

# 抗击新型冠状病毒肺炎专利信息研报

---

---

国家知识产权局抗击新型冠状病毒肺炎专利信息分析课题组

2020年2月14日

# 前 言

当前，新型冠状病毒感染的肺炎疫情防控进入阻击攻坚阶段，中共中央政治局常委会召开会议指出，战胜疫病离不开科技支撑，要加大科研攻关力度。打赢疫情防控阻击战，科技支撑至关重要。强大的科技支撑，不仅能为保障人民生命安全赢取黄金时间，也将大大增强全社会对抗疫的信心和决心。广大科研工作者第一时间行动起来，依托各自研究特色，埋头奋战、全力以赴展开科研攻关，为推进科学防控、科学救治发挥了重要作用。

为不折不扣落实好习近平总书记重要指示和党中央、国务院决策部署，支持疫情防控科技攻关，促进相关数据开放共享，国家知识产权局第一时间组织力量开发建设防疫专利信息共享平台，筛选出中外专利关键技术信息 7000 余项，技术类别涵盖治疗用药、预防用药、检测诊断、医疗器械、医疗防护、医用消毒、医用废弃物处理、废水处理、计算机辅助等九个方面，力求为科研人员技术攻关提供数据支撑。

随着疫情防控科技攻关的深入，亟需多渠道发现更多有价值的候选药物，国家知识产权局迅速组织业务骨干围绕目前短期研发的热难点方向和关键技术，开展专利情报挖掘，试图筛选出更多潜在的治疗药物，为科研工作提供参考。本报告以国家卫生和健康委最新发布的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案（试行第五版）》为主线，对治疗用药、预防用药和病毒检测三个关键分支的专利信息进行全面梳理，重

点对上市药新适应症、已进入临床试验的在研药以及体外试验证明有效的在研药进行研判，同时对疫苗研发以及能快速灵敏检测病毒的方法及仪器进行分析，从化学药、生物药、疫苗、检测方法和检测仪器五个方面展开论述并给出研究方向建议，力求为科研人员赋能，以期加速研发进程。

由于时间和能力所限，报告中难免出现纰漏，不当之处敬请批评指正。

# 目 录

<b>一、总体情况</b> .....	<b>1</b>
(一) 重点分支专利申请总体情况 .....	1
(二) 抗冠状病毒感染活性化合物专利申请总体情况 .....	1
(三) 冠状病毒疫苗专利申请总体情况 .....	3
(四) 诊断与检测专利申请分析 .....	4
(五) 重点技术分析思路 .....	6
<b>二、新冠肺炎治疗用化学药重点专利信息</b> .....	<b>9</b>
(一) 已上市药新适应症 .....	9
(二) 临床试验阶段在研化学药 .....	16
(三) 已体外试验尚未临床试验的化学药 .....	23
<b>三、新冠肺炎治疗用生物药重点专利信息</b> .....	<b>29</b>
(一) 细胞因子药物 .....	29
(二) 抗体 .....	30
(三) 炎症因子风暴治疗药物 .....	32
(四) RNA 干扰素 .....	34
<b>四、新冠肺炎预防疫苗重点专利信息</b> .....	<b>36</b>
(一) 涉及的冠状病毒种类、疫苗技术分类及免疫表位 .....	36
(二) 灭活疫苗 .....	37
(三) 核酸疫苗 .....	38
<b>五、新冠病毒检测方法</b> .....	<b>40</b>
(一) 免疫学检测法 .....	40
(二) 核酸检测法 .....	42
<b>六、新冠病毒检测仪器</b> .....	<b>44</b>
(一) 集成化小型 PCR 分析仪 .....	44

(二) 微流控 PCR 分析仪.....	45
(三) 自动化 PCR 检测系统.....	45
<b>七、几点启示 .....</b>	<b>47</b>
(一) 化学药.....	47
(二) 生物药.....	47
(三) 疫苗.....	48
(四) 病毒检测技术.....	48

## 一、总体情况

根据抗击新型冠状病毒肺炎专利信息共享平台，首先对产业链的上游科研重点进行了整体统计分析。

### (一) 重点分支专利申请总体情况

如图 1-1 所示，可以看出在抗病毒产业链中化学药分支专利申请数量最多，为 980 项，其次中药 508 项，生物药 326 项，诊断和检测 301 项，疫苗 192 项，抗病毒治疗药是关注的重点。

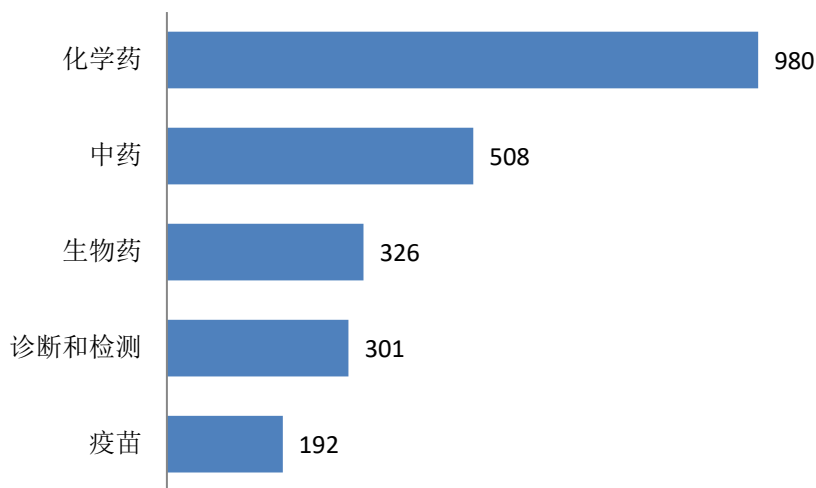


图 1-1 各主要分支专利数量

### (二) 抗冠状病毒感染活性化合物专利申请总体情况

与当前疫情一样，2003 年暴发的 SARS 疫情、2012 年暴发的 MERS 疫情，其“罪魁祸首”都是冠状病毒。由图 1-2 中可以看出，抑制冠状病毒活性的化学药专利申请量与 2003 年 SARS, 2009 年甲型 H1N1 流感疫情、2012 年中东暴发 MERS 疫情、2015 年韩国暴发 MERS 疫情呈正相关。同时，发现在这类化学药专利申请中，涉及化合物结构改进研究的申请量

占总量的 65.3%，开发已有化合物或其组合在抑制冠状病毒方面用途占 26.7%，单一中药提取物或中药复方提取物占 8.0%。出于对突然暴发的疫情的紧急应对措施，将已知药物用于治疗冠状病毒感染，即“老药新用”这一创新思路贯穿于整个技术发展过程中。

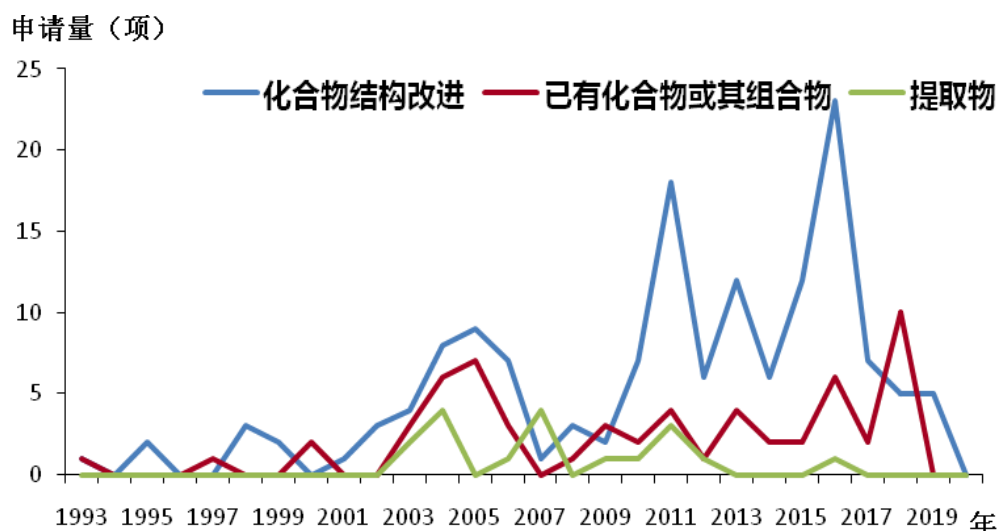


图 1-2 抗冠状病毒感染活性化合物申请类型与趋势

吉利德科学公司是该领域的重要申请人，重点研究领域包括人类免疫缺陷病毒（HIV）/艾滋病，肝脏疾病。代表产品包括：替诺福韦（抗乙型肝炎病毒）、阿德福韦酯和富马酸替诺福韦酯（抗 HIV 感染）、索非布韦（抗丙肝病毒）。在抗病毒研究方面具有较为丰富的经验。如图 1-3 所示，吉利德在抗 RNA 病毒领域，围绕核苷类 RNA 聚合酶抑制剂进行了专利布局，并特别注意到了对于冠状病毒感染的治疗作用。

