

無效程序中藥物晶型專利新穎性的判斷

—胡楊—

藥物晶型由於其特殊的性質，近年來成為藥物研發的重點。對於藥物晶型專利的無效挑戰也日漸增多，但是僅僅依據新穎性這項無效理由挑戰成功的案例為數不多，對於藥物晶型新穎性的審查標準眾說紛紜。本文試圖藉助一些案例探討無效程序中藥物晶型專利新穎性判定的審查標準。

一、引言

藥物基礎化合物可能存在多種不同的晶體形式，“同一化學結構的藥物，因為結晶條件（如溶劑、溫度、冷卻速度等）的不同，而得到不同晶格排列的結晶，稱為多晶型”¹，同一藥物化合物的不同多晶型性質不同，對成藥性和藥物的功效也有不同的影響。人用藥品註冊技術要求國際協調會（The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）在《藥品註冊的國際技術要求：質量部分》一書中明確，“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”²。也有學者研究發現，造成國產藥物與進口藥物、不同企業生產的同種藥物、同一企業的不同生產批號之間，藥物臨床療效差異的原因多數來自固體化學藥物的晶型物質存在狀態的變化³。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；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⁴。可見，研究表明藥物多晶型與藥物的作用和用藥安全之間存在着直接的關係。隨着對藥物多晶型研究的不斷深入，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⁵，2021年9月國家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。在技術和政策的雙重推動下，藥物的多晶型現象近些年來成為小分子藥物研究的重點，也成為專利挑戰的熱點。

近幾年，在對藥物的活性成分——基礎化合物的專利挑戰中，藥物晶型專利的無效請求屢見不鮮，據不完全統計，自2019年以來對於藥物基礎化合物的專利挑戰中40%以上針對的是藥物晶型的專利挑戰，但僅依據新穎性這一項無效理由進行無效挑戰的為數不多且成功率不高。儘管如此，新穎性這一無效理由仍然是無效請求人不願放棄的理由之一。在無效審查實務中筆者發現，相對於藥物基礎化合物專利新穎性的判斷，對於藥物晶型專利新穎性的判斷更為複雜，目前業內在審查標準方面尚存在一些未達成一致的認識。例如，藥物晶型專利新穎性的判定規則與基礎化合物專利新穎性的判定規則是否相同？藥物晶型新穎性判斷的難點集中在法律判斷還是技術判斷上？在判斷藥物晶型專利是否被現有技術公開時，與藥物化合物專利在事實認定上有哪些異同？就這些問題，筆者嘗試通過無效程序中涉及新穎性的部分案例，探討藥物晶型專利新穎性判斷的審查標準。

二、案例分析

筆者發現在新穎性的無效爭辯中，雙方當事人的爭議焦點

主要集中在兩個方面。第一、權利要求的保護範圍如何界定，有當事人認為權利要求保護的藥物晶型即說明書公開的具體藥物晶型，也有觀點認為權利要求的保護範圍不完全等同說明書記載的具體藥物晶型。第二、對於如何判斷藥物晶型專利具備新穎性眾說紛紜，雙方當事人對於專利保護的藥物晶型是否被現有技術公開存在認識上的偏差。

1、如何確定藥物晶型專利的保護範圍

如上所述，研究發現藥物晶型相對於藥物基礎化合物有其特殊性，但是“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”⁶，因此藥物晶型專利的審查仍然屬於化合物專利的審查範疇，其新穎性的判定規則與藥物基礎化合物專利新穎性的判定規則並無二致。在判斷新穎性時，首先應當確定藥物晶型專利權利要求的保護範圍，然後再判斷專利保護的藥物晶型是否被現有技術公開。在判斷權利要求的保護範圍時，藥物晶型專利與其它專利一樣，均是以權利要求的主題名稱和技術特徵部分限定的範圍為準，權利要求的撰寫方式不同，可能導致權利要求的保護範圍也不完全相同。

