

# 歐洲核酸藥物專利保護 政策分析與思考<sup>1</sup>

黃利、朱薈彬\*

近年來，大數據、人工智能、基因技術等前沿科技發展日新月異，創新引領作用日益增強，對新領域新業態的專利保護提出了更高要求。核酸藥物是近年來逐漸興起的新一代藥物，是人工合成的具有治療疾病功能的 DNA 或 RNA 片段，其通過在基因和 RNA 水平上調控靶蛋白表達以治療疾病，彌補了傳統小分子藥物及抗體藥物均存在不可成藥靶點的缺陷，擴大了可成藥靶點的範圍<sup>2</sup>。核酸藥物主要包括反義核酸(ASO)、小干擾 RNA(siRNA)、微小 RNA(miRNA)、小激活 RNA(saRNA)、信使 RNA(mRNA)等。在多種核酸藥物類型中，siRNA 藥物屬於核酸藥物的後起之秀，是目前已上市和在研藥物最多的種類。

歐洲作為製藥工業的傳統發達地區，其對於藥物的知識產權保護具有周密的制度設計，研究分析歐洲對於核酸藥物的專利保護政策對於我國加強核酸藥物的知識產權保護、促進核酸藥物產業的發展具有重要的參考意義。基於此，本文主要結合歐洲專利局(EPO)對於 siRNA 藥物案例在專利授權、異議和上訴中的審理實踐，闡述歐洲專利局在常用法條中的審查思路和基本原則，為我國制訂核酸藥物專利保護政策提供一些參考。

## 一、我國核酸藥物相關專利申請 審查實踐中存在的問題

專利保護在藥物研發領域的重要性不言而喻，經過多年的發展，小分子藥物和單克隆抗體都形成了適應於其領域的審查標準。對於小分子藥物和單克隆抗體的審查都是依據能夠決定其主要功能和用途的核心結構，比如依據小分子藥物的基本核心部分或者基本的環結構及單克隆抗體的 CDR 序列，來判

斷小分子藥物或單克隆抗體能夠概括的合理範圍以及是否具備創造性。

但對於 siRNA 藥物而言，其結構為一段核酸序列，既不像小分子藥物具有基本核心部分或者基本的環結構，也不像抗體那樣可以明確其中的一段序列可決定其功能和用途，並且也沒有明確的標準選擇其中的哪一段序列作為其核心序列。因此對於 siRNA 藥物的審查，在無法確定其核心序列的情況下，無法簡單套用小分子藥物和單克隆抗體的審查標準。

眾所週知，由於 siRNA 的作用機制為其反義鏈通過與 mRNA 完全互補配對，進而降解 mRNA 發揮其轉錄後調控功能。因此專利申請文件通常會記載體外細胞實驗以明確該 siRNA 分子對靶基因的敲低效果。體外實驗成本顯著低於體內驗證試驗，是驗證 siRNA 成藥可能性的重要手段。但 siRNA 藥物在體內活性和穩定性還受到化學修飾、遞送方式等多種因素的影響，只進行體外細胞實驗難以確定該 siRNA 分子一定能發揮預期藥效。因此對於 siRNA 藥物的申請來說，僅依據體外細胞實驗是否足以認可其治療疾病的效果，是否還需要體內動物實驗或臨床實驗提供更多的支持，尚需要進一步研究。

對於藥物專利申請的權利要求保護範圍是否能夠得到說明書支持的問題，單克隆抗體在以封閉式限定了 CDR 序列的基礎上，可以接受“包括”等類型的開放式限定；但對於 siRNA 藥物，決定其功能的核心序列並不明確，因此也無法確定在其兩端添加更多的核苷酸是否會影響其功能。如何理解以及能否接受 siRNA 藥物的開放式限定，需要進一步研究。

在侵權判定方面，siRNA 藥物很多以一段核酸序列對其進行限定，而實際的 siRNA 藥品必然是包含化學修飾的核酸產品，否則就無法有效應用於患者體內治療。那麼在侵權判定程

序中,應當如何解釋以碱基序列限定的權利要求的保護範圍也需要進一步研究。

對於 siRNA 藥物創造性審查標準,在實踐中也存在爭議。一類代表性觀點認為,相同靶基因的不同靶位點的 siRNA 分子對基因表達的抑制效果並不完全相同,甚至有時前後只相差幾個碱基都會極大地影響到對靶基因的抑制效果<sup>3</sup>,若本申請證實了該 siRNA 分子有一定的抑制效果,綜合考慮結構區別和技術效果,該 siRNA 分子具備創造性。與此相反,亦存在另一類不同觀點認為,針對要抑制的已知基因序列通過合乎邏輯的分析、推理或者有限的試驗就可以容易地設計獲得合適的 siRNA 分子,且申請文件中記載的抑制效果與現有技術相當,則不具有創造性。因此究竟如何考慮 siRNA 藥物分子的創造性,也需要進一步研究。

