

抗病毒化学药专利导航研究报告

国家专利导航项目（企业）研究和推广中心



华智数创（北京）科技发展有限公司

2020 年 4 月 20 日

内容摘要

本报告根据专利导航基本理念和方法，在简要分析抗病毒药物全球专利数据的基础上，重点对美国吉利德科学公司的瑞德西韦相关专利布局进行了分析，特别是对瑞德西韦的核心专利进行了深入技术解读，并据此提出了科研人员开展技术研发和临床试验的路径建议。以下是本报告的内容摘要。

一、全球抗病毒药物以化学药为主，美国是全球主要市场，专利布局优势较为明显；中国抗冠状病毒化学药专利申请活跃。

据统计，2014-2018 年，美国为最主要的抗病毒药物市场，占全球市场销售额的半数以上。全球抗病毒药物以化学药为主，在中国上市的 41 种抗病毒药物中，有 38 种为化学药。截至 2020 年 4 月 1 日，全球涉及抗病毒化学药的专利（申请）接近 3 万项¹，其中 TOP 10 专利申请人中美国占 5 家。涉及抗冠状病毒化学药的全球专利（申请）301 项，中国专利（申请）125 项。

二、瑞德西韦作为抗病毒化学药已在临床试验之中，吉利德科学公司针对瑞德西韦专利布局严密有序，并已在全球铺开。

瑞德西韦是美国吉利德科学公司的原研药，尚未在全球任何国家上市，但已经在多国进行临床试验中。新冠疫情爆发以来，中国已针对新冠肺炎重度患者和轻度患者分别开展了瑞德西韦

¹注：本报告中将同一专利族的专利（申请）视为一“项”专利（申请），一项专利（申请）可能包含因分案等原因产生的多“件”专利（申请），下同。

临床试验，同时也针对多种抗病毒老药开展临床试验。

截至 2020 年 4 月 1 日，全球共有 12 项瑞德西韦专利布局，其中，吉利德科学公司 9 项、加利福尼亚生物医学研究中心 1 项、艾里奥斯生物制药有限公司 1 项、Arisan Therapeutics INC. 1 项。非吉利德科学公司的 3 项瑞德西韦专利申请，瑞德西韦均作为可选的抗病毒化合物与抗病毒活性成分组合物使用，不是技术方案中的主要研究对象，不是瑞德西韦核心专利。

吉利德科学公司从 2009 年开始对瑞德西韦开展全球专利布局，布局范围涉及瑞德西韦及其外消旋体化合物和结构类似物、药物组合物、晶体结构和制备方法、中间体及类似物的制备方法、剂型与制药用途，适应症涉及 SARS-CoV 和 MERS-CoV 等冠状病毒科病毒、副黏病毒科病毒、丝状病毒科病毒和黄病毒科病毒等，剂型涉及瑞德西韦冻干粉针剂，总体专利布局结构严密，推进有序。

吉利德科学公司的 9 项瑞德西韦相关专利申请目前有 7 项进入中国，其中有 2 项已经获得中国授权。2 项中国授权共涉及 3 件授权专利：一件授权专利是 2009 年 4 月 22 日申请的 W02009132135A 的中国同族授权 CN102015714B，该专利授权文本未涵盖瑞德西韦外消旋化合物，但其中国公开文本 CN102015714A 涵盖了瑞德西韦外消旋化合物；另两件授权专利是 2011 年 7 月 22 日申请的 W02012012776A1 的中国同族的母案 CN103052631B 及其分案 CN105343098B，涉及瑞德西韦化合物及其盐和药物组合物。

三、科研人员在开展“老药新用途”研发的同时，应同步加大瑞德西韦研发力度，筛选具有抗病毒活性的瑞德西韦类似物，开发瑞德西韦新晶体、新剂型，积极尝试联合用药研究。

吉利德科学公司瑞德西韦的专利布局及其技术路线，对于抗冠状病毒药物及临床研究具有重要启示，科研人员当前可以基于吉利德科学公司的已有研究成果，进一步开展瑞德西韦相关技术的深入研发和拓展性研发：基于瑞德西韦主要结构单元开展异构体或衍生物的筛选工作；尝试研究瑞德西韦 R 构型对映体的抗病毒活性，寻找对映体对抗病毒活性的可能影响；深入开展瑞德西韦制剂方面的研究，形成一批有价值的新晶体和/或新制剂，拓展瑞德西韦联合用药研究。

国家专利导航项目（企业）研究和推广中心

目 录

1	抗病毒药产业发展概述.....	1
1.1	抗病毒药产业发展态势.....	2
1.1.1	抗病毒药全球市场规模.....	2
1.1.2	抗病毒药中国市场规模.....	3
1.1.3	抗病毒化学药全球专利概况.....	4
1.2	抗冠状病毒化学药相关专利及临床概况.....	4
1.2.1	抗冠状病毒化学药全球专利概况.....	5
1.2.2	新型冠状病毒诊疗方案推荐用药及其临床情况.....	7
1.2.3	与新型冠状病毒相关的上市化学药专利状况.....	9
2	瑞德西韦全球专利布局分析.....	12
2.1	瑞德西韦基本情况.....	12
2.1.1	瑞德西韦结构式.....	12
2.1.2	瑞德西韦中国临床情况.....	13
2.1.3	关于吉利德科学公司.....	14
2.2	瑞德西韦全球专利布局.....	15
2.3	吉利德科学公司瑞德西韦专利布局及技术分析.....	17
3	技术及临床研究的启示.....	24

1 抗病毒药产业发展概述

病毒是一类结构简单、无细胞结构、具有独特增殖方式的感染性因子。一个完整的病毒颗粒是以核壳为中心，外面包绕其他部分，部分病毒仅由核壳组成。核壳由核酸（DNA 或 RNA）及包围在其外的蛋白质外壳构成，此外壳称为壳粒，起到保护病毒的遗传物质和帮助其在宿主细胞之间转移的作用。

