

血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂沙库巴曲缬沙坦 专利技术分析



甘 雨[#], 师晓荣[#]

国家知识产权局专利局专利审查协作北京中心(北京 100160)

【摘要】目的 全面梳理沙库巴曲缬沙坦的全球专利技术现状和发展脉络,为国内相关制药企业开展共晶药物的技术研发、专利布局、市场开发及政策制定提供参考。**方法** 基于 IncoPat 专利数据库,对全球近 20 年的沙库巴曲缬沙坦专利文献进行全面检索,从专利申请趋势、专利技术来源地、重点申请主体、技术领域分布、原研企业专利技术发展脉络、重点技术分支等多个维度进行量化分析和解读。**结果** 共检索并筛选得到 285 项相关专利,中国占全球沙库巴曲缬沙坦专利总申请数量的 43%,是主要技术创新来源国,其专利申请目前进入成熟期。申请量居首位的是原研企业诺华公司,研究重点为制剂、制备工艺领域。**结论** 沙库巴曲缬沙坦钠共晶药物的研制成功对两种药物联合应用的优化发展具有重要的指导和借鉴作用。药物共晶的开发、改良型新药、“精准医疗”类新适应证的研发成为研究趋势和热点。充分利用人工智能技术,增强研发成功率。

【关键词】 沙库巴曲缬沙坦; 诺欣妥; 药物共晶; 专利技术分析; 专利布局

【中图分类号】 R95

【文献标识码】 A

Patent technology analysis of angiotensin receptor-nepriylsin inhibitor sacubitril valsartan

GAN Yu[#], SHI Xiaorong[#]

Patent Examination Cooperation (Beijing) Center of the Patent Office, China National Intellectual Property Administration, Beijing 100160, China

[#]Co-first authors: GAN Yu and SHI Xiaorong

Corresponding author: SHI Xiaorong, Email: shi_xr88@163.com

【Abstract】Objective To fully understand the global patent technology and development status of sacubitril valsartan, and to provide reference for domestic pharmaceutical enterprises to carry out technology research and development, patent layout, market development and policy formulation of cocrystal drugs. **Methods** Based on the IncoPat patent database, the patent literature of sacubitril valsartan in the world in the past 20 years was comprehensively searched, and the quantitative analysis and interpretation were carried out from multiple dimensions such as patent application trend, patent technology source, key applicants, technology field distribution, patent technology development trends of original research enterprises, and key technology branches. **Results** A total of 285 related patents were retrieved and screened. China accounted for 43% of the global patent application for sacubitril valsartan. It was the main source of technological innovation. Its patent applications were currently entering the mature stage. The number of applications ranked first in the

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202601012

[#] 共同第一作者

通信作者: 师晓荣, 硕士, 副研究员, 高级知识产权师, Email: shi_xr88@163.com

original research company Novartis, which focused on the pharmaceutical preparation and preparation process. Conclusion The successful development of sacubitril valsartan sodium cocrystal drug has important guidance and reference for the optimization and development of the combined application of the two drugs. The development of drug cocrystals, improved new drugs, and new indications of precision medicine have become research trends and hotspots. Make full use of artificial intelligence technology to enhance the success rate of research and development.

【Keywords】 Sacubitril valsartan; Entresto; Co-crystals; Patent technology analysis; Patent layout

心力衰竭（简称心衰，又称心功能不全）是多种心脏结构损伤或功能异常进展至终末阶段所表现出的临床综合征，其主要特征为心室充盈或泵血功能受损，导致机体血流动力学异常及组织灌注不足^[1]。随着全球人口老龄化进程不断加快，心衰的发病率和患病率持续上升，已成为全球共同面对的严峻公共卫生问题^[2]。近 20 年来，心衰的治疗一直未取得突破性进展，直至沙库巴曲缬沙坦的问世。以沙库巴曲缬沙坦为基础进行的相关临床（PARADIGM-HF）研究结果显示，与目前心衰的标准治疗相比，该药可使患者心血管死亡风险降低 20%，因心衰住院的风险降低 21%，同时显著减轻疾病相关症状，提高生活质量^[3]。

沙库巴曲缬沙坦钠是全球首个血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂类共晶药物^[4]，商品名为诺欣妥（Entresto[®]），研发代号为 LCZ696。该药既能阻断血管紧张素受体，又能抑制脑啡肽酶，在美国、欧盟和中国均获得了快速审批资格。2015 年 7 月该药获美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）批准上市，同年 11 月获欧洲药品管理局（European Medicines Agency, EMA）批准上市。2016 年 2 月，诺华公司向国家食品药品监督管理总局（China Food and Drug Administration, CFDA，现国家药品监督管理局）提交上市申请，同年 12 月因“与现有治疗手段相比具有明显治疗优势”被药品审评中心（Center for Drug Evaluation, CDE）纳入优先审评。2017 年 7 月，诺华公司宣布沙库巴曲缬沙坦正式获得 CFDA 批准在中国上市，用于降低射血分数降低型成人慢性心衰患者的心血管死亡和心衰住院风险。此后，在美国、欧盟和日本均陆续获批了新适应证，用于 1 岁及以上儿童伴有左心室收缩功能障碍的心衰。凭借其优异的临床疗效和安全性，该药一经上市即获得广泛好评，已被多个国际权威指南推荐使用，迅速成为诺华公司的“重磅药物”^[5]。据诺华公司财务报告，2023 年该药全球

销售额超 60 亿美元，同比增长 31%^[6]。

沙库巴曲是一种脑啡肽酶抑制剂，作为沙库巴曲缬沙坦钠的活性成分之一，可减缓钠尿酸和缓激肽的降解，促进血管舒张。当与血管紧张素 II 受体拮抗剂缬沙坦联合使用时，其可减弱肾素-血管紧张素-醛固酮系统的作用，已被证明可改善心衰、高血压病、肾脏疾病和心肌梗死后状态的心血管结局^[7]。共晶药物不同于通过简单物理混合两种活性剂获得的组合，其能够在一定程度上改善药物的熔点、溶解度等理化性质，具有成分构成比例恒定、贮存稳定性好等优势，能提高药学活性成分的治疗效率^[8]。此外，共晶药物专利可延长药物组合物的专利保护期，为原研制药企业带来更丰厚的经济利益。或许是出于上述技术与经济层面的考量，诺华公司进一步开发了沙库巴曲缬沙坦钠共晶药物。随着沙库巴曲缬沙坦钠全球销量的持续增长，在心衰药物细分市场中渐呈“一枝独秀”之势，越来越多的制药企业投身于沙库巴曲缬沙坦的研发当中，既涉及新晶型的研制、制备方法及其中间体的工艺开发，也涉及新剂型的开发、新适应证的扩展，仿制药的竞争也愈演愈烈。本文通过对沙库巴曲缬沙坦进行专利技术分析，以为国内制药企业提供参考信息。

