

司美格鲁肽药物研发及市场格局分析

张晓云（河北常山生化药业股份有限公司，河北 石家庄 050000）

摘要：司美格鲁肽（Semaglutide）作为一种新型的 GLP-1 受体激动剂，因其优异的药代动力学特性和显著的降糖效果在市场上取得了显著成功。其基本结构由 39 个氨基酸组成，包含 C18 脂肪酸链，这种结构赋予其较长的半衰期和更好的药效持续性。化学合成过程中，司美格鲁肽通过固相肽合成法（SPPS）制造。市场数据显示，2023 年司美格鲁肽的全球销售额达到 25 亿美元，占 GLP-1 受体激动剂市场的 35% 以上，并预计未来几年将继续增长。未来的研发将关注合成工艺的优化、个性化医疗的发展以及药物在肥胖和心血管疾病中的潜在应用，以进一步推动市场扩展和提高患者的治疗体验。

关键词：司美格鲁肽；药物研发；市场格局

近年来司美格鲁肽在糖尿病治疗领域获得了高度的关注。这种药物具有较长的半衰期和较强的降糖效果，使其在市场上逐渐占据了重要地位。其独特的化学结构设计不仅延长了药物的半衰期，还提升了药物的稳定性和活性。药物研发中司美格鲁肽的合成过程涉及多种原料和技术，这些因素共同影响着药物的最终质量和效能。随着全球糖尿病发病率的上升和市场需求的增加，司美格鲁肽在治疗糖尿病方面的应用越来越广泛，其市场前景也愈加广阔。

1 司美格鲁肽的基本结构与化学合成

1.1 基本结构

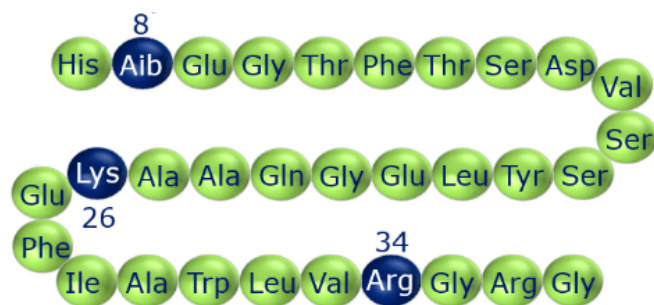


图 1 司美格鲁肽氨基酸序列

司美格鲁肽是一种由 39 个氨基酸组成的多肽，其结构中包含一个由赖氨酸与 γ -谷氨酰-乙二胺连接的 C18 脂肪酸链，使其具有较长的半衰期和更好的药代动力学特性。其氨基酸序列如图 1 所示。这种特殊的结构使得司美格鲁肽在体内具有较长的作用时间，并能够与 GLP-1 受体高效结合，从而发挥其降糖作用。其中赖氨酸与 γ -谷氨酰-乙二胺连接的 C18 脂肪酸链：这种结构修饰赋予司美格鲁肽独特的药代动力学特性。C18 脂肪酸链通过与血浆蛋白（主要是白蛋白）结合，延长了司美格鲁肽在体内的半衰期，使其能够

在体内维持较长时间的药效，从而减少给药频率，增加患者的依从性。N-末端的 His-Ala-Glu-Gly-Thr 五肽序列：这个保守序列在 GLP-1 受体激动剂中起着重要作用，确保药物能够高效结合并激活 GLP-1 受体，从而促进胰岛素分泌和抑制胰高血糖素分泌。C-末端的 Tyr-NH₂ 修饰：这个修饰增加了多肽的稳定性和活性，进一步增强了药物的降糖效果^[1]。

