2型糖尿病新靶点口服药专利分析Δ

王　蕾[1*]，丁永斌[2]，杨大为[1#]（1.南京中医药大学附属南京医院（南京市第二医院）药学部，南京　210003；2.江苏省人民医院句容分院普外科，江苏 镇江　212499）

中图分类号　R95；R587.1；G255.53　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）22-2695-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.22.02

摘　要　目的　分析2型糖尿病新靶点口服药专利概况，为国内新型糖尿病治疗药物的研发方向和专利布局等提供参考。**方法**　以HimmPat数据库中全球专利数据为基础，从专利申请量及授权量、发展趋势、地域分布、主要申请人等多个角度，对葡萄糖激酶激活剂（GKA）、蛋白酪氨酸磷酸酶1B抑制剂（PTP-1B-IN）、11β-羟基类固醇脱氢酶1抑制剂（11β-HSD1-IN）3类2型糖尿病新靶点口服药相关专利进行统计分析。**结果与结论**　共检索得到GKA类专利1 649件，PTP-1B-IN类专利709件，11β-HSD1-IN类专利592件。全球主要申请主体为各大药企，其掌握了药物化合物的核心专利；其中GKA类药物的研究更成熟，专利申请量更大，企业布局更全面。国内企业、高校和科研院所在PTP-1B-IN领域具有一定的研究优势。国内企业和研究机构可以发挥传统中药资源优势，提升研究实力，可考虑从核心技术挖掘、工艺路线探索、专利布局、产学研合作、构建专利池等方面提高技术竞争力。

关键词　2型糖尿病；新靶点口服药；葡萄糖激酶激活剂；蛋白酪氨酸磷酸酶1B抑制剂；11β-羟基类固醇脱氢酶1抑制剂；专利分析

Patent analysis of new target oral drugs for type 2 diabetes mellitus

WANG Lei[1], DING Yongbin[2], YANG Dawei[1][1. Dept. of Pharmacy, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing University of Traditional Chinese Medicine (The Second Hospital of Nanjing), Nanjing 210003, China; 2. Dept. of General Surgery, Jurong Branch of Jiangsu People's Hospital, Jiangsu Zhenjiang 212499, China]

ABSTRACT　OBJECTIVE To analyze the patents of new target oral drugs for type 2 diabetes mellitus (T2DM), and to provide references for the research and development direction and patent layout of new domestic diabetes drugs. **METHODS** Based on global patent data in the HimmPat database, from multiple perspectives such as the number of patent applications and authorization, development trend, regional distribution and main applicants, statistics and analysis were performed for the patents related to 3 types of new target oral drugs for T2DM, such as glucokinase activator (GKA), protein tyrosine phosphatase 1B inhibitor (PTP-1B-IN), and 11β-hydroxysteroid dehydrogenase 1 inhibitor (11β-HSD1-IN). **RESULTS & CONCLUSIONS** A total of 1 649 patents of GKA, 709 patents of PTP-1B-IN, 592 patents of 11β-HSD1-IN were obtained, the main applicants were well-known pharmaceutical companies, which possessed the core patents of pharmaceutical compounds. The research on GKA drugs was more mature, with a larger number of patent applications and a more comprehensive enterprise layout. Domestic enterprises, universities and research institutions had advantages in the field of PTP-1B-IN. Domestic enterprises and research institutions can leverage the advantages of traditional Chinese medicine and resources to enhance their research capabilities and improve technological competitiveness through core technology exploration, the exploration of process route, patent layout, industry-university-research cooperation and the establishment of patent pool.

KEYWORDS　type 2 diabetes mellitus; new target oral drugs; glucokinase activator; protein tyrosine phosphatase 1B inhibitor; 11β-hydroxysteroid dehydrogenase 1 inhibitor; patent analysis

糖尿病是一种以高血糖为特征的代谢性疾病，可导致各种组织器官（如眼、肾、心脏、血管、神经等）的慢性损害和功能障碍。《中国2型糖尿病防治指南（2020版）》指出，我国18岁以上人群糖尿病患病率达11.2%，60岁以上的老年人糖尿病患病率高于20%，但糖尿病知晓率（36.5%）、治疗率（32.2%）和控制率（49.2%）均处于较低水平[1]。糖尿病的患病率逐年上升，已成为全球最具流行性的非传染性疾病。

