

· 疫苗、抗体与小分子药物研发 ·

## 治疗新冠肺炎口服小分子药物研究进展

常俊标<sup>1, 2\*</sup>

1. 河南师范大学 国家药品监督管理局创新药物研究与评价重点实验室, 新乡 453007
2. 郑州大学 化学学院, 郑州 450001

**[摘要]** 2019年底至今,在我国及全球暴发的新型冠状病毒肺炎(简称“新冠肺炎”)大流行严重威胁人类健康,有效的治疗药物是战胜新冠疫情不可或缺的手段,口服小分子药物是当前抗新型冠状病毒药物研发的热点之一。在这场疫情防控阻击战中,本研究团队自疫情发生伊始就投入到新冠肺炎药物筛选科研攻关工作,近三十年的创新药物基础研究积累为成功研发抗新型冠状病毒口服小分子药物阿兹夫定奠定了坚实基础。本文主要介绍了阿兹夫定研发的基本情况,简要梳理了国内外部分口服小分子抗新冠药物研发现状。

**[关键词]** 新冠肺炎;口服小分子药物;阿兹夫定;RNA依赖的RNA聚合酶

新型冠状病毒肺炎(Coronavirus Disease 2019, COVID-19;以下简称“新冠肺炎”)大流行是近一个世纪以来人类面临的最大一次公共卫生事件,对人类生命安全和健康构成了严重威胁。疫情暴发初期,一些广谱抗病毒药物和针对其他特定病毒的药物,如瑞德西韦、磷酸氯喹和法匹拉韦等在抗击疫情过程中发挥了重要作用<sup>[1]</sup>。随着对疫情和新型冠状病毒(严重急性呼吸综合征冠状病毒2, SARS-CoV-2,以下简称“新冠病毒”)认识的深入,针对新冠病毒的疫苗和中和抗体药物研发取得巨大进展,为疫情防控作出了重要贡献。然而,不断出现的新冠病毒变异株,如阿尔法、贝塔、德尔塔、奥密克戎等,对疫苗和中和抗体的防护效果提出了极大挑战,尤其是现在流行的奥密克戎(BA.1至BA.5)被认为比以前的变异株传播速度更快,更容易逃避抗体的追击,从而增加了免疫人群再次感染的风险<sup>[2]</sup>。因此,迫切需要加快对各突变株中保守的潜在药物靶点进行深入研究,研发广谱抗新冠病毒药物,以提高药物的可及性,减轻疫情防控尤其是医疗资源压力。

小分子药物抗病毒机制主要在于阻断病毒在细胞内的复制,其作用靶点保守、稳定性较高、成本较



常俊标 博士,郑州大学/河南师范大学教授、博士生导师。全国杰出专业技术人才,国家杰出青年科学基金获得者。主持国家重点研发计划、重大新药创制专项、国家自然科学基金重点项目等。在创新药物研发中取得一系列成绩,多项成果发表在 *Science*、*Nature* 等杂志;获国内外授权发明专利 50 余件,实施专利 5 件;获国家科技进步奖二等奖、国家自然科学基金二等奖等。发明上市 1.1 类创新药 1 个(艾滋病、新冠肺炎适应症)、2 个创新药正在开展临床试验。

低、易生产存储运输,且因可口服给药而极大提高了给药便利性、方便医患使用<sup>[3]</sup>。目前,国内外新冠肺炎口服小分子药物研发主要针对新冠病毒主蛋白酶 3CLpro(3C-like Protease)和 RNA 依赖的 RNA 聚合酶(RNA-dependent RNA Polymerase, RdRp)展开,3CLpro 和 RdRp 在新冠病毒复制过程中发挥核心功能,在突变株中高度保守,且在人体内没有同源蛋白,是开发有效的广谱抗病毒药物的重要靶点<sup>[4]</sup>。

2022年7月25日,国家药品监督管理局(以下简称“国家药监局”)根据《中华人民共和国药品管理法》相关规定,按照药品特别审批程序,进行应急审评审批,附条件批准阿兹夫定片增加治疗新冠病毒肺炎适应症注册申请<sup>[5]</sup>,标志着阿兹夫定(Azvudine,

收稿日期:2022-08-05;修回日期:2022-08-15

\* 通信作者,Email:changjunbiao@zzu.edu.cn

本文受到国家杰出青年科学基金(30825043)、国家自然科学基金重点项目(81330075、82130103)、国家自然科学基金联合基金重点项目(U1804283)、国家自然科学基金面上项目(20572017、20672030、21172202、29972009)和专项(20342005)资助。

