

# 基于专利的全球抗冠状病毒的 3CL 蛋白酶抑制剂研发情况分析

靳春鹏, 黄磊

(国家知识产权局专利局专利审查协作北京中心, 北京 100160)

**[摘要]** 3CL 蛋白酶抑制剂为当前抗冠状病毒药物的研究热点, 对其专利信息的分析有助于此类药物的研发和创新。本文运用专利情报分析方法依据检索得到的全球抗冠状病毒的 3CL 蛋白酶抑制剂相关技术的专利数据, 对 3CL 蛋白酶抑制剂相关专利的申请趋势、专利区域分布状况、重要申请人、专利技术主题以及重点药物研发进展等因素进行了分析, 梳理了相关专利技术的发展动态, 有助于国内制药企业在此基础上进行创新和提早进行专利战略布局。

**[关键词]** 3CL 蛋白酶抑制剂; 专利分析; 冠状病毒

**[中图分类号]** R95      **[文献标志码]** A      **[文章编号]** 1003-3734(2023)01-0001-07

## Study on global R&D of anti-coronavirus 3CL protease inhibitors based on patent analysis

JIN Chun-peng, HUANG Lei

(Patent Examination Corporation Center of Beijing, China National Intellectual Property Administration, Beijing 100160, China)

**[Abstract]** 3CL protease inhibitors has become the focus of the current research on anti-coronavirus drugs. The analysis of the patent information will help the research and innovation of such anti-coronavirus drugs. This paper analyzes the application trends of anti-coronavirus 3CL protease inhibitor-related patents, the distribution of regional status of patents, important applicants, patented technology themes, progress of key drug development and other factors. We also analyze the development of related patent technologies and aim to help domestic pharmaceutical enterprises carry out innovation and complete the strategic layout.

**[Key words]** 3CL protease inhibitors; patent analysis; coronavirus

冠状病毒是一个大的病毒家族, 可引起从普通感冒到严重急性呼吸综合征 (SARS) 等多种疾病。近年来, 冠状病毒已经出现了 3 次对人类影响较大的传播事件, 分别是 2003 年严重急性呼吸综合征冠状病毒 (SARS-CoV)、2015 年中东呼吸综合征冠状病毒 (MERS-CoV) 和 2019 年末开始流行的新型冠状病毒 (SARS-CoV-2), 这 3 种冠状病毒都

有很强的传染性。

冠状病毒是蛋白包裹的单链正链 RNA 病毒, 其基因组编码 2 种病毒蛋白酶, 即木瓜样蛋白酶 (PLpro) 和 3C 样蛋白酶 (3CLpro)。病毒蛋白酶主要参与切割加工冠状病毒基因组编码形成的多聚蛋白 (pp1a 和 pp1ab), 形成系列成熟加工产物即非结构蛋白质 (nsp), 由非结构蛋白质形成冠状病毒复制酶复合体, 参与病毒基因组复制和转录<sup>[1-2]</sup>。冠状病毒 3CLpro 具有蛋白酶活性, 是冠状病毒复制周期中的重要调节蛋白质。冠状病毒 3CLpro 已成为研究人类冠状病毒感染、免疫以及进化和致病机制

**[作者简介]** 靳春鹏, 男, 硕士, 副研究员, 研究方向: 医药领域知识产权分析。E-mail: 616341829@qq.com。共同第一作者: 黄磊, 女, 硕士, 副研究员, 研究方向: 医药领域知识产权分析。E-mail: huanglei@cnipa.gov.cn。

的重要目标蛋白分子。2022年2月12日,国家药品监督管理局附条件批准辉瑞公司 Paxlovid 进口注册,该药物就是 3CLpro 抑制剂,因此,针对该靶点进行分析显得尤为重要。

由于专利文献能够记载最新的科研结果,对专利文献进行分析能够获知在该技术领域的技术创新情况以及研发方向,本研究基于专利数据对全球范围内抗冠状病毒的 3CL 蛋白酶抑制剂药物的技术情况进行分析,以期创新主体提供技术指引。

