

药物化合物专利挑战实务问题概述（四）

北京隆诺律师事务所 傅晶

往期回顾

药物化合物专利挑战实务问题概述（一）（隆诺视界，2021年5月26日）

药物化合物专利挑战实务问题概述（二）（隆诺视界，2021年7月22日）

药物化合物专利挑战实务问题概述（三）（隆诺视界，2022年7月20日）

（四）新颖性与优先权

在药物化合物专利挑战中，主张专利不具备新颖性或不享有优先权是常见无效请求理由之一，具体情形常常涉及到马库什权利要求或者化合物新颖性的特定判断标准。

1. 法律条款及相关规定

根据专利法第二十二条第二款的规定，新颖性是指该发明或者实用新型不属于现有技术；也没有任何单位或者个人就同样的发明或者实用新型在申请日以前向国务院专利行政部门提出过申请，并记载在申请日以后公布的专利申请文件或者公告的专利文件中。

根据专利法第二十九条的规定，申请人自发明或者实用新型在



外国第一次提出专利申请之日起十二个月内，或者自外观设计在外国第一次提出专利申请之日起六个月内，又在中国就相同主题提出专利申请的，依照该外国同中国签订的协议或者共同参加的国际条约，或者依照相互承认优先权的原则，可以享有优先权。申请人自发明或者实用新型在中国第一次提出专利申请之日起十二个月内，又向国务院专利行政部门就相同主题提出专利申请的，可以享有优先权。

《专利审查指南》第二部分第三章规定了新颖性的实质审查，其中第 4 节对优先权进行了详细规定；第二部分第十章第 5.1 节进一步对化合物的新颖性审查作出规定。其中，与本文所讨论实务相关的规定内容在下文详述。

2. 新颖性的判断

❖ 化合物“提及即公开”的新颖性判断原则与“错误提及不构成公开”的例外

《专利审查指南》（2021 年 1 月 15 日施行，下称《专利审查指南》）第二部分第十章第 5.1 节第（1）点规定：专利申请要求保护一种化合物的，如果在一份对比文件中记载了化合物的化学名称、分子式（或结构式）等结构信息，使所属技术领域的技术人员认为要求保护的化合物已经被公开，则该化合物不具备新颖性，但申请人能提供证据证明在申请日之前无法获得该化合物的除外。

上述规定在审查实务中也被称之为“提及化合物的名称即可以认定公开了化合物”的判断原则，简称“提及即公开原则”ⁱ。无奈

克拉的化合物专利历经两次无效挑战，充分说明了“提及即公开原则”的适用及例外：

在第一次无效挑战ⁱⁱ中，证据 3 实施例 311C 的标题化合物即为涉案专利实施例 60 化合物，由此请求人主张证据 3 公开的化合物落入权利要求 1 范围内，权利要求 1 不具备新颖性。然而，证据 3 的实施例 311 包括实施例 311A、311B 和 311C 三个步骤，根据该实施例的合成路线、反应原料、中间产物来看，应该得到实施例 311 的标题化合物，而不是实施例 311C 的标题化合物；实施例 311C 化合物给出的 NMR 数据也与其标题化合物不符。请求人没有对化学反应式的正确性提出质疑，而是坚持“只要化合物名称被公开，就可以用于评价新颖性”的观点。专利权人则以《欧洲专利局上诉委员会判例法（第 8 版）》为证据认为“文献中公开的错误信息不应理解为该文献的内容”。对此，合议组认为，对于专利审查指南规定的“提及即公开原则”的使用应当是审慎的，不仅应当考虑对比文件对具体化合物的公开是否符合专利审查指南中“提到”的条件，也要考虑对比文件是在何种情形下“提到”化合物。也就是说，对比文件公开的内容不仅取决于实际使用的文字，还取决于所述公开向本领域技术人员揭示了何种实际的技术内容。如果本领域技术人员能够直接地、毫无疑义地确定对比文件公开的有关化合物的信息是错误的，那么，该错误信息就不应当作为该对比文件实际公开的内容。而将对比文件中错误公开的化合物名称或分子式用于评价后续化合物的新颖性，也与专利法保护和鼓励发明创造的宗旨背道而驰。从维护专利法的立法目的，保护和鼓励发明创造的角度来看，不应认可明显的错误公开构成专利法的新颖性意义上的公开。

