

冠状病毒疫苗全球相关专利分析

于 婷

国家知识产权局专利局 医药生物发明审查部, 北京 100088

摘要: 基于以往涉及冠状病毒疫苗的相关专利信息, 对其现状和发展趋势进行分析。自从2002年严重急性呼吸道系统综合征(SARS)暴发以来, 冠状病毒疫苗专利申请量在2003年达到高峰; 自从2012年中东呼吸综合征暴发以来, 冠状病毒疫苗专利申请量在2012~2015年有小幅增长。从重点申请人和疫苗类型的分析得出, 目前针对冠状病毒以核酸疫苗、灭活疫苗和病毒载体疫苗为主, 这也与我国和美国已经进入临床试验的新型冠状病毒(SARS-CoV-2)3类疫苗类型相吻合。

关键词: 专利; 冠状病毒; 疫苗; 核酸疫苗; 灭活疫苗; 病毒载体疫苗

中图分类号: R392; G306 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2020)09-1706-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.09.006

Global patent analysis on coronavirus vaccine

YU Ting

Pharmaceutical and Biological Invention Examination Department, Patent Office, National Intellectual Property Administration, PRC, Beijing 100088, China

Abstract: Based on the patent information related to coronavirus vaccine, the present situation and development trend of coronavirus vaccine have been analyzed. Since the outbreak of SARS in 2002, the amount of patent applications of coronavirus vaccine reached the peak in 2003. Since the outbreak of Middle East respiratory syndrome in 2012, there was a small increase on the amount of patent applications of coronavirus vaccine from 2012 to 2015. In view of the analyses of the key applicants and vaccine types, it is concluded that nucleic acid vaccine, inactivated vaccine and viral vector vaccine are the main vaccine types against coronavirus, which is consistent with the three types of vaccines that have entered clinical trials in China and the United States.

Key words: patent; coronavirus; vaccine; nucleic acid vaccine; inactivated vaccine; virus vector vaccine

冠状病毒属于单股正链RNA病毒,其基因组包括7~15条开放阅读框(open-reading frame, ORF),其基因主要编码3类病毒蛋白:结构蛋白、复制酶多蛋白(即非结构蛋白前体)以及附属蛋白。其中,结构蛋白是病毒壳体的基本结构亚基,参与成熟病毒的组装释放以及宿主识别与侵入;非结构蛋白则是病毒基因组复制与转录机器的载体,负责蛋白翻译后切割、修饰以及核酸合成等重要生命过程;而附属蛋白在各类冠状病毒中存在较大的种间差异,一般认为有可能参与辅助病毒基因组复制或宿主选择。以严重急性呼吸系统综合征冠状病毒(SARS-CoV)为例,结构蛋白主要包括S蛋白(spike glycoprotein)、N蛋白(nucleocapsid phosphorprotein)、E蛋白(envelope protein)、M蛋白(matrix protein);非结构蛋白包括nsp1到nsp16

共16个,附属蛋白则包括ORF3a到ORF9b等开放阅读框编码的各种蛋白质。由于冠状病毒的相关蛋白(主要指结构蛋白和非结构蛋白)是病毒包装、转录和复制等生命过程的结构基础,因此被认为是抗冠状病毒药物与疫苗设计的关键靶标^[1]。

疫苗是为预防、控制传染病的发生和流行,将病原微生物或其组成成分及代谢产物,经过人工减毒、灭活或利用基因工程等方法制成的免疫制品。预防是控制传染病最主要的手段,接种疫苗是进行人工免疫的最有效的措施。目前,传统疫苗主要有灭活疫苗、减毒疫苗,新型疫苗主要有亚单位疫苗、多肽疫苗、载体疫苗和核酸疫苗等^[2]。各种疫苗的制备方法、优缺点各不相同。

由冠状病毒引发的,对世界公共卫生构成重大威胁的呼吸道传染病暴发的疫情,主要有3次:2002

收稿日期: 2020-05-29

第一作者: 于 婷(1983—), 硕士, 四级调研员, 专业方向为生物化学与分子生物学。E-mail: yuting@cnipa.gov.cn

年暴发的严重急性呼吸道系统综合征(SARS), 2012年暴发的中东呼吸综合征(MERS), 和2019年暴发的新型冠状病毒肺炎(COVID-19)。这3次疫情使得各国加紧了对冠状病毒疫苗的研发, 但由于冠状病毒变异快, 且在人体内有一定的潜伏期, 给疫苗的研发带来了一定的压力。从临床资料显示, 大多数患者个体可以康复, 例如, SARS冠状病毒感染的免疫反应是能够获得的, 这为研制疫苗的可能性提供了依据^[3]。

