

药物化合物专利无效实务问题概述（五）

北京隆诺律师事务所 傅晶

往期回顾

药物化合物专利无效实务问题概述（一）（注：该文章发表于隆诺视界，2021年5月26日，请插入该文章的链接）

药物化合物专利无效实务问题概述（二）（注：该文章发表于隆诺视界，2021年7月22日，请插入该文章的链接）

药物化合物专利无效实务问题概述（三）（注：该文章发表于隆诺视界，2022年7月20日，请插入该文章的链接）

药物化合物专利无效实务问题概述（四）（注：该文章发表于隆诺视界，2023年1月11日，请插入该文章的链接）

（五）创造性-最接近的现有技术的适格性

长期以来，创造性判断都是专利授权、确权程序的审查重点，药物化合物专利无效亦不例外。在笔者收集到的89件涉及药物化合物的无效决定中，以创造性作为无效理由的占比约74%，而化合物权利要求是否具备创造性往往也是该类专利无效的关键所在。鉴于创造性审查的重要性，无效决定的相关讨论内容也较多。限于篇幅，本文从创造性判断“三步法”的“第一步”入手，聚焦于最接近的现有技术的选取与确定，特别是考察现有技术以马库什形式公开通式化合物的情形，以及兼顾其他特定问题。

1. 法律条款及相关规定

根据专利法第二十二条第三款的规定，创造性，是指与现有技术相比，该发明具有突出的实质性特点和显著的进步，该实用新型具有实质性特点和进步。

根据专利法第二十二条第四款的规定，本法所称现有技术，是指申请日以前在国内外为公众所知的技术。

《专利审查指南》第二部分第四章第 3.2.1.1 节第（1）点指出：最接近的现有技术，是指现有技术中与要求保护的发明最密切相关的一个技术方案，它是判断发明是否具有突出的实质性特点的基础。

在上述规定中，需要注意的是最接近的现有技术应当是“一个技术方案”。如果现有技术存在多个技术方案，应当将每一个技术方案单独作为最接近的现有技术，而不能将多个技术方案进行拼凑或者组合后作为最接近的现有技术。换言之，创造性虽然允许多份现有技术中不同的技术内容进行结合评价，但这种结合应当发生在“三步法”的第三步即判断显而易见性时，而不应当发生在“三步法”的第一步即最接近的现有技术的确定过程中。

2. 马库什形式公开的通式化合物能否作为最接近的现有技术？

❖ 多数情况下，以马库什形式公开的通式本身不适合作为最接近的现有技术

在化合物专利创造性判断的实务中，存在“通式不能评通式”的常见观点，即：对于以马库什形式撰写的通式化合物权利要求的创造性评价，不宜将现有技术中以马库什形式公开的通式化合物作为最接近的现有技术，而应当选择该通式下已明确公开的某个具体化合物作为最接近的现有技术。

药物化合物专利无效也大多反映该观点，大部分无效请求人所选择的最接近的现有技术都是具体化合物。而在少数主张以通式化合物作为最接近的现有技术的实际案例中，沃替西汀的第二次无效决定¹最为典型。合议组在该案口头审理

过程中曾一再与请求人确认，而请求人坚持以证据 3 中的通式 III 化合物作为最接近的现有技术来评价权利要求 1 所保护通式 I 化合物的创造性。对此，虽然无效决定针对证据 3 分析了权利要求 1 具备创造性的理由，但合议组同时明确指出，证据 3 的通式 III 的化合物实际并不属于适格的最接近的现有技术，原因在于：

