治疗新型冠状病毒感染的小分子药物研发中的专利风险管理

Patent Risk Managements in the Research of Small Molecular Drugs for the Therapy of COVID-19

肖西祥，汤艳星
（国家知识产权局专利局专利审查协作广东中心，广东广州 510555）

XIAO Xixiang, TANG Yanxing
（*Patent Examination Cooperation Guangdong Center of the Patent Office, CNIPA, Guangzhou 510555*）

摘要：该文分析了目前全球范围内对严重急性呼吸系统综合征冠状病毒 2（SARS-CoV-2）治疗效果显著的小分子药物的专利情况，围绕具体案例的核心专利，阐述了在抗 SARS-CoV-2 小分子药物研发中的各类知识产权潜在风险类型，以期为我国相关研发人员在抗 SARS-CoV-2 小分子药物合成、开发过程中管理各类专利侵权风险提供有益的参考。

关键词：COVID-19；SARS-CoV-2；小分子药物；专利风险

中图分类号：R951　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255（2023）07-1118-08

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.07.019

新型冠状病毒感染（Coronavirus Disease 2019，COVID-19）自流行以来对人类的生命健康及全球经济已造成了巨大危害。严重急性呼吸系统综合征冠状病毒 2（SARS-CoV-2）传染性强、突变速度快，且易发展为肺炎和急性呼吸窘迫综合征等[1—2]。因此，有效的抗 SARS-CoV-2 药物已成为全球科研团队、制药企业的研究热点，相关专利的申请数量也随之剧增。

目前临床用于抗 SARS-CoV-2 药物主要包括小分子药物（如蛋白酶抑制剂、聚合酶抑制剂、JAK 抑制剂）、生物大分子药物（如免疫球蛋白、恢复期患者血浆、单克隆抗体）、中成药［如金花清感颗粒、连花清瘟胶囊（颗粒）］等[3—4]。小分子药物具有易于保存和运输、成本相对低、普惠性强等优点[5]，因此本研究聚焦于小分子药物，整理了目前国内外在研的主要小分子药物的临床进展情况（表 1），并梳理分析了小分子药物专利，预警各类专利风险，以期为我国相关从业人员在抗 SARS-CoV-2 小分子药物的合成、开发过程中专利侵权风险管理提供有益的参考。

1　小分子药物的障碍专利

按照主题类型，小分子药物领域的专利主要可分为以下几类：化合物、组合物、制备方法以及用途。目前，各大药企基本把控着化学药物的核心产品专利权，下面按小分子药物类型分别介绍潜在风险专利。

1.1　3CL 蛋白酶抑制剂

1.1.1　Paxlovid

Paxlovid 是由美国辉瑞公司研发的一款由奈玛特韦和利托那韦组成的复方药物制剂[6]，于 2021 年 12 月获得 FDA 的紧急使用授权，用于治疗非住院、具有发展成重症疾病的高风险、轻中度、12 岁及以上儿童和成人 COVID-19 患者。2022 年 2 月，Paxlovid 获国家药品监督管理局附条件进口批准。该药中奈玛特韦能抑制 SARS-CoV-2 的 3CL 蛋白酶活性，阻断病毒复制；而利托那韦能抑制代谢酶 CYP 活性，防止奈玛特韦快速代谢，可提高奈玛特韦血药浓度、延长有效时间[7]。

截至 2022 年 6 月，辉瑞通过专利合作条约（Patent Cooperation Treaty，PCT）途径提交了涉及

收稿日期：2022-08-17

作者简介：肖西祥（1986—），男，本科，副研究员，从事药物专利审查工作。

E-mail：xxxzsu@qq.com

表 1 国内外主要小分子药物临床研究进展

Tab.1 Progress of Major Small Molecular Drugs in Clinical Trials in Both Domestic and Overseas