目前已知的病毒有 5000 多种，分类方法多种多样。根据国际病毒分类委员会（ICTV）规定，病毒按照遗传物质可分为 DNA 病毒、DNA 和 RNA 逆转录病毒、RNA 病毒、亚病毒传染因子等。



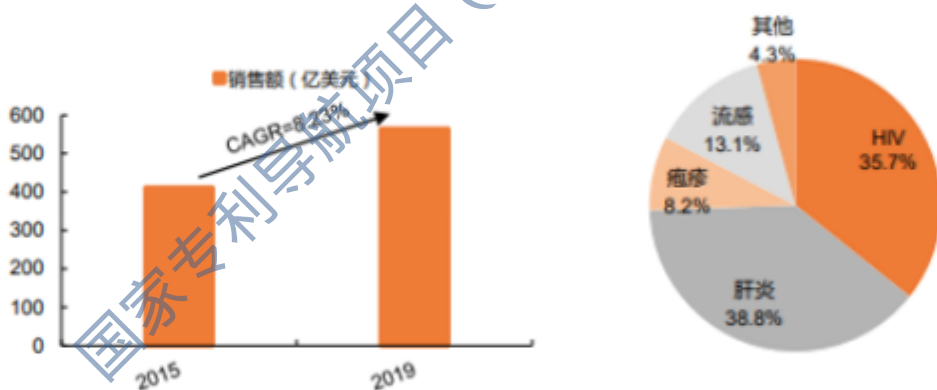
图 1-1 基于遗传物质的病毒分类 （数据来源：ICTV）

1.1 抗病毒药产业发展态势

1.1.1 抗病毒药全球市场规模

据药渡网公开的数据，2014-2018 年，美国为最主要的抗病毒药物市场，占全球市场销售额的半数以上。而美国、欧洲、中国以及日本和韩国市场的总和占据了全世界抗病毒药物市场的 89%，其余国家和地区仅占 11% 的市场份额。

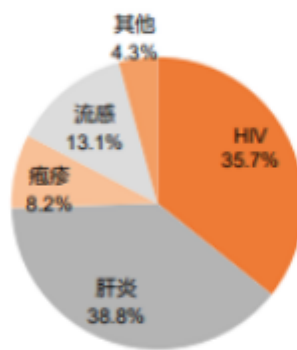
根据 Grand View Research 公开的数据，2019 年全球抗病毒药物市场约 564 亿美元，2015 年至今的复合增长率 CAGR 为 8.23%。目前抗丙肝和 HIV 药物构成抗病毒药整体市场的主要力量。



数据来源：Grand View Research

数据来源：Grand View Research

图 1-2 全球抗病毒药市场状况 图 1-3 2019 年全球抗病毒药市场适应症格局



全球抗病毒药市场销售额 TOP10 的公司排名中，吉利德为抗病毒药市场的龙头企业，其销售额遥遥领先于其他公司，占整个市场近半数的销售额。另外，销售额前 10 位的公司中，迈兰和

安沃勤为仿制药公司，可见在抗病毒市场中，原研药并非独占市场，仿制药也占有一定的比例。而第 10 位的中国生物制药有限公司为前 10 位中唯一中国公司，其为中国最大的肝病药物生产商，主要产品为恩替卡韦。

表 1-1 全球抗病毒市场销售额前 10 位的公司（数据来源：药渡网）

排名	企业名称	年销售额（亿美元）		
		2016 年	2017 年	2018 年
1	吉利德科学	375.41	315.21	278.12
2	GSK	57.24	66.50	76.38
3	艾伯维	32.92	27.52	58.80
4	强生	27.04	27.15	28.27
5	默克	21.11	41.32	27.66
6	BMS	42.38	24.95	11.44
7	罗氏	13.28	10.06	8.20
8	迈兰	1.97	3.98	5.45
9	安沃勤	0.50	4.08	4.61
10	中国生物	3.76	3.91	4.02

1.1.2 抗病毒药中国市场规模

2016 年以来，中国抗病毒药市场规模稳步上升，2018 年市

场规模为 218 亿元人民币。中国抗病毒药用药结构与全球整体结构有所不同，大量全球重磅抗病毒药在中国上市较晚，且中国以乙肝市场为主导，其中恩替卡韦以 18.25 亿元人民币的销售额高居第一。

与全球上市的抗病毒药以化学药为主的情况相一致，中国 41 种上市的抗病毒药中，有 38 种为化学药。因此，化学药成为抗病毒市场的主要力量。

1.1.3 抗病毒化学药全球专利概况

对抗病毒化学药专利进行检索（检索截止日期为 2020 年 4 月 1 日），全球涉及抗病毒化学药的专利（申请）接近 3 万项，中国专利（申请）有 8700 余项。

从申请人角度看，全球抗病毒化学药 TOP10 专利申请人中美国占 5 家，瑞士占 2 家，德国 2 家，英国 1 家，TOP10 专利申请人的申请总量占全球抗病毒化学药专利申请总量的近 20%。

抗病毒化学药中国专利申请人的申请量差异较大，南开大学的专利申请量最高，为 173 项（超过半数均为植物病毒）。

1.2 抗冠状病毒化学药相关专利及临床概况

冠状病毒是一组有包膜的单股正链 RNA 病毒。已知冠状病毒

中，有 6 种可以引发人类疾病，包括：HCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-NL63、HCoV-HKU1、SARS-CoV 和 MERS-CoV。其中，前 4 种为局部流行性疾病，主要引起轻度自限性疾病，而后两种可引发重症。SARS-CoV 和 MERS-CoV 属于 β -冠状病毒，并由于其对人类的高威胁性被列入 WHO 高威胁清单，冠状病毒引发的高患病率对人类健康构成持续威胁。

目前，已经波及全球的新型冠状病毒 (COVID-19)，成为第七个能够引发人类疾病的离散冠状病毒种属，表征为 β -冠状病毒。COVID-19 基因特征与 SARS-CoV 和 MERS-CoV 有明显区别，该病毒对紫外线和热敏感，在 56℃ 条件下最多存活 30 分钟，75% 乙醇、乙醚、含氯消毒剂等均可有效灭活 COVID-19。

