



品源知识产权
BEYOND ATTORNEYS AT LAW

邮箱: info@boip.com.cn

网址: <http://www.boip.cn/>

GLP-1 受体多重激动剂 专利导航分析

我方案号: 北京 2022-11603

委托单位: 通化东宝药业股份有限公司

委托日期: 2023 年 2 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 项目意义.....	4
1.3 分析方法.....	5
1.4 相关事项约定.....	6
第二章 数据资源配置.....	8
2.1 检索资源.....	8
2.1.1 国内外专利数据库资源.....	8
2.1.2 其他数据库资源.....	9
2.2 技术分解.....	10
2.3 检索要素.....	10
2.4 检索结果.....	14
第三章 企业发展现状分析.....	15
3.1 产业环境分析.....	15
3.2 企业现状分析.....	16
3.3 发展定位分析.....	20
第四章 重点产品核心技术分析.....	21
4.1 化合物.....	22
4.1.1 技术构成分析.....	22
4.1.2 技术趋势分析.....	25
4.2 合成.....	29
4.2.1 技术构成分析.....	29
4.2.2 技术趋势分析.....	31
4.3 应用.....	33
4.3.1 技术构成分析.....	33
4.3.2 技术趋势分析.....	39
4.4 靶点.....	43
4.4.1 GLP-1/胰岛素.....	44
4.4.2 GLP-1/PCSK9.....	46
4.4.3 GLP-1/FGF21.....	51
4.4.4 GLP-1/GIP/GCP.....	54
4.4.5 GLP-1/GCP.....	57
4.4.6 GLP-1/GIP.....	60
第五章 重要企业分析.....	63

5.1 杨森 JANSSEN.....	63
5.1.1 产品信息.....	63
5.1.2 专利信息.....	66
5.2 礼来.....	72
5.2.1 产品信息.....	72
5.2.2 专利信息.....	75
5.3 诺和诺德.....	85
5.3.1 产品信息.....	85
5.3.2 专利信息.....	86
5.4 默沙东.....	92
5.4.1 产品信息.....	92
5.4.2 专利信息.....	93
5.5 安进.....	99
5.5.1 产品信息.....	99
5.5.2 专利信息.....	100
第六章 专利运营策略.....	104

第一章 绪论

1.1 项目背景

糖尿病已经成为威胁全球健康的主要慢性疾病。《2021 IDF 全球糖尿病地图》显示，2021 年全球成年糖尿病患者人数达到 5.37 亿，约十分之一的成年人受到影响。相比 2019 年，糖尿病患者增加了 7400 万，增幅达 16%，凸显出全球糖尿病患病率的惊人增长。2021 年我国糖尿病患者人数 1 亿 4000 万，位居世界第一。过去的 10 年间，我国糖尿病患者人数由 9000 万增加至 1 亿 4000 万，增幅达 56%。

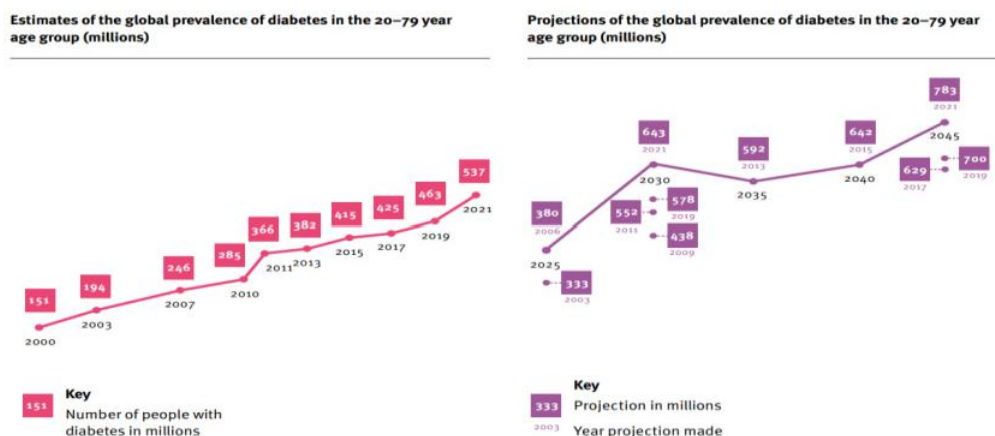


图 1-1-1 2000-2045 年成人糖尿病人数预测（资料来源：2021IDF 全球糖尿病地图，申港证券研究所）

由于 2 型糖尿病人的依从性差和人口老龄化趋势，近年来患病人数和发病率持续上升，庞大的患者人群使得 2 型糖尿病的新药研发成为近年来国内外药企关注的热点。

根据《2021IDF 全球糖尿病地图》数据，2021 年糖尿病造成的全球卫生支出估计为 9660 亿美元，相比过去 15 年增长了约 316%。中国的糖尿病人最多，美国的健康支出最多。中国糖尿病相关的健康支出在 2021 年时超过 600 亿美金。

中国的糖尿病相关的医疗支出 GLP-1 的市场份额还非常小，随着胰岛素集采冲击，叠加 GLP-1 市场的高速增长，GLP-1 受体激动剂将成为未来几年国内降糖药市场的主要推动力。根据诺和诺德公司披露的数据，近年来，全球 GLP-1RA 市场的复合增长率高达 35.7%，远高于糖尿病用药整体市场以及注射用降糖药细分市场的增长率。2023 年 2 月 1 日，诺和诺德发布 2022 年财报，中国市场销售额 162 亿元人民币，其中 GLP-1 销售额 37 亿元人民币，同比增长 88%，胰岛素销售额 103 亿元人民币，同比下滑 22%，主要是胰岛素集采后价格大幅下降。

欧美发达国家，GLP-1 市场已经占到降糖药的 30% 左右，而中国 GLP-1 市场起步较晚且价格敏感性高，从 2018 年利拉鲁肽进入医保后，中国 GLP-1 市场迎来了爆炸式增长，然而市场也仅占到降糖药的 6%，还有很大的增长空间。糖尿病市场的增长尚未看到尽头，GLP-1 受体激动剂的潜力还包括更加诱人的减肥市场。超重和肥胖的许多原因是可以预防和逆转的。然而，目前还没有哪个国家能够扭转这一流行病的蔓延趋势。肥胖会诱发如糖尿病、高血压和缺血性心脏病等多种疾病，人们对减肥药有着强烈的需求。一场关于肥胖药物的战争，正在全球医药行业打响。减肥药物有望复刻上世纪 80 年代的降压药，成为医药领域下一个值得期待的增长点。

胰高血糖素样肽-1 受体（Glucagon-like peptide-1 receptor, GLP-1R）是一种肠促胰岛素，由胰高血糖素原基因转录、翻译及加工而成。主要由空肠、回肠和盲肠的 L 细胞分泌，和它在肠道，胰腺，肝脏，脑等器官的受体 GLP-1R 结合后，导致一系列的信号级联，最终导致胰岛素的分泌，从而降低血糖。

GLP-1 最主要的靶器官是胰腺，对 β 细胞和 α 细胞进行双重调节：可以通过葡

葡萄糖依赖方式作用于胰岛 β 细胞，促进胰岛素基因的转录，增加胰岛素的生物合成和分泌。刺激 β 细胞的增殖和分化，抑制 β 细胞凋亡，从而增加胰岛 β 细胞数量，抑制胰高血糖素的分泌，抑制食欲及摄食，延缓胃内容物排空等。

GLP-1 半衰期特别短。在体内易被二肽基肽酶-4（DPP-4）降解，失去活性，限制了其在临床上的使用。自从 GLP-1 降低血糖的作用被发现以来，GLP-1 成为很多药企研究的热门靶点。

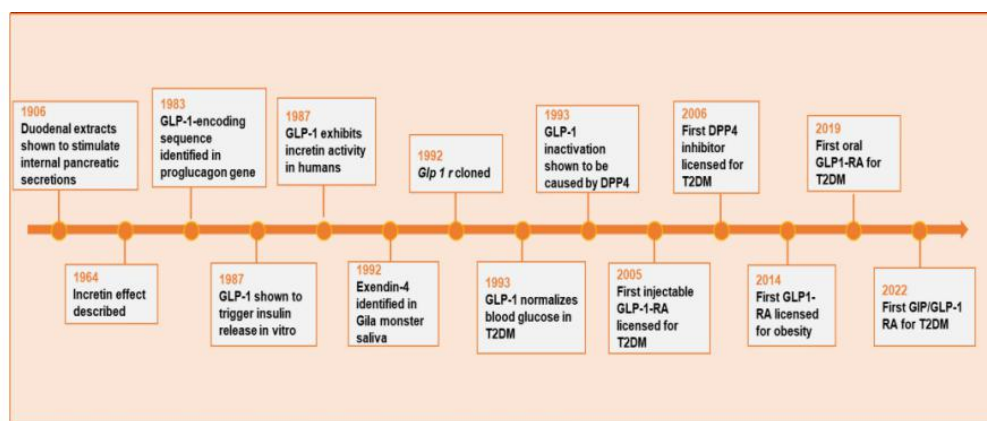


图 1-1-2 GLP-1RA 的发现和临床进展时间线（资料来源 Nat Metab3, 142-148（2021），礼来官网，申港证券研究所）

目前，最值得关注的是礼来开发的新型每周一次的葡萄糖依赖性促胰岛素多肽（GIP，又名：胃抑制多肽）受体和胰高血糖素样肽-1（GLP-1）受体双重激动剂 tirzepatide。Tirzepatide 是一种单一分子，可激活人体的 GIP 和 GLP-1 受体。GIP 和 GLP-1 均为天然的肠促胰岛素激素，能够促进胰岛素分泌。tirzepatide 将 2 种促胰岛素的作用整合至一个单分子中，代表了治疗 2 型糖尿病的一类新型药物。

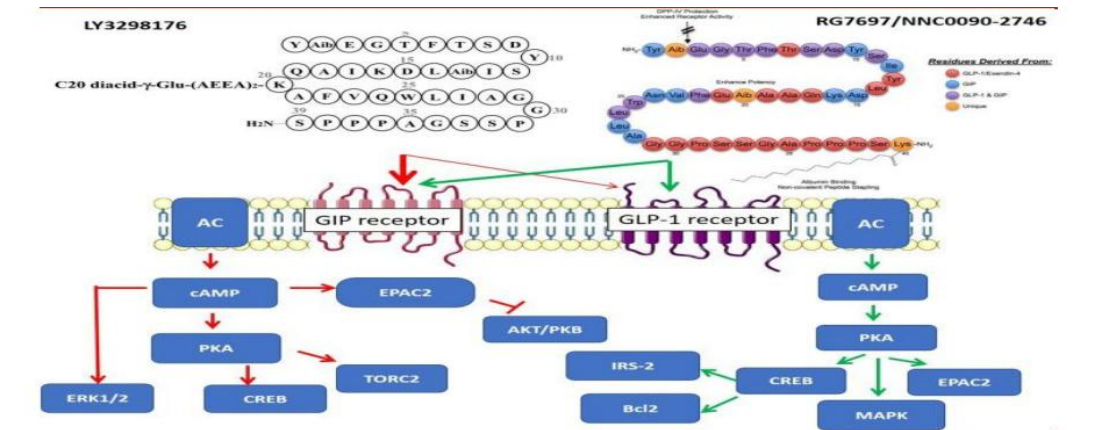


图 1-1-3 Tirzepatide 结构和在 GIPR 和 GLP1R GLP-1 靶点上作用的第一步分子

Tirzepatide 三期全球临床开发项目 SURPASS 结果显示，与对照相比，tirzepatide 提供了卓越且一致的血糖（A1C）降低。此外，在关键次要终点方面，与所有对照相比，tirzepatide 治疗组表现出显著更大程度的体重减轻。2022 年 5 月 13 号，礼来宣布 FDA 批准 Mounjaro（tirzepatide）注射液用于改善 2 型糖尿病（T2D）成人患者的血糖控制。该药是 FDA 批准的第一个也是唯一一个 GIP/GLP-1 受体激动剂，该药同时代表着近十年来获批上市的首个新一类降糖药物。

随着 Tirzepatide 药的获批上市，也即开启了 GLP-1 受体多重激动剂的大门，本项目就以 GLP-1 受体多重激动剂为研究主体，以专利为数据平台，探究该技术的发展情况，并进行专利风险探究。

1.2 项目意义

专利导航分析是将专利数据、产业经济发展和产品技术方向深度融合的专利服务方法，通过市场数据、经济数据、政策信息、产品技术等全面融合的深度专利分析。

1.3 分析方法

随着世界技术竞争的日益激烈，各国纷纷开展专利战略研究，而其核心正是专利信息分析。专利导航分析是为适应日益复杂的国际产业竞争环境和国内产业转型升级的需要应运而生。通过对专利所承载的技术、法律、市场等多方面信息进行深入挖掘和综合分析，全面、准确地揭示相关产业领域市场竞争、产业竞争、技术竞争等方面的竞争格局和动态，有利于拨开产业转型升级面临的重重迷雾，为产业发展更科学合理、更有针对性地转型升级、突破国外企业的封堵提供强有力的引领和指引。具体工作流程如下图所示：

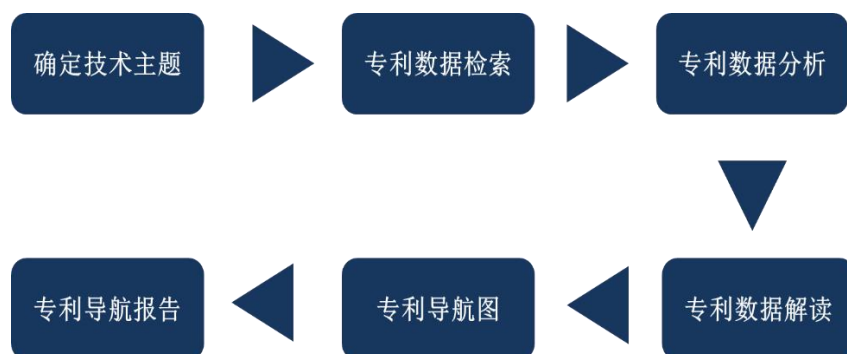


图 1-3-1 专利导航分析工作流程

专利信息分析方法分为定量分析与定性分析两种。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。

本分析报告以定量和定性研究相结合，通过对 GLP-1 受体多重激动剂相关产业背景和资讯情报的收集整理，采用统计图表等多种形式将研究成果清晰、直观的展现出来，对 GLP-1 受体多重激动剂技术相关专利核心技术、重要企业等方面进行多方位、多角度的数据统计和情报分析，深入了解 GLP-1 受体多重激动剂技术相关专利信息数据蕴含的内在规律和潜在信息。从而，保证报告内容的系统性和完整性。

1.4 相关事项约定

（1）专利申请时间说明

由于下列多种原因，通常都会存在 2022、2023 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的技术发展动向的跟踪能力有限。譬如，PCT 专利申请可能自申请日起 30 个月甚至更长时间之后进入中国国家阶段，从而导致与之相对应的国家公布时间变晚；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。

（2）专利申请人名称的约定

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。

第二章 数据资源配置

2.1 检索资源

2.1.1 国内外专利数据库资源

1. CNIPR 中外专利数据库服务平台

中外专利数据库服务平台由国家知识产权局知识产权出版社开发。该数据库收录了自 1985 年以来的中国专利数据，同时，拥有美国、日本、欧洲专利局、世界知识产权组织等八十多个国家、组织及地区在内的海量专利数据库，以及经过深度加工标引的中国药物专利数据库和中国专利说明书全文全代码数据库，总量达到五千万件以上。

2. PatSnap（智慧芽）全球专利数据库

智慧芽为容纳 1 亿数据的庞大数据库，揽尽全球 90+ 国家最具价值的专利文献，其中包括美国、欧洲、世界知识产权组织、中国、日本、韩国、挪威和全球法律专利数据库；支持英、中、日、法、德等语言全文搜索；每件专利详情中都包括详尽的法律状态和诉讼信息，便于侵权风险分析；支持通过 3D 专利地图进行直观专利分析；支持通过图片或化学结构检索；申请人标准化整理，同时提供申请人归一帮助。

3. IncoPat 数据库

IncoPat 科技创新情报平台是一个涵盖世界范围海量专利信息的检索系统，

并且 IncoPat 提供了“原始数据库”和“同族数据库”两种数据展示形式的数据库，用户可根据需求自行选择对单件专利文献或者对整个专利家族进行检索和数据处理；提供了简单检索、表格检索、指令检索、批量检索、引证检索、法律检索、语义检索、扩展检索等多种检索方式，在机器翻译系统的支持下，IncoPat 可以用中英文同时查询和对照浏览全球专利。数据库收录的 112 个国家、地区和组织，截止 2018 年 11 月 21 日 IncoPat 数据库收录专利数量达到 127796807。

4. Orbit 数据库

Orbit.com 系统涵盖了从 19 世纪以来 99 个国家、地区或专利机构的近 8000 万件专利文献，其中 21 个国家有文本化全文和引证信息，超过 4000 万件可检索的专利家族数据，超过 2000 万件专利附图，欧洲、美国、日本数据与官方同步更新，中国、韩国、印度等延迟一周。Orbit.com 系统包含多个数据库，其中核心数据库如下：FamPat 数据库、PlusPat 数据库、全文数据库、日本法律状态数据库、外观专利数据库。

2.1.2 其他数据库资源

1. 中国知网（CNKI）期刊数据库

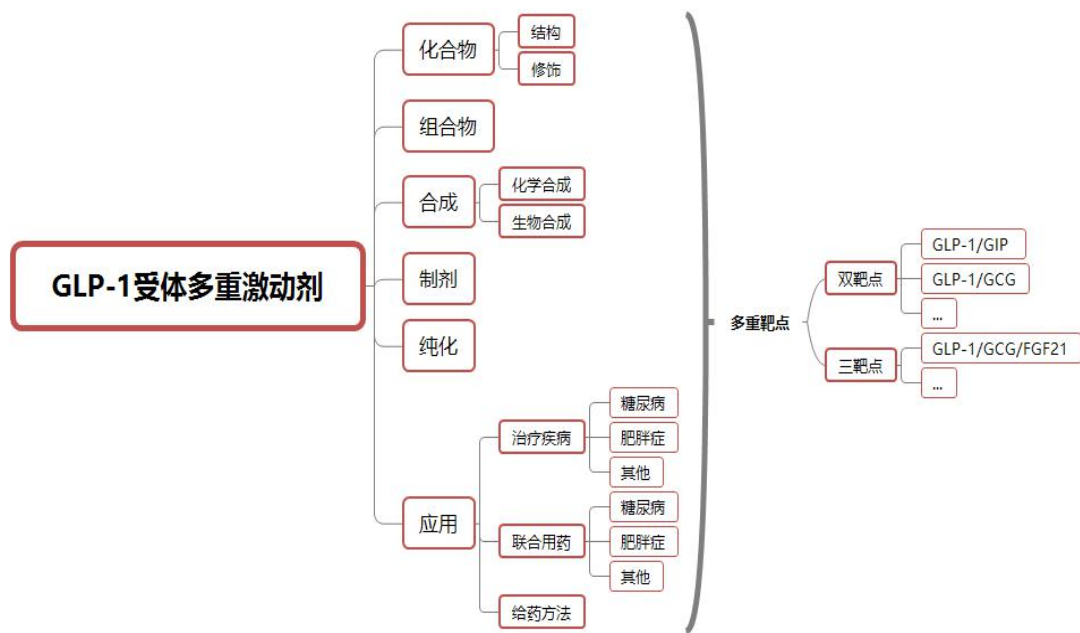
中国知网（CNKI）全国期刊数据库收录的期刊均已有印刷版，发行方式有光盘和网络形式，提供 CNKI 源数据库、外文类、工业类、农业类、医药卫生类、经济类和教育类等多种数据库。其中综合性数据库为中国期刊全文数据库、中国博士学位论文数据库、中国优秀硕士学位论文全文数据库、中国重要报纸全文数据库和中国重要会议论文全文数据库。

2. 维普期刊网

维普期刊网集数据采集、数据加工、光盘制作发行和网上信息服务于一体；
收录有中文期刊 8000 种，中文报纸 1000 种，外文期刊 4000 种，每周更新一次，
目前已成为推动我国数字图书馆建设的坚强支柱之一。

2.2 技术分解

GLP-1 受体多重激动剂技术分解如下：



2.3 检索要素

本项目采用多要素组合检索，具体如下表所示：

		检索要素 1		检索要素 2		检索要素 3		检索要素 4(联合靶点)		检索要素 5	
关键词	中文 (关键词上下位扩展)	K1	胰高血糖素样肽、胰高糖素样肽、胰升糖素样肽、升糖素样肽	K2	多重 OR 双重 OR 双重 OR 三重 OR 共 OR 双靶点 OR 三靶点 OR 多靶点 OR 双受体 OR 三受体 OR 多受体 OR 多肽	K3	激动 OR 兴奋	K4	胰淀粉样多肽 OE 胰淀素 OR 胰島アミロイドポリペプチド OR アミリン OR 韃장 전분 샘플 폴리펩티드 OR amylin OR IAPP OR 胆囊收缩素 OR 缩胆囊素 OR コレシストキニン OR 담낭수축소 OR cholecystokinin OR CCK OR 成纤维细胞生长因子 21 OR 線維芽細胞增殖因子 21 OR 섬유모세포 성장인자 21 OR fibroblast growth factor 21 OR FGF 21 OR 单胰高糖素 OR 胰高血糖素 OR グルカゴン OR glucagon OR GCG OR 促胰岛素多肽 OR 葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 OR 胃抑制肽 OR グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド OR 위 억제 펩타이드 OR glucose-dependent insulintropic polypeptide OR GIP OR 胰岛素 OR 인슐린 OR Insulin	K5	替西帕肽 OR 替尔泊肽
	英文 (关键词上下位扩		"Glucagon like peptide" OR GLP-1 OR GLP1 OR "glucagon-like peptide" OR GLP-1R		“dual” OR “Multiple”		stimulant or "agonist" or DOP*		Tirzepatide OR Mounjaro		

	展)								OR 直腸黏膜酪酪肽 OR 多肽 YY OR 直腸粘膜カゼインペプチド OR 직장 점막 카제인 OR Peptide YY OR PYY OR 胃泌酸调节素 OR Oxyntomodulin OR OXM OR 胃泌 素 OR Gastrin OR 胰高血糖素样肽 -2 OR GLP-2 OR 前蛋白转化酶枯 草溶菌素 9 OR 프로蛋白質轉化酵 素枯草리ゾチーム OR Proprotein Convertase Subtilisin OR kexin Type 9 OR PCSK9 OR 生长分化因子 15 OR 成長分化因子 15 OR 성장분화 인자 15 OR growth differentiation factor 15 OR GDF15 OR 胃饥饿素 OR 饥饿素 OR グレリン OR Ghrelin OR 食欲素 OR Orexin OR Gpa OR PTP1B OR G 蛋白偶联受 体 120 OR GPR120 OR G 蛋白偶联 受体 119 OR GPR119		
	其 他 (例 如 , 日 文 、 韩 文)		グルカゴン様 ペプチド OR 인슐린 샘플 펩타이드						たじゅう OR ダブル OR 다중 OR 이 중		
分 类 号	IP C	IP C1	C07K14/605、 A61K38/26	IP C2		IP C3		IP C4		IP C5	

S1	TI=(胰高血糖素样肽 OR 胰高糖素样肽 OR 胰升糖素样肽 OR 升糖素样肽 OR "Glucagon like peptide" OR GLP-1 OR GLP1 OR "glucagon-like peptide" OR GLP-1R OR グルカゴン様ペプチド OR 인슐린 샘플 펩타이드) AND (多重 OR 双重 OR 双 OR 三重 OR 共 OR 双靶点 OR 三靶点 OR 多靶点 OR 双受体 OR 三受体 OR 多受体 OR 多肽 OR "dual" OR "Multiple" OR 타지ゅう OR 더블 OR 다중 OR 이중)
S2	TI=(胰高血糖素样肽 OR 胰高糖素样肽 OR 胰升糖素样肽 OR 升糖素样肽 OR "Glucagon like peptide" OR GLP-1 OR GLP1 OR "glucagon-like peptide" OR GLP-1R OR グルカゴン様ペプチド OR 인슐린 샘플 펩타이드) and (胰淀粉样多肽 OE 胰淀粉 OR 胰島アミロイドポリペプチド OR アミリン OR 韃장 전분 샘플 폴리펩티드 OR amylin OR IAPP OR 胆囊收缩素 OR 缩胆囊素 OR 콜레시스트키닌 OR 담낭수축소 OR cholecystokinin OR CCK OR 成纤维细胞生长因子 21 OR 線維芽細胞増殖因子 21 OR 섬유모세포 성장 인자 21 OR fibroblast growth factor 21 OR FGF 21 OR 单胰高糖素 OR 胰高血糖素 OR グルカゴン OR glucagon OR GCG OR 促胰岛素多肽 OR 葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 OR 胃抑制肽 OR グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド OR 위 억제 펩타이드 OR glucose-dependent insulintropic polypeptide OR GIP OR 胰岛素 OR 인슐린 OR Insulin OR 直腸黏膜酪酪肽 OR 多肽 YY OR 直腸粘膜カゼインペプチド OR 직장 점막 카제인 OR Peptide YY OR PYY OR 胃酸分泌调节素 OR Oxyntomodulin OR OXM OR 胃泌素 OR Gastrin OR 胰高血糖素样肽 -2 OR GLP-2 OR 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 OR 프로단백질 분해 효소 분해 리조チーム OR Proprotein Convertase Subtilisin OR kexin Type 9 OR PCSK9 OR 生长分化因子 15 OR 成長分化因子 15 OR 성장분화인자 15 OR growth differentiation factor 15 OR GDF15 OR 胃饥饿素 OR 饥饿素 OR 그렐린 OR Ghrelin OR 食欲素 OR orexin OR Gpa OR PTP1B OR G 蛋白偶联受体 120 OR GPR120 OR G 蛋白偶联受体 119 OR GPR119)
S3	TIABC=(胰高血糖素样肽 OR 胰高糖素样肽 OR 胰升糖素样肽 OR 升糖素样肽 OR "Glucagon like peptide" OR GLP-1 OR GLP1 OR "glucagon-like peptide" OR GLP-1R OR グルカゴン様ペプチド OR 인슐린 샘플 펩타이드) AND (多重 OR 双重 OR 双 OR 三重 OR 共 OR 双靶点 OR 三靶点 OR 多靶点 OR 双受体 OR 三受体 OR 多受体 OR 多肽 OR "dual" OR "Multiple" OR 타지ゅう OR 더블 OR 다중 OR 이중) AND (激动 OR 兴奋 OR stimulant OR "agonist" or DOP* or 흥분제 OR 도핑 OR 아гон리스트 OR 覚せい剤)
S4	TIABC=(胰高血糖素样肽 OR 胰高糖素样肽 OR 胰升糖素样肽 OR 升糖素样肽 OR "Glucagon like peptide" OR GLP-1 OR GLP1 OR "glucagon-like peptide" OR GLP-1R OR グルカゴン様ペプチド OR 인슐린 샘플 펩타이드) AND (胰淀粉样多肽 OE 胰淀粉 OR 胰島アミロイドポリペプチ드 OR アミリン OR 韃장 전분 샘플 폴리펩티드 OR amylin OR IAPP OR 胆囊收缩素 OR 缩胆囊素 OR 콜레시스트키닌 OR 담낭수축소 OR cholecystokinin OR CCK OR 成纤维细胞生长因子 21 OR 線維芽細胞増殖因子 21 OR 섬유모세포 성장 인자 21 OR fibroblast growth factor