## 资料与方法

### 1 数据来源

本研究以“IncoPat 全球专利数据库”为数据来源,以 IPC 分类号“A61P31/14 抗 RNA 病毒剂”和关键词“3CL 蛋白酶 OR (3CL) OR Mpro OR 3C 样蛋白酶 OR 3CLpro”以及关键词“新冠 OR 新型冠状 OR SARS-CoV-2 OR SARS-COV2 OR SARSCOV2 OR COVID-19 OR COVID19 OR 2019-NCOV OR 2019NCOV OR 2019COV OR 2019-COV OR 冠状病毒 OR SARS OR MERS”为检索策略检索抗冠状病毒的 3CL 蛋白酶抑制剂药物专利,检索时间范围:不限。检索时间:

2021年12月19日。

### 2 数据预处理

专利类型限定为发明专利,排除实用新型和外观设计专利,简单同族合并,同族申请只算 1 项。采用人工筛选,剔除不相关的记录。

### 3 数据分析

采用频数统计进行趋势分析、重点申请人排名以及技术来源和热点分析;采用柱状图、饼图等可视化图表进行结果展示。

## 结 果

经检索、标引,简单同族合并,共获得抗冠状病毒的 3CL 蛋白酶抑制剂相关专利 200 项专利族。

### 1 年度申请变化趋势

对抗冠状病毒的 3CL 蛋白酶抑制剂药物专利进行统计分析发现,近 20 年来全球范围内的专利申请主要呈现 3 次起伏波动:2003—2004 年有一个增长小高峰;2015—2017 年有一个增长小高峰;进入 2020—2021 年呈暴发式增长,主要是与 SARS-CoV-2 的全球暴发有关。中国抗冠状病毒的 3CL 蛋白酶抑制剂药物专利申请梳理的趋势与全球申请趋势基本保持一致,见图 1。



图 1 抗冠状病毒的 3CL 蛋白酶抑制剂药物申请量趋势

### 2 申请人地域分布

同时,对专利申请人所属国家和地区进行统计,结果表明中国(135 项)居于首位,美国(14 项)和俄

罗斯(7 项)分居第 2 和第 3 位,中国以明显的数量优势领先于其他国家或地区,见图 2。

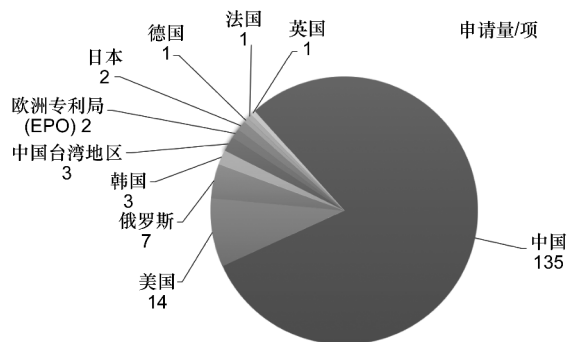


图2 抗冠状病毒的3CL蛋白酶抑制剂药物专利申请人地域分布(前10)

### 3 申请人及其研究主题分析

全球申请人进行排名结果显示,前10位拥有抗

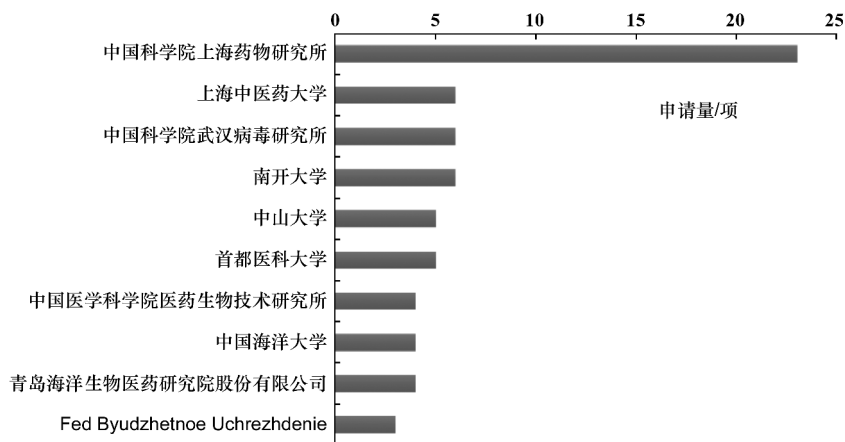


图3 抗冠状病毒的3CL蛋白酶抑制剂药物专利申请人排名(前10位)