## 二、歐洲相關專利審查實踐總結

以智慧芽作為專利數據來源,通過中英文關鍵詞和專利分類號對專利申請進行組合檢索,專利申請地區為歐洲的數量為 1796 篇。對這 1796 篇的分類號進行分析,siRNA 藥物專利的 IPC 分類號主要集中於如下幾個類別:(1)核酸序列及包含核酸的化合物、組合物,主要包括 C12N15、C07H21;(2)醫用配製品,主要包括 A61K31、A61K48、A61K38、A61K39;(3)藥物適應症,包括 A61P35。其中 C12N15、A61K31、A61K48、A61P35 為最關鍵的 4 個專利技術構成。可見,siRNA 藥物專利申請主要聚焦於核酸序列、相應的醫用配製品、適應症三個方面。其中,核酸序列及其修飾是 siRNA 藥物開發中最為關鍵的技術。

筆者通過對 280 件受理局為 EPO 的專利申請的權利要求撰寫形式進行分析(圖 1),發現在這些 siRNA 藥物相關的專利申請中,撰寫方式涉及具體序列的佔到了 49%。說明在這些申請中,主要是以具體序列的方式對 siRNA 進行限定,且其中僅有 1% 以封閉式的方式對序列進行限定,其他均是以開放式的方式對序列進行限定。如,“一種 siRNA 分子,有義區和反義區的長度各自為 18-30 個核苷酸,其包含以下反義序列:5'-AAC ACC ACG GCG GTC ATG TGC-3'”。另外值得關注的

是,在撰寫形式上,還有很大一部分專利申請涉及功能的限定,其中有 26% 僅以功能對 siRNA 進行限定,如,“一種 siRNA,其可降低 A 基因的表達”。

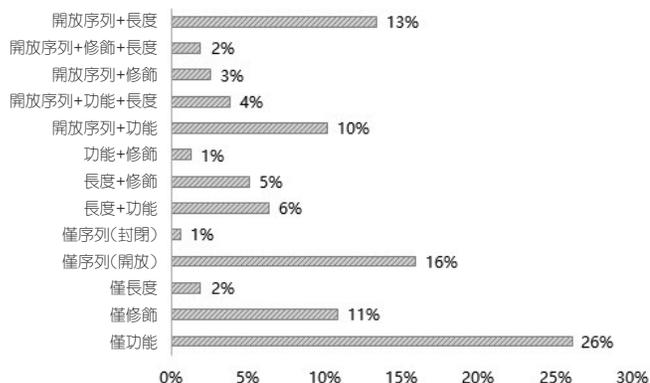


圖 1 受理局為 EPO 的專利申請的權利要求撰寫形式分析

另外在對 EPO 審查意見的分析中,發現在審查 siRNA 藥物的專利申請時,EPO 使用較多的法條有歐洲專利公約(EPC)第 54 條(新穎性)、EPC 第 56 條(創造性)、EPC 第 84 條(清楚支持)。在創造性審查中爭議焦點主要集中在現有技術中 siRNA 分子針對的靶點是否公開、siRNA 的抑制效果、針對 siRNA 分子進行的修飾是否常規等。

因此研究 EPO 如何理解序列開放式限定的 siRNA 藥物產品權利要求的保護範圍、如何判斷 siRNA 分子的創造性,從而理清對 siRNA 產品的清楚支持、創造性的判斷標準是很有必要的。

### (一)“包括”等開放式限定的權利要求範圍的理解

siRNA 藥物分子是一類人工合成的長度在 19-25 個核苷酸的短雙鏈 RNA 分子,其核心通常為 19 個碱基對左右。如果其長度超過 30 個核苷酸,就會產生免疫反應和激活 Toll 樣受體而導致副反應,如果長度過短則會導致特异性降低。其序列不同部分對於活性的重要性也並不相同,例如兩端的“TT”懸突結構就被認為是對靶向識別無貢獻的。因此理解開放式限定的 siRNA 分子的保護範圍時,需要結合其技術特點作出解讀。

在 T 1271/09 號決定<sup>4</sup>中,EPO 上訴委員會指出:具有 15 至 49 個碱基對的雙鏈結構的“寡核糖核苷酸”的解釋應為在這種雙鏈結構中,可以在左右兩側連接其他元件,但它們不是碱基對。也就是說,即便權利要求使用了“包括”、“具有”這種開放式的限定,其也不能理解為無限擴張去增加碱基對。而 siR-

