·新药述评与论坛·

小分子 CGRP/CGRP-R 拮抗剂的专利分析

康鹏程,吴亚男
(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] 降钙素基因相关肽(CGRP)是一种具有强效扩血管作用的神经肽,与偏头痛的发作有密切的联系。CGRP 及其受体(CGRP-R)是目前治疗和预防偏头痛最有前途的靶点,针对 CGRP 的偏头痛治疗药物主要包括 CGRP-R 拮抗剂以及 CGRP 单克隆抗体两大类药物。CGRP-R 拮抗剂通过阻滞 CGRP 与其受体结合,可起到与曲坦类药物相似的治疗偏头痛的效果,且不良反应的发生率更低,是一种有效且安全的治疗偏头痛的新型药物。笔者利用 incoPat 数据库对小分子 CGRP/CGRP-R 拮抗剂的专利申请进行检索、统计,分析了专利申请量总体趋势、地域分布、重要申请人的申请情况、专利申请的技术领域分布、重点品种的核心专利,力求反映小分子 CGRP/CGRP-R 拮抗剂的专利申请现状,揭示小分子 CGRP/CGRP-R 拮抗剂的发展趋势,并给出相关建议,为国内制药企业和研究机构提供参考。

[关键词] CGRP;CGRP-R;拮抗剂;偏头痛;专利分析
[中图分类号] R971.43 [文献标志码] A [文章编号] 1003-3734(2026)08-0819-08

Patent analysis of small molecule CGRP/CGRP-R antagonists

KANG Peng-cheng, WU Ya-nan
(*Patent Examination Cooperation Beijing Center of the Patent Office, CNIPA, Beijing* 100160, *China*)

[**Abstract**] Calcitonin gene-related peptide (CGRP) is a neuropeptide with potent vasodilatory effect, closely associated with migraine attacks. CGRP and its receptor (CGRP-R) are currently the most promising targets for the treatment and prevention of migraine. The migraine treatment drugs for CGRP mainly include CGRP-R antagonists and CGRP monoclonal antibodies. By blocking the binding of CGRP to its receptor, CGRP-R antagonists can have a similar effect on migraine as triptans, with a lower incidence of adverse reactions. They are more effective and safe new drugs for treating migraine. The author used the incoPat database to search and count the patent applications of small molecule CGRP/CGRP-R antagonists, analyzed the overall trend of patent applications, geographical distribution, applications of important applicants, the distribution of technical fields of patent applications, and the core patents of key varieties, and tried to reflect the patent application status of small molecule CGRP/CGRP-R antagonists, reveal their development trend, and give relevant suggestions. It provides a reference for domestic pharmaceutical companies and research institutions.

[**Key words**] CGRP; CGRP-R; antagonists; migraine; patent analysis

偏头痛是全球第二大神经系统致失能性疾病,在全球范围内的年患病率为 15%,在我国的年患病率为 9.3%,其临床特征为反复发作性、通常为单侧搏动性的中重度头痛,头痛时间一般持续 4~72 h,常伴有诸多令患者困扰的症状,包括恶心、呕吐、畏光和畏声等。偏头痛会增加焦虑、抑郁、睡眠障碍等

[作者简介] 康鹏程,男,硕士,主要从事药物领域专利审查工作。E-mail:550577915@qq.com。共同第一作者:吴亚男,女,硕士,主要从事药物领域专利审查工作。E-mail:ynhero@126.com。
[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.08.005

多种疾病的发生风险,且与心血管疾病死亡率增加相关,造成巨大的社会和经济负担。使用偏头痛药物进行治疗的目的是缓解症状及改善失能(急性治疗)和/或减少头痛发作的频率以及严重程度(预防治疗)[1]。偏头痛通常采用非甾体抗炎药、麦角类生物碱、曲坦类药物、5-HT_{1F}受体激动剂治疗,但非甾体抗炎药是一种广谱镇痛药,疗效有限,长期使用会造成胃肠道溃疡、出血、肝肾功能损害、皮肤过敏反应及造血障碍等,因而不建议长期使用;麦角类制剂虽能有效缓解偏头痛,但有恶心、腹痛与痉挛等不良反应,且小剂量用药即可引起药物过度使用性头痛;曲坦类药物主要通过选择性激动 5-HT 受体终止偏头痛急性发作,在偏头痛急性期治疗方面曲坦类药物表现出良好的效果,但是由于其同时可作用于血管上的 5-HT 受体从而收缩血管,不适用于有心血管疾病的患者[2];临床可用的 5-HT_{1F}受体激动剂较少,仅拉米地坦获得美国 FDA 批准上市,用于治疗急性偏头痛。此外,因不规范使用非甾体抗炎药和曲坦类药物而出现药物过度使用性头痛的患者也不在少数[1]。