上海中医药大学共申请了6项专利申请,其研究重点主要聚焦在9,10-二氢菲类化合物、贯叶连翘提取物、麻黄提取物、藤茶提取物、1,4-萘醌类衍生物、长链季铵盐类化合物。其中,CN202111181570.1中公开的式II-C所示结构的9,10-二氢菲类化合物抑制3CL蛋白酶的 $IC_{50}$ 值可达到 $1.5 \sim 6 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 范围内,具有较好的抑制效果。

中国科学院武汉病毒研究所共申请了6项专利申请,其研究重点主要聚焦在霉酚酸、萘酚喹、黄芩素、黄芩苷及其药物组合物、核苷类似物、4-氨基二苯甲酮、核苷类似物。其专利申请主要是与中国科学院上海药物研究所合作共同完成。

南开大学共申请6项专利申请,其研究主要聚焦于新型双活化迈克尔受体类化合物、拟肽醛类化合物、苯并戊二酮类衍生物、鄂西香茶菜中筛选二萜类天然产物以及CN202110712974.2中公开的二氢

冠状病毒的3CL蛋白酶抑制剂药物专利的申请人中有9位来自中国,主要以科研院所为主题,这也说明目前主要的研究仍处在基础研发阶段,国外申请人只有排名第10位的是来自俄罗斯的Fed Byudzhetnoe Uchrezhdenie。其中中国科学院上海药物研究所拥有的专利申请数量最多,达23项,其研究重点主要聚焦在新型的邻苯三酚型共价弹头、醛基类化合物、核苷类似物、霉酚酸或含霉酚酸的组合制剂、苯乙醇苷类化合物、木蝴蝶多糖、杨梅素类化合物、含黄芩的中药复方制剂、金诺芬等老药、黄芩素、黄芩苷及其药物组合物、醛基类化合物、昆布多糖、五羟黄酮-3- $\beta$ -半乳糖苷、肉桂硫胺类似物、2,3,5-三取代-4-噻唑烷酮化合物、紫锥松果菊提取物等。该公司的专利布局目前主要是在中国,见图3。

杨梅素,其对SARS-CoV-2具有抑制作用,能够结合SARS-CoV-2水解酶(Mpro)并抑制其体外的酶活性,其针对SARS-CoV-2主蛋白酶Mpro的 $IC_{50}$ 值为 $(1.716 \pm 0.419) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

中山大学共申请5项专利申请,其研究主要聚焦于双嘧达莫、托芬那酸、手性的氯喹、羟基氯喹和坎地沙坦酯等药物。其中坎地沙坦酯及其水解产物坎地沙坦对3CL Mpro的 $IC_{50}$ 值分别为 $(2.78 \pm 0.31)$ 和 $(9.45 \pm 0.73) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

首都医科大学共申请5项专利申请,其研究主要聚焦于连翘酯苷A、连翘酯苷B、连翘酯苷E、连翘酯苷F和连翘酯苷H对新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的3CL Mpro都分别有抑制作用,在 $1 \sim 100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 范围内对冠状病毒具有显著的抑制作用。

中国医学科学院医药生物技术研究所共申请4

项专利申请,其研究主要聚焦于环丙基骨架的化合物、肽类化合物奥米克欣、吡啶类化合物和喹啉类化合物。

中国海洋大学共申请 4 项专利申请,其研究主要聚焦于替加色罗、天然硫酸多糖。此外,CN202010810405.7 中公开的葡萄糖酸铜分子式为  $\text{Cu}(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_7)_2$ ,能够抑制竞争性抑制 SARS-CoV-2 PLpro 蛋白的活性,抑制常数  $K_i$  值为  $55.3 \text{ nmo} \cdot \text{L}^{-1}$ ,CN202110470383.9 公开的异噻(硒)唑酮类衍生物对冠状病毒 PLpro 蛋白具有强效的抑制活性, $\text{IC}_{50}$  值为  $53.92 \text{ nmo} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