NA 序列在靶基因序列上下平移幾個碱基對得到的一系列 siRNA 可能都具有較好的活性,這些 siRNA 的共同序列部分可以認為是構成了“核心序列”。因此,在說明書提供了足夠多的實施例,則可能使用較短的核酸序列對 siRNA 進行限定,如 EP2723758B1 授權的權利要求為“用於抑制 ANGPTL3 表達的雙鏈核糖核酸(dsRNA),其中所述 dsRNA 包含有義鏈和反義鏈,其中(a)反義鏈包含互補區,該互補區包含與以下任何反義序列相差不超過 3 個核苷酸的至少 15 個連續核苷酸:(a1) UAAAAAGACUGAUCAAAUA(a2)……”。

## (二)核酸藥物權利要求的不清楚不支持問題

### 1. “靶基因+長度”限定的小核酸藥物

對於僅以“靶基因+長度”限定的小核酸藥物,此類產品權利要求的結構特徵通常僅有與靶基因互補的序列長度,由於靶基因通常較長,在這種情況下,權利要求可能會涵蓋成千上萬條 siRNA 分子,EPO 認為這樣的權利要求不清楚。如 EP3411481A1,其要求保護一種 RNA 複合物,限定所述 RNA 複合物包括具有與 PDGFB mRNA 序列的序列互補性的長度為至少 19 個 nt 的反義鏈。在此情況下,EPO 認為對於“能與 A 基因的 mRNA 互補”的限定方式沒有實際意義,導致其保護範圍不清楚或得不到支持。雖然該案例的說明書中測試了大量 siRNA 對 PDGFB 基因的沉默效率,EPO 依然指出:權利要求 1 中“具有序列互補性”的描述是模糊的,互補性水平沒有定義,有可能很低,因此該權利要求沒有清楚地限定出反義鏈能夠結合 PDGFB mRNA 的 RNA 複合物,更不用說能夠抑制 PDGFB 基因表達的 RNA 複合物<sup>5</sup>。

### 2. “序列+長度”限定的小核酸藥物

“序列+長度”的撰寫方式由於其具體限定了 siRNA 的一段具體序列,因此其保護範圍較“靶基因+長度”的限定方式有較大的縮限。典型的撰寫方式如“一種 siRNA,其特徵在於包括有義區和所述反義區形成雙鏈體區,有義區和反義區的長度不多於 30 個核苷酸,其包含以下有義和反義序列:5'-AAG CAC ATG ACC GCC GTG GTG-3' 和 5'-AAC ACC ACG GCG GTC ATG TGC-3'”。

對於 siRNA 的長度,EPO 對有義鏈和反義鏈的最小長度核苷酸有所要求。在 EP2619309A1 中 EPO 指出:由於 siR-

NA 不可能短於 21 個核苷酸,所以有義區和所述反義區的長度各自為 18-30 個核苷酸是不清楚的<sup>6</sup>。在 EP 3105331A1 中 EPO 指出:有義鏈和反義鏈的最小長度核苷酸應分別為 18nt 和 20nt,因此長度短於該要求的權利要求不符合 EPC 第 84 條的規定<sup>7</sup>。雖然 EPO 對於 siRNA 最小長度的認識並不統一,但從上述兩個審查意見中依然能夠看出,EPO 對於有義鏈和反義鏈的最小長度核苷酸有所要求,其並不傾向於脫離現有技術去擴展核苷酸序列的長度。

### 3. “功能+結構”限定的小核酸藥物

對於“功能+結構”限定的小核酸藥物,若說明書實施例涵蓋數量合理的多種能夠實現該具體功能性權利要求所主張的核酸試劑的實施方式,且這些實施例試劑能夠準確表達出權利要求包含的全部核酸試劑共有的功能性特徵,所屬領域技術人員在不付出過度負擔的情況下,通過合理數量的實驗就能夠將其付諸實施,那麼該功能性權利要求可能被認可。如在 T 1094/10<sup>8</sup>中,權利要求 1 要求保護一種包含雙鏈結構的核糖核酸,限定了兩條鏈的長度為 15-25 個碱基以及部分修飾方式,並且限定其中所述核糖核酸介導核糖核酸干擾。實施例所有 siRNA 都長於 18 個碱基,說明書提及 siRNA 分子的雙鏈體必須長於 17 個碱基對才能顯示活性。對於權利要求中小於 18 個碱基的核糖核酸,不能實現介導核糖核酸干擾功能的質疑,EPO 上訴委員會認為:實施例 1 涉及用於進行 RNAi 實驗的商業產品和標準方案。當進行 RNAi 研究時,也遵循這些實驗方法。儘管在申請日前尚未完全確定生物 RNAi 途徑,但技術人員可利用工具和手段來確定由權利要求 1 所定義的雙鏈結構組成的核糖核酸是否介導 RNAi。

