·新药述评与论坛·

用于治疗多发性硬化症的 S1P 靶点小分子药物及其专利研究

姜　华[1,2],焦洪涛[3],钱丽娜[2*],黄　璐[1,4,5,6*]

(1 武汉理工大学法学与人文社会学院,武汉 430070; 2 人福医药集团股份公司,武汉 430075; 3 华中科技大学法学院,武汉 430074; 4 武汉大学药学院,武汉 430072; 5 武汉工程大学化工与制药学院,武汉 430205; 6 武汉工程大学法商学院(知识产权学院),武汉 430205)

[摘要] 本文梳理了全球已获批上市与正在研发中的用于治疗多发性硬化症的鞘氨醇-1-磷酸(sphingosine-1-phosphate,S1P)靶点小分子药物品种情况,对其中 4 个已上市药物芬戈莫德、西尼莫德、奥扎莫德和珀奈莫德的研发进展以及涉及其化合物、药物制剂、新用途等不同技术主题已公开的专利进行研究和分析,以期为医药企业在进行立项与开发有关药物以及进行新的专利挖掘、专利申请与布局时,提供有效的产品信息和专利信息。

[关键词] 多发性硬化症;鞘氨醇-1-磷酸;芬戈莫德;西尼莫德;奥扎莫德;珀奈莫德;专利研究

[中图分类号] R95　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003 - 3734(2026)16 - 1681 - 08

Sphingosine-1-phosphate-targeted small molecule drugs for the treatment of multiple sclerosis and the patent research

JIANG Hua[1,2], JIAO Hong-tao[3], QIAN Li-na[2*], HUANG Lu[1,4,5,6*]

(1 *School of Law, Humanities and Society, Wuhan University of Technology, Wuhan* 430070, *China*; 2 *Humanwell Healthcare (Group) Co., Ltd., Wuhan* 430075, *China*; 3 *Law School, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan* 430074, *China*; 4 *School of Pharmaceutical Sciences, Wuhan University, Wuhan* 430072, *China*; 5 *School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan* 430205, *China*; 6 *Law and Business School of Wuhan Institute of Technology (School of Intellectual Property), Wuhan* 430205, *China*)

[**Abstract**] In this paper, four sphingosine-1-phosphate (S1P) targeted small molecule drugs for the treatment of multiple sclerosis which have been marketed worldwide, and their patent information were unscrambled and researched. The development progress of fingolimod, siponimod, ozanimod and ponesimod, as well as their published patents about product, formulation, new use, *et al*, were studied and analyzed to provide effective patent information and references for pharmaceutical enterprises in China in the process of establishing and developing related drugs, as well as new patent mining, patent application and layout.

[**Key words**] multiple sclerosis; sphingosine-1-phosphate; fingolimod; siponimod; ozanimod; ponesimod; patent research

[基金项目] 国家重点研发计划"合成生物学"重点专项资助项目:合成生物学伦理框架与政策体系构建(2024YFA0917200)

[作者简介] 姜华,女,工程师,主要从事生物医药企业知识产权工作。E-mail:1013080702@qq.com。

[通讯作者] *钱丽娜,女,硕士,高级工程师,主要从事新药开发与医药知识产权工作。E-mail:437706297@qq.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工作。E-mail:47153437@qq.com。

[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.16.001

鞘氨醇-1-磷酸(sphingosine-1-phosphate,S1P)是神经酰胺的脂质代谢物,在红细胞和内皮细胞内,神经酰胺在神经酰胺酶作用下转化生成鞘氨醇,鞘氨醇经2种鞘氨醇激酶(SphK1和SphK2)磷酸化产生S1P[1]。S1P受体是一类膜蛋白,属于G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor,GPCR)家族,在细胞信号传导中发挥重要作用,主要通过结合其内源性配体S1P激活细胞反应[2]。S1P包含S1PR1、S1PR2、S1PR3、S1PR4和S1PR5这5种受体,以发挥调控炎症反应、细胞迁移以及机体发育等作用[3]。S1P受体的分布在一定程度上表现出组织选择性,S1PR1、S1PR2和S1PR3在多种不同组织中广泛表达,S1PR4主要在淋巴和造血组织中表达,而S1PR5主要在神经系统中表达[4]。

多发性硬化症(multiple sclerosis,MS)是一种慢性中枢神经系统疾病,其特征是运动和感觉功能丧失,由免疫介导的炎症、脱髓鞘和轴突损伤引起[5],是造成青壮年神经功能残疾最常见的原因之一,大多数患者在20~40岁之间首次出现症状。目前,MS分为3种主要临床病程:原发进展型多发性硬化症(primary-progressive multiple sclerosis,PPMS)、复发缓解型多发性硬化症(relapsing-remitting multiple sclerosis,RRMS)和继发进展型多发性硬化症(secondary progressive multiple sclerosis,SPMS)。

