

药物化合物专利挑战实务问题概述（一）

傅 晶

引言

2021 年 6 月 1 日，伴随着新专利法的正式生效，药品专利链接制度也将从理论探讨逐步走向落地实施，药品专利的潜在纠纷将在仿制药申报上市审评审批的早期阶段即待解决。在此背景下，专利挑战预期将成为制药企业更加关注的问题。成功的专利挑战能够促进仿制药尽早获批上市，首个挑战专利成功者甚至有可能获得长达 12 个月的市场独占期。相对其他专利挑战方式而言，请求宣告专利权无效是制药企业最为熟悉，并且实际案例最为丰富的一种挑战方式。因此本文也围绕请求宣告专利权无效的实务问题进行展开。

另一方面，从候选新药的研发到药品审批上市，再到上市后研究的整个药品生命全周期中，可能涉及的专利主题包括活性化合物专利、晶型/盐/水合物专利、前药/代谢物专利、杂质专利、制剂专利、药物联用专利、制备方法专利、医药用途专利，等等。其中，活性化合物的筛选和确认是新药研发的起点和难点。相应地，活性化合物专利是原研药品最为核心的基础专利，往往也是挑战难度最大的药物专利。在医药领域的专利无效实务中，活性化合物的专利无效案件呈现出数量相对少、然而影响重大的特点。笔者收集到近几年的活性化合物专利无效案 50 余件，其中被评为当年专利复审无效十大案件的就占 6 件，如下表所示：

表 1 近年来复审无效十大案件涉及的药物活性化合物专利

年度	专利号	药物	无效结论	已上市化合物是否挑战成功
2014	ZL03139760.3	西达本胺	部分无效	否
2015	ZL03108814.7	埃克替尼	维持有效	否
2016	97180299.8	来那度胺	全部无效	成功
2018	ZL201280004097.2	维帕他韦	维持有效	否
2019	ZL01807269.0	舒尼替尼	维持有效	否
2020	ZL00818966.8	利伐沙班	部分无效	否

上表中仅有来那度胺的活性化合物专利被全部无效而挑战成功。西达本胺和利伐沙班的专利在宣告部分无效后，已上市的活性化合物仍在有效的权利要求保护范围内，从这个角度讲，部分无效与维持有效的决定结论对于专利挑战而言实质上都是不成功的结果。挑战活性化合物专利的难度之大由上表也可略窥一斑。那么，什么情况下，已上市药品的化合物专利会被全部无效？化合物专利，特别是马库什专利在无效阶段的审查标准是怎样的？有无记载实验数据对化合物专利究竟有何具体影响？如何评价一个新的活性化合物相比现有类似药物的显而易见性？笔者基于所收集的相关无效案例，梳理、总结在中国的专利无效实务中曾出现过的各种情形，以及尝试提炼与专利无效各法条相关的审理思路和审查标准，以供交流讨论。由于化合物专利的无效挑战情形大致相同，本文将涉及活性化合物及其盐、前药、代谢物、杂质的相关专利统称为药物化合物专利，一并予以梳理分析。下文将按照法条顺序对梳理内容逐一展开，在第（一）部分首先介绍的是关于专利法第二十六条第三款的内容。

（一）关于专利法第二十六条第三款

专利法第二十六条第三款规定，说明书应当对发明或者实用新型作出清楚、完整的说明，以所属技术领域的技术人员能够实现为准；不满足该条款规定时，通常认为说明书公开不充分。在药物化合物专利无效请求的现有案例中，请求人主张涉案专利说明书公开不充分的挑战思路大致包括：说明书未公开要求保护的

化合物的药效实验数据；说明书记载的制备方法未公开到能够制备得到要求保护的化合物的程度；说明书存在其他不清楚、不完整之处。

1. 对药效实验数据公开不充分的挑战

通过说明书缺少药效实验数据进而质疑不能确信技术效果可实现，以此角度进行挑战，确实存在被宣告专利全部无效的早期成功案例。但当前的审查实践则更倾向涉案专利的技术效果能够基于现有技术预期，满足充分公开的要求，进而考量其技术方案的创造性。未来随着对补充实验数据的进一步接受，从说明书未记载实验数据的角度进行专利挑战，难度预估将有所增加。

