

# 2020 全球冠状病毒靶向药物 及疫苗专利分析 (共享交流合作)

兰州大学

国家知识产权运营公共服务平台金融创新（横琴）试点平台

兰州大学第一医院

北京力量专利代理事务所

智慧芽信息科技（苏州）有限公司

2020 年 4 月 25 日

## 声明

本文中的数据均为公开数据，我们尽可能做了引用标记，并深表感谢。由于撰写时间紧迫，难免挂一漏万，对引用了数据，漏做标记的，深表歉意。请及时给我们指出，我们将立即纠正。

本文特色：在专利分析的基础上更偏重于相关药物研发的技术分析，从老药新用、老药改良、新靶点药物等三个层面总结冠状病毒所致疾病的临床用药、靶向药物、新药研发技术信息，为新型冠状病毒肺炎紧急临床用药和后续靶向药物研发贡献绵薄之力。

## 免责声明

本分析报告由兰州大学主持、国家知识产权运营公共服务平台金融创新（横琴）试点平台、兰州大学第一医院、北京力量专利代理事务所、智慧芽信息科技有限公司（苏州）有限公司协助，共同撰写完成，仅供参考。纳入该分析报告中的任何特定产品或专利，并不构成、也不应被视为或解释为撰写机构对该产品、实体（或其任何业务或活动）或专利的任何批准、推荐或认可。虽然撰写机构采取合理措施核实分析报告中提供的信息的准确性，但撰写机构不对其准确性、完整性、适用于特定目的（包括上述任何目的）、质量、安全性、有效性、适销性和/或不侵权做任何承诺和保证。撰写机构也不对因采购、分销或使用本分析报告的任何产品，或使用本报告引用的专利而可能引起的或与之有关的任何死亡、伤残、伤害、痛苦、损失、损害或其他任何形式的损害承担任何及一切法律责任或义务。

## 目 录

第一章 绪论 .....	8
一、研究背景 .....	8
二、研究对象和方法 .....	8
第二章 冠状病毒概述 .....	9
一、冠状病毒 .....	9
二、冠状病毒分类 .....	9
三、感染人的相关冠状病毒简介 .....	11
1. 人类冠状病毒 HCoV-229E .....	11
2. 人类冠状病毒 HCoV-OC43 .....	11
3. 人类冠状病毒 HCoV-NL63 .....	11
4. 人类冠状病毒 HCoV-HKU1 .....	12
5. 人类冠状病毒 SARS-CoV .....	12
6. 人类冠状病毒 MERS-CoV .....	12
四、病毒治疗药物及治疗方案 .....	13
1. 常见的治疗药物 .....	13
2. 治疗方案 .....	21
第三章 新型冠状病毒 SARS-CoV-2 .....	24
一、概述 .....	24
二、新型冠状病毒潜在治疗靶点分析 .....	25
三、冠状病毒治疗药物和疫苗研究的最新进展 .....	27
1. 药物治疗 .....	28
2. 疫苗 .....	29
第四章 全球冠状病毒靶向治疗药物专利分析 .....	32
一、分析策略 .....	32
1. 分析软件 .....	32
2. 检索范围 .....	32
3. 检索策略 .....	32
二、专利分析概述 .....	32
1. 专利申请趋势 .....	32

2. 法律状态分析 .....	33
3. 专利地域分布 .....	34
4. 技术分布 .....	34
5. 主要申请人分析 .....	35
6. 主要申请人技术分布 .....	36
7. 主要申请人专利布局区域分析 .....	37
第五章 靶向 S 蛋白的抗体相关专利技术分析 .....	38
一、技术简介 .....	38
二、恢复期血浆 .....	39
三、单克隆抗体 .....	39
1. 概述 .....	39
2. 专利态势分析 .....	40
3. 重点技术分析 .....	43
四、总结 .....	55
第六章 靶向病毒复制相关蛋白酶的专利技术分析 .....	58
一、技术简介 .....	58
二、专利态势分析 .....	59
1. 申请趋势 .....	59
2. 法律状态分析 .....	59
3. 专利地域分布 .....	60
4. 主要申请人分析 .....	60
三、重点技术分析 .....	61
1. 抑制黄病毒科病毒相关专利分析 .....	61
2. 抑制 HIV 病毒相关专利分析 .....	80
3. 抑制小 RNA 病毒科病毒专利分析 .....	91
4. 抑制冠状病毒专利分析 .....	94
四、总结 .....	104
第七章 细胞因子风暴相关靶点相关专利 .....	105
一、技术简介 .....	105
二、专利态势分析 .....	106

1. 申请趋势 .....	106
2. 法律状态分析 .....	106
3. 专利地域分布 .....	107
4. 主要申请人分析 .....	107
三、重点技术分析 .....	108
四、总结 .....	111
第八章 RNA 干扰相关专利分析 .....	114
一、概述 .....	114
二、专利态势分析 .....	114
1. 申请趋势 .....	114
2. 法律状态分析 .....	114
3. 专利地域分布 .....	115
4. 主要申请人分析 .....	116
三、重点技术分析 .....	116
四、总结 .....	122
第九章 恢复期血浆治疗相关专利分析 .....	123
一、概述 .....	123
二、专利态势分析 .....	123
三、重点技术分析 .....	125
四、总结 .....	132
第十章 疫苗 .....	134
一、技术简介 .....	134
二、专利态势分析 .....	134
三、重点技术分析 .....	136
四、总结 .....	141
第十一章 结论与建议 .....	144
一、全球冠状病毒靶向治疗药物全景扫描 .....	144
1. 分析结论 .....	144
2. 冠状病毒靶向治疗药物研发有赖于产学研攻关和国际合作 .....	145
二、靶向 S 蛋白的抗体技术领域 .....	146

1、技术总结 .....	146
2、分析结论 .....	146
3、建议 .....	147
三、靶向病毒复制相关的蛋白酶 .....	148
1、技术总结 .....	148
2、分析结论 .....	149
3、建议 .....	149
四、靶向炎症因子风暴相关细胞因子 .....	150
1、技术总结 .....	150
2、分析结论 .....	150
3、建议 .....	151
五、RNA 干扰技术 .....	151
1、技术总结 .....	151
2、分析结论 .....	151
3、建议 .....	152
六、恢复期血浆 .....	152
1、技术总结 .....	152
2、分析结论 .....	152
3、建议 .....	153
七、疫苗 .....	153
1、技术总结 .....	153
2、分析结论 .....	153
3、建议 .....	154
参考文献 .....	155

## 第一章 绪论

### 一、研究背景

截至 2020 年 4 月 24 日,全球 211 个国家累计报告新型冠状病毒肺炎确诊病例 2626321 例,累计死亡 181938 例(信息来自 WHO 官方网站),我国累计报告新型冠状病毒肺炎确诊病例 84327 例,累计死亡 4642 例(信息来自国家卫生健康委员会官方网站)。

目前新型冠状病毒肺炎形势严峻,由于个体的差异性和发病机制的复杂性,还没有任何一款药物能够特异性治疗新型冠状病毒感染。

### 二、研究对象和方法

目前新型冠状病毒肺炎形势严峻,急需有效的药物来预防或治疗,而研发预防或治疗新型冠状病毒的新药一般需要较长的时间。而专利分析手段可通过对各类冠状病毒有效、且已经经过临床试验药物(老药)的有效排查,并通过分析其靶向机制及治疗效果,迅速发现可以适用于新型冠状病毒的候选治疗药物(新用途),不但可以缩短药物研发时间,实现对新型冠状病毒肺炎及时有效的治疗,而且可以节省大量的人力物力财力。本专利分析拟从老药新用、老药改良、新靶点药物等三个层面总结冠状病毒所致疾病的临床用药、靶向药物、新药研发技术信息,为新型冠状病毒肺炎紧急临床用药和后续靶向药物的发现提供理论和技术支持。

全文主要包括以下内容:

1. 从治疗机理层面挖掘更多上市药品的专利信息,开发相关药品治疗新型冠状病毒肺炎的新用途。
2. 调研现有靶向冠状病毒药物临床试验,对已经公布的治疗各类冠状病毒的药物临床缺陷进行汇总,通过专利检索找到解决问题的手段。
3. 通过潜在的治疗靶点进行技术分类,通过专利检索、分析、总结归纳出相关靶向药物研发信息,为后续新型冠状病毒肺炎靶向药物研发提供专利文献支持。



## 第二章 冠状病毒概述

### 一、冠状病毒

冠状病毒在系统分类上属套式病毒目 (Nidovirales) 冠状病毒科 (Coronaviridae) 冠状病毒属 (Coronavirus)。冠状病毒属病毒是自然界广泛存在的一大类病毒, 具囊膜 (envelope), 属于基因组为线性单股正链的 RNA 病毒。冠状病毒直径约 80-120nm, 基因组 5'端具有甲基化的帽状结构, 3'端具有 poly (A) 尾, 基因组全长约 27-32kb, 是目前已知 RNA 病毒中基因组最大的病毒 (<http://www.who.int/csr/sars/en/>)。

冠状病毒仅感染脊椎动物, 如人、鼠、猪、猫、犬、狼、鸡、牛、禽类, 能够引起多种急慢性疾病。感染区域遍及全世界多个地区, 多国均已发现它的存在。冠状病毒引起的人类疾病主要是呼吸系统感染, 发生在冬季和早春, 可以感染的年龄组分别为: 0-4 岁占 29.2%, 40 岁以上占 22%, 在 15-19 岁年龄组中发病率最高。不同型病毒的致病力不同, 引起的临床症状也不尽相同。冠状病毒也是成年人普通感冒的主要病因之一, 儿童感染率较高, 主要是上呼吸道感染, 能够引起新生儿或婴儿急性肠胃炎, 主要症状是水样大便、发热、呕吐, 严重者甚至出现血水样便(Shi and Hu 2008)。

### 二、冠状病毒分类

传统上, 冠状病毒属于套式病毒目 (Nidovirales)、冠状病毒科 (Coronaviridae)、冠状病毒属 (Coronavirus); 2017 年, ICTV (国际病毒分类委员会: International Committee on Taxonomy of Viruses) 发布了第十次病毒分类报告, 对国际病毒分类系统进行了较大调整, 冠状病毒被划分到套式病毒目、冠状病毒科、冠状病毒亚科, 冠状病毒亚科下又分为四个属:  $\alpha$  属、 $\beta$  属、 $\gamma$  属、 $\delta$  属; 其中  $\beta$  属冠状病毒可分为四个独立的亚群 A、B、C 和 D 群。

$\alpha$  属冠状病毒包括人冠状病毒 229E、人冠状病毒 NL63、长翼蝠冠状病毒 HKU1、长翼蝠冠状病毒 HKU8、菊头蝠冠状病毒 HKU2 和猪流行性腹泻病毒 (Porcine epidemic diarrhoeavirus, PEDV) 8 个种、猪传染性胃肠炎病毒 (Transmissib

legastroenteritisvirus, TGEV)、犬冠状病毒 (Caninecoronavirus, CCoV) 和猫冠状病毒 (Felinecoronavirus, FCoV)。

$\beta$  属冠状病毒包括人冠状病毒 HKU1、鼠冠状病毒、家蝠冠状病毒 HKU5、果蝠冠状病毒 HKU9、严重急性呼吸综合征 (severeacuterespiratorysyndromes, SARS) 相关病毒 7 个种、牛冠状病毒 (Bovinecoronavirus, BCoV)、人冠状病毒 OC43、马冠状病毒 (Equinecoronavirus, ECoV)、猪血凝性脑脊髓炎病毒 (Porcinehemagglutinatingencephalomyelitis, PHEV) 以及犬呼吸道型冠状病毒 (Caninerespiratorycoronavirus, CrCoV) 等; 鼠冠状病毒则包括有鼠肝炎病毒 (Mousehepatitisvirus, MHV)、大鼠冠状病毒和鸟嘴海雀病毒。

$\gamma$  类冠状病毒主要包括禽冠状病毒如鸡传染性支气管炎病毒 (Infectious bronchitis virus, IBV)、白鲸冠状病毒 SW1 (Beluga whale coronavirus SW1, BWCoV-SW1)。禽冠状病毒包括引起多种禽类如鸡、火鸡、麻雀、鸭、鹅、鸽子感染的冠状病毒, 其中最主要的是禽传染性支气管炎病毒。

$\delta$  属冠状病毒包括夜莺冠状病毒 (Bulbul coronavirus HKU11, BuCoV HKU11)、鹅口疮冠状病毒 (Thrush coronavirus HKU12, ThCoV HKU12)、文鸟冠状病毒 (Thrush coronavirus HKU12, ThCoV HKU12)、亚洲豹猫冠状病毒 (Asian Leopard Cats Coronavirus, ALCCoV)、中国白鼬獾冠状病毒 (Chinese ferret-badger Coronavirus, CFBCoV)、猪  $\delta$  冠状病毒 (Porcine Delatcoronavirus, PDCoV)、绣眼鸟冠状病毒 (White-eye Coronavirus, WECoV)、麻雀冠状病毒 (Sparrow Coronavirus, SPCoV)、鹊鸂冠状病毒 (Magpie robin Coronavirus, MRCoV)、夜鹭冠状病毒 (Night heron Coronavirus, NHCov)、野鸭冠状病毒 (Wigeon Coronavirus, WiCoV)、黑水鸡冠状病毒 (Common Moorhen Coronavirus, CMCoV)。

冠状病毒 1937 年首先从鸡身上被分离出来, 病毒颗粒的直径 60-200nm, 平均直径为 100nm, 呈球形或椭圆形, 具有多形性。而冠状病毒真正被引起重视是在 2002-2003 年 SARS 冠状病毒 (SARS-CoV) 导致的“非典”疫情, 波及多个国家和地区, 引起了社会的恐慌之后。在此之前, 对冠状病毒的研究多限于兽医领域。

### 三、感染人的相关冠状病毒简介

目前已经发现的可以感染人的冠状病毒包括 HCoV-229E ( $\alpha$  属)、HCoV-OC43 ( $\beta$  属)、HCoV-NL63 ( $\alpha$  属)、HCoV-HKU1 ( $\beta$  属)、SARS-CoV ( $\beta$  属)、MERS-CoV ( $\beta$  属)。

#### 1. 人类冠状病毒 HCoV-229E

1965 年 Hamre 等人用胚肾细胞分离得到了人冠状病毒 HCoV-229E。HCoV-229E 基因组主要编码 4 种结构蛋白：刺突蛋白 (S)、核衣壳蛋白 (N)、膜蛋白 (M) 和囊膜蛋白 (E)，其中刺突蛋白 (S) 与 CoV 侵入细胞的过程密切相关，决定 CoV 的致病性(Bonavia, Zelus et al. 2003)。S 蛋白不仅与受体相互作用，而且含有免疫应答的决定簇，是 CoV 的主要抗原蛋白；E 蛋白和 M 蛋白的共表达导致 CoV 样粒子的装配。HCoV-229E 主要定位在人呼吸道上皮最表层，主要引起轻度呼吸道感染症状，典型表现为流涕、咽喉胀痛、咳嗽、头痛、发热等普通感冒症状。

#### 2. 人类冠状病毒 HCoV-OC43

1967 年美国马里兰州赛斯达市，国家健康协会病毒实验室用人胚胎气管进行组织培养，从上述呼吸道感染患者中分离出了人冠状病毒 HCoV-OC43。HCoV-OC43 的基因组全长 30738bp，该病毒的蛋白主要包括：血凝素酯酶 (HE 蛋白)、突刺蛋白 (S 蛋白)、小包膜蛋白 (E 蛋白)、膜糖蛋白 (M 蛋白) 和核衣壳蛋白 (N 蛋白) 等，其中 HE 蛋白能引起红细胞聚集；S 蛋白与特异的细胞受体 (N-乙酰神经氨酸) 结合，能够诱导病毒的包膜与细胞膜融合，引发细胞免疫；E 蛋白也有触发病毒粒子组装的功能，与病毒包膜结合，可能引发细胞凋亡；N 蛋白能够引发细胞免疫，与病毒 RNA 结合形成核衣壳。人感染 HCoV-OC43 后，一般会出现上呼吸道感染的临床表现，如鼻炎、咽炎和喉炎等，免疫功能低下的人群一般表现出支气管炎、细支气管炎、肺炎等严重的下呼吸道感染症状。

#### 3. 人类冠状病毒 HCoV-NL63

2004 年荷兰学者 Lia van der Hoek 等首先报道，从一名 7 个月大的患支气

管炎和结膜炎的儿童身上分离出了一种与呼吸道疾病有关的新的人冠状病毒 HCoV-NL63, 该病毒能够在人与人之间传播。HCoV-NL63 感染可表现为急性上、下呼吸道感染, 主要症状为咳嗽、发热、呼吸窘迫等, 也会出现肠胃症状。该病毒具有独特的 N 末端片段的刺突蛋白(Lia, Pyrc et al. 2004)。

#### 4. 人类冠状病毒 HCoV-HKU1

人冠状病毒 HKU1 株 (HCoV-HKU1) 属于  $\beta$ -冠状病毒, HCoV-HKU1 株首次于 2005 年从一名肺炎患者体内分离所得, 由香港大学发现并命名。HCoV-HKU1 属于  $\beta$ -冠状病毒 A 系, 基因组长为 29926 bp; 同  $\beta$  群其它冠状病毒具有相似基因组结构, 编码 HCoV-HKU1 的 4 种结构蛋白 (核衣壳蛋白 N、刺突蛋白 S、跨膜蛋白 M、包膜蛋白 E)、血凝素酯酶 (haemagglutinin esterase, HE) 蛋白和辅助蛋白(刘培林, 史蕾 et al. 2017)。

#### 5. 人类冠状病毒 SARS-CoV

2003 年 4 月 16 日, 世界卫生组织宣布, 正式确认冠状病毒的一个变种是引起非典型肺炎的病原体, 将其命名为“SARS-CoV”病毒。SARS 病毒来自野生动物, 是一种起病急、传播快、病死率高的传染病, 被传染的病人多数都与患者直接或间接接触, 或生活在流行区内。临床上表现为缺氧、紫绀、38°C 以上高热、呼吸加速或呼吸窘迫综合征、气促等, X 片表现为肺部不同程度改变。儿童感染率较高, 主要是上呼吸道感染, 一般很少波及下呼吸道, 还可引起婴儿和新生儿急性肠胃炎, 主要症状是水样大便、发热、呕吐, 每天排稀便 10 余次, 严重者甚至出现血水样便, 极少数情况下也引起神经系统综合征(Guan, BJ. et al. 2003)。

#### 6. 人类冠状病毒 MERS-CoV

MERS (Middle East Respiratory Syndrome) 病毒是一种新型的冠状病毒, 最早于 2012 年 9 月在沙特被发现, 因此被命名为中东呼吸综合征冠状病毒 (MERS), 感染后引发中东呼吸综合征 (Middle East Respiratory Syndrome, MERS)。中东呼吸综合征冠状病毒属于  $\beta$ -冠状病毒 C 亚群, 具有在人与人之间传播

的能力，科学家还从蝙蝠中找到了与该病毒 100%的核苷酸一致性的病毒，证明了蝙蝠是该病毒的最初宿主，而骆驼作为中间宿主，病毒进入宿主细胞不仅可通过受体识别的方式，还可以通过膜融合的方式(Yang, Du et al. 2014)。

#### 四、病毒治疗药物及治疗方案

常用抗病毒的靶向药物技术分解如表 2-1 所示。

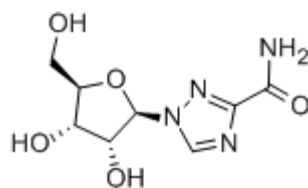
表 2-1 靶向药物的技术分解

一级技术分	二级技术分类	已用于临床治疗的药物
靶向药物	抑制核苷、核酸和核苷酸合	利巴韦林
	蛋白酶抑制剂	达芦那韦
	RNA 聚合酶抑制剂	法匹拉韦、瑞德西韦
	内切酶抑制剂	硝唑尼特
	神经氨酸酶抑制剂	奥司他韦
	阻断病毒感染	磷酸氯喹
	抑制炎症因子风暴	托珠单抗
	血凝素抑制剂	阿比多尔
	血清疗法	康复患者血清中所含抗体

#### 1. 常见的治疗药物

##### 1.1 利巴韦林

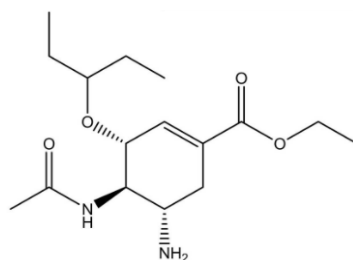
利巴韦林（1-B-D 呋喃核糖-1,2,4-三氮唑-3-羟酰胺，式I）是一种广谱的核苷类抗病毒药，能抑制肌苷酸-5-磷酸脱氢酶，阻断肌苷酸转化为鸟苷酸，从而抑制病毒的 RNA 或 DNA 合成，对 DNA 病毒和 RNA 病毒均有抑制复制作用。利巴韦林对呼吸道合胞病毒(RSV)具有选择性抑制作用。利巴韦林是一种前体药物，当微生物遗传载体类似于嘌呤 RNA 的核苷酸时，它会干扰病毒复制所需的 RNA 代谢，是广谱强效的抗病毒药物，目前广泛应用于病毒性疾病的防治，但利巴韦林会在红细胞内发生反应，导致溶血性贫血的发生。



式 (I)

## 1.2 奥司他韦 (Oseltamivir)

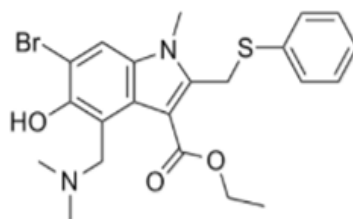
奥司他韦[(3R,4R,5S)-4-乙酰胺基-5-氨基-3-(1-乙基丙氧基)-1-环己烯-1-羧酸乙酯磷酸盐, 式II]是一种作用于神经氨酸酶的特异性抑制剂, 可以抑制成熟的流感病毒脱离宿主细胞, 从而抑制流感病毒在人体内的传播以起到治疗流行性感冒的作用。奥司他韦是基于病毒结构进行药物设计的成功案例, 在其研发过程中大量应用了计算机辅助设计, 根据靶酶的三维结构有针对性地设计了高效低毒专一性强的神经氨酸酶抑制剂。



式 (II)

## 1.3 阿比多尔

阿比多尔[6-溴-4-(二甲氨基)-5-羟基-1-甲基-2-(苯硫甲基)-1H-吡啶-3-羧酸乙酯, 式III], 也称为阿比朵尔, 是由前苏联药物化学研究中心研制开发的抗病毒药物, 早在 1993 年便于俄罗斯上市, 主要适应症是 A 类、B 类流感病毒等引起的上呼吸道感染。药理上, 阿比多尔作为血凝素抑制剂, 可以通过抑制病毒的脂膜与宿主细胞的融合, 阻碍病毒感染人体正常细胞的第一步, 从而能够阻断病毒的复制, 具有广谱和多靶点的抗病毒作用。

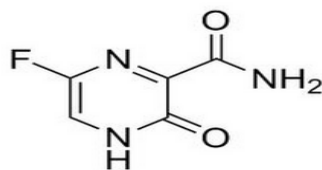


式 (III)

2004 年, 流行病研究所纪晓光等人通过对 SARS-CoV 的体外模型评价, 证实阿比多尔在体外对 SARS-CoV 有着抑制作用(纪晓光, 赵艳红 et al. 2004); 在 2003 年和 2016 年, 钟南山院士所在的广州医科大学附属第一医院等两家国内单位分别申请了阿比多尔制备预防和治疗 SARS 病毒药物中的用途, 以及阿比多尔在预防和抗击中东呼吸系统综合征冠状病毒药物中的应用等中国发明专利; 2018 年, 广州医科大学附属第一医院、广州呼吸健康研究院呼吸疾病国家重点实验室的关文达等人首次发现阿比多尔可在体外抑制 MERS-CoV 增殖; 李兰娟院士研究团队开展的体外细胞实验显示, 阿比多尔能有效抑制冠状病毒, 并且显著抑制病毒对细胞的病变效应。2 月 18 日, 国家卫生健康委员会办公厅和国家中医药管理局办公室联合印发的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第六版)》中, 阿比多尔已经被纳入试用药物范畴之内, 服用方式为成人 200mg, 每日 3 次。

#### 1.4 法匹拉韦

法匹拉韦(6-氟-3-羟基吡嗪-2-甲酰氨, 式IV)是抗流感的境外上市药物, 属于 RNA 聚合酶抑制剂, 由日本富山化工制药公司开发, 2014 年 3 月法匹拉韦(Favipiravir)在日本获批上市, 用于治疗新型和复发型流感。法匹拉韦是一种被批准用于流感治疗的鸟嘌呤类似物, 先前已被证明能够有效抑制一系列 RNA 病毒(如流感、埃博拉、黄热病、基孔肯雅热、诺瓦克病毒和肠道病毒)的 RNA 依赖性 RNA 聚合酶。2016 年, 我国浙江海正药业获得了日本富士胶片株式会社法匹拉韦在华的独家专利授权, 负责在中国研发、制造、销售含法匹拉韦的抗流感病毒药物, 旨在为防控我国流感、禽流感疫情和临床救治提供药品保障。



式 (IV)

国家应急防控药物工程技术研究中心和深圳市第三人民医院刘磊、刘映霞团队对“法匹拉韦治疗新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 患者的安全性和有效性的临床研究(注册号: ChiCTR2000029600)”提示法匹拉韦可能通过加快病毒清除, 达到缓解新型冠状病毒肺炎进展的疗效。在此项临床研究中, 符合入组条件的 35 例普通型新型冠状病毒肺炎患者接受法匹拉韦治疗 (第 1 天 3200mg, 第 2-14 天, 1200mg/d, 分 2 次口服, 疗程至病毒清除或最长 14 天)。研究同时纳入年龄、性别和疾病严重程度相匹配的接受洛匹那韦/利托那韦片 (400mg/100mg, 每日 2 次, 口服) 治疗的 45 例新冠肺炎患者作为对照组。比较两组的用药到病毒清除时间的中位数、疗程第 14 天胸部影像学改善率及安全性。结果表明: 法匹拉韦治疗组的病毒清除中位时间更短, 中位数 (四分位间距) 为 4 天 (2.5-9 天), 而对照组为 11 天 (8-13 天), 两组具有显著差异,  $P < 0.001$  (参考蒲公英公众号文章-法匹拉韦初步临床结果出炉, 4 天清除病毒, 2020.3.12)。

3 月 17 日, 国务院联防联控机构举行发布会, 介绍了法匹拉韦的临床试验结果, 目前已完成法匹拉韦的临床研究, 显示出很好的临床疗效, 未发现明显的不良反应。其中, 深圳市第三人民医院开展的法匹拉韦联合干扰素治疗新冠肺炎有效性和安全性研究, 入组患者 80 例, 其中法匹拉韦组 35 例, 对照组 45 例。研究结果显示, 在病毒核酸转阴方面, 法匹拉韦治疗组治疗后患者病毒核酸转阴与对照组相比, 转阴时间中位值明显缩短, 分别为 4 天和 11 天, 具有显著差异。在胸部影像学改善方面, 与对照组相比, 改善率分别为 91.43% 和 62.22%; (参见医药魔方 Info 公众号文章-国务院联防联控发布会: 法匹拉韦临床疗效明确, 已有 8 种疫苗进行有效性评价, 2020.3.17)。

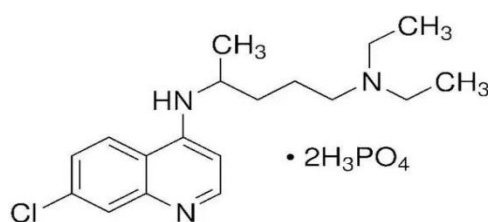
最新临床试验对比了法匹拉韦和阿比多尔的临床治疗效果: 研究共招募了 240 例患者, 被随机分配到试验组的 120 例患者接受常规治疗+法匹拉韦治疗 (第 1 天 1600 mg/次, 一天 2 次; 第 2 天到试验结束 600 mg/次, 一天 2 次); 对照



组 (n=120) 接受常规治疗+阿比多尔治疗 (200mg 每次, 每日 3 次, 从第 1 天到试验结束)。两组的疗程均为 7-10 天。除阿比多尔和法匹拉韦外, 其它一些药物被用于常规治疗和对症治疗, 以改善不良反应。研究结果显示, 在 FAS 队列中, 对于普通型 COVID-19 患者, 阿比多尔组的 7 天临床恢复率为 55.86%, 而法匹拉韦组 (共 116 例患者可评估) 的对应数据为 71.43% (P=0.0199); 对于普通型 COVID-19 患者和合并高血压和/或糖尿病的 COVID-19 患者, 法匹拉韦组的退烧、止咳时间明显短于阿比多尔组。即, 在普通型 COVID-19 患者中, 法匹拉韦可被视为首选治疗方法。

### 1.5 磷酸氯喹

磷酸氯喹 (式V) 为 4 氨基喹啉类, 由于干扰了疟原虫裂殖体 DNA 的复制与转录过程或阻碍了其内吞作用, 从而使虫体由于缺乏氨基酸而死亡。磷酸氯喹作为一种老药, 2004 年就有实验证明它对冠状病毒有疗效; 美国专利申请 US20170027975A1 中请求保护治疗冠状病毒感染的方法, 通过给予神经递质抑制剂、信号激酶抑制剂、雌激素受体抑制剂、DNA 代谢抑制剂或抗寄生虫剂来实现。另外, 抗寄生虫药物磷酸氯喹对 MERS-冠状病毒 (中东呼吸综合征冠状病毒) 和 SARS-冠状病毒 (严重急性呼吸综合征冠状病毒) 也具有一定的治疗活性 (参考专利审查协作江苏中心公众号文章-老药新用战病毒, 磷酸氯喹上沙场)。



式 (V)

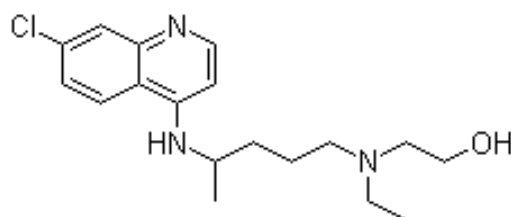
磷酸氯喹目前已经成为临床救治用药, 以武汉华中科技大学附属同济医学院协和医院西院区为例, 在收治的 760 名住院患者中, 有 285 人次使用磷酸氯喹作为治疗药物, 目前为止尚未发现明显不良反应。2 月 17 日, 国务院联防联控机构的新闻发布会明确了磷酸氯喹的疗效, 通过综合研判, 无论从重症化率、退热现象, 还是肺部的影像好转时间、病毒核酸的转阴时间和转阴率, 以

及缩短病程等一系列临床指标都具有较好的疗效；2月18日，国家卫生健康委员会发布《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案（试行第六版）》，磷酸氯喹作为抗病毒药物首次出现在诊疗方案中。以上研究发现，该药物在细胞水平上能有效抑制 SARS-CoV-2 的感染。

3月29日，FDA 紧急授权抗疟疾药物“羟氯喹”和“氯喹”用于新型冠状病毒肺炎（COVID-19）的治疗。

## 1.6 羟基氯喹

羟基氯喹（式VI）原本是用来治疗疟疾的，后来发现它具有稳定细胞的作用，能降低自身抗体对人细胞的破坏，因此被用来治疗系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、原发性干燥综合征以及其他一些风湿免疫科疾病，另外也被用于治疗一些光线过敏类的疾病。



式 (VI)

FDA 于 3 月 28 日紧急授权氯喹和羟基氯喹用于治疗 COVID-19，FDA 允许在没有临床试验或可行疗法的情况下，酌情将企业药物捐赠给国家战略储备库的氯喹和羟基氯喹，由医生开处方给住院的 COVID-19 青少年患者和成年患者。3 月 30 日，一篇题为“Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial”的文章将 62 例轻症患者 1:1 随机分组，31 例患者接受羟氯喹治疗：每天 500mg，给药 5 天。治疗组羟氯喹有 2 例出现轻度副作用：1 例出现皮疹、1 例出现头痛，没有发现严重副作用。治疗有效性终点为 CT 肺炎症状的改善，治疗组羟氯喹和对照组的改善比例分别为 8.06% vs 54.8%。明显改善的标准为改善程度超过 50%。结果显示羟氯喹治疗 COVID-19 有效。

## 1.7 瑞德西韦

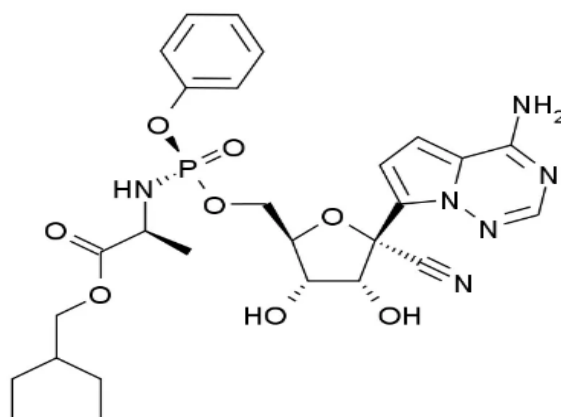
吉利德公司研发的抗病毒药瑞德西韦（remdesivir，式VII）是一种核苷酸类似物前药，可抑制依赖 RNA 的 RNA 合成酶（rdrp），从而抑制包括非典肺炎、中东呼吸综合征、埃博拉冠状病毒和其他多种冠状病毒。2020 年 3 月 24 日，美国食品和药品管理局（FDA）发布消息，批准美国 Gilead 科学公司的瑞德西韦（Remdesivir）孤儿药认证（Orphan Drug Designations）；适应症为抑制新型冠状病毒。2020 年 4 月 1 日，吉利德科学公司又在英国启动了两项针对中至重度患者的 3 期瑞德西韦临床试验。

4 月 10 日，《新英格兰医学杂志》（NEJM）首次公布瑞德西韦同情用药治疗重症住院的 COVID-19 患者的小型临床试验结果。此项研究共包含 61 例患者，分别来自于美国（22 例）、日本（9 例）、意大利（12 例）、奥地利（1 例）、法国（4 例）、德国（2 例）、荷兰（1 例）、西班牙（1 例）和加拿大（1 例）等国家。其中 53 例患者的数据可用于相关分析。这些患者血氧饱和度小于等于 94%或需要接受“输氧”治疗。瑞德西韦疗程共 10 天，第 1 天静脉给药 200 毫克，随后 9 天每天给药 100 毫克。

接受瑞德西韦治疗前，共 30 例患者接受呼吸机治疗，4 人接受体外膜肺氧合治疗（ECMO）。瑞德西韦治疗后，36 例患者获得了临床改善（36/53，68%）；30 例接受呼吸机治疗患者中，17 例最终拔管（17/30，57%），共计 25 例出院（47%），7 例（13%）死亡。接受有创通气（呼吸机和 ECMO）的患者死亡率为 18%（34 例患者中死亡 6 例），未接受有创通气的患者死亡率为 5%（19 例患者中死亡 1 例）。而在主要来自中国的病例系列和队列研究中，未使用瑞德西韦的重症患者死亡率为 17%~78%。

但瑞德西韦的副作用相对较大，共有 32 例患者（60%）报告了不良事件。最常见的是肝酶升高、腹泻、皮疹、肾功能损害和低血压，也有多器官功能障碍综合症、感染性休克、急性肾损伤等严重不良事件出现。该研究并未在治疗过程中检测患者的病毒载量变化，因此无法直接判断药物的抗病毒效果。同时该研究还存在参与患者较少、随访时间相对短、缺少随机对照组等问题(Grein, Ohmagari et al. 2020)。因此该研究结果并不能直接说明，瑞德西韦对新冠肺炎

患者具有治疗效果。



式 (VI)

### 1.8 克力芝

克力芝是两种抗病毒药物洛匹那韦和利托那韦的复合制剂，作为一种抗艾滋病的“老牌”药物。2004年，研究人员发现洛匹那韦可以用于减缓 Sars 病毒在人体内的复制，在配合利托那韦使用之后，能有效治疗 SARS-Cov 病人。目前，克力芝已被纳入我国《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》。

然而，3月18日曹彬教授团队发表于《新英格兰医学杂志》的研究表明：在重症患者中，与常规治疗相比，洛匹那韦/利托那韦未能显著加速临床状况的改善，未能降低死亡率，也未能减少咽喉部检出的病毒载量。针对该结果，美国哈佛医学院附属布莱根和妇女医院的传染病专家 Lindsey Baden 和 NEJM 总编辑 Eric Rubin 认为，该试验招募的患者均是病情发展到晚期，并且肺部有严重组织损伤。即使是高活性抗菌剂，对晚期细菌性肺炎的疗效也有限。因此，该药物对治疗新冠病毒患者是否有效仍有待证明（参考澎湃新闻公众号文章-【头条新闻】艾伯维或放弃克立芝专利权，对新冠病毒疗效待证）。

### 1.9 达芦那韦/利托那韦；ASC09/利托那韦；ASC09/奥司他韦；利托那韦/奥司他韦

三名接受达芦那韦联合利托那韦治疗的 COVID-19 患者在治疗后从南昌市第九医院出院。此外，同济医院还分别测试了 ASC09 和奥司他韦，利托那韦和

奥司他韦联用；浙江大学医学院附属第一医院也正在评估 ASC09 和利托那韦，洛匹那韦和利托那韦的联合用药疗效（ChiCTR2000029603）（参考药渡公众号文章-在研抗新冠病毒肺炎 Top35 疗法）。

## 2. 治疗方案

参照新型冠状病毒肺炎防控方案（第七版），可试用以下药物治疗方案：

### 2.1 抗病毒治疗

（1） $\alpha$ -干扰素：成人每次 500 万 U 或相当剂量，加入灭菌注射用水 2ml，每日 2 次雾化吸入；

（2）洛匹那韦/利托那韦：成人 200mg/50mg/粒，每次 2 粒，每日 2 次，疗程不超过 10 天；

（3）利巴韦林：建议与干扰素或洛匹那韦/利托那韦联合应用，成人 500mg/次，每日 2 至 3 次静脉输注，疗程不超过 10 天；

（4）磷酸氯喹：18 岁-65 岁成人，体重大于 50kg 者，每次 500mg、每日 2 次，疗程 7 天；体重小于 50kg 者第一、二天每次 500mg、每日 2 次，第三至第七天每次 500mg、每日 1 次；

（5）阿比多尔：成人 200mg，每日 3 次，疗程不超过 10 天。

需要注意的是：注意上述药物的不良反应、禁忌症以及与其他药物的相互作用等问题；在临床应用中不建议同时应用 3 种以上抗病毒药物，出现不耐受的毒副作用时应停止使用相关药物。

### 2.2 阻断细胞因子风暴的相关药物

部分病毒感染人体后，可以通过血管紧张素转化酶 2（Angiotensin converting enzyme 2, ACE2）进入细胞，因此高表达 ACE2 又直接接触外界的肺组织成为了冠状病毒的主要入侵对象。肺部免疫细胞过度活化，产生大量炎症因子，通过正反馈循环的机制形成炎症风暴。此时免疫系统在杀死病毒的同时，也会杀死大量肺的正常细胞，严重破坏肺的换气功能，导致呼吸衰竭。因此发现病毒感染诱发炎症风暴的关键细胞因子，阻断其信号传导，将大大降低炎症反应对病人肺

组织和多器官的损伤（参见 PaperRSS 公众号文章-中科大对新冠“炎症风暴”研究取得重要进展：发现阻断药物，2020.2.18）。

针对 IL-6 水平升高者，可用托珠单抗治疗，首次剂量 4-8mg/kg，推荐剂量为 400mg、0.9%生理盐水稀释至 100ml，输注时间大于 2 小时；首次用药疗效不佳者，可在 12 小时后追加应用一次（剂量同前），累计给药次数最多为 2 次，单次最大剂量不超过 800mg。注意过敏反应，有结核等活动性感染者禁用。

3 月 10 日，国家临床试验注册中心显示，依奇珠单抗登记新冠肺炎临床试验，依奇珠单抗（商品名：拓咨）是一款靶向 IL-17A 的单克隆抗体，原研厂家是礼来，2019 年 9 月获国家药监局批准用于治疗适合系统治疗或光疗的中度至重度斑块型银屑病成人患者（参考 Insight 数据库公众号文章-靶向 IL-17A，依奇珠单抗登记新冠肺炎临床！1 个月新登记 131 项，2020.3.10）。

截止 3 月 10 日，在国家临床试验注册中心搜索「新型冠状病毒」可以检索到 348 项临床，其中登记的单抗药物包括托珠单抗 3 项（ChiCTR2000030442、ChiCTR2000029765、ChiCTR2000030196）、阿达木单抗 1 项（ChiCTR2000030089）、卡瑞利珠单抗 1 项（ChiCTR2000029806）。

4 月 2 日，诺华/Incyte 公司宣布启动 Jakavi (ruxolitinib)联合标准疗法治疗 COVID-19 相关细胞因子风暴的 III 期临床研究。

4 月 16 日，Forbes 报道，百济神州在美启动了一项泽布替尼（zanubrutinib, Brukinsa）治疗晚期新冠肺炎患者的临床试验。百济神州已经向 FDA 提交了一项 II 期临床试验，该试验计划入组 42 位美国患者。除了 6 名接受机械式呼吸辅助的患者外，试验受试者大部分为不需要呼吸辅助的新冠肺炎住院患者。百济神州预计将在 2-3 个月时间内获得研究结果。泽布替尼是 FDA 批准的首个中国本土原研抗癌药物，也是我国自主研发的首个获得 FDA 四大特殊通道与资格认定（“孤儿药资格认定 ODD”、“快速通道资格认定 FTD”、“突破性疗法认定 BTD”、“优先审评 PR”）的抗癌新药，被誉为“中国医药研发进程中的里程碑”。泽布替尼由百济神州科学家自主开发的布鲁顿氏酪氨酸激酶（BTK）小分子抑制剂，目前正在全球进行广泛的关键性临床试验项目，作为单药和与其他疗法进行联合用药治疗多种 B 细胞恶性肿瘤（参考佰傲谷 BioValley 公众号文章-泽布替尼治疗

COVID-19，百济神州在美启动临床试验)。

### 2.3 血浆治疗方案

康复患者体内血液中往往就存在着足够规模的新冠病毒特异性抗体，通过对他们的血液抽取，对其血清进行一定的处理，便可以通过输血的方式把康复者血液中的抗体给到临床病人，帮助患者自身免疫系统对抗新冠病毒。利用痊愈患者的血清来治疗其他感染患者是过去对抗多种感染性疾病的常见手段。

但是，中科院上海巴斯德研究所对媒体表示，虽然血清疗法可以较为有效的用来对抗或预防病毒或细菌引起的疾病，但血清成分复杂，对于是否会引起其他问题还存在不确定性，何况其存在的时间比较短，而且需要的血清数量也比较大。最好是能拿到可以有效地中和病毒的全人源单克隆抗体序列，用以治疗和预防病毒引起的疾病的发生。

### 2.4 中药预防和治疗

2月10日，习近平总书记在北京市调研指导新型冠状病毒肺炎疫情防控工作时强调，“不断优化诊疗方案，坚持中西医结合，加大科研攻关力度，加快筛选研发具有较好临床疗效的药物”。

中药预防和治疗病毒感染也是一种常用手段。新型冠状病毒肺炎普通患者常以发热、干咳、乏力症状为主，部分患者有憋喘、肺部散在渗出等症状，中医药可采取宣肺透邪、芳香化浊、清热解毒、平喘化痰、通腑泻热等治法。对于重症和危重症患者，中医药在减少肺的渗出、抑制炎性因子释放、稳定血氧饱和度、减少抗生素使用等方面都具有作用。一些处于恢复期的患者，病毒的核酸检测虽然已经转为阴性，但乏力、咳嗽、精神状态差等症状仍然存在，特别是患者肺片的变化和临床症状并不对称、不同步，患者出院后肺部还存在未吸收的炎症，身体可能还没有完全复原。继续采用中药治疗，有助于改善患者症状，促进损伤脏器组织的修复。

鉴于中药在新型冠状病毒肺炎治疗过程中的重要地位、独特原理和独特疗效，专利分析团队将另行撰写中药治疗新型冠状病毒肺炎专利分析报告。

### 第三章 新型冠状病毒 SARS-CoV-2

#### 一、概述

新型冠状病毒肺炎(COVID-19),简称新冠肺炎,其病原体为新型冠状病毒。世界卫生组织(WHO)将其命名为 SARS-CoV-2。截至 2020 年 4 月 16 日,我国累计报告新型冠状病毒肺炎确诊病例 83798 例,累计死亡 3352 例。全球累计报告新型冠状病毒肺炎确诊病例 2026966 例,累计死亡 136205 例。

新型冠状病毒 SARS-CoV-2 属于  $\beta$  属冠状病毒,有包膜,其遗传物质是单条正义 RNA 链,接近 3 万个碱基的长度。与 SARS-CoV 和 MERS-CoV 属于同一家族。新型冠状病毒除 RNA 核心外,由蛋白质外壳包裹,表面突出的是刺突蛋白(S Protein),它是侵染宿主细胞关键。2 月 20 日,西湖大学周强团队利用冷冻电镜技术解析了刺突蛋白的分子结构,并发现它跟 SARS 病毒一样,与人体细胞的 ACE2 受体作用从而入侵细胞。但它与 ACE2 的亲合力是 SARS 病毒的 10~20 倍,这很可能是导致高度传染性的原因。

关于新型冠状病毒结构分解如表 3-1 所示。

表 3-1 冠状病毒结构的技术分解

一级技术分类	二级技术分类	三级技术分类	功能标注
病毒结构	病毒粒子	RNA	病毒复制
	脂肪膜	刺突蛋白	是受体结合位点、溶细胞作用和主要抗原位点
		小包膜糖蛋白	与包膜结合的蛋白
		膜糖蛋白	负责营养物质的跨膜运输、新生病毒出芽释放与病毒外包膜的形成
		核衣壳蛋白	负责 RNA 的复制
		血凝素糖蛋白	红血球凝聚素



## 二、新型冠状病毒潜在治疗靶点分析

分子水平的新型冠状病毒感染作用机制为：SARS-CoV-2 利用病毒表面的 S pike 糖蛋白（刺突糖蛋白，简称 S 蛋白）识别细胞表面的血管紧张素转化酶 2（Angiotensin-converting enzyme 2, ACE2），进而侵染人体的正常细胞。一种可能的机制是当病毒侵入体内后，体内的免疫细胞发起奋起反抗，引发体内免疫风暴，释放自由基（如过氧化自由基）(Walls, Park et al. 2020)。自由基是非常活跃的化学物质，很容易导致蛋白变性，DNA 损伤等，在 ACE2 高表达的肺部、肝肾、睾丸等部位，病毒会大量富集，进而导致炎症因子风暴杀伤肺部、肝肾、睾丸细胞，导致肺部正常细胞无法工作、肝肺功能受到损害、生殖功能受到影响。

2020 年 2 月 20 日，西湖大学周强团队利用冷冻电镜技术解析了刺突蛋白的分子结构，并发现它跟 SARS 病毒一样，与人体细胞的 ACE2 受体作用从而入侵细胞，同时解析了 SARS-CoV-2 蛋白与人类 ACE2 分子相互作用的能力，SARS-CoV-2 蛋白与 ACE2 的结合甚至能够达到单抗的亲合力级别。周强团队成功解析出的 ACE2 全长蛋白与新冠病毒 S 蛋白受体结合结构域的复合物结构，对未来靶向药物的研发贡献巨大(Yan, Zhang et al. 2020)。

2020 年 2 月 20 日，McLellan 团队在 Science 在线发表题为“Cryo-EM Structure of the SARS-CoV-2 Spike in the Prefusion Conformation”的研究论文，该研究通过冷冻电镜解析了新冠病毒 SARS-CoV-2 侵染细胞的关键组分刺突糖蛋白（S 蛋白）的 3.5Å 分辨率的结构，并表明 SARS-CoV-2 结合细胞上的 ACE2 受体的亲合力比 SARS-CoV 高 10-20 倍，这暗示新冠病毒传染性可能高于 SARS 病毒(Wrapp, Wang et al. 2020)。

现将可能的靶点及治疗方案列举如下：

(1) SARS-CoV-2 的 S 蛋白：设计靶向 SARS-CoV-2 的抗体，通过竞争性结合阻止新型冠状病毒 S 蛋白与 ACE2 的结合；

(2) ACE2 与新冠病毒 S 蛋白的结合区域：设计 ACE2 受体的受体结合域功能多肽，将功能多肽和 Fc 片段结合，制成融合蛋白，直接去捕捉中和病毒表面 S 蛋白，进行免疫清除。

(3) ACE2, RNAi: 设计 ACE2 受体的小分子配体, 将该配体接在 RNAi 上, 直接靶向肺泡细胞, 被细胞内吞降解病毒 RNA。

(4) ACE2, 泛素酶: 设计靶向 SARS-CoV-2 的抗体, 并且设计筛选靶向新冠病毒 S 蛋白的泛素连接酶, 该抗体与泛素连接酶融合表达, 泛素化降解 S 蛋白。

(5) 新冠病毒 RNA: 筛选新冠病毒的 RNA 聚合酶的特异性抑制剂。

(6) 基于细胞因子风暴和免疫炎症反应综合征的相关靶点, 例如 IL-6, PD 1, PDL1, TNF- $\alpha$ 、IL-8、IL-1 $\beta$ 。靶向上述炎症因子的单克隆抗体是抑制细胞因子风暴的有效药物。

(7) 设置小分子干扰 (siRNA) 序列: siRNA 特异性地与引起因的相应区域相结合, 介导 RNA 诱导沉默复合体(RISC)及其他相关机制起作用, 从而使得引起病毒基因组的复制或表达被阻断。

(8) 蛋白酶抑制剂, 包括 3C 类似蛋白酶, 半胱氨酸蛋白酶等。

关于新型冠状病毒靶向治疗方式的技术分解如表 3-2 所示。

表 3-2 靶向治疗方式的技术分解

一级技术分类	二级技术分类	三级技术分类	四级技术分类
靶向治疗	靶向病毒治疗	抑制病毒核酸合成	
		抑制相关的蛋白酶	抑制半胱氨酸蛋白酶
			抑制主蛋白酶
			抑制 RdRp
			抑制 ATP 依赖性解旋酶
		靶向病毒树突状 S 蛋白	靶向 SARS-CoV-2 的抗体
			融合多肽
			靶向 S 蛋白的泛素连接酶
		靶向病毒包装、宿主整合、降低宿主免疫功能的辅助	抑制病毒孔蛋白
			抑制病毒膜蛋白

		蛋白	红血球凝聚素	
			神经氨酸酶	
			抑制病毒核衣壳	
			抑制病毒活性	
	靶向宿主治疗	提升免疫力和自愈力		免疫增强
			阻断病毒进入宿主细胞	抑制细胞内吞
		阻断病毒在宿主细胞表面的激活和释放 RNA 进入细胞的步骤		
		阻断病毒与受体靶点的结合		
		病毒抗体治疗		血浆治疗
		合成抗病毒蛋白		干扰素
		RNAi		降解病毒 RNA
				阻断病毒的复制或表达
	炎症因子风暴		IL-6	
			GM-CSF	
	预防	疫苗		

以上药物靶点或治疗方式虽然被认为是潜在治疗新型冠状病毒肺炎的靶点或治疗方式，但是还需要一定的临床试验数据支持，并且还需根据患者的自身情况合理适用。而从新型冠状病毒肺炎感染机制出发，分析药物靶点，可以为治疗新型冠状病毒肺炎的药物研发提供思路。

### 三、冠状病毒治疗药物和疫苗研究的最新进展

目前新型冠状病毒已由区域危机转为全球威胁，大大小小的制药商竞相提出他们的最优观点，以遏制流行病的蔓延。多数是在之前的抗病毒药物中得到启示；有些正在尝试开发切实可靠的技术；还有一些致力于推进极其未来主义的创新方法。下表 3-2 所述的药物或疫苗是目前研究的热点（参考知识产权律师公众号文章-聚焦冠状病毒治疗药物和疫苗研究的最新进展）。

表 3-2 热点研究的药物或疫苗

序号	公司	疗法	研究阶段
1	吉利德科学公司 (Gilead Sciences)	瑞德西韦 (remdesivir)	III期临床
2	歌礼生物科技有限公司 (Ascleptis Pharma)	丹诺普韦 (danoprevir) 和利托那韦 (ritonavir) 的鸡尾酒疗法	I期临床
3	莫德纳生物技术公司 (Moderna Therapeutics)	mRNA-1273 疫苗	I期临床
4	康希诺生物股份公司 (CanSino Biologics)	疫苗	I期临床
5	Arcturus Therapeutica 公司	工程 RNA 疫苗	临床前
6	BioNTech 公司	mRNA 疫苗	临床前
7	CureVac 公司	mRNA 疫苗	临床前
8	礼来公司 (Eli Lilly)	抗体	临床前
9	葛兰素史克生物制药公司 (GlaxoSmithKline)	疫苗	临床前
10	Inovio 制药公司	疫苗	临床前
11	强生制药公司 (Johnson & Johnson)	疫苗+药物	临床前
12	辉瑞制药公司 (Pfizer)	疫苗+药物	临床前
13	再生元制药公司 (Regeneron Pharmaceuticals)	抗体	临床前
14	赛诺菲制药公司 (Sanofi)	疫苗+药物	临床前
15	武田制药公司 (Takeda)	抗体	临床前
16	维尔生物技术公司 (Vir Biotechnology)	药物	临床前