本研究对国内外已上市与在研用于治疗MS的S1P靶点小分子药物进行了梳理,并对4个已上市的药物及其专利技术进行了研究和分析,以期为医药企业在进行立项、开发有关S1P靶点的小分子药物以及进行新的专利挖掘、专利保护与布局时,提供有效的产品信息和专利信息。

1 全球用于治疗MS的S1P靶点小分子药物研究概况

根据Clarivate Analytics Cortellis数据库[6],截至2025年8月31日,全球已上市及在研用于治疗MS的S1P靶点小分子药物共8个。其中已上市的小分子药物有4个(盐酸芬戈莫德胶囊和口腔崩解片按照化学结构计,仅计为1个,见表1);另外还有4个药物处于在研状态,其中1个处于Ⅱ期临床研究、3个处于Ⅰ期临床研究(见表2)。

表1 全球已获批上市用于治疗MS的S1P靶点小分子药物

药物名称(通用名,商品名)	原研厂家	开发厂家	首次批准国家及时间	2024年销售额/百万美元	2029年预测销售额/百万美元
盐酸芬戈莫德胶囊(fingolimod,Gilenya)	Welfide Corp	Novartis AG、Mitsubishi Tanabe Pharma Corp	美国 2010-09-21	552.00	134.50
十二烷基硫酸芬戈莫德口腔崩解片(fingolimod lauryl sulfate,Tascenso ODT)	Handa Pharmaceuticals Inc	Cycle Pharmaceuticals Ltd	美国 2021-12-23	—	—
西尼莫德片(siponimod,Mayzent)	Novartis AG	Novartis AG	美国 2019-03-26	—	545.00
盐酸奥扎莫德胶囊(ozanimod,Zeposia)	The Scripps Research Institute	Bristol Myers Squibb Co	美国 2020-03-25	566.00	910.50
珀奈莫德片(ponesimod,Ponvory)	Actelion Ltd	Laboratoires Juvisé Pharmaceuticals SAS、Vanda Pharmaceuticals Inc	美国 2021-03-18	27.80	34.95

表2 全球处于研究阶段用于MS治疗的S1P靶点小分子药物

药物名称	原研厂家	开发厂家	全球最高研究进展	MS适应证最高研究进展
icanbelimod	苏州康乃德生物医药有限公司	苏州康乃德生物医药有限公司	Ⅱ期临床研究	Ⅰ期临床研究
奥扎莫德代谢产物(ozanimod metabolites)	Receptos Inc	Receptos Inc	Ⅰ期临床研究	Ⅰ期临床研究
CP-1050	Meiji Seika Pharma Co Ltd	Curadim Pharma Co.,Ltd.	Ⅰ期临床研究	Ⅰ期临床研究
AK-119	Akaal Pharma Pty Ltd	Akaal Pharma Pty Ltd	Ⅰ期临床研究	Ⅰ期临床研究

2 4个重点药物及其专利研究

针对上述已上市的4个重点药物——芬戈莫德、西尼莫德、奥扎莫德和珀奈莫德(结构式见图1),从各药物的化合物、晶型、制备工艺、用途等不同的技术主题,对其已公开的专利进行研究和分析。