1 冠状病毒疫苗相关专利申请概况

截至2020年5月初, 通过对德温特世界专利索引数据库(DWPI)和中国专利文摘数据库(CNABS)进行全面检索, 分别获得全球冠状病毒疫苗相关专利申请659项, 中国冠状病毒疫苗相关专利申请366件, 经过去重和人工筛选降噪, 最终获得205项专利申请。以下将对相关专利申请的发展趋势、全球布局 and 申请人等方面进行分析。

1.1 专利申请年度分布

如图1所示, 全球对冠状病毒疫苗的专利申请从1983年开始, 在2003年达到高峰, 申请量达到46项, 后续在2008~2010年和2012~2015年2个区间段内出现了2次小幅增长。

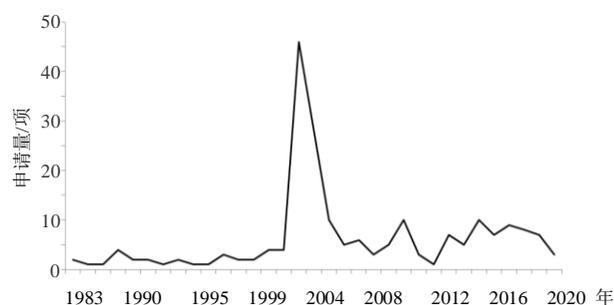


图1 冠状病毒疫苗专利申请量年度变化
Fig. 1 Annual changes in amount of patent applications for coronavirus vaccine

1.2 专利全球布局分析

图2显示了冠状病毒疫苗全球专利申请的技术主要来源地分布, 该图的数据基础是统计每项专利申请的最先申请国。由于申请人一般倾向于在所属国家进行第1次专利申请, 因此该项数据更真实地表明了各个国家和地区冠状病毒疫苗领域的技术实力。

从图2可以看出, 美国和中国申请人提交的申请最多, 两者均占比33%, 共同位列第1, 各73项, 表明美国和中国冠状病毒疫苗领域占据主导地位。其次为俄罗斯、欧洲, 两者分别为15和13项。韩

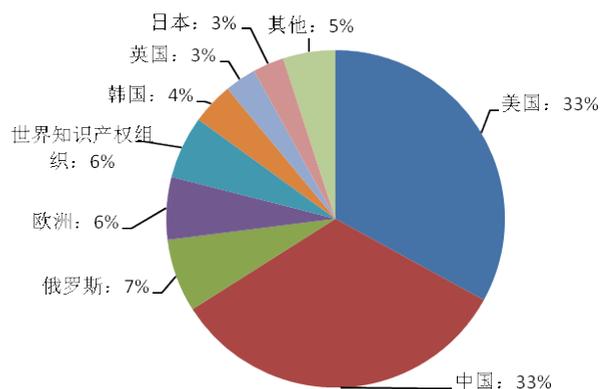


图2 冠状病毒疫苗全球专利申请人区域分布
Fig. 2 Regional distribution of global patent applicants of coronavirus vaccine

国、英国和日本紧随其后, 分别有8、7和6项。由此可见, 亚洲国家对冠状病毒疫苗的专利申请关注度较高。

图3显示了冠状病毒疫苗全球专利申请的目的地分布。冠状病毒疫苗全球相关专利申请中, 国际申请(PCT)是主要的申请途径, 排名第2位。中国、美国、欧洲、日本、澳大利亚分布位居第1、3~6位, 是冠状病毒疫苗专利申请的主要目的国或地区。