## 1. 药物治疗

瑞德西韦 (remdesivir) 是由吉利德研发的药物, 曾在埃博拉病毒临床研究中失败, 目前正在全球开展五项抗击新型冠状病毒的临床试验。其中吉利德正在招

募大约 1000 名被确诊为冠状病毒感染的患者，以确定多个剂量的瑞德西韦能否逆转感染，给药方式为静脉注射，试验的主要目标是减少发热症状并帮助患者在两周内出院。

歌礼生物科技有限公司招募了 11 名患有冠状病毒肺炎患者开展将已批准治疗 HIV 和丙型肝炎的两种药物丹诺普韦（danoprevir）和利托那韦（ritonavir）鸡尾酒疗法用于治疗冠状病毒感染试验。目前该 11 名患者最终全部出院。鸡尾酒疗法原指高效抗逆转录病毒治疗，是通过三种或三种以上的抗病毒药物联合使用来治疗艾滋病。该疗法把蛋白酶抑制剂与多种抗病毒的药物混合使用，从而使艾滋病得到有效的控制。目前，人们将类似的联合用药疗法称为相对应的“鸡尾酒疗法”。

礼来公司与加拿大的 AbCellera 公司合作研发针对冠状病毒感染的抗体疗法。AbCellera 公司从冠状病毒感染幸存者提供的血样中识别出 500 多种可能对冠状病毒有效的抗体。目前该公司正在与礼来公司合作，以确定哪些抗体最有效。这两家公司的目标是利用接下来的四个月时间确定一种抗体疗法用于人体试验。

再生元制药公司正在利用基因工程小鼠体内制备人源抗体的技术开发抗冠状病毒的预期疗法。该公司用一种无害的新型冠状病毒类似物免疫产生抗体的小鼠，从而产生了潜在的感染治疗方法。该公司计划选择两种最有效力的抗体，并在初夏之前用两种抗体的鸡尾酒疗法开展人体试验。

赛诺菲公司和再生元公司已经开展了一项临床试验，以检测已获得批准的类风湿性关节炎新药 Kevzara 是否有助于缓解 Covid-19 的症状。

武田制药从冠状病毒感染幸存者体内提取血样，采集血浆，然后分离出保护性抗体，该疗法可能在 12 至 18 个月内提供给患者。

维尔生物技术公司已从 SARS 幸存者中分离出抗体，并正在研究这种抗体是否可以用于治疗新型冠状病毒感染。目前产品处于研发的初期阶段。该公司还与 Alnylam 制药公司开展合作，研究可能通过干扰 RNA 信号传导来阻止病毒复制的疗法。

## 2. 疫苗

军事科学院军事医学研究院生物工程研究所陈薇院士团队与康希诺生物股

份公司联合开发的重组新型冠状病毒疫苗（腺病毒载体）（Ad5-nCoV）已经通过了临床研究注册审评，获批进入临床试验，I期临床公开招募 108 名志愿者，分低剂量、中剂量和高剂量三组接种疫苗。Ad5-nCoV 采用基因工程方法构建，以复制缺陷型人 5 型腺病毒为载体，可表达新型冠状病毒 S 抗原，拟用于预防新型冠状病毒感染引起的疾病。截至 4 月 2 日，新冠疫苗一期临床试验的 108 位受试者均已完成接种，其中 18 位志愿者结束隔离。每一位解除隔离时都要拍 CT，目前身体状况均良好。

摩德纳生物技术公司（Moderna Therapeutics）用 mRNA-1273（一种候选疫苗）创下了制药行业的记录，这是一种在新型冠状病毒疫苗，该公司正在与美国国立卫生研究院（NIH）合作开展一项研究来证明 mRNA-1273 的安全性，Moderna 将招募数百名患者以确定疫苗是否能有效预防冠状病毒感染。

Arcturus Therapeutics 正在研发一种依赖于工程 RNA（engineering RNA）的疫苗。该公司计划研发一种 RNA 病毒，该病毒经过编辑产生一种抗病毒感染的蛋白质并将其载于液体纳米颗粒中。该公司表示，相比于 mRNA 疫苗，他们与杜克大学（Duke University）合作研发的这种疫苗有望在更低的剂量下产生更好的免疫应答。目前，该疫苗仍处于临床前研究阶段。

德国 BioNTech 公司正在研发一种针对新型冠状病毒的 mRNA 疫苗，并计划在 4 月份开展临床试验。该公司利用 mRNA 链刺激产生保护性抗体。

CureVac 利用人工合成的 mRNA 刺激产生抗体蛋白，并将其技术应用于冠状病毒研究。预计在四月份之前能找到一种候选疫苗用于动物试验，并将在夏天开展临床研究。该公司还与 CEPI 合作研发一种移动性 mRNA 生产技术，该技术理论上可以使医护人员快速生产疫苗，以应对疫情爆发。

GSK 将向成都的三叶草生物制药（Clover Biopharmaceuticals）提供其专利佐剂（proprietary adjuvants）。三叶草生物制药采用的方法包括注射刺激免疫反应的蛋白质，从而使人体抵抗感染。该公司尚未透露将何时进行人体试验。

Inovio 获得了流行病防范创新联盟（CEPI）向其提供的资金，并已研发出一种 DNA 疫苗，他们相信这种疫苗可以产生保护性抗体并预防感染。该公司已与北京艾棣维欣生物技术有限公司（Beijing Advaccine Biotechnology）开展合作，对名为 INO-4800 的候选疫苗进行临床前研究。该公司预计将在 4 月份进行临床

试验。

强生公司正在进行疫苗研发的初期研发工作，患者接触灭活的病毒后，能够在不引起感染的情况下触发免疫反应。强生公司将于 11 月开展人体试验。

辉瑞公司于 3 月 17 日宣布与 BioNTech 公司联合研发一种基于 mRNA 的候选疫苗 BNT162 以预防新冠病毒感染。

赛诺菲采用通过提取一些冠状病毒的 DNA，并将其与一种无害病毒的遗传物质混合，形成一种嵌合体，该嵌合体可以在使患者不发病的情况下触发人体免疫系统。赛诺菲公司预计将在六个月内对一种候选疫苗用于实验室测试，并准备在 12-18 个月内进行疫苗的人体试验。

2020 年 4 月 16 日，斯坦福大学 Lei S. Qi, David B. Lewis 及 Marie F. La Russa 共同通讯在 Cell 在线发表题为“Development of CRISPR as an antiviral strategy to combat SARSCoV-2 and influenza”的研究论文，该研究开发了一种基于 CRISPR-Cas13 的策略，PAC-MAN (huMAN 细胞中的预防性抗病毒 CRISPR)，用于抑制病毒，可以有效降解人肺上皮细胞中 SARS-CoV-2 序列的 RNA 和活甲型流感病毒 (IAV)。

该研究设计和筛选了针对保守病毒区域的 CRISPR RNA (crRNA)，并确定了针对 SARS-CoV-2 的功能性 crRNA。这种方法有效地减少了呼吸道上皮细胞中的 H1N1 IAV 负荷。

## 第四章 全球冠状病毒靶向治疗药物专利分析

### 一、分析策略

对全球冠状病毒治疗药物相关专利进行检索分析，共检索到 52890 件相关发明专利。

#### 1. 分析软件

智慧芽 patsnap

#### 2. 检索范围

AT / AU / AR / BE / BR / CA / CH / CN / CO / CR / CS / CU / CZ / DD / DE / DK / EA / EE / EP / ES / FI / FR / GB / GR / HU / HK / IE / IL / IT / JP / KR / LT / LU / MC / MD / MX / NL / NO / NZ / PE / PH / PL / PT / RU / SE / SG / SI / SK / SV / TW / US

#### 3. 检索策略

本报告中针对全球冠状病毒靶向治疗药物专利进行检索时，以 IPC 分类号为主要检索手段，检索采用的分类号包括：A61K39/00、A61P35/00、A61K48/00、A61P31/12、A61K38/00、A61K39/395、C12N15/09、A61K39/12、A61K、C12N5/10、A61K39/12、A61K、C12N5/10、A61P11/00、C12Q1/68、A61P29/00、A61K39/39、A61P31/14、A61P31/04、A61P31/00、C12N1/21、C12N7/00、C07K14/47、C07H21/04、A61P37/04、C12N1/15、A61P31/16、C07K16/28 等。

### 二、专利分析概述

#### 1. 专利申请趋势

2001 年 1 月-2020 年 3 月全球冠状病毒治疗药物相关的发明专利申请量总体上呈水平趋势，2018-2019 年下降是由申请数据公开滞后造成的，总体而言，呈缓慢上升的趋势，见图 4-1。



## 申请趋势

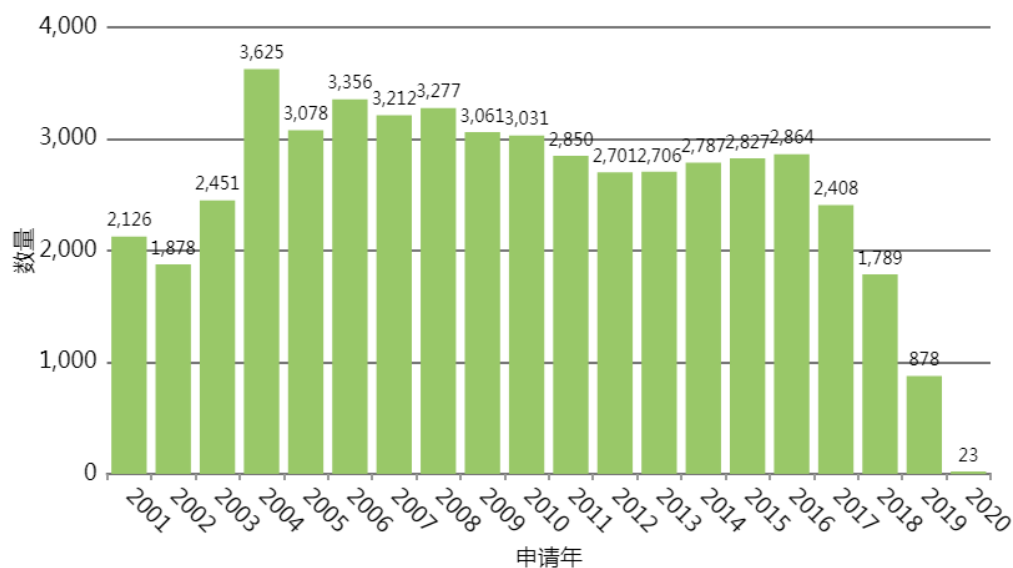


图 4-1 全球冠状病毒治疗药物相关发明全球发明专利申请趋势分析

(单位：件)

## 2. 法律状态分析

目前有有效专利 16639 件，失效专利 18653 件，有 6490 件专利处于审查阶段，法律状态未确认专利 11111 件（法律状态未确认：主要包括 PCT 申请途径的 WO 公开文本和少量小语种国家专利法律状态未明确专利），如图 4-2 所示。

### 法律状态

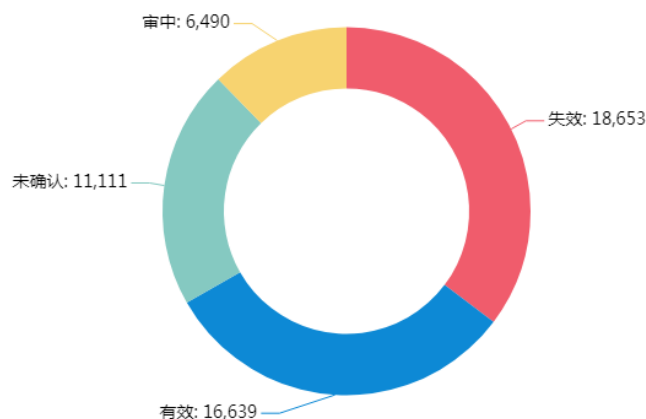


图 4-2 全球冠状病毒治疗药物发明专利申请的法律状态分析（单位：件）

### 3. 专利地域分布

通过对冠状病毒治疗药物相关专利的地域分布分析发现,冠状病毒治疗药物相关专利的申请量排名前十的分别为美国、中国、瑞士、加拿大、瑞典、德国、法国、日本和荷兰,其中美国申请量显著领先,如图 4-3 所示。

当前申请(专利权)人区域排名

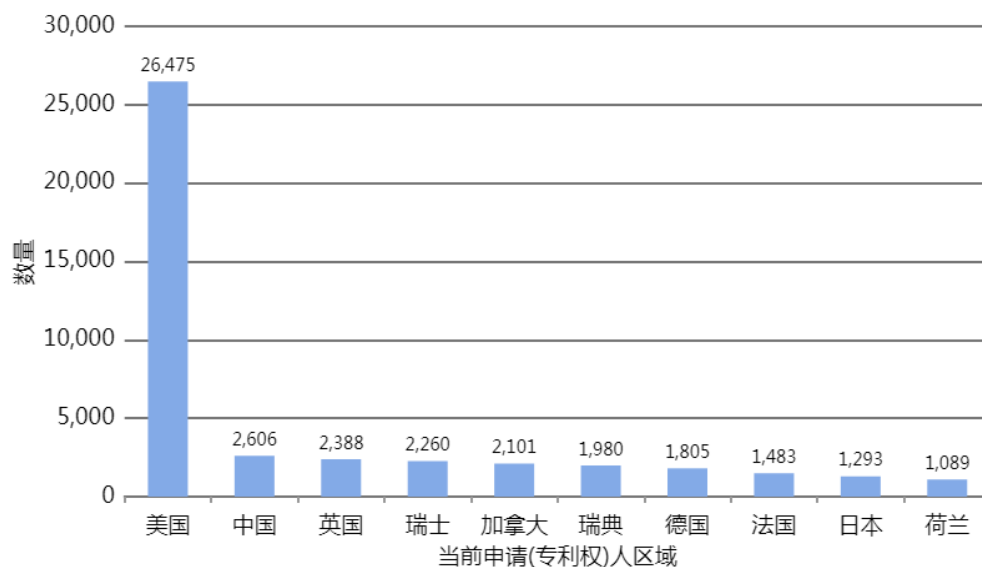


图 4-3 全球冠状病毒治疗药物相关全球发明专利地域分布

### 4. 技术分布

如图 4-4 所示,从全球专利技术热点分析结果可以看出,从 IPC 分类统计到的技术排名前十的技术分别是 A61K39/00 (含有抗原或抗体的医药配制品)、A61P35/00 (抗肿瘤药)、A61K48/00 (含有插入到活体细胞中的遗传物质以治疗遗传病的医药配制品;基因治疗)、A61P31/12 (抗病毒剂)、A61K38/00 (含肽的医药配制品)、A61K39/395 (抗体)、C12N15/09 (DNA 重组技术)、A61K39/12 (DNA 重组技术)、A61K (医用、牙科用或梳妆用的配制品)、C12N5/10 (经引入外来遗传物质而修饰的细胞,如病毒转化的细胞)。

## IPC分类排名

A61K39/00 含有抗原或抗体的医药配制品（免疫试验材料入G01N33/53） [2, 2006.01] : 9,549	A61P31/12 抗病毒剂 [7] : 6,533	A61K38/00 含肽的医药配制品（含β内酰胺环的肽入A61K31/00；其分子中除形成其环的肽键外没有其他任何肽键的环状二肽，如咪唑2, 5-二酮入A61K31/00；基于麦角林的肽入A61K31/48；含有按统计分布氨基酸单元的大分子化合物的肽入A61K31/74；含有抗原或抗体的医药配制品入A61K39/00；特征在于非有效成分...	C12N15/09 DNA重组技术 [5] : 4,798
A61P35/00 抗肿瘤药 [7] : 7,686	A61K39/395 抗体（凝集素入A61K38/36）；免疫球蛋白；免疫血清，例如抗淋巴细胞血清 [3] : 5,502	A61K 医用、牙科用或梳妆用的配制品（专门适用于将药品制成特殊的物理或服用形式的装置或方法A61J3/00；空气除臭，消毒或灭菌，或者绷带、敷料、吸收垫或外科用品的化学方面，或材料的使用入A61L；肥皂组...	C12N5/10 经引入外来遗传物质而修饰的细胞，如病毒转化的细胞 [5] : 4,130
A61K48/00 含有插入到活体细胞中的遗传物质以治疗遗传病的医药配制品；基因治疗 [5] : 7,253	A61K39/12 病毒性抗原 [2] : 4,763		

图 4-4 全球冠状病毒治疗药物相关发明专利申请的技术分布

## 5. 主要申请人分析

如图 4-5 所示，申请冠状病毒治疗药物相关专利申请量前十的申请人分别为 HUMAN GENOME SCIENCES, INC（人类基因组科学公司）、ASTRAZENECA AB（阿斯利康(瑞典)有限公司）、NOVARTIS AG（诺瓦提斯公司）、THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA（宾夕法尼亚大学）、3M INNOVATIVE PROPERTIES COMPANY（3M 创新有限公司）、VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED（维泰克斯制药公司）、BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY（百时美施贵宝公司）、ZOETIS SERVICES LLC（硕腾服务有限责任公司）、CELLECTIS（赛莱克蒂斯公司）和 ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC.（阿尔尼拉姆医药品有限公司）。

## 当前申请(专利权)人排名

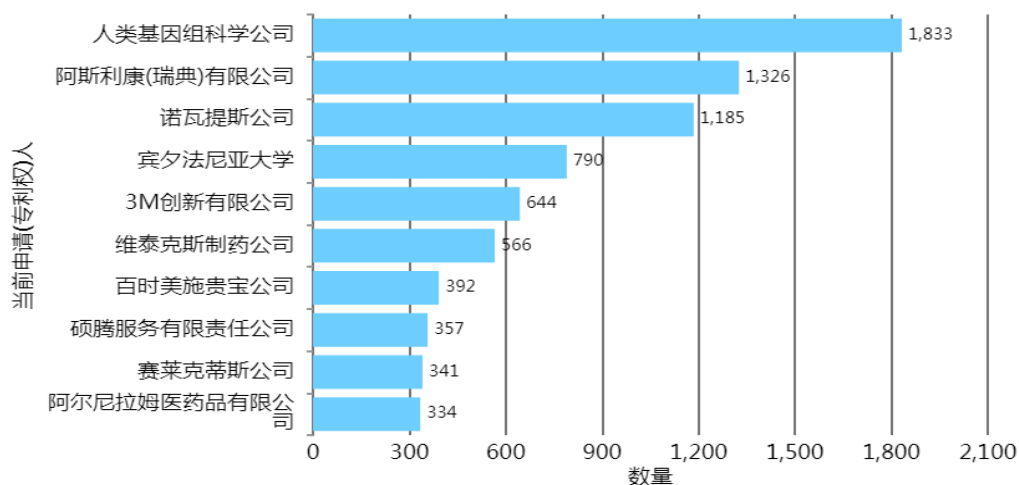


图 4-5 全球冠状病毒治疗药物全球发明专利主要申请人排名（单位：件）

## 6. 主要申请人技术分布

如图 4-6 所示，排名前十的申请人整体的技术分布主要集中于 A61K38/00（含肽的医药配制品）领域，其中 HUMAN GENOME SCIENCES, INC（人类基因组科学公司）在 A61K38/00（含肽的医药配制品）上申请最多；THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA（宾夕法尼亚大学）集中在 A61K48/00（含有插入到活体细胞中的遗传物质以治疗遗传病的医药配制品；基因治疗）领域。

## 当前申请(专利权)人技术分布

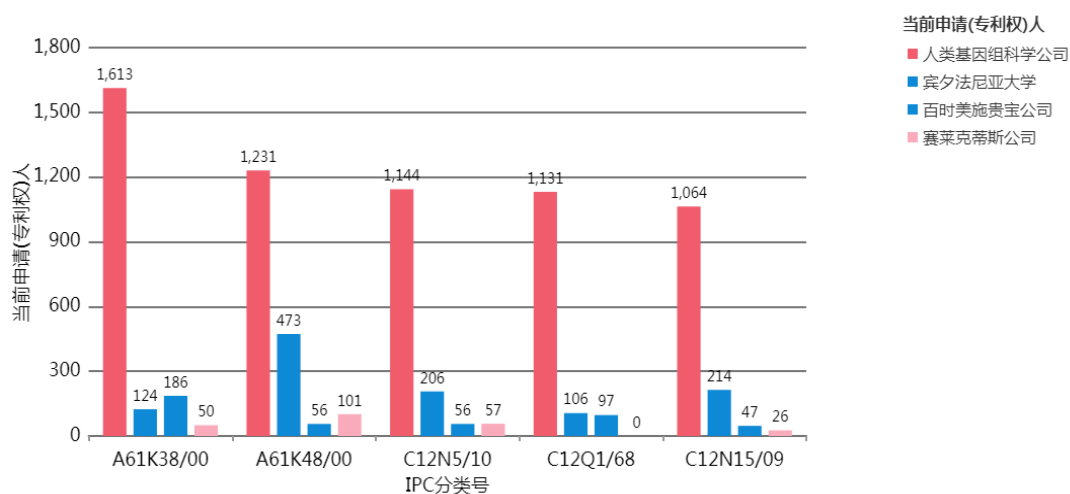


图 4-6 全球冠状病毒治疗药物全球发明专利主要申请人的技术分布分析（单位：件）

件)

### 7. 主要申请人专利布局区域分析

如图 4-7 所示，排名前十的申请人其专利申请布局区域主要为美国、世界知识产权组织和欧洲专利局、澳大利亚。

当前申请(专利权)人区域专利分布

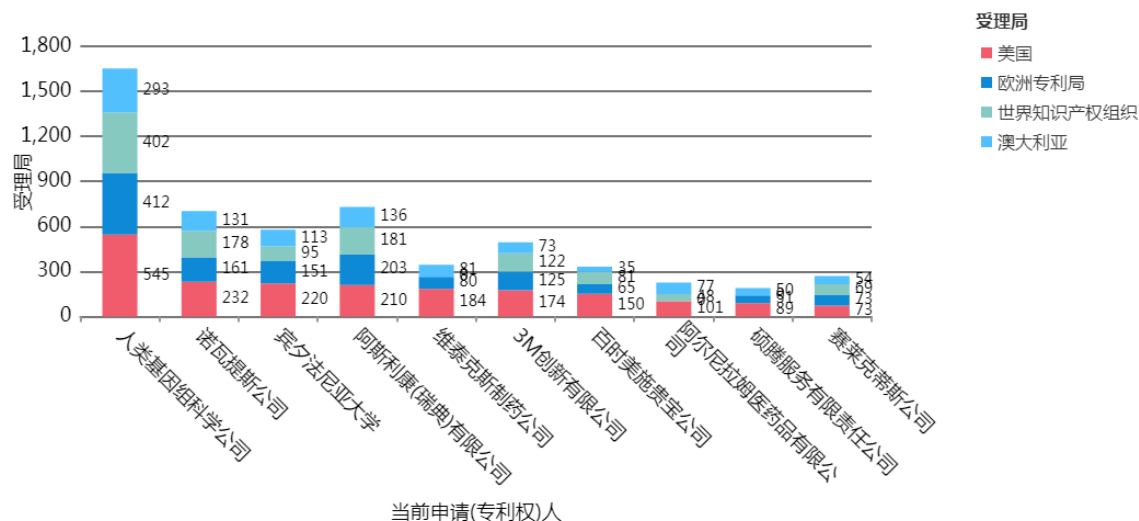


图 4-7 全球冠状病毒治疗药物全球发明专利主要申请人专利布局区域分析

## 第五章 靶向 S 蛋白的抗体相关专利技术分析

### 一、技术简介

新冠病毒共表达 29 个蛋白，其中包括 16 个与病毒的复制相关的蛋白，一般作为传统抗病毒小分子药物的靶点；4 个结构蛋白（S、E、M、N），其中 S 蛋白是抗体药物的靶点；其余 9 个蛋白充当新冠病毒的保镖、专门对付细胞的安保系统（参考美中药源公众号文章-新冠病毒 29 个蛋白及功能）。因此，在靶向抗体药物的研究过程中，S 蛋白是最重要的靶点，故本章内容就靶向 S 蛋白相关抗体进行专利分析。

刺突即病毒包膜的糖蛋白，有些病毒除了具有包膜外，还有包膜突起，病毒包膜突起的化学本质大多为糖蛋白，其功能各不相同。有的是病毒粒子的吸附蛋白，与病毒的吸附有关；有的是病毒的融合蛋白，它可以促进病毒包膜与细胞膜融合，与病毒的侵入有关。刺突有的是病毒的凝血素（能凝集红细胞），用于启动病毒感染过程，具有诱生免疫保护作用以及中和抗体的能力；有的具有神经氨酸酶的活力，可促使病毒从宿主细胞上释放。

冠状病毒刺突蛋白（Spike 蛋白）S2 上的 HR1 位点介导了病毒包膜与溶酶体膜的融合，复旦大学陆路/姜世勃研究团队与上海科技大学杨贝/Wilson 研究团队发现冠状病毒（CoV）刺突蛋白的 HR1 区域是一个重要且保守的药物作用靶点，他们开发的多肽类融合抑制剂 EK1 可能对冠状病毒有广谱抑制作用；倍受争议的阿比多尔也是一种膜抑制剂，主要用于抗流行性感冒和其他急性呼吸道病毒感染，具有广谱抗病毒活性(Xia, Yan et al. 2019)。

新型冠状病毒感染的分子机制：SARS-CoV-2 利用病毒表面的 Spike 糖蛋白（刺突糖蛋白，简称 S 蛋白）识别细胞表面的血管紧张素转化酶 2（ACE2），进而侵染人体的正常细胞(Yan, Zhang et al. 2020)。因此，从靶向新型冠状病毒的 S 蛋白出发，设计通过竞争性结合方式阻止新型冠状病毒 S 蛋白与 ACE2 结合的抗体或药物，对于新型冠状病毒的预防和治疗具有重要意义。阿比多尔抗新冠病毒的作用机制可能就是抑制了病毒 S 蛋白与宿主细胞受体 ACE2 的结合，从而阻断病毒进入细胞。而对于靶向 S 蛋白的抗体的设计主要通过两个方面实现：①

从康复患者的血浆中分离抗体特异性的免疫球蛋白；②通过基因工程技术获得针对特定病毒的特异性单克隆抗体。

## 二、恢复期血浆

康复患者体内血液中往往就存在着足够规模的新冠病毒特异性抗体，通过对他们的血液抽取，对其血清进行严格地处理后，便可以通过输血的方式把康复者血液中的抗体给到临床病人，帮助患者自身免疫系统对抗新冠病毒。但是，新冠病毒共表达 29 个蛋白，而恢复期血浆中不仅涉及 SARS-CoV-2 S 蛋白抗体，还包括靶向其他 28 个新冠病毒蛋白的抗体。

并且虽然血清疗法可以较为有效的用来对抗或预防病毒或细菌引起的疾病，但血清成分复杂，对于是否会引起其他问题还存在不确定性。因此，在此章节不对恢复期血浆进行专利分析，而将恢复期血浆单独作为一部分，在后续章节进行具体讲述。

## 三、单克隆抗体

### 1. 概述

目前已经有多个单抗药物应用于疾病的治疗。单克隆抗体药物的来源经历了鼠源性、嵌合、人源化和全人源单克隆抗体四个阶段。鼠源性单抗由鼠杂交瘤细胞分泌，鉴于其强免疫原性带来的不良反应，运用体外抗体工程方法制备的人源化抗体和嵌合抗体不良反应小、半衰期长、疗效好。

SARS-CoV-2 属于冠状病毒的一种，病毒外壳上的突出蛋白 S（Spike protein, S 蛋白）可以通过血管紧张素酶 2（ACE2）和跨膜丝氨酸蛋白酶(TMPRSS 2)这两个酶来进入细胞。目前公认的 SARS-CoV-2 病毒致病过程为 S 蛋白与人体粘膜上皮 ACE2 结合，使病毒转入人体细胞内，引发后续复制及装配、播散、组织损伤、免疫系统的激活等反应。

目前，基于冠状病毒感染机制的药物开发策略主要集中在了两个方向，一个是阻止病毒的复制过程，另外一个则是阻止病毒与细胞的膜融合。鉴于 S 蛋白在 SARS-CoV-2 病毒致病过程中扮演的角色，通过靶向 S 蛋白筛选出潜在有效的单

克隆抗体，这是目前全球抗击 SARS-CoV-2 疫情的一个研究方向。

目前，这类单抗开发进展最快的是 Vir Biotechnology 和 AbCellera，这两家公司的单抗均为人源化的单抗；Regeneron 及 Flanders Institute for Biotechnology 提供了动物来源的单抗制备方案；Humabs BioMed 从康复病人体内分离了 S 蛋白，并已筛选了 2 个高效 SARS-CoV-2 单抗；AbCellera 公司应用其单个 B 细胞平台（PPP）从康复病人体内分离了 S 蛋白抗体；Regeneron 应用其 VelocImmune 小鼠平台分离了 Spike 蛋白单抗；Flanders Institute for Biotechnology 通过免疫美洲驼获得单抗，药明康德也已经与北美的生物技术公司 ImmunoPrecise 达成了合作意向，将共同开发针对 SARS-CoV-2 病毒的单克隆抗体。

下表 5-1 列举出了目前靶向 SARS-CoV-2 S 蛋白的单克隆抗体的解决方案

表 5-1 靶向 S 蛋白的单克隆抗体的解决方案

单抗来源	所属公司	作用靶点	技术平台
COVID-19 康复病人的单抗	Vir Biotechnology	SARS-CoV-2 S 蛋白	人源化单抗 Humabs BioMed
COVID-19 康复病人的单抗	AbCellera	SARS-CoV-2 S 蛋白	Pandemic Prevention Platform
小鼠平台分离 S 蛋白抗体	Regeneron	SARS-CoV-2 S 蛋白	VelocImmune 小鼠平台
美洲驼	Flanders Institute for Biotechnology	SARS-CoV-2 S 蛋白	

下面对靶向冠状病毒 S 蛋白相关专利技术进行分析。

## 2. 专利态势分析

截止 2020 年 3 月 1 日，共检索到靶向冠状病毒 S 蛋白相关发明专利 1351 件，其中授权 416 件。

### 2.1 申请趋势

如图 5-1 所示，全球靶向冠状病毒 S 蛋白相关发明专利申请量总体上呈水平趋势，2003-2005 年间专利申请量最多，这是因为 2003 年的非典疫情推进了相关药物的研发。



申请趋势

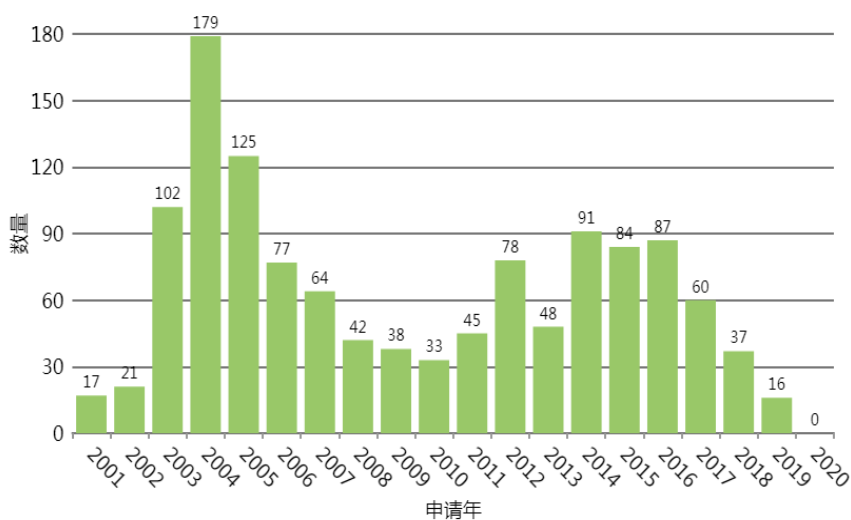


图 5-1 全球靶向冠状病毒 S 蛋白全球发明专利申请趋势（单位：件）

## 2.2 法律状态分析

如图 5-2 所示，靶向冠状病毒 S 蛋白相关有效专利 354 件，失效专利 569 件，156 件专利处于审查阶段，法律状态未确认专利 272 件（法律状态未确认：主要包括 PCT 申请途径的 WO 公开文本和少量小语种国家专利法律状态未明确专利）。

法律状态

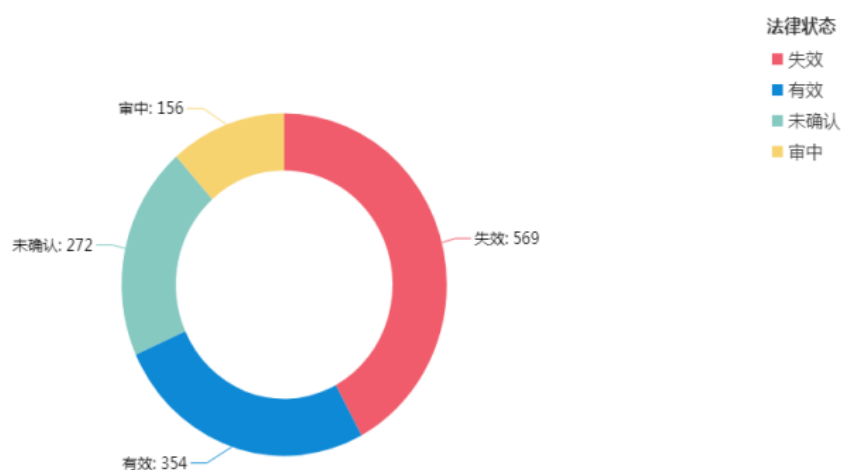


图 5-2 靶向冠状病毒 S 蛋白全球发明专利法律状态（单位：件）

## 2.3 专利地域分布

如图 5-3 所示，通过对靶向病毒树突状 S 蛋白相关专利的地域分布分析发现，靶向病毒树突状 S 蛋白相关专利申请量排名前十的地域分别为美国、中国、荷兰、日本、英国、韩国、瑞士、法国、加拿大和意大利，其中美国申请量为 445 件，中国申请量 304 件。

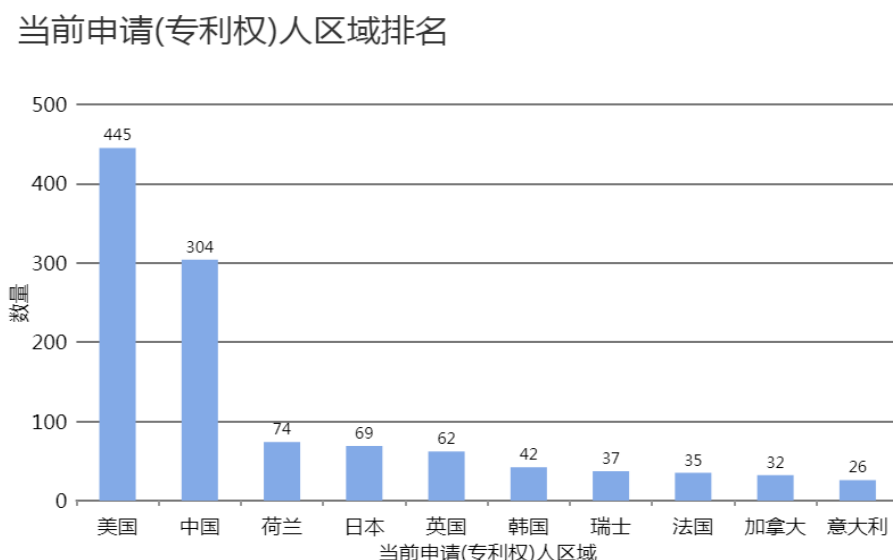


图 5-3 靶向冠状病毒 S 蛋白全球发明专利地域分布（单位：件）

## 2.4 主要申请人分析

如图 5-4 所示，申请靶向冠状病毒 S 蛋白相关专利申请量前十的申请人分别为 REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.（再生元医药公司）、THE ROYAL VETERINARY COLLEGE（皇家兽医学院）、GENVEC, INC.（珍维克公司）、INSTITUT PASTEUR（巴斯德研究所）、UNIVERSITEIT UTRECHT HOLDING B.V.（乌得勒支大学）、JAPAN TOBACCO INC.（日本烟草产业株式会社）、WYETH HOLDINGS CORPORATION（惠氏控股有限公司）、INTERVET INTERNATIONAL B.V.（英特维特国际股份有限公司）、THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA（宾夕法尼亚大学）和 INSTITUTE FOR RESEARCH IN BIOMEDICINE（生物医学研究所）。

## 当前申请(专利权)人排名

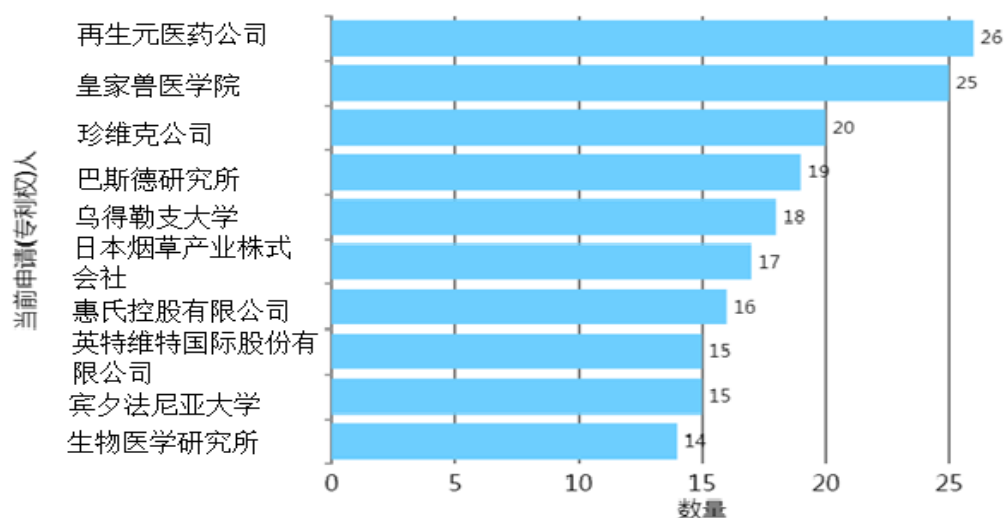


图 5-4 靶向冠状病毒 S 蛋白全球发明专利主要申请人排名 (单位: 件)

## 3. 重点技术分析

对上述检索到的专利文献进行去噪, 获得相关专利 222 件, 并对这些专利文献进行分析, 从中筛选靶向冠状病毒 S 蛋白相关的重点专利 18 件, 主要是通过设计靶向 S 蛋白的抗体和融合蛋白, 与宿主细胞受体结合, 阻断病毒与宿主细胞结合, 抑制病毒感染。详细见表 5-2。

表 5-2 靶向病毒树突状 S 蛋白相关的重点专利列表

序号	公开(公告)号	标题	申请日	法律状态	同族数量
1	CN1223605C	抑制 SARS 冠状病毒的多肽药物及其衍生物和其应用	20030516	失效	4
2	CN1249083C	抑制 SARS 冠状病毒侵染宿主细胞的多肽类药物	20030612	失效	2
3	EP1615610A2	Inhibitors of coronavirus	20040412	失效	9
4	TW200540188A	与人类组织抗原结合的多肽及其氨基酸序列	20040602	失效	1
5	US20080027005A1	Compositions and methods for modification and prevention of sars coronavirus infectivity	20050214	失效	5

6	CN101044152A	组合 RNAi 治疗的方法和组合物	20050207	失效	18
7	US20080248043A1	Antibodies to SARS coronavirus	20070521	有效	12
8	US20110159001A1	Cross-neutralizing human monoclonal antibodies to SARS-CoV and methods of use thereof	20090116	失效	8
9	US20070116716A1	Sars coronavirus s proteins and uses thereof	20041210	失效	6
10	US8106170B2	Compositions against SARS-coronavirus and uses thereof	20051110	有效	22
11	CN1815234B	靶向引起病毒感染的 SARS 相关冠状病毒刺突蛋白上的关键位点的合成肽及其使用方法	20051122	有效	5
12	CN101522208A	抗严重急性呼吸综合征相关冠状病毒的中和单克隆抗体	20060208	失效	35
13	WO2006095180A3	Humanized monoclonal antibodies against SARS - associated coronavirus and treatment of patients with sars	20060310	未确认	2
14	CN103864924B	一种中东呼吸综合征冠状病毒抗体及其制备方法	20140214	有效	2
15	CN107022008A	广谱地抑制人类冠状病毒感染的多肽及其应用	20160130	审中	1
16	CN106414496A	针对中东呼吸综合征-冠状病毒刺突蛋白的人抗体	20150520	审中	31
17	US20190194299A1	Middle east respiratory syndrome coronavirus neutralizing antibodies and methods of use thereof	20181119	审中	8
18	CN110564696A	一种具有 PEDV 中和活性的单克隆抗体	20190906	审中	1

上述专利中 14 件已失效，有效专利只有 4 件，有 4 件专利处于审查阶段，以下对上述 18 件重点专利技术进行详细分析。

### 3.1 CN1223605C

专利名称	抑制 SARS 冠状病毒的多肽药物及其衍生物和其应用		
公开（公告）号	CN1223605C	申请日	2003-05-16
专利权人	中国科学院微生物研究所武汉大学	公告日	2005-10-19
当前法律状态	失效		
同族专利	AU2003246143A1、CN1488641A、WO2005080419A1		
民族/国家/地区	中国、澳大利亚、WIPO		

技术方案	提供一种阻断 SARS 冠状病毒感染细胞的多肽，所述多肽是来自 SARS 冠状病毒 spike 蛋白两个七肽重复区 HR1 或 HR2 的多肽。 七肽重复(heptad repeat, HR)的区域 HR1 和 HR2，在蛋白发挥融合活性时会形成一种稳定的六螺旋束或称发卡三聚体结构，这种结构对蛋白通过构象变化发挥融合功能至关重要，外源加入 HR1 或 HR2 多肽能够阻断蛋白本身的 HR1 和 HR2 间形成发卡三聚体，从而抑制病毒囊膜和细胞膜的融合，最终阻止病毒对细胞的感染。
解决的技术问题	冠状病毒是一种带囊膜的 RNA 病毒，需要通过病毒囊膜与细胞膜的融合将遗传物质释放到细胞内而完成对细胞的感染，而目前未见报道根据这种特性设计多肽或其类似物作为防治冠状病毒感染的药物
技术效果	通过表达纯化或人工合成方法获得的 HR 多肽及其衍生物对 SARS 病毒感染细胞有抑制活性。
评价模型	HR 多肽或其衍生物对 SARS 病毒感染培养细胞的抑制，HR2 多肽及其衍生物能够抑制 SARS 病毒感染细胞。

### 3.2 CN1249083C

专利名称	抑制 SARS 冠状病毒侵染宿主细胞的多肽类药物		
公开(公告)号	CN1249083C	申请日	2003-06-12
专利权人	杭州新瑞佳生物医药技术开发有限公司	公告日	2006-04-05
当前法律状态	失效		
同族专利	无		
民族/国家/地区	中国		
技术方案	抑制 SARS 冠状病毒侵染宿主细胞的多肽类药物，具有通式：X-SEQ-Z；式中，SEQ 表示 SARS 冠状病毒囊膜蛋白 SPIKE 中的多肽。 SARS 囊膜蛋白 SPIKE 的结构研究表明，在 SPIKE 蛋白中同样存在能够形成 Coiled-coil 结构的两段 HR 结构域，而阻断 HR1 和 HR2 间形成 Coiled-coil 六聚体结构，可以抑制病毒囊膜和细胞膜的融合，最终阻止了病毒对细胞的感染。		
解决的技术问题	寻找可起到 SARS 冠状病毒多肽类融合阻断作用的物质		
技术效果	本发明所述多肽类药物与 SARS 囊膜蛋白 Spike 的相互作用，阻止 SARS 囊膜蛋白 Spike 的构型改变，阻断病毒囊膜与宿主细胞的融合，达到预防和治疗 SARS 病毒感染的目的		
评价模型	多肽抑制 SARS 病毒感染靶细胞实验，可阻断 SARS 冠状病毒进入 VeroE6 细胞		

### 3.3 EP1615610A2

专利名称	Inhibitors of coronavirus (冠状病毒的抑制剂)		
公开(公告)号	EP1615610A2	申请日	2004-04-12
专利权人	MERCK & CO., INC.	公告日	2006-01-18

	ISTITUTO DI RICERCHE DIBIOLOGI A MOLECOLARE P. ANGELETTI S. P.A.		
当前法律状态	失效		
同族专利	CA2522329A1、EP1615610A2、WO2005002500A2		
民族/国家/地区	欧洲、加拿大、WIPO		
技术方案	一种冠状病毒抑制剂，其选自 a) 五螺旋蛋白，b) HR2 肽，c) HR1 肽，d) HR1 嵌合肽，e) D-肽，其为反向 b)，c) 或 d) 的类似物；f) b)，c) 或 d) 的修饰形式，含有一种或多种选自下组的修饰：i) 一种或多种色氨酸模拟肽，ii) 一种或多种内酰胺桥，和 iii) 一种或多种保护团体；可以靶向冠状病毒 Spike 蛋白 HR1 或 HR2 区域，抑制冠状病毒复制。		
解决的技术问题	目前还没有一种抗病毒药物能够抑制冠状病毒进入细胞		
技术效果	冠状病毒抑制剂靶向冠状病毒刺突蛋白的不同区域以抑制冠状病毒复制		
评价模型	基于具有 SARS-CoV 刺突蛋白的 HTV 核的假型化的测定。在该测定中，瞬时或稳定表达血管紧张素转化酶-2 (ACE-2) 的细胞被用 SARS-CoV 刺突蛋白假型化的 HIV-1 荧光素酶报告病毒感染。在瞬时和稳定转染的细胞中，ACE-2 的抗体以剂量依赖性方式阻断病毒进入宿主。		

### 3.4 TW200540188A

专利名称	与人类组织抗原结合的多肽及其氨基酸序列		
公开(公告)号	TW200540188A	申请日	2004-06-02
专利权人	国防大学国防医学院	公告日	2005-12-16
当前法律状态	失效		
同族专利	无		
民族/国家/地区	中国台湾		
技术方案	一种与人类组织抗原结合的多肽，其包括至少一种氨基酸序列，该氨基酸序列由 VVFLHVTYV、ILPDPLKPT 及二者之衍生物所组成之群中所选择者； S 蛋白质与人类组织抗原 0201 结合的多肽可以产生细胞毒杀作用。		
解决的技术问题	细胞毒杀作用是控制早期家禽冠状病毒 (IBV) 病毒感染的关键。因此，我们界定 S 蛋白质上与人类组织抗原 0201 结合的多肽产生细胞毒杀作用的抗原决定位置是未来疫苗发展的主要方向		
技术效果	可与人类组织抗原 0201(HLA-0201)结合形成人类主要组织相容性复合物 (MHC) 以引发细胞免疫反应，故可应用于制造疫苗及诊断试剂。		
评价模型	利用人类组织抗原 0201 转基因鼠来进行临床前试验。此转基因鼠是一种表现人类组织抗原 0201 的 C57BL/6 老鼠。根据 T2 细胞的结合试验，S2 及 S6 为最有可能具有抗原决定位置者。S2 及 S6 多肽可引发细胞毒作用。		

## 3.5 US20080027006A1

专利名称	Compositions And Methods For Modification And Prevention Of Sars Coronavirus Infectivity (用于修饰和预防 Sars 冠状病毒感染的组合物和方法)		
公开(公告)号	US20080027006A1	申请日	2005-02-14
专利权人	UNIV OF COLORADO THE REGENTS OF	公告日	2008-01-31
当前法律状态	失效		
同族专利	US20080027006A1、WO2005077103A		
民族/国家/地区	美国、WIPO		
技术方案	一种包含 SARS 冠状病毒 S 蛋白纯化肽的组合物; SARS 冠状病毒 S 蛋白中两个七肽重复区域中 HR-N 区域形成稳定的 $\alpha$ -螺旋卷曲螺旋, 其以四聚体状态缔合; HR-C 区域形成弱稳定的三聚体卷曲螺旋; SARS-CoV 的 S 糖蛋白的 HR-N 和 HR-C 区域可以独立地形成 $\alpha$ -螺旋卷曲螺旋结构。HR-N 和 HR-C 区域之间的相互作用位点位于 HR-N 结构域的残基 916 至 950 和 HR-C 结构域的残基 1151 至 1185 之间。		
解决的技术问题	病毒通过冠状病毒的刺突(S)糖蛋白的两个七肽重复区域进入宿主细胞, 会发生 S 蛋白天然状态到 $\beta$ -螺旋束(二聚体的三聚体)的构象变化, 该过程可能与病毒和宿主细胞膜的融合有关。干扰 S 蛋白两个七肽重复区域的构象变化有可能阻止病毒与宿主细胞的结合。		
技术效果	所述多肽组合物能够改变 S 蛋白形成或维持与靶细胞中的融合或进入相关的构象的能力, 从而抑制 SARS 冠状病毒的感染性或扩散		
评价模型	细胞感染性测定。在不存在抑制剂的情况下, 在 0.2PFU/细胞的感染复数下, 用 SARS-COV 接种 Vero 细胞。在病毒进入细胞 2 小时后, 加入抑制剂化合物。将细胞在 12 小时和 24 小时固定, 并进行免疫荧光以检测具有合成的病毒抗原的细胞。评估结果以通过确定细胞膜上的 S 蛋白是否被抑制来鉴定抑制剂化合物。		

## 3.6 CN101044152A

专利名称	组合 RNAi 治疗的方法和组合物		
公开(公告)号	CN101044152A	申请日	2005-02-07
专利权人	INTRADIGM CORP	公告日	2007-09-26
当前法律状态	失效		
同族专利	AU2005213485A1、CA2555531A1、EP1713819A4、WO2005076999A2		
民族/国家/地区	中国、加拿大、澳大利亚、欧洲、WIPO		
技术方案	一种包含至少两个 siRNA 双链体和药物有效载体的组合物, 其中每个所述 siRNA 双链体能抑制与疾病过程有关的基因的表达。所述组合物包含 aagctcctaattactcaac; aaggatgaggaaggcaattta; aaggataagtcagctcaatgc; 和 aactggcacactactgtcga。		

	可以靶向 SARS-CoV 的 5'UTR、nsp、S 蛋白、ORF3a、E 蛋白、M 蛋白、ORF7、N 蛋白
解决的技术问题	反转录病毒药物组合已经成功用于临床治疗 AIDS。但是仍依赖于具有不同化学和药理学性质的药物的混合物，这使其开发变得复杂，且可能对病人造成风险。
技术效果	所述两个 siRNA 双链体可以靶向 SARS-CoV 的 5'UTR、nsp、S 蛋白、ORF3a、E 蛋白、M 蛋白、ORF7、N 蛋白，下调基因表达水平，从而治疗 SARS-CoV 的感染
评价模型	siRNA 组合在胎猴肾细胞 (FRhK-4) 中抑制 SARS 冠状病毒的复制感染的预防作用，病毒拷贝数下降

### 3.7 US20080248043A1

专利名称	Antibodies to SARS coronavirus (抗 SARS 冠状病毒抗体)		
公开 (公告) 号	US20080248043A1	申请日	2007-05-21
专利权人	AMGEN	公告日	2008-10-09
当前法律状态	有效, 预计到期 2027-11-11		
同族专利	AU2007320075A2、CA2652728A1、EP2035454A2、JP2009537143A、MX2008014710A、WO2008060331A9		
民族/国家/地区	澳大利亚、加拿大、欧洲、美国、日本、墨西哥、WIPO		
技术方案	S 蛋白的免疫原性, 包括其诱导中和抗体的能力及其在病毒附着和融合中的重要作用, 使其成为开发针对 SARS-CoV 感染的有效免疫疗法的理想靶标。 单克隆抗体或其抗原结合部分, 其特异性结合人严重急性呼吸综合征 (SARS) 冠状病毒 (SARS-CoV) 刺突 (S) 蛋白的区域并阻断 S 蛋白与受体的结合; 该抗体负责保护机体免受 SARS-CoV 感染, 具有对 SARS-CoV 的潜在治疗价值;		
解决的技术问题	抗原变体的潜在进化, 针对 SARS-CoV 的有效被动疗法可能含有中和抗体的混合物, 其靶向进入过程中的不同表位和/或步骤		
技术效果	特异性结合人 SARS-CoV S 蛋白, 并且具有中和 SARS-CoV 的功能		
评价模型	本发明提供抗 SARS-CoV S 蛋白抗体, 其抑制, 阻断或降低 SARS-CoV S 蛋白与受体的结合, 特别是与血管紧张素转化酶 2 (ACE2) 的结合。XENOMOUSE™小鼠产生抗原特异性抗体。		

