



## 精选文章

# 全球维度撰写普适的抗体专利

## ——安进 vs 赛诺菲专利之战的思考

抗体每年创造惊人的1460亿美元的市场，这个数量预计到2027年将几乎翻一番。因此，涵盖抗体的专利是专利制度中最有价值的。<sup>1</sup> 但抗体专利的稳定性似乎不断面临挑战。2023年5月18日，美国最高院发布的安进（Amgen）vs赛诺菲（Sanofi）的有关PCSK9的抗体药物的专利纠纷案的裁定，轰动了全球生物制药圈。美国最高院以8比1的票数裁定支持赛诺菲，维持美国连邦巡回法院（CAFC）的决定，即维持安进的专利被无效的二审判决。该裁定宣告了以抗体所结合的抗原来功能性限定抗体的宽范围保护抗体的权利要求在美国的彻底终结。

该裁定涉及安进的专利 US8,829,165B2，如权利要求19<sup>2</sup>和专利 US 8,859,741B2，如权利要求7<sup>3</sup>。美国最高院认为，安进试图主张由功能限定的整

---

1 The Antibody Patent Paradox, THE YALE LAW JOURNAL, Mark A. Lemley & Jacob S. Sherkow, page 1063

2 1. An isolated monoclonal antibody, wherein, when bound to PCSK9, the monoclonal antibody binds to at least one of the following residues: S153, I154, P155, R194, D238, A239, I369, S372, D374, C375, T377, C378, F379, V380, or S381 of SEQ ID NO:3, and wherein the monoclonal antibody blocks binding of PCSK9 to LDLR.

19. The isolated monoclonal antibody of claim 1 wherein the isolated monoclonal antibody binds to at least two of the following residues S153, I154, P155, R194, D238, A239, I369, S372, D374, C375, T377, C378, F379, V380, or S381 of PCSK9 listed in SEQ ID NO:3.

3 1. An isolated monoclonal antibody that binds to PCSK9, wherein the isolated monoclonal antibody binds an epitope on PCSK9 comprising at least one of residues 237 or 238 of SEQ ID NO: 3, and wherein the

类抗体，其权利要求不仅包括安进测定氨基酸序列的26种抗体，还包括海量的其他抗体。这两个专利的说明书记载不能使本领域技术人员在不进行过多创造性工作或实验的情况下制造和使用所述发明，因而不符合112 (a) 的规定。<sup>4</sup>

## 一、安进美国专利的中国同族专利状况

根据中国专利数据库的信息，中国同族共8件申请，其中仅一件专利获得授权。该授权专利（CN101932607B）的权利要求1保护的抗体是由重链可变区的3条CDR和轻链可变区的3条CDR所定义。<sup>5</sup>其余7件申请均为该授权专利的分案申请。分案申请中的3件已被驳回且处于失效状态；还有3件处于实审阶段，分别在2023年6月、7月和8月签发了第一次审查通知书；最后1件被请求延迟2年审查。

以下具体分析上述3件被驳回的申请，以窥中国的抗体权利要求的审查标准。

1. CN104311667A：复审决定号242306，决定日2021年1月4日

复审决定依据的权利要求1为“分离的单克隆抗体，所述抗体中和PCSK9与LDLR的结合，并且与包含重链和轻链的抗体竞争结合PCSK9，所述重链包含由SEQ ID NO.49的氨基酸序列组成的重链可变区，并且所述轻链包含由SEQ ID NO.23的氨基酸序列组成的轻链

可变区。”

复审决定认为功能性限定的权利要求所涵盖的抗体包括本领域技术人员不通过创造性劳动无法获知的抗体。复审决定的主要观点是“针对功能性限定“所述抗体能够中和PCSK9与LDLR的结合，并且与包含重链和轻链的抗体竞争结合PCSK9”，……除了几个参考抗体（抗体21B12已在母案中获得授权）外，说明书没有验证其他抗体的阻断（中和）作用。……由于抗体制备的随机性特点，本领域技术人员不能预期是否能获得与本申请实验验证效果相同的并具有权利要求所限定功能的其他单克隆抗体。本领域技术人员不通过创造性劳动无法获知哪些具体结构的单克隆抗体具有中和PCSK9与LDLR的结合且与参考抗体竞争结合PCSK9的技术效果。”