据统计，90%以上的糖尿病患者为2型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）[1]。目前，已上市的T2DM治疗药物包括传统的磺脲类、双胍类、格列奈类、噻唑烷二酮类、α-葡萄糖苷酶抑制剂类药物，以及新型的胰高血糖素样肽1受体激动剂、二肽基肽酶4（dipeptidyl peptidase-4 inhibitor，DPP-4）抑制剂、钠-葡萄糖耦联转运体2（sodium-dependent glucose transporters 2，SGLT-2）抑制

Δ **基金项目** 南京市科技计划项目（No.202110032）；江苏省社会发展——临床前沿技术项目（No.BE2018698）

＊ **第一作者** 药师。研究方向：医院药学。电话：025-85091656。E-mail：381805125@qq.com

通信作者 主管药师，博士。研究方向：临床药学。电话：025-85091656。E-mail：David_young1994@outlook.com

剂等[2-5]。近年来，研究人员也在不断探索新的靶点，希望找到更加有效的T2DM治疗方案。其中，研究较多且已进入临床验证阶段的化合物主要包括葡萄糖激酶激活剂（glucokinase activator，GKA）、蛋白酪氨酸磷酸酶1B抑制剂（protein tyrosine phosphatase 1β inhibitor，PTP-1B-IN）、11β-羟基类固醇脱氢酶1抑制剂（11β-hydroxysteroid dehydrogenase 1 inhibitor，11β-HSD1-IN）类药物[6-8]，这些药物被认为是极具潜力的T2DM口服新药。本研究以GKA、PTP-1B-IN、11β-HSD1-IN类药物为例，通过收集、整理和分析国内外的专利数据，了解其发展趋势、专利布局和核心技术，以期对国内新型糖尿病治疗药物的研发方向和专利布局等提供借鉴和参考。

1　数据来源

利用HimmPat数据库中的发明及实用新型专利数据，通过限定国际专利分类号“A61P3/10（治疗高血糖症的药物）”获得抗糖尿病药物的专利信息，通过限定关键词分别对GKA、PTP-1B-IN、11β-HSD1-IN类药物进行主题检索，再利用Excel软件进行数据标引分析。检索数据截止时间为2022年12月31日。

2　3类药物的专利整体态势分析

2.1　全球申请量及授权量变化趋势

在HimmPat数据库中进行检索，并对检索结果进行复核、合并、筛选，最终得到GKA类药物专利申请1 649件、PTP-1B-IN类药物专利申请709件、11β-HSD1-IN类药物专利申请592件。3类药物全球专利申请量和授权量的变化情况见图1。

2.1.1　专利申请量

从图1可以看出，3类药物的研究工作从2000年左右开始。2000年以后，全球专利申请量逐渐增加，但整体申请量不多，说明这3类药物的研究尚处于早期，其中GKA类药物的专利申请量大于PTP-1B-IN和11β-HSD1-IN类药物。

GKA类药物的第1件专利申请来自罗氏公司；而国内GKA类药物研究起步较晚，最早的专利申请来自中国科学院上海药物研究所（2008年）。GKA领域专利申请量呈初期较多、随后略有下降、在2009年达到高峰的趋势，这与全球主要申请人的申请量变化有关。在21世纪初，罗氏公司、阿斯利康（瑞典）有限公司等知名企业已开始相关研究，并进行了相应的专利申请布局。随后，全球其他企业也开始开展相应研究和专利申请，但申请量少于前期已进行布局的企业，并在2009年达到高峰。2019年申请量的陡然增加与国内企业华领医药技术（上海）有限公司有关，该公司在2019年共提交了58件GKA类药物相关专利申请。

