

补交实验数据在药品专利保护中的两面性研究

许磊^{1,2}, 尹昕³, 杨悦^{1,4}

(1 沈阳药科大学工商管理学院, 沈阳 110016; 2 国家知识产权局专利复审和无效审理部, 北京 100086;
3 首都师范大学, 北京 100037; 4 清华大学药学院/国家药品监督管理局创新药物研究与评价
重点实验室, 北京 100084)

[摘要] 本文结合国家知识产权局(CNIPA)在药品专利保护中对实验数据的要求、国家知识产权局近期的行政决定、“重磅炸弹”药物研发中实验数据的反复性以及美国联邦巡回法院的相关案例,对补充实验数据在药品专利保护中的两面性进行了探讨。

[关键词] 药品; 专利; 补充实验数据; 两面性; 实用性; 公开充分; 创造性

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)24-2517-09

Supplementing experimental data, a double-edged sword in pharmaceutical patent protection

XU Lei^{1,2}, YIN Xin³, YANG Yue^{1,4}

(1 School of Business Administration, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China;
2 Reexamination and Invalidation Department of the Patent Office, China National Intellectual Property
Administration, Beijing 100086, China; 3 Capital Normal University, Beijing 100037; 4 School of
Pharmaceutical Science, Tsinghua University, Key Laboratory of Innovative Drug Research and
Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100084, China)

[Abstract] Based on the requirement on the experimental data in the pharmaceutical patent examination of China National Intellectual Property Office (CNIPA), some recent administrative decisions of CNIPA, the repetition of experimental data in the development of some “blockbuster” drugs, and the relevant cases of the US Federal Circuit, this paper discusses the two sides of supplementary experimental data in pharmaceutical patent protection.

[Key words] medicines; patent; supplementary experimental data; bilaterality; utility; full disclosure; inventive step

众所周知,因为医药化学领域发明效果往往难以从药品分子的结构进行预测,故药品发明专利申

请高度依赖实验数据,对实验数据的审查通常是专利审查中不可或缺的内容。然而由于种种原因,申请人在原始申请文件中往往不能提供使发明获得专利保护所需的全部实验数据。在专利审查过程中,申请人往往希望通过提供补充实验数据克服专利申请不符合专利法相关规定的缺陷。在我国专利审查过程中,补充实验数据的审查原则均体现在各版《专利审查指南》中^[1]。从各版审查指南的规定来看,中国专利行政审查机关对于补充实验数据的态

[作者简介] 许磊,女,一级调研员,博士研究生,主要从事专利复审和无效审查工作。联系电话:(010)62411134, E-mail: xulei@cnipa.gov.cn。共同第一作者:尹昕,女,研究员,主要从事专利政策研究。联系电话:(010)68907023, E-mail: 6806@cnu.edu.cn。

[通讯作者] 杨悦,女,博士生导师,教授,主要从事药物政策与监管科学研究。联系电话:(010)62780224, E-mail: yanghappy@tsinghua.edu.cn。

度经历了从相对宽松到绝对严格再到适度宽松的过程,尤其是中美两国于 2021 年签订《中华人民共和国政府和美利坚合众国政府经济贸易协定》(以下简称中美经贸协议)后,国家知识产权局(CNIPA)于 2021 年 1 月 15 日在修订的《专利审查指南》中再次对补充实验数据审查标准的相关内容进行了修改^[2]。业界多认为该修改表明 CNIPA 对于补充实验数据的态度更为开放^[3]。对于专利申请人来说似乎是一个利于药品专利发明保护的好消息。

然而,任何事物都具有两面性,补充实验数据对于专利保护是否真的有利无弊? 本文从近期 CNIPA 作出的行政决定中提交的实验数据和一些重磅药物研发过程中数据的反复性入手,分析补充实验数据对专利保护的两面性。

1 从 CNIPA 的行政决定看补充实验数据提交方的两面性

CNIPA 于 2022 年 8 月 3 日作出的第 57498 号无效决定^[4]涉及一种逆向温敏可逆水凝胶组合物,该组合物是要通过使用一种水溶性嵌段共聚物和关联凝胶佐剂制备一种温敏的可逆水凝胶组合物。说明书描述该组合物在触发环境变化前后保持清澈和透明,说明书提供了 8 个实施例:实施例 1 考察了不同浓度的水溶性嵌段聚物普朗尼克 F127 和 3 种不同关联凝胶佐剂(月桂醇聚醚-4、Cromollient SCE 和水杨酸)形成的水凝胶的转变温度;实施例 2 制备了普朗尼克 F127 和水杨酸以及月桂醇聚醚-4 的水凝胶。实施例 1 和 2 指出其制备的水凝胶在室温下为清澈透明的水凝胶。实施例 3~8 进一步制备了包含不同活性成分的水凝胶组合物,这些组合物中既有包含颜料、云母等不溶性成分的粉底液水凝胶组合物,也有包含较高数量油性活性成分的凝胶组合物。实施例 3~8 未记载这些组合物各自最终形成的外观状态。授权的权利要求是要求保护一种清澈透明的水凝胶组合物,其组成仅涉及水溶性嵌段共聚物和关联凝胶剂 2 个组分特征,从属权利要求限定其可包含高百分比的各种性质活性成分,如油性活性成分。

