

晶体药物专利申请的技巧及注意事项

赵 健^{1,2}, 张馨文^{1,2}, 朱红星²

1. 天津大学 药物科学与技术学院, 天津 300072

2. 天津泰普药品科技发展有限公司, 天津 300193

摘 要: 近几年来药物研发单位申请多晶体药物专利的数量在整个药品专利申请中所占比例不断上升。作为药物研发单位和生产企业的决策者和有关人员, 特别是从事晶体药物研发的工作者非常有必要了解与晶体药物专利文件的撰写、药物专利的申请、审查和保护相关的知识。从新颖性、创造性、单一性方面介绍晶体药物专利申请的要求和注意事项, 以及权利要求书、说明书的撰写技巧, 供药物研发单位的相关人员参考。

关键词: 晶体药物; 药物专利; 多晶型现象; 权利要求书

中图分类号: R912; R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2012)04-0418-04

Knowhow and attentions in patent application of crystalline drug

ZHAO Jian^{1,2}, ZHANG Xin-wen^{1,2}, ZHU Hong-xing²

1. School of Pharmaceutical Science and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China

2. Tianjin Taipu Pharmaceutical Science & Technology Development Co., Ltd., Tianjin 300193, China

Abstract: In recent years, the number of the patents for crystalline drug from the R & D institutions has been rising rapidly compared with that of the other kinds of drug patents applying. The appliers, as a decision maker or a key working staff from R & D institutions or drug manufacturing enterprises, especially someone working on crystalline drug research, should know how to write, apply, examine, and protect the patents. This article introduces the requirements and notes for crystalline drug patent application, as well as the knowhow of writing claims and descriptions, from aspects of novelty, creativity, and unicity for reference.

Key words: crystalline drug; drug patent; polymorphs phenomenon; claims

药物研发是一项耗费财力且历时长久的工作, 特别是研发出一种安全有效的新药, 研发成本是极其高昂的, 这就促使药物研发者积极尝试各种先进的研究方法工具来提高药物研发效率^[1]。为了有效地保护研发成果, 及时申请专利保护是最佳选择^[2]。为了使收益最大化, 研发人员会围绕一个新的化合物进行密集的衍生性研究, 研究方向之一就是化合物的固体状态, 即多晶型。系统研究药物的多晶型现象, 寻找有价值的不同晶体药物, 就可以尽可能延长市场垄断时限。因此, 作为药物研发单位和生产企业的决策者和有关人员, 特别是从事晶体药物研发的工作者非常有必要了解与晶体药物专利文件的撰写、药物专利的申请、审查和保护相关的知识^[3]。笔者结合《中华人民共和国专利法》(以下简称《专利法》)有关要求, 介绍晶体药物申请应该注意的新颖性、创造性、单一性等问题, 同时结

合实际工作经验总结该类专利申请的技巧, 希望能够起到抛砖引玉的作用, 为药物研发界同行提供一定的借鉴与参考。

1 晶体药物专利申请的要求及注意事项

1.1 新颖性及注意事项

《专利法》第 22 条第 2 款规定: “新颖性, 是指该发明或者实用新型不属于现有技术; 也没有任何单位或者个人就同样的发明或者实用新型在申请日以前向国务院专利行政部门提出过申请, 并记载在申请日以后公布的专利申请文件或者公告的专利文件中”。《专利审查指南 2010》^[4]第二部分第十章第 5.3 节(1)也进行了规定: “对于用物理化学参数表征的化学产品权利要求, 如果无法依据所记载的参数对由该参数表征的产品与对比文件公开的产品进行比较, 从而不能确定采用该参数表征的产品与对比文件产品的区别, 则推定用该参数表征的产品权