作用机制	研发单位	活性药物成分	临床阶段
3- 胰凝乳蛋白酶样（3CL）蛋白酶抑制剂	美国辉瑞	奈玛特韦/利托那韦（nirmatrelvir/ritonavir，Paxlovid）	已在国内外上市
	日本盐野义	ensitrelvir（S-217622）	在国内处于上市审批阶段，在日本已上市
	先声药业	SIM0417	Ⅲ期临床
	众生药业	RAY003	Ⅲ期临床
	广生堂	GST-HG171	Ⅱ/Ⅲ期临床
	歌礼制药	ASC11	Ⅰ期临床
	云顶新耀	EDDC-2214	临床前
	清华大学	GDI-4405	临床前
RNA 依赖的 RNA 聚合酶（RdRp）抑制剂	美国吉利德	瑞德西韦（remdesivir）	已在国外上市
	美国默沙东	莫努匹韦（molnupiravir）	已在国外上市
	真实生物	阿兹夫定（azvudine）	已在中国上市
	君实生物	VV116	上市审批阶段
	歌礼制药	ASC10	Ⅰ期临床
	科兴制药	SHEN26	Ⅰ/Ⅱ期临床
JAK 抑制剂	美国礼来	巴瑞替尼（baricitinib）	已在国外上市
血管紧张素转换酶 2（ACE2）/ 辅助蛋白酶跨膜丝氨酸蛋白酶 2（TMPRSS2）降解剂	开拓药业	普克鲁胺	上市审批阶段

3CL 蛋白酶的小分子药物的多项专利，主要包括保护通式化合物、具体结构化合物、晶型、组合物以及用于抗 SARS-CoV-2 的用途等。通过分析、整理申请文件的说明书和实施例数据，总结了相关从业人员需关注的潜在风险专利，如表 2 所示。

其中，需重点注意的是专利 WO 2021250648A1，该申请请求保护的通式范围大，实施例记载了几十个具体化合物的制备方法和 98 个具体化合物抗 SARS-CoV-2 效果，包括最优化合物奈玛特韦。

1.1.2 ensitrelvir

Ensitrelvir 是由日本盐野义公司和北海道大学合作开发的抗 SARS-CoV-2 小分子药物，也是全球首个非共价、非肽类的 3CL 蛋白酶抑制剂，能克服肽类 3CL 蛋白酶抑制剂膜通透性差、易被代谢、脱靶毒性等问题 [8]。2022 年 11 月，该药物在日本获批上市，并已与我国合资公司平安盐野义共同提交国内新药上市许可申请。

与 ensitrelvir 相关的公开专利包括 WO 2022138987A1 及其中国同族专利（表 3），涉及三嗪衍生物及其药物组合物，包括 ensitrelvir 在内的几百个具体化合物及制备方法、抗 SARS-CoV-2 用途等。

通过上述专利记载的化合物结构、合成工艺以及抗病毒的试验效果数据分析，ensitrelvir 是以 3 个结合位点为基础，通过对大量的官能团替换和抗病毒试验筛选得到的综合性能较优的化合物。该专利的范围涵盖 ensitrelvir 的通式化合物、ensitrelvir、晶体、共晶体及治疗 COVID-19 的用途等。

1.2 RdRp 抑制剂

1.2.1 莫努匹韦

莫努匹韦是由美国默沙东公司与美国埃默里大学合作研发的一款具有抗 SARS-CoV-2 活性的前药 [9]，目前已在全球多个国家上市。2022 年 6 月，默沙东公司已在我国递交上市申请。该药可替代胞嘧啶核苷参与 SARS-CoV-2 的 RNA 复制，在 RNA 聚合酶的作用下，导致病毒基因组的错误累积，进而抑制病毒的复制功能 [10]。

最早公开莫努匹韦具体结构的专利申请为 WO 2019113462A1，该专利涉及莫努匹韦及其治疗 COVID-19 的用途。其他相关专利还包括：莫努匹韦的合成工艺（US 20220016153A），莫努匹韦的新结晶、晶型的合成工艺及口服制剂（WO 2022047229A1）。

1.2.2 瑞德西韦

瑞德西韦是一款核苷酸类似物前药，其作用机

表 2　辉瑞涉及 3CL 蛋白酶的小分子药物专利的关键技术主题

Tab.2　Technical Subjects of Small Molecular Drug Patents Concerned 3CL Protease of Pfizer

