

# 與藥物雜質相關的專利問題

李越、杜國順

## 一、“微創新”概念的再審視

毋庸置疑，傳統小分子化學藥物對人類健康做出了巨大的貢獻。然而，在經過上世紀的飛速發展後，受成熟靶點少、成功率低等原因的局限，有觀點認為化學藥物逐漸進入一個平臺期，也有樂觀者稱之為穩定期。從專利的角度看，似乎更多數量的申請轉向關注對已有結構的進一步修飾優化，以及對新晶型、新劑型和新用途的開發等；也有企業通過對已上市藥物的雜質開展深入研究，將提高藥品的安全性和市場競爭力作為突破方向。在常規的研發思路之外，業內人士提出了“微創新”的概念。

顧名思義，這樣的“微創新”因其“微”，欲順利獲得專利權，不僅發明創造的完成需要找到精準合適的切入點，而且專利申請的提出也需要對大至發明的主題、發明的構思及其解決的技術問題，小至權利要求的撰寫形式、實驗結果的描述方式以及實驗數據的完成方式等等進行通盤設計，總之需要打破傳統的專利申請的慣有模式。例如，將雜質問題變身藥物組合物形式以及對首次分離鑒定的雜質憑藉“新”用途以新化合物或組合物提出申請就是其中“精彩”的一筆。

不過，似乎有一個悖論擺在大家的面前，因為從專利的立法角度，其實並不存在什麼真正的“微”創新之說。就專利權的取得而言，至少其創新的水準、對所屬領域做出的貢獻要滿足《專利法》22條3款規定的創造性對創新高度的要求，而如何衡量這種創新的高度，則應按照對應的審查基準進行評判。可見真正“微”的創新，如果原本先天不足，是不能翻越專利法以創造性條款設置的標杆的。

我們不可否認這種“微創新”的提法具有積極意義的一面，它提醒創新主體關注一些原本研發視野的盲區，其結果確實亦可對技術創新產生異曲同工的推動作用。而有意思的一點還

在於，其巧妙地將成本與利潤的經濟學思維引入發明創造的構思過程，對此，在從業初期，筆者也曾從來自鄰國日本的一些申請上有所感悟。然而，從另一角度看，在某些情形下，“微創新”申請的存在也可能為專利權的授權、確權審查過程帶來困難，增加魚目混珠的機會，加大甄別的難度，更把一些難題留給了權利保護和運營環節，為業內帶來隱憂。原因自然是容易理解的，對於某些“微創新”而言，即便經過行政審查或司法審判後仍能夠擁有專利權，也並不一定意味其屬於專利法意義上真正的發明創造，不過是某次行政或司法程序的評判者囿於程序涉及的證據和當事人之間的對話範圍而只能做出如是結論而已。

本文擬通過近期熱議的北京四環製藥有限公司和齊魯製藥有限公司之間關於馬來酸桂哌齊特注射液的系列專利無效宣告請求案，對藥物領域的雜質問題做一探討。

## 二、馬來酸桂哌齊特系列 專利無效案介紹

馬來酸桂哌齊特是一種廣泛用於心腦血管病治療的藥物，2015年銷售額達38億元。然而，該藥却曾因為血液系統的不良反應問題於上世紀末在西班牙、法國、意大利等多個國家撤出市場。北京四環製藥有限公司（以下簡稱“四環製藥”）於2009年前後圍遶雜質化合物桂哌齊特氮氧化物提交了多件發明專利申請，並將桂哌齊特氮氧化物作為檢查項寫入馬來酸桂哌齊特的國家標準中。後來也有報導稱，桂哌齊特引發白細胞降低主要與雜質桂哌齊特氮氧化物有聯繫<sup>1</sup>。

四環製藥提交的系列專利申請均是以申請號為ZL200910163103.9的發明專利申請為優先權基礎的，並有3件已經獲得授權。其中，申請號為ZL200910176994.1的發明專利（下稱專利1）的權利要求1保護了一種桂哌齊特氮氧化

物。其說明書記載了桂哌齊特氮氧化物是桂哌齊特在光照下被氧化產生的雜質，可以作為對照品或標準品用於藥品質量標準中，同時還記載了桂哌齊特氮氧化物具有殺蟲活性。

申請號為 ZL200910180174.X 的發明專利(下稱專利 2)的權利要求保護的是桂哌齊特氮氧化物用於製備桂哌齊特藥物或其製劑的對照品中的應用。其說明書中除記載了桂哌齊特氮氧化物的殺蟲活性以外，還記載了桂哌齊特氮氧化物的毒性遠大於桂哌齊特，可致小鼠白細胞數減少，對粒細胞的生成和分化產生嚴重影響，而高純度的桂哌齊特及另外兩種雜質化合物對小鼠外週血白細胞數却沒有影響，並建議為了保證用藥的安全性，桂哌齊特或其鹽中桂哌齊特氮氧化物的含量不應高於 0.20%。

