

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

ZYGZEA

中国医药工业杂志

Chinese Journal of Pharmaceuticals

● 中国中文核心期刊

● 中国生物医学核心期刊

● 中国期刊方阵入选期刊

● 中国科技核心期刊

● 中国科学引文数据库来源期刊

● 中国药学会系列期刊

本期导读：

外泌体作为药物递送载体的研究进展

周建芬，柴芝兰，谢 操，陆伟跃

用于冷链运输中温度监测的时间温度指示剂的研究进展

都若曦，沈涪涪，张毅兰



微信号：cjph-cjph



主 办

上海医药工业研究院

中国药学会

中国化学制药工业协会

4

2020年4月

第51卷

Vol.51 No.4

ISSN 1001-8255



9 771001 825206

0 4>

中国医药工业杂志

二〇二〇年

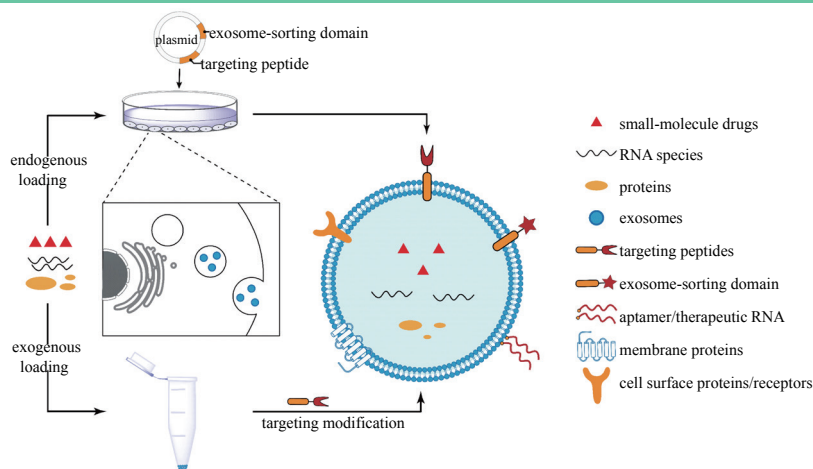
第五十一卷

第四期

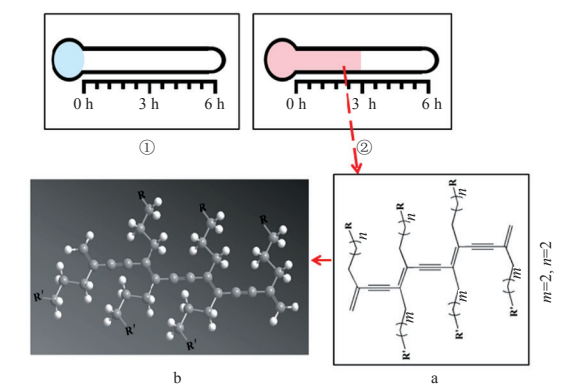
第425-550页

· 专论与综述 (Perspectives & Review) ·

- 425 外泌体作为药物递送载体的研究进展……………周建芬, 柴芝兰, 谢 操, 陆伟跃*
 Research Progress of Exosomes Applied as Drug Carriers…………ZHOU J F, CHAI Z L, XIE C, LU W Y*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.04.001

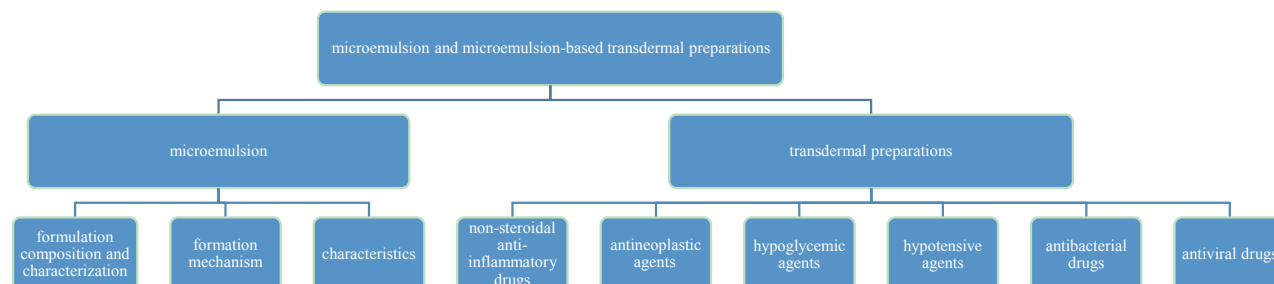


- 434 用于冷链运输中温度监测的时间温度指示剂的研究进展……………都若曦, 沈涪涪, 张毅兰*
 A Review of Time-temperature Indicators for Temperature Monitoring in Cold Chain Transportation
 ……………DU R X, SHEN T T, ZHANG Y L*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.04.002

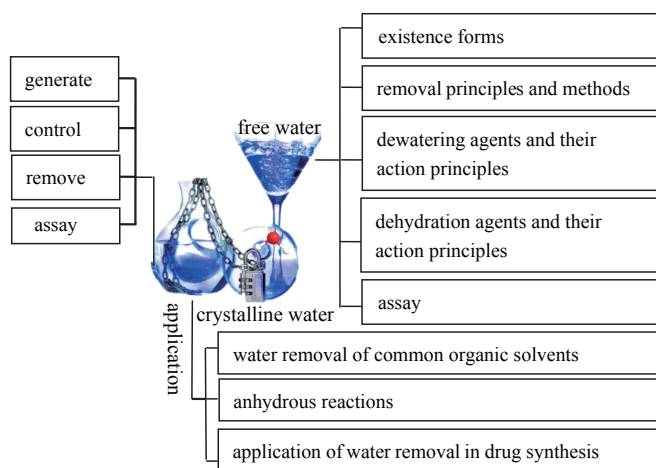


Chemical Structure (a) and 3-Dimensional Structure (b) of 10,12-Pentacosadiynoic Acid

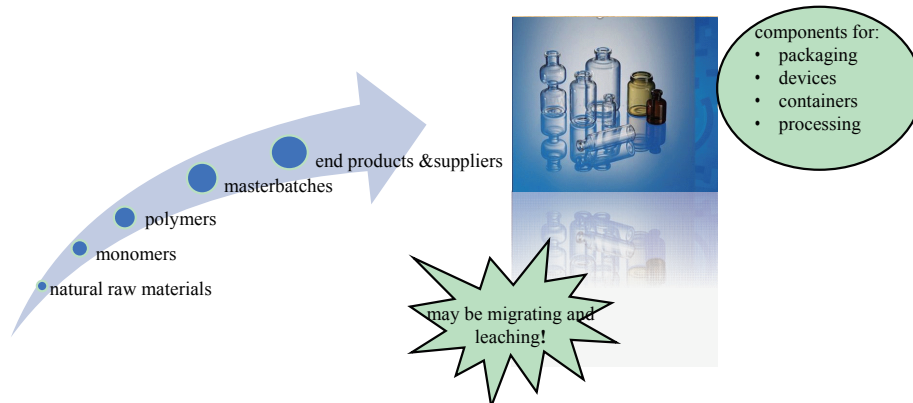
- 442 微乳和基于微乳的经皮给药制剂的研究进展……………刘筱雅, 江昌照, 高文彦, 叶金翠*
 Progress of Microemulsion and Microemulsion-based Transdermal Preparations……………
 ……………LIU X Y, JIANG C Z, GAO W Y, YE J C*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.04.003



- 450** 水分去除的方法及其在药物合成中的应用……朱兵峰, 陈迎会, 张贵民*, 刘志钰, 刘益州
Water Removal Methods and Application in Drug Synthesis……
……ZHU B F, CHEN Y H, ZHANG G M*, LIU Z Y, LIU Y Z
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.04.004

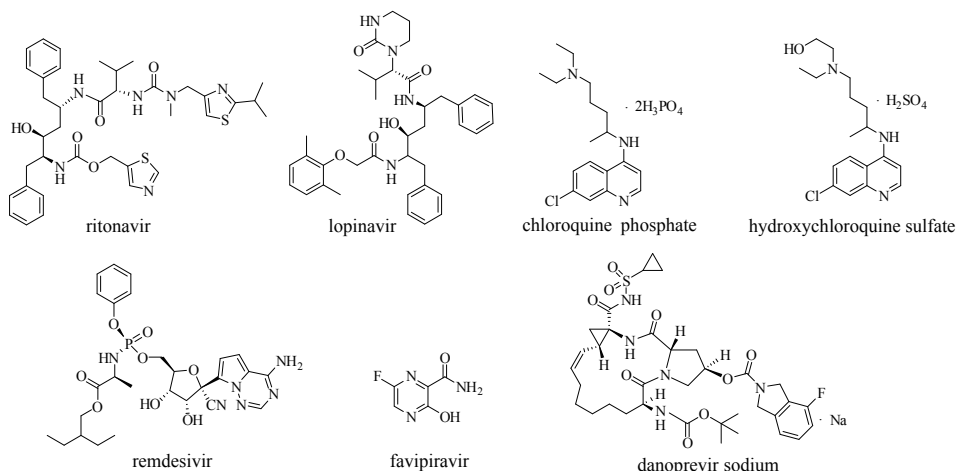


- 461** 可提取物和浸出物定性定量分析方法的发展近况……翟小语, 张毅兰*
Recent Development in Qualitative and Quantitative Analysis Methods for Extractables and Leachables……
……ZHAI X Y, ZHANG Y L*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.04.005

