

从专利无效案例看药物制剂发明的创造性认定

赵宁毅, 宋洁梅, 王华萍, 徐 丹



南京正大天晴制药有限公司 (南京 210046)

【摘要】近年来, 药物制剂专利成为原研药企与仿制药企专利博弈的焦点, 其创造性判定是无效程序中的核心争议。本文基于药物制剂领域多个典型专利无效案例, 遵循创造性判断的“三步法”逻辑, 系统分析了药物制剂发明创造性认定的关键环节。本文围绕最接近现有技术的选择、技术问题的发现与认定、现有技术启示的判断以及预料不到技术效果的证明展开探讨。本文为药物制剂的专利申请与无效应对提供实务参考。

【关键词】 药物制剂; 专利无效; 创造性

【中图分类号】 R95

【文献标识码】 A

Determination of inventiveness of pharmaceutical preparation inventions based on patent invalidation cases

ZHAO Ningyi, SONG Jiemei, WANG Huaping, XU Dan

Nanjing Chia-Tai Tianqing Pharmaceutical Co., Ltd., Nanjing 210046, China

Corresponding author: SONG Jiemei, Email: songjiemei2010@163.com

【Abstract】 In recent years, pharmaceutical formulation patents have become the focus of patent disputes between innovator drug companies and generic companies, and the determination of inventiveness is the core dispute in invalidation proceedings. Based on typical patent invalidation cases in the formulation field and following the "three-step approach" logic, this paper systematically analyzes the key steps in determining the inventiveness of pharmaceutical preparation inventions. This paper focuses on the selection of the closest prior art, the identification of technical problems, the judgment of prior art teachings, and the proof of unexpected technical effects. This paper provides practical references for patent application and invalidation response of pharmaceutical preparations.

【Keywords】 Pharmaceutical preparation; Patent invalidation; Inventiveness

药物制剂是为适应治疗或预防需求制成的最终药品形式^[1]。原研企业通常围绕制剂处方组成、剂型和制备工艺进行专利布局, 形成专利壁垒, 以延伸产品保护。而在制剂专利无效审查中, 创造性条款受到挑战的频率最高, 相关争议审理难度也最大。由于制剂研发往往采用已知辅料或常规工艺, 权利要求容易面临“常规选择”或“常规优化”的显而易见性质疑。

然而, 采用常规辅料或常规工艺并不意味着创造性不足, 药物制剂的辅料相容性、稳定性、溶出度和质量性质等通常受多种因素共同影响。若根据已公开的发明反向拆解技术方案, 再从分散的文献中拼接各项特征, 容易将申请日后已知的发明内容误作申请日前的技术启示。《专利审查指南(2023)》^[2]第二部分第四章第6.2节要求以本领域技术人员在申请日前掌握的现有

技术作出判断, 并避免基于发明内容的事后分析。

根据《专利审查指南(2023)》^[2]第二部分第四章第3.2.1.1节的规定, 创造性判断需遵循“三步法”: ①确定最接近的现有技术; ②确定发明的区别特征和实际解决的技术问题; ③判断是否显而易见。三步法为创造性判断提供了基本路径, 但在药物制剂案件中仍需结合本领域特点分析: 最接近的现有技术是否反映发明的技术目的和实际改进方向; 现有技术整体是否给出将区别特征用于解决相应技术问题的技术启示, 并使本领域技术人员产生改进动机和合理成功预期; 申请人主张的预料不到的技术效果如何判断和证明。本文将通过剖析药物制剂专利典型无效案例, 探讨药物制剂发明在三步法各步骤中的审查要点。

1 现有技术的选择与技术问题的确定

创造性判断的起点是最接近现有技术的选择。基于权利要求技术方案与最接近现有技术的区别特征, 将该区别特征与其所解决的技术问题联系起来, 根据技术效果重新确定技术问题^[3]。

1.1 以发明构思指引选择最接近现有技术

在寻找最接近现有技术时, 应以发明构思为基础^[4]。若现有技术与发明所要解决的技术问题毫不相关, 所指出的改进方向也不同, 则难以作为评价创造性的起点。

在“氨氯地平与比索洛尔组合物”案(第587077号无效宣告请求审查决定, 维持专利权有效)^[5]中, 涉案专利保护氨氯地平与富马酸比索洛尔的固体药物组合物, 限定特定杂质含量低于0.5%, 采用直接压片法制成片剂, 并用特定复合箔材泡罩包装。苯磺酸氨氯地平与富马酸比索洛尔接触时会发生反应并产生杂质, 涉案专利的发明点在于采用直接压制法(不分开处理两种活性成分), 结合特定包装来解决这一问题。而对比文件证据2明确指出将两种活性成分分开处理以保障各自理化稳定性。二者技术问题和发明构思截然不同, 本领域技术人员因而缺乏将两种活性成分不加分隔地制成制剂的动机。合议组据此认定对比文件未给出解决相容性问题的技术启示, 专利具备创造性。