### 3.8 US20110159001A1

专利名称	CROSS-NEUTRALIZING HUMAN MONOCLONAL ANTIBODIES TO SARS-CoV AND METHODS OF USE THEREOF (SARS 冠状病毒人类单克隆抗体的交叉中和及其使用方法)		
公开 (公告) 号	US20110159001A1	申请日	2009-01-16
专利权人	INST FOR RES & BIOMEDICINE	公告日	2008-10-09



当前法律状态	失效
同族专利	CN102015767A、EP2242768A4、WO2009128963A2
民族/国家/地区	中国、欧洲、美国、WIPO
技术方案	一种可交叉中和至少三种 SARS-CoV 毒株的单克隆抗体，所述单克隆抗体结合包含 SARS-CoV 刺突蛋白的 332,333,390,436,443 或 487 位氨基酸的表位； 体液免疫在预防 SARS-CoV 中具有重要性，应开发特异性和有效的人源单克隆抗体（mAb），以便在偶发或病毒进入人体的情况下提供预防和早期治疗 SARS。
解决的技术问题	如何开发特异性和有效的人单克隆抗体（mAb），以便在偶发或进入人体的情况下提供预防和早期治疗 SARS
技术效果	能够中和该病原体在宿主中引发和/或维持感染的能力的抗体，抑制病毒对宿主的感染
评价模型	BALB/c 小鼠攻毒试验

### 3.9 US20070116716A1

专利名称	Sars coronavirus s proteins and uses thereof (Sars 冠状病毒的蛋白质及其用途)		
公开(公告)号	US20070116716A1	申请日	2004-12-10
专利权人	AGENCY FOR SCIENCE, TECHNOLOGY AND RESEARCH	公告日	2007-05-24
当前法律状态	失效		
同族专利	EP1701977A2、JP2008505050A、WO2005056585A2		
民族/国家/地区	日本、欧洲、美国、WIPO		
技术方案	针对 SARS 冠状病毒的成熟的，糖基化的 Spike (S) 蛋白，S 蛋白的片段的抗体； (1) 找到能够产生糖基化的 SARS CoV 蛋白系统，以便人源化。 (2) 找到能够诱导中和抗体的 SARS CoV 刺突蛋白的片段。		
解决的技术问题	对应于 SARS-CoV S 蛋白的 HR1 和 HR2 的肽可以与具有其他已知 I 类融合蛋白典型结构特征的反平行六螺旋束结合，表明膜融合和细胞进入 SARS-CoV 开发的机制类似于其他冠状病毒如 MHV		
技术效果	抗-S10 抗体通过以高亲和力结合 HR2 结构域，阻断 HR1 和 HR2 之间的相互作用，从而防止 SARS-CoV 与宿主细胞结合		
评价模型	小鼠、兔子		

### 3.10 US8106170B2

专利名称	Compositions against SARS-coronavirus and uses thereof (抗 SARS 冠状病毒的组合物及其用途)		
公开(公告)号	US8106170	申请日	2005-11-10
专利权人	CRUCCELL HOLLAND B.V.	公告日	2012-1-31
当前法律状态	有效，预计到期 2027-10-11		

同族专利	AT550037T、AU2005303758A1、CA2582057A1、EP1812067A1、KR1020070083768A、NZ553701A、SG159542A1、WO2006051091A1
民族/国家/地区	美国、奥地利、澳大利亚、加拿大、欧洲、韩国、新西兰、新加坡、WIPO
技术方案	一种组合物，其包含至少两种能够特异性结合严重急性呼吸综合征冠状病毒（SARS-Co-V）的 Spike（S）蛋白和中和 SARS-CoV 的免疫球蛋白，其中第一免疫球蛋白包含重链可变区。包含 SEQ ID NO: 4 的氨基酸序列和包含 SEQ ID NO: 8 的氨基酸序列的轻链可变区，并且其中第二免疫球蛋白包含 SEQ ID NO: 8 的氨基酸序列的重链可变区，和包含 SEQ ID NO: 10 的氨基酸序列的轻链可变区，并且其中至少两种免疫球蛋白的相对量使得它们表现出协同中和活性。 中和 SARS-Co-V 的 S 蛋白。
解决的技术问题	提供一种抗 SARS 冠状病毒的新方法
技术效果	能够与 SARS-CoV 的 S 蛋白的不同的非竞争性表位反应，能够特异性结合冠状病毒并具有冠状病毒中和活性
评价模型	人外周血单核细胞（PBMC）

### 3.11 CN1815234B

专利名称	靶向引起病毒感染的 SARS 相关冠状病毒刺突蛋白上的关键位点的合成肽及其使用方法		
公开（公告）号	CN1815234B	申请日	2005-11-22
专利权人	香港大学	公告日	2012-05-02
当前法律状态	有效，预计到期 2025-11-22		
同族专利	US7491489B2		
民族/国家/地区	美国、中国		
技术方案	靶向这种 SARS-CoV 的 S 蛋白的关键部分或位点的新的合成肽；在 SARS-CoV 感染中，刺突蛋白（“S 蛋白”）识别并结合到宿主细胞受体上，然后在 S 蛋白中诱导出的构象变化将便于病毒包膜与宿主细胞膜的融合；在编码 S 蛋白的区域中有显著的序列变异位点，干扰这些蛋白结构域或与这些蛋白结构域竞争性结合的药物将通过破坏 S 蛋白的功能来抑制 SARS-CoV 感染。		
解决的技术问题	在 SARS-CoV 感染中，刺突蛋白（“S 蛋白”）识别并结合到宿主细胞受体上，然后在 S 蛋白中诱导出的构象变化将便于病毒包膜与宿主细胞膜的融合		
技术效果	通过阻止膜融合破坏 S 蛋白的功能，阻断病毒蛋白与它们的细胞受体的相互作用，抑制 SARS-CoV 感染		
评价模型	活性肽抑制 SARS-CoV 侵入 FRhK-4 细胞		

### 3.12 CN101522208A

专利名称	抗严重急性呼吸综合征相关冠状病毒的中和单克隆抗体		
公开（公告）号	CN101522208A	申请日	2006-02-08

专利权人	纽约血库公司	公告日	2009-09-02
当前法律状态	失效		
同族专利	无		
民族/国家/地区	中国		
技术方案	SARS-CoV 的 S 蛋白的受体结合结构域(RBD)是在 SARS-CoV 感染的患者体内和经灭活病毒或 S 蛋白(35, 36)免疫的动物中诱导的中和抗体的主要靶点。因此, 我们使用 SARS-CoV 的 S 蛋白的重组体 RBD 作为诱导中和单克隆抗体(mAb)的免疫原。提供了一种能够竞争性抑制严重急性呼吸综合征相关冠状病毒(SARS-CoV)与宿主细胞上的受体或无细胞受体结合的抗体		
解决的技术问题	SARS-CoV 的 S 蛋白是一种保护性抗原, 该抗原能够诱导中和抗体, 虽然其抗原决定簇仍然需要进一步确定		
技术效果	本发明提供的抗体能够与严重急性呼吸综合征相关冠状病毒(SARS-CoV)刺突蛋白的受体结合结构域结合, 从而竞争性地抑制 SARS-CoV 与宿主细胞的结合		
评价模型	通过流式细胞术检测 mAb 对 RBD-Fc 与 ACE2-表达细胞结合的抑制		

### 3.13 WO2006095180A3

专利名称	Humanized monoclonal antibodies against SARS - associated coronavirus and treatment of patients with sars (人源化抗 SARS 相关冠状病毒单克隆抗体及治疗 sars 患者)		
公开(公告)号	WO2006095180A3	申请日	2006-03-10
专利权人	ULTRA BIOTECH LIMITED  THE REGENT S OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA   LEUNG, KA MAN   FENG, DONG XIAO   PANG, SHIU FUN   KAN, YUET WAI	公告日	2006-12-21
当前法律状态	未确认		
同族专利	无		
民族/国家/地区	WIPO		
技术方案	SARS-CoV 的刺突蛋白由 1255 个氨基酸残基组成, 可分为两个亚结构域, S1 和 S2 结构域。S1 结构域介导病毒与其受体血管紧张素转换酶 2 的结合, 主要分布在人肺细胞表面; S2 结构域介导病毒和宿主细胞之间的膜融合。开发靶向刺突蛋白的 S2 结构域的人源化抗体以中和 SARS-CoV 感染意义重大。本发明提供了抗 SARS-CoV 的人源化抗体		
解决的技术问题	已经产生的几种针对 S1 结构域的人源化抗体, 但是在 S1 结构域中鉴定了点突变, 因此可能不会被这些抗体识别。在 S2 结构域中未发现突变, 并且该区域似乎比 S1 结构域更保守。		
技术效果	对 SARS-CoV 的刺突蛋白的 S2 结构域中的表位具有结合特异性, 特别是 Leu803-Ala828 区域中的表位, 抑制病毒和宿主细胞间的膜融合		
评价模型	SARS-CoV 感染 Vero 细胞的免疫荧光试验		

## 3.14 CN103864924B

专利名称	一种中东呼吸综合征冠状病毒抗体及其制备方法		
公开(公告)号	CN103864924B	申请日	2014-02-14
专利权人	中国科学院微生物研究所	公告日	2016-09-07
当前法律状态	有效, 预计到期 2034-02-14		
同族专利	无		
民族/国家/地区	中国		
技术方案	一种人源化 MERS-CoV 鼠源单克隆中和抗体; MERS-CoV 病毒表面有一个膜蛋白称之为 S 蛋白, 在病毒的复制和生命周期中发挥着重要作用。S 蛋白上有部分区域, 称之为受体结合区 (RBD) 可以与细胞表面的 CD26 蛋白结合, 介导病毒感染细胞。因而, 寻找和制备有效的抗体阻止 RBD 蛋白结合 CD26 蛋白, 进而抑制病毒侵染细胞, 成为检预防和治疗 MERS-CoV 病毒感染的方法之一。		
解决的技术问题	目前缺乏抗 MERS-CoV 病毒中和抗体, 而且制备大量抗体及应用于临床需要较长时间, 不能快速有效在临床上进行检测		
技术效果	阻止 MERSRBD 蛋白结合 CD26 蛋白, 进而抑制病毒侵染细胞;		
评价模型	MERS RBD-Fc 融合蛋白与培养基 DMEM 混合染色表达 CD26-GFP 的 BHK21 细胞		

## 3.15 CN107022008A

专利名称	广谱地抑制人类冠状病毒感染的多肽及其应用										
公开(公告)号	CN107022008A	申请日	2016-01-30								
专利权人	复旦大学	公告日	2017-08-08								
当前法律状态	审中										
同族专利	无										
民族/国家/地区	中国										
技术方案	<p>S 蛋白的 S1 区域和 S2 区域是两个重要的靶点, 针对于 S1 区域的抑制剂以抗体为主; 靶向于 S2 区域的抑制剂以多肽类药物为主, 多来源于病毒 S2 蛋白七肽重复区域 2(HR2)氨基酸序列; HR2 多肽能够与病毒的七肽重复区域 1(HR1)三聚体结合, 形成稳定的异源 6HB, 阻止了病毒的 HR2 与病毒的 HR1 三聚体结合, 使它们不能形成同源 6HB, 从而抑制了病毒膜和靶细胞膜的融合, 也就抑制了病毒的基因进入靶细胞膜进行复制; 本发明提供了一种广谱抑制人类冠状病毒感染的多肽:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">多肽名称</th> <th style="text-align: left;">多肽序列</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HCoV-EK1</td> <td>SLDQINVTFLDLEYEMKKLEEAIKKLEESYIDLKEL</td> </tr> <tr> <td>HCoV-EK2</td> <td>SLDQINVTFLDLEYEMKKLEEAIKKLEESYIDLKELGSGRRRRRR</td> </tr> <tr> <td>HCoV-EK3</td> <td>NPGDINVTFLDLEYEMKKLEEAIKKLEESYIDLKKL</td> </tr> </tbody> </table>			多肽名称	多肽序列	HCoV-EK1	SLDQINVTFLDLEYEMKKLEEAIKKLEESYIDLKEL	HCoV-EK2	SLDQINVTFLDLEYEMKKLEEAIKKLEESYIDLKELGSGRRRRRR	HCoV-EK3	NPGDINVTFLDLEYEMKKLEEAIKKLEESYIDLKKL
多肽名称	多肽序列										
HCoV-EK1	SLDQINVTFLDLEYEMKKLEEAIKKLEESYIDLKEL										
HCoV-EK2	SLDQINVTFLDLEYEMKKLEEAIKKLEESYIDLKELGSGRRRRRR										
HCoV-EK3	NPGDINVTFLDLEYEMKKLEEAIKKLEESYIDLKKL										
解决的技术问题	目前所报道的人冠状病毒多肽类抑制剂往往缺乏广谱的抗病毒效果										

技术效果	抑制了病毒膜和靶细胞膜的融合，也就抑制了病毒的基因进入靶细胞膜进行复制
评价模型	通过建立分别由 MERS-CoV 和 SARS-CoV S 蛋白介导的细胞-细胞融合系统进行检测所述系列多肽对相应病毒融合过程的抑制活性

### 3.16 CN106414496A

专利名称	针对中东呼吸综合征-冠状病毒刺突蛋白的人抗体		
公开(公告)号	CN106414496A	申请日	2015-05-20
专利权人	瑞泽恩制药公司	公告日	2017-02-15
当前法律状态	审中		
同族专利	AU2015264189A1、BR112016025009A2、CA2949438A1、CL201602934A1、EA201691877A1、EP3145539A1、IL248392D0、JP2017524339A、KR1020170005133A、MX2016015263A、PH12016502064A1、SG11201608567YA、WO2015179535A1、ZA201607047B、US10406222		
民族/国家/地区	中国、澳大利亚、巴西、加拿大、智利、欧洲、以色列、日本、韩国、墨西哥、巴拿马、新加坡、南非、美国、WIPO		
技术方案	<p>MERS-CoV 与蝙蝠冠状病毒 HKU4 和 HKU5 具有相似性，病毒通过其刺突蛋白与细胞受体(二肽基肽酶 4(DPP4))相互作用，从而进入靶细胞内。</p> <p>本发明公开了一种重组抗体或其抗原结合片段，该抗体或片段能够特异性地与中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)刺突蛋白结合；具体包括：</p> <p>(a)为全长的人单克隆抗体；</p> <p>(b)与在 MERS-CoV 刺突蛋白的受体结合域中的一个或多个氨基酸残基相互作用，其中所述氨基酸残基选自 SEQ ID NO:457 的氨基酸残基 367-606；</p> <p>(c)与 MERS-CoV 刺突蛋白以小于 18.5nM 的解离常数(KD)结合，如在表面等离子体共振测定中所测量的；</p> <p>(d)阻断 MERS-CoV 刺突蛋白与二肽基肽酶 4(DPP4)大于 90%的结合，如在阻断 ELISA 测定中所测量的；</p> <p>(e)中和人宿主细胞大于 90%的 MERS-CoV 感染性且具有小于 4nM 的 IC50，如在病毒样颗粒(VLP)中和测定中所测量的；</p> <p>(f)中和 MERS-CoV 感染性，其中所述 MERS-CoV 包含选自下组的病毒的分离株：EMC/2012、Jordan-N3/2012、England-Qatar/2012、Al-Hasa_1_2013、Al-Hasa_2_2013、Al-Hasa_3_2013、Al-Hasa_4_2013、Al-Hasa_12、Al-Hasa_15、Al-Hasa_16、Al-Hasa_17、Al-Hasa_18、Al-Hasa_19、Al-Hasa_21、Al-hasa_25、Bisha_1、Buraidah_1、England 1、Hafr-Al-batin_1、Hafr-Al-Batin_2、Hafr-Al-Batin_6、Jeddah_1、KFU-HKU 1、KFU-HKU 13、Munich、Qatar3、Qatar4、Riyadh_1、Riyadh_2、Riyadh_3、Riyadh_3、Riyadh_4、Riyadh_5、Riyadh_9、Riyadh_14、Taif_1、UAE 和 Wadi-Ad-Dawasir；且</p>		

	(g)为双特异性抗体,其包含与 MERS-CoV 刺突蛋白的受体结合域中第一表位的第一结合特异性和与 MERS-CoV 刺突蛋白的受体结合域中第二表位的第二结合特异性,其中所述第一和第二表位是不同的和非重叠的。
解决的技术问题	如何高亲和力特异性结合 MERS-CoV 刺突蛋白,并抑制病毒感染性。
技术效果	本发明公开了一种重组抗体或其抗原结合片段与 MERS-CoV 刺突蛋白的受体结合域中的不同的非竞争性表位结合,用于治疗 MERS 感染
评价模型	治疗用 MERS-CoV 感染的人源化 DPP4 小鼠

### 3.17 US20190194299A1

专利名称	Middle east respiratory syndrome coronavirus neutralizing antibodies and methods of use thereof (中东呼吸综合征冠状病毒中和抗体及其使用方法)		
公开(公告)号	US20190194299A1	申请日	2018-11-19
专利权人	DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, INC.	公告日	2019-06-27
当前法律状态	审中		
同族专利	EP3134111A1、KR1020160145813A、WO2015164865A1		
民族/国家/地区	美国、欧洲、韩国、WIPO		
技术方案	一种分离的单克隆抗体,具有三个 CDR 的重链; 基于中和中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)的单克隆抗体的发现,其中所述单克隆抗体结合 a 的刺突蛋白的受体结合结构域(RBD)中的表位,并中和 MERS-冠状病毒。		
解决的技术问题	需要用于预防中东呼吸综合症冠状病毒感染的治疗和预防方法		
技术效果	单克隆抗体结合 a 的刺突蛋白的受体结合结构域(RBD)中的表位,并中和 MERS-冠状病毒,用于治疗 MERS-CoV 感染		
评价模型	用携带荧光素酶报告基因的 MERS-CoV S 假型慢病毒(VLP)测试这些 Ab 对表达 hDPP4 的 293T 细胞(293T-hDPP4)的中和活性		

### 3.18 CN110564696A

专利名称	一种具有 PEDV 中和活性的单克隆抗体		
公开(公告)号	CN110564696A	申请日	2019-09-06
专利权人	中国农业大学	公告日	2019-12-13
当前法律状态	审中		
同族专利	无		
民族/国家/地区	中国		
技术方案	有单克隆抗体杂交瘤细胞株 SWS-②分泌产生获得的单克隆抗体猪流行性腹泻病毒(PEDV)属于冠状病毒,基因组结构为单股正链 RNA。S 蛋白位于病毒粒子的外表面,是病毒入侵宿主细胞的关键,同时也是产生中和抗体的主要靶点。		
解决的技术问题	国内外 PED 疫苗的应用存在免疫效果差,副作用较大等问题		

技术效果	中和 PEDV，可有效减少仔猪的染病几率，并降低患病风险，
评价模型	新生仔猪口服杂交瘤细胞株上清液，同居感染实验

#### 四、总结

综合上述专利分析发现，在冠状病毒的感染过程中，刺突蛋白（S 蛋白）识别并结合到宿主细胞受体上，然后在 S 蛋白中诱导出的构象变化将便于病毒包膜与宿主细胞膜的融合；而且 S 蛋白在病毒的复制和生命周期中发挥着重要作用，S 蛋白上的受体结合区（Receptor Binding Domain, RBD）可以与细胞表面的 CD26 蛋白结合，介导病毒感染细胞。因而，寻找和制备有效的抗体阻止冠状病毒 RBD 蛋白结合 CD26 蛋白，进而抑制病毒侵染细胞，抑制冠状病毒的感染。

阻止病毒与宿主细胞的融合也成为阻断病毒感染的方法之一，多肽类融合阻断分子就能够阻断病毒囊膜与宿主细胞的融合，如 HIV 囊膜蛋白 GP41 有两段 HR 结构域，分别形成三个 N 螺旋和三个 C 螺旋。在 HIV 侵入细胞的过程中，这三个 N 螺旋和三个 C 螺旋形成 Coiled-coil 六聚体结构起着至关重要的作用。根据这一原理设计的多肽类药物 T-20（商品名 Fuzeon）已经上市，它能够有效地阻断由 GP41 本身的  $\alpha$  螺旋形成六聚体，从而阻断 HIV 膜结构和细胞膜的融合。研究表明，T-20 的阻断能力强，对机体副作用低，是一种理想的抗病毒药物。

如前所述，冠状病毒可以通过外壳上的突出蛋白 S 与血管紧张素酶 2（ACE2）和跨膜丝氨酸蛋白酶（TMPRSS 2）这两个酶的结合来进入细胞，目前公认的 SARS-CoV-2 病毒致病过程是 Spike 蛋白与人体粘膜上皮 ACE2 结合，使病毒转入人体细胞内，引发后续复制及装配、播散、组织损伤、免疫系统的激活等反应。因此，阻断病毒与人体细胞 ACE2 结合也是一种重要的药物靶点之一。能够阻断病毒与人体细胞上 ACE2 结合的药物，如已经进入临床的 GSK2586881，其结构为 ACE2-Fc 融合蛋白，可望通过结合病毒的 S 蛋白，竞争性阻断病毒与细胞的结合；也可以通过抗体直接结合病毒 S 蛋白上与 ACE2 结合的位点，如复旦大学蓝斐等人通过康复患者 B 细胞直接筛选了抗 ACE2 结合区（RBD）的全人抗体；疫苗的主要作用机制为诱导人体自身产生抗病毒上与受体结合的位点的抗体（中和抗体）；Dong P. Han 等人发现 ACE2 aa.22-aa44, aa351-357 形成的融合肽可以阻断 S 蛋白与细胞 ACE2 的结合，抗病毒活性  $IC_{50}=0.5\mu M$ ；利用小分子药物

进行阻断也是一种可行的途径，北京大学王月丹等人通过计算机模拟，从 4100 多种已上市药物中预测沐舒坦等药物可能用于阻断病毒 S 跟受体的结合。

通过对靶向 S 蛋白的抗体相关专利技术分析发现，目前对于靶向 S 蛋白的抗体的设计主要通过两个方面实现：①从康复患者的血浆中分离抗体特异性的免疫球蛋白；②通过基因工程技术获得针对特定病毒的特异性单克隆抗体。单克隆抗体技术与恢复期血浆获得抗体的方式相比，优势在于产品不受原料来源限制，容易实现规模化生产，能够满足大量患者的治疗需求。

综上所述，目前靶向各类冠状病毒 S 蛋白的单克隆抗体药物的靶点方向主要集中于：①SARS 冠状病毒 S 蛋白两个七肽重复区 HR1 或 HR2，在 S 蛋白发挥融合活性时会形成一种稳定的六螺旋束或称发卡三聚体结构，这种结构对蛋白通过构象变化发挥融合功能至关重要，外源加入 HR1 或 HR2 多肽能够阻断 S 蛋白本身的 HR1 和 HR2 间形成发卡三聚体，从而抑制了病毒囊膜和细胞膜的融合，最终阻止了病毒对细胞的感染。②MERS-CoV 病毒表面也有一个 S 膜蛋白，在病毒的复制和生命周期中发挥着重要作用，S 蛋白上有部分区域，称之为受体结合区（RBD）可以与细胞表面的 CD26 蛋白结合，介导病毒感染细胞。因而，寻找和制备有效的抗体阻止 RBD 蛋白结合 CD26 蛋白，进而抑制病毒侵染细胞。③用 SARS（严重急性呼吸综合征）病毒 S 蛋白的某一部分与 T 淋巴细胞受体结合，以阻止病毒与 T 淋巴细胞表面受体 CD13 结合，可以预防 SARS 感染。④SARS 病毒 S 蛋白可与细胞膜上的 ACE2 受体结合，并由此途径感染细胞，靶向 S 蛋白与受体 ACE2 的结合区域，可抑制病毒感染宿主细胞。

2020 年 3 月 12 日，荷兰乌得勒支大学的 Berend-Jan Bosch 教授团队在 *BioRxiv* 杂志上发表了题为“A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infectio”的研究论文，研究人员分离出了 SARS-CoV-2 的高中和活性的全人源单克隆抗体 47D11，能够针对 SARS-CoV 和 SARS-CoV-2 共同的保守表位，为新冠肺炎患者的抗体治疗提供了基础。其中，47D11 靶向 SARS-CoV-2 的 S 蛋白的 S1 B 受体结合结构域（RBD），但是，47D11 并不阻碍 SARS-CoV-2 的 S 蛋白和受体 ACE2 的结合，而是通过阻断病毒 S 蛋白与细胞的融合，从而起到中和病毒的作用。



3月25日,第四军医大学陈志南院士团队研究报道了人源化抗CD147单抗 Meplazumab(美普珠单抗)治疗COVID-19的临床试验结果,发现美普珠单抗治疗有效改善了COVID-19患者症状且具有安全性,研究结果支持对美普珠单抗作为治疗COVID-19肺炎的药物进行大规模临床研究,其中SARS-CoV-2的S蛋白可通过与宿主细胞上受体CD147结合介导病毒侵入宿主细胞,抗CD147抗体可以阻止SARS-CoV-2的感染。

3月25日,深圳市第三人民医院与清华大学医学院张林琦教授实验室合作,从8个病人的血浆通过单B细胞测序分离鉴定获得了206种针对新冠病毒(SARS-CoV-2)S蛋白RBD的特异性抗体;所述的206种单抗只对SARS-CoV-2的RBD具有较强的结合能力,只中和SARS-CoV-2。

2020年3月28日Vir Biotechnology公司宣布已经鉴定出多种能中和新冠病毒(SARS-CoV-2)的人类单克隆抗体,这些候选抗体不但有望作为COVID-19的治疗选择,而且可能提供预防感染的效果,预计在3-5个月内展开人体临床试验。

由此可见,根据型冠状病毒S蛋白的结构,设置靶向结合S蛋白与受体ACE2的结合区域、T淋巴细胞表面受体CD13结合区域、与细胞表面的CD26结合区域以及七肽重复区的药物和单克隆抗体,可以阻断新型冠状病毒与宿主细胞的融合,抑制病毒对宿主细胞的细胞侵袭。

## 第六章 靶向病毒复制相关蛋白酶的专利技术分析

### 一、技术简介

非结构蛋白在病毒复制过程中具有重要作用，例如 HCV（丙型肝炎病毒）复制是由非结构蛋白 RNA 依赖性 RNA 聚合酶 NS5B 蛋白催化的，而其他病毒非结构蛋白如 NS3，NS4B，NS5A 也很重要。许多细胞因子也参与了 HCV 的复制，如亲环素 A（cyclophilin A），microRNA-22 等。另外，极低密度脂蛋白合成/分泌机制参与了感染性 HCV 颗粒的产生。再例如流感病毒，它属于负链单链 RNA 病毒，包膜上存在许多放射状突起的糖蛋白，分别是红细胞血凝素（Hemagglutinin, HA）、神经氨酸酶（Neuraminidase, NA）和基质蛋白 M1、M2，另外还有聚合酶蛋白（PB1, PB2 和 PA）、非结构蛋白 1 和 2（Non-structural proteins, NS1 和 NS2/NEP）、核蛋白（Nucleoprotein, NP）和基质蛋白（Matrixprotein, MP）等，都与复制相关，都是重要的抑制靶点。

在非结构蛋白中，病毒自身编码的 RNA 依赖性 DNA 聚合酶 RNA-dependent DNA polymerase，亦称逆转录酶（反向转录酶，Reverse Transcriptase, RT），存在于逆转录病毒基因组中，在宿主细胞中以病毒单链 RNA 为模板合成互补配对的 DNA 序列，对病毒的复制也起着重要作用，也是一种重要的抑制靶点。

SARS-CoV-2 属于冠状病毒亚科  $\beta$  属，是具有包膜的正义单链 RNA 病毒。SARS-CoV-2 基因组编码非结构蛋白、结构蛋白和辅助蛋白。其中，非结构蛋白包括 3-胰凝乳蛋白酶样蛋白酶（3CLpro），木瓜蛋白酶样蛋白酶（PLpro）、解旋酶（Helicase）、和 RNA 依赖性 RNA 聚合酶（RDRP）等，结构蛋白包括刺突糖蛋白（Spike Glycoprotein）等。冠病毒进入人体后，先表达出一个巨大的蛋白 orflab，在自身蛋白酶 PLpro 和 3CLpro 的作用下，切割成多个有功能的蛋白片段并组装成为病毒复制复合体，进而大量复制病毒。因此，抑制病毒复制过程中所涉及的非结构蛋白都可能起到病毒治疗作用。其中吉利德公司研发的瑞德西韦是一种病毒 RNA 复制酶 RdRp 抑制剂；抗艾滋病药物克力芝（洛匹那韦/利托那韦）则是 3CLpro 蛋白酶抑制剂。

下面对靶向抑制病毒复制过程中所涉及的蛋白酶专利进行分析，并根据目前研究较为热门的病毒分为四小类进行专利分析。

## 二、专利态势分析

### 1. 申请趋势

截至 2020 年 3 月 1 日，该领域全球专利申请趋势如图 6-1 所示，2001.01-2020.03 年全球发明专利申请量总体上呈水平趋势。

申请趋势

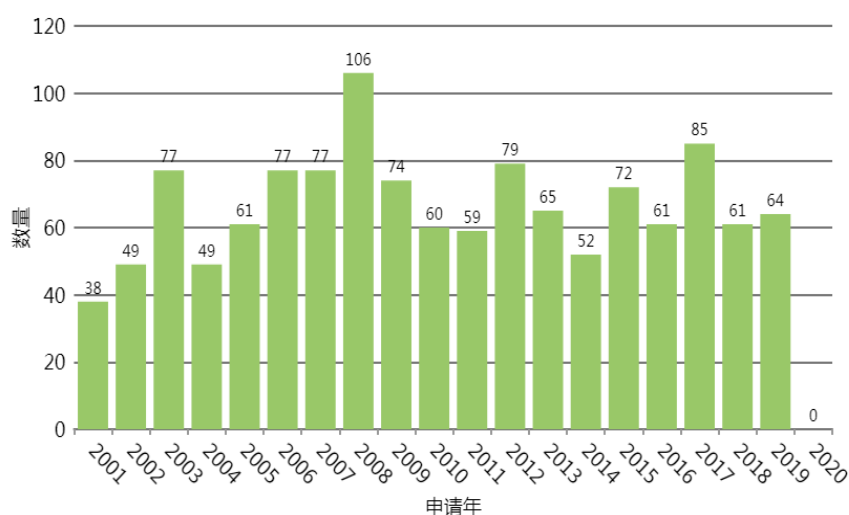


图 6-1 靶向病毒复制相关蛋白酶全球发明专利申请趋势（单位：件）

### 2. 法律状态分析

如图 6-2 所示，目前该领域有效发明专利 305 件，失效专利 998 件，法律状态未确认专利 160 件（法律状态未确认：主要包括 PCT 申请途径的 WO 公开文本和少量小语种国家专利法律状态未明确专利），222 件专利处于审查阶段。

## 法律状态

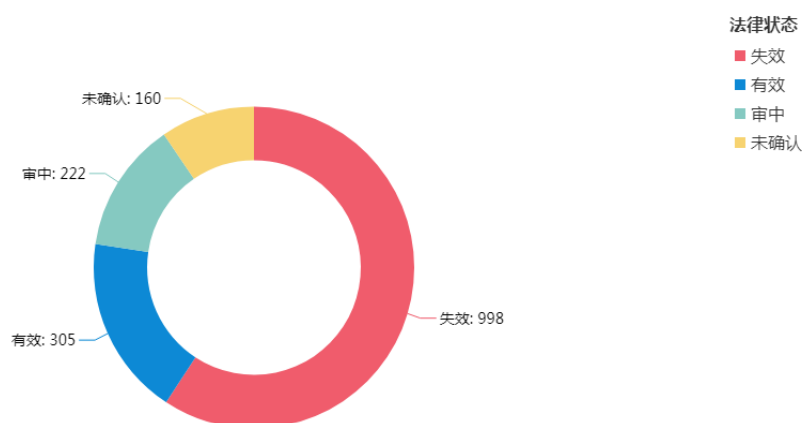


图 6-2 靶向病毒复制相关蛋白酶全球发明专利法律状态（单位：件）

## 3. 专利地域分布

如图 6-3 所示，申请量排名前十的国家或地区分别为中国、美国、日本、韩国、德国、加拿大、中国台湾、瑞士、法国、英国，其中中国申请量为 531 件，美国申请量 477 件。

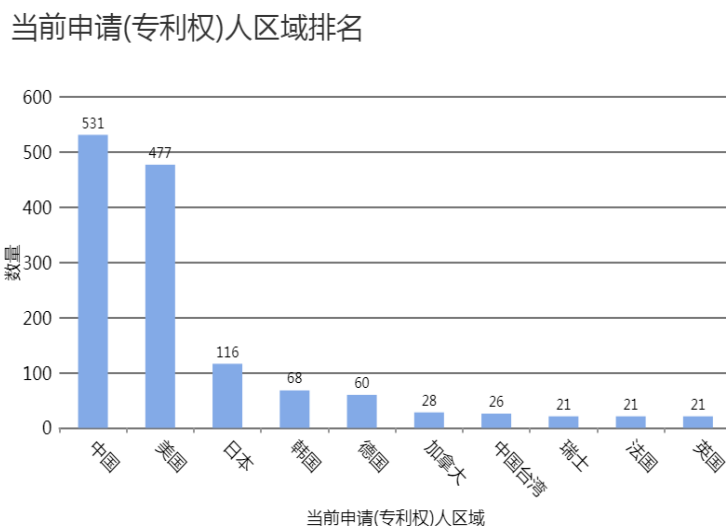


图 6-3 靶向病毒复制相关蛋白酶全球发明专利地域分布（单位：件）

## 4. 主要申请人分析

如图 6-4 所示，申请量前十的专利申请人分别为 ENANTA PHARMACEUTICALS, INC. (英安塔制药有限公司)、MERCK SHARP & DOHME CORP. (默

沙东)、SCHERING CORPORATION (先灵葆雅有限公司)、VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED (维泰克斯制药公司)、INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH (百灵佳殷格翰国际股份有限公司)、南开大学、天津国际生物医药联合研究院、中国科学院上海药物研究所、주식회사엘지 (LG 株式会社)、天津市国际生物医药联合研究院。

### 当前申请(专利权)人排名

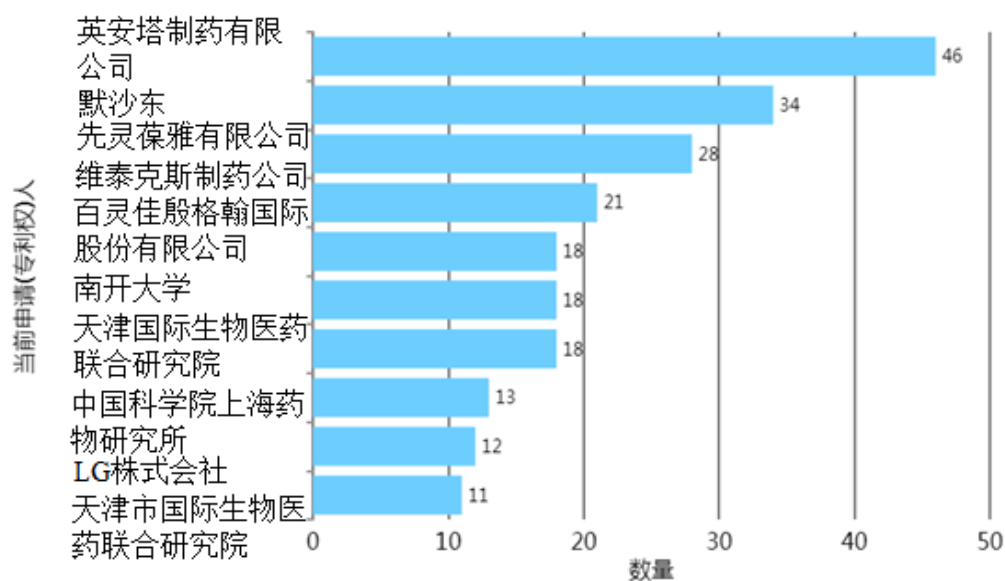


图 6-4 靶向病毒复制相关蛋白酶主要申请人排名 (单位: 件)

## 三、重点技术分析

对上述检索到的专利文献进行分析, 筛选出相关专利 530 件, 并根据不同病毒类型对这些专利文献进行分析。

### 1. 抑制黄病毒科病毒相关专利分析

#### 1.1 概述

黄病毒科病毒的遗传物质为单股线型 RNA, 长度约 9.6-12.3kb, 5'端带有的核苷酸带有甲基化的帽子。病毒颗粒具有外套膜, 直径约 40-60nm。黄病毒科病毒分 3 个属, 包括肝类病毒属、黄热病毒属以及瘟病毒属。其中黄病毒属有 69

种以上，有些是人畜共患病原体，生活史多数为昆虫-脊椎动物-昆虫循环，如日本脑炎病毒的登革热病毒 1、2、3、4 型；瘟病毒属，包括重要种类猪瘟病毒和牛病毒性腹泻病毒等；丙肝病毒属，种类很少，仅有人的丙型肝炎病毒和人的庚型肝炎病毒。

这些病毒的基因组是小的单股 RNA，具有单一开放解读译码（ORF）。ORF 编码一种约 3000 个氨基酸的多蛋白，该多蛋白在其 5'末端含有结构蛋白质，在其 3'末端有非结构（NS）蛋白质。这些结构蛋白和非结构性（NS）蛋白被认为是病毒 RNA 复制所必须的。

例如目前研究热点药物-法匹拉韦是抗流感的境外上市药物，就属于 RNA 聚合酶抑制剂，由日本富山化工制药公司开发，是一种被批准用于流感治疗的鸟嘌呤类似物，能够有效抑制一系列 RNA 病毒（流感、埃博拉、黄热病、基孔肯雅热、诺瓦克病毒和肠道病毒）的 RNA 依赖性 RNA 聚合酶。

下面对抑制黄病毒科病毒复制相关蛋白酶的专利进行分析。

## 1.2 重点专利分析

对上述检索到的专利进行分析，筛选出以下 29 条重点专利，详细见表 6-1。

表 6-1 抑制黄病毒科病毒重点专利列表

序号	公开(公告)号	标题	申请日	法律状态	同族数量
1	JP2018080178A	置換ヌクレオシド、置換ヌクレオチドおよびそれらの類似体	20171220	有效	53
2	CN107875143B	1-4'-羟基苯基-5-苯基-2(E)-烯-1-戊酮在制药中的应用	20171102	有效	2
3	US10172846B2	HCV NS-3 serine protease inhibitors	20170327	有效	114
4	NO2017004I1	Grazoprevir eller et farmasøytiskaksepta beltstoffderav	20170120	有效	42
5	WO2017088730A1	用于抗丙型肝炎病毒感染的含硅化合物	20161122	未确认	2
6	JP6163193B2	置換されたヌクレオチドアナログ	20151116	有效	49
7	EP3078669A4	Substituted (2r, 3r, 5r)-3-hydroxy-(5-pyrimidin-1-yl) tetrahydrofuran-2-ylmethyl	20141006	失效	11

		aryl phosphoramidates			
8	CN103965286B	丙型肝炎病毒 (HCV) NS3 蛋白酶抑制剂	20140422	有效	2
9	TWI260322B	天冬胺巯基蛋白酶抑制剂	20000209	失效	32
10	US6995177B1	HCV NS3 protease inhibitors	20001102	有效	14
11	US6774212B2	Alpha-ketoamide inhibitors of hepatitis C virus NS3 protease	20001201	有效	8
12	IL215891A	Hepatitis c virus serine protease inhibitors, pharmaceutical compositions comprising them and use thereof in the preparation of medicaments for the treatment of hepatitis c virus infections	20010831	失效	171
13	US7122627B2	Lactam inhibitors of Hepatitis C virus NS3 protease	20011206	有效	7
14	US7119073B2	Peptides and their use as inhibitors of hepatitis C virus ns3 protease	20020326	失效	7
15	JP4455056B2	架橋二環式セリンプロテアーゼ阻害剤	20020711	有效	31
16	ES2332778T3	COMPUESTOS DE PROLINA COMO INHIBIDORES DE LA PROTEASA SERINA NS3 PARA USO EN EL TRATAMIENTO DE INFECCION POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C.	20030121	有效	30
17	KR1020040097990A	NS3(C형간염)의억제를위한치환된 퀴놀린의하이드록시프롤린에테르를 갖는트리펩타이드	20030124	失效	52
18	ES2268394T3	INHIBIDORES DE PIRANONA Y PIRANDIONA DE LA ARN POLIMERASA DEPENDIENTE DEL ARN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C.	20030321	有效	17
19	NZ536539B	Hepatitis C virus inhibitors	20030520	有效	93
20	CN101172993A	用于治疗黄病毒感染的 2'-C-甲基-3'-O-L-缬氨酸酯核糖呋喃基胞苷	20030627	失效	213
21	EP1692157B1	Inhibitors of serine proteases, particularly HCV NS3-NS4a protease	20041008	有效	36
22	EP1730142B1	Novel ketoamides with cyclic p4's as inhibitors of ns3 serine protease of hepatitis c virus	20050224	有效	34
23	CA2573346A1	Hepatitis c inhibitor peptide analogs	20050718	有效	13

24	NZ552874B	Inhibitors of hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase, and compositions and treatments using the same	20050805	有效	79
25	EP2882754B1	HCV NS3 protease inhibitors	20130806	有效	18
26	US8377872B2	Cyclic P3 tripeptide hepatitis C serine protease inhibitors	20070426	有效	2
27	CN104230900B	抗病毒化合物	20100512	有效	199
28	BRPI0916235A2	COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DO COMPOSTO OU DA COMPOSIÇÃO, E, MÉTODO PARA TRATAR UM PACIENTE INFECTADO COM HCV	20090717	审中	82
29	WO2012012776A1	Methods and compounds for treating paramyxoviridae virus infections	20110722	有效	56

上述专利中有效专利只有 21 件，失效 6 件，有 1 件专利处于审查阶段，1 件专利状态未确认，以下对上述 29 件重点专利技术进行详细分析。

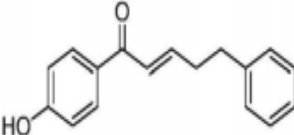
### 1.2.1 JP2018080178A

专利名称	置換ヌクレオシド、置換ヌクレオチドおよびそれらの類似体（取代的核苷，取代的核苷酸及其类似物）		
公开（公告）号	JP2018080178A	申请日	2017-11-22
专利权人	ヤンセンバイオフィーマイク.	公告日	2020-01-23
当前法律状态	有效，预计到期 2037-12-20		
同族专利	AU2013361200A1、CA2894542A1、CL201501699A1、CN105073766A、EP2935303A1、HK1216536A、KR1020150100806A、WO2014100505A1		
民族/国家/地区	日本、澳大利亚、加拿大、中国、欧洲、中国香港、韩国、WIPO 等		
技术方案	<p>具有抗病毒活性的新化合物，具有抗丙型肝炎病毒（HCV）活性，可用于改善或治疗 HCV 感染的核苷酸类似物。核苷酸类似物通过抑制丙型肝炎病毒的 NS5B 聚合酶活性而表现出抗丙型肝炎病毒活性。</p> 		
解决的技术问题	核苷类似物为一类已经在体外和体内显示出发挥抗病毒和抗癌活性的化合物，因此已经成为治疗病毒感染主要方向。		
技术效果	通过抑制丙型肝炎病毒的 NS5B 聚合酶活性而表现出抗丙型肝炎病毒活性。联合应用干扰素，利巴韦林，HCV 蛋白酶抑制剂，HCV 聚合酶抑制剂，NS5A 抑制剂或其他抗病毒化合物可增强抗丙型肝炎病毒活性		

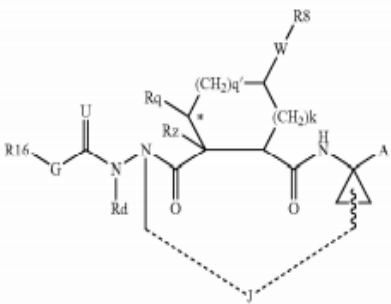


评价模型	HCV 复制细胞中的抑制效果
------	----------------

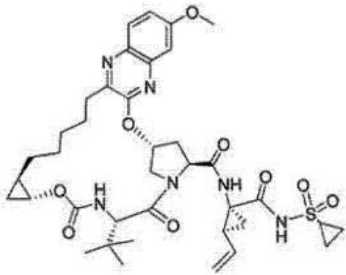
### 1.2.2 CN107875143B

专利名称	1-4'-羟基苯基-5-苯基-2(E)-烯-1-戊酮在制药中的应用		
公开(公告)号	CN107875143B	申请日	2017-11-02
专利权人	贵阳中医学院	公告日	2015-05-24
当前法律状态	有效, 预计到期 2037-11-02		
同族专利	无		
民族/国家/地区	中国		
技术方案	<p>丙型肝炎病毒蛋白酶 NS3/4A 已被证实是发现治疗丙型肝炎药物的有效靶点之一; 化合物 1-4'-羟基苯基-5-苯基-2(E)-烯-1-戊酮对丙型肝炎病毒 NS3/4A 蛋白酶具有较好的抑制作用。</p> 		
解决的技术问题	已知的丙型肝炎 NS3/4A 蛋白酶抑制剂虽然疗效显著, 但多为肽类抑制剂, 合成困难, 并有一定的毒副作用		
技术效果	对丙型肝炎病毒蛋白酶 NS3/4A 具有一定的抑制作用。		
评价模型	采用 HCV NS3/4A 蛋白酶溶液评价抑制活性		

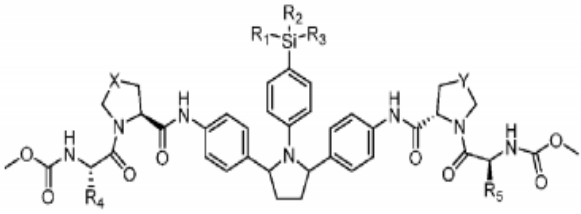
### 1.2.3 US10172846

专利名称	HCV NS-3 serine protease inhibitors (HCV NS-3 丝氨酸蛋白酶抑制剂)		
公开(公告)号	US10172846B2	申请日	2017-03-27
专利权人	MEDIVIR AB	公告日	2019-01-08
当前法律状态	有效, 预计到期 2025-02-16		
同族专利	AR047793A1、AT448243T、AU2005207815A1、BRPI0506945A2、CA2552317A1、CN1914224A、EP1713822A2、WO2005073216A2 等		
民族/国家/地区	美国、中国、澳大利亚、奥地利、加拿大、德国、WIPO 等		
技术方案	<p>HCV 的 NS3 丝氨酸蛋白酶是多功能蛋白质, 其含有围网蛋白酶结构域和 RNA 解旋酶结构域; 绝大多数此类现有技术肽模拟物的共同点是在抑制剂的 P2 位置存在 L-脯氨酸衍生物并与 HCV 蛋白酶的 S2 亚位点相互作用。</p> 		
解决的技术问题	具有天然构型的多肽键的现有技术 HCV 蛋白酶抑制剂的强肽模拟性质对有效剂量方案造成药代动力学障碍。		
技术效果	有效抑制 HCV 蛋白水解活性		
评价模型	采用 NS3 / 4A 蛋白酶复合物评价		

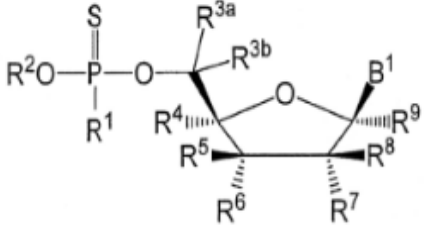
### 1.2.4 NO2017004I1

专利名称	Grazoprevir eller et farmasøytiskakseptabeltstoffderav (格拉霉素或其药理学上可接受的物质)		
公开(公告)号	NO2017004I1	申请日	2017-01-20
专利权人	MERCK SHARP & DOHME CORP (默沙东)	公告日	2017-01-20
当前法律状态	有效, 预计到期 2031-07-26		
同族专利	EP2540350A1、AU2009274190B2、BRPI0916235A2、CA2731177A1、CL52617B、CN102159285A、ES2491090T3、JP2011528713A 等		
民族/国家/地区	挪威、德国、中国、澳大利亚、加拿大、日本、WIPO 等		
技术方案	<p>几种病毒编码的酶是治疗干预的公认靶, 包括金属蛋白酶(NS2-3)、丝氨酸蛋白酶(NS3)、解旋酶(NS3)和RNA依赖的RNA聚合酶(NS5B); NS3蛋白酶位于NS3蛋白质的N-末端结构域。NS4A为NS3活性提供辅助因子。</p> 		
解决的技术问题	提供一种HCV NS3蛋白酶的抑制剂		
技术效果	治疗HCV感染和/或降低HCV感染的可能性		

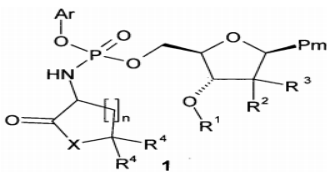
### 1.2.5 WO2017088730A1

专利名称	用于抗丙型肝炎病毒感染的含硅化合物		
公开(公告)号	WO2017088730A1	申请日	2016-11-22
专利权人	正大天晴药业集团股份有限公司	公告日	2017-06-01
当前法律状态	未确认		
同族专利	TW201718608A		
民族/国家/地区	中国台湾、WIPO 等		
技术方案	<p>奥比他韦 Ombitasvir(ABT-267)是一种HCV NS5A蛋白酶抑制剂, 目前还有多种与ABT-267结构类似的HCV NS5A抑制剂在开发中。本申请特异性地选择 ombitasvir 为母核得到了更优异的抗丙型肝炎病毒感染的化合物。</p> 		
解决的技术问题	提供一种更优异的抗丙型肝炎病毒感染的化合物。		
技术效果	抑制HCV病毒的复制		
评价模型	HCV 1a 复制子细胞和 1b 复制子细胞; HCV 不同基因型 NS5A 嵌合复制子的抑制活性和抗感染性丙型肝炎病毒(HCVcc, JFH-1, GT2a)活性的测定		

### 1.2.6 JP6163193B2

专利名称	置換されたヌクレオチドアナログ (取代的核苷酸类似物)		
公开(公告)号	JP6163193B2	申请日	2015-11-16
专利权人	アリオスバイオファーマインク	公告日	2017-07-12
当前法律状态	有效, 预计到期 2031-09-19		
同族专利	AR083070A1   AU2011305655A1   BR112013005872A2   CA2810928A1   CN103209987B   US9278990   WO2012040127A1 等		
民族/国家/地区	阿根廷、澳大利亚、美国、中国、日本、WIPO 等		
技术方案	<p>核苷类似物是一组化合物, 已被证明在体外和体内发挥抗病毒活性, 广泛用于治疗病毒感染。核苷类似物是治疗上无活性的化合物, 其通过宿主或病毒酶转化为它们各自的活性抗代谢物, 从而可以抑制病毒或参与细胞增殖的聚合酶。</p> 		
解决的技术问题	提供用于治疗病毒感染和与之相关的疾病的新型核苷类似物。		
技术效果	抑制病毒复制		
评价模型	测试使用包括在 Huh7 细胞中稳定的荧光素酶 (LUC) 报告 HCV 基因型 1b 的 HCV 复制子		

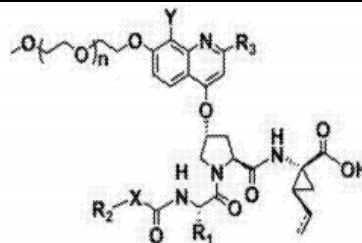
### 1.2.7 EP3078669A4

专利名称	Substituted (2r, 3r, 5r)-3-hydroxy-(5-pyrimidin-1-yl) tetrahydrofuran-2-ylmethyl aryl phosphoramidates (取代的 (2r, 3r, 5r) -3-羟基 - (5-嘧啶-1-基) 四氢呋喃-2-基甲基芳基氨基磷酸酯)		
公开(公告)号	EP3078669A4	申请日	2014-10-06
专利权人	Ivashchenko Andrey Alexandrovich Ivachtchenko Alexandre Vasilievich Alla Chem LLC.	公告日	2017-06-21
当前法律状态	失效		
同族专利	AU2014331682A1   EA027990B1   EP3055316A1   JP2016538252A   KR1020160070758A   US8889701B1   WO2015053662A1		
民族/国家/地区	澳大利亚、德国、日本、韩国、美国、WIPO 等		
技术方案	<p>取代的氨基磷酸酯是 RNA 依赖性 RNA 病毒复制的抑制剂, 可用作 HCV NS5B 聚合酶的抑制剂</p> 		
解决的技术问题	寻找高效率的新型抗黄病毒感染 (包括 HCV) 的新型药物。		
技术效果	抑制 HCV NS5B 聚合酶, 抑制丙型肝炎病毒 (HCV) 病毒复制		
评价模型	采用 HCV NS5B 聚合酶评价		

