

全球冠状病毒疫苗专利分析

谢华玲 吕璐成 杨艳萍*

(中国科学院文献情报中心 北京 100190)

摘要 冠状病毒是一类可感染人类和动物的 RNA 病毒,可引起严重急性呼吸综合征(SARS)和中东呼吸综合征(MERS)等严重疾病。新型冠状病毒是以前从未在人体中发现的冠状病毒新毒株,其人际传播迅速,引起了各国政府的高度重视并积极寻求疫苗防控对策。基于冠状病毒疫苗领域全景专利,在综合对比分析该领域的全部专利的发展趋势、主要国家和主要机构的专利产出的同时,重点揭示了其中的人用相关疫苗的发展与分布情况以及重点分析了人用疫苗产品的研发现状,以期为我国冠状病毒疫苗领域的科研工作者和管理决策者提供参考数据。

关键词 冠状病毒 SARS-CoV-2 COVID-19 疫苗 人用疫苗 专利分析

中图分类号 Q819

1 引言

2019 年 12 月以来,中国武汉爆发了冠状病毒感染人事件,这是一种以前尚未在人类中发现的新型冠状病毒(Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2,简称 SARS-CoV-2),也是继严重急性呼吸道综合征冠状病毒(SARS-CoV)和中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)后爆发的第三次冠状病毒跨种传播突发事件,目前其具体动物来源尚未明确。

冠状病毒属冠状病毒科冠状病毒属,是一种 RNA 病毒,最先于 1937 年从鸡身上分离出来,可感染人、鼠、猫、犬、猪、牛、禽类和鲫鱼等脊椎动物^[1]。目前研究较多的冠状病毒有鸡传染性支气管炎冠状病毒、猪三角洲冠状病毒等。美国科学家新近研究揭示了猪三角洲冠状病毒有可能向家禽和人类传播的重大发现^[2]。

疫苗已经被证实是最具成本效益、最有效和最持久的疾病预防和控制措施,为全球公共卫生做出了巨大贡献。当前,针对新冠肺炎(Corona Virus Disease 2019,简称 COVID-19)疫情的相关疫苗研发工作正被多国作为重点应对措施加速推进。1 月 23 日,全球卫生应急组织“流行病防疫和创新联盟”(CEPI)宣布提

供 1250 万美元研究经费资助美国 Inovio 公司、Moderna 公司、澳大利亚昆士兰大学以及美国国立卫生研究院(NIH)过敏症和传染病研究所合作开发新型冠状病毒疫苗^[3-4]。为加速疫苗研发进度及确保安全性,美国选择 DNA、RNA 等耗时相对较短和安全性高的疫苗研制途径。2 月 3 日,葛兰素史克公司宣布与 CEPI 合作以推进新型冠状病毒疫苗的全球研发^[5]。在此次新的合作中,葛兰素史克公司将提供现有的预防疾病大流行疫苗佐剂平台技术用于加强针对新型冠状病毒有效疫苗的研发。

当前在研的冠状病毒疫苗类型多样,包括 DNA 疫苗、RNA 疫苗、传统活体病毒疫苗等。其中,S 蛋白被公认为是冠状病毒疫苗研发最具希望的靶点之一,也正在成为人用抗 MERS-CoV 疫苗开发的靶点^[6-10];此前,Inovio 公司宣布,其针对 SARS-CoV-2 病毒的疫苗研发,也将基于 S 蛋白进行设计。

疫苗研发的重要前提是分离出病毒毒株。2020 年 1 月 24 日,中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所成功分离了我国第一株病毒毒株,随后公布了其电镜照片、新型冠状病毒核酸检测引物和探针序列等信息,并提供共享服务^①。此后,广东省疾病预防控制中心和