1 数据来源与方法

通过查阅沙库巴曲缬沙坦相关科技文献，梳理技术发展脉络，确定关键分支技术领域，收集整理相应检索要素，优化表达方式，以关键词、分类号和重点申请人等方式进行检索，并调整和优化检索策略，选取 2003 年后的专利文献进行研究。在 IncoPat 专利数据库（<https://www.incopat.com>）中进行检索，检索日期为 2025 年 10 月 31 日。采用沙库巴曲缬沙坦的 CAS 登记号在国际联机检索系统（Internation the Scientific & Technical Information Network, STN, <https://www.stn.org>）中检索全球的专利文献作为补充。

2 结果

2.1 全球专利整体分析

2.1.1 全球专利技术申请趋势分析

对命中文献结果集进行人工标引降噪后,经同族合并获得 285 项。沙库巴曲缬沙坦的相关专利申请最早可追溯至诺华公司提出的《专利合作条约》(Patent Cooperation Treaty, PCT)专利申请 WO03059345A1 及其同族,该专利涉及一种包含缬沙坦和沙库巴曲的药物组合物。此后 10 年是沙库巴曲缬沙坦专利技术发展的萌芽期,专利申请量一直处于较低水平。2015—2016 年进入研发的快速增长期,其中 2016 年申请量达到峰值 50 件。随着沙库巴曲缬沙坦于 2015 年 7 月和 11 月相继在美国和欧盟获批上市,这在很大程度上激发了研发热情,这一时期仍以新品型研究为主,专利申请数量迅速增长。此后,专利申请量有所下降,每年保持在 20~30 件左右,技术逐渐步入成熟期,研究重点转为制备工艺、制剂、新用途等方向。由于专利申请从提出到公开并被数据库收录存在一定时滞,部分 2024—2025 年提交的专利申请尚未公开,因此该阶段数据仅供参考(图 1)。

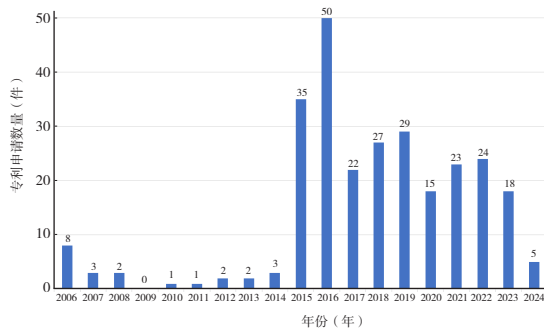


图1 沙库巴曲缬沙坦全球专利申请量的年度分布
Figure 1. Annual distribution of global patent applications for sacubitril valsartan

2.1.2 全球专利技术来源地分析

专利技术来源地分析可在一定程度上反映不同国家或地区的创新主体技术产出的多寡以及专利布局的活跃程度。数据显示,中国以 126 件专利申请位居首位,约占总申请量的 43%,这表明中国的创新主体围绕沙库巴曲缬沙坦开展了大量技术研发,产出了较为丰富的专利成果,也从侧面反映出我国在该领域的较高研发热情。但其中大部分专利申请属于外围专利。作为仿制药大国

的印度排名第 2,专利申请量占比达 17%。沙库巴曲缬沙坦的几乎全部核心专利均掌握在其原研制药企业诺华公司手中,因此公司所在地瑞士的专利数量位列第 3(图 2)。

2.1.3 重点申请主体分析

通过对申请人进行分析,排名前 10 的申请人分布情况见图 3。其中,国外申请人占据了 6 位。申请量居首位的是原研企业诺华公司,共提交了 37 项专利申请,其布局涵盖组合物、共晶、制剂、制备方法、新用途等多个维度。排在第 2 的是 Weinberg Assa,其主要研究不同药理学活性成分与沙库巴曲缬沙坦的联合应用,以探索各种新的适应证。

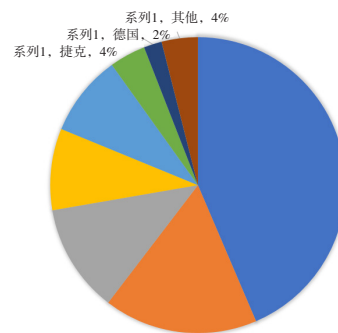


图2 沙库巴曲缬沙坦全球专利技术来源分布图
Figure 2. Global patent technology source distribution map of sacubitril valsartan

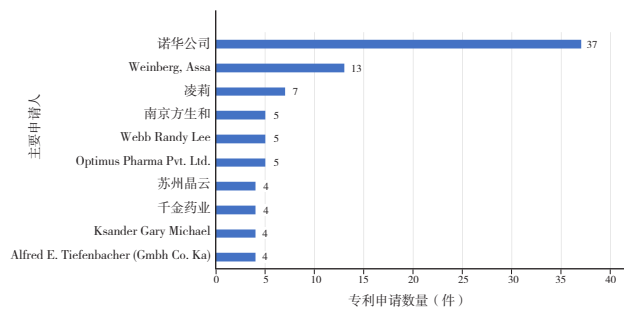


图3 沙库巴曲缬沙坦全球专利主要申请人分布
Figure 3. Distribution of major applicants of global patents for sacubitril valsartan

中国申请人共有 4 位,除个人申请人凌莉外,其他 3 位均为企业,其中南京方生和苏州晶云联合研发的沙库巴曲缬沙坦钠片(商品名:一心坦[®]),是全球首个突破专利壁垒以自主创新晶型为基础获批上市的制剂。两家企业围绕沙库巴曲缬沙坦的技术研发情况见图 4。为突破专利保护壁垒,苏州晶云从缬沙坦和沙库巴曲的共晶结构着手,成功发现了沙库巴曲缬沙坦钠的

4 种新晶型（晶型 I-IV）（WO2016049663A1、WO2016051393A2）。在上述核心晶体技术的基础上，方生和医药在原料药（CN110128284B、CN110128298B）、制备工艺（CN105753732B、CN113149922B）、制剂（CN117942309A）及检测方法（CN112285248A、CN117990804A）方面继续寻找突破口，进行深入创新技术研发。

2.2 全球技术构成分析

通过对 285 项专利申请进行人工标引，梳理出沙库巴曲缬沙坦的主要专利技术分支（图 5）。其中，制剂相关的专利申请量占比最高，约为 26%；其次是制备方法，占比约为 23%，排名第 3 和第 4 的分别是组合物和共晶复合物技术领域。可见，在核心的组合物与共晶复合物专利技术基础上，围绕制剂和制备方法等衍生技术的专利申请占比已超过核心技术本身。这一方面反映出对于外围技术的研究热情较高，另一方面也体现出核心技术的研发难度大、技术门槛高。上述趋势与技术来源国的构成排名情况基本吻合——技术来源排名第 1、2 位的中国和印度，其专利布局也分别集中在制剂和制备方法两大技术方向。

