上海科学技术情报研究所
上海市前沿技术发展研究中心
技术与创新支持中心（TISC）

专利与创新

PATENT AND INNOVATION

2023 年
第 19 期

抗体偶联药物（ADC）专利态势

编者按

抗体偶联药物 Antibody-drug Conjugate(ADC)号称“魔法子弹”，由抗体、连接子和载药三部分组成，兼具抗体的高特异性和细胞毒素的高抗肿瘤活性，同时其定向释放的特性使得安全性更加可控，是目前肿瘤治疗领域的热点研究领域之一，也是竞争最为激烈的领域之一。

目前全球已经有 15 个 ADC 获批上市，在中国获批的有 7 个，2020 年 ADC 产品全球市场规模约 25 亿美元，2027 年预计将增至 276.5 亿美元。ADC 领域的巨大潜力使得国内外企业纷纷开展药品研发及专利布局,如近年来阿斯利康申请以 EGFR/C-Met 为靶点的双抗 ADC 专利，上海药物研究所申请抗人 PD-L1 和 TLR7 双靶向 ADC 专利。

笔者梳理了全球 ADC 市场前景、专利布局、专利动态、专利保护和专利运营，以及通过专利分析获得的研发启示，供读者参考。

目　录

总体态势.....4

全球 ADC 市场前景.....4

全球 ADC 专利布局.....7

专利动态.....14

阿斯利康：以 EGFR/C-Met 为靶点的双抗 ADC 专利.....14

百济神州：ADC 结构及其使用方法专利.....15

凯莱英：包含 MMAE 中间体的 ADC 专利.....16

上海药物研究所：抗人 PD-L1 和 TLR7 双靶向 ADC 专利.....17

专利保护与运营.....18

Seagen vs 第一三共的 DS-8201 专利纠纷.....18

Synaffix 与 Emergence Therapeutics 达成 ADC 技术许可.....19

专利启示.....20

在已有化合物基础上推进创新.....20

在保护期层面为管线保驾护航.....21

在各模块及其细分方向中深耕.....22

总体态势

全球 ADC 市场前景

一、全球 ADC 发展历程

ADC 药物的概念超前提出于 1900 年，但由于技术限制只能停留于理论层面。1990-2000 年间，单抗药物获得广泛的临床应用，为 ADC 药物的研究提供契机。

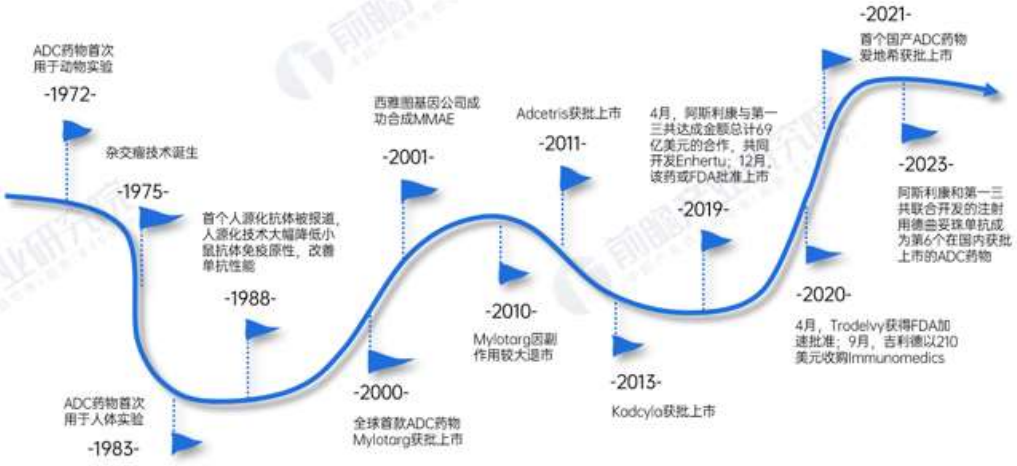

图 1 全球 ADC 发展历程

二、全球 ADC 政策环境

图 2 全球 ADC 政策环境

在生物医药领域，美国、英国、法国、日本、韩国等多个国家近年来纷纷出台相关促进政策，持续部署中长期战略发展规划。

三、全球 ADC 交易情况

据 Insight 数据库全球新药模块显示，截至 2022 年 8 月，全球已有 587 个 ADC 新药处于研发阶段，其中有 281 个已启动临床试验阶段。而 ADC 药物领域的交易也较为频发，据 Insight 数据库显示，2017 年新药交易项目为 10 项，总金额为 22.25 亿美元，而 2022 全年 ADC 新药交易项目有 30 项，总金额高达 81.17 亿美元，近年来部分 ADC 药物重大交易事件如下：

表 1 2019-2022 年全球 ADC 部分交易事件梳理

时间	授权方	项目	引进方	交易金额
2019.3	第一三共	DS-0821（HER2）	阿斯利康	首付款 13.5 亿美元+潜在里程碑款 55.5 亿美元，总额 69 亿美元
2020.7	第一三共	DS-1062（TROP2）	阿斯利康	总额 60 亿美元
2020.9	SEAGEN	LIV-1 ADC	MSD	首付款 6 亿美元+潜在里程碑款 10 亿美元+26 亿美元投资，总额 45 亿美元
2021.6	卫材	FRA ADC	BMS	首付款 6.5 亿美元+潜在里程碑款 24.5 亿美元，总额 31 亿美元
2021.8	荣昌生物	维迪西妥单抗（HER2）	SEAGEN	首付款 2 亿美元+最高 24 亿美元里程碑款；总额 26 亿美元
2022.5	科伦药业	SKB-264（TROP2）	MSD	首付款 0.47 亿美元+最高 13.63 亿美元里程碑款
2022.5	礼新医药	LM-302（CLDN18.2）	TURNING POINT	首付款 0.25 亿美元+最高里程碑付款 10 亿美元；总额 10.25 亿美元
2022.7	石药集团	SYSA1801（CLDN18.2）	ELEVATION ONCOLOGY	首付款 0.27 亿美元+1.48 亿美元研发及监管里程碑款+10.2 亿美元销售里程碑款；总额近 12 亿美元
2022.8	MERSANA	XMT-2056（HER2）	GSK	前期选择权购买购买费 1 亿美元+行使选择权最高付款 13.6 亿美元
2022.8	云顶新耀	戈沙妥珠单抗（TROP2-ADC）	IMMUNOMEDICS	首付款 2.8 亿美元，总金额 4.55 亿美元
2022.12	科伦药业	7 项 ADC	MSD	首付款 1.75 亿美金+最高 93 亿美元里程碑款；总额 94.75 亿美元

