

管中窥豹 — 小分子化学药物的专利布局

作者：李英 | 丁婷

对于创新药而言，药品的销售市场就是专利的布局战场，药品未动专利先行。专利布局的目的是为药品先谋一席之地，再谋优势胜出，三谋持续领先。

小分子化学药物的专利布局具有自身的独特之处，今天我们选择 Lifitegrast 作为代表，解构小分子化学药物的经典布局方式。

一、Lifitegrast 的介绍

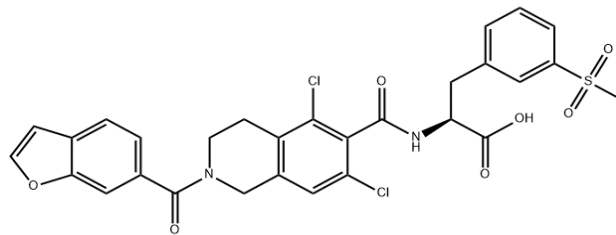


图 1. Lifitegrast 的化学结构式

据《柳叶刀·全球健康》指出，随着全球人口增长、老龄化加剧以及生活方式的改变等多重因素的影响，若在当前情况下不进行有效的干预与治疗，预测在 30 年后的 2050 年全球将有约 17 亿视力损伤患者。其中干眼症患者的比例日益增加，Lifitegrast 是目前首个获得 FDA 批准用于治疗干眼症及改善其症状的处方药，商品名为 Xiidra。美国干眼症市场调查显示，Lifitegrast 自 2016 年 7 月 11 日获 FDA 批准以来，已占领了干眼症处方药用药市场的半壁江山，在接下来的十年 Lifitegrast 的销售峰值可达 20 亿美元，对于 Lifitegrast 而言，合理的专利布局是这款药物优势胜出的重要保证。

二、原代专利申请的布局策略

单独就 Lifitegrast 安身立命的核心基础化合物，申请人共申请了包括 PCT 申请在内的 36 件专利/专利申请，对其提供了多维度多地域的专利布局保护。图 2 中我们总结了 Lifitegrast 围绕核心基础化合物在数量和地域上的开疆拓土。

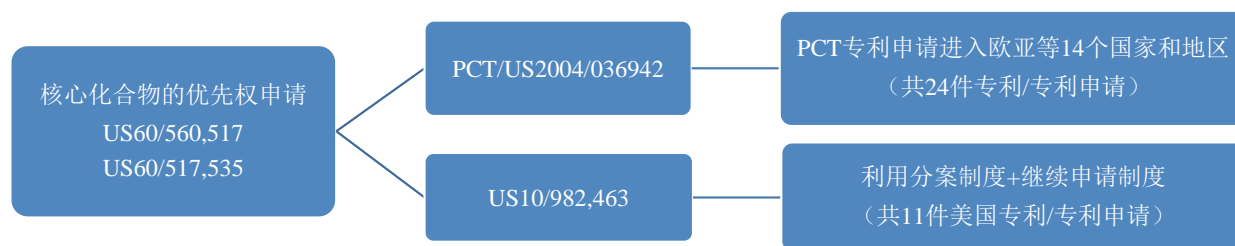


图 2. Lifitegrast 核心化合物的专利申请

美国本土系列：如图 2 所示，申请人围绕核心基础化合物，从美国专利 US10/982,463 出发，通过提交申请、提交分案和继续申请共提出 **11 件**美国专利申请。其中美国专利 US10/982,463 获得专利保护期限延长，预估到期日为 2025 年 3 月 10 日。这一系列美国专利申请分别对包括含基础化合物的母核结构、对母核结构进一步修饰的马库什化合物、具有更加精确结构的马库什化合物以及包含马库什化合物的制剂等进行了保护。其中，通过保护母核结构和保护对母核结构进一步修饰的马库什化合物，限制了竞争对手在该类母核上做出改造，从源头上对类似竞争产品的研发设置障碍，为开辟后期的疆土打下坚实的基础。

PCT 拓展系列：如图 2 所示，围绕核心基础化合物，申请人依据 PCT/US2004/036942 通过 PCT 制度，进入了中国、日本、印度、中国香港、奥地利、澳大利亚、加拿大、欧洲、西班牙、波兰、葡萄牙、塞浦路斯、丹麦和斯洛文尼亚等等 **14 个**欧亚国家和地区，共计提出 23 件申请，在地域上进行了大幅度的扩展。

三、迭代与衍生专利申请的布局策略

（一）保护主题维度

我们在表 1 中总结了 Lifitegrast 在专利保护主题方面的系统布局。

序号	保护主题	申请号	申请日
1	马库什化合物结构	US10/982,463	2004-11-05
2	化合物在干眼症中的用途	US11/436,906	2006-05-17
3	化合物在治疗糖尿病性视网膜病的用途	US12/288,330	2008-10-17
4	化合物的制备方法	US12/386,361	2009-04-15
5	晶型、晶型制备方法和用途	US13/289,172	2011-11-04
6	化合物的制备方法和纯化方法	US13/950,807	2013-07-25
7	组合物及其用途	US14/650,955	2013-12-18

