2021年4月19日率先递交申请,成为国内首家递交该品种仿制药上市申请的企业,见表3。

表3 瑞戈非尼仿制药上市注册申请情况

序号	受理号	药品名称	药品类型	申请类型	注册分类	企业名称	承办日期
1	CYHS2200597	瑞戈非尼片	化药	仿制	4	杭州朱养心药业有限公司;杭州华东医药集团浙江华义制药有限公司	2022-04-14
2	CYHS2200448	瑞戈非尼片	化药	仿制	4	江苏豪森药业集团有限公司	2022-03-15
3	CYHS2200318	瑞戈非尼片	化药	仿制	4	上海创诺制药有限公司	2022-02-15
4	CYHS2200292	瑞戈非尼片	化药	仿制	4	北京双鹭药业股份有限公司	2022-02-14
5	CYHS2200217	瑞戈非尼片	化药	仿制	4	四川科伦药物研究院有限公司;湖南科伦制药有限公司	2022-01-28
6	CYHS2101768	瑞戈非尼片	化药	仿制	4	齐鲁制药有限公司	2021-09-23
7	CYHS2101618	瑞戈非尼片	化药	仿制	4	南京正大天晴制药有限公司	2021-08-20
8	CYHS2101075	瑞戈非尼片	化药	仿制	4	扬子江药业集团有限公司	2021-04-19

4 总结与思考

通过对瑞戈非尼各技术主题发展脉络的梳理不难看出,拜耳公司由于掌握了化合物的核心专利并进行了较为全面的布局,具有先发优势。国内制药企业通过对化合物的结构改造、发现新品型、探索联合用药方案、拓展瑞戈非尼新的制药用途以及制备药物新剂型等不同维度优化技术,补强对瑞戈非尼外围专利的布局。瑞戈非尼的中国专利申请中,国内申请人的数量占据压倒性优势,且已有8家制药企业提交了仿制药上市申请。可见,众多国内制药企业纷纷摩拳擦掌,试图抢占瑞戈非尼的市场份额。如何在瑞戈非尼的二次创新与仿制药开发中占得先机,对国内制药企业来说既是机遇也是挑战。

针对目前我国新药研发同质化竞争严重的问题,CDE于2021年11月19日发布的《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》指出:新药研发应以患者提供更优的治疗选择为最高目标,当选择非最优的治疗作为对照时,即使临床试验达到预设研究目标,也无法说明试验药物可满足临床中的患者实际需要,或无法证明该药物对患者的价值。2022年11月8日,CDE再次发布关于公开征求《新药获益-风险评估指导原则》意见的通知,指出药物的获益-风险评估是监管决策中的关键过程,最终决定其是否被批准^[5-6]。简而言之,申请上市的创新药必须要证明其对比现有疗法/产品获益大于风险,是真正的“me-better”药物。

由此看来,瑞戈非尼无疑是“me-better”药物开发的一个成功范例,以自研产品索拉非尼作为先导化合物进行结构改造,通过微小的结构改动显著提升了激酶抑制活性和靶向的激酶数量,值得我国制药企业学习借鉴。制药公司在基于“me-better”思路的研发中,应当密切关注相关领域的前沿技术,前置跟进项目的时间,根据自身特点和优势,快速跟进并进行专利布局。苏州泽璟生物制药有限公司作为一家以氙代技术为特色的新兴制药企业,于2011年针对瑞戈非尼的氙代衍生物提出专利申请,是除原研企业以外首个提出瑞戈非尼相关中国专利申请的申请人,其自主研发的新药多纳非尼是索拉非尼的氙代衍生物,已于2021年在我国获批上市,在对瑞戈非尼原研公司的学习借鉴之路上走在了前列。

另外,晶型是药物保护的常见形式。对于原研药企业,通过申请药物晶型专利可以延长基础专利的保护期,同时形成对仿制药企业的保护障碍。对于仿制药企业,通过研发不同的药物晶型并进行专利保护,能够绕开原研药企业的专利屏障,在仿制药市场中占得先机。杭州普晒医药科技有限公司、上海京新生物医药有限公司、天津理工大学等申请人先后开发了瑞戈非尼原形、药用盐以及共晶形式的多种晶型。制药企业在提交晶型类专利申请时,在申请文件中不仅需要记载化合物新的晶型确认数据,还需要记载能够证明新品型相对于现有技术所具有效果的相关数据,例如:稳定性、溶解度、生物利

