·新药述评与论坛·

组蛋白去乙酰化酶抑制剂专利分析

王　玮[1],薛建强[2]

(1 广州白云山医药集团股份有限公司白云山制药总厂,广东省化学药原料与制剂关键技术研究重点实验室,广州 510515;2 广州嘉权专利商标事务所有限公司,广州 510627)

[摘要] 本文以 INCOPAT 数据库为基础,检索分析了组蛋白去乙酰化酶抑制剂(HDACIs)的专利情况,对该领域专利申请趋势、申请人国别、PCT 申请、排名前 10 的申请人、国内专利申请人及其主要技术领域进行分析,以期为国内制药企业和研发机构开展 HDACIs 的新药研发及专利布局提供参考。

[关键词] 组蛋白去乙酰化酶抑制剂;专利分析;专利布局

[中图分类号] R95　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003－3734(2021)12－1068－05

Patent application analysis of histone deacetylase inhibitors

WANG Wei[1], XUE Jian-qiang[2]

(1 *Guangzhou BaiYunShan Pharmaceutical Holdings Co., Ltd., Guangzhou BaiYunShan Pharmaceutical General Factory/Key Laboratory of Key Technology Research on Chemical Raw Materials and Preparations of Guangdong Province, Guangzhou* 510515, *China*; 2 *Guangzhou Jiaquan Patent and Trademark Office Co., Ltd., Guangzhou* 510627, *China*)

[**Abstract**] The database of INCOPAT platform was used to search patent applications of histone deacetylases (HDACs), and the data was analyzed, including its development trends, global patent applicants, PCT applications, the top 10 applicants, domestic applicants and their technical fields etc., aiming at providing references on new drug development and patent layout for domestic pharmaceutical enterprises, research and development institutions.

[**Key words**] histone deacetylase inhibitors; patent applications analysis; patent layout

组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases,HDACs)是一类广泛存在于真核生物细胞中,对染色体结构修饰和基因表达调控发挥重要作用的酶,HDACs 通过对组蛋白和非组蛋白的去乙酰化影响各种细胞功能。目前已经发现的人源 HDACs 共有 4 个亚族 18 个亚型[1-2]。

HDAC 酶是进化上相对保守的酶,科学家们利用基因敲除技术已经获取许多关于 HDACs 的生理活性或功能。HDACs 的突变和异常表达会导致多种疾病的发生,尤其是肿瘤,这使得 HDACs 成为重要的抗肿瘤靶点,越来越多的 HDACs 抑制剂(histone deacetylase inhibitors,HDACIs)被开发出来用于肿瘤的治疗。上述抗肿瘤作用主要通过调节基因转录、DNA 损伤修复、细胞凋亡及周期、新陈代谢和血管生成等来实现[3-4]。迄今为止,已经有 5 个 HDACIs 被批准上市,分别为伏立诺他(vorinostat,SAHA)、罗米地辛(romidepsin,FK228)、贝利司他(belinostat,PXD-101)、帕比司他(panobinostat,LBH-589)和西达本胺(chidamide,CS055),临床上用于皮肤 T 细胞淋巴瘤、外周 T 细胞淋巴瘤或多发性骨髓瘤的治疗。此外,还有 30 余种 HDACIs 处于临床研究阶段。

1　专利检索方法

本文分析的专利数据主要来源于合享智慧(INCOPAT)数据库,INCOPAT 作为国内首家具有自

[基金项目] 广州市知识产权运营服务体系建设 2019—2020 年中央专项资金项目(穗市监知产促进合[2020]号);国企知识产权高质量发展项目(穗市监知促合[2021]7 号)

[作者简介] 王玮,女,博士,主任药师,从事新药研发与知识产权工作。E-mail:wangweicpu2006@126.com。

主知识产权的深加工专利数据库,实现了对全球112个国家的专利数据收录并进行了全中文的翻译,且每48 h完成一次数据更新,相对而言专利数据较为完整。采用关键词作为字段的检索方法,在INCOPAT数据库中检索专利名称、摘要或权利要求书中包含相关关键词,公开日截至2020年8月26日的专利。

