国 家 知 识 产 权 局

100020

北京市朝阳区东三环中路 1 号环球金融中心办公楼东楼 20 层
北京市金杜律师事务所 陈文平,马慧(010-58785588)

发文日：

2025 年 09 月 25 日

申请号或专利号：200880018024.2 **发文序号：** 2025092200582250

案件编号： 4W118971

发明创造名称： 核苷氨基磷酸酯前药

专利权人： 吉利德科学公司

无效宣告请求人： 北京凯因科技股份有限公司

无 效 宣 告 请 求 审 查 决 定 书

（第 588818 号）

根据专利法第 46 条第 1 款的规定，国家知识产权局对无效宣告请求人就上述专利权所提出的无效宣告请求进行了审查，现决定如下：

☐宣告专利权全部无效。

☐宣告专利权部分无效。

☒维持专利权有效。

根据专利法第 46 条第 2 款的规定，对本决定不服的，可以在收到本通知之日起 3 个月内向北京知识产权法院起诉，对方当事人作为第三人参加诉讼。

附：决定正文 28 页(正文自第 2 页起算)。

合议组组长：任晓兰
主审员：王轶
参审员：周思

专利局复审和无效审理部

国家知识产权局 专利复审无效审查业务章 1101081361184

纸件申请，回函请寄：100088 北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 国家知识产权局专利局复审和无效审理部收
电子申请，应当通过专利业务办理系统以电子文件形式提交相关文件。除另有规定外，以纸件等其他形式提交的文件视为未提交。

国家知识产权局

无效宣告请求审查决定(第 588818 号)

案件编号	第 4W118971 号
决定日	2025 年 09 月 15 日
发明创造名称	核苷氨基磷酸酯前药
国际主分类号	C07H 19/10
无效宣告请求人	北京凯因科技股份有限公司
专利权人	吉利德科学公司
专利号	200880018024.2
申请日	2008 年 03 月 26 日
最早优先权日	2007 年 03 月 30 日
授权公告日	2023 年 05 月 02 日
无效宣告请求日	2024 年 10 月 10 日
法律依据	专利法第 22 条第 2 款、第 3 款

决定要点：

1.根据 2000 年修正的专利法，如果请求人据以支持其新颖性主张的证据在性质上为“使用公开或者以其他方式为公众所知”，则在其为公众所知的行为并非发生在国内的情况下，依据该证据认为本专利不具备新颖性的理由不成立。

2.在无效程序中，对于权利要求用语含义及其保护范围的理解，应当以本领域技术人员为视角，依托权利要求本身的表述，并考虑说明书中载明的相关内容，专利审查档案一定程度下可以用于理解审查过程中专利权人针对该用语或者权利要求保护范围的主观意思表示。申请日后发明人发表的文章、其他机构有关权利要求保护范围的解释对于无效程序中理解权利要求用语的含义及其保护范围不具有约束力。

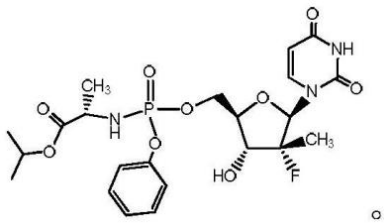
3.在判断创造性时，首先要将权利要求的技术方案和最接近的现有技术进行对比，找出二者的区别特征，确定所述技术方案实际解决的技术问题，进而考察现有技术中是否存在将该区别特征引入到所述最接近的现有技术中以解决上述技术问题的启示，如果现有技术中不存在这样的启示，则该权利要求具备创造性。

4.对于药物化合物产品而言，商业上的成功虽然与企业的经营和销售有一定的关联，但是产品本身的治疗作用或效果应该是医生或者患者选择该产品的直接原因。

一、案由

本无效宣告请求案涉及专利号为200880018024.2、名称为核苷氨基磷酸酯前药的发明专利（下称本专利），其最早优先权日为2007年03月30日，申请日为2008年03月26日，授权公告日为2023年05月02日，专利权人为吉利德科学公司（由法莫赛特股份有限公司经吉利德制药有限责任公司变更而来）。本专利授权公告时的权利要求书如下：

“1.由下式表示的化合物：



。

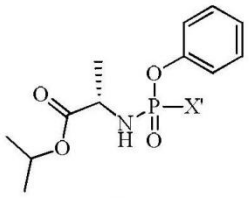
2.组合物，包含：根据权利要求1所述的化合物和药学上可接受的介质。

3.用于治疗丙型肝炎病毒感染的组合物，所述组合物包含：有效量的根据权利要求1所述的化合物和药学上可接受的介质。

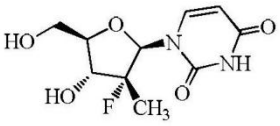
4.根据权利要求1所述的化合物在制备用于治疗受丙型肝炎病毒感染的受试者的药物中的用途。

5.一种制备根据权利要求1所述的化合物的方法，所述方法包括：

使化合物4”与核苷类似物5'反应



4''



5'

其中X'是离去基团。”

北京凯因科技股份有限公司（下称请求人）于2024年10月10日向国家知识产权局提出了无效宣告请求，其理由是权利要求1不具备专利法第22条第2款规定的新颖性，权利要求1-5不具备专利法第22条第3款规定的创造性，请求宣告本专利权利要求1-5全部无效，同时提交了如下证据：

证据1：US60/909315，本专利优先权文件1；

证据2：US60/982309，本专利优先权文件2；

证据3：US12/053015，本专利优先权文件3；

证据4：Michael J. Sofia等，“β-D-2'-Deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyluridine Phosphoramidates: Potent and Selective Inhibitors of HCV RNA Replication”, Presented at the 14th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses，Glasgow, Scotland, UK，会议时间2007年09月9-13日；

证据5：COMTEX News Network发布的标题为“Pharmasset and Roche to Present R7128 Data at the 14th

International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses”的网络文章，公开日为 2007 年 09 月 06 日；

证据 6：CN1816558A，公开日为 2006 年 08 月 09 日；

证据 7：WO2006063149A，公开日为 2006 年 06 月 15 日，及其中文译文；

证据 8：WO2007020193A2，公开日为 2007 年 02 月 22 日，及其中文同族 CN101287472A 作为中文译文；

证据 9：Michael J. Sofia，“Enter Sofosbuvir: The Path to Curing HCV”，*Cell*，167，第 25-29 页，公开日为 2016 年 09 月 22 日，及其译文；

证据 10：Eisuke Murakami 等，“Mechanism of Activation of PSI-7851 and Its Diastereoisomer PSI-7977”，*JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY*，第 34337-34347 页，公开日为 2010 年 11 月 05 日，及其译文；

证据 11：Michael J. Sofia 等，“Discovery of a β-d-2'-deoxy-2'-α-fluoro-2'-β-C-methyluridine nucleotide prodrug (PSI-7977) for the treatment of hepatitis C virus”，*Journal of Medicinal Chmistry*，2010，53，第 7202-7218 页，公开日为 2010 年 09 月 16 日，及其译文；

证据 12：Plinio Perrone 等，“Application of the Phosphoramidate ProTide Approach to 4′-Azidouridine Confers Sub-micromolar Potency versus Hepatitis C Virus on an Inactive Nucleoside”，*Journal of Medicinal Chmistry*，2007，50，第 1840-1849 页，公开日为 2007 年 03 月 17 日，及其译文。

经形式审查合格，国家知识产权局于 2024 年 10 月 12 日受理了上述无效宣告请求并将无效宣告请求书及证据副本转给了专利权人，同时成立合议组对本案进行审查。

请求人于 2024 年 11 月 11 日提交了证据 1-2、4-5 的中文译文以及证据 3 的部分中文译文。

合议组于 2024 年 11 月 13 日将请求人于 2024 年 11 月 11 日提交的证据译文转送专利权人。

专利权人针对上述无效宣告请求于 2024 年 11 月 12 日提交了意见陈述书，认为无效宣告请求的理由均不成立，并提交了如下反证和 8 份参考资料（略）：

反证 1：针对本专利的第 262545 号复审请求审查决定；

反证 2：福布斯网站网页截屏，网址为：

http://www.forbes.com/sites/matthewherper/2014/02/21/gileadshepatitis-c-pill-takes-off-like-a-rocket/#，及其部分中文译文。

反证 3：Didier Saboulard 等，“Characterization of the Activation Pathway of Phosphoramidate Triester Prodrugs of Stavudine and Zidovudine”，*Molecular Pharmacology*，56，第 693-704 页，1999 年，及其部分译文；

反证 4：Carston R. Wagner 等，“Pronucleotides: Toward the In Vivo Delivery of Antiviral and Anticancer

Nucleotides”, *Med Res Rev,* 20, 第 417-451 页，2000 年，及其部分译文；

反证 5：CN101287472B，请求人证据 8 的授权公告文本，授权公告日为 2011 年 10 月 12 日；

反证 6：搜狐网页截屏，网址为 https://www.sohu.com/a/279316764_152537，该网页载有标题为“新药上市首年销售表现最好的 16 个药物”的网络文章，文章标称发布日为 2018 年 12 月 03 日；

反证 7：郭颖，郭宗儒，“从索非布韦的成功谈新药创制”，中国新药杂志，2015 年，第 24 卷，第 17 期，第 1921-1924、1929 页；

反证 8：Investor's Business Daily 网站网页文章“How Gilead Is Paying The Price For Actually Curing A Disease”，网址为：https://www.investors.com/news/technology/can-gilead-withstand-hep-c-boom-and-bust-or-will-merck-abbvie-win/，文章标称发布日为 2017 年 03 月 10 日，及其部分译文；

反证 9：Scientific American 网站网页文章“Inventor of Hepatitis C Cure Wins a Major Prize”，网址为：https://www.scientificamerican.com/article/inventor-of-hepatitis-c-cure-wins-a-major-prize-and-turns-to-the-next-battle/#，文章标称发布日为 2016 年 09 月 13 日，及其部分译文；

反证 10：健康时报网网站网页文章“丙肝明星药终于上市！”，文章标称发布日为 2017 年 11 月 28 日；

反证 11：Sovaldi 美国药品说明书，及其部分译文；

反证 12：Brian Lam 等，“Sofosbuvir (Sovaldi) for the treatment of hepatitis C”，*Expert Review of Clinical Pharmacology*, 7(5), 第 555-566 页，2014 年，及其部分译文；

反证 13：Jan Balzarini 等，“Intracellular Metabolism of CycloSaligenyl 3’-Azido-2’,3’-dideoxythymidine Monophosphate, a Prodrug of 3’-Azido-2’,3’-dideoxythymidine (Zidovudine)”, *MOLECULAR PHARMACOLOGY*, 56，第 1354–1361 页，1999 年，及其部分译文；

反证 14：Jan Balzarini 等，“Anti-HIV and Anti-HBV Activity and Resistance Profile of 2’,3’-Dideoxy-3’-Thiacytidine (3TC) and Its Arylphosphoramidate Derivative CF 1109”，*BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS*，225, 第 363–369 页，1996 年，及其部分译文；

反证 15：Jeremy L. Clark 等，“Design, Synthesis, and Antiviral Activity of 2’-Deoxy-2’-fluoro-2’-C-methylcytidine, a Potent Inhibitor of Hepatitis C Virus Replication”, *Journal of Medicinal Chemistry,* 第 48 卷，第 5504-5508 页，公开日为 2005 年 07 月 26 日，及其部分译文；

反证 16：MarcoDerudas 等，“Application of the phosphoramidate ProTide approach to the antiviral drug ribavirin”，*Bioorganic & Medicinal Chemistry*，18，第 2748–2755 页，公开日为 2010 年 02 月 15 日，及其部分译文；

反证 17：Jan Balzarini 等，“Conversion of 2’,3’-dideoxyadenosme (ddA) and 2’,3’-didehydro-2’,3’-dideoxyadenosine (d4A) to their corresponding aryloxyphosphoramidate derivatives markedly potentiates

their activity against human immunodeficiency virus and hepatitis B virus”，*FEBS Letters*，410，第 324-328 页，1997 年，及其部分译文；

