



药物晶型专利的创造性分析

精选文章

2021年7月4日国家药品监督管理局和国家知识产权局发布了《药品专利纠纷早期解决机制实施办法（试行）》，标志着“中国版的药品链接制度”在我国进入了实操阶段。然而，根据实施办法第五条，晶型专利并未纳入该办法“药品专利”的范围。

众所周知，在药品上市申报过程中，通常需要申报上市药品的晶型信息。由于根据实施办法不能够在药品上市前解决晶型专利纠纷，这使药品晶型专利处于一个非常特别的位置。例如，如果仿制药企对于某上市药品挑战成功，甚至获得了市场独占期，其依然可能会因为侵犯原研药企的晶型专利而无法顺利上市，甚至无法充分享有市场独占期所带来的经济利益。

因此，虽然没有纳入实施办法，药品晶型专利依然是原研药企与仿制药企的重要战场。而在晶型专利无效案件的审查中，创造性依然是判断晶型专利是否能够维持有效的最关键因素。

1、晶型专利的技术背景

在新药研发的过程中，首先需要寻找活性化合物。然而，大部分新发现的活性化合物往往因为溶解性、生物利用度、稳定性等因素而无法直接制备成可供使用的药物。因此，技术人员往往通过对活性化合物成盐和成晶来改变活性化合物的溶解性（溶解度、溶解速度）、生物利用度、稳定性（化学稳定性、热稳定性、熔点、晶型稳定性）、吸湿性、可加工性等，以使其成药。因此，成盐和成晶已经成为了新药研发的必要步骤。

2、晶型专利的审查思路

根据近期多篇无效决定¹的审查标准，对于盐型晶型专利，通常会认为本领域技术人员有动机对活性化合物成盐及成晶。然而，有动机成盐成晶并不意味着该盐型晶型就一定不具备创造性，关

键在于保护的盐型晶型是否产生了预料不到的技术效果。

因此，如何判断预料不到的技术效果对于晶型专利至关重要。这里，笔者通过以下两个无效案例来探讨预料不到的技术效果的判断。

3、案例概述

案例1：沃替西汀无效案（第48337号无效决定）
案情简述：

沃替西汀是灵北公司开发的新一代血清素再摄取抑制剂（SRI），主要用于抑郁症的治疗。

涉案专利权利要求1涉及沃替西汀氢溴酸盐 β 晶型，说明书实施例部分制备并表征了沃替西汀的多种盐以及氢溴酸盐的不同晶型。说明书记载 β 型氢溴酸盐是更稳定的，并且溶解度更低。此外， β 型氢溴酸盐的低吸湿度和溶解度的结合是吸引人的。

最接近现有技术证据1公开了沃替西汀游离碱，

¹卡拉拉嗪案（第47087号决定）、沃替西汀案（第48337、48339号决定）、仑伐替尼案（第49520号决定）、西格列汀案（第48334号决定）

未具体公开其形成氢溴酸盐，也没有公开晶体方面的信息。权利要求1与证据1的区别在于：沃替西汀氢的溴酸盐 β 晶型。双方争议焦点在于，沃替西汀氢溴酸盐 β 晶型相对于现有技术是否产生了预料不到的技术效果。

请求人的主张可简要概况为：（1）基于现有证据，沃替西汀氢溴酸盐 β 晶型的吸湿性、溶解性和稳定性是可以预期的；（2）沃替西汀氢溴酸盐 β 晶型相对于其他盐型晶型未取得预料不到的技术效果，是对盐型晶型的常规筛选。

专利人则主张沃替西汀氢溴酸盐 β 晶型兼顾低吸湿性和合适的溶解性以及更高的稳定性，相对于其他盐型晶型和氢溴酸盐 γ 晶型是预料不到的。

对此，合议组的观点如下：

针对沃替西汀这一已知化合物，本领域技术人员有动机研究其酸的加成盐及其盐的晶体，但是，这不意味着对于该化合物而言，形成其盐型、晶型以及盐的晶型就一定不具备创造性，关键在于本专利保护的盐型晶体是否产生了预料不到的技术效果。