1.2 化学合成过程

司美格鲁肽的化学合成主要采用固相肽合成法（SPPS），通过逐步添加氨基酸残基，最终形成目标多肽链。该过程可分为以下几个主要步骤。第一步选择树脂载体：合成过程通常从 Fmoc-Lys(Boc)-Wang 树脂开始，这种树脂提供稳定的起始位点，确保合成多肽的高效性和纯度。第二步氨基酸偶联：每一步偶联反应中，使用 Fmoc 保护的氨基酸单体，通过活化剂（如 HBTU、HATU）将氨基酸连接到树脂上。反应过程中需确保所有氨基酸的偶联效率，以避免链长和纯度的下降。第三步去除 Fmoc 保护基：在每一步偶联反应后，通过加入二氟甲基亚胺（Piperidine）溶液去除 Fmoc 保护基，露出游离的氨基，准备下一步的偶联反应。第四步连接 C18 脂肪酸：在肽链合成完成后，通过 γ -谷氨酰-乙二胺将 C18 脂肪酸连接到赖氨酸残基上，赋予司美格鲁肽独特的药代动力学特性。第五步切割并纯化多肽：该工序需要将合成的多肽从树脂上切割下来，并通过高效液相色谱（HPLC）进行纯化，得到高纯度的司美格鲁肽^[2]。

2 司美格鲁肽药物研发中的原料配比

2.1 药物研发原料

2.1.1 氨基酸单体及保护基

司美格鲁肽药物的研发过程中，氨基酸单体及其

保护基团的选择和配比至关重要。它的合成涉及多个氨基酸的连接和保护基团的使用,以确保正确的结构和功能。司美格鲁肽的结构中包含多个氨基酸残基,这些残基需要高纯度的氨基酸单体来合成。主要涉及的氨基酸单体有赖氨酸、谷氨酸、酪氨酸、色氨酸、甘氨酸、脯氨酸、丝氨酸、天冬氨酸。在多肽合成过程中,保护基团用于保护氨基酸的活性基团(如氨基和羧基)不参与不需要的反应。其中 Boc(叔丁氧羰基)用于保护氨基(N-端)。Fmoc(9-芴甲氧羰基)是另一种用于保护氨基的基团,较 Boc 更易于去除。t-Bu(叔丁基)则是用于保护羧基(C-端)和羟基。TFA(三氟乙酸)可以用于去除 Boc 基团。Pbf(2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃基)可以保护赖氨酸侧链氨基^[3]。

2.1.2 活化剂与偶联试剂

司美格鲁肽药物的研发中,选择合适的活化剂与偶联试剂可以显著提高肽合成的效率。活化剂的作用是将氨基酸的羧基转化为更活泼的中间体,使其更容易与氨基酸的氨基发生偶联反应。DIC(N,N'-二异丙基碳二亚胺)活化剂可用于活化氨基酸的羧基形成活性酯中间体。该活化剂需要配合 HOBt(1-羟基苯并三唑)使用,以提高反应效率减少副产物。DCC(N,N'-二环己基碳二亚胺)活化剂类似于 DIC,但反应生成的副产物(DCU,二环己基脲)较难溶解,会影响反应的后续处理。此种活化剂也需要与 HOBt 配合使用。HATU(1-[二甲氨基(亚甲基)]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-氧基六氟磷酸四乙酰胺)是一种高效的活化剂,常用于难偶联的氨基酸反应,可以与 DIEA(N,N'-二异丙基乙胺)共同使用,由此提高偶联效率。偶联试剂的作用是促进氨基酸的氨基与活化后的羧基形成肽键。其中 HOBt(1-羟基苯并三唑)常与 DIC 或 DCC 配合使用可以减少副反应并提高偶联效率^[4]。

2.1.3 溶剂

司美格鲁肽药物的研发中适当的溶剂可以提高反应的溶解性、反应速率和产物的纯度。常用溶剂包括以下几种,二甲基甲酰胺(DMF)极性高,能够溶解大多数氨基酸和肽链,在固相肽合成(SPPS)中常用。二甲基亚砜(DMSO)极性高,溶解性强,但对某些树脂和保护基团有时不兼容。N-甲基吡咯烷酮(NMP)作为 DMF 的替代品,特别是在高温反应中较为常见。乙腈(ACN)极性适中,易挥发,适合于纯化步骤。甲醇(Methanol)和乙醇(Ethanol)低毒性,适合于