### 1.2.8 CN103965286B

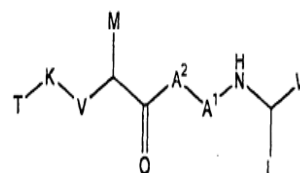
专利名称	丙型肝炎病毒 (HCV) NS3 蛋白酶抑制剂		
公开(公告)号	CN103965286B	申请日	2014-04-22

专利权人	南京安赛莱医药科技有限公司 江苏艾迪药业股份有限公司	公告日	2017-11-03
当前法律状态	有效, 预计到期 2034-04-22		
同族专利	无		
民族/国家/地区	中国		
技术方案	<p>HCV 是一种有包膜的正链 RNA 病毒, 病毒的靶点之一是 NS3 蛋白酶。telaprevir 和 boceprevir 最终获得 FDA 批准。聚乙二醇化技术现被认为是修饰蛋白药物的方法, 能获得更高的生物利用度, 更长的半衰期, 较少的毒性和更好的疗效。</p> <p>例如, 两个批准的聚乙二醇干扰素产品现已获得批准用于治疗丙型肝炎: 聚乙二醇干扰素 <math>\alpha</math>-2b 干扰素(PEG-INTRON)和聚乙二醇干扰素 <math>\alpha</math>-2a 干扰素(PEGSYS)。</p>		
解决的技术问题	telaprevir 和 boceprevir 最终获得 FDA 批准。然而, 这些药物的一些特性仍有待改善, 如用药频率高(两者均为每天 3 次), HCV 的高突变率导致较快产生耐药性等		
技术效果	用小的聚乙二醇(PEG1000Da 或更小)修饰的芳基化合物式 I-V, 对丙型肝炎病毒的 NS3 蛋白酶具有抑制作用		
评价模型	抑制 NS3 蛋白酶的活性; Replicon 复制效力		

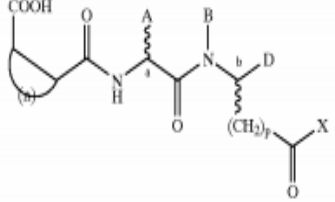


### 1.2.9 TWI260322B

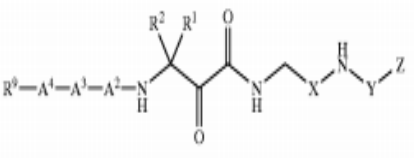
专利名称	天冬胺巯基蛋白酶抑制剂		
公开(公告)号	TWI260322B	申请日	2000-02-09
专利权人	维泰克斯制药公司	公告日	2012-06-29
当前法律状态	失效		
同族专利	AT311391T   AU2000034858A1   CO5261510A1   DE60024419D1   DK1159278T3   DZ3008A1   EP1159278B1   ES2254156T3   HK1093057A   JP4814427B2   MY135869A   PE0020010560A1   PT1159278E   TWI260322B   US7919523   WO2000047551A2 等		
民族/国家/地区	奥地利、澳大利亚、德国、瑞士、欧洲、日本、美国、WIPO 等		
技术方案	<p>HCV NS3 丝氨酸蛋白酶及其相关辅因子 NS4A 有助于加工所有病毒酶, 因此被认为是病毒复制必不可少的; 本发明提供了丝氨酸蛋白酶 HCV NS3 的抑制剂</p>		
解决的技术问题	开发一种新的蛋白酶抑制剂		
技术效果	具有 HCV 蛋白酶抑制活性, 能有效地抑制 HCV 病毒的复制		
评价模型	在人类 T-淋巴细胞 HIV 病毒转化的细胞株 MT4 中, 评价抗 HIV 病毒活性。		



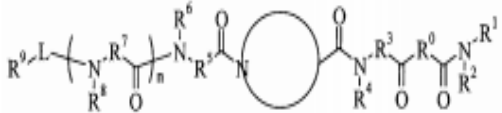
### 1.2.10 US6995177B1

专利名称	HCV NS3 protease inhibitors (HCV NS3 蛋白酶抑制剂)		
公开(公告)号	US6995177B1	申请日	2000-11-02
专利权人	ISTITUTO DI RICERCHE DI BIOLOGIA MOLECOLARE PANGELETTI SPA	公告日	2006-02-07
当前法律状态	有效, 预计到期 2022-03-20		
同族专利	AT250080T   AU780100B2   CA2389543A1   DE60005390D1  EP1230260B1   ES2204713T3   GB9925955D0   JP2003513891A  WO2001032691A1		
民族/国家/地区	奥地利、澳大利亚、加拿大、德国、欧洲、英国、美国、WIPO 等		
技术方案	<p>丝氨酸蛋白酶(NS3 的 N-末端部分)是丙型肝炎病毒(HCV)主要的药物靶标; 具有或不具有 4A 的 NS3 的晶体结构(以及最近的 NS3 的 NMR 结构)显示 S'区域中存在结合口袋, 其可用于结合活性位点指导的抑制剂。因此, S'-结合配体将显示与不同于底物所用酶的一系列相互作用, 并代表一类新的 NS3 抑制剂。</p> 		
解决的技术问题	常用的许多化合物是寡肽, 包括多达十个氨基酸残基。这种长度的肽分子可能不适合口服给药, 因为它们在消化道中易于降解。		
技术效果	提供了一种小分子 HCV 抑制剂		
评价模型	HCV NS3 蛋白酶体系		

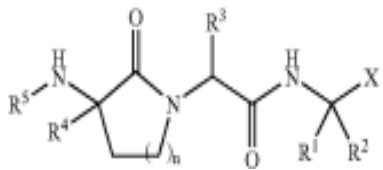
### 1.2.11 US6774212B2

专利名称	Alpha-ketoamide inhibitors of hepatitis C virus NS3 protease (丙型肝炎病毒 NS3 蛋白酶的 $\alpha$ -酮酰胺抑制剂)		
公开(公告)号	US6774212B2	申请日	2000-12-01
专利权人	BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA COMPANY	公告日	2004-08-10
当前法律状态	有效, 预计到期 2021-04-03		
同族专利	AU2001020553A1   CA2390349A1   EP1252178A1   JP2003526634A  WO2001040262A1		
民族/国家/地区	澳大利亚、加拿大、欧洲、日本、美国、WIPO		
技术方案	<p>已知 NS4A 是蛋白酶辅因子, NS5B 是参与病毒复制的 RNA 聚合酶。因此, 预期抑制病毒多蛋白的 NS3 蛋白水解加工的试剂具有抗病毒活性。</p> 		
解决的技术问题	提供新的 HCV NS3 蛋白酶抑制剂		
技术效果	抑制 NS3 蛋白水解		
评价模型	HCV NS3 蛋白酶体系		

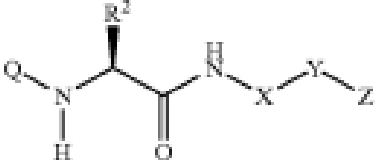
### 1.2.12 IL215891A

专利名称	Hepatitis c virus serine protease inhibitors, pharmaceutical compositions comprising them and use thereof in the preparation of medicaments for the treatment of hepatitis c virus infections (丙型肝炎病毒丝氨酸蛋白酶抑制剂, 包含它们的药物组合物及其在制备用于治疗丙型肝炎病毒感染的药物中的用途)		
公开(公告)号	IL215891A	申请日	2001-08-31
专利权人	JANSSEN PHARMACEUTICA NV	公告日	2015-04-30
当前法律状态	失效		
同族专利	AR030591A1   AT431358T   AU2001288318C1   CA2697205C   CN101633636B   DE60138717D1   EP2368877B1   JP4689938B2   KR100876472B1   MX263679B   US8529882B2   WO2002018369A8 等		
民族/国家/地区	以色列、澳大利亚、奥地利、加拿大、中国、欧洲、日本、美国、韩国、墨西哥、WIPO 等		
技术方案	<p>HCV NS 蛋白 3 (NS3) 含有丝氨酸蛋白酶活性, 是病毒复制和感染性所必需的; 丙型肝炎病毒编码的酶活性和 3'-非翻译区的保守 RNA 元件对于体内病毒复制至关重要; 本发明涉及丙型肝炎 NS3 蛋白酶抑制剂的拟肽化合物</p> 		
解决的技术问题	干扰素- $\alpha$ 疗法和干扰素- $\alpha$ /利巴韦林的持续应答率往往较低(<50%), 并且治疗所显示的副作用严重		
技术效果	抑制 HCV 蛋白酶, 治疗 HCV 感染		
评价模型	HCV 复制子		

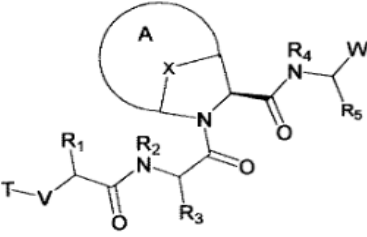
## 1.2.13 US7122627B2

专利名称	Lactam inhibitors of Hepatitis C virus NS3 protease (丙型肝炎病毒 NS3 蛋白酶的内酰胺抑制剂)		
公开(公告)号	US7122627B2	申请日	2001-12-06
专利权人	BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY	公告日	2006-10-27
当前法律状态	有效, 预计到期 2020-04-29		
同族专利	AU2000063719A1   CA2376961A1   EP1206449A1   WO2001007407A1		
民族/国家/地区	澳大利亚、加拿大、欧洲、美国、WIPO 等		
技术方案	<p>NS3 的 N-末端部分起蛋白水解酶的作用, 其负责解离释放非结构蛋白 NS4A, NS4B, NS5A 和 NS5B 的位点。NS3 进一步显示为丝氨酸蛋白酶。尽管 NS 蛋白的功能尚未完全确定, 但已知 NS4A 是蛋白酶辅因子, NS5B 是参与病毒复制的 RNA 聚合酶。因此, 预期抑制病毒多蛋白的 NS3 蛋白水解加工的试剂具有抗病毒活性。</p> 		
解决的技术问题	期望发现 HCV NS3 蛋白酶的新抑制剂。		
技术效果	提供新的 HCV NS3 蛋白酶抑制剂		
评价模型	HCV NS3 蛋白酶体系		

## 1.2.14 US7119073B2

专利名称	Peptides and their use as inhibitors of hepatitis C virus ns3 protease (肽及其作为丙型肝炎病毒 ns3 蛋白酶抑制剂的用途)		
公开(公告)号	US7119073B2	申请日	2002-03-26
专利权人	ISTITUTO DI RICERCHE DI BIOLOGIA MOLECOLARE P ANGELETTI SPA	公告日	2006-10-10
当前法律状态	失效		
同族专利	AU2002308200A1   CA2442540A1   EP1392721A1   GB0107924D0   WO2002079234A1		
民族/国家/地区	澳大利亚、加拿大、欧洲、英国、WIPO 等		
技术方案	<p>某些肽苯乙胺和相关化合物是 NS3 蛋白酶的有效抑制剂, 这些化合物是丝氨酸蛋白酶的非共价抑制剂, 其可能参与与酶的丝氨酸羟基的部分键合; HCV 的六肽抑制剂, 当 C-末端羧酸基团作为酰胺活化时, 它们的抑制剂的活性可以得到改善</p> 		
解决的技术问题	改善六肽抑制剂的活性		
技术效果	通过在 C 末端包含苯乙基酰胺或类似基团, 可以改善六肽抑制剂的活性		
评价模型	HCV NS3 蛋白酶体系		

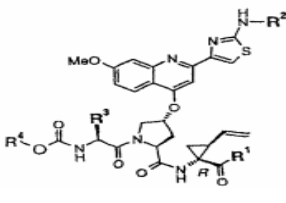
## 1.2.15 JP4455056B2

专利名称	架橋二環式セリンプロテアーゼ阻害剤(交联的双环丝氨酸蛋白酶抑制剂)		
公开(公告)号	JP4455056B2	申请日	2002-07-11
专利权人	バーテックスファーマシューティカルズ インコーポレイテッド	公告日	2010-04-21
当前法律状态	有效, 预计到期 2022-07-11		
同族专利	AT349463T   AU2002320447B2   CA2449504A1   CN100402549C   DE60217114D1   EP1404704B1   ES2279879T3   HK1065322A   IL159087D0   KR100926244B1   US6909000B2   WO2003006490A1 等		
民族/国家/地区	奥地利、澳大利亚、加拿大、中国、欧洲、日本、美国、WIPO 等		
技术方案	<p>HCV 与其相关的辅因子 NS4A 与 NS3 丝氨酸蛋白酶是协助全病毒酶的工作, 被认为是病毒复制所必需的。HIV 蛋白酶抑制剂, 其抑制病毒蛋白的加工是在人类中有效的抗病毒剂。这表明, 与病毒生命周期的这一阶段干扰, 指示导致治疗活性剂。因此, 它是药物发现的有吸引力的目标。</p> 		
解决的技术问题	丝氨酸蛋白酶抑制剂是作为 HCV 的 NS3 蛋白酶抑制剂。		
技术效果	通过干扰丙型肝炎病毒的生命周期起作用, 并且还可用作抗病毒剂		
评价模型	HCV 复制子		

## 1.2.16 ES2332778T3

专利名称	COMPUESTOS DE PROLINA COMO INHIBIDORES DE LA PROTEASA SERINA NS3 PARA USO EN EL TRATAMIENTO DE INFECCION POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C (作为 NS3-丝氨酸蛋白酶抑制剂的脯氨酸化合物用于治疗丙型肝炎病毒感染)		
公开(公告)号	ES2332778T3	申请日	2003-01-21
专利权人	SCHERING CORPORATION	公告日	2010-02-10
当前法律状态	有效, 预计到期 2023-01-21		
同族专利	AT443703T   AU2003207625B2   CA2473070C   CN100352819C   DE60329367D1   EP1467989B1   IL162828D0   J JP4301953B2   KR1020040077767A   MX251480B   US6894072B2   WO2003062228A1		
民族/国家/地区	中国、奥地利、澳大利亚、加拿大、欧洲、日本、美国、WIPO 等		
技术方案	<p>NS3/NS4a 交界在 P1 含有一个苏氨酸, 在 P1' 含一个丝氨酸。在 NS3/NS4a 处的半胱氨酸→苏氨酸取代作用被认为是导致该交界处需要顺式而非反式加工的原因。在该切割位点上游区域中需要有酸性残基以进行有效切割</p> 		
解决的技术问题	提供可用于治疗或预防或缓解丙型肝炎的一种或多种症状的化合物。		
技术效果	具有 HCV 蛋白酶抑制活性的新颖的化合物		
评价模型	HCV 复制子		

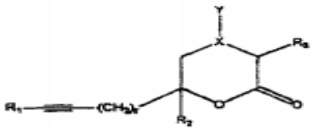
## 1.2.17 KR1020040097990A

专利名称	N S 3( C 형간염)의억제를위한치환된퀴놀린의하이드록시프롤린에테르를가 는트리펩타이드		
公开(公告)号	KR1020040097990A	申请日	2003-01-24
专利权人	베링거인켈하임인터내셔널게엠베하	公告日	2004-11-18
当前法律状态	失效		
同族专利	AT358137T   AU2003202347B2   CA2474156C   CN100430414C   DE60312824T2   DK1474441T3   EP1474441B1   JP4060801B2   US6642204B2   WO2003064456A1 等		
民族/国家/地区	西班牙、中国、奥地利、澳大利亚、加拿大、欧洲、日本、美国、韩国、WIPO 等		
技术方案	<p>NS4A 蛋白质有多种功能, 起 NS3 蛋白酶的辅因子的作用, 并可能有助于 NS3 膜及其他病毒复制酶成分的定位。NS3 蛋白酶与 NS4A 的复合形成对所有位点的加工过程, 增进蛋白水解效率似乎是必需的。NS3 蛋白也是展现核苷三磷酸酶及 RNA 解旋酶活性。NS5B 是一种涉及 HCV 复制的 RNA-依赖性 RNA 聚合酶。</p> 		



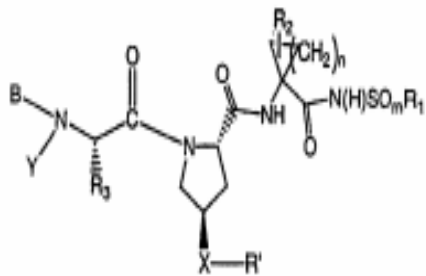
解决的技术问题	揭提供一种 HCV NS3 蛋白酶抑制剂肽类似物
技术效果	本发明提供三肽化合物特异地抑制 C 型肝炎病毒复制所必需的 NS3 蛋白酶, 对其他丝氨酸蛋白酶如人白细胞弹性蛋白酶, 猪胰弹性蛋白酶, 或牛胰凝乳蛋白酶, 或半胱氨酸蛋白酶并不显示明显的抑制活性。

### 1.2.18 ES2268394T3

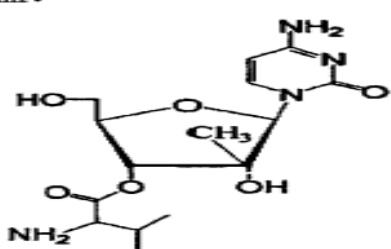
专利名称	INHIBIDORES DE PIRANONA Y PIRANDIONA DE LA ARN POLIMERASA DEPENDIENTE DEL ARN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C.		
公开(公告)号	ES2268394T3	申请日	2003-03-21
专利权人	PFIZER INC.	公告日	2007-03-16
当前法律状态	有效, 预计到期 2023-03-21		
同族专利	AT337309T   AU2003215826A1   CA2480583C   DE60307804D1   EP1490350B1   JP2005526102A   MX245470B   US6878727B2   WO2003082848A1		
民族/国家/地区	西班牙、奥地利、澳大利亚、加拿大、德国、欧洲、日本、美国、墨西哥、WIPO 等		
技术方案	<p>NS5B 是 RNA 依赖性并负责病毒基因组 RNA 的 RNA 聚合酶的复制的关键部件。晶体结构对 NS3 蛋白酶的测定和 NS3 RNA 解旋酶特定抑制剂的合理设计提供了重要的新结构见解。</p> 		
解决的技术问题	目前用于 HCV 感染的治疗方法的功效较差, 副作用较多		
技术效果	一种用作丙型肝炎的 RNA 依赖性 RNA 聚合酶的抑制剂本发明还涉及使用在用于抑制的有用的药物组合物和治疗性治疗这样的化合物的化合物的内容 HCV 的复制		

### 1.2.19 NZ536539B

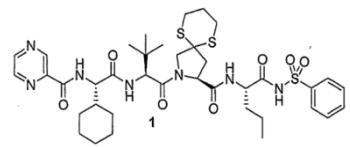
专利名称	Hepatitis C virus inhibitors (丙型肝炎病毒抑制剂)		
公开(公告)号	NZ536539B	申请日	2003-05-20
专利权人	BRISTOL-MYERS SQUIBB HOLDINGS IRELAND	公告日	2007-06-07
当前法律状态	有效, 预计到期 2023-05-20		
同族专利	AR040080A1   AT506104T   AU2003241510B2   CA2486308C   CN1974596B   DE60336807D1   IL164987A   JP4312710B2   US6995174B2   WO2003099274A1 等		
民族/国家/地区	阿根廷、奥地利、澳大利亚、加拿大、中国、新西兰、德国、意大利、日本、美国、WIPO 等		

技术方案	<p>NS3 蛋白与 NS4A 形成的络合物似乎对于各种加工事件是必须的，增强在所有这些部位的蛋白水解效果。NS3 蛋白还显示出三磷酸核苷激酶和 RNA 解旋酶活性。NS5B 为一种 RNA-依赖性的 RNA 聚合酶，参与 HCV 的复制。</p>	
解决的技术问题	提供一种 HCV 丝氨酸蛋白酶抑制剂	
技术效果	治疗和预防丙型肝炎病毒感染	

### 1.2.20 CN101172993A

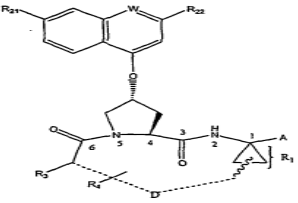
专利名称	用于治疗黄病毒感染的 2'-C-甲基-3'-O-L-缬氨酸酯核糖呋喃基胞苷		
公开(公告)号	CN101172993A	申请日	2003-06-27
专利权人	迪尼克斯(开曼)有限公司   卡利亚里大学	公告日	2008-05-07
当前法律状态	失效		
同族专利	NZ537662B   US7582618B2   ZA200410290B		
民族/国家/地区	中国、新西兰、美国、南非		
技术方案	<p>先前已经描述了核苷前药用于治疗其它类型的肝炎，例如 2'-脱氧-β-L-核苷；本发明提供了 β-D-2'-C-甲基-核糖呋喃基胞苷的 3'-L-缬氨酸酯对丙型肝炎病毒具有非常好的治疗效果。</p>		
解决的技术问题	提供一种治疗感染了丙型肝炎病毒的		
技术效果	抑制 RNA 依赖的 RNA 聚合酶来抑制丙肝病毒的复制		

### 1.2.21 EP1692157B1

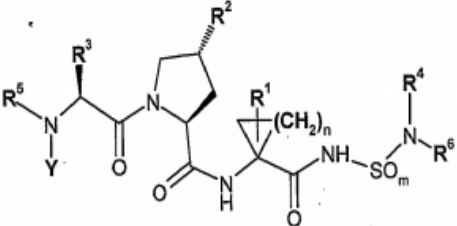
专利名称	Inhibitors of serine proteases, particularly HCV NS3-NS4a protease		
公开(公告)号	EP1692157B1	申请日	2004-10-08
专利权人	VERTEX PHARMACEUTICALS INC.	公告日	2013-04-17
当前法律状态	有效，预计到期 2024-10-08		
同族专利	AU2004282148A1   CA2541634A1   CN1906208B   IL174863D0   JP2011246487A   KR1020060130027A   US8039623B2   WO2005037860A2 等		
民族/国家/地区	澳大利亚、加拿大、欧洲、中国、日本、韩国、美国、WIPO		
技术方案	<p>HCV NS3 丝氨酸蛋白酶及其相关辅因子 NS4A 有助于加工所有病毒酶，因此被认为是病毒复制必不可少的。该处理似乎类似于由人免疫缺陷病毒天冬氨酸蛋白酶进行的处理，其也参与病毒酶处理。抑制病毒蛋白加工的 HIV 蛋白酶抑制剂是人体内有效的抗病毒剂，表明</p>		

	中断病毒生命周期的这一阶段会产生治疗活性剂。因此，HCV NS3 丝氨酸蛋白酶也是药物发现的有吸引力的靶标。
解决的技术问题	最近推出的聚乙二醇化形式的干扰素（PEG-INTRON® 和 PEGASYS®）以及利巴韦林和聚乙二醇化干扰素（REBETROL®）的联合治疗仅导致缓解率的适度改善，并且仅副作用的部分减少。此外，有效的抗 HCV 疫苗的前景仍然不明朗。
技术效果	抑制丙型肝炎病毒 NS3-NS4A 蛋白酶活性。

### 1.2.22 EP1730142B1

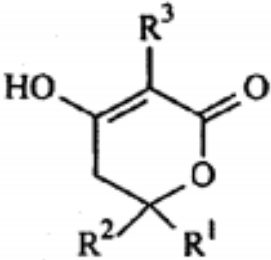
专利名称	Novel ketoamides with cyclic p4's as inhibitors of ns3 serine protease of hepatitis c virus		
公开（公告）号	EP1730142B1	申请日	2005-02-24
专利权人	SCHERING CORPORATION	公告日	2011-06-29
当前法律状态	有效，预计到期 2025-02-24		
同族专利	AT514691T   AU2005219824B2   CA2557304C   CN1946718A   JP4874227B2   US7619094B2   WO2005085242A1 等		
民族/国家/地区	欧洲、奥地利、澳大利亚、加拿大、中国、日本、美国、WIPO		
技术方案	<p>NS3 蛋白酶被认为是胰凝乳蛋白酶家族的成员。其他胰凝乳蛋白酶样酶是弹性蛋白酶，因子 Xa，凝血酶，胰蛋白酶，纤溶酶，尿激酶，tPA 和 PSA。HCV NS3 丝氨酸蛋白酶负责 NS3 / NS4a, NS4a / NS4b, NS4b / NS5a 和 NS5a / NS5b 连接处的多肽（多蛋白）的蛋白水解，因此在病毒复制过程中负责产生四种病毒蛋白。这使得 HCV NS3 丝氨酸蛋白酶成为抗病毒化学疗法的有吸引力的靶标。</p> 		
解决的技术问题	提供一种新的 NS3 蛋白酶抑制剂		
技术效果	抑制丙型肝炎病毒 ns3 丝氨酸蛋白酶		

### 1.2.23 CA2573346A1

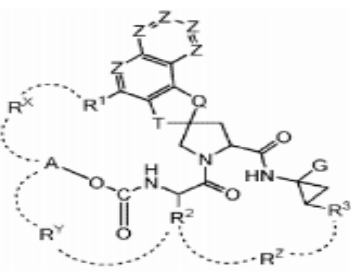
专利名称	Hepatitis c inhibitor peptide analogs		
公开（公告）号	CA2573346A1	申请日	2005-07-18
专利权人	BOEHRINGER INTERNATIONAL GMBH	INGELHEIM 公告日	2009-07-01
当前法律状态	有效，预计到期 2025-07-18		
同族专利	AT512971T   EP1771454B1   ES2366478T3   JP2008506720A   JP4914355B2   US7696242B2   WO2006007708A1		
民族/国家/地区	美国、奥地利、加拿大、欧洲、日本、西班牙、WIPO		
技术方案	<p>NS3 / NS4A 蛋白酶可能代表双重治疗靶点的假设，其抑制可能阻止病毒复制并恢复 HCV 感染细胞的干扰素应答</p> 		

解决的技术问题	提供了对 NS3 蛋白酶具有抑制作用的新化合物
技术效果	特异性地抑制 NS3 蛋白酶

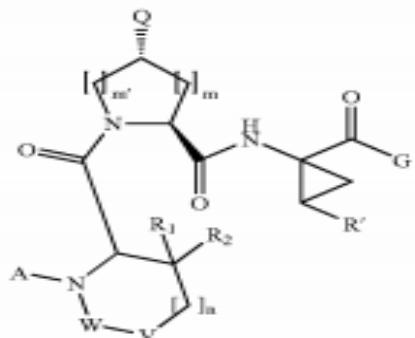
## 1.2.24 NZ552874B

专利名称	Inhibitors of hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase, and compositions and treatments using the same		
公开(公告)号	NZ552874B	申请日	2005-08-05
专利权人	PFIZER INC (辉瑞)	公告日	2010-08-12
当前法律状态	有效, 预计到期 2025-08-05		
同族专利	AT506364T、AU2005273619B2、CA2577525C、CN101538268B、EP1781662B1、JP4372195B2、KR100851178B1、US8268835B2、WO2006018725A1 等		
民族/国家/地区	新西兰、美国、奥地利、澳大利亚、加拿大、中国、欧洲、日本、韩国、WIPO		
技术方案	<p>虽然 NS3 在 RNA 复制中的作用不太清楚, 但 NS5B 显然是负责合成子代 RNA 链的关键酶。使用重组杆状病毒在昆虫细胞中表达 NS5B 和合成的非病毒 RNA 作为底物, 已经鉴定出两种酶活性与 NS5B 相关。这两种活性包括引物依赖性 RdRp 和末端转移酶 (TNTase) 活性。</p> 		
解决的技术问题	本发明涉及可用作丙型肝炎病毒 (HCV) 聚合酶抑制剂的化合物		
技术效果	抑制丙型肝炎病毒 (HCV) 的 RNA 依赖性 RNA 聚合酶 (RdRp)		

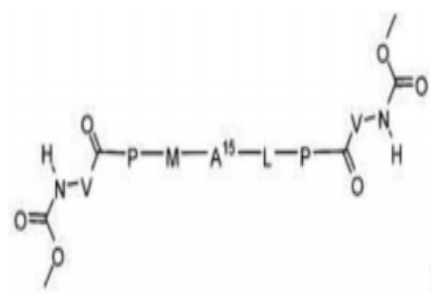
## 1.2.25 EP2882754B1

专利名称	HCV NS3 protease inhibitors		
公开(公告)号	EP2882754B1	申请日	2013-08-06
专利权人	MERCK SHARP & DOHME CORP.   MERCK CANADA INC.	公告日	2018-10-03
当前法律状态	有效, 预计到期 2033-08-06		
同族专利	AU2013299807A1   CA2880993A1   CN104718211A   JP2015529661A   KR1020150037996A   US8987195B2   WO2014025736A1		
民族/国家/地区	澳大利亚、加拿大、中国、欧洲、韩国、日本、美国、WIPO		
技术方案	<p>涉及含有螺环部分的丙型肝炎病毒 (HCV) NS3 蛋白酶抑制剂</p> 		
解决的技术问题	提供一种 HCVNS3 蛋白酶抑制剂		
技术效果	抑制 HCV (丙型肝炎病毒) NS3 蛋白酶, 预防或治疗 HCV 感染		

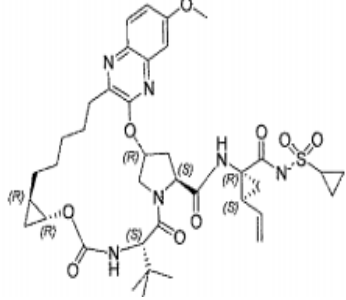
## 1.2.26 US8377872B2

专利名称	Cyclic P3 tripeptide hepatitis C serine protease inhibitors		
公开(公告)号	US8377872B2	申请日	2007-04-26
专利权人	ENANTA PHARMACEUTICALS, INC.	公告日	2013-02-19
当前法律状态	有效, 预计到期 2030-11-13		
同族专利	无		
民族/国家/地区	美国		
技术方案	<p>NS3 是丝氨酸蛋白酶, 其在结构上被分类为胰凝乳蛋白酶样蛋白酶。虽然 NS 丝氨酸蛋白酶本身具有蛋白水解活性, 但就催化多蛋白切割而言, HCV 蛋白酶不是有效的酶。已经表明, NS4A 蛋白的中心疏水区域是这种增强所必需的。NS3 蛋白与 NS4A 的复合物形成似乎对加工事件是必需的, 增强了所有位点的蛋白水解功效。</p> 		
解决的技术问题	提供一种环状 P3 三肽丙型肝炎丝氨酸蛋白酶抑制剂		
技术效果	干扰丙型肝炎病毒的生命周期		

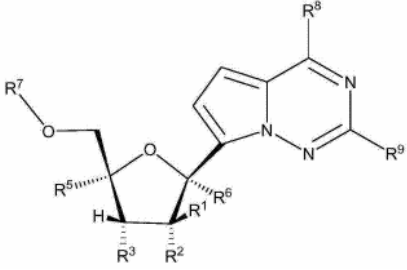
### 1.2.27 CN104230900B

专利名称	抗病毒化合物		
公开(公告)号	CN104230900B	申请日	2010-05-12
专利权人	吉利德制药有限责任公司	公告日	2018-10-19
当前法律状态	有效, 预计到期 2030-05-12		
同族专利	CA2761258C   EA027493B1   EP2430014B1   IL233044A   US8841278B2   JP5744283B2   KR101503752B1   WO2010132601A1 等		
民族/国家/地区	中国、加拿大、美国、欧洲、意大利、美国、日本、韩国、WIPO 等		
技术方案	<p>丙型肝炎病毒(HCV)的抑制剂 可用于限制 HCV 感染</p> 		
解决的技术问题	尽管靶向肝脏的药物得到广泛应用并已经表现出有效, 但是毒性和其它副作用限制了它们的应用		
技术效果	抑制丙型肝炎		
评价模型	基于 Renilla 荧光素酶(RLuc)-的 HCV 复制子报道基因试验来测定抗病毒效力		

### 1.2.28 BRPI0916235A2

专利名称	COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DO COMPOSTO OU DA COMPOSIÇÃO, E, MÉTODO PARA TRATAR UM PACIENTE INFECTADO COM HCV		
公开(公告)号	IL215620A	申请日	2009-07-17
专利权人	MERCK SHARP & DOHME CORP.   MSD ITALIA S.R.L.	公告日	2019-10-22
当前法律状态	审中		
同族专利	AU2009274190B2   CA2731177A1   CN102159285B   EP2540350B1   JP4920797B2   KR101313675B1   US7973040B2   WO2010011566A1		
民族/国家/地区	中国、美国、欧洲、加拿大、澳大利亚、日本、韩国、WIPO 等		
技术方案	<p>几种病毒编码的酶是用于治疗干预的推定靶标, 包括金属蛋白酶 (NS2-3), 丝氨酸蛋白酶 (NS3), 解旋酶 (NS3) 和 RNA 依赖性 RNA 聚合酶 (NS5B)。NS3 蛋白酶位于 NS3 蛋白的 N-末端结构域。NS4A 为 NS3 活性提供辅助因子</p> 		
解决的技术问题	涉及可用作丙型肝炎病毒 (HCV) NS3 蛋白酶抑制剂并用于治疗或预防 HCV 感染的大环化合物		
技术效果	抑制 HCV NS3 蛋白酶		

## 1.2.29 WO2012012776A1

专利名称	Methods and compounds for treating paramyxoviridae virus infections		
公开(公告)号	WO2012012776A1	申请日	2011-07-22
专利权人	GILEAD SCIENCES (吉利德科学公司)	公告日	2012-01-26
当前法律状态	授权, 预计到期 2031-07-22		
同族专利	AU2011280910B2   CA2804840A1   CN103052631B   EP2595980B1   HK1183487A1   IL224043A   JP5969471B2   KR101821680B1   US10065958B2   WO2012012776A1		
民族/国家/地区	中国、美国、欧洲、加拿大、澳大利亚、日本、韩国、WIPO 等		
技术方案	<p>WO2009132135 公开了具有抗 HCV 和抗 RdRp 活性的包含吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪核碱的 1'取代的核苷和前药; 本发明提供了一种用于治疗有需要的哺乳动物中的副黏病毒科感染的化合物</p> 		
解决的技术问题	提供了一种用于治疗有需要的哺乳动物中的副黏病毒科感染的化合物		
技术效果	人副流感病毒和人呼吸道合胞病毒感染		
评价模型	体外测定 Hep2 抗 RSV 的抗病毒活性		

### 1.3 小结

在对抑制黄病毒科病毒药物的研究过程中发现的几种病毒编码的酶,包括金属蛋白酶 (NS2-3)、丝氨酸蛋白酶 (NS3)、解旋酶 (NS3) 和 RNA 依赖的 RNA 聚合酶 (NS5B), 已成为治疗或干预黄病毒科病毒感染的公认靶点。

HCV 病毒是黄病毒科病毒的典型代表, HCV 是一种有包膜的正链 RNA 病毒, 其中 HCV 的非结构蛋白 NS2、NS3、NS4A、NS5A 和 NS5B 对病毒的生活周期非常重要。例如 NS2 和 NS3 具有蛋白酶活性, 参与病毒多聚蛋白前体的切割; NS3 蛋白还具有螺旋酶活性, 参与解旋 HCV-RNA 分子, 以协助 RNA 复制; NS4A 为 NS3 活性提供辅助因子; NS5A 是一种磷酸蛋白, 可以与多种宿主细胞蛋白相互作用, 对于病毒的复制起重要作用; NS5B 则具有 RNA 依赖的 RNA 聚合酶活性, 参与 HCV 基因组复制。目前抑制 HCV 复制的药物靶点主要是抑制 HCV 病毒的非结构蛋白, 包括抑制 NS3/4A 蛋白酶、抑制 HCV 的 RNA 依赖性 RNA 聚合酶 NS5B 以及制 NS5A 磷酸蛋白等。其中奥比他韦 Ombitasvir (ABT-267) 是一种 HCVNS5A 蛋白酶抑制剂; 替拉瑞韦 (telaprevir) 和波普瑞韦 (boceprevir) 最终获得 FDA 批准的抑制 NS3 蛋白酶活性的药物; 而核苷酸类似物主要通过抑制丙型肝炎病毒的 NS5B 聚合酶活性而表现出抗丙型肝炎病毒活性, 包括: ①Beclabuvir (BMS-791325) 是 Bristol-Myers Squibb 开发的一种非核苷类 NS5B RNA 聚合酶抑制剂, 目前还处于临床研究阶段 (Phase II I); ②索非布韦 Sofosbuvir (PSI-7977) 是吉利德公司开发用于治疗慢性丙肝的新药, 于 2013 年 12 月 6 日经美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准在美国上市, 2014 年 1 月 16 日经欧洲药品管理局 (EMA) 批准在欧盟各国上市, 属于 HCV NS5B 聚合酶抑制剂,  $EC_{50}$  为 92 nM; ③Dasabuvir (ABT-333) 是一种非核苷抑制剂, 抑制 RNA 依赖性的 HCV NS5B 基因编码的 RNA 聚合酶。

目前已有研究证明, 法匹拉韦 (Favipiravir) 能够有效抑制一系列 RNA 病毒 (如流感、埃博拉、黄热病、基孔肯雅热、诺瓦克病毒和肠道病毒) 的 RNA 依赖性 RNA 聚合酶。目前的临床研究提示法匹拉韦可能通过加快病毒清除, 达到缓解新型冠状病毒肺炎进展的疗效。基于此, 可以推测能够抑制 HCV 病毒 RNA 依赖性 RNA 聚合酶 NS5B 的药物也可以作为治疗新型冠状病毒肺炎的备选药物。

## 2. 抑制 HIV 病毒相关专利分析

### 2.1 概述

艾滋病病毒（HIV）颗粒呈球形，直径 90-130nm。病毒的核心呈中空锥形，由两条相同的单链 RNA 链、逆转录酶和蛋白质组成。核心之外为病毒衣壳，呈 20 面体立体对称，含有核衣壳蛋白质。最外层为包膜，包膜上的糖蛋白有刺突状结构，是 HIV 与宿主细胞受体结合位点和主要的中和位点。

HIV 是一种逆转录病毒，在感染过程中首先通过病毒表面包膜蛋白（envelope）与其受体的相互作用吸附到细胞表面，然后病毒质膜与细胞质膜融合，裸露的病毒颗粒进入到细胞中；在细胞质中病毒的 RNA 被逆转录成双链 DNA，并存在于由病毒蛋白及宿主蛋白组成的整合前复合体（Pre-IntegrationComplex，简称 PIC）中；PIC 由细胞质膜附近迁移到核膜附近并进入细胞核，在细胞核中病毒 DNA 由病毒的整合酶整合到宿主细胞的染色体中；整合的病毒 DNA 被转录成 RNA，其中大部分作为模板翻译病毒蛋白，小部分全长 RNA 作为病毒遗传物质被病毒蛋白包装成病毒颗粒出芽到细胞外成为未成熟病毒。在未成熟病毒中一些病毒蛋白以融合蛋白形式存在，经过病毒蛋白酶剪切后病毒颗粒结构重组成为有感染性的成熟病毒。

而在此次新冠疫情中使用的洛匹那韦（Lopinavir）和利托那韦（Ritonavir）是最早用来抑制 HIV 蛋白酶的，已有研究报道了两种抑制剂对于 SARS-CoV 引起的非典型肺炎有明显治疗效果，由于它们可结合 SARS-CoV 的 3CLpro 活性位点，而 SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 高度同源，所以也可能被用于治疗 SARS-CoV-2 导致的 COVID-19。

下面对靶向抑制 HIV 蛋白酶的相关发明专利进行分析。

### 2.2 重点专利分析

对上述专利进行分析，筛选出以下 16 条重点专利，详见表 6-2。

表 6-2 抑制 HIV 重点专利列表

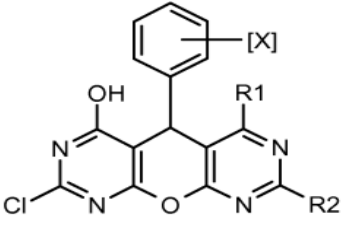


序号	公开(公告)号	标题	申请日	法律状态	同族数量
1	EP3315501A4	Drug with antiviral activity (variants)	20160406	审中	6
2	CN104478830B	一组叔胺类拟肽衍生物及其在抑制 HIV-1 蛋白酶中的应用	20141231	有效	2
3	CN1336934A	用作 HIV 蛋白酶抑制剂的含有 N-末端取代苄基的双氨基酸磺胺	20000113	失效	20
4	EP1202626A4	Alpha-hydroxy-gamma-[[[carbocyclic-or heterocyclic-substituted]amino]carbonyl]alkanamide derivatives and uses thereof	20000719	失效	8
5	KR1020020041836A	6-히드록시-1, 3-디옥신-4-온고리를 가진 인간 면역결핍 바이러스 프로테아제 억제 화합물 및 그의	20001129	有效	2
6	HK1028772A	抗病毒蛋白酶抑制剂	20001218	失效	34
7	HK1037605A1	天冬氨酰蛋白酶的磺胺抑制剂	20010925	失效	37
8	OA12164A	Protease inhibitors and their pharmaceutical uses.	20011122	未确认	12
9	TWI318978B	经取代吡啶氧代乙酸六氢吡啶衍生物之组合物及抗病毒活性	20020123	有效	171
10	CN100491360C	广谱 2-(取代的一氨基)-苯并恶唑磺酰胺 HIV 蛋白酶抑制剂	20020409	失效	53
11	JP4332618B2	抗 HIV 剂	20020927	有效	4
12	CN100448444C	含杂环取代苄基的磺酰胺广谱 HIV 蛋白酶抑制剂	20021220	有效	45
13	CN1688586B	取代的羟吡啶磺酰胺类广谱 HIV 蛋白酶抑制剂	20030814	有效	38
14	US20050049242A1	Novel HIV integrase inhibitors and HIV therapy based on drug combinations including integrase inhibitors	20030925	失效	1
15	CN104755475B	HIV 蛋白酶抑制剂	20130909	有效	16
16	US8110682B2	Preparation and use of compounds as aspartyl protease inhibitors	20060612	有效	26

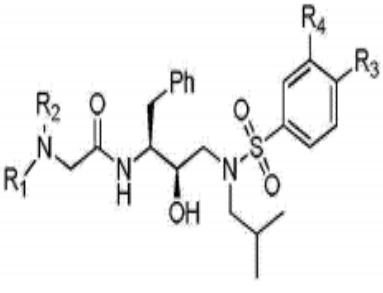
上述专利中有效专利只有 8 件，失效专利 6 件，有 1 件专利处于审查阶段，1 件专利状态未确认，以下对上述 16 件重点专利技术进行详细分析。

### 2.2.1 EP3315501A4

专利名称	Drug with antiviral activity (variants) (具有抗病毒活性的药物(变种))		
公开(公告)号	EP3315501A4	申请日	2016-04-06
专利权人	TETS, VIKTOR VENIAMINOVICH	公告日	2019-04-24

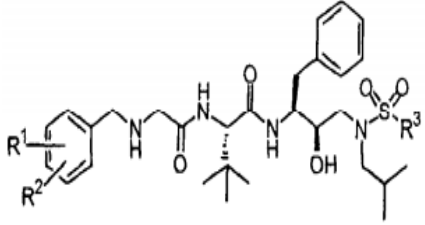
	TETS, GEORGY VIKTOROVICH		
当前法律状态	审中		
同族专利	RU2595038C1   US10253037   WO2016159836A1		
民族/国家/地区	德国、美国、俄罗斯、WIPO		
技术方案	<p>选择整合酶抑制剂雷特格韦 (Raltegravir) 作为嘧啶衍生物原型, 提供一种新的 HIV 整合酶抑制剂</p> 		
解决的技术问题	雷特格韦与病毒对该药物的迅速出现的耐药性, 导致其效率低。		
技术效果	具有抗 HIV 感染和乙型肝炎病毒的抗病毒活性		
评价模型	MT-4 人类淋巴母细胞样细胞感染 HIV 评价抑制活性		

### 2.2.2 CN104478830B

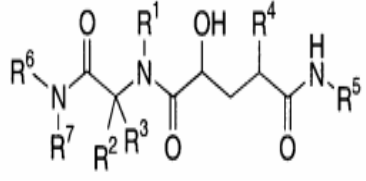
专利名称	一组叔胺类拟肽衍生物及其在抑制 HIV-1 蛋白酶中的应用		
公开(公告)号	CN104478830B	申请日	2014-12-31
专利权人	中国医学科学院医药生物技术研究所	公告日	2016-06-22
当前法律状态	有效, 预计到期 2034-12-31		
同族专利	无		
民族/国家/地区	中国		
技术方案	<p>HIV-1 蛋白酶抑制剂通过阻止蛋白酶对病毒 gag 或者 gag-pol 基因的剪切, 使被感染的细胞只能产生不成熟、不具有感染性的病毒; 目前临床使用的 HIV-1 蛋白酶抑制剂大多以羟乙氨基磺酰胺为基本骨架; 本发明发现叔胺类衍生物具有较强抑制 HIV-1 蛋白酶的活性。</p> 		
解决的技术问题	沙奎那韦等 HIV-1 蛋白酶抑制剂存在耐药性、脂肪代谢异常、糖代谢异常以及生物利用度低等问题		
技术效果	低浓度下化合物具有良好的 HIV-1 蛋白酶抑制活性。对 HIV-1 蛋白酶的抑制率均在 90% 以上		
评价模型	评价对 HIV 蛋白酶的抑制活性, 采用底物为(Arg-Glu(EDANS)-Ser-Gln-Asn-Tyr-Pro-Ile-Val-Gln-Lys(DABCYL)-Arg)(AnaSpec),		

### 2.2.3 CN1336934A

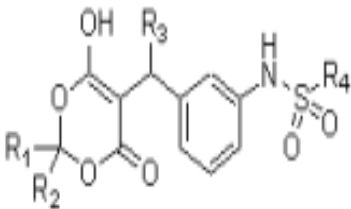
专利名称	用作 HIV 蛋白酶抑制剂的含有 N-末端取代苄基的双氨基酸磺胺		
公开(公告)号	CN1336934A	申请日	2000-01-13
专利权人	杜邦药品公司	公告日	2002-02-20
当前法律状态	失效		

同族专利	AU2000027257A1   BRPI0007854A2   CA2353088A1   CN1336934A   CZ20012435A3   EP1140983A1   HU0105235A2   IL143763D0   JP2002536298A   KR1020010101478A   NO20013338A   PL349774A1   SG82115A1   SK9522001A3   TR200102033T2   WO2000042060A1		
民族/国家/地区	澳大利亚、加拿大、中国、欧洲、意大利、日本、韩国、WIPO 等		
技术方案	<p>在 HIV 病毒生命周期中存在三个关键点被鉴定为抗病毒药物的可能靶点：(1)病毒体开始粘附于 T-4 淋巴细胞或巨噬细胞；(2)病毒 RNA 转录成病毒 DNA(逆转录酶, RT)；(3)HIV 蛋白酶对 gag-pol 蛋白的加工。其中逆转录病毒蛋白酶抑制是一个重要靶点</p> 		
解决的技术问题	开发一种新的蛋白酶抑制剂		
技术效果	具有 HIV 蛋白酶抑制活性, 能有效地抑制 HIV 生长		
评价模型	HIV-1(RF)病毒贮备液		

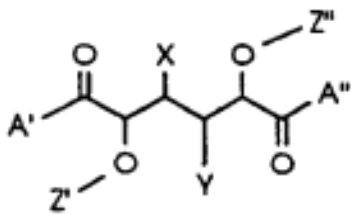
#### 2.2.4 EP1202626A4

专利名称	Alpha-hydroxy-gamma-[[[(carbocyclic-orheterocyclic-substituted)amino]carbonyl]alkanamide derivatives and uses thereof		
公开(公告)号	EP1202626A4	申请日	2000-07-19
专利权人	MERCK & CO., INC. (默沙东)	公告日	2002-10-30
当前法律状态	失效		
同族专利	AU2000061095A1   CA2375954A1   EP1202626A1   JP2003504383A   US6589962B1   WO2001005230A1		
民族/国家/地区	澳大利亚、加拿大、欧洲、日本、美国、WIPO 等		
技术方案	<p>indinavir、奈非那韦、沙奎那韦、利托那韦(US 5484801)等可以阻止 HIV gag-pol 多蛋白前体的切割。治疗 AIDS 的实质性和持久性问题是 HIV 病毒对用于治疗疾病的治疗剂产生抗性的能力。对 HTV-1 蛋白酶抑制剂的抗性与蛋白酶和切割位点中的 25 个或更多个氨基酸取代有关。许多这些病毒变体对目前临床使用的所有 HTV 蛋白酶抑制剂具有抗性</p> 		
解决的技术问题	高水平的交叉抗性与这些蛋白酶抑制剂相关的毒性, 由高剂量多种蛋白酶抑制剂组成的“补救疗法”的抗性问题的抗性仅取得了中等成功。因此, 仍然需要新的蛋白酶抑制剂, 具有改善的抗病毒变体的效力。		
技术效果	抑制 HTV 蛋白酶, 预防 HIV 感染,		
评价模型	测量 HIV 在 MT-4 细胞培养物中的扩散的抑制		

#### 2.2.5 KR1020020041836A

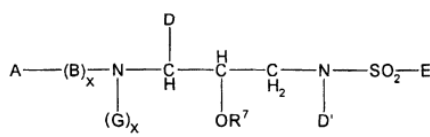
专利名称	6-히드록시-1, 3-디옥신-4-온고리를 가진 인간 면역결핍 바이러스 프로테아제 억제제 화합물 및 그의 (人免疫缺陷病毒蛋白酶抑制化合物与 6-羟基-1,3-二恶英-4)		
公开(公告)号	KR1020020041836A	申请日	2000-11-29
专利权人	한국과학기술연구원	公告日	2002-06-05
当前法律状态	有效, 预计到期 2020-11-29		
同族专利	无		
民族/国家/地区	韩国		
技术方案	<p>现有的蛋白酶抑制剂茚地那韦、安泼那韦、奈非那韦、利托那韦和 saquinavir 为肽模拟物, 口服生物利用度低、交叉耐药性, 长期使用过程中导致糖尿病; 本发明提供一种具有 6-羟基-1,3-二恶英-4-酮环, 其抑制人免疫缺陷病毒 (HIV) 的蛋白酶的非肽化合物;</p> 		
解决的技术问题	提供一种克服模拟肽的化合物的缺点的新化合物		
技术效果	具有优异的 HIV 蛋白酶抑制和抗病毒活性, 并且细胞毒性极低		

### 2.2.6 HK1028772A

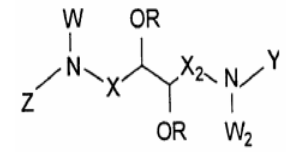
专利名称	抗病毒蛋白酶抑制剂		
公开(公告)号	HK1028772A	申请日	2000-12-18
专利权人	美迪维尔公司 (MEDIVIR AKTIEBOLAG)	公告日	2004-05-07
当前法律状态	有效, 预计到期 2021-04-03		
同族专利	AT308566T   AU752324B2   CA2285287A1   CN1118476C   DE69832179D1   EP1005493B1   ES2251079T3   JP2002504094A   KR100750521B1   MX217755B   US6489364B2   WO1998045330A1 等		
民族/国家/地区	澳大利亚、奥地利、加拿大、中国、欧洲、日本、美国、WIPO		
技术方案	<p>人体免疫缺陷病毒 HIV 的 gag 及 gag-pol 基因产物的转录后加工, 使得组构中心蛋白结构并释放病毒酶。此项任务是由 HIV 蛋白酶负责, 它为病毒编码的同二聚蛋白酶, 属于酶的天冬氨酸蛋白酶家族。</p> 		
解决的技术问题	提供新的天冬氨酸蛋白酶抑制剂		
技术效果	抑制 HIV 蛋白酶的活性		

