

## 基于专利分析的 Bcr-Abl 抑制剂类药物的研发进展

李 静,张 静,王银香

(中国药科大学图书与信息中心,南京 211198)

**[摘要]** Bcr-Abl 抑制剂是治疗慢性髓细胞白血病(CML)的靶点类药物,因靶点类药物选择性高、不良反应少,其中有些已成为治疗 CML 的一线用药,Bcr-Abl 抑制剂也因此成为抗 CML 药物的研究热点。本文以 Bcr-Abl 抑制剂的专利公开信息为基础,从公开时间、区域分布等分析 Bcr-Abl 抑制剂的研究发展态势,并通过技术主题对比分析国内外的研发进展,最后选取国内外各 1 家企业对其药物研发后续专利申请进行分析,以期为该类药物的研发提供相关参考。

**[关键词]** Bcr-Abl;酪氨酸激酶;慢性髓细胞白血病;专利分析;药物早期研发情报数据库

**[中图分类号]** R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)01-0008-08

## Research progress of Bcr-Abl inhibitors based on patent analysis

LI Jing, ZHANG Jing, WANG Yin-xiang

(Library and Information Centre of China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

**[Abstract]** Bcr-Abl inhibitors are targeted drugs for the treatment of chronic myeloid leukemia (CML). Due to the high selectivity with few side effects, some of them have become the first-line drugs in the treatment of CML. Therefore, Bcr-Abl inhibitors have become the hotspot of anti-CML drug research. Based on the patent publication records of Bcr-Abl inhibitors, this article analyzes the research and development trends of Bcr-Abl inhibitors from the publication time and regional distribution, compares and analyzes the research progress through technical topics, and finally selects an enterprise to analyze its subsequent patent application for drug research and development in China and abroad, in order to provide relevant reference for the research and development of Bcr-Abl inhibitors.

**[Key words]** Bcr-Abl; tyrosine kinase; chronic myeloid leukemia; patent analysis; Cortellis Drug Discovery Intelligence

慢性髓细胞白血病(chronic myelocytic leukemia, CML)是一种血液干细胞紊乱疾病,该疾病原因是生物体中的染色体发生异常,即第 9 号染色体的末端(Abl)和第 22 号染色体的首段(Bcr)发生易位。易位后的生物体会表达 Bcr-Abl 融合蛋白,导致生物体自身的酪氨酸残基及许多重要的底物蛋白磷酸化,造成正常细胞在不依赖细胞因子的情况下发生

恶性转化、过度增殖和分化,并抑制体内细胞的凋亡,干扰骨髓控制正常制造白细胞的功能,最终导致生物体内白细胞的恶性增生<sup>[1]</sup>。

CML 发病率较高,成人白血病患者中有 15% ~ 20% 患 CML,并且在各年龄段白血病患者中均能找到相关病例<sup>[2]</sup>。国内外很早便开始关注和研究 CML 的治疗,传统的治疗方案是以化疗、干扰素治疗为主,但其疗效不甚理想且不良反应较大。而后发现异基因骨髓移植可以治愈 CML,然而大部分患者因年龄过大或欠缺供体干细胞而无法进行骨髓移植,且治疗费用昂贵<sup>[3]</sup>。靶向治疗药物的问世给 CML 患者带来希望。所谓靶向治疗药物即为对正常细胞的侵害较轻而对微恶性肿瘤的异常分子机

**[基金项目]** 2021 年度江苏省图书馆大数据研究立项课题资助项目(2021JSTD011)

**[作者简介]** 李静,女,硕士,学科馆员,专利代理师,研究方向:医药科技大数据及情报分析。E-mail:liqq@qq.com。

**[通讯作者]** 张静,女,博士,教授,研究方向:医药科技大数据及情报分析。E-mail:jing\_zh@cpu.edu.cn。

制或异常血管的生成等发挥作用的药物<sup>[4]</sup>。Bcr-Abl 是治疗 CML 的药物靶标, Bcr-Abl 激酶抑制剂便成了 CML 治疗的重要药物, 由最开始少数人研究批准上市定义为孤儿药, 现已成为国内外研究的热点。

