

## 生物大分子药物的专利布局（一）

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。

生物大分子药物的专利布局一般先立业再成局，首先作为立业根本，业内把保护大分子本身的基础专利作为重中之重，同时对维持市场竞争优势的迭代/衍生专利也倍加重视。

在进行基础专利和迭代/衍生专利布局时，需要发现药物自身特点，认清已有专利局面，找准方向提早布局 and 层层设防，最终直接或间接延长生物大分子药物的市场独占期。

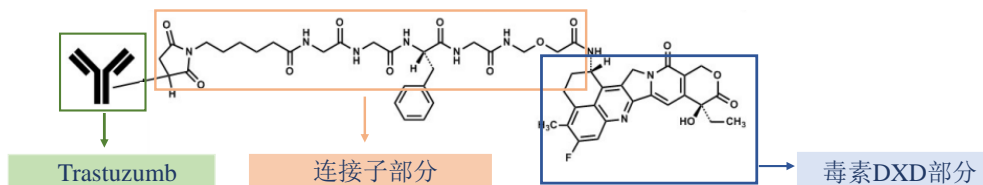
我们以抗体偶联药物 DS-8201 为例对生物大分子药物的专利布局进行说明。

### 一、破局王者之 DS-8201

抗体偶联药物（Antibody-Drug Conjugate, ADC）具有 Antibody-Linker-Payload 的三联结构，目前全球有 408 个 ADC 药物已经临床立项，但仅有 15 款产品上市。自 2005 年全球首款 ADC 药物上市后，第 15 款 ADC 药物 DS-8201 于 2022 年 3 月正式获得我国药监局的上市批准。

DS-8201 的结构组成

DS-8201 由如图 1 所示的三部分构成：抗体部分是商品名为赫赛汀的曲妥珠单抗（Trastuzumb），Linker 部分是改进型的 GGFG 四肽连接子，Payload 部分是拓扑异构酶 I 型抑制剂 DXD。