以下简称“FNC”)成为我国首个自主研发并拥有全球专利的口服小分子新冠肺炎治疗药物。2021年12月,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)相继批准帕罗维德(Paxlovid)<sup>[6]</sup>、莫那匹韦(Molnupiravir)<sup>[7]</sup>用于治疗新冠肺炎轻中症的紧急使用授权(Emergency Use Authorization, EUA)。其中,帕罗维德主要靶向新冠病毒 3CLpro,阿兹夫定和莫那匹韦主要作用于新冠病毒 RdRp。此外,一些蛋白激酶抑制剂也被开发作为新冠肺炎治疗药物,如2020年11月,FDA紧急授权酪氨酸蛋白激酶 JAK 1/2 抑制剂巴瑞替尼(Baricitinib)与瑞德韦韦联用,以治疗新冠肺炎重症患者,2022年5月,FDA批准巴瑞替尼用于治疗重症新冠肺炎患者<sup>[8]</sup>。

本文主要介绍了我国首个自主研发的新冠口服药阿兹夫定的基本情况,简要梳理了国内外部分抗新冠病毒的口服小分子药物研发现状。相信不久的将来,会有更多抗新冠病毒口服小分子药物上市,为全球尽早战胜新冠肺炎疫情提供更多手段。

## 1 首个国产新冠口服小分子药物-阿兹夫定

FNC是由常俊标教授发明,我国拥有完全自主知识产权并拥有全球专利的抗病毒 1.1 类创新药物<sup>[9-12]</sup>。FNC从基础研究到药物上市整个过程历时近20年,研究团队自2003年开始研发FNC,耗时11年成功研发出新型核苷类逆转录酶和辅助蛋白 Vif(Viral infectivity factor)双靶点抑制剂化合物,随后历时7年多开展治疗艾滋病的系列临床试验,2021年7月20日,国家药监局附条件批准FNC治疗艾滋病上市<sup>[12-14]</sup>。该成果获中国专利奖金奖和中国2021年度重要医学进展,并被纳入《中国艾滋病诊疗指南(2021年版)》。

在FNC研发之初,团队就是将它作为一个广谱抗病毒药物来设计的,对其进行了特殊的结构修饰和优化<sup>[12]</sup>,除了艾滋病毒,FNC对很多其他病毒都具有较好的抗病毒活性,如丙型肝炎病毒(HCV)、肠道病毒71型(EV71)等RNA病毒<sup>[15-17]</sup>。FNC作为一种抑制病毒RdRp的核苷类似物,能特异性作用于新冠病毒RdRp,从而抑制病毒复制。体外实验证实FNC可抑制新冠病毒和人类冠状病毒OC43(Human Coronavirus OC43, HCoV-OC43),半最大效应浓度(Concentration for 50% of Maximal Effect, EC<sub>50</sub>)在1.2~4.3 μM范围内(取决于病毒或细胞);动物体内实验证实FNC在体内具有显著

的抗病毒效力,且对肺部具有较好的保护作用<sup>[18]</sup>。临床试验证实FNC体内抗新冠病毒活性强,在国内某医院入组患者中FNC组与对照组相比,用药第5天病毒载量平均下降1.56个log值,高于现已上市小分子口服药(数据尚未发表)。

科研临床研究发现,FNC以每人每日5 mg剂量,对新冠肺炎患者展示出良好治疗效果,可实现新确诊患者快速核酸转阴,且安全性良好。在2020年2月15日启动的科研临床试验(登记号:ChiCTR2000029853)中,FNC组10例患者(每天口服5 mg FNC和对症治疗)和对照组10例患者(患者接受标准抗病毒治疗和对症治疗),第1次核酸转阴平均时间分别为2.6天和5.6天( $p=0.008$ ),确诊核酸转阴平均时间分别为4.1天和7.1天( $p=0.07$ ),治疗平均时间分别为5.2天和8.0天;FNC组无不良事件发生,对照组有3例不良事件发生( $p=0.06$ )<sup>[19,20]</sup>。FNC的随机单臂临床试验(登记号:ChiCTR2000030041, ChiCTR2000030424, ChiCTR2000030487)显示,口服FNC(5 mg,一天一次)治疗COVID-19效果明显,平均3.29±2.22天(范围:1~9天)病毒核酸转阴率为100%,9.00±4.93天(范围:2~25天)出院率为100%,药物对重度COVID-19患者的效果与中度COVID-19患者相似<sup>[18]</sup>。