但是，與藥物化合物權利要求相比，藥物晶型權利要求保護範圍的界定有其特殊之處。在界定化合物權利要求的保護範圍時，通常可以通過化合物的化學名稱或者結構式來確定化合物的結構，從而界定化合物的保護範圍。但是藥物晶型專利通常不能僅通過名稱來確定其保護範圍。因為化合物有統一的命名規範，根據化合物的化學命名可推知其化學結構，而藥物晶型的命名尚沒有統一的規範，隨意性較大，其與微觀結構之間也無必然關聯，因此不能僅通過藥物晶型的命名，例如“Ⅰ型結晶”，來確定該晶型的具體微觀結構。通常，藥物晶型領域的權利要求常常採用參數特徵的形式在權利要求的特徵部分對其微觀結構進行限定，例如，採用粉末X射綫衍射(PXRD)分析中的部分特徵峰(2 θ 角或d值)限定、採用PXRD全圖限定、採用晶胞參數限定等⁷，這些特徵部分的限定最終決定了權利要求保護什麼樣的晶型。因此，藥物晶型專利的主題名稱往往限定的是某一化合物的結晶，其通常不能表示晶型的具體結構，而晶型的微觀結構往往都在權利要求的特徵部分用參數進行限定，因此限定了晶型具體微觀結構的特徵部分很大程度上

決定權利要求的保護範圍。

以下通過案例1說明，特徵部分採用不同的參數限定導致藥物晶型權利要求的保護範圍不同，進而在對抗同一現有技術時，新穎性的判斷可能出現兩種截然不同的結論。

【案例1】⁸涉及的藥物基礎化合物為5-三氟甲基-2'-脫氧尿苷(即Trifluridine)，說明書僅製備了一個Trifluridine的晶體，並分別用圖1和表1記載了所述晶型的PXRD圖譜，其中表1共列出了36個峰的2 θ 、d值和相對強度，圖1如下所示：

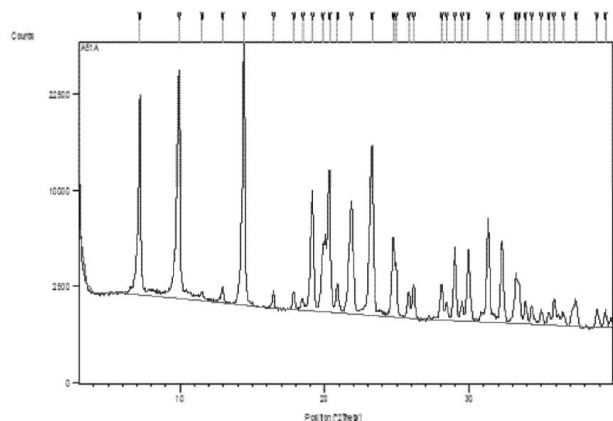
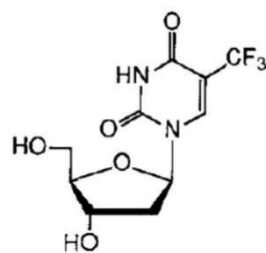


圖1【案例1】中製備得到的藥物晶型的PXRD圖譜

表1和圖1的數據完全一致。其藥物晶體權利要求如下：

“1. 一種式Ⅰ所示 Trifluridine 化合物，



式Ⅰ

其特徵在於，所述 Trifluridine 化合物為晶體形式，其 X-射綫粉末衍射圖具有以 2 θ 角度表示的 7.21 $\pm$ 0.2°、9.93 $\pm$ 0.2°、14.41 $\pm$ 0.2°、19.15 $\pm$ 0.2°、20.33 $\pm$ 0.2°、21.84 $\pm$ 0.2°、23.27 $\pm$ 0.2°、31.30 $\pm$ 0.2°、19.88 $\pm$ 0.2°、24.74 $\pm$ 0.2°、24.94 $\pm$ 0.2°、29.01 $\pm$ 0.2°、29.94 $\pm$ 0.2°、32.25 $\pm$ 0.2°、33.23 $\pm$ 0.2°特徵衍射峰。

2. 如權利要求1所述的 Trifluridine 化合物，其特徵在於，具有如圖1所示的X-射綫粉末衍射圖。”