收稿日期: 2012-03-29

作者简介: 赵 健 (1968—) 男, 河北省盐山县人, 副研究员, 博士研究生, 研究方向为药物研发和管理。

Tel: (022) 23006850 E-mail: zhaoj@tjipr.com

利要求不具有专利法第 22 条第 2 款规定的新颖性”。新颖性是针对专利申请中权利要求所要求保护的技术方案而言的,因此,发明专利申请所提交的权利要求书的内容是判断新颖性的依据。它主要是将各项权利要求所要求保护的技术方案与各个现有技术所公开的内容进行单一对比,看一项权利要求的内容是否已经为单独一份现有技术所公开。申请的权利要求内容对于新颖性判断具有基础性作用。因此,在撰写专利申请时就需要注意以下 5 点问题:

(1) 在提交的专利申请中必须正确地表征并且详细地公开此晶体药物申请的晶体特征与已知晶体的区别特征在哪里,必要时可以将红外图谱、固相核磁共振光谱(NMR)等数据限定在权利要求中。申请中定义参数越多,就越容易与现有技术进行对比,从而越容易被判定具有新颖性。

(2) 写入权利要求书中要求保护的晶体数据要与对比文件公开的数据存在较大的差异或具有明显超出了误差范围之内的数据存在。如果对比文件公开的晶体和请求保护的晶体的晶胞参数之间的误差在 1%以内,那么请求保护的晶体是不具有新颖性的。需要说明的是在说明书中应当说明参数的测量条件,但这些条件不一定必须要写入权利要求中。

(3) 当对比文件公开了一种固态化合物,其化学结构与要求保护的晶体药物化学结构相同或对比文件没有提供晶体表征参数,且没有指明该化合物是无定型的,仅公开了其制备方法(有时还公开了熔点等参数),此时申请的晶体发明有可能不具有新颖性。

(4) 当所申请的化合物为一个选择性的化合物晶型,此时如提供了不同性能或效果的证据,如提高了生物活性、更有利的物理性能等,这样的申请是有新颖性的^[5]。

(5) 当所申请的化合物为一个全新的化合物时,为了获得更多的保护,此时可以将所开发出的一种或多种新化合物的晶体在一个申请中同时加以保护,这样的申请也具备新颖性。

1.2 创造性及注意事项

关于专利的创造性,《专利法》第 22 条第 3 款规定:“创造性,是指与现有技术相比,该发明具有突出的实质性特点和显著的进步,该实用新型具有实质性特点和进步”。所谓发明的“创造性”,必须同时满足具有“突出的实质性特点”和“显著的进步”这两个条件。也就是通常采用的“三步法”,第一步确定最接近的现有技术,第二步确定发明的区

别特征和发明实际解决的技术问题,第三步判断要求保护的发明对本领域的技术人员来说是否显而易见^[6]。判断创造性的难点在于要确定现有技术整体上是否存在某种技术启示,如果这种启示对本领域的技术人员而言是显而易见的,不需要付出创造性的劳动就可以得到,那么这样的改进是不具有创造性的。因此在撰写专利申请时特别注意以下问题:

(1) 如果提出申请的晶体药物仅仅是具有相同用途的相同化合物,只不过是提供了另一种方法制备的晶体,而无有益效果和(或)预料不到的技术效果,则这样的晶体是不具有创造性的。

(2) 申请人在申请专利时重点要放在所要求保护的晶体药物相对于现有技术的多晶型产生了哪些预料不到的技术效果。也就是说,所要求保护的新的晶体药物物理形式可能改善了哪些性能,如所申请晶体药物的生物利用度、溶解度、化学物理稳定性、密度或流动性等。也可以阐明现有的固体状态由于形状或吸湿性而难于制成制剂,或者固体针状结晶因带很多静电,从而显得非常黏稠、流动性差等。以此来陈述由于物理形式的改变给已知的多晶化合物带来了意想不到的效果,但这些技术效果必须要有充分的证据支持。

(3) 另外需要注意的是,在某些情况下,常规途径的手段不足以发现已知活性化合物的任何其他晶体。在这种情况下,提供一种新的晶体作为一种可供选择的方案可能是有创造性的。