环境敏感的操作。二氯甲烷(DCM)非极性,常用于去除 Boc 保护基^[5]。

2.1.4 树脂载体

树脂载体主要用于纯化和分离过程中,以提高最终产品的纯度和稳定性。阴离子交换树脂主要用于去除酸性杂质和带负电荷的分子;阳离子交换树脂用于去除碱性杂质和带正电荷的分子;疏水性树脂利用疏水相互作用进行分离;尺寸排阻树脂根据分子大小进行分离。树脂载体的选择和配比取决于具体的分离纯化需求以及目标产物的性质。一般情况下生产人员可以按照 10 mM Tris-HCl, pH 8.0, 150 mM NaCl, 0.01% Tween-20 配制缓冲液,随后将选择的树脂浸泡在缓冲液中确保完全平衡,至少 30 分钟的平衡时间。并将含有司美格鲁肽的粗提取液加载到平衡后的树脂上,其中加载量根据树脂的吸附容量和样品的浓度进行调整。再使用平衡缓冲液洗涤树脂,去除非特异性结合的杂质,并使用高盐缓冲液或 pH 梯度进行洗脱^[6]。

2.2 配比控制

在司美格鲁肽的合成过程中,各种原料的配比需要精确控制,这样可以确保反应的高效性,并提高最终产品的质量。研究人员要在每一步偶联反应中使用 1.5-2 倍当量的 Fmoc 保护氨基酸,确保反应的完全进行,避免未完全偶联导致的肽链缺失。根据氨基酸的特性和反应条件选择适当的活化剂,通常情况下使用 1.2-1.5 倍当量的活化剂,保证反应的高效性。偶联和去保护基反应中,溶剂的用量需确保溶液的均匀,保证反应充分进行。研究人员可以根据反应规模和树脂的吸附能力调整溶剂用量^[7]。

3 司美格鲁肽的市场格局

随着糖尿病患病率的上升,全球对抗糖尿病药物的需求持续增长。根据市场研究报告,全球 GLP-1 受体激动剂市场在 2023 年已达到约 70 亿美元,并预计到 2028 年将增长至超过 100 亿美元。其中,司美格鲁肽作为一种新型、高效的 GLP-1 受体激动剂,其市场占有率不断提高。在 2023 年,司美格鲁肽的全球销售额达到 25 亿美元,占 GLP-1 受体激动剂市场的 35% 以上。这一增长势头得益于其显著的降糖效果、较少的副作用以及便捷的使用方式^[8]。

生化药业企业要继续投入研发资源,以保持司美格鲁肽市场中的竞争力。对于司美格鲁肽这样的 GLP-1 受体激动剂,可以将研发重点聚集到以下方面,生化制药企业要积极改进合成方法,开发更高效、更

经济的合成工艺,降低生产成本。优化生产工艺以提高产量和纯度,减少生产中的原料浪费。注意创新药物剂型,推出不同剂型的司美格鲁肽,如长效注射剂、口服制剂等,以满足不同患者的需求。其中长效剂型可以减少患者的用药频率,提高治疗依从性。此外,企业也要积极开展广泛的临床试验,验证药物在不同病症中的效果和安全性。通过数据支持,获取更多适应症批准,扩大市场应用范围。司美格鲁肽研发人员要利用生化药业企业的技术平台进一步提高药物疗效。比如研发人员可以通过改进药物递送系统,确保药物在体内的有效释放。