1.2 技术问题的发现与认定

发明实际解决的技术问题应基于区别特征所能达到的技术效果重新确定。在此过程中, 发现

技术问题本身可构成创造性贡献。在“仑伐替尼组合物”案(第57139号无效宣告请求审查决定, 宣告专利权部分无效)^[6]中, 具体而言, 权利要求1中获维持的组合物方案, 以仑伐替尼或其盐为药效成分, 加入氧化镁、碳酸钠等组分(i)中的至少1种, 和(或)加入轻质二氧化硅、二氧化硅水合物、硅酸钙、含水二氧化硅中的至少1种[组分(ii)]。组分(i)针对加湿、加热保存时药物易分解的问题, 组分(ii)用于防止制剂表面凝胶化, 现有技术仅公开了化合物活性, 未涉及其物理化学性质, 也未揭示其“易分解”和“易凝胶化”的制剂问题。本领域技术人员在不知晓这些问题的情况下, 缺乏从众多辅料中选择相应组分(如特定的pH调节剂和崩解剂)的改进动机。因此, 该方案即便采用常规辅料, 仍具备创造性。而权利要求1、3中采用硅酸镁等另5种组分(ii)的方案, 因说明书不足以支持其抗凝胶化效果而被宣告无效。

反之, 若技术问题已被现有技术隐含解决, 则不具创造性。在“5-氮杂胞苷组合物”案(第52581号无效宣告请求审查决定, 宣告专利权全部无效)^[7]中, 专利涉及“组合物是立即释放组合物, 其中所述组合物是非肠溶包衣的”, 声称解决胃中立即释放的问题。但对比文件证据2公开可将5-氮杂胞苷制成口服片剂, 并列举了可选的辅料如乳糖、蔗糖等可选辅料。文件证据2已公开了没有包衣的片剂, 虽然未提供实施例和稳定性数据, 但所述片剂未包含任何延迟释放或肠溶组分, 隐含公开了其在胃中立即释放的事实, 从而解决了专利声称的问题。区别特征(如“治疗有效量”和特定非肠溶包衣)均属于本领域的常规选择, 故专利权被全部宣告无效。

上述案件表明, 技术问题的确定不能停留于专利说明书的文字表述, 而应回到申请日前的技术事实: 对于当时尚未被识别的问题, 不能利用发明披露后的认识反推改进动机; 对于现有技术已实质解决的问题, 也不能仅凭问题表述的变化赋予常规方案创造性。

2 现有技术是否给出技术启示的判断

确定区别特征和实际解决的技术问题后, 需判断现有技术是否给出了将区别特征引入以解决该技术问题的明确启示。

2.1 从解决技术问题出发, 判断是否给出技术启示

技术启示的成立并不要求对比文件与涉案专利采用完全相同的活性成分。若对比文件揭示了某类技术问题的“问题-手段-效果”通用规律, 则具有技术启示。在涉及“利伐沙班口服固体制剂的制备方法”案(第41032号无效宣告请求审查决定, 宣告专利权全部无效)^[8]中, 发明的核心在于用含亲水黏合剂的造粒液处理药物颗粒, 旨在改善利伐沙班水溶性差导致的低生物利用度。权利要求1与最接近的现有技术(文件证据1)的区别仅在于上述具体的湿法造粒步骤。文件证据2已明确教导, 对于水溶性差的药物(如非诺贝特), 采用湿法造粒技术可显著提高其生物利用度。尽管药物活性成分不同, 但利伐沙班与非诺贝特共同面临“因水溶性差导致口服生物利用度低”的技术问题。文件证据2揭示的规律可合理适用于同样难溶的利伐沙班, 故技术启示成立, 专利被宣告全部无效。

在“瞬时连接于聚合物载体的干生长激素组合物”案[第186375号复审决定;(2022)最高法知行终286号]^[9]中, 权利要求涉及含重组人生长激素(recombinant human growth hormone, rhGH)聚合物前体药物、海藻糖、琥珀酸和三羟甲基氨基甲烷的干组合物, 并以较宽范围限定各组分用量和储存稳定性。该案的技术问题是如何克服rhGH聚合物前体药物因酰胺键水解而导致的稳定性缺陷的技术问题, 最接近现有技术已公开相同的rhGH聚合物前体药物; 文件证据2又明确指出, 将rhGH等蛋白质与海藻糖及琥珀酸盐缓冲剂制成冻干组合物以提高稳定性, 公知常识亦指出酰胺类药物存在水解风险并可通过冻干加以改善。最高人民法院据此认定, 本领域技术人员在面对该特定活性物质的特定稳定性问题时, 有动机结合上述现有技术采用已知辅料和工艺; 其稳定性效果可通过常规实验确定, 未产生预料不到的技术效果, 因而不具备创造性。本案表明, 不能仅因生物药制剂中的蛋白质结构复杂, 就认定现有技术缺乏技术启示; 当现有技术已针对同一活性物质、明确的失稳风险以及具体辅料和工艺建立对应关系时, 便提供了具体的解决路径, 构成明确的技术启示。