2 专利检索结果

以关键词作为检索入口,共检索到18 791件专利文献,经合并同族、人工去重、去噪后,对每件专利进行人工标引,确定相关专利文献共7 413件,作为本次分析使用的文献数据集。

3 专利分析

3.1 近10年专利申请趋势 HDACIs国内外已研究多年,首个抑制剂伏立诺他2006年已在美国获批上市,相比较而言,这一类专利申请量较多。从近10年公开的专利量来看,2011年即达615件,以美国、中国为首的国家本领域公开的专利量持续增加,说明该领域的研究方兴未艾,仍处于高速增长期,见图1。

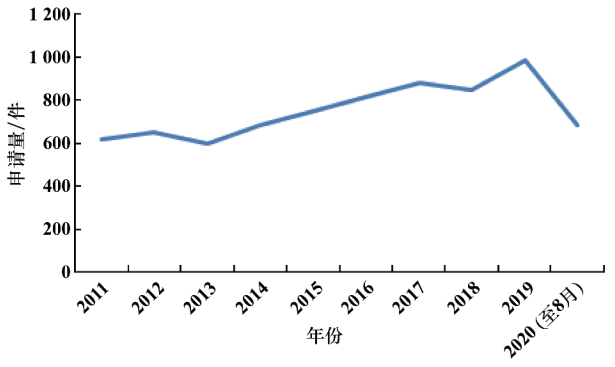


图1 HDACIs近10年专利申请数量年度趋势

3.2 申请人国别 从专利的申请人国别进行分析,来自美国的专利申请占比60.87%,远远超过其他国家;表明在HDACIs的研究领域,美国研究遥遥领先其他国家。我国申请量占比8.55%,位居第2位。近10年专利公开(公告)情况见表1。

表1 HDACIs近10年各国专利申请公开(公告)量 件

年份	美国	中国	英国	韩国	日本	瑞士	德国	加拿大	比利时	法国
2011年	358	39	51	22	25	26	35	31	16	12
2012年	372	74	46	17	24	24	23	26	31	13
2013年	344	68	36	26	13	19	31	23	32	9
2014年	396	78	39	32	21	34	26	29	19	10
2015年	461	101	33	40	19	22	20	27	13	13
2016年	550	81	39	38	27	27	21	13	14	5
2017年	547	105	47	56	24	31	20	19	11	18
2018年	537	113	33	56	37	20	23	10	7	14
2019年	638	151	34	52	36	23	23	12	2	14
2020年8月	418	104	33	30	35	13	23	9	1	17
合计	4 621	914	391	369	261	239	245	199	146	125