### (三)裸序列限定的小核酸產品權利要求保護範圍的理解

就 siRNA 藥物而言,由於對生物分子結構與功能的構效關係認識不足,對其具體作用機制及其影響因素還有待進一步的深入研究,導致可預期程度相較於其他領域往往更低。從國內的授權標準來看,採取了相對更為謹慎的態度,對於相關法條的把握也較為嚴格,已授權專利權的保護範圍通常局限於特定的核苷酸序列。而眾所周知,在確定 siRNA 序列後,還需要對序列進行化學修飾,以有效提高其對核酸酶的抵抗性,並且能夠延長藥物半衰期。因此通常成藥的 siRNA 必然包括了具體

的修飾，專利申請通常的撰寫方式為獨立權利要求限定裸序列，並在從屬權利要求中限定 siRNA 的修飾方式。

在 EP2223692A1 中，權利要求 1 要求保護包含 iRNA 試劑的組合物，所述試劑包含有義鏈和反義鏈，並限定了有義鏈和反義鏈各包含一段具體核酸序列的至少 15 個連續核苷酸，其中序列為部分碱基經過 2'-O-甲基修飾和硫代磷酸酯修飾的序列。其從屬權利要求 5-7 限定 iRNA 試劑包括硫代磷酸酯或 2'-修飾的核苷酸，以及具體的修飾方式。EPO 指出：由於從屬權利要求 5-7 的存在使得權利要求 1 的主題不清楚，因為根據從屬權利要求 5-7，權利要求 1 應該理解為未包含修飾的裸序列，但是權利要求 1 中不涉及未經修飾的裸序列<sup>9</sup>。從該審查意見可以看出，EPO 傾向認為裸序列限定的 siRNA 的保護範圍包括了在該序列上進行了修飾的 siRNA，獨立要求用 siRNA 裸序列進行限定，後續從屬權利要求在此基礎上進一步限定修飾類型的撰寫方式是合適的。

#### (四) 公開充分及創造性審查中對實驗數據的要求

以 siRNA 藥物為例，說明書中記載的效果實驗數據，可以是計算機軟件設計水平、體外活性實驗水平、動物體內實驗水平或者使臨床實驗水平的效果得到驗證的結果。核酸藥物開發週期長，成本高，需要經核酸藥物分子篩選、體外試驗、臨床試驗等多個環節，而能夠驗證 siRNA 及其相應的 dsRNA 直接用於具體適應症的醫藥用途對於該核酸藥物而言無疑能夠更加確定其在產業上直接應用的用途，但是這並不意味著對於核酸藥物發明醫藥用途的驗證必須達到適應症臨床數據的程度，因此 EPO 在對於說明書公開充分的審查上一般要求有體外試驗的數據即可。如 EP2004240A2<sup>10</sup> 中，EPO 對於效果的驗證不要求提供臨床或體內數據，一些體外數據的支持即可。EPO 指出：雖然不要求提供實際的臨床數據來支持醫藥用途權利要求，但是一些技術支持，例如通過證明所述干擾 RNA 在體外抑制角膜炎症，是必要的。

由於 siRNA 基因沉默效果的不可預測性，EPO 在創造性審查“問題-解決法”的三個步驟時始終考慮申請文件和對比文件證實的技術效果，包括最接近的現有技術選取時儘量選擇驗證了效果的序列作為改進的基礎，確定解決的“客觀技術問題”時根據申請文件與最接近現有技術技術效果的對比並判斷是

否在權利要求請求保護的整個範圍內實現一定的效果。在顯而易見性判斷時，也需要充分考慮實驗數據是否證實了權利要求的技術方案解決了相應的技術問題，以及權利要求的技術方案與對比文件相比是否達到了預料不到的技術效果。

#### (五) 新穎性和創造性的審查

新穎性和創造性是核酸藥物獲得專利授權的必備條件。一項發明如果不屬於現有技術的一部分，則具備新穎性；如果相對於現有技術，該發明給出的解決方案對所屬領域的技術人員是非顯而易見的，則具備創造性。EPO 針對 siRNA 藥物的審查標準可以總結如下表所示<sup>11</sup>。

靶基因是否已知	現有技術中是否存在至少一種針對這個靶基因的寡核苷酸	新穎性	創造性
否	否	是，因為靶基因是新的(功能性限定是可能的)	是，因為靶基因是新的
是	否	是，因為它是第一個用於治療的寡核苷酸	是，如果寡核苷酸具有較好的技術效果
是	是	是，如果寡核苷酸與現有技術的寡核苷酸具有不同的序列/結構(例如，經過修飾)	是，如果寡核苷酸具有較好的技術效果(如果靶向區域重疊則要具備預料不到的技術效果)

EPO 通常應用“問題-解決”方法進行創造性的評判，其包括三個步驟：(I)確定最接近的現有技術；(II)確定解決的客觀技術問題；(III)從最接近的現有技術和解決的客觀技術問題出發，考慮請求保護的發明對本領域技術人員來講是否是顯而易見的。