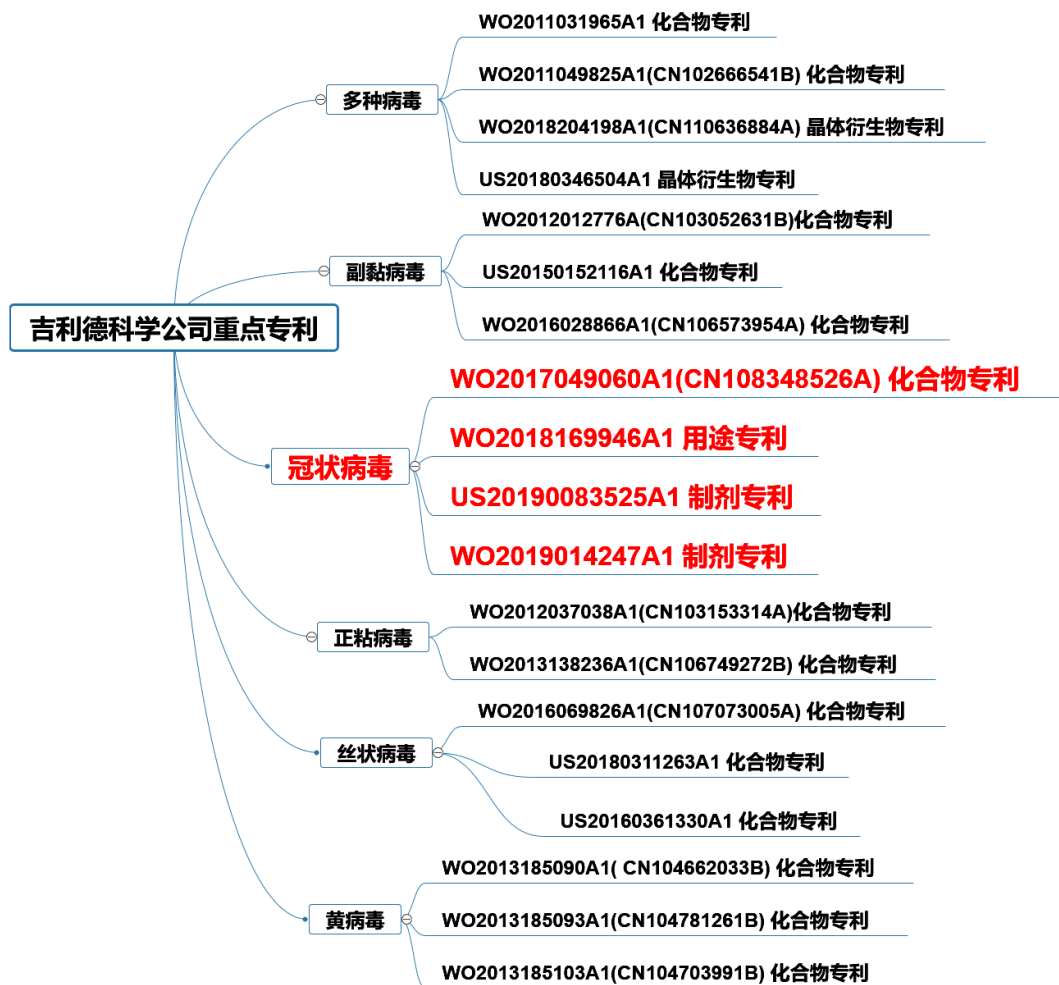


图 1-3 吉利德科学公司在抗 RNA 病毒药物领域的专利状况

### (三) 冠状病毒疫苗专利申请总体情况

依据 2003 年至今国家药品监督管理局发布的获批冠状病毒疫苗的对象原理，将疫苗分为 5 类：核酸疫苗、亚单位疫苗、灭活疫苗、减毒疫苗及病毒样颗粒。从图 1-4 可见，亚单位疫苗数量最多，这与当前的病毒疫苗研究热点相匹配。由于减毒疫苗对于病毒类型的要求比较高，并不是所有的病毒都适宜于构建减毒疫苗，因此，从专利数量来看相对较少。



申请量（项）

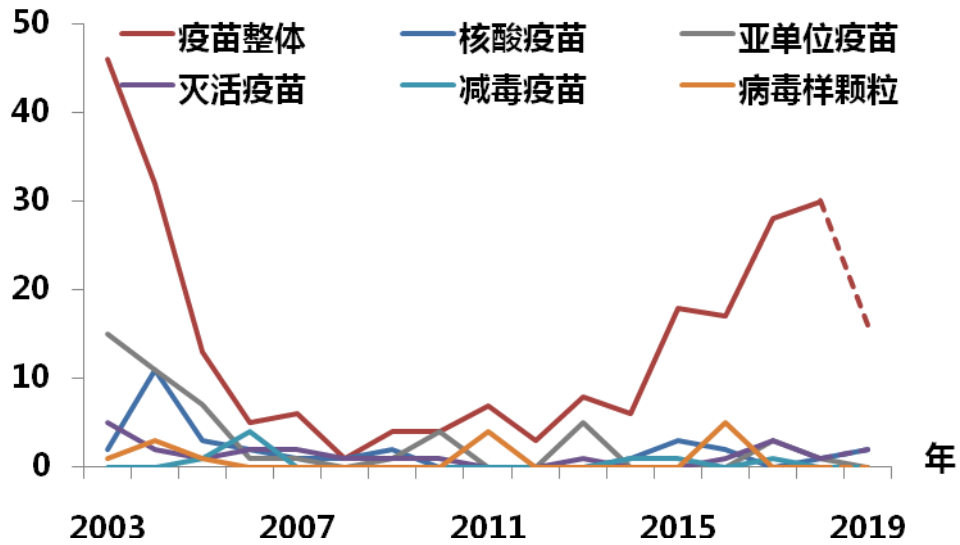


图 1-4 冠状病毒疫苗专利申请趋势

由图 1-5 可见，目前主要重点应当放在灭活疫苗和核酸疫苗相对技术比较成熟的方向，而 mRNA 疫苗属于最新技术尚待发展。

### 冠状病毒疫苗技术发展路线

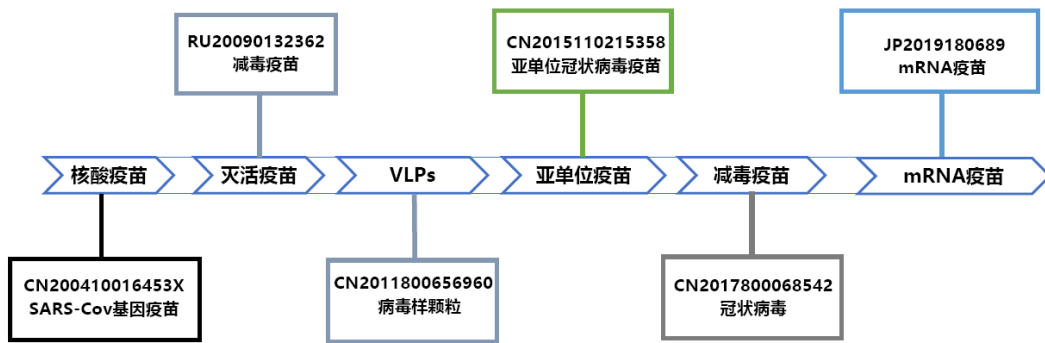


图 1-5 冠状病毒疫苗技术发展路线图

### (四) 诊断与检测专利申请分析

从图 1-6 可见，从 2003-2019 年冠状病毒检测和诊断相关专利的整体申请趋势是先下降后升高。出现 SARS 疫情和

中东呼吸综合征（MERS）时申请量明显增长，疫情结束后申请量出现明显下落。从具体分支的申请量来看，核酸检测的申请量比蛋白检测的申请量要高，主要是因为蛋白检测技术难度高，而且研发的速度也相对较慢。本次抗击“新冠肺炎”疫情的过程中，中国药监局审批通过的 7 个试剂盒均为核酸检测试剂盒也反映出了研发速度的差距。

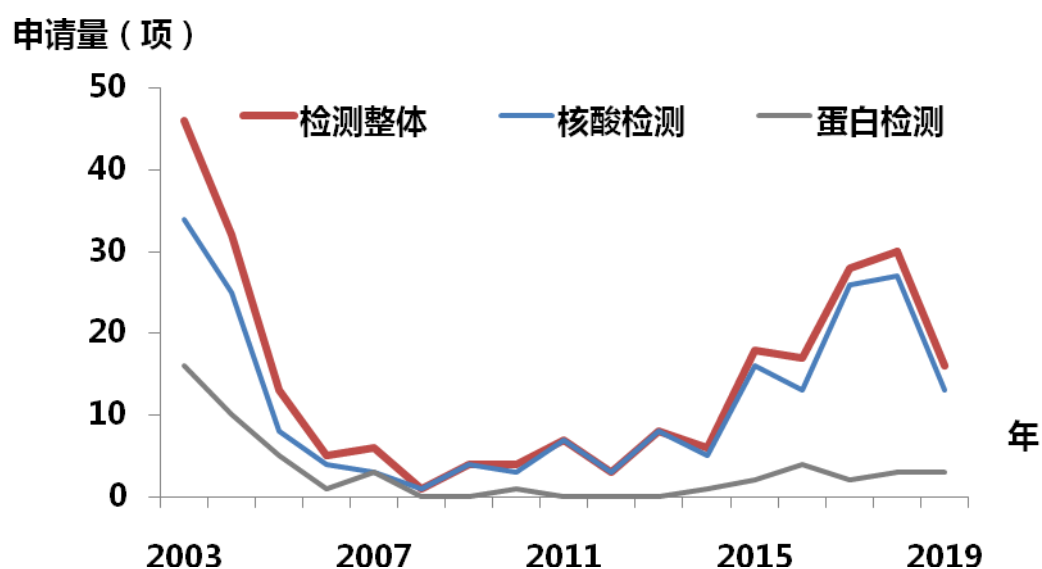


图 1-6 诊断与检测专利申请趋势

图 1-7 示出了核酸检测技术发展路线图，临床上针对冠状病毒引发疾病的诊断以核酸检测为主，核酸检测方法包括 PCR、荧光 PCR、RPA、LAMP、基因芯片以及新技术等，其中以 PCR 为主。

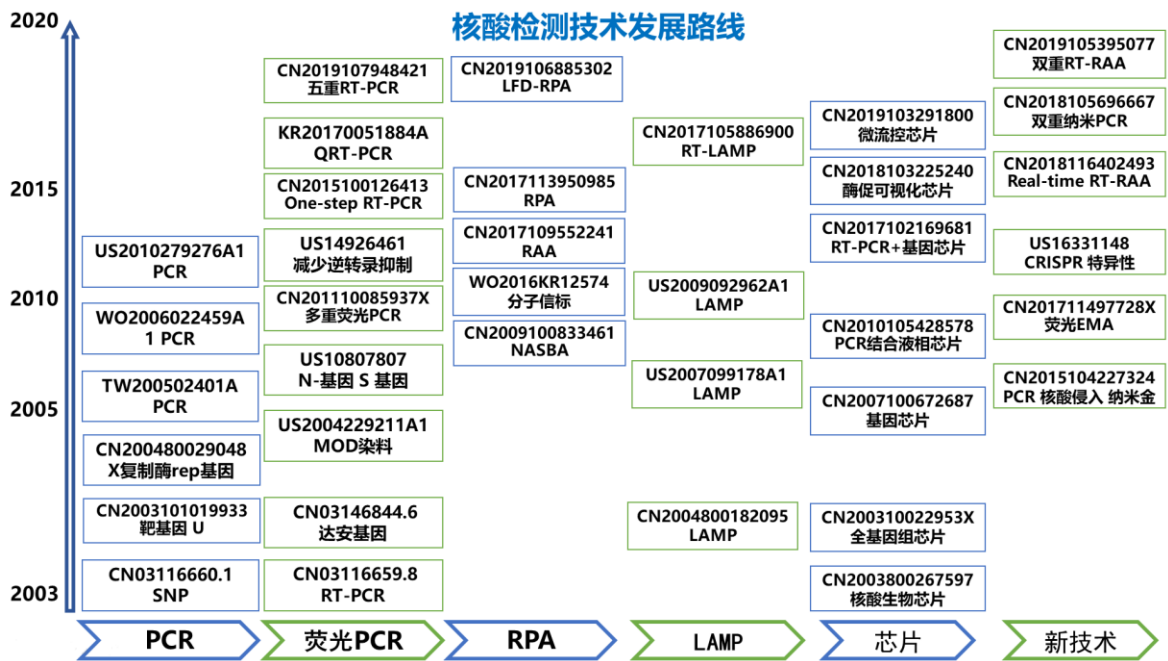


图 1-7 核酸检测技术发展路线图

### (五) 重点技术分析思路

当前，我国抗击新型冠状病毒肺炎临床战线、疾病防控部门、药物研究机构都已针对国内外已公开且已进入临床应用、临床试验或临床前研究阶段的各种药物开展了广泛的筛选试验工作。根据前期产业及技术调研，围绕抗击新型冠状病毒上游产业链的分类标准，**同时兼顾目前短期研发的热难点方向和关键技术**，形成本报告的技术分解表，具体参见表 1-1。由表 1-1 可见一级分支主要包括新冠肺炎治疗用药、预防用药以及新冠病毒的检测诊断，二级分支分为化学药、生物药、疫苗、检测方法和检测仪器。