1.1 专利说明书没有公开任何实验数据

❖ 与现有技术中的药物结构不同，无法预期专利化合物具有该药效

在 2012 年做出的无效决定中，还可以见到因为说明书没有公开活性实验数据而依据专利法第二十六条第三款宣告专利全部无效的案例¹。该案涉及的化合物仅记载了关于抑制蛋白质酪氨酸激酶的实验方法，但未记载任何相关活性实验数据。决定认为，现有技术中的蛋白质酪氨酸激酶抑制剂在吡咯并[2,3-D]嘧啶的 4 位氨基上的取代基为苯基，而该案所保护化合物在对应位置上的取代基 R5 为单环或多环烷基，与现有技术的结构不同。且苯环属于不饱和环系，单环或多环烷基属于饱和环系，二者在电子云排布、物化性质上都不相同，对化合物性质的影响也不相同，因此在说明书没有对本专利化合物的构效关系进行清楚描述且未提供其他相关现有技术的情形下，本领域技术人员根据说明书的描述以及目前的现有技术情况无法预测本专利的式 I 化合物能够具有所述蛋白质酪氨酸激酶抑制剂的医药用途。

❖ 现有技术存在活性相同结构类似的药物，则预期专利化合物具有该药效

而在 2012 年之后，对于未记载实验数据的情形，审查重点转移至创造性的判断，即一方面认可专利中的化合物与现有技术结构类似，从而技术效果可以预

期；另一方面，正因为与现有技术结构类似，且没有预料不到的技术效果，所以不具备创造性。在来那度胺案中²，专利复审委员会认为现有技术中已经公开了活性相同结构类似的沙利度胺和 EM-12，由此可以预测本专利的来那度胺也具有一般的 TNF α 抑制活性，继而本专利说明书满足公开充分的要求。如果专利权人坚持认为本专利解决的技术问题并不在于提供一般 TNF α 抑制活性的化合物，例如具有更小的致畸作用或者其他预料不到的技术效果，则由于本专利说明书中未记载任何实验效果数据，本领域技术人员根据说明书记载的内容并不能够确定本专利化合物具有这些技术效果，导致说明书公开不充分。最终该案以认可说明书公开充分，但不具备创造性被宣告全部无效。

❖ 记载于优先权文件或类似引证文献的药效实验数据可被接受

还有一种情形是，虽然说明书中没有记载任何实验数据，但基于引证文件或类似文献所记载的实验数据，认为说明书满足公开充分的要求。索拉非尼案中³，专利说明书没有记载任何实验数据，但其优先权文件记载了生物学实验数据。决定基于本案申请日适用的 93 版审查指南的规定，将该专利的优先权文件视为专利说明书的引证文件，由此认为优先权中的实验数据构成说明书公开内容。一审判决维持该决定结论⁴，并指出实验证据并不是技术方案的一部分，而是针对技术方案的技术效果的验证，引证文件的方式并不影响实验证据的证明效力。

1.2 专利说明书公开了实验数据的范围值，而没有公开每个化合物的具体数据

目前的审查实践对于此类情形将认为实验数据的范围值至少表明其中的具体化合物有一般地活性程度。例如：

曲格列汀案中⁵，权利要求保护多个具体化合物，说明书仅记载“本发明化合物对 DPP-IV 的表观抑制常数 K_i 在约 $10^{-9}M$ 至 $10^{-5}M$ 的范围”，而没有公开针对具体化合物的实验数据，决定认为说明书“至少已经表明本专利权利要求 1 的化合物具有 DPP-IV 抑制活性”，满足充分公开的要求。

恩格列净案中⁶，说明书公开了“根据本发明的通式 I 化合物具有低于

1000nM、优选低于 200nM 的 EC_{50} ，最优选的通式 I 化合物具有低于 50nM 的 EC_{50} ”，决定认为，虽然说明书在技术效果方面没有公开到每个化合物的具体效果数据值的程度，而是一般性地公开了效果数据的范围，但是在阅读本专利的说明书后，本领域技术人员结合现有技术披露的技术信息（如证据 1 中也公开了结构类似的化合物，其具有 SGLT-2 抑制活性），能够预期本专利要求保护的化合物具有 SGLT-2 抑制活性，以及具有如证据 1 所披露的治疗糖尿病的用途。由此认为本案满足说明书公开充分的要求，但同时不具备创造性。

沃替西汀案中⁷，说明书对药效实验数据的记载类似于“本发明化合物的 IC_{50} 值在……范围内”的表达方式，但在其优先权文件中记载了具体化合物的 IC_{50} 值；该案决定认为，虽然专利说明书的表达方式略有瑕疵，但结合说明书公开的内容以及优先权文件，能够确信专利权人在本专利优先权日前已经完成了对于通式 I 化合物相关用途的验证和公开，满足专利制度“先申请”的原则和“公开换保护”的理念，因此说明书公开充分。