2.2 泛泛教导不构成明确启示

技术启示应是具体、明确的技术手段, 而非抽象想法或宽泛罗列。在涉及“司美格鲁肽与N-(8-[2-羟基苯甲酰基]-氨基)辛酸钠(SNAC)口服固体组合物”案(第561492号无效宣告请求审查决定, 维持专利权有效)^[10]中, 证据1虽提及司美格鲁肽并列出了口服给药途径, 但未明确公开将其与SNAC组合制成口服固体组合物, 更未涉及具体的成分含量。这种宽泛的列举被视为“一种罗列和泛泛公开”, 既未公开具体技术方案, 也缺乏指向性, 因而不构成否定创造性的技术启示。

在“适合玻璃体内施用的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)拮抗剂的制剂”案[第169064号复审决定;(2022)最高法知行终6号]^[11]中, 权利要求1限定40 mg/mL的特定VEGF拮抗剂融合蛋白二聚体、特定辅料组合和pH 6.2~6.4的稳定眼用制剂。复审决定依据对比文件1公开的6或10 mg/mL兰尼单抗眼用制剂及辅料清单和对比文件证据2公开的涉案融合蛋白序列, 将此将技术问题概括为“提供一种新的眼用制剂”, 并认为替换蛋白、选择辅料及调整浓度和pH值属于常规优化。最高人民法院在二审中予以纠正, 考虑到该融合蛋白二聚体与兰尼单抗抗体片段的差异、浓度提高至40 mg/mL, 以及说明书记载的稳定性, 实际技术问题应为“提供一种稳定的含高浓度不同蛋白质拮抗剂的液体眼用制剂”。虽然本领域技术人员可能有动机更换VEGF拮抗剂, 但高浓度蛋白更易失稳, 且缓冲剂类型、浓度等因素对不同蛋白稳定性的影响高度复杂且不可预测。现有技术既未针对该特定融合蛋白的高浓度稳定性提供具体教导, 也不足以使技术人员通过常规试验形成合理成功预期。与前述干生长激素案相比, 本案虽存在更换VEGF拮抗剂、提高浓度和筛选辅料的尝试动机, 却缺少针对该融合蛋白高浓度处方的具体教导和合理成功预期; 仅有靶点相同或辅料功能的一般性记载, 尚不足以构成明确的技术启示。

2.3 现有技术的反向教导

当现有技术明确将某成分作为必要组分并强调其关键作用时, 若发明通过去除该成分取得预料不到的改善, 则现有技术构成了反向教导。

在复杂制剂“一种眼用水包油亚微细粒型乳

剂”案（第561196号无效宣告请求审查决定，维持专利权有效）^[12]中，涉案专利涉及由油核、界面膜、阳离子剂和非离子表面活性剂构成的亚微米多相体系，且不含有磷脂。文件证据1明确指出，磷脂是保障乳剂界面膜机械强度的必要组分，可与其他组分共同改善稳定性。涉案专利却通过去除磷脂、降低阳离子剂含量，意外获得了与文件证据1相当甚至更高的正电势。现有技术给出了明确的反向教导，专利具备创造性。

3 预料不到的技术效果的证明

若现有技术给出明确的技术启示，则需进一步分析发明是否具有预料不到的技术效果。尤其在医药化学领域，更多需要实验数据进行证明。判断是否具有预料不到的技术效果时，需从区别技术特征出发，综合考量申请文件记载的实验数据、现有技术及公知常识性证据^[13]。

3.1 预料不到技术效果的“质变”与“量变”

根据《专利审查指南（2023）》^[2]第二部分第四章第5.3节，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；或产生“量”的变化，超出人们预期的想象。这种“质”的或“量”的变化，对所属技术领域的技术人员来说，事先无法预测或者推理出来^[2]。

“质”的变化，是指区别特征使技术方案获得现有技术未表现出的新性能、新功能或新的制剂可实施性，而非原有指标的简单提高。认定质变时，应说明该新性能与区别特征之间的关系，并考察现有技术是否已经给出产生该性能的技术路径或合理预期。

