

3CL 蛋白酶抑制剂在抗新型冠状病毒领域的专利申请状况分析

薛 姣, 曹 倩

(国家知识产权局专利局专利审查协作江苏中心, 苏州 215163)

[摘要] 3CL 蛋白酶是抗新型冠状病毒(SARS-CoV-2) 药物研发的理想靶点, 本文对 3CL 蛋白酶抑制剂在抗 SARS-CoV-2 领域的专利申请状况进行分析, 重点分析了涉及 SARS-CoV-2 3CL 蛋白酶抑制剂的专利申请时间分布、重点申请人情况以及重点产品专利申请情况等, 反映该类药物全球专利布局格局, 揭示我国在该类药物研发上的特点和壁垒, 为我国药物研发攻关以及宏观决策提供支撑。结合专利分析结果建议我国申请人基于中医药资源拓展研发思路, 同时注重海外专利布局, 加快产学研深度融合。

[关键词] 3CL 蛋白酶抑制剂; 新型冠状病毒; 帕克洛维; 专利分析

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)08-0761-07

Analysis of patent application situation of 3CL protease inhibitors in the field of anti-SARS-CoV-2

XUE Jiao, CAO Qian

(Patent Examination Cooperation Jiangsu Center of the Patent Office, China National Intellectual Property Administration, Suzhou 215163, China)

[Abstract] 3CL protease is an ideal target for the research and development of anti-new coronavirus drugs. In this paper, the patent application situation of 3CL protease inhibitors in the field of anti-SARS-CoV-2 was analyzed. The focuses were put on the application time distribution, profile of patent applicants, and status of key products related to 3CL protease inhibitors, to reflect the global patent application trend, reveal the patent barriers faced by our country in the research and development of the drug, and provide support for the drug research and development. Combined with the results of patent analysis, this paper suggested that Chinese applicants expand their research and development ideas based on traditional Chinese medicine resources, and at the same time pay attention to the layout of overseas patents, and accelerate the in-depth integration of production, education, and research.

[Key words] 3CL protease inhibitors; SARS-CoV-2; paxlovid; patent analysis

自 2019 年新型冠状病毒(SARS-CoV-2) 引发的新型冠状病毒肺炎(COVID-19) 疫情暴发, 寻找有效的抗病毒药物迫在眉睫, 而 3CL 蛋白酶负责水解病毒多聚蛋白 C 端的大部分位点, 在介导 SARS-CoV-2 复制和转录中起到关键作用, 其序列具有高度保守性, 是进行抗冠状病毒药物设计的关键靶标^[1], 且其活性中心氨基酸与人类蛋白酶的同源性较低, 降

低了安全性风险, 此外, 早在严重急性呼吸综合征(SARS) 期间, 围绕 3CL 蛋白酶及相关药物的研究已经深入而广泛, 其复合物结构和功能已经被阐明, 在利用已知结构信息快速筛选药物或进一步改进药物结构方面具有显著优势。故目前 3CL 蛋白酶是一个抗 SARS-CoV-2 药物研发的理想靶点。

近来, 3CL 蛋白酶抑制剂新药上市, 在抗击 COVID-19 的战场上发挥了举足轻重的作用, 掀起了新一轮研发热潮。2021 年 12 月 22 日, 美国辉瑞公司研发的 COVID-19 口服药物 3CL 蛋白酶抑制剂帕克洛维(paxlovid) 获美国 FDA 批准紧急使用, 2022

[作者简介] 薛姣, 女, 专利审查员, 主要从事专利审查工作。E-mail: xuejiao@cnipa.gov.cn。并列第一作者: 曹倩, 女, 专利审查员, 主要从事专利审查相关工作。E-mail: caoqian@cnipa.gov.cn。

年2月11日,帕克洛维获国家药品监督管理局应急附条件批准进口使用,并被纳入3月15日发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)》中^[2]。

本文通过对3CL蛋白酶抑制剂在抗SARS-CoV-2领域的专利申请状况进行分析和研究,从专利角度分析重要申请人、重要产品的专利申请和布局情况,以期为3CL蛋白酶抑制剂的研发和知识产权保护策略的制定提供参考。

1 3CL蛋白酶抑制剂在抗SARS-CoV-2领域全球专利申请概况

1.1 研究方法

以技术内容与3CL蛋白酶抑制剂抗SARS-CoV-2相关的已公开专利申请为研究对象,检索数据库包括德温特数据库(DWPI)、世界专利摘要数据库(SIPOABS)和中国专利数据库(CNPAT),检索入口包括关键词和分类号等,然后进行去重和归并同族。截至2022年4月1日,共检索得到相关专利申请263件。

