

金杜律师事务所
KING & WOOD
MALLESONS

北京市朝阳区东三环中路1号
环球金融中心办公楼东楼18层 邮编：100020

18th Floor, East Tower, World Financial Center
1 Dongsanhuan Zhonglu
Chaoyang District
Beijing, 100020
P.R. China

T +86 10 5878 5588
F +86 10 5878 5566/5599

www.kwm.com

日期：2024.10.23

致：北京华昊中天生物医药股份有限公司

自：北京市金杜律师事务所

关于：北京华昊中天生物医药股份有限公司美国知识产权尽职调查意见书

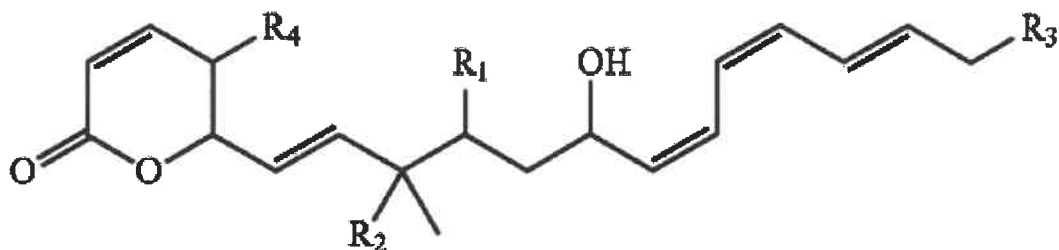
北京市金杜律师事务所（以下简称“金杜”或“我方”）受北京华昊中天生物医药股份有限公司（以下简称“公司”）的委托，为公司提供其在美国的知识产权尽职调查，包括：1）对公司通过申请、转让或许可等在美国获得的专利、商标、域名、著作权等知识产权资产的法律状态、来源、权属、诉讼等信息进行核查；2）核查公司董监高、主要技术人员与公司主营业务相关的美国知识产权情况，并判断是否存在影响公司主营业务方面的情形。在上述调查内容基础上，我方出具本知识产权尽职调查意见书。本意见书的调查截至日期为2024年5月31日。

一、知识产权资产核实

1.1 专利权

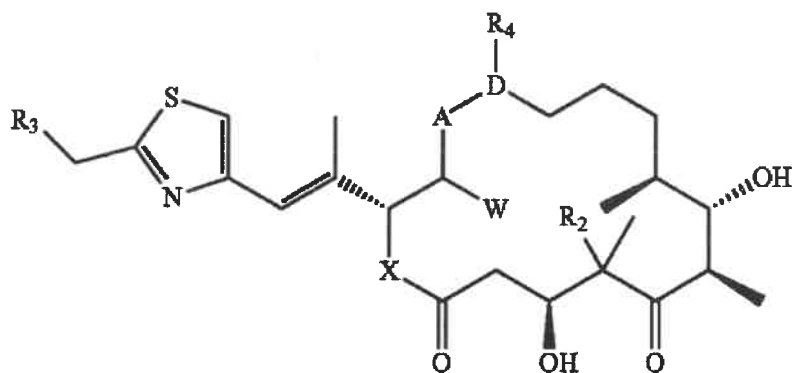
经公司提供的信息以及我方进行的独立检索，公司当前一共拥有 3 项授权美国专利以及 4 项正在申请中的美国专利申请，上述专利资产清单及状态详见附件一（北京华昊中天生物医药股份有限公司美国知识产权资产清单）。其中：

专利号为 US8623912B2 的美国授权专利的申请日为 2009 年 4 月 3 日，经专利保护期延长(PTA)后的专利到期日为 2030 年 6 月 15 日。其专利名称为“Fostriecin derivatives and the pharmaceutical uses thereof”（福司曲星衍生物及其药用用途），涉及具有以下通式结构的福司曲星衍生物：



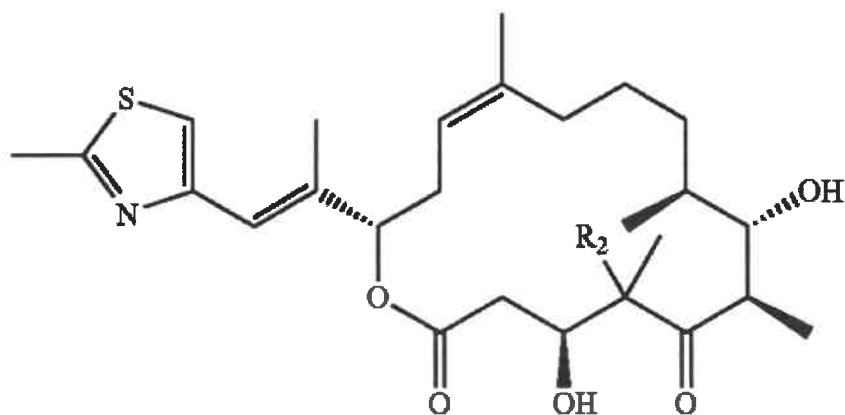
鉴于上述福司曲星衍生物的结构不同于优替德隆，该授权专利保护的技术主题与公司的优替德隆管线并不相关。其原始申请人为北京华昊中天生物技术有限公司以及大连理工大学，经 2022 年 5 月 20 日提交的专利权人变更申请，当前唯一专利权人为北京华昊中天生物医药股份有限公司。该专利目前处于授权有效状态。

专利号为 US8895590B2 的美国授权专利的申请日为 2010 年 12 月 17 日，专利到期日为 2030 年 12 月 17 日。其专利名称为“Epothilone compounds, preparation method and use thereof”（埃坡霉素化合物、其制备方法和用途），涉及具有以下通式结构的埃坡霉素化合物：



该授权专利保护的埃坡霉素化合物为优替德隆的结构类似物，但并不不同于优替德隆，因此与公司的优替德隆管线并不直接相关。其原始申请人为唐莉，经 2021 年 10 月 11 日提交的专利权人变更申请，当前唯一专利权人为北京华昊中天生物医药股份有限公司。该专利目前处于授权有效状态。

专利号为 US10980782B2 的美国授权专利的申请日为 2017 年 2 月 6 日，专利到期日为 2037 年 2 月 6 日。其专利名称为“De-epoxidized epothilone derivative preparation, preparation of same and use thereof in the treatment of tumor”（脱环氧埃坡霉素衍生物制剂、制备及其治疗肿瘤的应用），涉及采用包含以下脱环氧埃坡霉素化合物的药物制剂治疗患者肿瘤的方法：



该授权专利保护的脱环氧埃坡霉素化合物的药物制剂与公司的优替德隆管线相关。其原始申请人为北京华昊中天生物技术有限公司和成都华昊中天药业有限公司，经 2021 年 9 月 22 日提交的专利权人名称变更申请，当前专利权人为北京华昊中天生物医药股份有限公司和成都华昊中天药业有限公司。该专利目前处于授权有效状态。

公开号为 US20230041956A1 的美国专利申请的申请日为 2021 年 4 月 8 日，专利公开

日期为 2023 年 2 月 9 日。其专利申请名称为 “Utidelone semi-hydrated single crystal and preparation method therefor and use thereof” (优替德隆半水合物单晶及其制备方法与应用), 涉及优替德隆化合物的半水合物的单晶形式, 与公司的优替德隆管线相关。其原始申请人为北京华昊中天生物医药股份有限公司和成都华昊中天药业有限公司, 目前不存在申请人变更事项。该专利申请目前处于审查阶段。

公开号为 US20230340550A1 的美国专利申请的申请日为 2021 年 7 月 24 日, 专利公开日期为 2023 年 10 月 26 日。其专利申请名称为 “Recombinant bacteria for producing de-epoxidized epothilone B and use thereof” (生产脱环氧埃坡霉素 B 的重组菌及其用途), 涉及用于发酵生产脱环氧埃坡霉素 B 的重组纤维堆囊菌以及由此生产脱环氧埃坡霉素 B 的方法, 与公司的优替德隆管线相关。其原始申请人为北京华昊中天生物医药股份有限公司和成都华昊中天药业有限公司, 目前不存在申请人变更事项。该专利申请目前处于审查阶段。

公开号为 US20230048901A1 的美国专利申请的申请日为 2021 年 9 月 2 日, 专利公开日期为 2023 年 2 月 16 日。其专利申请名称为 “Solid oral formulation of utidelone” (优替德隆的固体口服制剂), 涉及包含优替德隆、其药学上可接受的盐、溶剂化物或酯为活性成分, 并且还包含药用辅料的口服制剂, 与公司的优替德隆管线相关, 但与公司已上市的优替德隆注射液涉及不同的剂型。其原始申请人为北京华昊中天生物医药股份有限公司和成都华昊中天药业有限公司, 目前不存在申请人变更事项。该专利申请目前处于审查阶段。

公开号为 US20240108579A1 的美国专利申请的申请日为 2022 年 7 月 1 日, 专利公开日期为 2024 年 4 月 4 日。其专利申请名称为 “Utidelone liposome composition, and preparation method therefor and use thereof” (优替德隆脂质体组合物及其制备方法和用途), 涉及包含优替德隆、磷脂以及任选的甾醇的脂质体组合物, 与公司的优替德隆管线相关, 但与公司已上市的优替德隆注射液涉及不同的配方/剂型。其原始申请人为成都华昊中天药业有限公司, 目前不存在申请人变更事项。该专利申请目前处于审查阶段。

上述 7 件已授权或公开的美国专利/专利申请的相关证明文件请参见附件二 (公司 7 件已授权或公开美国专利的证明文件)。针对上述专利的法律状态 (含各种相关日期信息)、来源、权属等核查事项, 我方未发现存在问题。

1.2 商标权

公司反馈其在美国没有已注册商标，经我方独立检索，亦未发现相关商标信息。

1.3 著作权

无

1.4 域名

无

二、知识产权相关诉讼

公司反馈其在美国没有任何进行中或已结束的涉及知识产权的纠纷、诉讼（包括作为起诉方和应诉方）、仲裁、调查、处罚或其他行政/司法决定。

经我方独立检索，亦未发现如前所述的知识产权相关诉讼、纠纷信息。

三、公司董监高、主要技术人员与公司主营业务相关的美国知识产权情况

公司反馈与其技术研发相关的公司董监高、主要技术人员包括唐莉、邱荣国、张成、孔日祥等四人。通过对四人简历进行确认，其前雇主包括威斯康星大学、KOSAN 生命科学有限公司（Kason Biosciences Inc）、大连理工大学、中山大学、加利福尼亚大学旧金山分校、美国恩尼克斯生物制药公司、加州大学伯克利分校、Panomics 公司、成都制药厂、四川宝兴制药有限公司、成都信立邦生物制药有限公司。