反证 18：证据 12 的补充译文；

反证 19：证据 1 的部分译文；

反证 20：证据 2 的部分译文；

合议组于 2024 年 11 月 14 日将专利权人的上述意见陈述书和证据副本转送请求人。

请求人于 2024 年 12 月 13 日提交了意见陈述书和如下证据（编号续前）：

证据 13：本专利公开文本（CN101918425A）的权利要求书；

证据 14：本专利的审查档案；

证据 15：《中华人民共和国药典》（2020 版），中国医药科技出版社，2020 年 5 月第 1 版，正文第 143，144，1679，1680，1357，183，195，211，191，1683，1684，197，618，1428，1429 页和出版信息页等；

证据 16：《化学药物制备的工业化技术》，尤启冬等主编，化学工业出版社，2007 年 03 月，正文第 48-56 页和出版信息页等；

证据 17：《化学制药工艺学》，计志忠主编，化学工业出版社，2000 年 07 月，正文第 24-25 页和出版信息页等；

证据 18：《高等药物化学》，白东鲁等主编，化学工业出版社，2011 年 11 月，正文第 278，315 页和出版信息页等；

证据 19：国家知识产权局专利检索咨询中心出具的编号为 ZY2400005 的的 STN 检索报告；

证据 20：本专利欧洲同族专利 EP2203462 的异议决定及其部分译文；

证据 21：本专利欧洲同族专利 EP2203462 的中间裁决及其部分译文。

合议组于 2024 年 12 月 18 日将专利权人提交的上述意见陈述和证据副本转送请求人。

专利权人于 2025 年 01 月 20 日提交了意见陈述书和如下反证及（编号续前）及 4 份参考资料（略）：

反证 21：《有机化学》，王彦广等著，化学工业出版社，2015 年 06 月，正文第 6，70 和 71 页和出版信息页等；

反证 22：《手性合成—不对称反应及其应用》，林国强等著，科学出版社，2000 年 03 月，正文第 2 页和出版信息页等；

反证 23：本专利的审查历史文件以及其中与保护范围涵盖索磷布韦相关的陈述/认定汇总；

反证 24：本专利欧洲同族专利 EP2203462 欧洲异议程序文件及其部分译文；

反证 25：南京知识产权局作出的苏宁知法裁字[2023]8 号专利侵权纠纷案件行政裁决书；

合议组于 2025 年 01 月 22 日将专利权人提交的上述意见陈述书、反证和参考资料转送请求人。

合议组于2025年02月11日向双方当事人发出了口头审理通知书，定于2025年03月17日举行口头审理。

请求人于2025年02月20日提交了意见陈述书和如下证据（编号续前）：

证据22：国家知识产权局专利局专利审查协作北京中心出具的意见报告；

证据23：山东省济南市中级人民法院作出的（2024）鲁01行初2号行政判决书；

证据24：河北省石家庄中级人民法院作出的（2023）冀01行初644号行政判决书；

证据25：石家庄知识产权局作出的冀石知法裁字[2023]216号专利侵权纠纷行政裁决书；

证据26：首都知识产权服务业协会作出的首知鉴定[2023]知鉴字第30号知识产权鉴定意见书；

证据27：中国专利文献CN109053742B，授权公告日为2021年06月15日；

证据28：中国专利文献CN102711476B，授权公告日为2014年12月03日。

合议组于2025年02月24日将请求人于2025年02月20日提交的意见陈述书和证据副本转送专利权人。

口头审理如期举行，双方当事人均委托代理人出席了本次口头审理。在口头审理过程中，合议组调查了无效宣告请求的事实、理由和证据，并记录了如下事项：

1.当庭提交证据及反证：

（1）请求人当庭提交了证据4-1：王威在香港何乐昌律师行做出的档案编号为SHW/CA/23051997的《下载网络资料声明书》。请求人主张证据4有两种公开方式：(1)会议期间作为海报公开；(2)在会议期间该海报在Pharmasset公司网站上公开，证据4-1是在互联网档案馆下载的过程，证明证据4的网络公开时间，也即证据4于2007年10月05日能够在Pharmasset公司官网查询到。

（2）专利权人当庭提交反证26：北京市长安公证处作出的(2025)京长安内经证字第7331、7332号公证书，内容涉及通过电话联系专利审查协作北京中心询问有关证据22的意见报告相关事宜。

2.专利权人质证意见：

（1）认可除证据22以外其他证据的真实性以及外文证据的译文准确性，认为证据13、14、19-28举证超期。

（2）不认可证据4的公开性及公开时间。证据4作为在国外会议以海报形式公开的情况下，由于本专利适用2000年专利法，使用公开有地域限制，其不能作为现有技术；证据4为网络公开的情况下，证据4-1中显示的证据4的海报在网络公开的时间是2014年02月05日，无法毫无疑义确定请求人主张的证据4-1第21页显示的2007年10月05日是证据4在网络上的公开时间，因此，证据4不能作为现有技术评价本专利的新颖性和创造性。

（3）不认可证据5的证明力。证据5是新闻报道，其仅仅是预告，且证据5写明“根据1995年《私人证券诉讼改革法案》进行的Pharmasset‘安全港’声明：本新闻稿中有关我们业务的非历史事实声明为‘前

瞻性声明’，涉及风险和不确定性”，证据 5 不能用于与证据 4 形成证据链证明证据 4 已经公开。

（4）对证据 22 的真实性和合法性提出质疑（基于反证 26）。

3.请求人质证意见：认可反证 1-25 的真实性、所有外文证据的译文准确性，认为反证 26 是超期证据，并且反证 26 没有展示具体电话内容，不认可其合法性。

请求人于 2025 年 03 月 31 日和 2025 年 04 月 07 日提交了庭后代理词。专利权人于 2025 年 03 月 31 日提交庭后代理词。

至此，合议组认为本案事实已经清楚，可以作出审查决定。

二、决定的理由

1、审查基础

本无效宣告请求审查决定是以本专利授权公告的文本为基础作出的。

2、法律适用

本专利为根据专利合作条约(PCT)提出的国际申请进入中国国家阶段的申请，本专利的国际申请日为 2008 年 03 月 26 日（最早优先权日为 2007 年 03 月 30 日），当时生效的是 2000 年修正的专利法及 2001 年修订的专利法实施细则以及审查指南(2006)，因此，本案应当适用前述专利法、实施细则及审查指南。

3、证据认定

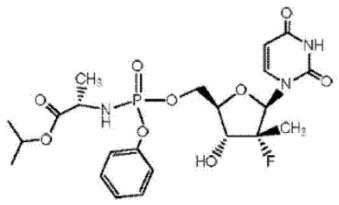
专利权人认可证据 1-21、23-28 以及证据 4-1 的真实性和相关外文证据的译文准确性，基于专利权人的质证意见，经核实，合议组对以上证据的真实性以及相关外文证据的译文准确性予以确认。对于证据 22 的真实性、各证据的公开性以及与本案的关联性，在下文中结合具体无效理由进行评述。

请求人认可反证 1-25 的真实性和相关外文证据的译文准确性，对反证 26 的提交时间及其合法性不予认可。基于请求人的质证意见，经核实，合议组对反证 1-25 的真实性以及相关外文证据的译文准确性予以确认。对于反证 26 的真实性、合法性以及各反证与本案的关联性，亦在下文中结合具体无效理由进行评述。

4. 权利要求 1 保护范围的理解

专利法（2000 年修正）第 56 条第 1 款规定，发明或者实用新型专利权的保护范围以其权利要求的内容为准，说明书及附图可以用于解释权利要求。

在无效程序中，对于权利要求用语含义及其保护范围的理解，应当以本领域技术人员的视角，依托权利要求本身的表述，并考虑说明书中载明的相关内容，专利审查档案一定程度下可以用于理解审查过程中专利权人针对该用语或者权利要求保护范围的主观意思表示。申请日后发明人发表的文章、其他机构有关权利要求保护范围的解释对于无效程序中理解权利要求用语的含义及其保护范围不具有约束力。

本案中，权利要求 1 保护一种由下式表示的化合物  。

请求人主张：权利要求 1 保护的是立体结构确定的具体化合物，即磷原子处为外消旋结构的实施例 25 化合物，不包括磷原子处为 S-构型的索磷布韦。主要理由是：①权利要求 1 的结构式包括立体构型信息，其保护的是立体结构确定的具体化合物，权利要求 1 的结构式在说明书中明确表示实施例 25 的化合物（证据 13）；②专利权人在实质审查和复审程序中删除了权利要求 1 中的“立体异构体”，且多次自认权利要求 1 的化合物是实施例 25 的化合物（证据 14）；③根据本领域技术人员的惯常理解，权利要求 1 结构式表示的就是磷原子处为消旋结构的具体化合物，即实施例 25 的化合物（参见证据 15-18），本专利发明人在后发表文章也都采用权利要求 1 的结构式表示磷原子处为消旋结构的具体化合物 PSI-7851（参见证据 9-11），STN 检索查询 CAS 数据库收录情况也证明权利要求 1 结构式所示化合物为 PSI-7851（参见证据 19）；④本专利的复审决定、涉及本专利的侵权司法判决、欧洲同族专利的异议决定以及其他机构对此均有相同的理解（参见证据 20-28）。

专利权人认为：①权利要求 1 的结构式未限定磷原子处的立体构型，应当将其理解为所述化合物可以是不同立体异构体或其混合物，不能仅将其理解为外消旋物（反证 21、22）；②本领域技术人员基于说明书的整体内容可以理解权利要求 1 未限定磷原子处的具体立体构型（参见说明书第[0818]段、[0072]段的内容，说明书实施例 25 和 81）；③专利权人从未做出放弃索磷布韦的意思表示。首先，答复第一次审查意见通知书（简称 OA1，下同）时的权利要求 1 为“(S)-2-{[(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基-四氢-呋喃-2-基甲氧基]-苯氧基-磷酰基氨基}-丙酸异丙酯**或其立体异构体**”，前者即为授权权利要求 1 所示结构式的化学名称，其中没有磷原子处的立体构型，删除“立体异构体”仅是删除与之并列的技术方案；其次，实审、复审和复审后的继续审查中，专利权人清晰阐明权利要求的保护范围包括索磷布韦，尤其是答复 OA5 时明确“权利要求 6-10 涵盖的化合物的非对映异构体已经被权利要求 1 的通式涵盖”（参见反证 23）；再者，权利要求 1 范围内的任何化合物均可被称为权利要求 1 的化合物，专利权人从未表示“权利要求 1 的化合物仅为实施例 25 的具体产物”；最后，采用申请日之后的数据库记录或发明人论文或新闻报道来解释权利要求超出了法律允许的权利要求解释方式，缺少法律依据。

综合双方以上意见，合议组认为，本案对于权利要求 1 保护范围理解的争议焦点在于：如何理解磷原子处的立体构型，权利要求 1 的保护范围是否仅限于磷原子处为外消旋结构的化合物。

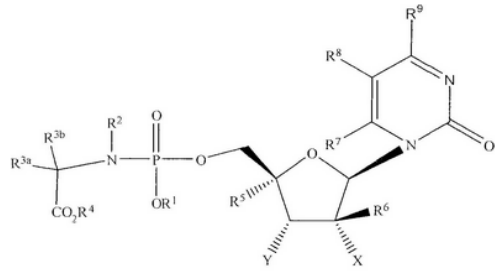
4.1 说明书相关描述

4.1.1 关于磷原子手性的内容

说明书第[0072]段记载：术语“P*”是指磷原子是手性的，并且其具有相应的 Cahn-Ingold-Prelog 标识“R”

或“S”，该标识“R”或“S”具有它们被接受的清楚的含义。因磷的手性而预期式 I 的化合物是外消旋的。申请人考虑了外消旋体和/或拆分的对映异构体的用途。在一些情况中，氨基磷酸酯的磷原子附近并未显示星号。在这些情况中，应理解的是，磷原子是手性的，并且普通技术人员对此也应当如此理解，除非与磷键合的取代基排除了磷为手性的可能性，如 $P(O)Cl_3$。