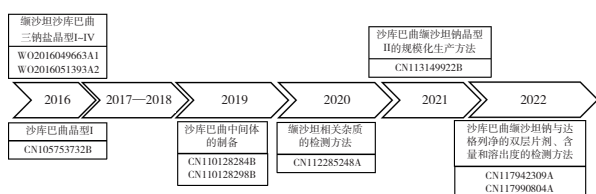


图 4 南京方生和医药与苏州晶云的沙库巴曲缬沙坦技术路线图

Figure 4. Technology roadmap of sacubitril valsartan of Nanjing F&S Pharmatech and Suzhou Crystal Pharmatech

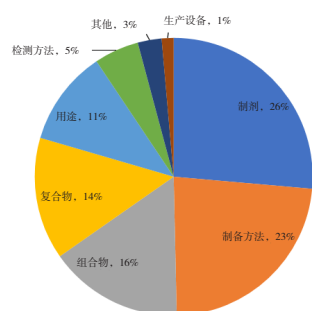


图 5 沙库巴曲缬沙坦全球专利技术构成

Figure 5. Global patent technology composition of sacubitril valsartan

2.3 原研企业专利技术发展分析

由诺华公司研发的血管紧张素 II 受体拮抗剂缬沙坦是治疗高血压的临床一线用药，2010 年全球销售额达到 60.5 亿美元^[9]。为突破单一疗法的局限，诺华公司研发了一系列缬沙坦相关复方制剂，除沙库巴曲缬沙坦外，还包括上市产品缬沙坦/氢氯噻嗪片（商品名：复代文[®]）、缬沙坦/氨氯地平片（商品名：倍博特[®]）等。沙库巴曲同样由诺华公司开发，作为一种前体药物，其活性代谢产物可抑制脑啡肽酶对于肽类降解，从而提高体内利钠肽水平。缬沙坦与沙库巴曲的作用机制互为补充，二者联用可协同治疗高血压病和心衰^[10]。

针对诺华公司提出的 37 项专利申请，选择其中的重点专利，梳理出组合物、共晶、制剂、给药方案、制药用途 5 个主要的技术主题，采用专利合作条约专利申请公开号代表其专利族。按申请时间排序可以清晰还原原研企业的技术发展脉络（图 6）。2003 年，诺华公司率先开展了包含血管紧张素 1 型受体（angiotensin type 1 receptor, AT1）拮抗剂缬沙坦和脑啡肽酶（neprilysin, NEP）抑制剂沙库巴曲的药物组合物的研究（WO03059345A1）。2006—2013 年，诺华公司一方面拓展其他二元组合物的研究（WO2007106708A2），另一方面在二元组合物的基础上，进一步研究三元组合物、制剂及给药方案（WO2006086456A2、WO2007056546A1、WO2007056324A2、WO2009061713A1、WO2012027237A1）。2014—2017 年，正值沙库巴曲缬沙坦（商品名：诺欣妥[®]）上市前后，诺华公司进行了大量研究工作，围绕新适应证（WO2014029848A1、WO2015028941A1、WO2015030711A1、WO2016193883A1、WO2017037577A1）、给药方案（WO201618284A1）、联合用药（WO2017006254A1）和新剂型（WO2017134600A1）进行了全面布局。2018—2025 年相关研究基本完成，仅围绕联合用药（WO2020039394A1）和新适应证（WO2020039386A1）开展后续研究。

2024 年 4 月，美国 FDA 官网显示，诺欣妥获批了一种新型口服剂型（entresto sprinkle），该剂型以胶囊内含薄膜包衣口服颗粒的形式提供。其相关技术记载于专利 WO2017134597A1 中，胶囊内的

颗粒以沙库巴曲缬沙坦钠共晶为活性成分，采用纤维素、滑石粉、硬脂酸镁等辅料，其包衣采用月桂硫酸钠、碱性聚甲基丙烯酸酯等辅料。患者服用时，

可打开胶囊，将内容颗粒撒在茶匙的软质食物中随即服用。该专利的同族申请已在多个国家或地区获得授权，包括 CN108601741B 和 JP7156945B2。

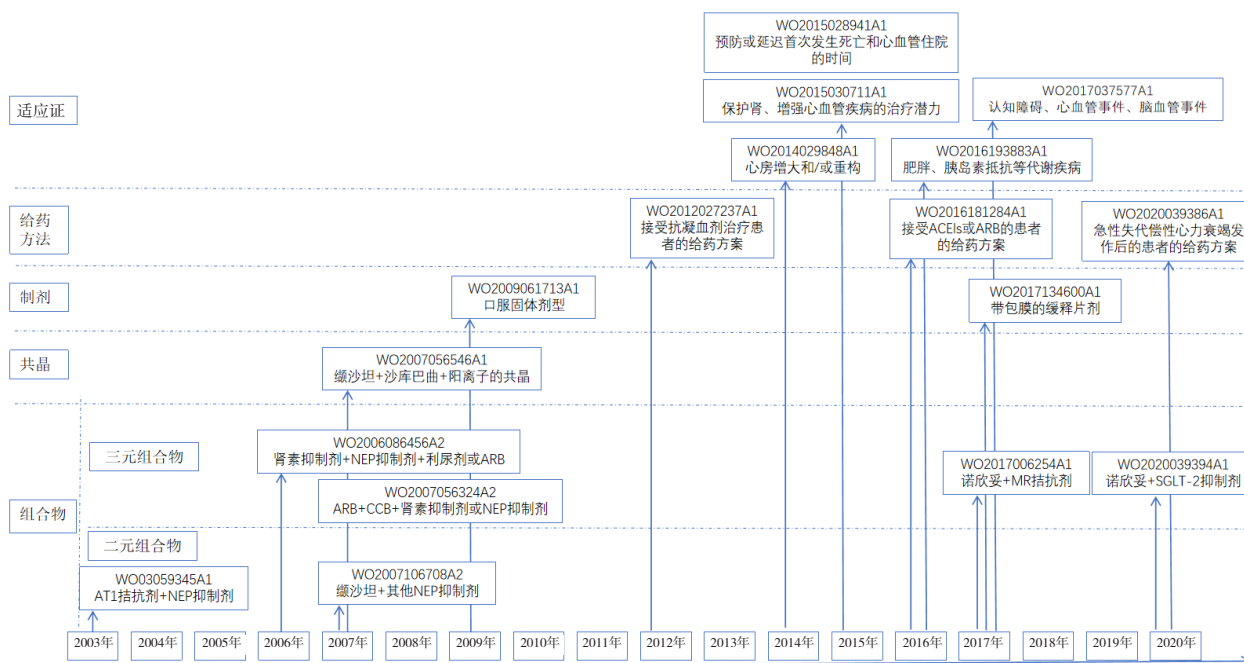


图6 原研企业的专利技术发展脉络

Figure 6. Patent technology development of Novartis

注：ARB：血管紧张素II受体阻滞剂（angiotensin receptor blocker）；CCB：钙通道阻滞剂（calcium channel blockers）；ACEIs：血管紧张素转化酶抑制剂（angiotensin converting enzyme inhibitors）；MR：盐皮质激素受体（mineralocorticoid receptor）；SGLT-2：钠-葡萄糖共转运蛋白-2（sodium-dependent glucose transporters 2）。

