

双抗专利布局初步探讨

百诚医药 占爱瑶

2026年09月





目 录

01

双抗药物的发展简介

02

双抗药物专利布局考量因素

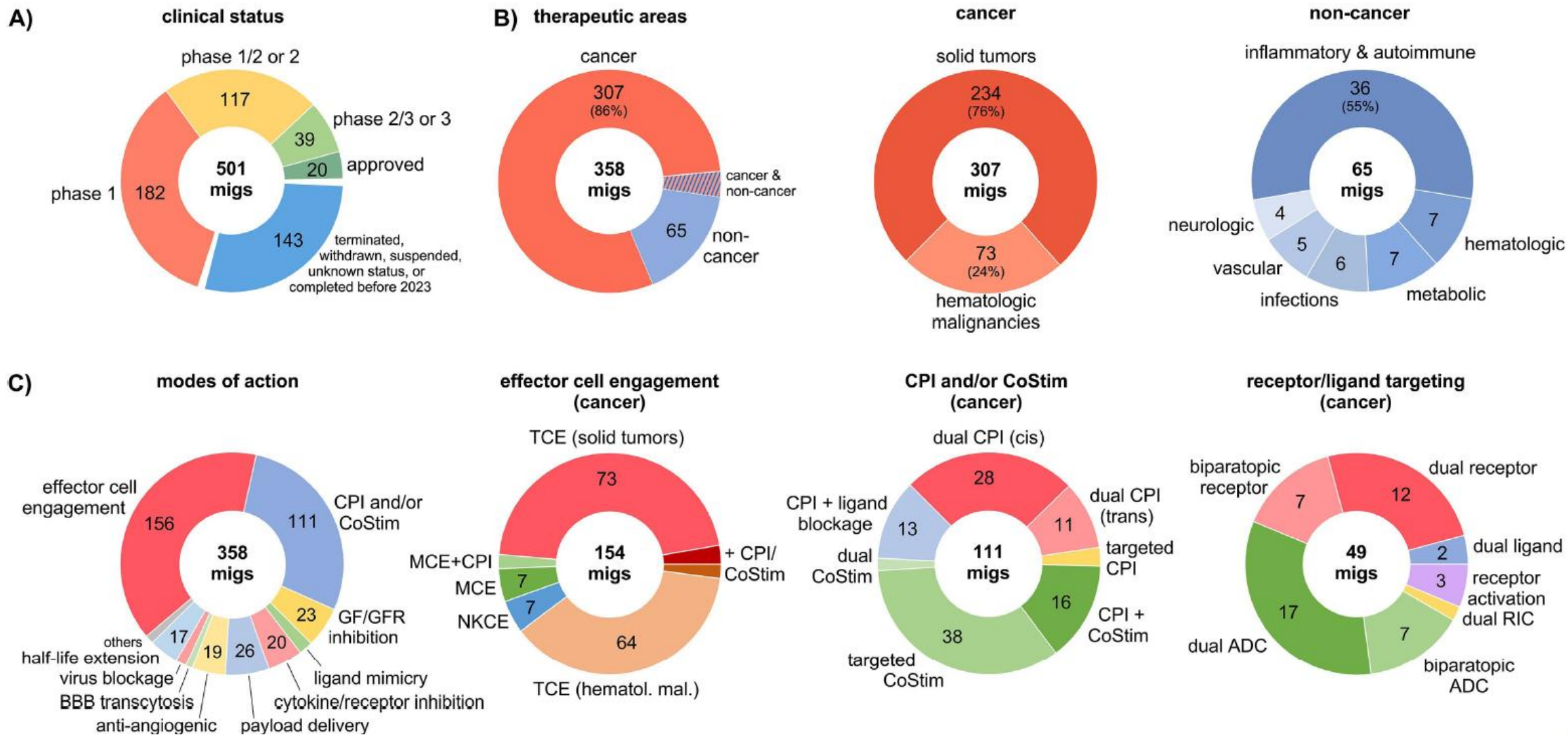
03

案例及启示

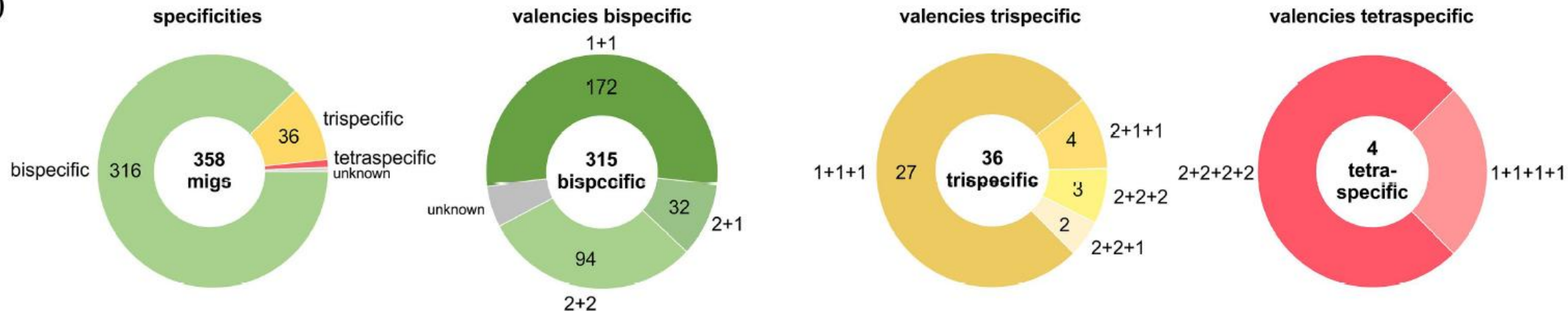
01
PART

双抗药物的发展简介

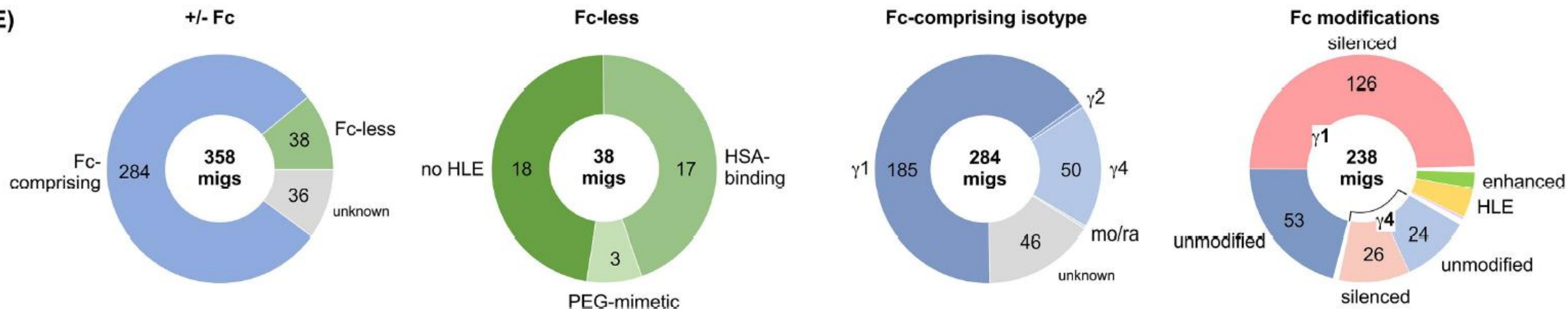
《The making of multispecific immunoglobulins – a clinical perspective》, Roche, 2026.1, 《mAbs》



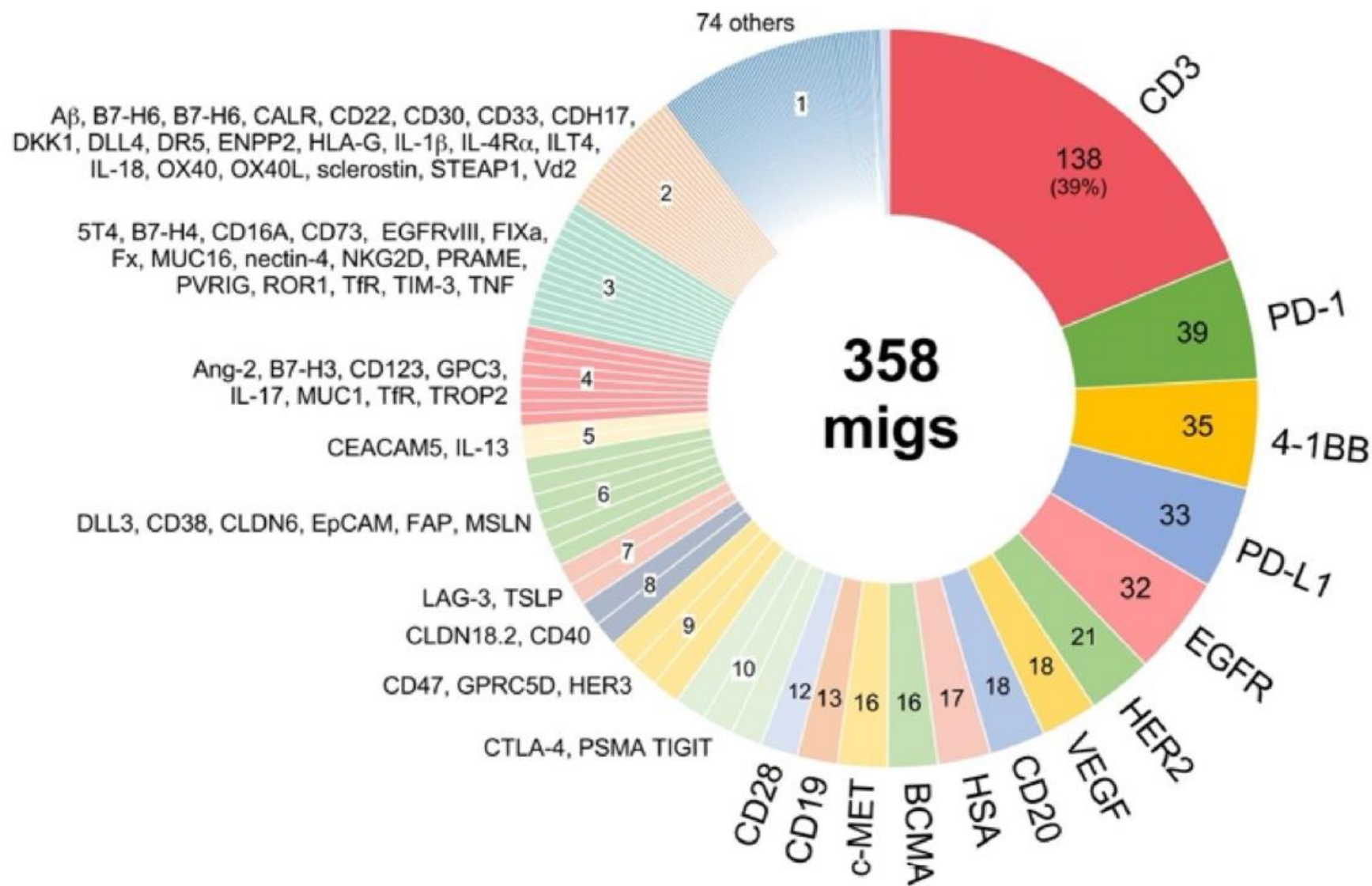
D)