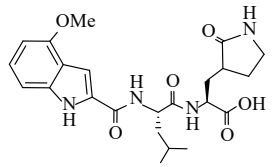
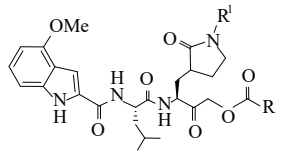
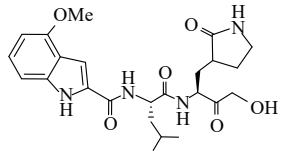
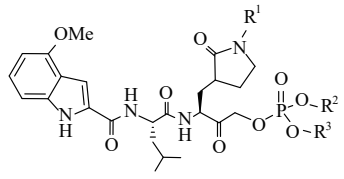
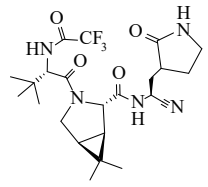
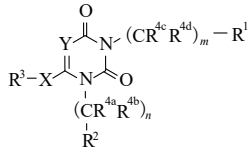
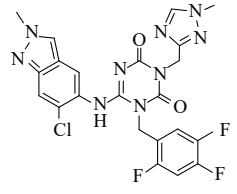
公开号	公开日	化合物	关键技术主题
WO 2021176369A1	2021-09-10	 **1**	**1** 及其抗 SARS-CoV-2 用途
WO 2021205290A1	2021-10-14	 **2**	通式化合物 **2** 及其抗 SARS-CoV-2 用途
WO 2021205296A1	2021-10-14	 **3**	**3** 及其抗 SARS-CoV-2 用途
WO 2021205298A1	2021-10-14	 **4**	通式化合物 **4** 及其抗 SARS-CoV-2 用途
WO 2021250648A1	2021-12-16	 **5**	**5** 的晶型、溶剂化物及其与利托那韦口服联用的组合物，以及抗 SARS-CoV-2 用途

表 3　盐野义涉及 3CL 蛋白酶的小分子药物专利的关键技术主题

Tab.3　Technical Subjects of Small Molecular Drug Patents Concerned 3CL Protease of Shionogi

公开号	公开日	化合物	关键技术主题
CN 115038696A	2022-09-09	 **6**	通式化合物 **6**、具体多种化合物及其抗 SARS-CoV-2 用途
CN 115073431A	2022-09-20	 **7**	**7** 与富马酸的复合体晶型及其抗 SARS-CoV-2 用途

制是在体内代谢生成三磷酸化活化形式（remdesivir-TP），随后被 RdRp 识别并和 ATP 竞争参与病毒 RNA 的转录过程[11]。2020 年 10 月，该药在美国正式获批上市，后陆续在欧盟、日本等国上市，目前在我国处于上市审批状态。

吉利德公司提交的专利 WO 2012012776A1 首次公开并保护了具体化合物瑞德西韦。该专利在全球有 66 个同族，在中国有 2 项专利（CN 103052631B、CN 105343098B），专利届满期限为 2031 年 7 月 22 日。其他潜在风险专利如表 4 所示。

表 4 瑞德西韦相关专利的关键技术主题

Tab.4 Technical Subjects of Small Molecular Drug Patents Concerned Remdesivir

公开号	公开日	关键技术主题
CN 103052631B	2015-11-25	抗副黏病毒的用途
CN 107073005B	2021-12-24	抗埃博拉病毒的用途
CN 107074902A	2017-08-18	制备方法及中间体化合物
CN 114191438A	2022-03-18	抗丝状病毒、埃博拉病毒的用途
CN 108348526A	2018-07-31	抗人冠状病毒科病毒感染的用途
CN 110636884A	2019-12-31	结晶体
CN 112876524B	2022-10-28	中间体制备方法
CN 111205327B	2022-05-31	制备方法
CN 111620876B	2021-09-28	关键中间体制备方法
WO 2021147236A1	2021-07-29	抗 SARS-COV-2 感染的用途

1.2.3 阿兹夫定

阿兹夫定是国内首个自主研发并获批治疗的小分子抗 SARS-CoV-2 药物[12]。其通过抑制 SARS-CoV-2 的复制，诱发特异性抗病毒免疫，达到抗病毒效果。