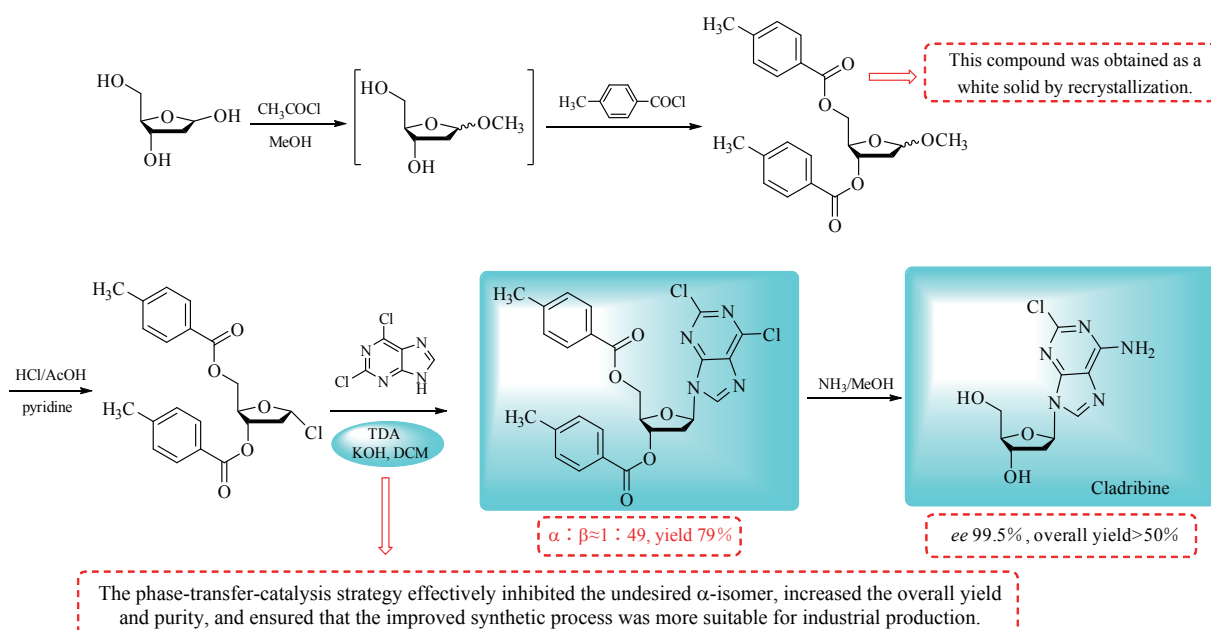


Demonstration of Sources of Impurities in Packaging Materials in Pharmaceuticals

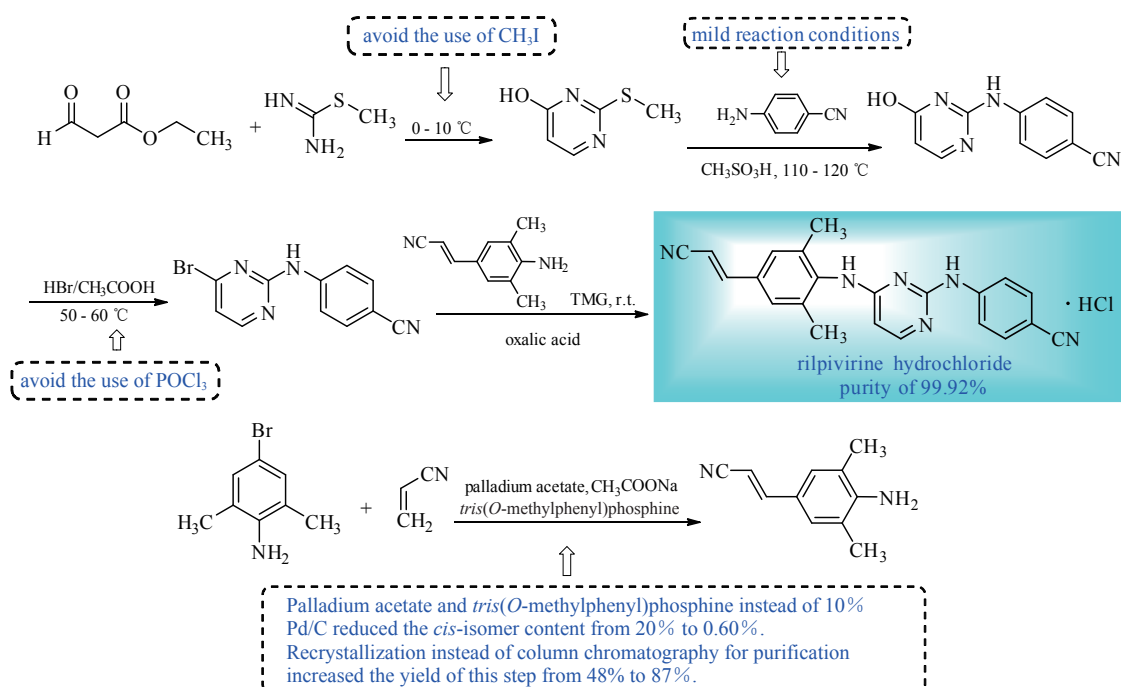
- 467** 用于COVID-19 潜在治疗的小分子药物及专利研究……黄 璐, 古双喜*
Small Molecular Drugs for Potential Therapy of COVID-19 and Their Patent Research……
……HUANG L, GU S X*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.04.006



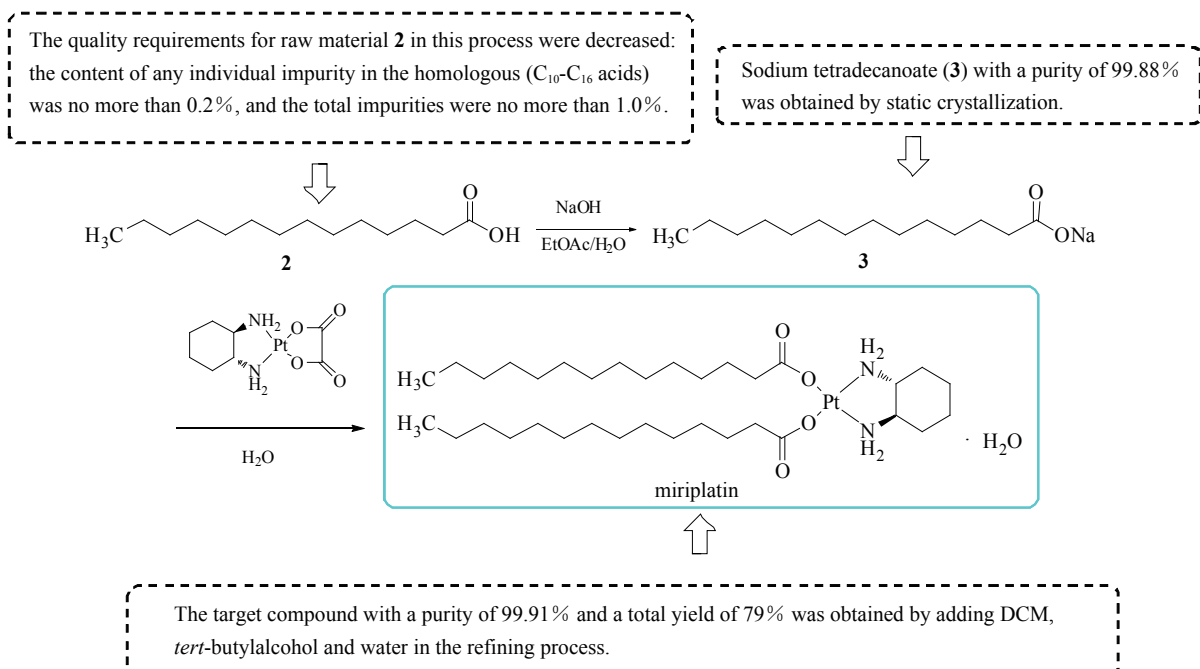
- 476** 克拉屈滨的合成工艺优化……………白文钦, 宋传玲, 唐贞波, 王友国, 张贵民*
Improved Synthetic Process of Cladribine……………
……………BAI W Q, SONG C L, TANG Z B, WANG Y G, ZHANG G M*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.04.007



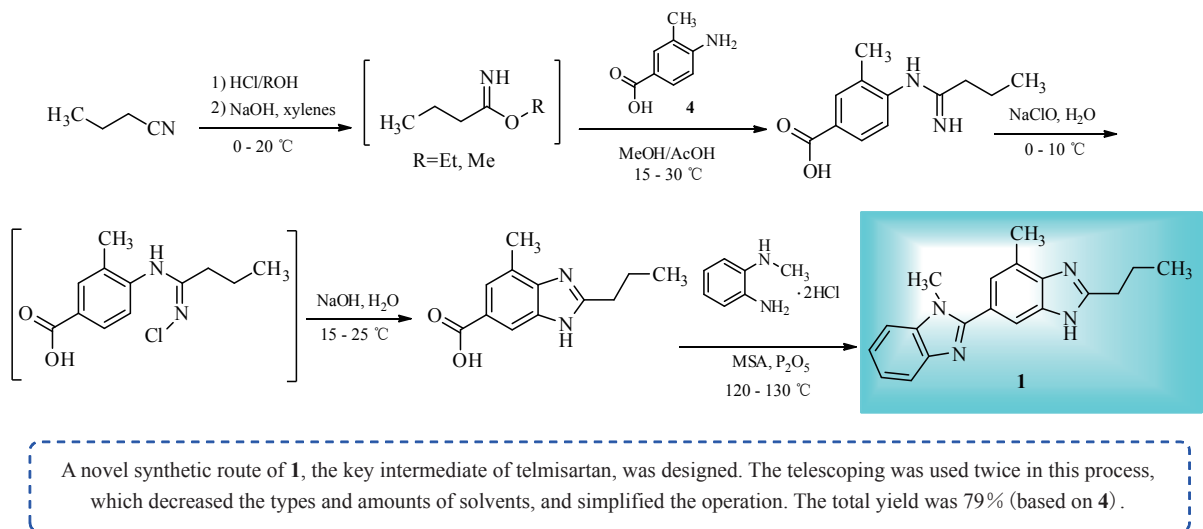
- 480** 盐酸利匹韦林的合成工艺改进……………郭建锋, 陈 怡, 李莉娥*, 田峦鸾, 汪 淼
Improved Synthetic Process of Rilpivirine Hydrochloride……………
……………GUO J F, CHEN Y, LI L E*, TIAN L Y, WANG M
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.04.008



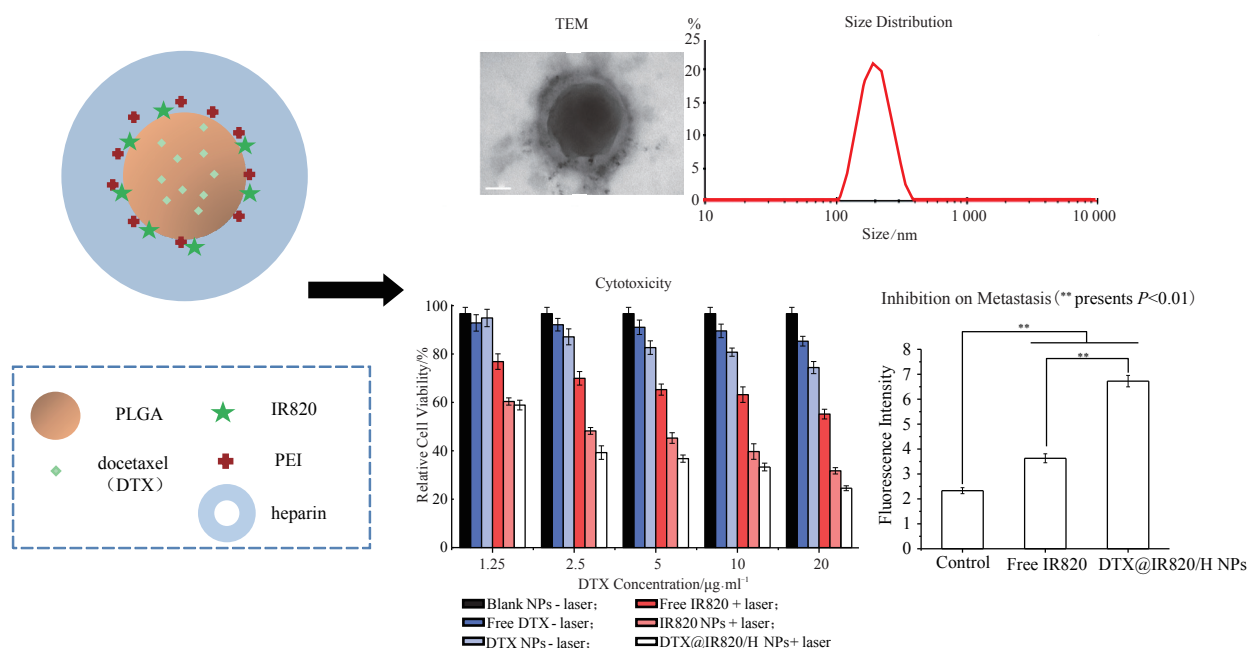
484 米铂的合成工艺改进.....褚延军, 王春燕, 刘戈, 提文利, 张贵民*
Improved Synthetic Process of Miriplatin.....CHU Y J, WANG C Y, LIU G, TI W L, ZHANG G M*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.04.009



