·新药述评与论坛·

从无效宣告角度看药物晶型专利申请

武　波,陈鸿儒

(国家知识产权局专利局专利审查协作江苏中心医药生物发明审查部,苏州 215163)

[摘要]　本文通过对近年来晶型专利的无效宣告案例进行统计分析,明晰了在晶型专利的无效宣告中各个法条的使用频率和无效成功率,并对部分法条在对应案例中所涉及的观点进行了归纳和整理,以期为制药企业进行晶型专利的申请提供一定参考。

[关键词]　晶型专利;无效宣告;创造性;专利申请

[中图分类号] R95　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003－3734(2021)23－2135－06

Drugs polymorphism patent application from the perspective of patent invalidation

WU Bo, CHEN Hong-ru

(*Patent Examination Cooperation Jiangsu Center of the Patent Office, China National Intellectual Property Administration, Suzhou* 215163, *China*)

[**Abstract**]　This paper clarifies the usage frequency and the success rate of invalidation of various articles of patent law based on statistical analysis of the invalidation cases of drugs polymorphism patents in recent years. The paper also sumed up and sorted out some viewpoints involved in the corresponding cases, in order to provide a certain reference for pharmaceutical companies to apply for crystal patents.

[**Key words**]　drugs polymorphism patents; invalidation; inventiveness; patent application

近年来国内制药企业在药物晶型研发领域的投入逐渐增长,但是药物晶型专利在数量快速增长的同时存在着稳定性较弱的问题,目前药物晶型这一专利保护“利器”屡屡受挫,导致药企一度陷入迷茫,如何针对药物晶型进行专利布局,以及如何提高晶型专利的授权率和稳定性成为横亘在绝大多数药企面前的一道难题。

本文通过对近年来涉及药物晶型专利的无效案例进行统计分析,研究晶型专利无效法条的适用情况和具体标准,以期反推出高质量晶型专利的撰写要求和撰写技巧,供药企参考。

1　药物晶型专利无效宣告概述

通过筛选 2001 年—2019 年 5 月的无效决定,获得药物晶型的无效案件共 37 件。

1.1　药物晶型专利无效的趋势

自 2001 年以来,被提起无效的晶型案件数逐年增高,且被无效成功的案件数量也越来越高。2016—2019 年被无效的总量,以及被成功无效的数量显著高于以往时间段。鉴于 2019 年数据仅截至 5 月,若统计到年底,则被成功无效的晶型专利数量还会增加,见图 1。

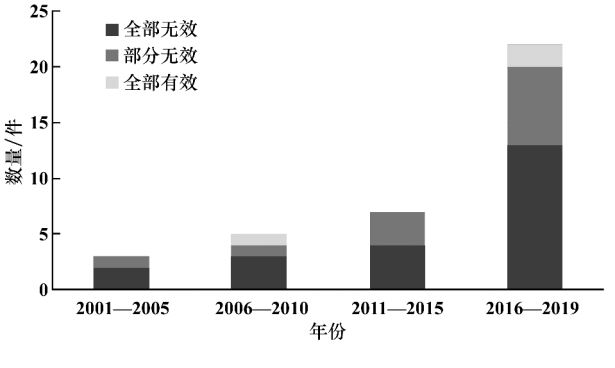


图 1　晶型专利无效量趋势

[作者简介]　武波,男,硕士,主要从事医药生物领域专利审查工作。E-mail: wb38821@126.com。共同第一作者:陈鸿儒,女,硕士,主要从事医药生物领域专利审查工作。E-mail: chrmeet3@163.com。

1.2 晶型专利无效法条适用及其效力

在法条适用方面,无效宣告中涉及的法条虽广,但是效力却有明显不同。其中无效成功量排名前三的法条分别为创造性(26 件)、不支持(4 件)、新颖性(4 件)。这里要注意的是,部分成功法条的使用有交叠。如以新颖性无效成功的 4 件专利,也以创造性法条无效成功;采用不支持法条无效成功的 4 件则有 3 件未再评述创造性,1 件未采用创造性。按照无效成功率来计算,创造性、不支持、新颖性的无效成功率分别为 86.7%,40.0% 和 26.7%。另外,实用性和超范围法条虽然无效成功率较高,但是其样本量过低,不具有代表性。详见图 2 和图 3。

