



知识产权信息篇（2019/8/24~2019/8/30）

国家级

1、[关于发布《关于商标电子申请的规定》的公告（第 323 号）](#)（国知局）

国家知识产权局公告

第三二三号

为便利商标注册申请，规范商标电子申请行为，根据《中华人民共和国商标法》及《中华人民共和国商标法实施条例》等有关规定，国家知识产权局制定了《关于商标电子申请的规定》。现予以发布，自 2019 年 9 月 1 日起施行。

特此公告。

国家知识产权局

2019 年 8 月 27 日

关于商标电子申请的规定

第一条 为规范商标电子申请行为，根据《中华人民共和国商标法》及《中华人民共和国商标法实施条例》，制定本规定。

第二条 本规定适用于在国家知识产权局商标网上服务系统开通的各类商标电子申请业务。

第三条 本规定所称商标电子申请是指当事人将商标申请文件以符合规定的电子文件形式通过商标网上服务系统向国家知识产权局提出的商标申请。

商标文件电子送达是指国家知识产权局通过商标网上服务系统以电子文件形式向当事人送达商标文件。

第四条 当事人提交商标电子申请或者接受商标文件电子送达的，应当依照本规定与国家知识产权局签订《商标网上服务系统用户使用协议》(以下简称用户协议)，通过商标网上服务系统进行用户注册，按要求填写的用户信息应当真实有效。

第五条 当事人可以自行办理商标电子申请事宜，也可以委托依法设立的商标代理机构办理。



委托商标代理机构办理的，代理机构应当与国家知识产权局签订用户协议。

未委托商标代理机构办理共同申请注册同一商标或者办理其他共有商标事宜的，由商标法实施条例第十六条所述的代表人提交商标电子申请。

第六条 提交商标电子申请文件或者材料的，应当遵守规定的文件格式、数据标准、操作规范和传输方式。

第七条 提交商标电子申请文件或者材料的日期以国家知识产权局商标网上服务系统收到商标电子申请文件或材料的时间为准，商标网上服务系统未能正常接收的，视为未提交。

第八条 提交商标电子申请文件或者材料的内容以国家知识产权局档案、数据库记录为准，但是当事人确有证据证明记录有错误的除外。

第九条 当事人提交商标电子申请后，国家知识产权局不再接受以纸件形式提交的与本次申请相关的后续材料，但是必要时，可以要求当事人在指定期限内提交对应的纸件材料、实物证据等。

第十条 国家知识产权局电子送达商标文件的日期，以文件发出之日起满 15 日视为送达当事人。

第十一条 对于国家知识产权局电子送达的商标文件，当事人应当及时登录国家知识产权局商标网上服务系统查看；未登录或者未查看的，不属于商标法实施条例第十条规定的无法送达的情形，不再通过公告方式送达。

第十二条 商标法及其实施条例中关于商标申请和商标文件的所有规定，除专门针对以纸件形式提交的商标申请和商标文件的规定之外，均适用于商标电子申请。

第十三条 本规定自 2019 年 9 月 1 日起施行。

医药知产资讯

2、[浅谈专利文件的说明书撰写方法](#)（专利轩）

说明书同权利要求书一样，作为专利文献的必不可少的组成部分，很多情况下，说明书的重要性甚至比权利要求书都来的至关重要。接下来我从几个方面带大家理解专利中的说明书部分。

1 重要性及为何重要

首先我们要搞懂，为什么专利文件要写明白说明书？这里我就讲一个概念：说明书是对权利要求书的支持，是对权利要求书中对请求保护的特征进行解释说明。



举个简单例子，通过权利要求书的描述，你向国家知识产权局的工作人员（审查员）说我要求保护一个或一些东西，那么审查员是如何判定你有这个能力和基础呢？你能够请求保护的依据是什么？这些都是来自说明书的描述。也就意味着，审查员是通过你说明书记载的内容来判定，是否给予你这个证书。

当你的权利要求书写的足够优秀的情况下，审查员可能不会过多的苛责你的说明书，但是在你的权利要求书表述的不是清楚，尤其设计一些较大创新的东西时，审查员光凭对权利要求书解读是很难搞懂具体的实现方式的，这时候审查员可能会找到说明书与之对应的地方做进一步解读，如果说这个时候，你的说明书对这一块描述缺失，那么审查员可能很难搞明白该技术特征的具体实现方式，就会出现以下的情形：①审查员给一个审查意见，指出某个技术特征公开不充分；②审查员查阅了相关资料，并搞懂了其中奥秘，不要高兴，你的对比文件有来头了，该技术特征缺乏新颖性。无论上述哪一种情况，相信都是代理人不愿意看到的结果，申请人更甚。

简单总结一句话，凡是因为说明书公开的不充分所引发的审查意见基本都是实质性问题，会给后期的审查答复埋下很大的雷。

2 如何撰写说明书进而避免实质性问题

首先我们从撰写风格上说，要么是先写说明书，再提取权利要求书；要么是先写权利要求书，后补充说明书。

先讨论前者，由于权利要求书的部分是从说明书中进行提炼的，那么权利要求书的部分首先是得到了说明书的支持，仅仅得到支持是否就意味着公开充分呢？在撰写说明书的过程中，是否对区别技术特征进行了梳理，一个专利文件中，用于区分与现有技术的区别一般不是全部的技术特征，在全部的技术结构中我们可以做一个简单的分类，起到关键性作用的，是必要技术特征，这些技术特征是能够实现技术方案的关键特征，其中包括你的区别技术特征，还有一部分是非必要技术特征，这些技术特征中常常伴随着很多现有技术。

分清了这些结构之后，我们要有着重的去描述，对于必要技术特征，尤其是区别技术特征，我们需要用较多的篇幅（或者说更详细的内容）去描述，尽量不要留下模糊点在里面；而对于非必要技术特征，我们可以有的放矢，例如一个常知的公知技术，我们只要公开在什么位置以什么方式连接，简单补充一下作用，就行了（除非这个公知结构在具体的使用方式上存在区别，或有特殊的使用方式）。

