

阿哌沙班在华专利分析

陈卫星

国家知识产权局专利局专利审查协作北京中心 北京 100010

摘要：凝血因子Xa抑制剂阿哌沙班是一类新型的抗凝血药物，具有可口服、无需监测、出血不良反应小等优点。本文通过对阿哌沙班在华发明专利的申请人国别、申请日情况、同族国别、同族数量、法律状态分布、技术领域分布等进行统计和分析，以了解该领域技术发展的趋势、热点和重点，同时，对代表申请人百时美施贵宝和辉瑞关于阿哌沙班在华专利布局进行了重点解析，以及对国内主要药企的相关专利申请进行了简析，为制药行业开展相关研究提供参考。

关键词：阿哌沙班；抗凝血药物；专利

1 前言

2007年4月26日，百时美施贵宝联手辉瑞，宣布合作开发百时美施贵宝所拥有的新型口服抗凝剂阿哌沙班作为华法林的升级替代产品，用于减少非瓣膜性房颤患者中风、血栓风险、降低髋关节和膝关节置换手术后血栓风险、深静脉血栓形成和肺栓塞，是全球第三个上市的新一代口服抗凝剂。2011年，阿哌沙班率先在欧盟上市，2012年底在美国上市，2013年在中国上市。自2014年以来该药物的市场迅速增长，2017年，阿哌沙班超过利伐沙班，成为全球最畅销的抗凝血药物，全年销售总额达73.95亿美元。2018年，阿哌沙班更是一跃成为小分子药物全球销售冠军，销售收入达98.72亿美元，仅次于艾伯维的“重磅炸弹”阿达木单抗^[1-2]。2024年Nature权威预测，在2024年销售额TOP10中阿哌沙班排在全球第4，预测其销售额为133.1亿美金。基于其出色的市场表现以及相关专利即将到期，为了使得相关企业更好的了解该药在华的专利情况以便选择合适研发突破点以及规避专利侵权风险，因此有必要对其在华专利情况进行分析。

2 专利数据来源

本文以网络公开的检索手段作为分析工具，同时，也结合Himmpat专利数据库进行数据校正。检索关键词为：Eliquis or 阿哌沙班 or apixaban。此外，在化合物检索方面，用阿哌沙班的CAS登记号：503612-47-3，在STN数据库中进行检索。通过上述检索式，获得涉及阿哌沙班的在华发明专利文献502件，专利检索截止日期为2024年3月20日。

3 专利申请趋势分析

3.1 阿哌沙班申请人国别及主要申请人分析

排在前5位的申请人国别分别中国（371件）、美国（77件）、德国（13件）、瑞士和法国（各6件）、英国和意大利（各5件）。国内申请人主要是浙江天宇药业股份有限公司（10件）、江苏豪森药业集团有限公司（9件）、常州恒邦药业有限公司（8件）、山东新时代药业有限公司和浙江华海药业股份有限公司（各7件）。国外申请人主要是百时美施贵宝和辉瑞（15件）。可见，国内申请人对阿哌沙班的专利申请非常积极，体现了中国企业紧紧跟随国际原研热门药物的步伐。

3.2 阿哌沙班发明专利申请日趋势分析

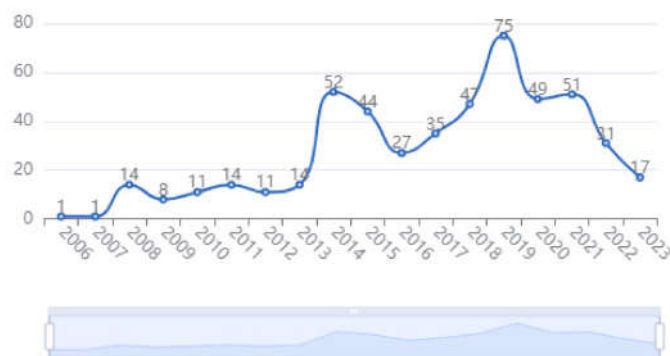


图1 阿哌沙班发明专利申请日分布图

从图1可以看出, 2007年之前, 阿哌沙班的申请量非常少, 然后一路飙升, 到2019年达到最高峰的75件, 可见, 自2007年4月26日百时美施贵宝联手辉瑞宣布合作开发百时美施贵宝所拥有的新型口服抗凝剂阿哌沙班作为华法林的升级替代产品后, 引发了市场剧烈反应, 在2013年在中国上市后, 更是申请量由14件上升到52件, 一年之内翻了4倍, 可见, 国内企业对该药的重视。

