

医药企业吉利德科学公司抗病毒药物 专利分析及其启示^{*}

许 轶 张 娴^{**} 李姝影 朱月仙
(中国科学院成都文献情报中心, 成都 610041)

摘 要:吉利德公司借助专利申请、收购等多种运营手段实现了跨越式发展,其专利运营策略受到业内的高度关注。本文分析了吉利德公司抗病毒药物专利申请年度趋势、技术领域、地域分布、在华专利布局,深入解读抗病毒重点药物恩曲他滨和丙通沙的专利和技术信息,据此总结和提炼吉利德公司专利策略的特点。结果表明,吉利德公司专利运营特征包括持续专注研发创新,实施知识产权保护全球化布局策略;通过树立垄断性专利壁垒,保障技术自由实施;灵活处置知识产权资产,以实现专利价值最大化等。我国的药物研发机构和制药企业应当掌握核心技术,构建地域和技术领域的复合专利保护网;对于核心技术已被申请专利的领域,可适时开发或仿制、申请衍生物结构或新用途等外围专利、设计技术规避方案等多种方式制定专利策略。

关键词:吉利德公司;专利策略;抗病毒药物

DOI:10.16507/j.issn.1006-6055.2020.12.018

Patent Analysis and Enlightenment of Antiviral Drugs from Pharmaceutical Company Gilead Sciences^{*}

XU Yi ZHANG Xian^{**} LI Shuying ZHU Yuexian

(Chengdu Library and Information Center, Chinese Academy of Sciences, Chengdu 610041, China)

Abstract: Gilead Sciences, Inc. has achieved leapfrog development with multiple operating methods such as patent applications and acquisitions, and its patent operating strategy has become the focus of attention in the industry. This article analyzes the annual trends, technical fields, geographical distribution, and patent layout of the patent applications of Gilead's antiviral drugs, conducts an in-depth interpretation of the patents and technical information of key drugs, such as Emtricitabine and Eplusea. And then, this article summarizes and refines the characteristics of Gilead's patent strategy. The results show that Gilead's patent operation is characterized by its: continuity to focus on R&D and innovation, and implementation of a global layout strategy for intellectual property protection; guarantee of the freedom to operate (FTO) of technology through the establishment of monopoly patent barriers; the flexible disposal of intellectual property assets to achieve the maximum value of patents. Based on these observations, the research institutions and companies of pharmaceuticals industry in China should master core technologies, and build a composite patent protection network in geographical and technical fields; formulate patent strategies in a variety of ways when core technologies have been patented, such as development or imitation at the right time, and apply for peripheral patents such as derivative structures or new uses, and designing technology circumvention solutions.

^{*} 四川省省级知识产权专项资金“面向四川知识产权高质量发展的决策支撑情报研究与信息服务项目”(2019-ZS-00174)

^{**} E-mail: zhangx@clas.ac.cn

Keywords: Gilead; Patent Strategy; Antiviral Drug

病毒是最小的一种病原微生物,人类传染病约 75% 是由病毒引起的^[1]。目前,病毒病的防治主要是疫苗和药物两个途径。由于疫苗在实际应用中存在局限性且可能出现散毒现象,因此,抗病毒药物一直是抗病毒研究领域的热点^[2]。为了应对耐药突变的挑战,尽可能寻找具有高选择性的新化学实体药物,已有药物进行结构修饰或改造制备新的衍生物,设计有效的药物传递系统,提高抗病毒药的疗效是目前研究重点^[3]。

据 Grand View Research 统计,2019 年全球抗病毒药物市场规模为 564 亿美元^[4]。吉利德科学公司(Gilead Sciences, Inc.)抗病毒业务占据全球约 35% 的市场份额,是抗病毒药物市场上值得关注的巨头。吉利德科学公司成立于 1987 年,抗病毒业务是其一直以来最核心的业务,2019 年全年销售收入贡献接近 90%,其中两大主要营收来源是肝脏病毒疾病(丙肝(HCV)、乙肝(HBV))药物和艾滋病(HIV)药物^[5]。虽然 HCV 药物近年来出现衰退,但是新一代 HIV 药物 Genvoya、Odefsey、Descovy 有望成为吉利德公司新的强力增长点。

由于医药行业的知识和技术高度密集,医药企业需要特别注重对创新成果进行保护。专利作为发明创造的重要保护方式,在医药企业保护技术创新和提升市场竞争力中扮演重要角色^[6]。尤其是新药研发领域,研发投入巨大、风险大、临床周期和上市后市场培育时间长、回报高,新药原研企业运营的成败高度依赖专利保护策略。运作合理的专利保护策略可以构建坚固的专利堡垒、有效延长药品专利保护期,为制药企业带来丰厚的商业收益,从而保障药品研发创新的良性循环。黄璐^[7]认为专利保护贯穿药物发现、临床前开

发、药物临床试验以及药品上市后的整个药物研究与开发的全过程,并探讨生物医药领域的专利保护与专利布局策略。薛亚萍^[8]从技术、市场、法律三个维度论述了医药领域海外专利布局的策略。雷鸣^[9]分析了化学药品制剂制造企业的海外专利布局,建议企业基于竞争决策制定差异化专利策略。刘桂明^[10]通过典型案例分析了新药研发中的专利申请策略、基本专利策略和后续专利策略。

吉利德公司借助专利申请、收购等多种运营手段实现了跨越式发展,其专利运营策略受到业内的高度关注。耿胜燕^[11]分析了吉得利公司抗艾滋病药物的专利构成和发展脉络,建议国内医药企业借鉴吉利德的药物开发动向和保护思路。钱丽娜^[12]分析了吉利德公司抗病毒药物的专利信息,并重点剖析该公司的中国专利布局,旨在为国内制药企业研发提供支撑。黄琦^[13]分析了吉利德公司抗丙肝药物专利布局策略,建议相关企业高度关注该公司的专利走向,基于已有专利寻求垄断突破。周静^[14]分析了吉利德公司的索非布韦药物中国专利申请的技术主题、法律状态和专利布局。张娴^[15]分析了吉利德公司在研药物瑞德西韦(Remdesivir)专利布局及主要技术内容,指出吉利德公司相关专利技术具有保护严密、市场布局主动、运营潜力巨大的特点。本文通过对吉利德公司抗病毒药物专利开展分析,以及针对重点药物的专利和技术信息进行深入解读,总结和提炼吉利德公司在抗病毒药物领域的知识产权策略,为我国药物研发机构和制药企业相关研发活动和专利布局策略提供参考。

1 数据来源及方法

数据来源:科睿唯安(Clarivate Analytics)公

司的 Cortellis 药物数据库和 Derwent Innovation (DI) 数据库。药物的市场及临床信息来源于 Cortellis 药物数据库。专利的申请时间、优先权、专利家族成员、受理地区、法律状态、引用等信息来源于 Derwent Innovation 数据库。

检索方法:在 Cortellis 数据库中检索吉利德公司(包含吉利德收购的关联企业)所有抗病毒药物,筛选出在研及停研药物共计 127 个;在 DI 数据库中提取上述药物相关的专利,筛选出专利申请人或专利权人是吉利德科学公司的专利,得到相关专利家族共计 190 项,家族展开共计 3502 件专利申请。检索日期为 2020 年 3 月 12 日。由于专利公开存在最长可达 18 个月的迟滞,截至检索日,2018、2019 和 2020 年数据不完全,仅供参考。