1.2.1 抗冠状病毒化学药全球专利概况

对抗冠状病毒化学药专利进行检索（检索截止日期为 2020 年 4 月 1 日），相关全球专利申请量为 301 项。

根据图 1-4，从 2002-2003 年爆发 SARS 后，全球抗冠状病毒化学药专利申请量开始呈现明显的增长趋势，由于后来 H1N1、埃博拉、MERS 病毒影响，抗冠状病毒化学药专利申请一直呈现较为平稳的发展态势。

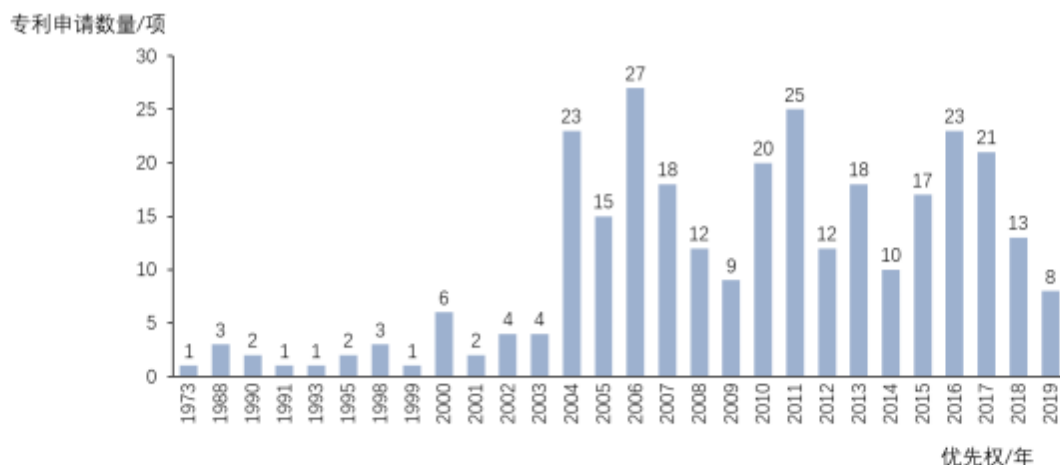


图 1-4 抗冠状病毒化学药全球专利申请趋势

分析抗冠状病毒化学药专利全球技术来源国，如图 1-5，可见：全球 62% 的抗冠状病毒化学药专利（申请）来自美国，其次是欧洲（11%），中国占 8%，可见，美国在抗冠状病毒化学药方面具有绝对的专利优势。进一步分析抗冠状病毒化学药全球目标市场国家，如图 1-6，美国、欧洲和日本是主要的目标市场国/地区，中国排名第四。

总体而言，抗冠状病毒化学药领域，美国拥有绝对的垄断地位，美国既是全球最重要的技术产出国，也是最重要的目标市场国。

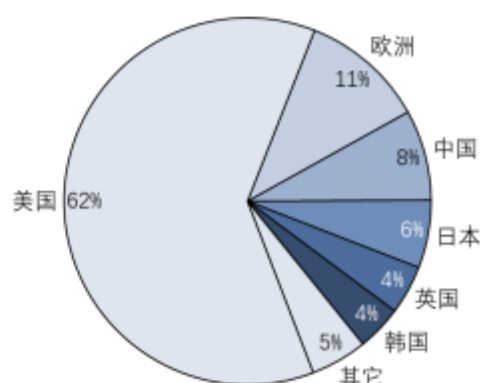


图 1-5 抗冠状病毒化学药全球技术来源国

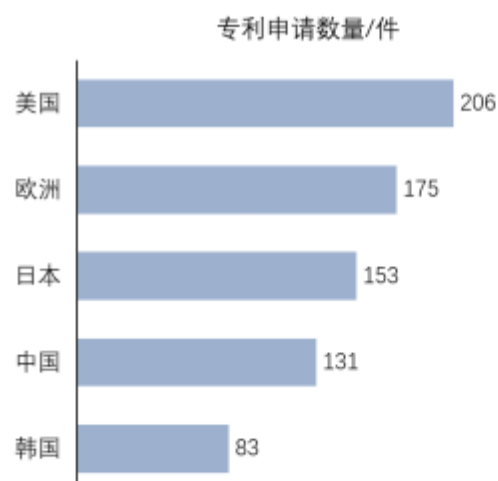


图 1-6 抗冠状病毒化学药全球目标市场国

涉及抗冠状病毒化学药的全球专利（申请）有 301 项，中国专利（申请）有 125 项。中国南开大学进入全球抗冠状病毒化学药（以植物病毒为主）专利 TOP10 名单。

1.2.2 新型冠状病毒诊疗方案推荐用药及其临床情况

目前 COVID-19 尚无确认有效的抗病毒治疗方法。中国国家疾病控制中心自 2020 年 1 月 23 日开始向社会公开发布《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》，迄今已经发布了 5 版。对这些诊疗方案的抗病毒治疗方案进行梳理，如表 1-2。

综合各个版次的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》，目前提出的在抗病毒治疗方面推荐用药包括： α -干扰素、洛匹那韦/利托那韦，或可加利巴韦林、磷酸氯喹、阿比多尔。

表 1-2 中国各版次《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》抗病毒治疗梳理

序号	《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》版次	发布时间	抗病毒治疗
1	试行第3版	2020-01-23	α -干扰素雾化吸入、洛匹那韦/利托那韦
2	试行第4版	2020-01-27	α -干扰素雾化吸入、洛匹那韦/利托那韦
3	试行第5版(修正版)	2020-02-05 (2020-02-08)	α -干扰素雾化吸入、洛匹那韦/利托那韦或可加利巴韦林
4	试行第6版	2020-02-19	α -干扰素、洛匹那韦/利托那韦、利巴韦林（建议与 α -干扰素、洛匹那韦/利托那韦联合应用）、磷酸氯喹、阿比多尔
5	试行第7版	2020-03-04	α -干扰素、洛匹那韦/利托那韦、利巴韦林（建议与 α -干扰素、洛匹那韦/利托那韦联合应用）、磷酸氯喹、阿比多尔

