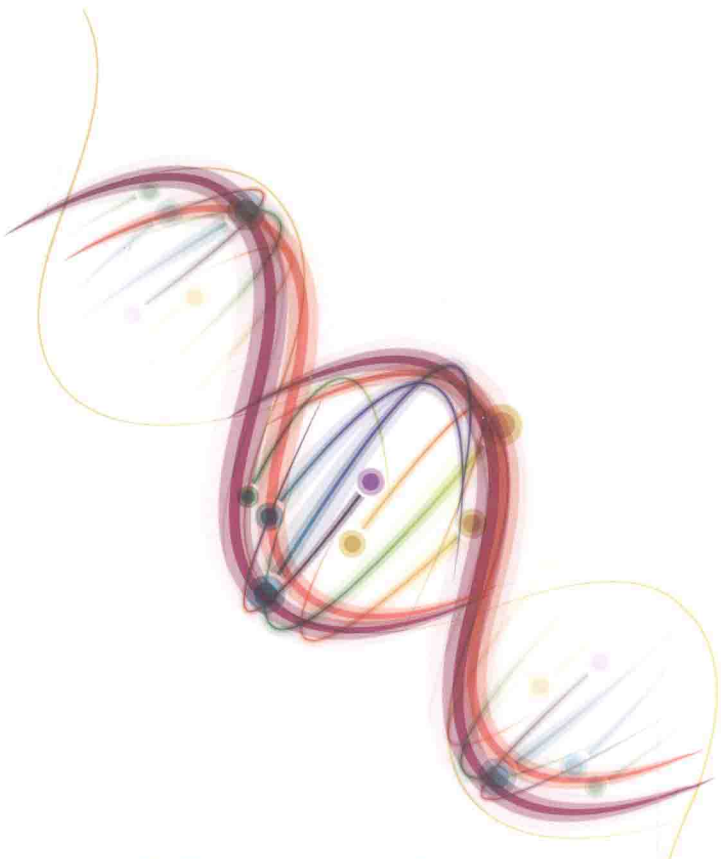




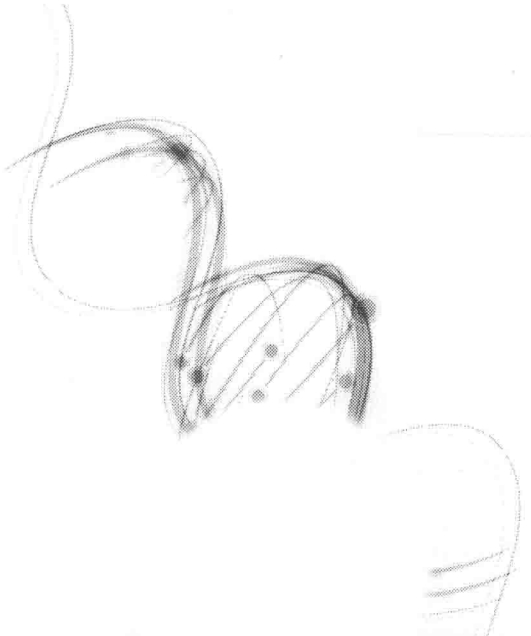
基因专利的 保护范围及其限制研究

JIYIN ZHUANLI DE
BAOHU FANWEI JIQI XIANZHI YANJIU

曹丽荣 著



法律出版社
LAW PRESS · CHINA



基因专利^的 保护范围及其限制研究

JYIN ZHUANLI DE
BAOHU FANWEI JIQI XIANZHI YANJIU

曹丽荣 著



法律出版社
LAW PRESS · CHINA

图书在版编目(CIP)数据

基因专利的保护范围及其限制研究 / 曹丽荣著. —
北京:法律出版社,2015.1
ISBN 978-7-5118-7287-6

I. ①基… II. ①曹… III. ①基因—专利权法—研究
IV. ①D913

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 284146 号

© 法律出版社·中国

责任编辑/彭 雨	装帧设计/李 瞻
出版/法律出版社	编辑统筹/法律职业教育出版分社
总发行/中国法律图书有限公司	经销/新华书店
印刷/北京七彩京通数码快印有限公司	责任印制/张建伟
开本/A5	印张/8.125 字数/242千
版本/2015 年 1 月第 1 版	印次/2015 年 1 月第 1 次印刷
法律出版社/北京市丰台区莲花池西里 7 号(100073)	
电子邮件/info@lawpress.com.cn	销售热线/010-63939792/9779
网址/www.lawpress.com.cn	咨询电话/010-63939796
中国法律图书有限公司/北京市丰台区莲花池西里 7 号(100073)	
全国各地中法图分、子公司电话:	
第一法律书店/010-63939781/9782 西安分公司/029-85388843 重庆公司/023-65382816/2908	
上海公司/021-62071010/1636 北京分公司/010-62534456 深圳公司/0755-83072995	
书号:ISBN 978-7-5118-7287-6	定价:26.00 元

(如有缺页或倒装,中国法律图书有限公司负责退换)

目录

第一章 绪论	1
第一节 基因简介	1
一、基因相关概念	1
二、基因的医疗用途	5
第二节 基因专利权利范围和限制方面国内外研究现状分析	8
一、国外基因专利范围及限制研究动态	9
