

# 甘精胰岛素专利的技术特点及发展趋势

肖晶, 李肖菓

国家知识产权局专利局医药生物发明审查部, 北京 100088

**摘要** 胰岛素是治疗糖尿病最有效的药物。分析了胰岛素类药物中甘精胰岛素的结构及作用方式, 介绍了甘精胰岛素原研厂和仿制商的专利技术、专利特点和专利申请情况, 探讨了中国药企的技术探索及专利申请进展情况。

**关键词** 胰岛素; 甘精胰岛素专利; 糖尿病药物

1921年, 加拿大的班廷(F.G.Banting)和其助理贝斯特(Charles Best)在麦克劳德的实验室发现胰岛素, 随后班廷与麦克劳德合作进行了胰岛素提取液的纯化研究。这是人类发现的第一个糖尿病药物, 从此糖尿病患者告别了痛苦万分的饥饿疗法。1923年, 班廷和麦克劳德凭借这一发现获得了诺贝尔生理学或医学奖。至今, 胰岛素类药物仍然是治疗糖尿病最有效的药品<sup>[1]</sup>。此后, 为满足糖尿病患者多方位的不同需求, 科研人员对胰岛素的各个氨基酸尝试改造, 对胰岛素改进研发日臻完善, 从不计其数的失败品中筛选出如今包括了多种类似物和衍生物在内的药物大家族。对于研发历史如此悠久的药物而言, 还能在哪些方面实现突破, 是产业界和学界都十分关注的问题。

本文以胰岛素类药物中的甘精胰岛素为例, 分析甘精胰岛素原研厂和世界仿制商的技术特点。

## 1 甘精胰岛素的结构及作用方式

甘精胰岛素作为一种安全有效的基础长效胰岛素类药物, 24小时内仅需注射1次, 方便有效, 因此其药物产品来得时®(Lantus®)一经面世就大受欢迎, 目前为止依然是全球销售最好的糖尿病药物, 同时也是全球畅销药物TOP 10中唯一1个糖尿病药物。但该药品的分子专利已于2015年2月到期, 其技术发展态势和仿制药研发趋势值得关注。

甘精胰岛素在A链第21位突变为甘氨酸, B链末端添加2个精氨酸, 其结构通式及作用方式如图1所示。

图1中, A1-A20位、B1-B9位、B11-B29位分别是猪胰岛素、牛胰岛素、人胰岛素的原始序列, R2位(即A21位)是L-氨基酸, 可选自甘氨酸(Gly)、丙氨酸(Ala)、丝氨酸(Ser)、苏氨酸(Thr)、谷氨酸(Glu)或天冬酰胺(Asp)等, R30位可选自丙氨酸(Ala)、丝氨酸(Ser)、苏氨酸(Thr), R31位是精氨酸(Arg)-OH或

者精氨酸-精氨酸-OH, X是天冬酰胺(Asn)或谷氨酰胺(Gln)。并实验证据表明, A21-人胰岛素-ArgB31-Arg-B32-OH在动物体内具有良好的维持血糖稳定作用, 并且作用效果更长效稳定。其进入体内后, 与肝细胞、脂肪细胞或肌细胞上的胰岛素受体结合发挥作用。

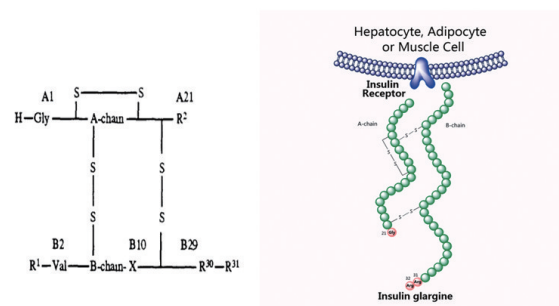


图1 甘精胰岛素结构式(a)及作用方式(b)

## 2 原研药厂专利分析

甘精胰岛素分子的发现, 是从人胰岛素出发, 经历了2次改进而成的。1987年, 丹麦诺和诺德公司(简称诺和诺德)提交了一份PCT国际申请WO1988DK00033(注: 全球专利申请所述年份均为最早优先权日所在年, 中国专利申请所述年份为实际申请日所在年), 公开了在A链第21位具有突变的一系列胰岛素类似物, 其中包括了A21G的突变体, 并公开了上述类似物具有作用时间延长的效果<sup>[2]</sup>。但后续的研发表明, 该类似物具有一定的副作用, 因此诺和诺德将其专利转让给了法国赛诺菲医药集团(以下简称赛诺菲)。赛诺菲接手后, 在人胰岛素分子结构的B链上又进行了一系列的结构改进, 最终通过B链羧基末端增加了2个精氨酸实现了长效效果, 从而形成了目前上市的甘精胰岛素——来得时®。原研药厂

