



品源知识产权
BEYOND ATTORNEYS AT LAW

利拉鲁肽 专利微导航分析报告

我方案号：北京 2020-5213

委托单位：通化东宝药业股份有限公司

委托日期：2020 年 8 月

BEIJING BEYOND IP CONSULTING Co., Ltd.
北京品源知识产权管理咨询有限公司

BEIJING BEYOND IP CONSULTING Co., Ltd.

目录

第一章 绪论	1
1.1 项目背景与意义	1
1.1.1 项目背景	1
1.1.2 项目意义	3
1.2 研究对象和方法	4
1.2.1 技术分解表	4
1.2.2 专利检索	6
1.2.3 分析方法	6
1.3 相关事项约定	6
1.3.1 专利申请时间说明	6
1.3.2 专利申请人名称约定	7
1.3.3 同族专利约定	7
1.3.4 重点专利约定	7
第二章 企业发展现状分析	8
第三章 企业重点技术专利导航	9
3.1 专利申请趋势	9
3.2 专利布局区域	10
3.3 专利申请人布局态势	10
3.4 专利技术分布	14
3.5 关键专利技术	14
3.5.1 普通注射剂	15
3.5.2 缓释注射剂	16
3.5.3 生物合成	18
3.5.4 质检	20

3.6 小结	20
第四章 竞争对手专利布局	21
4.1 诺和诺德	21
4.1.1 诺和诺德简介	21
4.1.2 专利申请趋势分析	21
4.1.3 专利布局分析	23
4.1.4 重点专利技术解读	27
4.2 礼来公司	28
4.2.1 礼来公司简介	28
4.2.2 专利申请趋势分析	29
4.2.3 专利布局分析	30
4.2.4 重点专利技术解读	32
4.3 赛诺菲公司	33
4.3.1 赛诺菲公司简介	33
4.3.2 专利申请趋势分析	33
4.3.3 专利布局分析	34
4.3.4 重点专利技术解读	37
4.4 其他竞争对手	38
4.4.1 珠海联邦	38
4.4.2 甘李药业	39
4.4.3 韩美集团	39
4.4.4 东阳光药业	40
4.4.5 杭州中美华东制药	41
4.5 小结	43
第五章 企业重点技术发展策略	45
5.1 专利布局	45
5.1.1 专利布局概述	45

5.1.2 专利布局模式.....	45
5.2 专利运营方案.....	50
第六章 结论.....	53

第一章 绪论

1.1 项目背景与意义

1.1.1 项目背景

利拉鲁肽（liraglutide）是一款胰高血糖素样肽-1（GLP-1）类似物，用于治疗成人 II 型糖尿病，它与传统口服降糖药和胰岛素的区别是，利拉鲁肽能根据人体内的葡萄糖水平高低“按需”调节胰岛素分泌，同时还具有模拟人体自身内分泌，保护胰岛 β 细胞功能的作用，特别是，利拉鲁肽每天仅需用药一次，且可任何时间给药，不受用餐时间限制。

利拉鲁肽由诺和诺德原研，商品名诺和力（Victoza），2009 年在欧盟上市，2010 年同时在日本和美国上市，2011 年获国家食品药品监督管理局批准，正式在中国上市，用于治疗成人 II 型糖尿病，2014 年诺和诺德推出利拉鲁肽减肥针剂 Saxenda，使其成为目前唯一一款被批准用于减肥的 GLP-1 类似物。2017 年被 FDA 批准用于降低 2 型糖尿病患者心脏病发作、卒中及心血管死亡风险，2019 年 6 月，又被 FDA 批准扩展适应症，用于治疗 10 岁以上的 2 型糖尿病患者。此外，临床实验中，利拉鲁肽还显示出减肥、改善肥胖相关合并症的潜力。

截至目前，Victoza 已在全球 100 多个国家获批，治疗 2 型糖尿病患者人数超过 120 万。

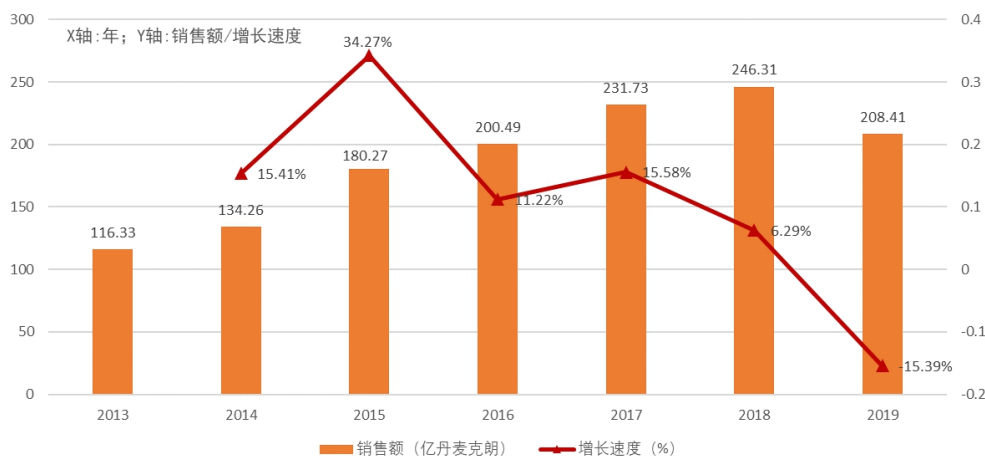


图 1-1-1. 2013-2019 年全球利拉鲁肽销售额

自上市后，利拉鲁肽全球销售额逐年攀升，2013 年全球销售额 116.33 亿丹麦克朗；2014 年销售额 134.26 亿丹麦克朗，增长率为 15.41%；2015 年全球销售额 180.27 亿丹麦克朗，增长率为 34.27%；2016 年全球销售额 200.49 亿丹麦克朗，增长率为 11.22%；2017 年全球销售额 231.73 亿丹麦克朗，增长率为 15.58%；2018 年利拉鲁肽注射液以 246.31 亿丹麦克朗的销售额成为全球第二畅销的降糖药，增长率为 6.29%。但由于同类降糖药以及其他作用机制降糖药的竞争，2019 年利拉鲁肽全球销售额开始下降，并被礼来的长效 GLP-1 类似物—杜拉鲁肽反超，销售额 208.41 亿丹麦克朗，增长率为-15.39%。

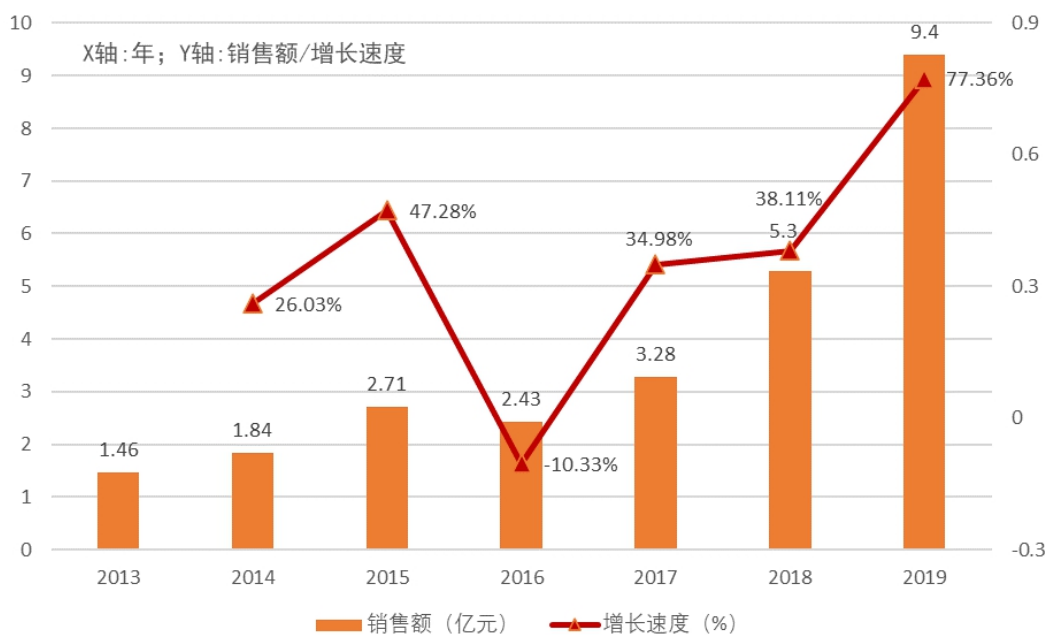


图 1-1-2. 2013-2019 年国内利拉鲁肽销售额

2011 年利拉鲁肽就在国内正式获批上市，但由于价格太高，诺和力在国内的销售情况并不乐观。2013 年国内利拉鲁肽销售额 1.46 元，2014 年销售额 1.84 元，增长率 26.03%；2015 年中国利拉鲁肽销售额达 2.71 亿元，增长率 47.28%；2016 年中国利拉鲁肽销售额达 2.43 亿元，同比增长-10.33%；2017 诺和力通过谈判成功进入医保目录，销售额明显增长，达 3.28 亿元，同比增长 34.98%；2018 年中国利拉鲁肽销售额已达 5.3 亿元，同比增长 76.7%；2019 年诺和力成功续约医保，销售额已达 9.4 亿元，同比增长 77.4%。预计未来随着各家公司在华渠道的推荐，利拉鲁肽的收入及规模有望提升。

1.1.2 项目意义

利拉鲁肽化合物专利在国内于 2017 年 8 月到期，目前国内已有多家企业布局该领域，其中广东东阳光、通化东宝和杭州九源基因工程处于 III 期临床阶段。预计未来随着国产利拉鲁肽的获批上市，利拉鲁肽的销售将面临更加激烈的竞争。

利拉鲁肽在治疗 II 糖尿病中的优势明显，每日注射给药一次，给药时间不受用餐时间限制，但由于注射给药方式的不变会对其发展应用产生例如一定限制，近年来随着利拉鲁肽的广泛应用，利拉鲁肽注射剂逐步向着缓释方向发展。

1.2 研究对象和方法

1.2.1 技术分解表



图 1-1-3. 利拉鲁肽相关专利技术分解表

1.2.2 专利检索

专利的检索与分析使用的是商用 incoPat、智慧芽专利数据库等。

关于专利检索的地域范围，对利拉鲁肽相关技术在全球进行专利检索。

1.2.3 分析方法

为了达到研究目的，需要借助专利分析方法。即对专利说明书中大量零碎的专利信息进行分析、加工、组合，并利用统计学方法和技巧把这些信息转化为具有总揽全局及预测功能的竞争情报，从而为企业的技术、产品及服务开发中的决策提供参考。

专利分析方法分为定量分析与定性分析两种，其中定量分析又称统计分析，主要是通过专利文献的外表特征来进行统计分析，也就是通过专利文献上所固有的项目如申请日期、申请人、分类号、申请国家等来识别有关文献，然后将这些专利文献按有关指标如专利数量、同族专利数量、专利引文数量等来进行统计分析，并从技术和经济的角度对有关统计数据的变化进行解释，以取得动态发展趋势方面的情报；定性分析也称技术分析，是以专利说明书、权利要求、图纸等技术内容或专利的质来识别专利，并按技术特征来归并有关专利并使其有序化，一般用来获得技术动向、企业动向、特定权利状况等方面的情报。通常情况下，在进行专利分析时，需要将定量分析与定性分析结合起来使用，也就是将外表特征及内容特征结合起来进行分析，才能达到较好的分析效果。

1.3 相关事项约定

1.3.1 专利申请时间说明

由于下列多种原因，通常都会存在 2019、2020 年提出的专利申请的统计数量不完全，因此对于最近两年间的专利分析结果不能准确的反映客观真实的情况，对于行业内的一些主流厂商手最新的技术发展动向的跟踪能力有限。譬如，发明专利申请通常自申请日（有优先权日的自优先权日）起 18 个月（要求提前公布

的专利申请除外)才能被公布;实用新型专利申请在经过初步审查并被授予专利权之后才能被公布,其公布日滞后程度主要取决于审查周期的长短。

1.3.2 专利申请人名称约定

本报告中,需要对一些申请人的表述进行约定,一是由于中文翻译的原因,同一申请人的表述在不同中国专利申请中会有所差异;二是方便申请人的统计,需要将同一母公司的多个子公司或收购的公司的专利申请进行合并;三是为了便于在统计图和表格中进行标注,需要对一些专利申请人的名称进行简化。确定申请人合并的方法包括:1)专利检索数据库中同一公司“标准申请人”代码约定为同一公司;2)依据各公司官网上有关收购、子公司等信息,将子公司和收购的公司约定为母公司。

1.3.3 同族专利约定

同族专利:同一项发明创造在多个国家申请专利而产生的一组内容相同或基本相同的专利文献出版物,称为一个专利族或同族专利。从技术角度看,属于同一专利族的多件专利申请可视为同一项技术。

1.3.4 重点专利约定

重点专利:重点专利是相对于一般专利而言,是属于取得技术突破或重大改进的关键技术节点的专利,或者是行业内重点关注的、涉及技术标准以及诉讼的专利,重点专利对于借鉴创新思路、修正产品方案、梳理所属技术的技术发展路线和发展方向、规避诉讼风险、甚至是制定专利交易谈判策略、许可费率计算等方面都具有重要意义。

本报告中重点专利的选取标准如下:基于现有技术从技术主题、竞争对手的技术特点、专利保护范围、同时结合专利法律状态出发;选取其中与现有技术最相关、最能代表竞争对手技术特点以及专利布局模式的专利技术作为重点专利予以详细解读。

第二章 企业发展现状分析

降糖药市场规模巨大,一直以来都是国际巨头“必争之地”。根据 EvaluatePharma 数据,2017 年全球糖尿病药物销售额高达 420 亿美元,其中胰岛素及其同系物以 42%的比例占据绝对优势。新机制药物如 DPP-4 抑制剂、GLP-1 受体激动剂、SGLT-2 抑制剂的市占率在逐步提升,分别为 16%、10%、5%,已经逐步成为 2 型糖尿病主流用药。2016 年全球治疗糖尿病药物中 GLP-1 受体激动剂的市场规模达 59 亿美金,是糖尿病市场增速最快的品种。根据 EvaluatePharma 预测,GLP-1 在全球糖尿病市场份额将从 2016 年的 17%提高到 2022 年的 22%。利拉鲁肽是目前最畅销的 GLP-1 类似物,位列全球最畅销药物第 30 位,许多业内人士认为利拉鲁肽类药物将成为糖尿病治疗领域的主流降糖药。

利拉鲁肽在国内市场空间巨大,有望成为公司糖尿病领域另一个十亿+重磅品种,2015 年国内糖尿病用药市场规模 413 亿元,其中胰岛素及其类似物的市场规模 176 亿元,占比 42.62%,假设 2020 年 GLP-1 占到糖尿病用药市场的 15%,其中利拉鲁肽占比 30%,行业增速保持 10%,则利拉鲁肽的市场规模将达到 30 亿元。2017 年 7 月 19 日,人社部正式对外发布了医保药品目录准入谈判结果。其印发的《关于将 36 种药品纳入国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录乙类范围的通知》显示,利拉鲁肽注射液作为唯一一个 GLP-1 受体激动剂列入了国家医保目录。因此我们认为,利拉鲁肽注射液相比于传统降糖药在安全性、有效性等方面的巨大优势,未来在国内降糖药市场上前景可期。