此外，公司的主营业务涉及以优替德隆为代表的埃坡霉素类微管抑制剂。

在此基础上，我们在 IncoPat 专利数据库中检索以上述四人之一作为发明人且以上述四人之一或者其前雇主作为申请人的、技术主题涉及埃坡霉素类化合物的美国专利，共发现 15 项美国专利，具体专利信息详见附件三（公司董监高、主要技术人员与公司主营业务相关的美国专利列表）。

在上述 15 项美国专利中，有 14 项专利已失效，因此不会对公司主营业务产生影响。对于另外 1 项授权有效的专利（US8895590B2），其为唐莉作为申请人申请并获得授权的美国专利，其专利权人目前已变更为北京华昊中天生物医药股份有限公司，属于公司自有

专利，因此也不会对公司主营业务产生影响。

综上，针对公司董监高、主要技术人员与公司主营业务相关的美国知识产权情况，我方经核实未发现存在对公司主营业务产生影响的情形。

四、重要声明

1、公司已向我方保证和承诺，其已提供我方为出具本报告所必需的、真实的、完整的电子或复印材料；其所提供资料上的签字/或印章均真实、有效；其所提供的电子或复印材料与正本或原件完全一致；其所提供的资料文件均为真实、准确、完整、无虚假记载、误导性陈述及重大遗漏。我方根据公司提供的资料和与公司的沟通情况，结合官方公开信息（例如国家知识产权局公开数据库（中国及多国专利审查信息查询）、USPTO 官网、美国诉讼查询网站、药智数据库等）以及 IncoPat 商用专利数据库、智慧芽专利数据库核实知识产权资产以及公司董监高、主要技术人员的专利申请情况，给出相关结论。

2、我方仅根据公司提供的相关资料对其美国知识产权事项发表法律意见，并不涉及有关财务会计、审计、内部控制等非我方律师专业事项。

3、本意见书仅供公司在港股上市之目的使用。未经我方及我方律师/专利代理师的书面同意，公司及其他任何法人、非法人组织或个人不得将本报告用作任何其他目的。

北京市金杜律师事务所

附件一：公司美国知识产权资产清单

附件二：公司 7 件已授权或公开美国专利的证明文件

附件三：公司董监高、主要技术人员与公司主营业务相关的美国专利列表

日期：2024.10.23

致：北京华昊中天生物医药股份有限公司

自：北京市金杜律师事务所

关于：北京华昊中天生物医药股份有限公司优替德隆管线技术美国 FTO 分析意见书

北京市金杜律师事务所（以下简称“金杜”或“我们”）受北京华昊中天生物医药股份有限公司（以下简称“客户”）的委托，对其优替德隆管线技术（以下简称“目标技术”）在美国范围内的自由实施（FTO, Freedom to Operate）风险展开调查（以下简称“本项目”），并基于调查结果出具本 FTO 分析意见书。本意见书的调查截止日期为 2024 年 5 月 31 日。

总体而言，针对目标技术，我们在本项目中发现了 0 项高风险专利、0 项中风险专利、0 项低风险专利、以及 16 项代表性的无风险专利。针对相应风险专利的具体分析参见意见书正文部分。

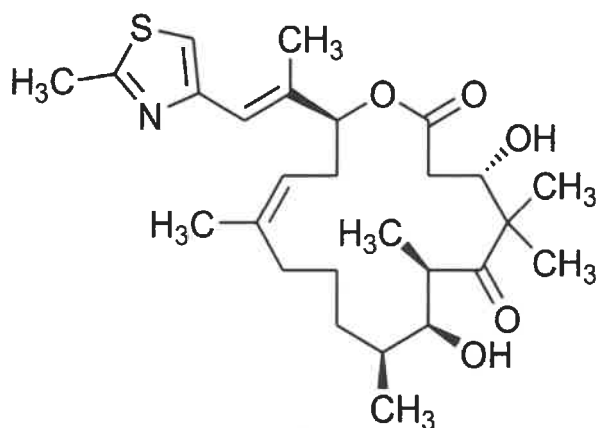
需要声明的是，虽然我方已经竭尽所能地进行了检索和分析，但鉴于当前检索工具自身的局限性和可靠性，目前的检索不能完全排除漏掉某些相关文献的可能，检索结果仅供客户参考。如客户发现有我方未检索到的文献，敬请提供给我方，我方将尽快对本意见书进行补充完善。

目录

一、目标技术信息确定.....	3
二、分析方法.....	4
2.1 检索数据库.....	4
2.2 检索策略和检索结果.....	4
三、具体侵权风险分析.....	5
3.1 高风险专利.....	5
3.2 中风险专利.....	6
3.3 低风险专利.....	6
四、总体结论.....	32

一、目标技术信息确定

基于客户提供的背景资料、针对尽职调查问卷反馈的技术信息以及我们通过药智数据库等平台进行的关于药品临床和审评/审批信息的检索，我们确认目标技术涉及的活性化合物优替德隆是一种埃坡霉素衍生物，可促进微管蛋白聚合，并稳定微管结构，其具体化学结构式如下：



分子式为：(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,16*S*)-4,8-二羟基-5,5,7,9,13-五甲基-16-[(1*E*)-1-甲基-2-(2-甲基-4-噻唑基)-乙烯基]-十六烷氧杂环-13*Z*-烯-2,6-酮内酯。

优替德隆为客户采用基因工程菌经过微生物发酵生产所得，通过组合合成生物技术开发了相应的基因工程菌。鉴于优替德隆的分子结构较为复杂，客户在上述生产过程并不涉及化学合成工艺路线。

客户围绕优替德隆的已上市产品为优替德隆注射液，其包含优替德隆作为活性成分，并包含丙二醇、聚氧乙烯(35)蓖麻油和无水乙醇作为辅料，注射液性状为无色至淡黄色澄明黏稠液体，针对的适应症为联合卡培他滨适用于既往接受过至少一种化疗方法的复发或转移性乳腺癌患者（既往的化疗方法应包含一种蒽环类或紫杉类药物）。

此外，客户处于临床试验/药品注册阶段的药物剂型还涉及优替德隆胶囊；针对的适应症还涉及胰腺癌、前列腺癌、软组织肉瘤、结直肠癌、晚期实体瘤、晚期非小细胞肺癌等肿瘤类型；涉及的临床探索性联用药物还包括多柔比星、环磷酰胺、奥沙利铂、PD-1药物等。

现基于以上目标技术信息，对其美国范围内的自由实施风险进行检索分析。

二、分析方法

2.1 检索数据库

本项目的自由实施风险分析采用的数据库为 IncoPat 商用专利数据库以及 STN 数据库。IncoPat 专利数据库收录了全球范围内已公开的专利，且支持多种检索手段（关键词、分类号、申请人等）的自由组合以及检索结果的自选方式导出，能够满足包括 FTO 分析在内的各种专利分析需求；STN 数据库能够对全球范围内的专利和非专利文献中出现的化合物结构式、CAS 号等进行全面检索，同时支持多种检索手段和检索结果的组合分析。此外，基于项目实际需求，我们还在 google patent、Global Dossier 等数据库中进行了补充检索以进一步避免漏检风险专利的风险。

2.2 检索策略和检索结果

2.2.1 检索方向

基于我们对目标技术的理解以及对潜在风险专利的保护主题预估，确定了针对以下两检索方向进行专利检索：

- 1) 针对优替德隆的制备工艺、原型化合物、晶型、盐型、制剂、药物组合以及适应症等进行基于关键词/分类号的检索；
- 2) 针对优替德隆及其类似化学结构进行基于结构式/CAS 号的结构检索。

2.2.2 检索式和检索结果

在上述 2.2.1 项确定的检索方向基础上，针对方向 1) 制定以下检索式在 IncoPat 专利数据库中进行检索：

Tiabc=(优替德隆 or 优替德龙 or Utidelone or 乌替地龙 or 优替地龙 or 埃坡霉素 or 埃博霉素 or UTD-1 or 优替帝 or Epothilone or 埃坡西龙)

检索截止日期：2023 年 12 月 28 日；

检索文献量：898（含美国专利以及尚未失效的 PCT 专利（未来可能进入美国），已

合并申请号（同时具有专利公开和专利公告的专利计为一项）并已去除失效专利和期限届满专利），具体的检索结果详见附件 1。

针对方向 2）在 STN 数据库中进行结构检索，具体的检索式和检索结果详见附件 2。

检索截止日期：2024 年 1 月 3 日；

检索文献量：285（含美国专利以及尚未失效的 PCT 专利，已合并申请号（同时具有专利公开和专利公告的专利计为一项））。

在此基础上，对上述 1183（898+285）项专利的公开内容、保护范围和法律状态进行逐一分析，筛选出可能涵盖目标技术的相关授权或在审风险专利，由此排查相应侵权风险。

三、具体侵权风险分析

在本报告中，将各风险专利的风险等级归为以下四类：

风险等级	含义
高风险	已经授权的专利，且权利要求保护范围涵盖目标技术
中风险	尚未授权的专利申请，公开的权利要求涵盖目标技术，且基于当前信息难以确定其后续能否授权以及潜在授权范围是否依旧涵盖目标技术
低风险	尚未授权的专利申请，公开的权利要求涵盖目标技术，但基于当前信息可以确定其后续难以授权或者潜在授权范围不再涵盖目标技术
无风险	公开或授权的权利要求并未涵盖目标技术的专利或专利申请

通过对以上第二部分检索得到的全部专利进行分析和比对，我们最终筛选出 0 项高风险专利、0 项中风险专利、0 项低风险专利以及 16 项代表性的无风险专利。以下将对所述专利进行逐一具体分析。

3.1 高风险专利

在检索得到的全部专利中，未发现已经授权，且保护范围涵盖目标技术的高风险专利。

3.2 中风险专利

在检索得到的全部专利中，未发现公开的权利要求涵盖目标技术，且基于当前信息难以确定其后续能否授权以及潜在授权范围是否依旧涵盖目标技术的中风险专利。

3.3 低风险专利

在检索得到的全部专利中，未发现公开的权利要求涵盖目标技术，但基于当前信息可以确定其后续难以授权或者潜在授权范围不再涵盖目标技术的低风险专利。

3.4 无风险专利

以下表 1 汇总了本项目中发现的 16 项代表性无风险专利。所述代表性无风险专利的权利要求保护范围并未涵盖目标技术，但与目标技术具有一定的相似性。若客户未来针对目标技术进行技术调整或开发，需避免调整或开发后的技术落入所述专利的保护范围内。