##### 1. 最接近現有技術的選擇

對於 siRNA 藥物產品而言，在選擇最接近的現有技術時，首先要考慮其是否與發明具有相同的目的，是否解決相同或相近的技術問題，也即是否針對相同的靶基因。如果現有技術不存在至少一種針對這個靶基因的 siRNA，則已知的靶基因可以作為最接近的現有技術；如果權利要求包含了序列信息，那麼還應當考慮對比文件是否公開了對應的靶基因、靶區域以及末端突出、化學修飾等結構特徵，結合公開的特徵的多少進行最接近現有技術的選擇。

此外,在 siRNA 藥物的研發過程中,通常會設計大量的 siRNA 並進行篩選,這些 siRNA 序列可能會記載在專利申請文件中而成爲後續專利申請的現有技術。當一個現有技術文件記載了衆多沒有驗證效果的 siRNA 序列時,由於 siRNA 基因沉默效果的不可預測性,本領域技術人員仍然會面臨篩選的過程,而沒有強烈的動機在其中一條未驗證效果的 siRNA 序列的基礎上進行改進。在 T 0754/11 中,EPO 上訴委員會在確定最接近的現有技術時不僅考慮了技術方案本身,也充分考慮了技術方案的具體技術效果,該案決定中認爲“現有技術 D1 和 D11 都描述了結構上密切相關的 dsRNA 分子,但是,D1 僅預測了 21 至 25-nt dsRNA 在誘導目標特異性 RNAi 中的可能作用,而 D11 則實際上證明了所述誘導,因此認爲 D11 代表了最接近的技術水平”<sup>12</sup>。

## 2. 確定解決的客觀技術問題

對於 siRNA 藥物而言,申請文件中的實驗數據通常包括對靶基因抑制率的體外或體內數據,同時也可能包含一些動物實驗或臨床實驗的定性或定量數據。因此,在確定解決的“客觀技術問題”時需要對申請文件與最接近現有技術文件中的技術效果進行比較。由於權利要求撰寫的多樣性及與最接近現有技術的區別特徵可能千差萬別,“客觀技術問題”的確定也存在着複雜性,常見的有如下情形:

一是,認爲沒有解決技術問題。對於一些技術方案與最接近現有技術區別微小,或缺少實驗數據或有實驗數據但根據本領域技術人員的知識水平不能確定其具體效果的,可認爲其沒有解決技術問題,權利要求不具備創造性。EP3693463A1 保護的多個 siRNA 與最接近現有技術相比僅有一個核苷酸的差異或修飾上的差異,EPO 認爲權利要求中的至少一些化合物不能解決任何有意義的技術問題<sup>13</sup>。

二是,解決的客觀技術問題是提供已知問題的替代解決方案。siRNA 的基因抑制效果比最接近現有技術更差,或不好比較時,也可能確定爲提供已知問題的替代解決方案。EP3411481A1 中權利要求涉及一種靶向 PDGFB 基因的 siRNA 分子,根據說明書中的數據,權利要求請求保護的 siRNA 對 PDGFB 基因的抑制率少於 20%,最接近的現有技術公開了體外抑制 PDGFB 基因表達約 50% 的 siRNA,但其與權利要

求保護的 siRNA 分子的序列不同,因此確定的解決的客觀技術問題是提供更多的靶向 PDGFB 基因的 siRNA。

三是,權利要求覆蓋的整個範圍內不能實現的效果不能作爲確定解決的客觀技術問題的依據。當權利要求存在概括時,應當判斷權利要求的整個範圍內能夠達到何種技術效果,而不能將實施例達到的技術效果直接認爲權利要求達到的技術效果。在 EP2004240A2 中,EPO 指出:“在討論所請求保護的主題的創造性時,必須解決兩個獨立的問題:一是評估所要求保護的主題是否提供了整個所要求保護範圍的解決方案;二是評估所要求的主題對本領域技術人員是否是顯而易見的方案”<sup>14</sup>。在 EP1802644A2 中,申請人爭辯 siRNA 試劑 1 具有所有測量的化合物中最高的活性,這種異常有效的效果是本領域技術人員基於所引用的任何現有技術文件都無法預測的。EPO 認爲,權利要求的範圍中還包含了說明書表 8 中與對照相比不能抑制 ApoB mRNA 的試劑,siRNA 試劑 1 的異常有效的效果不能認爲是權利要求所限定的試劑都具有的<sup>15</sup>。