青岛海洋生物医药研究院股份有限公司共申请 4 项专利,其研究主要聚焦于替加色罗、黄腐酚、氯生太尔,此外还有坎地沙坦酯是与中山大学联合研发的,其水解产物坎地沙坦对冠状病毒 PLpro 蛋白具有较好的抑制作用。

Fed Byudzhetnoe Uchrezhdenie 共申请了 3 项专利申请,其研究主要聚焦于担子菌桦褐孔菌提取物用于抑制病毒复制。

从前 10 位申请人的主要研究方向来看,针对 3CL 蛋白酶抑制剂的研究主要聚焦于人工合成的化合物以及从植物中分离的提取物。

#### 4 技术主题分布

通过 IPC 分类号对全球范围抗冠状病毒的 3CL 蛋白酶抑制剂药物的技术主题进行分析研究。结果表明专利较多的是无化学特性之有效成分的混合物(A61K45/06,22 项)、仅以 1 个氧作为环杂原子的六元环的与碳环稠合的化合物(A61K31/352,14 项)、含直接与环相连的氧原子的化合物(A61K31/122,13 项)、吡啶类化合物(A61K31/404,13 项)、含有氮作为环杂原子的五元环的化合物(A61K31/4439,13 项)、含有氧作为环杂原子的化合物(A61K31/7048,13 项)、含另外杂环的非稠合哌嗪化合物(A61K31/496,10 项)、非稠合的且含有另外的杂环的化合物(A61K31/5377,10 项)、含有氮作为环杂原子的化合物(A61K31/675,10 项)。从目前的结果可以看出,针对冠状病毒的 3CL 蛋白酶抑制剂药物主要是以化合物为主。

对抗冠状病毒的 3CL 蛋白酶抑制剂药物较多的中国进行技术主题聚类,可以发现,中国重视从植物提取物中开发相应的抗冠状病毒的 3CL 蛋白酶抑制剂药物,如开发的贯叶连翘提取物、木蝴蝶多糖提取物、麻黄提取物、藤茶提取物、紫锥松果菊提取

物都具有抑制 3CL 蛋白酶活性的效果,此外,也重视从植物中开发并筛选特定的化合物,比如从鄂西香茶菜中筛选二萜类天然产物、杨梅素类化合物、山茱萸新苷等都具有较好的抑制效果,见图 4。

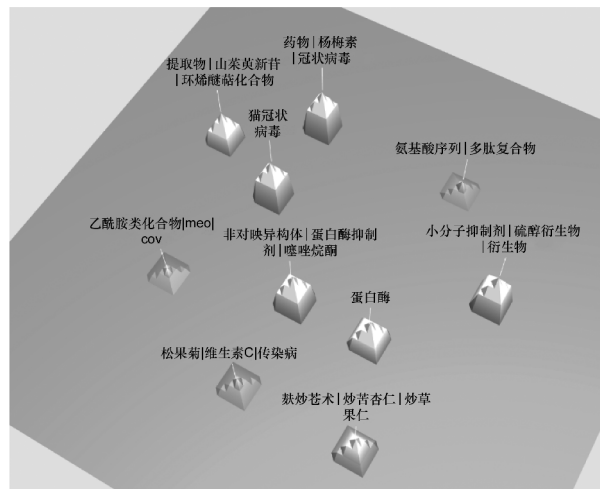


图 4 中国抗冠状病毒的 3CL 蛋白酶抑制剂药物专利主题聚类沙盘图

#### 5 重要化合物研究进展

目前,在已经上市或者在研的针对 SARS-CoV-2 的 3CL 蛋白酶抑制剂药物进展较快的主要为以下 5 种。

**5.1 PF-07321332** 帕罗韦德(Paxlovid)是辉瑞公司研发的 SARS-CoV-2 主蛋白酶抑制剂 PF-07321332 (CAS 号:2628280-40-8)与低剂量利托那韦(ritonavir, CAS 号:155213-67-5)联用的复方药物,2 种药物的化学结构见图 5 和图 6。