第三章 企业重点技术专利导航

本章主要从整体出发，分析利拉鲁肽相关专利的全球布局态势。

3.1 专利申请趋势

为了解全球关于利拉鲁肽领域的专利申请发展趋势，对其相关专利按申请年份进行统计，从而得到专利申请趋势，具体如下图所示。

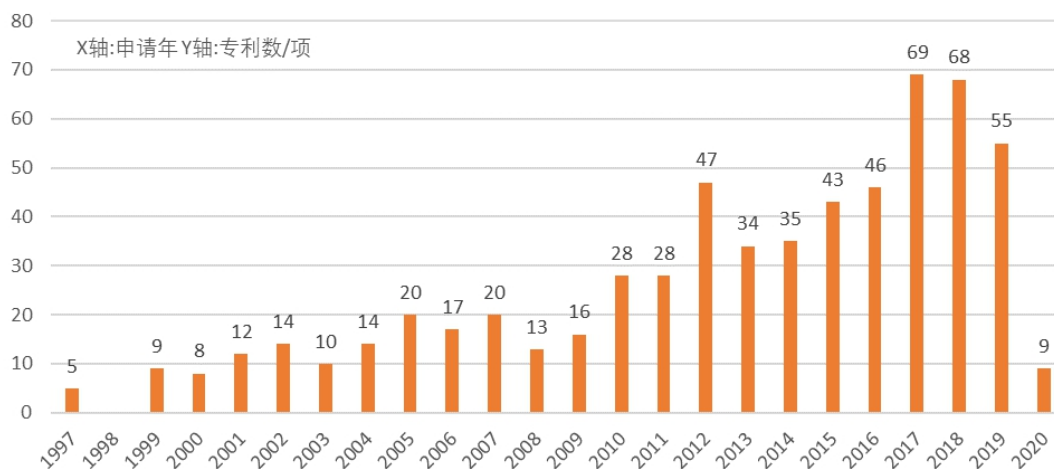


图 3-1-1. 全球利拉鲁肽领域专利申请趋势图

全球利拉鲁肽相关技术领域申请专利总计约 620 项。自 1997 年申请第一项专利技术起，整体专利申请呈现稳步上升的趋势。整个上升过程中出现相对较为显著的 3 个高峰，分别为 2005 年 20 项、2012 年 47 项、2017 年 69 项，2005 年前，利拉鲁肽相关专利绝大多数由诺和诺德申请，少部分由礼来公司申请，其他涉足的相关申请人极少。2009 年起，利拉鲁肽逐步在全球正式上市，专利申请量也随着增长，于 2012 年达到第二高峰。2012 年利拉鲁肽正式在中国上市，自该年度起全球利拉鲁肽的相关专利绝大部分布局在中国，2017 年利拉鲁肽的相关专利申请达到第三高峰，分析其原因一方面为，利拉鲁肽化学结构核心专利到期，引起多数申请人关注布局，另一方面，2017 年诺和力通过谈判进入了中国医保，引起利拉鲁肽在中国的销售量猛增，中国专利布局数量也显著增长。由于发明专利公开延迟，因此近两年数据仅供参考。

3.2 专利布局区域

为了解全球关于利拉鲁肽相关专利申请地域分布，将专利同族项展开后，对其相关专利按申请地域进行计件统计，从而得到专利申请地域分布图，具体如下图所示。

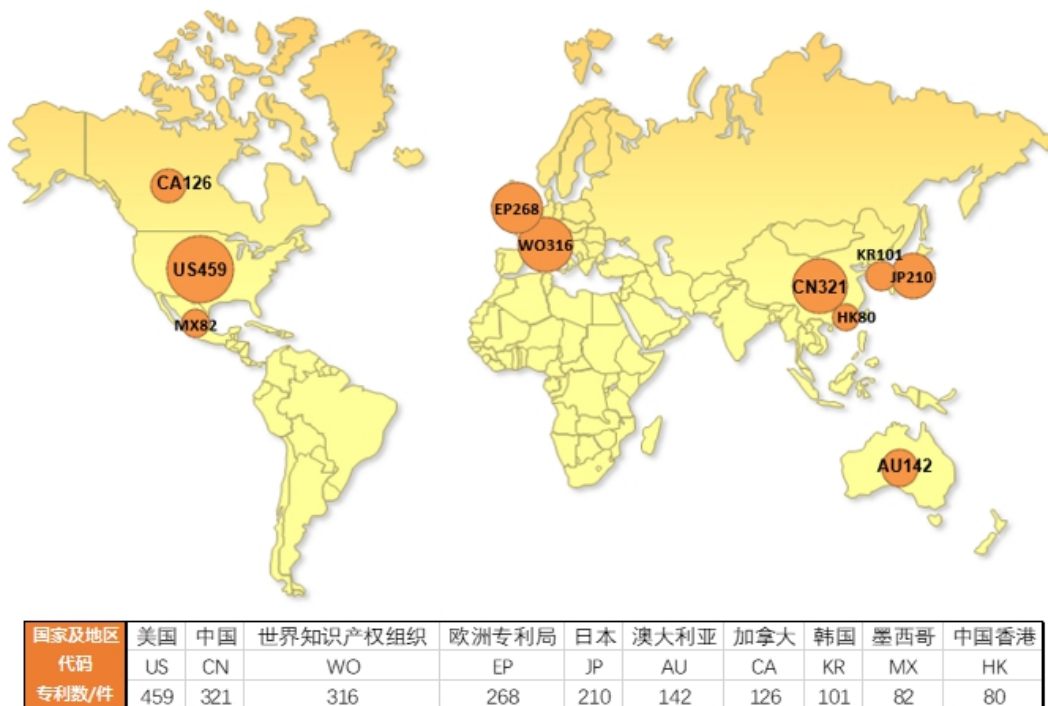


图 3-2-1.利拉鲁肽相关专利申请地域分布图

全球利拉鲁肽相关专利 620 项，同族展开后总计 2905 件，上图统计了利拉鲁肽领域专利申请地域分布情况，通过上图可以看出，利拉鲁肽相关专利主要分布在美国 459 件、中国 321 件、世界知识产权组织 316 件、欧洲专利局 268 件、日本 210 件等国家/组织，其次是澳大利亚 142 件、加拿大 126 件、韩国 101 件、墨西哥 82 件、中国香港 80 件等国家/地区。

3.3 专利申请人布局态势

为了解全球关于利拉鲁肽领域专利申请的主要竞争对手，对其相关专利按申请人进行统计，从而得到主要竞争对手排名，具体如下图所示。

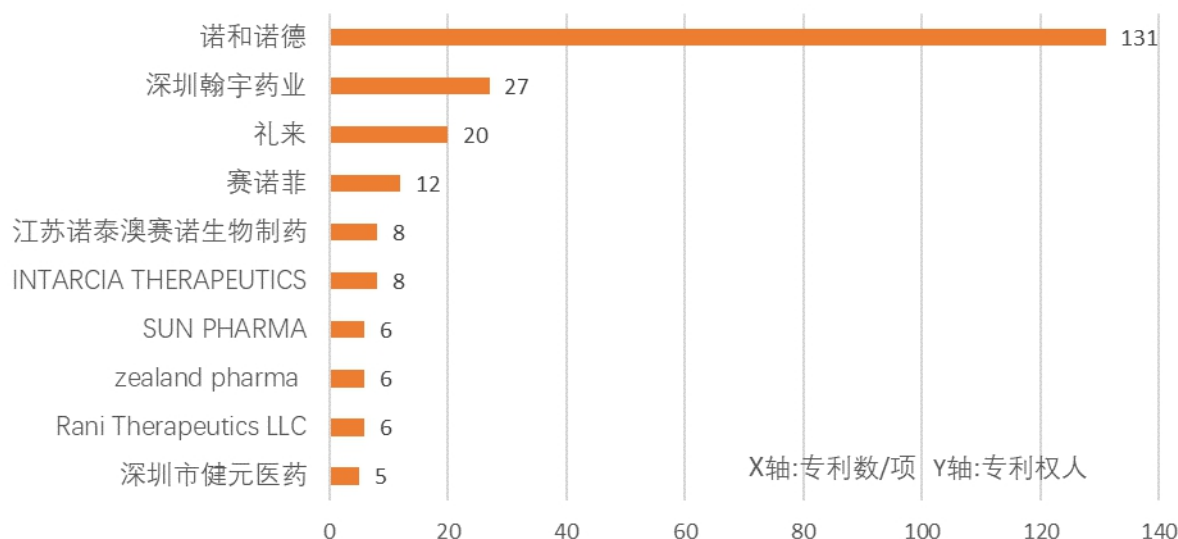


图 3-3-1.利拉鲁肽领域主要竞争对手分布图

上图统计了全球利拉鲁肽领域主要竞争对手情况，通过上图可以看出，专利数量排前十位的主要竞争对手有诺和诺德、深圳翰宇药业、礼来、赛诺菲、江苏诺泰奥赛诺生物制药、INTARCIA THERAPEUTICS、SUN PHARMA、zealand pharma、Rani Therapeutics LLC、深圳市健元医药。

诺和诺德公司最早可追溯至 1923 年，为利拉鲁肽的原研企业，拥有利拉鲁肽相关专利 131 项，占全球利拉鲁肽总数量的 21%，以绝对优势居于榜首。在开发用于治疗糖尿病药物领域居于世界领先地位，其具体分析详见第四章 4.1 节。

礼来公司于 1876 年 5 月 10 日成立，是一家制药公司。其拥有利拉鲁肽相关专利 20 项，另外礼来公司开发拥有杜拉鲁肽，且在 GLP-1 类药物中，杜拉鲁肽是利拉鲁肽的最大竞争者。礼来公司 1876 年由药学家 Eli Lilly 创建，并最终以其的姓名命名，迄今已有 130 多年的历史。总部位于美国印地安纳州的印第安那波利斯市。其具体分析详见第四章 4.2 节。

法国赛诺菲公司是欧洲排名第一，全球第三大药厂，由赛诺菲圣德拉堡集团 (Sanofi-Synthelabo) 与安万特药品 (Aventis) 两家公司于 2004 年合并成立。总部设于巴黎。其拥有利拉鲁肽相关专利 12 项，赛诺菲公司开发拥有 GLP-1 类药物利司那肽。其具体分析详见第四章 4.3 节。

排名第二位的深圳翰宇药业、排名第五位的江苏诺泰奥赛诺生物制药、排名第十位的深圳市健元医药三家均来自中国，其分别拥有专利技术 27 项、8 项、5 项。

深圳翰宇药业股份有限公司成立于 2003 年 4 月，是专业从事多肽药物研发、生产和销售的“国家高新技术企业”。2015 年 12 月公司取得利拉鲁肽原料药 DMF 号，深圳翰宇药业采用的利拉鲁肽合成方式为化学合成，其专利技术布局包括化学合成-固相合成、利拉鲁肽纯化、普通注射剂、缓释注射剂以及质检。其中普通注射剂的专利技术包括制备无防腐剂的普通注射剂（CN104415326A），以及通过二级结构考察来控制制剂制备过程中的参数筛选，显著($P < 0.05$)提高了多肽药物稳定性的制备工艺（CN109195622A）。缓释注射剂则包括凝胶制剂（CN104069485A），质检技术包括色谱-电喷雾检测游离棕榈酸（CN105717203B）以及通过色谱法检测非对映异构体杂质（CN106290601A）。

江苏诺泰奥赛诺生物制药股份有限公司是一家以多肽、小分子化学药物的研发、生产、销售和技术服务为主营业务的生物医药企业。公司是国家高新技术企业和省级科技型企业，成立于 2009 年 4 月，位于国家级连云港经济技术开发区。公司于 2016 年 1 月在新三板挂牌，现有员工 800 余人。江苏诺泰奥赛诺合成利拉鲁肽的方法为化学合成-固相合成，其专利技术布局包括固相合成、纯化、普通注射剂，其中普通注射剂专利技术具体为采用超低温真空冷冻干燥法制备（CN106188218B）。

深圳市健元医药科技有限公司于 2009 年创建，是集多肽产品研发、生产及销售为一体的具有自主知识产权的创新型医药企业。下设深圳市健翔生物制药有限公司和湖北健翔生物制药有限公司两家子公司。公司率先在国内建立多肽产品、多肽及蛋白质药物缓释制剂研发技术平台；研发的产品多为国内外较为前沿的多肽产品，技术水平处于国际先进、国内领先地位。深圳市健元医药在利拉鲁肽领域专利布局包括化学合成-固相合成，缓释注射剂、植入式给药、联合用药，其中缓释注射剂具体为微球粒径为 1-50 μm ，平均 10-50 μm 的缓释注射剂（CN103142488A）。

INTARCIA THERAPEUTICS 总部位于美国波士顿，是一家致力于慢性病药物研发的生物制药公司，在利拉鲁肽领域 INTARCIA 公司布局 8 项专利，具体

包括利拉鲁肽缓释注射剂、植入式递送装置以及治疗疾病。2012 年以来 INTARCIA 专注于一年使用 1-2 次的糖尿病疗法的开发。INTARCIA 提出的解决方案是“神奇小药泵”——ITCA650（持续性皮下输送艾塞那肽治疗）可以每年 2 次进行皮下植入，每日持续释出药物。在有资格的医师、护士或医师助理的帮助下，ITCA650 的安装可以在医生办公室通过简单的 5 分钟操作就能完成。这套治疗方式运用 INTARCIA 的 Medici 药物递送系统，该系统包括：透性迷你药泵技术（osmotic mini-pump technology）：可在皮下持续稳定地释放药物；高温治疗稳定技术（high temperature therapeutic stabilization technology）：该技术可确保在人类体温，或高于人类体温的情况下，确保蛋白质、多肽、抗体片段等高度有效的小分子可保持稳定；迷你药泵植入技术，可将小药泵植入病人腹部，整个过程只需要 15 分钟左右，即可使用半年或一年。2016 年 11 月，已经正式向 FDA 提交新药申请。然据最新消息，INTARCIA 的胰高血糖素样肽-1（GLP-1）受体激动剂艾塞那肽的植入式皮下微量渗透泵 ITCA 650，再次遭到 FDA 拒绝用于治疗 2 型糖尿病。

SUN PHARMA（太阳药业）成立于 1983 年。是印度国内领先的制药公司。药品主要涉及心血管、精神神经、消化道、呼吸道等疾病以及诸如糖尿病等慢性疾病的治疗。SUN PHARMA 在利拉鲁肽领域布局专利 6 项，主要专利技术包括利拉鲁肽缓释注射剂、注射剂包装、以及利拉鲁肽口服制剂。

Zealand 创立于 1997 年，总部位于丹麦哥本哈根，是一家生物制药公司，致力于创新肽类药物研发，GLP-1 类药物利司那肽即是由 Zealand 和赛诺菲共同研发联合上市的。Zealand 拥有利拉鲁肽相关专利 6 项，其专利布局均针对利拉鲁肽的联合用药。

Rani Therapeutics 总部位于美国硅谷，其拥有利拉鲁肽相关专利 6 项，均针对利拉鲁肽口服剂，Rani Therapeutics 的主要产品是 Rani 药丸，其本质是一个小型可吞咽自动注射器。药丸吞咽后到达肠道后，随着肠道 pH 值的变化，气囊开始膨胀、药物的外壳将被溶解，药物自此慢慢射入人体体内。Rani 公司已和诺华公司达成合作专注于药品开发。

3.4 专利技术分布

为了解全球利拉鲁肽领域专利申请的技术分布，对其相关专利进行标引及统计，从而得到技术分布分析，具体如下图所示：

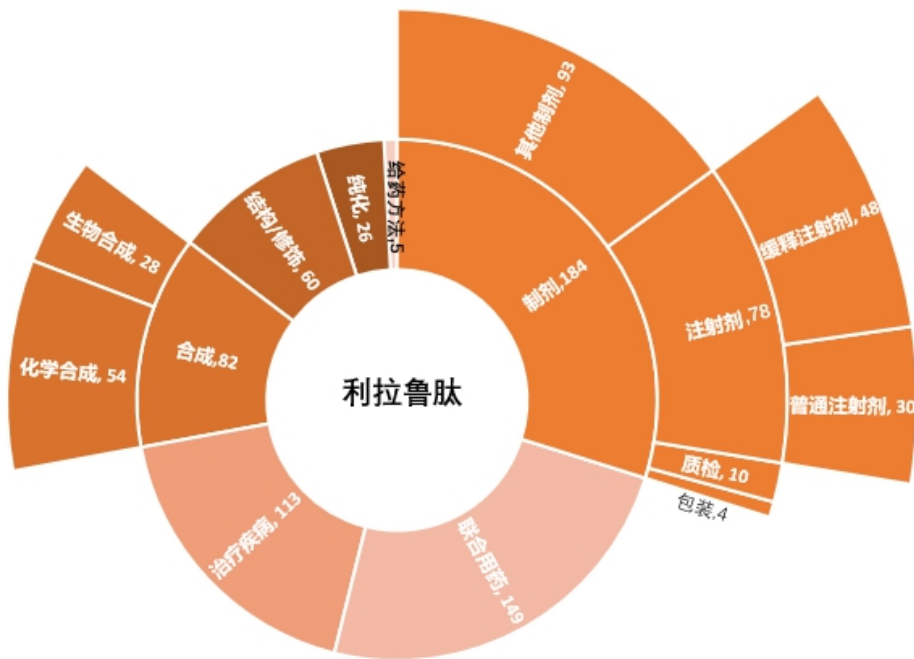


图 3-4-1. 全球利拉鲁肽技术分布图

全球利拉鲁肽相关专利 620 项，技术分布由多到少包括，制剂 184 项、联合用药 149 项、治疗疾病 113 项、合成 82 项、结构/修饰 60 项、纯化 26 项，给药方法 5 项。其中制剂是指利拉鲁肽制剂，包括注射剂、其他剂型、制剂质检、制剂包装，其中注射剂包括 78 项，其他剂型 93 项，质检 10 项、包装 4 项。注射剂进一步分为缓释注射剂 48 项，普通注射剂 30 项。合成是指利拉鲁肽的合成技术，具体分为化学合成 54 项和生物合成 28 项。