而在第二次无效挑战ⁱⁱⁱ中，证据 1 公开的一个具体化合物即为涉



案专利实施例 75 化合物。针对专利权人提出的“证据 1 仅公开了名称，不能认为公开了该化合物”的观点，合议组认为，证据 1 对上述化合物名称的公开属于《专利审查指南》中“提及即公开”的情形，化合物的新颖性评价中并不要求现有技术对化合物的公开达到专利法规定的“充分公开”的程度。在专利权人也没有提交证据证明申请日之前无法获得上述化合物的前提下，证据 1 对落入权利要求 1 保护范围内的具体化合物的名称的公开足以破坏该权利要求的新颖性。

❖ 通式不能破坏通式的新颖性，具体化合物可以破坏通式的新颖性

《专利审查指南》第二部分第十章第 5.1 节第 (2) 点规定：通式不能破坏该通式中一个具体化合物的新颖性。作为对该规定的补充解释，通式也不能破坏该通式整体的新颖性。在第 55494 号无效决定中，权利要求 1 涉及式 II-A 表示的通式化合物，证据 1 公开了式 I 表示的通式化合物。合议组认为，证据 1 仅泛泛公开了与本专利式 (II-A) 存在交叉的通式化合物，并未公开任何落入式 (II-A) 范围内的具体化合物，本领域技术人员仅根据证据 1 的通式并不能直接得出落入式 (II-A) 范围内的具体化合物，因此，证据 1 不能破坏权利要求 1 式 (II-A) 的新颖性。

《专利审查指南》第二部分第十章第 5.1 节第 (2) 点同时规定，一个具体化合物的公开使包括该具体化合物的通式权利要求丧失新颖性。该规定是新颖性判断的通常原则“下位概念破坏上位概念的新颖性”在化合物专利中的具体体现。在西格列他钠案^{iv}中，证据 1 实施例 8 公开了一个具体化合物，落入权利要求 1 限定的马库什通

式范围内，由此权利要求 1 不具备新颖性。前述维奈克拉案中，同样因证据 1 公开的具体化合物而使得权利要求 1 的马库什通式不具备新颖性。

顺带指出，如果站在仿制药进行专利挑战的角度，权利要求 1 的通式不具备新颖性，但是从属权利要求进一步限定的上市药物具体化学结构仍维持有效，此时并未达成挑战目标。而如果站在创新药尤其是 fast-follow 策略下的药物创新角度，通式不具备新颖性而被宣告无效则是较为成功的挑战结果。仍以维奈克拉为例，作为全球首个获批的 Bcl-2 抑制剂，其化合物专利的通式概括了较为宽泛的保护范围，对同类型药物的 me-too 或 me-better 研发造成了一定的专利障碍。而经过两次无效挑战之后，该专利仅有数个具体化合物维持有效，使得 Bcl-2 抑制剂的结构改进研发带来更大自由空间。或许如此，上述无效挑战结果也曾在业内引起一定关注和讨论^v。

❖ 天然物质的存在不破坏该发明物质的新颖性

《专利审查指南》第二部分第十章第 5.1 节第 (3) 点规定：天然物质的存在本身并不能破坏该发明物质的新颖性，只有对比文件中公开的与发明物质的结构和形态一致或者直接等同的天然物质，才能破坏该发明物质的新颖性。

氘代普那布林案^{vi}中体现了上述规定，其权利要求 1 仅保护两个具体化合物，均为普那布林在不同位置的氢原子被氘代所得，同时证据 2 或证据 3 均已公开了普那布林。请求人认为，氘以约 0.015% 的天然丰度存在，任何含有一个或多个氢原子的化合物固有地在每个氢位置上都有少量的氘，本专利权利要求 1 未限定氘代普那布林



化合物的特定富集水平，因而基于氘的天然丰度，证据 2 和证据 3 中公开的普那布林一定程度上包含权利要求 1 的氘代化合物。对此，合议组查明，该专利说明书中记载“由于生成的氘代化合物中的氘含量远远高于自然界中 0.015% 的含量，所以可以将其看作是一种新型的化合物”，可见，对于本专利权利要求 1 保护的特定位置被氘代的化合物，不可能将其中的氘理解为天然丰度（0.015%）存在的氘，权利要求 1 具备新颖性。

❖ 泛泛列举化合物可能的成盐形式不破坏该化合物具体盐型的新颖性

如果现有技术描述化合物 X 的药学上可接受的盐如 A 盐、B 盐、C 盐、……等，是否公开了 X 的 A 盐？

对此，卢卡帕利案^{vii}的决定要点指出：如果对比文件仅以列举的形式描述了众多可能与化合物成盐的酸，但并未关注或实际制备本专利针对该化合物的具体盐型，则可能因为该对比文件给出的信息仅仅是宽泛的提及该化合物可以存在的盐的形式而并非关注和强调某种特定的盐，不能认为该对比文件具体公开了与本专利相同的具体化合物盐型。