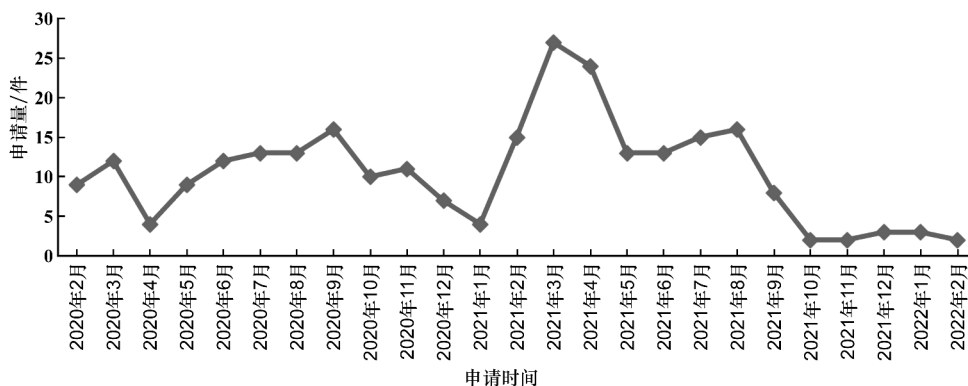


图1 3CL蛋白酶抑制剂在抗SARS-CoV-2领域专利申请趋势

1.3 专利申请人地域分布

全球专利申请中,抑制SARS-CoV-2 3CL蛋白酶的专利申请人主要集中在中国和美国(见图2),主要是因为中美两国在SARS期间对于3CL蛋白酶已经有较为丰富的研究经验,而目前对于3CL蛋白酶抑制剂的研究主要是基于前期研究基础进行药物筛选或改进,借助于前期的积累,其研发速度相较于其他国家更为迅速。

1.4 重点申请人排名

图3显示了3CL蛋白酶抑制剂在抗SARS-CoV-2领域专利申请量前8位的申请人情况,包含6位中国申请人、1位美国申请人(辉瑞公司)、1位英国申请人(葛兰素史克公司)。其中中国申请人以高校

1.2 专利申请时间分布

图1显示了3CL蛋白酶抑制剂在抗SARS-CoV-2领域专利申请趋势变化。全球对于该主题的专利申请始于2020年2月,由于2020年1月11日,我国科学家鉴定出SARS-CoV-2种类并向世界卫生组织共享了其全基因序列,自此科学家开始基于上述结构进行药物研发。到2021年初为止,该领域申请量基本处于上升趋势,在2020年12月,全球疫情愈发严重,辉瑞-Bio Tech公司COVID-19疫苗获得美国FDA紧急使用授权,此时国际主流研究方向多集中在COVID-19疫苗的研发,故涉及3CL蛋白酶抑制剂的COVID-19治疗药物研究一度低迷,专利申请量有所降低,但由于SARS-CoV-2持续变异,且疫苗作为生物制品,保藏和运输条件苛刻,各国科学家急切寻求有效且更为便捷的治疗药物,故对于SARS-CoV-2 3CL蛋白酶抑制剂的研究再次活跃。但由于2021年后的部分专利申请尚未公开,之后数据仅作参考。

院校和科研机构为主,而其他国家则以医药公司为主。中国科学院上海药物研究所专利申请量最多,涉及13件,其中4件专利申请了《国际合作条约》(PCT)国际申请。辉瑞公司以6件专利申请紧随其后,且6件全部申请了PCT国际申请。