在本案的无效请求过程中,请求人质疑权利要求的方案不能获得清澈透明的水凝胶,得不到说明书的支持。请求人提交了实验数据,使用 6% 茶树油作为活性成分,参照实施例 1 的普朗尼克 F127 和月桂醇聚醚-4 凝胶组成及制备方法制备了一种产品,证明本专利的水凝胶在加入 6% 茶树油后只能获得

外观为白色乳膏状的产品,无法得到清澈透明的凝胶。专利权人亦提交了实验数据,重复了请求人加入茶树油的实验,在加入茶树油前可获得清澈透明的水凝胶,但加入茶树油则不能。专利权人认为请求人加入茶树油的技术方案不是本专利保护的方案。请求人和专利权人对对方提交的实验数据的真实性、合法性和关联性均予以认可。

在第 57498 号决定中,CNIPA 认为根据常识难以预期水凝胶组合物含有大量水不溶性组分时获得的组合物仍然可以达到清澈透明的状态或外观效果,请求人和专利权人提交的实验均证明了这一点,最后以权利要求得不到说明书的支持为由,作出了宣告专利权无效的无效宣告请求审查决定。

该案的审查过程反映的现实是补充实验数据不仅是专利申请人或者专利权人用来证明专利申请可被授予专利权或者专利权应当被维持的工具,同样也有可能成为证明专利权不应当被授予的武器。

这样的情况并非偶然。在第 57950 号决定涉及的无效宣告请求中,请求人也提交了补充实验数据,该数据是证明涉案专利中一些效果在申请日之后很久才开始进行研究的证据。具体而言,该案涉及司美格鲁肽、包含其的药物组合物以及其在制备治疗或预防高血糖症等疾病的药物中的用途。说明书中仅记载了司美格鲁肽的制备过程,但未具体记载其任何药物活性或药物代谢相关数据。请求人在无效请求过程中提交了 4 份与实验数据相关的证据:诺和诺德公司 2007 年年报、全球临床试验网获取的司美格鲁肽最早启动人体临床研究的资料、科睿唯安 Cortellis 数据库公开的司美格鲁肽最早人体临床研究的资料和知产力“论道医药专利医药领域海外专利布局策略”。请求人认为这些证据相互印证表明专利权人 2007 年才启动涉案专利的临床研究,即人体试验,涉案专利在其优先权日(2005 年 3 月 18 日)甚至申请日(2006 年 3 月 20 日)均未验证过其声称的技术效果。专利权人在该案无效宣告请求审查过程中也提交了大量补充实验数据,分别用于证明本专利优先权日之前已经完成相关实验以及本发明要求保护的化合物司美格鲁肽与已知化合物利拉鲁肽相比具有预料不到的技术效果。虽然合议组基于涉案专利不具备创造性作出了专利权全部无效的无效决定,没有正面认定请求人提交的证据是否足以证明涉案专利在申请日时达成了专利法意义上的完成,但无效决定中针对专利权人提交的补充实验

数据进行评述时指出：“专利权人在提交申请时，并未强调和突出其声称的效果”，补充实验数据所要证明的效果并不能从原始审文件记载的内容中得出；评价创造性确定发明实际解决的技术问题时指出：“涉案说明书中对于保护的化合物没有提供任何具体的效果实验证据”^[5]，表明合议组认为涉案专利在提交申请时未对所述化合物效果进行证明，实际上可以看作请求人希望用其补充的实验证据证明的事实得到了肯定。

值得注意的是，在该决定涉及专利的实审授权过程中，其曾因被认为说明书没有验证所要保护化合物的效果故而公开不充分被驳回，在其复审过程中，复审合议组在以与驳回同样的理由质疑了说明书公开不充分后，基于现有技术公开的类似化合物的效果复审决定认可了涉案专利的效果^[6]。

实际上，在《专利审查指南》修订前就已经有请求人提交补充实验证据证明专利权不应被授予，在201010564784.2号发明专利的无效宣告请求审查过程中，请求人提交了一份实验数据，证明使用专利所述组分时达不到专利所要达到的效果，故专利相对于现有技术并不具备意料不到的技术效果。虽然该专利因权利要求得不到说明书支持而被CNIPA作出的第46768号无效宣告请求审查决定全部无效，并未涉及该实验数据是否被接受的问题，但该案的无效理由亦与说明书的实验无法证明请求人希望实验数据证明本专利不能获得的效果相关^[7]。

在CNIPA官网上对《专利审查指南》该部分进行修订后至2022年底的无效决定进行粗略统计后发现，涉及药品的无效案件约55件，其中7件涉及补充实验数据，占比约13%；在提交了补充实验数据的案件中，仅请求人提交了补充实验数据的为1件、专利权人提交了补充实验数据的为2件、请求人和专利权人同时提交了补充实验数据的为5件，即请求人和专利权人提交补充实验数据的占比基本相当。

从上述情况看，补充实验数据的提交方可能是专利申请人/专利权人自己，也可能是不希望专利获得授权或专利权得以维持的反方，表明补充实验数据的接受对于专利权人而言并不意味着总是有利的。

2 从药物研发过程中数据的反复性看补充实验数据的两面性

由于化学是一门实验科学，故对于医药领域而言，产品的制备虽然可能并不复杂，但效果的影响因

素众多，确认存在困难。因此，一种化学产品能否作为药品，如果没有实验数据证明是不可想象的，甚至基础实验、动物实验和人体临床试验之间的结果都难以预期，在研发过程中许多新药经历从实验室背景的基础科学发现到临床应用研究中遭遇失败^[8]。据统计，一个被批准的新药研发费用在2003年估计为26亿美元，每隔9年会翻倍，预期到2043年一种药物的研发费用将达到160亿美元。这一过程风险巨大，几乎95%的药物在进入人体试验后失败^[9]。

