

专利法22 | 从天津昕晨泰飞尔案看药物制剂发明的新颖性及创造性判断

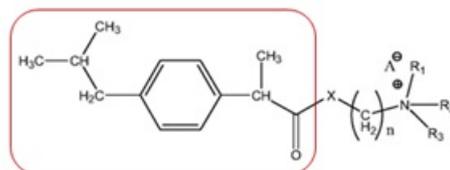
日期：2021.06.03 作者：吴晓萍

天津昕晨泰飞尔医药科技有限公司是第200680055379.X号、发明名称为“具有快速皮肤渗透率的带正电荷的水溶性布洛芬前药”的发明专利的专利权人。众所周知，布洛芬是临床上广泛使用的一种非甾体抗炎药，用于镇痛、退热、抗炎。布洛芬一般通过口服给药，但会引起许多副作用，如消化不良、胃与十二指肠出血、胃溃疡和胃炎。涉案专利通过将一种布洛芬前药透皮给药，有效地避免了口服布洛芬带来的副作用，同时药效亦显著优于口服布洛芬。该专利制剂在国内已处于临床研究阶段。

与药物化合物发明相比，药物制剂发明的创造性一般被认为相对较低。我公司接手案件后，与发明人进行了充分沟通，在深入了解发明对现有技术贡献的基础上，通过深入挖掘案件事实，广泛举证，最终维持了该药物制剂的专利权。本案入选万慧达2020年度案例。

案情简介

涉案专利权利要求1要求保护一种含有结构1的布洛芬前药以溶液或喷射形式透皮给药的透皮治疗应用系统（红色方框内为布洛芬残基，方框外为前药修饰基团）：



结构式 1

专利说明书具体记载了该前药透皮给药相对于母药布洛芬口服给药的优势。相比于布洛芬，该专利提供的前药化合物在水溶性和皮肤渗透速率方面取得了极大的提高，能够快速、有效地穿透皮肤屏障实现透皮给药，由此避免了口服布洛芬带来的副作用。同时，实现了比布洛芬口服给药更加优异的作用效果。

2018年2月13日，元某针对上述专利提起无效宣告请求，质疑权利要求的清楚、支持、新颖性和创造性，国家知识产权局于2019年1月30作出第38911号无效宣告请求审查决定，在修改后的权利要求基础上维持专利有效。元某不服无效决定向北京知识产权法

院提起行政诉讼，理由仅涉及权利要求的新颖性和创造性，北京知识产权法院于2020年7月20日作出（2019）京73行初4329号行政判决，维持了无效决定。判决现已生效。

判决认定

1、关于新颖性

本案证据2公开了一种包含化合物BF-DEAE（属于权利要求1中限定的结构式1的化合物）的等渗药物溶液，通过将其滴加在豚鼠的角膜表面来测试BF-DEAE的麻醉作用。就权利要求1相对于证据2的新颖性，一审判决认定：

（1）在药剂学分类中，透皮制剂与滴眼液属于不同的剂型；（2）本发明的目的是提高布洛芬对生物膜和皮肤屏障的穿透率，使其可通过透皮给药，从而避免布洛芬的副作用，证据2中的滴眼液用于角膜，角膜由结缔组织构成，不属于皮肤，特别是没有皮肤角质层的屏障，因此，权利要求1的“透皮治疗应用系统”并不包括滴眼液。

2、关于创造性

本案证据7公开了酯形式的布洛芬前药——化合物36和37，其在局部使用途径中显示出优于布洛芬的局部抗炎活性。因此，权利要求1与证据7的区别在于：证据7的化合物没有成盐，而权利要求1为所述化合物的盐形式。证据3则公开了一种修饰结构与权利要求1相同的羧酮前药，其透皮速率比羧酮本身快60倍。

关于权利要求1实际解决的技术问题，一审判决从如下方面进行了论述：（1）证据7测试了化合物的急性毒性和药理活性（包括抗炎和镇痛活性）。结果表明，化合物36、37通过口服给药的抗炎效果与布洛芬相当，通过局部使用途径的效果略优于布洛芬（高1-2倍）。但是，化合物36在口服镇痛效果和急性毒性方面均不如布洛芬；化合物37的镇痛作用略优于布洛芬，但是急性毒性效果不如布洛芬。（2）另外，证据7记载了“本发明的某些化合物具有高度的药理活性和低毒性，特别是，所述化合物的局部应用产生了比布洛芬更强的抗炎效力”。（3）事实上，证据7表I中公开了66个化合物的结构，表II中公开了30个化合物的药理作用和急性毒性。具体实施例公开了部分化合物的制备方法，所公开的均是布洛芬结构中羧基的酯化衍生物，包括烷基酯、芳基酯和氨基酯等，从表I给出的药理和急性毒性数据上看，氨基酯衍生物36、37并不优于烷基酯、芳基酯衍生物，所给出制备方法的优选实施例中甚至没有化合物36、37。（4）由此可见，证据7提供了布洛芬的酯化衍生物，达到降低毒性、提高局部应用时的抗炎效力的技术效果，其并不是为了改善溶解性质、提高安全性、提高皮肤穿透率而提供布洛芬前药。因此，权利要求1实际解决的技术问题是：提供一种安全性好、皮肤穿透率高的布洛芬前药制剂。

