



精选文章

中国医药用途专利的“精准”突围

——从“患者亚群”限定看审查尺度与实务策略

当“千人一方”的粗放用药时代渐行渐远，精准医疗已把药物创新推向“因人制药”的新赛道。传统疾病分类基于大体解剖与临床表征，已难以承载基因、蛋白、代谢物等多维标志物对患者群体所做的精细切分。然而，中国专利审查随之的变化微小，仍沿用“适应症”为审查标准之一，即只有被认定为“新的疾病”，才能为个性化治疗撑开专利保护空间。

在中国，根据审查指南的规定，保护适应症的权利要求须撰写成医药用途权利要求，例如“化合物X作为制备治疗Y病药物的应用”或者与此类似的形式。其中，只有适应症/疾病以及制药相关的特征（包括活性物质）被考虑为技术特征，而给药对象、给药方式、途径、用量及时间间隔等与使用有关的特征，通常不被认定为对该医药用途权利要求起限定作用。然而，针对发明点在于发现了特定患者亚群具有突出的治疗效果的专利，患者亚群能否被认定为新的疾病或者说是否对疾病起限定作用，在审查指南中没有明确规定。因而，它是审查实践中的审查难点，也是业内最有争议的焦点话题之一。本文通过以下几个相关案例，既呈现了对患者亚群是否起限定作用的审查标尺，也为医药企业提供了可参照的突围路线。

案例1

生理指标限定的患者亚群

专利 CN201480035471.4、复审决定第 1348965 号、决定日 2023 年 9 月 5 日

本专利的权利要求 1 涉及一种肽化合物在制备治疗白细胞计数 $<10,000/\mu\text{L}$ 的哺乳动物癌症药物中的用途。对比文件 1 已公开相同肽化合物 (CBP501) 用于治疗癌症,但未限定患者白细胞计数 (WBC) 水平。

本案争议焦点在于,白细胞计数 (WBC) 的限定是否构成不同的适应症。

合议组认为, $\text{WBC}<10,000/\mu\text{L}$ 属于正常生理范围 (人类: $4,000\text{-}10,000/\mu\text{L}$; 部分动物如山羊、马亦在此范围)。多种因素可以改变白细胞的数量, 白细胞数量的不同可能仅反映了患者某一段时间的身体状况, 而并非一种明确的疾病分型标志。一方面, 本申请权利要求目前所限定的白细胞数量均在本领域公知的正常白细胞数量范围内, 另一方面, 复审请求人也未提供证据表明, 现有技术中依据白细胞数量对权利要求中所限定的肿瘤等细胞增殖疾病, 特别是对某一特定的肿瘤进行分型。复审请求人未能证明 WBC 计数的不同使得本申请所限定的疾病与对比文件 1 公开的疾病不同, 因此 WBC 计数的限定实质上仅是对部分患者个体的描述, 不对应于临床已知的适应症, 由 WBC 计数不同导致的对 CBP-501 的反应属于医生在临床用药过程中需要考虑的因素, 而非制药过程中的特征。因此, 权利要求 1 没有新颖性。

案例2

生理指标限定的患者亚群

专利 CN200980104713.X、专利无效宣告决定第 568709 号、决定日 2023 年 12 月 22 日

本专利的权利要求 1 涉及地加瑞克在制备用于治疗受试者中的转移期前列腺癌的药物中的应用, 所述治疗包括以 $160\text{-}320\text{mg}$ 地加瑞克的初次剂量; 和之后每 20-36 天一次以 $60\text{-}160\text{mg}$ 的维持剂量的施用, 其中所述受试者具有约 150IU/L 以上的治疗前基线血清碱性磷酸酶水平。

合议组认为, 权利要求 1 中的初次剂量、维持剂量以及给药频次的限定仅涉及药物使用方法, 实质上属于在实施制药方法并获得药物后, 将药物施用于人体的具体用药方法, 与制药方法没有直接、必然的关联性, 这些仅体现于用药行为中的限定不属于制药用途的技术特征, 对权利要求保护的制药方法本身不具有限定作用。