降钙素基因相关肽(CGRP)是一种由 37 个氨基酸组成的肽,属于降钙素、肾上腺髓质素和胰淀素等肽家族。其在人体中存在 α 和 β 这 2 种亚型,α 亚型主要存在于周围和中枢神经系统,β 亚型主要存在于肠道和垂体的神经系统。CGRP 在大脑皮质、海马、小脑、丘脑核、下丘脑核、脑干核等部位的神经元中均有表达,同时这些部位也表达 CGRP 受体(CGRP-R)[3]。CGRP 与偏头痛病因相关的作用机制主要包括以下方面:① 松弛血管平滑肌(引起血管扩张);② 激活肥大细胞脱颗粒,促进炎症因子和炎症介质的释放;③ 活化卫星胶质细胞;④ 敏化伤害感受器对机械刺激的反应;⑤ 调节三叉神经节内神经元活动;⑥ 参与畏光。除三叉神经脊束核及三叉神经脊束通路以外,CGRP/CGRP-R 在中枢神经系统多部位存在,这些神经元通过本体感觉系统及伤害感受传导通路对刺激信号进行整合,并投射到上位中枢,包括躯体感觉皮质、岛叶、杏仁核以及下丘脑等。通过这些联系网络,CGRP 不仅参与伤害刺激的传递,并与疼痛相关的应激反应、自主神经反应、焦虑等情绪障碍的发生密切关联[4]。CGRP/CGRP-R 被认为是目前治疗偏头痛的最佳靶点。CGRP-R 拮抗剂选择性使 α-和 β-CGRP-R 失活,以减轻急性偏头痛的发生并提供预防性保护[4]。针对 CGRP 的偏头痛治疗药物中,小分子 CGRP-R 拮抗剂主要用于治疗急性偏头痛,CGRP 单克隆抗体主要用于预防偏头痛[2]。2022 年全球偏头痛市场总价值为 96 亿美元,预计 2027 年将达到 175 亿美元,复合年增长率为 9.4%,表明 CGRP 拮抗剂将推动偏头痛市场的增长。

专利文献是最重要的情报信息源之一,对专利文献进行分析,能够了解技术现状及发展趋势,可以为研发人员提供有价值的情报信息,节省研发费用,缩短研发时间[5]。incoPat 数据库是专利分析的重要支撑,本文利用 incoPat 数据库,对小分子 CGRP/CGRP-R 拮抗剂或阻滞剂的专利申请进行检索、统计,分析了专利申请量总体趋势、地域分布、重要申请人的申请情况、专利申请的技术领域分布、重点品种的核心专利,力求反映小分子 CGRP/CGRP-R 拮抗剂治疗偏头痛的专利申请现状,揭示小分子 CGRP/CGRP-R 拮抗剂的发展趋势并给出相关建议,为国内制药企业和研究机构在偏头痛领域的研发提供参考。

1 数据来源

本文利用 incoPat 数据库,通过高级检索构建检索式:(TIAB =(降钙素基因相关肽 OR CGRP OR CGRP 受体 OR CGRP-R) AND TIAB =(拮抗剂 OR 阻滞剂 OR antagonists)) AND (IPCM-LOW =(C07D)),对 2024 年 7 月 15 日以前公开的专利申请进行提取,合并同族后共获得 1 546 篇相关专利申请,检索时间为 2024 年 7 月 16 日。以下对这些专利申请的整体发展趋势、国家/地区的分布、主要申请人、申请主题的构成、技术发展脉络以及重点品种的核心专利等方面进行统计分析(2023 年 1 月 15 日后的部分专利申请尚未公开,不列入分析范围)。

2 小分子 CGRP/CGRP-R 拮抗剂的专利申请分析

2.1 总体趋势分析

通过对专利申请总量、国外及国内申请人在全球专利申请量进行统计,可以看出 CGRP/CGRP-R 拮抗剂的研发趋势。CGRP/CGRP-R 拮抗剂相关专利历年申请量随时间变化情况见图 1。

