

尼洛替尼专利布局策略分析

杨磊,董丽

(沈阳药科大学工商管理学院,沈阳 110016)

[摘要] 目的:分析尼洛替尼的专利申请与保护策略,为国内制药企业的药物研发提供参考。方法:查询专利检索数据库智慧芽(Patsnap)等的尼洛替尼专利相关文献,总结分析尼洛替尼的专利技术特点。结果:诺华原研公司成功保护了尼洛替尼的核心专利,而外围专利保护不够严密。结论:诺华公司的尼洛替尼药物专利布局策略对原研药和仿制药公司都有一定的参考价值。

[关键词] 尼洛替尼;专利保护;申请策略;专利分析

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)15-1489-06

Evaluation on the strategy layout of nilotinib patents

YANG Lei, DONG Li

(College of Business Administration, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the patent protection strategies of nilotinib, and to provide the reference for R&D of domestic pharmaceutical enterprises. **Methods:** The patent website database Patsnap was searched, and the patent technology characteristics of nilotinib were summarized. **Results:** Novartis has successfully protected the core patents of nilotinib, but the protection is not sufficient for external patents. **Conclusion:** Novartis's patent protection strategies associated with nilotinib are useful references for innovation drugs and generics enterprises.

[Key words] nilotinib; patent protection; application strategy; patent analysis

慢性粒细胞白血病(chronic myeloid leukemia, CML)是一种发生于骨髓造血干细胞的恶性克隆增生性疾病,由9号与22号染色体基因易位形成BCR-ABL融合基因引起,BCR/ABL融合蛋白在正常细胞中不表达,所以它是治疗CML的理想药物靶点^[1]。CML特点是产生大量不成熟的白细胞,抑制骨髓的正常造血,导致患者出现贫血、容易出血、感染及器官浸润等。CML在我国约占各类白血病的20%,中国发病率约为0.36/100 000,属于血液瘤罕见病,其在全球的患病率约为10/100 000~12/100 000,呈现了增加的趋势^[2-3]。长期以来CML常规治疗包括药物化疗、干扰素治疗及骨髓移植,临床效果有限。自从2001年第1个分子靶向药物伊马替尼批准上市以来,揭开了CML标志性靶向治疗的新时

代,改变了慢性髓性白血病患者的治疗模式,显著延长了患者的生存时间^[4]。患者服用替尼类靶向药物后可以获得血液学/细胞遗传学缓解,能使CML患者10年生存率达到85%~90%,因此该类药物成为名副其实的CML临床一线标准治疗。伊马替尼只能高度特异性与BCR-ABL酪氨酸激酶非活化构象ATP位点结合,导致部分患者会产生耐药或长期用药引起的不耐受,故第2代靶向药物应运而生。

尼洛替尼是第2代酪氨酸激酶特异性抑制剂,其分子结构是在伊马替尼的基础上进行改进,使其与Abl激酶结构域结合更紧密。尼洛替尼能够优先靶向抑制BCR-ABL,其对ABL的抑制力要比伊马替尼高20~30倍,能够抑制除T315I外引起伊马替尼耐药的BCR-ABL突变^[5]。诺华公司的尼洛替尼原研药物为口服制剂,首次于2007年10月29日获得美国FDA上市批准,用于对既往治疗(包括伊马替尼)耐药或不耐受的费城染色体阳性的慢性髓性白血病(Ph⁺CML)慢性期或加速期成人患者的治疗,

[作者简介] 杨磊,男,硕士研究生,主要从事药物专利分析研究。

E-mail: larry0920@126.com。

[通讯作者] 董丽,女,硕士生导师,副教授,主要从事药品知识产权研究。联系电话:(024)23986543,E-mail: sydongli@163.com。

由于尼洛替尼比伊马替尼能够使 CML 慢性期患者在更短时间内获得更高的主要分子学反应率 (MMR) 和完全细胞遗传学缓解率 (CCyR), 且能够明显改善疾病进展至加速期和急变期的时间, 不良反应可以耐受, 于 2010 年 6 月 17 日获得美国 FDA 批准用于治疗新诊断的费城染色体阳性的慢性髓性白血病慢性期成人患者。尼洛替尼原研制剂“达希纳/Tasigna”也于 2009 年 7 月 14 日获得原国家食品药品监督管理局批准上市。

本文将检索涉及尼洛替尼全球范围内申请并公开的发明专利信息, 对专利数据进行分析统计, 重点研究诺华原研公司对涉及尼洛替尼的专利申请与布局策略如何开展, 国内企业如何跟进专利布局, 以此为国内制药公司对知识产权的保护和规避专利侵权风险提供借鉴与参考。