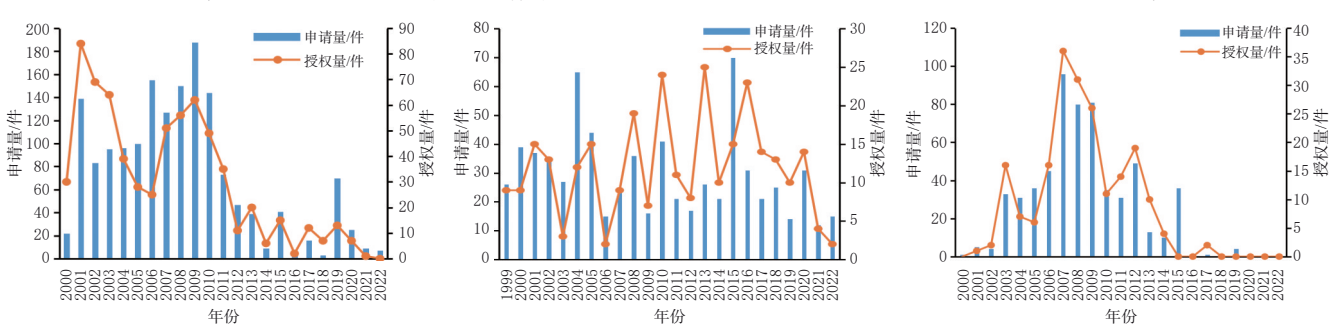
PTP-1B-IN类药物的第1件专利申请来自诺和诺德公司；国内最早的关于PTP-1B-IN类药物的专利申请来自中国科学院上海药物研究所（2002年）。在PTP-1B-IN领域，国内研究与全球其他国家/地区研究的起步时间差距不大。整体来看，该领域的全球申请量呈小幅度波动，由于美国企业The Institutes for Pharmaceutical Discovery，LLC.在2004年布局了21件PTP-1B-IN领域的专利，2015年国内佛山市赛维斯医药科技有限公司申请了45件专利，因此2004、2015年该领域专利申请量明显增加。

11β-HSD1-IN类药物的第1件专利申请来自瑞典罕见病药物开发商苏庇医药；国内最早的关于11β-HSD1-IN类药物的专利申请来自中国科学院上海药物研究所（2008年）。11β-HSD1-IN类药物的全球专利申请量在2007－2009年达到高峰，在此期间，礼来公司一共布局了61件申请，Vitae制药公司、盐野义制药株式会社、罗氏公司和勃林格殷格翰公司也各提交了20余件申请，表明11β-HSD1-IN领域受到了广泛关注。2015年的专利申请增加量来自国内申请人佛山市赛维斯医药科技有限公司，该公司当年共提交了30件相关申请。

2.1.2　专利授权量

3类药物专利授权量的整体趋势与申请量相似。值得一提的是，在GKA类药物领域，罗氏公司和阿斯利康（瑞典）有限公司在研究初期就获得了大量化合物结构授权，在授权量曲线上呈现明显高峰。近年来，3类药物的授权量随申请量的变化呈减少趋势，这可能与该领域相关研究尚无突破、相关药物尚未上市有关。

对申请量和授权量进行对比可以发现，GKA类药物的申请量和授权量均高于其他两类药物，这反映了GKA类药物相较于其他两类药物的研究更多、更成熟。在授权人方面，全球知名药企对3类药物的研究起步均较早。中国科学院上海药物研究所是国内最早进行上述3类药物研究的机构，并取得了相应成果；但国内企业如华领医药技术（上海）有限公司、佛山市赛维斯医药科技



A. GKA类药物　B. PTP-1B-IN类药物　C. 11β-HSD1-IN类药物

图1　3类药物的全球专利申请量与授权量的年度变化趋势

有限公司的研究起步较晚，专利申请多集中于2015年以后。

2.2 全球主要申请人

通过对3类T2DM新靶点口服药的专利申请人进行分析，可以评估竞争对手的特点和实力，了解相关领域的市场竞争情况。3类药物申请量排名前10位的申请人见图2。由图2可以看出，GKA、PTP-1B-IN、11β-HSD1-IN领域全球主要专利申请人中，大部分为传统知名药企。其中，GKA类药物专利申请量排名前3位的申请人依次为罗氏公司（268件）、阿斯利康（瑞典）有限公司（193件）以及国内企业华领医药技术（上海）有限公司（97件），前3位申请人的申请量占到了全球总申请量的33.8%。PTP-1B-IN类药物专利申请量排名前3位的申请人分别为佛山市赛维斯医药科技有限公司（45件）、默克公司（36件）、中国科学院上海药物研究所（30件），前3位申请人的申请量占到了全球总申请量的15.7%。11β-HSD1-IN类药物专利申请量排名前3位的申请人分别为Vitae制药公司（48件）、礼来公司（44件）、勃林格殷格翰公司（42件），前3位申请人的申请量占到了全球总申请量的22.6%。由此可见，上述3类药物的技术均未形成垄断，除头部企业外，其余主要申请人之间专利数量差距不大。在申请量排名前10位的申请人中，国内申请主体较少，其中GKA类和11β-HSD1-IN类药物申请量排名前10位的国内企业各只有1家。相对于其他两类药物领域，国内企业或研究机构在PTP-1B-IN领域的成果更多，其中科研院所的优势更为明显——在申请量排名前10位的申请人中包括了1家国内企业和3家国内研究所，分别为佛山市赛维斯医药科技有限公司（45件）、中国科学院上海药物研究所（30件）、中国科学院海洋研究所（28件）、中国科学院新疆理化技术研究所（23件）。

