·新药述评与论坛·

全球已上市的氘代药物及其专利分析

毛洪芬[1,2],林淘曦[1,2*],黄　璐[3,4,5*]

(1 广东东阳光药业股份有限公司,东莞 523871; 2 抗感染新药研发全国重点实验室,东莞 523871; 3 武汉大学药学院,武汉 430071; 4 武汉工程大学化工与制药学院,武汉 430205; 5 武汉理工大学法学与人文社会学院,武汉 430070)

[摘要] 本文对全球已上市的7个氘代药物及其专利信息分别进行了梳理。首先简要介绍7个氘代药物的原研厂家及开发厂家、首次批准国家及上市时间、适应证、主要优势以及在中国进入《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》的情况;其次,详细分析和解读了原研厂家、开发厂家和其他申请人针对这些创新药物在不同技术主题如化合物、药物制剂、药物组合物、药物新用途等方面的专利情况,包括中国上市药品专利信息登记平台公示情况、技术内容、全球布局等,重点介绍了不同技术主题在中国的专利申请基本信息及法律状态,并分析了中国上市氘代药物的化合物专利到期日、相关药物专利技术布局的薄弱环节,以期为我国医药企业在进行氘代药物产品立项与开发以及进行新的专利挖掘、专利保护与布局时,提供有效的专利信息参考。

[关键词] 氘代药物;氘丁苯那嗪;甲苯磺酸多纳非尼;氢溴酸氘瑞米德韦;氘可来昔替尼;磷酸氘芦可替尼;氘恩扎鲁胺;吉卡昔替尼;专利分析

[中图分类号] R95　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003-3734(2026)13-1363-09

Globally approved deuterated drugs and patent research thereof

MAO Hong-fen[1,2], LIN Tao-xi[1,2*], HUANG Lu[3,4,5*]

(1 *Sunshine Lake Pharma Co., Ltd.*, *Dongguan* 523871, *China*; 2 *State Key Laboratory of Anti-Infective Drug Discovery and Development*, *Dongguan* 523871, *China*; 3 *School of Pharmaceutical Sciences*, *Wuhan University*, *Wuhan* 430071, *China*; 4 *School of Chemical Engineering and Pharmacy*, *Wuhan Institute of Technology*, *Wuhan* 430205, *China*; 5 *School of Law*, *Humanities and Society*, *Wuhan University of Technology*, *Wuhan* 430070, *China*)

[**Abstract**] This article reviews the patent information of seven deuterated drugs approved globally. It first briefly introduces, for each of the seven deuterated drugs, the originator and developing companies, the country and date of first approval, indications, main advantages, and inclusion status in China's National Reimbursement Drug List (NRDL). It then provides a detailed analysis and interpretation of the patents filed by the originator companies, developing companies, and other applicants in various technical fields, such as compounds, pharmaceutical formulations, pharmaceutical compositions, and new therapeutic uses. The analysis covers the information published on the China Patent Information Registration Platform for Marketed Drugs, the technical content, and the

[作者简介] 毛洪芬,女,硕士,工程师,专利代理师,主要从事生物医药知识产权工作。E-mail: 394175262@qq.com。

[通讯作者] *林淘曦,男,硕士,主要从事企业治理与合规管理、知识产权及商务拓展工作。联系电话:(0769)85315888,E-mail: lintaoxi@aliyun.com。*黄璐,男,博士,高级工程师,硕士生导师,主要从事药品与医疗器械开发以及生物医药知识产权的研究。E-mail: 47153437@qq.com。

[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.13.004

global patent portfolio strategies, with a focus on the basic information and legal status of patent applications in China in different technical fields. The article also analyzes the expiration dates of compound patent for deuterated drugs approved in China and identifies vulnerabilities in the associated patent technology landscapes, so as to provide an effective patent information reference for Chinese pharmaceutical enterprises in project selection, new development initiatives, patent mining, patent protection, and patent portfolio construction involving deuterated drugs.

[**Key words**] deuterated drugs; deutetrabenazine; donafenib tosilate; deuremidevir hydrobromide; deucravacitinib; deuruxolitinib phosphate; deutenzalutamide; gecacitinib; patent analysis

氘(D)是氢(H)在自然界中的一种稳定形态的非放射性同位素,由于具有比氢更大的原子质量,因此 C—D 键比 C—H 键更加稳定(6~9 倍),正受到越来越多的关注和应用。自 2000 年以来,氘代策略便被广泛应用于药物开发中,成为突破现有化合物专利和规避专利侵权风险最简单和最直接的方式之一[1]。氘代修饰是一种新的药物设计策略,通常是从已上市的药物出发,将药物分子特定部位的一个或多个 C—H 键用 C—D 键替代,从而形成具有化合物专利保护的创新药物,不仅开发效率更高、成本更低,而且可能具有减少药物有毒代谢物的生成、延长药物在体内的半衰期、降低单次给药剂量、降低药物不良反应、改善药物稳定性、提高药物安全性和有效性等优点。此外,氘已成为药物分析中的有力工具,包括使用氘标记化合物作为内标,已广泛用于药物分析、代谢组学研究、药物吸收、分布、代谢和排泄(ADME)研究以及临床药理学研究等[2]。截至 2025 年 6 月 30 日,经 Clarivate Analytics Cortellis 检索及公开信息显示,全球范围内已获批上市的氘代药物共 7 个。

