

药物共晶技术中国专利申请状况分析

毛 丹*

(国家知识产权局专利局专利审查协作江苏中心, 苏州 215000)

摘 要 药物共晶是药物活性成分和共晶形成物以氢键或其他非共价键结合形成的晶体, 近年来有关药物共晶的研究已成为药物研发的新热点。本文从专利申请状况、专利申请人、专利申请的专利法律状态、专利申请的技术等角度进行分析, 为药物共晶研究提供研究方向。

关键词 药物共晶; 专利; 实证分析; 研发建议; 伊潘立酮

中图分类号 D923 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2015)04-0509-04

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20150421

Patent analysis of pharmaceutical cocrystals technology in China

MAO Dan*

Jiangsu Patent Examination Cooperation Center of the Patent Office, State Intellectual Property Office (SIPO), Suzhou 215000, China

Abstract Pharmaceutical cocrystals are formed from the active pharmaceutical ingredients and cocrystal formers through hydrogen bonding or other noncovalent bonds, which have attracted much attention in pharmaceutical field in recent years. From the analysis of patent application situation, patent applicant, legal status, and patent application techniques, guiding directions for the future research and development of the pharmaceutical cocrystals are proposed in this article.

Key words pharmaceutical cocrystals; patent; empirical analysis; suggestion; iloperidone

药物共晶是一种新的药物固体形态, 与传统固体形态如盐、多晶型、水合物或溶剂化物等相比, 共晶拓宽了改变固体形态的物质种类且共晶形成物的适用范围广泛, 因此在药物研究中具有极大的潜力和诸多优势, 近年来对药物共晶的研究已逐渐成为新药研发中的新的重要方向。

根据 FDA 颁布的《工业指南: 药物共晶的监管分类》, 共晶是指在同一晶体点阵中包含两种或以上分子的结晶物质, 共晶组分间通过非离子化相互作用, 呈现为中性状态。共晶明显不同于传统固体形态, 比如盐类晶体点阵中的物质呈现为离子状态, 多晶型晶体点阵中通常仅包含一种活性药物成分。

本文从药物共晶相关的国内知识产权情况入手, 从专利申请的时间分布、专利申请人分析、专利申请的专利法律状态、专利申请的技术分析等角度进行

定性和定量分析研究, 并为国内研究机构和制药企业对于药物共晶的知识产权布局策略及药物共晶研究提供建议。

1 药物共晶技术在中国专利申请概况

1.1 研究方法

本文在中国专利文摘数据库(CNABS)中进行检索, 中国专利文摘数据库涵盖自 1985 年我国实施专利法以来已公布的所有发明和实用新型专利, 是专利技术分析的重要数据库之一。选取关键词“共晶”、“药物”及相关国际专利分类号“C07D”、“C07C”、“A61K”等, 采用关键词与分类号相结合的检索方式, 并排除其中明显与药物不相关的申请等, 检索到已公开涉及药物共晶技术的中国专利申请共计 110 件, 检索时间截至 2015 年 1 月 31 日, 以此作为数据样本进行分析。

1.2 专利申请的时间分布

药物共晶技术的中国专利申请量按照时间的分布情况见图1,其中分别列出了国内申请人的申请量、国外申请人的申请量以及总申请量随时间的变化趋势。

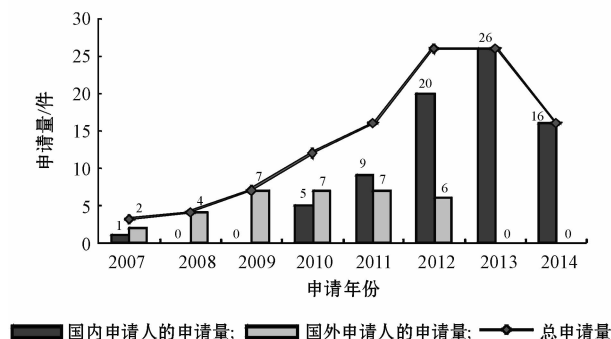


图1 药物共晶技术中国专利申请的时间分布

由图1可见:自2007年开始,即有该领域的中国专利申请,随后该领域专利申请量逐年上升,并保持相对稳定的申请量水平。2014年相关中国专利申请量有明显下降,这与部分专利申请尚未公开以及部分专利合作条约(PCT)申请尚未进入中国国家阶段有关。