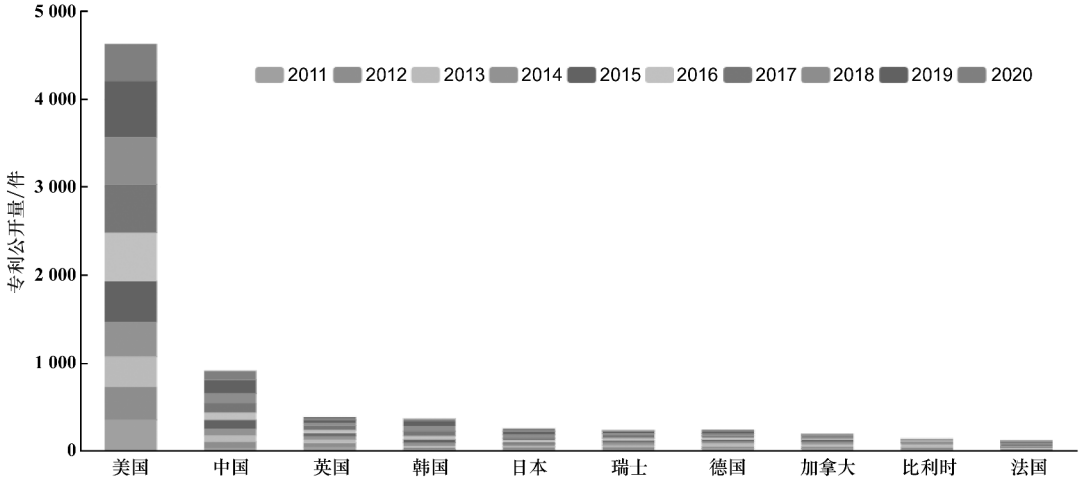


图2 HDACIs近10年各国专利公开(公告)量

3.3 PCT 申请 从申请人在全球的专利布局来看,美国申请人有 1 654 件 PCT 专利申请,占比接近 70%;同时,美国申请人还在其他国家有较多的专利布局,其中有 151 件进入了印度的国家阶段(美国申请人的全球专利申请情况,见图 3)。相比较而言,中国申请人在该领域共申请了 106 件 PCT 专利,其中 29 件进入了美国,另有 16 件专利进入了其他国家。

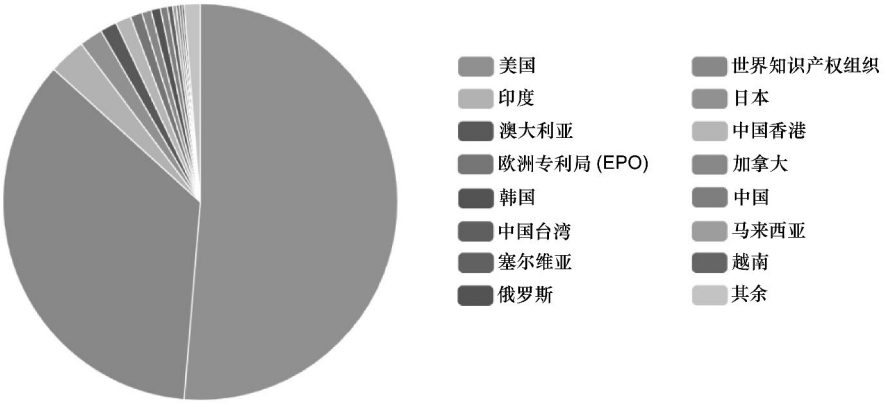


图 3 美国申请人 HDACIs 全球专利布局情况

从以上数据可以看出,美国 HDACIs 领域专利在全球布局较多,一方面是由于美国医药产业发达,有着众多的医药巨头;另一方面也说明美国申请人普遍具有较强的全球专利布局意识。中国申请人近年来 PCT 专利方面布局意识不断增强,但总体而言 PCT 专利申请量仍显不足,进入其他国家的国家阶段专利更是相对较少,说明我国申请人在专利,尤其是高价值专利的全球布局方面仍有较长的路要走。

3.4 排名前 10 的申请人分析 从申请人角度分析,本领域排名前 10 位的申请人均为国外大公司(见图 4),其中诺华公司(Novatis)的申请量最高,达到 200 件。