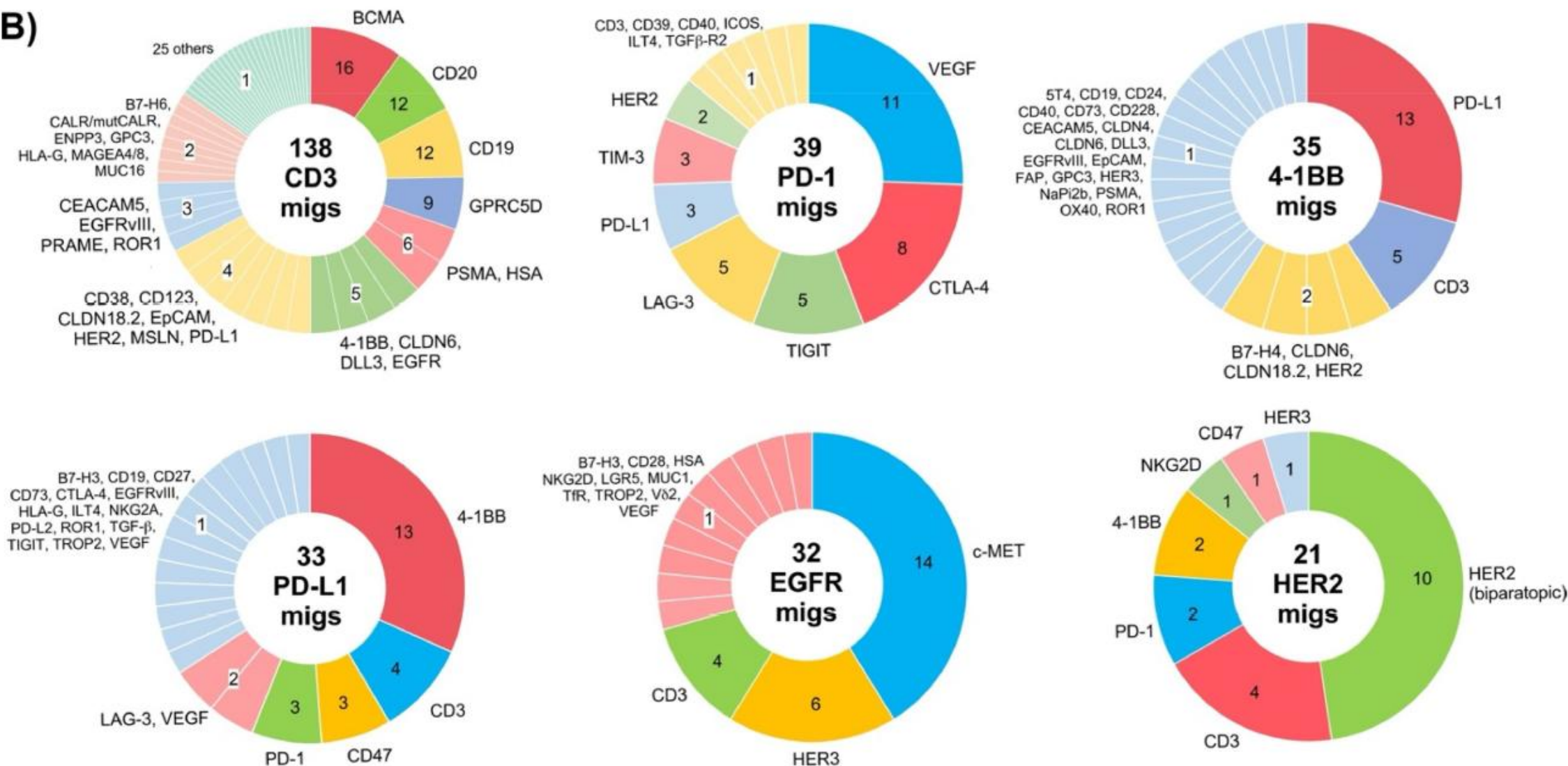
E)



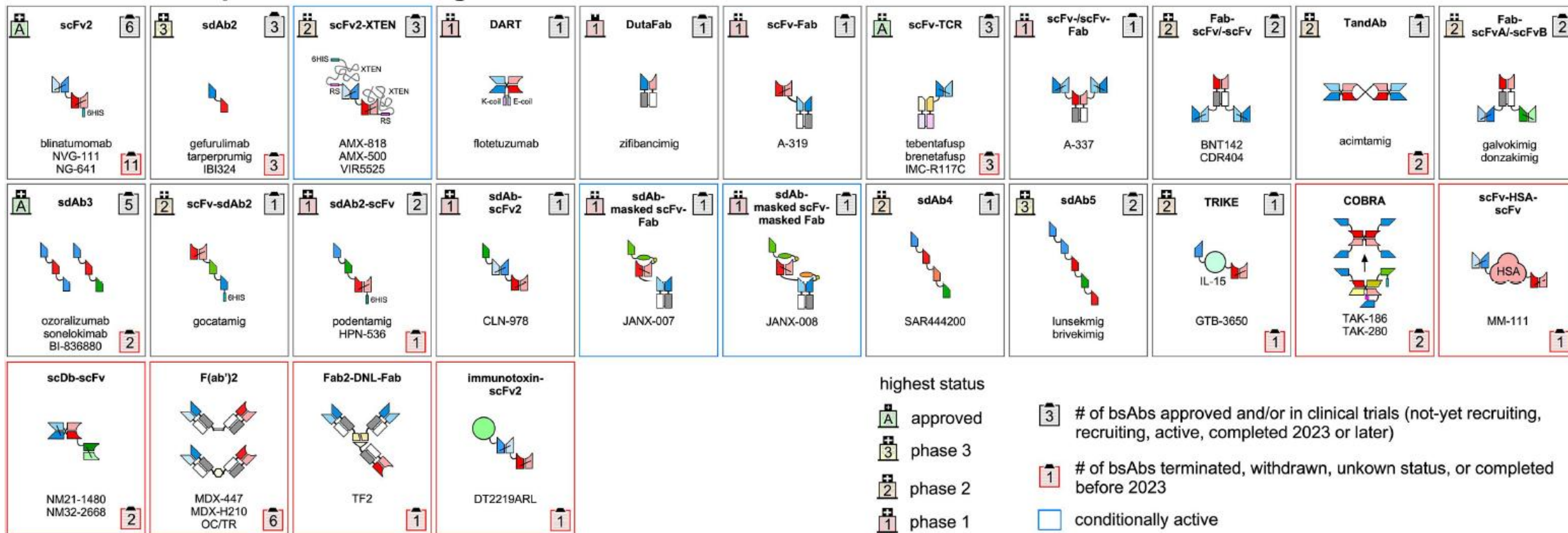
A)



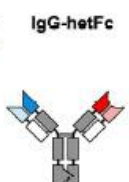
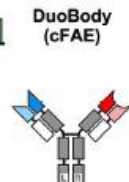
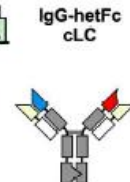
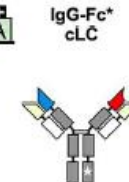
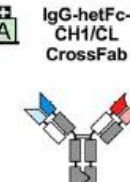
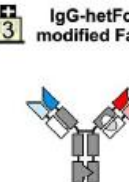
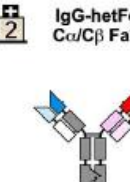
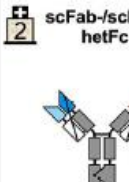
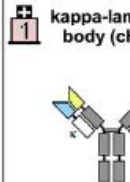
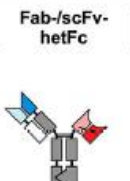
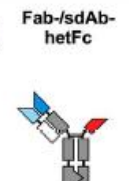
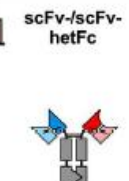
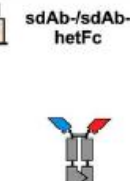
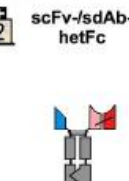
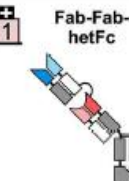
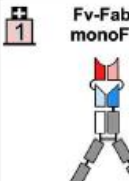
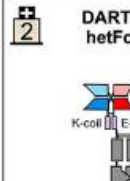
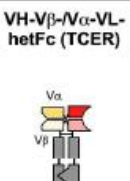
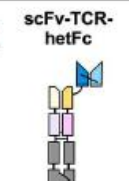
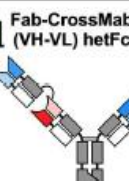
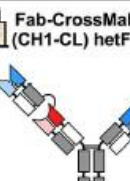
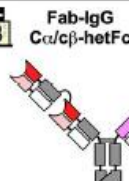
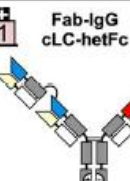
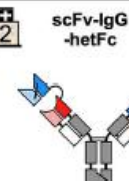
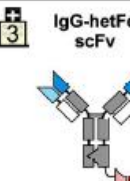
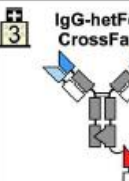
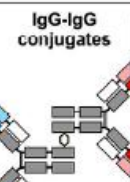
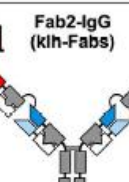
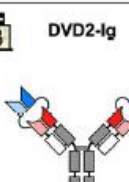
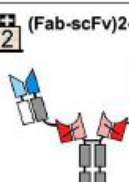
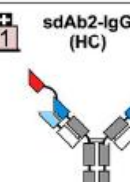
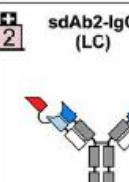
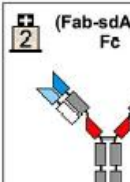
B)