四、全球 ADC 市场规模

根据 Frost&Sullivan，ADC 的全球市场规模自 2017 年的 16 亿美元快速增长至 2021 年的 55 亿美元，年复合增长率为 35.9%，并预计于 2021 年至 2030 年仍将以 31.2%的增长率持续快速增长。

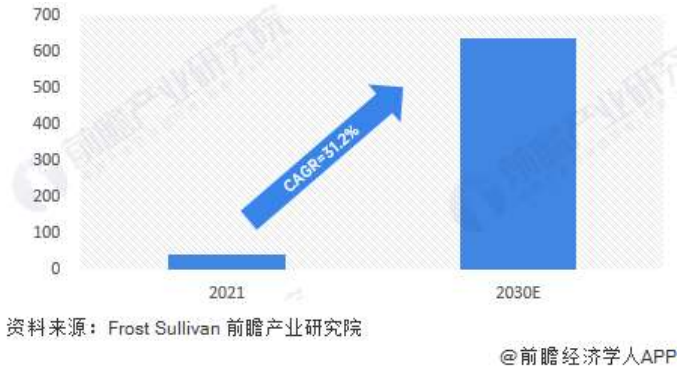

图 3 2021-2030 年全球 ADC 市场规模及预测（单位：亿美元，%）

资料来源：前瞻产业研究院 2023-04-18 新闻

全球 ADC 专利布局

自 2000 年首次批准 Gemtuzumab ozogamicin 以来，ADC 经过缓慢起步后开始加速进入全球市场。目前全球有 15 款获批上市的 ADC 药物。与小分子药物相比，ADC 的结构更加复杂，因其是由抗体通过不同的偶联方法与细胞毒性有效载荷(Payload)偶联而成，故 ADC 的专利布局也复杂得多。本文整理了截至 2023 年 4 月 1 日前已批准 ADC 的保护专利，重点关注其 Linker 和 Payload 方面的专利技术。

一、Mylotarg®(Gemtuzumab ozogamicin)

Gemtuzumab ozogamicin(图 1，Black)是第一个用于治疗急性髓性白血病的 ADC，Payload 为卡奇霉素类似物-奥佐米星。Cyanamid 公司于 1987 年提交的三项专利(US4970198、US5024948 和 US5037651)，涉及卡奇霉素增强细胞杀伤活性的方法。随后，又于 1989 年提交了两项专利，通过化学修饰引入可以抗体偶联的巯基 Linker 并制备抗体偶联物(US5053394)和 N-乙酰化以提高细胞杀伤效力(US5079233)。1993 年，将含有酰肼、巯基的不同 Linker 引入到卡奇霉素类似物中(US5606040)。1994 年，专利 US5773001 公布了与抗体偶联的各种含腙 Linker，后续于 1995 年和 1996 年申请了两项专利，涉及奥佐米星与靶向 CD33 的抗体的偶联(US5712374 和 US5714586)。2002 年，该公司更名为惠氏；2009 年，惠氏被辉瑞收购。辉瑞于 2010 年撤市 Mylotarg 后，在 2017 年提交复试申请并获 FDA 批准，自批准以来，惠氏公司仍继续申请涉及卡奇霉素衍生物的新合成方法专利(WO2007098124)。

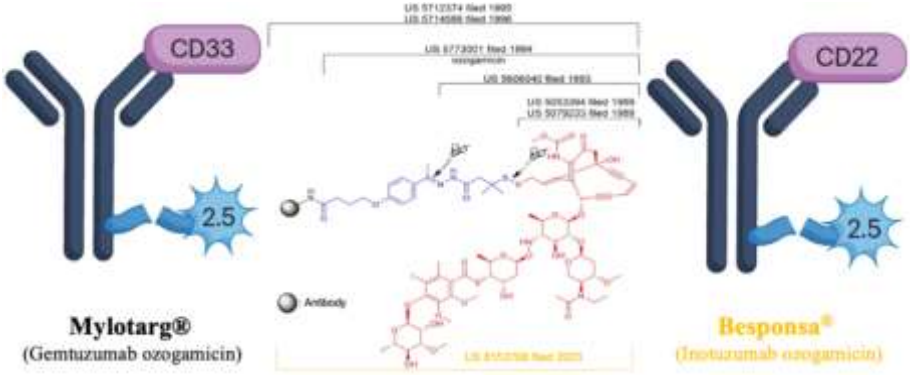

图 1　Mylotarg®，Besponsa®

二、Adcetris®(Brentuximab vedotin)

Brentuximab vedotin(图 2，Black)用于治疗霍奇金淋巴瘤和间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)，其 Payload 是 Auristatin E 的类似物，由亚利桑那州立大学的研究人员根据天然细胞毒素 Dolastatin 10 的结构衍生(US5635483)。2001 年，Seattle Genetics 的科学家设计了一种新型 Auristatin E 衍生物，称为单甲基 Auristatin E(MMAE;US6884869)。

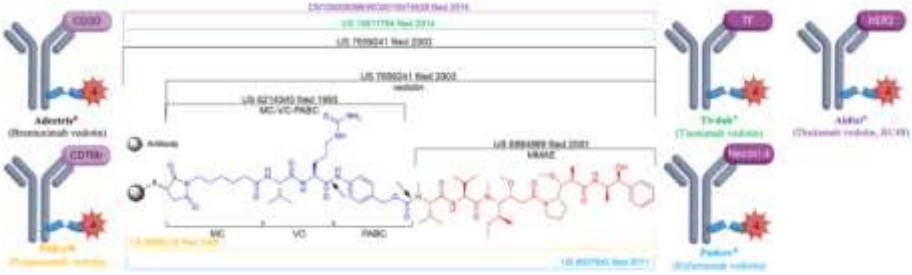

图 2 Adcetris®, Polivy®, Padcev®, Tivdak®, Aidixi®

Linker 部分涉及的专利可追溯至 1993 年，百时美施贵宝的研究人员开发出一种组织蛋白酶 B 可裂解的 Linker(US6214345)。2003 年，Seattle Genetics 提交了一项专利，涉及 MC-VC-PABC 与 MMAE 的单甲基化胺连接(US7659241)。此后，Seattle Genetics 在 2007-2010 间申请了多项 ADC 专利，涉及各种抗体、Linker 和细胞毒性 MMAE 类似物(US7745394、US7829531、US7851437、US8906376)。

