

# 仿制药研发中的专利挖掘——原料药篇

原创

药事纵横

生物医药产业是一个知识高度密集的行业，有人甚至提出“做药就是做专利”。对于创新药企业确实如此，只有获得专利才能建立竞争壁垒，才能利用这些专利技术最大化的赚取垄断价值。当前国内大多数药企还是以做仿制药为主，即使国内创新药的头部玩家恒瑞医药，仿制药仍然占其业务的主要规模。但即使是做仿制药，在“仿”的同时，仍然有很多创新点，正所谓“仿创结合”才能形成仿制药企业的核心竞争力。在国家大力倡导保护知识产权就是保护创新的时代，唯有顺应时代潮流才能赢得未来。一方面我们可以通过建立企业自己的专利技术来规避原研专利实现仿制药的提前上市，另一方面我们可以形成自己的专利技术防止别人侵权。

实际工作中如何找到我们的发明点或者如何挖掘创新点申请专利保护呢？首先我们要了解一下什么是专利挖掘，专利挖掘是指从现有研发项目或技改项目中提炼出具有创新点的技术方案，并将所提炼的技术方案用专利化的语言进行描述并申请专利以获得专利保护。

仿制药的药学研究主要包括原料药、制剂和分析三大块，本文主要阐述原料药研发过程的专利挖掘。

## ■ 晶型

晶型专利可以是研发新晶型也可以是对现有晶型制备方法的改进。研发新晶型需要重视对晶体技术效果的描述，可以从溶解度、稳定性、安全性等具有优势的方面着手，侧重于成药理化性质的改进，比如相对现有药用晶型溶解度、流动性、吸湿性、储存稳定性等方面的改进。对现有晶型制备方法的改进侧重于晶型形态、粒度、流动性、纯度、操作便捷性、残留溶剂、生产成本等方面的改进。

南京正大天晴申请了雷替曲塞的新晶型专利，申请号为201611245842.9。现有技术中雷替曲塞引湿性强，极易吸潮，导致其性状发生改变以及纯度降低，给运输、储存和药物制剂带来不便。本发明提供了一种稳定的雷替曲塞新晶型克服了现有技术制备的雷替曲塞容易吸潮、稳定性差的缺陷。

浙江天宇药业申请了一种阿齐沙坦的结晶的制备方法专利，申请号为201910334815.6，请求保护了一种阿齐沙坦的结晶的制备方法。阿齐沙坦属于难溶性药物，在水中几乎不溶。对于此类难溶性药物，为了促使药物颗粒快速溶解，提高生物利用率，需要减小药物颗粒粒径。因此，阿齐沙坦的药用形式是微粉化颗粒。传统的制备微粉化的阿齐沙坦的方法是采用机械粉碎的手段，但是阿齐沙坦粉碎时热稳定性不好，在粉碎过程中会产生杂质。本发明提供了一种阿齐沙坦的结晶的制备方法，该方法操作简单，易于工业化应用，且所得到的微粉化的阿齐沙坦的结晶纯度高，热稳定性好，粒径分布可控且符合药物制剂的要求。

## ■ 关键原料中间体

原料中间体作为精细化工的重要组成部分，逐渐成为各国发展化学工业的重点与核心。最终临床使用的合格药品，都是依赖于各类高质量的医药中间体合成出来的。例如大多数沙坦类药物均是以邻-甲苯基苯腈作为关键中间体，包括氯沙坦钾、缬沙坦及厄贝沙坦等，该中间体的全球需求量巨大。发展新的原料中间体、以及现有原料中间体的制备方法专利，是对现有医药专利形式的有益补充。

南京圣鼎医药科技公司申请了一种艾地骨化醇中间体的制备方法及其中间体的专利，申请号为202011596365.7。现有技术合成艾地骨化醇过程中，需要经过很长步骤构建手性，构建手性过程中异构体很难控制，需要多步柱层析，整体收率很低，成本很高。本发明提供了一种合成艾地骨化醇中间体的路线及新颖的中间体，其起始原料易得价格便宜，通过利用起始原料D-甘露糖的手性并完美转化到关键艾地骨化醇中间体环己醇三醇衍生物，避免了合成中的手性控制，各步反应条件温和，提纯较易，操作简单，收率较高，产物手性纯度高，从而经济和高效的制备艾地骨化醇中间体，极大的缩短了生产周期，降低了生产成本，更适合工业化生产。

## ■ 药物杂质

药物研发特别是仿制药研发过程中，对药物杂质谱的关注日益增强。对于药物杂质的研究不仅可以深入的认识药物的降解途径，从而更科学的控制产品的质量，进一步的甚至可以形成自己产品的质量标准壁垒。

