



品源知识产权
BEYOND ATTORNEYS AT LAW

降糖生物药新靶点 专利导航分析报告

我方案号：北京 2022-2625

委托单位：通化东宝药业股份有限公司

委托日期：2022 年 3 月

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	1
1.2 研究对象和方法	1
1.2.1 技术分解表	1
1.2.2 专利检索	2
1.3 项目目的及分析方法	4
1.4 相关事项约定	5
1.4.1 专利申请时间说明	5
1.4.2 专利申请人名称约定	5
第二章 重点产品核心技术分析	7
2.1 申请趋势	7
2.2 主要申请人	8
2.2.1 索马鲁肽	8
2.2.2 icodec 胰岛素	9
2.3 专利技术分布	10
2.3.1 索马鲁肽	10
2.3.2 icodec 胰岛素	12
2.4 小结	12
第三章 竞争对手分析	14
3.1 诺和诺德	14

3.1.1 索玛鲁肽	14
3.1.2 icodec 胰岛素	17
3.2 珠海冀百康	18
3.2.1 索玛鲁肽	19
3.2.2 icodec 胰岛素	19
3.3 赛诺菲	19
3.4 珠海联邦	21
3.5 九源	21
3.6 东阳光药业	22
3.7 奥孟亚股份有限公司 (ANYA)	23
3.8 小结	23
第四章 重点产品侵权风险分析	25
4.1 索马鲁肽专利预警分析	25
4.1.1 核心专利预警	25
4.1.2 外围有效专利预警	26
4.2 ICODEC 专利预警分析	45
4.2.1 核心	45
4.2.2 制备	46
4.2.3 制剂	49
4.2.4 联合用药	55
4.2.5 检测	56
第五章 重点产品开发策略分析	57

5.1 专利布局策略分析.....	57
5.1.1 专利布局基础策略.....	57
5.1.2 专利布局前瞻性策略.....	60
5.2 专利运营策略分析.....	61
第六章 结论.....	64

第一章 绪论

1.1 项目背景

自 1920 年人类尝试使用动物胰岛素治疗糖尿病以来，百年间，全球一共出现了 9 大类糖尿病治疗药物，分别为双胍类、胰岛素类，也有磺脲类、糖苷酶抑制剂类、噻唑烷二酮类(TZDs)、格列奈类、GLP-1 类、DPP-IV 抑制剂类和 SGLT-2 抑制剂类，多靶点联用亦是降糖药研究的主流趋势。

索玛鲁肽是由糖尿病巨头诺和诺德开发的第二代 GLP-1（胰高血糖素样肽-1）类似物，是继艾塞那肽、利拉鲁肽、阿比鲁肽、度拉糖肽、利司那肽、贝那鲁肽（中国批准）之后，全球第 7 个上市的 GLP-1 受体激动剂，也是全球第三款长效 GLP-1 周制剂。索玛鲁肽以葡萄糖浓度依赖性机制促胰岛素分泌并抑制胰高血糖素分泌，可使 2 型糖尿病患者血糖水平大幅改善。并且，由于是促进身体自行分解血糖，很少会出现像其他降糖药那样导致患者低血糖的情况。同时，索玛鲁肽还能够通过降低食欲和减少食物摄入量，诱导减肥。

2021 年 4 月 29 日，中国正式批准索马鲁肽注射液（0.5mg、1mg 预充注射笔，中文商品名：诺和泰）上市，辅助饮食和运动以改善 2 型糖尿病患者的血糖控制。

Icodec 由诺和诺德（Novo Nordisk）研发，通过修饰胰岛素分子，稳定且可逆地结合白蛋白，可以形成“循环存储库”，半衰期长达 196 小时，持续稳定地释放胰岛素，从而满足患者一整周的基础胰岛素需求。由于采取了浓缩配方，icodec 一次注射剂量相当于一周内每天注射甘精胰岛素 U100。药代动力学和药效学试验数据显示，在不同注射剂量下，icodec 在一周内的降血糖程度都较为稳定。

1.2 研究对象和方法

1.2.1 技术分解表

表 1-2-1. 索马鲁肽-icodec 胰岛素相关专利技术分解表

索马鲁肽-icodec		
核心		
修饰		
索马鲁肽制备	合成	化学合成
		生物合成
		侧链合成
	纯化	纯化
	装置	装置
产品	制剂	普通制剂
		缓释制剂
		外观
	产品检测	
	装置	
应用	治疗疾病	
	给药方法	
	联合用药	

表 1-2-1.索马鲁肽-icodec 胰岛素相关专利技术分解表

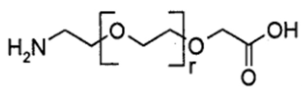
1.2.2 专利检索

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，在中国进行专利检索。专利整体数据采用关键词与分类号进行组合式检索，具体检索要素列表如下所示：

技术要素	索马鲁肽
中文关键词	索马鲁肽 or 索玛鲁肽 or 司美鲁肽 or 司美格鲁肽 OR glp-1 OR glp-1 OR 胰高血糖素样肽-1 OR 胰高血糖素样肽 1
英文关键词	semaglutide or Rybelsus or Ozempic OR glucagon-like peptide-1 OR GIP analogues
结构	H-His7-Aib8-Glu9-Gly10-Thr11-Phe12-Thr13-Ser14-Asp15-Val16-Ser17-Ser18-Tyr19-Leu20-Glu21-Gly22-Gln23-Ala24-Ala25-Lys26(AEEA-AEEA-γ-Glu-Octadecanedioic Acid)-Glu27-Phe28-Ile29-Ala30-Trp31-Leu32-Val33-Arg34-Gly35-Arg36-Gly37-OH
侧链	AEEAc-AEEAc-r-Glu-17-Octadecanedioic Acid AEEAc-AEEAc-r-Glu-17-carboxy-1-oxoheptadecyl AEEAc-AEEAc-r-Glu-17-carboxyheptadecanoyl AEEA-AEEA: 17-Amino-10-oxo-3,6,12,15-tetraoxa-9-azaheptadecanoic acid AEEA: 2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙酸
原研公司	"Novo Nordisk" or 诺和诺德 or 诺沃挪第克公司
IPC	C07K14/605、A61K 38/00、A61K38/26、A61K38/28、A61P 3/00、A61P3/10、A61P3/04

表 1-2-1. 索马鲁肽专利检索策略表

表 1-2-2. Icodec 胰岛素专利检索策略表

技术要素	icodec
中文关键词	依柯胰岛素 or 胰岛素类似物 or 长效胰岛素
英文关键词	icodec or insulin analogues
结构	GIVEQCCTSIQSLENYCN FVNQHLCGSHLVEALHLVCGERGFHYTPK 
侧链	20个C的脂肪族二酸-γGlu-OEG-OEG, 20个C的脂肪族二酸: 二十烷二酸 or 二十烷二酰 or Eicosandioic acid or Aliphatic Diacid or Eicosanoid or 花生酸 OEG: 
原研公司	"Novo Nordisk" or 诺和诺德 or 诺沃诺第克公司
IPC	A61K 38/00、A61K38/28、A61P 3/00、A61P3/10、A61P3/04、A61P3/10

1.3 项目目的及分析方法

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、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。

1.4 相关事项约定

1.4.1 专利申请时间说明

由于下列多种原因，通常都会存在 2021、2022 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以及项目委托方在国内、外竞争对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。

1.4.2 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。

合并	申请人
诺和诺德	诺和诺德股份有限公司
	NOVO NORDISK A/S
	丹麥商諾佛 德迪克股份有限公司
	KRKA, D.D., NOVO MESTO
	诺和诺德公司
	诺沃—诺迪斯克有限公司
赛诺菲	赛诺菲
	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
	法商賽諾菲公司
	赛诺菲—安万特德国有限公司
	SANOFI
	賽諾菲公司
勃林格殷格翰	勃林格殷格翰国际有限公司
	百靈佳殷格翰國際股份有限公司
	Boehringer-Ingelheim

第二章 重点产品核心技术分析

本章主要从整体出发，分析重点技术索马鲁肽和 icodec 胰岛素中国有效-审中相关专利的分布情况。

2.1 申请趋势

为了解中国索马鲁肽和 icodec 胰岛素有效审中专利时间分布,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:

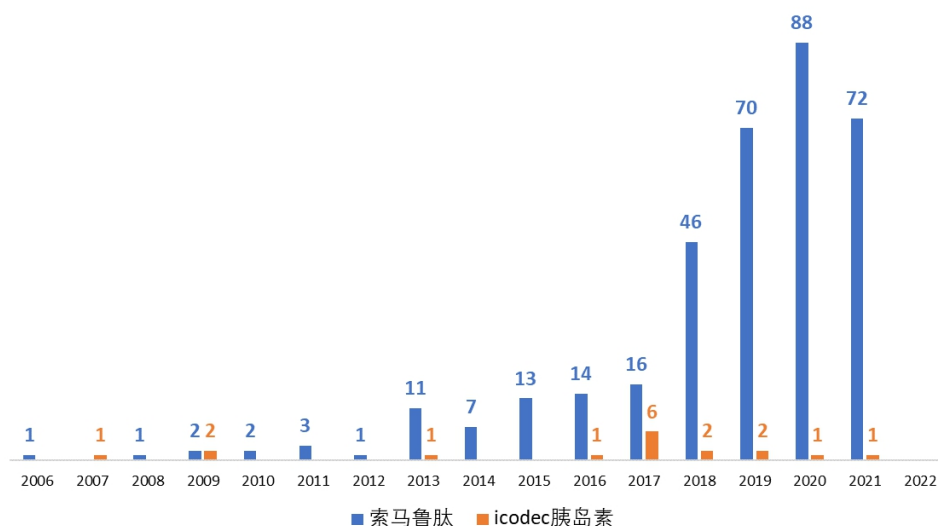


图 2-1-1.中国索马鲁肽-icodec 胰岛素有效审中专利申请时间分布

如上图所示：首先从数量看，索马鲁肽的中国有效审中专利数量显著高于 icodec 胰岛素，这是由两种药品目前的市场决定的。2021 年 04 月，中国国家药品监督管理局（NMPA）批准诺和泰®（semaglutide，司美格鲁肽注射液，曾经暂用名：索马鲁肽，英文商品名：Ozempic），用于治疗 2 型糖尿病（T2D）患者，改善血糖控制。而 icodec 胰岛素目前还未在中国上市。索马鲁肽的有效-审中专利最早申请于 2006 年，是针对其核心结构的，将于 2026 年到期，其次关于索马鲁肽的多数有效审中专利申请集中在 2018-2021 年之间；针对 icodec 胰岛素的有效审中专利集中于 2017 年，目前整体数量不多。

2.2 主要申请人

为了解中国索马鲁肽和 icodec 胰岛素有效审中专利的主要申请人,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,具体如图 2-2-1 所示。

2.2.1 索马鲁肽

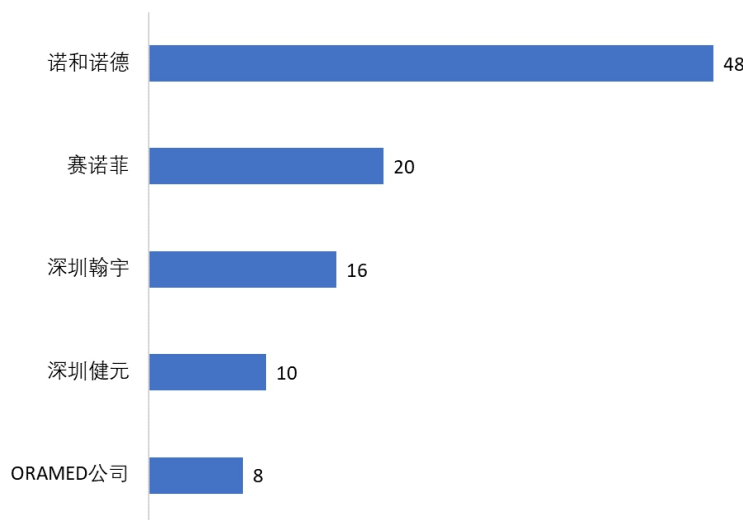


图 2-2-1.中国索马鲁肽有效审中专利申请人分布

如上图所示:中国索马鲁肽有效审中专利申请人排名前 5 位的是:诺和诺德、赛诺菲、深圳翰宇、深圳健元、ORAMED 公司。诺和诺德为索马鲁肽的原研厂家,赛诺菲是在糖尿病领域和诺和诺德分庭抗礼的重要竞争对手;关于其专利实际情况在 3.1.1 和 3.3 章节重点分析。深圳翰宇、深圳健元均为中国本土企业。

深圳翰宇在索马鲁肽领域持有有效和审中专利 16 件,多数分布于索马鲁肽制备的合成和纯化分支,合成不同于原研厂家,深圳翰宇采用的为化学合成,纯化技术涉及冻干脱盐、阴离子交换、双水相萃取;其次分布于索马鲁肽制剂,均为缓释制剂。

深圳健元在索马鲁肽领域持有有效和审中专利 10 件,所述专利分布于索马鲁肽制备合成分支,同样采用的为化学合成的方法,纯化技术采用色谱法;其次为产品检测,具体为索玛鲁肽的超高效液相色谱分析。

ORAMED 公司为以色列知名医药公司,总部位于以色列耶路撒冷。由于公司基于世界著名的哈达萨大学医疗中心建成,拥有 30 年以上的糖尿病研究作支撑。在索马鲁肽领域持有有效和审中专利 8 件,均分布于应用,包括治疗疾病和

联合用药两个方向，治疗疾病为非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、肝性脂肪变性及其后遗症和降低其发生率的口服药物组合物；联合用药为索马鲁肽和 Bowman-Birk 抑制剂(BBI)的联合用药。

2.2.2 icodec 胰岛素

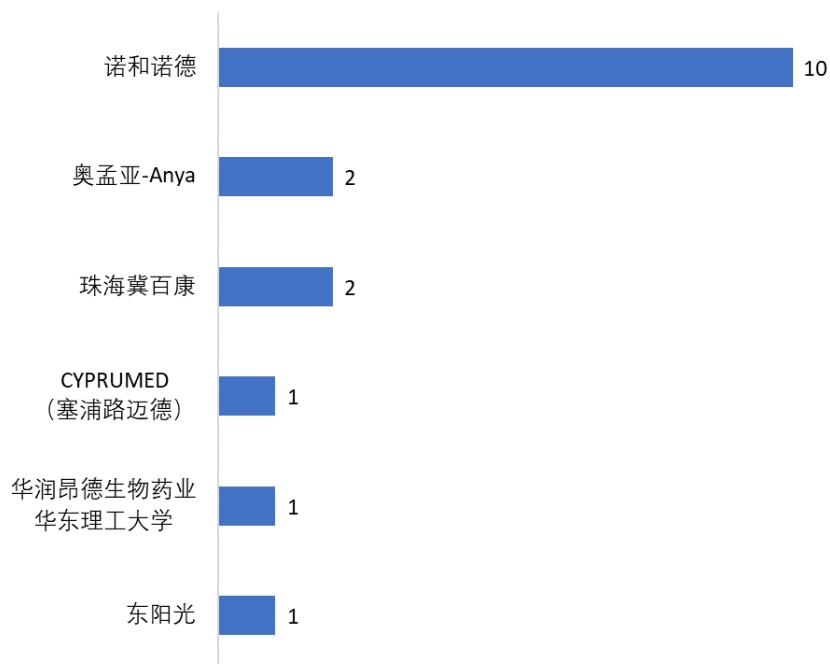


图 2-2-2.中国 icodec 胰岛素有效审中专利申请人分布

如上图所示：中国 icodec 胰岛素有效审中专利申请人共 6 位，具体为：东阳光、华润昂德生物药业-华东理工大学，CYPRUMED（塞浦路迈德）、珠海冀百康、奥孟亚-Any a、诺和诺德；其中具体的专利技术在 4.3 章节分析。在 6 位申请人中，诺和诺德为原研企业；奥孟亚股份有限公司（Any a）是一家创新的私营制药公司，成立于台湾台北；珠海冀百康、东阳光、华润昂德生物药业-华东理工大学均为中国本土申请人，其中华润昂德生物药业-华东理工大学为联合申请。CYPRUMED（塞浦路迈德）为奥地利公司。