2020年4月,FNC获国家药监局批准用于治疗新冠肺炎的Ⅲ期临床批件;2021年初,获得国外治疗新冠肺炎Ⅲ期临床批件。临床试验证实,FNC治疗新冠肺炎具有用量低、效果好、安全性高、靶向性强且长效等优势。每人每日5 mg剂量对新冠肺炎患者展现出良好治疗效果,且对新冠病毒变异株(阿尔法、贝塔、德尔塔、奥密克戎)有明显抑制效果。FNC安全性好,在整个临床试验过程中未发生严重不良事件,其临床治疗剂量下药物浓度远远低于非临床试验中引起毒副作用的剂量,具有良好的治疗安全窗(数据尚未发表)。

FNC具有独特的抗病毒机制,即FNC服用后显示出明显的胸腺(淋巴)归巢特征,其活性形式FNC三磷酸均集中于胸腺(淋巴)和外周血单个核细胞(Peripheral Blood Mononuclear Cells, PBMCs),在清除外周血中病毒的同时,激活免疫系统并通过在胸腺(淋巴)缓慢释放活性代谢物不断清除病毒,达到“标本兼治”的效果。由于其特殊机制,FNC在靶细胞内半衰期超过120小时,为其作为长效口服抗病毒药物和预防用药,提供了可靠证据<sup>[18,21]</sup>。2022年8月9日,FNC作为新冠肺炎治疗药物被纳入

《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(第九版)》。

## 2 FDA 批准的主要新冠口服小分子药物

### 2.1 帕罗维德(Paxlovid)

辉瑞研发的帕罗维德是奈玛特韦(PF-07331332)与利托那韦(Ritonavir)的组合,奈玛特韦主要靶向病毒主蛋白酶 3CL<sub>pro</sub>,利托那韦主要用于减缓奈玛特韦在体内的新陈代谢或分解<sup>[22]</sup>。EPIC-HR(非住院、严重疾病风险患者 II/III 期临床试验)数据显示,与对照组相比,帕罗维德可将新冠肺炎非住院患者住院或死亡率降低 89%<sup>[23]</sup>;2021 年 12 月 22 日,美国 FDA 批准帕罗维德 EUA,用于治疗成人和儿童患者(12 岁以上,体重至少 40 公斤或约 88 磅)的轻度至中度新冠肺炎,口服剂量为每次 300 mg 奈玛特韦+100 mg 利托那韦,一天 2 次。2022 年 2 月 11 日,中国附条件批准帕罗维德进口注册,同年 3 月 15 日,国家卫健委发布《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(第九版)》,将帕罗维德写入诊疗方案;世界卫生组织(World Health Organization, WHO)更新的 2020 年新冠肺炎治疗指南中,对于轻症患者(无进展到重型或危重型的迹象)推荐使用帕罗维德。

帕罗维德的另外两项临床试验 EPIC-SR(针对未接种疫苗的成年人以及具有一种或多种进展为重症疾病风险因素的已接种疫苗成年人的 II/III 期临床)和 EPIC-PEP(与有症状的新冠肺炎感染家庭成员接触的成年人预防试验),由于结果未达预期而终止<sup>[24, 25]</sup>。2022 年 3 月,辉瑞宣布启动治疗新冠肺炎儿科患者的 II/III 期临床研究。近期,帕罗维德不断被曝出“复阳”问题,已促使美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)开始做相关研究<sup>[26]</sup>。

### 2.2 莫那匹韦(Molnupiravir)

默克研发的莫那匹韦是一种核苷类 RdRp 抑制剂,最初是针对委内瑞拉马脑炎病毒的药物;后来发现其对诱发重症急性呼吸综合征(SARS)、中东呼吸综合征(MERS)等的冠状病毒有效;新冠肺炎发生后,转化为抗新冠病毒药。针对轻、中症非住院患者的 III 期临床试验(MOVE-OUT)结果显示,与对照组相比,莫那匹韦可将新冠肺炎非住院患者的临床或死亡相对风险降低 30%<sup>[27]</sup>。莫那匹韦于 2021 年 11 月 4 日在英国率先上市,当地时间 2021 年 12 月 23 日,莫那匹韦获得 FDA 的 EUA,用于治疗成人新冠肺炎患者,口服剂量为每次 800 mg,一天 2 次。由于中、重症 II/III 期临床试验中期结果显示莫那匹韦