	21 OR FGF 21 OR 单胰高糖素 OR 胰高血糖素 OR グルカゴン OR glucagon OR GCG OR 促胰岛素多肽 OR 葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 OR 胃抑制肽 OR グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド OR 위 억제 펩타이드 OR glucose-dependent insulintropic polypeptide OR GIP OR 胰岛素 OR 인슐린 OR Insulin OR 直肠黏膜酪酪肽 OR 多肽 YY OR 直腸粘膜カゼインペプチド OR 직장 점막 카제인 OR Peptide YY OR PYY OR 胃酸调节素 OR Oxyntomodulin OR OXM OR 胃泌素 OR Gastrin OR 胰高血糖素样肽 -2 OR GLP-2 OR 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 OR 프로蛋白質轉化酵素枯草리ゾチーム OR Proprotein Convertase Subtilisin OR kexin Type 9 OR PCSK9 OR 生长分化因子 15 OR 成長分化因子 15 OR 성장분화인자 15 OR growth differentiation factor 15 OR GDF15 OR 胃饥饿素 OR 饥饿素 OR 그레린 OR Ghrelin OR 食欲素 OR orexin OR Gpa OR PTP1B OR G 蛋白偶联受体 120 OR GPR120 OR G 蛋白偶联受体 119 OR GPR119) AND (激动 OR 兴奋 OR stimulant OR "agonist" OR DOP* OR 흥분제 OR 도핑 OR 아гонист OR 覚せい剤)
S5	DES=(胰高血糖素样肽 OR 胰高糖素样肽 OR 胰升糖素样肽 OR 升糖素样肽 OR "Glucagon like peptide" OR GLP-1 OR GLP1 OR "glucagon-like peptide" OR GLP-1R OR グルカゴン様ペプチド OR 인슐린 샘플 펩타이드) AND (激动 OR 兴奋 OR stimulant OR "agonist" OR DOP* OR 흥분제 OR 도핑 OR 아гонист OR 覚せい剤) AND ((多重 OR 双重 OR 双 OR 三重 OR 共 OR 双靶点 OR 三靶点 OR 多靶点 OR 双受体 OR 三受体 OR 多受体 OR 多肽 OR "dual" OR "Multiple" OR 타중 OR 이중) OR (胰淀粉样多肽 OR 胰淀粉素 OR 胰岛Amyloid 폴리펩티드 OR 아미린 OR 췌장 전분 샘플 폴리펩티드 OR amylin OR IAPP OR 胆囊收缩素 OR 缩胆囊素 OR 콜레시스토킨 OR 담낭수축소 OR cholecystokinin OR CCK OR 成纤维细胞生长因子 21 OR 線維芽細胞増殖因子 21 OR 섬유모세포 성장 인자 21 OR fibroblast growth factor 21 OR FGF 21 OR 单胰高糖素 OR 胰高血糖素 OR グルカゴン OR glucagon OR GCG OR 促胰岛素多肽 OR 葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 OR 胃抑制肽 OR グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチ드 OR 위 억제 펩타이드 OR glucose-dependent insulintropic polypeptide OR GIP OR 胰岛素 OR 인슐린 OR Insulin OR 直肠黏膜酪酪肽 OR 多肽 YY OR 直腸粘膜カゼインペプチ드 OR 직장 점막 카제인 OR Peptide YY OR PYY OR 胃酸调节素 OR Oxyntomodulin OR OXM OR 胃泌素 OR Gastrin OR 胰高血糖素样肽 -2 OR GLP-2 OR 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 OR 프로蛋白質轉化酵素枯草리ゾチーム OR Proprotein Convertase Subtilisin OR kexin Type 9 OR PCSK9 OR 生长分化因子 15 OR 成長分化因子 15 OR 성장분화인자 15 OR growth differentiation factor 15 OR GDF15 OR 胃饥饿素 OR 饥饿素 OR 그레린 OR Ghrelin OR 食欲素 OR Orexin OR Gpa OR PTP1B OR G 蛋白偶联受体 120 OR GPR120 OR G 蛋白偶联受体 119 OR GPR119)) AND IPC=(C07K14/605 OR A61K38/26)

S6	FULL=(Tirzepatide OR 替西帕肽 OR Mounjaro OR 替尔泊肽)
----	--

2.4 检索结果

经检索，整体数量为 6000+项专利，经过人工逐篇筛选，剩余 GLP-1 受体多重激动剂相关专利数量为 798 项专利。

第三章 企业发展现状分析

3.1 产业环境分析

GLP-1 受体激动剂一直是糖尿病领域的研发热点，也是目前全球市场占有率最高的非胰岛素类糖尿病药物，多款明星产品如度拉糖肽、司美格鲁肽等在 2021 年都有不错的业绩表现。2005 年，首款 2005 年首个 GLP-1 受体激动剂（GLP-1RA）艾塞那肽上市。此后，FDA 接连批准了数种 GLP-1RA。截至现在，全球已上市 11 种 GLP-1RA，目前已诞生利拉鲁肽、度拉鲁肽、司美格鲁肽三款重磅产品（年销售达 50 亿美元级别）。当下，GLP-1 药物市场由此也形成“三分天下”的格局。

面对单靶点药物的激烈竞争，诺和诺德、礼来分别在 2014 年与 2016 年将 GLP-1/GIP 受体双激动剂推向临床，2018 年礼来公布了替西帕肽对比度拉糖肽降糖与减重效果提升的积极结果，GLP-1 药物开发转向双/多靶点赛道，迭代产品 GLP-1 受体多靶点激动剂的开发成为热门竞争方向。初步研究发现，GLP-1 受体激动剂与其他不同的胃肠激素共同给药呈现出促进或协同作用，因而目前开发的多靶点激动剂多选择 GLP-1R 与其他受体联合开发。目前，全球已有多个在研的多受体激动剂进入了临床阶段，这类药物通过嵌合肽或耦合肽的方式合成了 GLP-1/GIP、GLP-1/GCG、GLP-1/GIP/GCG 等多受体激动剂，从已有的数据结果来看，这些在研新药在降糖、减重方面的临床效果较单纯的 GLP-1 激动剂类药物更加优秀。目前全球在研的多靶点激动剂大部分集中在 GLP-1R/GIPR、GLP-1R/GCGR 领域，其中礼来新药 Mounjaro (Tirzepatide) 已

于 2022 年 5 月被 FDA 美国食品和药物管理局批准用于治疗 2 型糖尿病血糖控制不佳的患者使用，它是第一个也是唯一一个获得 FDA 批准的 GIP 和 GLP-1 受体激动剂。此外，GLP-1R 还有与 GCGR、FGF21R、GLP-2R 等结合成单分子的双受体、三受体激动剂的可能性。

GLP-1 受体激动剂市场布局企业多，市场竞争不断加剧，为扩大市场、提高产品疗效，多靶点逐渐成为 GLP-1 受体激动剂市场重点开发方向。

3.2 企业现状分析

随着单靶点赛道的拥挤，更多企业将目标瞄向了多靶点的方向，并且越来越多 GLP-1 多靶点药物显示在一些疾病方面的积极效果，如降糖、减重等，以礼来为代表性的企业，已经替西帕肽应用 2 型糖尿病成功推向上市，其商业化的显著效果也将更加加剧 GLP-1 药物开发在多靶点赛道的竞争。

表 3-2-1 GLP-1R 多靶点药物临床研发格局（资料来源：Clinicaltrials、公开资料，丰硕创投整理）

靶点	公司	药品	适应症	阶段	用药
GLP1-R/GIPR	礼来	替西帕肽/Tirzepatide Mounjaro™	T2DM、肥胖、 NASH	T2DM(上市) 肥胖(III期)	qw sq
	Carmot	CT-868	肥胖、 T2DM	II期	qw
	诺和诺德	NNC0090-2746	T2DM	II期(终止)	qw sq
	安进	AMG-133	肥胖	I期	-
	华东医药/SCOHIA	SCO-094	T2DM、肥胖、 NASH	I期	-
	豪森药业	HS-20094	-	I期	qw sq
	Carmot	CT-388	T2DM	I期	qd
	罗氏	MAR-701	T2DM	I期	qw sq
GLP1-R/GCGR	和泽医药	HZ010	T2DM	IND批准	-
	阿斯利康	Cotadutide	伴纤维化非肝硬化非 酒精性脂肪性肝炎、 T2DM、肥胖	II/III期	qd sq
	信达/礼来	IBI362/Mazdutide	减肥、 T2DM	II期	qw sq
	默沙东	Efinopegdutide	NASH	II期 Semaglutide头 对头	qw sq
	Altimmune	Pemvidutide	NASH	II期	qw sq
	勃林格殷格翰	BI-456906	NASH、肥胖	II期	qw sq
	信立泰/DD Pharmtech	DD01	肥胖、 T2DM、 NASH	I期	qw sq
	默沙东	MK-8521	T2DM	II期(终止开发)	-
GLP1-R/GCGR /FGF21R	派格生物	PB-718	NASH	I期	qw sq
	安图微创	TB001	病毒引起的肝纤维化 、 NASH	I期	qd sq
	恒瑞医药	SHR-1816		I期	sq
	Zealand	dapiglutide	肥胖	IB期	qw
	勃林格殷格翰	YH-25724	-	I期	-
	东阳光	HEC88473	T2DM、 NASH	I期	qw sq
	道尔生物	DR10624	肥胖、 T2DM	I期	-
	礼来	LY-3437943	T2DM、肥胖	II期	qw sq
GLP1-R/GCGR /GIPR	Hanmi	HM-15211	NASH	II期	qw sq
	诺和诺德	NN-9423	肥胖	I期	qd sq
	赛诺诺	SAR441255	-	I期	-

伴随着单靶点 GLP-1 重磅产品陆续上市后，海外多靶点长效制剂研发为主流趋势，礼来、诺和诺德、安进、BI、阿斯利康等公司均有所布局。礼来除了现有的 GLP-1/GIP 双靶点的 Tirzepatide 之外，还布局了 GIP/GLP-1/GCG 三靶点的 Retatrutide；诺和诺德除了开发多个适应症的司美格鲁肽之外，还布局了 GLP-1/Amylin 新型双靶点的 CagriSema、Oral Amycretin 等；BI、阿斯利康、礼来/信达生物等公司还布局了 GLP-1/GCG 双靶点制剂。国内企业中，华东医药、道尔生物、豪森药业、鸿运华宁、信达生物、信立泰、派格医药、图微安创以及恒瑞医药等在 GLP-1 受体多靶点激动剂领域也均有所布局。下图为通

过对相关专利信息的统计分析得到的相关专利申请数量排名前 20 的申请人在各靶点组合的布局情况：

表 3-2-2 GLP-1R 受体多重激动剂相关专利申请数量 TOP20 的申请人在各联合靶点的布局

申请人	靶点	相关专利数量
礼来	GLP-1/GIP	1
	GLP-1/GCG	1
	GLP-1/GCG/GIP	1
西兰制药	GLP-1/GCG	1
	GLP-1/GLP-2	1
	GLP-1/Gastrin(胃泌素)	1
	GLP-1/GIP	1
	GLP-1/GCG/GIP	1
印第安纳大学研究技术公司	GLP-1/GCG	1
	GLP-1/GCG/GIP	1
	GLP-1/GIP	1
	GLP-1/Insulin(胰岛素)	1
	GLP-1/G蛋白偶联受体	1
韩美	GLP-1/GCG/GIP	1
	GLP-1/GCG	1
	GLP-1/GIP	1
赛诺菲	GLP-1/GCG	1
	GLP-1/GCG/GIP	1
	GLP-1/FGF21	1
默沙东	GLP-1/GIP	1
	GLP-1/GCG	1
	GLP-1/Insulin(胰岛素)	1
Medimmune	GLP-1/GCG/GIP	1
	GLP-1/PYY	1
	GLP-1/GCG	1
诺和诺德	GLP-1/GIP	1
	GLP-1/PCSK9	1
	GLP-1/CCK	1
Janssen Pharmaceutica Nv	GLP-1/GCG	1
	GLP-1/GCG/GIP	1
	GLP-1/GIP	1
Opko Biologics Ltd	GLP-1/GCG	1
	GLP-1/GCG/GIP	1
	GLP-1/GIP	1
深圳市图微安创科技开发有限公司	GLP-1/GCG	1
	GLP-1/GCG/GIP	1
	GLP-1/GIP	1
中国药科大学	GLP-1/GCG	1
	GLP-1/GIP	1
	GLP-1/VP肽	1
浙江道尔生物科技有限公司	GLP-1/GCG/FGF21	1
	GLP-1/GCG/GIP	1
	GLP-1/GCG	1
深圳市健元医药科技有限公司	GLP-1/GIP	1
	GLP-1/GCG	1
	GLP-1/GIP	1
Richard D Dimarchi; David L Smiley	GLP-1/GCG	1
	GLP-1/GIP	1
	GLP-1/Gastrin(胃泌素)	1
北京拓界生物医药科技有限公司	GLP-1/GCG	1
	GLP-1/CCK	1
	GLP-1/GCG	1
江苏师范大学	GLP-1/GIP	1
	GLP-1/GCG	1
	GLP-1/GCG/GIP	1
Spitfire Pharma Llc	GLP-1/GCG	1
	GLP-1/GCG/GIP	1
	GLP-1/GIP	1
天津药物研究院有限公司	GLP-1/GCG	1
	GLP-1/GIP	1
	GLP-1/GCG	1
成都奥达生物科技有限公司	GLP-1/GIP	1
	GLP-1/GCG	1
	GLP-1/GCG	1

全球首款 GLP-1/GIP 双受体激动剂——Tirzepatide（商品名：Mounjaro，适应症：成人 2 型糖尿病）于 2022 年 5 月获得美国 FDA 批准上市后，仅 4 个多月便实现全球销售额超 2 亿美元，Tirzepatide 展现出卓越的降糖、减重的临床数据，为当前全球同类中最佳产品之一。2018 年礼来启动了 Tirzepatide 全球临床 3 期开发项目，包括 5 个全球注册试验和 2 个日本区域试验，这些研究评估了 40 周到 52 周内 Mounjaro 5 mg、10 mg 和 15 mg 作为单一疗法和作为多种标准护理药物的附加治疗 2 型糖尿病的有效性和安全性，头对头对比了司美格鲁肽 1mg、甘精胰岛素和德谷胰岛素，五项全球注册临床试验一致证明在 2 型糖尿病病程的多个阶段使用 Mounjaro 的患者较对照组的糖化血红蛋白降低效果更为显著。Tirzepatide 多个全球注册临床正在推进，目前已上市获批适应症为治疗 2 型糖尿病，减肥适应症正在提交滚动上市申请，NASH 适应症预计 23 年内完成临床 2 期，其他适应症正在推进中。

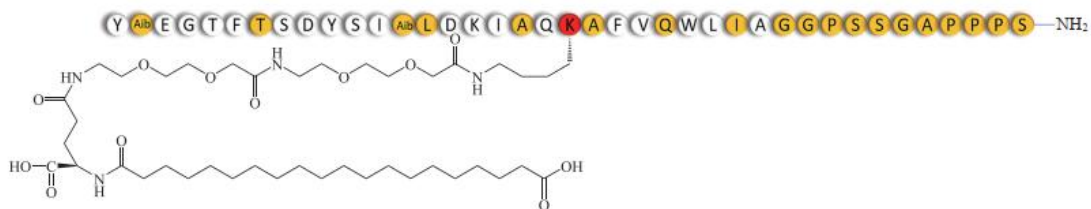


图 3-2-1 Tirzepatide 的结构

3.3 发展定位分析

根据公开资料显示，糖尿病通常伴有肥胖，具有减重效果的降糖产品是一个存在大量未被满足的临床需求的治疗领域。GLP-1/GIP 双受体激动剂凭借着全新化学结构及良好的作用机制，有望在降糖、减肥及 NASH 等诸多领域为患者获益，满足大量的市场需求。据了解，礼来 GLP-1/GIP 双受体激动剂 Mounjaro 是近十年来获批上市的首个新一代降糖药物，上市后迅速覆盖市场，

根据公开资料显示，Mounjaro 上市 4 个多月便实现全球销售额超 2 亿美元。另外，多家机构给出预测，GLP-1/GIP 双受体激动剂将是未来降糖减重领域的重磅疗法，有望成为百亿美元的大单品。例如，瑞银的分析师认为 GIP/GLP-1 双重受体激动剂有望成为新冠药物之外“有史以来最畅销的药物”，销售额峰值可能达到惊人的 250 亿美元。

第四章 重点产品核心技术分析

经全面检索和分析，GLP-1 受体多重激动剂专利技术分布在化合物、应用、合成、组合物、制剂、纯化等，其中主要以化合物、应用、合成为主要布局方向，本章将从重点产品核心技术，即化合物、应用、合成等技术维度入手，深入分析相关专利技术。

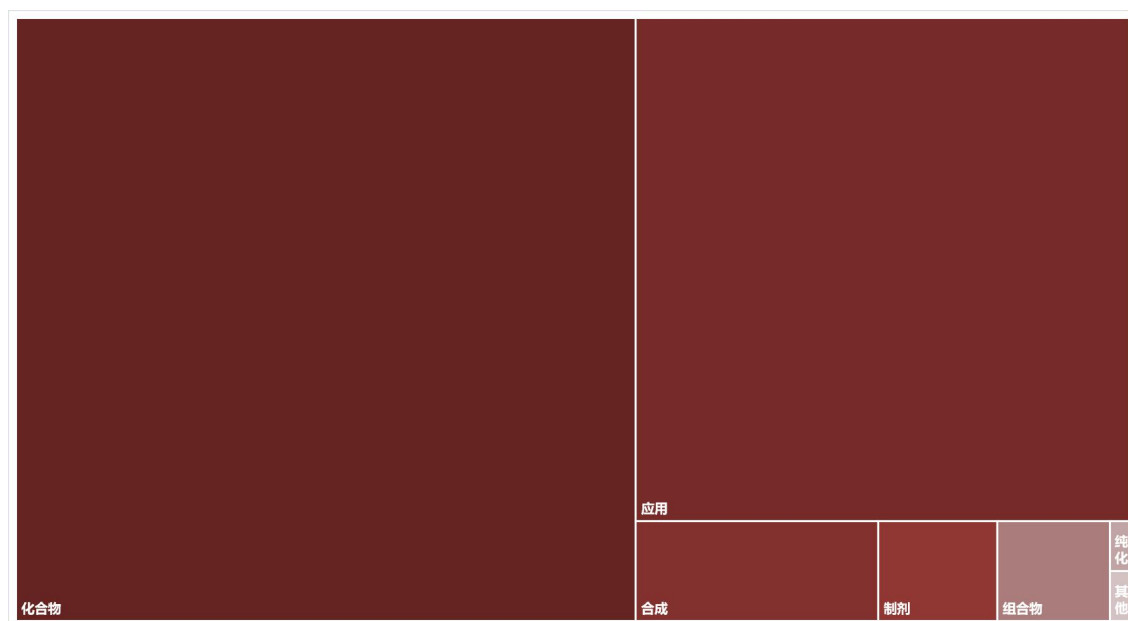


图 4-1-1 GLP-1 受体多重激动剂专利技术分布图

4.1 化合物

4.1.1 技术构成分析

化合物主要制 GLP-1 受体多重激动剂结构/修饰的序列，由于序列不具备统计性，本节主要分析目前现有专利技术公开的结构/修饰序列是针对哪些多重靶点，具体如下所示：

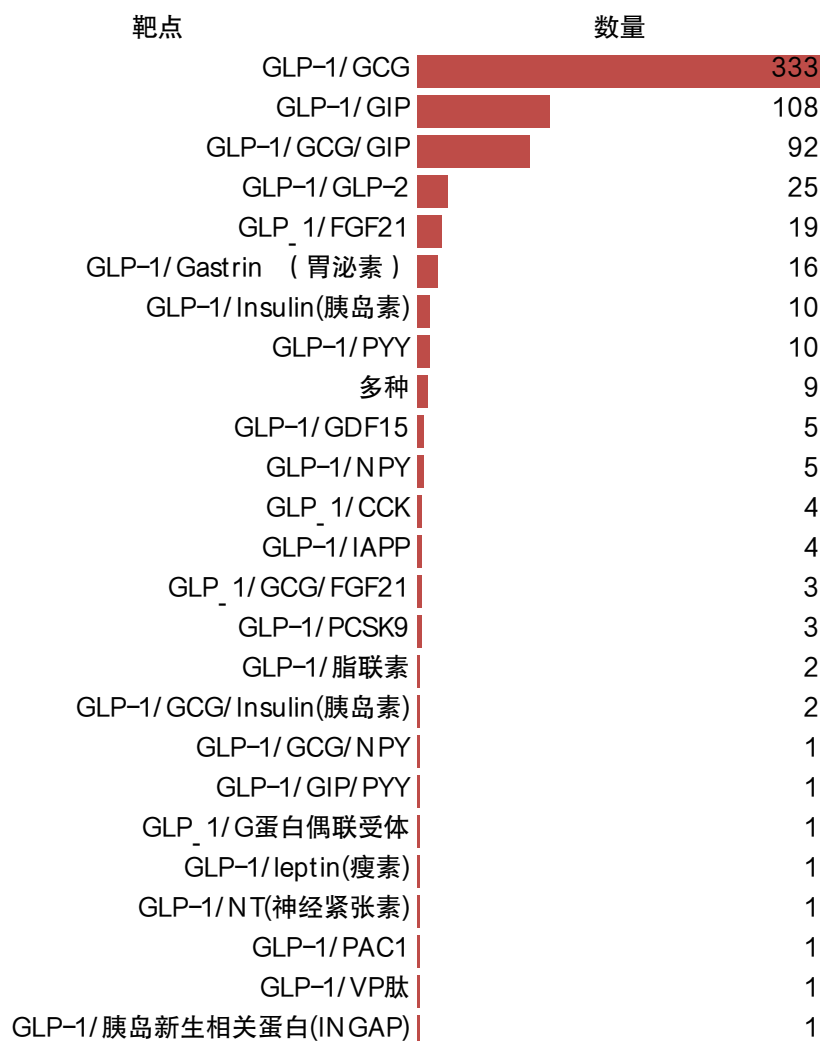


图 4-1-2 结构/修饰相关专利涉及的多重靶点

上图统计了结构/修饰相关专利涉及的多重靶点，通过以上统计可以看出，目前 GLP-1 受体多重激动剂公开的序列涉及以下多重靶点：GLP-1/GCG、

GLP-1/GIP、GLP-1/GCG/GIP、GLP-1/GLP-2、GLP-1/FGF21、GLP-1/Gastrin (胃泌素)、GLP-1/Insulin(胰岛素)、GLP-1/PYY、GLP-1/GDF15、GLP-1/NPY、GLP-1/CCK、GLP-1/IAPP、GLP-1/GCG/FGF21、GLP-1/PCSK9、GLP-1/脂联素、GLP-1/GCG/NPY、GLP-1/GIP/PYY、GLP-1/G 蛋白偶联受体、GLP-1/leptin(瘦素)、GLP-1/NT(神经紧张素)、GLP-1/PAC1、GLP-1/VP 肽、GLP-1/胰岛新生相关蛋白(INGAP)、GLP-1/GCG/Insulin(胰岛素)等，其中布局专利涉及较多的靶点是 GLP-1/GCG，其次是 GLP-1/GIP、GLP-1/GCG/GIP 等。

其中，对于 GLP-1 受体多重激动剂，有部分专利指明修饰方式，其中红色标记为热点方向，具体如下所示：

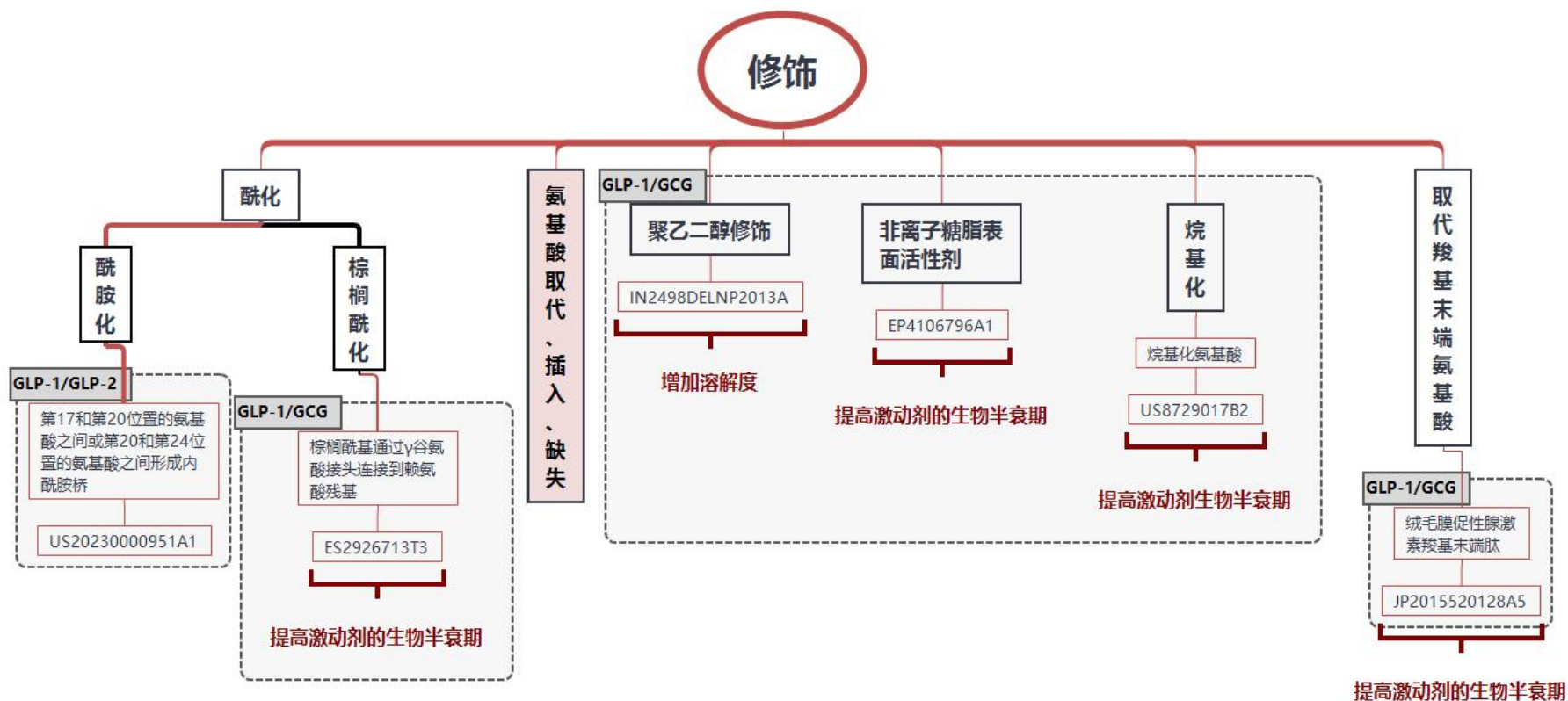


图 4-1-2 修饰相关专利布局情况

上图分析了修饰相关专利布局情况，通过上图可以看出，具体指明修饰方中涉及方向为**酰化**，如酰胺化，棕榈酰化，其中专利 US20230000951A1 公开针对 GLP-1/GLP-2 双重激动剂结构， $R_1-H-X_2-EG-X_5-F-X_7-X_8-E-X_{10}-X_{11}-TIL-X_{15}-X_{16}-X_{17}-A-X_{19}-X_{20}-X_{21}-FI-X_{24}-WL-X_{27}-X_{28}-X_{29}-KIT-X_{33}-U-R_2$ ，在第 17 和第 20 位置的氨基酸之间或第 20 和第 24 位置的氨基酸之间形成内酰胺桥；以及专利 ES2926713T3 公开针对 GLP-1/GCG 双重激动剂结构，

HX2QGTFTSDX10SX12X13LX15X16X17X18AX20X21FX23X24WLX27X28GX30;

其中棕榈酰基通过 γ 谷氨酸接头连接到赖氨酸残基，主要为了提高激动剂的生物半衰期。还有涉及的方向如**聚乙二醇修饰**、**非离子糖脂表面活性**、**烷基化以及取代所及末端氨基酸**等方式，具体指明上述修饰方式的专利均是针对 GLP-1/GCG 靶点，如专利 IN2498DELNP2013A 公开肽链共价连接亲水基团聚乙二醇，提高增强其溶解度；专利 EP4106796A1 公开了肽用非离子糖脂表面活性剂修饰，从而提高激动剂的生物半衰期；专利 US8729017B2 公开了可以通过烷基化修饰氨基酸提高激动剂的生物半衰期；专利 JP2015520128A5 公开了连接在肽链氨基末端或羧基末端的绒毛膜促性腺激素羧基末端肽，提高半衰期。