2 吉利德公司抗病毒药物专利态势

2.1 全球专利申请情况

2.1.1 申请趋势

从专利家族最早优先权年度的数量分布来看(图 1),吉利德公司抗病毒药物专利申请主要分为以下 3 个阶段。

第一阶段(1985—1999 年):这一阶段为技术起源期,年均申请量不足 3 项,这个阶段吉利德主要关注的是针对艾滋病病毒、乙肝病毒以及流感病毒相关化合物及衍生物的制备技术,如恩曲他滨、阿德福韦酯、奥司他韦等。

第二阶段(2000—2008 年):吉利德有关抗病毒药物的专利申请活跃度升高,年均申请量接近 6 项。该阶段吉利德瞄准针对丙肝抗病毒化合物的筛选,如索非布韦,以及包括 Truvada、Atripla、Descovy 等抗艾滋病药物组合的开发与更为完善的产品专利布局,涉及药物组合、治疗用途、剂型等。同时,吉利德还关注登革热、黄热病等流行性病毒感染的治疗药物开发。

第三阶段(2009 年至今),吉利德有关抗病毒药物的专利申请活跃度进一步升高,年均申请量超过 10 项。该阶段吉利德抗丙肝病毒技术进入成熟期,如基于索非布韦研发的革命性产品丙肝新药 Sovaldi 和 Harvoni 上市,相关技术专利布局更为完善。抗艾滋病、乙肝药物研发依然是吉利德的重点。除此之外,广义抗病毒、黄热病病毒(如瑞得西韦)、呼吸道病毒的治疗药物研发也受到关注。

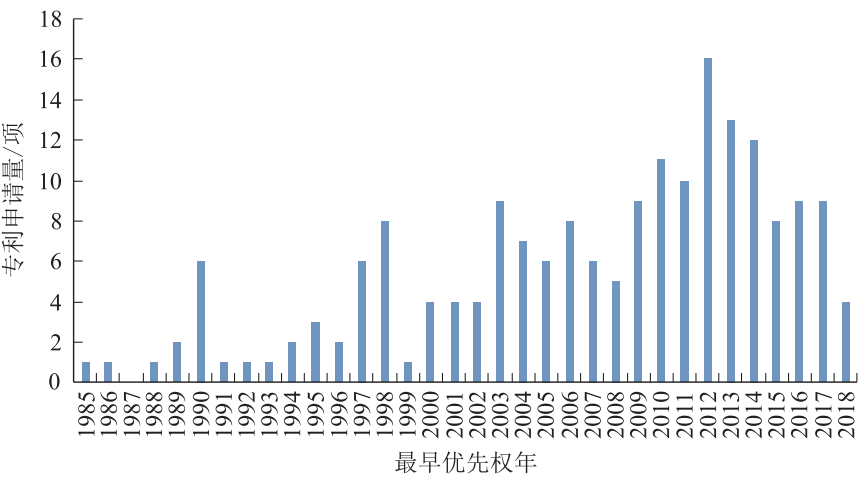


图 1 吉利德公司抗病毒药物全球专利申请量分布

Fig. 1 Number of Global Patent Applications for Gilead’s Antiviral Drugs

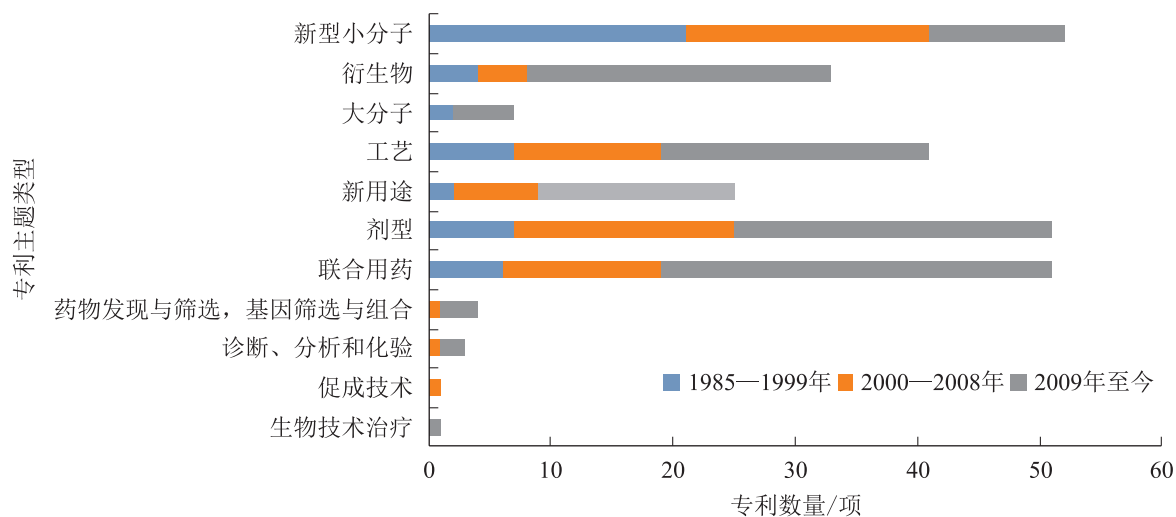


图 2 吉利德公司抗病毒药物全球专利技术分布

Fig. 2 Technology Distribution of Global Patent Applications for Gilead’s Antiviral Drugs

2.1.2 专利领域分布

从吉利德公司专利权利要求保护主题的基本类型来看(图2),具有治疗活性的新型小分子一直是其专利保护的重点,在各个发展阶段的专利申请量均较高。2000—2008年,与现有化合物制剂及制剂制备方法相关的剂型、工艺、联合用药类型的专利申请数量明显增加。2009年以后,联合用药、剂型、新盐类、对映异构物或先前已知化合物的变型等衍生物、新用途类型的专利申请数量大幅增长。这明显反映了吉利德公司的专利布局策略,即以基础小分子结构作为核心专利加以保护,随着药品研发阶段的开展,其后围绕基础核心专利申请工艺、衍生物、晶型等衍生专利,延长核心技术专利保护期,并加强制剂、联合用药、新用途等外围产品专利布局,保障其技术自由实施,进而提高其市场竞争力和持续占有力。

除此之外,近年来吉利德公司还布局新的生物技术在抗病毒治疗中的应用,如没有特定治疗应用的促成技术、常规药物治疗之外的生物治疗方法等。

2.1.3 专利地域分布

美国和欧洲是吉利德公司营业收入的两大

主要地区,2019年美国地区营收为166亿美元(占总量的74.8%),欧洲为36亿美元(占总量的16.2%)^[5]。专利布局是药物上市的前驱保障。从图3可以看出,美国及欧洲同样是吉利德公司专利布局的重点地区,其次是日本、澳大利亚等。中国、印度等发展中国家较高的专利申请量体现了吉利德对新兴市场地区的重视。

专利申请途径的选择可清晰反映出吉利德公司的全球化布局战略。从专利的申请途径看,吉利德含PCT专利申请的专利家族占比达到96%,同时还包括利用欧专局、欧亚专利组织主导的区域性专利保护协议申请的专利。