收稿日期: 2016-03-09; 修回日期: 2016-05-28

作者简介: 肖晶, 硕士研究生, 研究方向为药理学, 电子邮箱: xiaojing@sipo.gov.cn; 李肖菓(共同第一作者), 硕士研究生, 研究方向为遗传学, 电子邮箱: lixiaoqu@sipo.gov.cn

引用格式: 肖晶, 李肖菓. 甘精胰岛素专利的技术特点及发展趋势[J]. 科技导报, 2016, 34(11): 60-64; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2016.11.010

于1988年11月8日申请了DE3837825的专利。该专利在实施例中公开了包括式为Gly(A21)—human Insulin Arg(B31)—Arg(B32)—OH的人胰岛素类似物,即甘精胰岛素,在B链末端增加了两个精氨酸,即添加了Arg(B31)—Arg(B32)—OH的胰岛素类似物,显示了稳定长效的血糖控制效果。该专利即来得时®的核心分子专利<sup>[3]</sup>。1999年,赛诺菲申请了来得时®的制剂专利EP10178842,通过加入聚山梨酯20或聚山梨酯80制成酸性胰岛素制剂,在分子专利的基础上,从制剂的角度进一步完善了对甘精胰岛素药物的专利保护<sup>[4]</sup>。

从原研药厂的技术研发路线(图2)可以看出,在技术研发早期,赛诺菲完成了从化合物的发现到药物的开发之后,通过分子专利和配套的制剂与方法专利使药品得到了基本的保护,就很少进行专利申请了。直到2006年,距甘精胰岛素的分子专利到期前10年左右,原研药厂开始发力,在分子改进、剂型改进、药物联用和制备方法各方面多点开花,试图通过技术改进获得替代产品,以延长市场收益期和市场控制力。

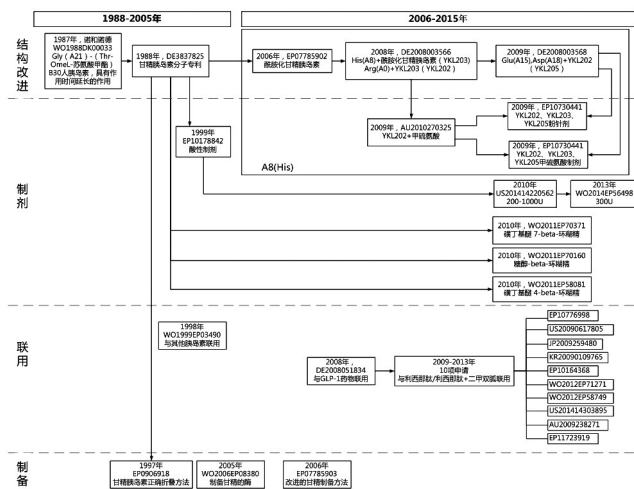


图2 赛诺菲甘精胰岛素技术路线

在甘精胰岛素的基础上,赛诺菲没有放弃对胰岛素类似物结构的改进。在2006年申请的EP07785902中对甘精胰岛素B链末端进行了酰胺化,即改造为Gly(A21),Arg(B31),Arg(B32)—NH<sub>2</sub>人胰岛素<sup>[5]</sup>。酰胺化的甘精胰岛素相比普通甘精胰岛素具有开始作用平缓且没有明显的血糖低值的特点,药效更为平缓,减少了低血糖事件的发生。这对于长效胰岛素来说,是更进一步的效果改进。此后对甘精胰岛素氨基酸序列的突变改造也都延续了N末端酰胺化的技术路线。

虽然赛诺菲对甘精胰岛素序列改进所得到的突变体已经完成了从分子专利到制剂专利的布局,但也许是由于在后续研发中发现其效果未能达到预期,也许是出于企业的商业策略考虑,赛诺菲并没有将相关序列改造的升级产品投入市场,而是选择了保持甘精胰岛素分子不变,仅改进制剂产品的路径。

赛诺菲于2010年、2013年申请了2项申请,其核心改进点为增加了甘精胰岛素的浓度,从100 U/mL增加到300 U/mL,在控制血糖水平方面有更好的效果,并且低血糖事件的发生率也更低。该产品于2016上半年相继获得美国、欧盟、加拿大批准。近日,该产品获得日本批准,将以品牌名Lantus XR销售;而在美国和欧洲市场中,U300以品牌名Toujeo®销售。

