

专利视角下全球钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂研究现状分析

金鑫¹, 付尧^{2*}, 张艳莉¹(1.吉林大学, 长春 130021; 2.吉林大学第一医院重症医学科, 长春 130021)

摘要: 目的 梳理全球钠-葡萄糖共转运蛋白 2(sodium-glucose co-transporter, SGLT2)抑制剂相关专利的现状, 探讨该领域技术的研究布局及发展趋势, 为国内同行提供参考借鉴。**方法** 以全球 SGLT2 抑制剂相关专利为研究对象, 通过 Incopat 数据平台对其进行计量学统计和分析。**结果与结论** SGLT2 抑制剂相关技术专利于 2014 年后开始迅速增加, 现已进入平稳发展阶段。分类号 A61K、A61P、C07D 的专利申请相对活跃, 全球热点主题分布在医用配置、化合物或药物制剂的特定治疗活性等方向, 头部研发机构主要聚焦在关键中间体、半水合物、协同转运蛋白、心力衰竭等聚类关键词方面。

关键词: 钠-葡萄糖共转运蛋白 2; 抑制剂; 专利布局; 专利分析

中图分类号: R977.1+5 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2023)07-0976-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20222000

引用本文:金鑫, 付尧, 张艳莉. 专利视角下全球钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂研究现状分析[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(7): 976-981.

Research Progress Analysis on the Sodium-glucose Co-transporter 2 Inhibitors from the Perspective of Global Patent

JIN Xin¹, FU Yao^{2*}, ZHANG Yanli¹(1.Jilin University, Changchun 130021, China; 2.Department of Critical Care Medicine, The First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To comb the current status of patents related to sodium-glucose co-transporter(SGLT2) in the world, and explore the research layout and development trend, to provide reference for domestic peers. **METHODS** Took the global SGLT-2 patents as the research object, and conduct metrological statistics and analysis based on the Incopat patent data. **RESULTS & CONCLUSION** SGLT2 inhibitor patents began to increase rapidly since 2014, and entered a steady stage now. A61K, A61P, C07D patent applications were relatively active, global topics were distributed in the direction of medical configuration, specific therapeutic activity of compounds or pharmaceutical preparations, etc. The head R&D institutions mainly focused on key intermediates, hemihydrate, cotransporters, heart failure and other clustering keywords.

KEYWORDS: SGLT2; inhibitor; patent layout; patent analysis

钠-葡萄糖共转运蛋白 2(sodium-glucose co-transporter, SGLT2)抑制剂是一种新型降糖药物, 其种类繁多, 主要包括卡格列净、达格列净、恩格列净、依格列净、鲁格列净、托格列净以及艾格列净。SGLT 属于人溶质载体蛋白家族, 主要负责葡萄糖、离子、维生素和短链脂肪酸的转运。目前已有多项临床研究证明其确切的降糖效果, CANVAS、EMPA-REG OUTCOME、DECLARE-TIMI 58 等多项临床研究已经证实 SGLT2 抑制剂的降糖效果及心血管安全性。

SGLT2 抑制剂还可以同时降低体质量、纠正脂代谢紊乱、降低尿酸。体质量降低可能由于尿糖排泄增加使热量丢失或由于渗透性利尿导致体液流失。对 2 型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)患者给予 24 周卡格列净治疗后结果显示, 卡格列净

可明显降低患者体质量, 且能减少内脏及皮下脂肪^[1]。而达格列净则可通过抑制 HIF-1 α 在肾小管上皮细胞中发挥其纠正脂代谢的保护作用^[2]。尿酸下降可能是由尿酸排泄增加导致的, 细胞实验研究表明, 鲁格列净可能通过增加肾小管腔内葡萄糖浓度而刺激由葡萄糖转运体 9 亚型 2 或其他肾小管转运蛋白介导的尿酸排泄, 并抑制由葡萄糖转运体 9 亚型 2 介导的尿酸重吸收而降低血清尿酸水平^[3]。

此外, SGLT2 抑制剂还对肾脏有一定的保护作用, 其在减少糖重吸收的同时, 也降低了钠的重吸收, 使流经致密斑的钠离子浓度升高, 恢复正常的管-球反馈, 收缩入球小动脉, 减轻高滤过, 改善了肾脏血流动力学。同时, 其还通过改善肾脏缺氧状态、减轻氧化应激反应及纤维化, 保护