2.2 在华专利概况

2.2.1 在华专利申请趋势

吉利德公司自1992年开始在中国进行抗病毒药物的专利布局(图4),专利类型均为发明专利。1992至1997年,年均专利申请量为3.8件;从1998年开始,虽然偶有波动,但是专利年度申请量整体增加(年均值接近8件),2010年到达峰值17件。通过对吉利德中国专利申请保护主题的判读发现,该公司对相关药物就化学结构及衍

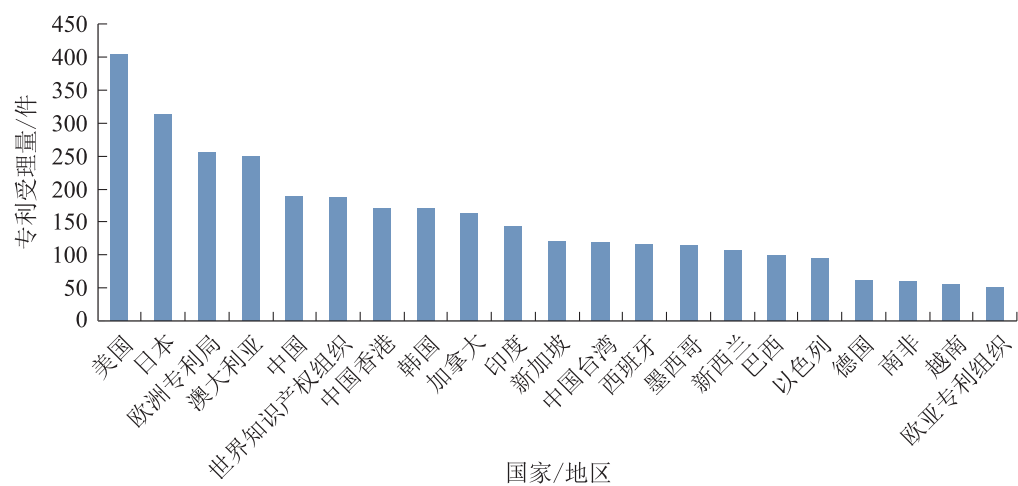


图 3 吉利德公司抗病毒药物专利国家/地区分布

Fig. 3 Regional Distribution of Global patent Applications for Gilead’s Antiviral Drugs

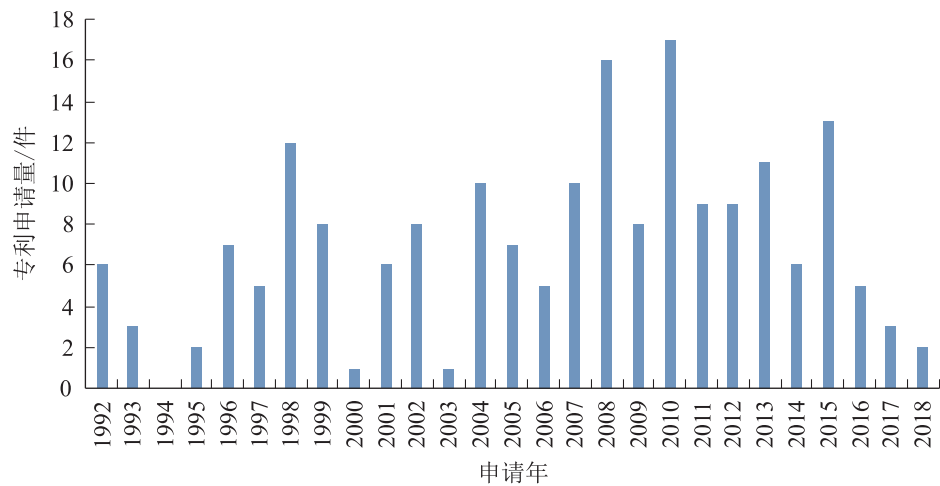


图 4 吉利德公司抗病毒药物中国专利申请趋势

Fig. 4 The Trend of Patent Applications for Gilead’s Antiviral Drugs in China

生物、晶型以及剂型、工艺、联合用药等多个方面进行了专利申请,充分说明了吉利德公司对中国市场的重视,持续加大了在中国的专利和产品布局力度。

2.2.2 在华专利法律状态

吉利德公司在华专利中(图 5),已授权且维持有效的专利为 61 件(占 32.11%),仍然处于实质审查阶段的专利申请 37 件(占 19.47%),失效专利 92 件(占 48.42%)。吉利德在华专利有较大比例的在审专利申请处于权利待确定过程中。

2.3 吉利德公司主要的抗病毒药物专利保护状况

截至检索日,吉利德公司在全球批准上市及在研的抗病毒药物共 43 种,适应症涉及艾滋病、乙肝病毒、丙肝病毒、巨细胞病毒性视网膜炎、呼吸道合胞体病毒、冠状病毒感染等(表 1)。其中已上市药物 19 种,处于临床前研究阶段药物 5 种,处于临床 1~3 期阶段的药物 18 种,新药发现阶段药物 1 种。其中 12 个药物已在中国上市。本文选择了吉利德公司抗 HIV 药物的元老级别成分恩曲他滨(Emtricitabine)和第三代抗丙肝药

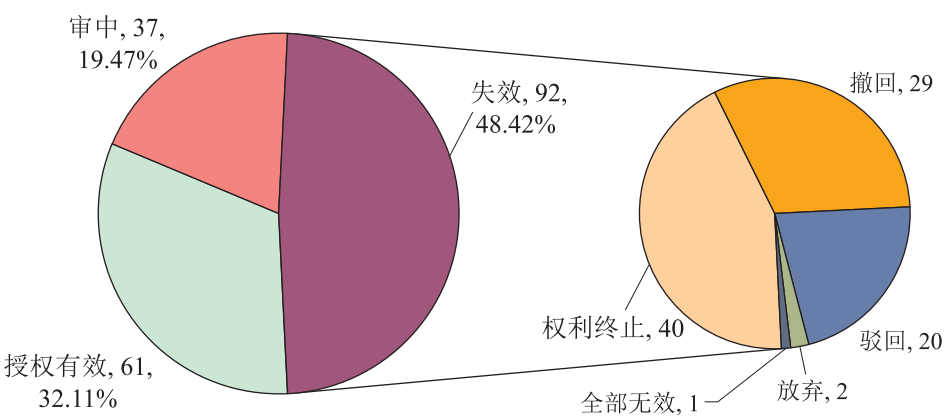


图 5 吉利德公司抗病毒药物中国专利法律状态

Fig. 5 The Legal Status of Patent Applications for Gilead’s Antiviral Drugs in China