本文笔者对这 7 个已获批上市的氘代创新药进行了梳理,并对这 7 个创新药的专利信息分别进行了研究,详细分析和解读每个创新药在不同技术主题上的专利情况,以期为我国医药企业在进行氘代药物的创新药与仿制药产品立项与开发以及进行新的专利挖掘、专利保护与布局时,提供有效的专利信息参考。

1 全球已获批上市氘代药物概况

目前已获批上市的 7 个氘代药物,全部为化学小分子创新药,药物基本信息具体见表 1,药物化学结构见图 1。

表 1 全球范围内已获批上市的氘代药物

药物名称(中文名/商品名)	原研厂家	开发单位	首次批准国家及时间
deutetrabenazine(氘丁苯那嗪,Austedo)	Auspex 公司	Teva,江苏恩华药业公司	美国,2017 年 4 月 3 日
donafenib tosilate(甲苯磺酸多纳非尼,泽普生)	苏州泽璟生物公司	苏州泽璟生物公司	中国,2021 年 6 月 8 日
deuremidevir hydrobromide(氢溴酸氘瑞米德韦,民得维)	苏州旺山旺水生物公司	上海旺实生物公司、中国科学院上海药物研究所、中国科学院武汉病毒研究所	乌兹别克斯坦,2021 年 12 月 31 日
deucravacitinib(氘可来昔替尼,Sotyktu)	Bristol Myers Squibb 公司	Bristol Myers Squibb 公司	美国,2022 年 9 月 9 日
deuruxolitinib phosphate(磷酸氘芦可替尼,Leqselvi)	Concert Pharma 公司	Concert Pharma 公司; Sun Pharma 公司	美国,2024 年 7 月 25 日
deutenzalutamide(氘恩扎鲁胺,海纳安)	海创药业公司	海创药业公司	中国,2025 年 5 月 27 日
gecacitinib hydrochloride(盐酸吉卡昔替尼,泽普平)	苏州泽璟生物公司	苏州泽璟生物公司	中国,2025 年 5 月 27 日

