用于治疗骨髓纤维化的小分子 JAK 抑制剂及其专利研究

黄　璐[1,2,3]，孙　建[4]，王明伟[5]，葛　凡[6*]

（1. 武汉工程大学化工与制药学院，湖北武汉 430205；2. 武汉大学药学院，湖北武汉 430071；
3. 广州丹康医药生物有限公司，广东广州 510200；4. 金泽工业大学大学院，日本东京都 105-0002；
5. 湖北省肿瘤医院病理科，湖北武汉 430079；6. 北京孚睿湾知识产权代理事务所，北京 100032）

摘要：该研究梳理了全球已获批上市和正在研发中的用于治疗骨髓纤维化的小分子 JAK 抑制剂药物品种情况，对其中 3 个重点药物磷酸芦可替尼、盐酸菲卓替尼、枸橼酸帕克替尼的研发进展，以及涉及其化合物、晶型、盐型、工艺、药物制剂、药物组合物、新用途和衍生物等不同技术主题的已公开专利进行研究和分析，以期为医药企业在进行有关药物的立项与开发、新的专利挖掘、专利保护及专利布局时，提供有效的产品信息和专利信息等参考。

关键词：骨髓纤维化；JAK 抑制剂；磷酸芦可替尼；盐酸菲卓替尼；枸橼酸帕克替尼；专利研究

中图分类号：R951　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)10-1408-11

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.10.005

Small Molecule JAK Inhibitors for the Treatment of Myelofibrosis and Its Patent Research

HUANG Lu[1,2,3], SUN Jian[4], WANG Mingwei[5], GE Fan[6*]

(*1. School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430205; 2. School of Pharmacutical Sciences, Wuhan University, Wuhan 430071; 3. Guangzhou Wellhealth Bio-pharma Co., Ltd., Guangzhou 510200; 4. Kanazawa Institute of Technology, Tokyo 105-0002, Japan; 5. Dept. of Pathology, Hubei Cancer Hospital, Wuhan 430079; 6. FIWIS Intellectual Property Law Firm, Beijing 100032*)

ABSTRACT: Three small molecule JAK inhibitors, namely ruxolitinib phosphate, fedratinib hydrochloride, and pacritinib citrate, for the treatment of myelofibrosis have been marketed worldwide. Their research progress and the published patents on chemical compound, crystalline form, salt form, process, formulation, drug combination, new use, and product derivatives, as well as the compounds in pharmaceutical research are unscrambled and researched in this paper. It is hoped to provide patent information and reference for Chinese pharmaceutical companies conducting project establishment and development, new patent mining, patent protection, and patent layout.

Key Words: myelofibrosis; JAK inhibitor; ruxolitinib phosphate; fedratinib hydrochloride; pacritinib citrate; patent research

Janus 激酶 - 信号转导和转录蛋白激活因子（Janus kinases-signal transducer and activator of transcription proteins，JAK-STAT）信号通路是细胞内蛋白质间的相互作用链，负责多种细胞因子和激素的细胞内信号传导，将细胞外的化学信号传递到细胞核，通过激活转录过程调节基因表达，广泛参与免疫、细胞分裂、细胞死亡和肿瘤形成等过程[1—2]。JAK-STAT 信号通路有 3 个关键组成部分：用于结合配体的细胞表面受体、Janus 激酶（JAK），以及信号转导和转录蛋白激活因子（STAT）。JAK 包括 4 种类型：JAK1、JAK2、JAK3 和酪氨酸激酶 2（tyrosine kinase 2，Tyk2），它们能与细胞表面的受体结合。当作为配体的化学信号与细胞表面受体结

收稿日期：2022-03-09

基金项目：国家社会科学基金项目（专利到期药物仿制上市法律保障机制研究，批准号：18BFX168）

作者简介：黄　璐（1982—），男，高级工程师，从事药物研发与医药知识产权工作。

通信作者：葛　凡（1980—），男，博士，专利代理师，诉讼代理人，从事医药知识产权工作。

E-mail：174966496@qq.com

合后，JAK 就会使受体磷酸化，并吸引 2 个 STAT 蛋白，使其也被磷酸化，形成 STAT 二聚体，该二聚体进入细胞核与 DNA 结合，激活目标基因的转录[3]。异常激活的 JAK-STAT 信号传导可能导致多种自身免疫性疾病和肿瘤，目前已有多个 JAK 抑制剂被美国 FDA 批准上市用于自身免疫性疾病及肿瘤的治疗，适应证包括类风湿性关节炎（rheumatoid arthritis，RA）、银屑病关节炎（psoriatic arthritis，PA）、溃疡性结肠炎（ulcerative colitis，UC）、特应性皮炎（atopic dermatitis，AD）和骨髓纤维化（myelofibrosis，MF）等[4—5]。

MF 是一种慢性骨髓增殖性肿瘤（myeloproliferative neoplasm，MPN），包括原发性 MF、继发性真性红细胞增多症（polycythemia vera，PV）和原发性血小板增多症（essential thrombocythemia，ET）[6]。MF 的特征是脾肿大、血细胞减少和骨髓形态呈现纤维化，会导致患者产生疲劳、体质量减轻、早饱、瘙痒、盗汗、咳嗽、脾肿大引起的疼痛和骨骼疼痛等全身症状[7]。从 2005 年开始，陆续在费城染色体阴性（Philadelphia chromosome-negative，Ph^-）经典 MPN 患者中观察到 *JAK2* 中激活的 *V617F* 突变[8—11]。进一步研究发现在大多数 MF 患者中都存在导致 JAK-STAT 通路失调的 JAK2、血小板生成素（thrombopoietin，TPO）及 TPO 受体（MPL）的激活突变[12]。*JAK2* 或 *MPL* 基因没有突变的患者经常携带钙网蛋白（calreticulin，CALR）基因突变，也会上调 JAK 信号传导[13]，这些线索指引医药研究者尝试开发 JAK 家族的小分子抑制剂用于治疗 MF，并且初有成效。其中于 2011 年首次获得美国 FDA 批准的小分子 JAK 抑制剂芦可替尼开启了治疗 MF 的新时代[14]。