表 1 代表性无风险专利

编号	公开号/公告号	申请人/专利权人	申请日	公开日/公告日	当前法律状态	风险排除原因
1	US7955824B2	Kosan Biosciences Inc	2008/5/9	2011/6/7	授权有效	目标技术不涉及化学合成
2	US8410305B2	Kosan Biosciences Inc	2008/11/12	2013/4/2	授权有效	目标技术不涉及化学合成
3	US8618085B2	Kosan Biosciences Inc	2005/3/15	2013/12/31	授权有效	目标技术制剂中不包含 PEG400
4	US8956657B2	Bind Therapeutics Inc	2013/4/12	2015/2/17	授权有效	目标技术不涉及其限定的共聚物纳米颗粒
5	US11925659B2	Cyclo Therapeutics Inc	2019/10/24	2024/3/12	授权有效	目标技术适应症不包括阿尔茨海默病
6	US8673949B2	Bristol Myers Squibb Co	2011/6/1	2014/3/18	授权有效	目标技术适应症不包括阿尔茨海默病
7	US20190321361A1	Acetylon Pharmaceuticals Inc	2017/10/27	2019/10/24	审查中	目标技术不涉及其限定的联用药物

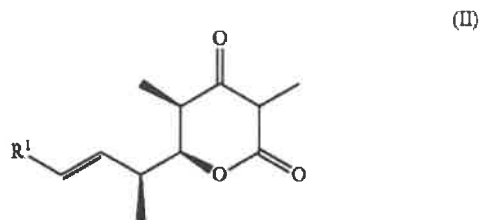
8	US2021035358 5A1	Cornell University	2019/9/6	2021/11/ 18	审查中	目标技术不涉及其限定的联用药物
9	US7312237B2	Bristol Myers Squibb Co	2002/3/5	2007/12/ 25	授权有效	目标技术优替德隆化合物与其结构不同
10	US7172884B2	Bristol Myers Squibb Co	2003/9/2 2	2007/2/6	授权有效	目标技术优替德隆化合物与其结构不同
11	US7238816B2	Hoffmann La Roche Inc	2006/4/7	2007/7/3	授权有效	目标技术优替德隆化合物与其结构不同
12	US7767432B2	Bristol Myers Squibb Co	2007/1/3 1	2010/8/3	授权有效	目标技术菌株与之不同
13	US7872145B2	Bristol Myers Squibb Co	2007/5/2 5	2011/1/1 8	授权有效	目标技术优替德隆化合物与其结构不同
14	US9198893B2	Galera Labs LLC	2009/5/2 2	2015/12/ 1	授权有效	目标技术不涉及其限定的联用药物
15	US8299088B2	Threshold Pharmaceuticals Inc	2009/6/1 2	2012/10/ 30	授权有效	目标技术不涉及其限定的联用药物
16	US10683288B2	The Trustees Of Columbia University In The City Of New York	2016/7/2 2	2020/6/1 6	授权有效	目标技术优替德隆化合物与其结构不同

以下将对上述无风险专利的具体信息以及风险排除原因进行具体分析。

3.4.1 US7955824B2

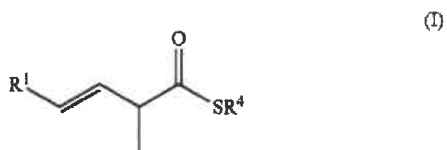
US7955824B2 为 Kosan Biosciences Inc 于 2008 年 5 月 9 日申请的美国发明专利，其发明名称为“Methods of making epothilones”（中文翻译：埃坡霉素的制备方法）。该专利申请于 2011 年 6 月 7 日获得授权，目前处于授权有效状态。授权的独立权利要求 1 如下：

1. A method for the preparation of a compound of formula (II):



wherein R^1 is H, unsubstituted lower alkyl, or substituted lower alkyl;

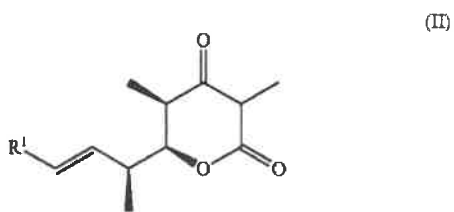
the method comprising the steps of growing a host cell comprising a polyketide synthase in a medium comprising a thioester of formula (I)



wherein R^4 is C_1 - C_{10} alkyl; or R^4 is $CH_2CO_2R^6$, wherein R^6 is lower alkyl; or R^4 is $CH_2CH_2NH(CO)R^5$, wherein R^5 is C_1 - C_{10} alkyl, under conditions wherein the polyketide synthase converts the thioester of formula (I) into the compound of formula (II).

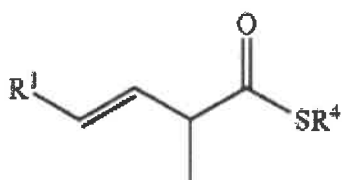
中文翻译如下:

1. 式 (II) 化合物的制备方法:



其中 R^1 为 H, 未取代的低级烷基或取代的低级烷基;

该方法包括在包含式(I)的硫酯的培养基中培养包含聚酮化合物合酶的宿主细胞的步骤



其中 R^4 为 C_1 - C_{10} 烷基；或 R^4 为 $CH_2CO_2R^6$ ，其中 R^6 为低级烷基；或 R^4 是 $CH_2CH_2NH(CO)R^5$ ，其中 R^5 是 C_1 - C_{10} 烷基，在聚酮合酶将式(I)的硫酯转化为式(II)的化合物的条件下。

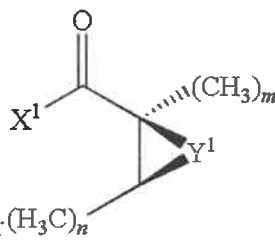
通过阅读该专利说明书可知，式(II)化合物为制备埃坡霉素类化合物的合成中间体之一，以其为反应原料通过化学合成即可得到埃坡霉素类化合物。然而，鉴于目标技术中优替德隆为客户采用基因工程菌经过微生物发酵生产所得，在生产过程并不涉及化学合成工艺路线，因此也不会涉及制备该中间体化合物并以此为基础化学合成优替德隆。因此，该专利授权的权利要求保护范围并未涵盖目标技术，不会导致目标技术在美国的商业化实施存在侵权风险。

综上所述，我们认为该专利为本报告中的无风险专利。然而，客户未来若针对优替德隆的生产工艺进行调整（例如引入化学合成路线），需避免调整后的技术落入该专利的保护范围内。

3.4.2 US8410305B2

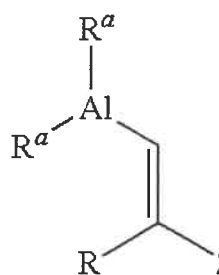
US8410305B2 为 Kosan Biosciences Inc 于 2008 年 11 月 12 日申请的美国发明专利，其发明名称为“Intermediates and methods for the preparation of epothilones”（中文翻译：埃坡霉素的中间体及制备方法）。该专利申请于 2013 年 4 月 2 日获得授权，目前处于授权有效状态。授权的独立权利要求 1 如下：

1. A method for the preparation of an epothilone intermediate, said method comprising: a)

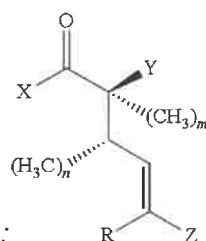


contacting a compound having the formula: $(H_3C)_n$ wherein the subscripts n and m are each independently 0 or 1, indicating the absence or presence of methyl groups at the respective positions; X^1 is a member selected from the group consisting of OR^1 , $N(R^2)_2$ and $N(R^2)OR^1$; wherein R^1 is selected from the group consisting of H , lower alkyl, a carboxylic acid protecting group and a hydroxy protecting group, and each R^2 is independently selected from the group consisting of H , lower alkyl and an amino protecting group; Y^1 is a member selected from

the group consisting of O and NR^4 , wherein R^4 is selected from the group consisting of H, lower alkyl and an amino protecting group; with an alane reagent having the formula:



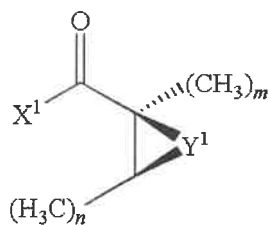
wherein each R^a is independently selected from lower alkyl and cycloalkyl; R is a member selected from the group consisting of vinyl, allyl, 2-buten-1-yl and 3-trimethylsilylprop-2-yn-1-yl; and Z is a member selected from the group consisting of CH_3 and



CF_3 ; to provide a compound having the formula: R Z wherein the subscripts n and m are each independently 0 or 1, indicating the absence or presence of methyl groups at the respective positions; X is a member selected from the group consisting of CH_3 , OR^1 , $N(R^2)_2$ and $N(R^2)OR^1$; wherein R^1 is selected from the group consisting of H, lower alkyl, a carboxylic acid protecting group and a hydroxy protecting group, and each R^2 is independently selected from the group consisting of H, lower alkyl and an amino protecting group; Y is a member selected from the group consisting of OR^3 and NHR^4 , wherein R^3 is selected from the group consisting of H, lower alkyl and a hydroxy protecting group, and R^4 is selected from the group consisting of H, lower alkyl and an amino protecting group; Z is a member selected from the group consisting of CH_3 and CF_3 ; and R is selected from the group consisting of vinyl, allyl, 2-buten-1-yl and 3-trimethylsilylprop-2-yn-1-yl.

