

2016年度
专利复审无效十大案件

来那度胺——“孤儿药”也需以公开换保护

通讯员 娄宁

来那度胺是由赛尔金有限公司(美国)(下称赛尔金公司)开发的抗肿瘤药物,于2005年12月获美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市。作为新一代抗肿瘤药,其主要用于治疗慢性骨髓瘤和骨髓增生异常综合症。2016年来那度胺全球销售额为69.74亿美元,据预测,来那度胺到2022年将成为全球销售额最高的抗肿瘤药,达到134亿美元。

在我国,赛尔金公司于1997年提交了来那度胺的基础化合物发明专利申请,名为“取代的2-(2,6-二氧嘧啶-3-基)-邻苯二甲酰亚胺和-1-氧异二氢吡啶及降低肿瘤坏死因子 α 的方法”,该申请于2003年被授予专利权(专利号:ZL97180299.8)。然而,在该专利中,来那度胺的化合物并没有被包括在授权的独立权利要求1中,而是记载在权利要求4中,同时权利要求4作为从属权利要求引用了权利要求1,因此权利要求4的保护范围一度饱受争议。该专利先后两次被提起专利权无效宣告请求。最终,国家知识产权局专利复审委员会(下称专利复审委员会)经审理作出了无效宣告请求审查决定,认定该专利不具备创造性,应予全部无效。经当事人提起行政诉讼后,两审法院均维持了专利复审委员会作出的决定,目前该无效决定已经生效。

作为“孤儿药”获批的来那度胺,其适用人群并不广泛,但基于专利保护的药品定价很高。据报道,美国患者平均年花费16万多美元。作为世界范围内极少数能成为“重磅炸弹”的“孤儿药”之一,来那度胺备受制药企业的追捧,该案的审理也同样受到业界的高度关注。业内专家认为,对于药物的专利保护而言,一方面原研方需要做好对核心药物的专利布局,对于需要借助实验证据证实其用途或技术效果的发明,专利权人有义务在申请日提交的申请文件中提供实验证据;另一方面,对于行业内其他企业而言,及时跟进热点技术和药物,积极寻找挑战机会,也同样能拥有广阔市场和空间。

“孤儿药”成为“重磅炸弹”

“孤儿药”又称为罕见药,是用于预防、治疗、诊断罕见病的药品,由于患病人群少、市场需求少、研发成本高,少有制药企业关注其治疗药物的研发,因此这些药被形象地称为“孤儿药”。

来那度胺是由赛尔金公司开发的抗肿瘤药物,2005年12月获FDA首次批准上市,用于治疗骨髓增生异常综合症,后扩展用于淋巴瘤的治疗。骨髓增生异常综合症是一种恶性血液疾病,全球约有30万患者,发病率约为十万分之十至十二,50岁以上病例占50%~70%。来那度胺为沙利度胺类似物,但至今没有发现其具有致畸毒性,并且药效比沙利度胺强100倍。临床试验结果显示,超过半数多发性骨髓瘤病人服用来那度胺后,可延长存活时间达3年以上。

“重磅炸弹”是医药领域最被人津津乐道的词汇之一,一个“重磅炸弹”药物,足以铸就一个超级跨国企业,而只有一个药品全球年销售总额超过10亿美元方有资格被称为“重磅炸弹”。作为“孤儿药”获批的来那度胺,其适用人群并不广泛,但其定价很高。根据赛尔金公司年报,该药2012年为赛尔金公司创收近38亿美元,2013年创收42.8亿美元,至2016年全球销售额已经高达69.74亿美元。据预测,来那度胺到2022年将成为全球销售额最高的抗肿瘤药,可能达到134亿美元。来那度胺,作为极少数成为“重磅炸弹”的“孤儿药”之一,因而也备受医药企业的倾心与追捧。

技术效果需有原始记载

针对来那度胺,赛尔金公司在全球进行了严密的专利布局。在美国,其专利曾被提起双方复审。在我国,来那度胺的基础专利曾两次被提起专利权无效宣告请求。2012年11月,南京卡文迪许生物工程技术有限公司(下称卡文迪许公司)第二次对来那度胺的化合物专利提起专利权无效宣告请求。