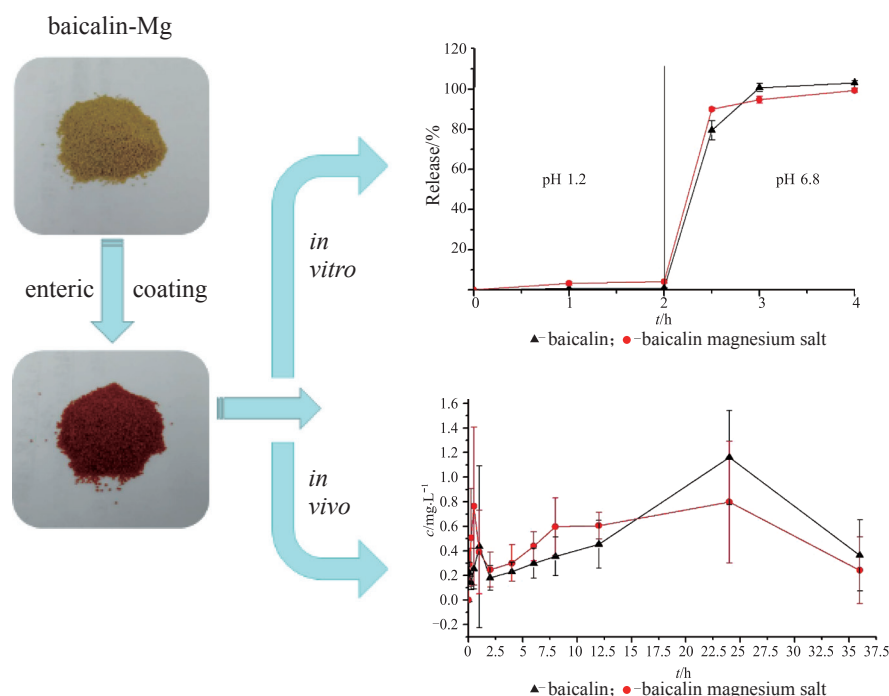
487 替米沙坦关键中间体的新合成路线.....秦立太, 李靖, 肖川, 丛日刚*
A New Synthetic Route for the Key Intermediate of Telmisartan.....
QIN L T, LI J, XIAO C, CONG R G*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.04.010



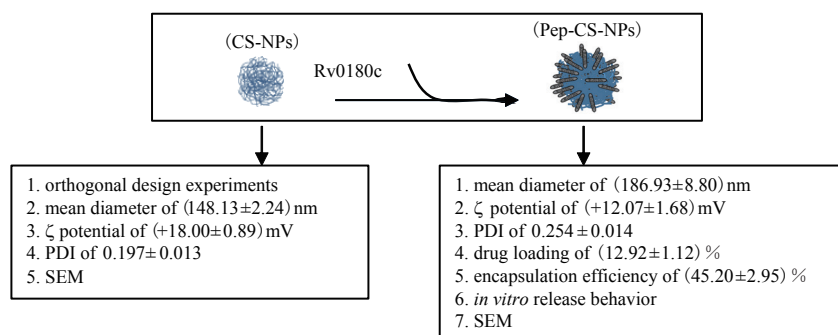
- 490 共载多西他赛和 IR820 的化疗/光热/光动纳米粒的抗肿瘤增殖及转移作用考察.....顾怡雯, 左甜甜, 张 君, 沈 琦*
 Combination of Chemo/photothermal/photodynamic Therapy Inhibits Tumor Proliferation and Metastasis by Dual Docetaxel/IR820-loaded Nanoparticles.....GU Y W, ZUO T T, ZHANG J, SHEN Q*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.04.011



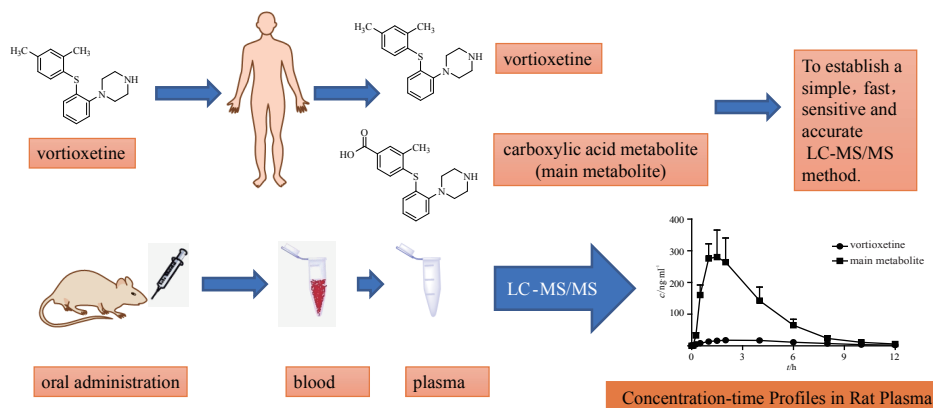
- 499 黄芩苷镁盐肠溶颗粒的制备及在大鼠体内的药动学.....邢文改, 刘喜纲, 常金花, 杜晓鹃, 刘翠哲*
 Preparation of Enteric-coated Granules of Baicalin Magnesium Salt and Their Pharmacokinetics in Rats
XING W G, LIU X G, CHANG J H, DU X J, LIU C Z*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.04.012



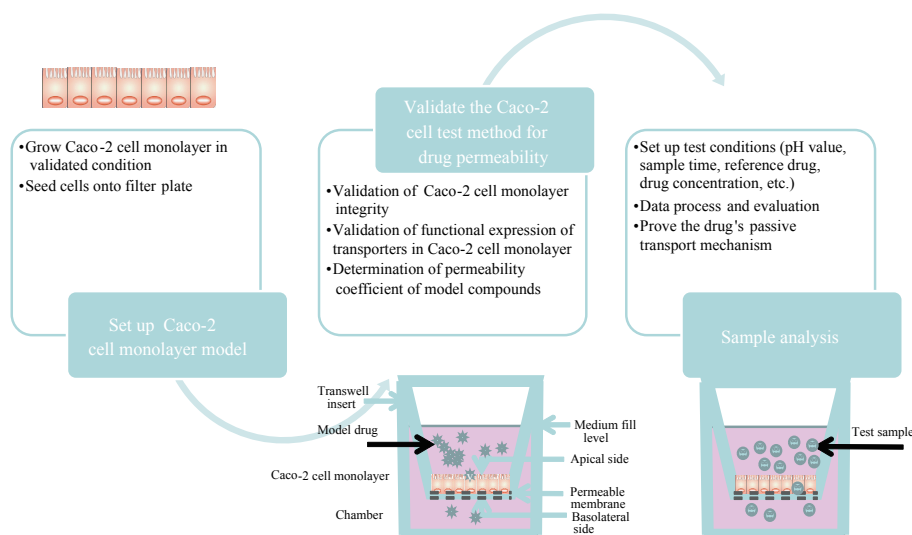
- 505** 结核多肽壳聚糖纳米粒的制备及表征……………王梦娅, 祖向阳, 陈 凡, 赵战勤, 薛 云*
Preparation and Characterization of Chitosan Nanoparticles Loaded with *Mycobacterium tuberculosis* Protective Antigen Polypeptide……………WANG M Y, ZU X Y, CHEN F, ZHAO Z Q, XUE Y*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.04.013



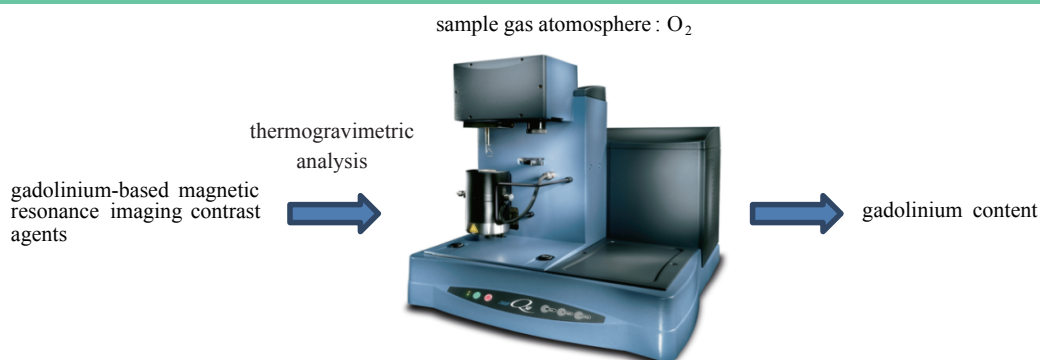
- 511** LC-MS/MS 法测定大鼠血浆中沃替西汀及其羧基代谢产物……………王纪元, 顾留歌, 秦 燕, 檀 琼, 魏福荣*
Determination of Vortioxetine and Its Carboxylic Acid Metabolite in Rat Plasma by LC-MS/MS
……………WANG J Y, GU L G, QIN Y, TAN Q, WEI F R*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.04.014



- 517** 关于 Caco-2 细胞单层渗透性测定评价标准的共识性建议…廖 萍, 张景辰*, 李 帅, 陈桂良
Consensus Recommendations on the Standardization for Permeability Evaluation in Caco-2 Cell Monolayer……………LIAO P, ZHANG J C*, LI S, CHEN G L
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.04.015



- 520** 4 种钆类造影剂中钆含量的热重分析测定.....谭继华, 赵婷婷, 潘红娟*
Determination of Gadolinium in Four Gadolinium Contrast Agents by Thermogravimetric Analysis
.....TAN J H, ZHAO T T, PAN H J*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.04.016