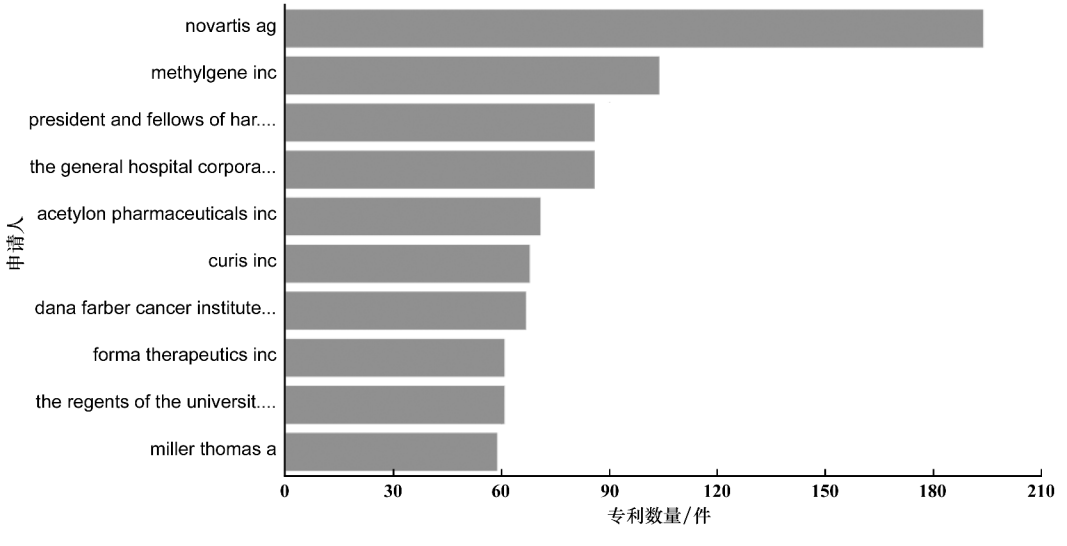


图 4 HDACIs 排名前 10 位的专利申请人

图 5 是诺华公司的专利技术领域分布图,从其专利的技术组成和申请趋势来看,A61P35/00(抗肿瘤药)的布局最多,说明其围绕药物的治疗用途进行了较充分的专利布局;2013—2015 年,诺华公司在 A61K35/06(无化学特性之有效成分的混合物,医用配制品)方面有较多专利布局;2014 年以来,其在 A61K39/395(含有抗体的医药配制品)和 C07K16/28(来自动物或人的抗体,免疫球蛋白)方面的专利量有所增加,说明生物药及其制品成为诺华公司近年来 HDACIs 领域研究的新发力点和突破点。

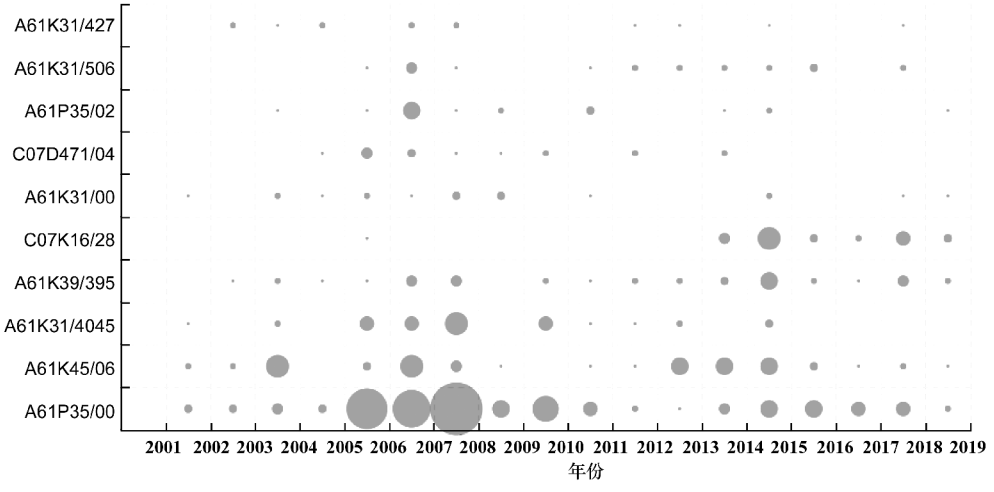


图 5　诺华公司的专利技术领域分布图

3.5　国内申请人分析　从图 6 可以看出，山东大学本领域专利申请数量最多，达到 26 件，处于第一梯队；其他申请人的申请量相差不大，均为 10 件左右。从专利技术领域分布（见图 7）来看，中国申请人主要关注小分子抑制剂和治疗活性，研究内容相对较为核心。