药物研发的巨额花费和高度风险与药品的研发过程漫长且伴随着无数不同类型的实验有关。一般而言，新药从研发到上市往往要经历4个阶段：候选药物研发、临床前研究、临床试验（I期、II期、III期）、新药申请和批准上市以及上市后监测（IV期临床试验）。然而，在从基础科学到人体试验的过程中存在被称为“死亡谷”的鸿沟^[9]，不少在临床前研究中很有希望的候选药物，在进入临床试验后功亏一篑，其中不乏“重磅炸弹”药物，举例如下。

2.1 Xigris Xigris是由礼来公司研发、2001年被美国FDA批准用于治疗脓毒症的药物^[10]。脓毒症是一种由感染引起的全身性炎症反应，由脓毒症产生的凝血约占美国死亡病例的1/10，占全部有记录死亡原因的6%^[11]。礼来公司就该药物获得了大量专利，包括US6344197（申请日为1999年10月22日，优先权日为1998年10月22日，以下简称197专利）和US6489296（申请日为2000年5月10日，优先权日为1997年10月20日，以下简称296专利）。在申请专利时，这2件申请均未完成其所述药物的临床试验，2件专利均是基于早期研究结果做出的，例如197专利说明书给出了一些用狒狒进行了临床前试验的现有技术，实施例虽然有用脓毒症患者进行的双盲安慰剂对照试验，但仅有在研究终点时接受所述疗法的患者与对照相比具有疗效，并无具体试验数据。296专利利用72例患者进行了双盲安慰剂对照试验，表明接受了所述疗法的患者死亡率更低。2件专利在美国均获得了授权。然而，在美国FDA有条件批准了Xigris进行的招募了数千患者的更大规模后续研究中，研究结果表明Xigris并不比安慰剂的效果更好，礼来公司随后宣布该药物全面撤市^[12]。

迄今为止，由于没有受到过专利挑战，这2个美国专利仍然有效，但其对应的中国同族专利（申请号分别为99812519.9和98810307.9）均由于礼来

公司的消极处理而处于失效状态。

2.2 波立维 (Plavix) 波立维是被美国 FDA 批准用于减少之前被诊断为动脉粥样硬化患者的心脏病发作、卒中和血管性死亡有关的药物,其通过作用于 P2Y₁₂ 蛋白起作用。赛诺菲公司于 1996 年 11 月 19 日提交了一份美国专利申请 US5576328,要求保护用波立维预防继发性局部缺血性事件的方法,在该专利中提供了用大鼠进行的体外数据。波立维发挥其对 P2Y₁₂ 的作用之前,必须代谢成中间体化合物,但不是所有患者都能对波立维产生这种代谢。后续研究中发现,所有使用波立维的患者中 1/4 由于负责药物代谢的基因不同而对波立维没有反应, CYP2C19 基因在其中起重要作用,故大量使用波立维患者亚群对波立维治疗完全耐受。2011 年在 42 000 例患者中进行的一项后续代谢分析证实了这一点,美国 FDA 随后要求赛诺菲公司在其波立维标签中囊括这一信息^[13]。

2.3 Prempro Prempro 是用于绝经后激素替代疗法(HRT)的药物,惠氏制药公司寻求用各种专利对这类药物进行保护。例如,覆盖了 Prempro 的 U. S. Patent No. RE36,247(申请日为 1995 年 10 月 13 日)要求保护一种治疗妇女绝经或绝经后病症的激素疗法,权利要求的基础在于一种单一的临床前研究,该研究仅采用 30 例个体的小样本,使用了没有清楚说明疗效评价标准的含糊不清的灵活方案。截至 2001 年, Prempro 的年销售额高至 7 亿多美元,它的成功很大程度归功于惠氏制药公司对该药物心血管益处的积极营销。HRT 的迅速增长使得美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)支持了一项 HRT 的大规模随机试验。一项于 2002 年进行的该类试验给出了与 Prempro 的专利和更早时候(主要是 1991 年)试验结论相反的结论,即包括 Prempro 在内的 HRT 不是预防绝经后妇女的心血管疾病,而是在 29% 的绝经后妇女中显著增加了冠状血管事件的相对风险。另一项随后进行的随机临床试验得到了类似的谴责性结论。这些研究结果引发了无数针对惠氏制药公司的诉讼,并最终导致其继任者辉瑞公司支付了近 9 亿美元的和解金^[14]。

通过以上例子不难看出,在药物研发过程中,实验数据对其能否成为一种可以成功上市的药物至关重要。临床前研究只是一种化合物具有成为药物的潜能初步判断,其能否最终成为一种可临床应用的药物,后续研究还充满着未知。但申请专利时,因为

药品专利对数据的要求与药品监管部门不同,专利申请并不要求必须采用临床数据来证明方案的可行性,甚至多数专利依赖的通常是早期体外研究数据,如果专利申请中实验数据存在缺陷,实验数据这种可能前后矛盾的反复性将使得补充实验数据不可能仅仅是对专利申请人/专利权人有利的工具。如果申请时申请文件中没有包括足以支持药品发明获得专利保护的实验数据,申请人希望用申请日后的补充实验数据证明发明的可专利性,在申请日后的后续研究同样出现证明发明不可实施的实验数据,如同属于后续研究结果的申请日后披露的数据或美国 FDA 对其标签修改的要求时,这种补充实验数据会对专利申请的获批或者已经获批的专利权的稳定性产生何种影响需要慎重研判,这也是补充实验数据两面性的重要根源。

