

藥物晶型發明無效宣告請求案 創造性判斷的探討

胡楊、王軼¹、任曉蘭

隨着我國醫藥產業的發展和對藥品安全與質量控制要求的提高,涉藥物晶型的無效宣告請求案備受業界關注。本文結合近期審結的部分案例,對涉藥物晶型無效宣告請求案中創造性的判斷及雙方當事人的舉證責任分配問題進行探討。

同一種藥物,因結晶條件、工藝的不同,可能會得到具有不同空間結構和分子排列方式的晶型,這種現象被稱為藥物的多晶型現象。多晶型現象對於藥物研發非常重要,主要原因在於,一方面,不同的晶型可能因在體內的溶解和吸收不同影響到藥物的溶出與釋放,進而影響到藥物的療效和安全性²;另一方面,不同的晶型可能因具有不同的穩定性、吸濕性甚至外形,影響到藥物的製備、加工和貯存。有學者認為,我國國產藥和進口藥之間療效存在顯著差異的原因之一就在於藥物的晶型問題³。隨着對晶型藥物研究的不斷深入,我國對於藥物晶型的重視程度也不斷提高,2015版《中華人民共和國藥典》首次將藥物晶型研究及晶型質量控制納入指導原則⁴,2021年9月國家食品藥品監督管理局發佈《化學仿製藥晶型研究指導原則》徵求意見稿⁵,對仿製藥申報時藥物晶型的研究提出建議,這些均足以顯示出晶型研究在藥物開發中的重要性。

實踐中,由於藥物的開發和上市需要投入大量的人力和財力,為了回收研發成本和保持競爭優勢,一方面,原研藥企業往往將藥物化合物和藥物晶型等發明進行多層次全方位的專利申請,以期通過多種專利組合方式獲取較長的藥物專利獨佔期,從而保護其研發成果;另一方面,仿製藥企業也傾向於通過已知活性化合物晶型的研發而實現“彎道超車”,以求在市場上分得一杯羹。這不僅促使涉藥物晶型的專利申請量逐年上昇,也引發針對該類專利的無效宣告請求案日益增多。近些年,涉

藥物晶型的無效案件引起了業界的極大關注,尤其是其中有關於創造性的審查標準引發了各方激烈的討論⁶。筆者整理了近些年審結的涉藥物晶型無效宣告請求審查決定,嘗試通過這些案件的分析,明晰該類發明案件創造性的審查思路。

一、涉藥物晶型專利無效案件的 整體情況

筆者在複審無效審查決定數據庫中以關鍵詞進行檢索,收集到2001年1月至2021年5月公佈的涉藥物晶型的無效宣告請求審查決定66份,相應的法院判決48份。經分析,這些案件整體具有如下特點。

一是無效案件量呈明顯上昇態勢。圖1是以無效決定日為基礎進行統計的結果。其中,2001年-2010年十年內,僅有8個無效決定涉藥物晶型,但從2017年起,每年審結的該類案件量明顯上昇,2021年前5個月,審結的涉晶型無效案件已達8件。

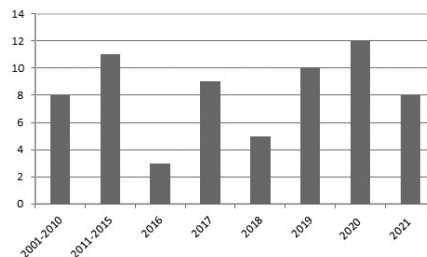


圖1:無效案件年度分佈

二是案件爭議焦點多集中在創造性。從圖2可見,83%的案件無效理由集中於創造性,其次是新穎性和公開不充分。

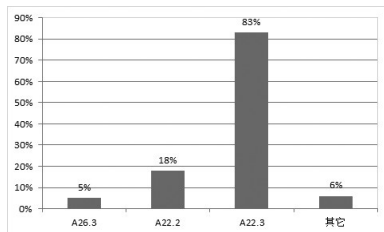


圖2:無效理由分佈

三是涉案專利的保護主題集中在保護化合物本身的晶型和化合物的鹽型晶體。涉案專利對於現有技術的技術貢獻是其相對於現有技術是否具有創造性的事實前提,而所述技術貢獻常常體現於要求保護的技術主題上。從圖3可以看出,該類案件絕大多數涉及化合物本身的晶型,其次是化合物的鹽型晶體。從表徵方式看,無論針對哪一主題,權利要求多採用粉末射線衍射(PXRD)表徵所要求保護的晶型(參見圖4)。從審查結論看,當權利要求涉及化合物本身的晶型時,其被宣告無效的比率明顯高於化合物的鹽型晶體。