收稿日期:2020-02-09

**通讯作者,电子邮箱:yangyp@mail.las.ac.cn

① 国家病原微生物资源库,新型冠状病毒国家科技资源服务系统. <http://nmde.cn/#/nCoV>

浙江省疾病预防控制中心也相继报道分离出了 SARS-CoV-2 病毒毒株。这些均为下一步的疫苗研制提供了良好基础。

本研究基于专利和药物数据,从全球视角分析了冠状病毒疫苗研发的专利技术布局,包括人用和兽用相关的冠状病毒疫苗专利,旨在从多个角度为新型冠状病毒疫苗相关研发工作提供数据参考与决策支撑。

2 数据来源与方法

本研究以冠状病毒疫苗作为研究对象,采用关键词作为检索策略,分别在 Incopat 专利数据库和 Cortellis 药物数据库中进行相关检索。检索时间为 2020 年 1 月 30 日。同时,采用定量分析与定性调研相结合的方法开展分析工作。

研究中,为充分展现冠状病毒疫苗相关专利的全景信息以及鉴于兽用疫苗对人用疫苗研发的可借鉴性,本研究在重点关注人用冠状病毒疫苗相关专利的同时,对兽用疫苗相关专利进行了简要分析,以供相关人员了解领域全貌。

3 全球专利技术现状

3.1 专利申请趋势

截至 2020 年 1 月,在 Incopat 专利数据库中共检索

到全球冠状病毒疫苗相关专利 782 件,其中人用冠状病毒疫苗相关专利 358 件,占申请总量的 45.8%,兽用冠状病毒疫苗相关专利占比为 54.2%,后者涉及的动物类别以猫、犬、牛、猪、鸡和鸭为主。

从全球相关专利的发展趋势来看,1973 年,美国内布拉斯加大学申请了冠状病毒疫苗领域首件专利(1974 年公开),内容涉及犊牛腹泻的防控,为兽用疫苗相关专利;首件人用冠状病毒疫苗相关专利由葛兰素史克公司于 1993 年申请,内容涉及基于冠状病毒 S 蛋白的疫苗或其组合物。总体而言,早期的疫苗相关专利申请以兽用为主,发展相对平稳。2003 年,因 SARS 疫情的爆发,引发了全球冠状病毒疫苗相关专利申请的迅猛增长,我国也开始在相关领域进行专利布局。此后,全球人用冠状病毒疫苗专利成为申请主导,但总体却呈逐步下降的趋势。2015 年,由于另一冠状病毒 MERS-CoV 引起的 MERS 疫情的不断加剧,再次刺激了全球冠状病毒疫苗领域专利申请的小幅增加。

虽然我国在冠状病毒疫苗领域开展研究的起步时间相对较晚(最早始于 2003 年),但因 SARS 疫情的防控需要发展快速。此后,随着 SARS 疫情的逐步控制,我国人用相关专利申请呈明显下降趋势,近年来又随着 MERS-CoV 的发生而出现反弹,与全球相关专利的发展趋势基本一致(图 1)。