· 药学管理与信息 (Pharmaceutical Management & Information) ·

- 524** 皮肤局部外用制剂的研发要求和体内外一致性的评价.....朱亚芳, 张自强, 徐 成*
R&D Requirements and Consistency Evaluation of Topical Skin Preparations in *in vitro* and *in vivo* Tests
.....ZHU Y F, ZHANG Z Q, XU C*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.04.017

- 532** 上海药物研究所新药研发专利保护分析.....曾 洁, 张容霞, 刘 冬, 蒋华良, 刘桂明*
Analysis of New Drug R&D Patent Protection of Shanghai Institute of Materia Medica.....
.....ZENG J, ZHANG R X, LIU D, JIANG H L, LIU G M*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.04.018

- 539** 集中带量, 还是挂网议价采购——生物类似物采购模式研究.....陈 烨, 丁锦希*, 郝 丽, 唐 迪
Centralized Procurement or Bargain Purchase: Procurement of Biosimilars.....
.....CHEN Y, DING J X*, HAO L, TANG D
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.04.019

- 545** 质量管理体系中实施质量量度对制药工业的意义.....王 霞, 陈恒青, 朱建伟*
Significance of Implementation of Quality Metrics for Pharmaceutical Industry.....
.....WANG X, CHEN H Q, ZHU J W*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.04.020

· 其他 ·

广告索引 (460)

中国医药工业杂志

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

(月刊, 1970年11月创刊)

2020年第51卷 第4期 4月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.51 No.4 April 10, 2020

©All Rights Reserved

主 管	上海医药工业研究院	Director	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry
主 办	上海医药工业研究院 中国药学会 中国化学制药工业协会	Sponsor	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Chinese Pharmaceutical Association China Pharmaceutical Industry Association
协 办	浙江海正集团有限公司 上海数图健康医药科技有限公司 山东罗欣药业集团股份有限公司 楚天科技股份有限公司 鲁南制药集团股份有限公司 广东东阳光药业有限公司	Assist Sponsor	Zhejiang Hisun Group Co., Ltd. China Pharmadl (Shanghai) Co., Ltd. Shandong Luoxin Pharmaceutical Group Stock Co., Ltd. Truking Technology Limited Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd. Sunshine Lake Pharma Co., Ltd., HEC Pharma Group
总 编 辑	周伟澄	Managing Editor	ZHOU Weicheng
副 总 编 辑	黄志红, 刘玲玲	Associate Managing Editor	HUANG Zhihong, LIU Lingling
责 任 编 辑	王 盈, 许文倩	Executive Editor	WANG Ying, XU Wenqian
编 辑 出 版	《中国医药工业杂志》编辑部	Edited by	Editorial Board of <i>Chinese Journal of Pharmaceuticals</i>
编 辑 部 地 址	上海市北京西路1320号 (200040)	Address for Foreign Subscriber	1320 Beijing Road (W), Shanghai 200040, China
电 话	021-62793151	Tel	0 086-21-62793151
传 真	021-62473200	Fax	0 086-21-62473200
电 子 邮 件	cjph@pharmadl.com	E-mail	cjph@pharmadl.com
网 址	www.cjph.com.cn www.pharmadl.com	Web Site	http://www.cjph.com.cn http://www.pharmadl.com
广告发行联系			
电 话	021-62126987, 62473200	Tel	021-62126987, 62473200
传 真	021-62473200	Fax	021-62473200
电 子 邮 件	ouyy@pharmadl.com	E-mail	ouyy@pharmadl.com
印 刷	上海欧阳印刷厂有限公司	Printed by	Shanghai Ouyang Printing Co., Ltd.
发 行 范 围	公开发行		
国 内 发 行	上海市邮政公司报刊发行局	Domestic Distributed by	Shanghai Post Company Newspaper Issuance Bureau
国 外 发 行	中国国际图书贸易集团有限公司 (北京399信箱, 100044)	Abroad Distributed by	China International Book Trading Corporation (P.O.Box 399, Beijing 100044, China)
国 内 订 阅	全国各地邮政局		

* 通信联系人; 如为第一作者则不加“*”号。征稿简则刊登于当年第1期 *To whom correspondence should be addressed

[期刊基本参数] CN 31-1243/R *1970*m*A4*126*zh*P*20.00* *20*2020-04

2019年版权归《中国医药工业杂志》编辑部所有, 除非特别声明, 本刊刊出的所有文章不代表本刊编委会的观点。

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

国内邮发代号 4-205

国外邮发代号 M6070

CODEN: ZYGZEA

国内定价: 每册 20.00 元



微信号: cjph-cjph



微博: weibo.com/cjph

《中国医药工业杂志》第十六届编辑委员会

EDITORIAL BOARD OF 《CHINESE JOURNAL OF PHARMACEUTICALS》

(以姓名拼音为序)

名誉主编 (HONORARY EDITOR-IN-CHIEF)

桑国卫* (SANG Guowei)

主任编委 (EDITOR-IN-CHIEF)

陈芬儿* (CHEN Fener)

顾问 (CONSULTANT)

白 骅 (BAI Hua)

孔德云 (KONG Deyun)

吴晓明 (WU Xiaoming)

陈凯先* (CHEN Kaixian)

李绍顺 (LI Shaoshun)

杨胜利* (YANG Shengli)

丁 健* (DING Jian)

沈竞康 (SHEN Jingkang)

朱宝泉 (ZHU Baoquan)

侯惠民* (HOU Huimin)

王广基* (WANG Guangji)

副主任编委 (ASSOCIATE EDITOR-IN-CHIEF) ([△]常务副主任编委)

陈代杰[△] (CHEN Daijie)

林剑秋 (LIN Jianqiu)

王军志* (WANG Junzhi)

张 霁 (ZHANG Ji)

周伟澄[△] (ZHOU Weicheng)

陈桂良 (CHEN Guiliang)

潘广成 (PAN Guangcheng)

魏树源 (WEI Shuyuan)

张万斌 (ZHANG Wanbin)

朱建伟 (ZHU Jianwei)

胡文浩 (HU Wenhao)

唐 岳 (TANG Yue)

杨 超 (YANG Chao)

张绪穆 (ZHANG Xumu)

李明华 (LI Minghua)

王 浩[△] (WANG Hao)

张贵民 (ZHANG Guimin)

周 斌 (ZHOU Bin)

编委 (MEMBER OF THE EDITORIAL BOARD)

蔡正艳 (CAI Zhengyan)

程卯生 (CHENG Maosheng)

范代娣 (FAN Daidi)

甘 勇 (GAN Yong)

何 军 (HE Jun)

胡又佳 (HU Youjia)

李范珠 (LI Fanzhu)

刘玲玲 (LIU Lingling)

龙亚秋 (LONG Yaqiu)

罗国强 (LUO Guoqiang)

潘红娟 (PAN Hongjuan)

沈 琦 (SHEN Qi)

孙小强 (SUN Xiaoqiang)

涂家生 (TU Jiasheng)

王 健 (WANG Jian)

王玉成 (WANG Yucheng)

吴 勇 (WU Yong)

杨苏蓓 (YANG Subei)

张福利 (ZHANG Fuli)

张卫东 (ZHANG Weidong)

赵文杰 (ZHAO Wenjie)

钟为慧 (ZHONG Weihui)

朱建英 (ZHU Jianying)

常 艳 (CHANG Yan)

邓卫平 (DENG Weiping)

方 浩 (FANG Hao)

干荣富 (GAN Rongfu)

何 菱 (HE Ling)

黄则度 (HUANG Zedu)

李建其 (LI Jianqi)

刘新泳 (LIU Xinyong)

卢 懿 (LU Yi)

罗一斌 (LUO Yibin)

潘卫三 (PAN Weisan)

宋秋玲 (SONG Qiuling)

孙 逊 (SUN Xun)

涂 涛 (TU Tao)

王 旻 (WANG Min)

吴传斌 (WU Chuanbin)

吴勇琪 (WU Yongqi)

杨玉社 (YANG Yushe)

张启明 (ZHANG Qiming)

张英俊 (ZHANG Yingjun)

郑高伟 (ZHENG Gaowei)

周虎臣 (ZHOU Huchen)

朱雪焱 (ZHU Xueyan)

陈少欣 (CHEN Shaoxin)

丁锦希 (DING Jinxi)

冯 军 (FENG Jun)

古双喜 (GU Shuangxi)

何严萍 (HE Yanping)

黄志红 (HUANG Zhihong)

李三鸣 (LI Sanming)

刘 忠 (LIU Zhong)

陆伟根 (LU Weigen)

吕 扬 (LÜ Yang)

朴虎日 (PIAO Huri)

苏为科 (SU Weike)

汤 磊 (TANG Lei)

屠永锐 (TU Yongrui)

王全瑞 (WANG Quanrui)

吴 彤 (WU Tong)

杨立荣 (YANG Lirong)

殷 明 (YIN Ming)

张庆伟 (ZHANG Qingwei)

张志荣 (ZHANG Zhirong)

郑起平 (ZHENG Qiping)

周建平 (ZHOU Jianping)

庄春林 (ZHUANG Chunlin)

陈笑艳 (CHEN Xiaoyan)

董 琳 (DONG Lin)

傅 磊 (FU Lei)

郭 文 (GUO Wen)

胡海峰 (HU Haifeng)

金 拓 (JIN Tuo)

刘东飞 (LIU Dongfei)

柳 红 (LIU Hong)

陆伟跃 (LU Weiyue)

马 璟 (MA Jing)

邵 蓉 (SHAO Rong)

孙会敏 (SUN Huimin)

陶 涛 (TAO Tao)

王建新 (WANG Jianxin)

王 彦 (WANG Yan)

吴 伟 (WU Wei)

杨 明 (YANG Ming)

尤启冬 (YOU Qidong)

张庆文 (ZHANG Qingwen)

赵临襄 (ZHAO Linxiang)

钟大放 (ZHONG Dafang)

周一萌 (ZHOU Yimeng)

*院士

《中国医药工业杂志》编辑部成员 (EDITORIAL STAFF)

总编辑 (Managing Editor): 周伟澄 (ZHOU Weicheng)

副总编辑 (Associate Managing Editor): 黄志红 (HUANG Zhihong), 刘玲玲 (LIU Lingling)

责任编辑 (Editor): 刘玲玲 (LIU Lingling) (兼), 王 盈 (WANG Ying), 许文倩 (XU Wenqian)

美术编辑 (Art Editor): 沈建成 (SHEN Jiancheng), 陆燕玲 (LU Yanling), 钱苗苗 (QIAN Miaomiao)

编辑助理 (Editorial Assistant): 韦旭华 (WEI Xuhua)

广告、发行负责 (Advertisement Manager): 李朝凤 (LI Chaofeng), 刘敬岩 (LIU Jingyan), 金 雷 (JIN Lei), 欧阳怡 (OUYANG Yi)

