冠状病毒单克隆抗体治疗药物相关专利浅析

张彬^{1†}, 滕文静^{1†}, 钟辉¹, 曹扣¹, 张须龙^{2*}

1. 国家知识产权局专利局专利审查协作北京中心, 北京 100160;

2. 首都医科大学基础医学院免疫学系, 北京 100069

† 同等贡献

* 联系人, E-mail: zhxlwl@ccmu.edu.cn

2020-05-18 收稿, 2020-07-01 修回, 2020-07-02 接受, 2020-07-10 网络版发表

摘要 冠状病毒, 如SARS-CoV、MERS-CoV以及新型冠状病毒(SARS-CoV-2)的流行严重威胁了人类生命健康并造成了重大社会经济损失. 本文主要针对冠状病毒单克隆抗体药物的专利申请布局和临床试验成果进行分析. 专利申请方面, 诊断性冠状病毒单克隆抗体专利申请的比例高于治疗性单克隆抗体, 治疗性单克隆抗体专利申请以产品类为主, 作用靶点主要集中在S蛋白或其受体结合区; 中国专利申请的比重小于国外专利申请, 中国专利以高校和科研院所为主要申请主体. 临床研究成果方面, 用于治疗MERS-CoV的单克隆抗体药物尚处于临床试验阶段, 通过特异靶向MERS-CoV的S蛋白来阻断病毒感染细胞; 未追踪到针对新型冠状病毒单克隆抗体药物的临床研究. 由于新型冠状病毒的受体结合区与SARS-CoV存在交叉的表位肽, 通过验证抗SARS-CoV的单克隆抗体用于治疗新型冠状病毒的效果, 进而布局应用于抗新型冠状病毒的单克隆抗体的用途专利申请. 针对新型冠状病毒受体结合区的阻断性单克隆抗体可作为治疗新型冠状病毒的潜在药物, 相关专利申请和药物研发也将是未来的热点.

关键词 SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, 新型冠状病毒, 刺突蛋白, 受体结合区

单克隆抗体是指免疫系统在抗原的刺激下, 由单一B细胞克隆产生的、能够与相应抗原表位发生特异性结合的高度均一的免疫球蛋白. 单克隆抗体经历了鼠源性单抗、人鼠嵌合单抗、人源化单抗以及全人源性单抗4个阶段. 鼠源性单抗和人鼠嵌合单抗治疗效果较弱, 且因其异物性易产生人抗鼠抗体, 引起免疫排斥^[1,2]. 全人源性单抗是用于治疗的理想抗体, 目前已经创建了一系列方法制备全人源性单抗, 包括噬菌体抗体库技术、核糖体展示技术、基因工程小鼠制备全人源抗体以及单个B细胞抗体制备技术^[3].

相关研究表明^[4], 单克隆抗体可阻断病毒与机体细胞的结合, 激活病毒感染机体的内源性免疫系统, 发挥抗病毒作用. 单克隆抗体越来越多地被认为是治疗严重病毒性疾病的首选药物^[5], 针对流感病毒、人类免

疫缺陷病毒、单纯疱疹病毒、巨细胞病毒、丙型肝炎病毒、埃博拉病毒、狂犬病病毒、登革热病毒以及冠状病毒等严重流行性病毒, 相应的抗病毒单克隆抗体均在研究中^[5]. 目前, 已有3种抗病毒单克隆抗体作为上市药物应用于临床, 包括预防和治疗小儿呼吸道合胞病毒感染的帕利珠单抗、治疗HIV感染的艾巴利珠单抗以及用于狂犬病暴露后预防的Rabishield.

自2002年以来, 已经有3种冠状病毒感染性疾病暴发, 严重威胁人类生命健康, 包括严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)冠状病毒(SARS-CoV)、中东呼吸综合征(middle east respiratory syndrome, MERS)冠状病毒(MERS-CoV)和新型冠状病毒^[6]. 研究人员将新型冠状病毒基因组序列与病毒文库进行比较, 发现与新型冠状病毒亲缘关系最为密切的

引用格式: 张彬, 滕文静, 钟辉, 等. 冠状病毒单克隆抗体治疗药物相关专利浅析. 科学通报, 2020, 65: 3979–3983

Zhang B, Teng W J, Zhong H, et al. Analysis of related patents on coronavirus monoclonal antibody therapy (in Chinese). Chin Sci Bull, 2020, 65: 3979–3983, doi: 10.1360/TB-2020-0328