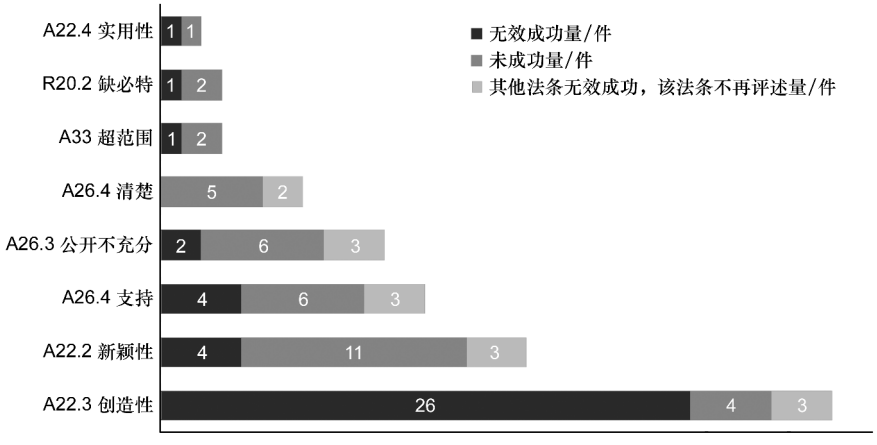


图 2 晶型专利无效法条适用情况

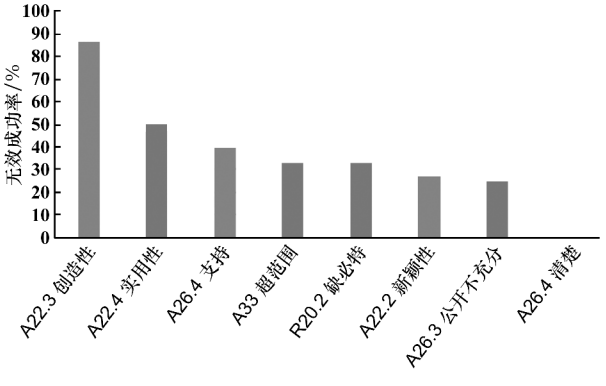


图 3 晶型专利无效法条成功率

2 以“案”说“法”

2.1 创造性

37 件无效案例中,有 30 件请求人提出了不具备创造性的理由并被复审予以考虑,其中 26 件以不具备创造性无效成功(包括部分无效案例),4 件创造性理由未予以认可。现根据涉案专利的案情分为以下几类。

2.1.1 说明书未记载晶型的效果 共涉及 9 件被无效案例,均被无效成功。复审委给出的理由均为说明书中未记载实施例的晶型相对于非晶型或其他晶型的效果,因此不认可其创造性。此类案件的无效证据无论是晶型还是非晶型,由于本申请未有相应的实验证实本申请取得了预料不到的技术效果,因此均不认可其创造性。

2.1.2 说明书记载了晶型相对于非晶型的效果 共涉及 6 件被无效案例,均被无效成功。申请人记载的效果有纯度高、化学稳定性高、溶解度高、吸湿性小、颜色稳定等。然而由于这些效果均是与无定型、油状物等非晶型进行比较,复审委往往会以“难以证实涉案专利与无效证据中的晶型相比取得了预料不到的技术效果”而宣告涉案专利无效。理由主要有 2 点:一方面,纯度高、吸湿性小、化学稳定性高等特点是本领域技术人员通过比较晶型和无定型或油状物后可以合理预期的;另一方面,一旦用于无效的证据是相同化合物或结构及其类似化合物的未给出确定结构的晶型,且尤其是该晶型在某些性质如熔点、制备工艺和涉案专利的情况类似的基础上,复审委往往会以“难以证实涉案专利与证据中的晶型相比取得了何种预料不到的技术效果”而宣告涉案专利无效。

案例 1:CN102924434B。涉案专利提供一种右旋雷贝拉唑钠单水合物晶型,说明书记载了该晶体与无定形右旋雷贝拉唑钠相比,溶解度高、吸湿性变化小、稳定性好。证据 6 公开了一种雷贝拉唑形式 γ,由雷贝拉唑钠盐(无定形)在乙酸乙酯和碳酸氢