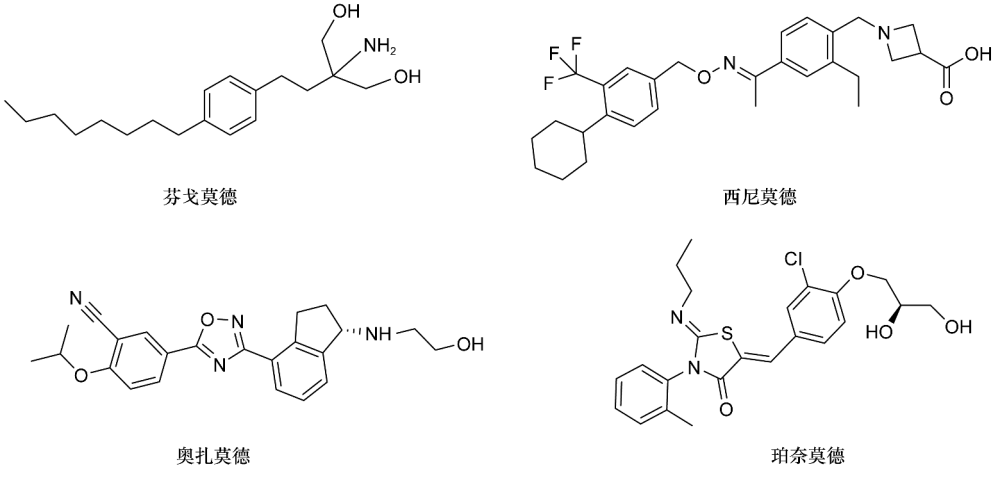


图1 4个已上市药物的结构式

2.1 盐酸芬戈莫德胶囊和十二烷基硫酸芬戈莫德口腔崩解片

芬戈莫德(研发代码:FTY720)由日本科学家Fujita教授团队以及Taito公司和Yoshitomi制药公司(Welfide公司的前身)共同研究,后续由Novartis公司和Mitsubishi公司共同开发。在20世纪80年代末,Fujita教授将真菌辛克莱虫草及其近亲冬虫夏草作为研究对象,对包括辛克莱棒束孢(*Isaria sinclairii*)ATCC24400在内的5株棒束孢菌以及6株木霉菌进行发酵培养,并用异基因小鼠混合淋巴细胞反应(mixed lymphocyte reaction,MLR)评价其免疫抑制活性,结果发现*Isaria sinclairii* ATCC24400发酵产物多球壳菌素(myriocin,研发代号ISP-I)表现出最强免疫抑制活性。但针对ISP-I的成药性评价表明,该药毒性较大(毒性约环孢菌素A的100倍),且ISP-I分子中含酸、碱和亲水、亲脂的两性结构,导致水溶性低、成药性差。以ISP-I为先导化合物,经过多轮化学结构修饰和改造后,最终得到芬戈莫德[7]。2010年9月21日,美国FDA批准Novartis公司的盐酸芬戈莫德胶囊上市(规格:0.25和0.5 mg,商品名:Gilenya),适用于复发型MS患者的治疗,以减少临床病情恶化的频率并延缓身体残疾的发展[8],该药物是全球首个获批上市的S1P受体调节剂。2019年7月12日,Novartis公司的盐酸芬戈莫德胶囊在中国获批上市。2024年6月25日,美国FDA批准更新的说明书适应证为:用于10岁及以上患者的复发型MS,包括临床孤立综合征、复发缓解型疾病和活动性继发性进展性疾病的治疗[9]。Handa公司研发并通过505(b)(2)途径注册申请十二烷基硫酸芬戈莫德口腔崩解片上市,于2021年12月23日获美国FDA批准(规格:0.25 mg,商品名:Tascenso ODT),适用于治疗10岁及以上患者的复发型MS。2022年12月9日,该公司的十二烷基硫酸芬戈莫德口腔崩解片(规格:0.5 mg)获美国FDA批准上市[10]。该口腔崩解片获批后,由Cycle公司负责上市销售。

芬戈莫德的基础化合物专利是由Yoshitomi公司申请,WO1994008943A1公开,该PCT申请进入10余个国家/地区,其化合物的美国专利同族为US5604229A,但化合物专利未进入中国[11]。

在盐型或晶型方面,Novartis公司申请的WO2010055028A2公开了芬戈莫德盐酸盐的晶型,其中国同族有母案申请CN200980144998.X以及2个分案申请CN201510141353.8和CN201710377640.8,目前3个中国同族申请的法律状态均为已失效;其美国同族US8530522B2在权利要求5保护了芬戈莫德盐酸盐的晶型,该申请获得了专利授权并且期限延长至2030年3月31日到期。Novartis公司申请的WO2010055027A2公开了芬戈莫德的多种盐型(酒石酸盐、乳酸盐、苯甲酸盐、琥珀酸盐、丙二酸盐、乙酸盐和丙酸盐)以及各种盐型的晶型;该PCT申请的中国同族母案CN200980144820.5以及分案

CN201510547567.5 的法律状态均为已失效。另外，非原研公司也申请了晶型专利，例如：SHILPA 公司申请 US9266816B2（被 Novartis 公司挑战专利并无效）；TEVA 公司申请 WO2012071524A1（未进入指定国）；广东东阳光药业公司申请 CN201310301593.0（已失效）。

