

让传统法规适应现代药物形态： 复杂生物制品的美国专利期限 延长（PTE）

Jean Ge

2026年9月



主讲人



Jean Ge 博士

专利律师

生物技术执业组

- 南京大学生物技术学士
- 石溪大学 (Stony Brook University) 生物化学与结构生物学博士
- 萨福克大学法学院 (Suffolk University Law School) 法律博士 (JD), 以优异成绩 (cum laude) 毕业



议程

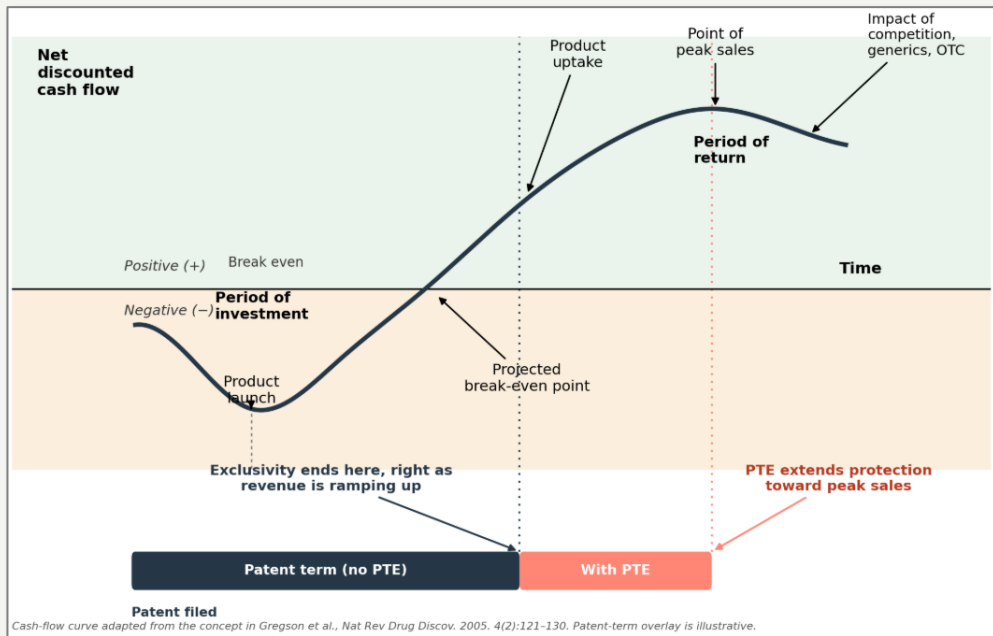
- 美国PTE基础知识
- PTE资格认定——活性成分
- 可获得PTE的专利
- PTE期间的权利要求保护范围
- 专利组合策略



PTE为何重要

利害关系

- 药品和生物制品在专利期限内的收入并非均匀分布
- 上市前：收入为零，产品能否上市取决于专利期限内完成的临床试验和FDA审查
- 示例：修美乐® (Humira®)**
 - 2018–2022年：每天约5,800万美元
 - 独占期最后5年：约1,000亿美元
- 由于法律禁止在此期间将产品推向市场，专利权人在法定专利期限内实际上被剥夺了利用其发明获利的能力
- PTE通过恢复专利授权后因监管审查而耗费的部分时间作为补偿



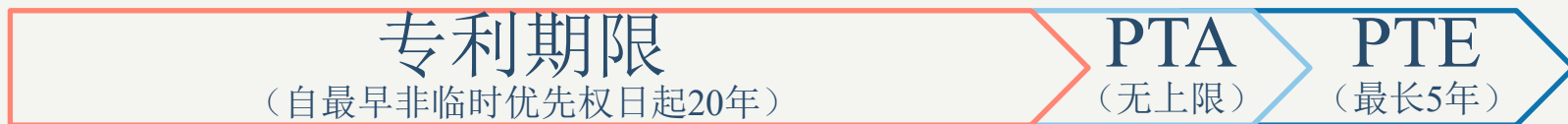
美国的专利期限

- **专利期限调整 (“PTA”)**

补偿由美国专利商标局 (USPTO) 造成的审查延迟

- **专利期限延长 (“PTE”)**

补偿其他行政机构 (尤其是 FDA) 造成的延迟





美国PTE基础知识

资格要件

- 以下新产品相关的专利可申请专利期限延长：
 - 人用药物、抗生素药物及生物制品
 - 动物用药物
 - 兽用生物制品
 - 食品/色素添加剂
 - 须经上市前批准（“PMA”）程序的医疗器械