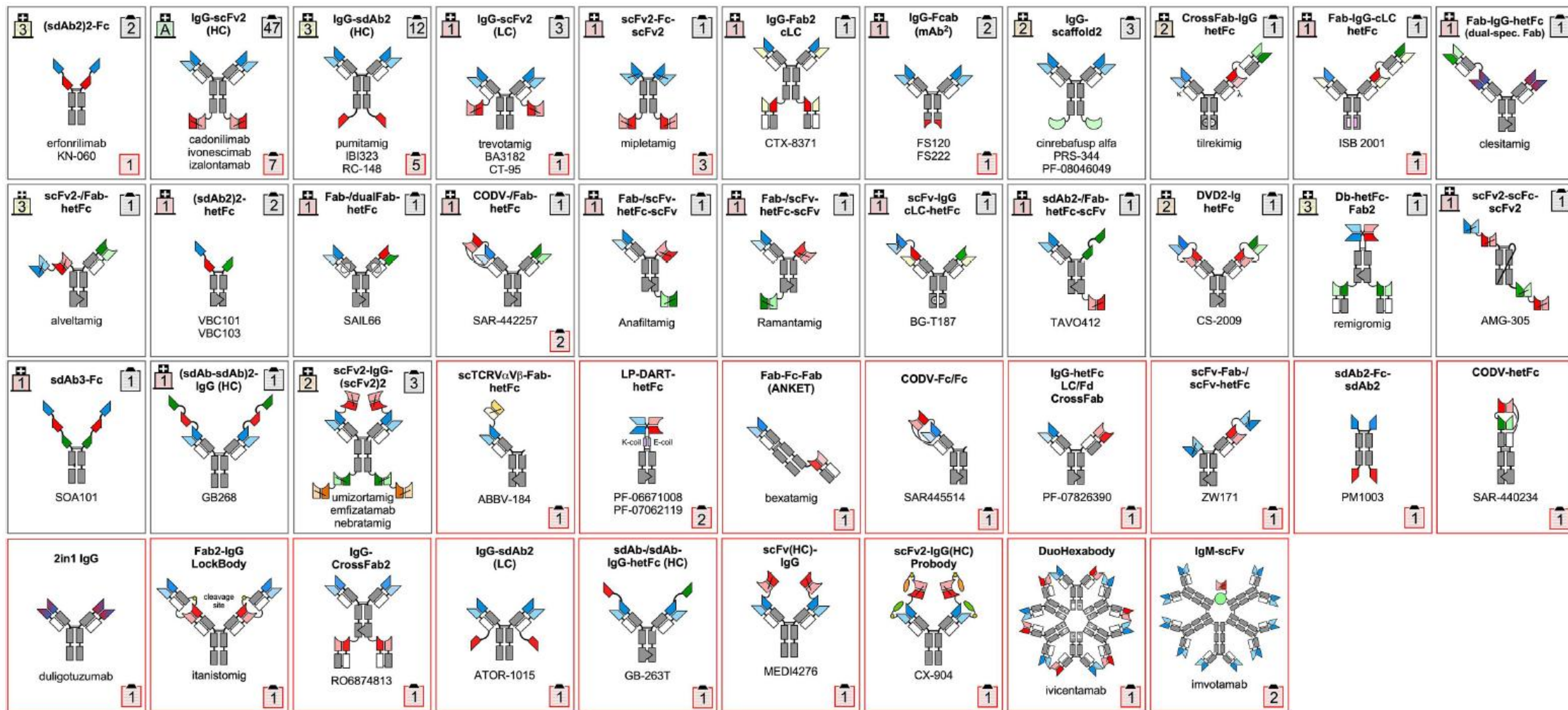


Fc-less multispecific immunoglobulin formats



Fc-comprising multispecific immunoglobulin formats

 rat/mouse quadroma catumaxomab 6	 IgG-hetFc mosunetuzumab elranatamab cevastamig 6	 DuoBody (cFAE) epcoritamab teclistamab amivantamab 6	 IgG-hetFc cLC emicizumab zenocutuzumab patresemtamab 1	 IgG-Fc* cLC odronextamab linvoseltamab uhamatamab 1	 IgG-hetFc-CH1/CL CrossFab faricimab 10E8.4/IMAb 1	 IgG-hetFc modified Fab rivlegostomig volrustomig reozalimab 2	 IgG-hetFc Cα/Cβ Fab CN201 D3L-001	 IgG-hetFc-VH/VL CrossFab tobemstomig lomvastomig	 scFab-/scFab-hetFc obrixtamig BI-765049	 kappa-lambda body (cHC) zeripatamig NILK-2301 NI-1801
 Fab-/scFv-hetFc zanidatamab silevimig pasritamig 6	 Fab-/sdAb-hetFc surovatamig rezetamig TNB-738 2	 scFv-/scFv-hetFc TGI-8	 sdAb-/sdAb-hetFc PF-08048052 1	 scFv-/sdAb-hetFc CM-350	 scFv2-scFc tarlatamab 6	 Fab-Fab-hetFc EMB-07	 Fab-scFv-hetFc QLS32015 1	 Fab-Fc-scFv-IL-2v (ANKET) zernikafusp-alfa	 Fv-Fab-monoFc SMET12	 DART-hetFc MGD020 MGD024 MGD014 5
 VH-Vβ-Vα-VL-hetFc (TCER) IMA402 IMA401	 scFv-TCR-hetFc IMC-P115C	 Fab-CrossMab (VH-VL) hetFc glofitamab forimtamig alnucltamab 1	 Fab-CrossMab (CH1-CL) hetFc cibisatamab 1	 Fab-IgG Cα/Cβ-hetFc TQB2825	 Fab-IgG cLC-hetFc XmAb808	 scFv-IgG-hetFc MBS303	 IgG-hetFc scFv QLS-31905 ABL-301 2	 IgG-hetFc-CrossFab trontinemab RO7300490 RO7121932	 sdAb2-/Fab-hetFc etentamig simridarimab AZD5863	 Fab-scFv-/Fab-hetFc xaluritamig emaretamig XmAb-541 1
 IgG-IgG conjugates HER2Bi EGFRBi CD30Bi/Ab 3	 Fab2-IgG FIT bafisontamab 3	 Fab2-IgG (klh-Fabs) OT-A201	 Fab2-IgG cLC SSGJ-707 SSGJ-706 KK2269	 DVD2-Ig lutikizumab ABBV-969 4	 (Fab-Fv)2-Fc Y101D	 (Fab-scFv)2-Fc AZD0292 1	 sdAb2-IgG (HC) CVL006 CAP256J3LS	 sdAb2-IgG (LC) CVL006 CAP256J3LS	 DART2-Fc tebotelimab lorigerlimab	 (Fab-sdAb)2-Fc JS207



汇总了当前双特异性抗体研发领域主流的异源二聚化Fc工程化改造方案，完整覆盖了不同技术路线的核心突变设计和代表性上市/在研药物，是IgG样双抗解决重链错配问题的核心技术参考。

Table 1. Heterodimerizing fc variants.

Name	isotype	chain 1	chain 2	#	example
C-kih	γ1	S354C, T366W	Y349C, T366S, L368A, Y407V	48	glofitamab
kih	γ1	T366W	T366S, L368A, Y407V	33	mosunetuzumab
Fc*	γ1	H435R, Y436F	wt	12	odronextamab
kih + Fc*	γ1	T366W	T366S, L368A, Y407V, H435R, Y436F	6	obixtamig
C-kih + Fc*	γ1	S354C, T366W	Y349C, T366S, L368A, Y407V, H435R, Y436F	2	emzotamig
XmAb	γ1	S364K	Q295E, L386D, K370S, N384D, Q418E, N421D	10	plamotamab
ZW1	γ1	T350V, T366L, K392L, T394W	T350V, L351Y, F405A, Y407V	6	zanidatamab
kih-KA	γ1	T366W, K409A	T366S, L368A, F405K, Y407V	2	anbenitamab
Kih-ETYY	γ1	S354Y, T366Y	Q347E, Y407T	1	GB261
DEKK	γ1	L351D, L368E	L351K, T366K	7	zenocutuzumab
RCVT/CEW	γ1	Y349C, K360E, K409W	Q347R, S354C, D399V, F405T	3	azerutamig
ELV/LR	γ1	L351E, Y407L, K409V	T366L, D399R	2	fidasimtamab
KE/KKR	γ4	R409K, K439E	E356K, R409K, H435R	3	emicizumab
EE/KR	γ1	D221E, L368E	D221K, K409R	1	tilrekimig
EEE/RRRR	γ2	C223E, P228E, L368E	C223R, E225R, P228R, K409R	1	elranatamab
cFAE γ1	γ1	F405L	K409R	7	amivantamab
cFAE γ4	γ4	F405L, R409K	wt	6	teclistamab
BEAT	γ1	TCR Cγ insertion	TCR Cβ insertion	2	ISB1342
SEED	γ1	IgG/A hybrid	IgA/G hybrid	1	M1231 ADC