用度、生物活性、可加工性、溶出度等^[7]。由于制备方法成本低、结晶形式稳定以及不被视为新分子实体而不需要临床试验等优势,药物共晶体的开发近年来受到越来越多的关注。药物共晶体是指活性药物成分和共晶形成物在氢键或其他非共价键的作用下结合而成的晶体。药物共晶体的研发目的不仅在于其可改善原料药的物理化学性质(如增加药物的溶解度、提高药物稳定性),更在于可将共晶药物作为新的药物联用方式,能更大幅度地提高药物的联用价值^[8]。

仿制药一致性评价以及“4+7”带量采购在全国落地执行,正引导医药行业发生革命性转变^[9]。在全新的市场竞争形势下,制药企业若还想在仿制药市场中立足并获得竞争优势,降低原料药和中间体的生产成本、提高质量、减少污染就是制胜法宝。生产工艺和工序改造无疑是降低生产成本、提高营业利润的一个重要环节。因此,仿制药企业同样需要构建自身在化合物制备方法类专利中的技术壁垒,积极采用精准催化和绿色化学等方法降低成本,才能在产业链中转化为竞争优势。

在开发新药越来越难、仿制药竞争越来越激烈的情况下,改良型新药受到越来越多的关注^[10],被视为符合我国制药行业转型升级的方向之一。2020年12月发布的《化学药品改良型新药临床试验技术指导原则》以及2022年3月发布的《〈化学药品改良型新药临床试验技术指导原则〉问与答(征求意见稿)》均强调了改良型新药的研发一定要基于患者未被满足的临床需求,改良后的药物是否具备临床优势取决于是否为患者从有效性、安全性、依从性方面带来获益^[11-12]。从前文对瑞戈非尼制剂类专利技术的分析来看,申请人通过制备不同类型的制剂,在改善药物的有效性、安全性和依从性方面发力——既有改善溶解性、提高生物利用度的包合物、固体分散体,也有提高靶向性的自组装纳米粒子,还有调控释放速率、提高释药率的缓释微球等。值得注意的是,有相当数量的瑞戈非尼制剂类申请来自高校和科研院所,而且多涉及技术含量较高的前沿

制剂技术。制药企业应当充分利用高校、科研院所的研发技术优势,与之建立更多、更紧密的合作,促进“产学研”的深度融合。

总之,我国制药企业应当密切关注瑞戈非尼的研究进展,及时了解和跟踪相关专利申请和保护现状,根据自身特点和优势制订研发策略并开展专利布局,这样才能在瑞戈非尼的二次创新与仿制药开发中取得突破。

[参 考 文 献]

- [1] 田如月,李广欣,曹邦伟. 多靶点酪氨酸激酶抑制剂瑞戈非尼在实体瘤中的临床应用进展[J]. 中国医院用药评价与分析,2017,17(8):1011-1012,1016.
- [2] 常青青,彭英,王广基,等. 抗肝癌小分子酪氨酸激酶抑制剂的临床研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学,2019,24(8):948-956.
- [3] 张星贤. 酪氨酸激酶抑制剂类小分子抗肿瘤药物的研究进展[J]. 中国新药杂志,2018,27(22):2616-2629.
- [4] FDA. Regorafenib[EB/OL]. (2017-04-27)[2023-03-05]. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/regorafenib>.
- [5] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》的通告(2021年第46号)[EB/OL]. (2021-11-19)[2023-03-05]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/ef7bfd96c769308ad080bb7ab2f538e>.
- [6] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于公开征求《新药获益-风险评估技术指导原则》意见的通知[EB/OL]. (2022-11-08)[2023-03-05]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/ae1958338ea7c7d1f3f225e9ca47629>.
- [7] 郑希元,张英. 浅析药物晶型发明专利创造性评判标准的中美差异[J]. 专利代理,2017,(4):37-44.
- [8] 解晓妮,赵霞. 药物共晶类专利申请及审查[J]. 中国新药杂志,2022,31(20):1979-1983.
- [9] 陈永,邓子祺,顾航焯,等. 某三甲医院国家集采相关药品使用特点及安全性分析[J]. 今日药学,2023,33(7):555-560.
- [10] 吕奕,张怡萌,茅宁莹. 我国化学药改良型新药申报审批情况分析[思考][J]. 中国新药杂志,2023,32(15):1523-1530.
- [11] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《化学药品改良型新药临床试验技术指导原则》的通告(2020年第54号)[EB/OL]. (2020-12-31)[2023-03-05]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/7be5bee1f6c5d63ed5571c5049715e8a>.
- [12] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于公开征求《〈化学药品改良型新药临床试验技术指导原则〉问与答(征求意见稿)》意见的通知[EB/OL]. (2022-03-14)[2023-03-05]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/00ceb9e111e31a5a8d168dc3e1da242d>.

编辑:杨青/接受日期:2023-06-08