本研究对国内外已上市和在研的用于治疗 MF 的小分子 JAK 抑制剂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 用于 MF 治疗的小分子 JAK 抑制剂药物的全球研发概况

根据 Clarivate Analytics Cortellis 数据库[15]，截至 2022 年 5 月 6 日全球已上市与在研的用于 MF 治疗的化学小分子 JAK 抑制剂（包含 JAK、JAK1、JAK2、JAK3）药物共 12 个。其中 3 个已获批准上市（表 1）、2 个处于Ⅲ期临床试验、2 个处于Ⅱ期临床试验、2 个处于Ⅰ期临床试验、3 个处于临床前研究（表 2）。

2 3 个重点药物及其专利研究

针对上述已上市的 3 个重点药物——磷酸芦可替尼、盐酸菲卓替尼和枸橼酸帕克替尼（结构式见图 1，上市情况见表 3），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。

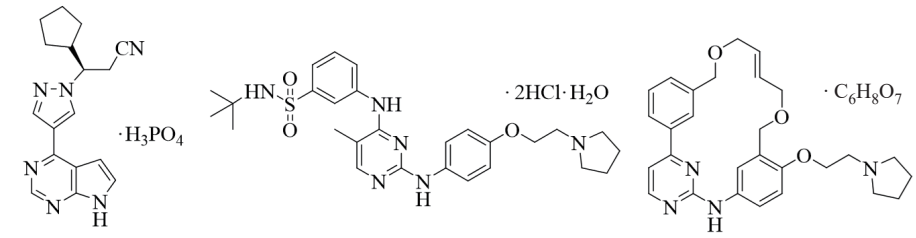
2.1 磷酸芦可替尼

芦可替尼最先由 Incyte 公司原研，由 Novartis 和 Incyte 共同开发，是一种口服的 JAK1 和 JAK2（JAK1/2）抑制剂，其可抑制 STAT1 磷酸化，改善炎症性疾病中细胞因子依赖性的免疫病理现象，包括小鼠模型中噬血细胞性淋巴组织细胞增多症（hemophagocytic lymphohistiocytosis，HLH）的症状[24]。MF 和 PV 是已知与 JAK1/2 信号异常相关的 MPN。在 *JAK2 V617F* 阳性 MPN 小鼠模型中，

表 1 已获批上市的用于骨髓纤维化（MF）治疗的小分子 JAK 抑制剂

Tab.1 Approved Small Molecule JAK Inhibitors for Myelofibrosis (MF) Treatment

药物名称（英文名，商品名）	原研厂家	开发厂家	首次批准国及时间	2020 年销售额/百万美元	2025 年销售预测/百万美元
磷酸芦可替尼（ruxolitinib phosphate，Jakafi）	Incyte Corp.	Incyte Corp.；诺华	美国，2011-11-19	3 276.8	5 255.9
盐酸菲卓替尼（fedratinib hydrochloride，Inrebic）	TargeGen 公司	Impact Biomedical；Bristol-Myers Squibb	美国，2019-08-16	55.0	220.4
枸橼酸帕克替尼（pacritinib citrate，Vonjo）	S*BIO 私人有限公司（S*BIO Pte Ltd.）	CTI BioPharma Corp.	美国，2022-02-28	—	224.7



ruxolitinib phosphate
磷酸芦可替尼

fedratinib hydrochloride
盐酸菲卓替尼

pacritinib citrate
枸橼酸帕克替尼

图 1　3 个已上市药物的化学结构

Fig.1　Chemical Structures of 3 Launched Drugs

表 2　处于研究阶段的用于 MF 治疗的小分子 JAK 抑制剂

Tab.2　Small Molecule JAK Inhibitors for MF Treatment under Research

药物名称	原研厂家	开发厂家	全球最高研究进展	MF适应证最高研究进展
momelotinib	Cytopia Inc.	Sierra Oncology Inc.	Ⅲ期临床	Ⅲ期临床
jaktinib	苏州泽璟生物制药	苏州泽璟生物制药	Ⅲ期临床	Ⅲ期临床
itacitinib	Incyte Corp.	Incyte Corp.；信达生物制药	Ⅲ期临床	Ⅱ期临床
ilginatinib	Nippon Shinyaku Co., Ltd.	Nippon Shinyaku Co., Ltd.	Ⅱ期临床	Ⅱ期临床
帕比司他(panobinostat)	诺华	Secura Bio Inc.	已上市	Ⅰ期临床
马来酸氟诺替尼	成都赜灵生物医药	成都赜灵生物医药	Ⅰ期临床	Ⅰ期临床
TQ-05105	正大天晴药业	北京赛林泰医药；正大天晴药业	Ⅱ期临床	临床前研究
XH-5102	上海勋和医药	上海勋和医药	临床前研究	临床前研究
APL-581	Aptose Biosciences Inc.	OHM Oncology	临床前研究	临床前研究

表 3　3 个已上市药物的上市情况

Tab.3　Launch Status of 3 Launched Drugs

药物	制药公司	商品名	获批剂型与规格	获批时间	上市国家	获批适应证
磷酸芦可替尼	Incyte Corp.	Jakafi	片剂，5、10、15、20、25 mg	2011-11-16	美国	用于中危或高危的原发性 MF、PV 或 ET 继发的 MF 成人患者，治疗疾病相关脾肿大或疾病相关症状
				2014-12-4	美国	用于羟基脲抵抗或不耐受的 PV 患者的治疗[16—17]
				2019-05-24	美国	用于 12 岁及以上患儿和成人的急性移植物抗宿主病（graft versus host disease，GVHD）的治疗[18—19]
				2021-09-22	美国	用于 12 岁及以上患儿和成人的慢性 GVHD 的治疗[20]
	诺华	Jakavi	片剂，5、15、20 mg	2017-03-10	中国	用于中危或高危的原发性 MF、PV 或 ET 继发的 MF 成年患者，治疗疾病相关脾肿大或疾病相关症状
	Incyte Corp.	Opzelura	乳膏，1.5%	2021-09-21	美国	用于 12 岁以上非免疫低下患者的轻中度 AD 的局部短期和非连续长期治疗，这些患者的疾病无法通过局部处方疗法得到充分控制，或者这些疗法不可取[21—22]
盐酸菲卓替尼	CTI BioPharma	Vonjo	胶囊，100 mg	2022-02-28	美国	用于治疗患有罕见形式的骨髓疾病（中危或高危的原发性或继发性 MF）且血小板（凝血细胞）水平低于每微升 50 000 个的成人患者[23]
枸橼酸帕克替尼	Impact	Inrebic	胶囊，100 mg	2019-08-16	美国	用于中危 -2 或高危的原发性或继发性（PV 后或 ET 后）MF 成人患者的治疗