表 1 吉利德公司上市及研发中的抗病毒药物

Tab. 1 Gilead’s Antiviral Drugs on Launched and under Development Status

化合物或复方	商品名	适应症	研发进展	首次批准国/地区	全球首次上市时间	中国获批情况	核心/重要专利家族
cidofovir	Vistide	巨细胞病毒 (CMV) 视网膜炎	上市	美国	1996-08-14	-	EP00253412
tenofovir disoproxil fumarate	Viread	HIV 感染; HIV-1 感染; 乙肝病毒感染	上市	美国	2001-12-10	2012 年 11 月 22 日批准上市 (HBV)	WO09804569
emtricitabine	Emtriva	HIV 感染	上市	阿根廷; 墨西哥	2003-01-24	-	AU00715577; WO09111186; WO09214743; WO09303027
emtricitabine + tenofovir disoproxil fumarate + elvitegravir + cobicistat (single tablet regimen, HIV/AIDS)	Stribild	HIV-1 感染	上市	美国	2003-07-31	临床前研究 (HIV-1)	WO2008010921; WO2009008989; WO2009135179
tenofovir disoproxil fumarate + emtricitabine (fixed dose)	Truvada	HIV 感染; HIV-1 感染	上市	美国	2004-08-31	2012 年 12 月 31 日批准上市 (HIV-1)	WO09303027; WO09804569; WO2004064845
tenofovir disoproxil fumarate + emtricitabine + efavirenz (fixed dose)	Atripla	HIV 感染	上市	美国	2006-07-20	-	WO09303027; WO09804569; WO2004064845; WO2006135932
tenofovir alafenamide + emtricitabine + cobicistat + elvitegravir (FDC, HIV)	Complera	HIV-1 感染	上市	美国	2011-08-31	2016 年 1 月 14 日批准上市 (HIV-1)	WO2005021001
cobicistat	Tybost	HIV-1 感染	上市	英国	2014-03-10	-	WO2008010921; WO2009008989
elvitegravir	Vitekta	HIV-1 感染	上市	美国	2015-01-30	-	WO2004046115
tenofovir alafenamide + emtricitabine + cobicistat + elvitegravir (FDC, HIV)	Genvoya	HIV-1 感染	上市	欧盟	2015-11-30	2018 年 12 月 4 日批准上市 (HIV-1)	WO00208241; WO09111186; WO09214743; WO2008010921; WO2009008989
emtricitabine + tenofovir alafenamide (fixed dose, HIV infection)	Descovy	HIV 感染; HIV-1 感染	上市	美国	2016-05-23	2018 年 12 月 4 日批准注册 (HIV-1)	WO09111186; WO09214743; WO2004064845

续表 1

化合物或复方	商品名	适应症	研发进展	首次批准国/地区	全球首次上市时间	中国获批情况	核心/重要专利家族
tenofovir alafenamide + emtricitabine + rilpivirine (FDC, HIV)	Odefsey	HIV-1 感染	上市	美国	2016-06-10	-	WO2005021001
bictegravir + emtricitabine + tenofovir alafenamide (HIV-1 infection)	Biktarvy	HIV-1 感染	上市	美国	2018-02-27	2020 年 1 月 11 日批准上市 (HIV-1)	WO00208241; WO2014100323; WO2017083304
adefovir dipivoxil	Hepsera	乙肝病毒感染	上市	美国	2002-09-30	2005 年 8 月 25 日批准上市 (HBV)	EP00481214
sofosbuvir + ledipasvir (fixed-combination/ oral, HCV/ HBV)	Harvoni	乙 肝 病 毒 感 染; 丙肝病毒感染	上市	美国	2014-10-13	2018 年 12 月 31 日批准上市 (HCV)	WO2008121634; WO2010132601; WO2010135569; WO2013040492
tenofovir alafenamide fumarate	Vemlidy	乙肝病毒感染	上市	美国	2016-11-15	2018 年 12 月 8 日批准上市 (HBV)	WO00208241
sofosbuvir	Sovaldi	丙肝病毒感染	上市	美国	2013-12-31	2018 年 2 月 27 日批准上市 (HCV)	WO2005003147; WO2008121634; WO2010135569; WO2011123672
sofosbuvir + velpatasvir (fixed dose combination, HCV)	Epclusa	丙肝病毒感染	上市	美国	2016-06-30	2018 年 7 月 25 日批准上市 (HCV)	WO2008121634; WO2010135569; WO2013075029; WO2014185995
sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir (fixed dose combination, HCV)	Vosevi	丙肝病毒感染	上市	美国	2017-07-26	2019 年 12 月 20 日批准注册 (HCV)	WO2013075029
remdesivir	-	新 型 冠 状 病 毒 (COVID-19) 感 染; 冠 状 病 毒 感 染; 埃 博 拉 病 毒 感 染; 尼 帕 病 毒 感 染	临床 3 期	-	-	临 床 3 期 (Coronavirus disease 19)	WO2012012776
arenavirus vector-based vaccine (HIV infection)	-	HIV 感染	临床前研究	-	-	-	-
HIV therapy (long-acting/once-weekly oral)	-	HIV 感染	临床前研究	-	-	-	-
GS-1156	-	HIV 感染	临床前研究	-	-	-	-
vesatolimod	-	HIV 感染; HIV-1 感染	临床 1 期	-	-	-	WO2010077613
long-acting HIV product (injectable, SABER)	-	HIV 感染	临床 1 期	-	-	-	-
PGT-121	-	HIV 感染	临床 1 期	-	-	-	WO2017106346; WO2020010107
GS-9722	-	HIV 感染	临床 1 期	-	-	-	WO2020010107
vesatolimod analog (oral, HIV infection)	-	HIV 感染	临床 1 期	-	-	-	WO2017035230
10-1074	-	HIV 感染; HIV-1 感染	临床 2 期	-	-	-	-
romidepsin (HIV infection)	-	HIV 感染	临床 2 期	-	-	-	-
3-BNC-117-LS	-	HIV-1 感染	临床 2 期	-	-	-	-

续表 1

化合物或复方	商品名	适应症	研发进展	首次批准国/地区	全球首次上市时间	中国获批情况	核心/重要专利家族
10-1074-LS	-	HIV-1 感染	临床 2 期	-	-	-	-
3-BNC-117	-	HIV-1 感染	临床 2 期	-	-	临床前研究 (HIV-1)	-
rovafovir etalafenamide	-	HIV-1 感染	临床 2 期	-	-	-	WO2004096286
lenacapavir	-	HIV-1 感染	临床 3 期	-	-	-	WO2019035904
bictegravir	-	HIV-1 感染	临床 3 期	-	-	-	WO2014100323
inargivir + tenofovir disoproxil fumarate (fixed dose, HBV)	-	乙肝病毒感染	新药发现	-	-	-	-
GS-6679	-	乙肝病毒感染	临床前研究	-	-	-	-
liver-targeted anti-HBV gene therapy (ARCUS, hepatitis B virus infection)	-	乙肝病毒感染	临床前研究	-	-	-	-
GS-4224	-	乙肝病毒感染	临床 1 期	-	-	-	-
selgantolimod	-	乙肝病毒感染	临床 2 期	-	-	-	-
voxilaprevir	-	丙肝病毒感染	临床 1 期	-	-	-	WO2014008285
presatovir	-	呼吸道合胞病毒感染	临床 2 期	-	-	-	WO2011163518

物丙通沙(Epcclusa)为代表,分析吉利德公司创新和专利布局策略。

2.3.1 恩曲他滨

艾滋病(AIDS)是 HIV 病毒感染造成的传染性疾病。恩曲他滨(Emtricitabine)是吉利德公司抗 HIV 系列药物的元老级别的成分,且在吉利德公司近年来上市的多个抗 HIV 新药(如 Stribild、Biktarvy)中作为重要的组成部分。