美国PTE基础知识

资格要件（续）

专利须同时满足以下条件方可获得PTE：

- 该专利权利要求保护一种产品、产品的使用方法或产品的制造方法；
- 该产品经历过监管审查期；
- 该监管审查系该产品首次获准商业上市/使用（对于制造方法专利，则指依该制造方法制得的产品首次获准商业上市/使用）；
- 在提交PTE申请前，该专利尚未届满；且
 - 可在专利届满前6个月至15天期间申请“临时”PTE
- 该专利此前从未获得过PTE



美国PTE基础知识

期限计算

PTE期限等于监管审查期（“RRP”）中专利授权日之后的部分，但存在以下例外：

- 同一RRP只能用于延长一项专利；
 - 但需注意，同一活性成分的不同药品（如不同制剂）可分别对应各自独立的RRP
 - 若有多项专利均符合PTE资格，可一并提交供审查，并在程序最后选定其中一项
 - 如此操作须告知USPTO
- 延长期限不得超过五年；
- 产品获批后的专利总期限不得超过14年；
- PTE将因申请人未尽勤勉义务的期间而相应减少；且
- 在提交FDA批准申请（如NDA或BLA）之前的试验期间，专利仅能就其中一半时间获得PTE



美国PTE基础知识

期限计算 (续)

- $PTE = 0.5 \times TP + AP - DD$
- 延长期限 = “测试期”与“批准期”的函数
 - 测试期 (TP) : IND生效日 → NDA/BLA提交日
 - 批准期 (AP) : NDA/BLA提交日 → NDA/BLA批准日
 - 勤勉扣除期 (DD) : 申请人未尽勤勉义务的期间
 - 仅计算专利授权日之后的天数
 - 再颁 (reissue) 不改变原专利的授权日。Merck Sharp & Dohme B.V. v. Aurobindo Pharma USA, Inc., 23-2254 (Fed. Cir. 2025)。

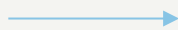


PTE资格认定——活性成分

适用于复杂生物制品

- “产品”首次获准商业上市/使用
- 何为“产品”
 - 药品 (drug product)
 - 任何医疗器械、食品添加剂或色素添加剂
- 何为药品 (drug product) ?
 - “药品”是指下列各项的活性成分——
 - 新药、抗生素药物或人用生物制品，
 - 包括该活性成分的任何盐或酯，无论是单一成分还是与其他活性成分组合

产品



药品



活性成分

???



