

抗新冠病毒药物攻关研究集体

依托单位：中国科学院上海药物研究所

协作单位：中国科学院武汉病毒研究所

中国科学院新疆理化技术研究所

1、推荐单位推荐意见

新冠疫情出现后，上海药物所抗新冠病毒药物攻关研究集体第一时间勇挑重担、团结协作、攻坚克难，取得了一系列重大科技创新成果：

抗新冠病毒口服创新药先诺欣和民得维于 2023 年 1 月 29 日附条件获批上市，使众多患者获益；MINDVY (VV116) 于 2021 年底在乌兹别克斯坦获批上市，成为中乌两国科学家成功合作的范例。

快速研发储备了一批抗病毒候选新药、活性化合物和关键技术。VV116 抗呼吸道合胞病毒感染用途进入临床研究；抗布尼亚病毒的 VV261 等 2 个候选新药进入临床前研究；发现了多个抗新冠病毒天然产物及老药，并推动完成奈非那韦等药物的研究者发起的临床研究。

建立并完善抗病毒感染药物应急研发平台，培养储备了人才队伍。
同意推荐。

2、代表性论文专著和核心知识产权列表

(1) 代表性论文专著列表

序号	论文（专著）名称	刊名	年卷页码 (xx 年 xx 卷 xx 页)	发表时间（年月 日）	全部作者
1	Design and development of an oral remdesivir derivative VV116 against SARS-CoV-2	Cell Research	2021 年 31 卷 1212-1214 页	2021 年 9 月 28 日	Yuanchao Xie, Wanchao Yin, Yumin Zhang, Weijuan Shang, Zhen Wang, Xiaodong Luan, Guanghui Tian, Haji A. Aisa, Yechun Xu, Gengfu Xiao, Jia Li, Hualiang Jiang, Shuyang Zhang, Leike Zhang, H. Eric Xu, Jingshan Shen
2	Structure-based development and preclinical evaluation of the SARS-CoV-2 3C-like protease inhibitor simnotrelvir	Nature Communications	2023 年 14 卷 6463 页	2023 年 10 月 13 日	Xiangrui Jiang, Haixia Su, Weijuan Shang, Feng Zhou, Yan Zhang, Wenfeng Zhao, Qiumeng Zhang, Hang Xie, Lei Jiang, Tianqing Nie, Feipu Yang, Muya Xiong, Xiaoxing Huang, Minjun Li, Ping Chen, Shaoping Peng, Gengfu Xiao, Hualiang Jiang, Renhong Tang, Leike Zhang, Jingshan Shen, Yechun Xu

3	Structural basis for inhibition of the RNA-dependent RNA polymerase from SARS-CoV-2 by remdesivir.	Science	2020 年 368 卷 1499–1504 页	2020 年 5 月 1 日	Wanchao Yin, Chunyou Mao, Xiaodong Luan, Dan-Dan Shen, Qingya Shen, Haixia Su, Xiaoxi Wang, Fulai Zhou, Wenfeng Zhao, Minqi Gao, Shenghai Chang, Yuan-Chao Xie, Guanghui Tian, He-Wei Jiang, Sheng-Ce Tao, Jingshan Shen, Yi Jiang, Hualiang Jiang, Yechun Xu, Shuyang Zhang, Yan Zhang, H. Eric Xu
4	Preventive and therapeutic benefits of nelfinavir in rhesus macaques and human beings infected with SARS-CoV-2	Signal Transduction and Targeted Therapy	2023 年 8 卷 169 页	2023 年 4 月 24 日	Zhijian Xu, Danrong Shi, Jian-Bao Han, Yun Ling, Xiangrui Jiang, Xiangyun Lu, Chuan Li, Likun Gong, Guangbo Ge, Yani Zhang, Yi Zang, Tian-Zhang Song, Xiao-Li Feng, Ren-Rong Tian, Jia Ji, Miaojin Zhu, Nanping Wu, Chunhui Wu, Zhen Wang, Yechun Xu, Cheng Peng, Min Zheng, Junling Yang, Feifei Du, Junliang Wu, Peipei Wang, Jingshan Shen, Jianliang Zhang, Yong-Tang Zheng, Hangping Yao, Weiliang Zhu
5	Impact of SARS-CoV-2 envelope protein mutations on the pathogenicity of Omicron XBB	Cell Discovery	2023 年 9 卷 80 页	2023 年 7 月 28 日	Yi Wang, Xiaoyan Pan, Hongying Ji, Xiaoli Zuo, Geng-Fu Xiao, Jia Li, Lei-Ke Zhang, Bingqing Xia, Zhaobing Gao