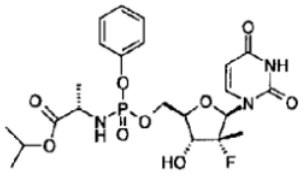
说明书第[0818]段记载：下表包括与各种取代基标志符相关的数字标识符，应根据所附结构来观察所述取代基标志符。这些结构是所披露的实施方案的不同方面的预期物质，并且不意欲限制由式 I 结构所示的化合物包括的全部范围。……。此外，发明人认识到氨基磷酸酯部分的磷原子是另一手性来源。虽然以下的结构没有具体地描绘磷的手性，但是发明人认识到立体化学构型是可能的，以至于在交错的(或锯齿形)的线性结构中，氧-取代基朝着观察者凸出而 OR^1 取代基远离观察者凸出，反之亦然，即，磷的 Cahn-Ingold-Prelog 立体化学标识是 R 或 S。因此，<u>以下结构包括对于磷合理的所有可能的立体化学构型</u>。



。

说明书第[6094]-[6095]段实施例 81 记载：由于磷处的手性，某些示例的化合物作为非对映异构体的混合物获得。该非对映异构体在超临界流态色谱法(SFC)条件下使用 20%的甲醇二氧化碳作为溶剂于 Chiralpak-AS-H(2 × 25cm)柱子上分离。非对映异构体 P-手性中心的绝对立体化学未确定。但是，这两种非对映异构体的色谱拆分提供了特征为快速洗脱的同分异构体和缓慢洗脱的同分异构体。

4.1.2 关于实施例 25

说明书第[6049]段记载：编号 13-54 和 56-66 的实施例使用类似于实施例 5-8 描述的步骤制备。第[6053]段列出了实施例 25 化合物基团定义和核磁质谱数据。第[6098]段起的实施例 82 记载进行 HCV 复制子试验，第[6102]段记载了化合物 25 的结构为：，该化合物在 50μM 的 Log10 减少为 -2.22，EC_{90} 为 0.39μM。

4.2 本专利审查过程中的修改和意见陈述（证据 13、14）

在本专利审查过程中针对化合物权利要求的部分修改和意见陈述如下。

4.2.1 证据 13（本专利公开文本）及 OA1 答复的相关内容

证据 13 是本专利公开文本，其权利要求 1 为通式，权利要求 2 进一步保护一系列具体化合物及“它的

立体异构体、其盐、水合物、溶剂合物或结晶形式”，其中化合物 25 为(S)-2-{[(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基-四氢-呋喃-2-基甲氧基]-苯氧基-磷酰基氨基}-丙酸异丙酯。实质审查程序开始前，专利权人对权利要求书进行修改，修改后的权利要求 1、8 如下：

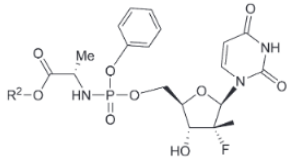
“1.(S)-2-{[(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基-四氢-呋喃-2-基甲氧基]-苯氧基-磷酰基氨基}-丙酸异丙酯**或其立体异构体**。”

“8.2-(((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸(S)-异丙酯。”

专利权人答复 OA1 时认为，“权利要求 1 要求保护(S)-2-{[(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基-四氢-呋喃-2-基甲氧基]-苯氧基-磷酰基氨基}-丙酸异丙酯或其立体异构体，其对应于实施例 25 的化合物。权利要求 8 要求保护.....其对应于实施例 25 化合物的立体异构体。”

4.2.2 针对 OA2 的答复意见

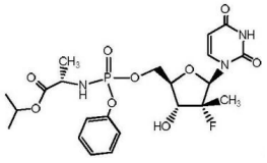
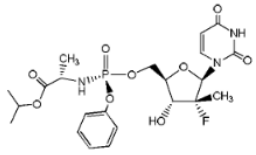
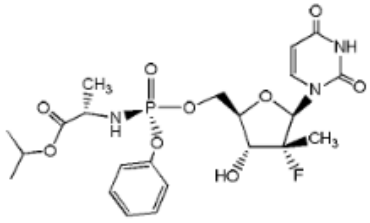
专利权人答复 **OA2** 时未对权利要求 1、8 进行修改。专利权人在意见陈述书中提到，“说明书中实施例 25 的化合物在 HCV 复制子试验中具有 0.39μM 的 EC_{90} 值。并且，参见后附的 Michael J. Sofia 等，J. Med.Chem. 2010, 53: 7202-7218(附件 1)，其**公开了本申请权利要求 1 的化合物（附件 1 中的化合物 14）**具有 0.52μM 的 EC_{90} 值，本申请权利要求 8 的化合物（附件 1 中的化合物 51）具有 0.42μM 的 EC_{90} 值（WT，克隆 A 细胞）。”附件 1 即本案证据 11，显示化合物 14 是 R^2 为 i-Pr 的如下结构化合物：



。附件 1 进一步记载，“根据总体情况，选择化合物 14(PSI-7851)进行进一步开发。**14 是氨基磷酸酯部分磷中心的非对映异构体的 1:1 混合物**，是一种低熔点（mp=66-75℃）无定形固体。通过 HPLC 色谱分离 14 的非对映异构体，得到两种纯的非对映异构体 50（快速移动异构体）和 51（慢速移动异构体）。在克隆 A 复制子测定中，化合物 50 和 51 产生抗 HCV 活性，EC_{90} 值分别为 7.5 和 0.42μM，因此证明两种异构体之间的活性差异>10 倍。”

4.2.3 OA3 及相应的答复意见和修改

审查员发出 **OA3** 指出，权利要求 1-7、14 得不到说明书支持，具体理由是：“权利要求 1 中‘立体异构体’的定义得不到说明书的支持。‘立体异构体’包括对映异构和非对映异构，**非对映异构又包括顺反异构和构象异构**。在本申请说明书中仅公开了权利要求 1 请求保护的具体异构情况的化合物及其效果数据。同一药物化合物的不同立体结构的性质可能不同，例如对于核苷来说，其环上的基团的种类和立体结构不同，决定了其活性的不同。本领域技术人员无法预测权利要求 1 的化合物的其它立体异构体是否具有与化合物 25 相同的用途并能达到相同的治疗效果，即权利要求 1 包含了申请人推测的内容，其效果又难以预测和评价，因而得不到说明书的支持。”

专利权人针对以上 **OA3** 答复时，对化合物权利要求进行的修改为：将权利要求 1 和 8 修改为结构式表达，其中权利要求 1 为，权利要求 8 为，同时增加权利要求 15，要求保护“由下式表示的化合物”。

4.2.4 OA4、OA5 及相应的答复意见和修改

针对以上修改，审查员发出 **OA4** 认为权利要求 15 的修改不符合专利法实施细则第 51 条第 3 款的规定，权利要求 8 的化合物公开不充分，导致权利要求 8 得不到说明书的支持，不符合专利法第 26 条第 4 款的规定。针对 **OA4** 进行答复时，专利权人删除权利要求 15，保留权利要求 8 的技术方案（重新编号为权利要求 6）。

审查员发出 OA5 指出，权利要求 6 得不到说明书支持，不符合专利法第 26 条第 4 款的规定。针对 OA5 答复时，专利权人删除权利要求 6 及与之相关的其他权利要求（该修改文本即为最终的授权公告文本）。专利权人在意见陈述中记载，“鉴**于权利要求 6-10 涵盖的化合物的非对映异构体被权利要求 1 的通式所涵盖**（至少部分基于说明书第[0818]段）的事实，仅仅为了促进权利要求 1-5 获得授权，申请人已经删除权利要求 6-10。申请人保留在分案申请中保护权利要求 6-10 的权益。”

4.2.5 审查过程中涉及到的其他内容

专利权人在意见陈述中采用了多处类似于“权利要求 1 的化合物（化合物 25）”（参见证据 14 第 61 页答复 OA4 的意见陈述）、“本申请药物保护的索非布韦前药化合物（即本申请的化合物 25）”（参见证据 4 第 135 页答复复审通知书时的意见陈述）等表达。

4.3 现有技术中结构式表示方式与含义

4.3.1 请求人提交的证据

证据 15 是中华人民共和国药典，涉及多种消旋体药物，包括奥美拉唑钠、氧氟沙星、布洛芬、奥硝唑、佐匹克隆等，其中采用短线“-”表示消旋结构，对应的异构体药物如艾司奥美拉唑钠、左氧氟沙星、右布洛芬、左奥硝唑、右佐匹克隆等，采用楔形线表示其 S 构型或 R 构型。

证据 16-18 是中文专业书籍，请求人在意见陈述书中主张，这些证据中“均广泛采用短线‘-’表示消旋结构（参见证据 16-18）。”

证据 16 是《化学药物制备的工业化技术》节选，内容共 9 页。其中记载外消旋体的不对称转化和结晶拆分以及在光学活性溶剂中的结晶拆分等以及相应化合物的结构式表达，例如植物生长调解素的前体酮的不

对称转化和结晶过程。

证据 17 是《化学制药工艺学》节选，内容共 2 页。其中记载不对称转化的内容以及相应化合物的结构式表达，例如苯并喹嗪的消旋体(VI)在乙酸乙酯中与旋光性樟脑磺酸加热回流时发生的构型转化。

证据 18 是《高等药物化学》节选，内容共 2 页。其中记载多个手性化合物的拆分合成方法以及相应化合物的结构式表达，例如 Taranabant 的早期拆分合成路线中，手性酸 45 通过消旋化合物 44 的拆分得到。

4.3.2 专利权人提交的反证

反证 21 是《有机化学》节选。第 6 页记载“19 世纪中叶，人们开始用‘短线’来表示化学结构式中原子间的价键，从而产生了化学键的概念。但当时人们对这个‘短线’的物理意义仍然是不清楚的。1916 年，G.N. Lewis 提出了共价键理论，把有机化合物结构式中原子之间的‘短线’与‘电子对’联系起来，从此‘短线’就代表了‘电子对’，初步揭示了短线的物理意义”。第 70 页记载“当等量的左旋体和右旋体混在一起时，整个物质是无旋光性的，成为外消旋体(racemate)，用‘±’表示。”

反证 22 是《手性合成—不对称反应及其应用》节选，第 2 页记载“手性化合物的右旋和左旋对映体的等摩尔混合物成为外消旋混合物或外消旋体。当然，它的旋光值应该是零，因为两个对映体的数值相等方向相反的旋光彼此抵消，外消旋混合物在其分子名称的前面冠以(±)或 rac。”

4.4 申请日后的文章或数据库

证据 9 是 2016 年 09 月 22 日公开的文章，其中记载了 Pharmasset 公司开发索非布韦的过程，其中提及以 PSI-7851 的分子作为临床候选药物。

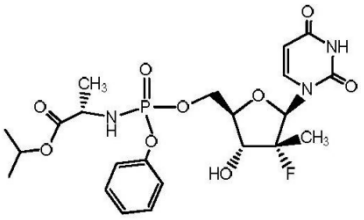
证据 10 是 2010 年 08 月 20 日公开的期刊文章，涉及 PSI-7851 及其非对映异构体 PSI-7977 的活化机制，其中记载 PSI-7851 是两种非对映异构体 PSI-7976 和 PSI-7977 的混合物，其中 PSI-7977 在 HCV 复制子测定中是更具活性的 HCV RNA 复制抑制剂。

证据 11 是 2010 年 09 月 16 日公开的期刊文章（即实审过程专利权人提交的附件 1），其涉及用于治疗丙型肝炎病毒的β-D-2′-脱氧-2′-α-氟-2′-β-C-甲基尿苷核苷酸前药(PSI-7977)的发现。摘要部分记载，“将非对映异构体混合物 14 的单一非对映异构体 51 结晶，并测定 X 射线结构，确定氨基磷酸酯立体化学为 Sp，从而首次将氨基磷酸酯前药的立体化学与生物活性联系起来。51(PSI-7977)被选为临床开发候选药物。”

证据 19 是国家知识产权局专利检索咨询中心出具的编号为 ZY2400005 的检索报告，该报告记载了从 STN 系统查询 CAS 登记号 1190307-88-0（2009 年 10 月 27 日收录入 STN）和 1064684-44-1（2008 年 10 月 23 日收录入 STN）得到相应的化合物名称和结构式的结果。