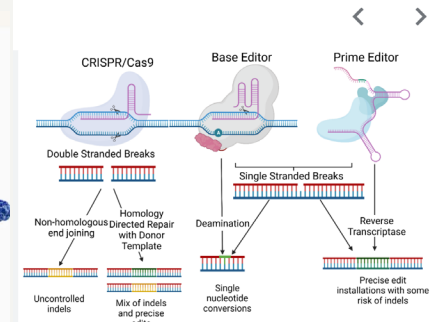
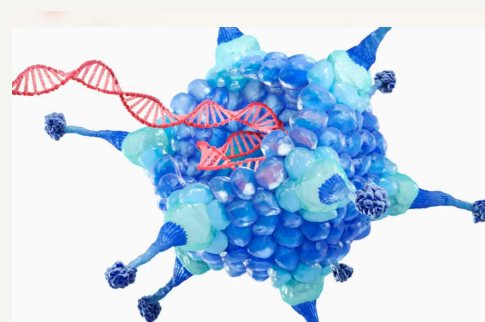
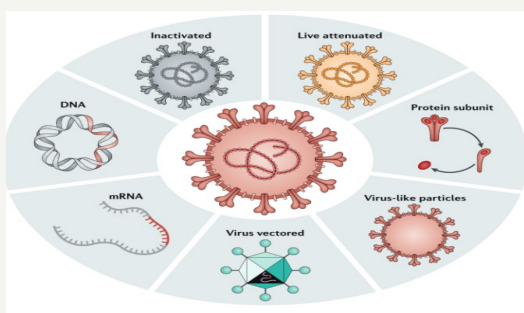
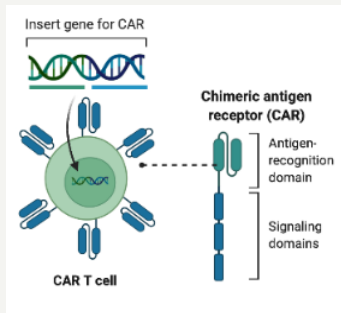
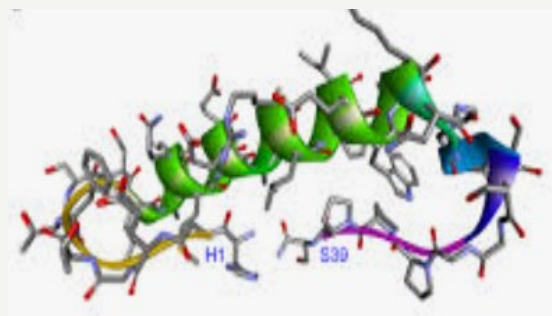
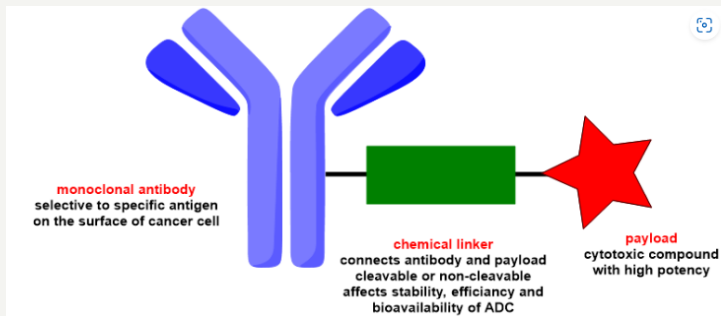
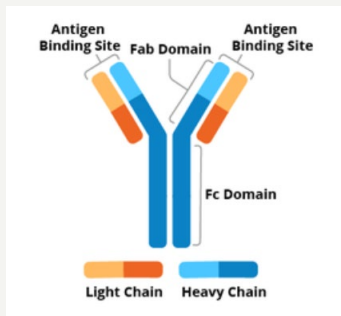
PTE资格认定

小分子药物的资格认定

- 产品：活性成分或其盐/酯
 - 活性成分须存在于获批产品之中（不能是代谢产物）
- 该产品（活性成分）此前是否从未获准商业上市？
 - 小分子药物——包括该活性成分的任何盐或酯
 - 活性成分并非活性部分（active moiety）（Photocure ASA v. Kappos (2010)）

您的产品	此前获批产品	是否为该产品首次获批？
盐	游离碱	✓
酯	游离碱	✓
游离碱	盐	x
游离碱	酯	x
盐B	盐A	✓
酯	盐	✓
盐	酯	✓
盐	酯盐	x
晶型A与晶型B的共晶	晶型A与晶型B	待定（SEGLENTIS：塞来昔布与盐酸曲马多的共晶）

• 生物制品的活性成分是什么：





PTE资格认定

生物制品的资格认定——活性成分

- 蛋白质/抗体类疗法
 - 一级序列存在异质性群体、翻译后修饰（如糖基化）等
 - 临床药品存在批次间差异
- 生物制品含有多个层级的组分，均可能被视为“活性成分”
 - 细胞疗法
 - 细胞本身？
 - 细胞表达的CAR？
 - 编码CAR的核酸？
 - 基因疗法
 - 病毒颗粒？
 - 基因产物？
 - 编码基因产物的核酸？



