



国家知识产权局

电子申请回执

用户提交的专利申请文件已由国家知识产权局接收。经核实，国家知识产权局确认信息如下：

接收案件编号：10000548414303

申请方案卷号：19940OQIIS0173A9

申请号：2021800828848

发明创造名称：醛酮还原酶抑制剂的前药赛米司他二硫化物、其制备、药物组合物和用途

提交人姓名或名称：北京聿华联合知识产权代理有限公司

国家知识产权局收到时间：2025-09-04 15:27:20

国家知识产权局收到文件情况：

1、意见陈述书	XML 格式	5.05KB
2、权利要求书	PDF 格式	142.98KB
3、修改对照页	XML 格式	0.44KB
4、其他证明文件	PDF 格式	296.70KB

提示：

1. 申请人收到电子申请回执之后，可以登录国家知识产权局专利业务办理系统查询。
2. 申请人认为电子申请回执上记载的内容与申请人所提交的相应内容不一致时，可以向国家知识产权局请求更正。

国家知识产权局

2025 年 09 月 04 日

意见陈述书

① 专 利 或 申 请	申请号或专利号 2021800828848
	发明创造名称 醛酮还原酶抑制剂的前药赛米司他二硫化物、其制备、药物组合物和用途
	申请人或专利权人（第一署名人）斯洛伐克科学院实验医学中心
② 陈述事项：关于费用的意见陈述请使用意见陈述书(关于费用) 以下选项只能选择一项 ☒ 针对国家知识产权局于 <u>2025</u> 年 <u>05</u> 月 <u>20</u> 日发出的 <u>第一次审查意见</u>（发文序号 <u>2025052000007360</u>）陈述意见。 ☐ 针对国家知识产权局于__年__月__日发出的__（发文序号__）补充陈述意见。 ☐ 针对国家知识产权局于__年__月__日发出的药品专利权期限补偿审查意见通知书（发文序号__）陈述意见。 ☐ 主动提出修改（根据专利法实施细则第 57 条第 1 款、第 2 款的规定） ☐ 公布公告事项 ☐ 其他事宜	
③ 关于补交实验数据的情况 ☐ 补交了实验数据	
④ 陈述的意见： 陈述的意见详见意见陈述书附页。	
⑤ 附件清单 【附件名称】权利要求书	

意 见 陈 述 书

【附件名称】修改对照页

【附件名称】其他证明文件

已备案的证明文件备案编号：__

⑥ 当事人或专利代理机构

北京聿华联合知识产权代理有限公司

尊敬的审查员：

您好！

感谢您对本申请的宝贵审查意见。

一、权利要求书的修改

1.已将原权利要求 1 中“或选自组一元盐或二元盐、单酯或二酯、酰胺或其组合的药学上可接受的形式”修改为“或其药学上可接受的一元盐或二元盐、单酯或二酯、酰胺或其组合”，形成新的权利要求 1。

2.删除了原权利要求 3 和 7。

3.将原权利要求 4 修改为“根据权利要求 1 所述的式 I 化合物或其药学上可接受的一元盐或二元盐、单酯或二酯、酰胺或其组合在制备用于治疗其中期望抑制具有高浓度的还原型谷胱甘肽 GSH 的细胞/组织中的醛酮还原酶 AKR1B1 和/或 AKR1B10 的病状的药物中的用途”，形成新的权利要求 3。

4.将原权利要求 5 修改为“根据权利要求 1 所述的式 I 化合物或其药学上可接受的一元盐或二元盐、单酯或二酯、酰胺或其组合在制备用于治疗源自慢性炎症的癌症，即结肠癌和直肠癌、肺癌、乳腺癌、肝癌、胰腺癌、前列腺癌、子宫内膜癌和宫颈癌的药物中的用途”，形成新的权利要求 4。

5.将原权利要求 6 修改为“根据权利要求 1 所述的式 I 化合物或其药学上可接受的一元盐或二元盐、单酯或二酯、酰胺或其组合在制备作为辅助治疗药物与如多柔比星(doxorubicin)和柔红霉素(daunorubicin)的临床使用的作为醛酮还原酶底物的化疗药物结合用于治疗癌症的药物中的用途”，形成新的权利要求 5。