三、Kadcyla®(Trastuzumab emtansine,T-DM1)

Trastuzumab emtansine(图 3，Black)用于治疗 HER2+乳腺癌。1992 年，ImmunoGen 的科研人员将亚甲基硫醇(-CH2-SH)引入到细胞毒素中，作为后续 Linker 的键合位点(US5208020 和 US5416064)。

2001 年，ImmunoGen 与 Genentech 两家公司联合提交专利，涉及了将 Emtansine 与不同的抗 HER2 抗体偶联(US7097840)。ImmunoGen 于 2004 年提交了一项关于 Trastuzumab 与 Emtansine 偶联的专利(US8088387)。随后，Genentech 和 ImmunoGen 在 2006 年至 2007 年间分别提交了涉及不同 Linker 的专利(例如 US7575748、US7989598 和 US8337856)。

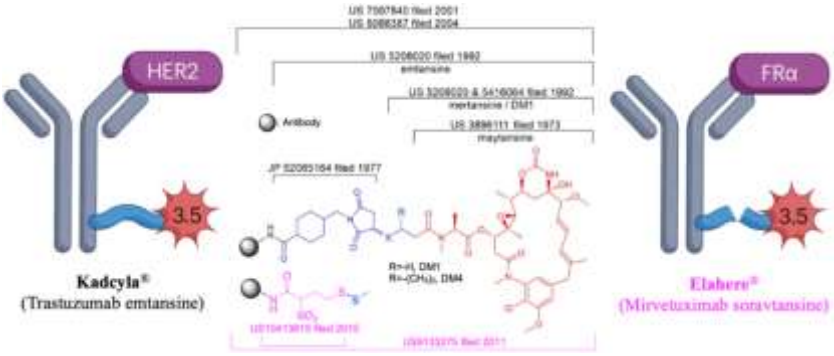

图 3 Kadcyla®，Elahere®

四、Besponsa®(Inotuzumab ozogamicin)

Inotuzumab ozogamicin(图 1，Orange)用于治疗前体 B 细胞急性淋巴细胞白血病，其 Linker-payload 部分与 Gemtuzumab ozogamicin 一致。针对 CD22 抗原的第一个 ADC 专利由 Wyeth 于 2003 年提交(US8153768)；随后，惠氏于 2012 年和 2014 年递交申请了更多抗 CD22 的 ADC 专利(US8835611 和 US9351986)。

五、Lumoxiti®(Moxetumomab pasudotox)

Moxetumomab pasudotox(图 4)由阿斯利康研发，用于治疗复发或难治性毛细管白血病(HCL)。Linker 采用 MC-VC-PABC，其专利归属同前所述(US6214345)；Payload 为假单胞菌外毒素-PE38。MedImmune 于 2011 年申请专利(WO2012015912)，公布 Moxetumomab pasudotox，后续分别于 2014 年和 2015 年就其制备生产进行了相关的专利申请(WO2014100443 和 US20150337040)。

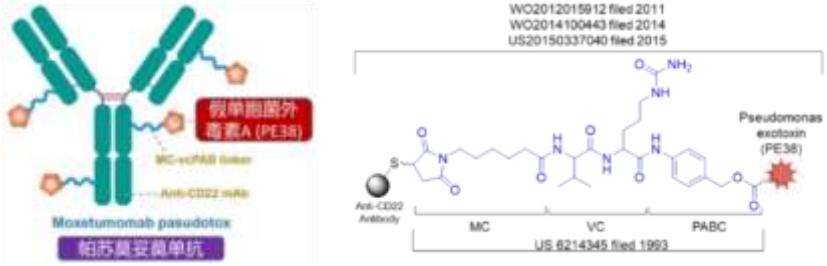

图 4 Lumoxiti®

六、Polivy®(Polatuzumab vedotin)

Polatuzumab vedotin(图 2，Orange)用于治疗弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)，其 Linker-payload 由 Seattle Genetics 于 2013 年获得专利(US7659241)，后授权给 Genentech 公司。第一个描述与 MC－VC-PABC-MMAE 偶联的抗 CD79b 的 ADC 专利由 Genentech 于 2008 年提交(US8088378)。2010 年-2018 年，Ge

nentech 申请了多项涉及与各种 Linker-Payload 偶联的抗 CD79b 的 ADC 专利(US8545850、US8691531、US9896506 等)。

七、Padcev®(Enfortumab vedotin)

Enfortumab vedotin(图 2，Blue)是第一个用于治疗实体瘤-尿路上皮癌-的 ADC 药物。Linker-payload 的专利归属同前(US7659241)。Seattle Genetics 和 Agensys 于 2011 提交关于 Vedotin 与抗 Nectin-4 抗体的专利(US8637642)。随后，两家公司在 2013 年至 2020 年间联合提交了多份具有不同类型 Linker-payload 的 ADC 的相关专利(US9078931、US9314538 和 US20210283268)。

八、Enhertu®(Trastuzumab deruxtecan)

Trastuzumab deruxtecan(图 5)用于治疗 HER2+乳腺癌和胃癌，其细胞毒素是 Exatecan/DX-8951f。Exatecan 由第一制药公司于 1995 年设计合成(US5658920)。第一制药公司还与药物输送系统研究所合作，于 1997 年申请了一项专利，涉及甘氨酸-甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸(GGFG)以及许多短肽 Linker(US6436912)。