在“包含甲福明和维达列汀的配制物”案（第35363号无效宣告请求审查决定，在修改后权利要求基础上维持专利权有效）^[14]中，权利要求涉及的组合物包含维达列汀或（和）甲福明（即二甲双胍），并限定二甲双胍为含黏合剂的颗粒形式及其具体含量等。证据1公开了将维达列汀制备成片剂的具体处方。区别在于：涉案专利还含有二甲双胍；二甲双胍为含黏合剂的颗粒形式；限定赋形剂总量。根据涉案专利说明书的实施例，二甲双胍预制粒后再与维达列汀混合压片，维达列汀总降解率仅0.9%，脆碎度<0.2%。

可见涉案专利中“高负荷药物（赋形剂≤25%）+二甲双胍预制粒+与维达列汀混合压片”组合实现了高载药量、稳定性提高和低脆碎度等现有技术所不具备的综合性能。这些新性能与区别特征直接相关，且无法从现有技术中预见，因而构成“质”的变化，具备创造性。

“量”的变化，指对所属技术领域的技术人员来说，事先是否可预期，关键在于需要考察发明、对比文件及各自实验数据之间结果，判断“量”的变化是否体现了发明与最接近现有技术之间的效果差异；站位本领域技术人员，基于现有技术综合判断该变化是否超出预期，包括同类发明的普遍预期水平、区别特征引起的效果变化预期程度等。

在涉及“维莫非尼与醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯（hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate, HPMCAS）的固态分散体”案（第585493号无效宣告请求审查决定，在权利要求3及相关引用方案基础上维持专利权有效）^[15]中，证据1仅公开了维莫非尼化合物本身，但其他证据已明确教导，对于难溶性药物，使用HPMCAS等离子聚合物形成固态分散体是提高溶解度的常规技术手段。就该固体分散体的稳定性而言，证据7已记载化合物与HPMCAS的固体分散体在储存期间溶解特性无显著变化，表现出可接受的物理稳定性，合议组据此认定“本领域技术人员有合理的理由预期，维莫非尼与HPMCAS形成的固体分散体也具有一定的物理稳定性”，未产生预料不到的技术效果，因此组合物权利要求被宣告无效。对于涉及高剪切混合方法的权利要求，高剪切混合法的无定形稳定时间（约13 d）长于喷雾干燥法（4 d）。这一改善虽属于“量”的变化，合议组据此认定其可预期，而是审查现有技术是否给出“高剪切混合可延长稳定时间”的启示。若所用辅料属于解决同类问题的常规手段，技术效果体现其固有性质，且改善幅度未超出现有技术的教导，则该效果可被预期。在判断“量”的变化是否构成预料不到效果时，应考察相对于现有技术的改善幅度是否超出本领域技术人员的合理预期。

3.2 对比试验的严密性

用于证明预料不到的技术效果的对比试验，必须以最接近现有技术为对照，且试验条件须与专利方案严格一致。否则，观察到的差异可能来

自其他变量,难以证明权利要求限定特征与技术效果之间的因果关系。

在涉及“左甲状腺素钠固体药物制剂”案(第48315号无效宣告请求审查决定,宣告专利权全部无效)^[16]中,权利要求1要求保护的左甲状腺素钠固体药物制剂含特定比例的明胶、柠檬酸、甘露醇和玉米淀粉。涉案专利权利要求1与证据1的区别在于:①加入1%~10%的明胶;②用50%~80%的甘露醇替代蔗糖作为填充剂。专利权人试图用对比实验证明预料不到的技术效果,但其试验未包含权利要求限定的关键组分“柠檬酸”,且对照对象是“乳糖”而非证据1使用的“蔗糖”。合议组认定,用于证明创造性的对比试验必须采用最接近的现有技术作为对比对象,且试验条件需与本专利技术严格一致,不能省略关键组分。

3.3 协同效果的证明

对于药物组合物,若能证明2种或多种活性成分或辅料之间存在协同效应($1+1>2$),且该效应是现有技术无法预见的,则具有创造性。证明协同效果需合理实验设计(设置单药对照组和联合用药组),采用本领域公认的评价指标,并通过适当公式[如两药相互作用指数(coefficient of drug interaction, CDI)、金氏公式等]分析数据,确认协同作用。

在“一种由依达拉奉和天然冰片组成的药物组合物”案(第588094号无效宣告请求审查决定,维持专利权有效)^[17]中,权利要求1限定依达拉奉与天然冰片的质量比为4:1~1:1。最接近的现有技术(证据1)仅公开了依达拉奉,未提及与冰片联用。说明书实施例通过大鼠局灶性脑缺血再灌注模型证明了依达拉奉与冰片2:1组合在神经缺陷评分和脑含水量方面明显优于各单药组;合议组采用CDI公式计算,进一步确认了协同作用。实施例17和18还验证了1:1和4:1组合具有类似效果,且1:1组在改善脑损伤方面优于2:1组。请求人主张证据2、3、12等给出了冰片可促进其他药物跨血脑屏障或具有协同作用的启示。合议组认定,关于冰片与其他药物联用的教导仅为推测或针对结构不同的药物,未给出将依达拉奉与冰片组合能够产生协同治疗作用的明确教导,涉案专利具有预料不到的技术效果。该案说明,若药物组合效果超过各组分单药