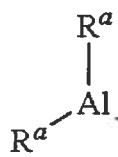
中文翻译如下:

1. 一种制备埃坡霉素中间体的方法, 所述方法包括: a) 使具有下式的化合物:

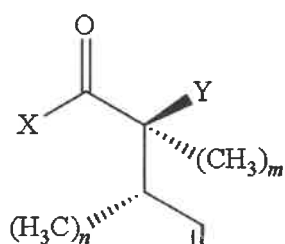


, 其中下标 n 和 m 各自独立地为 0 或 1, 表示在相应位置上不存在或存

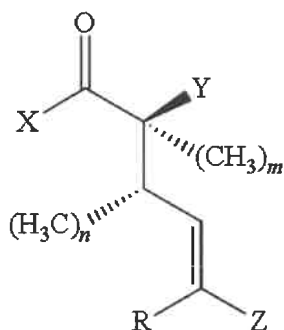
在甲基; X^1 是选自下组的成员: OR^1 , $n(R)^2_2$ 和 $N(R^2)OR^1$; 其中 R^1 选自 H , 低级烷基, 羧酸保护基和羟基保护基, R^2 独立地选自 H , 低级烷基和氨基保护基; Y^1 是选自 O 和 NR^4 的成员, 其中 R^4 选自 H , 低级烷基和氨基保护基; 接触具有下式的铝烷试剂:



其中每个 R^a 独立地选自低级烷基和环烷基; R 选自乙烯基, 烯丙基, 2-丁烯-1-基和 3-三甲基甲硅烷基丙-2-炔-1-基; 以及 Z 是选自 CH_3 和 CF_3 ; 以提供具有下式



的化合物: R Z , 其中下标 n 和 m 各自独立地为 0 或 1, 表示在相应位置上不存在或存在甲基; X 是选自 CH_3 , OR^1 , $N(R^2)_2$ 和 $N(R^2)OR^1$; 其中 R^1 选自 H , 低级烷基, 羧酸保护基和羟基保护基, R^2 独立地选自 H , 低级烷基和氨基保护基; Y 是选自下组的成员: OR^3 和 NHR^4 其中 R^3 选自 H , 低级烷基和羟基保护基, R^4 选自 H , 低级烷基和氨基保护基; Z 是选自 CH_3 和 CF_3 ; 以及 R 选自乙烯基, 烯丙基, 2-丁烯-1-基和 3-三甲基甲硅烷基丙-2-炔-1-基。



通过阅读该专利说明书可知, R Z 为制备埃坡霉素类化合物的合成中间体之一, 以其为反应原料通过化学合成即可得到埃坡霉素类化合物。然而, 鉴于目标技术中优替德隆为客户采用基因工程菌经过微生物发酵生产所得, 在生产过程并不涉及化学合成工艺路线, 因此也不会涉及以上述反应原料制备该中间体化合物并以此为基础化学合成优替德隆。因此, 该专利授权的权利要求保护范围并未涵盖目标技术, 不会导致目标技术在美国的商业化实施存在侵权风险。

综上所述，我们认为该专利为本报告中的无风险专利。然而，客户未来若针对优替德隆的生产工艺进行调整（例如引入化学合成路线），需避免调整后的技术落入该专利的保护范围内。

3.4.3 US8618085B2

US8618085B2 为 Kosan Biosciences Inc 于 2005 年 3 月 15 日申请的美国发明专利，其发明名称为“Therapeutic formulations of desoxyepothilones”（中文翻译：脱氧埃坡霉素的治疗制剂）。该专利申请于 2013 年 12 月 31 日获得授权，目前处于授权有效状态。授权的独立权利要求 1 如下：

1. A pharmaceutical composition comprising a homogeneous solution of a desoxyepothilone together with a pharmaceutically acceptable carrier, wherein said pharmaceutically acceptable carrier comprises ethanol at between about 40% and about 70%, glycerol at between about 5% and about 15%, PEG 400 at between about 10% and about 40%, and polysorbate 80 at between about 5% and about 15%, wherein said desoxyepothilone is present at between about 0.1 mg/mL and about 100 mg/mL, and wherein the pharmaceutical composition provides physically and chemically stable solutions before and after dilution into aqueous medium.

中文翻译如下：

1. 一种药物组合物，其包含脱氧埃坡霉素与药学上可接受的载体的均匀溶液，其中所述药学上可接受的载体包含约 40% 至约 70% 的乙醇、约 5% 至约 15% 的甘油、约 10% 至约 40% 的 PEG 400、以及约 5% 至约 15% 的聚山梨醇酯 80，其中所述脱氧埃坡霉素以约 0.1mg/mL 至约 100mg/mL 存在，并且其中所述药物组合物提供在稀释至水介质之前和之后的物理和化学作用稳定的溶液。

经核实，该专利权利要求中限定的辅料类型与上市产品优替德隆注射液中的辅料类型并不相符。此外，经客户确认，客户在美国拟商业化产品的制剂中也不会包含上述权利要求中明确限定的 PEG400。因此，该专利授权的权利要求保护范围并未涵盖目标技术，不会导致目标技术在美国的商业化实施存在侵权风险。

综上所述，我们认为该专利为本报告中的无风险专利。然而，客户未来若针对优替德隆的制剂配方进行调整（例如引入 PEG400 等上述权利要求限定的辅料类型），需避免调整后的技术落入该专利的保护范围内。

3.4.4 US8956657B2

US8956657B2 为 Bind Therapeutics Inc 于 2013 年 4 月 12 日申请的美国发明专利，其发明名称为“Stable formulations for lyophilizing therapeutic particles”（中文翻译：用于冻干治疗颗粒的稳定制剂）。该专利申请于 2015 年 2 月 17 日获得授权，目前处于授权有效状态。授权的独立权利要求 1 如下：

1. A reconstituted lyophilized pharmaceutical composition suitable for parenteral administration comprising: A 10-100 mg/mL concentration of polymeric nanoparticles in an aqueous medium; wherein the polymeric nanoparticles comprise: a poly(lactic acid)-block-poly(ethylene)glycol copolymer or poly(lactic)-co-poly(glycolic acid)-block-poly(ethylene)glycol copolymer, and an antineoplastic agent; 4 to 6 weight percent sucrose or trehalose; and 7 to 12 weight percent hydroxypropyl β -cyclodextrin.

中文翻译如下：

1. 一种适于胃肠外给药的重构冻干药物组合物，其包含：在水介质中的浓度为 10-100mg/ml 的聚合物纳米颗粒；其中所述聚合物纳米颗粒包含：聚（乳酸）-嵌段-聚（乙烯）二醇共聚物或聚（乳酸）-共-聚（乙醇酸）酸-嵌段-聚（乙烯）二醇共聚物，和抗肿瘤剂；4-6 重量%蔗糖或海藻糖；以及 7-12 重量%的羟丙基-环糊精。

经核实，目标技术中的上市产品优替德隆注射液以及处于临床试验/药品注册阶段的优替德隆胶囊均不涉及上述权利要求限定的包含聚合物纳米颗粒的重构冻干药物组合物。此外，客户确认其拟商业化的优替德隆产品也不会包含浓度为 10-100mg/ml 的聚（乳酸）-嵌段-聚（乙烯）二醇共聚物或聚（乳酸）-共-聚（乙醇酸）酸-嵌段-聚（乙烯）二醇共聚物纳米颗粒。因此，该专利授权的权利要求保护范围并未涵盖目标技术，不会导致目标技术在美国的商业化实施存在侵权风险。

综上所述，我们认为该专利为本报告中的无风险专利。然而，客户未来若针对优替德

隆的制剂类型/配方进行调整，需避免调整后的技术落入该专利的保护范围内。

3.4.5 US11925659B2

US11925659B2 为 Cyclo Therapeutics Inc 于 2019 年 10 月 24 日申请的美国发明专利，其发明名称为“Methods for treating alzheimer's disease”（中文翻译：用于治疗阿尔茨海默病的方法）。该专利申请于 2024 年 3 月 12 日获得授权，目前处于授权有效状态。授权的权利要求 1 和 24 如下：

1. A method of treating Alzheimer's disease in a human patient suffering from Alzheimer's disease comprising administering an effective amount of a hydroxypropyl beta-cyclodextrin composition.

24. The method according to claim 1, further comprising administering a second therapeutic agent selected from the group consisting of donepezil, rivastigmine, galantamine, memantine, verubecestat, solanezumab, bapineuzumab, aducanumab, tideglusib, epothilone D and ABBV-8E12.

中文翻译如下：

1. 一种治疗患有阿尔茨海默病的人类患者的阿尔茨海默病的方法，包括施用有效量的羟丙基β-环糊精组合物。

24. 根据权利要求1所述的方法，其进一步包括施用选自多奈哌齐、卡巴拉汀、加兰他敏、美金刚、维鲁贝司他、索拉珠单抗、巴皮尼珠单抗、aducanumab、tideglusib、埃博霉素D和 ABBV-8E12 组成的组的第二治疗剂。

经核实，目标技术中的上市产品优替德隆注射液中并不包含羟丙基β-环糊精。此外，经客户确认，虽然其商业开发中的优替德隆制剂可能会包含羟丙基β-环糊精，但是其药物适应症仅限定肿瘤类疾病，当前并未扩展至阿尔茨海默病。因此，该专利授权的权利要求保护范围并未涵盖目标技术，不会导致目标技术在美国的商业化实施存在侵权风险。

综上所述，我们认为该专利为本报告中的无风险专利。然而，客户未来若针对优替德隆的制剂配方/适应症进行调整，需避免调整后的技术落入该专利的保护范围内。

3.4.6 US8673949B2

US8673949B2 为 Bristol Myers Squibb Co 于 2011 年 6 月 1 日申请的美国发明专利,其发明名称为 “Use of epothilone D in treating Tau-associated diseases including Alzheimer's disease”(中文翻译:埃坡霉素 D 在治疗 Tau 相关疾病(包括阿尔茨海默病)中的用途)。该专利申请于 2014 年 3 月 18 日获得授权,目前处于授权有效状态。授权的独立权利要求 1 如下:

1. A method of treating Alzheimer's Disease comprising administering a therapeutically-effective amount of epothilone D to a patient in need of treatment thereof, wherein the cumulative monthly dose of epothilone D administered to the patient is from about 0.01 mg/m² to about 5 mg/m².