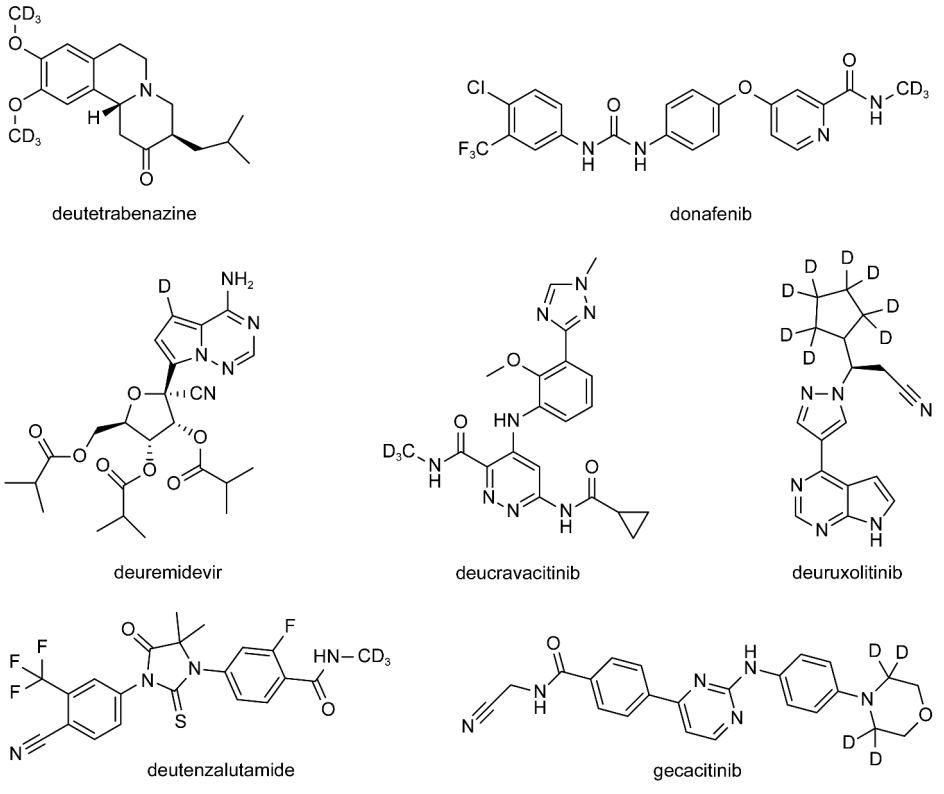


图 1 7 个已获批上市氘代药物的化学结构

其中，氘丁苯那嗪（研发代号 SD-809、TEV-50717，别名：d6-丁苯那嗪、氘代丁苯那嗪、氘代四苯喹嗪，商品名：Austedo、安泰坦）最初由奥斯拜客斯公司（Auspex Pharmaceuticals，Inc.，Auspex）开发，2015 年以色列梯瓦公司（Teva Pharmaceutical Industries Ltd.，Teva）斥资 32 亿美元收购 Auspex 后获得氘丁苯那嗪的产品权益[3]。氘丁苯那嗪是丁苯那嗪的氘取代物，是一种囊泡单胺转运蛋白 2（vesicular monoamine transporter 2，VMAT2）抑制剂，也是全球首个获批的氘代药物。2017 年 4 月 3 日，氘丁苯那嗪片（规格 6、9 和 12 mg）首次被美国 FDA 获批上市，用于治疗迟发性运动障碍（tardive dyskinesia，TD）和亨廷顿舞蹈症（Huntington's disease，HD）。在 TD 患者中，氘丁苯那嗪显示出良好的疗效和安全性[4]。目前氘丁苯那嗪已在美国、中国、以色列、巴西等国家上市，其中 2020 年 12 月氘丁苯那嗪片被纳入我国《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》（以下简称“《药品目录》”）（2020 年版）[5]。2024 年 2 月，江苏恩华全资子公司恩华和信公司获得 Teva 公司该产品在中国大陆的独家商业化权益。Clarivate Analytics Cortellis 数据库显示，氘丁苯那嗪 2024 年度全球销售额为 16.88 亿美元，预测到 2030 年销售额达到 30.63 亿美元。

甲苯磺酸多纳非尼（研发代号 CM-4307，别名：donafenib tosylate、多纳非尼，商品名：泽普生、Zepsun）由苏州泽璟生物公司研制，为索拉非尼的氘衍生物，是一种口服小分子多激酶抑制剂[6]。甲苯磺酸多纳非尼在改善总生存期（overall survival，OS）方面显示出优势，并且在中国晚期肝细胞癌（hepatic cell carcinoma，HCC）患者中具有良好的安全性和耐受性[7]。2021 年 6 月 8 日，甲苯磺酸多纳非尼片（规格 0.1 g）首次在中国获批上市，用于既往未接受过全身系统性治疗的不可切除肝细胞癌患者以及进展性、局部晚期或转移性放射性碘难治性分化型甲状腺癌患者，于 2021 年 12 月被纳入我国《药品目录（2021 年版）》。甲苯磺酸多纳非尼是全球首个获批上市的氘代肿瘤药物，目前尚未在其他国家/地区上市。

氢溴酸氘瑞米德韦（别名：VV116、JT001、mindeudesivir hydrobromide，商品名：民得维）是一种口服核苷类似物，其作为一种广谱病毒复制抑制剂，靶向高度保守的 RNA 依赖性 RNA 聚合酶，治疗 COVID-

19 有效且耐受性良好[8]。上市许可持有人为上海旺实生物公司,2021 年 12 月氢溴酸氘瑞米德韦片在乌兹别克斯坦批准用于治疗中度或重度 COVID-19 患者;2023 年 1 月 28 日在中国获批上市(规格 0.1 g),用于治疗轻中度 COVID-19 患者,2023 年 12 月,该药物被纳入我国《药品目录(2023 年版)》。

氘可来昔替尼(研发代号:BMS-986165,商品名:SOTYKTU、颂狄多)由百时美施贵宝公司(Bristol Myers Squibb,BMS)研发,是首个获批上市的新型口服选择性酪氨酸激酶 2(tyrosine kinase 2,TYK2)抑制剂[9]。其通过变构机制起作用,与 TYK2 的调节结构域结合,稳定调节结构域和催化结构域之间的抑制相互作用[10]。氘可来昔替尼治疗银屑病疗效良好,安全性较高,患者可耐受。该药物首次于 2022 年 9 月 9 日被美国 FDA 批准上市,目前已在日本、美国、韩国、中国、欧盟获批上市,于 2023 年 10 月在中国获批上市(规格 6 mg),2024 年 11 月被纳入我国《药品目录(2024 年版)》。Clarivate Analytics Cortellis 数据库显示,氘可来昔替尼 2024 年度全球销售额为 2.46 亿美元,预测至 2030 年销售额达到 14.70 亿美元。

磷酸氘芦可替尼(研发代号:CTP-543,商品名:Leqselvi)是基于因赛特公司(Incyte Corporation,Incyte)开发的磷酸芦可替尼结构上进行氘代得到的衍生物,其也是一种口服 JAK1/2 抑制剂[11]。磷酸氘芦可替尼由康塞特公司(Concert Pharmaceuticals,Concert Pharma)开发,2023 年 3 月被太阳药业公司(Sun Pharmaceutical Industries Limited,Sun Pharma)收购[12]。2024 年 7 月 25 日美国 FDA 批准 Sun Pharma 公司的磷酸氘芦可替尼片(规格 8 mg)上市,用于治疗成人重度斑秃(alopecia areata,AA)。该药物为斑秃的治疗提供了一种新的选择,目前该药物仅在美国获批上市。

氘恩扎鲁胺(研发代号:HC-1119)由海创药业公司研发,是第二代雄激素受体(AR)拮抗剂恩扎卢胺的氘代药物[13]。2025 年 5 月 27 日,氘恩扎鲁胺软胶囊(规格 40 mg,商品名:海纳安)在中国获得批准上市,用于治疗接受醋酸阿比特龙及化疗后出现疾病进展,且既往未接受新型雄激素受体抑制剂的转移性去势抵抗性前列腺癌(metastatic castration-resistant prostate cancer,mCRPC)成人患者。