## 3. 創造性判斷的常見情形

當靶基因被公開時,使用靶基因限定的 siRNA 通常認爲不具備創造性。對於 siRNA 的序列選擇,已有多種 siRNA 設計原則,而進一步通過篩選實驗獲得能夠實現基因敲除功能的 siRNA 也並非難事。例如 EP2841443A2 請求保護“一種用於抑制 Serpinc1 表達的雙鏈核糖核酸(dsRNA),其中所述 dsRNA 包含有義鏈和反義鏈,其中所述有義鏈包括與 SEQ ID NO:1 的核苷酸序列差異不超過 3 個核苷酸的至少 15 個連續核苷酸,所述反義鏈包含與 SEQ ID NO:5 的核苷酸序列差異不超過 3 個核苷酸的至少 15 個連續核苷酸”。其中 SEQ ID NO:1 和 SEQ ID NO:5 對應 Serpinc1 的全長序列。現有技術公開了使用 siRNA 分子作爲一系列基因的抑制劑,其中涉及基因 Serpinc1。EPO 認爲:“針對已知基因的 siRNA 分子是本領域技術人員可以通過熟知的工具設計的,且已得到公認。該現有技術已經指出了 siRNA 分子用於抑制包括 Serpinc1 在內的一系列基因,給出了開發靶向 Serpinc1 的 siRNA 分子的動機。本領域技術人員將在不需要任何創造性技能的情況下獲得權利要求 1 的範圍內的結果”<sup>16</sup>。

但另一方面,siRNA 序列的設計規則通常來源於大量序列

的統計分析結果,其結論寬泛籠統、缺乏針對性,為獲得更準確的活性序列,還需要進行針對性的優化設計,但是設計規則也只能在一定程度上提高活性序列的預測性,而無法僅根據序列分析形成一個行之有效的篩選方法,難以提供明確的技術指引。因此,當請求保護的 siRNA 具有較好的技術效果時,通常可以認可創造性。如在 EP3411480A1 中,EPO 指出,“通常承認,本領域技術人員可以通過使用 siRNA 設計的常用方法進行反復試驗獲得將幾乎任何靶基因的表達抑制 50% 至 70% 的 siRNA,這樣的抑制水平是具有合理的成功預期的”。雖然現有技術公開了針對 F2RL1 基因的其他 siRNA,但該案中請求保護的具體 siRNA 針對的靶區域和現有技術中不同,且對 F2RL1 的抑制率超過 70%,被認為是非顯而易見的<sup>17</sup>。而在案例 EP3411481A1 和 EP2008274A2 中,20% 和 40% 的抑制率則被認為是本領域技術人員應用常規流程可得到的<sup>18</sup>。

siRNA 的抑制率主要與靶區域的選擇有關,例如:在 EP2223692A1 中,EPO 認為:“siRNA 的抑制效率通常是不可預測的,其和多種因素有關,如靶序列、靶向序列和化學結構。事實上,本申請中的所有證據表明,高水平的抑制是由於靶序列而不是由於修飾帶來的”<sup>19</sup>。也正因為如此,對於裸序列形式限定的 siRNA,其已經清楚限定了對於抑制率最為重要的靶區域,通常的理解是這樣的權利要求的保護範圍也涵蓋了具有修飾或配體的 siRNA。

如果權利要求請求保護的 siRNA 與最接近現有技術公開的 siRNA 靶區域重疊,則需通過試驗驗證本申請的 siRNA 具有預料不到的技術效果時才認為具有創造性。在 EP1802644A2 中,EPO 認為:靶向 apoB 的 1296 位開始的序列的 siRNA 試劑 1,只有當其與用於抑制 apoB 基因表達的其餘 siRNA 試劑,特別是文件 2 中公開的靶向 apoB 的 1293 位開始的序列的 siRNA 試劑相比,表現出出乎意料的效果或特性時,才能被視為具有創造性<sup>20</sup>。

對 siRNA 進行化學修飾的主要目的包括減少核酸酶降解、提高半衰期等,因此,在最接近現有技術已經公開序列相同或相似的 siRNA 時,應當關注權利要求是否解決了上述和修飾相關的技術問題。在 EP3330378A1<sup>21</sup>中,權利要求請求保護具體序列限定的 siRNA,並限定了多個位置上可選的修飾。EPO 認

為:包括 2'-O 甲基化等修飾提高 siRNA 的穩定性是本領域的常規技術手段,沒有證據表明權利要求的整個範圍內都能達到改進的技術效果。能夠被認可創造性所基於的技術效果是預料不到的核酸酶抗性和 RNAi 活性保持的組合,權利要求應該限制到證明這些效果的修飾。siRNA 與 GalNac 偶聯後可以達到肝臟靶向的效果,該技術已經大量使用,比較多的改進申請在於化學連接的方式,因此應當關注說明書證實的接頭所帶來的技術效果和所解決的技術問題。EP3677679A1 請求保護 GalNac 偶聯的 siRNA,與對比文件 1 的區別僅在於接頭序列,EPO 認為,接頭序列沒有帶來任何意外的技術影響,它是本領域技術人員提供替代 siRNA 的許多可能性的一部分,因此認為權利要求不具備創造性<sup>22</sup>。