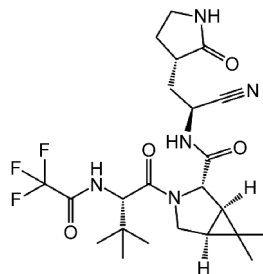


图 5 PF-07321332 的化学结构式

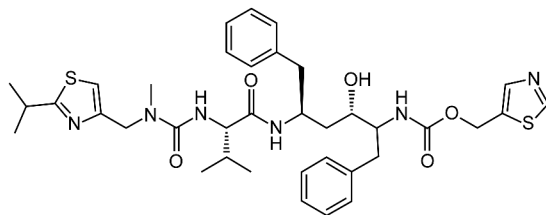


图 6 利托那韦的化学结构式

根据公开文献信息可知,辉瑞公司自 2020 年开始针对 SARS-CoV-2 感染研发口服小分子药物,基于 SARS 病毒和 SARS-CoV-2 的 3CL 主蛋白酶结构基本相同的原理,从头开始构建分子,候选药物 PF-07321332 于 2020 年 7 月确定,于 2021 年 2 月进入临床试验阶段<sup>[3]</sup>。Clinical Trails 网站公开了评估 PF-07321332/利托那韦对于患有 COVID-19 的成人的治疗安全性和有效性的临床试验信息<sup>[4]</sup>。2021 年 11 月 2 日,辉瑞公司研发人员在 *Science* 在线发表的论文中揭示了利托那韦对维持 PF-07321332 体内血药浓度有促进作用<sup>[5]</sup>。2021 年 12 月 22 日美国 FDA 授予 Paxlovid [nirmatrelvir 片 (PF-07321332) 和 ritonavir 片] 紧急使用授权。针对该化合物的专利为 WO2021/212039A1。

**5.2 FB2001** FB2001 (又名 DC402234) 是由中国科学院上海药物研究所、上海科技大学和中国科学院武汉病毒研究所等单位共同研发的拟肽类化合物。该候选新药成果先期与前沿生物药业(南京)股份有限公司(以下简称前沿生物)达成成果转移转化协议,于 2020 年 7 月同时进行了中国国家药品监督管理局和美国 FDA 临床试验申报。2021 年 3 月,FB2001 的美国 I 期临床研究启动 (NCT04766931)。

根据中国科学院上海药物所公布的信息,FB2001 是基于冠状病毒主蛋白酶三维结构设计合成的,对 SARS-CoV-2 主蛋白酶的抑制活性  $IC_{50}$  值为  $(0.053 \pm 0.005) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,具有高效靶向冠状病毒主蛋白酶的活性,在实验动物体内展现出良好的体内药动学性质和安全性。该项研究成果曾于 2020 年 6 月作为封面文章发表于国际期刊 *Science*<sup>[6]</sup>。根据 *Science* 文献记载, $IC_{50}$  值为  $0.053 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  的化合物为 **11a**,推测其可能为 FB2001,结构式见图 7。

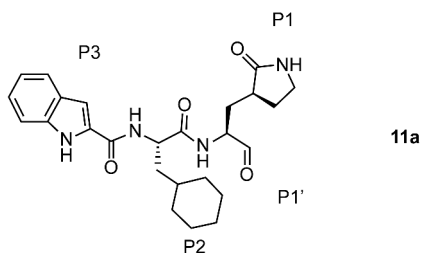


图 7 FB2001 可能的化学结构式

经检索,涉及 FB2001 专利主要是 CN2015110-30933.6, CN202010374416.5 和 CN202010077463.3。

**5.3 S-217622** S-217622 为盐野义公司与北海道

大学共同开发的产品,在 2021 年 7 月开始的 I 期临床试验中,S-217622 没有显示出严重的安全性问题,药动学超过了目标血药浓度。在动物模型中,接受治疗后病毒载量迅速下降,其具体化学结构见图 8<sup>[7]</sup>。

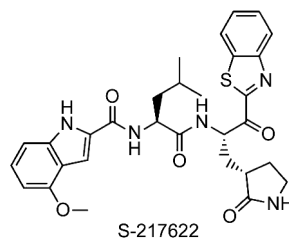


图 8 S-217622 可能的化学结构式

每天口服 1 次 S-217622 有可能降低 SARS-CoV-2 载量。当前,盐野义公司已开展 S-217622 的 II/III 期临床试验。通过检索,目前没有发现盐野义公司与北海道大学针对 S-217622 申请的相关专利。