二、目前我国基因专利保护范围及限制研究动态	15
第二章 基因专利保护的法律发展分析	17
第一节 基因作为专利客体的演变	19
一、可专利的客体	19
二、基因专利在美国的演化历史	21
三、基因专利在欧洲的发展历史	25
四、发明与发现之争	27
五、基因专利的争论	37
六、分离的 DNA 分子满足专利客体的适格性分析	45
小结	56
第二节 基因专利的分类	57
一、诊断性基因专利	57

二、基因本身物质专利 (composition-of-matter gene patents)	60
三、功能使用的基因专利	61
第三节 基因专利对社会生活的冲击	62
一、基因专利与伦理道德的冲突	64
二、基因专利与社会进步和科学发展的冲突	66
第三章 基因专利的实质性条件	83
第一节 专利的实质性要件	83
一、美国专利的实质性要件	83
二、我国专利的实质性要件	87
第二节 基因专利的实质性条件	88
一、基因专利的新颖性要求	88
二、基因专利的实用性要求	90
三、基因专利非显而易见性要求	93
四、美国对基因专利的书面描述和可实施性要求	100
第四章 基因专利权的结构	104
第一节 基因专利权利的界定	104
一、基因专利权利界定的体系结构	104
二、基因专利权的权利扩张	139
第二节 基因专利权利要求范围需要做适当界定	143
第五章 基因专利权利范围的界定	148
第一节 目前各国基因专利范围界定发展动态	151
一、美国基因专利保护范围的发展趋势	151
二、欧盟基因专利保护范围的发展趋势	155

三、瑞士基因专利保护范围的发展趋势	159
四、日本基因专利保护范围的发展趋势	161
第二节 目前我国基因专利保护范围的现状及存在的问题	163
一、我国基因专利保护范围的现状	163
二、目前我国基因专利保护范围存在的问题及成因分析	165
第三节 对我国基因专利保护范围的建议	168
第⑥章 基因专利权利的限制	173
第一节 基因专利权利需要限制	173
一、基于基因的特殊性,需要对基因专利进行限制	174
二、基于生物产业下游的研发,需要对基因专利进行限制	175
三、从“反公地悲剧”角度看,需要对基因专利进行限制	179
四、基于公共利益,需要对基因专利进行限制	187
五、降低社会成本,需要对基因专利进行限制	192
第二节 基因专利限制的历史借鉴	196
一、从历史中学习:植物和药物对基因专利的启迪	196
二、解决人类基因专利的问题	201
第三节 基因专利权利的限制	209
结论与展望	225
参考文献	231
致谢	250