## 1 Bcr-Abl 抑制剂专利概况

### 1.1 数据来源

专利文献作为技术信息最有效的载体, 包罗了全球 90% 以上的最新技术情报, 其蕴含的内容详实准确, 因此对专利信息的分析可以客观地反映该技术分布态势和技术发展方向<sup>[5]</sup>。然而由于药物的特殊性, 药物精确专利信息的获取与处理方式一直相对复杂。

本文数据来自科睿唯安平台药物早期研发情报数据库 (Cortellis Drug Discovery Intelligence, CDDI), 该数据库收录自 1988 年以来的药物信息, 可以通过该数据库对药物精准分类, 获取更为全面准确的相关专利信息。数据获取截止时间为 2022 年 4 月 30 日, 限制作用机制 (mechanism of action) 为靶向 Bcr-Abl 激酶的药物, 得到全球在研药物 572 个, 进而获取相关专利数据 1 362 条 (同族专利算 1 条)。

### 1.2 Bcr-Abl 抑制剂专利分析研究现状

目前 Bcr-Abl 抑制剂的专利分析以 2 个方向为主: ① 利用社会热点话题, 选取 Bcr-Abl 抑制剂的 1 种或几种药物, 收集其专利信息, 并针对研发该药物的制药

公司的专利布局进行分析, 对比国内外申请主题的不同, 进而得出结论。例如我国制药企业对该药物的研究重点是在一些比较外围的晶型、制剂或制备方法上, 对该药物的核心结构方面的研究并不深入, 也没有更好地呈现在专利申请保护上<sup>[6]</sup>。② 将 Bcr-Abl 抑制剂发展不同阶段形成的药物划分为 3 代, 每一代选取 1~2 个药物从申请专利药物的化学结构入手进行分析, 总结这些化合物结构的相似点与不同点, 找出其先导化合物结构式, 为下一阶段研究治疗 CML 的 Bcr-Abl 激酶抑制剂化合物核心结构的改造提供一个可参考的方向<sup>[7]</sup>。

为了能够对 Bcr-Abl 抑制剂进行更加全面、准确的专利分析, 本文将从 Bcr-Abl 抑制剂类在研药物相关专利信息入手, 给国内制药企业和研究机构提供参考。另外选取国外研究 Bcr-Abl 抑制剂药物的制药巨头公司——诺华公司、目前国内在 Bcr-Abl 抑制剂领域专利拥有量最多的公司——江苏豪森药业有限公司, 以这 2 家公司为例, 对研发药物后续专利布局、技术主题等进行对比, 为国内制药企业和研究机构提供可借鉴的方向。

## 2 Bcr-Abl 抑制剂专利申请信息

### 2.1 专利申请数量分析

Bcr-Abl 抑制剂领域的专利申请大致经过萌芽期、发展期、稳定期 3 个阶段, 见图 1。

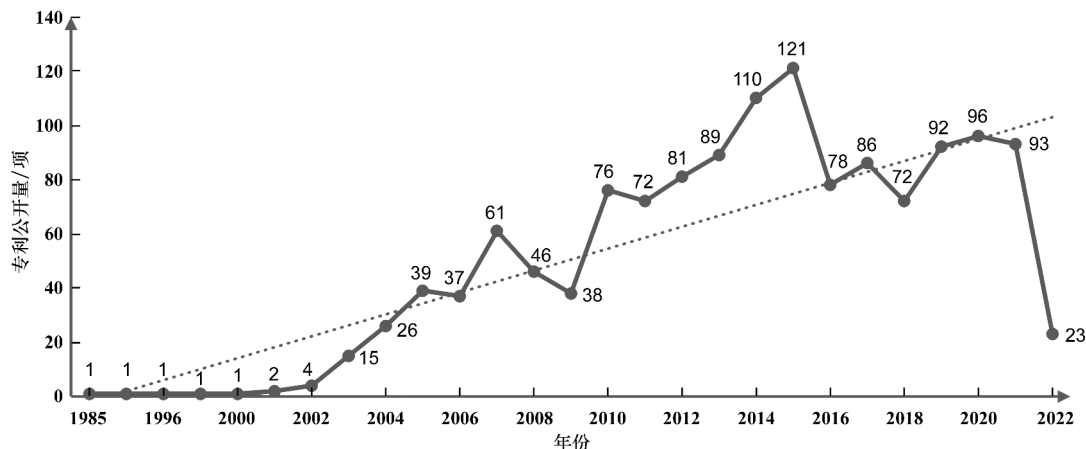


图 1 Bcr-Abl 抑制剂全球专利公开年度趋势

第一阶段 (1985—2003 年) 为萌芽期。1985 年美国出现全球第 1 项有关 Bcr-Abl 抑制剂的专利公开, 之后 1993, 1996, 1999 和 2000 年对应的专利公开数量一直处于每年 1 项的水平, 到 2001 年公开数量才开始逐渐上升, 2003 年专利公开数量突破 10 项。这些数据表明在这一阶段内, 全球的研发人员对 CML 药