对住院患者无显著受益,默克已终止其对住院患者的 II/III 期临床试验(MOVE-IN)<sup>[28]</sup>。

### 2.3 巴瑞替尼(Baricitinib)

巴瑞替尼是由美国 Incyte 公司发现并授权给美国礼来公司的一种酪氨酸蛋白激酶 JAK 1/2 抑制剂,原本用于中重度活动性类风湿关节炎成年患者的治疗。两项临床试验研究(ACTT-2 和 COV-BARRIER)结果表明,巴瑞替尼可显著降低住院新冠肺炎患者的病死率,亚组分析提示需要氧疗或经鼻高流量氧疗(HFNC)/无创通气的患者获益最大<sup>[29, 30]</sup>。2020 年 11 月, FDA 紧急授权巴瑞替尼与瑞德西韦联用,以治疗新冠肺炎。2021 年 7 月, FDA 修订巴瑞替尼紧急使用授权,授权巴瑞替尼单独用于治疗需要辅助供氧、无创/有创机械通气、体外膜肺氧合(ECMO)的住院成人和 2 岁以上儿科新冠肺炎患者。2022 年 1 月, WHO 建议将巴瑞替尼与皮质类固醇相结合治疗新冠肺炎重症患者。2022 年 5 月, FDA 批准巴瑞替尼用于治疗需要辅助供氧、无创/有创机械通气、ECMO 的住院成人新冠肺炎患者。推荐剂量为每日一次口服 4 mg,持续 14 天或直至出院<sup>[8]</sup>。

## 3 国内外在研新冠口服小分子药物

### 3.1 3CL<sub>pro</sub> 抑制剂药物

在靶向抑制新冠病毒 3CL<sub>pro</sub> 的药物研发方面,目前进展较快的是日本盐野义的 S-217622。此外,先声药业的 SIM0417,众生睿创的 RAY1216,云顶新耀的 EDDC-2214、君实生物的 VV993、美国 Enanta 制药的 EDP-235、Pardes 生物的 PBI-0451 等也都是 3CL<sub>pro</sub> 抑制剂,处于临床(前)阶段或即将开展临床试验。

### 3.2 RdRp 抑制剂药物

在新冠病毒 RdRp 抑制剂药物方面,目前进展较快的是君实生物的 VV116。此外,歌礼制药的 ASC10、科兴制药的 SHEN26 等也是新冠病毒 RdRp 抑制剂,处于临床申报阶段或获准开展临床试验。

### 3.3 其他靶点药物

在其他靶点药物方面,目前进展较快的是美国 Veru 公司开发的 Sabizabulin,它是一款口服微管蛋白抑制剂,目前正在申请 FDA 批准其 EUA。此外,开拓药业的普克鲁胺、泽璟制药的盐酸杰克替尼,已获准或正在开展相关临床试验。



## 4 展望与建议

新冠肺炎疫情发生以来,我国科学家在新冠病毒结构解析、药物靶点发现、作用机制研究等方面取得了全球领先的基础研究成果。同时,在针对3CLpro、RdRp以及其他靶点的抗病毒口服药物设计、筛选和研发中也作出了突出贡献,除了国家药监局附条件批准增加治疗新冠肺炎适应症注册申请的阿兹夫定片,目前还有多个潜在口服药物正在开展或已完成临床试验,相信假以时日会有更多国产口服小分子抗新冠病毒药物上市,助力新冠肺炎疫情防控。

此次疫情中,全球现有抗病毒药物储备不足问题凸显,而我国在原创抗病毒药物研发方面起步较晚,临床上能有效治疗病毒性疾病的药物较为匮乏,具有自主知识产权的原创性抗病毒药物储备不足。当前,新冠肺炎疫情虽在国内得到有效控制,但仍未彻底消除,局部零星病例时常出现,加之全球疫情仍在蔓延,境外输入导致本土传播风险依然很大,这无疑为加速抗病毒药物研发敲响了警钟。