国内申请人早期仅有极少数申请,国外申请人的申请占据了中国相关专利总申请量的主体部分,从2010年起,国内申请人的申请进入快速增长期,相对国外申请人的申请量始终保持相对高位,这表明国内对药物共晶技术的研发在迅速发展。由于部分专利申请尚未公开或部分PCT申请尚未进入中国国家阶段等原因,国内外申请人的实际申请量均存在高于目前统计数据的可能。

1.3 专利申请人分析

1.3.1 申请人类型分布分析 对药物共晶技术中国专利申请数据进行分析发现,其中既有国外申请人的申请,也有国内申请人的申请。该领域中国专利申请中为国内申请人的共计77件,为国外申请人的共计33件。经过对数据进一步的分析统计,发现相关专利申请人主要是国内企业和高校以及国外企业提出,极个别为个人申请,显示出国内企业和高校对药物共晶技术的重视,同时该领域的专利申请技术含量较高,可能对个人申请形成一定的阻碍。

1.3.2 重点申请人分析 国内申请人排在前3位的分别是吉林三善恩科技发展有限公司(14件)、

中国药科大学(10件)和吉林大学(7件),而国外申请人主要是诺弗米克斯有限公司,共计5件。

1.4 专利申请的 legal 状态

该领域的中国专利申请均为发明专利申请,其中已获得授权且维持有效的申请为28件,已公开尚未开始审查或已在审查中的申请为76件,视为撤回的申请为6件,尚无被驳回的申请(图2)。

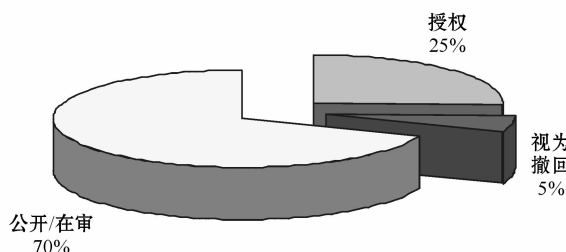


图2 药物共晶技术的中国专利申请的 legal 状态分布

在该领域申请人为国内申请人的,获得授权的申请为23件,已公开尚未开始审查或已在审查中的申请为53件,视为撤回的申请为1件。其中,获得授权量第1位的国内专利权人为吉林大学,共计7件,获得授权量第2位的国内专利权人为吉林三善恩科技发展有限公司,共计6件。

在该领域申请人为国外申请人的,获得授权的申请为5件,已公开尚未开始审查或已在审查中的申请为23件,视为撤回的申请为5件。其中,获得授权量第1位的国外专利权人为弗特克斯药品有限公司,共计2件。

由此可见,国外申请人较早开始在我国就药物共晶技术申请专利,而国内申请人虽然起步稍晚于国外申请人,但是经过不懈的努力,已经在药物共晶技术方面取得了卓有成效的研究成果,成功获得了一系列自主知识产权保护,使得自身技术在国内得到有效保护。

2 我国药物共晶专利申请的技术分析

2.1 有关共晶形成原理的分析

共晶是由药物活性成分(API)和共晶形成物(CCF)以氢键或其他非共价键结合形成的晶体。在共晶体系中,共晶组分间的相互作用主要有氢键、 π - π 堆积作用、范德华力和卤键等^[1],有时不仅仅存在单一的相互作用力,而是通过多种作用力相互间达到平衡(如CN101489557A为氢键和范德华力相互作用,CN102627612A为氢键和堆积作

用),从而构成稳定的晶体点阵。

通过对不同共晶形成原理的中国专利申请进行分析可知,目前绝大多数申请的药物共晶形成是以氢键作用为基础的,这与氢键键能远大于其他几种作用力有关。

2.2 有关共晶形成物的分析

药物共晶设计中通过分析药物晶体的性质特点,选取适合的共晶形成物^[2],在不破坏分子结构的前提下形成稳定的物质结构,可见共晶形成物的选择对于共晶的形成至关重要。通常,共晶形成物可选择范围较为广泛,可以是常见药用辅料、防腐剂、食品添加剂、矿物质、氨基酸、维生素或者其他活性分子,还可以是其他的药物活性成分(如CN 103288724A, CN 102702266A, CN 102573825A, CN102036946A)。