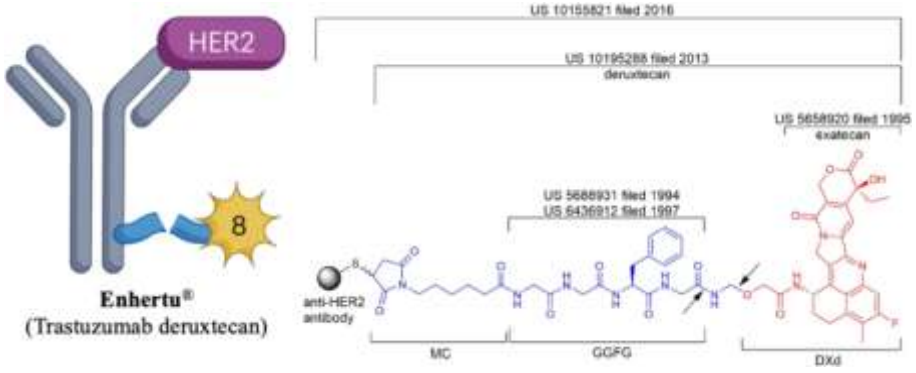

图 5　Enhertu®

2005 年，第一制药公司与三共公司合并，成立第一三共公司。2013 年，第一三共提交了一项专利，涉及含有各种 Linker-payload 的抗 CD30 和抗 CD33 的 ADC(US10195288）。2016 年，第一三共提交专利申请，涉及一种 ADC，含有与 Deruxtecan 偶联的抗 HER2 抗体(US10155821)。随后，于 2016-2019 年提交了多项关于 Trastuzumab deruxtecan 的专利。2019 年，第一三共和阿斯利康达成合作，共同开发 Trastuzumab deruxtecan。

九、Trodelvy®(Sacituzumab govitecan)

Sacituzumab govitecan(图 6)用于治疗三阴性乳腺癌，其 Payload 为 7-乙

基-10-羟基喜树碱(SN-38)，其相关专利于 1982 年申请(US4473692)。

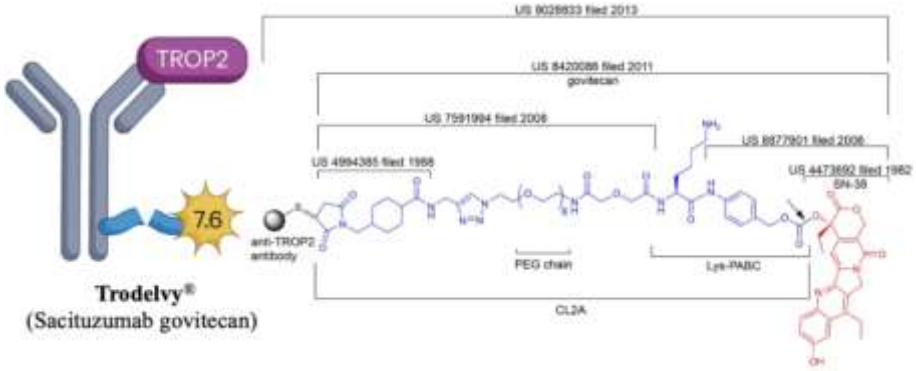

图 6 Trodelvy®

关于 Linker 的专利可追溯至 1988 年，雅培实验室报道的 Linker—马来酰亚胺-亚甲基-环己基羰基部分—可将蛋白质连接到抗体(US4994385)。2008 年，Immunomedics 产生了 CL2A Linker 的前体(US7591994)。2009 年，组织蛋白酶 B 可裂解的苯丙氨酸-赖氨酸二肽被整合到 Linker 中(US8268317)，但由于该 Linker 导致 ADC 活性下降，该设计被放弃。2011 年，在 PABC 间隔子旁边引入了组织蛋白酶 B 耐受的赖氨酸残基，形成了 CL2A Linker(US8420086)。

随后，Immunomedics 于 2013 年提交了涉及与 Govitecan 偶联的抗 TROP2 的 ADC 专利(US9028833)，并在 2014-2018 间持续申请专利，主要涉及 Govitecan 制备 ADC 的改进方法(US9107960、US9226973、US9375489 等)。

十、Blenrep®(Belantamab mafodotin)

Belantamab mafodotin(图 7)用于治疗多发性骨髓瘤(MM)，其 Payload 为单甲基 Auristatin F(MMAF)，是 Teikoku 公司 1994 年报道的合成细胞毒素 Auristatin F 的类似物(US5767237)。

2004 年，Seattle Genetics 的科学家设计了一种 Auristatin F 类似物，使其具有单甲基化氨基部分，可作为 Linker 引入位点(US7662387)。同年，研究人员将 MC Linker 连接到 MMAF 上，产生 MC-MMAF，也被称为 Mafodotin(US7498298)。随后，2007 年的专利中描述了各种 MMAF 类似物，包括具有两个羧基的 MMAF 衍生物(US7745394)。

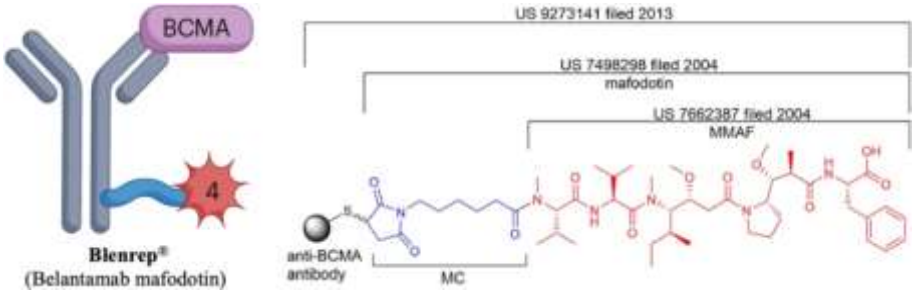

图 7 Blenrep®

GSK 于 2013 年提交了关于 Mafodotin 偶联的靶向 B 细胞成熟抗原(BCMA)的 ADC 专利(US9273141)，并在 2015-2020 间提交了多项关于含有各种 Linker-payload 的 BCMA 靶向的 ADC 专利(US20160193358、US20180147293、US20200197529)。

十一、Akalux®(Cetuximab Sarotalocan Sodium)