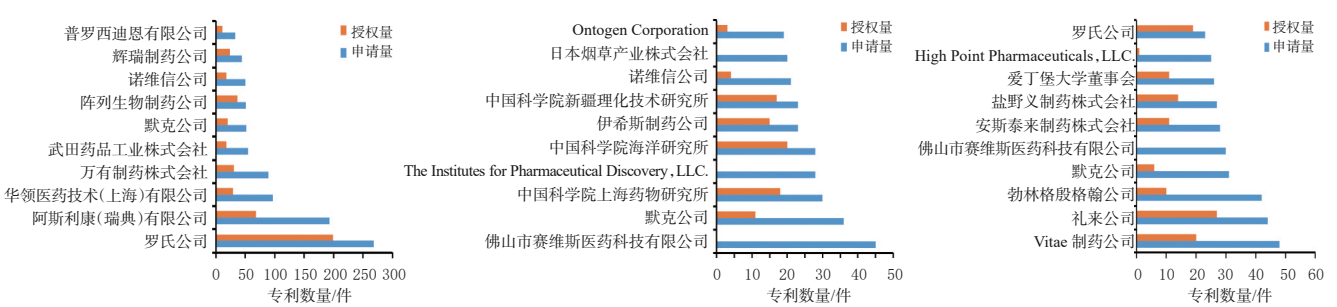
从授权率[授权率（%）=授权量/申请量×100%]角度来看，罗氏公司在GKA领域的授权率为74.3%，在11β-HSD1-IN领域达到了82.6%，这反映出该企业的技术成熟度高、研究结果充分、专利质量高；在PTP-1B-IN领域，国内研究所的授权率名列前茅。

综上，在全球主要申请人中，大部分申请人类型为企业。可见，对于上述3类药物的研发和专利保护是以市场为导向，以企业为主体。国外知名药企一直都比较注重糖尿病新型药物的研究工作，且更加注重技术保护。国内研究所在PTP-1B-IN领域具有研究优势。此外，3类药物的专利申请均相对分散，这无疑给国内药企提供了研发机遇和空间。

2.3 主要国家/地区专利布局

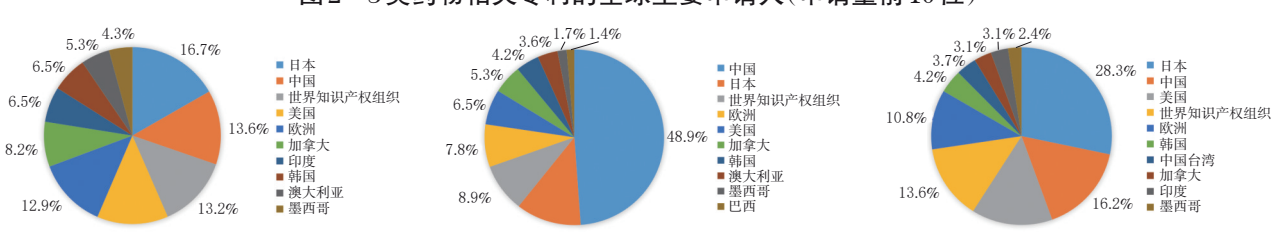
统计国际专利的申请人在各个国家/地区的申请量情况可以看出，GKA、11β-HSD1-IN类药物专利申请布局最多的国家是日本，申请量排名前5位的日本特许厅、美国专利商标局、欧洲专利局、中国国家知识产权局、世界知识产权组织的申请量差距不大。而PTP-1B-IN类药物专利的主要申请国为中国，占比近50%，这与全球申请量排名前10位申请人中PTP-1B-IN类专利中国申请人占4席的现象一致，体现了在PTP-1B-IN类药物研发领域中，中国具有相对优势。结果见图3。

对3类药物全球专利申请量排名前5位的申请人在日本特许厅、美国专利商标局、欧洲专利局、中国国家知识产权局和世界知识产权组织的布局情况进行分析，可以获知相关专利的技术流向，具体见图4（图中，气泡的大小代表了各申请人在各国的专利申请量的多少，气泡中的数字为申请量）。由图4可知，在GKA领域，主要申请人在全球均有布局，形成了较为全面的全球保护体系。在11β-HSD1-IN领域，国外企业进行了相应的全球布局，但国内企业的专利布局意识不够，仅在国内进行



