

从专利视角谈药物二次创新与仿制药开发 ——以 HIV 蛋白酶抑制剂洛匹那韦为例

杨倩^{1*}, 马秋娟¹, 汪小涓²

(¹国家知识产权局专利局专利审查协作北京中心, 北京 100190; ²中国医学科学院药物研究所, 北京 100050)

摘要 从 HIV 蛋白酶抑制剂洛匹那韦的国内外专利状况分析出发, 基于该药物的上市产品 Kaletra[®] 的配伍策略, 对蛋白酶抑制剂的二次创新和仿制药开发思路进行了探讨, 提出该类药物与具有 CYP450 酶抑制作用的抗菌、抗病毒药物的联用将对艾滋病及其相关的感染类并发症产生良好的疗效, 以期从药物复方和适应症扩展技术方向寻求该类专利到期药物的二次创新突破点。

关键词 专利; 新药开发; 蛋白酶抑制剂; 洛匹那韦; 药物联用

中图分类号 F416; R977 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2015)04-0499-05

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20150419

Suggestions for secondary innovations and generic development for drugs from the perspective of patent — taking HIV protease inhibitor lopinavir as an example

YANG Qian^{1*}, MA Qiujuan¹, WANG Xiaojian²

¹Beijing Patent Examination Cooperation Center of the Patent Office, State Intellectual Property Office (SIPO), Beijing 100190;

²Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100050, China

Abstract Protease inhibitors (PIs) are a class of antiviral drugs widely used for the treatment of HIV/AIDS. The status of intellectual property of HIV protease inhibitors lopinavir is briefly reviewed in this paper. Based on the indication of Kaletra[®], the follow-up studies and generic development of PIs were discussed. It was concluded that the combination of PIs and anti-bacterial/anti-fungal drugs with CYP450 inhibitory effects would be of great use for AIDS and the infectious complications, in the hope of seeking the secondary innovation of other drugs with expired patents in the fields of drug combination and indication expansion.

Key words patent; drug development; protease inhibitors; lopinavir; drug combination

人类免疫缺陷病毒感染引起的艾滋病是当前最严重的传染性疾​​病之一。抗艾滋病药物通过抑制 HIV 病毒的复制来达到治疗效果, 包括 HIV 进入抑制剂、病毒 RNA 逆转录酶抑制剂、整合酶抑制剂、蛋白酶抑制剂等。其中, 蛋白酶抑制剂是较早开发成功的抗艾滋病药物, 其通过阻断 gag-pol 聚蛋白的分裂, 导致生成未成熟的、无感染力的病毒颗粒来达到抑制病毒复制的作用。目前已经有 10 种蛋白酶抑制剂获得美国 FDA 批准上市, 包括沙奎那韦、利托那韦、茚地那韦、奈非那韦、安普那韦、

洛匹那韦、福沙那韦、阿扎那韦、替拉那韦、地瑞那韦, 蛋白酶抑制剂是抗艾滋病药物中获批数量最多的一类。而蛋白酶抑制剂中较为突出的是雅培公司开发的利托那韦和洛匹那韦的二联复方 Kaletra[®], 其在临床上表现出良好的抑制病毒疗效, 特别是对发生耐药初治失败的 HIV 患者的抗病毒治疗发挥了重要作用^[1-3]。

Kaletra[®] 复方药物于 2000 年 9 月被美国 FDA 批准上市, 并于 2007 年 11 月获批在中国上市, 剂型为口服液、片剂, 其配方为一个单位剂量的洛匹那韦