当前，中国针对 COVID-19 申报了多项临床试验方案，其中涉及化学药的临床试验方案主要见表 1-3。可以看出，中国已经针对 8 种抗冠状病毒药物开展了临床研究，这些临床试验药物中，除瑞德西韦外，均为“老药新用途”的探索。

表 1-3 中国针对新型冠状病毒申报临床试验概况

序号	药物名称	申报单位
1	盐酸阿比多尔	交大附属瑞金医院

		同济医学院
2	氯喹	中山大学孙逸仙纪念医院
3	磷酸氯喹	中山大学附属第五医院
4	羟氯喹	武汉大学人民医院
5	法匹拉韦	浙江大学第一医院
		华中科技大学同济医学院附属同济医院
6	达芦那韦	武汉大学中南医院
		上海市公共卫生临床中心
7	洛匹那韦/利托那韦	华中科技大学同济医学院附属同济医院
		四川科学医学院/四川人民医院
		武汉市金银坛医院
8	瑞德西韦	中国医学科学院药物研究所/中日友好医院

1.2.3 与新型冠状病毒相关的上市化学药专利状况

在中国抗击 COVID-19 的过程中，运用“老药新用”的研发手段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究方向之一。

对涉及与 COVID-19 相关的上市药专利信息进行梳理，如图 1-7。可以发现，法匹拉韦和巴洛沙韦的专利申请量分别为 13 项和 10 项，其他的四种化学药专利申请数量均不高。

比如，氯喹的专利申请仅有 1 项，该专利申请优先权日为 2001 年 11 月 9 日，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，申请文件中没有关于冠状病毒的细胞学试验和动物试验。

又如，法匹拉韦的化合物专利 CN1313768A 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，申请文件中没有提及冠状病毒，也没有针对冠状病毒进行试验。

这些上市药的专利内容值得进行细致的技术解读，用以寻找这些成熟的抗病毒化学药在抗击 COVID-19 方面的新用途、新剂型。

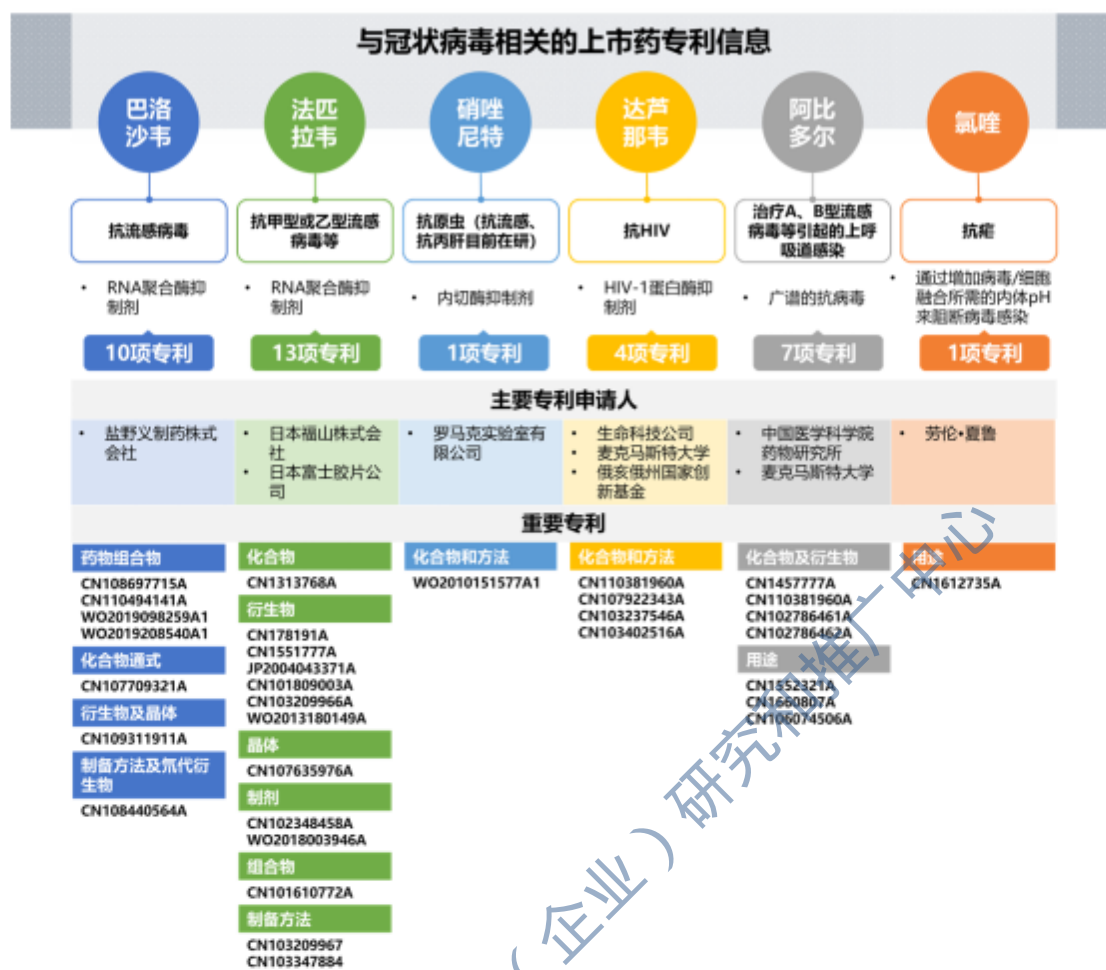


图 1-7 与 COVID-19 冠状病毒相关的上市化学药专利状况

2 瑞德西韦全球专利布局分析

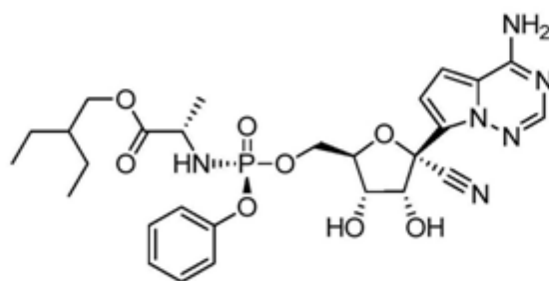
2.1 瑞德西韦基本情况

瑞德西韦是美国吉利德科学公司的原研药，该药目前尚未在全球任何一个国家上市。吉利德科学公司在体外试验发现瑞德西韦对多种病毒，例如：冠状病毒、丙肝病毒、HIV 病毒和埃博拉病毒有抑制作用。瑞德西韦此前临床开发的适应症全部围绕埃博拉病毒感染，已经在完成 I、II 期临床试验，