物的研究处于试探阶段, 研究者刚开始在 Bcr-Abl 抑制剂领域中发现少量的药物, 研究相对不活跃。

第二阶段 (2004—2015 年) 为发展期。2001 年诺华公司公开推出首个 Bcr-Abl 抑制剂药物甲磺酸伊马替尼 (imatinib mesylate), 其商品名为格列卫 (Gleevec)。随着格列卫的上市, Bcr-Abl 抑制剂领

域的专利申请过渡到发展期<sup>[8]</sup>。在此期间越来越多研发者投入到 Bcr-Abl 抑制剂的研发领域,专利申请数量大体呈显著增长态势,2015 年到达巅峰,专利申请公开数量为 121 项。技术主题也从合成中间体的专利申请逐渐过渡到第二代 Bcr-Abl 抑制剂药物相关专利的申请,如达沙替尼 (dasatinib)、尼洛替尼 (nilotinib hydrochloride monohydrate) 等。

第三阶段(2016—2022 年)为稳定期。虽然稳定期内 Bcr-Abl 抑制剂专利申请数量低于 2015 年的巅峰时期,但是仍处在较高位置,呈现相对较为平稳的发展趋势。2022 年截至 4 月 30 日,已收集到的专利公开数量就有 23 项,因此可以认为对于 Bcr-Abl 抑制剂领域的研究目前仍是热点<sup>[9]</sup>。

**2.2 专利申请来源国家/地区** CDDI 数据库中检索到的 Bcr-Abl 抑制剂的相关专利共涉及 39 个国家或地区。专利公开数量排名前 10 位的国家(见图 2)依次为中国(China)、美国(United States)、印度(India)、瑞士(Switzerland)、奥地利(Austria)、日本(Japan)、韩国(Korea)、英国(United Kingdom)、法国(France)、德国(Germany)。其中中国和美国分别以 468 和 362 项专利公开遥遥领先,其总量超过全球总申请量的 60%,我国的申请量达到了全球

总申请量的 3 成以上,这表明我国在对 Bcr-Abl 抑制剂领域的研究有着不容小觑的实力。

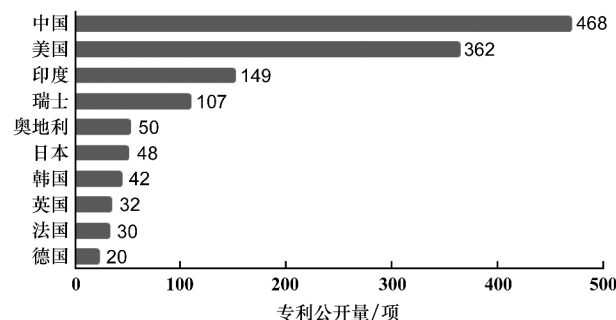


图 2 Bcr-Abl 抑制剂相关专利公开量前 10 位的国家

**2.3 专利申请活跃度** 对比国内和国外 Bcr-Abl 抑制剂的年平均专利公开数量(见表 1),我国的年均公开数量明显低于国外,这是因为国内研究起步较晚。随着近年来国内对该领域的研究加强,近 5 年我国年均公开量已接近全球年均公开量的一半。将近 5 年的年均公开量与全年份的年均公开量的比值定义为活跃指数,可以看到我国的活跃指数明显高于国外,可以预测 Bcr-Abl 抑制剂药物在我国具有很大的市场前景。

表 1 Bcr-Abl 抑制剂领域专利申请活跃度

申请人区域	专利公开总量/项 (1985—2021 年)	年均专利公开量/项 (1985—2021 年)	近 5 年年均专利公开量/项 (2017—2021 年)	活跃指数 (近 5 年年均/年均)
全球申请	1 339	36.19	87.8	2.42
国外申请	881	23.81	48.6	2.04
中国申请	455	12.30	39.6	3.22