与四分之一剂量的利托那韦。该复方制剂的配伍机制是使用小剂量的利托那韦抑制 CYP450 代谢酶, 延缓洛匹那韦的代谢, 从而增强洛匹那韦的治疗效果。利托那韦在中国无基本物质专利保护, 美吉斯制药(厦门)有限公司已经于 2005 年获得利托那韦口服液的药品注册批件, 而洛匹那韦在中国的基本物质专利也将于 2016 年底到期, 随后那韦类 HIV 抑制剂的基本物质专利将逐一到期失效。如何在基本物质专利失效后, 通过二次创新来突破外围的制剂、工艺专利壁垒, 在仿制药市场上占据一定的份额, 是目前国内研究机构和制药企业关注的焦点。本文以 HIV 蛋白酶抑制剂洛匹那韦为例, 通过专利数据以及上市药品情况分析, 对于该类专利到期药物的二次创新和仿制药开发策略进行探讨。

1 洛匹那韦的专利概况

1.1 数据来源

以国际科学技术信息网(STN)数据库中收录的专利文献作为数据来源, 结合中国专利文摘数据库、德温特世界专利数据库收录的专利信息, 采用 CAS 号、与治疗活性和化学名、通用名相关的关键词以及国际专利分类号为检索入口, 进行洛匹那韦的专利检索。检索结果显示, 截至 2014 年 11 月 31 日, 涉及洛匹那韦的中国专利公开文献(包括中国国内申请和进入中国的 PCT 申请)共计 149 项, 涉及洛匹那韦的外国专利公开文献(包括外国申请和未进入中国的 PCT 申请)共计 463 项。

1.2 主要专利信息

洛匹那韦中国专利情况如表 1 所示。原研公

司雅培制药于 1996 年 12 月 6 日在中国提交了洛匹那韦物质专利, 随后陆续提交了相关的晶型、中间体制备以及药物联用和药物制剂专利; 1998 年, 美国杜邦药品公司在申请新结构的抗 HIV 逆转录酶抑制剂专利时, 从属权利要求中列举了洛匹那韦作为药物组合物中可选的活性成分。2000 年洛匹那韦在美国获批上市后, 专利申请量开始增长, 主要申请人为雅培、先灵葆雅、施贵宝等国际知名制药企业以及研究机构, 专利申请的技术主题多为在保护新结构的各类抗 HIV 活性化合物的独立权利要求的基础上, 基于鸡尾酒疗法的策略, 在从属权利要求中列举了可联用的多种蛋白酶抑制剂, 其中提到了洛匹那韦。2006 年, 浙江普洛医药科技有限公司等提交了国内申请人关于洛匹那韦的首次专利申请, 为洛匹那韦中间体的合成工艺, 后续也有四川海思科等制药企业提交的洛匹那韦的合成工艺。近几年, 陆续也有国内申请人例如辽宁利锋科技开发有限公司等提交的涉及抗 HIV 天然产物药物与洛匹那韦联用的专利申请。在制剂专利领域, 除了雅培公司提交的关于洛匹那韦/利托那韦的片剂、溶液剂、固体分散体等常规剂型的专利申请外, 其余的制剂专利基本上为药物新剂型发明, 仅在从属权利要求中防御性地提及了所要求保护的新剂型适用于洛匹那韦。总的来说, 涉及洛匹那韦的中国专利申请中绝大多数为国外制药企业和研究所针对新物质的可能的联用形式的预先布局, 为洛匹那韦与合成/提取的新结构化合物、单克隆抗体的联合应用及其抗病毒用途, 或者发明点在于剂型本身的制剂发明。

表 1 洛匹那韦在国内的主要专利信息

申请人	专利技术分类及公开号
雅培制药有限公司	基本物质(CN1208405 A); 晶型(CN1422259 A); 中间体合成(CN1449388 A) 药物联用(CN1735612 A、CN101217944 A) 药物制剂(CN1248914 A、CN101163479 A、CN101959506 A、CN1353607 A)
杜邦药品公司	药物联用(CN1252063 A、CN1336934 A)
先灵葆雅公司	药物联用(CN1636567 A、CN1481251 A、CN101163695 A、CN101133050 A、CN101326178 A、CN101426781 A)
施贵宝公司	药物联用(CN1409711 A、CN1649591 A、CN1547476 A、CN1642954 A、CN1956720 A)
辉瑞公司	药物联用(CN1938017 A、CN101287708 A)
浙江普洛医药科技有限公司	中间体(CN101088991 A)
厦门市亨瑞生化有限公司	中间体(CN101967092 A)
济南爱思化工有限公司	中间体(CN102180812 A)
天津市扶素生物技术有限公司	抗 HIV 药物联用(CN102247590 A)
辽宁利锋科技开发有限公司	抗 HIV 药物联用(CN102702147 A)
四川海思科制药有限公司	抗 HIV 药物联用(CN103626803 A)
南京大学	药物制剂(CN103202813 A)