阿兹夫定的核心专利为 CN 100532388C，且在美国、欧洲等国家或地区均已获得授权。其他相关专利如表 5 所示。

1.3 JAK 抑制剂

巴瑞替尼是一款 JAK1/JAK2 酪氨酸激酶抑制剂。该药最早在专利 WO 2009114512A 中公开，用于治疗自身免疫性疾病，能显著抑制衔接子相关蛋白激酶 1（AAK1），阻止病毒进入宿主细胞，以抗 SARS-CoV-2 感染[13]。该药于 2022 年 5 月在美国获批上市[14]。

巴瑞替尼的专利密集，较全面地覆盖了化合物、组合物、晶型、制备方法和制药用途等主题，详细信息如表 6 所示。

表 5 阿兹夫定相关专利的关键技术主题

Tab.5 Technical Subjects of Small Molecular Drug Patents Concerned Azvudine

公开号	公开日	关键技术主题
CN 100532388C	2009-08-26	2-氟-4-取代-核苷类似物（包括阿兹夫定）、制备方法及抗乙型肝炎病毒（HBV）、丙型肝炎病毒（HCV）或人类免疫缺陷病毒（HIV）病毒感染的用途
CN 113304166A	2021-08-27	抗 SARS-CoV-2 的用途
CN 111892636A	2020-11-06	制备方法
CN 114149475A	2022-03-08	制备方法

表 6 巴瑞替尼相关专利的关键技术主题

Tab.6 Technical Subjects of Small Molecular Drug Patents Concerned Baricitinib

专利申请	公开日	关键技术主题
CN 102026999B	2014-03-05	化合物及治疗自身免疫性疾病、恶性肿瘤的用途
CN 105294699B	2019-06-11	制备方法
CN 105541891B	2017-11-28	中间体的制备方法
CN 106496195B	2019-03-08	中间体的制备方法
CN 106946917B	2019-06-11	中间体的制备方法
CN 107176955B	2019-04-09	制备方法
CN 107739328B	2020-03-20	关键中间体 1 的制备方法
CN 107915738B	2019-07-26	关键中间体 2 的制备方法
CN 108586465B	2020-06-02	制备方法
CN 111278828B	2021-08-31	新晶型及治疗类风湿性关节炎的用途
CN 112823007A	2021-05-18	治疗胆管炎的用途
CN 112898306B	2022-04-08	制备方法
CN 114028402A	2022-02-11	治疗心肌炎的用途

2 具体专利风险类型

为平衡专利权人和社会公众的利益，我国的专利制度对药物相关内容设置了几种例外情形。一是强制许可，但其实施的影响因素较多，国内尚未出现相关案例；二是为提供行政审批所需信息而制造、使用、进口专利药品的，不视为侵犯专利权，该规定主要适用于仿制药的申报阶段；三是有关药品专利纠纷早期解决机制，旨在于行政审批阶段提前处理专利纠纷。

2.1 化合物专利侵权风险

2.1.1 使用相同化合物的侵权风险

在医药领域，通常认为化合物产品专利是基础

核心专利。拥有化合物产品专利权会赋予专利权人针对该化合物商业开发的绝对话语权，竞争对手对该化合物的任何商业开发几乎均属于侵权行为。因此，在小分子药物开发中，基础化合物专利权的获得至关重要。倘若错失基础化合物专利权，将会导致自身丧失专利实施过程中的绝对掌控权，使药物产业化阶段陷入受限于人的窘境。

2.1.2 使用化合物衍生物的侵权风险

随着药物开发的深入，原研药企会陆续申请化合物的盐、晶型等外围专利，从而提高专利壁垒、延长原研药的市场独占期，这种做法常被称之为“专利常青（evergreen）”行为。该行为能够有效延长专利权的保护期限，推迟“专利悬崖”（即专利权到期后，由于仿制药的上市，导致原研药销售额暴跌的现象）的到来[15]。

例如，辉瑞运用专利丛林策略，对 Paxlovid 先后申请化合物专利、晶型专利、制药用途专利等，编织出一个多角度、多维度的专利障碍网，加大竞争企业跟进研发或仿制的难度。