A. GKA类药物　　B. PTP-1B-IN类药物　　C. 11β-HSD1-IN类药物

图2　3类药物相关专利的全球主要申请人（申请量前10位）



A. GKA类药物　　B. PTP-1B-IN类药物　　C. 11β-HSD1-IN类药物

图3　3类药物相关专利布局的主要国家/地区分布

了申请，这也与国内研发实力不足有一定关系（国内企业的专利申请大部分未获得授权）。从另一个角度来看，在GKA和11β-HSD1-IN领域，日本成为了专利“主战场”，主要申请人均在日本进行了更多的专利布局；而在PTP-1B-IN领域，全球主要申请人为中国企业或研究机构，相比于GKA和11β-HSD1-IN领域，PTP-1B-IN领域的专利在国内布局更多。

2.4 核心专利

核心专利指在某一技术领域处于关键地位、对技术发展具有突出贡献、对其他专利或者技术具有重大影响且具有重要经济价值的专利[9]。专利之间的引证关系可以反映专利情报信息流和技术创新信息流的方向、过程、特点及规律。一般来说，一件专利被引用的次数越多，代表此专利所保护的技术范围可能具有相当的重要性和关键性，被引用次数最多的专利文献很可能涉及该领域的核心技术[10—11]。因此，本研究根据专利被引用的次数来识别GKA、PTP-1B-IN和11β-HSD1-IN领域的核心技术。

GKA领域被引次数最多的专利是诺和诺德公司于2003年提交的公开号为WO2004002481A1的申请“芳基羰基衍生物作为治疗剂”，该专利公开了可作为GKA的芳基羰基衍生物的通式结构，拥有同族专利33件，共有316条权利要求，对通式结构中的基团和化合物进行了全面保护，并在12个国家/地区进行了同族专利布局，至2022年底共被引184次。此外，阿斯利康（瑞典）有限公司2002年的专利“影响葡萄糖激酶的化合物”（公开号WO2003015774A1），公开了1组苯甲酰胺化合物及其多种制备路线，在32个国家/地区布局了149件同族专利，至2022年底被引用了183次。可见，知名药企较早进行了GKA类化合物的研究和专利布局，从化合物结构、制备方法等角度，从保护范围、布局地域等方面最大程度地减少了竞争对手的“可乘之机”。

PTP-1B-IN领域被引频次最多的专利“蛋白质酪氨酸磷酸酶的调节剂”（公开号WO1999046237A1）也来自诺和诺德公司。该专利于1999年提出，在6个国家/地区布局了9件同族申请，用以保护该化合物的通式结构，至2022年底共被引99次，但该申请并未在国内进行布局。鉴于国内企业和科研院所在PTP-1B-IN领域具备一定的研究基础，且没有化合物通式结构这一核心专利障碍，国内学者的研发工作将更为顺利。

11β-HSD1-IN领域被引频次最多的专利“新酰胺衍生物及其医药用途”（公开号WO2004089470A2）同样来自诺和诺德公司，该申请于2004年提出，并在6个国家/地区布局了20件同族申请，包含了126条权利要求，用于保护8种酰胺的通式结构以及调节11β-羟基类固醇脱氢酶活性的药物组合物和给药方式，至2022年底被引多达330次。

通过引证分析可以发现，在GKA、PTP-1B-IN和11β-HSD1-IN领域，化合物结构类研究起步较早，核心专利主要掌握在全球知名药企手中，特别是诺和诺德公司。作为世界领先的糖尿病治疗药物生物制药公司，诺和诺德公司虽未进入3类药物领域专利申请量的前10位，但掌握了3类药物领域化合物的核心专利，保护了企业的核心技术，体现了知名药企的竞争意识。