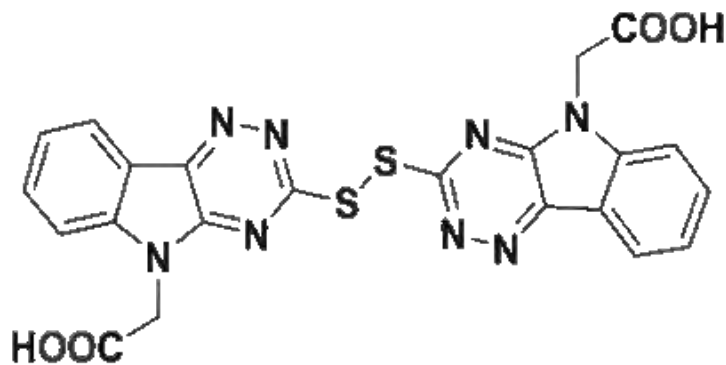
6.将原权利要求 8 中的“或其药学上可接受的形式”修改为“或其药学上可接受的一元盐或二元盐、单酯或二酯、酰胺或其组合”，形成新的权利要求 6。

以上修改均未超出原始说明书和权利要求书所记载的范围，符合《专利法》第 33 条规定。具体修改内容参见修改后的权利要求书替换页和修改对照页。

二、新的权利要求 1 至 6 符合专利法第 26 条第 4 款的规定

1.新的权利要求 1 符合专利法第 26 条第 4 款的规定

新的权利要求 1 要求保护一种化合物赛米司他(cemtirestat)二硫化物，其为式 I 的 2,2'-(二硫烷二基双(5H-[1,2,4]三嗪并[5,6-b]吡啶-3,5-二基))二乙酸：



I

或其药学上可接受的一元盐或二元盐、单酯或二酯、酰胺或其组合。

一通对于权利要求 1 评述为：一方面，对于其中的单酯或二酯、酰胺，本申请说明书并没有相应的实施例验证其可作为前药，发挥相应的生物活性，因此其得不到说明书的支持。另一方面，其整体语义不清楚。建议修改为：或其药学上可接受的一元盐或二元盐。

对此，申请人认为：“药学上可接受的单酯或二酯、酰胺”应当被允许纳入新的权利要求 1 要求专利保护的范围，并且，新的权利要求 1 能够得到说明书的支持，符合专利法第 26 条第 4 款的规定，理由在下文详述。

《专利审查指南》在第二部分第二章的“3.2.1 以说明书为依据”中，对于专利法第 26 条第 4 款规定的“权利要求书应当以说明书为依据”具有如下解读：权利要求书中的每一项权利要求所要求保护的技术方案应当是**所述技术领域的技术人员**能够从说明书充分公开的内容中得到或概括得出的技术方案，并且不得超出说明书公开的范围。**如果所述技术领域的技术人员可以合理预测说明书给出的实施方式的所有等同替代方案或明显变型方式都具备相同的性能或用途，则应当允许申请人将权利要求的保护范围概括至覆盖其所有的等同替代或明显变型的方式。**

也就是说，根据《专利审查指南》的上述规定，新的权利要求 1 中要求保护的技术方案**不应当仅限于说明书中有直接实验数据的具体实施例**，而是**应当允许将与“有直接实验数据的具体实施例”具备相同性能或用途的所有等同替代方案或明显变型方式纳入新的权利要求 1 要求专利保护的范围。**将与“有直接实验数

据的具体实施例”具备相同性能或用途的所有等同替代方案或明显变型方式纳入要求专利保护的范围的新的权利要求 1 以说明书为依据，符合专利法第 26 条第 4 款的规定。

由本申请说明书全文可知，本申请涉及活性化合物赛米司他（其作为醛酮还原酶，尤其是醛糖还原酶（AR，AKR1B1）的选择性抑制剂而为人所知）的一系列药学上可接受的前药，具体到新的权利要求 1 中的“式 I 所示的赛米司他二硫化物或其药学上可接受的一元盐或二元盐、单酯或二酯、酰胺或其组合”。这些前药本身不具备直接药理学活性，其设计目的是实现活性成分对特定组织的靶向递送，并在体内转化为活性形式的赛米司他。