1991 年 1 月 31 日,埃默里大学(Emory University)向世界知识产权组织提交了有关恩曲他滨化合物及合成方法的专利申请(WO1991011186A1),随后通过专利家族在全球 36 个国家/地区进行布局(图 6)。1996 年 11 月, Triangle 制药公司获得埃默里大学的研究和商业化许可,开发恩曲他滨的光学异构体用于治疗 HIV-1 感染。2002 年 12 月,吉利德以 4.02 亿美元现金收购 Triangle 制药公司,除此之外,吉利德公司还支付埃默里大学 5.4 亿美元,用于买断恩曲他滨未来销售提成收益的权利。2003 年 7 月恩

曲他滨药物在美国通过批准上市,此后陆续在英国、德国、法国、荷兰、瑞典、日本、澳大利亚等国家或地区上市。吉利德在获得恩曲他滨化合物研发许可的基础上,引入非均相溶剂体系对制备方法进行改进(EP1119635B1);并于 2002 年 3 月申请恩曲他滨新晶型专利以延长保护期(WO2002070518A1)。围绕化合物核心专利,吉利德陆续申请了恩曲他滨化合物晶型、工艺、组合物、治疗用途等多类型的专利,构建了全方位的核心技术专利保护体系。

不同于 Triangle 制药公司对恩曲他滨用于非 HIV 治疗用途的开发,如乙肝等,吉利德的研发方向始终瞄准的是治疗 HIV 感染的药物,尤其是基于恩曲他滨药物组合的开发。在单一用药的情况下,艾滋病病毒极易产生抗药性,增大了后续治疗难度。多种抗病毒药物联合使用的鸡尾酒疗法明显减少了这一风险,最大限度地抑制了病毒的复制,使免疫功能部分甚至全部恢复,艾滋病逐渐从必死症变成了可以控制的慢性病。收

购 Triangle 制药公司之前,吉利德已经上市了用于治疗 HIV 感染的替诺福韦(Viread)。在整合了 Triangle 制药公司的恩曲他滨研发管线的基础上,2004 年 1 月吉利德申请涵盖恩曲他滨和替诺福韦酯组合的多种药物联合使用疗法的专利申请(WO2004064845A1),并于 2004 年 8 月推出第一个“半方案”鸡尾酒疗法——二联疗法的 Truvada(主要成分为恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯)。2006 年 6 月,吉利德申请了恩曲他滨和替诺福韦酯组合物的单一剂型的干法制粒制备方法(WO2006135932A2);2006 年 7 月吉利德推出每日一片的三联疗法 Atripla(主要成分为替诺福韦酯/恩曲他滨/依非韦伦),成为首个全方案鸡尾酒疗法,将患者每天要服用的 20 多粒药物减少为 1 粒。

对于抗病毒小分子药物,口服给药是最简单方便的给药方式,具有成本低、能重现、顺应性好以及非侵入性的优点^[1]。吉利德针对联合用药的单一片剂制备(WO2008010921A2、WO2009008989A1)、固体载体颗粒(WO2013106732A1)、药物剂量配比(WO2013115916A1)等提升用药便捷性方面展开研发。与此同时,吉利德推出以恩曲他滨为核心的一系列鸡尾酒疗法药物,引入新型整合酶抑制剂等组分,提高治愈率和安全性。2012 年,吉利德首次在鸡尾酒疗法药物 Stribild(主要成分为恩曲他滨/替诺福韦酯/埃替格韦/科比司他)中加入了整合酶抑制剂埃替格韦,大幅降低药物依赖性。2018 年 2 月, Biktarvy(主要成分为 Bictegravir/恩曲他滨/替诺福韦艾拉酚胺)引入新型整合酶抑制剂 Bictegravir 作为新一代的鸡尾酒疗法抗 HIV/AIDS 用药在美国上市(WO2017083304A1)。吉利德还探索针对多种感染病症合并治疗的用药方案(WO2019084020A1),

治疗乙型肝炎病毒或艾滋病毒与结核病菌感染的情况。

在加大自主研发的同时,吉利德还重视对外研发合作。2011 年 6 月 28 日,吉利德公司许可杨森公司(Janssen(Ireland),强生子公司)开发抗 HIV 感染药物 Symtuza,于 2018 年获批上市,两家公司分享 Symtuza 的收入。

2011 年 7 月 12 日,吉利德公司就艾滋病药品与 Medicines Patent Pool(MPP)达成许可协议,之后分别于 2014 年、2015 年和 2017 年对协议进行了扩充。基于药品专利池的合作模式,仿制药企业可以向 MPP 提出申请获得相关药物的专利许可,如果符合 MPP 的条件,就可以在专利期内生产相应药物,但生产出来的药品必须在 Gilead 限定的 116 个中低收入国家进行销售,并须向 Gilead 支付专利费和销售提成^[16]。

2.3.2 丙通沙

丙肝疫苗的开发受到多种挑战,包括病毒的变异性和不完全的自然免疫力,尽管有数十年的研究,但疫苗的开发仍未成功,因此丙肝药物治疗依然是最佳选择。吉利德公司于推出第三代抗丙肝药物丙通沙(Epclusa),是 NS5B 抑制剂索非布韦(Sofosbuvir)和泛基因型 NS5A 抑制剂维帕他韦(Velpatasvir)的固定剂量口服片剂。2016 年 6 月 30 日首次在美国获批上市,是第一个获批的全基因型单片疗法方案。2017 年丙通沙销售额快速攀升至 35.1 亿美元,虽然 2019 年销售额回落至 19.65 亿美元^[17],但仍然位列当年全球抗病毒药物销售额前十。丙肝的直接抗病毒治疗具有多靶点的特点,吉利德申请的专利保护已对靶点进行了全面覆盖。2018 年 2 月,吉利德宣布该产品美国专利保护期将至 2032 年^[18]。2018 年 5 月 Epclusa 在中国获批上市;2019 年底, Epclusa