隨後，以專利 2 為基礎提交的申請號為 ZL201110006357.7 的分案申請也獲得授權(下稱專利 3)，其中保護的是含有桂哌齊特或其藥學上可接受的鹽和含量不高於 0.5% 的式 III 所示結構化合物(即桂哌齊特氮氧化物)的藥物組合物，所述桂哌齊特或其藥學上可接受的鹽與式 III 化合物之間的重量的重量比不低於 500:1。該專利曾獲得第十九屆中國專利金獎。

在針對專利 1 的無效宣告請求案中，由於對桂哌齊特氮氧化物這種新化合物而言，未有證據顯示現有技術提供了同類化合物具有殺蟲活性的技術啟示，因此國家知識產權局原專利複審委員會認為該專利具備新穎性和創造性，作出第 32428 號無效宣告審查決定維持該專利權有效。然而，該案在法院一、二審環節均出現不同程度的前後逆轉，最終二審判決認定該化合物的殺蟲活性的實驗數據真實性存疑，導致與殺蟲應用有關的權利要求公開不充分而應當被宣告無效；同時，二審判決認為該化合物作為對照品或標準品的用途已被充分公開，且能夠為桂哌齊特氮氧化物帶來創造性。

在針對專利 3 的專利無效宣告請求案中，國家知識產權局原專利複審委員會在第 29876 號無效宣告審查決定中認定，現有技術中並未給出與解決減少白細胞、粒細胞降低的副作用的技術問題有關的技術啟示，維持該專利權有效。該案經過法院一審後同樣出現了逆轉，一審判決認定說明書中的毒性實驗的真實性存疑，導致說明書未充分公開，且專利權人以此為基礎

爭辯所述藥物組合物具有預料不到的技術效果的理由不能成立。

針對專利 2 的專利無效宣告請求案目前仍在國家知識產權局專利局複審和無效審理部的審理中。

上述系列專利無效案在業界引發了廣泛的討論，主要的擔憂來自以下兩方面：一方面，任何化合物均可作為其自身含量測定的對照品和標準品，對雜質化合物授予專利權可能誘發後續產生大量針對現有藥品的雜質化合物專利，恐對已上市藥品提高安全性和藥品質量造成限制；另一方面，純度的高低是由雜質的含量決定的，以新雜質的限量為特徵的組合物與純度限定的化合物在本質上並無多大區別，這類權利要求的授予將已經上市的藥品納入專利保護範圍的可能性較大，容易打亂醫藥行業正常的研發創新和市場運營秩序，對公共健康造成負面影響。

### 三、與藥品雜質相關的發明主題的可專利性問題

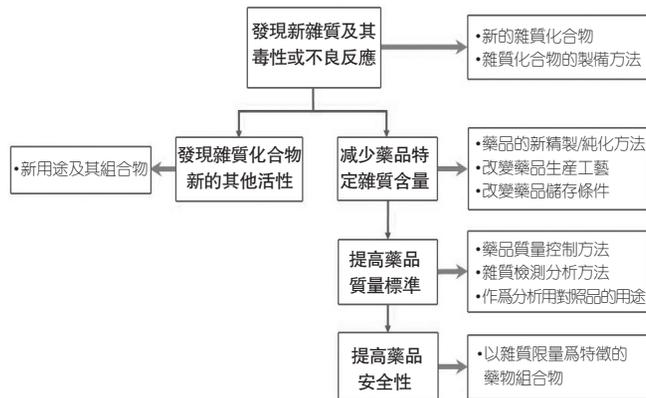
#### (一)與藥品雜質化合物有關的發明脈絡

藥品雜質通常分為有機雜質、無機雜質和殘留溶劑。有機雜質可在藥品的生產或貯存中引入，包括反應起始物、副產物、中間體、試劑、配位體和催化劑、幾何和立體異構體以及降解產物。由於這類雜質的化學結構一般與活性成分類似或具淵源關係，通常稱為有關物質。此外，按照毒性還可將雜質分為毒性雜質和信號雜質，毒性雜質影響藥品的安全性，其含量需要嚴格控制，信號雜質雖然無毒，但其含量的多少可反映藥品純度和生產工藝或生產過程出現的問題<sup>2</sup>。

對藥品中的雜質進行研究，目的在於找出毒性雜質，分析其產生原因，設計出避免毒性雜質產生的工藝及去除方法，將藥品中毒性雜質的含量控制在安全可控的範圍內。雜質研究通常可從兩個方面入手：一是以藥品的不良反應或毒副作用為導向，通過對其發生原因進行深入研究，確定引起不良反應或毒副作用的物質基礎，進而確定毒性雜質的化學結構；二是直接對藥品的雜質成分進行分離鑒定，在確定雜質化合物的結構後，對每一雜質的毒性進行研究，然後確定引起不良反應或毒