Table 2. Silenced Fc variants.

iso-type	name	mutations	#	example
IgG1	LALA	L234A, L235A	37	Ivonescimab
IgG1	LALA-PG	L234A, L235A, P329G	11	glofitamab
IgG1	LALA-GA	L234A, L235A, G237A	7	cadonilimab
IgG1	LALA-PA	L234A, L235A, P329A	4	BA-1202
IgG1	LALA-DS	L234A, L235A, D265S	8	pasritamig
IgG1	LALA-GA-KA	L234A, L235A, G237A, K322A	4	danvilostomig
IgG1	LALA-aglyco	L234A, L235A, N297A	1	MBS303
IgG1	aglyco	N297G/A/Q	13	mosunetuzumab
IgG1	aglyco-RC-VC	N297G, R292C, V302C	2	inezetamab
IgG1	aglyco-KA	N297A, K322A	1	AP203
IgG1	PVAΔG-SK	E233P, L234V, L235A, ΔG236, S267K	10	vibecotamab
IgG1	PAAΔG-PA	E233P, L234A, L235A, ΔG236, P329A	2	BGB-B455
IgG1	PVAΔG-DG-AQ-AS	E233P, L234V, L235A, ΔG236, D265G, A327Q, A330S	2	CC-1
IgG1	PVAΔG-DG-NQ-AQ-AS	E233P, L234V, L235A, ΔG236, D265G, N297Q, A327Q, A330S	1	CLN-049
IgG1	PVAΔG-PS aglyco	E233P, L234V, L235A, ΔG236, N297Q, P331S	2	IMA-401
IgG1	PVAΔG-SK aglyco-RC-VC	E233P, L234V, L235A, ΔG236, S267K, N297G, R292C, V302C	1	xaluritamig
IgG1	LFLE	L234F, L235E	4	SGN-EGFRd2
IgG1	LFLE-DA	L234F, L235E, D265A	6	acasunlimab
IgG1	LFLE-PS	L234F, L235E, P331S	5	rilvegostomig
IgG1	LALQ-KQ (AQQ)	L234A, L235E, G237A, A330S, P331S	2	MTX101
IgG1	LG-GR	L235G, G236R	1	CDX-585
IgG1	LE-PG	L235E, P329G	2	besufetamig
IgG1	γ2CH2-DA	γ2 CH2, D270A	1	CT-95
IgG2	IgG2 DA-AS-PS	D270A, A330P, S331S	1	YM101
IgG4	IgG4	-	1	elranatamab
IgG4	FALA	F234A, L235A	23	emicizumab
IgG4	PVAΔG	E233P, F234A, L235A, ΔG236	12	teclistamab
IgG4	LR-SK-aglyco	L235R, S239K, N297A	10	odronextamab
			1	ERY974

汇总了当前多特异性抗体研发中所有主流的Fc沉默工程化改造方案，这类改造的核心目的是消除Fc段介导的ADCC、ADCP、CDC等非特异性免疫效应，避免抗体在临床使用中引发意外的免疫激活、细胞因子风暴等毒副作用，同时完整保留Fc段带来的长半衰期、高稳定性等优势。

双抗药物的发展简介

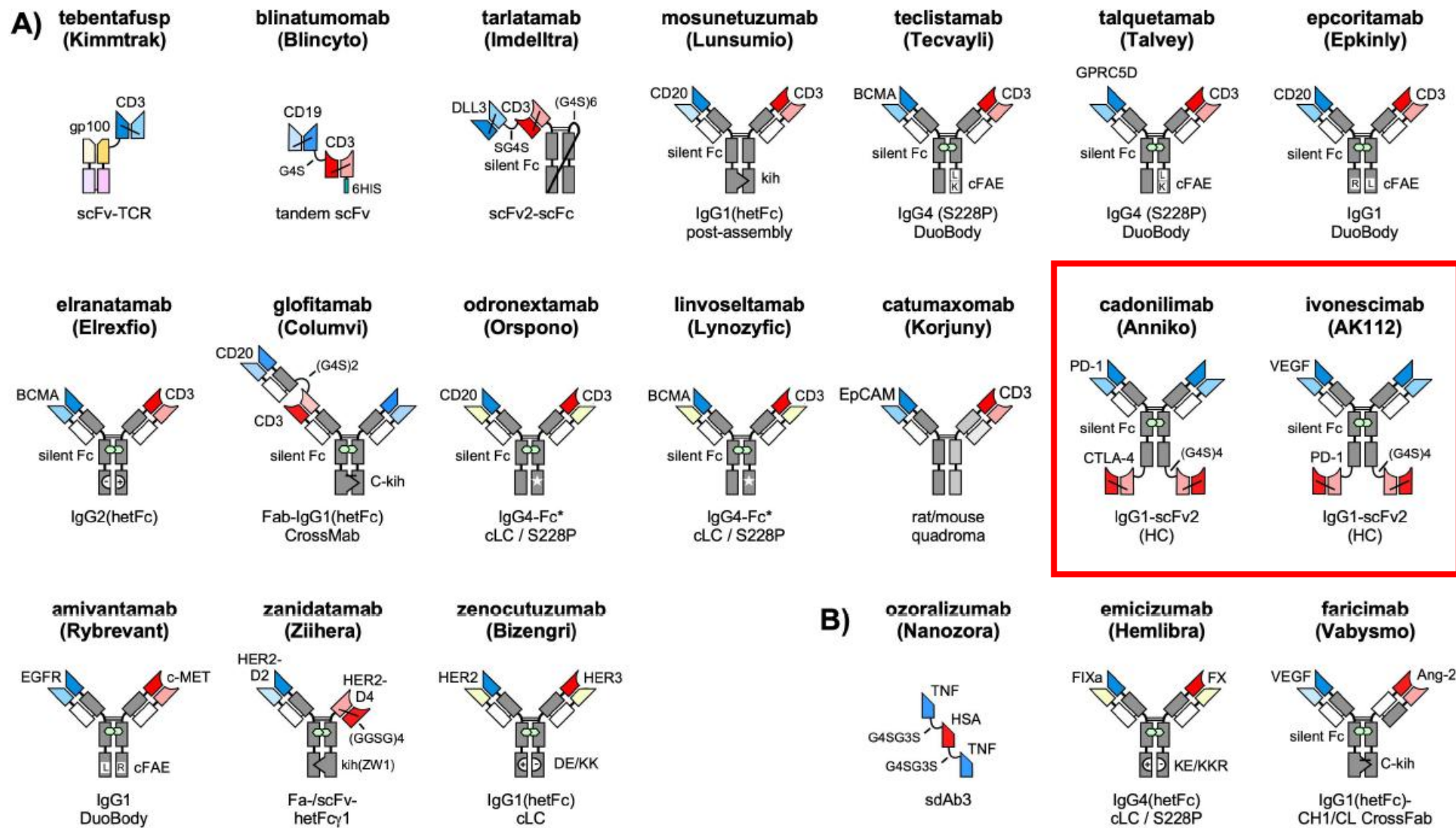


Figure 4. Formats of approved multispecific immunoglobulins. A) Cancer indications, B) Non-cancer indications.

◆ 抗体药物历经三次标志性技术浪潮

从初代鼠源单抗逐步完成全人源化升级，实现精准免疫治疗的基础突破；

再通过ADC技术完成靶向递送体系创新，大幅提升病灶局部药物浓度；

再到依托双抗技术实现多靶点机制协同，彻底突破传统单抗单一靶向的能力局限，系统性解决了早期产品免疫原性强、治疗窗口窄、临床耐药等长期行业痛点。

◆ 给药途径创新：从静脉输注到皮下注射

抗体药物的给药方式也经历了重大变革，提高了治疗便捷性和患者生活质量。

给药方式的变化看似简单，实则也需要一定的技术突破，例如：通过配方优化（如添加精氨酸、组氨酸等赋形剂）和抗体工程改造（如表面电荷优化、减少疏水斑块）降低高浓度下的粘度，以增加浓度、减少体积；通过透明质酸酶降解皮下组织的透明质酸，暂时增加组织间隙，允许注射更大体积等。

◆ 治疗领域拓展

从最初仅聚焦肿瘤、自身免疫病两大核心赛道，逐步向感染性疾病、神经退行性疾病、代谢疾病等传统大分子药物难以渗透的领域延伸，提供了差异化的全新临床解决方案。

02

PART

双抗药物专利布局考量因素

专利布局是一个系统化的工程

各国专利制度差异	“抵触申请”的相关概念各国差异
	分案申请制度的各国差异
	补充试验数据各国接纳规则
	保护客体差异（给药相关技术特征限定）
	PTE、PTA制度差异
	优先权认定的各国差异 ◆ 主体资格（本国优先权，外国优先权） ◆ 首次申请（主体相同 世界首次） ◆ 相同主题（用药特征限定以及技术效果） ◆ 指定期限（12月+2月）
各国专利审查差异	抗体专利的审查尺度 ◆ 权利要求的限定方式（序列、功能、结构与功能） ◆ 创造性的认定（预料不到技术效果举证） ◆ 公开充分及支持、修改超范围等问题
双抗药物布局策略	平台专利、单抗、双抗、医药用途、联用、组合物、制备工艺等（贯穿药品全生命周期）
多层次的撰写	撰写申请和权利要求书时尽可能多写，争取更多的可能性。
创造性数据的实验设计	◆ 企业在实验设计阶段就应该考虑抗体的专利布局，如果等到研发成果出来之后再考虑专利布局是来不及的（企业IPR很重要的一项工作就是如果说服研发补充对比数据）； ◆ 立项- 实验阶段充分开展现有技术检索，精准定位本发明的创新点； ◆ 抗体专利实施例设计，建立抗体结构与功能之间明确对应关系；