### 2.2.7 HK1037605A1

专利名称	天冬氨酸蛋白酶的磺胺抑制剂		
公开(公告)号	HK1037605A1	申请日	2001-09-25

专利权人	VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED	公告日	2005-10-17
当前法律状态	失效		
同族专利	AT285396T   AU767728B2   CA2335477C   DE69922807D1   EP1086076B1   ES2235492T3   MX223401B   NO20006405L   NZ528074B   US7419967B2   WO1999065870A2 等		
民族/国家/地区	澳大利亚、奥地利、加拿大、德国、欧洲、墨西哥、美国、WIPO 等		
技术方案	<p>抗病毒药物设计的重点是通过干扰病毒多蛋白前体的加工来产生抑制感染性病毒粒子形成的化合物。这些前体蛋白质的加工需要病毒编码的蛋白酶的作用，其对于复制是必需的。</p> 		
解决的技术问题	许多靶向 HIV 复制周期的抗病毒剂阻断病毒与 CD4 +T 淋巴细胞结合的化合物、抑制病毒逆转录酶的去羟肌苷和齐多夫定、干扰病毒复制并抑制病毒 DNA 整合的化合物。但是，这些主要针对病毒复制早期阶段的试剂不能阻止慢性感染细胞中感染性病毒粒子的产生		
技术效果	提供一类新的磺酰胺，抑制 HIV 天冬氨酰蛋白酶		

### 2.2.8 OA12164A

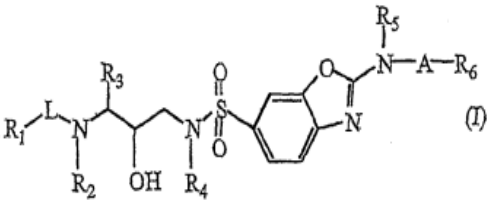
专利名称	Protease inhibitors and their pharmaceutical uses (蛋白酶抑制剂及其药物用途)		
公开(公告)号	OA12164A	申请日	2001-11-22
专利权人	FUNDACAO OSWALDO CRUZ-FIOCRUZ	公告日	2006-05-08
当前法律状态	未确认		
同族专利	AU2002023313A1   BRPI0005525A2   CN1406223A   EP1335895A2   JP2004513971A   US20030158152A1   WO2002042412A2 等		
民族/国家/地区	澳大利亚、中国、德国、日本、美国、WIPO 等		
技术方案	<p>引起 AIDS 的逆转录病毒含有两个单螺旋的 RNA 作为遗传物质，其中重要的逆转录病毒酶是蛋白酶，负责将多肽转化成重要的酶和病毒蛋白结构，该蛋白是 C<sub>2</sub> 对称的均二聚体，它属于一类水解天冬氨酰蛋白酶。</p>  <p>HIV 蛋白酶可以在特定的部位裂解其它结构多肽以释放酶和其它新激活的结构蛋白，并以该方式产生能够复制的病毒。抑制 HIV 蛋白酶可以避免在 HIV 生命周期的初期感染的 T 淋巴细胞的原病毒整合，并且可以抑制在该周期最后阶段的病毒蛋白的水解加工过程。</p>		
解决的技术问题	虽然在制备 HIV 蛋白酶抑制剂(无论是潜在的还是在使用的)中取得了一些进展，但仍需要寻找更为有效的新化合物		
技术效果	提供新的并且有效的 C <sub>2</sub> -对称的 HIV 蛋白酶抑制剂		

### 2.2.9 TWI318978B

专利名称	经取代吡啶氧代乙酸六氢吡生物之组合物及抗病毒活性		
公开(公告)号	TWI318978B	申请日	2002-01-23

专利权人	VIIV 医疗保健英国(NO.4)有限公司	公告日	2010-01-01
当前法律状态	有效, 预计到期 2022-01-23		
同族专利	CA2437524C、CN100384423C、EP1363705B9、IL157029D0、IS2912B、JP4328527B2、NZ527193B、US20030069266A1、WO2002062423A1		
民族/国家/地区	中国台湾、中国、欧洲、加拿大、日本、美国、WIPO 等		
技术方案	<p>目前上市的 HIV-1 药物中占支配地位的是核苷逆转录酶抑制剂或拟肽蛋白酶抑制剂。非核苷逆转录酶抑制剂在治疗中起着越来越重要的作用; 曾报道过作为 HIV-1 逆转录酶抑制剂的几种咪唑衍生物, 包括咪唑-3-砒、哌嗪并咪唑、吡嗪并咪唑和 5H-咪唑并[3, 2-b][1, 5]苯并硫氮杂 衍生物、咪唑 2-甲酰胺、3-取代的咪唑天然产物被</p> 		
解决的技术问题	提供一种新的咪唑类化合物		
技术效果	本发明涉及具有独特的抗病毒活性的氮杂咪唑哌嗪二酰胺衍生物		

### 2.2.10 CN100491360C

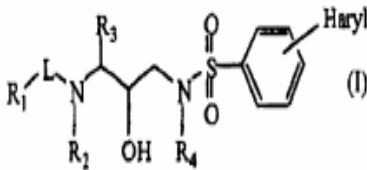
专利名称	广谱 2-(取代的-氨基)-苯并噁唑磺酰胺 HIV 蛋白酶抑制剂		
公开(公告)号	CN100491360C	申请日	2002-04-09
专利权人	泰博特克药品有限公司	公告日	2009-05-27
当前法律状态	有效, 预计到期 2022-04-09		
同族专利	AU2002257774B2、CA2442870C、EP1397367A2、JP4417010B2、KR100872029B1、MX249952B、US7595334B2、WO2002081478A2		
民族/国家/地区	中国、澳大利亚、加拿大、欧洲、日本、韩国、美国、WIPO 等		
技术方案	<p>在逆转录病毒的生命周期中的关键途径之一是多蛋白(polyprotein)前体经天冬氨酸蛋白酶的处理, 例如在 HIV 病毒, gag-pol 蛋白经过 HIV 蛋白酶的处理。前体多蛋白经天冬氨酸蛋白酶的正确处理是装配感染病毒颗粒所需的, 因此使得天冬氨酸蛋白酶成为抗病毒治疗的热门靶点</p> 		
解决的技术问题	良好的抗 HIV 化合物的另一个重要特征是抑制剂的血浆蛋白结合对其功效有很小的影响或甚至无影响		
技术效果	2-(取代的-氨基)-苯并噁唑磺酰胺具有有利的药理学及药物动力学特性, 它们不只是对抗野生型 HIV 病毒有活性, 还显示对抗对于已知的蛋白酶抑制剂显现耐药性的多种突变 HIV 病毒的广谱活性。		

### 2.2.11 JP4332618B2

专利名称	抗 HIV 剂		
公开(公告)号	JP4332618B2	申请日	2002-09-27
专利权人	国立大学法人京都大学	公告日	2009-09-16
当前法律状态	有效, 预计到期 2022-09-27		

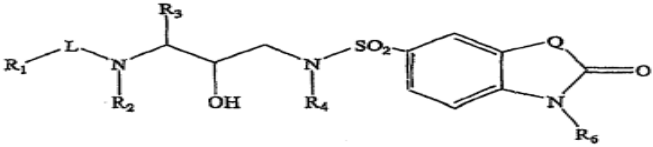
同族专利	AU2002338120A1   WO2003029284A1
民族/国家/地区	澳大利亚、日本、WIPO 等
技术方案	<p>用于输入 HIV 的一种机制是宿主细胞时，在 C34（羧基末端侧与 HIV 的 gp41 的蛋白质 <math>\alpha</math>-螺旋结构的 C 区，从 628 到的 gp160 的氨基酸序列的 661，在 N36 的 N 区域（具有螺旋结构的 <math>\alpha</math>-氨基端，546 至 581 中的 gp160 的氨基酸序列以包裹的位置的三聚体）以形成六聚体，与细胞膜细胞膜的和 HIV 的宿主细胞融合的机制发生是已知的；针对 N36 开发了用于防止形成六聚体的药物</p> <p><u>Ac-Trp-Nle-Glu-Trp-Asp-Arg-Lys-Ile-Glu-Glu-Tyr-Thr-Lys-Lys-Ile-Lys-Lys-Leu-Ile-Glu-Glu-Ser-Gln-Glu-Gln-Gln-Glu-Lys-Asn-Glu-Lys-Glu-Leu-Lys-NH<sub>2</sub> (SC34-a) ;</u>  <u>Ac-Trp-Nle-Glu-Trp-Asp-Arg-Lys-Ile-Glu-Glu-Tyr-Thr-Lys-Lys-Ile-Glu-Glu-Leu-Ile-Lys-Lys-Ser-Gln-Glu-Gln-Gln-Glu-Lys-Asn-Glu-Lys-Glu-Leu-Lys-NH<sub>2</sub> (SC34(EK)-a) ;</u></p>
解决的技术问题	提供与 N36 具有强亲和力的抗 HIV 药物
技术效果	与 N36 具有强亲和力

### 2.2.12 CN100448444C

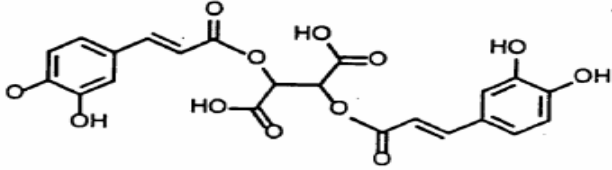
专利名称	含杂环取代苯基的磺酰胺广谱 HIV 蛋白酶抑制剂		
公开（公告）号	CN100448444C	申请日	2002-12-20
专利权人	泰博特克药品有限公司	公告日	2003-10-02
当前法律状态	有效，预计到期 2022-12-20		
同族专利	AT516029T   AU2002361235B2   CA2470964C   EP1463502B1   JP4578101B2   KR100942743B1   US7763641B2   WO2003053435A1 等		
民族/国家/地区	中国、奥地利、澳大利亚、加拿大、欧洲、日本、美国、WIPO 等		
技术方案	<p>现有技术已公开了取代苯基磺酰胺可以抑制多重药物抗性反转录病毒蛋白酶。本发明提供了含有杂环取代苯基的磺酰胺</p> 		
解决的技术问题	HIV 蛋白酶抑制剂(PIs)通常用于与其他抗 HIV 化合物(例如：核苷逆转录酶抑制剂(NRTIs)、非核苷逆转录酶抑制剂(NNRTIs)、核苷酸逆转录酶抑制剂(NtRTIs)或其他蛋白酶抑制剂)组合投与 AIDS 患者。尽管此等抗反转录病毒剂非常有用，但其仍有限制，产生更高的抗药性。		
技术效果	不仅有活性为对抗野生型 HIV 病毒，而且也对多种已知对已知蛋白酶抑制剂产生抗药性的不同 HIV 病毒突变株展现广泛的活性范围。		

### 2.2.13 CN1688586B

专利名称	取代的羟吡啶磺酰胺类广谱 HIV 蛋白酶抑制剂		
公开（公告）号	CN1688586B	申请日	2003-08-14
专利权人	泰博特克药品有限公司	公告日	2012-05-09
当前法律状态	有效，预计到期 2023-08-14		
同族专利	AU2003262574B2   CA2493940C   EA010486B1   EP1546153A1   HK1079769A   JP4681296B2   KR100994759B1   US7199148B2   WO2004016619A1 等		

民族/国家/地区	澳大利亚、加拿大、中国、欧洲、中国香港、日本、韩国、美国、 WIPO
技术方案	已经公开了能够抑制多元抗药性逆转录病毒蛋白酶的 4-取代的苯基磺酰胺类化合物，本发明提供另一种新的抑制病毒蛋白酶的磺酰胺类化合物 
解决的技术问题	对能够抗广谱突变型 HIV 病毒且没有交叉抗药差异的蛋白酶抑制剂有很大的医学需求。具有良好生物利用度并且其血浆蛋白结合基本或根本不影响其效能的那些蛋白酶抑制剂具有额外的优势
技术效果	本发明取代的羟吡啶磺酰胺类化合物发现具有有利的药理学特征。它们不仅对野生型 HIV 病毒有活性，而且还显示对已知蛋白酶抑制剂抗药的各种突变型 HIV 病毒有广谱活性

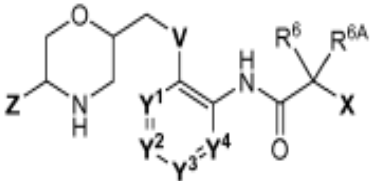
### 2.2.14 US20050049242A1

专利名称	Novel HIV integrase inhibitors and HIV therapy based on drug combinations including integrase inhibitors		
公开（公告）号	US20050049242A1	申请日	2003-09-25
专利权人	ROBINSON W. EDWARD   KING PETER J.   REINECKE MANFRED G.	公告日	2005-03-03
当前法律状态	失效		
同族专利	无		
民族/国家/地区	美国		
技术方案	一种 HIV 蛋白，即称为整合酶（IN）的酶，已被证明具有整合所需的最小活性。在体外，该酶处理 HIV DNA 以插入在宿主细胞核内发现的双链 DNA 中。此外，IN 切割双链 DNA 并促进预处理的 HIV DNA 插入切割位点。最后，IN 将 HIV DNA 共价连接到宿主 DNA 的两个切割末端。整合的剩余步骤，填充插入的 HIV DNA 侧翼的 DNA 序列中的小间隙，可能是通过宿主细胞 DNA 修复机制进行的 		
解决的技术问题	提供一种新的整合酶抑制剂		
技术效果	有效地和选择性地抑制 HIV 整合酶（IN）活性并有效地抑制活的，培养的细胞中无毒浓度的 HIV 复制		

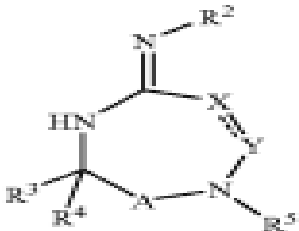
### 2.2.15 CN104755475B

专利名称	HIV 蛋白酶抑制剂		
公开（公告）号	CN104755475B	申请日	2013-09-09
专利权人	默沙东公司   默克加拿大有限公司	公告日	2016-12-28
当前法律状态	有效，预计到期 2033-09-09		



同族专利	AU2013315833A1   CA2882831A1   EP2895482B1   JP2015527403A   KR1020150053971A   US9315475B2   WO2014043019A1	
民族/国家/地区	澳大利亚、加拿大、中国、欧洲、韩国、日本、美国、WIPO	
技术方案	<p>前体多蛋白被病毒编码的蛋白酶大规模翻译加工后，产生病毒装配与功能化所需要的成熟病毒蛋白。抑制这种加工可以防止普通感染性病毒的产生。HIV 蛋白酶的抑制为治疗 AIDS 以及预防或治疗 HIV 感染提供了可行的路径</p>	
解决的技术问题	许多 HIV 感染的患者对于特定蛋白酶抑制剂经常出现耐受性。此外，现行的蛋白酶抑制剂快速代谢并且快速从血液中清除，需要频繁给药和使用加强型药剂。	
技术效果	抑制 HIV 蛋白酶、抑制 HIV 复制、预防 HIV 感染、治疗 HIV 感染以及预防、治疗和延迟 AIDS 的发作。	

### 2.2.16 US8110682B2

专利名称	Preparation and use of compounds as aspartyl protease inhibitors		
公开（公告）号	US8110682B2	申请日	2006-06-12
专利权人	MERCK SHARP & DOHME CORP.	公告日	2012-02-17
当前法律状态	有效，预计到期 2029-11-17		
同族专利	AT489370T   CA2610829A1   CN101198597B   EP1896430A2   JP4859922B2   KR1020080015861A   SG138099A1   WO2006138266A2		
民族/国家/地区	奥地利、中国、欧洲、日本、韩国、美国、墨西哥、WIPO		
技术方案	<p>作为 HIV 天冬氨酰蛋白酶抑制剂的化合物如茚地那韦，利托那韦和沙奎那韦导致病毒载量降低；与其他逆转录病毒一样，HTLV-I 需要天冬氨酰蛋白酶来处理病毒前体蛋白，后者产生成熟的病毒粒子。这使得蛋白酶成为抑制剂设计的有吸引力的目标</p>		
解决的技术问题	涉及作为天冬氨酰蛋白酶抑制剂起作用的杂环化合物		
技术效果	抑制 HIV 蛋白酶		

### 2.3 小结

综上所述，被命名为人免疫缺陷病毒（HIV）的反转录病毒（特别是被称为 HIV-1 及 HIV-2 的病毒株）是 AIDS、ARC 及由 HIV 导致或介导的其它疾病或病症的病原。引起 AIDS 的反转录病毒含有两个单螺旋的 RNA 作为遗传物质，其中一种重要的逆转录病毒酶是蛋白酶，它负责将多肽转化成重要的酶和病毒蛋白，该蛋白是 C<sub>2</sub> 对称的均二聚体，它属于一类水解天冬氨酰蛋白酶。与其它逆转录

病毒蛋白酶一样，HIV 蛋白酶可以在特定的部位裂解其它结构多肽以释放酶和其它新激活的结构蛋白，并以该方式产生能够复制的病毒。

根据对 HIV 复制周期的研究，发现药物靶点主要是病毒和细胞的识别融合靶点、反转录酶及相关蛋白靶点、整合酶靶点、蛋白水解酶靶点等。首先饶子和/杨海涛团队解析了 SARS-CoV-2 的 3CLpro 蛋白高分辨率晶体结构 (PDB ID: 6LU7)。其后，国内其它研究机构也针对 3CLpro 蛋白进行了高通量计算机虚拟筛选，筛选结果除了上述已在使用的洛匹那韦、利托那韦外，还包括沙奎那韦 (Squinavir) 和卡非佐米 (Carfilzomib)。并且还筛选出一些报道较少的化合物如奈非那韦 (Nelfinavir)、Adaptavir 等。中科院上海药物研究所徐志建和朱维良团队通过同源建模，分子对接和结合自由能计算，发现奈非那韦 (Nelfinavir) 可能是新型冠状病毒主要蛋白酶 M<sup>pro</sup> 的抑制剂，可能对新型冠状病毒有治疗作用。(Xu, Peng et al. 2020)。

目前已有三十余种抗 AIDS 药物应用于临床，其中包括 1 种侵入抑制剂、15 种逆转录酶 (RT) 抑制剂、10 种蛋白酶 (PR) 抑制剂、1 种整合酶抑制剂、1 种融合抑制剂，以及 5 种复合剂等。其中默沙东公司专利 US5413999 公开了 HIV 蛋白酶抑制剂茛地那韦；维泰克斯制药公司专利 US5585397 公开了 HIV 蛋白酶抑制剂安普那韦；阿古龙制药有限公司专利 US5484926 公开了 HIV 蛋白酶抑制剂奈非那韦；豪夫迈·罗氏有限公司专利 US5196438 公开了 HIV 蛋白酶抑制剂沙奎那韦；阿布维公司专利 US5484801 公开了 HIV 蛋白酶抑制剂利托那韦。

目前研究较为热点的 HIV 蛋白酶抑制剂包括克力芝 (洛匹那韦/利托那韦)、达芦那韦/利托那韦、ASC09/利托那韦、ASC09/奥司他韦以及利托那韦/奥司他韦等。因此，从抑制 HIV 病毒的 HIV 蛋白酶抑制剂入手，选择适用于治疗新冠肺炎的药物，也是目前老药新用的一种筛选途径。

但是，由于 HIV 蛋白酶属于天冬氨酸蛋白酶家族，而冠状病毒蛋白酶为丝氨酸蛋白酶家族，且 HIV 蛋白酶抑制剂专门针对 HIV 蛋白酶二聚体口袋优化，因此，虽然洛匹那韦和利托那韦最早在 SARS 和 MERS 治疗中表现出一定的有效性，但在其对 COVID-19 的治疗效果仍需要临床试验数据进一步证实。

### 3. 抑制小 RNA 病毒科病毒专利分析

#### 3.1 概述

小 RNA 病毒科病毒是一组颗粒直径为 22-30nm 大小，无膜，单股正链 RNA 病毒，其基因组长度大约 10kb 核苷酸，能在宿主细胞中复制繁殖。基于遗传组成和病毒翻译机制的不同，小 RNA 病毒科目前被分为六个属，包括肠道病毒属的柯萨奇病毒、口蹄疫病毒属的口蹄疫病毒、心病毒属的脑心肌炎病毒、肝病毒属的甲肝病毒和鼻病毒属的人类鼻病毒，可引发的医学重要疾病有普通感冒、无菌性脑膜炎、结膜炎、脑炎和呼吸道疾病；昆虫的蟋蟀麻痹病毒、蜜蜂残翅翼病毒、果蝇 C 病毒、蜜蜂急性麻痹病毒、茶尺蠖小 RNA 病毒、家蚕软化病病毒与柞蚕 iflavivirus 病毒等人和动物的重要病原体。

3C 蛋白酶是小 RNA 病毒科基因编码共有的重要功能蛋白酶，在其复制及侵染宿主的过程中发挥重要作用。研究结果显示，该病毒的 3C 蛋白酶在人体中没有与其同源的基因，在人体内也没有与其相似的蛋白酶。鉴于其在病毒复制周期中的重要作用，抑制其催化功能可有效抑制病毒前体蛋白的切割，阻断病毒复制，是一个理想的小 RNA 病毒药物治疗研究的靶点。

#### 3.2 重点专利分析

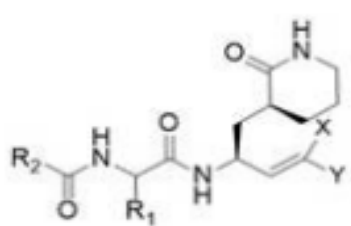
现对上述专利进行分析，筛选出以下 4 条重点专利，详见表 6-3。

表 6-3 抑制小 RNA 病毒科病毒重点专利列表

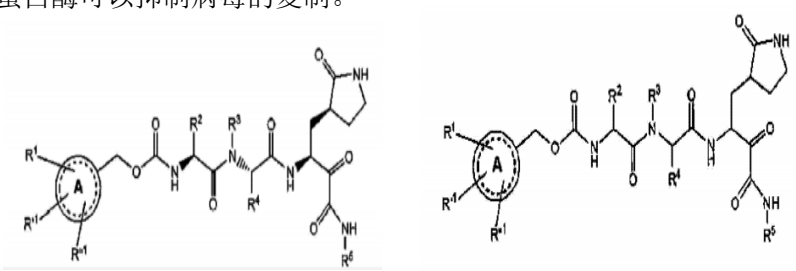
序号	公开(公告)号	标题	申请日	法律状态	同族数量
1	CN110105348A	新型迈克尔受体类肠病毒 71 型抑制剂的制备及用途	20190308	审中	1
2	TW201817714A	抑制 3C 及 3CL 蛋白酶之化合物及其使用方法	20170828	审中	1
3	CN105663122B	苯次磺酰胺类化合物作为病毒 3C 蛋白酶抑制剂在制备抗病毒药物中的应用	20160225	有效	2
4	CA2850003C	Broad-spectrum antivirals against 3c or 3c-like proteases of picornavirus-like supercluster: picornaviruses, caliciviruses and coronaviruses	20120927	有效	14

上述专利中有效专利只有 2 件，有 2 件专利处于审查阶段，以下对上述 4 件重点专利技术进行详细分析。

### 3.2.1 CN110105348A

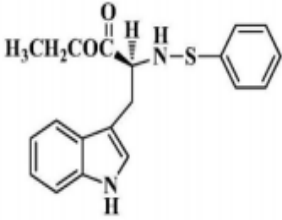
专利名称	新型迈克尔受体类肠病毒 71 型抑制剂的制备及用途		
公开(公告)号	CN110105348A	申请日	2019-03-08
专利权人	南开大学	公告日	2019-08-09
当前法律状态	审中		
同族专利	无		
民族/国家/地区	中国		
技术方案	<p>一种新型的肠病毒 71 (EV71) 3C 蛋白酶抑制剂；基于 EV71 3C 蛋白酶的晶体结构特征，通过结合活性区域的结合位点，设计一系列新型迈克尔受体类的 3C 蛋白酶抑制剂。</p> 		
解决的技术问题	EV71 3C 蛋白酶和氰醇类抑制剂(1R,2S,2'S,5S)-9 的共晶结构，为进一步优化提供了基础。但是，由于体外血浆及肝微粒体中的不稳定性，以及氰醇基团存在的潜在毒性问题限制了此类抑制剂的进一步发展。		
技术效果	(1) 迈克尔受体类抑制剂可有效抑制 EV71 3C 蛋白酶并且抑制 EV71 病毒的活性；(2) 迈克尔受体类抑制剂由于形成共价抑制的特征，延长了抑制剂的作用时间，同时可逆的内在属性，避免了体内的非特异性反应；(3) 可以用于制备治疗半胱氨酸蛋白酶诱发疾病药物		
评价模型	带萤火虫荧光素酶 Luciferase 报告基因的 EV71 病毒体外抑制试验		

### 3.2.2 TW201817714A

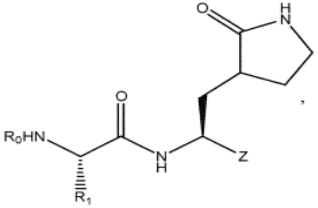
专利名称	抑制 3C 及 3CL 蛋白酶之化合物及其使用方法		
公开(公告)号	TW201817714A	申请日	2017-08-28
专利权人	英商葛兰素史密斯克蓝智慧财产权有限公司	公告日	2018-05-16
当前法律状态	审中		
同族专利	UY37381A   WO2018042343A2		
民族/国家/地区	中国台湾、乌拉圭、WIPO		
技术方案	<p>病毒的 3C 酶在宿主细胞中调节蛋白裂解，与病毒复制有关；抑制 3C 蛋白酶可以抑制病毒的复制。</p> 		

解决的技术问题	提供一种 3C 蛋白酶抑制剂
技术效果	抑制 3C 蛋白酶的活性，抑制病毒的复制
评价模型	冠状病毒 229e 3CL 蛋白酶抑制试验

### 3.2.3 CN105663122B

专利名称	苯次磺酰胺类化合物作为病毒 3C 蛋白酶抑制剂在制备抗病毒药物中的应用		
公开（公告）号	CN105663122B	申请日	2016-02-25
专利权人	中国科学院微生物研究所   南开大学	公告日	2018-07-06
当前法律状态	有效，预计到期 2036-02-25		
同族专利	无		
民族/国家/地区	中国		
技术方案	<p>小 RNA 病毒科的 3C 蛋白酶在复制及侵染宿主的过程中发挥重要作用，而且人体中没有其同源基因，因此是一个理想的药物设计靶点，人类鼻病毒的特异性抑制剂芦平曲韦，就是由此诞生的一种肽类药物，与 3C 蛋白酶底物相似的空间构型，因而能够同底物竞争性地与酶结合，发挥对酶的抑制作用；</p> 		
解决的技术问题	对 3C 蛋白酶抑制剂的研究主要局限于这种肽类化合物，化合物结构类型相对单一，而且尚无专门针对心肌炎病毒 3C 蛋白酶的药物。		
技术效果	苯次磺酰胺类化合物对 CVB3 3C 蛋白酶有着很强的抑制作用，IC50 达到 $\mu\text{M}$ 级，与阳性对照芦平曲韦活性相似，苯次磺酰胺类化合物可以通过抑制 CVB3 3C 活性，在细胞水平上产生 CVB3 病毒抑制效果		
评价模型	细胞抗 CVB3 病毒感染的影响测试		

### 3.2.4 CA2850003C

专利名称	Broad-spectrum antivirals against 3c or 3c-like proteases of picorna virus-like supercluster: picornaviruses, caliciviruses and coronaviruses		
公开（公告）号	CA2850003C	申请日	2012-09-27
专利权人	KANSAS STATE UNIVERSITY RESEARCH FOUNDATION   THE OHIO STATE UNIVERSITY   WICHITA STATE UNIVERSITY	公告日	2020-01-07
当前法律状态	有效，预计到期 2032-09-27		
同族专利	EP2844249A4   US9474759B2   WO2013049382A2		
民族/国家/地区	加拿大、欧洲、美国、WIPO		
技术方案	<p>涉及靶向腮腺病毒样超簇的 3C 或 3C 样蛋白酶的广谱抗病毒化合物</p> 		

解决的技术问题	由于病毒蛋白酶的结构变化，大多数蛋白酶抑制剂具有属、种或甚至菌株特异性的短范围特异性
技术效果	对属于微小 RNA 病毒样超簇的病毒具有广谱活性
评价模型	细胞培养系统

### 3.3 小结

综上分析，小 RNA 病毒科的 3C 蛋白酶在复制及侵染宿主的过程中发挥重要作用，而且人体中没有其同源基因，因此是一个理想的药物设计靶点，人类鼻病毒的特异性抑制剂芦平曲韦，就是由此诞生的一种肽类药物，具有与 3C 蛋白酶底物相似的空间构型，因而能够同底物竞争性地与酶结合，发挥对酶的抑制作用。

冠状病毒的基因组编码了两个大的复制酶多蛋白 pp1a (486kDa) 和 pp1ab (790kDa)，这两个蛋白是由占冠状病毒 2/3 到 3/4 的基因组编码的，这两个蛋白被水解后产生病毒复制复合体的很多功能亚基。而在水解过程中，主要蛋白水解酶（简称为主蛋白酶或 3C-like Protein，缩写为 M<sup>pro</sup>，分子量 33.8kDa）起到了非常关键的作用。

因此，可以从小 RNA 病毒科的 3C 蛋白酶抑制剂的中筛选出用于抑制新型冠状病毒 3C 蛋白酶的抑制剂。

## 4. 抑制冠状病毒专利分析

### 4.1 概述

冠状病毒是具囊膜 (envelope)、基因组为线性单股正链的 RNA 病毒，是自然界广泛存在的一大类病毒。目前已经发现的可以感染人的冠状病毒主要包括 HCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-NL63、HCoV-HKU1、SARS-CoV、MERS-CoV。其中 SARS-CoV 和 HCoV-HKU1、HCoV-OC43 和 MERS-CoV 均属于  $\beta$  属冠状病毒；HCoV-229E、HCoV-NL63 归属于  $\alpha$  属冠状病毒。

磷酸氯喹为 4 氨基喹啉类，对疟原虫红细胞内期裂殖体起作用，可能系干扰了疟原虫裂殖体 DNA 的复制与转录过程或阻碍了其内吞作用，从而使虫体由于缺乏氨基酸而死亡。磷酸氯喹作为一种老药，2004 年被实验证明它对冠状病毒有疗效，该药物在细胞水平上能有效抑制 SARS-CoV-2 的感染。

2020年3月17日，清华大学饶子和，Lou Zhiyong 及上海科技大学 Wang Quan 共同发表题为“Structure of RNA-dependent RNA polymerase from 2019-nCoV, a major antiviral drug target”的研究论文，该研究报告了 SARS-Cov-2 辅助因子 nsp7 和 nsp8 与全长 nsp12 的 cryo-EM 结构，其除了病毒聚合酶家族的聚合酶核心的保守结构域和冠状病毒 RdRp 中特有的与 NidoRdRp 相关的核苷酸转移酶（NiRAN）结构域外，nsp12 在其 N 末端还拥有一个新鉴定的  $\beta$ -发夹结构域，可能是病毒复制和转录的关键残基，为设计针对病毒 RdRp 的新型抗病毒治疗药物提供了思路(Gao, Yan et al. 2020)。

瑞德西韦（remdesivir）是一种核苷酸类似物前药，可抑制依赖 RNA 的 RNA 合成酶（rdp），从而抑制包括非典肺炎、中东呼吸综合征、埃博拉冠状病毒和其他多种冠状病毒。

下面对抑制冠状病毒复制相关蛋白酶的专利进行分析。

## 4.2 重点专利分析

现对上述专利进行分析，筛选出以下 13 条重点专利，详见表 6-4。

表 6-4 抑制冠状病毒的重点专利列表

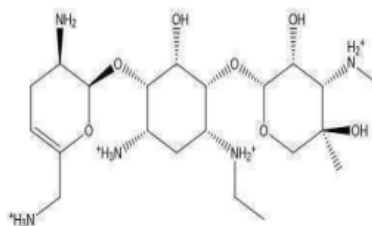
序号	公开(公告)号	标题	申请日	法律状态	同族数量
1	KR101934199B1	중동호흡기증후군코로나바이러스감염증예방또는치료용조성물	20170613	有效	2
2	US9975885B2	Broad-spectrum non-covalent coronavirus protease inhibitors	20170428	有效	3
3	CN106176728B	不对称二硫醚类化合物在抗 SARS 冠状病毒感染中的应用	20160707	有效	2
4	CN104592349A	冠状病毒主蛋白酶的小分子抑制剂、制备方法及其应用	20150215	失效	1
5	CN1257162C	SARS 冠状病毒 3CL 蛋白酶抑制剂及其用途	20030715	有效	2
6	US7504382B2	Protease inhibitors for coronaviruses and SARS-CoV and the use thereof	20040506	有效	13
7	CN1699355A	一类 2, 3, 5-三取代-4-噻唑烷酮化合物及其药理用途	20040517	失效	1
8	US20060014821A1	Inhibitors of SARS 3C like protease	20040813	失效	2

9	CN100363346C	冠状病毒主蛋白酶的小分子抑制剂、制备方法及其应用	20041022	有效	4
10	US7462594B2	Peptide-like compounds that inhibit coronaviral 3CL and flaviviridae viral proteases	20050225	有效	15
11	CN100502868C	非肽类 SARS 冠状病毒 3CL 蛋白酶抑制剂及其用途	20051118	有效	2
12	CN103159665B	对 SARS 冠状病毒主蛋白酶具有抑制作用的靛红-5-酰胺类抑制剂	20111209	有效	2
13	CN1990479A	3-烷氧取代-2,5,7-三取代苯并吡喃-4-酮类化合物及其制备方法和包含该类化合物的药物组合物	20051229	失效	9
14	WO2017049060A1	Methods for treating arenaviridae and coronaviridae virus infections	20160916	未确认	0

上述专利中有效专利有 9 件，失效专利 4 件，有 1 件专利状态未确认，以下对上述 14 件重点专利技术进行详细分析。

#### 4.2.1 KR101934199B1

专利名称	중동호흡기증후군코로나바이러스감염증예방또는치료용조성물(用于预防或治疗中东呼吸综合症中冠状病毒感染的组合物)		
公开(公告)号	KR101934199B1	申请日	2017-06-13
专利权人	아주대학교산학협력단	公告日	2018-12-31
当前法律状态	有效, 预计到期 2037-06-13		
同族专利	无		
民族/国家/地区	韩国		
技术方案	木瓜蛋白酶样蛋白酶抑制剂; MERS-CoV 基因组的复制和转录通过位于 nsp3 和 nsp5 中的两种病毒蛋白酶 PLpro 和 3CLpro 实现的, 而 MERS-CoV PLpro 被认为是一种很有前途的抗病毒靶标		
解决的技术问题	提供一种木瓜蛋白酶样蛋白酶抑制剂		
技术效果	中东地区呼吸综合征冠状病毒的转录和复制		
评价模型	HEK 293T 细胞转染 MERS-CoVPLpro 质粒		

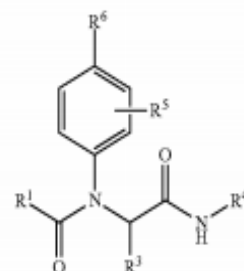


#### 4.2.2 US9975885B2

专利名称	Broad-spectrum non-covalent coronavirus protease inhibitors (广谱非共价冠状病毒蛋白酶抑制剂)		
公开(公告)号	US9975885B2	申请日	2017-04-28
专利权人	PURDUE RESEARCH FOUNDATION	公告日	2018-05-22

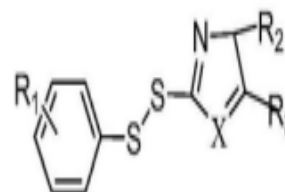


当前法律状态	有效, 预计到期 2037-04-28		
同族专利	无		
民族/国家/地区	美国		
技术方案	<p>所有 CoV 表达 &gt; 800kDa 的复制酶多蛋白含有两种或三种半胱氨酸蛋白酶, 木瓜蛋白酶样蛋白酶和 3C 样蛋白酶。这些蛋白酶通过将 CoV 复制酶多蛋白切割成 16 种非结构蛋白来加工 CoV 复制酶多蛋白, 所述非结构蛋白负责 CoV 复制的多个方面; CoV 3CLpro 处理复制酶多蛋白内的 11 个切割位点, 并对 CoV 复制是必需的, 使其成为治疗开发的高度有价值的靶标; 此外, 整个活性位点结构和底物识别口袋在 CoV 3CLpro 的结构上是保守的, 增加了其作为开发广谱抗 CoV 疗法的目标的吸引力。</p> <p>设计和开发广谱 CoV 3CLpro 抑制剂</p>		
解决的技术问题	尽管已知这类 3CLpro 抑制剂已有十多年, 但尚未开发出有效的市售广谱治疗剂		
技术效果	提供了一种广谱的蛋白酶抑制剂		
评价模型	SARS-3CLpro 的抑制试验: 在大肠杆菌中表达编码 FIPV-, PEDV-, NL63-, HKU1-, OC43-, SARS-, HKU4-, HKU5-, HKU9-和 IBV-3CLpro 的经密码子优化的 3CLpro 基因。		



#### 4.2.3 CN106176728B

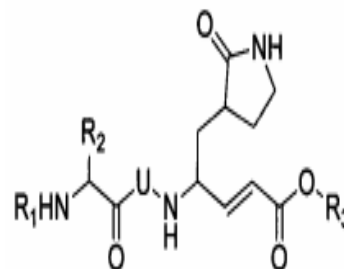
专利名称	不对称二硫醚类化合物在抗 SARS 冠状病毒感染中的应用		
公开(公告)号	CN106176728B	申请日	2016-07-07
专利权人	中国科学院微生物研究所	公告日	2018-10-09
当前法律状态	有效, 预计到期 2036-07-07		
同族专利	TW201718608A		
民族/国家/地区	中国		
技术方案	<p>SARS 冠状病毒主蛋白酶加工产生具有功能的结构单元, 使病毒完成正常的转录、复制功能。其中主蛋白酶在多聚蛋白 pp1a 与 pp1ab 上有十一个酶切位点, 负责 nsp4-nsp16 之间的切割, 也包含对 RNA 聚合酶以及解旋酶(HEL)的加工, 因此对病毒的转录和复制十分重要。</p>		
解决的技术问题	提供一种抑制主蛋白酶的化合物。		
技术效果	抑制 SARS 冠状病毒主蛋白酶, 抑制 SARS 冠状病毒的复制		
评价模型	SARS 冠状病毒主蛋白酶的 IC50		



#### 4.2.4 CN104592349A

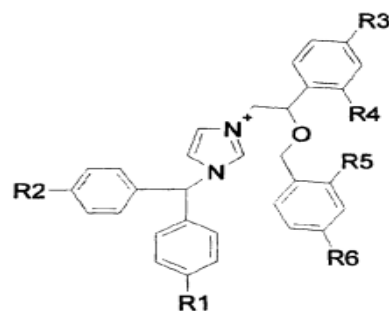
专利名称	冠状病毒主蛋白酶的小分子抑制剂、制备方法及其应用		
公开(公告)号	CN104592349A	申请日	2015-02-15

专利权人	天津国际生物医药联合研究院	公告日	2015-05-06
当前法律状态	失效		
同族专利	无		
民族/国家/地区	中国		
技术方案	<p>一种冠状病毒主蛋白酶小分子抑制剂。</p> <p>主蛋白酶也是 ppla 和 pplab 中的一段，它的释放是通过自催化水解完成的，自催化水解发生在该蛋白酶旁侧的 Gln(Ser, Ala)位点，通过反式剪接(双分子反应)完成。在主蛋白酶的作用下，复制酶多蛋白 ppla 和 pplab 被水解成十多个功能肽段，从而进一步发挥作用。抑制 SARS 冠状病毒主蛋白酶的水解作用，将会有效地抵御 SARS 冠状病毒对人体的侵染。</p>		
解决的技术问题	提供一种基于 SARS 冠状病毒主蛋白酶晶体结构设计的冠状病毒主蛋白酶的小分子抑制剂		
技术效果	能够显著抑制 SARS-CoV、MERS、MHV 等冠状病毒主蛋白酶的活性，用于治疗或者预防冠状病毒感染		



#### 4.2.5 CN1257162C

专利名称	SARS 冠状病毒 3CL 蛋白酶抑制剂及其用途		
公开(公告)号	CN1257162C	申请日	2003-07-15
专利权人	北京大学	公告日	2006-05-24
当前法律状态	有效, 预计到期 2023-07-15		
同族专利	无		
民族/国家/地区	中国		
技术方案	<p>对 SARS 冠状病毒 3CL 蛋白酶的空间结构进行同源模建, 分析其底物结合部位多种可能的构象, 对可能的二聚体界面进行分析, 以得到不同 3CL 蛋白酶构象, 并根据此进行药物设计, 利用反相高压液相色谱方法对所设计的化合物进行 SARS 冠状病毒 3CL 蛋白酶活性测试, 筛选出对 SARS 冠状病毒 3CL 蛋白酶有抑制的化合物</p>		
解决的技术问题	找到一种 SARS 冠状病毒 3CL 蛋白酶的抑制剂		
技术效果	对 SARS 冠状病毒 3CL 蛋白酶具有抑制作用, 可用于治疗和预防 SARS 病毒感染		

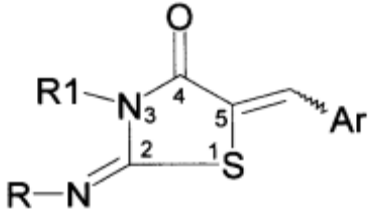


#### 4.2.6 US7504382B2

专利名称	Protease inhibitors for coronaviruses and SARS-CoV and the use thereof (用于冠状病毒和 SARS-CoV 的蛋白酶抑制剂及其用途)		
公开(公告)号	US7504382B2	申请日	2004-05-06

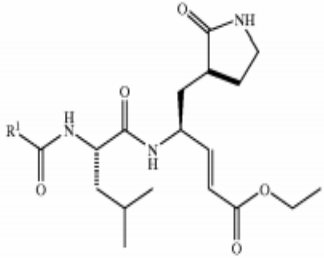
专利权人	CYTOVIA, INC.	公告日	2009-03-17
当前法律状态	有效, 预计到期 2024-06-29		
同族专利	CA2524882A1   CN1784239A   EP1628674A2   TW200505829A   WO2004101742A2		
民族/国家/地区	加拿大、中国、欧洲、中国台湾、美国、WIPO		
技术方案	SARS-CoV 的蛋白酶应该处理与其他冠状病毒相似的病毒蛋白。冠状病毒的蛋白酶对于病毒蛋白的加工和病毒的复制是必不可少的。据报道, 半胱氨酸蛋白酶抑制剂 E64d 抑制病毒蛋白的翻译后加工和病毒的复制。因此, SARS-CoV 蛋白酶抑制剂和冠状病毒的设计和合成可以有效治疗 SARS, 并有效治疗由动物和人类冠状病毒引起的其他疾病。微小核糖核酸病毒 3C 蛋白酶是一类独特的酶, 其 Gln-Gly 裂解其底物具有不同寻常的特异性, 对底物的 Gln-Gly 切割的这种特异性类似于冠状病毒的主要蛋白酶 3CLpro (Mpro) 的特异性		
解决的技术问题	用于冠状病毒和 SARS-CoV 或小核糖核酸病毒的蛋白酶抑制剂		
技术效果	抑制 3c 蛋白酶		

#### 4.2.7 CN1699355A

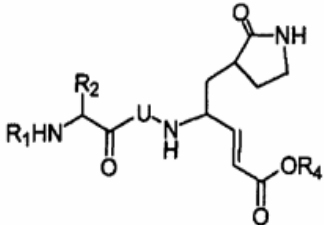
专利名称	一类 2, 3, 5-三取代-4-噻唑烷酮化合物及其药理用途		
公开(公告)号	CN1699355A	申请日	2004-05-17
专利权人	中国科学院上海药物研究所   中国人民解放军军事医学科学院毒物药物研究所	公告日	2005-11-23
当前法律状态	失效		
同族专利	无		
民族/国家/地区	中国		
技术方案	<p>SARS-CoV 病毒 3CL 蛋白酶的晶体结构已被测定, 可进行基于其结构进行抑制剂的设计;</p> <p>用非典型肺炎冠状病毒 (SARS-CoV) 3CL 蛋白酶 (3CL<sup>Pro</sup>) 为靶标设计一类 2, 3, 5-三取代-4-噻唑烷酮化合物的结构</p> 		
解决的技术问题	发现一类治疗和/或预防 SARS 病毒感染的 2, 3, 5-三取代-4-噻唑烷酮化合物		
技术效果	作为 SARS-CoV 病毒 3CL 蛋白酶抑制剂和抗 SARS-CoV 病毒药物用于治疗 and/或预防 SARS 病毒感染。		

#### 4.2.8 US20060014821A1

专利名称	Inhibitors of SARS 3C like protease (SARS 3C 的抑制剂如蛋白酶)		
公开(公告)号	US20060014821A1	申请日	2004-08-13
专利权人	AGOURON PHARMACEUTICALS, INC.	公告日	2006-01-19
当前法律状态	失效		
同族专利	无		
民族/国家/地区	美国		

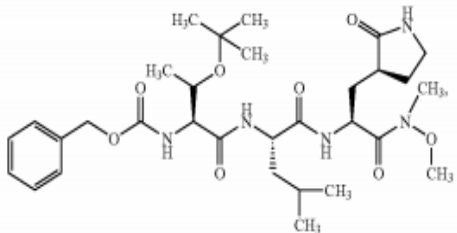
技术方案	<p>3C 蛋白酶家族的成员是半胱氨酸蛋白酶，其中巯基基团通常切割谷氨酰胺 - 甘氨酸酰胺键。据信 3C 蛋白酶的抑制阻断了多蛋白的蛋白水解切割，这反过来可以通过干扰病毒颗粒的产生来延缓病毒的成熟和复制。</p>	
解决的技术问题	提供抑制冠状病毒 3C 蛋白酶（也称为蛋白酶）活性的药物	
技术效果	用于治疗 and/或预防 SARS 病毒感染。	

#### 4.2.9 CN100363346C

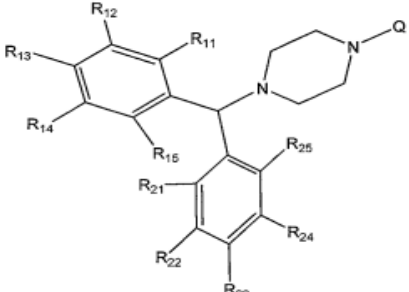
专利名称	冠状病毒主蛋白酶的小分子抑制剂、制备方法及其应用		
公开（公告）号	CN100363346C	申请日	2004-10-22
专利权人	清华大学   中国科学院上海有机化学研究所	公告日	2008-01-23
当前法律状态	有效，预计到期 2024-10-22		
同族专利	CN100363346C   WO2006042478A8		
民族/国家/地区	中国、WIPO		
技术方案	<p>SARS 冠状病毒的主要蛋白水解酶 (main protease, 简称为主蛋白酶) 是 pp1a 和 pp1ab 中的一段，它的释放是通过自催化水解完成的，自催化水解发生在该蛋白酶旁的 Gln(Ser, Ala)位点，通过反式剪接 (双分子反应)完成。在主蛋白酶的作用下，复制酶多蛋白 pp1a 和 pp1ab 被水解成十多个功能肽段，从而进一步发挥作用。如果能够抑制 SARS 冠状病毒主蛋白酶的水解作用，那么将会有效地抵御 SARS 冠状病毒对人体的侵染。因此，SARS 冠状病毒主蛋白酶是抗 SARS 药物设计的理想靶标。</p>		
解决的技术问题	提供一种能够有效抑制冠状病毒主蛋白酶活性的小分子抑制剂。		
技术效果	能够显著抑制 TGEV、HcoV、FIPV、AIBV、SARS-CoV 等冠状病毒主蛋白酶的活性，在制备用于治疗或者预防冠状病毒感染的药物方面具有良好的应用前景。		

#### 4.2.10 US7462594B2

专利名称	Peptide-like compounds that inhibit coronaviral 3CL and flaviviridae viral proteases		
公开（公告）号	US7462594B2	申请日	2005-02-25
专利权人	TAIGEN BIOTECHNOLOGY	公告日	2008-12-09
当前法律状态	有效，预计到期 2026-02-17		
同族专利	AU2004312547A1   CA2550515A1   CN1922137A   EP1704142A1   HK1098139A   SG123249A1   TW200524578A   WO2005066123A1		
民族/国家/地区	美国、澳大利亚、加拿大、中国、欧洲、中国香港、新加坡、中国台湾、WIPO		

技术方案	<p>某些肽样化合物通过抑制病毒蛋白酶（例如，冠状病毒 3CL 蛋白酶或黄病毒科病毒蛋白酶）有效治疗病毒感染。</p> 
解决的技术问题	提供一种治疗冠状病毒感染的化合物
技术效果	抑制主蛋白酶

## 4.2.11 CN100502868C

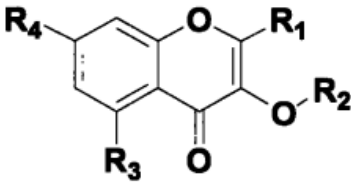
专利名称	非肽类 SARS 冠状病毒 3CL 蛋白酶抑制剂及其用途		
公开（公告）号	CN100502868C	申请日	2005-11-18
专利权人	北京大学	公告日	2009-06-24
当前法律状态	有效，预计到期 2025-11-18		
同族专利	无		
民族/国家/地区	中国		
技术方案	<p>冠状病毒的主要蛋白酶或称 3CL 蛋白酶是病毒复制中的关键蛋白，其主要功能是水解病毒所表达的两个多聚蛋白质。序列分析表明 3CL 蛋白酶在已测定的 SARS 基因组中是保守的，有可能成为药物设计的关键靶标之一；基于 SARS 冠状病毒 3CL 蛋白酶的三维结构进行药物设计，对 ACD 等药物数据库虚拟筛选，得到可能对 SARS 冠状病毒 3CL 蛋白酶有抑制的化合物。</p> 		
解决的技术问题	一类非肽类 SARS 冠状病毒 3CL 蛋白酶的抑制剂及其用途		
技术效果	对 SARS 冠状病毒 3CL 蛋白酶及 SARS 病毒具有抑制作用		
评价模型	对 SARS 病毒感染 vero 细胞的抑制试验		

## 4.2.12 CN103159665B

专利名称	对 SARS 冠状病毒主蛋白酶具有抑制作用的靛红-5-酰胺类抑制剂		
公开（公告）号	CN103159665B	申请日	2011-12-09
专利权人	天津市国际生物医药联合研究院	公告日	2017-01-25
当前法律状态	有效，预计到期 2031-12-19		
同族专利	无		
民族/国家/地区	中国		

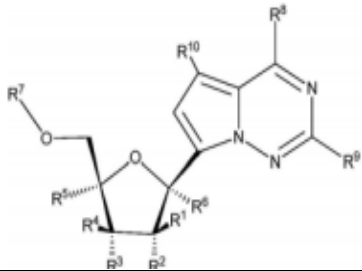
技术方案	<p>SARS 冠状病毒主蛋白酶(SARS CoVM<sup>PRO</sup>, 又称为 SARS 3CL)在不同 pH 值与单一抑制剂(hexapeptidyl CMK)的共晶结构, 该酶是以 Cys-His 为活性位点的广义丝氨酸蛋白酶, 其通过水解复制酶多聚蛋白释放复制酶 PP1a 和 PP1ab, 来调控病毒的复制和转录, 这为研制专一有效的抗 SARS 病毒药物提供了更大的可能。</p>	
解决的技术问题	提供一种抑制 SARS 冠状病毒主蛋白酶的靛红-5-酰胺类化合物	
技术效果	对于 SARS CoV M <sup>PRO</sup> 活性具有抑制作用, 可以用于 SARS 冠状病毒主蛋白酶抑制剂。	
评价模型	SARS 冠状病毒主蛋白酶 IC50	

#### 4.2.13 CN1990479A

专利名称	3-烷氧取代-2,5,7-三取代苯并吡喃-4-酮类化合物及其制备方法和包含该类化合物的药物组合物		
公开(公告)号	CN1990479A	申请日	2005-12-29
专利权人	中国科学院上海药物研究所 新加坡理工学院	公告日	2007-07-04
当前法律状态	失效		
同族专利	AU2006330114A1   EP1968569A4   JP2009534293A   SG143322A1   US20090182133A1   WO2007075145A1		
民族/国家/地区	中国、澳大利亚、欧洲、日本、新加坡、美国、WIPO		
技术方案	<p>以 SARS 病毒和 HCoV-229E 抗原型感冒病毒的 3CL 蛋白酶(3CLPro)为靶标设计的一类 3-烷氧取代-2, 5, 7-三取代苯并吡喃-4-酮类化合物</p>		
解决的技术问题	涉及防治冠状病毒引起的 SARS 的新型的 3-烷氧取代-2, 5, 7-三取代苯并吡喃-4-酮类化合物		
技术效果	可作为 SARS 病毒和 HCoV-229E 抗原型感冒病毒的 3CL 蛋白酶的双效抑制剂, 从而阻止 SARS 病毒和感冒病毒的进一步复制		
评价模型	抑制 SARS 病毒 3CL 蛋白酶的 IC50		