由權利要求1-2的對比可見，兩者均保護“Trifluridine 化

合物的晶體”，權利要求1的特徵部分限定了PXRD圖中以2 θ 角度表示的15個特徵衍射峰，權利要求2以“圖1所示的X-射線粉末衍射圖”作為特徵部分的限定。上述權利要求的兩種不同的限定方式是否保護範圍相同？該案例的審查決定認為權利要求1和2的保護範圍是不同的，理由是“權利要求1僅採用部分特徵峰限定的形式，而沒有限定衍射峰的相對強度、峰數量或衍射圖”，“這時，判斷新穎性應當以權利要求限定的特徵為準，不應將僅在說明書中記載的詳細衍射數據或衍射圖作為比對的對象”，因此對於權利要求1技術特徵的比較對象僅為2 θ 角度表示的15個特徵衍射峰。而對於權利要求2由於其採用PXRD圖進行限定，保護範圍為以PXRD圖表徵的所述晶體，其技術特徵的比較對象則為PXRD圖，既包含圖1顯示的36個峰的2 θ (d值)，也包含圖1顯示的峰型、峰強度等特徵。

上述案例說明，對於藥物晶型專利特徵部分採用不同的參數限定使其呈現出不同的保護範圍，而判斷藥物晶型專利是否具備新穎性的前提在於先確定權利要求的保護範圍，特別是這些參數限定隱含了哪些技術特徵還需要本領域技術人員從技術上進行判斷。目前本領域的普遍認知是“粉末衍射圖譜如同人的指紋一樣，是由衍射峰數量、衍射峰位置、衍射峰強度、衍射峰幾何拓撲圖特徵組成。晶態下，晶胞參數決定了不同物質的衍射峰數量和位置，而組成晶型物質的分子則決定了每個衍射峰的強度。所以，那些僅考慮衍射峰數量和位置，而忽略衍射峰強度（相對強度，絕對強度）的晶型分析方法是十分錯誤的認識”⁹，“如果不考慮背底信號，衍射花樣就是由衍射峰的峰位、峰型和峰強三部分構成”¹⁰。因此，該案例中由於權利要求1和2採用了不同的參數限定方式，其中權利要求1僅採用15個PXRD特徵峰進行限定，其僅僅保護具有這15個特徵峰位置的晶體，而權利要求2採用PXRD圖譜進行限定，該圖譜中不但包含了特徵峰位置的信息，還包括特徵峰的數量、峰型、特徵峰的強度等信息，即兩者特徵部分限定的技術特徵數量不同、內容也不同，導致兩者限定了不同的保護範圍。在藥物晶型無效案件中晶型專利權利要求往往不是採用PXRD圖譜對其進行限定，因此藥物晶型專利權利要求保護的晶型並不完全等同於說明書中製備得到的以PXRD圖譜表徵的具體晶型。

2、如何判斷藥物晶型專利是否具備新穎性

確定權利要求的保護範圍之後，新穎性判斷的下一步則需要判斷權利要求的所有技術特徵是否被現有技術公開。在判斷專利保護的藥物晶型是否被公開時，與判斷具體化合物是否被現有技術公開的方法相同，從法律層面上大致分為兩種情形，一是專利保護的藥物晶型是否被“實際公開”，二是專利保護的藥物晶型是否被“推定公開”。

判斷專利保護的藥物晶型是否被“實際公開”時，通常應當站位本領域技術人員，以本領域的基本認知為基礎，判斷權利要求保護的藥物晶型的每一個技術特徵是否被對比文件公開。如上所述，如果採用PXRD特徵峰位置對藥物晶型進行限定，則在新穎性對比時僅需要考慮專利保護的藥物晶型的特徵峰位置是否被現有技術公開，如果採用PXRD全圖譜對藥物晶型進行限定，那麼在對比時除需要對比特徵峰位置是否被現有技術公開以外，還需要對比特徵峰的數量、特徵峰的相對強度是否也被公開。判斷特徵峰的位置和特徵峰的相對強度是否被公開，需要站位本領域技術人員，瞭解本領域對於特徵峰位置和峰強度相同（或實質上相同）的涵義。我國藥典對藥物晶型的鑒別規定，“晶型借鑒時利用供試品衍射峰的數量、位置（d或2 θ ）、強度（相對或絕對）、各峰強度之比等參量變化實現對晶型物質狀態的鑒別。方法適用於晶態與晶態、晶態與無定型態、無定型態與無定型態等各種晶型物質的鑒別。若判斷兩個晶態樣品的晶型物質狀態一致時，應平行進行粉末X射線衍射試驗，並滿足衍射峰數量相同、二者2 θ 值衍射峰位置誤差範圍在 $\pm 0.2^\circ$ 內、相同位置衍射峰的相對峰強度誤差在 $\pm 5\%$ 內，衍射峰的強弱順序應一致”¹¹。