据合议组介绍,案件的焦点问题

在于专利申请日后提供的实验证据所证明的技术效果,在说明书公开是否充分和发明创造性的评价中如何考虑。合议组根据我国专利法的相关规定,完整阐释了评价化合物创造性的判断方法和适用标准,特别是在认定化合物技术效果方面,决定准确把握了先申请原则的内涵,厘清了专利文件公开的内容与在后补充实验数据的作用和关系。在对专利权人观点以及相应反证的评述中,决定又结合实际案情对如何把握这一原则作了进一步的细化诠释。

合议组认为,我国的发明专利制度采用的是先申请原则,判断专利申请能否授权,应以申请日提交的文件所公开的内容作为基础。如果补充实验数据为申请文件引入了新的信息,而该信息是本领域技术人员在阅读原始申请文件后无法获知的内容,则不允许补充。例如,该案中专利权人希望通过在后的反证证明本专利取得了预料不到的技术效果,而就本专利公开的内容而言,其中并没有提到任何预料不到的技术效果,也没有相应的实验数据支持,这些在后补充的关于专利化合物效果的实验数据以及据此所得出的专利取得预料不到的技术效果的结论,并未公开在原申请文件中,因此,其不能用于证明本专利具备创造性。

充分公开换取专利保护

化学、生物、医药都属于实验性学科,这些领域的发明通常需要经过实验验证,才能被认为是已完成的发明。同时,制药领域需要投入数以亿计的资金和精力,才能研发出具有市场前景的药物,如何平衡专利权人的实际利益、社会公众的权益,使专利制度发挥最大的价值呢?

对此,北京坦路来专利代理有限公司总经理汪送认为,如果仅提供一种发明设想或构思,通常无法被认定为是已经完成的、对现有技术作出技术贡献的发明。在此情况下,通过申请日后补充实验证据来证明该发明能够实现,或者证明相对于现有技术作出了技术贡献,是有悖于先申请专利制度的。



“对于申请日后补充实验证据不予接受,有部分人表示难以理解。其理由往往是,应秉持相信申请人的原则,且如果对申请文件中声称的用途或技术效果表示怀疑,本领域技术人员可以通过常规的技术手段予以验证。”汪送来深有体会地说,化学、生物、医药领域,发明的用途和技术效果对于该发明能否被授予专利权的考量起着至关重要的作用。对于需要借助实验证据证实其用途或技术效果的发明,申请人有义务在申请日提交的申请文件中提供这种实验证据。先申请制就只能基于申请日已经提供的技术内容来主张技术贡献。如果允许申请人在申

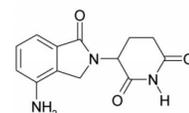
请日之后补充实验证据,则在专利文献库中将充斥着大量未完成的发明等待本领域技术人员去验证是否能够实现,这些专利文献将没有太大技术参考价值,而这些验证任务就将落在欲参考该专利文献的公众头上,这有悖于公开换保护的制度

设计初衷。可见,对于专利申请日后提供的实验证据是否应该接受的考量,实际上关系到公开换保护以及先申请制度的正常运行,实务中要兼顾申请人的实体利益与专利的制度价值。

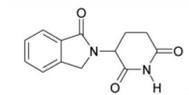
对于“重磅炸弹”药物的专利保护而言,业内专家则认为,一方面原研方需要做好对核心药物的专利布局,对于需要借助实验证据证实其用途或技术效果的发明,专利权人有义务在申请日提交的申请文件中提供实验证据;另一方面,对于行业内其他企业而言,及时跟进热点技术和药物,积极寻找挑战机会,也同样能拥有广阔市场和空间。

是否能够补充实验证据,主要看补充后的内容是否为申请文件引入了新的信息。由于我国的专利制度采用的是先申请原则,判断专利申请能否授权应以其申请日提交的文件所公开的内容为基础。该案中,如果反证5仅证明了本专利权利要求1的化合物取得了一般的TNF α 抑制活性,则其无需补充实验证据,合议组在判断创造性时对此效果已经予以认可;如果反证5是用来证明本专利权利要求1化合物的技术效果实质上优于本领域技术人员所认可的现有技术的一般水平,则由于该信息是本领域技术人员在阅读原始申请文件后无法获知的内容,因此不允许补入。单就该专利文本公开的内容而言,其中并没有提到任何预料不到的技术效果,也没有相应的实验证据支持,由于先申请制的原因,需要以申请日之前申请人完成的发明创造工作及其所提交的申请文件作为判断其能否获得授权的依据,这些在后补充的关于专利化合物效果的实验证据以及据此所得出的该专利取得预料不到的技术效果的结论并未公开在原申请文件中,因此,其不能用于证明专利具备创造性。