钠饱和溶液中结晶制备得到,并通过 XRPD,DSC 证明化合物是晶体。

合议组认为:本专利说明书仅证明了该右旋雷贝拉唑钠单水合物与无定型相比晶体溶解度高、吸湿性变化小、稳定性好,未比较其与证据 6 的雷贝拉唑钠结晶水合形式 γ 之间的技术效果差异。在证据 6 已经公开雷贝拉唑钠结晶水合物形式 γ 在热力学上更为稳定并能够满足药品的监管要求的情况下,没有证据能够认为本专利在热力学上取得了比证据 6 更好的技术效果。此外,除了现有技术已知雷贝拉唑钠右旋体比左旋体或消旋体药理活性更强以外,也不能确定本专利所保护的晶型本身相对于证据 6 的结晶水合物形式 γ 还取得了更好的技术效果[1]。

案例 2:CN100548998C。涉案专利提供一种马来酸桂哌齐特的 B 晶型和 A 晶型。证据 3 公开了一种马来酸桂哌齐特的合成方法,公开了制备方法(使用无水乙醇进行重结晶)和产品的熔点(171 ℃ ~ 173 ℃)。参照证据 1(本专利的优先权文件)公开了 B 晶型熔点为170 ℃ ~172 ℃。

合议组认为:① 本专利比较了 B 晶型与“上市马来酸桂哌齐特”在化学稳定性和质量均一性方面的实验结果,但是本专利并未给出“上市马来酸桂哌齐特”的制备方法或任何具体物化性能参数,因此不能认定“上市马来酸桂哌齐特”能够代表证据 3 的结晶产品,也不能根据本专利 B 晶型的效果数据认定其相对于证据 3 的已知晶体取得了更佳的技术效果。② 专利权人认可本专利的 B 晶型熔点与优先权文件一致,也与证据 3 公开的晶体的熔点非常接近。③ 本专利说明书记载了制备 B 晶型可以采用多种方法,诸如无水乙醇的极性溶剂,通过加热回流、冷却放置、过滤收集等常规操作。这与证据 3 中使用无水乙醇,对马来酸桂哌齐特片状结晶进行重结晶,然后过滤收集获得晶体的制备方法实际上非常接近。即本领域技术人员可以预期,采用证据 3 公开的适合的结晶溶剂,采用本领域常规的重结晶操作,如加热溶解、冷却、过滤收集等,能够获得本专利的 B 晶型[2]。

因此,在本专利保护的晶型与证据 3 公开的已知晶体在熔点、制备方法等方面如此接近,且本专利说明书也没有证明 B 晶型在稳定性或者其他方面较证据 3 的已知晶体具有超出本领域技术人员预期的更佳效果的情况下,最终复审委认为权利要求 1 不具备创造性。

案例 3:CN1178942C。涉案专利提供一种非常稳定的结晶青霉素(TAZB 晶体),该晶体的纯度远高于其油状物或无定型粉末的纯度。证据 1 公开了将 TAZB 产品结晶化的操作。

合议组认为:证据 1 还给出了可以将三唑基氨基青霉烯衍生物(包括具体的 TAZB)尝试结晶的启示。实施例 1 中进行的重结晶步骤,实际上是对产品的纯化过程,能够降低杂质含量,从而进一步提升结晶产品的纯度,其是在比较例 2 的无定型粉末的基础上进行重结晶的产物。因此,比较例 2 中 TAZB 含量 93% 的无定形粉末显然应当比实施例 1 中纯度 100% 的产品不耐储存。此外,其他证据(证据 3 和证据 4)指出,在青霉素衍生物领域,存在为了克服无定形物纯度和稳定性不佳的技术问题而将其制成晶体的教导[3]。

因此,本专利参考例 2 中实施例 1 及比较例 2 的 2 种产品保存 1 年后的纯度差异是将化合物由纯度不高的无定型状态转化为纯度更高的晶体状态而必然产生的结果,该技术效果以及据此确定的本专利实际解决的技术问题是本领域技术人员可以预期的。权利要求 1 的技术方案相对于证据 1 与证据 3 或 4 以及公知常识的结合不具备创造性。

