



精选文章

中国专利申请中抗体单一性问题的探讨

抗体药物是目前生物医药行业中最具前景的研发方向之一。在高度依赖专利保护的制药领域，抗体专利的价值和重要性不言而喻。在抗体专利中，除了通常的新创性和不支持问题以外，缺乏单一性也是审查意见中常见的问题。虽然，单一性不是导致不能获得专利权的致命缺陷，但是将通常包含几十个甚或几百个抗体的专利逐一进行分案保护也是不现实的。因此，单一性问题的解决对于抗体获得理想的保护范围极其重要。本文将从几件典型复审案例出发，结合审查实践，提供几种情形下的抗体单一性的答复策略。

一、缺乏单一性是抗体专利常见的审查意见

随着抗体开发技术的发展，从抗体库中筛选抗体为目前主流的筛选技术，因而抗体限定方式不再是从前以产生它的杂交瘤来限定为主流，而主要以抗体的结构特征如各种序列来限定。当一件专利申请中涵盖多种抗体，并且这些抗体是从抗体库中筛选得到则在序列结构上

无明显共同特征的情况下，申请人通常会面临抗体之间缺乏单一性的审查意见。

这一挑战凸显了在撰写和答复审查意见时采取相应策略的必要性。当抗体序列存在差异，申请人应该能够预见到用序列特征定义抗体的权利要求可能会被质疑缺乏单一性的问题，从而能在撰写中提前做好准备。在审查期间则应突出抗体的潜在共性或技术贡献，以此提出令人信服的论点，尽可能获得理想的保护范围。

二、中国专利审查的相关规定

对于单一性，专利法实施细则第三十九条规定：“可以作为一件专利申请提出的属于一个总的发明构思的两项以上的发明或者实用新型，应当在技术上相互关联，包含一个或者多个相同或者相应的特定技术特征，其中特定技术特征是指每一项发明或者实用新型作为整体，对现有技术作出贡献的技术特征。”

专利审查指南第二部分第六章的细化规定：“属于一个总的发明构思的两项以上的发明在技术上必须相互关联，这种相互关联是以相同或者相应的特定技术特征表示在它们的权利要求中的。……特定技术特征是专门为评定专利申请单一性而提出的一个概念，应当把它理解为体现发明对现有技术作出贡献的技术特征，也就是使发明相对于现有技术具有新颖性和创造性的技术特征，并且应当从每一项要求保护的发明的整体上考虑后加以确定。因此，专利法第三十一条第一款所称的“属于一个总的发明构思”是指具有相同或者相应的特定技术特征。”

审查指南第二部分第十章中还规定了马库什权利要求的单一性审查原则：“当马库什要素是化合物时，如果满足下列标准，应当认为它们具有类似的性质，该马库什权利要求具有单一性：（1）所有可选择化合物具有共同的性能或者作用；和（2）所有可选择化合物具有共同的结构，该共同结构能够构成它与现有技术的区别特征，并对通式化合物的共同性能或者作用是必不可少的；或者在不能有共同结构的情况下，所有的可选择要素应属于该发明所属领域中公认的同一种化合物类别。“公认的同一种化合物类别”是指根据本领域的知识可以预期到该类的成员对于要求保护的发明来说其表现是相同的一类化合物。也就是说，每个成员都可以互相替代，而且可以预期所要达到的效果是相同的。”

在我国 2021 年《专利审查指南》修改中，将“9.3.1.7 单克隆抗体”一节修改为“针对单克隆抗体的权利要求可以用结构特征限

定”，并列举了具体的限定示例，其中将待保护抗体的三个轻链 CDR 区（Complementarity-Determining Region，互补决定区）和三个重链 CDR 区的序列进行依次、明确、封闭地限定。另外，此次修改还规定了“如果抗原已知，采用结构特征表征的该抗原的单克隆抗体与已知单克隆抗体在决定功能和用途的关键序列上明显不同，且现有技术没有给出获得上述序列的单克隆抗体的技术启示，且该单克隆抗体能够产生有益的技术效果，则该单克隆抗体的发明具有创造性”。这一修改明确了我国目前对抗体药物发明的创造性要求，即，在专利抗体的关键序列相较于现有技术存在明显不同的情况下，满足有益的技术效果即可，而不要求预料不到的技术效果。

但，审查指南并未将生物抗体的单一性问题给予细化规定。以下通过几个复审案例来投射出抗体单一性的审查思路和申请人的答复策略。

三、复审案例

（一）共同的性能/作用+共同的结构

1. 复审决定第 341572 号 (20221208)