本报告以国家卫生和健康委最新发布的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案（试行第五版）》为主线，对治疗用药、预防用药和病毒检测三个关键分支的专利信息进行全面梳理，重点对上市药新适应症、已进入临床试验的在研药以及

体外试验证明有效的在研药进行研判，同时对疫苗研发以及能快速灵敏检测病毒的试剂及仪器进行分析，从化学药、生物药、疫苗、检测方法和检测仪器五个方面展开论述并给出研究方向建议，力求为科研人员赋能，以期加速研发进程。

专利数据来自于德温特世界专利索引数据库 (DWPI)、中国专利文摘数据库 (CNABS)、中国药物专利数据库 (CNMED)、CAPlus 数据库和抗击新型冠状病毒肺炎专利信息共享平台，检索截止时间为 2020 年 2 月 9 日，通过人工阅读筛选出专利分析样本。

表 1-1 技术分解表

一级分支	二级分支	三级分支	备选药物
新冠肺炎 治疗用药	化学药	已上市药 新适应症	巴洛沙韦, 法匹拉韦, 硝唑尼特, 达芦那韦, 阿比朵尔, 氯喹, 洛 匹那韦/利托那韦
		临床试验 在研药	瑞德西韦, BCX4430, 匹莫地韦 (VX-787)
		体外试验 在研药	RNA 聚合酶抑制剂, 冠 状病毒主蛋白酶或 S 蛋白酶抑制剂, 冠状 病毒 3C 样蛋白酶抑制 剂
	生物药	细胞因子药	超级干扰素
		抗体	S 蛋白上的某些肽, 或 使用已康复新冠肺炎 病人的 PBMC 建立噬菌 体抗体库, 高通量筛 选性能较好的单抗

一级分支	二级分支	三级分支	备选药物
		RNA 干扰	
		炎症因子风暴治疗药	多西环素、酮替芬、 醋酸格拉替雷、PDE4 抑制剂罗氟司特、 vesatolimod、 IL-6/IL-6R 单抗
新冠肺炎 预防用药	疫苗	灭活疫苗	
		核酸疫苗	
		重组蛋白/亚单位疫苗	
		活病毒载体疫苗	
		减毒疫苗	
新冠病毒 检测诊断	检测方法	—	
	检测仪器	—	

## 二、新冠肺炎治疗用化学药重点专利信息

新型冠状病毒（2019-nCoV）属于囊膜结构 RNA 病毒，因此新型冠状病毒的化学药的筛选和研发目前主要从 RNA 阻断、囊膜阻断的机理两大方向开展，本节以作用机理为切入点开展分析，从三个方向开展分析，具体包括：一是 **RNA 聚合酶抑制剂类药物**。RNA 聚合酶抑制剂可能对所有 RNA 病毒具有广谱的抗病毒作用，也已有许多成功的 RNA 聚合物抑制剂药物（例如利巴韦林、法匹拉韦等）被广泛用于临床治疗，这些药物也正被投入到抗 2019-nCoV 病毒的临床试验中。二是 **冠状病毒的靶点囊膜阻断/抑制剂类药物**。以冠状病毒主蛋白酶或 3C 样蛋白酶（3C-like proteinase）、刺突蛋白酶（S 蛋白）、血管紧张素转化酶 2（ACE2）为靶点的冠状病毒抑制剂进行分析。三是 **近源性病毒囊膜阻断/抑制剂类药物**。针对与 2019-nCoV 病毒具有相同作用靶点 ACE2 受体的其它冠状病毒（SARS-CoV、HCoV-NL63），以及中东呼吸综合征病毒（MERS-CoV）、埃博拉病毒（Ebola virus）、艾滋病病毒（HIV）等近源性病毒通过囊膜阻断/抑制等药物作用方式进行分析。

同时为了达到更好的可读性和借鉴性，为科研人员提供好的研发思路，本节把化学药涉及的重点专利信息分为上市药、在研药展开论述。

### （一）已上市药新适应症

运用“老药新用”的研发手段可以实现在短期内发现可能的有效药物，是目前科研人员的重点研发方向。

国家卫生和健康委最新发布的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案（试行第五版）》中提到的临床用药基本上均属于此类，包括阿比朵尔、法匹拉韦、氯喹等“老药”也进入了对抗 2019-nCoV 病毒的后备军。

涉及与冠状病毒相关的上市药专利信息见表 2-1，进一步筛选相关值得关注的专利信息如下。

表 2-1 与冠状病毒相关的上市药专利信息

药物名称	靶点	适应症	专利数量(含同族)	重要专利	主要申请人
巴洛沙韦	RNA 聚合酶抑制剂	抗流感病毒	10 项	涉及药物组合物 (CN108697715A, CN110494141A, W02019098259 A1, W02019208540 A1), 涉及化合物通式 (CN107709321A), 涉及衍生物及晶体 (CN109311911A), 涉及制备方法 (CN108440564 A), 涉及氘代衍生物 (CN108440564 A)	盐野义制药株式会社
法匹拉韦	RNA 聚合酶抑制剂	抗甲型或乙型流感病毒等	13 项	涉及化合物 (CN1313768A), 涉及衍生物 (CN178191A, CN1551777A, JP2004043371A, CN101809003A, CN103209966A, W02013180149A), 涉及晶体 (CN107635976A), 涉及制剂 (CN102348458A, W02018003946A), 涉及组合物 (CN101610772A), 涉及制备方法 (CN103209967, CN103347884)	日本福山株式会社, 日本富士胶片公司

药物名称	靶点	适应症	专利数量(含同族)	重要专利	主要申请人
硝唑尼特	内切酶抑制剂	抗原虫(抗流感、抗丙肝目前正在研)	1项	涉及化合物和方式(WO2010151577A1)	罗马克实验室有限公司
达芦那韦	HIV-1蛋白酶抑制剂	抗HIV	4项	涉及化合物及方法(CN110381960A, CN107922343A, CN103237546A, CN103402516A)	生命科技公司, 麦克马斯特大学, 俄亥俄州国家创新基金会
阿比朵尔	广谱的抗病毒	治疗A、B型流感病毒等引起的上呼吸道感染	7项	涉及化合物及衍生物(CN1457777A, CN110381960A, CN102786461A, CN102786462A), 用途(CN1552321A, CN1660807A, CN106074506A)	中国医学科学院药物研究所, 麦克马斯特大学
氯喹	通过增加病毒/细胞融合所需的内体pH来阻断病毒感染	抗疟	1项	涉及用途(CN1612735A)	劳伦·夏鲁

## 1. 巴洛沙韦

(1) CN107709321A 公开了一类具有抗病毒作用的化合物, 实施例 1 化合物 III-2, 即为上市药物巴沙洛韦, 其前药 II-6 对于帽依赖性核酸内切酶(CEN)抑制活性以及细胞病变效应(CPE)抑制效果的测定中, 除 III-2 巴沙洛韦的效果较好外, 还有其他三个结构接近的化合物同样具有较好



的效果。静脉给药实验显示，化合物 III-2 系总体清除率较低，半衰期较长的化合物，并且在致突变实验中显示为阴性。虽然没有针对冠状病毒进行实验，但由于对帽依赖性核酸内切酶 (CEN) 具有较好的抑制作用，理论上，上述化合物对于病毒具有广谱的抑制作用。

(2) CN108440564A 公开了一类巴沙洛韦及其类似物的氘代衍生物。化合物 1A、2A、3A 显示较高的帽依赖性核酸内切酶抑制活性、和高的 CPE 抑制效果，尤其化合物 1A 和化合物 3A 的 CPE 抑制效果是巴沙洛韦的两倍。1A 和 3A 较化合物沙巴洛韦心脏毒性更低。在小鼠体内实验中，前药 1B 和 3B 半数有效剂量显著小于沙巴洛韦，表明其临床剂量小，毒副作用小。

## 2. 法匹拉韦

2016 年日本福山化学有限公司将法匹拉韦的相关在华专利许可给了浙江海正药业股份有限公司，浙江海正负责在中国研发、制造、销售含法匹拉韦的抗流感病毒药物。其中需要重点关注的是：

(1) CN99809897 公开了一类含氮杂环羧酰胺衍生物，对病毒，例如 A/B/C 型流感病毒、肝炎病毒、轮状病毒有抑制作用，对流感病毒具有尤其高的抑制活性。其中实施例 8 公开的化合物即为法匹拉韦（已上市的用于治疗流感的临床药物）其在 100ug/ml 的浓度时针对抗流感病毒 A/PR/8/34 抑制率为 23%。专利中没有提及冠状病毒，也没有针对冠状病毒进行试验。2020 年 2 月 4 日科技部孙燕荣在国家卫健委

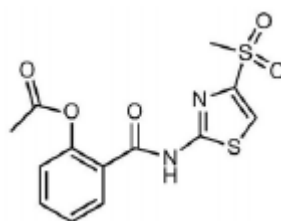
公布的公关试验证实了法匹拉韦对新型冠状病毒 2019-nCoV 表现出良好的体外抑制作用。该专利技术已于 2019 年 8 月 18 日到期，值得重点关注。

(2) CN0181067689 公开的式 I 和式 23 的化合物具有优异的抗病毒活性，其中针对抗流感病毒活性测试中实施例 I-2 化合物在 10ug/ML 浓度时抑制率 95%，通式 23 的所有化合物在 1ug/ML 浓度时抑制率 100%，证实其是优异的抗病毒剂。该专利中没有提及冠状病毒，也没有针对冠状病毒进行试验。

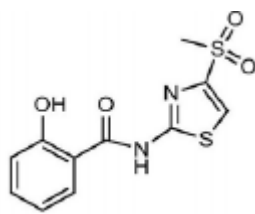
(3) CN2002817259 公开的式 I 的吡嗪核苷酸类似物具有显著的病毒生长抑制和/或杀病毒作用，其是 RNA 聚合酶抑制剂，病毒为流感病毒、RS 病毒、肝炎病毒、轮状病毒等。该专利证实了法拉皮韦在体内抑制病毒的作用机理。实施例 32 在 100 ug / mL 的浓度对流感病毒 A / P R / 8 / 3 4 的抑制率为 100%。该专利中没有提及冠状病毒，也没有针对冠状病毒进行试验。

### 3. 硝唑尼特

CN108042535A 记载了针对 A 型流感病毒细胞( PR8/MDCK )



分析实验结果，其中的化合物 27 的 EC<sub>50</sub> (μg/ml) 为 0.1, EC<sub>90</sub>(μg/ml) 为 0.8, 毒性 LD<sub>50</sub>(MTT) > 50,



LD50/ED50 >500, 化合物 28 EC50 (μg/ml)

为 0.1, EC90 (μg/ml) 为 0.7, 毒性 LD50 (MTT) >50, LD50/ED50 >500。该专利中记载了硝唑尼特类噻唑化合物对其他呼吸道病毒（包括冠状病毒）具有活性，体系数据如下表：