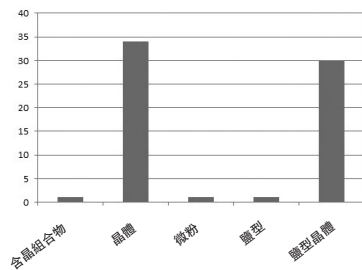


圖3:權利要求保護主題分佈

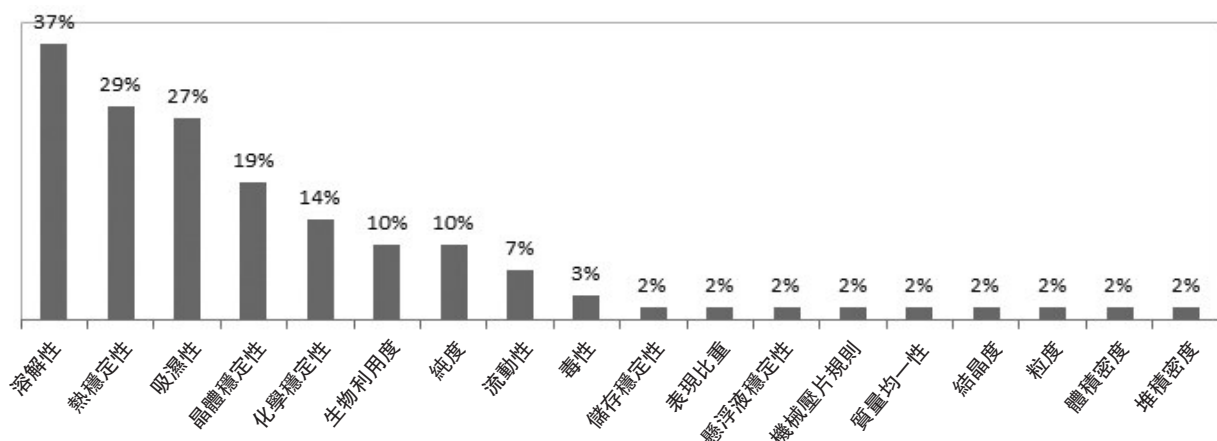


圖5:說明書對於藥物晶型性能或者技術效果的表達方式

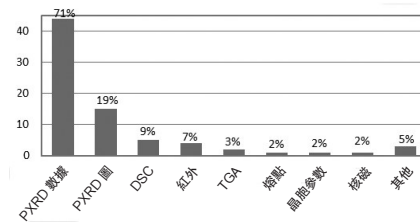


圖4:權利要求表徵方式分佈

四是說明書多採用溶解性、穩定性等涉及藥物晶型成藥性的性能表達藥物晶型發明的技術效果。分析發現,針對藥物晶型發明的技術效果,說明書中既有採用直接影響藥物本身理化性質的性能,如熔點、溶解度、溶出度等進行表達的,也有採用與藥物臨床療效相關的性能,如生物利用度予以表達的。圖5顯示,表達發明技術效果位列前五位的方式有穩定性(包括熱穩定性、晶體穩定性、化學穩定性和儲存穩定性)、溶解性、吸濕性、生物利用度和純度。其中,熱穩定性的表徵方式通常是熔點、DSC和TGA,化學穩定性的表徵方式通常是加速實驗。

五是涉案專利與現有技術相比的改進點集中在研究已知的活性化合物成晶或者已知的游離碱化合物成鹽成晶上。發明相對於現有技術的改進點直接影響到創造性的評價。根據現有技術狀態的不同,將涉案專利與現有技術的改進點劃分為以下四種類型:(1)化合物本身非已知化合物,涉案專利保護新化合物的晶型;(2)現有技術已知化合物本身或者其固體形式,涉案專利保護該化合物的晶型;(3)現有技術已知化合物的某一或幾種晶型,涉案專利保護化合物的不同晶型;(4)現有技術已知化合物的游離碱或者某一種鹽的形式,涉案專利保護該