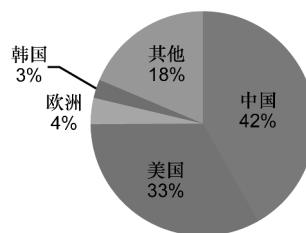


图2 3CL蛋白酶抑制剂在抗SARS-CoV-2领域专利申请人地域分布

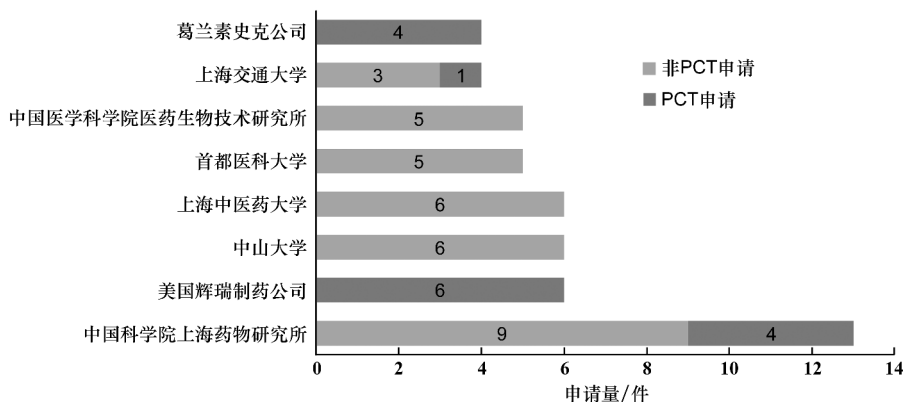


图3 3CL蛋白酶抑制剂在抗SARS-CoV-2领域专利重要申请人

2 3CL蛋白酶抑制剂在抗SARS-CoV-2领域的主要专利申请人概况

2.1 中国科学院上海药物研究所相关专利

中国科学院上海药物研究所是我国抗SARS-CoV-2药物研发的重要申请人之一,其在SARS期间的药物研究中,已积累了丰富的经验,探索出多条研发路径,目前由该所参与研发的VV116和FB2001这2种抗SARS-CoV-2候选药物已经完成临床前研究,进入临床试验阶段,前景令人期待。

上海药物研究所针对3CL靶点抗SARS-CoV-2药物研发,共涉及专利申请14件,其中柳红/许叶春/蒋华良团队成员为发明人的专利申请有13件,以丁侃课题组成员为发明人的专利申请有1件。

蒋华良院士和柳红教授领衔的团队长期坚持研制抗冠状病毒新药,取得了卓有成效的研究结果,其基于3CL靶点药物研发方向主要有以下几方面。

2.1.1 老药新用

以计算机模拟结合药物筛选实验,对已有的中药材、中药复方、天然药物以及已有抗病毒药物进行筛选,发掘药物新用途。

2.1.1.1 中药 主要是围绕在抗击SARS期间,表现亮眼的抗病毒中药材及其复方进行研究,例如CN113288935A涉及包含黄芩药材的中药复方制剂在抗冠状病毒中的应用,结果显示一清片效果最优,抑制3CL蛋白酶的半数抑制浓度(IC_{50})值为 $0.0061\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。CN113209164A涉及黄芩、连翘、金银花主要成分及其组合物在抗冠状病毒中的应用,金银花、黄芩和连翘主要成分组合物包括各种双黄连制剂(口服液、冻干粉、片剂和胶囊等)对SARS-CoV-2 3CLpro具有浓度依赖的抑制作用,是潜在的抗SARS-CoV-2候选药物。由于各种冠状病毒中3CLpro及其底物

结合口袋的高度保守性,双黄连制剂有望抑制其他冠状病毒3CLpro而发挥广谱抗病毒活性。

2.1.1.2 天然药物 提取分离中药材活性组分,明确其物质基础是中药现代化的主要方向,我国研究人员将现代药物筛选手段和我国传统医药知识相结合,对具有潜在抗SARS-CoV-2的中药进行提取研究,形成了一系列研究成果,为后续药物的研发奠定了基础。

例如CN113332363A涉及茶叶提取物表没食子儿茶素没食子酸酯等多个化合物及其组合物作为SARS-CoV-2 3CL蛋白酶抑制剂在抗SARS-CoV-2药物中的应用,其中化合物表没食子儿茶素没食子酸酯效果最优, IC_{50} 值达到 $0.285\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

CN113244211A是由中国科学院上海药物研究所和武汉病毒研究所联合申请,主要内容涉及黄芩主要成分黄芩素、黄芩苷及其组合物在抗冠状病毒中的应用,该活性化合物可高效地抑制SARS-CoV-2 3CL蛋白酶,部分活性化合物的 IC_{50} 值达到约0.78或 $5\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

WO2021175295A1则公开了杨梅素类化合物,尤其是杨梅素、二氢杨梅素、3-O-乙酰二氢杨梅素对于SARS-CoV-2 3CL蛋白酶的抑制效果,杨梅素抑制效果最好, IC_{50} 值为 $0.640\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