本研究以智慧芽 (Patsnap) 全球专利数据库作为数据来源, 结合我国知识产权局专利数据库作为参考, 以“尼洛替尼 or nilotinib or 达希纳 or tasigna”作为关键词, 批量检索得到涉及尼洛替尼的原始专利文献信息, 检索数据截至 2022 年 7 月 6 日。

1 尼洛替尼全球专利概况

1.1 全球专利申请量

尼洛替尼药物相关的全球专利申请总计 7 672 件, 详见图 1。从全球涉及尼洛替尼专利申请量趋势来看可以分为 2 个阶段, 自 2007 年尼洛替尼全球首次批准上市后, 便引起制药公司的浓厚兴趣与特别关注, 专利申请量呈明显上升趋势, 至 2013 年达到顶峰 804 件, 随着产品发展成熟而开始下降。尼洛替尼相关申请专利的主要技术来源国是美国和中国, 分别占比为 71.6% 和 9.15%。

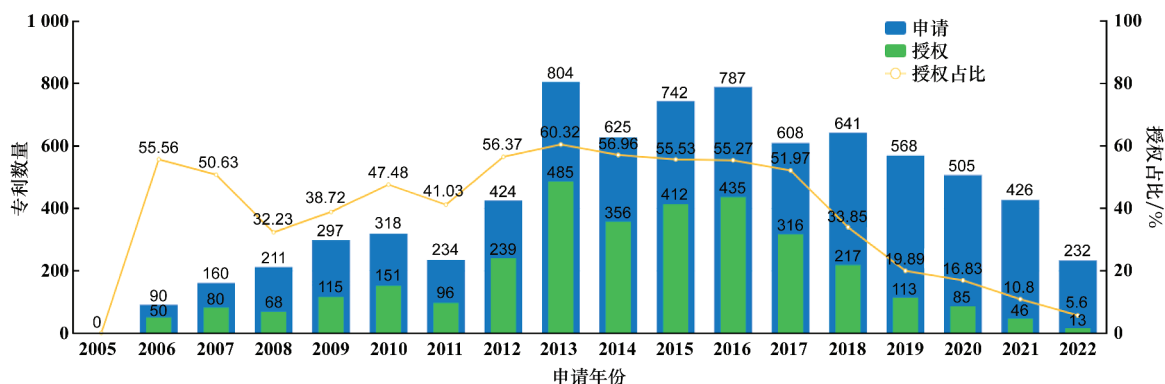


图 1 尼洛替尼全球专利申请量

1.2 全球专利空间分布

尼洛替尼相关专利的全球申请格局详见图 2。从图 2 可以看出, 涉及尼洛替尼的全球专利申请排名前 6 位的分别是美国 (1 113 条, 占比 18.47%)、世界知识产权组织 (918 条, 占比

15.23%)、欧洲专利局 (642 条, 占比 10.65%)、澳大利亚 (466 条, 占比 7.73%)、中国 (442 条, 占比 7.33%)、加拿大 (435 条, 占比 7.22%)。

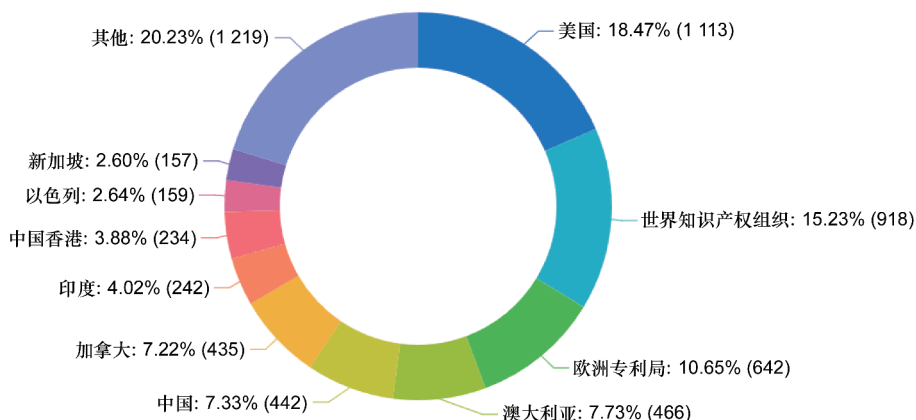


图 2 尼洛替尼专利申请分布情况

1.3 全球专利申请人 分析尼洛替尼全球范围内相关专利的主要申请人,详见图3。原研药企诺华公司申请的尼洛替尼相关专利数量排名第2名(303件),广东东阳光药业公司排名第1名(324件),免