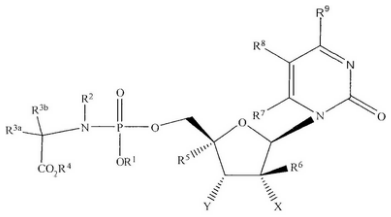
4.5 合议组的评述意见

查明以上事实的基础上，合议组认为请求人主张的权利要求 1 的保护范围仅限于磷原子处为外消旋结构的化合物的理由不能成立。意见如下：


。

首先，从权利要求 1 限定的内容来看。权利要求 1 限定化合物的结构为该化学结构式存在多个手性中心，大部分手性中心与之所连接的化学键采用楔形键表示，这意味着该位置为特定的立体构型，而磷原子作为手性中心与之相连的化学键为短线“-”表示，未采用楔形键表示，通常而言，这种表示方式可理解为其表示的磷中心未限定构型，也即磷中心涵盖了所有可能的立体化学构型，这也符合本领域技术人员对于化学结构式的常规理解。例如，根据反证 21 的记载，本领域采用“短线”表示电子对或共价键，当特定性地表明外消旋混合物时，需要在分子名称的前面冠以(±)或 rac 的标识。这意味着，化学结构式中用“短线”连接两个原子时，通常只表示二者之间存在电子对或共价键，本领域技术人员结合“短线”所连接原子的键合情况可以知晓其是否可能存在立体异构体形式，但并不会将这一表达方式限缩性理解为是由不同立体异构体形成的外消旋体。关于证据 16-18，一方面请求人未具体指明所引用的内容，另一方面，虽然其中存在用短线表示外消旋体的情况，但结合证据 16-18 的整体和相关结构式的上下文，其都是在描述对特定化合物的消旋体进行拆分的语境下出现的，请求人以此表明用短线“-”表示外消旋体为本领域的常规认知，依据不足。关于证据 15，虽然其中记载有外消旋化合物的结构式中用短线表示的实例，然而这些化合物之所以被认定是外消旋体，实际上是结合了其化学名称中出现的(±)等信息来确认的，并不能仅凭结构式中“短线”就得出化合物为外消旋体的结论。

其次，考察说明书对化合物结构式的说明。根据说明书第[0072]、[0818]和[6094]-[6095]段记载的内容，可以确定的是，专利权人在撰写说明书时已经注意到本案化合物中磷中心是手性中心，可能存在不同的立体化学构型。说明书[0818]段记载通式



时也明确，“以下结构包括对于磷合理的所有可能的立体化学构型”，该通式中磷与其他基团的连接键采用短线表示，这与权利要求 1 中该位置的表示方式是一致的。结合本专利说明书对于磷原子处构型的表述与说明，本领域技术人员将权利要求 1 理解为该磷中心涵盖了所有可能的立体化学构型是合理的。

再次，权利要求 1 采用与实施例 25 相同的结构式，并不意味着必须要将权利要求 1 限缩理解为实施例 25 得到的产物。实施例 25 的化合物通过具体的反应步骤制备得到，说明书记载了其核磁和质谱数据，基于说明书的记载的信息，只能确定实施例 25 的化合物是磷中心为 R 构型和 S 构型的混合物，难以得出是请求人所主张其为“外消旋体”的结论，且该结论也不是通过化合物结构式确定的，而是结合说明书的相关信息，例如实施例 81 拆分异构体的表述综合判断得出的。退一步来说，即使实施例 25 的化合物是氨基磷酸酯部分磷

中心的非对映异构体的 1:1 混合物，由于权利要求是在说明书基础上的概括，而实施例通常是权利要求范围内示例性技术方案的描述，二者性质存在一定的差异，在说明书未明确的情况下，不能将权利要求 1 所概括的技术方案等同于实施例中通过具体反应步骤制备得到的产物，更无法得出权利要求 1 保护的化合物是外消旋体的结论。请求人提交证据 13 以主张权利要求书中的具体化合物与实施例的对应关系的理由同样不能推翻前述逻辑。

另次，进一步考察本专利的审查档案。①专利权人答复 OA3 时从权利要求 1 中删除“或其立体异构体”的表述并不意味着专利权人主观上放弃索磷布韦的保护。专利权人在答复 OA3 时，将前一文本中权利要求 1 限定的化合物名称修改为化学结构式并删除“或其立体异构体”的表述，但同时保留了权利要求 8 并新增权利要求 15，分别要求保护基于磷中心产生的两种立体异构体，即使在后删除这两个权利要求，前提亦是认为“鉴于权利要求 6-10 涵盖的化合物的非对映异构体被权利要求 1 的通式所涵盖”（答复 OA5 的意见），因此，专利权人主观上并未放弃对索磷布韦的保护，相反，这与专利权人在本案中的观点是一致的，与基于权利要求书和说明书整体内容所获得的认识也是一致的，即权利要求 1 所表示的化学结构式应当理解为涵盖了磷中心所有可能的立体化学构型，删除“或其立体异构体”的表达并未排除基于磷中心产生的立体异构体，请求人依此修改认为应当将权利要求 1 结构式限定的化合物理解为实施例 25 制备的具体产物缺乏依据。②专利权人的意见陈述是与其对权利要求的修改相伴随的，其中使用类似“权利要求 1 的化合物(化合物 25)”的表述，均是通过引用实施例 25 的化合物或其发明人在后发表的文章中具体化合物的效果来争辩发明具备创造性，是通过引用落入权利要求保护范围内的具体化合物的实例来证明权利要求 1 的技术效果，并不意味着放弃权利要求所涵盖的除实施例 25 制备得到的混合物之外的其他异构体或异构体的混合物。

最后，在专利无效程序中，对于权利要求保护范围以及其中术语含义的理解，是合议组基于法律的授权，以本领域技术人员的视角，依托本专利的权利要求书、说明书、审查档案等内部证据，以及教科书、工具书等外部证据作出认定的过程，这是与案件事实紧密关联的法律问题。原则上，发明人在专利申请日后发表的期刊文章中的表达或其他数据库的表达（证据 9-11、19）不能用于解释权利要求保护范围，其他机构对本案权利要求保护范围的解释仅代表其观点，对于本案无效程序也不具有约束力。本案中，证据 20 和 21 涉及欧洲专利局异议程序相关文件，证据 22 是国家知识产权局专利局专利审查协作北京中心作出的报告，证据 23-25 涉及地方人民法院或知识产权局作出的行政判决书或行政裁决书，证据 26 为首都知识产权服务业协会作出的知识产权鉴定意见书，证据 20 至 26 均是相关机构对于本专利权利要求保护范围的意见，对本案不具有约束力。此外，证据 27 和 28 为上市药物乌帕替尼的相关专利文件，与本案不具有关联性。

综上所述，结合本专利权利要求 1 本身的记载、说明书中关于短线“-”的说明以及本领域对短线“-”的通常认知，权利要求 1 中化合物应当理解为结构式所记载的磷中心的立体空间构型未限定的化合物或其混合物。

5、关于新颖性

专利法第 22 条第 2 款（2000 年修正）规定，新颖性，是指在申请日以前没有同样的发明或者实用新型在国内外出版物上公开发表过、在国内公开使用过或者以其他方式为公众所知，也没有同样的发明或者实用新型由他人向国务院专利行政部门提出过申请并且记载在申请日以后公布的专利申请文件中。

如果请求人据以支持其新颖性主张的证据在性质上为“使用公开或者以其他方式为公众所知”，则在其为公众所知的行为并非发生在国内的情况下，依据该证据认为本专利不具备新颖性的理由不成立。

本案中，本专利要求三项优先权，即 US60/905315（2007 年 03 月 30 日，即证据 1）、US60/982309（2007 年 10 月 24 日，即证据 2）以及 US12/053015（2008 年 03 月 21 日，即证据 3）。请求人认为，权利要求 1-5 不享有证据 1、2 的优先权，仅享有证据 3 的优先权，因此其优先权日应当确定为 2008 年 03 月 21 日。证据 4 的公开日为 2007 年 09 月 9-13 日或 2007 年 10 月 05 日，均早于 2008 年 03 月 21 日，且其公开了化合物 PSI-7851，该化合物即本专利权利要求 1 保护的化合物，因此相对于证据 4（证据 4-1、5 佐证其公开时间），权利要求 1 不具备新颖性。

5.1 证据 4、证据 4-1，证据 5

2001 年修订的专利法实施细则第 30 条规定，“专利法第二十二条第三款所称已有的技术，是指申请日（有优先权的，指优先权日）前在国内外出版物上公开发表、在国内公开使用或者以其他方式为公众所知的技术，即现有技术”。

专利法意义上的现有技术应当是在申请日（有优先权的，指优先权日）以前公众能够获知的技术内容。换句话说，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知识的内容。根据《审查指南(2006)》第二部分第三章第 2.1 节的规定，现有技术有三种公开方式：出版物公开、使用公开和以其他方式公开，其中，以出版物方式公开的，出版物不受地域限制，即指全世界范围；但是以使用方式公开和以其他方式为公众所知的，公开行为仅限于国内。专利法意义上的出版物是指记载有技术或设计内容的独立存在的传播载体，并且应当表明其发表者或出版者以及公开发表或出版时间。使用公开是指“由于使用而导致技术方案的公开，或者导致技术方案处于公众可以得知的状态”，包括“放置在展台上、橱窗内公众可以阅读的信息资料及直观资料，例如招贴画、图纸、照片、样本、样品等”。为公众所知的其他方式，主要是指口头公开等，例如，通过口头交谈、报告等能够使公众得知技术内容的方式。

5.1.1 双方当事人的意见

请求人当庭主张证据 4 有两种公开方式：(1)会议期间作为海报公开，请求人认为该文章为“会议文章”，主张其公开时间是会议举办时间，即 2007 年 09 月 9-13 日；(2)在会议期间该海报在 Pharmasset 公司网站上公开，证据 4-1 是所述海报在互联网档案馆下载的过程，证明证据 4 所述海报于 2007 年 10 月 05 日能够在其官网查询到。证据 5 是 COMTEX News Network 发布的新闻，其显示 Pharmasset 公司将在第 14 届丙肝及相关病毒国际研讨会上发布编号为 P-259 的技术信息，且 Pharmasset 公司将在 2007 年 09 月 10 日把该会议的摘要和 poster 展示在其官方网站的“Event & Presentations”部分。请求人拟用证据 5 佐证证据 4 的海报

在 Pharmasset 官网的公开日期在 2007 年 09 月 13 日之前。

专利权人认可证据 4、4-1 和证据 5 的真实性，但专利权人认为：**(1)**证据 4 的形式为会议海报，其不属于出版物公开，根据《审查指南 2006》的规定，由于会议地点在国外，其不构成现有技术。**(2)**证据 4-1 第 23 页（即显示了与证据 4 页面相同内容的页面）在互联网档案馆的唯一一次存档是在 2014 年 02 月 05 日，证据 4-1 第 21 页仅显示了若干 pdf 文档的名称，未显示文档的任何内容，不能证明这些 pdf 文档在该页显示的存档日期已经可获取，以及 pdf 文档的内容是否与证据 4 一致。而且，由于第 23 页所示页面内容仅在 2014 年被存档了 1 次，且网络地址为 files.shareholder.com 而非与第 21 页一致的 Pharmasset 官网（investor.pharmasset.com），第 23 页的内容并不能证明第 21 页的内容已随同第 23 页在 2007 年被公开。**(3)**证据 5 为新闻稿，其中仅预告了证据 4 的网站展示，并不能证明证据 4 实际发布于 Pharmasset 网站，发布时间是否是所声称的时间，以及所发布的海报内容是否与证据 4 一致。

5.1.2 证据 4、4-1 和 5 的内容

经查，证据 4 是本专利发明人 Michael J. Sofia 等人于 2007 年 9 月 9-13 日在英国苏格兰格拉斯哥举行的第 14 届丙型肝炎病毒及相关病毒国际研讨会上公开的标题为“β-D-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基尿苷氨基磷酸酯:强效和选择性丙型肝炎病毒 RNA 复制抑制剂”的内容，标题下方标有“Poster # P-259”字样。