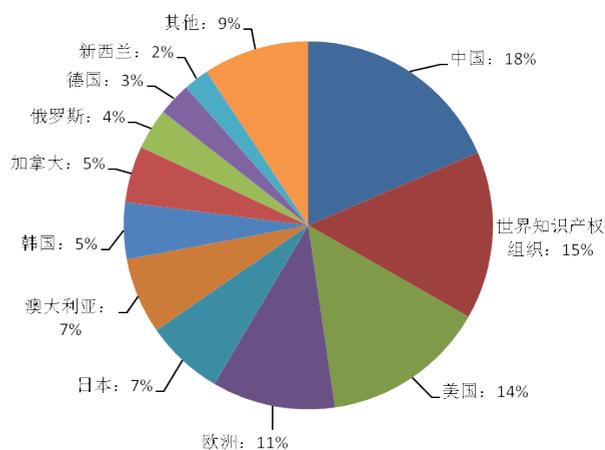


图3 冠状病毒疫苗全球专利申请的目的地分布
Fig. 3 Destination distribution of global patent applications for coronavirus vaccine

1.3 专利申请人分析

图4显示冠状病毒疫苗相关专利全球主要申请人排名。冠状病毒疫苗全球排名前11的专利申请人中, 有9个是高校或科研院所, 只有2个是企业。高校或科研院所在这一领域中申请量占比较高, 为81%, 是冠状病毒疫苗领域专利申请的主力军。

排名第1的是中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所, 涉及7项专利, 其专利申请主要是针对

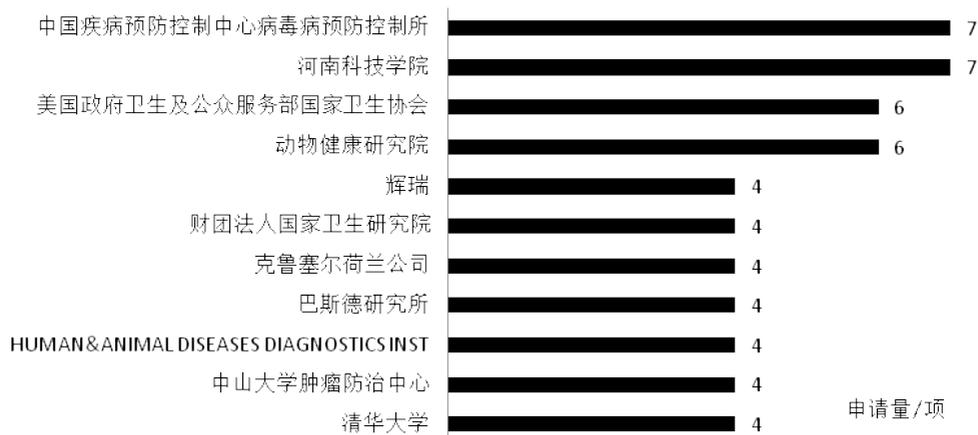


图4 冠状病毒疫苗相关专利申请人排名
Fig. 4 Ranking of patent applicants of coronavirus vaccine

MERS 冠状病毒的靶位点的改进,其中有一项专利涉及载体的改进,疫苗涉及病毒载体疫苗、核酸疫苗、亚单位疫苗、病毒样颗粒疫苗和多肽疫苗多种类型。

并列排名第1的还有河南科技学院,其专利申请主要是针对用于治疗禽类传染性支气管炎的鸭源性冠状病毒的改进,改进包括靶位点和分离新的病毒毒株/病毒,疫苗主要集中于亚单位疫苗、灭活疫苗和减毒疫苗的传统疫苗类型。

排名第2的是美国政府卫生及公众服务部国家卫生协会,涉及6项专利,其专利申请主要是针对SARS和MERS的冠状病毒的靶位点和分离新的病毒毒株/病毒的改进,疫苗主要集中于病毒载体疫苗和核酸疫苗(特别是DNA疫苗)的新型疫苗类型。

并列排名第2的还有动物健康研究院(Inst Animal Health),其专利申请主要涉及联合灭活疫苗。

并列排名第3的有辉瑞、财团法人国家卫生研究院、克鲁塞尔荷兰公司、巴斯德研究所、HUMAN&ANIMAL DISEASES DIAGNOSTICS INST、中山大学肿瘤防治中心和清华大学,各自均为4项专利。辉瑞的专利申请主要是针对犬冠状病毒和猫冠状病毒的靶位点的改进,其未具体限定疫苗的类型。财团法人国家卫生研究院的专利申请主要是针对SARS冠状病毒靶位点的改进,疫苗类型以核酸疫苗为主。克鲁塞尔荷兰公司的专利申请主要是针对SARS冠状病毒的抗原肽的改进,疫苗类型以核酸疫苗为主,也兼有灭活疫苗和减毒疫苗。巴斯德研究所的专利申请主要是针对SARS冠状病毒靶位点的改进,疫苗涉及灭活疫苗、亚单位疫苗和核酸疫苗多种类型。HUMAN&ANIMAL