在制剂/药物组合物方面，Yoshitomi 公司申请的 WO1998037875 公开了芬戈莫德的制剂，其中国同族 CN98804525.7 保护了一种包括芬戈莫德在内用于免疫抑制治疗的药物组合物，该中国专利于 2007 年 11 月转让给 Novartis 公司，目前法律状态为已失效。Novartis 公司申请的 WO2004089341A1 公开了芬戈莫德的固体组合物及其制备方法，其中国同族有母案 CN200480009237.0 和分案 CN201010121300.7，目前均因专利期届满失效。此外，这 2 件中国专利均曾在中国上市药品专利信息登记平台登记。Novartis 公司申请的 WO2006010630A1 公开了芬戈莫德的液体制剂，其中国同族 CN200580025852.5 保护了用于胃肠外或口服施用的芬戈莫德盐酸盐液体制剂，因未缴纳年费而失效。Novartis 公司申请的 WO2007021666A3 公开了包含 S1P 受体调节剂/激动剂或其药学上可接受的盐和丙二醇口服液体制剂，其中国同族 CN200680028616.3 保护了包含 5% ~20% S1P 受体调节剂/激动剂和 65% ~100% 丙二醇的口服液体制剂，因未缴纳年费而失效。Novartis 公司申请的 WO2008037421A3 公开了包含 S1P 受体调节剂的包衣制剂，该 PCT 申请有 1 个中国母案和 3 个分案，其中母案 CN201210042196.1、分案 CN201510512294.0 和 CN201910794599.3 均已失效，分案 CN202311044167.3 处于实质审查中。Novartis 公司申请的 WO2009155475A1 公开了用于治疗 MS 的儿科组合物，该 PCT 申请的中国同族母案 CN200980123304.4 以及分案 CN201510099133.3 均已失效。Novartis 公司申请的 WO2009048993A2 公开了包含 S1P 受体调节剂的组合物，其中国同族 CN200880111160.6 已失效。Novartis 公司申请的 WO2012135561A1，其中国同族 CN201280017346.1 已获授权，将于 2032 年 3 月 30 日到期，该专利保护了一种包含芬戈莫德或芬戈莫德磷酸酯衍生物作为活性成分、环糊精作为稳定剂的固体制剂，并对环糊精种类以及芬戈莫德的剂量进行限定；其美国同族 US9592208B2 被登记在美国 FDA 橙皮书（Orange Book）上，由于芬戈莫德可用于治疗 10 岁及以上患者，因此获得 6 个月的儿科用药（pediatric medication，PED）独占期，计划将于 2032 年 9 月 30 日到期，但由于专利未缴纳年费，该美国专利已于 2025 年 4 月 21 日失效。Novartis 公司申请的 WO2010097371A1 公开了包含芬戈莫德代谢产物的组合物，其中国同族 CN201080008991.8 已失效。另外，在药物组合物方面，Novartis 公司也申请了某些专利，例如：WO2003035068A1 公开了包含芬戈莫德和大环内酯的组合物；WO2004028521A3 公开了包含 S1P 受体激动剂和被证明具有针对脱髓鞘疾病至少一种症状的临床活性的共活性剂药物组合；WO2005105146A1 公开了一种 S1P 受体激动剂或调节剂和 JAK3 激酶抑制剂的药物组合。

在新剂型方面，Handa 公司开发了芬戈莫德的口腔崩解剂并申请上市，Handa 公司申请的 WO2016118515A1 公开了芬戈莫德或其盐型的口腔崩解制剂，该 PCT 的中国同族 CN201680006946.6 已失效。该 PCT 申请有 3 件美国同族被登记在美国 FDA 橙皮书上，均将于 2036 年 1 月 19 日到期，这 3 件专利分别为：① US9925138B2（母案）保护了芬戈莫德十二烷基硫酸盐口崩片的处方，并对芬戈莫德十二烷基硫酸盐的形式进行了限定；② US10555902B2（接续案）保护了芬戈莫德十二烷基硫酸盐口崩片治疗 MS 的方法；③ US10925829B2（接续案）保护了芬戈莫德十二烷基硫酸盐口崩片的处方，并对其中的赋形剂进行了限定。

在用途方面，Novartis 公司申请的 WO2006058316A1 公开了 S1P 受体调节剂或激动剂的药物用途，其中所述药物以不到 1 周内达到 S1P 受体调节剂或激动剂血液水平稳态的方式给药于个体；该申请的中国同族母案 CN200580040968.6 及分案 CN201210084646.3 的法律状态均已失效。Novartis 公司申请的 WO2008000419A1 公开了包含芬戈莫德在内的 S1P 受体调节剂治疗 MS 的用途；该申请的中国同族母案 CN200780023601.2（保护芬戈莫德制备治疗 RRMS 药物中的用途）及分案 CN201310446846.3 的法律状态均为已失效，其美国同族 US9187405B2 被广东东阳光药业公司成功挑战专利并无效。Novartis 公司申请的 WO2011041146A2 公开了一种治疗有需要患者的炎症或自身免疫性疾病或病症的方法，该申请的中国同族母案 CN201080043488.6 和分案 CN201410184034.0 的法律状态均为已失效，其美国同族 US10543179B2 被登记在美国 FDA 橙皮

书上,将于2027年12月25日到期。除了治疗MS的用途外,Novartis公司还申请了芬戈莫德关于其他新用途的专利,例如:WO2003009836A3公开了治疗病原性真菌感染的用途;WO2003097028A1公开了治疗实体瘤的用途;WO2004010987A3公开了治疗慢性心力衰竭、充血性心力衰竭、心律失常或快速心律失常、不稳定型心绞痛、急性心肌梗死等用途;WO2005058295A3公开了治疗皮克氏病或脑动脉粥样硬化的用途;WO2006094705A1公开了治疗眼部疾病的用途;WO2008135522A1公开了治疗脑源性神经营养因子的用途;WO2001001978A1公开了治疗心肌炎的用途;WO2010075239A1和WO2013055833A1公开了治疗长期慢性疾病的用途。

在原料药或中间体的制备方法方面,Novartis公司申请的WO2000027798A1公开了芬戈莫德的制备方法,该申请无中国同族;Novartis公司申请的WO2009115534A1公开了芬戈莫德的制备方法,其中国同族申请CN200980107416.0已失效。另外,非原研公司也申请了工艺专利,例如:杭州中美华东医药公司的CN99102879.1(已失效)、Teva公司的US8766005B2(已失效)、Synthon公司的WO201204-1359A1(未进指定国)、四川弘远药业公司的CN201210457157.8(专利已获得授权)。除了化学合成外,张晋瑜等[12]报道,也可利用合成生物学的方法从真菌次级代谢产物中开发得到芬戈莫德。