DS-8201 相关的专利分析

在专利布局分析时，我们梳理了 DS-8201 的各组成部分及其组合在美国和中国的专利申请情况，具体可以参见图 2 和图 3。

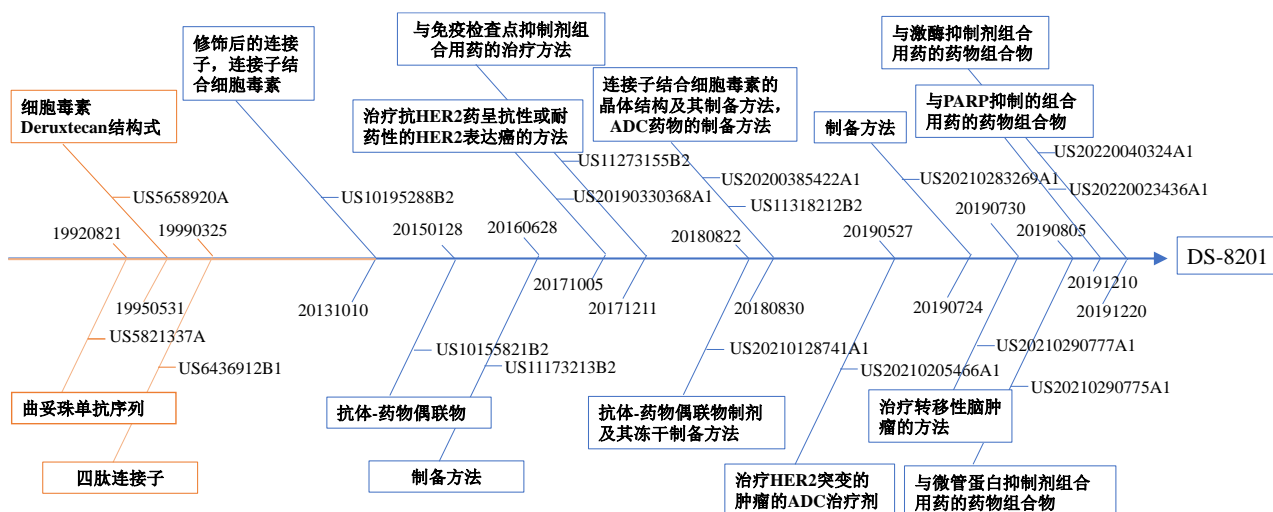


图 2 DS-8201 的各组成部分及其组合在美国的专利申请情况

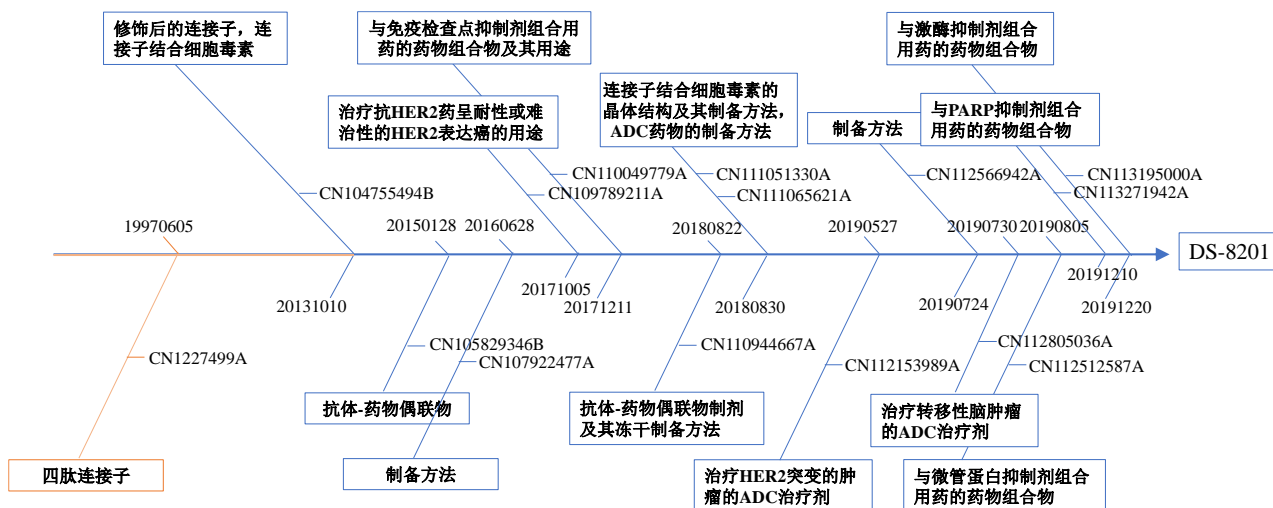


图 3 DS-8201 的各组成部分及其组合在中国的专利申请情况

根据图 2 和图 3 解构 DS-8201 的整体和各组成部分的在中美两国专利保护情况和组成部分的特点，具体如下：

- 保护曲妥珠单抗的基础专利于 1992 年申请，专利权人是原为基因泰克，2009 年基因泰克被罗氏收购，该专利的专利权人变为罗氏制药，现已过期，保护曲妥珠单抗的基础专利并没有进入中国，因此没有相应的中国申请。该药在美国于 1998 年上市，巅峰期全球销售额达到 68 亿美元，曾多次占领全球销售额排名前三，给无数乳腺癌患者带去了新生。
- 保护四肽连接子的基础专利于 1999 年申请，专利权人是第一三共，现已过期。该申请在美国获得授权，但是进入中国后并没有被授权，最终失效。该连接子能被肿瘤中的特定的蛋白酶识别和酶切进而释放毒素分子。
- 保护毒素 DXD 的基础专利于 1995 年申请，专利权人是第一三共，目前亦已过期。保护毒素 DXD 的基础专利没有进入中国，因此没有相应的中国申请。这款毒素是具有内酯环的喜树碱类似物，体

