

2017年度
专利复审无效十大案件

国家 1.1 类新药遭遇专利侵权指控——

恒瑞医药“釜底抽薪” 胃癌新药涉险过关

本报记者 祝文明



江苏恒瑞医药股份有限公司(下称恒瑞医药)自主研发的 1.1 类新药——甲磺酸阿帕替尼片(商品名为艾坦,下称阿帕替尼)是用于治疗晚期胃癌的靶向药物中的口服制剂。2016 年底,上海宣创生物科技有限公司(下称宣创生物)以侵犯其“烟酰胺类衍生物的甲磺酸盐 A 晶型及其制备方法及应用”(专利号:ZL201510398190.1)发明专利权为由,将恒瑞医药起诉至法院,请求法院判令恒瑞医药立即停止生产、销售阿帕替尼,并赔偿经济损失 100 万元。

当时,正值国家人力资源和社会保障部即将发布《2017 年国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录谈判范围》,恒瑞医药侵权与否很大程度上决定着阿帕替尼能否被纳入新版医疗保险目录谈判范围。随后,恒瑞医药向国家知识产权局专利复审委员会(下称专利复审委员会)针对该专利权提起无效宣告请求。专利复审委员会经审理后,宣告该专利权全部无效。

创新药物被诉侵权

位于江苏省连云港市的恒瑞医药是国内医药行业龙头企业之一,该公司在抗肿瘤药、手术麻醉类用药、特色输液、造影剂、心血管药等众多领域,已形成比较完善的产品布局。

恒瑞医药自主研发的国家 1.1 类新药阿帕替尼,被认为是我国“重大新药创制”科技重大专项支持下,在肿瘤治疗领域取得的又一重大突破。据了解,阿帕替尼被证实是在晚期胃癌安全有效的小分子抗血管生成靶向药物,也是晚期胃癌标准化治疗失败后,疗效较好的单药。同时,阿帕替尼是胃癌靶向药物中的口服制剂,可提高患者治疗

的依从性,并降低治疗费用。

2011 年 8 月,恒瑞医药向原国家食品药品监督管理总局药品审评中心提出该药品的上市申请,历时 3 年多,最终于 2014 年 12 月获得批准上市。

阿帕替尼上市后,迅速为恒瑞医药带来了可观的收益,上市第一年即获得了超过 3 亿元的销售业绩,成为恒瑞医药旗下众多产品中的“明星”。业内人士分析认为,阿帕替尼是恒瑞医药未来业绩增长的核心动力之一,除胃癌之外的其他适应症(如肝癌、肺癌等)正在陆续进行临床试验。随着新适应症不断拓宽,阿帕替尼未来有望为恒瑞医药带来超过 20 亿元的年收入。

然而,在市场上发展势头良好的阿帕替尼却使恒瑞医药卷入了专利侵权纠纷,被宣创生物以侵犯发明专利权为由告上法庭。

据宣创生物代理人、北京三聚阳光知识产权代理有限公司高级合伙人李红团介绍,成立于 2013 年的宣创生物是一家专门从事化学药品研发与服务的科技公司。涉案专利是宣创生物于 2015 年 7 月 8 日提交的专利申请,优先权日期为 2014 年 7 月 8 日,并于 2016 年 4 月 27 日获得授

权。2016 年 10 月 27 日,宣创生物公证购买了恒瑞医药生产的阿帕替尼,并委托上海医药工业研究院进行晶型分析。上海医药工业研究院出具了晶型分析报告显示,通过固态表征手段,得出恒瑞医药生产的阿帕替尼与宣创生物提供的甲磺酸阿帕替尼原料药晶型一致的结论。

2016 年 12 月 16 日,宣创生物以侵犯涉案发明专利权为由,将恒瑞医药及其销售商起诉至北京知识产权法院,请求法院判令两被告立即停止侵

该涉案涉及多个典型的法律问题,例如晶体发明的优先权判断、药物使用公开的判断标准、晶体发明的创造性判断等热点难点问题。溶剂合物晶体中溶剂含量及溶剂分子数目的限定对相同主题的判定是否产生影响是核实晶体优先权的一大难题。该案通过对优先权制度的目的和技术方案的实质进行分析,为优先权的审查提供了一种思路。预料不到的技术效果是判断晶体创造性的重要考虑因素,但是容易陷入化合物晶体所具有的所有效果均可预料得到的误区,该案通过详细分析专利权人主张的各种性能和效果,评价涉案专利所作出的技术贡献,结合专利法鼓励发明创造的宗旨进行综合分析,得出的结论可靠,令人信服。