(续表 1)

申请人	专利技术分类及公开号
黑龙江福和华星制药集团	药物制剂(CN102274231 A)
南京从一医药咨询有限公司	药物制剂(CN102293747 A)
上海星泰医药科技有限公司	药物制剂(CN103655571 A)
无锡中科光远生物材料有限公司	药物制剂(CN103599538 A)
上海市公共卫生临床中心	检测方法(CN102253129 A)

国外涉及洛匹那韦的专利技术发展情况与国内的相似,除了原研公司提交的涉及洛匹那韦的晶型、简单制剂外,绝大多数的专利申请都是国外制药公司针对新结构的化学/生物药物与蛋白酶抑制剂例如洛匹那韦的可能联用形式的预先布局,联用的思路还是局限于不同类型的抗艾滋病药物的二联、三联甚至多联疗法,包括洛匹那韦与新结构的同类蛋白酶抑制剂的联用、以及其与针对其他靶标的抗艾滋病药物联用等。

总的来说,由于各国获批上市的均为洛匹那韦/利托那韦复方制剂,即洛匹那韦并无单方制剂品种,且 HIV 抑制剂的上市药物品种发展迅速,获批药物已经达到 10 种,而且,与洛匹那韦结构相似的利托那韦在我国甚至无核心物质专利保护,从而吸引医药产业界投入了较多的开发精力。上述多种因素导致洛匹那韦尚未成为国内医药产业重点关注的品种,且由目前公开的专利情况来看,虽然洛匹那韦尚未形成专利技术壁垒,但国内外仿制药企业仍没有表现出对于洛匹那韦专利到期后的强烈开发意愿,上述现状预示着针对洛匹那韦的二次创新开发还有很大的空间。

2 洛匹那韦二次创新和仿制药开发思路

2.1 专利到期药物的二次创新研究现状

目前,我国制药业仍然采用了“仿创结合”的药品开发模式,仿制药投资风险小、研发周期短,是制药企业的主要收入来源。当药物品种的基本物质专利过保护期后,其后续的合成工艺、晶型和制剂等外围专利尚在保护期内,因此,仿制药的开发并不是简单的模仿,依然需要通过二次创新来突破相关外围专利的技术壁垒^[4]。

自 2000 年在美国上市以来,洛匹那韦的安全性和有效性已经得到临床验证。洛匹那韦的基本物质专利将于 2016 年 12 月 6 日到期,而洛匹那韦/利托那韦复方片剂、口服液的专利会在 2017 年后陆续到期,目前我国直接针对洛匹那韦进行的

合成工艺、制剂、复方、适应证的外围专利布局并不严密,国外对于洛匹那韦的后续可专利技术发掘意愿也不强烈,因此,如何进行洛匹那韦品种二次创新和仿制药开发,在基本物质专利到期后占领一定的市场份额,并长期保持该品种的市场占有率,对于国内研究机构和制药企业而言,是机遇也是挑战。