第一章

绪论

第一节 基因简介

一、基因相关概念

生物的遗传现象表明亲代将某种遗传物质传递给后代,这种决定生物性状的遗传物质是 DNA(脱氧核糖核苷酸),它的单体是核苷酸,由一个磷酸分子,一个脱氧核糖分子和一个碱基组成,碱基包括腺嘌呤(adenine, A)、鸟嘌呤(guanine, G)、胞嘧啶(cytosine, C)和胸腺嘧啶(thymine, T)四种。各种核苷酸通过 3'、5' 磷酸二酯碱相连形成长链高分子多聚体,形成 DNA 分子的一级结构,其中碱基的排列顺序不同(见图 1)。决定生物界千变万化的各种性状的遗传信息都是以特定的碱基序列储存在 DNA 分子中的。

DNA 二级结构是双螺旋(double helix)模型,主要特点是:两条多聚核苷酸单链反向平行排列,即一条链的方向是 5'—3',另一条链方向是 3'—5';碱基平面向内延伸,两条链的碱基以 A、T、G、C 方式互补配对,对应碱基之间分别形成两个或三个氢键;两条以氢键结合的反向平行链构成双螺旋状,每十对碱基旋转一周(见图 2)。DNA 独特的二级结构体现了遗传物质复制等重要机制。

原核生物的基因组 DNA 相对较小,真核生物的基因组较大,通常由多条长的线状 DNA 分子组成。在真核细胞中,间期细胞核中染

色质(chromatin)的基本结构是 DNA 分子与几种组蛋白(histone)分子紧密结合(见图 3),由八聚体组蛋白核心与缠绕在外的 DNA 形成核小体(nucleosome)结构,进而形成螺旋管结构(见图 4)。在细胞分裂期,染色质结构通过进一步螺旋化和折叠压缩形成染色体。

