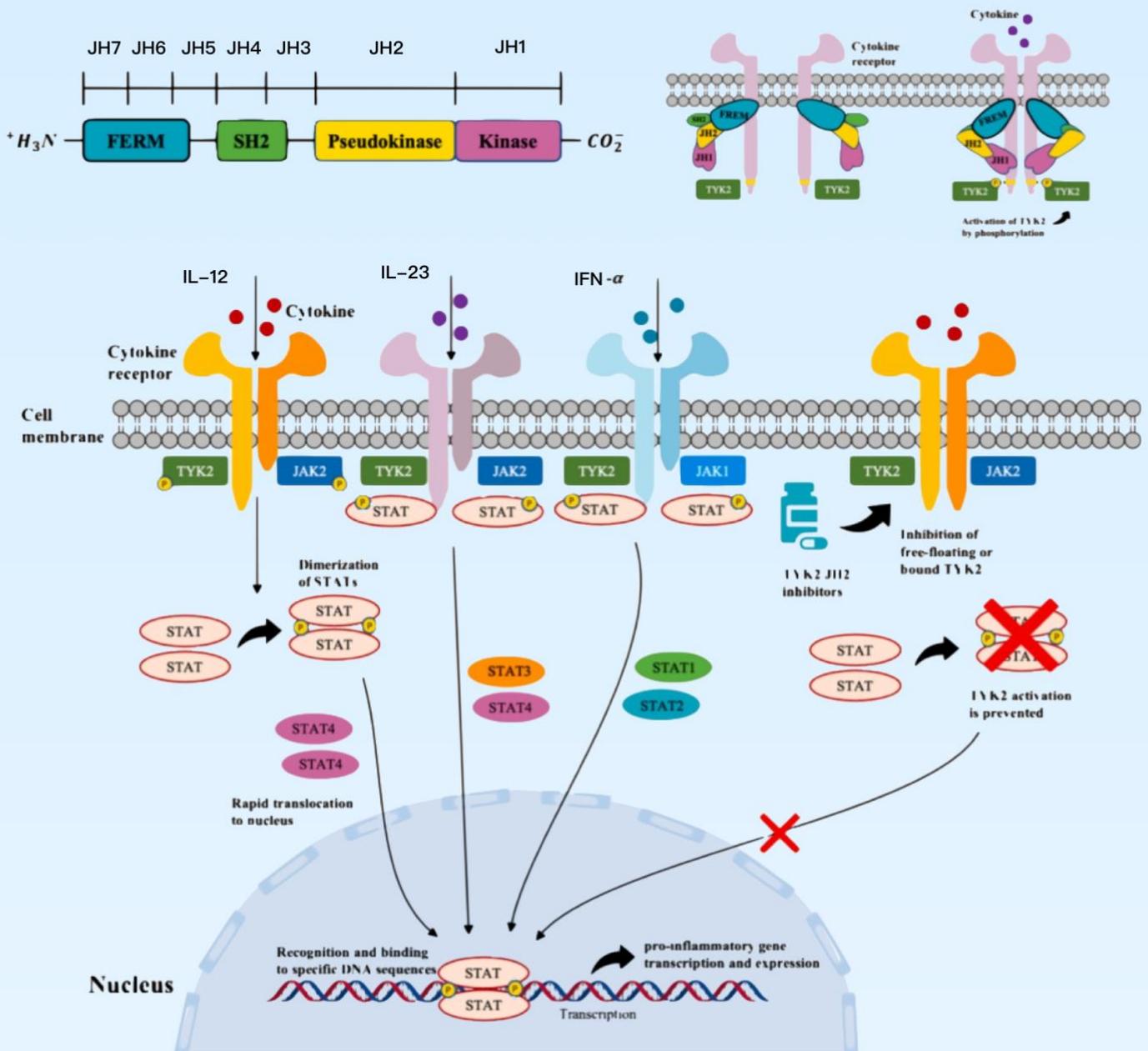


TYK2抑制剂

药物研发及专利调研报告

发布日期：2024年3月



关于智慧芽生物医药

智慧芽生物医药作为行业的创新先锋，精心构建了由Synapse新药情报库、Bio生物序列数据库和Chemical化学结构数据库三大核心产品组成的综合数据服务平台。这一平台旨在为生物医药领域的全产业链条提供全面、精确、实时且遵循统一标准的全生命周期数据服务，以支持行业内的科研、开发、生产和商业决策。

通过运用前沿的大数据和人工智能技术，结合生物医药领域专家的深入洞察和严格审核，智慧芽生物医药实现了对产业链数据的高效集成和精准处理。我们的生物医药产品系列已经建立了一个全球范围内的实时数据更新机制，能够从广泛的网络资源中提取关键的原始数据，确保为生物医药行业的各个环节提供全面、深入的数据支持和解决方案。

欢迎免费试用!



生物序列数据库

- ✓ 序列FTO检索分析
- ✓ 成果序列可专利性
- ✓ 特定序列研发调研
- ✓ 未知序列功能挖掘

[点击此处试用](#)



新药情报库

- ✓ 寻找新药研发机会
- ✓ 评估引进项目价值
- ✓ 筛选投资标的
- ✓ 优化产品管线布局

[点击此处试用](#)



化学结构数据库

- ✓ 化学结构FTO检索分析
- ✓ 研发专利调研
- ✓ IP尽调及竞对监控
- ✓ 马库什结构专利检索

[点击此处试用](#)

目录

- 前言

第一章 TYK2靶点介绍

- 1.1 TYK2靶蛋白结构
- 1.2 TYK2细胞信号通路
- 1.3 TYK2相关致病机制

第二章 TYK2抑制剂研发管线

- 2.1 TYK2抑制剂全球研发概况
- 2.2 TYK2抑制剂药物解析

第三章 TYK2全球专利分析

- 3.1 TYK2全球专利分布特点
- 3.2 TYK2核心专利分析

- 总结

- 参考资料



前言

TYK2 (Tyrosine kinase 2)，属于经典的JAK家族成员，适应症主要指向自身免疫性疾病，市场前景广阔。

2022年9月，百时美施贵宝公司开发的Deucravacitinib获美国FDA批准上市，并于2023年10月获我国NMPA批准上市，是全球首个获批上市的TYK2抑制剂，也是首个以氙代结构特征上市的首创型新药，更是适应症“成人适合系统治疗或光疗的中度至重度斑块型银屑病”近10年首个获批的口服疗法。

凭借TYK2潜在的作用机制和临床价值，全球已有众多制药公司跟进。武田公司曾以总额60亿美元收购的NDI-034858当前已挺近临床III期，百时美施贵宝公司后续品种也跟进到临床II期，国内如诺诚健华等公司的品种也已有多个挺近临床II期，总体的产品梯度及临床热度极高，未来必将呈现出激烈的市场竞争。

免责声明

由于数据源泄露、统计周期差异以及搜索方法的不同，报告中的数据可能存在一定误差，故仅供参考。如由此引发的商业损失，本报告将不承担任何责任。报告意见反馈：

pengli@patsnap.com

第一章 TYK2靶点介绍

1.1 TYK2靶蛋白结构

TYK2 (Tyrosine kinase 2), 为JAK家族成员之一, 其他成员还有JAK1、JAK2、JAK3, 是细胞因子受体相关的非受体酪氨酸蛋白激酶, 其在结构上具有高度同源性, 由7个不同结构域组成, 从C端到N端分别为JH1-JH7。

基于家族结构域的功能差异, 结构域又可分为4个不同功能域: ①JH1-激酶结构域, 即ATP活性位点所在结构域, 完成底物磷酸化; ②JH2-假激酶结构域, 与JH1结构相似, 但无催化功能, 参与JH1的催化活性调节; ③SH2-Src同源2结构域, 负责稳定JAK构象; ④FERM同源结构域。具体如下图所示。

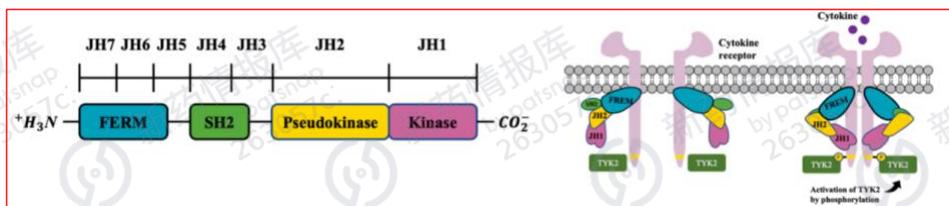


图1-1 TYK2结构域&活化状态模型

(图片来源: International Immunopharmacology 121 (2023) 110434. doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110434)

1.2 TYK2细胞信号通路

TYK2从属于JAK大家族, 其信号通路即经典的JAK-STAT。

JAK-STAT信号通路是细胞因子信号传导的重要途径, 参与人体内细胞增殖、分化、凋亡及免疫调节等过程; 而TYK2是该通路关键的信号转导激酶。

TYK2可与JAK2共同作用于IL-12和IL-23信号通路, 或与JAK1共同作用调节I型IFN的传导。IFN或IL与受体特异性结合后导致受体二聚化, 随后招募JAK蛋白向受体细胞质聚集并磷酸化激活JAK。与此同时活化的JAK磷酸化STAT蛋白, STAT形成二聚体并转运至细胞核内, 与目标基因启动子结合后调节特定基因的表达。

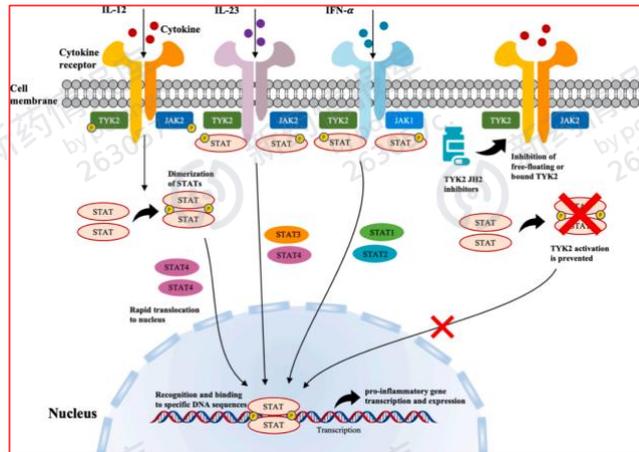


图1-2 TYK2-STAT通路示意图

(图片来源: International Immunopharmacology 121 (2023) 110434. doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110434)