CN113491703A公开了一些苯乙醇苷类化合物对于SARS-CoV-2 3CL蛋白酶的抑制效果,这些化合物包括天然产物或部分合成化合物,该类化合物以 β -葡萄糖为母核,分别与苯丙烯酸酯化、苯乙醇或 α -羟基苯乙醇苷化;中心葡萄糖基上常连有乙酰基、咖啡酰基、阿魏酰基、香豆酰基、桂皮酰基、香草酰基或鼠李糖、阿拉伯糖、芹糖、葡萄糖等糖基。结果显示:其中连翘酯苷A、连翘酯苷B、连翘酯苷H

的 IC_{50} 值可以达到个位数微摩尔级别,最优的连翘酯苷 A 的 IC_{50} 值约为 $6.26 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

此外,丁侃团队专注于多糖类物质抗 SARS-CoV-2 研究,如专利 CN112592415A 所述从昆布中提取出昆布多糖,所述昆布多糖的单糖组成为甘露糖醛酸 89.3% 和古洛糖醛酸 10.7%。通过体外生物活性实验证明,昆布多糖能够与 SARS-CoV-2 RNA 复制依赖的核糖核酸聚合酶成熟所需的关键因子之一 3CLpro 蛋白结合,结合常数 K_d 值为 $4.23 \times 10^{-6} \text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; 同时其还能够竞争性地抑制 SARS-CoV-2 的 S1 蛋白与肺血管紧张素酶 ACE2 的结合, IC_{50} 值为 $56.06 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

2.1.1.3 其他常见药物 蒋华良团队对已知的抗病毒药物进行了活性测试,发现了数个 3CL 蛋白酶抑制剂,成为潜在治疗 COVID-19 的候选药物。

CN113893347A 筛选了 1 869 种化合物或其组合物作为抑制 SARS-CoV-2 3CL 蛋白活性的抑制剂。部分化合物抑制 SARS-CoV-2 3CL 蛋白活性的 IC_{50} 值为 $0.01 \sim 0.06 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。即上述优选化合物可在极小的浓度下有效地抑制 SARS-CoV-2 的 3CL 蛋白活性,从而抑制 SARS-CoV-2 的复制,帮助治疗预防缓解由 SARS-CoV-2 引起的相关疾病。

CN113262224A 采用计算机模拟计算结合药物筛选实验,确定了抗艾滋病药物奈非那韦或其药学上可接受的盐可高效地抑制 SARS-CoV-2 等冠状病毒的 3CL 蛋白酶的活性,抑制 SARS-CoV-2 3CL 蛋白酶 IC_{50} 值约为 $3 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, IC_{90} 值约为 $6 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 并抑制 SARS-CoV-2 的复制和活力。在猕猴 COVID-19 模型中,奈非那韦可出乎意料地显著降低鼻拭子和肛拭子的 SARS-CoV-2 病毒载量;可显著降低肺和肾脏的 SARS-CoV-2 病毒载量并可改善全身主要器官的病理组织损伤。该专利进行了国际 PCT 申

请,预期将在多个国家进行专利布局。

CN113289018A 通过筛选已批准上市的 2 000 个药物分子,首次意外地开发了有效抑制 SARS-CoV-2 等冠状病毒的 3CL 蛋白酶活性的金诺芬等多个老药。最优化合物金诺芬、雷贝拉唑钠、肝素钠、双硫仑、艾普拉唑、博赛波维和泰妥拉唑等的 IC_{50} 值分别为 1.1, 1.5, 1.5, 1.6, 2.6, 4.8 和 $6.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

CN113679701A 则以 SARS-CoV-2 的 3CL 蛋白酶的催化氨基酸 Cys145 的巯基为亲核基团,利用本发明的新型的共价弹头-邻苯三酚型共价弹头为亲电基团,设计新型的 3CL 蛋白酶共价抑制剂,从而提供了结构新颖多样的可用作抗 SARS-CoV-2 共价药物的先导化合物。结果表明,邻苯三酚及其衍生物对 SARS-CoV-2 3CL 蛋白酶具有极其显著的抑制作用。这类化合物均为新发现的可以形成共价结合的 SARS-CoV-2 3CL 蛋白酶抑制剂, IC_{50} 值达到百纳摩尔和个位数微摩尔级别,例如杨梅素抑制 SARS-CoV-2 3CL 蛋白酶的 IC_{50} 值为 $0.67 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 而最优化合物的 IC_{50} 值为 $0.22 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