2.1.3 说明书记载了晶型相对于其他晶型的效果

共涉及 11 件无效成功案例和 3 件无效未成功案例。其中涉及的有益效果为晶体的热稳定性高、化学稳定性高、溶解度高、吸湿性小。对于该类案件,2019 年 3 月 25 日无效宣告请求审查决定(第 39594 号)作出的无效宣告决定中复审委的基本观点为:在化合物的化学结构完全相同的情况下,通常认为它们的不同晶体属于在结构上接近的化学产品。要使得到的化合物晶体取得专利权的独占性保护,通常要求该晶体相对于同一化合物的已知晶体具有预料不到的技术效果,否则不满足专利法对于创造性的要求。

观点 1:在难以证实本申请记载的效果优于无效证据的效果的前提下,其不具备创造性。

案例 1:CN103012404B。涉案专利的权利要求 1 和 2 保护盐酸缬更昔洛韦晶型 A,权利要求 3 和 4 保护盐酸缬更昔洛韦晶型 B,均为包含参数特征(XRPD 图谱特征峰)的产品权利要求。说明书记载效果:B 晶型吸湿性小于 A 晶型。

附件 3 公开了缬更昔洛韦盐酸盐是白色至类白

色的结晶粉末,以 2 种晶型(称 X 和 Y)和无定型之一存在,Y 型在涉及用于口服液的粉末制备的各种药物方法中是稳定的。

合议组认为,本专利权利要求 1 ~4 分别采用 2θ 表示的特征峰以及 XRPD 图谱限定晶型,而附件 3 未公开 Y 晶体的具体参数特征。

合议组认为:专利权人在本案审理过程中没有提交任何意见陈述。根据本专利说明书所记载,虽有很多现有技术文献涉及结晶性盐酸缬更昔洛韦的制备,但是或者其晶型 XRD 图谱和数据模糊不清,或者没有报道其晶型数据,本发明的目的在于提供盐酸缬更昔洛韦的多晶型物,具体为晶型 A 和晶型 B,说明书记载了晶型 A 和晶型 B 的稳定性试验和引湿性试验,在(60 ±2) ℃条件下放置 10 d,晶型 A 和晶型 B 晶型均未发生改变;(25 ±1) ℃,湿度为(80 ±2)% 的恒温恒湿箱中放置 24 h,晶型 A 和晶型 B 的引湿性分别为 2.7% 和 0.31% 。

本专利虽然提供了 2 种晶体稳定性和引湿性的比较,但上述内容属于本领域技术人员在获得晶体后通过常规实验即可确认的,未超出本领域技术人员合理预期的范围。附件 3 公开了 Y 晶型在用于口服液的粉末制备的各种药物中是稳定的,用于制备药剂开发、临床、稳定性和注册批次的全部缬更昔洛韦盐酸盐的批次均为 Y 型。可见附件 3 公开的 Y 型晶体的稳定性和吸湿性能够满足药物制剂注册所需的标准,没有证据表明本专利中的晶型相对现有技术附件 3 中 Y 晶型的稳定性或吸湿性具有预料不到的技术效果[4]。

观点 2:现有技术公开内容有限的前提下,则不能仅因为无法将涉案专利与最接近现有技术进行技术效果的比对而否定涉案专利的创造性。

案例 1:CN1824647B。涉案专利发现该化合物存在Ⅰ型和Ⅱ型晶体。专利文献 1 实施例 2 制备得到的产品其实是一种混晶(SPG),Ⅱ型晶体相对于所述混晶而言,化学稳定性更高。故保护Ⅱ晶型。证据 2 是发表在《心血管药物综述》上的一篇文章,介绍的是“沙格雷酯在心血管方面的治疗潜力”,除了其为白色结晶粉末和熔点之外,不涉及任何有关盐酸沙格雷酯的制备、稳定性等信息。证据 5 是本专利背景技术中引用的专利文献 1(即本申请采用的对比例)的同族专利文献。