1.3 TYK2相关致病机制

如上所示, TYK2所在的信号通路中, 重点关联IL-12和IL-23介导的途径, 故而重点关联免疫性疾病。全基因组关联研究表明, 失活的TYK2突变体可能对包括多发性硬化症、炎症性肠病、强直性脊柱炎和银屑病在内的多种免疫性疾病具有治疗保护作用。

抑制TYK2信号通路在自免中的应用主要为: ①一些靶向IL-12和IL-23信号通路的生物药品种, 已获批用于治疗银屑病、关节炎和克罗恩病; ②且这些生物制品的临床研究还在转向红斑狼疮; 故, TYK2是自身免疫性疾病领域的重要靶点, 选择性TYK2抑制剂将极有可能获得更加安全有效的临床疗效。

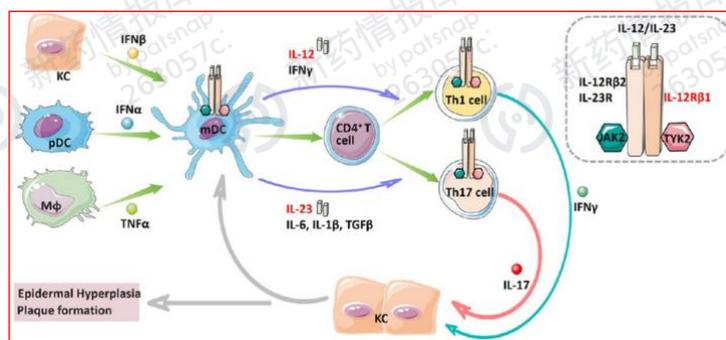


图1-3 举例-银屑病发病机制中TYK2介导的信号通路示意图

(图片来源: Journal of Medicinal Chemistry. doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c01800)

第二章 TYK2抑制剂研发管线

2.1 TYK2抑制剂全球研发概况

通过查询智慧芽新药情报库，搜索靶点TYK2，并进一步过滤多靶点药物，可获得38条药物信息。研发进程方面：获批上市品种1款、临床III期品种1款，处于临床I期~II期16款；总体研发梯度较合理，处于靶点研发生命周期的产出阶段。

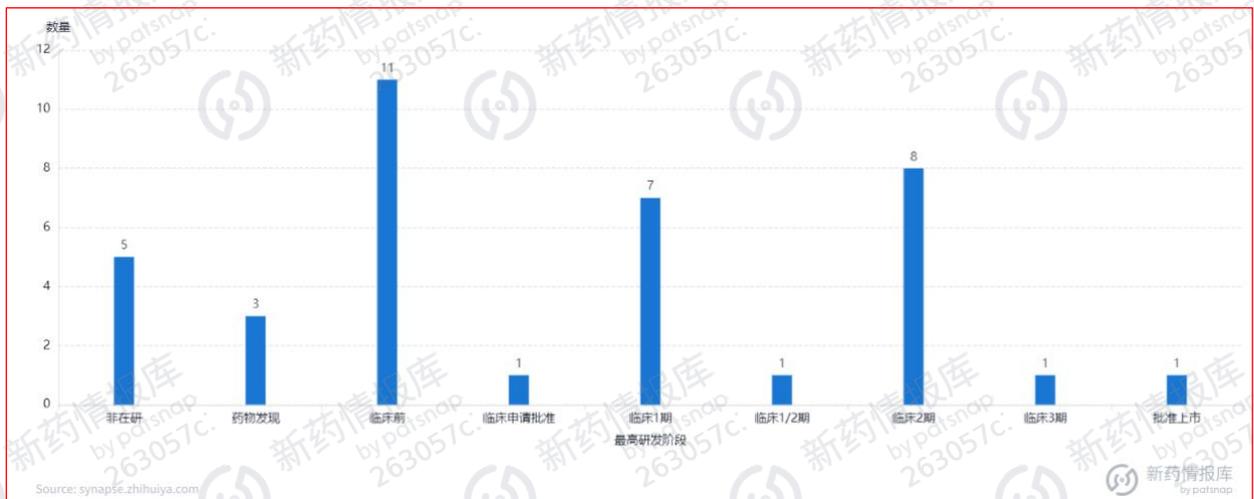


图2-1 TYK2靶点全球药物研发进程

(图片来源: <https://synapse.zhihuiya.com/homepage>)

研发地域分布，排名前5的国家和地区依次为中国、美国、日本、德国、比利时。

研发排名前5的公司机构依次为百时美施贵宝、北京诺诚健华、Alumis、博奥生物集团有限公司、Sudo Biosciences；其中，百时美施贵宝拥有获批上市品种1款、临床II期品种1款、临床I期品种1款。

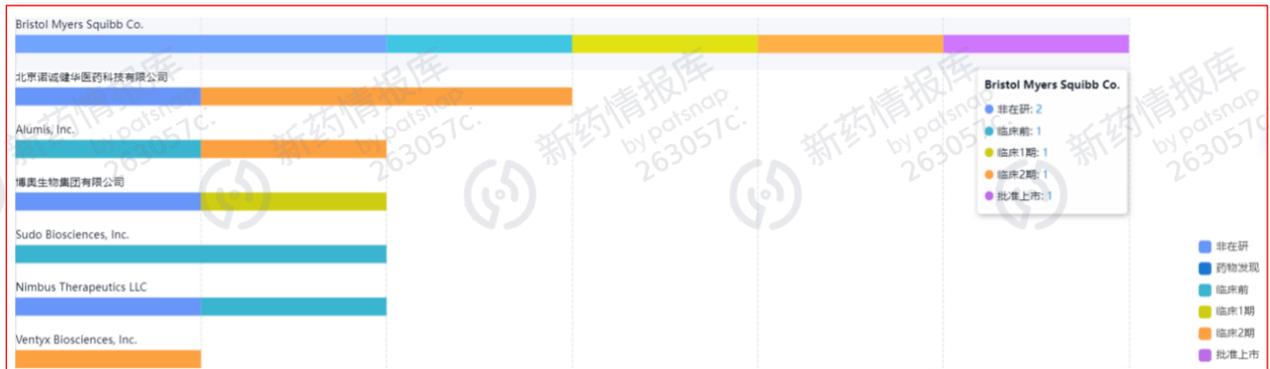


图2-2 TYK2靶点研发排名靠前的公司&机构

(图片来源: <https://synapse.zhihuiya.com/homepage>)

进一步细化梳理药物重点信息: 1) TYK2抑制剂获批上市的品种仅1款, 即BMS公司开发的Deucravacitinib (氬可来昔替尼), 当前已于美国、中国等地区获批; 2) III期临床品种也仅1款, 在研机构为武田, 是经高价收购的潜力产品; 3) 国内已有多款品种进入临床, 如诺诚健华的ICP-332和ICP-488、益方生物的D-2570、安锐生物医药的ARTS-011、百济神州的BGB-23339、深圳微芯生物的CS-32582、广州费米子科技的FZ007-119、祐森健恒生物医药的UA021、浙江文达医药的WD-890、海南康哲美丽科技的CMS-D001、海思科医药的FTP-637等。

表2-1 全球TYK2抑制剂进入临床阶段的品种举例

药物	在研机构	原研机构	最高阶段
氬可来昔替尼	Bristol Myers Squibb Co. 百时美施贵宝 (中国) 投资有限公司	Bristol Myers Squibb Co.	批准上市
Zasocitinib	Takeda Pharmaceutical Co., Ltd.	Nimbus Therapeutics LLC	临床3期
BMS-986322	Bristol Myers Squibb Co. 中美上海施贵宝制药有限公司	Bristol Myers Squibb Co.	临床2期
D-2570	益方生物科技 (上海) 股份有限公司	益方生物科技 (上海) 股份有限公司	临床2期
ESK-001	Alumis, Inc.	Alumis, Inc.	临床2期

GLPG-3667	Galapagos NV	Galapagos NV	临床2期
ICP-332	北京诺诚健华医药科技有限公司 广州诺诚健华医药科技有限公司	北京诺诚健华医药科技有限公司	临床2期
ICP-488	北京诺诚健华医药科技有限公司	北京诺诚健华医药科技有限公司	临床2期
Ropsacitinib	Pfizer Inc.	Pfizer Inc.	临床2期
VTX-958	Ventyx Biosciences, Inc.	Ventyx Biosciences, Inc.	临床2期
BMS-986202	-	Bristol Myers Squibb Co.	临床2期
ARTS-011	安锐生物医药科技(广州)有限公司 Allorion Therapeutics, Inc.	安锐生物医药科技(广州)有限公司	临床1/2期
ABBV-712	AbbVie, Inc.	AbbVie, Inc.	临床1期
BGB-23339	BeiGene Ltd. 百济神州(苏州)医药有限公司	BeiGene Ltd.	临床1期
BMS-986465	Bristol Myers Squibb Co.	Bristol Myers Squibb Co.	临床1期
CS-32582	深圳微芯生物科技股份有限公司 成都微芯药业有限公司	深圳微芯生物科技股份有限公司	临床1期
FZ007-119	广州费米子科技有限责任公司	广州费米子科技有限责任公司	临床1期
UA021	祐森健恒生物医药(上海)有限公司	祐森健恒生物医药(上海)有限公司	临床1期
WD-890	浙江文达医药科技有限公司	浙江文达医药科技有限公司	临床1期
CMS-D001	海南康哲美丽科技有限公司	海南康哲美丽科技有限公司	临床1期

FTP-637	-	海思科医药集团股份 有限公司	临床1期
---------	---	-------------------	------

(数据源于<https://synapse.zhuiyuan.com/homepage>)