2.3 专利技术分布

2.3.1 索马鲁肽

为了解索马鲁肽中国有效审中专利技术分布，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：

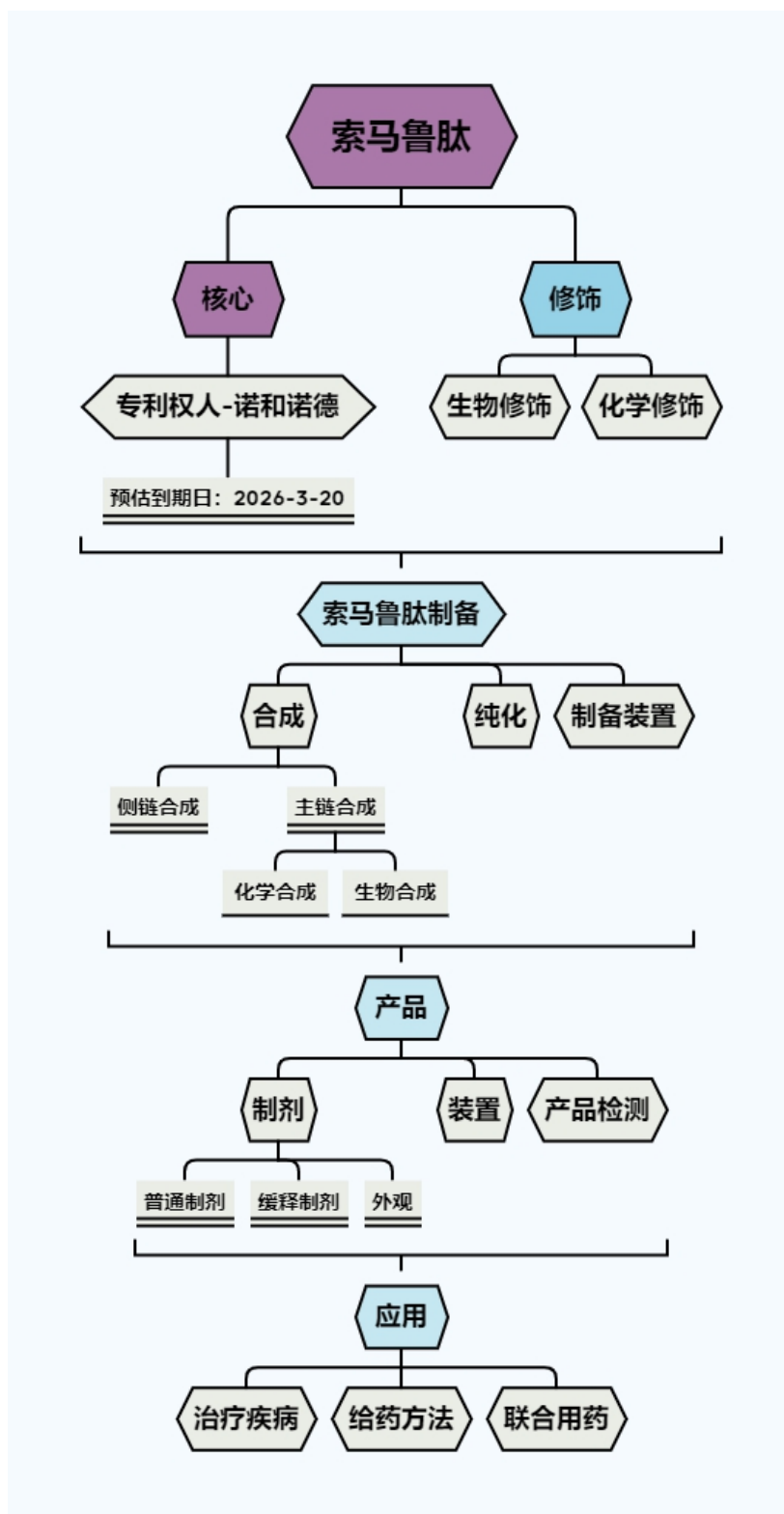


图 2-3-1.索马鲁肽中国有效-审中专利技术分布

中国索马鲁肽有效-审中专利 347 件，技术分布分为 4 个层级，第一层级为索马鲁肽结构核心专利，以及在核心技术上的修饰，其中核心专利 1 件，修饰专利 23 件，分为生物修饰 17 件和化学修饰 6 件。第二层级为索马鲁肽制备，总计 115 件，具体为合成 99 件、纯化 14 件、以及制备装置 2 件，合成分为化学合成

71 件和生物合成 14 件、测量合成 14 件；第三层级为索马鲁肽制剂，具体为制剂 81 件、装置 1 件、产品检测 4 件；制剂包括普通制剂 41 件、缓释制剂 39 件、外观 1 件；第四次层级为索马鲁肽产品，具体为治疗疾病 14 件、给药方法 6 件、联合用药 102 件。

2.3.2 icodec 胰岛素

为了解 icodec 胰岛素中国有效审中专利技术分布,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:

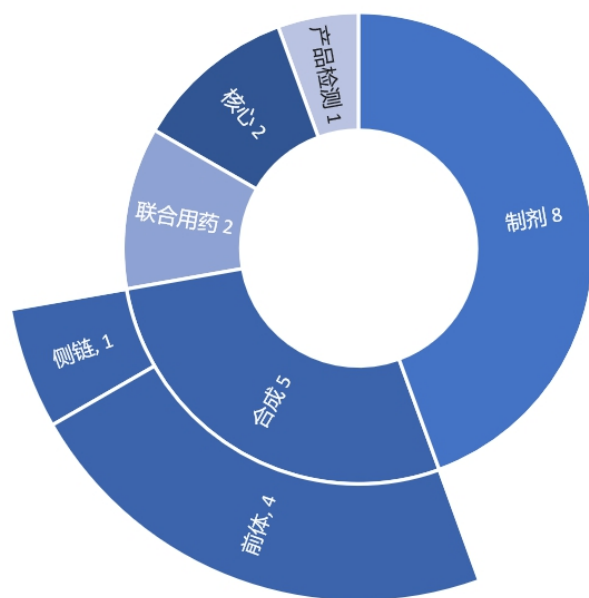


图 2-3-2.icodec 胰岛素中国有效-审中专利技术分布

中国 icodec 胰岛素有效审中专利 17 件,技术分布为核心 2 件; icodec 胰岛素合成 5 件,具体包括前体 4 件和侧链 1 件; icodec 胰岛素制剂 8 件; icodec 胰岛素联合用药 2 件; icodec 胰岛素产品检测 1 件。

2.4 小结

索马鲁肽的中国有效审中专利数量显著高于 icodec 胰岛素,这是由两种药品目前的市场决定的。索马鲁肽的有效-审中专利最早申请于 2006 年,是针对其核心结构的,将于 2026 年到期,其次关于索马鲁肽的多数有效审中专利申请集中

在 2018-2021 年之间；针对 icodec 胰岛素的有效审中专利集中于 2017 年，目前整体数量不多。

中国索马鲁肽有效审中专利申请人排名前 5 位的是：诺和诺德、赛诺菲、深圳翰宇、深圳健元、ORAMED 公司。诺和诺德为索马鲁肽的原研厂家，赛诺菲是在糖尿病领域和诺和诺德分庭抗礼的重要竞争对手；深圳翰宇、深圳健元均为中国本土企业、ORAMED 公司为以色列医药公司。中国 icodec 胰岛素有效审中专利申请人共 6 位，具体为：东阳光、华润昂德生物药业-华东理工大学，CYPRUMED（塞浦路迈德）、珠海冀百康、奥孟亚-Anyar、诺和诺德。

中国索马鲁肽有效-审中专利 347 件，技术分布分为 4 个层级，第一层级为索马鲁肽结构核心专利，以及在核心技术上的修饰；第二层级为索马鲁肽制备分为合成、纯化、以及制备装置；第三层级为索马鲁肽制剂，分为制剂、装置、产品检测；第四次层级为索马鲁肽产品，分为治疗疾病、给药方法、联合用药。

中国 icodec 胰岛素有效审中专利 17 件，技术分布为核心、icodec 胰岛素合成、icodec 胰岛素制剂、icodec 胰岛素联合用药、icodec 胰岛素产品检测。

第三章 竞争对手分析

3.1 诺和诺德

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。

3.1.1 索玛鲁肽

为了解诺和诺德公司关于在索玛鲁肽有效-审中专利时间分布，对其相关专利按申请年份进行统计，从而得到索玛鲁肽有效-审中专利布局发展趋势图，同时申请年份关联不同分支，具体如下。

	2006年	2008年	2011年	2013年	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年	2020年	2021年
核心	1										
修饰									1		
生物修饰									1		
应用		1			2		1	6	2	6	4
给药方法								2		1	
联合用药		1			2			4	1	3	2
治疗疾病							1		1	2	2
制剂			1	2		2		2	6	4	7
缓释制剂						1					
普通制剂			1	2		1		2	6	4	7
总计	1	1	1	2	2	2	1	8	9	10	11

图 3-1-1. 索玛鲁肽有效-审中专利布局发展趋势图

如上图所示，首先上图中最后一行总计，统计每年度有效-审中专利的申请趋势，随着时间的推移，有效-审中专利布局数量越来越多，其次结合分支发现，

最先布局的为专利，之后为应用-联合用药和制剂-普通制剂。近年来的有效布局相对集中在普通制剂。

从市场保护的角度，诺和诺德在中国的专利布局显然策略明显；核心专利为基础，重点布局制剂和应用；核心专利保护索马鲁肽的结构式，预估到期日为2026年3月20日；但就产品而言，核心专利的到期并不代表产品的保护也同样到期。在制剂和应用中，诺和诺德布局了大量的专利，多角度保护索马鲁肽产品；在此值得注意的是，诺和诺德并没有在制备方法这一分支中有过多投入，在侵权判定的取证中，制备方法取证难度较大，显然诺和诺德考虑到这点，转而将更多的精力投入到制剂成分和应用的保护中；竞争对手的产品一旦上市，会公开其所有成分，包括其适应症，这些取证容易，并且市场威慑较大。下文我们整理诺和诺德与索马鲁肽相关所有的有效和审中专利，并开展分析，明确其布局点以及专利发明点。

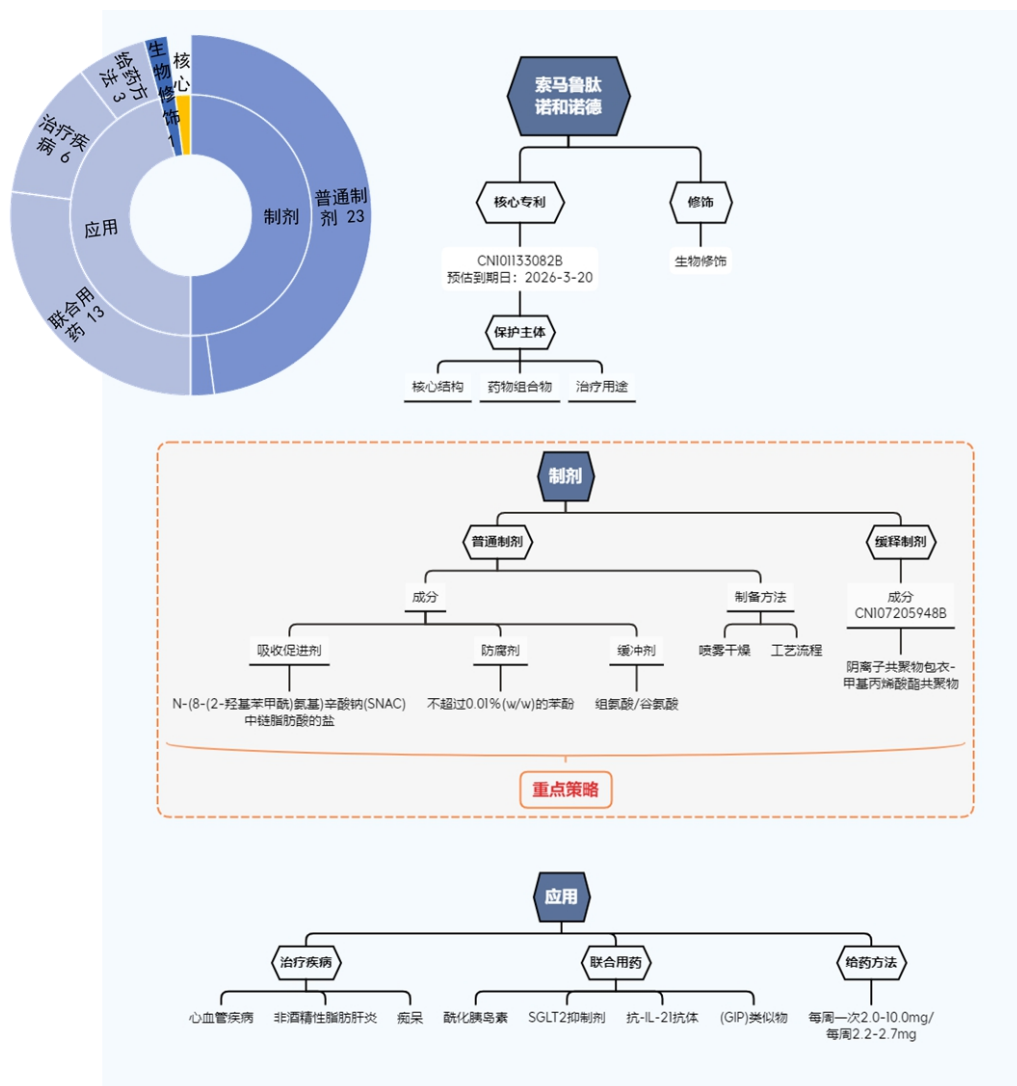


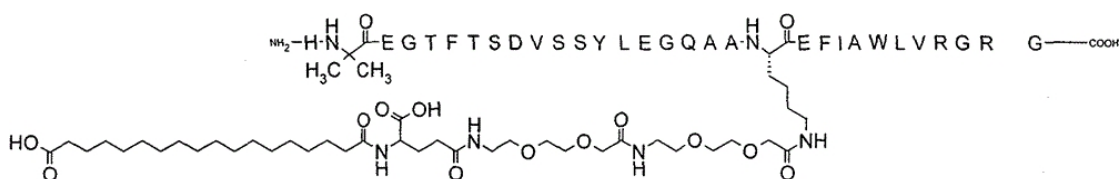
图 3-1-2. 诺和诺德索马鲁肽有效审中专利分布图

如上图所示，整体看针对索马鲁肽，诺和诺德在中国地区的有效专利布局分布在核心、制剂、应用三个层级，结合左上角的数量分布，明显可知多数有效专利分布在制剂和应用两个层级。制剂中更多有效布局分布在普通制剂，也是索马鲁肽产品在市场销售中的剂型，此外在制剂分支中诺和诺德还布局了缓释制剂。应用中，诺和诺德的有效布局分支包括：治疗疾病、联合用药、给药方法。

核心

CN101133082B，针对索马鲁肽核心结构，权利要求如下：

1. 化合物，所述的化合物为



N-ε²⁶-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-羧基十七烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基)[Aib8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽。

2. 一种药物组合物，所述的药物组合物包含根据权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐和可药用赋形剂。

3. 根据权利要求 1 的化合物在制备药物中的用途。

4. 根据权利要求 1 的化合物的用途，其中所述的化合物用于制备治疗或预防高血糖症、2 型糖尿病、葡萄糖耐量降低、1 型糖尿病、肥胖症、高血压、X 综合征、血脂障碍、认知障碍、动脉粥样硬化、心肌梗塞、冠心病和其它心血管疾病、中风、炎性肠综合征、消化不良和胃溃疡的药物。

5. 根据权利要求 1 的化合物的用途，其中所述的化合物用于制备延缓或预防 2 型糖尿病发展的药物。

6. 根据权利要求 1 的化合物的用途，其中所述的化合物用于制备减少食物摄取、减少β-细胞凋亡、增加β-细胞功能和β-细胞量和/或恢复β-细胞的葡萄糖敏感性的药物。

值得注意的是，该专利于 2022 年 8 月 24 日下发的口审结果为全部无效。

制剂：

普通制剂

成分：包括吸收促进剂 N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸钠(SNAC) (CN105963685B、CN104203266B、CN107812181A、TW201945025A、CN111683676A、TW202015722A、CN112153979A、HK40034270A、HK40039302A、WO2021219710A1)、防腐剂不超过 0.01%(w/w)的苯酚 (TW201912147A、CN111050750A、HK40019699A、WO2021144477A1)、缓冲剂组氨酸/谷氨酸 (CN112912100A、WO2021144476A1、TW202140062A、HK40050996A)。吸收促进剂中链脂肪酸的盐 (CN107205949A)

制备方法：包括工艺流程 (WO2021105393A1、WO2021123228A1)，喷雾干燥 (CN113194929A、CN113631251A)。

缓释制剂

成分：阴离子共聚物包衣-甲基丙烯酸酯共聚物 (CN107205948B)