PTE资格认定

生物制品的资格认定——首次获批商业使用

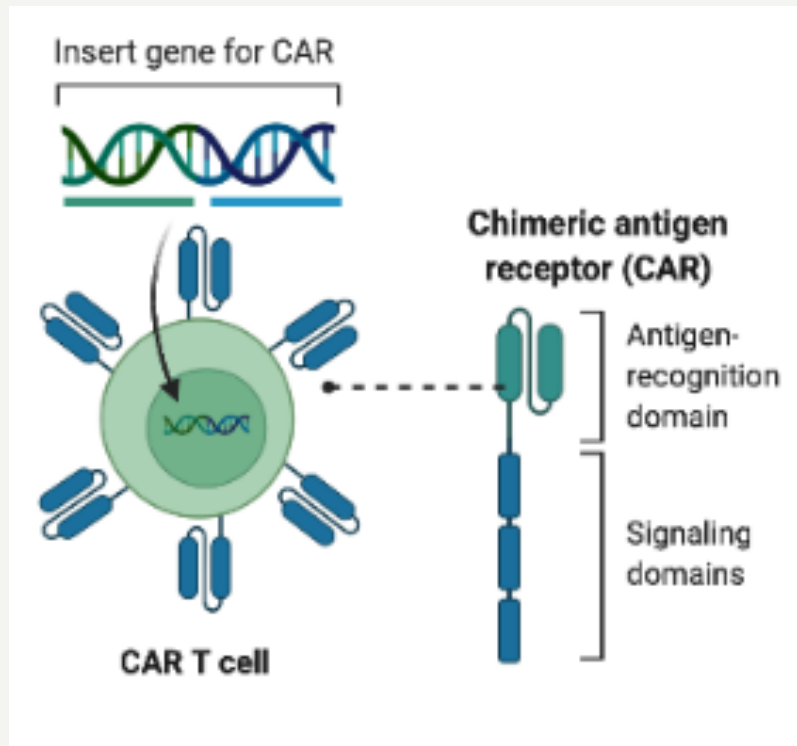
- 该生物制品（活性成分）此前是否从未获准商业上市
 - 抗体示例
 - 安维汀（Avastin，贝伐珠单抗）与诺适得（Lucentis，雷珠单抗）
 - 此前获批的抗体，与其血清半衰期延长版本？
 - mRNA疫苗示例
 - 编码同一抗原的不同mRNA疫苗
 - 细胞疗法示例：
 - 此前获批CAR的抗原结合结构域
 - 具有相同抗原结合结构域的、此前获批的CAR-T



PTE资格认定

生物制品的资格认定——案例研究

- YESCARTA®：自体CAR-T细胞；US7741465B1
- 难点
 - 活性成分是什么，其此前是否已获批
 - 不能是CAR-T细胞本身，因患者间存在个体差异
 - 不能是CAR本身，因缺乏可将其与此前获批产品相区分的描述
 - 四款FDA获批的CAR-T细胞疗法（Kymriah、Yescarta、Tecartus、Breyanzi）均基于相同的抗CD19单链抗体片段（scFv）
 - 编码CAR的DNA序列——可行，但保护范围可能有限
 - PTE申请中须就活性成分提供充分细节
 - USPTO/FDA在认定活性成分方面存在不一致
 - LAVIV®（Axicel-T）：在PTE申请中将自体成纤维细胞列为活性成分，USPTO予以接受