1.3 单一性及注意事项

《专利法》第 31 条规定:“一件发明或者实用新型专利申请应当限于一项发明或者实用新型。属于一个总的发明构思的两项以上的发明或者实用新型,可以作为一件申请提出”。《专利审查指南 2010》第 6 章第 2.1.1 节中也进一步规定:“如果一件申请包括几项发明或者实用新型,则只有在所有这几项发明或者实用新型之间有一个总的发明构思使之相互关联的情况下才被允许。”这是专利申请的单一性要求。这里的“一个总的发明构思使之相互关联”比较重要,即几个技术特征必须都包含同一个关键点。因此在申请晶体药物时需要特别注意以下问题:

(1) 如果化合物本身具有新颖性和创造性,则要求保护的不同形式聚集态和(或)多种晶体之间由于具有相同或相应的特定技术特征“化合物”而满足单一性要求。

(2) 如果化合物本身是已知的,如现有技术已

经公开了“非晶状”的该化合物（油状物或无定型固体）或公开了该化合物的一种或多种晶体，或者化合物本身是新的但不具有创造性，那么这时要求保护的多种晶体之间不能并列写入多个独立的权利要求，否则多个独立权利要求之间不具有单一性。此时应该逐一加以申请。如申请号为 200910119632.9 的专利^[7]，撰写的权利要求 1 中同时要求保护拉米夫定晶型 III 或拉米夫定晶型 IV，同时其他的权利要求中分别要求保护了拉米夫定晶型 III 或晶型 IV 的制备方法。由于拉米夫定是一个已知的化合物，因此拉米夫定的晶型 III 或晶型 IV 之间不具有单一性，需要分别加以申请。所以该申请在最后审定授权的权利要求中完整的删除了拉米夫定晶型 IV 的内容；申请人就拉米夫定晶型 IV 及其制备方法，通过分案再次提出了专利申请，申请号为 201010254731.0^[8]。

(3) 由于专利法允许一个申请中有多个独立权利要求书，因此，在提交申请时权利要求只要不超过 10 项就不会增加费用，考虑到新的《专利法》、《中华人民共和国专利法实施细则》（以下简称《专利法实施细则》）的规定：实质审查过程中不允许增加新的独立权利要求到权利要求书中，所以当所申请的活性化合物很难确定是否是新的化合物且又有多个晶型时，可以先写出彼此独立的多个权利要求，根据后续情况可以在提出实质审查请求时或收到进入实质审查阶段通知书 3 个月内进行主动的分案，也可以在收到实质审查意见通知书后应审查员的要求加以分案，这样可以最大化地保护申请的专利。

2 晶体药物申请文件的撰写

晶体药物专利申请中提交的权利要求书、说明书是最重要的申请文件。其中权利要求书撰写得是否简洁、清楚与完整，说明书公开得是否充分，对确定发明专利要求保护的范围、申请后的审查意见答复、专利的授权及专利权的维护都是十分重要的。

2.1 权利要求书的要求及撰写技巧

《专利法》第二十六条第四款规定：“权利要求书应当以说明书为依据，清楚、简要地限定要求专利保护的范围”。《专利法实施细则》第二十条规定：“权利要求书应当说明发明或者实用新型的技术特征，清楚、简要地表述请求保护的发明”。《专利审查指南 2010》第十章关于化学领域发明专利申请审查的若干规定的 4.3 节明确规定：“对于仅用结构和（或）组成特征不能清楚表征的化学产品权利要求，