以上是专利中指明具体修饰方式，还有**修饰的热点方式是通过氨基酸取代、插入、缺失等方式**，尤其是氨基酸取代。

4.1.2 技术趋势分析

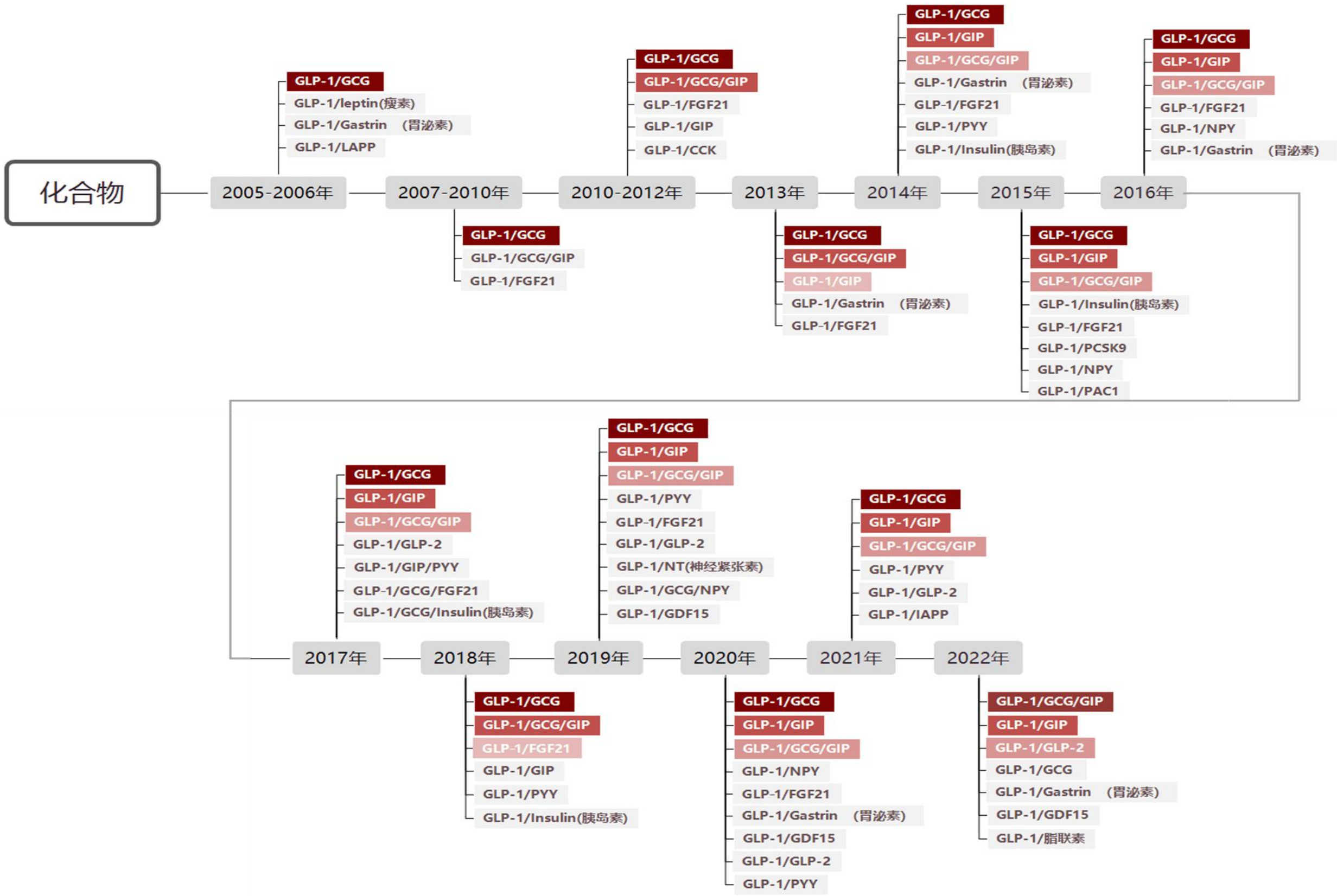


图 4-1-2 各联合靶点的结构/修饰相关专利的布局趋势

上图统计了各联合靶点的结构/修饰相关专利的布局趋势，通过上图可以看出，在化合物领域，最早申请的联合靶点是 GLP-1/GCG、GLP-1/leptin(瘦素)、GLP-1/Gastrin (胃泌素)、GLP-1/LAPP 等，其中结合整体趋势可以看出，GLP-1/GCG 是后期每年的研发热点之一，从 2010 年开始，GLP-1/GCG/GIP 成为新的热点方向，但与 GLP-1/GCG 的热度相比，其研究热度相对低一些，从 2013 年开始，GLP-1/GIP 逐步成为热点方向之一，即从该年开始，在化合物领域，联合靶点 GLP-1/GCG、GLP-1/GCG/GIP、GLP-1/GIP 基本成为各年排名前 3 的研究热点。

除了热门联合靶点结构布局以外，还有一些在后续开始持续布局的技术方向，如 GLP-1/FGF21，从 2007-2012 年这个阶段，开始布局，虽然该靶点布局整体数量不及上述热门靶点，但该靶点在每年基本均有布局，尤其到了 2018 年成为布局热点排名前三之一。另外，还有 GLP-1/GYY，从 2014 年开展布局，但该技术从 2017 年开始，成为持续的研究技术方向之一。除此之外，从 2017 年开始，还有 GLP-1/GLP-2 也是持续研究的联合靶点之一。

在各个阶段，断断续续布局一些新的联合靶点的化合物结构，如 GLP-1/Gastrin (胃泌素)、GLP-1/Insulin(胰岛素)、GLP-1/NPY 等。

结合近 3 年的趋势看下，在化合物布局领域，主要针对的排名前三的联合靶点还是 GLP-1/GCG、GLP-1/GCG/GIP、GLP-1/GIP，但在 2022 年，有所调整，其中 GLP-1/GCG 的热度有所下降，跌出前三，GLP-1/GCG/GIP 的热度有所提升，首先，GLP-1/GCG 的热度下降，一方面可能由于发明专利公开滞后性，2022 年数据不是完全统计，所以可能部分涉及 GLP-1/GCG 的专利没有公开，但还有一种可能是 GLP-1/GCG 一直是研究的重点，其可布局的空间已被

压缩的较小，因此其他申请人开始转移布局重心，如 GLP-1/GCG/GIP，以礼来为代表，已开始研究三个联合靶点，并且积极开展布局。

4.2 合成

4.2.1 技术构成分析

本节主要分析目前现有专利技术公开的合成方向是针对哪些多重靶点，具体如下所示：

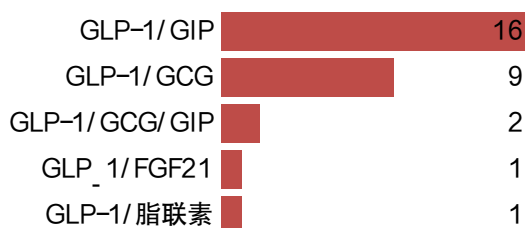


图 4-2-1 合成相关专利涉及的多重靶点

上图统计了合成相关专利涉及的多重靶点，涉及 GLP-1/GIP、GLP-1/GCG、GLP-1/GCG/GIP、GLP-1/FGF21、GLP-1/脂联素，合成专利布局涉及较多的靶点是 GLP-1/GIP，其次是 GLP-1/GCG 等。

其中，针对合成方式进行了统计，具体如下图所示：

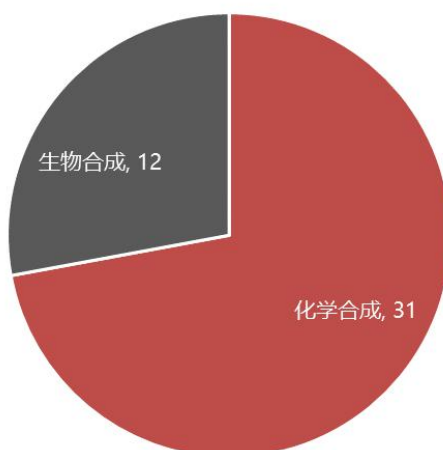


图 4-2-2 合成专利技术布局

上图统计了合成专利技术布局情况，通过上图可以看出，目前在该技术领域涉及合成方式，主要以化学合成为主，其中化学合成主要以固相合成为热点方向，其次是固液相合成，而对于液相合成专利较少。

4.2.2 技术趋势分析

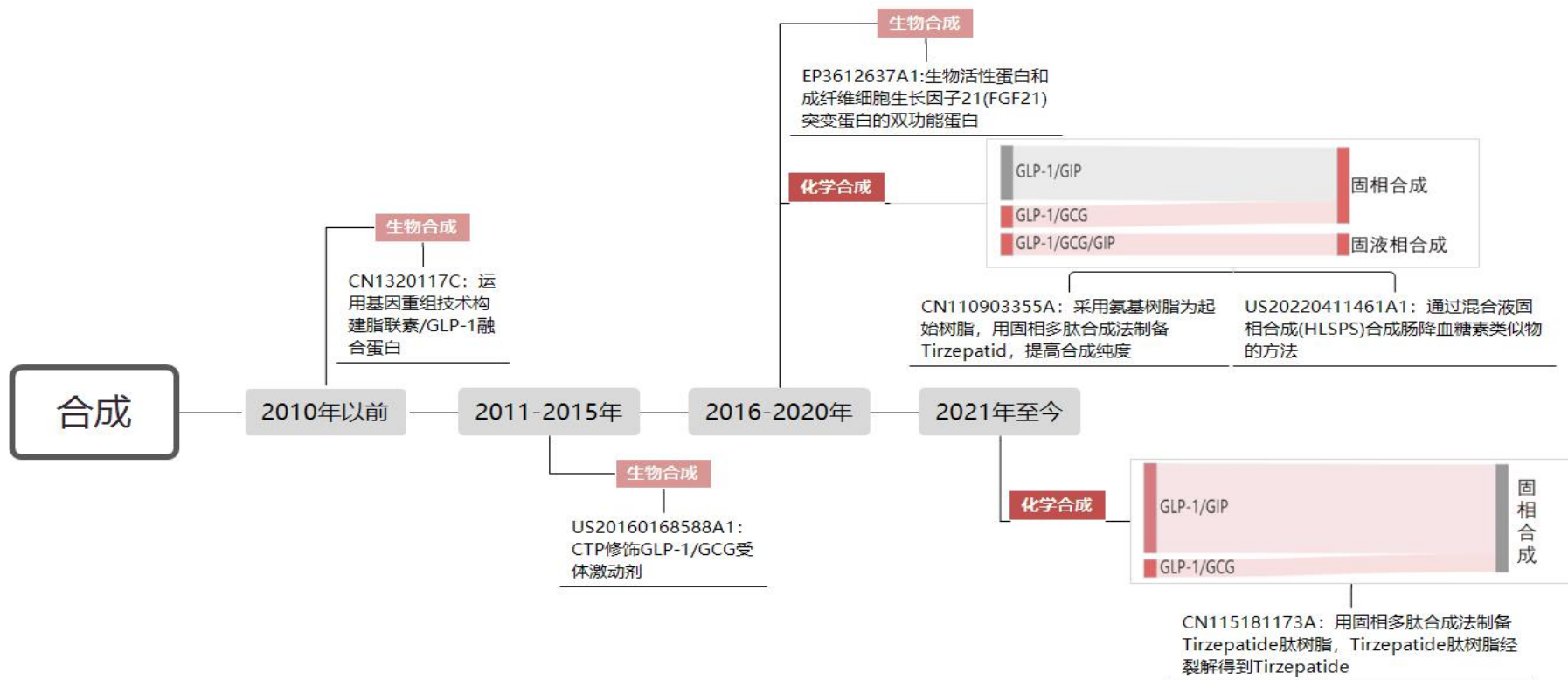


图 4-2-2 合成的技术发展趋势

上图统计了合成技术发展趋势，具体如下：

2010 年以前，涉及生物合成，如专利 CN1320117C 公开了运用基因重组技术构建脂联素/GLP-1 融合蛋白，具体为运用 PCR 技术获得人脂联素和 GLP-1-A 编码基因，脂联素基因通过扩增脂联素球状域基因获得，通过将人 GLP-1(7-37)编码基因中编码第 8 位氨基酸丙氨酸的密码子突变为甘氨酸密码子获得 GLP-1-A 编码基因，运用酶切技术，将 GLP-1-A 和脂联素编码基因定向克隆到表达载体，获得人脂联素-胰升糖素样肽-1 类似肽融合蛋白表达载体，经转化蛋白表达细菌表达出了含肠激酶识别序列的人 Adiponectin-GLP-1-A 融合蛋白。

2011-2015 年，涉及生物合成，如专利 US20160168588A1 公开 CTP 修饰 GLP-1/GCG 受体激动剂，具体为用包含编码 CTP 修饰的目标多肽的编码部分的表达载体稳定转染预定数量的细胞，其中转染细胞表达和分泌 CTP 修饰的目的多肽，获得过度表达 CTP 修饰的目标多肽的细胞克隆，将溶液中的克隆扩大到预定规模，收获含有克隆的溶液，过滤含有克隆的溶液以获得澄清的收获溶液，纯化澄清的收获溶液以获得具有所需浓度的感兴趣的 CTP 修饰的多肽的纯化的蛋白质溶液。

2016 年-2020 年，除了生物合成，开始出现化学合成，生物合成中，如 EP3612637A1 公开了生物活性蛋白和成纤维细胞生长因子 21(FGF21)突变蛋白的双功能蛋白。化学合成中，以固相合成为主，其次是固液相混合，其中固相合成主要针对靶点是 GLP-1/GIP，以及 GLP-1/GCG，固液相合成针对的是 GLP-1/GCG/GIP。代表性专利如 CN110903355A 公开了采用氨基树脂为起始树脂，用固相多肽合成法制备，经过多肽固相合成法得到 Tirzepatide 树脂，Tirzepatide 树脂再经酸解得到 Tirzepatide 粗品，最后 Tirzepatide 粗品纯化得到 Tirzepatide 纯品：Tyr1-Aib-Glu-Gly-Thr5-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr10-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp15-Lys-Ile-Ala-Gln-Lys20(AEEA-AEEA- γ Glu-Eicosanedioic acid)-Ala-Phe-Val-Gln-Trp25-Leu-Ile-Ala-Gly-Gly30-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala35-Pro-Pro-Pro-Ser-

NH₂。还有专利 US20220411461A1 公开了通过混合液固相合成(HLSPS)合成肠降血糖素类似物的方法。

2021 年至今，主要以化学合成为主，其中以固相合成为主，针对的靶点是 GLP-1/GIP，以及 GLP-1/GCG。代表性专利如 CN115181173A 公开了用固相多肽合成法制备 Tirzepatide 肽树脂，Tirzepatide 肽树脂经裂解得到 Tirzepatide。

通过检索和分析发现在 GLP-1 受体多重激动剂在合成技术领域技术发展趋势主要体现在：**2016 年以前，主要生物合成为主，但生物合成数量较少，从 2016 年开始，合成主要往化学合成方向转移，并且化学合成很快成为布局热点趋势，化学合成主要以固相合成为热点研究方向。**

4.3 应用

4.3.1 技术构成分析

应用方面，GLP-1 受体多重激动剂除能用于治疗**糖尿病**相关疾病（包括 I 型糖尿病、II 型糖尿病、胰岛素抵抗、葡萄糖耐量降低、高血糖、高胰岛素血症、前驱糖尿病、空腹葡萄糖升高等）以外，对**肥胖、肝病**（包括肝脏脂肪变性、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、肝纤维化、脂肪肝、肝硬变、肝癌等）、**心脑血管病**（包括心脏病、心功能障碍、心肌梗塞、心脏功能衰竭、中风、心力衰竭、脑卒中、微血管障碍、动脉硬化、外周动脉病等）、**血脂异常**（包括高甘油三酯血症、高血脂、高胆固醇血症等）、**高血压、胃肠疾病**（包括胃肠炎症、胃肠紊乱、消化紊乱、吸收不良综合征、胃肠溃疡、短肠综合征、盲管综合征、炎性肠病、口炎性腹泻、胃肠粘膜炎、胃轻瘫等）、**神经退行性疾病**（包括神经变性疾病、认知障碍、阿尔兹海默症、帕金森病、亨廷顿舞蹈症等）、**低血糖、肺病**（包括肺纤维化、特发性肺间质纤维化、由冠状病毒病-19(COVID-19)引起的肺炎等）、**呼吸道疾病**（包括呼吸综合征、阻塞性睡眠呼吸暂停等）、**肾病**（包括糖尿病肾病、肾纤维化、慢性肾脏疾病等）、骨

病（包括骨质疏松、肝骨病等）、**自身免疫病**（包括多发性硬化、狼疮相关疾病等）、**视网膜病变**、**湿疹**、**胸腺衰退**等疾病也有一定治疗和预防作用。

表 4-3-1 疾病合并情况

糖尿病						低血糖	肝病						神经退行性疾病				心脑血管病													
I 型糖尿病	II 型糖尿病	胰岛素抵抗	葡萄糖耐量降低	高血糖	高胰岛素血症	空腹葡萄糖升高	前驱糖尿病	非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD)	非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)	肝脏脂肪变性	肝纤维化	脂肪肝	肝硬化	肝癌	神经变性疾病	认知障碍	阿尔兹海默症	帕金森病	亨廷顿舞蹈症	心脏病	心力衰竭	心脏功能衰竭	心肌梗塞	心脏功能衰竭	中风	心力衰竭	脑卒中	微血管障碍	动脉硬化	外周动脉病
血脂异常		肾病		视网膜病变	胃肠疾病										自身免疫疾病	骨病	呼吸道疾病	湿疹	胸腺衰退	肺病		高血压	肥胖							
高甘油三酯血症	高血糖	高胆固醇血症	糖尿病肾病	糖尿病性视网膜病	胃肠炎症	胃肠紊乱	消化不良综合征	吸收不良综合征	胃肠溃疡	短肠综合征	盲管综合征	炎性肠病	口炎性腹泻	胃肠粘膜炎	胃轻瘫	多发性硬化	狼疮相关疾病	骨质疏松	肝骨病	呼吸综合征	阻塞性睡眠呼吸暂停						特发性肺间质纤维化	肺纤维化	由冠状病毒病 - 19 (COVID - 19) 引起的肺炎	肥胖症

接下来，针对各个疾病对应的联合靶点进行统计分析，具体如下图所示：

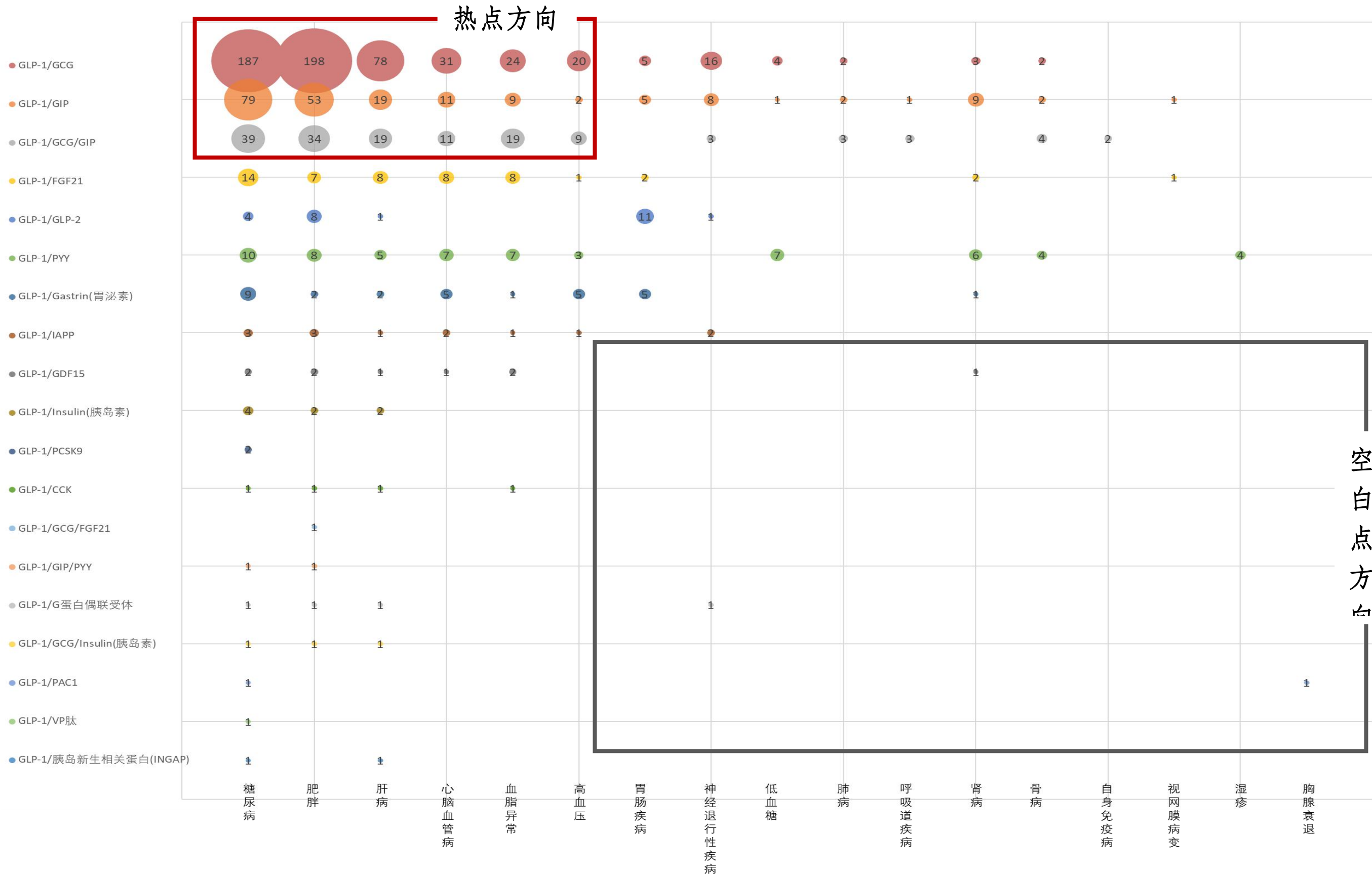


图 4-3-1 GLP-1 受体多重激动剂适应症分布

GLP-1/GCG：GLP-1/ GCG 双激动剂的适应症以糖尿病和肥胖为主，其次是肝病，此外其对于心脑血管病、血脂异常、高血压、胃肠疾病、神经退行性疾病、低血糖、肺病、肾病、骨病等疾病均有一定的治疗或预防作用。胰高血糖素（Glucagon,GCG）由胰岛 α 细胞分泌，能够抑制胰岛素的分泌并促进肝糖原的分解，从而升高血糖。此外，胰高血糖素还具有促进分解代谢和产热的作用。激动 GCG 受体造成的升糖作用，可以被激动 GLP-1 受体带来的葡萄糖浓度依赖性促进胰岛素分泌作用和抑制胰高血糖素分泌作用所对抗，而激动 GCG 受体带来的能量分解作用与激动 GLP-1 受体带来的减少进食作用，二者之间可相互协同降低体重。由于胰高血糖素与 GLP-1 高度同源，因此在胰高血糖素基础上开发 GLP-1/ GCG 双激动剂成为可能。此外近几年的一些研究显示其能够改善肥胖患者的与非酒精性脂肪性肝炎（NASH）炎症及肝纤维化有关的指标，并优于 GLP-1 受体激动剂类药物，因此 GLP-1/GCG 双激动剂极有可能在 NASH 治疗领域取得突破并大放异彩，目前，针对这两个靶点开发双重激动剂已成为治疗糖尿病、肥胖、NASH 等疾病的一个新方向。

GLP-1/GIP：GLP-1/ GIP 双激动剂的适应症以糖尿病为主，其次是肥胖，此外其对于肝病、心脑血管病、血脂异常、高血压、胃肠疾病、神经退行性疾病、低血糖、肺病、呼吸道疾病、肾病、骨病及视网膜病变等疾病均有一定的治疗或预防作用。研究表明，相较于 GLP-1 激动剂的单药治疗，GLP-1/GIP 双受体激动剂的协同减重效果更加优越，并对血脂、血糖的代谢等起到改善作用。肥胖会导致血压升高并有促炎作用，这些都和心血管疾病都存在一定关联。因此，更好地减重效果也意味着 GLP-1/GIP 双受体激动剂的协同作用可以更好地改善心血管相关疾病的发生。

GLP-1/GCG/GIP：GLP-1/GCG/GIP 三重激动剂的适应症以糖尿病和肥胖为主，其次是血脂异常与肝病，此外其对于心脑血管病、高血压、神经退行性疾病、肺病、呼吸道疾病、骨病及自身免疫病等均有一定的治疗或预防作用。GIPR/GLP-1R/GCGR 是维持人体血糖平衡的重要“调节器”，其中 GLP-1R 具有

促进胰岛素分泌、降低血糖和减轻体重等作用，GCGR 参与血糖和能量调节，而 GIPR 在高血糖时增加胰岛素分泌，在低血糖时则刺激胰高血糖素的释放。近年来，GIPR/GLP-1R/GCGR 的三重激动剂在体内外显示出比单激动剂更为优越的药理效应，成为多家跨国大药企的竞争领域。

GLP-1/FGF21: GLP-1/FGF21 双激动剂的适应症以糖尿病为主，其对于肥胖、肝病、心脑血管病、血脂异常、高血压、胃肠疾病、肾病及视网膜病变等疾病均有一定的治疗或预防作用。成纤维细胞生长因子-21 (FGF21) 是一种内分泌激素，主要由肝脏产生，在脂肪组织、胰腺和骨骼肌中也有表达，可被分泌入血，参与调节机体的代谢。FGF21 的生理作用主要在降低血糖和改善血脂方面。大量基础研究表明，FGF21 具有促进葡萄糖利用、增加胰岛素敏感性、促进脂肪酸分解、减少脂质新生、调节胆固醇平衡等多种生理学活性，显现出应用于心血管及代谢类疾病的巨大潜力，而 GLP-1/FGF21 双重激动剂也有望产生降糖、减重协同效果。

GLP-1/GLP-2: 与其他 GLP-1 受体多重激动剂不同，GLP-1/GLP-2 双激动剂的适应症并不以糖尿病为主，而是以胃肠疾病为主，其次是肥胖，分析其原因，可能与 GLP-2 的生理活性有关，GLP-2 由位于空肠、回肠和结肠的 L 细胞产生，与 GLP-1 共同分泌以响应营养摄入，具有促进肠道细胞生长、保持肠粘膜完整性、提升肠道血流量和加快营养物质吸收等功能。此外从图中可以看出，GLP-1/GLP-2 双激动剂对于糖尿病、肝病及神经退行性疾病同样有一定的治疗或预防作用。

GLP-1/PYY: GLP-1/PYY 双激动剂的适应症以肥胖和糖尿病为主，其对于肝病、心脑血管病、血脂异常、高血压、低血糖、肾病、骨病及湿疹等疾病也有一定的治疗或预防作用。肽 YY(PYY)是近年新发现的一种胃肠道肽类激素，它主要由结肠、回肠粘膜的内分泌细胞分泌，其生物学作用包括收缩血管、减少胰腺外分泌、抑制胃肠运动和胃酸分泌等。

GLP-1/Gastrin(胃泌素)：GLP-1/Gastrin(胃泌素)双激动剂的适应症主要以糖尿病为主，其对于肥胖、肝病、心脑血管病、血脂异常、高血压、胃肠疾病、肾病等疾病也有一定的治疗或预防作用。据报道，GLP-1 与胃泌素的融合有可能使易发糖尿病的啮齿类动物的病变胰岛再颗粒化，并改善胰岛细胞健康，此外，目前改良的 GLP-1/Gastrin(胃泌素)融合分子包含了具有一定临床前疗效的相关肠道激素的生物活性。

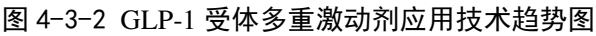
GLP-1/IAPP：GLP-1/IAPP 双激动剂的适应症包括糖尿病、肥胖、肝病、心脑血管病、血脂异常、高血压、神经退行性疾病等，GLP-1 与 IAPP（胰淀素）均可减缓胃排空，同时还均可作用于中枢神经系统上的受体，从而降低食欲，最终起到降低血糖与体重的作用，将 GLP-1 和 IAPP（胰淀素）结合在一个单独的分子中，同时激动二者的受体，可能会产生青出于蓝而胜于蓝的药效。

GLP-1/GDF15：GLP-1/GDF15 双激动剂的适应症包括糖尿病、肥胖、肝病、心脑血管病、血脂异常、肾病等疾病。GDF15 属于 TGF- β 超家族成员，它作为一个炎症的标记物在肿瘤发病、缺血性疾病、代谢疾病以及神经元退行性疾病中扮演着重要作用，已有实验以及临床的研究证实 GDF15 可以被作为治疗性靶点的潜力，其具有通过调节代谢活动来预防或治疗肥胖、促进血管生成、促进再生等作用，GDF-15 与肥胖、糖尿病、肿瘤、非酒精性脂肪性肝病、缺血性疾病等许多疾病息息相关，目前全球均开展了以 GDF-15 为全新治疗靶点的药物研究，涉及肥胖、肿瘤等诸多领域，但目前 GLP-1/GDF15 双激动剂在其应用方面的相关专利数量并不多。

