

杂交瘤技术和单克隆抗体的专利问题

谢建平*

(上海市恒泰(力保)律师事务所知识产权部 上海 200052)

单抗药物代替重组蛋白药物已成为生物技术药品中的主导产品。上世纪 80 年代末以来,利用基因工程手段构建嵌合抗体或人源化抗体为发展治疗性单抗药物带来突破。上世纪 90 年代,美国旧金山南部的 Genentech Inc. 开发了治疗乳腺癌的新药 Herceptin, 1998 年 11 月该药物上市。该药物也是治疗其他疾病的辅助药物。2000 年第一季度,该药的销售收入达到 6870 万美元。90 年代中,美国 Genetech、IDEC、Ortho Biotech、Centocor、Immunex 公司、德国 Roche、宝灵曼公司的多个治疗性单抗药物获批准后仅两三年便创下几十亿美元的销售额,且每年增长近 50%,预计到 2003 年可达 500 亿美元,100 种以上的单抗正在进行临床实验,占整个生物药品数量的一半。知识产权已成为杂交瘤技术和单克隆抗体研究中的一个核心问题。

1 杂交瘤技术和单克隆抗体的专利问题与主要争议

所有相关的争议主要围绕是否能够专利,以及如何满足专利的标准。1975 年杂交瘤技术一诞生就给专利法、专利从业人员和研究人员带来挑战。专利从业人员面对的核心问题是,现有专利系统的弹性幅度有多大,能否保护生物技术产品?杂交瘤技术能够通过专利系统变成知识产权还是一个新事物,对其传统的理念和实践都是很大的冲击。杂交瘤技术的新颖性、创造性以及如何充分描述才能满足“实现”标准,在 1981 年 Banbury 会议讨论生命的专利问题以前,一直是争议的焦点之一。单克隆抗体存在于动物体内,从这个意义上讲不算新颖。其创造性则涉及是否每个单克隆抗体都可以专利?是否产生相同抗体的不同细胞都可以被认为是独特的?专利保护的幅度,杂交瘤只是产生针对某个特定表位的抗体,是否就该抗原的所有单克隆抗体都可以主张权利?更根本的问题是,任何人均可能制造从化学上讲为不同的单克隆抗体,但这些抗体都

具相同的功能,专利单克隆抗体与否还有何意义?专利抗原还是抗体更有利?

尽管问题不少,但是关于杂交瘤技术的专利申请却不断涌向专利局。1977 年, Wistar Institute (Philadelphia, PA, USA) 就针对病毒和肿瘤抗原的抗体提出了很宽泛的权利要求^[1,2]。1984 年,关于识别一系列抗原、主张不同范围权利要求的单克隆抗体以及生产抗体的方法、细胞的专利文献大量出现。抗体的应用领域包括识别、分析、量化和操纵溶液和固相的分子,所有这些领域都有专利申请。申请最多的一个领域是利用杂交瘤技术开发诊断试剂。单克隆抗体往往是诊断试剂盒的特殊试剂之一,许多授权专利都将其作为方法专利的组分之一。

上世纪 80 年代,杂交瘤技术与重组 DNA 技术结合,产生了第二代涉及抗体及其生产方法的申请。操作抗体 DNA,在不同类型细胞中表达,产生新抗体和工艺,这些足以与第一代抗体区分,第二代申请的权利要求更加广泛。过去 15 年,这个领域已经被产业界和学术界进行了非常彻底的“圈地”。最初是人源化抗体,效应分子 effecto 功能改变的抗体,多特异性抗体和抗体片段,噬菌体展示和其他新技术得到的抗体^[3]。

现在,国际上关于杂交瘤和单克隆抗体的专

修回日期: 2002 12 20

* 电子信箱: jianpingxie@yahoo.com

利申请的高峰已经过去。目前,对新杂交瘤或已知抗原的抗体已经很难得到专利,除非该产品具有特别显著的优点。即使得到了专利,权利要求也会有限制。新特征抗体,如用于投递 DNA 的嵌合 T 细胞和其他受体以及抗体靶向载体,仍然有人申请专利。

杂交瘤技术最活跃的领域是蛋白质识别。单克隆抗体亲和层析技术可用来从体液、组织抽提液、细胞培养液中,特别是从基因工程菌体破碎液等复杂组成物中分离出微量蛋白质和多肽。由于其特异性高,操作简便而迅速,在高价值蛋白质和治疗用多肽的下游处理过程中,作为一种良好的分离纯化工具,有较广泛的适用性。

该领域的竞争很激烈,许多专利的权利要求互相交叉,以致很难区分权利归属。任何一种抗体如果要产业化,必需谈判,绕过大量的专利雷区。尽管专利使用费很高,重组抗体还是上市了。有关的争议仍然在继续^[4]。

2 单克隆抗体领域的两起主要诉讼

首先分离到蛋白质的,不论是学术机构还是商业界,往往都会对该蛋白质主张一切能够想得到的权利,包括与该蛋白质结合的单克隆抗体,也不管这些抗体是否已经产生。许多情况下,这些权利要求比抗体宽泛,包括与新蛋白质结合或相互作用的任何拮抗剂或激活剂。专利权人常常也不证明杂交瘤技术能否可靠地产生与蛋白质结合的抗体。这些宽泛的权利要求能否得到支持,目前还不得而知。

20 世纪 80 年代,公众最关心的是 Hybritech Inc. (La Jolla, CA, USA) 公司利用单克隆抗体进行夹心式免疫检测(sandwich immunoassay)。1983 年,该公司得到了专利(US Patent No. 4,376,110),随后,该公司起诉 Monoclonal Antibodies Inc. (Chicago, IL, USA) 和 Abbott Laboratories (Mountain View, CA, USA)。直到 1990 年,争议才平息^[5]。直到今天,这场争议仍然引人注目。因为它引发了医学研究与专利之间的冲突^[6,7]。