3.5 关键专利技术

针对实际在研技术领域和以及其现有技术涉及的专利方向，以下针对普通注射剂、质检、生物合成进行详细分析，以进行专利挖掘奠定基础。

3.5.1 普通注射剂

经检索统计获得发明点基于利拉鲁肽普通注射剂的专利技术总计 30 项，对该 30 项专利的技术方案和技术功效进行解读，获得功效矩阵图，具体如下图所示。需要说明的是，由于某些专利中涉及一个/多个发明点对应多种/一种性能的提升，为了明确地将发明点与其性能对应，下图仅为发明点对应技术功效的频次统计。

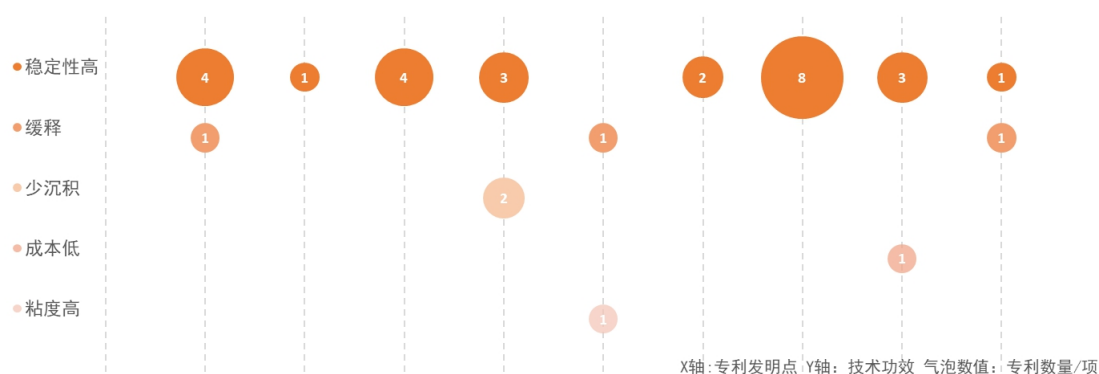


图 3-5-1. 利拉鲁肽普通注射剂相关专利功效矩阵图

为提高注射剂的稳定性，现有专利技术手段有，采用氯化钠作为等渗剂代替丙二醇（CN103893744B），采用磷酸氢二钾，碳酸氢钠，无水磷酸二钠作为缓冲液（W02016038521A8），采用木糖醇作为等渗剂（CN107249620B），采用羧甲基纤维素作为赋形剂（CN108472243A），采用甲硫氨酸作为稳定剂（TW201127395A）等。

为提高普通注射剂的缓释作用，现有专利技术手段主要针对稳定剂和助剂。具体为：选择特定肽作为稳定剂，特定肽具有如下结构：



其中 B，B'，W 和 W' 各自独立地是包含至少 75% 的酸性氨基酸或 75% 的碱性氨基酸的肽，条件是当 B 是具有至少 75% 的酸性氨基酸的肽时，W 是具有至少 75% 碱性氨基酸的肽，反之亦然；U 和 U' 各自独立地是包含中性氨基酸的肽；B，U 和 W 各自独立地包含 2 至 9 个氨基酸；B'，U' 和 W' 中的每一个独立地包含 2 至 9 个氨基酸，或者不存在相邻的 U' 和 W'，或者不存在相邻的 B' 和 U'，或者都

不存在所有 B'，U' 和 W'；条件是式 I' 的肽包含约 9 至 21 个氨基酸。特定肽可以与药物活性化合物非共价键合或结合使用，以允许药物活性化合物的控释递送（US20190307834A1）。选择聚乙烯基吡咯烷酮作为助剂，以实现缓释作用，根据专利技术描述，聚乙烯基吡咯烷酮具有受控释放的功效（CN110769812A）。选用 N,N-二取代氨基乙酸烷基酯作为穿透增强剂以延长药物作用时间，实现缓释（US20130209393A1）。

关于减少沉积，现有专利技术手段主要针对等渗剂，即采用丙二醇作为等渗剂以减少制剂的沉积（ES2727854T3）。针对降低成本的问题，现有专利技术改进方向为改进制备工艺，利拉鲁肽和有机溶剂乙腈或 DMF 的第一组合物，在 2-85℃ 范围内的温度下孵育意提高其溶解度，改善 GLP-1 肽的不溶解的和/或不溶性形式的存在（CN111491948A）。针对提高制剂粘度，该改进主要针对微针系统的应用，微针系统应用中存在注射液滴落的情况，因此该项专利技术加入支链淀粉以获得合适的粘度（JP5675952B2）。

3.5.2 缓释注射剂

经检索统计获得发明点基于利拉鲁肽普通注射剂的专利技术总计 48 项，对该 48 项专利的技术方案和技术功效进行解读，获得功效矩阵图，具体如下图所示。需要说明的是，由于某些专利中涉及一个发明点对应多种/一种性能的提升，为了明确地将发明点与其性能对应，下图仅为发明点对应技术功效的频次统计。

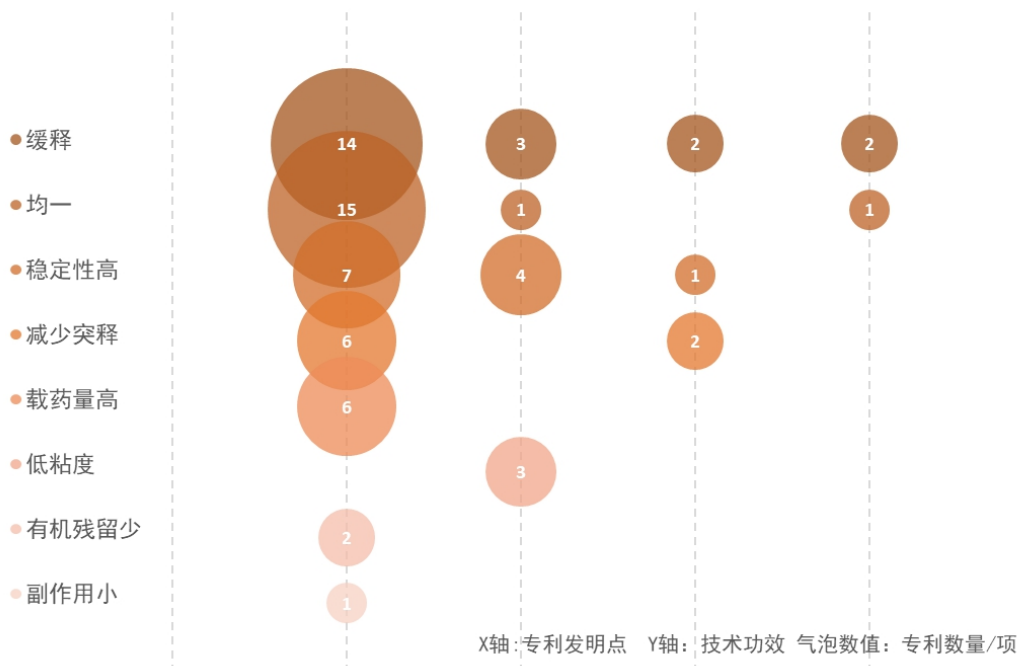


图 3-5-2.利拉鲁肽缓释注射剂相关专利功效矩阵图

关于缓释，现有专利技术的改进方向主要为微球包材，具体的，采用聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物作为微球包材（IN1567MUM2015），采用羧酸端基的生物可降解液体聚酯作为微球包材（CN107920988A），采用 β -环糊精-GLP-1类似物的内水相中加入 β -环糊精以实现缓释（CN110623944A）。关于均一，主要改进方向为控制粒径，例如从微球粒径出发控制具体为20-70 μm 以减少异物感，实现均一性（US20200261878A1）。关于稳定性高，主要改进方向为微球载体，例如具体为：采用一或多种的C6-C12脂肪酸甘油三酯的可药用非水性载体，当贮藏在本文所述的非水性载体中时，持续释放组合物保持惊人的稳定性（CN103906528A），此外还包括使用EDTA烷基铵作为抗氧化剂，以增加缓释注射剂的稳定性。

关于减少突释，现有专利技术针对的改进方向为微球包材、微球制备、凝胶制剂材料，具体为：采用聚阳离子型化合物作为包材，聚阳离子型化合物形成围绕含有GLP-1和二价金属的核芯的层的形态学，使GLP-1化合物的体内作用时间的显著增加（CN103298456A），采用水溶性聚合物的离子络合物作为包材提高药物包封率，减少突释（KR101411349B1）；在微球制备中添加赖氨酸作为保护剂，内水相中添加赖氨酸作为保护剂，在保证缓释微球正常降解条件下，尽量添加保

护剂,即保证利拉鲁肽生物活性得到维持,又可以减少微球突释(CN104382860A)。凝胶制剂材料具体为,采用下述聚合物作为温敏凝胶材料,所述聚合物包括疏水性嵌段聚合物和亲水性嵌段聚合物;其中,所述的疏水性嵌段聚合物和亲水性嵌段聚合物各自均包括聚乙二醇亲水嵌段 A 和聚酯疏水嵌段 B,该凝胶制剂可以减低突释作用,能缓慢地释放药物(CN103622902B)。

关于载药量高,现有专利技术针对的改进方向为,微球制备工艺和微球包材,具体为:多肽溶液与可降解聚合物溶液混合后加入非溶剂形成分散体系,然后加入固化剂进行固化得到多肽微粒;可以提高载药量(CN109432397A);采用聚乳酸-羟基乙酸共聚物作为微球包材提高装载率(CN104825405B)。

关于降低粘度,缓释注射剂由于粘度较高,不利于灭菌或注射,因此在缓释注射液中需要降低粘度。其具体技术包括,采用中性的二酰基脂质和/或生育酚(CN101217940A)、采用生物相容的、含氧的、低粘度的有机溶剂(CN107257681A),采用特定磷脂, i. 极性头部基团,其包括多于 50% 磷脂酰乙醇胺,和 ii. 两个酰基链,每个酰基链独立地具有 16 至 20 个碳,其中至少一个酰基链在碳链上具有至少一个不饱和度,且在两个碳链中具有不多于四个不饱和度(CN104105479B)。

关于有机残留少,主要针对的缓释制剂为微球制剂,从微球制备工艺出发,避免极性溶剂的使用(CN109939220A),以水溶液以替换部分连续相

(CN110709067A)以减少有机残留。关于副作用小,采用丝素蛋白作为微球包材以减少有机材料带来的副作用(CN104837500A)。

3.5.3 生物合成

经检索统计获得发明点基于利拉鲁肽生物合成的专利技术总计 28 项,对该 28 项专利的技术方案进行解读,总结提取其涉及的具体发明点并进行数量统计,具体如下图所示:

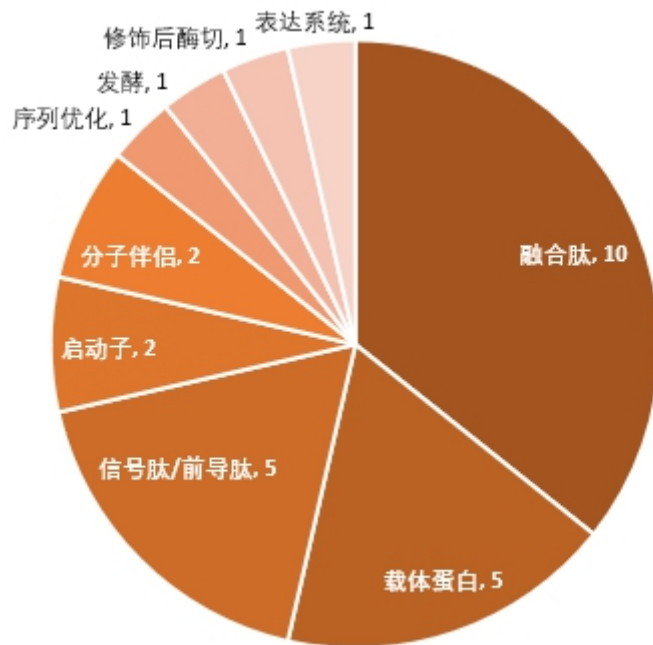


图 3-5-3.利拉鲁肽生物合成相关专利技术分布图

融合肽主要是指将利拉鲁肽和其他蛋白/肽类序列相连以延长利拉鲁肽的半衰期，典型的专利技术有：利拉鲁肽和白蛋白的 Fc 部分融合(US20070161087A1)。结合融合肽后对利拉鲁肽后续的结构可能发生改变，可能影响药物申报。表达系统和修饰后酶切方向涉及的工艺调整较大。

载体蛋白、信号肽/前导肽，可以帮助利拉鲁肽的跨膜运输，提高后续利拉鲁肽的收率，其序列的存在不会影响后续利拉鲁肽成品的结构，在专利布局中备受青睐。载体蛋白例如超折叠绿色荧光蛋白 (US9714274B2)；信号肽/前导肽例如：信号肽-CD47 信号 (CN110878127A)；启动子和序列优化，采用特异的强启动子例和特定的序列优化可以增强利拉鲁肽的表达量，启动子例如：CIT1 酵母启动子 (JP2004514450A)，序列例如避免顺式作用元件 (CN110092825A)。分子伴侣的存在可以帮助利拉鲁肽的构象折叠，以提高利拉鲁肽的生物活性，分子伴侣例如 troponin C 伴侣 (CN104745597A)。

在生物合成的发酵工序中，现有的专利技术为提出微氧发酵，以实现低耗能的目的 (W02020053875A1)。

3.5.4 质检

经检索统计获得发明点基于利拉鲁肽质检的专利技术总计 10 项，对该 10 项专利的技术方案进行解读，总结提取其涉及的具体检测技术手段以及针对的检测目标，每项质检技术对应其代表专利，具体如下表所示：

表 3-5-1.利拉鲁肽制剂质检相关专利技术

公开号	技术手段	检测目标
CN103884846B	多功能酶标仪	cAMP水平变化
CN105717203B	高效液相色谱-电喷雾	游离棕榈酸
CN106290601A	高效液相色谱	异构体、短缺肽
CN108344760A	核磁共振氢谱	侧链含量
CN107462559B	细胞+荧光标记	GLP-1受体

目前针对利拉鲁肽制剂的检测，主要技术手段有多功能酶标仪、高效液相色谱-电喷雾、高效液相色谱、核磁共振氢谱、细胞+荧光标记；针对的检测目标包括：cAMP 水平变化、GLP-1 受体结合、短缺肽以及异构体、侧链含量、游离棕榈酸含量。