效果之和,且无法由现有技术预见,则其协同效果可构成预料不到的“量”的变化。

4 中美欧创造性审查标准的比较

4.1 欧洲专利局的认定标准与案例

欧洲专利局(European Patent Office, EPO)依据《欧洲专利公约》^[18]第56条判断创造性,通常采用“问题-解决方案方法”:①确定最接近的现有技术;②确定发明相对于最接近现有技术所解决的“客观技术问题”;③从最接近的现有技术和客观技术问题出发,是否对技术人员来说是显而易见的。其中,显而易见性的判断采用could-would方法,关键不在于本领域技术人员“能(could)”对最接近的现有技术进行修改以得到该发明,而在于现有技术整体是否存在明确教导或启示,使其在期待解决客观技术问题或获得某种改进时“会(would)”这样做。

在T 0056/22“Rapid dissolution formulation comprising cinacalcet HCl(盐酸西那卡塞快速溶出制剂)”案^[19](欧洲专利局技术上诉委员会T0056/22号决定,2023年因缺乏创造性撤销涉案专利)中,权利要求限定5%~40%的盐酸西那卡塞、微晶纤维素与淀粉质量比1:1~15:1,并限定溶出特征。最接近现有技术D1为一篇综述文献,公开了盐酸西那卡塞治疗甲状旁腺功能亢进的临床研究结果,其中引用的文献D14明确披露临床研究剂型为片剂。本案将客观技术问题确定为“提供快速溶出的口服组合物”。委员会认为,D1明确披露盐酸西那卡塞可制备成片剂,为技术人员开发口服速释片剂提供了方向。微晶纤维素与淀粉二者均为已知的片剂崩解剂,本领域技术人员为实现快速溶出而选用二者不存在技术障碍,反而符合常规预期;优化溶出曲线是制剂领域的常规开发流程,采用片剂中活性成分的标准用量区间,不构成非显而易见。效果方面,权利要求仅限定了微晶纤维素与淀粉质量比而没有设定比例范围,质量比本身不产生任何技术效果。而盐酸西那卡塞、微晶纤维素与淀粉加起来还有近95%的组成未被定义,因此无法认定这些结构特征“本身就足以实现快速溶出”,故以缺乏创造性撤销专利。

4.2 美国的认定标准与案例

美国专利创造性判断依据《美国法典》第35卷

第 103 条 (35 U.S.C. §103)。联邦最高法院在 *Graham v. John Deere Co.* (1966) 案中确立了“Graham 判断标准”，包括：①现有技术的范围与内容；②现有技术与权利要求的区别；③相关领域普通技术水平；④在上述背景下，判断发明主题作为整体是否显而易见^[20]。

“*Almirall, LLC v. Amneal Pharmaceuticals LLC*”案 (2022) (美国联邦巡回上诉法院第 2020-2331 号判决，维持无效决定)^[21] 涉及含 7.5% 氨苯砒、30% ~ 40% 二乙二醇甲醚、2% ~ 6% 丙烯酰胺/丙烯酰二甲基牛磺酸钠共聚物 (acrylamide/sodium acryloyldimethyltaurate copolymer, A/SA) 增稠剂且不含阿达帕林的外用制剂。最接近现有技术公开了用于治疗痤疮和玫瑰痤疮的氨苯砒外用制剂，其配方包含约 5% ~ 10% 氨苯砒、10% ~ 30% DGME、0.5% ~ 2% 卡波姆及水。争议焦点在于能否用 Sepineo 类 A/SA 增稠剂替换现有氨苯砒制剂中的卡波姆。美国联邦巡回上诉法院认为，2 类增稠剂功能相同、可以互换，且替换不会引起不相容问题。申请人主张，A/SA 具有减轻配方泛黄、减小氨苯砒粒径和降低涂抹时的砂砾感等效果，试图据此推翻显而易见性的认定。上诉法院认为，该替换属于可预期的常规实验范畴，所产生的效果自然也可预期，因而认定该替换具有明确动机和合理成功预期，技术方案具有显而易见性。因此，美国案例中单纯基于常规辅料替换易被认定为显而易见。

比较而言，我国“三步法”与欧洲问题解决方案法在结构上较为接近，均强调适当选择最接近的现有技术、客观确定技术问题，并判断现有技术整体是否给出技术启示。美国 35 U.S.C. §103 则以显而易见性为核心法律问题，需要围绕现有技术整体、区别特征、普通技术水平、组合理由和可预测性进行综合判断。三地均以本领域技术人员为客观判断基准，但在论证表达上，我国侧重“三步法”以及“突出的实质性特点、显著的进步”，欧洲突出客观技术问题与 *could-would* 判断，美国则以显而易见性及可预期性为中心。