2.5 国内主要申请人和专利分析

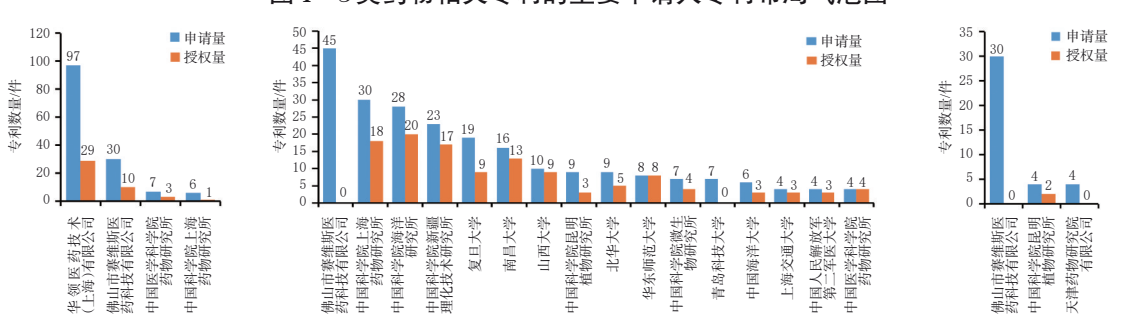
本研究统计了全球申请量排名前50位的申请人中的国内主要申请人及其申请/授权量，以分析国内申请人的研究概况。结果见图5。

GKA类药物专利申请量排名前50位的申请人中有华领医药技术（上海）有限公司（97件）、佛山市赛维斯医药科技有限公司（30件）、中国医学科学院药物研究所（7件）、中国科学院上海药物研究所（6件）4家国内企业或



A. GKA类药物　B. PTP-1B-IN类药物　C. 11β-HSD1-IN类药物

图4　3类药物相关专利的主要申请人专利布局气泡图



A. GKA类药物　B. PTP-1B-IN类药物　C. 11β-HSD1-IN类药物

图5　3类药物的国内主要申请人及申请/授权量

科研院所（图5A）。其中，华领医药技术（上海）有限公司在申请量和授权量方面均占据优势地位，且申请量在全球排名中列第3位。华领医药技术（上海）有限公司是一家位于上海的创新药物研发商业公司，其在GKA领域共有授权专利29件，主要关注GKA制剂研究和GKA与其他类糖尿病药物的组合药物研发领域。例如，公开号为CN107854435B的专利公开了GKA的化合物结构及制剂的制备方法，该制剂可在人体小肠中快速释放，有益于药物及时或同时到达肠道、胰岛和肝脏等靶点器官，具有一靶多点、协同降糖的临床优势；此外，该专利拥有28件同族专利，在28个国家/地区进行了布局。该公司还拥有如GKA和DPP-4抑制剂的药物组合、含GKA和SGLT-2抑制剂的药物组合、含GKA和双胍类降糖药物的药物组合等复方制剂专利。而佛山市赛维斯医药科技有限公司、中国医学科学院药物研究所和中国科学院上海药物研究所则更关注可作为GKA的化合物的研究，其专利申请均与化合物本身相关，如中国医学科学院药物研究所的芳基脲类衍生物、嘧啶噻唑胺类衍生物，佛山市赛维斯医药科技有限公司的酰胺类GKA等[12－13]。

PTP-1B-IN类药物专利申请量排名前50位的申请人中共有16家中国企业、高校、科研院所（图5B），在3类药物中占比最高，这说明我国相关主体在PTP-1B-IN类药物方面较其他两类药物的研究更多、更深入。但通过对国内申请进行分析也发现了一些问题，如佛山市赛维斯医药科技有限公司虽然有45件专利申请，但均被驳回或视为撤回。该公司的专利申请主要方向为PTP-1B-IN类化合物的结构，然而在实质审查过程中大多因不具备创造性而被驳回，侧面反映出该领域的基础研究或主要化合物的专利掌握在其他申请人手中。而其余国内申请人，如中国科学院上海药物研究所、中国科学院新疆理化技术研究所、复旦大学、南昌大学等高校和科研院所更多的是从天然产物入手，研究相关植物提取物作为PTP-1B-IN类药物的作用效果，从而获得授权。例如，中国科学院新疆理化技术研究所用有机溶剂提取毛菊苣获得其降糖有效部位，该部位可作为PTP-1B-IN来发挥降糖作用（公开号CN102078356B）；复旦大学的研究证实，灵芝子实体中的有效部位对蛋白酪氨酸磷酸酶1B的半数抑制浓度在80 μg/mL以下，具有显著的降糖功效（公开号CN102370671B）。这些研究成果提示，国内高校和科研院所更加关注天然产物在该领域的药用价值。