其他联合靶点：GLP-1/Insulin(胰岛素)激动剂的适应症包括糖尿病、肥胖和肝病；GLP-1/PCSK9 双激动剂的适应症仅涉及糖尿病；GLP-1/CCK 双激动剂的适应症包括糖尿病、肥胖、肝病及血脂异常；GLP-1/GCG/FGF21 三重激动剂的适应症仅涉及肥胖；GLP-1/GIP/PYY 三重激动剂的适应症包括糖尿病和肥胖；GLP-1/G 蛋白偶联受体激动剂的适应症包括糖尿病、肥胖、肝病及神经

退行性疾病；**GLP-1/GCG/Insulin(胰岛素)**激动剂的适应症涉及糖尿病、肥胖及肝病；**GLP-1/PAC1** 激动剂的适应症涉及糖尿病及胸腺衰退；**GLP-1/VP 肽**激动剂的适应症仅涉及糖尿病；**GLP-1/胰岛新生相关蛋白(INGAP)**激动剂的适应症涉及糖尿病和肝病。

4.3.2 技术趋势分析



2000 年-2005 年，GLP-1 受体多重激动剂在应用方面仅有 1 件相关专利，涉及具有 GLP-1、IAPP 两种激动活性的杂合肽，并公开了其在治疗糖尿病方面的作用（CA2555877C）。

2006-2010 年，GLP-1 受体多重激动剂在应用方面涉及的适应症有所增加，相关专利中公开的适应症除糖尿病外，还涉及肥胖、肝病、心脑血管病、血脂异常、高血压、胃肠疾病、低血糖，糖尿病和肥胖是 GLP-1 受体多重激动剂在应用方面的研究热点，相关靶点涉及 GLP-1/GCG、GLP-1/GIP 及 GLP-1/FGF21。

2011-2015 年，GLP-1 受体多重激动剂在应用方面涉及的适应症除已公开的几种外，新增了神经退行性疾病、骨病及胸腺衰退，在已公开的适应症中，糖尿病和肥胖是 GLP-1 受体多重激动剂在应用方面的研究热点，此外相关靶点新增了 GLP-1/GCG/GIP、GLP-1/Gastrin（胃泌素）、GLP-1/PCSK9、GLP-1/PYY、GLP-1/GLP-2、GLP-1/G 蛋白偶联受体、GLP-1/Insulin(胰岛素)及 GLP-1/PAC1。其中 2012 年，专利 KR102002783B1 公开了一种包含 GLP-1 激动剂活性和 GIPR 刺激活性的 GIP 类似物，用于治疗糖尿病、肥胖症及骨质疏松症，此外 GLP-1/GCG、GLP-1/GCG/GIP 多重激动剂的应用同样涉及骨病（骨质疏松症）的治疗；GLP-1/GCG、GLP-1/GCG/GIP、GLP-1/IAPP、GLP-1/G 蛋白偶联受体等多重激动剂的适应症涉及了神经退行性疾病；专利 CN105504026B 公开了一种 PAC1-R 和 GLP-1R 的双向激动剂及其在治疗糖尿病及胸腺衰退中的应用。

2016-2020 年，GLP-1 受体多重激动剂在应用方面涉及的适应症新增了肺病、呼吸道疾病、肾病、视网膜病变及湿疹，在这一时间段中，糖尿病和肥胖依然是 GLP-1 受体多重激动剂在应用方面的研究热点，相关靶点新增了 GLP-1/GDF15、GLP-1/CCK、GLP-1/GCG/FGF21、GLP-1/GIP/PYY、GLP-1/VP 肽、GLP-1/GCG/Insulin(胰岛素)及 GLP-1/胰岛新生相关蛋白(INGAP)。随着研究深入，GLP-1/GIP、GLP-1/GCG 及 GLP-1/GCG/GIP 受体多重激动剂的适应症在原有基础上又新增了肺病，其中专利 EP4104849A1 公开了对胰高血糖素、GLP-1

和 GIP 受体具有活性的三重激动剂在治疗肺病，具体涉及由冠状病毒病-19(COVID-19)引起的肺炎(肺部炎症)或肺纤维化方面的应用；2020 年，专利 KR1020200131784A 公开了 GLP-1/GCG/GIP 三重激动剂在治疗呼吸道疾病（2 型呼吸综合征）方面的应用；GLP-1/GCG、GLP-1/PYY、GLP-1/Gastrin（胃泌素）、GLP-1/GIP、GLP-1/FGF21 及 GLP-1/GDF15 多重激动剂的适应症在原有基础上又新增了肾病；GLP-1/FGF21 双激动剂的适应症在原有基础上又新增了视网膜病变（糖尿病视网膜病变）；GLP-1/PYY 双激动剂的适应症在原有基础上又新增了湿疹。

2021 年至今，随着研究逐渐深入，除糖尿病和肥胖以外，肝病也成为了 GLP-1 受体多重激动剂在应用方面的热点适应症，此外 GLP-1 受体多重激动剂在应用方面涉及的适应症新增了自身免疫病，2021 年韩美分别公开了将 GLP-1/GCG/GIP 三重激动剂用于治疗或预防狼疮相关疾病和多发性硬化（KR1020220050822A、KR1020220041766A）。

由以上分析可知，2000-2005 年，GLP-1 受体多重激动剂的适应症仅涉及糖尿病；2006 年开始，GLP-1 受体多重激动剂在治疗糖尿病和肥胖方面的应用成为该领域的研究重点，同时也开始涉及其他相关适应症，如肝病、心脑血管病、血脂异常、高血压等疾病；2021 年开始，除糖尿病和肥胖以外，肝病也成为了 GLP-1 受体多重激动剂在应用方面的热点适应症，此外对于 GLP-1 受体多重激动剂在自身免疫病中的应用也集中在 2021 年后。

4.4 靶点

本节针对 GLP-1 受体多种激动剂涉及的靶点进行统计，如下图所示，其中涉及的热门研究的联合靶点是 GLP-1/GCG，其次是 GLP-1/GIP、GLP-1/GCG/GIP 等。

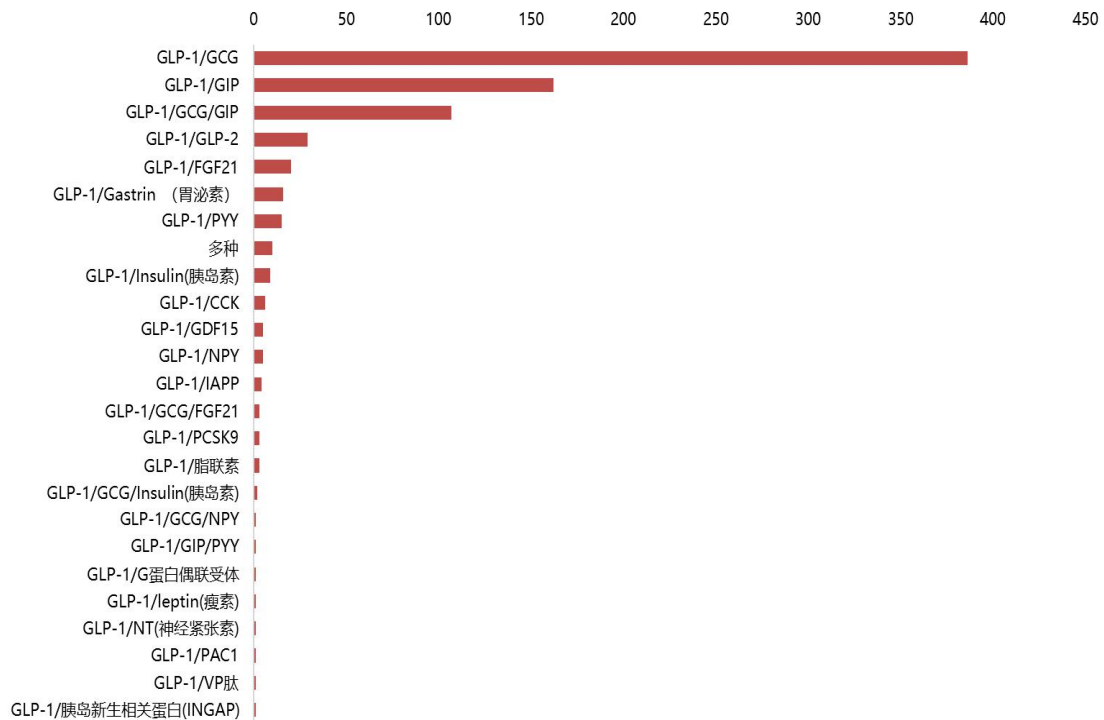


图 4-4-1 联合靶点整体统计分布

接下来，将展开重点分析，具体详见以下小节。

4.4.1 GLP-1/胰岛素

4.4.1.1 地域分布

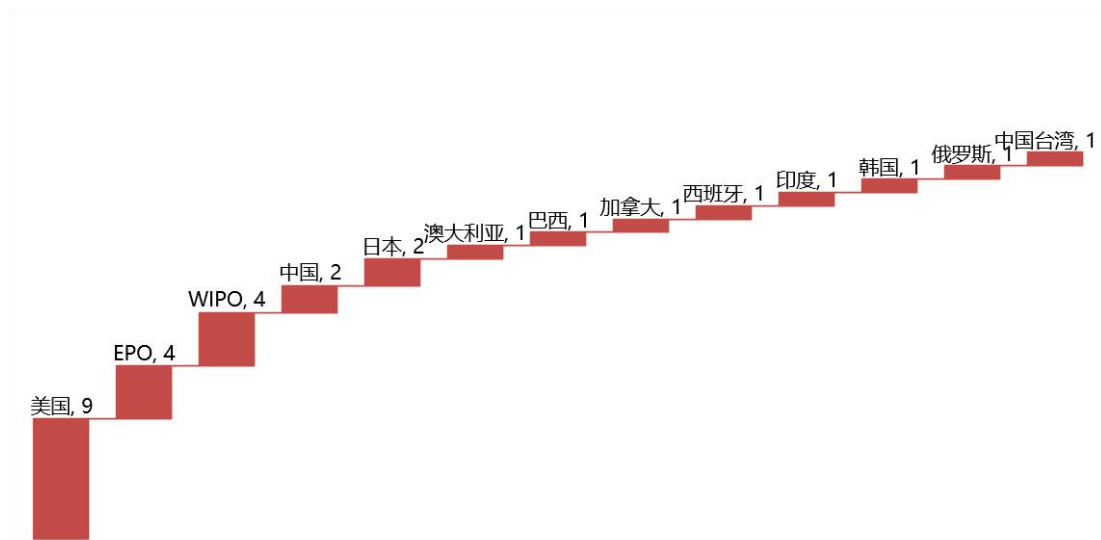


图 4-4-2 GLP-1/胰岛素专利地域分布（展开同族 TOP20）

上图统计了 GLP-1/胰岛素地域分布，通过上图可以看出，GLP-1/胰岛素专利技术主要分布的 TOP20 国家或地区包括美国、EPO、WIPO、中国、日本、

澳大利亚、巴西、加拿大、西班牙、印度、韩国、俄罗斯、中国台湾，其中最主要分布在美国。

4.4.1.2 企业分布

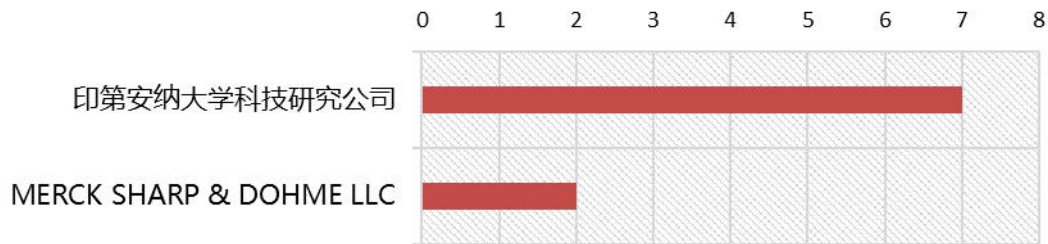


图 4-4-3 GLP-1/胰岛素申请人分布

上图统计了 GLP-1/胰岛素申请人分布，通过上图可以看出，GLP-1/胰岛素相关专利申请人包括印第安纳大学科技研究公司以及 MERCK SHARP & DOHME LLC，其中主要的申请人是印第安纳大学科技研究公司。

4.4.1.3 技术分布

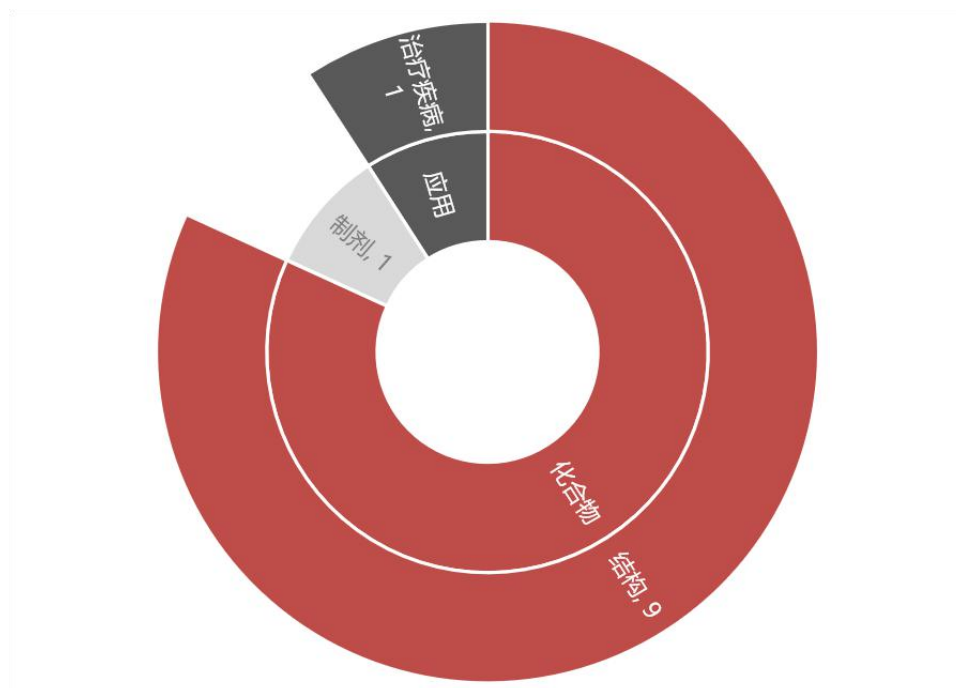


图 4-4-4 GLP-1/胰岛素技术分布

上图统计了 GLP-1/胰岛素技术分布，通过上图可以看出，GLP-1/胰岛素技术相关专利主要布局的方向涉及化合物结构，应用以及制剂方面，其中应用方向，主要公开的疾病涉及治疗糖尿病。

4.4.2 GLP-1/PCSK9

4.4.2.1 地域分布

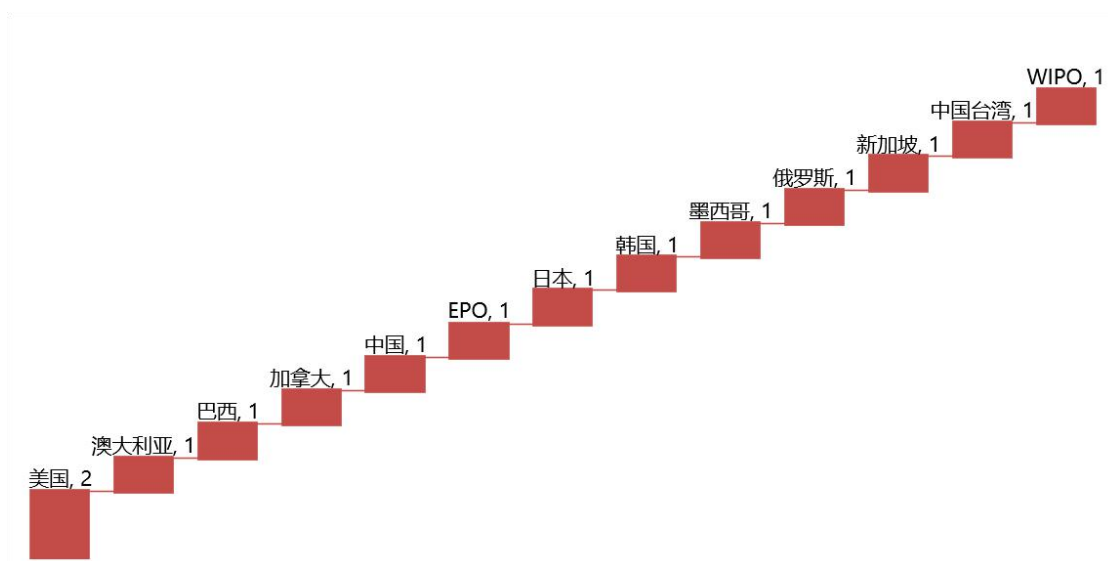


图 4-4-5 GLP-1/ PCSK9 地域分布（展开同族 TOP20）

上图统计了 GLP-1/PCSK9 地域分布，通过上图可以看出，GLP-1/PCSK9 专利技术主要分布的 TOP20 国家或地区包括美国、澳大利亚、巴西、加拿大、中国、EPO、日本、韩国、墨西哥、俄罗斯、新加坡、中国台湾、WIPO 等。其中美国布局 2 件，其他地域均为 1 件。

4.4.2.2 企业分布

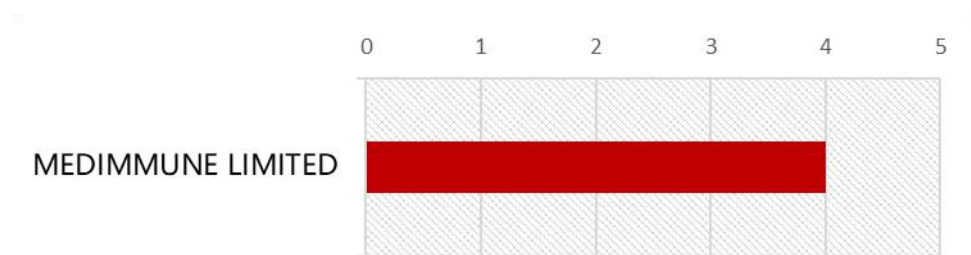


图 4-4-6 GLP-1/ PCSK9 申请人分布

上图统计了 GLP-1/PCSK9 申请人分布，通过上图可以看出，GLP-1/PCSK9 相关专利申请人主要是由 MEDIMMUNE LIMITED 申请的。

4.4.2.3 技术分布

PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Type 9) 原名神经凋亡调控转化酶 1 (Neural Apoptosis-Regulated Convertase 1, NARC-1)，是前蛋白转化酶枯草溶菌素家族的第 9 个成员(Kexin-9 型)，由加拿大生物化学家 Nabil Seidah 及其团队发现并首次报道(2003 年)图。同年在 Seidah 的协助下，法国学者 Boileau 和 Abifadel 的研究团队锁定 NARC-1，发现 NARC-1 是除 LDLR、apoB 外，引起常染色体高胆固醇血症 (Autosomal Dominant Hypercholesterolemia, ADH) 的第三个致病基因，并将研究成果发表于 Nature Genetics 上，NARC-1 正式更名为 PCSK9。

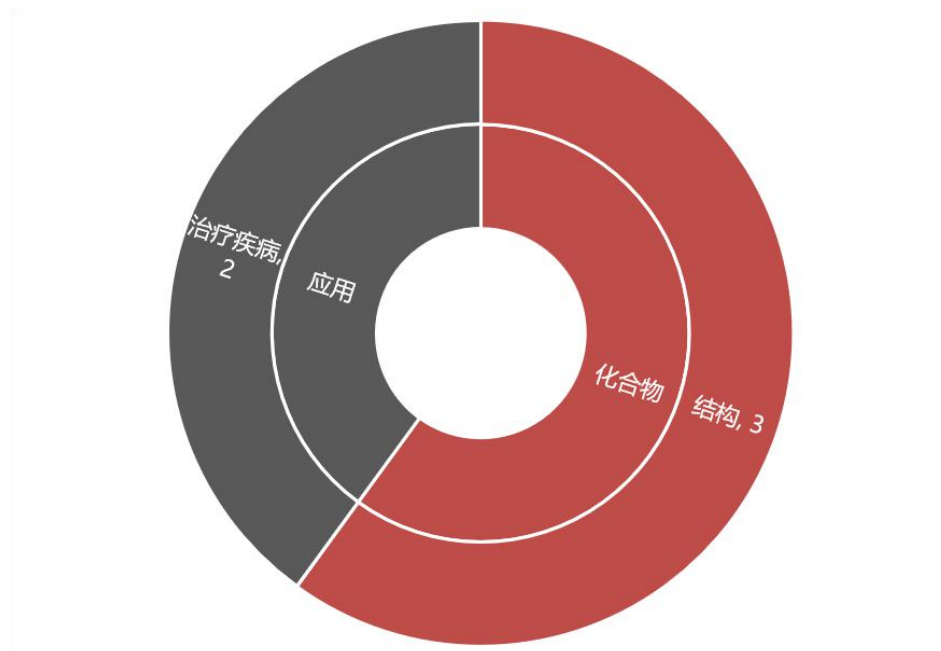


图 4-4-7 GLP-1/PCSK9 技术分布

上图统计了 GLP-1/PCSK9 技术分布，通过上图可以看出，GLP-1/PCSK9 技术相关专利主要布局的方向涉及化合物结构，应用方面，其中应用方向，主要公开的疾病涉及治疗糖尿病。

该专利主要是由 Medimmune 公司申请的，名为 MEDI4166，利用蛋白质工程方法，从 27 种不同的 linker+抗体的轻或重链 N 端组合，筛选出 MEDI4166 分子(最后确定在抗体 PCSK9 抗体的 N 端轻链+[G4S]3A+ GLP1 短肽)。

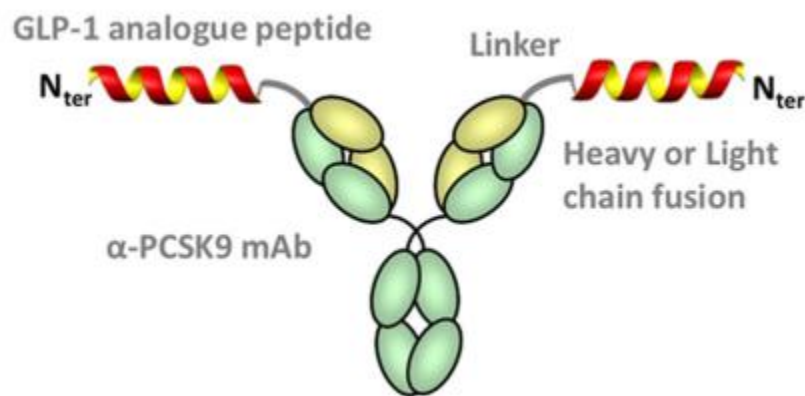


图 4-4-8 MEDI4166

在筛选 MEDI4166 分子的过程中，该公司还做了 Glycoengineering 糖基化改造，同时还把一些氨基酸突变成半胱氨酸(Cys)形成额外的二硫键(DSB: disulphide bridge)来稳定整个分子。合理地设计 Cys 在短肽的 α -螺旋和 linker 中的位置，能够降低 GLP1 receptor binding 影响, 还能起到减少聚体的形成。

作为 GLP1 和 PCSK9 抗体的融合蛋白，在具有 PCSK9 抑制作用的同时，调整 GLP-1 受体的效价，最大限度的实现 MEDI4166 分子的有效和安全性。同时，MEDI4166 作为具有高心血管风险的 T2D(2 型糖尿病)患者的治疗药物具有显著的治疗效果。但是，将临床前动物实验效果转化在患者群体上存在局限性和未知性，比如：食蟹猴中观察到的 LDL-降低可能无法准确预测患有严重高胆固醇血症的患者的有效性^[1]。

在 I 期临床试验的文章中，研究人员在美国 11 个诊所进行的第 1 阶段研究中，纳入条件为成人患有 2 型糖尿病，BMI $\geq 25\text{kg/m}^2$ 至 $\leq 42\text{kg/m}^2$ 和 LDL-胆固醇水平 $\geq 1.81\text{mmol/l}$ 。参与者以 3:1 的比例随机分组，使用交互式语音/网络响应系统接收 MEDI4166 或安慰剂，该系统对所有参与者，研究人员和研究现场人员对所管理的研究药物进行盲法。在该研究的“A 部分”中，五组参与者接受单次皮下注射 10mg，30mg，100mg，200mg 或 400mg 的 MEDI4166 或安慰剂。该研究的“B 部分”由三组参与者组成，这些参与者每周一次接受 sc 剂量的 MEDI4166，持续 5 周，50mg，200mg 或 400mg，或安慰剂。A 部分的主要终点是安全性。B 部分的共同主要终点是 LDL-胆固醇水平的变化和血浆葡萄糖浓度 - 时间曲线下的面积 (AUC 0-4h) 从基线到第 36 天的混合后耐受性试验 (MMTT)。还评估了 MEDI4166 的药代动力学和免疫原性。

结果发现，MEDI4166 或安慰剂分别在研究的 A 部分和 B 部分分别为 n = 30 或 n = 10，n = 48 或 n = 15 名参与者。研究中，MEDI4166 与安慰剂治疗紧急不良事件 (TEAE) 的发生率在 A 部分 (60% vs 50%) 和 B 部分 (79% vs 87%) 之间类似。MEDI4166 的常见 TEAE 包括注射部位反应，腹泻和头痛; 没有证据表明 TEAE 的剂量相关增加。在该研究 B 部分中，在所有测试剂量的 MEDI4166 中，与安慰剂相比，LDL-胆固醇水平显著降低。MEDI4166 与支持

每周给药的药代动力学特征相关，并且整体治疗诱导的抗药物抗体阳性率为22%。

研究表明，MEDI4166 与可接受的耐受性特征相关，并且在超重或肥胖的 2 型糖尿病患者中可以以剂量依赖性方式显著降低 LDL-胆固醇水平。然而，在任何剂量的 MEDI4166 下，餐后葡萄糖水平没有显著降低^[2]。

4.4.3 GLP-1/FGF21

4.4.3.1 地域分布

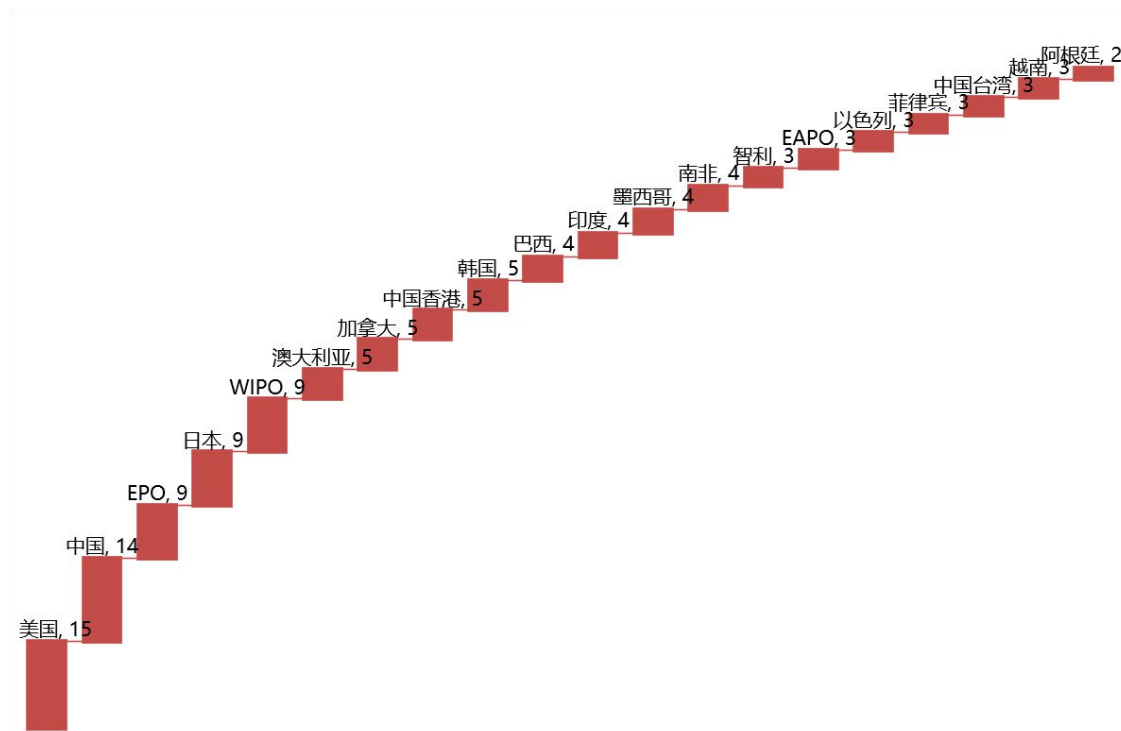


图 4-4-9 GLP-1/ FGF21 地域分布（展开同族 TOP20）

上图统计了 GLP-1/FGF21 地域分布，通过上图可以看出，GLP-1/FGF21 专利技术主要分布的 TOP20 国家或地区包括美国、中国、EPO、日本、WIPO、澳大利亚、加拿大、中国香港、韩国、巴西、印度、墨西哥、南非、智利、EAPO、以色列、菲律宾、中国台湾、越南、阿根廷等。其中主要分布的国家是美国，其次是中国。通过检索发现，GLP-1/FGF21 合并同族后的专利数量较少，而展开同族后数据量较多，再结合上图，说明针对该技术领域，重点企业展开了广泛的地域性布局。