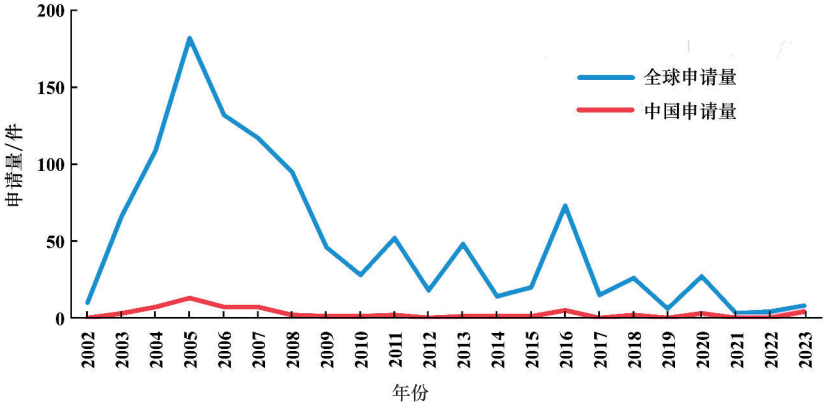


图 1 CGRP/CGRP-R 拮抗剂的全球和中国专利申请量

从图 1 中可以看出，全球 CGRP/CGRP-R 拮抗剂的专利申请量大致可以划分为 3 个阶段：2002—2005 年的爆发式增长阶段、2006—2009 年的快速下降阶段、2010—2023 年的缓慢发展阶段。其中，2005 年出现了最高申请量 182 件，2021 年则出现了最低申请量 3 件。2002—2005 年的爆发式增长阶段可能与靶点 CGRP 和偏头痛的发病机制研究成熟、诊断和治疗技术日益完善有关。大量的制药巨头和科研机构对 CGRP 这一新的抗偏头痛靶点充满研究热情，投入了大量的科研力量和资金，发现了多类小分子 CGRP/CGRP-R 拮抗剂的新化学实体，并进行了专利布局。2006—2009 年为快速下降阶段，可能原因是早期发现的多个化合物出现了肝脏毒性等严重不良反应，导致许多制药企业和研发机构终止了 CGRP/CGRP-R 拮抗剂的研发。2010 年至今，小分子 CGRP/CGRP-R 拮抗剂的专利申请量逐年下降，仅 2016 年的专利申请量稍有起色（但也只有 73 件），原因可能与随着生物技术的发展，制药巨头将研发的重点由小分子拮抗剂转向单克隆抗体有关。

国内于 2003 年出现首件 CGRP/CGRP-R 拮抗剂的专利申请，随后每年的申请量都较低，2005 年出现的最高申请量也仅为 13 件，2012、2017、2019、2021、2022 年甚至出现了没有相关专利申请的情况。国内的专利申请中，国外申请人在华专利数量占绝对优势。整体来看，全球的制药企业和研发机构对于 CGRP/CGRP-R 拮抗剂的研发处于先快速发展、后快速下降、再缓慢发展的格局。国外的 CGRP/CGRP-R 拮抗剂相关专利的申请量远高于国内的申请量，主要集中于欧美制药企业。CGRP/CGRP-R 拮抗剂的技术起源于欧美制药企业，技术创新也主要发生在欧美制药企业，创新主要涉及小分子 CGRP/CGRP-R 拮抗剂的新化合物实体、剂型、医药用途和联合用药等方面。国内制药企业对小分子 CGRP/CGRP-R 拮抗剂方面的研究较少，科研投入与国外同行相比差距巨大，取得的知识产权也较少，导致其在与国外制药巨头的激烈竞争中处于十分被动的地位。

2.2 区域分布分析

2.2.1 申请人的国别分布

对 CGRP/CGRP-R 拮抗剂前 10 位专利申请人的国别进行分析，可以发现各国家/地区在该领域所处的研发地位。如图 2 所示，欧盟、日本的专利数量位列第一梯队，分别申请了 163、109 项，说明在该领域欧盟和日本处于绝对领先的地位，可能与欧盟和日本的制药企业勇于开拓研发思路、善于捕捉研发热点、敢于风险投入的创新精神有关。申请量位列第二梯队的是加拿大、中国和美国，分别申请了 69、61、53 项，这些国家的申请人主要是企业。澳大利亚、印度、巴西、挪威、韩国的申请量处于第三梯队，申请量分别为 42、41、38、37 项。可见，各国的制药企业和科研机构均对 CGRP/CGRP-R 拮抗剂的研究投入了极大的热情，并获得了相当可观的知识产权成果。其中，欧美地区和日本对小分子 CGRP/CGRP-R 拮抗剂的研发更为重视，投入的研发力量和资金更多，取得的知识产权成果远高于其他国家。发展中国家由于创新药的研发实力有限、投入不足，再加上知识产权保护意识不强，CGRP/CGRP-R 拮抗剂的专利申请量相对较少，获得的有效知识产权成果有限，在与欧美制药巨头的竞争中处于十分不利的境地。我国的专利申请虽然在总量上排名第 4

位,但国外申请人在华的专利数量占绝对优势,国内制药企业和科研机构的小分子 CGRP/CGRP-R 拮抗剂的专利申请量有限,可能与对 CGRP 靶点的重视程度不够、科研实力和资金投入不足有关。