化合物成鹽(或改鹽)成晶形式。從圖6可以看出,第3種類型佔了全部案件的56%,其次是第4種類型。

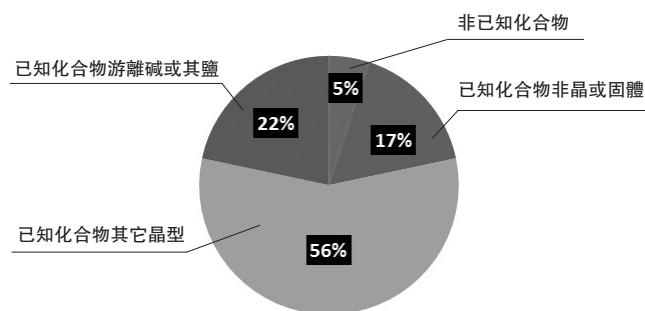


圖6：涉案專利與現有技術相比的改進點分佈

六是說明書中沒有提供數據表明晶型的技術效果,或者雖然提供了一定的數據,但其所證明的技術效果在本領域技術人員可以預期的趨勢上,這是涉藥物晶型發明被宣告無效的最主要原因。統計發現,被宣告無效的案件中,近兩成的案件在涉案專利的說明書中沒有記載任何涉及技術效果的實驗數據,另有一大半案件在說明書中僅記載了少量技術效果數據,但其反映的技術效果均在本領域技術人員可以預期的範圍內。

七是行政與司法就相關問題的認識高度一致。收集到的48份判決涉及28個無效決定,其中就涉晶型發明創造性的判斷而言,最終結論均為維持無效決定。

二、涉藥物晶型發明專利 創造性的審查要點

實踐中,絕大部分涉藥物晶型發明無效案件的爭議點集中在創造性的判斷,而雙方對於最接近現有技術的選擇、區別特徵的認定和技術問題的確定基本不存在爭議,爭議最多的是現有技術中是否存在技術啟示,以及涉案專利相比現有技術是否取得了預料不到的技術效果。分析發現,即便是針對上述問題,目前也存在一定程度的一致性認識。

(一)現有技術中對於已知活性化合物存在成晶或“改晶”的強烈研發需求和啟示,這幾乎是所有無效決定的一致認定。

原料藥存在不同的多晶型,不同的多晶型會影響藥物製劑的質量和療效,這在諸多文獻中都有記載,而且已經成為藥物研發領域的常識。例如,John Halebian 在“Pharmaceutical

Applications of Polymorphism”一文中明確,“可能每種有機藥物都可以存在不同的多晶型,選擇合適的多晶型將決定藥物製劑是否化學或物理學穩定,粉末是否能夠很好地壓片或無法壓片,藥物血液水平能否達到所需藥理反應的藥物治療水平,因此,正如將熔點或其他物理特性研究作為處方前研究的一部分那樣,製藥公司是時候應該鑒別和研究每個潛在新藥不同多晶型的穩定性了”⁸。國際人用藥品註冊技術協調會(ICH)指導委員會在《藥品註冊的國際技術要求質量部分》一書中也明確,“有些新原料藥以不同晶型存在,不同晶型物理性質不同,在某些情況下,形態不同可影響新藥製劑的質量或功效,如果不同晶型會影響功效、生物利用度或穩定性,就應規定適當的固體晶型”⁹。

鑒於本領域的上述普遍認知,很多無效決定這樣認定,“在晶體化學領域,化合物所表現出的主要活性與其化學結構密切相關,而在化學結構相同的前提下,不同晶型僅是在化合物微觀空間結構上存在不同,這種不同通常並不會定性地改變化合物的活性。因此……在化合物的化學結構完全相同或其核心結構相同的情況下……將化合物製備為晶體形式時由晶體及特定晶型自身所決定的某些優點(例如晶體通常具備的相對穩定、純度高、操作性好等優點)對於所屬技術領域的技術人員是已知的,在完成化合物產品的開發後,繼續研究更具利用價值的晶體以及在製備出該化合物的某種晶體後繼續研究製備其他晶體是本領域技術人員普遍的研究思路,並且(晶型發明)通常也是利用所屬技術領域的技術人員所知曉的晶體所具有的一般性質和效果以及常規的晶體製備的實驗手段來完成的”¹⁰。在“沃替西汀”案無效決定中,合議組也指出,“本領域技術人員已經意識到晶型藥物與非晶藥物性質不同,且晶型藥物相對於非晶藥物具有某些優勢,因此將活性藥物化合物製備成晶體是本領域的普遍動機”¹¹。