3.6 小结

全球利拉鲁肽相关专利总计 620 项，展开同族后数据为 2905 件，整体专利申请呈现稳步上升的趋势；首件专利申请于 1997 年，2005 年前利拉鲁肽相关专利绝大多数由诺和诺德申请。从地域分布来看，利拉鲁肽的专利布局的密集区域为美国、欧洲各国、中国、日本、韩国、中国香港等国家/地区。专利申请数量排名前十位的申请人以欧美为主，专利申请数量排名第一的为诺和诺德，占整体专利数量的 21%。从专利技术分布来看，利拉鲁肽相关专利主要分布于利拉鲁肽制剂、利拉鲁肽的联合用药、治疗疾病，其次为利拉鲁肽结构/修饰、纯化、给药方法。其中利拉鲁肽制剂以注射剂为主。

第四章 竞争对手专利布局

本章主要针对主要竞争对手，分析竞争对手的专利布局策略。竞争对手的选取结合以下几个方面：技术相关度、专利申请数量、市场占有量。结合上述几个方面，选择诺和诺德、礼来、赛诺菲、珠海联邦、甘李药业、韩美集团、东阳光药业、杭州中美华东药业进行详细分析。

4.1 诺和诺德

4.1.1 诺和诺德简介

诺和诺德是世界领先的生物制药公司，总部位于丹麦首都哥本哈根，现今在全球 79 个国家设有分支机构、6 个国家设有生产厂，员工总数 30,000 人，产品销售遍布 180 个国家。

诺和诺德的历史最早可追溯至 1923 年。近 90 年来，诺和诺德不断运用先进的生物技术完善胰岛素研究和生产手段，取得突破性进展，成为这一领域的先驱。诺和诺德率先推出长效胰岛素，预混胰岛素，高纯胰岛素，人体胰岛素和胰岛素注射笔。同时，诺和诺德又率先推出新一类的口服降糖药-诺和龙，从而极大地提高了糖尿病治疗和控制水平，改善了糖尿病人的生活质量。此外，诺和诺德还在凝血治疗、生长保健以及激素替代疗法等很多方面居世界领先地位。

诺和诺德的产品 60 年代初就已进入中国市场。1994 年初，诺和诺德董事会通过了在中国实施战略投资的计划，在北京建立诺和诺德（中国）制药有限公司总部和生物技术研究发展中心，并在天津兴建现代化生产工厂。2018 年诺和诺德公布业绩，全年实现净收入 1118.31 亿丹麦克朗（177.10 亿美元），相比 2017 年增长 5%，其中中国地区收徒 112.85 亿丹麦克朗（17.87 亿美元），占公司净收入的 10.1%。

4.1.2 专利申请趋势分析

为了解诺和诺德公司关于利拉鲁肽相关专利申请发展趋势，对其相关专利合并同族后按申请年份进行统计，从而得到专利申请趋势，具体如下图所示。

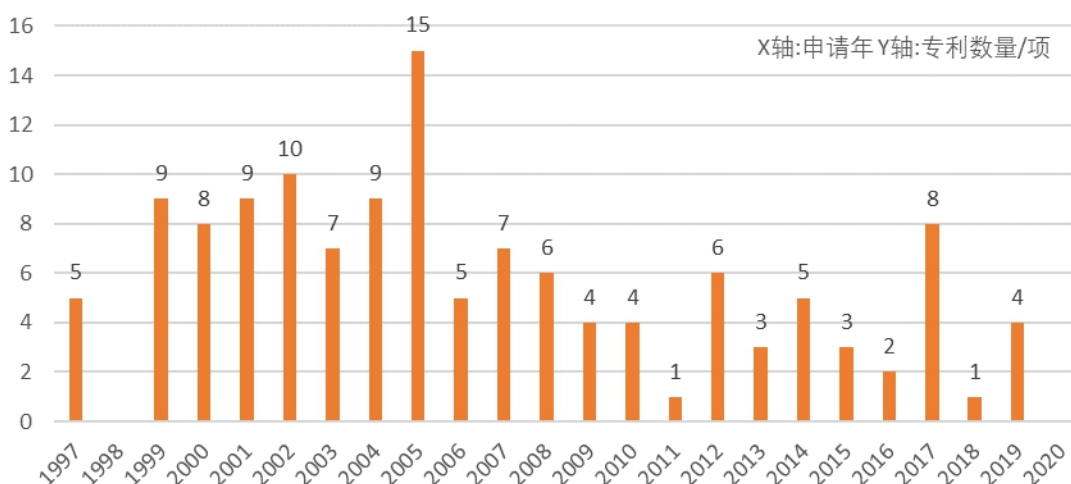


图 4-1-1.诺和诺德公司利拉鲁肽相关专利申请趋势图

诺和诺德利拉鲁肽相关专利总计 131 项，其申请趋势发展大致可分为两个阶段；第一阶段为 1997-2005 年，第二阶段为 2005-至今；整体为先升后趋于稳定的态势。

第一阶段 1997-2005 年，该阶段利拉鲁肽尚未上市，诺和诺德针对其和新专利以及外围专利展开了广泛布局。利拉鲁肽对应的产品诺和力，最早于 2009 年在欧盟上市，而诺和诺德利拉鲁肽相关专利最早申请于 1997 年，可见诺和诺德十分重视专利先行的发展策略，在产品研发尚未全面完成时期即开始大规模布局专利，自 1997 年后诺和诺德围绕利拉鲁肽的核心专利布局不断布局，于 2005 年达到至今为止的最高峰，年申请专利 14 项。在第一阶段诺和诺德专利主要布局针对利拉鲁肽的结构/修饰以及合成相关工艺。

第二阶段为 2005-至今，该阶段产品诺和力上市，诺和诺德在该阶段主要针对的布局方向为剂型、糖尿病外的其他扩展治疗用途、以及临床上相关的联合用药。而在该阶段专利申请的高峰出现在 2017 年，该年度诺和诺德利拉鲁肽相关专利申请 8 项，是自 2005 年后出现的第二高峰。分析其原因为，诺和诺德在 1997 年申请的核心专利，20 年后即将失效，为了延续产品优势，诺和诺德于 2017 年申请了大量外围专利已延续专利的保护作用，可见在发展过程中，诺和诺德始终极为重视专利的保护作用。

4.1.3 专利布局分析

4.1.3.1 地域布局分析

为全面了解诺和诺德公司在利拉鲁肽相关领域的专利地域布局情况，在本节中，针对诺和诺德利拉鲁肽的相关 131 项专利，进行同族展开，最终获得 664 件相关专利，并以此进行统计分析。将专利的公开国家/地区/组织与专利申请量进行关联分析，从而得到专利申请地域分布图，具体如下图所示。

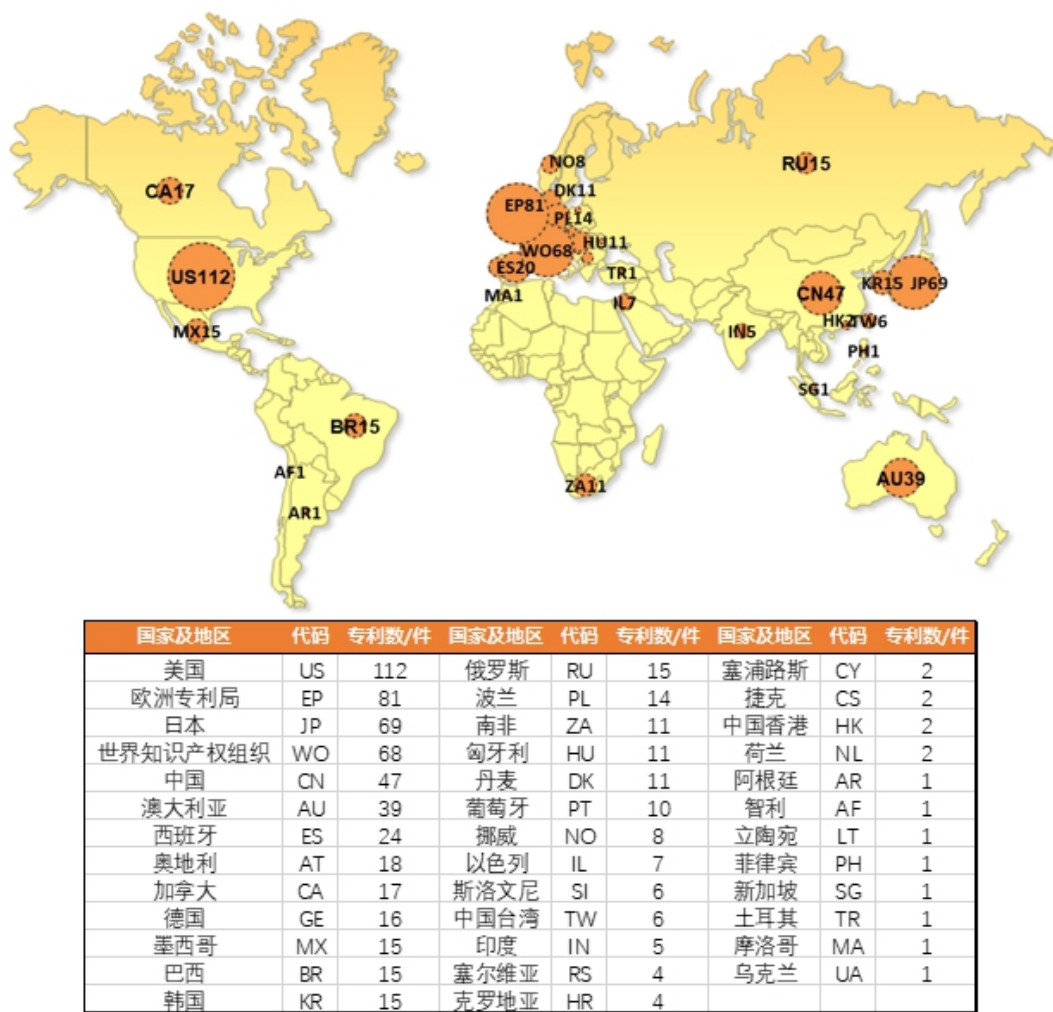


图 4-1-2.诺和诺德公司利拉鲁肽相关专利申请地域分布图

诺和诺德利拉鲁肽相关专利地域布局遍及全球，共涉及 38 个国家/地区和组织。其中布局最为密集的地区为欧洲和美国，其中美国 112 件。在欧洲地区，除各国家外，诺和诺德通过欧洲专利局布局 81 件，此外还通过世界知识产权组织

布局 68 件。除欧美市场外，诺和诺德布局较为密集的区域还包括日本、中国和澳大利亚。其中日本 69 件、中国 47 件、澳大利亚 39 件。

4.1.3.2 技术布局分析

为了解诺和诺德公司的关于利拉鲁肽专利技术的分布状况，对其相关专利按发明点进行标引并统计分析，从而得到诺和诺德公司利拉鲁肽专利技术分布图，具体如下图所示。

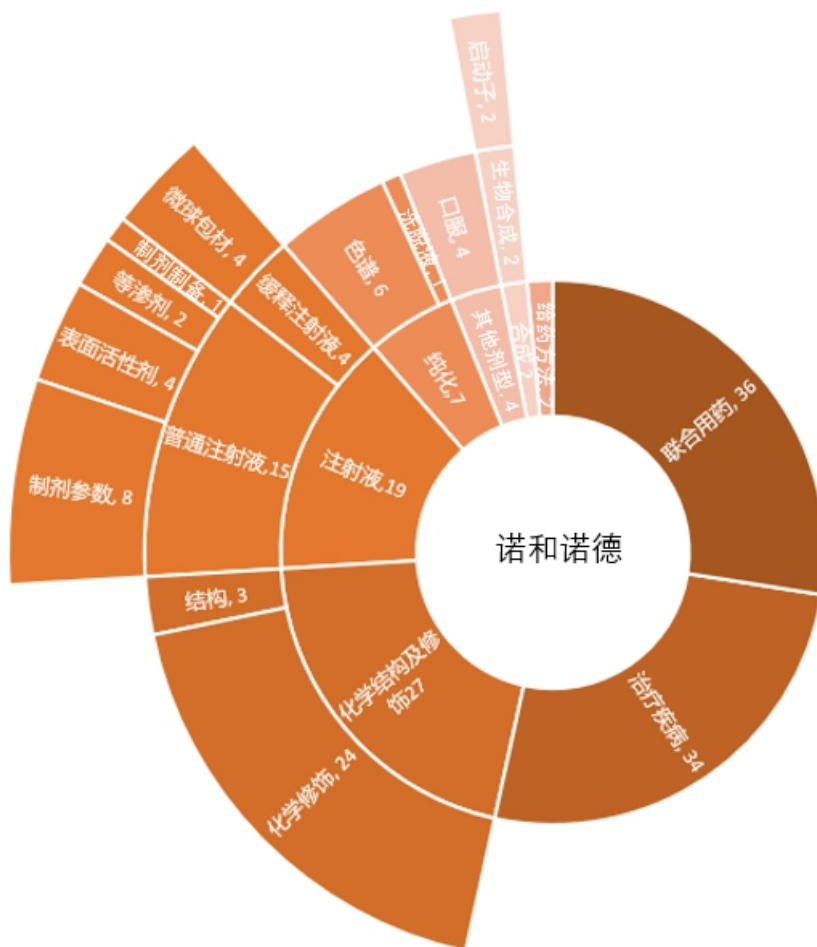


图 4-1-3. 诺和诺德公司利拉鲁肽技术分布图

诺和诺德公司利拉鲁肽相关专利申请有 131 项，其中包括，联合用药、治疗疾病、化学结构及修饰、注射液、纯化、其他剂型、给药方法、合成。

其中联合用药 36 项，具体是指专利技术针对利拉鲁肽和其他药物联合使用用于治疗疾病，诺和诺德的联合用药技术主要包括利拉鲁肽和胰岛素及锌离子联

合 (ES2612736T3)、利拉鲁肽和 DDP-4 抑制剂联合 (W02006000567A2)、以及利拉鲁肽和纤维细胞生长因子 21 (FGF21) 联合 (US20120172298A1)。

治疗疾病 34 项, 具体是指专利技术针对利拉鲁肽应用于治疗各种疾病, 诺和诺德的治疗疾病相关专利主要包括治疗糖尿病 (W02005023291A2)、肥胖 (RU2657573C2)、糖尿病性足溃疡 (CN108883159A)、 β 细胞变性 (JP2003516322A)、高胆固醇血症 (ES2253353T3)、降血脂 (JP2005518408A)、预防心脏和心血管疾病 (JP2005535569A) 等。

化学结构及修饰 27 项, 具体是指针对利拉鲁肽化学结构本身以及在其化学结构基础上进行的修饰, 该技术分支属于利拉鲁肽的核心专利, 其中 1997 年申请的申请的包括利拉鲁肽在内的 GLP-1 相关衍生物 (JP2000500505A), 以及针对该衍生物进行的后期相关化学修饰, 例如为提高生物利用度而进行的聚乙二醇修饰 (JP2007537141A)。

注射液 19 项, 具体是指利拉鲁肽注射剂, 具体分为缓释注射剂和普通注射剂, 诺和诺德利用聚阳离子型化合物和二价金属离子, 形成微球颗粒, 以 GLP-1 和二价金属离子形成核心, 周围包绕聚阳离子型化合物形成周围层, 以达到体内作用时间的显著增加, 减少注射次数的目的 (CN103298456A)。普通注射液中, 诺和诺德的专利技术包括控制参数, 例如控制剂 pH 值以提高制剂储存稳定性 (JP5562510B2), 还包括使用丙二醇等渗剂以减少制剂沉积问题 (ES2727854T3), 还包括制剂制备技术, 使用有机溶剂乙腈或 DMF 孵育利拉鲁肽以提高其溶解性 (CN111491948A), 还包括使用泊洛沙姆或聚山梨酯为表面活性剂以提高制剂稳定性 (BRPI0517341A)。

其他剂型 4 项, 是指除注射剂外的其他利拉鲁肽制剂, 诺和诺德的相关专利技术包括, 利拉鲁肽口服剂其含有吸收促进剂/递送剂 N-(8-(2-羟基苯甲酰基)氨基)辛酸盐 (W02019149880A1)。

给药方法 2 项, 具体针对利拉鲁肽的临床用药方法; 合成 2 项, 具体是指利拉鲁肽的合成技术, 诺和诺德采用的为生物合成技术, 并针对其启动子序列进行专利布局。

