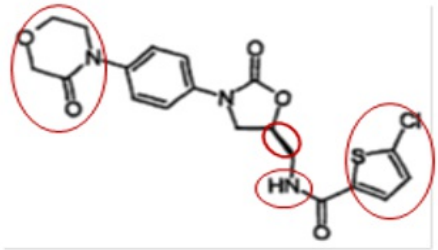
# 专利法22.3丨药物化合物构效关系与创造性的技术启示判断（2021）

日期：2021.06.30　　作者：胡洪慧

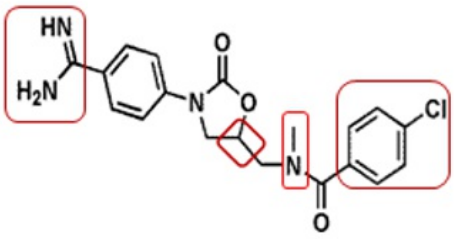
**案情简介**

拜耳知识产权有限责任公司（“拜耳公司”）拥有重磅药物利伐沙班（“拜瑞妥”）的化合物专利ZL00818966.8。多家制药企业在一年内陆续对上述专利发起无效挑战，其中包括南京正大天晴制药有限公司（“请求人”）。针对该请求人提出的无效宣告请求，国家知识产权局做出决定，在修改的权利要求基础上维持专利权有效。决定认定专利保护的药物化合物利伐沙班具有非显而易见性，具备创造性。该案获评2020年度专利复审无效十大案件。

利伐沙班是一种抗凝药物，它通过直接抑制Xa因子起到有效抗凝作用。请求人在无效请求中主张利伐沙班化合物不具备创造性，为此引用了十多份证据，提出了几十种证据组合。请求人以证据3化合物A为最接近现有技术，主张利伐沙班与化合物A同属Xa因子抑制剂，结构上有两个相同的环（苯基噁唑烷酮），至于左侧的吗啉酮结构、右侧的5-氯噻吩基等基团则可在其他证据的相关化合物结构中找到对应片段，因此存在技术启示。




利伐沙班




证据 3 化合物 A

无效决定认为现有技术并不存在这样的技术启示。依照创造性判断通常采用的“三步法”，无效决定认定，专利实际解决的技术问题是提供一种具有好的Xa抑制活性的化合物；为解决这一问题，本领域技术人员没有动机用那些区别结构来改造化合物A并获得利伐沙班。

无效决定认为：

证据3的发明名称为苄脒衍生物，其中所有实施例均为制备实施例，所涉化合物均具有苄脒或甲脒结构。利伐沙班与化合物A的相同结构则是中间的两个环（苯基噁唑烷酮），但证据3很多具体化合物并没有这个相同结构，由此得不出具有该相同结构的化合物有Xa抑制活性。为获得好的Xa抑制活性，证据3的教导是保持苄脒或甲脒结构、改造其他位置，而不是保留苯基噁唑烷酮结构，将苄脒或甲脒结构替换掉。

化合物结构改进的第一步是寻找改进位点，继而是根据基团性质或其他结构对性质的启示进行基团选择，而不是将现有技术中不同结构主体化合物中单独的基团简单拼凑。

对于吗啉酮结构，证据5的化合物中虽然存在吗啉基，但没有教导将吗啉基拼到化合物A上去替代甲脒基后会获得好的Xa因子抑制活性。而且，根据现有技术，苄脒化合物中的苄脒结构与Xa因子的S1口袋结合。而请求人从其他证据中找来替换化合物A脒结构的基团并不是与S1口袋结合的基团，因此不存在替换启示。

对于5-氯噻吩基，通过证据3和证据5的整体教导，本领域技术人员无法获知改进位点如何选择。而且，证据5的化合物结构完全不同，现有技术中并不存在结构完全不同的化合物上寻找相同基团进行替换的技术启示。

**短评：**

药物化合物的专利保护是药品专利保护的基础和核心。市场前景好的药品通常也伴随专利无效挑战的高风险。化合物专利是药物专利无效挑战的重要战场，其中化合物的创造性判断也历来是药物专利有效性的一个重要争议问题。

