

2022

第八十九期

# 嘉权通讯



嘉权知识产权 搜索



欲知更多知识产权资讯，请登录  
[www.jiaquanip.cn](http://www.jiaquanip.cn)  
4000-268-228  
[service@jiaquanip.cn](mailto:service@jiaquanip.cn)

专利 · 商标 · 版权 · 高企 · 法务 · 涉外



**国家版权局关于2021年全国著作权登记情况的通报**  
**单克隆抗体的专利申请布局中的说明书支持问题探讨（下）**

## 2022年3月1日起, 国家知识产权局相关专利证书 仅通过电子专利申请系统发放

来源:国家知识产权局官网

为贯彻落实党中央、国务院关于数字政府改革建设的决策部署, 增强数字政府效能, 国家知识产权局将推行专利审查服务全面电子化, 实现专利审批“一网通办”。自2022年3月1日(含当日)起, 国家知识产权局不再接收专利电子申请的纸质专利证书请求, 相关专利证书仅通过电子专利申

请系统发放。电子专利证书的真实性可通过中国专利电子申请网进行验证。

特此公告。

国家知识产权局

2022年2月9日

## 国家版权局关于2021年全国著作权登记情况的通报

来源:国家版权局

3月23日, 国家版权局发布关于2021年全国著作权登记情况的通报。总体情况, 2021年全国著作权登记总量达6264378件, 同比增长24.30%。

其中, 2021年全国共完成作品著作权登记3983943件, 同比增长20.13%; 完成计算机软件著作权登记2280063件, 同比

增长32.34%。

从著作权质权登记情况来看, 2021年全国共完成著作权质权登记372件, 同比下降3.13%。其中, 计算机软件著作权质权登记340件, 作品(除计算机软件外)著作权质权登记32件。

# 单克隆抗体的专利申请布局中的说明书支持 问题探讨(下)

嘉权专利商标事务所 胡辉

(接上期)

## 2.3、基于说明书记载和本领域技术人员的知识的合理预期

### 案例三：申请号：200880008123.2, 发明名称：人工工程化抗B因子抗体

原权利要求1为：

1. 人工工程化抗B因子抗体或其抗原结合片段，其在第三个短共有重复序列（“SCR”）结构域内选择性结合B因子并防止C3bBb复合物的形成，其中所述抗体和其抗原结合片段的每一个包括选自下述氨基酸序列的V<sub>K</sub>和V<sub>H</sub>区：

a) 由SEQ ID NO:14的氨基酸序列组成的V<sub>K</sub>-区多肽和由SEQ ID NO:15的氨基酸序列组成的V<sub>H</sub>-区多肽；

b) 由SEQ ID NO:16的氨基酸序列组成的V<sub>K</sub>-区多肽和由SEQ ID NO:17的氨基酸序列组成的V<sub>H</sub>-区多肽；

c) 由SEQ ID NO:18的氨基酸序列组成的V<sub>K</sub>-区多肽和由SEQ ID NO:19的氨基酸序列组成的V<sub>H</sub>-区多肽；

d) 由SEQ ID NO:20的氨基酸序列组成的V<sub>K</sub>-区多肽和由SEQ ID NO:21的氨基酸序列组成的V<sub>H</sub>-区多肽；

e) 由SEQ ID NO:16的氨基酸序列组成的V<sub>K</sub>-区多肽和由SEQ ID NO:35的氨基酸序列组成的V<sub>H</sub>-区多肽；

f) 由SEQ ID NO:18的氨基酸序列组成的V<sub>K</sub>-区多肽和由SEQ ID NO:36的氨基酸序列组成的V<sub>H</sub>-区多肽；或

g) 由SEQ ID NO:20的氨基酸序列组成的V<sub>K</sub>-区多肽和由SEQ ID NO:37的氨基酸序列组成的V<sub>H</sub>-区多肽，并且