例如,在上述 3 种药物的专利审查中,如果专利审查部门质疑专利申请未提供可满足专利审查基本要求的数据,申请人通过补交申请日后的实验数据克服了专利申请自身的缺陷,那么在专利获得授权并被用于维权的过程中,其他人也可能提供申请日后获得的实验数据来证明本就存在缺陷的专利实际上不应当获得授权,尤其是该类实验数据是如上述案件中由药品监管部门公布的后续临床研究中失败的内容时,该类数据可能会成为影响专利权稳定的利器。药品实验数据的这种反复性显然会给获得批准的专利申请埋下深深的隐患。

3 从《专利法》不同条款对实验数据要求的差异性看补充实验数据的两面性

补充实验数据之所以成为大家关注的药品专利保护问题中的焦点,除上述药品研发中结果的不可预期性外,还在于实验数据在药品专利审查中的重要性。从中美经贸协议^[15]以及我国正在研究制定药品数据保护的工作,也可以窥见实验数据对医药领域专利保护的重要性。

实验数据对于医药化学领域专利申请的不可或缺性,主要体现在我国《专利审查指南》对《专利法》相关条款的一些具体细化规定上,尤其是第二部分第十章“关于化学领域发明专利申请审查的若干规定”,在对医药化学领域的一些特殊情况进行说明时,更是屡次涉及实验数据。具体而言,专利法中与实验数据密切相关的法条主要有如下几点。

3.1 实用性 《专利法》第 22 条第 4 款规定,发明申请的主题必须能够在产业上制造或者使用,并且

能够产生积极效果。这里对实验数据的要求主要体现在所谓的“积极效果”上。以化学产品为例,如果仅仅是制备了一种化合物或者化学产品,说明书没有提供该产品具有任何用处的证据(通常是实验数据性证据),则该产品发明可能被认为不具备实用性。

3.2 说明书公开充分 《专利法》第 26 条第 3 款规定,说明书应当对发明作出清楚、完整的说明,以所属技术领域的技术人员能够实现为准。如果说明书中给出了具体的技术方案,但未给出实验证据,而该方案又必须依赖实验结果加以证实才能成立,则会被认为属于说明书公开不充分的情况^[16]。这一规定突出了实验数据对医药化学领域发明专利的重要性。《专利审查指南》在“第二部分第十章化学领域发明专利申请审查的若干规定”中再次强调了实验数据对医药化学领域发明充分公开的重要性。

3.3 权利要求能否得到说明书的支持 《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”,其中以说明书为依据“是指权利要求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,并且不得超出说明书公开的范围”。该规定表明,实验数据对于医药化学领域权利要求能否得到说明书支持的判断也很关键,实际上,权利要求能否得到说明书支持在一些情况中与说明书公开充分对实验数据的要求相同。

3.4 创造性 《专利法》第 22 条第 3 款规定,发明的创造性是指与现有技术相比,该发明有突出的实质性特点和显著的进步。其中,显著的进步是指发明与现有技术相比能够产生有益的技术效果。医药化学领域发明中的有益效果,亦即通常所说的预料不到的技术效果。在大多数情况下,这种效果需要借助于实验数据来说明。

值得注意的是,虽然这些法条均因对发明的效果有所要求而涉及实验数据,表明实验数据对于药品发明的专利保护而言十分重要,但从其各自的表述来看,其所要求的效果数据并非毫无差别。例如,在实用性中,使用的是“积极”效果的描述;在公开充分和支持法条中,使用的是“实验结果”;在创造性法条中,使用的是“预料不到的技术效果”。

正是因为各法条对实验数据的要求实际上并不完全相同,因此缺少实验数据时这些法条导致的后

果严重程度实际上也有差异,从而进一步导致了补充实验数据在这些法条中的两面性表现可能也不尽相同。

4 从不同案件背景看补充实验数据的两面性

申请人或专利权人提交补充实验数据的目的是弥补原始申请文件撰写时实验数据不足的缺陷。然而,专利申请文件撰写、申请时的现有技术情况以及申请过程中药物研究进展情况等都影响补充实验数据目的实现,这一点从 2 件美国专利判决可见一斑。

杨森公司收购的一项 US4663318 专利(以下简称 318 专利)要求保护一种用加兰他敏治疗阿尔茨海默病的方法,其说明书仅有一页长度,除列出 1986 年申请日前 6 篇表明加兰他敏已经被用于人或动物的文献外,未提供任何证明其所述加兰他敏可有效增强阿尔茨海默病认知的证据。这些申请日前的文献仅表明加兰他敏用于正常的动物后对其大脑活性或长期记忆有益或者可以逆转东莨菪碱诱导的痴呆,美国专利局在审查过程中对文件的创造性提出了质疑。申请人在答复专利局的质疑时,除缩小权利要求保护范围外,还争辩现有技术均未涉及阿尔茨海默病的研究且在申请日后进行的动物实验表明加兰他敏对阿尔茨海默病有效。申请人的努力获得了认可,该专利申请获得了授权。然而,申请人所述的实验直至专利获得授权后才获得结果。2001 年,杨森公司获得了美国 FDA 批准用加兰他敏治疗温和至中等的阿尔茨海默病,一些仿制药公司对 318 专利发起了挑战。一审法院认为该专利在获得授权时因为动物实验并未完成且没有证明其实用性,也不满足本领域技术人员可实施(即公开充分)的要求。杨森公司提起上诉,上诉法院认为虽然一项治疗发明并不需要人体试验才能获得授权,动物实验和体外实验足以支持满足实用性的要求,但对于阿尔茨海默病的治疗而言,318 专利既没有提供体外实验也没有提供动物实验,申请人陈述的意见也表明不能由现有技术的模型预测治疗阿尔茨海默病,且在申请时动物实验结果亦不可获得,故 318 专利要求保护用加兰他敏治疗阿尔茨海默病的方案既不满足可实施的要求,也不满足实用性的要求^[17]。从该判决来看,由于该专利说明书除了现有技术外未记载任何实验数据,而且申请人在答复专利局的质疑时进行的争辩和申请日后的实验数据实际上证明了发明在申请时的确没有完成,故在本案中申请