盐酸吉卡昔替尼(曾用名:盐酸杰克替尼,jaktinib,研发代号:ZG-0128,商品名:泽普平)由苏州泽璟生物公司研发。盐酸吉卡昔替尼是一种 JAK 抑制剂,用于治疗骨髓纤维化的分子作用机制是通过抑制非受体酪氨酸 Janus 相关激酶 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 活性,阻断 JAK-STAT 信号通路,从而减轻炎症和脾脏肿大[14]。2025 年 5 月 27 日,盐酸吉卡昔替尼片(规格 50 mg)在中国获得批准上市,用于中危或高危原发性骨髓纤维化(primary myelofibrosis,PMF)、真性红细胞增多症继发性骨髓纤维化(post-polycythemia vera myelofibrosis,PPV-MF)和原发性血小板增多症继发性骨纤维化(post-essential thrombocythemia myelofibrosis,PET-MF)的成人患者,治疗疾病相关脾肿大或疾病相关症状。

2 针对 7 个氘代药物的专利分析

笔者对上述 7 个已获批上市的氘代药物氘丁苯那嗪、甲苯磺酸多纳非尼、氢溴酸氘瑞米德韦、氘可来昔替尼、磷酸氘芦可替尼、氘恩扎鲁胺和吉卡昔替尼的专利进行了梳理,并从其已公开的针对多个不同技术主题,如化合物、晶型和/或盐型、制备工艺、药物制剂、药物组合物和/或联合给药、药物新用途、衍生物等方面,对各个药物的专利申请类型与全球专利布局进行详细分析和研究解读。

2.1 氘丁苯那嗪 在化合物方面,Auspex 公司的 WO2010044981 公开了氘丁苯那嗪的通式化合物及氘丁苯那嗪的具体结构,该申请布局了全球 23 个国家/地区,其中国同族 CN200980141378.0(申请日 2009.09.18,授权公告号 CN102186848B)中氘丁苯那嗪具体化合物及其应用和组合物获得授权,并在中国上市药品专利信息登记平台公示。在氘丁苯那嗪的基础上,WO2015048370 在异丁基上进行-OH 或-OD 取代,布局全球 6 个国家/地区,未进入中国。

在药物制剂/药物组合物方面,Auspex 布局了多篇申请,其中 WO2014047167 布局全球 11 个国家/地区,其在权利要求书中公开了一种药物组合物,并在说明书中公开了 2 种晶型,其中国同族母案 CN201380048560.8 及分案申请 CN202010328818.1、CN202310710613.3 的法律状态均已失效。WO2015-120110 公开了一种缓释药物制剂,未进入中国。WO2018170214 布局全球 22 个国家/地区,其公开了一种医药组合物,限定了混杂物的浓度,该医药组合物在室温储存 24 个月是稳定的,中国同族 CN201880018609.8 处于实质审查中。WO2021252741 公开了一种每日一次施用的氘代丁苯那嗪渗透剂型,中国同族 CN202180042147.5 处于实质审查中;

WO2022081532 布局全球 11 个国家/地区,公开了每日一次施用氘代丁苯那嗪的控释胃滞留固体口服剂型,其中国同族 CN202180076714.9 驳回失效;WO2022061058 和 WO2023044418 分别布局全球 11 和 14 个国家/地区,公开了氘代丁苯那嗪的多颗粒/多微粒剂型,其中国同族分别为 CN202180064005.9 和 CN202280063026.3,均处于实质审查中。

在治疗方法和用途方面,WO2015112707 公开了治疗帕金森病左旋多巴诱发的运动障碍的方法,WO2015077520 公开了治疗异常肌肉活动的方法,WO2015077521 公开了违抗性障碍等的治疗方法,这 3 篇 PCT 国际申请均未进入中国。WO2016144901 布局全球 29 个国家/地区,公开了氘代丁苯那嗪或包含氘代丁苯那嗪的组合物,用于治疗个体的异常不自主运动,其中国同族有 4 篇,分别为母案 CN201680026246.3(已失效)以及 3 个分案申请 CN202210050644.6(实质审查)、CN202210050163.5(已失效)、CN202210050199.3(实质审查);WO2020-123900 布局全球 17 个国家/地区,公开了氘代丁苯那嗪用于治疗脑瘫中的运动障碍的方法,其中国同族 CN201980089635.4 处于实质审查中。需要注意的是,疾病治疗方法在中国属于专利法第 25 条第 1 款第(3)项不授予专利权的范围,申请人在申请时需注意撰写方式。

在制备工艺方面,WO2015084622 布局全球 16 个国家/地区,公开了苯并喹啉化合物的制造方法,并在中国获得授权(申请号 CN201480066154.9,授权公告号 CN105873589B)。

除原研 Auspex 外,还有多个其他申请人对氘丁苯那嗪进行了专利布局。例如:Dr. Reddy's Laboratories Ltd 申请了 4 篇晶型和组合物相关的专利,其中 WO2020165807 公开了氘丁苯那嗪与香兰素的共晶,未进入国家阶段;IN201841029283 公开了氘丁苯那嗪的甲酸盐晶型 SD1-SD3,IN201841037006 公开了氘丁苯那嗪的龙胆酸盐晶型 SD7,这 2 篇晶型仅在印度进行布局,且已失效;IN201841007779 公开了氘丁苯那嗪的非晶态固体分散体,仅在印度进行申请(处于实质审查中)。Neurocrine Biosciences Inc 申请了 2 篇专利,WO2022221551 布局全球 9 个国家/地区,公开了氘丁苯那嗪治疗神经疾病的方法,其中国同族 CN202280042519.9 处于实质审查中;WO2022221546 布局全球 9 个国家/地区,公开了氘丁苯那嗪与 CYP2D6 抑制剂的联合用药,其中国同族 CN202280042502.3 也处于实质审查中。