该案的权利要求 1 保护卢卡帕利的樟脑磺酸盐。证据 1 具体公开了卢卡帕利，并描述“可用于制备这样碱性化合物的药学上可接受的酸加成盐的酸是形成无毒的酸加成盐的那些酸，即，含有药理学上可接受的阴离子的盐，如醋酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、……、**樟脑磺酸盐**、……、马来酸盐、……”，实施例公开了卢卡帕利磷酸盐以及葡萄糖醛酸盐。



合议组认为，现有技术公开必须实际存在技术内容的制造者或传播者作出某种公开行为，使得相关技术内容被公众获知，或者使之处于公众想获知就能够获知的状态。这种技术内容的获知必须是实际存在的，而不仅仅是一种可能性。换言之，现有技术应当在申请日以前处于能够为公众获得的状态，并包含有能够使公众从中得知实质性的技术内容。证据 1 公开的“卢卡帕利所形成的药学上可接受的盐”本质上是碱性的化合物能够与多种无机和有机酸所形成的广泛的多种盐（证据 1 中列举了六十余种），仅是给出了卢卡帕利可以与各类酸根成盐这一整体内容的教导，而未关注或具体制备樟脑磺酸盐这一具体盐型。由此，证据 1 不足以破坏权利要求 1 的新颖性。

在更早的普拉格雷案^{viii}中，涉案专利的权利要求保护普拉格雷盐酸盐及普拉格雷马来酸盐。证据 2 公开了通式 I 化合物及其药学上可接受的盐，其中通式 I 的优选化合物为普拉格雷，通式 I 的盐例如与盐酸或马来酸反应制备，并在权利要求 22 记载了普拉格雷或其药学上可接受的盐的技术方案。请求人认为证据 2 已提到了普拉格雷盐酸盐和马来酸盐，并公开了其制备方法。对此，合议组认为，证据 2 只是泛泛记载式 I 或本发明的化合物“能形成”、“可用常规手段制备”成盐，而未提及普拉格雷盐酸盐这一特定技术方案，请求人的观点实际上组合了证据 2 的优选具体化合物和通式 I 的盐酸盐/马来酸盐者两种技术方案，不符合新颖性的单独对比原则，由此不能破坏涉案专利的新颖性。

卢卡帕利案与普拉格雷案相比，不存在将通式的盐与具体化合物进行组合的问题，其证据 1 中公开的就是卢卡帕利具体化合物。即使如此，无效决定也未认为对卢卡帕利各种成盐形式的列举适用

“提及即公开原则”。该无效决定还指出证据 1 并未针对卢卡帕利樟脑磺酸盐公开其制备方法，但如维奈克拉第二次无效案所指出，化合物的新颖性评价并不要求现有技术对化合物的公开达到专利法规定的“充分公开”的程度，制备方法并不应成为判断是否提及的理由。综合上述各案来看，卢卡帕利案对于化合物盐型是否被公开的审查标准是比较严格的。

❖ 用途限定或纯度限定不能使化合物具备新颖性

《专利审查指南》第二部分第三章第 3.2.5 节对包含用途特征的产品权利要求新颖性的审查作出规定，其中举例：用于抗病毒的化合物 X 的发明与用作催化剂的化合物 X 的对比文件相比，虽然化合物 X 用途改变，但决定其本质特性的化学结构式并没有任何变化，因此用于抗病毒的化合物 X 的发明不具备新颖性。上述案例在实务中亦有具体体现，例如在拉替拉韦案^{ix}中，权利要求 1 保护帽依赖性内切核酸酶抑制剂，含有通式 I 化合物或其药学上可接受的盐。证据 1 公开了 HIV 整合酶抑制剂，具体化合物落入通式 I 范围内。决定认为，本领域技术人员难以从结构和/或组成上将本专利的帽依赖性内切核酸酶抑制剂与证据 1 公开的 HIV 整合酶抑制剂区分开，权利要求 1 不具备新颖性。

与用途限定类似的情形是以纯度限定的化合物。在第 56615 号案中，权利要求 1 保护一种高纯度环肽化合物，所述环肽化合物纯度大于等于 99.2%。决定认为，在临床用药过程中，纯度无疑是一项重要的考量因素，但是在评价一项化合物产品技术方案的新颖性时，用于对比的是化合物的具体结构，如果其纯度限定并不能对其