预料不到的技术效果在三地均可支持创造性或非显而易见性，但通常不是独立或必经的判断步骤。三地的药物制剂专利审查实践均表明，对于常规辅料或工艺的替换，若现有技术已给出改进理，且本领域技术人员具有合理成功预期，仅

证明效果较好可能不足以支持创造性。创造性的论证还需结合具体情形，如技术问题此前未被认识、现有技术存在反向教导、可选路径众多而指向不明、缺乏合理成功预期，或产生了预料不到的技术效果等建立创造性。

5 小结与展望

上述典型无效案例表明，药物制剂发明的创造性认定严格遵循三步法逻辑。技术问题的精准确定是判断基石，应明确发明相对于现有技术的真实贡献；发明构思是“三步法”的灵魂，无论是选择最接近现有技术还是判断技术启示，均应着眼于技术方案的整体构思，而非孤立比对特征；预料不到的技术效果用于支撑创造性，需依托扎实可靠的实验数据。

本文案例属于围绕争议问题选取的典型样本，并非对全部无效决定的统计分析，因此不宜据此简单概括制剂专利的整体审查尺度。较为明确的审查尺度是：技术启示应结合技术问题和整体证据判断；以实验效果支持创造性时，应说明效果来源、比较基础及其对权利要求范围的覆盖；对于协同效果，还应关注对照设置、评价方法等。可见，国家知识产权局在制剂领域重点评估区别特征是否作出了由证据支持的实质技术贡献。

小分子药与生物药制剂适用相同的创造性判断标准，但在技术启示的认定上不能简单类推。对于小分子制剂，当活性成分的难溶、易降解或相容性等问题已经明确，且某一辅料或制剂工艺解决同类理化问题的作用较为确定时，即使对比文件采用的是另一小分子药物，相关手段也可能构成技术启示。生物药制剂的聚集、氧化或降解则不仅取决于蛋白质这一类别，还受具体分子结构、蛋白浓度、液体或冻干状态以及辅料相互作用影响。因此，现有技术仅说明某类辅料可用于稳定蛋白质，或在大量候选辅料中列举了涉案成分，通常只能提供筛选方向，不能直接指向特定蛋白的处方组合。鉴于生物药制剂结构的复杂性，只是从一般辅料功能推导到特定蛋白处方时，通常需要更直接、更有针对性的现有技术依据。复杂制剂也应从载体、界面或释药结构的整体关系判断，不能以单一辅料的通常功能代替整体技术启示。

创造性判断以“本领域技术人员”为标准,但实践中对其知识水平和认知能力的界定仍存在较大的不确定性。最高人民法院指导性案例第 276 号“诺某股份有限公司诉国家知识产权局、第三人戴某良发明专利权无效行政纠纷案”,对“本领域普通技术人员”的合理成功预期作出进一步说明。该案涉及缬沙坦与沙库巴曲药物组合物,明确指出,本领域普通技术人员基于最接近的现有技术,对获得发明创造的合理成功预期,原则上并非选择最接近的现有技术的要件因素或者优选因素。“合理的成功预期”以本领域技术人员是否认为有“尝试的必要”为标准,不要求“成功的确定性”或“高度盖然性”^[22]。这一裁判观点为“本领域技术人员”标准的客观化提供了重要指引。

结合本文案例与实践观察,原研药企与仿制药企在制剂专利无效攻防中采取不同策略。在专利布局阶段,原研药企通常谋求较宽的专利保护范围,如以较宽泛的配方组成覆盖产品特征。在无效攻防阶段,仿制药企的策略取决于原研专利的类型:对于覆盖产品特征的宽专利,仿制药企倾向于提出无效宣告请求以挑战其有效性;对于覆盖具体组成的窄专利,仿制药企则倾向于通过规避设计绕开专利。从本文案例看,无效请求获得支持的关键在于准确确定最接近现有技术,并系统论证技术启示的完整性;失败的多因对比文件与发明技术构思差异明显或专利权人成功证明了预料不到的技术效果。

基于上述分析,针对不同类型的药物制剂发明,建议采取差异化的策略:①新化合物制剂,应充分揭示化合物特有的溶解度、稳定性、渗透性或相容性问题,将其作为技术问题的来源,并在说明书中充分记载以最接近现有技术为对照、针对辅料等区别特征开展的对比试验数据;②复方制剂,应设置单药与联合用药对照,采用本领域认可的方法证明协同作用,并以数据覆盖主张的比例范围;③对于剂型转换、辅料替换或工艺改良等改良制剂,单纯依靠常规替换难以克服显而易见性挑战,应着重证明产生了预料不到的技术效果,且该效果须以最接近现有技术为对照进行严格比较;④生物药制剂应考虑蛋白质与辅料相互作用的高度不可预测性,在说明书中记载不同辅料组合对具体蛋白质的筛选对比数据,以稳