专利布局是一个系统化的工程

专利布局绝非孤立事件，而是一个需要系统规划的战略工程。它要求企业IPR不仅关注单一技术的保护，更要从技术发展趋势、市场竞争态势、法律环境变化等多维度进行综合考虑。

技术洞察与制度适配

- ◆ **把握制度差异：**深入了解各国在专利制度上的不同，像抵触申请概念、分案申请制度、优先权认定、补充试验数据各国接纳规则以及专利审查差异，只有明晰这些差异，才能让专利布局契合不同国家的法律要求。
- ◆ **规划布局地域：**根据各国制度特点以及自身市场战略，合理选择专利申请地域。

策略制定与撰写技巧

- ◆ **制定全面策略：**采用多维度布局策略，围绕平台专利、单抗序列、双抗序列、医药用途、联用、组合物、制备工艺等方面构建专利保护网，确保技术的各个环节都有专利保护。
- ◆ **注重撰写层次：**在撰写申请和权利要求书时，遵循多层次撰写原则，尽可能多地涵盖内容，争取更广泛的专利保护可能性，为后续可能的专利调整和拓展留出空间。

研发协同与数据支撑

- ◆ **布局时机前置：**将专利布局工作提前至实验设计阶段，与研发进程紧密协同；避免研发成果出来后才匆忙布局，错过最佳申请时机。
- ◆ **挖掘创新数据：**充分检索现有技术，精准找出本发明的创新点，并针对抗体专利，建立实施例抗体结构与功能之间的对应关系，为专利的创造性和技术价值提供有力支撑。

制度研究+策略制定+撰写技巧+研发协同=稳固有效的专利保护体系

中、美、日“抵触申请”之比较

国家	中国	欧洲	美国
抵触申请			
申请人是否可以与再后申请相同	是	是	没有限定
发明人是否可以与在后申请相同	是	是	否
申请日是否早于在后申请	是	是	是
公布日是否在后申请日当天或之后	当天或之后	当天或之后	之前、当天或之后
是否属于现有技术	否	是	是
是否影响新颖性	是	是	是
是否影响创造性	否	否	是
PCT申请什么阶段构成抵触申请	进入中国国家阶段	进入欧洲地区阶段	只要指定美国，未进入美国国家阶段也构成（英文公开）
“抵触申请”的审查标准	单独评价新颖性，完全相同或惯用手段的直接置换	绝对新颖性标准，不可与公知常识结合	采用了创造性的显而易见的标准，可与公知常识/现有技术结合

美国不同的后续申请区别

	分案申请	续案申请	部分续案申请
权利要求	从母案分割出来的发明点 (一般是基于限制性审查要求，restriction requirement)	根据母案披露的内容提出， 可以是母案权利要求中未发现的或重叠的发明点	可以增加母案中未披露的新发明点
说明书	不超过母案公开范围	不超过母案公开范围	包括新增内容
递交时机	在母案申请授权、放弃或申请程序终结之前【活着】		
申请日	与母案申请日相同	与母案申请日相同	新增部分与母案申请日不同
专利保护期限	与母案起算日相同		
发明人	母案发明人的一部分或全部	母案发明人的一部分或全部	可以是母案发明人的一部分或全部，也可以进一步包含新的发明人

中国分案申请制度

主动分案：根据专利审查指南，中国专利分案允许两代主动分案申请，即针对一件申请可以提一件或一件以上分案，再针对一件分案还可以提一件或者一件以上的分案。

针对首次提出的分案，提出的时机为：

- 1) 母案收到授予专利权通知书之日起两个月期限（即办理登记手续的期限）届满之前；
- 2) 母案收到驳回通知书3个月以内（不论申请人是否提出复审请求，均可以提出分案申请）；
- 3) 在母案提出复审请求以后以及对复审决定不服提起行政诉讼期间，申请人也可以提出分案申请；
- 4) 母案主动撤回的情况，分案应在母案收到撤回的手续合格通知书之前提出；
- 5) 母案视为撤回的情况，分案应在收到视为撤回通知书的两个月内提出（即，恢复权利的期限内）
- 6) 主动分案的情况，即，申请人在上述期限内，可以主动向国知局提出分案请求。

这些分案申请中，原申请的权利要求可能并不存在单一性的问题，而是申请人认为需要保护某个主题，从而主动提出的。对于二代分案，即分案的分案，递交时限仍应依据原申请（母案）审核。再次分案的递交日不符合上述规定的，不得分案。

被动分案：但是，因分案申请存在单一性的缺陷，申请人按照审查员的审查意见再次提出分案申请的情况除外。也就是说，审查员指出需要分案申请存在单一性的缺陷需要分案的情况，递交时限可以不按照原申请（母案）的状态审核。

CN1094610C



CN102841776B



英特尔超20年专利授权案

补充试验数据各国接纳规则

对比维度	CN中国	EU欧洲 G2/21 之后	US美国
充分公开是否可以通过补充数据弥补	不允许；判断仅依据原始文件，消极条件明确禁止弥补固有缺陷	不允许；EPC83 充分公开缺陷不能靠事后证据补救	不允许； § 112 (a) 可实施性 / 书面描述只能看申请日原始公开
创造性补充数据标准	1.审查指南基准：补充实验证明的技术效果，应当是本领域技术人员能够从原申请文件中得到。 2.最高法标准（替格瑞洛案、司美格鲁肽案） 积极条件：待证事实（效果）原申请明确记载 / 能够得到； 消极条件：不得弥补固有内在缺陷	1.欧洲废除旧 “可信性（plausibility）” 概念，采用G 2/21规则； 2.G2/21 可采性核心规则：结合公知常识，本领域技术人员<u>基于原始申请文件，能够得出：该技术效果包含在技术教导之中，并且由同一个原始公开的发明所体现</u>，才可以援引该后提交效果支持创造性。	1. 核心标准：nexus 关联性，<u>补充证据与权利要求保护的发明之间存在充分关联</u>； 2. 重大特色：<u>允许采纳原始说明书没有记载，但属于发明固有性质（inherent property）的后发现效果，用于证明非显而易见性</u>； 3. <u>不受“原申请必须记载该效果”的束缚；可以使用申请日后、甚至授权后才发现 / 测得的预料不到效果</u>； 4. 该效果只作为创造性的次级考量因素（secondary consideration），但不能补救 § 112 公开充分缺陷。
实验数据是否必须形成于申请日前	不需要，但证明的效果必须原始可得到（ <u>最高院</u> ）	不需要， <u>但效果不能超出原始发明教导</u>	不需要，授权后实验亦可用于创造性抗辩

重复授权各国差异

美国	中国	欧洲	特征	解决方案
法定重复授权 (statutory double patenting)	类似法定重复授权	类似法定重复授权	权利要求保护范围完全相同	✓ 修改权利要求，把重叠主题删掉； ✓ 直接放弃该申请。
非法定重复授权 (nonstatutory double patenting, NSDP) 显而易见型重复授权 (obviousness-type double patenting, ODP)	/	/	权利要求文字不完全一样， 但不具备专利可区分性 (patentably- distinct)，即参考同族的基础上，本申请权利要求属于显而易见	✓ 修改权利要求，证明具备专利可区分性 ✓ 提交终端放弃声明TD

- ✓期限：本专利到期日与同族基础专利绑定，放弃可能的延后保护（PTA延长）；
- ✓权属：两件专利必须保持**共同所有**，才可维权；权属拆分，TD 专利失效；
- ✓维权：两件绑定专利**不能分开起诉**，必须一并执行。

“相同主题”的认定

对比维度	CN中国	EP欧洲	US美国
相关标准	“相同主题的发明或者实用新型，是指 <u>技术领域</u> 、所解决的 <u>技术问题</u> 、 <u>技术方案</u> 和预期的 <u>技术效果</u> 相同的发明或者实用新型”+直接和毫无疑义地得出	《欧洲专利局审查指南2026版》就“相同发明”的要求而言，用于确定一项权利要求是否有权享有优先权文件日期（即优先权日）的基本检验标准，与用于确定申请的修改是否满足《欧洲专利公约》第123条第(2)款要求的标准相同(修改超范围)。优先权文件对发明的披露中直接且毫无疑义地得出，同时还要考虑本领域技术人员从文件中明确记载的内容所能隐含得到的任何特征。	美国专利法关于优先权的核心规定集中在35 U.S.C. § 119和§ 120。§ 119规定了基于外国在先申请的优先权，§ 120规定了基于本国在先申请的优先权。但是35 U.S.C. § 119和§ 120中虽然明确要求的“相同发明（same invention）”，却没有进一步定义什么是“相同发明”。在多年的司法实践中逐渐形成的优先权认定标准是： <u>在先申请的公开内容是否满足35 U.S.C. § 112 (a)的书面描述要求让本领域技术人员能够认定，发明人在该优先权日已经“拥有（possession）”了在后申请中要求保护的发明。</u>
充分公开， 技术效果的要求	优先权文件应当“充分公开”发明的技术效果（例如通过直接的实验数据进行验证），或者披露足够的内容使得本领域技术人能够确定发明的技术效果（例如通过引证文献，结合公知常识），才能够证明发明人在优先权日完成了其发明创造（欧洲伊立替康案EP3337478，T0883/23案，中国芦可替尼案，引证文件）		书面描述的核心在于披露内容能否合理传达给本领域技术人员，使其确信发明人在申请日时已“拥有”完整发明，而不强制要求提供工作实施例或实验数据。CAFC强调，满足112条所需的细节含量并非固定不变——技术领域越复杂、越不可预测，书面描述的门槛就越高。（CRISPR案件）