再讨论后者，其实与前者差别不大，重点依然在于对技术特征的分类，对于区别技术特征，要着重补充，而次要的非必要技术特征有的放矢。

在权利要求书中，一般我们是按照先后顺序去体现出结构特征的比重关系，在说明书中，一般我们是按照描述的篇幅和详细程度去体现出结构特征的比重关系。我们甚至可以把这种描述方式看做是一种引导，引导审查员将注意力放在你想让他看到的地方。是领着审查员读懂你的专利，而不是让审查员摸不清头脑，那时候就是审查员领着你找问题。



3 由于说明书的部分缺失导致审查意见怎么解决

这里我一贯使用的方法是：“合理的争辩”加上“必要的修改”，对于由于审查员的错误判断和错误理解导致公开不充分的问题（这种问题一般是由于写的过于晦涩难懂，导致审查员没看明白，技术方案本身不存在缺陷），我们进行合理的争辩，主要是说事实摆道理，一般采用举例说明的比较多；对于由自生问题导致的实质性问题（确实存在公开不充分的问题）我们进行适当的修改，但是这个修改是有一定的局限性的，首先修改的内容是对权利要求书进行修改，其次修改的范围不能是你的区别技术特征。（这里我是从吴观乐老师那里学来的）

在这里我想着重讨论一下后者，必要的修改，当审查员提出说明书中有部分内容存在不确定或公开不充分时，先不要慌，具体看一下这些问题对应的技术特征是否为区别技术特征，如果并不是区别技术特征，那么有余地从权利要求书中将对应的权利要求进行删除，就好像，你的一个请求是保护 A，但是审查员说由于对 A 的公开不充分，现不能给予你该项保护，这个时候你大可放弃 A 的权利要求，退而求其次，保证其他的权利要求能够被授权即可；

同时在删除是我们也应该注意的是，删除的内容是出现在主权中还是从权中，从权的删除比较简单，主权中需要删除某一技术特征是就比较麻烦了，原因在于，主权作为权利要求书的核心部分，与之关联的权要较多，删除后是否会导致后续的从权缺乏引用基础，又或者删除之后，会不会对保护范围有所影响（这也就是为什么权利要求书要合理布局，权利要求书的布局对后期影响之大）；

如果出现公开不充分的内容是你的核心技术特征，或者说是区别技术特征，往往通过合理的修改很难解决，原因是删除之后会带来一个很严峻的问题，你的区别技术特征消失了，保护范围必然发生改变，于此同时，由于区别技术特征的丧失，你的专利与现有技术没有区别了，从而导致没有新颖性，而新颖性恰巧又是评判专利文件是否有授权前景的重要评判标准；这种情况下，我们只能强辩了，至于如何强辩，后期会有文章专门来说。

还有一些必要的修改是存在于背景技术中的，会在下文中描述。

4last but not least

有一个地方往往被很多人忽视，但我认为是很重要的一部分，就是说明书的<背景技术>和<有益效果>，背景技术可以说是我们展开专利内容的起点，从背景技术中我们能对现有技术有一定的了解，并从中发现现有技术存在的缺陷，也正是由于缺陷的存在，才产生所要申请的专利主体。可以说背景技术决定了你的专利价值。而有益效果呢，我个人觉得与背景技术处于同一水平线上，并且是相克相生的存在，有益效果的部分可以对照你背景技术中提出的问题进行撰写。

我们对于背景技术的撰写需要注意的是：第一点：不要将背景技术写的过于宽泛，换言之不要把问题描述的过大。其原因是在于你很难通过有限的技术和结构解决过大的问题；第二点：技术问题越精准越好，技术方案不是要解决所有事情，而是有针对性的解决某一些问题，你要做的是找出这些问



题，然后精确知道；第三点：不要脱离实际，这是考验你对该技术领域的了解程度，对技术问题的把握和对生活常识的理解，很多人在找不到方向时，会随便胡诌出一个技术问题，然后去解决，首先这个问题本身就没有存在的必要，想一想有多少审查意见是这没说的“该技术问题本身并不存在，技术问题脱离现实”。

最后我呼应一下上面说的，必要的修改有时候是针对背景技术的，例如：你的背景技术写了 1、2、3、4 四个技术问题，而技术方案本身只能解决 1、2、3 三个技术问题，审查员提出“说明书公开了一种‘XXXX’，需要解决的技术问题是‘XXXX’，而根据说明书的记载‘XXXX’并不能对技术问题 XXX 进行有效解决，说明书及附图记载的内容无法得出一个完整的技术方案，本技术领域的技术人员……”，看到这种审查意见的时候，多半是由于背景技术归纳的不够具体导致的，这个时候可以酌情考虑对背景技术进行修改，审查意见答复时提交补正书且在审查意见答复书中说明修改的原因，小小的建议：该怂的时候就怂一波。

5 结语

搞懂说明书的意义，与权利要求书之间的关系，以及专利审查的类型，在撰写时思考清楚，遇到问题是不慌乱，先找到结症所在，才是答复成功的唯一办法。

3、[专家视角 | 三步法在化合物创造性评判中的应用](#)（赋青春）

摘要：尽管“三步法”是专利创造性评判通常采用的审查基准，但其针对化合物发明的具体适用仍然存在一些难题。替格瑞洛案二审判决虽提出了“骨架”结构这一概念，并将其应用于“三步法”中，但未能在“骨架”结构与化合物的功能和活性之间建立有效的关系。笔者拟从此案出发，就如何在化合物领域准确诠释“三步法”的应有之义做一探讨。

关键词：化合物、创造性、三步法

一、引言

近期，替格瑞洛专利无效宣告案二审判决〔(2018)京行终 6345 号〕撤销了之前的一审判决〔(2018)京 73 行初 753 号〕和复审委第 33591 号审查决定，引起了业界广泛讨论[2.3.4.5]。据早前报道，深圳信立泰药业股份有限公司于此无效宣告请求提出前即向国家药监部门递交了仿制药替格瑞洛片的上市申请，并获得批准。