4.4.3.2 企业分布

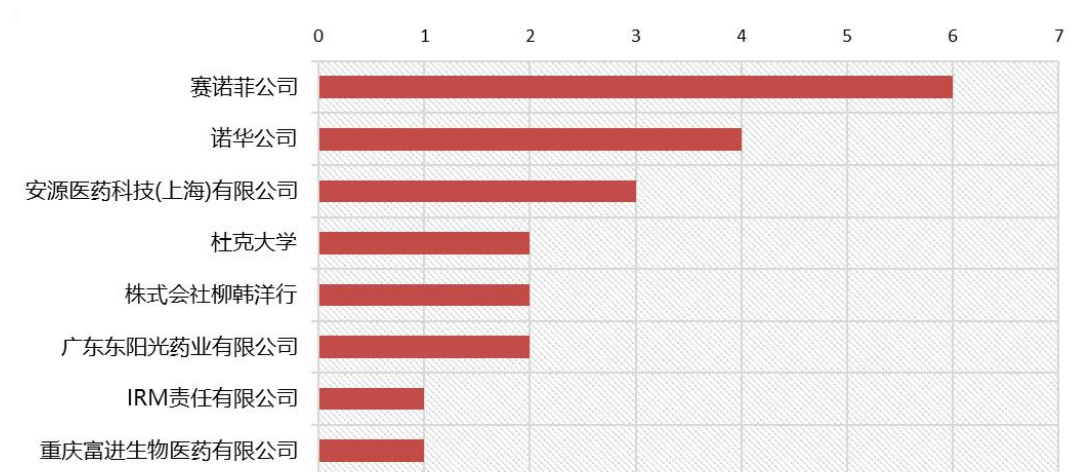


图 4-4-10 GLP-1/ FGF21 申请人分布

上图统计了 GLP-1/FGF21 申请人分布，通过上图可以看出，GLP-1/FGF21 相关专利申请人涉及赛诺菲、诺华、安源医药科技、杜克大学、株式会社柳韩洋行、广东东阳光药业、IRM、重庆富进生物医药等。

4.4.3.3 技术分布

FGF21 属于 FGF 家族，大量基础研究表明，FGF21 具有促进葡萄糖利用、增加胰岛素敏感性、促进脂肪酸分解、减少脂质新生、调节胆固醇平衡等多种生理学活性，显现出应用于心血管及代谢类疾病的巨大潜力。

值得一提的是，早在 2019 年 7 月，勃林格殷格翰已布局同靶点药物，以 4 千万美元的预付款和 8.3 亿美元的里程碑付款与韩国公司 Yuhan 达成合作，共同开发单分子 GLP-1/FGF21 双重激动剂用于非酒精性脂肪性肝炎（NASH）和相关肝脏疾病。

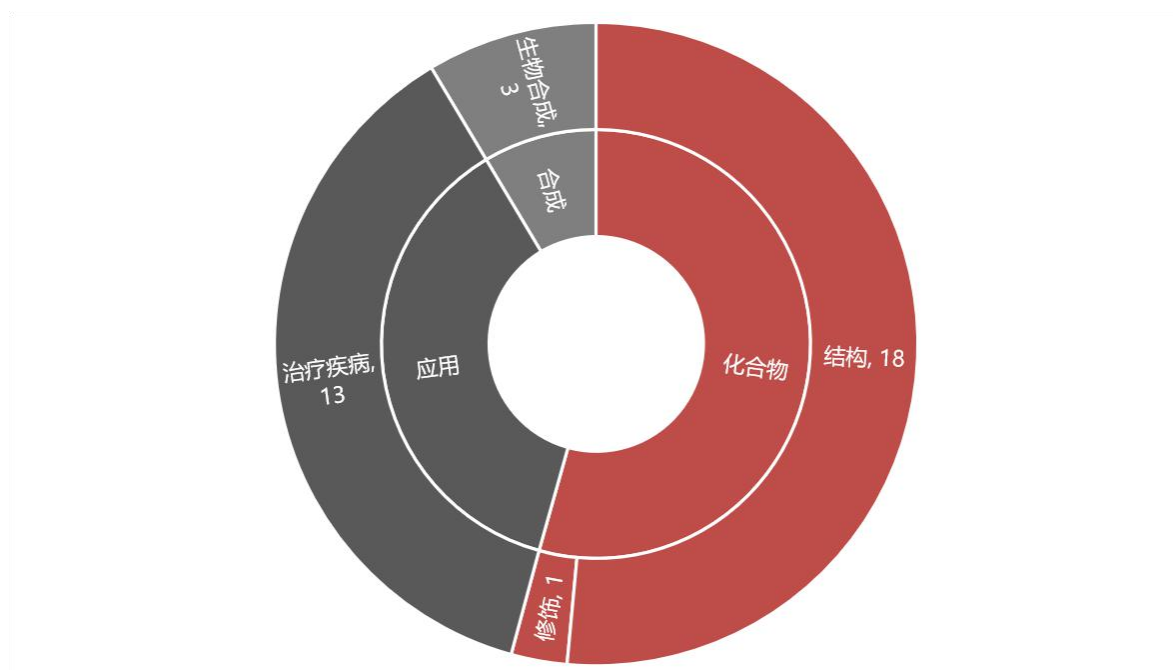


图 4-4-11 GLP-1/FGF21 技术分布

上图统计了 GLP-1/FGF21 技术分布，通过上图可以看出，GLP-1/FGF21 技术相关专利主要布局的方向涉及化合物结构，修饰，应用以及合成等方面，其中合成方面，主要是涉及生物合成，应用方向，主要公开的疾病涉及糖尿病、肥胖、肝病、心脑血管病、血脂异常、高血压、胃肠疾病、肾病及视网膜病变等。

国内首个获批临床的 GLP-1/FGF21 双重激动剂是 HEC88473，于 2021 年 4 月 7 日获国家 NMPA 批准，成为全球首个获批进入人体临床试验的 First-in-class 候选药物。

HEC88473 获批开展 2 型糖尿病血糖控制适应症以及减重适应症的临床试验开发，NASH（非酒精脂肪肝炎）治疗适应症仍在审批中。

受理号	药品名称	申请人名称	适应症	注册分类
CXSL2100020	HEC88473注射液	东莞市东阳光生物药研发有限公司	减重	1
CXSL2100019	HEC88473注射液	东莞市东阳光生物药研发有限公司	2型糖尿病	1

4. 4. 4 GLP-1/GIP/GCP

4.4.4.1 地域分布

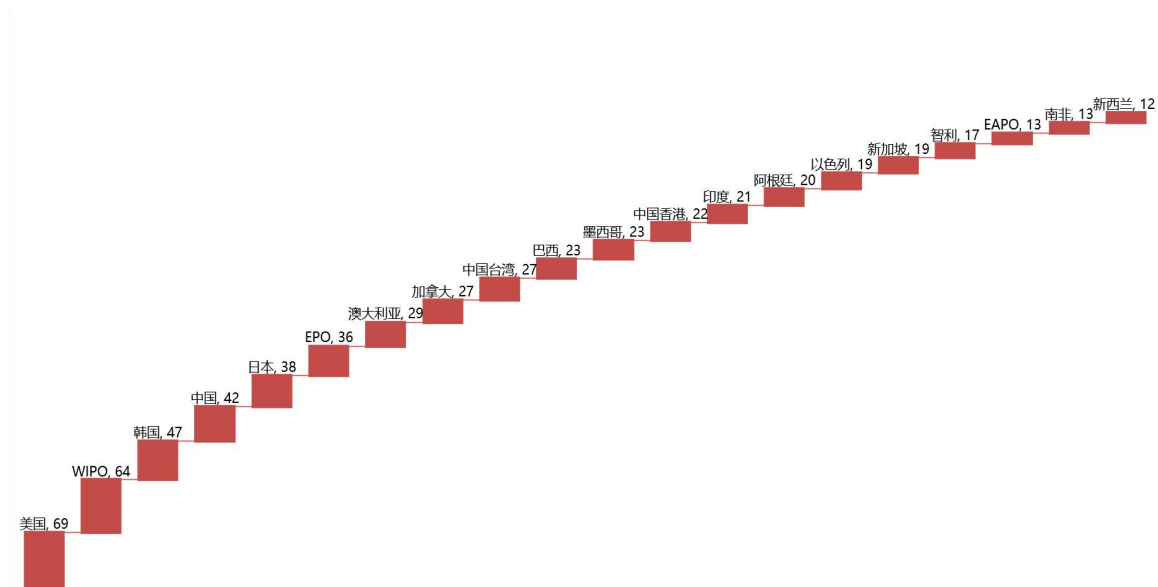


图 4-4-12 GLP-1/ GIP/GCP 地域分布（展开同族 TOP20）

上图统计了 GLP-1/ GIP/GCP 地域分布，通过上图可以看出，GLP-1/ GIP/GCP 专利技术主要分布的 TOP20 国家或地区包括美国、WIPO、韩国、中国、日本、EPO、澳大利亚、加拿大、中国台湾、巴西、墨西哥、中国香港、印度、阿根廷、以色列、新加坡、智利、EAPO、南非以及新西兰等。其中主要布局的地域以五大局为首，主要为美、韩、中、日、欧等。

4.4.4.2 企业分布

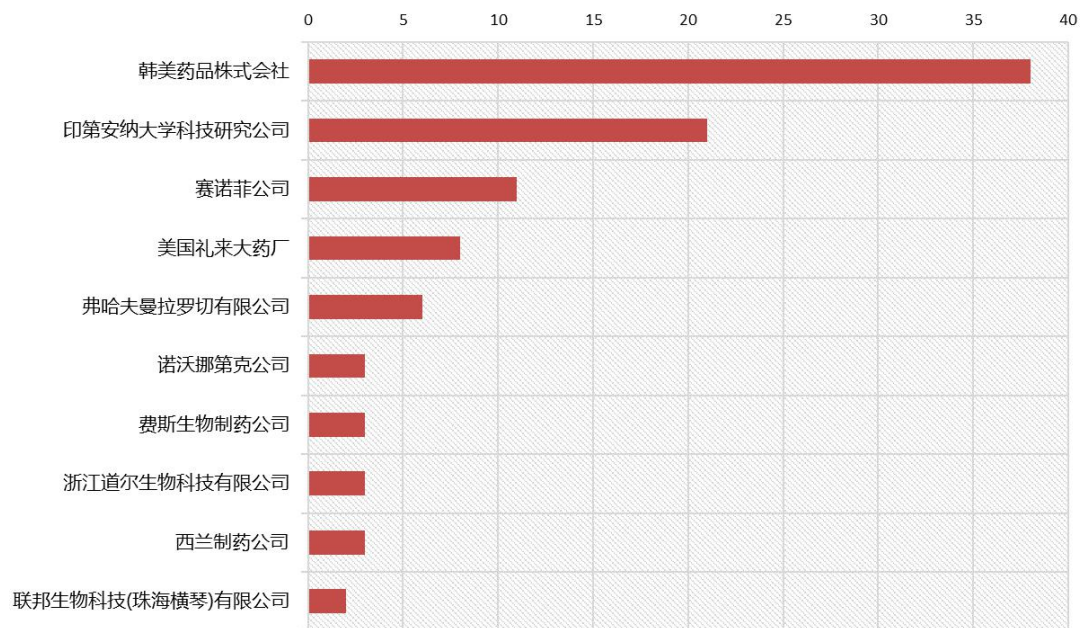


图 4-4-12 GLP-1/ GIP/GCP 申请人分布 (TOP10)

上图统计了 GLP-1/ GIP/GCP 申请人分布，通过上图可以看出，GLP-1/ /GIP/GCP 相关专利申请人涉及韩美药品、印第安纳大学科技研究公司、赛诺菲、礼来、弗哈夫曼拉罗切有限公司、诺沃诺第克公司、费斯生物制药、浙江道尔生物、西兰制药、联邦生物科技等。其中主要布局的公司是韩美药品，其次是印第安纳大学科技研究公司。

4.4.4.3 技术分布

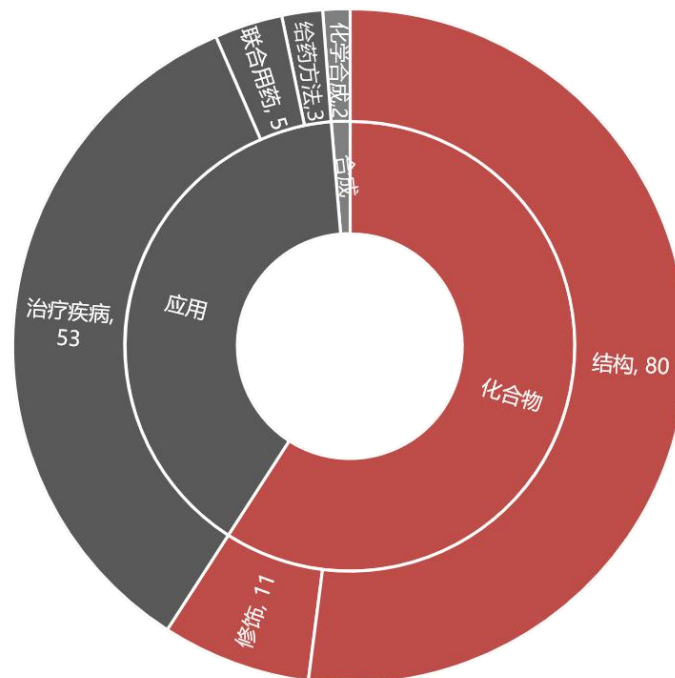


图 4-4-13 GLP-1/GIP/GCP 技术分布

上图统计了 GLP-1/GIP/GCP 技术分布，通过上图可以看出，GLP-1/GIP/GCP 技术相关专利主要布局的方向涉及化合物结构，修饰，合成以及应用等方面，应用方向，涉及治疗疾病，联合用药以及给药方法等，合成主要是采用化学合成。其中应用方向，在治疗疾病，主要公开的疾病涉及以糖尿病和肥胖为主，其次是血脂异常与肝病，此外其对于心脑血管病、高血压、神经退行性疾病、肺病、呼吸道疾病、骨病及自身免疫病。

于 2022 年 9 月 27 日，GIPR/GLP-1R/GCGR 三重激动剂 LY3437943 国内首次公示临床试验，该申办者是礼来公司，关于礼来相关布局将在 6.2 节展开。

4.4.5 GLP-1/GCP

4.4.5.1 地域分布

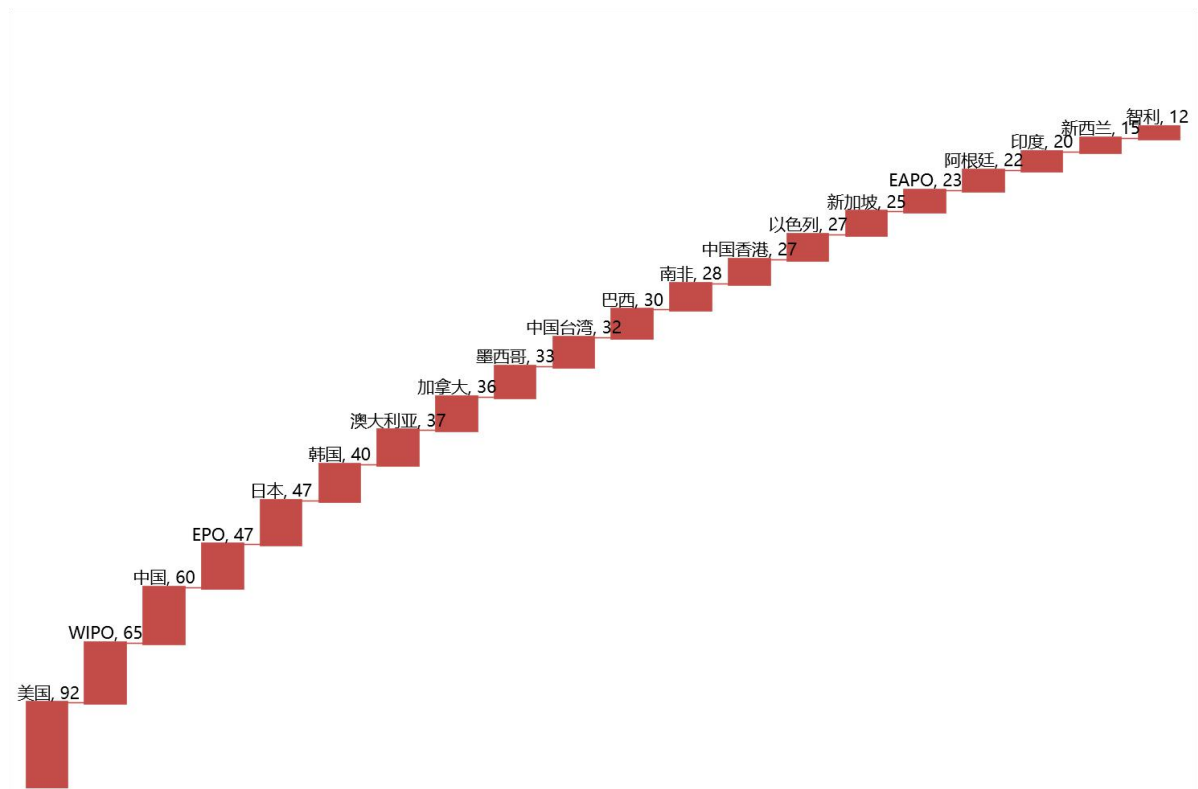


图 4-4-14 GLP-1/ GCP 地域分布（展开同族 TOP20）

上图统计了 GLP-1/ GCP 地域分布，通过上图可以看出，GLP-1/ GCP 专利技术主要分布的 TOP20 国家或地区包括美国、WIPO、中国、EPO、日本、韩国、澳大利亚、加拿大、墨西哥、中国台湾、巴西、南非、中国香港、以色列、新加坡、EAPO、阿根廷、印度、新加坡、智利等。

4.4.5.2 企业分布

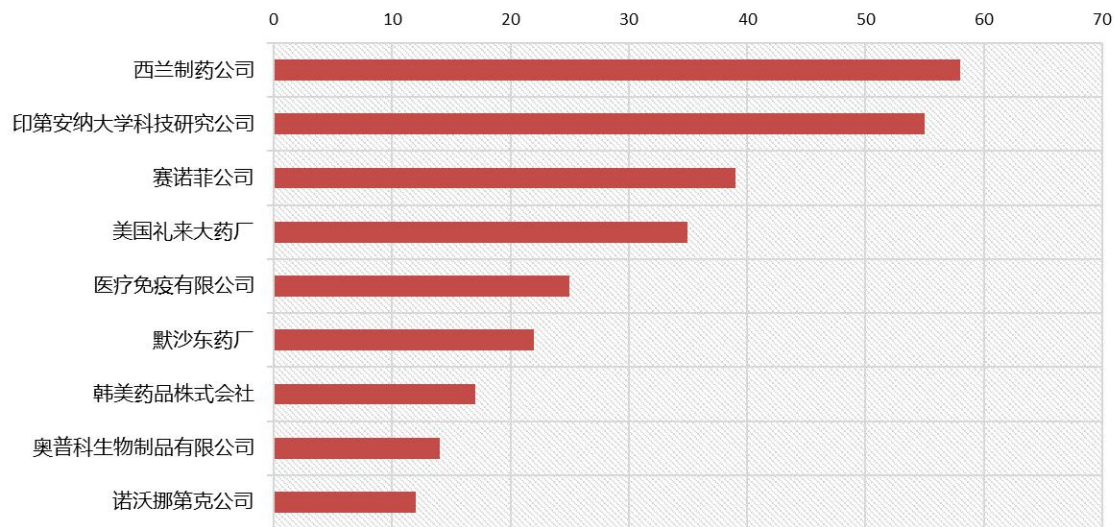


图 4-4-15 GLP-1/ GCP 申请人分布 (TOP10)

上图统计了 GLP-1/GCP 申请人分布，通过上图可以看出，GLP-1/ GCP 相关专利申请人涉及西兰制药、印第安纳大学科技研究公司、赛诺菲、礼来、医疗免疫（MEDIMMUNE LIMITED）、默沙东、韩美药品、奥普科生物制品以及诺沃诺第克公司等。其中主要布局的公司是西兰制药，其次是印第安纳大学科技研究公司。

4.4.5.3 技术分布

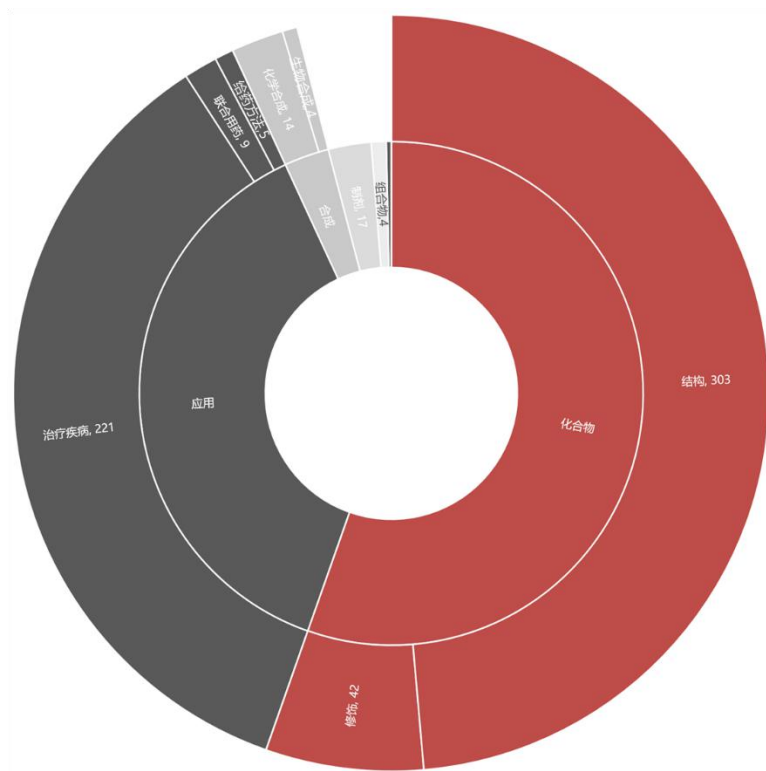


图 4-4-16 GLP-1/ GCP 技术分布

上图统计了 GLP-1/ GCP 技术分布，通过上图可以看出，GLP-1/GCP 技术相关专利布局的方向涉及化合物结构/修饰、应用、合成、制剂、组合物等方面，应用方向，涉及治疗疾病，联合用药以及给药方法等，合成主要是采用化学合成。其中应用方向，在治疗疾病，主要公开的疾病涉及肥胖病、糖尿病、肝病、高血压、心脑血管病、肾病、骨病、神经退行性疾病等。

4.4.6 GLP-1/GIP

4.4.6.1 地域分布

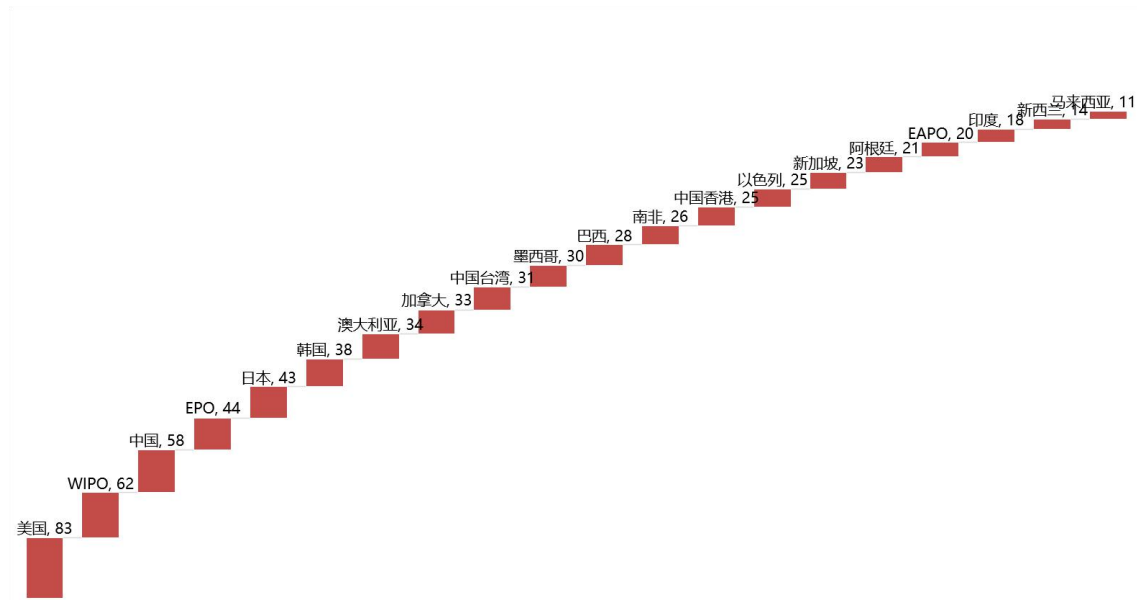


图 4-4-17 GLP-1/ GIP 地域分布（展开同族 TOP20）

上图统计了 GLP-1/ GIP 地域分布，通过上图可以看出，GLP-1/ GIP 专利技术主要分布的 TOP20 国家或地区包括美国、WIPO、中国、EPO、日本、韩国、澳大利亚、加拿大、中国台湾、墨西哥、巴西、南非、中国香港、以色列、新加坡、阿根廷、EAPO、印度、新西兰以及马来西亚等。其中主要布局的地域以五大局为首，主要为美、韩、中、日、欧等。

4.4.6.2 企业分布



图 4-4-18 GLP-1/ GIP 申请人分布 (TOP10)

上图统计了 GLP-1/GIP 申请人分布，通过上图可以看出，GLP-1/ GIP 相关专利申请人涉及礼来、印第安纳大学科技研究公司、西兰制药、马克迪亚生物科技、赛诺菲、深圳市健元医药、江苏豪森、武田药品工业、医疗免疫 (MEDIMMUNE LIMITED)、上海翰森生物医药、赛马拜制药、江苏诺泰奥赛诺生物制药、兰开斯特大学以及 MB2 等。其中礼来布局的专利数量具有明显优势，领域与上述分析的其他靶点相比，该靶点上，中国企业的参与度更高一些。