在衍生物方面,Novartis公司申请的WO201107-0066A1公开了芬戈莫德的卤代衍生物,其中国同族申请CN201080056101.0已失效。

2.2 西尼莫德片 西尼莫德是一种选择性结合S1PR1和S1PR5的激动剂,由Novartis公司研发。2019年3月26日,美国FDA批准Novartis公司的西尼莫德片上市(规格:0.25和1 mg,商品名:Mayzent),适用于复发型MS患者的治疗,包括成人临床孤立综合征、复发缓解疾病和活动性次要进展性疾病[13]。2021年8月24日,美国FDA批准Novartis公司的西尼莫德片上市(规格:2 mg)。2020年5月7日,西尼莫德片(规格:0.25和2 mg,商品名:万立能)在中国获批上市。

西尼莫德的基础化合物专利是由IRM责任有限公司申请(后转让给Novartis公司),在WO2004-103306A2中公开,其中国同族为CN200480013248.6,在权利要求6和权利要求7保护了西尼莫德的具体结构名称,该中国专利已于2024年5月19日专利期届满失效;其美国同族US7939519B2被登记在美国FDA橙皮书上,专利权期限延长至2028年8月27日。

在盐型/晶型方面,Novartis公司申请的WO2010-080409A1公开了西尼莫德富马酸盐及其晶型,其中国同族的母案CN200980151274.8已失效,其分案CN201510102280.1处于复审等待诉讼阶段。Novartis公司申请的WO2010071794A1中公开了西尼莫德游离碱的晶型,其中国同族CN200980150791.3曾保护西尼莫德游离碱晶型A,目前法律状态为已失效。Novartis公司申请的WO2010080455A1中公开了西尼莫德盐酸盐及其晶型,其中国同族母案CN200980150481.1和分案CN201310114179.9均已失效。Novartis公司申请的US11629124B2已授权,将于2038年3月8日到期,其保护了6种西尼莫德游离碱晶型及其胶囊或片剂组合物,其无中国同族。Novartis公司申请的US11958805B2已授权,将于2038年3月8日到期,保护了西尼莫德的氢溴酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、乙二酸盐及其医药用途,其无中国同族。另外,非原研公司也申请了晶型专利,例如:Dr. Reddy's公司申请US11390583B2(专利已获得授权)和IN201841040513A(已失效)、广东东阳光药业公司申请CN201910676810.1(专利已获得授权)。

在制剂/药物组合方面,Novartis公司申请的WO2012093161A1公开了西尼莫德的固体制剂,其中国同族CN201280004869.2已获得授权,将于2032年1月5日到期,其保护了西尼莫德及其富马酸盐的固体制剂,在权利要求3和权利要求8中,分别进一步限定了粒径X90直径至少8 μm、剂型为片剂;Novartis公司申请的WO2012095853A1中也公开了西尼莫德的固体制剂,但该申请没有进入具体国家;Novartis公司申请的WO2015155711A4公开了西尼莫德口服制剂的制备方法,其中国同族CN201580018811.7已获得授权,将于2035年4月8日到期,其保护了西尼莫德口服制剂的制备方法,在权利要求6~8中,对各种辅料进一步限定;Novartis公司申请的WO2019064185A1中公开了西尼莫德的肠胃外制剂,其中国同族CN201880061092.0已失效。另外,非原研公司也申请了制剂专利,如苏州科伦公司的CN202210851995.7。Novartis公司申请的WO2016059571A1中公开了一种组合物包含西尼莫德和拉喹莫德,用于治疗、预防SPMS或延迟其进展,其中国同族母案CN201580056374.8及分案

CN202210376999.4 均已失效。

在用途方面,除了化合物专利中保护用途外,Novartis 公司申请的 WO2010072703A1 中公开了包含西尼莫德在内的 S1P 受体激动剂给药方案,用于治疗自身免疫病如 MS,该申请的中国同族母案 CN200980151942.7 已失效,分案 CN201510541635.7 处于实质审查中。Novartis 公司申请的 WO2013057212A1 公开了一种在需要该治疗的哺乳动物、优选人类中治疗自身免疫疾病的方法,其包括依照参考该患者的血液淋巴细胞计数所确定的给药方案向该患者施用为 S1P 受体调节剂或激动剂的化合物或其药学上可接受的盐或前药,其中国同族 CN201280051765.7 已失效;Novartis 公司申请的 WO2015155709A1 公开了一种西尼莫德用于治疗自身免疫疾病的给药方案,其中国同族的母案 CN201580031360.0 已失效,分案 CN202310667400.7 处于实质审查中。Novartis 公司申请的 WO2016135644A1 公开了一种治疗患者自身免疫性疾病的方法(包括西尼莫德和 β 受体阻滞剂),WO2014161606A9 公开了使用西尼莫德治疗的患者人群,这 2 件 PCT 申请均未进入中国。此外,Novartis 公司还申请了西尼莫德关于其他用途的专利,例如:WO2010010127A1 公开了治疗肌肉炎症的用途;WO2019064217A1 和 WO2019064212A1 公开了治疗中风的用途;WO2021214717A1 公开了治疗急性呼吸窘迫综合征的用途。