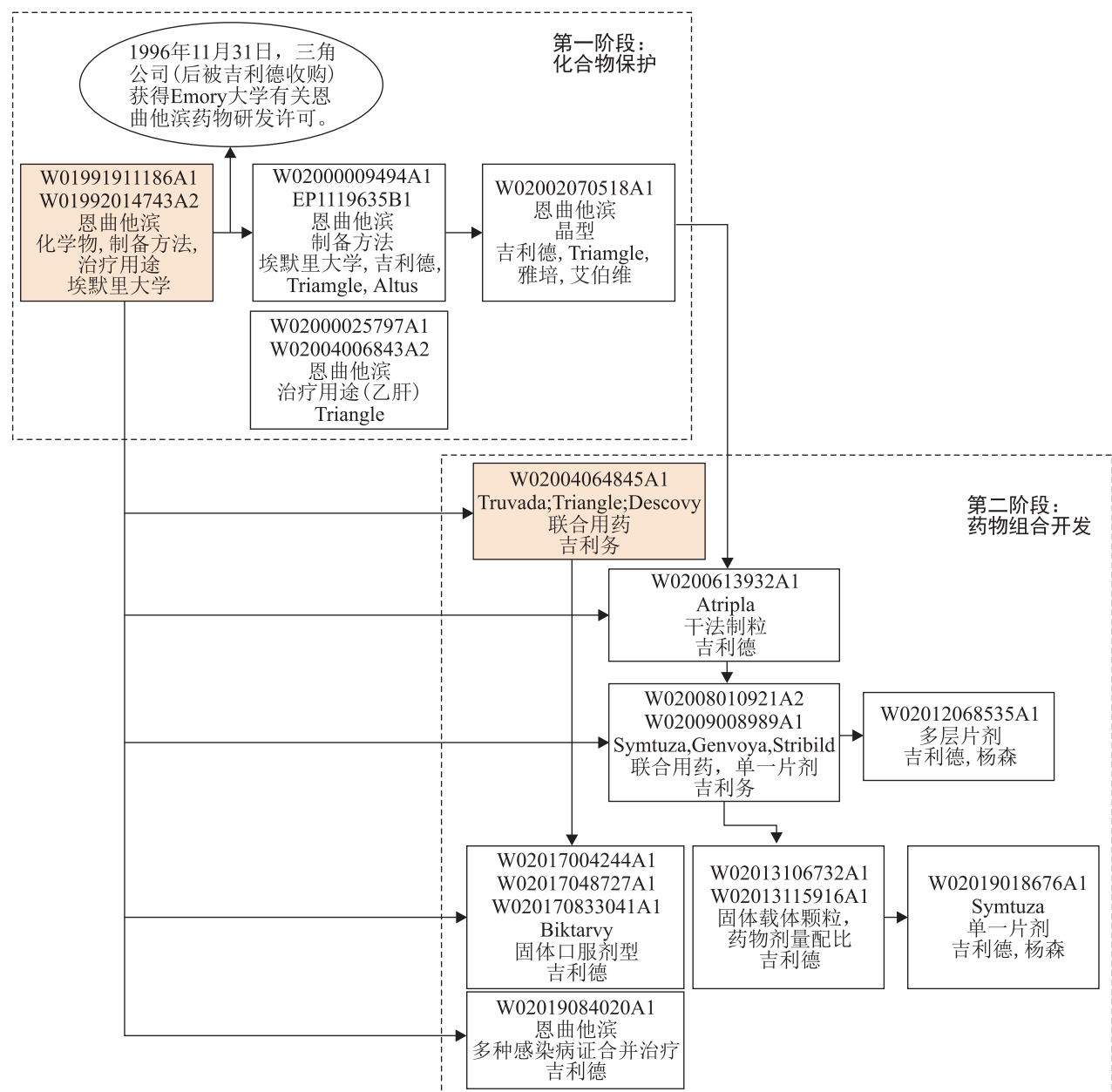


图 6 吉利德公司有关恩曲他滨主要专利申请

Fig.6 Gilead’s Main Patent Application for Emtricitabine

被列入中国国家报销药品清单。

Epclusa 主要成分之一是索非布韦。2004 年 4 月 21 日,丙肝治疗医药公司 Pharmasset 向世界知识产权组织提交了有关索非布韦化合物及制备方法的专利申请(WO2005003147A2)。2011 年 11 月吉利德公司以 110 亿美元的价格收购了 Pharmasset 公司。在收购 Pharmasset 之后,吉利德围绕索非布韦基础化合物专利,陆续申请了制备方

法(WO2010135569A1)、晶型(WO2011123672A1)等方面的衍生专利(图 7)。据此,索非布韦在美国专利保护将于 2029 年到期,欧洲专利保护将于 2028 年到期,同时该产品在美国和欧盟的专利期限扩展申请正在审理中。索非布韦的基础化合物专利于 2009 年在中国获得授权,将于 2024 年到期^[19]。2018 年 8 月,医药获取与知识组织(Initiative for Medicines Access & Knowledge, I-

MAK)向中国国家知识产权局提出专利挑战,吉利德随后撤回了在中国持有的索非布韦基本化合物权利要求,仅保留了涉及索非布韦化合物的代谢产物的 4 项权利要求^[20]。

Epclusa 另一有效成分是维帕他韦。2011 年 11 月 16 日,吉利德公司提交了有关维帕他韦化合物的专利申请(WO2012068234A2),用于保护一种可用于丙型肝炎病毒抑制剂的取代稠和环状化合物。此后陆续提交多件专利申请,从分子结构(WO2014008285A1)、制备方法(WO2015191437A1)、晶型(WO2015191431A1)、配方(WO2015030854A1)等角度展开全面保护。

在已有技术基础上吉利德提交了涉及 Sofosbuvir / Velpatasvir / Voxilaprevir 的专利申请(WO2017210483A),相关药品吉四代 Vosevi 于 2017 年 7 月在美国获批上市。吉利德据此继续维持市场竞争优势。

在布局海外专利保护的同时,吉利德公司积

极扩展在发展中国家的授权仿制药。2015 年与多家公司签订非排他性许可协议,与 Cipla、Hetero、Biocon、Hetero Drugs 和 Strides 等公司生产和分销通用的索非布韦/维帕他韦固定剂量联合用药方案来预防丙型肝炎病毒感染,范围涵盖印度、巴西等 101 个发展中国家^[21]。吉利德还计划通过其全资子公司 Asegua Therapeutics 在 2019 年 1 月推出授权仿制药,即通用版本的 Epclusa (Sofosbuvir 和 Velpatasvir 片剂)^[22],提高市场占有率。