下面通過兩個案例，說明如何判斷專利保護的藥物晶型的特徵是否被現有技術“實際公開”。

我們仍然引用上述【案例1】來討論。請求人使用證據3，認為該證據3公開了權利要求1利用布拉格方程經數據計算轉換後得到的PXRD圖。證據3是通過下載證據1的晶體數據cif文件，並據此利用Mercury軟件計算獲得的晶體衍射圖（即證據1晶體的PXRD圖譜）。涉案專利權利要求2製備得到的晶體PXRD圖譜與證據3的對比圖譜如下所示：

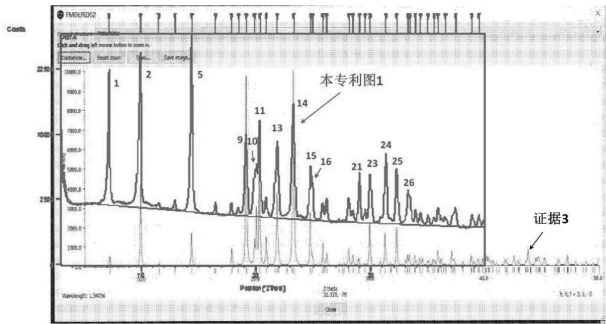


圖 2【案例 1】涉案專利權利要求 2 的晶型與證據 3 的 PXRD 圖譜對比

表 1:【案例 1】權利要求 1 與證據 3 公開的特徵峰數據對比

衍射峰 序號	權利要求 1	證據 3	中心差值
1	$7.21 \pm 0.2^\circ$	7.203	-0.007
2	$9.93 \pm 0.2^\circ$	9.934	0.004
5	$14.41 \pm 0.2^\circ$	14.403	-0.007
9	$19.15 \pm 0.2^\circ$	19.121	-0.029
11	$20.33 \pm 0.2^\circ$	20.300	-0.030
13	$21.84 \pm 0.2^\circ$	21.821	-0.019
14	$23.27 \pm 0.2^\circ$	23.279	0.009
24	$31.30 \pm 0.2^\circ$	31.317	0.017
10	$19.88 \pm 0.2^\circ$	19.866	-0.014
15	$24.74 \pm 0.2^\circ$	24.738	-0.002
16	$24.94 \pm 0.2^\circ$	24.893	-0.047
21	$29.01 \pm 0.2^\circ$	28.990	-0.020
23	$29.94 \pm 0.2^\circ$	29.921	-0.019
25	$32.25 \pm 0.2^\circ$	32.310	0.060
26	$33.23 \pm 0.2^\circ$	33.272	0.042

【案例 1】無效審查決定認為，“證據 3 公開了 15 個衍射峰的位置與本專利基本重合，二者相差均小於 0.2。但是各個峰的強度存在差異，例如本專利第 5 號峰最強，15 個峰按相對強度由強到弱依次為第 5、2、1、14、11、9、13、24、15、25、21、10、23、16、26 號峰，而證據 3 第 14 號峰最強，15 個峰按相對強度由強到弱依次為第 14、9、11、2、13、10、15、25、5、24、10、16、26、21、1 號峰。而且，證據 3 在 2θ 角度 10–20°之間有多個峰缺失，在 25–30°之間的峰數和多個峰型均與本專利圖 1 不同，在上述 15 個特徵衍射峰以外存在多個相對強度較大的衍射峰”，“衍射峰的峰位、峰型（幾何拓撲圖特徵）、峰強中均含有晶體的結構信息。對於同一有機化合物的晶體而言，即便在所有

衍射峰的位置都相同的情況下，若各衍射峰的峰型不同、相對峰強度相差較大、峰強順序不同，表明微觀晶體結構有所不同，儘管其晶胞參數可能非常接近，但代表了不同的晶型”。

由於證據 1 公開了權利要求 1 中的 15 個特徵峰，且二者特徵峰 2θ 相差均小於 0.2°，在權利要求 1 限定的特徵峰的誤差範圍內，因此【案例 1】審查決定認為權利要求 1 保護的化合物晶型不具備新穎性。而對於權利要求 2，審查決定認為其特徵部分不僅包含 36 個特徵峰（數量和位置）還包含各特徵峰的峰型、峰強度（或相對強度）信息，由於權利要求 2 圖 1 顯示的峰強順序、峰型、相對峰強度與證據 3 晶體的 PXRD 圖譜顯示的不同，且有多個特徵峰未被證據 1 公開。因此，權利要求 2 不具備新穎性的無效理由不成立。