**胡辉**  
副总经理  
法律职业资格  
专利代理师

胡辉先生自2010年加入广州嘉权专利商标事务所有限公司，积累了非常丰富的专利撰写、答复、复审、无效经验；在专利诉讼方面具有坚实的理论修养和实战能力；在专利侵权检索，预警导航等领域具有扎实的理论基础，丰富的服务经验；善于给企业从顶层设计全面完善的知识产权战略规划；在贯标辅导方面，成功辅导多家企业通过外审机构的认证审核。服务了众多的知名企事业单位：如中山大学，华南师范大学，广州合成材料研究院有限公司，广东聚石化学股份有限公司，获得这些单位的高度认可。

4000-268-228

其中所述其抗原结合片段选自Fab'、(Fab')<sub>2</sub>、Fv、scFv和双抗体，并且其中所述双抗体包括所述人工程化抗B因子抗体的VH和Vk结构域——其由连接体连接，并且其中所述连接体非常短以至于不允许同一多肽的VH和Vk结构域配对，而使所述VH和Vk结构域与第二多肽的互补结构域配对以形成两个抗原结合位点。

实质审查中，审查员认为：“构建获得的人工程化抗B因子抗体TA101-1、TA102-4和TA103-2的Vk和VH区的序列的搭配是特定的，且本申请也仅验证了这几个抗体的治疗效果（参见表1）。……本领域技术人员无法确定除了说明书中记载的几种特定的搭配组合外，其它的搭配组合是否能够达到本发明的目的，……权利要求1没有以说明书为依据，得不到说明书的支持……”申请人认为能得到说明书支持，后驳回，申请人提出复审请求，且未修改权利要求，前置审查坚持驳回决定，合议组审查阶段，认为：“本申请所要解决的技术问题是提供一种结合补体蛋白B因子并选择性抑制补体旁路（途径）的新型工程改造形式的单克隆抗体及其抗原结合片段……说明书第[0077]段指出，SEQ ID NOs:35-37分别是将TA101-1、TA102-4、TA103-2的VH-区序列的N末端的谷氨酰胺（Q）残基替换为谷氨酸（E）残基获得的序列。根据序列对比结果（参见图6）可知，N末端的残基Q既不位于CDR结构域内，也不位于典型地由

抗体重链的CDR3（“CDRH3”）内的序列和抗体轻链的CDR3（“CDRL3”）内的序列代表的最小结合特异性决定簇（“BSD”）中，而是位于FR1区……由于谷氨酸和谷氨酰胺的分子结构较相似，并且都是亲水性残基……进一步地，如图6所示，TA10抗体的VH区的N末端氨基酸残基即为E，而TA10抗体对人B因子具有较好的结合亲和力。由此，在没有相反证据的情况下，可以合理预期这种氨基酸残基的保守替换将不会导致抗体分子在三级结构上发生较大变化，氨基酸残基替换后的抗体也将具有与改造前的分子相似的结构和抗原结合活性。”

因此，合议组进行审查时，将本申请的说明书作为一整体考量，即将附图所记载的内容也纳入到整体考量中，首先，针对说明书中有明确记载的抗体TA101-1、TA102-4、TA103-2、TA10的亲合性实验，说明权利要求1中a)-d)技术方案能得以支持，然后结合附图6中的记载，针对TA101-1、TA102-4、TA103-2三种抗体VH-区序列的N末端的谷氨酰胺（Q）残基替换为谷氨酸（E）残基获得的序列，说明其氨基酸残基替换其实是位于FR1区，并非CDR区，且两种氨基酸残基Q和E性质类似，本领域技术人员可以进行合理的预测，改造后的抗体具有和改造前抗体相似的结构和活性。

也即，对于本领域技术人员而言，因为决定抗体活性的是与抗原表位（或者称为

抗原决定簇,或抗原决定基)特异性结合的可变区,尤其是六个CDR结构区,是决定抗体结合活性的关键部位,FR区则可以一定程度影响抗体的三维构象,对抗体的结合活性起到辅助作用,因此,权利要求对于CDR区的氨基酸残基替换的序列保护,如果没有说明书的数据支撑,则其变体的结合活性属于本领域技术人员无法合理预期的,而如果属于FR区的个别氨基酸的保守替换,例如谷氨酸变成谷氨酰胺,则某些情况下,可以合理预期变体的结合活性,则这种权利要求的保护范围适度扩大可以被允许。