4.4.6.3 技术分布

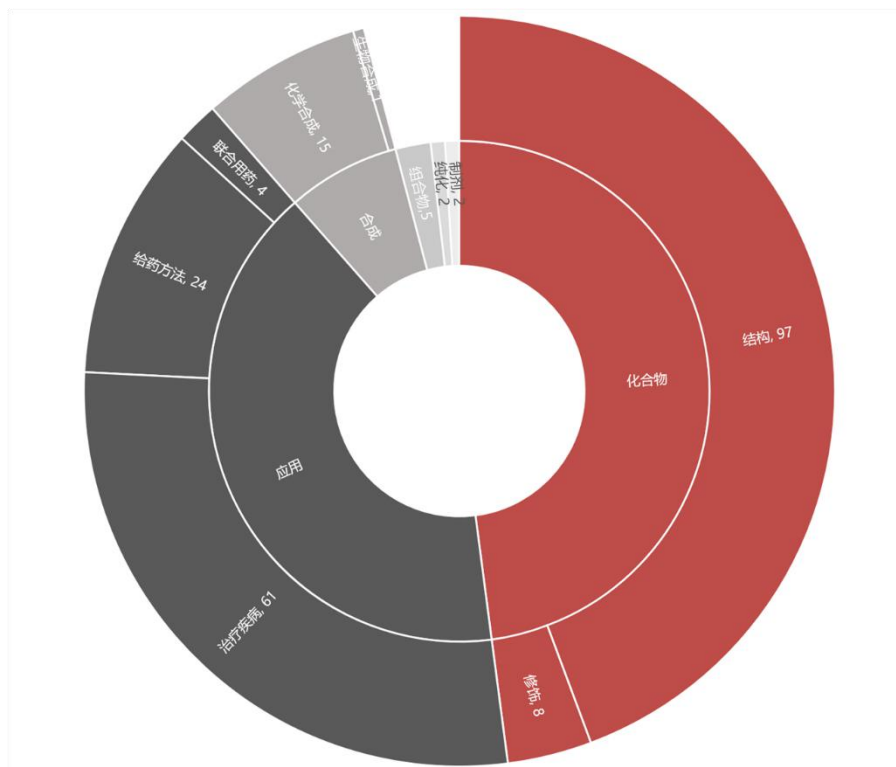


图 4-4-19 GLP-1/ GIP 技术分布

上图统计了 GLP-1/ GIP 技术分布，通过上图可以看出，GLP-1/GIP 技术相关专利布局的方向涉及化合物结构/修饰、应用、合成、组合物、纯化、制剂等方面，应用方向，涉及治疗疾病，联合用药以及给药方法等，合成主要是采用化学合成。其中应用方向，在治疗疾病，主要公开的疾病涉及肥胖病、糖尿病、肝病、心脑血管病、胃肠疾病、神经退行性疾病、阻塞性睡眠呼吸暂停、诱导肠道临时麻痹、肾病等。

第五章 重要企业分析

通过针对 GLP-1 受体多重激动剂相关专利申请人提取，统计 TOP20 企业名单如下，本章节将主要分析包括杨森、礼来、诺和诺德、默沙东、安进等重要企业，深入分析相关专利布局情况。

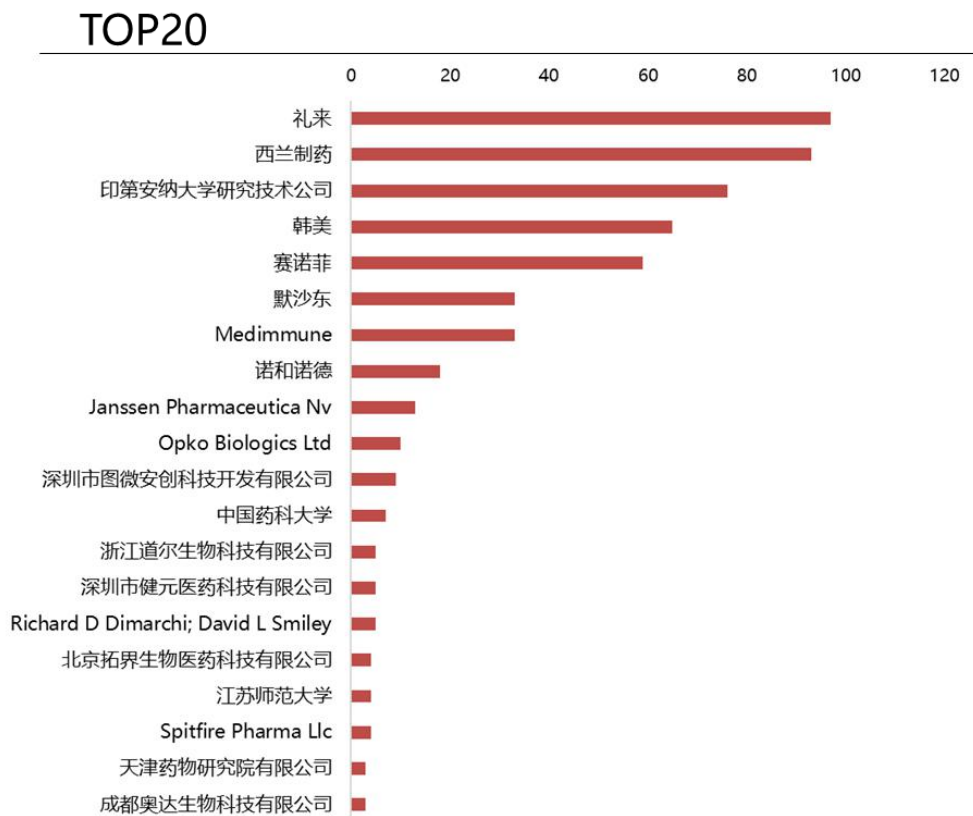


图 5-1-1 GLP-1 受体多重激动剂 TOP20 企业分布图

5.1 杨森 Janssen

5.1.1 产品信息



图 5-1-2 杨森相关产品信息

HM12525A(HanmiPharm)是利用 Lapscovery 技术研发的双重受体激动剂，处于 II 期临床试验阶段。其是由 GLP1 类似物，以相对分子质量为 10000 的 PEG 为连接臂通过 Lapscovery 技术与免疫球蛋白 G4(immunoglobulinG4, IgG4)Fc 部分二聚体缀合而共同组成的融合蛋白，体内半衰期得以延长，可每周给药 1 次。临床前研究表明，HM12525A 在肥胖和(或)糖尿病动物模型中发挥有效的体质量减轻和血糖控制作用。HM12525A 给药可显著降低 db/db 小鼠的血糖水平以及抑制体质量增加。正常小鼠的腹腔糖耐量(ipGTT)显示 HM12525A 能增加胰岛素分泌。身体成分分析显示，HM12525A 的体质量减轻由饮食诱导的肥胖(dietinducedobesity,DIO)小鼠中脂肪量减少导致。HM12525A 处理后激素敏感性脂肪酶(脂解作用的关键酶)和甘油释放后的磷酸化显著增加，表明 HM12525A 具有刺激脂解作用。这些结果表明 HM12525A 的双重激动介导脂肪细胞和胰腺 β 细胞中的脂解、能量消耗和胰岛素分泌，从而产生抗肥胖和抗糖尿病作用。



图 5-1-3 HM12525A 的结构

2015 年 11 月，强生旗下杨森制药与 Hanmi 达成协议，获得后者 GLP-1/GCG 双受体激动剂 HM12525A 在韩国和中国以外地区的全球独家开发权益。杨森制药支付 1.05 亿美元的首付款，未来还需支付 8.1 亿美元里程碑金和上市后双位数的销售分成，交易总额达 9.15 亿美元。HM12525A 拟开发用于治疗糖尿病和肥胖，当时即将进入 II 期临床。2019 年 7 月，强生退还 GLP/GCG 受体双激动降糖药 JNJ-6456511（HM12525A）的全球开发权益。

杨森终止合作主要是因为在两项 II 期研究中，JNJ-6456511 到达降低体重的主要终点，但是在降低血糖方面不如他们已有的药物。事实上，强生在 2018 年就已经因为药物生产供应问题暂停了 JNJ-6456511 的临床研究。

虽然杨森终止了与 Hanmi 的合作，但该药的研发合作生命并未就此截止，之后在 2020 年，默沙东（MSD）和 Hanmi 共同宣布，两家公司已经就用于治疗非酒精性脂肪性肝炎（NASH）的 efinopegdutide（以前称为 HM12525A）的开发、生产和商业化达成了一项独家许可协议。

CIN-209 为 GLP-1/GDF-15 双重激动剂，CIN-210 为 GLP/PYY 双重激动剂，上述两个药物在 2021 年授权 CinFina Pharma, LLC 全球独家权利，CinFina 将负责治疗候选药物的所有开发、制造和商业化。

5.1.2 专利信息

5.1.2.1 主要布局的靶点

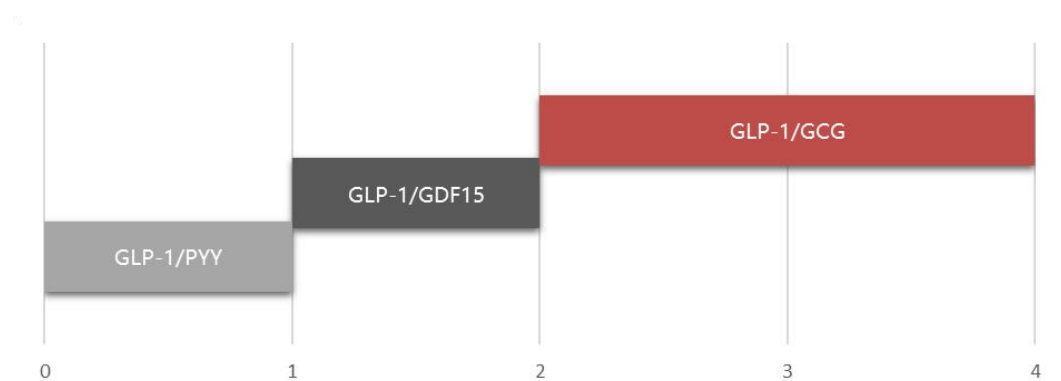


图 5-1-4 杨森公司布局的联合靶点

上图统计了杨森公司布局的联合靶点情况，通过上图可以看出，杨森布局的专利涉及 GLP-1/PYY、GLP-1/GDF15、GLP-1/GCG，其中主要布局的相关技术方向是 GLP-1/GCG，另外，需要补充说明一点，杨森在 GLP-1/PYY 联合靶点上还布局了一项相关专利，但后期转让给三菱公司。

以上技术是从技术角度进行统计的，但从布局地域来看，杨森公司就以上联合靶点在多个国家或区域展开地域性布局。

关于各个靶点，其中 GDF15 是转化生长因子- β （transforming growth factor- β ，TGF- β ）超家族成员之一。其被发现是一种有效的抗肥胖药物，当在多个物种中进行测试时，该蛋白一致地降低了动物的体重，其水平与 GLP-

1.7 相当。重要的是，尽管 GLP-1 兴奋剂或 GDF15 的这种效果主要归因于食物摄入量的减少，但两种蛋白的组合治疗出乎意料地进一步降低了小鼠的体重。GLP-1 和 GDF15 激动剂通过很大程度上不同的机制诱导体重减轻和减少食物消耗总之，当这些蛋白质共给药时，以加性方式诱导动物体重减轻，这支持通过同时参与 GLP1 和 GDF15 途径探索多药物方法。因此 GLP-1/GDF15 蛋白的设计和生成成为研究方向之一。

PYY 是一种 36 个氨基酸的肽，可能与 GLP-1 互补的肠道衍生肽，属于胰腺多肽 (PP) 家族，包括胰腺分泌的 PP 和中枢神经系统神经元产生的神经肽 Y (NPY)。PYY 和 GLP-1 已被证明共定位于相同的 L 细胞、相同的分泌囊泡，并显示出对相同刺激的反应，这表明 PYY 和 GLP-1 起互补作用。

GCGR 是胰高血糖素 (glucagon) 的受体。胰高血糖素是胰岛 α 细胞分泌的一种激素，可以触发肝脏释放葡萄糖，对于机体保持稳定的葡萄糖水平至关重要，它可以增加能量消耗，但高水平会引起糖尿病。在饥饿状态下，GCGR 通过与其配体胰高血糖素结合来提高人体血糖水平。此外，GCGR 在细胞信号转导过程中还发挥重要作用，通过与细胞内不同类型的 G 蛋白结合，介导多项生理功能。研究表明，GLP-1R/GCGR 双重激动剂具有多种作用方式，不但可以通过激活 GLP-1R，提高胰岛素分泌并且降低食物摄入，而且可以通过激活 GCGR 起到降低炎症和脂肪生成等效果。目前，针对这两个靶点开发双重激动剂，已成为治疗糖尿病、肥胖、NASH 等疾病的一个新方向。

5.1.2.2 主要布局的地域

GLP-1/GDF15 布局地域	美国	澳大利亚	巴西	加拿大	智利	中国	哥伦比亚	哥斯达黎加	多米尼加	欧洲专利局	厄瓜多尔	欧洲专利局	中国香港	印度尼西亚	以色列	印度	约旦	日本	韩国	墨西哥	秘鲁	菲律宾	新加坡	越南	南非				
GLP-1/GCG 布局地域	世界知识产权局																												
GLP-1/PYY 布局地域	美国	阿根廷	澳大利亚	巴西	加拿大	智利	中国	哥伦比亚	哥斯达黎加	多米尼加	欧洲专利局	厄瓜多尔	欧洲专利局	中国香港	印度尼西亚	以色列	印度	约旦	日本	韩国	墨西哥	马来西亚	尼加拉瓜	秘鲁	菲律宾	新加坡	中国台湾	越南	南非

图 5-1-5 杨森公司相关专利布局地域

上图统计了杨森公司相关专利布局情况，通过上图可以看出各个靶点布局的地域情况。

GLP-1/GDF15，专利布局的地域涉及 26 个国家或地区，包括美国、澳大利亚、巴西、加拿大、智利、中国、哥伦比亚、哥斯达黎加、多米尼加共和国、欧亚专利局、厄瓜多尔、欧洲专利局、中国香港、印度尼西亚、以色列、印度、约旦、日本、韩国、墨西哥、秘鲁、菲律宾、新加坡、越南、世界知识产权组织、南非等，其中主要布局的地域为美国，布局 2 件，其他地域布局仅为 1 件。

GLP-1/GCG，打算通过 PCT 途径开展地域性布局，但目前其涉及的相关 PCT 均未进入制定国，指定期已满。

GLP-1/PYY，专利布局地域涉及 30 个国家或地区，包括美国、阿根廷、澳大利亚、巴西、加拿大、智利、中国、哥伦比亚、哥斯达黎加、多米尼加共和国、厄瓜多尔、欧洲专利局、中国香港、印度尼西亚、以色列、印度、约旦、日本、韩国、墨西哥、马来西亚、尼加拉瓜、秘鲁、菲律宾、新加坡、中国台湾

湾、乌拉圭、越南、世界知识产权组织、南非等。其中主要布局的地域为美国，布局 2 件，其他地域布局仅为 1 件。

5.1.2.3 布局的具体方向

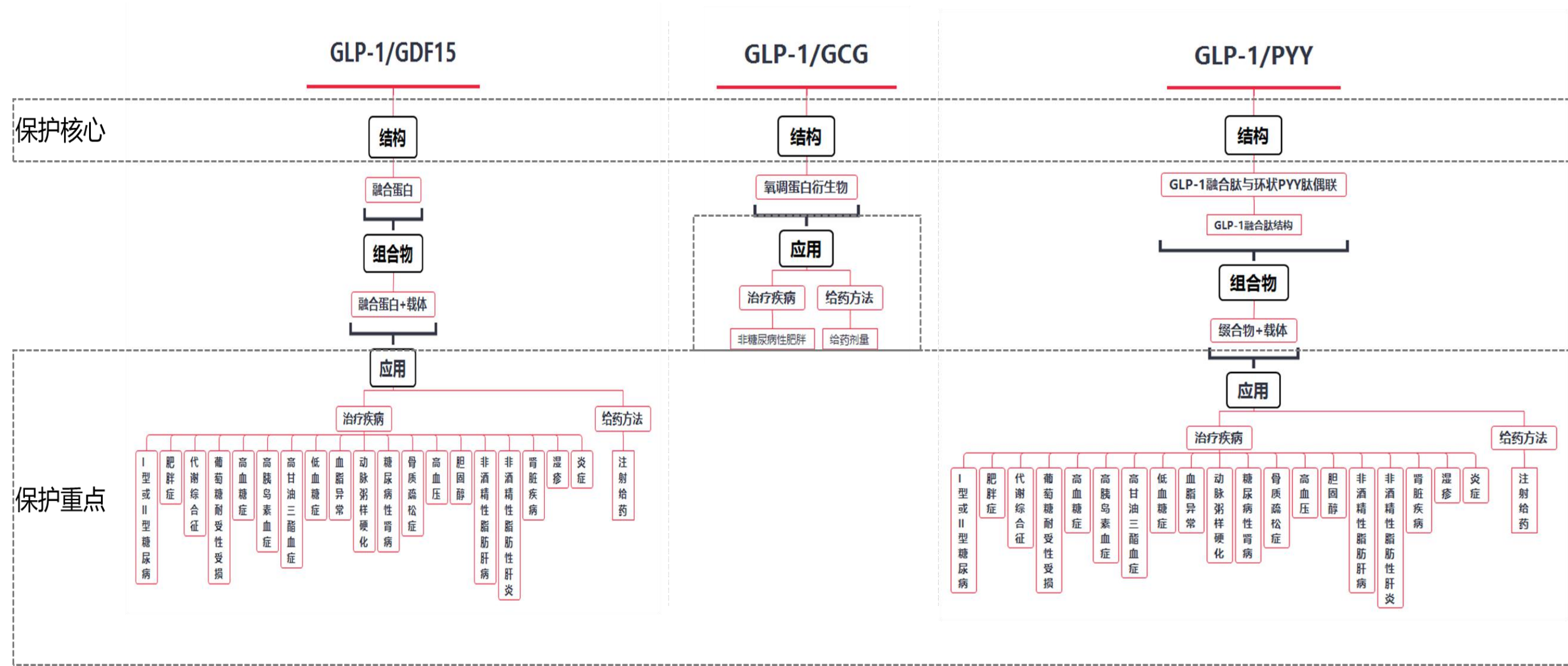


图 5-1-6 杨森公司布局的具体技术方向

上图统计了杨森公司布局的具体技术方向，通过上图可知，杨森针对各个联合靶点，均布局了结构和应用等方向，其中结构方面的专利作为核心专利，应用方向是其布局的重点方向，具体分析如下：

1、GLP-1/GDF15

关于 GLP-1/GDF15 靶点，布局的核心结构是 **GLP-1 和 GDF15 的融合蛋白**，具体结构为包含 GLP1 肽，第一接头肽，血清白蛋白蛋白，第二接头肽和 GDF15 蛋白（如专利 US20220089669A1）。

除了保护核心结构，还具体公开了对应的组合物，包括上述结构以及药物载体，但该药物组合物不是布局重点，布局的重点在于治疗疾病种类，包括 **I 型或 II 型糖尿病、肥胖症、代谢综合征、葡萄糖耐受性受损、高血糖症、高胰岛素血症、高甘油三酯血症、低血糖症、血脂异常、动脉粥样硬化、糖尿病性肾病、骨质疏松症、高血压、胆固醇、非酒精性脂肪肝病、非酒精性脂肪性肝炎、肾脏疾病、湿疹、炎症等**。

另外还布局了该药物通过注射的方式进行给药。

2、GLP-1/GCG

关于 GLP-1/GCG 靶点，杨森公司在 2015 年借助 Hanmi 授权，获者 GLP-1/GCG 双受体激动剂 HM12525A 在韩国和中国以外地区的全球独家开发权益，但在 2019 年退还了开发权益，随即在 2019 年申请了 2 项有关 GLP-1/GCG 联合靶点的专利，均是保护了结构和应用，其中关于结构，公开了关于羧基衍生物缀合物，包含 SEQ ID NO:2

(**HAibQGTFTSDYSKYLDDEKRAKEFEVQWLMNTC**) 的氨基酸序列并在残基 16 和 20 之间具有环形成的氧调蛋白衍生物，免疫球蛋白 G4(IgG4)Fc 区，以及聚乙二醇，其中聚乙二醇共价连接氧调蛋白衍生物和 IgG4Fc 区。其中氧调蛋白 Oxyntomodulin 是响应于营养摄取并与营养摄取成比例地从肠内的肠内分泌 L-细胞分泌的内源性 37-氨基酸肽。氧调蛋白是双重激动剂，作用于胰高血

糖素样肽-1 受体(GLP-1R)和胰高血糖素受体(GCGR)。关于应用，主要是用于非糖尿病性肥胖，并公开了具体给药剂量。

3、GLP-1/PYY

关于 GLP-1/PYY 靶点，布局的核心结构是 GLP-1 融合肽与环状 PYY 肽偶联的缀合物，具体包括 GLP-1 肽，第一接头肽，铰链-Fc 区肽和第二接头肽，并进一步限定了 GLP-1 融合肽的氨基酸序列。

除了保护核心结构，还具体公开了对应的组合物，包括上述结构以及药物载体，布局的重点在于治疗疾病种类，包括 I 型或 II 型糖尿病、肥胖症、代谢综合征、葡萄糖耐受性受损、高血糖症、高胰岛素血症、高甘油三酯血症、低血糖症、血脂异常、动脉粥样硬化、糖尿病性肾病、骨质疏松症、高血压、胆固醇、非酒精性脂肪肝病、非酒精性脂肪性肝炎、肾脏疾病、湿疹、炎症等。

另外还布局了该药物通过注射的方式进行给药。

通过以上分析，杨森布局的思路是以结构为核心保护，其次重点保护应用（治疗疾病种类），在应用上，涵盖较多适用证，扩大专利的保护范围。

5.2 礼来

5.2.1 产品信息

	靶点	全球最高状态	全球适应症在研状态
Mounjaro	GLP-1/GIP	批准上市	批准上市：2型糖尿病 临床III期：心血管系统疾病，射血分数保持的心力衰竭，阻塞性睡眠呼吸暂停，肥胖 临床II期：非酒精性脂肪肝炎 批准临床：心血管风险
LY3437943	GLP-1/GIP/GCR	临床II期	临床II期：2型糖尿病，肥胖
LY3537031	GLP-1/GIP	临床I期	临床I期：糖尿病
LY3493269	GLP-1/GIP	临床I期	临床I期：2型糖尿病
Mazunjaro 信达生物与礼来制药合作开发	GLP-1/GCG	临床II期	临床II期：2型糖尿病，肥胖 临床前：糖尿病

图 5-2-1 礼来公司相关产品信息

礼来产品有关 GLP-1 受体多重激动剂的产品涉及 Mounjar (tirzepatide)、LY3437943、LY3537031、LY3493269、Mazunaro 等。

Mounjaro (Tirzepatide) 是一种新的降血糖疗法，双重 GIP 和 GLP-1 受体激动剂。它类似于 GLP-1 受体激动剂，已被证明可以降低血糖水平，导致体重减轻，并降低心脏病风险。Tirzepatide 是一种由 39 个氨基酸组成的线性多肽，通过脂质化进行了化学修饰，以提高其对细胞的吸收和代谢的稳定性。



图 5-2-2 礼来公司 Tirzepatide 在研进度（红色标记为中国内地，蓝色标记为境外）

来自：Insight 数据库网页版

Tirzepatide 是首个获得 FDA 批准的双 GIP 和 GLP-1 受体激动剂。针对 2 型糖尿病，Tirzepatide 于 2022 年 5 月获 FDA 批准上市，并于 2022 年 9 月在国内申报上市。

	Expected Read-out Date	Study Size (pts)	Studied Doses	Study Duration	Primary Endpoint	Key Inclusion Criteria
SURMOUNT-1 Weight Management in Participants with Obesity/Overweight*	✓	2,539	5/10/15 mg	72 weeks (2-year additional treatment period**)		BMI ≥ 30 kg/m ² or ≥ 27 kg/m ² with ≥ 1 weight-related comorbidity
SURMOUNT-2 Weight Management in Participants with Obesity/Overweight with T2DM		~900	10/15 mg	72 weeks	1) Percent change in body weight 2) Percentage of participants who achieve ≥ 5% body weight reduction	BMI ≥ 27 kg/m ² with T2D (A1c 7-10%), treated with diet/exercise alone or any oral agent except DPP-4 inhibitors or GLP-1R agonists
SURMOUNT-3 Maximizing Weight Loss Following Intensive Lifestyle Program in Participants with Obesity/Overweight*	Mid-2023	~800	MTD (10 or 15 mg)	84 weeks (incl. 12-wk intensive lifestyle lead-in)		
SURMOUNT-4 Maintaining Weight Loss with Maximal Tolerated Dose Therapy in Participants with Obesity/Overweight*		~750		88 weeks (incl. 36-wk open-label TZP lead-in)	Percent change in body weight from randomization (week 36) to week 88	BMI ≥ 30 kg/m ² or ≥ 27 kg/m ² with ≥ 1 weight-related comorbidity

图 5-2-2 Tirzepatide 的 SURMOUNT 临床项目

LY3437943 是礼来在研的一款 GIPR/GLP-1R/GCGR 三重激动剂，对葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 (GIP)、胰高血糖素样多肽 (GLP-1)、胰高血糖素受体具有强大的活性。

据 Insight 数据库显示，LY3437943 已于 2021 年 5 月在美国等地开展针对 2 型糖尿病患者的 II 期临床研究（登记号：NCT04867785）；同时开展的还有针对肥胖/超重人群的 II 期临床试验（登记号：NCT04881760）。在国内，LY3437943 于 2021 年 3 月首次临床，同年 5 月首次获批临床，并于 2022 年 9 月首次公示临床试验。

除 Tirzepatide 外，礼来另有 2 款 GIP/GLP-1R 双重激动剂 LY3537031、LY3493269 目前处于针对糖尿病的 I 期临床阶段。

Mazdutide（IBI362）是中国第一个进入临床的具有同类最优潜力的 GLP-1R 和 GCGR 双重激动剂分子，由信达生物与礼来公司共同推进。2022 年 10 月 17 日，Mazdutide(ABI362)在中国超重或肥胖受试者中的多次给药剂量递增的 Ib 期临床研究的高剂量队列结果，在国际知名医学期刊 eClinicalMedicine（在线发表。结果显示，在给药 16 周后，10mg 队列中接受治疗的受试者平均体重较基线下降 9.5%；给药 12 周后，9mg 队列中接受治疗的受试者平均体重较基线下降 11.7%。值得一提的是，这是全球首个减重幅度在给药 12 周即超过 11.5% 的减肥单药。

5.2.2 专利信息

5.2.2.1 主要布局的靶点

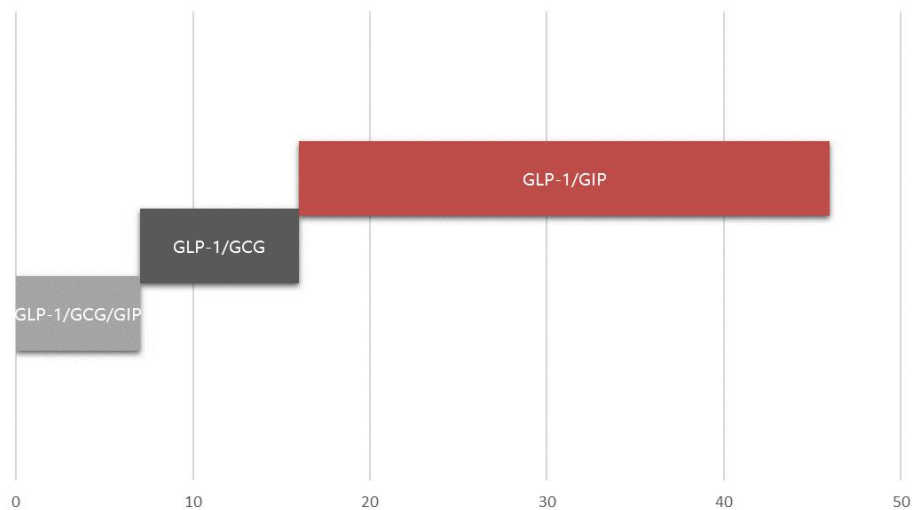


图 5-2-2 礼来公司布局的联合靶点

上图统计了礼来公司布局的联合靶点情况，通过上图可以看出，礼来布局的专利涉及的联合靶点包括：GLP-1/GIP、GLP-1/GCG、GLP-1/GCG/GIP，其中热点布局的相关技术方向是 GLP-1/GIP，针对该靶点，即 Tirzepatide 已被批准上市，与其他联合靶点相比，属于技术相对成熟，在上市之前，礼来已就该靶点展开多维度的专利布局以及相应的地域性布局。