可获得PTE的专利

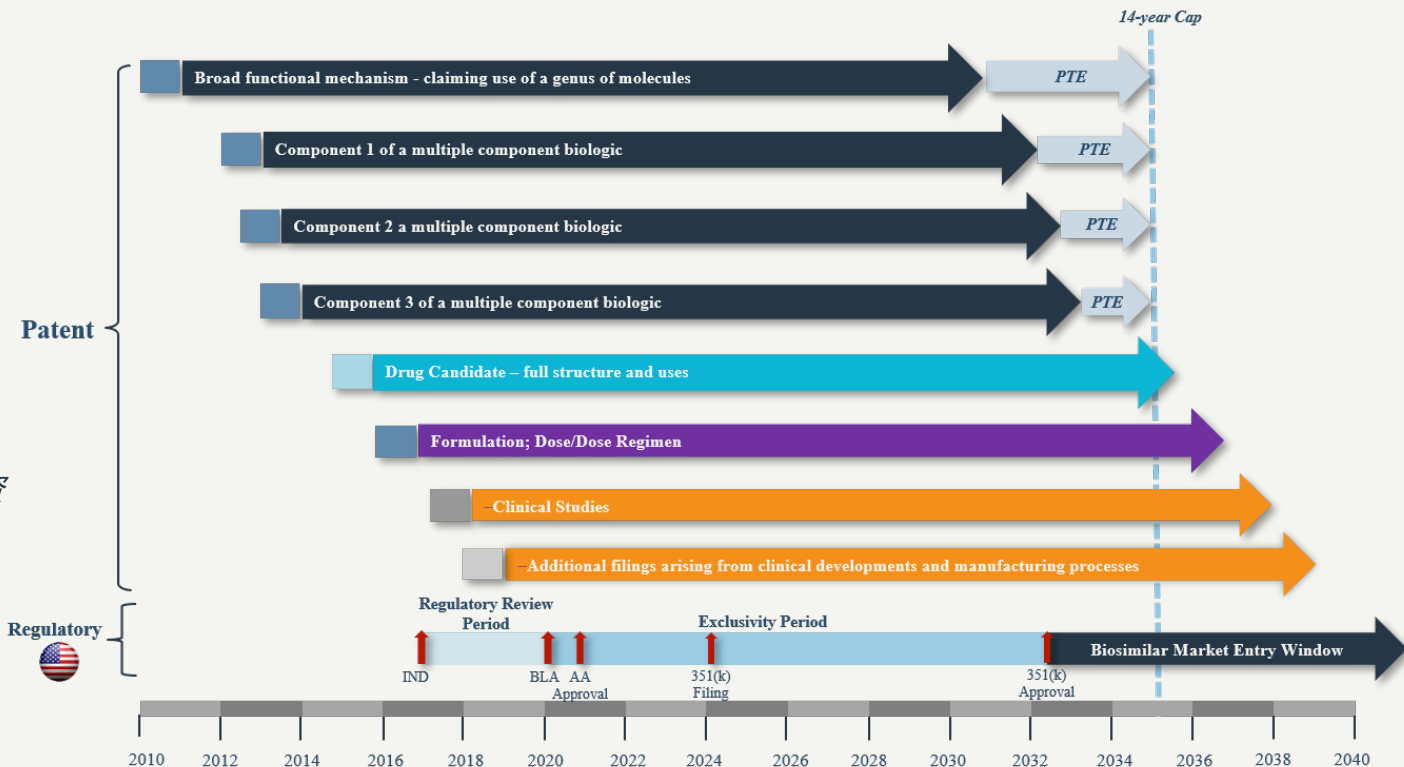
适用于复杂生物制品



可获得PTE的专利

专利须“权利要求保护” (claims)
一种产品、产品的使用方法或产品的制造方法

- “权利要求保护”历来被理解为“涵盖”
 - Hoechst-Roussel Pharms., Inc. v. Lehman*, 109 F.3d 756 (Fed. Cir. 1997)
认为, 权利要求保护某药品代谢产物的专利不具备PTE资格
- 小分子药物: 通常是权利要求保护特定化合物结构或使用方法的专利
- 生物制品呢?