日后实验数据在实用性和公开充分的审查中的不利性表现尤为明显。此外,在该判决中,有法官给出了不同观点,认为申请日后的实验结果为实用性提供了足够支持,实用性实际上得到了证明^[17]。

然而,在礼来公司 US5658590 专利(以下简称 590 专利)案件中,美国二审法院对申请日后的实验数据给出了不同的观点。590 专利要求保护一种用托莫西汀治疗注意缺陷多动障碍(ADHD)的方法。在该专利申请时,托莫西汀是一种正在进行治疗尿失禁的Ⅱ期临床试验和治疗抑郁的Ⅲ期临床试验的已知化合物。590 专利说明书中概括了治疗 ADHD 的现有药物的缺点,给出了 ADHD 的诊断标准,描述了托莫西汀的给药方案,给出了一些 ADHD 研究机制的现有技术,但同样没有提供任何实验数据支持其结论。礼来公司在 1994 年 12 月 1 日向美国 FDA 提交了新药临床试验申请,该研究于 1995 年 1 月 3 日获得批准。590 专利的申请日为 1995 年 1 月 11 日;1995 年 5 月临床试验得到了积极结果;1995 年 10 月研究者在一次会议上报告了初步研究结果;临床试验继续进行了 7 年,2002 年美国 FDA 批准了托莫西汀用于治疗成人、儿童和青少年的 ADHD。在侵权诉讼中,590 专利的有效性得到了挑战。区法院认为 590 专利在说明书中没有包括表明托莫西汀可治疗 ADHD 的实验数据,故发明缺乏可实施性/实用性。礼来公司在争辩过程中指出在专利申请时美国 FDA 批准了其进行的临床试验,专利审查部门并未对发明的实用性提出异议。联邦巡回法院没有支持区法院的这一结论,认为本案情况与上述 318 专利不同,本案中托莫西汀的去甲肾上腺素关系是已知的,具有安全的抗抑郁活性,说明书充分包含了实用性说明,在专利授权前也得到了试验验证,综合考虑没有证据表明发明缺乏可实施性/实用性^[18]。

在这 2 件案件中,虽然说明书均未明确给出所述化合物治疗疾病的直接证据,但二审法院对于申请日后实验数据的态度截然不同:在 318 案件中认为申请日后的实验数据证明发明在申请时的确没有完成,但在 590 专利中,认为专利授权前得到了申请日后实验数据的验证。细究可以发现,前者现有技术与发明涉及疾病相关性较小,申请人的意见陈述进一步证明了这一点,且专利所需的实验数据支持直至专利授权前一直未完成,而后者现有用途与发明涉及疾病具有相同的机理,且在申请专利时临床

试验已经获得了美国 FDA 批准,表明已经具有积极的社会效果,这种具体案件背景的不同,使得补充实验数据的两面性表现不同。

5 讨论

修改后的《专利审查指南》对补充实验数据的态度更为开放,但目前主流的观点也并不认为所有的补充实验数据都是可接受的,先申请原则和以公开换保护的原则使得只有作为补强证据性质的补充实验数据才有较高的接受性^[3]。目前业内的关注点多放在可以通过提交补充实验数据来克服专利申请的一些缺陷而使药品发明获得专利保护上,补充实验数据对药品专利保护的有益方面显而易见,故本文在此不再对其进行过多讨论。

需要补充实验数据才能获得专利保护的专利申请,显然在撰写方面存在一定缺陷,补充实验数据既然可以作为补强证据来补充专利申请文件撰写的先天不足,自然也可以成为证明专利申请文件的内容不成立(不应该获得专利保护)的利刃,因此创新主体需要高度重视补充实验数据对专利保护可能产生的消极影响。

对于申请人/专利权人提交的用于补足专利申请缺陷的补充实验数据,目前比较公认的观点是其被接受的前提是作为补强证据,即其要证明的事实原申请文件中有记载。然而,在补充实验数据展现不利性的情况下,其要证明的事实显然不会存在于专利申请文件中,这时其性质为补强证据还是全新的证据可能会影响其能否被接受,而补充实验数据两面性的讨论只有在其能被接受的前提下才能展开。对此,笔者认为申请人和请求人在同一个行政程序中应该具有相同的权利,因为专利申请文件本身撰写时实验数据存在瑕疵,即未完成所涉及发明效果的成立证明,则不管补充实验数据是证实还是证伪,虽然证明目的不同,但性质应该相同,是否被接受应该适用同样的判断标准。