Akalux(图 8)由 Rakuten Medical 研发，用于治疗不可切除的局部晚期或复发性头颈癌。该药物靶向 EGFR，其毒素为 IRDye700。其中关于 Payload-IRDye 700 的专利可追溯至 US62206774、US62006790，专利公布了其制备方法。

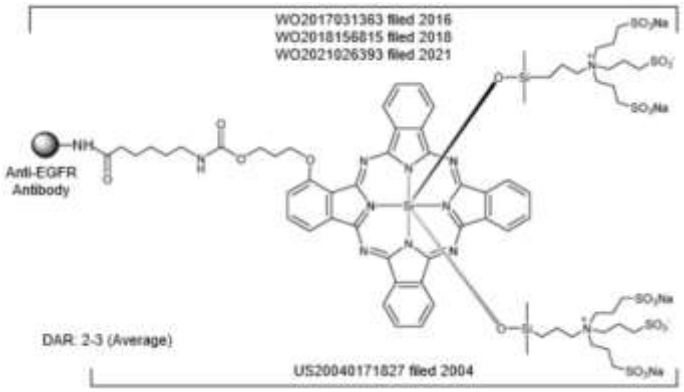

图 8 Akalux®

Rakuten 于 2016 年提交关于 Cetuximab Sarotalocan 的专利申请(WO2017031363)，提供了制造偶联物的方法。2018 年，Rakuten 对光免疫治疗进行进一步优化，包括联合用药(WO2018156815)。2020 年，Rakuten 就 Cetuximab 与 IRDye700 偶联位点的选择对活性的影响申请了专利(WO2021026393)。

十二、Zynlonta®(Loncastuximab tesirine)

Loncastuximab tesirine(图 9)由 ADC Therapeutics 研发，用于治疗大 B 细胞淋巴瘤。该 ADC 的 Payload 是天然吡咯并苯二氮卓(PBD，葸霉素)细胞毒素

的合成二聚体，其中 PBD 是从链霉菌中分离出来并于 1964 年得到鉴定(US3361742)。1999 年，Spirogen 研究人员申请了二聚 PBD 专利(US7049311、US7067511 和 US7265105)。

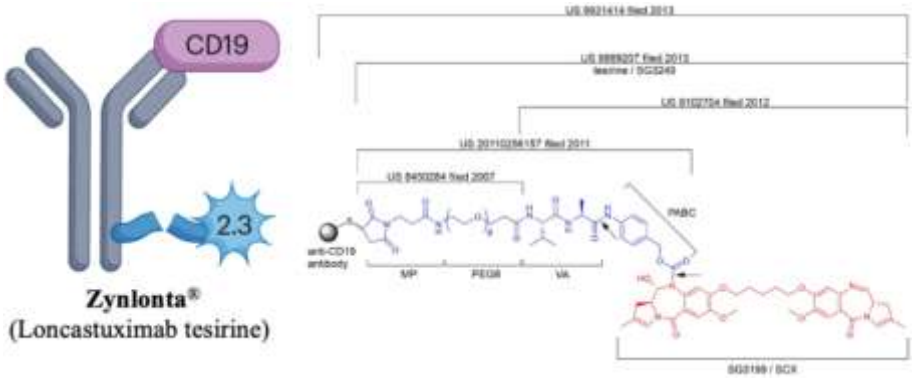

图 9 Zynlonta®

关于 MP-PEG8 Linker，苏黎世大学研究人员在 2007 年就报道了连接子(US8450284)；关于 VA-PABC Linker，Seattle Genetics 公司则于 2006 年在其带有多柔比星 Payload 的 ADC 中予以报道。

2013 年，阿斯利康子公司 MedImmune 收购了 Spirogen，并与 ADC Therapeutics 合作，共同提交了一项专利，涉及一种带有与 Tesirine 偶联的抗 CD19 抗体的 ADC(US9931414)，后续获批上市。随后，MedImmune 于 2014 年提交了描述二聚 PBD 类似物新偶联位点的专利(US10188746)，并于 2018 年提交了具有新 PBD 类似物的新型抗 CD19 ADC 的专利(US10780181)。

十三、Aidixi®(Disitamab Vedotin,RC48)

Disitamab Vedotin(图 2，Purple)是由荣昌生物研发的中国首个原创 ADC，用于治疗胃癌、尿路上皮癌。荣昌生物于 2015 年申请专利(CN105008398A/WO2015074528)公开 Disitamab vedotin。

十四、Tivdak®(Tisotumab vedotin)

Tisotumab vedotin(图 2，Green)用于治疗宫颈癌，其 Linker-payload 部分(Vedotin)如前所述。Genmab 于 2014 年提交了第一个针对 ADC 的专利，涉及 Vedotin 与靶向组织因子的抗体偶联(US10617764)，经临床试验后获批上市。

十五、Elahere®(Mirvetuximab soravtansine,IMGN853)

Mirvetuximab soravtansine(图 9，Pink)用于治疗叶酸受体α(FRα)阳

性、铂类耐药的上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌(PPC)。IMGN853 的 Linker-Payload 为 sulfo-SPDB-DM4(Soravtansine)，其中 sulfo-SPDB 由 ImmunoGen 在专利 US10413615 中公布。ImmunoGen 于 2011 提交关于 Soravtansine 与抗 FRα 抗体偶联的专利(US9133275/CN103037900)。

根据专利的 20 年寿命期，部分 Payload 的专利应该已经/即将到期。预计未来几年将有更多 ADC 获得批准，其中一些会采用全新的或改进的 Linker-payload 技术。打算将其 ADC 商业化的公司应该注意，在利用专利 Linker 和 Payload 技术时必须避开专利雷区，同时也要对自身专利进行迭代/衍生、提早布局等，延长自己 ADC 的市场独占期。

资料来源：药时代 2023-07-18 新闻

专利动态

阿斯利康：以 EGFR/C-Met 为靶点的双抗 ADC 专利

2023 年 AACR 会议上，随着以 EGFR/C-Met 为靶点的 AZD9592 临床前数据公布，阿斯利康的双抗 ADC“以 TOPi 作为 payload，C-Met 端亲和力比 EGFR 端高 15 倍，以及 DAR 值似乎为 6”的设计，逐渐公开在大众视野。而 2023 年 6 月 15 日随着专利 US20230183358A1 地公开，该分子地神秘面纱正在一步步被揭开。

