

2022

第八十八期

# 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

**阿联酋商标已可通过马德里国际商标体系申请**

**单克隆抗体的专利申请布局中的说明书支持问题探讨（上）**

## 阿联酋商标已可通过马德里国际商标体系申请

整理 苏敏青

2021年9月28日,阿联酋政府向世界知识产权组织交存了其加入《马德里议定书》的文书,该议定书已于2021年12月28日正式生效。

由此,自2021年12月28日起,中国企业(含台湾地区,但不含香港、澳门地区)如持有中国注册商标/申请商标的,仅需通过签署的委托文件即可通过马德里商标体系指定阿联酋,寻求于该国的商标保护,免却委托文件的公证认证手续,以及大幅降低

商标注册申请的成本。此外,中国企业如之前持有国际商标的,更可通过马德里体系后期指定阿联酋,进一步降低商标申请费用,并方便涉外商标的统一管理。

综上,中国企业如欲在阿联酋寻求商标保护,自2021年12月28日起,除了通过单独注册途径进入该国之外,还可考虑马德里国际商标体系进入,企业可结合自身情况,进行合适自身的选择。

## 5月起,德国专利法修改将生效

整理 王乐天

2021年9月7日,德国专利商标局(下文称专利局)发布了专利以及相关法律的部分内容即将改动的公告,其中有以下为重点内容:

1. 自2022年5月1日开始,通过专利合作条约(PCT国际专利申请)进入德国国家阶段的期限由自申请日或优先权日起30个月改为31个月。

2. 自2022年5月1日开始,关于专利法、实用新型法、商标法、外观设计法、半导

体法所规定的听证程序,经专利局同意后可以通过视频会议的方式参加。

3. 实用新型无效程序中的听证程序简化为非必要程序,需要由其中一方提出或在专利局认为需要时才会举行。

4. 自2022年7月1日开始德国专利年费将上调。因此年费缴纳期限在2022年7月到2022年12月间的德国专利和已生效的欧洲专利可以考虑在新法实施前缴纳年费以节省费用。

4000-268-228

# 单克隆抗体的专利申请布局中的说明书支持问题探讨(上)

嘉权专利商标事务所 胡辉



**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。

## 1、引言

单克隆抗体,简称单抗,是由一纯系B淋巴细胞克隆经分化、增殖后的浆细胞所产生的单一成分、单一特异性的免疫球蛋白分子<sup>[1]</sup>。免疫球蛋白的生物学活性包括:(1)与相应抗原特异性结合:即抗体可通过与病毒或毒素的特异性结合,直接发挥中和病毒的作用;(2)激活补体;(3)结合细胞,产生多种生物学效应:1、调理作用;2、ADCC作用;3、介导 I 型超敏反应<sup>[2]</sup>。单抗的结构通常包括可变区,恒定区,铰链区;可变区中又包括CDR区、FR区。

单抗类药物在生物制药领域中,占据越来越重要的位置,1999年,我国首个单抗药物-注射用抗人T细胞CD3鼠单抗上市,而今年11月,根据国家药监局药品审评中心发布的《中国新药注册临床试验现状年度报告》显示:生物制品开展临床试验的前 10 位品种主要为治疗用生物制品,其中重组人源化抗 PD-1单克隆抗体注射液开展试验数量最多,为17项<sup>[3]</sup>。根据观研天下整理的数据显示:2020年全球单抗市场规模为1744亿美元<sup>[4]</sup>。可见,这一领域蕴含着巨大的创新机会与商机。

而在单抗类专利申请布局方面,根据incoPat检索的数据显示,与单抗相关的专利申请已超过20万件,其中,GENENTECH INC、NOVARTIS AG、AMGEN INC、F HOFFMANN LA ROCHE AG、THE REGENTS OF THE

4000-268-228

UNIVERSITY OF CALIFORNIA等国外申请人进行了较多的布局。

## 2、单抗类专利申请的说明书支持问题

单抗类专利申请，权利要求如何概括合适的保护范围，是大家比较关心的问题之一；中国专利法第26条第4款规定：权利要求书应当以说明书为依据，清楚、简要地限定要求专利保护的范围。即通常所谓的支持与清楚的问题。

单抗类专利申请的权利要求撰写，2021年1月15日正式施行的新修改的审查指南中，在第二部分第十章第9.3.1.7节，做了最新的如下的修改规定：针对单克隆抗体的权利要求可以用结构特征限定，也可以用产生它的杂交瘤来限定<sup>[5]</sup>。最新的欧洲的审查指南中，在第G部分第5.6节，针对抗体的审查进行了全面的阐述，其中，在5.6.1节部分，有如下的总体陈述：一般而言，抗体，即常规抗体、重组抗体衍生物或新抗体形式可以定义为(但不限于)：(a) 抗体自身的结构(氨基酸序列)；(b) 编码抗体的核酸序列；(c) 引用靶抗原；(d) 靶抗原和进一步的功能特征；(e) 功能和结构特征；(f) 制造过程；(g) 表位；(h) 产生抗体的杂交瘤<sup>[6]</sup>。本文着重探讨中国专利实践中的单抗专利申请的