PCT申请优先权恢复的理由

- ◆ 根据《专利合作条约》（PCT）规则，若申请人未能在十二个月期限内提交国际专利申请，可以向受理局提出恢复优先权的请求。受理局在审查时，会依据其适用的法律框架采用不同的判断标准：
一类是“应有注意”（due care），即申请人或代理律师已经尽到合理的注意义务，但仍因不可避免的情况而未能及时提交；
另一类是“非故意”（unintentional），即只要能够证明申请人的迟延并非出于故意，就可予以恢复。
- ◆ 申请人不应仅仅为了图省事而选择“非故意”。原因在于：欧洲专利局作为受理局或进入欧洲地区阶段时，只接受“应有注意”标准，而不承认“非故意”标准。因此，如果在 PCT阶段选择“非故意”作为理由，那么在进入欧洲阶段时，欧洲专利局不会接受国际阶段的决定，申请人必须重新提出优先权恢复请求，并依据“应有注意”标准重新提供详细说明。这将导致恢复难度显著增加，甚至很可能无法获得恢复。
- ◆ 为了在欧洲专利局更容易获得优先权恢复，最佳做法是在 PCT阶段就直接选择“应有注意”作为理由，并准备一份详尽且有理有据的陈述。这不仅能够提高在国际阶段优先权恢复的成功率，还能够显著减少进入欧洲阶段后的程序风险。

03

PART

典型案例及启示

PD-1/VEGF双抗

代码	PD-1片段来源	VEGF片段来源	双抗专利	记载的效果数据
AK112（康方生物、依沃西）	PD-1自研 派安普利单抗 CN106977602B，现有技术	Bevacizumab贝伐珠单抗 CN1191276C	WO2020043184A1 / CN109053895B	提供大量的与Bevacizumab、14C12H1L1单抗 O药结合力的对比数据，中美日授权，欧洲授权后异议
SSGJ-707（三生国建）	PD-1自研 WO2018137576A1，现有技术	Bevacizumab (mut) CN101210050B	WO2021218684A1	共轻链规模筛选、与单抗的对比研究数据，中欧日均授权，美国审中， <u>目前均没有拿到平台专利</u>
JS207（君实）	PD-1自研，特瑞普利单抗 CN104250302B，现有技术	DOTBIO CN117242092A	WO2024240171A1	提供了与单抗及现有技术相关靶点双抗AK112对比数据（审查中）
LM-299（礼新医药）	PD-1传奇生物 CN111699200B，现有技术	Bevacizumab	WO2024125417A1	提供了与单抗及现有技术相关靶点双抗AK112对比数据（审查中）
MHB039A（明慧医药）	PD-1自研 WO2022161454A1（抵触申请）	Bevacizumab(mutant) US7575893B2	WO2024017281A1	提供了与单抗Bevacizumab，及现有技术单抗nivolumab（O药），连接方式的对比数据（审查中）
RC148（荣昌）	Pd-1 nivolumab	自研与双抗同一专利	WO2024141027A1	与O药或K药构建双抗比较、AK112类似物、多个单药联用的对比数据（审查中）

AK112（康方生物, 依沃西）

CN109053895B



W02020043184A1



WO2020043184A1的优先权是否成立？

PCT专利中记载的与安徽瀚海双抗（BsAbB7/BsAbB8）的比对实验数据，该数据未在优先权文件中披露。

CN109053895B/WO2020043184A1中美欧日同族情况

	公开(公告)号	申请号	申请日	法律状态/事件	保护主题
中国	CN109053895B	CN20181100254 8.4	2018-08-30	授权	抗体(CDR)产品+连接方式、核酸、宿主、试剂盒、药物组合物、方法
美国	US20210340239A1	US17/272121	2019-08-30	母案 RCE后再驳回， 上诉中	审查中修改为保护治疗方法，非法定 重复专利驳回（NSDP）
	US12195527B2	US18/316999	2023-05-12	续案 RCE后授权	抗体（VH+VL+具体linker+具体结构） 产品，非显而易见的证据必须与权利 要求保护范围匹配
	US20250197487A1	US18/955907	2024-11-21	续案 审中	/
欧洲	EP3882275B1	EP2019853809	2019-08-30	母案 授权 异议	抗体（CDR）产品、核酸、宿主、试 剂盒、药物组合物
	EP4461746A3	EP2024192172	2019-08-30	分案 实质审查	/
日本	JP7374995B2	JP2021510912	2019-08-30	母案 授权	抗体（CDR）产品、核酸、宿主、试 剂盒、药物组合物、方法
	JP7589314B2	JP2023183148	2023-10-25	分案 授权	药物组合物（给药剂量）
	JP7902908B2	JP2024198037	2024-11-13	分案 授权	抗体（VH+VL）产品，核酸，药物组 合物

CN109053895B	US12195527B2	EP3882275B1
1. 一种双特异性抗体，其包括：靶向VEGFA的第一蛋白功能区，和 靶向PD-1的第二蛋白功能区；其中： 所述第一蛋白功能区为免疫球蛋白，其重链可变区包含氨基酸序列分别如SEQ IDNOs:15—17的HCDR1—HCDR3，其轻链可变区包含氨基酸序列分别如SEQ ID NOs:18—20的LCDR1—LCDR3；和 所述第二蛋白功能区为单链抗体，其重链可变区包含氨基酸序列分别如SEQ ID NOs:21—23所示的HCDR1—HCDR3，其轻链可变区包含氨基酸序列分别如SEQ ID NOs:24—26所示的LCDR1—LCDR3； 所述免疫球蛋白为IgG； 所述单链抗体为两条，每条单链抗体的一端分别连接在免疫球蛋白的两条重链的C末端。	1. 一种双特异性抗体，其中所述双特异性抗体包含： (a) 一种与人VEGFA结合的抗VEGFA IgG1免疫球蛋白，其中所述抗VEGFA IgG1免疫球蛋白包含两对多肽链，其中所述两对多肽链中的每一对均包含重链多肽和轻链多肽，其中： (i) 重链多肽包含： 重链可变区(VH区)，其中VH区的氨基酸序列如SEQ ID NO:5所示，以及人类Igγ-1链恒定区；和 (ii) 轻链多肽包含： 轻链可变区(VL区)，其中VL区的氨基酸序列如SEQ ID NO:7所示，以及人类免疫球蛋白κ恒定区；和 (b) 两种与人PD-1结合的抗PD-1单链抗体，其中两种抗PD-1单链抗体各自包含： (i) VH区，其中所述VH区的氨基酸序列如SEQ ID NO:9所示，以及 (ii) VL区，其中所述VL区的氨基酸序列如SEQ ID NO:11所示， 其中两个抗PD-1单链抗体中的一个的VH区和VL区通过具有SEQ ID NO:13中所示的氨基酸序列的第一接头连接，并且两个抗PD-1单链抗体中的另一个的VH区和VL区通过具有SEQ ID NO:13中所示的氨基酸序列的第二接头连接；并且 其中，两个抗PD-1单链抗体中的一个抗体的一个末端通过具有SEQ ID NO:13中所示的氨基酸序列的第三连接体连接至抗VEGFA IgG1免疫球蛋白的两个重链多肽中的一个抗体的C末端，并且其中，两个抗PD-1单链抗体中的另一个抗体的一个末端通过具有SEQ ID NO:13中所示的氨基酸序列的第四连接体连接至抗VEGFA IgG1免疫球蛋白的两个重链多肽中的另一个抗体的C末端。	1. 一种双特异性抗体，包括：靶向VEGFA的第一蛋白功能区，和 靶向PD-1的第二蛋白功能区；其中：所述第一蛋白功能区为抗VEGFA抗体或其抗原结合片段，其中所述抗VEGFA抗体或其抗原结合片段包含重链可变区，所述重链可变区包含分别如SEQ ID NO:15—17所示的氨基酸序列的HCDR1—HCDR3，并包含轻链可变区，所述轻链可变区包含分别如SEQ ID NO:18—20所示的氨基酸序列的LCDR1—LCDR3；所述第二蛋白功能区为抗PD-1抗体或其抗原结合片段，其中所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含：重链可变区，其包含分别如SEQ ID NO:21—23所示的氨基酸序列的HCDR1—HCDR3；轻链可变区，其包含分别如SEQ ID NO:24—26所示的氨基酸序列的LCDR1—LCDR3。

中国优先权CN109053895B的审查记录

➤ **2019-03-08 第一次审查意见，主要创造性问题**

对比文件1:CN105175545A, 安徽瀚海双抗（BsAbB7/BsAbB8）

对比文件2:CN106967172A, 康方自己的PD-1/CTLA4双抗，卡度尼利单抗

➤ **2019-04-30 答复第一次审查意见：**

本发明取得了预料不到的技术效果：

- 1) 与已经上市的VEGFA单抗Bevacizumab相比（亲和力及细胞增殖药理学活性），
- 2) 与对比文件2公开的的单抗14C12H1L1相比（促进IFN- γ 分泌）；
- 3) 与对比文件2公开的双特异性抗体相比（ IFN- γ 和IL-2分泌）

➤ **2019-05-22 第二次审查意见，主要创造性问题**

没有提供与最接近的现有技术对比文件1比，预料不到的技术效果

➤ **2019-10-08 答复第二次审查意见**

4) 间接ELISA方法比较与抗原VEGFA-his结合；5) 间接ELISA方法比较与抗原PD-1结合；6) 采用竞争流式细胞法测定EC50；7) 比较IFN- γ 的分泌影响；8) 比较体内抑制肿瘤生长的动物实验