口服芦可替尼可预防脾肿大，优先减少脾脏中的 *JAK2 V617F* 突变细胞并降低循环炎性细胞因子［例如肿瘤坏死因子 -α(TNF-α)、白细胞介素 -6(IL-6)］。

磷酸芦可替尼片（商品名 Jakafi）是首个获美国 FDA 批准用于治疗 MF 的药物[6,25—26]。磷酸芦可替尼乳膏（商品名 Opzelura）是 FDA 目前批准的首个也是唯一一款局部外用的 JAK1/2 抑制剂。目前磷酸芦可替尼已在美国、欧盟、加拿大、法国、日本、中国等多个国家或地区上市。

芦可替尼是一种 *R* 型的手性化合物，其基础

化合物专利由原研公司 Incyte 申请，PCT 申请公开 WO 2007070514A1 进入了 40 余个国家，其中国同族专利有 1 个母案和 3 个分案[27]。其中母案申请 CN 200680052750.7 公开了作为 JAK 抑制剂的杂芳基取代的吡咯并［2,3-*b*］吡咯和吡咯并［2,3-*b*］嘧啶的系列化合物，并在其权利要求第 46 条中公开了芦可替尼的化学名称，但是该专利申请的法律状态已失效。3 个分案均获得专利授权，其中分案 CN 201310058988.2 保护了芦可替尼的消旋体、其 *S* 型异构体和 *R* 型异构体的具体结构；分案 CN 201310058991.4 保护了含芦可替尼的药物制剂；分案 CN 201310059187.8 具体保护了芦可替尼的用途，如治疗 GVHD、恶性肿瘤、脊髓增生性疾病等。

在晶型或盐型专利方面，原研公司 Incyte 的专利申请 WO 2008157208A2 已公开，其中国同族专利有 1 个母案和 1 个分案，均获得专利授权[28]。其中母案 CN 200880102903.3 在权利要求第 4 条中保护了涉及 *R* 型磷酸芦可替尼的具体化合物结构；分案 CN 201310367212.9 保护了结晶盐是 1 ∶ 1 的 *R* 型芦可替尼磷酸盐，该磷酸盐通过实施例 2 制备得到，并通过 X 射线粉末衍射（XRPD）分析证实结晶度，差示扫描量热（DSC）法显示在约 198.66 ℃处有 1 个尖锐的熔融峰，产物通过热重分析（TGA）显示在高达 200 ℃下几乎没有质量损失。非原研公司申请了一些晶型方面的专利，如 ratiopharm GmbH 的 WO 2016026974、WO 2016026975；MSN Laboratories 公司的 WO 2016063294；Zentiva a.s. Praha 的 WO 2016074650、WO 2017125097、WO 2017008772 等。

在药物制剂或药物组合方面，Incyte 公司提交了 WO 2014078486A1[29]，其公开了 1 种包含磷酸芦可替尼以及羟丙甲纤维素的缓释剂型，声称可使与速释制剂有关的、药物血浆浓度峰值造成的危害最小化，并可帮助提供连续、稳定和有效治疗浓度范围内的药物血浆水平。该 PCT 申请的中国同族专利母案 CN 201380070296.8 法律状态已失效，其有 2 项分案申请 CN 202110377873.4 和 CN 202110377848.6 均仍在实质审查中。此外，Incyte 公司还提交了 WO 2011146808 和 WO 2021046350 这 2 件用于皮肤局部给药的剂型专利，但并非是针对 MF 的，此处不做赘述。

在芦可替尼药物的组合疗法方面，诺华和 Incyte 公司共同进行了多方面的布局，其中 WO 2012112847A1 公开了其与哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）抑制剂的组合用于治疗多种恶性肿瘤，包括 MPN（其中国同族 CN 201280009417.3 已获得专利授权）[30]；WO 2013023119A1 公开了其与 PDZ 连接激酶（PDZ-binding kinase，PBK）/mTOR 双重抑制剂的组合用于治疗恶性肿瘤（无中国同族申请）[31]；WO 2015157257A1 公开了其与磷酸肌醇 3- 激酶 δ（phosphatidylinositide 3-kinases δ，PI3Kδ）抑制剂的组合用于治疗 B 细胞恶性肿瘤（其中国同族母案 CN 201580018986.8 已获得专利授权，分案 CN 202010157115.7 仍处于实质审查中）[32]；WO 2021102258A1 公开了其与激活素受体样激酶 2（ALK2）抑制剂的组合用于治疗白血病[33]；WO 2021247064A1 公开了其与溴结构域和末端外结构域（BET）蛋白抑制剂的组合用于治疗 MF[34]。

在新用途方面，原研公司 Incyte 对芦可替尼的新适应证仍然在持续开发中，其中 WO 2019191684A1 公开了芦可替尼用于治疗化脓性汗腺炎（hidradenitis suppurativa）（其中国同族母案 CN 201980027348.0 及 2 个分案 CN 202110765598.3 和 CN 202110764373.6 共 3 个申请均处于实质审查中）[35]；WO 2021076124A1 公开了用于治疗皮肤性红斑狼疮（cutaneous lupus erythematosus，CLE）和扁平苔藓（lichen planus，LP）疾病[36]；WO 2010039939A1 公开了用于治疗干眼症和其他眼睛相关的疾病（无中国同族申请）[37]。另外，哥伦比亚大学提交了 WO 2016179605A1，涉及芦可替尼用于局部诱导或促进毛发生长（其中国同族 CN 201680040071.1 法律状态已失效）[38]。