【案例 2】¹² 涉及藥物“托吡司特”的 I 型結晶，權利要求 1 保護“4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-脒的 I 型結晶，其在粉末 X 射綫衍射中，在衍射角 2θ 的值為 10.1、16.0、20.4、25.7 以及 26.7 度附近具有特徵性峰”。請求人認為附件 2 製備得到的“托吡司特”結晶與涉案專利保護的結晶相同，並對附件 2 製備得到的結晶進行了粉末 X 射綫檢測分析（註：附件 2 的製備和檢測試驗由獨立第三方完成，記載在附件 3 中），得到了 PXRD 圖譜，其對附件 2 的製備重複了兩次，得到的樣品 2θ 的值與涉案專利的 2θ 的值分別見下表 2：

表 2:【案例 2】權利要求與現有技術特徵峰位置對比

	粉末 X 射綫衍射圖中特徵性峰的衍射角 2θ 值				
權利要求 1	10.1	16.0	20.4	25.7	26.7
重複附件 2 製備的樣品 1	10.2	16.1	20.6	25.9	26.8
重複附件 2 製備的樣品 2	10.1	16.0	20.5	25.7	26.7

【案例 2】無效審查決定認為“通過對比，以上特徵峰位置均對應或在合理誤差範圍內（涉案專利說明書記載“X 射綫衍射中的 ± 0.5 度是其容許範圍內的，是應該包含在本發明的權利範圍的”），附件 3 實驗內容證實了附件 2 實施例 3（現有技術）得到的晶體與權利要求 1 中對於 I 型晶體的限定參數特徵是一致的，二者是同一晶型，因此權利要求 1 不具備專利法第 22 條第 2 款規定的新穎性”。【案例 2】中，現有技術公開的 PXRD 特

徵峰位置與權利要求 1 限定的特徵峰逐一對比時,均在本領域公認的誤差範圍內,因此認為涉案專利的晶型被現有技術公開。

上述兩個案例說明,判斷專利保護的藥物晶型實際是否被現有技術公開,需要進行對比的是權利要求特徵部分限定的每一個技術特徵是否被現有技術對應公開。此時公開與否的判斷要站位本領域技術人員,採用本領域技術人員認為藥物晶型相同(或實質上相同)的標準,例如對於藥物晶型如果採用 PXRD 圖中特徵峰的位置數據(例如 d 值或者 2θ)進行限定,則直接對比所述位置的特徵峰是否被現有技術公開,同時應當考慮本領域在特徵峰位置檢測時對於同一位置特徵峰鑒別可接受的誤差範圍是多大(例如涉案專利說明書的解釋和/或“藥典”中的規定),如果現有技術公開的晶型的特徵峰位置落入權利要求限定的特徵峰位置的誤差範圍之內則認定被實質上公開;如果藥物晶型採用 PXRD 全圖譜進行限定,則僅直接比對特徵峰的位置是否被現有技術公開通常是不夠的,還需要對比特徵峰的數量、峰型、相對峰強度,只有在上述參數均被現有技術公開的情形下才能認可所述藥物晶型被現有技術“實際公開”。上述“實際公開”的判斷採用的是新穎性判斷的通用規則,即所有技術特徵均被公開,或在本領域通常認可的誤差範圍內被認為實質上公開,則認為權利要求保護的技術方案被“實際公開”。