2.4 沙库巴曲缬沙坦的全球技术发展脉络和重点技术分析

2.4.1 组合物和共晶技术分析

沙库巴曲缬沙坦最早的基础专利由原研企业诺华公司于2003年提出申请（WO03059345A1），该专利涉及包含AT1拮抗剂缬沙坦和NEP抑制剂（沙库巴曲）的药物组合物，主要用于治疗心脏和肾脏相关病症。研究发现，与单独使用缬沙坦、血管紧张素转换酶抑制剂或NEP抑制剂相比，缬沙坦与NEP抑制剂的联合用药可产生更显著的治疗效果，同时相较于单用血管紧张素抑制剂，其引发血管性水肿的风险更低。该技术已在多个国家和地区获得授权（US7468390B2、US8101659B2、EP1467728B1、JP4820056B2、KR100984939B1）。但其中国同族（CN1615134A）并未获授权，其分案申请（CN102091330A）在授权后被宣告无效。后续诺华公司还研究了AT1-拮抗剂缬沙坦与其他NEP抑制剂组合使用的效果，例如WO2007106708A2。

除了研究沙库巴曲和缬沙坦两种成分的二

元组合外，诺华公司和索尔瓦药物有限公司还进一步将二者与其他活性成分进行复配研究，扩大其应用领域。2005年，索尔瓦药物有限公司研究发现，AT1受体拮抗剂（如缬沙坦）、NEP抑制剂（如沙库巴曲）与内源性内皮缩血管肽产生系统抑制剂的联用协同效果（WO2006000564A1）。2006年，诺华公司提交了2件涉及用于治疗心血管疾病的复方产品的专利申请：WO2006086456A2涉及肾素抑制剂、NEP抑制剂（如沙库巴曲）与利尿剂或ARB（如缬沙坦）的组合物；WO2007056324A2涉及ARB（如缬沙坦）、CCB与肾素抑制剂或NEP抑制剂（如沙库巴曲）的组合物。

诺华公司在研究缬沙坦与沙库巴曲通过简单物理混合形成复方产品的基础上，进一步探索了多组分之间能否形成更紧密的全新结构。与物理混合物不同，这种结构可构成用于治疗多种心血管和（或）肾病的独特分子实体。例如共晶，其具有与物质的物理混合物不同的性质，如熔点、红外光谱等。基于此，诺华公司提出了沙库巴曲

缬沙坦钠的核心复合物专利 (WO2007056546A1), 涉及双重作用的复合物、络合物形式、超分子络合物形式, 其包括 (a) 血管紧张素受体拮抗剂 (缬沙坦) 与 (b) NEP 抑制剂 (沙库巴曲) 以及任选的 (c) 药学上可接受的阳离子。在该复合物的 X 射线衍射图谱、红外光谱和拉曼光谱中, 观察到了物理混合物所不具备的显著光谱峰, 从而证实了复合物的形成。在此基础上, 诺华公司进一步研究了沙库巴曲缬沙坦与其他治疗心衰的药物或心血管相关药物的联合应用。研究发现, 沙库巴曲缬沙坦与盐皮质激素受体拮抗剂及任选的 β 阻断剂联用, 在治疗心衰时能产生协同效果 (WO2017006254A1)。拜耳公司则研究了沙库巴曲缬沙坦与可溶性鸟苷酸环化酶的刺激物的联合应用 (WO2017013010A1)。基于 SGLT-2 抑制剂可减少心衰患者的住院治疗的研究发现, 诺华公司进一步证实沙库巴曲缬沙坦与 SGLT-2 抑制剂的组合在治疗心血管疾病、肾病和代谢疾病方面具有协同作用 (WO2020039394A1)。韩美药品株式会社则在此基础上, 将沙库巴曲缬沙坦作为第一释放部分, 与作为第二释放部分的 SGLT-2 抑制剂制备成物理上彼此分开的组合制剂 (WO2024210557A1)。

随着沙库巴曲缬沙坦钠在美国的成功上市, 国内多家企业对其进行了相关研究。2015 年, 苏州晶云发现了沙库巴曲缬沙坦的 4 种新晶型 (晶型 I~IV), 并提交了专利申请 (WO2016049663A1、WO2016051393A2)。其中晶型 I~III 已在中国、美国、欧洲等多个国家和地区获得授权 (CN105873586B、US10508087B2、EP3229799B1 等)。同年, 正大天晴药业集团股份有限公司、华东理工大学、江苏柯菲平医药股份有限公司、四川海思科制药有限公司均研发出沙库巴曲缬沙坦的新结晶形式 (CN106905253B、CN105037289B、CN106316973A、CN106278933A、CN106146333A)。北京瑞都医药科技有限公司对沙库巴曲缬沙坦进行了结构改造, 制备出沙库巴曲-人参二醇-缬沙坦的酯键衍生物。该衍生物能更显著降低血压, 且作用持续时间更长, 不影响正常血压小鼠的血压, 毒性更小, 治疗窗更宽, 对于慢性心衰大鼠模型, 治疗效果比沙库巴曲缬沙坦更优 (CN104473938B)。2016 年, 以色列梯瓦制药研发了沙库巴曲缬沙坦新晶型 II

(WO2016201238A1)。四川海思科制药有限公司则发现了沙库巴曲缬沙坦三钠盐复合物的新固态形式, 包括晶型 A 以及无定形 α 、 β 、 γ , 其制备方法简单, 晶型易于控制、稳定性和溶解性良好 (CN105461647B)。

石药集团于 2019 年研制出沙库巴曲缬沙坦钠新晶型 (CN109265406B), 该晶型有效改善了已有晶型的易吸湿性, 产品纯度高, 可达 99.5% 以上, 并适用于直接压片工艺进行制备。2020 年, 广州白云山天心制药股份有限公司研制出沙库巴曲缬沙坦三钠三水合物的一种新晶型, 引湿性和稳定性均优于已有的共晶晶型 (CN11125330B)。