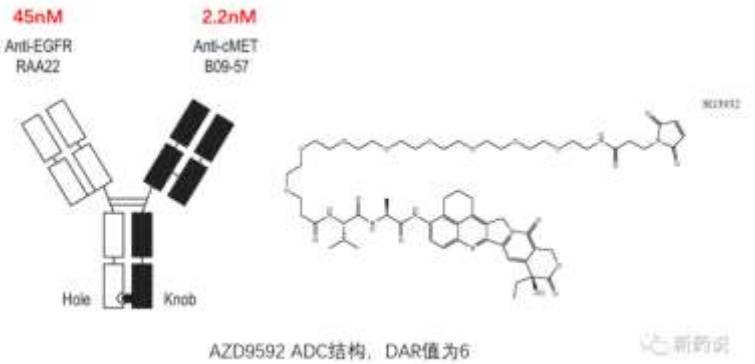

图 1 AZD9592 ADC 结构

在该专利中，EGFR 和 C-Met 的抗体是自己筛选的，均采用全人源噬菌体库

进行抗体筛选的技术。C-Met 筛选的原则是，以能最大阻断 C-Met 及其配体 HGF 的结合为原则，选能最大阻断配体的那个抗体。EGFR 筛选的原则是，以和人、猴 EGFR 均交叉的抗体筛选为原则，选和人、猴 Elisa 结合均不错的抗体。抗体筛选好之后，均再进行一轮免疫原性降低的优化，C-Met 筛选的抗体命名为 BO9-57；EGFR 筛选的抗体低亲和力的命名为 RAA22，高亲和力的命名为 QD6。

双抗重链防错配用的 KIH 结构，轻-重防错配用的 Duetmab 技术。C-Met 端：为了防止重-重链错配，做了 Knob 突变（T366W),；为了防止轻-重链错配，轻链用 Kappa 恒定区，首先突变掉原本存在的 C219-C214 链间二硫键，增加一对 F126C-S121C 链间二硫键；EGFR 端：为了防止重-重链错配，做了 Hole 突变（T366S, L368A and Y407V)；为了防止轻-重链错配，轻链用 Lambda 恒定区。另外，为了稳定重链配对，同时增加正确配对率，重链-重链间增加一对 S354 in Knob—Y349C in Hole 的改造；为了更进一步的基于 Cys 定点偶联考虑，采用了 Thiomab 的技术，在 Fc 原本 S239 的位置做了 C239 插入突变的改造。

资料来源：医药速览 2023-06-26 新闻

百济神州：ADC 结构及其使用方法专利

近日百济神州 ADC 专利（WO2023125530）公开，该专利中百济神州披露了其 ADC 药物设计思路。根据百济神州 ADC 专利，其 ADC 技术主要针对第一三共技术平台中毒素 Dxd、以及释放单元 GGFG 进行改造优化，技术平台确定性高，有望最大程度保留有效性；目前百济神州已根据上述技术布局了 B7H3、CEA 等 ADC 产品。对比来看百济神州 ADC 与第一三共 DXd 系列 ADC 药物具有较为相似的结构：

（1）接头部分均为 Mc 接头；

（2）释放单元均在 GGFG 结构基础上进行优化，其在第一个甘氨酸的羰基 α 位引入一个亲水性基团以增加分子亲水性；

（3）payload 均为依喜替康类似物，区别在于百济神州在 Dxd 酰胺 α 位引入一个基团（例如亚甲基羟基），或者用一个环状烷烃替换原有的亚甲基（例

如四元环）。

目前百济神州已在 ADC 领域布局多个药物，包括两款自研产品 B7H3-ADC、CEA-ADC，以及从映恩生物引进的 B7H4-ADC 和从 Zymeworks 引进的 HER2 双抗 ADC ZW49；目前 B7H3-ADC、CEA-ADC、B7H4-ADC 均在临床前阶段，即将进入临床开发阶段。

资料来源：安信证券 2023-08-06 新闻

凯莱英：包含 MMAE 中间体的 ADC 专利

ADC 药物的抗体种类是无限的，而毒素的种类是有限的，一甲基澳瑞他汀 E Monomethyl auristation E（MMAE;SGD-1010;CAS:474645-27-7）就是应用最为普遍的一类毒素化合物，广泛用作细胞毒性成分制作抗体偶联药物以治疗癌症。

现有公开的 MMAE 的合成方法都采用需要去甲麻黄碱作为起始原料，但是去甲麻黄碱属于国家一类易制毒化合物无法广泛应用。因此，本领域技术人员亟需研制一种无需使用去甲麻黄碱作为起始原料的 MMAE 的合成方法。

凯莱英申请了一项名为“MMAE 关键中间体的制备方法、MMAE 的制备方法和抗体偶联药物”的发明专利（CN116239513A），该专利于 2023 年 8 月 18 日获得授权。

该发明提供了一种 MMAE 关键中间体的制备方法、MMAE 的制备方法和抗体偶联药物。该 MMAE 关键中间体的制备方法包括：步骤 S1，将 D-丙氨酸类化合物和 N,O-二烷基羟胺盐在碱性环境下进行缩合反应，得到第一产物；步骤 S2，将第一产物上的 R1 脱除，得到第二产物；步骤 S3，将第二产物与吡啶烷基羧酸化合物进行缩合偶联反应，得到第三产物；步骤 S4，将第三产物与苯基类化合物进行偶联反应，得到第四产物；步骤 S5，将第四产物进行选择性还原，得到 MMAE 关键中间体；应用该发明的技术方案，采用廉价易得的商业化原料为起始原料来合成 MMAE 关键中间体，避免了去甲麻黄碱直接参与反应，为 MMAE 提供了一种合成的新方法。

资料来源：壹专利 2023-08-18

上海药物研究所：抗人 PD-L1 和 TLR7 双靶向 ADC 专利

PD-1/PD-L1 免疫检查点阻断疗法(ICB)对许多癌症类型有效，但其存在响应率低以及耐药复发的问题，因此，确定合适的治疗策略提高疗效是肿瘤免疫治疗领域的重要任务。