副作用的雜質化合物。

與藥品雜質化合物的發現有關的發明脈絡



發明人在發現藥品中的某種新雜質化合物後，通常會撰寫成如下幾類發明：一是要求保護雜質化合物產品；二是要求保護具有特定雜質限量的藥物化合物或藥物組合物，即類似於純度限定的具有低雜質含量的產品；三是要求保護為了減少該新雜質含量而設計的精製/純化方法、合成工藝或儲存方法；四是要求保護藥品質量控制方法或新雜質的檢測分析方法。上述桂脈齊特系列案分別屬於上述的第一、二類發明，即涉及雜質化合物和藥物組合物形式的產品權利要求。

## (二) 與藥品雜質化合物有關的發明的創造性問題

對於與藥品雜質相關的發明創造而言，影響其權利授予和確認的最主要法律條款是創造性條款。以下將結合此類發明的產生，相對系統地梳理一下與雜質相關的發明的創造性問題。針對此類發明可分為以下三種情形進行討論。

第一種情形指僅僅是單純發現藥品中的某種新的雜質、並確定了其化學結構的情形。由於一般的雜質化合物，不僅沒有活性，有時甚至是藥物不良反應的產生根源，因此，人們研究雜質的目的通常並不在於要去主動生產雜質、再將其應用於某個產業去創造價值，反而是要減少其在目標產品中的含量以提高藥品質量。除了在雜質檢測分析中作為其自身的對照品或標準品外，這類雜質一般並無其它實際應用價值，故研究藥品雜質的關注點通常依然在於藥品的質量問題。更何況，泛泛地提及降低藥品的雜質含量能夠提高藥品質量，這對於業內人士是不言而喻的，即便雜質化合物的結構從未公開，但本領域技術人員基於控制藥品質量的目的，將藥品中可能存在的雜質一分離鑒定即可確定其具體結構，繼而也會容易想到將這些分

離出來的雜質化合物用作檢測方法中其自身的對照品和標準品。因此，在此情形下提出的專利申請，不論是雜質化合物本身或雜質限定的組合物、還是其用途均將因缺乏創造性而無法獲得專利權，除非是這種雜質的發現產生了某種預料不到的技術效果。

第二種情形，如果發現了某種新穎結構的雜質化合物對藥品質量具有特定意義，例如發現該雜質為引起某種藥品不良反應或毒副作用的主要物質，從而可以通過採取有針對性的措施將其含量控制在特定水平能夠達到避免嚴重不良反應或毒副作用的發生、提高藥品的安全性的目的，這就為與該雜質化合物相關的專利申請提供了可能通過創造性評判的機會。

此階段經常出現兩種類型的申請。其一是以減少新雜質含量為特徵的工藝發明。當發現某種雜質化合物及其對質量的影響後，本領域技術人員一般會基於避免該雜質的毒副作用的考慮，而儘可能降低藥品中該雜質的含量，如果據此設計出新的精製/純化方法或新的合成工藝，正是對發明人真正做出技術貢獻的體現，這類發明在滿足其他條件的情況下被授予專利權是符合保護範圍與技術貢獻相匹配的原則的。其二是新雜質的檢測分析方法發明。既然發現該新雜質化合物對藥品質量的影響，那麼，為了更加有效地控制製藥品質量，設計專門的檢測分析方法是十分必要的，以新雜質為對象的檢測分析方法發明同樣屬於可授權對象。

第三種情形，如果意外發現了某種新的雜質化合物具有與藥品質量並不相關的其他用途，就會使得該雜質化合物與其他化合物發明一樣具有了獨立的應用價值。因此，對這類雜質化合物的創造性評判原則上與一般的化合物發明並無不同，如果該雜質化合物所具備的新用途是所屬領域技術人員在現有技術基礎上預料不到的，則有可能獲得化合物以及化合物的用途專利。

對雜質相關專利授予權利的必要性可以通過一些已有雜質化合物產生的有目共睹的價值得以驗證。例如，沙利度胺在20世紀50年代曾作為鎮靜催眠藥物廣泛應用於孕婦妊娠反應，導致在歐洲和加拿大出現8000多例海豹肢症嬰兒（即反應停事件）。後來發現，沙利度胺的R構型具有中樞鎮靜作用，而S構型對人胚胎具有強烈的致畸性，而且任一異構體在體內都

能轉變為相應對映異構體並達到平衡，無法通過手性拆分來克服 S 異構體的毒副作用，導致該藥物在全球退市。研究發現，S 異構體適合插入 DNA 中鳥嘌呤-胞嘧啶集中的部分，影響啓動子區控制四肢、耳、眼睛形成的基因，其中新形成血管的缺失是沙利度胺致畸作用的主因。然而，進一步的研究却發現其可能具有抑制腫瘤血管新生的作用，經臨床試驗證實可用於治療多發性骨髓瘤等多種癌症，並獲准重新上市，但在用藥期間及治療前後應避免妊娠。沙利度胺 S 異構體雖因其毒副作用而被關注，但對其毒副作用的機理進行深入研究後，却意外發現了良好的抗癌作用從而能夠成功應用於新的治療領域<sup>3</sup>。