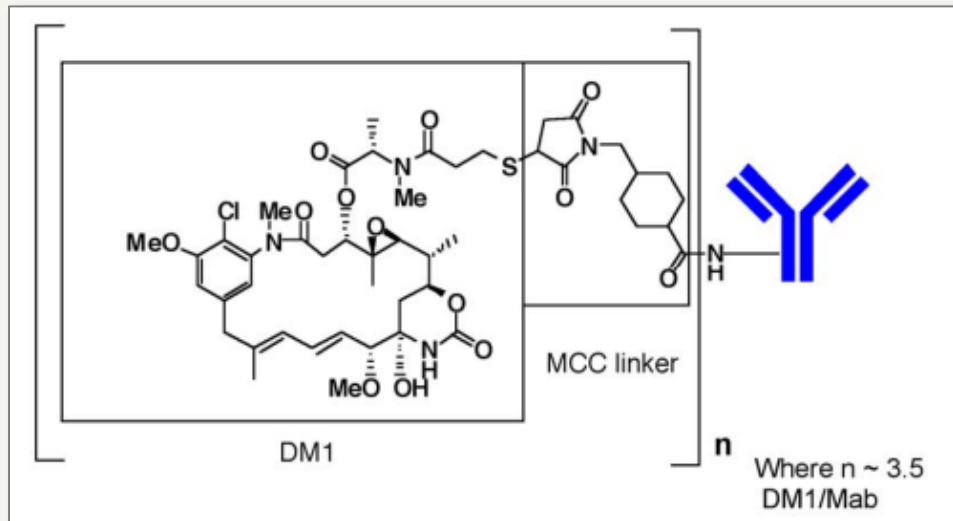




PTE权利要求示例

Kadcyla (阿多-曲妥珠单抗美坦新偶联物, ado-trastuzumab emtansine) 于2013年获批

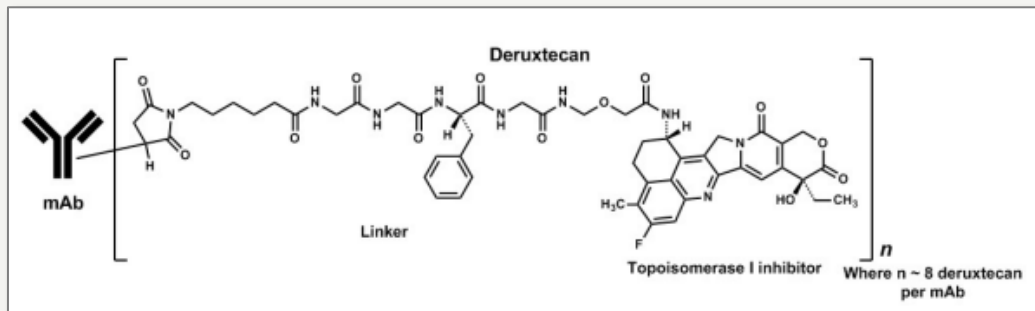
- US7097840B2 (于2026年7月25日届满, 含682天PTA及1275天PTE)
 - 一种治疗哺乳动物肿瘤的方法, 包括以下步骤:
 - 确定所述肿瘤的特征为ErbB2受体过度表达, 且该肿瘤对结合4D5表位、并对SK-BR-3细胞具有生长抑制作用的抗ErbB2抗体的治疗不产生应答或应答不佳; 以及
 - 向患有所述肿瘤的哺乳动物施用治疗有效量的、由结合4D5表位的抗ErbB2抗体与美登木素生物碱 (maytansinoid) 偶联而成的偶联物。
- PTE专利申请称权利要求1、3、6-17、20-26、28、29及42-44项系对API使用方法的权利要求保护
 - 权利要求17项以克隆名称限定该抗体
 - 权利要求22项限定了有效载荷 (payload)
 - 权利要求24项限定了连接子 (linker)





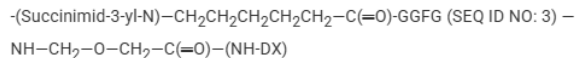
PTE权利要求示例

ENHERTU (法妥曲妥珠单抗德鲁替康, fam-trastuzumab deruxtecan-nxki) 于2019年获批



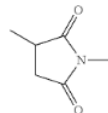
- US10155821B2 (于2033年12月20日届满, 含0天PTA及71天PTE)
 - 20年期限本应于2035年1月28日届满
 - 已针对9872924号及9808537号专利 (届满日2033年10月10日) 提交期终放弃声明 (terminal disclaimer)
- PTE申请称全部权利要求均针对该API

1. An antibody-drug conjugate, wherein a linker and an antitumor compound represented by the following formula and anti-HER2 antibody are connected:

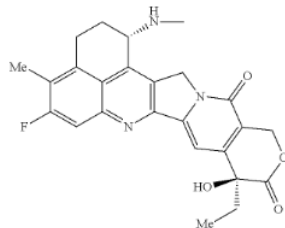


wherein

-(Succinimid-3-yl-N)- has a structure represented by the following formula:



which is connected to the antibody at position 3 thereof and is connected to a methylene group in the linker structure containing this structure on the nitrogen atom at position 1, and (NH-DX) represents a group represented by the following formula:

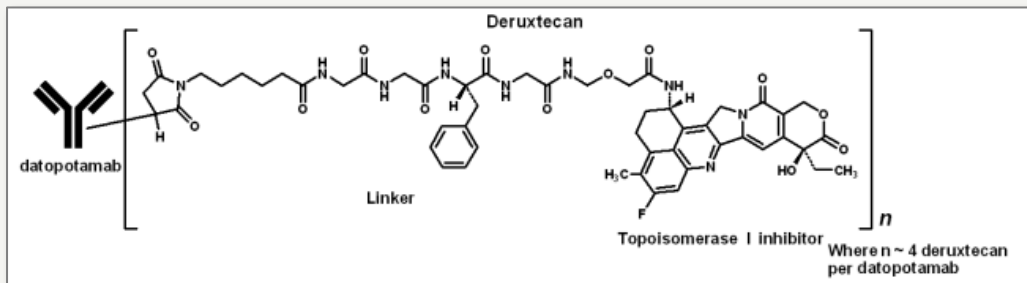


wherein the nitrogen atom of the amino group at position 1 is the connecting position.



