

DOI: 10.13376/j.cbls/2023184

文章编号: 1004-0374(2023)12-1689-15

· 情报研究 ·

用于治疗阿尔茨海默病的三款抗 β 淀粉样蛋白抗体的专利布局分析

吴海燕[#], 张超[#], 黄放^{*}

(复星安特金(成都)生物制药有限公司, 成都 610219)

摘要: 淀粉样蛋白级联假说认为, β 淀粉样蛋白 (A β) 的异常沉积在阿尔茨海默病 (AD) 进展中具有核心作用, 基于该假说, 靶向 A β 的抗体被推测可用于缓解 AD 进展。然而, 众多候选抗体在临床试验阶段折戟沉沙, 目前到达 III 期临床终点的仅有三款抗体, 即 Aducanumab、Lecanemab 和 Donanemab, 其中前两款抗体已在美国获批上市。针对该三款将在市场中展开激烈角逐的 A β 抗体, 现对其专利保护和布局情况进行深入分析, 以供同行参考。

关键词: 阿尔茨海默病; β 淀粉样蛋白; 抗体; 专利布局

中图分类号: D923.42; R741 **文献标志码:** A

Patent portfolio analysis of three anti-amyloid β antibodies for treating Alzheimer's disease

WU Hai-Yan[#], ZHANG Chao[#], HUANG Fang^{*}

(Fosun AdgenVax (Chengdu) Biopharmaceutical Co., Ltd, Chengdu 610219, China)

Abstract: Based on the amyloid cascade hypothesis that abnormal deposition of β -amyloid (A β) plays a central role in the progression of Alzheimer's disease (AD), antibodies targeting A β are speculated to be useful in alleviating AD progression. However, multiple candidate antibodies have failed in the clinical trial stage. Currently, only three antibodies have reached the end point of phase III clinical trials, namely Aducanumab, Lecanemab and Donanemab, in which the first two antibodies have been approved for marketing in the United States. For the three A β antibodies that will compete fiercely in the market, an in-depth analysis of their patent protection and layout is conducted in this article for reference by peers.

Key words: Alzheimer's disease; β -amyloid; antibody; patent portfolio

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 俗称早老性痴呆、老年痴呆, 是老年群体中最为常见的一种神经退行性疾病。AD 的致病因素和发病机制至今仍未完全阐明, 不过“淀粉样蛋白级联假说”占据主导地位, 该假说认为 β 淀粉样蛋白 (amyloid β , A β) 的生成和清除失衡是导致认知障碍的起始事件, 其导致脑部 A β 异常沉积, 并进一步引发 Tau 蛋白异常过度磷酸化、神经递质紊乱、炎症反应、氧化应激等一系列级联反应, 导致神经元受损, 进而引发 AD^[1-2]。基于淀粉样蛋白级联假说, 科学家

们致力于以 A β 作为靶点来开发治疗或预防 AD 的药物, 一种策略是基于被动免疫疗法, 即利用特异性抗体来结合体内的 A β 从而促进其清除。

然而, 若干旨在治疗 AD 的 A β 单克隆抗体在临床试验阶段折戟沉沙^[3], 推进到 III 期临床的仅有八款 (表 1): 即靶向 A β 中部区域的

收稿日期: 2023-08-18; 修回日期: 2023-10-11

[#]共同第一作者

^{*}通信作者: E-mail: huangfang@fosunpharma.com

Solanezumab、Crenezumab, 同时靶向 N 末端和中部的 Gantenerumab, 以及只靶向 N 末端的 Aducanumab、Lecanemab、Donanemab、Remtemetug 和 Bapineuzumab; 其中, 仅 Aducanumab、Lecanemab 和 Donanemab 取得积极结果, Remtemetug 的 III 期临床仍在进行中, 其余四款均已宣告失败。不同的临床效果, 可能与这些抗体选择的 A β 表位不同、主要结合的 A β 类型不同有关: A β 单体形式多样 (例如 A β_{1-40} 、A β_{1-42} 、A β_{p3-42} 等), 其还会形成寡聚体 (oligomers)、初原纤维 (protofibrils)、原纤维 (fibrils)、斑块 (plaques) 等多种形态, 而不同 A β 的毒性不同——近年来越来越多的证据表明, A β 单体本身对健康是有益的, 其能够保护大脑免受损伤和感染, 而可溶性寡聚体对神经元和突触具有高度毒性, 其会损伤神经元和导致认知能力下降, 不溶性的 A β 斑块则大多数为惰性的, 其可以隔离多余的淀粉样蛋白, 故寡聚体而非成熟的原纤维或斑块, 逐渐被认为是导致 AD 并驱动疾病进程的主要因素^[4]; 与之呼应的是, 目前成功撞线的三款抗体 (Aducanumab、Lecanemab 和 Donanemab) 均能或多或少地结合 A β 寡聚体, 而优先结合单体的抗体 (Solanezumab、Crenezumab) 均已失败。

目前, Aducanumab、Lecanemab 分别获得 FDA 加速批准上市和全面批准上市, Donanemab 即将递交上市申请。上述三款 A β 单抗将在市场中展开激烈角逐, 专利武器可能在其中发挥重要作用, 故本文对其专利保护和布局情况进行检索和分析 (2023 年 9 月 15 日截止), 以供同行参考。

1 Aducanumab (阿杜卡努单抗, 商品名: Aduhelm)

2007 年左右, 瑞士苏黎世大学及其校系衍生公司 Neurimmune 联合开发得到靶向 A β 斑块的抗体 Aducanumab。其后, 渤健 (Biogen)、卫材 (Eisai) 公司先后于 2007 年、2014 年加入该抗体的商业化合作。2021 年 6 月, 基于饱受争议的临床替代终点 (患者大脑中淀粉样蛋白斑块的水平), Aducanumab 获得 FDA 加速批准上市, 成为全球首款用于治疗 AD 的 A β 抗体药物, 然而上市后争议不断, 不良事件频出。2022 年 4 月, 渤健撤回了该抗体的欧洲上市申请, 同年, 卫材退出合作。围绕该抗体布局的专利族共有 8 个 (表 2), 其中专利族 1、6 涉及产品 (抗体、制剂), 其他的则侧重于治疗方法 (适应症、用药特征)。所述专利均通过专利合作条约 (patent cooperation treaty, PCT) 途径提出申请并经国际公开, 而后在指定时限内进入目标国家或地区布局同族; 其中, 中国 (CN)、美国 (US)、欧洲 (EP)、日本 (JP) 和韩国 (KR) 是专利布局的热门国家或地区, 其相应的知识产权局合称“五局”, 故本文对五局同族专利进行重点介绍。

1.1 产品专利

1.1.1 抗体专利 WO2008081008A1

WO2008081008A1 请求保护识别 A β 新表位的特异性结合分子 (抗体), 所述新表位是指存在于 A β 斑块而非单体中的构象表位。说明书中给出了 7 种 A β 抗体的核心序列, 即互补决定区 (CDR)、可

表1 八款进入 III 期临床的抗 A β 单克隆抗体相关信息^[5-14]

抗体名称	A β 表位	主要结合的A β 类型	寡聚体结合率 ⁱ	申办方	III期临床
Solanezumab	中部: 16~26, 线性	单体	≈6%; ≈0%	礼来	失败
Crenezumab	中部: 13~24, 构象	单体、寡聚体、原纤维 ⁱⁱ	≈18%; ≈0%	罗氏/AC Immune SA	失败
Gantenerumab	N端+中部: 2~9 + 23~25, 构象	斑块、原纤维、寡聚体	(无数据)	罗氏	失败
Bapineuzumab	N端: 1~5, 线性	单体、斑块混合物	(无数据)	扬森&辉瑞	失败
Aducanumab	N端: 3~6, 构象	聚集体(斑块、原纤维>寡聚体)	≈16%; ≈9%	渤健	积极/消极 ⁱⁱⁱ
Lecanemab	N端, 构象	大寡聚体(初原纤维)>斑块	≈49%; ≈19%	渤健/卫材	积极
Donanemab	N端: pE3, 线性 ^{iv}	斑块>寡聚体	≈12%; ≈8%	礼来	积极
Remtemetug	N端: pE3, 线性	斑块>寡聚体	(无数据)	礼来	进行中

ⁱA β 寡聚体结合率: 分号前后数据, 分别表示不存在与存在单体竞争的情况下, 抗体与寡聚体结合的比例^[7]。ⁱⁱ与混合物反应时, 由于来自单体的竞争, Crenezumab与寡聚体的结合率降为零, 故其实质上优先与单体结合。ⁱⁱⁱAducanumab开展的两项 III 期临床试验分别名为 EMERGE 和 ENGAGE, 前者达到主要终点, 而后者未达到。^{iv}pE3: 仅存在于已形成斑块中的 N 端焦谷磷酸 A β 表位, 主要为第 3~7 位氨基酸残基。