但是，雜質化合物的特殊性是我們在尋求對於雜質問題的妥善處理模式時不可忽視的一個重要因素，而這種特殊性主要體現在該雜質與藥品之間難以割舍的緊密聯繫上。一個因新用途而被授予專利權的雜質化合物，無論該雜質化合物是否將憑藉新用途的發現而被應用於嶄新的技術領域，但因世所公認的雜質對於藥品質量控制的影響，這樣的化合物專利權的存在對藥品專利的正常運營以及藥品的生產、鑒定和質量控制都有可能帶來影響，這也就是導致業界對於雜質化合物專利的授予存在擔憂的原因，且此種憂慮近期借桂哌齊特案被發酵起來。於是，出於專利制度的設立目的以及公平原則的考慮，理應對雜質化合物專利申請的創造性評判持謹慎態度，以防這類“為賦新詩強說愁”的申請獲得授權。

具體來看，首先，真正產生了預料不到的新用途的新化合物，其專利權的獲得其實是專利制度的應有之義。然而出現以新用途對雜質化合物重新包裝後提出的申請，其應運而生固然是藥品背後巨大經濟利益的驅使，而另一原因則是瞄準了現有專利性評判過程的一些局限性，尤其是在以書面審查模式為主的權利授予過程中，如何區分真正的發明與此類刻意包裝的發明在有些情況下會成為難點。在無法改變現有審查模式的前提下如何突破這一困局？現階段從以下三個環節入手或可減少一些疏漏。

第一個環節是技術效果如何確認這個問題。但凡依據新用途或新效果的發現主張專利權的，這種新用途或效果是否真實存在的事實認定問題就成為案件的關鍵問題，而這種“新”事實的確認必然依賴於實驗證據的支持。但專利授權階段的審

查採取的是書面審查，且批量大，對審查週期也有嚴格要求，對於當事人主張的效果及其提交的用於證明該技術效果成立的實驗證據的真實性的審查，既缺乏能夠通過實驗進行核實驗證的手段，也較少能夠進一步獲得特定領域的從業者以及專家證人等給予的專業支持，尤其是無法藉助當事人之間的對抗發現問題。因此，所有的判斷通常憑藉的只有評判者對現有技術的認知和所屬領域掌握的一些普通技術知識，其往往只能在實驗證據不具備形式要件或者效果以及效果的獲得過程存在違背常識或相互矛盾的明顯瑕疵時才會質疑實驗證據以及效果的真實性。據筆者對國際上其他幾大專利局相同領域的審查狀況的瞭解，情況也均大抵如此。而要使實驗證據做到形式上的完備與規範其實並非難事，在此情況下，審查員如難以從實驗的設計與實施、實驗數據的採集和分析處理等具體層面做出更為精準深入的評判，就會導致不應授予的權利被授權。上述問題雖在無效宣告程序中有所緩解，但依然會受到當事人舉證能力的限制；此外，儘管技術鑒定也是一種對技術事實有所幫助的手段，但現階段在鑒定環節依然存在的一些問題其實同樣嚴重制約了其作用的發揮。

事實認定是法律適用的基礎，由桂哌齊特進入司法程序出現的多重逆轉顯示，行政機關、不同審級的法院對於相同的數據的認識均有差異，這至少能夠說明實驗證據審查在此類案件中的決定性意義。需要說明的是，兩審法院對技術效果的認定還與訴訟過程中當事人在後提交的一些實驗證據有關。雖然，對於法院在對行政決定的合法性進行審理時接受未在行政決定作出過程中出現的新證據的做法，有可能一定程度上削弱行政確權程序的效能，歷來在各國承擔專利確權程序的行政機關中均存在不同的聲音，但因篇幅所限，本案法院在後接受的新證據是否超出行政訴訟的審理範圍以及法院對於雙方證明責任的分配是否合理等問題暫不在本文關注範圍內。

第二個環節是技術效果如何評價的問題。審查員負責的技術領域相對較寬，客觀上存在對某些特定領域瞭解不足或未能及時做到技術更新的情況，有可能使得對於實驗數據、技術效果與用途的關係的認定流於形式。舉個例子來說，通常會基於申請文件中記載了某個方面的實驗數據就對申請人主張的技術效果予以認可，却忽視了實驗設計本身的不合理之處以及

某些不成熟的機理與適應症之間關係的不確切等因素，導致對實驗數據反映的技術信息做出的是誤解讀。一種典型的情形是，即便某些實驗數據是真實的，從表象看似支持了某種用途的存在，然而可能依然存在該用途根本無法付諸實踐的問題。