“创造性评判基准中之所以要求在现有技术中选择确定最接近的现有技术，是将该特定技术方案作为现有技术整体状况的代表以便完成相应的评判过程，包括将之与发明技术方案进行比较以确定发明做出的技术改进是什么，以及这种改进该发明带来了什么样的技术效果，并在这种技术效果基础上确立发明实际解决的技术问题，以便进一步针对所属领域技术人员针对上述认定的问题判断有无引入区别技术特征的启示；同时，为欲达到成功质疑专利技术方案创造性的目的，该最接近的现有技术应该能够成为获得发明技术方案的合理的起点，否则，所属领域技术人员将无法由此产生解决相应技术问题的动机。因此，在化学领域中，从现有技术中所选取的要与本专利保护的马库什通式化合物进行比较的技术方案通常应当是被清楚、完整公开的确切的技术方案，至少也应当能够反映出足够的技术信息，以便通过对比可以清楚确认发明进行的结构改造在哪里以及是什么，这样的结构改造产生的效果是什么。”

进而，对于证据 3 的通式 III 化合物而言：

“在该通式 III 不同取代基范围内容内选取具体的基团进行排列组合可能涉及的是成千上万种化合物，而在创造性评判进行结构和效果的比较时，并不能将发明化合物与任何一个这样排列组合出的虚拟化合物进行比较，因而本领域技术人员如欲质疑专利化合物的创造性，其实是无法将权利要求 1 保护的化合物与证据 3 的上述通式 III 这样的一个大范围进行有意义的比较的，通式 III 并不属于适格的最接近的现有技术，所属领域也不会将之作为起点来获得本发明技术方案；并且，基于现有证据可知，通式 III 的化合物之所以出现与本专利化合物保护范围“形似”的现象，究其原因其实在于该通式所参照的取代基定义范围被概括得较为宽泛，但因其并不能向所属领域技术人员传递相应的技术信息和启示，则仅凭

现有技术对其所做概括的宽泛却对在后发明创造所作出的技术贡献产生负面影响，对于在后的发明人是不公平的”

由此，该案从理论分析结合案件事实，详尽阐述了“通式不能评通式”的具体原因。由此，尽管以马库什形式撰写的通式化合物通常被视为一个不可分的整体技术方案（相关介绍见《[药物化合物专利无效实务问题概述（二）](#)》，[标蓝文字请插入相应链接](#)），但该整体技术方案在大多数情况下不适合作为最接近的现有技术所要求的“一个技术方案”。

❖ 不能从通式化合物中拆分或组合更具体的方案作为最接近的现有技术

不仅通式化合物本身不适宜作为最接近的现有技术，由于马库什要素视为一个整体，因此也难以拆分或者组合出更具体的技术方案作为已公开的现有技术。在舒尼替尼案²中，请求人主张证据 3 公开了通式形式的化合物 2-吡啶满酮，其可以由通式结构 2 表示的羟基吡啶原料和通式结构 3 表示的醛原料进行反应得到；在合成实施例中，结构 2 的羟基吡啶原料例举的有 5-氟羟基吡啶，结构 3 的醛原料例举的有 5-甲酰基-2, 4-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸（2-二甲基氨基乙基）酰胺，本领域技术人员无需借助实际验证即可确认将二者反应后即可得到具体化合物二甲基叔尼替尼。证据 6 是证据 3 的优先权文件，其也公开了上述内容，而且证据 6 中通式结构 2 举例的只有 4 个具体原料，通式结构 3 举例的仅有 3 个具体原料，这意味着在此基础上合成的化合物库仅有 12 个具体化合物，而“二甲基叔尼替尼”为其中之一。对此，该案的决定要点指出：

“在现有技术公开了一种通式化合物以及对其制备方法的一般性描述、且该通式化合物的制备需要多种原料参与反应的情况下，尽管该现有技术还进一步例举了每种原料所涉及的一些具体反应物，但如仅仅是从不同原料例举的多个具体反应物中分别挑选出一种具体的反应原料、再依据对制备方法的一般性描述组合出一个产物化合物，而对于这样的一个“组合出的产物化合物”，现有技术既未定义或说明其化学名称和/或结构式，也未表明其真正制备出该化合物以及测定了