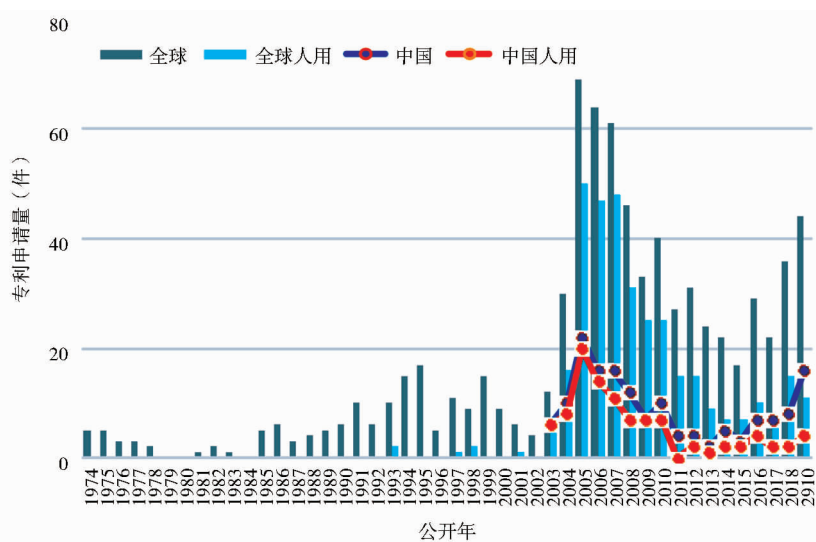


图 1 全球及中国冠状病毒疫苗专利公开趋势

Fig.1 Number of Patents Related to CoV Vaccines

3.2 主要技术来源国家分布情况

截至目前,我国冠状病毒疫苗相关专利的申请量

(142 件)仅次于美国(339 件),位居全球第二位;明显高于法国、荷兰、英国等国家,上述国家的申请量均在

50 件以下。其中,由于 SARS 疫情攻克的需要,我国更关注人用冠状病毒疫苗专利布局,申请的人用冠状病

毒疫苗专利占我国专利总量的 68.3%,略低于法国(68.7%),但显著高于美国(35.4%)(图 2)。

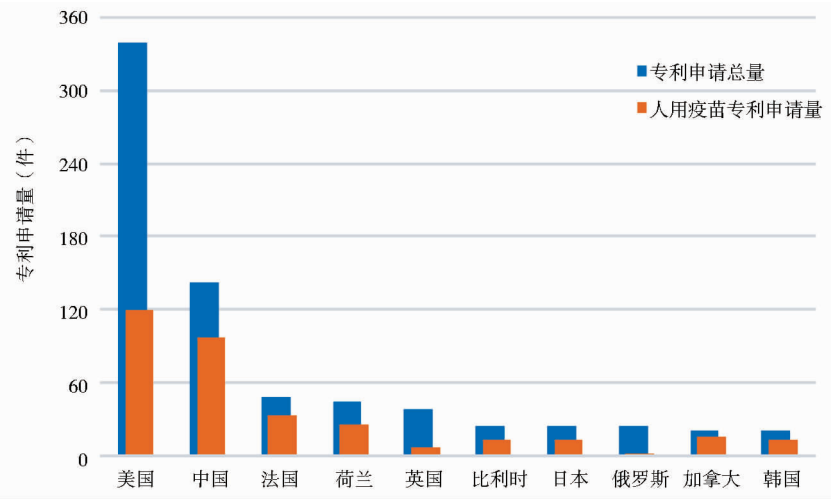


图 2 冠状病毒疫苗专利技术来源国家和地区分布

Fig.2 Distribution of CoV Vaccine-Related Patents by Country/Region

3.3 主要研发机构

3.3.1 国际主要专利申请机构分布 在众多国际专利申请机构中,美国、英国等国家的相关专利申请以企业为主,科研院所也有大量专利申请。其中,在企业方面,美国辉瑞公司的冠状病毒疫苗专利申请量最高,达 82 件;英国葛兰素史克公司的专利申请量为 23 件,排在全球第 3 位。在科研院所方面,法国巴斯德研究所、英国佩布莱特研究所(The Pirbright Institute)和法国国家科研中心等机构的专利申请量均在 20 件以上,进入

了全球前 5 位的排名。我国仅香港大学以 15 件的专利申请量进入了全球前 10 位的行列(图 3)。

在上述机构中,申请人用冠状病毒疫苗专利的国际机构有法国巴斯德研究所、法国国家科研中心和巴黎第七大学,该三家机构合作紧密,联合申请专利超过 20 件;巴斯德研究所还与英国葛兰素史克公司合作申请了部分人用冠状病毒疫苗专利。此外,荷兰乌德勒支大学、中国香港大学和西班牙国家研究委员会也主要从事人用冠状病毒疫苗的研发工作(图 3)。