疫医学股份有限公司排在第3名(302件),以上3个申请人远超过其他申请人,由此可见国内企业对于尼洛替尼相关的专利研究布局热情很高。

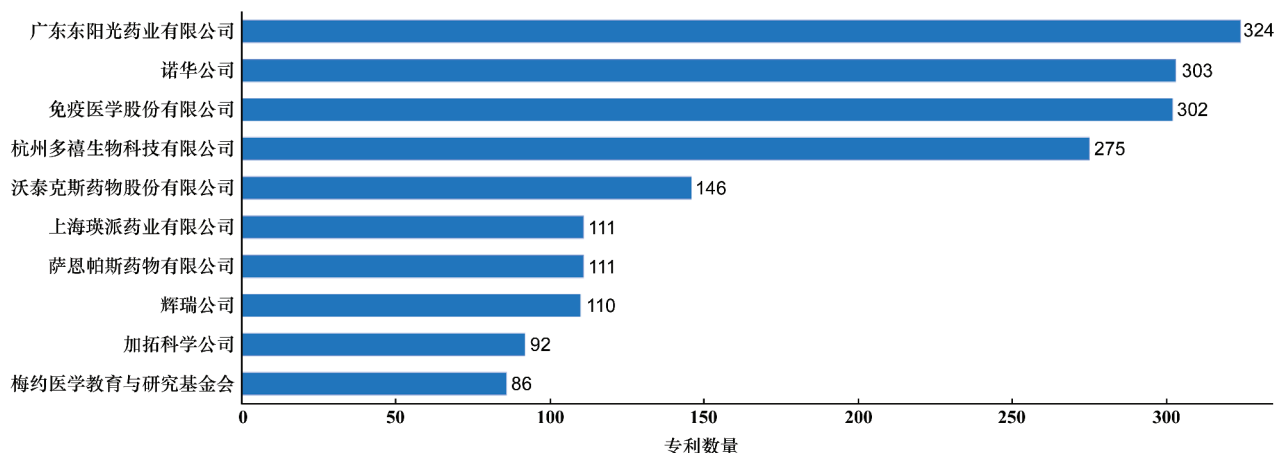


图3 尼洛替尼全球专利的主要申请人

2 尼洛替尼中国专利情况

2.1 中国专利申请概况 尼洛替尼药物相关的中国专利申请总计543件,详见图4。从中国涉及尼洛替尼专利申请量趋势看,与全球申请趋势保持一致,在尼洛替尼2009年国内批准上市前申请量较少,之后专利申请量呈明显上升趋势,2013年达到顶峰58件,至2018年之前均维持较高的专利申请

量,随着产品发展成熟而后开始下降。主要申请人的重要技术分支分布详见图5。

2.2 原研公司专利概况 原研诺华公司的尼洛替尼在中国进行的专利申请与布局情况,详见表1,从化合物(3件)、晶型(3件)、组合物(2件)、制备方法(1件)、给药方法(1件)、制剂(1件)方面进行了专利保护,无效6件,目前处于有权状态5件。