筆者認同這一觀點。一方面,這是由藥物研發的規律和實踐所決定的,另一方面,反映到無效案件中,有關晶型研發動機似乎又不應當成為請求人舉證的着力點。

(二)藥物晶型的性能或效果是晶型選擇的重要考慮因素,雖然該類發明可能有一定程度的不可預期性,但某些方面的技術效果通常是可以預料得到的,這一觀點在很多無效決定中得

到體現。

成晶是藥物研發中提高藥物質量的重要手段,晶型是藥物質量控制的重要指標。藥物應用中與晶型關係最為密切的是生物利用度,而生物利用度受控於晶型的溶解度、溶出度和穩定性等性質¹²。基於這一原因,藥物晶型發明中,針對晶型產品的技術效果,既可以採用與藥物臨床療效相關的性能,如生物利用度來表達,也可以採用直接影響藥物本身製劑性質的性能,如溶解度、溶出度、穩定性等進行表達。根據研究文獻的記載,基於內部結構不同,固體一般分為結晶與無定形物兩種,無定形物的溶解度和溶解速率較大,與水的親和性也較高且易吸濕,故而相比晶型粉末,非晶型粉末一般容易吸濕和溶解¹³。這也意味着,一般來講,藥物的穩定型結晶較無定形或者亞穩定型結晶有更高的熔點和穩定性以及較小的溶解度和溶出速率¹⁴,這已經成為本領域的普遍認知。

正是基於上述普遍認知,很多無效決定認定,“晶體是內部的構造質點(如原子、分子)呈平移週期性規律排列的固體,並具備晶格能,與具有相同化學成分的非晶體相比,晶體更具穩定性……”¹⁵“從溶解度效果來看,本領域公知,無定形通常比晶體的溶解度更高”¹⁶“通常溶解度高的物質較易吸濕”¹⁷。

筆者認同這一觀點。隨著醫藥產業的發展和對藥物晶型研究的深入,化合物結構與性能之間的關係被逐步揭示,許多規律性的認知也逐步被技術人員所掌握,藥物晶型因其晶格能所產生的、相比無定形物更高的穩定性、更小的溶解度和更小的吸濕性等,就屬於這一認知。如果發明僅是將已知活性化合物由無定形製備成其晶型,所取得的性能或效果與基於以上認知所獲得的預期完全一致,就給予該發明20年的排他獨佔期,這與發明人對現有技術所做出的貢獻明顯不對等。

(三)化合物晶型與該化合物本身或其已知晶型屬於結構接近的化合物,其是否具備創造性,重點在於要求保護的藥物晶型是否具有預料不到的技術效果,這是諸多無效決定和法院判決的共同認識。

多晶型是同一化合物由於分子構型、構象差異或者形成溶劑合物而呈現的不同空間排列形式,同一化合物的不同晶型化學組成完全相同,僅是微觀空間上存在一定的差異。實踐中,在適用《專利審查指南》(2010版)第二部分第十章第6節的規

定時,無效決定均將涉案專利的化合物晶型與該化合物或其已知晶型作為結構上接近的化合物加以看待,重點從化合物晶型是否具備預料不到的技術效果角度來確定其是否具有創造性。溶劑化物作為一種假多晶型物,也適用類似的審查思路。

這一觀點在最高人民法院“溴化替托品”案中也有明確的體現。該案中,最高人民法院認為,“雖然晶體化合物基於不同的分子排列,其物理化學參數可能存在差異,但其仍屬化合物範疇,故《審查指南》關於化合物創造性的規定可以適用於新晶型化合物的創造性判斷”。針對專利權人所主張的“結構上接近不僅包括化學結構相同,還應包括微觀晶體結構的接近”,最高人民法院認為,“晶體化合物的微觀晶體結構變化多樣,某一化合物在固體狀態下可能基於兩種或者兩種以上不同的分子排列而產生不同的固體結晶形態……不能單單依據微觀晶體結構的不接近而認定其結構上不接近……《審查指南》所稱‘結構接近的化合物’,僅特指該化合物必須具有相同的核心部分或者基本的環,而不涉及微觀晶體結構本身的比較”,“本案中,權利要求1所保護的是溴化替托品單水合物晶體,證據5a公開的是溴化替托品X水合物,證據1公開的是溴化替托品晶體,上述三種物質的微觀晶體結構可能存在差別,但因基本核心部分均為溴化替托品,該基本核心部分使三者具有相同的活性,對於本領域的技術人員而言,三者的結構都是接近的,故其屬於《審查指南》所稱的‘結構接近的化合物’”¹⁸。另外,該案中,最高人民法院進一步明確,“在晶體的創造性判斷中,微觀晶體結構本身必須結合其是否帶來預料不到的技術效果一並考慮”。

筆者認同這一觀點。《專利審查指南》(2010年版)第二部分第十章關於化合物創造性判斷的規定其實是“三步法”在化合物發明上的具體適用,其中既融入了本領域關於結構與功能或者效果之間的緊密關係,又融入了化學醫藥領域研發的一般規律。與分子結構接近的化合物相比,化合物晶型與該化合物或其另一種晶型之間的關係更為密切,因此,實踐中將二者作為“結構接近的化合物”,無論在技術上還是法律邏輯上,都具有合理性。在此基礎上,將該類發明創造性的審查重點放在預料不到的用途或者效果上,就成為了“三步法”適用的當然之義。

