

专利法22.3 | 整体把握现有技术确定技术启示（2017）

日期：2017.07.31 作者：吴晓辉

阿尔科米斯控制治疗公司和阿尔科米斯制药爱尔兰有限公司拥有一项名称为“具有改良的注射性的可注射混悬液制剂”的发明专利权（ZL01809967.X）。2016年6月30日，山东绿叶制药有限公司向专利复审委员会申请宣告此专利权无效。经过审查，专利复审委员会于2017年2月16日作出第31213号决定，宣布该发明专利专利权全部无效。

涉案专利权利要求1要求保护一种适于注射的包含聚合物粘合剂的微粒的组合物，其中所述混悬液的液相在20℃下具有大于60cp、小于600cp的粘度。请求人认为权利要求1相对于证据1和证据2结合公知常识不具创造性。证据1公开了一种适于注射形式给药的微粒，并在实施例16中具体公开了一种用于注射的缓释微球药物制剂。权利要求1与证据1实施例16的区别技术特征为“所说的混悬液的液相在20℃下具有大于约60cp、小于约600cp的粘度。”请求人主张权利要求1实际解决的技术问题是选择有利于注射的注射液粘度。证据2公开了一种含水悬浮液药物组合物，并具体公开了该含水悬浮液注射可通过保持粘度低于约75mPas来实现。虽然证据2没有公开粘度测定的具体温度，但本领域都知道粘度测定通常在25℃下测定，且由于液体粘度随温度降低而增大，在20℃下混悬液粘度增大，该增大的粘度也在权利要求1的粘度范围内，因此，证据2公开了上述区别特征。

专利权人主张权利要求实际解决的技术问题是：提供由于粘度增加而具有改善注射性的可注射组合物，所述组合物包含：包含聚合物粘合剂的微粒和含水注射剂赋形剂。并认为证据1和证据2均没有教导增加混悬液液相粘度可以改进混悬液的注射性，即没有意识到解决本发明技术问题的手段；证据2的微粒和涉案专利以及证据1是不同的，涉案专利和证据2的粘度不同。

合议组认为混悬剂属于热力学和动力学不稳定体系，固体微粒具有自发聚集和增长趋势，因此，稳定性是混悬剂在配方、生产和贮存中关注的重点。对于混悬剂而言，液相粘度越大，沉降速度越小，稳定性越高。就注射剂型而言，还有“适针性”与“可注射性”的要求。因此，当混悬液为注射剂型时，要考虑保证混悬液稳定同时，提高的粘度不应流动均匀性等造成过大负面影响。因此，涉案专利相对于证据1实际解决的技术问题是通过选择特定的含水赋形剂组成，从而保持一定的液相粘度范围，使混悬液注射剂具有较好的稳定性，同时保持混悬液注射剂较好的注射性能。

涉案专利、证据1和2均属于混悬剂注射剂型，本领域技术人员在研发混悬液注射剂时，通常会将混悬液的稳定性作为主要的质量考察指标，这一指标可通过提高液相粘度予以改善，同时注射剂型还需要考虑“适针性”与“可注射性”指标，这一指标要求粘度不能无限制的提高；为此，本领域技术人员有动机调整液相粘度的范围，来针对特定的活性成分的微粒的混悬剂同时取得较好的稳定性和注射性能。同时，证据2还教导了调整液相粘度改善混悬剂产品的注射性能，并且公开通过羧甲基纤维素钠的用量来调整液相的粘度，改善混悬剂稳定性和注射性能。对比文件2同样属于注射剂的混悬体系，其采用的主要辅料和涉案专利的组成很接近。就整体内容而言，已经给出选择涉案专利产品粘度范围的技术启示，因此，证据2的组成体系和证据1不完全一致并不足以否定上述技术启示的存在。

由此，在证据1、2和公知常识的基础上，本领域技术人员通过对混悬液制剂液相中作为粘度增强剂的羧甲基纤维素的含量等赋形剂组成的适当调整，容易获得涉案专利权利要求1所限定的粘度范围。因此，权利要求1是显而易见的。

万慧达代理无效宣告请求人参与了本案。

短评：

在考量现有技术时，不仅要考虑最接近现有技术公开的内容，还应从本领域技术人员角度出发，基于其技术方案的整体环境进行理解，确定发明实际解决的技术问题，进而判断现有技术整体上是否存在某种技术启示，即现有技术是否给出将区别技术特征应用到该最接近的现有技术以解决其存在的技术问题的启示。就本案而言，涉案专利说明书声称其没有预期地发现，通过增加可注射混悬液的液相粘度可以改善注射性，并且出乎意料地显著降低在体注射失败。与粘度增加会妨碍注射性和通针性的一般学说相反。

同时，专利权人主张权利要求实际解决的技术问题是：提供由于粘度增加而具有改善注射型的可注射组合物。但涉案专利说明书实施例仅能说明在相应的粘度范围内，在具体的实验中可以实现预期地可注射性。即加入羧甲基纤维素钠等保护性胶体等成分改善混悬剂本身的不稳定性，避免堵塞针头，同时避免粘度过高造成流动性降低，不利于注射。

因此，涉案专利相对于证据1实际解决的技术问题是通过选择特定的含水赋形剂组成，从而保持一定的液相粘度范围，使混悬液注射剂具有较好的稳定性，同时保持混悬液注射剂较好的注射性能。证据1和证据2同样属于注射针剂的混悬液体系，两者均明确在其公开的条件下，所述制剂具有较好的注射性，因而在得到该技术方案后，组合物的稳定性和注射性能的技术效果根据证据1和证据2是可以合理预期的。

所以，虽然涉案专利声称没有预期地发现通过增加可注射混悬液的液相粘度可以改善注射性，但实际上没有对现有技术做出任何实质性的贡献。本案结合粘度参数的实际技术意义，全面考察组合物中对粘度参数有实质影响的组成，确定发明实际解决的技术问题，从整体上把握现有技术中是否存在技术启示。