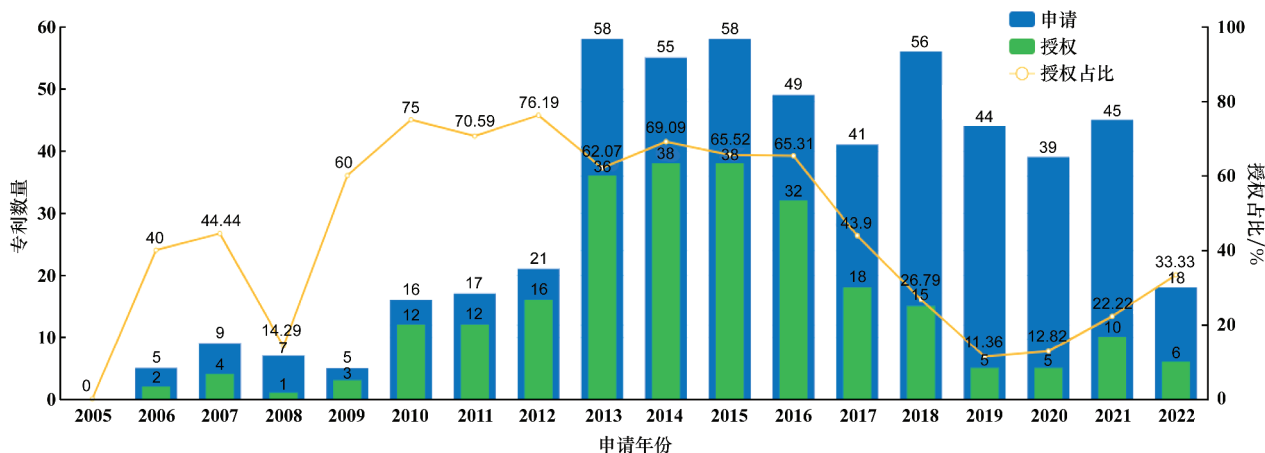


图4 尼洛替尼中国相关专利申请量

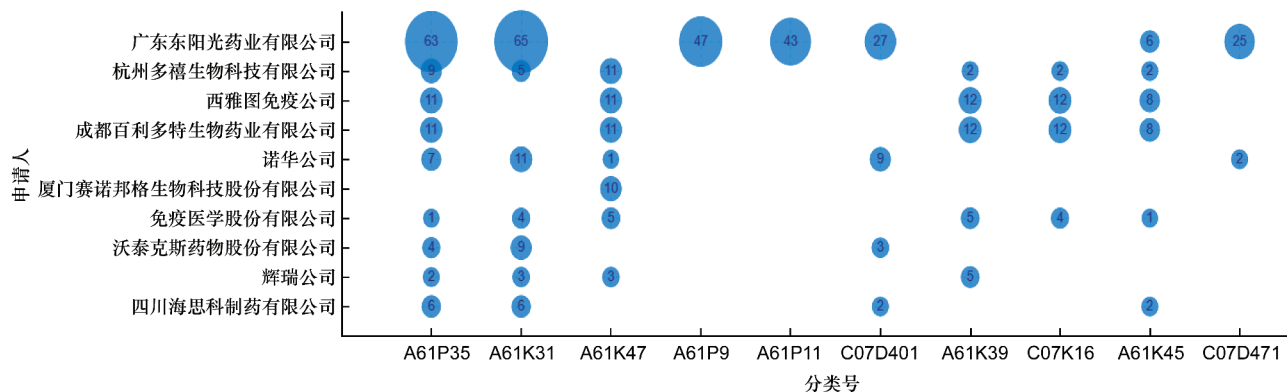


图5 重要技术分支主要申请人分布

表1 尼洛替尼原研公司诺华公司在中国专利布局情况

申请号	发明名称	技术主题	要求保护技术要点	法律状态
03818728.0	酪氨酸激酶抑制剂	化合物	包含尼洛替尼的通式化合物	授权
200680018425.9	合成5-(甲基-1 <i>H</i> -咪唑-1-基)-3-(三氟甲基)苯胺的方法	制备方法	一种制备尼洛替尼的方法	授权
200680026434.2	4-甲基- <i>N</i> -[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基氨基)-苯甲酰胺的晶形	晶型	尼洛替尼盐酸盐一水合物晶型B	授权
200680026444.6	4-甲基- <i>N</i> -[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基氨基)-苯甲酰胺的盐	化合物	尼洛替尼盐酸盐一水合物及其制备方法	授权
200780035356.7/ 201410535689.8	包含尼罗替尼或其盐的药物组合物	组合物	尼洛替尼与赋形剂湿法制粒而得的胶囊剂	无权-驳回
201110250352.9	4-甲基- <i>N</i> -[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基氨基)-苯甲酰胺的盐	化合物/盐型	尼洛替尼磷酸盐及其制备方法	撤回
201110258389.6	4-甲基- <i>N</i> -[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基氨基)-苯甲酰胺的晶形	晶型	尼洛替尼游离碱晶型A	撤回
201310349258.8	4-甲基- <i>N</i> -[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基氨基)-苯甲酰胺的晶形	晶型	尼洛替尼盐酸盐二水合物晶型A	撤回
201080051819.0	治疗增殖性障碍和其他由BCR-ABL, C-KIT, DDR1, DDR2或PDGF-R激酶活性介导的病理学病症方法	给药方法	盐酸尼洛替尼一水合物可以和药用载体分散在苹果酱中给药	授权
201280029595.2	使用有机酸作为助溶剂的4-甲基-3-[[4-(3-吡啶基)-2-嘧啶基]氨基]- <i>N</i> -[5-(4-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺的修饰释放制剂	组合物	尼洛替尼与有机酸制备的非晶形固体剂型提高生物利用度,改善食物效应	无权-视为撤回
201280055937.8	即释4-甲基-3-[[4-(3-吡啶基)-2-嘧啶基]氨基]- <i>N</i> -[5-(4-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺剂型	制剂	聚合物包裹尼洛替尼的固体剂型,延迟崩解改善吸收	无权-视为撤回