11β-HSD1-IN类专利申请量排名前50位的申请人中，国内企业或科研院所包括佛山市赛维斯医药科技有限公司（30件）、中国科学院昆明植物研究所（4件）、天津药物研究院有限公司（4件）3家（图5C）。其中，佛山市赛维斯医药科技有限公司的专利申请量在GKA类、PTP-1B-IN类中也排名前列，可见其在糖尿病药物领域有一定的研究实力和投入。进一步检索该公司的所有专利申请，相关国际专利分类号集中于A61P3/10（治疗高血糖症的药物），说明该企业的主要研究领域为糖尿病领域。但与PTP-1B-IN类药物领域相同，该公司在11β-HSD1-IN类药物的专利申请也均未获得授权[14]。同样，天津药物研究院有限公司虽有4件申请，也未获得授权。而中国科学院昆明植物研究所的2件专利获得了授权，均为天然药物类11β-HSD1-IN，专利名称分别为“达玛烷三萜衍生物及其药物组合物和其在制药中的应用”（公开号CN103709223B）和“贝壳杉烷型二萜衍生物及其药物组合物，以及其在医药中的用途”（公开号CN102603519B）。综上，国内企业在11β-HSD1-IN领域研究基础较薄弱，技术领域未实现重大突破，相关研究还需深入。

2.6 主要申请人药物研发情况

目前，全球GKA、PTP-1B-IN、11β-HSD1-IN领域的药物研发多处于临床或临床前阶段。

在GKA领域，华领医药技术（上海）有限公司研发的多格列艾汀片（华堂宁）于2022年10月正式在中国获批上市。这是近10年来糖尿病领域首个全新机制的原创新药，也是首次在中国推出的全球首创T2DM治疗新药[15]。该药物的相关专利已在6个国家/地区进行了15件申请布局，涵盖了药物组合物、治疗方法和合成工艺等方面。而辉瑞制药公司、默克公司、武田药品工业株式会社等药企也均有多款药物处于临床阶段。

当前在研的PTP-1B-IN类药物中，伊希斯制药公司的ISIS-PTP1BRx已进入Ⅱ期临床；Transtech制药公司开发的TTP-814也已进入Ⅰ/Ⅱ期临床。此外，中国科学上海药物研究所的WP-1、中国医学科学院药物研究所的CCF-06240也均处于临床前研发阶段。

11β-HSD1-IN类药物中，勃林格殷格翰公司与Vitae制药公司联合开发的VTP-34072（BI-135585）已进入Ⅱ期临床。此外，阿斯利康（瑞典）有限公司、东丽株式会社等企业也有多个化合物处于临床前研发阶段[7]。

3 结语

本研究通过对GKA、PTP-1B-IN、11β-HSD1-IN 3类新靶点T2DM治疗药物的专利情况进行分析发现，GKA类药物的研究更成熟，专利申请量更多，企业布局更全面，且已有多种药物进入临床或临床前阶段，更有国内华领医药技术（上海）有限公司研发的多格列艾汀片获批上市。在PTP-1B-IN和11β-HSD1-IN类药物领域，目前大多数药物处于临床或临床前研究阶段，且专利数量并不突出。鉴于国内企业、高校、科研院所在PTP-1B-IN类药物领域具有一定的研究基础，国内企业和研究机构可以发挥传统中药资源优势，对天然活性成分进行深入挖掘，提升研究实力。但也需意识到，在上述3类药物的研究中，国内申请人的核心技术仍然较少，在国外的布局也有限。这一方面与核心技术受制、国内研发实力不

足有关，另一方面也提示国内企业和科研院所的知识产权意识有待进一步提高。国内药企要想在竞争中取得主动地位，就要实施主动的专利战略，加大研发投入，做好基础研究，努力取得核心化合物的专利；此外，也可进行合成工艺的优化研究，寻求更优的化合物合成工艺路线，并在技术探索的基础上，进行外围专利布局，形成多方位的专利保护网，避免市场被垄断；同时，基于目前国内药企研发不足的现状，国内企业可加强与高校和研究机构的合作，走产学研结合发展道路进行联合开发，或通过建立专利联盟，围绕核心专利构建专利池，以促进核心技术的推广应用。

参考文献

[1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南：2020年版：上[J]. 中国实用内科杂志，2021，41(8)：668-695.
Chinese Diabetes Society. Guideline for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in China：2020 edition：part 1 [J]. Chin J Pract Intern Med，2021，41(8)：668-695.

[2] 刘洁. 糖尿病药物治疗的现状及进展研究[J]. 医学信息，2022，35(9)：69-72.
LIU J. Current situation and research progress of diabetic drug therapy[J]. J Med Inf，2022，35(9)：69-72.