中文翻译如下:

1. 一种治疗阿尔茨海默氏病的方法,包括向需要治疗的患者施用治疗有效量的埃坡霉素 D,其中向所述患者施用的埃坡霉素 D 的累积月剂量为约 0.01mg/m² 至约 5 mg/m²。

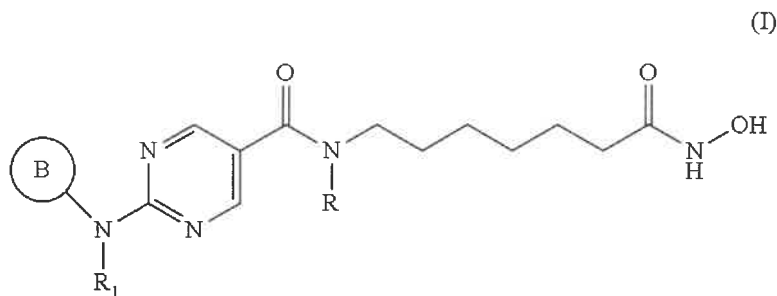
经客户确认,其拟商业化的优替德隆产品药物适应症仅限定肿瘤类疾病,当前并未扩展至阿尔茨海默病。因此,该专利授权的权利要求保护范围并未涵盖目标技术,不会导致目标技术在美国的商业化实施存在侵权风险。

综上所述,我们认为该专利为本报告中的无风险专利。然而,客户未来若针对优替德隆的适应症进行调整,需避免调整后的技术落入该专利的保护范围内。

3.4.7 US20190321361A1

US20190321361A1 为 Acetylon Pharmaceuticals Inc 于 2017 年 10 月 27 日申请的美国发明专利,其发明名称为 “Pharmaceutical combinations comprising a histone deacetylase inhibitor and epothilone and methods of use thereof”(中文翻译:包含组蛋白脱乙酰酶抑制剂和埃坡霉素的药物组合及其使用方法)。该专利申请于 2019 年 10 月 24 日公开,目前处于审查阶段。公开的独立权利要求 1 如下:

1. A pharmaceutical combination comprising:(a) a histone deacetylase 6 (HDAC6) inhibitor of Formula I:

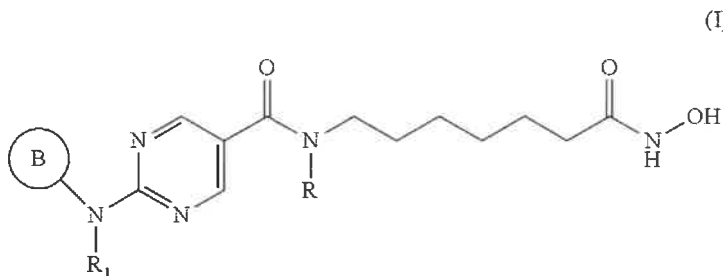


or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein, ring B is aryl or heteroaryl; R₁ is aryl or heteroaryl, each of which may be optionally substituted by OH, halo, or C₁₋₆-alkyl; and R is H or C₁₋₆-alkyl; and

(b) an epothilone selected from the group consisting of epothiline A, epothiline B, epothilone C, epothilone D, epothilone E, and epothilone F, or pharmaceutically acceptable salts thereof.

中文翻译如下:

1. 一种药物组合物, 其包含:(a) 式 I 的组蛋白脱乙酰酶 6(HDAC6) 抑制剂:



或其药学上可接受的盐, 其中, 环B是芳基或杂芳基; R₁是芳基或杂芳基, 它们中的每一个任选地可被OH, 卤素或C取代1-6-烷基; 以及R为H或C₁₋₆烷基; 和

(b) 选自埃坡霉素A、埃坡霉素B、埃坡霉素C、埃坡霉素D、埃坡霉素E和埃坡霉素F的埃坡霉素或其药学上可接受的盐。

经核实, 目标技术中的上市产品优替德隆注射液为联合卡培他滨适用于既往接受过至少一种化疗方法的复发或转移性乳腺癌患者。此外, 基于客户提供的信息, 其他正在临床阶段探索的可能联用药品包括多柔比星、环磷酰胺、奥沙利铂、PD-1 药物; 其中并不包括上述权利要求所限定结构的组蛋白脱乙酰酶 6(HDAC6)抑制剂。因此, 该专利公开的权

利要求保护范围并未涵盖目标技术，即便其最终以此获得授权，也不会导致目标技术在美国的商业化实施存在侵权风险。

综上所述，我们认为该专利为本报告中的无风险专利。然而，客户未来若针对优替德隆的组合联用方式进行调整，需避免调整后的技术落入该专利的保护范围内。此外，鉴于该专利申请目前尚处于审查阶段，若有需要，客户也可考虑密切监控其审查动态，必要时采取主动干预措施（例如提交第三方意见等）以阻止其获得授权。

3.4.8 US20210353585A1

US20210353585A1 为 Cornell University 于 2019 年 9 月 6 日申请的美国发明专利，其发明名称为“Methods and compositions for treating laminopathies affecting skeletal or cardiac muscle”（中文翻译：用于治疗影响骨骼肌或心肌的核纤层蛋白病的方法和组合物）。该专利申请于 2021 年 11 月 18 日公开，目前处于审查阶段。公开的权利要求 75 和 81 如下：

75. A pharmaceutical composition comprising:

*a Linker of Nucleoskeleton and Cytoskeleton (LINC) complex disruptor and
a microtubule stabilizing agent.*

81. The pharmaceutical composition according to claim 75, wherein the microtubule stabilizing agent is selected from the group consisting of a taxane, an epothilone, discodermolide, sarcodictyin A, sarcodictyin B, eleutherobin, laulimalide, isolaulimalide, peloruside A, and cyclostreptin.

中文翻译如下：

75. 一种药物组合物，包含：核骨架和细胞骨架连接器(LINC)复合物破坏子（Linker of Nucleoskeleton and Cytoskeleton (LINC) complex disruptor）；和微管稳定剂。

81. 如权利要求 75 所述的药物组合物，其中所述微管稳定剂选自紫杉烷、埃坡霉素、莫内酯、肉毒素 A、肉毒素 B、刺五加酶、月桂马利、异月桂马利、peloruside A 和环链菌素。

经核实，目标技术中的上市产品优替德隆注射液为联合卡培他滨适用于既往接受过至

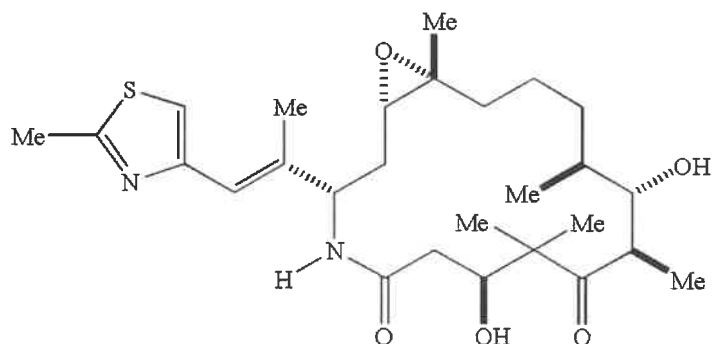
少一种化疗方法的复发或转移性乳腺癌患者。此外，基于客户提供的信息，其他正在临床阶段探索的可能联用药品包括多柔比星、环磷酰胺、奥沙利铂、PD-1 药物；其中并不包括上述权利要求所限定的核骨架和细胞骨架连接器(LINC)复合物破坏子。因此，该专利公开的权利要求保护范围并未涵盖目标技术，即便其最终以此获得授权，也不会导致目标技术在美国的商业化实施存在侵权风险。

综上所述，我们认为该专利为本报告中的无风险专利。然而，客户未来若针对优替德隆的组合联用方式进行调整，需避免调整后的技术落入该专利的保护范围内。此外，鉴于该专利申请目前尚处于审查阶段，若有需要，客户也可考虑密切监控其审查动态，必要时采取主动干预措施（例如提交第三方意见等）以阻止其获得授权。

3.4.9 US7312237B2

US7312237B2 为 Bristol Myers Squibb Co 于 2002 年 3 月 5 日申请的美国发明专利，其发明名称为“Combination of epothilone analogs and chemotherapeutic agents for the treatment of proliferative diseases”（中文翻译：埃坡霉素类似物与化疗剂的组合用于治疗增殖性疾病）。该专利申请于 2007 年 12 月 25 日获得授权，目前处于授权有效状态。授权的独立权利要求 1 如下：

1. *A method of treating cancer in a mammal selected from metastatic breast cancer, lung cancer, pancreatic cancer, ovarian cancer, prostate cancer, colon cancer, and/or small cell lung cancer, comprising administering to the mammal a therapeutically-effective combination of (1) a dosage unit of capecitabine and (2) a dosage unit of Compound (1), having the formula,*

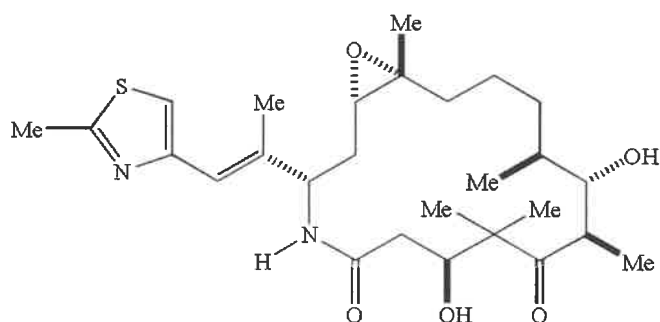


or a pharmaceutically-acceptable hydrate, solvate, or geometric, optical, or stereoisomer

of Compound (1), wherein the administration will provide a greater anti-cancer effect than the effect obtainable with either the dosage unit of capecitabine or the dosage unit of Compound (1) alone.

中文翻译如下:

1. 一种治疗哺乳动物癌症的方法, 所述哺乳动物选自转移性乳腺癌, 肺癌, 胰腺癌, 卵巢癌, 前列腺癌, 结肠癌和/或小细胞肺癌, 包括给予哺乳动物 (1) 卡培他滨剂量单位和 (2) 具有下式的化合物 (1) 剂量单位的治疗有效组合,



或化合物 (1) 的药学上可接受的水合物, 溶剂化物, 或几何异构体, 光学异构体或立体异构体, 其中给药将提供比单独使用卡培他滨剂量单位或化合物 (1) 剂量单位可获得的效果更大的抗癌效果。

经核实, 目标技术中的活性化合物优替德隆为脱环氧化合物, 并不包含上述权利要求结构式中所限定的环氧模块; 此外, 其大环中的杂原子为 O 原子而非上述权利要求结构式中所限定的 N 原子。因此, 该专利授权的权利要求保护范围并未涵盖目标技术, 不会导致目标技术在美国的商业化实施存在侵权风险。

综上所述, 我们认为该专利为本报告中的无风险专利。然而, 客户未来若针对活性化合物的结构进行调整, 需避免调整后的技术落入该专利的保护范围内。不过, 鉴于该授权专利的保护期限即将于 2024 年 8 月 21 日届满。客户调整后的化合物结构即便有可能落入该授权专利的保护范围内, 只要上市日期晚于 2024 年 8 月 21 日, 同样不会存在侵犯该专利的专利权的风险。

3.4.10 US7172884B2

US7172884B2 为 Bristol Myers Squibb Co 于 2003 年 9 月 22 日申请的美国发明专利，其发明名称为 “Methods for the preparation, isolation and purification of epothilone B, and x-ray crystal structures of epothilone B” (中文翻译: 埃坡霉素 B 的制备、分离和纯化方法以及埃坡霉素 B 的 X 射线晶体结构)。该专利申请于 2007 年 2 月 6 日获得授权，目前处于授权有效状态。授权的独立权利要求 1 如下:

1. A process for isolation of epothilone B from an epothilone-producing microorganism comprising:

(a) fermenting a strain of epothilone-producing microorganism in the presence of a resin that adsorbs epothilone B by hydrophobic interaction;

(b) collecting the resin in a water-based medium;

(c) extracting the resin with a solvent selected to extract epothilone B and to separate it from the water-based medium; and

(d) crystallizing epothilone B from the extraction phase; wherein said fermentation step further comprises feeding an additive capable of improving the amount of epothilone B produced as compared with the amount of epothilone A produced.