在制备方法方面，原研公司 Incyte 除了在核心化合物专利中公开的制备方法外，还通过 WO 2010083283A2 公开了涉及手性取代的吡唑基吡咯

并［2,3-*d*］嘧啶及相关合成中间化合物的制备方法（其中国同族有 4 个专利，母案 CN 201080012029.1 和分案 CN 201610105708.2 均已获得授权，分案 CN 201610105438.5 法律状态已失效，分案 CN 201810240146.1 处于实质审查中）[39]。Incyte 公司的 WO 2022040180A1 公开了用于制备芦可替尼重要中间体的制备方法[40]。此外，非原研企业也提交了一些涉及芦可替尼或中间体的新制备方法专利申请。

在衍生物方面，Concert 制药公司公开的 WO 2013188783A1 涉及的磷酸氘代芦可替尼（deuruxolitinib phosphate，研发代号 CTP-543）即是在 Incyte 公司的磷酸芦可替尼化合物结构上进行氘代得到的衍生物[41]，CTP-543 用于治疗斑秃（alopecia areata）的适应证目前处于III期临床试验阶段，该 PCT 申请无中国同族。

2.2　盐酸菲卓替尼

菲卓替尼（研发代号 SAR302503）最先由 TargeGen 公司原研，由 Impact Biomedical Inc. 和 Bristol-Myers Squibb 公司共同开发，是一种口服的高选择性 JAK2 抑制剂，对野生型和突变激活的 JAK2 和麦克唐纳猫肉瘤（feline McDonough sarcoma，FMS）样酪氨酸激酶 3（FLT3）具有活性，对 JAK2 的抑制活性高于 JAK1、JAK3 和 TYK2。在具有 *JAK2 V617F* 或 *FLT3 ITD*（内部串联重复）突变的细胞模型中，菲卓替尼可降低信号转导和转录激活因子（STAT3/5）蛋白的磷酸化，抑制细胞增殖，并诱导凋亡细胞死亡。在 *JAK2 V617F* 驱动的 MPN 疾病小鼠模型中，菲卓替尼阻断了 STAT3/5 的磷酸化，提高了存活率，并改善了 MF 相关的疾病特征，包括白细胞计数、血细胞比容、脾肿大和纤维化[42—43]。在芦可替尼治疗失败、对芦可替尼不耐受的、或 JAK 抑制剂初治的 MF 患者中，经菲卓替尼治疗后，脾脏体积和症状负担显著减少[6,43—44]。目前菲卓替尼已先后在美国、英国上市，但还未在中国上市，其上市情况如表 3 所示。

在化合物及用途方面，TargeGen 公司公开了涉及菲卓替尼化合物的 PCT 申请 WO 2007053452A1[45]，其公开了作为 JAK 家族激酶的联 - 芳基间 - 嘧啶的化合物抑制剂，以及化合物在制备用于治疗骨髓组织增殖病症（特发性 ET 或 PV）的药物和用于治疗选自白血病（急性髓细胞性白血病、慢性髓细胞性白血病）、硬皮病或 RA 的用途。该 PCT 申请有美国、日本、中国等多个国家的同族，其中国同族的母案 CN 200680049966.8 及分案 CN 201310043377.0 均已授权。母案的权利要求第 31 条涉及对菲卓替尼化合物具体结构的保护。

在晶型、盐型、水合物和溶剂化物方面，Impact Biomedicals 公司提交了 WO 2020167844A1（其中国同族申请 CN 202080027762.4 目前处于实质审查中）[46]、WO 2020167845A1（其中国同族申请 CN 202080018226.8 目前处于实质审查中）[47]，分别公开了涉及菲卓替尼二盐酸盐水合物（包含一水合物、三水合物或无水物形式）的多种晶型，以及菲卓替尼二盐酸盐溶剂化物（单异丙醇溶剂化物、四异丙醇溶剂化物、水 - 异丙醇杂溶剂化物、六氟异丙醇溶剂化物、乙醇溶剂化物）的多种晶型；涉及菲卓替尼游离碱的未溶剂化物、2- 甲基 - 四氢呋喃溶剂化物、水合物（包含一水合物、四水合物）的多种晶型，以及涉及菲卓替尼与硫酸、磷酸、琥珀酸等络合后形成的多种盐的形式及多种晶型，均通过 XRPD 图、傅里叶变换拉曼（FT-Raman）光谱、TGA、DSC、动态蒸汽吸附（DVS）等温线等进行表征。此外，Johnson Matthey 公司公开的 US 20210122718A1 涉及菲卓替尼二盐酸盐的新晶型、无定形和共晶（包括晶型 A、晶型 B、晶型 C、晶型 D、无定形、与琥珀酸的共晶和与富马酸的共晶），以及各自的制备方法，该申请暂无中国同族[48]。

在药物制剂和（或）药物组合物方面，TargeGen 公司提交了 WO 2012060847A1[49]，其中国同族专利母案 CN 201180064283.0 已获得授权，保护了包含各特定剂量的菲卓替尼二盐酸盐一水合物、硅化微晶纤维素和硬脂酰富马酸钠组成的适于口服给药的硬明胶胶囊制剂，该制剂处方即为上市药物 Inrebic 的配方。该专利还保护了菲卓替尼二盐酸盐一水合物在制备用于治疗 MF 的药物中的用

途，以及制备该胶囊药物产品的方法，其分案 CN 201711395025.6 目前仍处于实质审查中。此外，法国 Sanofi 公司提交的 WO 2013059548A1 涉及菲卓替尼与可用于治疗恶性肿瘤的 IL-6 拮抗剂（例如 sarilumab）的药物组合物[50]。