为更加全面的了解诺和诺德公司在利拉鲁肽的专利布局情况，下面从专利布局主题的层级设计出发，分析诺和诺德公司在利拉鲁肽领域的专利布局模式，如下图所示：

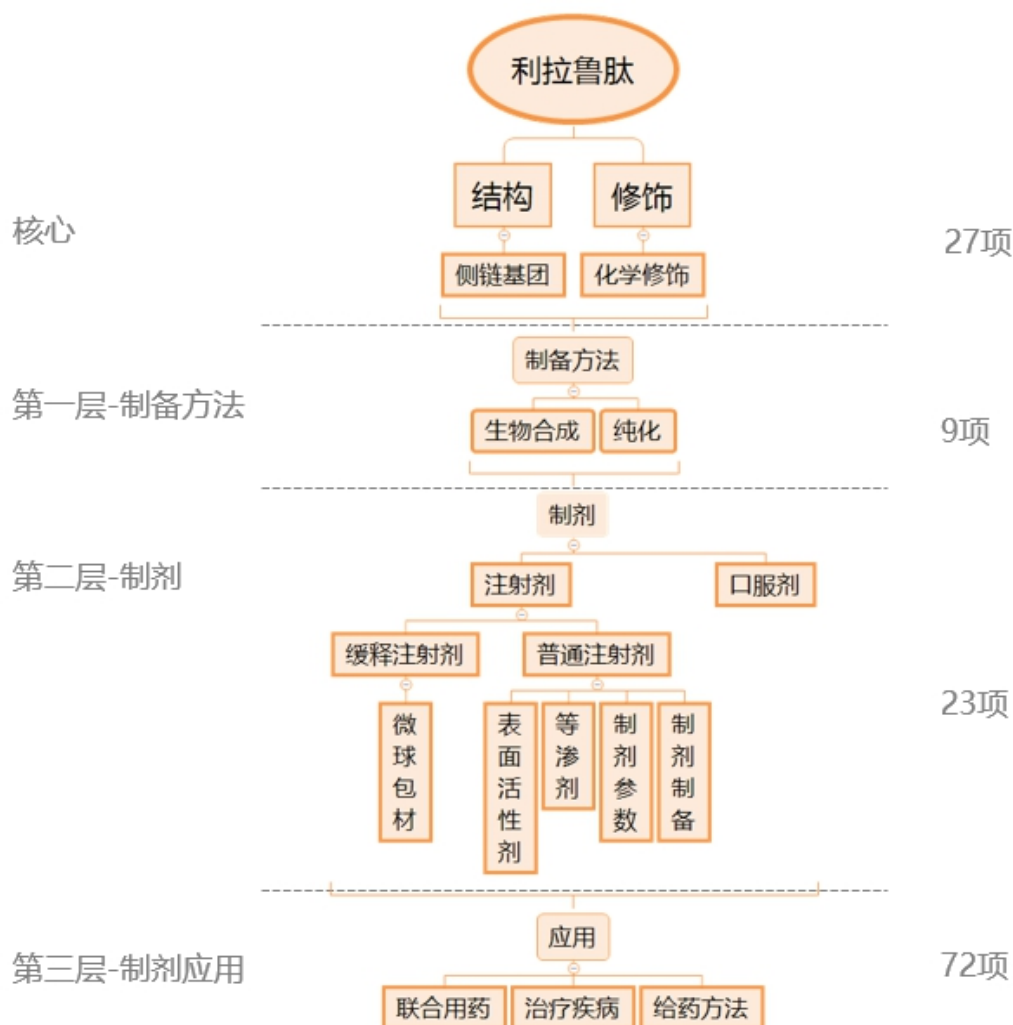


图 4-1-4. 诺和诺德公司利拉鲁肽专利技术主题布局图

利拉鲁肽的核心化学结构专利（JP2000500505A）申请于 1997 年，该专利目前已经到期，针对核心化合物，诺和诺德围绕亲脂取代基的连接位置进行一系列的布局，同时还提出利拉鲁肽的聚乙二醇化，部分酰化等专利扩展技术，针对核心化合物诺和诺德拥有 27 项专利技术布局。在第一层保护屏障中，诺和诺德主要从利拉鲁肽的生物合成以及制备过程中的纯化出发进行布局，在这一层中，诺和诺德涉及 9 项专利技术，相对数量较少，分析其原因可能和技术秘密保护有关，

为避免防止仿制药的过早出现，在涉及利拉鲁肽的制备方向，诺和诺德显然较为慎重。

在第二层保护屏障-利拉鲁肽制剂中，诺和诺德以利拉鲁肽注射剂为主要布局方向，同时还包括利拉鲁肽口服剂布局。在注射剂中包括缓释注射剂和普通注射剂两个分支，以临床应用较多的普通注射剂为主要方向，在普通注射剂中，诺和诺德从制剂制备过程、制剂参数、等渗剂和表面活性剂的选择出发进行了较为完善的布局；在缓释注射剂中，诺和诺德从颗粒微球的包材出发，进行了专利布局。

在第三层保护屏障-利拉鲁肽制剂的应用中，为保护其商业利益，诺和诺德共布局了 72 项专利技术，包括联合用药、治疗疾病、临床给药方法。在联合用药上进行专利布局，可避免出现竞争对手发现药物新用途申请专利以影响己方商业利益的情况，而联合用药和给药方式则可以扩宽利拉鲁肽制剂的商业市场，扩大其商业利益。

综合上述分析可知，诺和诺德在利拉鲁肽领域的专利布局十分完善，即合理的维护了商业利益，又谨慎的保护了商业机密。

4.1.4 重点专利技术解读

表 4-1-1 重点专利 1

公开/公告号	CN104826116A
发明名称	对于生产和用于注射装置中是最佳的含有丙二醇的肽制剂
申请/专利权人	诺和诺德股份有限公司
申请日	2004-11-18
法律状态	实质审查中
主要方案	包括至少一种肽和丙二醇的药物制剂，其中所述丙二醇存在于所述制剂中的终浓度为约 1mg/ml 至约 100mg/ml，且其中所述制剂具有约 7.0 至约 10.0 的 pH
技术功效	减少肽制剂对注射装置的阻塞的方法和减少生产肽制剂过程中生产设备上沉积物

表 4-1-2 重点专利 2

公开/公告号	CN103298456A
发明名称	GLP-1 颗粒和组合物
申请/专利权人	诺和诺德股份有限公司
申请日	2012-01-19
法律状态	实质审查中

主要方案	含有 GLP-1 化合物、二价金属和聚阳离子型化合物的颗粒，其中所述的颗粒包括核芯和周围层，核芯含有 GLP-1 化合物和二价金属，周围层含有聚阳离子型化合物。
技术功效	GLP-1 化合物的体内作用时间的显著增加，同时维持减少在 GLP-1 配制时遇到的问题或使所述问题减至最小

表 4-1-3 重点专利 3

公开/公告号	CN103298456A
发明名称	GLP-1 颗粒和组合物
申请/专利权人	诺和诺德股份有限公司
申请日	2012-01-19
法律状态	实质审查中
主要方案	一种药物处方药，含有，所述处方药的 pH 为 7.5 至 10，含有，GLP-1（7-37）或至少一个氨基酸残基被另一氨基酸残基取代和/或至少一个氨基酸残基缺失和/或添加了至少一个氨基酸残基的 GLP-1（7-37）的 GLP-1 化合物的水溶液，GLP-1 化合物以 1 μM 或更小的亲和常数 KD 或 1 μM 或更小的功效 EC50 结合 GLP-1 受体，GLP-1 化合物的氨基酸残基具有亲脂性取代基，并且亲脂性取代基具有 10-24 个碳原子，GLP-1 化合物的浓度为 1-100 mg/mL，还包括缓冲液，等渗剂 1-50mg/mL、防腐剂。
技术功效	延长制剂的物理储存稳定性

4.2 礼来公司

4.2.1 礼来公司简介

礼来公司(Eli Lilly and Company)于 1876 年 5 月 10 日成立，由药学家 Eli Lilly 创建，并最终以其的姓名命名，是一家制药公司。迄今已有 130 多年的历史。总部位于美国印第安纳州的印第安那波利斯市，全球共有 40,000 多名员工，其中 7400 多名员工从事药品研发工作，在全球 50 多个国家进行药品临床研究，在全球 8 个国家设有研发中心，在全球 13 个国家建有药品生产企业，产品行销于全球 143 个国家和地区。

礼来公司长期和诺和诺德争夺糖尿病领域龙头公司的位置。如今糖尿病市场上最为亮眼的莫过于 GLP-1 受体激动剂的快速增长，在 GLP-1 受体激动剂领域礼来和诺和诺德也争相发力，针对诺和诺德推出的利拉鲁肽，礼来公司的长效 GLP-1 受体激动剂杜拉鲁肽表现瞩目。根据礼来财报，杜拉鲁肽营收每年保持着

高速增长，与诺和诺德利拉鲁肽的市场差距逐渐缩小，甚至一度呈现出“有望在两年之内取代利拉鲁肽王者之位”的趋势。

4.2.2 专利申请趋势分析

为了解礼来公司关于利拉鲁肽相关专利申请发展趋势，对其相关专利合并同族后按申请年份进行统计，从而得到专利申请趋势，具体如下图所示。

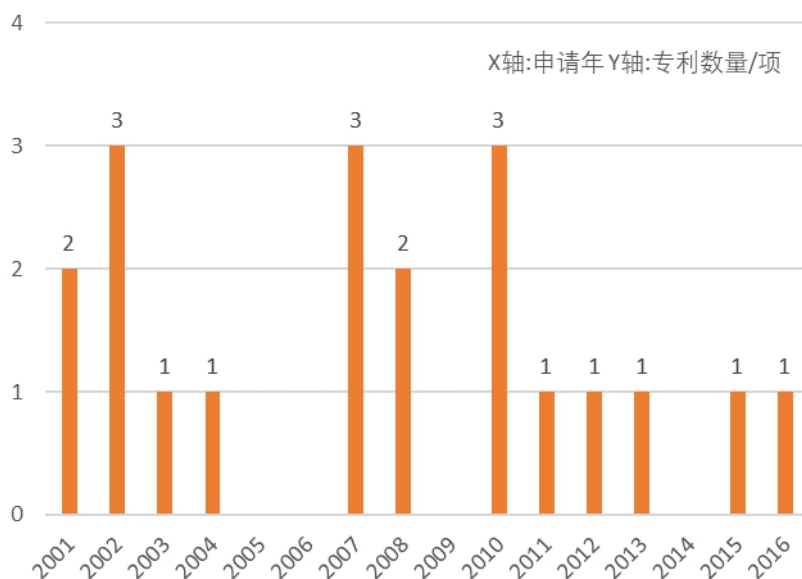


图 4-2-1.礼来公司利拉鲁肽相关专利申请趋势图

众所周知，礼来公司并未开发利拉鲁肽相关产品，其拥有和利拉鲁肽分庭抗礼的杜拉鲁肽。但根据专利检索结果，礼来公司在利拉鲁肽相关领域布局有 20 项专利，是除诺和诺德外申请利拉鲁肽相关专利最多的国外申请人。

礼来公司利拉鲁肽相关专利申请趋势也呈现先高后低的趋势，首项专利技术申请于 2001 年，自 2017 年后，礼来公司并未再申请利拉鲁肽相关专利。诺和诺德首项利拉鲁肽相关专利申请于 1997 年，两者相差 4 年，远在利拉鲁肽对应产品诺和力尚未上市前，两家公司即开始博弈。而在 2017 年后礼来公司停止了相关专利布局，分析其原因为诺和诺德的利拉鲁肽核心专利于 2017 年失效，礼来公司也随即停止了在专利上的博弈。

4.2.3 专利布局分析

4.2.3.1 地域布局分析

为全面了解礼来公司在利拉鲁肽相关领域的专利地域布局情况，在本节中，针对礼来公司利拉鲁肽的相关 20 项专利，进行同族展开，最终获得 89 件相关专利，并以此进行统计分析。将专利的公开国家/地区/组织与专利申请量进行关联分析，从而得到专利申请地域分布图，具体如下图所示。

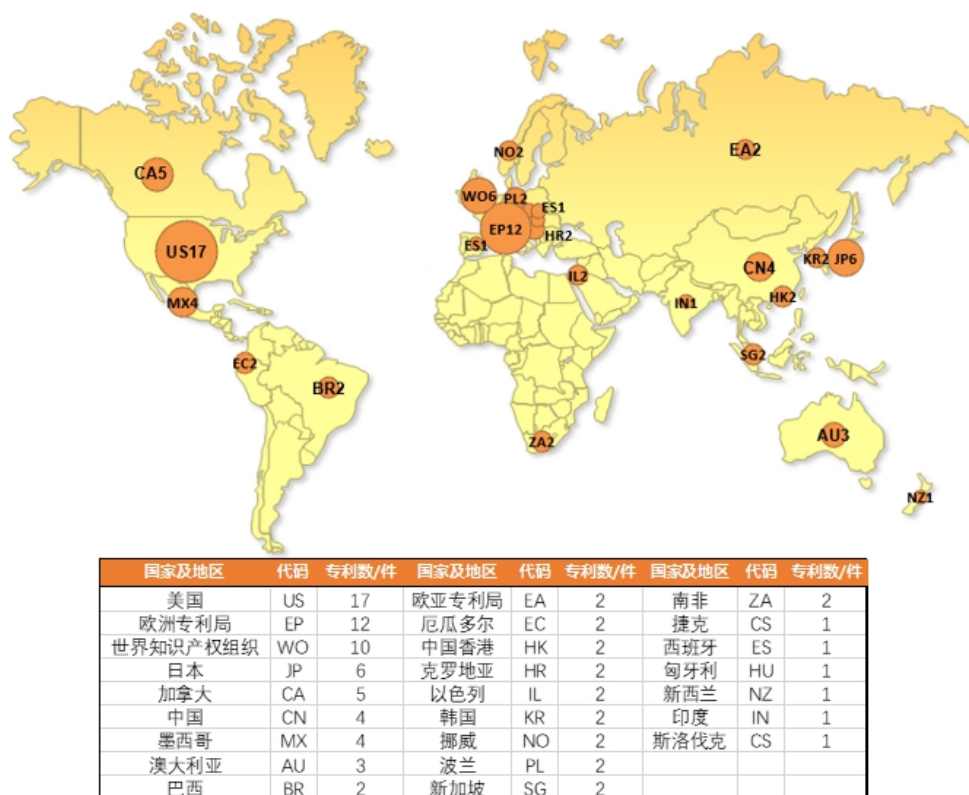


图 4-2-2.礼来公司利拉鲁肽相关专利申请地域分布图

礼来公司利拉鲁肽相关专利地域布局遍及全球，共涉及 25 个国家/地区和组织。其中布局最为密集的地区为欧洲和美国，其中美国 17 件。在欧洲地区，除各国家外，礼来通过欧洲专利局布局 12 件，此外还通过世界知识产权组织布局 10 件。除欧美市场外，礼来布局较为密集的区域还包括日本、中国 and 加拿大。其中日本 6 件、中国 4 件、加拿大 5 件。礼来公司和诺和诺德公司在利拉鲁肽领域专利布局最为密集的地区高度重合，可见两者的竞争极为激烈。

4.2.3.2 技术布局分析

为了解礼来公司的关于利拉鲁肽专利技术的分布状况，对其相关专利按发明点进行标引并统计分析，从而得到礼来公司利拉鲁肽专利技术分布图，具体如下图所示。

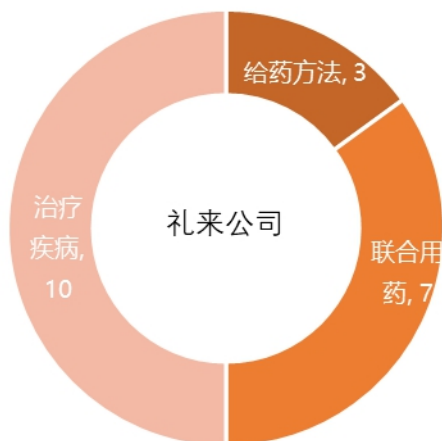


图 4-2-3.礼来公司利拉鲁肽专利技术分布图

礼来公司利拉鲁肽相关专利申请有 20 项，其中包括，联合用药、治疗疾病、给药方法。其中联合用药 7 项，包括利拉鲁肽和胰岛素共用（US7238663B2），还包括利拉鲁肽和 fgf-21 共用治疗肥胖（W02009020802A2）。治疗疾病 10 项，包括利拉鲁肽用于胰岛细胞移植（US9161953B2），治疗阻塞性睡眠呼吸暂停（W02011056713A2），治疗呼吸窘迫（CN1561224A），治疗胃轻瘫（CN1735423A）。给药方法 3 项，具体公开了利拉鲁肽的在临床中的用药方法。