而对于我国具有创新能力的研发型药企，常常会采取紧跟原研药企以申请一些外围专利的竞争策略，如抢先申请该化合物的其他晶型专利，若该类晶型专利获得授权且比原研药企的晶型取得了更优的技术效果，则一定程度上能给竞争药企的开发造成障碍。

2.1.3 结构修饰化合物的侵权风险

2.1.3.1 等同侵权（equivalent infringement）风险

等同侵权即行为人的侵权行为所涉及的技术特征与专利权利要求所述的技术特征有非实质性的区别，但是其与专利权利要求所述的等同技术特征是“以基本上相同的方式，实现基本上相同的功能，产生基本上相同的效果”，是本技术领域的普通技术人员无须经过创造性劳动就能联想到的[16]。

例如，某企业开发的候选药物仅在某原研药的结构基础上进行了氘代，其整体结构并未进行优化和专利规避。由于存在氘原子和氢原子的区别，一般不被认为属于相同侵权。但仅对原研药物进行氘代，其药理、毒理、生物利用度等方面效果与原研药物无显著差异，因其手段基本相同、实现的功能和效果也基本相同，可能被认定为等同特征，存在较大的专利侵权风险。

2.1.3.2 专利权中通式化合物的保护范围

原研药企通常会对药物活性化合物的其他候选化合物进行同步专利保护，涵盖马库什通式，或将大量化合物罗列于表格中请求申请专利权。因此，在候选药物筛选阶段，不仅需规避活性化合物，还需重点研究竞争对手的专利申请文本中所有能得到说明书支持的、以马库什通式形式表达的化合物结构，最大限度规避原研药企被授予的专利权范围，以提高自身研发的安全性。

2.1.4 设计前药的专利侵权风险

前药设计是一种为了提高生物利用度、脂溶性等性质的常用药物分子结构设计方法，同时也是规避专利侵权的常见方法。前药本身没有生物活性或活性很低，须在生物体内经酶转化为具有药理作用的活性成分发挥药效[17]。根据相关数据分析，国内现有多个基于瑞德西韦结构改造的抗 SARS-CoV-2 小分子药物处于研发中，例如，已进入临床试验阶段的深圳科兴制药的磷脂酰胺前药 SHEN26 和上海药物研究所研发的氘化三异丁酸酯前药 VV116，改造后均可提高药物的口服生物利用度[18]。

对于制造、销售前药等行为是否属于侵犯代谢后的药物专利权行为，国内尚无典型司法案例。美国虽有过典型案例及“体内转化说”等理论[19]，但不同前药案件的保护范围及案情差异较大，尚未形成统一观点。

传统观点认为，直接侵权是间接侵权的前提条件。若不存在直接侵权行为，则不构成间接侵权。由于前药的结构与代谢后的专利药物结构不一样，显然不存在直接侵权行为。而前药在体内的药物代谢变化通常被认为不属于“为生产经营目的”，因此，也不应当认为发生了直接侵权行为。并且，由于前药是被体内的酶代谢转化为专利药物的，“直接实施人”“实施涉案专利的人”应当认为是体内的“酶”而不是患者。故从具体法律行为来看，服药患者不存在主观故意，不属于直接侵权行为。

2.2 合成工艺中的侵权风险

在小分子药物开发中，申请临床新药研究需明确工艺路线，且原研药企通常会布局药物的合成方法专利。因此，需要规避相关的合成工艺专利权，主要包括以下几类情形。

2.2.1 中间体侵权风险

原研药企业除申请药物合成路线专利外，通常还会对合成工艺中主要的中间体申请专利。因此，需规避使用相关已受专利保护的中间体。

例如，吉利德公司在 CN 107074902A 专利中请求保护了瑞德西韦的中间体化合物，如果吉利德公司的该中间体化合物获得了专利权，而某企业合成了该中间体化合物，则显然直接侵犯了其专利权。因此，在对目标化合物的相关专利进行挖掘分析时，不应只重视目标化合物的专利情况，也要注意中间体专利。