通过对不同共晶形成物的中国专利申请进行分析可知,目前申请中的药物共晶形成物大部分为惰性成分,占药物共晶专利申请总数的96.4%。

2.3 有关理化性质的差异分析

药物共晶的形成不但不会影响药物本身的活性,而且可以改善药物的物理化学性质,如:①提高药物稳定性,如CN 102964384A中的阿德福韦酯没食子酸共晶,在稳定性试验中显示出比阿德福韦酯原料晶型更高的样品残余率;CN 1035017771A中的N-[2-(7-甲氧基-1-萘基)乙基]乙酰胺的柠檬酸共晶,其熔点比原料晶型高约18℃;②降低药物的引湿性,如CN 102617594A中的普拉格雷共晶,其在40%、60%和80%湿度时,吸附水分含量(%)分别为0.08、0.13和0.20,而普拉格雷盐酸盐在50%相对湿度下,引湿性达到约5%;③提高药物的溶解度,如CN 103304476A中的布洛芬-烟酰胺共晶,其在水的溶解度为158 g/L,而布洛芬在水中的溶解度仅为0.1 g/L;④提高药物的生物利用度,如CN 102702118A中的缬沙坦有机药物共晶,在动物试验中显示缬沙坦新晶型的 c_{\max} 约为原料药组的2.5倍,AUC约为原料药组的1.6倍。

另外,同一种药物的不同共晶体在理化性质方面可能会存在显著差异,由此可以根据临床实际需求,设计合成最理想的共晶药物,进一步拓宽药物共晶技术在药物研发的应用方向。

2.4 有关典型实例的分析

对药物共晶技术中国专利申请数据进行分析

发现,其中涉及伊潘立酮药物共晶专利申请共计有8项,在针对同一种药物共晶申请中的申请量居首位,具有一定代表性意义,因此选取以伊潘立酮药物共晶为例进行典型实例分析。

伊潘立酮是治疗精神分裂症的第1个基因靶向性的非典型精神抑制药,是混合型多巴胺D2/5-羟色胺5HT2A受体阻断剂,首先是由赫彻斯特-鲁塞尔药物公司开发出该化合物,后由Titan公司研发并转让给诺华公司,再由诺华公司转让给Vanda制药公司,于2009年5月获美国FDA批准上市,用于治疗精神分裂症。与目前使用的抗精神病药物比较,伊潘立酮的不良反应更少,安全性更高,不会诱导患者发生糖尿病,患者锥体外系症状也较少^[3]。原研公司赫彻斯特-鲁塞尔药物有限公司于1990年在CN1048037A中要求保护制备伊潘立酮化合物的方法,并非化合物本身,这与当时的国内专利法不保护化合物有关。

所述涉及伊潘立酮药物共晶的专利申请均为新型药物共晶,CN102276594A要求保护伊潘立酮和3,5-吡啶二羧酸通过氢键结合形成的药物共晶,CN102633786A要求保护伊潘立酮与3-羟基苯甲酸、水分子通过氢键和 π - π 堆积作用形成的药物共晶,CN102633785A要求保护伊潘立酮与3,5-二羟基苯甲酸、水分子通过氢键和 π - π 堆积作用形成的药物共晶,CN102659771A要求保护伊潘立酮与2,3-二羟基苯甲酸、水分子通过氢键和 π - π 堆积作用形成的药物共晶,CN103044411A要求保护伊潘立酮与4-氨基苯甲酸通过氢键和 π - π 堆积作用形成的药物共晶,CN103113363A要求保护伊潘立酮与苯甲酸、水分子通过氢键和 π - π 堆积作用形成的药物共晶,CN103113362A要求保护伊潘立酮与对羟基苯甲酸通过氢键和 π - π 堆积作用形成的药物共晶,CN103113361A要求保护伊潘立酮与糖精通过氢键和 π - π 堆积作用形成的药物共晶。

制备得到的药物共晶在保留伊潘立酮治疗精神分裂症特性的基础上,其溶解性、稳定性和生物利用度方面都有明显改善,可以有效地应用到临床实践中;另外,精神分裂症患病率呈现上升趋势,伊潘立酮的需求量将不断增长,虽然这个药物有一定的特殊性,在国内没有化合物专利,即该药物不存在专利保护限制,但是通过自主研发其药物新晶型