近年来, 多家韩国企业对沙库巴曲缬沙坦进行了研究。2022 年, 韩国大峰 LS 株式会社将沙库巴曲缬沙坦与聚乙二醇、烟酰胺或咖啡酸制成共晶 (KR1020230016144A、KR1020230015298A), 并制备了沙库巴曲/缬沙坦钙盐络合物 (KR1020210115743A、KR1020210101164A)。钟根堂制药公司发现了沙库巴曲缬沙坦的新型钙盐水合物 (KR1020240063039A、KR1020220012821A)。UniCel Lab Co., Ltd. 则开发出一系列新的沙库巴曲钙/缬沙坦共晶体和共无定形形式 (KR102155474B1、KR102215623B1、KR102149125B1、KR102149126B1), 这些新形式克服了沙库巴曲缬沙坦钠 2.5 水合物的低稳定性和水溶性方面的不足, 且易于配制。

在上述专利中, 沙库巴曲缬沙坦钠的核心专利为诺华公司的 WO2007056546A1, 该专利在中国、美国等主要目标市场均获得授权。以其中国同族为例, 该 PCT 申请进入国家阶段后, 经审查获得授权 CN101098689B, 保护“固体形式的 [3-((1*S*,3*R*)-1-联苯-4-基甲基-3-乙氧基羰基-1-丁基氨甲酰基) 丙酸-(*S*)-3'-甲基-2'-(戊酰基 {2''-(四唑-5-基) 联苯-4'-基甲基} 氨基) 丁酸] 三钠半五水合物”。在此基础上, 诺华公司利用分案制度提出的分案申请, 经审查后也获得授权 (CN102702119B), 保护范围涵盖“一种复合物, 其具有式 [3-((1*S*,3*R*)-1-联苯-4-基甲基-3-乙氧基羰基-1-丁基氨甲酰基) 丙酸-(*S*)-3'-甲基-2'-(戊酰基 {2''-(四唑-5-基) 联苯-4'-基甲基} 氨基) 丁酸] $\text{Na}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, 其中 x 为 0~3, 该复合物是固体形式, 其特征在于傅里叶变换衰减全

反射红外光谱在下列波数处具有吸收光带：1711 (st)、1637 (st)、1597 (st)、1401 (st) cm^{-1} ($\pm 2 \text{ cm}^{-1}$)。上述两件专利的保护范围虽有所不同，但均涵盖了沙库巴曲缬沙坦钠复合物的核心技术。在组合物核心专利 (CN102091330B, 即 ZL201110029600.7) 被宣告无效后，这两件专利为诺华公司的产品诺欣妥提供了持续有效的专利保护，保护期限至少可持续至 2026 年 11 月 8 日。

2.4.2 制备工艺相关技术分析

从本质上讲，沙库巴曲缬沙坦是两个小分子药学成分的联合用药，因此其制备工艺相关技术至少包括沙库巴曲的制备、缬沙坦的制备、二者复合物的形成，以及合成过程中所涉及中间体化合物的制备等。关于中间体化合物的制备，有较多的专利技术聚焦于 *D*-4,4'-联苯丙氨酸、(2*R*,4*S*)-4-氨基-5-联苯-4-基-2-甲基戊酸乙酯等手性中间体化合物的合成；针对沙库巴曲、缬沙坦的制备，主要涉及新合成路线的开发与反应工艺的优化。

关于复合物的制备，重庆两江药物研发中心有限公司采用低级酮与低级醇的混合溶剂，使沙库巴曲与缬沙坦反应制备沙库巴曲缬沙坦钠 (CN105622535B)。ZENTIVA KS 则开发了沙库巴曲的铵盐和碱金属盐及其晶体形式，可用于制备沙库巴曲缬沙坦钠 (WO2016074651A1)。成都苑东生物制药股份有限公司研究了沙库巴曲钙的制备方法 (CN108373423B)，南京正大天晴制药有限公司 (CN105330609B) 和广东东阳光药业有限公司 (CN112574132B) 均以沙库巴曲钙为原料制备了沙库巴曲缬沙坦钠。浙江天宇药业股份有限公司采用沙库巴曲二环己胺盐与缬沙坦反应制备沙库巴曲缬沙坦钠 (CN105348209B)；并开发了沙库巴曲钠盐、沙库巴曲游离碱和乙酸的共晶，再以其为原料制备沙库巴曲缬沙坦钠 (CN108530371B)。

2.4.3 制剂技术分析

制剂是药理学活性成分的载体，也是其发挥药效的保障；既是提升疗效、避免药物不良反应的重要途径，也是原研药企延长药品化合物专利寿命的常用手段，更是仿制药企角力的战场。

为便于临床使用，诺华公司首先选择将沙库巴曲缬沙坦复合物制成最常用的口服固体剂型

(WO2009061713A1)，通过直接压缩或滚压的方法制备成速释片剂。该剂型具有使用方便、成本低、易于包装、运输和调配等优点，并已在欧洲、日本等多个国家和地区获得授权 (EP2217205B1、JP5653218B2、KR101589317B1)，为药品上市提供了重要专利保护。有别于传统剂型，土耳其制药公司 SANOVEL ILAC SANAYI VE TICARET A.S. 研发了一种具有高稳定性的薄膜包衣片剂，其颗粒内和颗粒外分别包含沙库巴曲钠与缬沙坦二钠的组合物 (EP4268806A1)。欧洲 Krka d d, Novo Mesto 公司也开发出一种稳定的制剂，将含有缬沙坦二钠盐的第一颗粒组合物作为颗粒内相，将包含沙库巴曲钠盐的第二非颗粒组合物作为颗粒外相 (WO2022238563A1)。

为更均匀地分散活性成分并提高其生物利用度，研究者将无定形形态的沙库巴曲缬沙坦复合物制成固体分散体 (WO2017085573A1、WO2017037596A1)，或采用亲水性聚合物等辅料进行分散 (如 WO2018069937A1、KR1020200073676A 等)。还可采用热熔挤出等工艺制备固体分散体 (如 WO2018178295A1)，以增强沙库巴曲缬沙坦的稳定性，或利用介孔无机稳定剂制备速释片剂 (如 WO2019073062A1)。

针对普通速释制剂服药次数相对较多、易出现血药浓度峰谷波动的问题，国内多家企业致力于开发各种缓释剂型。泰力特医药 (湖北) 有限公司开发了一种口服缓释微丸 (CN106176681A)；山东省药学科学院采用羟丙甲纤维素 K15M、甘露醇、直压微晶纤维素 PH102 等辅料制备了一种缓释骨架片剂 (CN105748420B)；重庆两江药物研发中心有限公司以亲水凝胶骨架材料羟丙基甲基纤维素 K15M 或 K100M 为关键辅料研制出了缓释剂 (CN105935358B)；南京康川济医药科技有限公司采用湿法制粒、粉末直接压片或干法制粒工艺制备缓释片 (CN112641742B)，其还研制了一种沙库巴曲缬沙坦钠的单层渗透泵控释片 (CN113456607B) 和胃滞留缓释片 (CN115444829B)。