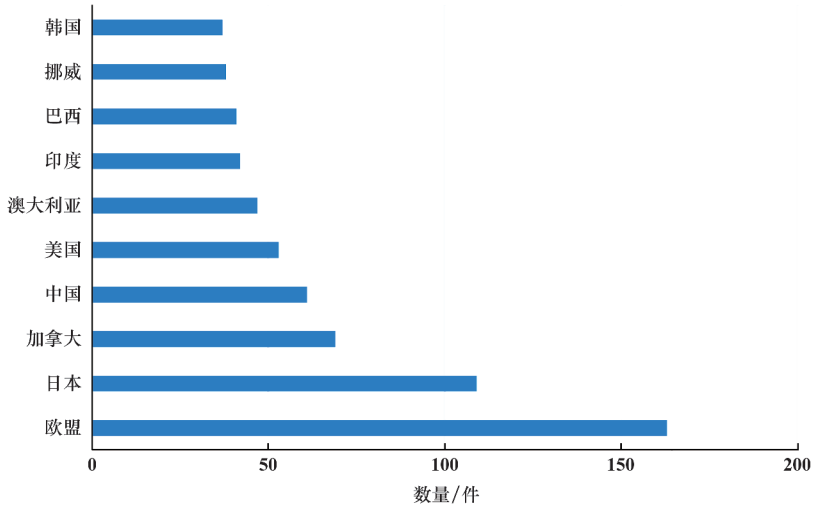


图 2 各国 CGRP/CGRP-R 拮抗剂专利申请量

2.2.2 全球重要申请人及其专利申请量

对小分子 CGRP/CGRP-R 拮抗剂相关专利的主要申请人进行分析,有助于国内研发机构了解小分子 CGRP/CGRP-R 拮抗剂领域潜在的竞争对手的技术现状和研发实力,预判竞争对手未来的发展方向,并针对性地确定自身主研方向并进行有效的专利布局。由图 3 可知,勃林格殷格翰公司、默克公司、百时美施贵宝公司、默沙东公司的专利申请量处于第一梯队,分别为 252、163、130、101 项,表明其在抗偏头痛领域的小分子 CGRP/CGRP-R 拮抗剂研究方面具有领先地位,可能与这些制药巨头对新药研发方向敏锐的感知能力、超强的经济实力和科研实力息息相关。贝林格尔·英格海姆公司、赫普泰雅治疗公司、亨利·杜兹、克劳斯·鲁道夫、斯蒂芬·G·米勒、格哈德·谢恩兹勒、德克·斯滕坎普、礼来公司的专利申请量处于第二梯队,申请量分别为 45、35、30、30、28、28、27、26 项。国内的制药企业和研究机构没有在该领域进行充分布局,研发水平薄弱,取得的成果有限。国内制药企业的有关小分子 CGRP/CGRP-R 拮抗剂的专利申请量均未进入前 10 位。抗偏头痛药物小分子 CGRP/CGRP-R 拮抗剂的研发被美国、德国的制药巨头垄断,其对抗偏头痛领域的布局较早,在雄厚的资金和超强的研发实力加持下,在小分子 CGRP/CGRP-R 拮抗剂方面取得了显著的成果,拥有该领域绝大多数的核心专利。这些跨国巨头引领了小分子 CGRP/CGRP-R 拮抗剂领域的技术潮流,拥有研发的最高水平、绝对的话语权和市场占有率。

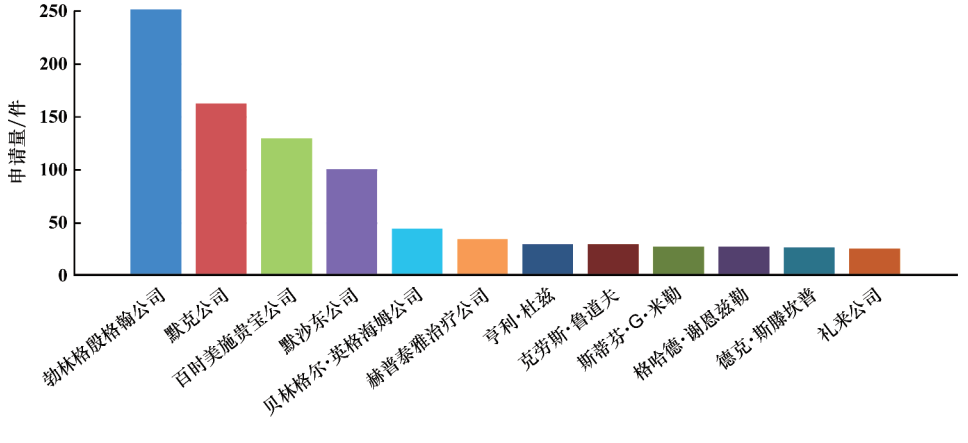


图 3 小分子 CGRP/CGRP-R 拮抗剂的全球重要申请人及其专利申请量

如图 4 所示，国内小分子 CGRP/CGRP-R 拮抗剂的申请量相当一部分为进入中国的 PCT 申请，涉及的海外制药企业有默克公司、贝林格尔·英格海姆公司、礼来公司、百时美施贵宝公司、麦克公司、布里斯托尔-迈尔斯斯奎布公司、赫普塔瑞斯医疗公司和沃泰克斯药物公司。在国内申请量排名前 10 位的申请人中，出现了熙源安健医药（上海）公司这家本土制药企业，其于 2021 年 6 月在北京市通州区成立，属于抗偏头痛领域的新生力量，同时也是国内小分子 CGRP/CGRP-R 拮抗剂的专利申请量排在前 10 位的唯一国内企业。其他国内制药企业和研发机构在小分子 CGRP/CGRP-R 拮抗剂方面研究较少，获得知识产权的积累也较少，在抗偏头痛领域竞争中处于不利地位。