2022 年已公开数据未计入其中

**2.4 主要专利申请人** 数据显示历年来 Bcr-Abl 抑制剂的全球专利申请人超过 600 个,按照申请公开数量排序,获得前 10 位的申请人见表 2。诺华公司在 Bcr-Abl 抑制剂领域的专利申请量遥遥领先,排名前 10 位的申请人主要集中在美国、中国和印度。中国的 3 家申请人为江苏豪森药业集团有限公司、南京圣和药业公司和西安交通大学。结合图 2 可以看出我国虽然在 Bcr-Abl 抑制剂领域的专利申请总量居全球首位,但单个企业或机构的申请量有限,远不及瑞士诺华公司,研究实力相对薄弱。另外,从图 3 可以看出,国内排名前 10 位的大多为国内制药企业,高校和研究所较少,且主要集中在江苏、山东等省份,也是国内制药企业比较集中的地区。

表 2 Bcr-Abl 抑制剂专利公开量排名前 10 位的申请人

排名	申请人	国家	申请量/项
1	诺华公司	瑞士	93
2	百时美施贵宝公司	美国	28
3	纳特科制药有限公司	印度	27
4	江苏豪森药业集团有限公司	中国	24
5	雷迪博士实验室有限公司	印度	18
6	达纳-法伯癌症研究所	美国	14
7	南京圣和药业有限公司	中国	13
8	加利福尼亚大学	美国	13
9	惠氏有限责任公司	美国	13
10	西安交通大学	中国	13

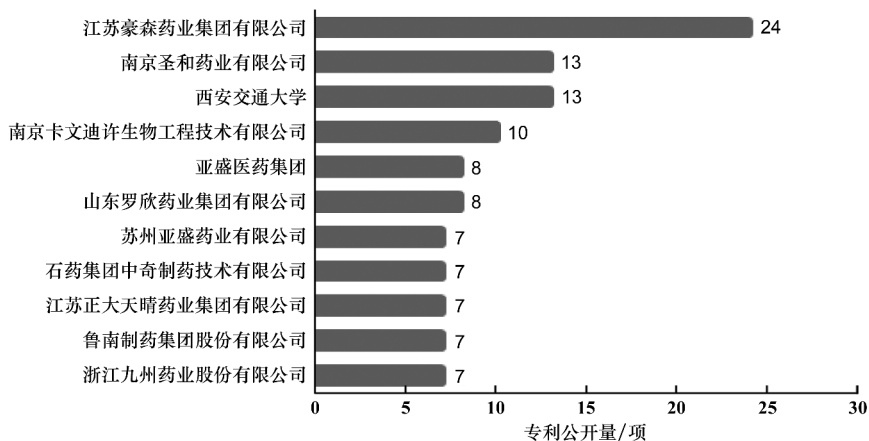


图3 Bcr-Abl 抑制剂专利公开量排名前 10 位的国内申请人(并列前 10 位)