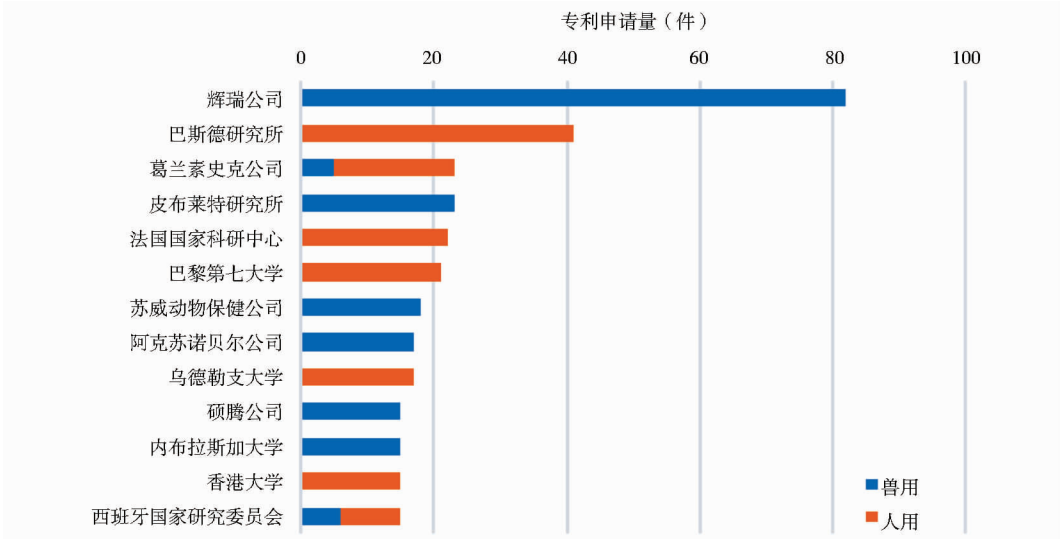


图 3 冠状病毒疫苗主要国际专利申请机构

Fig.3 Main International Organizations Applying for Patents Related to CoV Vaccines

3.3.2 国内主要专利申请机构分布 从我国专利申请机构来看,香港大学居于首位,共15件;其次为中国科学院,共申请了12件相关专利;中国疾病预防控制中心排在第3位,申请量为11件;中山大学、河南科技学院、军事医学科学院、中国医学科学院、清华大学、海军军医大学、国家人类基因组南方研究中心等院所高校也是我国开展冠状病毒疫苗相关研究的主要机构。总体而言,我国企业在相关领域的专利申请活跃度不足,仅陕西诺威利华生物科技有限公司申请了4件相关专利(图4)。

从疫苗类型来看,我国专利申请主体以高校和科研院所为主,更侧重人用冠状病毒疫苗专利布局。

SARS于2002年在中国广东发生,此后扩散至东南亚乃至全球,香港尤为严重。因疫情发生的地域原因,我国开展相关研究和专利申请的机构以位于华南地区的机构居多,如位于中国香港的香港大学,位于广州的中山大学、广东省疾病预防控制中心等,其次是位于华东地区的中国科学院部分院所、海军军医大学、国家人类基因组南方研究中心等(图4)。

