

2015年度 专利复审无效十大案件

荣获大奖的埃克替尼化合物专利被请求宣告无效——

国产抗癌药专利遭遇无效挑战

本报记者 赵世猛

肺癌被称为我国恶性肿瘤中的头号“杀手”。近年来,小分子靶向抗癌药物的上市为许多患者带来了福音。但是,长期以来,该类药物的市场都由国外制药巨头把持。直到2011年,贝达药业股份有限公司(下称贝达药业公司)研发的埃克替尼问世,才打破了进口药品在这一领域的垄断。

早在2003年3月,贝达药业公司便针对埃克替尼化合物提交了一件名为“新型作为酪氨酸激酶抑制剂的耦合的噻唑啉衍生物”的发明专利申请,该申请于2007年3月获得授权(专利号:ZL03108814.7)。此后,该专利荣获第十四届中国专利金奖。在2016年,“小分子靶向抗癌药盐酸埃克替尼开发研究、产业化和推广”更是被授予2015年度国家科学技术进步奖一等奖。

埃克替尼自问世以来便获得了社会的广泛认可和商业上的巨大成功,但近年来却接连遭遇专利无效挑战。2014年9月和11月,自然人付某和王某分别针对上述专利提起专利权无效宣告请求。其中,付某认为该专利公开不充分;王某的无效宣告请求理由则包括不具备创造性、修改超范围、公开不充分以及得不到说明书的支持等。此后,国家知识产权局专利复审委员会(下称专利复审委员会)对这两起专利权无效宣告请求案件进行了合并审理。

近期,专利复审委员会作出决定,宣告维持“新型作为酪氨酸激酶抑制剂的耦合的噻唑啉衍生物”发明专利权有效。

原创药物引发关注

肺癌是全球最常见的恶性肿瘤之一,发病率和死亡率呈逐年上升趋势,这也造就了一个规模庞大的抗癌药物市场。近年来,各大制药公司都加紧研发新型抗癌药物,分子靶向药物便是其中之一。随着阿斯利康、罗氏公司等制药巨头的研发项目相继



取得成功,吉非替尼和厄洛替尼等分子靶向药物陆续上市,为肺癌患者的治疗带来了新的契机。但是,由于这些药物均由国外制药巨头研制,价格十分昂贵。

而与此同时,国内众多药企也将分子靶向抗癌药作为攻坚方向,贝达药业公司便是其中的代表。经过多年潜心攻坚,2011年,贝达药业公司研发的埃克替尼终于获得新药证书,成为国产1.1类替尼新药中首个获批的品种,这也是世界第三种、中国第一种小分子靶向抗癌药。据介绍,该药品主要用于治疗晚期非小细胞肺癌,价格相对低廉,与阿斯利康生产的吉非替尼相比每月治疗费用可降低大约1/3,与罗氏公司生产的厄洛替尼相比每月治疗费用降低近1/2。

埃克替尼的成功研发引起了国内外广泛关注。2013年8月,国际顶尖医学杂志《柳叶刀·肿瘤》全文刊登

了埃克替尼相关研究成果,这是第一篇刊登于该杂志的以中国创新药为研究对象的临床论文。2016年,“小分子靶向抗癌药盐酸埃克替尼开发研究、产业化和推广”更是被授予2015年度国家科学技术进步奖一等奖,这是中国化学制药行业首次获此殊荣。

除了学术上的广泛认可,埃克替尼在商业上也取得了巨大成功。该药于2011年8月上市,商品名为“凯美纳”,当年销售额便达到6000万元。资料显示,近年来贝达药业公司的收入和利润主要来自埃克替尼这一款产品,2013年至2015年该产品给公司带来的收入分别为4.75亿元、7.03亿元和9.13亿元,占主营业务收入的比例均超过了98%,2015年更是高达99.81%。贝达药业公司表示,预计在将来两到三年时间里,埃克替尼仍将是公司的主要收入来源。埃克替尼目前已经被纳入浙江省和山东省

青岛市的医疗保险支付范围。

金奖专利遭遇挑战

作为公司发展的“命脉”,贝达药业公司针对埃克替尼进行了严密的专利布局。早在2003年3月,贝达药业公司便针对埃克替尼化合物提交了一件名为“新型作为酪氨酸激酶抑制剂的耦合的噻唑啉衍生物”的发明专利申请,该申请于2007年3月获得授权。该专利有14项权利要求,涉及包含埃克替尼或其药用盐的通用式化合物、化合物本身、含有相应化合物的药物组合以及制备治疗患有酪氨酸激酶调节性疾病的药物的用途。此后,该专利荣获第十四届中国专利金奖。