第三個環節是技術效果能否從現有技術中得到啓示的問題。雜質化合物在現有技術中是以藥物中不希望存在的成分存在的，因而通常處於一種被“冷落”的狀態，業內歷來關心的只是如何去除它或避免它的生成以提高藥品的純度，而非具體研究雜質本身的有益用途。如此導致針對雜質化合物性能的研究信息在現有技術的記載較為貧乏，或者即使存在，但這類信息的收錄也具有隱蔽性，於是為信息的檢索獲取帶來困難，使得針對雜質提出的新用途一旦被確認，則在創造性評判中往往不容易找到能夠提供技術啓示的有力證據。然而，現實中我們並不排除基於與現有技術已有結構的近似性或基於不同功能、用途之間內在的相關性足以預見該新用途存在的可能性，但這勢必將進一步提高無效宣告請求對專業性的依賴。

### （三）與藥品雜質化合物有關的發明的新穎性問題

從專利權的穩定性角度，新穎性條款在無效請求案中直接導致已有專利權被宣告無效的比例相對於創造性問題佔比較少，但涉及的有關審查基準的爭議却反而較多，觀其主要原因可能在於該條款審查體現的對雜質的特殊性的考量較多，而不同評判者對於藥品雜質類發明的熟悉程度不同導致對於此類權利要求實質的理解產生差異。並且，如欲以不具備新穎性作為無效宣告理由，想獲取有力的證據，往往並非易事。

對於以雜質限量為特徵的產品的權利要求而言，由於新穎性的審查是要看技術方案是否“實質”相同，因而如何理解以雜質限量為特徵的產品的實質就成為影響評判結果的關鍵。由於以雜質限量為特徵的產品其實可被看做純度限定的產品權利要求的一種變形，故其新穎性判斷在審查思路應與以純度限定的產品相一致，因而我們可以參考已有的成熟做法來解決雜質限量的產品的新穎性問題。

具體看，基於上文理由，這類雜質限量的產品，無論撰寫為組合物形式，還是化合物形式，其權利要求的實質仍然在於已知的藥品本身。而對於現有技術公開的已知藥品，應理解之所以文獻記載未顯示其純度或其本身不是以高純度的形式出現，

主要還是要看該藥品出現的場合對高純度的要求是否必要以及結合經濟上的考慮。比如，在現有技術僅關注所述製備方法能否得到目標化合物時，文獻中往往不會刻意提示該目標化合物中的雜質種類和含量。可見，以雜質限量為特徵對已有藥物產品進行限定的權利要求一般依然會被認為不具有新穎性，除非能夠證明現有技術無法獲得所述限定的產品。否則，如果對客觀存在於已有藥品中的雜質種類及其含量進行分析檢測的目的就在於，方便申請人對該藥品以另一種方式重新表征後滿足專利法對新穎性的要求，那麼，這種對於未來發明創造方向的指引無疑將是失敗的。

非常重要的一點，之所以在新穎性評判中要接納對於含有雜質的化合物和組合物形成的上述認識，是因為所屬領域技術人員在與專利審查相關的所有場合是應當對雜質問題保持統一的認識的。例如，在對現有技術化合物的認知方面，當現有技術中某實施例製備的化合物的結構與專利申請中的化合物相同時，我們會得出專利申請化合物不具備新穎性的結論，儘管所屬領域技術人員知道該現有技術實施例中得到的化合物是含有雜質的，也並不妨礙我們認為專利申請化合物的結構已被現有技術佔先。類似地，對於化合物主題的專利申請，我們會以實施例中公開的具體化合物說明該權利要求技術方案在說明書中的充分公開，並支持該權利要求的保護範圍，儘管所屬領域技術人員知道實施例方法合成的化合物是帶有雜質的某種意義上的“混合物”。在創造性評判的技術效果對比環節，對於所提交的化合物的活性數據，在無相反證據的前提下，我們通常也會認可其所呈現的技術效果，而忽略供試化合物中所含有的雜質。此外，在侵權判定環節，對於被訴侵權物中含有的不可避免的常規數量的雜質，人民法院在確定封閉式組合物權利要求的保護範圍時同樣是作為例外來對待的<sup>4</sup>。

對於雜質化合物權利要求而言，桂脈齊特事件發生後，與某些對國家知識產權局原專利複審委員會做出的無效宣告決定的解讀不同的是<sup>5</sup>，筆者認為雜質化合物的新穎性判斷與從天然提取物中首次發現新結構化合物是有區別的。由於包含於天然存在的混合物中的具體化合物的結構基本上是不可預見的，故通常認為首次發現的全新結構化合物具備新穎性；而對於雜質化合物而言，却有更多的機會可以提出對新穎性的