病毒	EC <sub>50</sub> (μg/mL)	CC <sub>50</sub> (μg/mL)
副流感病毒	0.5	>50
冠状病毒	1.0	>50
腺病毒	0.2	>50
呼吸道合胞病毒	0.5	>50
鼻病毒	>10	>50

#### 4. 达芦那韦

涉及达芦那韦的中国专利申请共有 4 项，虽然都公开了含有达芦那韦的化合物用于治疗与冠状病毒相关疾病的用途，但均是作为与其它药物组合的抗病毒成分加入的。这些专利申请中都没有具体给出达芦那韦治疗冠状病毒的任何试验，因此对于目前抗冠状病毒的研发参考价值不大。

#### 5. 阿比朵尔

(1) CN03131102.4 通过试验证实了单结晶水盐酸阿比朵尔在 1 微克/毫升、10 微克/毫升的药物浓度下，对 Vero E6 细胞没有毒性，完全不影响 Vero E6 细胞增殖和传代，能够对抗 SARS 病毒感染；

(2) CN03137142.6 证实阿比朵尔药物浓度为 10 μg/ml

时对 SARS 病毒有完全的抑制作用，并且在该浓度下细胞形态与正常对照相同，没有细胞毒性；

(3) CN201610421259.2 通过 MDCK 细胞病变抑制法及 MTT 法对盐酸阿比朵尔进行药效评价，说明盐酸阿比朵尔阻断中东呼吸系统综合征冠状病毒感染活性。

将阿比朵尔用于抗冠状病毒的中国专利申请很少，其中也只是涉及 SARS 冠状病毒和 MERS 冠状病毒，虽然提供了细胞学试验，但是没有专利对于其治疗冠状病毒的机理进行进一步的研究和分析说明。

## 6. 氯喹

CN1612735A 公开了氯喹可用于预防或治疗哺乳动物病毒感染，所述病毒为腺病毒、鼻病毒、人冠状病毒或流感病毒感染。该申请的说明书中仅以图表给出了在接触 HRV-16 的原代人上皮细胞中 HCQ (pg/ml) 对受感染上皮细胞释放促炎 CXC 趋化因子 IP-10/RANTES 产生的影响。申请中没有关于冠状病毒的细胞学试验和动物试验。目前没有关于氯喹或其盐治疗或预防冠状病毒的中国专利申请。

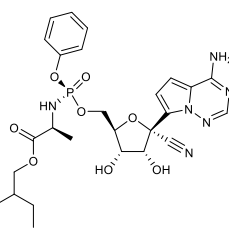
## 7. 洛匹那韦/利托那韦

日本阿利健制药有限公司早在 2004 年即提交了发明名称为“抗冠状病毒剂”的申请 (CN200480020154.1)，其中公开了另一种 HIV 蛋白酶抑制剂，奈非那韦作为有效成分的抗冠状病毒剂，可以用于治疗 SARS。这项专利申请可以说将 HIV 蛋白酶抑制剂与抗冠状病毒之间建立了关联。目前尚未发现洛匹那韦/利托那韦的复方在冠状病毒防治方面的专利。

## (二) 临床试验阶段在研化学药

抗病毒临床试验阶段的药物主要包括，瑞德西韦、BCX4430 和匹莫地韦 (VX-787)。除了瑞德西韦目前在武汉进行针对新冠病毒的临床 III 期实验之外，其他药物分子的临床实验均是针对其他病毒。

### 1. 瑞德西韦



瑞德西韦 (Remdesivir) 是吉利德公司在研的一种核苷类似药物，能够抑制冠状病毒复制，原先是作为抗埃博拉病毒药物，已经完成 II 期临床。在吉利德公司之前的研究中，瑞德西韦被证实在体外和动物模型中，对 SARS 病毒和 MERS 病毒均有活性。2020 年 2 月 6 日，经国家药监局、国家卫健委、科技部等多部门的批准，瑞德西韦 2019-nCoV 的相关临床试验启动。

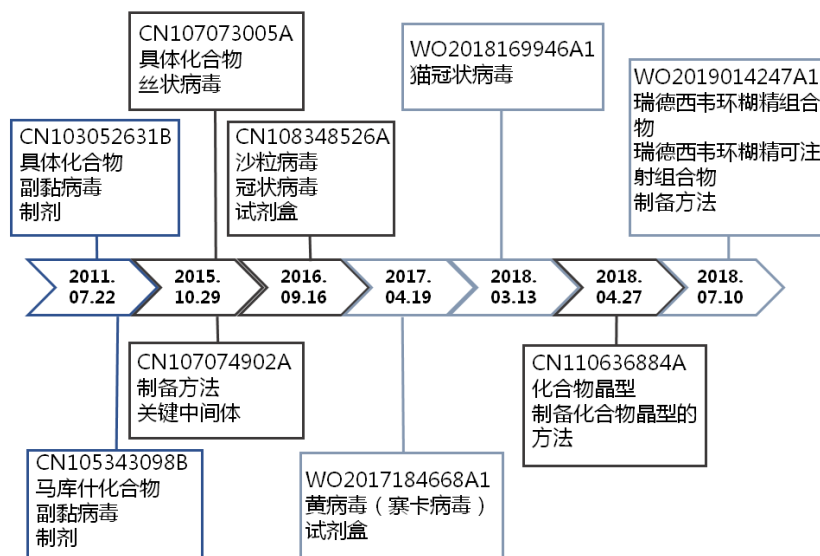
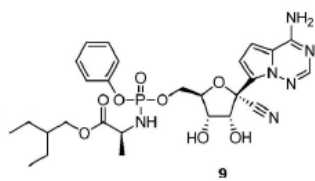


图 2-1 瑞德西韦的专利申请情况

如图 2-1，瑞德西韦于 2011 年首次申请专利 (W02012/012776A1)，用于治疗人副流感病毒和人呼吸道合胞病毒感染。后续吉利德科学公司又进一步开发了瑞德西韦的第二制药用途。

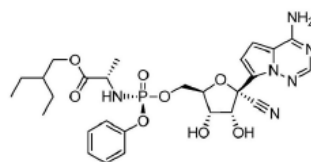
涉及针对治疗冠状病毒感染的制药用途专利申请关注以下三项：

(1) CN108348526A：实施例 42 测定了化合物 9



对冠状病毒的体外活性  $EC_{50}$  为  $0.46 \mu M$ ,

化合物 32 (即 Remdesivir)

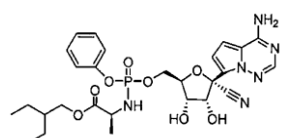


对冠状病毒

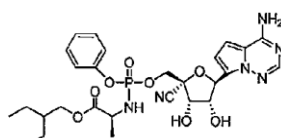
的体外活性  $EC_{50}$  为  $0.58 \mu M$ 。实施例 44 测定了化合物 32(即 Remdesivir)在 HAE 细胞中,对 SARS-CoV 和 MERS-CoV 的

EC50 值为 69nM 和 74 nM。在体外和动物模型中，瑞德西韦证实了对非典型性肺炎（SARS）和中东呼吸综合征（MERS）的病毒病原体均有活性。

（2）WO 2018169946A1：该申请请求保护了 Remdesivir 及其类似物用于治疗猫冠状病毒感染的方法，例如化合物 3



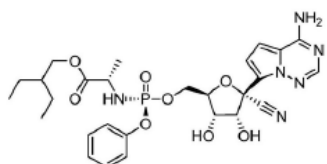
（ Remdesivir 类似物 ）、 化 合 物 7



（ Remdesivir 立体异构体 ） 等， 但说明书中

未记载相关化合物对于治疗猫冠状病毒的活性数据。目前还未有中国同族专利。

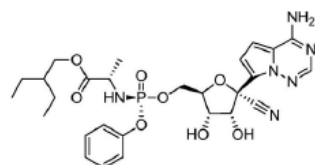
（3）CN107073005A：化合物 32（即 Remdesivir）



分别在 HMVEC-TERT、Huh-7 细胞系中，

对 EBOV-GFP 的 EC50 值为 40nM 和 81 nM。化合物 9 的 R-

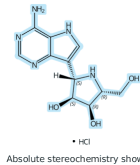
型非对映异构体



对 EBOV-GFP 的 EC50

值为 62nM 和 70nM。实验数据显示 Remdesivir 及其非对映异构体对埃博拉病毒具有较好活性，埃博拉病毒属于纤丝病毒科，而 2019-nCoV 属于冠状病毒科。

## 2. BCX4430



BioCryst 医药公司开发的 BCX4430 Absolute stereochemistry shown，是一种广谱抗病毒药物，用于治疗出血热。属于 RNA 聚合酶抑制剂，治疗丝状病毒，包括埃博拉（Ebola）和马尔堡病毒（Marburg）病毒，目前处于 I 期临床阶段。涉及 BCX4430 的专利申请数量共有 13 项，且大多为近年新申请，具体见表 2-2。

表 2-2 BCX4430 相关专利申请

主要类别	公开号	申请人	保护范围
通式化合物	WO 9919338A 1	US, 犹太大学 阿尔伯特爱因 斯坦学院	通式化合物制药用途, 制 T-细胞功能, 预防原生物感染, 抑制嘌呤细胞核苷 磷酸化酶
用途/适应症	WO20120 51570A1	BioCryst	BCX4430 的游离碱的抑制 RNA 病毒 聚合酶的制药用途, 包括 SARS
衍生物	WO20191 40365	Board of Regents of the University of Nebraska	前药和药物组合物
通式化合物	WO 20131587 46A1	BioCryst	通式化合物, 制药用途, 冠状病毒等
通式化合物	WO20140 78778A1	BioCryst	通式化合物, 制药用途, 冠状病毒等
通式化合物	WO	BioCryst	通式化合物, 制药用途, 冠状病毒等



主要类别	公开号	申请人	保护范围
	20140787 78A1		
通式化合物	WO20141 86465	BioCryst	通式化合物，制药用途，冠状病毒等
制备方法	CN104513 249B	苏州明锐医院	BCX4430 的制备方法
联合给药	WO20160 69827A1	吉利德	瑞德西韦与 BCX4430 联合使用治疗 冠状病毒
联合给药	WO20161 23019A1	瑞泽恩制药公 司	与埃博拉病毒糖蛋白的人抗体与 BCX4430 联合使用治疗冠状病毒
联合给药	WO 20161611 76	The California Institute for Biomedical Research	与 BCX4430 联合使用治疗病毒
联合给药	CN 10603173 1A	中国医学科学 院基础医学研 究所	牛磺熊去氧胆酸与 BCX4430 联用治 疗病毒感染
用途	WO 20170768 80A1	Johann Wolfgang Goethe-Univer sitaet Frankfurt am Main	选择治疗癌症抗性的方法 SAMHD1

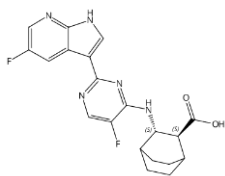
BCX4430 针对冠状病毒的制药用途的重要专利包括以下  
两项：

(1) CN103429245B (W02012051570A1): BCX4430 是一  
种 RNA 病毒聚合酶抑制剂，说明书中测量了 BCX4430 在多种