作者简介: 金鑫, 女, 硕士, 助理研究员 E-mail: jinxin0717@jlu.edu.cn

E-mail: jinxin0717@jlu.edu.cn

*通信作者: 付尧, 女, 硕士, 主治医师

E-mail: dufuyao@jlu.edu.cn

肾脏。Vallon 等^[4]在 1 型糖尿病秋田鼠体内证实了恩格列净可以降低或防止肾小球滤过率增高、蛋白尿、肾小球体积增加以及炎症。一项针对 T2DM 患者的随机双盲试验^[5]显示,达格列净会使得肾小球滤过率急剧下降,且肾血流量和肾血管阻力有所降低。大剂量伊格列净则通过减少肾脏还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 4 的表达和氧化应激发挥保护作用^[6]。鲁格列净可通过靶向 HIF-1 α 蛋白,显著抑制人肾近端小管上皮细胞 HIF-1 α 及其靶基因的表达,通过抑制线粒体耗氧来抑制缺氧诱导的 HIF-1 α 积聚,降低 db/db 小鼠肾小管 HIF-1 α 表达、肾小管损伤和间质纤维连接蛋白水平^[7]。以肾脏结局为硬终点的 CREDENCE^[8] 研究显示,卡格列净可降低终末期肾衰竭、肌酐水平翻倍、肾脏原因死亡的相对危险度;DAPA-CKD^[9] 研究也证实达格列净可带来肾脏获益。

不仅如此,SGLT2 抑制剂还可有效改善高血压。研究显示,达格列净可以有效降低血压,并且在使用常规降压药的基础上加用达格列净可进一步降低血压^[10]。对高脂饮食诱导的新西兰肥胖 T2DM 小鼠给予卡格列净治疗后的研究发现,卡格列净可防止小鼠肾内血管紧张素原升高,并改善肾脏损伤和高血压^[11]。在清醒兔糖尿病模型中,恩格列净可以恢复糖尿病诱导的肾交感神经活动和压力感受性反射以降低血压,说明抑制交感神经活性可能是 SGLT2 抑制剂降低血压的一种机制^[12]。

SGLT2 抑制剂通过以上多种作用机制发挥对人体的保护作用,随着该领域研究的深入,SGLT2 抑制剂相关专利数量也逐年增多,系统分析专利文献,可以更好地了解 and 掌握技术发展态势,制定正确的科研方向,避免重复研究,为后续创新研究与应用提供参考。

1 数据来源与分析方法

本研究分析的数据来源于 Incopat 专利平台,该平台收录的全球专利信息完善,适于全球专利分析。采用关键词字段检索及分类号检索,数据搜集时间截至 2022 年 1 月 16 日,扩展同族合并,得到 990 个专利族。导入 Microsoft Excel 进行人工数据清理,筛除与主题无关的专利后,得到本文样本数据库。

运用专利情报分析法对相关专利信息进行多维度定量与定性分析,采用曲线图、饼图、柱状图、沙盘图等图表进行可视化展示,科学客观地

得出全球益生元领域技术的研究现状及发展态势。

2 数据分析

2.1 专利申请数量分析

专利数量变化趋势可以反映相应技术研发的活跃程度,本研究将 SGLT2 抑制剂的样本数据按照专利年申请数量统计,可以看到,SGLT2 抑制剂经历了萌芽起步期、缓慢增长期和平稳发展期,逐渐得到了全球关注,见图 1。