合议组认为:不能仅因为无法将涉案专利与最接近现有技术进行技术效果的比对而否定涉案专利的创造性。证据 2 仅公开盐酸沙格雷酯是一种白色结晶粉末,本领域技术人员无法得到技术启示,通过改变结晶条件能够获得盐酸沙格雷酯Ⅱ型晶型,其相比现有技术的混晶将具有更优的化学稳定性。证据 5 得到的产品是混晶,与本专利制备盐酸沙格雷酯Ⅱ型晶体的条件也不相同,尤其是没有涉及反应温度。然而,对于本专利盐酸沙格雷酯晶体的制备而言,反应温度是至关重要的。因此本领域技术人员无法获得调节反应温度就能够得到本专利的盐酸沙格雷酯Ⅱ型晶体的启示,并预期可获得比混晶更优的化学稳定性[5]。

2.2 新颖性

无效请求人使用新颖性法条并被复审考虑的案例共 15 件,其中有 4 件无效成功。无效成功的案例主要涉及两方面:① 经过比对后,XRPD 图谱中特征性峰的衍射角(2θ 值)高度相似。② 虽然技术方案中限定了 XRPD 图谱,但是在后续制备过程中溶于溶液,因此不再作为区别。

2.2.1 特征峰高度类似破坏新颖性 现有技术和涉案专利 XRPD 图谱高度类似、且未有明显反证情况下,破坏涉案专利的新颖性。

案例 1:CN104411700B。附件 3 获得了产品 2-1,2-2 并测得 XRD 衍射谱图以及峰强度,证实了该晶体与权利要求 1 中对于Ⅰ型晶体的限定参数特征是一致的,二者是同一晶型,因此权利要求 1 不具备新颖性。

专利权人主张,权利要求书中的“Ⅰ型结晶”的理解不仅仅是由权利要求 1 记载的 5 个特征峰所限定,还由说明书所述“其粉末 X 射线衍射光谱具有图 1 所示的图形”所限定。

合议组认为:专利法第 59 条第 1 款规定,发明或者实用新型专利权的保护范围以其权利要求的内容为准,说明书及附图可以用于解释权利要求的内容。在特定情况下,如果说明书中指明了某词具有特定的含义,并且使用了该词权利要求的保护范围由于说明书中对该词的说明而被限定得足够清楚,这种情况也是允许的。

从说明书和附图的记载能明确得到的出峰位置仅是说明书第 50 段和权利要求 1 所限定的 5 个 2θ 角具体出峰数值。其他峰形受到图形大小、分辨度等多种外在因素影响,从该图所显示的有限信息不允许也无法读取出各衍射峰的具体位置。即使如专利权人所主张将附图 1 的内容纳入权利要求 1 保护

范围整体考虑,但由于本专利说明书和附图 1 并未限定出除 XPRD 图谱和 5 个特征峰位置之外进一步的结构特征和参数信息,附图 1 内容并不能使得本领域技术人员清晰地认识到专利权利要求的边界,无法将权利要求的晶体与附件 3 所证明的附件 2 的晶型有效区分,因此专利权人将附图 1 信息纳入“Ⅰ型结晶”理解的主张并不能使权利要求 1 获得具有新颖性的结论[6]。

2.2.2 实质未将晶型特征带入技术方案的情形 权利要求文字上对具体晶型限定的特征未必带入到技术方案中,也就不构成区别。

案例 1:CN102276496B。涉案专利的权利要求 5 保护一种药物组合物,其特征在于,该药物组合物包含权利要求 1 ~4 任一项所述的乙酰谷酰胺化合物(限定了该化合物的晶型)以及药物学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。权利要求 6 进一步限定了所述的药物组合物的剂型为冻干粉针剂或注射液。实质上是保护冻干粉针剂或注射液形式的药物组合物。

证据 3 公开了乙酰谷酰胺冻干粉针剂。证据 4 公开了乙酰谷酰胺冻干粉针制剂,由乙酰谷酰胺、冻干支撑剂和 pH 调节剂组成(冻干支撑剂属于赋形剂的下位概念)。证据 5 公开了乙酰谷酰胺注射液。

合议组认为:对于药物组合物权利要求,剂型是确定保护范围的重要方面,如果独立权利要求没有明确药物组合物的剂型特征,但其从属权利要求明确限定了剂型,且实施例仅实施了该剂型,那么独立权利要求的保护范围应当理解为包括其从属权利要求所述剂型。