对于预料不到的技术效果，基于本专利说明书记载的事实可以确认，本专利沃替西汀氢溴酸盐 β 晶体**兼具较高热稳定性、同时可达到药典规定的“略有引湿性”和“微溶”级别的技术效果。**

本专利在沃替西汀游离碱化合物的基础上，还研究制备了游离碱的晶型、多种不同盐型晶体，测定了各物质的熔点、吸湿性和溶解性数据。**分析比较各种盐型晶体的熔点、吸湿性和水溶性数据，沃替西汀氢溴酸盐的 α 晶型和 β 晶型相比其他盐型，在保持较高熔点（稳定性）的基础上，保持了基本相当的较低的吸湿性和较高的水溶性，这一综合性能是本领域技术人员基于本专利所列举的诸多盐型晶体所无法预料到的。**

那么，是否具有这种综合性能，就一定具有预料不到的技术效果呢？我们可以从案例2寻找一些启示。

案例2：仑伐替尼无效案（第48337号无效决定）
案情简述：

仑伐替尼是卫材公司开发的抗癌药，主要用于肝癌的治疗。

涉案专利权利要求1保护仑伐替尼甲磺酸盐结晶C。说明书记载涉案专利的目的是提供作为医药品的适用性高的仑伐替尼盐的结晶，其仑伐替尼盐的结晶在物性方面（溶解速度、吸湿性、化学稳定性）以及动力学方面（生物利用度）具有优异的性质。说明书中记载了7种不同盐型结晶，并且公开了5种盐型晶型的溶解速度、吸湿性、化学稳定性和生物利用度的数据。无效过程中，专利权人进一步补充了盐酸盐和氢溴酸盐的吸湿性数据，以及仑伐替尼甲磺酸盐结晶C的生物利用度数据。

专利权人认为，本专利的仑伐替尼甲磺酸盐结晶C在具备低吸湿性和良好的固体稳定性的同时，具有明显改善的溶解速度和生物利用度的技术效果。即专利权人认为仑伐替尼甲磺酸盐结晶C具有综合性能，是预料不到的。

对此，合议组的观点如下：

对于溶解性质和生物利用度，甲磺酸盐结晶C均不是最优的，即没有达到预料不到的高的程度。对于吸湿性，证据M教导对于有机碱而言，通常有机酸盐的非吸湿性优于盐酸盐、硫酸盐等无机酸盐，因此，甲磺酸盐结晶C不吸湿的效果在本领域技术人员可预期范围之内。对于固体稳定性，给出稳定性数据的甲磺酸盐结晶C和乙磺酸盐 β 结晶效果相当，甲磺酸盐结晶C亦没有达到预料不到的高的程度。

而对于专利权人主张的综合效果，本专利记载的实验数据以及专利权人提交的补充实验数据均没有完整体现所述不同盐型晶体的上述四个方面的综合效果，在案证据不足以支持甲磺酸盐C的综合效果优于其他盐。

由此可见，并非是具有综合效果就一定具有预料不到的技术效果。

4. 我方观点

之所以将这两个案例放在一起讨论，是因为在这两件案例中，看似两个晶型均具有适当的溶解性、较低的吸湿性和优异的稳定这一综合性能，然而，从无效决定的结果来看，两案却获得了截然相反的结果。那么，造成这种结果的原因何在？笔者试图从审查指南中关于“预料不到的技

术效果”寻找答案。

《专利审查指南》第二部分第四章第5.3节规定：发明取得了预料不到的技术效果，是指发明同现有技术相比，其技术效果产生“质”的变化，具有新的性能；或者产生“量”的变化，超出人们预期的想象。这种“质”的或者“量”的变化，对所述技术领域的技术人员来说，事先无法预测或者推理出来。

笔者认为，对于晶型专利的预料不到的技术效果的判断遵循先判断是否产生“质”的变化（即是否产生新的性能），在没有“质”的变化的情况下，再判断“量”的变化是否超出预期。