### 三、歐洲核酸藥物專利保護政策 總結及對我國的啟示

(一)對於實驗數據的要求在不同法條的審查時有不同的考量

siRNA 通常具備三個層次的結構特徵,即基礎短序列、修飾方式和配體選擇:其體外沉默效應主要取決於其基礎短序列,化學修飾的目的主要在於增加體內穩定性或其他有利特性;在體內的功能活性主要取決於基礎短序列、修飾方式和配體選擇的整體影響,也就是說發明所驗證的體內技術效果往往是基礎短序列、修飾方式和配體選擇共同發揮作用所獲得的結果;同時,siRNA 藥物在體內的長效機制與化學修飾、遞送、劑量、給藥方式等均有直接關係。

因此,建議我國專利審查中重點關注發明專利申請說明書記載的效果實驗的水平和程度,充分考慮發明專利申請請求保護的 siRNA 與說明書驗證的技術效果之間的對應關係。如果請求保護的 siRNA 沒有化學修飾,則體外試驗的數據就可以滿足公開充分的要求;而如果具有修飾或者配體,則說明書應當提供體內試驗的數據。對於滿足創造性的要求而言,如果發明需依靠體內實驗數據證明發明高度,則通常需要在權利要求的技術方案中同時限定基礎短序列、修飾方式和配體選擇三方面的技術手段;如果發明僅採用計算機軟件設計結合高通量篩選

獲得 siRNA 產品並且基因抑制效率一般，則通常依據現有技術中已知的靶基因，結合 siRNA 的常規研發手段即有理由質疑發明的創造性高度。

### (二) 合理解釋裸序列權利要求的保護範圍，促進專利侵權判定程序與專利授權確權程序的有效銜接

通過對 EPO 核酸藥物專利申請的撰寫和審查情況進行分析，筆者注意到授權權利要求文本中往往是在裸序列權利要求的基礎上，進一步限定具體的化學修飾方式作為引用裸序列權利要求的從屬權利要求，並且在專利說明書中通常均針對裸序列限定的 siRNA 是否包含化學修飾作出了明確表述；同時，在考慮侵權判定程序時，如果單純基於字面理解的話，實際生產使用的核酸藥物並不會落入裸序列權利要求的保護範圍，而這樣的核酸藥物是完全通過化學合成的方式製備的，並不存在裸序列作為中間體，即使主張使用專利產品而導致侵權也會存在很大爭議，這難免與專利權保護的初衷不相符合。

基於這樣的分析，即使核酸藥物專利的裸序列權利要求中並未限定涉及化學修飾的技術特徵，也有理由視說明書中明確記載的信息及現有技術的情況，將其解釋為包含常規化學修飾的該序列相對應的核酸分子。在授權確權程序中亦應當以此理解確定的保護範圍來評判其是否符合專利法的相關規定。由此也體現了專利侵權判定程序與專利授權確權程序的有效銜接。

### (三) 選取適當的保護模式，構建起符合我國現實需要的 siRNA 專利保護規則

產業的發展階段對專利保護的需求各異，過強的專利保護或保護不足都可能對產業的健康發展構成障礙。因此，設計一個能隨產業成熟度不斷進化的知識產權政策是至關重要的。這種政策需要在鼓勵創新和保障公共利益之間找到平衡點，以促進產業的持續繁榮。

以 siRNA 為例，歐洲在核酸藥物領域的研究和產業基礎均處於領先地位，如此領域的研發和生產在德國、瑞士和英國等歐洲國家佔據重要地位。此外，歐洲還吸引了眾多創新型生物技術公司和研究機構，專注於核酸藥物的研發和商業化。相比之下，我國在基礎性研究方面相對薄弱，siRNA 的基礎專利和平臺專利數量相對較少。然而，我國在應用型研究方面却表現

豐富，研發方向也相對集中。眾多國內創新主體主要集中在已知靶基因及靶點的差異化 siRNA 產品的研發上。

因此，在當前的背景下，鼓勵具有產業價值的發明創造，通過知識產權保護激發市場主體的創新活力顯得尤為重要。同時，我們需要確保專利權的保護範圍與其技術貢獻相匹配，避免過於寬泛的專利權，如靶基因限定的 siRNA，以免阻礙產業的整體發展。這樣的政策選擇不僅有助於吸引更多的創新主體參與專利保護體系，還能確保他們的創新成果得到有效保護。此外，如此的政策選擇還能避免過於寬泛的專利權對技術創新造成的不必要阻礙，使同類核酸藥物的研發、生產和銷售行為受到合理保護，從而確保人民群眾的用藥需求得到滿足。■