病毒如麻疹病毒、腺病毒、登革热病毒、SARS-CoV 中的治疗活性，预防和治疗小鼠模型中对流感病毒、马尔堡病毒、埃博拉病毒感染的存活率百分比。对 SARS-CoV 的活性为视觉 CPE 测定  $EC_{50}$  为  $14 \mu\text{M}/\text{ml}$ ， $IC_{50}>100$ ， $SI>7.1$ ，中性红吸收  $EC_{50}$  为  $16 \mu\text{M}/\text{ml}$ ， $IC_{50}>100$ ， $SI>6.3$ 。

(2) CN104379146B (W02013158746A1): RNA 病毒聚合酶抑制剂，广谱抗病毒活性，其中在 SARS-CoV 的活性为视觉 CPE 测定  $EC_{50}$  为  $14 \mu\text{M}/\text{ml}$ ， $IC_{50}>100$ ， $SI>7.1$ ，中性红吸收  $EC_{50}$  为  $16 \mu\text{M}/\text{ml}$ ， $IC_{50}>100$ ， $SI>6.3$ 。

### 3. 匹莫地韦 (VX-787)



VX-787

商品名为匹莫地韦是一种甲型流感病毒 RNA 聚合酶 PB2 亚基抑制剂，I 期研究证明 VX-787 具有良好的耐受性，对 Vertex 所选择的所有 A 型流感病毒株具有强劲、快速的体外抗病毒作用，包括对奥司他韦产生耐药性的 A 型流感毒株。涉及 VX-787 的专利申请数量共有 17 项，具体见表 2-3。

表 2-3 VX-787 相关专利申请

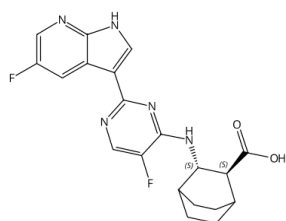
主要类型	公开号	申请人	保护范围
通式化合物	W02010148197 A1	Vertex Pharmaceuticals Incorporated	包含 VX-787 的通式化合物

主要类型	公开号	申请人	保护范围
晶型	W0 2015073476 A1	Vertex Pharmaceutical s Incorporated	流感病毒复制抑制剂。VX-787 的 HCl 盐. 1/2H <sub>2</sub> O、HCl 盐. 3H <sub>2</sub> O、HCl 盐、甲苯磺酸 盐
药物组合物	W02015073491 A1	Vertex Pharmaceutical s Incorporated	氮杂吡啶化合物的制剂。 VX-787 的 HCl 盐 · xH <sub>2</sub> O 的 药 物组合物
制备方法	W0 2015073481A1	Vertex Pharmaceutical s Incorporated	制备 流感病毒复制抑制剂 的方法。盐的制备方法。
抗体	W02015120097 A2	抗非特公司、特 瑞利斯生物科学 有限责任公司	可用于被动流感免疫的抗体 及其组合物、组合和使用方 法。
流感 A 病毒	W02016054309 A1	Vertex Pharmaceutical s Incorporated	流感 A 病毒变体。分离的流感 A 病毒多核苷酸、其生物活性 类似物或其生物活性片段。
制备方法	W02016191079 A1	BOROPHARM INC	制备方法
化合物	W02017097234 A1	广东东阳光药业 有限公司	流感病毒复制抑制剂及其使 用方法和用途。
化合物	W02017104691 A1	盐野义制药株式 会社	包含帽依赖性核酸内切酶抑 制剂及抗流感药的组合的流 感治疗用药物。
化合物	W02018033082 A1	广东东阳光药业 有限公司	流感病毒复制抑制剂及其使 用方法和用途
化合物	W02018041091 A1	广东东阳光药业 有限公司	流感病毒复制抑制剂及其使 用方法和用途
化合物	W02018108125 A1	广东东阳光药业 有限公司	流感病毒复制抑制剂及其用 途
晶型	W02018137670 A1	苏州科睿思制药 有限公司	一种病毒蛋白抑制剂药物 VX-787 的晶型及其制备方 法和用途
化合物	W02018157830 A1	广东东阳光药业 有限公司	流感病毒复制抑制剂及其用 途
联合用药	W02018191475 A1	Vertex Pharmaceutical s Incorporated,	用于治疗流感病毒感染的组 合治疗。涉及 VX-787 联合用 药

主要类型	公开号	申请人	保护范围
		USA	
化合物	W02019052565 A1	广东东阳光药业 有限公司	流感病毒复制抑制剂及其用途
晶型	W02019193428 A1	Janssen Pharmaceutical s, Inc.	VX-787 晶型制备方法

涉及针对治疗病毒感染专利申请关注以下两项：

(1) W02010148197A1 公开了涉及抗 A 型流感病毒



，基于细胞的抗病毒检测，检测了化合物对细胞的存活的积极效应和病毒复制的抑制效应，但并未公开治疗冠状病毒的内容。

(2) W02015073491A1 涉及 VX-787 的 HCl 盐 · xH<sub>2</sub>O，在细胞实验、小鼠体内实验和临床实验结果显示，病毒量减少和流感样症状减少。该专利涉及抗 A 型流感病毒，未公开治疗冠状病毒的内容。

### (三) 已体外试验尚未临床试验的化学药

从 RNA 聚合酶抑制剂类药物筛选出 50 项重点专利/申请均为国外申请人的申请，涉及吉利德公司、Biocryst 公司、盐野义制药、富山化学工业、罗氏、沃泰克斯，埃默里大学，加利福尼亚大学等，其中专利项数最多的是罗氏、萨维拉制药和 EMBL 联合研发的抗流感化合物。50 项专利文献中均记载了体外试验，其中 5 项在试验部分记载了有关 CoV 活性实

验数据, 5 项虽然记载了试验项目但并未公开试验结果数据, 6 项记载了体内活性。

对于冠状病毒主蛋白酶或 3C 样蛋白酶抑制剂、刺突蛋白酶抑制剂、血管紧张素转化酶 2 阻断抑制剂和囊膜阻断剂等其他几类药物, 所检索得到的专利文献以国内专利申请居多。在上述检索得到的 55 项专利文献中绝大多数专利文献都仅公开了体外细胞试验的结果, 尚没有发现后续临床研究的信息。

重点可以关注以下专利:

### 1. RNA 聚合酶抑制剂药物

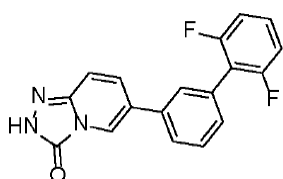
(1) W02016123318A 公开的核苷酸类似物具有抗冠状病毒活性, 冠状病毒包括 SARS、MERS、HCoV-NL 63。针对 HCoV-NL 63、SARS 和 MERS 病毒进行了测试, 化合物 2 对 HCoV-NL63 的  $EC_{50}$  为 8.8 $\mu$ M, 对 MERS in Huh7 的  $EC_{50}$  为 13.5 $\mu$ M, 对 MERS in Vero 的  $EC_{50}$  为 10.1 $\mu$ M, 对 SARS 的  $EC_{50}$  为 28.1 $\mu$ M。化合物 19 对 MERS in Huh7 的  $EC_{50}$  为 5.3 $\mu$ M, 对 MERS in Vero 的  $EC_{50}$  为 3.4 $\mu$ M, 对 SARS 的  $EC_{50}$  为 11.9 $\mu$ M。

(2) W02019175436A 公开作为广谱抗病毒剂的用途, 其进一步可用于治疗由包膜病毒引起的疾病。说明书的表 1 提供了部分具体化合物对 HIV-1 感染细胞的抗病毒活性。其中活性较好的化合物有 15b、17b, 15b 对 HIV 毒株 AD8 和 HIV 毒株 NL4-3 的  $EC_{50}$  分别为 251 nM 和 64nM, 17b 对 HIV 毒株 AD8 和 HIV 毒株 NL4-3 的  $EC_{50}$  分别为 251 nM 和 64nM。

(3) CN104903294A 公开的吡啶酮衍生物可以用于治疗

病毒，说明书中指出冠状病毒科优选人冠状病毒。针对 FRET 内切核酸酶活性测定中，化合物 14-03 的活性最佳， $IC_{50}$  为  $0.11 \mu M$ 。

(4) W02017/046318A1 公开的三唑衍生物具有抗病毒作用，说明书中指出冠状病毒科优选人冠状病毒，对 Fp 和 CPE 测试了活性，如下化合物的活性最优，对 Fp 的  $K_i$  为  $13.7 \mu M$ ，对 CPE 的  $IC_{50}$  为  $34.9 \mu M$ 。



(5) W02017/153950A1 公开了 4-羟基苯基-2-氧乙基羧酸衍生物，其作为具有反链 RNA 基因组片段的病毒中的内切核酸活性抑制剂，用作抗病毒药。新型病毒核酸酶抑制剂对人 HEK293 和人成纤维细胞系的细胞毒性/抑制细胞活性，化合物 FI5、FI25 的  $CC_{50}$  均大于  $100 Mm$ 。

(6) CN104619699 A 公开了可用于治疗、改善或预防病毒疾病的化合物，说明书指出冠状病毒科优选人冠状病毒，实施例中具体检测了对甲型流感病毒 (IAV) 的抑制作用。分别采用 FRET 内切核酸酶活性测定法和细胞致病作用 (CPE) 测定法进行检测。

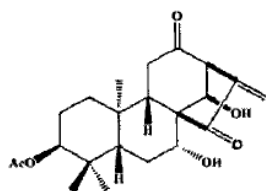
(7) W02017158147A1 公开了一类具有广谱抗病毒活性的化合物，说明书中记载该化合物可用于治疗、改善或预防对多种病毒引起的疾病，其中包括冠状病毒。该化合物为核酸内切酶抑制剂，体外测试采用 LRA 方法，其中多个化合物

活性较好。

(8) W02013057253A1 (CN103958521A) 公开了一类广谱抗病毒活性化合物, 说明书中记载该化合物可用于治疗、改善或预防对多种病毒引起的疾病, 其中包括冠状病毒。该化合物为核酸内切酶抑制剂, 采用 FRET 法测定内切酶活性, 其中多个化合物活性较好。

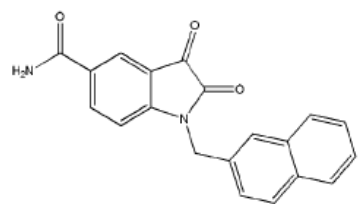
## 2. 冠状病毒主蛋白酶或 S 蛋白酶抑制剂

(1) CN200710065119.7 公开的川藏香茶菜丙素, 该化合物在浓度低至  $20\ \mu\text{M}$  时对 SARS 冠状病毒主蛋白酶具有较强的抑制活性, 在浓度低至  $2\ \mu\text{M}$  时对 SARS 冠状病毒主蛋白酶仍然具有较高抑制活性。

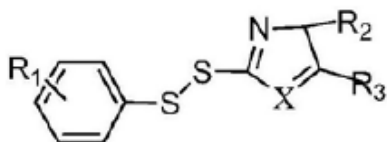


Pseurata C  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_6$   
MW390

(2) CN201110409179.2 公开的靛红衍生物, 该化合物对 SARS 冠状病毒主蛋白酶的抑制活性  $\text{IC}_{50}$  达到  $0.4\ \mu\text{M}$ 。