值得注意的是，2021 年 01 月 15 日起实施的《专利审查指南》第十章第 3.5.2 节特别新增了关于药品专利申请的补交实验数据案例，其示例 2 中通式 I 化合物记载实验数据 IC_{50} 值在 10-100nM 范围内，申请人补交实验数据显示通式 I 中的具体化合物 A 的 IC_{50} 值为 15nM，此时将认为化合物 A 补交实验数据所要证明的技术效果能够从专利申请文件公开的内容中得到。虽然该示例是针对创造性的审查举例，但判断说明书公开充分时同样适用。在现行指南的规定下，基于实验数据的范围值并接受具体化合物的补充实验数据，说明书公开不充分的法律适用可能性被进一步降低。

1.3 专利说明书公开了部分化合物的实验数据，但没有公开已上市药物化合物的实验数据

药物化合物专利通常是以马库什权利要求进行保护的，其基于新药研发筛选的早期研究以尽可能广泛的保护范围涵盖难以计数的化合物，而基于该早期研究最终成功上市的药物，往往只是前述马库什化合物中的一个具体化合物。或许是

因为申请日时专利权人未能充分预期哪些化合物最终成药上市的可能性最大，或许是因为专利的撰写技巧，最终成功上市的药物可能“埋藏”在权利要求保护的众多化合物之中，但却在说明书中没有给出药效活性测试数据。此情形下，以该具体化合物缺乏实验数据挑战专利公开不充分的成功可能性仍不高。

瑞德西韦案中⁸，专利说明书对化合物 9（即瑞德西韦）记载了制备反应式、化学结构确认数据，但未记载药效活性数据。决定指出说明书公开了另一化合物 10 的活性数据，并认为化合物 9 与化合物 10 结构类似，仅有一个取代基不同，化合物 9 为 2-乙基丁基，化合物 10 为乙基，在已经公开了化合物 10 抗 RSV 病毒活性的情况下，能够预期化合物 9 即瑞德西韦同样可以治疗副黏病毒科病毒感染。马昔腾坦案中⁹，专利说明书对马昔腾坦仅给出了化学结构式，未记载制备方法、化学结构确认数据、药效活性数据，决定认为说明书充分公开了化合物 104 的化学结构确认数据和实验数据，而马昔腾坦与化合物 104 在结构上仅差一个亚乙基，本领域技术人员能够预期马昔腾坦应当具有与化合物 104 类似的技术效果。从而，上述两案中均认为具体化合物的技术效果可根据其他类似化合物记载的药效数据预期，满足说明书充分公开的要求。

1.4 专利说明书公开了具体化合物的实验数据，但该实验数据缺乏合理性

桂哌齐特氮氧化物专利中，权利要求 16-17 保护含有该化合物的杀虫剂组合物及其用途，说明书记载了粘虫幼虫的杀灭实验及所得效果数据。一审法院查明，上述实验中粘虫的死亡数非整数，后 24 小时粘虫取食率为前 24 小时粘虫取食率的 9 倍多，足以对实验数据产生质疑，且专利权人没有按照法院要求提交原始实验报告，由此认为未对化合物用途充分公开，不符合专利法第二十六条第三款的规定¹⁰。但是，二审法院基于该案化合物的另一用途，即权利要求 15 限定桂哌齐特氮氧化物用作标准品或对照品的应用，认为该用途满足充分公开的要求，撤销了一审判决¹¹。从本案中，也可看出以公开不充分为理由挑战化合物的曲折。

2. 关于药物化合物的制备方法

药物化合物无法根据说明书公开的化学合成方法制备得到，这也是无效挑战的一个常见思路。埃克替尼案中¹²，无效请求人指出根据说明书记载的原料无法制备得到化合物 15，决定认为根据说明书的记载可以看出该原料记载明显错误，如欲制备化合物 15，不会使用“三（二甘醇）二-对甲苯磺酸酯”作为原料，而会更换为比如“三甘醇二-对甲苯磺酸酯”等其他具有三甘醇结构的原料，上述明显错误不致于妨碍本领域技术人员制备得到化合物 15。马昔腾坦案中¹³，化合物的制备需要产生三个新的中间体化合物，说明书中没有记载这些新中间体化合物，更没有进行结构确认，但决定基于说明书记载的各反应步骤认为马昔腾坦可以制备得到，满足公开充分的要求。维格列汀案中¹⁴，决定指出说明书反应路线的每一个步骤都符合相关的化学原理，有明确的原料，反应条件也与相关的反应类型相吻合，即便说明书没有记载每个步骤的具体细节，也没有公开如何检测、如何去除有机溶剂残留、如何去除杂质等，但本领域技术人员能够制备目标化合物并确认结构，满足充分公开的要求。