2020 年 1 月 31 日，美国报道其首例 COVID-19 确诊病例在接受瑞德西韦治疗以后，病情得到迅速缓解，表明瑞德西韦对 COVID-19 可能具有一定治疗作用。

2.1.1 瑞德西韦结构式

瑞德西韦，英文名为 Remdesivir，分子式为： $C_{27}H_{35}N_6O_8P$ ，分子量为 602.576，化学名称为：(S)-2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸-2-乙基丁基酯，CAS 登记号为 1809249-37-3，结构式如下：



2.1.2 瑞德西韦的临床情况

（一）瑞德西韦的中国临床情况

鉴于良好的体外活性和真实病例情况，中国分别于 2020 年 2 月 6 日和 2 月 12 日开展了针对重度患者和轻中度患者的瑞德西韦 III 期临床试验，试验采取随机、双盲、安慰剂对照形式展开，其中，重度组拟入组 452 例患者，轻中度组拟入组 308 例患者。承接瑞德西韦 III 期临床研究的公司为泰格医药，提供诊断服务的公司为迪安诊断，吉利德科学公司合同加工外包（CMO）中国相关上市公司服务商有华海药业、九洲药业、永太科技、博腾股份等。

经过超过两个月的临床试验，由于 COVID-19 疫情目前已经被较好地控制，无法招募到符合要求的病人，上述两项临床试验宣告提前结束。其中重度组的临床试验为“终止”，轻度和中度症状组的临床试验为“暂停”。已有的临床试验结果表明，与安慰剂对照组相比，瑞德西韦的安全性良好，但是并未加快 COVID-19 重度患者的恢复速度，也未降低病死率。同时，上呼

吸道及下呼吸道标本病毒载量检测结果均显示，瑞德西韦并未显著加快病毒载量下降速度，说明在重症新冠肺炎治疗中，瑞德西韦改善效果可能不显著，但是并不意味着瑞德西韦无效，其具体结论还需要更多的临床试验来验证。重度组临床试验研究结果在经过严格的同行评审后，已被国际顶级医学期刊《柳叶刀》发表。

表 2-1 瑞德西韦中国临床试验概况

临床药物	试验方案	患者类型	拟入组人数	开始日期	结束日期	状态
瑞德西韦	随机、双盲、安慰剂对照	轻中度	308	2020.02.12	2020.04.27	暂停
瑞德西韦	随机、双盲、安慰剂对照	重度	452	2020.02.06	2020.04.10	终止

（二）瑞德西韦在全球其它地区的临床情况

1、吉利德科学公司

吉利德科学公司在美国范围内于 2020 年 3 月 6 日和 3 月 15 日针对重度和中度患者分别进行了两项临床试验，试验的主要目标是考察患者服用瑞德西韦 5 天或 10 天的治疗情况，不过并没有设置安慰剂对照。目前这两项临床试验均处于“进行中，招募患者中”的状态，尚未结束。

吉利德科学公司公布的研究初步结果表明，在治疗中瑞德西

韦更早介入会有更好的治疗效果。不过，由于吉利德科学公司的临床试验中并未设置安慰剂对照组，该研究也被认为说服力不足，因为无法避免研究者的主观因素。此外该研究尚未结束，所公开的并非完整的研究结果。但是已公开的结果被认为可指导临床医生优化瑞德西韦的治疗方案，即将临床病程缩短。

虽然吉利德科学公司的上述研究尚未结束，没有公开全部最终数据，也没有经过同行评议，但是美国食品药品监督管理局（FDA）还是于 2020 年 5 月 1 日根据该研究结果授予瑞德西韦紧急使用权，用于治疗 COVID-19 的住院重症患者，建议疗程为 5 天和 10 天。

2、美国国立卫生研究院（NIH）

NIH 在美国范围内于 2020 年 2 月 21 日开展了美国第一项针对重症患者的随机对照试验研究，目前该临床试验处于“进行中，招募患者中”的状态，尚未结束。2020 年 4 月 27 日，美国数据与安全监察委员会根据 1063 名患者的研究结果进行了中期分析，发现接受瑞德西韦治疗的患者的中位恢复时间和病死率均低于安慰剂组，表明瑞德西韦组的患者康复更快，不过结果并没有显著性差异。由于外界质疑上述结果仅是根据中期试验数据进行审查得到的结论，并且没有将该结果进行同行评议，NIH 宣称将在即将发布的报告中提供有关试验结果的更详细信息，包括更全面

的数据。

针对中国与美国 NIH 发布的临床试验结论有差异这一情况，有关专家认为与两方的研究标准不一致有关。比如，中国的临床试验研究中要求入组病人必须在发病的 12 天以内。其中，中美两国试验差异的最主要原因在于研究终点，即结局评价的指标和康复标准的设置不同。此外，NIH 的临床研究中虽然包含了上千样本，但是关于病人年龄、轻重症比例、从入组到用药的时间和病人随访时间等数据均未公开。因此，在公开全部研究情况和最终研究结论之前，比较中美两国试验结果没有太大意义。

3、瑞德西韦在除中美以外的全球其他地区的临床情况

目前，在法国、挪威等地也针对瑞德西韦进行 II 期或 III 期临床试验研究。此外，国际卫生组织（WHO）于 2020 年 3 月 18 日启动了名为「Solidarity」的药物临床试验计划，对瑞德西韦、羟基氯喹、洛匹那韦/利托那韦这几种治疗方案进行全球范围内大规模临床试验。