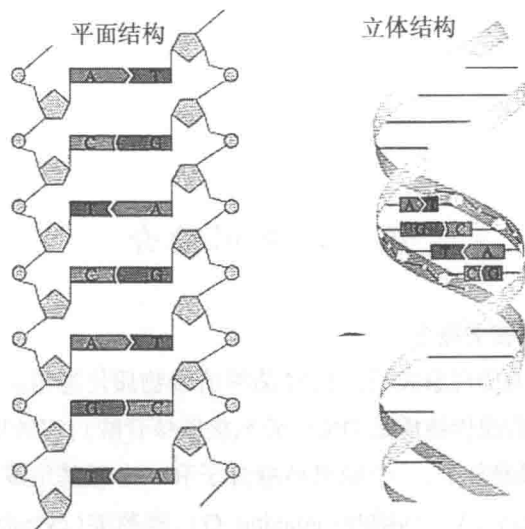


图 1 DNA 分子的结构模式图

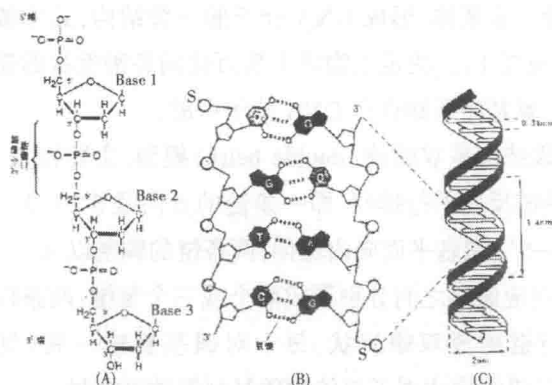


图 2 DNA 分子结构图

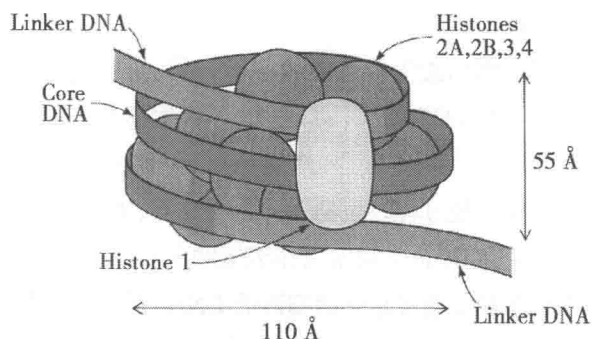


图3 组蛋白与 DNA 的结合

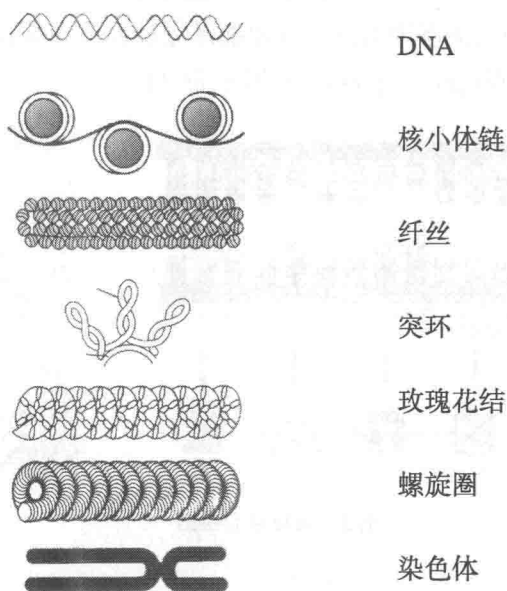


图4 真核生物染色体 DNA 组装的不同层次的结构

生物的全部遗传信息都储存于 DNA 分子中,但 DNA 分子中并不是所有序列蕴含的遗传信息都可以编码,编码的序列只占其中一部分。在生物体中能进行编码表达的一段 DNA 序列称为基因,是 DNA 或 RNA 分子上具有遗传信息的特定核苷酸序列,是遗传的物

质基础(见图 5)。

基因通过复制把遗传信息传递给下一代,使后代出现与亲代相似的性状。人类大约有几万个基因,储存着生命孕育、生长、凋亡过程的全部信息,通过复制、表达、修复,完成生命繁衍、细胞分裂和蛋白质合成等重要生理过程。生物体的生、长、病、老、死等一切生命现象都与基因有关,基因也是决定人体健康的内在因素。

原核生物的基因通常是连续编码的 DNA 序列,而真核生物的基因的编码序列常常是不连续的,其中编码区为外显子(exon),非编码区称为内含子(intron),两者相间排列。生物遗传信息的表达是以基因为单位进行的,是基因通过转录和翻译等过程形成具有特定功能的蛋白质的过程(gene express)(见图 6、图 7)。

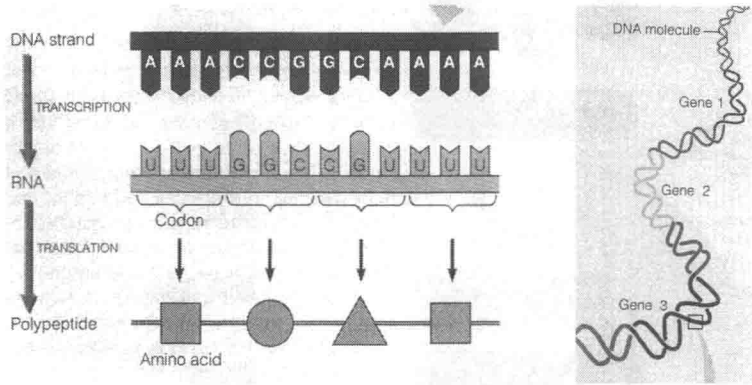


图 5 遗传中心法则

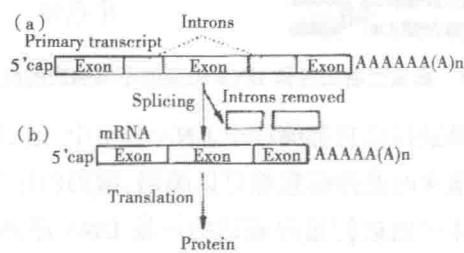


图 6 真核生物 mRNA 的加工



图7 卵清蛋白基因转录及加工过程

二、基因的医疗用途

人类基因组项目成功地揭示了许多人类基因的序列,但被确认具体功能的少于50%的基因。^① 这些被确认的基因可以提供遗传干预,包括医学治疗(基因治疗),疾病的诊断(遗传检测)和医用相关纯化蛋白产物。

(一) 基因治疗

基因治疗是针对某种疾病的一种新型治疗方法,即采用人为介入的方法用一个功能基因取代了一个发生故障的基因。基因治疗代替了传统意义上的药物治疗或者用药方式的改变,潜在性的提供了完全的和永久性的治疗。基因治疗使得一些不可治疗的疾病,如免

^① Laurie L. Hill, *The Race to Patent the Genome: Free Riders, Hold ups, and the Future of Medical Breakthroughs*. Texas Intellectual Property Law Journal, 2003, 11: 221 - 258.