专利权人主张, 本专利权利要求 1 中基于“转移期前列腺癌”与“疗前基线血清碱性磷酸酶水平”的双重限定, 实际上限定了发生骨转移的前列腺癌患者, 即“适应症亚组的亚组”, 属于新的治疗应用。

合议组认为, 没有证据证明所属技术领域存在这样的共识, 即基线血清碱性磷酸酶这一指标可用于将前列腺癌进行分型, 更没有证据证明基线血清碱性磷酸酶平均基线为 150IU/L 、 200IU/L 或者 300IU/L 的前列腺癌患者属于新的前列腺癌亚型。相反, 有证据表明健康人以及其它疾病患者的基线血清碱性磷

酸酶水平亦可达到 150IU/L、160IU/L 甚至 200IU/L 以上，即基线血清碱性磷酸酶水平难以作为前列腺癌分型的单一指标。在缺乏确切依据证明在本专利优先权日之前本技术领域公认可将基线血清碱性磷酸酶水平作为前列腺癌疾病进展的单一指标，并且可作为衡量治疗效果的单一指标的前提下，本发明所验证的针对特定基线血清碱性磷酸酶水平的转移期前列腺癌患者进行治疗之后血清碱性磷酸酶水平的变化情况属于患者治疗过程中生理指标的分析研究，并未限定新的适应症，也未表征相应的治疗效果，无法就此判定发明具备创造性。

小结：以上两个案件中，审查结论虽然否定了生理指标构成适应症分型，但合议组都是以证据为判断基础，而非简单全盘否定。通过正反两面的证据分析，得出不构成适应症分型的结论。

案例3

病理机制没有改变适应症

专利号 201710863043.6、复审决定第 310604 号、决定日 2022 年 6 月 1 日

本申请的权利要求 1 请求保护化合物 A 或其药学上可接受的盐在制造用于使包括哺乳类受治者在内的动物受治者中的软骨疾病中的软骨破坏状态正常化的药剂中的用途，所述软骨疾病是与关节软骨的破坏、损伤或受损相关的骨关节炎。

对比文件 3 已公开化合物 A 用于骨关节炎 II 期临床试验，但未明确提及对软骨破坏的作用。

本案的关键争议在于，是否因限定“软骨破坏状态正常化”而区别于现有技术？与关节软骨的破坏、损伤或受损相关的骨关节炎是否是不同的骨关节炎？

合议组认为，权利要求 1 中的“与关节软骨的破坏、损伤或受损相关”是对骨关节炎固有病理变化的描述，并未由于该描述而限定出一种不同于常规认知范畴的骨关节炎的新的疾病。而其中的“使软骨破坏状态正常化”是对化合物 A 治疗骨关节炎的内在机理的阐释，并未由此限定出区别于对比文件 3 所公开的骨关节炎的新的疾病。因此，权利要求 1 不具有新颖性。

案例4

治疗机理没有改变适应症

CN202010930505.3、复审决定第 1514670 号、决定日 2023 年 12 月 22 日

本申请权利要求 1 要求保护含特定浓度 (100 μ mol/L 异鼠李素+30 μ mol/L 山柰酚) 的黄酮组合物，用于制备通过促进黑素细胞和角质形成细胞存活治疗白癜风的药物。复审请求人认为本申请和对比文件 1 的治疗机理不同，对比文件 1 结合对比文件 2 后形成的技术方案是异鼠李素和山柰酚联用用于治疗自身免疫系统导致黑色素减少从而引发的白癜风，而本申请是针对降低白癜风氧化应激水平，开发治疗白癜风的抗氧化应激药物，两者的适用情形、治疗机理、治疗手段完全不同。