表2 Aducanumab相关专利族

专利族	国际公开号	申请日	申请人	侧重点	CN同族	US同族	EP同族	JP同族	KR同族
1	WO2008081008A1	2008-01-07	苏黎世大学&自然人	侧重点 抗体	<u>CN101622275B</u> CN102603893A CN103408661B	<u>US8906367B2</u>	<u>EP2099826B1</u> <u>EP2426143B1</u> <u>EP2436696B8</u> <u>EP3239174A1</u> <u>EP3239175A1</u> <u>EP2321348A2</u>	<u>JP5398545B2</u>	<u>KR101700073B1</u> <u>KR101735257B1</u> KR1020090114388A KR1020120017469A
2	WO2010004434A2	2009-07-09	苏黎世大学&自然人	适应证	无	<u>US20110182809A1</u>	EP2321348A2	<u>JP2011527338A5</u> JP2014148543A JP2016034985A	无
3	WO2014089500A1	2013-12-06	渤健&自然人	适应证	CN105979962A	<u>US20150315267A1</u>	EP2928494A4	JP2016501247A	KR1020150127570A
4	WO2016087944A2	2015-12-02	渤健	用特特征	无	<u>US10842871B2</u>	EP3227329A2	<u>JP2017537905A5</u> JP2020055880A JP2021169536A JP2023011002A	KR1020170088360A KR1020220044874A
5	WO2017211827A1	2017-06-06	渤健	用特特征	CN109476730A CN114796481A CN114931635A	<u>US20200308259A1</u> <u>US20220281963A1</u>	EP3464350A1	<u>JP2019517540A5</u> JP2022145965A	KR1020190021311A
6	WO2019040612A1	2018-08-22	渤健	制剂	CN111201037A	<u>US11655289B2</u>	<u>EP3672631B1</u>	<u>JP7263320B2</u>	KR1020200044023A
7	WO2021081101A1	2020-10-21	渤健&Neurimmune	用特特征	CN114599393A	<u>US20220372123A1</u>	EP4233901A2	<u>JP2023030173A</u>	
8	WO2022261026A2	2022-06-06	渤健	用特特征	暂无	暂无	暂无	暂无	暂无

下划线所示的为有效专利(获得授权且目前维持有效)。

变重链和可变轻链 (VH、VL) 序列, 其中抗体 NI-101.12F6A 对应 Aducanumab (二者 VH、VL 序列相同)^[15], 尽管该专利中并未直接验证该抗体的效果, 但对具有相同 CDR 序列的抗体 NI-101.11 的体内活性进行了充分验证, 证明其能够穿越血脑屏障并与脑中 A β 斑块结合、体外抑制 A β 原纤维的形成等, 其间接体现了 Aducanumab 的技术效果。

简单专利族情况 (简单专利族中的成员计数方法: 以申请号为准, 相同申请号计为 1 件; 临时申请不计在内): 共有 49 个成员, 进入了 23 个国家或地区, 其中包括五局且进行了多次分案。五局的授权专利当中, 大部分采用 CDR 序列限定抗体 (CN101622275B、US8906367B2、EP2099826B1、JP5398545B2、KR101735257B1), 少数采用 VH+VL 序列限定 (CN103408661B、EP2436696B8), 后者保护范围较小但仍能覆盖 Aducanumab。可见, 该专利族对包括 Aducanumab 在内的具有相同 CDR 或轻重链可变区的抗体提供了较好保护。

专利布局启示: (1) 对抗体采用核心序列而非全长限定, 在覆盖目标抗体的同时有利于取得较大保护范围; (2) 专利撰写时有意弱化对最佳实施方式的描述, 可以隐藏企业真正的研发方向: 尽管已经开发得到 Aducanumab, 但申请人在本专利中并未记载该抗体的具体实验数据, 转而对抗体 NI-101.11 大费笔墨, 借此隐藏最佳抗体 (Aducanumab) 从而迷惑竞争对手, 同时, 基于 NI-101.11 的 CDR 限定的抗体授权范围能够覆盖和保护 Aducanumab, 可谓一箭双雕。

1.1.2 制剂专利 WO2019040612A1

WO2019040612A1 涉及含 A β 抗体的稳定的药物制剂, 其请求保护一种药物组合物, 包含 A β 抗体 (CDR 序列限定, 涵盖 Aducanumab) 和精氨酸盐。说明书显示, 其首先通过对比实验筛选到了最佳的 pH 缓冲液 (组氨酸缓冲液) 和赋形剂 (精氨酸), 进而将其与蛋白质配伍得到核心制剂, 并研究了 pH、蛋白质浓度等参数对制剂稳健性、黏度等方面的影响; 基于所述核心制剂, 研究了其他表面活性剂 (聚山梨糖醇酯-80)、含有巯基的赋形剂 (GSH 和 GSSG)、蛋氨酸等对制剂稳健性等方面的影响, 最终确定了包含 BIIB037 (即 Aducanumab) 和各种辅料的药物制剂并检测了其毒代动力学。

简单专利族情况: 共有 31 个成员, 进入了 28 个国家或地区, 其中包括五局且在美国、欧洲、日本已获授权, 中、韩在审; EP3672631B1、JP7263320B2

的授权范围大概相当, 且限定了药物组合物中所含的 A β 抗体的轻重链序列, 以及其他辅助性成分 (精氨酸盐、甲硫氨酸、组氨酸、聚山梨醇酯-80) 的用量特征和 pH 范围等; 与之相较, US11655289B2 授权范围较大, 其对抗体采用 CDR 序列而非全长限定。

专利布局启示: 在已有抗体基础上, 从提高稳定性的需求出发开发抗体制剂并申请专利, 有利于实现对原始创新 (抗体) 的延续性保护。

1.2 方法专利

1.2.1 治疗方法之适应证专利

(1) WO2010004434A2

WO2010004434A2 请求保护治疗异常淀粉样蛋白病症的方法、促进神经发生的方法、促进血管生成的方法等多个不同技术方案, 手段均为施用 A β 结合分子。说明书中以抗体 NI-101.11 作为代表, 检测了其小鼠中 AD 样病理进展的影响、对神经发生的影响、对血管生成的影响、恢复新成熟神经元的树突分支和树突棘密度的能力等。

简单专利族情况: 共有 9 个成员, 进入了 6 个国家或地区, 五局当中仅进入美国、欧洲和日本; 所有同族均未获得授权。

专利布局启示: 在已知抗体基础上, 开发新适应证并布局治疗方法/用途专利, 有利于延长专利抗体的保护期; 不过, 以适应证、用药特征等作为发明点的方法权利要求属于疾病治疗方法, 这类主题在大部分国家或地区属于专利法规定的不授权客体, 此外还面临创造性等方面的挑战, 故总体而言获得授权的难度较大。本案中, 表面新的适应证实实际上已被现有技术 (例如 WO2006050041A2) 报道或教导, 故其不符合新颖性或创造性要求, 该专利布局未能达到期望的保护效果。

(2) WO2014089500A1

WO2014089500A1 请求保护减少大脑斑块的方法、使抗 A β 抗体或其抗原结合片段的长期给药期间微出血的发生减至最少的方法、测量测试受试者中脑淀粉样蛋白斑块的量的方法等多个不同技术方案, 手段均为使用与 BIIB037 结合相同表位 (A β ₃₋₆) 的抗 A β 抗体。说明书实施例中, 通过实验证明了 BIIB037 结合于包含 A β 残基 3~6 的表位, 能够选择性结合 A β ₍₁₋₄₂₎ 聚集体而不结合单体, 并且, 该抗体具有脑渗透能力, 可以减少脑中的淀粉样蛋白斑块而不影响血管淀粉样蛋白。可见, 相比于在前专利, 该专利首次聚焦于 Aducanumab 并对其功效进

行了系统验证。

简单专利族情况: 共有 16 个成员, 进入了包括五局在内的 15 个国家或地区, 所有同族中仅南非专利获得授权(南非不对专利进行实质审查), 其他的均未能获得授权, 主要由于缺乏新颖性或创造性。

专利布局启示: 功能性概括是专利撰写时扩大权利要求保护范围的手段之一, 但并非处处适用。本案中, 申请人从表位、功效等角度对抗体进行功能性限定, 以期覆盖包括 BIIB037 在内的大量抗体, 然而该功能性限定无法使其区别于在先专利已公开的抗体 NI-101.12F6A (即 BIIB037), 故尽管在撰写上挖空心思, 但由于布局时机不恰当, 未能达到预期目的。