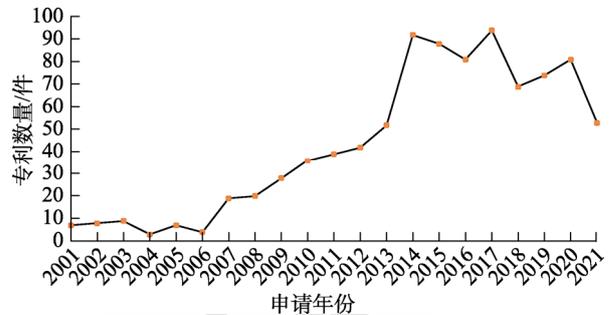


图 1 SGLT2 抑制剂相关专利数量变化趋势图

Fig. 1 Trend chart of number of patents related to SGLT2 inhibitor

19 世纪 50 年代,曾将根皮苷作为 SGLT2 的非特异性抑制剂。1990 年在根皮苷的基础上发现了 T-1095A 的抑制活性,与根皮苷的 SGLT2 抑制活性接近,但是仍然没有克服 α -葡萄糖苷类似物药理学不稳定的问题^[13]。2007 年前,SGLT2 抑制剂技术处于萌芽阶段,专利申请量在每年<10 件,起步阶段存在较大困难,技术经验逐渐积累。2007—2013 年,申请专利量开始逐步增加,从每年 20 件左右增长至 50 件左右,这一时期专利申请数量较前一阶段有了缓慢提升。与传统降血糖药物仅短期控制患者血糖相比,SGLT2 抑制剂因独特的作用机制,对糖尿病并发症的改善作用显著,治疗效果更好、治疗范围更广,该项技术也开始逐步得到重视。研发机构开始在该技术领域投入布局,促进了专利数量的增长。2013 年,第一个 SGLT2 抑制剂卡格列净经 FDA 批准上市,其与二甲双胍的复方制剂在上市 2 年后即实现了 13.08 亿元的巨额销售^[14]。此后进入平稳发展期,每年申请约 70~90 件(由于专利公开有 18 个月滞后性的限制,最近 2 年专利数据并不完整,列出仅供参考)。值得注意的是,FDA 在 2015 年发出警告,卡格列净等 SGLT2 抑制剂有引起酮症酸中毒的可能性,存在着使骨密度降低致骨折的风险^[15],这可能是后续几年专利数量存在波动的原因之一。但不可否认的是,

SGLT2 在降低血糖之外,同时可以降低中风、心血管死亡和心肌梗死的风险,保护肾脏、降低血压,改善脂质代谢紊乱,未来仍有较好的发展前景。

2.2 专利申请区域分布分析

对样本专利数量按申请人所属国家/组织进行分析, SGLT2 抑制剂相关专利数量排名第 1 的国家是中国(435 件),数量远超其他国家和地区;世界知识产权组织(117 件)、美国(115 件),数量差别很小,排在第 2, 3 位;印度、中国香港、加拿大、日本等国家或地区也表现出了对 SGLT2 抑制剂领域技术的研发热情和专利布局意识,结果见表 1。

表 1 SGLT2 抑制剂相关专利申请人所属国家/组织分布
Tab. 1 Distribution of countries/organizations of patent applicants related to SGLT2 inhibitors

专利所属国家/组织	专利数量/件
中国	435
世界知识产权组织	117
美国	115
印度	42
加拿大	19
日本	11
印尼	11
欧洲专利局	9
俄罗斯	9

2.3 专利申请排名分析

专利申请数量的排名可以反映出该领域活跃的主要申请人,反映出前沿技术的垄断程度。从专利申请 TOP20 机构的情况来看,德国的勃林格殷格翰公司排名第 1,拥有 53 件相关专利;来自瑞典的阿斯利康、美国的百时美施贵宝排名在第 2, 3 位,是 SGLT2 抑制剂领域申请专利最活跃的群体之一;杨森制药、辉瑞公司等知名药企也都体现了非常积极的专利布局态度。中国申请机构方面,天津药物研究院、天津市汉康医药生物技术有限公司、浙江华海药业股份有限公司、江苏豪森药业集团有限公司等也成为该领域专利的头部布局群体,见表 2。大体上来说, TOP20 机构大多以企业为主,体现了该领域处于应用研究阶段,发展高度市场化的特点。

2.4 研发方向分析

国际专利分类是目前国际唯一通用的专利文献分类和有效检索方法,其采用等级的形式,将技术内容逐级分类,可以准确直观地锚定特定领域聚焦的研发主要分布方向和产业关注重点^[16]。

表 2 主要研究机构相关专利申请情况

Tab. 2 Relevant patent applications of major research institutions

序号	申请人	专利数量/件
1	BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH	53
2	ASTRAZENECA AB	37
3	BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY	34
4	天津药物研究院	25
5	JANSSEN PHARMACEUTICA NV	19
6	天津市汉康医药生物技术有限公司	13
7	浙江华海药业股份有限公司	13
8	重庆医药工业研究院有限责任公司	11
9	THERACOS SUB LLC	8
10	江苏豪森药业集团有限公司	8
11	PFIZER INC	8
12	广州市力鑫药业有限公司	8
13	AVOLYNT	7
14	MICHAEL MARK	7
15	ROLF GREMLER	7
16	ZENTIVA K S	7
17	中国药科大学	7
18	中美华世通生物医药科技(武汉)有限公司	7
19	安徽联创生物医药股份有限公司	7
20	江苏工程职业技术学院	7