➤ **2019-10-08 第三次审查意见，主要支持问题**

美国母案US 17/272,121 审查记录

- 2021-02-26 申请提交；原始权利要求含双抗产品、组合物、试剂盒、偶联物、治疗方法。
- **2024-03-21** 第一轮Non-Final；§ 112 形式缺陷、§ **103** 显而易见、多组临时 NSDP 驳回。
- 2024-09-20 申请人答复 + 大规模改权利要求；删除全部产品、组合物、试剂盒、偶联物，仅保留肿瘤治疗方法权利要求。
- 2025-01-13 第一轮Final Rejection 最终驳回；重新针对治疗方法作出 § 103 驳回；部分 NSDP 转为正式驳回，其余维持临时 NSDP。
- 2025-05-13 提交 RCE 解除终局效力；进一步缩限权利要求（具体结构的治疗方法），拒绝提交终端弃权TD。
- 2025-06-02 第二轮Non-Final；§ 103 显而易见被全部撤回，正式 + 多组临时 NSDP 驳回；要求更正形式缺陷。
- 2025-09-02 答复审查意见；维持现有权利要求（具体结构的治疗方法），继续争辩，仍不提交终端弃权TD。
- 2025-10-30 **第二轮 Final Rejection；**仅剩余 NSDP 驳回，无实体创造性驳回。
- 2026-01-28 提交审查员会晤请求。
- 2026-01-30 正式向 PTAB 上诉。
- 2026-06-18 Pre-Brief Appeal 流程，收到缺陷通知并出具会商决定；等待后续上诉阶段。

美国续案US 18/316,999 审查记录

- 2023-05-12 申请提交：属于 US17/272,121 母案的续案，仅保留双抗产品、组合物、偶联物，把治疗方法剥离至母案 US17/272,121。
- 2023-08-30 第一轮Non-Final，§ 112 不清楚；§ 103 显而易见；多件同族临时 NSDP（非法定双重专利
- 2023-11-28 修改权利要求修复 § 112 缺陷，提交针对 US17/272,121 的终端弃权 TD，但 TD 仅解决这一件同族。
- 2023-12-13 第一轮Final 驳回：该 TD 只消除一条 NSDP；其余同族 NSDP、§ 103 显而易见全部维持；审查员引用 MPEP716.02 (d)：**VP101 单分子优势数据，不能支撑 CDR 层级的宽泛权利要求。**
- 2024-01-18 提交 RCE，重启审查。
- 2024-03-18 第一轮 RCE 修改：大规模删权利要求，**独权限定 VP101 的构型、接头、连接方式**等。
- 2024-04-29 RCE 后Non-Final：§ 103、其余同族 NSDP 依旧维持；**认为修改后权利要求依然宽于 VP101 实施例**；还有 ST.26 序列、撰写笔误等形式问题。
- 2024-07-25 再次大幅度缩限：**独权写入完整 VH/VL 序列，新增多组从不同角度限定 VP101 精确分子的独立权利要求。**
- 2024-10-22 审查员会晤：**补齐其余同族对应的终端弃权TD。**
- 2024-10-31 下发许可通知 Notice of Allowance：§ 103、全部 NSDP 障碍克服；授权客体为双特异性抗体、药物组合物；偶联物权利要求最终被舍弃。

TD（终端放弃声明）两大固有代价

- ✓ **放弃潜在 PTA（专利期限调整）**：提交 TD 后，该专利不再享有专利期限调整，损失因审查延误带来的保护期延长。
- ✓ **维权绑定共同所有权**：两件绑定专利必须保持共同所有，不可以单独转让、拆分许可；一旦权属拆分，TD 专利丧失可强制执行效力。

两件同族案件差异化策略

① 续案：US18/316, 999 → 选择提交 TD

- 目的：尽快获得产品核心专利授权；
- 背景：续案保护期限本来就受母案申请日约束；
- 利弊：TD 造成的 PTA 损失，对本案冲击有限，可接受该代价换取尽早授权。

② 母案：US17/272, 121 → 拒绝提交 TD

- 地位：同族最早提交的基础案卷，高度看重PTA 专利期限调整收益；美国审查周期长，如果抗辩成功，可以获得可观的保护期延长。一旦提交 TD，潜在 PTA 直接灭失。
- 抗辩法律依据：援引Allergan 判例向 PTAB 主张：在先提交、享有同一优先权的母案，不应当因为在后同族申请先授权，就被 TD 压缩保护期限、绑定所有权。

期待 PTAB 观点。

美国续案US 18/316,999创造性审查

对比文件	D1 CN106967172A：康方生物自己公开 PD- 1/CTLA- 4 双抗，卡度尼利单抗（开坦尼®） D2 CN105175545A：安徽瀚海双抗，公开 PD- 1/VEGF 双抗 BsAbB7、BsAbB8 D3 US20170275353A1：苏州泽璟生物三抗专利为靶向 VEGFA、PD- 1、Tie2 的三抗。
审查员观点	➤ 现有技术公开IgG- scFv（Morrison）双抗架构、(GGGS)_n 柔性连接子、IgG1/ κ 恒定区； ➤ 已公开 PD- 1、VEGF 双靶点双抗，证实该类分子用于肿瘤治疗有效； ➤ 本领域技术人员有动机在双抗框架中将不同抗肿瘤靶向结构域互换； ➤ CN105175545A 已经给出 PD- 1/VEGFA 双抗的结构启示，本申请的双抗显而易见。
申请人	1) 权利要求多次限缩； 2) 按审查员的替换逻辑得到的是抗 PD- 1 IgG 连接抗 VEGFA 结构域，与本案保护的抗 VEGFA- IgG1 连接抗 PD- 1- scFv 构型完全不同，现有技术组合不能得到本申请限定的特定分子架构。 3) 预料不到的技术效果争辩：（非显而易见客观证据）<u>，与现有技术分子 BsAbB7、BsAbB8 做对比，本申请实施例VP101结合活性，细胞水平，细胞因子，功能协同效应具备预料不到的技术效果。</u> 4) <u>优异效果是否能够支撑较宽的权利要求保护范围，最终限定到VP101具体结构。</u>

EP3882275B1的审查记录

对比文件	D1 US2017275353A1，苏州泽璟生物三抗专利 D2 W02013181452A1，健泰 PD-L1与VEGF的双抗 D3 US2017275375A1，公开的是 “双抗 + 另外单独的检查点抑制剂药物” 联合给药方案， D4 W02018036472A1，14C12H1L1 抗 PD- 1 单抗
扩检报告	➤ 缺少对比实施例，无法确定该 CDR 组合带来何种技术效果； ➤ 所要解决的技术问题仅视作 “提供另一款靶向 VEGFA/PD- 1 的多特异性抗体” ； ➤ 本领域技术人员在 D1 启示下，采用常规抗体工程手段，就能够得到本申请的双抗； ➤ <u>仅仅是得到针对已知靶点的新CDR 组合，只有具备预料不到的效果才满足创造性。</u>
申请人答复	1) VP101=贝伐珠单抗（抗 VEGFA）+14C12H1L1（抗 PD- 1），IgG- scFv 构型； 2) D1- D4 均未公开/启示 “贝伐珠单抗 + 14C12H1L1” 组合成双抗，更没有启示该双抗 能产生优于单独亲本抗体的上述预料不到效果，因此权利要求具备创造性。 3) 答复后 审查员电话沟通，清楚、形式问题，授权

EP3882275B1 异议核心对比文件

D4/D4a: CN105175545A, 2015-10-20申请, 2015-12-23公开, 也是抗VEGF/PD-1双抗; 安徽瀚海, 后转让给康方。文件披露了双抗BsAbB7和BsAbB8, 也是Bevacizumab贝伐珠单抗作为抗体骨架, PD-1 binder以scFv的形式连接到抗体重链上(专利文件中无结构图, 此为异议人根据序列信息和linker的位置进行的推测)。**AK112的PD-1 binder 14C12H1L1与BsAbB7和BsAbB8的PD-1 binder仅HCDR3中1个氨基酸差异(Kabat标准下)**。异议人认为, 将本技术中的PD-1 binder替换为D7/D7a中已公开的14C12H11L1是显而易见的, 不具有创造性。

D7/D7a: WO2018036472A1/CN106977602B, 康方的PD-1专利, 2016-08-23申请(优先权), 2018-03-01公开, 披露了14C12H1L1单抗(派安普利单抗)序列(涉案专利PD-1 binder同样序列)。异议人认为**增加Bevacizumab一臂是常规设计**(结合D4/D4a、D9), 具有显而易见性。

D9: WO2017165681A1, 苏州泽璟于2016年申请, 2017-09-28公开的一件三抗专利。异议人认为这个专利申请披露的虽然是三靶抗体, 但其实是一个peptide inhibitor连接到一个双抗上, 所以也**披露了一个IgG-scFv结构的VEGF/PD-1双抗**。考虑到D7/D7a已公开14C12H11L1, 且有数据证明其优于Nivolumab纳武利尤单抗, 涉案专利用14C12H11L1替代本技术中的Nivolumab是具有显而易见性的, 不具有创造性。

D10: WO2013181452A1, Roche的PD-1(L1)抗体和VEGF抗体联合用药的专利, 异议人认为**通过Combo的组合疗效数据很容易想到将其改成双抗形式**, 不具有创造性。

欧洲异议及答复过程

2024-09-18	欧洲专利公报发布授权公告EP3882275B1 正式生效
2025-06-18	证据：D01-D11 异议实体理由： <u>1) 创造性 EPC-56（主理由）： 分别选取 D4/D4a、D9、D7/D7a、D10 作为最接近现有技术。</u> D4 中 BsAbB7/BsAbB8 与本专利仅 PD-1 HCDR3 少数氨基酸差异；专利内部实验数据波动大，无法证实 VP101 具备可信预料不到技术效果，客观技术问题仅为提供备选双抗；本领域技术人员结合现有技术启示容易得到本发明，全部权利要求显而易见。 <u>2) 新颖性EPC-54 优先权文件 P1 没有记载 VP101 对比 BsAbB7/BsAbB8 整套对比实验数据表。</u> 援引 G2/21：如果专利权人需要依靠该对比实验确立创造性，<u>则该技术效果未被优先权文件教导，不属于 EPC-87 “相同发明”，不能享有优先权，申请日为 2019-08-30。</u> <u>优先权一旦丧失，D11 成为现有技术，D11 完整披露权利要求全部 CDR 序列，破坏全部权利要求新颖性。</u>