我国开展兽用冠状病毒疫苗相关研究的机构相对较少,主要申请机构中仅河南科技学院和陕西诺威利华生物科技有限公司两家机构专门开展了兽用冠状病毒疫苗相关专利的申请。

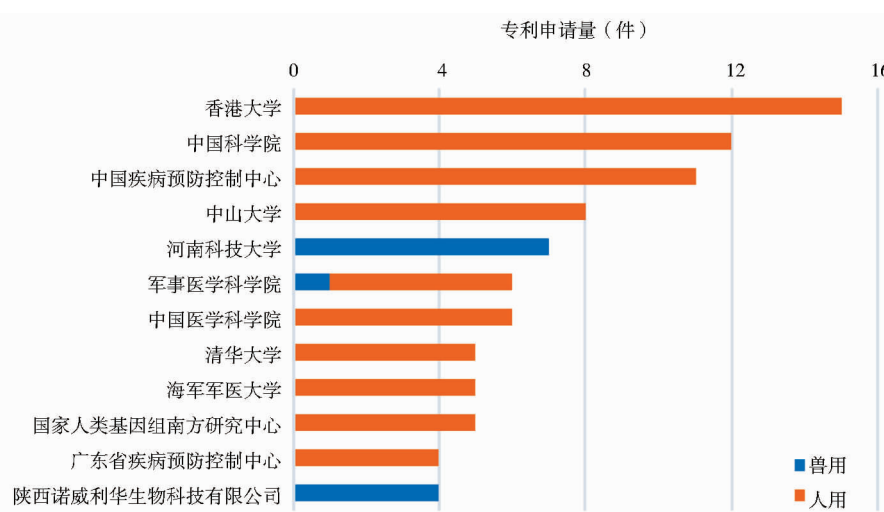


图4 冠状病毒疫苗主要国内专利申请机构

Fig. 4 Main Chinese Organizations Applying for Patents Related to CoV Vaccines

3.3.3 人用疫苗-病毒分布分析 人用冠状病毒疫苗相关专利主要涉及 SARS-CoV、MERS-CoV 和 HCoV-HKU1 三类病毒。其中,针对 SARS-CoV 病毒的专利数量更多,达248件;针对 MERS-CoV 和 HCoV-HKU1 病毒的相对较少,分别为38件和9件。

选择申请量在10件以上的专利申请机构,重点分析其专利技术应对的疾病类型,结果如图5所示。其中,美国 Inovio 公司和宾夕法尼亚大学两家机构作为合作伙伴,其相关专利主要针对 MERS-CoV 病毒;法国巴斯德研究所、法国国家科研中心和巴黎第七大学三家机构作为合作伙伴,主要开展了 SARS-CoV 病毒相关专利的申请;此外,英国葛兰素史克公司、香港大学以及美国哈佛学院、美国卫生与公众服务部等机构的疫苗相关专利也主要是为应对 SARS-CoV 病毒(图5)。

3.4 四方专利分布

本研究的“四方专利”指同时在中国专利局、欧洲专利局、日本专利局、美国专利与商标局提交专利申请的发明创造。一般从专利权人对技术重视程度的视角考虑,认为“四方专利”更具重要性。

截止到检索日,全球申请冠状病毒疫苗四方专利共有8项,涉及5个国家,其中美国四方专利布局数量最多,为3项,其次是法国,申请2项,英国、荷兰和韩国分别布局1项。申请冠状病毒疫苗四方专利的科研机构或公司共12个,其中,美国辉瑞公司申请2项,法国国家科研中心、巴斯德研究所和巴黎第七大学共同申请2项,是四方专利申请量最多的机构。

四方专利中,涉及人用冠状病毒疫苗专利6项,尤以针对 SARS 防控的居多;其余2项为兽用,均由辉瑞公司申请(表1)。

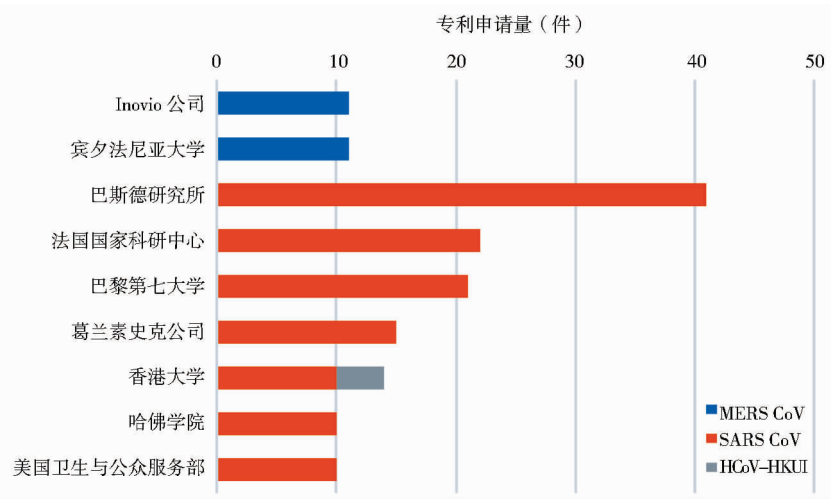


图5 人用疫苗-病毒分布分析
Fig.5 Distribution of CoV Vaccine-Related in Patents Focusing on Virus