#### 4.2.14 WO2017049060A1

专利名称	Methods for treating arenaviridae and coronaviridae virus infections		
公开(公告)号	WO2017049060A1	申请日	2016-09-16
专利权人	中国科学院上海药物研究所 新加坡理工学院	公告日	2017-03-23
当前法律状态	失效		
同族专利	AU2016323604A1   CA2998189A1   CN108348526A   EP3349758A1   JP2018531227A   KR1020180050742A   US10251904B2		

民族/国家/地区	中国、澳大利亚、加拿大、欧洲、日本、韩国、美国、WIPO
技术方案	本申请提供了抑制冠状病毒科 RNA 依赖性 RNA 聚合酶的化合物 
解决的技术问题	寻找抑制 RNA 聚合酶的化合物
技术效果	抑制冠状病毒科 RNA 依赖性 RNA 聚合酶
评价模型	对感染 MERS-CoV 恒河猴治疗作用

### 4.3 小结

综上所述，SARS 冠状病毒的基因组编码了两个大的复制酶多蛋白 ppla（486kDa）和 pplab（790kDa），这两个蛋白是由占冠状病毒 2/3 到 3/4 的基因组编码的，这两个蛋白被水解后产生病毒复制复合体的很多功能亚基。而在水解过程中，主要蛋白水解酶（简称为主蛋白酶或 3C-like Protein，缩写为 M<sup>pro</sup>，分子量 33.8kDa）起到了非常关键的作用。主蛋白酶也是 ppla 和 pplab 中的一段，它的释放是通过自催化水解完成的，自催化水解发生在该蛋白酶旁侧的 Gln（Ser, Ala）位点，通过反式剪接（双分子反应）完成。在主蛋白酶的作用下，复制酶多蛋白 ppla 和 pplab 被水解成十多个功能肽段，从而进一步发挥作用。如果能够抑制 SARS 冠状病毒主蛋白酶的水解作用，那么将会有效地抵御 SARS 冠状病毒对人体的侵染。因此，SARS 冠状病毒主蛋白酶是抗 SARS 药物设计的理想靶标。

3CLPro 是新型冠状病毒（2019-nCoV，SARS-CoV-2）产生的主要的蛋白酶，冠状病毒大多数功能蛋白（非结构蛋白）由 ORF1ab 基因编码，先翻译成一个多蛋白体（7096aa），再由 3CLPro 切割成多个有活性的蛋白如病毒复制蛋白 RdRp。因此抑制 3CLPro 能够有效抑制新型冠状病毒的感染与复制。2003 年 SARS 以来已经有大量的研究基础。洛匹那韦和利托那韦等抗 HIV 药物也是作用于类似的蛋白酶靶点，并在临床上得到很好的验证。由于人体内没有与 3CLPro 类似切割位点的蛋白酶，可筛选高特异性的抑制剂，具有更好的安全性。并且 3CLPro 在  $\beta$  冠状病毒中保守性高，筛选出的 3CLPro 抑制剂具有广谱抗冠状

病毒能力。因此从现有抑制冠状病毒 3CLPro 相关药物出发，为筛选获得抗 SARS-CoV-2 的药物提供一条思路。

#### 四、总结

综上所述，病毒感染宿主细胞需要经历吸附、侵入、脱壳、生物合成、组装和释放等步骤，这些环节都可作为潜在药物作用靶标。其中抑制病毒复制相关的蛋白酶是目前抗病毒药物的研究热点，包括抑制 RNA 依赖性 RNA 聚合酶、抑制病毒蛋白的水解酶等。

新型冠状病毒基因组的多蛋白（多聚）1A（PP1A）和蛋白 1AB（pp1ab）具有两种病毒蛋白水解酶活性，包括木瓜蛋白酶类似蛋白酶（PLpro）和 3C 样蛋白酶（3CLpro）；而 ORF 含有病毒 RNA 依赖性 RNA 聚合酶活性（nsp12）、RNA 解旋酶（解旋酶）活性（nsp13）、核糖核酸外切酶活性（nsp14）。因此，识别靶点对于识别具有高靶点特异性的药物和/或发现可用于治疗新冠病毒感染的现有药物具有重要意义，而冠状病毒 RNA 依赖性 RNA 聚合酶和蛋白水解酶（PLpro 和 3CLpro）被认为是一种很有前途的抗病毒靶标。其中 3CLpro 和 PLpro 是两种病毒蛋白酶，负责将病毒肽裂解成功能单位，在病毒复制和包装过程中发挥重要作用，而目前靶向这些蛋白酶的药物主要包括地瑞那韦（darunavir）；RdRp 是负责病毒 RNA 合成的 RNA 聚合酶，可能被现有的抗病毒药物或候选药物（核苷类似物如，瑞德西韦、法匹拉韦、利巴韦林等）阻断。

因此，从靶向病毒复制相关的蛋白酶出发，筛选可用于抑制新型冠状病毒的药物是一种可行的手段。可以从研究比较热门的丙肝病毒、HIV 病毒、冠状病毒治疗药物出发，综合考虑病毒的结构特征和新冠肺炎的临床特征，结合对因和对症两方面，从已有的抑制丙肝 RNA 依赖性 RNA 聚合酶、抑制 HIV 逆转录酶、以及抑制冠状病毒水解酶（PLpro 和 3CLpro）相关药物中分析筛选出可用于抑制新型冠状病毒的靶向治疗药物。



## 第七章 细胞因子风暴相关靶点相关专利

### 一、技术简介

细胞因子风暴是指机体感染微生物后引起体液中多种细胞因子如 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、IL-12、IFN- $\alpha$ 、IFN- $\beta$ 、IFN- $\gamma$ 、MCP-1 和 IL-8 等迅速大量产生的现象，是引起急性呼吸窘迫综合征和多脏器衰竭的重要原因。

免疫系统的日常工作是清除感染，但是如果免疫系统被激活到极限程度或者失去控制，它就会伤害宿主，极端的免疫攻击是“细胞因子风暴”。其中埃博拉病毒感染的最后阶段，细胞因子风暴才是夺命杀手，像禽流感和非典之类的很多病毒都一样，能够触发免疫系统对身体的猛烈攻击。

细胞因子风暴是一种求助信号，目的是让免疫系统霎时间火力全开。这最后一招自杀式的攻击能够损伤病毒，但也会留下大量的连带伤害，其中，血管承受了其中最主要的攻势。细胞因子风暴使血管壁变得更容易穿透。因此炎症爆发后，动脉、静脉和毛细血管都开始渗出血液和血浆。细胞因子风暴还会引发一氧化氮的大量释放，一氧化氮会进一步稀释血液并破坏血管。所有这些因素综合起来，把血压降到了危险的水平，所以患者不是死于失血，而是死于某种类似严重感染性休克的问题。

冠状病毒通过 S 蛋白附着于宿主细胞上的 DPP4R 导致细胞质中出现基因组 RNA。在冠状病毒复制过程中，可以产生对 dsRNA 的免疫反应。dsRNA 致敏的 TLR-3 和一系列信号通路（分别为 IRF 和 NF- $\kappa$ B 激活）被激活以产生 I 型 IFN 和促炎性细胞因子，I 型 IFN 的产生对于增强抗病毒蛋白的释放从而保护未感染的细胞是至关重要的。但是，受感染细胞会促进大量趋化因子和细胞因子（IL-1，IL-6，IL-8，IL-21，TNF- $\beta$  和 MCP-1）的分泌。这些趋化因子和细胞因子又将淋巴细胞和白细胞浸润到感染部位。

同时，冠状病毒感染人体后，可以通过血管紧张素转化酶 2（ACE2）进入细胞，高表达的 ACE2 又直接接触外界的肺组织成为了冠状病毒的主要入侵对象。肺部免疫细胞过度活化，产生大量炎症因子，通过正反馈循环的机制形成炎症因子风暴。在形成细胞因子风暴，免疫系统在杀死病毒的同时，也会杀死大量肺部

正常细胞，严重破坏肺的换气功能，导致呼吸衰竭。因此抑制病毒感染诱发炎症风暴的关键细胞因子，阻断其信号传导，将大大降低炎症反应对病人肺组织和多器官的损伤。

## 二、专利态势分析

### 1. 申请趋势

截止至 2020 年 3 月 1 日，该领域全球专利申请趋势如图 7-1 所示，2001-2020 年发明专利全球申请量总体上呈上升趋势。

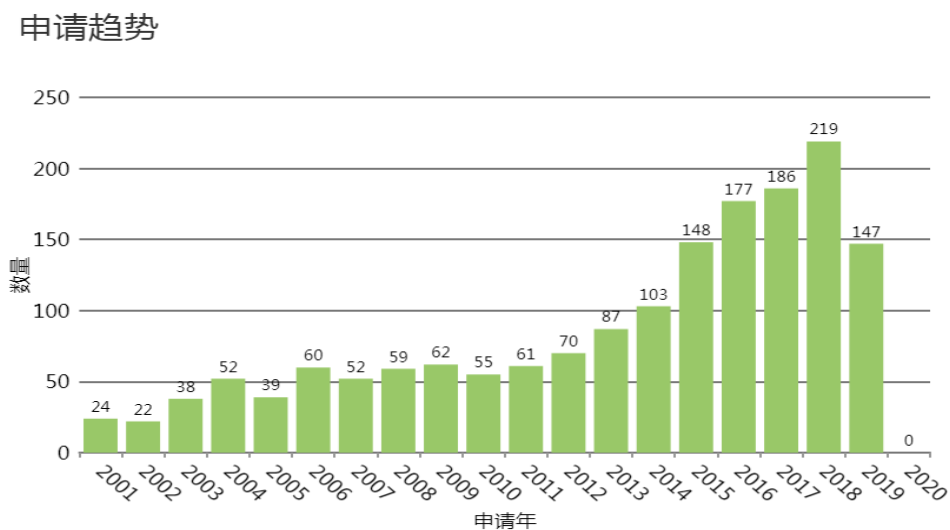


图 7-1 细胞因子风暴相关靶点全球发明专利申请趋势（单位：件）

### 2. 法律状态分析

如图 7-2 所示，目前有效发明专利 374 件，失效发明专利 650 件，法律状态未确认专利 82 件（法律状态未确认：主要包括 PCT 申请途径的 WO 公开文本和少量小语种国家专利法律状态未明确专利），667 件专利处于审查阶段。

法律状态

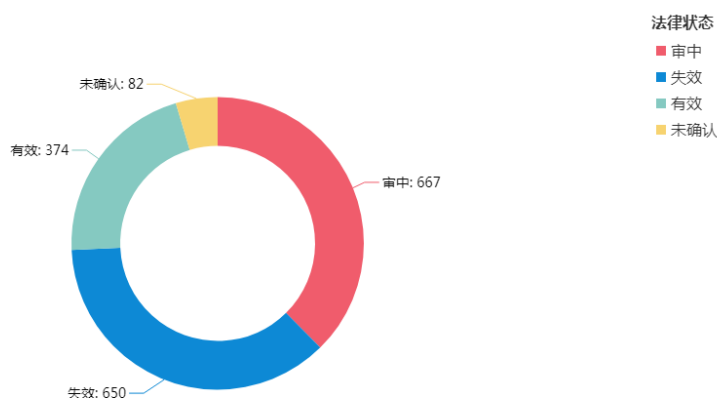


图 7-2 细胞因子风暴相关靶点全球发明专利法律状态 (单位: 件)

### 3. 专利地域分布

如图 7-3 所示, 抑制细胞因子风暴相关专利的申请量排名前十的地域分别为中国、美国、日本、韩国、德国、加拿大、瑞士、英国、中国台湾和法国, 其中中国申请量为 776 件, 美国申请量 460 件。

当前申请(专利权)人区域排名

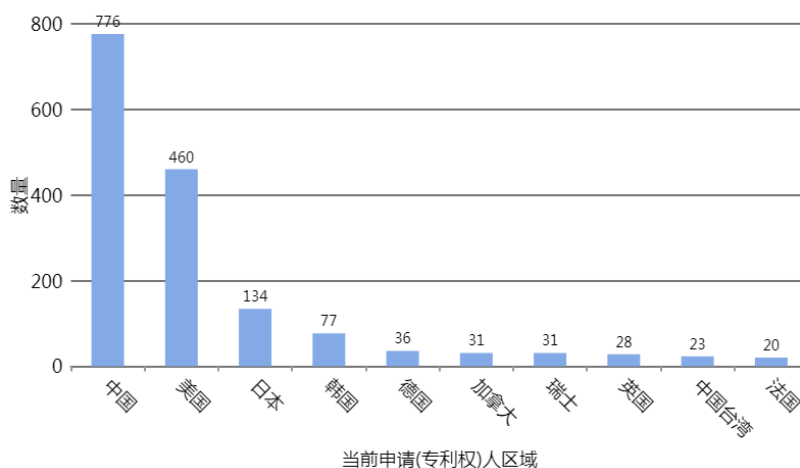


图 7-3 细胞因子风暴相关靶点全球发明专利地域分布

### 4. 主要申请人分析

如图 7-4 所示, 专利申请量前十的申请人分别为株洲千金药业股份有限公司、中国药科大学、南京大学、免疫医疗公司、复旦大学、广东省微生物研究所(广东

省微生物分析检测中心)、广东粤微食用菌技术有限公司、温州医科大学、中国人民解放军第二军医大学和中国科学院昆明植物研究所。

### 当前申请(专利权)人排名

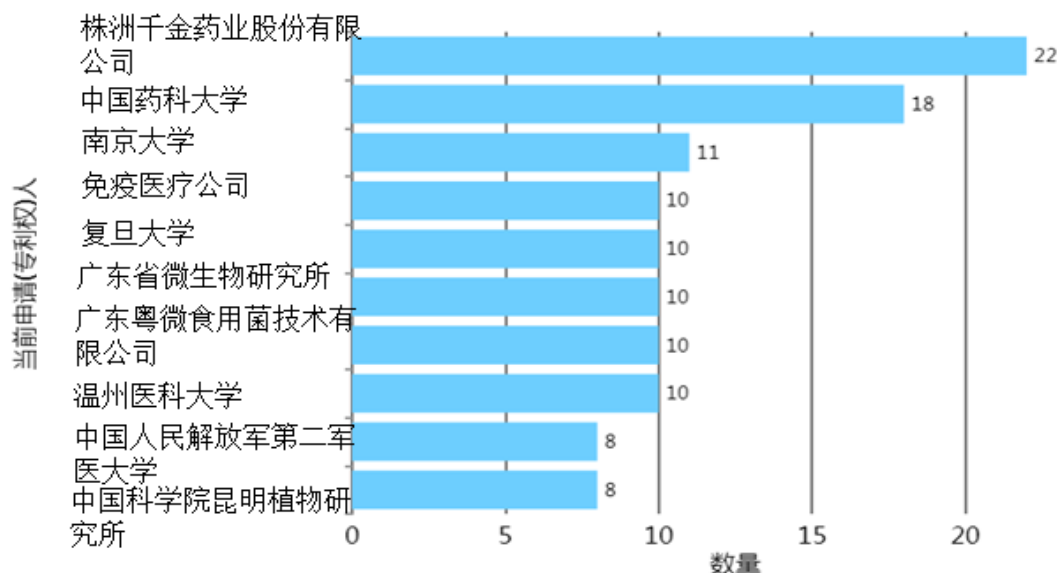


图 7-4 细胞因子风暴相关靶点全球发明专利主要申请人排名 (单位: 件)

### 三、重点技术分析

从上述检索到的专利文献中筛选抑制细胞因子风暴相关的重点专利, 详细专利信息见表 7-1。

表 7-1 抑制细胞因子风暴的重点专利列表

序号	公开(公告)号	标题	申请日	法律状态	同族数量
1	CN110846344A	一种表达 IL-6R 阻断抗体的靶向 CD19 的嵌合抗原受体 T 细胞及制备方法、应用	20191118	审中	1
2	CN110151755A	一种布雷菲德菌素 A 在制备炎症因子活性抑制剂药物中的应用	20180214	审中	1
3	CN106166151A	吡啶醛在抗流感病毒及制备治疗流感病毒介导的炎症性疾病的药物中的应用	20160816	审中	1
4	CN103408612B	菲及二氢菲类化合物及其应用	20130412	有效	2
5	WO2016079277A1	Use of an Anti-GM-CSF antagonist in the treatment of an infectious disease	20151120	未确认	1

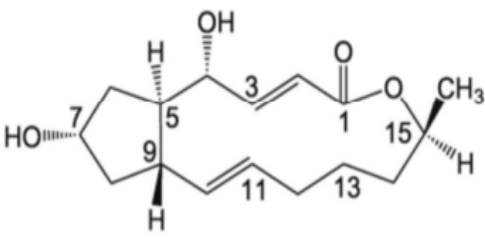
6	CN102228455B	双联苜类化合物在制备抗炎药物中的应用	20110505	有效	2
7	CN106046072B	苯丙素类化合物及其药学上可接受的盐和药物组合物	20160317	有效	2

上述专利中有效专利只有 3 件，有 3 件专利处于审查状态，有 1 件专利状态未确认，以下对上述 7 件重点专利技术进行详细分析。

### 3.1 CN110846344A

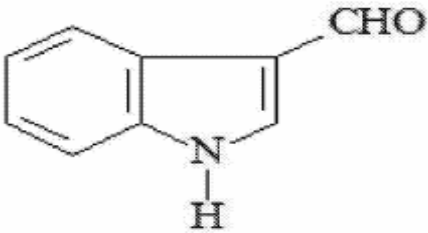
专利名称	一种表达 IL-6R 阻断抗体的靶向 CD19 的嵌合抗原受体 T 细胞及制备方法、应用		
公开（公告）号	CN110846344A	申请日	2019-11-18
专利权人	山东省齐鲁细胞治疗工程技术有限公司	公告日	2020-02-28
当前法律状态	审中		
同族专利	无		
民族/国家/地区	中国		
技术方案	一种表达 IL-6R 阻断抗体的靶向 CD19 的嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)，本发明成功将 IL-6R 阻断抗体（托珠单抗）和 CD19CAR 共表达。能够自分泌 IL-6R 阻断抗体，在细胞因子风暴发生的时候，能够阻断 IL-6 和 IL-6R 的结合，提高 CAR-T 治疗中的安全性		

### 3.2 CN110151755A

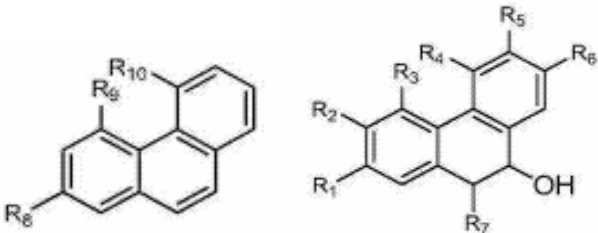
专利名称	一种布雷菲德菌素 A 在制备炎症因子活性抑制剂药物中的应用		
公开（公告）号	CN110846344A	申请日	2018-02-14
专利权人	浙江大学	公告日	2019-08-23
当前法律状态	审中		
同族专利	无		
民族/国家/地区	中国		
技术方案	<p>本发明提供一种布雷菲德菌素 A 在制备炎症因子活性抑制剂药物中的应用，提供了治疗急性肺损伤或急性炎症的新型药物，提示了一个新的药物靶点。</p> 		

### 3.3 CN106166151A

专利名称	吡啶醛在抗流感病毒及制备治疗流感病毒介导的炎症性疾病的药物中的应用		
公开（公告）号	CN110846344A	申请日	2016-08-16

专利权人	广州医科大学附属第一医院   广州呼吸疾病研究所   呼吸疾病国家重点实验室	公告日	2016-11-30
当前法律状态	审中		
同族专利	无		
民族/国家/地区	中国		
技术方案	<p>吲哚醛是板蓝根的主要单体成分之一，既往临床经验及大量实验研究证明板蓝根在流感治疗中具有良好效果，并且，板蓝根中的有效成分具有调节宿主免疫的功能。本发明的目的在于提供吲哚醛在抗流感病毒或者制备由流感病毒介导的炎症性疾病药物中的应用。</p> 		

### 3.4 CN103408612B

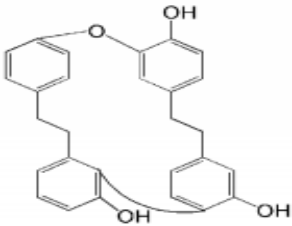
专利名称	菲及二氢菲类化合物及其应用		
公开（公告）号	CN103408612B	申请日	2013-04-12
专利权人	中国科学院成都生物研究所	公告日	2015-12-09
当前法律状态	有效，预计到期 2033-04-12		
同族专利	无		
民族/国家/地区	中国		
技术方案	<p>本发明提供菲类衍生物和二氢菲类衍生物，以抑制炎症因子及 NF-<math>\kappa</math>B, MAPKs 信号通路。所述化合物具有制备治疗炎症以及与 NF-<math>\kappa</math>B, MAPKs 信号通路相关疾病的药物中的应用。</p> 		

### 3.5 WO2016079277A1

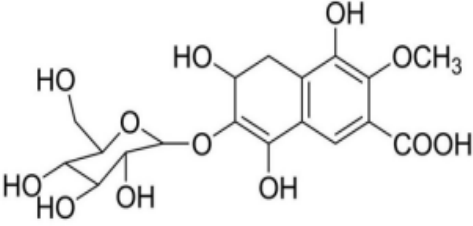
专利名称	Use of an Anti-GM-CSF antagonist in the treatment of an infectious disease		
公开（公告）号	WO2016079277A1	申请日	2015-11-20
专利权人	TAKEDA GMBH	公告日	2016-05-26
当前法律状态	未确认		
同族专利	无		
民族/国家/地区	WIPO		

技术方案	本发明提供抗 GM-CSF 拮抗剂, 其用于治疗和/或预防和/或调节感染或暴露于引起出血热的药剂的个体的细胞或免疫应答。抗 GM-CSF 拮抗剂包含中和 GM-CSF 抗体或其片段
------	--

### 3.6 CN102228455B

专利名称	双联苾类化合物在制备抗炎药物中的应用		
公开(公告)号	CN102228455B	申请日	2011-05-05
专利权人	山东大学	公告日	2014-07-16
当前法律状态	有效, 预计到期 2031-05-05		
同族专利	无		
民族/国家/地区	中国		
技术方案	<p>双联苾类化合物能够显著抑制炎症因子白介素-6(IL-6)、单核细胞趋化蛋白(MCP-1)和核因子 kB(NF-kB)的活性, 并抑制 IL-6、白介素-1b(IL-1b)、NF-kB、趋化因子(CCL2)、环氧化酶 2(COX-2)、细胞间粘附分子(Icam)和肿瘤坏死因子(TNF)等炎症因子的基因表达, 表现出良好的抗炎作用, 因此双联苾类化合物是一类非常具有开发前景的抗炎</p> 		

### 3.7 CN106046072B

专利名称	苯丙素类化合物及其药学上可接受的盐和药物组合物		
公开(公告)号	CN106046072B	申请日	2016-03-17
专利权人	株洲千金药业股份有限公司	公告日	2019-01-08
当前法律状态	有效, 预计到期 2036-03-17		
同族专利	无		
民族/国家/地区	中国		
技术方案	<p>提供一种苯丙素类化合物及其药学上可接受的盐, 所述苯丙素类化合物能够抑制细胞炎症因子 NO 的含量, 抑制细胞炎症因子 TNF-<math>\alpha</math>, IL-1<math>\beta</math>, IL-6 的表达作用, 抑制羟基自由基(-OH)的活性</p> 		

## 四、总结

中国科学技术大学魏海明教授团队与中国科大附一院合作, 对 33 例新冠肺炎病人血液 30 项免疫学指标的全面分析, 发现了新型冠状病毒感染致重症肺炎炎症风暴的关键机制: 即新型冠状病毒感染后, 迅速激活病原性 T 细胞, 产生粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 GM-CSF 和白介素 6 等因子, GM-CSF 会进一步

激活 CD14+CD16+炎症性单核细胞，产生更大量的白介素 6 和其他炎症因子，从而形成炎症风暴，导致严重肺部和其他器官的免疫损伤。在此基础上，团队采用“托珠单抗”作为抑制剂，取得了初步临床效果，进一步多中心临床试验正在进行(Zhou, Fu et al. 2020)。

因此，从现有专利中筛选出抑制白介素 6 和 GM-CS 的药物，可以抑制冠状病毒感染致重症肺炎炎症风暴，避免肺部和其他器官的免疫损伤。其中，罗氏旗下的重磅抗炎药托珠单抗（雅美罗®）是全球首个针对 IL-6 受体的重组人源化单克隆抗体，是治疗 IL-6 升高的自身免疫疾病（如风湿性关节炎）的一线药物，根据魏海明教授的研究团队对新型冠状病毒感染致重症肺炎炎症风暴的关键机制的探索，推测抗 IL-6 受体的单抗类药物“托珠单抗”，可以阻断新冠肺炎炎症风暴，并迅速拟定了“托珠单抗+常规治疗”的新治疗方案”。

除白介素 6 和 GM-CSF 外，中国免疫学会表示，经过初步临床观察，2019-新型冠状病毒感染重症患者出现 TNF- $\alpha$ ，IFN- $\gamma$  等促炎性细胞因子的显著升高，具有细胞因子风暴的特征。2 月 22 日，国家临床试验注册中心显示，阿达木单抗（修美乐®）登记一项治疗新型冠状病毒肺炎重型和危重型患者的安全性和有效性的临床研究，阿达木单抗是全球首个获批上市的全人源抗肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 单克隆抗体，可特异性的与可溶性人 TNF- $\alpha$  结合并阻断其与细胞表面 TNF 受体 p55 和 p75 的相互作用，从而有效地阻断 TNF- $\alpha$  的致炎作用。3 月 1 日，据西安交通大学第二附属医院（西北医院）报道，西安交大二附院援湖北国家医疗队在华中科技大学同济医院中法新城院区重症隔离病区，首创国内新冠肺炎复发“三联三快速”新疗法，救治一名高龄新冠肺炎复发患者获得成功。3 月 2 日，国家临床试验注册中心显示，由西安交通大学第二附属医院发起的、马肖容主任医师负责的上述托珠单抗三联疗法登进新冠肺炎临床，项目名称为：托珠单抗、丙种球蛋白、持续肾脏替代三联疗法在重症新型冠状病毒肺炎中的有效性研究。3 月 10 日，国家临床试验注册中心显示，依奇珠单抗登记新冠肺炎临床，联合常规抗病毒药物治疗新型冠状病毒肺炎患者的有效性和安全性的随机盲法对照多中心临床试验，所述的依奇珠单抗是一款靶向 IL-17A 的单克隆抗体，原研厂家是礼来。3 月 20 日，罗氏旗下基因泰克宣布正在与美国 FDA 发起一项随机、双盲、安慰剂对照 3 期临床试验，该试验以评估 Actemra®（托珠单抗，tocilizum



ab) 加标准护理与安慰剂加标准护理在成人重症 COVID-19 肺炎患者中的安全性和有效性。这是托珠单抗针对这类患者的首次全球 III 期研究 (COVACTA)，预计将在 4 月初尽早开始登记，目标为包括美国在内的全球大约 330 名患者。

因此，通过筛选抑制细胞因子 (TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、IL-12、IL-17A、IFN- $\alpha$ 、IFN- $\beta$ 、IFN- $\gamma$ 、MCP-1 和 IL-8 等) 的药物，从阻断新冠肺炎炎症风暴出发，可用于治疗新型冠状病毒肺炎。

## 第八章 RNA 干扰相关专利分析

### 一、概述

RNA 干扰 (RNA interference, RNAi) 是小的互补 RNA 双链以特定的 mRNA 分子为靶点, 对其进行中和, 从而抑制基因表达或基因翻译。目前已经成为一种沉默或抑制与病毒性和发病机制相关靶基因的常用方法。RNAi 包括小分子干扰 RNA (siRNA)、反义寡核苷酸、RNA 适配体、核糖酶以及 microRNA 抑制剂。其中 siRNA 是最常见的一种技术。

小分子干扰 (siRNA) 有时称为短干扰 RNA 或沉默 RNA, 是一个长 20 到 25 个核苷酸的双股 RNA, 在生物学上有许多不同的用途。目前已知 siRNA 主要参与 RNA 干扰 (RNAi) 现象, 以带有专一性的方式调节基因的表达。

### 二、专利态势分析

#### 1. 申请趋势

截止至 2020 年 3 月 1 日, 检索该领域全球专利申请趋势如图 8-1 所示, 2001-2020 年全球申请量总体上呈水平趋势。

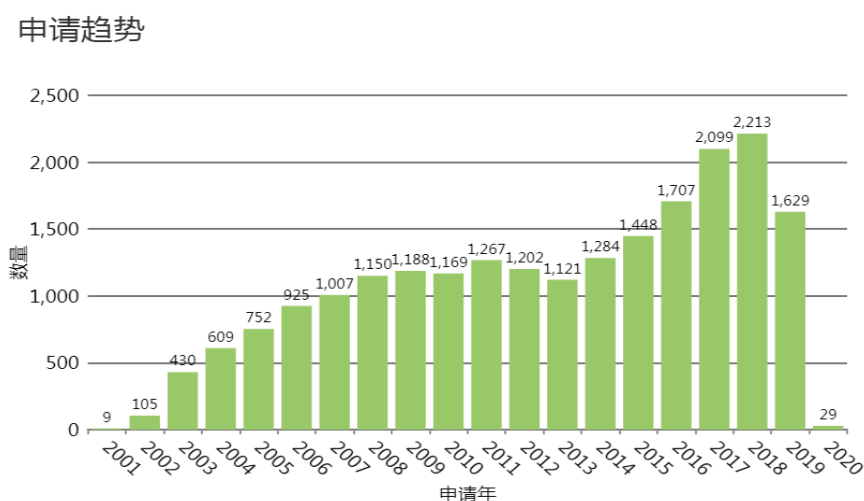


图 8-1 RNA 干扰技术全球发明专利申请趋势 (单位: 件)

#### 2. 法律状态分析

如图 8-2 所示, 目前有效发明专利 5067 件, 失效发明专利 6991 件, 法律

状态未确认专利 3458 件（法律状态未确认：主要包括 PCT 申请途径的 WO 公开文本和少量小语种国家专利法律状态未明确专利），5835 件发明专利处于审查阶段。

法律状态

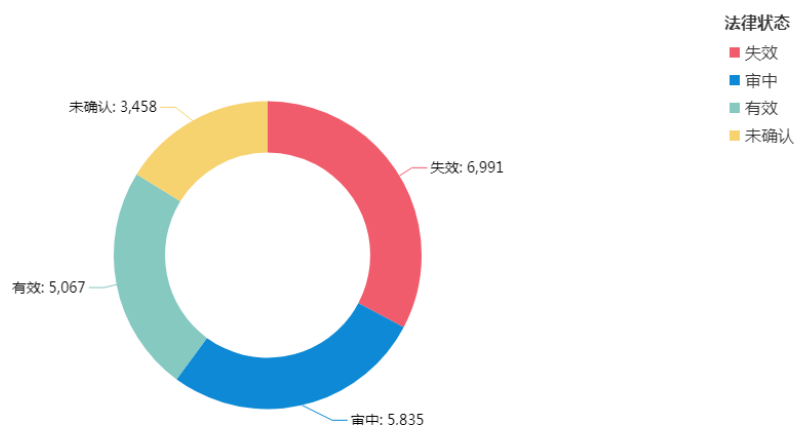


图 8-2 RNA 干扰技术全球发明专利法律状态（单位：件）

### 3. 专利地域分布

如图 8-3 所示，专利申请量排名前十的地域分别为美国、中国、日本、德国、瑞士、法国、英国、加拿大、韩国、澳大利亚，其中美国申请量为 11318 件。

当前申请(专利权)人区域排名

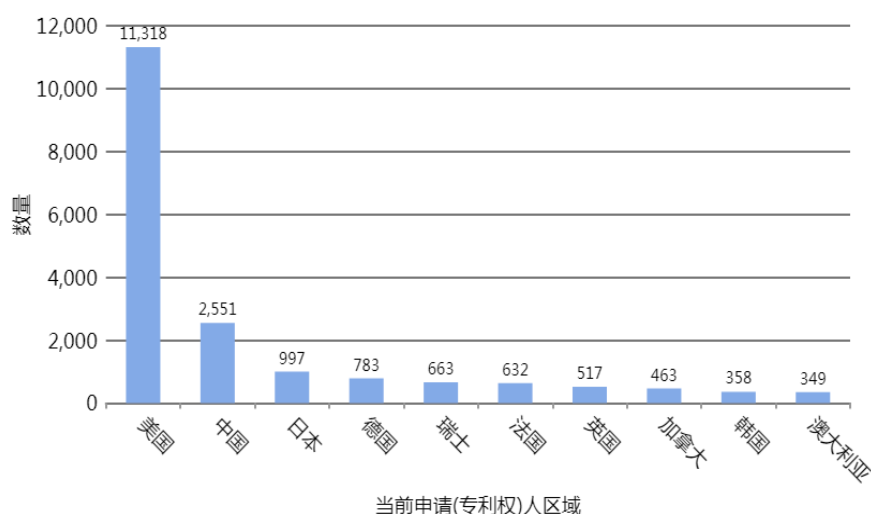


图 8-3 RNA 干扰技术相关全球发明专利地域分布（单位：件）

#### 4. 主要申请人分析

如图 8-4 所示, 专利申请量前十的申请人分别为 THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA (加利福尼亚大学董事会)、NOVARTIS AG (诺瓦提斯公司)、MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY (麻省理工学院)、THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA (宾夕法尼亚大学)、MERCK SHARP & DOHME CORP. (默沙东) PRESIDENT AND FELLOWS OF HARVARD COLLEGE (哈佛大学校长及研究员协会)、DAN A-FARBER CANCER INSTITUTE, INC. (达那-法伯癌症研究所)、THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION (通用医疗公司)、THE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY (约翰霍普金斯大学)、ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC. (阿尔尼拉姆医药有限公司)。

当前申请(专利权)人排名

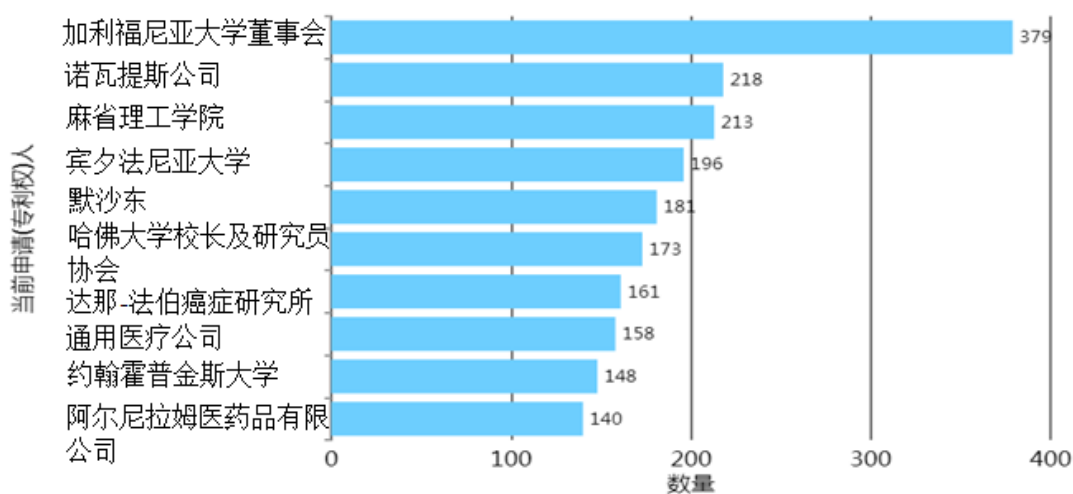


图 8-4 RNA 干扰技术全球发明专利主要申请人排名 (单位: 件)

### 三、重点技术分析

对上述专利文献进行分析, 筛选出以下重点专利, 详细见表 8-1。

表 8-1 RNA 干扰重点专利列表

序号	公开(公告)号	标题	申请日	法律状态	同族数量
----	---------	----	-----	------	------

1	US20070218122A1	siRNA silencing of influenza virus gene expression	20061117	失效	70
2	CN100345965C	能抑制口蹄疫病毒复制与感染的 siRNA 及其制备方法	20050804	失效	6
3	CN1837362B	抑制 SARS 冠状病毒 N 蛋白表达的小干扰 RNA 分子及其编码基因	20050325	失效	4
4	EP2356236B1	siRNA compositions and methods for potentially inhibiting viral infection	20091211	有效	29
5	EP3088523B1	Sirna targeting prk2, which is hepatitis c virus therapeutic agent	20141219	有效	2
6	EP3505629A4	Sirna of human interleukin 6, recombinant expression car-t vector, and construction method and use thereof	20161110	审中	7
7	CN102453712B	PI4KB siRNA 及其在制备抑制 SARS-CoV 感染的药物中的用途	20101019	有效	0
8	US20080234218A1	Sirna For Inhibiting Il-6 Expression and Composition Containing Them	20060509	失效	8
9	EP1482037A1	Inhibition of gene expression by delivery of specially selected double stranded or other forms of small interfering RNA precursors enabling the formation of small interfering RNA in vivo and in vitro	20040525	失效	72
10	HK1255502A	B 型肝炎病毒(HBV)IRNA 组合物及其使用方法	20181116	未确认	1
11	WO2009142822A9	2-f modified RNA interference agents	20090326	未确认	10
12	US8809516B2	Therapeutic compositions	20120925	有效	155
13	CA2732229A1	Enhancement of sirna silencing activity using universal bases or mismatches in the sense strand	20090724	审中	13
14	US20160312216A1	Dual Targeting siRNA Agents	20151016	失效	7

上述专利中有效专利 4 件，失效专利 6 件，有 2 件专利处于审查状态，有 2 件专利状态未确认，以下对上述 14 件重点专利技术进行详细分析。

### 3.1 US20070218122A1

专利名称	siRNA silencing of influenza virus gene expression		
公开（公告）号	US20070218122A1	申请日	2006-11-17
专利权人	PROTIVA BIOTHERAPEUTICS, INC.	公告日	2007-09-20
当前法律状态	失效		
民族/国家/地区	美国		

技术方案	本发明提供靶向流感病毒基因（例如，PA, PB1, PB2, NP, M1, M2, NS1 和/或 NS2）表达的 siRNA 分子，其包含长度为约 15 至约 60 个核苷酸的双链区域（例如，约 15-60,15-50,15-40,15-30,15-25，或长度为 19-25 个核苷酸），其中 siRNA 分子沉默选自 PA, PB1, PB2, NP, M1, M2, NS1 和 NS2 的流感基因的表达。在某些情况下，siRNA 分子包含发夹环结构。
------	---

### 3.2 CN100345965C

专利名称	能抑制口蹄疫病毒复制与感染的 siRNA 及其制备方法		
公开（公告）号	CN100345965C	申请日	2005-08-04
专利权人	复旦大学	公告日	2007-10-31
当前法律状态	失效		
民族/国家/地区	中国		
技术方案	一种能抑制口蹄疫病毒在细胞与动物个体中复制与感染的 siRNA。选取口蹄疫病毒基因组中 1D 结构蛋白基因和 3D 聚合酶基因为 siRNA 的干扰靶点，设计并以人重组腺病毒 Ad5 为载体表达三种 siRNA，其中，21VP1 siRNA 和 63VP1siRNA 靶向口蹄疫病毒 1D 基因，56POL siRNA 靶向 3D 基因。		

### 3.3 CN1837362B

专利名称	抑制 SARS 冠状病毒 N 蛋白表达的小干扰 RNA 分子及其编码基因		
公开（公告）号	CN1837362B	申请日	2005-03-25
专利权人	中国医学科学院基础医学研究所	公告日	2011-06-15
当前法律状态	失效		
民族/国家/地区	中国		
技术方案	本发明制备以抑制 SARS 冠状病毒 N 蛋白表达的小干扰 RNA 分子或携带所述抑制 SARS 冠状病毒 N 蛋白表达的小干扰 RNA 分子编码基因的表达载体为活性成分的药物		

### 3.4 EP2356236B1

专利名称	siRNA compositions and methods for potently inhibiting viral infection		
公开（公告）号	EP2356236B1	申请日	2009-12-11
专利权人	XIANGXUE GROUP (HONG KONG) COMPANY LIMITED	公告日	2015-07-29
当前法律状态	有效		
民族/国家/地区	欧洲		
技术方案	证明了一组针对不同 H5N1 病毒基因的高效 siRNA 共享一个独特的基序 GGAGU / ACUCC。		

### 3.5 EP3088523B1

专利名称	Sirna targeting prk2, which is hepatitis c virus therapeutic agent
------	--

公开（公告）号	EP3088523B1	申请日	2014-12-19
专利权人	UNIVERSITY-INDUSTRY FOUNDATION, YONSEI UNIVERSITY	公告日	2019-09-25
当前法律状态	有效		
民族/国家/地区	欧洲		
技术方案	本发明涉及靶向 PRK2 的 siRNA，它是丙型肝炎病毒的治疗剂，并且由于可以通过靶向 RKS 的 siRNA 全身递送到活体特别是肝细胞中而有效地用作丙型肝炎病毒的治疗剂。具有抗 HCV 活性的宿主 PRK2 基因或其脂质制剂。		

### 3.6 EP3505629A4

专利名称	Sirna of human interleukin 6, recombinant expression car-t vector, and construction method and use thereof		
公开（公告）号	EP3505629A4	申请日	2016-11-10
专利权人	SHANGHAI UNICAR-THERAPY BIO-MEDICINE TECHNOLOGY CO., LTD	公告日	2020-01-01
当前法律状态	审中		
民族/国家/地区	欧洲		
技术方案	提供了人白介素 6 的 siRNA，siRNA 可用于通过 CAR19-T 来治疗急性 B 细胞淋巴瘤白血病，以消除或减轻细胞因子释放综合征（CRS）的症状，也可用于缓解因用 CAR-T 治疗肿瘤而引起的 CRS 症状。T，甚至还可以用于缓解其他类型的治疗引起的 CRS。		

### 3.7 CN102453712B

专利名称	PI4KB siRNA 及其在制备抑制 SARS-CoV 感染的药物中的用途		
公开（公告）号	CN102453712B	申请日	2010-10-19
专利权人	中国医学科学院基础医学研究所	公告日	2014-02-19
当前法律状态	有效		
民族/国家/地区	中国		
技术方案	本发明涉及 PI4KB siRNA 在制备预防和/或治疗 SARS-CoV 感染的药物中的用途以及 PI4KB 作为 SARS-CoV 感染的治疗靶点的用途。		

### 3.8 US20080234218A1

专利名称	Sirna For Inhibiting Il-6 Expression and Composition Containing Them		
公开（公告）号	US20080234218A1	申请日	2006-05-09
专利权人	AJOU UNIVERSITY INDUSTRY ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION	公告日	2008-09-25
当前法律状态	失效		
民族/国家/地区	美国		

技术方案	本发明公开了一种能够抑制白细胞介素-6 (IL-6) 表达的双链 siRNA, 以及含有该双链 siRNA 的药物组合物。本发明的 siRNA 和含有它们的药物组合物可用于通过降低 IL 来治疗炎症性疾病, 自身免疫疾病, 肿瘤疾病和中枢神经系统疾病
------	---

### 3.9 EP1482037A1

专利名称	Inhibition of gene expression by delivery of specially selected double stranded or other forms of small interfering RNA precursors enabling the formation of small interfering RNA in vivo and in vitro		
公开(公告)号	EP1482037A1	申请日	2004-05-25
专利权人	YEUNG, WAH HIN ALEX	公告日	2004-12-01
当前法律状态	失效		
民族/国家/地区	欧洲		
技术方案	使用来自靶基因的特异选择的序列来设计能够实现来自该新发明的小干扰RNA(siRNA)的双链或其他形式的RNA(siRNA前体或siRNAp), 用于抑制细胞基因表达。通过这种方法来预防和治疗严重急性呼吸综合征(SARS)和人类免疫缺陷病毒(HIV)感染。		

### 3.10 HK1255502A

专利名称	B 型肝炎病毒(HBV)IRNA 组合物及其使用方法		
公开(公告)号	HK1255502A	申请日	2018-11-16
专利权人	ALNYLAM PHARMACEUTICALS	公告日	2019-08-16
当前法律状态	未确认		
民族/国家/地区	中国香港		
技术方案	本发明提供一种 iRNA 组合物, 其引发 RNA-诱导沉默复合体(RISC)介导裂解 B 型肝炎病毒(HBV)基因的 RNA 转录		

### 3.11 WO2009142822A9

专利名称	2-f modified RNA interference agents		
公开(公告)号	WO2009142822A9	申请日	2009-03-26
专利权人	ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC.  MANOHARAN, MUTHIAH  RAJEEV, K ALLANTHOTTATHIL, G.	公告日	2009-11-26
当前法律状态	未确认		
民族/国家/地区	WIPO		
技术方案	iRNA 试剂作为一种通过沉默致病基因起作用的新型药剂提供了巨大的潜力, 用于治疗中枢神经系统疾病, 炎症疾病, 代谢紊乱, 肿瘤学, 传染病和眼部疾病等。需要进一步研究 siRNA 的修饰, 其赋予 siRNA 所需的性质而不降低干扰活性; 需要开发适合在体内使用的 RNAi 试剂, 特别是用于开发人类治疗剂。本发明人发现寡核苷酸(例如 siRNA)的修饰导致效力增加和沉默寿命, 同时降低或消除免疫应答		



## 3.12 US8809516B2

专利名称	Therapeutic compositions		
公开（公告）号	US8809516	申请日	2012-09-25
专利权人	ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC.	公告日	2014-08-19
当前法律状态	有效，预计到期 2024-03-08		
民族/国家/地区	美国		
技术方案	一种 iRNA 试剂，其包含：具有 4-12 个不对称 2'-O-烷基修饰的有义链序列，其中至少 4 个发生在 5'末端的 6 个末端核苷酸内；和具有至少 4 个不对称硫代磷酸酯修饰的反义序列；iRNA 试剂可以靶向肝脏，并且在施用 iRNA 试剂后肝脏中靶基因的 RNA 表达水平降低；降低 $\beta$ -连环蛋白水平		

## 3.13 CA2732229A1

专利名称	Enhancement of sirna silencing activity using universal bases or mismatches in the sense strand		
公开（公告）号	CA2732229A1	申请日	2009-07-24
专利权人	ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC.	公告日	2010-01-28
当前法律状态	审中		
民族/国家/地区	加拿大		
技术方案	利用有义链中的通用碱基或错配增强 siRNA 沉默活性背景技术已经开发了寡核苷酸及其类似物 本发明涉及具有增加的 RNAi 沉默活性的双链 iRNA 试剂，包括：a. 与靶基因互补的反义链；有义链与所述反义链互补并且在对应于靶切割位点的区域中包含至少一个修饰的核碱基，其中所述修饰的核碱基是非天然核碱基，通用核碱基或无碱基；其中所述增加的 RNAi 沉默活性是相对于相应的未修饰的 iRNA 试剂，如通过比较 RNAi 沉默试验中它们各自的 IC <sub>50</sub> 值所确定的。		

## 3.14 US20160312216A1

专利名称	Dual Targeting siRNA Agents		
公开（公告）号	US20160312216A1	申请日	2015-10-16
专利权人	ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC.	公告日	2016-10-17
当前法律状态	失效		
民族/国家/地区	美国		
技术方案	双靶向 siRNA 试剂，其中靶向 PCSK9 的第一 siRNA 与靶向与胆固醇代谢有关的基因的第二 siRNA 共价连接，例如 XBP-1。两种 siRNA 通过例如二硫键连接体共价连接。		

#### 四、总结

SARS-CoV-2 共表达 29 个蛋白，其中包括 16 个与病毒的复制相关的蛋白，一般作为传统抗病毒小分子药物的靶点；4 个结构蛋白（S、E、M、N），其中 S 蛋白是抗体药物的靶点；其余 9 个蛋白充当新冠病毒的保镖、专门对付细胞的安保系统。通过 siRNA 使表达上述蛋白的 RNA 表达沉默，能够有效抑制病毒的表达。因此，通过 siRNA 抑制新型冠状病毒的基因表达，可用于治疗新型冠状病毒感染的肺炎。分别设计针对不同蛋白的 siRNA，使用来自靶基因的特异选择的序列来设计能够实现来自该新发明的小干扰 RNA（siRNA）的双链或其他形式的 RNA（siRNA 前体或 siRNA<sub>p</sub>），用于抑制细胞基因表达。为了更好的实现病毒基因沉默，可对 siRNA 进行相关修饰，提高表达效力和沉默寿命，并降低或消除免疫应答。

## 第九章 恢复期血浆治疗相关专利分析

### 一、概述

血液成分包括血浆和血细胞，血浆运载血细胞和代谢产物，提供细胞生长必须的营养物质；血细胞包括红细胞（运送氧气和二氧化碳的主要媒介）、白细胞（免疫细胞，抵御病源入侵）和血小板（发挥止血作用）。血液制品是指由健康人或特异性免疫人群的血浆中分离、提纯或运用 DNA 重组技术制成的血浆蛋白组分，主要用于疾病治疗和被动免疫预防，主要包括三大类，即白蛋白类制品、免疫球蛋白类制品、凝血因子类制品。其中免疫球蛋白类制品包括静脉注射用人免疫球蛋白（静丙）、肌肉注射免疫球蛋白（肌丙）、乙肝免疫球蛋白、狂犬病免疫球蛋白等。静丙是运用最为广泛的免疫球蛋白类制品，其含有广谱抗病毒、细菌抗体，经静脉注射后，可迅速提高机体抗感染和免疫调节功能。

以新冠肺炎为例，恢复期血浆是指患者感染新型冠状病毒后体内产生了一种针对新型冠状病毒的特异性高浓度 IgG 抗体（特异性抗新冠病毒丙种球蛋白），这些 IgG 抗体随着血液周游全身去寻找体内的病毒并与病毒作战，当 IgG 抗体完全抑制病毒复制后，患者就康复了。而康复患者体内的特异性 IgG 抗体还将在血浆中存在一段时间。这时从康复者身上采集的血浆就称为“新冠肺炎康复者恢复期血浆”，将这种含有高浓度 IgG 抗体的血浆输给新冠肺炎患者，抗体能迅速与新冠病毒特异性结合，中和或清除病毒，改善临床症状，达到治疗目的。这种用康复者在恢复期捐献的含有特异性抗体的血浆治疗相同感染者的方法已有上百年历史，属于被动免疫疗法。

### 二、专利态势分析

#### 2.1 申请趋势

截止 2020 年 3 月 1 日，检索该领域全球专利申请趋势如图 9-1 所示，2001-2020 年全球申请量总体上呈不规则趋势，整体申请数量较少。

申请趋势

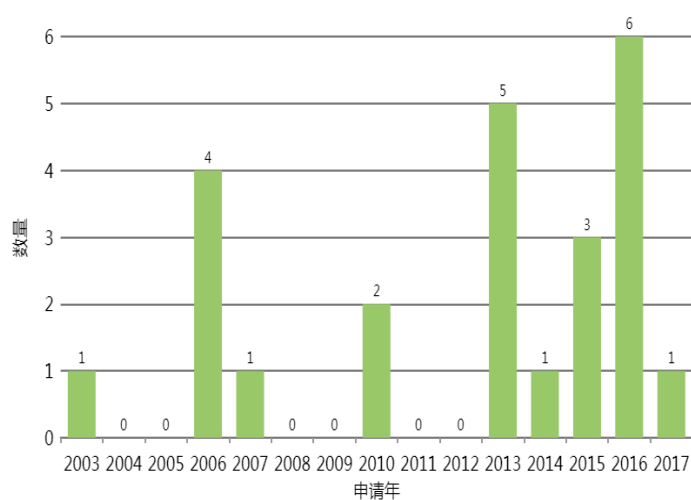


图 9-1 恢复期血浆治疗全球发明专利申请趋势（单位：件）

## 2.2 法律状态分析

如图 9-2 所示，目前有效专利 11 件，失效专利 6 件，法律状态未确认专利 3 件（法律状态未确认：主要包括 PCT 申请途径的 WO 公开文本和少量小语种国家专利法律状态未明确专利），4 件专利处于审查阶段。

