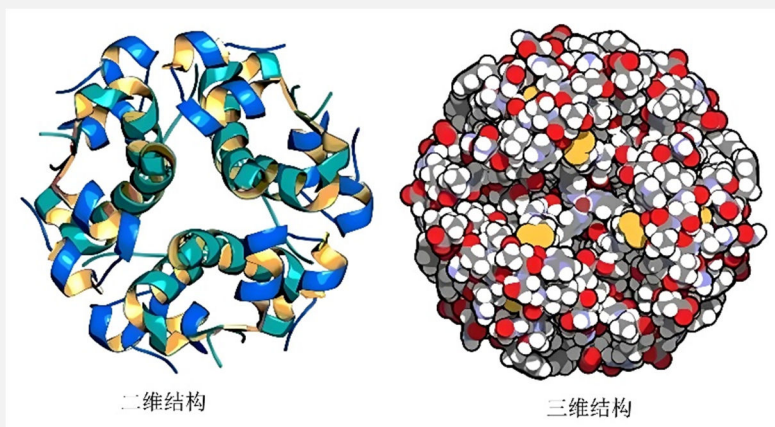


精选文章

生物序列权利要求能使用开放式限定吗？



生物技术和生物医药是21世纪最具战略意义的前沿技术领域之一，2026年政府工作报告首次将生物医药明确纳入新兴支柱产业布局，2025年国内获批的76个创新药中，生物药占领23个（1），这些都凸显了该产业的重要性。在生物医药领域中，诸如单克隆抗体、双/多特异性抗体、抗体药物偶联物、嵌合抗原受体的蛋白质类药物和诸如gapmer和（修饰的）小干扰RNA（siRNA）的生物序列类申请是生物医药领域最核心的保护形式之一。

然而，生物序列，尤其是氨基酸序列，由于其空间结构和/或生物活性可能会受到其一级结构（即序列本身）的重要影响，因此，涉及生物序列的权利要求是否能够得到说明书支持的问题一直是国知局审查此类权利要求时重点关注的内容。在评价支持问题时，开放式限定几乎是审查员指出权利要求得不到说明书支

持的最主要的理由之一。本文将对生物序列权利要求的开放式限定以及审查员认为其得不到说明书支持的常见形式及笔者对此类问题的思考和建议进行简述，以期为业界提供一点参考。

一、生物序列的主要类别及关键信息

笔者实际工作中接触到的主要生物分子包括以下几类：

1. 单克隆抗体、双/多特异性抗体、抗原结合片段 (Fab/scFv)

大组：**C07K 16/00**：免疫球蛋白，例如单克隆或多克隆抗体。

小组：**C07K 16/18**：对抗动物或人的物质，其针对特定靶点，如 PD-1、HER2。

小组：**C07K 16/28**：抗受体、细胞表面抗原或细胞表面决定簇，其针对肿瘤免疫、自身免疫病抗体的核心位置。

小组：**C07K 16/46**：杂合免疫球蛋白，是双特异性抗体的专属分类位置，涵盖双抗、三抗及多特异性构建体。

2. 融合蛋白&嵌合抗原受体 (CAR)

大组：**C07K 19/00**：杂合肽 (CAR 的核心分类号，涵盖 scFv-铰链-跨膜-胞内共刺激结构域的融合结构)。

3. 活性蛋白、活性肽及抗原肽 (Antigenic Peptides)

大组：**C07K 5/00**：含有完全或部分由肽键连接的不超过 4 个氨基酸的肽 (适用于小分子活性肽)。

大组：**C07K 7/00**：具有 5 至 20 个氨基酸的肽 (抗原肽、多肽药物如 GLP-1 类似物的核心位置)。

大组：**C07K 14/00** 及其大量分组：具有多于 20 个氨基酸的肽及其衍生物，覆盖天然来源或重组的治疗性蛋白/酶 (若融合蛋白中的活性部分为特定受体配体或细胞因子，需辅助