表1 冠状病毒疫苗四方专利信息
Table 1 Quadrilateral Patents of CoV Vaccines

序号	专利名称	专利申请机构	技术来源国	专利家族布局年份(优先权年)	类型
1	疫苗	葛兰素史克公司; 巴斯德研究所	英国	2008	人用
2	对抗布拉迪斯拉发钩端螺旋体和其他病原体的多价犬疫苗	辉瑞公司	美国	2004	兽用
3	对抗布拉迪斯拉发钩端螺旋体和其他病原体的多价犬疫苗	辉瑞公司	美国	2001	兽用
4	包含功能性缺失的基因组的冠状病毒样颗粒	乌得勒支大学; 科学技术基金会	荷兰	2003	人用
5	SARS 相关联冠状病毒的新病毒株及其应用	巴斯德研究所; 国家科研中心; 巴黎第七大学	法国	2003	人用
6	用于治疗严重急性呼吸道综合征(SARS)的组合物和方法	惠氏控股有限公司	美国	2003	人用
7	由 SARS 相关联冠状病毒新病毒株的基因组编码的蛋白质和肽的用途	巴斯德研究所; 国家科研中心; 巴黎第七大学	法国	2003	人用
8	SARS 病毒抗原的细胞表面表达载体和用该载体转化的微生物	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	韩国	2003	人用

4 人用疫苗产品研发现状

截至 2020 年 1 月 30 日,在 Cortellis 药物数据库中,共检索到人用冠状病毒疫苗相关在研产品 42 款(表 2)。其中,针对 SARS 和 MERS 的在研产品最多,分别为 22 款和 16 款;另有 2 款针对 2019 中国冠状病毒感染(2019 Chinese CoV infection)。从疫苗产品的研发阶段来看,针对 MERS 的部分疫苗产品已进入了临床前或临床阶段,包括中国科学院微生物研究所开发的抗 MERS-Cov 疫苗;针对 SARS 的在研疫苗产品较

多,但多数机构尚未发布相关研发进展。
当前在研疫苗产品数量最多的机构为美国 Inovio 公司,三款药物名称依次为 INO-4700、GLS-5300 和 INO-4800,前两种针对 MERS-CoV,已进入临床 II 期,后一种针对 2019 Chinese CoV infection,尚处于发现/探索阶段。Inovio 公司是 MERS-CoV 病毒的 DNA 疫苗生产商,此次将针对新型冠状病毒的 S 蛋白设计 DNA 疫苗。