沙库巴曲缬沙坦钠本身的流动性较差，且在制剂中占比较大，制备适合粉末直压的粉体存在一定困难。深圳信立泰药业股份有限公司提供了一种适合粉末直压工艺的沙库巴曲缬沙坦药物组合物 (WO2017000864A1)，并研制出一种沙库

巴曲缬沙坦结晶粉末，其 90% 颗粒粒径 (D90) 在 20~100 μm 范围内，便于合成过程中抽滤，可避免制剂前的粉碎工序 (WO2017020841A1)。通过将干法制粒工艺中的大片密度控制在特定范围内，该公司还提高了干法制粒的制粒水平 (WO2017063581A1)。为避免制粒中使用有机试剂，迪沙药业集团有限公司先将原料药分散于硬脂酸 Tristar NF 中制备成小颗粒，再使用刺云实胶、酪氨酸钠的纯化水溶液进行制粒，从而制备沙库巴曲缬沙坦钠口服制剂 (CN118141776B)。

沙库巴曲缬沙坦钠易潮解吸湿，影响其稳定性。为此北京福元医药股份有限公司采用磷酸氢二钾或磷酸氢二钠作为稳定剂 (CN111358783B)；常州市武进人民医院通过优选辅料，适量添加琥珀酸钠和缬氨酸，并利用低温冷藏研磨技术，有效解决了吸湿问题 (CN116850150B)。针对片剂或片芯在制备过程中的黏冲问题，南京海纳医药科技股份有限公司、南京海纳制药有限公司和南京一诺医药科技有限公司采用木糖醇、D90 为 70 μm 的硅化微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁作为辅料，压片时不易发生黏冲 (CN113648284B)。钟根堂制药公司以胶体二氧化硅为辅料，以改善吸湿性问题并提升药物溶出度 (WO2024063537A1)。

目前市售的诺欣妥为即释薄膜包衣片剂，规格包括 200、100、50 mg。该制剂在强度、剂量灵活性、患者可接受性 (例如吞咽能力) 和尺寸方面未能满足儿童患者的需求。此外，前药沙库巴曲的理化性质，尤其是稳定性，以及药物本身的味道，也限制了其开发为儿童用液体口服制剂。为此，诺华公司研发了尺寸为 1~4 mm 的口服小片，其包含由沙库巴曲和缬沙坦以 1:1 摩尔比组成的活性成分作为片芯，外层包有起控释和保护作用的包衣。该小片具有与市售单片相同的溶出速率，且其包衣具有 pH 依赖性释放性质 (WO2017134600A1、WO2017134597A1)。该专利产品即是在美国和欧洲等地获批上市的 Entresto Sprinkle。

2.4.4 适应证技术分析

诺华公司在核心适证症的基础上尝试扩展沙库巴曲缬沙坦的适用范围，围绕与心衰、高血压病等相关疾病进行了研究。研究发现，沙库巴曲缬沙坦能治疗和预防特征为心房增大和

(或) 重构的疾病 (WO2014029848A1)，包括射血分数正常的心衰、心脏节律障碍、二尖瓣狭窄和反流等。该专利在多个国家和地区获得授权 (EP2887961B1、CA2882771C、US9517226B2、JP6482462B2)，但在中国的两项专利申请 (CN104602711A、CN108685889A) 均未获授权。

诺华公司还发现了沙库巴曲缬沙坦的多项用途，包括：可用于患有表现为心房扩大和 (或) 重塑的疾病，或患有高血压病、心力衰竭或具有其风险的患者的肾脏保护 (WO2015028941A1)；可用于预防或治疗肥胖、胰岛素抵抗、代谢综合征等代谢疾病，研究显示此类患者同时患有心血管疾病如高血压病或心力衰竭 (WO2016193883A1)；还能降低动脉僵硬，研究显示此类患者存在脉搏波速度增加和 (或) 脉压增加至少 1 种症状 (WO2017037577A1)；并可用于射血分数降低的心衰患者，在急性失代偿性心力衰竭发作后尽早启动治疗 (WO2020039386A1)。2021 年美国 FDA 批准沙库巴曲缬沙坦扩大适应证，纳入射血分数保留的心力衰竭成人患者。

由于肾功能降低在包括心力衰竭患者在内的所有心血管疾病患者中被证实是心血管结局和全因死亡的独立风险因素，诺华公司进一步研究了沙库巴曲缬沙坦对心力衰竭和高血压病等患者的肾保护作用。结果表明，沙库巴曲缬沙坦不仅具有肾保护作用，还可减少射血分数保留的心衰患者的左心房体积、左心房体积指数和左心房尺寸，从而增强了心血管疾病的治疗潜力 (WO2015030711A1)。

在临床使用时发现，心衰患者在使用沙库巴曲缬沙坦前往往已接受其他药物治疗，既往的治疗方案可能影响该药的使用，因此需要进一步完善沙库巴曲缬沙坦针对目前正在接受低剂量血管紧张素转化酶抑制剂或 ARB 的患者的用药策略 (WO2016181284A1)。该项技术在美国、欧洲和日本均获得专利权。

2.4.5 检测方法

控制杂质是保障制剂质量和患者用药安全性的重要环节。美国 FDA 公布了缬沙坦的一系列基因毒性杂质均为亚硝胺类杂质。为对该类杂质进行源头控制，需对亚硝胺类的前体化合物亚硝酸盐进行检测。南京方生和开发了一种准确且稳定的亚硝酸盐的检测方法 (CN112285248A)，并针

对其研制的双层片建立了药物含量和溶出度的检测方法 (CN117990804A)。南京华威医药科技集团有限公司针对沙库巴曲缬沙坦钠起始物料中基因毒杂质 B 建立了基于液相色谱-质谱联用技术的检测方法 (CN112611813B)。珠海润都制药股份有限公司针对沙库巴曲缬沙坦钠中缬沙坦相关杂质建立了 HPLC 检测方法 (CN111044622A、CN111077232B)。重庆三圣实业股份有限公司采用多糖衍生物反相涂敷型手性色谱柱、纤维素衍生物反相涂敷型手性色谱柱以及十八烷基硅烷键合硅胶为填料的色谱柱对沙库巴曲缬沙坦钠杂质进行分离和测定 (CN110133150B、CN110133149B)。株洲千金药业股份有限公司开发的 HPLC 检测方法可同时检测沙库巴曲缬沙坦钠中的有效成分缬沙坦和沙库巴曲以及 10 种结构类似的杂质化合物 (CN116953122A)。