疫缺陷症,通过基因转移技术使其获得丢失或损坏的基因,成功的基因转移治疗使得不能发挥正常作用的基因成为一个具有完全功能的基因。基因治疗使得一些不可治疗的疾病在一定范围内得到控制和治愈。

基因治疗的简单和有效性往往掩饰了其作为一种医学选择获得生存能力的复杂性和困难。譬如,一种对治疗某种疾病有候选性的基因,必须要被确认对于某种疾病发挥着重要的作用,需要分离和确认具有这些功能特征,同时针对候选基因研发出有效的细胞内靶标,以及相关的传输和表达路径。最终,需要确认候选基因作为医学选择目标在病人群体中的安全性和有效性。

在基因治疗中,取得最佳效果的是单基因疾病,即由单个基因的突变引起的相应的疾病。目前大约有 1500 种单基因疾病被确定,包括胆囊纤维症、血友病和严重免疫缺乏综合征。然而,许多疾病是多基因疾病,同时其他因素,如新陈代谢、压力、导致疾病的环境影响,都会额外增加基因治疗的复杂性。总而言之,有效的基因诊断的研发需要较大的资金,包括在不同研发水平上财力、人力和物力的投资。

(二) 遗传诊断检测

展现个体遗传易感性对于某种疾病的预测能力是基因的第二个潜在的用途,是人类基因项目中序列信息的应用。遗传诊断检测包括诊断疾病,提供疾病的预测信息;允许早期对无临床症状、高风险病人的介入,预测患病风险,设计患者特异性的治疗方法等。目前已有大量的遗传检测应用于临床实践,这种遗传检测在进行预防性治疗中发挥着重要的作用。

目前,遗传诊断检测是临床遗传研究中应用最广泛的。^① 遗传科

^① Guidance for Industry: Pharmacogenomic Data Submissions (2005), <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126957.pdf>.

学的重要应用是临床诊断检测,检测是否个体携带有遗传突变使其更有可能患有某种疾病。目前遗传检测可用于多种疾病的检测,如乳腺癌,Alzheimer Disease,对个体进行检测,从而在一定程度上防范了疾病的发生,同时这些知识可以帮助人们采取一些预防措施。譬如,事先进行相关的遗传检测可以在怀孕过程中采取一些预先警戒的措施。^①

(三)纯化蛋白产物

对于基因功能逐渐地被揭示,人们就有机会获得更多重要的蛋白,实现体外高纯度的生产。纯化的、有活性的蛋白质的体外获得允许了对疾病的直接治疗。同样地,与其他医学相关诊断标记的确认,有效的治疗参数,毒性作用的消除一样,都需要大量的研究和资金分配。譬如,重组人血白蛋白-干扰素 $\alpha 2b$ 融合蛋白,可以用于肿瘤、慢性乙型、丙型病毒性肝炎及其他病毒感染性疾病的

治疗。

总体而言,基因组提供了一套涉及人类健康和疾病的巨大的和强有力的信息。人类基因组项目揭示了在整个基因组中相对较小数目的基因,仅仅3万个。在这些揭示的基因中,预计大约10%的被认为相对应于潜在的药物靶标,与社会—经济性的重要疾病相关联。换句话说,相对小数目的基因拥有着大量健康的财富和潜在的科学研究价值。专利制度发挥着刺激作用,基因专利的权利人控制着基因的生产和使用,在一定程度上很可能也控制着相关的医学发现和使用,由此也引发了对基因专利的争论。

^① Gaia Bernstein, *In the Shadow of Innovation*, Cardozo Law Review, 2010, 31: 2257 - 2312.