2.1.2 化合物结构改进

柳红团队基于 3CL 蛋白酶的结构特点,设计合成一系列具有特定位点的抑制剂,且都进行了国际专利布局。这些抑制剂主要为短肽类,按照其不同的末端反应头或骨架结构区分^[1],主要有醛基类化合物和酮酰胺类化合物。

2.1.2.1 醛基类化合物 WO2021/151265 A1 (优先权日:2020 年 3 月 26 日)涉及醛基类化合物,其中化合物 **48** 和 **81** 的 IC_{50} 值达到 53 和 $40 \text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$, 据报道,这 2 个化合物均展现出良好的体内药动学性质和安全性,目前,化合物 **48** 即候选新药 DC402234 (FB2001) 已经于 2021 年 3 月在美国启动 I 期临床试验^[3]。具体结构式见图 4。

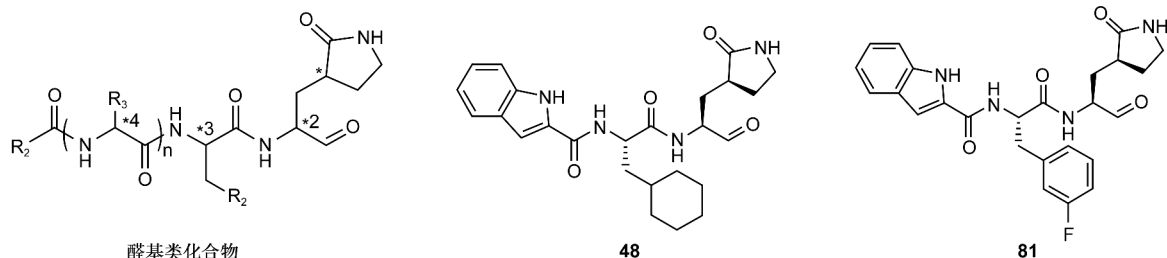


图 4 WO2021/151265 A1 公开的部分醛基类化合物结构式

WO2021/223718A (优先权日:2020 年 5 月 6 日)同样涉及醛基类化合物,其中化合物 **14** 在

$1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 下对 SARS-CoV-2 3CL 蛋白酶的抑制率可达到 98.6%。结构式见图 5。



图5 WO2021/223718A 公开的部分醛基类化合物结构式

2.1.2.2 酮酰胺类化合物 WO2021/151387A1 (优先权日:2021年1月28日)公开了一种酮酰胺类化合物,其中化合物 DC403113 和 DC404001 对 3CL 蛋白

酶的抑制活性 IC_{50} 值达到 2.4 和 3.0 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。结构式见图 6。

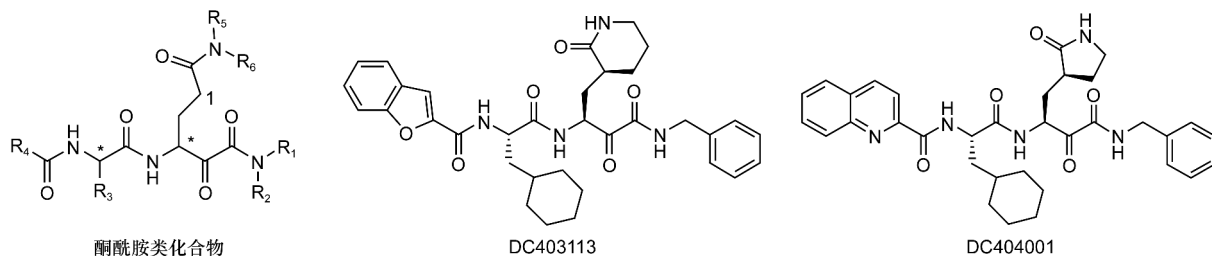


图6 WO2021/151387A1 公开的部分酮酰胺类化合物结构式

2.2 辉瑞公司相关专利

辉瑞公司对 SARS-CoV-2 3CL 蛋白酶抑制剂的研究共涉及 6 件专利申请,均要求了多项美国优先权,优先权日最早可追溯到 2020 年 3 月 6 日,这 6 件申请均是辉瑞公司药物化学主管 Dafydd Owen 作为主要发明人,基本可以体现辉瑞公司在 3CL 蛋白酶抑制剂领域的研发思路,主要是基于 SARS 期间,对于冠状病毒 3CL 蛋白酶的研究成果,比较 SARS-CoV-2 与其结构的同源性,再结合计算机模拟进行药物筛选,筛选出活性较强的化合物,围绕其生物利用度、安全性、有效性等方面进行结构改进或制备制剂。