应用：

治疗疾病：包括索马鲁肽在心血管疾病 (CN109069589A、HK1261741A)、非酒精性脂肪肝炎 (TW202140064A、WO2021219543A1)、痴呆 (CN114728042A、TW202118509A)。

联合用药：包括索马鲁肽和酰化胰岛素 (CN107115523A、TW202140063A、HK40043780A)、SGLT-2 抑制剂 (TW201904583A、CN110769846A、HK40017148A、TW202114730A、CN114173766A)、葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(GIP)类似物的衍生物 (CN112074531A、TWI707865B)、抗- IL- 21 抗体 (CN106999553B、TWI668010B)。

给药方法：CN111212657A、TW201914611A、HK40026666A；用于有需要的受试者的体重管理的方法，其中 a.以每周一次 2.0-10.0mg 的量；或者 b.以每周 2.2-2.7mg 的量向所述受试者施用司美鲁肽。

3.1.2 icodec 胰岛素

了解诺和诺德公司关于在 icodec 胰岛素有效-审中专利分布，具体如下。

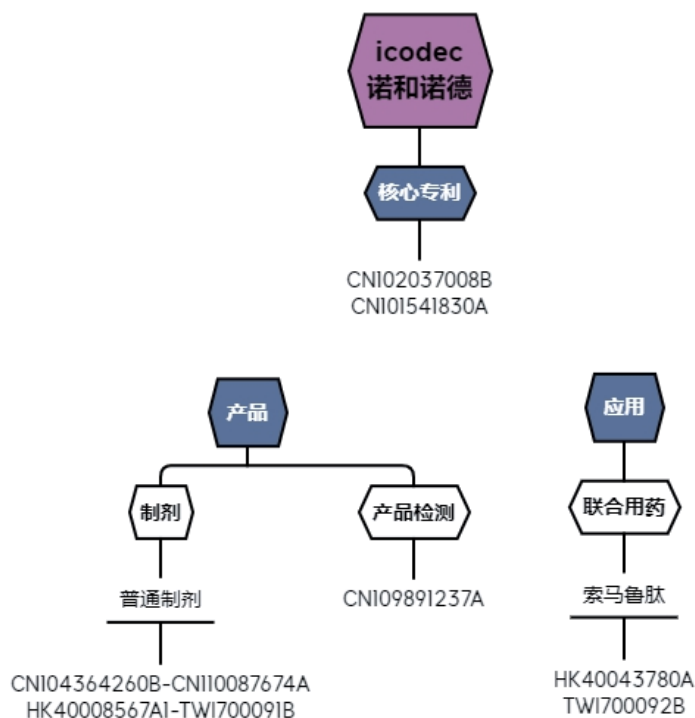


图 3-1-3. 诺和诺德 icodec 有效审中专利分布图

同索马鲁肽一样，诺和诺德在 icodec 中的布局以核心专利为基础，重点布局制剂和应用；核心专利保护 icodec 的结构式，预估到期日为 2029-3-13 以及 2027-9-20；但就产品的而言，核心专利的到期并不代表产品的保护也同样到期。在制剂和应用中，诺和诺德布局了大量的专利，多角度保护 icodec 产品；同样诺和诺德并没有在制备方法这一分支中有过多投入，将更多的经历投入到制剂成分和应用的保护中；竞争对手的产品一旦上市，会公开其所有成分，包括其适应症，取证容易，市场威慑较大。

3.2 珠海冀百康

珠海冀百康生物科技有限公司成立于 2015 年，是一家以高效表达基因工程技术为核心的多学科交叉应用创新型高新技术企业。冀百康生物专注于“高端生物制药”与“高附加值生物原料”两大核心领域，是胰岛素类药物制造和重组类生物原料规模化生产企业。同时珠海冀百康也是国内少有的在索马鲁肽、icodec 中同时布局专利的企业。

3.2.1 索马鲁肽

珠海冀百康在索马鲁肽总计布局专利 1 件，具体为：2020-12-24 申请 GLP-1 类似物的半重组制备方法，利用半重组法制备利拉鲁肽和索马鲁肽，即利用大肠杆菌重组表达技术制备 GLP-1(7-37)、GLP-1(9-37)或 GLP-1(11-37)，然后在特定的体外条件下定点化学修饰，获得经脂肪酸侧链修饰的融合蛋白分子，最后经特异性酶切获得利拉鲁肽和索马鲁肽分子。融合基因具有以下结构通式：f-l-a；其中，f 为伴侣蛋白的编码基因，l 为连接肽的编码基因，a 为 GLP-1 类似物的编码基因；所述的伴侣蛋白为不含有赖氨酸的酸性蛋白。

3.2.2 icodec 胰岛素

珠海冀百康在 icodec 胰岛素总计布局专利 2 件，具体为：CN109735589B 涉及胰岛素 DesB30 的制备方法，包括以下步骤：S1、向胰岛素前体蛋白的发酵液中添加蛋白酶；S2、调节所述步骤 S1 处理后的溶液的 pH 值和温度使蛋白酶进行酶切，酶切后得到含有胰岛素 DesB30 的溶液。所述制备方法还可以包括步骤 S3、对酶切后的含有胰岛素前体的溶液进行等电点沉淀回收操作，得到纯度更高的胰岛素 DesB30。与之关联的 CN108164594B 去 B 链 30 位氨基酸残基的胰岛素前体沉淀的回收方法，对胰岛素前体使用胰蛋白酶进行酶切；将二价金属离子加入到酶切后的反应体系中；调节反应体系的 pH 值至反应产物的等电点附近；收集获得的沉淀，酶切条件为 30℃，1~2h，二价金属离子为具有水溶性的二价金属离子，包括 Ni²⁺、Ca²⁺、Mg²⁺、Zn²⁺、Cu²⁺、Fe²⁺和 Mn²⁺，二价金属离子与胰岛素前体的摩尔比为 0.5:1~4:1，pH 为 4.0~6.0，沉淀温度为 0~30℃，沉淀时间为 0~12h。使用本发明所提供的方法，不需要对酶切的反应体系进行处理，直接进行等电点沉淀，简化了生产工艺。

3.3 赛诺菲

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、艾塞那肽，和诺和诺德的利拉鲁肽、礼来的杜拉鲁肽在市场上分庭抗礼。

赛诺菲仅针对索马鲁肽存在有效-审中专利布局，具体如下所示：

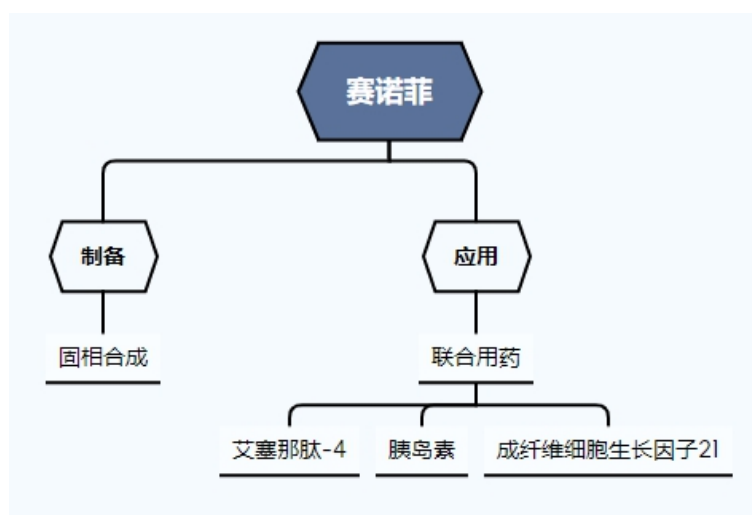


图 4-3-1. 赛诺菲索马鲁肽有效审中专利分布图

制备：

固相合成 CN112218876A-HK40040173A：包括将 N 末端保护的氨基酸结构单元的 C 末端偶联在氨基酸链的未保护的 N 末端氨基上的偶联循环；
CN112543763A-HK40040171A：从固相上裂解所述固相结合的多肽的方法，在约 23℃ 至约 29℃ 的范围内的温度下，使所述多肽结合的固相与基本上由三氟乙酸和 1,2- 乙二硫醇组成的组合物接触。

应用：

联合用药：艾塞那肽-4 和索马鲁肽的联合（TWI613213B-CN106414486B-HK1229341A-CN106715466B- HK1209766A）。胰岛素和索马鲁肽的联合（TWI641381B、TW201927333A、CN104968329B、CN105899190A、

CN105899191B、CN111658604A、CN105960249B、CN112957455A）。FGF21(成纤维细胞生长因子 21)化合物和 GLP-1 的联合用药（CN110087671A、CN112566655A、HK40016445A）。

3.4 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。

联邦制药是国内以生物类似药申报索玛鲁肽注射液临床试验的首仿企业。2021 年 6 月 29 日，珠海联邦制药股份有限公司宣布获得国家药品监督管理局出具的索玛鲁肽注射液（Semaglutide Injection）临床注册申请受理通知书。值得注意的是，仅两个月前的 4 月 29 日，诺和诺德的司美格鲁肽（即索马鲁肽）才刚刚在国内获批。

珠海联邦仅在索玛鲁肽领域的专利布局有 1 件专利，涉及 GLP-1 及其类似物的活性测定，具体专利技术为：一种用于 GLP-1 及其类似物活性测定的慢病毒载体及细胞株，载体包括复制缺陷型慢病毒载体骨架、CRE- Mini promoter 元件和编码 GFP 的基因，通过将该重组载体与表达 RFP 的重组载体分别通过病毒液形式感染表达 GLP-1R 的细胞株，筛选分离，得到用于 GLP-1 及其类似物活性测定的细胞株。采用 GFP 作为报告基因，检测 GLP-1 及其类似物活性时，无需裂解细胞等繁琐步骤，可直接检测活细胞，检测成本低，不需要专门配套检测试剂盒；所得到的细胞株拥有内参 RFP 校正数据，检测结果更准确，稳定可信；所构建的细胞株检测药物范围广，通用性好（CN112760342A）。

3.5 九源

杭州九源基因工程有限公司座落于杭州经济技术开发区内，是专业从事基因工程药品、生化药品的研究、开发、生产和销售的现代化制药高新技术企业，作

为杭州华东医药的成员企业，是浙江省乃至全国最早成立的基因工程制药企业之一。公司拥有按 GMP 标准建造的基因工程药品、生化药品、无菌注射液生产车间、质量保证部和研究所，并于 1999 年 3 月通过了国家药品监督管理局组织的 GMP 认证。公司经过多年的发展，已具备基因工程药物从克隆目的基因、重组、构建工程菌、培养、纯化、制剂到质量检测的独立开发能力，同时研究和开发方向已扩展到中药有效成份分离、药物计算机设计、蛋白药物缓释剂、人源化单克隆抗体等领域。

九源基因是杭州华东医药集团控股有限公司的成员企业，华东医药早于 2020 年 10 月就与重庆派金达成合作，在全球范围内合作开发及商业化索马鲁肽注射液生物类似药，并支付首付款和研发里程碑合计 1 亿元和一定比例的销售收入分成，以及索马鲁肽原料药技术服务费 3000 万元。2021 年 7 月，九源基因索马鲁肽类似药的临床实验申请获得 NMPA 受理，为国内第一个获批临床的索马鲁肽类似药。

九源在索玛鲁肽领域的专利布局有 1 件专利，涉及索玛鲁肽的纯化过程中色谱固定相的再生方法，具体专利技术为：通过色谱固定相与含有至少一种弱碱、一种有机溶剂和少于 70%(v/v)水的再生溶液接触来恢复色谱固定相的性能，实现了在色谱纯化循环内完成色谱固定相的再生，使色谱柱再生后就可以进行下一个纯化循环，使多个纯化循环可以连续进行，不破坏色谱固定相，操作简单、安全且经济有效（CN112587959A）。

3.6 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，使东阳光成为中国最早向欧美市场出口药物制剂产品的企业之一。

东阳光药业仅在 icodec 胰岛素中布局，具体为 CN111304271A，含脂肪酸侧链的胰岛素类似物的制备方法，包括：(1)在含有胰岛素原类似物的溶液中加入胰酶进行酶切反应，通过取样检测酶切反应终产物的含量实时监控反应进度；(2)通过加入结晶混合液以及调节 pH 值直接终止酶切反应，充分搅拌后，静置沉降

结晶；充分沉降后，弃去上清至剩余溶液中所述酶切反应终产物浓度 $\geq 50\text{g/L}$ ；(3) 将步骤(2)所得产物与脂肪酸侧链进行酰化反应，即得。本发明在酶切反应后不需要终止反应，而是直接结晶。

3.7 奥孟亚股份有限公司 (Anya)

奥孟亚股份有限公司 (Anya) 是一家创新的私营制药公司，成立于台湾台北。2016 年底开始口服肽递送平台-MIRA/Je® 研制，目前处于临床前阶段，在针对 icodec 胰岛素的专利布局中同样联合递送肽。

CN109843274A-TWI751379B，一种药物组合物，包含：药学上有效剂量的至少一种胜肽；及药学上可接受剂量的一组合，其包含(a)至少一种金属，该金属是呈其的任何盐类或盐类的组合及复合物、及(b)至少一种还原剂；其中，该至少一种金属是任一或选自由钒、铬及锰的组合；且，该(a)该金属是呈其的任何盐类或盐类的组合及复合物的组合及(b)该至少一种还原剂的该组合，可提供对于该至少一种胜肽于摄入时，至少部分不会被蛋白质水解降解的保护。其中在从属权利要求中明确提及胜肽包括 icodec 胰岛素：B29K(N(ε)二十烷二酰-γ-L-Glu-OEG-OEG)A14E B16H B25H desB30 人胰岛素。

3.8 小结

在主要竞争对手中，仅有诺和诺德和珠海冀百康同时布局索马鲁肽和 icodec 胰岛素。

诺和诺德，针对索马鲁肽和 icodec 胰岛素在中国的有效-审中专利分布模式相同，分布在核心、制剂、应用三个层级。核心作为基础专利，多数有效专利分布在制剂和应用两个层级，以此来延续专利保护。制剂中更多有效布局分布在普通制剂，也是产品在市场销售中的剂型，此外诺和诺德在索马鲁肽还布局了缓释制剂。

珠海冀百康是国内少有的在索马鲁肽、icodec 中同时布局专利的企业。索马鲁肽涉及半重组制备方法，Icodec 中涉及胰岛素 DesB30 的制备以及回收方法。

赛诺菲仅针对索马鲁肽存在有效-审中专利布局，采取的策略为外围包绕，布局角度为索马鲁肽的化学制备以及联合用药。珠海联邦仅在索玛鲁肽领域的专

利布局有 1 项技术，涉及 GLP- 1 及其类似物的活性测定。九源在索玛鲁肽领域的专利布局有 1 项技术，涉及索玛鲁肽的纯化过程中色谱固定相的再生方法。

东阳光药业仅在 icodec 胰岛素中布局，具体涉及胰岛素类似物的制备方法。奥孟亚-Anyar 针对 icodec 胰岛素的布局中从制剂角度出发，联合递送肽，同时关联公司口服肽递送平台- MIRA/Je®。