关于礼来公司布局的各个联合靶点的具体技术方向，将在下一节展开分析。

GLP-1/GIP 布局地域	美国	日本	韩国	世界知识产权组织	南非	以色列	澳大利亚	加拿大	中国	墨西哥	巴西	中国台湾	欧洲专利局	新加坡	阿根廷	中国香港	印度	马来西亚	越南	智利	厄瓜多尔	印度尼西亚	约旦	秘鲁	哥伦比亚	哥斯达黎加	菲律宾	巴基斯坦	多米尼加共和国	匈牙利	立陶宛	挪威	阿尔巴尼亚	丹麦	西班牙	克罗地亚	斯洛文尼亚	摩尔多瓦	黑山共和国	中国澳门	波兰	葡萄牙	塞浦路斯	斯洛文尼亚共和国	乌克兰	突尼斯	萨瓦多	泰国
	美国	日本	韩国	世界知识产权组织	阿根廷	中国	以色列	澳大利亚	巴西	加拿大	欧洲专利局	欧洲专利局	韩国	南非	西班牙	印度	墨西哥	新西兰	哥伦比亚	波兰	葡萄牙	越南	智利	哥斯达黎加	多米尼加共和国	厄瓜多尔	中国香港	克罗地亚	印度	马来西亚	摩尔多瓦	乌克兰	匈牙利	约旦	立陶宛	菲律宾	海地	危地马拉	洪都拉斯	萨尔瓦多	泰国							
	美国	世界知识产权组织	日本	中国台湾	韩国	澳大利亚	加拿大	智利	中国	欧洲专利局	厄瓜多尔	欧洲专利局	以色列	中国香港	印度	墨西哥	新加坡	南非	阿根廷	哥斯达黎加	多米尼加共和国	印度尼西亚	约旦	越南	新西兰	菲律宾	文莱	马来西亚																				
GLP-1/GCG 布局地域	美国	日本	韩国	世界知识产权组织	阿根廷	中国	以色列	澳大利亚	巴西	加拿大	智利	中国	欧洲专利局	厄瓜多尔	欧洲专利局	以色列	中国香港	印度	墨西哥	新加坡	南非	阿根廷	哥斯达黎加	多米尼加共和国	印度尼西亚	约旦	越南	新西兰	菲律宾	文莱	马来西亚																	
GLP-1/GCG/GIP 布局地域	美国	世界知识产权组织	日本	中国台湾	韩国	澳大利亚	加拿大	智利	中国	欧洲专利局	厄瓜多尔	欧洲专利局	以色列	中国香港	印度	墨西哥	新加坡	南非	阿根廷	哥斯达黎加	多米尼加共和国	印度尼西亚	约旦	越南	新西兰	菲律宾	文莱	马来西亚																				

图 5-2-3 礼来公司相关专利布局地域

上图统计了礼来公司相关专利布局情况，通过上图可以看出各个靶点布局的地域情况。

GLP-1/GIP，专利布局的地域涉及 51 个国家或地区，包括美国、日本、韩国、世界知识产权组织、南非、以色列、澳大利亚、加拿大、中国、欧洲专利局、墨西哥、巴西、中国台湾、欧亚专利局、新加坡、阿根廷、中国香港、印度、马来西亚、新西兰、越南、智利、厄瓜多尔、印度尼西亚、约旦、秘鲁、哥伦比亚、哥斯达黎加、菲律宾、巴基斯坦、多米尼加共和国、匈牙利、立陶宛、挪威、阿尔巴尼亚、丹麦、西班牙、海湾地区阿拉伯国家合作委员会专利局、克罗地亚、斯里兰卡、摩洛哥、摩尔多瓦、黑山共和国、中国澳门、波兰、葡萄牙、塞尔维亚共和国、斯洛文尼亚、萨尔瓦多、突尼斯、乌克兰等。其中主要布局的地域是美国，其次是日本。另外关于海湾地区阿拉伯国家合作委员会专利局是一个地区性专利局，其成员包括阿拉伯联合酋长国、阿曼、巴林、卡塔尔、科威特和沙特阿拉伯 6 国。GCCPO 于 1992 年成立并于 1998 年开始运作，旨在实施 GCC 颁布的专利法规，在鼓励 GCC 成员国开展科学研究、创新、创造、发明和传播知识方面发挥着重要作用。首个 GCC 专利于 2002 年授权并在上述 6 国生效。

GLP-1/GCG，专利布局的地域涉及 50 个国家或地区，包括美国、日本、中国台湾、世界知识产权组织、阿根廷、中国、以色列、澳大利亚、巴西、加拿大、欧亚专利局、欧洲专利局、韩国、南非、西班牙、印度、墨西哥、新西兰、哥伦比亚、波兰、葡萄牙、越南、智利、哥斯达黎加、丹麦、多米尼加共和国、厄瓜多尔、中国香港、克罗地亚、印度尼西亚、摩洛哥、中国澳门、马来西亚、挪威、秘鲁、塞尔维亚共和国、新加坡、斯洛文尼亚、突尼斯、乌克兰、匈牙利、约旦、立陶宛、菲律宾、海湾地区阿拉伯国家合作委员会专利局、危地马拉、洪都拉斯、摩尔多瓦、萨尔瓦多、泰国等。其中主要布局的地域是美国，其次是日本、中国台湾、以及世界知识产权组织。

GLP-1/GCG/GIP，专利布局的地域涉及 31 个国家或地区，包括美国、世界知识产权组织、日本、中国台湾、韩国、澳大利亚、巴西、加拿大、智利、中国、哥伦比亚、欧亚专利局、厄瓜多尔、欧洲专利局、中国香港、以色列、印度、墨西哥、秘鲁、新加坡、南非、阿根廷、哥斯达黎加、多米尼加共和国、印度尼西亚、约旦、越南、新西兰、菲律宾、文莱、马来西亚等。

5.2.2.3 布局的具体方向

下图统计了礼来公司布局的具体技术方向，通过下图可知，礼来针对各个联合靶点，布局的方向较为多元化，具体分析如下：

1、GLP-1/GIP

关于 GLP-1/GIP 靶点，布局的核心结构涉及修饰序列，修饰包括 K 修饰以及 C-末端氨基酸酰胺化，还有涉及酰化修饰，如专利 US9474780B2 公开的序列如下：YXiEGTFTSDYSIX₂LDKIAQKAX₃VQWLIAGGPSSGAPPPS，氨基酸 20 位的 K 是通过与侧链 K 的 epsilon-氨基的化学修饰与([2-(2-Amino-etoxi)-etoxi]-acetyl)2-(yGlu)a-CO-(CH₂)b-CO₂H，并且 C-末端氨基酸任选地被酰胺化为 C-末端伯酰胺，并且公开了该化合物可以用于治疗 2 型糖尿病，以及还公开了该化合物可以与有效量的一种或多种选自二甲双胍、噻唑烷二酮类、磺酰脲类、二肽基肽酶 4 抑制剂和钠葡萄糖协同转运蛋白的药剂同时、分别或依次联合给药。

还有专利 EP4093757A1 公开

X₁X₂EGTX₆TSDX₁₀X₁₁X₁₂X₁₃LDX₁₆X₁₇AQX₂₀X₂₁X₂₂IX₂₄X₂₅LIX₂₈GX₃₀，该专利中指出主为了提高激动剂活性，进行酰化修饰，并且提出该化合物可以的给药方式是口服给药或者注射给药，以及适用症涉及治疗糖尿病、肥胖病、非酒精性脂肪性肝病、血脂异常等。

除了公开修饰序列，还有涉及 tirzepatide 中间体，如专利 US20220135639A1 公开了多个中间体序列，并公开了中间体 tirzepatide 的制备方法，包括纳米过滤、盐脱保护等工艺，

组合物方面，如 CN112312926A 公开了替西帕肽、选自 NaCl 和丙二醇的试剂以及磷酸氢二钠组成的组合物，以及该组合物的适用症，涉及糖尿病或肥胖症。

应用方面，在 GLP-1/GIP 联合靶点下，公开了多个方向，如联合给药、治疗疾病、以及给药方法等。其中联合给药方面，除了上面 US9474780B2 专利中所提到的，还有联合给药方式是尿皮质素-2 和 GIP/GLP-1 共激动剂（WO2019140030A1），并且公开了上述联合用药可以用于治疗糖尿病和慢性肾病。

在治疗疾病方面，除了以上布局提到的疾病，还公开了该激动剂化合物的适用症，包括治疗疾病认知障碍、阻塞性睡眠呼吸暂停发展（WO2022271611A1）、血糖控制、中风、短暂性脑缺血、心血管疾病、心力衰竭、HFpEF、非酒精性脂肪性肝病、血脂异常等（主要保护适用症的专利如 EP4096703A1）。

在给药方法中，部分专利中公开了给药方式可以采用注射式给药，或者口服给药，还有专利公开了具体给药剂量（JP2022177118A）。

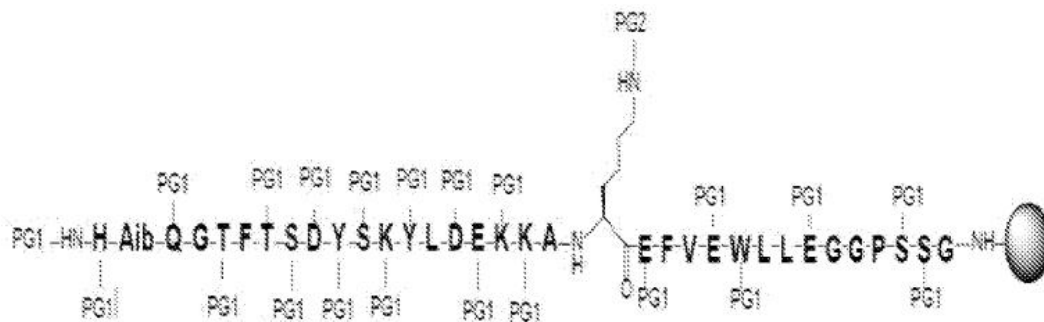
2、GLP-1/GCG

关于 GLP-1/GCG 靶点，布局的核心结构涉及修饰序列，如专利 TWI783244B 公开序列 His-Xaa2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Lys-Lys-Ala-Lys-Glu-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Leu-Xaa28-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly，其中 Lys 侧链之 ϵ -胺基与 C14-C24 脂肪酸经由(i)直接键或(ii)在 20 位之 Lys 与该 C14-C24 脂肪酸间之连接体偶联进行化学修饰，并且 C 端胺基视情况酰胺化，针对上述化合物公开了其应用疾病，包括 2 型糖尿病、肥胖症、非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)或非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。

另外布局了 OXM 衍生物，OXM 在体外结合且充分活化 GLP-1 受体和胰高血糖素受体，在两种受体上具有相似效力。专利 CN102740873B 公开了泌酸调节肽类似物，其具有氨基酸序列：His-Aib-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Lys-Lys-Ala-Gln-Glu-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Leu-Asn-Aib-Gly-Arg-Asn-Arg-Asn-Asn-Ile-Ala-Xaa38-Xaa39。专利 CA2784668C 公开了泌酸调节肽类似物：His-(D-Ser)-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-(1-Nal)-Ser-Lys-

Tyr-Leu-Asp-Glu-Lys-Ala-Ala -Gln-Glu-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Leu-Asn-(Aib)-Ala-Arg-Asn-Arg-Asn-Asn-Ile-Ala-Xaa38-Xaa39。

在制备上，公开了 H₂N-H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-Y-S-K-Y-L-D-E-K-K-A-K-E-F-V-E-W-L-L-E-G- G-P-S-S-G-NH₂ 化合物的制备工艺，包括固相合成，合成下式化合物，在 20 位的赖氨酸处选择性酰化该化合物，从固体支持物上切割酰化的化合物并除去剩余的侧链保护基团，最后纯化该化合物。



3、GLP-1/GCG/GIP

专利 CN114787183A 公开了序列：

YX₂QGTX₆TSDX₁₀SIX₁₃LDX₁₆X₁₇AQX₂₀X₂₁FIX₂₄X₂₅LLEGPPSSGEPPX₃₉，以及适用症，如非酒精性脂肪肝疾病、非酒精性脂肪性肝炎、2 型糖尿病、肥胖症、血脂异常、代谢综合症，以及 CN111511387A 公开了序列如下：

YX₂X₃GTX₆TSDYSIX₁₃LDKX₁₇AQX₂₀AFIEYLLEGPPSSGAPPPS 以及适用症，包括糖尿病、血脂异常、脂肪肝、代谢综合征、非酒精性脂肪性肝炎和肥胖症的疾病等。

在制备方面，公开了采用混合液相固相合成的制备工艺（US20220411461A1）。

在组合物方面，布局了该药物与张力剂、防腐剂的药物组成，其中张力剂至少从由甘油、甘露醇和丙二醇组成的组中选择的一种，防腐剂是选自间甲酚和苯酚（如专利 WO2022204117A1）。

在制剂方面，布局了一项口服片剂，可溶性片剂包含治疗性肽或其药学上可接受的盐，渗透增强剂，和润滑剂（WO2022235991A1）。

在应用方面，公开了治疗的疾病，包括非酒精性脂肪肝疾病、非酒精性脂肪性肝炎、2 型糖尿病、肥胖症、血脂异常、代谢综合症等，以及还布局了一项给药方法（WO2022271767A1），具体为改善个体血糖控制的的给药剂量。

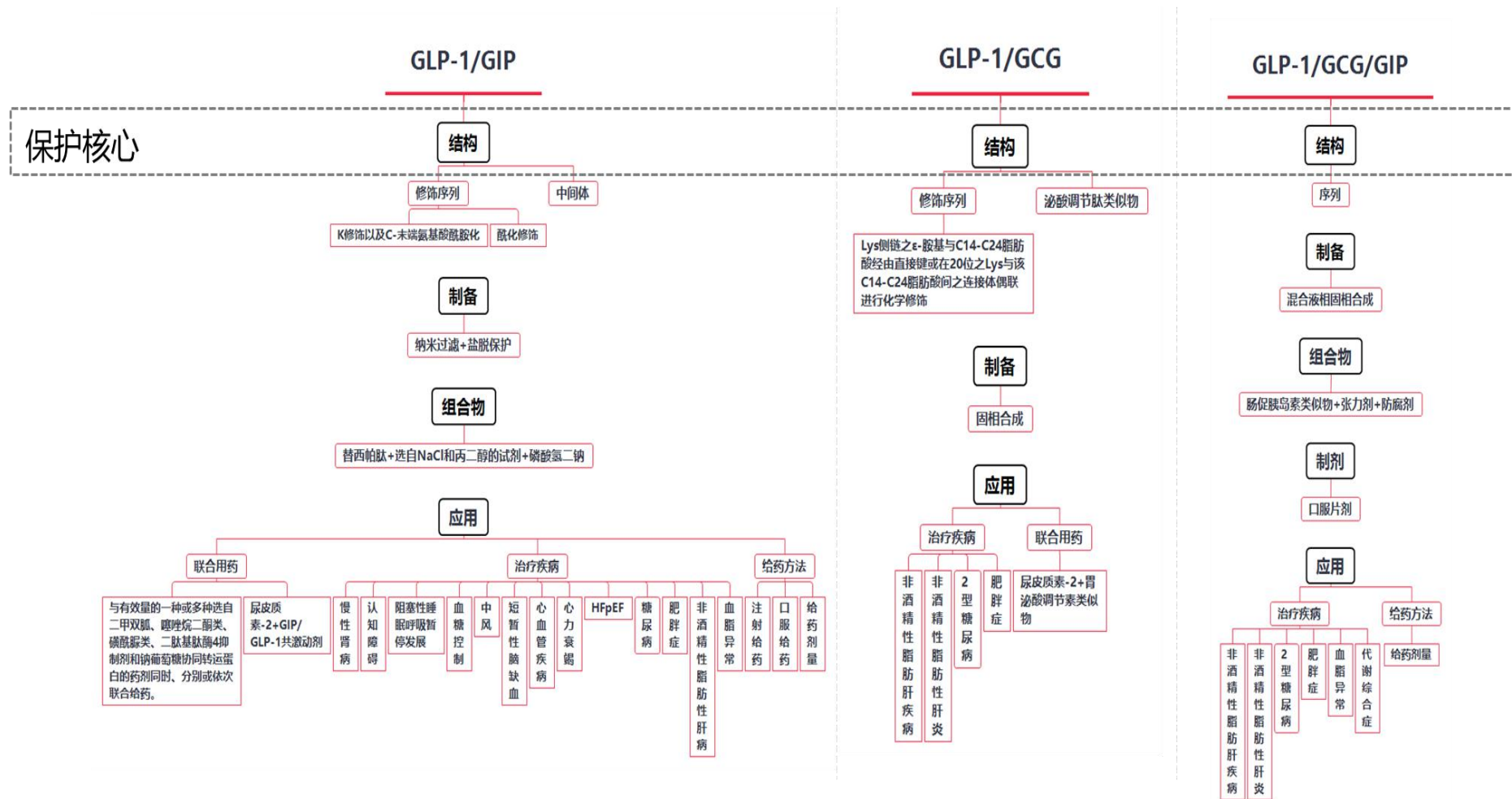


图 5-2-4 礼来公司布局的具体技术方向

5.3 诺和诺德

5.3.1 产品信息

	靶点	全球最高状态	全球适应症在研状态
FDC-Sema-OW GIP (NN9389)	GLP-1/GIP	II期临床	2型糖尿病
Oral GLP-1/GIP co-agonist (NN9541)	GLP-1/GIP	I期临床	糖尿病
GG-co-agonist 1177	GLP-1/GCG	终止开发	肥胖症
Tri-agonist 1706	GLP-1/GCG/GIP	终止开发	肥胖症
Oral Amycretin(NN9847)	GLP-1/IAPP	I期临床	肥胖症

图 5-3-1 诺和诺德 GLP-1 受体多重激动剂产品信息

GLP-1/GIP 受体双重激动剂方面，诺和诺德早有布局，甚至早于礼来，他们获得了最初由 Marcadia Biotech 开发的 GLP-1/GIP 活性都优于 Tirzepatide 的双激动剂 NNC0090-2746 (RG7697)，并早在 2015 年，就完成了与 Liraglutide 的头对头的 Phase IIa 临床试验 (NCT02205528)。然而，出人意料的是，这个化合物并没有显示出优效，甚至没有看到这样的趋势。此外，诺和诺德在这一方向又布局了 FDC-Sema-OW GIP (NN9389) 和 Oral GLP-1/GIP co-agonist (NN9541)。

2020 年，诺和诺德终止其 1 期 GCG/GLP-1 双激动剂和 GLP-1/GCG/GIP 三激动剂项目，二者皆用于治疗肥胖症，诺和诺德曾暗示终止开发是由于其存在严重的毒性问题。

诺和诺德开发的口服疗法 Amycretin 已经进入临床开发阶段用于治疗肥胖症。这款新药能够同时激活 GLP-1 受体和长效胰淀素受体，并且可以口服使用，可能提供更为简便和高效的治疗选择。

Oral amycretin entered phase 1 in Q2 2022, combining protein and peptide expertise with oral technology

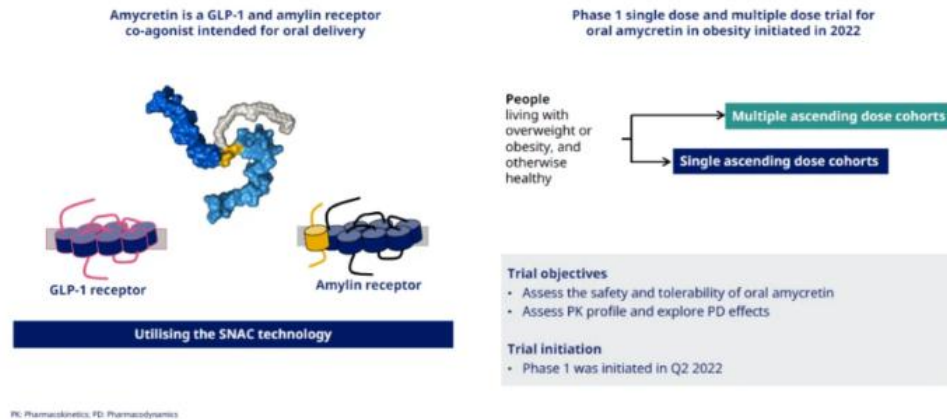


图 5-3-2 口服疗法 Amycretin 简介（图片来源：诺和诺德官网）

5.3.2 专利信息

5.3.2.1 主要研究的靶点

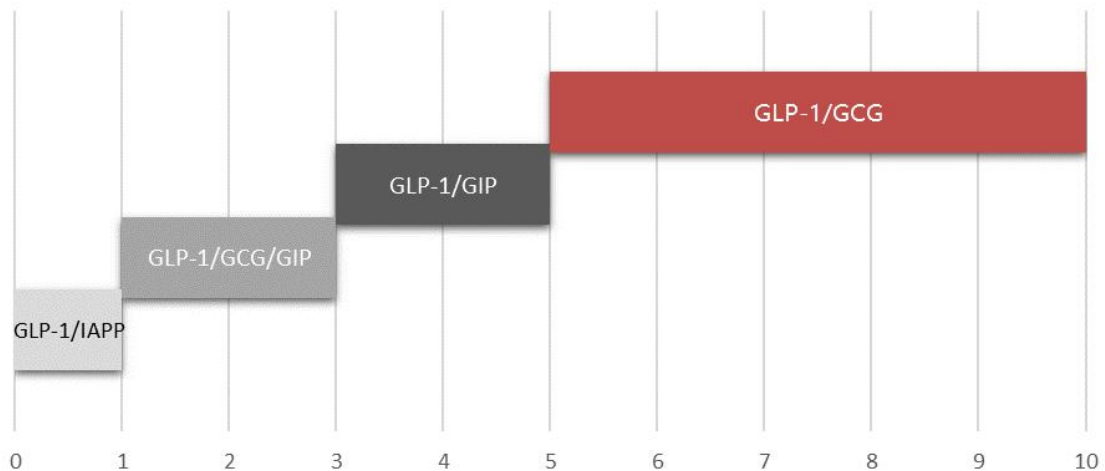


图 5-3-3 诺和诺德联合靶点布局情况

上图统计了诺和诺德布局的联合靶点情况，通过上图可以看出，诺和诺德布局的专利涉及 GLP-1/GCG、GLP-1/GIP、GLP-1/GCG/GIP 及 GLP-1/IAPP，目前主要布局的相关技术方向是 GLP-1/GCG。

关于各相关靶点，胰淀素（Amylin, IAPP）是一个由 37 个氨基酸组成的多肽，同样也是进食后开始分泌。与肠促胰岛素唯一不同的是，它并不会促使胰

胰岛素分泌，而是与胰岛素一起由胰脏中的 islet 细胞分泌出来。据说 Amylin 的蛋白折叠出问题会出现堆积/聚集(amyloid，类似 AZD 的 A-beta)，对 beta 细胞和胰脏组织产生一定的物理破坏，是 2 型糖尿病发病的主要原因之一。

早期研究表明，GLP-1R/GCGR 双激动剂比 GCGR 单激动相比有更高的效力，但与 GLP-1R 单激动剂相比作用差异较小，而这种不平衡效力与 GCGR 激动剂的安全性有较大关系。因为需要平衡 GLP-1/GCG 受体间的效力，使得早期药物设计更为困难，同时因为有效治疗窗口更窄，更难从动物模型过渡至临床研究中确定最佳剂量。2020 年，诺和诺德终止其 1 期 GCG/GLP-1 双激动剂，GLP-1R/GCGR 双激动剂相关专利也均为 2020 年以前申请，2020 年后没有相关专利布局。

关于 GLP-1/GCG/GIP 靶点，诺和诺德分别在 2013 年和 2021 年布局 2 项相关专利，但 2020 年诺和诺德已终止其 GLP-1/GCG/GIP 三激动剂项目。

5.3.2.2 主要布局的地域

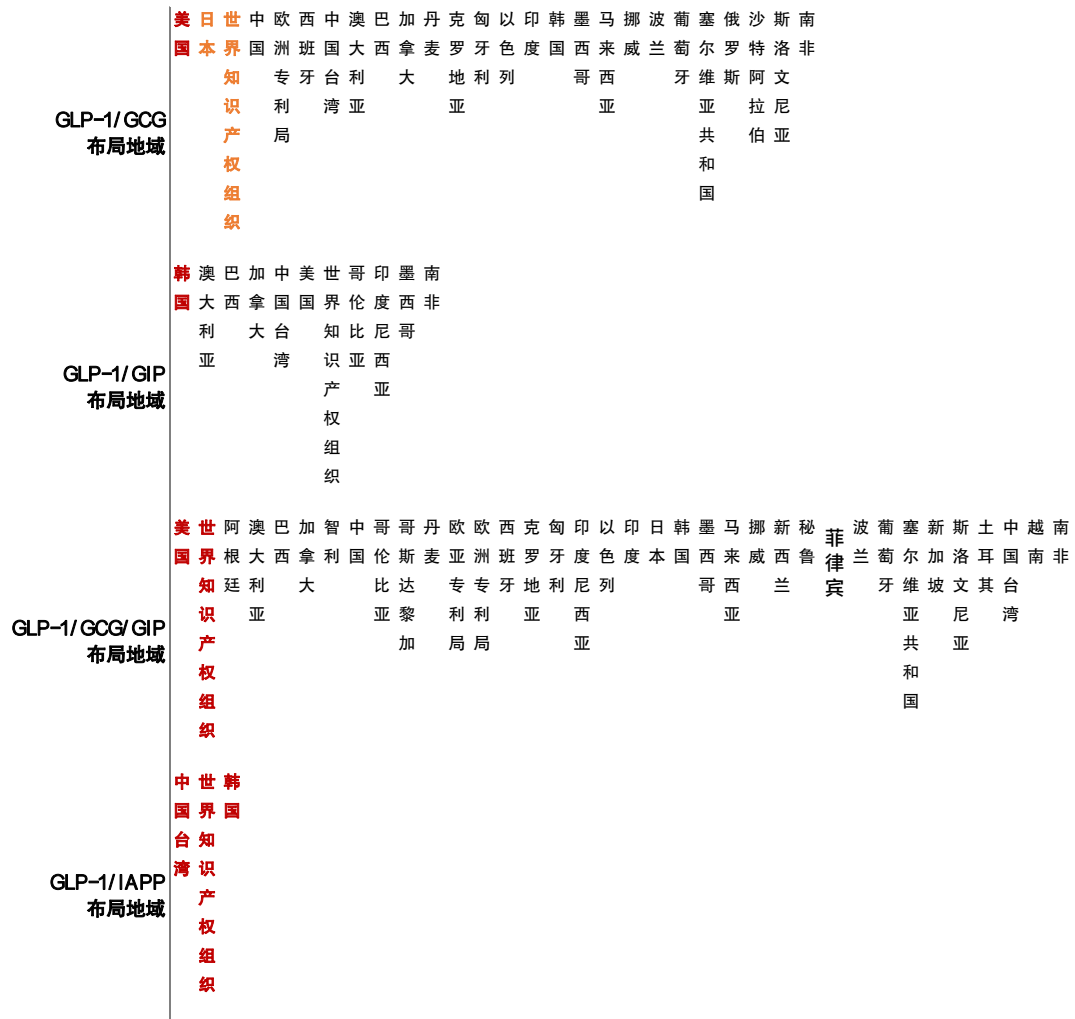


图 5-3-4 诺和诺德公司相关专利布局地域

上图统计了诺和诺德公司相关专利布局情况，通过上图可以看出各个靶点布局的地域情况。

GLP-1/GCG，专利布局的地域涉及 26 个国家或地区，包括美国、日本、世界知识产权组织、中国、欧洲专利局、西班牙、中国台湾、澳大利亚、巴西、加拿大、丹麦、克罗地亚、匈牙利、以色列、印度、韩国、墨西哥、马来西亚、挪威、波兰、葡萄牙、塞尔维亚共和国、俄罗斯、沙特阿拉伯、斯洛文尼亚、南非等，其中主要布局的地域为美国、日本和世界知识产权组织，其中在美国布局 6 件相关专利，在日本和世界知识产权组织各 4 件相关专利，其他区域布局均不超过 3 件。

GLP-1/GIP，专利布局的地域涉及 11 个国家或地区，包括韩国、澳大利亚、巴西、加拿大、中国台湾、美国、世界知识产权组织、哥伦比亚、印度尼西亚、墨西哥、南非等，其中主要布局的地域为韩国，布局 3 件相关专利，其他区域布局均不超过 2 件。

GLP-1/GCG/GIP，专利布局的地域涉及 36 个国家或地区，包括美国、世界知识产权组织、阿根廷、澳大利亚、巴西、加拿大、智利、中国、哥伦比亚、哥斯达黎加、丹麦、欧亚专利局、欧洲专利局、西班牙、克罗地亚、匈牙利、印度尼西亚、以色列、印度、日本、韩国等，其中主要布局地域为美国和世界知识产权组织，各布局 2 件相关专利，其他区域均为 1 件。