2.2.2 合成路线侵权风险

原研药企业通常会对核心药物的合成路线布局专利。因此，在跟进药物研发时，也需规避相关合成方法的专利。通常可从以下方面进行：①改用其他合成路线，或调整各基团的反应顺序；②替换反应条件，对受专利保护的反应条件、助剂等予以替换，并尽可能取得某一方面更优的效果；③直接采购相关中间体，将相关知识产权风险转移至中间体提供商，在此基础上合成最终药物，此时仅需规避后续步骤的侵权风险。

吉利德公司在 CN 107074902A 专利中保护了瑞德西韦的制备方法，该方法中的偶联试剂 $MgCl_2$、氮碱中间体二异丙基乙胺、反应物、离去基团 4-硝基苯氧基或五氟苯氧基等。针对该合成工艺的专利侵权规避策略可设计为：改进该反应条件如替换偶联试剂、离去基团等以提高该反应的产率、纯度。

美国埃默里大学在 US 20220016153A 专利中请求保护莫努匹韦的合成工艺，而文献 [20] 通过调整各基团的反应步骤、顺序，避免了该专利中合成路线专利侵权风险，且避免了原始工艺中引入三氮唑的低收率反应步骤，提高了产率。

2.3 药物联用中的侵权风险

目前，大部分共价肽类的 3CL 蛋白酶小分子抑制剂均需联用美国艾伯维公司研发的利托那韦，共同组成抗 SARS-CoV-2 感染的口服复方药物制剂。因 COVID-19 在全球范围内流行，艾伯维公司已于 2020 年放弃利托那韦的全球专利权，以帮助人类解决利托那韦药物在全球范围内供应短缺的问题。因此，开发药物联用利托那韦治疗 COVID-19 的专利侵权风险较小。

2.4 制药用途中的侵权风险

制药用途专利是指化合物治疗或预防某种疾病的相关专利。虽然制药用途专利的保护强度不及基础化合物专利，但仍是原研药企在专利布局中的重要一环。因此，在药物跟进研发过程中，应重视规避相关制药用途专利的侵权风险。

例如，2020 年 2 月，军事医学研究院报道瑞德西韦可有效抗 SARS-CoV-2 感染，并申请了瑞德西韦的抗 SARS-CoV-2 感染制药用途专利 WO 2021147236A1。虽然该制药用途的实施有赖于吉利德的瑞德西韦化合物专利，但也限制了原研药企将瑞德西韦用于治疗 COVID-19。

3 知识产权风险管理的对策建议

通过分析上述小分子药物的专利及其在研发中面临的知识产权风险类型可知，在新冠小分子药物开发中，规避各类专利障碍是药物成功上市的必经之路 [21]。专利风险预警前置对我国药企在自主创新阶段的发展具有显著的经济和战略价值。

3.1 及时提交化合物专利申请

我国专利法施行的是先申请制度，即如果 2 个以上的申请人就同样的发明创造申请专利，专利权授予申请日（或优先权日）在先的申请人。因此，应及时提交化合物专利申请，抢占专利领地以保障企业利益。

例如，美国辉瑞公司于 2021 年 8 月 6 日才提交 Paxlovid 的专利申请 WO 2021250648A1；然而，美国 Enanta 制药公司更早提交了涵盖奈玛特韦具体结构的专利申请 US 11358953B2，并于 2022 年 6 月在美国获得了授权，奈玛特韦的结构以及抗 SARS-CoV-2 感染方面的用途均落在其保护范围内。显然，辉瑞公司生产、使用、销售、许诺销售 Paxlovid 的行为侵犯了 Enanta 制药公司的专利权。

目前 Enanta 声称辉瑞侵犯了其专利权，并已正式对其提起专利侵权诉讼。但 Enanta 并不打算阻止辉瑞对 Paxlovid 产品的销售，只是要求辉瑞公司对其侵权行为以及经济损失给予 3 倍的惩罚性赔偿。