第四章 重点产品侵权风险分析

4.1 索马鲁肽专利预警分析

4.1.1 核心专利预警

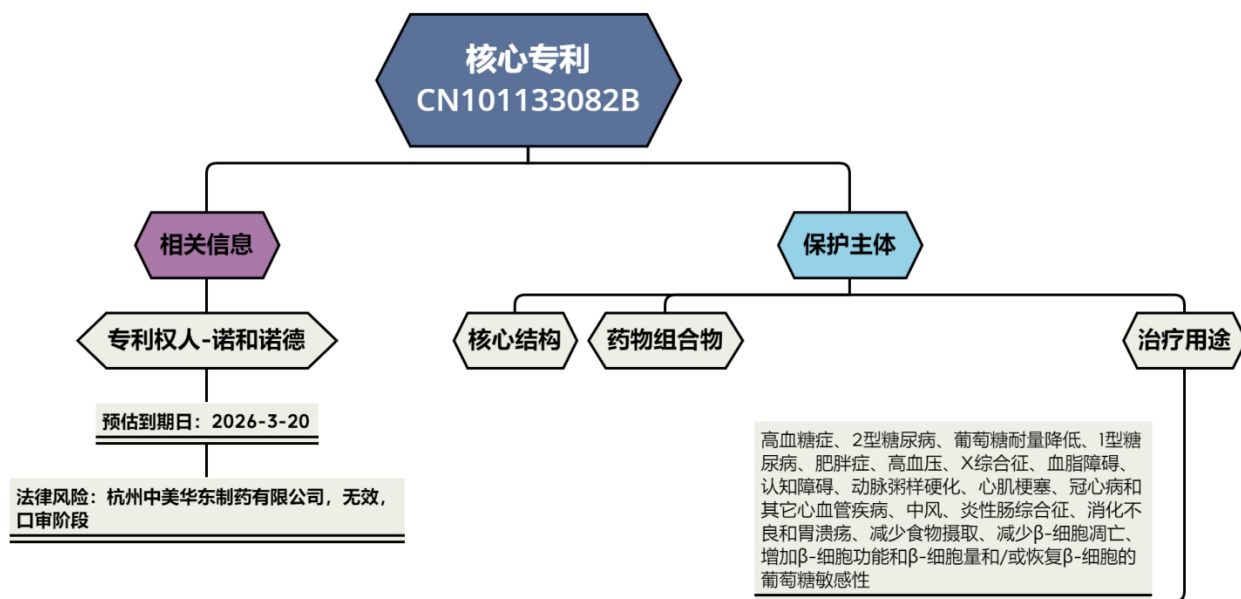


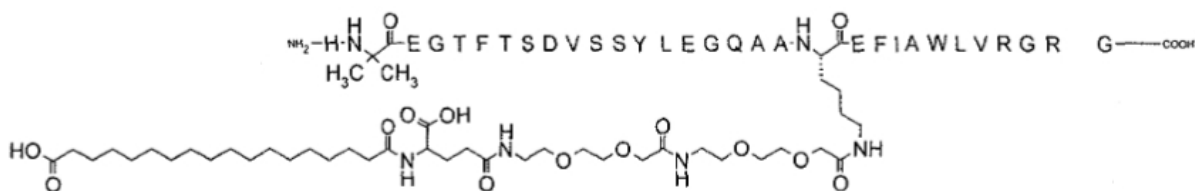
图 4-1-1.索玛鲁肽核心专利

索玛鲁肽核心专利的专利人为原研企业“诺和诺德”，专利预估到期日为 2026 年 3 月 20 日，目前该件专利有杭州中美华东制药有限公司提起无效，并于 2021 年 11 月 30 日进行口审。

该专利保护主体包括索玛鲁肽核心结构、含索玛鲁肽的药物组合物、索玛鲁肽在制备药物组合物中的用途，以及索玛鲁肽在治疗多种疾病中的用途。

涉及的权利要求具体为：

1. 化合物，所述的化合物为：



N-ε26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-羧基十七烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙氧基)乙氧基]乙氧基)[Aib8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽。

2.一种药物组合物，所述的药物组合物包含根据权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐和可药用赋形剂。

3.化合物在制备药物中的用途。

4.根据权利要求1的化合物的用途，其中所述的化合物用于制备治疗或预防高血糖症、2型糖尿病、葡萄糖耐量降低、1型糖尿病、肥胖症、高血压、X综合征、血脂障碍、认知障碍、动脉粥样硬化、心肌梗塞、冠心病和其它心血管疾病、中风、炎性肠综合征、消化不良和胃溃疡的药物。

5.根据权利要求1的化合物的用途，其中所述的化合物用于制备延缓或预防2型糖尿病发展的药物。

6.根据权利要求1的化合物的用途，其中所述的化合物用于制备减少食物摄取、减少β-细胞凋亡、增加β-细胞功能和β-细胞量和/或恢复β-细胞的葡萄糖敏感性的药物。

4.1.2 外围有效专利预警

针对索玛鲁肽，包括诺和诺德在内的多位竞争对手均在核心专利的外围布局多种专利，首先整体了解外围有效专利的布局，从三个布局层级逐步分析，具体如下：

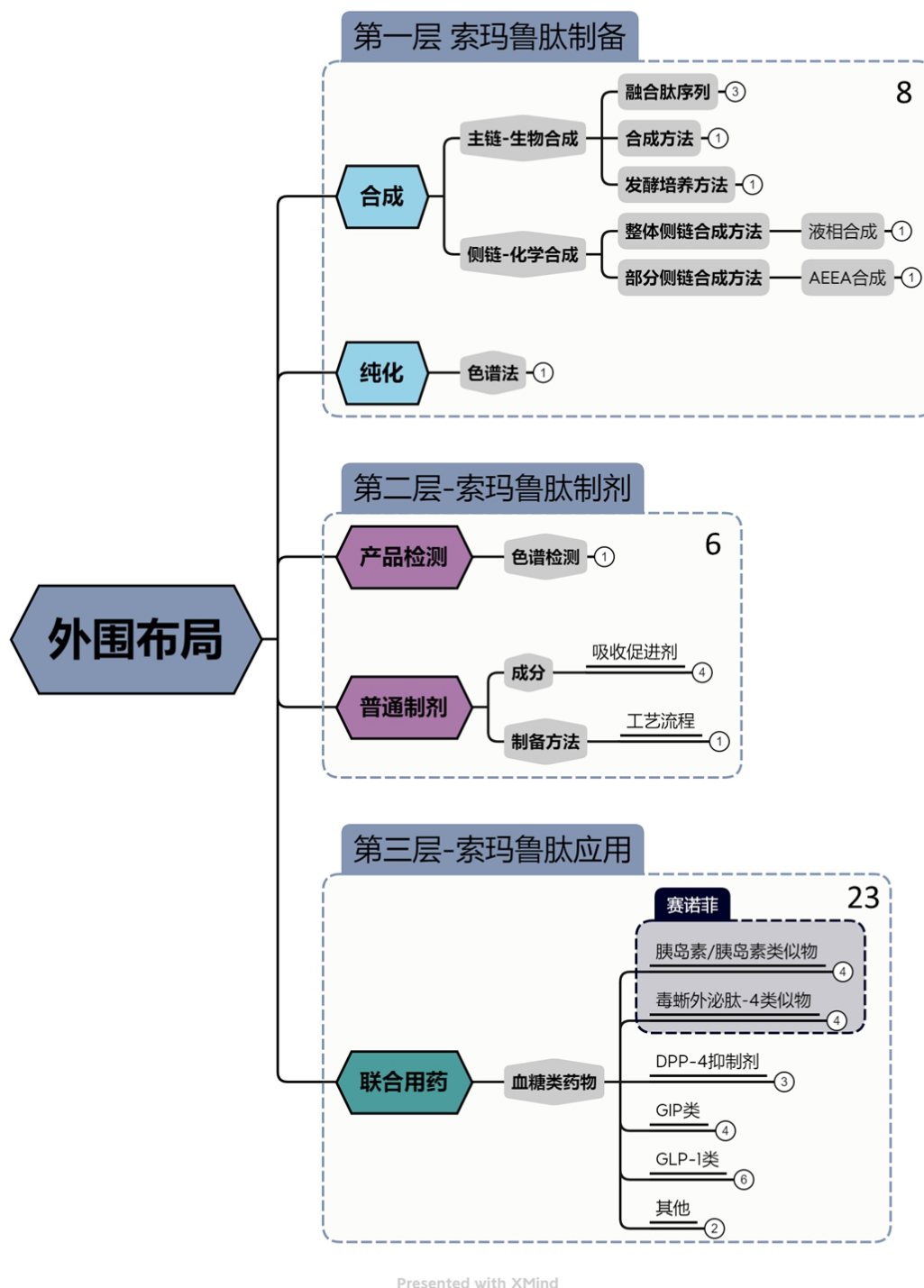


图 4-1-2. 索玛鲁肽外围有效专利预警分布图 1

如上图所示，围绕索玛鲁肽核心专利，在其外围形成三层包绕。图中从上向下分别为第一层-索玛鲁肽制备 8 件、第二层-索玛鲁肽制剂 7 件、第三层-索玛鲁肽应用 23 件。

第一层-索玛鲁肽制备，预警专利分布在合成、纯化两个方向。其中合成的预警有效专利进一步涉及主链-生物合成和侧链-化学合成，主链-生物合成具体为

融合肽序列、合成方法、以及发酵培养方法；侧链-化学合成分为整侧链合成方法和部分侧链合成方法，其中整体侧链合成方法为液相合成，部分侧链合成则具体涉及 AEEA 的合成。纯化的预警有效专利进一步涉及色谱法纯化。下文我们将进一步展示各分支预警有效专利的详细信息，包括专利权人、预估到期日、保护主体以及专利关键点。具体如下图所示：

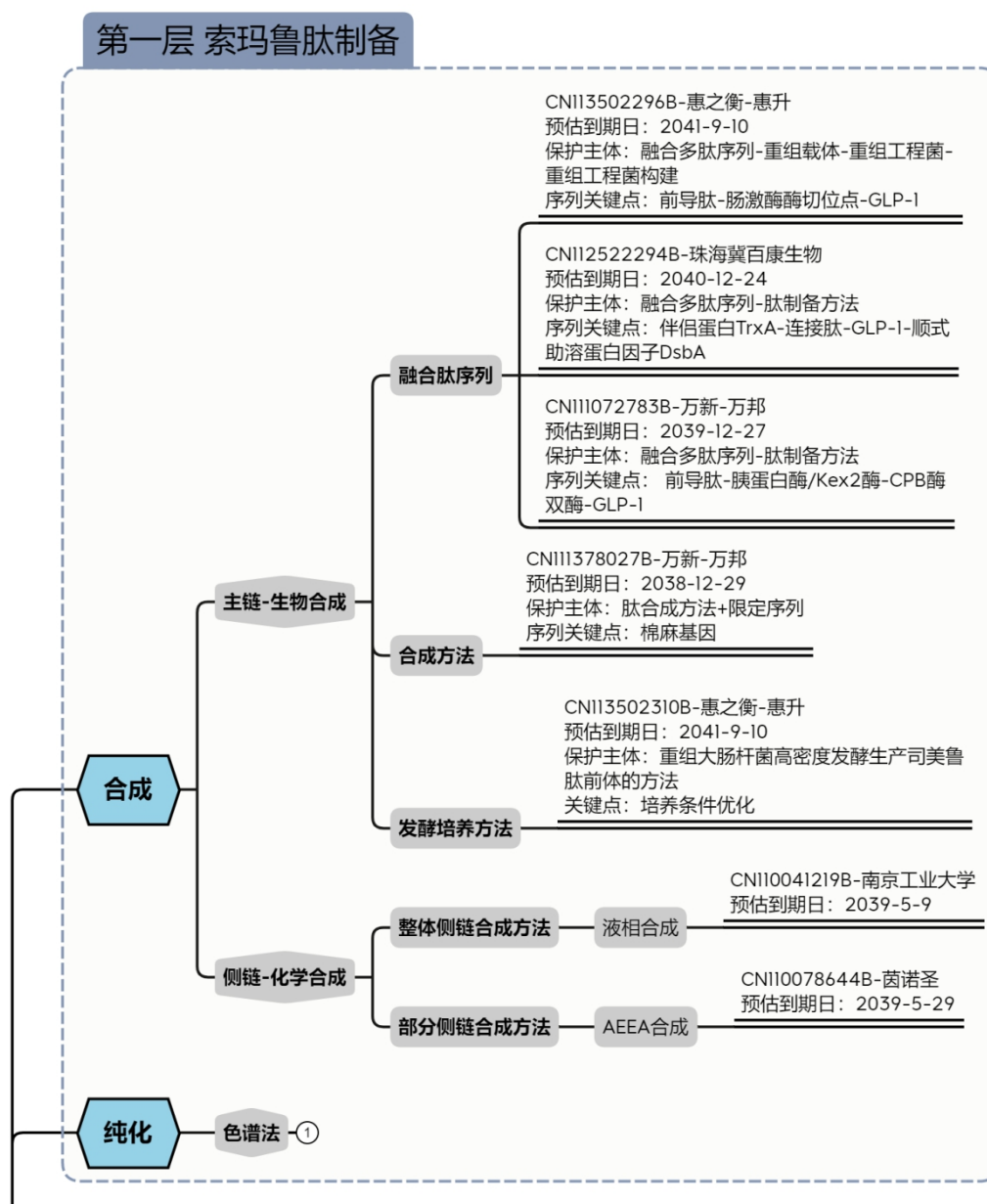


图 4-1-3.索玛鲁肽外围有效专利预警分布图 2

合成

主链生物合成，具体分为融合肽序列、合成方法以及发酵培养方法，首先在保护核心为融合肽序列的预警有效专利有 3 件，CN113502296B、CN112522294B、CN111072783B。

融合肽序列

专利 CN113502296B 的专利人为北京惠之衡生物科技有限公司和吉林惠升生物制药有限公司，专利预估到期日为 2041 年 9 月 10 日。

该专利保护主体包括优化的编码融合多肽的基因、重组表达载体、重组工程菌、重组工程菌的构建方法。融合多肽基因的关键点为前导肽-肠激酶酶切位点-GLP-1。涉及的权利要求有：

1.一种优化的编码融合多肽的基因，其序列如 SEQ ID No.7 或 SEQ ID No.8 所示。

2.一种重组表达载体，其特征在于，
所述表达载体包含权利要求 1 所示的基因片段。

3.一种表达司美鲁肽前体的重组工程菌，其特征在于，
所述重组工程菌包含权利要求 2 所述的重组表达载体。

8.一种表达司美鲁肽前体的重组工程菌的构建方法，所述方法包括如下步骤：

- (1) 合成 SEQ ID No.7 或 SEQ ID No.8 所示的融合多肽编码基因；
- (2) 将上述编码基连接至表达载体 pET-30a(+)中，构建得到重组表达载体；
- (3) 将步骤 (2) 构建的重组表达载体转化至大肠杆菌 BL21(DE3)中，得到所述重组工程菌。

说明书公开：No.7 : ttcgaattca aattcgaatt caaagacgac gacgacaaag aaggtacctt
cacctctgac gtttcttctt acctggaagg tcaggctgct aaagaattca tcgcttggtt ggttcgtggt cgtggt

No.8: ttcgaattcg aattcgaatt cgaagacgac gacgacaaag aaggtacctt cacctctgac
gtttcttctt acctggaagg tcaggctgct aaagaattca tcgcttggtt ggttcgtggt cgtggt

专利 CN112522294B 的专利人为珠海冀百康生物科技有限公司，专利预估到期日为 2040 年 12 月 24 日。

该专利保护主体包括融合多肽序列-肽制备方法。涉及的权利要求有：

1.一种融合基因，其特征在于，所述的融合基因具有以下结构通式：f-l-a；
其中，f 为伴侣蛋白的编码基因，l 为连接肽的编码基因，a 为 GLP-1 类似物的编

码基因；所述的伴侣蛋白为不含有赖氨酸的酸性蛋白；所述的连接肽的氨基酸序列如 SEQ ID NO:10 或 SEQ ID NO:11 所示；所述的 GLP-1 类似物选自 GLP-1(7-37)、GLP-1(9-37)或 GLP-1(11-37)多肽类似物；所述的伴侣蛋白为 TrxA，其氨基酸序列如 SEQ ID NO:9 所示。

6.一种 GLP-1 类似物的半重组制备方法，其特征在于，

所述的半重组制备方法包括如下步骤：

S1.构建权利要求 1-5 任一项所述的融合基因并连接到表达载体上，将顺式助溶蛋白因子 DsbA 表达单元连接到表达载体的下游，将表达载体转化至大肠杆菌中，经筛选得到重组工程菌株；

S2.将步骤 S1 所得重组工程菌株进行发酵，经诱导表达得到融合蛋白，提取并纯化融合蛋白溶液；

S3.将步骤 S2 所得融合蛋白溶液与 DMF 充分混合均匀，用二异丙基乙胺将融合蛋白溶液的 pH 调节至 11-12，并加入一定量的脂肪酸链活化物进行修饰反应；

S4.待步骤 S3 反应完后加入赖氨酰内切酶进行酶切反应，反应结束后经 HPLC 纯化、冷冻干燥获得 GLP-1 类似物

说明书公开：

No.9: Met Ser Asp Arg Ile Ile His Leu Thr Asp Asp Ser Phe Asp Thr Asp Val
Leu Asn Ala Asp Gly Ala Ile Leu Val Asp Phe Trp Ala Glu Trp Cys Gly Pro Cys Arg
Met Ile Ala Pro Ile Leu Asp Glu Ile Ala Asp Glu Tyr Gln Gly Arg Leu Thr Val Ala Arg
Leu Asn Ile Asp Gln Asn Pro Gly Thr Ala Pro Arg Tyr Gly Ile Arg Gly Ile Pro Thr
Leu Leu Leu Phe Arg Asn Gly Glu Val Ala Ala Thr Val Val Gly Ala Leu Ser Arg Gly
Gln Leu Ala Glu Phe Leu Asp Ala Asn Leu Ala