关于证据7与证据3有无结合启示，一审判决认定：（1）证据3公开的羧酮的前药与本专利的布洛芬结构差别较大。（2）证据3中提及的普萘洛尔、东莨菪碱、苯佐卡因、利多卡因均是在自身结构中即含有亲脂性部分和氨基部分，不需要进行前药修饰。而且，证据3也仅仅是简单提及了“使用相似叔氨基团”改进咪唑美辛和脱氧皮质酮得到衍生物的体外透皮通量增加6-20倍，并未具体指出怎样进行修饰。（3）证据3公开了羧酮前药体外人体皮肤穿透速率比羧酮快约60倍，体内透过速率是7倍，改进咪唑美辛和脱氧皮质酮得到衍生物的体外透皮通量增加6-20倍。而本专利的布洛芬带电荷前药与布洛芬相比，体外皮肤穿透速率差距达到250倍，体内是60倍，显然超出了本领域技术人员基于证据3的内容可以合理预期的程度。（4）综上，权利要求1相对于证据7和证据3的结合是非显而易见的，其取得的技术效果也超出了预期，具备专利法第二十二条第三款规定的创造性。

案件评述

本案判决对于药物制剂发明的新颖性和创造性的认定均具有借鉴意义。判决在新颖性的认定上全面考虑了权利要求中全部技术特征的限定作用，包括主题名称本身对产品类型的界定作用；在创造性的认定中详尽分析了现有技术整体上是否存在某种技术启示，体现了专利创造性审查实践中一直倡导的进行显而易见性判断时应从现有技术整体进行考虑的做法。

（1）根据《专利审查指南》的规定，判定新颖性时，是否与在先技术属于同样的发明创造，需从技术领域、所解决的技术问题、技术方案和预期效果这四个方面判断是否实质上相同。一审判决的认定遵循了上述审查原则，不仅关注了技术方案本身的差异，还从技术领域、所解决的技术问题、技术效果等方面阐明了涉案专利与现有技术的实质差异，有力地驳斥了原告仅考虑产品的结构和组成的片面做法。

（2）发明实际解决的技术问题的认定直接影响显而易见性的判断。药物制剂发明从表面看与现有技术的差异较小，区别特征本身容易被认为是本领域公知常识或常规技术手段。本案中，权利要求1与证据7的区别仅在于以盐形式和酯形式使用的差异，但无效决定和一审判决并未简单地将区别特征视为常规技术手段，而是结合证据7公开内容和涉案专利记载的效果对区别特征在发明要求保护的技术方案中所能达到的技术效果进行了详尽论述，据此认定发明实际解决的技术问题。

（3）在显而易见性的判定方面，近年来审查实践中倡导的做法是：认定技术启示时将现有技术作为一个整体来进行考虑。本案中，原告所指出的证据3的公开内容仅是证据中公开的片言只语，仅基于这些内容显然无法认定涉案专利的技术方案是否显而易见。在我们充分举证的基础上，一审判决不仅考虑了证据3公开的睾酮前药与涉案专利技术方案的差异，还结合证据3公开的其他化合物结构论证了证据3所给出的真正教导，进而认定涉案专利技术方案非显而易见。

（4）发明实际取得的技术效果也是非显而易见性认定中需要考虑的一个方面。这与《专利审查指南》对发明预料不到的技术效果与非显而易见关系的解释也是一致的：“当发明产生了预料不到的技术效果时，一方面说明发明具有显著的进步，同时也反映出发明的技术方案是非显而易见的”。本案中，一审判决在进行非显而易见性的判定时，即考虑了发明实际所取得的技术效果，其审查思路值得借鉴。

涉案专利的专利权人为国内的一家原研药企业，其专利制剂在国内已处于临床研究阶段，具有极为广泛的应用前景。判决的公正合理裁判有力地维护了专利权人的合法权益，有助于激发原研药企业的创新活力，也有利于维护市场的良性竞争。