### 3 Bcr-Abl 抑制剂专利技术信息

#### 3.1 Bcr-Abl 抑制剂专利技术主题发展

根据 Bcr-Abl 抑制剂的专利申请主题,整理出 Bcr-Abl 抑制剂的国内外专利技术主题发展路线,见图 4<sup>[10]</sup>。

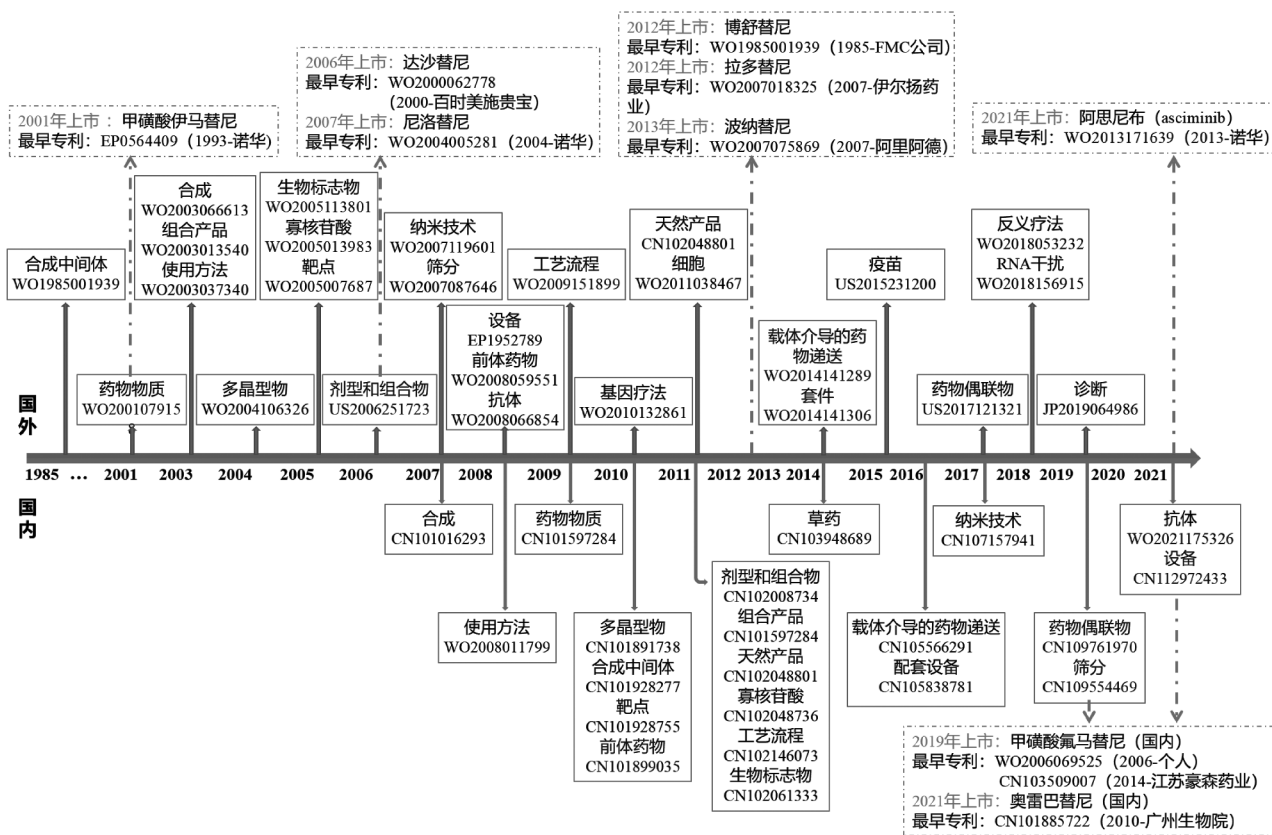


图4 国外 Bcr-Abl 抑制剂专利技术主题发展路线

国外对 Bcr-Abl 领域的研究前期是探究出一种合成的中间体之后推出具有治疗 CML 作用的药物——甲磺酸伊马替尼,随着研究的深入陆续申请一些外围专利,如晶型、使用方法和组合用药的产品

等。至 2005 年,研究人员通过对化合物核心结构的改造申请了生物标志化合物、寡核苷酸等专利。随后围绕药物的生产应用等申请了一系列相关专利,如筛分、工艺流程、抗体、仪器等。2010 年研究人员

突破常规思路申请基因疗法的新专利,并于2011年发展到其天然产品。从2014年开始开展其他与治疗CML相关的新方法或手段的研究,期间研究人员在原有化合物的基础上一直在继续进行各种修饰以及仿制药的研究,并在2021年推出新药阿思尼布(asciminib)。

国内从2007年开始出现Bcr-Abl抑制剂领域的专利申请,其后2年都只涉及其合成或使用方法的研究,2009年公布了药物物质专利,打开了国内药企进一步研发的思路。在此基础上江苏豪森药业集团有限公司通过对诺华公司已上市的2代药物化合物结构改造完成甲磺酸氟马替尼(flumatinib mesylate)的合成,并于2019年成功上市。2010—2011年国内在该领域的研究取得突破性进展,为2021年上市药物奥雷巴替尼(olverembatinib mesylate)的研究奠定了基础。从数据中可以看出国内专利申请主题大部分还是以外围专利申请、晶型、剂型或合成方法、组合产品为主<sup>[11]</sup>。