1.2.2 治疗方法之用药特征专利

2015~2022 年间, 渤健布局了 4 件发明点在于用药特征的专利, 其请求保护基于 Aβ 抗体的 AD 治疗方法。由于布局时间相对较晚, 很多同族仍处审查阶段, 授权专利较少(仅 WO2016087944A2 的个别同族获得授权)。

(1) WO2016087944A2

侧重于 Aβ 抗体的使用剂量、次数特征。简单专利族共有 22 个成员, 其进入了 12 个国家或地区, 包括五局中的美、欧、日、韩: 美国专利获得授权(US10842871B2, 其权利要求中限定了所用 Aβ 抗体的 6 个 CDR 序列、使用剂量、频次等); 日、韩专利已撤回并另提分案再审; 欧洲专利仍在审。

(2) WO2017211827A1

侧重于 Aβ 抗体用药过程中根据受试者是否发

生淀粉样蛋白相关的成像异常 (ARIA) 决定暂停施用与否。简单专利族共有 17 个成员, 其进入了包括五局在内的 12 个国家或地区; 中、美、日、韩的部分同族已被驳回或撤回, 欧洲专利仍在审。

(3) WO2021081101A1

侧重于整个疗程中 Aβ 抗体施用的剂量(随时间调整)、次数特征。简单专利族共有 17 个简单同族, 其进入了包括五局在内的 16 个国家或地区; 所有专利均在审。

(4) WO2022261026A2

侧重于 Aβ 抗体施用过程中采用 MRI 监测 ARIA 以辅助决策是否继续施用。该 PCT 申请仍处于指定期内, 目前仅进入了中国台湾地区, 暂无五局同族。

专利布局启示: 临床试验揭示 Aducanumab 会引起 ARIA^[11], 不过这一副作用的发现以及相应的应对方案却成为了专利布局的一个切入点。可见, 基于临床研究方案(用药剂量、频次等)、其间发现的问题及相应的解决办法, 可以从中挖掘具有可专利性的技术方案。

1.3 小结

自 2008 年起, 苏黎世大学 / 渤健围绕 Aducanumab 布局了 8 个专利族(图 1), 技术结构方面涉及抗体、制剂、适应证、用药特征, 可见其围绕该抗体进行持续创新以延续专利保护。地域结构方面, 8 个专利族均进入了多个国家或地区。其中, 抗体核心专利 WO2008081008A1 的同族最多、布局的地域范围最广, 制剂专利 WO2019040612A1 其次; 结合表 2 可知, 大部分专利在五局进行了布局, 适

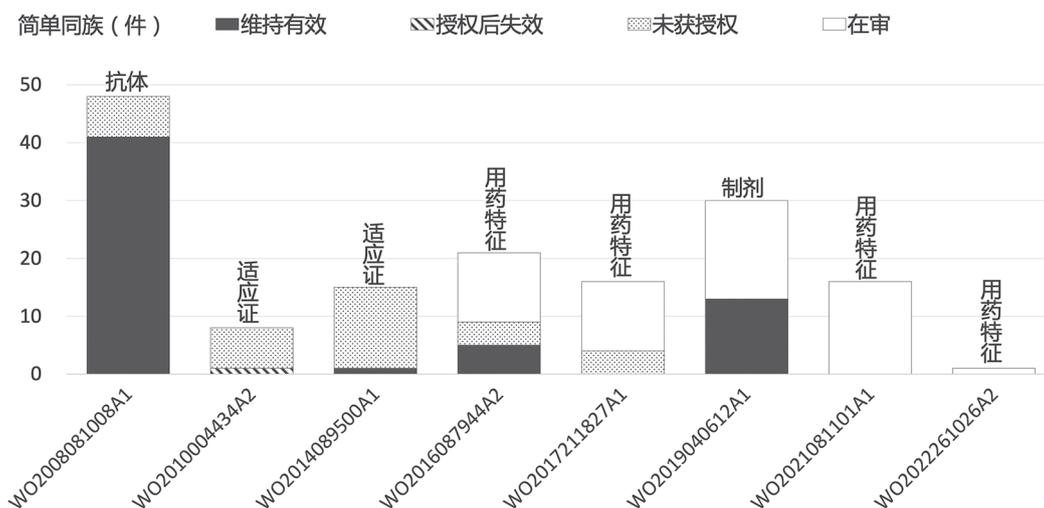


图1 Aducanumab相关专利族法律状态

应证专利 WO2010004434A2 和用药特征专利 WO-2016087944A2 除外——可能与疾病治疗方法在某些国家(例如中国)或地区属于不授权客体有关。

法律状态方面, 8 个专利族目前共有 163 件简单同族, 包含 60 件有效专利, 其主要来自抗体专利族 WO2008081008A1 (41 件有效) 和制剂专利族 WO2019040612A1 (13 件有效, 此外还有在审专利), 而来自其他专利族的有效专利屈指可数, 仅用药特征专利族 WO2016087944A2 (5 件) 和适应证专利族 WO2014089500A1 (1 件) 略有贡献。此外, 还有 3 个用药特征专利族 (WO2017211827A1、WO2021081101A1 和 WO2022261026A2) 存在在审专利, 不过总体而言获权可能性较小。因此, Aducanumab 主要依靠产品专利保护。

2 Lecanemab (仑卡奈单抗, 商品名: Leqembi)

基于对 A β -Arctic 突变 (APP E693G, 其导致寡聚体/初原纤维的产生增多和原纤维的加速形成, 引起早发性 AD) 的重大发现^[16], 瑞典 Lars Lannfelt 教授团队以 A β 初原纤维作为切入点探索 AD 治疗手段, 2005 年左右, 其参与创办的 BioArctic 公司开发得到了靶向 A β 初原纤维的抗体 258 (Lecanemab 的鼠源形式)。卫材、渤健先后于 2005 年和 2014 年加入该抗体的商业化合作。2022 年公开的 III 期临床试验结果表明, 该抗体能够减缓 AD 进展, 达到了临床研究终点。2023 年 1 月和 7 月, Lecanemab 先后获得美国的加速批准上市和正式批准上市, 成为 20 年来首款获得 FDA 完全批准的 AD 新疗法。该抗体的序列^[17]与靶向斑块的 Aducanumab 相比, 重链和轻链分别仅有 93% 和 79% 的同一性且不同氨基酸均位于可变区, 可见二者结构差异较大。

Lecanemab 相关的专利族共有 5 个(表 3), 其中专利族 1 为围绕 A β -Arc 靶点布局的基础专利, 专利族 2~4 侧重抗体, 专利族 5 则侧重治疗方法。

2.1 产品专利

2.1.1 靶点专利 WO2002003911A2

在报道 A β -Arctic 突变的文章发表之前, Lars Lannfelt 于 2001 年 7 月申请了 WO2002003911A2, 其围绕该靶点请求保护了多组不同技术主题, 包括非野生型初原纤维在预防或治疗 AD 中用途、A β -Arc 肽、预防或治疗 AD 的方法等, 其中, 仅权利要求 14 请求保护针对 A β -Arc 肽的抗体, 但无关于抗体特征的进一步限定。说明书显示, 鉴定到 Arctic 突变后, 申请人研究了其对临床症状、血浆

和细胞培养物中的 A β 水平、初原纤维形成的影响(实施例 1~7), 然而并未开发具体的 A β 抗体。

简单专利族情况: 共有 12 个成员, 其进入了 5 个国家或地区, 五局当中仅进入美国、欧洲和日本; 曾获得 5 件授权专利但均已失效(期满失效或未缴年费), 其中仅 2 件授权专利涉及对抗体的保护 (US8409575B2、CA2414772C), 其对抗体采取功能性限定: 结合包含 A β Arc 肽 (SEQ ID NO:1, 或其片段 1~39、1~40、1~42) 的可溶性初原纤维。可见其强调 A β Arc 肽(突变型)而并未言及野生型。

专利布局启示: 本案中, 基于对 Arctic 突变及其影响的发现, 申请人推测结合 A β -Arc 肽的抗体可能具有 AD 治疗作用并申请专利保护; 尽管在后开发的 Lecanemab 是“野生型 A β 初原纤维选择性单克隆抗体”(参见 WO2007108756A1), 但其也能结合 A β Arc 初原纤维, 故能够纳入该专利族请求保护的范畴。可见, 基于首次发现的全新靶点, 可以从多角度、全方位构思潜在的技术方案, 进行前瞻性的专利布局并主张最大的保护范围。