创新药物研发是一个需要长期投入和积累的研究领域,因此有必要发挥自由探索和“举国体制”并重优势,加强前瞻性布局,重视对现存病毒性疾病预防药物研发,克服既往针对单一病毒、单一靶点防治药物研发的局限性,通过学科交叉,多维度、全方位探寻病毒和宿主互作的调控网络,解析病毒共性发病机制,寻找药物治疗靶点,阐明关键药物靶点的工作机制,积累抗病毒药物研发经验,并提前对一些潜在的广谱抗病毒药物进行筛选,完成临床前研究甚至临床试验。通过加强前瞻性基础研究,加速从基础研究积累到药物开发转化,为预防未来新发突发性病毒性疾病预防提供基础性和前瞻性的药物储备,从而更好保障人民生命安全和身体健康。

## 参 考 文 献

- [1] Li GD, de Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nature Reviews Drug Discovery*, 2020, 19(3): 149—150.
- [2] Shrestha LB, Foster C, Rawlinson W, et al. Evolution of the SARS-CoV-2 Omicron variants BA. 1 to BA. 5: implications for immune escape and transmission. *Reviews in Medical Virology*, 2022, DOI: 10.1002/rmv.2381.
- [3] Dejmek M, Konkol'ová E, Eyer L, et al. Non-nucleotide RNA-dependent RNA polymerase inhibitor that blocks SARS-CoV-2 replication. *Viruses*, 2021, 13(8): 1585.
- [4] Yang HT, Rao ZH. Structural biology of SARS-CoV-2 and implications for therapeutic development. *Nature Reviews Microbiology*, 2021, 19(11): 685—700.
- [5] 国家药品监督管理局. 国家药监局应急附条件批准河南真实生物科技有限公司阿兹夫定片增加新冠肺炎治疗适应症注册申请. (2022-07-25)/[2022-08-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaowen/ypjgyw/20220725165620176.html>.
- [6] The U. S. Food and Drug Administration (FDA). Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes First Oral Antiviral for Treatment of COVID-19. (2021-12-22)/[2022-08-08]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-first-oral-antiviral-treatment-covid-19>.
- [7] The U. S. Food and Drug Administration (FDA). Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Additional Oral Antiviral for Treatment of COVID-19 in Certain Adults. (2021-12-23)/[2022-08-08]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-additional-oral-antiviral-treatment-covid-19-certain>.
- [8] Colatriano J. FDA Approves Lilly and Incyte's Olumiant For Hospitalized COVID-19 Patients. (2022-05-11)/[2022-08-08]. <https://www.biospace.com/article/fda-approves-commercial-use-of-eli-lily-incyte-s-covid-treatment/>.
- [9] 常俊标,包新洪,王强等. 2'-氟-4'-取代-核苷类似物、其制备方法及应用: 中国, ZL200710137548.0, 2009-08-26.
- [10] Chang J. 2'-Fluoro-4'-Substituted Nucleosides, the Preparation and Use; EP2177527B, 2013-12-18.
- [11] Chang J. 2'-Fluoro-4'-Substituted Nucleosides Analogues, Preparation Methods and Uses Thereof; US8835615B2, 2014-09-16.
- [12] Chang JB. 4'-modified nucleosides for antiviral drug discovery: achievements and perspectives. *Accounts of Chemical Research*, 2022, 55(4): 565—578.
- [13] Wang Q, Hu WD, Wang SY, et al. Synthesis of new 2'-deoxy-2'-fluoro-4'-azido nucleoside analogues as potent anti-HIV agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2011, 46(9): 4178—4183.
- [14] 国家药品监督管理局. 国家药监局附条件批准阿兹夫定片上市. (2021-07-21)/[2022-08-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanli/ypqxgg/gggzjzh/20210721142223181.html>.
- [15] Smith DB, Kalayanov G, Sund C, et al. The design, synthesis, and antiviral activity of monofluoro and difluoro analogues of 4'-azidocytidine against hepatitis C virus replication: the discovery of 4'-azido-2'-deoxy-2'-fluorocytidine and 4'-azido-2'-dideoxy-2', 2'-difluorocytidine. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2009, 52(9): 2971—2978.
- [16] Xu N, Yang J, Zheng BS, et al. The pyrimidine analog FNC potently inhibits the replication of multiple enteroviruses. *Journal of Virology*, 2020, 94(9): e00204—e00220.
- [17] Tao L, Li YJ, Guo XH, et al. Synthesis and anti-CVB<sub>3</sub> activity of 4-amino acid derivative substituted pyrimidine nucleoside analogues. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2020, 30(1): 126770.
- [18] Zhang JL, Li YH, Wang LL, et al. Azvudine is a *Thymus*-homing anti-SARS-CoV-2 drug effective in treating COVID-19 patients. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2021, 6: 414.