(四) 涉藥物晶型發明相比現有技術是否具備預料不到的技術效果，重點要基於雙方當事人的舉證。

判斷發明相比現有技術是否具備預料不到的技術效果，要在分析涉案專利與現有技術的基礎上作出認定，無效程序中，上述技術事實的查明不可避免要依賴於雙方當事人的舉證。

1. 關於舉證責任的相關規定

《民事訴訟法》第六十四條規定了當事人的舉證責任，即“當事人對自己提出的主張，有責任提供證據”¹⁹。舉證責任和證明責任是司法界和學術界針對同一概念兩種不同的表述²⁰，司法實踐中採用“舉證責任”，重在強調提供證據，而法學理論上通常採用“證明責任”，重在運用證據來證明案件事實。《最高人民法院關於適用〈中華人民共和國民事訴訟法〉的解釋》第九十條將二者協同起來，稱作“舉證證明責任”，即“當事人對自己提出的訴訟請求所依據的事實或者反駁對方訴訟請求所依據的事實，應當提供證據加以證明，但法律另有規定的除外。在作出判決前，當事人未能提供證據或者證據不足以證明其事實主張的，由負有舉證證明責任的當事人承擔不利後果”²¹。該解釋意在包括兩層含義，從行為意義上講，當事人有提交證據加以證明的責任，即“誰主張誰舉證”；從結果意義上講，當事人提交的證據要能證明待證事實是否存在，如果未能提供證據或者證據不足以證明其主張的待證事實的，則由負有證明責任的當事人承擔不利的後果。

2. 涉藥物晶型無效案件有關預料不到技術效果的舉證責任分配

上述舉證證明責任的規定，既適用於民事訴訟，也適用於無效程序。就涉藥物晶型發明的無效案件而言，通常情況下，在請求人提供了現有技術證據表明化合物本身為已知化合物之後，涉案專利相對於現有技術是否取得預料不到的技術效果，就依賴於雙方當事人是否完成了各自的舉證證明責任。

首先，考察專利權人對於涉案專利所能取得的技術效果的證明是否充分。如果專利權人未能證明涉案專利的技術效果，則意味着涉案發明對於現有技術的貢獻僅是將已知化合物形成其晶型或者鹽型晶體，此時請求人關於該化合物在現有技術中已知的任何證據均可能對涉案專利的創造性造成“致命一擊”，最終結果表現為要由專利權人承擔“未能舉證證明涉案專

利技術效果”的不利後果。

其次，在涉案專利提供了相應的數據，表明其在某一或某幾個方面(例如穩定性、吸濕性、生物利用度等)具有一定的技術效果時，將考慮請求人對於現有技術(包括多個現有技術文件的組合)狀況的舉證證明是否充分。如果請求人對現有技術狀況的舉證不足以使本領域技術人員確定現有技術的技術狀態或水平，則通常由請求人承擔舉證不利的後果。請求人針對現有技術狀況的舉證證明責任不應僅停留在證明現有技術的狀態或水平，還需要證明基於現有技術的狀態或水平本領域技術人員可預期的範圍，即涉案專利處於相對於現有技術顯而易見的範圍之內，如果請求人的舉證不足以證明涉案專利相對於現有技術顯而易見，亦由請求人承擔舉證不利的後果。

最後，當請求人提供的證據能夠證明涉案專利相對於現有技術顯而易見時，要進一步考察專利權人是否針對請求人的舉證提出有力的反駁。即，專利權人是否提出充分的證據證明涉案專利相對於現有技術非顯而易見，如果專利權人不能舉證推翻請求人關於涉案專利相對於現有技術顯而易見的認定，則由專利權人承擔相應的不利後果。

以上審查思路可以簡單用如下圖 7 來表示。

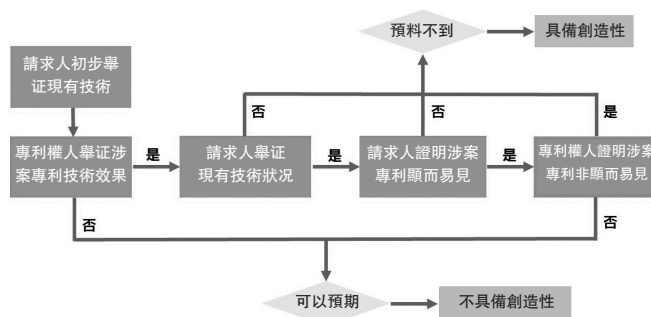


圖 7: 雙方當事人舉證證明責任分配流程圖

3. 涉藥物晶型無效案件舉證責任分配的實務

以上關於涉藥物晶型無效案件中舉證證明責任的分配體現在近期審結的若干無效決定中。

(1) 涉案專利沒有記載有關技術效果的任何數據

在“尼達尼布單乙磺酸鹽”專利無效案²²中，涉案專利與證據 1 相比，區別在於涉案專利保護的是尼達尼布的單乙磺酸鹽半水合物結晶，而證據 1 為游離碱形式的尼達尼布。經查明，證據 1 不僅公開了游離碱形式的尼達尼布，還進一步公開了尼

