

生物学药物的难题——书面描述

十大畅销药物中的一半是基于单克隆抗体的生物学药物。单克隆抗体通过生长大量单一抗体产生细胞的克隆体来制备，然后筛选克隆体以找出能够产生与所需靶分子（称为“抗原”）特异性结合的抗体的细胞。通常，这种筛选能得到几种具有所需结合特性的单克隆抗体，然后选择一种用于发展成药物。

每种单克隆抗体都是具有独特化学结构的蛋白质，因此可以作为化合物获得专利。然而，发现可用基于单克隆抗体药物治疗疾病的制药公司不仅希望对其研发出的特异性单克隆抗体申请专利，还希望对能与同一生物学靶标结合的所有其他单克隆抗体进行专利保护。否则，竞争对手可以通过研发不同的单克隆抗体，以相同的结合特性与抗原结合，轻松地规避他们的专利。

2017年10月5日作出的 *Amgen Inc. et al. v. Sanofi et al.*, (Federal Circuit No. 2017-1480) 判决就属于这种情况。Amgen 公司开发了 Repatha®, 一种基于单克隆抗体的药物，可以结合并抑制特定的蛋白质（PCSK9），从而降低血液中的“坏胆固醇”（LDL-C）。Repatha 含有与 PCSK9 结合的特异性单克隆抗体（21B12）。但是，在对 3000 个克隆体的筛选过程中，Amgen 公司发现了 85 个与 PCSK9 结合的单克隆抗体。为了保护他们的发现，他们试图获得所有制约 PCSK9 的单克隆抗体的专利。美国专利商标局有时允许通过描述单克隆抗体的结合特征（例如，在它们结合的 PCSK9 蛋白质分子上的位置）和它们做了什么（例如阻断 PCSK9 的作用）的“功能性”权利要求对单克隆抗体进行专利保护。

赛诺菲也研发了针对 PCSK9 的单克隆抗体，并从其中一种发展出降低 LDL-C 的类似药物——Praluent®。Praluent 中的活性成分是一种以 PCSK9 为靶的单克隆抗体，但不同于 Amgen 公司在其专利中明确描述的任何特定单克隆抗体。

Amgen 公司起诉赛诺菲专利侵权。赛诺菲认为，Amgen 公司的专利是无效的，因为这些专利针对包括赛诺菲抗体在内的整个单克隆抗体的属，缺少美国专利法第 112 条所要求的书面描述。第 112 条规定：“说明书应包含对发明的**书面描述**……以完整、清楚、简洁和确切的术语来描述，以使得其所属领域的任何技术人员能够实现……制造和使用该发明”。为了满足对发明书面描述的法定要求，说明书指出如何制造和使用发明是不够的（“可实施性要求”）。参见 *Ariad Pharm., Inc. v. Eli Lilly & Co.*, 598 F.3d 1336, 1345–48 (Fed. Cir. 2010)（全席审理）。充分的书面描述必须包含足够的关于所要求保护的产品的实际物理或化学组成的信息——“落入属（genus）范围内的种（species）的精确定义（例如通过结构、公式、化学名称、物理性质或其他性质来定义），该定义足以把这个属与其他材料区分开来”（参见同上）。功能性术语“只能在本领域确立了结构与功能之间的相关性时”才能做到这一点。参见 *Ariad*, 598 F.3d at 1350。赛诺菲认为，在这种情况下，基于与抗体结合的“新表征的抗原”（PCSK9）的详细描述来要求保护该抗体是不充分的。他们认为，第 112 条要求的是“对发明的书面描述”，而不是通过描述不是发明的东西，即抗原。要求保护一种属（genus）的专利必须公开“落入该属范围内的代表性数量的种或该属的成员共有的结构特征，以使本领域技术人员能够‘看见或识别’该属的成员”（参见同上，第 1351 页）。因此，如果 Amgen 公司的专利没有公开与 PCSK9 结合的单克隆抗体的代表性数量的种，那么它是无效的。

法院还考虑了在判定是否存在书面描述（即是否存在代表性数量的种）时，陪审团是否应当考虑在 Amgen 公司提交申请之日后发现的有关抗体的信息。一方面，书面描述是根据优先权日时的现有技术水平来判断的。参见 *Ariad*, 598 F.3d at 1355。因此，优先权日之后有关现有技术水平的证据与书面描述无关（参见同上）。另一方面，证明所要求保护的属没有公开代表性数量的种的证据可以包括落入所要求保护的属中但没有被专利公开的种的证据，并且这些种的证据（例如赛诺菲的 Praluent 抗体）很可能是在优先权日之后被发现的。联邦巡回法院认定，陪审团本应能够获得有关 Amgen 公司提交申请之日后发现的单克隆抗体的信息，以确定 Amgen 公司所要求保护的属是否公开了代表性数量的种。因此，联邦巡回法院将案件发回重审。

这个书面描述的问题对于基于单克隆抗体的生物学药物是极为重要的。一些基于单克隆抗体的药物是非常有价值的，而一般渠道中还有更多此类药物。如果创新者由于不能满足美国专利法第 112 条的书面描述要求，进而不能对作为其药物发现基础的所有单克隆抗体获得专利，那么竞争对手将能够像赛诺菲一样，通过制造具有创新者专利中未明确描述的有效单克隆抗体的药物而围绕创新者的专利进行规避设计。