### 3.2 国内外Bcr-Abl抑制剂专利技术发展对比

从时间上来看,国外从1985年便开始有对Bcr-Abl抑制剂领域的专利公开,而国内是2007年在国外研究的基础上进行的技术创新,相差11年。国外2001年开始有明确的药物物质专利公开,国内是在2009年开始有药物物质的专利公开,相差8年。进入技术发展期(2004—2015年)后,国外陆续申请了多个外围专利,并不再拘泥于对药物本身的研究,就药物衍生产品和医用过程所涉及相关领域进行专利布局,如生物标志化合物、抗体、天然产品和仪器等。而此时国内还在对药物本身进行研究,一直到2011年才出现生物标志化合物。对于新的化合物研究而言前药是非常重要的,国外2008年开始有相关专利公开,国内自2010年起迅速跟上,并进入高速发展期。

从专利申请主题的多样性来看,国内专利申请主题较为单一,虽然在2010年后取得了突破性进展,但仍然是以相对常规的研究为主,如仿制药、使用或制备方法、合成步骤和组合产品等,且大多不涉及对化合物核心结构改造的研究,缺乏多样性和创造性。从图4可以看出,国外在这些常规的申请主题之外还增加了一些药物使用相关医学方面的研究,如反义疗法(美国Bio-Path Holdings公司于2018年3月申请的专利:脂质体反义寡核苷酸的联合治疗,其基本专利号为WO2018053232)和诊断方法(日本京都大学联合爱科莱株式会社2019年4月申请的专利号为JP2019064986的Bcr-Abl蛋白成像的分子探针专利)。除此之外国外还申请了抗体(相关专利号为WO2008066854)和疫苗(相关专利号为US2015231200)等方面相关的专利。国外不仅关注对药物核心结构的改造,同时对药物的生产、使用及后续反应等进行专利申请,申请主题多种多样。对此,国内研究人员也可以借鉴国外专利布局策略,先就药物申请外围专利,之后考虑从生产、使用及后续反应等多角度进行专利申请,最后再创新考虑其他衍生方面的专利申请,丰富专利申请主题,拓宽专利保护范围,加大保护力度。

## 4 国内外重要专利申请人专利分析

### 4.1 瑞士诺华公司

瑞士诺华公司是Bcr-Abl抑制剂药物的主要研发公司。2001年,诺华公司推出第一代治疗CML且作用靶点为Bcr-Abl激酶的药物,也是第一个“tinib”家族的药物——甲磺酸伊马替尼,其商品名为格列卫。

在Bcr-Abl抑制剂药物相关的1362项公开专利中,限制诺华公司为申请人,共有93项专利(同族专利记为1项),其中有47项是与甲磺酸伊马替尼有关的专利,部分重要相关专利见表3。

表3 诺华公司关于甲磺酸伊马替尼的部分重要专利

序号	专利号	PCT	公开日 /年-月-日	专利名称
1	JP2003523325 US2009221519	WO20011047507(B)	2001-07-05	受体酪氨酸激酶抑制剂与能够结合 $\alpha$ 1-酸性糖蛋白的有机化合物的组合
2	—	WO2003072137(B)	2003-09-04	(a)ATP竞争性c-Abl激酶抑制剂与(b)2种或多种其他抗肿瘤药的组合
3	US2006135527 JP2006504721 US7879868	WO2004032925(B)	2004-04-22	伊马替尼(Glivec,STI-571)抑制乳腺癌抗性蛋白(BCRP)介导的对治疗制剂的耐药性的用途

序号	专利号	PCT	公开日 /年-月-日	专利名称
4	EP1802308 JP2008515905	WO2006041976(B)	2006-04-20	有机化合物的结合
5	EP1888040 US2014350027 JP2008540531 US2008226731	WO2006121941(B)	2006-11-16	包含伊马替尼和释放抑制剂的药物组合物
6	US8653093 EP1893213 JP2008542390 US2008312252 US7767688	WO2006132930(B)	2006-12-14	嘧啶基氨基苯甲酰胺类化合物和伊马替尼的组合,用于治疗或预防增生性疾病
7	EP1922314 CN102002035 US2008254116 JP2009506014 US7879860	WO2007023182(B)	2007-03-01	甲磺酸伊马替尼的 $\delta$ 和 $\epsilon$ 晶型
8	—	WO2008051817(B)	2008-05-02	监测 Bcr-Abl 表达的组合物和方法
9	EP1920767(B) CN102512680 JP2010509288 US2010143459 US2010240672 US8841303	WO2008055965	2008-05-14	熔融加工的伊马替尼剂型
10	—	WO2010054298(B)	2010-05-14	用 Abl 酪氨酸激酶抑制剂优化治疗慢性粒细胞白血病的方法
11	US2011224224 US8697702 EP2370078 JP2012510470	WO2010065433(B)	2010-06-10	甲磺酸伊马替尼优化治疗费城阳性白血病的方法