通常针对专利药物的二次创新和开发策略主要有:①模拟创新,通过局部结构改造,避开专利保护范围,获得所谓的“me-too”药物;②改进专利药物的合成工艺和剂型、研究质量控制方法,为日后的注册报批做好准备;③药物复方以及适应证的扩展。一般而言,国内研究机构和制药企业在药物的基本物质专利文献公开后即启动模拟创新研究工作,以期尽快参与到药物研发前期的创新竞争中,对于药物合成工艺和剂型的改进则是在专利到期前几年才开始启动,后期的工艺和剂型的改进专利权利可以在基本物质专利到期、仿制药品上市后获得较长的存续期;考虑到市场份额以及后续收益,国内申请人对于简单的药物复方以及适应证扩展的关注度不高^[5]。具体到艾滋病治疗药物而言,利托那韦、洛匹那韦等拟肽类抗 HIV 蛋白酶抑制剂的研究已经相对成熟,对于这类抑制剂核心结构专利保护壁垒已经相当坚固,因此,基于专利药物结构的模拟创新研究对于专利即将到期的药物来说为时已晚;而药物合成工艺和剂型的改进创新,主要是服务于药品注册报批和后续生产过程,这类涉及具体制药配方和制备方法的改进型专利很容易被合理规避,专利价值不高。

2.2 抗艾滋病药物复方的研究现状

由于艾滋病的治疗中常用到二联、三联疗法,常规的抗 HIV 药物之间的联用,包括蛋白酶抑制剂、逆转录酶抑制剂以及整合酶抑制剂等同类或不同类的抗 HIV 药物的合用也已经被研究得比较透彻,并有多多个复方制剂上市(表 2)^[6]。鉴于此,针对 HIV 蛋白酶抑制剂的二次创新和仿制药开发应

当另辟蹊径,寻找合理但并不常规的突破点。

表 2 1997—2012 年 FDA 批准上市的抗艾滋病复方药物

商品名	药物组合	批准时间	研制公司
Combivir	齐多夫定 + 拉米夫定	1997-09-26	葛兰素史克
Trizivir	阿巴卡韦 + 齐多夫定 + 拉米夫定	2000-11-15	葛兰素史克
Kaletra	洛匹那韦 + 利托那韦	2000-09-15	雅培
Epzicom	阿巴卡韦 + 拉米夫定	2004-08-02	葛兰素史克
Truvada	替诺福韦/恩曲他滨	2004-08-02	吉列德
Atripla	依法韦伦 + 替诺福韦/恩曲他滨	2006-07-12	吉列德/施贵宝
Complera	利匹韦林 + 替诺福韦/恩曲他滨	2011-08-10	吉列德/强生
Stribild	埃替拉韦 + cobicistat + 替诺福韦/恩曲他滨	2012-08-27	吉列德

2.3 利托那韦/洛匹那韦复方的设计思路

含有洛匹那韦的上市药物 Kaletra[®]是洛匹那韦与利托那韦组成的复方制剂,设计初衷并不是根据常规“鸡尾酒”疗法策略来设计的使用两种或以上的抑制剂协同抑制 HIV 蛋白酶,而是基于利托那韦是 CYP450 酶抑制剂这一发现,用小剂量的利托那韦与洛匹那韦竞争性结合 CYP3A4,从而延缓洛匹那韦的代谢,提高洛匹那韦的生物利用度。通过检索可以发现,在涉及利托那韦的专利或非专利文献中,利用利托那韦对于 CYP450 酶的抑制作用进行联合用药的技术并不鲜见,即施用某类抗艾滋病药物 A 的同时,再施用能抑制 CYP450 酶代谢的药物利托那韦,能够提高药物 A 的暴露量,改善其药代动力学性质,进而增强临床效力。这种应用的药物-药物相互作用进行组合的治疗策略类型被称为助推作用(boosting)。这一组合策略被包括诺华制药、先灵葆雅制药公司、Vertex、泰博特克药品公司、美迪维药品公司等国际知名制药企业所采用,包括利托那韦与新结构的 HIV 逆转录酶抑制剂、核苷类 DNA 聚合酶抑制剂、抗 HIV 单抗、抗感染药物克拉霉素或红霉素、趋化因子受体 5 拮抗剂组成的药物组合物,并进一步扩展到治疗包括结核病、丙型肝炎、肝纤维化及肝功能损伤、病毒感染、阿尔茨海默病、白血病等其他疾病的药物组合物,辉瑞公司甚至申请了涉及以利托那韦作为细胞色素 P450 酶抑制剂的制药用途专利(CN1913889 A)。