在医药原料药中间体的制备方法方面,Novartis 公司申请的 WO2013113915A1 公开了西尼莫德的中间体及其制备方法,其中国同族 CN201380007968.0 已失效。另外,非原研公司也申请了涉及医药原料药或中间体的制备方法专利,例如:广东东阳光药业公司申请了 CN201910282666.3(已授权)、CN201910676810.1(已授权)、CN201911034053.4(已授权)、CN202080011577.6(已授权)、CN202110140439.4(实质审查中)、CN202110389469.9(已授权)和 CN202110993567.3(已授权)。

2.3 盐酸奥扎莫德胶囊 奥扎莫德由 Receptos 公司(Celgene 公司的子公司,前者于 2019 年被 BMS 公司收购)从 The Scripps Research Institute 获得许可后进行后续开发。奥扎莫德作为一种 S1P 受体调节剂,可与 S1P1 和 S1P5 高亲和力结合。2020 年 3 月 25 日,美国 FDA 批准 BMS 公司的盐酸奥扎莫德胶囊上市(规格:0.23、0.46、0.92 mg,商品名:Zeposia),用于治疗复发型 MS,包括成人临床孤立综合征、复发缓解疾病和活动性次要进展性疾病[14]。2021 年 5 月 27 日,美国 FDA 批准 Zeposia 用于治疗成人中度至重度活动性溃疡性结肠炎(ulcerative colitis,UC)[15]。2023 年 1 月 31 日,盐酸奥扎莫德胶囊获批在中国上市。

奥扎莫德的化合物专利是由 The Scripps Research Institute 申请的 WO2009151529A9,该 PCT 申请的中国同族 CN200980127478.8 已获得授权,将于 2029 年 5 月 14 日到期,其保护了奥扎莫德的具体结构以及包含奥扎莫德的马库什通式范围。

在代谢产物方面,Celgene 公司申请的 WO2020-219207A1 公开了奥扎莫德的代谢产物,该申请的中国同族 CN202080031713.8 已失效。

在用途方面,除了化合物专利中保护用途外,Celgene 公司申请的 WO2015066515A1 公开了包含奥扎莫德在内的选择性 S1P 受体调节剂与其他药物联用治疗疾病的方法,其无中国同族。此外,Celgene 公司还申请了奥扎莫德关于其他新用途的专利,例如:WO2018064356A1 公开了治疗系统性红斑狼疮的用途;US11207301B2 授权保护了治疗帕金森病、肌萎缩侧索硬化症、阿尔茨海默病和雷特综合征的用途。

除化合物、代谢产物、用途外,目前暂无涉及奥扎莫德其他技术主题的专利公开。

2.4 珀奈莫德片 珀奈莫德是一种 S1P 受体激动剂,其原研公司为 Actelion 公司。Actelion 公司被强生公司收购后,由强生公司进行后续开发。2021 年 3 月 18 日,美国 FDA 批准强生公司的珀奈莫德片上市(规格:2、3、4、5、6、7、8、9、10、20 mg,商品名:Ponvory),用于治疗复发型 MS,包括成人临床孤立综合征、复发缓解性疾病和活动性次要进展性疾病[16]。2023 年 12 月,强生公司将珀奈莫德在美国和加拿大的市场权益许可给 Vanda 公司。

珀奈莫德的基础化合物专利是 Actelion 公司申请的 WO2005054215A1,其中国同族 CN200480034209.4 保护了包含珀奈莫德的马库什通式范围和珀奈莫德的具体结构,该中国申请已于 2024 年 11 月 16 日专利期届满失效。

在晶型方面,Actelion 公司申请的 WO201004-6835A1 公开了珀奈莫德的水合物、游离碱及其晶型,其中国同族 CN200980141327.8 已授权,将于 2029 年 10 月 19 日到期,保护了珀奈莫德水合物和丙酸盐的晶型。

在医药原料药或中间体的制备方法方面,Actelion 公司申请的 WO2008062376A2 公开了珀奈莫德中间体的合成方法,其中国同族的母案 CN200780043194.1 已授权,将于 2027 年 11 月 22 日到期,保护了珀奈莫德中间体的合成方法,其分案申请 CN201210546168.3 已失效。

在药物组合方面,Actelion 公司申请的 WO2018167030A1 公开了含第一活性成分为珀奈莫德、第二活性成分选自由特立氟胺或来氟米特组成的药物组合,其中国同族 CN201880017102.0 已授权,将于 2038 年 3 月 13 日到期,保护了珀奈莫德与特立氟胺或来氟米特联合给药在制备用于预防或治疗 MS 的药物组合物中的用途。