在新用途方面，TargeGen 公司提交的 WO 2010017122A2 公开了菲卓替尼用于治疗地中海贫血的方法[51]，其中国同族 CN 200980130395.4 已失效。Sanofi 公司提交的 WO 2013013195A1 涉及菲卓替尼用于治疗 PV 和 ET 的组合物和方法[52]，该 PCT 申请无中国同族。Impact Biomedicals 公司的 WO 2020068754A1 公开了向先前已应用过芦可替尼进行治疗的患者施用菲卓替尼来治疗 MPN 疾病的方法[53]，其中国同族 CN 201980070463.6 目前仍处于实质审查中。Impact Biomedicals 公司的 WO 2020068755A1 公开了向有需要的患者施用菲卓替尼和硫胺素或硫胺素等效物的组合疗法用于治疗 MF[54]；以及向处于罹患硫胺素缺乏症风险中的患者施用菲卓替尼，用于缓和硫胺素缺乏症，其中国同族 CN 201980070403.4 目前仍处于实质审查中。Bristol-Myers Squibb 公司的 WO 2021207051A1 公开了使用菲卓替尼治疗呼吸道疾病，例如 COVID-19[55]。

在制备工艺方面，除原研公司外，暂无其他企业有涉及菲卓替尼或其中间体制备工艺的新专利申请公开。

2.3 枸橼酸帕克替尼

帕克替尼（研发代号 SB1518）的原研公司为新加坡 S*Bio Pte Ltd.，由 CTI BioPharma 公司进行后续开发。帕克替尼是一种口服激酶抑制剂，对野生型 JAK2、突变型 JAK2 V617F 和 FLT3 具有活性。帕克替尼对 JAK2 的抑制活性高于 JAK3 和 TYK2，但不抑制 JAK1。

枸橼酸帕克替尼（商品名：Vonjo）的上市情况如表 3 所示。该药是一种专门获批用于细胞减少性 MF 成人患者的新疗法[23,56—58]。在关键Ⅲ期临床 PERSIST-2 研究中，在基线血小板水平低于每微升 50 000 个的患者队列中，接受帕克替尼 200 mg（每日口服 2 次）治疗的患者中，29%的患者脾脏体积至少减少了 35%，而接受包括芦可替尼在内的最佳可用疗法（best available therapy）的患者中只有 3%的患者脾脏体积至少减少 35%。另外，帕克替尼用于慢性淋巴细胞白血病（chronic lymphocytic leukemia，CLL）和 GVHD 的新适应证在美国处于Ⅱ期临床试验阶段。

在帕克替尼化合物及用途方面，原研公司 S*Bio Pte Ltd. 公开了 PCT 申请 WO 2007058627A1[59]，涉及氧连接并经取代的嘧啶化合物、制备方法、含有这些化合物的药物组合物和这些化合物在治疗增生性疾病中的用途，这些化合物体外可抑制一种或多种蛋白激酶（CDK2、FLT3、JAK2 和 JAK2V617F），用于治疗包括恶性肿瘤等增生性疾病以及与激酶相关的其他疾病或病症的药物，有美国、日本、中国等多个国家的同族专利，其中中国同族为 CN 200680050676.5 及 CN 200680050654.9，均已获得授权。

在盐型及晶型方面，S*Bio Pte Ltd. 公开了 PCT 申请 WO 2010068181A1[60]，涉及帕克替尼的枸橼酸盐及 1 种晶型，以及含有具备此晶型特征的枸橼酸帕克替尼药物组合物，有美国、日本、中国等多个国家的同族专利，其中中国同族为 CN 200980150325.5（已授权）。

在新用途方面，CTI BioPharma 公司公开的 WO 2017058950A1 涉及治疗移植排斥的方法[61]；EP 3860655A1 涉及在具有 FLT3 突变的受试者或细胞中抑制 FLT3 活性的方法[62]，上述 2 个申请均无中国同族。

在药物组合物或联合给药方面，有非原研公司的专利申请涉及，例如：联合应用 BTK 抑制剂、PI3K 抑制剂和（或）JAK-2 抑制剂的治疗组合（WO2 015193740A9），联合应用 PD-1 抑制剂和（或）PD-L1 抑制剂与 JAK2 抑制剂来治疗患有 $ER^-/PGR^-/HER2^-$ 的恶性肿瘤患者（WO 2016149350A1），将 CPI-0610 和 JAK 抑制剂联用治疗 MPN 疾病（WO 2021091535A1），均无中国同族申请。

在制备方法方面，目前公开的3个均为国内申请。其中CN 201510537294.6和CN 201510541564.0分别公开了1种制备帕克替尼的方法，以及2种可用于制备帕克替尼的中间体及制备方法，这2个制备方法专利均已授权[63—64]。CN 201810658377.4涉及利用1种有机硅担载的碱性离子液体，高效催化制备帕克替尼中间体的方法，该申请处于实质审查中[65]。

在衍生物方面，Concert公司公开了PCT申请WO 2014159511A1[66]，其涉及氘代帕克替尼的新化合物，该申请无中国同族。

3 讨论

目前，全球已上市的用于治疗MF的小分子药物共3款（磷酸芦可替尼、盐酸菲卓替尼、枸橼酸帕克替尼）。其中磷酸芦可替尼片已于2017年3月在中国上市销售。盐酸菲卓替尼于2019年6月由Celgene公司在国内按化药1类提交进口注册的临床申请，目前还未在中国上市。枸橼酸帕克替尼目前还未在中国注册申报。本研究针对这3个重点药物，从其化合物、晶型和（或）盐型、药物制剂等各技术主题进行了详细分析，结果显示芦可替尼、菲卓替尼、帕克替尼这3个创新药在各重要的技术主题上均提交了PCT申请并进入中国，化合物等核心或重要专利均获得授权。上述3个药物的化合物核心专利在中国的过期日分别为2026年12月12日、2026年10月26日、2026年11月15日（其中关于菲卓替尼、帕克替尼的化合物专利过期日是按照中国发明专利期限为从申请日开始20年计算的，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）。需要注意的是，菲卓替尼从2006年10月首次申请化合物专利到2019年8月产品最终获批上市，历时约13年，其在美国FDA橙皮书里化合物关键专利US 7528143B2和US 7825246B2分别被美国专利商标局（USPTO）给予了51天、133天的专利权期限补偿，这给国内企业提前在美国申请仿制药上市提供了机会。帕克替尼从2006年11月首次申请化合物专利到2022年2月产品最终获批上市，历时约15.5年，其在美国FDA橙皮书里链接有涉及化合物的专利US 8153632B2和US 9573964B2，以及涉及盐型和晶型的专利US 8980873B2，这3个美国专利分别被USPTO给予了794天、537天、158天的专利权期限补偿。