专利号以(B)结尾,表示该专利为基本专利;PCT:专利合作条约,patent cooperation treaty

对于甲磺酸伊马替尼,诺华公司通过 PCT 国际专利申请,在各个国家进行专利保护,诺华公司最早进入中国是 2007 年 3 月 1 日对甲磺酸伊马替尼多晶型的外围专利保护,其专利号为 CN102002035,后又在中国申请了 9 项专利。

从表 3 列举的部分相关专利来看,诺华公司的专利保护具有以下特点:① 专利布局较为全面,对于基本专利保护善于运用 PCT 国际申请。② 提早进行联合用药、改变剂型和使用方法等的专利布局,除此之外还探究其他疾病方面的用途,申请专利主题多样化。即便如此,相关外围专利多晶型的申请在 2004 年 12 月 9 日被印度 Hetero 公司抢先,诺华公司于 2007 年 3 月 1 日才有相关专利公开,可见专

利技术保护竞争激烈。

继甲磺酸伊马替尼上市之后,2003 年诺华公司申请了尼洛替尼药物专利,并于 2004 年 5 月 6 日公开,迄今为止诺华公司共有 44 项涉及尼洛替尼的合成、剂型、组合产品、使用方法等专利,其中 11 项为尼洛替尼和甲磺酸伊马替尼的组合专利。2013 年诺华公司申请了阿司尼布专利,并于 2013 年 11 月 21 日公开,近几年,诺华公司陆续对阿司尼布的合成、多晶型等申请专利,已公开 4 项<sup>[12]</sup>。

**4.2 江苏豪森药业有限公司** 江苏豪森药业有限公司是国内在 Bcr-Abl 领域研发走在前列的公司之一,其对 Bcr-Abl 抑制剂申请专利保护的已上市药物是甲磺酸氟马替尼,商品名为豪森昕福(Hansoh

Xinfu)。在 Bcr-Abl 抑制剂药物相关的 1 362 项公开专利中,限制江苏豪森药业有限公司申请人,共有

24 项专利(同族专利记为 1 项),其中有 10 项是与甲磺酸伊马替尼有关的专利,具体专利见表 4。

表 4 江苏豪森药业有限公司关于甲磺酸氟马替尼的专利

序号	专利号	PCT	公开日/年-月-日	专利名称
1	CN103509006(B)	—	2014-01-15	苹果酸甲磺酸氟马及其制备方法和用途
2	CN103509007(B)	—	2014-01-15	苹果酸甲磺酸氟马及其制备方法和用途
3	CN104364248 CN103709147	WO2014056396(B)	2014-04-17	甲磺酸氟马替尼晶型及其制备方法和用途
4	CN105198860(B)	—	2015-12-30	新型甲磺酸氟马替尼晶型及其制备方法和应用
5	CN105884746(B)	—	2016-08-24	氟马替尼的合成方法
6	CN107648237(B)	—	2018-02-02	氨基嘧啶复方药物组合物及其制备
7	CN107663151(B)	—	2018-02-06	伊马替尼的甲磺酸盐中间体合成方法
8	CN109400582(B)	—	2019-03-01	甲磺酸氟晶体 $\alpha$ 及其制备方法和用途
9	CN109400583(B)	—	2019-03-01	甲磺酸氟晶体 $\alpha$ 及其制备方法和用途
10	CN111763170(B)	—	2020-10-13	氟马替尼中间体的制备方法

专利号以(B)结尾,表示该专利为基本专利

从表 4 列举的相关专利来看,江苏豪森药业有限公司对于 Bcr-Abl 抑制剂药物的专利保护有以下特点:① 进入 PCT 国际申请只有 1 项 WO2014056396(B),其余 9 项都是只在中国申请,缺乏运用 PCT 国际申请对专利进行保护。② 专利布局不够完善,虽然在化合物专利之后紧跟着有化合物的晶型和制备方法、用途的专利,但缺乏对其联合用药、改变剂型、使用方法等的专利布局。③ 化合物专利巧妙地避开已有化合物的专利申请,在已有上市药物化合物基础上的结构改进,这对国内制药企业在 Bcr-Abl 领域提供了一个可借鉴的方向。④ 尚未同时进行对 Bcr-Abl 抑制剂在其他疾病方面的研究。