法律状态

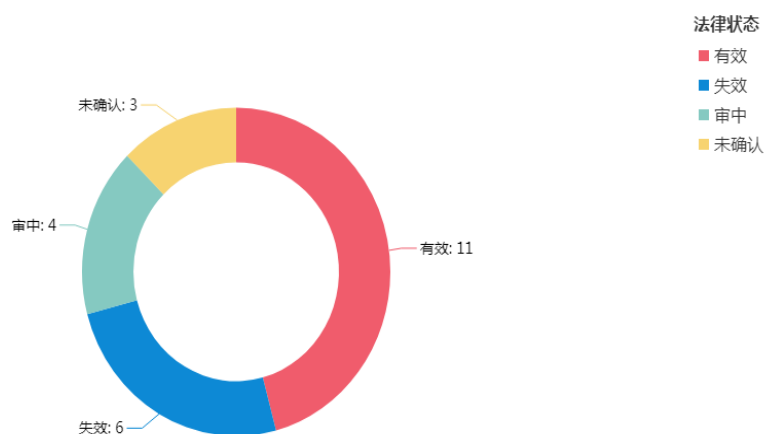


图 9-2 恢复期血浆治疗全球发明专利申请法律状态（单位：件）

## 2.3 专利地域分布

如图 9-3 所示，相关发明专利申请主要集中在中国、德国、日本、韩国、瑞

士，其中中国申请量为 15 件。

当前申请(专利权)人区域排名

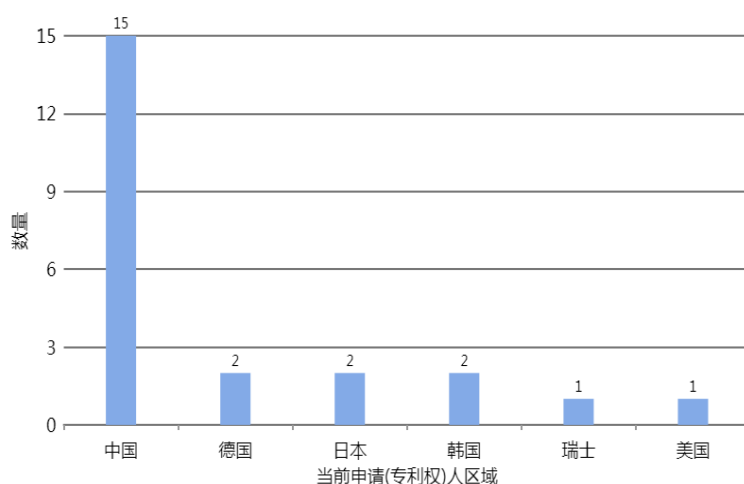


图 9-3 恢复期血浆治疗技术全球发明专利地域分布

### 三、重点技术分析

对上述检索到的专利文献进行分析，主要涉及血浆病毒灭活、分离纯化、过滤除杂、免疫球蛋白的制备等方面，现筛选个别专利进行重点分析，重点专利详细见表 9-1。

表 9-1 恢复期血浆重点专利列表

序号	公开(公告)号	标题	申请日	法律状态	同族数量
1	HK1092091A1	用次氯酸氧化的人血浆治疗 HIV 感染	20061220	有效	54
2	US7932355B2	Virally-safe factor VIII with a low content of higher multimers	20041025	有效	26
3	RU2353399C2	СПОСОБ УДАЛЕНИЯ ВИРУСОВ ИЗ КРОВИ ПОСРЕДСТВОМ ЛЕКТИН-АФФИННОГО ГЕМОДИЛИЗА	20040120	有效	19
4	US8933204B2	Process for the industrial-scale purification of gamma globulins from human plasma for industrial applications	20101228	有效	12
5	CN107106664A	用于调节淋巴细胞和治疗乙型肝炎病毒的 IVIG 蛋白和 KH 蛋白的纯化组合物	20150528	审中	77
6	US20150283318A1	Methods to detect and treat diseases	20140406	未确认	23

7	CN105037487B	一种人血白蛋白的制备方法	20150812	有效	2
8	CN106478815A	快速制备寨卡病毒特异全人源单克隆抗体的方法与应用	20161019	审中	1
9	US5484396	Method and device for treatment of HIV infections and AIDS	19881017	失效	2
10	US5770199	Method for virus inactivation in the presence of polyalkylene glycol as well as the pharmaceutical preparation obtained therewith	19950110	失效	20
11	CN1023592C	血浆蛋白制品溶液态加热灭活病毒处理方法	19900301	失效	2
12	WO2011055398A1	A process for the production of immunoglobulines extracted from human plasma for therapeutic use, for the neutralization of the epstein-barr virus, and the medicine containing said immunoglobulins	20101027	未确认	2
13	US4877866	Method of producing a virus safe, storage-stable, and intravenously tolerable immunoglobulin-G preparation	19871118	失效	6

上述专利中有效专利只有 5 件，失效专利 4 件，有 2 件专利处于审查状态，有 2 件专利状态未确认，以下对上述 13 件重点专利技术进行详细分析。

### 3.1 HK1092091A1

专利名称	用次氯酸氧化的人血浆治疗 HIV 感染		
公开（公告）号	HK1092091A1	申请日	2006-12-20
专利权人	ALNYLAM PHARMACEUTICALS	公告日	2012-04-27
当前法律状态	有效，预计到期 2023-04-24		
民族/国家/地区	中国香港		
技术方案	<p>oxPs 能够防止 HIV 病毒与宿主细胞之间的接触来阻止合胞体从感染的和未感染的免疫细胞的形成，因此感染已经在“进入”水平抑制。来自具有遗传性 MPO 酶缺陷的患者的刺激的 PMNL 具有降低的杀病毒活性。通过添加 MPO，可以重建降低的免疫力。基于目前的知识状态，据信 MPO 产物 HOCl 本身是抗病毒剂。产生 MPO 的 HOCl 的表达和释放在体内受到严格控制。游离 HOCl 是氧化应激的一部分。本发明提供了一种制备用于对抗 HIV 病毒感染宿主细胞的药物的方法，其特征在于以下步骤：</p> <p>A) 提供人血浆和血浆</p> <p>B) 用 HOCl 氧化血浆中存在的蛋白质和肽。</p>		

## 3.2 US7932355B2

专利名称	Virally-safe factor VIII with a low content of higher multimers		
公开（公告）号	US7932355B2	申请日	2004-10-25
专利权人	LFB	公告日	2011-04-26
当前法律状态	有效，预计到期 2027-01-22		
民族/国家/地区	美国		
技术方案	涉及在纳米过滤后获得的血浆衍生的病毒安全因子 VIII 的组合物，通过孔径为 13nm 至 25nm 的纳米过滤器过滤包含因子 VIII 的溶液，使病毒安全的 FVIII 组合物的特征在于高多聚化 vWF 的低残留含量。		

## 3.3 RU2353399C2

专利名称	СПОСОБ УДАЛЕНИЯ ВИРУСОВ ИЗ КРОВИ ПОСРЕДСТВОМ ЛЕКТИН-АФФИННОГО ГЕМОДИАЛИЗА		
公开（公告）号	RU2353399C2	申请日	2004-01-20
专利权人	EHTLON MEDIKAL INK	公告日	2009-04-27
当前法律状态	有效，预计到期 2024-01-20		
民族/国家/地区	俄罗斯		
技术方案	一种用于减少病毒颗粒和凝集素结合片段的量在感染了病毒的个体的血液，其包括以下步骤的方法：a) 从人获得血液；b) 使血液通过多孔中空纤维膜，其特征在于外源凝集素分子被固定在膜的，并且其中所述外源凝集素分子结合具有高甘露糖的糖蛋白的多孔外部部分内；c) 收集错过的血液；d) 将传播的血液再输注给该人。 减少病毒载量		

## 3.4 US8933204B2

专利名称	Process for the industrial-scale purification of gamma globulins from human plasma for industrial applications		
公开（公告）号	US8933204B2	申请日	2010-12-28
专利权人	KEDRION	公告日	2015-01-03
当前法律状态	有效，预计到期 2030-12-28		
民族/国家/地区	美国		
技术方案	涉及从血浆或其部分开始纯化 $\gamma$ -免疫球蛋白 (IgG) 的新型工业规模方法。该方法包括两个色谱步骤，即阳离子交换捕获色谱，然后是抛光阴离子交换色谱，确保高度纯化的最终产物，其不含聚集体，并且产率高。该方法还涉及通过溶剂/去污剂处理的病毒灭活步骤以用脂质包膜灭活病毒，以及通过纳米过滤除去病毒以确保去除无包膜病毒。		

## 3.5 CN107106664A

专利名称	用于调节淋巴细胞和治疗乙型肝炎病毒的 IVIG 蛋白和 KH 蛋白的纯化组合物		
公开（公告）号	CN107106664A	申请日	2015-05-28
专利权人	美国稀有抗体抗原供应公司	公告日	2017-08-29
当前法律状态	审中		
民族/国家/地区	中国		
技术方案	<p>静脉用免疫球蛋白(IVIG)是通常静脉内施用的血液制品。将 IVIG 施用至免疫缺陷患者并且其对继发病痛与相关免疫缺陷的益处已经使其成为越来越有吸引力的一线或二线治疗。本发明提供来自级分 II+III 的纯化的血浆产物，所述纯化的血浆产物按可用于治疗多种疾病和感染(包括乙型肝炎病毒)的浓度含有蛋白质。纯化的血浆产物调节治疗的受试者的器官和外周血中免疫细胞的水平及其蛋白质。受纯化的血浆产物调节的免疫细胞和相关蛋白质的例子包括 T 细胞、CD4+、CD8+、CD28+和 Foxp3+T 细胞、B 细胞以及粒细胞和巨噬细胞上的 CD62L 水平。</p>		

## 3.6 US20150283318A1

专利名称	Methods to detect and treat diseases		
公开（公告）号	US20150283318A1	申请日	2014-04-06
专利权人	WANG TIANXIN	公告日	2015-10-08
当前法律状态	未确认		
民族/国家/地区	美国		
技术方案	<p>一种去除患者血液中病原体的方法，包括：将血浆与体外循环的血液分离；用选自紫外线辐射，微波辐射和加热的物理方法灭活等离子体中的病原体；将血浆返回到体外循环的血液或直接返回患者。</p> <p>提供了一种通过灭活血液中的病原体来治疗病原体感染的方法。在治疗期间，血液从患者体内取出并分离成血浆和细胞成分。用诸如 UV 辐射的物理手段处理血浆部分以使内部的病原体失活，然后返回患者。</p> <p>本发明还提供了一种治疗癌症的方法，特别是通过在去除肿瘤或用治疗方法治疗肿瘤后去除和/或灭活（例如杀死）血液中的循环肿瘤细胞（CTC）来预防肿瘤转移和肿瘤复发。</p>		

## 3.7 CN105037487B

专利名称	一种人血白蛋白的制备方法		
公开（公告）号	CN105037487B	申请日	2015-08-12
专利权人	山东泰邦生物制品有限公司	公告日	2017-03-22
当前法律状态	有效，预计到期 2035-08-12		
民族/国家/地区	中国		



技术方案	一种人血白蛋白的制备方法：以健康人血浆上清为原料，采用 Kistler-Nitchmann 低温乙醇法沉淀、分离组分 FI+II+III 和组分 FIV，对组分 FIV 分离后上清液进行脱醇处理后，再配合一步离子交换层析，超滤，加入适量的辛酸钠作为稳定剂，经巴氏病毒灭活处理后得到人血白蛋白成品。经高效液相色谱法检测该工艺制备的人血白蛋白的纯度 $\geq 99\%$ ，多聚体含量 $\leq 1\%$ ，收率达到 28~30g/L 血浆。制品的纯度更高，杂蛋白含量更低，使得临床用药更加安全。
------	--

### 3.8 CN106478815A

专利名称	快速制备寨卡病毒特异全人源单克隆抗体的方法与应用		
公开（公告）号	CN106478815A	申请日	2016-10-19
专利权人	GUANGZHOU EIGHTH PEOPLES HOSPITAL	公告日	2017-03-08
当前法律状态	审中		
民族/国家/地区	中国		
技术方案	一种快速制备寨卡病毒特异全人源单克隆抗体的方法，其特征在于，包括以下步骤：S1 外周血单个核细胞分离：取寨卡感染者急性期外周静脉 EDTA 抗凝血，利用密度梯度离心方法分离外周血单个核细胞，分装 2-4 $\times 10^6$ /管，置于液氮中冻存；S2 浆细胞分离：将步骤 S1 冻存的外周血单个核细胞放置于 37℃ 水浴中溶化，用 PBS 缓冲液洗涤 3-4 次，接着加入荧光标记抗体进行染色，室温避光孵育 12-16min，使用 PBS 缓冲液洗涤后，加入 300-500 $\mu$ l PBS 缓冲液悬浮细胞上流式仪，分选出单个浆细胞于 96 孔 PCR 板中冻存；所述抗体为 IgD、CD19、CD27、CD38、IgM 和 CD45，所述标记的荧光为 FITC、ECD、PC7、APCA750、PB 和 KO；S3 抗体可变区基因的 PCR 扩增和抗体的克隆：利用 PCR 方法从步骤 S2 得到的单个浆细胞中扩增抗体可变区基因，具体步骤如下：反转录合成 cDNA 第一条链：将含有单个 B 细胞的 96 孔板加入随机引物和反转录酶，涡旋混匀，反应加热后置于冰上，反转录得到 cDNA；PCR 扩增抗体基因：配制 PCR 体系，经过预变性、变性、退火、延伸循环，PCR 扩增抗体可变区基因。PCR 产物经凝胶电泳鉴定，对阳性的基因片段进行测序分析。将从同一样品孔中筛选得到的一对重链、轻链可变区基因分别连接到载体上构建抗体表达质粒；S4 共转染及鉴定：将步骤 S3 构建的抗体表达质粒采用 96 孔板瞬时转染 293T 细胞，细胞培养 2-3 天后收取培养上清用于 ELISA 鉴定。		

### 3.9 US5484396

专利名称	Method and device for treatment of HIV infections and AIDS		
公开（公告）号	US5484396	申请日	1988-11-17
专利权人	NAFICY SADEQUE S	公告日	1996-01-16
当前法律状态	失效		
民族/国家/地区	美国		

技术方案	公开了一种用于治疗 HIV（人免疫缺陷病毒）感染和 AIDS 的方法和装置。该方法包括将体外装置中的血液分离成受感染的组分和健康组分。将包括红细胞和血小板的健康成分返回给患者。受感染的成分由含有无细胞病毒的感染血浆和含有复制病毒的感染白细胞组成，用有机溶剂处理。在优选的实施方案中，使用的有机溶剂是二乙醚。乙醚将溶解无细胞病毒的含脂质包膜，随后杀死病毒。乙醚还会杀死含有复制病毒的感染细胞，因此它会阻止病毒的成熟和出芽，否则会在细胞膜上发生。然后通过低于 56℃ 的温度下真空蒸馏从处理过的血液或血浆中除去高挥发性且沸点仅为 34.43℃ 的二乙醚，而不破坏或损害血液因子，补体，抗体，酶或者，通过离心和真空除去醚或残余醚
------	---

### 3.10 US5770199

专利名称	Method for virus inactivation in the presence of polyalkylene glycol as well as the pharmaceutical preparation obtained therewith		
公开（公告）号	US5770199	申请日	1995-01-10
专利权人	IMMUNO AKTIENGES	公告日	1998-06-23
当前法律状态	失效		
民族/国家/地区	美国		
技术方案	涉及包含血浆蛋白的药物制剂，其中所述制剂不含感染剂以及基本上不含变性产物，并且可通过包括以下步骤的方法获得：a) 加入聚醚和包含血浆蛋白的溶液的离液剂，任选冻干溶液；b) 通过生化		

### 3.11 CN1023592C

专利名称	血浆蛋白制品溶液态加热灭活病毒处理方法		
公开（公告）号	CN1023592C	申请日	1990-03-01
专利权人	中国医学科学院输血研究所	公告日	1994-01-26
当前法律状态	失效		
民族/国家/地区	中国		
技术方案	<p>已用于临床的血浆蛋白制品中，只有白蛋白和用低温乙醇法生产的普通（肌注）免疫球蛋白被认为是安全的。前者因为制备过程中含有溶液态 60℃ 10 小时加热灭活病毒的处理步骤，后者则因为分离时采用高浓度乙醇对病毒有灭活作用而保证了其安全性。其它血浆蛋白制品则都程度不同地存在有传播病毒性疾病的危险。</p> <p>一种在有糖醇作为稳定剂存在下对溶液态的血浆蛋白制品进行灭活病毒的处理方法，将稳定剂溶解于蛋白制品溶液，调整 pH5.0~10.0 后，在 50~80℃ 条件下加热 2~20 小时，然后分离除去稳定剂，其特征在于稳定剂为木糖醇，用量为在使其能完全溶解的范围内，每升蛋白制品溶液至少 200 克，将其全部溶解于蛋白制品溶液并调节 pH5.0~8.5，然后进行上述的加热处理及后处理。</p>		

## 3.12 WO2011055398A1

专利名称	A process for the production of immunoglobulines extracted from human plasma for therapeutic use, for the neutralization of the epstein-barr virus, and the medicine containing said immunoglobulins		
公开（公告）号	WO2011055398A1	申请日	2010-10-27
专利权人	PITARO MICHELE	公告日	2011-05-12
当前法律状态	未确认		
民族/国家/地区	WIPO		
技术方案	<p>一种生产从人血浆中提取的免疫球蛋白的方法，用于中和 Epstein-Barr 病毒，包括以下步骤：进行早期诊断检查，以确定对 Epstein-Barr 病毒感染呈阳性的血液单位；对病毒阳性的血液单位进行进一步的诊断检查，以鉴定中和它的抗体；进行含有高标题的所述中和抗体的血液单元的选择性过程；实现从所述血液单元中提取超免疫球蛋白的过程，用于中和 Epstein-Barr 病毒。</p> <p>含有中和病毒的抗体，包括能够利用糖蛋白 gp350, gp340, gp270, gp85, gp42 和 BMRF-2（或其他对其中和免疫球蛋白的能力很重要的抗原），作为色谱柱中相同的粘合剂。</p> <p>利用病毒蛋白 gp350, gp340, gp270, gp85, gp42, BMRF-2（或其他对中和免疫球蛋白的能力很重要的抗原），获得仅含有中和所述病毒的抗体的特异性免疫球蛋白。</p>		

## 3.13 US4877866

专利名称	Method of producing a virus safe, storage-stable, and intravenously tolerable immunoglobulin-G preparation		
公开（公告）号	US4877866	申请日	1987-11-18
专利权人	BIOTEST PHARMA GMBH FLUGHAFENSTRASSE 4 6000 FRFURT 73 FED REP OF GERMANY A GERMAN	公告日	1989-10-31
当前法律状态	失效		
民族/国家/地区	美国		
技术方案	<p>一种产生病毒安全，储存稳定和静脉内可耐受的免疫球蛋白-G 的方法：通过渗滤或凝胶过滤从已从中除去凝血因子的血浆或从含有免疫球蛋白 G 的血浆部分中除去沉淀剂，并建立所需的离子组成；将所得蛋白质溶液在离子交换剂上分级分离以分离免疫球蛋白 G；通过亲和层析除去所得免疫球蛋白-G 溶液中的蛋白水解酶，所述吸附剂与染料连接和/或通过添加抗凝血酶 III 抑制；将相应稳定的免疫球蛋白-G 溶液以 20 至 60g / l 的蛋白质浓度和 pH 6.0 至 8.0，用 0.03 至 0.07% 的 β-丙内酯处理，稀释至蛋白质浓度为 5. 至 20 克/升，并进行紫外线照射；将相应灭菌的稀释的免疫球蛋白-G 溶液再次；渗滤或凝胶过滤</p>		

以除去较低分子量的物质，并将相应稳定和灭菌的溶液调节至所需的蛋白质含量为 2-16% 并无菌过滤。

#### 四、总结

康复者恢复期血浆方案早在 19 世纪末就有研究报道对治疗白喉和破伤风有效；20 世纪上半叶，该治疗方案开始被广泛关注，用于治疗麻疹、腮腺炎、肺炎、休克、严重创伤及其他重症感染等多种疾病；20 世纪 70 年代，康复者恢复期血浆在阿根廷出血热治疗试验中取得了成功；1991 年，我国成功将运用恢复期血浆治疗流行性出血热；2003 年 SARS 疫情期间，我国研究者总结出一些恢复期血浆的治疗经验；此后，在中东呼吸综合征（MERS）、甲型流感、埃博拉病毒感染等疫情中，同样运用到恢复期血浆治疗。

因此，康复患者体内血液中往往就存在着足够规模的新冠病毒特异性抗体，通过对他们的血液抽取，对其血清进行一定的处理，便可以通过输血的方式把康复者血液中的抗体给到临床病人，帮助患者自身免疫系统对抗新冠病毒。利用痊愈患者的血清来治疗其他感染患者是过去对抗多种感染性疾病的常见手段。2020 年 2 月 19 日，国家卫生健康委员会办公厅和国家中医药管理局办公室联合印发了《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案（试行第六版）》。

SARS-CoV-2 特免血浆制品是由康复者捐献的含高效价新冠病毒特异性抗体的血浆，经过病毒灭活处理，并对抗新冠病毒中和抗体、多重病原微生物检测后制备而成。传统血制品包括静丙和白蛋白。在这次疫情中，静丙发挥重要作用，这是由于静丙能够有效提高免疫能力，静丙中含有来自上千不同健康献浆者的对抗多种病毒的特异性抗体，抗体种类超过 100 种；加之静丙中的 IgG 可与受体结合，调节并增强免疫细胞的功能，通过与 Th 细胞受体的结合，调节细胞因子的分泌，达到调节炎症系统的作用。

恢复期血浆由感染了新冠病毒的病人康复之后提供，能够对抗病毒感染的是血浆中含有的抗体免疫球蛋白，除了普通人血浆中含有的广谱抗病毒免疫球蛋白之外，恢复期血浆中多了特异性抗新冠病毒的免疫球蛋白。这种抗体兼具治疗性和预防性，既可以用于治疗已感染者，可以用于保护未感染的人体。

虽然恢复期血浆的治疗方案历史悠久，但是由于康复者恢复期血浆的来源、

采集方法和应用指征与普通血浆大不一样，输血不良反应较多，最常见的是过敏反应，严重者可危及生命。同时在治疗过程中，患者还可能会出现进一步的不良反应，包括发热、出汗、血压下降等；在血浆输注过程中，需要密切观察，缓慢输注，如发生过敏性休克、寒战、高热等严重不良反应，应立即停止输注，同时实施抗休克抗过敏治疗、物理降温、对症支持等抢救治疗措施。

并且相对于药物和疫苗来说，恢复期血浆的成分比较复杂，它来源于传染性疾病的康复者，有病毒残留和细菌污染的风险，不能完全排除血浆含有未知病原体的可能。在施用生物制剂，尤其是含有血浆蛋白的制剂时，可能存在肝炎或艾滋病病毒等病毒的感染风险。因此，制备这些制剂的方法必须包括合适的灭活措施。

根据上述专利分析，在采用康复患者血浆治疗时，既要采取合适的病原体灭活措施，又要采取合理的分离纯化方法。其中去除患者血浆中病原体的方法可以采用紫外线辐射，微波辐射、加热的物理方法灭活，也可以采用高浓度乙醇等化学方法灭活，可根据病毒特性，选择合适的灭活方式；通过渗滤或凝胶过滤等方法，从凝血因子的血浆或从含有免疫球蛋白 G 的血浆中除去部分沉淀剂；通过阳离子交换捕获色谱、抛光阴离子交换色谱等离子交换色谱层析纯化，确保高度纯化的最终产物，排除聚集体。

## 第十章 疫苗

### 一、技术简介

疫苗是将病原微生物（如细菌、立克次氏体、病毒等）及其代谢产物，经过人工减毒、灭活或利用基因工程等方法制成的用于预防传染病的自动免疫制剂。疫苗保留了病原菌刺激动物体免疫系统的特性。当动物体接触到这种不具伤害力的病原菌后，免疫系统便会产生一定的保护物质，如免疫激素、活性生理物质、特殊抗体等；当动物再次接触到这种病原菌时，动物体的免疫系统便会依循其原有的记忆，制造更多的保护物质来阻止病原菌的伤害。

SARS-CoV-2 共表达 29 个蛋白，其中包括 16 个与病毒的复制相关的蛋白，一般作为传统抗病毒小分子药物的靶点；4 个结构蛋白：刺突蛋白（S，是受体结合位点、溶细胞作用和主要抗原结合位点）、小包膜蛋白（E，与包膜结合的蛋白）、膜糖蛋白（M，负责营养物质的扩膜运输、新生病毒出芽释放与病毒外包膜形成）、核衣壳蛋白（N，负责 RNA 的复制，只能与完整的病毒基因 RNA 结合）以及血凝素酯酶（HE 蛋白）。其中，S、N、E 或 M 基因均可作为冠状病毒疫苗的靶点。

由于疫苗是应对传染性疾病最有效的武器，因此针对于此次疫情，我国共布局了 5 条新冠疫苗研发的技术路线，具体包括灭活疫苗、基因工程重组的亚单位疫苗、腺病毒载体疫苗、减毒流感病毒载体疫苗与基于 mRNA 和 DNA 的核酸疫苗。

### 二、专利态势分析

#### 2.1 申请趋势

截止至 2020 年 3 月 1 日，该领域全球发明专利申请趋势如图 10-1 所示，2001-2020 年全球申请量总体上呈上升趋势。

### 申请趋势

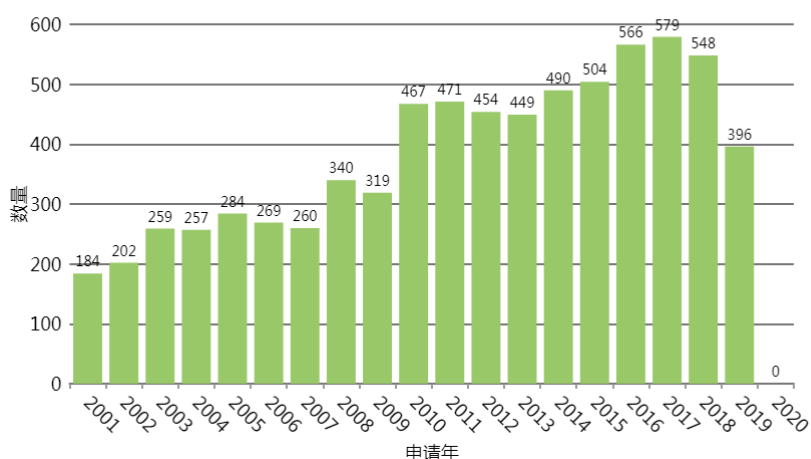


图 10 冠状病毒疫苗全球发明专利申请趋势（单位：件）

## 2.2 法律状态分析

如图 10-2 所示，目前有效发明专利 2215 件，失效发明专利 4730 件，法律状态未确认专利 817 件（法律状态未确认：主要包括 PCT 申请途径的 WO 公开文本和少量小语种国家专利法律状态未明确专利），1777 件发明专利处于审查阶段。

### 法律状态

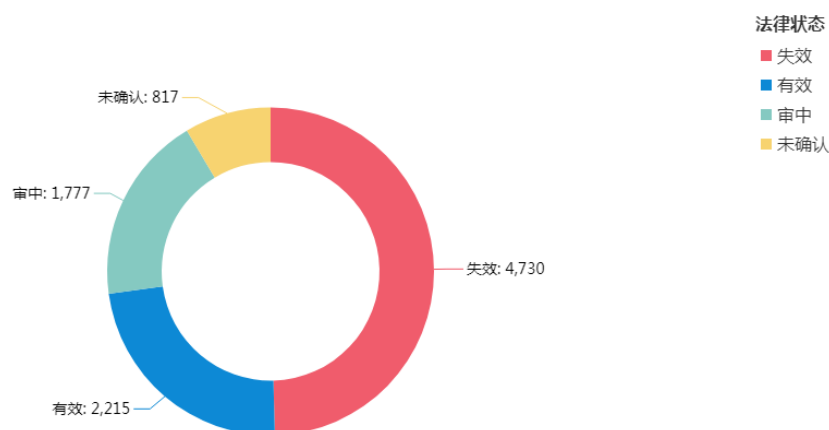


图 10-2 冠状病毒疫苗全球发明专利法律状态（单位：件）

## 2.3 专利地域分布

如图 10-3 所示，专利申请主要集中在中国、美国、日本、俄罗斯、韩国、荷

兰、法国、德国、英国、比利时，其中中国申请量为 3827 件。

### 当前申请(专利权)人区域排名

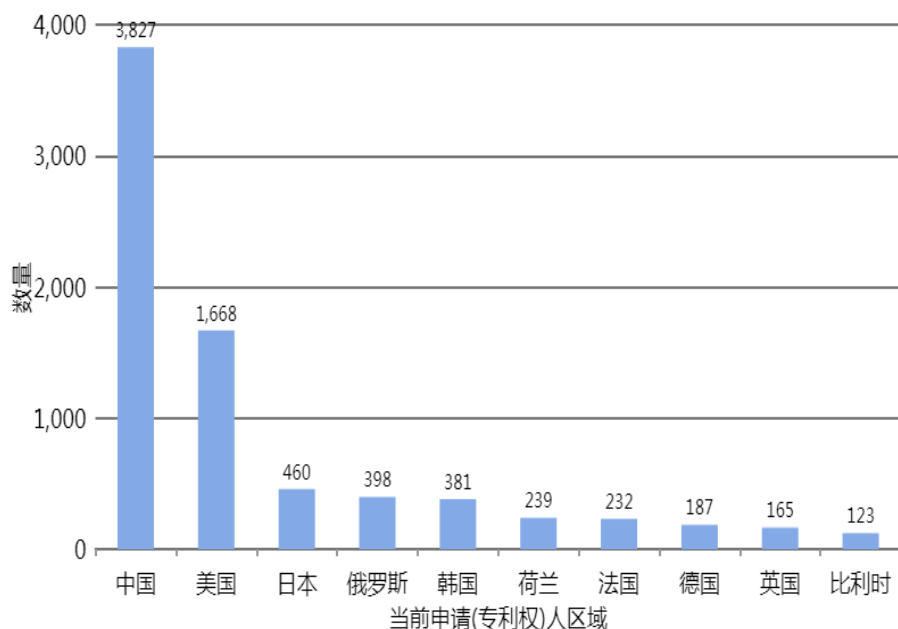


图 10-3 冠状病毒疫苗全球发明专利地域分布（单位：件）

### 三、重点技术分析

对上述检索到的专利文献进行分析，主要涉及核酸疫苗、重组亚单位疫苗、减毒疫苗、灭活疫苗和病毒颗粒疫苗等方面，现筛选个别专利进行重点分析，重点专利详细见表 10-1。

表 10-1 疫苗重点专利列表

序号	公开(公告)号	标题	申请日	法律状态	同族数量
1	CN100580080C	包含功能性缺失的基因组的冠状病毒样颗粒	20020517	有效	33
2	CN1981032A	SARS 相关联冠状病毒的新病毒株及其应用	20041202	失效	38
3	EP0640096A4	Universal coronavirus vaccine	19930507	失效	16
4	CN110616198A	一种基于黑猩猩腺病毒 68 型和 MERS-CoV 全长膜蛋白的新型冠状病毒疫苗	20180619	审中	1
5	CN100588430C	基于表位的 SARS-Cov 基因疫苗及其构建	20040220	有效	2



6	CN105543248A	基于优化 MERS-CoV 棘突蛋白编码基因的重组 5 型腺病毒载体疫苗	20150313	未确认	1
7	US7452542B2	Live attenuated coronavirus vaccines	20050523	有效	3
8	US20190351048A1	Mers coronavirus vaccine	20171222	审中	4
9	CN1276777C	腺病毒载体 SARS 疫苗及其制备方法, 冠状病毒 S 基因的应用	20040518	有效	2
10	AU2014354797C1	MERS-CoV vaccine	20141126	有效	22
11	WO2005117960A1	SARS DNA vaccine and its preparing method, the use of spike gene of coronavirus for vaccine	20040604	未确认	1
12	EP3045181B1	A novel vaccine against the middle east respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)	20150119	有效	3
13	WO2007093133A1	Sars vaccine based on replicative vaccinia virus vector	20070216	未确认	3

上述专利中有效专利有 6 件, 失效专利 2 件, 有 2 件专利处于审查状态, 有 3 件专利状态未确认, 以下对上述 13 件重点专利技术进行详细分析。

### 3.1 CN100580080C

专利名称	包含功能性缺失的基因组的冠状病毒样颗粒		
公开(公告)号	CN100580080C	申请日	2002-05-17
专利权人	UTRECHT UNIVERSITY (乌得勒支大学)	公告日	2010-01-13
当前法律状态	有效, 预估到期 2022-05-17		
民族/国家/地区	中国		
技术方案	减毒疫苗: 缺失不属于决定聚合酶功能(ORF1a/1b)或结构蛋白 N、M、E、和 S 的基因或基因簇的冠状病毒基因组, 构建减毒冠状病毒疫苗,		

### 3.2 CN1981032A

专利名称	SARS 相关联冠状病毒的新病毒株及其应用		
公开(公告)号	CN1981032A	申请日	2004-12-02
专利权人	INSTITUT PASTEUR (巴斯德研究所)	公告日	2007-06-13
当前法律状态	失效		
民族/国家/地区	中国		
技术方案	重组亚单位疫苗: 将 S 蛋白基因置于 7.5K 基因的启动子的控制之下, 并通过体内双同源重组的方式将其引入牛痘病毒哥本哈根毒株的胸腺嘧啶激酶(TK)基因座中。为改善重组牛痘病毒的免疫原性, 选择了合		

	成的晚期启动子代替 7.5K 启动子, 以便在病毒生活史的后期提高 S 蛋白和 Ssol 的产量
--	--

### 3.3 EP0640096A4

专利名称	Universal coronavirus vaccine		
公开(公告)号	EP0640096A4	申请日	1993-05-07
专利权人	PFIZER RES & DEV N (美国辉瑞有限公司)	公告日	1997-01-15
当前法律状态	失效		
民族/国家/地区	欧洲		
技术方案	重组亚单位疫苗: 获得编码包括 UCD 的多肽的 DNA; 将 UCD 的多肽的 DNA 克隆到痘苗表达载体 pSC11 中, 7.5K 牛痘启动子的下游。载转化到 HB101 宿主细胞中		

### 3.4 CN110616198A

专利名称	一种基于黑猩猩腺病毒 68 型和 MERS-CoV 全长膜蛋白的新型冠状病毒疫苗		
公开(公告)号	CN110616198A	申请日	2018-06-19
专利权人	TSINGHUA UNIVERSITY (清华大学)	公告日	2019-12-17
当前法律状态	审中		
民族/国家/地区	中国		
技术方案	腺病毒载体疫苗: 将具有全长 MERS-CoV Spike 蛋白的编码基因 DNA 分子插入黑猩猩腺病毒载体 AdC68 的 $\Delta$ E1 区域得到的重组质粒; 重组质粒转染具有腺病毒 E1 基因的腺病毒包装细胞, 然后进行细胞培养得到的重组病毒疫苗。其中黑猩猩腺病毒载体 AdC68 中, E1 区域和 E3 区域均已删除, E1 区域删除使得产生的重组病毒不能在普通细胞复制, 具有很高的生物安全性; E3 区域删除增加了其包容性		

### 3.5 CN100588430C

专利名称	基于表位的 SARS-Cov 基因疫苗及其构建		
公开(公告)号	CN100588430C	申请日	2004-02-20
专利权人	FUDAN UNIVERSITY (复旦大学)	公告日	2010-02-10
当前法律状态	有效, 预计到期 2024-02-20		
民族/国家/地区	中国		
技术方案	核酸疫苗: 以 SARS-Cov 表面 S、M 膜蛋白预测有较强免疫原性的 T、B 细胞抗原表位 SARS-S174-195aa、SARS-S437-459aa、SARS-S556-568aa、SARS-m1-20aa 为目的靶表位, 通过加入连接序列, 并且进行密码子优化, 构建了一种非典型性肺炎冠状病毒的 DNA 疫苗。针对病毒免疫反应特异性高, 又可降低发生因非特异交叉反应引起的自身免疫病和抗体介导		

的感染增强效应的风险，克服了单表位短肽表达效率差，抗病毒突变能力弱，易产生耐受的缺点，有较好的预期临床价值。

### 3.6 CN105543248A

专利名称	基于优化 MERS-CoV 棘突蛋白编码基因的重组 5 型腺病毒载体疫苗		
公开（公告）号	CN105543248A	申请日	2015-03-13
专利权人	中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所	公告日	2016-05-04
当前法律状态	未确认		
民族/国家/地区	中国		
技术方案	腺病毒载体疫苗：优化合成 MERS-CoV 棘突蛋白 S 的编码基因，将其插入 pShuttle-CMV 载体，获得重组质粒 pAd5-MERS-S；转染 HEK293 细胞，构建了载有 MERS-CoV S 基因的复制缺陷型重组 5 型腺病毒载体疫苗 rAd5/MERS-S。其中人腺病毒 5 型是一种呼吸道病原体，是目前效果最为理想的一种腺病毒载体		

### 3.7 US7452542B2

专利名称	Live attenuated coronavirus vaccines		
公开（公告）号	US7452542	申请日	2005-05-23
专利权人	VANDERBILT UNIVERSITY (凡德比特大学)	公告日	2008-11-28
当前法律状态	有效，预计到期 2026-02-22		
民族/国家/地区	美国		
技术方案	减毒疫苗：提供了冠状病毒科的活的减毒病毒，包含编码 ExoN 的基因组，所述 ExoN 包含 MHV-A59 的酪氨酸 6398 的取代或其类似位置。或包含编码 Orf2a 的基因组，其在 MHV-A59 的 leu106 处的取代，或其类似位置。 其中 p59 残基（Tyr6398）（也称为 nsp14 和 ExoN）是复制酶中许多残基中的一个，其在所有冠状病毒中是 100% 保守的，因此为在其他冠状病毒的类似残基中进行类似改变提供了基础。		

### 3.8 US20190351048A1

专利名称	Mers coronavirus vaccine		
公开（公告）号	US20190351048A1	申请日	2017-12-22
专利权人	CUREVAC (库瑞瓦格有限责任公司)	公告日	2019-11-21
当前法律状态	审中		
民族/国家/地区	美国		
技术方案	核酸疫苗：发现编码区域的 mRNA，该编码区域编码来自中东呼吸综合征冠状病毒（MERS-coronavirus/MERS-CoV）的至少一个抗原肽或		

	蛋白质，或该蛋白质的片段或变体，有效诱导抗 MERS 冠状病毒的抗原特异性免疫反应。基于此，提供一种 mRNA 疫苗，包含编码至少一种抗原的 mRNA，其包含或包含 MERS 冠状病毒蛋白质、优选尖峰蛋白、尖峰 S1 片段、包膜蛋白（E）、膜蛋白（M）或从 MERS 冠状病毒中提取的核衣壳蛋白（N），或任何此类蛋白的片段或变体，在诱导针对 MERS 冠状病毒的抗原特异性免疫反应方面极为有效。
--	---

### 3.9 CN1276777C

专利名称	腺病毒载体 SARS 疫苗及其制备方法，冠状病毒 S 基因的应用		
公开（公告）号	CN1276777C	申请日	2004-05-18
专利权人	中山大学肿瘤防治中心	公告日	2006-09-27
当前法律状态	有效，预计到期 2024-05-18		
民族/国家/地区	中国		
技术方案	<p>腺病毒载体疫苗：通过生物工程手段，将 SARS 相关冠状病毒 S 基因与缺陷型腺病毒重组结合，构成一种能引起粘膜免疫原性的基因疫苗。使用缺陷型腺病毒作为载体的基因疫苗，是利用本身很容易感染呼吸道粘膜上皮的腺病毒作为载体，使保护性免疫原蛋白或多肽在其中表达，诱导呼吸道粘膜免疫反应；通过诱导粘膜免疫性反应，使机体产生相应抗体，防止病毒侵染。</p> <p>合成 SARS 相关冠状病毒刺突蛋白基因，将其克隆到腺病毒载体，经过扩增培养、纯化、制剂而成，能有效诱导粘膜产生抗体，产生体液免疫防止病毒侵染机体。</p>		

### 3.10 AU2014354797C1

专利名称	MERS-CoV vaccine		
公开（公告）号	AU2014354797C1	申请日	2014-11-26
专利权人	UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA (宾夕法尼亚大学)	公告日	2018-02-01
当前法律状态	有效，预计到期 2034-11-26		
民族/国家/地区	澳大利亚		
技术方案	核酸疫苗：合成密码子优化的共有 MERS-HCoV S 蛋白基因并且克隆到 pVax1 载体中。制备 MERS-HCoV-刺突假病毒。		

### 3.11 WO2005117960A1

专利名称	SARS DNA vaccine and its preparing method, the use of spike gene of coronavirus for vaccine		
公开（公告）号	WO2005117960A1	申请日	2004-06-04
专利权人	CANCER CENT SUN YAT SEN UNIV	公告日	2005-12-15
当前法律状态	未确认		

民族/国家/地区	WIPO		
技术方案	核酸疫苗：通过提取 SARS 相关冠状病毒 S 基因，即 SARS 相关冠状病毒抗原决定簇所在基因，利用基因工程技术，将其制成核酸疫苗		

### 3.12 EP3045181B1

专利名称	A novel vaccine against the middle east respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)		
公开（公告）号	EP3045181B1	申请日	2015-01-19
专利权人	LUDWIG MAXIMILIANS UNIV MUNCHEN (慕尼黑路德维希马克西米利安斯大学)	公告日	2018-11-14
当前法律状态	有效，预计到期 2035-01-19		
民族/国家/地区	欧洲		
技术方案	重组亚单位疫苗：通过 mRNA 的体外翻译 MERS-CoV N 核衣壳蛋白基因或 MERS-CoV S 蛋白，通过同源重组的方式将其引入牛痘病毒哥本哈根毒株		

### 3.13 WO2007093133A1

专利名称	Sars vaccine based on replicative vaccinia virus vector		
公开（公告）号	WO2007093133A1	申请日	2007-02-16
专利权人	CHINESE CENT FOR DISEASE CONTROL & PREVENTION CENT FOR AIDS STD CONTROL & PREVENTION	公告日	2007-08-23
当前法律状态	未确认		
民族/国家/地区	WIPO		
技术方案	重组亚单位疫苗：一种基于复制型痘苗病毒的针对 SARS-CoV 的疫苗，其包含复制型痘苗病毒作为载体，其中所述痘苗病毒基因组的胸苷激酶 (TK) 区插入了编码 SARS-CoV 核壳蛋白和刺突蛋白的多核苷酸		

## 四、总结

SARS-CoV-2 疫苗研发的主要难点在于研发时间的限制，疫苗研发团队需要在较短时间内筛选抗原和制备疫苗样品，并在取得药效和安全性数据后迅速开展临床试验。因此，相比于重组蛋白疫苗及鸡胚法生产的灭活、减毒疫苗等传统疫苗，mRNA 疫苗由于通过体外转录合成，研发和生产周期都比较短，合成成本也相对较低，利于快速应对各类急性传染病的爆发；同时由于 mRNA 疫苗是通过

mRNA 在体内表达抗原从而激起免疫反应，不需要进入细胞核，没有改变基因的风险，相比于 DNA 疫苗，其安全性更高，疫苗免疫原性更强。例如流感 mRNA 疫苗的有效性等于或高于现有流感疫苗。因此新冠病毒 mRNA 疫苗有望在此次疫情中发挥重要作用。

重组亚单位疫苗是指将冠状病毒的 S 基因、M 基因、N 基因和 E 基因经基因工程表达纯化制备成病毒重组亚单位疫苗，具有制备容易、安全性良好、可大规模生产等优势，其中筛选多种可产生有效免疫的保护性抗原蛋白是成功构建重组亚单位疫苗的关键；减毒活疫苗是通过一定的方法，减弱或去除野生病毒的毒力而保留病毒在宿主体内增殖能力的一类疫苗，可模拟野生病毒感染过程，几次去机体免疫系统产生更强的、特异性持久的免疫反应。而一般采取基因重组技术获得，包括基因组嵌合、基因缺失和点突变等；灭活疫苗是技术上最易实现，且体液免疫效果较好的一种疫苗形式；核酸疫苗是指将病原体的保护性抗原基因克隆至载体直接导入动物体内用于免疫的一种疫苗形式，具有制备简单、安全性好、可同时诱导体液免疫和细胞免疫应答、对与细胞内病毒感染具有更好的免疫效果。其中 S 基因和 N 基因是冠状病毒核酸疫苗研制的主要靶标，其可诱导较高水平的中和抗体和细胞免疫应答。

在国新办就科技创新支撑疫情防控有关情况举行的发布会上，国家卫生健康委员会副主任曾益新介绍，国内正从 5 条技术路线同步加快推进新冠的疫苗研发，分别是灭活疫苗、重组基因工程疫苗、腺病毒载体疫苗、核酸疫苗（mRNA 疫苗和 DNA 疫苗）以及减毒流感病毒疫苗载体疫苗。

WHO 和欧洲监管机构呼吁有针对性地集中力量开发 COVID-19 疫苗和治疗药物。国际药品监管机构联合会（ICMRA）发布了针对 COVID-19 候选疫苗进行首次人体临床试验之前所需的数据以及解决疫苗诱发的疾病增强作用问题的会议报告。

由中国工程院院士、军事科学院军事医学研究院研究员陈薇领衔的科研团队所研制的重组新冠疫苗已获批启动临床试验，计划于四月中旬开始新冠疫苗的临床试验。

此外，斯微生物与同济大学附属东方医院转化医学平台合作，依托“上海张江国家自主创新示范区干细胞战略库与干细胞技术临床转化平台”课题子任务-

mRNA 合成平台成果，启动新型冠状病毒 mRNA 疫苗研发。

## 第十一章 结论与建议

目前新型冠状病毒肺炎形势严峻，由于个体的差异性和发病机制的复杂性，还没有任何一款药物能够特异性治疗新型冠状病毒感染。因此，新型冠状病毒靶向药物的研发工作对于全球安全稳定意义重大，全球各个国家都在积极开展在研药物的临床试验，在已上市药物或在研药物中寻找抑制新冠病毒的老药，力求缩短药物研发周期；同时也促进了制药企业及研发机构对相关特效新药的研发投入，为占据未来市场不断角力。

中国在靶向冠状病毒药物领域研发起步较晚，自 2003 年爆发 SARS 病毒后，中国才开始注重冠状病毒靶向药物的研发，而目前国内研究机构和制药企业在冠状病毒靶向药物的研发实力方面和专利布局方面与全球医药巨头的差距明显。但国内研发团队在冠状病毒靶向药物领域的研发实力逐渐增强，研发投入逐步增加，相关专利申请量增长较快。

本报告通过专利分析以药物靶向机制、机理以及治疗效果为切入点，特别聚焦靶向 S 蛋白的抗体、靶向病毒复制相关的蛋白酶、细胞因子风暴、RNA 干扰技术、恢复期血浆以及疫苗 6 个重要技术分支，深入分析各类冠状病毒治疗药物的相关专利，不但能够为新型冠状病毒特效药的研发提供技术参考，而且能有助于缩短药物研发时间，提高药物研发效率。

### 一、全球冠状病毒靶向治疗药物全景扫描

本报告主要针对冠状病毒靶向治疗药物相关的 51570 条全球发明专利进行系统分析。

#### 1、分析结论

近 20 年来全球冠状病毒蔓延形势严峻，研究人员寻找靶向冠状病毒的治疗药物的脚步从未停止，相关领域全球专利申请自 2000 年开始处于平稳增长时期，美国在冠状病毒靶向治疗药物领域的申请最多，接近或超过申请总量的半数。中国的申请量位居世界第二位。在此次抗击疫情背景下，以目前的研发投入和发展趋势来看，未来各国对于冠状病毒靶向药物研究将出现爆发式增长。



依照专利申请人分析结果，全球医药企业对于冠状病毒药物的研发者众多，包括人类基因组科学公司、阿斯利康(瑞典)有限公司、诺瓦提斯公司、宾夕法尼亚大学、3M 创新有限公司、维泰克斯制药公司、百时美施贵宝公司、再生元医药公司、阿尔尼拉姆医药品有限公司、巴斯德研究所、惠氏控股有限公司、默沙东等大型国际制药巨头。并且这些医药巨头也积极在中国进行专利布局，是最重要的来华申请人。

中国在靶向冠状病毒药物领域研发起步较晚，自 2003 年爆发 SARS 病毒后，中国才开始注重冠状病毒靶向药物的研发，而目前国内研究机构和制药企业在冠状病毒靶向药物的研发实力方面和专利布局方面与全球医药巨头的差距明显，美国申请人的专利申请总量达到了其他各国的 10 倍以上。但是，近年来国内申请量增长较快，表明国内研发团队在冠状病毒靶向药物领域的研发实力逐渐增强，研发投入逐步增加。

其中，国内申请主要集中于高校和科研机构，包括复旦大学、清华大学、南开大学、中国人民解放军军事医学科学院微生物流行病研究所、中国农业科学院哈尔滨兽医研究所、中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所、中国科学院上海药物研究所等，企业主导研发专利申请相对较少。

## 2、冠状病毒靶向治疗药物研发有赖于产学研攻关和国际合作

中国在冠状病毒靶向药物的研发领域主要集中于高校和科研院所，如果上述研发成果如果不能在短期内完成转化将在一定程度阻碍我国现阶段新型冠状病毒药物研发进程。在此特殊时期，如果能够加速高校、科研院所在理论研究、新药发现等方面优势与制药企业中试放大、临床试验、新药注册等方面优势的整合，将对我国现阶段新型冠状病毒药物研发工作起到极大的助力作用。

疫情是全人类共同的敌人。全球紧密相连，各国命运与共。中国为全球抗疫做出了不懈的努力。病毒信息分享、相关数据和科研成果共享、疫苗研发国际合作终贯穿于中国抗疫科研的全过程。中国科技部副部长徐南平在 3 月 26 日的发布会上介绍，在疫苗研发方面，中国积极倡导全球合作，国内同步推进的 5 条疫苗研发技术路线均对外开放，分别与美国、德国、英国等国开展合作。在“防控新冠肺炎科研成果共享交流平台”，已有 99 种期刊上线，论文和报告超过 700

篇。在《柳叶刀》等国际知名学术期刊上，中国科学家已发表 54 篇相关论文，供全球同行交流。各研发机构只有进一步加强国际合作，各方共享研发信息，研发经验和研发成果，本着同舟共济的精神，才能在冠状病毒药物研发方面早日取得关键突破，更快找到有效的疫苗和药物。

## 二、靶向 S 蛋白的抗体技术领域

### 1、技术总结

综合全球专利分析发现，目前对于靶向 S 蛋白的多肽及单抗类药物的靶点主要集中在：① SARS 冠状病毒 spike 蛋白两个七肽重复区 HR1 或 HR2 的多肽。七肽重复 (heptad repeat, HR) 的区域 HR1 和 HR2，在蛋白发挥融合活性时会形成一种稳定的六螺旋束或称发卡三聚体结构，这种结构对蛋白通过构象变化发挥融合功能至关重要，外源加入 HR1 或 HR2 多肽能够阻断蛋白本身的 HR1 和 HR2 间形成发卡三聚体，从而抑制了病毒囊膜和细胞膜的融合，最终阻止了病毒对细胞的感染；②MERS-CoV 病毒表面有一个膜蛋白称之为 S 蛋白，在病毒的复制和生命周期中发挥着重要作用。S 蛋白上的受体结合区 (RBD) 可以与细胞表面的 CD26 蛋白结合，介导病毒感染细胞。因而，寻找和制备有效的抗体阻止 RBD 蛋白结合 CD26 蛋白，进而抑制病毒侵染细胞。③SARS (严重急性呼吸综合征) 病毒包膜刺突蛋白的某一部分在入侵后时会与 T 淋巴细胞受体结合；因此阻止病毒与 T 淋巴细胞表面受体 CD13 结合，可以预防 SARS 感染。④SARS 病毒 S 蛋白可与细胞膜上的 ACE2 受体结合，并由此途径感染细胞，靶向 S 蛋白与受体 ACE2 的结合区域，可抑制病毒感染宿主细胞。因此，可以根据新型冠状病毒 spike 蛋白的结构，设置靶向结合 S 蛋白与受体 ACE2 的结合区域、T 淋巴细胞表面受体 CD13 结合区域、与细胞表面的 CD26 结合区域以及七肽重复区的单克隆抗体，阻断新型冠状病毒与宿主细胞的融合，抑制病毒对宿主细胞的细胞侵染。

### 2、分析结论

近 20 年来，全球靶向 S 蛋白的抗体技术领域专利申请中，发明专利申请量

总体上呈水平趋势，2003-2005 年间专利申请量最多，这是因为 2003 年 SARS 疫情推进了相关药物的研发，2005 年之后申请趋势缓慢，技术研发处于平台期，缺乏技术突破和技术创新。美国申请量排名第一，中国紧随其后位居全球第二，说明中国在该领域的研究投入也较多。

中国与国外专利申请技术主题一致，均是从靶向冠状病毒与受体的结合区域出发，涉及单克隆抗体，融合抗体，抑制病毒与宿主细胞间的膜融合，阻断病毒感染宿主细胞。病毒结构不同涉及的单克隆抗体也会存在差异，但是设计靶向冠状病毒的单克隆抗体的技术原理大致相同，因此，很难从技术本质上进行创新改变，只能针对不同病毒的结构以及病毒复制和感染宿主细胞受体的途径入手，进行新药的研发。

