



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.05.18

文章编号: 2095-1264(2024)05-0635-06

Trop-2 靶点药物戈沙妥珠单抗的全球专利分析*

王蕾, 杨大为, 曹辉*

(南京中医药大学附属南京医院/南京市第二医院 药学部, 江苏南京, 210003)

摘要: 目的 分析戈沙妥珠单抗全球专利情况, 为国内关注戈沙妥珠单抗的企业和研究机构提供有价值的专利信息。**方法** 以 HimmPat 数据库全球专利数据为基础, 从专利申请量、申请人、主要申请国、技术主题、原研企业布局及关键专利等维度, 对戈沙妥珠单抗的专利布局情况进行统计和分析。**结果** 合并同族后共得到戈沙妥珠单抗全球专利 102 项, 主要集中于原研企业 Immunomedics, Inc., 其掌握了化合物、制备方法、治疗方法、联合用药领域的关键技术, 并在全球进行了相应布局。随着药物的上市, 更多用途类研究受到关注。越来越多的研究者将在戈沙妥珠单抗研究领域提出更多的申请。**结论** 国内关注戈沙妥珠单抗的研究机构和药企可从药物治疗方法和联合用药, 以及化合物制备方法、合成工艺, 药物新用途等角度展开研究, 一方面为仿制药做准备, 另一方面形成具有核心价值的自主知识产权。

关键词: 戈沙妥珠单抗; Trop-2; 专利分析

中图分类号: R730.54; R979.1 **文献标识码:** A

Global patent analysis of Trop-2-targeted drug sacituzumab govitecan*

WANG Lei, YANG Dawei, CAO Hui*

(Department of Pharmacy, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine/the Second Hospital of Nanjing, Nanjing, 210003, Jiangsu, China)

Abstract: Objective To understand the global patent overview of sacituzumab govitecan and provide valuable patent information for domestic enterprises and research institutions that pay attention to sacituzumab govitecan. **Methods** Based on the patent data of the HimmPat database, we analyzed the number of patent applications, main applicants, technological themes, layout of original research enterprises, and key patents of sacituzumab govitecan. **Results** A total of 102 patents were obtained. The main applicant is the original research enterprise Immunomedics, Inc., which has mastered the key technologies in the fields of compounds, preparation methods, treatment methods, and combination therapy, and has carried out the corresponding layout around the world. With the launch of drugs, more research on applications received attention. More and more researchers will submit more applications in the field of research on sacituzumab govitecan. **Conclusion** Domestic research institutions and pharmaceutical companies that focus on sacituzumab govitecan can conduct research from the perspectives of drug treatment methods, combination therapy, compound preparation methods, synthesis processes, and new drug uses, preparing for generic drugs on one hand, and forming intellectual property rights with core values for the other hand.