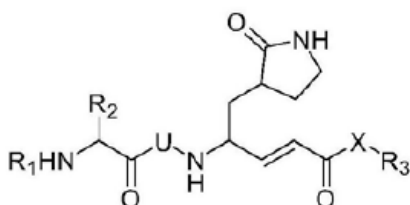


(3) CN201610479008.x 和 CN201610533737.9 公开的不对称芳香二硫醚类抑制剂化合物，其对 SARS 冠状病毒主



蛋白酶抑制的 IC50 值为 0.515 ~ 1.991  $\mu$ M。

(4) CN201510079787.X 和 CN201610153875.4 公开的抑制剂化合物，其中优选的具体化合物 M14, M18, M20 对 MERS-CoV Mpro 都有显著的抑制活性，结合 K3/Ki 的值进行比较，其抑制活性均高于 N3 化合物。同时，对 SARS、MHV 等冠状病毒主蛋白酶也有较好抑制活性。优选的化合物 M1 在 1  $\mu$ M 浓度下仍然能够显著抑制 SARS-CoV、MERS、MHV 等



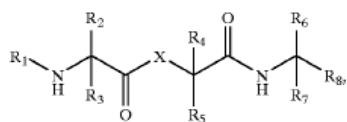
冠状病毒主蛋白酶。

### 3. 冠状病毒 3C 样蛋白酶抑制剂

(1) CN200510086932 公开的盐酸去氯羟嗪（已上市的用于治疗支气管炎的临床药物）对 SARS 冠状病毒 3C 样蛋白酶具有明显的抑制活性。其最大安全无毒抑制浓度为 25  $\mu$ M，低至 1.5  $\mu$ M 时仍然具有良好抑制活性。该专利技术属于“老药新用”类的发明，值得重点关注。



(2) US20050067264A 公开的对 MERS 3C 样蛋白酶具有明显抑制作用的化合物分子，其中 77 个化合物对 MERS 3C 样蛋白酶的 IC50 值低于 1  $\mu$ M，特别优选的化合物为该发明



记载的第 106, 107, 109, 110, 112, 115, 116, 120, 129-131, 133 和 134 号化合物。

### 三、新冠肺炎治疗用生物药重点专利信息

对于冠状病毒治疗，生物防治药物例如细胞因子类药物同样发挥着重要作用，抗体药物与化学药物相比在抗病毒上表现出更优异的疗效，小干扰 RNA 能特异性靶向病毒基因组以对抗病毒。本节从老药筛选和新药开发两个角度为切入点，以细胞因子类药物、抗体、RNA 干扰和炎症因子风暴四个研究方向展开论述。

#### (一) 细胞因子药物

应用部分细胞因子的抗病毒活性刺激机体免疫细胞和细胞因子网络从而治疗病毒性疾病，是临床研究的重点。

涉及治疗冠状病毒相关疾病的细胞因子药物的中国专利申请共计 93 项，用于冠状病毒相关疾病治疗的干扰素相关药物专利申请共计 89 项，其他细胞因子，包括白介素、集落刺激因子、肿瘤坏死因子和生长因子，用于治疗冠状病毒的专利申请仅为 4 项，主要类型见表 3-1。

表 3-1 细胞因子药物主要类型

序号	主要申请人	主要类型	申请量
1	北京三元基因药业股份有限公司	天然/重组干扰素	73
2	四川辉阳生命工程股份有限公司	空间构象改变的干扰素	6
3	北京凯因科技股份有限公司	干扰素偶联物	6
4	北京大学	干扰素融合蛋白	4
5	无	其他	4

就干扰素而言，统计表明：

1. 与冠状病毒相关的天然/重组干扰素的中国专利申

请共 73 项，尤以重组 I 型干扰素相关制剂最多，除单独使用外，还可以与胸腺肽、凝集素或其他细胞因子联合使用。

2. 通过改变 IFN 空间构象增强其抗病毒活性的干扰素 6 项，其中 CN200910259339.2 公开的超级干扰素(sIFN $\alpha$ )在体外试验中抗 SARS 的能力比普通干扰素高约 40 倍。

3. 干扰素偶联物 6 项，对干扰素进行聚乙二醇化修饰是较为常见的提高稳定性和延长半衰期的方法，对于干扰素控释系统研究较少。

4. 干扰素融合蛋白 4 项，以与白蛋白相融合为主，其中 CN201310141203.8 通过白蛋白和干扰素分子的作用区域，使得利用白蛋白纳米粒负载干扰素成为可能，其肺部给药的施用途径提高了药物的肺部沉积率和滞留浓度，在保持药物活性、减少副作用方面优势显著。

在针对冠状病毒的抗病毒治疗中，虽然细胞因子类药物相关的专利申请数量和临床应用不及化合物类药物，但是由于其具备强大的免疫调节作用，对其进行的基础科学研究和药物研发仍然十分活跃。细胞因子类药物的广谱抗病毒性质也使其常常在临床上用于联合治疗。例如：国家卫计委发布的最新版的治疗方案中将  $\alpha$ -干扰素雾化吸入作为推荐的抗病毒治疗手段，目前已有 4 项使用细胞因子药物的临床试验进行了注册，其使用的细胞因子药物包括重组细胞因子基因衍生蛋白、干扰素  $\alpha$  1b 和干扰素  $\alpha$  2b。

## **(二) 抗体**

涉及治疗冠状病毒相关疾病的抗体的中国专利申请共

计 33 项，针对 SARS-CoV23 项，针对 MERS-CoV10 项，由于治疗性单抗的广谱性低，上述专利申请中没有针对冠状病毒的广谱性治疗抗体。鉴于 2019-nCoV 与 SARS-CoV 的 S 蛋白受体结合结构域具有一定程度的序列相似性，因而现有的抗 SARS-CoV 抗体可能与 2019-nCoV 存在交叉反应性。

经分析发现：对于 SARS-CoV，存在**康复期血浆、动物血浆、卵黄抗体和单克隆抗体**共四类方案，对于 MERS-CoV 仅有**单克隆抗体**一类方案，其中康复期血浆方案存在着血浆来源有限而无法大规模应用问题，动物血浆方案由于动物抗体在人体中的免疫原性以及成分复杂性而有潜在的安全性问题，卵黄抗体方案的技术门槛较低，但针对冠状病毒感染的治疗活性仍待确认。**单克隆抗体方案是当前治疗性抗体开发的主流方案，具有作用机理明确、技术成熟和可以规模化生产的优点。**在单克隆抗体方案的国内专利申请人中，尚没有国内商业性抗体公司。

国外来华申请共 6 项，具体信息见表 3-2。其中**克鲁塞尔公司** 2 项申请（CN1826356A，CN101102794A）显示已报道的 2019-nCoV 结合活性的单克隆抗体 CR3022 即由该公司开发，这两项申请还公开了多种 SARS-CoV 抗体。**再生元制药公司**申请 1 项（CN106414496A）涉及 MERS-CoV 单抗，美国卫生与公共服务部宣布与其合作研发针对新型冠状病毒 2019-nCoV 治疗性单克隆抗体。**美国纽约血库公司**申请 1 项涉及 SARS-CoV 单抗体，目前正与复旦大学合作开发针对 2019-nCoV 冠状病毒的疫苗。上述 3 家国外公司具有较强的

抗体开发实力。

表 3-2 抗体国外来华申请

序号	申请人	申请年份	公开号	法律状态	主要方向
1	克鲁塞尔荷兰公司	2003	CN1826356A	专利权终止	SARS-CoV 单抗
2	达纳-法伯癌症研究院有限公司	2003	CN1914226A	专利权终止	SARS-CoV 单抗
3	克鲁塞尔荷兰公司	2004	CN101102794A	专利权终止	SARS-CoV 单抗
4	纽约血库公司	2005	CN101522208A	公布后视撤	SARS-CoV 单抗
5	胡马斯有限公司	2008	CN102015767A	公布后视撤	SARS-CoV 单抗 交叉中和
6	再生元制药公司	2014	CN106414496A	待审查	MERS-CoV 单抗

### (三) 炎症因子风暴治疗药物

新型冠状病毒等感染后的重症肺炎，容易触发炎症因子风暴，对此类重症肺炎，临床缺乏特效的干预方法。涉及治疗细胞因子风暴、炎症因子风暴或高细胞因子血症的中国专利申请共计 47 项，密切相关的重要专利申请 18 项，涉及化学类药物 9 项，涉及生物药的有 8 项，涉及中药 1 项，根据实施例记载内容，筛选出了具有预防或治疗新型冠状病毒肺炎重症细胞因子风暴的可能性药物。

#### 1. 化学类药物

吉利德研发的 TLR7 激动剂抗病毒药 vesatolimod 对应

的专利 (CN201611005893.4) 公开能有效的抑制 EV71 病毒的复制, 抑制自然杀伤细胞和巨噬细胞扩增, **减少细胞因子的分泌**, 减轻由于细胞因子风暴所导致的肌体损伤, 全球范围内有 7 项临床试验分别用于治疗艾滋病、乙肝和丙肝等病毒感染。

CN201780068796.6 公开使用**酮替芬**治疗高细胞因子血症, 稳定肥大细胞膜, 降低炎性递质和细胞因子释放, 临床上也用于抑制胰腺炎加重, **可以尝试用于抑制新冠肺炎的加重**。

CN201711116524.7 公开使用**醋酸格拉替雷**治疗发生细胞因子风暴, 且免疫抑制剂治疗无效的小鼠自身免疫性肝炎, 该药目前临床上用于治疗多发性硬化症, **促进抗炎性细胞因子的产生**。

CN201910092911.4 公开使用的**多环西素**则是一种半合成的四环素类抗生素, 其能下调 IL-6 和 TNF- $\alpha$  的含量。

CN201480072359.8 公开使用**PDE4 抑制剂罗氟司特**治疗病毒感染引起的细胞因子风暴, 该药在临床上用于慢阻肺的抗炎应用, 包括抑制炎症介质释放和抑制免疫细胞激活在内的广泛抗炎活性。

综上, 可尝试的候选化学药有 vesatolimod、多西环素、酮替芬、醋酸格拉替雷、PDE4 抑制剂罗氟司特等。

## 2. 生物类药物

CN201811453328.3 和 CN201080061920.4 分别公开使用了 IL-6 受体的抗体和 IL-6 抗体治疗细胞因子风暴。IL-6 是

炎性因子的标志，目前国内上市的有罗氏开发的治疗类风湿性关节炎的托珠单抗（IL-6R 单抗），该药在美国获批治疗细胞因子释放综合症。嘉和生物和药明利康的 IL-6 单抗，海正药业和百奥泰生物的 IL-6R 单抗等也在开展临床试验。

CN201080030275.X 和 CN200980153815.0 公开使用 TLR3 单抗治疗细胞因子风暴。口服 TLR3 单抗（TA01）用于治疗上呼吸道 RNA 病毒感染在比利时进行了 II 期临床试验，但目前国内无可用上市药物。