各原研公司在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[67]。通过对上述药物在各技术主题的专利研究与分析显示原研Incyte公司对芦可替尼的专利保护与布局策略虽已非常全面了，但是Concert公司的CTP-543是在芦可替尼结构上成功进行了氘代，并形成了自主知识产权[41]。Incyte公司目前处于Ⅲ期临床试验的创新药itacitinib，其涉及的4-（7*H*-吡咯并［2,3-*d*］嘧啶-4-基）-1*H*-吡唑基的母核结构同磷酸芦可替尼，但是其取代基上连接的是一种哌啶-4-基-氮杂环丁烷衍生物，其化合物专利的PCT同族为WO 2011112662A1［其中中国同族为CN 201180023757.7（已授权），专利过期日2031年3月9日］[68]。针对菲卓替尼和帕克替尼，从图1的结构中也可看到，帕克替尼涉及苯基氨基嘧啶环的母核及2-吡咯烷-1-基-乙氧基的取代基结构与菲卓替尼相同，只不过帕克替尼是在其嘧啶基以及与2-吡咯烷-1-基-乙氧基相连的苯环上，与其他不同于菲卓替尼的取代基形成了十八元环的氧联嘧啶衍生物的新结构。此外，针对还未上市的新的JAK抑制剂，例如目前处于Ⅲ期临床试验的创新药momelotinib（原研公司为Cytopia），其化学结构中也涉及苯基氨基嘧啶环的母核结构，其化合物专利的PCT申请为WO 2008109943A1［其中中国同族为CN 200880015782.9（已授权）及分案CN 201410208369.1（已授权），专利过期日2028年3月12日］[69]。而苏州泽璟生物的JAK抑制剂jaktinib（杰克替尼）又是在momelotinib化合物基础上进行的氘代，通过氘代后，泽璟生物提交了涉及杰克替尼的化合物专利，其PCT申请为WO 2014114274A1［其中中国同族CN 201310032097.X（已授权）及分案CN 201480006430.2（已授权），

于 2033 年 1 月 28 日专利到期］，除用于 MF 外，还有用于治疗斑秃的适应证处于Ⅲ期临床试验阶段，以及用于强直性脊柱炎、GVHD、特发性肺纤维化、银屑病的适应证处于Ⅱ期临床试验阶段[70]。

目前，专利基础上还存在一些技术空白点，如在涉及 3 种药物各自不同的新分析检测方法、菲卓替尼或其中间体的制备方法、帕克替尼的新晶型及其制备方法，以及新一代 JAK 抑制剂的衍生化合物等方面，专利申请与布局较少或暂无布局。创新药企业可在上述药物的结构中，继续通过专利分析、规避设计、专利突破，或者结合现在的人工智能技术等，寻找新的专利空间，研发新一代用于治疗 MF 或涉及新适应证的 JAK 抑制剂创新药，以达到更好的临床疗效或更小的不良反应。仿制药研究者也可在择机选择上述具体品种进行仿制药开发时，将上述技术空白点作为技术突破口，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地进行外围专利布局，申请新的晶型、新的制剂处方及工艺方面的专利[71]。在国内申请仿制药品上市时，如可能涉及药品专利纠纷的，可通过《中华人民共和国专利法（2020 年修正）》第 76 条、国家药品监督管理局与国家知识产权局发布的《药品专利纠纷早期解决机制实施办法（试行）》以及最高人民法院发布的《关于审理申请注册的药品相关的专利权纠纷民事案件适用法律若干问题的规定》等法律法规或规定，提升国内患者对药品的可及性，为国产仿制药申请上市扫平专利障碍，避免上市后的专利侵权风险[72—74]。

参考文献：

［1］ SHUAI K, LIU B. Regulation of JAK-STAT signalling in the immune system［J］. *Nat Rev Immunol*, 2003, **3**(11): 900-911.

［2］ HIGASHI Y. JAK inhibitors as a new generation of small-molecule immunosuppressants: JAK-STAT signal control and monitoring［J］. *Nihon Yakurigaku Zasshi*, 2014, **144**(4): 160-166.

［3］ KISSELEVA T, BHATTACHARYA S, BRAUNSTEIN J, *et al*. Signaling through the JAK/STAT pathway, recent advances and future challenges［J］. *Gene*, 2002, **285**(1/2): 1-24.

［4］ AARONSON D S, HORVATH C M. A road map for those who don't know JAK-STAT［J］. *Science*, 2002, **296**(5573): 1653-1655.

［5］ 王 海, 屠永锐. 针对Janus激酶靶点及其相关抑制剂的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2021, **52**(6): 728-741.

［6］ HARRISON C N, SCHAAP N, VANNUCCHI A M, *et al*. Janus kinase-2 inhibitor fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (JAKARTA-2): a single-arm, open-label, non-randomised, phase 2, multicentre study［J］. *Lancet Haematol*, 2017, **4**(7): e317-e324.

［7］ CERVANTES F. How I treat myelofibrosis［J］. *Blood*, 2014, **124**(17): 2635-2642.

［8］ BAXTER E J, SCOTT L M, CAMPBELL P J, *et al*. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders［J］. *Lancet*, 2005, **365**(9464): 1054-1061.

［9］ JAMES C, UGO V, LE COUEDIC J P, *et al*. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera［J］. *Nature*, 2005, **434**(7037): 1144-1148.

［10］ KRALOVICS R, PASSAMONTI F, BUSER A S, *et al*. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders［J］. *N Engl J Med*, 2005, **352**(17): 1779-1790.