2.2 TYK2抑制剂药物解析

如上所述，TYK2抑制剂全球仅1款药物Deucravacitinib（氬可来昔替尼）获批上市，但国内外已有众多临床产品高速在研，在此选取部分品种进行代表性、概括性介绍。

2.2.1 Deucravacitinib

Deucravacitinib（氬可来昔替尼），研发代号BMS-986165，开发公司为百时美施贵宝。

该品种是第1个进入临床研究且进展最快的TYK2抑制剂，2022年9月在美国获批上市，适应症为“成人适合系统治疗或光疗的中度至重度斑块型银屑病”，是该适应证近10年首个获批的口服疗法，也是全球唯一获批的TYK2抑制剂。2023年10月在中国获批上市，适应症同为“适合系统治疗或光疗的成年中重度斑块状银屑病”。



图2-3 Deucravacitinib全球获批情况

(图片源：<https://synapse.zhuiyuan.com/homepage>)

2.2.1.1 药物发现历程

最初的TYK2-JH2结构骨架苗头化合物来自于BMS公司的高通量筛选, 后进一步筛选发现了hit分子(烟酰胺衍生物), 此时的hit已具备了一定的活性和代谢稳定性, 但缺乏激酶选择性, 故下一阶段的结构改造放到了与JH2结构域的结合方面; 1) 首先是对甩出的酰胺键的氨基进行了甲基化封闭, 获得了一定的选择性提升; 2) 后基于此进一步使用氘代、吡嗪芳环替换、环丙甲酰基替换吡啶、甲磺酰基替换氨甲酰基等各个点位的优化, 获得了lead结构; 3) 在lead的基础上将结构改造重点放在了苯磺酰结构, 替换为三氮唑结构, 同时保留具有特点的氘代甲基, 最终获得了候选药物BMS-986165。

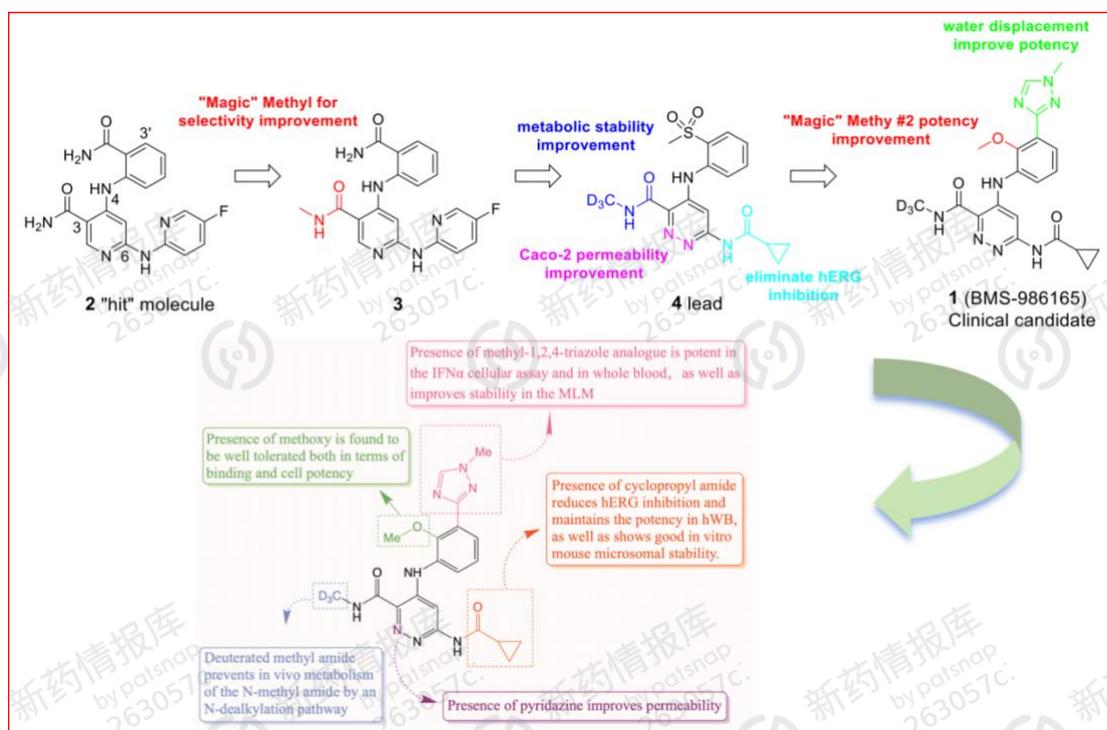


图2-4 Deucravacitinib的药物发现历程简介

(图片来源: doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110434 &

doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b01612)

2.2.1.2 临床数据支撑

据文献披露, Deucravacitinib (BMS-986165) 治疗中度至重度斑块型银屑病患者2项关键III期临床研究为POETYKPSO-1和POETYKPSO-2。

2项III期临床旨在评估Deucravacitinib (6mg, qd) 对比安慰剂和阿普斯特 (30mg, bid) 阳性药对照的疗效, 且POETYKPSO-2还增加了一项24周后的随机停药和再用药试验。

临床试验结果显示, 治疗第16周: 1) 与安慰剂组相比, Deucravacitinib治疗组有显著的更高比例的患者达到PASI 75响应 (58.7%, 53.6% vs 12.7%, 9.4%) 和SPGA 0/1 (53.6%, 50.3% vs 7.2%, 8.6%) ; 2) 与阿普斯特治疗组相比, Deucravacitinib治疗组同样拥有更高比例的患者达到PASI 75响应 (58.7%, 53.6% vs 35.1%, 40.2%) 和SPGA 0/1 打分 (53.6%, 50.3% vs 32.1%, 34.3%) 。在治疗24周后, Deucravacitinib治疗组治疗响应持续增加; 继而分别有82.5%和81.4%的患者在第52周维持了PASI 75应答。

POETYKPSO-3, 是以中国患者为主的亚洲多中心银屑病III期临床, 结果显示, 分别有68.8%和38.2%的患者在第16周达到PASI 75和PASI 90, 优于安慰剂组8.1%和1.4%。持续治疗到第52周时, PASI 75应答率保持稳定, PASI 90应答率则进一步提升至45.5%。安全性和耐受性方面与全球关键III期临床研究POETYKPSO-1和POETYKPSO-2结果一致。

除上述重要临床试验外, 在我国Deucravacitinib (BMS-986165) 同样开展了众多临床试验, 适应症如成人活动性干燥综合征、克罗恩病、溃疡性结肠炎、未接受过bDMARDs治疗或既往接受过TNF α 抑制剂治疗的活动性银屑病关节炎、未接受过生物类缓解病情抗风湿药治疗的活动性银屑病关节炎、狼疮性肾炎、银屑病、斑块状银屑病、以及活动性SLE。

序号	登记号	试验状态	药物名称	适应症	试验通俗题目
1	CTR20200316	主动终止	BMS-986165	狼疮性肾炎	BMS-986165与安慰剂相比，用于治疗狼疮性肾炎患者的疗效和安全性
2	CTR20192321	主动终止	BMS-986165	中度至重度克罗恩病	BMS986165与安慰剂比，治疗中重度克罗恩病患者的安全性和有效性
3	CTR20191405	已完成	BMS-986165	中度至重度斑状银屑病	BMS-986165与安慰剂相比用于治疗斑状银屑病患者的疗效和安全性
4	CTR20190979	已完成	BMS-986165片	中度至重度斑状银屑病	BMS-986165对比安慰剂用于银屑病受试者的疗效和安全性
5	CTR20190663	已完成	BMS-986165 6mg/安慰剂	自身免疫性疾病	BMS-986165中国健康受试者的单剂量和多剂量药代动力学研究
6	CTR20212417	进行中 招募完成	BMS-986165	活动性银屑病关节炎	在未接受过bDMARDs治疗或既往接受过TNF α 抑制剂治疗的活动性银屑病关节炎受试者中评估Deucravacitinib的有效性和安全性3期研究
7	CTR20200187	进行中 招募完成	BMS-986165片	中度至重度斑状银屑病	BMS-986165在银屑病患者中的长期安全性和有效性研究
8	CTR20212237	进行中 招募中	BMS-986165	活动性银屑病关节炎	一项在未接受过生物类缓解病情抗风湿药治疗的活动性银屑病关节炎受试者中评价Deucravacitinib的疗效和安全性的3期研究
9	CTR20233047	进行中 尚未招募	BMS-986165片	本品拟用于治疗成人活动性干燥综合征(SJS)	在成人活动性干燥综合征患者中评价Deucravacitinib有效性和安全性的研究
10	CTR20220454	进行中 尚未招募	BMS-986165	中重度克罗恩病	BMS-986165在克罗恩病或溃疡性结肠炎受试者中的长期安全性和有效性

图2-5 “BMS-986165” 在中国开展的临床试验

(图片来源: <http://www.chinadrugtrials.org.cn/clinicaltrials.searchlist.dhtml>)

2.2.2 Zascotinib

2.2.2.1 药物发现历程

该品种的开发公司为武田制药（研发代码TAK-279），是从早期研发公司Nimbus Therapeutic（研发代码NDI-034858）以高额的价格购买获得的口服、选择性变构TYK2抑制剂。2022年，武田公司根据协议将支付40亿美元的预付款，并在年度净销售额达到40和50亿美元后，分别支付2笔10亿美元的里程碑付款。2023年，JMC期刊发表文章题目为《Discovery of a Potent and Selective Tyrosine Kinase 2 Inhibitor: TAK-279》，详细介绍了该品种的发现过程。起初，研发公司利用报道的与TYK2的JH2结构域结合的化合物的共晶结构，进行了商业库筛选，再对相关属性参数进行限定，先将约650万个市售化合物的范围缩小到约240万个化合物，后进一步进行虚拟评估打分排名，获得了约340个化合物，并测量了它们各自的

TYK2 JH2结构域结合能力，最终确定了3类结构。后在此基础上进行药物化学相关工作，最终发现并开发了Zasocitinib (NDI-034858, TAK-279)。并在后续的研究中发现, Zasocitinib对TYK2的选择性高于Deucravacitinib。