DISEASES DIAGNOSTICS INST的专利申请主要涉及联合灭活疫苗。中山大学肿瘤防治中心的专利申请主要是针对SARS冠状病毒靶位点的改进,疫苗类型以核酸疫苗和腺病毒载体疫苗2种新型疫苗为主。清华大学的专利申请主要是针对SARS和MERS的冠状病毒的靶位点的改进,还有一个涉及载体的改进,疫苗涉及腺病毒载体疫苗、核酸疫苗、多肽疫苗、亚单位疫苗多种类型。

2 冠状病毒疫苗相关重要专利分析

2.1 疫苗类型分析

在筛选所得的疫苗专利文献中,核酸疫苗53项,灭活疫苗和联合疫苗均为27项,重组蛋白/表位/多肽/亚单位疫苗25项,减毒疫苗23项,病毒载体疫苗17项,病毒样颗粒疫苗10项,还有49项专利文献中并没有具体限定疫苗的种类。

从图5疫苗类型的分析得出,目前全球冠状病毒疫苗选择最多的类型是核酸疫苗,而传统的灭活疫苗和减毒疫苗仍然是冠状病毒疫苗的中坚力量,病毒载体疫苗紧随灭活疫苗和减毒疫苗之后,是新型疫苗中较为突出的疫苗类型。

引起注意的是,核酸疫苗总共有53项,其中仅有2项是RNA疫苗。这两项专利申请公开号为

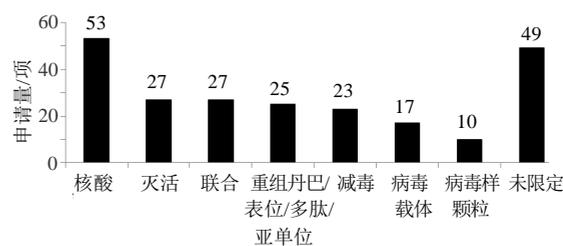


图5 申请所涉及的疫苗类型分布情况
Fig. 5 Distribution of vaccine types involved in applications

WO9855626 A2 和 EP3558356 A2。公开号为 WO9855626 A2 的专利,其改进点在于:包含编码除猪繁殖与呼吸综合征病毒(PRRSV)以外的冠状病毒的聚合酶,和 PRRSV 的 ORF2~7 的核酸的重组 RNA 病毒。公开号为 EP3558356 A2 的专利,其改进点在于:对编码来自中东呼吸综合征冠状病毒的抗原性肽或蛋白质的编码区的 mRNA 转录的基础 DNA 进行改进,所述改进为增加 GC 含量、并进行修饰以包含来源于 α -珠蛋白-3'-UTR 的稳定序列、30 个胞嘧啶的一段、组蛋白-茎-环结构和 3'-末端 64 个腺苷的一段(聚-A-尾)。

2.2 技术分支分析

对冠状病毒疫苗在全球的 205 项专利申请,进行技术分解,主要包括:抗原的改进、联合疫苗、载体的改进和其他方面改进。图 6 显示了各技术分支的申请量对比。

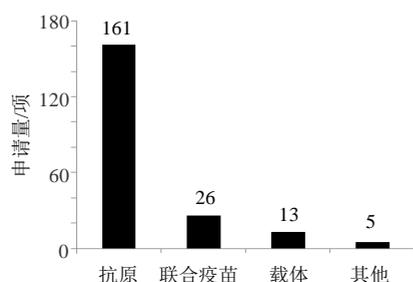


图 6 冠状病毒疫苗各技术分支申请量对比

Fig. 6 Comparison of application amount for different technical branches of coronavirus vaccine