为更加全面的了解礼来公司在利拉鲁肽的专利布局情况，下面从专利布局主题的层级设计出发，分析礼来公司在利拉鲁肽领域的专利布局模式，如下图所示：



图 4-2-4. 礼来公司利拉鲁肽专利技术主题布局图

礼来公司在利拉鲁肽领域的专利布局是包绕式布局，其在利拉鲁肽制剂的第三层保护屏障-制剂应用层面布局 20 项技术，包括给药方法、治疗疾病以及联合用药。这种布局方式主要适用于在核心专利由竞争对手掌握的情况下，围绕核心专利设置若干小专利，将核心专利包围起来，即可形成一个牢固的包围圈，这些小专利的技术含量虽然无法与核心专利相比，但其组合却可以阻止竞争对手的重要专利进行有效的商业使用，给竞争对手造成很大的麻烦。

4.2.4 重点专利技术解读

表 4-2-1 重点专利 1

公开/公告号	US7989585B2
发明名称	Chronic treatment regimen using glucagon-like insulintropic peptides
申请/专利权人	ELI LILLY AND COMPANY
申请日	2007-08-10
法律状态	有效
主要方案	一种治疗高血糖和 2 型糖尿病的方法，该方法包括使 Arg34Lys26-(N-ε-(γ-Glu(N-α-十六烷酰基))) 的慢性稳态血浆水平维持在约 60 皮摩尔/升至约 200 皮摩尔/升之间。-GLP-1(7-37) 具有生物活性，其中 Arg34Lys26-(N-ε-(γ-Glu(N-α-十六烷酰基))) -GLP-1(7-37) 通过皮下注射给予 人类受试者每 24 小时不超过一次或两次。
技术功效	长期保持最佳血浆水平

4.3 赛诺菲公司

4.3.1 赛诺菲公司简介

法国 sanofi-aventis 是欧洲排名第一，全球第三大的药厂，由赛诺菲圣德拉堡集团（Sanofi-Synthelabo）与安万特药品（Aventis）两家公司于 2004 年合并成立。总部设于巴黎，分支机构遍布 80 多国，员工超过十万人，2004 年营业额超过 250 亿欧元。

赛诺菲在糖尿病领域的霸主地位由甘精胰岛素（Lantus）一手打造。不过随着礼来甘精胰岛素类似物的上市，赛诺菲 Lantus 销售额开始迅速下跌，2017 年销售额 46.22 亿欧元，相比 2016 年下降 19%。为维持自己的市场地位，赛诺菲开发了甘精胰岛素新剂型 Toujeo，2017 年实现销售额 8.16 亿欧元。近日，据医药代表消息，赛诺菲宣布：将糖尿病事业部拆分成口服药和针剂两个团队。在 GLP-1 受体激动剂领域，赛诺菲拥有利时敏（利司那肽）注射剂，其一直与诺和诺德的利拉鲁肽、礼来的杜拉鲁肽在市场上分庭抗礼。

4.3.2 专利申请趋势分析

为了解赛诺菲公司关于利拉鲁肽相关专利申请发展趋势，对其相关专利合并同族后按申请年份进行统计，从而得到专利申请趋势，具体如下图所示。

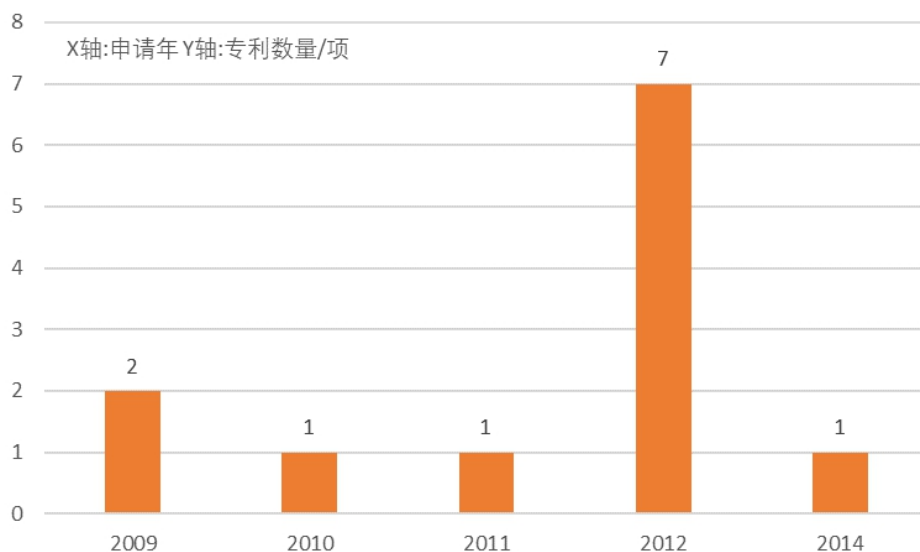


图 4-3-1.赛诺菲公司利拉鲁肽相关专利申请趋势图

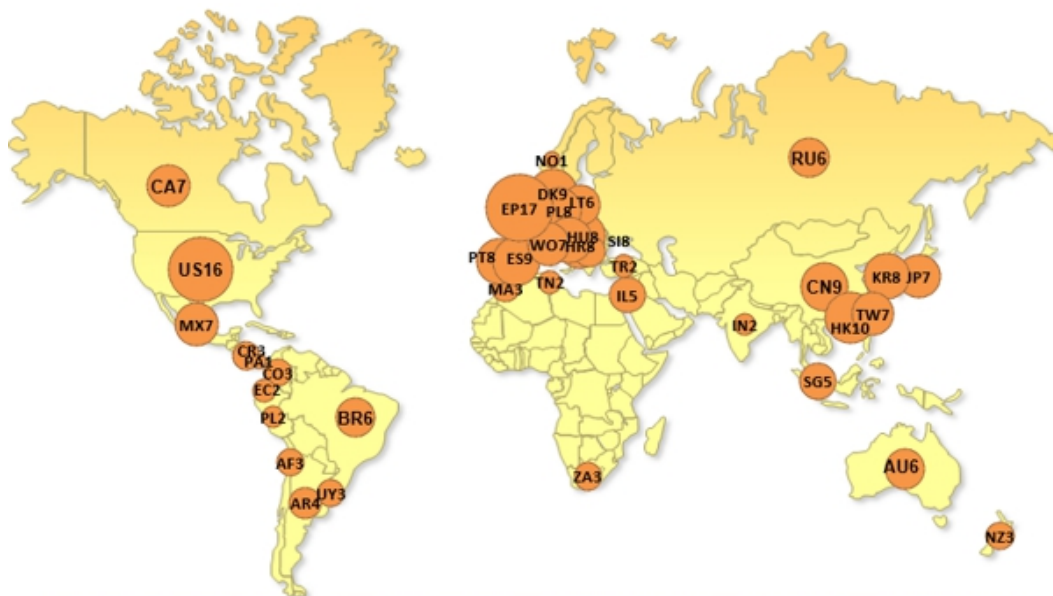
赛诺菲拥有利拉鲁肽相关专利 12 项，赛诺菲并未开发利拉鲁肽产品，但其同样在利拉鲁肽领域有专利布局，分析其原因可能和礼来公司的目的相同，由于其拥有利拉鲁肽类似药物利司那肽，因此其在专利上对诺和诺德的产品利拉鲁肽进行一定程度上的发展限制。

利拉鲁肽上市于 2009 年，赛诺菲在利拉鲁肽的领域中的专利布局也同样起始于这一年，其专利布局在 2012 年达到高峰，分析其原因可能为，赛诺菲的利司那肽于 2013 年获批上市，为营造更为良好的销售环境，赛诺菲在 2012 年加强在利拉鲁肽上的专利布局，以期对诺和诺德的利拉鲁肽市场造成一定影响。

4.3.3 专利布局分析

4.3.3.1 地域布局分析

为全面了解赛诺菲公司在利拉鲁肽相关领域的专利地域布局情况，在本节中，针对赛诺菲公司利拉鲁肽的相关 12 项专利，进行同族展开，最终获得 241 件相关专利，并以此进行统计分析。将专利的公开国家/地区/组织与专利申请量进行关联分析，从而得到专利申请地域分布图，具体如下图所示。



国家及地区	代码	专利数/件	国家及地区	代码	专利数/件	国家及地区	代码	专利数/件
欧洲专利局	EP	17	墨西哥	MX	7	新西兰	NZ	3
美国	US	16	中国台湾	TW	7	乌拉圭	UY	3
中国香港	HK	10	世界知识产权组织	WO	7	南非	ZA	3
中国	CN	9	澳大利亚	AU	6	多米尼加共和国	DM	2
丹麦	DK	9	立陶宛	LT	6	厄瓜多尔	EC	2
西班牙	ES	9	俄罗斯	RU	6	印度	IN	2
克罗地亚	HR	8	巴西	BR	5	尼加拉瓜	NI	2
匈牙利	HU	8	以色列	IL	5	秘鲁	PE	2
韩国	KR	8	新加坡	SG	5	突尼斯	TN	2
波兰	PL	8	阿根廷	AR	4	土耳其	TR	2
葡萄牙	PT	8	塞尔维亚共和国	RS	4	危地马拉	GT	1
斯洛文尼	SI	8	智利	AF	3	洪都拉斯	HN	1
加拿大	CA	7	哥伦比亚	CO	3	荷兰	NL	1
塞浦路斯	CY	7	哥斯达黎加	CR	3	挪威	NO	1
日本	JP	7	摩洛哥	MA	3	巴拿马	PA	1

图 4-3-2.赛诺菲公司利拉鲁肽相关专利申请地域分布图

赛诺菲公司利拉鲁肽相关专利地域布局遍及全球，共涉及 45 个国家/地区和组织。其中布局最为密集的地区为欧洲、美国、中国，其中美国 16 件。在欧洲地区，除各国家外，礼来通过欧洲专利局布局 17 件，此外还通过世界知识产权组织布局 7 件，中国 9 件、中国香港 10 件、中国台湾 7 件。赛诺菲公司和诺和诺德公司在利拉鲁肽领域专利布局最为密集的地区高度重合，此外和礼来公司相比，虽然赛诺菲在利拉鲁肽领域的专利技术较少，但其地域布局最为广泛，其广泛度甚至超过诺和诺德。可见赛诺菲十分重视在诺和诺德未涉及的地区通过专利布局来限制其发展。

4.3.3.2 技术布局分析

为了解赛诺菲公司的关于利拉鲁肽专利技术的分布状况，对其相关专利按发明点进行标引并统计分析，从而得到赛诺菲公司利拉鲁肽专利技术分布图，具体如下图所示。

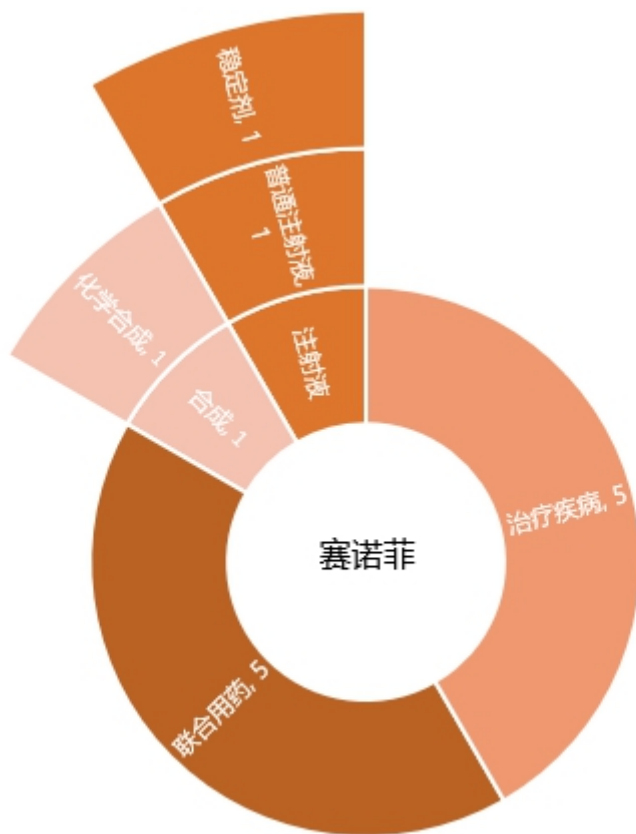


图 4-3-3.赛诺菲公司利拉鲁肽专利技术分布图

赛诺菲公司利拉鲁肽相关专利申请有 12 项，其中包括，联合用药 5 项、治疗疾病 5 项、注射液 1 项、合成 1 项。其中合成方向，赛诺菲采用的为化学合成方式，其专利技术涉及固相合成中靶向合成环状酰亚胺基团。在注射液方向，赛诺菲涉及普通注射液，其具体布局点为使用甲硫氨酸作为稳定剂，提高制剂的稳定性（IN4145CHENP2012A）。

为更加全面的了解赛诺菲公司在利拉鲁肽的专利布局情况，下面从专利布局主题的层级设计出发，分析赛诺菲公司在利拉鲁肽领域的专利布局模式，如下图所示：

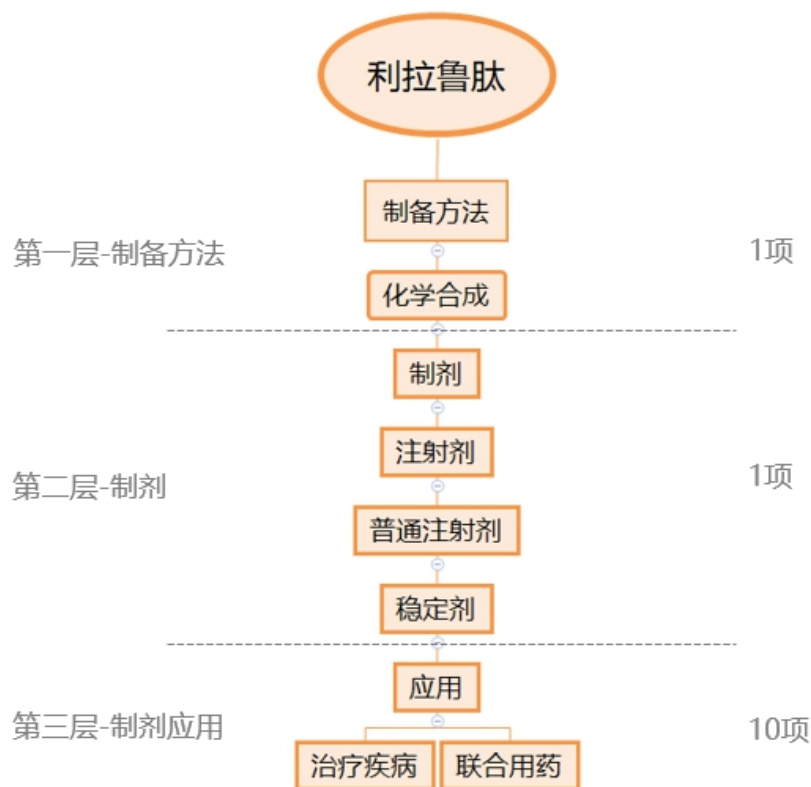


图 4-3-4. 赛诺菲公司利拉鲁肽专利技术主题布局图

赛诺菲公司在利拉鲁肽领域的专利布局是包绕式布局+特定阻绝，其专利的主要布局方向为在利拉鲁肽制剂的第三层保护屏障-制剂应用层面，布局 10 项技术；此外在第一层保护屏障制备方法-化学合成中也布局一项技术，诺和诺德采用的为生物合成的方式，赛诺菲回避其布局采用不同于诺和诺德的合成方式进行特定的阻绝布局方式，同时赛诺菲在第二层保护屏障，制剂-稳定剂方向有自己的创新，其布局了使用甲硫氨酸为稳定剂的利拉鲁肽制剂，对诺和诺德也造成一定影响。