的方式,可以获得拥有自主知识产权的制药技术,取得基本的化合物专利保护,在激烈竞争的药物市场中将占据有利位置。

3 结 语

由上述分析可知,近 10 年来药物共晶技术的研发在国内日趋成熟,相关专利申请量也在快速增加,充分表明国内企业、高等院校等对药物共晶技术研究的重视,以及对知识产权保护策略的进一步认识。目前,共晶技术在医药领域的实际应用尚处于起步阶段,药物共晶作为一种全新的物质形态,存在着巨大的发展潜力和广阔市场。希望通过本文有关药物共晶技术的专利分析,对我国该领域的技术发展提供可借鉴的经验。

基于上述分析数据,笔者为药物共晶的国内研究机构和制药企业提出以下建议:

3.1 追踪有效专利信息,进行外国专利布局

共晶作为一种新的固体形态,具备专利申请要求的新颖性、创造性和实用性。通过选择合适的 CCF,筛选新的能改善 API 理化性质的共晶,其固体结构发生了改变,但至今还无法预测共晶的形成,只能进行反复的试验获得。共晶并不存在显而易见性,因此新发现的且未见报道的共晶通常都能获得专利授权。对于尚在相关法律和专利保护中的药物,通过制备药物共晶可以摆脱制约,有效扩大药物的专利保护范围,获得市场独占权和商业利益。另外,共晶的形成并不会改变 API 母分子结构,与创新药相比,其研发难度和风险大幅度降低,周期也大大缩短,国内申请人可以针对已上市但仍存在理化性质缺陷的各种常用药品进行共晶研发,若获得理化性质优于已知形态的共晶,那么将获得有效的知识产权保护。

3.2 深入研究构效关系,形成系列保护申请

随着药物共晶技术在制药领域中的应用日益广阔,保护共晶药物的专利申请数量在不断上升,但上述数据分析发现,大多数的申请仅是针对个体药物的共晶研发,专利保护范围十分有限,建议国内申请人可以从共晶结构设计研究方面逐渐向其性质研究上转移,力求发现共晶结构与理化性质之间的关系,如共晶结构本身、API 结构、CCF 结构等对共晶性质的影响,建立有关共

晶结构与理化性质的数据库,对各类共晶结构与性质的关系进行归类总结分析,这无疑将大大加快药物共晶的研发,并能形成系列保护申请,是极具意义的研究工作。

3.3 加快工业化生产应用,抢占制药市场先机

共晶技术在制药业中具有很大的应用价值,其在不改变药物活性成分共价结构的同时引入新组分,并能有效改善药物的理化性质,如提高药物稳定性、提高生物利用度等,具有巨大的市场需求,因而推动共晶药物的工业化生产很有意义。在上述数据分析过程中发现,申请中共晶药物的制备数量基本都处于克、毫克等实验室级别,其是否可应用于大规模生产尚待考证,这可能与共晶的制备方法有关。溶液结晶和固体研磨是制备共晶最常用的方法,但这些方法在工业化生产时形成明显的限制,无法进行大规模的生产,研究人员可以从共晶结构、结晶溶剂等方面着手,改进共晶制备方法,加快共晶药物的大规模生产步伐。

3.4 注重专利申请意识,保护自身创新成果

从上述专利申请重要申请人的统计分析来看,同一申请人的申请量普遍较低,国内申请人的专利申请知识水平和保护意识仍需进一步提高。申请人应当以取得的现有成果为基础,深入挖掘多角度的研发方向,不断累积有效专利数量,保持相关研究的系统性和持续性,从而形成系列保护申请,赢得更大的知识产权保护。在注重药物共晶技术不断深入研发的同时,希望有资金和意愿投入的国内企业能够对在海外的专利布局引起足够的重视,使所取得的技术成果在海外同样得到知识产权保护,避免研究成果在海外被无偿使用,从而获得知识产权保护和经济利益的最大化。

参 考 文 献

- [1] Aakeröy CB, Debra J. Building co-crystals with molecular sense and supramolecular sensibility[J]. *Cryst Eng Comm*, 2005, 7(72): 439–448.
- [2] Basavoju S, Boström D, Velaga SP. Pharmaceutical cocrystal and salts of norfloxacin[J]. *Cryst Growth Des*, 2006, 6: 2699–2708.
- [3] Liu YH, Shang ZH, Zhao XD, et al. Structure elucidation of Iloperidone by NMR spectra[J]. *J Hebei Normal Univ* (河北师范大学学报), 2012, 36(1): 62–66.