补充实验数据被接受后,展现出来的两面性在不同法条和情况中可能存在区别,具体如下。

5.1 补充实验数据两面性在不同审序法条中的差异

如前所述,药品专利审查中涉及各法条对实验数据的要求并不完全相同,既有联系,又有区别。这种区别实际上与不同法条的审查顺序(以下简称审序)有关。

审序在审查指南没有明确表述,只是从一些相关规定得以体现。通常认为专利检索是发明专利申

请实质审查中不可或缺的关键步骤,因为专利审查作为授权条件的专利新颖性和创造性的判断依赖于检索获得的现有技术。然而,《专利审查指南》明确规定,如果发明的主题全部属于不具备实用性和公开不充分的情况,则属于不必进行检索的情况^[19];还明确规定了在专利审查程序中,一般情况下申请的主题是否具有实用性以及说明书是否充分公开了请求保护的主体是应当首先审查的情况,然后才进行发明是否具备新颖性和创造性以及是否得到说明书支持等情况的审查^[20]。由此可见,实用性和说明书公开充分在一定意义上是一件专利申请获得授权的敲门砖,属于审序在先的条款;而创造性和不支持条款属于审序在后的条款。

审序在先条款中的实验数据属于入门级别的要求,如果缺少这类实验数据,将导致专利权的基础不稳定。对于审查审序在后条款中的实验数据而言,其审查前提显然是发明已经满足了专利法对实验数据的基本要求,这时的实验数据缺陷只是基础要求之上的不足。基础不牢被攻击时倒塌的风险显然更高,因此在先审序需要的数据存在瑕疵时,补交实验数据两面性中不利性的一面可能将体现得更为明显。

相对而言,审序在后条款中的实验数据缺陷也正是大家通常关注的认为申请人/专利权人可以利用补充实验数据进行弥补的缺陷,例如创造性中要求证明发明相对于现有技术具备预料不到的技术效果,说明书的数据可能不是针对专利审查部门引用的现有技术数据;或者说明书的数据数量不足以支持权利要求的保护范围。在审查指南进行修订后,这类补强性补充实验数据被接受概率较高,补充实验数据在这时对专利申请有利的一面将体现得更为明显。

综上所述,在药品专利申请满足实用性和公开不充分需要的数据存在瑕疵时,补充实验数据对专利权不利性的表现可能更为明显,而在创造性和不支持条款中,补充实验数据对专利权有利性的表现可能更为突出。

5.2 补充实验数据两面性在实用性及公开充分判断中的差异 虽然实用性和公开不充分对数据的要求均属于入门级别的要求,但二者之间仍然存在差别。

首先,目前上述关于化学领域公开不充分的规定实际上在1993年版的《专利审查指南》中位于实

用性部分^[21],1993年之后上述要求才从实用性中被切割出来单列为公开不充分的要求。其次,对于实用性的积极效果,《专利审查指南》规定的是“明显无益、脱离社会需要的发明或者实用新型无积极效果”^[22],与是否充分要求的发明所要达到的效果并不相同。从这些规定可以看出,实用性中有关实验数据的要求与公开不充分并不完全相同。上述318专利的不同观点也从另一个侧面进一步表明了这一点。此外,在北京市高级人民法院做出的一份田边三菱制药株式会社诉中华人民共和国国家知识产权局的复审决定的二审行政判决书中,也给出过“在判断创造性和实用性时有可能需要考虑化合物能够取得的治疗效果或具体用途,但这与说明书充分公开是不同的问题,应分别判断”的观点^[23],一定程度上也支持了这一结论。

因此,虽然在实用性和公开充分条款中,申请日后实验数据对发明有利性影响的作用有限,但相较于公开充分条款,在实用性条款中补充实验数据的有利性似乎更容易体现。例如,如果申请日后的数据表明发明取得了成功,显然可以证明发明有益于社会,但并不一定能证明该发明在申请时已经达到《专利法》对药品要求的本领域技术人员根据说明书的描述可以实施的程度。

5.3 补充实验数据两面性在不同案件背景中的差异 虽然补充实验数据的两面性使得补充实验数据对于药品专利的保护存在不确定性,但是从上面318和590专利案件的讨论可以看出,在专利申请撰写时提供尽可能丰富、可满足专利法各项要求的实验数据,将大大提高药品专利申请获得授权的可能性,在被质疑时,补充实验数据的有利性也将大幅提升。此外,现有技术的相关信息越多,作为补强证据的补充实验数据两面性中有利性的一面就会体现得更为明显。申请日后,药品审批机构批准的药品研发临床研究情况,作为补充实验数据有较强的证明力,但这种证明力可能是积极的,也可能是消极的,补充实验数据是否对药品专利有利,仍然与申请文件撰写、现有技术等状况密切相关。

6 结论

补充实验数据虽然是申请人希望用于帮助弥补原始申请文件撰写缺陷获得专利保护的有效手段,但众多因素使得其对于专利保护具有两面性。如果专利申请文件中的实验数据存在严重缺陷,补充实验数据将可能对药品专利保护构成严重威胁。

在专利申请缺少满足公开充分要求的实验数据时,补充实验数据的不利性将展现得尤为明显,其次为实用性。在创造性和支持条款中,补充实验数据对专利权有利的一面通常较实用性和公开充分条款中更为明显。在专利申请文件中记载的数据越充分的情况下,补充实验数据对药品专利有利的一面展现得可能更为明显。