一方面，时值药品专利链接制度在中国落地的探索磨合期，导致药品相关专利权受到空前的关注，在此阶段出现的专利无效案或可为制度落地后的专利挑战策略提供借鉴；另一方面，判决涉及我国的“三步法”式专利创造性审查基准在药物化合物领域的具体适用，尽管因在《专利审查指南》中作



为创造性审查基准提出使“三步法”成为目前应用最广泛的一种方法，但化合物发明的特殊性也会为该方法的具体适用提出一些难题，本文拟从此案视角做一探讨。

二、案情简介

替格瑞洛案所涉独立权利要求保护的具体化合物及作为最接近现有技术的证据 1 公开的化合物结构分别如下：

涉案专利权利要求 1 与上述证据 1 实施例 86 在结构上相比，二者均具有占据化合物主要结构的 3-环戊烷基-5-丙基硫基-7-(2-苯基)环丙基氨基三唑并 [4,5-D]嘧啶；二者的区别在于：（1）右侧苯基上的取代基不同，涉案专利的苯基为 3,4-二氟取代，而证据 1 的苯基为 4-氯取代；（2）左侧环戊烷上的取代基不同，涉案专利为-OCH₂CH₂OH，而证据 1 为-C(O)NH₂。从技术效果看，已有的记载仅笼统显示二者所属的通式化合物作为 P2T 受体拮抗剂均具有大于 5.0 的 pIC₅₀ 值。

此外，涉案专利和证据 1 的说明书中均记载了上述具体化合物所属的马库什通式化合物，且二通式化合物同样具有如上所述的相同的主要结构单元。但是，上文认定的区别技术特征（2）左侧环戊烷上的取代基及与之相关的通式绘制方式的具体细节却受到格外关注，成为影响判决结论的另一重要事实。在证据 1 实施例 86 中该取代基为酰氨基“-C(O)NH₂”，该基团在通式结构上被表征为“-C(O)X”，而氨基是 X 基团定义范围内的具体取代基，即，证据 1 在通式绘制中，是将酰氨基“-C(O)NH₂”的羰基直接绘制在通式上，而将氨基写入通式的取代基定义范围中；而在涉案专利的通式中，该环戊烷环上对应的相同取代位置被直接以“R”基团表示，即涉案专利取代基羟乙氧基“-OCH₂CH₂OH”是出现在 R 基团定义范围内的具体取代基。二者结构如下：

二审判决对于上述区别特征（1）的观点与无效决定和一审判决一致，均认为证据 1 的基团定义已有明确教导，属于所属领域的常规选择。

但是，对于区别特征（2），二审判决的观点是，证据 1 实施例 86 化合物应当在证据 1 整体技术方案中进行理解，其马库什通式中与环戊烷相连的羰基属于不可变的骨架，并非可修饰的可变基团，第 33591 号无效决定将本属于不可变的骨架部分的羰基纳入可变基团，违背了本领域技术人员的通常认知，属于事实认定错误。根据证据 1 的整体教导，本领域技术人员会认为证据 1 中包括羰基在内的骨架部分是产生药理活性的化学结构片段。一旦改变了骨架部分中的任何一个部分，无论是环结构这样的较大部分，还是如羰基这样的较小部分，均无法预期是否还能够产生同样的药物活性，从而无法预期是否能够实现证据 1 所得到的技术效果。在此情况下，本领域技术人员根本没有动机去除证据 1 实施例 86 中的羰基并替换为其他基团，故将证据 1 实施例 86 化合物的相应 R 取代基为-C(O)NH₂ 替换为-OCH₂CH₂OH 不属于本领域技术人员的常规技术手段，并据此撤销了一审判决和无效决定。

判决行文的观点是被诉决定对区别特征（2）的“事实认定错误”，其论证的逻辑基于如下两点：（1）由于证据 1 中的酰氨基中的羰基片段是出现在其权利要求通式上，而非出现在通式的取代基定义中，故应认为该羰基部分构成化合物不可改变的“骨架”的一部分，并由此认定涉案专利化合物与现有技术之间的结构区别体现在采用了不同的化合物“骨架”结构；（2）以由（1）得出的争议专利与现有技术的区别已经涉及到化合物“骨架”结构



不同的认定为基准，提出本领域技术人员没有动机对“骨架”结构进行改变或替换，从而，对一审判决和无效决定得出的争议专利不具备创造性的评判结论，未予支持。

该判决基于具体化合物之间的区别特征中的部分结构片段在其所属马库什通式中的绘制方式不同，而推演出未出现在取代基定义内的区别特征结构片段构成化合物的骨架，进而得出创造性的评判结论，这种判断方式为业内人士提供了一种新颖的思考角度。透过判决，如从专利代理的角度看，则或可发掘代理律师在诉讼阶段将此视角引入此案所展现的诉讼技巧和代理智慧；不过，从创造性评判标准研究角度入手，倘若认真审视本案那个撬动地球的支点，诚然可见上述观点与我国的“三步法”式创造性评判基准及与业内对化合物发明的成熟认识之间尚存在一些值得商榷的问题，如不妥善解决或将影响后续类案的审查，抑或为业内此类无效宣告请求的提出带来困惑。

可以看出，上述判决对于所提出的化合物的“骨架”结构一词是赋予特定的含义的，看似一个事实认定问题，但其认定结论却直指化合物创造性的评判结论。那么，如欲对化合物的创造性结论产生如此影响，到底什么样的结构单元才应被作为化合物的“骨架”结构看待？本案证据 1 通式中的羰基能否被认定为“骨架”结构？“骨架”结构相同或不同与《专利审查指南》针对化学领域规定的“结构上与已知化合物接近”之间又是什么关系？被确定为“骨架”结构对于“三步法”在化合物创造性评判中的运用，尤其是技术启示的判断应当起到什么样的作用？

“方法论的首要任务是使各个思维步骤具有可理解性和可控制性”[6]。正如王泽鉴所言，作为一个法律人，应当始终有清晰明确的概念、严谨的体系结构、法律功能的准确认识[7]。毋庸置疑，法律思维的规范性决定了这种思维首当其冲应当是一种概念思维，任何概念欲影响法律适用的结论，其首要条件在于这个概念的内涵和外延均必须清晰明确。