如上所述,藥物晶型專利依然屬於化合物專利的範疇,因此對於專利保護的藥物晶型新穎性的判斷除通用規則外,其也可以遵循化合物新穎性判斷的特殊規則,即“推定新穎性”。但是其和化合物的“提及即公開”的推定方式內容上有些區別,《專利審查指南》第二部分第十章第 5.1 節對於“推定新穎性”的規定如下,“專利申請要求保護一種化合物的,如果在一份對比文件記載了化合物的化學名稱、分子式(或結構式)等結構信息,使所屬技術領域的技術人員認為要求保護的化合物已經被公開,則該化合物不具備新穎性,但申請人能提供證據證明在申請日之前無法獲得該化合物的除外”。如上所述,由於藥物晶型的名稱不能反映其微觀結構,其通過參數表徵微觀結構,如果現有技術沒有公開藥物晶型的參數特徵,則僅能從藥物晶型的獲得方式上判斷涉案專利與現有技術是否是同一晶型,如

果兩者獲得晶型的方式相同或極其相似,則兩者為同一晶型存在高度可能性,進而認為現有技術提及了涉案專利的晶型,導致專利保護的藥物晶型“推定公開”。此時,專利權人負有證明二者並非相同晶型的舉證責任,如果舉證不能則承擔對其不利的法律後果。

【案例 3】¹³ 涉及一種利格列汀的無水多晶型 A,其在權利要求的特徵部分限定了 6 個具體的 PXRD 特徵峰,且確定第 1 個特徵峰為最強峰,同時限定了熔點和晶格參數。其說明書部分記載,“WO2004/018468 中所製備的該化合物在環境溫度下是以兩種互變性多晶型的混合物存在。該兩種多晶型彼此轉換的溫度為 $25\pm 15^{\circ}\text{C}$,可通過加熱該混合物至大於 40°C 的溫度獲得純的高溫形態(多晶型 A),其在 $206\pm 3^{\circ}\text{C}$ 熔化”,“多晶型 B 是通過冷卻至小於 10°C 的溫度而獲得”。其中 WO2004/018468 即為請求人使用的證據 1 的同族專利文獻,其製備的化合物即利格列汀,在證據 1 中為化合物 142(固體,熔點為 $198-202^{\circ}\text{C}$),請求人使用證據 1 化合物 142 欲證明涉案專利的無水多晶型 A 不具備新穎性,專利權人認為證據 1 化合物 142 的熔點與涉案專利晶型 A 熔點不重合,兩者不是同一種晶體。

【案例 3】的無效審查決定認為,“本專利說明書提到的以上 WO2004/018468 即為證據 1 的同族,根據以上內容可以確定,室溫下證據 1 的化合物 142 應當為 B 晶型與 A 晶型的混合物,即證據 1 已經製備得到了利格列汀的 A 晶型,其僅僅是純度不高,還包含有 B 晶型而已。其次,本專利說明書明確指出,通過加熱該化合物至大於 40°C 的溫度下可獲得純的 A 晶型,證據 1 公開了化合物 142 的熔點,該熔點($198-202^{\circ}\text{C}$)高於 40°C 。鑒於通常本領域測定熔點的方法是將固體化合物加熱至熔融,因此在加熱測定熔點的過程中昇溫至高於 40°C 的時候,證據 1 客觀上已經得到了純的 A 晶型,只是未確認具體的晶體參數”。

該案例中現有技術未公開涉案專利限定的特徵峰、熔點和晶格參數,無法直接認定“實際公開”與否,但是證據 1 公開的化合物 142 固體獲得和存在條件與涉案專利 B 晶型基本相同,因此對新穎性的判定採用“推定新穎性”的規則。涉案專利和證據 1 為化學結構相同的同一個化合物,其在相同的條件下獲

得的固體形態的產物微觀結構相同的可能性大,因而推定涉案專利保護的晶型被證據 1 公開。由於證據 1 製備得到的利格列汀在室溫下(25°C)和測定熔點的過程中,與涉案專利所述分別獲得 A 晶型和純的 A 晶型的條件相同。因此,儘管證據 1 沒有公開化合物 142 的晶體參數,但獲得的 142 為固體化合物,其存在條件與涉案專利所述 A 晶型的存在條件一致,獲得方式也一致,因此涉案專利與證據 1 為同一晶型存在高度可能性,推定涉案專利不具備新穎性。