本领域技术人员公知，药学上可接受的前药的设计通常涉及以下五种策略：

策略 1：官能团修饰（例如，将羟基替换为酯或醚、对胺基进行酰胺化或酰化、还原或氧化羰基，或引入 F 或 Cl 等卤素以增加脂溶性或稳定性）；

策略 2：等体和生物电子等体置换（用化学性质相似的原子或基团进行置换，如用 -NH₂ 替代 -OH；生物电子等排体可在不损失活性的前提下改变药代动力学性质）；

策略 3：链与环修饰（延长或缩短碳链、引入或去除双键、芳构化或去芳构化环系、或引入 N、O、S 等杂原子）；

策略 4：引入可电离基团（影响溶解度和吸收的酸性或碱性基团，如羧酸、胺基）；

策略 5：增强代谢稳定性的改造（例如引入耐酶降解的基团或替换代谢不稳定的键，如酯键→酰胺键）。

以获批药物布洛芬、乙酰水杨酸为例：布洛芬作为难溶于水的弱酸，常以钠盐或赖氨酸盐形式给药，从而增强吸收并加速起效；乙酰水杨酸（阿司匹林）经小肠吸收后在肝脏水解为活性代谢物水杨酸，该物质可抑制环氧化酶（COX）。

尽管本申请仅明确披露了赛米司他（cemtirestat）二硫化物作为前药的实例，但其只代表了一种旨在增强赛米司他药理学活性的化学修饰类型，其核心原理“通过化学掩蔽法（其为药学领域公知的成熟策略）改善药理活性化合物（即赛米司他）的药学特性并实现体内控释”本质上并不局限于二硫化物结构，而同

样适用于“其药学上可接受的盐、酯、酰胺”。

事实上，赛米司他二硫化物的药学上可接受的一元盐或二元盐、单酯或二酯、酰胺或其组合都是通过在赛米司他二硫化物中的赛米司他结构上接入药学上可接受的基团（例如盐、酯、酰胺结构）而衍生的。与修饰为药学上可接受的一元盐/二元盐类似，修饰为药学上可接受的酯、酰胺都是药物化学领域广泛认可的前药设计策略，此类修饰基于可逆衍生物形式常用于系统性调节改善活性化合物的药代动力学特性，包括提高生物利用度、溶解度、稳定性、生物屏障渗透性、降低活性化合物的局部毒性或化学反应性。

本申请说明书第【0020】段记载：本发明提出通过使用基于活性药物的前药的施用的治疗策略来解决这些问题。在这种基于前药的策略中，活性药物在非活性前药的化学或代谢激活后在期望的作用部位释放。与直接药物施用相比，这种方法可以显著提高作用部位的药物可用性并降低毒性。

本领域技术人员容易理解的是：包括赛米司他(cemtirestat)二硫化物及其一元盐或二元盐、单酯或二酯、酰胺在内的这些前药形式本身不具有药理活性，且不预期在体外直接展现例如抑制靶向酶 AKR1B1 或 AKR1B10 的生物活性，而相反的是通过在体内生物转化（例如通过水解或还原等酶促或化学过程）为活性单体赛米司他来实现对靶向酶 AKR1B1 或 AKR1B10 的有效抑制。

类似于申请人在上文列举的布洛芬、乙酰水杨酸等获批药物通过化学修饰改善活性物质药代动力学特性，本申请新的权利要求 1 中提供的赛米司他(cemtirestat)二硫化物及其一元盐或二元盐、单酯或二酯、酰胺的这些前药具有相同的特征：均为药学上可接受的载体形式，在给药后转化为 AKR1B1 或 AKR1B10 的活性抑制剂赛米司他。这些前药旨在优化赛米司他的药理学效应，更加高效地将活性成分输送至靶向组织，延长治疗效果，保护官能团并降低全身毒性。