質疑。

例如，儘管現有技術並未公開藥物含有的雜質化合物的結構，但如果該現有技術公開的藥品製備方法與專利申請中的一致，則可以推定那些因製備工藝產生的雜質化合物是相同的。曾有資深審查員提出這樣的建議，在上述情況下，也可將現有技術理解為方法限定的產品，如此在面對以結構特徵表征的產品權利要求時，就可以順理成章地採用“推定不具備新穎性”的判斷思路。此外，在此過程中，如發現專利申請藥物與現有技術藥物的效果數據相同或基本相同，且上述效果是與藥物的純度和特定雜質的種類及其含量密切相關的，也可以之進一步佐證評判者的觀點，支持這種推定的合理性。完成不具備新穎性的推定後，舉證責任將被轉移至申請人，除非申請人有充分的證據或理由足以推翻這種推定，否則相關權利要求將無法獲得授權。

但是，如果該現有技術中並未公開導致雜質可能出現的方法及原因，以至於所屬領域技術人員難以預見某特定雜質的存在，則也可考慮在創造性評判中，藉助其他現有技術記載的相關內容、運用所屬領域技術人員的普通技術知識進行分析，例如可通過分析製備工藝步驟及其反應條件、可能的降解途徑等預測可能出現的雜質及其化學結構，抑或可以得出獲得包含雜質的化合物以及含有該雜質的組合物是顯而易見的結論。

新穎性之爭曾被作為桂哌齊特無效案的主要焦點之一。也有觀點認為，桂哌齊特藥品中都會包含桂哌齊特氮氧化物雜質，故桂哌齊特氮氧化物獲得專利保護之前的桂哌齊特藥品中就存在這種雜質<sup>6,7</sup>。那麼，我們是否可以基於先前上市的桂哌齊特藥品中包含桂哌齊特氮氧化物雜質的事實，通過“使用公開”的途徑去破壞氮氧化物權利要求的新穎性？

然而，不論專利審查，還是司法審判，所追求的是一種法律的真實。雖然我們在無效宣告案件的審理背景下對於規則的探討可以一定程度上脫離個案無效請求的範圍，雙方的舉證、說理、庭審的應對與攻守轉換等，但如針對具體案件進行分析，則還是無法脫離具體情況，當然隨着案件進入訴訟階段，也並不排除隨着證據的變化、案件調查的深入而對案件事實的認識也會隨之發生一些變化，不過從現階段的證據看似乎尚難有效地支持上述的業內觀點。此外，如欲從“出版物公開”的途徑入

手，則需如上文所述具備足以推定該化合物不具備新穎性的前提條件。總之，在缺乏必要證據的情況下，筆者僅能藉助各種可能性詮釋對規則的理解，而非將答案指向個案。

## 四、對業內隱憂的回應

藥品雜質類發明通常涉及到相關藥品的質量標準，授權後勢必會對相關藥品市場產生影響，以下將從公眾的藥品可獲得性、促進藥品質量提高對公共健康的價值、製藥行業的發展以及對良好的創新環境的保障、專利的保護範圍與其貢獻的對應性等幾個角度略抒己見。

### （一）如何防止權利濫用及保障公眾利益

圍遶桂哌齊特案，業內的擔憂主要來自如何看待雜質化合物、以雜質限量限定的產品以及基於控制雜質含量產生的用途或方法權利要求獲得授權後對藥品的生產和銷售的影響。具體講，以氮氧化物做為對照品的桂哌齊特藥品檢驗方法被寫入桂哌齊特的國家藥品標準之中，是否意味着任何生產桂哌齊特的藥廠均應從相應專利權人獲得許可，否則將面臨侵犯專利權的風險？

一個成功上市的專利藥品背後往往涉及多個專利權，包括我們通常認為起決定性作用的化合物和組合物專利等核心專利。可以理解，由於藥物研發投入巨大，週期長，充分發揮產品專利的絕對保護作用是與新藥物為解決人類健康問題所作貢獻相對等的。在其核心專利之後，藥廠往往通過新的晶型、劑型、製備方法以及第二醫藥用途等外圍專利繼續維護其專利藥的壟斷地位。然而，隨着雜質相關專利的崛起，却導致又一個尖銳問題的出現，即，對於那些成熟的藥品而言，因其專利權已經紛紛過期，原有的核心技術早已進入公知公用的狀態，於是現實中就會存在後期的雜質相關專利的權利人僅憑該雜質相關專利將已進入市場的其他廠家擠出市場的可能性，至少可以說，業內的某些擔心並非空穴來風。

看似小小的雜質相關專利之所以可能帶來如此影響，其重要原因在於，藥品雜質類專利的特殊性決定了其可以憑藉國家藥品標準的強制力對仿製藥廠家發揮作用。如果某類雜質作為對照品或標準品對藥品質量方面的貢獻被授予專利權，單從