2020 年《中国医药工业杂志》征订信息

《中国医药工业杂志》是由上海医药工业研究院主管，上海医药工业研究院、中国药学会和中国化学制药工业协会主办的全国性医药科技刊物。

《中国医药工业杂志》是我国医药工业领域中办刊历史最长的医药期刊。自 1970 年 11 月创刊以来，《中国医药工业杂志》始终以报道我国医药工业和科研中的成果和经验为宗旨，刊载了大量反映中国医药工业发展水平的论文和论著，积累了丰富的第一手原始资料；同时密切关注国际上制药技术的发展新动向，刊登有指导意义的综述和专论。

《中国医药工业杂志》是全国中文核心期刊，“中国期刊方阵”入选期刊，中国生物医学核心期刊，中国科技核心期刊和中国科学引文数据库来源期刊，国家权威数据库中国知网（CNKI）收录期刊，多次荣获全国优秀科技期刊奖，上海市优秀科技期刊奖，华东地区优秀期刊奖。多年来一直入选“CA 千种表”，并位于全国医药期刊的前列，还被中国生物学文摘，中国药学文摘，中国化学文摘，*Analytical Abstracts*（分析文摘），*Biological Abstracts*（生物文摘）等中外数据库和文摘所收摘。

读者对象：医药、生物、化工等行业的生产、科研、教学、经营管理人员以及卫生系统的临床药学人员。

主要栏目：专论与综述、研究论文（化学药物与合成技术、微生物药物与生物技术、中药与天然药物、药物制剂、药理与临床、药品分析与质控、药物分离与纯化技术、制药装备与包装、实验技术等）、药学管理与信息、有机合成文摘、生物技术文摘和制剂技术文摘等。

本刊为月刊，每月 10 日出版，定价 20 元，全年 240 元。邮发代号：4-205。

订阅回执单

年 月 日

订阅单位					
详细地址					
收件人		联系电话		邮编	
全年订价	240元	份数		金额	

请将此回执寄回或传真至我刊发行部（复印有效）

邮局汇款 地 址：上海市静安区北京西路1320号，邮编：200040

银行汇款 开户银行：上海银行新成支行

单位名称：上海数图健康医药科技有限公司

帐 号：316492-00002086885

编辑部联系：电话 021-62793151，传真 021-62473200，电子邮箱 cjph@pharmadl.com

发行部联系：电话 021-62896800，传真 021-62473200，电子邮箱 fxb@pharmadl.com

广告部联系：电话 021-62896800，传真 021-62473200，电子邮箱 lsj@pharmadl.com

用于 COVID-19 潜在治疗的小分子药物及专利研究

黄璐^{1,2,3}, 古双喜^{3,4*}

(1. 广州丹康医药生物有限公司, 广东广州 510200; 2. 武汉大学药学院, 湖北武汉 430072;

3. 武汉工程大学化工与制药学院, 湖北武汉 430205; 4. 绿色化工过程教育部重点实验室, 湖北武汉 430205)

摘要: 本文总结了目前国内外针对 2019 新型冠状病毒肺炎有潜在治疗作用的小分子药物及研究进展, 并重点对临床试验的热点药物如洛匹那韦/利托那韦、磷酸氯喹、瑞德西韦等相关专利进行了详细的分析与解读, 以期为进一步 2019 新型冠状病毒相关研究与药物临床应用的临床医生、医药企业、研究机构等提供有益的参考。

关键词: 2019 新型冠状病毒; 新型冠状病毒肺炎; 小分子药物; 临床试验; 磷酸氯喹; 瑞德西韦; 专利研究

中图分类号: R978.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-8255 (2020) 04-0467-09

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.04.006

Small Molecular Drugs for Potential Therapy of COVID-19 and Their Patent Research

HUANG Lu^{1,2,3}, GU Shuangxi^{3,4*}

(1. Guangzhou Wellhealth Bio-pharma Co., Ltd., Guangzhou 510200; 2. School of Pharmaceutical Sciences, Wuhan University, Wuhan 430072;

3. School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430205;

4. Key Lab. for Green Chemical Process of Ministry of Education, Wuhan 430205)

ABSTRACT: In this paper, we summarize the research progress of small molecular drugs for the potential treatment of COVID-19 at home and abroad, and focus on detailed analysis and interpretation of the patents of hot drugs such as lopinavir/ritonavir, chloroquine phosphate, remdesivir in clinical trials, in order to provide useful references for clinicians, pharmaceutical companies, and research institutions engaged in SARS-CoV-2 research and clinical application.

Key Words: SARS-CoV-2; COVID-19; small molecular drug; clinical trial; chloroquine phosphate; remdesivir; patent research

2019 新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 感染会产生类似于 2003 年严重急性呼吸综合征冠状病毒 (SARS-CoV) 感染的一系列严重的呼吸道疾病, 攻击患者的下呼吸道系统引起病毒性肺炎, 也影响胃肠系统、心脏、肾脏、肝脏和中枢神经系统, 严重者会导致多器官衰竭及死亡^[1-3]。流行病学数据

表明 SARS-CoV-2 会发生人与人之间的传播, 且比 SARS-CoV 更容易传播和感染。2019 年 12 月开始在中国出现, 2020 年 1 月 20 日后在美国、越南等海外不同国家相继出现 SARS-CoV-2 感染确诊病例报道^[2,4-7]。2020 年 2 月 12 日, 国际病毒分类委员会将该新冠病毒正式分类名确定为 SARS-CoV-2, 同日 WHO 将此疾病正式命名为 COVID-19^[8-9]。

随着疫情的蔓延, 截至 2020 年 4 月 21 日, 全球超过 200 个国家共报告 SARS-CoV-2 感染累计确诊病例 2 473 209 人, 累计死亡 170 042 人^[10-11]。2020 年 3 月 23 日, 中国国务院新闻办公室新闻发布会将金花清感颗粒、连花清瘟胶囊 (颗粒)、血必净注射液、清肺排毒汤、化湿败毒方、宣肺败毒方并称为治疗 COVID-19 (国内简称“新冠肺炎”)

收稿日期: 2020-04-14

基金项目: 国家社会科学基金 (18BFX168)、国家自然科学基金 (21877087)

作者简介: 黄璐 (1982—), 男, 博士研究生, 高级工程师、执业药师, 专业方向: 新药开发与医药知识产权工作。

Tel: 15002744490

E-mail: 47153437@qq.com

通信联系人: 古双喜 (1979—), 男, 博士, 特聘教授, 从事药物化学、药物合成工艺及绿色化工过程研究。

Tel: 027-87194980

E-mail: shuangxigu@163.com

疗效明显的“三药三方”。国家药品监督管理局(NMPA)批准血必净注射液新增适应证用于新冠肺炎重型、危重型的全身炎症反应综合征或(和)多脏器功能衰竭,批准金花清感颗粒和连花清瘟胶囊(颗粒)分别新增适应证用于新冠肺炎的常规治疗^[12-13]。另外有多个针对 COVID-19 有潜在治疗作用的化学小分子药物、SARS-CoV-2 疫苗、抗 SARS-CoV-2 的抗体、抗 SARS-CoV-2 的中医药,以及联合给药方案,处于临床前研究或在临床研究的不同阶段,这些药物对新冠肺炎的疗效和安全性仍需临床研究的进一步证实^[9]。全球尚无针对 SARS-CoV-2 感染的特异性小分子治疗药物或生物类疫苗上市,这给各个国家的疫情防控带来了极大挑战。

笔者通过检索 Clarivate Analytics Cortellis 数据库、Clinicaltrials.gov 数据库、中国临床试验注册中心 ChiCTR 数据库以及现有文献与报道,汇总了目前国内外针对 COVID-19 有潜在治疗作用的小分子药物,并对重点药物的研究进展及专利进行了检索和详细的专利分析与解读研究,以期从事新冠肺炎研究与药物临床应用的临床医生、医药企业以及研究机构提供有益的参考。

1 针对 COVID-19 有潜在治疗作用的小分子药物概况

从截至 2020 年 4 月 18 日公开的文献与报道来看,Wang 等报道 FDA 已批准的抗病毒药利巴韦林(ribavirin)、抗疱疹病毒药喷昔洛韦(penciclovir)、抗原虫药硝唑尼特(nitazoxanide)、胰腺炎治疗药萘莫司他(nafamostat)对临床分离的 SARS-CoV-2 有一定的体外抗病毒效果^[14];巴瑞替尼(baricitinib)、galidesivir、阿比朵尔(arbidol)、可利霉素(carrimycin)等也可能对 COVID-19 有潜在疗效^[5,15]。另外,2020 年 3 月 3 日国家卫健委发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》中,利巴韦林、阿比朵尔、磷酸氯喹(chloroquine phosphate)等也是推荐的抗病毒治疗化学药^[16]。笔者通过检索上述 Cortellis、Clinicaltrials.gov、ChiCTR 数据库,总结归纳了目前全球临床试验针

对适应证为 COVID-19 的小分子药物共 42 个,其中涉及Ⅳ期临床药物 11 个、Ⅲ期 8 个、Ⅱ期 8 个、Ⅰ期 3 个、临床前 12 个,具体见表 1。

2 重点药物及专利研究

笔者重点针对临床试验的热点药物如洛匹那韦(lopinavir, LPV)/利托那韦(ritonavir, RTV)复方、磷酸氯喹、硫酸羟氯喹(hydroxychloroquine sulfate)、瑞德西韦(remdesivir)、法维拉韦(favipiravir)、达诺瑞韦钠(danoprevir sodium)进行研究进展总结,并分别对上述药物涉及的化合物、晶型、工艺、制剂、组合物、新用途等技术主题的已公开专利进行研究。

2.1 LPV/RTV 复方

LPV 是一种 HIV 蛋白酶抑制剂,RTV 可以增强 LPV 的药代动力学特征,当二者配伍后,产生的 LPV 平均血浆浓度至少是抑制野生型 HIV 复制所需浓度的 75 倍,并使治疗反应的持久性最大化^[17]。LPV/RTV 口服复方制剂的原研公司为艾伯维(AbbVie)。2000 年 9 月 15 日,美国 FDA 批准艾伯维公司的 LPV/RTV 胶囊、LPV/RTV 口服溶液上市,商品名克力芝(Kaletra),与其他抗逆转录病毒药物联合用于治疗成人和出生 14 d 及以上的儿科患者的 HIV-1 感染。2005 年 10 月 28 日,FDA 批准艾伯维公司的 LPV/RTV 薄膜包衣片上市。目前已有进口的 LPV/RTV 片和 LPV/RTV 口服溶液在中国上市销售。LPV/RTV 制剂在 2019 年全球销售额为 2.83 亿美元。