［11］ LEVINE R L, WADLEIGH M, COOLS J, *et al*. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis［J］. *Cancer Cell*, 2005, **7**(4): 387-397.

［12］ REITER A, INVERNIZZI R, CROSS N C P, *et al*. Molecular basis of myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms［J］. *Haematologica*, 2009, **94**(12): 1634-1638.

［13］ NANGALIA J, MASSIE C E, BAXTER E J, *et al*. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2［J］. *N Engl J Med*, 2013, **369**(25): 2391-2405.

［14］ DEISSEROTH A, KAMINSKAS E, GRILLO J, *et al*. U. S. Food and Drug Administration approval: ruxolitinib for the treatment of patients with intermediate and high-risk myelofibrosis［J］. *Clin Cancer Res*, 2012, **18**(12): 3212-3217.

[15] Clarivate Analytics公司. Cortellis数据库[EB/OL]. (2022-05-05)[2022-05-06]. https://www. cortellis. com/intelligence.

[16] VANNUCCHI A M, KILADJIAN J J, GRIESSHAMMER M, *et al*. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera [J]. *N Engl J Med*, 2015, **372**(5): 426-435.

[17] KILADJIAN J J, ZACHEE P, HINO M, *et al*. Long-term efficacy and safety of ruxolitinib versus best available therapy in polycythaemia vera (RESPONSE): 5-year follow up of a phase 3 study [J]. *Lancet Haematol*, 2020, **7**(3): e226-e237.

[18] ZEISER R, VON BUBNOFF N, BUTLER J, *et al*. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory acute graft-versus-host disease [J]. *N Engl J Med*, 2020, **382**(19): 1800-1810.

[19] FDA. FDA approves ruxolitinib for acute graft-versus-host disease [EB/OL]. (2019-05-24)[2022-03-04]. https://www. fda. gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-ruxolitinib-acute-graft-versus-host-disease.

[20] FDA. FDA approves ruxolitinib for chronic graft-versus-host disease [EB/OL]. (2021-09-22)[2022-03-04]. https://www. fda. gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-ruxolitinib-chronic-graft-versus-host-disease.

[21] UPPAL S K, KEARNS D G, CHAT V S, *et al*. Ruxolitinib cream for the treatment of vitiligo [J]. *Lancet*, 2020, **396**(10264): 1735-1736.

[22] FDA. NDA 215309 approval (OPZELURA (ruxolitinib) cream) [EB/OL]. (2019-05-24)[2022-03-04]. https://www. accessdata. fda. gov/drugsatfda_docs/appletter/2021/215309Orig1s000ltr. pdf.

[23] FDA. FDA approves drug for adults with rare form of bone marrow disorder [EB/OL]. (2022-03-01)[2022-09-05]. https://www. fda. gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-drug-adults-rare-form-bone-marrow-disorder.

[24] AHMED A, MERRILL S A, ALSAWAH F, *et al*. Ruxolitinib in adult patients with secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis: an open-label, single-centre, pilot trial [J]. *Lancet Haematol*, 2019, **6**(12): e630-e637.

[25] VERSTOVSEK S, MESA R A, GOTLIB J, *et al*. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis [J]. *N Engl J Med*, 2012, **366**(9): 799-807.

[26] MASCARENHAS J, HOFFMAN R. Ruxolitinib: the first FDA approved therapy for the treatment of myelofibrosis [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, **18**(11): 3008-3014.

[27] INCYTE CORP. Heteroaryl substituted pyrrolo[2,3-*b*]-pyridines and pyrrolo[2,3-*b*]pyrimidines as Janus kinase inhibitors: WO, 2007070514A1 [P]. 2006-12-12.

[28] INCYTE CORP. Salts of the janus kinases inhibitor (*R*)-3-(4-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-cyclopentylpropanenitrile: WO, 2008157208A2 [P]. 2008-06-12.

[29] NI Y, PARIKH B, YELESWARAM K, *et al*. Sustained-release dosage forms of ruxolitinib: WO, 2014078486A1 [P]. 2013-11-14.

[30] VANNUCCHI A M, BOGANI C, GUGLIELMELLI P. mTOR/JAK inhibitor combination therapy: WO, 2012112847A1 [P]. 2012-02-17.

[31] VANNUCCHI A M, BOGANI C, BARTALUCCI N. JAK P13K/mTOR combination therapy: WO, 2013023119A1 [P]. 2012-08-10.

[32] INCYTE CORP. Treatment of B-cell malignancies by a combination JAK and PI3K δ inhibitor: WO, 2015157257A1 [P]. 2015-04-07.

[33] INCYTE CORP. Combination therapy comprising an ALK2 inhibitor and a JAK2 inhibitor: WO, 2021102258A1 [P]. 2020-11-20.

[34] STUBBS M, LIU P C. Combination of ruxolitinib with INCB057643 for treatment of myeloproliferative neoplasms: WO, 2021247064A1 [P]. 2020-09-14.

[35] HOWELL M D, SMITH P. Treatment of hidradenitis suppurativa using JAK inhibitors: WO, 2019191684A1 [P]. 2019-03-29.

[36] SMITH P, WENZEL J. Use of JAK1 inhibitors for the treatment of cutaneous lupus erythematosus and lichen planus (LP): WO, 2021076124A1 [P]. 2019-10-16.

[37] FRIEDMAN P A, FRIDMAN J S, LUCHI M E, *et al*. Janus kinase inhibitors for treatment of dry eye and other eye related diseases: WO, 2010039939A1 [P]. 2009-10-01.

[38] CHRISTIANO A, CLYNES R. Methods and compositions for promoting hair growth: WO, 2016179605A1 [P]. 2016-05-09.

[39] ZHOU J C, LIU P L, LIN Q Y, *et al*. Processes for preparing JAK inhibitors and related intermediate compounds: WO,

2010083283A2 [P]. 2010-01-14.

[40] ZHOU J C, CHEN S L, LIU P L, *et al*. Process and intermediates for preparing a JAK inhibitor: WO, 2022040180A1 [P]. 2021-08-17.