从国际专利分类来分析, SGLT2 抑制剂相关专利主要集中在人类生活必需品(A 类)和化学冶金(C 类),见表 3。从细化的角度分析技术方向布局,可知 A61K(医用、牙科用或梳妆用的配制品)、A61P(化合物或药物制剂的特定治疗活性)是最受关注的技术方向;其次是 C07D(杂环化合物)、C07H(糖类;及其衍生物;核苷;核苷酸;核酸)。对聚集度最强的技术进一步细化,在 A61K 中 A61K31/351(未与另一环稠合的)、A61K31/70(碳水化合物;糖;其衍生物)、A61K31/7048(有氧作为环杂原子的)、A61K31/381(五元环的)、A61K45/06(无化学特性之有效成分的混合物)、A61K31/7034(与碳环化合物相连的)、A61K9/20(丸剂、锭剂或片剂)是重点研发方向。在 A61P 中 A61P3/10(治疗高血糖症的药物)、A61P3/04(减食欲剂;抗肥胖剂)、A61P3/00(治疗代谢疾病的药物)、A61P13/12(用于肾脏的)、A61P13/06(抗高血脂药)、A61P9/10(治疗局部缺血或动脉粥样硬化疾病的)、A61P9/12(抗高血压药)是重点研发方向。

表 3 SGLT2 抑制剂相关技术研发方向

Tab. 3 Research and development direction of SGLT2 inhibitor related technologies

IPC 小类	分类号解释	专利数量/件
A61K	医用、牙科用或梳妆用的配制品	490
A61P	化合物或药物制剂的特定治疗活性	410
C07D	杂环化合物	326
C07H	糖类；及其衍生物；核苷；核苷酸；核酸	151
C07C	无环或碳环化合物	45
G01N	借助于测定材料的化学或物理性质来测试或分析材料	33
C07F	含除碳、氢、卤素、氧、氮、硫、硒或碲以外的其他元素的无环、碳环或杂环化合物	10
C08B	多糖类；其衍生物	7
C07G	未知结构的化合物	6
B01J	化学或物理方法	6

2.5 高价值专利分析

国家知识产权战略背景下，高价值专利概念逐渐得到关注，马天旗、韩秀成、胡海容等^[17-19]对高价值专利内涵、受制因素、判定与培育等提出了见解。本文的高价值专利依据 Incopat 合享价值评价体系进行评定。Incopat 利用大数据分析技术，依据专利技术稳定性、技术先进性、保护范围 3 个方面二十余个对专利价值影响较大的参数构建了价值度评价体系，特定专利的价值通过权重系数、均衡迭代形成了 1~10 分的分值形式，分值越高表明专利强度和价值度越高，可为遴选核心专利和重点专利提供参考。从全球 SGLT2 抑制剂相关专利价值度分布图可以看出，价值度在 5，8，9，10 的专利居多，占比 56.96%，说明该领域专利质量上中等偏多，见图 2。