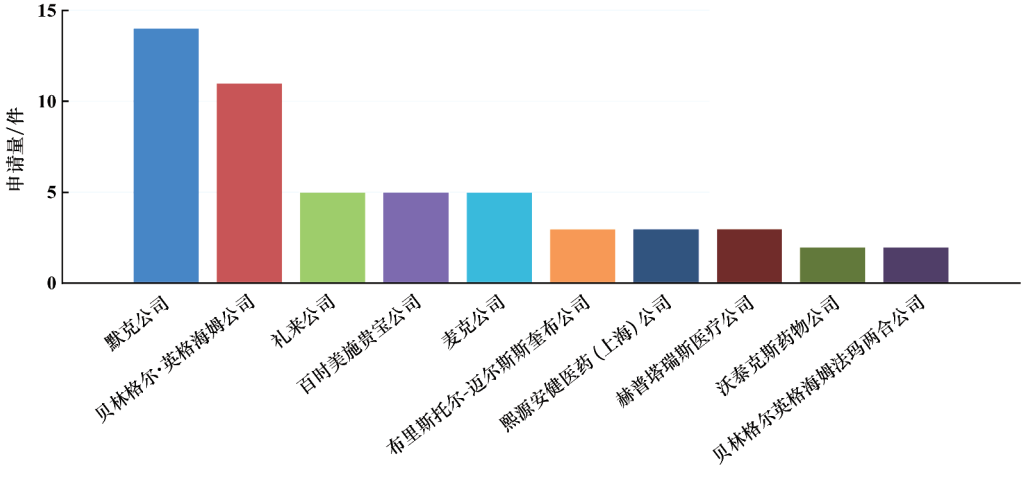


图 4　小分子 CGRP/CGRP-R 拮抗剂的国内重要申请人及其专利申请量

2.2.3　全球技术领域分布情况

对 CGRP/CGRP-R 拮抗剂相关专利的技术领域进行分析，有助于国内研发机构了解该领域竞争对手的研究方向、技术发展水平、技术发展趋势以及专利布局方向，有利于确定其主研方向，见图 5。

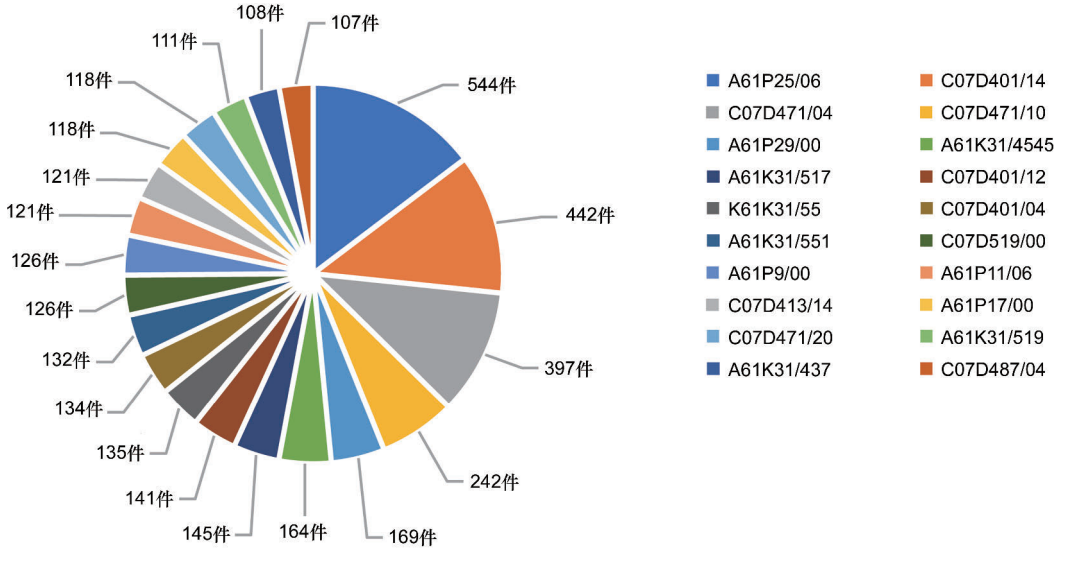


图 5　CGRP/CGRP-R 拮抗剂全球技术领域分布

从图 5 可以看出,CGRP/CGRP-R 拮抗剂专利申请集中于国际专利分类表中的小组 A61P25/06、C07D401/14、C07D471/04、A61P29/00、A61K31/4545、A61K31/517、C07D401/12、C07D401/04、A61K31/551、C07D519/00、A61P9/00、A61P11/06、C07D413/14 中。其中,分类号 A61P25/06 的含义为抗偏头痛药,与 CGRP/CGRP-R 拮抗剂的适应证一致。分类号 A61P29/00、A61P9/00、A61P17/00 的含义分别是非中枢性止痛剂、治疗心血管系统的药物、治疗皮肤相关疾病药物。分类号 C07D401/14、C07D401/04、C07D401/12 涉及一类含氮六元环的多个杂环的化合物;C07D471/04、C07D471/10、C07D471/20、C07D487/04 涉及一类稠环系或螺稠合系的至少一个环是含氮六元环的杂环化合物;C07D519/00 涉及一类稠合的 2 个或多个杂环组成的环系化合物;C07D413/14 涉及 3 个或更多个杂环的至少一个环含氮和氧的杂环化合物;分类号 A61K31/4545、A61K31/517、A61K31/55 均涉及含氮杂环化合物的医药配制品。由此可见,全球 CGRP/CGRP-R 拮抗剂的专利申请相对比较集中,主要涉及含氮稠合的杂环化合物及其医药配制品,其他结构的化合物和医药配制品的申请量较少。这体现了国外的制药巨头在进行 CGRP/CGRP-R 拮抗剂研发时采取了非常审慎的态度,将主要精力放在对含氮六元环的稠环或螺稠合系杂环化合物的充分挖掘上(包括结构改造、药用盐、晶型、组合治疗等方面),而对其他新的化合物实体涉猎较少。