对“骨架”这一概念及其在创造性评判中的作用形成清晰一致的认识，才能构成了专利行政机关、相关法院及从业者、特别是药物领域创新主体之间共同对话的基础，也是在面对争议时公众对判决可预期性的保证。因此，衡量“骨架”论一说的提出价值，也似可以首先分析一下，上述判决的评判逻辑能否笃定地对上述问题给出令人信服的答案，而问题们的提出背景就已决定了，此类探讨还是难免要回到化合物创造性评判中如何结合化学领域的技术特点适用“三步法”的桌面上来。

三、三步法在化合物创造性评判中的应用

根据专利审查指南的规定，判断创造性通常可按照以下三个步骤进行：（1）确定最接近的现有技术，（2）确定发明的区别特征和发明实际解决的技术问题，（3）判断要求保护的发明对本领域技术人员来说是否显而易见。

采用三步法判断创造性的过程就是所属领域技术人员重塑发明的过程。第一步选择恰当的现有技术作为与发明进行比较的基础，并为重塑发明确定了合理的起点；第二步以发明和现有技术的客观事实为基础，确定发明针对现有技术的改进所在及其对现有技术做出的贡献；第三步衡量发明的技术贡



献大小，确定是否应当给予专利保护。其中，第二步确定的发明实际解决的技术问题，既是对发明和现有技术客观事实的对比分析和归纳总结，同时也为第三步技术启示的寻找提供目标方向，具有承上启下的作用，因此，采用三步法评判创造性的核心要义在于以技术问题为导向[8]。药物化学作为最典型的实验科学的代表，技术效果在实际解决的技术问题的认定中具有举足轻重的作用。

（一）有关化合物创造性的三步法判断思路

评价化合物发明的创造性，通常做法是，首先应当选择性能、用途相同或相似、且化学结构尽可能与发明化合物相近的现有技术化合物作为最接近的现有技术。化合物的结构与性能、用途之间的密切关系决定了，不同性能、用途的化合物通常来自于化合物的不同结构，因而，性能、用途差异大的化合物难以成为化合物发明的合理起点，除非两种性能或用途之间具有足够的合理相关性，以至于所属领域的技术人员能够做出由此及彼的联想。

判断现有技术化合物与发明化合物结构是否接近的确应从化合物的整体结构出发进行分析，不过这种“整体性”指的是，我们不仅应关注使二者产生结构差异的结构单元，更应当关注二者之间相同的结构单元，以及该相同结构单元是否对于化合物的活性起到决定作用。因此，在第二步确定区别特征和实际解决的技术问题时，应当在充分考虑发明与现有技术之间相同结构单元的基础上，比较分析二者的结构差异和技术效果差异，且应同时考察技术效果差异与发明对现有技术化合物所作结构改造之间的关系，进而以通过发明进行的结构改造所带来的技术效果为事实基础，确定发明实际解决的技术问题。

原则上，发明的任何技术效果都可以作为重新确定技术问题的基础，前提是所属领域技术人员从该申请说明书中所公开的内容能够获知该技术效果的存在。尽管《专利审查指南》允许通过后提交实验证据的方式进一步佐证所属领域技术人员从专利申请和现有技术中获知的技术效果，但如果申请人所主张的技术效果是这个领域的技术人员不能从原始申请文件公开的内容中得到的，则基于先申请制的要求，不能将其作为确定实际解决的技术问题的依据。

第三步判断化合物发明是否显而易见，应当综合考虑化合物结构的接近程度、化合物的结构与效果之间的关系、现有技术关于结构改造给予的技术教导以及结构改造所取得的技术效果或解决的技术问题。

通常来说，化合物的构效关系是判断化合物发明是否具备创造性的关键。对于结构上与现有技术化合物接近的化合物，如果结构的改变不能带来预料不到的用途或效果，则通常意味着通过这种结构改进相对于其所解决的技术问题而言是存在技术启示的，即获得的发明对于所属领域技术人员而言是显而易见的。

对于结构上与现有技术化合物不接近的化合物，如果已被证实其具有一定的用途或者效果，则对该“用途或者效果”不必做出“预料不到”之类的高要求；即便是实际解决的技术问题被认定为我们通常说的“替代方案”，但如结构不接近，则往往说明发明使得化合物在经受如此大的结构改造后依



然能够保持原有活性是缺乏技术启示的，从而得出具备创造性的审查结论。

(二) 有关化合物结构接近与否的判断

依照《专利审查指南》针对化学领域的相关规定[9]，发明化合物与现有技术化合物之间在结构上是否接近是影响该类主题创造性评判的一个重要因素。一般来说，一个有机化合物要发挥一定的功能，需要具备一个发挥该功能所必需的基本结构单元，以及若干可对其性能进行调整的取代基团。这种基本结构单元在药物化学领域有时也会作“药效团”等类似称谓，它是所属领域技术人员眼中决定一个或一类化合物能够产生一定功能和用途的核心结构。判断两种化合物结构是否接近就是判断它们是否具有相同的基本结构单元。

创造性的评判总是与发明实际解决的技术问题相联系的，而技术问题则是与特定的用途和技术效果相联系。类似地，对基本结构单元的判断同样要将结构与性能结合来看，即，判断是否具有相同的基本结构单元，应当以所属领域技术人员的视角，以现有技术为基础，围绕构效关系的核心，判断专利化合物以及现有技术化合物结构中对其性能起到决定作用的基本结构单元是否相同。与在“三步法”第二步认定发明实际解决技术问题要依赖申请文件呈现的技术效果所不同的是，上述结构比较环节的判断主要体现所属领域技术人员基于现有技术对于该领域技术发展状况形成的认识。容易理解，凡是新出现的化合物结构，通常是不会在现有技术中已经存在针对该具体结构构效关系的明确记载的，如此只能要求评判者以所属领域技术人员的视角、基于对所属领域技术状况的宏观了解，例如，基于以相同机理发挥作用、被作为同类化合物看待的已知化合物的构效关系以及运用已有构效关系理论等专业技术常识来进行分析。