本申请说明书记载的制备方法表明最终形成的冻干粉针剂或注射液形式的药物组合物中已不存在权利要求 1-4 所述的晶体。虽然专利权人在口头审理中声称同一化合物的不同晶型溶解后的溶液在微观上可能不同,但是并未提出任何证据和合理理由。作为溶质的固体物质无论以何种晶型存在,其溶解后均以分子或离子形式存在,同一物质不同晶型的溶解度差异仅是因为溶解时需要破坏晶格而产生的溶解-结晶平衡不同导致的,当晶体完全溶解并过滤后,体系中不存在固态晶体,不存在溶解-结晶平衡,其中溶质的分子或离子状态是完全一致,并不会产生任何差别,因此,专利权人的上述观点不符合本领域技术人员对于溶液的一般理解,合议组不予支持[7]。

因此,本领域技术人员可以理解的是,权利要求 6 保护的冻干粉针剂或注射液形式的药物组合物中不存在其间接引用的权利要求 1 ~4 所述的晶体。证据 3 ~5 公开的冻干粉针剂或注射液落入本专利权利要求 6 的保护范围内,因此,权利要求 6 不具备新颖性。

2.2.3 推定新颖性的限制 现有技术公开内容有限的前提下,不能随意推定新颖性。

案例 1:CN1824647B。涉案专利的权利要求 1 和 2 保护盐酸沙格雷酯的Ⅱ型晶体。请求人认为,权利要求 1 和 2 与证据 1 和 2 的区别均在于权利要求 1 和 2 还限定了盐酸沙格雷酯结晶的 X 射线粉末衍射谱,但本领域技术人员无法将权利要求 1 和 2 的盐酸沙格雷酯晶体与证据 1 和 2 中公开的盐酸沙格雷酯区分开,故推定其晶型相同,权利要求 1 和 2 不具备新颖性。

合议组认为:在无效程序中,如果现有技术没有公开化合物是何种具体晶型,请求人也没有提供其他证据证明该现有技术化合物的晶型与涉案专利相同,则依据该现有技术认定涉案专利不具备新颖性的理由不成立。证据 1 仅提及盐酸沙格雷酯为白色结晶粉末,没有公开盐酸沙格雷酯的具体晶型,也没有 XRPD 图谱,因此,本领域技术人员无法确认其中公开的盐酸沙格雷酯必然是涉案专利保护的盐酸沙格雷酯的Ⅱ型晶体。

无效程序中,针对一项已经被授予的专利权,请求人认为其不具备新颖性时,负有证明该专利权保护的技术方案已经被某一现有技术文献公开的客观证明责任,其不仅需要证明现有技术文献公开的内容是什么,还要证明其公开的技术方案与涉案专利是相同的,专利权人仅负有抗辩二者不相同的证明责任。当请求人提供的证据只证明二者有可能是相同的,没有进一步的证据表明二者确定相同的情况下,请求人的证明责任尚未完成。此时,事实处于真伪不明的状态,不利后果应当归于具有客观证明责任的一方,即请求人。

推定不具备新颖性也需要满足一定的前提条件,如制备方法相同,或制备方法的差异对产品的结构或组成不会产生影响等。本案中,请求人提交的证据 1 仅提及盐酸沙格雷酯为白色结晶粉末,既不知晓其制备方法,也无法确认是何种晶型,甚至无法针对证据 1 进行重复实验,验证其得到的产品究竟是何种晶型,在此情况下,完全不具备上述推定新颖性的前提条件[5]。

2.3 不支持

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,说明要求专利保护的范围。权利要求书中的每一项权利要求所要求保护的技术方案应当是所属技术领域的技术人员能够从说明书充分公开的内容中得到或概括得出的技术方案。如果权利要求的概括包含了申请人推测的内容,而其效果又难于预先确定和评价,应当认为这种概括超出了说明书公开的范围。在本节中,无效请求人使用不支持法条并被复审考虑的案例共 10 件,其中有 4 件被无效成功。

2.3.1 结晶中的重要参数概括超出了原始说明书的范围

案例 1:CN100412084C。涉案专利的权利要求 3 涉及Ⅱ型结晶盐酸表柔比星的制备方法,其包括在 20 ℃或更高温度下从亲水性有机溶剂和水或亲水性有机溶剂在水中的混合物中的盐酸表柔比星溶液中结晶盐酸表柔比星。