4.3.4 重点专利技术解读

表 4-3-1 重点专利 1

公开/公告号	IN4145CHENP2012A
发明名称	Pharmaceutical composition comprising a glp-1 agonist and methionine
申请/专利权人	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
申请日	2012-05-09
法律状态	有效

主要方案	液体组合物，其包含 GLP-1 激动剂或/和其药理学上可接受的盐，以及任选地至少一种药学上可接受的赋形剂，其中所述组合物包含甲硫氨酸。
技术功效	改善物理和化学稳定性

4.4 其他竞争对手

4.4.1 珠海联邦

联邦制药 1990 年成立于香港，目前拥有联邦制药厂有限公司（香港）、珠海联邦制药股份有限公司、珠海联邦制药股份有限公司中山分公司、广东开平金亿胶囊有限公司、联邦制药（内蒙古）有限公司、内蒙古联邦动保药品有限公司六家生产实体，专业的化学药品和生物制品研发中心，产品涵盖医药中间体、原料药和制剂，员工共计约 12000 人，是一家集研发、生产、经营于一体的综合性制药集团。

2018 年 11 月 12 日，珠海联邦制药股份有限公司申报的利拉鲁肽注射液(受理号 CXSL1800016 国)药品注册申请, 获得国家药品监督管理局核准签发的药物临床试验通知书。



图 4-4-1.珠海联邦公司利拉鲁肽专利技术主题布局图

在专利布局方面，针对利拉鲁肽，珠海联邦布局有 2 项专利技术，分别涉及利拉鲁肽的第一层-制备方法-生物合成以及纯化，其中生物合成的具体专利技术为：将大肠杆菌高效表达获得的融合蛋白直接经过变性溶解后加入脂肪酸活化物进行修饰，再利用赖氨酰内切酶直接将融合蛋白酶切为利拉鲁肽，该方法工艺简单、成本低（CN107881187A）。纯化的具体专利技术为：采用不同粒径的有机聚合物反相色谱材料的组合方式来纯化利拉鲁肽，降低生产成本（CN111269308A）。

4.4.2 甘李药业

甘李药业股份有限公司成立于 1998 年，是一家集科研、开发、生产、销售于一体的高科技生物制药企业。总部位于北京通州经济开发区南区，隶属于中关村国家自主创新示范区，拥有约 20 万平方米的产业园，公司员工近 2600 余名。

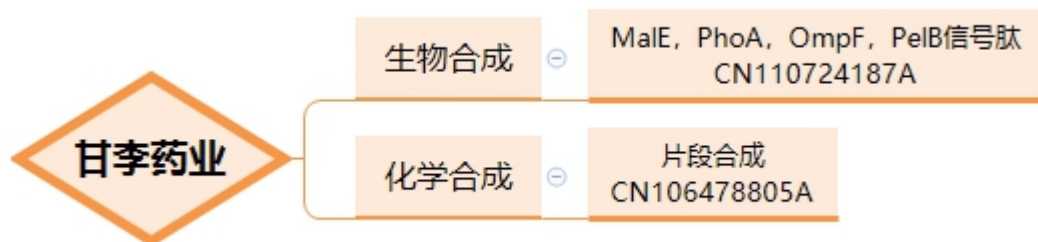


图 4-4-2.甘李药业股份有限公司利拉鲁肽专利技术主题布局图

甘李药业在利拉鲁肽领域布局有 2 项专利技术，针对方向为利拉鲁肽的第一层-制备方法-生物合成和化学合成，化学合成的具体专利技术为通过片段合成的方式固相合成利拉鲁肽，可缩短合成周期、合成产品纯度较高（CN106478805A）；生物合成的具体专利技术为，通过设计 A-B-C 的结构构建重组工程菌，其中 A 为信号肽，信号肽选自 MalE, PhoA, OmpF, PelB 或是经替换、缺失和/或添加一个或几个氨基酸残基形成的与 MalE, PhoA, OmpF, PelB 具有同等功能的氨基酸序列；所述连接肽选自肠激酶、凝血酶、SUMO 或 Protease 的酶切位点；将该重组工程菌进行高密度发酵培养，以融合蛋白的包涵体形式表达，重组融合蛋白表达量高，重组融合蛋白约占菌体总蛋白的 25%-35%，目的蛋白包涵体表达量达 15-20g/L。包涵体杂蛋白含量低，利于分离纯化，纯化效率高，且稳定性好，极大地降低了生产成本，提高了生产效率（CN110724187A）。

4.4.3 韩美集团

韩国韩美集团（Hanmi）创立于 1973 年，总部位于韩国首尔，致力于处方药的研发，拥有 280 余种专利技术，在抗生素、心血管、消化、抗肿瘤、儿科等多个领域居于领先地位，为全球临床治疗提供 200 多种药品。

韩美集团和赛诺菲共同研发 efpeglenatide，并就改项目达成了长期协议，协议约定，韩美保留了 efpeglenatide 在韩国和中国的权利，赛诺菲获得了除这两个市场之外的全球开发和商业化权利。但近日消息显示赛诺菲将归还 efpeglenatide 和 LAPS 胰岛素组合新药治疗糖尿病的研发和商业化权利，在一份声明中韩美表示“这个决定让赛诺菲可以专注与接近上市的 efpeglenatide，而韩美可以专注与一周一次胰岛素的组合用药”，未来 efpeglenatide 的发展十分值得期待。



图 4-4-3.韩美集团利拉鲁肽专利技术主题布局图

韩美集团在利拉鲁肽领域的专利布局有 2 项技术，均针对利拉鲁肽的核心-生物修饰，具体为将胰岛素或促胰岛素肽与免疫球蛋白 Fc 区经由非肽基连接体连接制备所述长效胰岛素缀合物和所述长效促胰岛素肽缀合物中以提高药物作用时间（CN109999180A）；长效胰岛素类似物缀合物，其中胰岛素类似物通过接头或共价键连接至能延长胰岛素类似物的活性持续时间的生物相容性材料；及长效促胰岛素肽缀合物，其中促胰岛素肽通过接头或共价键连接至能延长促胰岛素肽的活性持续时间的生物相容性材料。生物相容性材料选自下组：聚乙二醇、脂肪酸、胆固醇、白蛋白及其片段、白蛋白结合材料、特定氨基酸序列的重复单元的聚合物、抗体、抗体片段、FcRn 结合材料、体内结缔组织或其衍生物、核苷酸、纤连蛋白、转铁蛋白、糖类和聚合物（CN106559984A）。两项专利从技术角度上较为接近，但其保护范围不同，此外这 2 项专利技术还在实质审查中，后续发展有待跟进。

4.4.4 东阳光药业

广东东阳光药业有限公司成立于 2003 年 12 月 29 日，注册地位于东莞市松山湖科技产业园区。该公司是东阳光集团与欧美合作成立的合资企业，总投资

6000 万美元，目标是要严格按照欧美 GMP 标准建立一家制剂生产企业，使东阳光药业成为中国最早向欧美市场出口药物制剂产品的企业之一。2017 年 10 月 12 日广东东阳光药业提交了利拉鲁肽注射液的上市申请。



图 4-4-4. 东阳光药业股份有限公司利拉鲁肽专利技术主题布局图

东阳光药业在利拉鲁肽领域的专利布局有 3 项，其中利拉鲁肽第二层-制剂-质检 2 项，第一层-制剂制备-纯化 1 项；具体为，核磁共振氢谱测定利拉鲁肽侧链含量（CN108344760A）；用试剂盒检测刺激后细胞内 cAMP 水平变化，用多功能酶标仪进行读数测定，实现 GLP-1 类似物生物活性的检测（CN110452952A）；使用由钠盐溶液和有机溶剂组成的流动相 A 来纯化 GLP-1 产品，以提高提高 GLP-1 产品或 GLP-1 类似物主峰与杂质的分离度（CN111208242A）。

4. 4. 5 杭州中美华东制药

杭州中美华东制药有限公司的前身是创建于 1952 年的浙江制药厂，后更名为杭州制药二厂、杭州华东制药厂。1992 年在华东制药厂的基础上组建了杭州华东医药集团公司，目前已发展成为拥有一家上市公司、五家中外合资企业、若干家控股医药企业的集科、工、贸于一体的大型医药企业集团。集团有下属企业 20 余家，有员工 4300 多人。

2017 年 6 月 9 日，中美华东出资受让利拉鲁肽新药技术，转让价格为 8000 万元。利拉鲁肽为中美华东参股公司九源基因独立开发研究的新药，中美华东受让的利拉鲁肽新药技术标的为利拉鲁肽临床试验批件、相关专利及相关的研究资料 and 文件。同样该项技术受让也体现在专利中，目前中美华东关于利拉鲁肽的专利均由九源基因转让。今年 6 月 16 日中美华东医药在互动平台表示，公司糖尿病

领域重点产品利拉鲁肽注射液去年已启动 2 型糖尿病适应症多中心 III 期临床试验,目前正在开展中,预计 2020 年底有望完成。



图 4-4-5.中美华东制药有限公司利拉鲁肽专利技术主题布局图

中美华东在利拉鲁肽领域的专利布局有 4 项,包括第一层-制备方法-生物合成 1 项,第二层-制剂-注射剂-普通注射剂 2 项;第二层-制剂-质检 1 项;生物合成具体专利技术为,一种融合基因,所述的融合基因具有形如 A-B-C 结构的基因序列,其中 A 为伴侣蛋白基因,B 为编码包含酶切位点的连接肽的核苷酸序列,C 为编码 GLP-1 或其类似物的基因;所述融合基因中,A 部分的伴侣蛋白基因可选自 TrxA、DsbA、DsbC、Sumo、GST、Intein 等;B 部分的酶切位点连接肽可选自肠激酶、凝血酶、SUMO Protease 等;C 部分为编码 GLP-1 或其类似物的基因序列,所述的 GLP-1 或其类似物可选自 GLP-1 (7-37),GLP-1 (8-37),GLP-1 (9-37),GLP-1 (10-37),GLP-1 (11-37),GLP-1 (12-37),GLP-1 (13-37),GLP-1 (14-37),GLP-1 (15-37) 或 GLP-1 多肽类似物,由于融合蛋白的存在,目的蛋白以可溶性蛋白形式表达,表达量高(占菌体总蛋白 15% 以上,最高可达 50%)。融合蛋白的存在可以大大简化下游简化工艺。如 TrxA 融合蛋白很容易通过硫酸分级沉淀与其它蛋白分离。利用 EK 酶酶切,酶识别位点特异性高,酶活性高、反应时间短、反应条件温和,处理工艺简易。融合蛋白的存在,使得酶切后多肽与余下部分容易分离,简化了多肽的纯化工艺。通过等点沉淀的方法,一步从酶切液里面回收多肽,工艺简单、成本低(CN106434717A)。普通注射剂具体专利技术为,一种药物组合物,不含丙二醇,用氯化钠代替,并配合低浓度的表面活性剂以提高制剂的储存稳定性(CN103893744B)。还包括利

用木糖醇作为等渗调节剂替代丙二醇，并配合低浓度的表面活性剂，提高利拉鲁肽制剂的长期稳定性(CN107249620B)。制剂检测具体专利技术为，以细胞内 3'，5' -环腺苷酸(cAMP)水平的变化作为检测指标，采用 cAMP 依赖型蛋白激酶 A 活性分析法测定利拉鲁肽生物学活性 (CN103884846B)。

4.5 小结

诺和诺德拥有利拉鲁肽相关专利 131 项，专利申请呈现先增长后趋于稳定的态势，首件专利申请于 1997 年，其专利申请的第一高峰出现在 2005 年，第二高峰出现于 2017 年，诺和诺德十分重视专利布局情况，早在产品上市前即展开了十分完善的布局，2017 年核心专利到期，对此诺和诺德又开展了新一轮的专利布局。从地域分布来看，诺和诺德的专利地域布局十分广泛，遍及全球 38 个国家/地区和组织。其中布局最为密集的地区为欧洲和美国，其次为日本、中国、澳大利亚等地。从技术布局来看，诺和诺德专利布局十分完善，从核心结构-制备-制剂-制剂应用形成了较为完整的保护圈。

礼来公司拥有利拉鲁肽相关专利 20 项，专利申请先增长后趋于稳定，并于 2017 年后停止申请，首件专利申请于 2001 年，从地域布局来看，礼来公司利拉鲁肽相关专利布局广泛，遍及全球 25 个国家/地区和组织，礼来公司和诺和诺德公司在利拉鲁肽领域专利布局最为密集的地区高度重合。从技术布局来看 20 项专利均针对制剂应用，采用外围包绕的模式限制诺和诺德的发展。

赛诺菲公司拥有利拉鲁肽相关专利 12 项，利拉鲁肽上市于 2009 年，赛诺菲在利拉鲁肽的领域中的专利布局也同样起始于这一年，其同类产品利司那肽于 2013 上市，为营造更好市场环境，其针对利拉鲁肽的专利布局在 2012 年达到高峰。从地域布局来看，赛诺菲公司利拉鲁肽相关专利布局广泛，遍及全球 45 个国家/地区和组织。其中布局最为密集的地区为欧洲、美国、中国。从技术布局来看 12 项专利大多数均针对制剂应用，采用外围包绕+特定阻绝的模式限制诺和诺德的发展。

针对利拉鲁肽，珠海联邦布局有 2 项专利技术，分别涉及利拉鲁肽的第一层-制备方法-生物合成以及纯化；甘李药业布局有 2 项专利技术，针对方向为利拉

鲁肽的第一层-制备方法-生物合成和化学合成；韩美集团布局有 2 项技术，均针对利拉鲁肽的核心-生物修饰；东阳光药业布局有 3 项，其中利拉鲁肽第二层-制剂-质检 2 项，第一层-制剂制备-纯化 1 项；中美华东布局有 4 项，包括第一层-制备方法-生物合成 1 项，第二层-制剂-注射剂-普通注射剂 2 项；第二层-制剂-质检 1 项。

第五章 企业重点技术发展策略

5.1 专利布局

5.1.1 专利布局概述

专利布局是一种构建专利组合的顶层规划和指导思想，往往是全局性的战略考虑，在实际进行专利布局时，有全盘考虑的大布局，也有针对某产品、某项目的小布局，即具体的布局项目。分析他人的专利布局和做好自身的专利布局，已经成为专利工作的重要组成内容，在制定布局规划时，专利分析可以有助于从宏观层面了解专利技术发展脉络，技术热点和整个领域的专利布局竞争态势，从竞争层面可以分析竞争对手的布局特点和布局策略，从而有助于明确自身的布局方向。一般而言，专利布局主要包括专利的技术布局和地域布局，就技术布局而言，其以专利系统中的核心专利为中心，通过系统优化，构件更大的、法律赋予的排他权组合来降低外部专利拥有者可能构筑的障碍，使竞争对手无法利用专利回避进入市场，进而有效阻击竞争对手，占领该技术领域。

5.1.2 专利布局模式

专利布局是一个具有目的性的专利组合过程。其中专利组合形态包括技术标的组合、空间组合、时间组合、申请模式组合与不同技术领域组合。与专利组合相比，专利布局多了策略性与目的性，即专利组合是“专利的集合”，而专利布局是“目的性专利的集合”。瑞典的 Ove Granstrand 教授指出专利布局策略（Patene Stratege）有很多形式，包括以下 6 种专利布局模式：