2.1.2 抗体(功能性限定)专利 WO2005123775A1

相比于上一专利, WO2005123775A1 更加聚焦于抗体, 其请求保护能够特异性结合 (specific for) 可溶性 A β 初原纤维和/或其生物活性片段的抗体。说明书实施例中记载: 给小鼠注射 wtA β ₁₋₄₂ 初原纤维诱发免疫反应, 从中筛选到抗体 258 (mAb258), 进而检测了其对 4 种 A β 的结合特性, 结果为: wtA β ₄₂ 初原纤维 > A β _{42Arc} 初原纤维 > wtA β ₄₂ 原纤维 > wtA β ₄₀ 单体, 即证明了该抗体具有初原纤维特异性。该专利中并未公开抗体序列信息, 故权利要求书中仅对请求保护的抗体进行功能性限定。

简单专利族情况: 共有 17 个成员, 其进入了 13 个国家或地区, 五局当中仅进入了美国、欧洲且获得授权。(1) 美国方面, US8106164B2、US8404459B2 的权利要求 1 中将抗体限定为“能够结合野生型 A β _{42/40} 初原纤维和 A β _{42/40Arc} 初原纤维, 与 A β _{42/40} 单体几乎无交叉反应”; US8999936B2 则对初原纤维增加了“存在 N 端截短”的限定, 通过该分案取得了不同的保护范围。(2) 欧洲方面, EP1781703B1 保护范围相对较小: 其将抗体结合对象缩小限定为“A β ₄₂ 和 A β _{42Arc} 的初原纤维”, 相应地限定了所述抗体具有低 A β ₄₂ 单体交叉反应性, 采用纯度大于 95% 的 A β _{42Arc} 或 A β _{42wt} 初原纤维进行免疫和筛选获得; 然而该专利后来被提出异议, 接着被 EPO 撤销, 理由包括修改超范围、不清楚(涉及“specific

表3 Lecanemab相关专利族

专利族	国际公开号	申请日	申请人	侧重点	CN同族	US同族	EP同族	JP同族	KR同族
1	WO2002003911A2	2001-07-05	Lars Lannfelt	A β -Arc靶点	无	US20080181902A1 US20120156222A1 US7179463B2 US7700719B2 US8409575B2	EP1309341A2 EP2082749A2	JP5362164B2	无
2	WO2005123775A1	2005-06-21	BioArctic & 自然人	抗体(功能性)	无	<u>US8106164B2</u> <u>US8404459B2</u> <u>US8999936B2</u>	EP1781703B1	无	无
3	WO2007108756A1	2007-03-23	BioArctic & 自然人	抗体	<u>CN101421303B</u>	US20150307601A1 <u>US8025878B2</u> <u>US9034334B2</u>	EP2325209A2 <u>EP2004688B2</u>	<u>JP5033868B2</u>	<u>KR101413615B1</u>
4	WO2016005466A2	2015-07-08	BioArctic & 卫材	抗体(变体)	<u>CN106661103B</u> <u>CN112390881A</u>	US9573994B2	EP3166970B1 EP3865510A2	<u>JP6628786B2</u>	<u>KR102564384B1</u>
5	WO2017013599A1	2016-07-20	BioArctic	适应证	<u>CN107849125A</u>	<u>US11327080B2</u>	EP3325506A1	JP2018522891A5 JP2022113682A	无

下划线所示的为有效专利(获得授权且目前维持有效)。

for”的含义)等。目前,该专利族在美国、澳大利亚、加拿大仍有有效专利,授权抗体采用功能性限定,故保护范围较广,能够覆盖后续开发得到的 Lecanemab。

专利布局启示:(1)本案相比于在前专利 WO2002003911A2,从抗体概念走向实际,切实开发了 A β 抗体并进行功能验证,证明其不仅能结合突变型 A β -Arc 肽形成的初原纤维,也能结合野生型的初原纤维,故申请人从不同角度功能性概括了所述抗体,在克服创造性问题的同时力争加大保护范围。其体现了在研发中根据阶段性成果及时布局新的专利,针对原始创新进行强基保护的思路:基于具体技术方案,剖析其背后的创新本质和发明构思,进行技术方案的概括并选择合适的保护主题进行专利布局。(2)功能性限定的撰写方式虽可概括较大保护范围,但同时也提升了无效风险。除了前述的 EP1781703B1 被撤销,由近期发布的美国最高法院对安进诉赛诺菲 PCSK9 抗体案 (US8829165B2) 的判决可见一斑:安进的 PCSK9 抗体专利中,采用抗原结合特性来定义抗体 (“when bound to PCSK9, the monoclonal antibody binds to at least one of the following residues:……”),判决认为安进的抗体专利不满足美国专利法 35 USC 112 下的专利可实施性 (enablement) 的要求而无效。因此,布局纯功能性限定的抗体专利时,需要考虑技术方案是否清楚、能否实施等多个方面,在修改时还应避免超范围,否则,一旦被指出缺陷,在没有后路可退的情况下很难扭转局面;此外,即使纯功能性限定的抗体专利得到授权,后续建议补充申请具体序列限定的抗体专利,以免前者被无效后出现没有专利保护的尴尬局面。

2.1.3 抗体(序列限定)专利 WO2007108756A1

相比于之前的两件专利,WO2007108756A1 首次公开了抗体序列信息,属于 Lecanemab 抗体核心专利。其请求保护以高亲和力选择性结合野生型人 A β 初原纤维的抗体,并限定了一组 CDR 序列(覆盖 Lecanemab)。说明书显示,其从一系列候选分子中筛选到高亲和力初原纤维特异性抗体 BA9/158 (mAb158),进而检测了其对 A β 初原纤维的选择性结合特异性、对 A β 负荷的清除能力、表位特征等,证明了该抗体识别初原纤维独特表位,其不识别一般性淀粉样蛋白表位、A β 前体等,与单体、原纤维的交叉反应低。故在 mAb158 基础上进一步开发得到人源化抗体 BAN2401 (即 Lecanemab),其同

样具有 A β 初原纤维的结合特异性。

简单专利族情况:共有 30 个成员,其进入了 27 个国家或地区,包括五局且均获得授权。其中,中、美、欧授权范围较大,其 A β 抗体均采用一组 CDR 序列限定;日、韩授权范围略小,其对抗体采用了更加具体的 VH 和 VL 序列限定,不过这些授权专利的保护范围均涵盖了包括 Lecanemab 在内的具有所述序列特征的全部抗体,总体而言保护范围较大。

专利布局启示:本案中,首次公开了 Lecanemab 抗体的核心序列 (CDR; VH+VL) 并基于其主张权利要求的保护范围,对包含该抗体在内的 A β 初原纤维抗体提供了针对性的加强保护。可见,在早期布局的功能性限定的抗体专利的基础上,进一步布局序列限定的抗体专利,可以化解早期专利失效的风险,同时为具体抗体提供强有力的针对性保护。

2.1.4 抗体(变体)专利 WO2016005466A2

WO2016005466A2 提供基于 Lecanemab 进行序列改进得到新的 A β 初原纤维抗体。该专利请求保护结合 A β 初原纤维的抗体,对抗体的 VL、VH 进行了序列限定,其中尽管存在若干可变氨基酸但排除了 “ $x_1=A, x_2=R$ and $x_3=R$ ” 这一组合,故具有该特征的 Lecanemab 不落入其保护范围。说明书记载了该改造的由来和意义:基于 Lecanemab,在可变轻链、可变重链的某些位置引入一个或多个突变,以提高抗体半衰期并带来改善的免疫原性。

简单专利族情况:共有 46 个成员,且进入了 38 个国家或地区,包括五局且均获得授权。五局当中,US9573994B2 和 KR102564384B1 授权范围较大,允许 VH 和 VL 中存在多个可变氨基酸及其多种可选对象,故衍生出数以万计的可选序列组合;EP3166970B1、CN106661103B 授权范围较小,其对抗体采用具体的 VH+VL 序列组合进行限定;JP6628786B2 的保护范围居中(虽允许可变氨基酸,但进行了可选范围的限缩),仅衍生出数十种可选的 VH+VL 序列组合。

专利布局启示:该专利中限定的抗体与 Lecanemab 相比,虽进行了氨基酸突变,但经序列比对可知其均位于 CDR 之外,故二者核心序列仍然相同。尽管该专利权利要求中排除了 Lecanemab,严格来说不属于围绕该抗体的专利布局,但其仍具有意义:一方面可作为路障式专利防止同行在 Lecanemab 基础上略加改造从而规避其专利保护,另一方面也可作为技术储备支持后续的产品迭代。