相关的结构、性能和效果，则通常不能认为这种“组合出的产物化合物”已被现有技术具体公开。”

虽然舒尼替尼案的上述审查意见本是针对新颖性问题而作出，但对于最接近的现有技术的确定同样有借鉴意义。一个从通式中经过人为挑选而“组合出的产物化合物”甚至不是现有技术具体公开的方案，自然也不能作为最接近的现有技术来评价创造性。

此处需要稍作讨论的是“通式化合物及其盐”与具体化合物的组合能否认为公开了“具体化合物及其盐”。在本系列文章的新颖性部分（见[《药物化合物专利无效实务问题概述（四）》](#)，[标蓝文字请插入相应链接](#)）已经介绍了普拉格雷案³的决定认为“通式 I 化合物及其盐酸盐/马来酸盐”与“通式 I 的优选化合物为普拉格雷”不能组合出普拉格雷盐酸盐及普拉格雷马来酸盐作为现有技术已公开的方案。与之类似，在艾曲泊帕单乙醇胺案⁴中，证据 1 的权利要求 3 公开“通式化合物以及盐”且实施例 3 公开具体化合物艾曲泊帕游离酸，请求人据此主张证据 1 已公开了艾曲泊帕游离酸的药用盐；但是合议组最终认定以艾曲泊帕游离酸作为最接近的现有技术。综合上述两案来看，“通式化合物及其盐”与具体化合物不能组合出“具体化合物及其盐”作为现有技术已公开的方案。

但是，在利格列汀案第二次无效决定⁵和第三次无效决定⁶中则出现了与上不同的判断标准。请求人主张涉案专利原始记载仅有“通式 I 化合物以及盐”和包含在该通式内的具体化合物，而授权权利要求 2-7 则保护“具体化合物以及盐”，由此修改超范围。对此，无效决定则认为专利说明书记载了“通式 I 化合物以及盐”，基于该记载能够直接毫无疑义地确认落入该通式的具体化合物的盐，并不需要对所涉及的具体化合物的相应方案逐一列举，因此修改不超范围。如果按此标准来评判现有技术的公开内容，那么当现有技术提及“通式化合物以及盐”和落入该通式的具体化合物时，也应直接毫无疑义地公开了“具体化合物以及盐”的技术方案，而这与前述两案特别是艾曲泊帕单乙醇胺案的判断结论相反。这一差异或许可以说明，当前无效审查中对于修改超范围的尺度把握是比较宽松的。

❖ 特定情形下，马库什形式的通式化合物可以作为最接近的现有技术

凡是规则必有例外，在药物化合物专利无效实务中，也有少数案例认可了马库什形式的通式化合物作为最接近的现有技术。其典型为阿哌沙班案，该专利的权利要求 1 保护 32 个具体化合物，进而：

无效决定⁷将证据 1 的通式化合物与权利要求 1 的具体化合物进行比对，认为该通式已涵盖了权利要求 1 的大部分具体化合物；

一审判决⁸维持了该无效决定并认为“该通式虽然实际上包括多种不同的化合物，但该通式本身已经构成了一个较为完整的技术方案，其母环结构与本专利权利要求 1 中所限定的化合物相似。因此，就上述通式而言，其具备一个完整技术方案的相关特征，可以作为现有技术对本专利权利要求 1 的创造性进行评述”；

再审决定⁹进一步认同了一审判决的观点即“证据 1 的实施例 1043 虽然属于通式化合物，但证据 1 说明书第 243 页明确列出了 R1a、A 和 B 取代基的具体定义，说明书第 214 页给出了 14 种杂环的范围，说明书第 215 页给出了 G 基团的可选范围。因此，在证据 1 已经明确给出该通式化合物可选取代基团范围的情况下，该通式化合物的筛选范围已经很小，本领域技术人员可以从证据 1 公开的内容中获得实施例 1043 的具体化合物，不会因证据 1 未明确记载该化合物而无法获得该化合物。此外，在化学领域的专利审查中并不排斥通式化合物可以作为评价新颖性或创造性的现有技术”。