（1）关于“质”的变化的判断

对于这种情况，首先需要将晶型的技术效果与活性化合物的技术效果进行比较，判断晶型技术效果的变化是否符合本领域技术人员对于成晶效果变化趋势的一般认知。如果晶型效果的变化背离现有技术对于晶型变化趋势的一般认知，并且这种效果为制药过程和用药过程带来了有益的效果，则笔者认为，可以认定这种变化属于“质”的变化，因此具有预料不到的技术效果。

然而，实践中符合这种情况的晶型专利并不多见。更多的专利则更加依靠判断“量”的变化是否超出预期。

（2）关于“量”的变化的判断

对于“量”的判断，难点在于比较基准，即如何寻找到评价量变的基准对于判断预料不到的技术效果是至关重要的。

由于每种化合物的结构和性质均不相同，因此，其成盐成晶后的性质变化的程度或者“量”的变化也不尽相同。因此，某一程度的“量”变对于某种化合物晶型可能达到了预料不到的效果，而对于另一化合物则没有。因此，对于晶型预料不到的效果的判断并不存在普适性标准，仍然需要个案分析。

对于如何确定评价量变的基准，笔者认为可以从以下角度考虑。正如多篇无效决定中所述，本领域技术人员有动机在获得活性化合物后研究活性化合物的成盐和成晶。也就是说，获得化合物的盐型晶型对于本领域技术人员而言是容易做

到的。因此，通过化合物的成盐和成晶所得到的晶型的一般水平即为本领域技术人员能够预期的水平。因此，这一一般水平即可作为判断晶型量变的基准。

或者，从另一角度来看，本领域技术人员对于晶型的研究实际上对活性化合物的盐型晶型进行筛选。因此，可以从选择发明的角度出发，目标晶型是否具有预料不到的“量变”同样是将其与该化合物晶型能够达到的一般水平进行比较。这也反映出将该化合物晶型的一般水平作为判断晶型量变的基准是合理的。

在实践中，由于合议组处于居中裁判的位置，其既没有能力也没有责任去实际验证活性化合物晶型的一般水平，因此，对于一般水平的认定就需要通过晶型专利说明书以及双方提交的证据来反映。

以沃替西汀案为例，沃替西汀案中专利权人共给出了17种盐型晶型的部分或完整的性质数据，**其中相比于其他所有的盐型晶型**，只有 α 晶型和 β 晶型具有较高熔点（稳定性）以及较低的吸湿性和适应的水溶性，而这三种性能综合起来使得 α 晶型和 β 晶型能够开发成片剂并用于实际治疗中。相比之下，其他盐型晶型中熔点、吸湿性和水溶性中一个或几个或者太高、或者太低而使它们无法开发成片剂。说明书中这些盐型晶型的数据可以反映出沃替西汀晶型的一般水平是无法使三种性能同时达到开发片剂所需的水平，因此，由于 α 晶型和 β 晶型达到了这一水平，因此，其显示出了预料不到的技术效果。

而对于仑伐替尼案而言，该案专利权人共给出了5种盐型晶型的性质数据，其中对于溶解速度和生物利用度而言，结晶（C）只显示出与其他晶型相当的一般水平，对于吸湿性而言，给出的所有有机酸盐均是非湿性的，而无机酸盐则是湿性的，但是鉴于证据M给出了有机酸盐的非吸湿性优于无机酸盐，吸湿性的优势也在证据给出的预期范围内。因此，根据专利权人提供的现有证据，在有机酸盐晶型中，结晶（C）的性能只处于一般水平，低于乙磺酸盐结晶（ β ）并且只与甲磺酸盐结晶（A）相当，而与无机酸盐相比，除了吸湿性外，其在溶解速度和生物利用度方面也为

显示出预料不到的改善。通过分析已有数据，结晶（C）只是达到了其他盐型晶型所反映出来的一般水平，因此，其未显示出预料不到的技术效果。

以上笔者通过结合沃替西汀和仑伐替尼两案尝试分析了晶型专利中创造性的判断标准。笔者认为，晶型专利预料不到的技术效果的核心并非是证明该晶型达到了某些效果，而是要证明与其他晶型比较，其具有某些更突出的有益于实际制药或用药的效果，即预料不到的核心在于“比较”。希望以上分析能够为专利的撰写和确权案件提供一种思路，供大家参考。