尽量避免申请文件撰写时的严重缺陷,在创造性条款争辩中运用补充实验数据突出发明预料不到的技术效果,避免补充实验数据的不利影响,充分发挥其有利的一面,才应该是大家热衷于探讨专利审查应对补充实验数据持开放态度的积极意义。

然而,无论如何,补充实验数据终究是一种补强证据,属于不得已的亡羊补牢。要想对发明实施有效的专利保护,在撰写申请文件时,全面考虑专利法各条款对实验数据的要求,在申请文件中囊括尽可能多的支持发明效果的实验数据,是保证药品发明能够获得专利保护的基石,也是使得之后补充实验数据可尽量发挥其有利效果的保证。

[参 考 文 献]

- [1] 张清奎. 化学药品专利审查中的热点问题回顾和展望[J]. 中国发明与专利, 2018, 15(8): 13 - 20.
- [2] 国家知识产权局. 《国家知识产权局关于修改〈专利审查指南〉的决定》(局公告第 391 号)[EB/OL]. (2020 - 12 - 30). https://www.cnipa.gov.cn/art/2020/12/30/art_99_155906.html.
- [3] 许磊, 尹昕, 杨悦. 中国药品专利补充实验数据判断标准最新进展探究[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(15): 1449 - 1455.
- [4] 国家知识产权局. 哈尔滨北星药业有限公司 v. 任博达生物科技(上海)有限公司, 57498 号无效决定[EB/OL]. (2022 - 08 - 03). http://cpquery.cnipa.gov.cn/txnQueryPatentFileData.do?select-key:shenqingh=2016109824434&select-key:zhuanlilx=1&select-key: backpage=http%3A%2F%2Fcpquery.cnipa.gov.cn%2FtxnQueryOrdinaryPatents.do%3Fselect-key%3Asortcol%3D%26select-key%3Asort%3D%26select-key%3Ashenqingh%3D2016109824434%26select-key%3Azhuanlimc%3D%26select-key%3Ashenqingxm%3D%26select-key%3Azhuanlilx%3D%26select-key%3Ashenqingr_from%3D%26select-key%3Ashenqingr_to%3D%26verycode%3D%26inner-flag%3Aopen-type%3Dwindow%26inner-flag%3Aflowno%3D1668823795527&token=289227F7D969490A9B484C1C1CFF550F&inner-flag:open-type=window&inner-flag:flowno=1668823806890.
- [5] 国家知识产权局. 杭州中美华东制药有限公司 v. 诺和诺德公司, 第 57950 号无效决定[EB/OL]. (2022 - 09 - 05). http://cpquery.cnipa.gov.cn/txnQueryPatentFileData.do?select-key:shenqingh=2006800066746&select-key:zhuanlilx=1&select-key: backpage=http%3A%2F%2Fcpquery.cnipa.gov.cn%2FtxnQueryOrdinaryPatents.do%3Fselect-key%3Asortcol%3D%26select-key%3Asort%3D%26select-key%3Ashenqingh%3D2006800066746%26select-key%3Azhuanlimc%3D%26select-key%3Ashenqingxm%3D%26select-key%3Azhuanlilx%3D%26select-key%3Ashenqingr_from%3D%26select-key%3Ashenqingr_to%3D%26verycode%3D%26inner-flag%3Aopen-type%3Dwindow%26inner-flag%3Aflowno%3D1669099190852&token=92481A9948884D42886C15B704B7E9AF&inner-flag:open-type=window&inner-flag:flowno=1669099195214.

- [6] 国家知识产权局. 诺和诺德公司, 第 80658 号复审请求审查决定[EB/OL]. (2014 - 12 - 31). http://cpquery.cnipa.gov.cn/txnQueryPatentFileData.do?select-key:shenqingh=2006800066746&select-key:zhuanlilx=1&select-key: backpage=http%3A%2F%2Fcpquery.cnipa.gov.cn%2FtxnQueryOrdinaryPatents.do%3Fselect-key%3Asortcol%3D%26select-key%3Asort%3D%26select-key%3Ashenqingh%3D2006800066746%26select-key%3Azhuanlimc%3D%26select-key%3Ashenqingxm%3D%26select-key%3Azhuanlilx%3D%26select-key%3Ashenqingr_from%3D%26select-key%3Ashenqingr_to%3D%26verycode%3D%26inner-flag%3Aopen-type%3Dwindow%26inner-flag%3Aflowno%3D1669099190852&token=92481A9948884D42886C15B704B7E9AF&inner-flag:open-type=window&inner-flag:flowno=1669099195214.
- [7] 国家知识产权局. 郑红艳 v. 大日本住友制药株式会社, 26768 号无效决定[EB/OL]. (2020 - 12 - 10). http://cpquery.cnipa.gov.cn/txnQueryPatentFileData.do?select-key:shenqingh=2010105647842&select-key:zhuanlilx=1&select-key: backpage=http%3A%2F%2Fcpquery.cnipa.gov.cn%2FtxnQueryOrdinaryPatents.do%3Fselect-key%3Asortcol%3D%26select-key%3Asort%3D%26select-key%3Ashenqingh%3D2010105647842%26select-key%3Azhuanlimc%3D%26select-key%3Ashenqingxm%3D%26select-key%3Azhuanlilx%3D%26select-key%3Ashenqingr_from%3D%26select-key%3Ashenqingr_to%3D%26verycode%3D%26inner-flag%3Aopen-type%3D1668830060254&token=D07A8262669849E7A6EC1804655EC948&inner-flag:open-type=window&inner-flag:flowno=1668830070080.
- [8] SEYHAN AA. Lost in translation: the valley of death across pre-clinical and clinical divide-identification of problems and overcoming obstacles[J]. *Transl Med Commun*, 2019, 4(1): 1 - 19.
- [9] SEYHAN AA. Lost in translation: the valley of death across pre-clinical and clinical divide-identification of problems and overcoming obstacles[J]. *Transl Med Commun*, 2019, 4(1): 1 - 19.
- [10] FDA. 美国 FDA 生物制品紫皮书数据库[EB/OL]. (2001). <https://www.drugfuture.com/fda/purplebookdata.aspx?BLANumber=125029&ProductNumber=1>.
- [11] MELAMED A, SORVILLO FJ. The burden of sepsis-associated mortality in the United States from 1999 to 2005: an analysis of multiple-cause-of-death data[J]. *Crit Care*, 2009, 13(1): R28.
- [12] FDA. FDA Drug Safety Communication: Voluntary market withdrawal of Xigris [drotrecogin alfa (activated)] due to failure to show a survival benefit[EB/OL]. (2011 - 10 - 25). <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-voluntary-market-withdrawal-xigris-drotrecogin-alfa-activated-due>.
- [13] Laura Dean. Clopidogrel Therapy and CYP2C19 Genotype, Medical Genetics Summaries[EB/OL]. (2022 - 12 - 01). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK84114/>.
- [14] SHERKOW JS. Patent law's reproducibility paradox[J]. *Duke Law J*, 2017, 66(4): 845 - 911.
- [15] 搜狐网. 中美第一阶段经贸协议文本发布(附中文全文)[EB/OL]. (2020 - 01 - 17). https://www.sohu.com/a/367573084_313396.
- [16] 中华人民共和国国家知识产权局. 《专利审查指南》(2010)第二部分第二章[EB/OL]. (2010 - 01 - 21). <https://www.cnipa.gov.cn/module/download/downfile.jsp?classid=0&showname=%E4%B8%93%E5%88%A9%E5%AE%A1%E6%9F%A5>