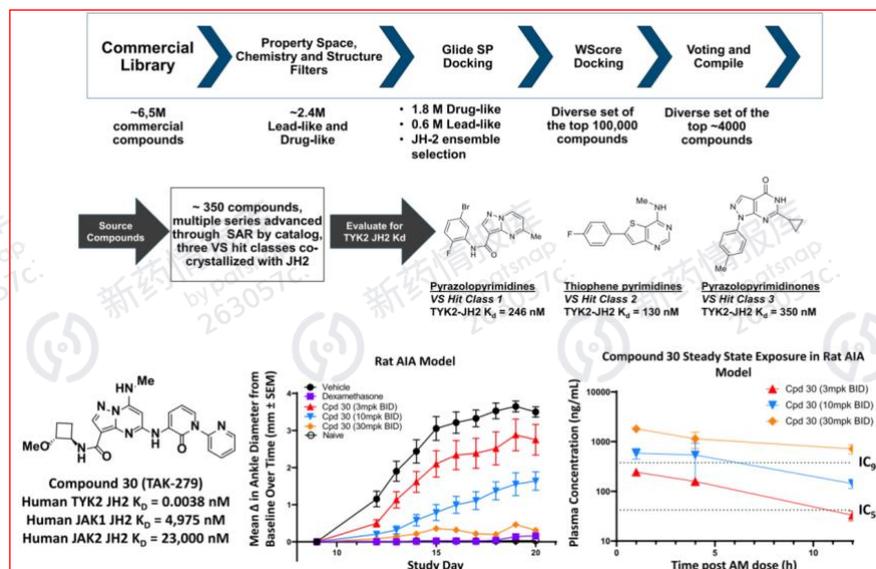


图2-6 商业库&虚拟筛选-候选药物的确认与开发

(图片来源: J. Med. Chem. doi.org/10.1021/acs.jmedchem.3c00600)

2.2.2.2 临床数据支撑

据公开信息报道，一项随机、双盲、安慰剂对照、多剂量2b期试验 (NCT05153148)，旨在评估TAK-279对活动性银屑病关节炎患者的疗效、安全性和耐受性。

9290名患者被随机分配每日一次接受TAK-279的三种剂量 (5mg、15mg和30mg) 或安慰剂，给药12周后持续4周的随访期。结果显示该研究达到了主要终点，即与安慰剂相比，每日一次口服TAK-279治疗银屑病关节炎患者，在第12周时疾病体征和症状改善了近20%。

该品种当前处于临床III期阶段，临床题目分别为 “A Phase 3, Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo- and Active Comparator-Controlled Study With a Randomized Withdrawal and Retreatment Period to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of TAK-279 in Subjects With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis” (NCT06108544)

和 “A Phase 3, Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo- and Active

Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of TAK-279 in Subjects With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis” (NCT06088043)。

Efficacy and Safety Outcomes of TAK-279, a Selective Oral Tyrosine Kinase 2 (TYK2) Inhibitor, from a Randomized, ... 来源: ACR 积极

试验信息 终点指标

分组	分组 1 试验组	分组 2 试验组	分组 3 试验组	分组 4 Placebo Comparator
用药方案	TAK-279 TAK-279 5 mg	TAK-279 15 mg	TAK-279 30 mg	Placebo
ACR20(12 Week), % Primary	35.2	53.3	54.2	29.2
P-Value	分组 2 vs 分组 4 : 0.002			
P-Value	分组 3 vs 分组 4 : 0.002			
ACR50(12 Week), % Secondary	15.5	26.7	26.4	9.7
P-Value	分组 2 vs 分组 4 : 0.005			
P-Value	分组 3 vs 分组 4 : 0.009			

图2-7 NCT05153148部分临床结果

(图片来源: <https://synapse.zhihuiya.com/homepage>)

2.2.3 BMS-986322

该品种的开发公司是百时美施贵宝, 是该公司在这一领域的后继产品, 适应症同样指向包括银屑病在内的自免疾病。2023年4月, 一项针对中重度银屑病患者的II期临床试验开始启动 (NCT05730725), 以评估BMS-986322的临床安全性和有效性; 主要终点为给药2周后受试者PASI 75%的比例, 以及相关安全性指标如TEAEs、SAEs、心电图异常等。

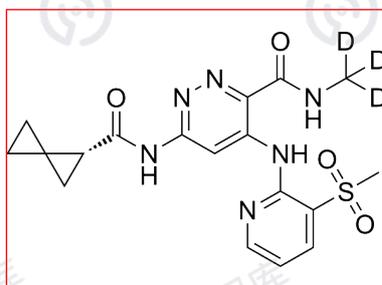


图2-8 BMS-986322的推测结构

(图片来源: <https://www.medchemexpress.cn/lomeducitinib.html?src=bd-product>)

2.2.4 ICP-332

该品种的开发公司为诺诚健华，是一种更为高效、高选择性的新型TYK2 JH1抑制剂，对TYK2具有强效抑制活性。

2023年12月公司官网发布，自主研发的新型酪氨酸激酶2抑制剂ICP-332治疗中重度特应性皮炎（AD）II期临床研究达到主要终点。

在接受治疗4周的患者中，ICP-332展示了卓越的有效性和安全性。ICP-332在80毫克和/或120毫克剂量组达到了多个有效性终点，包括EASI（湿疹面积和严重程度指数）50、EASI 75、EASI 90（EASI评分较基线改善 $\geq 50\%$ ，75%，90%）及研究者整体评估（IGA）0/1（即皮损完全清除或基本清除）等。

在每日一次80毫克和120毫克两个剂量组中，EASI评分较基线的平均百分比变化分别达到78.2%和72.5%，与安慰剂组的16.7%相比，具备显著的统计学差异（ $p < 0.0001$ ）。这两个剂量组EASI 75（疾病至少改善75%）评分较基线的百分比变化分别达到64%和64%，而安慰剂组仅为8%（ $p < 0.0001$ ）。2024年2月，ICP-332治疗中重度特应性皮炎（AD）II期研究结果入选2024年美国皮肤病学会年会（2024 AAD Annual Meeting）重磅口头报告（late-breaking oral presentation）。

研究	分期	人群特征	评价人数	分组	结果	评价	发表日期
Corporate Publications	临床2期	特应性皮炎	-	ICP-332 80mg	EASI = 78.2 % 达到	积极	2023-12-17
				ICP-332 120mg	EASI = 72.5 % 达到		
NCT05399030 (NEWS)	临床1期	-	8	ICP-332	AE = 安全且具有良好耐受性	积极	2022-08-21
				Placebo			

图2-9 ICP-332临床II期试验结果

(图片来源: <https://synapse.zhihuiya.com/homepage>)

2.2.5 ICP-488

该品种的开发公司为诺诚健华, 是一种强效的高选择性TYK2 JH2变构抑制剂。2024年1月公司官网发布, 自主研发的TYK2 JH2变构抑制剂ICP-488 II期临床试验在中国完成首例银屑病患者给药。ICP-488是一种口服的高选择性TYK2变构抑制剂, 选择性结合JH2假激酶结构域, 对JAK1-3无抑制活性, 将开发用于治疗自身免疫性疾病, 如银屑病、银屑病关节炎、系统性红斑狼疮 (SLE)、狼疮性肾炎 (LN)、炎症性肠病 (IBD) 等。ICP-488通过特异性结合TYK2 JH2结构域, 阻断IL-23、IL-12和I型干扰素等炎性细胞因子的信号转导, 从而抑制自身免疫性疾病和炎症性疾病的病理过程。

在临床I期研究中, ICP-488显示了良好的安全性及耐受性, 与其他JAK家族抑制剂相比, TYK2抑制剂在安全性方面展示了优势, 这表明ICP-488在自身免疫性疾病领域的多个适应症中开发具有巨大潜力。

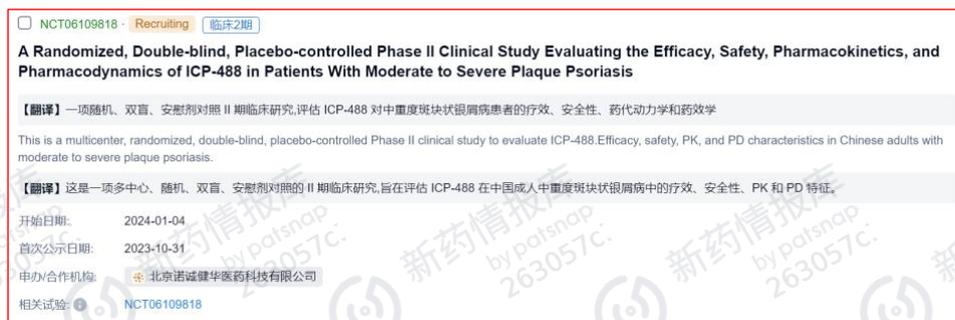


图2-10 ICP-488临床II期试验信息

(图片来源: <https://synapse.zhihuiya.com/homepage>)

2.2.6 WD-890

该品种的开发公司为浙江文达医药科技有限公司, 据公司官网对该产品的介绍, WD-890在

改构策略上和BMS相近，且临床前研究也取得类似结果。另，该产品的部分信息已通过文章的形式对外进行公开，发表于期刊《Biomedicine & Pharmacotherapy》，题目为《Discovery of WD-890: A novel allosteric TYK2 inhibitor for the treatment of multiple autoimmune diseases》，通过文献信息可知，该品种的结构获得主要是基于BMS的上市药物Deucravacitinib和BMS公司的临床产品BMS-986322的结构拼接。



图2-11 BMS公司产品结构及WD-890文献结构

(图片来源: <https://www.medchemexpress.cn/> & doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115611)

第三章 TYK2全球专利分析

3.1 TYK2全球专利分布特点

搜索智慧芽新药情报库-专利检索板块，靶点选择“TYK2”，检索后共得到3023组专利申请信息（2024.03），在左栏“相关靶点”进一步筛选“TYK2”后，得到2209组专利申请信息。现基于这些信息对全球TYK2相关专利的申请/授权趋势、国家/地区、申请人分布进行统计分析。