合议组的观点是，治疗机理仅仅是对所治疗疾病的原因的发现，不能改变制药用途中的

疾病类型,不能使制药用途产生进一步的区别。对比文件 1 和本申请治疗的疾病均为白癜风,现有技术中并不存在自身免疫因素导致的白癜风与氧化应激因素导致的白癜风的不同疾病分型,同时该制药用途的限定也不能使请求保护组合物具有不同的结构和/或组成,可见,权利要求 1 的驱虫斑鸠菊黄酮组合物在制备通过促进黑素细胞和角质形成细胞存活以治疗白癜风的“药物中的应用”的限定无法使其区别于对比文件 1。

小结:无论是病理机制还是治疗机制,在审查实践中都被认定为对疾病不起限定作用,除非有证据证明不同的机制对疾病产生了变化,对治疗效果产生了变化。

案例5

患者亚群构成新适应症-证据为王

中国专利 2018800305082, 授权日: 2024 年 10 月 29 日

本专利的权利要求 1 涉及“SEQ ID NO: 2 的肽在制备用于治疗患有表达端粒酶逆转录酶(TERT) 的肿瘤的 HLA-A*0201 阳性患者的癌症的药物中的用途, 其中所述肿瘤是 5 非免疫原性的, 所述患者患有非小细胞肺癌(NSCLC), 且其中 SEQ ID NO: 2 的肽诱导针对 SEQ ID No: 1 的隐性 TERT572 肽的 CTL 应答。”

审查员在第二次审查意见通知书中认为, 权利要求 1 限定了“所述肿瘤是非免疫原性的”, “SEQ ID NO: 2 的肽诱导针对 SEQ ID No: 1 的隐性 TERT572 肽的 CTL 应答”,

但后一限定仅是针对 SEQ ID NO: 2 的肽作用机理, 前一限定也并未区分出不同的疾病种类, 可见, 上述限定并未对所要制备的药物、治疗的疾病或制备药物的过程产生影响。因此, 对比文件 1 实质上已经公开了该权利要求的全部技术特征, 且所公开的技术方案与该权利要求所要求保护的技术方案属于同一技术领域, 解决相同的技术问题, 并能产生相同的技术效果。因此, 该权利要求不具备新颖性。

在答复中, 申请人提交两篇申请日之前公开的证据证明了, 非免疫原性的肿瘤与免疫原性的肿瘤是不同的肿瘤, 即属于不同的疾病/病症。证据揭示了, 非免疫原性的肿瘤由于肿瘤抗原的缺乏、抗原呈递缺陷、T 细胞活化缺失和归巢到肿瘤床的缺陷, 而缺乏肿瘤 T 细胞浸润。还揭示了, 非免疫原性的肿瘤与免疫原性的肿瘤对免疫治疗的应答不同。经过证据的有利证明, 审查员接受了非免疫原性的肿瘤限定了不同的病症, 从而获得授权。

建议

为使患者亚群能被认可构建了不同的适应症, 建议撰写时考虑多提供一些与临床实验相关的指标及其数据, 使该指标更能与适应症对应。另考虑将患者亚群的治疗效果描述详细并有实验数据支持, 彰显该类患者对于治疗的响应与其他患者不同。

结语

精准医疗的蓝图宏大而动人, 但在专利战场, 审查员通常只抛出一个问题: 你所描绘的

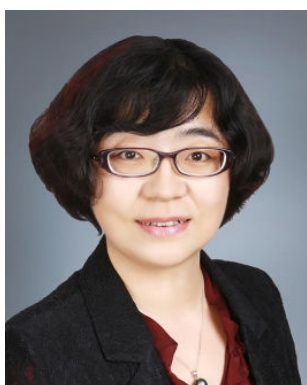
“患者亚群”，究竟改写了适应症，抑或已被业界公认为一种独立疾病？在回答这个问题的时候，申请人必须提交有利的证据来证明患者亚群的病症是否不同、治疗效果是否不同等。如此，方能把这个问题回答成肯定句，医药企业

才能把“患者细分”转换成“专利护城河”。否则，再完美的实验数据也终因“不起限定作用”而无法获得专利保护，从而使得一些个性化治疗被挡在专利保护之外，从而失去资本青睐，折戟市场。

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。



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。