- E6%8C%87%E5%8D%97%EF%BC%882010%EF%BC%89.pdf&filename=d9b3d8f0e9dd4da1a74561dea0573394.pdf.
- [17] 美国联邦巡回上诉法院. IN RE: '318 PATENT INFRINGEMENT LITIGATION[EB/OL]. (2009-09-25). <https://caselaw.findlaw.com/us-federal-circuit/1393317.html#:~:text=After%20a%20bench%20trial%2C%20the%20district%20court%20determined,a%20method%20for%20treating%20Alzheimer%27s%20disease%20with%20galanthamine.>
- [18] United States Court of Appeals, Federal Circuit. Eli Lilly & Co. v. Actavis Elizabeth LLC[EB/OL]. (2011-07-29). <https://casetext.com/case/eli-lilly-co-v-actavis-elizabeth>.
- [19] 中华人民共和国国家知识产权局.《专利审查指南》(2010)第二部分第七章[EB/OL]. (2010-01-21). <https://www.cnipa.gov.cn/module/download/downfile.jsp?classid=0&showname=%E4%B8%93%E5%88%A9%E5%AE%A1%E6%9F%A5%E6%8C%87%E5%8D%97%EF%BC%882010%EF%BC%89.pdf&filename=d9b3d8f0e9dd4da1a74561dea0573394.pdf>.
- [20] 中华人民共和国国家知识产权局.《专利审查指南》(2010)第二部分第八章[EB/OL]. (2010-01-21). <https://www.cnipa.gov.cn/module/download/downfile.jsp?classid=0&showname=%E4%B8%93%E5%88%A9%E5%AE%A1%E6%9F%A5%E6%8C%87%E5%8D%97%EF%BC%882010%EF%BC%89.pdf&filename=d9b3d8f0e9dd4da1a74561dea0573394.pdf>.
- [21] 北京市高级人民法院. (2013)高行终字第1244号行政判决书[EB/OL]. (2014-08-26). <https://wenshu.court.gov.cn/website/wenshu/181107ANFZ0BXS4/index.html?docId=MB-VeB52r+gX6zELMltnisw17Drul6DkxviPCKTWYVecmVrU0Rh9EdZ/dgBYosE2gLRQ7CVSnhQKbqMR5MgqiIRU2bpRW1ryzeJOqeLvKNBGQLCbJfAjNFw4fhSTqDLSO>.
- [22] 中华人民共和国国家知识产权局.《专利审查指南》(2010)第二部分第五章[EB/OL]. (2010-02-21). <https://www.cnipa.gov.cn/module/download/downfile.jsp?classid=0&showname=%E4%B8%93%E5%88%A9%E5%AE%A1%E6%9F%A5%E6%8C%87%E5%8D%97%EF%BC%882010%EF%BC%89.pdf&filename=d9b3d8f0e9dd4da1a74561dea0573394.pdf>.
- [23] 北京市高级人民法院. (2013)高行终字第2364号行政判决书[EB/OL]. (2015-06-29). <https://wenshu.court.gov.cn/website/wenshu/181107ANFZ0BXS4/index.html?docId=ZW-UlqLwQkQytve409nQs7pBjHAEPKBNpwEkXTzN1zCN4gzA38rz-wIZ/dgBYosE2gLRQ7CVSnhQKbqMR5MgqiIRU2bpRW1ryzeJOqeLvKNBH9fB0FTfjdOB67QF3zKgs>.

编辑:杨青/接受日期:2023-07-24