作者單位：黃利，國家知識產權局專利局專利審查協作河南中心；朱蒼彬，國家知識產權局專利局專利審查協作湖北中心

\*等同於第一作者。

<sup>1</sup> 本文內容基於國家知識產權局中高端人才發展研究平臺 2023 年度課題成果，課題編號 GP2314，課題組成員魏聰、肖晶、王亦然、張弛、孫彥珂、李杏、史晶、黃利、朱蒼彬、李紫嘉、張曉霞、趙亞麗、馬璐。

<sup>2</sup> “聚焦藥靶：新藥發展第三次浪潮——小核酸藥物的最新研究進展”，<https://www.cn-healthcare.com/articlewm/20220619/content-1384709.html>。

<sup>3</sup> 張金方、張飛雲：“RNAi 技術及在植物抗病毒研究中的應用”，《生物技術通報》，2006 年 12 月 26 日，第 6 期，第 81-84 頁。

<sup>4</sup> 歐專局上訴委員會 T 1271/09 號決定。

<sup>5</sup> 歐專局 EP3411481A1 審查意見。

<sup>6</sup> 歐專局 EP2619309A1 審查意見。

<sup>7</sup> 歐專局 EP 3105331A1 審查意見。

<sup>8</sup> 歐專局上訴委員會 T 1094/10 號決定。

<sup>9</sup> 歐專局 EP2223692A1 審查意見。

<sup>10</sup> 歐專局 EP2004240A2 審查意見。

<sup>11</sup> Lara Moumné 等：“Oligonucleotide Therapeutics: From Discovery and Development to Patentability”，*Pharmaceutics*，2022 年 1 月 22 日，第 14 卷，第 2 期，第 1-24 頁。

# Analysis of and Reflection on Policies of Protecting Nucleic Acid Drug Patents in Europe <sup>1</sup>

Huang Li and Zhu Huibin\*

In recent years, cutting-edge scientific technologies such as big data, artificial intelligence and genetic technology have been advancing by leaps and bounds, and innovations have played an increasingly strengthened leading role, which put forward higher requirements for protection of patents in new fields and new formats. Nucleic acid drugs, as a new generation of medicines that have been burgeoning over recent years, are artificially synthesized DNA or RNA segments capable of treating diseases by means of regulating the expression of target protein at the gene and RNA levels, which makes up for the defect of traditional small molecule drugs and antibody drugs that have non-drugable targets, and expands the scope of drugable targets <sup>2</sup>. The nucleic acid drugs mainly comprise antisense oligonucleotides (ASOs), small interfering RNA (siRNA), microRNA (miRNA), small activating RNA (saRNA), messenger RNA (mRNA), etc., among which the siRNA drug is an up-and-coming nucleic acid drug and the most common type on the market and under research.

As a traditional pharmaceutical developed region, Europe has a thorough institutional scheme for protection of drug-related intellectual property rights. Research and analysis of Europe's policies of protecting nucleic acid drug patents cast light on how to strengthen the intellectual property protection of nucleic acid drugs and promote the development of the nucleic acid drug industry in China. There-

fore, this article is going to elaborate the examination rationale and basic principles in commonly referenced legal provisions of the European Patent Office (EPO) mainly in consideration of EPO's trial practice of siRNA drug cases in patent grant, opposition and appeal procedures, in hope of providing a reference for China when formulating policies of protecting nucleic acid drug patents.

## I. Issues in the examination practice of patent applications related to nucleic acid drugs in China

The importance of patent protection in the field of drug research and development (R&D) is self-evident. After years-long evolution, examination standards suitable for small-molecule drugs and monoclonal antibodies have been formed. The examination of both the small-molecule drugs and monoclonal antibodies is to decide the reasonable scope of the small-molecule drugs or monoclonal antibodies and whether they involve an inventive step based on the kernel structure that is decisive in their main functions and uses, such as the basic core part or basic ring structure of the small-molecule drugs and the CDR sequence of the monoclonal antibodies.

However, as far as a siRNA drug is concerned, the

<sup>12</sup> 歐專局上訴委員會 T 0754/11 號決定。

<sup>13</sup> 歐專局 EP3693463A1 審查意見。

<sup>14</sup> 同註 10。

<sup>15</sup> 歐專局 EP1802644A2 審查意見。

<sup>16</sup> 歐專局 EP2841443A2 審查意見。

<sup>17</sup> 歐專局 EP3411480A1 審查意見。

<sup>18</sup> 同註 5。

<sup>19</sup> 同註 9。

<sup>20</sup> 同註 15。

<sup>21</sup> 歐專局 EP3330378A1 審查意見。

<sup>22</sup> 歐專局 EP3677679A1 審查意見。