证据 4-1 是王威出具的《下载网络资料声明书》，由委托公证人香港律师见证。声明记载，王威于 2023 年 5 月 8 日登录互联网档案馆网页 https://web.archive.org，在搜索栏中输入 http://investor.pharmasset.com/events.cfm，选择日期“2007”“OCT, 5, 2007, 04:19:18”，页面内容显示在证据 4-1 的第 20-22 页。点击“Sep 10，8:30 AM ET - Sep 13，2007 12:00 AM ET”栏下的“View Phosphoramidates presentation”，得到与证据 4 相同的页面（证据 4-1 的第 23 页）。证据 4-1 第 21 页显示“第十四届丙型肝炎病毒及相关病毒国际研讨会”及其下方的若干 pdf 文件列表，其在互联网档案馆抓取的时间记录条显示为“2007 年 10 月 05 日”（参见下图 1），第 23 页显示了与证据 4 内容一致的页面，其在互联网档案馆抓取的时间记录条显示为“2014 年 02 月 05 日”（参见下图 2）。

图 1：

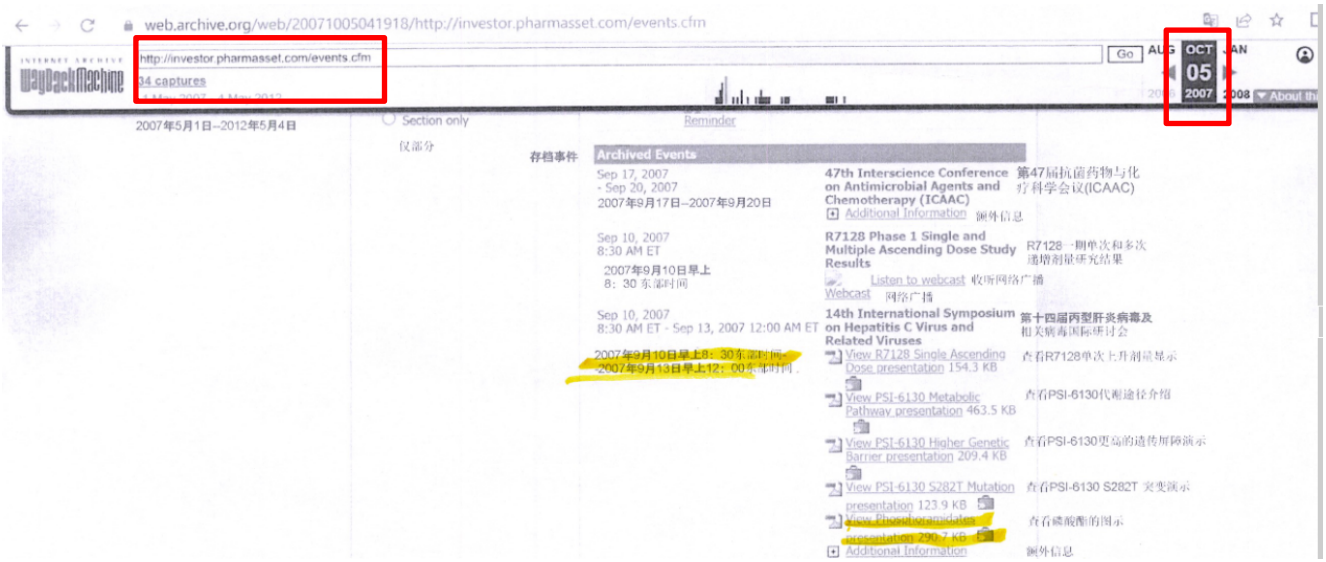
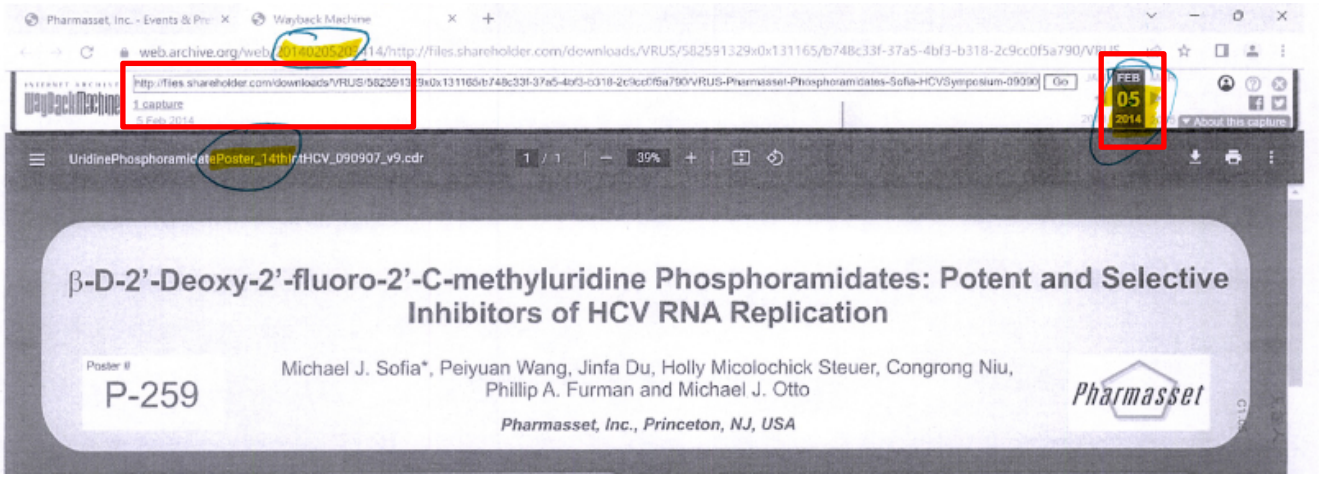


图 2：



证据 5 为 COMTEX 于 2007 年 09 月 06 日提供的新闻，标题为“Pharmasset 和 Roche 将在第 14 届国际丙型肝炎病毒及相关病毒研讨会上提交 R7128 数据”，第 1 段记载“Pharmasset, Inc. (Nasdaq: VRUS)和 Roche (OTC: RHHBY)今日宣布，将于 2007 年 9 月 9 日至 13 日在苏格兰格拉斯哥举行的第 14 届国际丙型肝炎病毒及相关病毒学术研讨会上发表四篇与 R7128 治疗慢性丙型肝炎病毒(HCV)相关的科学论文。R7128 是 PSI-6130 的前体药物，是一种正在通过 Pharmasset 与罗氏合作开发的 HCV 口服胞苷核苷类似物聚合酶抑制剂。此外，Pharmasset 还将提供有关专有氨基磷酸 HCV RNA 抑制剂的数据。会议摘要信息如下所示，海报展示可在 Pharmasset 网站的“活动与展示”部分获取，网址为 http://www.pharmasset.com 2007 年 9 月 10 日。”

5.1.3 合议组针对证据 4、4-1 和证据 5 的意见

5.1.3.1 关于第一种公开方式

证据 4 明确记载其为“poster”即海报，其通常在会议期间展示，不属于专利法意义上的出版物公开。根据《审查指南(2006)》的规定，“使用公开还包括放置在展台上、橱窗内公众可以阅读的信息资料及直观资料，如招贴画、图纸、照片、模型、样本、样品等”，证据 4 的会议海报属于会议期间展示的信息资料，因此，就其公开的行为性质而言应当属于“使用公开”。鉴于证据 4 的会议在英国召开，因此证据 4 的会议

海报被公开的行为发生在国外而非国内，根据本案应当适用的专利法及实施细则和审查指南(2006)的相关规定，证据 4 不构成专利法意义上的现有技术。

5.1.3.2 关于第二种公开方式

首先，请求人在无效宣告请求书中主张“证据 4 是本专利的发明人 Michael J. Sofia 等人代表 Pharmasset 公司在第 14 届丙肝及相关病毒国际研讨会上发布的会议文章(编号 P-259)，该会议的召开时间为 2007 年 9 月 9-13 日”，该理由对应于如上第一种公开方式。请求人于口头审理当庭提交证据 4-1，并主张证据 4-1 能够证明证据 4 的海报于 2007 年 10 月 05 日能够从 Pharmasset 公司网站获得，这一理由是基于出版物公开。因此，第二种公开方式的理由超出了请求书的范围，也超出了提出无效宣告请求之日起 1 个月的期限。

其次，请求人获得证据 4 的过程并非直接登录 Pharmasset 公司网站，而是通过互联网档案馆获得，而互联网档案馆是通过一定技术手段从网络中抓取网页，抓取方式是对网页的内容进行独立抓取，被抓取的网页上方有时间记录条，每个时间记录条对应一个时间。证据 4-1 第 21 页所示页面显示抓取时间为 2007 年 10 月 05 日，该页面中“第十四届丙型肝炎病毒及相关病毒国际研讨会”下方存在若干 pdf 文档链接，但并未显示相应文档的具体内容，因此基于该抓取页面无法确定在 2007 年 10 月 05 日相应文档链接对应的内容即为证据 4 所示海报的内容；证据 4-1 第 23-26 页显示通过在互联网档案馆搜索“http://investor.pharmasset.com/events.cfm”，得到相关抓取的网页，虽然该网页内容与证据 4 的海报相对应，但该页面显示的互联网档案馆的时间记录条时间，即互联网档案馆的抓取时间为 2014 年 02 月 05 日，而非 2007 年 10 月 05 日。因此，依据证据 4-1 只能确认其在互联网档案馆的抓取时间，并不能确定证据 4 的页面在原网站上的确切公开时间，故而即使考虑证据 4-1 的内容，也不能确定证据 4 作为网页方式构成出版物公开的公开时间早于本专利的优先权日。

再次，证据 5 作为一篇“预告”性质的新闻报道，不能直接证明 Pharmasset 公司确切如新闻预告的所述时间公布相关内容；同时，证据 5 预告的公开时间是 2007 年 09 月 10 日，而证据 4-1 显示请求人从互联网档案馆网站上链接/抓取 Pharmasset 公司网站的时间是 2007 年 10 月 05 日，二者并不对应。这使得 Pharmasset 公司是否如期发布了所述的会议摘要和“poster”以及所发布的“poster”的技术内容究竟是否与证据 4 一致，仅依据证据 5 是无法确定的。

因此，证据 4、证据 4-1 和证据 5 不能形成完整的证据链，以表明证据 4 的内容在 Pharmasset 公司网站公开的确切时间，基于现有证据仅能确定其在互联网档案馆上抓取时间 2014 年 02 月 05 日之时能够在网络上被公众获得，该时间晚于本专利的申请日。亦即，即使按照请求人主张的第二种公开方式，也不足以认定证据 4 构成本专利的现有技术。

5.2 证据 1、2 和 3 及相应的理由

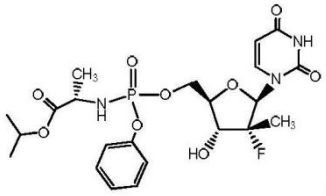
请求人主张本专利不享有证据 1 和证据 2 的优先权是为了进一步主张证据 4 能够影响本专利的新颖性(和创造性 ）。如前所述，在证据 4 不能构成“使用公开”，也无法确定其以网络出版物方式公开的时间早于本

专利的申请日（包括优先权日）的情况下，无论本专利能否享有证据 1、证据 2 的优先权，证据 4 均不能作为现有技术用于评价本专利的新颖性，即请求人关于本专利权利要求 1 不具备新颖性的理由不成立。故本决定对于本专利的优先权是否成立不再作出评述。

6、关于创造性

专利法第 22 条第 3 款（2000 年修正）规定，创造性，是指同申请日以前已有的技术相比，该发明有突出的实质性特点和显著的进步，该实用新型有实质性特点和进步。

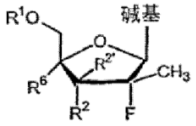
在判断创造性时，首先要将权利要求的技术方案和最接近的现有技术进行对比，找出二者的区别特征，确定所述技术方案实际解决的技术问题，进而考察现有技术整体上是否存在将该区别特征引入到所述最接近的现有技术中以解决上述技术问题的启示，如果现有技术中不存在这样的启示，则该权利要求具备创造性。

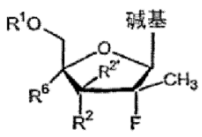
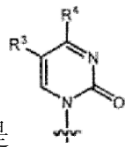
本案中，权利要求 1 保护由下式表示的化合物：。根据说明书的记载，所述化合物是 RNA 依赖性 RNA 病毒复制的抑制剂，并且可用作 HCVNS5B 聚合酶的抑制剂、HCV 复制的抑制剂以及用于治疗哺乳动物的丙型肝炎感染（参见说明书第 2 段）。