2.2 治疗方法之适应证专利WO2017013599A1

WO2017013599A1 涉及将 Aβ 抗体用于治疗创伤性脑损伤 (新适应证)。其请求保护一种减轻或治疗个体创伤性脑损伤的方法, 包括施用能降低脑中聚集形式的肽的试剂, 从属权利要求将所述的肽限定为初原纤维形式的聚集 Aβ 肽。说明书实施例显示, 重度创伤性脑损伤 (TBI) 引起损伤脑组织中可溶性 Aβ 寡聚物和初原纤维的快速积累, 其推测可溶性 Aβ 物质的诱导可以加剧继发性脑损伤并有助于 TBI 之后 AD 风险的增加, 由此提出请求保护的技术方案。

简单专利族情况: 共有 8 个成员, 其进入了 6 个国家或地区, 五局当中仅进入中、美、欧、日; 目前仅美国授权, 中、日、欧均撤回或驳回。US11327080B2 权利要求 1 将具体所用试剂限定为“mAb158 或其人源化形式”, 其覆盖了 Lecanemab。

专利布局启示: 本案中, 如其说明书记载的“TBI 是确定的 AD 的风险因素”, 该两种疾病之间的关联属于现有技术, 其启发了将治疗 AD 的 Aβ 抗体尝试用于治疗上游疾病 TBI, 因而该专利在创造性方面面临较大挑战故难获授权。可见, 如果新适应证与已知适应证存在强关联性而非绝对的新适应证, 相应治疗方法 / 用途专利获得授权的难度较大。

2.3 小结

自 2002 年起, BioArctic/ 卫材围绕 Lecanemab 陆续布局了 5 个专利族 (图 2), 技术结构方面涉及靶点、抗体和适应证。2007 年申请的 WO2007108756A1 是 Lecanemab 抗体核心专利, 此前布局的靶点专利 WO2002003911A2 和功能性限定的抗体专利 WO2005123775A1 也涉及抗体保护, 可见其前瞻性

预见到了 Aβ 初原纤维抗体的 AD 治疗用途, 且具有较强的专利保护意识。后期专利布局较少, 2015 年布局了一件抗体变体专利 WO2016005466A2 (请求保护的抗体与 Lecanemab 存在极个别氨基酸不同, 可能作为储备技术或路障式专利), 2016 年布局了 1 件适应证专利 WO2017013599A1。地域结构方面, 涉及具体抗体序列的抗体核心专利 (WO2007-108756A1) 和抗体变体专利 (WO2016005466A2) 布局的地域范围较广、同族较多, 其在五局均进行了布局, 其他 3 个专利族的布局范围较窄, 这可能与专利重要性和专利预算、市场预期有关。

法律状态方面, 5 个专利族目前共有 113 件简单同族, 包含 69 件有效专利, 其主要来自抗体变体专利 (WO2016005466A2, 35 件) 和抗体核心专利 (WO2007108756A1, 28 件), 功能性限定的抗体 (WO2005123775A1, 5 件) 也略有贡献。尽管最早布局的靶点专利 (WO2002003911A2) 已全部失效, 具有与 Lecanemab 相同 CDR 的初原纤维抗体仍受到上述几件抗体专利的多重保护, 故 BioArctic 对抗体的专利保护力度较大。

3 Donanemab (多纳单抗)

2012 年左右, 礼来公司开发得到靶向 Aβ 斑块的抗体 Donanemab, 与同样靶向斑块的 Aducanumab 不同的是, Donanemab 仅特异性结合 Aβ_{p3-42} 肽 (其相比于 Aβ₁₋₄₂ 缺乏 N 端前 2 个氨基酸, 且第 3 个氨基酸位置处的谷氨酸转变为焦谷氨酸; 还可表示为 N3pGluAβ、pGluAβ₃₋₄₂、N3pE、N3pGlu)——其极易发生寡聚化因而主要见于斑块中, 被认为在 AD 发病机制中具有重要作用^[18-20]; Aβ_{p3-42} 虽仅占大脑中沉积的 Aβ 中的一小部分, 但其在大多数斑块中分

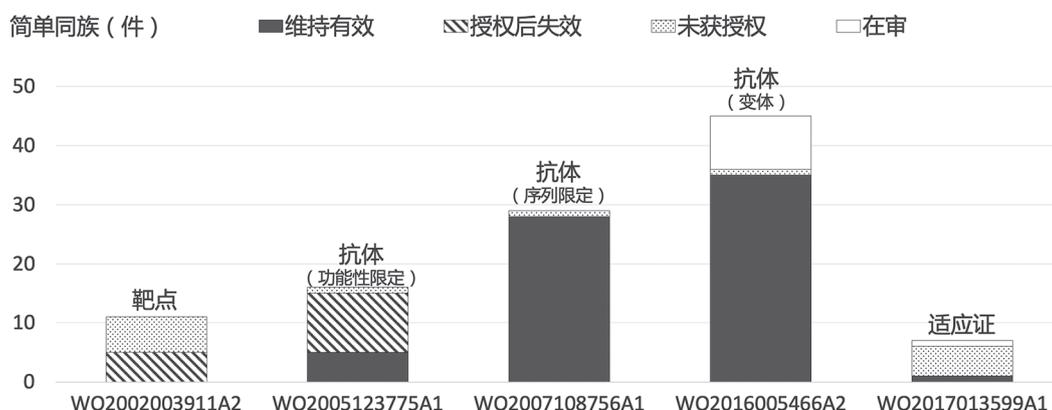


图2 Lecanemab相关专利族法律状态

布良好,从而为调理作用、FcR 参与和小胶质细胞吞噬作用提供了一个有效靶点,同时,正因为 $A\beta_{p3-42}$ 密度较低,靶向该表位可以减少由天然免疫系统过度激活导致的副作用例如水肿。Donanemab 的序列^[21]与 Aducanumab 相比,重链、轻链序列分别仅具有 86%、79% 的同一性且不同氨基酸基本位于可变区,可见二者结构差异较大;功能方面,Donanemab 能强有力地清除脑中已存在的斑块而不引发微出血^[14],其对患者脑部淀粉样蛋白的清除率为 37.9%,远高于 Aducanumab 的 1.6% (NCT05108922)。2023 年 5 月公开的 III 期临床试验结果显示,在具有中等 Tau 水平和 AD 临床症状的受试人群中,Donanemab 能有效清除淀粉样斑块,显著减缓早期 AD 患者认知功能的下降,故达到了临床终点,即将申请上市。

Donanemab 相关专利族共有 11 个(表 4),其中专利族 1 侧重抗体,专利族 2~3、5~7 侧重联合用药,专利族 4、9~11 侧重用药特征,专利族 8 侧重制备方法。

3.1 产品专利

3.1.1 抗体专利 WO2012021469A1

WO2012021469A1 请求保护人工程化的 N3pGlu $A\beta$ 抗体,其限定了 5 种可选的 CDR 序列组合,从属权利要求进一步限定了抗体重链和轻链可变区的序列以及完整序列;其中的 SEQ ID NO: 14、15 所示的轻链、重链构成的抗体即为 Donanemab (B12L)。说明书实施例显示,其采用 $A\beta_{p3-42}$ 免疫小鼠,诱导其产生抗体并从中筛选特异性结合聚集的 N3pGlu $A\beta$ 肽的阳性克隆,进而选择亲和力好的抗体在小鼠体内进行功效研究,从中遴选出 mE8 抗体,进行人源化改造和亲和力优化从而得到人源化抗体 (B12L、R17L、hE8L、R17 和 CI-C7),进而鉴定表位,检测该抗体对聚集的 N3pGlu 的结合亲和力,并通过体内外实验检测了候选抗体结合沉积的 $A\beta$ 靶标、减少斑块的能力和对微出血的影响等。

简单专利族情况:共有 82 个成员,其进入了 46 个国家或地区,包括五局且在五局均获得授权。五局当中,中国专利母案 (CN103068848B) 和分案 (CN105111308B) 授权的抗体各采用一组 CDR 序列限定,分别覆盖实施例中的抗体 B12L (Donanemab) 和 hE8L;其他四局的授权专利中,有的抗体的 CDR 序列拥有多组可选方案(例如 US8679498B2、EP2603523B1、JP5980207B2),有的甚至允许存在可变氨基酸(例如 US8961972B2、EP3042917B1、

EP3339323B1),故其保护范围相对较大。此外,在申请 WO2012021469A1 的当日,礼来还提交了 WO2012021475A2 (其说明书记载的内容与前一专利大致相同但略有欠缺,权利要求请求保护的相对较小),可能由于其相比于前者无法带来更大价值,故该 PCT 申请未进入任何指定国。