第二节 基因专利权利范围和限制方面 国内外研究现状分析

基因是位于 DNA 上编码多肽序列的片段,是控制生物性状的基本遗传单位。基因的遗传决定性和其在生物医药领域所起的主导作用显现出了不可估量的经济价值。20 世纪 90 年代,欧洲专利局、美国专利商标局和日本专利局分别开始对基因授予专利,大量的基因专利涌现。^①然而,一些基因专利权利范围表现得明显宽泛,包含了许多暗含在基因中的实际性应用。^②如果基因专利保护范围过宽,给予权利人排他性的权利过大则会影响基因下游产业的开发,不利于整个基因产业的健康发展,如把生物研究工具(biological research tool)列入专利保护的范畴将阻止继续研发中对 BRT 的利用,阻碍对下游产物的开发,也妨碍了病人对安全有效药物的可及性;^③如果保护范围过窄,他人可能采用简单的替换手段规避权利人的保护范围,将会影响研究者进行相关研发活动的积极性。

近年来,全球生物产业增长速度是世界经济平均增长率的近 10 倍,生物科技的重大突破正在迅速催生新的产业革命。包括基因诊断试剂、基因检测、基因工程药物、基因治疗、转基因等在内的基因产业被誉为是 21 世纪最富远景的产业之一。基因专利影响着基因产业的发展,其中基因专利保护范围不仅与基因产业创新和国家发展

① Sandra Schmieder, LL. M, *A Study of Patentability of DNA-related Inventions with Special Emphasis on the Establishment of an Arbitration Based Compulsory Licensing System*, Santa Clara Computer & High Tech. L. J., 2004, 21:163-234.

② Christopher M. Holman, *Learning from Litigation: What Can Lawsuits Teach us about the Role of Human Gene Patents in Research and Innovation?* Kansas Journal of Law & Public Policy, 2009, 18:215-271.

③ Caras Koss, *Concerns and Proposals for Patenting Research Tools*, Cardozo Atts & Entertainment Law Journal, 2007, 25:747-773.

密切相关,而且也直接影响着公众的健康利益,^①同时又与各国的专利保护水平和政策、国家发展水平密切相关。^②怎样科学合理地确定基因专利保护范围,目前是国际上生物科技专利领域中争论的焦点之一。^③

一、国外基因专利范围及限制研究动态

在基因专利问题上,国外 20 世纪末大量的文献关注于基因是否具有可专利性,当前,随着基因专利引发的社会问题,就基因是否可专利性的学术探讨仍然存在,但多数是反对基因专利的观点,^④但更多的文献报道是将基因可专利性这个问题进行了推进,关注于基因专利范围和限制问题。

(一) 目前各国基因专利范围界定发展动态

对于基因专利保护范围,美国是给予基因专利最宽保护范围的国家。^⑤如果 DNA 序列明确了一个特定的功能,满足授权条件获得专利,给予的是绝对性保护,权利范围包括了该基因的所有功能,同时专利保护还扩充到了表达序列标签 (expressed sequence tags,

① Jacob D. Moore, *The Forgotten Victim in the Human Gene Patenting Debate: Pharmaceutical Companies*, Florida Law Review, 2011, 63:1277 - 1306.

② 徐明华、陈锦其、包海波:《专利保护水平与企业专利行为研究》,人民出版社 2009 年版,第 2 页。

③ Stephen R. Munzer, *Community and Property: Commons, Anticommons, and Community in Biotechnological Assets*, Theoretical Inq. L. 2009, 10:271 - 298.

④ Adriane Scola, *Uncommon Genes, Unpatentable Subject Matter*, Seattle University Law Review, 2011, 34: 909 - 934; George Dandalides, *The Patentability of Isolated DNA Sequences Deoxyribonucleic Acid (DNA)*, Tulane Journal of Technology & Intellectual Property, 2011, 14:283 - 306.

⑤ Erin Bryan, *Gene Protection: How Much is too Much? Comparing the Scope of Patent Protection for Gene Sequences between the United States and Germany*, Journal of High Technology Law, 2009, 9:52 - 65.