#### 2.4、极其慎重采用功能性限定

根据《专利审查指南》的相关规定:对于权利要求中所包含的功能性限定的技术特征,应当理解为覆盖了所有能够实现所述功能的实施方式<sup>[10]</sup>。

在侵权诉讼中,根据最高院2009年发布的《关于审理侵犯专利权纠纷案件应用法律若干问题的解释》第4条:对于权利要求中以功能或者效果表述的技术特征,人民法院应当结合说明书和附图描述的该功能或者效果的具体实施方式及其等同的实施方式,确定该技术特征的内容<sup>[11]</sup>。

在单抗类专利申请中,有些申请人为了谋求很宽的保护范围,仅采用抗原/表位的权利要求,导致在审查中,该类权利要求

无法通过审查被驳回,或者申请人不得不根据说明书的记载,限定到几种实施例的情况;或者甚至删除掉原来的功能性限定权利要求才能得以克服不支持的问题。另一方面,采用功能性限定的方式除了支持问题与否,由于限定太宽泛的保护范围,例如直接通过限定与抗原A特异性结合的某某单抗,因为也可能存在在先已经公开的能与抗原A结合的其他单抗存在,导致新颖性受到影响,或者即使获得授权,但在无效阶段,专利本身的稳定性不够。而在侵权诉讼的时候,由于功能性限定的实际保护范围是由说明书和附图描述的该功能或者效果的具体实施方式及其等同的实施方式界定,即如果权利要求本身通过功能性限定,看似获得一个大的保护范围,似乎是任何结合抗原的单抗都在保护范围覆盖之内,但如果说明书只有一种或少数几种实施例,则在侵权诉讼过程中,会被认定为其保护范围是说明书和附图描述的该功能或者效果的具体实施方式及其等同的实施方式。因此,无论是从确权的角度,还是侵权诉讼的角度,采用这种撰写方式一定要极其慎重。

#### 案例四:申请号:201310191210.9, 发明名称:Sclerostin结合剂

驳回针对的原权利要求5、6、7分别如下:

5. 抗体,其以小于或等于 $1 \times 10^{-7} \text{M}$ 的结合亲和性(Kd)结合权利要求1-3任一项

的多肽。

6. 权利要求5的抗体,其也结合SEQ ID NO:6的表位。

7. 权利要求5或6的抗体,其交叉阻断Ab-C, Ab-D, Ab-2, Ab-3, Ab-11, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-21或Ab-22与SEQ ID NO:1的硬化素的结合,和/或被Ab-C, Ab-D, Ab-2, Ab-3, Ab-11, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-21或Ab-22交叉阻断与SEQ ID NO:1的硬化素的结合。

驳回决定认为:“权利要求7基于权利要求5或6进一步限定所述抗体能够交叉阻断Ab-C, Ab-D与SEQ ID NO:1的硬化素的结合。所述技术方案没有限定任何抗体的结构特征,仅使用“交叉阻断”的功能性限定的方式对所述抗体进行描述……更不用说权利要求7没有限定任何抗体的可变区(或6个CDR区)的具体序列,其可能的技术方案的数量远大于本申请制备获得的“Ab-A、Ab-B、Ab-C、Ab-D和Ab-1-24”这28个抗体的范围,即包含了大量没有得到实验证实的,不知道是否能够交叉阻断Ab-C, Ab-D, Ab-2, Ab-3, Ab-11, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-21或Ab-22这些抗体的技术方案。”

复审理人提起复审理人,开始并未修改权利要求,前置审查阶段,依然坚持了驳回决定的意见,合议组审查阶段,对于权5,“本申请说明书实施例验证了T20.6肽是Ab-C、Ab-D的抗原结合表位;