(2) 核心知识产权列表

序号	知识产权 (标准) 类别	知识产权 (标准) 具体 名称	国家 (地区)	授权号 (标准编 号)	授权 (标准发布) 日期	发明人 (标准起草人)	发明专利 (标 准) 有效状态
1	专利	核苷类似物或含有核苷类似物的组合制剂在抗病毒中的应用	中国	ZL202180002969.0	2022 年 08 月 16 日	谢元超、肖庚富、何洋、张磊砢、阿吉艾克拜尔·艾萨、蒋华良、沈敬山	授权
2	专利	一类氰基化合物、其制备方法及用途	中国	ZL202280005454.0	2023 年 09 月 26 日	蒋翔锐、许叶春、张磊砢、苏海霞、张秋萌、赵文峰、尚卫娟、沈敬山、肖庚富、蒋华良	授权
3	专利	核苷类似物或含有核苷类似物的组合制剂在抗病毒中的应用	澳门	MOJ/006645	2023 年 01 月 26 日	谢元超、肖庚富、何洋、张磊砢、阿吉艾克拜尔·艾萨、蒋华良、沈敬山	授权
4	专利	一种核苷类似物的盐及其晶型、药物组合物和用途	中国	ZL202180003236.9	2023 年 06 月 30 日	沈敬山、谢元超、张磊砢、肖庚富、王震、蒋华良、徐华强、胡天文、田广辉	授权

5	专利	一种核苷类似物 VV116 的制备方法	中国	ZL202210094775.4	2023 年 07 月 21 日	胡天文、谢元超、朱富强、沈敬山	授权
6	专利	黄芩、连翘、金银花主要成分及其组合物在冠状病毒中的应用	中国	ZL202010082041.5	2023 年 01 月 20 日	许叶春、叶阳、苏海霞、姚胜、赵文峰、柯昌强、谢航、沈敬山、柳红、唐炜、左建平、蒋华良	授权
7	专利	黄芩素、黄芩苷用于制备冠状病毒 SARS-CoV-2 的 3CL 蛋白酶的抑制剂的用途	中国	ZL202010131204.4	2023 年 04 月 07 日	许叶春、叶阳、肖庚富、沈敬山、柳红、苏海霞、姚胜、张磊硕、赵文峰、柯昌强、谢航、唐炜、左建平、蒋华良	授权
8	专利	杨梅素类化合物在制备防治新冠肺炎药物中的应用	中国	ZL202010153446.3	2023 年 04 月 14 日	姚胜、蒋翔锐、许叶春、王震、谢元超、沈敬山、叶阳	授权

9	软件著作权	D3Similarity 抗新冠肺炎药物靶标预测及虚拟筛选软件 V1.0	中国	登 记 号 : 2021SR0218009, 证书号: 软著登 字第 6942326 号	2021 年 02 月 07 日	朱维良、徐志建、杨延青、朱正诞、王晓宇、张鑫贲、穆凯洁、石禹龙、彭诚	已登记
10	软件著作权	D3Docking 抗新冠肺炎药物靶标预测及虚拟筛选软件[简称: D3Docking] V1.0	中国	登 记 号 : 2020SR0414683, 证书号: 软著登 字第 5293379 号	2020 年 05 月 07 日	朱维良、徐志建、石禹龙、张鑫贲、穆凯洁、彭诚、朱正诞、王晓宇、杨延青	已登记

