专利法22丨从近期无效决定看晶型创造性判断（2021）

日期：2021.08.11　　作者：吴晓辉

一、序言

同一种物质的分子，可以存在两种或两种以上的分子排列形式，形成不同的物质存在状态，这种现象称为固体化学物质的多晶型现象。多晶型现象普遍存在于固体药物中，据统计，化学药中50%以上品种存在晶型问题，而临床药品中约80%以固体形式给药，因此药物的多晶型问题不容忽视。[1]多晶型现象对药物物质和制剂的影响主要包括：（1）对溶解性、溶出度、生物利用度和生物等效性的影响；（2）对药品制造的影响；（3）对于稳定性的影响。[2]因此，药物的多晶型直接影响药品的有效性、安全性。

在专利层面，晶型专利可以为原研药企提供产品层面的保护，延长市场独占期。而对于仿制药企而言，也可以通过研发新的晶型，在绕开原研药企专利屏障的同时，获得专利保护。因此，原研及仿制药企对于晶型的研究和专利保护都十分重视，药品晶型专利的创造性审查标准也一直为业界关注。

二、 晶型专利创造性的审查标准

对于晶型专利的审查，《专利审查指南》中没有专门的规定。研究近年司法判决[3]和无效决定后发现，针对晶型专利的创造性判断标准基本一致，均认为晶型发明与结构上非常接近的化学产品的审查应适用基本相同的标准，仅在具有预料不到的用途或效果时才具备创造性。

在采用“三步法”进行创造性判断时，通常会认定，完成化合物研发后，继续进行晶型研究，或者在研制出某种晶型后继续研制其他晶型，是本领域惯常的研究思路，并且通常利用常规方法就可以完成以上工作。在此情形下，化合物晶型若想取得专利保护，应当取得预料不到的技术效果，方具备创造性。[4]为此，三步法判断的重点在于本领域技术人员对于晶型效果预期如何。

如何认定晶型是否取得“预料不到的技术效果”没有明确的标准，笔者尝试通过分析两个近期业内较有影响的无效决定，探析预料不到的技术效果的考量因素，为晶型专利申请和诉讼实务提供参考。

三、具体案例

案例一：沃替西汀氢溴酸盐晶型案

针对H.德隆贝克有限公司第200780022338.5号发明专利，南京华讯知识产权顾问有限公司和扬子江药业集团有限公司先后四次提起无效请求，后三次争议焦点都是创造性，国家知识产权局审查后，均维持专利权有效。以下主要围绕第48337号无效决定（针对第四次无效请求）的创造性判定进行探讨。

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，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：证据1仅公开了沃替西汀游离碱，没有公开涉案专利的盐型和晶型。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。

请求人认为，涉案专利说明书记载了沃替西汀游离碱晶体是非吸湿性的，且证据7教导有机盐类药物的吸湿性较有机碱强，因此涉案专利晶体吸湿性应高于证据1的沃替西汀游离碱。涉案专利仅仅提供了一种溶解度改善和熔点增加的沃替西汀的盐型和晶型。盐的熔点、水溶性均大于游离碱是已知的，证据4-5和8教导成盐可以增加水溶性，证据6-7教导了化合物成盐结晶后熔点提高。涉案专利没有证明β晶型的预料不到的技术效果。β晶型与涉案专利的其他盐型和晶体相比不是综合效果最好的，不是最稳定的，溶解度和吸湿性与其他盐型和晶体相比也无实质性差异，仅仅是常规晶型的筛选。

第48337号无效决定认为，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。根据涉案专利说明书记载的熔点可知，β晶型熔点较高。根据证据10药典，β晶型的吸湿性为“略有吸湿性”级别，溶解性为“微溶”级别。基于上述事实可以确认，涉案专利β晶型兼具较高热稳定性、同时可达到药典规定的“略有吸湿性”，溶解性为“微溶”级别的技术效果。涉案专利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涉案专利所列举的诸多盐型晶体所无法预料到的。