请求人就“亲水性有机溶剂”提出质疑:根据说明书实施例,“1-丙醇”和“无水乙醇”这 2 种溶剂是可以获得Ⅱ型结晶的,但说明书中并没有给出其他溶剂是否可行的证据,因此权利要求 3 得不到说明书的支持。

合议组认为,“亲水性有机溶剂”涵盖非常大的溶剂范围,实施例 3 所用的结晶溶剂——丙酮即为亲水性有机溶剂之一。实施例 3 和实施 1 在获得结晶过程中的本质区别在于结晶溶剂的不同。当结晶溶剂为丙酮时,获得Ⅰ型结晶盐酸表柔比星;当结晶溶剂为 1-丙醇时,其获Ⅱ型结晶盐酸表柔比星。可见采用同属于“亲水性有机溶剂”的丙酮作结晶溶剂却无法获得与实施例 1 相同的Ⅱ型结晶盐酸表柔比星。因此,作为结晶溶剂的丙酮包括在上述权利要求的技术方案之中,本领域技术人员有理由怀疑当采用除乙醇和 1-丙醇之外的亲水性有机溶剂作为结晶溶剂时是否都能够制备出Ⅱ型盐酸表柔比星结晶。请求人以得权利要求 3 得不到说明书支持的理由无效成功[8]。

3 小结

晶型专利常常被药企视作继基础化合物专利后的首个核心外围专利。良好的晶型专利布局可使得药物的生命周期有效延长 7 年左右[9-11],给仿制药厂商形成有效的专利壁垒。然而随着技术的发展和晶型制备知识的公知化,使得晶型专利确权后面临被无效的风险越来越高。

本文通过分析晶型专利的无效情况发现,虽然晶型专利的审查标准趋于严格,但其并非晶型专利确权稳定性的主要原因,主要原因在于晶型专利的撰写质量参差不齐。而说明书对晶型专利的效果试验的记载又是决定晶型专利质量的重要因素。对于未记载效果,或仅仅记载和无定形、油状物的比较效果,往往会被认定为未取得预料不到的技术效果而否定其创造性;对于记载了与现有其他晶型比较并得出较优的效果并获得授权的专利,能否成功扛过无效宣告则主要取决于无效宣告请求人的证据效力。一方面,由于无效程序中对于无效请求人提交的证据要求较高,要求该证据公开内容必须较为充分,如需要含有制备工艺或结晶参数信息等,不允许证据的事实处于真伪不明的状态。而在现有技术公开内容有限的前提下,则不能仅因为无法将涉案专利与最接近现有技术进行技术效果的比对而否定涉案专利的创造性,抑或推定涉案专利不具备新颖性。另一方面,若现有技术中公开了结构确定的其他晶型,且公开了其溶出、稳定性等效果较优,尤其是该晶型在某些性质如熔点、制备工艺和涉案专利的情况类似的基础上,复审委往往会以难以证实涉案专利与证据中的晶型相比取得了预料不到的技术效果而宣告涉案专利无效。

[参 考 文 献]

[1] 刘静. 专利复审委员会第 4W107950 号决定[S]. 2019.
[2] 刘静. 专利复审委员会第 4W104273 号决定[S]. 2016.
[3] 李越. 专利复审委员会第 4W101688 号决定[S]. 2013.
[4] 刘雷. 专利复审委员会第 4W108265 号决定[S]. 2019.
[5] 任晓兰. 专利复审委员会第 4W107577 号决定[S]. 2018.
[6] 侯耀. 专利复审委员会第 4W106965、4W107836 号决定[S]. 2019.
[7] 何炜. 专利复审委员会第 4W105850 号决定[S]. 2018.
[8] 李越. 专利复审委员会第 4W101242 号决定[S]. 2012.
[9] 李雪莹, 王静, 朱伟. 药物晶型类专利申请及其创造性审查[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(9):978-982.
[10] 张艳, 朱亮, 刘团坤, 等. 晶型调控与计算模拟在药物多晶型研究中的应用进展[J]. 中国医药工业杂志, 2021,52(10):1297-1303.
[11] 洪梦实, 曹寅秋, 谢京晶, 欧阳雪宇. 帕唑帕尼的全球发明专利分析[J]. 中国发明与专利, 2016(9): 47-53.

编辑:王宇梅/接受日期:2021-06-07