Key words: Sacituzumab govitecan; Trop-2; Patent analysis

*基金项目: 江苏省科技计划(基础研究计划自然科学基金)(BK20230157)。

作者简介: 王蕾, 女, 药师, 研究方向为医院药学。

*通信作者: 曹辉, 男, 副主任药师, 研究方向为医院药学。

0 前言

人滋养层细胞表面抗原 2(trophoblast cell-surface antigen-2, Trop-2)是一种跨膜糖蛋白,Trop-2 过表达与肿瘤的恶化和预后不良密切相关。在三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)中,Trop-2 高表达比例达到 88%^[1-2]。Trop-2 已成为肿瘤精准医疗领域备受关注的新兴靶点之一^[3]。抗体偶联药物(antibody-drug conjugate, ADC)是一种新型抗肿瘤药物,由细胞毒性药物连接到靶向肿瘤的单克隆抗体构成,兼具高度特异性靶向能力和强效杀伤作用,能够精准高效地消灭癌细胞,有“魔法子弹”之称^[4]。作为全球首款靶向 Trop-2 的 ADC,戈沙妥珠单抗(sacituzumab govitecan)于 2020 年 4 月获美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)加速批准上市,用于转移性 TNBC 成人患者的二线或以上治疗。2021 年 4 月,戈沙妥珠单抗又被 FDA 加速批准用于先前接受过含铂化疗及程序性死亡受体 1(programmed death-1, PD-1)及其配体(programmed death-ligand 1, PD-L1)抑制剂治疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者。2022 年 6 月,戈沙妥珠单抗在我国获批上市,用于既往至少接受过两种系统治疗(其中至少一种针对转移性疾病)的不可切除局部晚期或转移性 TNBC 成人患者。相关研究显示,戈沙妥珠单抗在非小细胞肺癌、尿路上皮癌及乳腺癌其他亚型的治疗中具有良好的效果,展示了戈沙妥珠单抗成为泛癌种 ADC 药物的潜力^[5-6]。

戈沙妥珠单抗由 Immunomedics, Inc. 研发,通过可水解的连接子 CL2A 将人源化 Trop-2 单克隆抗体 hRS7 IgG1 κ 与拓扑异构酶抑制剂 SN-38 进行化学偶联。在体内,戈沙妥珠单抗与肿瘤细胞表面的 Trop-2 结合,CL2A 连接子发生断裂,释放出 SN-38,进而抑制肿瘤细胞 DNA 和 RNA 合成,发挥强大的肿瘤杀伤作用^[7]。

专利作为技术研发和市场活动的客观反映,是全球最大的技术信息源之一^[8]。通过对专利文件中的零碎信息进行深加工,可为企业评估竞争对手、制定技术路线提供参考,为行业发展提供信息依据^[9-11]。本文通过对戈沙妥珠单抗相关专利进行分析,梳理其技术脉络,着重解读原研公司的专利布局和关键技术,为国内关注戈沙妥珠单抗的企业和研究机构提供有价值的专利信息。

1 数据来源

本文专利数据来源于 HimmPat 全球专利数据库,限定关键词“戈沙妥珠单抗 or “Trodelvy” or “拓达维” or “sacituzumab govitecan” or “戈沙妥组单抗” or “IMMU-132” or [(“SN-38” or “SN38”) and “hRS7” and “CL2A”]进行检索,检索截止日期为 2023 年 12 月 31 日。

将检索到的专利进行简单同族合并去重,并通过 EXCEL 对检索结果进行人工标引和去噪,共得到戈沙妥珠单抗相关全球专利申请 102 项。

2 专利分析

2.1 全球专利申请量趋势

对已公开的戈沙妥珠单抗全球专利进行统计分析发现,目前全球关于戈沙妥珠单抗的专利量较少,原研公司 Immunomedics, Inc. 在 2009 年第一次申请了戈沙妥珠单抗相关的化合物专利,此后 3 年内,全球并无新的相关申请出现。2013 年—2020 年,戈沙妥珠单抗相关专利平均每年申请量为 5 项左右;2017 年,Immunomedics, Inc. 申请了多项戈沙妥珠单抗用于转移性尿路上皮癌的专利,以及与其他抑制剂联合使用的治疗类专利,故该年度内申请量上升。随着戈沙妥珠单抗研究的不断深入和其在临床试验中的优异表现,特别是 2020 年获 FDA 批准上市后,全球相关专利申请量快速增加,2022 年达到 28 项;由于专利申请公开存在一定的延迟,2023 年的数据呈下降趋势。考虑到戈沙妥珠单抗良好的治疗效果和巨大的市场需求,未来几年将会有越来越多的创新主体进入该领域,专利申请量将持续上升(图 1)。