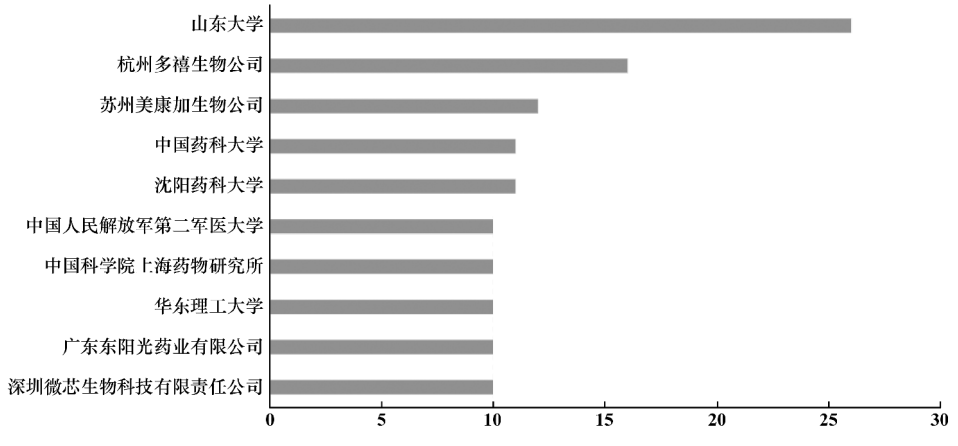


图 6　中国专利申请人排名

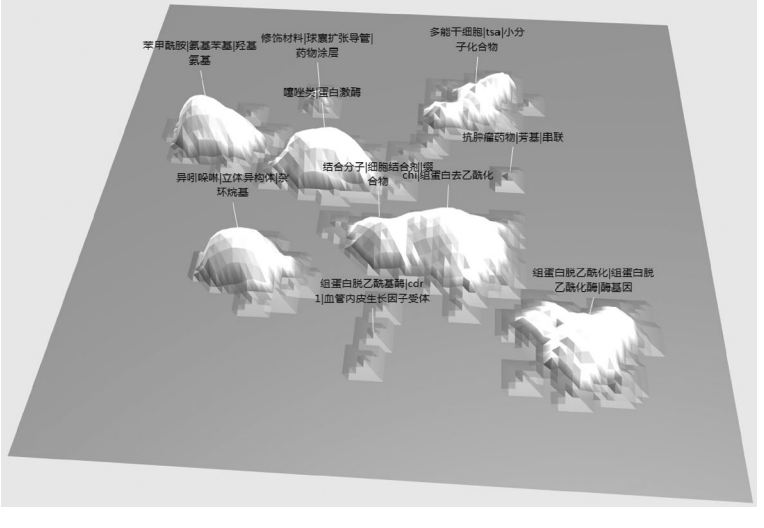


图 7　中国申请人本领域的专利技术领域分布

3.6 国内主要申请人专利分析 山东大学申请的26件专利中,有16件已经得到了授权,说明其专利质量较高。所述专利主要来自徐文方、方浩教授等研究团队,内容主要是相对基础的小分子抑制剂的设计合成。药学活性分子(API)属于本领域公知的药物领域的核心专利,然而遗憾的是,尚未见到山东大学在本领域有PCT申请和国外专利申请,说明其专利全球布局的意识还有待提高。

值得注意的是杭州多禧生物科技有限公司(以下简称杭州多禧)和苏州美康加生物科技有限公司(以下简称苏州美康加)的专利除了在国内申请以外,也申请了较多的PCT和美国、韩国专利。并且在苏州美康加申请的12件专利中,有4件是与杭州多禧联合申请的。在2家公司上述专利中,赵永新(罗伯特)博士作为发明人的专利最多,从杭州多禧的介绍中可以得知,其核心团队包括5名海归博士;苏州美康加同样是赵永新博士创办的生物技术公司。这2家公司的核心研究团队多为海归,其大量的研究工作可能是在美国完成,因此有着较好的国际视野和全球专利布局的意识,其专利主要涉及单克隆抗体药物共轭体,结合了生物药和小分子药的优势,俗称"新型生物导弹",属于特别值得关注的新兴研究领域。