案件亮点



涉案专利化合物



最接近的现有技术化合物

综合涉案专利说明书的内容以及现有技术状况整体考虑,本领域技术人员能合理预期的是涉案专利的技术贡献仅限于所提供的化合物具有一般的TNF α 抑制活性,而不能确信其具有超出常规水平的活性或者其他预料不到的技术效果。相对于上述最接近的现有技术化合物,涉案专利实际解决的技术问题也仅能确定为提供一种具有一般TNF α 抑制活性的替代化合物。

对于专利权人提交的补充实验证据,首先,该证据记载在申请日后

发表的文献中,不能证明其属于申请日时申请人已经完成的技术贡献;其次,该证据证明涉案专利权利要求1化合物的技术效果显著优于本领域技术人员所认识的现有技术的一般水平,但该技术效果是本领域技术人员在阅读原始申请文件后无法获知的,特别是涉案专利提供的是一类通式化合物,对于该通式范围内包括的大量化合物而言,说明书中没有提供任何一种具体化合物的活性数据,本领域技术人员依据申请文件公开的内容显然无法确信申请人在申请日时已经针对具体化合物的活性进行了研究,并且得到了这样的技术效果。鉴于专利权人提交的补充实验证据所反映出的技术效果已经明显超出了由申请文件在申请日时所确立的技术贡献的事实基础,因此,不能用作确定涉案专利实际解决的技术问题的依据。

综上所述,判断专利申请是否满足授权要求应以其申请日提交的原始申请文件公开的内容为基础。本领域技术人员根据该文件公开的内容相对于现有技术而言能够确定的技术贡献,是判断专利申请是否具备创造性的客观事实基础。申请日后提交的实验证据可以用来验证或者补充证明能够从原始申请文件公开的内容中得到的技术效果,但不能改变该事实基础。如果将本领域技术人员不能从原始申请文件公开的内容中得到的技术效果纳入到创造性判断中,则会改变申请日通过提交原始申请文件内容所确定下来的技术贡献的客观事实基础,违背先申请原则的要求。

(作者单位:国家知识产权局专利复审委员会)

评析“取代的2-(2,6-二氧嘧啶-3-基)-邻苯二甲酰亚胺和-1-氧异二氢吡啶及降低肿瘤坏死因子 α 的方法”发明专利无效案

创造性评价中补充实验证据的审查

尹俊亭

发明相对于最接近现有技术所具有的技术效果关系着发明实际解决技术问题的确定以及技术启示的判断,对认定发明的技术方案是否具备创造性起到至关重要的作用。在审查实践中,该技术效果一般是依据原始申请文件公开的内容确定的,但在化学、医药领域中,申请人常常也会通过提交补充实验证据的方式进行补强,以凸显发明对现有技术所做出的技术贡献。

对于如何审查创造性评价中的补充实验证据,一直以来都是实践中备受关注的课题。在名称为“取代的2-(2,6-二氧嘧啶-3-基)-邻苯二甲酰亚胺和-1-氧异二氢吡啶及降低肿瘤坏死因子 α 的方法”(专利号:97180299.8)的发明专利无效宣告请求案中,请求人主张涉案专利保护的通式化合物不具备创造性,专利权人将权利要求修改为仅保护具体化合物1-氧-2-(2,6-二氧嘧啶-3-基)-4-氨基异二氢吡啶,并提交了一份发表在申请日后的期刊文献作为反证,其中记载了上述具体化合物抑制TNF α 活性的IC50值为100nM,沙利度胺的IC50值为200 μ M,最接近现有技术的化合物EM-12具有与沙利度胺相似的活性。专利权人主张据此可推知涉案专利化合物抑制TNF α 的活性高出化合物EM-12三个数量级,取得了预料不到的技术效果,因而具备创造性。显然,如何看待上述补充实验证据成为判断该专利是否具备创造性的关键问题。双方当事人对此各持己见,从立法本意、审查指南版本适用、相关规定的历史沿革等方面发表了诸多意见。