該專利權的設定本身而言，其實並不妨礙其他廠家採取其他方式去提高藥品質量，但如相關內容被寫入國家強制性標準，其意義則大有不同。

藥品標準屬於國家強制標準，不論雜質化合物相關專利是否被冠以“標準必要專利”之名，却均在藥品標準的強制實施過程中有着標準必要專利之實。在該國家標準實施以後，如不依據該標準檢驗，那麼已經上市的相關藥品將因不符合國家安全性標準而不能繼續生產銷售；如果依據該標準檢驗並符合要求，則必然就要實施在後形成的上述專利技術方案。在此情況下，如不能獲得權利人的許可，則勢必會侵犯專利權。如果其他廠家因此退出市場，則會影響公眾對藥品自由選擇的權利，使藥品的可獲得性受到影響，對公眾健康起到負面作用。而對於業內生產該品種藥物的其他廠家而言，這些廠家是在原有的核心技術進入公知公用的狀態後才進入市場，也有可能為這種在後設立的權利對其利益造成的不可預見的影響公平與否產生質疑？再有，藥品標準修改所涉及的與提高藥品質量有關的專利，如果是解決藥品質量問題的必由之路，在該專利的許可方面設置高門檻，將導致其他廠家無法以合理的代價獲得使用該雜質化合物作為對照品或標準品來檢測其在相關藥品中的含量的權利，則容易造成壟斷、並會限制現有藥品提高藥品質量的可能，對公共健康不利。如只是解決藥品質量問題的方法中的一種，據此修改藥品標準，則會加劇對其他廠家的不公平。出於上述原因，儘管標準必要專利及 FRAND 原則最初是在通信領域提出，對其是否適用於藥品領域以及藥品標準涉及的專利是否要受到 FRAND 許可承諾的限制以防權利的濫用仍然存在爭議，但正是對於權利濫用的擔憂使得雜質相關專利的許可問題同樣被擺上桌面。據報導，齊魯製藥因欲生產與四環製藥“克林澳”同類的馬來酸桂哌齊特藥品，曾向四環製藥尋求相關專利實施許可，但遭到後者拒絕，其後引發了四環製藥分別在內蒙古和山東等地起訴齊魯製藥侵犯其在馬來酸桂哌齊特藥品上享有的專利權<sup>9</sup>。

於是，如果將新的質量標準（例如新的檢查項）通過在後修改藥品標準的方式寫入藥典之後，可能會引發對公共利益的負面影響，並對已上市的相同品種藥物的其他生產廠家形成專利“綁架”，那麼，對於藥品標準的修改是否應設立更為審慎的審

批程序，並仿效專利的無效宣告程序，設立允許公眾或利害關係人對藥品標準的修改提出異議的雙方程序。相應地，業內廠家對於標準修改的合理性與科學性是否應在第一時間引起更為敏感的關注以便做出更為及時的反應，這些可能均屬值得深入探討的問題。

此外，業內還有另一層擔心不言而喻，任何一種藥物中存在雜質是必然的，如果與雜質相關的專利的授權對製藥行業的影響確實存在，則可能會誘導一些廠家將注意力轉向針對已有藥物中的雜質進行“二次開發”，並申請專利，從而對生產相同品種的廠家構成新的壁壘，使更多廠家陷入訴訟的泥潭，也可能成為 PATENT TROLL 滋生的溫床。倘若如此，則又會對藥物領域技術創新的環境造成負面影響，加大砥礪前行的我國醫藥業發展的內耗，最終受到影響的依然還是社會公共利益。

對於國家製藥行業的發展，不論是近來熱議的專利鏈接制度，還是專利期補償制度，以及藥品實驗數據保護制度，其目的是要促進創新藥與仿製藥的協同發展，着眼於整個社會福祉，藥品的專利保護、行政保護和市場准入制度的多元化調節的目的也在於此，而專利只是這樣一盤宏觀大棋中的一粒棋子。可見，要防止上述一系列問題掣肘製藥行業的創新發展，顯然已超出雜質的可專利性問題的範疇，因而，如將視野僅僅局限於如何通過無效掉藥品標準所涉及到的專利權以達到釜底抽薪的目的，反有可能妨礙問題的真正解決。

## （二）如何保障發明人的技術貢獻得到合理保護

儘管雜質類發明會引發一些複雜的法律問題，但是，不論是基於新用途的發現使雜質化合物“變廢為寶”，還是因解決了用藥安全性的問題而使某些衰落的品種重新煥發青春，均無疑應當通過專利權的設定對其貢獻予以保護。不過，在發現不當保護會以將其他廠家擠出市場、犧牲公共利益等為代價時，則須認真權衡一下，所給與的保護是否與雜質相關專利對現有技術的貢獻相匹配，以及對製藥行業的整體發展到底是促進、還是阻礙。因此，與專利問題的核心應該在於：我們如何來確定所給予的保護是恰當合理的。