从图 6 中可以看出,冠状病毒疫苗的大多数申请主要集中在对抗原的改进方面,涉及抗原改进的专利申请占全部的 79%,涉及载体改进的专利申请仅占 6%。

2.2.1 涉及抗原改进的技术分支分析 对涉及抗原改进的 161 项专利申请又进行了进一步的技术分解,主要包括:靶位点、分离新的病毒株和其他。

从图 7 中可以看出,冠状病毒疫苗对抗原的改进方面,绝大多数专利申请是探求对靶位点进行改进调整。

从图 8 中可以看出,冠状病毒疫苗对靶位点的改进多集中在结构蛋白中的 S 蛋白,其占靶位点改进的 50%。对结构蛋白中的 M 蛋白、N 蛋白、E 蛋白的靶位点的选择,专利申请量相差不大,大概各占靶位点改进的 11%~13%,均比 S 蛋白位点的申请量少。而冠状病毒疫苗对非结构蛋白、附属蛋白则包括 ORF3a 到 ORF9b 等开放读码框(ORF)等靶位点的改进,专利申请量较少。由于冠状病毒的结构

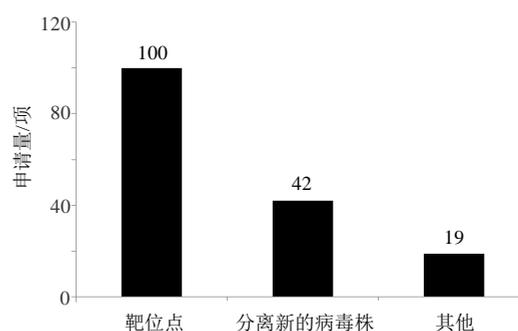


图 7 冠状病毒疫苗抗原分支细分申请量对比

Fig. 7 Comparison of application amount for subdivision of antigenic branches of coronavirus vaccine

蛋白和非结构蛋白均是病毒包装、转录和复制等生命过程的结构基础,其均有可能作为抗冠状病毒药物与疫苗设计的关键靶标。故,对结构蛋白中的 M 蛋白、N 蛋白、E 蛋白、非结构蛋白和其他附属蛋白等的研究开发和专利申请,还存在巨大的潜力。

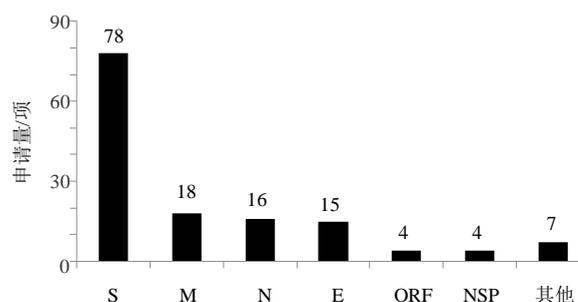


图 8 冠状病毒疫苗靶位点的申请量对比

Fig. 8 Comparison of application amount for target sites of coronavirus vaccine

对 S 蛋白靶位点改进的专利申请,在此给出 3 项专利以例举。(1)公开号为 CN101098710 A 的专利,其对 S 蛋白的受体结合结构域(RBD)进行改进,将 RBD 与人 IgG1 的 Fc 结构域融合,其可以特异性结合血管紧张素转变酶(ACE2)-靶细胞上的受体;(2)公开号为 CN1884303 A 的专利,对 SARS-CoV 病毒的 S 蛋白的第 318~510 位氨基酸片段进行去除、修饰或突变,去除、修饰或突变后的上述片段使 S 蛋白不能与其受体 ACE2 结合,利用上述去除、修饰或突变后的片段,制备预防 SARS-CoV 病毒感染的疫苗,其是对 S 蛋白基因片段进行改进,使其能够在哺乳动物细胞株中表达;(3)公开号为 CN107033250 A 的专利,将牛冠状病毒 S 蛋白上保守性好的两个抗原表位 S1 和 S2 串联组成,两个抗原表位之间由 4GS-4GS 柔性氨基酸连接,同时,参照大肠杆菌密码子偏嗜表,对重组抗原表位 BCoV-double-S1-S2 的氨基酸序列进行密码子优化,以提