T20.6衍生物1(胱氨酸结+4臂)是抗体Ab-D的抗原结合表位,而其它抗体,包括Ab-A、Ab-B以及Ab-1至Ab-24,均没有实验验证其能够与T20.6肽或T20.6衍生物1所示表位结合。即,根据说明书公开的内容,本领域技术人员不能预期除了抗体Ab-C和Ab-D外,还有怎样结构的抗体能够实现上述“以小于或等于 $1 \times 10^{-7} \text{M}$ 的结合亲和力(Kd)结合权利要求1-3所述多肽”的功能。因此,权利要求5得不到说明书的支持,不符合专利法第26条第4款的规定。”在复审答复审查意见阶段,请求人删除了6、7等权利要求,将权5修改为:“能通过权利要求4的方法获得的抗体”。合议组进一步审查认为:“本申请说明书已经公开了如何制备权利要求1-3所述多肽,而且如对比文件4所限定的采用抗原多肽免疫动物以获得抗体是本领域的常规实验方法,本申请说明书第130-138段也描述了如何使用特定抗原来获得特异性结合所述抗原的抗体,因此本领域技术人员能够通过实施权利要求4的方法来得到权利要求5所述的抗体”。最终基于新的权利要求获得授权。

### 3、小结

单抗类专利申请作为一大类生化专利申请,申请人基于自身的利益考量,通常会想尽办法进行保护范围的上位化,扩大化。由于权利要求的保护范围本质是界定公众利益和创新主体利益的边界,基于对

现有技术的创新贡献,合理概括权利要求的保护范围,进行合理的权利要求层级保护布局很有必要,基于上述讨论,总体原则:权利要求必须以说明书为依据,因此,需要有相关的实验数据,证据来支撑权利要求的保护范围。

我们建议如下:①一般情况下,避免采用纯功能性限定的方式撰写;即仅仅采用抗原/表位的限定方式;②中国的专利实践中,常见的撰写方式之一是采取抗原/表位+六个CDR序列(当然,还包括杂交瘤等限定方式),且CDR序列本身采用封闭式撰写;③在制药用途权利要求撰写中,如果疾病本身的机理并不十分成熟和确定,避

免采用疾病的机理进行限定;④权利要求撰写一定要清楚,避免不清楚的撰写导致保护范围不清晰,进而对支持不支持,有不同的解读;⑤对存在氨基酸保守替代,或序列同一性限定的权利要求,需要关注替代或氨基酸残基变化是否发生在CDR区抑或是其他区,如果是CDR区的变化,需要有相应的实施例,数据支撑,如果仅仅发生在FR区,个别氨基酸的保守替代,且替代前后的氨基酸性质类似,例如极性非极性,分子结构类似等,则这种权利要求的保护范围拓展覆盖到相应的变体上,某些情况下是允许的。

### [参考文献]

- [1]<https://xuwen.cnki.net/R2010060020000627.html>
- [2]陈永富.免疫学[M].杭州:浙江大学出版社,2021.
- [3]《中国新药注册临床试验现状年度报告》(2020年),国家药监局药品审评中心,p10.
- [4]<https://baijiahao.baidu.com/s?id=1717832577845704242&wfr=spider&for=pc>.
- [5][https://www.cnipa.gov.cn/art/2020/12/14/art\\_74\\_155606.html](https://www.cnipa.gov.cn/art/2020/12/14/art_74_155606.html).
- [6][https://www.epo.org/law-practice/legal-texts/html/guidelines/e/g\\_ii\\_5\\_6\\_1.htm](https://www.epo.org/law-practice/legal-texts/html/guidelines/e/g_ii_5_6_1.htm).
- [7]欧阳石文,医药生物领域发明专利申请文件撰写与答复技巧[M].北京:知识产权出版社,2017.
- [8]Hardy.J.A and G.A.Higgins,Alzheimer's disease:the amyloid Cascade hypothesis. Science ,1992.256(5054).
- [9]<https://www.nature.com/articles/d41586-020-03084-9>.
- [10]国家知识产权局,专利审查指南2010(2019年修订),北京:知识产权出版社,2020.
- [11]《最高人民法院关于审理侵犯专利权纠纷案件应用法律若干问题的解释》(法释〔2009〕21号).