由上可见，该案在审判过程中甚至超越具体案情而提出了“**在化学领域的专利审查中并不排斥通式化合物可以作为评价新颖性或创造性的现有技术**”的普适性意见，而这与前述沃替西汀案的理论分析并不一致。考虑到该案的无效决定在 2012 年作出，再审判决在 2019 年作出，时间相对较为久远，借鉴意义相对有限。不过，在 2022 年作出的利格列汀案第一次无效决定¹⁰及其分案的第一次无效决定¹¹中，请求人以证据 1 的通式和实施具体化合物分别作为最接近现有技术，两种方式均被合议组所接受，并进行了“本专利权利要求 1 的通式 I 化合物与证据 1 的式 I 化合物（注：为通式化合物）相比，区别在于……”的创造性评价。可见，

近期的药物化合物无效案件审理中也仍存在“通式不能评通式”的例外情形，特别是在与选择具体化合物进行评价的最终结论相同情况下，不同合议组所把握的审查尺度可能存在偏向宽松或偏向严格的略微差异。

3. 其他情形

❖ 通常情况下，不能从现有化合物结构中截取部分片段作为最接近的现有技术

如前文所述，最接近的现有技术应当是“一个技术方案”，其不仅要求不能是多个方案的组合，同时也意味着不能仅是“半个”方案。在利拉鲁肽中间体12案中，请求人主张以证据3的结构1作为最接近的现有技术，并在口审中认可该结构1是证据3所涉及的多肽的局部结构。对此，该决定指出，

“判断创造性时使用的最接近现有技术应当是现有技术中与要求保护的发明最密切相关的一个完整技术方案，而不是技术方案的一部分，不能在现有技术方案中人工截取其中的一个片段作为最接近的现有技术与涉案专利进行比较”。

就该案而言，涉案专利的权利要求1保护赖氨酸-谷氨酸二肽化合物，证据3公开的是可用式I表示的GLP-1受体激动剂和胃泌素的肽缀合物，而结构1仅仅是亲脂取代基和间隔物在所述肽缀合物中的连接方式示例，是所述肽缀合物的一个片断，结构1本身并非一种独立的赖氨酸和谷氨酸的二肽化合物，由此该无效决定认为将其作为最接近的现有技术是不恰当的。

虽然目前尚未看到该规则的例外情形实例，但或许存在一种可能情形，即涉案专利的权利要求1也仅仅保护片段结构，例如ADC药物仅仅保护其linker部分，则对现有技术中的ADC药物也相应选取linker片段时，应有可能被接受作为最接近的现有技术。因此，还需针对具体案情来分析现有审查规则的适用性。

❖ 在新颖性判断中不能视为已被现有技术公开的方案，同样不能作为最接近的现有技术评价创造性

关于现有技术的概念及判断规则在新颖性部分已有讨论，最接近的现有技术

亦应遵循相关规则。因此在本系列文章的新颖性部分（见《[药物化合物专利无效实务问题概述（四）](#)》，标蓝文字请插入相应链接）的规则梳理，例如化合物的“提及即公开”、天然物质的存在、泛泛列举成盐形式等情形同样应在确定最接近现有技术时予以考虑，对此不再赘述。

¹ 参见第 42474 号无效决定

² 参见第 42407 号无效决定

³ 参见第 19771 号无效决定

⁴ 参见第 46271 号无效决定

⁵ 参见第 561866 号无效决定

⁶ 参见第 562382 号无效决定

⁷ 参见第 20147 号无效决定

⁸ 参见(2013)一中知行初字第 2985 号判决书

⁹ 参见（2019）京行再 7 号判决书

¹⁰ 参见第 58106 号无效决定

¹¹ 参见第 58103 号无效决定

¹² 参见第 55658 号无效决定