该案请求保护多种抗 N 末端脑钠肽前体（NT-proBNP）的抗体，这些抗体包括一种新抗体以及由其突变得到的多种突变抗体。

实审审查员于 2022 年 08 月 01 日以权利要求 1-31 不符合专利法第 31 条第 1 款有关单一性的规定为由驳回了本申请。申请人提出复审请求，修改权利要求 1 如下：“1. 一种抗 N 末端脑钠肽前体的抗体或其功能性片段，其特征在于，所述抗体或其功能性片段包括如下互补决定区：CDR-VH1：G-Y-X1-F-T-X2-Y-X3-M-H；其中：X1 是 T；X2 是 N 或 D；X3 是 E、D 或 N；CDR-VH2：A-X1-D-P-X2-T-G-G-T-A-Y-S-X3-K-F-K-G；其中：X1 是 I；X2 是 E、Q 或 N；X3 是 Q 或 E；CDR-VH3：X1-R-E-G-D-Y-X2-Y-G-T-X3-D；其中：X1 是 T；X2

是 F 或 Y; X3 是 I、V 或 L; CDR-VL1: R-S-S-Q-T-X1-X2-Y-S-X3-G-N-T-Y-L-E; 其中: X1 是 I、V 或 L; X2 是 I、V 或 L; X3 是 D; CDR-VL2: K-X1-S-N-R-X2-S; 其中: X1 是 I、V 或 A; X2 是 F; CDR-VL3: F-Q-X1-S-H-X2-P-P; 中: X1 是 G; X2 是 L、V 或 I; 所述抗体或其功能性片段与 N 末端脑钠肽前体抗原以 $KD \leq 9.2 \times 10^{-8} \text{mol/L}$ 的亲合力结合。

实质审查的审查员认为: 抗体或其功能性片段通过特定的 6 个 CDR 组合实现与抗原的特异性结合, 不同 CDR 组合或 CDR 中的一些甚至一个起关键作用的氨基酸改变, 就会导致与抗原的结合能力发生巨大变化。本申请仅验证了一小部分特定序列的 6 个 CDR 组合的抗体突变体能够达到本申请声称的技术效果, 本领域技术人员难以预期包含所述 CDR 骨架的所有抗体突变体均具有相同的功能, 因而无法认可所述 CDR 骨架是本申请涉及的多组发明之间的共同技术特征。本申请没有验证所述抗体 CDR 序列中哪些氨基酸为关键氨基酸, 参与了抗原表位结合; 哪些氨基酸为非关键氨基酸, 其突变不会影响抗体-抗原的互作结合; 或者维持分子间互作所需的结构对 CDR 中各位点氨基酸残基种类的组合要求, 本领域技术人员难以预期包含权利要求 1 所述 CDR 骨架的所有抗体突变体均具有相同的功能, 因而, 无法认可所述 CDR 骨架是本申请涉及的多组发明之间的特定技术特征。因此坚持驳回决定。

而在复审决定中, 合议组认为: 本申请请求保护的多组抗体源自同一单克隆抗体, 这些抗体均能够特异性结合 NT-proBNP, 它们每个 CDR 区仅 1 个或 2 个位点的氨基酸存在差异, 其余位点的氨基酸序列完全相同。即, 本申请的多组抗体的 CDR 区序列都具有突变 1 中所述的突变位点, 且大部分序列相同, 这些相同的 CDR 区序列构成了多组抗体之间的共同结构, 该共同结构对于所述抗体与抗原的特异性结合是必不可少的。因此, 本申请请求保护的多组抗体之间的共同特征不仅在于这些抗体均为抗 NT-proBNP 抗体, 而且还在于它们源自同一单克隆抗体(即突变 1), CDR 区具有共同的序列结构。参考文件 1 和 2 均没有公开

或启示具有所述 CDR 区共同结构的抗 NT-proBNP 抗体, 因此, 在没有其他证据的情况下, 本领域技术人员无法得出上述共同特征不是本发明对现有技术做出贡献的特定技术特征的结论。

根据复审决定的观点可见, 本复审案件中的多种 NT-proBNP 抗体具有基本相同的 CDR 区结构, 仅在 1 个或 2 个位点处存在突变。该 CDR 区的共同结构未被现有技术公开并可推定该共同结构决定了抗体与抗原的特异性结合(没有相反证据), 因此符合“共同的性能/作用+共同的结构”的标准, 具有单一性。

2. 复审决定第 126053 号(20170707)

该案请求保护多种抗 K11 连接的多聚遍在蛋白的抗体, 这些抗体的轻链 CDR3 区序列相同, 其余 5 个 CDR 区序列均不同。驳回决定认为该案的多种抗体之间不具有单一性。