2020 年 3 月 24 日，空军军医大学陈志南团队的研究发现，人源化抗 CD147 抗体美普珠单抗（meplazumab）通过靶向冠状病毒 S 蛋白与受体 CD147 的结合实现对新冠肺炎患者的治疗(Aguiar, Tremblay et al. 2020)。该研究结果支持对美普珠单抗作为治疗新冠肺炎的药物进行大规模临床研究。

### 3、建议

在靶向冠状病毒单克隆抗体研发平台技术创新较难突破的现状下，适当进行靶向冠状病毒单克隆抗体的仿制，是一条可行之路。

无论是全球还是中国，关于靶向冠状病毒单克隆抗体专利的申请量基本处于平稳发展趋势，其中绝大部分专利主要涉及 CD147、CD26、CD13、HR1 和 HR2 等靶点，预计未来关于以上靶点可能出现性药物或联合用药以及新适应症等新的进展，应该继续推进 CD147、CD26、CD13、HR1 和 HR2 等靶点抗体的研发。

国内对于靶向冠状病毒的单克隆抗体的专利布局才刚起步，因此，国内应该加强科研机构和企业间的合作，尽快推动靶向冠状病毒的单克隆抗体药物的研发和产业化进程，力争其抢占部分市场。

### 三、靶向病毒复制相关的蛋白酶

#### 1、技术总结

①SARS 冠状病毒的基因组编码了两个大的复制酶多蛋白 pp1a (486kDa) 和 pp1ab (790kDa), 这两个蛋白是由占冠状病毒 2/3 到 3/4 的基因组编码的, 这两个蛋白被水解后产生病毒复制复合体的很多功能亚基。而在水解过程中, 主要蛋白水解酶 (简称为主蛋白酶或 3C-like Protein, 缩写为 Mpro, 分子量 33.8kDa) 起到了非常关键的作用。主蛋白酶也是 pp1a 和 pp1ab 中的一段, 它的释放是通过自催化水解完成的, 自催化水解发生在该蛋白酶旁侧的 Gln (Ser, Ala) 位点, 通过反式剪接 (双分子反应) 完成。在主蛋白酶的作用下, 复制酶多蛋白 pp1a 和 pp1ab 被水解成十多个功能肽段, 从而进一步发挥作用。如果能够抑制 SARS 冠状病毒主蛋白酶的水解作用, 那么将会有效地抵御 SARS 冠状病毒对人体的侵染。因此, SARS 冠状病毒主蛋白酶是抗 SARS 药物设计的理想靶标。

②MERS-CoV 基因组 5'端是由两个多蛋白 (多聚) 1A (PP1A) 和蛋白 1AB (pp1ab) 两个重叠的开放阅读框 ORF1A 与 ORF 被翻译成的。这种多蛋白具有两种病毒蛋白酶活性, 即木瓜蛋白酶类似蛋白酶 (木瓜蛋白酶样蛋白酶, PLpro) 和 3CLpro (3C 样蛋白酶) 的蛋白水解活性; ORF 含有病毒 RNA 依赖性 RNA 聚合酶活性 (nsp12)、RNA 解旋酶 (解旋酶) 活性 (nsp13)、核糖核酸外切酶活性 (nsp14); MERS-CoV 通过 S 蛋白被 CD26 或二肽基肽酶 4 (DPP4) 识别。病毒多蛋白参与 MERS-CoV 基因组的复制和转录是通过位于 nsp3 和 nsp5 中的两种病毒蛋白酶 PLpro 和 3CLpro 实现的。因此 MERS-CoV PLpro 和 3CLpro 被认为是很有前途的抗病毒靶标。

③病毒的复制需要多种蛋白酶的参与, 主要包括 RNA 依赖性 RNA 聚合酶、解旋酶、逆转录酶、非结构蛋白包括 3-胰凝乳蛋白酶样蛋白酶 (3CLpro) 和木瓜蛋白酶样蛋白酶 (PLpro) 等, 其中法匹拉韦 (Favipiravir) 能够有效抑制一系列 RNA 病毒 (如流感、埃博拉、黄热病、基孔肯雅热、诺瓦克病毒和肠道病毒) 的 RNA 依赖性 RNA 聚合酶, 法匹拉韦可能通过加快病毒清除, 达到缓解新型冠状病毒肺炎进展的疗效; 目前研究较为热点的 HIV 蛋白酶 (逆转录酶) 抑制剂包括克力芝 (洛匹那韦/利托那韦)、达芦那韦/利托那韦、ASC09/利托那韦、A

SC09/奥司他韦以及利托那韦/奥司他韦等。

## 2、分析结论

近 20 年来，全球靶向病毒复制相关蛋白酶的专利申请中，发明专利申请量总体上呈水平趋势，且技术研发的关键在于病毒复制机理，寻找合适的靶点，设计有效药物，目前相关的申请趋势基本处于平稳状态，中国已超越美国，申请量排名第一，美国紧居其后；但是两者数量差距较小，虽然靶向病毒复制蛋白酶的专利中国专利申请量较多，但是上市药物较少，与全球医药巨头公司差距较大。

中国与国外专利申请技术主题一致，均是从抑制冠状病毒复制出发，筛选抑制病毒复制相关蛋白酶的专利。病毒的复制需要多种蛋白酶的参与，主要包括 RNA 依赖性的 RNA 聚合酶、解旋酶、逆转录酶、非结构蛋白包括 3-胰凝乳蛋白酶样蛋白酶（3CL<sup>pro</sup>）和木瓜蛋白酶样蛋白酶（PL<sup>pro</sup>）等，因此根据不同蛋白酶复制的相关机理以及蛋白酶的结构研发有效药物是该领域的重点技术。而从已有病毒复制抑制剂中筛选出具有抑制冠状病毒复制的活性药物是本分析报告的关键。

现有上市药物中，日本富山化工制药公司开发的用于流感治疗的鸟嘌呤类似物法匹拉韦，能够有效抑制一系列 RNA 病毒（流感、埃博拉、黄热病、基孔肯雅热、诺瓦克病毒和肠道病毒）的 RNA 依赖性 RNA 聚合酶，现已发现其对本次新冠病毒有效；吉利德公司开发用于治疗慢性丙肝的新药索非布韦 Sofosbuvir（PSI-7977），于 2013 年 12 月 6 日经美国食品药品监督管理局（FDA）批准在美国上市，2014 年 1 月 16 日经欧洲药品管理局（EMA）批准在欧盟各国上市，属于 HCV NS5B 聚合酶抑制剂，EC<sub>50</sub> 为 92 nM；吉利德公司研发的抗病毒药 remdesivir（瑞德西韦，式VII）是一种核苷酸类似物前药，可抑制依赖 RNA 的 RNA 合成酶（rdRp），从而抑制包括非典肺炎、中东呼吸综合征、埃博拉冠状病毒和其他多种冠状病毒；默沙东、辉瑞等医药巨头公司布局了一系列的相关药物。

## 3、建议

靶向病毒复制蛋白酶的专利中国专利申请量多，但是重点专利较少。在抑制冠状病毒复制研发方面，建议研究机构从解析分析 SARS-CoV-2 病毒复制关键蛋白酶

三维结构出发，进而寻找合适的作用靶点，利用计算机辅助药物涉及和人工智能策略快速设计特异性治疗药物。

## 四、靶向炎症因子风暴相关细胞因子

### 1、技术总结

冠状病毒感染人体后，可以通过血管紧张素转化酶 2 (ACE2) 进入细胞，高表达的 ACE2 又直接接触外界的肺组织成为了冠状病毒的主要入侵对象。肺部免疫细胞过度活化，产生大量炎症因子，通过正反馈循环的机制形成炎症风暴。形成细胞因子风暴，免疫系统在杀死病毒的同时，也会杀死大量肺的正常细胞，严重破坏肺的换气功能，导致呼吸衰竭。因此及时发现病毒感染诱发炎症风暴的关键细胞因子，阻断其信号传导，将大大降低炎症反应对病人肺组织和多器官的损伤。其中，罗氏旗下的重磅抗炎药托珠单抗（雅美罗®）是全球首个针对 IL-6 受体的重组人源化单克隆抗体，是治疗 IL-6 升高的自身免疫疾病（如风湿性关节炎）的一线药物，根据魏海明教授的研究团队对新型冠状病毒感染致重症肺炎炎症风暴的关键机制的探索，推测抗 IL-6 受体的单抗类药物“托珠单抗”，可以阻断新冠肺炎炎症风暴，并迅速拟定了“托珠单抗+常规治疗”的新治疗方案。

### 2、分析结论

从全球专利分析来看，全球针对细胞因子风暴技术领域专利申请呈快速上升趋势，尤其在 2014 年之后，专利申请速度增长较快。中国申请量较多，排名第一，数量远超前于美国，但是专利集中度较低，企业掌握的重点专利较少。

细胞因子风暴是指机体感染微生物后引起体液中多种细胞因子如 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、IL-12、IFN- $\alpha$ 、IFN- $\beta$ 、IFN- $\gamma$ 、MCP-1 和 IL-8 等迅速大量产生的现象，是引起急性呼吸窘迫综合征和多脏器衰竭的重要原因。因此，目前全球细胞因子风暴相关专利的关键在于靶向细胞因子，抑制病毒感染诱发炎症风暴的关键细胞因子，阻断其信号传导，降低炎症反应对病人肺组织和多器官的损伤。针对冠状病毒，目前常见的相关药物主要作用在于抑制 IL-6、IL-17、GM-CS 等。

例如罗氏旗下的重磅抗炎药托珠单抗（雅美罗®）是全球首个针对 IL-6 受体的重组人源化单克隆抗体，是治疗 IL-6 升高的自身免疫疾病（如风湿性关节炎）的一线药物，其可以阻断新冠肺炎炎症风暴，用于治疗新型冠状病毒致重症肺炎炎症风暴；原研厂家礼来的依奇珠单抗是一款靶向 IL-17A 的单克隆抗体，也被证实可用于预防新冠肺炎导致的炎症因子风暴。

因此，在抑制炎症因子风暴领域重点技术研发方面，国内科研院所、企业的研发实力距离全球制药巨头也存在一定的差距。

### 3、建议

在提升专利申请数量的同时，需要增强研发水平的提高，注重关键技术的集中攻关研发。单克隆抗体属于新兴技术领域，国内对于靶向细胞因子的单克隆抗体的专利布局才刚起步，因此，对于靶向细胞因子的单克隆抗体药物，国内应该加强科研机构和企业间的合作，尽快完成新药的注册上市，力争在相关技术领域研发取得重大突破。

## 五、RNA 干扰技术

### 1、技术总结

RNA 干扰（RNAi）是小的互补 RNA 双链以特定的 mRNA 分子为靶点，对其进行中和，从而抑制基因表达或基因翻译。目前已经成为一种沉默或抑制与病毒性和发病机制相关靶基因的常用方法。新冠病毒的表达和复制过程有多种蛋白的参与，分别设计针对不同蛋白的 siRNA，使用来自靶基因的特异选择序列设计小干扰 RNA（siRNA）的双链或其他形式的 RNA（siRNA 前体或 siRNAp），用于抑制细胞基因表达。为了更好的实现病毒基因沉默，可对 siRNA 进行相关修饰，提高表达效力和沉默寿命，并降低或消除免疫应答。

### 2、分析结论

从全球专利分析可知，目前 RNA 干扰技术专利的申请量一直呈快速上升的趋势，美国在这一技术领域遥遥领先于其他国家。但是 RNA 干扰技术具有特异

性别除或关闭特定基因表达的特性,其被广泛应用于探索基因功能和传染性疾病预防及恶性肿瘤的治疗领域,对于冠状病毒方面专利申请较少,缺少关键专利布局。

### 3、建议

RNA 干扰是指在进化过程中高度保守的、由双链 RNA 诱发的、同源 mRNA 高效特异性降解的现象,属于新兴技术领域,重点技术集中在肿瘤及自身免疫性疾病领域。由于疫情爆发的突然性,国内外对于靶向冠状病毒的 RNA 干扰技术研究较少,专利布局才刚开始起步。

针对此次疫情,研发机构应该全面借鉴肿瘤领域 RNA 干扰治疗技术和治疗药物相关专利,为冠状病毒 RNA 干扰治疗技术和治疗药物的研发寻找研发思路;政府可以加大相关方向的投资,注重国内企业对于 RNA 干扰技术的研究;加强国内外科研机构和企业间的合作,尽快推动产业化的进程,合理布局,取得技术领先优势。

## 六、恢复期血浆

### 1、技术总结

康复患者体内血液中往往存在着足够规模的新型冠状病毒特异性抗体,通过对他们的血液抽取,对其血清进行一定的处理,便可以通过输血的方式把康复者血液中的抗体给到临床病人,帮助患者自身免疫系统对抗新冠病毒。在采用康复患者血浆治疗时,既要采取合适的病原体灭活措施,又要采取合理的分离纯化方法。其中去除患者血浆中病原体的方法可以采用紫外线辐射,微波辐射、加热的物理方法灭活,也可以采用高浓度乙醇等化学方法灭活,可根据病毒特性,选择合适的灭活方式;通过渗滤或凝胶过滤等方法,从凝血因子的血浆或从含有免疫球蛋白 G 的血浆中除去部分沉淀剂;通过阳离子交换捕获色谱、抛光阴离子交换色谱等离子交换色谱层析纯化,确保高度纯化的最终产物,排除聚集体。

### 2、分析结论

由于恢复期血浆的成分比较复杂,它来源于传染性疾病的康复者,有病毒残



留和细菌污染的风险，不能完全排除血浆含有未知病原体的可能。在施用生物制剂，尤其是含有血浆蛋白的制剂时，可能存在肝炎或艾滋病病毒的感染风险。制备这些制剂的方法必须包括合适的灭活以及纯化处理措施。因此，目前全球专利对于康复患者恢复期血浆专利申请方向主要集中于血液处理方法。

### 3、建议

恢复期血浆治疗主要在于康复患者体内含有中和抗体，而从血液中分离获得中和抗体属于疫苗领域，而本领域的关键在于对血浆的处理，而在对血浆处理过程中涉及到处理试剂、处理流程和方法、处理仪器等。可以从这些方面进行相关技术研发和专利布局。

## 七、疫苗

### 1、技术总结

疫苗对于预防或治疗病毒感染至关重要。新冠疫苗研发的主要难点在于时间限制，疫苗研发团队需要在较短时间内筛选抗原和制备疫苗样品，并在取得药效和安全性数据后迅速开展临床试验。因此，相比于重组蛋白疫苗及鸡胚法生产的灭活、减毒疫苗等传统疫苗，mRNA 疫苗由于通过体外转录合成，研发和生产周期都比较短，合成成本也相对较低，利于快速应对各类急性传染病的爆发；同时由于 mRNA 疫苗是通过 mRNA 在体内表达抗原从而激起免疫反应，不需要进入细胞核，没有改变基因的风险，相比于 DNA 疫苗，其安全性更高，疫苗免疫原性更强。例如流感 mRNA 疫苗的有效性等于或高于现有流感疫苗。因此新冠病毒 mRNA 疫苗有望在此次疫情中发挥更重要作用。

### 2、分析结论

从全球专利分析可知，目前疫苗领域技术专利的申请一直呈快速上升的趋势，其中 2003 年 SARS 疫情的爆发，引起了该领域疫苗专利申请量的激增，随着疫情迅速被控制，该领域的专利申请数量迅速减低。随着 2013-2015 年中东呼吸综合征（MERS）在不同地域的流行，该领域的专利申请量出现了小幅增加。

疫苗包括灭活疫苗、减毒疫苗、基因工程重组的亚单位疫苗、非复制型载体疫苗（腺病毒）、复制型病毒载体疫苗（流感）以及基于 mRNA 和 DNA 的核酸疫苗等，可根据不同目的制备获得不同种类的疫苗。

国内外对冠状病毒疫苗的研究团队主要以科研院所和高校为主，中国在这一技术领域的申请量领先，同样存在重点专利较少的问题。现阶段，国内研发机构在新型冠状病毒疫苗研发方面也在迎头赶上，主要从灭活疫苗、重组基因工程疫苗、腺病毒载体疫苗、核酸疫苗（mRNA 疫苗和 DNA 疫苗）以及减毒流感病毒疫苗载体疫苗 5 条技术路线同步加快推进新冠的疫苗研发，目前已有 4 种疫苗进入临床试验阶段。

### 3、建议

由于新型冠状病毒在传播人方面具有较高的传染性、较大的隐蔽性、远高于流感的致死率和不良预后，对公共健康产生了巨大的危害，因此采用多路齐头并进的方式研发疫苗是最佳应对策略。

在疫苗研发过程中，选择合适的研发途径是当前疫苗研发的关键；政府应该从政策、资金和信息共享等角度大力支持企业、研究机构及高校对新型冠状病毒疫苗的研发；同时建议国内研发机构加强国际合作进一步拓展研发思路，提升研发实力；必要时也要考虑到时间的紧迫性，分层次开展疫苗研发，一方面选择工艺成熟疫苗研发路径，另一方面探索具有突破性技术的疫苗，保证新型冠状病毒疫苗早日上市。

《2020 全球冠状病毒靶向药物及疫苗专利分析报告》课题组  
（课题组成员：李红玉，李洋，毛婷，季节，梁晓磊，梁舒，戴治娟，毛雨田，许立举、方庭、李祎、李梁、李亮、刘劭）

## 参考文献

Aguiar, J. A., et al. (2020). "Gene expression and in situ protein profiling of candidate SARS-CoV-2 receptors in human airway epithelial cells and lung tissue." 2020.2004.2007.030742.

Bonavia, A., et al. (2003). "Identification of a Receptor-Binding Domain of the Spike Glycoprotein of Human Coronavirus HCoV-229E." **77**(4): 2530-2538.

Gao, Y., et al. (2020). "Structure of RNA-dependent RNA polymerase from 2019-nCoV, a major antiviral drug target." 2020.2003.2016.993386.

Grein, J., et al. (2020). "Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19."

Guan, Y., et al. (2003). "Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in Southern China." **302**(5643): p. 276-278.

Lia, V. D. H., et al. (2004). "Identification of a new human coronavirus." **10**(4): 368-373.

Shi, Z. and Z. J. V. R. Hu (2008). "A review of studies on animal reservoirs of the SARS coronavirus." **133**(1): 0-87.

Walls, A. C., et al. (2020). "Structure, function and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein." 2020.2002.2019.956581.

Wrapp, D., et al. (2020). "Cryo-EM Structure of the 2019-nCoV Spike in the Prefusion Conformation." 2020.2002.2011.944462.

Xia, S., et al. (2019). "A pan-coronavirus fusion inhibitor targeting the HR1 domain of human coronavirus spike." **5**(4).

Xu, Z., et al. (2020). "Nelfinavir was predicted to be a potential inhibitor of 2019-nCov main protease by an integrative approach combining homology modelling, molecular docking and binding free energy calculation." 2020.2001.2027.921627.

Yan, R., et al. (2020). "Structural basis for the recognition of the 2019-nCoV by human ACE2." 2020.2002.2019.956946.

Yang, Y., et al. (2014). "Receptor usage and cell entry of bat coronavirus HKU4 provide insight into bat-to-human transmission of MERS coronavirus." **111**(34): 12516-12521.

Zhou, Y., et al. (2020). "Aberrant pathogenic GM-CSF+ T cells and inflammatory CD14+CD16+ monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus." 2020.2002.2012.945576.

纪晓光, et al. (2004). "阿比多尔抗 SARS 病毒的体外实验研究." (4): 274-276.

刘培林, et al. (2017). "人冠状病毒 HCoV-HKU1 研究进展." (8).

## 附录 12019 冠状病毒病药物“团结”临床试验(“Solidarity” clinical trial for COVID-19 treatments)

“Solidarity”是世界卫生组织及其合作伙伴发起的一项国际临床试验，旨在帮助找到有效治疗 2019 冠状病毒病的方法。COVID-19 给卫生系统带来压力，因而世卫组织考虑试验需达到一定速度和规模。一般随机临床试验的设计和实施需要数年时间，但团结试验会把所需时间减少 80%。

团结试验将四种治疗方案与标准护理进行比较，以评估它们对 COVID-19 的相对有效性。团结试验在多个国家招募患者，旨在快速发现是否有任何药物能够减缓疾病进展或提高存活率。根据新出现的证据，可以添加其他药物。

将患者纳入单个随机试验将有助于促进未经证实的治疗方法在全球范围内的快速比较。这将克服多个小规模试验不能产生确定潜在药物相对有效性所需的强有力证据的风险。团结试验提供简化程序，使超负荷医院也能参与，而无需任何文书工作。截至 2020 年 3 月 27 日，已有 70 多个国家确认将为该试验做出贡献，还有许多其他国家正在加入。

参与国家越多，产生结果的速度就越快。通过若干药厂的捐赠，世卫组织正推动为参试机构提供数千个疗程的用药。世卫组织还邀请开发者和公司合作，确保最终证明有效的药物有货且负担得起。

针对 COVID-19 的治疗方案前景分析(截止 2020 年 3 月 21 日)

产品类型	简介	适应症	批准剂量	给药途径	是否用于治疗 COVID-19	所处临床阶段	COVID-19 建议剂量	开展的其他临床试验
老药新用(Re-purposed)或超说明书使用(off label)								
糖皮质激素 Corticosteroids	类固醇激素	多用途	依据不同用途而定	口服 肠外注射 静脉注射	是 <sup>1</sup>	Clinical trial COVID-19 <sup>1</sup> , clinical studies SARS <sup>2,3</sup> , clinical studies MERS <sup>4</sup>	甲基泼尼松龙: 40 mg/12h 5 days	H1N1:III 期 临床 <sup>5</sup>
氯喹 Chloroquine	抗疟剂, 血清素聚合酶 抑制剂	疟疾的预防和治疗	预防:磷酸氯喹 500mg, 每周 1 次; 治疗: 2.5g 磷酸氯喹, 连用三天。	口服或注射	是 <sup>6,29</sup> ChiCTR2000029939 , ChiCTR2000029935 , ChiCTR2000029899 , ChiCTR2000029898 , ChiCTR2000029868	临床试验 COVID-19 <sup>6</sup> , 体外研究 COVID-19 <sup>7,29</sup> , 在体外研究中, 发现氯喹 在低微摩尔浓度下阻断 COVID-19 感染, EC50 为 1.13μM, CC50 大于 100μM	羟氯喹:每日 400 毫克, 连用 5 天	MERS-CoV 的体外研究 8-10,30, SARS-CoV 的体外研究 11,12,13,30, H-Cov OC43 的体外研究 31, MERS- CoV 的体内

					， ChiCTR2000029837 ， ChiCTR2000029826 ， ChiCTR2000029803 ， ChiCTR2000029762 ， ChiCTR2000029761 ， ChiCTR2000029760 ， ChiCTR2000029740 ， ChiCTR2000029609 ，			研究 <sup>8</sup> ， SARS-CoV 的体内研究 <sup>11</sup> ，H-Cov OC43 的体内 研究 <sup>32</sup>
--	--	--	--	--	---	--	--	---

					ChiCTR2000029559 ,			
					ChiCTR2000029542			
利托那韦+洛匹那韦 (克力芝)	蛋白酶抑制剂	HIV 感染	成人, 口服, 5 毫升 (400/100 毫克), 每日 2 次。	胶囊、液 体、片剂	是 <sup>14-21</sup>	临床试验 COVID-19 <sup>14-21</sup> , 病例报道 <sup>35</sup> , 临床试验 SARS <sup>22</sup> , 体外和临床试验 SARS-CoV <sup>23</sup> , 体内研究 MERS-CoV <sup>24</sup> , 回顾性研究 COVID-19 <sup>34</sup>	一次 500mg, 一天 两次, 连服 2 周	临床试验 SARS <sup>33</sup> , 回顾性研究 SARS <sup>22</sup>
利巴韦林+利托那韦 +洛匹那韦	核苷类抑制剂 +蛋白酶抑制 剂					临床试验 SARS <sup>25,26</sup>	临床: (1) 洛匹那 韦 400mg/利托那 韦 100mg 口服一 天两次; (2) 利巴 韦林首次口服 2.4g, 之后 1.2g 每 12h, 连服 10 天。病例研究:	



							利巴韦林 600mg 一天两次，利托那韦+洛匹那韦 1000mg，一天每次	
达芦那韦（可比司他联用） （Prezista®/Prezcobix®或其他品牌）	抗逆转录病毒、蛋白酶抑制剂，与低剂量的可比司他联用增强其生物利用度和半衰期	HIV 感染	800 毫克与 100 毫克利托那韦，每天一次。	混悬液或片剂	是 <sup>19,27</sup>	临床试验 COVID-19 <sup>19,27</sup>	达芦那韦 800mg/ 可比司他 150mg 每天	
恩曲他滨+替诺福韦 （Truvada®）	非核苷类反转录酶抑制剂+核苷类反转录酶抑制剂	HIV 感染	每天每 35kg 体重 1 片（200 mg 恩曲他滨+245mg 替诺福韦）。	口服	是 <sup>16</sup>	临床试验 COVID-19 <sup>16</sup>	未披露	
鲁索替尼（Jakafi®）	JAK1 和 JAK2	真性红细胞增		口服	是 <sup>28</sup>	临床试验 COVID-19 <sup>28</sup>	未披露	

或 Jakavi®)	酪氨酸激酶抑制剂	多症后骨髓纤维化						
巴瑞替尼(Olumiant® 或 Baricinix®)	JAK1 和 JAK2 酪氨酸激酶抑制剂	类风湿性关节炎	4mg 每天, 当病情控制、肾功能受损、感染风险增加、大于 75 岁患者剂量减半。	口服		潜在治疗药物 <sup>33</sup>		
西罗莫司 (雷帕霉素,Rapamune®)	mTOR 蛋白特异性抑制剂, 免疫抑制剂	抗排斥药物, 适用于年龄≥13 岁接受肾移植的患者。也可用于治疗淋巴管肌瘤病	器官排斥反应: 移植后给予 6 毫克, 之后每天 2 毫克; 淋巴管肌瘤病: 每天 2 毫克, 10 至 20 天后调整剂量。	口服		体外实验 MERS-CoV (Kindrachuk et al. Antimicrob Agents Chemother. 2015 ;59(2):1088-99 - Huh7 cells ; Sirolimus largely retained inhibitory activity against MERS-CoV whether it was added pre- or postinfection.)	流感: 1mg/次/天。 严重的甲型 H1N1 肺炎: 2mg/次/天	H1N1 随机对照试验

IFN- $\alpha$ / PEG-IFN- $\alpha$	I 型干扰素, 调节免疫力					体内研究 SARS-CoV; 临床试验 MERS-CoV		
IFN- $\alpha$ 2a (Pegasys® 或其它 PEG 化的 IFN $\alpha$ 2a)	I 型干扰素	丙型肝炎 (联 用利巴韦林) 和乙型肝炎	乙肝患者每周一次, 服 用 48 周; 丙肝患者在 16-72 周内每周一次。 成人剂量通常为 180 微 克, 儿童剂量根据身高 和体重调整。	肠外注射, 皮下注射		临床试验 MERS-CoV	MERS-CoV: 每 周皮下注射 180 $\mu$ g 长效 IFN- $\alpha$ 2a, 注射两 周。	
IFN- $\alpha$ 2b(PegIntron®, Sylat ron®, IntronA®)	I 型干扰素	-丙型肝炎(联 用利巴韦林) -黑色素瘤 -与艾滋病有关 的卡波西肉瘤 -慢性丙型肝炎 -慢性乙型肝炎	PegIntron®:每周 1 次。 成人按每公斤体重 1.5 毫克的剂量联合使用, 或单用 0.5 或 1.0 毫克/ 公斤的剂量。儿童和青 少年剂量为每平方米体 表面积 60 毫克, 疗程 为 6 个月至 1 年。	-皮下注射 -肌肉注射 -静脉注射	是 ( <a href="http://www.hictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=48684">http://www.c hictr.org.cn/s howprojen.as px?proj=48684</a> )	临床试验 COVID-19 临床试验 MERS-CoV	MERS-CoV:长效 IFN- $\alpha$ 2b 1.5mg/kg 皮下注 射每周一次, 注 射两周	
IFN- $\beta$	I 型干扰素					临床试验 MERS-CoV		

IFN-β1a (Avonex <sup>®</sup> ,Plegridy <sup>®</sup> ; PEG-IFN-β1a (Rebif <sup>®</sup> , CinnoVex <sup>®</sup> )	I 型干扰素	多发性硬化症	成人建议剂量为 30 微克, 每周一次, 肌肉注射。	肌肉注射/ 皮下注射		体外实验 SARS-CoV; 临床试验 MERS-CoV	MERS-CoV: rIFN-β1a (Rebif): 44 mg 皮下注射 每周三次	体内实验 ARDS; 临床 试验 ARDS;
IFN-β1b (Betaseron <sup>®</sup> /Betaferon <sup>®</sup> ,Extavia <sup>®</sup> )	I 型干扰素	多发性硬化症	应从每隔一天开始 62.5 微克 (剂量的四分之一), 在 19 天内逐渐增加, 以达到每隔一天给予 250 微克的建议剂量。	皮下注射		体外实验 SARS-CoV; 体内试验 MERS-CoV		
IFN-γ (Actimmune <sup>®</sup> )	II 型干扰素	与慢性肉芽肿相关严重感染; 严重的恶性骨质疏松症	体表面积大于 0.5 平方米的患者 50 微克/平方米, 体表面积等于或小于 0.5 平方米的患者 1.5 微克/千克/次, 每周 3 次。	皮下注射		体内实验 SARS-CoV; 体外实验 SARS-CoV		

IFN +利巴韦林	核苷类抑制剂 +干扰素					临床试验 SARS-CoV; 临床试验 MERS-CoV; 体 内试验 MERS-CoV		
IFN +利巴韦林+类 固醇	核苷类抑制剂 +干扰素+类固 醇激素					临床试验 SARS-CoV; 临 床试验 MERS-CoV		
利托那韦+洛匹那韦 + IFN+ Ribavirin	药物组合					临床试验 MERS-CoV		
IFN-β1a +霉酚酸酯	干扰素+免疫 抑制剂	用于预防器官 排异反应（与 环孢素和皮质 类激素联用）	剂量取决于器官移植的 类型和患者的年龄和体 型（成人：通常每天两 次，每次 1.0-1.5 克）。	胶囊 (250mg)、 片剂 (500mg), 也可以静脉 滴注。		临床试验 MERS-CoV		
利托那韦+洛匹那韦 + IFNβ1b	抗逆转录病毒 蛋白酶抑制剂 联合蛋白酶抑			利托那韦+ 洛匹那韦： 片剂或经鼻		体内试验 MERS-CoV; 临 床试验 MERS-CoV	MERS-CoV: 洛 匹那韦/利托那韦 400 毫克+100 毫	

	制剂			胃管混悬液；IFN- $\beta$ 1b：皮下注射			克/毫升，每日两次，连用 14 天；干扰素 $\beta$ -1b 0.25 毫克，每隔一天皮下注射一次，连用 14 天。	
巴洛沙韦 (Xofluza®)	抗病毒药物 (内切酶抑制剂)	美国-急性非并发性流感，日本-所有流感。	20mg 或 40mg (根据体重调整)	口服	是 ( <a href="http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49013">http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49013</a> )	临床试验 COVID-19	第 1 天 80mg，第 4 天 80mg；第 7 天 80mg 视病情而定。累计给药不超过 3 次。	II 期临床流感；III 期临床流感
法匹拉韦 (favipiravir)	核苷类抗病毒药物	在日本获批流感	第 1 天：1600 毫克，每天两次。第 2 至 5 天：600 毫克，每天两次。	口服	是 ( <a href="http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49015">http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49015</a> ；	临床试验 COVID-19	600mg 每天，首剂量为 1600mg，不超过 14 天。	I/II 和 III 期临床流感；

					<a href="http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49013">http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49013;</a> <a href="http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49042">http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49042=)</a>			
Enisamium iodide (Amizon)	抗病毒药物 (乌克兰)							体外研究抗 流感
阿比多尔 (Umifenovir®)	抗病毒药物, 小分子吡啶二 酮	在俄罗斯和中国获得许可,用于预防和治疗流感及其他呼吸道病毒感染。也被用于对抗 SARS-CoV 诱发的非典型肺炎。			是 ( <a href="http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49069">http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49069;</a> <a href="http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49065">http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49065;</a> <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04</a>	临床试验 COVID-19	CT ChiCTR2000029592: 未披露; CT ChiCTR2000029573:阿比多尔片剂 200mg/次,一日三次; CT NCT04252885:	

					252885)		口服，一日三次，200mg/次，7-14天).	
乐复能(Novaféron)	重组 IFN- $\alpha$ 衍生蛋白	乙型肝炎 (中国)		雾化吸入	是 ( <a href="http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49065">http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49065</a> ; <a href="http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=48809">http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=48809</a> )	临床试验 COVID-19	20g/次，雾化吸入，一日三次	
二期临床/三期临床/观察期								
恢复期血浆	多克隆抗体			静脉注射		临床试验 SARS-CoV; 临床试验 MERS-CoV		
瑞德西韦 (Remdesivir)	核苷类抑制剂			静脉注射	是 ( <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252664?cond=CO">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252664?cond=CO</a> )	体内实验 COVID-19; 体内实验 MERS-CoV;	CT NCT04252664: 首次给予 200mg，随后每	埃博拉 (II 期临床; III 期临床)



					VID19&draw=2&rank=1、 <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04257656?term=remdesivir&amp;draw=2&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04257656?term=remdesivir&amp;draw=2&amp;rank=1</a> )		天维持 100mg 一次，持续 9 天。 CT NCT04257656: 首次给予 200mg，随后每天维持 100mg 一次，持续 9 天。
IFN- $\alpha$ -n3 (Alferon®)	人工干扰素 $\alpha$ 蛋白				口腔内注射	临床试验 SARS-CoV; 体内试验 SARS-CoV	II 期临床 (CT NCT00215826 SARS 650 IU 对比 1300 IU 疗效)
IFN- $\beta$ 1a 溶液 (SNG001)	天然呼吸道调节免疫的蛋白			吸入		可能对 MERS-CoV 有效	

## 参考文献

- 1 Glucocorticoid Therapy for Novel Coronavirus Critically Ill Patients With Severe Acute Respiratory Failure - Full Text View - ClinicalTrials.gov.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04244591?draw=3> (accessed Feb 14, 2020).
- 2 Auyeung TW, Lee JSW, Lai WK, et al. The use of corticosteroid as treatment in SARS was associated with adverse outcomes: A retrospective cohort study. *J Infect* 2005; 51: 98–102.
- 3 Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol* 2004; 31: 304–9.
- 4 Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with middle east respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: 757–67.
- 5 Low Doses Corticosteroids as Adjuvant Therapy for the Treatment of Severe H1N1 Flu - Full Text View - ClinicalTrials.gov.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01014364> (accessed Feb 14, 2020).
- 6 Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine for Treatment of Pneumonia Caused by 2019-nCoV ( HC-nCoV ) - Full Text View - ClinicalTrials.gov.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04261517?cond=SARS+%28Severe+Acute+Respiratory+Syndrome%29&draw=5> (accessed Feb 14, 2020).
- 7 Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020; published online Feb 4. DOI:10.1038/s41422-020-0282-0.
- 8 Cong Y, Hart BJ, Gross R, et al. MERS-CoV pathogenesis and antiviral efficacy of licensed drugs in human monocyte-derived antigen-presenting cells. *PLoS One* 2018; 13: e0194868.

9 Coleman CM, Sisk JM, Mingo RM, Nelson EA, White JM, Frieman MB. Abelson Kinase Inhibitors Are Potent Inhibitors of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus and Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Fusion. *J Virol* 2016; 90: 8924–33.

10 De Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, et al. Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 4875–84.

11 Barnard DL, Day CW, Bailey K, et al. Evaluation of immunomodulators, interferons and known in vitro SARS-CoV inhibitors for inhibition of SARS-CoV replication in BALB/c mice. *Antivir Chem Chemother* 2006; 17: 275–84.

12 Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology* 2005; 2. DOI:10.1186/1743-422X-2-69.

13 Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, Ranst M Van. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 323: 264–8.

14 A Prospective, Randomized Controlled Clinical Study of Antiviral Therapy in the 2019-nCoV Pneumonia - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04255017?draw=2> (accessed Feb 14, 2020).

15 Chinese Clinical Trial Register (ChiCTR) - The world health organization international clinical trials registered organization registered platform. <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=48824> (accessed Feb 14, 2020).

16 Chinese Clinical Trial Register (ChiCTR) - The world health organization international clinical trials registered organization registered platform. <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=48919> (accessed Feb 14, 2020).

17 Chinese Clinical Trial Register (ChiCTR) - The world health organization international clinical trials registered organization registered platform.

<http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=48809> (accessed Feb 14, 2020).

18 Chinese Clinical Trial Register (ChiCTR) - The world health organization international clinical trials registered organization registered platform.

<http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=48991> (accessed Feb 14, 2020).

19 Chinese Clinical Trial Register (ChiCTR) - The world health organization international clinical trials registered organization registered platform.

<http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=48992> (accessed Feb 14, 2020).

20 Chinese Clinical Trial Register (ChiCTR) - The world health organization international clinical trials registered organization registered platform.

<http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49015> (accessed Feb 14, 2020).

21 Chinese Clinical Trial Register (ChiCTR) - The world health organization international clinical trials registered organization registered platform.

<http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49065> (accessed Feb 14, 2020).

22 Chan KS, Lai ST, Chu CM, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study.

Hong Kong Med J = Xianggangyixue za zhi 2003; 9: 399–406.

23 Chu CM, Cheng VCC, Hung IFN, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: Initial virological and clinical findings. Thorax 2004; 59: 252–6.

24 Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. Nat Commun 2020; 11. DOI:10.1038/s41467-019-13940-6.

25 A Multi-centre, Double-blinded, Randomized, Placebo-controlled Trial on the Efficacy and Safety of Lopinavir / Ritonavir Plus Ribavirin in the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00578825> (accessed Feb 14, 2020).

26 Chau T-N, Lee K-C, Yao H, et al. SARS-associated viral hepatitis caused by a novel coronavirus: Report of three cases. Hepatology 2004; 39: 302–10.

27 Efficacy and Safety of Darunavir and Cobicistat for Treatment of Pneumonia Caused by 2019-nCoV - Full Text View - ClinicalTrials.gov.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252274> (accessed Feb 14, 2020).

28 Chinese Clinical Trial Register (ChiCTR) - The world health organization international clinical trials registered organization registered platform.

<http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49088> (accessed Feb 14, 2020).

29 Gao J, Tian Z, Yang X, Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies.

Bioscience Trends. Advanced publication. 2020, DOI: 10.5582/bst.2020.01047

30 De Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, et al, Screening of an FDA-approved compound library identified four small-molecule inhibitors of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus replication in cell culture. *Antimicrobial Agents Chemother.* 2014;58(8):4875-84. DOI: 10.1128/AAC.03011-14

31 Shen L, Yang Y, Ye F, et al, Safe and Sensitive Antiviral Screening Platform Based on Recombinant Human Coronavirus OC43 Expressing the Luciferase Reporter Gene. *Antimicrobial Agents Chemother.* 2016;60(9):5492-5503. PMID: 27381385

32 Keyaerts E, Li S, Vijgen L et al, Antiviral Activity of Chloroquine against Human Coronavirus OC43 Infection in Newborn Mice. *Antimicrobial Agents Chemother.* 2009;53(8): 3416-3421. DOI: 10.1128/AAC.01509-08

33 Chu CM, Cheng VCC, Hung IFN, et al, Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* 2004;59:252-256

34 Deng L, Li C, Zeng Q, et al, Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study. *Journal of Infection.* 2020: DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.002>

35 Tang B, Li S, Xiong Y, Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia in a Hemodialysis Patient. *Kidney Medicine.* 2020, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2020.03.001>

33 Peter Richardson et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet*, 2020, doi:10.1016/S0140-6736(20)30304-4.

## 附录 2 COVID-19 候选疫苗 2020.04.13

## 7 种处于临床阶段的候选疫苗

疫苗类型	疫苗特征及名称	开发团队	靶标	候选疫苗开发阶段	基于该平台的其他疫苗
非复制型病毒载体	以复制缺陷型人 5 型腺病毒载体, 表达 S 蛋白 (Ad5-nCov)	军事科学院军事医学研究院生物工程研究所/康希诺生物股份公司/江苏省疾病预防控制中心	COVID-19	临床 1 期结束 ChiCTR2000030906 临床 2 期开始招募患者	埃博拉
RNA	脂质体包裹 S 蛋白的 mRNA (mRNA-1273)	Moderna/NIAID (美国)	COVID-19	临床 1 期 NCT04283461	多个候选疫苗 (略)
DNA	DNA 质粒疫苗电穿孔递送 (INO-4800)	Inovio Pharmaceuticals (美国)	COVID-19	临床 1 期 NCT04336410	Lassa 病毒、尼帕病毒、艾滋病毒、丝状病毒、人乳头瘤病毒、癌症、寨卡病毒、乙型肝炎
非复制型病毒载体	ChAdOx1	University of Oxford (英国)	COVID-19	临床 1 期、临床 2 期 NCT04324606 (尚未招募志愿者)	MERS、流感、轮状病毒、奇昆古尼亚病毒、寨卡病毒、脑膜炎球菌 B
DNA	慢病毒载体修饰的 DCa	深圳市免疫基因治疗研究院	COVID-19	临床 1 期、临床 2 期	

	疫苗，该慢病毒载体表达基于选定病毒蛋白结构域的合成微型基因； 与抗原特异性 CTL 一起使用 (LV-SMENP-DC)			(NCT04276896)	
DNA	慢病毒载体修饰的 aAPCs，该慢病毒载体表达基于选定病毒蛋白结构域的合成微型基因 (病原特异性 aAPC)	深圳市免疫基因治疗研究院	COVID-19	临床 1 期 (NCT04299724)	
灭活疫苗	新型冠状病毒灭活疫苗 (Vero 细胞)	武汉生物制品研究所有限责任公司 /河南省疾病预防控制中心	COVID-19	新型冠状病毒灭活疫苗 (Vero 细胞) 随机、双盲、安慰剂平行对照 I / II 期 临床 试 验 (ChiCTR2000031809)	

## 处于临床前评估的疫苗

开发平台	种类	开发团队	靶标	候选疫苗临床阶段	基于该平台的其他疫苗
DNA	DNA 电转化递送	Karolinska Institute/ Cobra Biologics (瑞典/美国)	COVID-19	临床前	
DNA	DNA 质粒疫苗	Osaka University/ AnGes/ Takara Bio (日本)	COVID-19	临床前	
DNA	DNA	Takis/Applied DNA Sciences/Evvivax (意大利/美 国)	COVID-19	临床前	
DNA	DNA 质粒疫苗	Zydus Cadila (印度)	COVID-19	临床前	
灭活疫苗	灭活疫苗+明矾佐剂	北京科兴生物制品有限公司	COVID-19	临床前	
灭活疫苗	灭活疫苗	北京生物制品研究所/武汉生物 制品研究所	COVID-19	临床前	
灭活疫苗	受体结合结构域	Osaka University/ BIKEN/ NIBIOHN (日本)	COVID-19	临床前	
减毒活疫苗	优化的减毒活疫苗	Codagenix/Serum Institute of India (美国/印度)	COVID-19	临床前	甲肝、甲型流感病毒、寨 卡病毒、口蹄疫病毒、猴



					免疫缺陷病、呼吸道合胞病毒、登革热病毒
非复制型病毒载体	重组痘病毒/病毒样颗粒	GeoVax/武汉博沃生物科技有限公司 (美国/中国)	COVID-19	临床前	Lassa 病毒、埃博拉病毒、马尔堡病毒、艾滋病病毒
非复制型病毒载体	Ad26 (单独使用或由重组痘病毒加强免疫)	Janssen Pharmaceutical Companies (美国)	COVID-19	临床前	埃博拉病毒、艾滋病病毒、呼吸道合胞病毒
非复制型病毒载体	重组痘病毒 MVA-S 表达	DZIF – German Center for Infection Research (德国)	COVID-19	临床前	
非复制型病毒载体	基于腺病毒表达系统 NasoVAX™, 靶向 SARS2-CoV S 蛋白	Altimmune (美国)	COVID-19	临床前	流感 (鼻内注射)
非复制型病毒载体	腺病毒 5S 载体 (GREVAX™ 平台)	Greffex (美国)	COVID-19	临床前	MERS
非复制型病毒载体	口服重组蛋白疫苗	Vaxart (美国)	COVID-19	临床前	甲型流感病毒、Lassa 病毒、埃博拉病毒、甲型肝炎病毒、基孔肯雅病毒、

					诺如病毒、裂谷热病毒、 委内瑞拉马脑炎病毒
亚单位疫苗	病毒样颗粒	AdaptVac (丹麦)	COVID-19	临床前	
亚单位疫苗	果蝇 S2 昆虫细胞表达系统 VLPs	ExpreS2ion (丹麦)	COVID-19	临床前	
亚单位疫苗	S 蛋白	WRAIR/USAMRIID (美国)	COVID-19	临床前	
亚单位疫苗	S 蛋白+佐剂	National Institute of Infectious Disease, Japan (日本)	COVID-19	临床前	
亚单位疫苗	病毒样颗粒 + 佐剂	Osaka University/ BIKEN/ National Institutes of Biomedical Innovation, Japan (日本)	COVID-19	临床前	
亚单位疫苗	天然三聚体亚单位 S 蛋白 疫苗	Clover Biopharmaceuticals Inc./GSK/Dynavax (中国/英国/美国)	COVID-19	临床前	
亚单位疫苗	微针阵列 S1 亚单位疫苗	Univ. of Pittsburgh (美国)	COVID-19	临床前	
亚单位疫苗	多肽	Vaxil Bio (以色列)	COVID-19	临床前	
亚单位疫苗	亚单位疫苗+佐剂 (受体	Biological E Ltd (印度)	COVID-19	临床前	

	结合结构域)				
亚单位疫苗	多肽	Flow Pharma Inc (美国)	COVID-19	临床前	埃博拉病毒、马尔堡病毒、艾滋病病毒、寨卡病毒、流感病毒、人乳头瘤病毒治疗疫苗、乳腺癌疫苗
亚单位疫苗	S 蛋白	AJ Vaccines (丹麦)	COVID-19	临床前	
亚单位疫苗	跨膜糖蛋白恒定链多肽 (Ii-Key peptide)	Generex/EpiVax (德国/美国)	COVID-19	临床前	流感、艾滋病、SARS-Cov
亚单位疫苗	S 蛋白	EpiVax/Univ. of Georgia (美国)	COVID-19	临床前	H7N9
亚单位疫苗	S 蛋白 (昆虫杆状病毒表达系统 baculovirus)	Sanofi Pasteur (法国)	COVID-19	临床前	流感、SARS-Cov
亚单位疫苗	纳米病毒样颗粒+Matrix M™ 佐剂系统	Novavax (美国)	COVID-19	临床前	呼吸道合胞病、刚果出血热、人乳头瘤病毒、水痘一带状疱疹病毒、埃博拉病毒

亚单位疫苗	gp-96 backbone	Heat Biologics/Univ. of Miami (美国)	COVID-19	临床前	非小细胞型肺癌、艾滋病、疟疾、寨卡病毒
亚单位疫苗	S 蛋白	University of Queensland/GSK/Dynavax (澳大利亚/英国/美国)	COVID-19	临床前	Lassa 病毒、尼帕病毒、流感病毒
亚单位疫苗	S1 蛋白或其他受体结合结构域蛋白	Baylor College of Medicine (美国)	COVID-19	临床前	SARS-Cov
亚单位疫苗	亚单位疫苗、植物表达平台	北京睿诚海汇健康科技有限公司/iBio (中国/美国)	COVID-19	临床前	
亚单位疫苗	重组蛋白、纳米制剂 (S 蛋白或其它表位)	Saint-Petersburg scientific research institute of vaccines and serums (俄罗斯)	COVID-19	临床前	
亚单位疫苗	COVID-19 XWG-03, 病毒样颗粒, S 蛋白+佐剂系统 (GSK)	厦门万泰沧海生物技术有限公司/厦门大学/GSK (中国/英国)	COVID-19	临床前	人乳头瘤病毒
亚单位疫苗	微球多肽+佐剂	VIDO-InterVac, University of Saskatchewan (加拿大)	COVID-19	临床前	

亚单位疫苗	S 蛋白+M 蛋白的合成长肽	OncoGen (马来西亚)	COVID-19	临床前	
复制型病毒载体	麻疹病毒载体 (Measles Vector)	Zydus Cadila (印度)	COVID-19	临床前	
复制型病毒载体	麻疹病毒载体 (Measles Vector)	Institute Pasteur/Themis/Univ. of Pittsburg Center for Vaccine Research (法国/澳大利亚/美 国)	COVID-19	临床前	Lassa 病毒、尼帕病毒、 埃博拉病毒、西尼罗病 毒、基孔肯雅病毒
减毒活疫苗	麻疹病毒载体 (Measles Vector), S 蛋 白, N 蛋白	DZIF – German Center for Infection Research (德国)	COVID-19	临床前	寨卡病毒、H7N9、基孔 肯雅病毒
复制型病毒载体	马痘载体 (Horsepox vector), S 蛋白	Tonix Pharma/Southern Research (美国)	COVID-19	临床前	天花、猴痘
复制型病毒载体	流感病毒载体 (受体结合 结构域)	University of Hong Kong (中 国)	COVID-19	临床前	
复制型病毒载体	水疱性口炎病毒载体 (S 蛋白)	IAVI/Batavia Biosciences (国际 艾滋病疫苗行动组织/荷兰)	COVID-19	临床前	埃博拉病毒、Lassa 病 毒、马尔堡病毒

RNA	脂质体包裹的受体结合结构域 mRNA (S 蛋白/病毒样颗粒)	复旦大学/上海交通大学/上海蓝鹊生物医药公司	COVID-19	临床前	
RNA	脂质体包裹的 mRNA	University of Tokyo/ Daiichi-Sankyo (日本)	COVID-19	临床前	MERS-Cov
RNA	脂质体包裹的 mRNA	BIOCAD (俄罗斯)	COVID-19	临床前	
RNA	mRNA	中国疾控中心/同济大学/斯微(上海)生物科技有限公司	COVID-19	临床前	
RNA	mRNA	Arcturus/Duke-NUS (新加坡/美国)	COVID-19	临床前	
RNA	mRNA	BioNTech/复星医药/Pfizer (德国/中国/美国)	COVID-19	临床前	
RNA	saRNA	Imperial College London (英国)	COVID-19	临床前	埃博拉病毒、拉沙热病、马尔堡病毒、H7N9、狂犬病病毒
RNA	mRNA	Curevac (德国)	COVID-19	临床前	拉沙热病、狂犬病病毒、黄热病毒、MERS-Cov、

					甲流、寨卡病毒、 DengV、NIPV
亚单位疫苗	免疫优化的病毒样颗粒疫苗开发平台，CuMVtt™ 疫苗生产平台	Saiba GmbH（瑞士）	COVID-19	临床前	
病毒样颗粒	植物生产病毒样颗粒	Medicago Inc.（加拿大）	COVID-19	临床前	流感、轮状病毒、诺如病毒、西尼罗病毒
病毒样颗粒	基于 ADDomer™ 平台多表位病毒样颗粒	Imophoron Ltd and Bristol University's Max Planck Centre/Imophoron（英国）	COVID-19	临床前	

## 兰州大学“技术与创新支持中心（TISC）”简介

世界知识产权组织（WIPO）技术与创新支持中心（Technology and Innovation Support Center，简称 TISC）是联合国近年来建立并大力推广的专门机构，旨在向发展中国家的创新者提供依托本地的优质专利技术信息和相关服务，提升创新者和发明人获取专利技术和知识产权信息的能力，从而增强整体科技成果转化实力。

2019 年，兰州大学成功入选世界知识产权组织《中国第三批技术与创新支持中心（TISCs）》筹建单位，由兰州大学生物医药知识产权研究中心、兰州大学科研院、兰州大学图书馆三部门联合建设。

兰州大学 TISC 建设紧密围绕国家创新驱动发展战略与学校“双一流”发展战略，面向学科建设、人才培养与区域经济发展的创新链和产业链，构建可服务于理学、工学、农学、草学、林学、医学、药学等理工农医各学科的知识产权大平台，并致力于兰州大学科技成果知识产权保护与科技成果转化，进而提升学校科技创新能力和服务社会服务能力。助力兰州大学双一流高校建设。

兰州大学 TISC 愿与全国同仁一道，为创新者提供优质的专利技术信息服务，为增强我国整体科技成果转化实力添砖加瓦。