3.1.1 专利申请/授权特点

2006年之前，全球对于TYK2（抑制剂）的专利申请件数相对较少，平均 < 20件/年；2006年之后，申请数量骤增，尤其是2013年，专利申请数量已经有121件；再之后，2019年-2022年，4年间的平均申请数量 > 240件/年；2023年申请专利数量，由于时间的原因，数据还不能真实体现，故不在此统计分析。

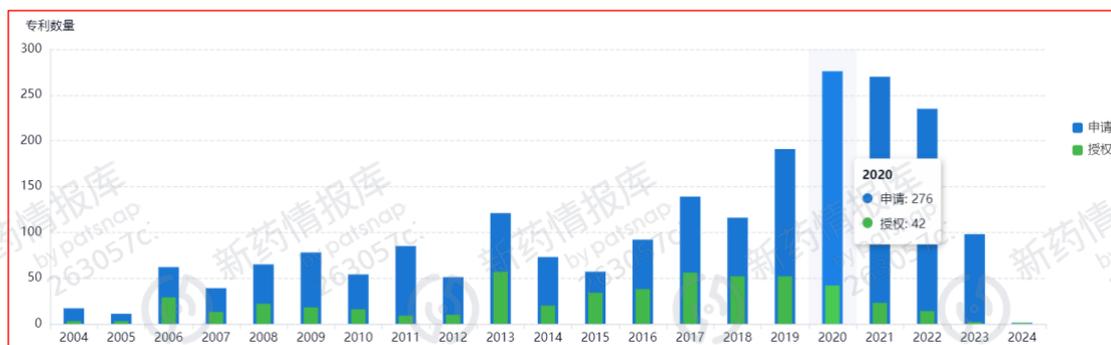


图3-1 TYK2-近20年专利申请/授权趋势

(图片来源: <https://synapse.zhihuiya.com/patent-finder>)

3.1.2 申请人特点

美国地区，百时美施贵宝公司申请的专利数量最多，高达233件，遥遥领先，后依次为因

赛特公司、默克、辉瑞、吉利德、Ventyx Biosciences、Alumis、AbbVie等。

中国地区，诺诚健华申请数量靠前，总计27件，后依次为特科罗生物、翰森制药、中国生物制药、华润医药、联邦制药等等。具体见下图。

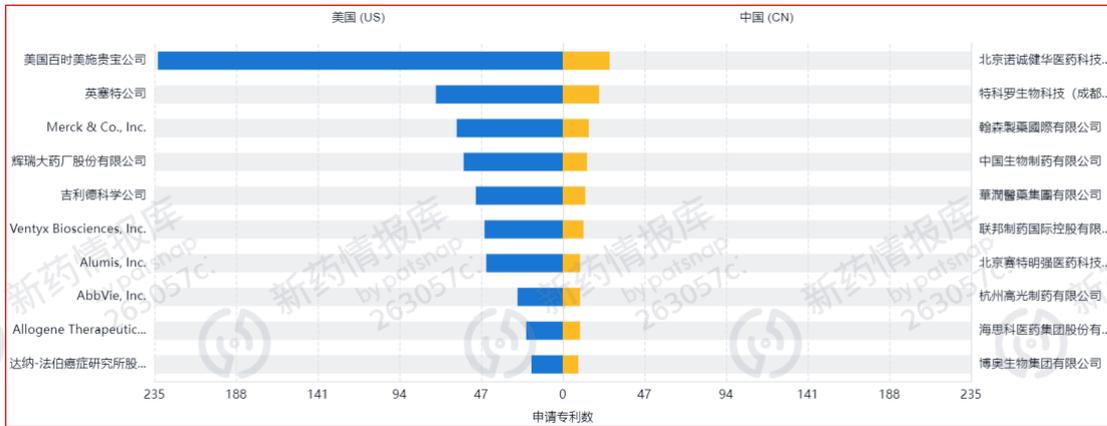


图3-2 TYK2-专利申请人分布情况

(图片来源: <https://synapse.zhuiyuan.com/patent-finder>)

3.2 TYK2核心专利分析

智慧芽新药情报库采用算法识别+专家二次审核的确认机制对前述过程筛选的TYK2相关专利进行标引，以确定核心专利。

具体方法为：基于专利文本（结构/序列/药物名称等）、药物研发信息（研发阶段、适应症等）和官方信息源（FDA、CDE、WHO等），利用算法挖掘专利-药物关系和专利保护范围，识别专利保护药物；经药学家二次审核专利-保护药物关系。经人工确认，共得到112组核心专利。具体如下图所示。



图3-3 人工确认的专利数据情况

(图片来源: <https://synapse.zhihuiya.com/patent-finder>)

再以百时美施贵宝公司为例,共获得25组申请(30条专利结果),首件TYK2相关专利的申请时间为2013年,且共有4件,其中3件已授权;且通过过滤项“专利保护药物”可知,专利申请对应的药物为氘可来昔替尼和BMS-986202,分别为BMS公司的上市药物和临床开发品种。进一步将范围限定在2013年的申请文件,其中的中国专利申请号为CN104884454A,已授权,预估到期日为2033-11-07,同时对应BMS公司TYK2抑制剂的专利悬崖时间点之一。

另,如果需要更广泛的对专利进行识别,可不勾选“只看人工确认的专利”,再配合相关选项如“专利保护药物”、“专利技术类型”、“受理局”、“法律状态”、“相关药物”、“相关靶点”等,可进行更为详细、更具目的性的专利关联。

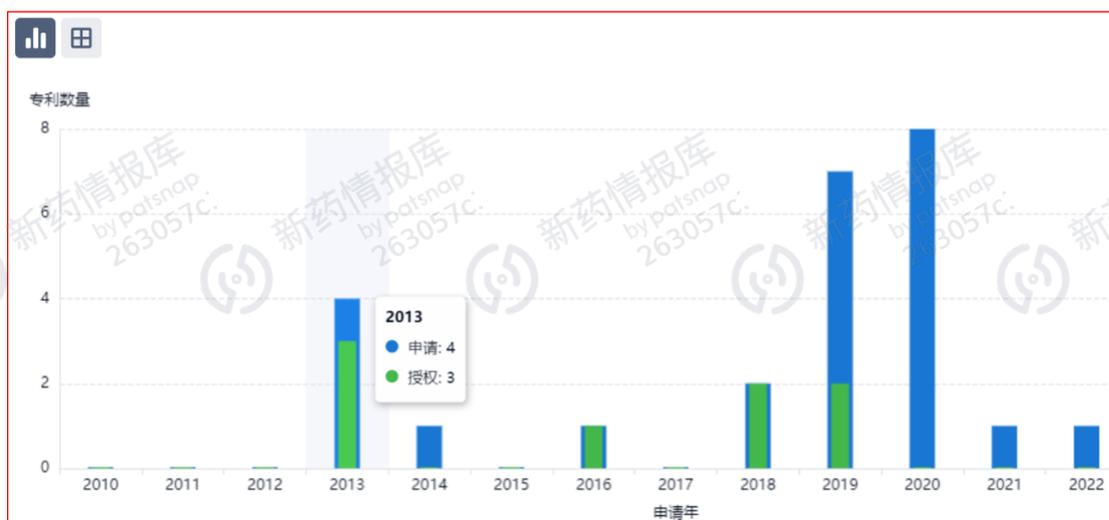


图3-4 人工确认的专利群中BMS公司的专利申请分布

(图片来源: <https://synapse.zhihuiya.com/patent-finder>)

基于上述专利检索分析方法,及第二章节相关药物持有人、药物品种等信息,选取具代表性的公司的部分专利进行举例分析。

3.2.1 百时美施贵宝

3.2.1.1 CN104884454

专利名称为“用作IL-12、IL-23和/或IFN α 应答调节剂的酰胺取代的杂环化合物”，申请日为2013-11-07，公开时间为2015-09-02，授权公告日为2017-11-28，预估到期日为2033-11-07。

授权专利权利要求共计16条，权1为马库士通式结构清晰的酰胺含N杂环类结构，权13对近81个重点片断进行了具体的结构保护，权16进一步对结构限定且具体为1个结构，即上市药物氘可来昔替尼。

CN104884454A · 预估到期日: 2033-11-07
用作IL-12、IL-23和/或IFN α 应答调节剂的酰胺取代的杂环化合物
 人工标引 授权
 本发明提供具有下式的化合物: 或其立体异构体或可药用盐, 其中R¹、R²、R³、R⁴和R⁵如本文所定义, 其可通过作用于Tyk-2以引起信号转导抑制, 而用于调节IL-12、IL-23和/或IFN α 。
 申请日: 2013-11-07 公开(公告)日: 2015-09-02
 [标]当前申请(专利权)人: Bristol Myers Squibb Co.
 [标]原始申请(专利权)人: Bristol Myers Squibb Co.
 简单同族国家/地区: 美国(11) 中国(2) 欧洲专利局(6) [+44]
 专利保护药物: 氘可来昔替尼
 专利分类: 化合物 组合物 衍生物 [+1]
 信息源: CDE

图3-5 智慧芽新药情报库-专利检索-CN104884454A

(图片来源: <https://synapse.zhihuiya.com/patent-finder>)

说明书方面, 1) 发明领域和发明背景对疾病特点、作用机制等内容介绍的相对较丰富; 2) 马库什结构主要聚焦到2类, 即哒嗪类母核和含3个N原子的六元芳环; 3) 生物学测试依次进行了探针置换测试(公开近37个化合物的活性数据)、kit225 T细胞测试(公开了近206个实施例的活性数据); 4) 制备方法在公开普适方法的基础上对目标结构进行了详细的制备方法公开。