（1）特定的阻绝与回避设计

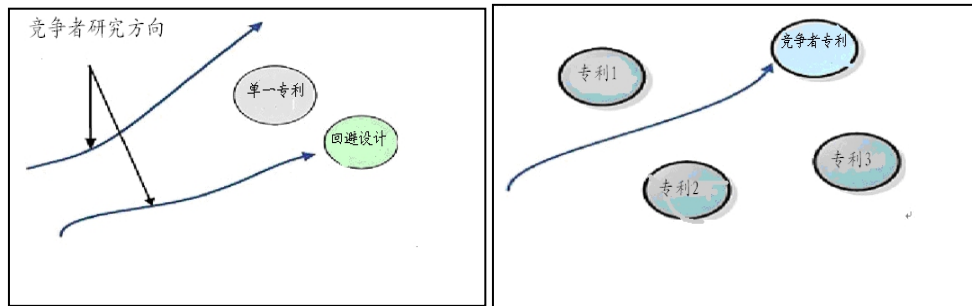


图 5-2-1.阻绝与回避设计模式示意图

采用一个或数个专利来保护特定领域内的某项技术，该专利布局模式并不足以形成专利组合，竞争对手会采用规避设计或专利无效进行处理这种专利布局。针对利拉鲁肽，赛诺菲公司即采取了这种布局方式。

(2) 策略型专利布局

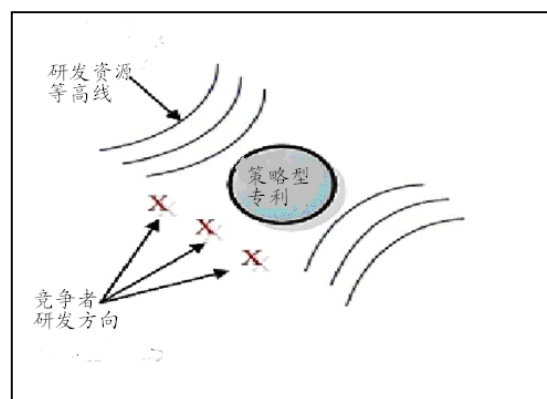


图 5-2-2.策略型布局示意图

这种布局方式是通过掌握特定领域内的关键技术，并以该关键技术进行专利申请，从而形成核心专利或源头专利的布局方式。这种专利布局是针对技术开创者为后续技术开发者设置路障式的专利布局。策略型布局的优点是申请与维护的成本较低，但缺点是给竞争者绕过己方所设置的路障留下了一定的空间，竞争对手有机会通过回避设计突破障碍，而且在己方专利的启发下，竞争者研发成本较低。因此，只有当技术解决方案是实现某一技术主题目标所必需的，竞争者又很难绕开它，回避设计必需投入大量的人力财力时，才适应用这种模式。

(3) 专利地雷式布局

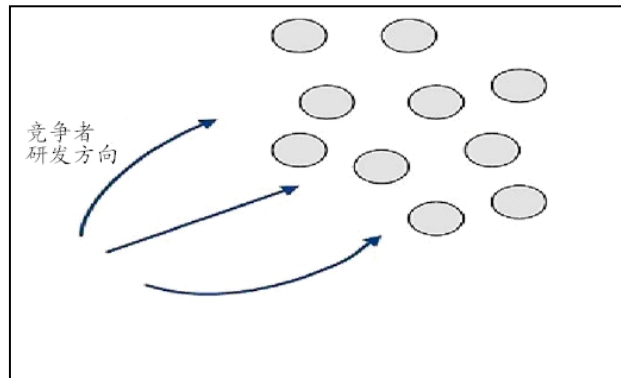


图 5-2-3. 专利地雷式布局示意图

采用这种布局，通过充分的专利挖掘，往往可以获得大量的专利，从而围绕某一主题形成牢固的专利网，因而能够有效的保护自己的技术，形成具有一定恐吓力的专利丛林或专利地雷区，阻止竞争对手进入。竞争对手一旦进入，还可以通过专利诉讼等方式将其赶出保护区。但是，这种布局模式的缺点是需要大量的资金以及研发人力的配合，投入成本高。

（4）专利围墙布局

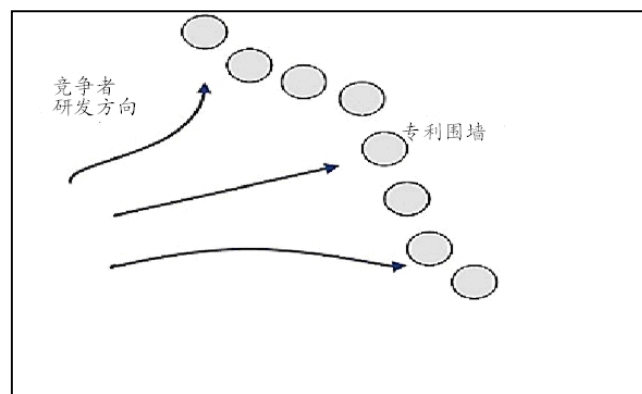


图 5-2-4. 专利围墙布局示意图

当围绕某一技术主题有多种不同的技术解决方案，每种方案都能够达到类似的功能和效果时，就可以使用这种布局模式形成专利围墙，以防止竞争对手有任何的方向可以进行回避。

采用专利围墙布局可以有效抵制竞争者侵入自己的技术领域，不给竞争对手进行规避设计和寻找替代方案的空间。

（5）包绕式专利布局

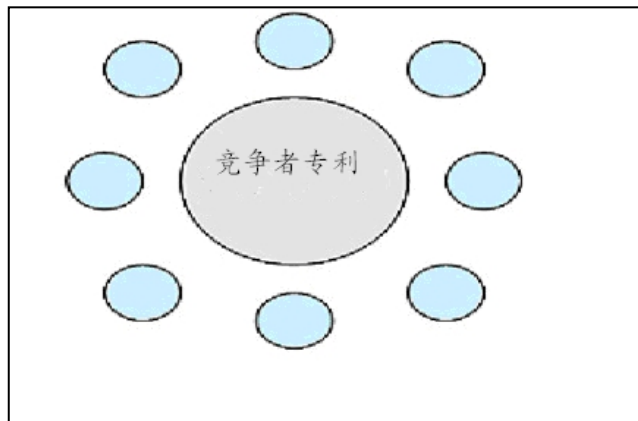


图 5-2-5.包绕式专利布局示意图

在核心专利由竞争对手掌握的情况下，围绕核心专利设置若干小专利，将核心专利包围起来，即可形成一个牢固的包围圈，这些小专利的技术含量虽然无法与核心专利相比，但其组合却可以阻止竞争对手的重要专利进行有效的商业使用，给竞争对手造成很大的麻烦。

通过以各种不同的应用包围基础专利或核心专利，就可能使得基础专利或核心专利的价值大打折扣，这样就具有了与拥有基础专利或核心专利的竞争对手进行交叉许可谈判的筹码，在专利许可谈判中占据有利地位。在利拉鲁肽的领域，礼来公司即采用了这种布局方式，以期对诺和诺德造成影响。

（6）组合式专利布局

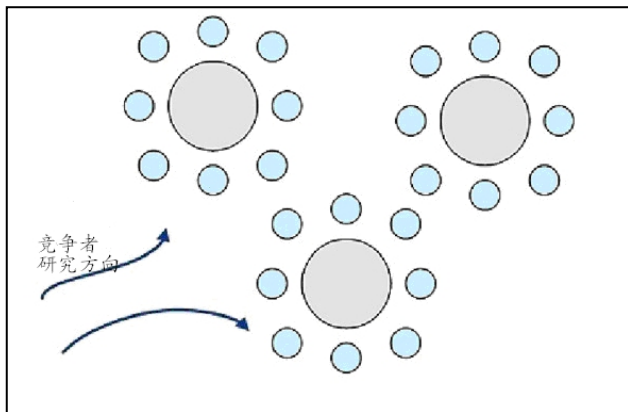


图 5-2-6.组合式专利布局示意图

在特定技术领域拥有一个或者一个以上的核心专利时，围绕这些核心专利周围设置许多小专利，形成一个由核心专利和外围专利构成的专利网，从而提高竞

争对手规避设计难度，并形成自己的技术壁垒，使竞争对手无法突围，与此同时，也降低了竞争对手围绕本方核心专利作包围式专利布局的风险。

采用这种布局方式时，应尽量采取核心专利和外围专利同时申请的策略，以避免给竞争对手留下外围技术布局的时间和空间。为了使得核心技术相关信息不被公开，延迟竞争对手获取核心技术相关信息的时间，也可以采用先申请外围专利，后申请核心专利的次序，这样可以将核心专利保护期限的起算点向后推移，延长专利保护时间。

5.2 专利运营方案

专利运营指企业为获得与保持市场竞争优势，运营专利制度提供的专利保护手段及专利信息，谋求获取最佳经济效益的总体性谋划。企业利用专利法律法规及相关的知识产权法律规定结合自身技术创新而进行的利用专利实现经营目标的概念，在国内处于探索运用阶段，但专利运营的目标则是指明企业利用技术确权而进行的一系列经营活动；竞争是企业经营的原动力，其中起关键作用的就是技术，具体表现为获得新技术和利用新技术方面的竞争，而专利实质上是一种权利化的技术。在企业经济活动中，依法利用专利并将其与企业经营战略结合起来，形成企业专利战略，而实施和推进专利战略则可以视为专利运营过程。专利运营是企业综合运用专利制度赢取市场竞争的有效手段。大多数的企业还没有形成具体专利运营的概念和制度，企业可依据专利运营指南制定适合自身的管理制度。



图 5-3. 专利运营系统图

专利可以为企业带来多方面的竞争优势，除了获得专利许可费，利于产品宣传推广等，更重要的是，一旦遇到不可避免的知识产权纠纷，它可以兼具盾牌和利器的双重作用。企业可通过与对方互相提供专利许可，以平息专利纠纷及减少

许可费用，或者用自己的专利来限制对方的市场，以促进和解。企业一旦卷入旷日持久的国际法律大战，往往容易造成两败俱伤。所以，理性的企业一般都会适可而止，选择和解，而且大企业之间一般都是以交叉许可的方式维护各自商业利益的平衡。

基于本报告中的分析成果，可以对基础专利、核心专利、外围专利等进行分类，从而更好地把握和应用对产品的专利保护策略。对专利或专利组合进行价值评级，评级结果可作为后续资产处置、管理保护或发明人奖励等的依据，同时结合本企业的产品、技术和财务等规划，对专利资产予以有效的利用、合理地处置，分类形成专利维护、转让、许可、失效等有针对性的管理与处置措施，从而使企业资本得到最大化有效利用。

同时，需要清楚看到两点：第一，交叉许可的前提是本身要有足够多的交换资本。相当的专利数量、合理的专利布局，是态度强硬的底气的来源。一个企业在国际贸易中避免被对手利用知识产权打击的方法就是自己拥有知识产权。第二，交叉许可的筹码是寻找对手软肋进行针锋相对的反击，固然和解可以将损失降到最低，但是态度强硬的反击是显示自身实力、获得和解筹码的重要手段。在拥有合理专利布局的前提下，一旦竞争对手在某个国家指控己方侵权，自己可以尝试在其他国家或者其他专利上反击竞争对手。这就是所谓企业竞争中利用知识产权的“围魏救赵”，逼迫对手走上谈判桌和解。另外，对于被指控侵权的涉案专利，可以灵活运用无效专利的策略，以避免侵权，但无效的成本也需要综合考虑。

专利诉讼是专利权人运用专利权与主要市场对手进行竞争的有效方式，是专利主体对抗博弈的重要体现，在专利侵权诉讼过程中扮演攻击发起者角色的企业，通常是行业的先进入者。具有同等话语权的企业在面对侵权纠纷官司时，通常会采用应诉结合反诉的方式予以回应，相对弱势的企业往往会采用付费和解的方式消除不良影响，或者在技术引进过程中为专利许可买单，因此从反诉的响应时间和证据收集的数量，也可以看出企业日常知识产权布局的积累。

另一方面，从企业融资、投资需求出发，以专利资产为基础开展质押融资、投资入股等等，实现专利资本化。根据企业发展的资金需求，分析企业专利质押的融资成本和当地专利质押融资的相关扶持政策，确定企业是否采用专利进行质押融资，并基于专利分类评级的梳理结果，合理选择专利包，从企业整体的生产

经营策略出发，选择具有市场前景的优质专利技术，可以采取专利权作价入股的方式，投资成立新的企业实体，以引入所需的相关产业资源，加速技术熟化和产品开发。同时，围绕实施专利导航分析确定的专利运营方案及企业发展规划，企业还要保证配套投入相关的人力、财力资源，以完善知识产权管理流程和制度，提供与相关发展规划和运营方案相匹配的资源保障。

第六章 结论

全球利拉鲁肽技术领域申请的相关专利总计约 620 项。自 1997 年申请第一项专利技术起，整体专利申请呈现稳步上升的趋势。整个上升过程中出现相对较为显著的 3 个高峰，分别为 2005 年 20 项、2012 年 47 项、2017 年 69 项，其中 2005 年前主要是以诺和诺德为主的专利布局期，2012 年利拉鲁肽全面上市，加入该领域的申请人显著增加，专利数量也随之增长，2017 年利拉鲁肽核心专利到期，再次引发专利布局热潮。利拉鲁肽相关专利的布局热点区域为美国、欧洲、中国、日本、澳大利亚、加拿大、韩国等地。

利拉鲁肽相关专利数量排名前十位的主要竞争对手有诺和诺德、深圳翰宇药业、礼来、赛诺菲、江苏诺泰奥赛诺生物制药、INTARCIA THERAPEUTICS、SUN PHARMA、zealand pharma、Rani Therapeutics LLC、深圳市健元医药。其中诺和诺德拥有利拉鲁肽相关专利 131 项，占整体行业专利数量的 21%，专利地域布局十分广泛，从技术角度出发诺和诺德专利布局十分完善，从核心结构-制备-制剂-制剂应用形成了较为完整的保护圈。礼来公司和戴诺菲公司分别拥有利拉鲁肽相关专利 20 项、12 项；两者为诺和诺德的主要竞争对手，分别拥有利拉鲁肽类似药物杜拉鲁肽和利司那肽，其在利拉鲁肽上的专利布局目的均为限制诺和诺德的市场发展，其中礼来公司的布局起步较早于 2001 年，赛诺菲在利拉鲁肽上市后也开始针对性布局，从地域布局角度出发，两家公司专利布局密集区域和诺和诺德高度重合。从技术角度分析，礼来公司采用的模式为外围包绕式，赛诺菲采用的模式为外围包绕+特定阻绝式。在专利数量排名前十位的竞争者中有三位来自中国，分别为深圳翰宇、江苏诺泰奥赛诺、深圳市健元医药，为化学合成。此外在专利数量排名前十的竞争者中 Rani Therapeutics LLC 十分值得关注，该公司拥有产品 Rani 药丸，是一款可吞咽的口服注射剂，可实现药物缓释，其在利拉鲁肽相关领域的专利布局也均针对口服制剂。

利拉鲁肽相关技术分布由多到少分别为制剂、联合用药、治疗疾病、合成、结构/修饰、纯化、给药方法。其中制剂主要为注射制剂，注射剂制剂中缓释制剂为近几年的发展方向，此外口服制剂因为其便利性近年来也倍受关注。

在普通注射剂中，关注度最高的为注射制剂的稳定性，关注度相对较低的技术问题有：缓释、减少沉积、降低成本、提高制剂粘度。在缓释注射剂中关注度最高的技术问题为：缓释、均一、稳定性高；关注度相对较低的技术问题为：减少突释、载药量高、低粘度、有机残留少、异物感小、副作用小。从不同缓释制剂的剂型出发，布局热点为微球制剂和脂质体制剂，凝胶制剂和其他关注度相对较低。在生物合成中，融合肽为关注度最高，载体蛋白、前导肽/信号肽、启动子、分子伴侣等关注度相对较低。在利拉鲁肽制剂质检中，目前主要技术手段有多功能酶标仪、高效液相色谱-电喷雾、高效液相色谱、核磁共振氢谱、细胞+荧光标记；针对的检测目标包括：cAMP 水平变化、GLP-1 受体结合、短缺肽以及异构体、侧链含量、游离棕榈酸含量。

结合现有专利技术分布情况以及技术方案和实际情况，针对现阶段，现提出如下挖掘优化方向为：普通注射剂、缓释注射剂、生物合成、联合用药、给药方法。