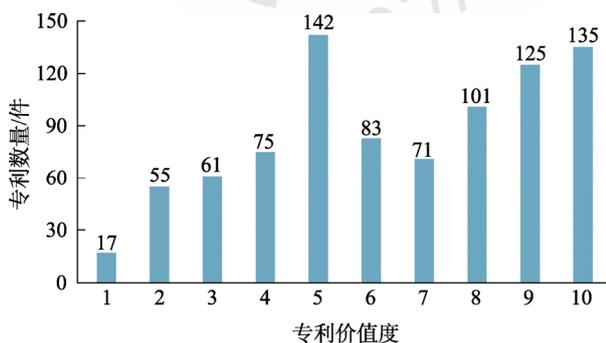


图 2 全球 SGLT2 抑制剂相关专利价值度分布图

Fig. 2 Distribution map of global SGLT2 inhibitor related patent value

筛选出价值度为 10 的高价值专利单独分析。高价值专利主要来自于美国、世界知识产权组织、

加拿大、中国等，主要侧重于 A61K、A61P、C07D、C07H 等方向。结果见图 3~4。

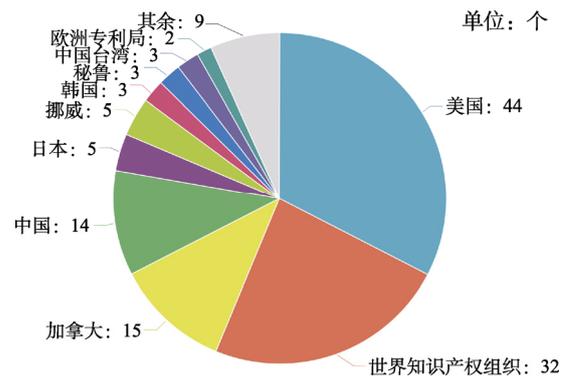


图 3 SGLT2 抑制剂高价值专利地域分布图

Fig. 3 Geographical distribution of SGLT2 inhibitor high value patents

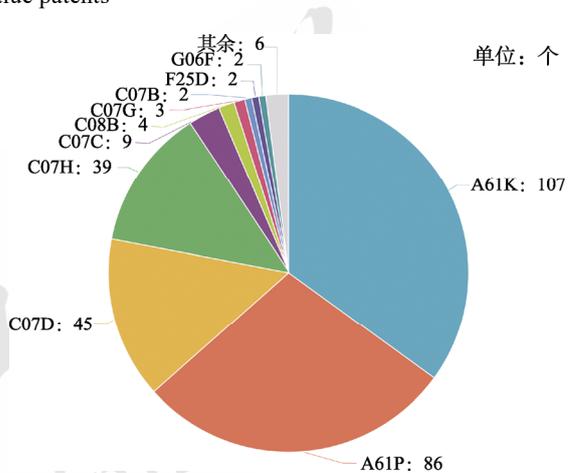


图 4 SGLT2 抑制剂高价值专利研发方向分布图

Fig. 4 Distribution of high-value patents for SGLT2 inhibitors

2.6 聚类分析

聚类分析是一种数据挖掘思想，专利聚类是聚类在专利文本上面的应用，把文本处理为计算机语言的数学信息，然后在高维空间中去计算各个空间点之间的距离，再按照其远近分成若干个簇，簇内的距离很近，簇间的距离很远。专利聚类分析图可以全方位直观地展示专利信息，针对专利文献中包含的经济、科技、法律等信息进行加工并进行更深层次的解读^[20]。图 5 可以看出，SGLT2 抑制剂领域技术分为 5 个聚族，每个聚族又各包含 5 个主题词，这些主题词的描述反映了该领域目前的主要研究方向和内容，主题词对应面积的大小代表了该主题专利的多少。

专利聚类矩阵分析图通过自动聚类，可以看出头部申请人各自在 SGLT2 抑制剂相关技术领域的深耕聚焦方向，其中圆的面积大小代表相关专

- 1436-1446.
- [10] WEBER M A, MANSFIELD T A, CAIN V A, et al. Blood pressure and glycaemic effects of dapagliflozin versus placebo in patients with type 2 diabetes on combination antihypertensive therapy: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, 4(3): 211-220.
- [11] WOODS T C, SATOU R, MIYATA K, et al. Canagliflozin prevents intrarenal angiotensinogen augmentation and mitigates kidney injury and hypertension in mouse model of type 2 diabetes mellitus[J]. *Am J Nephrol*, 2019, 49(4): 331-342.
- [12] GUEGUEN C, BURKE S L, BARZEL B, et al. Empagliflozin modulates renal sympathetic and heart rate baroreflexes in a rabbit model of diabetes[J]. *Diabetologia*, 2020, 63(7): 1424-1434.
- [13] OKU A, UETA K, ARAKAWA K, et al. T-1095, an inhibitor of renal Na⁺-glucose cotransporters, may provide a novel approach to treating diabetes[J]. *Diabetes*, 1999, 48(9): 1794-1800.
- [14] NOMURA S, SAKAMAKI S, HONGU M, et al. Discovery of canagliflozin, a novel C-glucoside with thiophene ring, as sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. *J Med Chem*, 2010, 53(17): 6355-6360.
- [15] TAYLOR S I, BLAU J E, ROTHER K I. SGLT2 inhibitors may predispose to ketoacidosis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(8): 2849-2852.
- [16] JIANG P. Method and application of patented design around by combination of IPC cluster analysis and TRIZ[J]. *J Mech Eng*, 2015, 51(7): 144-154.
- [17] MA T Q, ZHAO X. Research on the connotation and controlling factors of high value patent[J]. *China Invent Pat(中国发明与专利)*, 2018, 15(3): 24-28.
- [18] HAN X C, LEI Y. Theory and practice analysis of cultivating high value patents[J]. *China Invent Pat(中国发明与专利)*, 2017, 14(12): 8-14.
- [19] HU H R, WANG Z H. Judgment and cultivation of high value patents[J]. *China Invent Patent(中国发明与专利)*, 2018, 15(12): 15-21.
- [20] MA T Q, HUANG W J, LI J, et al. Patent information analysis methods, patent-map interpretation and data mining[M]. Beijing: Intellectual Property Publishing House, 2015: 1-8.
- [21] MARKHAM A. Remogliflozin etabonate: First global approval[J]. *Drugs*, 2019, 79(10): 1157-1161.
- [22] AZZAM O, CARNAGARIN R, LUGO-GAVIDIA L M, et al. Bexagliflozin for type 2 diabetes: An overview of the data[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2021, 22(16): 2095-2103.
- [23] WENG J P, ZENG L Y, ZHANG Y W, et al. Henagliflozin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23(8): 1754-1764.

收稿日期: 2022-06-01

(本文责编: 沈倩)