USPTO近期趋势

Datroway (达妥泊他单抗德鲁替康) 于2025年获批



已就US10195288B2号专利提交PTE申请

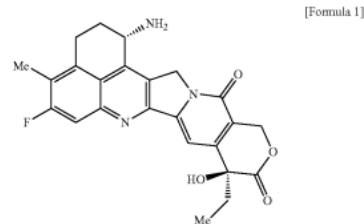
- 该申请将权利要求1、2、4-9、13-16、25及31-33项列为读入 (reading on) 该产品，并将权利要求17项列为读入其使用方法
- 上述权利要求均未具体给出抗体序列

2026年6月16日，USPTO发布最终裁定，认定‘288号专利因未“具体指出并明确地以权利要求保护该药物”而不具备PTE资格

- 援引涉及橙皮书 (Orange Book) 登载问题的Teva v. Amneal Pharmaceuticals, 124 F.4th 898 (Fed. Cir. 2024)一案
- Hoechst-Roussel Pharms., Inc. v. Lehman, 109 F.3d 756 (Fed. Cir. 1997) 一案确立: “权利要求保护该产品”不同于“为该产品所侵权”

尚无先例可循——究竟需要具体到何种程度???

The invention claimed is:
1. An antibody-drug conjugate wherein an antitumor compound represented by the following formula:



is conjugated to an antibody via a linker having a structure represented by the following formula:



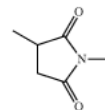
wherein the antibody is connected to the terminal of L^1 , the antitumor compound is connected to the terminal of L^6 with the nitrogen atom of the amino group at position 1 of the antitumor compound as the connecting position,

wherein L^1 represents $-(Succinimid-3-yl-N)-(CH_2)_{n^2}-C(=O)-$ wherein n^2 represents an integer of 2 to 8,

L^2 represents $-NH-(CH_2-CH_2-O)_{n^3}-CH_2-CH_2-C(=O)-$ or a single bond, wherein n^3 represents an integer of 1 to 6,

L^3 represents a tetrapeptide residue of GGFG, $-NH-(CH_2)_{n^1}-L^4-L^5-$ is $-NH-(CH_2)_3-C(=O)-$, $-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-$, or $-NH-(CH_2)_3-O-CH_2-C(=O)-$

$-(Succinimid-3-yl-N)-$ has a structure represented by the following formula:



which is connected to the antibody at position 3 thereof and is connected to a methylene group in the linker structure containing this structure on the nitrogen atom at position 1.

PTE期间的权利要求保护范围

是否涵盖生物类似药？



PTE期间的权利要求保护范围

是否涵盖生物类似药？

- PTE期间的权利要求保护范围仅限于“产品”（即活性成分）及其获批用途
- 小分子药物领域的判例法明确指出，活性成分是指旨在产生药理活性或其他直接作用的任何成分，且该成分在给药时必须存在于该药品之中。活性成分以获批内容为准，并以该药品说明书上所载明者为准。
 - *Biogen v. Banner*, 956 F.3d 1351 (Fed. Cir. 2020)
- “生物类似药”（biosimilar）的定义并不要求结构完全相同
 - （A）该生物制品与参照产品高度相似，尽管在临床非活性成分方面存在细微差异；且
 - （B）该生物制品与参照产品在安全性、纯度及效价方面不存在具有临床意义的差异。



专利组合策略

复杂生物制品



复杂生物制品的专利组合策略

实现专利独占期最大化

- 与小分子药物不同，对于复杂生物药物而言，PTE或许并非实现专利独占期最大化的最可靠途径
- 复杂生物制品的应对策略
 - 在构建/完善专利组合的过程中，也应将专利独占期一并纳入考量
 - 布局多项具备PTE资格、且权利要求保护范围各异的专利
 - 通过使专利审查程序与监管审批时间线相协调，实现这些专利PTE期限的最大化
 - 妥善管理显而易见性重复专利（obviousness-type double patenting）问题
 - 持续构建分层专利保护体系，利用第154条项下的专利期限，覆盖PTE所不能提供保护的期间
 - 在适用的情况下，提交专门针对生物类似药的专利申请