允许进一步采用物理 - 化学参数和（或）制备方法来表征。”(1) 允许用物理 - 化学参数来表征化学产品权利要求的情况是：仅用化学名称或者结构式或者组成不能清楚表征的结构不明的化学产品。这些参数必须是清楚的。(2) 允许用制备方法来表征化学产品权利要求的情况是：用制备方法之外的其他特征不能充分表征的化学产品。X 射线粉末（单晶）衍射谱是最重要、最常用的区别各种晶形的物理参数。但要注意用于表征的参数应该是本领域常用的、清楚的，用该参数定义的产品可以与现有技术区别开。所谓清楚，就是通过说明书所列的方法或本领域通用的方法得到清楚可靠的测定。

(1) 当需要保护的晶体药物存在有多晶型现象时，以前为了保护范围尽可能的增大，申请人在权利要求 1 中仅记载了说明书公开的 X 射线衍射数据的一个或少数几个衍射峰加以保护，过去往往也有获得专利权的（如申请号为 ZL 01806471.X）^[9]。但 2010 年新修改的《专利法》实施后，特别是根据晶体审查标准的要求，这样的权利要求不能说明由这一个或几个峰表征的结晶就是申请人实际制备得到的结晶，可能还包括了本申请中没有公开的申请人未制备得到的其他形式的结晶，这种泛泛的概括被认定为得不到说明书的支持，不符合《专利法》26 条第 4 款的规定。申请号为 200780036503.2 的专利，申请时撰写的权利要求将 X 射线衍射数据分为两个独立的权利要求加以保护^[10]。其中一个权利要求是保护反射平面的 6 个数据，另一个是保护反射平面的 8 个数据，这样的专利申请在审定授权的权利要求中最后被限定为其 X 射线衍射图具有附图 1 中所标示的信息。又如申请号为 200910119632.9 的专利^[6]，申请时撰写的权利要求将拉米夫定晶型 III 或晶型 IV 的射线衍射数据撰写成 3 个权利要求加以梯度保护，这样的专利申请最后在审定授权的权利要求中将原来申请的权利要求 1~3 合并为一个独立要求。

(2) 申请晶体药物化合物的权利要求中应当同时记载：化合物的化学名称和结构式；晶体的下述特征之一，晶体晶胞参数（a、b、c， α 、 β 、 γ ）和空间群；晶体 X 射线粉末衍射（XRPD）图与数据；固相核磁共振（NMR）图与数据等等。也就是说：一项晶体药物权利要求一般只能请求保护申请人在说明书中公开的实际制备得到的化合物晶型。为了稳妥起见，申请人在申请晶体药物专利时，在权利要求中应当记载与说明书中的 X 衍射数据描述相一

致的晶体晶胞参数和空间群、晶体 XRPD 和（或）固相 NMR 参数。建议申请人在权利要求书中尽可能地公开完整的光谱数据，通常可以写成：具有图 1 所示的 Y 结晶粉末的 X 射线衍射图；具有说明书附图 2 所示的差示扫描量热分析图；具有说明书附图 3 所示的红外光谱图特征等，以合理限定要求保护的晶体的范围。

2.2 专利说明书的要求及撰写技巧

《专利法》第 26 条第 3 款规定：“说明书应当对发明或者实用新型作出清楚、完整的说明，以所属技术领域的技术人员能够实现为准；必要的时候，应当有附图。”《专利法》第 26 条第 4 款规定：“权利要求书应当以说明书为依据，清楚、简要地限定要求专利保护的范围。”《专利审查指南 2010》对专利说明书的“清楚”、“完整”、“充分公开”性也进行了详尽解释。

（1）为了获得授权，一项公开的发明对本领域技术人员来说必须是充分、清楚而且完整的，使得本领域技术人员按照说明书公开的内容在不付出任何创造性劳动的情况下能够再现该发明。这就需要原始提交的申请必须对用于测定所述参数的方法进行清楚的描述。一般来说，一项发明申请除了包括技术领域、背景技术以外，在发明内容部分要说明所申请的发明与现有技术相比实际上解决了什么问题；并清楚客观地写明申请的专利技术与现有技术相比所具有的有益效果。同时说明书中应当记载至少一种制备晶体药物的方法和详细条件，并给出至少一个说明具体操作条件的制备实施实例。对于制备方法披露程度的要求是应使得本领域技术人员根据说明书公开的信息和（或）本领域的一般知识能够制得所请求保护的晶体药物。