病毒是两种蝙蝠来源的SARS-CoV样冠状病毒: bat-SL-CoVZC45和bat-SL-CoVZXC21,二者与新型冠状病毒具有87.9%的基因组序列同源性^[7]。新型冠状病毒与人类SARS-CoV具有大约79.7%的基因组序列相似性,具有相对较远的亲缘关系^[7]。相关文献表明,新型冠状病毒的刺突蛋白和人类SARS-CoV的刺突蛋白具有相似的结构,不过也存在一些细微差异^[8,9]。研究认为,新型冠状病毒可能利用与SARS相同的受体分子——人细胞表面的血管紧张素转换酶2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)受体进入细胞,通过阻断新型冠状病毒和ACE2的结合来抑制病毒感染^[8,9]。

下文主要针对冠状病毒单克隆抗体药物的专利申请和临床试验的技术成果进行分析,以期为单克隆抗体药物在抗击新冠疫情提供思路和参考,加速药物的研发进程。

1 专利申请分析

1.1 专利申请数据来源

以冠状病毒、单克隆抗体、单抗、coronavirus、SARS、MERS、antibody和Ab等关键词在CNABS(中国专利文摘数据库)和DWPI(德温特世界专利库)进行了中文和英文相关专利的检索。检索截至2020年3月12日,通过逐次阅读分析初步的检索结果,去除噪音专利,将同族专利按照一件专利申请来进行计算,共检索到冠状病毒单克隆抗体技术相关专利307件。

1.2 专利申请整体情况

在对SARS-CoV和MERS-CoV单克隆抗体的研究中,相关专利文献已有较多记载,但是新型冠状病毒出现时间较短,专利公布时间相对于专利申请时间也具备一定的延后性,通过数据库暂未检索到关于新型冠状病毒的单克隆抗体相关专利申请。通过对专利申请内容进行整体分析,诊断性单克隆抗体技术共194件,占比63%,治疗性单克隆抗体技术共113件,占比37%(图1)。这与诊断性单克隆抗体和治疗性单克隆抗体的市场需求和研发难度存在一定的关联度。一件专利申请时,在满足专利法规定的单一性前提下,制药用途技术方案可与产品技术方案并存,但通常其发明的核心仍然是产品技术方案。治疗性单克隆抗体技术相关的专利申请中,产品专利申请占主导地位,共96件,占比85%(图1),制药用途专利申请共17件,仅占比15%。这与

抗体是研发的核心技术,并且产品权利要求的保护力度更大、更容易判断是否有侵权行为、在后期维权更易于举证等因素相关。

1.3 专利申请人分析

通过对冠状病毒治疗性单克隆抗体进行申请人地域分析,中国专利申请共35件,占比31%,国外专利申请共78件,占比69%(图2)。国外专利申请中,美国REGN公司申请量最大,共15件;其次是哈佛大学,共8件。中国专利申请中,以科研院校和企业为主,个人申请较少,这与涉及冠状病毒单克隆抗体的研究需要较为严格的实验室条件和较为复杂的科研技术有关。科研院校研发实力雄厚,因此,以科研院校为主体的申请量较大。科研院校中,申请人来源最多的是中国科学院,共8件专利申请;其次是清华大学,共4件专利申请,均是针对SARS-CoV和MERS-CoV的单克隆抗体。

1.4 单克隆抗体作用机理分析

通过对冠状病毒治疗性单克隆抗体相关专利申请的作用靶点进行分析,特异性针对病毒本身抗原的单

图1 专利申请的类型
Figure 1 Types of patent applications

图2 专利申请的地理分布
Figure 2 Geographical analysis of patent applicants

克隆抗体专利申请共61件,占比54%,该类型的单克隆抗体通过特异靶向病毒抗原来达到抑制病毒的目的;非特异性针对病毒本身的单克隆抗体专利申请共52件,占比46%(图3),该类型的单克隆抗体主要通过针对PD-1、CD70等靶点发挥作用,用来消除或减缓冠状病毒引起的相关疾病症状。在针对冠状病毒本身特异性抗原的单克隆抗体研究中,SARS-CoV和MERS-CoV单克隆抗体针对的靶点主要集中在S蛋白(spike protein)或其RBD (receptor-binding domain, 受体结合区)^[10]。