高其原核表达效率。

2.2.2 涉及载体改进的技术分支分析 冠状病毒疫苗对载体的改进主要涉及13项专利申请。从表1可以看出,上述13项对载体改进的专利,其中有7项是病毒载体疫苗,病毒载体疫苗中有2项是腺病毒载体疫苗;4项是核酸疫苗,核酸疫苗中有2项是DNA疫苗。对载体的改进主要是针对病毒载体疫苗以及核酸疫苗的表达载体上。例如:(1)公开号为CN1629296 A的专利,选择以黄热病病毒为载体,该疫苗是在黄热病病毒的基因组中插入两侧带有释放元件的病毒抗原多肽的基因元件,其中释放元件是口蹄疫病毒的基因片段(2A)和(或)信号肽水解酶底物的基因片段;(2)公开号为CN101007168 A的专利,选择以杆状病毒为载体;(3)公开号为CN101451148 A的专利,以一种适宜分泌表达病原微生物抗原的大肠杆菌-分枝杆菌穿梭载体质粒为表达载体,其以大肠杆菌-分枝杆菌穿梭载体质粒pBCG-2 000为基础构建的,在pBCG-2 000的多克隆位点的SacII和XbaI酶切位点之间插入经改造的序列为SEQ ID NO.1的结核分枝杆菌热

休克蛋白60启动子调控序列;在pBCG-2 000的多克隆位点的KpnI酶切位点插入人工合成的序列为SEQ ID NO.2的T4转录终止序列;在pBCG-2 000的多克隆位点的Xba I和BamH I酶切位点之间插入经改造的序列为SEQ ID NO.3的卡介苗抗原基因85b的信号肽序列;在T4转录终止序列前添加序列为SEQ ID NO.4的人工合成序列,引入多酶切位点;(4)公开号为CN103316337 A的专利,以缺失突变获得的重组痘苗病毒为载体;(5)公开号为CN110616198 A的专利,将黑猩猩腺病毒载体AdC68 E1区域和E3区域均删除,E1区域删除使得产生的重组病毒不能在普通细胞复制,具有很高的生物安全性,E3区域删除增加了其包容性。

从表1还可以看出,对载体的改进方面,来自中国的专利有6项,来自美国的专利有4项。美国对冠状病毒疫苗载体的改进,从1996年就开始涉及,虽然,中国起步较美国晚,从2003年开始,但此后,中国对冠状病毒疫苗的载体方面的改进进行了较为深入的研究。

2.2.3 涉及其他改进的技术分支分析 冠状病毒

表1 冠状病毒疫苗涉及载体改进的专利申请信息

Table1 Information of patent applications related to vector modification of coronavirus vaccines

序号	公开号	优先权日/ 申请日	来源国/地区	申请人	疫苗类型
1	CN1218513 A	1996.03.14	新西兰;世界 知识产权组织	氨晴伊韦里卡公司;惠氏药品股份有限公司	病毒载体疫苗
2	WO02086068 A2	2001.04.20	美国	北卡罗莱纳大学	核酸疫苗
3	WO03062424 A1	2002.01.24	西班牙	CONSEJO SUP INVESTIG CIENTIFICAS	核酸疫苗
4	US2005282279 A1	2003.05.29	美国	HWU PL	核酸疫苗——DNA 疫苗
5	CN1798844 A	2003.06.04	韩国	生物领先公司;M.D.实验室;生物领先日本公司;韩国生命工学研究院	未限定疫苗种类
6	CN1629296 A	2003.07.21	中国	上海天甲生物医药有限公司;美国天甲生物医药有限公司;北京东方天甲科技发展有限公司	病毒载体疫苗
7	WO2005117961 A1	2004.06.04	世界知识产权 组织	中山大学肿瘤防治中心	腺病毒载体疫苗
8	WO2008045120 A2	2006.01.11	美国	德克萨斯大学	未限定疫苗种类
9	CN101007168 A	2006.01.23	中国	北京大学	病毒载体疫苗
10	CN101451148 A	2007.11.29	中国	深圳市疾病预防控制中心	核酸疫苗——DNA 疫苗
11	CN103316337 A	2010.08.30	中国	中国人民解放军军事医学科学院微生物流行病学研究所	病毒载体疫苗
12	CN104232593 A	2014.07.16	中国	中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所	病毒载体疫苗
13	CN110616198 A	2018.06.19	中国	清华大学;中国科学院上海巴斯德研究所	腺病毒载体疫苗