表 1. Lifitegrast 专利布局保护主题列表

依据表 1 可知，申请人主要从药物活性成分、用途、制备方法、晶型和组合物等主题对 Lifitegrast 进行了多方位保护，这是化学小分子药物非常经典的保护主题。具体地围绕 Lifitegrast 的活性成分，通过马库什化合物、化合物、组合物进行分层分级保护；在 Lifitegrast 的用途方面，向干眼症和糖尿病性视网膜病进行拓展。

（二）申请时间和保护主题联合的维度

图 3 中我们总结了 Lifitegrast 在申请时间和保护主题的配合情况。

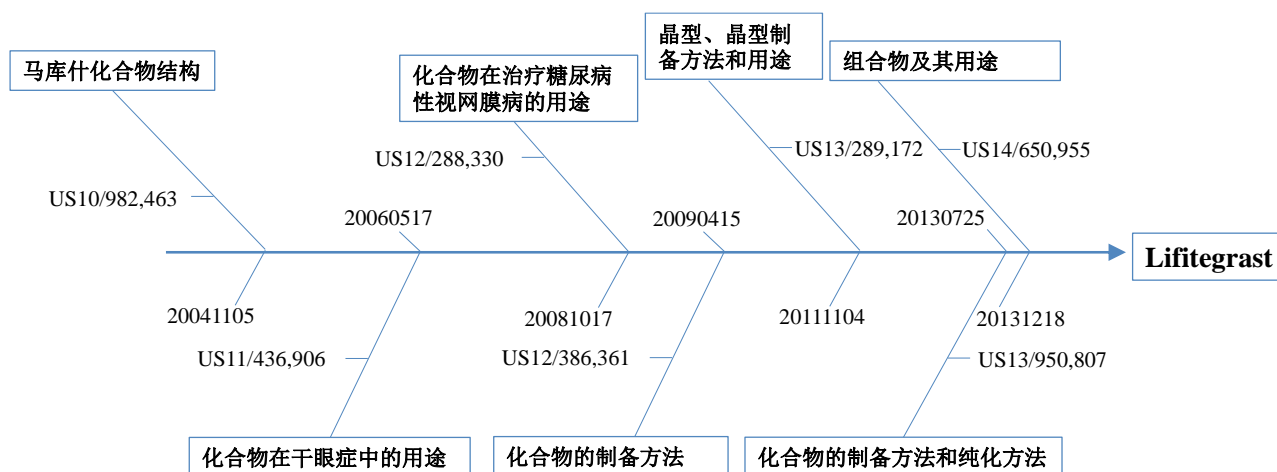


图 3. Lifitegrast 的专利申请时间和相关保护主题

从图 3 我们可以看出申请人从 2004 年开始布局涵盖核心基础化合物结构的马库什化合物，这是该款药物最重要的专利申请，是整个药物的专利布局原点，也是用来保障占领眼科药物市场最重磅的申请，如前所述，单就这一个原代申请的保护主题，其申请的数量和进入的地域也是周密考虑过的。

迭代支点：从图 3 我们还可以看到，申请人在 2006 年提出化合物治疗干眼症的用途专利申请，在 2008 年递交了治疗糖尿病性视网膜病的用途专利申请，在 2013 年提出了组合物及其用。从 Lifitegrast 的母核结构化合物开始到组合物的迭代产品推出，自 2004 年始构成了多支点的迭代布局。通过连环的专利组合将 Lifitegrast 的专利保护期限延长了约 10 年。

连环衍生：另外在 2011 年和 2013 年申请人分别递交了晶型、制备方法和组合物的专利申请。平均 3-5 年推出一个里程碑式的保护主题，不同时期多主题的布局给竞争对手设置了仿制障碍，即使核心化合物的专利过期，仿制者还需要顾及制备方法、用途、适应症以及组合物等多重专利的保护。

四、专利布局要点

围绕 Lifitegrast，申请人在核心基础化合物的原代专利申请、迭代和衍生专利申请的申请数量、保护主题、递交时间和保护地域上给予了非常完善的布局。以 Lifitegrast 的布局为鉴，我们可以在小分子化合物专利布局时采用经典布局策略：**先实现核心基础化合物的原代专利申请在数量、主题和地域上的保护最大化，接着联合迭代和衍生专利申请实现开疆扩土。**

在具体实践中，我们可以首先将涵盖核心小分子化合物的马库什化合物作为第一代重要专利申请进行保护，在此阶段不仅可对不同保护范围的马库什化合物进行分级保护，还可延展保护所述化合物的盐、有药理作用的酯或其他合理的可药用的化合物形式，同时以数量增加保护密度和强度。在保证试验充分、数据扎实、撰写专业而使自身权利稳定的同时，以尽可能宽的保护范围覆盖核心化合物，在尽可能多的地域进行保护。

随着研发的推进，可以布局具体化合物分子、药物用途、晶型、制备方法，进一步拓展新的复杂制剂或新颖制剂、新配方以及新的组合用药，提供迭代支点和多主题的衍生保护，最终用系列专利开疆扩土形成技术壁垒，使仿制方难以规避，竞争者无法超越。

特别声明

汉坤律师事务所编写《汉坤法律评述》的目的仅为帮助客户及时了解中国或其他相关司法管辖区法律及实务的最新动态和发展，仅供参考，不应被视为任何意义上的法律意见或法律依据。

如您对本期《汉坤法律评述》内容有任何问题或建议，请与汉坤律师事务所以下人员联系：

李英

电话： +86 10 8524 5882

Email: ying.li@hankunlaw.com