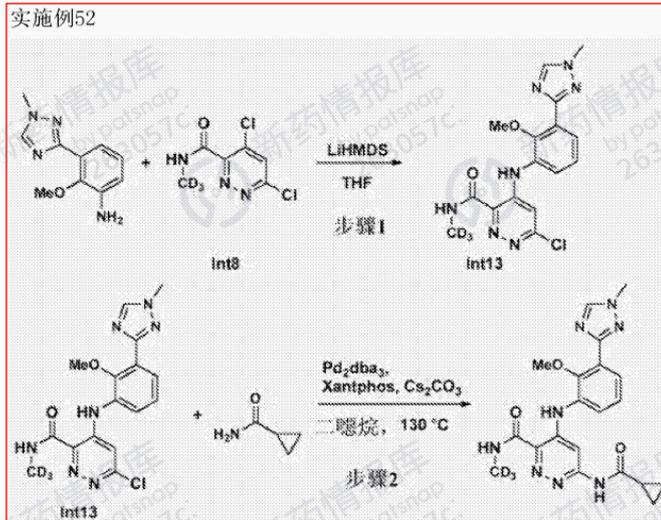


图3-6 实施例52的制备方法

(图片来源：专利CN104884454文本内容)

3.2.1.2 CN106660960

专利名称为“用作IL-12、IL-23和/或IFN α 响应的调节剂的烷基-酰胺-取代的吡啶化合物”，申请日为2014-01-16，公开时间为2017-05-10，授权公告日为2019-11-08，预估到期日为2034-01-16。

授权专利权利要求共计10条，权1为马库士结构清晰的酰胺吡啶类结构，权10重点保护了19个结构，其中包括后来开发的临床产品BMS-986202，但不能从权利要求中直接进行推测。



图3-7 专利CN106660960重要时间点分布

(图片来源：智慧芽专利数据库<https://analytics.zhuiyuan.com/search/input/simple>)

说明书方面, 1) 技术领域和背景技术同样延续了相似的早期专利文本内容; 2) 发明内容首先对酰胺吡啶类结构进行了公开, 结构扩展过程中对氘可来昔替尼的片断使用进行了借鉴, 尤其是含N的五元环唑类结构; 3) 有趣的是, 在公开了大量的实施例后, 最后一个实施例46与之前的支链五元环结构大不相同; 4) 生物学测定, 使用的方法同样为探针置换测试、kit225 T细胞测试, 对说明书中46个化合物的活性进行了测试。

实施例	探针置换数据 (EC ₅₀ , μM)	IL-23 Kit225 报道蛋白, LE (IC ₅₀ , μM)	IFNα Kit225 报道蛋白, LE (IC ₅₀ , μM)
33	5.34E-03	0.11	0.09
34	6.42E-03	0.02	8.73E-03
35	0.04	0.06	0.28
36	4.20E-03	0.10	0.04
37	3.52E-03	0.12	0.07
38	0.16	1.52	1.66
39	0.02	0.08	0.16
40	3.86E-03	0.17	0.16
41	2.74E-03	0.19	0.09
42	7.19E-03	0.05	0.02
43	2.54E-03	0.06	0.02
44	1.52E-03	2.29E-03	1.17E-03
45	5.56E-03	0.01	
46	4.59E-03	0.022	0.013

图3-8 实施例46及部分化合物活性数据

(图片来源: 专利CN106660960文本内容)

3.2.1.3 CN111315737

该专利名称为“砷吡啶烷基酰胺取代的杂芳基化合物”, 申请日为2018-11-19, 公开时间为2020-06-19, 实审中。另, 其PCT专利号为WO2019103952A1, 申请日为2018-11-19, 公开时间为2019-05-31。

CN111315737专利申请文本权利要求共计15条, 权1的马库士结构确认为吡嗪-酰胺类结构, 取代基甲磺酰结构被重点突出, 权11对近53个结构进行了公开保护, 权12将范围缩小至12个结构, 权14将适应症范围限定为炎症和自免。

The screenshot displays the Zhihuiyuan patent search results for patent CN111315737A. The interface includes a search bar with the keyword '过滤关键词' and a filter sidebar on the left. The sidebar shows filters for '只看人工确认的专利', 'AND 相关靶点' (TYK2), 'AND (标当前申请(专利权人)' (美国百时美施贵宝公司), and 'AND 专利保护药物' (BMS-986322). The main results area shows a list of 2 patent entries, with the first entry being WO2019103952A1. The entry details include the title 'Sulfone pyridine alkyl amide-substituted heteroaryl compounds', a translation of the title, a PCT entry date, a summary in English and Chinese, and the applicant 'Bristol Myers Squibb Co.'.

图3-9 智慧芽新药情报库-专利检索-CN111315737A (同族)

(图片来源: <https://synapse.zhihuiya.com/patent-finder>)

说明书方面, 1) 技术领域和现有技术在一定程度上延续了早期的专利文本内容; 2) 具体实施内容重点公开了哒嗪酰胺结构, 以及甲磺酰结构的取代基特征; 3) 实施例的公开信息较多, 但此时已呈现了痕迹明显的拼合特点; 4) 实施例253公开了重点保护结构, 推断为临床在研结构BMS-986322; 5) 生物学分析, 使用的方法为人类全血中IFN α 诱导的STAT磷酸化抑制数据, nM级别的化合物数量相对较多。

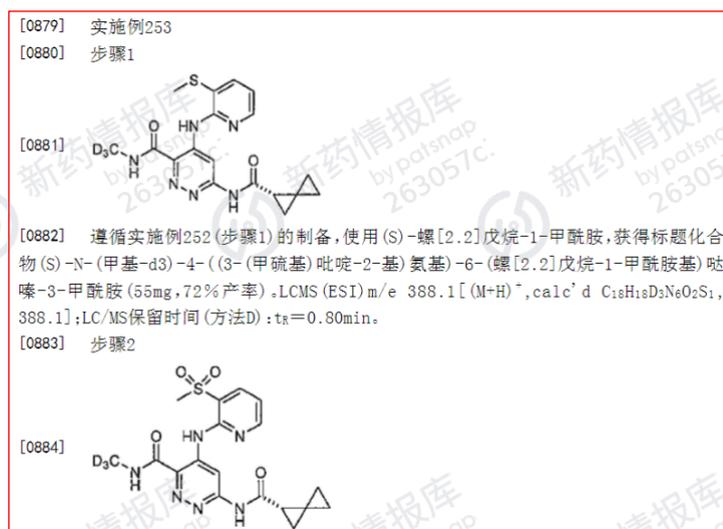


图3-10 实施例253的制备方法

(图片来源: 专利CN111315737文本内容)

3.2.2 Nimbus Therapeutic

3.2.2.1 CN111194317

该专利名称为“TYK2抑制剂与其用途”，申请日为2018-07-26，公开时间为2020-05-22，法律状态为实质审查和权利转移。

CN110818641专利申请文本，权利要求书4页，说明书1062页，公开信息量巨大。权利要求共计30项，权1的马库士结构为母核含3个N原子的五元环并六元环结构，权2-权6继续分层次对结构进行保护，至此仍未分解出具体的化合物结构。



图3-11 专利CN111194317A重要时间点分布

(图片来源: 智慧芽专利数据库)

说明书方面, 1) 技术领域和背景技术介绍的相对不多; 2) 具体实施先对TYK2假激酶结构的作用特点进行少许的介绍; 3) 公开的结构信息中, 母核非常确定为含3个N结构的五并六元环结构, 并以此基础进行结构描述, 公开信息极多, 非常清晰的公开了1415个具体结构; 4) 后, 进行了上述实施例的TYK2 JH2结构域结合分析、TYK2及JAK2放射性激酶分析、人类PBMC中IL-12诱导的pSTAT4、人类PBMC中GM-CSF诱导的pSTAT5、离体小鼠IL-12诱导的IFN γ 研究、T-ALL细胞增殖分析等。

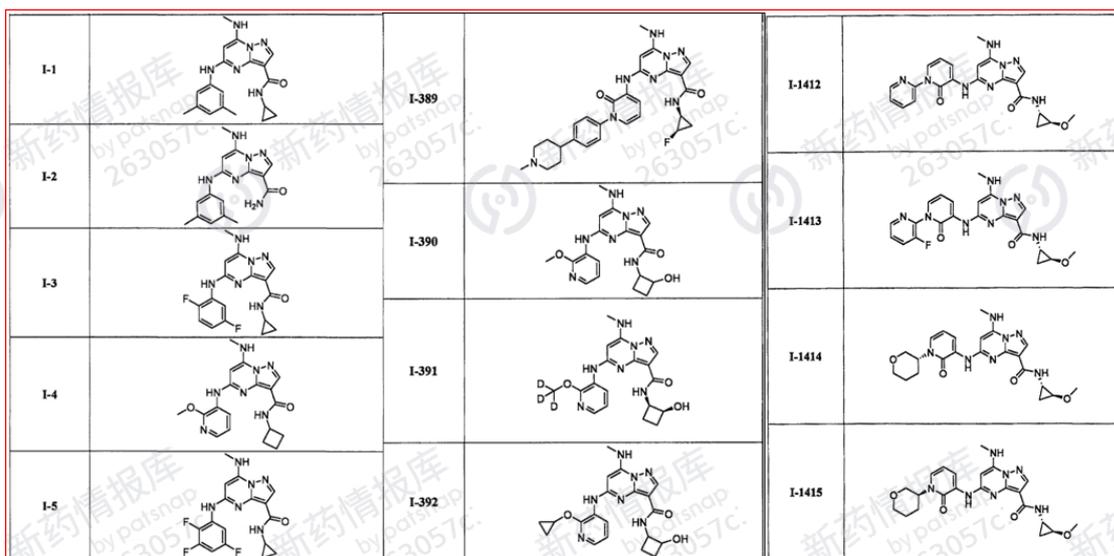


图3-12 专利CN111194317A部分具体的化合物结构

(图片来源: 专利CN111194317A文本内容)

3.2.3 诺诚健华

3.2.3.1 CN110818641

该专利名称为“哒嗪-3-甲酰胺类化合物、其制备方法及其在医药学上的应用”，申请日为2018-08-07，公开时间为2022-02-21，授权日为2022-10-14。

CN110818641专利授权文本权利要求共计6条，权1的马库士结构确认为“酰胺-哒嗪联苯”结构，权3限定了2类结构方向（此时已确认主结构特征），权4公开保护了近120个具体的化合物结构。