而在复审决定中, 合议组认为: 该案多个抗体在结构和功能上的共同技术特征是特异性结合 K11 连接的多聚遍在蛋白的分离的抗体, 并且 HVR-L3(轻链 CDR3)的序列均为 SEQ ID NO:4(QQSYTTTPPT)。……另外, 本领域技术人员普遍知晓, 轻链 CDR3 对于抗体抗原之间的结合发挥了至关重要的作用, 例如《抗体工程》(第二版)(董志伟等主编, 北京医科大学出版社, 2002 年 6 月)公开了(参见第 46-47 页“一、抗原结合”部分): “抗体和抗原的结合主要涉及 CDR 表面, 在 CDR 表面, 重链的 CDR1、CDR3 和轻链的 CDR3 位于中央, 而 CDR1-L、CDR2-L 和 CDR2-H 只有一部分靠近中央, 一部分则远离中央。对 CDR 在结合抗原时的利用情况分析表明, 唯有两个 CDR3 总是参与抗原的结合, 说明 CDR3 在抗体结合抗原时的重要作用, CDR3 还在轻重链可变区相互作用形成 Fv 时有重要功能, CDR3 的变化不仅影响抗原结合部位的结构, 也影响到 Fv 的立体构象。”由此可见, 轻链 CDR3 对于抗体抗原结合的重要性是本领域的公知常识。由此可见该案的 16 种抗体都具有结合 K11 连接的多聚遍在蛋白的功能, 并且所述 16 种抗体都具有区别于现有技术、且对于结合 K11

连接的多聚遍在蛋白的功能所必不可少的共同 HVR-L3 序列结构，因此权利要求 1、7 的 16 组并列技术方案之间具有单一性。

根据复审决定的观点可见，本案中的多种抗体具有共同的轻链 CDR3 区结构，该共同结构区别于现有技术，并且在所述抗体与抗原的特异性结合中起重要作用，因此符合“共同的性能/作用+共同的结构”的标准，具有单一性。

(二) 共同的性能/作用+同一化合物类别

1. 复审决定第 87342 号 (20150424)

该案请求保护多种抗 RSV G 蛋白的抗体。驳回决定认为该案的多种抗体之间不具有单一性。

而在复审决定中，合议组认为：根据本申请说明书以及权利要求的记载，权利要求 1-11 请求保护的方案均涉及 6 个人单克隆抗体，即 3D3、3G12、2B11、1D4、1G8、10C6。该 6 个人单克隆抗体除了具备与 RSV 病毒 A2 株 G 蛋白 (Ga 和 Gb) 结合这一共同技术特征外，还具有以下共同的技术特征：(1) 能结合呼吸道合胞病毒(RSV)A2 病毒株 G 蛋白 160-176 位残基之内的表位；和 (2) 具有的以下两项特定功能：在蚀斑减少中和试验(PRNT)试验中的 EC50 小于 500ng/ml，以及以开放率/关闭率的比值所测得与 RSV A2 的 G 蛋白的亲合力低于 1nM。对比文件 1 公开的鼠源单抗针对的表位是 RSV A2 的 G 蛋白 G13 表位，位于 150-173 位残基之内，而本申请人单抗针对的表位是 160-176 位残基之内的表位。可见，两者针对的表位不同。并且对比文件 1 也没有公开单抗 131-2g 具备权利要求 1 限定的上述两项功能。最后，权利要求 1 中限定了 6 组抗体（分别对应上述 3D3、3G12、2B11、1D4、1G8、10C6 的 CDRs 构成的人单抗），构成马库什权利要求。虽然上述 6 个人单克隆抗体不具备相同的结构，但是其均针对 RSV A2 的 G 蛋白 160-176 位残基之内的表位，并具有上述两项特定功能。也就是说，上述抗体是可以相互替代的，且预期所要达到的效果是相同的，可以认为其在发明所属领域中属于公认的同一种

别。在没有证据表明现有技术中已公开上述 6 个人单克隆抗体的情况下，权利要求限定的 6 组抗体可以认为属于一个总的发明构思，具备单一性，符合专利法第 31 条第 1 款的规定。

由复审决定的观点可见，该案中的多种抗体虽然不具备共同的结构，但是靶向相同的新表位，因而具有相同的性能或作用。且，抗体之间是可以相互替代的，且预期所要达到的效果（结合抗原）也是相同的，应属于同一化合物类别。因此符合“共同的性能/作用+同一化合物类别”的标准，具有单一性。依此类推，我们认为，如果同一申请中的多种抗体不具备共同的结构但是靶向相同的新抗原，也应具有单一性。