WO2021205296A1(优先权日:2020年4月5日)和 WO2021205290A1(优先权日:2020年4月5日)主要是基于前期研究,在 WO2005/113580A1 公开的抗 SARS 药物基础上进行筛选,SARS-CoV 与 SARS-CoV-2 的 3CL 序列同源性为 96.1%,通过对接模型,将化合物和 SARS-CoV-2 的 3CL 序列进行对接,计算亲和力,从而筛选出有效药物。

WO2021205298A1(优先权日:2020年4月5日)和 WO2021176369A1(优先权日:2020年3月6日)同样是在 WO2005/113580A1 已公开的化合物基础上,进一步明确具体的化合物或通式,并请求保护其

晶型结构、制备方法,还有通过加入共溶剂等提高溶解度,制备组合物等。WO2021176369A1(优先权日:2020年3月6日)还验证了化合物 PF-00835231 和阿奇霉素或者瑞德西韦联合静脉给药在 VeroE6 细胞中对 SARS-CoV-2 产生抗病毒活性。结构式见图 7。

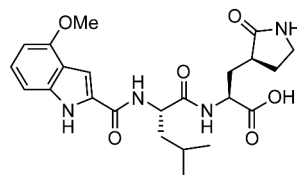


图7 化合物 PF-00835231 结构式

WO2022013684A1(优先权日:2020年7月11日)公开了含有杂芳基酮基的化合物及其制备方法和用这些化合物抑制或预防 SARS-CoV-2 复制的方法。结构式见图 8。

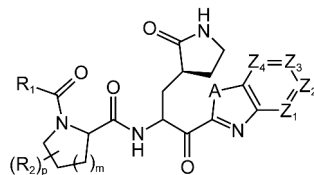


图8 WO2022013684A1 公开的含有杂芳基酮基的化合物结构式

WO2021/250648A1(优先权日:2020年9月3日)则在前期开发的化合物 PF-00835231 基础上进行改进,引入氰基结构,并且公开了相关化合物的晶型、无定型结构、溶剂化物及其制备方法等。需要说明的是,该专利公开了帕克洛维的其中一种主要成分 nirmatrelvir(PF-07321332)。结构式见图 9。

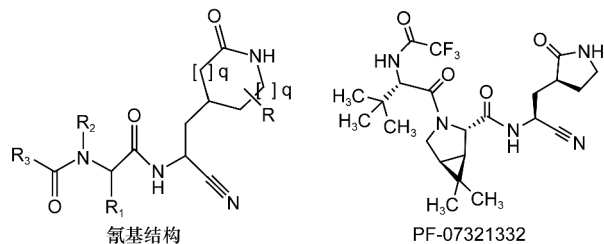


图 9 WO2021/250648A1 公开的部分化合物结构式

3 3CL 蛋白酶抑制剂在抗 SARS-CoV-2 领域的重点产品专利申请情况

3.1 帕克洛维

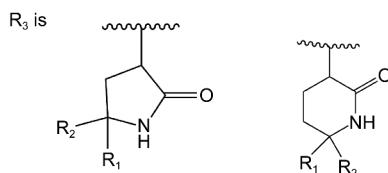
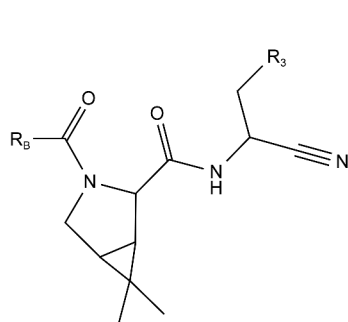
帕克洛维是由辉瑞公司研发的全球首款针对 SARS-CoV-2 的口服 3CL 蛋白酶抑制剂,2021 年 11 月 5 日,一项随机、安慰剂对照、双盲、多中心的 II/III 期临床试验中期结果分析显示,与安慰剂组相比,症状出现 3 d 内接受帕克洛维治疗的患者住院或死亡风险降低了 89%^[2]。

该种口服药的每次疗程为 5 d,每剂口服药由 2 片 150 mg 奈玛特韦 (nirmatrelvir) 及 1 片 100 mg 利托那韦 (ritonavir) 药片组成^[2]。