案件亮点

权并由恒瑞医药赔偿经济损失 100 万元。虽然索赔额只有 100 万元,但牵涉到能否被纳入新版医疗保险目录谈判范围,恒瑞医药自然不敢轻视,于 2017 年 3 月底向专利复审委员会提起了无效宣告请求,请求宣告涉案专利权全部无效。

涉案专利宣告无效

专利复审委员会经审理认为,根据我国专利法规定,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。要求享受优先权的权利要求应当涉及与在先申请相同主题,即该权利要求的技术方案应当清楚地记载于在先申请的文件中,如果该权利要求的技术方案不同于在先申请的说明书和权利要求书中记载的技术方案,那么二者不属于相同主题,该权利要求不能享受在先申请的优先权。

专利复审委员会认为,优先权制度最初是为了方便专利申请人在不同国家和地区提交专利申请时,提供便利的程序性设计,之后才发展到包括本国优先权,但无论是外国优先权还是本国优先权,都必须受到先申请原则的限制。优先权日后所作的任何改进,如果引入了不能从在先申请文件中直接地、毫无疑问地确定的内容,例如扩大专利的权利要求保护范围、增加新的技术特征等,则不能享受在先申请的优先权,否则将会带来不应有的利益,损害社会公众的利益。该案中,根据双方提供的证据,涉案专利权利要求 3-9 和权利要求 10 引用权利要求 3 的技术方案不能享受优先权。

另外,专利复审委员会认为,根据我国专利法规定,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。对于有机化合物晶体发明而言,如果根据相关物性参数和描述可以将要求保护的晶型与现有技术区分开,则可以认为其具备新颖性。

同时,专利复审委员会表示,作为现有技术公开方式的一种,使用公开是指由于使用而导致技术方案公开,或者导致技术方案处于公众可以得知的状态。临床试验是由医师或药师将药物提供给患者服用,以验证药物的治疗效果,根据该使用目的,医师或药师通常不会对药品进行额外检测以获取说明书记载信息以外的结构信息,接受治疗的患者更无对药品进行检测的可能,因此临床试验本身不必然构成专利法意义上的使用公开。该案中,根据双方提供的证据,涉案专利权利要求 1-3 和 10 具备我国专利法规定的新颖性,但权利要求 4-9 不具备新颖性。

对于涉案专利是否具备我国专利法规定的创造性,专利复审委员会认为,化学产品创造性评判的关键在于:基于权利要求保护的化学产品相对于已知化学产品在技术方案上的区别及其所产生的技术效果,该区别的引入对于所属领域技术人员而言是否显而易见。对于结构上与已知化学产品接近的化学产品,只有在其相对于已知化学产品产生预料不到的用途或效果的前提下,该化学产品才具备创造性;反之,则不具备创造性。该案中,专利

复审委员会认定,根据我国专利法的规定及双方提供的证据,涉案专利权要求全部不具备创造性,应当被宣告无效。

审理思路影响深远

随着涉案专利权被宣告全部无效,发生在恒瑞医药和宣创生物之间的侵权纠纷暂时告一段落。目前,宣创生物已经撤回了针对恒瑞医药的侵权起诉,转而针对专利复审委员会的专利权无效宣告请求审查决定提起了行政诉讼,目前,该案尚在北京知识产权法院进一步审理当中。

该合议组在接受本报记者采访时表示,溶剂合物晶体中溶剂含量及溶剂分子数目的限定对相同主题的判定是否产生影响是核实晶体优先权的一大难题,该案通过对优先权制度的目的和技术方案的实质进行分析,尝试为优先权的审查提供一种思路。

合议组认为,预料不到的技术效果是判断晶体创造性的重要考虑因素,但是实践中容易陷入化合物晶体具有的所有效果均可预料得到的误区。该案通过详细分析专利权人主张的各种性能和效果,评价该专利所作出的技术贡献,并结合专利法鼓励发明创造的宗旨,最终得出不具备创造性的结论,这一审查思路对于药物晶体创造性判断具有一定的参考意义。

此外,合议组还指出,当前,药物晶体发明普遍存在着申请文件未记载足以证明发明具备创造性的技术内容,这是导致专利权不稳定的主要原因,值得业界加以重视。

某业内人士向本报记者表示,这起晶体发明专利无效案具有代表性,专利复审委员会的审理思路对于业界具有启发意义,必将产生深远影响。

评析“烟酰胺类衍生物的甲磺酸盐 A 晶型及其制备方法和应用”发明专利无效案

现有技术的构成要件探析

杜国顺

江苏恒瑞医药股份有限公司(下称恒瑞医药)于 2017 年 3 月 28 日针对上海宣创生物科技有限公司(下称宣创生物)的发明专利权(专利号:ZL201510398190.1)提出无效宣告请求,在该案的审理过程中,关于涉案专利保护的 N-[4-(1-氟基环戊基)苯基]-2-(4-吡啶甲基)氨基-3-吡啶甲酰胺甲磺酸盐(下称甲磺酸阿帕替尼)A 晶型是否属于现有技术成为主要争议焦点之一。