不过，国内外多年的专利审查实践还是形成一些共性的分析方法。一般来说，结构接近的化合物必须具有相同的基本核心结构或者基本的环，因为有机化合物的基本核心结构，尤其是基本环结构对化合物相关性能的贡献较大，往往与其特定功能和用途相联系。如果所属领域技术人员根据发明化合物与现有技术化合物之间具有的共同结构单元已经足以推断出其决定了此类化合物的性能，则发明对于化合物其他部分结构的改造往往不会妨碍我们认定二者的结构整体近似；但如相同的结构单元并不足以决定化合物性能，或者发明化合物是对所属领域公认的决定此类物质性能的特定结构单元进行改造，则倾向于认定二者的结构并不接近。

相应地，在无效宣告请求案中采用的通常评判思路是，如果请求人提交的最接近现有技术中公开的化合物与争议权利要求保护的化合物的相同结构单元已经占据分子结构的绝大部分，从所属领域的技术常识判断其足以对化合物的整体性能具有决定性作用，那么证明这样的大部分结构不是基本结构单元、不足以决定化合物性能的举证责任应当由专利权人承担。如专利权人不能提供相应证据，则倾向于认定为结构接近。

需要注意的是，得出结构接近的认定并不意味着化合物就不具备创造性，而是要根据这种看似并不显著的结构改造或修饰为化合物带来的定性或定量的技术效果，判断采用这种结构改造或修饰带来上述效果是否是所属领域技术人员意想不到的；或者基于该技术效果构建的发明实际解决的技术问题



来判断，采用上述结构改造或修饰去解决该技术问题是否是显而易见的。

若从现有技术角度看，虽然发明与现有技术化合物的基本结构单元相同，专利权人却以在此结构上的较小结构改造解决了某种重要的技术问题或者给此类化合物带来某种重要的效果上的改进，则这恰恰就是我们授予化合物专利权所要保护的发明人的智慧贡献，这与那些对化合物做出较大结构创新的发明人一样，均应得到专利制度的褒奖。

基于上述分析，化合物的基本结构单元是所属领域技术人员分析认定的对此类化合物的基本性能起到决定性作用的结构单元；被认定为基本结构单元的结构一旦改变，则在所属领域技术人员的认识中，该化合物将可能失去业内所公认的此类化合物的性能。

回到替格瑞洛案中，曾有观点提出，在对证据 1 实施例 86 的技术特征进行解读时，应当回到证据 1 的通式权利要求中，结合证据 1 的全部技术内容来进行客观的解读，而非机械、孤立地进行解读[10]。上述观点本无可厚非，但如果仅仅从形式上根据羰基在证据 1 的马库什权利要求中被绘制在不可变结构的组成部分，即直接得出其属于决定药效的核心结构的组成部分、且不容替换改变的结论，则这种认定则因悖离所属领域技术人员的视角，反而有失客观了。

具体看，这种解读的内在逻辑在于，通式化合物中未用可选变量表征的取代基团都属于所属领域技术人员没有动机去改变的“骨架结构”，于是才出现了甚至小到本案酰氨基中的羰基也被纳入此类没有动机去改变的“骨架结构”的观点出现，并基于此得出涉案专利与证据 1 实施例 86 之间的“骨架结构”不同的结论。但如照此推理下去，如再考虑到二者各自取代基的不同，势必意味着涉案专利与证据 1 之间的骨架与取代基均不相同，那么，二者之间的相同的技术特征莫非并不存在？这从一个层面反映了，此种结构分析方式是存在缺憾的。

事实上，涉案专利与证据 1 均具有三唑并[4,5-D]嘧啶环，并且其 3 位都具有环戊烷基，7 位都具有环丙氨基，环丙基上都具有苯基，这些共同结构已经构成了替格瑞洛分子的主体，占据分子结构的绝大部分。而羰基位于环戊基上，远离三唑并[4,5-D]嘧啶环核心，且不存在共轭效应，如无确凿证据或理论支撑，与“3-环戊基-7-((2-苯基)-环丙基氨基)-三唑并[4,5-D]嘧啶”环系结构相比，尚难发现羰基对整个分子的性能产生的影响反而是显著的，且通过研究涉案专利与证据 1 对于通式的定义不免产生涉案专利将现有技术中的羰基换掉的目的似乎更侧重于规避现有技术这样的联想。此刻，如我们不妨试问一下，所属领域技术人员对于案件基本事实到底应形成何种认知？则还是会将上述那部分占据化合物结构主体的共同结构单元认定为对分子性能具有决定性作用的结构单元。至于为何单独锁定酰氨基团中的羰基片段，在缺乏进一步的无证据和理由支持的情况下直接将其作为决定化合物活性的药效团结构看待，且冠以“骨架”之名，其实是有点令人费解的。

此外，在专利文献中常常大量使用又称“马库什”的通式化合物表征方式来概括化合物发明，而概括方式的具体运用尺度也是多种多样，有的通式中包括大量的不变结构，而有的专利申请和技术文献绘制的通式，又几乎将所有结构均以变量表征。促使专利申请人务必将一部分结构单元、尤其是部



分涉及区别特征的结构单元以非可变结构呈现在权利要求的通式中的主要动因，更多来自我国在 2006 年版《专利审查指南》对于单一性的要求，而单一性规则的设立旨在解决检索和审查的工作量和效率问题。可以说，如何撰写通式化合物权利要求，虽一定程度反映了申请人当时对化合物结构的认识，但更多取决于其想要获得多大的专利保护范围、规避现有技术的策略性考量以及申请文件撰写者的撰写习惯和技巧，也包括如上对单一性之类问题的考虑。因此，简单认为通式中出现的所有的不变基团均属于所述化合物的基本结构单元或者所谓“骨架结构”的观点并不恰当。

就二审判决引入的“骨架”结构这一概念而言，“骨架”虽非新词，不过业内对其在化合物创造性评判中的含义和作用尚缺乏统一、清楚的认识，且单就字面含义看，也似乎仅仅包含了对化合物的化学结构方面的一些认识，并不涉及功能、活性等方面信息，故严格来讲，将似是而非的概念引入化合物创造性评判中，并赋予如判决所呈现的决定性的意义，并不是一种严谨的做法。