2. CN104311665A：复审决定号230575，决定日2020年9月21日

复审决定依据的权利要求1为“特异性结合人PCSK9的分离的单克隆抗体，其中当与人PCSK9结合时，所述单克隆抗体结合下列残基中的至少一个：SEQ ID NO:3的S153、

monoclonal antibody blocks binding of PCSK9 to LDLR.

2. The isolated monoclonal antibody of claim 1, wherein the isolated monoclonal antibody is a neutralizing antibody.

7. The isolated monoclonal antibody of claim 2, wherein the epitope is a functional epitope.

4 § 112(a).....a written description of the invention ... in such full, clear, concise, and exact terms as to enable any person skilled in the art ... to make and use the same.

5 权利要求1：分离的中和抗原结合蛋白，其与包含氨基酸序列SEQ ID NO: 1的PCSK9蛋白结合，其中所述中和抗原结合蛋白包含：重链多肽，其包含以下互补决定区CDR：作为SEQ ID ON: 49中的CDR1的重链CDR1；作为SEQ ID ON: 49中的CDR2的重链CDR2；和作为SEQ ID ON: 49中的CDR3的重链CDR3，以及轻链多肽，其包含以下CDR：作为SEQ ID ON: 23中的CDR1的轻链CDR1；作为SEQ ID ON: 23中的CDR2的轻链CDR2；和作为SEQ ID ON: 23中的CDR3的轻链CDR3。

I154、P155、R194、D238、A239、I369、S372、D374、C375、T377、C378、F379、V380 或 S381，并且其中所述单克隆抗体阻封 PCSK9 与 LDLR 的结合，以及

其中所述单克隆抗体与下列抗体竞争结合 PCSK9：包含含有由 SEQ ID NO：49 的氨基酸序列组成的重链可变区的重链和含有由 SEQ ID NO：23 的氨基酸序列组成的轻链可变区的轻链的抗体，或者包含含有由 SEQ ID NO：67 的氨基酸序列组成的重链可变区的重链和含有由 SEQ ID NO：12 的氨基酸序列组成的轻链可变区的轻链的抗体。”

合议组认为功能性限定的权利要求所涵盖的抗体包括本领域技术人员不通过创造性劳动无法获知的抗体。复审决定的主要观点为“权利要求 1 采用功能特征定义，……本领域技术人员根据本申请说明书和现有技术无法合理预期与参考抗体竞争结合的抗体必然阻封 PCSK9 与 LDLR 的结合，也无法合理预期哪些具体单克隆抗体能与参考抗体竞争结合并可以阻断 PCSK9 与 LDLR 结合。……本领域技术人员根据本申请说明书和现有技术无法合理预期结合权利要求中限定的 PCSK9 中任一位点并与参考抗体竞争结合的抗体均可以阻断 PCSK9 中与 LDLR 结合。虽然本申请中记载了制备抗体的方法，但本领域已知抗体的筛选过程具有随机性，不可再现，本领域技术人员也不能预期是否能成功获得与本申请实验验证效果（参考抗体）相同的其他单克隆抗体，仍需要付出创造性劳动。”