申请人还提供了如下图 1 所示的对赛米司他二硫化物中的赛米司他结构进行盐、酯或酰胺的化学修饰以获得赛米司他二硫化物药学上可接受的盐、酯或酰胺的实例：

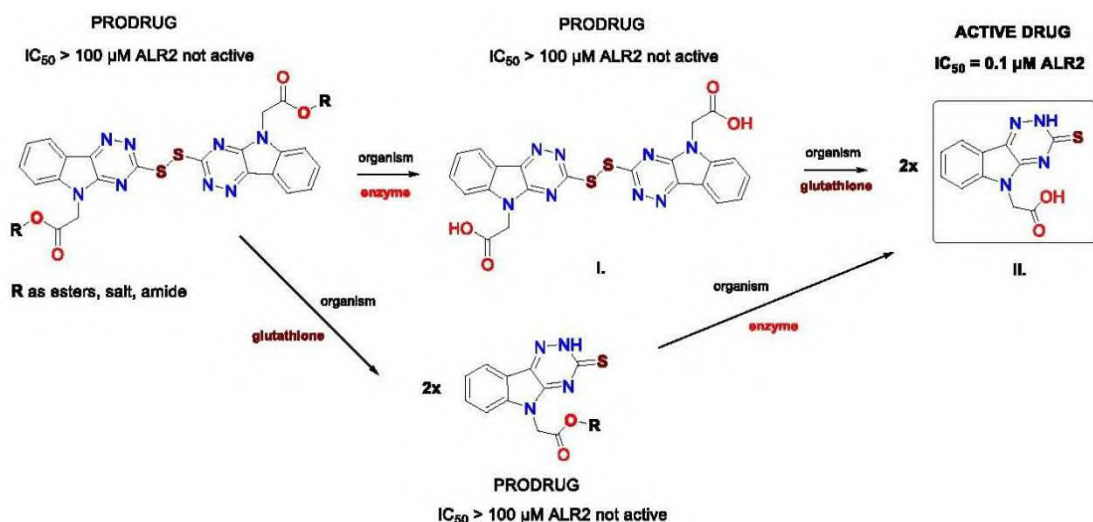


图 1

由图 1 可知，除了式II所示的赛米司他的 IC₅₀ 值为 0.1μM 而展现出对 ALR2 的活性之外，图 1 中所示的包括式I的赛米司他二硫化物及其药学上可接受的盐、酯、酰胺以及赛米司他的药学上可接受的盐、酯、酰胺在内的所有前药的 IC₅₀ 值都在 100μM 以上，这些前药本身都对 ALR2 无活性。

此外，本申请说明书第【0078】至【0102】段记载的实例 2 至 4 清晰地阐释了赛米司他(cemtirestat)二硫化物作为前药的作用机制，其本身不具备如赛米司他的生理活性，而是能够被 GSH 还原为式II的赛米司他从而发挥例如对 ALR2 的抑制作用，并且与赛米司他相比，赛米司他(cemtirestat)二硫化物在酸性的肿瘤环境中更容易吸收。

具体地：实例 2 的测试 A 中通过 GSH 还原式I的二硫化物。在测试 A 中测试实例 1 的式I化合物在存在 GSH 浓度增加的情况下将式I的二硫化物还原为式II的赛米司他单体的动力学，并且发现式I化合物的二聚体在存在 GSH 的情况下分裂以形成单体（式II的赛米司他），使得随着 GSH 浓度的增加反应的速率和产率增加（见本申请说明书第【0082】段）。

实例 3 的测试 B 在存在 GSH 的情况下式I的二硫化物对 ALR2 的抑制。通过向反应混合物中添加最终浓度为 100μM 的含抑制剂的 DMSO 的储备溶液，使得最终 DMSO 浓度为 1%来测定抑制剂对酶活性的影响。在向反应混合物中添加 GSH 后 2 分钟，通过添加用作底物的 D,L-甘油醛来开始酶活性，并且根据测量的吸光度下降值确定 I(%)值。在测试 B 中测试实例 1 的式I化合物，并且发现 I(%)值随 GSH 浓度而变化，如表 2 所示（见本申请说明书第【0090】至【0093】段）。

从表 2 可知，当添加的 GSH 的浓度不高于 5 μ M 时，I(%)值不高于 1%，随着添加的 GSH 浓度的升高，I(%)值也随之升高，当添加的 GSH 达到 5000 μ M 时，I(%)值达到 91.1 $\pm$ 1.5%。