Chu 等报道 LPV 对 SARS-CoV 的体外抗病毒活性为 4 μg/ml,临床显示 LPV/RTV 对治疗严重急性呼吸综合征(SARS)有效^[18]。在治疗中东呼吸综合征(Middle East Respiratory Syndrome, MERS)方面,LPV/RTV 在绒猴中也显示了活性。Young 等报道了在新加坡 18 例 SARS-CoV-2 感染确诊患者中,5 名需要补充氧气的患者接受了 LPV/RTV 治疗,结果显示患者应用 LPV/RTV 治疗的临床疗效证据尚不明确^[19]。在武汉市金银潭医院进行了一项随机、开放、对照的临床研究(ChiCTR2000029308),以评估口服 LPV/RTV 对 SARS-CoV-2 感染的疗效

表 1 处于临床研究及临床前研究的小分子药物
Tab.1 Small Molecular Drugs in Clinical Trials and Preclinical Studies

药物名称或活性成分	研发或主导实施单位	临床最高状态	COVID-19临床试验所在国家(地区)以及首次(或计划)开展时间
洛匹那韦/利托那韦 (lopinavir/ritonavir) 复方	武汉市金银潭医院、武汉同济医院、北京佑安医院、香港大学、伊朗Shahid Beheshti大学医学院 多伦多大学St. Michael医院、法国Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne、维也纳医科大学	IV期临床 III期临床	中国, 2020-01-23; 中国香港, 2020-02-10; 伊朗, 2020-04-15 加拿大, 2020-03-30; 法国, 2020-04-14; 奥地利, 2020-04-16
阿比朵尔(arbidol)	韩国Asan医学中心、西班牙Hospital Universitario de Fuenlabrada 武汉同济医院、北京佑安医院、上海瑞金医院、伊朗Shahid Beheshti大学医学院	II期临床 IV期临床	韩国, 2020-03-11; 西班牙, 2020-04-13 中国, 2020-02-01; 伊朗, 2020-04-15
利巴韦林	香港大学	IV期临床	中国香港, 2020-02-10
磷酸氯喹 (chloroquine phosphate)	军事医学研究院毒物药物研究所、波兰Wroclaw医科大学 加拿大蒙特利尔心脏病研究所、华盛顿大学医学院、以色列HaEmek医学中心、维也纳医科大学 Oxford University Clinical Research Unit(越南)、以色列HaEmek医学中心、希腊Uni-Pharma Kleon Tsetis Pharmaceutical Laboratories、巴西Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado、埃及坦塔大学、意大利Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma	IV期临床 IV期临床 III期临床 II期临床	中国, 2020-01-30; 波兰, 2020-04-06 加拿大, 2020-03-23; 美国, 2020-04-03; 以色列, 2020-04-03; 奥地利, 2020-04-16 越南, 2020-04-01; 以色列, 2020-04-03; 希腊, 2020-04-06; 巴西, 2020-04-08; 埃及, 2020-04-15; 意大利, 2020-04-20
奥司他韦 (oseltamivir)	武汉同济医院	IV期临床	中国, 2020-02-01
硫酸羟氯喹 (hydroxychloroquine sulfate)	美国Providence Health & Services、挪威Akershus大学医院、西班牙Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla、墨西哥Hugo Mendieta Zeron、伊朗Shahid Beheshti大学医学院、突尼斯Abderrahmane Mami医院 上海市公共卫生临床中心、巴基斯坦Ayub医学院、德国图宾根大学医院、巴西Hospital do Coracao、美国Intermountain HealthCare公司、美国Barcelona Institute for Global Health、加拿大卡尔加里大学、墨西哥Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne、法国塞诺菲、Universidad Nacional de Colombia	IV期临床 III期临床	美国, 2020-03-20; 挪威, 2020-03-25; 西班牙, 2020-04-06; 墨西哥, 2020-04-06; 伊朗, 2020-04-15; 突尼斯, 2020-04-15 中国, 2020-02-06; 巴基斯坦, 2020-03-28; 德国, 2020-03-29; 巴西, 2020-04-01 美国, 2020-04-02; 加拿大, 2020-04-13; 法国, 2020-04-14; 墨西哥, 2020-04-14; 哥伦比亚, 2020-04-20
硝唑尼特 (nitazoxanide)	挪威奥斯陆大学医院 墨西哥Hugo Mendieta Zeron	II期临床 IV期临床	挪威, 2020-03-28 墨西哥, 2020-04-06
汉防己甲素 (tetrandrine)	埃及坦塔大学、美国Romark Laboratories 河南省人民医院	III期临床 IV期临床	埃及, 2020-04-17; 美国, 2020-04-30 中国, 2020-03-05
可利霉素 (carrimycin)	北京佑安医院	IV期临床	中国, 2020-02-23
达诺瑞韦钠 (danoprevir sodium)	歌礼药业(Asclepis Pharma)	IV期临床	中国, 2020-02-17
达诺瑞韦钠+利托那韦	歌礼药业、武汉火神山医院	IV期临床	中国, 2020-03-18
法维拉韦 (favipiravir)	浙江海正药业、意大利Giuliano Rizzardini、埃及坦塔大学 斯坦福大学	III期临床 II期临床	中国, 2020-02-18; 意大利, 2020-03-25; 埃及, 2020-04-17 美国, 2020-04-15
瑞德西韦 (remdesivir)	吉利德科学(Gilead Sciences)、中日友好医院、武汉市金银潭医院、法国Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale、挪威奥斯陆大学医院	III期临床	中国, 2020-02-06; 美国, 2020-02-21; 法国, 2020-03-22; 挪威, 2020-03-28
ASC09/利托那韦复方片(代号ASC09F)	歌礼药业	III期临床	中国, 2020-02-13
ASC09F+奥司他韦	武汉同济医院	III期临床	中国, 2020-02-01
利托那韦+奥司他韦	武汉同济医院	III期临床	中国, 2020-02-01
达芦那韦/考比司他 (darunavi/cobicistat) 复方	上海市公共卫生临床中心	III期临床	中国, 2020-01-30
芦可替尼 (ruxolitinib)	美国科罗拉多大学 西班牙Fundación de investigación HM、墨西哥Grupo Cooperativo de Hemopatías Malignas、德国耶拿大学医院、	III期临床 II期临床	美国, 2020-04-15 西班牙, 2020-04-12; 墨西哥, 2020-04-15; 美国, 2020-05-01

(接上表)

药物名称或活性成分	研发或主导实施单位	临床最高状态	COVID-19临床试验所在国家(地区)以及首次(或计划)开展时间
巴瑞替尼 (baricitinib)	意大利Prato医院、美国科罗拉多大学 加拿大Nova Scotia Health Authority、西班牙Hospital Universitario de Fuenlabrada	III期临床 II期临床	意大利, 2020-03-16 美国, 2020-04-09 加拿大, 2020-03-26; 西班牙, 2020-04-13
法维拉韦片+磷酸氯喹片	北京朝阳医院	II期临床	中国, 2020-03-08
clevudine	Bukwang Pharma	II期临床	美国, 2020-04-24
acalabrutinib	阿斯利康	II期临床	西班牙, 2020-04-24
芬戈莫德 (fingolimod)	福建医科大学附属第一医院	II期临床	中国, 2020-02-22
沙利度胺 (thalidomide)	温州医科大学附属第一医院	II期临床	中国, 2020-02-18
LY3127804	礼来	II期临床	美国, 2020-04-18
BLD-2660	Blade Therapeutics	II期临床	美国, 2020-05-01
tofacitinib	意大利Università Politecnica delle Marche	II期临床	意大利, 2020-04-10
阿兹夫定 (azvudine)	河南真实生物科技	I期临床	中国, 2020-03-01
galidesivir	BioCryst Pharma	I期临床	巴西, 2020-04-09
camostat mesilate	丹麦奥胡斯大学	I期临床	丹麦, 2020-03-31
darunavir	Johnson & Johnson	临床前研究	美国, 2020-03-16
nitric oxide (吸入溶液)	Beyond Air	临床前研究	美国, 2020-03-16
upamostat	RedHill Biopharma	临床前研究	以色列, 2020-03-11
opaganib	RedHill Biopharma	临床前研究	以色列, 2020-03-11
PUL-042	Pulmotect	临床前研究	美国, 2020-03-18
sodium meta-arsenite	Komipharm	临床前研究	韩国, 2020-03-09
liposomal curcumin	Sign Path Pharma	临床前研究	美国, 2020-03-18
ampion	Ampio Pharma	临床前研究	美国, 2020-03-24
ifenprodil (口服)	Nash Pharma	临床前研究	美国, 2020-03-09 韩国, 2020-03-19
ifenprodil (注射用)	Nash Pharma	临床前研究	美国, 2020-03-09 韩国, 2020-03-19
EIDD-2801	Ridgeback	临床前研究	美国, 2020-03-19
T-89	Tasly Pharma	临床前研究	中国, 2020-02-26

和安全性。结果表明, 和常规治疗相比, LPV/RTV 治疗在改善临床症状和清除病毒方面并无优势, 还有可能增加不良反应。在住院的重症 COVID-19 成人患者中, LPV/RTV 治疗未见超出标准治疗的益处^[20]。

在化合物专利方面, 艾伯维公司的 LPV 化合物以及 LPV 与 RTV 药物组合通过 PCT 申请 WO 1997021685 (中国同族 CN 96199904.7, 已过期)。艾伯维公司的 LPV 晶型在 WO 2001074787 中公开, 有中国同族 CN 01807688.2 (已授权) 以及分案 CN 200710112398.8 (无效), 申请日 2001-03-21。在制剂专利方面, 艾伯维公司提交了涉及胶囊剂申请 WO 9822106A1 (中国同族 CN 97199780.2,

已过期)、US 7141593 及续案 US 7432294、WO 2001052821 (中国同族 CN 00818479.8, 已授权) 等; 涉及 LPV/RTV 口服溶液的专利 US 6911214、US 8501219 (均无中国同族) 以及涉及片剂的专利 US 20040925442 (申请日 2004-08-25, 授权公告号 US 8025899B2, 无中国同族)、WO 2006091529 (中国同族 CN 200680013668.3, 已授权)、WO 2008009689 (中国同族 CN 200780026866.8 及分案 CN 201210270063.X, 均已授权)、WO 2009108865 (中国同族 CN 200980107060.0, 已失效) 等。

2.2 磷酸氯喹

磷酸氯喹是一种抗疟药, 被批准使用已有 70

年。细胞培养和多中心临床试验表明氯喹可能对 COVID-19 具有潜在的治疗效果^[21]。研究显示氯喹在低微摩尔浓度下能有效地阻断 SARS-CoV-2 感染,并显示出高选择性指数 (SI) (在 Vero E6 细胞中的 $EC_{50}=1.13\ \mu\text{mol/L}$, $CC_{50}>100\ \mu\text{mol/L}$, $SI>88.50$)^[14,22]。目前开展了多项采用磷酸氯喹治疗 SARS-CoV-2 感染的多中心临床试验,结果显示其治疗新冠肺炎具有一定疗效。磷酸氯喹也是中国《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》的推荐治疗药物之一。