北京四环制药申请了名称为“一种安全性高的桂哌齐特药用组合物及其制备方法和其应用”的发明专利，专利申请号为201110006357.7，其主要保护了一种桂哌齐特药物组合物，所述药物组合物含有桂哌齐特或其药学上可接受的盐和含量不高于0.5%的桂哌齐特氮氧化物。马来酸桂哌齐特注射液是一种用于治疗心脑血管疾病的药品。由于该药的不良反应，在其药品使用说明书中明确指出，该药有引起病人白细胞减少和粒细胞缺乏的危险，建议病人在使用桂哌齐特之前，首先检查血象，并建议白细胞异常患者或者有白细胞减少药物史的患者不宜使用。这大大限制了桂哌齐特的临床使用范围，同时，也给患者带来安全隐患。北京四环制药通过研发发现，桂哌齐特纯品不会引起动物的白细胞降低，引起白细胞降低或者影响粒细胞分化和形成的物质为桂哌齐特氮氧化物，通过控制桂哌齐特中氮氧化物的量即可以提高该药品的安全性。

## ■ 原料药制备工艺

条条大路通罗马，一个化合物有多种合成方法获得是非常常见的。工艺路线的改进没有最好，只有更好。原研厂家作为先行者其更多追求的是快，以最快的速度打通工艺并将产品推向市场。后来者仿制药厂家更加看重的工艺的收率、质量、环境友好程度、操作便捷性、设备要求高低、反应条件、生产成本高低、工业化大生产难易等方面。

正大天晴申请了一件泊马度胺的制备方法专利，申请号为201610281435.7。现有技术泊马度胺生产过程危险性大，对生产设备有腐蚀性，且该方法操作复杂，步骤繁多，需对温

度精确控制，难以实现工业化生产。本发明合成路线简短，其操作简单、原料易得、降低了生产成本，适合大规模工业化生产，且可以得到性状较好的泊马度胺。

浙江华海药业申请了一种左乙拉西坦的制备方法专利，申请号为201710681337.7。左乙拉西坦在合成过程中受反应条件的影响，在反应过程中易产生左乙拉西坦酸、左乙拉西坦乙酯等，后续精制一次可以达到纯度98%的左乙拉西坦粗品。而要得到纯度大于99.5%的左乙拉西坦粗品，现有技术工序复杂，需要使用大量三乙胺，收率低，三废产生量大，成本高。本发明简化了生产流程，提高了收率，同时大大减少甚至避免在酯化过程中三乙胺的使用，降低了大量三废的排放。

## ■ 原料药生产设备

巧妇难为无米之炊，原料生产工艺的改进往往需要原料生产设备的改进，只有合适的生产设备才能支撑原料工艺的顺利实施。因此在原料工艺研发过程中常常伴随着一些设备装置的研发，这也是我们需要挖掘的发明点。

江苏恒瑞医药申请了一种干燥装置的实用新型专利，申请号为201720682631.5。对于高附加值的食品、药品，为了不破坏其活性成分，得到高质量、低残留溶剂、性能稳定的产品，通常采用冻干干燥的方式。该技术需要很低温度下进行，对装置的要求比较高，需要投入高额的装置；其次需要对冻干工艺参数进行严格把控，控制整个冻干过程。另外，冻干工艺产量受到冻干装置和冻干溶液的影响，且该技术的耗能较高。为此，该技术不太适用于工业化大生产的需要。本实用新型所开发的干燥装置，具有制造成本低、简单实用、易于清洁以及用于干燥稳定性差的物质的优点。

小结：研发的过程就是解决一个个技术问题的过程，在这个过程中我们可以采取参考借鉴、吸收改进、自行发明等方式，当研发最终达到我们预期结果时，我们就可以对该过程进行归纳总结，及时梳理挖掘发明点，然后用专利化的语言撰写专利申请书来保护我们的技术成果。仿制药市场的竞争实质上是经济实力和科技实力的竞争，只有通过制订有效的专利策略，才能从国外制药企业布下的严密的专利保护网中突出重围，进而把握主动权，在竞争激烈的仿制药市场竞争中胜出。对于基础研究和创新研究投入不足的仿制药企业如何进行专利布局？个人认为在仿的同时做好专利挖掘就是比较务实的做法，正所谓先谋一席之地，再谋发展壮大。

参考文献：

- 1、 国家知识产权局专利数据库
- 2、 药物专利的商业之道
- 3、 “固若金汤”的药物晶型专利保护，您做到了吗？
- 4、 仿制药企业专利策略

<END>

药事纵横投稿须知：稿费已上调，欢迎投稿

**药事纵横**  
技术分享 信息传递

张经理 150-0586-2516  
周经理 158-5866-7450

1-文案撰写&发布  
2-人物专访(视频&文章)  
3-会议展位/定制沙龙  
4-定制直播

#扫码关注#

各位朋友好，觉得本文对您有帮助，请随手点一下下方的在看，以便让你的朋友也能看到哦。

喜欢此内容的人还喜欢

TCR创新药：不止是TCR-T、还有TCR蛋白药  
凯莱英药闻



GLP-1R激动剂治疗神经炎症的机制和临床进展  
同写意Biotech



应酬喝酒多，化学博士认认真真告诉你，酒的那些事！  
化学科讯