## 5 结论

### 5.1 国内该领域的专利申请正处在高速发展时期

Bcr-Abl 抑制剂的研发与专利保护是从美国首先起步的,我国晚了 11 年之久。虽然起步晚,但是我国近些年在该领域的专利申请量领先于其他国家,专利申请发展趋势与全球趋势基本一致。目前,全球该领域专利申请处于稳定期,而我国相对处在上升期。

### 5.2 国内该领域的专利申请人相对分散,类型单一

就总体申请量来看,我国在该领域的申请总量居世界第一,而就单一申请人来看,瑞士的诺华公司位居第一,且其申请量远远超过国内申请人。国内大多申请人是制药企业,欠缺研究所和高校的专利申请,

所以对于国内相关管理机构而言,应大力支持、主动引导,让企业主导,高校和研究所辅助,以互动的方式加强对 Bcr-Abl 抑制剂领域的产学研合作,积极开展人才培养合作,利用学科优势和人才资源优势,提高研发效率。

### 5.3 国内该领域的专利申请主题缺乏多样性

国内目前还是主要以申请一些外围的专利如改变剂型、晶型和制备方法等为主,对核心化合物改造以及就药物引申出来在其他方面的专利申请较少,欠缺申请专利主题多样性。对此,国内研究人员可以借鉴国外研究角度,一方面可以继续充分利用已有化合物,基于化合物本身进行创造性研发,如可以围绕新剂型、晶型、工艺流程、新用途以及联合用药等进行外围专利申请。另一方面,可以从药物的边缘部分着手,就其使用过程或医疗方面如仪器、抗体等进行研究,丰富申请主题。

### 5.4 国内缺乏高质量的 PCT 申请

本研究通过对国内外具有代表性的重点申请人诺华公司和江苏豪森药业有限公司的专利信息对比分析,可以明显看出国外对基本专利几乎都运用了 PCT 国际申请来保护,并且在多个国家提交保护申请,而国内专利申请大部分都只在国内提交申请保护。对此,国内企业应加强这方面的考虑,提高专利质量,善于运用 PCT 国际申请对专利进行保护,从高速发展迈向高质量发展。

## [ 参 考 文 献 ]

- [1] 尤启冬. 药物化学[M]. 3版. 北京: 化学工业出版社, 2016.
- [2] 孙颖, 刘文君. 中药单体逆转慢性髓系白血病多药耐药的研究进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2020, 28(3): 1064 - 1068.
- [3] 杜欣. 慢性粒单核细胞白血病治疗进展[J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(4): 279 - 282.
- [4] 杨雪, 魏辉. 白血病的靶向治疗: 前世和今生[J]. 医学与哲学(B), 2018, 39(9): 49 - 52, 97.
- [5] 傅柱, 丁玮珂, 关鹏, 等. 基于知识元的外文专利文献知识描述框架[J]. 数据分析与知识发现, 2022, 6(S1): 263 - 273.
- [6] 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(5): 110 - 115.
- [7] 原静. 治疗 CML 的典型替尼类药物专利技术分析[J]. 化工管理, 2014(26): 165.
- [8] 闫美玲, 张萌, 黄琳, 等. BCR-ABL351NS 突变型慢性粒细胞白血病患者选用酪氨酸激酶抑制剂的文献分析[J]. 中国药房, 2019, 30(12): 1675 - 1678.
- [9] 陈佳琦, 刘红星. 慢性粒细胞白血病靶向治疗的分子耐药机制研究进展[J]. 白血病. 淋巴瘤, 2022, 31(2): 4.
- [10] 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.
- [11] 武莹, 顾东蕾, 戴静雪. 酪氨酸激酶抑制剂在我国专利布局研究[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(7): 729 - 737.
- [12] 郭宗儒. 基于 FBDD 和 SBDD 研制的变构抑制剂阿思尼布[J]. 药学报, 2021, 56(10): 2876 - 2880.

编辑: 蒋欣欣/接受日期: 2022 - 04 - 25