目前与氯喹相关的专利申请技术主题主要集中在衍生物、合成工艺、药物组合物以及新用途方面。例如在新用途上, CN 201910964171.9 涉及治疗 Graves 眼病(实审中), CN 201910615008.1 涉及防治根结线虫以及抑制根结线虫侵染、发育和(或)产卵(实审中), CN 201510254361.3 涉及治疗和(或)缓解膀胱过度活动症(实审中), CN 201811474701.3 涉及氯喹纳米微球治疗外生殖器感染(已授权), CN 201780087985.8 涉及氯喹与雷帕霉素靶蛋白(mTOR)抑制剂联用来治疗对激素治疗及免疫治疗无反应的恶性肿瘤病患(实审中)。

2.3 硫酸羟氯喹

硫酸羟氯喹是磷酸氯喹的衍生物,临床主要用于治疗类风湿性关节炎、盘状和系统性红斑狼疮、青少年慢性关节炎、由阳光引发或加剧的皮肤病变。美国 FDA 颁发了羟氯喹的紧急使用授权(Emergency Use Authorization, EUA),用于治疗 COVID-19 的住院成人和青少年(体质量 $\geq 50\ \text{kg}$)。目前在美国、德国、法国等多个国家进行了多项临床试验(如 NCT04341727、NCT04325893、NCT04342221 等),用于研究羟氯喹对 SARS-CoV-2 感染的暴露前或暴露后预防,以及用于治疗轻度、中度和重度的 COVID-19 患者^[23]。已完成的 NCT04261517 试验初步评价了硫酸羟氯喹治疗 30 例普通型 COVID-19 患者的疗效和安全性,结果表明目前普通型 COVID-19 患者预后较好,以病毒转阴率、重症化率为主要终点的研究难以对药物的疗效进行比较^[24]。

NMPA 已批准国产硫酸羟氯喹原料药 6 家、国产硫酸羟氯喹片 1 家(上海上药中西制药)、进口硫酸羟氯喹片 1 家(法国赛诺菲)。目前与羟氯喹相关的专利申请技术主题主要集中在衍生物、晶型、杂质、分析检测方法、合成工艺、药物制剂、药物组合物、新用途,以及生产设备方面,其中合成工艺以及杂质与质量控制的专利申请较多。例如合成工艺专利申请有 CN 201310681634.3 及 CN 201410428382.8(已授权),还有均处于实审中的 CN 201810731667.7、CN 201710502730.5、CN 201811507718.4、CN 201811341153.7 及 CN 201910720994.7。在杂质及质量控制方面,有 CN 201210212831.6(已授权)、CN 201210212832.0(已失效)、CN 201810865097.0 及 CN 201910720797.5 处于实审中。在片剂处方及工艺方面,有 CN 201010619899.7 及 CN 201210486669.7 专利均获授权。

2.4 瑞德西韦

吉利德科学公司正在开发的瑞德西韦(代号 GS-5734)是一种 GS-441524 的单磷酸酰胺类前药,是一种 RNA 聚合酶调节药,其靶向 RNA 依赖的 RNA 聚合酶(RdRp)。体外研究表明,在 Vero E6 细胞上,瑞德西韦对 SARS-CoV-2 的 EC_{50} 为 $0.77\ \mu\text{mol/L}$, $CC_{50}>100\ \mu\text{mol/L}$, $SI>129.87$ ^[25]。2020 年 1 月美国首例 SARS-CoV-2 感染患者在同情用药(compassionate use)的基础上首次接受瑞德西韦治疗^[6]。瑞德西韦在全球开展的适应证有 3 个,具体为:①埃博拉病毒感染,在利比里亚处于 II 期临床,在美国、刚果处于 III 期临床;②尼帕病毒感染,在美国处于临床前研究;③ COVID-19,2020 年 2 月 5 日开始相继在中国、美国、新加坡、韩国、中国香港、中国台湾等国家和地区进行 III 期临床研究,给药途径为静脉注射。2020 年 4 月 10 日, Grein 等首次发表了在美国、日本、意大利等国开展的同情用药中采用瑞德西韦治疗重症新冠肺炎患者的临床观察报告,结果显示瑞德西韦对治疗重症新冠肺炎有效。其中,在接受第一剂瑞德西韦治疗后的平均 18 d 内,68% (36/53) 的患者改善,而 15% (8/53)

显示恶化,截至最后一次随访,53例患者中的25例(47%)已出院^[26]。

瑞德西韦化合物专利通过PCT申请WO 2012012776A1进入美国、中国、日本、欧洲等多个国家和地区,其中国同族为CN 201180035776.1及分案CN 201510615482.6,申请日2011-07-22,这2个申请均获得授权。

在药物新用途方面,吉利德公司后续申请了瑞德西韦用于丝状病毒科病毒如马尔堡病毒、埃博拉病毒、奇瓦病毒感染的用途,其PCT申请为WO 2016069826,中国同族CN 201580059611.6(实审中)。吉利德公司继续申请瑞德西韦用于沙粒病毒科和冠状病毒科病毒如拉沙病毒、胡宁病毒、SARS病毒、MERS病毒感染的用途,其PCT申请为WO 2017049060,中国同族CN 201680066796.8(实审中)。中国科学院武汉病毒研究所称在2020年1月21日向中国国家知识产权局提交了瑞德西韦抗SARS-CoV-2的用途专利,目前申请文件仍处于未公开阶段^[25]。

在合成工艺方面,吉利德公司提交的PCT申请为WO 2016069825,有中国同族CN 201580059613.5(实审中)。在晶型方面,吉利德公司有PCT申请WO 2018204198,有中国同族CN 201880028988.9(实审中)。在制剂方面,吉利德公司有PCT申请WO 2019014247,涉及由质量分数约3.2%(w/w)的瑞德西韦以及约96.8%(w/w)的 β -磺基丁醚钠组成的注射用粉针剂。

2.5 法维拉韦

法维拉韦(又称法匹拉韦)是一种广谱抗RNA病毒的流感治疗药物,由日本富山化学工业株式会社开发。法维拉韦片于2014年3月在日本获批上市用于治疗流感,2015年在中国台湾获批上市用于治疗流感,2016年在几内亚(Guinea)获批上市用于治疗埃博拉病毒感染,2018年在日本开展针对细小病毒(Phlebovirus)感染的III期临床研究。2020年2月25日,NMPA附条件批准浙江海正药业的法维拉韦片(规格0.2 g)上市,用于治疗成人新型或再次流行的流感(仅限于其他抗流感病毒药

物治疗无效或效果不佳时使用)^[27]。

文献报道法维拉韦在体外表现出对SARS-CoV-2的抑制活性(在Vero E6细胞中 EC_{50} 为61.88 $\mu\text{mol/L}$)^[14,22]。NMPA应急批准法维拉韦片进行适应证为新冠肺炎的临床试验^[27]。在深圳市第三人民医院开展的法维拉韦联合干扰素治疗SARS-CoV-2感染的有效性和安全性研究(ChiCTR2000029600)以及武汉大学中南医院牵头开展的法维拉韦治疗SARS-CoV-2感染的多中心、随机、开放、阳性平行对照临床研究(ChiCTR2000030254)中,均显示法维拉韦用于治疗COVID-19疗效显著,且未发现明显的不良反应。2020年3月17日,国务院联防联控机制新闻发布会建议医疗救治组尽快将法维拉韦纳入新冠肺炎诊疗方案^[28]。

法维拉韦的化合物专利通过PCT申请WO 0010569进入多个国家和地区,有中国同族CN 99809897.3及分案CN 200410032550.8,申请日1999-08-18,富山化学在2016年6月将化合物专利独家授权给海正药业。

在晶型与盐型方面,富山化学提交了涉及法维拉韦钠盐及无水物晶体的PCT申请WO 2012043700(中国同族CN 201180055060.8,已授权),以及涉及法维拉韦葡甲胺盐及晶体的PCT申请WO 2012043696(中国同族CN 201180055096.6,已授权)。国内公司提交了涉及一种法维拉韦新晶型专利申请CN 201711103203.3(实审中)。在合成工艺及中间体方面,富山化学提交了涉及制备法维拉韦中间体的有机胺盐的PCT申请WO 2009041473(中国同族CN 200880109041.7,申请日2008-09-25,已失效,其分案CN 201510024656.1,已授权),涉及生产法维拉韦中间体使用的化合物PCT申请WO 2012063931A1(中国同族CN 201180053816.5,申请日2011-11-11,已授权)。另还有国内其他申请人提交涉及制备法维拉韦中间体颗粒的方法(CN 201710500923.7,实审中),涉及法维拉韦原料药及中间体或其杂质的制备方法如CN 201410769599.5(已授权)、CN

201710195236.9(已授权)、CN 201510662277.5(已授权)、CN 201510203008.2(已授权)。在分析方法上,涉及法维拉韦有关物质的 HPLC 测定(CN 201510316808.5)以及有机溶剂残留检测方法(CN 201610087857.0)。

在制剂方面,原研公司提交了含有法维拉韦的片剂和粒状粉剂专利申请 WO 2010104170A1,其中国同族为 CN 201080011876.6(已授权),申请日 2010-03-12。原研关于法维拉韦冻干制剂的申请 WO 2018003946 和 WO 2019131223,目前暂未见中国同族公开。另外,仿制药企业也申请了法维拉韦片剂专利如 CN 201510755106.7(已授权)、CN 201710989331.6(实审中),法维拉韦速释制剂 CN 201610163419.8(实审中)。在药物组合上,富山化学提交了 PCT 申请 WO 2008099874(中国同族 CN 200880005061.X,已授权)。另有国内申请人提交法维拉韦与板蓝根的药物组合专利申请(CN 201710989319.5,实审中)。在新用途上,富山化学提交了涉及治疗埃博拉病毒病的新用途 PCT 申请 WO 2016120301,该申请未进入中国。另外,CN 201711201666.3 保护了法维拉韦用于抑制犬瘟热病毒增殖的新用途(已授权)。

2.6 达诺瑞韦钠

达诺瑞韦钠(或称丹诺瑞韦钠,代号 ASC-08)是一种 NS3/4 蛋白酶抑制剂,最早由 InterMune/罗氏研发,后在罗氏公司的许可下,由歌礼药业进行后续开发。NMPA 于 2018 年 6 月批准歌礼药业的达诺瑞韦钠片(规格 100 mg)上市,商品名戈诺卫(Ganovo)。达诺瑞韦钠在临床上与 RTV、聚乙二醇干扰素 α 和利巴韦林联合组成抗病毒治疗方案,用于治疗初治的非肝硬化的基因 1b 型慢性丙型肝炎成人患者^[29]。2020 年 2 月,歌礼药业开展一项开放、对照的临床试验(NCT04291729),用于评估达诺瑞韦钠联合 RTV 治疗 SARS-CoV-2 感染的住院患者的疗效和安全性,2020 年 3 月报告了结果。结果显示,在达诺瑞韦钠联合 RTV 治疗 4~12 d 后,所有入选的 11 名中度 COVID-19 患者均已康复出院(出院满足以下所有 4 个条件:①正常体温至少