Toll 样受体(TLR)是先天免疫重要靶点，主要表达在抗原呈递细胞(APC)以及自然杀伤细胞(NK)上，TLR 激动剂可有效激活 APC，增加吞噬功能和抗原呈递功能进而促进 T 细胞激活，发挥肿瘤抑制作用。此外，TLR 激动剂应用到肿瘤免疫中，有望将冷肿瘤变热，解决单免疫检查点抑制剂响应率低等问题。

抗体小型化是抗体基因工程领域的研究方向之一，纳米抗体，即重链单域抗体 VHH，是骆驼科动物(骆驼、大羊驼、羊驼及其近亲物种)缺失轻链的天然重链抗体的可变区，是目前已知的天然存在的结合抗原的最小单位。与单克隆抗体相比，纳米抗体具有更优越的肿瘤靶向性和稳定性，可实现药物的靶向递送从而实现精准治疗。

综上，本领域急需开发一种新型、有效的抗人 PD-L1 纳米抗体和 TLR7 偶联药物。

上海药物研究所申请了一项名为“抗人 PD-L1 和 TLR7 双靶向纳米抗体偶联药物及其在抗肿瘤中的应用”的发明专利（CN116763936A），该专利于 2023 年 9 月 19 日公开。

发明公开了抗人 PD-L1 的纳米抗体及其衍生蛋白用于抗肿瘤治疗的用途和方案，并且公开了新型抗人 PD-L1 和 TLR7 双靶向纳米抗体药物偶联物及其衍生分子的设计、制备和鉴定方案及其在抗肿瘤治疗中的作用。该发明的抗人 PD-L1 和 TLR7 双靶向纳米抗体药物偶联物可发挥显著的抗肿瘤药效。

资料来源：壹专利 2023-09-19

专利保护与运营

Seagen vs 第一三共的 DS-8201 专利纠纷

2023 年 10 月 18 日，第一三共发布新闻稿，宣布德克萨斯州地方法院就第一三共与 Seagen 公司专利纠纷案作出修正终审判决，要求第一三共从 2022 年 4 月 1 日至 2024 年 11 月 4 日向 Seagen 公司支付 DS-8201（Enhertu）销售额 8%的专利使用费。许可费截止日期 2024 年 11 月 4 日为涉案专利 10808039 的到期日。

此前，法院还根据陪审团的裁决，要求第一三共向 Seagen 公司支付 4180 万美元的赔偿金。

这起纠纷案要追溯到 15 年前的一次授权合作。

2008 年 7 月，Seagen 授予第一三共在 ADC 中使用其细胞毒素和接头技术的许可，两家公司就此开展合作。根据协议，由第一三共提供抗体化合物，Seagen 提供连接子技术，双方在共同研发期间对技术上的改进，Seagen 有权获得这部分专利。

后来，由于 ADC 药物的研发没有太大进展，这次合作于 2015 年终止，但二者都没有停止对 ADC 药物的研发。截至目前，Seagen 推出了 3 款 ADC 药物上市，第一三共则推出了 ADC 重磅炸弹 DS-8201。

2019 年 3 月，第一三共与阿斯利康就 DS-8201 达成 69 亿美元的合作，11 月 Seagen 便一纸诉状将第一三共告上了公堂。

在诉状中，Seagen 认为第一三共对新版连接子进行了改进是“换汤不换药”，且这个版本的连接子也应该由双方共享，第一三共则回应为其自主研发。

为此，双方展开了旷日持久的拉锯战。

2022 年 4 月，一审第一三共败诉；

2022 年 7 月，二审第一三共败诉；

2022 年 8 月，终审第一三共胜诉；

2023 年 10 月，修正终审第一三共败诉。

DS-8201 是第一三共最重磅的 ADC 产品之一，在头对头试验中完胜罗氏同靶点 ADC 药物 Kadcyla。但似乎每一款畅销药都逃不开专利纠纷，因为专利所有者有权对后来者分一杯羹。

资料来源：药智头条 2023-10-19 新闻

Synaffix 与 Emergence Therapeutics 达成 ADC 技术许可

Synaffix 和 Emergence Therapeutics 宣布，两家公司就 ADC 专利技术达成了一项高达 3.6 亿美元的许可协议。根据该协议，Synaffix 将专有的 ADC 技术包括 GlycoConnect™、HydraSpace™和 SYNtecan E™有效载荷连接子平台（linker-payload）授权给 Emergence，以支持 Emergence 开发特定靶标的 ADC 药物。

Emergence 将通过 Synaffix 授权的技术开发其主导项目下一代 Nectin-4 ADC 和其他肿瘤 ADC。作为回报，Synaffix 将有资格获得高达 3.6 亿美元的预付款和里程碑付款，以及商业销售的特许权使用费。

此外，协议指出，Synaffix 将负责生产与其专有技术密切相关的 ADC 组件，Emergence 将负责 ADC 的研究、开发、制造和商业化。

Synaffix 首席执行官 Peter van de Sande 表示：“这次合作标志着 Synaffix 的一个重要里程碑，因为这是第 10 家 ADC 药企获得我们的创新 ADC 技术平台许可。我们曾多次基于我们专有的技术帮助合作伙伴开发一流的 ADC，我们很高兴 Emergence 选择 Synaffix 作为其长期 ADC 技术合作伙伴，并期待与 Emergence 进一步的密切合作，一起建立他们的 ADC 候选管线组合。”

粗略估计，截止到目前，Synaffix 凭借 ADC 技术授权获得了数十亿美金的收入，而这些成绩的取得源于 Synaffix 优秀的技术平台，值得一提的是，Synaffix 在 2020 年世界 ADC 奖颁奖典礼上荣获“最佳 ADC 平台技术”类别大奖。

资料来源：医麦客 2022-09-11 新闻

专利启示

在已有化合物基础上推进创新

回顾 ADC 的发展历程可以发现，不同于传统创新化药、生物药的开发思路，企业开发 ADC 药物大多是站在“前人”的肩膀上推进的。

包括目前最受关注的明星选手优赫得（Enhertu，DS-8201a），第一三共最初开发时抗体端序列参照的是当时专利已过期的来自罗氏的曲妥珠单抗，偶联的毒素则是其自主开发的一种新型的拓扑异构酶 I 抑制剂（DX-8951f）的衍生物（DXd）。