但如置身判决之中，假定我们既姑且希望沿用“骨架”结构一词，又想依然使其在化合物创造性评判环节发挥作用，则又当如何呢？

那么，依据“三步法”式创造性判断基准，应当将该“骨架”结构理解为基于现有技术认定的使该类化合物能够发挥特定功能的基本结构单元、也即决定了化合物性能的基本结构单元，方能做出合理解释。

于是，在认定化合物“骨架”结构时，反而无法采取判决中的那种方式，而是必须将单纯的结构信息与其反映的特定功能、用途和效果相联系，依照不同的具体的结构单元对化合物相关性能的贡献大小来进行甄别。这种认定至少应考虑以下的几个因素：（1）结构单元在分子中的位置及所占比重；（2）结构与性能之间的构效关系，即结构单元对分子整体性能、用途和效果的影响；（3）该应用领域的现有技术状况及相关技术常识。

倘若如此，当化合物的结构是以马库什通式及其定义范围的方式来表征时，显然可以看出不能单以表征形式的异同以及所述结构单元出现在哪个位置作为依据的。这说明了，只要我们是以前《专利审查指南》规定的“三步法”式审查基准结合其针对化学领域的具体适用规定为依据进行评判，则即便在评判过程中借用“骨架”结构这样的表述，不同的含义、不同的考量因素以及不同的判断和认定方式决定了，此“骨架”自然已非二审判决中的那个“骨架”。

此外还需看到，现阶段若贸然接受“骨架”结构这一含混概念对化合物创造性评判的作用，还可能带来一些其他的负面影响。比方说，对于一些本不具备创造性的化合物专利申请，只需在绘制马库什通式时，将作为化合物与现有技术的区别特征的那部分结构单元的全部或者部分绘入通式的共有结构单元部分，就可以争辩其已经构成了化合物的新的“骨架”结构，从而效仿本案提出专利申请是对现有技术化合物的骨架部分进行了改造，致使二者结构存在明显差异等观点，这无异于降低了化合物的创造性评判标准，并可能会对后续的化合物发明的申请人造成误导。通过这种表达方式上的形式调整写出换汤不换药的“发明”，既无需增加申请文件撰写的技术含量，还有可能在专利性的实质考察环节简单获利，然而，如允许这样的“捷径”真正存在，对依然在崎岖坎坷的发明之路上挥洒汗水的人们而言，是否有失公平呢？



业内不乏这样的例子，比如， β 内酰胺类抗生素的药效团是 β 内酰胺四元环，四元环的张力大、不稳定，通过与细菌细胞壁发生酰化作用，抑制细菌生长。单就其中青霉素类化合物而言，四元环与五元环合并、羧基以及三个手性中心均是活性必需基团，6位侧链是结构修饰的主要部位。但是，五元噻唑环并非绝对不可改变，经过结构改造后的头孢菌素、碳青霉烯、青霉烯、氧青霉烷、单环 β 内酰胺等类化合物均具有较好的抗菌活性，只是这些不同类型的 β 内酰胺的构效关系会大不相同，例如，头孢菌素的7位氢可被甲氧基取代，六元环上取代基也可以进行较大程度修饰[11]。仅从化学结构的角度来看，这几类化合物的环系均不相同，但在绘制马库什通式结构时却显然可以用可变结构的形式来表征药效团以外的环结构。假定如判决所述，以所述结构单元在通式中的呈现形式作为认定依据，将出现在可变部分的结构单元认定为不属于“骨架结构”，则将违背所属领域技术人员对于此类抗生素的通常认知；反之，若将出现在通式不变位置的结构单元直接认定为决定药物化合物性能的基本结构单元，则岂非要得出更加无稽判断结论。

注：构效关系图根据尤启冬主编的《药物化学》（第七版，人民卫生出版社，2011年08月）绘制。

（三）有关技术启示的判断

技术启示的判断需要考虑相关化合物的已知构效关系和现有技术通式的取代基定义情况，并结合所属领域的技术发展状况。如果现有技术的文字有所记载，例如通式中给出了相关取代基变量的可选范围，则表明所属领域技术人员对该基团的结构修饰已经有一定的认识，有动机在该范围内进行选择，这一点也得到了判决的认可。

但是，是否意味着所属领域技术人员只能在有文字记载的取代基范围内进行选择呢？一般的通式均有一些结构是以“不变”基团的形式来表征的，那么，对这种“不变”基团是否可以结构修饰呢？对“不变”基团进行结构修饰或者选取现有文字记载的范围以外的取代基来进行结构修饰，是否就对所属领域技术人员构成技术障碍？

以药物化合物为例，根据药物发现过程的一般规律，首先发明的先导化合物通常已经具有发挥药理作用的药效团，但此阶段在成药性等方面一般都会存在尚需改进之处，需要对其进行结构修饰以解决这些问题，只要这种结构改进是以不破坏药效团结构对其活性造成影响为前提，这恰恰就是所属领域技术人员后续工作和努力的方向。

此外，作为所属领域技术人员均会了解，任何已被发现具有所需生物活性的化学结构均有可能被当做先导化合物进行结构优化，这种结构优化方法通常包括利用同系物的分子多样性变换、以生物电子等排体置换为基础的分子变换、环结构变换、官能团变换、构像限制与空间阻碍和以取代基效应与定量构效关系为基础的分子设计等[12]。可见，结构改造或修饰并不限于仅就所谓“骨架”结构之外的取代基或官能团进行替换，也可以对环结构进行变换或生物电子等排体置换，所属领域技术人员的步伐并不会因为某种表征形式的差异而停滞。一旦发明完成、提交专利申请时，我们对创新劳动价值的评判的关键还是在于，要结合相关实验呈现的效果事实判断结构改造或修饰后对化合物分子的整体性能带来的是怎样的影响。