CN201780086292.7 公开使用哺乳动物防御素（阳离子多肽），CN201680063220.6 公开使用一些小分子肽的组合物，CN201680063220.6 使用镍纹蛋白样蛋白/IL-41 片段治疗细胞因子风暴，可在药物研发时参考。

综上，候选的生物药有 IL-6/IL-6R 单抗，例如罗氏的托珠单抗、哺乳动物防御素和一些小分子肽组合物。另外，TLR3 单抗和镍纹蛋白样蛋白/IL-41 片段及其单抗等可考虑作为药物研发方向。

#### **（四）RNA 干扰素**

涉及冠状病毒感染治疗领域 RNA 干扰技术的中国专利申请共 51 项，代表性专利见表 3-3。分析表明：国外申请人的重点关注与 RNA 靶基因开发及 RNA 递送系统相关，而我国更专注针对 SARS 病毒的不同靶标的 siRNA 的开发。

该项技术虽然展现治疗潜力，但既往临床试验开展较少，未发现有冠状病毒相关的 siRNA 药物进入或通过临床试验的相关记录，有效性和安全性尚待验证，不建议作为应急科研

攻关项目。但考虑干扰 RNA 治疗病毒感染的可行性，可以此为契机，展开基础研究和平台建设。

表 3-3 RNA 干扰技术重点专利技术

序号	申请人	申请年份	申请号	主要方向
1	萩原正敏	2004	CN201010119489.6	靶标; 组合物
2	萩原正敏	2004	CN200480042165.X	靶标; 组合物
3	中国科学院微生物研究所	2006	CN200610165104.3	组合物
4	加州理工学院	2007	CN200780034243.5	递送系统; 组合物
5	聚加转染公司	2008	CN200880125788.1	递送系统; 组合物
6	库瑞瓦格有限责任公司	2009	CN200980131936.5	递送系统; 组合物
7	中国医学科学院基础医学研究所	2010	CN201010511650.4	病毒基因靶标
8	江苏命码生物科技有限公司	2010	CN201080066281.0	递送系统; 组合物
9	中国医学科学院基础医学研究所	2012	CN201210150909.6	病毒基因靶标
10	费城儿童医院	2013	CN201380009944.9	载体; 组合物
11	费城儿童医院	2014	CN201480048028.0	载体; 组合物



## 四、新冠肺炎预防疫苗重点专利信息

对抗新型冠状病毒疫情不仅需要研发相关的治疗药物，研发有效的疫苗以抑制其传播也是控制该疾病乃至消灭该疾病的必要手段。新型冠状病毒与曾出现过大规模疫情的 SARS 以及 MERS 等冠状病毒基因组同源性较高、症状也多有类似之处。本节试图提供可能的疫苗研发方向，为疫苗研制的联合攻关提供参考。经统计，涉及冠状病毒疫苗的中国专利申请共 103 项。

### **(一) 涉及的冠状病毒种类、疫苗技术分类及免疫表位**

#### 1. 涉及的冠状病毒种类

SARS 疫苗 87 项，MERS 疫苗 10 项、HCoV - HKU1/NL63/蝙蝠冠状病毒疫苗 5 项，冠状病毒减毒疫苗设计 1 项。结果显示：有多项专利公开了源自人群和野生动物的新型冠状病毒或新型毒株，CN102690336 中提及的蝙蝠冠状病毒与此次新型冠状病毒同源性最高，研究了其可以作为抗原的 S 蛋白/基因片段。如果能对发现的新种类冠状病毒及时分析和研究，对于疫情出现后的疫苗研发应有相当的帮助。

#### 2. 疫苗技术分类

重组蛋白/亚单位疫苗 41 项，活病毒载体疫苗 13 项、核酸疫苗 13 项、灭活病毒疫苗 9 项、减毒疫苗 1 项。其余为非疫苗产品类，主要涉及毒株信息、抗原决定簇、用于评价疫苗的假病毒和动物模型、疫苗设计和生产方法等。

结果显示：重组蛋白/亚单位疫苗为冠状病毒疫苗的首选类型，其次为活病毒载体疫苗和核酸疫苗。中长期，开发

重组蛋白/亚单位疫苗、活病毒载体疫苗和核酸疫苗应是新型冠状病毒疫苗研制中的主要关注点。

灭活疫苗研发过程简单，如果在较短时间内提供可用新型冠状病毒疫苗，灭活疫苗的研究不能忽视。

此外，美国 Moderna 公司的 RNA 疫苗、昆士兰大学的分子夹、Vaxart 公司的 VAAST 口服疫苗等新型疫苗技术也为新型冠状病毒疫苗的研制提供了更多的可行途径。

### 3. 冠状病毒疫苗使用的免疫表位分析

基于 S 蛋白/棘突蛋白或基因的疫苗 49 项，基于 N 蛋白或基因的疫苗 11 项，基于 M 蛋白或基因的疫苗 4 项，基于膜蛋白融合蛋白的疫苗 3 项，其他可用作抗原的蛋白包括 E 蛋白、X 蛋白、3c1pro、ORF3 等结构或非结构蛋白。结果显示：在 SARS 和 MERS 疫苗中 S 蛋白/基因为首选靶位点，M、N 蛋白/基因也多有涉及。

在 SARS 和 MERS 疫苗中 S 蛋白/基因无疑为首选靶位点，在病毒绑定/进入细胞发挥作用的 S 蛋白相比病毒组装中起作用的 M、E 等蛋白更适合作为抗原来制备疫苗，SARS 与新型冠状病毒的高同源性使得 SARS 疫苗中的抗原选择对于新型冠状病毒疫苗制备中的抗原选择也有借鉴意义。此外，S、N、M、E、X 等蛋白的融合蛋白、非结构蛋白抗原的成功应用也为新型冠状病毒疫苗提供了更多的可行途径。

## (二) 灭活疫苗

1. 我国唯一一项进入 I 期临床实验的 SARS 疫苗相关专利申请 CN1616654 (有效)、CN1566335 (有效)、CN1775287

(失效) 涉及 SARS 灭活疫苗的制备方法和相应产品以及 SARS 流感二价联合疫苗。该公司在灭活疫苗上的研究经验对于研究新型冠状病毒疫苗应有较高的参考价值。

2. CN1569228 是以非洲绿猴肾细胞株 Vero、人二倍体细胞 2BS 或人肺上皮细胞进行连续传代适应, 产生滴度大于 5.80PFU/ml 的病毒原液, 按照 1:2000 加入福尔马林或  $\beta$ -丙内酯灭活, 并补加 1:20000 的防腐剂硫柳汞, 纯化, 配以 0.4-0.7% (mg/ml) Al(OH)<sub>3</sub> 佐剂, 制备成疫苗, 体外/体内实验证明可有效抵抗 SARS 病毒的攻击, 符合安全性和毒性要求。

3. CN1502367 通过梯度实验验证了 0.025% 甲醛既可灭活又可以保持新冠病毒的抗原性, 并在体外实验证明了灭活病毒能够抑制病毒复制。

4. CN1647823 采用了分离的具有减毒突变的 SARS 早期病毒株 GZ02 在 Vero 中培养, 纯化, 与常规佐剂配制成疫苗, 恒河猴实验证明能够具有良好的保护作用。

### **(三) 核酸疫苗**

1. CN1618802 涉及结合了 SARS 抗原肽的四聚体, 可增强疫苗的特异性, 进行了体外细胞实验和小鼠免疫应答实验。CN1572323 涉及一种含有核蛋白壳磷蛋白 N、膜糖蛋白 M 蛋白和 RNA 聚合酶基因片段 cDNA 的抗 SARS 基因疫苗, 合作完成了恒河猴和布氏田鼠 SARS 动物模型实验, 验证了安全性和有效性。CN1572328 涉及一种含有 S 蛋白和 RNA 聚合酶基因片段的抗 SARS 基因疫苗, 合作完成了体外病毒中和实验,

以及恒河猴和布氏田鼠 SARS 动物模型实验，验证了安全性和有效性。CN106928326 涉及利用 SARS (R294-F515) 和 MERS (E367-Y606) 的 S 蛋白受体结合区 RBD 自身的半胱氨酸形成二聚体，进行了小鼠免疫的假病毒中和实验，可以提高免疫原性。从说明书数据看，截止申请时几种疫苗研究阶段从细胞层次到动物模型层次各不相同，其中 CN1572323、CN1572328 中两种核酸疫苗已经实现了为动物模型提供对 SARS 病毒的实际保护作用，但未检索到后续临床试验信息。

2. CN1657102 将人类 SARS 冠状病毒膜外 S、M 蛋白抗原中的 T、B 细胞表位 SARS-s437-459aa 和 SARS-m1-20aa，通过加入连接序列和密码子优化，并连接入 pVAON33 (由 pVAX1 质粒改建获得)，构建形成核酸疫苗，小鼠实验表明有良好的特异性免疫应答。

3. CN1449826 将 SARS 冠状病毒 S 蛋白全长基因片段的 2752bp-3162bp 构建入真核表达载体 pCDNA3.1 (-)，免疫小鼠后能够引起保护性免疫。

## 五、新冠病毒检测方法

与以往发现的冠状病毒不同，2019-nCoV 是以前从未在人体中发现的冠状病毒新毒株。随着疫情的发展，科研人员不断探索检测该病毒的方法，而且国家药品监督管理局已批准多个新型冠状病毒核酸检测试剂盒产品，并将其用于临床诊断。在常规的病毒检测方法中，免疫检测和核酸检测，以其高效的检测速度和准确性被普遍采用。通过对选取的 254 项专利或专利申请进行技术热点的分析，同样发现，快速检测病毒抗体或抗原的免疫学诊断方法仍然是病毒检测研究的重点，这与免疫学诊断方法相对于其他方法更为快捷方便有关；而核酸检测法由于其极高的准确度，同样也是研究的重点。分析结果还发现，各检测方法中的基本原理并没有太大变化，但在提高检测效率、精度以及扩展检测适用条件方面进行了不断改进。

### （一）免疫学检测法

#### 1. 通过病毒抗原的固相化来检测病毒抗体

CN1177224C 将 SARS 冠状病毒全病毒裂解液作为包被抗原用于检测，CN1483737A 重组表达了 SARS 病毒特有蛋白质和多肽片段，但后者通过具有特定氨基酸序列的蛋白质来测定抗体，相对于 CN1177224C，其特异性和灵敏度有了进一步提升。通过抗原表位筛选、蛋白重组表达等手段可以有效提高血清免疫学检测的特异性和灵敏度。

#### 2. 抗体的筛选制备方法的改进

（1）抗体表位的选择上以 S、NP 蛋白为主

CN102690336A 将蝙蝠 SARS 样冠状病毒的刺突蛋白（S 蛋白）切割成多段，免疫动物后，利用完整 S 蛋白的单克隆抗体鉴定小鼠抗 S 单克隆抗体表位，并制备相应的检测用抗体。CN100504391C 中利用基因工程重组抗原，获得了 SARS 冠状病毒 S、N、M、E 蛋白，并制备了偶联上述蛋白的抗体的免疫微球。JP2017145246A 以 MERS 冠状病毒最为保守且明显区别于其他冠状病毒的 NP 蛋白肽作为免疫原制备检测抗体。WO2019066389A1 将 MERS 冠状病毒的 NP 蛋白的 N 端和 C 端构建融合蛋白，免疫小鼠并筛选单克隆抗体，用于 MERS 病毒感染的检测。上述对血清抗原的检测相对于血清抗体的检测，能够在检测对象病毒感染初期即作出诊断，在病毒暴发高峰阶段半定量地区分阳性或阴性样本。