化合物本身的结构产生影响，则该纯度数值范围并未对化合物产生实质性限定作用。“纯度大于等于 99.2%”不能赋予化合物任何新的技术特征以使其与证据 1 中的化合物相区分，由此权利要求 1 中涉及 R 为 H 的技术方案不具备新颖性。

3. 优先权的判断

化合物专利的优先权判断以涉及马库什类通式化合物为特点。通常而言，“马库什化合物作为一个整体不可分割”是化合物专利无效挑战中涉及文本修改、新颖性判断以及优先权判断的统一标准。在本系列的文章（二）即对文本修改的讨论中，已对马库什化合物的理解以及审查标准的统一过程有详细论述，基于同样的思路可以类推化合物优先权的判断方式。

❖ 在后申请的具体化合物或者小通式化合物是否能够享有在先申请的优先权，应当以该具体化合物或者小通式化合物是否明确或者隐含记载在在先申请中为原则

马昔腾坦案^x入选 2021 年复审无效十大案例的示范作用之一即在于“从分析优先权制度的目的出发，对于在先申请为马库什化合物、在后申请为其范围内的具体化合物时，在后申请可否享有在先申请的优先权明确提出认定规则”^{xi}。该决定从在先申请的马库什化合物与在后申请的具体化合物不被认为是“相同主题的发明创造”出发，进一步分析了优先权制度的设立初衷，对该情形进行了详尽而深入的分析论述。事实上，这一审查标准在马昔腾坦案之前就已被提出，例如恩杂卢胺案^{xii}、利伐沙班案^{xiii}以及索非布韦案^{xiv}均遵循

了相同的审查标准。在马昔腾坦案之后，卢卡帕利案^{xv}亦遵循了同样的标准。

尽管替诺福韦二审判决^{xvi}曾提出以确定马库什权利要求是否可分等因素对马库什权利要求进行部分优先权核实。但在化合物专利挑战实务中通常仍遵循马库什权利要求不可分的观点（可分成并列技术方案的特定情形见本系列文章（二），不再赘述）。维奈克拉化合物专利第一次无效挑战中，专利权人认为按照 R^{57A} 是或不是杂螺烷基，权利要求 1 的马库什权利要求可以分成两个并列技术方案，从而享有部分优先权。西格列他钠案中，专利权人主张马库什权利要求按照“苯环上无取代基或含有一个或多个氟”可分别两个并列技术方案。然而无效决定均未接受专利权人的上述观点。

❖ 用于证明技术效果的实验数据不一致并不影响优先权成立

化学领域案件的技术效果往往依赖实验数据加以证明。某些情形下，在先申请与在后申请的实验数据虽然在具体数值上不完全相同，但是所体现的技术效果趋势是一致的，得以证明的结论是一致的，则并不影响优先权的成立。帕博昔布案^{xvii}的无效决定指出，“相同主题”并不意味在文字记载或者叙述方式上完全相同，也不意味着用于证明其技术效果的实验数据应当保持完全一致。本专利说明书中记载的同一化合物 Cdk4 的 IC₅₀ 值与优先权文件中记载的实验数据存在一定差异，但该差异并不会导致本专利保护的技术方案未记载在优先权文件中，进而认定优先权成立。

-
- ⁱ 参见第 53977 号无效决定
 - ⁱⁱ 即前述第 53977 号无效决定
 - ⁱⁱⁱ 参见第 58648 号无效决定
 - ^{iv} 参见第 53333 号无效决定
 - ^v 艾伯维：Bcl-2 抑制剂核心专利通式被无效，Armstrong 生物药资讯，
<https://mp.weixin.qq.com/s/ZjbRnzzsRNGsOXsOzOcwug>
 - ^{vi} 参见第 45381 号无效决定
 - ^{vii} 参见第 49639 号无效决定
 - ^{viii} 参见第 19771 号无效决定
 - ^{ix} 参见第 42535 号无效决定
 - ^x 参见第 48183 号无效决定
 - ^{xi} 2021 年度专利复审无效十大案件介绍，
https://www.cnipa.gov.cn/art/2022/4/29/art_2633_175316.html
 - ^{xii} 参见第 38507 号无效决定
 - ^{xiii} 参见第 45997 号无效决定
 - ^{xiv} 参见第 36170 号无效决定
 - ^{xv} 参见第 49639 号无效决定
 - ^{xvi} 参见(2017)京行终 1806 号判决
 - ^{xvii} 参见第 44182 号无效决定