延续上文针对替格瑞洛案的分析，所属领域技术人员既不会将羰基认定为影响此类化合物性能的基本结构单元，也不会因为这种表征形式的差异而将其从可被结构修饰的对象范围中排除。此外，对于熟悉化合物专利申请撰写的同仁而言，酰氨基、羟乙氧基以及羟基低级烷氧基等作为常用的取代基团自然也应再熟悉不过。基于这样的认识，运用“三步法”式创造性评判思路，这种熟悉基团之间的替代，既不意味着这种替代是必须要有字面的文字记载才能算作存在技术启示，不能单就马库什表征方式上的形式差异就认为会对所属领域技术人员构成如此这般的障碍，也不会意味着熟悉基团之间的替代就必然没有创造性，而是应当进一步具体考察这种替代带来的技术效果到底是什么。

（四）有关技术效果在化合物创造性评判中的作用

对于化合物发明而言，一般应当包括化合物的结构确认、制备、用途和 / 或使用效果。用途和 / 或使用效果决定了化合物发明所要解决的技术问题，不仅是确定发明实际解决的技术问题的依据，而且是判断是否具有预料不到的技术效果的基础。因此化合物发明的创造性应当围绕用途和 / 或使用效果等技术效果为中心进行评判。通过上文应可看出，任何脱离技术效果去评判化合物的结构改造能否带来创造性均无异于缘木求鱼。不得不说，不论最终是否将某结构单元认定为“骨架”或非“骨架”，但如判决的做出未能结合结构改造相对于原有现有技术结构是否确切产生了新的技术效果以及产生的是何种技术效果就去谈技术启示的有无，则其所适用的“三步法”实质就已不再属于“三步法”。

就审查基准论，化合物领域相对其他领域奉行的基本原则是一样的，化合物发明的创新被集中体现在对化合物结构的进一步改造修饰，创新的贡献和价值就是通过这些结构改造解决了所属领域的某种特定的技术问题来体现的，三步法评价方式要求以发明实际解决的技术问题这种形式来界定发明做出的无形的贡献及其价值，而以化合物为主题的发明，对其实际解决的技术问题的认定就建立在发明人通过对现有技术化合物进行的相关结构改造所产生的技术效果上。

替格瑞洛案中，说明书对技术效果的描述仅限于笼统地记载所示例的化合物具有大于 5.0 的 pIC_{50} 值，没有公开权利要求和具体实施例化合物的 IC_{50} 值或者 pIC_{50} 值。此类撰写方式经常带给所属领域技术人员的困惑是，单从此类笼统含混的表述方式是难以判断出专利权人在申请日时是否在已经实际测试了所保护的那个具体化合物的活性并获得了相应的技术效果的，但如姑且回避上述困惑不谈，基于争议专利与证据 1 记载的是相同的技术效果，所属领域技术人员基于申请文件并不能获知权利要求所述的那个具体化合物在进行上述结构改造后相对于现有技术化合物到底有无产生任何新技术效果，更遑论进一步衡量这种“新”技术效果是何种以及到达何种程度。此种情况下，将导致评判者充其量只能认定涉案专利具有的是与证据 1 相同的技术效果，且按照“三步法”审查基准会将争议专利实际解决的技术问题认定为提供一种现有技术的替代方案。从而，结合上文分析，在化合物决定其性能的原基本结构单元不变的情况下，对其他结构单元采用常见的具体取代基进行替代以获得相同的技术效果，这在三步法第三步的技术启示判断环节，如仍没有进一步的有力事实支撑，要认定其具备创造性无疑存在困难。

有观点认为，在化合物已经制成药物的前提下，这些化合物对人类社会有巨大贡献，属于专利法应当予以保护的发明创造[13]。但回归专利制度设立



的初心，我们不应混淆专利授权标准与新药的上市标准，一种新药能够成功上市，并不必然意味着相关的专利申请应当被授予专利权。对一件专利申请能否授权起着决定性作用的仍然是，在申请日时发明人所完成的、且通过清楚、完整地写入申请日提交的申请文件得以公开的方式最终奉献于所属技术领域的创新发展的那些宝贵工作，以及与该领域相关的现有技术状况。

四、小结

从业多年，喜见业内同行在实操层面对化合物领域创造性评判理论和规则的各种解读与演绎。若无争鸣，又何来发展？料想指南中的寥寥数言，必然在现实案件形形色色的丰满面前，骨感而又苍白。然而，新的思想火花也只有真正使法的精神在化合物领域熠熠生辉方能化身智慧的星辰，指引一众从业者的前行吧。

以案释法，虽不可避免地要谈及具体的案情相关内容，但因未能亲历替格瑞洛案庭审中多方当事人间的攻守对抗，故撰写此文并不欲以案外人的一己之见去评价判决的最终结论。相较之下，从专利有效性评判规则的建设者和研究者的角度，规则的严谨、清晰、稳定与实操性以及由此带来的可预见性对于所属领域的创新发展与保护的价值应更胜于个案的得失，唯有期待将此类探讨引向深入，才能为更好地还“三步法”以本来面目、使其在化合物发明的创造性评判中准确发挥作用略尽绵薄。

化合物专利作为上市新药的基础专利，其保护强度之大几乎在运用和保护中难以规避，在制药领域具有重要的意义，对其化合物专利的权利授予与专利权的无效宣告均应慎重。在创造性的评判中，如业内尚未形成成熟的认识，则还是希望莫使“骨架”之类的概念难堪其重为好。

盈科瑞·知识产权中心

2019年8月30日

科技项目篇（2019/8/24~2019/8/30）

暂无



暂无

国际医药法规

美国 FDA 法规资讯

1、美国 FDA 生物制品评估与研究中心于 2018 年 07 月发布行业指南草案：人类基因治疗血友病（FDA，美国食品药品监督管理局）

本指南旨在帮助利益相关者开发人类基因治疗（GT）产品，用于治疗血友病。本指南提供了关于凝血因子 VIII（血友病 A）和 IX（血友病 B）活性测定的临床试验设计和相关发展的建议，包括如何解决测定因子 VIII 和因子 IX 活性中的差异。该指南还包括关于支持开发治疗血友病的人类基因治疗产品的临床前考虑因素的建议。其他临床和临床前建议可通过其他一些指南获得。由于其他出血性疾病的独特性，本指南未提供用于治疗血友病 C（因子 XI 缺乏）或治疗除 A 型和 B 型血友病以外的任何出血性疾病的产品建议。