糖尿病治疗市场是司美格鲁肽的主要目标市场。生化药业企业需要密切关注糖尿病发病率的变化,以及各国市场对 GLP-1 受体激动剂的需求趋势。除了糖尿病,司美格鲁肽在肥胖和心血管疾病领域的应用也需要重点关注。企业需要分析患者对药物的依从性,从剂型的便捷性、注射频率等方面了解患者依从情况,根据分析结果优化药物配方以提高患者的治疗体验。并充分考虑药物的价格策略和保险覆盖情况,以降低患者的经济负担,从而提高市场占有率。生化制药企业为了在市场竞争中赢得优势可以借助临床试验数据展示司美格鲁肽在降糖效果和副作用控制方面的效果。与竞争药物(如利拉鲁肽、艾塞那肽)进行对比,突出其独特的药效特征。并注意加强品牌建设和市场推广,通过高质量的临床研究和医生教育,提升司美格鲁肽的市场认知度。

4 司美格鲁肽未来研发及市场趋势

随着科技的进步和研究的深入,司美格鲁肽在药物研发和市场应用中将迎来更多机遇。未来,研究者将继续探索更高效的合成方法和改进配方,以进一步提升药物的效果和安全性。此外,随着个性化医疗的发展,司美格鲁肽的应用范围有望进一步拓展,为更多患者提供有效的治疗方案。科学家们将致力于开发更高效、成本更低的司美格鲁肽合成方法,以满足不断增长的市场需求。例如通过生物技术手段,提高生产效率和纯度,降低生产成本。个性化医疗的趋势使得司美格鲁肽的应用更加多样化。通过基因组学和大数据分析,医生可以为每位患者制定个性化的治疗方案,选择最适合其生理特征和病情的药物剂量和使用频率。司美格鲁肽不仅限于治疗糖尿病,还在肥胖、心血管疾病等方面展现出巨大的潜力。随着相关研究的深入,司美格鲁肽有望获得更多适应症的批准,拓

展其市场应用范围。预计未来全球 GLP-1 受体激动剂市场增长趋势可如下表所示。司美格鲁肽市场占有率变化如表 2 所示。

表 1 全球 GLP-1 受体激动剂市场增长趋势表

年份	市场规模 (亿美元)
2023	70
2024	75
2025	80
2026	85
2027	92
2028	100

表 2 司美格鲁肽市场占有率变化

年份	销售额 (亿美元)	市场占有率
2023	25	35%
2024	28	37%
2025	32	40%
2026	36	42%
2027	40	44%
2028	45	45%

通过上述数据分析,可以看出司美格鲁肽在全球 GLP-1 受体激动剂市场中正快速崛起,未来有望在更广泛的治疗领域中取得重要地位。

5 结语

司美格鲁肽在药物研发和市场应用中展现了巨大的潜力。其独特的化学结构和优良的药代动力学特性使其在 GLP-1 受体激动剂市场中占据了重要位置。随着全球对糖尿病治疗需求的增加以及科技的不断进步,司美格鲁肽的市场表现将持续增长。未来的研究方向应聚焦于优化合成工艺、发展个性化医疗和探索药物在其他领域的应用。通过不断创新和改进,司美格鲁肽有望在更广泛的治疗领域中发挥重要作用,为患者提供更为有效的治疗方案,并推动整个市场的进一步发展。

参考文献:

- [1] 杜桂平,高胜男,齐冉,等.司美格鲁肽注射液治疗 2 型糖尿病药物经济学系统评价[J].中国药业,2022,31(16):110-114.
- [2] 洪毅颖.GLP-1RA 药物司美格鲁肽的临床研究进展[J].中外医学研究,2024,22(6):159-164.
- [3] 范明亮,阙艳艳.口服药物治疗转换为司美格鲁肽治疗新诊断的 2 型糖尿病伴肥胖患者 1 例[J].中华糖尿病杂志,2022,14(11):1318-1320.
- [4] 郭艳琼,彭晶,李庆德,等.基于 OpenFDA 数据挖掘和分析司美格鲁肽的不良事件报告信号[J].中国药师,2022,25(3):475-478.