**5.4 SIM0417** 2021 年 11 月 17 日,先声药业有限公司宣布与中国科学院上海药物研究所等就抗 SARS-CoV-2 新药小分子 3CL 蛋白酶抑制剂 SIM0417 开发达成项目合作。该药物对包括德尔塔毒株在内的多种 SARS-CoV-2 变异毒株均有很强的抑制作用,对 3CL 酶的选择性和特异性极高,也在临床前动物模型中展现出非常好的安全性和抗病毒活性,该候选分子具有成为新一代口服 SARS-CoV-2 特效药的潜力。

针对中国科学院上海药物研究所申请的小分子 3CL 蛋白酶抑制剂专利进行分析发现,其申请了 23 项相关专利,目前还不能确定哪个化合物能够对应 SIM0417。

**5.5 EDP-235** EDP-235 是美国生物制药公司 Enanta Pharmaceuticals 开发的,对 3CL 蛋白酶的抑制活性  $IC_{50}$  值为  $5.8 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,辉瑞公司的 PF-07321332 以及盐野义公司的 S-217622 活性都远没有它强。而且其对突变株的 3CL 蛋白酶也有活性,说明其不易产生突变耐药。在原代人气道上皮细胞 (HAE) 中,抗 SARS-CoV-2 活性  $EC_{90}$  为  $33 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,远超辉瑞公司的 PF-07321332 以及盐野义公司的 S-217622,而且该药物在临床前具有良好的肺部分布,并显示出支持每日 1 次口服给药的特性,是目前报道的活性最强的 SARS-CoV-2 3CL 蛋白酶抑制剂。

## 讨 论

### 1 抗冠状病毒的 3CL 蛋白酶抑制剂药物专利的时间与空间分布特点

从时间轴来看,全球和中国在 2003—2004 年都呈现了一致性的增长趋势,主要是与 2003 年暴发的 SARS 病毒蔓延有关;2015—2017 年的一个增长小高峰主要是与中东呼吸综合征(MERS)的暴发有一定关系;进入 2020—2021 年相关专利呈现暴发式的增长,主要是与 SARS-CoV-2 的全球暴发有关。推测未来 1~2 年,相应抗冠状病毒的 3CL 蛋白酶抑制剂药物仍将持续快速增加。

从空间分布来看,中国、美国是拥有抗冠状病毒的 3CL 蛋白酶抑制剂药物申请量排名靠前的国家,特别是中国,显著领先于其他国家。而且这些申请主要是在 2020—2021 年申请的,这也从侧面反映出我国的创新主体具有较强的快速研发能力,能够迅速抓住热点领域开展研究。

### 2 抗冠状病毒的 3CL 蛋白酶抑制剂药物专利的申请人特点

拥有抗冠状病毒的 3CL 蛋白酶抑制剂药物专利申请较多的申请人主要来自中国,并且都是以科研院所和高校为主体,中国企业申请的量还不是很多,这也从一个侧面说明该技术领域目前主要处于基础研发阶段,真正转化、应用还相对较少。而且其技术分布主要偏向于植物中提取和分离相应的化合物。

美国作为全球药物研发的高地,其技术一直领先于其他国家。美国技术分布主要偏向于根据靶标的三维结构来设计和合成相应的化合物。其中,技术研发领先企业辉瑞公司共申请了 3 项 3CL 蛋白酶抑制剂药物专利,分别是 WO2021205290A1, WO2021205296A1 以及 WO2021205298A1,也证实了所提供的化合物都是 SARS-CoV-2 3CLPro 的有效抑制剂,没有明显的细胞毒性。然而,针对令辉瑞公司市值一夜暴增的 PF-07321332,其化合物专利实际是在 Pardes Biosciences 公司手中,其专利 US11174231B1 已经在美国被授权,而且该专利对应申请了 PCT,WO2021212039A1 预计很快就会进入各国。