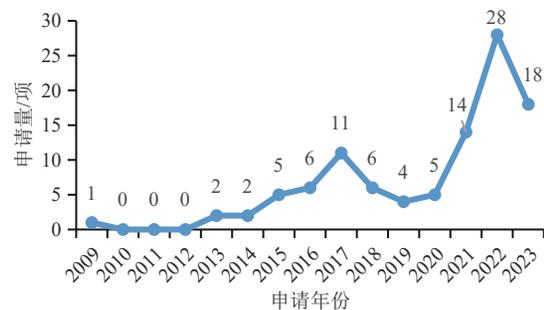


图 1 戈沙妥珠单抗相关专利全球申请量变化趋势
Fig. 1 The trend of global patent applications related to sacituzumab govitecan

2.2 主要申请人及国别

通过对戈沙妥珠单抗全球专利的第一申请人地址进行筛选,得到专利申请人的国籍。其中,美国申请人申报了 85 项,占 83%;中国和韩国分别申报了 7 项和 6 项;其他地区(如英国、日本、西班牙)占 4%(图 2)。

进一步分析全球主要申请人,申请量 2 项以上的有 11 人,占全球申请总量的 78%。其中,Immunomedics, Inc. 占据绝对优势,共有 43 项相关申请。吉利德在 2020 年对 Immunomedics, Inc. 完成收购后,于 2022 年—2023 年申请了 13 项相关专利(图 3)。

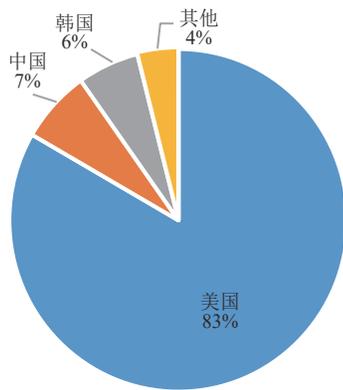


图 2 戈沙妥珠单抗相关专利第一申请人国别
Fig. 2 Nationality of the first applicant for sacituzumab govitecan-related patents

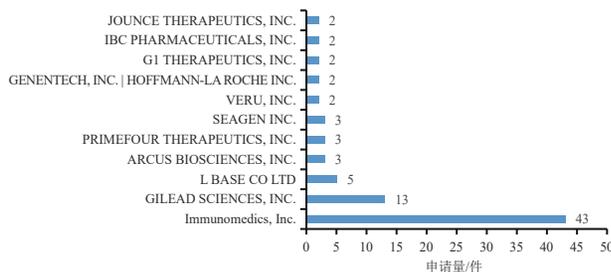


图 3 戈沙妥珠单抗相关专利全球主要申请人及申请量
Fig. 3 Main applicants and application number of sacituzumab govitecan in the world

中国申请量和申请人均较少,于 2021 年—2023 年共申请了 7 项相关专利,主要涉及戈沙妥珠单抗在其他药物组合中的用途(图 4)。

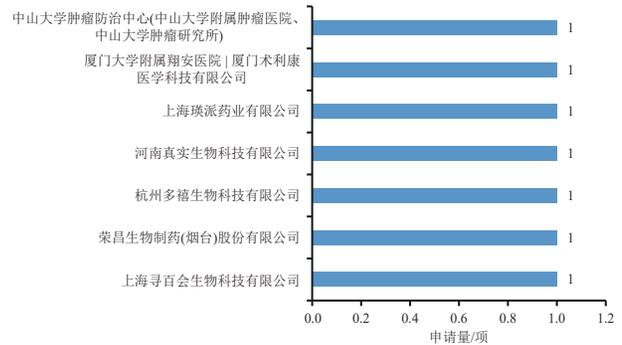


图 4 戈沙妥珠单抗相关专利中国申请人及申请量
Fig. 4 Applicants and application number of sacituzumab govitecan in China

综上,戈沙妥珠单抗相关研究成果目前主要集中在美国企业 Immunomedics, Inc. 和吉利德,特别是 Immunomedics, Inc. 作为原研公司掌握大量专利技术,技术壁垒明显。可以预见的是,吉利德收购 Immunomedics, Inc. 后,未来在该领域也将具备强大的竞争实力。