实例 4 的测试 C 中测定缓冲液/辛-1-醇体系中的分配比。在测试 C 中测试实例 1 的式 I 的二硫化物，并如表 3 所示测定磷酸盐缓冲液（pH7.4）/辛-1-醇体系中的分配比。表 3：式 I 的二硫化物在缓冲液/辛-1-醇体系中的分配比与式 II 的赛米司他的比较（见本申请说明书第【0099】、【0100】段）。由表 3 可知，在 pH7.4 的生理 pH 下，式 I 的二硫化物的分配比与式 II 的赛米司他相当；在 pH4.6 的酸性条件下（模拟肿瘤微环境），式 I 的二硫化物的分配比显著高于式 II 的赛米司他，式 I 的二硫化物具有更好的亲脂性，具有更好的膜渗透性，能够更好地被细胞吸收。

基于申请人补充的图 1 以及本申请说明书记载的以上针对赛米司他二硫化物的一系列测试结果，即使本申请并未在说明书中提供赛米司他二硫化物的酯类（即单酯或二酯）和酰胺类衍生物的直接生物学实验数据，本领域技术人员也能够理解：赛米司他二硫化物的酯类（即单酯或二酯）和酰胺类衍生物不具备固有生物活性，不会改变赛米司他的分子靶点或治疗机制，而是形成生物可逆衍生物以在体内再生活性母体化合物赛米司他。因此，将式 I 所示赛米司他二硫化物的酯类（单酯或二酯）及酰胺类衍生物纳入新的权利要求所要求专利保护的范围并非随意扩展，而是基于同一发明概念（即利用生物可逆化学修饰调控关键药代动力学参数）在常规且科学认可范围内的合理延伸。

在这种情况下，一通要求提交赛米司他二硫化物的酯类（即单酯或二酯）和酰胺类衍生物的直接生物学数据既非必要亦不符合科学规范，因为赛米司他二硫化物的酯类（即单酯或二酯）和酰胺类衍生物被纳入新的权利要求 1 要求保护的范围并非基于这些衍生物能够改变赛米司他的药效学特征，而是基于单酯、二酯、酰胺这些衍生物属于药物化学领域公认的前药的范畴，通过单酯、二酯、酰胺这些衍生物来优化赛米司他的例如溶解度、吸收率或代谢稳定性等的药代动力学行为的方法是药物化学领域成熟应用已久且广受认可的方法，而无需单独进行大量活性试验验证。

对于本申请而言：一方面，“酯类（即单酯或二酯）和酰胺类衍生物缺乏直接生物活性数据”不应该被解读为缺乏支持依据，期望此类药物形式独立展现

生物活性可能与其预期的药理作用不符，且有悖于常规药物研发实践。另一方面，在本领域技术人员已明确前药的作用原理和机理的情况下，依旧要求每种传统前药形式（例如酯类、酰胺类）都提供实验数据，这无疑会给申请人造成过高的负担。

综合上述分析以及本申请说明书记载的针对赛米司他二硫化物的一系列测试结果和申请人补充的图 1，即使本申请并未在说明书中提供赛米司他二硫化物的酯类（即单酯或二酯）和酰胺类衍生物的直接生物学实验数据，本领域技术人员也能够预期诸如酯类、酰胺类的常见的前药的衍生物都属于式 I 的赛米司他二硫化物的具有相同性能或用途的等同替代或明显变型方式。

因此，“赛米司他二硫化物的药学上可接受的单酯、二酯、酰胺”也应当被接受纳入新的权利要求 1 要求保护的范围，且新的权利要求 1 以说明书为依据，能够得到说明书的支持，符合专利法第 26 条第 4 款的规定。