疫苗其他改进的技术分支主要涉及对表达细胞、克隆方法、链接剂和灭活物质的改进。具体涉及5项专利,其公开号为US2005025788 A1、CN1475571 A、CN101228267 A、WO2016200113 A2 和 CN110079541 A。

2.3 3种主要疫苗年代趋势分析

通过前述对全球排名前11的专利申请人的分析以及对冠状病毒疫苗类型的分析,能够初步得出,目前针对冠状病毒的主要疫苗类型集中于核酸疫苗、灭活疫苗和病毒载体疫苗。下面,对冠状病毒所涉及的传统的灭活疫苗以及新型的核酸疫苗和病毒载体疫苗进行年代趋势对比分析。图9显示了1983年至今3种疫苗专利申请量逐年变化趋势。

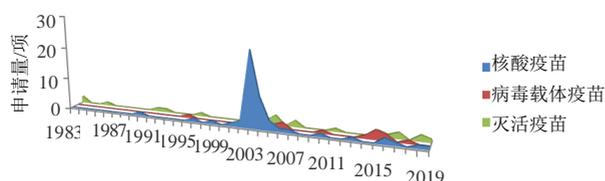


图9 3种主要疫苗的专利申请量逐年变化趋势对比

Fig. 9 Comparison of annual changes in application amount for three main vaccine types

从图9中可以看出,涉及冠状病毒疫苗的专利申请中,传统的灭活疫苗起步较早,在1983年就有2项申请,至今,灭活疫苗仍然是冠状病毒疫苗专利申请中的常青树。而核酸疫苗起步较晚,在1991年才开始第1项专利申请,在2003年达到了顶峰,有24项专利申请,在2004年,也仍有10项专利申请。由此可以看出,核酸疫苗是2002年SARS暴发后冠状病毒疫苗领域专利申请所涉及的重点疫苗类型。病毒载体疫苗起步是上述3种疫苗类型中最晚的,在1996年才开始第1项专利申请,在2014~2016年专利申请量有1个小幅增长,这一期间冠状病毒病毒载体疫苗是同时期的冠状病毒灭活疫苗专利申请量的2倍。病毒载体疫苗也是冠状病毒新型疫苗

中的后起之秀。

3 问题与展望

通过对冠状病毒疫苗相关专利的分析发现,绝大多数专利申请都集中于对靶位点、分离新的病毒毒株的抗原的改进上,对载体改进的专利申请量较少。而载体的改进主要涉及病毒载体疫苗和核酸疫苗两种类型。而作为冠状病毒疫苗后起之秀的病毒载体疫苗,特别是腺病毒载体疫苗的专利申请也较少。冠状病毒核酸疫苗中对DNA疫苗专利申请居多,而RNA疫苗较少。由此可见,冠状病毒疫苗的研发,在腺病毒载体疫苗和RNA疫苗两种类型方面,存在巨大的研究潜力和广阔的市场。

自从2019年12月COVID-19暴发以来,我国政府已经支持了5个路线的新冠病毒疫苗研发计划,包括腺病毒载体疫苗、灭活疫苗、核酸疫苗等,目前都在有序推进中。其中,陈薇院士团队研发的腺病毒载体疫苗、中国生物武汉生物制品研究所研发和北京科兴中维生物技术有限公司研发的两款灭活疫苗均已进入II期临床阶段。2020年3月,美国生物技术企业莫德纳(Moderna)公司生产的新型冠状病毒(SARS-CoV-2)mRNA疫苗开展I期临床试验。由此可见,目前,临床试验中对新冠病毒疫苗的研发,以灭活疫苗、核酸疫苗和腺病毒载体疫苗为主力军。虽然,各类疫苗有其各自的优缺点,随着各个研究团队对SARS-CoV-2疫苗的研发和临床试验的推进,各类疫苗尤其是灭活疫苗、核酸疫苗和腺病毒载体疫苗的临床效果仍然是值得期待的。

参考文献

- [1] 赵琪, 饶子和. 冠状病毒蛋白结构基因组研究进展[J]. 生物物理学报, 2010, 26(1): 14-25.
- [2] 赵明东, 杨喻然. 人用疫苗与人工免疫[J]. 生物学教学, 2019, 44(3): 75-76.
- [3] 董关木, 王军志. SARS疫苗的研究进展[J]. 中国生物制品学杂志, 2004, 17(1): 64-66.