- [19] Ren ZG, Luo H, Yu ZJ, et al. A randomized, open-label, controlled clinical trial of azvudine tablets in the treatment of mild and common COVID-19, a pilot study. *Advanced Science*, 2020, 7(19): 2001435.
- [20] Yu B, Chang JB. Azvudine (FNC): a promising clinical candidate for COVID-19 treatment. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2020, 5: 236.
- [21] Sun L, Peng YM, Yu WQ, et al. Mechanistic insight into antiretroviral potency of 2'-deoxy-2'- $\beta$ -fluoro-4'-azidocytidine (FNC) with a long-lasting effect on HIV-1 prevention. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2020, 63(15): 8554—8566.
- [22] Owen DR, Allerton CMN, Anderson AS, et al. An oral SARS-CoV-2 M pro inhibitor clinical candidate for the treatment of COVID-19. *Science*, 2021, 374(6575): 1586—1593.
- [23] Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with covid-19. *The New England Journal of Medicine*, 2022, 386(15): 1397—1408.
- [24] Pfizer. Pfizer shares top-line results from phase 2/3 EPIC-PEP Study of PAXLOVID<sup>®</sup> for post-exposure prophylactic use. (2022-04-29)/[2022-08-08]. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-shares-top-line-results-phase-23-epic-pep-study>.
- [25] Pfizer. Pfizer reports additional data on PAXLOVID<sup>®</sup> supporting upcoming new drug application submission to U. S. FDA. (2022-06-14)/[2022-08-08]. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-reports-additional-data-paxlovidtm-supporting>.
- [26] Rubin R. From Positive to Negative to Positive Again-The Mystery of Why COVID-19 Rebounds in Some Patients Who Take Paxlovid. *The Journal of the American Medical Association*, 2022, 327(24):2380-2382.
- [27] Bernal AJ, da Silva MMG, Musungaie DB, et al. Molnupiravir for oral treatment of COVID-19 in nonhospitalized patients. *The New England Journal of Medicine*, 2022, 386(6): 509—520.
- [28] Merck. Phase 3 MOVE-OUT study of molnupiravir in outpatients to proceed, phase 2/3 MOVE-IN study in hospitalized patients will not proceed. (2021-04-15)/[2022-08-08]. <https://www.merck.com/news/merck-and-ridgeback-biotherapeutics-provide-update-on-progress-of-clinical-development-program-for-molnupiravir-an-investigational-oral-therapeutic-for-the-treatment-of-mild-to-moderate-covid-19/>.
- [29] Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with COVID-19. *The New England Journal of Medicine*, 2021, 384(9): 795—807.
- [30] Ely EW, Ramanan AV, Kartman CE, et al. Efficacy and safety of baricitinib plus standard of care for the treatment of critically ill hospitalised adults with COVID-19 on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: an exploratory, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2022, 10(4): 327—336.

## Advances of Oral Small Molecule Drug for the Treatment of COVID-19

Junbiao Chang<sup>1, 2\*</sup>

1. NMPA Key Laboratory for Research and Evaluation of Innovative Drug, Henan Normal University, Xinxiang 453007
2. College of Chemistry, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001

**Abstract** Since the end of 2019, the outbreak of COVID-19 pandemic has caused a serious threat for public health globally. Effective treatment drug is essential to defeating the epidemic, and the discovery of small molecule oral drugs for the treatment of COVID-19 is one of the most concerned research fields. Our team has been engaged in the research of anti-COVID-19 drug screening since the beginning of the pandemic, and the accumulation of basic innovative drug research in the past 30 years has laid a solid foundation for the successful development of oral small molecule novel coronavirus drug azvudine. This article mainly introduces the basic information of azvudine, and briefly summarizes the advances of some oral small molecule drugs for the potential treatment of COVID-19 at home and abroad.

**Keywords** coronavirus disease 2019 (COVID-19); oral small molecule drug; Azvudine; RNA-dependent RNA Polymerase (RdRp)

(责任编辑 魏鹏飞 张强)

\* Corresponding Author, Email: changjunbiao@zzu.edu.cn