现有技术的认定是新颖性和创造性审查的基础,也是专利侵权诉讼中现有技术抗辩的基础。根据专利法第二十二条第五款的规定,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》进一步规定,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技术知识的内容。

根据上述规定,一项技术是否构成现有技术,应当同时具备以下条件:一是必须实际存在某种公开行为;二是该公开行为必须在申请日或优先权日之前完成;三是该公开行为足以使得公众通过正当途径即能够得知实质性技术内容;四是公众应当是不特定的人,且不负有保密义务。下文将结合该案对这些构成要件逐一进行分析。

实际的公开行为应当存在

“为公众所知”的完整过程可分为两个步骤:首先由技术信息传播者作出某种公开行为,然后公众作为技术信息接收者,通过一定途径获得相应技术信息。其中公开行为是公众获知的前提,专利法第二十二条第五款的定义实际上隐含了一个条件,即必须

实际存在某种公开行为,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。这种公开行为必须客观存在并已完成,而不应仅仅是一种可能性。

该案中,恒瑞医药依据其提交的证据 2 中记载有甲磺酸阿帕替尼(商品名为艾坦)于 2014 年 12 月 13 日获得原国家食品药品监督管理总局批准用于治疗晚期胃癌,以及该药于 2015 年 4 月至 2016 年 3 月期间在“某院”临床使用的事实,主张甲磺酸阿帕替尼在涉案专利申请日前已获批准上市销售,因此导致其 A 晶型构成使用公开。

就药品的销售而言,公开行为即向公众公开销售药品,若要构成使用公开,必须实际发生了向公众销售药品的行为,使得公众通过药品说明书或检测分析等手段,想获知就能够获知所述药物的组成及其结构信息。在药品行政审批程序中获得批准仅仅是申请者获得了生产并上市销售的许可,是药品合法生产和上市销售的前提,仅具备了向公众销售药品的可能性,获得批准后还需要生产出合格的药品,然后才可能进行销售。实际上,在制药行业获得药品批准后长期未投入实际生产销售的情况普遍存在,因此获得行政批准之时并未实际发生公开销售行为。虽然艾坦于 2015 年 4 月至 2016 年 3 月期间曾在某医院临床使用,但证据 2 并未说明该药品是通过何种渠道获得,亦不能证明该医院通过他人的公开销售行为获得,因而不能证明实际存在他人向该医院公开销售药品艾坦的行为。综合上述考虑,由于恒瑞医药并未能证明在申请日之

前实际存在公开销售行为,对于艾坦中的药物晶型信息尚未处于公众想获得能够获得的状态,不构成使用公开。

公开时间的认定应有前提

申请日或优先权日是划分现有技术的时间界限,只有在申请日或优先权日以前为公众所知的技术才能成为现有技术。一般而言,公开行为一旦完成,相关技术内容就脱离传播主体,不再受其控制,无论是否存在公众实际得知相关技术内容,该项技术就处于公众想得知就能够得知的状态。因此,公开行为为完成之时通常就是现有技术之公开时间。以该案为例,假定经营者将药品艾坦摆上药房货架并做好公开销售的所有准备,只等消费者或患者前来购买,此时,如果公众通过购买该药品后对其进行分析测试,能够得知其中活性成分甲磺酸阿帕替尼的晶型信息,那么艾坦中甲磺酸阿帕替尼的晶型就处于公众想得知就能够得知的状态。因此,药品上架并做好公开销售的所有准备之时可以认定为药品的公开销售时间。

实质性技术内容能被知悉

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技术知识的内容,这是一项技术构成现有技术的实质条件。如果公众通过某种公开行为无法得知实质性技术内容,则该公开行为所涉技术不属于现有技术。