業內也曾有建議：在授權確權階段，有必要明確“雜質”專利的保護範圍；在維權階段，對於“雜質”專利的保護範圍，應該從嚴解釋其技術方案<sup>9</sup>。

然而，對於在授權確權階段明確“雜質”專利的保護範圍一說，筆者以為目前尚不具備可操作性。根據《專利法》第59條設立的專利保護範圍以權利要求限定為準的原則是普適性原則，難以單就雜質這一主題做出突破，且與日本等國設置的由專利局裁判部對權利要求保護範圍予以認定的“判定”程序不同，我國是在侵權判定程序中由法院對發明的保護範圍予以確定。可見，相比較之下，由法院對於“雜質”專利的保護範圍從嚴解釋的建議相對可取。

就保護範圍而言，可能令業內最為敏感的應屬雜質化合物這類產品專利。對此，筆者以為，雖然化學物質專利屬於絕對保護，其保護範圍可延及所有應用領域，但我們還是應考慮到雜質化合物與一般化學物質的不同，其本身的存在對於藥品而言是有害無益的，顯然在藥品中不可避免地包含有雜質化合物並非有意識地將該雜質化合物應用於該藥物，這與有意識地使用該雜質化合物理應有所區別。因此，如僅僅在藥品中不可避免地包含有該雜質化合物，是否侵犯該雜質化合物的專利權就是個值得商榷的問題。更何況，如前所述，一種雜質化合物之所以被授予物質專利權，通常憑藉的是其在某種新的用途方面的貢獻，而非原有藥品所涉的應用領域。如將其保護範圍涵蓋原有藥品，同樣會出現貢獻與保護不對應的問題。

依然以桂哌齊特為例，對專利1氮氧化物雜質化合物專利權的授予主要基於其殺蟲活性方面的新用途，對其的保護，如着眼於殺蟲，自然也就不會引發業內擔憂；但如着眼於其提高桂哌齊特質量的應用或者桂哌齊特藥品本身，則專利的保護範圍與專利2和專利3實質是一致的，專利1其實並無存在的必要，那麼我們對其額外授予一項專利權的意義就將會失去。

此外，筆者的另一不成熟的想法是，鑒於醫藥領域的特殊性，對該領域採取一些專利政策上的支持在各國均存在一定的共識，因此，在確定藥品的雜質化合物權利要求保護範圍時也可以有所借鑒。例如參考歐洲的做法，在侵權判定環節接納醫藥用途對化合物專利的保護範圍的限定作用，避免憑藉新用途被授予專利權的雜質化合物對原有藥物的生產經營造成影響，既體現專利法保護發明創造、鼓勵創新的宗旨，同時也能調節社會公共利益和專利權人利益的平衡。該思路對於雜質化合物的新用途為醫藥用途的情形或可奏效，但如該新用途並非醫

藥用途，則還是應另當別論。

## 五、結語

雖然藥物的“雜質”是一類比較特殊的物質，但與之相關的發明並非被摒棄在專利授權、確權的大門之外。然而承認其特殊性，就需要我們專利行業的從業人士能夠透過雜質問題相關權利要求的形式，把握這類“發明”的實質，關注其真實的價值，也避免將一般原則拿來生搬硬套或張冠李戴。如何覓得恰如其分的方式給予此類權利要求以科學的保護，還有待結合國情與行政和司法實踐的探索使研究走向深入。■

作者單位：國家知識產權局專利局複審和無效審理部

<sup>1</sup> 田艷、陸景坤、董志强等：“桂哌齊特致血液系統不良反應的實驗研究”，《毒理學雜誌》，2011年第25卷第4期，第273-275頁。

<sup>2</sup> 《中國藥典》(2015年版)第四部：“藥品雜質分析指導原則”，第377-378頁。

<sup>3</sup> 白東魯、沈競康主編：《新藥研發案例研究——明星藥物如何從實驗室走向市場》，化學工業出版社，2014年版，第3章，第40-53頁。

<sup>4</sup> 《最高人民法院關於審理侵犯專利權糾紛案件應用法律若干問題的解釋(二)》(法釋[2016]1號)第七條：“封閉式組合物權利要求保護範圍被訴侵權技術方案在包含封閉式組合物權利要求全部技術特徵的基礎上增加其他技術特徵的，人民法院應當認定被訴侵權技術方案未落入專利權的保護範圍，但該增加的技術特徵屬於不可避免的常規數量雜質的除外”。

<sup>5</sup> 汪泉：“藥物雜質化合物如何獲得專利保護”，“知產力”，2018年9月25日。

<sup>6</sup> 陳哲鋒、陳申軍：“藥物‘雜質’的可專利性分析”，“知產力”，2018年9月20日。

<sup>7</sup> 孟八一：“藥物能通過雜質專利獲得保護嗎？(上、下)”，“同寫意”，2018年04月9日、10日。

<sup>8</sup> Chris Tang：“訴訟新套路——從齊魯製藥和四環製藥的專利訴訟大戰說起”，“醫律專利”，2017年2月28日。

<sup>9</sup> 趙昊：“聊聊藥品雜質專利那些事——從馬來酸桂哌齊特說起”，“知產力”，2018年1月2日。