2.4 洛匹那韦的二次创新开发建议

2.4.1 着眼于并发症的治疗,获得新的复方制剂
在利托那韦/洛匹那韦复方中,研究者们主要关注了利托那韦抑制 CYP450 酶的作用并将其进行了全面扩展,而洛匹那韦与其他药物联用的复方还是仅仅局限于与同类蛋白酶抑制剂或者与逆转录

酶抑制剂联用以单纯治疗艾滋病。利托那韦是最常用的蛋白酶抑制剂,但是其对于 CYP450 酶有较强的抑制作用,导致复杂的药物-药物相互作用,同时也伴随着脂肪代谢障碍、高甘油三酯症以及心肌梗死等不良反应的发生风险升高^[7],这对于临床应用而言是不利的。事实上,从合理规避现有专利进行模拟创新的角度,基于利托那韦在复方中的功能,可以尝试以其他 CYP450 酶抑制剂来替代它。具体来说,基于洛匹那韦与 CYP450 酶抑制剂的联用思路,选择合适的 CYP450 酶抑制剂,不仅能够达到 Kaletra[®]的临床疗效,甚至能够扩展到艾滋病相关的并发症的治疗领域,而不再是单纯治疗 HIV 感染。根据艾滋病的临床症状,当免疫系统被 HIV 破坏后,人体由于抵抗能力过低,丧失复制免疫细胞的机会,从而比正常人更易于感染其他疾病,特别是病毒、真菌、细菌感染以及原虫、寄生虫侵染等。其中细菌、真菌以及病毒感染是艾滋病发病期的重要并发症,也是造成患者死亡的重要原因。如何有效地清除 HIV 病毒感染的同时治疗艾滋病产生的并发症、提高患者的生活质量,也是目前艾滋病用药的指导原则之一。

2.4.2 可用于替代洛匹那韦的 CYP450 酶抑制剂

临床上,抗真菌类、抗菌药以及核苷类抗病毒制剂已经被批准用于针对艾滋病感染并发症的治疗^[8],而抗菌药阿奇霉素、克拉霉素、红霉素以及环丙沙星、诺氟沙星等,抗真菌药氟康唑、酮康唑等,抗菌抗原虫药甲硝唑等,均是 CYP450 酶抑制剂^[9]。结合利托那韦/洛匹那韦这一复方配伍的思路,以具有抗感染作用的 CYP450 酶抑制剂与洛匹那韦联用,通过对于复方制剂的药物剂量、给药方式的合理选择,例如通过剂型设计来调节复方制剂的不同剂量药物的释放过程等,可以达到既改善

洛匹那韦的生物利用度,提高HIV的疗效,也有助于治疗HIV感染后引起的真菌、细菌以及病毒感染的双重效果。

2.4.3 可行性和预期前景 联合用药同时作用于疾病及其并发症的治疗策略在临床中并不鲜见,比较著名的是在胃溃疡和十二指肠溃疡的治疗领域的良好实践:抗胃溃疡药物质子泵抑制剂奥美拉唑与抗感染药物克拉霉素的联合用药,克拉霉素可以杀灭幽门螺旋杆菌,该二联疗法取得了非常理想的治疗效果^[10],在此基础上,以奥美拉唑和克拉霉素为基础的治疗胃溃疡和十二指肠溃疡的三联疗法也于近年兴起。而蛋白酶抑制剂与抗菌药之间的联用本身也已经被证明是可行的^[11],但是关于洛匹那韦与兼具CYP450酶抑制作用的抗菌药、抗病毒的联用及其特殊的给药方式和剂量选择等研究在国内外尚无文献报道。