2 临床研究情况

现有上市药物中并未出现针对冠状病毒SARS、MERS以及新型冠状病毒的治疗性单克隆抗体。通过药渡和美国临床试验数据库(ClinicalTrials.gov)检索发现,用于治疗MERS的单克隆抗体药物尚处于临床试验阶段(NCT03301090, 美国国家过敏及传染病学会),该单克隆抗体药物特异靶向MERS的S蛋白,用来阻断病毒感染细胞。用于治疗新型冠状病毒的单克隆抗体药物有3项进入临床试验阶段,均为已知单克隆抗体的第二药物用途,分别是靶向CD147的美珀珠单抗Meplazumab(NCT04275245, 空军军医大学唐都医院)、靶向VEGF的贝伐单抗Bevacizumab(NCT04275414, 山东大学齐鲁医院)、靶向补体C5的依库珠单抗Eculizumab(NCT04288713, 哈德森医院)。针对新型冠状病毒的单克隆抗体药物均为已知单克隆抗体的第二药物用途,并不是专门针对新型冠状病毒自身抗原开发的单克隆抗体药物。

3 药物研发布局

尽管新型冠状病毒的出现时间较短,但是已有相关文献阐明了新型冠状病毒的致病机理。研究表明,采用同源建模的方法明确了新型冠状病毒CTD1(C-terminal domain 1)/人ACE2复合物的蛋白-蛋白相互作用界面的热点和关键残基,通过筛选靶向CTD1区域与ACE2结合表面的候选抑制剂,阻断病毒与人体ACE2蛋白的识别与结合,可以确定CTD1区域可作为新型冠状病毒与细胞结合的RBD区^[11,12]。SARS-CoV刺突蛋白RBD区和新型冠状病毒刺突蛋白RBD区存在交叉表位

图3 单克隆抗体靶点

Figure 3 Target of monoclonal antibody

肽,抗SARS的单克隆抗体CR3022能够结合新型冠状病毒刺突蛋白RBD^[13]。通过上述研究成果可以预期:(1)由于治疗性单克隆抗体的广谱性低,并且新型冠状病毒与SARS-CoV的受体结合域具有一定程度的序列同源性,可通过验证抗SARS-CoV的单克隆抗体应用于新型冠状病毒的治疗效果,进而布局抗SARS-CoV的单克隆抗体应用于抗新型冠状病毒的用途专利申请;(2)针对新型冠状病毒CTD1的阻断性单克隆抗体可作为治疗新型冠状病毒的潜在药物,对新型冠状病毒CTD1的单克隆抗体药物的专利申请和药物研发布局也会是未来的热点。

单克隆抗体药物从靶点的研究开发到制备技术的改进,再到临床实际应用,各方面日趋成熟,已经成为生物医药技术发展的领头羊^[14]。单克隆抗体因其特异性、高效性等抗病毒方面的优异表现,逐渐被认为是治疗严重病毒性疾病的首选药物^[5]。针对SARS-CoV、MERS-CoV以及SARS-CoV-2三种冠状病毒引起的严重肺炎,相应的单克隆抗体已经在研究中,建议科研人员充分利用专利文献以及临床研究公开的信息,挖掘创新成果,努力找到能够特异性阻断冠状病毒感染的单抗药物。研发和制备冠状病毒单克隆抗体对预防和治疗冠状病毒感染具有重大意义。我们相信,通过科研人员的不懈努力,在不久的将来,针对冠状病毒的治疗性单克隆抗体药物会在临床应用中发挥重要作用。

参考文献

- 1 Demarest S J, Glaser S M. Antibody therapeutics, antibody engineering, and the merits of protein stability. *Curr Opin Drug Discov Devel*, 2008, 11: 675-687

- 2 Schneider C K. Monoclonal antibodies-regulatory challenges. *Curr Pharm Biotechnol*, 2008, 9: 431–438
- 3 Yamashita M, Katakura Y, Shirahata S. Recent advances in the generation of human monoclonal antibody. *Cytotechnology*, 2007, 55: 55–60
- 4 Jin Y, Lei C, Hu D, et al. Human monoclonal antibodies as candidate therapeutics against emerging viruses. *Front Med*, 2017, 11: 462–470
- 5 Pelegrin M, Naranjo-Gomez M, Piechaczyk M. Antiviral monoclonal antibodies: Can they be more than simple neutralizing agents? *Trends Microbiol*, 2015, 23: 653–665
- 6 Zhang M S, Ji N F. Research and development of coronavirus vaccine and prospect of 2019 novel coronavirus vaccines (in Chinese). *J Nanjing Med Univ (Nat Sci)*, 2020, 40: 151–154 [张明顺, 吉宁飞. 冠状病毒疫苗研究进展及2019新型冠状病毒疫苗研发展望. 南京医科大学学报(自然科学版), 2020, 40: 151–154]
- 7 Chen L, Liu W, Zhang Q, et al. RNA based mNGS approach identifies a novel human coronavirus from two individual pneumonia cases in 2019 Wuhan outbreak. *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9: 313–319
- 8 Wu A, Peng Y, Huang B, et al. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. *Cell Host Microbe*, 2020, 27: 325–328
- 9 Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res*, 2020, 81: 537–540
- 10 Kirchdoerfer R N, Cottrell C A, Wang N, et al. Pre-fusion structure of a human coronavirus spike protein. *Nature*, 2016, 531: 118–121
- 11 He J, Tao H, Yan Y, et al. Molecular mechanism of evolution and human infection with SARS-CoV-2. *Viruses*, 2020, 12: 428
- 12 Zeng Z H, Luo Z, Du H W, et al. Predictions for the binding domain and potential new drug targets of 2019-nCoV. *BioRxiv*, 2020, doi: 10.1101/2020.02.26.961938
- 13 Jiang S, Du L, Shi Z. An emerging coronavirus causing pneumonia outbreak in Wuhan, China: Calling for developing therapeutic and prophylactic strategies. *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9: 275–277
- 14 Jiang Q Q, Liu J Z, Su R Q. The research of monoclonal antibody (in Chinese). *Pharm Biotechnol*, 2005, 12: 270–274 [姜倩倩, 刘京贞, 苏瑞强. 单克隆抗体药物进展. 药物生物技术, 2005, 12: 270–274]