2. 权利要求 2、新的权利要求 3 至 6 符合专利法第 26 条第 4 款的规定

权利要求 2 符合专利法第 26 条第 4 款的规定。

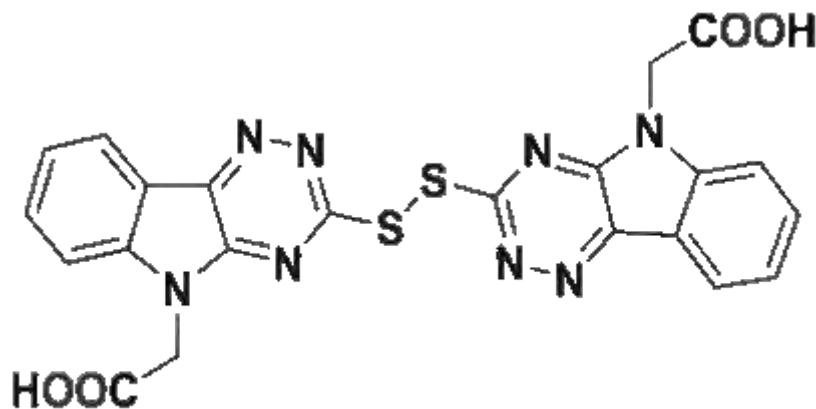
已将新的权利要求 3 至 6（分别对应原权利要求 4、5、6、8）分别修改为**药用途类权利要求**，并分别将“或其药学上可接受的形式”修改为“或其药学上可接受的一元盐或二元盐、单酯或二酯、酰胺或其组合”。

因此，相关缺陷已消除，新的权利要求 3 至 6 符合专利法第 26 条第 4 款的规定。

申请人相信，修改后的权利要求和本次意见陈述已经完全克服了审查意见通知书中指出的问题，符合中国专利法的要求，申请人感谢审查员的辛勤工作，申请人相信这有助于本申请进入下一流程。

如审查员在随后的审查中发现了其他的问题，请与申请人的专利代理师联系（电话：182 8151 7537；我方卷号：LHB2367555P）。申请人及其专利代理师将会积极配合审查员的审查工作。

1. 一种化合物赛米司他 (cemtirstat) 二硫化物, 其为式 I 的 2,2'-(二硫烷二基双 (5H-[1,2,4]三嗪并[5,6-b]吡啶-3,5-二基))二乙酸:

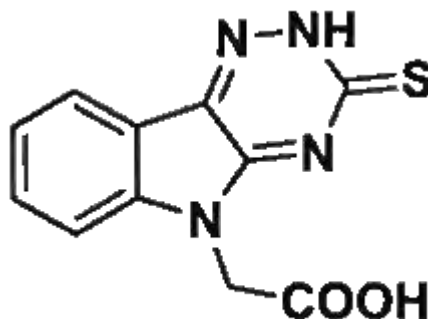


I

或其药学上可接受的一元盐或二元盐、单酯或二酯、酰胺或其组合。

2. 一种用于制备根据权利要求 1 所述的式 I 化合物的方法, 所述方法的特征在于所述方法包括以下步骤:

-将式 II 的赛米司他化合物



II

在室温下在乙酸中用温和氧化剂 NaNO_2 处理; 其中式 I 的产物已经在反应期间从反应混合物中沉淀出来;

-过滤出所述式 I 的产物, 并用冰水和冷甲醇洗涤;

-将所述式 I 的产物在 3000Pa 至 0.1Pa 的逐渐降低的压力下干燥。

3. 根据权利要求 1 所述的式 I 化合物或其药学上可接受的一元盐或二元盐、单酯或二酯、酰胺或其组合在制备用于治疗其中期望抑制具有高浓度的还原型谷胱甘肽 GSH 的细胞/组织中的醛酮还原酶 AKR1B1 和/或 AKR1B10 的病状的药物中的用途。

4. 根据权利要求 1 所述的式 I 化合物或其药学上可接受的一元盐或二元盐、单酯或二酯、酰胺或其组合在制备用于治疗源自慢性炎症的癌症, 即结肠癌和直肠癌、肺癌、