2. 复审决定第 110382 号(20160606)

该案请求保护多种抗 VEGF 抗体，这些抗体通过对已知抗体的 CDR 区进行突变而获得。驳回决定认为该案的多种抗体之间不具有单一性。

而在复审决定中，合议组认为：复审理请求人于 2016 年 05 月 25 日提交的权利要求书中已经限定为 6 种突变体，这 6 种突变体虽然涉及不同的结构，但均具有降低的免疫原性，都属于与具有特定的 6 个 CDR 区的抗体相比，免疫原性降低的 VEGF 抗体，也就是说，上述抗体均具备相同的性能。而对比文件 1 并未公开对 CDR 区进行突变可降低抗体的免疫原性，也未记载 CDR 区突变与免疫原性降低之间存在某种关系。因此，在没有证据表明权利要求 1 要求保护的多个技术方案之间存在的上述相同的技术特征已经被现有技术公开的情况下，无法得出上述相同的技术特征不属于多个技术方案之间的特定技术特征的结论，也无法进一步得出权利要求 1 的各并列技术方案不属于一个总的发明构思，因此不符合专利法第 31 条第 1 款规定的结论。

由复审决定的观点可见，该案中的多种抗体虽然不具备共同的结构，但是都属于从同一已知抗体进行 CDR 区突变而得到的突变抗体，并且都取得了免疫原性降低的效果，而现有技术并未公开对 CDR 区进行突变可降低抗体的

免疫原性。可以说，这些抗体是可以相互替代的，且预期所要达到的效果是相同的，可以认为其在发明所属领域中属于公认同一类别。因此，该案符合“共同的性能/作用+同一化合物类别”的标准，符合单一性的要求。

四、抗体专利申请单一性问题的解决策略

上文讨论的复审决定基本遵循了“共同的性能或作用+共同的结构/同一化合物类别”的单一性审查标准。理想情况下，请求保护的一组抗体具有共同的结构，那么只需要论述该共同结构区别于现有技术并且在抗体所带来的技术贡献中起到重要作用。然而在实践中，更多的情况是同一件申请中的多种抗体之间不存在共同的结构，这时就需要我们仔细阅读说明书和对比文件，挖掘这些抗体对现有技术做出的改善某性能的贡献，以及这些贡献所依据的结构特点，寻找属于所属技术领域的同一类别的线索，由此来争辩单一性。

在撰写阶段，建议对抗体结构与构成创造性贡献的性能之间的相关性进行描述，例如在说明书中记载抗体之间具有的共同结构特征，以及该共同结构特征对于性能贡献的重要性。另外，如果在撰写时已经得知申请中的多种抗体之间不存在任何共同的结构，则应当尽量对每一个具体抗体的效果（如亲和力、特异性、治疗活性、免疫原性等）进行实验性披露，并记载这些抗体具有的相同性能改进（如相对于同一参照抗体），以便为后续论证这些抗体属于“同一化合物类别”提供支持。笔者认为，单一性问题是抗体申请撰写阶段就应该考虑的问题，这对于节省申请人后续可能花费的人力和财力是相当有利的。

由于目前中国审查实践对于抗体单一性审查没有细化的标准，根据我们的代理经验，审查员在具体案件审查中对于单一性的审查尺度不完全统一。在抗体单一性问题上，申请人和代理师可以参考以上案例以及其中采用的答复策略，积极争辩（必要时可在答复中引用在前的复审决定），探索在减少审查员检索负担的同时减轻申请人经济压力的应对方案。

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。

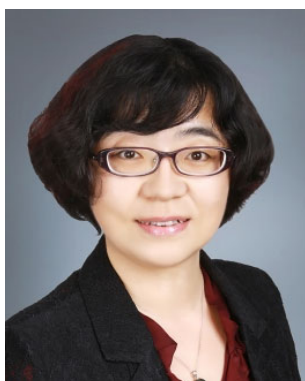
邮箱:LTBJ@lungtin.com 网站: www.lungtin.com

关于该文章，如需了解更详细的信息，请与本文作者联系。

**杨媛章**

专利工程师

杨媛章女士主要从事的专利代理工作包括申请文件的准备、审查意见的答复、复审程序案件的处理，她在生命科学领域如疫苗、基因编辑、测序技术、生物检测、微生物、生物发酵等技术领域积累了相当的专利法律服务经验，目前已代理国内外专利新申请案件和审查意见答复数百件。

**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，在药理学、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。