No.10 : His Met Ala Ser Met Thr Gly Gly Gln Gln Met Gly Arg Gly Ser Glu
Phe Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Glu Glu Lys

No.11: His Met Ala Ser Met Thr Gly Gly Gln Gln Met Gly Arg Gly Ser Glu Phe
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp Asp Asp Asp Lys

专利 CN111072783B 的专利人为万新医药科技(苏州)有限公司、江苏万邦医药科技有限公司，专利预估到期日为 2039 年 12 月 27 日。

该专利保护主体包括重组串联蛋白序列，以及重组串联蛋白的方法。序列的关键点为：前导肽-胰蛋白酶/Kex2 酶-CPB 酶双酶-GLP-1。涉及的权利要求有：

1.一种 GLP-1 或其类似物重组串联蛋白，其特征在于，
所述重组串联蛋白的氨基酸序列如 SEQ ID NO.28- SEQ ID NO.111 任意一种所示。

4.一种应用大肠杆菌表达制备 GLP-1 或其类似物重组串联蛋白的方法，其特征在于，采用大肠杆菌表达权利要求 1 所述的 GLP-1 或其类似物重组串联蛋白序列。

发酵培养方法

发酵培养方法的预警有效专利有 1 件，具体为 CN113502310B

专利 CN113502310B 的专利人为北京惠之衡生物科技有限公司和吉林惠升生物制药有限公司，专利预估到期日为 2041 年 9 月 10 日。

该专利保护主体包括利用重组大肠杆菌高密度发酵生产司美鲁肽前体的方法。涉及的权利要求有：

1.一种利用重组大肠杆菌高密度发酵生产司美鲁肽前体的方法，其特征在于，

所述方法包括如下步骤：

(1) 溶液配制

A. 氨水溶液：纯化水经灭菌后，无菌条件下加入等体积氨水混匀待用；

B. 活化培养基：胰蛋白胨 18-23g/L，酵母浸粉 8-12 g/L，氯化钠 8-12 g/L，灭菌处理；

C. 溶液 D 配制：七水合硫酸亚铁 1-5 g/L，七水合硫酸锌 0.2-2 g/L，一水合硫酸锰 0.1-1g/L，四水合钼酸铵 0.01-0.6 g/L，五水合硫酸铜(II) 0.02-0.5g/L，磷酸 45-50ml/L，灭菌处理；

D. 补料培养基：30-50%的葡萄糖和 5-25%的酵母浸粉；

E. 发酵培养基：酵母浸粉 3-18g/L，一水合柠檬酸 0.5-3g/L，硫酸铵 3-15g/L，磷酸二氢钾 5-12 g/L，无水氯化钙 0.001-0.01 g/L，七水合硫酸铁 0.02-0.1g/L，葡萄糖 8-12 g/L，硫酸镁 5-15g/L，溶液 D 800-1200μl/L，灭菌处理；

(2) 菌种活化

一级菌种活化：取冻存重组大肠杆菌，以 1:800-1200 的比例接种至活化培养基，恒温振荡培养，培养温度 $37.0\pm 1.0^{\circ}\text{C}$ ，转速为 180-240rpm，培养时间 12 ~ 16 h，得一级活化种子培养液；

二级菌种活化：将培养好的一级活化种子培养液以 1:3-6 的比例接种至活化培养基中，恒温振荡培养，培养温度 $37.0\pm 1.0^{\circ}\text{C}$ ，转速为 180-240rpm，培养时间 2-4h；

得二级活化种子培养液；

(3) 发酵培养

活化菌种接种：将发酵培养基用氨水调节 pH 至 6.7-7.0 后，将二级活化种子培养液以 1:8-12 的比例加入到发酵培养基中，开始发酵；

发酵条件初始设定：温度 $37.0\pm 1.0^{\circ}\text{C}$ ，空气流量 400-600 ml/min，氧气设置 0~300ml/min，转速设置 400-1400 rpm；

发酵过程控制：发酵过程中控制溶氧范围在 15%~30%，当 OD600 值升至 150-170 时，加入 IPTG 诱导，诱导后温度降至 $30\pm 1.0^{\circ}\text{C}$ ，诱导培养 22-26h；发酵过程中，当底糖耗尽时开始流加补料培养基，并根据菌种发酵生长情况，调整补料培养基的浓度、补加速度和补加量；

所述重组大肠杆菌按照如下方法构建：

- (a) 合成 SEQ ID No.2 所示的融合多肽编码基因；
- (b) 将上述编码基连接至表达载体中，构建得到重组表达载体；
- (c) 将构建的重组表达载体转化至大肠杆菌中，得到所述重组大肠杆菌。

合成方法

合成方法的预警有效专利有 1 件，具体为 CN111378027B。

专利 CN111378027B 的专利人为万新医药科技(苏州)有限公司、江苏万邦医药科技有限公司、江苏万邦生化医药集团有限责任公司，专利预估到期日为 2038 年 12 月 29 日。

该专利保护主体包括合成索玛鲁肽中间体多肽的方法。涉及的权利要求有：

1.一种合成索玛鲁肽中间体多肽的方法，其特征在于，

包含如下步骤：

- (1)合成编码基因，所述编码基因的 DNA 序列如 SEQ ID No.2 所示；
- (2)将编码基因连接到表达载体中；
- (3)将带有编码基因的表达载体转化到大肠杆菌中，构建重组工程菌；

(4)重组工程菌发酵诱导表达以包涵体形式存在的串联表达蛋白，所述串联表达蛋白的氨基酸序列如 SEQ ID No. 1 所示；所述工程菌发酵采取高密度发酵，诱导表达所用的诱导剂为异丙基硫代半乳糖苷；

(5)菌体破碎收集包涵体、包涵体洗涤、变性和复性；

所得索玛鲁肽前体包涵体的变复性方法，包括以下步骤：

A、将索玛鲁肽前体串联表达的包涵体用 0.5M Tris-HCl pH 8.5 的缓冲液搅拌均匀后加入 0.5% 的 SDS 以及 1% 的 Triton X-100，室温下用磁力搅拌器搅拌 3-4 小时，使沉淀缓慢溶解；

B、4℃， 10000rpm 离心 10min，弃沉淀；

C、将所得上清使用去离子水稀释 10 倍，然后使用 0.22μm 微孔滤膜过滤后得到可溶性蛋白；

(6)酶切、分离纯化获得索玛鲁肽前体 GLP-1 (9-37)；使用去离子水稀释复性并经 KEX2 酶以及羧肽酶 B 酶切后获得可溶性的串联表达的索玛鲁肽前体，使用阴离子交换以及反向填料分离纯化获得索玛鲁肽前体。

侧链-化学合成，具体分为整体侧链合成方法和部分侧链合成方法，具体为整体侧链合成-液相合成，专利为 CN110041219B；部分侧链合成-AEEA 合成，专利为 CN110078644B。

专利 CN110041219B 的专利人为南京工业大学，专利预估到期日为 2039 年 5 月 9 日。

该专利保护主体为索玛鲁肽侧链的液相合成方法。涉及的权利要求有：

1.一种索玛鲁肽侧链的液相合成方法，其特征在于，

包括如下步骤：

(1) 将二甘醇胺与 X 基反应，使得二甘醇胺氨基端受 X 基保护，得到化合物 3；

(2) 将化合物 3 的羧基端做成苄基保护，得到化合物 4；

(3) 将化合物 4 脱除苄基得到化合物 5；

将化合物 4 脱除 X 基得到化合物 6；

(4) 将化合物 5 与化合物 6 偶联得到化合物 7；

(5) 将化合物 7 脱除 X 基得到化合物 8；

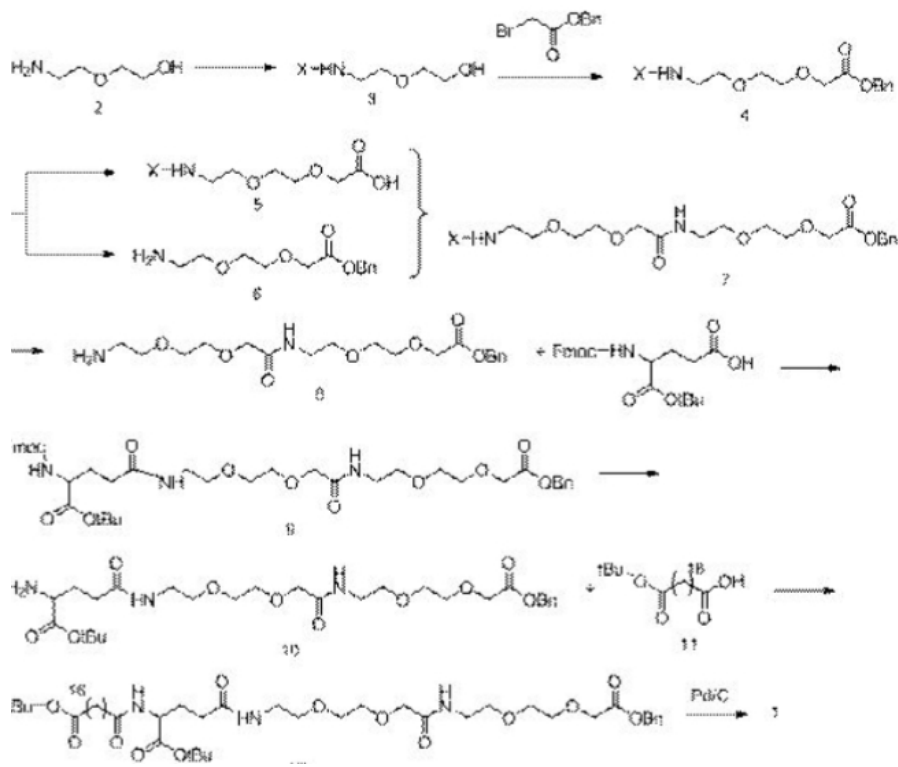
(6) 将化合物 8 与 Fmoc-谷氨酸偶联得到化合物 9；

(7) 将化合物 9 脱除 Fmoc 得到化合物 10;

(8) 将化合物 10 与 18-(叔丁氧基)-18 氧代十八烷酸偶联得到化合物 12;

(9) 化合物 12 脱除苄基即得索马鲁肽侧链;

上述合成步骤以及各化合物的结构式如下:



步骤 (1) 中, 所述 X 基为 Fmoc、Boc 或 Trt; 二甘醇胺与 X 基的反应在有有机溶剂 A 中进行;

步骤 (2) 中, 所述做成苄基保护具体为将化合物 3 与溴乙酸苄酯在有机溶剂 B 中, 加入无机碱加热反应;

步骤 (4) 中, 所述的化合物 5 与化合物 6 在有机溶剂 E、缩合试剂和有机胺作用下进行偶联反应;

步骤 (6) 中, 所述化合物 8 与 Fmoc-谷氨酸在有机溶剂 G、缩合试剂和有机胺作用下进行偶联反应;

步骤 (8) 中, 所述化合物 10 与 18-(叔丁氧基)-18 氧代十八烷酸在有机溶剂 I、缩合试剂和有机胺作用下进行偶联反应。

专利 CN110078644B 的专利人为深圳市茵诺圣生物科技有限公司, 专利预估到期日为 2039 年 5 月 29 日。

该专利保护主体为[2-[1-(Fmoc-氨基)乙氧基]乙氧基]乙酸的制备方法以及索玛鲁肽的制备方法。涉及的权利要求有：

1.一种[2-[1-(Fmoc-氨基)乙氧基]乙氧基]乙酸的制备方法，其特征在于，
所述制备方法包括：

以邻苯二甲酸酐对二甘醇胺进行氨基保护，所得中间体与卤代乙酸或卤代乙酸酯反应后，进行脱保护或者脱保护和水解，与 Fomc 基氨基保护试剂反应后纯化，得到[2-[1-(Fmoc-氨基)乙氧基]乙氧基]乙酸；

以邻苯二甲酸酐对二甘醇胺进行氨基保护包括：将二甘醇胺和邻苯二甲酸酐加入第一溶剂中进行回流反应；

所述第一溶剂是甲苯；

二甘醇胺和邻苯二甲酸酐的摩尔比为 1:1-3:1；反应温度为 100-120℃；反应时间为 1-10h；

回流反应后的产物通过萃取得到，包括：向反应液中加入水，萃取分液，将有机层干燥后浓缩，得到氨基保护的中间体。

16.一种索玛鲁肽的制备方法，其特征在于，

所述制备方法包括：按照权利要求 1-14 中任一项所述的制备方法得到[2-[1-(Fmoc-氨基)乙氧基]乙氧基]乙酸，然后以其为原料制备索玛鲁肽。

纯化

色谱法，预警有效专利有 1 件，CN110540587B。

专利 CN110540587B 的专利人为江苏诺泰澳赛诺生物制药股份有限公司、杭州诺泰澳赛诺医药技术开发有限公司，专利预估到期日为 2039 年 8 月 30 日。

该专利保护主体包括合成肽的纯化方法。涉及的权利要求有：

1.一种合成肽的纯化方法，其特征在于：

该方法包括以下步骤：

(1) 取目标多肽粗品，进行样品预处理；

(2) 第一步 HPLC 纯化，所述第一步 HPLC 纯化方法为反相高效液相色谱法，其中以十八烷基或辛烷基键合硅胶填料作为固定相，色谱柱为单根且装填柱床高度为 350~400mm，色谱柱装填固定相十八烷基或辛烷基键合硅胶尺寸为 8~20μm；

(3) 第二步 HPLC 纯化, 所述第二步 HPLC 纯化方法为反相高效液相色谱法, 其中以十八烷基或辛烷基键合硅胶填料作为固定相, 色谱柱装填柱床高度为 350~400mm, 色谱柱装填固定相十八烷基或辛烷基键合硅胶尺寸为 8-20 μ m;

所述多肽为利拉鲁肽或索马鲁肽;

第一步 HPLC 纯化和第二步 HPLC 纯化中:

流动相 B 选自乙腈、甲醇、异丙醇、乙醇中的一种或几种;

纯化利拉鲁肽时, 第一步 HPLC 纯化方法中流动相 A 为硫酸铵, pH3.3; 第二步 HPLC 纯化方法中流动相 A 为乙酸铵, pH6.5;

纯化索马鲁肽时, 第一步 HPLC 纯化方法中流动相 A 为三氟乙酸, pH2.3; 第二步 HPLC 纯化方法中流动相 A 为磷酸, pH7.5。

第二层-索玛鲁肽制剂, 预警有效专利总计 7 件, 分布在产品检测和普通制剂三个方向。普通制剂进一步分为制剂成分和制备方法: 制剂成分具体分布在以“吸收促进剂”为创新点的成分配方以及以“填充剂”为重新点的成分配方; 制剂制备方法方向, 具体为制剂制备的工艺流程。产品检测具体为制剂的色谱检测方法。下文我们将进一步展示各分支预警有效专利的详细信息, 包括专利权人、预估到期日、保护主体以及专利关键点。具体如下图所示:

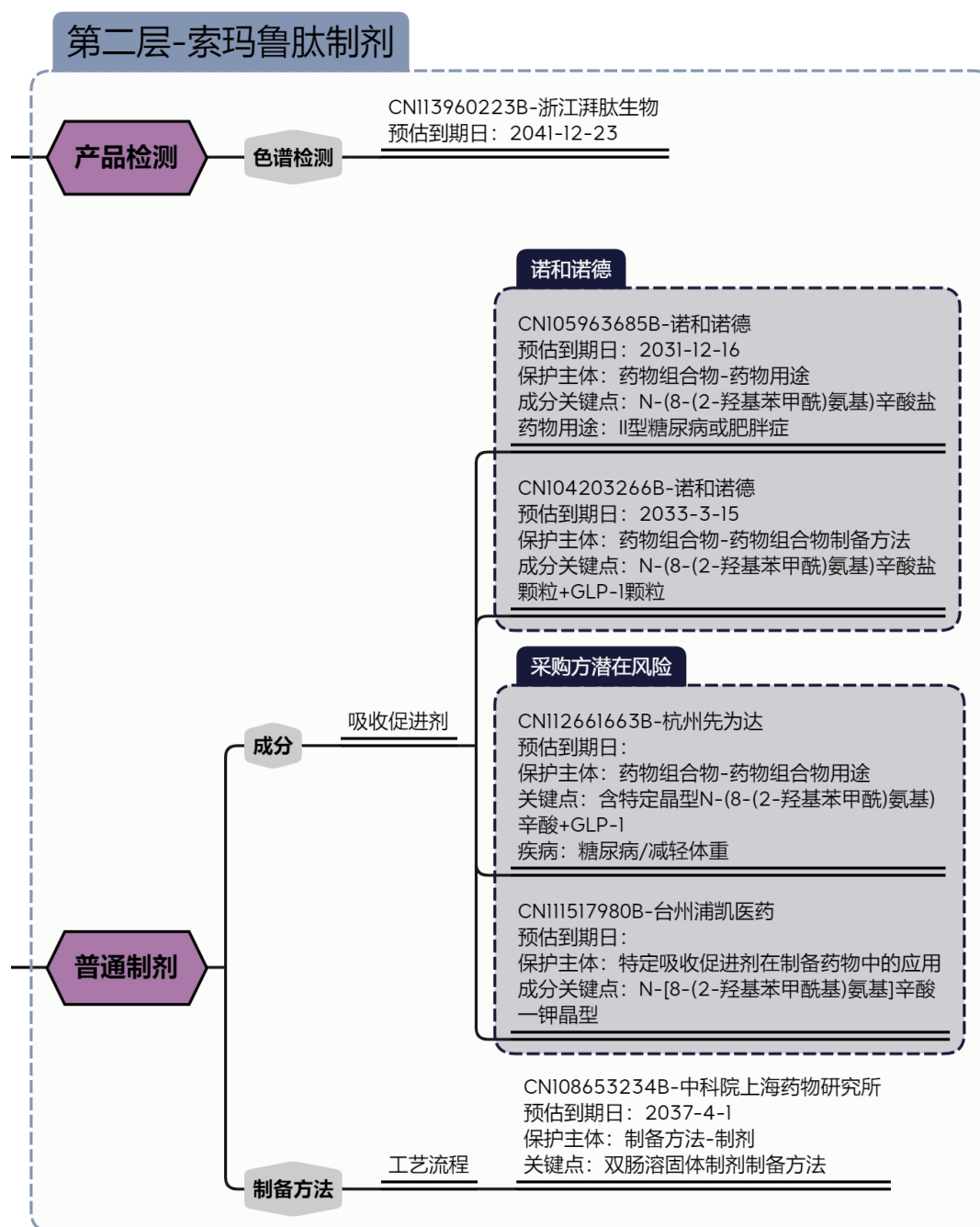


图 4-1-4. 索玛鲁肽外围有效专利预警分布图 3

产品检测

色谱检测，预警有效专利有 1 件，CN113960223B。

专利 CN113960223B 的专利人为浙江湃肽生物有限公司南京分公司，专利预估到期日为 2041 年 12 月 23 日。

该专利保护主体包括索玛鲁肽的超高效液相色谱分析方法。涉及的权利要求有：

1. 一种索玛鲁肽的超高效液相色谱分析方法，所述超高效液相色谱中色谱柱填料包含核-壳型填料，其为表面键合的核-壳型 SiO₂ 微球；所述色谱柱填料孔径为 16~20 nm；

所述表面键合的核-壳型 SiO₂ 微球中核-壳型 SiO₂ 微球制备方法为聚合诱导胶体聚集技术；所用模板包括脲醛树脂，其原料组份包括尿素、甲醛和 2-氨基嘧啶-5-甲醛水合物；

上述核-壳型填料的制备方法，包括：

采用 Stöber 法制备得到无孔二氧化硅微球后，再用 γ -脲丙基三甲氧基硅烷对其进行表面改性得到改性无孔二氧化硅微球；

取改性无孔二氧化硅微球，以脲醛树脂为模板，通过聚合诱导胶体聚集技术制备得到核-壳型 SiO₂ 微球；

采用盐酸溶液对核-壳型 SiO₂ 微球进行活化后再与键合用化合物进行反应即得核-壳型填料；

所述键合用化合物包括有机硅烷；所述有机硅烷包括 2-氨基-4-(4-(三氟甲基)苯基)噻唑-5-羧酸乙酯改性 3-氯丙基三氯硅烷。

普通制剂

成分，预警有效专利有 5 件，吸收促进剂 4 件、填充剂 1 件。

吸收促进剂，CN105963685B、CN104203266B、CN112661663B、CN111517980B。其中专利 CN105963685B 和 CN104203266B 的专利权人为诺和诺德，为诺和诺德在其核心专利基础上开展的外围布局，以 N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐作吸收促进剂为核心，延续对索玛鲁肽的保护。具体的：

专利 CN105963685B 的专利人为诺和诺德股份有限公司，专利预估到期日为 2031 年 12 月 16 日。该保护主体为固体组合物，以及该固体组合物的治疗用途；具体涉及的权利要求有：

1. 用于口服给药的固体组合物，包含 GLP-1 激动剂和 N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐，其中所述 GLP-1 激动剂的量为 5 至 20mg，并且所述 GLP-1 激动剂为 N-ε26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基][Aib8,Arg34]GLP-1(7-37)；所述 N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐是 N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸钠(SNAC)，并且所述 SNAC 的量为 300mg。

23.根据前述权利要求中任一项的固体组合物在制备用于治疗 II 型糖尿病或肥胖症的药物中的用途。

专利 CN104203266B 的专利人为诺和诺德股份有限公司, 专利预估到期日为 2033 年 3 月 15 日。该保护主体为药物组合物, 药物组合物的生产方法、药物组合物的医药用途; 具体涉及的权利要求有:

1.包含第一类型颗粒和第二类型颗粒的药物组合物, 其中所述第一类型颗粒包含 N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸钠且不含 GLP-1 肽, 且其中所述第二类型颗粒包含 GLP-1 肽且不含 N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸钠, 所述 N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸钠的释放与所述 GLP-1 肽的释放同时发生, 或者所述 N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸钠的释放比所述 GLP-1 肽的释放更快, 所述释放是通过使用基于美国药典 35 的测定 (I) 的溶出度试验在 30 分钟内、pH 值 1-6.8 的任一 pH 下进行确定的。

33.生产药物组合物的方法, 所述药物组合物包含 N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸钠和 GLP-1 肽, 其中所述方法包含步骤:

- a) 将所述 GLP-1 肽与填充剂和/或粘合剂混合;
 - b) 将所述步骤 a 的混合物干法制粒;
 - c) 将所述步骤 b 中获得的颗粒与包含所述 N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸钠的组合物混合; 以及
 - d) 任选地添加润滑剂,
- 其中所述步骤 a 的混合物不含 N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸钠。

34.生产药物组合物的方法, 所述药物组合物包含 N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸钠和 GLP-1 肽, 其中所述方法包含步骤:

- a) 将所述 N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸钠与润滑剂和/或填充剂混合;
- b) 将所述步骤 a 的混合物干法制粒;
- c) 将所述步骤 b 中获得的颗粒与包含所述 GLP-1 肽的组合物混合; 以及
- d) 任选地添加润滑剂,

其中所述步骤 a 的混合物不含 GLP-1 肽。

35.生产药物组合物的方法, 所述药物组合物包含 N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸钠和 GLP-1 肽, 其中所述方法包含步骤:

- a) 将所述 GLP-1 肽与填充剂和/或粘合剂混合;

- b) 将所述步骤 a 的混合物干法制粒;
- c) 混合 N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸钠, 任选地润滑剂和/或填充剂;
- d) 将所述步骤 c 的混合物干法制粒;
- e) 将所述步骤 b 中获得的颗粒与所述步骤 d 中获得的颗粒混合; 以及
- f) 任选地添加润滑剂,

其中所述步骤 a 的混合物不含 N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸钠, 且其中所述步骤 c 的混合物不含 GLP-1 肽。

39. 权利要求 1-32 或 38 中任一项所定义的组合, 其用于医药用途, 其中口服施用所述组合。

40. 权利要求 1-32 或 38 中任一项所定义的组合, 其用于治疗糖尿病或肥胖症, 其中口服施用所述组合。

41. 权利要求 1-32 或 38 中任一项所定义的组合, 其用于治疗 2 型糖尿病, 其中口服施用所述组合。

除上述诺和诺德的外围布局外, 在索玛鲁肽普通制剂成分中还包括两件专利需高度关注, 分别为: CN112661663B 和 CN111517980B, CN112661663B 的专利权人为杭州先为达生物科技有限公司, CN111517980B 的专利权人为台州浦凯医药科技有限公司。CN112661663B 和 CN111517980B 主要保护点为 N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸盐晶体, 在独立权利要求中限定含有特定晶型的药物组合, 以及该药物组合物的治疗用途, 委托方在采购“N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸盐”制备为索玛鲁肽制剂时应高度注意。具体的:

专利 CN112661663B 的专利人为杭州先为达生物科技有限公司, 专利预估到期日为 2040 年 12 月 31 日。该保护主体为 N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸盐晶体、含有特定晶型的药物组合, 以及该药物组合物的治疗用途; 具体涉及的权利要求有:

13. 一种药物组合, 其特征在于, 包括 N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物晶型 I。

18. 一种 N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物晶型 I 或其药物组合在制备预防和/或治疗性药物中的用途。

19. 一种 N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物晶型 I 或其药物组合在制备预防和/或治疗糖尿病或糖尿病并发症或减轻体重的药物中的用途。

专利 CN111517980B 的专利人为台州浦凯医药科技有限公司，专利预估到期日为 2040 年 5 月 14 日。该保护主体为 N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸一钾晶型化合物在制备药物组合物中的应用；具体涉及的权利要求有：

1.N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸一钾晶型化合物在制备药物组合物中的应用，其特征在于：

所述的药物组合物中包括 N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸一钾晶型化合物、钠盐与任一具有药物活性的化合物；

所述钠盐为碳酸氢钠或氯化钠；

并且在所述药物组合物中，以钠离子计算，钠盐与 N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸一钾晶型化合物的混合当量比在 0.5:1 至 1.5:1 范围内；

所述 N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸一钾晶型化合物的 X-射线粉末衍射图谱在 7.24、24.53、20.91、20.41、6.24、19.92、19.69 和 26.62 的 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 反射角处显示特征衍射峰。

制备方法，预警有效专利有 1 件

其中专利 CN108653234B 的专利权人为中科院上海药物研究所，预估到期日：2037-4-1。该专利保护主体为：制备方法以及关联的药物组合物。具体的：

1.一种制备载有多肽蛋白类药物的固体颗粒物的方法，其包括如下步骤：

1) 将多肽蛋白类药物、吸收促进剂、蛋白酶抑制剂溶解于水相溶液中，形成 (A) 溶液，其中多肽蛋白类药物与吸收促进剂质量比为 1:10~1:40，多肽蛋白类药物与蛋白酶抑制剂质量比为 1:1~1:10；

2) 将肠溶材料溶于溶剂中，形成 (B) 溶液，肠溶材料的浓度为 1 mg/mL~200 mg/mL；

以及

3) 室温下将 (A) 溶液加入至 (B) 溶液中，(A) 溶液与 (B) 溶液的体积比为 1:10~1:100，形成均一溶液，后进行干燥制备得到所述固体颗粒物，

其中，所述载有多肽蛋白类药物的固体颗粒物包括：

0.5 重量份 ~ 90 重量份的多肽蛋白类药物；

0.5 重量份 ~ 90 重量份的吸收促进剂；

1 重量份 ~ 50 重量份的蛋白酶抑制剂；以及

5 重量份 ~ 90 重量份的肠溶材料，并且

其中,所述固体颗粒物的平均粒径为 0.1 ~ 2000 μm ,

其中,所述多肽蛋白类药物为胰岛素、艾塞那肽、降钙素、重组人甲状旁腺激素、促红细胞生成素、人粒细胞集落刺激因子、人生长激素、白细胞介素、环孢菌素、表皮生长因子、GLP-1 类似物或干扰素;

所述吸收促进剂为 N-(8-[2-羟基苯甲酰]氨基)辛酸及其衍生物、中链脂肪酸及其盐类、胆汁酸及其衍生物、乙二胺四乙酸或其盐、或它们的组合;

所述蛋白酶抑制剂为胰蛋白酶抑制剂、半胱氨酸蛋白酶抑制剂、苏氨酸蛋白酶抑制剂、天冬氨酸蛋白酶抑制剂或金属蛋白酶抑制剂; 以及

所述肠溶材料为选自邻苯二甲酸乙酸纤维素、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、聚乙烯醇醋酸苯二甲酸酯、Eudragit S100、Eudragit L100 和虫胶的一种或多种。

4.一种根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的方法制备的载有多肽蛋白类药物的固体颗粒物。

5.一种口服多肽蛋白类药物的双肠溶固体制剂,其包含如权利要求 4 所述的固体颗粒物和结肠定位材料。

7.一种如权利要求 5 所述的双肠溶固体制剂的制备方法,其包括以下任一种方法:

a)将权利要求 4 所述的固体颗粒物,与任选的药用添加剂,灌入普通明胶胶囊后,采用结肠定位材料中的一种或两种以上混合物进行包衣,制备成胶囊;

b) 将权利要求 4 所述的固体颗粒物,与任选的药用添加剂,灌入含结肠定位材料的胶囊壳,制备成胶囊;

c)将权利要求 4 所述的固体颗粒物制粒后采用结肠定位材料中的一种或两种以上混合物进行包衣,制备成肠溶微丸;

d)将权利要求 4 所述的固体颗粒物,与任选的药用添加剂混合,压片后,采用结肠定位材料中的一种或两种以上混合物进行包衣,制备成片剂;或者

e)将权利要求 4 所述的固体颗粒物与结肠定位材料,及任选的药用添加剂,混合后压片制备成肠溶片。

8.一种如权利要求 4 所述的固体颗粒物在药物制备中的用途。

第三层-索玛鲁肽应用, 预警有效专利总计 23 件,分布在联合用药,均为索玛鲁肽和血糖类药物的联合用药,在分析中发现,不同的专利权人,对于联合用

药各有其方向，下文我们将进一步展示各分支预警有效专利的详细信息，包括专利权人、预估到期日、保护主体以及专利关键点。具体如下图所示：

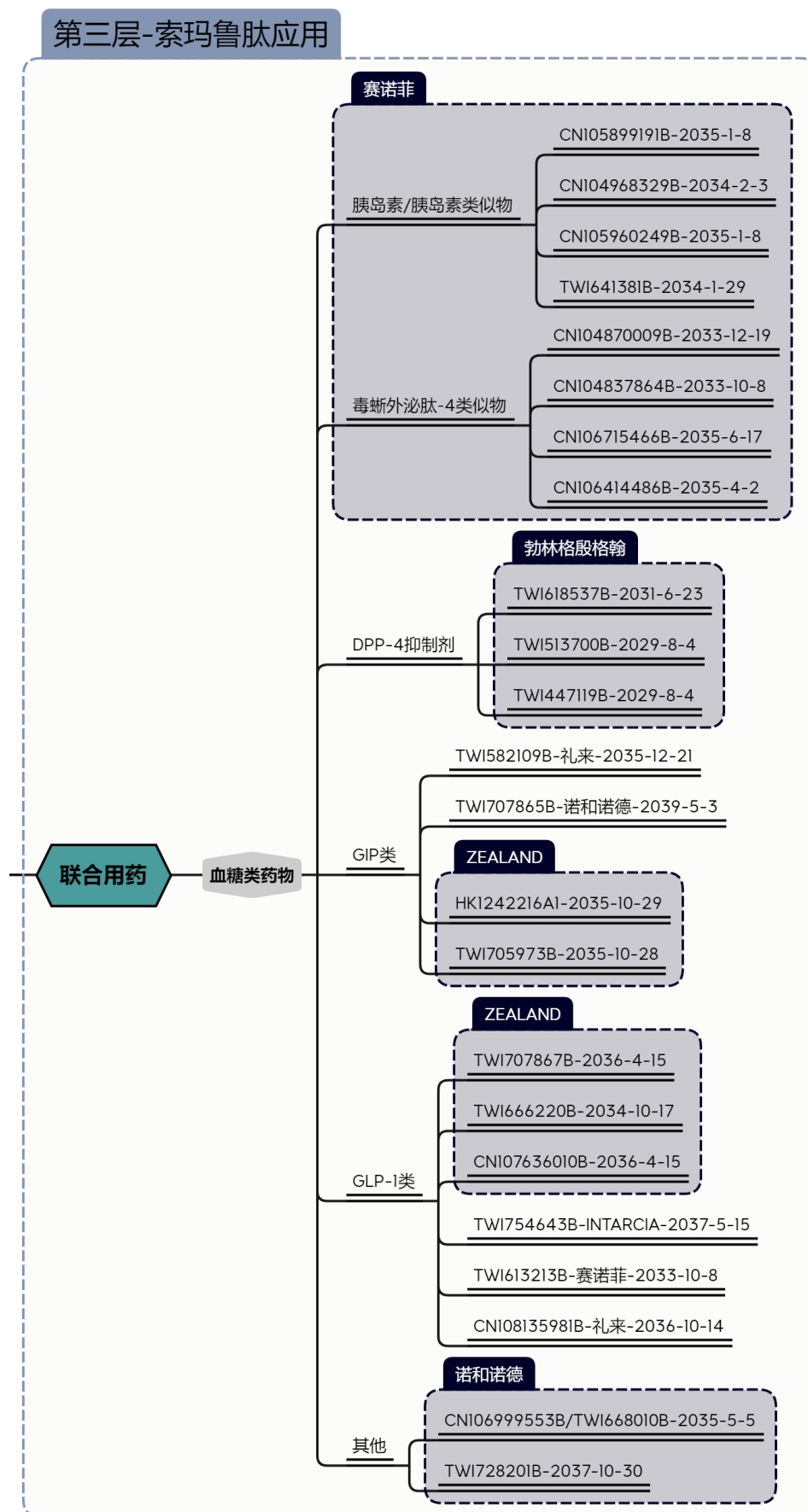


图 4-1-5.索玛鲁肽外围有效专利预警分布图 4

如上图所示,目前涉及和索玛鲁肽联合用药的血糖类药物分别有:胰岛素类、毒蜥外泌肽-4类似物、DPP-4抑制剂类、GIP类、GLP-1类以及其他类。其中胰岛素类和毒蜥外泌肽-4类似物专利权人均为赛诺菲,这类专利的独立权利要求1是保护胰岛素类和毒蜥外泌肽-4类似物,在其他独立权利要求中包括胰岛素类或毒蜥外泌肽-4类似物和索玛鲁肽的联合用药。DPP-4抑制剂类的专利权人为勃林格殷格翰,其保护模式和上述相同,均为独立权利要求1是保护DPP-4抑制剂,在后续其他独立权利要求中保护DPP-4抑制剂和索玛鲁肽的联合用药。GIP类涉及的专利权人有礼来、诺和诺德以及ZEALAND; GLP-1类涉及的专利权人最为广泛包括:ZEALAND、INTARCIA、赛诺菲、礼来,其中以ZEALAND为主。其他类的专利权人为诺和诺德,具体包括索玛鲁肽和IL-21功能抑制剂的联合使用,以及索玛鲁肽和DNA疫苗的联合使用,具体DNA疫苗包括胰岛素抗原、IL-10、TGF- β 。