中文翻译如下:

1. 一种从产生埃坡霉素的微生物中分离埃坡霉素 B 的方法, 包括:

(a) 在通过疏水相互作用吸附埃坡霉素 B 的树脂存在下发酵埃坡霉素产生微生物的菌株;

(b) 将树脂收集在水基介质中;

(c) 用选择用于提取埃坡霉素 B 的溶剂提取树脂并将其与水基介质分离; 和

(d) 从萃取相中结晶埃坡霉素 B; 其中所述发酵步骤进一步包括供给与所产生的埃坡霉素 A 的量相比能够提高所产生的埃坡霉素 B 的量的添加剂。

经核实, 上述权利要求限定的埃坡霉素 B 和埃坡霉素 A 均为环氧化合物, 而目标技术中的活性化合物优替德隆为脱环氧化合物, 并不包含上述权利要求结构式中所限定的环氧模块。因此, 该专利授权的权利要求保护范围并未涵盖目标技术, 不会导致目标技术在

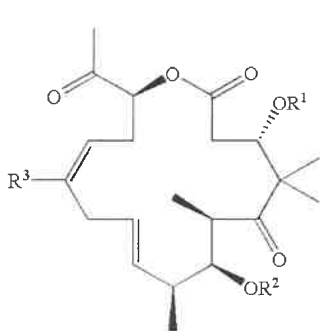
美国的商业化实施存在侵权风险。

综上所述，我们认为该专利为本报告中的无风险专利。然而，客户未来若针对活性化合物的结构/分离方法进行调整，需避免调整后的技术落入该专利的保护范围内。不过，鉴于该授权专利的保护期限即将于 2024 年 12 月 26 日届满。客户调整后的化合物结构及相应分离方法即便有可能落入该授权专利的保护范围内，只要上市日期晚于 2024 年 12 月 26 日，同样不会存在侵犯该专利的专利权的风险。

3.4.11 US7238816B2

US7238816B2 为 Hoffmann La Roche Inc 于 2006 年 4 月 7 日申请的美国发明专利，其发明名称为 “Preparation of epothilone derivatives”（中文翻译：埃坡霉素衍生物的制备）。该专利申请于 2007 年 7 月 3 日获得授权，目前处于授权有效状态。授权的独立权利要求 1 如下：

1. *A process for the preparation of an epothilone derivative of formula I:*

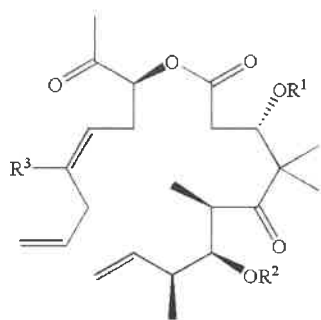


wherein:

R¹ is hydrogen or a protecting group; R² is hydrogen or a protecting group; and R³ is methyl or trifluoromethyl;

comprising reacting an olefin-precursor compound of formula II:

II

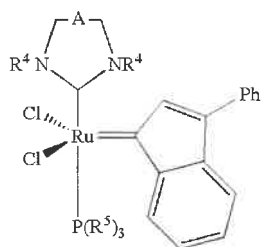


wherein:

R^1 is hydrogen or a protecting group; R^2 is hydrogen or a protecting group; and R^3 is methyl or trifluoromethyl;

in the presence of an organic solvent and a Ruthenium catalyst of formula III:

III



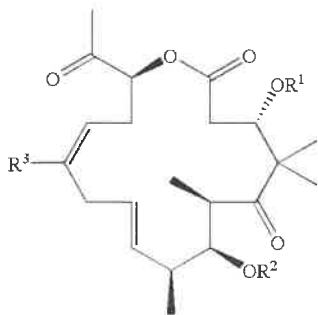
wherein:

A is a single or a double bond, R^4 is 2,4,6-trimethylphenyl; and R^5 is cyclohexyl.

中文翻译如下:

1. 式I 埃坡霉素衍生物的制备方法:

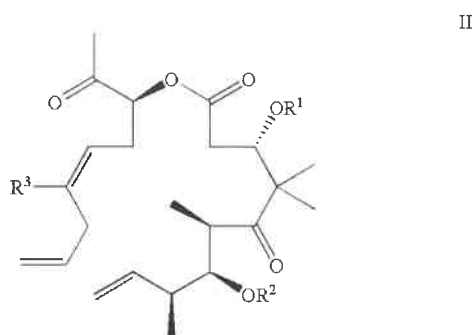
I



其中:

R^1 为氢或保护基; R^2 为氢或保护基; 和 R^3 为甲基或三氟甲基;

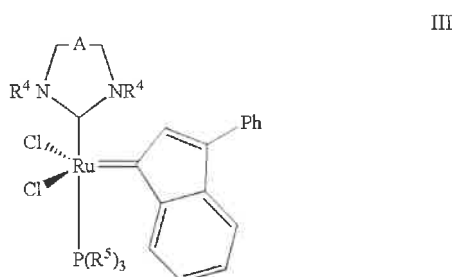
包括使式 II 的烯烃-前体化合物:



其中:

R^1 为氢或保护基; R^2 为氢或保护基; 和 R^3 为甲基或三氟甲基;

在有机溶剂和式 III 的钌催化剂存在下反应:



其中:

A 是单键或双键, R^4 为 2,4,6-三甲基苯基; 和 R^5 是环己基。

经核实,上述权利要求限定的式 I 埃坡霉素衍生物和目标技术中的活性化合物优替德隆的结构并不相同,例如前者并不包含优替德隆中的噻唑基团。此外,目标技术中的活性化合物优替德隆为客户采用基因工程菌经过微生物发酵生产所得,在生产过程并不涉及化学合成工艺路线,也不会涉及上述特定的反应底物和反应试剂。因此,该专利授权的权利要求保护范围并未涵盖目标技术,不会导致目标技术在美国的商业化实施存在侵权风险。

综上所述,我们认为该专利为本报告中的无风险专利。然而,客户未来若针对活性化合物的结构/制备方法进行调整,需避免调整后的技术落入该专利的保护范围内。

3.4.12 US7767432B2

US7767432B2 为 Bristol Myers Squibb Co 于 2007 年 1 月 31 日申请的美国发明专利,

其发明名称为“Methods for the preparation, isolation and purification of epothilone B, and x-ray crystal structures of epothilone B”（中文翻译：埃坡霉素 B 的制备、分离和纯化方法以及埃坡霉素 B 的 X 射线晶体结构）。该专利申请于 2010 年 8 月 3 日获得授权，目前处于授权有效状态。授权的权利要求 1 和 4-5 如下：

1. A strain of Sorangium cellulosum deposited as ATCC No. PTA-3880 or a strain of Sorangium cellulosum deposited as ATCC No. PTA-3881.

4. The strain of claim 1, wherein said strain is capable of producing epothilone B in a recoverable amount upon fermentation in a nutrient medium.

5. The strain of claim 4, wherein said strain is capable of improving the production ratio of epothilone B to epothilone A.

中文翻译如下：

1. 一种保藏为 ATCC No.PTA-3880 的纤维堆囊菌菌株或保藏为 ATCC No.PTA-3881 的纤维堆囊菌菌株。

4. 权利要求 1 的菌株，其中所述菌株在营养培养基中发酵后能够产生可回收量的埃坡霉素 B。

5. 权利要求 4 的菌株，其中所述菌株能够提高埃坡霉素 B 与埃坡霉素 A 的生产比率。

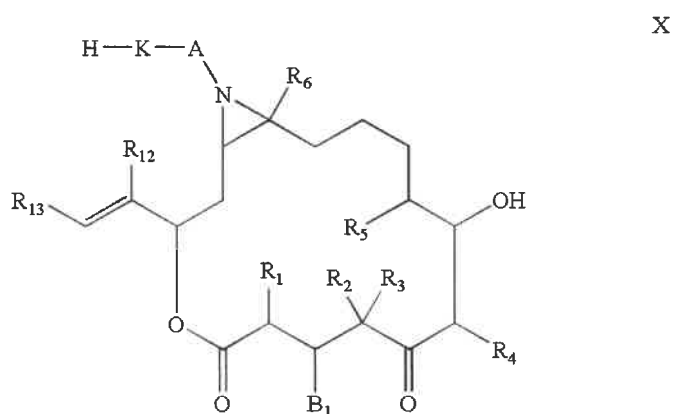
经核实，虽然目标技术中的活性化合物优替德隆同样经过微生物发酵生产获得，但其为脱环氧化物，不同于上述权利要求所限定的包含环氧结构的埃坡霉素 B 和埃坡霉素 A。因此，旨在发酵获得优替德隆的目标技术中的微生物菌株将不同于上述权利要求中旨在获得埃坡霉素 B 和埃坡霉素 A，且尤其是埃坡霉素 B 的菌株。因此，该专利授权的权利要求保护范围并未涵盖目标技术，不会导致目标技术在美国的商业化实施存在侵权风险。

综上所述，我们认为该专利为本报告中的无风险专利。然而，客户未来若针对活性化合物的结构以及相应的微生物菌株进行调整，需避免调整后的技术落入该专利的保护范围内。不过，鉴于该授权专利的保护期限即将于 2025 年 3 月 21 日届满。客户调整后的微生物菌株即便有可能落入该授权专利的保护范围内，只要上市日期晚于 2025 年 3 月 21 日，同样不会存在侵犯该专利的专利权的风险。

3.4.13 US7872145B2

US7872145B2 为 Bristol Myers Squibb Co 于 2007 年 5 月 25 日申请的美国发明专利，其发明名称为 “Aziridinyl-epothilone compounds” (中文翻译: 氮丙啶基埃坡霉素化合物)。该专利申请于 2011 年 1 月 18 日获得授权，目前处于授权有效状态。授权的权利要求 1 如下:

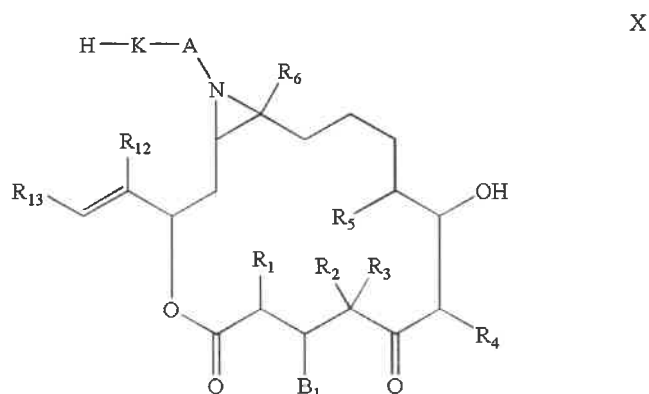
1. A compound having the formula X:



or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, wherein: K is $-O-$; A is C_{2-4} alkylene; B_1 is $-OH$ and R_1 is hydrogen; R_2 , R_3 , R_4 , and R_5 are, independently, hydrogen or lower alkyl; R_6 is hydrogen or methyl; R_{12} is H, alkyl, substituted alkyl, or halogen; and R_{13} is an optionally substituted 5 or 6 membered heteroaryl.