2.3 主要技术主题及原研企业专利布局

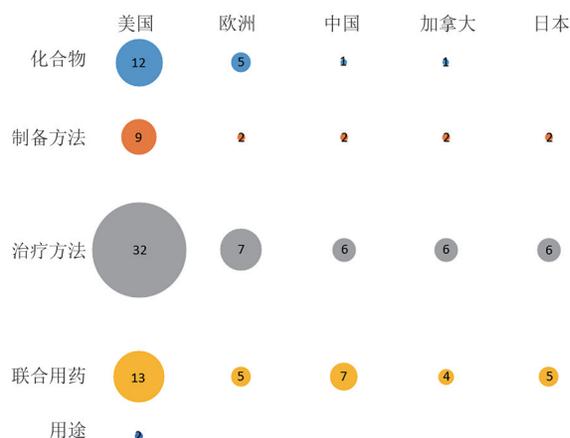
对检索结果进行解读和人工标引,按技术方案中最先涉及的技术主题将戈沙妥珠单抗全球专利分为 5 类:化合物专利 1 项、治疗方法 24 项、制备方法 8 项、联合用药 21 项、用途 48 项。具体来看,化合物专利申请日期最早;治疗方法和联合用药从 2015 年后一直有相关申请,说明 2015 年戈沙妥珠单抗已在癌症治疗领域获得了研究进展;制备方法类申请集中于 2015 年—2017 年,反映了戈沙妥珠单抗合成工艺在此期间逐渐完善;随着戈沙妥珠单抗的上市,其用途专利从 2021 年后增加较多(表 1)。技术主题的分布与申请趋势反映了戈沙妥珠单抗从化合物、制备方法、治疗方法到多领域应用的研发历程。

表 1 戈沙妥珠单抗相关专利技术主题分布

Tab. 1 Patent technology themes of sacituzumab govitecan

技术主题	2009	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
化合物	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
治疗方法	0	2	0	3	1	5	3	2	2	3	1	2
制备方法	0	0	2	1	2	1	0	0	1	1	0	0
联合用药	0	0	0	1	2	4	2	1	0	2	3	6
用途	0	0	0	0	1	1	1	1	2	8	24	10

原研企业 Immunomedics, Inc. 在戈沙妥珠单抗研究领域拥有绝对优势,在全球共布局了 195 项申请(包括同族申请),主要集中于美国专利商标局、欧洲专利局、中国国家知识产权局、加拿大知识产权局和日本特许厅,上述 5 个地区的申请量占据全球申请量的 67%。申请人的专利布局在一定程度上反映了其优先关注的目标市场区域和国家。美国作为原研企业所在国,在各个技术主题的布局最多。从技术主题角度来看,治疗方法类专利是申请人最关注的技术主题,布局力度最大,范围最广,在美国、欧洲、中国、加拿大和日本共布局了 57 项专利;联合用药类专利也进行了较多的布局申请,共有 34 项;化合物、制备方法类专利在多个国家申请了核心化合物和关键制备方法保护,其中在原研国美国分别有 12 项化合物专利和 9 项制备方法专利;用途方面主要为戈沙妥珠单抗在某一类药物组合中的应用,不涉及核心技术,故申请量和布局较少(图 5)。



注:气泡大小代表申请人在各国专利申请数量的多少,气泡中的数字为具体申请数量。

Note: The bubble size represents the number of patent applications by the applicant in each country, and the number in the bubble is the number of specific applications.

图 5 Immunomedics, Inc. 的主要国家和地区专利布局

Fig. 5 Patent layout in major countries and regions of Immunomedics, Inc.