3. CN104311666A：复审决定号 256958，复审决定日 2021 年 4 月 28 日

复审决定依据的权利要求 1 为“分离的单克隆抗体，所述抗体结合 SEQ ID NO:1 的 PCSK9 蛋白并且能够中和所述 PCSK9 蛋白与

LDLR 的结合，所述分离的单克隆抗体包含：

重链可变区(VH)，其包含：

包含下列在 SEQ ID NO:67 的指定位置中的氨基酸残基的 CDRH1：T28、S30、S31 和 Y32；

CDRH2：……；CDRH3：……；和

轻链可变区(VL)，其包含：

包含至少一个选自以下的在指定位置中的氨基酸的 CDRL1：SEQ ID NO:12 的 A31、G32、Y33、D34 和 H36；

CDRL2：……；CDRL3：……；”<sup>6</sup>

复审决定的主要观点是“权利要求 1 中定义了重链和轻链的 6 个 CDR 中的个别特定残基，其限定的残基仅是 31H4 抗体中 CDR 序列中的个别残基，并未限定完整的 6 个 CDR 的序列。……仅对抗体 CDR 中个别的氨基酸残基进行限定，无法保证所定义的抗体识别并结合抗原的同一表位并实现中和的能力。即本领域技术人员无法根据权利要求 1 中限定的个别 CDR 残基确定抗体的结合能力和中和能力。本领域技术人员不通过创造性劳动无法获知具有权利要求 1 中限定的 CDR 的个别氨基酸残基之外 CDR 其余位点为哪些氨基酸残基，才能使该单克隆抗体具有中和 PCSK9 与 LDLR 的结合的能力。即权利要求 1 请求保护的发明仍处于一种“未完成”的状态，其不能解决本申请所要解决的技术问题，不能实现有益的技术效果。”

由上可见，中国针对抗体权利要求的审查标准是：

1. 以结合表位或抗原表征的单抗权利要求

对于以结合表位或抗原表征的单抗权利要求，如果抗体结合的抗原或表位没有被现有技术公开，是新的抗原或表位，则单抗权利要求

<sup>6</sup> 重链可变区的 3 个 CDR 和轻链可变区的 3 个 CDR 的定义方式相同

通常被认为得不到说明书的支持<sup>7</sup>。

## 2. 以结构表征的单抗权利要求

对于以结构表征的单抗权利要求，如果该抗体是由重链和轻链共 6 个 CDR 来定义，且所述权利要求中定义的 CDR 没有被公开，则其创造性通常都会被认可，而无需意料不到的技术效果。但，以同一性百分比或修饰位点定义的 CDR 变体或轻重链可变区变体或全长序列的变体通常都难以被接受。

## 二、安进美国专利的欧洲同族专利的状况

在欧洲，获得授权的专利 EP2215124B1 的权利要求是功能性限定的抗体，<sup>8</sup> 其权利要求类似于中国专利申请 CN104311667A。虽然该欧洲专利在异议程序中被修改，其重新公告的专利 EP2215124B2 的抗体权利要求是由选自一系列具体可变区序列的同一性百分比定义的抗体，<sup>9</sup> 但该修改是为了克服创造性的问题所致。可见，欧洲是接受抗原或表位表征的抗体权利要求。

7 中国的权利要求应得到说明书支持的规定类似于美国 112 (a) 的规定。

8 A monoclonal antibody or fragment thereof that binds to human PCSK9 and is neutralizing in that an excess of said antibody or fragment thereof is capable of reducing the quantity of PCSK9 bound to LDLR in an in vitro competitive binding assay, wherein said monoclonal antibody or fragment thereof competes for binding to PCSK9 with (a) an antibody comprising a heavy chain variable region of the amino acid sequence in SEQ ID NO: 49; and a light chain variable region of the amino acid sequence in SEQ ID NO: 23; or (b) an antibody comprising a heavy chain variable region of the amino acid sequence in SEQ ID NO: 67; and a light chain variable region of the amino acid sequence in SEQ ID NO: 12.

9 An antigen binding protein, wherein (A) said antigen binding

## 三、抗体专利申请文件的撰写建议

根据以上案例可见，中美欧在抗体权利要求的审查标准是不同的。然而对于具有治疗作用的抗体，其专利布局的策略通常是全球布局，即通过 PCT 申请途径以在全球范围内寻求专利保护。PCT 申请文件作为所有国家或地区在专利授权过程中的依据，其理想状况是具有普适性。由此要求专利代理师在撰写 PCT 申请文件时，需将经济影响力较大的国家或地区如中美欧的审查标准加以综合考虑，使抗体的各种表征方式都能囊括在专利申请文件中，以在进入国家阶段时依据审查标准而选取适用的权利要求。