HPLC 法是目前血药浓度检测的常用技术, 其应用范围广泛。由于沙库巴曲缬沙坦钠存在多个手性中心, 分离难度较大, 广东东阳光药业有限公司建立了 HPLC 法用于测定沙库巴曲缬沙坦钠中的有关物质 (CN110646519A), 华侨大学同样采用 HPLC 法检测沙库巴曲缬沙坦三钠半五水合物胶囊中有效成分的含量 (CN107764910B)。

为进行临床药代动力学研究, 石药集团采用超高效液相色谱串联质谱法同时检测人血浆中沙库巴曲、去乙基沙库巴曲和缬沙坦浓度 (CN110031568A)。方达医药技术(上海)有限公司则建立了快速、灵敏的通过 HPLC 串联质谱技术检测人血浆中缬沙坦和沙库巴曲的浓度的方法 (CN112415114A)。四川大学华西医院同样采用超高效液相色谱-串联质谱法, 实现了对慢性肾病终末期患者血浆及尿液生物样品中缬沙坦、沙库巴曲及其代谢物 LBQ657 的同时测定 (CN115389650A、CN115144505B)。

3 讨论

近年来, 药物共晶的开发日益受到重视。沙库巴曲缬沙坦钠共晶药物的研制成功对两种药物联合应用的优化发展具有重要的指导和借鉴作用。《中国药典(2025年版)》^[11]中的晶型指导原则将共晶药物纳入晶型物质范畴。用药物共晶替代物理混合、药用盐、溶剂化物为药物联用的发展提供了一种新思路^[12]。通过物理混合的方式

获得包含两种药物活性成分的组合物通常无需克服技术障碍, 因此难以获得专利保护。而药物共晶技术可在不改变药物分子结构和药理活性的基础上, 在一定程度上改善药物的理化性质, 如熔点、溶解度、吸湿性、稳定性、可压性、渗透性和生物利用度等, 从而提高制剂生产的可行性, 提高疗效^[13]。然而, 共晶开发难度较高, 其技术效果通常也难以预期。因此, 若能成功制备出共晶形式, 并在至少某一理化性质方面获得改善, 其获得专利保护的可能性较高^[14]。在原研企业开发的沙库巴曲缬沙坦钠共晶药物成功上市后, 新品型的研究成为热点, 国内多家企业、科研院所围绕共晶技术开展了系列研究, 正大天晴药业集团股份有限公司、华东理工大学、四川海思科制药有限公司、石药集团等均研发出多种新品型。其中苏州晶云研发的新品型获得专利保护, 其仿制药也成功上市。

随着新药研发难度增加, 仿制药竞争也愈发激烈, 改良型新药因其研发风险和技术难度相对较低, 特别是药物新剂型的研发, 日益受到关注^[15]。为降低侵权风险, 同时由于无定形形态的分子更易分散、溶出度提高、生物利用度提升, 多家外国企业在原研口服片剂基础上, 致力于开发无定形态沙库巴曲缬沙坦, 并将其制成固体分散体以提高稳定性。在原研产品为速释剂型的基础上, 国内制药公司更关注缓释、控释剂型的研发, 包括缓释微丸、缓释骨架片剂、单层渗透泵控释片、胃滞留缓释片、双层缓释片剂等, 从而提高疗效, 减少不良反应, 改善患者的依从性。针对沙库巴曲缬沙坦钠稳定性差、流动性不佳的问题, 国内多家企业通过筛选辅料、优化制备工艺等途径加以解决。

凭借先发优势, 原研企业诺华公司几乎垄断了沙库巴曲缬沙坦在新适应证方面的研发, 围绕心血管领域开展了系统的专利布局。国内企业在该领域研究较少, 可能的原因包括: 一方面, 沙库巴曲、缬沙坦各自治疗作用的研究已较为充分, 对共晶或复合物的新治疗用途的研究难以突破已知的治疗作用; 另一方面, 我国对于医药用途发明的专利审查, 相较于欧美国家更为严格^[16]。但随着“地加瑞克案”^[17]入选 2024 年度十大复审无效典型案例, 反映了我国对于“精准医疗”类发明审查思路的变化, 开始关注生理指标与疗效

之间的关系,为企业在开展新适应证的研究方向上提供了新的指引和激励。

与适应证研究相对不足形成对比的是,国内企业更关注共晶药物的质量检测研究,包括杂质分离、有效成分含量测定等,主要采用 HPLC 法。由于共晶结构的特殊性,其在储存过程或制剂过程中可能发生晶型转化,影响理化性质和疗效。因此,为保证产品质量,建立准确、可靠的检测方法十分重要。

相比传统药物,共晶的筛选难度大、制备方法有限,在一定程度上制约了该技术的发展,目前只有两种药物-药物型共晶的药品上市^[18]。制备共晶药物时,需克服分子内范德华力、氢键等各种键能的阻力,因此有效配体的筛选成为共晶药物制备的难点之一^[19]。在共晶的开发中,可充分利用人工智能技术,通过其高通量、预测性增强共晶预测的准确性,缩短研发周期,节约研究成本。在药物研发申报过程中,可充分利用监管机构优先审评审批政策,加快药品上市进程。沙库巴曲缬沙坦钠片在美国 FDA、EMA 及 CFDA 的审批过程中,均通过加速审评或优先审评程序^[20]加快了产品上市进程,间接提升了产品市场回报。