补交实验证据的要求

一般而言,申请人通过申请日后补交的实验证据来主张专利申请的某种(或某种程度)的技术效果,该实验证据能否产生证明效力,通常取决于两个方面:一是申请人意图通过该实验证据证实的技术效果是否能够得到证实;二是该技术效果是否是所属技术领域的技术人员能够从申请文件公开的内容中获知的技术效果。在第一方面中,主要是以科学研究的角度对实验证据进行审视,考察实验设计是否合理、实验方案是否完善、实验结果能否得出所述实验结论等因素,如果该实验自身即存在缺陷,导致其无法证明申请人主张的技术效果,则无论该补充实验证据是否能够得到接受,都不会对创造性的结论产生影响。在上述案例中,专利权人提交的反证内容显示涉案专利与最接近现有技术的化合物在抑制TNF α 活性方面存在显著差异,证实了专利权人意图主张的涉案专利化合物具有更优异效果的主张,请求人对此亦无异议,双方当事人争议的焦点主要在于该补充实验证据是否能够被接受并用于证明涉案专利的技术效果,亦即是否满足第二方面的要求,该技术效果是否是所属技术领域的技术人员能够从申请文件公开的内容中获知的。

申请文件作为当事人申请专利保护提交的法律文件,承载着在申请日时所确立的申请人的技术贡献。我国的专利制度采用先申请原则,在满足授权条件的情况下,同样的发明创造只向最先申请的人授予专利权,抢占更早的申请日则意味着在相同领域的技术研究中占据更有

利的竞争地位,但这也从时间维度上为申请人划定了发明完成的界限,其要求专利保护的权利要求只能通过申请日时已经完成的技术贡献来支持。与之相应地,专利制度“公开换保护”的原则在空间维度上为确定技术贡献的范围提供了划界依据,申请文件客观呈现的内容即是申请人在申请日时所完成的发明工作,同时也是对其智慧贡献进行三性评价的事实基础。申请日时已经完成但未写入申请文件中的内容,如果本领域技术人员无法获知,或者即使知晓但无法将其与发明内容建立联系并且结合考虑,也不能作为判断发明技术贡献的依据。申请文件中能够证明技术贡献的技术效果应当是本领域技术人员根据说明书公开的内容能够确定的。如果说明书中仅仅提及某种技术效果,但本领域技术人员根据说明书的内容及其掌握的普通技术知识,无法确认该技术效果能够实现,则不能认为申请人在申请日时已经完成发明工作并且做出了相应的技术贡献,该技术效果不能作为确定发明实际解决的技术问题的依据。在这种情况下,如果允许申请人通过补充实验证据来予以证实,则会突破在申请日时所确立的技术贡献的范围,将其在申请日后的技术贡献包含专利申请的创造性判断中,使其因先申请而不得利,有违公平。

另外,在讨论技术效果时,不仅要考察申请文件的内容能否证明发明具有某种技术效果,还要关注技术效果所达到的程度。如果申请人试图通过补充实验证据证实发明实现了特定程度的技术效果,但根据申请文件的内容无法确定,该技术效果亦

不能作为确定发明实际解决的技术问题的依据。举例而言,申请文件中仅记载了发明的化合物针对某种受体的IC50值在10-1000nm,未明确具体化合物的具体活性数值,对比文件公开了结构相近的化合物,并且在同样受体实验中显出的IC50值也落入了上述范围,申请人欲通过补充实验证据来证明某种具体化合物的IC50值显著优于现有技术化合物,由于本领域技术人员基于申请文件的内容仅能认定发明的化合物的整体活性水平在10-1000nm的范围内,但不能预见某种具体化合物具体能够达到何种程度,而补充实验结果反映出的活性水平已经明显超出了本领域技术人员的合理预期,突破了由申请文件公开的内容所确立的技术贡献的范围,因此,该补充实验证据不能被用于证明其具体化合物的活性效果。

专利宣告无效的理由

在关于该专利权的无效宣告请求案中,对于涉案专利化合物的技术效果,说明书仅记载了“式I化合物被用来抑制TNF α 的不期望有的作用”,以及“这些化合物还可以用于需要组织或抑制TNF α 产生的人以外的哺乳动物的兽医治疗”,未提供任何具体的实验证据。本领域技术人员在阅读专利说明书的内容后,难以确认上述技术效果的有无以及程度如何。但结合请求人提供的证据内容来看,现有技术已经公开了与涉案专利保护的具体化合物在结构上高度相似的化合物,该化合物具有抑制TNF α 的活性,并且与涉案专利保护的具体化合物在结构上仅有一个氨基取代基的不同(见下图):