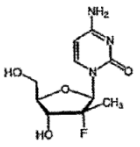
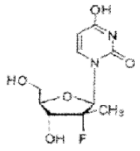
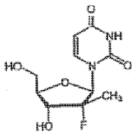
请求人认为权利要求 1 不具备创造性，分别依据证据 4、6 和 7 作为最接近的现有技术。如前第 5 节所分析，证据 4 不构成本专利的现有技术，因此，请求人以证据 4 为最接近的现有技术认为权利要求 1-5 不具备创造性的无效理由不成立。

6.1 以证据 6 作为最接近的现有技术

请求人以证据 6 的第十个实施例的化合物作为最接近的现有技术，认为本专利相比证据 6 实际解决的技术问题是提供一种效果类似的氨基磷酸酯前药化合物，证据 8、12 分别给出了引入区别特征的技术启示。

证据 6 涉及修饰的氟化核苷类似物，该化合物可用于治疗黄病毒科感染，尤其是丙型肝炎(HCV)，所述类似物的结构为，其中碱基是嘌呤或嘧啶碱基。证据 6 说明书第 28 页公开了以下内容：在第十个实施例中，提供具有以下结构的(2'R)-2'-脱氧-2'-C-甲基核苷或其药学上可接受的盐或其前药”：

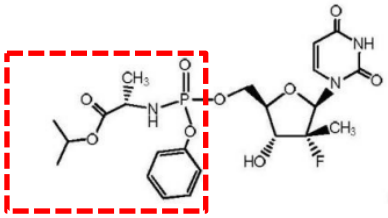
，其中碱基是，R^1 是 H，R^2 是 OH，$R^{2'}$ 是 H，R^3 是 H，R^4 是 NH_2 或 OH，R^6 是 H。

证据 6 实际上公开了以下两个具体化合物：，。前者为实施例 1 的化合物(2'R)-2'-脱氧-2-C-甲基胞苷，后者的互变异构体即下式的(2'R)-2'-脱氧-2'-C-甲基尿苷：。

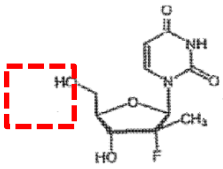
证据 6 未对后者的 HCV 抑制活性进行检测，但公开了在 HCV 复制子试验中，实施例 1 的化合物显示 EC_{90} 值为 1.6-4.6μM（参见证据 6 译文说明书第 54-56 页实施例 1，以及第 63-65 页实施例 5）。鉴于二者结构的相似性，在此基础上，本领域技术人员可以预期，(2'R)-2-脱氧-2-C-甲基尿苷和(2'R)-2'-脱氧-2-C-甲基胞苷具有相同或类似的 HCV 抑制效果。

6.1.1 权利要求 1 与证据 6 的区别特征

本专利权利要求 1 的化合物与证据 6 公开的(2'R)-2'-脱氧-2'-C-甲基尿苷相比，二者的区别仅在于，本专利化合物使用特定的(苯基)(异丙基-L-丙氨酸基磷酸酯)基团对核苷进行了修饰（如下图所示）。



本专利权利要求 1



证据 6 第十个实施例

6.1.2 发明实际解决的技术问题

根据本专利说明书的描述，“目前，对于受丙型肝炎病毒感染的个体具有有限的治疗选择。现今已批准的治疗选择是重组干扰素 α 单独或与核苷类似物利巴韦林相结合的免疫疗法的使用。这种疗法受其临床效果的限制，并且仅有 50%的受治疗患者对该疗法有响应。因此，显著需要更为有效和新型的疗法，以解决由 HCV 感染造成的未满足的医疗需求”（参见说明书第 0014 段）。“在一些情况中，核苷的生物活性受到其对于一种或多种激酶而言差的底物特性阻碍，所述底物特性是将该核苷转化为活性的三磷酸酯形式所需的。通过核苷激酶的单磷酸酯的形成一般被认为是三磷酸化事件的限速步骤。.....还限制核苷作为可行的治疗剂应用的是它们有时差的物理化学和药物代谢动力学性质。这些差的性质可以限制药剂的肠内吸收并且限制摄取进入靶组织或细胞。为了改善它们的性质，采用了核苷的前药。已经证实核苷氨基磷酸酯制品改善了核苷的系统吸收，并且进一步地，这些‘原核苷酸’的氨基磷酸酯部分被中性的亲脂性基团掩蔽而获得合适的分配系数来优化摄取和进入细胞的转运，从而相对于单独施用母体核苷显著地提高了核苷单磷酸酯类似物的细胞内浓度。磷酸酯部分的酶介导水解产生了核苷单磷酸酯，其中限速的起始磷酸化不是必需的。”（参见说明书第 0018-0019 段）。另外，本专利说明书实施例 25 公开了在结构上对应于权利要求 1 的化合物，该化合物在实施例 82 的 HCV 复制子试验中显示 EC_{90} 为 0.39μM（参见说明书第 6050、6053、6102 段）。

可见，本专利是通过将核苷类似物转化为适合的磷酸酯前药，以避免限速的起始磷酸化步骤，从而实现改善的物理化学和药物代谢动力学性质，达到如优化摄取和进入细胞的转运、显著提高核苷单磷酸酯类似物的细胞内浓度等作用。并且，基于实施例 25 与证据 6 相应化合物活性数据的比较，本领域技术人员在申请日之时能够预期本专利化合物对 HCV 抑制效果得以改善。因此，权利要求 1 相对于证据 6 实际解决的技术问题是有效改善 HCV 抑制效果。判断权利要求 1 是否具备创造性的关键在于，在案现有技术整体上是否给出了引入以上区别特征来解决该技术问题的技术启示。

6.1.3 在案现有技术是否存在技术启示

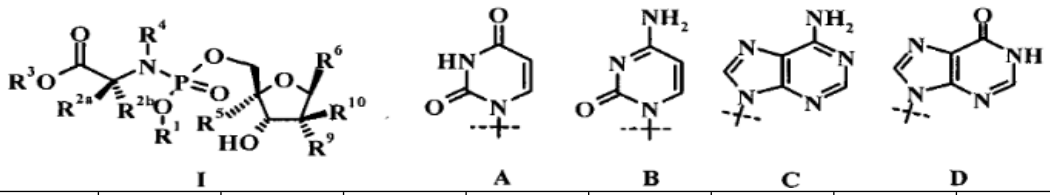
请求人主张证据 8 或证据 12 对于证据 6 的化合物进行 ProTide 结构修饰给出了教导。专利权人提交包括反证 3、反证 4 和反证 17 在内的多篇文献主张就特定的核苷类似物，核苷酸前药能否实现基本的前药功能或能达到何种有效程度不具有可预期性。

6.1.3.1 证据 8 公开的内容

证据 8 公开了抗病毒的 4'-取代前核苷酸的氨基磷酸酯类化合物，其可用于治疗丙型肝炎病毒(HCV)介导的疾病。其中公开，“尽管核苷衍生物已被证实是有效的 HCV 聚合酶抑制剂，不过它们的实际应用经常受到两种因素的限制。首先，次优的物理性质和较差的药动学经常限制核苷衍生物的细胞内浓度。本发明涉及 4’取代的核苷类化合物的氨基磷酸酯衍生物，它们具有改进的物理化学和药动学性质。这些衍生物更有效地渗透肠粘膜，最终被转运至细胞内。这些“前核苷酸”增强母体核苷酸的生物活性、生物利用度或稳定性。”“其次，如果前体药物成功地渗透被感染的细胞并且被转化为母体核苷，这些化合物的生物活性依赖于激酶-介导的生成核苷三磷酸的磷酸化作用。被化学修饰的核苷类是有效的酶抑制剂，但经常是较差的内源性核苷激酶底物，导致无效的三磷酸酯产物。此外，核苷激酶水平低的细胞不能磷酸化核苷类似物。由核苷激酶生成一磷酸酯通常是限速性的，第二和第三磷酸化对核苷的修饰不太敏感。”(参见证据 8 译文说明书第 5 页第 3-4 段)。

“芳氧基氨基磷酸酯衍生物 7a 提供克服这两种问题的机理。磷酸酯部分被中性亲脂性基团所掩蔽，得到适合的分配系数，以优化摄取和向细胞的转运。酶介导的酯水解产生核苷单磷酸 7a，其中限速性初始磷酸化是不必要的，第二和第三磷酸化不太敏感于核苷部分的结构修饰(流程 I)。”“核苷化合物的氨基磷酸二酯已被报道包括 AZT (齐多夫定)、d4T (司他夫定)、FudR (5-氟脱氧尿苷)、2'-脱氧尿苷、胸苷、d4A (2',3'-二脱氢-2',3'-二脱氧腺苷)、isoddA (2',3'-二脱氧-3'-氧代腺苷)、FLT(阿洛夫定、3-脱氧 3-氟胸苷)、ddC(2',3'二脱氧胞嘧啶)、ddA (二脱氧腺苷)、hypoxallene、2',3'-二脱氧-3'-硫杂胞苷(3TC)和 Ara-C。”(参见证据 8 译文说明书第 6 页倒数第 1 段至第 7 页第 2 段)。

证据 8 说明书公开了一系列具体化合物及其制备，其中第 99 页实施例 57 制备得到化合物 I-14，第 132 页实施例 85 测试了化合物 I-34、I-28、I-13、I-14、I-15 的荧光素酶活性 IC_{50}，其中包括化合物 I-14 的荧光素酶活性 IC_{50} 为 0.864 μM。



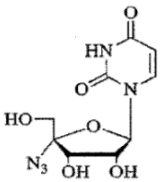
I A B C D

No.	R^1	R^{2a}	R^{2b}	1	R^3	R^4	R^5	R^6	R^9	R^{10}
I-14	Ph	Me	H	S	i-Pr	H	N_3	A	OH	H

基于上述内容可见，证据 8 化合物 I-14 公开了本专利权利要求 1 化合物的 5-磷酸酯的修饰基团，证据 8 所进行的结构改进是将(苯基)(异丙基-L-丙氨酸基)磷酸酯基团应用于所述核苷化合物的修饰中，并取得了前述效果。

6.1.3.2 证据 12 的公开内容

证据 12 公开了一种将氨基酸磷酸酯 ProTide 策略应用于 4'-叠氮基尿苷，使得无活性的核苷酸具有毫摩尔以下丙肝病毒抑制活性的方法。证据 12 记载，“核苷类似物已经被证实是一类重要的病毒靶标聚合酶抑制剂……所有通过核苷类似物作用模式起作用的抗病毒剂都需要被细胞和/或病毒酶磷酰化，其中大多数被磷酸化其相应的 5-三磷酸。然后，核苷酸三磷酸类似物将抑制必需的聚合酶和/或与天然核苷酸三磷酸竞争作为在病毒复制期间掺入病毒核酸的底物。”(参见证据 12 译文第 1 页左栏第 3 段)。

证据 12 进一步公开，最近，发现 4-叠氮基胞苷是细胞培养中 HCV 复制的有效抑制剂。有趣的是，显影的尿苷类似物，但 4'-叠氮基尿苷(1)  （AZU）在基于细胞的复制系统中作为 HCV 复制的抑制剂是无活性的（参见证据 12 译文第 1 页左栏倒数第 2 段至右栏第 1 段）。有假设认为(1)（1，图 1）可能是细胞酶磷酰化的不良底物。产生 5'-单磷酸的第一个磷酸化步骤经被发现是细胞内核苷三磷酸形成途径中的限速步骤，这表明核苷单磷酸类似物可能是有用的抗病毒剂。然而，作为未修饰的试剂，核苷单磷酸酯在生物介质中是不稳定的，并且由于在生理 pH 下相关的负电荷，它们也表现出较差的膜渗透性（参见证据 12 译文第 1 页右栏第 2 段）。

证据 12 还公开，“我们的芳氧基氨基磷酸酯 ProTide 方法通过将单磷酸化核苷类似物作为膜可渗透的‘ProTide’形式进行细胞内递送，从而绕过了最初的激酶依赖性。该技术大大增加了单磷酸核苷类似物的亲脂性，从而增加了膜渗透和细胞内利用率。先前我们已经用 DDA、d4T、LCD4A 和 D4A 的芳氧基氨基磷酸酯衍生物证明了我们的方法的成功。这些核苷酸单磷酸类似物在体外表现出与母体核苷类似物相比大大增强的抗 HIV 活性。与母体核苷相反，单磷酸类似物的完全抗病毒活性保留在激酶缺陷细胞系中，这与 HIV 感染细胞中第一磷酸化步骤的有效旁路一致。芳氧基氨基磷酸酯被认为是相应的 5-单磷酸酯类的有效亲脂性前药，其中两个掩蔽基团由氨基酸酯和芳基部分表示。”（参见证据 12 译文第 1 页右栏第 3 段）。“在当前研究