对于预料不到效果的评价，上述决定不仅比较了涉案专利晶型与现有技术游离碱的熔点、吸湿性和水溶性数据，还评价了涉案专利公开的其他盐型晶体。值得注意的是，涉案专利保护的β晶型在熔点、吸湿性和水溶性方面，并非专利公开晶型中最为优越的。但决定认为，在保持较高熔点（热稳定性）基础上，沃替西汀氢溴酸盐α晶型和β晶型相比于其他盐型，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涉案专利所列举的诸多盐型晶体所无法预料到的。该决定是以同期获得的其他晶型作为效果预期程度的参考基准，而且并不认为专利保护的晶型各方面性质都最佳，更看重晶型的综合性能。上述判断标准是否能理解为通行的审查标准？从以下决定可以看出上述判断标准似乎并非普适性的。

案例二：仑伐替尼甲磺酸盐晶型案

针对卫材R&D管理有限公司第200480036184.1号发明专利，南京正大天晴制药有限公司和齐鲁制药有限公司先后提起无效请求，国家知识产权局审理后，作出第49520号无效决定，宣告专利全部无效。

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及其制备方法，其仑伐替尼盐的结晶在物性方面（特别是溶解速度）以及动力学方面（特别是生物利用度）具有优异的性质。说明

书实施例记载了7种不同盐型结晶，分别为盐酸盐的结晶、氢溴酸盐的结晶、对甲苯磺酸盐的结晶、硫酸盐的结晶、甲磺酸盐的结晶（A）、甲磺酸盐的结晶（B）、甲磺酸盐的结晶（C）、甲磺酸盐二甲基亚砜合物的结晶、甲磺酸盐水合物的结晶（F）、甲磺酸盐醋酸合物的结晶（I）、乙磺酸盐的结晶（α）、乙磺酸盐的结晶（β）、乙磺酸盐二甲基亚砜合物的结晶。说明书还公开了溶解速度测定试验、比格犬药动学试验、吸湿性评价以及固体稳定性评价（包括化学稳定性和晶体稳定性）。专利权人递交反证4、7-8补充仑伐替尼甲磺酸盐结晶C的生物利用度数据，反证7和9补充仑伐替尼盐酸盐、氢溴酸盐以及甲磺酸结晶A的吸湿性试验结果。

最接近现有技术证据2中公开了仑伐替尼游离碱的结晶。涉案专利权利要求1与证据2的区别在于：涉案专利保护的是仑伐替尼甲磺酸盐的结晶C，证据2公开的是仑伐替尼游离碱的结晶。双方争议的焦点主要在于涉案专利的仑伐替尼甲磺酸盐结晶C是否产生专利权人所述技术效果，以及所述技术效果相对于现有技术是否预料不到。

关于技术效果，第49520号无效决定认定专利权人递交的反证4、7- 9中的补充数据不违反先申请原则，可以接受。在说明书记载的内容和反证基础上，无效决定确定仑伐替尼甲磺酸盐结晶C的初期溶解速度为15.5μg/分钟/cm2，生物利用度为45.4±11.9%、不吸湿且具有一定的化学稳定性和晶体稳定性。这些技术效果对于本领域技术人员是否预料不到是判断创造性的关键。