2.1.3 关于吉利德科学公司

吉利德科学公司是抗病毒药物领域的重要企业，在抗病毒研究方面具有丰富的经验。重点研究领域包括艾滋病、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）。

吉利德科学公司在开发原研药化合物的同时，在专利布局方面也做了充足的工作，对不同的产品在化合物、晶型、中间体、制剂、用途方面均进行了专利保护。如图 2-1 所示，梳理了吉利德在多种抗病毒药方面的重点专利，可以看出吉利德科学公司突出的创新能力以及对全球专利布局的重视。



图 2-1 吉利德科学公司重点专利梳理

2.2 瑞德西韦全球专利布局

在 STN 数据库中检索瑞德西韦的全球专利，截至 2020 年 4 月 1 日，检索结果表明，全球目前共有 12 项瑞德西韦相关专利（申请），其中 8 项已经进入中国，4 项尚未进入中国。

图 2-2 是瑞德西韦全球专利布局的全景展示。这 12 项专利（申请）的申请人分别是吉利德科学公司（9 项）、加利福尼亚生物医学研究中心（1 项）、艾丽奥斯生物制药有限公司（1 项）、Arisan Therapeutics INC.（1 项）。

申请日				
2009.04.22	吉利德科学公司	CN102015714B	中国专利权维持有效	
		<ul style="list-style-type: none"> 31件同族专利/专利申请 (WO2009132135A1) 公开文本CN102015714A权利要求1的通式结构中涵盖了瑞德西韦外消旋体化合物,但是授权的CN102015714B中并没有涵盖 		
2011.07.22	吉利德科学公司	CN103052631B	中国专利权维持有效	注:其分案CN105343098B也处于中国专利权维持有效状态
		<ul style="list-style-type: none"> 40件同族专利/专利申请 (WO2012012776A1) 涉及通式化合物及其具体化合物(涵盖瑞德西韦)抗副粘病毒科病毒感染的治疗方法,化合物(涵盖瑞德西韦)及其盐,药物组合物 		
2015.10.29	吉利德科学公司	CN107073005A	中国专利申请审查中	注:二通回案,无创造性,北京中心
		<ul style="list-style-type: none"> 54件同族专利/专利申请 (WO2016069826A1) 涉及抗丝状病毒科的方法,化合物(含瑞德西韦)或其盐和水合物,组合物 		
2015.10.29	吉利德科学公司	CN107074902A	中国专利申请审查中	注:一通回案,无创造性,湖北中心
		<ul style="list-style-type: none"> 54件同族专利/专利申请 (WO2016069825A1) 涉及化合物(含瑞德西韦)的制备方法,瑞德西韦化合物 		
2016.03.31	加利福尼亚生物医学研究中心	WO2016161176A1	暂未进入中国	
		<ul style="list-style-type: none"> 1件同族专利/专利申请 涉及一种治疗病毒感染的方法,瑞德西韦作为该方法中的第二治疗剂,不是主要研究对象 		
2016.09.16	吉利德科学公司	CN108348526A	中国专利申请审查中	注:等待实审
		<ul style="list-style-type: none"> 12件同族专利/专利申请 (WO2017049060A1) 涉及抗沙粒病毒科和冠状病毒科感染的方法,化合物(含瑞德西韦)、制药用途,试剂盒 		
2017.03.09	艾丽奥斯生物制药有限公司	CN109071467A	中国专利申请审查中	注:等待实审
		<ul style="list-style-type: none"> 6件同族专利/专利申请 (WO2017156262A1) 涉及化合物,组合物,抗HBV/HDV和HIV的制药用途,治疗方法,瑞德西韦作为同时给药的治疗剂,不是主要研究对象 		
2017.04.19	吉利德科学公司	WO2017184668A1	暂未进入中国	
		<ul style="list-style-type: none"> 无同族专利/专利申请 涉及抗副粘病毒科(如寨卡病毒)感染的方法,化合物(含瑞德西韦)、制药用途,试剂盒 		
2018.03.13	吉利德科学公司	CN110869028A	中国专利申请审查中	注:等待实审
		<ul style="list-style-type: none"> 7件同族专利/专利申请 (WO2018169946A1) 涉及瑞德西韦外消旋体及其类似物用于猫冠状病毒感染的方法 		
2018.04.27	吉利德科学公司	CN110636884A	中国专利申请审查中	注:等待实审
		<ul style="list-style-type: none"> 3件同族专利/专利申请 (WO2018204198A1) 涉及瑞德西韦的具体晶体,抗病毒用途和方法,制备晶体的方法,组合物 		
2018.07.10	吉利德科学公司	WO2019014247A1	暂未进入中国	
		<ul style="list-style-type: none"> 1件同族专利/专利申请 涉及瑞德西韦的具体晶体,抗病毒(含冠状病毒)用途和方法,制备晶体的方法,组合物,冻干制剂 		
2018.07.11	Arisan Therapeutics INC.	WO2019018185A1	暂未进入中国	
		<ul style="list-style-type: none"> 无同族专利/专利申请 涉及一种治疗丝状病毒感染的方法,瑞德西韦作为同时给药的化合物,不是主要研究对象 		

图 2-2 瑞德西韦全球专利布局情况

其中,申请人不是吉利德科学公司的 3 项专利申请,瑞德西韦是作为可选的抗病毒化合物与抗病毒活性成分组合物使用的,

不是作为技术方案中的主要研究对象，不是瑞德西韦核心专利。

吉利德科学公司的 9 项瑞德西韦相关专利申请目前有 7 项进入中国，其中有 2 项已经获得中国授权，2 项中国授权共涉及 3 件授权专利：一件授权专利是 2009 年 4 月 22 日申请的 W02009132135A 的中国同族授权 CN102015714B，该专利授权文本未涵盖瑞德西韦外消旋化合物，但其中国公开文本 CN102015714A 涵盖了瑞德西韦外消旋化合物；另两件授权是专利 2011 年 7 月 22 日申请的 W02012012776A1 的中国同族的母案 CN103052631B 及其分案 CN105343098B，涉及瑞德西韦化合物及其盐和药物组合物。