分入此下位组，如 C07K 14/705 (受体；细胞表面抗原；细胞表面决定因素))。

4. 核苷酸编码序列 (DNA/RNA)、反义寡核苷酸

大组：**C12N 15/00**：突变或基因工程；涉及遗传工程的 DNA 或 RNA，载体如质粒。

小组：**C12N 15/11**：DNA 或 RNA 片段；其修饰形式 (适用于一般的编码序列)。

小组：**C12N 15/113**：调节基因表达的非编码核酸，例如反义寡核苷酸、siRNA、miRNA、核酸适配体 (反义药物的必入分类号)。

小组：**C12N 15/62**：编码融合蛋白的 DNA 序列 (与 C07K 19/00 严格对应，作为核酸层面的辅助分类)。

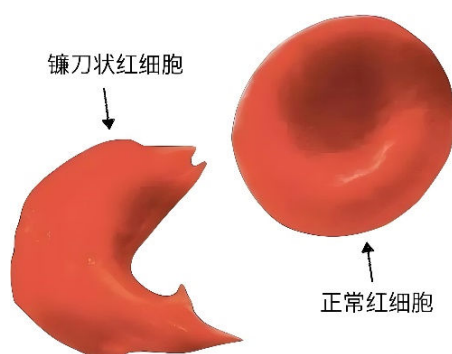
在上述生物分子中，C07K 16/00 大组涵盖的单克隆抗体、双特异性抗体、Fab/scFv 等抗原结合片段，C07K 19/00 大类涵盖的 CAR 结构、细胞因子融合蛋白、双靶点融合分子等，以及 C12N 15/113 小组所涵盖的 gapmer、(修饰的) siRNA、(修饰的) miRNA 及核酸适配体等非编码核酸调控分子均位列当前生物医药产业中商业价值最高的生物品类内。

二、生物序列权利要求在实审中可能遇到的独特问题及相应对策

1. 生物序列的特殊性

由上述分类可以看出，生物序列分为蛋白质性质的生物序列和核酸性质的生物序列，其中，对于需要正确折叠以发挥其生物活性的多肽和蛋白以及需要正确结合 DNA 或 RNA 的表面暴露部分以发挥其生物活性的反义寡核苷酸而

言，其氨基酸序列或核苷酸序列本身确实可能对其空间结构或空间位阻产生重要的影响，而且，截至目前生物分子的构-效关系也确实尚未被阐明。因此，目前由作为一级结构的序列本身确实无法合理推测其空间结构和/或其生物活性或空间位阻。例如，国知局审查员为了证明本领域尚未构建完善的构-效关系以至于无法预测某些序列的生物活性，经常举的一个范例就是人β珠蛋白编码基因（HBB 基因）中的单个点突变（GAG→GTG）导致 β-珠蛋白链第 6 位谷氨酸被缬氨酸取代（Glu→Val），然后形成的血红蛋白结构发生巨变（异常血红蛋白 S），不再能够携带氧气，从而导致镰刀型细胞贫血症。因此，对于生物序列而言，除了开放式限定外，审查员基本也不认可未经实验验证的由于同一性限定、取代/缺失/添加一个或多个氨基酸残基或核苷酸残基获得的突变体的支持性问题。由于这些理由相对独立且十分复杂，本文不再对其详述。



2. 开放式限定和封闭式限定的常见表述

2.1 开放式限定的常见中英文表述

包含（包括 / 含有） / 具有 VS Comprise/have（及其语法变形）

2.2 封闭式限定的常见中英文表述

由…组成/是/为 VS Consist of/is/of（及其语法变形）

3. 开放式限定的生物序列权利要求的常见审查意见及审查现状

3.1 开放式限定的生物序列权利要求的常见审查意见

法律依据：专利法第 26 条第 4 款：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。

核心结论：几乎每一个涉及保护生物序列本身的申请都会在实审中遇到由于开放式限定而导致权利要求得不到说明书支持的审查意见，而且，审查员基本也会坚决要求申请人将开放式限定修改为封闭式限定，这个要求甚至会达到偏执的程度。

例如，某申请的权利要求 1 已经限定为封闭式：“一种 XX 多肽，其是在 SEQ ID NO: Y 的基础上发生 D73K 或 Y85A 突变的 XX 多肽变体”，原权利要求 2 为：“根据权利要求 1 所述的 XX 多肽，其中 XX 多肽具有残基 1 至 20 或 1 至 45 的 N 末端截短”，审查员还是坚决要求申请人对其进行修改以避免使用开放式措辞：“根据权利要求 1 所述的 XX 多肽，其中 XX 多肽发生残基 1 至 20 或 1 至 45 的 N 末端截短。”

审查员提出的由于开放式限定导致生物序列权利要求得不到说明书支持的审查意见通常如下所示。

例如，某项权利要求的保护主题为：“1、一种具有葡糖淀粉酶活性的分离的酶，所述的酶包含 SEQ ID NO: 7 的全长序列。”