定性、制剂质量等多种数据证明特定辅料组合产生的综合效果。

在制剂专利无效常态化的背景下,专利权的稳定性高度依赖文件撰写质量。申请人应做好充分检索现有技术,精准识别区别特征,挖掘技术效果,合理确定技术问题^[20],并构建扎实的试验数据支撑体系,以提升制剂专利的实质稳定性。

参考文献

- 1 宋波,郑啸,石娟,等.我国复杂制剂开发难点及应对策略探讨[J].中国药房,2022,33(13):1537-1540,1544.[Song B, Zheng X, Shi J, et al. Discussion on development difficulties and countermeasures of complex preparations in China[J]. China Pharmacy, 2022, 33(13): 1537-1540, 1544.] DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.13.01.
- 2 国家知识产权局.专利审查指南(2023)[M].北京:知识产权出版社,2024:187-190,197-199.
- 3 张立得,牛继梅.创造性评价中技术问题的理解与应用[J].专利代理,2025,(2):95-101.[Zhang LD, Niu JM. Understanding and application of technical problem in evaluating inventiveness[J]. Patent Agency, 2025, (2): 95-101.] DOI: 10.3969/j.issn.2096-0549.2025.02.014.
- 4 李星.发明构思在准确认定创造性评判过程中的作用及案例分析[J].天津科技,2025,52(9):33-35,39.[Li X. Role of inventive concept in accurate determination of inventiveness and case analysis[J]. Tianjin Science & Technology, 2025, 52(9): 33-35, 39.] DOI: 10.3969/j.issn.1006-8945.2025.09.008.
- 5 国家知识产权局.国家知识产权局无效宣告请求审查决定(第587077号)[EB/OL].(2025-07-09)[2026-06-30].<https://cpquery.cponline.cnipa.gov.cn/detail/index?zhuanlisqh=AV3diA0EEbC2bqvYY8>.
- 6 国家知识产权局.国家知识产权局无效宣告请求审查决定(第57139号)[EB/OL].(2022-07-08)[2026-06-30].<https://cpquery.cponline.cnipa.gov.cn/detail/index?zhuanlisqh=KHiN%252Bt5DohbyCs46NRU9A%253D%253D&anjianbh=4uSG333CL6momOqCJM3r0g%253D%253D&searchType=8>.
- 7 国家知识产权局.国家知识产权局无效宣告请求审查决定(第52581号)[EB/OL].(2021-11-01)[2026-06-30].<https://cpquery.cponline.cnipa.gov.cn/detail/index?zhuanlisqh=OXXgaBv1Lqs4HyNX8h2E0Q%253D%253D&anjianbh=%252FFaciXeVHeeu7z%252F%252BlmjwLg%253D%253D&searchType=8>.
- 8 国家知识产权局.国家知识产权局无效宣告请求审查决定(第41032号)[EB/OL].(2019-07-11)[2026-06-30].<https://cpquery.cponline.cnipa.gov.cn/detail/index?zhuanlisqh=nXW9XHY3IXDxSKj3AdCUJg%253D%253D&anjianbh=LciLM2InsVzgXhj8837vvg%253D%253D&searchType=8>.
- 9 最高人民法院.(2022)最高法知行终286号:某药物内分泌股份有限公司与中华人民共和国国家知识产权局其他二审判决书[EB/OL].(2024-08-15)[2026-06-30].<https://wenshu.court>.