乳腺癌、肝癌、胰腺癌、前列腺癌、子宫内膜癌和宫颈癌的药物中的用途。

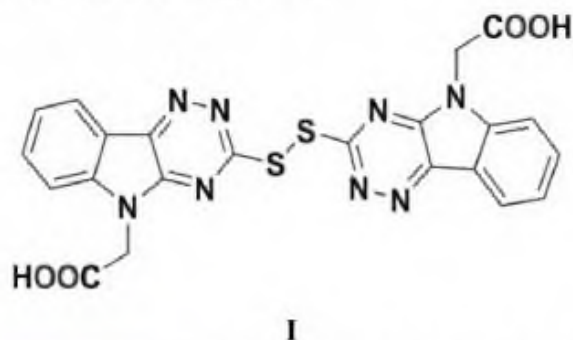
5.根据权利要求 1 所述的式 I 化合物或其药学上可接受的一元盐或二元盐、单酯或二酯、酰胺或其组合在制备作为辅助治疗药物与如多柔比星(doxorubicin)和柔红霉素(daunorubicin)的临床使用的作为醛酮还原酶底物的化疗药物结合用于治疗癌症的药物中的用途。

6.一种药物组合物，其包括作为活性成分的根据权利要求 1 所述的式 I 的化合物赛米司他二硫化物或其药学上可接受的一元盐或二元盐、单酯或二酯、酰胺或其组合与药学上可接受的药剂、稀释剂或载体以及任选地另一种赋形剂的混合物。

【申请号】2021800828848
【图片描述】

LHB2367555P 权 利 要 求 书 OAI 修改对照页

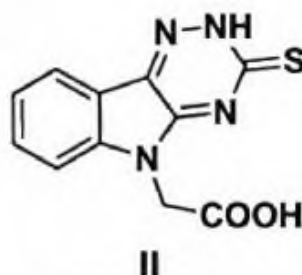
1. 一种化合物赛米司他(cemtirestat)二硫化物，其为式 I 的 2,2'-(二硫烷二基双(5H-[1,2,4]三嗪并[5,6-b]吡啶-3,5-二基))二乙酸：



或其药学上可接受的选自组一元盐或二元盐、单酯或二酯、酰胺或其组合₂的其药

2. 一种用于制备根据权利要求 1 所述的式 I 化合物的方法，所述方法的特征在于所述方法包括以下步骤：

-将式 II 的赛米司他化合物



在室温下在乙酸中用温和氧化剂 NaNO_2 处理；其中式 I 的产物已经在反应期间从反应混合物中沉淀出来；

-过滤出所述式 I 的产物，并用冰水和冷甲醇洗涤；

-将所述式 I 的产物在 3000Pa 至 0.1Pa 的逐渐降低的压力下干燥。

3. 根据权利要求 1 所述的式 I 化合物或其药学上可接受的形式，其用作药物。

4. 根据权利要求 1 所述的式 I 化合物或其药学上可接受的一元盐或二元盐、单酯或二酯、酰胺或其组合形式，其在制备用于治疗其中期望抑制具有高浓度的还原型谷胱甘肽 GSH 的细胞/组织中的醛酮还原酶 AKR1B1 和/或 AKR1B10 的病状的药物中的用途。

【图片描述】

~~54.根据权利要求1所述的式I化合物或其药学上可接受的一元盐或二元盐、单酯或二酯、酰胺或其组合形式，在制备其用于治疗源自慢性炎症的癌症，即结肠癌和直肠癌、肺癌、乳腺癌、肝癌、胰腺癌、前列腺癌、子宫内膜癌和宫颈癌等的药物中的用途。~~

~~65.根据权利要求1所述的式I化合物或其药学上可接受的一元盐或二元盐、单酯或二酯、酰胺或其组合形式，在制备其作为辅助治疗药物与如多柔比星(doxorubicin)和柔红霉素(daunorubicin)等的临床上使用的作为醛酮还原酶底物的化疗药物结合用于治疗癌症的药物中的用途。~~

~~7.一种式II的赛米司他的前药，所述前药为根据权利要求1所述的式I的赛米司他二硫化物化合物或其药学上可接受的形式，所述前药用作药物。~~

~~86.一种药物组合物，其包括作为活性成分的根据权利要求1所述的式I的化合物赛米司他二硫化物或其药学上可接受的一元盐或二元盐、单酯或二酯、酰胺或其组合形式与药学上可接受的药剂、稀释剂或载体以及任选地另一种赋形剂的混合物。~~