中文翻译如下:

1. 具有式 X 的化合物:



或其药学上可接受的盐，其中： k 是-O-； A 为 C_{2-4} 亚烷基； B_1 是-OH 和 R_1 是氢； R_2 ， R_3 ， R_4 和 R_5 独立地是氢或低级烷基； R_6 是氢或甲基； R_{12} 是 H，烷基，取代烷基或卤素；以及 R_{13} 是任选取代的 5 或 6 元杂芳基。

经核实，目标技术中的活性化合物优替德隆在大环中并不包含氮丙啶基结构，而该权利要求限定的化合物包含氮丙啶基结构。因此，该专利授权的权利要求保护范围并未涵盖目标技术，不会导致目标技术在美国的商业化实施存在侵权风险。

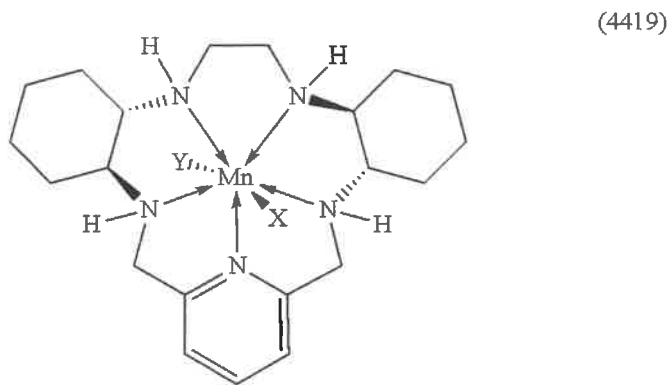
综上所述，我们认为该专利为本报告中的无风险专利。然而，客户未来若针对活性化合物的结构进行调整，需避免调整后的技术落入该专利的保护范围内。

3.4.14 US9198893B2

US9198893B2 为 Galera Labs LLC 于 2009 年 5 月 22 日申请的美国发明专利，其发明名称为“Combination antitumor therapy”（中文翻译：组合抗肿瘤治疗）。该专利申请于 2015 年 12 月 1 日获得授权，目前处于授权有效状态。授权的独立权利要求 1 如下：

1. *A method of treating a cancer that is responsive to an antimetabolite or antimetabolic anti-cancer agent in a mammalian subject afflicted with the cancer, the method comprising: administering to the subject at least one anti-cancer agent selected from antimetabolite anti-cancer agents, antimetabolic anti-cancer agents, and combinations thereof, and a selective superoxide dismutase mimetic to potentiate the therapeutic effect of the anti-cancer agent(s); wherein the antimetabolite anti-cancer agent is selected from the group consisting of 2-fluorodeoxycytidine, 3'-azido-3'-deoxythymidine, 3'-deoxy-3'-deoxythymidin-2'-ene, 3'-dideoxycytidin-2'-ene, 3-fluoro-3'-deoxythymidine, 5-fluorocytosine, 5-fluorouracil, 5-methylcytosine, 5-propynylcytosine, 5-propynylthymine, 5-propynyluracil, 6-azauridine, 6-mercaptopurine, 8-aza-adenosine, 8-aza-guanosine, 8-fluoro-adenosine, acyclovir, allopurinol, ancitabine, arabinosyl adenine, azacitidine, azathioprine, bromouracil, capecitabine, carmofur, chlorouracil, cladribine, cytarabine, cytosine arabinoside, denopterin, deoxycoformycin, dideoxyuridine, dihydrouracil, doxifluridine, enocitabine, floxuridine, fludarabine, gancyclovir, gemcitabine, methotrexate, pemetrexed, pentostatin, pteropterin, raltitrexed, thiamiprine, thioguanine, trimetrexate, salts thereof; and combinations thereof; the antimetabolic anti-cancer*

agent is selected from the group consisting of docetaxel, epothilone A, epothilone B, epothilone C, epothilone D, epothilone E, epothilone F, paclitaxel, vinblastine, vincristine, vindesine, vinorelbine, salts thereof, and combinations thereof; wherein the selective superoxide dismutase mimetic has no significant activity toward hydrogen peroxide and corresponds to Formula (4419):

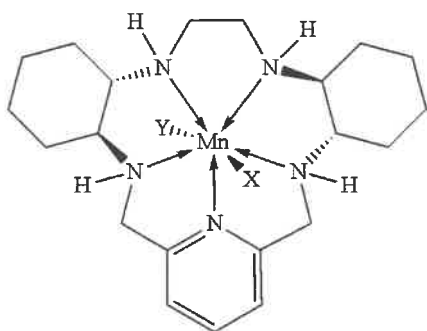


wherein X and Y are ligands.

中文翻译如下:

1. 一种治疗患有癌症的哺乳动物受试者中对抗代谢物或抗有丝分裂抗癌剂有反应的癌症的方法, 所述方法包括: 给予所述受试者至少一种选自抗代谢抗癌剂, 抗有丝分裂抗癌剂及其组合的抗癌剂, 和选择性超氧化物歧化酶模拟物, 以增强所述抗癌剂的治疗效果; 其中抗代谢抗癌剂选自 2-氟脱氧胞苷, 3'-叠氮-3'-脱氧胸苷, 3'-脱氧-3'-脱氧胸苷-2'-烯, 3'-二脱氧胞苷-2'-烯, 3-氟-3'-脱氧胸苷, 5-氟胞嘧啶, 5-氟尿嘧啶, 5-甲基胞嘧啶, 5-丙炔基胞嘧啶, 5-丙炔基胸腺嘧啶, 5-丙炔基尿嘧啶, 6-氮杂脒, 6-巯基嘌呤, 8-氮杂腺苷, 8-氮杂鸟苷, 8-氟腺苷, 阿昔洛韦, 别嘌呤醇, 安西他滨, 阿拉伯糖腺嘌呤, 阿扎西替丁, 阿扎硫平, 溴莫拉西, 卡培他滨, 卡莫唑, 氟尿嘧啶, 克拉屈滨, 阿糖胞苷, 阿糖胞苷, 去甲蝶呤, 脱氧辅霉素, 双脱氧尿苷, 二氢尿嘧啶, 多西氟尿苷, 依诺西他滨, 氟尿苷, 氟达拉滨, 更昔洛韦, 吉西他滨, 氮蝶呤, 培美曲塞, 喷托他汀, 蝶呤, 雷替曲塞, 塞米普利; 抗有丝分裂抗癌剂选自多西他赛, 埃坡霉素 A, 埃坡霉素 B, 埃坡霉素 C, 埃坡霉素 D, 埃坡霉素 E, 埃坡霉素 F, 紫杉醇, 长春碱, 长春新碱, 长春瑞滨, 其盐及其组合; 其中所述选择性超氧化物歧化酶模拟物对过氧化氢没有显著的活性, 并对应于式 (4419):

(4419)



其中X和Y是配体。

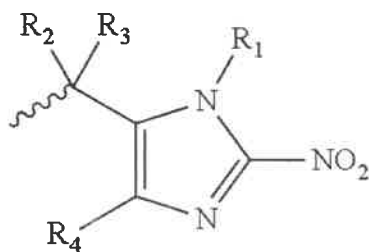
经核实，目标技术中的上市产品优替德隆注射液为联合卡培他滨适用于既往接受过至少一种化疗方法的复发或转移性乳腺癌患者。此外，基于客户提供的信息，其他正在临床阶段探索的可能联用药品包括多柔比星、环磷酰胺、奥沙利铂、PD-1 药物；其中并不包括上述权利要求所限定的特定结构的选择性超氧化物歧化酶模拟物。因此，该专利授权的权利要求保护范围并未涵盖目标技术，不会导致目标技术在美国的商业化实施存在侵权风险。

综上所述，我们认为该专利为本报告中的无风险专利。然而，客户未来若针对药物组合/联用方式进行调整，需避免调整后的技术落入该专利的保护范围内。

3.4.15 US8299088B2

US8299088B2 为 Threshold Pharmaceuticals Inc 于 2009 年 6 月 12 日申请的美国发明专利，其发明名称为“Compositions and methods for treating cancer”（中文翻译：用于治疗癌症的组合物和方法）。该专利申请于 2012 年 10 月 30 日获得授权，目前处于授权有效状态。授权的独立权利要求 1 如下：

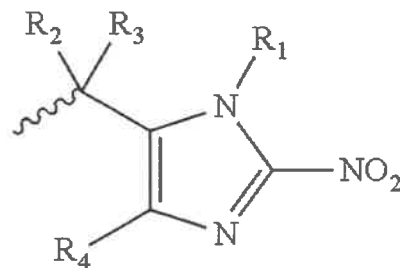
1. A protected anti-neoplastic agent of the formula Hyp-N, wherein Hyp is a hypoxic activator having the formula:



wherein R_1 is C_1 - C_6 alkyl or C_1 - C_6 alkoxy; R_2 is hydrogen; R_3 is $-H$ or C_1 - C_6 alkyl; and R_4 is $-H$, C_1 - C_6 alkyl, or C_1 - C_6 alkoxy; and N is an anti-neoplastic agent, wherein the anti-neoplastic agent is selected from the group consisting of doxorubicin, daunorubicin, duocarmycin, etoposide, duetoposide, Combretastatin A-4, vinblastine, vincristine, camptothecin, topotecan, 5-fluorouracil, AQ4N, hydroxyurea, maytansines, enediyenes, discodermolides, epothilones, taxanes, calicheamicins, tedanolides, bleomycins, calicheamicins, colchicine, cytarabine, dacarbazine, dactinomycin, discodermolides, epirubicin, fludarabine, hydroxyureapentostatin, 6-mercaptopurine, methotrexate, mitomycin, mitoxantrone, carboplatin, cisplatin, prednisone, procarbazine, taxanes, docetaxel, paclitaxel, tedanolides, teniposide, 6-thioguanine, vinca alkaloids, cyclophosphamides, platinum coordination complexes, anthracenediones, and an alkylating agent; and N is bonded to Hyp by an $-O-$ group in N .