另有 Lupin Ltd、Glenmark Pharmaceuticals Ltd、Mylan Laboratories Ltd、Alembic Ltd、Apotex Inc、Hetero Labs Ltd 等申请人进行了多个专利申请,涉及氘丁苯那嗪的制备方法、药物制剂、新的盐及其晶型、新用途等,此处不再详述。

2.2 甲苯磺酸多纳非尼 泽璟生物公司的甲苯磺酸多纳非尼化合物专利为 CN200810200106.0(申请日 2008.09.19,授权公告号 CN101676266B),其权利要求 1 保护了多纳非尼的化合物具体结构及其药学上可接受的盐,权利要求 2 ~ 5 分别保护药物组合物、药物组合物的制备方法及用途,并在中国上市药品专利信息登记平台进行了公示。其分案申请 CN201110302329.X(授权公告号 CN102516154B)保护 N-(1,1,1-三氘代甲基)苯并丁二酰亚胺的用途,其目的在于用作制备氘代二苯基脲;另一分案申请 CN201310176132.5 公开了制备多纳非尼的中间体及制备方法(已失效)。多纳非尼的化合物专利未在中国之外的其他国家和地区布局。

在制备方法方面,泽璟生物公司申请了 7 篇工艺专利,其中 WO2011113366 提供了一种高效制备高纯度的二苯基脲化合物的工艺以及该工艺的中间体,其中国同族 CN201180014354.6(申请日 2011.03.17,授权公告号 CN102844303B)保护一种制备 1,1,1-三氘代甲胺盐的方法;WO2011113367 公开一种氘代的 ω-二苯基脲的合成及生产的方法和工艺,其中国同族 CN201180014397.4(申请日 2011.03.17,授权公告号 CN102803222B);WO2011113368 公开含氟的氘代二苯基脲的合成方法,其中国同族的母案 CN201180014388.5(申请日 2011.03.17,授权公告号 CN102803220B)保护一种中间体及氘代的 ω-二苯基脲的一系列合成方法,分案申请 CN201410059969.6 已失效;WO2011113369 公开氘代甲胺及其盐的制备方法,其中国同族 CN201110064696.0 已获得授权(申请日 2011.03.17,授权公告号 CN102190587B)。上述 4 篇 PCT 申请布局全球约 10 个国家/地区。中国专利 CN201110064798.2(申请日 2011.03.17,授权公告号 CN102675018B)及其分案申请 201810974613.3(授权公告号 CN109096171B)保护氘代二苯基脲的制备方法;中国专利 CN201010127706.6(申请日 2010.03.18,授权公告号 CN102190616B)保护一种氘代的 ω-二苯基脲的合成及生产的方法和工艺。

在药物制剂/药物组合物方面,泽璟生物公司布局了2篇涉及改善吸收性能的固体分散体及其制备的专利申请。WO2013135187其中国同族CN201210068698.1(申请日2012.03.15,授权公告号CN103301067B)的权利要求1保护一种固体分散体,作为活性成分的多纳非尼与亲水性高分子载体聚维酮K30的重量比为1∶2~1∶4;WO2013135189其中国同族CN201210068420.4(申请日2012.03.15,授权公告号CN103301066B)的权利要求1保护一种固体分散体,作为活性成分的多纳非尼或索拉非尼与亲水性高分子载体聚维酮K30的重量比为1∶3~1∶4。

在晶型方面,泽璟生物公司的WO2014012480布局全球7个国家/地区,公开了6种多晶型及甲苯磺酸盐无定形物,6种多晶型在中国同族CN201210249796.5(申请日2012.07.18,授权公告号CN103570613B)中均获得授权;中国申请母案CN201310513217.8及分案申请CN202110419553.0公开多纳非尼的一水合物及其晶型,目前法律状态均已失效。

另外,泽璟生物公司基于多纳非尼做了进一步研究,WO2011113370在多纳非尼基础上进行卤素取代,进入中国和美国,中国同族CN201180014391.7(申请日2011.03.17,授权公告号CN102803221B)已获得授权;WO2013166966公开的是含氟的氘代ω-二苯基脲或其盐的多晶型物,仅有中国同族,其化合物结构是在多纳非尼基础上改构增加一个F,涉及3种多晶型,且3种晶型在中国同族CN201210143861.6(申请日2012.05.10,授权公告号CN103387536B)中均获得授权。

其他申请人包括睿创康泰公司WO2023155307公开一种低服用剂量高药物暴露量的索拉非尼或多纳非尼口服制剂及其应用,其中国同族CN202280045319.9(申请日2012.07.11,公开号CN117693333A)处于实质审查中;北京大学WO2023-051685公开一种对红系前体细胞或成红细胞进行扩增的方法及其应用,对包含多纳非尼在内的多种BRAF激酶抑制剂治疗原发性或继发性贫血进行了研究,其中国同族CN202280063432.X处于实质审查中。