审查员的相应审查意见为：“在 SEQ ID NO: 7 前面加一些前肽或信号肽，或者是在其后端加几个为了纯化方便的组氨酸通常不会影响其功能，但是权利要求 1 的限定并不仅包含这些，说明书中仅给出了特定来源的 SEQ ID NO:33 或 7 具有酶活性，但并未给出在其两端添加何种及多少数量的核苷酸或氨基酸残基后，其仍具有所述功能的其他实例及添加规则，因此，权利要求 1 的概括包含推测的内容，而其效果难于预先确定和评价，这种概括超出了说明书公开的范围。”（来自（2014）高行（知）终字第 3522 号和 WX17956 号）

即，审查员通常会指出，由于权利要求采用开放式限定，因此意味着可以在所列出的序列一端或两端添加任何数量和任何种类的氨基酸残基或核苷酸残基，从而导致获得无数的突

变体，由于生物序列的生物活性受到其三维结构或空间位置的严重影响且无法预测，因此，在没有具体实验数据证实的情况下，这些突变体是否具有所请求保护的生物活性无法预测。

3.2 主要种类生物序列的开放式限定的审查现状及应对策略

3.2.1 目前允许使用开放式限定的生物序列权利要求类型

如果权利要求请求保护生物序列本身，则使用开放式措辞限定生物序列是不被允许的，但是，如果生物序列是作为更大的常见生物分子的一部分，则限定该更大的常见生物分子时，可以使用开放式限定。

例如，如果权利要求请求保护一种重组表达载体如重组腺相关病毒（recombinant Adeno-Associated Virus, rAAV）且其发明点在其包含的生物序列（有效载荷），则下述表述通常不会由于使用了开放式限定而被认为得不到说明书的支持：“一种重组腺相关病毒，其包含 SEQ ID No: X 所示的核苷酸序列”。

再比如，如果权利要求请求保护一种抗体，则限定该抗体包含序列确定的 6 个互补决定区（Complementary-Determining Region, CDR）通常也是被接受的：“一种抗 X 单克隆抗体，其包含氨基酸序列分别如 SEQ ID No: 1-6 所示的重链 CDR 和轻链 CDR。”

上述情形下允许使用开放式措辞的原因可能为，本领域公知重组表达载体或抗体是由变化极低的框架部分和有效载荷/6 个 CDR 组成的成分相对固定的已知分子，其明显不能由有效载荷/6 个 CDR 本身组成，且其包含的其他部分是本领域已知的且变化很小。

3.2.2 主要种类生物序列的开放式限定的审查现状及应对策略

3.2.2.1 免疫球蛋白类

目前，国知局能够接受的免疫球蛋白类权利要求的最大保护范围是用 6 个 CDR 序列限定的抗某抗原的抗体，即，审查员要求申请人必须用封闭式措辞限定所述 6 个 CDR 的序列。

可能的应对策略：由于用于定义 CDR 的

编号体系有多个（如 Kabat、Chothia、IMGT）且这些编号体系限定出的 CDR 序列存在较大的区别，可以建议申请人用这些编号体系分别限定出 6 个 CDR 的序列，以尽可能宽的保护所述抗体。

3.2.2.2 具有某种特定活性的活性肽/蛋白

如果权利要求请求保护具有某种特定活性的活性肽/蛋白本身，且确定了最短的决定所述活性的核心序列或确定了导致所述活性的核心突变方式，则建议限定所述肽/蛋白的活性（功能性限定）、包含所述核心序列并限定其长度为所述核心序列长度加上一端或两端的数个额外氨基酸残基或额外包含的功能氨基酸残基或序列片段，在优选技术方案中，再给出添加这些额外氨基酸残基或片段的规则，如信号肽序列、用于亲和纯化的标签、用于定位的荧光蛋白序列、用于融合表达的连接用氨基酸残基、用于避免末端氨基酸水解或氧化或酰胺化或脱酰胺化或环化脱水而加入的氨基酸残基（依据见（2014）高行（知）终字第 3522 号和 WX17956 号）。

如果肽/蛋白本身是具有已知活性的蛋白且长度有限（数十个氨基酸长度，如 20-30 个氨基酸残基）且特征在于某核心突变，则限定所述肽/蛋白包含所述突变有可能会被审查员认可其得到了说明书的支持。例如在 FS77448 号中，其涉及生物序列的表述为“编码具有以下氨基酸序列的胰岛素前体的 DNA 序列：B(1-30)-X-X-Z-Y-Y-A(1-21)，其中，B(1-30)是 B-链人胰岛素的类似物，A(1-21)是 A-链人胰岛素的类似物，X-X 和 Y-Y 均为 Lys-Arg，且 Z 为 AspGlyLeuGly，其中人胰岛素 A-和/或 B-链的类似物包含包括在 A14 位的突变 Glu 在内的 3 个突变。”，其合议组指出：“在说明书已经证明突变 A14E 是影响产率表达的关键位点以及 A14E+B10E+A8H 的三个位点突变的技术方案具有更好的技术效果的前提下，由于所述 A-链人胰岛素和 B-链人胰岛素仅仅具有 21 个和 30 个氨基酸长度，在上述有限氨基