赛诺菲还关注了以环糊精类物质为辅料的制剂改进,也取得了不错的技术效果,并于2010年前后申请了3项专利,分别为WO2011EP58081、WO2011EP70160和WO2011EP70371,内容涉及甘精胰岛素与环糊精类产品联用制备药物制剂以增强甘精胰岛素的药代动力学,都获得了更好的药理、药代动力学性质的技术效果,减少了药物毒性,甚至能够以更为缓释的方式维持血糖稳定。

原研药厂将大量的研发精力集中于药物联合使用方面,从专利数量上可见一斑。赛诺菲就药物联合使用申请的14项专利中,6项是甘精胰岛素与利司那肽联合使用,6项是甘精胰岛素与利司那肽、二甲双胍联合使用。2008年,赛诺菲提交的德国专利申请DE102008051834中涉及了含有甘精胰岛素与GLP-1受体激动剂的药物组合物,其中GLP-1受体激动剂是desPro36—exendin—4(1-39)—Lys6—NH<sub>2</sub>,即利司那肽。从2009—2013年的10项申请,均是甘精胰岛素与利司那肽联合用药,或甘精胰岛素与利司那肽和二甲双胍联合用药。赛诺菲就利司那肽和甘精胰岛素联合使用的复方药物已经进入临床实验阶段,已准备进入美国食品药品监督管理局FDA优先审批程序。由此不难看出专利布局数量反映了研发重点和上市产品的关系。

### 3 仿制药企专利申请例析

随着赛诺菲甘精胰岛素产品来得时®的核心专利于2015年2月在美国到期,原研药厂迎来了重大专利悬崖。竞争对手和仿制药企纷纷在原研药厂核心专利到期之前加入了研发大军。

#### 3.1 美德勃&礼糖尿病联盟专利申请

美国礼来与德国勃林格殷格翰2家公司于2011年缔结了糖尿病联盟,并于2014年联手推出了来得时的生物类似物Abasria,该药物已在欧洲上市,但在美国药品审批过程中,因被赛诺菲发起了侵权诉讼,使得目前FDA审理程序已经停滞。

勃林格殷格翰涉及甘精胰岛素的相关技术研发和专利申请中主要涉及了药物联用方面。从2004年开始,申请了5项涉及与甘精胰岛素联用的专利,其中WO2006EP05980、WO2005EP13907和US201313855835均涉及大环化合物与甘精胰岛素联合用药的技术方案;US201113287216涉及甘精胰岛素与SGLT2抑制剂的联合使用;WO2011EP60449涉及DPP-4抑制剂利格列汀联合使用。利格列汀是勃林格殷格



进了酶切过程和后处理。甘精胰岛素前体分子需要经过酶切过程,去掉C肽,形成由A、B链组成的活性分子,如何提高酶切的特异性,减少不正常酶切杂质的量,是影响最终产品收率和纯度的重要因素。改进方向之一是避免错误的酶切,如苏州元基将B链第29位引入Ne—(叔丁氧羰基)—赖氨酸,在制备过程中加入化学官能团保护(CN102504022A)<sup>[8]</sup>。另一改进方向是将杂质去除,例如,重庆富进生物医药有限公司通过在甘精胰岛素连接肽N末端添加His标签,从而在层析过程中除去未酶切和酶切不彻底的片段(CN1663960A)<sup>[9]</sup>。

由此可以看出,中国的企业在制备方法的改进方面,主要关注了发酵步骤、变性—复性步骤和酶切步骤,核心的目标是提高活性产物的产率和收率。

3) 中国药企渐入制剂为王时代。随着制备方法实现了技术突破之后,近年来,中国药企在相关的制剂开发上投入了更多的关注。剂型方面仍重点关注注射液,通过对制剂组方的改进,从而提高药品的稳定性。合肥天麦选择了在重组甘精胰岛素注射液中加入碘丁基— $\beta$ —环糊精作为增溶剂,添加量降低至常规用量的1/10时,甘精胰岛素溶解度有了显著提高,也解决了稳定性问题(CN104689304A)<sup>[10]</sup>。采用环糊精类辅料也是赛诺菲近年来重点关注的方向。

4) 中国药企在药物联用方面亦有涉及。原研厂和中国之外追随者都是在利用联合用药的保护形式将自家的产品与甘精胰岛素相互关联。然而,中国企业在这方面,由于少有原创型药物,因而主要是将市售不同胰岛素进行相互配合、联合用药。