2026-01-02

专利权人提交完整异议答复文件

1) AR1-AR32 共 32 套梯度辅助请求的权利要求

每一套辅助请求的特征组合，能够从原始申请直接且毫无歧义得到，不构成新增主题。

2) 证据包D12-D23 (D12 为李百勇博士实验报告，含变体替换、体外结合、细胞因子、信号阻断、小鼠体内药效、分子模拟；D12a-D23 为公知常识文献、序列比对)。

3) 针对优先权 EPC- 87 完整抗辩

优先权“相同发明”判断标准：本领域技术人员结合公知常识，能够从优先权文件整体直接且毫无歧义导出权利要求的技术方案。

G2/21核心法律观点：G2/21 是用于判断事后实验证据是否可用于创造性评判，G2/21 不适用于 EPC- 87 优先权“相同发明”的判断；优先权审查对象是保护客体（抗体、CDR、构型），不是优先权文件是否记载全套对比实验数据表。优先权文件 P1 (D11) 已经完整公开本专利双抗客体，并且已经记载该抗体可以实现的技术效果：不需要把后续对比 BsAbB7/BsAbB8 的实验数据写进优先权文件。

4) 新颖性 EPC-54基于优先权成立，D11 不作为现有技术，满足新颖性要求。

技术人员结合公知常识，能够从优先权文件整体直接且毫无歧义导出权利要求的技术方案。

D12中的对比实验设计

分组	分子名称	分子说明	实验目的
本发明	VP101	IgG-scFv双特异性抗体；IgG 部分靶向 VEGFA；scFv 部分靶向 PD-1（本专利的 6 个 CDR 序列）	发明分子，全部实验的阳性参照
现有技术双抗1	BsAbB7、BsAbB8	CN105175545A 公开的 PD-1/VEGFA 双抗；VEGFA 部分与 VP101一致； <u>PD-1-scFv 的 HCDR3 有两个关键残基与 VP101 不同</u>	最接近现有技术，证明 VP101 相对 BsAbB7/B8 的技术优势
突变互换变体	BsAbB7/8- VP101CDR3	<u>骨架来自 BsAbB7/B8；仅将 PD-1 scFv 的 HCDR3 替换成 VP101 的 HCDR3；</u> 其余序列不变	正向回交突变：验证引入 VP101 的 HCDR3 能否把 BsAbB7/B8 的活性提升至 VP101 水平
突变互换变体	VP101- BsAbB7CDR3 / VP101- BsAbB8CDR3	<u>骨架来自 VP101；把 VP101 的 HCDR3 替换为 BsAbB7/BsAbB8 的 HCDR3</u>	反向突变：移除 VP101 的 HCDR3，看活性是否显著下降
突变互换变体	VP101- L309R	VP101 仅 Fc 区单点突变 L309R；PD-1 结合区完全不变	排除 Fc 区单点突变对结合和功能的干扰，做阴性对照
现有技术双抗2	TS- M10	W02017/165681A1 公开的 PD- 1/VEGFA 双抗	另一篇现有技术双抗对照
现有技术变体	TS- M10- VP	TS-M10 去除 trebananib 肽段	隔离 PD- 1 结合部分的差异
嵌合变体	VP101- Nivo_ScFv	VP101 骨架不变； <u>把 VP101 的 PD-1 scFv 替换成纳武利尤单抗（Nivolumab）的 VH-VL 可变区序列</u>	验证：纳武利尤单抗的可变区放到 IgG- scFv 架构下，结合能力是否丢失
单抗对照组	贝伐珠单抗（bevacizumab）	抗 VEGFA 单抗	单药对照
单抗对照组	14C12H1L1	抗 PD- 1 单抗	单药对照
联合给药组	bevacizumab +14C12H1L1	两种单抗体外混合给药	证明双抗的优势大于简单 “单抗联用”

D12相关实验结果及创造性答复

实验涉及亲和力、细胞因子释放实验、体内动物药效、MM-PB/GBSA 模拟等；

结果与答复：

- 1) VP101 相对 BsAbB7/B8 的性能提升来源于PD-1 结合 scFv 的 HCDR3 两个特征氨基酸残基，不是框架区 FR，不是 Fc 区 L309R。
 - 2) 分子模拟佐证 HCDR3 对结合能关键贡献；改良效果来源于该 HCDR3，不完全依赖 VP101 其余框架。
 - 3) 证明 VP101 体外、体内药效显著优于 TS-M10-VP 变体。
 - 4) 纳武利尤单抗的 VH/VL 直接改成 scFv 嵌入 IgG-scFv 双抗架构，会发生 PD-1 结合活性丢失；VP101 的 6 个 CDR 序列才能够在该架构下实现强 PD-1 结合。
 - 5) VP101 双抗分子带来亲合力（avidity）协同效应，效果优于简单两种单抗混合联用。
- 相比D4、D9、D7、D10逐一论证，具备创造性。

2026-03-25

异议人提交进一步书面意见，提交新证据 D24、D26 异议人反驳要点：

- **D12 属于申请日后的实验：改良技术效果不能够从原始申请推导，依据 G2/21 不应采信；**
- **创造性：双抗活性受 scFv 取向、接头、恒定区等多重结构因素显著影响；仅有 VP101 单分子实验，不足以支撑更宽范围权利要求；依据 T2923/19、T1285/21 判例，专利权人未完成“效果覆盖全部权利范围”举证责任。**
- **继续坚持优先权抗辩：如果专利权人依靠相对于 BsAbB7/BsAbB8 的预料不到效果确立创造性，对比实验缺失于优先权文件，依据 G2/21 逻辑不属于相同发明，不能享有优先权；**
- **辅助请求中新的特征组合不能享受优先权：优先权只分散公开单个特征，没有公开该特定组合，辅助请求不能享有优先权；优先权-实际申请日之间公开文献应当纳入三性评价。**
- **重申修改超范围、权利不清楚原有异议观点。**

2026-05-08	专利权人再次提交书面答复，D27-D34 整套证据包 ➤ D30李百勇博士在异议程序中的宣誓陈述书（针对异议人各项质疑的答辩要点），均满足 G2/21。 ➤ 优先权再次答辩：权利要求保护客体是抗体分子及序列构型；对比实验只是效果验证证据，优先权文件已经完整公开客体；带来改良效果的 HCDR3 序列完整记载于优先权文件； ➤ <u>辅助请求的特征组合是优先权实施例的合理选取，不能仅因为该组合没有集中写在优先权某一个段落就否定优先权。</u>
2026-06-08	匿名第三方提交 Art.115 第三方公众意见 TPO ➤ 创造性：<u>即使到最窄辅助请求 AR31-AR32，权利要求仍然缺失框架、恒定亚型、scFv 内部 VH-VL 取向等关键限定</u>；双抗受多重结构因素影响；<u>仅凭 VP101 单分子，无法证明全部变体均可重现改良效果。</u> ➤ 优先权观点：辅助请求新增的接头、连接位置等特征组合，<u>优先权文件没有完整的组合式公开；该部分请求不能享有优先权。</u>

2026-06-22	专利权人针对匿名第三方书面意见程序抗辩： ➤ 援引判例 T146/07、T1756/11；<u>该意见匿名提交、提交于异议程序后期，存在借第三方规避程序后果的滥用风险，请求异议部门不予考量。</u> ➤ 实体抗辩：继续沿用 D12、D30 实验证据。针对第三方优先权观点答复：全部主请求、各层辅助请求的技术特征（含特征组合），均可从优先权文件整体直接且毫无歧义导出，符合 EPC-87 相同发明；第三方混淆发明客体与效果验证实验，不能将 G2/21 证据采信规则直接套用于优先权“相同发明”判定。
2026-06-24	匿名第三方提交反驳文件程序反驳： ➤ T146/07 判例适用场景是上诉阶段、已经发出口审传票的极晚提交材料；本案处于异议一审，尚未安排口头审理，不属于极端迟延提交；异议部门应当按照表面相关性评估其实体内容，不能仅以匿名直接全盘排除。 ➤ 实体继续坚持：辅助请求中新的特征组合，优先权没有组合式公开，不满足 EPC-87，不能享有优先权。

启示与思考

- 优先权是否需要提前公开
 - 如何平衡专利布局中面临的“抢占申请日”与“实验数据不足”的矛盾
 - 优先权的相同主题的认定是否需要满足创造性的标准，充分公开的标准尺度（技术效果的披露程度）
 - 初始文本多层次技术方案的撰写重要性
 - 创造性试验数据的设计重要性
- ① 单抗对照组：用于证明双抗在疗效上优于单抗，或证明双抗的协同效应（ $1+1>2$ ）。
 - ② 单抗联合用药对照组：用于直接证明双抗在疗效（如抑制率、杀伤率）上不劣于联合用药，且能证明双抗在降低毒性、减少用药负担或延长疗效上的优势。
 - ③ 现有双抗对照组：设置与本双抗结构类似或靶点组合相同的现有双抗，用于证明本双抗在结构优化（如连接子、连接位点）后，取得了更好的技术效果。
 - ④ 围绕“发明点”进行控制变量，建立因果关联（明确对比对象，精准对标“最接近的现有技术”）
如果发明点 = 抗原结合模块：固定 linker、组装、骨架、突变；仅替换 VH/VHH/CDR；
如果发明点 = Linker / 连接位点：固定抗原结合片段、组装、骨架、突变；只变 linker / 位点；
如果发明点 = Fc 突变：固定抗原、linker、连接位点、组装；仅改变 Fc 突变；
如果发明点 = 组装配对（异源二聚）：固定抗原、linker、Fc；改变 CH3 配对突变，评估产物纯度、杂质。
 - ⑤ 设计多维度的评价指标，全面证明技术效果：体外药效、体内药效、安全性、药代等等。

感谢聆听！ 敬请指正！