酸长度的 A-链人胰岛素和 B-链人胰岛素中选择另外两个突变也属于本技术领域的常规手段，本领域技术人员可以按照说明书的描述，或者结合已有的人胰岛素类似物构效关系的知识，通过常规试验合理地选择 A14E 以外的其他 2 个突变位点，这种选择并不需要过度劳动”。

3.2.2.3 反义寡核苷酸（Antisense Oligonucleotides, ASO）如 Gamper 和（修饰的）siRNA

如上文所述，诸如 Gamper 和（修饰的）siRNA 需要反义链与体内对应的核酸分子的表面暴露部分结合而发挥其基因沉默的活性，因此，审查员肯定是要求申请人限定所述 ASO 的序列为封闭式限定的序列。

可能的应对策略：限定所述 ASO 是用于抑制某种基因表达（功能性限定）的 ASO，限定所述 ASO 包含最短的核心序列并限定所述 ASO 的长度为同类 ASO 常见的长度。

例如，WX58530 号中，其权利要求为“一种用于抑制细胞中 B 型肝炎病毒(HBV)表达的双链 RNAi 剂，其中该双链 RNAi 剂包含形成双链区的正义链与反义链，其中该正义链包含 5'-GUGUGCACUUCGCUUCACA-3' (SEQ ID NO:39)且所述正义链的长度不超过 21 个核苷酸，且该反义链包含 5'-UGUGAAGCGAAGUGCACACUU-3' (SEQ ID NO:40)且所述反义链的长度不超过 23 个核苷酸，其中该正义链实质上所有核苷酸及该反义链实质上所有核苷酸为经修饰的核苷酸，

其中该正义链与在 3'-末端附接的配体缀合，且其中该配体为一种或多种利用二价或三价的分支键联体附接的 GalNAc 衍生物。”，无效宣告请求人认为该权利要求由于使用了开放式限定从而得不到说明书的支持，但合议组认为“dsRNA 核心序列与靶 RNA 的序列互补性是实现 mRNA 降解和次级 siRNA 产生的关键，本领域技术人员在理解权利要求 1 和 2 中所述术语“包含”时，也是以不损害 dsRNA 核心序列与靶 RNA 的序列互补性为前提的。此外，本专利说明书还具体公开了“包含序列的链”的含义、相对而言可忍受错配的区域、在正义链或者反义链形成突出端的结构、序列互补的定义及条件等信息…，本领域技术人员基于本专利说明书的系统记载，结合常规技术手段加以选择验证，有能力在 dsRNA 核心序列的两端添加一到两个核苷酸，形成突出端等结构，并且维持相应的基本功能活性。”。

三、建议

尽管目前国知局对生物序列权利要求的开放式限定采取十分严格的审查标准，笔者还是建议撰写时采用开放式措辞限定生物序列的组成，以为其他国家或地区能够获得较大范围而留有余地。另外，撰写中可以模仿上述可被接受的开放式写法。同时，尽可能多得提供序列的突变体的范例及活性数据，以为权利要求得到支持提供更充足的依据。

参考文献

(1) <https://baijiahao.baidu.com/s?id=1861151240170735479&wfr=spider&for=pc>

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。

**付文川**

资深专利代理师

付文川先生擅长专利无效、专利行政诉讼、专利自由实施调查、专利申请文件撰写、审查意见答复、企业专利布局等业务，在抗体药物、疫苗开发、蛋白多肽药物、Car-T、诊断试剂、RNA 干扰、基因编辑、生物疗法、干细胞疗法、肿瘤免疫、生物医学、生物芯片、下一代测序、微生物菌种开发、酶工程、食品技术、生物美容、生物化工、生物设备、植物育种等技术领域积累了丰富的专利法律服务经验。自 2008 年 1 月起代理多家生命科学领域知名企业的各种类型专利案件上千件，为国内企业撰写上百件专利申请。除了中国专利申请代理业务，付先生还配合当地律师完成美国、欧洲、印度、巴西、阿根廷、印度尼西亚、菲律宾、越南等主要国家和地区的专利代理业务，主要包括：中英文专利申请文件撰写、中英互译、校对、改写、答复审查意见。