5 展望

进入 21 世纪以来,在短短的 20 年时间内,人类社

表 2 冠状病毒疫苗的临床前和临床研究进展
Table 2 Research Development of CoV Vaccines

药物名称	针对疾病	研发机构	研发阶段
mRNA vaccine (2019 Chinese coronavirus infection)	2019 Chinese CoV infection	Moderna Therapeutics	Discovery
INO-4800	2019 Chinese CoV infection	Inovio Pharmaceuticals Inc	Discovery
GreMERSfi	MERS	Greffex Inc	Discovery
MERS-CoV recombinant vaccine (nanoparticle formulation)	MERS	Novavax Inc	No Development Reported
MERS-CoV vaccine	MERS	Baylor College of Medicine	No Development Reported
MERS-rabies dual vaccine	MERS	Thomas Jefferson University	No Development Reported
MERS Cov vaccine (recombinant viral vector)	MERS	The Jenner Institute	Phase I Clinical
MVA-MERS-S	MERS	Ludwig-Maximilians University of Munich	Phase I Clinical
BVRS-GamVac-Combi	MERS	Camaleï Institute of Epidemiology and Microbiology	Phase II Clinical
INO-4700	MERS	Inovio Pharmaceuticals Inc	Phase II Clinical
ChAdOx1 MERS	MERS	Vaccitech Ltd./University of Oxford	Phase I
GLS-5300	MERS	Inovio Pharmaceuticals/GeneOne Life Science	Phase I/II
Convalescent plasma	MERS	King Abdullah International Med Res Cent	Phase II
MERS-CoV vaccine	MERS	National Institute of Allergy and Infectious Diseases	Preclinical
MERS-Corona virus vaccine (recombinant live-attenuated measles virus vector)	MERS	Themis Bioscience GmbH	Preclinical
MERS-Cov vaccine	MERS	Institute of Microbiology, CAS	Preclinical
GREVAX/MERS	MERS	Greffex	Preclinical
MVA-MERS-S DF1	MERS	Universitätsklinikum Hamburg- Eppendorf	Preclinical
SARS vaccine (delipidated)	SARS	Lipid Sciences Inc	Discontinued
SARS virus vaccine (adenoviral vector)	SARS	GenPhar Inc	Discontinued
VRC-SRSDNA015-00-VP	SARS	National Institutes of Health	Discontinued
SARS vaccine (SimVec)	SARS	Genecure LLC	Discovery
SARS vaccine	SARS	Protein Potential LLC	Discovery
horse anti-SARS-CoV immunoglobulin	SARS	National Vaccine and Serum Institute	No Development Reported
SARS coronavirus vaccine	SARS	Chiron Corp	No Development Reported
adenovector-based vaccine (SARS coronavirus)	SARS	National Institute of Allergy and Infectious Diseases	No Development Reported
spike and nucleocapsid protein-targeting vaccine (SARS)	SARS	Shanghai Genomics Inc	No Development Reported
SARS-CoV recombinant vaccine (nanoparticle)	SARS	Novavax Inc	No Development Reported
SARS vaccine	SARS	Crucell Switzerland AG	No Development Reported
SARS vaccine (inactivated virus)	SARS	Sanofi Pasteur	No Development Reported

(续表 2)

药物名称	针对疾病	研发机构	研发阶段
RBD-S SARS vaccine (SARS)	SARS	Baylor College of Medicine	No Development Reported
SARS vaccine (intramuscular)	SARS	Shanghai TenGen Biomedical Co Ltd	No Development Reported
SARS DNA vaccine (li protein immunoregulating)	SARS	Antigen Express Inc	No Development Reported
influenza/SARS vaccine (deINS1 vector)	SARS	AVIR Green Hills Biotechnology AG	No Development Reported
PVI-3000	SARS	PeptiVir Inc	No Development Reported
D-3252	SARS	Protein Sciences Corp	No Development Reported
universal influenza vaccine (influenza/SARS/coronavirus infection)	SARS	University of Colorado System	Outlicensed
enveloped virus vaccine (influenza/SARS/coronavirus infection)	SARS	University of Colorado System	Outlicensed
SARS vaccine (VEE vector)	SARS	AlphaVax Inc	Preclinical
SARS coronavirus vaccine	SARS	Sinovac Biotech Ltd	Suspended
recombinant coronavirus vaccine	其他	IBAKteriaSp z oo	Discovery
MVA-S	其他	UniversitatAutonoma de Barcelona	No Development Reported

会已经爆发了三次冠状病毒感染肺炎事件,目前仍无有效的疫苗产品。从本研究的专利分析结果可以看出,全球及我国人用冠状病毒疫苗相关专利的申请高峰均与疫情爆发时间高度契合,随着疫情的逐步控制,专利申请量大幅下降。可见,多数相关研发主体仅为解决当下疫情问题,或因经费问题、或为跟风研究,未能形成持续的研发产出机制。此外,多数国家对于流行病和传染病尚未形成良好的长效预防措施或紧急应对机制,导致在爆发新的疫情时束手无策。建议相关主体持续加强专利技术研发布局,为疫苗产品研发加大技术储备。

随着环境的改变和病毒适应性的加强,其突破物种屏障,导致了在人类群体中的传播,进而形成了人畜共患病。鉴于人类爆发的多次冠状病毒疫情均是动物跨种传播所致,相关主体应加强人畜共患病的研究。在研发人用疫苗的同时,更要保护好野生和家养动物资源,积极关注动物的健康与疾病防护,加强兽用疫苗的研发,以阻断疾病在人畜之间的传播。