诺华公司于2003年申请尼洛替尼的通式化合物核心专利CN1324022C,保护了嘧啶氨基苯甲酰胺类衍生化合物通式。2006年,诺华公司申请了关键晶型专利CN101228150B,保护了盐酸尼洛替尼一水合物晶型B,显示出优异的结晶度和物理稳定性,其已开发为上市药用晶型,而尼洛替尼游离碱晶型A以及盐酸盐二水合物晶型A专利均已撤回,组合物与制剂专利均无权。

诺华公司的原研创新药物尼洛替尼在核心通式化合物专利申请之后,又陆续完成晶型、制备方法、组合物、制剂、给药方法等外围专利申请,并获得部分授权。诺华公司在对尼洛替尼核心通式化合物专利进行保护后,对外围专利的保护不够严密,这也给国内制药公司留下了更多的专利机会。

2.3 国内申请人专利情况 对于国内制药企业研发的尼洛替尼在中国布局申请的相关专利技术,按

照专利申请时间顺序,以技术分类为重点,选择具有代表性的专利,分析研究其技术主题与要求保护的技术要求,获得国内申请人研发尼洛替尼药物在中国的专利技术路线,详见表 2。国内申请人首次申请尼洛替尼专利是 2007 年,正好是尼洛替尼原研药物首次在美国批准上市的年份,国内申请人开始关

注研究尼洛替尼。由于原研药物在国内申请布局的外围专利较少,这也给国内申请人研发尼洛替尼提供了机会,可以趁早抢占专利高地,主要从晶型、组合物、用途、制备方法、中间体、制剂、检测方法方面进行了外围专利申请保护,授权比例较高,这也反映我国制药企业药物研发水平大幅提升。

表 2 国内申请人尼洛替尼专利申请情况

申请号	发明名称	申请人	技术类型	法律状态
200710203051.4	一种治疗实体肿瘤的尼罗替尼缓释植入剂	山东蓝金生物公司	制剂	无权-未缴年费
201010531734.4	一种尼罗替尼盐酸盐晶型及其制备方法	浙江九洲药业公司	晶型	授权
201310199611.9	一种尼洛替尼的制备方法	苏州明锐医药公司	制备方法	驳回
201410005290.9	尼洛替尼中间体的制备方法	苏州立新制药公司	中间体	授权
201410478732.1	一种尼洛替尼口服制剂	福格森(武汉)生物公司	制剂	授权
201510095187.2	尼洛替尼中间体的制备方法	埃斯特维华义制药公司	中间体	授权
201510276138.9	尼洛替尼的制备方法	凯莱英公司	制备方法	授权
201510528281.2	尼洛替尼盐酸盐的新晶型及其制备方法和医药用途	江苏豪森药业公司	晶型	授权
201710670369.7	尼罗替尼作为治疗登革病毒感染的药物及其制药用途	南方医科大学	用途	授权
201710966965.X	一种尼洛替尼的制备方法及其中间体	上海复星星泰医药公司	制备方法、中间体	授权
201711179376.3	尼洛替尼液固压缩片及其制备方法	上海复星星泰医药公司	制剂	无权-视为撤回
201810746731.9	一种尼洛替尼片剂组合物	威海云睿信息科技有限公司	组合物	无权-视为撤回
201811169806.8	含有酪氨酸激酶抑制剂与白藜芦醇的组合物在制备抗肿瘤药物中的用途	黄泳华	组合物、用途	无权-驳回
201811293207.7	含有奥利司他纳米粒与蛋白激酶抑制剂的组合物	中山万汉制药公司	组合物、用途	审中-实质审查
201910283454.7	尼洛替尼应用于治疗帕金森病	云南帕精生物公司	用途	审中-实质审查
201910371238.8	一种检测干血斑中尼洛替尼药物浓度的试剂盒及检测方法	上海药明康德医学公司	检测方法	审中-实质审查
201910379560.5	Smo/Bcr-Abl 双靶向抑制剂及其合成方法和应用	东南大学	尼洛替尼改构化合物	授权
201910449803.8	c-Abl 激酶抑制剂在 FoxM1 高表达肿瘤治疗中的应用	中国人民解放军军事科学院军事医学研究院	用途	审中-实质审查
202010230621.4	具有改进的溶解性的尼洛替尼组合物	深圳市泰力生物公司	组合物	授权
202010296042.X	一种抗肿瘤药物组合物及其制剂和应用	中山大学肿瘤防治中心	组合物	授权
202010405292.2	一种测定血浆中尼洛替尼浓度的方法	苏州大学附属第二医院	检测方法	审中-实质审查
202110211098.5	一种用于靶向心肌抗纤维化治疗的载尼洛替尼心脏微针贴片及其制备方法	南京鼓楼医院	用途	审中-实质审查
202111024753.2	一种盐酸尼洛替尼共晶及其制备方法	成都苑东生物公司	共晶	审中-实质审查