在用途方面,Actelion 公司申请的 WO2009115954A1 公开了包含珀奈莫德在内的选择性 S1P1 受体激动剂的给药方案,其中国同族的母案 CN200980110114.9 和分案 CN201510090161.9 均已失效。Actelion 公司申请的 WO2016091996A1 公开了珀奈莫德治疗与活化的免疫系统相关疾病的用途,其中国同族 CN201580067209.2 已失效。Actelion 公司申请的 WO2021013815A1 公开了一种避免患有 MS 和疲劳的人类患者疲劳相关症状恶化的方法,其中国同族 CN202080052965.9 已失效。Actelion 公司申请的 WO2023061935A1 公开了一种减少 MS 患者使用皮质类固醇的方法,暂无中国同族申请公开。Actelion 公司申请的 WO2023061939A1 公开了一种治疗患者早期 MS 的方法,包括使用有效治疗早期 MS 的方案向患者施用珀奈莫德,其中患者具有≤3.0 分的基线扩展残疾状态量表(EDSS)评分,暂无中国同族申请公开。Actelion 公司申请的 WO2023079079A1 公开了一种单选择性 S1P 受体调节剂在制备用于保持患有髓鞘脱失病人类患者中轴突髓鞘形成的药物用途,暂无中国同族申请公开。Laboratoires Juvise 公司申请的 WO2023061918A1 公开了一种治疗 MS 并最大化疫苗效力的方法,暂无中国同族申请公开。Laboratoires Juvise 公司申请的 WO2023062511A1 公开了一种用于在有需要的患者治疗 MS 之前或期间减少临床管理事件的方法,暂无中国同族申请公开。此外,Actelion 公司还申请了珀奈莫德关于其他新用途的专利,例如:WO2023152290A1 公开了一种减缓有需要的患者脑室体积增加的方法。

3 讨论

目前,全球已上市的用于治疗 MS 的 S1P 靶点小分子药物共有 4 款(芬戈莫德、西尼莫德、奥扎莫德和珀奈莫德),其中,芬戈莫德是首个获准用于治疗 MS 的药物,已于 2019 年 7 月 12 日在中国获批上市;西尼莫德和奥扎莫德分别于 2020 年 5 月 7 日、2023 年 1 月 31 日在中国获批;珀奈莫德目前尚未在中国注册申报。

芬戈莫德的化合物专利没有进入中国。Novartis 公司的盐酸芬戈莫德胶囊在中国上市药品专利信息登记平台上登记的 2 件固体制剂专利均已于 2024 年 4 月 6 日期限届满失效,在美国 FDA 橙皮书上登记的固体制剂专利也因未缴纳年费已于 2025 年 4 月 21 日失效,登记的用途专利 US10543179B2 将于 2027 年 12 月 25 日到期。Handa 公司的十二烷基硫酸芬戈莫德口腔崩解片在中国的相关制剂同族专利申请已失效,其在美国 FDA 橙皮书上登记的 3 件同族美国专利 US9925138B2、US10555902B2 和 US10925829B2,均将于 2036 年 1 月 19 日到期。

西尼莫德的化合物中国专利已于 2024 年 5 月 19 日期限届满,除了化合物专利外,在中国上市药品专利信息登记平台上还登记了 2 件制剂专利:ZL201280004869.2 和 ZL201580018811.7 分别将于 2032 年 1 月 5 日、2035 年 4 月 8 日期限届满;其在美国 FDA 橙皮书上登记了 4 件专利:US7939519B2(化合物)、US8492441B2(用途)、US12071402B2(制剂)、US11944602B2(用途)分别于 2028 年 8 月 27 日、2030 年 11 月 30 日、2032 年 1 月 5 日、2036 年 4 月 23 日期限届满。

奥扎莫德的化合物中国专利将于 2029 年 5 月 14 日期限届满;其在美国 FDA 橙皮书上登记了 5 件专利:US8481573B2(化合物)、US8796318B2(通式化合物)、US9382217B2(用途)、US10239846B2(用途)、US11680050B2(晶型)分别于 2033 年 3 月 24 日、2029 年 5 月 14 日、2029 年 5 月 14 日、2030 年 11 月 15 日、2038 年 9 月 30 日期限届满。

珀奈莫德的化合物中国专利已于 2024 年 11 月 16 日期限届满;其在美国 FDA 橙皮书上登记了 6 件专利:US8273779B2(用途)、USRE43728E1(制剂)、US9062014B2(晶型)、US10220023B2(用途)、US12336980B2(用途)、US11951097B2(用途)分别于 2025 年 12 月 17 日、2029 年 11 月 16 日、2032 年 5 月 6 日、2035 年 12 月 10 日、2035 年 12 月 10 日、2042 年 10 月 10 日期限届满。