4.2 icodec 专利预警分析

通过对icodec胰岛素领域国内的有效及审中专利进行检索,共检索到存在潜在风险的相关专利17件,其中icodec胰岛素核心专利涉及2件,主要保护胰岛素类似物的结构。围绕核心专利,涉及icodec胰岛素制备专利5件,包括icodec胰岛素前体和侧链的合成;制剂专利7件,均为成分相关专利;联合用药2件,均涉及icodec胰岛素和索马鲁肽的联合用药;检测相关专利1件,涉及测量药物产品相对于原料药的效力的方法。涉及专利的具体保护范围详见以下分析。

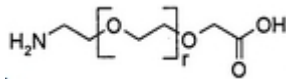
4.2.1 核心

CN102037008B

申请人:诺和诺德有限公司

申请日:2016-8-31

权项	特征	CN102037008B
权利	主题	酰化的、蛋白酶稳定化的胰岛素

权项	特征	CN102037008B
要求 1	T1	蛋白酶稳定化的胰岛素形式上由非蛋白酶稳定化的胰岛素组成，其中至少两个疏水性氨基酸被亲水性氨基酸取代，且其中位置 A14 的氨基酸被 Glu 取代和位置 B25 的氨基酸被 His 取代
	T2	这种蛋白酶稳定化的胰岛素任选还包含一个或多个其它突变
	T3	条件是所述稳定化的胰岛素的位置 B29 仅有一个赖氨酸残基，且其中酰基部分与所述蛋白酶稳定化的胰岛素的 B29K 的ε氨基相连接
	T4	与所述蛋白酶稳定化的胰岛素相连接的酰基部分的通式为: $\text{Acy-AA1}_n\text{-AA2}_m\text{-AA3}_p$ (I)，其中 n 为 0；m 为 0 或 1-2 的整数；p 为 0 或 1-2 的整数；Acy 是包含 16-20 个碳原子的脂肪族(α, ω)二酸；AA2 是γGlu、αGlu、βAsp、αAsp、γ-D-Glu、α-D-Glu、β-D-Asp 或α-D-Asp；  Acy、AA1、AA2 和 AA3 之间的连接基为酰胺(肽)键。

CN101541830A

申请人：诺和诺德有限公司

申请日：2007-9-20

权项	特征	CN101541830A
权利 要求 1	主题	胰岛素类似物
	T1	所述胰岛素类似物中相对于母体胰岛素有至少两个疏水性氨基酸被亲水性氨基酸取代
	T2	其中所述取代位于所述母体胰岛素的两个以上蛋白酶切割位点内部或与其紧密邻近处
	T3	胰岛素类似物任选进一步包含一个以上插入突变

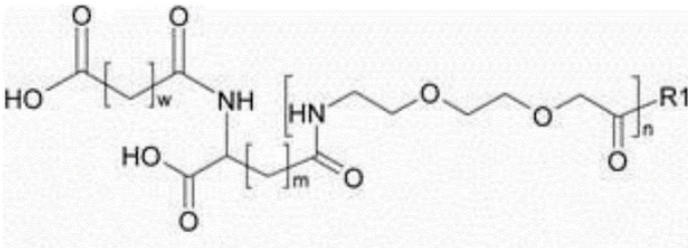
4.2.2 制备

CN106317164A

申请人：诺和诺德有限公司

申请日：2009-09-11

权项	特征	CN106317164A
----	----	--------------

权项	特征	CN106317164A
权利要求 1	主题	选择性地酰化肽或蛋白中的一个氨基的方法
	T1	所述肽或蛋白具有两个或多个反应性的亲核官能团
	T2	在水性介质中，使具有至少两个反应性亲核官能团的肽或蛋白与通式 I 的酰化试剂反应  n 是 1-6; m 是 1-2; w 是 4-20; R1 是离去基团，当所述酰化试剂与游离胺反应时，其可以促进在与 R1 连接的羰基和所述胺之间形成酰胺键，其中水性介质的 pH 值在 pH8 至 pH14 之间
	T3	分离 N-酰化的肽或蛋白
	T4	获得 N-酰化的肽或蛋白，其中包含至少一个没有被酰化或仅仅被部分酰化的反应性亲核官能团

CN106749616B

申请人：华润昂德生物药业有限公司；华东理工大学

申请日：2016-12-19

该专利涉及 B30 位苏氨酸缺失人胰岛素晶体的制备方法

权项	特征	CN106749616B
权利要求 1	主题	B30 位苏氨酸缺失人胰岛素晶体的制备方法
	T1	将 B30 位苏氨酸缺失人胰岛素溶解，加入有机溶剂、锌离子、柠檬酸三钠和无机盐，得到结晶液；所述结晶液中柠檬酸三钠的浓度为 0.025-0.05 M；所述结晶液中锌离子与 B30 位苏氨酸缺失人胰岛素的摩尔比为 10-15: 1；调节结晶液的 pH 值，进行结晶
	T2	所述结晶液中有机溶剂的体积百分比为 10-15%；所述有机溶剂选自丙酮、乙腈或 2-甲基-2,4-戊二醇中的任意一种
	T3	所述结晶液中无机盐的浓度为 0.01-0.05 M；所述无机盐选自氯化钠、硫酸铵或醋酸铵中的任意一种或两种

权项	特征	CN106749616B
	T4	所述结晶液中 B30 位苏氨酸缺失人胰岛素的浓度为 3-9 g/L
	T5	所述调节结晶液的 pH 值包括：先调节结晶液的 pH 值为 7.8-8.0，然后加入有机酸调节 pH 值为 5.8-6.0
	T6	所述结晶的方式为室温静置 40-50 min，搅拌 3-4 h，然后 4℃静置 8-9 h，得到结晶

CN108164594B

申请人：珠海冀百康生物科技有限公司

申请日：2017-12-8

该专利涉及去 B 链 30 位氨基酸残基的胰岛素前体沉淀的回收方法

权项	特征	CN108164594B
	主题	去 B 链 30 位氨基酸残基的胰岛素前体沉淀的回收方法
权利要求 1	T1	对胰岛素前体使用胰蛋白酶或赖氨酰内切酶进行酶切
	T2	将二价金属离子加入到步骤(1)酶切后的反应体系中
	T3	调节反应体系的 pH 值至反应产物的等电点附近; pH 为 4.4~4.8
	T4	收集上述步骤获得的沉淀；所述的二价金属离子为 Cu ²⁺ 和 Fe ²⁺ 中的一种或两种；所述的二价金属离子与胰岛素前体的摩尔比为 4:1 或 3:1；所述的沉淀时间为 0~12h

CN109735589B

申请人：珠海冀百康生物科技有限公司

申请日：2019-1-2

该专利涉及胰岛素 DesB30 的制备方法

权项	特征	CN109735589B
	主题	胰岛素或胰岛素衍生物前体制备方法
权利要求 1	T1	向胰岛素前体蛋白的发酵液中添加蛋白酶
	T2	调节步骤 S1 处理后的溶液的 pH 值和温度使蛋白酶进行酶切，酶切后得到含有胰岛素 DesB30 的溶液；所述蛋白酶为赖氨酸酰肽链内切酶；所述赖氨酸酰肽链内切酶的用量为 0.5~5U/g 胰岛素前体蛋白；步骤 S2 中，

权项	特征	CN109735589B
		所述 pH 值为 8.0~10.0, 所述温度为 15~37℃, 所述酶切的反应时间为 15-20h

CN111304271A

申请人：东莞市东阳光生物药研发有限公司；广东东阳光药业有限公司

申请日：2020-2-28

该专利涉及的步骤为胰岛素原类似物切除 B 链 30 位苏氨酸的方法

权项	特征	CN111304271A
权利要求 1	主题	含脂肪酸侧链的胰岛素类似物的制备方法
	T1	在含有胰岛素原类似物的溶液中加入胰酶进行酶切反应，通过取样检测酶切反应终产物的含量实时监控反应进度
	T2	通过加入结晶混合液以及调节 pH 值直接终止酶切反应，充分搅拌后，静置沉降结晶；充分沉降后，弃去上清至剩余溶液中所述酶切反应终产物的浓度 $\geq 50\text{g/L}$
	T3	将步骤(2)所得产物与脂肪酸侧链进行酰化反应，得到含脂肪酸侧链的胰岛素类似物

4.2.3 制剂

CN104364260B

申请人：诺和诺德股份有限公司

申请日：2012-04-11

权项	特征	CN106749616B
权利要求 1	主题	药物制剂
	T1	1 至 2% (重量/重量)的甘油
	T2	16 至 35 mM 的苯酚
	T3	16 至 35 mM 的间甲酚
	T4	3.5 至 5.5 摩尔的锌离子/6 摩尔的所述胰岛素衍生物

权项	特征	CN106749616B
	T5	胰岛素衍生物的量为高于 1.2 mM 且低于 9 mM, 胰岛素衍生物选自: A14E, B16H, B25H, B29K((Nε-二十烷二酰基-γGlu-[2-(2-{2-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基}乙氧基)乙氧基]乙酰基)), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(Nε-十六烷二酰基-γGlu), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(Nε-二十烷二酰基-γGlu), desB30 人胰岛素; 和 A14E, B25H, desB27, B29K(Nε-十八烷二酰基-γGlu), desB30 人胰岛素
	T6	不超过 75 mM 的氯化钠
权利要求 9	主题	药物制剂
	T1	2.1-5.2 mM 的胰岛素衍生物;所述胰岛素衍生物选自 A14E, B16H, B25H, B29K((Nε-二十烷二酰基-γGlu-[2-(2-{2-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基}乙氧基)乙氧基]乙酰基)), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(Nε-十六烷二酰基-γGlu), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(Nε-二十烷二酰基-γGlu), desB30 人胰岛素; 和 A14E, B25H, desB27, B29K(Nε-十八烷二酰基-γGlu), desB30 人胰岛素
	T2	0.5-1.8% (重量/重量)的甘油
	T3	22-28 mM 的苯酚
	T4	22-28 mM 的间甲酚
	T5	3.8-5 摩尔锌离子/6 摩尔的胰岛素衍生物
	T6	10-90 mM 的氯化钠
	T7	具有 7.2-8.2 的 pH 值
权利要求 11	主题	药物制剂
	T1	4.2 mM 的胰岛素衍生物;胰岛素衍生物选自 A14E, B16H, B25H, B29K((Nε-二十烷二酰基-γGlu-[2-(2-{2-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基}乙氧基)乙氧基]乙酰基)), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(Nε-十六烷二酰基-γGlu), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(Nε-二十烷二酰基-γGlu), desB30 人胰岛素; 和 A14E, B25H, desB27, B29K(Nε-十八烷二酰基-γGlu), desB30 人胰岛素
	T2	0.7% (重量/重量)的甘油
	T3	25 mM 的苯酚
	T4	25 mM 的间甲酚
	T5	4.5 摩尔锌离子/6 摩尔的胰岛素衍生物
	T6	75 mM 的氯化钠

权项	特征	CN106749616B
	T7	具有 7.4 的 pH 值

CN110087674A

申请人：诺和诺德股份有限公司

申请日：2017-12-15

权项	特征	CN110087674A
权利 要求 1	主题	药物组合物
	T1	1 至 2% (重量/重量)的甘油
	T2	约 45mM 至约 75mM 的苯酚
	T3	约 0mM 至约 19mM 的间甲酚
	T4	约 1.5 摩尔至约 2.5 摩尔锌离子/6 摩尔所述胰岛素衍生物
	T5	选自下组的胰岛素衍生物：A14E,B16H,B25H,B29K((Nε-二十烷二酰基-γGlu-[2-(2-{2-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基}乙氧基)乙氧基]乙酰基)),desB30 人胰岛素(化合物 1)；A14E,B16H,B25H,B29K(Nε-十六烷二酰基-γGlu),desB30 人胰岛素(化合物 2)；A14E,B16H,B25H,B29K(Nε-二十烷二酰基-γGlu),desB30 人胰岛素(化合物 3)；和 A14E,B25H,desB27,B29K(Nε-十八烷二酰基-γGlu),desB30 人胰岛素(化合物 4)
	T6	不超过约 75mM 的氯化钠
	T7	具有在 7.2 至 8.0 范围内的 pH 值

HK40008567A1

申请人：诺和诺德股份有限公司

申请日：2019-11-20

权项	特征	HK40008567A1
权利 要求 1	主题	药物组合物
	T1	1 至 2% (重量/重量)的甘油
	T2	约 45mM 至约 75mM 的苯酚
	T3	约 0mM 至约 19mM 的间甲酚
	T4	约 1.5 摩尔至约 2.5 摩尔锌离子/6 摩尔所述胰岛素衍生物

权项	特征	HK40008567A1
	T5	选自下组的胰岛素衍生物: A14E,B16H,B25H,B29K((n组成的胰岛素衍生物ε-eicosanedioyl-γglu-[2-(2- {2- [2-(2-氨基乙氧基) - 乙酰氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰基),DEB30 人胰岛素(化合物 1);A14E,B16H,B25H,B29K(nε-hexadecandioyl-γglu),desb30 人胰岛素(化合物 2);A14E,B16H,B25H,B29K(nε-eicosanedioyl-γglu),DESB30 人胰岛素(化合物 3);AN14E,B25H,DESB27,B29K(nε-octadecandioyl-γglu),DESB30 人胰岛素(化合物 4)
	T6	约 5-50mM 的氯化钠
	T7	具有在 7.2 至 8.0 范围内的 pH 值

TWI700091B

申请人: 诺和诺德股份有限公司

申请日: 2017-12-15

权项	特征	TWI700091B
权利要求 1	主题	药物组合物
	T1	A14E,B16H,B25H,B29K((N ε -二十烷二酞基-γGlu-[2-(2-{2-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]乙酞基胺基}乙氧基)乙氧基]乙酞基)),desB30 人类胰岛素(化合物 1)
	T2	约 1 至约 2%(重量/重量)的甘油
	T3	约 45 至约 75mM 的苯酚
	T4	约 0 至约 19mM 的间甲酚
	T5	约 1.5 摩尔至约 2.5 摩尔锌离子/6 摩尔所述胰岛素衍生物
	T6	少于约 25mM 的氯化钠
	T7	具有在 7.2 至 8.0 范围内的 pH 值