2.4 关键技术分析

通过专利的被引用次数和同族数量来识别各技术主题中的核心专利^[12-13],了解戈沙妥珠单抗的关键技术发展脉络。

2.4.1 化合物核心专利

Immunomedics, Inc. 在 2009 年申请的专利“Immunoconjugates with an intra-

cellularly-cleavable linkage”(公开号 US7999083B2),专利权到期日为 2028 年 10 月 30 日。该专利首次公开了具有结构式 MAb-CL2A-SN-38 的缀合物,其中所述 MAb 选自 hLL1、hLL2、RFB4、hA19、hA20、hRS7、hPAM4、hMN-3、hMN-14、hMu-9、hR1、CC49、hL243、D2/B 和 hImmu-31。该结构式的权利要求保护了由 hRS7、CL2A 和 SN-38 构成的戈沙妥珠单抗结构。该申请共有 13 个权利要求,其中权利要求 1 中不仅限定缀合物具有 MAb-CL2A-SN-38 结构式外,还限定了具有 MAb-CL7-SN-38、MAb-CLX-SN-38 和 MAb-CLY-SN-38 三种结构的缀合物;权利要求 2~3 限定了具体的结构式;权利要求 4~13 限定了 MAb 的选择范围。该申请已在全球 17 个国家和地区布局了 57 项同族专利,被引证 228 次,可见原研企业对化合物核心专利的保护力度之大。

2.4.2 制备方法专利

2014 年 Immunomedics, Inc. 的申请“Antibody-SN-38 immunoconjugates with a CL2A linker”(公开号 US20140227180A1)在全球 9 个国家和地区布局了 13 项同族专利,被引用 66 次。该技术方案中公开了制备 CL2A-SN-38 的方法,主要思路是由 Fmoc-Lys(MMT)-OH、对氨基苄醇和 EEDQ 制备得到中间体 2,再加入 PEG-N3 的无水二氯甲烷溶液,纯化得到中间体 3;同时,在 SN-38 中加入二异丙基乙胺的无水二氯甲烷溶液和叔丁基二甲基,得到中间体 7;在中间体 7 中加入 MCC-Yne,并加入三苯基膦、溴化亚铜和二异丙基丙基乙胺,得到中间体 9;从叔丁基甲基醚中沉淀出最终产物 CL2A-SN-38(图 6)。通过该方法得到的最终产物 CL2A-SN-38,总收率为 81%,与前期合成工艺相比,提高了产物的纯度和产量。该技术方案中也公开了抗 CEACAM5 人源化单克隆抗体 hMN-14、抗 CD22 人源化单克隆抗体 hLL2、抗 CD20 人源化单克隆抗体 hh20、抗 EGP-1 人源化单克隆抗体 hRS7 和抗黏蛋白人源化单克隆抗体 hPAM4 与约 10 倍分子量 CL2A-SN-38 反应得到的相应缀合物。

2.4.3 治疗方法专利

Immunomedics, Inc. 在 2014 年的申请“Dosages of immunoconjugates of antibodies and SN-38 for improved efficacy and decreased toxicity”(公开号 US20140170063A1)共有 78 项权利要求,在 20 个国家和地区布局了 51 项同族专利,预计 2033 年 7 月 23 日失效。该专利保护了一种治疗癌症的方法,即向患有癌症的受试者施用包含缀合至抗体的 SN-38 免疫缀合物。其中所述抗体选自 hLL1(抗