专利布局启示:本案中,说明书公开了多种人源化 N3pGlu $A\beta$ 抗体,其中并未过于强调 B12L (Donanemab),这样做的好处包括:(1)避免竞争对手洞悉重点研发对象;(2)在多种抗体丰富的实验数据支撑下,争取尽可能大的专利保护范围,从而在保护重点研发对象的同时,也为竞争对手设置更多的路障以避免其快速跟随。因此,在专利文件撰写时,建议在说明中记载多个具体实施方式,从而支持在权利要求中进行适当的概括(例如并列选择概括)以争取较大保护范围。

3.2 方法专利

3.2.1 治疗方法之联合用药专利

2015~2017 年间,礼来提交了 5 件涉及抗 N3pGlu $A\beta$ 抗体与其他药物联合治疗 AD 的专利申请,其中 4 件涉及与 β 位点淀粉样前体蛋白裂解酶 (BACE) 抑制剂联用,1 件涉及与 Tau 抗体联用,旨在通过多药物的联用降低单一药物的使用剂量和潜在副作用,同时保持良好的治疗效果。

(1) N3pGlu $A\beta$ 抗体 +BACE 抑制剂

BACE 抑制剂可以抑制 $A\beta$ 肽的产生,从源头上减少或防止 $A\beta$ 的进一步沉积,故申请人想到将其与用于除去 $A\beta$ 沉积的 N3pGlu $A\beta$ 抗体联用,先后申请了 WO2016043997A1、WO2017160622A1、WO2018034977A1 和 WO2018075339A1 四件专利,其中第一件专利同族最多(31 件,进入了五局),后续三件则较少。然而,由于联用的 BACE 抑制剂已被现有技术公开或教导、临床试验失败等原因(例如,WO2017160622A1 中采用的 BACE 抑制剂为 Lanabecestat,其被阿斯利康专利 WO2013190302A1 在先公开,III 期临床试验也于 2018 年 6 月宣布失败),该 4 件 PCT 申请进入各国的简单同族的法律状态基本为撤回、驳回或失效(未缴年费、权利终止),一些同族在已获授权或具有授权前景的情况下被放弃,故该联合用药系列专利已全部失去价值。

(2) N3pGlu $A\beta$ 抗体 +Tau 抗体

除了 $A\beta$ 斑块,AD 的另一典型病征是存在 Tau 蛋白聚集形成的神经纤维缠结,故抗 Tau 抗体有望用于治疗 AD。WO2018031361A2 提供抗 N3pGlu $A\beta$

表4 Donanemab相关专利族

专利族	国际公开号	申请日	申请人	侧重点	CN同族	US同族	EP同族	JP同族	KR同族
1	WO2012021469A1	2011-08-09	礼来&自然人	抗体	CN103068848B CN105111308B	US8679498B2 US8961972B2	EP2603523B1 EP3042917B1 EP3339323B1	JP5980207B2 JP6395755B2	KR101498833B1
2	WO2016043997A1	2015-09-08	礼来	联合用药	CN106687136A	US9999624B2	EP3193882A1	JP6339741B2	KR101871128B1
3	WO2017160622A1	2017-03-10	礼来	联合用药	CN109195628A	US20190038613A1	EP3429621A1	无	KR1020180108832A
4	WO2018005282A1	2017-06-23	礼来	用药特征	CN109415433A CN114887054A CN114917338A	US11312763B2 US20220235122A1	EP3478712B1	JP7165588B2 JP7241058B2 JP2021059547A JP2023123503A	KR1020210024213A KR1020230021773A KR102221402B1
5	WO2018031361A2	2017-08-03	礼来	联合用药	CN109562167A	US10988529B2	EP3496750A2	JP2022023050A JP6949102B2	无
6	WO2018034977A1	2017-08-11	礼来	联合用药	CN109641052A	US20210301003A1	EP3500296A1	JP2019530647A	无
7	WO2018075339A1	2017-10-13	礼来	联合用药	CN109843326A	US20190365774A1	EP3528844A1	无	KR1020190055163A
8	WO2022072934A1	2021-10-04	礼来	制备方法	CN116547292A	无	EP4222160A1	无	KR20230078748A
9	WO2022150735A1	2022-01-11	礼来	用药特征	暂无	暂无	暂无	暂无	KR1020230130695A
10	WO2022192636A1	2022-03-11	礼来	用药特征	暂无	暂无	暂无	暂无	暂无
11	WO2022192639A2	2022-03-11	礼来	用药特征	暂无	暂无	暂无	暂无	暂无

下划线所示的为有效专利(获得授权且目前维持有效)。

抗体和抗 Tau 抗体联合用于治疗表征为 A β 沉积的疾病的方法, 权利要求 1 中限定了抗 Tau 抗体的 CDR 序列 (覆盖候选药物 Zagotenemab, 其 II 期临床试验失败), 从属权利要求中进一步限定了 N3pGlu A β 抗体的序列特征。但关于两种抗体联用的效果, 说明书中并未提供具体实验结果。简单专利族共有 8 个成员, 其进入了 5 个国家或地区, 包括五局当中的中、美、欧、日, 目前已在日本和美国获得授权 (权利要求 1 中限定了 Tau 抗体的 CDR 序列), 仍有部分同族在审; CN109562167A 在具备授权前景的情况下放弃, 可能与 Zagotenemab 临床试验失败有关。

专利布局启示: (1) 针对靶点或适应证相同或相关的不同药物, 在研发后期可以探索其联合使用的效果: 如果联用带来预料不到的技术效果 (例如在减少剂量、降低副作用、提高疗效等方面具有协同作用), 则可以考虑申请专利保护联合用药方法, 或其相应的制药物用途、药物组合物; 如果只是不同药物效果的简单叠加, 则申请专利获得授权的可能性不大。(2) 专利布局虽以技术保护为目的, 但最终服务于市场竞争需求; 如果候选药物临床试验失败, 相应专利已失去价值, 故在专利维护时应作出适应性调整。

3.2.2 治疗方法之用药特征专利

2017~2022 年间, 礼来布局了 4 件发明点在于 N3pGlu A β 抗体用药特征的专利, 其请求保护减少 A β 斑块的方法或治疗/预防 A β 沉积的方法, 采用抗 N3pGlu A β 抗体, 限定了使用剂量、时长、适用人群等给药特征; 权利要求书或说明书中提到了 Donanemab 或其相关序列信息。

WO2018005282A1 侧重于用药剂量、时长。说明书实施例中主要对单次剂量的用量和多次剂量的使用时长进行了研究。简单专利族共有 33 个成员, 其进入了 18 个国家或地区, 包括五局且在美欧日韩已获授权; 其中, 仅美国授权专利的保护主题仍为治疗方法, 其中限定了所用抗体的可变区序列特征 (覆盖 Donanemab)、使用剂量和频率等; 欧洲、日本和韩国授权专利的保护主题均修改为用途限定的产品 (抗体、药物或组合物), 并以所用抗体的核心或完整序列 (均覆盖 Donanemab)、使用剂量等特征进行限定; 中国同族仍在审。

WO2022150735A1 侧重于整个疗程的综合用药方案 (不同时期对应的用药剂量、次数、频率等), 权利要求 1 限定了抗体的轻重链可变区 (覆盖

Donanemab)。该 PCT 申请仍处于指定期内, 简单专利族目前仅 8 个成员, 已进入五局中的韩国。

WO2022192636A1、WO2022192639A2 为同日申请, 其侧重于 A β 抗体的受试者人群选择: 根据受试者的 Tau 负荷程度、APOE ϵ 4 等位基因个数选择受试者, 两件专利的不同在于选取的 Tau 负荷程度不同。所述的 APOE ϵ 4 为载脂蛋白 E (APOE) 基因的一种变体, 被认为可增加患 AD 的风险, 因而在 AD 诊疗中被用作一种分子标志物。该两件 PCT 申请仍处于指定期内, 简单专利族均只有 4 个成员, 暂未进入五局。

专利布局启示: 医药领域中, 结合特定的诊疗标志物来选择适用人群, 有利于实现合理和精准用药, 故具有专利和市场价值。礼来最近提交的两件用药特征专利中以 Tau 负荷作为受试者入选指标, 与之相应, 近期公开的 III 期临床试验结果显示, Donanemab 主要分析人群具有中等 Tau 水平和中等 AD 临床症状, 可见用药特征专利萌芽于临床研究过程、服务于未来市场需求。