首先，在撰写 PCT 申请时，可将抗原或表位表征的抗体写入文件中。虽然美国的最高院的判决使得这类抗体权利要求不再得到支持，但该类抗体权利要求至少在欧洲是被接受的。

其次，以结构表征的抗体是全球普遍接受的形式，其可以是 CDR 定义的抗体，也可以是重链和轻链可变区甚至全长序列定义的抗体。为扩大抗体的保护范围，通常利用同一性百分比或突变位点来定义抗体的变体。常见的

protein specifically binds to human PCSK9 and is neutralizing in that an excess of said antigen binding protein is capable of reducing the quantity of PCSK9 bound to LDLR in an in vitro competitive binding assay, said antigen binding protein comprising either: (i) (a) a combination of a light chain variable domain and a heavy chain variable domain selected from the group of combinations consisting of: a light chain variable domain having a sequence with at least 90% identity to SEQ ID NO: 9 and a heavy chain variable domain having a sequence with at least 90% identity to SEQ ID NO: 71; a light chain variable domain having a sequence with at least 90% identity to SEQ ID NO: 10 and a heavy chain variable domain having a sequence with at least 90% identity to SEQ ID NO: 72; a light chain variable domain having a sequence with at least 90% identity to SEQ ID NO: 12 and a heavy chain variable domain having a sequence with at least 90% identity to SEQ ID NO: 67; ……



撰写方式是将功能和结构相结合来表征抗体。通过同一性百分比或突变位点定义序列的结构特征与功能特征相结合的抗体权利要求在一定程度上最有利地保护了抗体。该类权利要求不仅涵盖了已经完成的抗体，还涵盖了实现相同功能的未知变体。从利于获得授权的角度而言，说明书中需要记载一些变体的实施例。如有可能，能一定程度上揭示抗体所结合抗原的立体构象及结合位点的描述和记载也是有利的。中国通常不接受同一性百分比或突变位点定义结

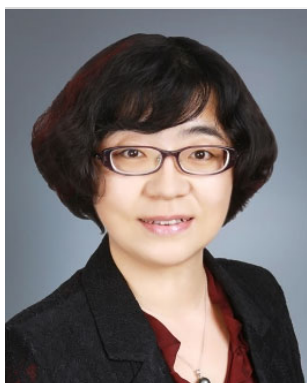
合功能限定的抗体权利要求，但在欧洲和美国都是接受的。随着中国生物技术和抗体研发能力的不断进步，期待审查标准会随之放松。

总之，在 PCT 申请中包含多样化的抗体权利要求，一方面可在地域维度上使申请文件具有广泛适用性，另一方面在时间维度上也可适应不断变化中的审查标准，做到未雨绸缪的布局。

本刊“精选文章”内容不等同于法律意见，如需专项法律意见请咨询我公司专业顾问和律师。

邮箱:LTBJ@lungtin.com 网站: www.lungtin.com

关于该文章，如需了解更详细的信息，请与本文作者联系。



吴小瑛

合伙人、生化部经理、  
资深中国专利代理师、  
美国专利代理师

吴女士擅长专利申请文件的撰写、审查意见答复、复审、无效、行政诉讼、专利尽职调查和自由实施调查、专利分析等业务，在药学、生命科学、化学、材料学等技术领域积累了丰富的专利法律服务经验。除了代理中国专利申请，吴女士还具有代理美国专利申请的资格。吴女士在专利申请授权程序中还配合当地律师完成欧洲、加拿大、澳大利亚、印度、巴西等国家和地区的专利代理业务。

吴女士中英文撰写经验丰富。她于2013年被中华全国代理人协会评选为专利代理行业首批高层次人才（专利文件撰写类型）。她撰写的国际申请PCT/CN2014/091138被收录在《全国优秀发明专利申请代理案件选编（2016）》中。

吴女士代理的发明专利无效案（发明名称为“作为血清素再摄取抑制剂的苯基哌嗪衍生物”）入选国家知识产权局2022年度专利复审无效十大案件。