3 结论

3.1 对创新药企业专利布局的启示 创新药物医药产业的长周期、高投入、高风险、高回报的特性决定了其对知识产权具有较强的依赖性。在药品研发阶段发明专利申请类型主要是化合物、盐型、晶型等保护药品活性组分的核心基础专利,上市批准后,对制备方法、剂型、医药用途、组合物、联用等外围专利进行布局^[6-8]。诺华原研公司的尼洛替尼是伊马替

尼的改构升级创新药,自 2003 年在国内申请核心化合物通式专利以来,在我国申请的专利技术主要聚集在晶型、组合物方面,缺乏全面深入的外围专利网布局,且专利获得授权比例较低,国内其他制药企业通过挖掘诺华公司专利布局空隙,已抢占较多外围专利保护,比如晶型、组合物、制备方法、用途等,这就存在尼洛替尼核心化合物专利到期后被国内仿制药快速侵占市场的较高风险,未能形成有效的专利

延长保护。我国创新药企业与跨国大型制药企业在研发能力和经济实力上还是存在较大差距,基础研究相对薄弱,在创新药研发方面可以密切关注全球药物研发的前沿进展,通过跟进国外已进入临床中后期或已上市有前景的创新药,进行结构改造和修饰,进而获得新的品牌创新药物。创新药可以从新药发现至上市后各个阶段研发并申请各种专利,结合考虑药物的上市前景,可在全球主要医药市场国家或地区申请专利布局,首先申请核心化合物通式专利,在此基础上陆续有层次分阶段地抢先开发外围专利,以形成严密的层层专利保护网,防止其他企业率先申请外围专利,从而失去相应的专利权和市场独占期。

3.2 对仿制药企业专利布局的启示 对于仿制药企业来说,需要对原研创新药专利布局进行深度调研与挖掘,找出市场前景较好已进入临床后期或已上市的创新药在技术和专利保护上的布局空白点或专利空隙,以此作为突破口,在避免侵权的情况下及早介入仿制药研发,紧跟技术脚步,申请晶型、剂型、盐型、组合物、制备方法、中间体或用途等外围专利

保护,第一时间抢占申请节点,以增加专利授权的可能,在专利争夺战中变得更为主动。

[参 考 文 献]

- [1] 李满宇,王青华. 慢性白血病的克星替尼类靶向药物之专利分析[J]. 中国发明与专利,2011,1(8):116-119.
- [2] 王斯婷,艾欣.“陆勇案”的背后——伊马替尼在中国的专利状况分析[J]. 中国发明与专利,2016,1(5):110-115.
- [3] 白羽,王雪儿,张艳华. 尼洛替尼治疗慢性髓细胞性白血病的快速卫生技术评估[J]. 中国新药杂志,2020,29(1):113-117.
- [4] 王恒湘. 接受伊马替尼一线治疗的慢性髓性白血病慢性期患者应何时换用2代TKI[J]. 中国新药杂志,2012,21(17):2035-2037.
- [5] 周励,沈志祥. 慢性髓性白血病治疗新药尼洛替尼[J]. 中国新药杂志,2010,19(17):1496-1499.
- [6] 张莹雪,左勇刚,郑晓南. 酪氨酸激酶抑制剂专利布局分析[J]. 药学进展,2020,44(7):552-557.
- [7] 黄璐,孙建,王明伟,等. 用于治疗骨髓纤维化的小分子JAK抑制剂及其专利研究[J]. 中国医药工业杂志,2022,53(10):1408-1418.
- [8] 黄璐,胡潇潇,洪怡. 第3代表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂药物及其专利研究[J]. 中国新药杂志,2022,31(16):1553-1559.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2022-10-07