3.2.3 制备方法专利

WO2022072934A1 请求保护降低包含 N3pGlu A β 抗体的蛋白质制剂中宿主细胞蛋白质 (HCP) 含量的方法, 步骤包括: 亲和层析 \rightarrow 采用弱酸和强酸的组合洗脱 \rightarrow pH 升高至 5.0 以上 \rightarrow 深度过滤; 从属权利要求 33 限定为 Donanemab 的 VH 和 VL。说明书实施例中分别记载了几种具体抗体 (包括 Etesevimab、Bamlanivimab、Bebtelovimab、Donanemab 等) 的具体纯化工艺, 检测了产物中 HCP 的残留情况, 并进一步研究了深层过滤器类型和 pH 对 Donanemab 深层过滤过程中 HCP 减少的影响。简单专利族情况: 共有 16 个成员, 进入了 14 个国家或地区, 五局当中目前已进入中、欧、日、韩。

专利布局启示: 三款抗体当中, 目前仅见 Donanemab 布局了制备方法专利, 且布局时间较晚; 相较于产品专利, 方法专利侵权取证较难, 故有的厂商倾向于将制备工艺作为技术秘密保护, 后续再视情况决定是否采取专利形式保护。因此, 除了技术本身的价值, 侵权取证难度也应成为专利布局的一个考虑因素。

3.3 小结

自 2011 年起, 礼来围绕 Donanemab 抗体布局了 11 个专利族 (图 3), 技术结构方面涉及抗体、联合用药、用药特征和制备方法, 其中, WO2012-

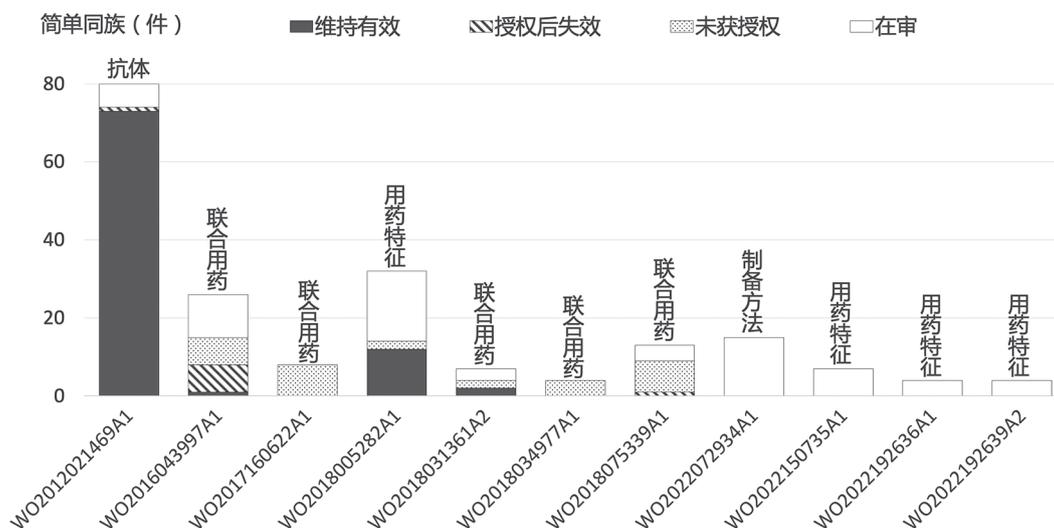


图3 Donanemab相关专利族法律状态

021469A1 是 Donanemab 的抗体核心专利, 后续在其外围布局了较多的联合用药和用药特征专利。地域结构方面, 抗体核心专利的同族最多、布局地域最广, 其远高于同族数量分别位居第二、第三的两个专利族 (即用药特征专利 WO2018005282A1、联合用药专利 WO2016043997A1), 11 个专利族中仅上述 3 个在五局均进行了布局, 而其余专利族的地域布局较窄——可能是考虑到这部分专利价值相对较小和疾病治疗方法 (包括联合用药、用药特征等) 在大部分国家或地区不被授予专利权。

法律状态方面, 11 个专利族共有 217 件简单同族, 包含 88 件有效专利; 抗体专利族的有效专利最多 (WO2012021469A1, 73 件), 此外仅用药特征专利族 (WO2018005282A1, 12 件)、两个联合用药专利族 (WO2016043997A1, 2 件; WO2018031361A2, 1 件) 拥有少量有效专利, 其他三个联合用药族专利暂无斩获。近两年申请的制备方法专利 WO2022072934A1 和 3 个用药特征专利族仍然在审, 不过, 用药特征属于疾病的治疗方法, 其在绝大多数国家和地区属于不授权客体, 即便克服该缺陷仍面临创造性等方面的挑战, 故获权难度较大。

此外, 纵观礼来的 A β 抗体专利申请, 其先后选取了不同的 A β 表位来开发抗体, 近年来逐渐聚焦到 pE3 表位; 并且, 在 Donanemab 之后, 礼来还在继续开发其他 N3pGlu A β 抗体并推进到临床试验阶段 (例如 Remternetug), 可见其在 A β 抗体药的开发过程中不断调整方向, 现阶段对 N3pGlu A β 抗体寄予厚望。

4 结语

三款抗体均布局了抗体核心专利及相关外围专利。技术来源方面, 由三款抗体相关专利的申请人可以看出, Aducanumab、Lecanemab 的早期技术来源于高校衍生公司或创业团队, 后授权给大型药企 (渤健、卫材) 进行合作开发和商业化, 可见其均为典型的小型生物技术公司与大型制药公司合作的产物; 而 Donanemab 则完全由礼来公司自研。专利布局策略方面, (1) 三款抗体专利布局的相同之处包括: ①宏观层面, 前期布局抗体基础或核心专利, 后期从组合物/制剂以及治疗方法 (适应证、用药特征、联合用药等)、制备方法等不同角度入手, 布局相关外围专利, 以进一步延伸对抗体药物的专利保护; ②微观层面, 针对个案均采用了 PCT 申请途径、优先权规则, 充分利用了 PCT 途径带来的海外专利布局程序简约优势以及优先权规则带来的专利保护期限利好, 并通过分案、继续申请等策略寻求理想的保护范围; (2) 不同之处在于, 三款抗体专利布局的时间、数量、技术结构等有所差别 (图 4), 且各有所长。

专利布局特点: (1) Aducanumab 相关专利族共有 8 个, 产品层面先后布局了抗体和制剂专利, 相比于其他两款抗体对产品的专利保护更有层次; 方法层面陆续申请了适应证、用药特征专利, 布局时间上具有延续性。(2) Lecanemab 相关专利族数量虽少, 但其优点在于针对 A β 初原纤维抗体的专利布局时间早、力度强: 基于发现的新突变 A β -Arctic, 前瞻性地布局了靶点专利和功能性限定的抗体专

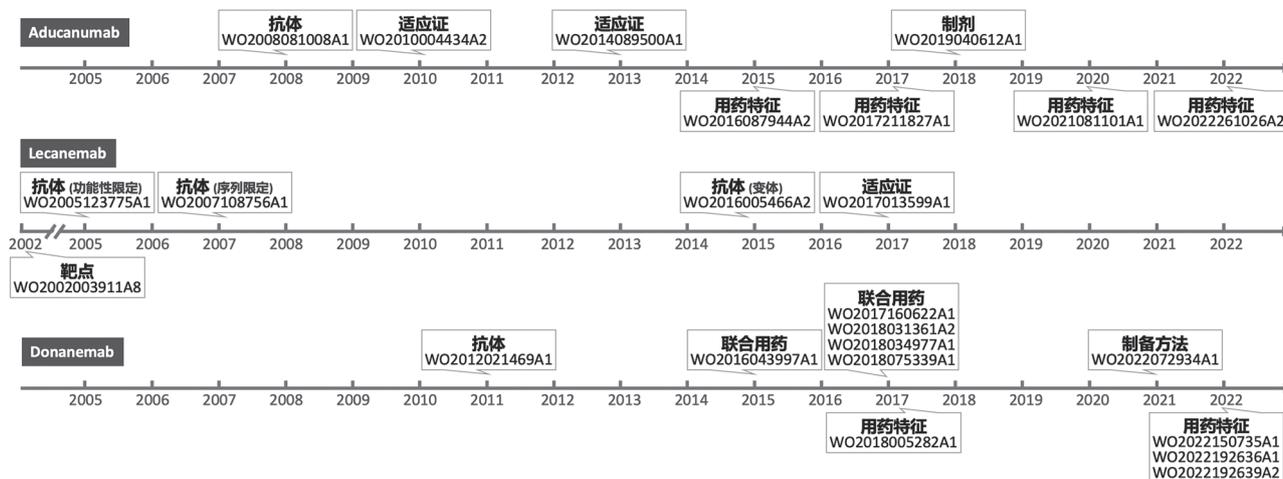


图4 Aducanumab、Lecanemab、Donanemab相关专利技术路线图

利, 占领先机并取得较大保护范围, 此后又布局了具体序列限定的抗体专利, 一虚一实, 互为补充。(3) Donanemab 抗体专利布局时间最晚(2011年), 不过其后来居上, 布局的专利体量最大、涉及的技术范围较广, 除了联合用药、用药特征, 还独有1件制备方法专利。