【案例 4】¹⁴權利要求保護利托那韋的多晶型物 II,其採用 21 個 PXRD 特徵峰對權利要求的特徵部分進行限定,說明書實施例記載了多晶型物 II 的製備方法,“將非晶形利托那韋(40.0g)溶於沸騰的無水乙醇(100ml)中。一旦該溶液冷卻至室溫,得到飽和的溶液。在室溫放置過夜後,經過濾從該混合物中分離所得固體,空氣乾燥,得到 II 型產物”。請求人使用化合物 III(即利托那韋晶體)欲證明涉案專利保護的多晶型物不具備新穎性,其中證據 1 實施例 2 公開了化合物 III 的製備方法如下:“將殘留物溶於乙酸乙酯中,再次將溶劑蒸餾,將殘留物溶於乙酸乙酯中,昇溫至約 60°C,直到得到澄清的溶液,將溶液過濾到乾淨的 300 加侖反應器中,沖洗的乙酸乙酯液過濾至該 300 加侖反應器中,將庚烷加入到該 300 加侖反應器中的乙酸乙酯溶液中,將該混合物加熱至約 80°C,直到得到清澈的溶液,將溶液以低於 25°C/小時的速度冷卻到 22°C 最終溫度,自產物開始結晶後繼續攪拌 12 小時,將濃稠的漿料分四批進行離心以分離產物,各批分離的產物均用約 45kg 乙酸乙酯/庚烷溶液洗滌,最後的洗滌液還用來沖洗反應器,產物在攪拌乾燥器中於 55°C 真空下乾燥 24 小時,得到 101.9kg 目標產物,熔點 121–123°C”。

【案例 4】的無效審查決定認為,“證據 1 並未公開晶體的具體晶型也沒有相應的粉末衍射圖譜,僅公開了其熔點範圍,並且根據本專利說明書實施例的記載而言,證據 1 實施例 2 的製備方法與本申請製備方法並不相同,因此,無法判斷兩者公開的晶體是相同的晶體”,“在晶體領域中,不同的多晶型可通過已知的分析方法進行鑒別……其中 XRD、晶體晶胞參數和空間群以及固相核磁共振(NMR)是相對準確的表徵方式。因此,在本專利使用 XRD 數據表徵晶型 II,而證據 1 沒有公開其晶

體的 XRD 數據的情況下,由於兩者製備方法並不相同,在請求人沒有提供進一步證據的情況下,不足以證明二者是相同的晶型”。

由於上述案例的現有技術沒有公開其製備得到的晶型的 PXRD 參數,無法與涉案專利保護的晶型進行比對,因而不能認定專利保護的晶型被“實際公開”,其新穎性的爭議焦點則集中於專利保護的晶型是否應被“推定公開”。由於相同的結晶方法或者極其接近的結晶方法得到相同結晶的可能性較大,因此藥物品型專利“推定新穎性”適用的典型情形是:涉案專利和現有技術製備晶型的方法高度近似,從而可以合理推定其製備得到的晶型產物相同具有高度可能性。

案例 4 中,涉案專利採用沸騰的無水乙醇溶解非晶型利托那韋,冷卻至室溫靜置過夜,分離乾燥得到晶型 II;現有技術採用利托那韋的乙酸乙酯和庚烷的混合溶液,在低於室溫下冷卻到 22°C,結晶,分離乾燥得到晶體。由於涉案專利和現有技術兩者結晶溶劑不同,且兩者結晶溶劑性質差別較大,結晶溫度也不同,導致兩者製備獲得結晶的方法不同;此外,結晶溶劑和溫度是決定結晶形式的關鍵技術手段,由於上述的不同導致兩者獲得結晶的方法也不相近,因而不能推定涉案專利被現有技術公開,無效請求人沒有完成其證明責任。

從上述的案例分析可知,判斷專利保護的藥物品型是否被現有技術公開的兩種情形中,前者應用的是專利審查指南第二部分第三章新穎性判斷的通用規則,當專利與現有技術相比“技術內容完全相同”,即可直接依據證據公開的事實認定專利保護的晶型不具備新穎性;後者則參照的是民事訴訟中民事證據證明標準的高度可能性規則,以及專利審查指南中關於化合物“推定”不具備新穎性的規則,“對負有舉證證明責任的當事人提供的證據,人民法院經審查並結合相關事實,確信待證事實的存在具有高度可能性的,應當認定該事實存在”¹⁵。如果專利與現有技術獲得晶型的方式完全相同或者極其接近,那麼依據證據證明的事實判斷專利與現有技術獲得的為相同的晶體存在高度可能性,從而推定專利保護的晶型不具備新穎性;如果專利權人舉證證明現有技術無法獲得所述晶型則可以推翻上述推定。因此推定新穎性是在證據相對有限時,根據案情免除一方當事人舉證責任並把不存在推定事實的證明責任轉移