支持问题。

在中国的专利实践中，关于单抗结构特征限定：往往通过抗原/表位+六个CDR序列的撰写方式，且对CDR序列本身一般采用封闭式撰写而非开放式，而仅用抗原、表位的功能性限定的撰写方式，或采用例如单抗和抗原之间的结合常数，解离常数等参数限定方式进行撰写，较容易出现不支持的问题。而如果采用序列同一性对抗体轻重链可变区，采用序列中引入保守取代等方式撰写，也特别需要注意是否存在不支持的问题。而通过机理限定的方式撰写制药用途权利要求，尤其针对疾病机理并不十分确定的情况，在当下审查形势，不推荐在中国专利申请布局中使用。

以下部分，拟通过一些驳回复审案例，分析相关的支持问题。

### 2.1 保护范围的清晰认定对支持与否的确定很重要

案例一：申请号：201180036931.1，发明名称：针对HER2表位的单克隆抗体；

经实质审查，国家知识产权局原审查部门于2017年06月06日以权利要求2-34不符合专利法第26条第4款的规定为由驳回了本发明专利申请，驳回针对的原权利要求1、2如下：

1. 单克隆抗体,所述单克隆抗体结合表皮生长因子受体2(HER2),所述抗体包含选自如下的VH区和VL区:

a) 包含分别地SEQ ID NO:2、3和4的CDR1、CDR2和CDR3序列的VH区;以及包含分别地SEQ ID NO:6、GAS和SEQ ID NO:7的CDR1、CDR2和CDR3序列的VL区;

b) 包含分别地SEQ ID NO:9、10和11的CDR1、CDR2和CDR3序列的VH区;以及包含分别地SEQ ID NO:13、DAS和SEQ ID NO:14的CDR1、CDR2和CDR3序列的VL区;

c) 包含分别地SEQ ID NO:16、17和18的CDR1、CDR2和CDR3序列的VH区;以及包含分别地SEQ ID NO:20、GAS和SEQ ID NO:21的CDR1、CDR2和CDR3序列的VL区;

d) 包含分别地SEQ ID NO:23、24和25的CDR1、CDR2和CDR3序列的VH区;以及包含分别地SEQ ID NO:27、GAS和SEQ ID NO:28的CDR1、CDR2和CDR3序列的VL区;

e) 包含分别地SEQ ID NO:30、31和32的CDR1、CDR2和CDR3序列的VH区;以及包含分别地SEQ ID NO:34、GAS和SEQ ID NO:35的CDR1、CDR2和CDR3序列的VL区;和

f) 包含分别地SEQ ID NO:37、38和39的CDR1、CDR2和CDR3序列的VH区;以及包含分别地SEQ ID NO:41、GAS和SEQ ID NO:42的CDR1、CDR2和CDR3序列的

VL区。

2. 权利要求1的抗体,所述抗体包含VH区和VL区,所述VH区选自如下:

a) SEQ ID NO:1的VH区;

b) SEQ ID NO:8的VH区;

c) SEQ ID NO:15的VH区;

d) SEQ ID NO:22的VH区;

e) SEQ ID NO:29的VH区;

f) SEQ ID NO:36的VH区;和

g) a)、d)或e)中任一种的变体,其中所述变体具有最多3个氨基酸取代,其中新的氨基酸是在图1A中的比对的VH序列中的相同位置处的氨基酸。

驳回决定认为:“权利要求2的技术方案g)进一步限定了变体,所述变体具有最多3个氨基酸取代……,但其没有针对取代氨基酸的种类和数量进行明确限定,而能够被取代的位置分布在整个VH区域,包括CDR区域,……尤其是CDR区域的氨基酸序列对抗体结合抗原能力和结合强度有直接影响,相关氨基酸取代可能造成抗体空间结构的变化从而影响结合活性,本领域技术人员无法合理预期哪些变体具有结合活性,因此权利要求2涵盖了较为宽泛的保护范围,其技术效果难以事先预料或评价,得不到说明书的支持,不符合专利法第26条第4款的规定。”

申请人提出复审请求后,其中的权2进行了修改,如下:

2. 权利要求1的抗体,所述抗体包含VH区和VL区,所述VH区选自如下:

- a) SEQ ID NO:1的VH区;
- b) SEQ ID NO:8的VH区;
- c) SEQ ID NO:15的VH区;
- d) SEQ ID NO:22的VH区;
- e) SEQ ID NO:29的VH区;
- f) SEQ ID NO:36的VH区;和

g) a)、d)或e)中任一种的变体,其中所述变体具有1个、2个或3个氨基酸取代,每个取代在图1A中的相应共有序列中通过“X”指示的位置处,且所述取代是被在图1A中的比对的VH序列中的相同位置处存在的氨基酸取代。前置审查中依然坚持了驳回决定中的意见。在合议组审查阶段,认为:“本申请权利要求1已经明确限定了所述单克隆抗体所包含的VH区CDR1、CDR2和CDR3的具体序列,引用该权利要求的权利要求2所请求保护的单克隆抗体也应当具有上述CDR所示的具体序列,因此,权利要求2的技术方案g)应当解释为其所限定的a)、d)或e)的变体具有1个、2个或3个氨基酸取代……,权利要求2的技术方案g)中所限定的氨基酸取代并非分布在包括CDR区域在内的整个VH区域,而应当仅位于VH的CDR1、CDR2和CDR3区域之外的骨架区或框架区”,进而,再从本发明要解决的技术问题,技术方案,技术效果论证,最终认为:“本申请已经证实上述单克隆抗体能够通过位于HER2结构域III中的表位特异性结合,以介

导ADCC或形成抗体药物缀合物等方式杀死表达HER2的癌细胞的基础上,本领域技术人员可以合理预期权利要求2的技术方案g)所限定的变体同样能够介导针对所述癌细胞的杀伤作用,从而解决本申请所要解决的技术问题并实现预期的技术效果”。最终授权。

在本案例中,充分凸显保护范围的正确界定也关联着权利要求是否能得到说明书支持的问题,如果对权利要求的保护范围解读的宽窄不一致,显然将得出是否得到说明书支持的不同结论<sup>[7]</sup>。正如本例,如果未充分考量权2对1的引用,进而,就会出现分析误差:因为抗体的变体的氨基酸取代可能发生在CDR区,而单抗正是通过CDR识别并结合抗原表位,进而这种取代会极大的左右抗体的特异性结合活性。而事实上,因为存在引用关系,考量从权的保护范围,必须将独权的所有技术特征纳入从权考量,进而能够得出该种取代发生在非CDR的框架区或骨架区。因此,并不会太大影响抗体活性,从发明要解决的技术问题,到技术方案,技术效果整体解读和理解,是可以实现支持的。

## 2.2 基于疾病机理的制药用途权利要求,上位概括或适应症列举需要引起充分注意

一般而言,基于疾病机理的制药用途权利要求上位概括或适应症列举,在疾病机理并不十分确定,且没有充分数据支撑的前提下,比较容易导致不支持的问题。生物制药的基础研究突飞猛进,某些疾病治疗的主流学术观点也有可能被新发现所颠覆,例如,阿尔茨海默病前些年的主流观点是 $\beta$ 淀粉样蛋白(A $\beta$ )级联假说<sup>[8]</sup>,而后的新研究表明可能由于微生物感染引起<sup>[9]</sup>,本质上,由于人体自身系统的复杂性,尤其是信号通路的复杂性,靶点的多样性,导致很多药物作用的机理并不十分完全确定。

因此,在专利申请布局的过程中,想通过疾病机理来寻求保护范围的上位,或适应症列举式的扩大,会受到较为严格的审查。基于此种原因,制药用途的权利要求的支持问题:核心在于所要求的保护范围是否能够严格得到数据的对应和充分支撑。

案例二:申请号:200880103203.6,发明名称:抗 $\beta$ 淀粉样蛋白单克隆抗体;

其中,驳回决定所针对的权利要求23、24为:

23. 权利要求1-14之任一项目的抗体或其活性片段在制备用于治疗包括淀粉样变性在内的由淀粉样蛋白或淀粉样蛋白样蛋白引起的或与其相关的疾病和紊乱的药物中的用途。

24. 权利要求1-14之任一项目的抗体或其活性片段在制备药物中的用途,所述药物用于治疗或减轻个体中由淀粉样蛋白或淀粉样蛋白样蛋白引起的或与其相关的疾病和紊乱的效应,所述疾病和紊乱包括淀粉样变性,神经紊乱,阿尔茨海默病(AD),以认知记忆能力丧失为特征的疾病或病症,轻度认知损害(MCI)、路易体痴呆、唐氏综合征、遗传性脑出血伴淀粉样变性(荷兰型)、关岛帕金森-痴呆综合征、基于淀粉样蛋白样蛋白或与其相关的疾病,进行性核上性麻痹、多发性硬化、克-雅二氏病、帕金森氏病、HIV-相关痴呆、ALS(肌萎缩性侧索硬化症)、包涵体肌炎(IBM)、成年发病型糖尿病、老年性心脏淀粉样变性、内分泌肿瘤和黄斑变性。

驳回决定认为:“权利要求14还对相关的疾病和紊乱概括了较宽的保护范围,说明书仅验证了ACI-24-Ab-3对单转基因hAPP小鼠脑中淀粉样蛋白负荷和记忆能力、以及对双转基因hAPPxPS1小鼠斑块负荷的影响(参见实施例1.12-1.14),没有记载任何预防、治疗或减轻“淀粉状变性”涉及的具体疾病如AD等的技术方案……权利要求15、18、20-30、33-40由于引用了权利要求1-14也得不到说明书的支持……”后续在复申请的过程中,申请人将其删除。最终基于新权利要求,得以授权。

(未完待续)