由于洛匹那韦以及上述的抗感染药物已经是临床实践的成熟药品,可以预见这类药物复方的组合将会有良好的开发前景,并会对将在洛匹那韦之后陆续专利到期的其他HIV蛋白酶抑制剂的二次创新开发提供经验借鉴。通过这种以复方药物的药效和药物代谢作用机制为核心的药物组合创新,可以将药物的二次创新和仿制开发思路由传统的结构改造、工艺和剂型改进、给药方式改变提升到复方制剂中各种药物作用机制的探寻以及融合治疗病症领域,从重大疾病及其并发症的发病机制、并发症治疗和预后的角度给出合理的配伍思路。可以预见,所获得的具有独特的组合形式和治疗效果的药物复方制剂将会有较高的成功率和良好的市场前景。

3 结 语

2010—2015年期间,全球医药行业的“重磅炸弹”药品专利大量到期,包括立普妥、万艾可等,这也为我国制药企业的二次创新和仿制药开发提供了机会。

本文以HIV蛋白酶抑制剂洛匹那韦为例,探讨了专利到期药物的二次创新和仿制药开发的策略。通过对于洛匹那韦的二次创新开发思路的探讨,可以得到如下启示:①除了原料药和制剂的工艺改进发明,药物复方和适应证扩展,特别是对于相关并发症的协同治疗将是二次创新和仿制药开

发的一个很好的突破点,且由于复方中的活性成分已经被临床证明安全有效,其开发的风险大大降低;②对于复方的配伍原则,除了常规的基于治疗机制例如多靶标协同外,基于药物代谢机制的配伍更应当引起重视,例如本文所述的使用代谢酶抑制剂以增强活性成分的生物利用度的方式,以及针对特定疾病及其并发症的联合用药方式,都具有重要的研究和开发意义;③通过合理的配伍方式和剂量选择,相信可以获得具有更全面治疗效果和更优代谢性质的二次创新复方制剂。

参 考 文 献

- [1] Yang QG, He XC, Bai DL. Current status of HIV protease inhibitors[J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 2005, **40**(5): 389-394.
- [2] Guo DL, Liu GN, Li J, et al. Improved synthesis of raltegravir[J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2009, **40**(4): 297-301.
- [3] Molla A, Mo HM, Vasavanonda S, et al. *In vitro* antiviral interaction of lopinavir with other protease inhibitors[J]. *Antimicrob Agents Ch*, 2002, **46**(7): 2249-2253.
- [4] Liu J, Dong L. The discussion of generic drugs development for Chinese pharmaceutical enterprises[J]. *Chin Pharm* (中国药业), 2011, **20**(16): 6-7.
- [5] Guo ZR, Zhao HY. Challenges and strategies of drug innovation[J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 2013, **48**(7): 1031-1040.
- [6] Aids Map. Fixed-dose combinations [EB/OL]. (2011-03-31) [2014-04-09]. <http://www.aidsmap.com/Fixed-dosecombinations/page/1729748/>.
- [7] Walmsley S. Protease inhibitor-based regimens for HIV therapy: safety and efficacy[J]. *J Acq Imm Def Syn*, 2007, **45**(S1): S5-13.
- [8] Du HZ, Yang Q, Song JY, et al. Research toward approved drugs for anti-HIV/acquired immunodeficiency syndrome and its complications[J]. *Chin Pharm J* (中国药理学杂志), 2009, **44**(2): 81-87.
- [9] U. S. Food and Drug Administration. Drug development and drug interactions; table of substrates, inhibitors and inducers [EB/OL]. (2006-05-01) [2014-05-20]. <http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/developmentresources/drug-interactionslabeling/ucm093664.htm#classInhibit>.
- [10] Sanso G. Double capsule for the administration of active principles in multiple therapies; US, 6350486B1 [P]. 2002-02-26 [2014-05-25].
- [11] Wu JJ, Stranix BR, Ge M, et al. Method for improving pharmacokinetics of protease inhibitors and protease inhibitor precursors; US, 2012/0053139A1 [P]. 2012-05-01 [2014-05-25].