去年，C.S.Brian Chia 在 ChemMedChem 发表的一篇专利综述文章描述了 2021 年底前 FDA 批准的 11 款 ADC 药物的专利布局情况。可以发现，其中很多产品的毒素选用的是诸如 DXd、DM1、SN38 等这些专利申请非常早期的化合物。

可以看出，完全自主同时开发全新的抗体、连接子和毒素并非多数 ADC 公司的开发策略，事实上，只要能够创造出出乎意料的差异性，即使用相同靶点的抗体，用已知的毒素+连接子也能获得专利授权。

“直接应用一些已有的抗体、连接子、毒素作为自己 ADC 产品的部分结构，优势是可以借鉴这些结构之前的临床前或临床数据，企业在成药性和研发成功率上可以有更高的预期。”恒瑞医药知识产权部生物药专利总监曲凯表示。

“但另一方面，正因为使用了已有结构，企业需要通过全面的尽职调查来明晰侵权风险，如分子结构、适应症、药物联用、给药方案等方面。如果当前仍有一些专利尚在审查中，则对公司专利部门提出了更高的要求，需要合理评估在审专利获得授权的可能性、保护范围和期限。”曲凯在加入恒瑞医药前，有多年医药专利审查员的工作经历。

对于抗体部分，国内药企可以关注专利权已经终止或专利权临近终止的抗体，在细胞表面抗原靶标数量有限的前提下，那些在临床上广泛使用的抗体药物尤应重点关注。抗体是 ADC 药物设计的起点，也是影响 ADC 药物疗效和毒性的基础性因素之一。高靶向性、最小免疫原性、糖基化修饰、抗体依赖性细胞

毒性（ADCC）、抗体依赖性细胞吞噬（ADCP）、补体依赖性细胞毒性（CDC）等均为抗体选择之初的重点考量因素。

对于连接子部分，自行开发是一个研发路径，下文将予以讨论。还有一个较为稳妥的路径是采用经过临床验证的连接子或连接子+载药，尤其是专利已经到期或者专利未布局中国的专利值得重点关注，如 Genmab 的连接子 MC+VC+PABC+MMAE 的结构。

对于载药部分，除 DXd、DM1、SN38、MMAE、MMAF 等专利权已经终止或临近终止的化合物外，临床上已经作为成熟的化疗药物使用的化合物在研发立项初期可以纳入尝试，以初步验证效果。

资料来源：医谷 2023-03-10 新闻/研发客 2023-07-21 新闻

在保护期层面为管线保驾护航

相较于美日欧企业，部分国内药企在 ADC 领域的专利布局习惯于将载药+连接子+抗体一次性申请和公开，放弃采用优先权路径，也不针对 ADC 的三个模块在整体战略的基础上分开布局。此种做法的益处是费用相对较低，但弊端在于，无法为管线做好专利生命周期管理，一旦专利到期，管线再无壁垒。头部药企针对 ADC 药物的专利布局采用的是分模块分别布局，战略上再行整合，有些药物实际的专利保护期远长于 20 年。优先权日虽然不是专利保护期的起算日，但采用优先权规则可以在专利保护期和丧失新颖性创造性之间达成平衡，在某种意义上，是对专利保护期的变相延长。优先权制度的另一显见益处是，避免管线过早公开。

按照中国现行专利法和审查指南的相关规定，自优先权日起最长 32 个月内，PCT 专利申请可以进入中国，这对处于起步阶段的 Biotech 公司而言，是难得的管线验证期。32 个月的时间足以让企业从 ADC 药物的设计开始获得初步的临床前试验数据，充分利用好 PCT 规则，能够为企业的研发争取更长的时间考虑专利的全球布局。

Bolar 例外为主流法域所认可和接受。在中国，法律豁免了药企在研发阶段的专利侵权责任，因此，利用好 Bolar 例外规则也可以为企业研发节省更多等

待的时间。

资料来源：医谷 2023-03-10 新闻

在各模块及其细分方向中深耕

创新是医药企业应该具备的基因内核，“老药新用”是一种创新，沿着既有路径更深地挖掘更是一种创新。ADC 药物研发领域是一片广阔的蓝海，深邃的海洋能够容纳企业深入地挖掘。

以连接子模块为例，连接子分为可切割连接子和不可切割连接子，而可切割连接子又可分为化学可切割连接子和酶可切割连接子。酶可切割连接子又可分为酶激活连接子、硫酸酯酶可切割连接子、半乳糖苷酶可切割连接子、β-葡萄糖醛酸酶敏感连接子等；化学可切割连接子可进一步细分为谷胱甘肽敏感的二硫键连接子、酸敏感可裂解连接子，每一个细分领域均可以深深挖掘。

再以载药为例，除了“老药新用”外，ADC 头部药企同时也在研发新的载药或在“老药”基础上进行改构。如隐粘菌素（Cryptomycins，CR）是一个具有抗肿瘤活性的六元大环二肽家族，但在有效剂量下，毒性是临床不能接受的。Genetech 的研发人员通过将苯转化为苄胺以解决这一问题。载药的改构不仅涉及改构后的药物是否能与靶标结合，也涉及偶联过程中的诸多技术细节，在某些情形下，改构的平台技术可能已经专利化。

对于抗体模块，有两条路径可以选择。一是探寻新的适合作为 ADC 药物靶标的新的靶点，这也是诸多跨国药企矢志不渝的方向；另一路径，是在靶点有限的现实环境中，争取研发出 best-in-class 的新惊喜。无论哪一条道路，对于国内药企来说，都是一条艰辛的道路。

但共性的一点是，任何一个模块任何一个细分方向的深入挖掘，企业在研发立项前均应做好充分的专利检索，避免重复研发，更应避免研发成果落入竞争企业的专利权范围内。研发的竞争是技术的竞争，其本质是时间、效率和信息获取能力的竞争。

资料来源：医谷 2023-03-10 新闻

地址：上海市永福路 265 号
邮编：200031
编辑：李嘉欣
责编：路炜
编审：林鹤
电话：021-64455555
邮件：istis@libnet.sh.cn
网址：www.istis.sh.cn