- gov.cn/website/wenshu/181107ANFZ0BXS4/index.html?docId=nQaEQdsLTgtAMedo+DwWX+FW0kKnNNwXzN676QIx4SKbqw kNnORtz5O3qNaLMqsJhA67CCStCMDb9em0TbSvRF+PNheQpq vFcmTXZtPih6pCWyVY1x6dJB93LJzR0F7S.
- 10 国家知识产权局. 国家知识产权局无效宣告请求审查决定(第561492号)[EB/OL]. (2023-05-11)[2026-06-30]. <https://cpquery.cponline.cnipa.gov.cn/detail/index?zhuanlisqh=bDfCXr9%252FeNNyRB6a%252BI%252FIRQ%253D%253D&anjianbh=yOvVuETmwTsfRbvBsEUog%253D%253D&searchType=8>.
- 11 最高人民法院. 最高法知行终6号, 瑞泽某公司、中华人民共和国国家知识产权局行政二审行政判决书[EB/OL]. (2024-1-30)[2026-06-30]. <https://wenshu.court.gov.cn/website/wenshu/181107ANFZ0BXS4/index.html?docId=KdfagSZnUF97sLjfuZqXuPUP7702PYYOrDVDEuhrXBLuIVChnGIRpO3qNaLMqsJhA67CCStCMDb9em0TbSvRF+PNheQpqvFM0smPnGSjWS1nqMORC8kCqhvHG5h13Ai>.
- 12 国家知识产权局. 国家知识产权局无效宣告请求审查决定(第561196号)[EB/OL]. (2023-05-04)[2026-06-30]. <https://cpquery.cponline.cnipa.gov.cn/detail/index?zhuanlisqh=%252BkHK2tVXEhiffqaz5KSKJg%253D%253D&anjianbh=atHC0Y7I9%252B3caaB9v2d0Zw%253D%253D&searchType=8>.
- 13 牛培利, 李文静, 刘艳. 浅谈化学领域关于“预料不到的技术效果”的判断[J]. 中国发明与专利, 2016, (1): 116-119. [Niu PL, Li WJ, Liu Y. Discussion on the determination of "unexpected technical effects" in the chemistry field[J]. China Invention & Patent, 2016, (1): 116-119.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-6081.2016.01.026.
- 14 国家知识产权局. 国家知识产权局无效宣告请求审查决定(第35363号)[EB/OL]. (2018-04-17)[2026-06-30]. <https://cpquery.cponline.cnipa.gov.cn/detail/index?zhuanlisqh=BjFosMxgeshHVR1Rq%252Bk7HA%253D%253D&anjianbh=%252F0rVk6VE6%252FnSDAXNukga1A%253D%253D&searchType=8>.
- 15 国家知识产权局. 国家知识产权局无效宣告请求审查决定(第585493号)[EB/OL]. (2025-05-20)[2026-06-30]. <https://cpquery.cponline.cnipa.gov.cn/detail/index?zhuanlisqh=1qkRy8BXbrfjYVUuWUf8Iw%253D%253D&anjianbh=6MMKpdTgWQ7b84GGCjEN%252Fg%253D%253D&searchType=8>.
- 16 国家知识产权局, 国家知识产权局无效宣告请求审查决定(第48315号)[EB/OL]. (2021-02-04)[2026-06-30]. <https://cpquery.cponline.cnipa.gov.cn/detail/index?zhuanlisqh=2vyNQ6zqeu5kyztolnBH2w%253D%253D&anjianbh=iMYDojEEmu7Cxcg%252FegB4j9A%253D%253D&searchType=8>.
- 17 国家知识产权局, 国家知识产权局无效宣告请求审查决定(第588094号)[EB/OL]. (2025-07-25)[2026-06-30]. <https://cpquery.cponline.cnipa.gov.cn/detail/index?zhuanlisqh=rhZ5w0%252Buhrk2RkY0d9pYSQ%253D%253D&anjianbh=rewKEuClOG45Fvxsr3DfnA%253D%253D&searchType=8>.
- 18 European Patent Office. Guidelines for Examination in the European Patent Office, G-VII, 5: Problem-solution approach [EB/OL]. (2026-04) [2026-06-30]. https://www.epo.org/en/legal/guidelines-epc/2026/g_vii_5.html.
- 19 European Patent Office. T 0056/22, Rapid dissolution formulation comprising cinacalcet HCl [EB/OL]. (2024-08-06)[2026-06-30]. <https://www.epo.org/boards-of-appeal/decisions/pdf/t220056eu1.pdf>.
- 20 Supreme Court of the United States. Graham v. John Deere Co., 383 U.S. 1, 17-18 (1966)[EB/OL]. (1966-02-21) [2026-06-30]. <https://www.govinfo.gov/content/pkg/USREPORTS-383/pdf/USREPORTS-383-1.pdf>.
- 21 Almirall, LLC v. Amneal Pharmaceuticals LLC, 28 F.4th 265 (Fed. Cir. 2022) [EB/OL]. (2022-03-14) [2026-06-30]. https://www.cafc.uscourts.gov/opinions-orders/20-2331.OPINION.3-14-2022_1920940.pdf.
- 22 指导性案例276号: 诺某股份有限公司诉国家知识产权局、第三人戴某良发明专利权无效行政纠纷案[EB/OL]. (2026-02-28) [2026-06-30]. <https://www.court.gov.cn/fabu/xiangqing/490491.html>.
- 23 包妹晴. 从“实际解决的技术问题”看创造性答复策略[J]. 河南科技, 2026, 53(1): 132-137. [Bao SQ. Reply Strategies for the Inventive Step from the Perspective of "Technical Problems Actually Solved"[J]. Henan Science and Technology, 2026, 53(1): 132-137.] DOI: 10.19968/j.cnki.hnkj.1003-5168.2026.01.026.

收稿日期: 2026年07月21日 修回日期: 2026年09月11日
本文编辑: 钟巧妮 洗静怡