埃克替尼虽然在商业上取得了不俗的成绩,但在近年来却接连遭遇专利无效挑战。2014年9月,付某向专利复审委员会提出无效宣告请求,

认为该专利的权利要求1-14的技术方案在说明书中未公开,不符合专利法第二十六条第三款的规定。随后在2014年11月,自然人王某也向专利复审委员会提出无效宣告请求,认为该专利的权利要求1-14的修改不符合专利法第三十三条的规定;权利要求1-14的技术方案不符合专利法第二十六条第三款的规定;权利要求1-7、10-14得不到说明书的支持,不符合专利法第二十六条第四款的规定;权利要求1-14不符合专利法第二十二条款第三款的规定。其实早在2011年9月,就曾有人针对该专利提出过专利权无效宣告请求,但在口头审理结束后双方达成和解,该公司撤销了无效宣告请求。

经形式审查合格后,专利复审委员会受理了上述请求,同时成立合议组对上述无效宣告请求案进行合并审理。

厘清两大争议焦点

该案合议组成员向中国知识产权报记者介绍,该案争议的焦点之一是权利要求1-8、10-14的修改是否符合专利法第三十三条有关修改范围的规定。

对于这一问题,合议组认为,基于“先申请原则”,申请人在申请日后能够对专利文件进行修改,但修改时不得超出申请日时所提交的原说明书和权利要求书的内容,即避免将专利申请未完成的发明内容补入专利文件中,进而损害其他人的利益,其实质上具有利益平衡的性质。该案合议组成员向记者介绍,在该案中,修改后的化合物A环定义中所涉及的两个特征,实质上是原申请文件技术方案所记载的大范围中的部分范围,该部分范围本身并没有明确的文字记载,然而实施例记载了该部分范围中的数个具体化合物,而且通过分析可知,绝大部分的化合物中涉及到这

两个特征的部分,但在近年来却接连遭遇专利无效挑战。2014年9月,付某向专利复审委员会提出无效宣告请求,也能够确认其属于专利权人在申请日之前已经完成的发明,属于专利权人可以主张的正当权利范围,这样的修改不会导致将申请未完成的发明内容补入专利文件,不会导致专利权人获得不正当的利益,损害他人的相关利益。因此合议组认为,权利要求1的修改不超范围。而在权利要求1的修改不超范围的基础上,权利要求2-8、10-14的修改也不超范围,符合专利法第三十三条的规定。

其次是该专利是否具有创造性,争议的焦点在于技术启示的判断上,即现有技术中是否给出了技术启示,使得本领域技术人员有动机对请求人提交的证据1的化合物进行相应的结构改造,制得权利要求1的带有耦合A环的噻唑啉衍生物。对这一问题,合议组向记者介绍,如果一项发明所要求保护的化合物与现有技术中的化合物活性相同或相近而结构不同,但结构的不同并不能通过本领域的常规基团替换或结构的变换得到,且现有技术中没有给出相应的技术启示,使得本领域技术人员有动机对现有技术的化合物进行相应的结构改造,则不应认为该发明不具备创造性。依据这一原则,权利要求1相对于证据1或证据1和2的结合具有非显而易见性,具备创造性,符合专利法第二十二条第三款的规定。在此基础上,权利要求2-14也具备创造性。

此外,合议组认为,由于药物化学领域是严重依赖技术支持、技术革新的领域,只有研发出确实安全有效的药物时,所述药物才能被批准上市,被广大病患接受,进而产生相应的商业效益,因此埃克替尼在短时间在商业上获得成功也佐证了涉案发明的化合物具有创造性,佐证了涉案发明的发明构思相对于现有技术是有贡献的。

近期,专利复审委员会就本案作出决定,宣告维持涉案专利权有效。截至记者发稿时,请求人尚未就决定提起行政诉讼。

评析“新型作为酪氨酸激酶抑制剂的耦合的噻唑啉衍生物”发明专利无效案

准确把握马库什化合物的审查标准

兰琪

根据《专利审查指南(2010)》的规定,如果一项申请在一个权利要求中限定多个并列的可选择要素,则构成“马库什”权利要求。马库什权利要求是一类具有特殊撰写形式的权利要求,也是化学领域特有的一类权利要求,通常是基于相似的化学结构将具有相似活性的合理推测,对实施例化合物进行概括和归纳,进而在较大程度上拓展所要求保护的范围,因此马库什权利要求的撰写方式在化合物发明专利中广泛运用,在整个化学领域中也占据高达30%的比例。那么,随之而来的就是要考虑采用马库什权利要求撰写形式所带来的权利要求保护与申请人实质所作出的技术贡献之间的平衡。在具体的审查实践中,除把握一般的审查原则外,更要站在本领域技术人员,基于化学领域,特别是马库什化合物的特殊性,准确把握马库什化合物的审查标准。