通过对原研公司各技术主题上的专利研究和分

析发现,各原研公司对本公司的创新药物在各技术主题如化合物、药物制剂、药物组合物、新用途上的专利申请,往往采取严保护、分重点、组合式、递进式、网络化、全球化的专利保护与布局组合策略[17]。通过在中国上市药品专利信息登记平台以及美国FDA 橙皮书上登记的关键专利可以看出,西尼莫德和珀奈莫德的化合物专利已经到期,奥扎莫德的化合物专利只剩 4 年的期限,但是这些产品通过制剂、用途或晶型等专利极大延续了产品的生命周期,这种对创新药品专利层层布局策略值得国内医药企业中从事研发技术与专利的同行参考和学习。

Cycle 公司在盐酸芬戈莫德胶囊的基础上开发出十二烷基硫酸芬戈莫德口腔崩解片;Receptos 公司进一步开发奥扎莫德的代谢产物,除了创新药的开发之外,仿制药研究者也可择机选择上述具体品种进行仿制药开发,例如:可按照药品注册分类 3 类仿制药开发十二烷基硫酸芬戈莫德口腔崩解片(其在中国的相关制剂专利已失效)、按照药品注册分类 4 类仿制药开发西尼莫德片(其化合物专利已过期,通过技术规避绕开登记平台中登记的制剂专利,并提交 4.2 类声明)、按照药品注册分类 4 类仿制药开发盐酸奥扎莫德胶囊(因其化合物中国专利 2029 年 5 月过期,通过提交 3 类声明,先拿到国药准字号生产批文)、按照药品注册分类 3 类仿制药开发珀奈莫德片(其在中国的化合物专利已失效)。并通过上述立项研发,进一步挖掘上述产品的技术空白点,尽早开展相关研究工作,并在开发过程中有针对性地对这些药物及时进行外围专利布局[18]。例如:可针对奥扎莫德和珀奈莫德分别申请新的晶型、新的制剂处方及工艺、原料药或中间体的制备方法、分析检测方法等专利,针对十二烷基硫酸芬戈莫德口腔崩解片和西尼莫德分别开发新的分析检测方法等专利。

[参 考 文 献]

[1] 徐珍媚. 鞘氨醇-1-磷酸受体 1 激活及其偏向性机理的结构基础研究[D]. 哈尔滨: 哈尔滨工业大学, 2022.
[2] TSAI HC, HAN MH. Sphingosine-1-phosphate (S1P) and S1P signaling pathway: therapeutic targets in autoimmunity and inflammation[J]. *Drugs*, 2016, 76(11): 1067 - 1079.
[3] 吕梦娜, 李建斌, 吴锐. S1P/S1PRs 信号通路在多发性硬化症中的研究进展[J]. 医学综述, 2024, 30(15): 1806 - 1812.
[4] FAN XH, LIU LL, SHI Y, *et al*. Recent advances of the function of sphingosine 1-phosphate (S1P) receptor S1P3[J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(3): 1564 - 1578.
[5] KARUSSIS D. The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: a critical review[J]. *J Autoimmun*, 2014, 48 - 49: 134 - 142.
[6] Clarivate Analytics 公司. Cortellis 数据库[EB/OL]. (2022 - 08 - 31)[2025 - 08 - 30]. https://www.cortellis.com/intelligence.
[7] 张勇慧. 微生物天然药物化学研究[M]. 武汉: 华中科技大学出版社, 2019.
[8] FDA. GILENYA (fingolimod) capsules[EB/OL]. (2010 - 09 - 21)[2025 - 08 - 25]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022527s000lbl.pdf.
[9] FDA. GILENYA (fingolimod) capsules, for oral use[EB/OL]. (2024 - 06 - 25)[2025 - 08 - 25]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/022527s042lbl.pdf.
[10] FDA. TASCENSO ODT (fingolimod) orally disintegrating tablets[EB/OL]. (2025 - 01 - 29)[2025 - 08 - 29]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/214962s003lbl.pdf.
[11] 林淘曦, 余娜, 黄璐. 美国首仿药制度及专利挑战策略研究[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(19): 2168 - 2173.
[12] 张晋瑜, 刘玲, 王勃, 等. 一株低温环境真菌的活性次级代谢产物研究[C]. 上海: 中国菌物学会 2015 年学术年会论文摘要集, 2015.
[13] FDA. MAYZENT®(siponimod) tablets, for oral use[EB/OL]. (2024 - 06 - 30)[2025 - 08 - 29]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/214962s003lbl.pdf.
[14] LAMB YN. Ozanimod: first approval[J]. *Drugs*, 2020, 80(8): 841 - 848.
[15] SANDBORN WJ, FEAGAN BG, HAENS G, *et al*. Ozanimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(14): 1280 - 1291.
[16] FDA. PONVORY®(ponesimod) tablets, for oral use[EB/OL]. (2024 - 06 - 06)[2025 - 08 - 29]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/213498s005s006lbl.pdf.
[17] 黄璐, 古双喜, 洪怡. 选择性转染重排酪氨酸激酶抑制剂概述及其专利研究[J]. 中国医药工业杂志, 2021, 52(10): 1291 - 1296.
[18] 黄璐, 钱丽娜, 张晓瑜, 等. 医药领域的专利保护与专利布局策略[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(2): 139 - 144.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2025 - 09 - 23