奈玛特韦是帕克洛维的主要药效成分,利托那韦是已知的抗艾滋病药物,用于提高前者的生物利用度。

该药由辉瑞公司研发,在已公开的辉瑞公司专利中,公开号为 WO2021/250648A1(优先权日:2020年9月3日)的申请公开了主要成分奈玛特韦的晶型、无定型结构和溶剂化物,并且公开了该化合物的制备方法和溶剂化物的制备过程。该专利目前进入美国、欧洲和韩国,均未结案。值得注意的是,该专利尚未在中国进行布局,而 2021 年 11 月 16 日,辉瑞公司宣布与药品专利池组织(MPP)签署协议,在 COVID-19 大流行期间临时将帕克洛维专利无偿授权给 MPP 允许的仿制药企业,并同意让这些仿制药在 95 个中低收入国家和地区自由销售。目前,中国的复星医药、上海迪赛诺、华海药业、普洛药业、九洲药业公司被授权生产该口服制剂和/或原料药^[4],这一举措一举抢占了全球市场,尤其是中低收入国家,而这也可以解释该核心专利未在中国进行专利布局的原因。

需要注意的是,目前该专利尚未授权,而业界对于关键化合物最终的权利归属存在异议,这是因为 Pardes Biosciences 公司已授权专利 US11124497B1 已授权的化合物通式范围中包含了奈玛特韦的结构^[5],虽然未明确公开化合物的结构,但其公开了具体取代基团(见图 10),且说明书中公开了部分结构相似的化合物。



R_3 is independently, for each occurrence, H or methyl; or each R_1 may be taken, together with the carbon to which they are attached, to form a cyclopropyl
 R_b is selected from a 9-10 membered bicyclic heteroaryl having one ring nitrogen, and C_1-C_6 alkyl; wherein R_b is optionally substituted by one, two or three substituents each independently selected from the group consisting of halogen, C_1-C_3 alkoxy, NHR_m , and phenyl (optionally substituted by one or two halogens)

图 10 US11124497B1 公开化合物的结构式

US11124497B1 授权日期为 2021 年 9 月 1 日、最早优先权日为 2020 年 4 月 17 日、申请日为 2021 年 4 月 14 日,而辉瑞公司的专利 WO2021/250648A1 最早优先权日为 2020 年 9 月 3 日、申请日为 2021 年 8 月 6 日,即 US11124497B1 的最早优先权日和申请日均早于 WO2021/250648A1,且前者授权范围广,包含了奈玛特韦的结构,辉瑞公司在药物实施过程中可

能会有所制约,这可能也是辉瑞公司将帕克洛维专利无偿授权给 MPP 允许的仿制药企业的原因之一。

3.2 DC402234(FB2001)

DC402234 于 2021 年 3 月 5 日在美国启动 I 期临床试验,是由中国科学院上海药物研究所柳红/许知春/蒋华良团队主导研发的抗 SARS-CoV-2 候选新药,具有我国自主知识产权^[6]。

WO2021/151265 A1(优先权日:2020年3月26日)公开了DC402234的结构和活性数据,其进入我国国家阶段的专利(CN113181339B1)已于2021年12月3日被授予专利权,但是授权权利要求仅请求保护了化合物及其组合物的用途。

中国科学院上海药物研究所已经就该药物成果与国内前沿生物药业(南京)股份有限公司达成成果转化协议,前沿生物公司获得DC402234在全球范围内的临床开发、生产、制造及商业化权利^[7]。

4 小结及启示

SARS-CoV-2存在多种变异且变异速度迅速,德尔塔病株病毒载量高、患者症状严重,而奥密克戎病株传播速度更快、潜伏期更短,这些都给COVID-19的预防和治疗带来新的困难^[8],而3CL蛋白酶因其高度保守性,对各种变异毒株均有效,且随着口服药物帕克洛维的上市,因其效力强、服用便捷,给COVID-19治疗带来新的生机,也引发了新一轮开发3CL蛋白酶抑制剂的高潮。本文通过对治疗COVID-19的3CL蛋白酶抑制剂的专利申请状况进行分析,希望为后期药物的研发和知识产权保护提供可借鉴的经验。