3.2 “Me-too”药物的专利侵权风险规避

针对药物的侵权风险，制药企业可根据化合物与靶标的结合机制，设计与原研药不同结构（未落入专利权的范围内）但功能相似甚至更优的化合物来规避专利侵权。

例如，中国科学院上海药物研究所在 2020 年 1 月申请了 3CL 蛋白酶抑制剂专利 CN 113181339B，该专利授权保护了化合物 FB2001 及其抗 SARS-CoV-2 感染用途。FB2001 也是针对 3CL 蛋白酶的多个结合位点进行结构设计，但使用醛基作为共价弹头，而辉瑞公司使用氰基，且其他与 3CL 蛋白酶口袋结合的基团也与辉瑞公司有所不同。歌礼制药自主研发的 RdRp 抑制剂口服双前药 ASC10 与默沙东公司的单前药莫努匹韦的化学结构有差异；口服给药后，ASC10 和莫努匹韦均可在体内快速、完全转换为相同的活性代谢物。

3.3 加强对自主研发成果的专利保护

原研药企的药物专利布局通常以化合物专利为核心，并对基础化合物的衍生物、晶型、组合物、剂型、制备工艺、制药用途等进行全方位布局，形成广泛且严密的专利网，追求对相关技术专利的全面独占，尽可能延长药物的专利保护期，实现企业利益的最大化 [22]。

对于跟进型药企，一方面可针对原研药企专利网的“漏洞”进行研发，抢占某个技术点专利；另一方面也可对原研药企的专利技术进行创新型改进以规避对相关专利的侵权风险，并及时提交专利申请，保护企业的研发成果 [23]。

例如，虽然吉利德公司对瑞德西韦的专利布局较为全面，但军事医学研究院在我国抢先申请针对瑞德西韦抗 SARS-CoV-2 感染的新制药用途专利，并获得了专利权。礼来公司对巴瑞替尼做了化合物、制药用途等的专利布局，而我国多家企业如东莞东阳光、南京优科研发了巴瑞替尼的新晶型（CN 111278828B）、对中间体的制备工艺（CN 106496195B、CN 107176955B）进行优化改进，并及时提交了专利申请，相关专利均被授权，保护了企业的研发成果。

3.4 立项中的专利风险评估前置

在小分子药物的专利风险评估前置方面，真实生物对阿兹夫定的专利策略较为成功，其在 2007 年 8 月 7 日提交了专利 CN 100532388C，保护了涵盖阿兹夫定的马库什化合物、具体化合物等。在 COVID-19 流行初期，真实生物迅速、积极地投入对阿兹夫定的第二医药用途开发中，于 2020 年 2 月 27 日申请了阿兹夫定抗 SARS-CoV-2 的新制药用途专利 CN 113304166A。目前该药已获批上市。

此外，广东众生睿创公司针对已知的 3CL 蛋白酶小分子抑制剂结构，在前期药物结构设计阶段，有意识地绕开了障碍专利，研发得到具有全球自主知识产权的抗 SARS-CoV-2 感染的 3CL 蛋白酶小分子抑制剂 RAY1216，并已进入临床试验阶段。

3.5 License-in/out 许可交易中有关知识产权条款的注意事项

随着我国对医药产业的持续投入以及对知识产权的战略性重视，跨境的药品技术许可交易较活跃。许可方和被许可方在签订药品技术许可协议时，除了关注约定药物的后续研发、生产和销售的权利范围和区域范围等之外，还需注意与该药新适应证的后续开发权限及知识产权许可问题相关的条款。例如，开拓药业于 2021 年 8 月宣布与印度尼西亚 Etana 公司对普克鲁胺的使用达成商业化合作协议。普克鲁胺原用于治疗前列腺癌和乳腺癌，COVID-19 流行之初，开拓药业研究显示普克鲁胺具有抗 SARS-CoV-2 感染效果，并很快通过专利合作条约向全球主要国家提交了专利申请 CN 113143924A。

4 结语

COVID-19 对人类生命健康带来了持续威胁，也深刻影响了各国的政治和经济。国外原研药企对开发的小分子抗病毒药物进行了全面的专利保护。我国也有多款抗病毒小分子药物进入临床试验阶段

或已上市。在药品合成、开发过程中，需要重点关注潜在风险专利，重视专利侵权风险的系统管理，助力更多具有自主知识产权的小分子抗病毒药物成功上市，避免人力、资金的浪费。

参考文献：

[1] ZHU N, ZHANG D Y, WANG W L, *et al*. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 [J]. *N Engl J Med*, 2020, **382**(8): 727-733.