CN109843274A

申请人: 奥孟亚股份有限公司 | 史格瑞·葛林瑟 | 布尚·德鲁库码·迪赛

申请日: 2018-09-19

其中从属权利要求 9 进一步限定, 胜肽选自: B29K(N(ε)二十烷二酞-γLGlu-OEG-OEG)A14E B16H B25H desB30 人胰岛素

权项	特征	CN109843274A
权利 要求 1	主题	药物组合物
	T1	药学上有效剂量的至少一种胜肽
	T2	至少一种金属,该金属是呈其的任何盐类或盐类的组合及复合物;一种金属是任一或选自由钒、铬及锰的组合
	T3	一种还原剂,可提供对于该至少一种胜肽于摄入时,至少部分不会被蛋白质水解降解的保护

TWI751379B

专利权人: 奥孟亚股份有限公司 | 史格瑞·葛林瑟 | 布尚·德鲁库码·迪赛

申请日: 2018-09-13

其中从属权利要求 2 进一步限定,胜肽选自: B29K(N(ε)二十烷二酰-γLGlu-OEG-OEG)A14E B16H B25H desB30 人胰岛素

权项	特征	TWI751379B
权利 要求 1	主题	药物组合物
	T1	药学上有效剂量的至少一种胜肽,具有等于或小于 60kDa 之莫耳分子量
	T2	至少一种金属之盐类或盐类之组合及复合物系选自由氧化钒(V)、钒酸钠、硫酸钒、高锰酸钾、葡萄糖酸锰、吡啶甲酸铬及氯化铬
	T3	一种还原剂,可提供对于该至少一种胜肽于摄入时,至少部分不会被蛋白质水解降解的保护

HK1235280A

申请人: CYPRUMED GMBH

申请日: 2018-3-9

专利从属要求 9 明确限定,肽或蛋白药物为: B29K(二十烷酸-γLGlu-OEG-OEG)A14E B16H B25H desB30 人胰岛素

权项	特征	HK1235280A
权利 要求 1	主题	肽或蛋白药物
	T1	肽或蛋白药物分子量等于或小于约 50kDa, 口服给药
	T2	药学上可接受的铜盐/配合物和/或药学上可接受的锌盐/复合物
	T3	药学上可接受的还原剂

权项	特征	HK1235280A
权利 要求 2	主题	用于治疗药学的可接受的铜盐/配合物
	T1	所述铜盐/配合物将口服施用, 结合下述成分联合口服给药
	T2	药学上可接受的还原剂
	T3	分子量等于或小于约 50kDa 的肽或蛋白质药物
权利 要求 3	主题	用于治疗药学的可接受的锌盐/配合物
	T1	所述锌盐/配合物将口服施用, 结合下述成分联合口服给药
	T2	药学上可接受的还原剂
	T3	分子量等于或小于约 50kDa 的肽或蛋白质药物
权利 要求 4	主题	用于治疗药学的可接受的还原剂
	T1	所述还原剂将与以下药物联合口服给药
	T2	药学上可接受的铜盐/络合物和/或药学上可接受的锌盐/络合物
	T3	分子量等于或小于约 50kDa 的肽或蛋白质药物
权利 要求 5	主题	药物组合物
	T1	分子量等于或小于约 50kDa 的肽或蛋白质药物
	T2	药学上可接受的铜盐/络合物和/或药学上可接受的锌盐/络合物
	T3	药学上可接受的还原剂
权利 要求 6	主题	药物剂型
	T1	分子量等于或小于约 50kDa 的肽或蛋白质药物
	T2	药学上可接受的铜盐/络合物和/或药学上可接受的锌盐/络合物
	T3	药学上可接受的还原剂
	T4	其中肽或蛋白质药物与药物剂型中的药学上可接受的铜盐/络合物和药学上可接受的锌盐/络合物物理分离
权利 要求 25	主题	肽或蛋白质药物的用途
	T1	分子量等于或小于约 50kDa 的肽或蛋白质药物
	T2	药学上可接受的铜盐/络合物和/或药学上可接受的锌盐/络合物
	T3	药学上可接受的还原剂
权利 要求 26	主题	药学上可接受的铜盐/络合物在制备药物中的用途
	T1	分子量等于或小于约 50kDa 的肽或蛋白质药物
	T3	药学上可接受的还原剂
权利 要求	主题	药学上可接受的锌盐/络合物在制备药物中的用途
	T1	分子量等于或小于约 50kDa 的肽或蛋白质药物

权项	特征	HK1235280A
27	T3	药学上可接受的还原剂
权利	主题	药学上可接受的还原剂在制备药物中的用途
要求	T1	药学上可接受的铜盐/络合物和/或药学上可接受的锌盐/络合物
28	T3	分子量等于或小于约 50kDa 的肽或蛋白质药物
权利	主题	一种治疗或预防疾病/病症的方法
要求	T1	向有需要的受试者口服施用：分子量等于或小于约 50kDa 的肽或蛋白质药物
29	T2	药学上可接受的铜盐/络合物和/或药学上可接受的锌盐/络合物
	T3	药学上可接受的还原剂
权利	主题	一种口服递分子量等于或小于约 50kDa 的肽或蛋白质药物的方法
要求	T1	药学上可接受的铜盐/络合物和/或药学上可接受的锌盐/络合物
30	T2	药学上可接受的还原剂

4.2.4 联合用药

HK40043780A

申请人：诺和诺德股份有限公司

申请日：2021-6-22

权项	特征	HK40043780A
	主题	药物组合物
权利	T1	A14E、B16H、B25H、B29K((Nε-二十烷二酰基-γGlu-[2-(2-{2-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]乙酰氨基}乙氧基)乙氧基]-乙酰基))、desB30 人胰岛素(化合物 1)
要求 1	T2	索马鲁肽
	T3	1 至约 2% (重量/重量)的甘油
	T4	约 45 至约 75mM 苯酚
	T5	约 0 至约 19mM 间甲酚
	T6	不超过约 75mM 的氯化钠
	T7	约 1.5 摩尔至约 2.5 摩尔锌离子/6 摩尔所述胰岛素衍生物
	T8	具有在 7.2 至 8.0 范围内的 pH 值

TWI700092B

申请人：诺和诺德股份有限公司

申请日：2017-12-15

权项	特征	TWI700092B
权利 要求 1	主题	药物组合物
	T1	A14E,B16H,B25H,B29K((N ε -二十烷二酰基-γGlu-[2-(2-{2-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]乙醚基胺基}乙氧基)-乙氧基]乙醚基)),desB30 人类胰岛素 (化合物 1)
	T2	索马鲁肽
	T3	1 至约 2% (重量/重量)的甘油
	T4	约 45 至约 75mM 苯酚
	T5	约 0 至约 19mM 间甲酚
	T6	不超过约 25mM 的氯化钠
	T7	约 1.5 摩尔至约 2.5 摩尔锌离子/6 摩尔所述胰岛素衍生物
	T8	具有在 7.2 至 8.0 范围内的 pH 值

4.2.5 检测

CN109891237A

申请人：诺和诺德有限公司

申请日：2017-10-24

权项	特征	CN109891237A
权利 要求 1	主题	测量药物产品相对于原料药的效力的方法
	T1	使过表达胰岛素受体的细胞与所述药物产品或所述原料药接触
	T2	对磷酸化的 Akt 进行定量
	T3	所述药物产品是口服制剂中的胰岛素肽，或者是液体制剂中的低亲和力胰岛素肽

第五章 重点产品开发策略分析

5.1 专利布局策略分析

5.1.1 专利布局基础策略

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。

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 Strategie）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

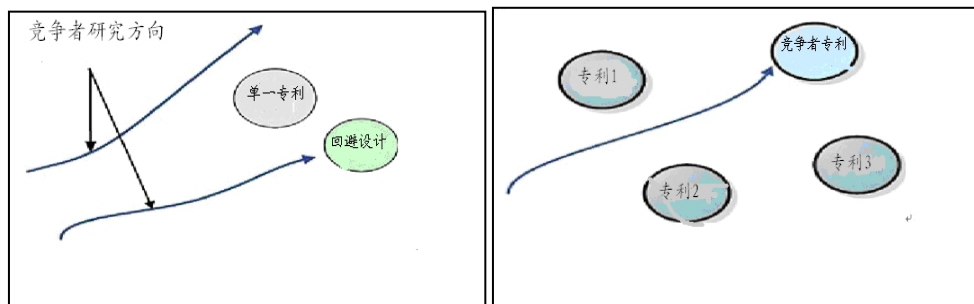


图 5-3-1.阻绝与回避设计模式示意图

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。

(2) 策略型专利布局

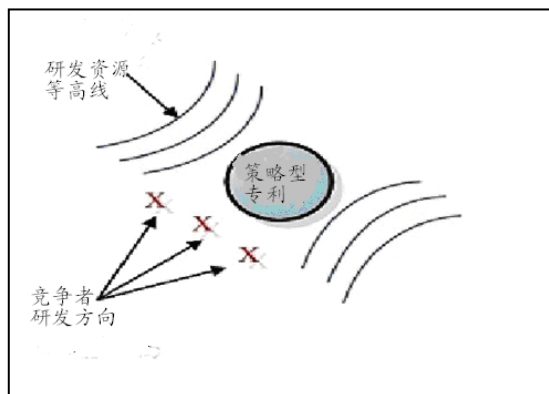


图 5-3-2.策略型布局示意图

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

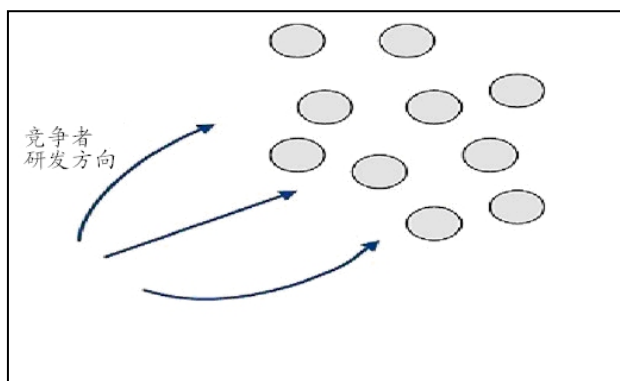


图 5-3-3.专利地雷式布局示意图

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

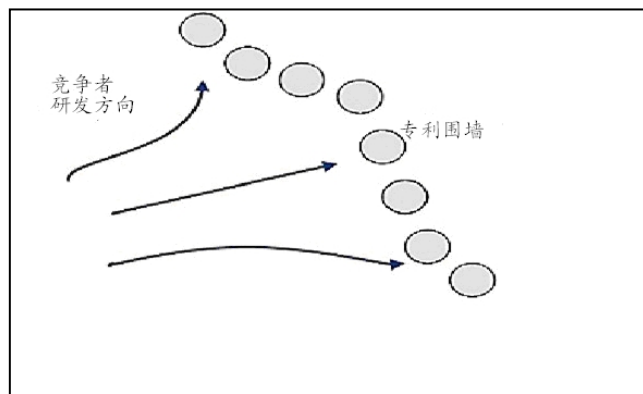


图 5-3-4.专利围墙布局示意图

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

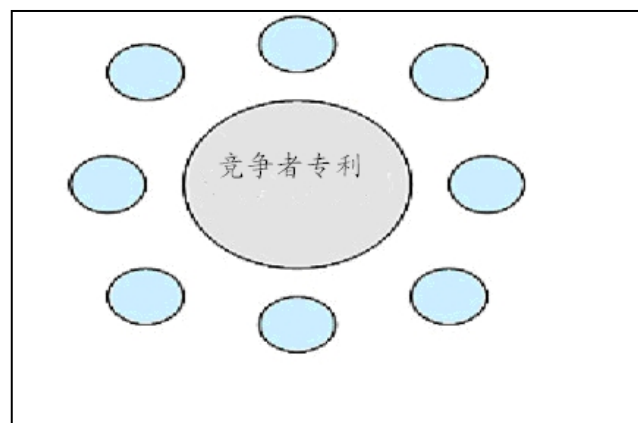


图 5-3-5.包绕式专利布局示意图

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。

（6）组合式专利布局

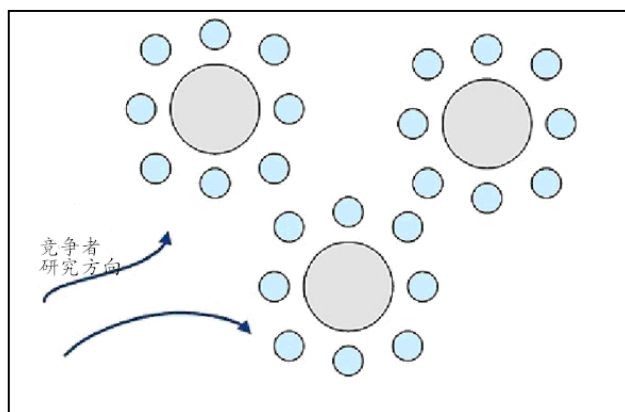


图 5-3-6.组合式专利布局示意图

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。

5.1.2 专利布局前瞻性策略

专利布局是一个“知己知彼”的过程，任何形式的专利布局不是凭空架构，而是依据一定的布局环境以及自身研发开展和完成的，因此在制定自身的专利布局方案之前，对专利布局的环境要有清晰的认识，以便制定自身专利布局的模式以及布局方向。

索马鲁肽相关专利保护主题主要分为核心-索马鲁肽结构/修饰；第一层保护屏障-索马鲁肽制备方法；第二层保护屏障-索马鲁肽制剂；第三层保护屏障-制剂应用。

5.2 专利运营策略分析

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 4-3-1. 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。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

索马鲁肽的中国有效审中专利数量显著高于 icodec 胰岛素,这是由两种药品目前的市场决定的。索马鲁肽的有效-审中专利最早申请与 2006 年,是针对其核心结构的,将于 2026 年到期,其次关于索马鲁肽的多数有效审中专利申请集中在 2018-2021 年之间;针对 icodec 胰岛素的有效审中专利集中于 2017 年,目前整体数量不多。

中国索马鲁肽有效审中专利申请人排名前 5 位的是:诺和诺德、赛诺菲、深圳翰宇、深圳健元、ORAMED 公司。诺和诺德为索马鲁肽的原研厂家,赛诺菲是在糖尿病领域和诺和诺德分庭抗礼的重要竞争对手;深圳翰宇、深圳健元均为中国本土企业、ORAMED 公司为以色列医药公司。中国 icodec 胰岛素有效审中专利申请人共 6 位,具体为:东阳光、华润昂德生物药业-华东理工大学, CYPRUMED (塞浦路迈德)、珠海冀百康、奥孟亚-Any a、诺和诺德。

中国索马鲁肽有效-审中专利 347 件,技术分布分为 4 个层级,第一层级为索马鲁肽结构核心专利,以及在核心技术上的修饰。第二层级为索马鲁肽制备分为合成、纯化、以及制备装置;第三层级为索马鲁肽制剂,分为制剂、装置、产品检测;第四次层级为索马鲁肽产品,分为治疗疾病、给药方法、联合用药。

中国 icodec 胰岛素有效审中专利 17 件,技术分布为核心、icodec 胰岛素合成、icodec 胰岛素制剂、icodec 胰岛素联合用药、icodec 胰岛素产品检测。

在主要竞争对手中,仅有诺和诺德和珠海冀百康同时布局索马鲁肽和 icodec 胰岛素。诺和诺德,针对索马鲁肽和 icodec 胰岛素在中国的有效-审中专利分布模式相同,分布在核心、制剂、应用三个层级。珠海冀百康是国内少有的专利中在索马鲁肽、icodec 中同时布局的企业。索马鲁肽涉及半重组制备方法, Icodec 中涉及胰岛素 DesB30 的制备以及回收方法。

赛诺菲仅针对索马鲁肽存在有效-审中专利布局,采取的策略为外围包绕,布局角度为索马鲁肽的化学制备以及联合用药。珠海联邦涉及 GLP- 1 及其类似物的活性测定。九源涉及索玛鲁肽的纯化过程中色谱固定相的再生方法。

东阳光药业仅在 icodec 胰岛素中布局,具体涉及胰岛素类似物的制备方法。奥孟亚-Any a 针对 icodec 胰岛素的布局中从制剂角度出发,联合递送肽,同时关联公司口服肽递送平台- MIRA/Je®。



北京品源知识产权管理咨询有限公司

地址:北京市海淀区莲花池东路39号西金大厦6层

网址:<http://www.boip.cn> <http://www.boip.com.cn>

邮箱:mail@boip.com.cn

电话:010-6337 7188 / 010-6337 4188



品源知识产权管理咨询有限公司



品源知识产权管理咨询有限公司



品源知识产权管理咨询有限公司