内容易水解开环，难以单独成药，但是它在肿瘤的酸性环境下却不易水解，与抗肿瘤抗体偶联后因其易水解特性对正常组织低毒友好，单独选择性毒杀肿瘤细胞。

- 保护修饰后的四肽连接子和 DXD 的 Linker-Payload 的基础专利于 2013 年申请，专利权人是第一三共，现在尚处于保护期内。保护修饰后的四肽连接子和 DXD 的 Linker-Payload 的基础专利在中美两国都获得了授权。
- 保护 DS-8201 本身的基础专利于 2015 年申请，专利权人是第一三共，现已获授权。保护 DS-8201 本身的基础专利在中美两国均获授权，且均在保护期内。DS-8201 不但对曲妥珠单抗本身有效的 HER2 高表达肿瘤有效，而且针对某些曲妥珠单抗治疗无效且 HER2 低表达的肿瘤具有较好的疗效，还能治疗肿瘤的脑转移。乳腺癌患者中 HER2 阳性约占 15%，剩下的都是 HER2 阴性，其中 HER2 低表达患者占比 45%-55%。面对庞大的 HER2 低表达患者群体，曲妥珠单抗、帕妥珠单抗的治疗尝试先后告败，但是 DS-8201 为这些 HER2 低表达患者带来了新的希望。
- 围绕 DS-8201 的衍生专利包括 2016 年以来申请的多种组合用药以及制备方法等 10 多件专利申请，从图 2 和图 3 可以看出此时的布局兼顾了中美两国，中美两国的申请基本同步。

## 二、关键的相关专利申请

与 DS8201 布局相关的关键中美专利申请汇总于表 1。

表 1 与 DS-8201 布局相关的关键专利申请

No.	保护主题	公开号	申请日	专利权人	法律状态	预计到期日
1	DS-8201	US10155821B CN105829346B	2015/01/28	第一三共	授权且有效	2035/01/28
2	连接子、连接子与 DXD 的组合	US10195288B CN104755494B	2013/10/10	第一三共	授权且有效	2033/10/10
3	连接子 GGFG	US6436912B CN1247499A	1999/03/25	第一三共	失效	/
4	毒素 DXD	US5658920A 无 CN 申请	1995/05/31	第一三共	失效	/
5	Trastuzumab 序列	US5821337A 无 CN 申请	1992/08/21	罗氏制药	失效	/

## 三、旧元素新组合型药物的布局困境

通过图 2、图 3 以及表 1 我们概览了 DS-8201 的前世今生和影响专利布局的各方面要素。DS-8201 是 A-Linker-B 型药物的典型代表，我们可以根据 DS-8201 的实例思考如何处理保护各个组成构件的源头专利申请与保护构件组合的专利申请的关系。透过现象看本质，对于 A-Linker-B 类型的创新药物，初代的 A、B、Linker 任何一个组成构件都可以通过专利在特定地域形成单独的强大保护圈，如果 A-Linker-B 并没有保护在初代专利申请中或者 A-Linker-B 自身没有独特的理化性质或突出药效学优势等，摆在申请授权面前的第

一道关是创造性问题，拦在产品面前的第一道关是在行使权利时可能受制于单个构件的源头专利保护的问题，这不仅是 A-Linker-B 型药物专利保护中的问题，也是当前旧元素新组合型药物的专利保护中的一个普遍性问题。

#### 四、旧元素新组合型药物的破局可能

对于 DS-8201 而言，源头专利的到期或自有消除了产品侵权的问题，而各构件的新组合的突出药效学性质为专利的授权趟平了道路，这种旧元素新组合非常普遍，但是新组合带来意料不到的效果并不常见，新组合型的创新药物在自身性能上的破局为专利申请的立业成局奠定了基础。

旧元素新组合型药物包括例如 ADC、蛋白降解靶向联合体（Proteolysis-Targeting-Chimeras, PROTAC）、融合蛋白、脂质纳米粒（Lipidnanoparticle, LNP）与 mRNA 的组合、阳离子脂质复合物（lipoplex, LPX）与核酸的组合、脂质多聚复合物（lipopolyplex, LPP）与 mRNA 的组合、外泌体与核酸的组合、AAV 载体与核酸的组合、双抗、多抗、CAR-T、Treg、CAR-NK 等等。随着对旧元素新组合类型药物的深入开发，我们围绕这类药物的专利布局可从 DS-8201 的专利布局中借鉴一二，寻找自己的破局之路。

## 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](mailto:ying.li@hankunlaw.com)