Summary for “冠状病毒单克隆抗体治疗药物相关专利浅析”

Analysis of related patents on coronavirus monoclonal antibody therapy

Bin Zhang^{1†}, Wenjing Teng^{1†}, Hui Zhong¹, Kou Cao¹ & Xulong Zhang^{2*}

¹ Patent Examination Cooperation (Beijing) Center of the Patent Office, National Intellectual Property Administration, Beijing 100160, China;

² Department of Immunology, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China

† Equally contributed to this work

* Corresponding author, E-mail: zhx1wl@ccmu.edu.cn

Coronaviruses, such as SARS-CoV, MERS-CoV, and the recently epidemic coronavirus (SARS-CoV-2), seriously threaten human health and cause significant economic losses. Monoclonal antibodies targeting coronaviruses may inhibit viral infection by blocking viral binding to the receptor on cells. In this study, the patent applications and clinical trial results for monoclonal antibody drugs against coronavirus were analyzed primarily to provide ideas and references for the application of monoclonal antibodies in the fight against COVID-19, and to accelerate the drug development process. There are currently no established patents related to the monoclonal antibodies against SARS-CoV-2, both due to COVID-19's relatively recent emergence, and due to the lengthy patent application and publication process.

A thorough global analysis of monoclonal antibody patent applications indicates a total of 194 diagnostic monoclonal antibody techniques, accounting for 63%, and 113 therapeutic monoclonal antibody techniques, accounting for 37%. Among those applications related to therapeutic monoclonal antibody technology, product patent applications dominate, with a total number of 96, accounting for 85%. According to the geographical analysis of applicants for coronavirus therapeutic monoclonal antibodies, there are 35 patent applications from, accounting for 31%, and 78 foreign patent applications, accounting for 69%. The analysis of the target of the coronavirus therapeutic monoclonal antibody-related patent applications indicates that there are 61 patent applications for monoclonal antibodies specific to the virus's own antigen, accounting for 54%. This type of monoclonal antibody specifically targets viral antigens to suppress viruses, whereas the other 52 patent applications in this category target viral non-specific monoclonal antibodies, accounting for 46%.

Amongst current studies on the monoclonal antibodies against SARS-CoV and MERS-CoV, relevant patent applications for therapeutic monoclonal antibodies are mainly based on products, and the target is the S protein or its receptor binding region (RBD), which prevents virus infection of cells. Currently, there are no available therapeutic monoclonal antibody drugs against coronavirus. The monoclonal antibody drug specifically targeting the S protein of MERS-CoV is still in clinical trials. Three monoclonal antibody drugs treating for COVID-19 are also in clinical trials, all of which involve second use of the known monoclonal antibodies in their mechanisms. The RBD of SARS-CoV-2 has common-epitope peptide with SARS-CoV. By verifying the effect of the monoclonal antibody against SARS-CoV in the treatment of COVID-19, patent applications for the use of the monoclonal antibody against COVID-19 can be designed. Methods of blocking monoclonal antibodies against the RBD of SARS-CoV-2 can be used as potential drug mechanisms for the treatment of COVID-19. Related patent applications and drug development will also be hot spots in the future.

SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, coronavirus, spike protein, receptor binding region (RBD)

doi: [10.1360/TB-2020-0328](https://doi.org/10.1360/TB-2020-0328)