[2] ZHOU P, YANG X L, WANG X G, *et al*. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin [J]. *Nature*, 2020, **579**(7798): 270-273.

[3] 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.

[4] 刘 烨, 明 巍, 朱园园, 等. 临床应用中的新型冠状病毒肺炎治疗药物研究进展[J]. 中国新药杂志, 2022, **31**(20): 2022-2028.

[5] 黄 璐, 古双喜. 用于COVID-19潜在治疗的小分子药物及专利研究[J]. 中国医药工业杂志, 2020, **51**(4): 467-475.

[6] 卞金磊, 张立翱, 徐 熙, 等. 治疗新冠肺炎口服小分子药物研究进展[J]. 中国医药导刊, 2022, **24**(1): 16-26.

[7] OWEN D R, ALLERTON C M N, ANDERSON A S, *et al*. An oral SARS-CoV-2 M^{pro} inhibitor clinical candidate for the treatment of COVID-19 [J]. *Science*, 2021, **374**(6575): 1586-1593.

[8] UNOH Y, UEHARA S, NAKAHARA K, *et al*. Discovery of S-217622, a noncovalent Oral SARS-CoV-2 3CL protease inhibitor clinical candidate for treating COVID-19 [J]. *J Med Chem*, 2022, **65**(9): 6499-6512.

[9] 段传奇, 林快乐, 周伟澄. 口服小分子抗新冠药物莫努匹韦和帕罗韦德合成路线综述[J]. 中国医药工业杂志, 2021, **52**(12): 1549-1560.

[10] IMRAN M, KUMAR ARORA M, ASDAQ S M B, *et al*. Discovery, development, and patent trends on molnupiravir: a prospective oral treatment for COVID-19 [J]. *Molecules*, 2021, **26**(19): 5795.

[11] LI Y J, CAO L, LI G, *et al*. Remdesivir metabolite GS-441524 effectively inhibits SARS-CoV-2 infection in mouse models [J]. *J Med Chem*, 2022, **65**(4): 2785-2793.

[12] YU B, CHANG J B. The first Chinese oral anti-COVID-19 drug Azvudine launched [J]. *Innovation*(Camb), 2022, **3**(6): 100321.

[13] RICHARDSON P, GRIFFIN I, TUCKER C, *et al*. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease [J]. *Lancet*, 2020, **395**(10223): e30-e31.

[14] Pharmacy Times. FDA approves baricitinib for certain adult patients hospitalized with COVID-19 [EB/OL]. [2020-05-11]. https://www. pharmacytimes. com/view/fda-approves-baricitinib-for-certain-adult-patients-hospitalized-with-covid-19.

[15] 李瑞丰, 陈 燕. 专利布局视角下药企应对“专利悬崖”策略研究及思考[J]. 电子知识产权, 2017, (6): 64-72.

[16] 曹丽荣. 美国生物药专利侵权案例评析及启示—以等同原则适用为视角[J]. 中国发明与专利, 2018, **15**(12): 81-88.

[17] 李 敏. 前药设计原理及其临床应用[J]. 中国现代药物应用, 2009, **3**(15): 193-195.

[18] XIE Y C, YIN W C, ZHANG Y M, *et al*. Design and development of an oral remdesivir derivative VV116 against SARS-CoV-2 [J]. *Cell Res*, 2021, **31**(11): 1212-1214.

[19] 彭晓琦, 邓声菊. 中美前药制备专利侵权风险判定规则初探[J]. 中国新药杂志, 2017, **26**(8): 860-864.

[20] HUGHES D L. Quest for a cure: potential small-molecule treatments for COVID-19, part 2 [J]. *Org Process Res Dev*, 2021, **25**(5): 1089-1111.

[21] 金泳锋, 余 翔. 专利风险的特征及其影响研究[J]. 知识产权, 2008, (6): 84-88.

[22] 柳 春. 我国企业预防涉外知识产权纠纷的策略分析[J]. 未来与发展, 2010, **32**(7): 74-77.

[23] 董 丽, 刘文东, 杨 莉. 我国制药企业自主创新不同阶段的专利风险识别[J]. 中国新药杂志, 2014, **23**(6): 635-639.