第49520号无效决定认为，技术效果是否预料不到，首先要对比专利保护的仑伐替尼甲磺酸盐结晶C与最接近现有技术的游离碱，其次在相应的技术效果均处于可预期方向或趋势的情况下，还要将仑伐替尼甲磺酸盐结晶C与其他类型酸加成盐的结晶进行比较，考察相应技术效果是否达到预料不到的程度。关于溶解性质，本领域中，成盐通常会增加化合物的水溶性，改善溶解速度，涉案专利数据显示所有盐型晶体的初期溶解速度均高于游离碱结晶，这在本领域技术可预期范围内。甲磺酸盐结晶C初期溶解速度虽然高于盐酸盐结晶，氢溴酸结晶，但低于乙磺酸盐β结晶，因此，单从溶解性来看，甲磺酸盐结晶C没有达到预料不到的高的程度。关于生物利用度，成盐通常会增强化合物的溶解性能从而提高其生物利用度，因此，涉案专利示出的所有盐型晶体生物利用度均高于游离碱是可预期的。从本专利记载的生物利用度数据可知，甲磺酸盐结晶C的生物利用度与甲磺酸盐结晶A相当，但低于氢溴酸盐，因此，从生物利用度来看，甲磺酸盐结晶C没有达到预料不到的高的程度。关于吸湿性，从本专利数据可知，甲磺酸盐结晶C与乙磺酸盐的非吸湿性的优于盐酸盐、硫酸盐等无机酸盐，可见从吸湿性来看，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内。

第49520号决定在判断预料不到的技术效果时，采用了与第48337号决定类似的方法，首先对比仑伐替尼甲磺酸盐结晶C与游离碱，其次将其与涉案专利公开的其他类型盐的结晶比较。但不同的是，第49520号决定逐个对比分析了结晶C、游离碱、其他盐的固体稳定性、吸湿性、溶解性质，生物利用度，认为结晶C的上述性质优于游离碱，但低于部分其他盐，因此效果在可预期范围内。

第48337号决定与第49520号决定都涉及盐结晶的多种性质，且两案论及的专利晶型都在吸湿性和溶解性方面均有改善，但两案决定得出结论却截然相反。前者认定专利晶型的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，请求人没有提供充分的证据推翻基于专利实验所确认的结果。而后者就综合性质，认定涉案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结晶C的综合效果优于其他盐。晶型究竟获得怎样的技术效果才能是难以预期的，似乎并没有定论。

四、简析

《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。

根据《专利审查指南》的规定，是否取得了预料不到技术效果的判断主体，应当与创造性的判断主体保持一致，即本领域技术人员，效果是否预料不到比较的对象应是最接近现有技术。取得了预料不到的技术效果，则是指所保护方案的效果超越了本领域技术人员的预期。而该人员对于效果的预期，应当由基于现有技术的整体情况确定。上述两个案例中，并未明确预期的技术效果是什么，而是使用本申请公开的类似方案的效果作为可否预期的判定基准。但是，除非有证据表明作为基准的这些方案所取得的效果相当于本领域技术人员基于现有技术状况可以预期的效果，不应以其为参考基准，否则判断结果很可能就是错误的。例如，如果发明仅获得一个晶型，那么想要证明预料不到的技术效果就缺少了比较基准。而如果发明同时获得两个晶型，这两个晶型在各方面性质相差悬殊，按上述案例中的判断方式，似可确立其中一个晶型取得预料不到的技术效果。但若两个晶型性质难分伯仲，即便效果都很优越，也难以确立预料不到的技术效果。如此一来，同样一个晶型，由于发明公开内容不同，其相对于现有技术的创造性结论也可能不同。而发明的创造性判断，应该是相对于现有技术的一个客观性结论，不应随申请日同时公开的技术情况而有所区别。专利申请获得的技术方案是否适合证明本领域技术人员的预期程度有待商榷。

如前所述，晶型专利是原研及仿制药企都十分重视的专利类型，其创造性标准对于专利撰写和专利确权等都具有指导意义，希望相关标准能在更多行政决定和司法判决的诠释中得以明晰。

[1] 杨世颖等，我国化学药物晶型研究现状与进展，医药导报, 2019, 38(2), pp.177-182.

[2] 吕扬，杜冠华, 晶型药物, 人民卫生出版社,2009, pp. 10-11.

[3] 如：（2020）最高法知行终408号，（2017）京行终3784号，（2017）京73行初9078号判决

[4] 如：（2018）京73行初4360号判决，第39594号无效决定