制备方法能够通过化学反应原理推导得出，是通常情况下认为化合物能够制备得到的原因。但极为少数的情况下，化学反应原理也会成为挑战制备方法公开不充分的武器。托法替尼案中¹⁵，说明书仅在实施例 1 记载了详细的化合物制备反应条件，而权利要求保护的托法替尼在说明书的实施例中仅记载了一个中间体的化学名称，从该中间体看托法替尼的整体合成思路与实施例 1 不同，如果按照类似于实施例 1 所述的方法来制备，将出现得到多种反应产物的可能。在没有证据表明托法替尼的定向合成能够并且确实已经进行，并且存在副反应的可能性之下，仅靠低分辨质谱数据并不能使得本领域技术人员确信本专利制备并获得了权利要求 1 涉及的化合物。这也是目前笔者见到的唯一一件因制备方法而被认为说明书公开不充分的药物化合物无效案例。

但在随后的伊布替尼案中¹⁶，请求人指出化合物 4 的合成反应中存在 3 个反应位点，可能产生 3 种分子量相同的产物，进而主张化合物未被确认而公开不充分。对此，决定认为有机化学反应通常存在多个副反应，转化率也很难达到 100%，

只要一个反应能够获得一定比例的目标产物，通过分离获得该目标产物是完全可行的。本案与托法替尼案形成对映，或许说明从该角度挑战专利仍需依具体案情进一步分析，而不能简单以化学合成存在副反应作为单一判断标准。

3. 说明书存在其他不清楚、不完整之处

除上述两类主要挑战内容之外，请求人也曾从其他角度挑战药物化合物的说明书公开不充分，例如，说明书对活性测试的实验过程记载不清楚¹⁷，说明书记载的“105 号抑制剂”和“图示”不清楚为何物、何图¹⁸，说明书未记载动物实验数据，说明书未记载体内活性实验数据，说明书未记载毒性毒理实验数据等¹⁹。但从审查结果看，以上不清楚或未记载的内容均未达到发明专利无法实现的程度，进而挑战失败。

例如，帕博昔布案中²⁰，说明书的实验方法中有关“12mM ATP(含有 0.25μCi[²²P]ATP)”的记载含义不清楚。决定认为，结合说明书上下文及相关证据可以看出，“0.25μCi[²²P]ATP”中[²²P]是笔误，其应当是具有放射性的磷同位素[³²P]；ATP 浓度“12mM”与引用文献的方法相差 1000 倍，存在笔误的合理性。该决定进一步指出，如果说明书中的记载存在错误，但所属领域技术人员根据其所掌握的普通技术知识结合说明书中的上下文能够识别该错误，且能够确认其正确的含义，则该错误的存在通常不会影响所属技术领域人员准确理解并实现要求保护的技术方案，不会导致说明书不符合专利法第二十六条第三款的规定。

综上所述，除托法替尼等极个别案例之外，药物化合物专利往往被认为可以根据说明书记载内容制备得到并预期具备一定的药效活性，从而已满足充分公开的要求。在目前的挑战实践中，说明书公开不充分往往与其他条款特别是创造性挑战相配合，从能否根据现有技术预期的角度对专利的技术效果进一步确认。

-
- 1 参见：第 19064 号无效决定
 - 2 参见：2015 年高行（知）终字第 00309 号判决
 - 3 参见：第 15069 号无效决定
 - 4 参见：(2010)一中知行初字第 3548 号判决
 - 5 参见：第 48855 号无效决定
 - 6 参见：第 33101、33102、33103 号无效决定等
 - 7 参见：第 37539 号无效决定
 - 8 参见：第 47569 号无效决定
 - 9 参见：第 48183 号无效决定
 - 10 参见：(2017)京 73 行初 5365 号判决
 - 11 参见：(2018)京行终 2962 号判决
 - 12 参见：第 27258 号无效决定
 - 13 参见：第 48183 号无效决定
 - 14 参见：第 33610 号无效决定
 - 15 参见：第 36902 号无效决定
 - 16 参见：第 44855 号无效决定或第 44853 号无效决定
 - 17 参见：第 44182 号无效决定
 - 18 参见：第 27258 号无效决定
 - 19 参见：第 33610 号无效决定
 - 20 参见：第 44182 号无效决定