该案中,恒瑞医药还提交了一件在先公开的中国专利申请作为证据 6,其实例 4 公开了一种甲磺酸阿帕替尼晶体,并且做了在室温或者

RH90%高温条件下放置 6 个月的化学稳定性实验,采用 HPLC 测试甲磺酸阿帕替尼在放置前后的含量变化。而涉案专利实施例 17 通过固态表征手段证实了证据 6 实施例 4 的晶体在这两种条件下放置 6 个月均能转化为涉案专利的 A 晶型。据此,恒瑞医药认为,证据 6 所述稳定性实验实际上已经制得 A 晶型,并且公开了 A 晶型。事实上,涉案专利实施例 17 已经证实了证据 6 实施例 4 公开的晶体不同于涉案专利的 A 晶型,虽然其在稳定性实验中存在转化为 A 晶型的可能性,但是根据证据 6 公开的信息,所属技术领域技术人员对于甲磺酸阿帕替尼在稳定性实验中存在晶型转化这一现象没有认识,也不能确定必然发生了晶型转化,没有证据证明公众能够得知 A 晶型的存在,公众由证据 6 只能认识到其实例 4 的晶体,而无法获知关于 A 晶型的实质性技术内容,因此,甲磺酸阿帕替尼 A 晶型并不属于证据 6 公开的现有技术。

公众获知途径应该正当

一般情况下,一种公开行为是否导致相关技术内容处于公众想得知就能够得知的状态,应当根据公开行为的性质和目的、发生场景、受众特点、相关技术内容的内在特点等因素,综合判断公众通过正当途径获知相关技术内容的可能性。若没有相反证据,不应考虑公众通过非正当途径获知技术内容的情况,否则一切技术都可成为现有技术。因为当公众想得知某项技术时,理论上都可以通过窃取等非法手段获得。例如通过公开销售,购买者获得药品的所有权,有权对其

进行检测分析和破坏,以获得某些化学组成和结构信息。但是通过临床使用的方式,应当遵循临床药物治疗规律和目的来使用药品,不能用于别的用途,否则不属于临床使用。

该案中,恒瑞医药依据证据 2 主张,某医院对药品艾坦的临床使用导致涉案专利的 A 晶型构成使用公开。在医院中,药品的临床使用实质上是医师或药师通过处方将药品提供给患者服用,以验证或获得药品的治疗效果。根据医院中药品的临床使用目的、国家药品管理制度和健康伦理,接触药品的医师、药师或患者可通过药品说明书获知所披露成分的一般技术信息,但是不能获知除药品说明书以外的药物组成和结构信息,理由是,他们使用药物的目的是治疗患者的疾病或者验证药物的治疗效果,医师或药师只能依据病情开具处方和使用药物,患者只是被动接受治疗,他们均无正当理由对药品进行破坏或不当处置,即只能依据临床治疗方案使用药品,而不能将药品用于检测分析等其他目的。也就是说,公众不能通过临床使用这一方式获得药品说明书记载内容以外的结构和组成信息。因此,证据 2 中药品艾坦的临床使用不足以导致甲磺酸阿帕替尼的 A 晶型成为现有技术。

形式上的“公开”不是公开

“为公众所知”中的公众是指不特定的人,其所获知的技术不负有保密义务。保密义务来源于法律规定、合同约定、社会观念或者商业习惯等。采用不同的公开方式,能够获得该技术信息的公众的范围和数量有所

不同。从专利审查实践的角度出发,认定是否构成现有技术不需要考虑能够获知有关技术信息的公众的范围和数量,但是必须是不特定的人。

该案中,对于药品艾坦的临床使用而言,证据 2 记载艾坦被批准用于治疗晚期胃癌,表 1 列出的“某院”调查的 84 个病例中,仅 13 例诊断为胃癌但与用药指南推荐适应症不符,其余病例均不是说明书记载的适应症而且与用药指南推荐适应症不符,并明确指出“不除外部分病例为某院临床试验人组病例”“该药Ⅲ期临床试验正在进行中”。由此可见,证据 2 中所述的临床使用极有可能为某医院承担的临床试验任务。如果该医院与药品提供者之间存在委托试验关系,患者也是该医院招募的临床试验志愿者,那么医师、药师及相关病人与委托方存在特定关系,属于为完成该临床试验任务而负有明示或默示保密义务的人,不属于专利法意义上的公众。

判断一项技术是否构成专利法意义上的现有技术,应当根据公开行为、公开方式、公开内容、公开对象以及获知途径等因素进行综合考虑。一项技术如果成为现有技术,则必须是在申请日或优先权日以前存在某种公开行为,足以使得公众想得知就能够通过正当途径得知该技术的实质性技术内容,公开行为的完成时间即公开时间应当在申请日之前。如果公众通过该公开行为无法获得所述技术方案

的实质性技术内容,则不能仅仅因为该行为形式上的“公开”而认为该项技术成为现有技术。

(作者单位:国家知识产权局专利复审委员会)