（2）阅读专利申请文件时，常常见到有的申请人为了避免他人仿制其发明的制备方法，往往只是在说明书中泛泛的加以描述，缺少详细的技术方案，本领域的技术人员不能从现有技术中直接、唯一地得出有关内容，这时所提供的原始说明书就有可能造成发明申请文件公开不充分。因此，为了避免这种情况发生，原始提交的申请必须对用于测定所述参数的方法进行清楚、完整的描述，特别是不同于现有技术的必要技术特征更是需要加以清楚的限定，使本领域技术人员在普通技术知识的基础上不付出过度的负担就能实施该发明，那么所述发明就

不存在公开不充分的问题了。

3 结语

近几年来，药物晶体专利的数量在药品专利中所占比例不断上升，成为延长药品专利保护的重要手段^[11]。怎样合理有效的申请专利以获得最大的专利保护，《专利法》与《专利法实施细则》中有诸多条款对权利要求书和说明书的撰写提出了具体要求。在多年的药物晶体发明专利申请工作中，笔者也深深地体会到，专利申请文件中权利要求书、说明书撰写质量的好坏不但决定了申请人利益是否能够得到真正的保护，同时也是授权专利是否稳固的重要依据^[12]。因此，系统学习《专利法》《专利法实施细则》《专利审查指南 2010》，深刻理解其中的实质内容，对于申请人撰写好专利申请文件，并使其发明能够顺利地获得稳固的专利权是至关重要的，其中还有很多问题需要深入探讨。

参考文献

- [1] 李认书, 朱永宏, 孙 鹤. 基于模型的药物研发 [J]. 中草药, 2011, 42(1): 176-179.
- [2] 王晶晶. 我国药物专利申请中的常见问题和应对策略 [J]. 中国医药生物技术, 2011, 6(1): 66-70.
- [3] 谭明胜. 药物专利的申请和审查 [J]. 现代药物与临床, 2010, 25(5): 1-9.
- [4] 中华人民共和国国家知识产权局. 专利审查指南 2010 [M]. 北京: 知识产权出版社, 2010.
- [5] 刘桂明. 药物结晶专利在药物研发中的作用 [C]. // 2012 年全国药物晶体工程技术研讨会专家报告集. 上海: 中国医药工业信息中心, 2012.
- [6] 杨军艳, 赵 鑫. PEACE 法判断技术启示——浅谈判断技术启示的五个方面 [J]. 中国知识产权, 2011, 54: 85-87.
- [7] 陈国华, 康惠燕. 拉米夫定晶型及其制备方法 [P]. 中国: 200910119632.9, 2009-03-24.
- [8] 陈国华, 康惠燕. 拉米夫定晶型及其制备方法 [P]. 中国: 201010254731.0, 2009-03-24.
- [9] A·托马西, S·麦格尼斯, G·拉迈尔拉. 卡麦角林的晶型 II [P]. 中国: 01806471.X, 2003-05-14.
- [10] B·奥利尼克, P·耶施克, R·维尔坦, 等. 4-(N-甲基-2-氯-5-吡啶基甲基氨基)-2,5-二氢咪唑-2-酮的新晶型 [P]. 中国: 200780036503.2, 2007-09-18.
- [11] 周和平. 化合物晶形专利权利要求的表征及保护范围探讨 [OL]. (2006-06-02) [2012-03-20]. <http://www.med66.com/html/ziliao/yixue/16/b8d8c5c4dc2917e9468c6758627052bb.htm>.
- [12] 邹雪梅. 从后续程序谈专利申请文件的撰写 [J]. 中国发明与专利, 2008, 5(2): 50-51.