综上所述,中国企业在甘精胰岛素相关的几大主题均有涉及,但技术改进相对较为分散,研发热点先是从分子结构改造迁移到了制备方法的改进,近年来又主要关注了制剂领域。有几家企业可能已经完成了整套药品制备技术的开发,也有部分企业仍着重于前期的制备方法的研发,后续制剂工艺的开发尚未启动,但总体而言,赛诺菲与甘李两驾马车的时代恐将结束,群雄逐鹿的时代即将来临。其中,值得关注

的是以下2个药企的专利申请情况。

1) 告别甘李的通化东宝的专利申请情况。目前中国市场中,只有赛诺菲和甘李药业两家企业生产甘精胰岛素,分别占有81.6%和18.4%市场份额。1998年,甘李药业诞生,出资人分别为通化东宝、通化安泰克和甘忠如。2005年,甘李药业研发的重组甘精胰岛素长秀霖<sup>®</sup>上市,是中国第一支超长效人胰岛素类似物,也是全球少数几家的第三代胰岛素产品。长秀霖的研制成功填补了中国重组胰岛素的空白,结束了中国靠引进国外胰岛素及类似物的历史。长秀霖是甘李药业率先将先进的“分子伴侣”理论应用于生物合成人胰岛素技术的结晶,即其核心专利CN1197876C(发明名称:含有分子内伴侣样序列的嵌合蛋白及其在胰岛素生产中的应用,1998年申请,2005年授权)。长秀霖成为中国第一个打入国际市场的胰岛素类似物,甘李药业与俄罗斯企业合作,与埃及和巴基斯坦政府签定供货协议。2005年底,甘李药业研发的长秀霖在中国上市第一年即实现销售额1000万元,几乎打破所有治疗糖尿病类药物单产品单规格单年销售额的纪录,占据中国胰岛素市场近1%的份额。2006年,甘李药业又与韩国LG株式会社合作共同推广至东南亚和非洲市场。

甘李药业成立不久,甘忠如及其团队就不负重望地研制出中国第一支生物合成人胰岛素注射液,并将专利(CN1197876C)卖给了通化东宝。随后,通化东宝将其命名为基因重组人胰岛素——甘舒霖(也称“二代胰岛素”)上市。至今,通化东宝已凭借甘舒霖成为中国生产能力、销售额第一的胰岛素企业,也是全球少数几个产能超过3000公斤的胰岛素企业之一。2011年3月1日,通化东宝公告,称根据甘李药业有限公司上市要求,将所持有的甘李药业29.43%的股权转让。根据双方协议,在2014年11月之前,通化东宝以生产和销售二代胰岛素为主,甘李药业以生产和销售三代胰岛素为主;但之后,理论上双方将迎来面对面的市场角逐。

目前,42个月限制期已过,通化东宝已经完成了3个甘精胰岛素产品的报批,已经准备上市(表1)。

表1 通化东宝甘精胰岛素药物审批情况

药品名称	受理号码	申请类型	承办日期	企业名称	办理状态	状态开始日期
甘精胰岛素	CXSL1200107吉	新药	2013-02-19	通化东宝药业股份有限公司	制证完毕—已发批	2014-06-17
甘精胰岛素注射液	CXSL1200108吉	新药	2013-02-19	通化东宝药业股份有限公司	制证完毕—已发批	2014-06-17
甘精胰岛素注射液	CXSL1200109吉	新药	2013-02-19	通化东宝药业股份有限公司	制证完毕—已发批	2014-06-17

2) 鲁南旗下的山东新时专利的专利申请情况。山东新时时代药业有限公司隶属于鲁南制药集团,是中国申请人中申请数量最多的企业,从2001至2014共申请了4件甘精胰岛素相关专利。其中1件为制备方法,聚焦酶切复性步骤,能使产生的甘精胰岛素量显著增加,同时显著减少副产物

(CN102994600A)。2件为制剂,一个是常规的注射液,另一个则是新剂型,由独立存放的重组甘精胰岛素冻干粉针和专用溶剂两部分组成,能够有效地缩短甘精胰岛素在溶液中的存放时间,最大程度地保证主药稳定(CN103830189A)。还有1件为药物联用,含有胰岛素类似物和低分子肝素或它们

的可药用盐的药物组合物,可以用于预防和/或治疗糖尿病及其并发症(CN102580060A)。可以看出,虽然山东新时代甘精胰岛素相关专利技术的总数不多,但已经完成了制备方法的开发和药物制剂的研制,具备了甘精胰岛素的生产能力,且已经开始进行新药报批,说明该企业已积极准备产品上市(药名重组甘精胰岛素注射液,受理号码CXSS1100016鲁,