3 吉利德公司抗病毒药物专利策略的特点

3.1 持续专注研发创新,实施知识产权保护全球化布局策略

吉利德公司核心定位就是抗病毒治疗,为此卖掉了其他治疗领域的业务。在抗病毒质量领域长期保持较高的研发投入,持续增强其知识产

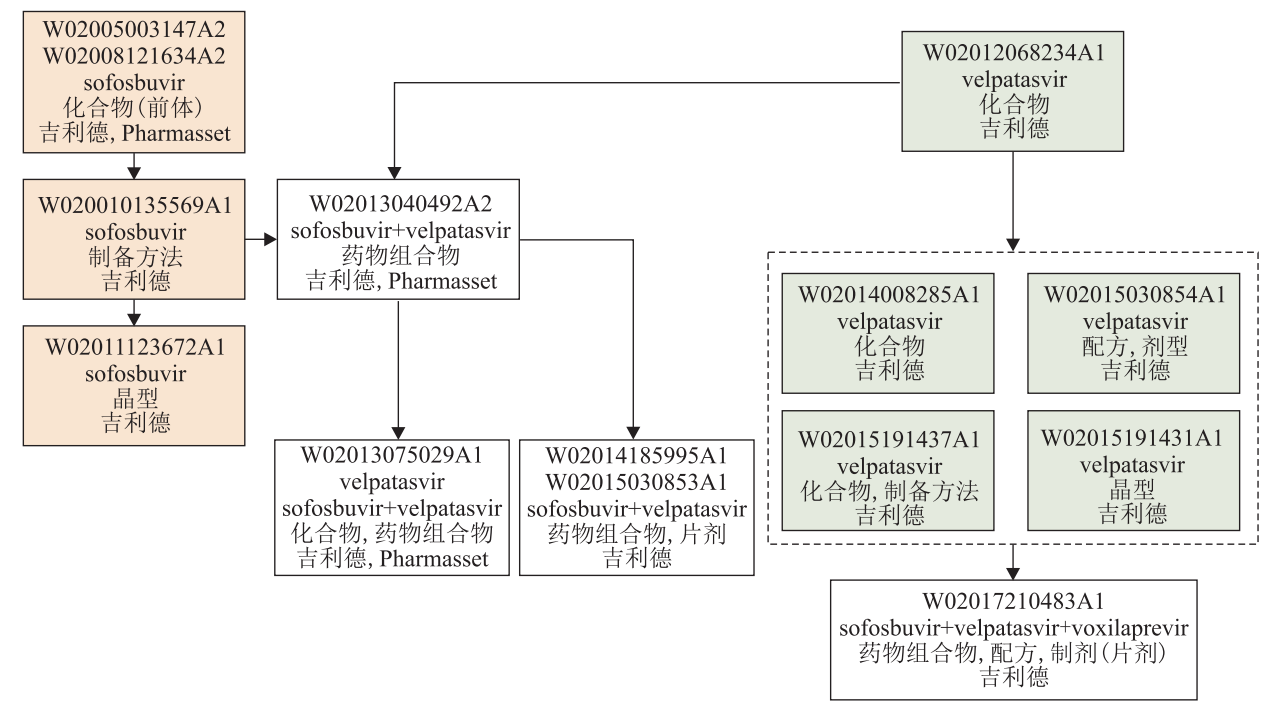


图 7 吉利德公司有关丙通沙的主要专利申请
Fig. 7 Gilead's Main Patent Application for Epclusa

权创造能力。以抗艾滋病药物为例,曾在 HIV 治疗领域拥有绝对话语权的葛兰素史克公司(GSK),在过去 10 年只上市了 4 个治疗方案,而吉利德推出了 9 个治疗方案。并且,面对抗 HIV 治疗需要长期用药的需求,吉利德公司最早注重给药方案的简洁性,特意研制了肝药酶抑制剂科比司他,以实现每日一片给药的鸡尾酒疗法,使得公司比竞争对手占尽先机与优势。与此同时,吉利德还加强行业内部的研发合作,强强联手增强研发实力。正是因为这种长期专注、模式灵活的研发创新策略,吉利德逐渐成为全球艾滋病治疗市场当之无愧的霸主。

从专利申请途径的选择可清晰反映出吉利德公司的全球布局策略。美国、欧洲是吉利德商业收益的主要地区,亦成为其专利保护的重要地区。吉利德善于利用 PCT、欧专局、欧亚专利组织等主导的区域性专利保护协议提交国际专利申请,向多个国家/地区申请专利保护。其中吉利德含 PCT 国际专利申请的专利家族数量占其在抗病毒领域的专利家族总量的比例达 96%。对区域性专利协议的利用,可根据业务拓展和竞争对手情况确定专利申请保护指定国,在有效降低专利申请成本的同时实现知识产权保护布局的全球化 and 高效化。

3.2 树立垄断性专利壁垒,保障技术自由实施

化学小分子药物的专利保护主题丰富,包括:化合物类,如基本化合物、衍生物、多晶型等;药物类,如前体药物、药用制剂、治疗用途(适应症)、药物组合物等;合成方法类,如制备方法、中间体等。综合考虑申请和维权成本,化合物专利和药物用途(适应症)相关的专利保护力度相对较强。吉利德不仅高度重视化合物结构专利布局,并且围绕化合物基础专利申请中间体、晶型、

制备方法、组合物、治疗用途等多个方面的衍生专利,在适当的时候提交更多专利申请以涵盖化合物、产品和技术改进,加强制剂、制备方法等产品化专利及相关外围专利的布局,形成了覆盖全面的专利网,使竞争对手难以利用相关技术创造出有竞争力的产品,同时难以获得阻碍吉利德实施相关技术的专利权。除了自主研发,无形资产收购、许可也是吉利德重要的技术获取途径,替诺福韦酯由欧洲大学授权而来,恩曲他滨则由收购 Triangle 获得,索非布韦由收购 Pharmasset 获得。

药物研发周期和审批时间较长,成功上市后基础专利的保护期通常所剩不多,吉利德综合运用了多种专利期扩展方式以保持垄断优势:一是基于基础专利开展专利延展申请,后续申请诸如多晶型等一系列衍生专利以延展药品相关技术的专利保护期;二是鉴于药物上市之前需要严格和耗时的行政许可程序,在一些国家申请专利保护期延长(如专利补偿期限制度)、补充保护证书(如药品补充保护证书制度)或儿童用药独占权(Pediatric exclusivity);虽然部分传统药物专利已经或即将到期,但是吉利德研发的新型药物不断崛起,并凭借优异的疗效迅速替代已有药物,继续垄断市场。

3.3 因地制宜开展知识产权运营

吉利德公司灵活处置知识产权资产,实现专利价值最大化。通过专利许可获取收入,2015 年度吉利德的特许权使用费、合同和其他收入最高,达 4.88 亿美元,主要来自瑞士罗氏制药(Roche)销售用于治疗甲型和乙型流感药物达菲(Tamiflu),2016—2019 年分别是 4.4 亿美元、4.45 亿美元、4.5 亿美元、3.3 亿美元;研发投入的费用逐年攀升(2018 年 50.18 亿美元,2019 年

91.06 亿美元),专利许可使用费收入为其提供了有力支撑。

吉利德公司因地制宜扩大专利药品的使用和市场占有率。一是与印度、巴西的多家仿制药生产商建立自愿许可和技术转让合作伙伴关系,授权生产吉利德的专利仿制药品,并在 100 多个中低收入国家销售,在中低收入国家扩大吉利德专利药品的使用。二是加入由联合国支持的药品专利池计划,促进低收入国家使用药品专利。吉利德是加入 MPP 的第一家创新制药公司。通过 MPP 协议,授予印度、中国和南非仿制药制造商分许可,允许其生产包含吉利德化合物专利的抗病毒药物仿制产品,分销到 116 个中低收入国家。

4 对我国医药企业的启示

随着越来越多的企业进入医药领域,行业竞争日益激烈。本文通过对吉利德公司抗病毒药物专利开展分析,以及针对重点药物进行深入解读,总结了吉利德公司在抗病毒药物领域的知识产权策略,为我国医药企业的相关研发活动提供参考。

对于国内企业来说,如何做到从知识产权未来发展中受益是当前面临的重大挑战。首先掌握核心技术、制定有效的专利申请和布局策略,是保护专利权人利益帮助其占领市场的关键。拥有的核心基本专利越多,市场竞争力也就越强。其次应当根据研发周期适时开展专利布局,分析和预测专利技术的可能应用范围,有重点有目的地进行专利申请布局,既可以从化合物结构的角度,也可以从晶型、剂型、中间体、降低生产成本、优化合成反应过程等角度出发进行专利布局,构建地域和技术领域的复合专利保护网。同

时对市场价值较大的专利可利用优先权原则或申请从属专利的方式尽可能延长保护期限。

对于核心技术已被申请专利的领域,可重点关注化合物和晶型专利到期时间,适时开发或仿制;或申请衍生物结构、新用途等外围专利获得核心技术专利持有的对话和谈判的基础,进而实现企业技术的自由实施;或设计技术规避方案,重新对技术方案的改进来实现与现有专利的保护范围不同的新技术;必要时可采取主动措施如无效诉讼以缩短或清除竞争对手核心专利权利。

参考文献

[1]侯冠华,邱瑞桂,高春生. 抗病毒药物制剂新技术与作用新靶点研究进展[J]. 中国新药杂志, 2018,27(2):147-153.
HOU Guanhua, QIU Ruigui, GAO Chunsheng. Advances in Formulation Approach and Action Targets of Novel Antiviral Drugs [J]. Chinese Journal of New Drugs,2018,27(2):147-153.