達尼布甲磺酸鹽；證據 2 公開了成鹽通常用於改變游離碱化合物的水溶性和吸濕性；證據 7 公開了甲磺酸與乙磺酸性質相似，酸度相近。涉案專利說明書僅概括性描述所述晶型藥物具有高的藥理功效特性，在研磨及壓製過程中有良好的結晶性及低的非晶體化作用，無吸濕性，且易溶於生理上可接受的溶劑中，記載了所述晶體的 DSC 圖、X-射綫粉末衍射圖及衍射數據、晶胞參數，以及游離碱和單乙磺酸鹽結晶的製備方法，未記載任何實驗數據表明所保護的單乙磺酸鹽結晶具有所述高的藥理功效特性，也沒有記載任何數據表明其穩定性、吸濕性和溶解性等性能。決定認為，涉案專利所述的高藥理活性、無吸濕性、易溶解等技術效果沒有得到說明書的證實，專利權人也沒有提供其它證據證明所述技術效果，本領域技術人員基於在案證據無法預期涉案專利能夠取得所述技術效果，在此情況下，專利權人對現有技術的貢獻僅是將游離碱形式的尼達尼布成鹽成晶，這在現有技術中有強烈的需求和啟示。因此，基於請求人提交的證據 1、2 和 7，涉案專利因不具備創造性而最終被宣告無效。

(2) 請求人對現有技術狀況的舉證不力

在“鹽酸沙格雷酯”專利無效案²³中，涉案專利保護一種沙格雷酯鹽酸鹽的 II 型晶體。涉案專利說明書記載，現有技術製備得到的產品其實是一種混晶 (SPG)，說明書通過提供具體的實驗數據表明，所述 II 型晶體與現有技術中的 SPG 相比具有更高的化學穩定性。請求人提交證據 2 作為最接近的現有技術，其中除了記載鹽酸沙格雷酯為白色結晶粉末，給出了其熔點外，不涉及任何有關鹽酸沙格雷酯的製備、穩定性等信息。決定認為，“本領域技術人員基於證據 2 無法獲知其中公開的鹽酸沙格雷酯的穩定性如何，即使本領域技術人員（包括專利權人）看到證據 2，也無法針對證據 2 進行重複實驗，驗證其得到的產品究竟是何種晶型，具有什麼樣的化學穩定性。在此情況下，如果認為沒有直接證據表明本專利相對於證據 2 具有何種技術效果，並因此而否定本專利的創造性的話，顯然陷入了無法自圓其說的邏輯誤區，也給專利權人付之以無法完成的責任和負擔”。另外，請求人用於與證據 2 相結合評價涉案專利創造性的證據 3-5 也均沒有給出鹽酸沙格雷酯 II 型晶型相比混晶具有更優的化學穩定性的技術啟示，故而請求人關於涉案

專利不具備創造性的主張不成立。

(3) 請求人的舉證未達到足以證明涉案專利處於本領域技術人員可預期的範圍

在“普那布林”專利無效案²⁴中，涉案專利保護結晶形式的普那布林一水合物。涉案專利說明書記載了普那布林的九種結晶形式，其中形式 1 是普那布林一水合物，形式 3 是普那布林的無水形式。說明書提供的實驗數據表明，形式 1 比形式 3 在 kolliphor 和丙二醇溶劑體系顯示出更好的溶解度，且與其他多晶型物相比，形式 1 是最穩定的多晶型物，在高濕度環境下不吸濕。請求人主張以證據 2 結合證據 3 評價涉案專利的創造性。證據 2 公開了普那布林化合物，不涉及晶型的研究與改進，也不涉及水合物的製備方法、鑒定數據以及性能效果，其僅在圖 40 中示意性標出了水分子（參見下圖 8）。