GLP-1/IAPP，专利布局的地域仅涉及 3 个国家或地区，包括中国台湾、世界知识产权组织和韩国，各布局 1 件相关专利。

5.3.2.3 研究的具体方向

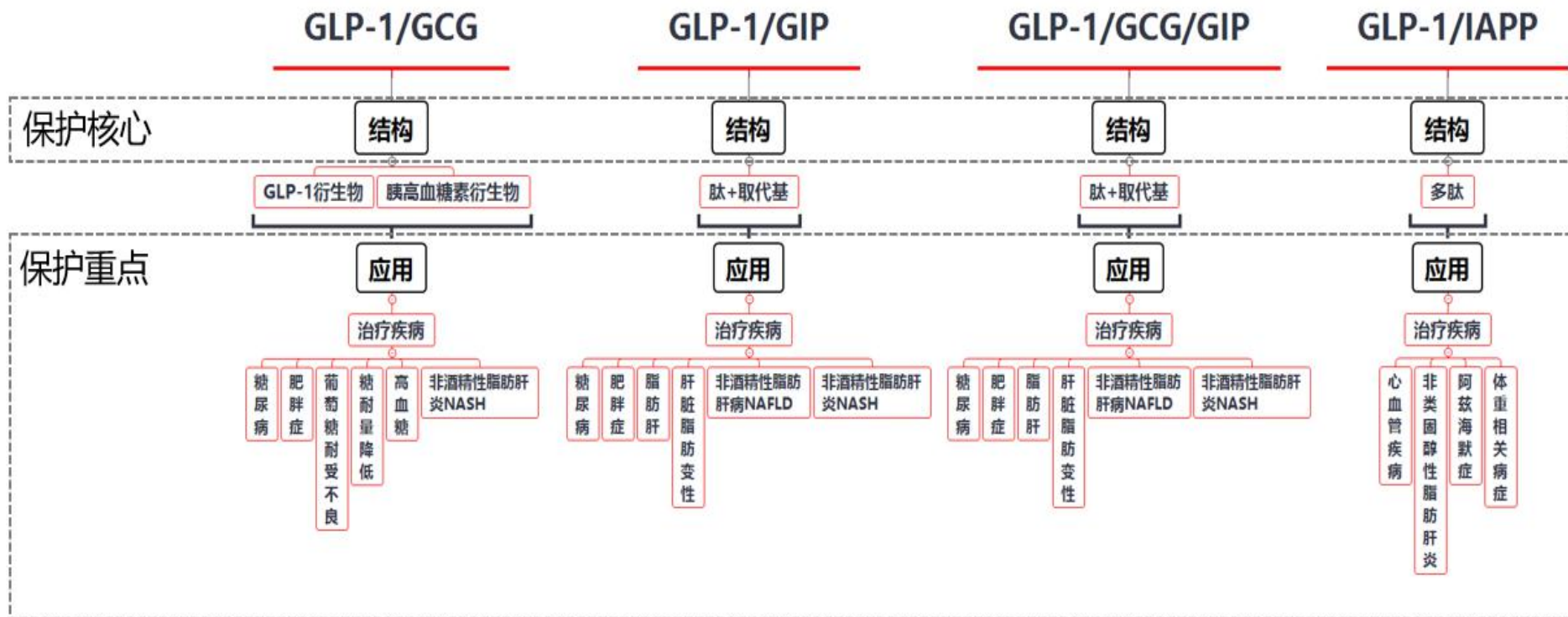


图 5-3-5 诺和诺德具体技术方向

上图统计了诺和诺德布局的具体技术方向，通过上图可知，诺和诺德针对各靶点，布局了结构、应用等方向，其中结构方面是其保护的核心，应用方面是其布局的重点方向。具体分析如下：

1、GLP-1/GCG

关于 GLP-1/GCG 靶点，布局的核心结构主要包括基于 GLP-1 衍生物（如专利 EP3204408B1）或胰高血糖素衍生物（如专利 CN105307672B）的 GLP-1/GCG 受体双激动剂，除了保护双激动剂的核心结构外，相关专利基本上同时保护了其治疗疾病的用途，包括**糖尿病、肥胖症、葡萄糖耐受不良、糖耐量降低、高血糖、非酒精性脂肪肝炎 NASH** 等。

2、GLP-1/GIP

关于 GLP-1/GIP 靶点，布局的核心结构是包含肽和取代基的单分子共激动剂，肽和取代基与人 GLP-1 和 GIP 受体以高效力反应，并且通过将某些肽序列变体与取代基通过单位酰化与基于二酸的脂肪酸结合，使其适合于对人进行日常口服给药（如专利 US20220177538A1），除了保护核心结构外，相关专利同时保护了其治疗疾病的用途，包括**糖尿病、肥胖症、脂肪肝、肝脏脂肪变性、非酒精性脂肪肝病 NAFLD、非酒精性脂肪肝炎 NASH** 等。

3、GLP-1/GCG/GIP

关于 GLP-1/GCG/GIP 靶点，布局的核心结构是包含肽和取代基的 GLP-1/GIP/GCG 受体三激动剂，其中取代基通过氨基酸残基，例如通过氨基酸侧链上的官能团连接到肽主链上（如专利 WO2022090447A1），除了保护核心结构外，相关专利同时保护了其治疗疾病的用途，包括**糖尿病、肥胖症、脂肪肝、肝脏脂肪变性、非酒精性脂肪肝病 NAFLD、非酒精性脂肪肝炎 NASH** 等。

4、GLP-1/IAPP

关于 GLP-1/IAPP 靶点，布局的核心结构是多肽，为 GLP-1 受体和胰淀素受体共促效剂，除了保护核心结构外，同时保护了其治疗疾病的用途，包括心

血管疾病、非类固醇性脂肪肝炎、阿兹海默症、体重相关病症等（专利 TW202227474A ）。

5. 4 默沙东

5. 4. 1 产品信息



图 5-4-1 默沙东 GLP-1 受体多重激动剂产品信息

Efinopegdutide（MK-6024）是韩美（Hanmi Pharmaceutical）公司开发的一种合成的、经修饰的胃泌酸调节素（OXM）肽，是一款 GLP-1/GCGR（胰高血糖素样肽-1/胰高血糖素受体）双重激动剂。

Efinopegdutide 曾是强生与韩美共同开发的减肥、糖尿病药物，虽然在二期临床减肥效果不错但降糖水平没有达到强生要求，2019 年强生因此将产权退还韩美。

2020 年 8 月，默沙东以高达 8.7 亿美元获得 efinopegdutide 在美国和全球开发和推广的独家许可。此前，该产品已在多项 1 期和 2 期临床试验中评估了安全性和有效性，包括治疗伴有和不伴有 2 型糖尿病的重度肥胖患者，默沙东准备调整方向用这个产品去治疗非酒精性脂肪性肝炎（NASH），据说二期临床的数据显示了继续开发的价值。

2021 年 7 月，默沙东登记了一项 Efinopegdutide (MK-6024) vs 司美格鲁肽治疗非酒精性脂肪肝的头对头 IIa 期临床试验。2022 年 1 月 21 日，药审中心承办了 Merck Sharp & Dohme Corp（默沙东）1 类生物制品 MK-6024 注射液的临床申请。

5.4.2 专利信息

5.4.2.1 主要研究的靶点

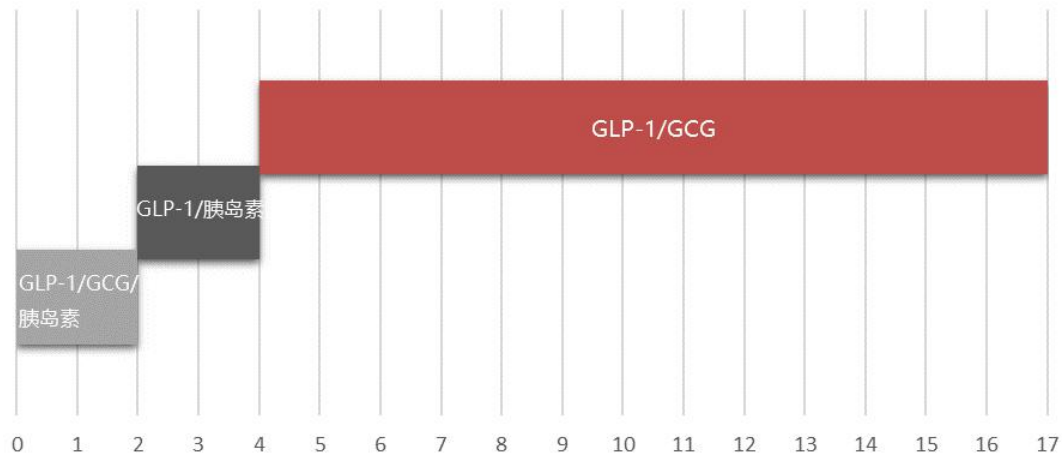


图 5-4-2 默沙东联合靶点布局情况

上图统计了默沙东布局的联合靶点情况，通过上图可以看出，默沙东布局的专利涉及 GLP-1/GCG、GLP-1/GCG/Insulin(胰岛素)及 GLP-1/Insulin(胰岛素)，其中主要布局的相关技术方向是 GLP-1/GCG。

关于各个靶点，其中胰高血糖素（GCG）由胰岛 α 细胞分泌，能够抑制胰岛素的分泌并促进肝糖原的分解，从而升高血糖，此外，胰高血糖素还具有促进分解代谢和产热的作用。激动 GCG 受体造成的升糖作用，可以被激动 GLP-1 受体带来的葡萄糖浓度依赖性促进胰岛素分泌作用和抑制胰高血糖素分泌作用所对抗，而激动 GCG 受体带来的能量分解作用与激动 GLP-1 受体带来的减少进食作用，二者之间可相互协同降低体重，由于胰高血糖素与 GLP-1 高度同源，因此在胰高血糖素基础上开发 GLP-1/GCG 双激动剂成为可能，此外胃泌酸调节素（Oxyntomodulin）与胰高血糖素同源，并且能够激动 GLP-1 受体和 GCG 受体，因此筛选胃泌酸调节素的类似物也是 GLP-1/GCG 双激动剂常见的开发策略；Insulin(胰岛素)与 GLP-1RA 均具有降低血糖的作用，而胰岛素应用可能带来体重增加的副作用，这又恰好能被 GLP-1RA 的减重作用所“纠正”，

这种作用机制上的互补，可以在增强降糖效果的同时避免体重增加带来的各种代谢问题。

5.4.2.2 主要布局的地域

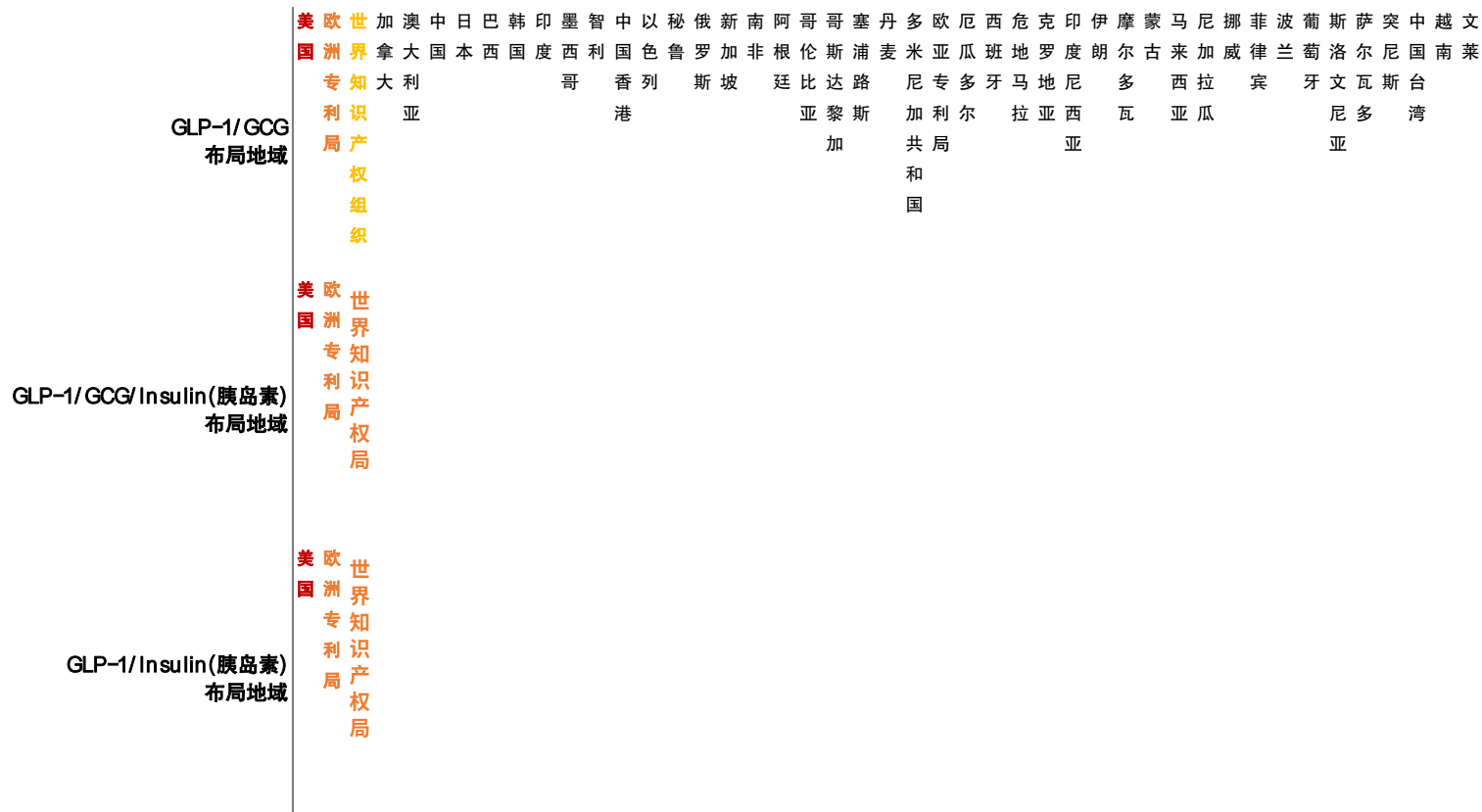


图 5-4-3 默沙东公司相关专利布局地域

上图统计了默沙东公司相关专利布局情况，通过上图可以看出各个靶点布局的地域情况。

GLP-1/GCG，专利布局的地域涉及 45 个国家或地区，包括美国，欧洲专利局，世界知识产权组织，加拿大，澳大利亚，中国，日本，巴西，韩国，印度，墨西哥，智利，中国香港，以色列，秘鲁，俄罗斯，新加坡，南非，阿根廷，哥伦比亚等，其中主要布局的地域为美国、欧洲专利局和世界知识产权组织，其中美国布局 19 件、欧洲专利局 16 件、世界知识产权组织 11 件，其他区域布局均不超过 10 件。

GLP-1/GCG/Insulin(胰岛素)，专利布局的地域仅涉及美国、欧洲专利局和世界知识产权组织 3 个国家或地区，其中美国布局 2 件、欧洲专利局和世界知识产权组织各 1 件。

GLP-1/Insulin(胰岛素)，专利布局的地域仅涉及美国、欧洲专利局和世界知识产权组织 3 个国家或地区，其中美国布局 4 件、欧洲专利局和世界知识产权组织各 2 件。

5.4.2.3 研究的具体方向

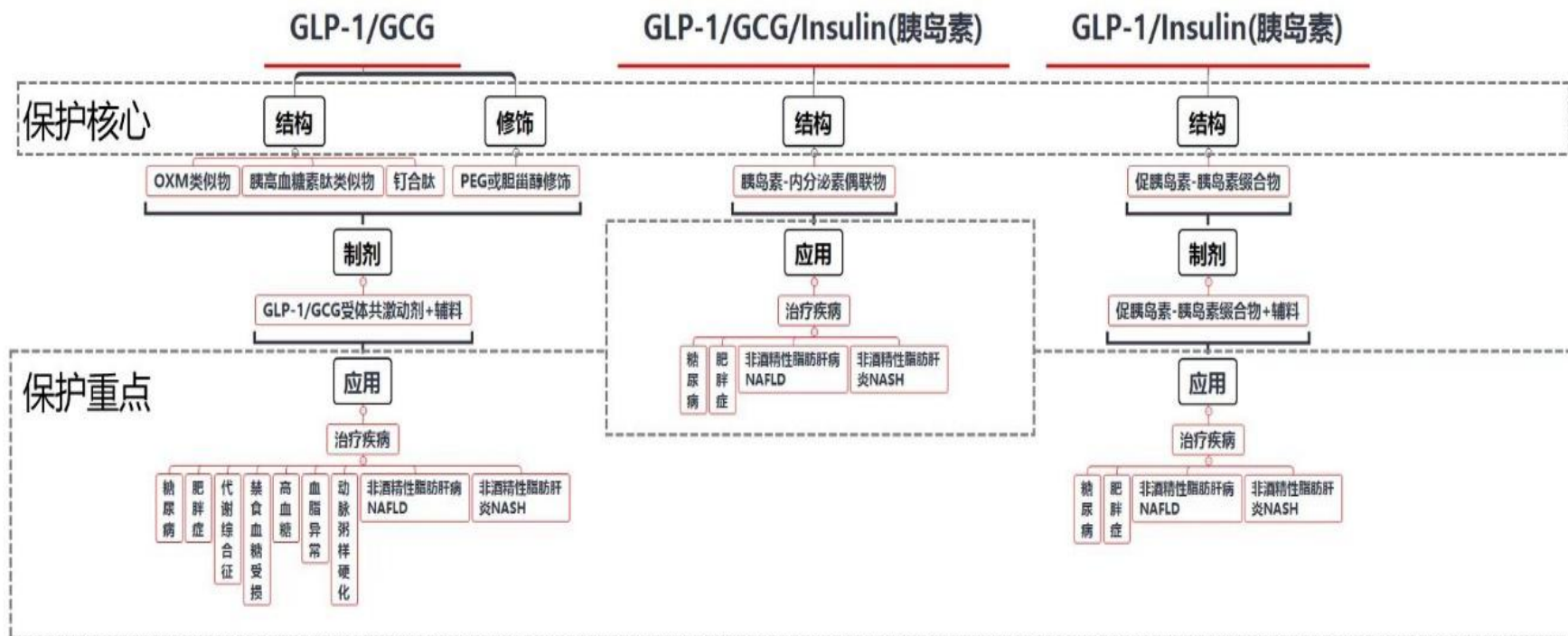


图 5-4-4 默沙东具体技术方向

上图统计了默沙东布局的具体技术方向，通过上图可知，默沙东针对各靶点，布局了结构、修饰、制剂、应用等方向，其中结构及修饰方面的专利为核心专利，应用方向是其布局的重点方向。具体分析如下：

1、GLP-1/GCG

关于 GLP-1/GCG 靶点，布局的核心结构主要包括 OXM 类似物、胰高血糖素肽类似物及钉合肽，其中专利 CN114867742A 公开了胰高血糖素(GCG)和胰高血糖素样蛋白 1(GLP-1)的钉合共激动剂肽，钉合肽的 α 螺旋结构由于蛋白水解降解的减少而导致物理稳定性增加、原纤维形成及肽间聚集的减少。原纤维形成和肽间聚集的减少可导致肽功效的增加，并允许使用较低剂量的肽以获得相同的生理或药理作用。此外，原纤维形成和肽间聚集的减少导致无菌肽溶液和肽制剂中不期望的沉淀形成量的减少；修饰方面，专利 CN101389648B 公开了 OXM 衍生物可被 PEG 化或与用胆甾醇部分进行修饰或胆甾醇和 PEG 二者缀合的方式被修饰。

此外，默沙东针对 GLP-1/GCG 靶点还布局了制剂相关专利，包括相关结构及抗氧化剂、张力剂等辅料，但其布局的重点在于治疗疾病，包括**糖尿病、肥胖症、代谢综合征、禁食血糖受损、高血糖、血脂异常、动脉粥样硬化、非酒精性脂肪肝病 NAFLD、非酒精性脂肪肝炎 NASH** 等。

2、GLP-1/GCG/Insulin(胰岛素)

关于 GLP-1/GCG/Insulin(胰岛素)靶点，布局的核心结构为胰岛素-内分泌素偶联物，具体为在胰高血糖素样 1(GLP-1)受体上具有激动剂活性的肽的胰岛素-内分泌素偶联物，与胰岛素分子偶联的胰高血糖素(GCG)受体和/或胃抑制蛋白(GIP)受体 (EP3430033A4)，此外，默沙东针对该靶点布局的重点同样在于治疗疾病，包括**糖尿病、肥胖症、非酒精性脂肪肝病 NAFLD、非酒精性脂肪肝炎 NASH** 等。

3、GLP-1 /Insulin(胰岛素)

关于 GLP-1 /Insulin(胰岛素)靶点，布局的核心结构为促胰岛素-胰岛素缀合物，具体涉及与具有至少一种促胰岛素活性的肽缀合的胰岛素二聚体（US11058775B2），除结构外，还公开了对应制剂，包括促胰岛素-胰岛素缀合物及缓冲液、甘油等辅料（US20200069809A1），但其布局的重点依然在于治疗疾病，包括糖尿病、肥胖症、非酒精性脂肪肝病 NAFLD、非酒精性脂肪肝炎 NASH 等

5.5 安进

5.5.1 产品信息

	靶点	全球最高状态	全球适应症在研状态
AMG133	GIPR抗体偶联 GLP-1	临床II期	临床II期：肥胖症
AMG477	GCG受体的拮抗性抗体	完成临床I期人体试验，安进暂停项目	由新的授权公司开发治疗1型糖尿病

图 5-5-1 安进公司相关产品信息

AMG133 是一款潜在的 FIC 抗体多肽偶联药物，能激活 GLP-1 受体并抑制胃抑制肽受体（GIPR）。其中 GIPR 是一种参与消化的肠道蛋白，其表达量与人体 BMI 相关，因此，抑制 GIPR 被认为是一种治疗肥胖的有效策略。值得一提的是，AMG133 的给药频率为每月一次，存在明显的依从性优势。如果后续研发顺利，“最强减肥药”的名号或将易主。

AMG477 抗体药物候选分子全球第一个针对胰高血糖素受体的拮抗性抗体，Amgen 在美国已经完成包括 42 例正常人在内的 AMG477 临床 1 期人体试验，但由于研究重点的转移，该项目被 Amgen 暂停。后来该技术由该项目发明人，严海团队获得了包括 AMG477 分子在内的针对胰高血糖素受体的所有抗体的全球独家专利许可，同时拥有全球的唯一生产和销售权。获授权后，严海公司将分子的名字从 AMG477 改为 REMD-477。这个项目原来准备开发的适应症是 2

型糖尿病，我们获得授权后，根据药靶的生物学原理和 1 型糖尿病发病机理，决定对 REMD-477 治疗 1 型糖尿病的可能性进行开发。

通过模型动物的试验，严海团队和 Unger 教授的团队合作，首次证明了 REMD-477 在 3 种已知和常用的 1 型糖尿病动物模型中均能够在没有外源胰岛素的情况下降低血糖的浓度；同时，在分子水平上，他们证明 REMD-477 能够抑制胰高血糖素受体的活力，从而有效地阻断了由胰高血糖素催化而产生的内源血糖，降低了血糖的来源，这一研究结果发表在 2015 年 2 月的美国国家科学院院刊（PNAS）上。

这一突破性进展首次在动物模型中验证了 40 多年前由 Unger 和 Orci 教授提出的拮抗胰高血糖素降低血糖治疗糖尿病的可行性。如果临床试验获得成功，REMD-477 有望为全球 4 亿多糖尿病患者提供了一种基于降低内源血糖合成的、全新的治疗糖尿病的方法。

5.5.2 专利信息

安进开发的 GIPR 抗体偶联 GLP-1，将 GLP-1 直接化学偶联到重链上，可激活 GLP-1R 并抑制 GIPR，并不属于本次分析主题范围内，但属于相近领域，并且属于客户非常关注的领域，因此此部分将单独分析，不属于本报告上述分析章节的数据基础。

5.5.2.1 主要布局的靶点



图 5-5-2 安进公司布局的联合靶点

上图统计了安进公司布局的联合靶点情况，通过上图可以看出，安进布局的专利涉及 GCG 受体的拮抗性抗体、GIPR 抗体偶联 GLP-1，由于目前安进主要推出的产品是 AMG133，因此就其布局是目前主要方向，即 GIPR 抗体偶联 GLP-1，将 GLP-1 直接化学偶联到重链上，可激活 GLP-1R 并抑制 GIPR。

5.5.2.2 主要布局的地域

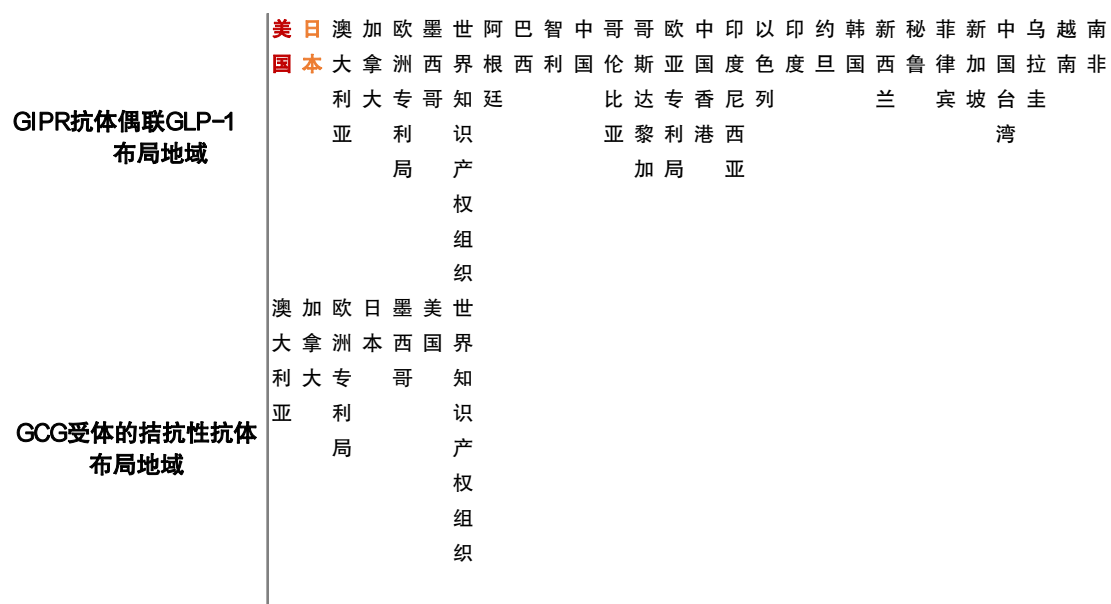


图 5-5-3 安进公司相关专利布局地域

上图统计了安进公司相关专利布局情况，通过上图可以看出各个靶点布局的地域情况。

GIPR 抗体偶联 GLP-1，专利布局的地域涉及 28 个国家或地区，包括美国、日本、澳大利亚、加拿大、欧洲专利局、墨西哥、世界知识产权组织、阿根廷、巴西、智利、中国、哥伦比亚、哥斯达黎加、欧亚专利局、中国香港、印度尼西亚、以色列、印度、约旦、韩国、新西兰、秘鲁、菲律宾、新加坡、中国台湾、乌拉圭、越南、南非等。其中主要布局的国家是美国，其次是日本。

GCG 受体的拮抗性抗体，专利布局的地域涉及 7 个国家或地区，包括澳大利亚、加拿大、欧洲专利局、日本、墨西哥、美国、世界知识产权组织等。每个国家或地区布局均为 1 件。

5.5.2.3 布局的具体方向

下图统计了安进公司布局的具体技术方向，具体如下所示：

1、GIPR 抗体偶联 GLP-1

关于 GIPR 抗体偶联 GLP-1，布局的核心结构，主要是偶联结构，其中一种偶联方式是 GIPR 抗体或其功能片段在一个或多个缀合位点处包含半胱氨酸或非规范氨基酸氨基酸取代，GLP-1 受体激动剂通过一个或多个偶联位点被取代的半胱氨酸残基或非规范氨基酸残基的侧链与抗体或其功能片段偶联

（US10905772B2），另外一种偶联方式是 GLP-1 受体激动剂的 C-末端融合至轻链可变区或重链可变区的 N-末端（US20200384119A1）。并且公开了该偶联结构药物主要适用于代谢紊乱症状。

2、GCG 受体的拮抗性抗体

关于 GCG 受体的拮抗性抗体，布局了结合胰高血糖素的抗体和 GLP-1 的连接（JP2009534424A），并且公开了其适应症，包括代谢综合征、肥胖症、糖尿病等。



图 5-5-4 安进公司布局的具体技术方向

第六章 专利运营策略

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。

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。



品源知识产权

BEYOND ATTORNEYS AT LAW

让知识产权成为核心竞争力



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