2.3 氢溴酸氘瑞米德韦 WO2021213288为氢溴酸氘瑞米德韦的化合物专利,其中国同族CN2021-80002969.0(申请日2021.04.16,授权公告号CN11-4096543B)已授权,专利权由中国科学院上海药物研究所、中国科学院武汉病毒研究所和苏州旺山旺水生物医药有限公司共同持有,并在中国上市药品专利信息登记平台进行了公示。该化合物专利的权利要求1保护氢溴酸氘瑞米德韦的通式化合物,权利要求8保护包含氢溴酸氘瑞米德韦在内的多个具体化合物。该化合物专利在全球19个国家和/或地区进行了布局。

在工艺方面,苏州旺山旺水公司申请了2篇工艺专利。其中WO2023174162公开了一种四异丁酰基核苷类似物的制备方法及用途,其中国同族CN202210271113.X(申请日2022.03.18,授权公告号CN114573590B)已获得授权;WO2023143630公开了一种核苷类似物VV116的制备方法,其中国同族CN202210094775.4(申请日2022.01.26,授权公告号CN114516875B)也获得授权。此外,涉及该产品的合作生产单位浙江华海药业公司提交了WO2024230834,其公开了一种连续制备氢溴酸氘瑞米德韦的方法,暂未进入国家阶段。

在用途方面,中国科学院武汉病毒研究所的WO2023165566公开了治疗、预防由病毒感染引起的相关疾病的药物及其用途,其中国申请的母案CN202210205921.6已失效,分案申请CN2024101-77641.8处于实质审查中。

在药物制剂/药物组合物方面,临港国家实验室和中国科学院武汉病毒研究所共同申请的WO2024027844,公开了一种VV116与3CL蛋白酶抑制剂的药物组合物,其中国申请CN2023100-80034.5处于实质审查中。

2.4 氘可来昔替尼 WO2014074661为BMS公司氘可来昔替尼的化合物专利,其在全球40多个国家/地区进行了布局,其中国同族CN201380069692.9(申请日2013.11.07,授权公告号CN104884454B)的权利要求16保护了氘可来昔替尼的具体化合物结构,并在中国上市药品专利信息登记平台进行了公示。

在衍生物方面,BMS公司提交的WO2019-183186是基于氘可来昔替尼的结构做的进一步改进,具体将其中的苯环改构为吡啶环,并在全球8个国家和地区进行布局。

BMS公司针对药物晶型进行了深入研究。其中WO2018183656公开了氘可来昔替尼晶型A,在全球32个国家和地区进行布局,其中国同族的母案CN201880022423.X已失效,分案申请CN202310263681.X

处于实质审查中;WO2019232138 公开了氘可来昔替尼盐酸盐晶型 B,其中国同族的母案 CN2019-80036716.8 已失效,2 个分案申请 CN202410971013.7 和 CN202410964308.1 均处于实质审查中;WO2020-251911 公开了 2 种晶型:氘可来昔替尼甲磺酸盐晶型 C 和硫酸盐晶型 D,其中国同族 CN202080052992.6 驳回失效;WO2022165141 公开了氘可来昔替尼晶型 E,在全球 14 个国家和地区进行布局,其中国同族 CN202280012179.5 处于实质审查中;WO2022212181 公开了 6 种氘可来昔替尼的晶型 F ~ K,其中国同族 CN202280036814.3 处于实质审查中;WO2023023322 公开了 22 种氘可来昔替尼的晶型 L ~ 晶型 AG,其中国同族 CN202280068807.1 处于实质审查中。

在制备工艺方面,BMS 公司提交的 WO2018-183649 公开了制备氘可来昔替尼的方法,在全球 32 个国家和地区进行布局,其中国同族的母案 CN201880021649.8(申请日 2018.03.29,授权公告号 CN110475774B),分案申请 CN202310552731.6 已办理授权登记。

在药物制剂/药物组合物方面,WO2023076515 公开一种氘可来昔替尼的外用配制品,在全球 5 个国家和地区进行布局,其中国同族 CN202280083943.8 处于实质审查中;WO2022061149 公开包含可溶胀核芯的 Tyk2 抑制剂的剂型,主要特征是无定形的氘可来昔替尼分散在聚合物基质中,可溶胀核芯剂型是双层片剂,在全球 14 个国家和地区进行布局,其中国同族 CN202180074961.5 视撤失效;WO2021055651 提供了包含固体聚合物基质中的固体无定形氘可来昔替尼的分散体,在全球 14 个国家和地区进行布局,其中国同族涉及 8 篇申请,其中 CN2020-80078644.6 和 CN202080078646.5 已失效,CN2024-11436265.6、CN202411436266.0、CN202411443114.3、CN202411662444.1、CN202411670975.5、CN202411-691316.X 均处于实质审查中。

在制药用途方面,WO2023055901 公开了氘可来昔替尼治疗银屑病关节炎的方法,在全球 6 个国家和地区进行布局,其中国同族 CN202280065858.9 处于实质审查中;WO2023049241 公开了氘可来昔替尼治疗脱发障碍的方法,在全球 14 个国家和地区进行布局,其中国同族母案 CN202280075809.3 和分案申请 CN202411332236.5 均处于实质审查中。