[3] 张丽雯，阮梅花，刘加兰，等. 糖尿病领域研发态势分析[J]. 遗传，2022，44(10)：824-839.
ZHANG L W，RUAN M H，LIU J L，et al. Progress on research and development in diabetes mellitus[J]. Hereditas，2022，44(10)：824-839.

[4] 彭琴，窦芳，胡冬梅，等. 新型钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂鲁格列净治疗2型糖尿病的临床研究进展[J]. 中国药房，2020，31(19)：2422-2426.
PENG Q，DOU F，HU D M，et al. Clinical research progress of a new sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor，luseogliflozin，in the treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. China Pharm，2020，31(19)：2422-2426.

[5] 卫晋菲，周亮，王明媚，等. 瑞格列奈对比格列美脲分别联合二甲双胍治疗2型糖尿病有效性和安全性的Meta分析[J]. 中国药房，2018，29(11)：1560-1564.
WEI J F，ZHOU L，WANG M M，et al. Meta-analysis of the effectiveness and safety of repaglinide combined with metformin versus glimepiride combined with metformin in the treatment of type 2 diabetes[J]. China Pharm，2018，29(11)：1560-1564.

[6] 冯璐璐. 国内外抗糖尿病药物专利现状分析[D]. 太原：山西医科大学，2017.
FENG L L. The analysis on the patent status of antidiabetes drugs at home and abroad[D]. Taiyuan：Shanxi Medical University，2017.

[7] 刘永贵，解学星，吴疆，等. 治疗2型糖尿病的新靶点药物研究进展[J]. 现代药物与临床，2015，30(2)：222-227.
LIU Y G，XIE X X，WU J，et al. Research progress on drugs with new targets in treatment of type 2 diabetes[J]. Drugs Clin，2015，30(2)：222-227.

[8] 袁仲，陈卓，李乾斌，等. 蛋白酪氨酸磷酸酶1B及其抑制剂的研究进展[J]. 中国药科大学学报，2018，49(1)：1-9.
YUAN Z，CHEN Z，LI Q B，et al. Advances in research of protein tyrosine phosphatase 1B and its inhibitors[J]. J China Pharm Univ，2018，49(1)：1-9.

[9] YOON J，KIM K. Detecting signals of new technological opportunities using semantic patent analysis and outlier detection[J]. Scientometrics，2012，90(2)：445-461.

[10] 徐丹丹. 专利文本聚类分析及可视化研究[D]. 南京：南京理工大学，2009.
XU D D. Patent test clustering analysis and visualization [D]. Nanjing：Nanjing University of Science & Technology，2009.

[11] 张婷，欧阳昭连. 基于专利分析及可视化的抗肿瘤药竞争态势研究[J]. 中国新药杂志，2018，27(20)：2337-2345.
ZHANG T，OUYANG Z L. The competitive situation of antitumor agents based on patent analysis and visualization [J]. Chin J N Drugs，2018，27(20)：2337-2345.

[12] 中国医学科学院药物研究所. GK和PPAR双重激动活性的嘧啶噻唑胺类衍生物：CN102786517B[P]. 2017-06-06.
Institute of Materia Medica Chinese Academy of Medical Sciences. Pyrimithiazole amine derivatives with dual agonist activity of GK and PPAR：CN102786517B[P]. 2017-06-06.

[13] 佛山市赛维斯医药科技有限公司. N-苯基金刚烷酰胺类葡萄糖激酶活化剂、制备方法及其用途：CN104610112B[P]. 2016-06-01.
Foshan Saiweisi Pharmaceutical Technology Co.，Ltd. N-phenyladamantamide type glucokinase activator，preparation method and use：CN104610112B[P]. 2016-06-01.

[14] 佛山市赛维斯医药科技有限公司. 含苯基脒结构的腈基苯噻唑羧酸酰胺类化合物、其制备及用途：CN104610188B[P]. 2016-07-27.
Foshan Saiweisi Pharmaceutical Technology Co.，Ltd. Nitrile based benzothiazole carboxylic acid amide compounds containing phenyl amidine structure，their preparation and use：CN104610188B[P]. 2016-07-27.

[15] 朱燕敏，王钰娇. 创新引领，源自上海：全球首创的葡萄糖激酶激活剂口服药物[J]. 张江科技评论，2022(6)：8-11.
ZHU Y M，WANG Y J. Leading by innovation，from Shanghai：the world's first oral drug of glucokinase activator[J]. Zhangjiang Technol Rev，2022(6)：8-11.

（收稿日期：2023-04-07　修回日期：2023-09-25）
（编辑：孙　冰）