### 3 抗冠状病毒的 3CL 蛋白酶抑制剂药物专利的主要技术分布特点

对抗冠状病毒的 3CL 蛋白酶抑制剂药物专利

的技术主题进行分析,结果显示,无化学特性之有效成分的混合物专利申请最多,如将双硫仑与铜补充剂 2 个药物同时用于抗 RNA 病毒时,细胞水平对 SARS-CoV-2 的  $EC_{50}$  可达  $0.154 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ <sup>[8]</sup>;将卡非佐米或沙奎那韦与 IL-6 单抗联合用药对 SARS-CoV-2 及其预后存在有效治疗<sup>[9]</sup>。其次是有机成分中仅以 1 个氧作为环杂原子的六元环与碳环稠合的化合物较多,如:3-O-乙酰二氢杨梅素或其药学上可接受的盐对 SARS-CoV-2 的 3CLpro 具有显著的抑制作用, $IC_{50}$  值达到个位数  $\mu\text{mol}$  级别<sup>[10]</sup>,黄芩素结合 SARS-CoV-2 关键蛋白 3CL Mpro 的关键氨基酸包括 HIS41, MET49, PHE140, CYS145, HIS163, MET165, GLU166, GLN189,黄芩素对 SARS-CoV-2 感染 *hACE2* 转基因小鼠有一定的抑制病毒和改善肺部炎症的作用<sup>[11]</sup>。

对植物来源的抗冠状病毒的 3CL 蛋白酶抑制剂药物进行分析发现,其主要来自木樨科、黄芩属、山茶属、雷公藤属、麻黄属等。现有研究表明来自木樨科的连翘提取的连翘酯苷类化合物属于咖啡酰基苯乙醇苷类化合物,具有肺损伤修复作用<sup>[12-13]</sup>,能够用于抑制 3CL 蛋白酶的活性,用于 SARS-CoV-2 的治疗。中药复方制剂一清片、复方鱼腥草软胶囊和蓝芩口服液对 SARS-CoV-2 3CLpro 具有浓度依赖的抑制作用,含黄芩的中药复方制剂有望抑制其他冠状病毒 3CLpro 而发挥广谱的抗病毒活性<sup>[14]</sup>。

在治疗活性的研究中,除了针对 3CL 蛋白酶的活性,还有一些药物还兼具抗肿瘤活性。比如二杨梅素基二硒醚有治疗肿瘤、抗 SARS-CoV-2 的效果,对 7 种不同人源肿瘤细胞有明显的抑制作用,其针对 SARS-CoV-2 的靶点 Mpro 的  $IC_{50}$  值为  $(0.807 \pm 0.0830) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,具有显著效果<sup>[15]</sup>。这也提示,在针对冠状病毒药物研发中,可以关注具有多个治疗用途药物的开发。

### 4 结语

从抗冠状病毒的 3CL 蛋白酶抑制剂药物专利的申请趋势可以看出,针对 3CL 蛋白酶抑制剂的研究仍然是全球的研究热点,特别是辉瑞公司的 Paxlovid 被美国 FDA 紧急使用授权,无疑会大大促进 3CL 蛋白酶抑制剂的开发。作者通过对申请人地域以及技术领域的分析发现在专利布局上还有一定的空间,基于此,对于国内申请人提出如下建议,以期助力医药研:① 中国申请的专利虽然较多,但都是以科研院所和大学为主,应加大与企业合作的

力度,提升转化率的激励机制,提高转化率,让创新真正能为民所用、为社会所用,实现其应有的价值。

② 在药物开发中,除了新开发的化合物之外,还要关注老药新用,中国科学院上海药物研究所和上海科技大学联合研究团队针对控制冠状病毒复制复合体活性的关键酶 Mpro,通过计算机虚拟筛选以及体外酶学抑制活性筛选评价,从已知老药、活性天然产物和中药中发现了 30 种可能对 SARS-CoV-2 有治疗作用的小分子。Jin 等<sup>[16]</sup>首次解析出 SARS-CoV-2 主蛋白酶 Mpro 的晶体复合物结构,并且通过酶活性测试筛选出老药双硫仑,其对 SARS-CoV-2 Mpro 的 IC<sub>50</sub> 值为 9.35 μmol·L<sup>-1</sup>。把作用于 Mpro 靶标的已知老药找出来,可以快速找到可能有效的抗 SARS-CoV-2 候选新药,大大缩短新药研发的速度。