除原研 BMS 公司外,还有多个其他申请人对氘可来昔替尼进行了专利布局。例如:Celgene Corp 申请了 2 篇联合用药,WO2020222773 和 US11357775 均公开了 PDE4 抑制剂阿普斯特与 TYK2 抑制剂氘可来昔替尼的组合疗法,并在全球 10 多个国家和地区进行布局,其中国申请 CN202411627841.5 处于实质审查中。另外还有如苏州晶云公司、Zydus Life-sciences Ltd、Dr Reddy's Laboratories Ltd、杭州领业医药公司、Cipla Ltd、Teva 公司等申请人进行了多个专利申请,涉及多种晶型、原料药和/或中间体的制备工艺,此处不再详述。

2.5 磷酸氘芦可替尼 磷酸氘芦可替尼专利由 Concert Pharma 管理公司或 Sun Pharma 公司持有。其中 WO2013188783 是磷酸氘芦可替尼的化合物专利,在全球 15 个国家和地区进行布局,其中国申请 CN201310700192.2(申请日 2013.12.18,授权公告号 CN104725380)及其分案申请 CN201910481275.4(申请日 2013.12.18,授权公告号 CN110229159B)分别保护了磷酸氘芦可替尼的化合物和组合物;WO2021236139 是基于磷酸氘芦可替尼的结构改造,将-CN 变化为-$CONH_2$,仅进入美国,无中国同族。

在工艺方面,US20220213105 公开了用于制备芦可替尼和芦可替尼的氘代类似物的改进方法和中间体,该申请已失效;其继续申请 US20240368166 处于实质审查中;WO2022036030 和 WO2020163653 均公开了制备对映体富集的 JAK 抑制剂的方法,在全球分别布局 8 和 11 个国家/地区,其中国同族分别为 CN202180069744.7 和 CN202080024598.1,均处于实质审查中。

在制药用途方面,WO2017192905 公开用氘代 JAK 抑制剂治疗脱毛障碍,其用量范围为每天 4 ~ 50 mg,该申请在全球 26 个国家/地区进行布局,其中国同族 CN201780027427.2 处于实质审查中;WO2022094133 涉及用氘代 JAK 抑制剂治疗脱发疾病的方法,其特点在于分阶段使用不同用量,该申请在全球 32 个国家/地区进行布局,其中国同族 CN202180087409.X 处于实质审查中;WO2023018904 公开了氘代 JAK 抑制剂治疗脱发疾病,其抑制 JAK1 和 JAK2,不影响 CYP3A4 抑制剂的伴随施用,该申请在全球 11 个国家/地区进行布局,其中国同族 CN202280068208.X 处于实质审查中。

2.6 氘恩扎鲁胺 氘恩扎鲁胺的专利目前均由海创药业公司申请,其中 WO2013087004 是氘恩扎鲁胺的化合物专利,在全球 11 个国家和地区进行布局,其中国同族 CN201280052853.9(申请日 2012.

12.13,公告号 CN104024228B)已获得授权。

在晶型方面,WO2017071375 公开了氘恩扎鲁胺的晶型Ⅰ,并在说明书中公开了晶型Ⅱ和无定形,其中国同族 CN201610609034.X(申请日 2016.07.28,公告号 CN106432090B)已获得授权。

在工艺方面,WO2018072300 公开了制备氘恩扎鲁胺的方法,在全球 15 个国家和地区进行布局,其中国同族 CN201610901502.0(申请日 2016.10.17,公告号 CN107954936B)已获得授权。

在药物制剂/药物组合物方面,WO2019218979 公开了氘恩扎鲁胺的软胶囊,在全球 9 个国家和地区进行布局,其中国同族 CN201910394584.8(申请日 2019.05.13,公告号 CN110478347B)已获得授权;WO2024168512 公开了工业化大生产氘恩扎鲁胺软胶囊的方法,目前已在全球 5 个国家和地区进行布局;WO2020020308 公开了一种 BRD4 抑制剂与氘恩扎鲁胺联用能够显著增强对前列腺癌细胞的抑制作用。

在制药用途方面,WO2019184952 公开了一种降低 PSA 浓度的方法,包括向所述受试者施用至少 10 mg 的氘恩扎鲁胺,在全球 8 个国家和地区进行布局,该方法专利未进入中国。

2.7 吉卡昔替尼 中国上市药品专利信息登记平台公示了苏州泽璟生物公司的吉卡昔替尼化合物专利为 CN201310032097.X(申请日 2013.01.28,公告号 CN103965114B,其 PCT 同族为 WO2014114274),该发明在全球 9 个国家/地区进行布局;晶型专利 CN201510364281.3(申请日 2015.06.26,公告号 CN106316964B,其 PCT 同族为 WO2016206633),该发明在全球 10 个国家/地区进行布局。

苏州泽璟公司公开了吉卡昔替尼二盐酸盐一水合物的制备工艺 WO2023246807,其中国同族 CN202210707468.9 处于实质审查中。此外,非原研的 GSK 公司公开了一篇包含吉卡昔替尼的联合疗法 WO2024134481,目前未进入国家阶段。

3 分析与讨论

目前,全球已获批上市的氘代药物共有 7 个(氘丁苯那嗪、甲苯磺酸多纳非尼、氢溴酸氘瑞米德韦、氘可来昔替尼、磷酸氘芦可替尼、氘恩扎鲁胺和盐酸吉卡昔替尼),本文笔者对上述 7 种氘代药物的专利情况进行梳理和解读。