虽然存在技术领域特点，药物化合物专利依然遵循创造性判断的基本规则和方法，即运用“三步法”判断非显而易见性，并考量辅助判断因素（尤其预料不到的技术效果）。这在2021年1月施行的审查指南第十章的修改中得到了进一步明确。当非显而易见性判断足以得出肯定结论时，辅助因素很可能不会成为创造性判断的争议焦点。本案中虽然专利权人主张了预料不到的技术效果并佐以相关证据，但无效决定没有具体讨论该问题，而是在得出非显而易见性结论的基础上认定化合物具备创造性。

实践中适用“三步法”判断化合物是否显而易见时，每个步骤都可能存在争议。例如，第一步中如何确定最接近的化合物；第二步中如何确定发明的技术贡献从而合理确定实际解决的技术问题；第三步中如何判断现有技术是否存在结构改造的技术启示。本案最大的争议焦点在技术启示问题上，也就是本领域技术人员在面对化合物A时，其会如何改造化合物A的结构，是否有动机采用发明的结构，来解决相应的技术问题。

研究无效决定可以看出，在判断现有技术中是否存在将化合物A改造为利伐沙班结构的启示时，具体药物构效关系的教导和指引有着举足轻重的作用。这一思路与“三步法”以解决的技术问题为导向是一致的。从现实的研发工作来看，构效关系的指引也与药物发现的一般规律和方法相符。

首先，充分认识构效关系有助于合理确定用于改造的“母核”结构。化合物的结构改造常常是在母核结构上进行基团替换的结果。在倒叙式的三步法中，最接近的化合物是在获悉专利发明的化合物结构后，比照该结构，从现有技术中挑选出结构最为相像的化合物（这一过程已然包含了“事后”因素）。很多时候，该化合物与发明化合物相同的结构部分被当然地作为下一步基团替换的基础。但是，理论上，结构改造可能在最接近化合物的任何位置上发生。本领域技术人员为什么要保留这个“相同结构”，以它为母核改造其他部分，而不是直接改造该“相同结构”，是需要首先回答的问题。构效关系则可以帮助找到该问题的答案。

如同无效决定所指出，“对于化合物的改进，首先寻找需要改进的位点是改进的第一步”。本案中请求人主张在化合物A的“苯基噁唑烷酮”母核上替换掉苄脒结构，但这有悖于证据3所教导的构效关系——苄脒是证据3化合物的必要结构，而苯基噁唑烷酮不是。

其次，指引结构改造的构效关系应该是具体的，而不是泛泛的。这种具体构效关系体现在化合物与具体靶点的具体作用方式上。现代药物发现的过程通常从靶点的发现和确定开始，基于化合物结构与靶点的作用，筛选出先导化合物，继而优化并最终确定候选化合物。本案中的构效关系具体体现在化合物与Xa因子相互作用上。在这个意义上，具有不同作用靶点的抗凝血化合物并不能提供Xa因子抑制剂的结构指引。进一步，与Xa因子的某个部位结合的结构也无法对拟结合另一部位的结构提供指引。正如无效决定指出，“对于证据6、8、9中的基团，根据证据4对于S1和S4的口袋研究，证据6、7、9并非S1口袋结合方式，因此，更加没有使用上述基团进行改进的技术启示。”

最后，对于构效关系的探索要充分立足于现有技术，尤其是最接近的现有技术文献的整体教导。本领域技术人员对最接近化合物的改造首先会受到最接近现有技术文献的影响。本案中，最接近现有技术证据3即为构效关系的重要依据。虽然，该证据没有直接文字讨论构效关系，甚至没有给出任何化合物的活性数据，但其发明名称、定义的通式、制备的具体化合物结构等整体内容，依然向本领域技术人员传递出了结构改造方向的信息——苄脒结构是实现Xa抑制活性的必要结构。这一信息与请求人其他证据中的教导互为印证，由此确立了本领域技术人员对证据3化合物构效关系的认识。

药物化合物的结构改造不能脱离构效关系，这是创造性“问题-方案”判断方法中问题导向的体现，同时也完全符合药物领域的研究规律。在对化合物结构改造的过程中，始终要问，本领域技术人员为什么要做这样的改造，这样改造后预期最终化合物整体的活性将如何变化。只有这样，才可能最大程度地避免技术启示判断中的“事后之明”，使法律上的判断不至于与现实药物研发中的通常认知明显相悖。