2.2.4 重要企业的布局策略

为了识别竞争对手的技术优势与潜在弱点,规避竞争对手的专利壁垒,制定有针对性的专利策略,以保持或增强自身的竞争优势,有必要了解竞争对手的专利布局。本文选择勃林格殷格翰公司、默克公司、百时美施贵宝公司和熙源安健医药(上海)公司作为研究对象,从时间、数量、地域和技术主题方面比较了其在 CGRP/CGRP-R 拮抗剂类专利申请布局上的差异。其中,勃林格殷格翰公司、默克公司、百时美施贵宝公司是原研企业的典型代表,熙源安健医药(上海)公司是国内为数不多的 CGRP/CGRP-R 拮抗剂相关专利申请量较多的制药企业。

2.2.4.1 布局时机 对于 CGRP/CGRP-R 拮抗剂,勃林格殷格翰公司介入最早,早在 1999 年已有 1 件专利申请;百时美施贵宝公司介入稍晚,2003 年已有相关专利申请;默克公司于 2004 年开始有相关专利申请;熙源安健医药(上海)公司介入最晚,于 2023 年才开始申请相关专利。相比较而言,勃林格殷格翰公司对 CGRP/CGRP-R 拮抗剂的研发和专利布局早于同行。当默克公司、百时美施贵宝公司和熙源安健医药(上海)公司开始着手研发 CGRP/CGRP-R 拮抗剂时,勃林格殷格翰公司已有相当的专利申请,已完成对 CGRP/CGRP-R 拮抗剂的部分专利布局,形成一定的专利壁垒。由此可知,各大制药企业在国际视野、对药物研发方向的研判和科研实力等方面的差异会给研发领域、研究成果和专利布局时机带来实质影响。

2.2.4.2 布局专利数量 默克公司的申请数量明显多于勃林格殷格翰公司、百时美施贵宝公司和熙源安健医药(上海)公司。默克公司的申请数量从 2004 年的 97 件增加至 2005 年的 115 件,之后呈逐年下降趋势,2010 年的申请量下降至 10 件,2011 年增加至 42 件,2012 年下降至 13 件,2013 年增加至 52 件,之后又逐年下降,整体呈一大峰带两小峰形状。勃林格殷格翰公司的专利申请量从 1999 年的 1 件增加至 2003 年的 60 件,在 2005 年达到峰值 114 件,之后逐年下降,整体呈单峰形状。而百时美施贵宝公司的情况较为特殊,2003—2007 和 2009—2013 年的专利申请量分别在 23 ~ 34、13 ~ 22 件的范围内,其他时间的申请量均较少,整体呈 2 个平台期。熙源安健医药(上海)公司于 2023 年开始申请,共有 3 件。可见,勃林格殷格翰公司、默克公司和百时美施贵宝公司在 CGRP/CGRP-R 拮抗剂领域的竞争优势显著,其研究成果的取得时间和专利布局的完成时间具有同步性。国内制药企业的布局时机和专利数量远远落后于三大制药巨头。

2.2.4.3 布局地域 勃林格殷格翰公司、默克公司、百时美施贵宝公司在全球进行专利布局,从不同国家的专利申请数量可以看出,上述制药巨头布局的主要市场是欧洲,其次是美国和日本。此外,加拿大也是这些制药巨头布局的重点。勃林格殷格翰公司在欧盟、美国、日本和加拿大的专利申请分别为 47、25、31、23 件。默克公司在欧盟、美国、日本和奥地利的专利申请分别为 120、83、58、54 件。百时美施贵宝公司在欧盟、美国、韩国和日本的专利申请分别为 16、27、15、12 件。说明制药巨头比较注重欧美和日本传统市场,而对俄罗斯、南非、巴西等新兴市场专利布局较少。值得注意的是,勃林格殷格翰公司的专利布局较为均衡,默克公司侧重于欧美市场,

百时美施贵宝公司侧重于美国和东亚市场。由此可见,制药巨头对 CGRP/CGRP-R 拮抗剂的专利布局聚焦于传统的医药消费市场,说明其强烈看好 CGRP/CGRP-R 拮抗剂的市场前景。相比较而言,熙源安健医药(上海)公司的专利布局重点是中国,在中国的申请为 3 件,说明其布局目标非常明确,其目标市场主要为中国。