[41] SILVERMAN I R, LIU J F, MORGAN A J, *et al*. Deuterated derivatives of ruxolitinib: WO, 2013188783A1 [P]. 2013-06-14.

[42] TALPAZ M, KILADJIAN J J. Fedratinib, a newly approved treatment for patients with myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis [J]. *Leukemia*, 2021, **35**(1): 1-17.

[43] FDA. INREBIC®(fedratinib) capsules, for oral use [EB/OL]. (2019-08-16)[2022-03-04]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212327s000lbl.pdf.

[44] PARDANANI A, HARRISON C, CORTES J E, *et al*. Safety and efficacy of fedratinib in patients with primary or secondary myelofibrosis: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2015, **1**(5): 643-651.

[45] TARGEGEN INC. Bi-aryl meta-pyrimidine inhibitors of kinases: WO, 2007053452A1 [P]. 2006-10-16.

[46] IMPACT BIOMEDICINES INC. Crystalline forms of a JAK2 inhibitor: WO, 2020167844A1 [P]. 2020-02-11.

[47] HUANG L F, TSOU N, WU W J, *et al*. Crystalline forms of a JAK2 inhibitor: WO, 2020167845A1 [P]. 2020-02-11.

[48] JOHNSON MATTHEY PLC. Novel forms of fedratinib dihydrochloride: US, 20210122718A1 [P]. 2020-10-29.

[49] TEFFERI A. Compositions and methods for treating myelofibrosis: WO, 2012060847A1 [P]. 2010-11-10.

[50] GRECO R, ADRIAN F. Compositions and methods of treating cancer using JAK2 inhibitor: WO, 2013059548A1 [P]. 2012-10-19.

[51] HOOD J D. Method of treating thalassemia: WO, 2010017122A2 [P]. 2009-08-03.

[52] COHEN P, NEUMANN F. Compositions and methods for treating polycythemia vera and essential thrombocythemia: WO, 2013013195A1 [P]. 2012-07-20.

[53] GERIKE T G, RIZO A. Methods of treating myeloproliferative disorders: WO, 2020068754A1 [P]. 2018-09-25.

[54] BERRY T, HOOD J, JAMIESON C, *et al*. Methods of treating myeloproliferative disorders: WO, 2020068755A1 [P]. 2019-09-24.

[55] MALDONADO M A, BANERJEE S, KELLY S M, *et al*. Methods of treating acute respiratory disorders: WO, 2021207051A1 [P]. 2021-04-05.

[56] MESA R A, VANNUCCHI A M, MEAD A, *et al*. Pacritinib versus best available therapy for the treatment of myelofibrosis irrespective of baseline cytopenias (PERSIST-1): an international, randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Haematol*, 2017, **4**(5): e225-e236.

[57] MASCARENHAS J, HOFFMAN R, TALPAZ M, *et al*. Pacritinib vs best available therapy, including ruxolitinib, in patients with myelofibrosis: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2018, **4**(5): 652-659.

[58] SUZUKI S, TSUDA K, TANIMOTO T. Pacritinib in patients with myelofibrosis [J]. *JAMA Oncol*, 2018, **4**(12): 1786-1787.

[59] BLANCHARD S, LEE C H A, NAGARAJ H K M, *et al*. Oxygen linked pyrimidine derivatives: WO, 2007058627A1 [P]. 2006-11-15.

[60] DYMOCK B, LEE C H A, WILLIAM A D. 11-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-14,19-dioxa-5,7,26-triaza-tetracyclo[19,3,1,1(2,6)1(8,12)]heptacosa-1(25),2(26),3,5,8,10,12(27)j16,21,23-decaene citrate salt: WO, 2010068181A1 [P]. 2009-12-09.

[61] BETTS B C, YU X, ANASETTI C. Methods of treating transplant rejection: WO, 2017058950A1 [P]. 2016-09-28.

[62] BHATNAGAR B, BAKER S D. Methods of treating FLT3-mutated hematologic cancers: EP, 3860655A1 [P]. 2019-10-01.

[63] 许学农. 帕克替尼的制备方法: 中国, 105017282A [P]. 2015-08-28.

[64] 许学农, 薛 佳, 王 喆, 等. 一种帕克替尼的制备方法: 中国, 105061467A [P]. 2015-08-28.

[65] 刘耿熙, 陈兰华, 季 辉, 等. 一种有机硅担载的离子液体催化制备药物中间体的方法: 中国, 108623535A [P]. 2018-06-25.

[66] HARBESON S L. Deuterated pacritinib: WO, 2014159511A1 [P]. 2014-03-12.

[67] 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.

[68] HUANG T S, XUE C B, WANG A, *et al*. Piperidin-4-yl azetidine derivatives as JAK1 inhibitors: WO, 2011112662A1

［P］. 2011-03-09.

［69］ BURNS C J, DONOHUE A C, FEUTRILL J T, *et al*. Phenyl amino pyrimidine compounds and uses thereof: WO, 2008109943A1［P］. 2008-03-12.

［70］ LV B H, SHENG Z L, CAO B W. Deuterated phenyl amino pyrimidine compound and pharmaceutical composition containing same: WO, 2014114274A1［P］. 2014-01-28.

［71］ 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.

［72］ 国家知识产权局. 中华人民共和国专利法(2020年修正)［EB/OL］. (2020-11-23)［2022-05-08］. https://www.cnipa.gov.cn/art/2020/11/23/art_97_155167.html.

［73］ 中华人民共和国中央人民政府. 国家药监局国家知识产权局关于发布《药品专利纠纷早期解决机制实施办法(试行)》的公告(2021年第89号)［EB/OL］. (2021-07-04)［2022-05-08］. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2021-07/04/content_5622330.htm.

［74］ 中华人民共和国最高人民法院. 最高人民法院关于审理申请注册的药品相关的专利权纠纷民事案件适用法律若干问题的规定［EB/OL］. (2021-07-04)［2022-05-08］. https://www.court.gov.cn/zixun-xiangqing-311791.html.