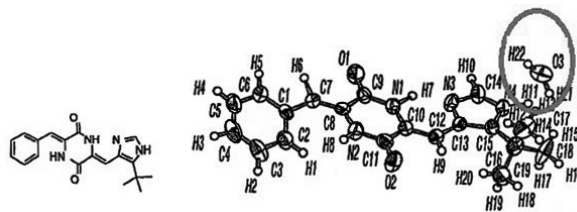


圖 8：證據 2 圖 40 中普納布林化合物結構圖

經比對，涉案專利權利要求 1 與證據 2 的區別在於：權利要求 1 限定普那布林一水合物晶體的 2θ 值，證據 2 只是公開了普那布林並在圖 40 示意性標出了水分子。結合說明書有關技術效果的實驗數據分析，涉案專利相對於證據 2 實際解決的技術問題是，提高普那布林在特定溶劑體系中的溶解度，並使其兼具較好的穩定性和非吸濕性。決定認為，本領域技術人員基於證據 2 的圖 40，無法確定該水分子是否存在於晶胞結構中，同時根據證據 2 和證據 3，本領域技術人員也完全無法預期涉案專利公開的某一特定晶型的普那布林一水合物晶體在特定溶劑體系中會具有比無水普那布林更好的溶解度（完全溶解），同時兼具較好的穩定性和非吸濕性。鑒於請求人的舉證未達到足以表明涉案專利處於本領域技術人員的可預期範圍之內，故請求人關於權利要求 1 相對於證據 2 和證據 3 的結合不具備創造性的主張不成立。

(4) 專利權人未提供充分的反證推翻請求人關於涉案專利顯而易見的初步證明結論

在“阿帕替尼”專利無效案²⁵中,涉案專利保護阿帕替尼甲磺酸鹽的A晶型,請求人作為最接近現有技術的證據6公開了阿帕替尼化合物的固體形式。涉案專利與證據6相比,二者的區別在於證據6沒有明確其產品的晶型。根據涉案專利說明書記載的實驗數據,所述A晶型與對比物(即依照證據6製備的晶型)相比,化學性質、穩定性沒有明顯差異,溶解性也基本相當。決定認為,涉案專利相對於證據6實際解決的技術問題是提供一種晶型穩定度較好的不同晶型。一方面,“雖然證據6沒有關注阿帕替尼甲磺酸鹽的晶型問題,沒有對晶體性質進行研究”,但根據證據9有關“符合藥物穩定性要求的晶型物質才有可能成為理想的優勢藥物晶型”的指引可知,“對於固體口服藥物而言,研究多晶型現象並篩選優勢藥物晶型是必要的研究項目,在證據6已經公開了甲磺酸鹽的一種晶型的情況下,本領域技術人員有動機對其多晶型現象進行研究”。另一方面,現有技術已知阿帕替尼存在晶體形式,本領域技術人員“尋找符合藥物生產和使用需要的優勢藥物晶型是本領域普遍存在的動機,獲得本專利的A晶型具有較好的晶型穩定度並未超出本領域技術人員的預期”,在專利權人提交的反證不能證明涉案專利相對於現有技術具有預料不到的技術效果的情況下,涉案專利不能被認為具備創造性。

以上四個案例僅是近期涉藥物晶型無效決定中所體現的關於預料不到技術效果判斷思路的示例。雖然每一案例因案情不同體現的重點各有側重,但整體來看,其反映出的審查思路是一致的,均是以上第2節“涉藥物晶型無效案件有關預料不到技術效果的舉證責任分配”所分析的思路。而且,綜合66件無效案件的歷史發展脈絡,這一審查思路基本上是一以貫之的。

三、結論與建議

如果將活性化合物專利視為基礎專利,涉藥物晶型發明專利是在活性化合物基礎上的從屬專利。雖然某些情況下化合物能否最終形成可用於成藥的晶型可能具有一定的不可預期性,但不可否認的是,醫藥行業針對藥物晶型的研究已經越來越深入,許多規律性的認知逐步被揭示。在此情況下,無效程

序中對於創造性審查基準的把握,一方面要確保真正對現有技術的貢獻得到應有的保護,另一方面要避免將那些僅通過常規的結晶手段即可獲得的、完全在本領域技術人員預期範圍內的所謂“微發明”納入專利保護而侵犯社會公眾的利益。

首先,針對涉藥物晶型發明創造性的審查,一以貫之的認識是:本領域存在將已知化合物製備成晶型的研發需求和動機,涉案專利保護的化合物的晶型與該化合物或其多晶型相比屬於結構接近的化合物,判斷其是否具備創造性,關鍵在於涉案專利是否取得了預料不到的技術效果。如果發明的性質屬於將已知化合物成晶或者成鹽成晶,則無效程序中,雙方當事人的舉證重點應當放在發明是否具有預料不到的技術效果上,僅重複性地舉證現有技術中存在成晶或者成鹽成晶的需求或啓示並無太多作用。