承办日期为2011年8月31日,状态开始日期为2011年8月29日)。

此外,还有多家中国企业已经提出了甘精胰岛素新药报批(表2)。其中珠海联邦、宜宾长江(即长江东阳光)的专利技术主要涉及制备方法的改进,江苏万邦则关注了药物联用。

表2 中国甘精胰岛素品种新药报批情况

药品名称	受理号码	申请类型	承办日期	企业名称	办理状态	状态开始日期
甘精胰岛素注射液	CYSB1400069 粤	补充申请	2014-05-19	珠海联邦制药股份有限公司	在审评	2014-05-16
甘精胰岛素注射液	CXSS1300001 粤	新药	2013-02-27	珠海联邦制药股份有限公司	在审评	2013-02-26
甘精胰岛素	CXSS1300002 粤	新药	2013-02-27	珠海联邦制药股份有限公司	在审评	2013-02-26
重组甘精胰岛素注射液	CXSL1300007 苏	新药	2013-07-1	江苏万邦生化医药股份有限公司	在审评	2013-06-28
重组甘精胰岛素	CXSL1300006 苏	新药	2013-07-01	江苏万邦生化医药股份有限公司	在审评	2013-06-28
甘精胰岛素注射液	CXSL1400035 鄂	新药	2014-04-28	宜昌长江药业有限公司	在审评	2014-04-25
甘精胰岛素	CXSL1400034 鄂	新药	2014-04-28	宜昌长江药业有限公司	在审评	2014-04-25
重组甘精胰岛素注射液	CXSL1300053 浙	新药	2013-10-28	浙江海正药业股份有限公司	在审评	2013-10-24

#### 4 药企对比

将中国企业、赛诺菲与中国之外的追随者在各个技术主题的技术特点进行比较分析(表3),可以发现,对于核心分子

的结构改进,中国和其他仿制商均较少涉及,而赛诺菲则进行了持续的、有计划的改进工作,这可能与新衍生物投入高、风险大有关。

表3 中国企业、赛诺菲与中国之外追随者对比

	中国企业	赛诺菲	中国之外追随者
结构改进	较少	有持续改进	基本不涉及
制备方法	数量多,在原有基础上改进	基本不申请	整套新的制备工艺
制剂	甘油、PEG、环糊精等多种	集中在甲硫氨酸、环糊精	未涉及
药物联用	与已上市其他药品	与自家上市药品	与自家上市药品

#### 参考文献

[1] 饶建华, 陈廷胜, 禹腾波. 糖尿病治疗药物——胰岛素研究进展[J]. 中国实用医药, 2009, 4(29): 220-222.

[2] Jorgensen K H, Langkjaer L, Norris K, et al. Novel insulin derivatives: WO, 1988006599[P]. 1988-09-07[1988-09-07]https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO1988006599&redirectedID=true.

[3] Hoechst A G. Neue Insulinderivate. ihre Verwendung und eine sie enthaltende pharmazeutische Zubereitung: DE, 000003837825[P]. 1990-05-10[1990-05-10]. https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=DE102738928&redirectedID=true.

[4] Brunner-Schwarz A, LillNorbert. Acidic insulin preparations with improved stability: EP, 2305288 [P]2011-04-06[2011-04-06]. https://register.epo.org/application?number=EP10178842.

[5] Paul H, Frank Z. Amidated Glargine Insulin: EP, 2041169[P]. 2009-04-01[2009-04-01]. https://register.epo.org/application?number=EP07785902.

[6] 张友尚, 费俭, 丁金国, 等. B链修饰的单体速效胰岛素, 药物组合物及其制法: CN, 1699420A[P]. 2005-11-23[2005-11-23]. http://epub.sipo.gov.cn/dxb.action.

[7] 陈勇, 罗华, 李红亮等. 端羟基聚乙二醇化的人胰岛素及其类似物的偶联物: CN, 104447981A[P]. 2015-03-25[2015-03-25]. http://epub.sipo.gov.cn/dxb.action.

[8] 万为, 刘文设. 含有保护赖氨酸的胰岛素原及使用其制备胰岛素的方法: CN, 102504022A[P]. 2012-06-20[2012-06-20]. http://epub.sipo.gov.cn/dxb.action.

[9] 范开, 黄洪涛, 张益, 等. 高效表达重组人胰岛素原及其类似物的新型C肽: CN, 1663960A[P]. 2005-09-07[2005-09-07]. http://epub.sipo.gov.cn/dxb.action.

[10] 江立新, 易荣大, 王桂林等. 一种重组甘精胰岛素注射液及其制备方法: CN, 104689304A[P]. 2015-06-10[2015-06-10]. http://epub.sipo.gov.cn/dxb.action.

(编辑 王志敏)