□ CN110818641B 预估到期日: 2038-08-07

哒嗪-3-甲酰胺类化合物、其制备方法及其在医药学上的应用

授权

本发明涉及适用于抑制或调控Janus激酶(JAK), 尤其是酪氨酸激酶2(TYK2)的哒嗪-3-甲酰胺类化合物及其可药用的盐、含有所述化合物或其可药用的盐的药物组合物、特别是自身免疫性疾病、炎症疾病和癌症的方法以及所述化合物或其可药用的盐。

申请日: 2018-08-07 公开(公告)日: 2022-10-14

[标]当前申请(专利权)人: 北京诺诚健华医药科技有限公司

[标]原申请(专利权)人: 北京诺诚健华医药科技有限公司

简单同族国家/地区: 中国(2)

专利分类: 化合物 衍生物

(I)

图3-13 智慧芽新药情报库-专利检索-CN110818641B

(图片来源: <https://synapse.zhuihuoya.com/patent-finder>)

说明书方面，1) 发明内容首先在权1结构的基础上又进行了范围更广的结构描述，针对的位点仍然是哒嗪母核；2) 后，结构方面逐渐归属为“氨甲酰基-哒嗪-联苯”结构，另一支链扩展为六元环和五元环两类结构，由此扩展了127个具体的化合物结构；3) 通过大量的实施例公开了上述结构的制备方法；4) 生物学活性对JAK1/2/3和TYK2均进行了体外酶活性测试，后对部分化合物进行了细胞活性测试；至此仍不能推断出准确的重点结构。

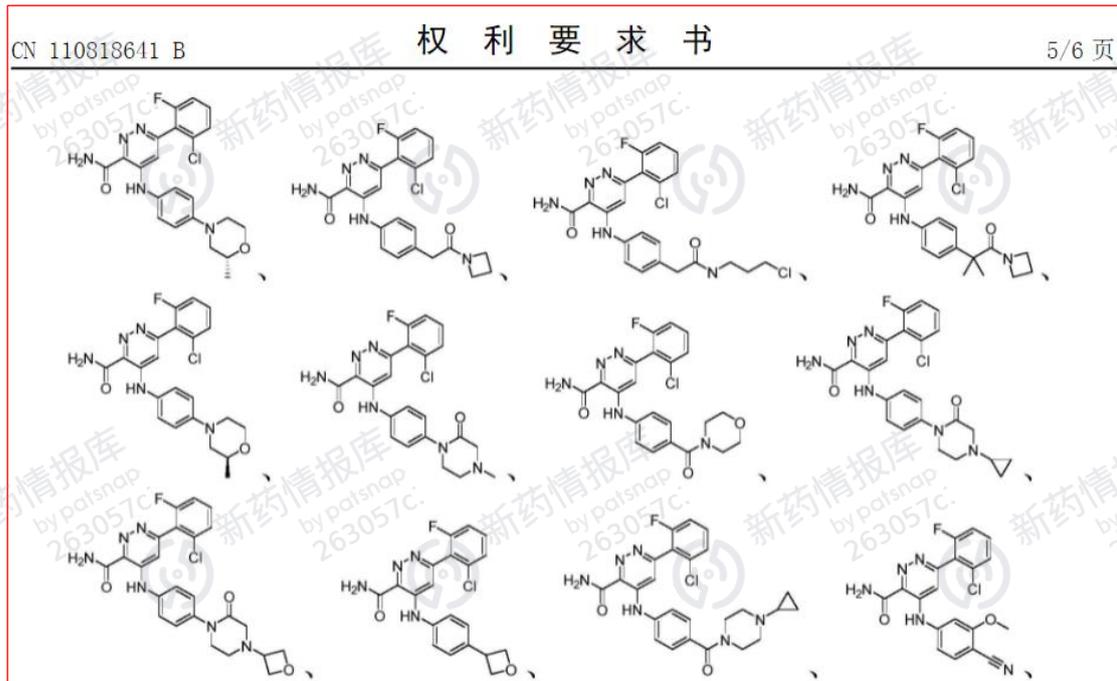


图3-14 专利CN110818641部分结构举例

(图片来源：CN110818641B专利文本)

3.2.3.2 CN114096532

该专利名称为“抑制酪氨酸激酶2活性的杂环化合物”，申请日为2020-06-24，公开时间为2022-02-25，授权日为2023-12-01。

CN114096532B专利授权文本权利要求共计11条，权1的马库士结构确认为“嘧啶联桥环”结构，权5公开保护了近73个结构具体的化合物，权6进一步缩小范围进行范围过度，权7保护的结构数量已经只有5个，权11最终落到2个结构。

□ CN114096532B 预估到期日: 2040-06-24

抑制酪氨酸激酶2活性的杂环化合物

授权

通式(I)所示的杂环化合物适于抑制或调控Janus激酶(JAK)的活性,尤其是酪氨酸激酶2;自身免疫性疾病、炎症疾病和癌症。

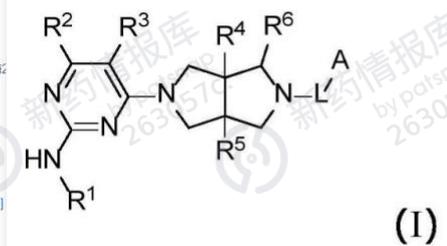
申请日: 2020-06-24 公开(公告)日: 2023-12-01

(标)当前申请(专利权)人: 广州诺诚健华医药科技有限公司

(标)原始申请(专利权)人: 广州诺诚健华医药科技有限公司

简单同族国家/地区: 美国(1) 中国(3) 欧洲专利局(2) [+13]

专利分类: 化合物 组合物 衍生物 [+1]



(I)

图3-15 智慧芽新药情报库-专利检索-CN114096532B

(图片来源: <https://synapse.zhihuiya.com/patent-finder>)

说明书方面, 1) 较直接的公开了近100个要保护的具体结构; 2) 紧随其后, 通过大量的实施例对制备方法进行了公开; 3) 活性测试, 主要对JAK2和TYK2进行了体外酶活性测试, 部分化合物对TYK2的IC₅₀值近于10-100nM; 同时, 还进行了NK92细胞的抑制活性测试。

11. 具有下式的化合物, 或其可药用的盐, 稳定同位素衍生物, 立体异构体:



图3-16 专利CN114096532B权11内容

(图片来源: CN114096532B专利文本)

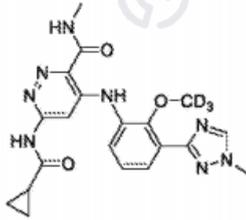
3.2.3.3 CN114650990

该专利名称为“抑制TYK2活性的杂环类化合物”, 申请日为2021-03-09, 公开时间为2022-06-21, 授权日为2023-02-03。

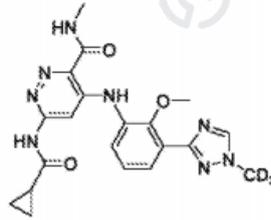
CN114650990B专利授权文本权利要求共计5条, 权1明确保护结构类似于氘可来昔替尼的4个结构(不同位点的氘代), 权2-5分别要求保护上述4个化合物及其盐。

摘要为“本发明涉及化合物1-8及其药学上可接受的盐或前药。化合物1-8是TYK2的JH2选择性结合物, 对TYK2的生理功能有明显的抑制作用, 具有良好的体内药动学性质。化合物1-5和7的甲基被若干氘取代以改善其药代动力学(PK)性质”。

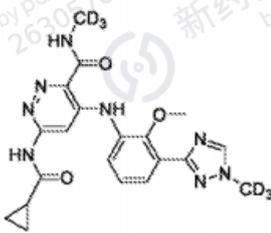
1. 一种化合物, 为化合物3, 或化合物2, 或化合物1, 或化合物4, 或其药学上可接受的盐,



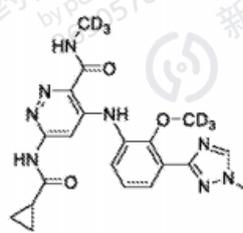
化合物 3



化合物 2



化合物 1



化合物 4。

图3-17 专利CN114650990B权利要求1保护的4个化合物

(图片来源: CN114650990B专利文本)

说明书方面: 1) 首先公开了氘可来昔替尼进一步氘代和氟代的8个具体结构的化合物, 即对不同的甲基位点进行氘代、以及对不同的环丙基位置进行氟代; 2) 后对组合物、合成方法的实施例进行了数据公开; 3) 实施例9-11即开始对化合物进行JAK2、TYK2激酶结构域, TYK2伪激酶结构域的酶活性测试; 实施例12进行了NK92细胞中IL-12诱导的IFN- γ 分泌量抑制的测定; 4) 后续实施例相继进行了大鼠体内药代动力学测定、抗CD40抗体诱导的结肠炎动物模型的体内药效评估。

分组	天数	体重的相对变化 (%) *									脾脏重量 (g)
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	
溶媒组	平均值	0.0	-3.1	-10.8	-13.0	-5.2	-0.3	-4.4	-4.7	-3.7	0.153
	SEM	0.0	0.8	1.1	0.9	1.4	0.9	1.4	1.2	1.1	0.011
BMS-986165 5 mg/kg	平均值	0.0	-0.8	-3.8	0.0	1.6	1.9	0.7	-0.2	-3.1	0.036
	SEM	0.0	2.8	3.0	3.2	3.3	3.0	2.7	2.8	1.9	0.003
化合物 3 1.5 mg/kg	平均值	0.0	-0.9	-4.8	-1.3	1.5	1.5	-0.2	0.0	-3.7	0.060
	SEM	0.0	0.3	0.5	0.9	1.3	1.6	2.0	2.3	1.3	0.006
化合物 3 5 mg/kg	平均值	0.0	-1.8	-4.8	-0.8	0.7	1.3	0.3	-0.6	-4.7	0.037
	SEM	0.0	0.5	0.6	0.9	1.1	1.2	1.3	1.8	2.2	0.002
化合物 3 15 mg/kg	平均值	0.0	0.5	-0.1	0.9	0.9	1.1	0.5	0.6	-1.4	0.025
	SEM	0.0	0.6	1.0	1.1	1.4	1.3	1.2	1.6	1.3	0.002

图3-18 重点化合物在防止体重降低和脾脏肿大方面的特点

(图片来源: CN114650990B专利文本)

3.2.4 Alumis

3.2.4.1 CN113811534

该专利名称为“TYK2抑制剂和其用途”，优先权日为2019-03-11，申请日为2020-03-10，公开时间为2021-12-17。

摘要为“本文描述了适用于治疗TYK2介导的病症的化合物。在一些实施例中，所述TYK2介导的病症为自身免疫病症、发炎性病症、增生性病症、内分泌病症、神经病症或与移植相关的病症”。

CN113811534A专利申请文本权利要求共计39项，权1要求保护的马库士通式为含N原子五并六元环的大环结构，权34对结构确切的化合物进行了保护要求，共计近59个。

□ CN113811534A

TYK2抑制剂和其用途

实质审查

本文描述了适用于治疗TYK2介导的病症的化合物。在一些实施例中，病症、神经病症或与移植相关的病症。

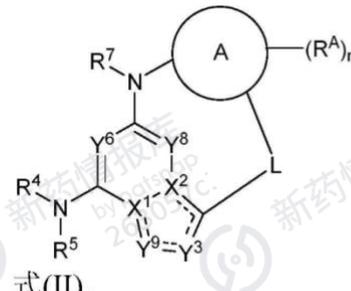
申请日: 2020-03-10 公开(公告)日: 2021-12-17

[标]当前申请(专利权)人: Alumis, Inc.