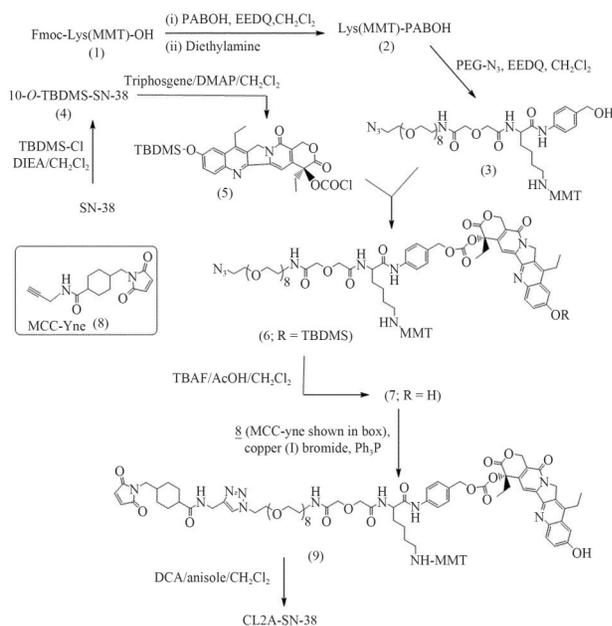


图 6 CL2A-SN-38 合成路线^[14]

Fig. 6 Synthetic Route of CL2A-SN-38

CD74)、hLL2(抗 CD22)、hRFB4(抗 CD22)、hRS7(抗 TROP-2)、hPAM4(抗 MUC5ac)、hMN-3(抗 CEACAM6)、hMN-14(抗 CEACAM5)、hMN-15(抗 CEACAM6)、hA19(抗 CD19)、hA20(抗 CD22)、hMu-9(抗 CSAp)、hL243(抗 HLA-DR)和 hIMMU31(抗 AFP),所述剂量分别为 3、4、6、8、9、10、12、16 和 18 mg·kg⁻¹。该技术方案通过优化给药方案,使抗体缀合物具备高功效和低毒性。同时,技术方案中还研究了抗体缀合物对多种癌症的治疗效果,其中 hRS7-CL2A-SN-38 对多种人类实体瘤,如上皮癌、结肠癌、乳腺癌、非小细胞肺癌、胃癌等,具有显著的治疗作用。

2.4.4 联合用药专利 Immunomedics, Inc. 在 2015 年申请了专利“抗体-药物缀合物的新辅助剂用途”(公开号 CN117138060A),公开了抗体-药物缀合物与至少一种化疗药物在癌症新辅助治疗中的用途。其中,抗体-药物缀合物中的药物为 SN-38,抗体为 hRS7;癌症类型为 TNBC;化疗药物为环磷酰胺、多柔比星和紫杉醇。通过临床试验发现,化疗药物可增强免疫缀合物特异性靶向和递送至肿瘤组织的能力,以克服肿瘤抗性,具有更好的疗效和更低的毒性。该技术方案中公开的 IMMU-132 治疗 TNBC 的效果令人鼓舞。Immunomedics, Inc. 在 11 个国家和地区布局了 18 项同族申请。

2.4.5 用途专利 由于戈沙妥珠单抗在治疗癌症方面的良好效果,自上市后,其用途方面的研究显

著增多。如 Genentech, Inc. 和 Hoffmann-La Roche Inc. 于 2021 年申请的专利 WO2021154761A1,公开了戈沙妥珠单抗作为第二给药方案在 TIGIT 拮抗剂治疗癌症中的应用。University of Tennessee Research Foundation 2022 年申请的专利 WO2022155543A1,公开了戈沙妥珠单抗在一种治疗乳腺癌的药物组合中的应用。中山大学肿瘤防治中心在 2023 年也申请了专利“IMMU-132 在制备用于治疗结直肠癌药物中的应用”。

3 结论与建议

本文通过对戈沙妥珠单抗相关专利数据进行分析,梳理了全球专利技术的分布情况,随着戈沙妥珠单抗的上市,未来几年专利申请量会呈快速上升趋势。吉利德收购原研公司后将拥有技术优势,通过对原研公司的专利布局 and 关键技术进行分析,可以了解戈沙妥珠单抗的研发历程,以及国外药企的专利布局策略,为仿制药的研发提供参考。