在中国的HDACIs研究中,特别值得一提的是深圳微芯生物科技有限公司(以下简称"深圳微芯")研发的西达本胺。西达本胺是全球首个亚型选择性的HDACIs,2014年12月获原国家食品药品监督管理总局批准,以商品名爱谱沙(Epidaza)上市,是我国已上市的5种HDACIs之一,为1.1类新药,其相关专利CN1284772C荣获第十九届中国专利金奖,代表了我国在HDACIs研发领域的重大突破。深圳微芯公司针对该专利在全球共布局了19件同族专利,较好地保护了其核心技术。围绕西达本胺,深圳微芯公司后续进行了一系列的专利布局,范围包括西达本胺的立体异构体、晶体、适应证和联合用药等,一方面构建了相对全面的专利技术池,全方位保护相关技术。另一方面,后续申请的专利相当于变相延长了企业对该药的专利保护期限,为专利权人创造了更高的价值。

4 结语

目前国内外已有较多制药企业、科研院所等投入以HDAC为靶点的药物研发中,在持续推动该靶点作用机制及临床应用研究飞速发展中发挥了重要作用。中国申请人也高度重视本领域的专利申请,相关专利的申报数量也迅速增长,成为仅次于美国的第二大申请国,技术主题主要为核心的化合物专利及相关制备方法、组合物等专利申请,但需指出的是,我国专利申请文件的撰写质量仍有待提高。以西达本胺为例,深圳微芯公司2003年提交的专利申请CN1513839A要求保护马库什化合物及其立体异构体等,但在2013年被亨特博士实验室有限公司提出无效请求后,深圳微芯公司在无效程序中将权利要求书修改为1个具体化合物,即西达本胺,导致保护范围大大缩小[5]。

此外,虽然西达本胺是国内第一个采用Ⅱ期临床数据申报而获批的药品,其核心专利CN1513839A于2003年7月4日申请,2014年12月药品获批上市,但这时距离其专利期限届满仅剩下不足9年的时间,因此,从某种程度来说,实施药品专利保护期限补偿制度以弥补因审批流程而导致的专利保护期限缩短,是激励创新药物研发的有效举措[6]。我们也欣喜地看到2020年10月17日十三届全国人大常委会第22次会议对新增药品专利保护期限补偿制度和药品专利链接制度的专利法修正案审议通过,自2021年6月1日起施行,相信在不久的将来我们的专利制度将随着专利法修正案的实施而进一步得到完善。

[参 考 文 献]

[1] THOMAS EA, D'MELLO SR. Complex neuroprotective and neurotoxic effects of histone deacetylases[J]. *J Neurochem*, 2018, 145(2):96-110.

[2] SCHIZAS D, MASTORAKI A, NAAR L, *et al*. Concept of histone deacetylases in cancer: Reflections on esophageal carcinogenesis and treatment[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(41): 4635-4642.

[3] ECKSCHLAGER T, PLCH J, STIBOROVA M, *et al*. Histone deacetylase inhibitors as anticancer drugs[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(7):1414.

[4] SUN Y, SUN Y, YUE S, *et al*. Histone deacetylase inhibitors in cancer therapy[J]. *Curr Top Med Chem*, 2018, 18(28):2420-2428.

[5] 迟丽娜,原悦,周付科,等. HDAC抑制剂西达本胺的专利分析[J]. 中国新药杂志,2020,29(1):15-21.

[6] 刘云开. 我国建立药品专利期限补偿制度的争议、选择与调适[J]. 中国发明与专利,2020,17(7):12-20.

编辑:王宇梅/接受日期:2021-02-01