抗体产品的专利保护方面: 三款抗体均受到有效专利保护。从抗体专利的申请时间来看, Lecanemab 和 Aducanumab 较早开发成功(2008年以前), Donanemab 最晚(2011年), 这也意味着后者的抗体专利最晚到期。从保护范围来看, 授权专利对抗体主要采用核心序列(CDR, 或 VH+VL)限定方式, 能够覆盖目标抗体以及与之具有相同核心序列的一系列抗体, 能够充分保护权利人的利益。值得一提的是: (1) Aducanumab 除了有抗体核心专利保护, 还有制剂专利加持; (2) Lecanemab 除了拥有序列限定抗体核心专利(WO2007108756A1), 早期还布局了功能性限定的抗体专利(WO2005123775A1), 其保护范围也能够覆盖该抗体, 不过即将届满; (3) Donanemab 在美国、欧洲的个别授权专利中, 抗体 CDR 中采用了可变氨基酸限定, 故其对应的保护范围更大, 这可能是由于专利说明书中提供了含可变氨基酸的 CDR 序列以及数个具体抗体实例、实验数据较充分, 故被允许对抗体作较大的概括。因此, 在抗体保护方面, Aducanumab 和 Lecanemab 拥有多层次的专利保护, Donanemab 获得了更大保护范围, 其各具特色。

抗体用途的专利保护方面: 三款 A β 抗体均布局了治疗方法(例如适应证、用药特征、联合用药)专利。然而, 针对有生命的人体的疾病治疗方法在

中国、欧洲、日本、韩国、印度等国家或地区属于专利法明文规定的不授权客体, 包括大多数跨太平洋伙伴关系(TPP)谈判方在内的80多个国家/地区也排除了医疗程序的可专利性, 其仅在美国、澳大利亚等少数国家属于可授权客体。因此, 治疗方法专利在进行地域布局时需要考虑该技术主体在目标国家或地区是否属于不授权客体。为克服不授权客体缺陷, 一种做法是将治疗方法要求修改为“瑞士型权利要求”(例如“X在制备用于治疗Y疾病的药物中的用途”), 或修改为产品权利要求(例如组合物, 采用活性成分、用途、用药特征等限定); 但由于用途或用药特征(例如用药频次、剂量、是否暂停用药等)均非制药过程中的特征, 其也不会影响所制得的药物的结构和/或组成, 对制药用途或所获产品没有实际限定作用, 故在药物本身及其疾病治疗用途均已公开的情况下, 修改后的权利要求较难符合新颖性、创造性要求。因此, 疾病治疗方法专利获得授权的难度相对较大, 三款 A β 抗体布局的治疗方法专利不少但获得授权的寥寥无几, 由其在五局获得的授权专利可见一斑: 绝大部分侧重于保护产品, 仅6件专利侧重于保护方法, 其中仅3件专利保护治疗方法(US10842871B2: 治疗AD的方法; US11327080B2: 减轻或治疗创伤性脑损伤的方法; US11312763B2: 减少 A β 沉积的方法), 而另外3件的保护主题则与治疗无关(US8404459B2 和 US9034334B2: 测量 A β 初原纤维含量的方法; EP2426143B1: 分离疾病相关蛋白特异单抗的方法)。

综上所述, AD 治疗市场潜力巨大, 不少研发主体斥巨资开发 A β 抗体药物但先后失败, 目前仅 Aducanumab、Lecanemab、Donanemab 三款抗体成

功撞线。在抗体核心专利和一些外围专利的加持下, 前述三款抗体均受到有效的专利保护, 其中, 抗体核心专利对旨在保护的抗体主要采取 CDR 或可变区核心序列限定, 覆盖了较宽的保护范围, 尤其是 Donanemab 的抗体专利族的保护范围较大且届满日最晚。后入局者如果想在 AD 治疗领域分一杯羹, 开发新的 Aβ 抗体时建议参考前人对表位、结合的 Aβ 类型的选择及其临床表现谨慎斟酌, 注意避免候选抗体落入在前专利的保护范围, 同时应围绕己方的候选抗体妥善布局专利从而为技术创新撑起“保护伞”。目前, Aducanumab、Lecanemab 已经上市, Donanemab 指日可待, 未来 AD 治疗市场中 Aβ 抗体的角逐情况及专利在其中扮演的角色, 让我们拭目以待。

[参 考 文 献]

- [1] Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*, 1992, 256: 184-5
- [2] Musiek ES, Holtzman DM. Three dimensions of the amyloid hypothesis: time, space and 'wingmen'. *Nat Neurosci*, 2015, 18: 800-6
- [3] Song C, Shi J, Zhang P, et al. Immunotherapy for Alzheimer's disease: targeting β-amyloid and beyond. *Transl Neurodegener*, 2022, 11: 18
- [4] Tolar M, Hey J, Power A, et al. Neurotoxic soluble amyloid oligomers drive Alzheimer's pathogenesis and represent a clinically validated target for slowing disease progression. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 6355
- [5] Schilling S, Rahfeld JU, Lues I, et al. Passive Aβ immunotherapy: current achievements and future perspectives. *Molecules*, 2018, 23: 1068
- [6] Tolar M, Abushakra S, Hey JA, et al. Aducanumab, gantenerumab, BAN2401, and ALZ-801—the first wave of amyloid-targeting drugs for Alzheimer's disease with potential for near term approval. *Alzheimers Res Ther*, 2020, 12: 95
- [7] Gibbs E, Coutts J, Roman A, et al. Distinguishing between amyloid-β-directed antibodies: ability of PMN310 to target toxic oligomers despite competing species, AAIC 2022 Poster 67371. https://d1io3yog0oux5.cloudfront.net/_6e1f3d64aec63606d79eec3ac86e58e5/promisneurosciences/db/1004/8771/pdf/AAIC+2022+PMN310+poster.pdf
- [8] Uhlmann RE, Rother C, Rasmussen J, et al. Acute targeting of pre-amyloid seeds in transgenic mice reduces Alzheimer-like pathology later in life. *Nat Neurosci*, 2020, 23: 1580-8
- [9] Adolfsson O, Pihlgren M, Toni N, et al. An effector-reduced anti-β-amyloid (Aβ) antibody with unique A binding properties promotes neuroprotection and glial engulfment of Aβ. *J Neurosci*, 2012, 32: 9677-89
- [10] Ostrowitzki S, Lasser RA, Dorflinger E, et al. A phase III randomized trial of gantenerumab in prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*, 2017, 9: 95
- [11] Sevigny J, Chiao P, Bussière T, et al. The antibody aducanumab reduces Aβ plaques in Alzheimer's disease. *Nature*, 2016, 537: 50-6
- [12] Lannfelt L, Söderberg L, Laudon H, et al. BAN2401 shows stronger binding to soluble aggregated amyloid-β species than aducanumab. AAIC Wednesday Poster Abstracts, 2019, P4-704. <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1016/j.jalz.2019.09.068>
- [13] Cummings J, Zhou Y, Lee G, et al. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2023. *Alzheimers Dement (NY)*, 2023, 9: e12385
- [14] DeMattos RB, Lu J, Tang Y, et al. A plaque-specific antibody clears existing β-amyloid plaques in Alzheimer's disease mice. *Neuron*, 2012, 76: 908-20
- [15] WHO recommended INN: List 72. WHO Drug Information, 2014, 28: 380-1. <https://www.who.int/publications/m/item/inn-rl-72>
- [16] Nilsberth C, Westlind-Danielsson A, Eckman CB, et al. The 'Arctic' APP mutation (E693G) causes Alzheimer's disease by enhanced Aβ protofibril formation. *Nat Neurosci*, 2001, 4: 887-93
- [17] WHO recommended INN: List 84. WHO Drug Information, 2020, 34: 734-5. <https://www.who.int/publications/m/item/inn-rl-84>
- [18] Harigaya Y, Saido TC, Eckman CB, et al. Amyloid β protein starting pyroglutamate at position 3 is a major component of the amyloid deposits in the Alzheimer's disease brain. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 276: 422-7
- [19] Portelius E, Bogdanovic N, Gustavsson MK, et al. Mass spectrometric characterization of brain amyloid β isoform signatures in familial and sporadic Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*, 2010, 120: 185-93
- [20] Bayer TA. Pyroglutamate Aβ cascade as drug target in Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry*, 2022, 27: 1880-5
- [21] WHO recommended INN: List 82. WHO Drug Information, 2019, 33: 629-30. <https://www.who.int/publications/m/item/inn-rl-82>