吉利德科学公司另外 5 项进入中国的瑞德西韦相关专利申请目前处于中国发明专利实质审查阶段。

2.3 吉利德科学公司瑞德西韦专利布局及技术分析

（一）专利布局的结构及其优势

吉利德科学公司从 2009 年开始一直对瑞德西韦进行相关专利布局，布局范围涵盖了瑞德西韦及其外消旋体化合物和结构类似物抗 SARS-CoV 和 MERS-CoV 等冠状病毒科病毒、副黏病毒科病毒、丝状病毒科病毒和黄病毒科病毒感染的治疗方法、制药用途、化合物、药物组合物、晶体结构和制备方法、中间体及类似物的

制备方法，还包括瑞德西韦的冻干粉针剂剂型。从时间、空间和技术等不同维度的专利布局结构来看，瑞德西韦的整体专利布局严密有序。



图 2-3 吉利德科学公司关于瑞德西韦的重要专利技术演进图

（二）技术研发路线及方向分析

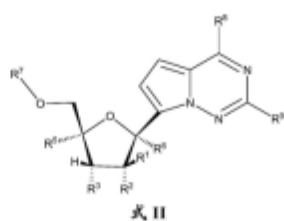
为了寻找技术研发的新启示，逐一分析吉利德科学公司的 9 项瑞德西韦专利（申请），深入解读其说明书实施例以及权利要求，根据对其中的重点 5 项专利（申请）的技术方案分析，提出技术研发借鉴的可能方向，具体如下：

CN108348526A（申请日为 2016 年 9 月 16 日，优先权日为 2015 年 9 月 16 日，国际同族为 WO2017049060A1），权利要求 62 中的第一个化合物即为瑞德西韦，权利要求 70-73 中明确地指出，所述瑞德西韦的盐或酯可用于治疗人类冠状病毒科病毒感染例如 SARS 和 MERS 病毒感染。但是，该申请仅仅验证了瑞德西韦外消旋体化合物和 S 构型的非对应异构体具有抗冠状病毒的能力，

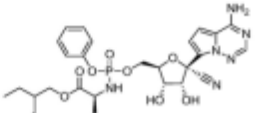
对于 R 构型的非对映异构体的活性未予以验证。

CN110636884A（申请日为 2018 年 4 月 27 日，优先权日为 2017 年 5 月 1 日，国际同族为 W02018204198A1），该申请在全球范围内均在审查过程中，中国尚处于等待实审提案阶段。该申请权利要求主要请求保护瑞德西韦的多种具体晶型及其制备方法（权利要求 1-52, 72-81），此外还涉及具体晶型的化合物与沙粒病毒科、冠状病毒科、丝状病毒科、黄病毒科和副黏病毒科的药物联用的药物组合物（权利要求 53-68）。从该专利申请可以知道：吉利德科学公司对于瑞德西韦的抗病毒活性非常确定，并在积极向成药的方向努力研发。

CN103052631B（分案申请为 CN105343098B）（申请日为 2011 年 7 月 22 日，优先权日为 2010 年 7 月 22 日，国际同族为 W02012012776A1）该申请的日本和欧洲同族已获授权，美国同族已被驳回，中国阶段母案和分案均获授权。该申请母案的授权文本权利要求保护的是通式结构为式 II 的化合物或其药学上可接受的盐的治疗副黏病毒科病毒感染的制药用途

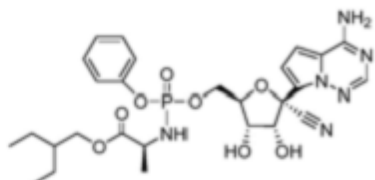


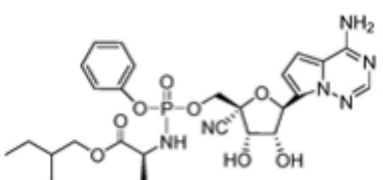
以及与其他抗病毒药物的联合用药，包括瑞德西韦的外消旋

体化合物  (权利要求 5, 18, 21-22) 在内的一些具体化合物及其治疗副黏病毒科病毒感染的用途, 包含这些具体化合物的组合物, 所述的副黏病毒科病毒包括 1 型或 3 型人副流感病毒等多种呼吸道病毒。该申请分案的授权文本中权利要求保护的也是通式结构为式 II 的化合物或其药学上可接受的盐的治疗副黏病毒科病毒感染的制药用途, 其与母案保护范围的区别是分案对通式化合物的结构中的部分官能团作了进一步的限定, 但是分案中保护的具体化合物中却不包含瑞德西韦的外消旋体化合物。

CN110869028A (申请日为 2018 年 3 月 13 日, 优先权日为 2017 年 3 月 14 日, 国际同族为 W02018169946A1), 该申请在全球范围内均在审查过程中, 中国阶段尚处于等待实审提案。该申请权利要求主要请求保护涉及瑞德西韦外消旋体和类似物用于猫冠状病毒感染的方法 (权利要求 1-2), 其中猫冠状病毒包括猫肠道冠状病毒 (权利要求 3-6)、猫传染性腹膜炎病毒 (权利要求 7-10)。

在说明书实施例中记载了包括瑞德西韦外消旋体(化合物 3,

EV1081, ) 和瑞德西韦类似物 (化合物 7,

EV2242, ) 在内的多种化合物的结构, 并对其抗病毒的药效进行考察。不过, 说明书实施例中只考察了化合物 3 和 7 对猫传染性腹膜炎病毒的抗病毒活性 (实施例 2), 未考察其对猫冠状病毒的抗病毒活性。

从该专利申请的内容来看, 其主要目的是考察瑞德西韦的外消旋体和类似物对感染其他种属动物的冠状病毒的治疗效果。从该专利申请的技术方案可以判断: 吉利德科学公司的关注点已经从瑞德西韦的抗人冠状病毒的活性转移到瑞德西韦的外消旋体及类似物的抗其他种属冠状病毒的活性上。