3、研究集体成员贡献情况

姓名	人员类型	工作单位	主要贡献
沈敬山	突出贡献者	中国科学院 上海药物研究所	民得维与先诺特韦的主要发明人。提出“可口服自主知识产权抗新冠病毒药物”的研究目标，在民得维和先诺欣的研发中，带领团队快速完成化合物设计、结构优化、成药性评价、候选化合物确定，以及 VV116 的临床前研究工作，推动各项临床试验。克服困难，完成 VV116 注册用药学研究和注册批生产，并快速开发出综合成本大幅降低的合成路线和工艺技术、指导完成试生产，为提高药品可及性奠定了基础。合理设计 VV934 技术方案，协助企业在 14 个月内快速完成从临床前研究到上市的各项研究工作。负责构建了药物应急研发平台，持续研发储备了一批应对突发性病毒性感染的候选化合物和关键技术，其中，抗布尼亚病毒的 VV261 等处于临床前研究阶段。培养、储备了人才队伍。
肖庚富	突出贡献者	中国科学院 武汉病毒研究所	民得维、先诺特韦的主要发明人之一。率先建立了新冠病毒的细胞药效学评测体系，发现瑞德西韦等老药在细胞水平具备抗新冠病毒活性，为这些药物快速进入临床试验提供了药效学依据，并为抗新冠病毒新药研究提供了线索，相关进展被新华社列为“中国公布抗击疫情过程中的主要事实”之一。完善了新冠病毒体内外药效筛选体系，其中基于肺部病毒载量、病理损伤的评测模型为 VV116、先诺特韦的体内药效评测提供了有力保障，快速、有效、规范的测评体系为药物研发提供了强力支撑。建立了应急药物评测平台，培养、储备了相关人才队伍。
阿吉艾克拜尔·艾萨	突出贡献者	中国科学院新疆 理化技术研究所	民得维的主要发明人之一。参与 VV116 相关化合物设计、结构优化、成药性评价、候选化合物确定；快速组织中乌科学家联合开展抗新冠病毒药物应急研发工作。从 2021 年 9 月至 12 月，快速组织并完成了由 450 例中、重度新冠病毒感染受试者参与的临床试验，结果表明，VV116 可显著降低患者进展为危重型及死亡的风险，并为国内临床试验提供了重要临床参考依据。VV116 于 2021 年 12 月在乌兹别克斯坦生产并上市，成为全球首个获批可用于重度新冠病毒感染患者治疗的核苷类口服抗病毒药物。
张磊砢	主要完成者	中国科学院 武汉病毒研究所	民得维、先诺特韦的主要发明人之一，率先建立了新冠病毒体内外完整的可用于药品注册的药效评测体系，并筛选到多个靶点明确、活性优良的先导化合物，为先诺特韦等靶向蛋白酶的药物治疗提供了药效学依据。

许叶春	主要完成者	中国科学院 上海药物研究所	先诺特韦的主要发明人之一。针对多种冠状病毒、新冠病毒及其突变株的 3CL 蛋白酶，建立酶水平的抑制剂筛选和其广谱性测试方法，筛选获得多个抑制剂并解析复合物晶体结构，开展基于结构的药物设计。
蒋翔锐	主要完成者	中国科学院 上海药物研究所	先诺特韦的主要发明人之一，负责先诺特韦及相关拟肽类化合物的高效合成方法研究、特色氨基酸分子砌块库构建、成药性评价、化合物专利构思和撰写。
叶阳	主要完成者	中国科学院 上海药物研究所	从传统抗病毒中药及复方中发现天然产物黄芩素、杨梅素是新冠病毒 3CL 蛋白酶抑制剂，建立了基于生物活性及化合物结构波谱特征导向的有效成分发现技术，合作揭示了这两种天然产物与 3CL 蛋白酶的结合模式。
徐华强	主要完成者	中国科学院 上海药物研究所	解析了新冠病毒 RNA 依赖的 RNA 聚合酶 (RdRp) 结合 RNA 和抑制剂瑞德西韦的复合物结构，以及奥密克戎变异株 BA. 1/BA. 2 刺突蛋白分别结合人源受体 ACE2 和抗体的高分辨率冷冻电镜结构，探索了病毒变异株传染性增强及免疫逃逸的分子机制。
高召兵	主要完成者	中国科学院 上海药物研究所	分析了新冠病毒包膜蛋白自发突变的突变频率、细胞致死性以及其与病毒致病性之间的相关性，并提出包膜蛋白突变可以作为预测新冠病毒毒性的潜在指标之一。
朱维良	主要完成者	中国科学院 上海药物研究所	快速发现并在临床上验证了抗 HIV 老药奈非那韦具有抗新冠病毒作用。针对新冠病毒迅速开展老药新用研究，预测奈非那韦是 3CL 蛋白酶抑制剂，在细胞、恒河猴及研究者发起的临床研究中证明了奈非那韦具有体内外抗病毒活性。

说明：公示内容必须与推荐书相关部分一致。