其次,在說明書中採用詳實的實驗數據表明涉藥物晶型發明所具備的技術效果是該類發明被認為具備創造性的重要因素,涉藥物晶型發明的技術效果既可以用與用藥有關的生物學性質來表達,也可以用與成藥有關的物理化學性質來表達。如果說明書中通過實驗數據證明的技術效果屬於本領域技術人員可以預期得到的,則涉案專利難以被認定具備創造性。雖然在後補充實驗數據也是證明發明創造性的一個途徑,但完全寄希望於在後補充實驗數據既要跨越“公開換保護”和“原申請文件能夠得到”的本質要求,也要跨越證據資格的嚴格審核,難免不產生“失之交臂”之痛²⁶。

再者,涉藥物晶型發明的技術效果預料得到亦或預料不到,很大程度上依賴於雙方當事人的舉證。專利權人在說明書中提供的有關涉案發明技術效果的實驗數據越詳實,請求人舉證證明涉案專利不具備創造性的責任將越重,難度也越大;反之,如果說明書沒有提供任何有關技術效果的實驗數據,有可能請求人只舉證該化合物本身為現有技術已知即會使得涉案專利不具備創造性。

總而言之,涉藥物晶型專利有其特殊性,但更有其一般性。筆者關於該類專利無效案件的調研最直接的感受是,該類專利的獲得並非簡單地公開其結晶、成鹽等常規技術細節即可,採用詳實的實驗數據表明其相對於現有技術具有預料不到的用途或者效果才是“王道”。■

作者單位：國家知識產權局專利局複審和無效審理部

¹等同於第一作者。

²强桂芬等：“我國晶型藥物研究現狀與發展方向”，《中國新藥雜誌》，2009年第13期（總第18卷），第1196-1200頁。

³杜冠華、呂揚：“藥物質量標準研究與藥物質量控制”，《食品與藥品》，2008年第5期（總第10卷），第1-4頁。

⁴國家藥典委員會：“藥品晶型研究及晶型質量控制指導原則”，《中華人民共和國藥典》，2015版（四部），第371-374頁。

⁵“國家藥品監督管理局藥品審評中心”網站，“指導原則專欄”（<https://www.cde.org.cn/zdzy/>），2021年12月31日正式發佈。

⁶劉永全：“藥品晶型專利授權、確權、侵權問題及趨勢”，“第六屆中國醫藥知識產權峰會”，2021年9月15日-17日。

⁷“改晶”是指將一種晶體轉變成另一種晶體。

⁸ John Halebian 等：“Pharmaceutical Applications of Polymorphism”，*Journal of Pharmaceutical Sciences*，1969年8月，第58卷，第8期，第911-929頁。

⁹ICH指導委員會：《藥品註冊的國際技術要求質量部分》，人民衛生出版社，2002年4月，第1版，第177-211頁。

¹⁰國家知識產權局第32324號無效宣告請求審查決定書。

¹¹國家知識產權局第48337號無效宣告請求審查決定書。

¹²呂揚、杜冠華主編：《晶型藥物》，人民衛生出版社，2009年10月，第

1版，第34頁、第46頁。

¹³劉崇悌等編著：《固體藥劑的穩定性》，人民衛生出版社，1984年7月，第1版，第191-193頁、第208-211頁。

¹⁴平其能等編著：《現代藥劑學》，中國醫藥科技出版社，1998年10月，第1版，第30-32頁。

¹⁵國家知識產權局第25492號無效宣告請求審查決定書。

¹⁶國家知識產權局第41253號無效宣告請求審查決定書。

¹⁷國家知識產權局第41180號無效宣告請求審查決定書。

¹⁸(2011)知行字第86號行政裁定書。

¹⁹《中華人民共和國民事訴訟法》(2017修正)，2017年6月27日發佈，2017年7月1日實施。

²⁰吳明：“淺析民事舉證證明責任的分配”，“法務之家”微信公眾號，2020年9月19日。

²¹《最高人民法院關於適用〈中華人民共和國民事訴訟法〉的解釋》(2015)，2015年1月30日公佈，2015年2月4日施行。

²²國家知識產權局第43646號無效宣告請求審查決定書。

²³國家知識產權局第38430號無效宣告請求審查決定書。

²⁴國家知識產權局第46153號無效宣告請求審查決定書。

²⁵國家知識產權局第33126號無效宣告請求審查決定書。

²⁶國家知識產權局第13582號、第12206號無效宣告請求審查決定書。