中，我们测试了将我们的 ProTide 方法应用于无活性的 4-叠氮尿苷(1)的可能性，以绕过第一个磷酰化步骤，从而产生具有抗 HCV 强效活性的新型抗病毒剂(2)。”（参见证据 12 译文第 2 页左栏第 1 段）。

证据 12 制备了 AZU 的若干种稳定的磷酸酯前药（参见证据 12 译文第 4 页表 1），其中化合物 15 的氨基酸部分是 L-Ala，酯部分为 iPr，其 EC_{50}=0.77 μM。证据 12 对表 1 进行分析，指出，“如表 1 所示，L-丙氨酸衍生物代表一系列活性抗病毒氨基磷酸酯(11-17)。与无活性的核苷母体(1)形成鲜明对比的是低或亚微摩尔活性。叔丁酯(16)是该系列中活性最低的，这与先前在 d4T 系列 24 中获得的 SAR 一致，并且可能与叔酯对酶介导水解的相对稳定性有关。异丙酯 15 表现出很高的效力，是所制备的最具活性的氨基磷酸酯之一。”（参见证据 12 译文第 3 页右栏第 2 段）。

表 1 （1）和苯基氨基磷酸酯核苷酸类似物的抗 HCV 活性和细胞毒性数据

compound	amino acid	ester	EC_{50} (μM)	CC_{50} (μM)
11	L-Ala	Me	3.1	>100
12	L-Ala	Et	1.3	>100
13	L-Ala	Bu	1.2	>100
14	L-Ala	2-Bu	0.63	>100
15	L-Ala	iPr	0.77	>100
16	L-Ala	tBu	5.1	>100
17	L-Ala	Bn	0.61	>100
18	Me_2Gly	Et	10.3	>100
19	Me_2Gly	Bn	3.4	>100
20	cPntGly	Et	>100	>100
21	cPntGly	Bn	<100	>100
22	Phe	Et	1.37	>100
23	Phe	Bn	<100	>100
24	Val	Bn	<100	>100
25	Gly	Bn	1.6	>100
26	D-Ala	Bn	1.2	>100
27	Leu	Et	2.3	>100
28	Pro	Et	6.0	>100
29	Met	Et	14	>100
30	N-MeGly	Et	>100	>100
31	EtGlu	Et	>100	>100
32	β-Ala	Et	>100	>100
4′-azidouridine (**1**)	–	–	>100	>100

另外，证据 12 还明确记载，“在苄基酯家族中，L-丙氨酸(17)是最具活性的化合物，而 D-丙氨酸(26)和甘氨酸(25)的效力较差。而在 d4T 的 ProTide 衍生物和阿巴卡韦 ProTide 中，当 L-丙氨酸被甘氨酸代替时，抗 HIV 活性降低了 60-70 倍和 20-40 倍。这进一步证实了我们之前的结论，即每个核苷类似物相对于给定的靶点需要单独的 ProTide 修饰基团的优化过程。细胞系依赖性酶表达可能决定不同的氨基磷酸酯类 SARS。”（参见证据 12 译文第 4 页左栏倒数第 3 段）。

分析结构可知，证据 12 中化合物 15 具有 5’-磷酸酯基团为“(苯基)(异丙基-L-丙氨酸基)磷酸酯”基团，即，证据 12 公开了本专利权利要求 1 化合物的 5-磷酸酯的修饰基团，并且所述修饰的目的在于使核苷类似物 AZU 绕过单磷酸化这一限速步骤并增加亲脂性，从而提高作为 HCV 抑制剂的尿苷类似物的活性、透膜性等，也即，证据 12 所进行的结构改进是基于 ProTide 技术，将(苯基)(异丙基-L-丙氨酸基)磷酸酯”基团应用于 AZU 的修饰中，并取得了前述效果。

6.1.3.3 相关反证的公开内容

专利权人提交若干反证，说明在将 ProTide 技术应用于不同核苷母核时会存在差异。内容摘录如下：

反证 3 涉及“司他夫定和齐多夫定的氨基磷酸三酯前药激活途径的表征”，其中指出，“与 L-丙氨酰基前药衍生物相比，氨基酸部分的修饰导致抗病毒活性部分或几乎完全丧失。氨基酸的相对小的结构变化对最终的抗病毒活性具有明显影响。”(参见反证 3 译文第 3 页左栏)。

反证 4 涉及“前核苷酸：抗病毒和抗癌核苷酸的体内递送”，其中公开，“尽管存在前核苷酸的成功，但是仍要解决许多问题。没有单一方法已被证实对所有核苷酸普遍有用.....不幸地，前核苷酸设计对核苷酸释放机制的效果仅仅在少数案例中系统地研究。而且，仅仅对少数前核苷酸测定体内效力、长期毒性、生物利用度、血浆药代动力学和组织分布。与用激酶缺陷细胞进行的体外实验不同，核苷酸的体内递送的直接证据仍然是难以捉摸的，并将无疑依赖于含有标记的磷酸酯的前核苷酸的未来使用。”(参见反证 4 译文第 7 页第 2 段)。

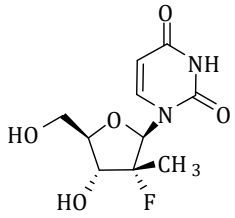
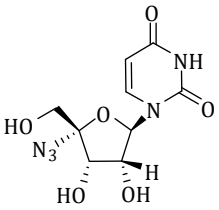
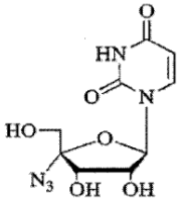
反证 17 涉及将“将 2',3'-双脱氧腺苷(DDA)和 2',3'-双脱氢-2',3’-双脱氧腺苷(D4A)转化为其相应的芳氧基氨基磷酸酯衍生物显著增强其抗人类免疫缺陷病毒和乙型肝炎病毒的活性”的研究文章，其中指出，“我们已经证明嘌呤核苷芳氧基氨基磷酸酯衍生物 Cf1093 和 Cf1001 对 T 淋巴细胞中的 HIV 和肝细胞中的 HBV 都具有显著增强的抗病毒效力。嘌呤核苷芳氧基氨基磷酸酯的这些有利特性与我们以前对嘧啶核苷芳氧基氨基磷酸酯的发现显著不同。”(参见反证 17 译文第 326 页右栏第 3 段)。

综合以上反证的相关论述可以看出，其与证据 12 的表 1 显示出的结果有相同之处，即，即使同样基于 ProTide 技术，当选择不同的氨基酸和不同的酯基时，会对化合物活性产生明显的影响。

6.1.3.4 合议组评述意见

合议组认为，判断是否存在引入区别特征的技术启示，要考察现有技术整体上是否存在一定的教导，使得本领域技术人员面对发明实际解决的技术问题时，有动机引入区别特征对最接近的现有技术进行改进，以获得要求保护的发明。本案中，无论是将证据 8 还是证据 12 与证据 6 进行结合时，都难以脱离现有技术的状态，即如证据 12 所明确教导的“每个核苷类似物相对于给定的靶点需要单独的 ProTide 修饰基团”。这意味着，本领域技术人员在考虑将证据 8 或者 12 与证据 6 结合时，会着重考察二者公开的核苷类似物的结构差异，如下表所示，证据 8 或 12 在核苷母核的五元糖环结构上与本专利的化合物存在较为明显的差异，这样的结构差异使得本领域技术人员从证据 8 或证据 12 公开的众多前药基团中选择某个特定的修饰基团,将其应用于证据 6 的核苷母核上，并预期其能够有效改善核苷母核的活性，就成为具有一定困难的问题。即，单纯基于证据 6、证据 8 和证据 12 的教导，尚不足以得出权利要求 1 不具备创造性的结论，请求人以证据 6 为最接近现有技术认为权利要求 1 不符合专利法第 22 条第 3 款规定的无效理由不能成立。

本专利的核苷	证据 8 的核苷	证据 12 的核苷

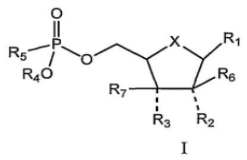
6.2 以证据 7 为最接近的现有技术

请求人主张：(1)权利要求 1 的化合物是证据 7 通式 I 范围内的选择发明，不具备创造性；(2)以证据 7 中公开的具体化合物，例如附图 1 中公开的具体化合物 5、6 或 7 为最接近的现有技术，因证据 7 通式 I 的可选取代基中包含了权利要求 1 化合物的取代基选择，本领域技术人员根据该技术启示和本领域的常识容易想到将证据 7 具体化合物 5、6、7 中的取代基进行替换，即权利要求 1 不具备创造性。

专利权人主张：(1)马库什通式本身涵盖了众多可选择的变量，在没有明确的技术启示的情况下，本领域技术人员并不能直接选择请求人所主张的选项构成的技术方案，请求人主张的最接近的技术方案是人为选择的结果。(2)即使将通式(I)的化合物或化合物 5、6、7 作为最接近的现有技术，因证据 7 没有公开任何化合物的抗病毒活性数据，本领域技术人员无法从证据 7 中获得如何进行前药改造的技术启示，更别提在此基础上预期能够获得更强效的化合物。

6.2.1 证据 7 公开的内容

证据 7 公开了一种具有抗病毒和抗癌活性的核苷，作为 hHINT 底物的抗病毒或抗癌磷酰胺应有助于设计基于组织特异性抗病毒和抗癌磷酰胺的治疗剂（参见证据 7 译文第 3 页第 1 段）。具体地，证据 7 公开式 I



I

的化合物： ，其中：

R_1 是腺嘌呤，鸟嘌呤，胞嘧啶，胸腺嘧啶，3-脱氮腺嘌呤或尿嘧啶，任选被 1，2 或 3U 取代；其中每个 U 独立地为卤素，羟基……等；

R_2 和 R_6 各自独立地为氢，卤素，羟基，(C_1-C_6)烷基，(C_3-C_6)环烷基，(C_1-C_6)烷氧基，(C_3-C_6)环烷氧基，(C_1-C_6)链烷酰基，(C_1-C_6)链烷酰氧基，三氟甲基，叠氮基，氰基，--N(Rz)C(=O)N(Raa)(Rab)，-N(Rz)C(=O)ORac 或 NRadRae，条件是 R_2 和 R_6 是羟基卤素，(C_1-C_6)烷氧基，(C_3-C_6)环烷氧基，三氟甲基，氰基或 NRadRae；

R_3 是氢，卤素，羟基，(C_1-C_6)烷基，(C_3-C_6)环烷基，(C_1-C_6)烷氧基，(C_3-C_6)环烷氧基，(C_1-C_6)链烷酰基，(C_1-C_6)链烷酰氧基，三氟甲基，叠氮基，氰基，-N(R_2)C(=O)N(Raa)(Rab)，-N(Rz)C(=O)ORac 或 NRadRae；

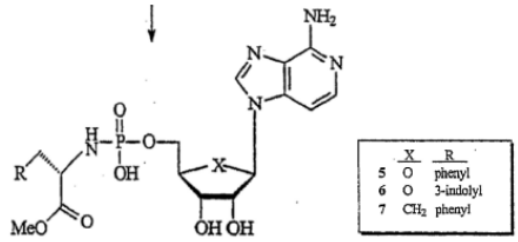
R_4 是氢，(C_1-C_6)烷基，(C_3-C_6)环烷基，芳基，8TyI(C_1-C_6)烷基，或 2-氰基乙基；

R_5 是氨基酸，肽或 NRaRb；

R_7 是氢，卤素，羟基，(C_1-C_6)烷基，(C_3-C_6)环烷基，(C_1-C_6)烷氧基，(C_3-C_6)环烷氧基，(C_1-C_6)链烷酰基，(C_1-C_6)链烷酰氧基，三氟甲基，叠氮基，氰基……；