給專利權人的一種法律認定。

三、小結

綜上所述,藥物晶型專利屬於化合物專利的審查範疇,在判斷新穎性時兩者的審查思路相同,藥物晶型新穎性的判斷和化合物新穎性的判定一樣都要先確定權利要求的保護範圍和現有技術公開的技術方案,然後再進行技術事實公開與否的判定。但由於藥物晶型的自身特點,判定新穎性時在判斷內容和判斷方式上也存在一些特殊之處,具體如下:

判斷內容上,由於藥物晶型的命名尚無統一的規範,且與微觀結構也無關聯,因此與化合物新穎性事實認定的不同之處在於:不能僅根據命名相同就判斷晶型相同,由於晶型的微觀結構由其特定的參數確定,例如 PXRD(或晶胞參數)數據等,因此判斷這些參數是否被現有技術公開是判定專利保護的藥物晶型是否具備新穎性的關鍵。在判斷限定藥物晶型的參數是否公開時,需要瞭解現有技術對於同一藥物晶型鑒別的規則,一方面需要考慮 PXRD 是藥物晶型的指紋鑒別方式,不能僅僅以 PXRD 特徵峰相同,即認為晶型相同,PXRD 圖譜的指紋信息除特徵峰的數量和位置以外,還包括峰型、峰強度(或相對強度)等信息,都在晶型鑒別的考慮範圍之列;另一方面需要考慮 PXRD 數據是檢測得到的,因檢測人員、樣品等的不同必然存在一定的測量誤差,如果上述 PXRD 指紋信息在本領域公認的測量誤差範圍內,則可以認為是相同的晶型,否則不能認定是相同的晶型。

判斷方式上,與化合物專利以化學名稱或化學結構限定權利要求的保護範圍不同的是,藥物晶型專利往往採用參數限定的方式來限定權利要求的保護範圍,因此當現有技術公開晶型參數時,可以將涉案專利和現有技術兩者進行比較,此時利用新穎性判斷的通用規則,對比兩者的晶型參數從而確定涉案專利是否被現有技術“實際公開”。當現有技術沒有公開晶型參數時,此時新穎性的判斷因為無法進行參數比較而不能對“實際公開”與否進行認定,但是可以利用民事證據證明標準的高度可能性規則,推定涉案專利是否被現有技術公開。此時推定依據的是涉案專利與現有技術獲得晶型的方法是否相同或相

似,如果兩者方法相同或相似,兩者為同一晶型存在高度可能性,則“推定公開”,否則不能“推定公開”。當涉案專利的晶型“推定公開”時,如果有證據表明現有技術無法獲得所述晶型,則“推定公開”不成立。■

作者單位:國家知識產權局專利局複審和無效審理部化學申訴一處

¹ 王玉:《熱分析法與藥物分析》,中國醫藥科技出版社,2015年6月第1版,第96頁。

² ICH 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。

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。

⁴ 強桂芬等:“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。

⁵ 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》,中國醫藥科技出版社,2015版(四部),第371-374頁。

⁶ (2011)知行字第86號行政裁定書。

⁷ 胡楊、王軼、任曉蘭:“藥物晶型發明無效宣告請求案創造性判斷的探討”,《中國專利與商標》,2022年第2期。

⁸ 國家知識產權局第50128號無效宣告請求審查決定書。

⁹ 呂揚、杜冠華:《晶型藥物》,人民衛生出版社,2009年10月第1版,第129-130頁。

¹⁰ 施洪龍、張谷令:《X-射綫粉末衍射和電子衍射——常用實驗技術與數據分析》,中央民族大學出版社,2014年7月第1版,第120頁。

¹¹ 國家藥典委員會:“9015 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》2020版(四部),中國醫藥科技出版社,2020年5月第1版。

¹² 國家知識產權局第39166號無效宣告請求審查決定書。

¹³ 國家知識產權局第53483號無效宣告請求審查決定書。

¹⁴ 國家知識產權局第30364號無效宣告請求審查決定書。

¹⁵ 《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108條第1款。