ESTs)和单核苷酸多态(single nucleotide polymorphisms)。^① 美国专利制度显现出对生物下游研发活动的阻碍,宽的基因专利权利范围与创新的学说和在专利制度下允许竞争的政策目标均相违背。^②

在人类基因专利权利保护范围上,德国采取了相对限制的态度,2005年新修订的《德国专利法》对人类DNA序列给予相对的保护。申请者提交一个序列或者部分序列的申请文件,必须清楚地明确其功能,授予专利权后仅仅对此特定功能进行保护,而非这个序列的所有功能。德国选择对基因或DNA序列进行限制性保护,是因为涉及基因或者DNA序列研究的重要性,防止授予宽的权利保护范围阻止对该基因或者DNA序列其他功能的进一步研究。^③ 德国对基因专利的限制性保护不仅可以鼓励在基因或者DNA序列研究中的投资,而且对研究者给予了激励,即使更多的DNA序列被揭示和被专利,研究者还是可以被鼓励从事相关研究,揭示这些序列的其他功能,继续解决众多的疾病和健康问题。^④

瑞士是欧洲生物技术产业实力最强的国家之一,其在2006年6月修改了专利法,对基因序列保护范围加以限制。《瑞士专利法修正案(草案)》第8条第c款(2006年6月)明确指出,对生物科技特别是基因序列专利保护范围加以限制。基因序列的专利保护范围由原来的“绝对产品保护”转变成为“功能限制性保护”,即基因专利的申

① Eileen M. Kane, *Patent-mediated Standards in Genetic Testing*, Utah Law Review Society, 2008: 835 - 874.

② Lauren M. Nowierski, *A Defense of Patenting Human Gene Sequences under U. S. Law: Support for the Patenting of Isolated and Purified Substances*, Cardozo Arts & Entertainment Law Journal, 2008, 26: 473 - 508.

③ Erin Bryan, *Gene Protection: How Much is too Much? Comparing the Scope of Patent Protection for Gene Sequences between the United States and Germany*, Journal of High Technology Law, 2009, 9: 52 - 65.

④ Allen K. YU, *Why it might be Time to Eliminate Genomic Patents, together with the Natural Extracts Doctrine Supporting such Patents*, IDEA: The Intellectual Property Law Review, 2007, 47: 659 - 755.

请人必须在专利申请书中充分公开此基因,对其特定用途加以披露,仅就其特定用途给予保护,限制保护范围于发明所披露的具体功能中。在这种情况下,对基因的其他新用途或医疗功能仍有专利的可能,且不属于该产品专利的从属专利。这一举措能较好地减轻瑞士从属专利的障碍,有效地消除对基因专利权的扩张保护,促进生物技术产业的发展。^①

日本将 DNA 片段和基因视为化合物进行审查授权,给予基因专利的权利范围也较窄,一般只允许权利人将其权利要求限定在他们确实能够成功实施的技术方案的范围内。日本专利法实行严格的“周边限定”模式界定专利保护范围,对权利范围的限制比美国 and 欧洲严格:一方面,法院对权利要求作狭义的解释;另一方面,侵权诉讼中对等同原则作严格的限制适用。日本严格限制基因专利的权利范围,这样不但使后发的日本基因技术可以申请大量的外围专利,而且可以限制美国 and 欧洲在日本的基因专利权利范围,从而为日本基因技术研究和产业发展预留空间。^②

(二) 国外基因专利范围及限制研究趋势

1. 缩小基因专利保护范围

美国学者 Dev A. Ghose(2007 年)经过研究后认为,在一些有积淀的领域中考虑到宽的权利保护范围相对高的对价和相对窄的权利保护范围的益处,权利范围小的专利的使用表现得更加活跃。^③ Dev A. Ghose 以及 Oskar Liivak 等学者都提出了为刺激基因或 DNA 片段的研发和投入,基因专利应当减少其权利保护范围,采用平衡的方

① 李轩:“基因序列专利保护范围的界定——瑞士专利法修正案对中国的启示”,载《知识产权》2006 年第 16 期。

② 王震:《基因专利研究》,知识产权出版社 2008 年版,第 163 页。

③ Dev A. Ghose, A Proposal to Modify the Utility Standard for Patenting Biotechnology Research Tools, Emory Law Journal, 2007, 56:1661-1700.