[标]原始申请(专利权)人: 埃斯克疗法股份有限公司

简单同族国家/地区: 美国(1) 中国(1) 欧洲

专利分类: 化合物 组合物 衍生物 [+1]



式(II),

图3-19 智慧芽新药情报库-专利检索-CN113811534A

(图片来源: <https://synapse.zhihuiya.com/patent-finder>)

说明书方面, 1) 发明领域、发明背景篇幅不多; 2) 发明内容明确大环结构, 同时对并环中的含N位置 and 数量进行调整; 3) 公开结构明确的化合物62个; 4) 活性测试依次使用了TYK2 JH2域结合分析 (公开7个化合物的数据)、人类PBMC中的IL-12诱导的pSTAT4 (JAK2/TYK2活性测试、公开4个化合物的数据)、人类PBMC中的INF α 诱导的pSTAT3或pSTAT5 (对照阳性药, 公开62个化合物的数据)、JAK1 JH2和JAK2 JH1域结合分析 (化合物10)、人类PBMC中的GM-CSF诱导的pSTAT5和IL-2诱导的pSTAT5 (化合物10/19/24)、药物动力学研究 (化合物7/15) 等。

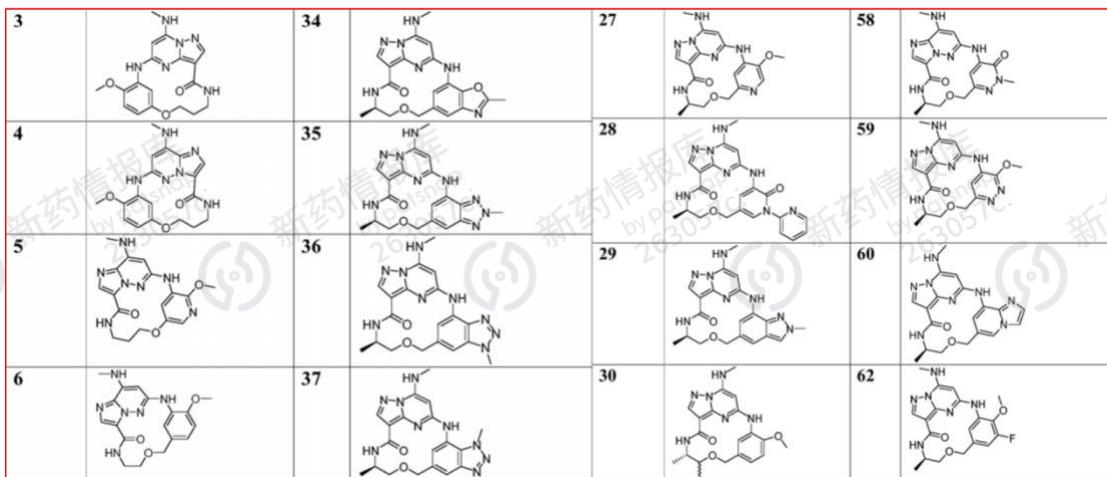


图3-20 专利CN113811534A说明书部分结构举例

(图片来源: CN113811534A专利文本)

3.2.5 浙江文达医药

3.2.5.1 CN115724830

该专利名称为“作为TYK2/JAK1假激酶结构域(JH2)抑制剂的化合物及合成和使用方法”, 申请日为2021-08-31, 公开时间为2023-03-03。

CN115724830A专利申请文本权利要求共计10项, 权1的马库士通式保留了较多的基于

BMS公司专利的分子结构特点，权2-权4逐层分解确认结构，权5要求保护化合物共计13个。

图3-21 智慧芽新药情报库-专利检索-CN115724830A

(图片来源: <https://synapse.zhihuiyua.com/patent-finder>)

说明书方面, 1) 公开了要保护的结构母核特征, 及确切的目标化合物结构; 2) 继而对制备方法进行公开; 3) 测试实施例, 依次进行了FACS检测化合物对CD3+细胞中pSTAT5表达的抑制作用、JAK家族选择性比较。

化合物编号	TYK2 (JH1) (nM)	TYK2 (JH2) (nM)	JAK1 (JH1) (nM)	JAK1 (JH2) (nM)	JAK2 (JH1) (nM)	JAK3 (JH1) (nM)
1S	>9950	0.13	>9950	0.7	>9950	8671
1R	>9950	0.1	1411.9	0.9	>9950	>9950
2S	>9950	0.13	1472.9	0.67	2188	5402.2
2R	>9950	0.2	698	1.7	>9950	3682
4S	>9950	0.12	>9950	1.66	>9950	>9950
4R	>9950	0.1	5372	3	>9950	>9950

图3-22 专利CN115724830A说明书活性数据

(图片来源: CN115724830A专利文本)

3.2.5.2 CN115141149

该专利名称为“作为TYK2假激酶结构域抑制剂的杂环化合物及合成方法和用途”, 申请日为2022-03-28, 公开时间为2022-10-04。权利要求书3页, 说明书19页。

CN115141149A专利申请文本权利要求共计10项, 权1的马库士通式仍保留了较多的基于BMS公司专利的分子特点, 后续权利要求明确指出结构方面主要是甲磺酰基结构的甲基变为环丙基。

□ CN115141149A

作为TYK2假激酶结构域抑制剂的杂环化合物及合成方

实质审查

本发明提供了作为TYK2假激酶(Pseudokinase, JH2)结构域抑制剂的杂环化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 各基团如本文中定义。本发明的杂

申请日: 2022-03-28 公开(公告)日: 2022-10-04

[标]当前申请(专利权)人: 浙江文达医药科技有限公司

[标]原始申请(专利权)人: 浙江文达医药科技有限公司

简单同族国家/地区: 中国(2) 世界知识产权组织

专利分类: 化合物 组合物 衍生物 [+1]

总结

基于作用机制和临床适应症，TYK2靶点的药物开发势必形成自免领域的一个区域热度，其市场前景的广阔性是可以预见的。

TYK2抑制剂的开发，主要集中于小分子化药，由此也导致了更为广泛的传统创新药研发企业及机构的快速跟进，从而形成了内外环境均较强的竞争特点。

国外一些知名药企如BMS、TAKEDA、Pfizer的重仓跟进，也从一定角度证实了该靶点背后的市场前景，国内创新型药企如诺诚健华、百济的跟进，在体现市场前景的同时，也展现了一定的技术实力。

专利布局，目前的现有技术已经非常厚重，大都基于BMS公司和TAKEDA持有产品的特点进行布局，亦或是依据基础结构进行常规策略的专利突破。如若希望形成较大程度的改进和改良，则需要具有源头创新方式的药物发现工作。

参考资料

1. 智慧芽-新药情报库
2. 智慧芽-专利数据库
3. Chinese Journal of New Drugs 2024, 33 (2) . 118-123.
4. PROGRESS IN PHARMACEUTICAL SCIENCES 2022, 46 (5) : 379-387.
5. International Immunopharmacology 121 (2023) 110434. doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110434
6. J AM ACAD DERMATOL JANUARY 2022. doi.org/10.1016/j.jaad.2021.06.869
7. Anais Brasileiros de Dermatologia 2023;98 (5) :656-677. doi.org/10.1016/j.abd.2023.03.001
8. Pharmacological Research 189 (2023) 106642. doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106642
9. www.thelancet.com Vol 97 November, 2023. doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104840
10. J. Med. Chem. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b01612
11. J. Med. Chem. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b00443
12. J. Med. Chem. doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c01800
13. J. Med. Chem. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b00444
14. J. Med. Chem. doi.org/10.1021/acs.jmedchem.3c00600
15. Biomedicine & Pharmacotherapy (2023). doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115611
16. <https://synapse.zhihuiya.com/homepage>
17. www.chinadrugtrials.org.cn/clinicaltrials.searchlist.dhtml
18. <https://www.innocarepharma.com/>
19. <https://www.medchemexpress.cn/>

关于智慧芽

智慧芽是一家科技创新信息服务商，以机器学习、计算机视觉、自然语言处理（NLP）等人工智能技术和大数据加工厂2.0的卓越能力为基础，致力于为全球科技公司、高校和科研机构、金融机构等提供大数据情报服务。

截至目前，智慧芽已经服务全球50多个国家超12000家客户，涵盖了高校和科研院所、生物医药、材料、能源、智能制造、通信电子、能源汽车、半导体等50多个高科技行业。国内客户包括清华大学、北京大学、中科院、中国石化、海尔、美的、小米、宁德时代、小鹏汽车、大疆、药明康德、商汤科技、华大等；国际客户包括麻省理工学院、牛津大学、陶氏化学、戴森、Spotify等。