以专利号为ZL03108814.7、名称为“新型作为酪氨酸激酶抑制剂的耦合的噻唑啉衍生物”的专利无效宣告案件为例,其保护具有耦合的噻唑啉环的通用式化合物,即属于一类标准的马库什化合物,该案涉及多个法条的审查,笔者在文中将以其最为典型的修改和创造性进行剖析。

关于马库什化合物修改的判断

《专利审查指南(2010)》规定的关于修改的依据为原申请文件记载相应技术信息,或从所记载的信息中直接地、毫无疑问地确定的内容。在审查实践中,一般而言,对于其中的“直接地、毫无疑问地确定”的技术信息往往是明确且唯一的,但在马库什通用式化合物中,基于马库什化合物本身的特殊性,即存在多个取代基且各取代基具有多个定义,其往往有多种修改结果的可能性。对于该特殊情形,只要基于说明书对于取代基的定

义、实施例给出的技术信息能够直接地、毫无疑问地确定修改后的这些修改结果,这样的修改都将符合要求。如果实施例中绝大部分化合物的取代基均为某一种类型,那么实施例就给出了通用化合物的相应取代基为某一种类型的修改指引,应允许基于实施例对于取代基的定义修改为该类型。而且,这样的修改通常不会导致将申请日时未完成的发明内容补入专利文件中,不会导致申请人获得不正当的利益。

在上述无效案件中,争议焦点在于,在修改后的基团定义为原申请文件记载的大范围中的部分范围,同时实施例中记载的大部分化合物中相应基团定义都在修改后的部分范围内的情形下(如右图所示),是否会由于原申请文件没有明确记载所述基团定义的部分范围而导致修改超范围?

站在本领域技术人员的视角,考察在判断修改超范围时马库什化合物本身的特殊性,例如马库什化合物所涉及的多个取代基定义以及各定义之间的关系,实施例中相应具体化合物的分布以及总体趋势等,在本案中,相应通用式化合物所涉及到的多个取代基定义之间并非存在紧密关系,即其中某一定义的变化不会必然引发另一定义也随之变化,故在考虑该通用式化合物是否修改超范围时,仅仅考虑该取代基定义本身是否修改超范围即可。进一步地,实施例所公开的具体化合物中相应取代基的定义绝大部分都属于原基团定义范围内的某一类取代基,即使说明书中没有明确写明此类取代基,但本领域技术人员可以将这些取代基进行直接归类,那么实施例就给出了相应修改的指引,进而得出修改不超范围的结论。

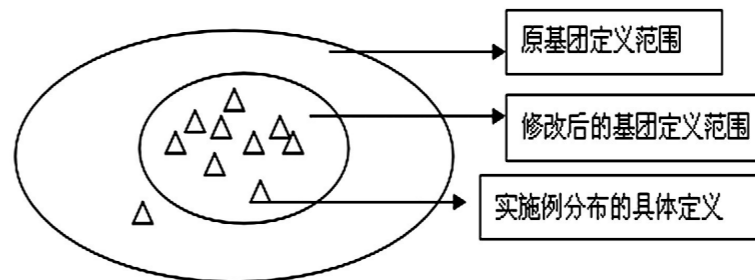
在对修改进行审查时,不能忽略专利法中关于修改的立法本意。实质上,审查过程中对修改进行限制最主要的是保障“先申请原则”的实现,防止申请人在申请日后通过修改将申

请时未完成的发明内容补入申请文件中以获得不正当的利益,进而导致公众利益受到损害。就本案而言,如上所述,修改后的基团定义范围不仅在原申请文件界定的范围之内,而且通过对原说明书公开内容的整体性和综合性分析判断,实质上对该修改后的基团定义范围也有明确的指引,即有理由相信,这样的修改在原申请文件中有所依据,其属于可以主张的正当权利范围。

关于创造性的判断

在马库什化合物创造性的判断中,目前通常采用的标准是:结构上与已知化合物不接近的化合物,并有一定用途或者效果,可以认为其有创造性而不必要求其具有预料不到的用途或者效果。对于两种化合物在结构上是否接近,《专利审查指南(2010)》进一步规定,两种化合物结构上是否接近,与所在的领域有关,应当对不同的领域采用不同的判断标准。然而,在具体的审查实践中,在判断两种通用式化合物本身是否接近,特别是在技术启示的判断中,是否能够基于现有技术公开的化合物的调整相应取代基的定义进而给出了技术启示,是马库什化合物审查的重点和难点。

值得注意的是,由于实际的审查过程与真正的发明创造过程毕竟存在差距,审查工作本身就是在申请日后阅读完发明来进行,审查人员个体上与本领域技术人员在知识和能力方面也可能存在一定的差异。因此,审查员在进行创造性技术启示的判断时,应当站在本领域技术人员,在整体审视本发明与现有技术各自技术方案的基础上,基于申请日或优先权日之前的现有技术的状况,更重要的是还要把握当时该领域的技术发展基本脉络和大致趋势,以此来考察申请日或优先权日之前作为该领域具备相应知识和能力的本领域技术人员有没有动机对现有技术进行