4.1 充分利用传统中医药资源

中医药是中国古代科学的瑰宝,也是打开中华文明的钥匙,它包含了中华民族几千年的健康养生理念和实践经验^[9],无论是在十几年前的SARS期间,还是在COVID-19疫情防控中,中医药均发挥了重要作用。挖掘有效抗击COVID-19的中药、天然药物是我国科研工作者义不容辞的责任,相比于其他国家,对于中医药的开发我们更具优势。从国内专利申请可知,目前的中医药研发思路多是利用现代科学方法和技术手段筛选已知的抗病毒中药或其提取部位,体外检测其活性。而中医药发挥作用的特点在于辨证施治、多靶点结合,故对于中医药的研究应结合中医理论,多角度分析药物在体内的作用方式,同时考虑临床用药特点,探索中西医结合、中西药并用的给药方式作用原理,从而挖掘出潜在新药。

4.2 合理探索联合用药

联合用药通常用于提高药物生物利用度或减少毒副作用^[10],辉瑞公司的帕克洛维是联合用药的成功典范,奈玛特韦与利托那韦组合展示了极佳的抗病毒效果,后者在维持活性成分奈玛特韦的血药浓度方面效果显著。因此,对于筛选出的体外效果好、而体内疗效欠缺的药物,国内企业可针对性探索联合用药的方式提高其生物利用度,或者考虑将作用于不同靶点的药物联合使用,一方面可以提高疗效

或减少不良反应,另一方面则有可能突破已有的药物专利壁垒。

4.3 构建完备的专利保护体系

辉瑞公司围绕新的化合物,例如奈玛特韦,从化合物本身,到各种晶型或无定型粉末的结构、制备方法、提高生物利用度的组合物或溶剂化物等,甚至是使用剂量、治疗方式均进行了面面俱到的专利保护。相比较而言,我国申请人研发的化合物,在权利要求保护范围、外围专利布局方面均存在欠缺,例如化合物DC402234的核心专利CN113181339B1仅保护了化合物的用途以及组合物的用途,保护力度远远不够。更多的国内申请并未进行国际专利布局,这对于后续药物走向市场埋下隐患。故国内申请人应该借鉴国外较为成熟的药物专利布局策略,更大程度获得知识产权保护。

4.4 加快产学研深度融合

从3CL蛋白酶抑制剂全球专利申请情况来看,中国申请人以高校院校和科研机构为主。事实上,我国高校科研院所在药物研发创新方面汇聚了大量人才和实验条件,具有研发优势,但是对产业状况认识不足,企业在研发过程中介入时间过晚,不利于推进研发成果落地转化。若由企业作为出题者,高校院校作为答题者,在研发早期即进行产学研深度融合,协同合作,共同探讨研发方向、进行专利布局,利用企业资本优势积极促进最新科研成果落地转化,则能提高创新效率,将创新优势转化为发展优势。

[参 考 文 献]

- [1] 李春梅,孙琦,陆阳彬,等. 冠状病毒3CL蛋白酶活性调控机制及抑制剂研究[J]. 中国科学, 2020, 50(10): 1250-1279.
- [2] 王昕宇. 国内首批辉瑞新冠特效药PAXLOVID开始用于治疗[EB/OL]. (2022-03-25). http://news.sohu.com/a/532300381_118622.
- [3] 许知春,柳红,李剑峰,等. 抗新冠肺炎药物研究进展[J]. 中国生物工程杂志, 2021, 41(6): 111-118.
- [4] 方婧玉. 热搜的新冠药Paxlovid,从20年前就开始研发了[EB/OL]. (2022-04-04). https://xw.qq.com/amhtml/20220404A08_KKX00.
- [5] 药投圈. 专利、利托那韦,辉瑞Paxlovid面临双重暴击[EB/OL]. (2022-02-17). https://caifuhao.eastmoney.com/news/20220217110847_744520290.
- [6] 中国科学院上海药物研究所. 抗SARS-CoV-2候选新药DC402234启动美国I期临床试验[EB/OL]. (2021-03-15). http://www.phirda.com/artilce_23828.html.
- [7] 大蓝微海. 新冠特效药潜力股[EB/OL]. (2022-01-21). <https://xueqiu.com/5869676093/209696664>.
- [8] 陈艳芳,邓西龙,梁嘉碧. 新型冠状病毒肺炎抗病毒治疗临床药学指引[J]. 今日药学, 2022, 32(8): 561-572.
- [9] 余悦,邱晓燕,钟明康. 新型冠状病毒肺炎治疗药物的最新研发进展[J]. 中国医药工业杂志, 2022, 53(6): 775-784.
- [10] 顾觉奋. 新型冠状病毒肺炎临床治疗药物最新研究进展[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(2): 154-161.

编辑:王宇梅/接受日期:2022-07-18