3 d;②呼吸道症状显著改善;③肺部影像显示急性渗出性病变明显吸收和恢复;④每隔至少 1 d 进行呼吸道采样,连续 2 次 SARS-CoV-2 核酸检测结果为阴性),达诺瑞韦钠联合 RTV 在所有患者治疗中的安全性和耐受性均良好^[30]。

达诺瑞韦钠化合物专利通过 PCT 申请 WO 2005037214 全球布局,中国同族为 CN 200480035412.3(已授权)及 3 个分案 CN 200580010503.6(无效)、CN 201010524190.9(已授权)、CN 201310025494.4(已授权),申请日 2004-10-13。在晶型方面,歌礼药业提交了达诺瑞韦钠晶体及其制备方法专利 CN 201710595399.6,申请日 2017-07-20,目前还未授权,其 PCT 同族为 WO 2019015312。

在合成工艺方面,罗氏公司先后提交了 WO 2008128921A1(中国同族 CN 200880012457.7,无效)、WO 2009080542A1(中国同族 CN 200880122035.5,已授权)、WO 2009124853A1(中国同族 CN 200980109112.8,已授权)、WO 2010015545A1(中国同族 CN 200980130363.4,已授权)、WO 2010127964A1(中国同族 CN 201080019901.5,已授权),具体涉及达诺瑞韦及中间体的制备,以及利用钨易位催化剂、复分解反应催化剂钨配合物等制备达诺瑞韦及中间体。

在制剂方面,罗氏公司通过 WO 2012062685 进行了全球布局,有中国同族 CN 201180054111.5 涉及达诺瑞韦与泊洛沙姆的药物组合制剂,申请日 2011-11-07,已授权。在组合物方面,罗氏、歌礼等专利申请了涉及达诺瑞韦与聚乙二醇干扰素 α -2a 和利巴韦林组合(WO 2009142842)、与 PSI-6130 或 mericitabine 组合(WO 2010099458)、与 setrobuvir 以及 mercitabine 组合(WO 2013188396)、与拉维达韦组合(WO 2019148531)等。

3 讨论

截至 2020 年 4 月 20 日,在 Clinicaltrials.gov 完成注册的与 COVID-19 相关的临床试验 657 项,其中已完成的临床试验 16 项,正在招募中的试验 284 项,尚未招募的试验 294 项,暂停、终止

或撤回共 11 项, 余下为不再招募的试验。在中国 ChiCTR 注册的临床试验共 586 项, 其中一部分已完成, 一部分仍在进行中, 另有 45 项临床试验已被撤销。在中国《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》中提出将利巴韦林、阿比朵尔、磷酸氯喹、LPV/RTV 这 4 种小分子作为 COVID-19 治疗的试用药物, 并通过临床进一步评价其疗效, 但不建议同时应用 3 种及以上药物, 出现不可耐受的不良反应时应停止使用相关药物, 而且应避免盲目或不恰当使用抗菌药尤其是联合使用广谱抗菌药^[16]。但是临床试验结果表明口服 LPV/RTV 在改善 SARS-CoV-2 感染的临床症状和清除病毒方面与常规治疗相比无优势, 且应用 LPV/RTV 后还有可能促使不良反应增加。目前采用吉利德公司的瑞德西韦治疗 COVID-19 的 III 期临床试验已在多个国家和地区开展, 且已发表的临床观察报告显示瑞德西韦对治疗重症新冠肺炎有效, 2020 年 2 月在中国开展的两项分别针对轻中度症状、重症的成人新冠肺炎的临床试验现因疫情得到良好控制、没有符合条件的患者入组, 均已于 2020 年 4 月 15 日停止研究。法维拉韦用于治疗 COVID-19 疗效显著且无明显不良反应。达诺瑞韦联合 RTV 治疗 COVID-19 的安全性和耐受性均良好。

对 LPV/RTV、磷酸氯喹、硫酸羟氯喹、瑞德西韦、法维拉韦、达诺瑞韦的专利进行详细的分析和解读发现, LPV/RTV 复方、法维拉韦的化合物专利已分别在 2016-12-05、2019-08-17 过期。瑞德西韦、达诺瑞韦的化合物专利过期日分别为 2031-07-21、2024-10-12。这 4 个产品的化合物、晶型、制剂、新用途等核心或重要专利基本掌握在原研或合作开发公司手上。因此当前如上市生产瑞德西韦、达诺瑞韦, 仍存在化合物专利侵权风险, 开发瑞德西韦、达诺瑞韦以及法维拉韦均存在原研晶型的专利障碍。如做专利到期药的仿制, 可通过研制新晶型以对原研的晶型专利进行规避。因 LPV/RTV 复方、磷酸氯喹、硫酸羟氯喹均为上市多年的老药, 仿制开发这 3 个产品则无核心专利障碍。另外, 吉利德公司针对瑞德西韦以及罗氏公司针对达诺瑞韦的各

技术主题专利的全球布局策略值得国内外同行参考和学习。

参考文献:

- [1] ZHU N, ZHANG D, WANG W, *et al.* A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 [J]. *N Engl J Med*, 2020, **382**(8): 727-733.
- [2] CHAN J F, YUAN S, KOK K H, *et al.* A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster [J]. *Lancet*, 2020, **395**(10223): 514-523.
- [3] HUANG C, WANG Y, LI X, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *Lancet*, 2020, **395**(10223): 497-506.
- [4] TANG B, BRAGAZZI N L, LI Q, *et al.* An updated estimation of the risk of transmission of the novel coronavirus (2019-nCoV) [J]. *Infect Dis Model*, 2020, **5**: 248-255.
- [5] LIU C, ZHOU Q Q, LI Y Z, *et al.* Research and development on therapeutic agents and vaccines for COVID-19 and related human coronavirus diseases [J]. *ACS Cent Sci*, 2020, **6**(3): 315-331.
- [6] HOLSHUE M L, DEBOLT C, LINDQUIST S, *et al.* First case of 2019 novel coronavirus in the United States [J]. *N Engl J Med*, 2020, **382**(10): 929-936.
- [7] PHAN L T, NGUYEN T V, LUONG Q C, *et al.* Importation and human-to-human transmission of a novel coronavirus in Vietnam [J]. *N Engl J Med*, 2020, **382**(9): 872-874.
- [8] Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus*: Classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2 [J]. *Nat Microbiol*, 2020, **5**(4): 536-544.
- [9] 郑梦竹, 李明雪, 吴灿荣, 等. 抗新型冠状病毒药物研究进展 [J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2020, **49**(2): 1-11.
- [10] JHU COVID-19 Resource Center. Coronavirus COVID-19 global cases by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) [EB/OL]. [2020-04-21]. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
- [11] DONG E, DU H, GARDNER L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time [J]. *Lancet Infect Dis*, 2020, **S1473-3099**(20): 30120-30121.
- [12] 医药地理. 新冠肺“三剑客”获批: 血必净、连花清

- 瘟、金花清感[EB/OL]. [2020-04-17]. <http://www.pharmadl.com/read/news/132747/info.html>.
- [13] 以岭药业. 连花清瘟胶囊(颗粒)获批新适应症! 可用于治疗新冠肺炎轻型、普通型患者[EB/OL]. [2020-04-16]. <http://www.yiling.cn/news/gsyw/20200323/9201.html>.
- [14] WANG M, CAO R, ZHANG L, *et al.* Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro* [J]. *Cell Res*, 2020, **30**(3): 269-271.
- [15] 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.
- [16] 国家卫生健康委办公厅 国家中医药管理局办公室. 关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)的通知[EB/OL]. [2020-03-04]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
- [17] WALMSLEY S, BERNSTEIN B, KING M, *et al.* Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection [J]. *N Engl J Med*, 2002, **346**(26): 2039-2046.
- [18] CHU C M, CHENG V C, HUNG I F, *et al.* Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings [J]. *Thorax*, 2004, **59**(3): 252-256.
- [19] YOUNG B E, ONG S W X, KALIMUDDIN S, *et al.* Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore [J]. *JAMA*, 2020, e203204.
- [20] CAO B, WANG Y, WEN D, *et al.* A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19 [J]. *N Engl J Med*, 2020, NEJMoa2001282.
- [21] HU T Y, FRIEMAN M, WOLFRAM J, *et al.* Insights from nanomedicine into chloroquine efficacy against COVID-19 [J]. *Nat Nanotechnol*, 2020, 1-3.
- [22] LI G, DE CLERCQ E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, **19**(3): 149-150.
- [23] Centers for Disease Control and Prevention. Information for clinicians on investigational therapeutics for patients with COVID-19 [EB/OL]. [2020-04-13]. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/therapeutic-options.html>.
- [24] 浙江大学学报(医学版). 硫酸羟氯喹治疗普通型2019冠状病毒病(COVID-19)患者初步研究[EB/OL]. [2020-03-03]. <http://www.zjujournals.com/med/CN/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03>.
- [25] 中国科学院武汉病毒研究所. 我国学者在抗2019新型冠状病毒药物筛选方面取得重要进展[EB/OL]. [2020-02-04]. http://www.whiov.ac.cn/kyjz_105338/202002/t20200204_5497091.html.
- [26] GREIN J, OHMAGARI N, SHIN D, *et al.* Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19 [J]. *N Engl J Med*, 2020, NEJMoa2007016.
- [27] 浙江海正药业股份有限公司. 法维拉韦片获批上市[EB/OL]. [2020-03-24]. <http://www.hisunpharm.com/news2.php?id=369#news>.
- [28] 医药经济报. 科技部发布法匹拉韦治疗新冠肺炎研究结果! 建议尽快纳入诊疗方案[EB/OL]. [2020-03-18]. <http://it.szonline.net/hot/20200318/20200348872.html>.
- [29] XU X Y, FENG B, GUAN Y J, *et al.* Efficacy and safety of all-oral, 12-week ravidasvir plus ritonavir-boosted danoprevir and ribavirin in treatment-naïve noncirrhotic HCV genotype 1 patients: results from a phase 2/3 clinical trial in China [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2019, **7**(3): 213-220.
- [30] CHEN H Y, ZHANG Z C, WANG L, *et al.* First clinical study using HCV protease inhibitor danoprevir to treat naive and experienced COVID-19 patients [J]. *MedRxiv*, 2020, 20034041.