新型冠状病毒感染的肺炎疫情仍在蔓延,预防性疫苗是消灭重大突发性传染病大规模传播的关键,全球越来越多的研究团队正在开发该类疫苗,对我国来说,机遇与挑战并存。我国当前开展人用冠状病毒疫苗的研发主体应加紧步伐,通过已筛选与鉴定的冠状病毒基因序列来设计和建构候选疫苗,并进行相应的动物实验和临床测试。同时,如有可能我国相关主体

应充分利用国际权威疫苗平台,与有相关临床试验经验和动物实验模型的科研团队合作,加快新型冠状病毒疫苗的研制进程。

致谢 本研究还得到中国科学院文献情报中心宋秀芳副研究员、巩玥以及王学昭副研究员和赵亚娟研究员等的帮助和指导,在此表示感谢!

参考文献

- [1] Goralanya A E, Enjuanes L, Ziebuhr J, et al. Nidovirales: evolving the largest RNA virus genome. *Virus Res*, 2006, 117, 17-37.
- [2] ScienceDaily. Study: Pig virus is easily transmitted among chickens and turkeys. [2020-02-09]. <https://www.sciencedaily.com/releases/2020/01/200115130430.htm>.
- [3] CEPI. CEPI to fund three programmes to develop vaccines against the novel coronavirus, nCoV-2019. [2020-02-09]. https://cepi.net/news_cepi/cepi-to-fund-three-programmes-to-develop-vaccines-against-the-novel-coronavirus-ncov-2019/.
- [4] CNBC. Moderna working with the NIH on coronavirus vaccine. [2020-02-09]. <https://www.cnbc.com/video/2020/01/27/moderna-working-with-the-nih-on-coronavirus-vaccine.html>.
- [5] GSK. CEPI and GSK announce collaboration to strengthen the global effort to develop a vaccine for the 2019-nCoV virus. [2020-02-09]. <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/cepi-and-gsk-announce-collaboration-to-strengthen-the-global-effort-to-develop-a-vaccine-for-the-2019-ncov-virus/>.
- [6] Song Z, Xu Y, Bao L, et al. Pub crosstef From SARS to MERS,

- thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses*, 2019, 11(1): E59.
- [7] Zhang N, Tang J, Lu L, et al. Receptorbinding domain-based subunit vaccines against MERS-CoV. *Virus Res*, 2015, 202: 151.
- [8] Schindewolf C, Menachery V. Middle East respiratory syndrome vaccine candidates: Cautious optimism. *Viruses*, 2019, 11(1): E74.
- [9] Cho H, Excler J L, Kim J H, et al. Development of Middle East respiratory syndrome coronavirus vaccines - Advances and challenges. *Hum Vaccin Immunother*, 2018, 14(2): 304.
- [10] Li F, Du L Y. MERS coronavirus: An emerging zoonotic virus. *Viruses*, 2019, 11(7): E663.

Patent Analysis of Global Coronavirus Vaccine

XIE Hua-ling LV Lu-cheng YANG Yan-ping

(National Science Library, Chinese Academy of Science, Beijing 100190, China)

Abstract Coronavirus is a kind of RNA virus which can infect human and animals. Coronavirus can cause severe diseases such as Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and Middle East Respiratory Syndrome (MERS). The coronavirus (SARS-CoV-2) is a new strain which has never been found in human body before. The rapid transmission of SARS-CoV-2 has aroused the attention of governments all over the world and actively sought for vaccines. This report based on the panoramic patent in the field of coronavirus vaccine, comprehensively analyzed the development trend of patents, the output of major countries and institutions. At the same time, the report focuses on revealing the development and distribution of human related vaccines, as well as the research and development status of human related vaccine products. The report aims to provide references and implications for scientific researchers and decision makers in the field of Coronavirus Vaccine.

Key words Coronavirus SARS-CoV-2 COVID-19 Vaccine Human related vaccines Patent analysis