首先,氘代药物作为一种全新的化合物,在满足专利法要求的情况下,具有申请和布局专利的巨大空间,以上述 7 个氘代药物为例,权利人均从化合物、晶型、用途、制剂/组合物和/或工艺等多个角度开发并进行专利布局,有利于构建全面的专利保护网。而且,权利人亦在全球多个国家/地区进行了地域布局,有利于产品在相关地域的上市销售。对于化合物专利而言,由于氘代药物通常是基于已有药物进行氘代修饰,且活性数据通常以氘代药物与已有药物进行对比,因此授权保护范围通常较为具体。例如:氘丁苯那嗪、甲苯磺酸多纳非尼和磷酸氘芦可替尼的中国授权专利均限定到具体化合物结构。对于提供大量活性数据且经对比体现创造性的氢溴酸氘瑞米德韦和氘可来昔替尼,除具体化合物授权外,还获得相对较大范围的通式化合物保护。

其次,目前除磷酸氘芦可替尼外,其余 6 个均在中国上市,并均已在中国上市药品专利信息登记平台公示化合物专利。根据《中华人民共和国专利法》第四十二条第 1 款所述的发明专利权的期限为 20 年(暂未考虑其在中国上市后可能享有的药品专利权期限补偿时间的前提下),上述 6 种氘代药物的中国化合物专利到期日分别为:甲苯磺酸多纳非尼(2028 年 9 月 19 日)、氘丁苯那嗪(2029 年 9 月 18 日)、氘可来昔替尼(2033 年 11 月 7 日)、氘磷酸氘芦可替尼(2033 年 12 月 18 日)、氢溴酸氘瑞米德韦(2041 年 4 月 16 日)、氘恩扎鲁胺(2032 年 12 月 13 日)、盐酸吉卡昔替尼(2033 年 1 月 28 日),企业可基于各个创新药的专利到期日及市场等相关因素适时启动仿制药的研发工作。

另外,氘丁苯那嗪、氘可来昔替尼在化合物、晶型、药物制剂/药物组合物、治疗方法和用途、制备工艺方面的布局较为完善,仿制药企业也针对晶型、组合物、工艺等进行多轮申请,而磷酸氘芦可替尼、甲苯磺酸多纳非尼、氢溴酸氘瑞米德韦、氘恩扎鲁胺和盐酸吉卡昔替尼在药物制剂/药物组合物、晶型等方面的专利布局略显薄弱,企业可基于相关专利技术空白点开展研发工作。

[参 考 文 献]

[1] 刘建, 黄璐. 中国医药企业知识产权管理(第 2 版)[M]. 北京: 知识产权出版社, 2025.

[2] CHEN J, ZHU YY, HUANG L, *et al*. Application of deuterium in research and development of drugs[J]. *Eur J Med Chem*, 2025, 287: 117371.

[3] Teva Pharmaceuticals. Teva Completes Acquisition of Auspex Pharmaceuticals[EB/OL]. (2015-05-05)[2025-04-23].

https://www.tevapharm.com/.
[4] 刘登堂, 司天梅, 况利, 等. 氘丁苯那嗪治疗迟发性运动障碍临床应用指导建议[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2025, 51(2): 65 - 71.
[5] 周维军, 郭妍, 任立霞, 等. 亨廷顿舞蹈症治疗药物研究进展[J]. 中国临床药学杂志, 2023, 32(6): 476 - 480.
[6] KEAM SJ, DUGGAN S. Donafenib: first approval[J]. *Drugs*, 2021, 81(16): 1915 - 1920.
[7] QIN SK, BI F, GU SZ, *et al*. Donafenib versus sorafenib in first-line treatment of unresectable or metastatic hepatocellular carcinoma: a randomized, open-label, parallel-controlled phase II - III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(27): 3002 - 3011.
[8] ZHU KW. Deuremidevir and simnotrelvir-ritonavir for the treatment of COVID-19[J]. *ACS Pharmacol Transl Sci*, 2023, 6(9): 1306 - 1309.
[9] 张恒源, 罗金雀. 口服选择性酪氨酸激酶2抑制剂氘可来昔替尼[J]. 中国新药杂志, 2024, 33(2): 118 - 123.
[10] HOY SM. Deucravacitinib: first approval[J]. *Drugs*, 2022, 82(17): 1671 - 1679.
[11] 黄璐, 孙建, 王明伟, 等. 用于治疗骨髓纤维化的小分子JAK抑制剂及其专利研究[J]. 中国医药工业杂志, 2022, 53(10): 1408 - 1418.
[12] Sun Pharma. Sun Pharma completes acquisition of Concert Pharmaceuticals[EB/OL]. (2023 - 03 - 06)[2025 - 04 - 23]. https://dev.sunpharma.com/.
[13] WU XH, FENG WR, YANG M, *et al*. HC-1119, a deuterated enzalutamide, inhibits migration, invasion and metastasis of the AR-positive triple-negative breast cancer cells[J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(10): 9231 - 9240.
[14] ZHANG Y, ZHOU H, SUO SS, *et al*. Evaluation of gecacitinib vs hydroxyurea in patients with intermediate-2 or high-risk myelofibrosis: final analysis results from a randomized phase 3 study[J]. *Blood Cancer J*, 2024, 14(1): 216.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2025 - 08 - 10