③ 中医药是我国的国粹,在抗击冠状病毒的历程中发挥了重大作用,但是目前从中药中还没有开发出相应的特效药,因此,要加大推进我国中医药现代化、产业化进程,特别是运用现代的分子对接技术对单味/复方药效物质筛选,研究中药活性成分与靶蛋白作用机制,研究中药配伍作用机制以及评价药物毒副作用机制,进而降低药物研发成本,减少新药研发的时间。

#### [参 考 文 献]

- [1] VAN BOHEEMEN S, DE GRAAF M, LAUBER C, *et al.* Genomic characterization of a newly discovered coronavirus associated with acute respiratory distress syndrome in humans[J]. *mBio*, 2012, 3(6):e00473 - e00412.
- [2] SAWICKI SG, SAWICKI DL, YOUNKER D, *et al.* Functional and Genetic Analysis of Coronavirus Replicase-Transcriptase Pro-

- teins[J]. *PLoS Pathog*, 2005, 1(4):e39.
- [3] HALFORD B. To conquer COVID-19, create the perfect pill [J]. *C&EN*, 2021, 99(19):28 - 31.
- [4] Pfizer. Study of PF-07321332/Ritonavir in Nonhospitalized High Risk Adult Participants With COVID-19 [EB/OL]. [2021 - 10 - 28]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04960202>.
- [5] OWEN DR, ALLERTON CMN, ANDERSON AS, *et al.* An oral SARS-CoV-2 M<sup>pro</sup> inhibitor clinical candidate for the treatment of COVID-19 [J]. *Science*, 2021, 374(6575):1586 - 1593.
- [6] DAI WH, ZHANG B, JIANG XM, *et al.* Structure-based design of antiviral drug candidates targeting the SARS-CoV-2 main protease [J]. *Science*, 2020, 368(6494):1331 - 1335.
- [7] Sina 医药新闻. 口服 3CL 蛋白酶抑制剂:盐野义公布临床结果 预计 2022 年 1 季度在日本上市 [EB/OL]. [2021 - 11 - 25]. [https://med.sina.com/article\\_detail\\_103\\_2\\_109016.html](https://med.sina.com/article_detail_103_2_109016.html).
- [8] 上海科技大学. 双硫仑联合铜补充剂在制备抗 RNA 病毒的药物中的应用:中国,113730584A [P]. 2021 - 12 - 03.
- [9] 南通大学. 2019-nCoV3CL 水解酶抑制剂与 IL-6 单抗在制备治疗新冠肺炎药物中的应用:中国,111053909A [P]. 2020 - 04 - 24.
- [10] 中国科学院上海药物研究所. 杨梅素类化合物在制备防治新冠肺炎药物中的应用:中国,113350330A [P]. 2021 - 09 - 07.
- [11] Institute Of Materia Medica Chinese Academy Of Medical Sciences Peking Union Medical College. Application of baicalein in preparing drug for preventing and/or treating novel coronavirus infectious disease: WO, 2021159570A1 [P]. 2021 - 08 - 19.
- [12] LU ZB, LIU SH, OU JY, *et al.* Forsythoside A inhibits adhesion and migration of monocytes to type II alveolar epithelial cells in lipopolysaccharide-induced acute lung injury through upregulating miR-124 [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2020, 407:115252.
- [13] JIA WN, WANG CH, WANG YF, *et al.* Qualitative and quantitative analysis of the major constituents in Chinese medical preparation Lianhua-Qingwen capsule by UPLC-DAD-QTOF-MS [J]. *Sci Word J*, 2015, 2015:731765.
- [14] 中国科学院上海药物研究所. 含黄芩的中药复方制剂在冠状病毒中的应用:中国,113288935A [P]. 2021 - 08 - 24.
- [15] 上海爱启医药技术有限公司. 二杨梅素基二硒醚的药物应用:中国,111450088A [P]. 2020 - 07 - 28.
- [16] JIN ZM, DU XY, XU YC, *et al.* Structure of M<sup>pro</sup> from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors [J]. *Nature*, 2020, 582(7811):289 - 293.

编辑:王宇梅/接受日期:2022 - 07 - 04