2.2.4.4 布局技术主题 勃林格殷格翰公司的专利申请主要涉及哌啶-1-甲酰胺衍生物、氮杂环庚烷衍生物、苯并氮杂䓬类衍生物、螺内酰胺衍生物、奎宁衍生物、环丙烷衍生物等。默克公司的专利申请的活性化合物主要涉及氮杂环庚烷衍生物、苯并氮杂䓬类化合物、螺内酰胺衍生物。百时美施贵宝公司的专利申请主要涉及哌啶-1-甲酰胺衍生物、氮杂环庚烷类化合物、二氢喹啉-哌啶衍生物等。各制药巨头的专利布局在化合物、制备方法、剂型、组合物、治疗用途、药用盐、晶型等多个技术主题均有所涉及。熙源安健医药(上海)公司的专利申请涉及取代的吲哚甲酰胺类化合物、取代的吡啶并环庚烷类衍生物、哌啶甲酰胺氮杂茚满类衍生物及其制备方法等方面。总的来讲,勃林格殷格翰公司研发的 CGRP/CGRP-R 拮抗剂的化学实体远高于同行,涉及的技术主题更丰富,形成的专利技术壁垒更高。

3 CGRP/CGRP-R 拮抗剂专利申请的技术发展脉络和重点专利分析

利用上述分类号 C07D 的小组或全球的重点申请人对检索结果进一步梳理,检索结果包括下述 TYK2 抑制剂(以专利申请的申请日排序)。

哌啶-1-甲酸类:US6344449B1、WO2007146349A2 公开了一类 4-(3,4-二氢-2(1*H*)-氧基喹唑啉-3-基)-1-哌啶基衍生物;US20120059017A1 公开了一类(2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)哌啶衍生物。

氮杂环庚烷类:WO2004091514A2、WO2004092166A2、WO2004092168A2 均公开了一类 2-氧代-6-苯基氮杂环庚烷-3-基衍生物;WO2006044504A1 公开了一种咪唑并[1,5-a]氮杂类化合物;US2006094707A1、US2006229447、WO2007146349A2 公开了一类环庚并[b]吡嗪衍生物;US2007259850A1、US2007259851A1 公开了一类环庚三烯并[e]茚化合物;US2007287697A1 公开了一种 3*H*-咪唑并[1,2-a]氮杂类化合物;US2008090806A1、US2008113966A1 公开了一种 6,7,8,9-四氢-5*H*-[1,2,4]三唑并[4,3-a]氮杂-9-基衍生物;WO2009100090A1 公开了一种氮杂环庚烷;WO2011046997A1 公开了一类 6,7,8,9-四氢-5*H*-环庚并[b]吡啶-9-基酯化合物;US2012010402A1、CN116478211A 公开了一类环庚并[b]吡啶化合物;US2013096130A1 公开了一类环庚并[b]吡嗪和环庚并[d]噻唑化合物。

苯并氮杂䓬类:DE102004015723A1、US2005282857A1 公开了一类(2-氧代-1,2,4,5-四氢-1,3-苯并二氮杂䓬-3-基)-哌啶-1-羧酸酯化合物;US2009105228A1 公开了一类[1,4]苯并二氮杂䓬-4-基]-4-(2-氧代-2,3-二氢-1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酰胺化合物;US2012065190A1 公开了一类-6,7,9,10-四氢氮杂并[3,4-e]吲唑-8(3*H*)-酮化合物。

取代的螺环类:WO2007133491A1 公开了一类 2,5-二氧代-1′,3′-螺[咪唑烷-4,2′-茚]-5′-基乙酰胺化合物;US20070265225A1 公开了一类四氢螺[茚-2,3′-吡咯并[2,3-b]吡啶]-5-基乙酰胺的化合物;US2008004261A1 公开了一类螺[哌啶-4,4′-喹啉]衍生物;WO2012064910A1、US20120122899A1 公开了一类四氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,3′-吡咯并[2,3-b]吡啶]-3-甲酰胺;WO2017072721A1 公开了一类螺[哌啶-4,4′-吡啶并[2,3-d][1,3]嗪]-1-基羰基的衍生物。

其他类:WO97/09046A1 公开了奎宁和奎尼丁化合物;WO98/09630A1、WO98/56779A1 公开了一系列取代的硝基苯甲酰胺化合物;WO98/11128A1、WO00/18764A1 和 WO00/55154A1 公开了一类苯并咪唑啉基哌啶的衍生物;WO01/32649A1、WO01/49676A1 和 WO01/32648A1 公开了一系列 4-氧代丁酰胺和相关的环丙烷衍生物;WO2005009962 公开了一类羟基吡啶衍生物;WO2010077752A1 公开了一种咪唑啉酮。

CGRP/CGRP-R 拮抗剂领域的相关核心专利主要包括:US 6344449B1(代表药物 olcegepant)、DE-102004015723A1(代表药物 BI-44370)、WO2004092168A1(代表药物 telcagepant)、WO2006044504A1(代表药物 MK-2918)、WO 2007133491A1(代表药物 MK-3207)、US20070265225A1(代表药物 MK-3207)、WO2007146349A2(代表药物 thiazolidinones)、WO 2011046997A1(代表药物 rimegepant)、US 2012-0059017A1(代表药物 zavegepant)、WO 2012064910A1(代表药物 ubrogepant)、US 20120122899A1(代表药物 atogepant)、WO 2017072721A1(代表药物 HTL22562)