W02019014247A1 (申请日为 2018 年 7 月 10 日, 优先权日为 2017 年 7 月 11 日), 该申请在全球范围内均在审查过程中。该专利申请的权利要求请求保护的是含瑞德西韦 (化合物 1) 的药物组合物 (并对其中重要辅料环糊精和杂质含量进行限定, 权利要求 1-13), 含瑞德西韦的可注射药物组合物以及将其制备为冻干粉针剂的方法 (并对瑞德西韦的晶型进行限定, 权利要求 14-33), 以及将所述药物组合物用于包含 SARS 和 MERS 等冠状病毒在内的多种病毒感染的治疗方法 (权利要求 34-38)。该专利申请的说明书中记载了含瑞德西韦的冻干粉针剂的制备方法 (实施例 1), 其中分析了瑞德西韦的较低的水溶性影响了其使用,

在使用了多种共溶、助溶和增溶方式后发现不同种类的环糊精可在无毒的情况下与瑞德西韦形成络合物，从而有效的增加瑞德西韦的溶解度，并且在使用瑞德西韦的结晶形式时以及碱性环境下会有更好的溶解度。该专利申请通过相关试验数据记载并验证了提高瑞德西韦溶解度的方式，并首次提出将含瑞德西韦的药物组合物制备为冻干粉针剂这种剂型。

表 2-2 吉利德科学公司瑞德西韦专利布局的技术研发借鉴与可能的突破点

公开号	优先权日	可能的技术布局突破点
CN108348526A	2015-09-16	仅验证了瑞德西韦外消旋体化合物和 S 构型的非对应异构体具有抗冠状病毒的能力，对于 R 构型的非对映异构体的活性未予以验证。因此，在关注 S 构型非对映体的同时，可以尝试深入研究 R 构型非对映异构体。
CN110636884A	2017-05-01	该申请重点是开发瑞德西韦的多种晶型，可见，吉利德公司对于瑞德西韦的抗病毒活性非常确定，并在积极向成药的方向努力研发。因此，有希望开发更多的具有更好抗冠状病毒活性的瑞德西韦或其衍生物的新晶型。
CN103052631B 及其分案 CN105343098B	2010-07-22	母案公开了瑞德西韦外消旋体化合物，授权的分案并没有保护瑞德西韦。因此，可以以瑞德西韦主要结构单元为蓝本，深入研究开发其他具有抗病毒活性的异

		构体或衍生物。
CN110869028A	2017-3-1 4	权利要求主要请求保护涉及瑞德西韦外消旋体和类似物用于猫冠状病毒感染的方法。因此，可以借鉴开发瑞德西韦其他抗病毒类似物。
W02019014247A1 (PCT/US2018/041482)	2017-07- 11	该申请通过讨论瑞德西韦溶解度问题，提出将含瑞德西韦的药物组合物制备为冻干粉针剂这一剂型。因此，可以重点研究改善瑞德西韦溶解度这一问题，采取不同手段、剂型等提高瑞德西韦的溶解性，进而改善治疗效果。

3 技术及临床研究的启示

通过上述抗病毒化学药的产业发展状况、市场需求、专利概况的介绍，结合对抗冠状病毒化学药，特别是吉利德科学公司瑞德西韦相关的专利布局及其技术路线的分析启示，针对当前的新冠病毒治疗，从技术及临床研究角度提出以下建议。

（一）积极开展针对瑞德西韦母体化合物的深入研究，探索具有瑞德西韦类似结构的抗病毒化学药研发路径。如前所述，CN103052631B 已经公开了瑞德西韦的化学结构式，依据化合物合成常规技术，在主要结构单元的基础上，有望开发具有较好抗病毒活性的相关异构体或者衍生物。因此，科研人员可以积极开展此类研究，基于瑞德西韦主要结构单元开展异构体或衍生物的筛选与研究，争取在抗病毒化合物研究方面取得突破。同时，尝试研究瑞德西韦 R 构型对映体的抗病毒活性，寻找对映体对抗病毒活性的可能影响，为开展相关抗病毒药物构型研发提供第一手资料。

（二）围绕瑞德西韦开展药物晶型、制剂方面的多种研发尝试，加强药物剂型选择对瑞德西韦用药疗效的研究。吉利德科学公司已经掌握了瑞德西韦的核心技术。科研人员应该关注药物晶型、制剂方面的开发，深入开展瑞德西韦制剂方面的研究，探索新晶体和/或新制剂的技术开发路径。同时，根据 W02019014247A1 所公开的技术信息，吉利德科学公司在瑞德西韦溶解度方面进行了

深入的研究，对瑞德西韦冻干粉针剂这一剂型进行专门的开发，这启发科研工作者可以广泛关注影响瑞德西韦用药疗效的某些性质的研究，并与药物剂型相结合进行深入研究。

（三）积极开展瑞德西韦联合用药方面的研究，拓宽治疗途径，提升临床效果。在瑞德西韦全球专利布局中，加利福尼亚生物医学研究中心的 W02016161176A1 涉及一种治疗病毒感染的方法，瑞德西韦作为该方法中的第二治疗剂；Arisan Therapeutics INC. 的 W02019018185A1 涉及一种治疗丝状病毒感染的方法，瑞德西韦作为同时给药的化合物；艾丽奥斯生物制药有限公司的 CN109071467A，瑞德西韦是作为可选的抗病毒化合物来与抗病毒活性成分组合使用。这三项专利申请涉及的都是瑞德西韦联合用药方面的研究，科研及临床人员可以进一步拓宽思路，尝试开展瑞德西韦联合用药方面的实验室及临床研究，以拓展治疗路径。

（四）积极开展针对具有抗冠状病毒疗效的瑞德西韦以外的多种药物的临床试验，拓宽新冠病毒治疗用药品种。在此次抗疫过程中，各国已经积累了丰富的治疗经验，也尝试了多种抗病毒化学药。如前所述，中国五版《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》中推荐了多种可能的用药，并开展了相应的临床试验。未来应进一步加强其他抗病毒药物在新冠病毒治疗中的临床试验，及时总结研究，拓宽用药选择范围。

微信二维码：



国家专利导航微信服务号



华智数创微信订阅号