（2）采用新型冠状病毒肺炎康复患者的 PBMC 构建抗体库或计算机模拟病毒表位等

US10421802B2 将健康人 PBMC 构建噬菌体抗体库，以 S 蛋白受体结构域（RBD）淘选富集单克隆抗体，但以康复病人的 PBMC 构建抗体库，淘选效率会更高。

US2010075300A1 将接受病毒疫苗的人类患者的接种前和接种后的血清样品施加到包被有病毒样颗粒（VLP）的生物传感器芯片上进行检测。该专利申请的研究重点在于：对待测病毒样颗粒进行构建，以提高检测的灵敏度同时降低生物风险；对检测平台本身的改进，同样在于提高检测灵敏度和检测速度。

## (二) 核酸检测法

主要是改进 RT-PCR 的灵敏度和特异性，例如 US2018127836A1 鉴定了冠状病毒在感染细胞中存在的高拷贝数的高度保守的若干短 RNA 序列，例如非翻译区的前导序列，这些前导序列是 MERS 冠状病毒基因组中表达最丰富的基因区域，可以引入锁核酸探针对其进行 RT-PCR LNA 扩增，可以考虑增加前导序列作为检测靶标。US2019203280A1 公开了一种增加核酸扩增灵敏度和特异性的方法，包括添加失活的 cas9 和结合于靶基因的引导 RNA (CRISPR 介导的生物敏感器)。US2011027862A1 公开了在含有 SARS 等冠状病毒 RNA 的样本中加入盐酸胍和不超过 20mM 的金属离子，能够稳定 RNA，可考虑用于检测样本的运送过程中。US10301675B2 使用苏拉明、Sso7d、AluI 甲基化酶和/或 poly(rA) (dT)n 等物质减少 RT-PCR 中的逆转录抑制。WO2013049891A1 通过将不同大小的珠粒子集标记不同的特异性核苷酸探针来实现呼吸道病原体的检测，实现了菌体或病毒的高通量筛选，解决了目前 PCR 缺乏有效地处理大量含多个靶的样品的高通量检测能力的问题。该专利技术明确指出了包含珠粒的 PCR 系统可能会成为 RT-PCR 的一个发展方向，也为大样本、高通量检测提供了技术启示。

WO2019178188A1 提供了一种面向使用者的即时床旁诊断系统，用专门设计的引物组和探针进行重组酶聚合酶测定 (RPA)，可实现包括 SARS 在内的多种病毒的即时床旁检测。该专利申请实际上也提出了一种设想，即将便携式的检测设

备设置在隔离空间，利用物联网技术将其与诊断中心相连；在检测时，患者在隔离空间内自行提供样品（例如鼻拭子、唾液或痰液），设备检测出数据后传送给诊断中心；再由诊断中心的医师给出结论。这样的设置可以极大地减轻医护人员感染的风险，为实现快速、即时和远程检测提供了一种思路。我国在 5G 技术方面具有世界领先的优势，实现该专利构想的技术基础已经存在，此项技术的实施无疑对提高现在的疫情防控能力以及今后的传染性疾病预防的生物安全性给出了很好的启示。



## 六、新冠病毒检测仪器

本节选取了代表 PCR 检测仪器前沿技术的三个技术分支，包括：集成化小型 PCR 分析仪、微流控 PCR 分析仪以及自动化 PCR 检测系统，试图通过分析为研发重点工作提供参考。经检索筛选，涉及三个分支的重要专利分别为 128 项、176 项和 62 项。

### （一）集成化小型 PCR 分析仪

集成化小型 PCR 分析仪的研发侧重于装置的全封闭、一体化，避免气溶胶的产生。集成化小型 PCR 分析仪的定位是便于基层医院和中小型实验室的应用，因此，可以将分析仪设计成管式、卡式、盘式等，使得用户通过简单的按压、推拉、拧动即可完成全程操作；简化信号读取装置，例如通过线、点、变色、浊度等变化反映目标核酸的存在。

可以利用国内在制造业方面的优势，对集成化小型 PCR 分析仪的各个模块进行合理设计和布置，使得仪器的体积进一步缩小，例如通过巧妙设置各模块的空间位置、合理优化流体管路等使得装置更加紧凑、小巧。

例如 CN101970111B 和 CN103269787B 另辟蹊径，放弃了通常所采用的移液设备，而采用其他方式实现试剂或者样品在不同模块之间的传递，例如用不同的腔室或者区域代替传统的反应容器，通过例如气泵、磁场等实现试剂或者样品在密闭环境下的转移。如此设计的优势在于：（1）避免了气溶胶的产生，减少了污染，保障了实验室环境和检测人员的生物安全；（2）由于不需要移液设备以及使液体在不同模块之

间转移的传动系统，检测仪器的体积大为缩小；（3）通过对各个反应模块相互位置的优化设计，而不局限传统的线性或者模块式排列，极大程度上实现集成化、小型化。

## **（二）微流控 PCR 分析仪**

微流控 PCR 分析仪方面的改进主要是实现整体微流控 PCR 分析仪的全封闭和紧凑化，适应 POCT（即时检测）的需要；提高检测精度和检测通量；进一步降低生产成本。例如，根据 CN104946510B 和 CN109072292A 所描述的，对微流控芯片进行高度集成化和全封闭的设计，能够将病毒的提取、分离、扩增以及在线检测集成在微尺度的芯片上，除了取样操作外，操作人员只需要将采集好样本的微流控芯片插入配套检测仪器中，利用卡扣结构等密封加样孔，之后所有的样品处理和反应过程均由检测仪器自动完成，不需要人为干预，就避免了人为操作带来的交叉污染以及气溶胶污染问题。

另外，通过在芯片的微流体通道中设置不同温度区域，实现温度调节，从而精确控制 PCR 分析仪的扩增环节；通过改进流体驱动控制技术，包括微通道、微阀、微泵等的精细加工，或采用离心力、挤压囊泡、电驱动等方式精确控制芯片内的液体流动，从而定量控制核酸检测中的流体体积；可以对芯片基底材料进行进一步的选择和处理，例如对基底材料进行化学处理，使其既能适用于微流控的流体操控又能降低生产成本。

## **（三）自动化 PCR 检测系统**

自动化 PCR 检测系统研发的重点主要是以移液平台为基

础，通过集成、扩展的方式满足自动化核酸检测中的自动移液需求；通过空气过滤、分隔空间、改进移液系统等方式防止气溶胶污染；通过不同模块之间的传送系统、机械臂、计算机处理系统等来实现自动化控制，使得各个模块集成化、自动化以形成大型的工作站或者操作平台，最大限度地减少手工操作。

例如 CN102141572B 中不同的模块设置不同的、具有压差的气流系统，实现各个模块间的空气隔绝，避免了交叉污染和气溶胶的泄漏。CN105188938B 和 CN103119451B 的目的均是为了实现高通量检测，尤其是 CN103119451B 通过优化自动化系统的内部结构和自动化检测流程，提高了单位时间内的检测通量，其发明构思类似于现有技术中同时检测血常规和 C 反应蛋白（CRP）的生化分析仪，它们的目的都是为了提高检测效率，可以在单位时间内对若干个样品进行顺序处理，提高检测通量。

另外，考虑到核酸检测中使用的样品、试剂通常以微升计，需要对液滴的体积进行精确控制，因此，对于移液操作所涉及的部件例如反应容器、支架、吸液泵、吸液头等结构都可以进行优化，以避免由于试剂残留、液体飞溅或渗漏等产生的交叉污染。这些都是国内科研人员可以加大科研投入的方向。

## 七、几点启示

### (一) 化学药

短期聚焦老药新用：重点关注 HIV 蛋白酶抑制剂、RNA 病毒聚合酶抑制剂。HIV 蛋白酶抑制剂奈非那韦被证明对冠状病毒有抑制作用，其专利已经失效，建议开展相关研究。

瑞德西韦其用药的有效性和安全性均需要谨慎评估。但抑制病毒复制（例如 RNA 聚合酶抑制剂）药物研究方向值得国内医药公司借鉴，持续开展研发广谱或专用抗病毒药物。BCX4430、匹莫地韦（VX-787）作为广谱抗病毒药物，处于 I 期临床阶段，作为 RNA 病毒聚合酶的抑制剂可以进一步关注。同时，针对已知药物的新用途研究，可以尝试开展对体外试验有良好效果的药物推进临床研究进展。

### (二) 生物药

对于干扰素，国产的超级干扰素在非典疫情中显示较好抗病毒和人群防护效果，可试用于高危人群，包括医护人员和密切接触者的被动保护。另外，建议联合干扰素、胸腺肽等药物调整患者免疫力，帮助患者尽快清除病毒。

对于抗体，借鉴 SARS、MERS 冠状病毒成功制备治疗性单抗时使用的表位肽，例如 S 蛋白上的某些肽，寻找新型冠状病毒相应肽段作为免疫原；或使用已康复新冠肺炎病人的 PBMC 建立噬菌体抗体库，高通量筛选性能较好的单抗。也可以考虑从已有的抗 SARS 病毒的单抗中筛选对新型冠状病毒有中和性的单抗。

对于防治新型冠状病毒肺炎重症的炎症因子风暴，可尝

试的候选老药有多西环素、酮替芬、醋酸格拉替雷、PDE4 抑制剂罗氟司特等，以及吉利德在研药物 vesatolimod。生物药方面可以考虑 IL-6/IL-6R 单抗，例如托珠单抗，以及几家国内企业正在临床试验的 IL-6/IL-6R 单抗。另外，TLR3 单抗和镍纹蛋白样蛋白/IL-41 片段及其单抗等可考虑作为药物研发方向。

### **(三) 疫苗**

加紧分离更多新冠病毒的病毒株，研究病毒变异情况，加大种子株的筛选储备。除全病毒灭活疫苗和裂解疫苗外，借鉴 SARS、MERS 冠状病毒疫苗中使用过的抗原肽和基因片段，寻找新冠病毒的相应保守肽段和核酸，推荐有研究基础的企业或科研单位联合攻关。

### **(四) 病毒检测技术**

检测方法应广泛搜集现有的高灵敏度检测平台，利用检测靶点的替换研究其与新型冠状病毒检测的结合可能，提高病原体检测的灵敏度。关注研发新型载体，例如微珠等，并基于微珠 PCR 的高通量检测技术开发。积极开发等温或常温 PCR 体系以及配套的样品自动处理仪器，以降低对检测条项的要求，使得检测仪器能够结合物联网技术。集成化小型 PCR 分析仪的研发应侧重于装置的全封闭、一体化，避免气溶胶的产生，全封闭和紧凑化是微流控技术的研究方向。