等。制药巨头围绕这些核心专利布局了大量的外围专利,对核心专利所涉及结构的类似化合物、制备工艺、剂型、组合物、新用途、化合物的盐、前药、晶型等多方面进行保护,形成专利技术壁垒。以 zavegepant 为例,百时美施贵宝公司围绕核心专利 WO20111-23232A1 布局了大量的外围专利,形成专利技术壁垒。如 WO2011046997A1 涉及其结构类似物、WO2013130402A1 涉及其半硫酸盐等。构建的这些外网专利不仅可以增加制药企业对核心专利的保护强度,还可以起到变相延长核心专利保护期的目的,筑牢专利技术壁垒。

4 总结与建议

本文首次利用 incoPat 数据库对小分子 CGRP/CGRP-R 拮抗剂的专利申请进行了检索、统计,并分析了全球和国内专利申请概况。从整体来看,小分子 CGRP/CGRP-R 拮抗剂并非当前研究的热点领域,相关研究工作集中于 2003—2009 年之间。CGRP/CGRP-R 作为抗偏头痛的新靶点,制药巨头和研究机构在小分子 CGRP/CGRP-R 拮抗剂的研发方面取得了令人瞩目的成就。国内制药企业对小分子 CGRP/CGRP-R 拮抗剂的研发相对薄弱,主要采用跟跑国外制药巨头的策略,获得的科研成果和知识产权很有限。虽然小分子 CGRP/CGRP-R 拮抗剂不是当前抗偏头痛领域的研发热点,但 CGRP 单克隆抗体的治疗费用昂贵,患者的经济压力较大。此外,CGRP 单克隆抗体并非对所有偏头痛患者均有效果[6],如 fremanezumab 仅选择性作用于薄髓鞘脑膜伤害性感受器,抑制高阈值三叉神经血管神经元的激活和敏化[7]。小分子 CGRP/CGRP-R 拮抗剂治疗偏头痛的安全性远高于非甾体抗炎药、麦角类生物碱、曲坦类药物,特别适用于心血管和/或脑血管疾病的患者[8-9]。相信随着抗偏头痛市场的成熟,制药巨头可能重燃对小分子 CGRP/CGRP-R 拮抗剂的研发热情,更多的源头创新可能重启。

国内创新型制药企业和科研机构可以自主创立药物发现平台,运用 AI、深度学习和计算化学辅助先导化合物的发现,通过 ChemAIRS 设计合成路线,获得更多、更新的小分子 CGRP/CGRP-R 拮抗剂。此外,创新型制药企业和科研机构还可以从治疗偏头痛的中草药中发现天然产物,通过结构修饰和制剂途径,获得高活性的 CGRP/CGRP-R 拮抗剂。在整个研发过程中,创新型制药企业和科研机构对新发现的化学实体须进行充分的专利挖掘,全方位进行专利布局,形成专利保护池,为后续研发奠定基础。国内仿制药企业受限于自身实力,可以采取 me-too 或 mee-better 策略,对高活性化合物实体或上市药物进行结构改造、剂型改进和用途扩展方面的研究,力争在局部有所突破,在激烈市场竞争中占据一席之地。综上所述,小分子 CGRP/CGRP-R 拮抗剂值得制药企业和药物开发者长期关注。

[参 考 文 献]

[1] 王壮, 王天晓, 张锐, 等. 降钙素基因相关肽受体拮抗剂治疗偏头痛急性期的进展[J]. 中国新药杂志, 2024, 33(16): 1676-1680.

[2] 中华医学会疼痛学分会头面痛学组, 中国医师协会神经内科医师分会疼痛和感觉障碍专委会. 中国偏头痛防治指南[J]. 中国疼痛医学志, 2016, 22(10): 721-727.

[3] 易晓静, 王桂斌, 陈韵, 等. CGRP 受体拮抗剂治疗偏头痛的研究进展[J]. 医学综述, 2021, 27(3): 519-524.

[4] 胡银, 刘承春, 张莉莉, 等. 偏头痛的药物及非药物治疗研究进展[J]. 中国临床神经科学, 2022, 30(1): 72-76.

[5] 陈仲伯. 专利信息分析利用与创新[M]. 北京: 知识产权出版社, 2012: 9-10.

[6] BIGAL ME, DODICK DW, KRYMCHANTOWSKI AV, *et al*. TEV-48125 for the preventive treatment of chronic migraine: Efficacy at early time points[J]. *Neurology*, 2016, 87(1): 41-48.

[7] MELO-CARRILLO A, STRASSMAN AM, NIR RR, *et al*. Fremanezumab-A Humanized Monoclonal Anti-CGRP Antibody-Inhibits Thinly Myelinated (Aδ) But Not Unmyelinated (C) Meningeal Nociceptors[J]. *J Neurosci*, 2017, 37(44): 10587-10596.

[8] 康鹏程, 吴亚男. 抗偏头痛药 5-HT_{1F}受体激动剂的专利分析[J]. 中国新药杂志, 2025, 34(9): 903-910.

[9] 韩芳, 李焕芹, 曹克刚, 等. 偏头痛中医临床疗效评价体系的构建与思考[J]. 中国新药杂志, 2023, 32(3): 231-235.

编辑:祁媛/接受日期:2025-08-08