[2]张如,宋珊珊,宋兴超,等抗病毒药物研究进展[J]. 特产研究,2019,41(4):119-123.
ZHANG Ru, SONG Shanshan, SONG Xingchao, et al. Research Progress on the Antiviral Drugs [J]. Special Wild Economic Animal and Plant Research,2019,41(4):119-123.

[3]李秋,王珊. 抗病毒药物的研究进展[J]. 医药导报,2011,30(6):732-735.
LI Qiu, WANG Shan. Advances in the Research of Antiviral Drugs [J]. Herald of Medicine,2011,30(6):732-735.

[4]Grand View Research. Antiviral Drugs Market Size, Share & Trends Report [EB/OL]. (2020-02-01) [2020-06-09]. <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/antiviral-drugs-market>.

- [5] Gilead Sciences. Gilead Sciences Announces Fourth Quarter and Full Year 2019 Financial Results[EB/OL]. (2020-02-04)[2020-02-11]. <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2020/2/gilead-sciences-announces-fourth-quarter-and-full-year-2019-financial-results>.
- [6] 熊珏,冯国忠.我国医药企业专利战略研究[J].现代商贸工业,2020,41(29):146-148.
XIONG Jue, FENG Guozhong. Research on Patent Strategy of Chinese Pharmaceutical Enterprises [J]. Modern Business Trade Industry, 2020, 41(29):146-148.
- [7] 黄璐,钱丽娜,张晓瑜,等.医药领域的专利保护与专利布局策略[J].中国新药杂志,2017,26(2):139-144.
HUANG Lu, QIAN Lina, ZHANG Xiaoyu, et al. Patent Protection and Layout Strategy in the Field of Medicine [J]. Chinese Journal of New Drugs, 2017, 26(2):139-144.
- [8] 薛亚萍,谭玉梅,毛洪芬,等.医药领域海外专利布局策略[J].中国新药杂志,2018,27(23):2735-2744.
XUE Yaping, TAN Yumei, MAO Hongfen, et al. Strategy of Overseas Patent Layout in the Field of Medicine [J]. Chinese Journal of New Drugs, 2018, 27(23):2735-2744.
- [9] 雷鸣,郑彦宁,段黎萍.中国化学药品制剂制造企业海外专利布局研究[J].全球科技经济瞭望,2018,33(5):65-74.
LEI Ming, ZHENG Yanning, DUAN Liping. Research on the Overseas Patent Layout of Chinese Chemical Pharmaceutical Preparation Enterprises [J]. Global Science, Technology and Economy Outlook, 2018, 33(5):65-74.
- [10] 刘桂明,黄超峰.新药研发专利保护策略[J].中国医药工业杂志,2018,49(11):1610-1614.
LIU Guiming, HUANG Chaofeng. Patent Protection Strategies in New Drug Development [J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals, 2018, 49(11):1610-1614.
- [11] 耿胜燕,何梅孜,王芳菲,等.吉利德抗HIV药物专利发展分析[J].中国医药生物技术,2015,10(6):562-565,577.
GENG Shengyan, HE Meizi, WANG Fangfei, et al. Analysis on the Development of Gilead Company's Anti-HIV Drug Patents [J]. Chinese Medicinal Biotechnology, 2015, 10(6):562-565, 577.
- [12] 钱丽娜,张长春,黄璐.吉利德公司抗病毒药物及其专利分析[J].中国新药杂志,2015,24(18):2041-2046,2051.
QIAN Lina, ZHANG Changchun, HUANG Lu. Patent Analysis of Antiviral Drugs from Gilead Company [J]. Chinese Journal of New Drugs, 2015, 24(18):2041-2046, 2051.
- [13] 黄琦,万新.吉利德公司抗丙肝药物专利分析[J].中国新药杂志,2015,24(22):2526-2529,2574.
HUANG Qi, WAN Xin. Analysis of Gilead's Patents Related to HCV [J]. Chinese Journal of New Drugs, 2015, 24(22):2526-2529, 2574.
- [14] 周静.吉利德公司索非布韦药物的中国专利分析[J].科教导刊(下旬),2017(4):33-34.
ZHOU Jing. Countermeasure Analysis of Chinese Patents in the Field of the Gilead Company's Drug Sofosbuvir [J]. The Guide of Science & Education, 2017(4):33-34.

[15]张 娴,朱月仙,李姝影,等. 吉利德科学公司 Remdesivir 专利分析及启示[J]. 世界科技研究与发展,2020,42(3):324-336.

ZHANG Xian,ZHU Yuexian,LI Shuying, et al. Analysis and Enlightenment of Gilead Sciences' Patents on Remdesivir [J]. World Sci-Tech R&D,2020,42(3):324-336.

[16]Gilead Sciences. Access Partnerships[EB/OL]. (2011-07-12)[2020-06-09]. <https://www.gilead.com/purpose/medication-access/global-access/access-partnerships>.

[17]Cortellis. Sofosbuvir + Velpatasvir (fixed dose combination,HCV), Gilead Sales and Forecasts [EB/OL]. [2020-06-11]. <https://www.cortellis.com/intelligence/report/ci/nextgendrugall/88619>.

[18]Gilead Sciences. Gilead Sciences Inc (GILD) SEC Filing 10-K Annual report for the Fiscal Year Ending Monday[EB/OL]. [2020-02-11]. <https://www.sec.gov/Archives/edgar/data/882095/000088209519000006/a2018form10-k.htm>

[19]Cortellis. Development Profile[EB/OL]. [2020-06-03]. <https://www.cortellis.com/intelligence/report/ci/nextgendrugall/65416>.

[20]I MAK. China Patent Challenge Compels Gilead to Withdraw Key Patent Claims on Sofosbuvir Base Compound,Opening Life-Saving Hepatitis C

Treatment Access for Millions[EB/OL]. (2018-08-09)[2020-06-03]. <https://www.i-mak.org/2018/08/09/china-patent-challenge-compels-gilead-withdraw-key-patent-claims-sofosbuvir-base-compound-opening-life-saving-hepatitis-c-treatment-access-millions/>.

[21]Gilead Sciences. Access Partnerships[EB/OL]. [2020-06-09]. <https://www.gilead.com/purpose/medication-access/global-access/access-partnerships>.

[22]Gilead Sciences. Gilead Subsidiary to Launch Authorized Generics of Epclusa? (Sofosbuvir/Velpatasvir)and Harvoni? (Ledipasvir/Sofosbuvir) for the Treatment of Chronic Hepatitis C[EB/OL]. (2018-09-24)[2020-06-07]. <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2018/9/gilead-subsidiary-to-launch-authorized-generics-of-epclusa-sofosbuvirvelpatasvir-and-harvoni-ledipasvirsofosbuvir-for-the-treatment-of-chronic>.

作者贡献说明

许 轶:文章框架辅助设计,搜集整理资料,撰写文章初稿和修改论文;

张 娴:文章框架主设计,文章修改;

李姝影:搜集、整理资料,参与数据统计;

朱月仙:搜集、整理资料,参与数据检索。