改进,以及改进的程度是否能达到本发明的技术水平,以避免落入“事后诸葛亮”的错误判断。

在上述案例中,该专利与最接近的现有技术证据1的区别在于:权利要求1的噻唑啉的6,7位取代基成环A,所述环A为9-15元的且具有特定杂原子的单环,而证据1为含相应杂原子的10元链状基团或5-8元的杂环。在药物活性方面,二者活性相当,并没有证据表明该专利相对于证据1取得了更优越的技术效果。若仅通过阅读该专利与证据1来判断有无改进的可能性的话,就这两个化合物的区别而言,无非是前者的两个取代基成9-15元的环、后者保持链状结构或者为5-8元环,而在化学领域,尤其在马库什化合物中,在母体结构不变的情形下,取代基变长或变短、取代基基团的替换、位置的差异、成环或不成环、闭合成环的环为大环或小环等似乎在马库什化合物结构的一般变形中都有出现,特别是在证据1中同时公开了10元链状基团或5-8元的环,似更有理由将10元链状基团封闭成环,进而得出其给出技术启示的结论。

然而,基于本领域技术人员的视角,通过准确理解该专利和证据1所公开的技术信息以及广泛探知申请日前现有技术的发展状况,得出了与上述不同的结论。首先,通过分析该专利与证据1,可以获知,证据1所公开的化合物在相应位置为10元

链状基团或5-8元杂环,而本专利在研究之初就已经对具有5-8元环的噻唑啉衍生物的现有技术有着充分的认识,其目的在于开发不同于现有技术但具有类似活性的新化合物,相应的发明构思是通过形成较大的杂环来提供具有类似活性的新化合物,而证据1则关注的是小环和链状基团,并未启示可以形成大环或者将长链状基团如10元链状基团成环,即在该具体技术领域中,证据1实际上并没有给出相应的技术教导或启示;其次,在站在本领域技术人员,准确理解申请日前现有技术的发展状况方面,在本案的审理过程中,从如下途径进行把握:其一,直观地通过阅读本专利背景技术公开的信息,发现除证据1外,其中所提及的其它现有技术所公开的化合物相应位置也都是5-8元杂环,而这些现有技术本身之间的差异在于其它基团的不同,可见,在申请日前该领域对于这类化合物的研究方向已经相对固化,与本专利所改进的化合物取代基不同,其研究热点或趋势在于化合物的其它取代基;其二,在审查过程中,合议组就注意到,在本申请的申请日前,这类治疗肺癌的替尼类药物就已有众多品种在市场上销售,通过进一步地了解这些市售产品的具体技术信息,知晓在该领域中一般技术发展状况确实与本发明的改进点存在差异。在此基础上,基于本领域技术人员对于取代基为小环和大环、链状基团和环状基团的差异对相应母体化合物带来的

不同影响的判断,最终得出现有技术并未给出将小环扩展为大环或者将长链状基团闭合成环的技术启示。

由此可见,关于作为判断者的本领域技术人员对相应技术领域的技术发展状况的把握,除直观地通过发明创造的自身申请文件的记载,特别是背景技术中申请人主动提供的现有技术,通过检索获知的现有技术或当事人审查过程中所提供的用于对比的现有技术的信息外,还应当结合对不同途径获得的虽然不直接与发明本身相关但能反映该领域技术发展水平的其它现有技术提供的信息,以此丰富本领域技术人员的认知,缩小实际的审查人员与理想状态的本领域普通技术人员的差异,进而使得在此基础上得出的结论更为客观化。

此外,作为本领域技术人员,要准确读取本发明和现有技术的信息,不能人为拓展或加工。证据1中明确公开的仅仅是取代基为10元链状基团或5-8元杂环,此时并不能想当然地将其延伸至在证据1本身同时公开了链状基团和环状基团的基础上,能够将相应链状基团成环或将相应环状基团扩展至与链状基团元数相当的大环基团,而是要在准确读取证据1公开信息的基础上探究其本质,以此明晰最接近的现有技术与本发明要求保护的技术方案之间的差异,在此基础上,才能准确、客观地进行创造性判断。

马库什化合物作为化学领域特有且广泛存在的保护形式,在审查实践中,既要考虑其“共性”(即以一般审查标准去衡量),还需要重视其“个性”,充分考虑相应技术领域的特点,此时站在本领域技术人员显得尤为必要。把握实质、尊重事实,使得马库什化合物的审查结果切实反映发明创造的智慧贡献,最终满足客观公正的立法要求。

(作者单位:国家知识产权局专利复审委员会)