3.3 阿哌沙班同族国别专利分析

中国、WO、欧盟、美国、日本、加拿大、韩国同族专利最多, 可见, 相关企业在阿哌沙班专利申请时, 更多的是考虑全球布局, 体现了阿哌沙班专利的实用价值

非常高, 同时, 从一定程度上体现了阿哌沙班专利具有一定的创新高度。

3.4 阿哌沙班发明专利法律状态分布

阿哌沙班已经授权专利达到271件, 占总量502件的一半多点, 体现了作为一个创新药, 阿哌沙班在各个技术领域的创新均具有一定的高度。同时, 权利终止60件和未缴纳年费20件, 占总量16%, 可见相关专利授权后, 专利的产业化还是不够完全, 这一现象也与目前专利整体产业化不够的现状相符, 即使热门药物也是如此。

3.5 阿哌沙班发明专利技术领域分布分析

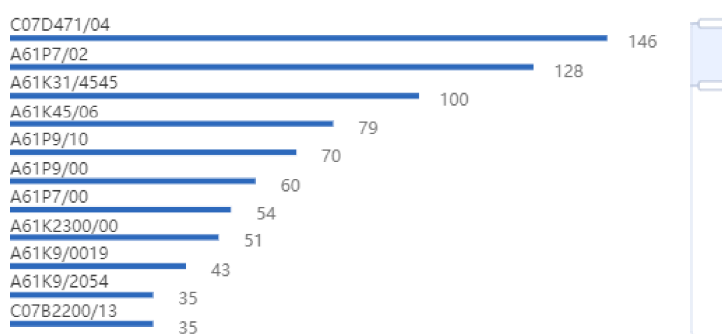


图2 阿哌沙班技术领域分布图

从图2可以看出, 阿哌沙班技术领域分布排前的分别是C07D471/04 (邻位稠环系, 化合物专利)、A61P7/02 (抗凝血药, 用途专利)、A61K31/4545 (含氮杂环, 结构改造衍生物)、A61K45/06、A61P9/00、A61K9/00 (混合物配置品和制剂等)。可见, 阿哌沙班作为一个新药, 相关企业进行了大量的化合物和用途专利布局, 然后在结构改造、混合物配置以及制剂等方面, 也进行

了大量的布局, 可见, 该药在诸多技术领域的研发竞争非常激烈。

4 阿哌沙班发明专利的主要申请人百时美施贵宝和辉瑞在华专利布局分析

作为阿哌沙班的原研企业-百时美施贵宝和辉瑞, 对阿哌沙班的在华专利保护意识非常强烈, 主要相关专利达到15件, 其相关专利布局的时间轴一览图如下:



图3 百时美施贵宝和辉瑞就阿派沙班在华专利布局图

从图3可以看出,最早从2002年开始,百时美施贵宝和辉瑞就阿派沙班在华就阿派沙班核心化合物进行了专利CN1578660A申请,同年还申请了制备方法的专利,从2006年的环糊精包合物专利,2007-2016年不断进行阿派沙班化学结构改造的衍生物或组合物专利申请,以及晶型、制剂相关的专利申请,布局周期长达14年,从其申请的技术领域来看,都是创新高度比较高的化合物结构改造的相关专利申请,这样做的好处是可以不断的开发效果更好的结构衍生物的同时还能接续延长专利保护期,并且形成严密的专利保护网,让竞争者无从入手,从而在中国市场获得超长周期的垄断利益,其不断进行结构或晶型改造的思路,值得国内药企借鉴。

5 主要专利分析

百时美施贵宝和辉瑞在华的核心化合物专利CN1578660A,目前已经过了专利保护期,处于专利权终止状态。该专利请求保护的是阿派沙班化合物1-(4-甲氧基苯基)-7-氧代-6-[4-(2-氧代-1-哌啶基)苯基]-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-[3,4-c]吡啶-3-羧酰胺以及包含该化合物的通式化合物、药物组合物及其用于治疗血栓栓塞性疾病药物中的用途。该专利在华申请过程中先后衍生出了3个分案,分别是:

分案1:

申请号:200810210432.X,公开日为2009年02月04日;

权利要求1-5请求保护的是具体的5个化合物,以及权利要求6-32请求保护的是含其制成组合物或用于制备治疗血栓栓塞性疾病的用途,或联合用药;

分案2:

申请号:201210033913.4,公开日为2012年08月01日,权利要求1-6请求保护的是具体的诸多化合物,以及权利要求7-10请求保护的是含其制成组合物或用于制备治疗血栓栓塞性疾病的用途。

分案3:

申请号201510072782.4,公开日为2015年07月01日;权利要求1-7请求保护的是具体的诸多化合物,以及权利要求8-10请求保护的是含其制成组合物或用于制备治疗血栓栓塞性疾病的用途;

从其申请思路来看,母案申请的马库什结构保护后,对其中可能具有开发前景的具体化合物分别在2008年、2012年、2015年主动提出分案申请,从而得到更为确切的保护,或者在申请过程中提出分案申请,从而克服审查通知书指出的缺陷进而获得相关专利的授权,采用分案不失为一种较好的专利申请或保护策略。

从国内企业主要申请来看,浙江天宇药业股份有限公司的申请主要为:CN108558741A分别涉及阿派沙班及其中间体的合成方法,CN107936015A涉及N-1晶型的阿派沙班的合成方法;江苏豪森药业集团有限公司的申请主要为:CN105503859A阿派沙班的纯化方法,CN109627242A阿派沙班化合物的制备方法;州恒邦药业有限公司的申请主要为:CN110974794A阿派沙班和氯吡格雷药物组合物及其制备方法;山东新时代药业有限公司的申请主要为:CN116239592A阿派沙班与没食子酸共晶溶剂合物;浙江华海药业股份有限公司的申请主要为:CN116444514A阿派沙班乙酯化物的制备方法,可见,国内企业主要集中在阿派沙班新的合成路线、中间体的制备、晶型共晶或共晶溶剂合物的制备、制剂和组合物的制备以及纯化等,但是用途专利申请较少,联合用药或新用途专利申请,老药新用,应该是阿派沙班目前来说较为薄弱的环节,作为治疗血栓栓塞疾病的药物,由于血栓栓塞形成机制的复杂性,导致阿派沙班可能存在很多可能的治疗血栓形成机制的靶点,这些靶点可以借鉴抗肿瘤药物扩展肿瘤治疗谱的思路,通过实验去研究阿派沙班对血栓形成因素的影响,如对血管壁损伤、血液凝固性增加、血流状态改变、全身性抑酸症等作用,以及肿瘤、炎症以及人体自身免疫性疾病等也可以导致血液高凝状态,进一步增加血栓形成风险,那阿派沙班是否对这些疾病也有效果,从这个角度去扩展阿派沙班的治疗疾病病谱,不失为通过专利分析后发现空白区域从而找到新的方向的较好的研发思路。

6 结语

通过以上分析,不难看出,申请覆盖的技术领域较为全面,申请主体在化合物及衍生物、制备方法、合成及中间体、晶型、联合用药、制剂、用途等均有涉及,在阿派沙班核心化合物专利到期后,相关新用途、制剂新剂型专利,应该是目前较为薄弱的环节,除了上述新用途的研发方向建议外,药物制剂领域专利包括处方专利、工艺专利、剂型专利等多个细分领域,主要有脂质体制剂、微球制剂、纳米制剂等,目前还没有看到阿派沙班的相关专利,这也是值得制药企业进一步深入挖掘的,可及早进行阿派沙班在上述薄弱环节的研究和专利布局,为抢占市场赢得先机,制出更好的药物造福人类。

参考文献

- [1] 张广求,张美祥,王树平,等.新型口服抗凝药的药理学特点及其应用[J].临床合理用药杂志,2019,12(3):104-106.
- [2] 叶玲.首季六个重磅首仿药获批上市30亿元“蛋糕”重新划分[N].医药经济报,2019-04-11(005)