X 是氧，硫或亚甲基；(其他基团定义略，参见证据 7 译文第 3-5 页)。

证据 7 附图 1 还公开了如下结构式表示的化合物 5、6、7：



证据 7 记载，“术语‘病毒感染’包括人免疫缺陷病毒(HIV)，单纯疱疹病毒-2(HSV-2)，精索静脉曲张，牛痘，人巨细胞病毒，埃波拉，乙型肝炎(HBV)，丙型肝炎(HCV)等。”（参见证据 7 译文第 9 页第 1 段）。

证据 7 实施例 1 和实施例 2 制备了代表性化合物，实施例 3 描述了含有式 I 化合物的代表性药物剂型。证据 7 记载，“本发明化合物作为抗病毒剂的能力可以使用本领域众所周知的药理学模型，或者使用下面描述的试验 A 或 B 来确定。”测试 A 涉及用匹配的 HIV-I 分离物和实验室 HIV-I 菌株测定本发明代表性化合物的抗病毒活性。测试 B 的内容为“本发明化合物的抗病毒性能也可以使用与 E. I. Mclntee, et al. J Med. Chem., 1997, 40, 3323-3331 所述类似的方法在 PBMCs 中测定。”测试 C 的内容为“本发明化合物的抗癌性能可使用以 CCRF-CEM 细胞为试验对象的测试方法进行评价”，其中公开了使用化合物 115、113、114 和 Ara-A 测定的 IC_{50} 值。（参见证据 7 译文第 24 页最后一段至第 28 页）。

6.2.2 合议组针对证据 7 的评述意见

合议组认为，无论是基于“选择发明”的角度，还是以证据 7 中化合物 5、6 和 7 为最接近的现有技术，请求人基于证据 7 的无效理由均不成立。

第一，根据《审查指南》第二部分第四章 4.3 节的规定，“选择发明，是指从现有技术公开的宽范围中，有目的地选出现有技术中未提到的窄范围或者个体的发明。”确定本领域技术人员的“选择”目的，既不能脱离开最接近现有技术本身的教导，也不能脱离开本专利的技术问题或者产生的技术效果。首先，请求人提供的证据 7 的译文中仅泛泛提及所述核苷磷酸酰胺类似物可用于抗癌和抗病毒治疗剂的设计，唯一涉及到活性试验数据的内容只有测试 C，但未对其中使用的化合物 115、113、114 和 Ara-A 的具体结构作进一步说明，使得本领域技术人员难以从技术问题或者技术效果的角度针对性地确定基于证据 7 的“选择”目的。其次，本专利权利要求 1 保护的是各基团进行明确定义的具体化合物，证据 7 通式 I 的八个位置都是可变基团，其中记载的每个取代基都存在宽泛的可选择范围，各取代基进行排列组合可能涉及成千上万种化合物，在请求人未提供该通式 I 涉及范围内的任何具体技术方案以及进一步的技术信息来说明该宽范围内确切的结构和技术效果的情况下，本领域技术人员依据证据 7 的内容并不能“概括”出该通式化合物的效果来与本专利化合物的效果进行有意义的比较。即使证据 7 公开的通式 I 涵盖本专利权利要求 1 的化合物，也不能仅依此事实

就将证据 7 作为本专利构成选择发明的基础，而将证明本专利产生了“预料不到”技术效果的责任转移给专利权人。即请求人依据“选择发明”主张权利要求 1 不具备创造性的理由不能成立。

第二，对于请求人所主张以化合物 5、6 和 7 作为最接近的现有技术，同样地，请求人提交的证据 7 的内容不涉及这几个具体化合物已验证的技术效果。在本专利说明书已经验证了权利要求 1 保护的化合物的 HCV 抑制活性的情况下，请求人对于最接近的现有技术的举证尚不足以达到本领域技术人员依据上述具体化合物有动机进行结构改造以得到权利要求 1 的化合物的程度。因此，请求人关于权利要求 1 相对于证据 7 不具备创造性的该项无效理由也不能成立。

6.3 专利权人关于索磷布韦的商业成功的主张

专利权人提交了反证 2、6 至 12 等主张本专利权利要求 1 的化合物作为上市药物 Sovaldi 用于丙肝治疗取得了巨大的商业成功。

请求人认为专利权人的主张前后矛盾，不能成立。磷原子处为 R 构型的异构体化合物 PSI-7976 的活性仅为 PSI-7851 和 PSI-7977 的十分之一，其属于索磷布韦药物中需要尽可能降低的杂质物质，完全谈不上取得了商业成功。专利权人一方面主张权利要求 1 包含磷原子处为 R 构型的异构体、S 构型的异构体以及二者的任意混合物等诸多技术方案，另一方面又无视 PSI-7976 和 PSI-7851 无法被商业化应用的事实，主张权利要求 1 保护的技术方案实现了商业上的成功，其主张前后矛盾。如前所述，权利要求 1 保护的结构式所示化合物是实施例 25 化合物，也就是 PSI-7851，该化合物因其结构上的固有缺陷而未能成药，并未取得商业成功。

6.3.1 相关反证记载的内容

反证 2 是福布斯网标题为“吉利德的丙肝药物一飞冲天”的新闻报道，其中记载“去年年底，我认为吉利德的 Sovaldi（用于丙肝疾病）是 2013 年最重要的药物。如果早期的处方量是重要性的衡量标准，它们支持了我的判断。吉利德公司 Sovaldi 的上市看起来像是有史以来最快的上市过程。在美国，丙肝患者大约有 300 万人。下图来自于 ISI 集团的分析师 Mark Schoenebaum，其反映了根据数据提供商 IMS Health 中医生开出的 Sovaldi 的处方量(此标记为 TRx)与 Vertex 推出的 Invivek（另一种丙肝药物，其曾经是至今为止最快上市的药物）以及 Incivek 和默克的竞争药物 Victrelis 联用的对比。Schoenebaum 自己也预测 Sovaldi 第一年上市的销售额将达到 50 亿美元。”

反证 6 是搜狐网标题为“新药上市首年销售表现最好的 16 个药物”，其中记载“〈Nature Review Drug Discovery》近日发布的一篇行业观察文章显示，新药上市首年销售最好的 16 个药物中，Harvoni 与 Sovaldi 双双入选且高居榜单第一、二名，……。 2013 年吉利德推出的 Sovaldi 因其高昂的定价成为了媒体争相报道的‘头条’，而后推出的二联复方 Harvoni 更是创下了新药上市的记录，在美国市场的前四个季度销售额超过 100 亿美元。”

反证 7 为发表于《中国新药杂志》的文章，标题为“从索非布韦的成功谈新药创制”，其中摘要部分记载“抗丙肝药物索非布韦上市以来获得了巨大的成功，口服用药几乎可达到治愈的效果。从化学结构的构建

和研发路径分析了索非布韦作为肝靶向前药的作用特点,这个首创甚至是颠覆性的发明，引发出对新药创制的某些联想。”

反证 8 是发表于《投资人商业日报》的文章，标题为“吉利德如何为真正治愈疾病付出代价”，其中记载“当生物技术巨头吉利德科学公司 GILD 在 2011 年收购 Pharmasset 时，它继承了一种当时被称为 7977 的化合物，华尔街分析师预计到 2018 年，该化合物将带来 36 亿美元的峰值销售额。但仅仅三年后，7977 以 Sovaldi 的名称上市，每片售价超过 1000 美元。它仅在 2014 年的销售额就达到了 103 亿美元，并被证明是一种对丙型肝炎病毒或 HCV 的近乎万无一失的治愈药。三年来，吉利德的旗舰 HCV 药物共获得了超过 440 亿美元的收入。这些药物还使公司的净利润率翻了一番，在 2014 年年中一度突破 50%。问题是，吉利德不仅仅治疗丙型肝炎，在大多数情况下，它还能在三个月后治愈患者。Sovaldi 在一些丙肝患者中达到前所未有的高达 95%的成功率，其后续治疗药物 Harvoni 在一些病例中也被证明更为有效。最终，患者人数必然会越来越少，而事实也确实如此。2016 年，Sovaldi 和 Harvoni 的销量分别下降了 24%和 34%。”

反证 9 是科学美国人网站的文章，标题为“治愈丙肝的发明家获得重大奖项——转而投入下一场战斗”，其中记载“……索华迪（Sovaldi），它成功地将丙型肝炎从一种难以治疗的疾病重塑为一种易于控制、只需几个月就能治愈的疾病。当与其他药物同时使用时，它的疗效也比其他丙型肝炎治疗方法快得多，而且副作用更少，成功率更高。大约 90%的普通病毒感染者都能通过这种药物治愈。……”

反证 10 是健康时报网网站的文章，标题为“丙肝明星药终于上市！”，其中记载“2013 年，吉利德研发的索磷布韦由 FDA 批准，迅速成为全球丙肝治疗的“霸主”。终结丙肝无法治愈历史……”

反证 11 是 Sovaldi(索磷布韦)的美国药品说明书，其中记载了该药物于 2013 年在美国首次批准。

反证 12 是发表于 Expert Review of Clinical Pharmacology 的文章，标题为“索磷布韦(Sovaldi)用于治疗丙型肝炎”，其中记载“...仅就药效而言，SOF(即 Sovaldi 索磷布韦)治疗方案优于过去二十年以干扰素为基础的标准治疗方案。对于基因 1 型患者，12 周的 SOF 治疗方案比先前治疗方案所需的 48 周治疗方案短。SOF 治疗方案的安全性和副作用比特拉匹韦和博赛匹韦治疗方案更有利。与这些治疗方案不同，SOF 治疗不需要应答指导治疗，这简化了患者管理。”

6.3.2 合议组评述意见

根据《审查指南》第二部分第四章 5.4 节的规定，“当发明的产品在商业上获得成功时，如果这种成功是由于发明的技术特征直接导致的，则一方面反映了发明具有有益效果，同时也说明了发明是非显而易见的，因而这类发明具有突出的实质性特点和显著的进步，具备创造性。”对于药物化合物产品而言，商业上的成功虽然与企业的经营和销售有一定的关联，但是产品本身的治疗作用或效果应该是医生或者患者选择该产品的直接原因。本案中，如第 4.5 节所述，权利要求 1 中化合物应当理解为结构式所记载的磷中心的立体空间构型未限定的化合物或其混合物，专利权人提交了反证 2、6 至 12 证明落入权利要求 1 保护范围内的药物化合物索磷布韦上市以后取得的成功，其对于丙肝疾病治疗效果优于原有的治疗方案，在一些丙肝患者中达到

前所未有的高达 95%的成功率，同时实现了上百亿美元级别的销售额，三年间使公司的净利润率翻了一番。基于此能够确认索磷布韦在商业上获得的成功，且其在商业上获得成功是基于其对丙肝疾病的良好疗效。需要说明的是，发明在商业上获得成功作为发明创造性的辅助判断标准，对于药物化合物的发明而言，由于药品的特殊性，其最终上市需要考虑诸多方面的因素，并不需要专利权人证明权利要求保护范围内的每一个技术方案都上市取得商业成功才能达到证明权利要求达到专利法意义上的创造性高度。综上，请求人的相关主张不能成立。

6.4 其他权利要求的创造性

权利要求 2 和 3 涉及含有权利要求 1 的化合物的组合物，权利要求 4 涉及权利要求 1 的化合物的制药用途，权利要求 5 涉及权利要求 1 的化合物的制备方法，在请求人关于权利要求 1 不具备创造性的无效理由不成立的基础上，请求人主张权利要求 2-5 不符合专利法第 22 条第 3 款规定的无效理由也不能成立。

综上所述，请求人主张的本专利权利要求 1 不符合专利法第 22 条第 2 款和权利要求 1-5 不符合专利法第 22 条第 3 款规定的理由均不能成立，故而合议组对专利权人提交的其他反证不再予以评述。

依据以上事实和理由，合议组作出如下决定。

三、决定

维持 200880018024.2 号发明专利权有效。

当事人对本决定不服的，根据专利法第 46 条第 2 款的规定，可以自收到本决定之日起三个月内向北京知识产权法院起诉。根据该款的规定，一方当事人起诉后，另一方当事人作为第三人参加诉讼。

。

合议组组长：任晓兰
主审员：王轶
参审员：周思

专利局复审和无效审理部