中文翻译如下:

1. 式 HYP-N 的受保护的抗肿瘤剂, 其中 HYP 是具有下式的低氧活化剂:



其中 R_1 是 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基; R_2 是氢; R_3 是 $-H$ 或 C_1 - C_6 烷基; 以及 R_4 是 $-H$, C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基; 和 n 是抗肿瘤剂, 其中抗肿瘤剂选自阿霉素, 柔红霉素, 多卡霉素, 依托泊苷, 多依托泊苷, 考布他汀 A-4, 长春碱, 长春新碱, 喜树碱, 托泊替康, 5-氟尿嘧啶, AQ4N, 羟基脲, 美坦辛, 烯二烯, 地塞米松, 埃坡霉素, 紫杉烷, 杯霉素, 替丹诺利, 博莱霉素, 杯霉素, 秋水仙素, 阿糖胞苷, 达卡嗪, 达卡霉素, 地塞米松, 表阿霉素, 氟达拉滨, 羟基脲喷托他汀, 6-巯基嘌呤, 氮甲蝶呤, 丝裂霉素, 米托蒽醌, 卡铂, 顺铂, 强的松, 普鲁卡嗪, 紫杉烷, 多西他赛, 紫杉醇, 替丹诺利, 替尼泊苷, 6-硫鸟嘌呤, 长春花生物碱, 环磷酰胺, N 通过 N 中的 $-O-$ 基团与 HYP 键合。

经核实, 目标技术中的上市产品优替德隆注射液为联合卡培他滨适用于既往接受过至少一种化疗方法的复发或转移性乳腺癌患者。此外, 基于客户提供的信息, 其他正在临床阶段探索的可能联用药品包括多柔比星、环磷酰胺、奥沙利铂、PD-1 药物; 其中并不包

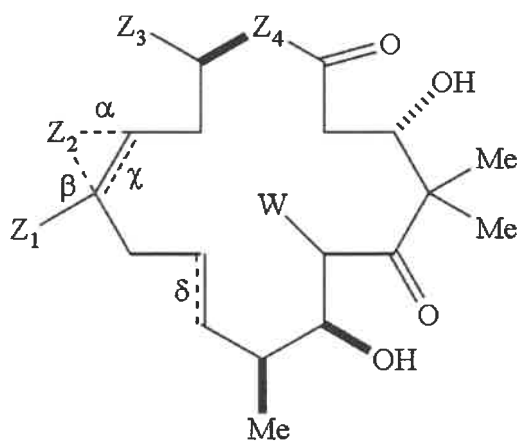
括上述权利要求所限定的特定结构的低氧活化剂。因此，该专利授权的权利要求保护范围并未涵盖目标技术，不会导致目标技术在美国的商业化实施存在侵权风险。

综上所述，我们认为该专利为本报告中的无风险专利。然而，客户未来若针对药物组合/联用方式进行调整，需避免调整后的技术落入该专利的保护范围内。

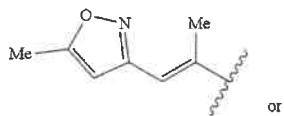
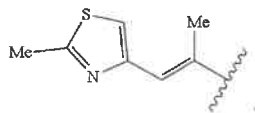
3.4.16 US10683288B2

US10683288B2 为 The Trustees Of Columbia University In The City Of New York 于 2016 年 7 月 22 日申请的美国发明专利,其发明名称为“Epothilone B and dictyostatin analogs, their preparation and use” (中文翻译: 埃博霉素 B 和 Dictyostatin 类似物、它们的制备和用途)。该专利申请于 2020 年 6 月 16 日获得授权, 目前处于授权有效状态。授权的独立权利要求 1 如下:

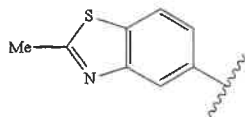
1. A compound having the structure:



Wherein Z₁ is —CH₃ or —CF₃; Z₂ is absent or present and when present is —O—; Z₃ is



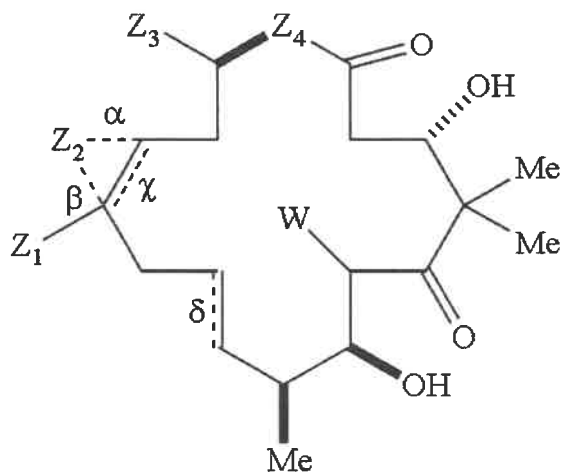
or

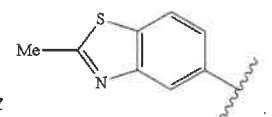
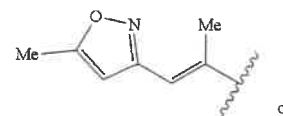
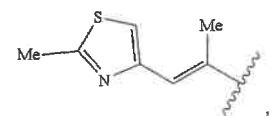


: Z_4 is $-O-$ or $-NH-$; W is alkyl- N_3 , alkyl-SH, C_4-C_{20} alkyl-OH, C_4-C_{20} alkyl-NH $_2$, alkyl-NH-R $_1$, alkyl-NR $_2$ R $_3$, alkyl-OR $_1$, alkyl-OC(O)-R $_1$, alkyl-NHAc, alkyl-NHC(O)-R $_1$, -alkyl-NHC(O)-R $_4$, alkyl-OC(O)-OR $_1$, alkyl-NHC(O)-NHR $_1$, alkyl-NHC(S)-NHR $_1$ or alkyl-maleimide, wherein R $_1$ is alkyl- N_3 , alkyl-SH, alkyl-OH, alkyl-NH $_2$, or alkyl-maleimide, R $_2$ is alkyl- N_3 , alkyl-SH, alkyl-OH, alkyl-NH $_2$, or alkyl-maleimide, R $_3$ is alkyl- N_3 , alkyl-SH, alkyl-OH, alkyl-NH $_2$, or alkyl-maleimide, and R $_4$ is alkyl- N_3 , alkyl-SH, alkyl-OH, alkyl-NH $_2$ or alkyl-maleimide, α is a bond and is absent or present, β is a bond and is absent or present, χ is a bond and is absent or present, δ is a bond and is absent or present, wherein when α , β , and Z_2 are present, then χ is absent, and when χ is present, then α , β , and Z_2 are absent, or a stereoisomer or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof.

中文翻译如下:

1. 具有以下结构的化合物:





其中 Z_1 是 $-CH_3$ 或 $-CF_3$; Z_2 不存在或存在, 且当存在时为 $-O-$; Z_3 是

Z_4 是 $-O-$ 或 $-NH-$; W 是烷基- N_3 , 烷基-SH, C_4-C_{20} 烷基-OH, C_4-C_{20} 烷基-NH $_2$, 烷基-NH- R_1 , 烷基-NR $_2$ R $_3$, 烷基-OR $_1$, 烷基-OC(O)-R $_1$, 烷基-NHAC, 烷基-NHC(O)-R $_1$, -烷基-NHC(O)-R $_4$, 烷基-OC(O)-OR $_1$, 烷基-NHC(O)-NHR $_1$, 烷基-NHC(S)-NHR $_1$ 或烷基-马来酰亚胺, 其中 R_1 是烷基- N_3 , 烷基-SH, 烷基-OH, 烷基-NH $_2$ 或烷基-马来酰亚胺, R_2 是烷基- N_3 , 烷基-SH, 烷基-OH, 烷基-NH $_2$ 或烷基-马来酰亚胺, R_3 是烷基- N_3 , 烷基-SH, 烷基-OH, 烷基-NH $_2$ 或烷基-马来酰亚胺, 和 R_4 是烷基- N_3 , 烷基-SH, 烷基-OH, 烷基-NH $_2$ 或烷基-马来酰亚胺, α 是键, 不存在或存在; β 是键, 不存在或存在; x 是键, 不存在或存在; δ 是键, 不存在或存在, 其中, 当 α , β 和 Z_2 存在时, 则 x 不存在; 当 x 存在时, 则 α , β 和 Z_2 不存在; 的或其立体异构体或药学上可接受的盐或酯。

经核实, 目标技术中的优替德隆化合物在对应于该通式结构的 W 处为甲基, 而上述权利要求限定的 W 均为烷基衍生基团 (例如烷基- N_3 , 烷基-SH 等), 并不包括烷基选项。因此, 该专利授权的权利要求保护范围并未涵盖目标技术, 不会导致目标技术在美国的商业化实施存在侵权风险。

综上所述, 我们认为该专利为本报告中的无风险专利。然而, 客户未来若针对化合物结构进行调整, 需避免调整后的技术落入该专利的保护范围内。

四、总体结论

综上所述, 针对目标技术, 我们最终检索筛选发现了 0 项高风险专利、0 项中风险专利、0 项低风险专利以及 16 项代表性的无风险专利。

首先，在未发现任何高风险、中风险或低风险专利的情况下，我们认为目标技术在美国的商业化实施不会存在侵犯他人专利权的风险。

其次，对于所述 16 项代表性的无风险专利，其公开或授权的权利要求保护范围并未涵盖目标技术，但与目标技术具有一定的相似性。若客户未来针对目标技术进行调整，需避免调整后的技术方案落入上述专利的保护范围内。此外，鉴于其中部分无风险专利目前尚处于审查阶段，若有需要，客户也可考虑密切监控其审查动态，必要时采取主动干预措施（例如提交第三方意见等）以阻止其获得授权。

北京市金杜律师事务所