关于免疫诊断用途的第一代单克隆抗体专利获得的收益能否维持其专利费用还不得而知。不过,今天仍然有效的专利可能还有希望赚钱。

Chiron (Emeryville, CA, USA) 关于 Genentech (San Francisco, CA, USA) 公司生产的单克隆抗体 Herceptin(r) 的诉讼为这些仍然有效的单克隆抗体专利带来了希望。诉讼涉及的抗体基于 1984 年的专利申请,该申请对人乳腺癌抗原的单克隆抗体主张权利。2000 年 8 月,加州的 Chiron Inc. 向加州 Sacramento 联邦地方法院起诉,指控 Genentech 公司故意侵权,要求损害赔偿,并要求故意侵权的三倍赔偿金。该案件也是肿瘤治疗领域第一起诉讼^[8]。

杂交瘤和单克隆抗体的专利已经达到成熟。过去 20 多年,随着技术的成熟,当初面对的问题和不确定性已经被新的问题所取代,不过,解决早期问题的办法对于现在的问题有借鉴意义^[9,10]。

4 专利性问题

4.1 新颖性

如果抗原 A 具有新颖性,一般认为抗原 A 的单克隆抗体具有新颖性。但是,如果某已知抗原 A' 的单克隆抗体是已知的,而发明涉及的抗原 A 具有与已知抗原 A' 相同的表位,则已知抗原 A' 的单克隆抗体就与发明涉及的抗原 A 结合。这种情况下,要求保护的发明“抗原 A 的单克隆抗体”不具备新颖性。但是,如果已知的抗原 A' 的单克隆抗体是已知的并且如果由于抗原 A 是由已知的抗原 A' 经部分修饰得到的,因此抗原 A 同抗原 A' 的抗原决定基相同,抗原 A' 的单克隆抗体也可以同抗原 A 结合。

如果抗原 A 的单克隆抗体已知,用交叉反应说明该单克隆抗体没有特定的技术意义(即当已知的抗原 A 的单克隆抗体也不与抗原 B 结合,是由于抗原 B 同抗原 A 在功能,结构等方面没有相似性。要求保护的发明是用交叉反应定义的单克隆抗体,例如“与抗原 A 结合而不与抗原 B 结合的单克隆抗体”不具备新颖性。

4.2 创造性

如果抗原是已知的,并且很清楚该抗原具有免疫原性(例如由该抗原的多克隆抗体是已知的或者该抗原是大分子多肽就能得知该抗原明显具有免疫原性),那么该抗原的单克隆抗体的发明不具有创造性。但是,如果该发明进一步由其

他特征等限定, 并因此使其产生了预料不到的效果, 则该单克隆抗体的发明具有创造性。

5 撰写和申请有关的问题

单克隆抗体专利申请应当特别重视撰写有关的问题。

单克隆抗体的制备 应当描述获得或制备免疫原的方法、免疫方法、选择性获得产生抗体的细胞的方法, 或鉴定单克隆抗体的方法等; 如可经过限定被其识别的任意抗原, 产生它的杂交瘤, 或交叉反应性等进行限定。例 1: 抗原 A 的单克隆抗体。例 2: 抗原 A 的单克隆抗体, 由具有 ATCC 保藏号 HB- xxxx 的杂交瘤产生。例 3: 不与抗原 B 结合但结合抗原 A 的单克隆抗体。制备一种特定单克隆抗体, 应该有特定的工艺步骤以及条件, 提供记载详细的制备过程的实施例。

杂交瘤细胞系 写明杂交瘤细胞系名称, 注明保藏号。例如, 一种鼠类来源的杂交瘤细胞系, 该细胞系选自于下列组: ATCC X, Y, Z 等。

将杂交瘤细胞寄存在指定的保藏单位 国家知识产权局认可的保藏单位是指布达佩斯条约承认的生物材料样品国际保藏单位, 其中包括位于我国北京的中国微生物菌种保藏管理委员会普通微生物中心(CGMCC) 和位于武汉的中国

典型培养物保藏中心(CCTCC)。说明书中应该记载其保藏日期, 保藏单位及保藏号。

参考文献

- [1] The Wistar Institute. Method of producing antibodies. 1980, US Patent No. 4, 196, 265
- [2] The Wistar Institute. Method of producing tumor antibodies. 1979, US Patent No. 4, 172, 124
- [3] Crawley, P E. Antibody Patents. In Monoclonal Antibodies: Principles and Applications Birch J R, Lennox E S, eds), Wiley-Liss Inc. 1995, pp. 299~ 335
- [4] Hodgson J. Patent case unblocks antibody businesses. Nature Biotechnol. 1999, 17, 1154~ 1155
- [5] Ansell P R J. Hybridoma technology: a view from the patent arena. Trends immunology, 2000, 21(8): 357~ 358
- [6] Ekins R A. Shadow over immunoassay. Nature, 1989, 340, 256 ~ 258
- [7] Green H E, Duft B J. Disputes over monoclonal antibodies. Nature, 1990, 347, 117~ 118
- [8] Marshall E. Biotech Giants Butt Heads Over Cancer Drug. Science, 2000, 288, 2303
- [9] Tansey E M, Catterall P P. Technology transfer in Britain: the case of monoclonal antibodies. Contemp Rec, 1995, 9, 409~ 444
- [10] Barton J H. Changing intellectual property issues in the biotechnology industry. Biotechnology Law Rep, 1999, 18, 3~ 13