目前国内对戈沙妥珠单抗研究较少,核心技术受制,尚无有效的布局,一方面与研发实力不足有关,另一方面也反映国内研究机构的知识产权意识有待进一步提高。国内关注戈沙妥珠单抗的研究机构和药企可从以下几个方面布局:第一,加大研发力度,做好基础研究,以化合物为基础进行创新研发,探索类似结构的靶点药物,形成具备核心价值的化合物自主知识产权;第二,改进制备方法,探索合成工艺、中间体等成本低而收率高的绿色合成方法,为仿制药作准备;第三,从治疗方法和联合用药角度入手,研究戈沙妥珠单抗对其他各类癌症的治疗效果,造福更多癌症患者;第四,研究戈沙妥珠单抗在其他药物组合中的新用途,拓展应用范围,形成外围专利布局。

参考文献

- [1] 杨黎娜,姚雪静. 以 Trop-2 为靶标的抗肿瘤研究进展[J]. 中外医学研究, 2021, 19(2): 189-191. DOI: 10.14033/j.cnki.cfmr.2021.02.074.
- [2] 林云,张妍,陈曦. 靶向 Trop2 的抗体偶联药物治疗三阴性乳腺癌的研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2023, 50(18): 946-950. DOI: 10.12354/j.issn.1000-8179.2023.20230488.
- [3] 邵笛,余天剑,邵志敏. 三阴性乳腺癌精准治疗研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2023, 32(11): 1629-1638. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.11.001.
- [4] 李静,伍玉琳,马翠翠,等. 抗体偶联药物的研究进展[J]. 华西药学报, 2023, 38(5): 586-592. DOI: 10.13375/j.cnki.wjps.2023.05.024.
- [5] 王浩,黄佳,钟薇,等. 靶向 Trop-2 的抗体偶联药物: 戈沙妥

- 珠单抗[J]. 中国新药与临床杂志, 2023, 42(8): 498-502. DOI: 10.14109/j.cnki.xyylc.2023.08.04.
- [6] 张娣, 黎立喜, 马飞. 戈沙妥珠单抗在乳腺癌及其他实体瘤中临床应用的研究进展[J]. 癌症, 2022, 41(6): 253-258.
- [7] BARDIA A, MAYER I A, VAHDAT L T, et al. Sacituzumab govitecan-hziy in refractory metastatic triple-negative breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(8): 741-751. DOI: 10.1056/NEJMoa1814213. PMID: 30786188.
- [8] 唐炜, 刘细文. 专利分析法及其在企业竞争对手分析中的应用[J]. 现代情报, 2005, 25(9): 179-183, 186. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0821.2005.09.066.
- [9] 杨铁军. 专利分析实务手册[M]. 北京: 知识产权出版社, 2012.
- [10] 魏裕涛, 梁凯桐, 刘敏, 等. 基于专利分析法和 SWOT 模型的我国治疗胃癌中药发明专利分析[J]. 中国药房, 2020, 31(18): 2177-2184. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.18.01.
- [11] 姜月. 基于专利情报分析的中药企业发展战略研究[D]. 黑龙江: 黑龙江大学, 2023. DOI: 10.7666/d.Y4096361.
- [12] 张婷, 欧阳昭连. 基于专利分析及可视化的抗肿瘤药竞争态势研究[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(20): 2337-2345.
- [13] 王蕾, 丁永斌, 杨大为. 2 型糖尿病新靶点口服药专利分析[J]. 中国药房, 2023, 34(22): 2695-2700. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.22.02.
- [14] GOVINDAN S V, GALE J B, HOLMAN N J, et al. Antibody-SN-38 immunoconjugates with a CL2A linker: US14255508 [P]. 2014-04-17.

校稿: 李征 刘颖

本文引用格式: 王蕾, 杨大为, 曹辉. Trop-2 靶点药物戈沙妥珠单抗的全球专利分析[J]. 肿瘤药学, 2024, 14(5): 635-640. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.05.18.

Cite this article as: WANG Lei, YANG Dawei, CAO Hui. Global patent analysis of Trop-2-targeted drug sacituzumab govitecan [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2024, 14(5): 635-640. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.05.18.