参考文献

- 1 闫贤良,高玉龙.陶英沙库巴曲缬沙坦钠在心力衰竭患者中的临床疗效观察[J].中国循证心血管医学杂志,2019,11(10):1248-1250,1254.[Yan XL, Gao YL. Clinical efficacy of valsartan sodium administrated in patients with heart failure[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Cardiovascular Medicine, 2019, 11(10): 1248-1250, 1254.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-4055.2019.10.24](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-4055.2019.10.24).
- 2 李洁,蒋运兰.慢性心力衰竭病人衰弱发生率的系统评价[J].循证护理,2023,9(6):951-957.[Li J, Jiang YL. Incidence of frailty in patients with chronic heart failure: a systematic review[J]. Chinese Evidence-Based Nursing, 2023, 9(6): 951-957.] DOI: [10.12102/j.issn.2095-8668.2023.06.001](https://doi.org/10.12102/j.issn.2095-8668.2023.06.001).
- 3 王宏亮,王欢.首个血管紧张素受体-脑啡肽酶双重抑制剂-entresto(sacubitril/缬沙坦) [J]. 临床药物治疗杂志,2015,13(6):85-88.[Wang HL, Wang H. A First-in-class angiotensin II receptor-neprilysin inhibitor (ARNi) entresto (sacubitril/valsartan) [J]. Clinical Medication Journal, 2015, 13(6): 85-88.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-3384.2015.06.021](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-3384.2015.06.021).
- 4 Vardeny O, Tacheny T, Solomon SD. First-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor in heart failure[J]. Clin Pharmacol Ther, 2013, 94(4): 445-448. DOI: [10.1038/clpt.2013.146](https://doi.org/10.1038/clpt.2013.146).
- 5 韩云川,徐晓宏.沙库巴曲缬沙坦钠片仿制药药学研究探讨[J].中国临床药理学杂志,2025,41(2):290-295.[Han YC, Xu XH. Discussion on the pharmaceutical research of generic drugs of sacubitril valsartan sodium tablets[J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2025, 41(2): 290-295.] DOI: [10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.02.028](https://doi.org/10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.02.028).
- 6 张三印,张婷.基于全基因组泛受体的药靶同筛中药开发与评价新策略[J].药学学报,2025,60(8):2375-2388.[Zhang SY, Zhang T. A novel strategy for development and evaluation of traditional Chinese medicine based on genome-wide pan-receptor drug-target coscreening[J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2025, 60(8): 2375-2388.] DOI: [10.16438/j.0513-4870.2025-0377](https://doi.org/10.16438/j.0513-4870.2025-0377).
- 7 Katz ME, Frishman WH, Aronow WS. Aronow. Sacubitril-valsartan (LCZ696) in the treatment of systemic hypertension: an updated review of neprilysin inhibition combined with angiotensin II receptor blockade[J]. Cardio Rev, 2025, 33(5): 437-440. DOI: [10.1097/CRD.0000000000000648](https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000648).
- 8 Shaikh TR, George CP, Bhukya P. Novel crystal forms of entresto: a supramolecular complex of trisodium sacubitril/valsartan hemipentahydrate[J]. CrystEngComm, 2022, 42: 7387. DOI: [10.1039/d2ce01009g](https://doi.org/10.1039/d2ce01009g).
- 9 刘启明.专利即将到期的重要药品及其仿制药前景分析[J].中国发明与专利,2011,(10):17-20.[Liu QM. Analysis of the prospects for important drugs with approaching patent expiration and their generic drugs[J]. China Invention & Patent, 2011, (10): 17-20.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-6081.2011.10.006](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-6081.2011.10.006).
- 10 王雅捷,汪帆.小剂量重组人脑利钠肽联合沙库巴曲缬沙坦钠治疗冠心病合并急性心力衰竭的疗效及安全性[J].心血管康复医学杂志,2025,34(5):658-663.[Wang YJ, Wang F. Efficacy and safety of low dose rhBNP combined with sacubitril valsartan sodium in patients with coronary heart disease and acute heart failure[J]. Chinese Journal of Cardiovascular Rehabilitation Medicine, 2025, 34(5): 658-663.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-0074.2025.05.12](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-0074.2025.05.12).
- 11 中国药典 2025 年版.四部[S].2025:511-512.
- 12 潘静,黄晓龙.药物共晶技术研究进展及药学研究思考[J].中国新药杂志,2025,34(5):477-482.[Pan J, Huang XL. Advancements in pharmaceutical co-crystal research and key considerations[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2025, 34(5): 477-482.] DOI: [10.22251/j.cnki.1003-3734.2025.05.005](https://doi.org/10.22251/j.cnki.1003-3734.2025.05.005).
- 13 Guo MS, Sun XJ, Chen JH, et al. Pharmaceutical cocrystals: a review of preparations, physicochemical properties and applications[J]. Acta Pharm Sin B, 2021, 11(8): 2537-2564. DOI: [10.1016/j.apsb.2021.03.030](https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.03.030).
- 14 解晓妮,赵霞.药物共晶类专利申请及审查[J].中国新药杂志,2022,31(20):1979-1983.[Xie XN, Zhao X. Patent application and examination in pharmaceutical cocrystal field[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2022, 31(20): 1979-1983.] DOI: [10.3969/j.issn.1003-3734.2022.20.002](https://doi.org/10.3969/j.issn.1003-3734.2022.20.002).
- 15 吕奕,张怡萌,茅宁莹.我国化学药改良型新药申报审批情况分析思考[J].中国新药杂志,2023,32(15):1523-1530.[Lyu Y, Zhang YM, Mao NY. Analysis and thinking on the application and approval of improved new chemical drugs in China[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2023, 32(15): 1523-1530.] DOI: [10.3969/j.issn.1003-3734.2023.15.006](https://doi.org/10.3969/j.issn.1003-3734.2023.15.006).

- 16 李艳丽. 精准医疗背景下中欧给药群体类医药用途发明专利审查比较——以生理指标限定的给药群体为视角 [J]. 中国新药杂志, 2026, 35(1): 1–6. [Li YL. Comparison of China–Europe examination of patient–group–specific medical use patents under the background of precision medicine: from the perspective of patient population based on physiological indicators[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2026, 35(1): 1–6]. <https://link.cnki.net/urlid/11.2850.R.20251114.0816.002>.
- 17 国家知识产权局. 国家知识产权局无效宣告请求审查决定 (第568709号) [EB/OL]. (2025–06–06) [2025–12–19]. <https://www.cnipa.gov.cn/module/download/downfile.jsp?classid=0&showname=2-%E7%AC%AC568709%E5%8F%B7%E6%97%A0%E6%95%88%E5%86%B3%E5%AE%9A.pdf&filename=4e9197022bf447a182352bfa41e4214f.pdf>.
- 18 马骏威, 刘涓, 任连杰. 共晶药物的药学研究思考 [J]. 中国新药杂志, 2025, 34(22): 2366–2371. [Ma JW, Liu J, Ren LJ. Considerations on pharmaceutical research of co–crystal drugs[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2025, 34(22): 2366–2371.] DOI: [10.20251/j.cnki.1003-3734.2025.05.005](https://doi.org/10.20251/j.cnki.1003-3734.2025.05.005).
- 19 张涛, 罗玉, 张旭, 等. 难溶性药物阿瑞匹坦的新剂型和制剂新技术研究进展 [J]. 药学前沿, 2025, 29(8): 1431–1440. [Zhang T, Luo Y, Zhang X, et al. Research progress on new dosage forms and new technology for the formulation of the insoluble drug aprepitant[J]. Frontiers in Pharmaceutical Sciences, 2025, 29(8): 1431–1440.] DOI: [10.12173/j.issn.2097-4922.202504096](https://doi.org/10.12173/j.issn.2097-4922.202504096).
- 20 韩云川, 李飞. 沙库巴曲缬沙坦钠“胶囊剂”介绍及药物研发启示 [J]. 中国临床药理学杂志, 2025, 41(14): 2095–2100. [Han YC, Li F. Formulation design of sacubitril valsartan sodium "capsules" and drug development implications[J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2025, 41(14): 2095–2100.] DOI: [10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.14.026](https://doi.org/10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.14.026).

收稿日期: 2026 年 01 月 05 日 修回日期: 2026 年 01 月 26 日
本文编辑: 马琳璐 钟巧妮