（文字来源：[Human Gene Therapy for Hemophilia](#)）

2、美国 FDA 生物制品评估与研究中心于 2018 年 07 月发布行业指南草案：人类基因治疗罕见疾病（FDA，美国食品药品监督管理局）



本指南为开发人类基因治疗（GT）产品的利益相关者提供建议，这些产品旨在治疗成人和/或儿科患者的罕见疾病，涉及临床开发项目所有阶段的生产、临床前和临床试验设计问题。此类信息旨在帮助申办者设计此类产品的临床开发项目，其中可能存在有限的研究人群规模和潜在的可行性和安全性问题，以及与生物活性/功效结果的可解释性相关的问题，这些问题可能是罕见疾病或人类基因治疗产品本身性质所特有的。

（文字来源：[Human Gene Therapy for Rare Diseases](#)）

3、美国 FDA 生物制品评估与研究中心于 2018 年 07 月发布行业指南草案：人类基因治疗视网膜疾病（FDA，美国食品药品监督管理局）

本指南为开发人类基因治疗（GT）产品的利益相关者提供建议，这些产品用于成人和儿童患者的视网膜疾病。这些疾病的病因、患病率、诊断和管理各不相同，包括遗传和与年龄相关疾病。这些疾病表现为中枢或外周视力障碍，并且通常伴有逐渐的视力丧失。本指南关注针对视网膜疾病 GT 产品的特定问题，并提供与此类 GT 产品的开发、临床前试验和临床试验设计相关的建议。

（文字来源：[Human Gene Therapy for Retinal Disorders](#)）

4、美国 FDA 生物制品评估与研究中心于 2018 年 07 月发布行业指南草案：基于逆转录病毒载体的人类基因治疗产品生产期间，复制型逆转录病毒的检测和患者随访（FDA，美国食品药品监督管理局）

复制型逆转录病毒（RCR）的潜在致病性需要谨慎的检测，以排除基于载体的人类基因治疗产品中存在 RCR。FDA 向基于逆转录病毒载体的人类基因治疗产品的申办方提供了，关于在生产以逆转录病毒载体为基础的基因治疗产品期间检测 RCR 的建议，以及在对接受了以逆转录病毒载体为基础的基因治



疗产品的患者进行随访监测期的建议。建议包括要检测的材料的识别和数量以及一般检测方法。此外，还建议在使用基于逆转录病毒载体的基因治疗产品后，监测患者是否存在逆转录病毒感染的证据。

（文字来源：Testing of Retroviral Vector-Based Human Gene Therapy Products for Replication Competent Retrovirus During Product Manufacture and Patient Follow-up）

其他法规资讯

1、[欧盟美国相互认可协议：现在可以完全停止进口检验吗？](#)（ECA，欧洲合规研究院，2019 年 08 月 21 日）

随着 2019 年 7 月 11 日对斯洛伐克的认可，现在所有欧盟成员国都被包括在 MRA（相互认可协议）中。FDA 已于 2017 年获得欧盟的认可。该协议主要目的是相互承认对方的 GMP 检查体系并减少国外检查的次数。另一个能提供减免的是取消对从美国进口的人用药的额外全批次检验。QP 现在可以参考放行文件以及美国质量组织对批检验报告的判定。但是为了完全接受或采用检验结果，必须满足一些基本要求，这些要求也在 MRA 文件第 9 条和现行的 问答文件中提到：

- 在美国进行了检验
- 该产品在美国生产
- 每批都附有批检验报告（符合 WHO 认证体系）
- 该批次证书由生产商颁发，并证明该产品符合上市许可的要求。
- 批检验报告由负责批放行的人员（在美国）签署。



在这里，质量授权人（QP）必须事先确保这几项符合要求。

评估对上市许可的影响也很重要。必须确保在美国进行的检验完全符合欧盟的上市许可（例如方法、限度、检验和放行场地等） - 相应的变更控制过程在这里是必不可少的。此外，应调整现有的质量协议，并完成检验场地的验证步骤（包括审计）。

（文字来源：[MRA: Can Import Testing be completely stopped now?](#)）

2、FDA 对细胞和组织产品的推广 - TRG 快速询问程序（TRIP）（ECA，欧洲合规研究院，2019 年 08 月 07 日）

FDA 已于 2017 年 11 月宣布其再生医学战略，包括细胞疗法。为期 36 个月，在此期间，开发此类产品的人应评估其产品是否需要获得上市前批准。FDA 还宣布，如果使用相关产品不会引起任何报告的安全问题或潜在的重大安全问题，它将在在此期间利用其在上市前批准方面的自由裁量权。

在 FDA 于 6 月 12 日发表的一篇文章中，[“临时精简计划旨在帮助人类细胞、组织、细胞和组织产品的制造商 - 包括干细胞治疗 - 了解其产品的适当监管途径”](#)，负责的代理 FDA 专员 Ned Sharpless 指出，要求的时间已经过去了一半，人体细胞、组织、细胞和组织产品的开发人员和制造商的反馈明显低于预期。他解释说，因此将建立一个临时程序，以帮助制造商和那些向医生或患者推销产品的人快速接受 FDA 对其产品监管方式的非正式、无约束性的评估。

与此同时，他指出 FDA 将继续回应这样一个事实，即很多公司对人体细胞、组织和基于细胞及组织的产品预防、治疗或治疗严重疾病的潜力提出了未经证实的主张。（见新闻“[FDA 密切关注细胞和组织产品的使用和销售](#)”）。在这种情况下，FDA 将采取措施保护患者。（见新闻“[FDA 向人体细胞、组织或以细胞为基础的产品制造商发出警告信](#)”）。

为了在 36 个月的下半阶段对受影响的制造商给予进一步的支持，并向 FDA 提交相应的询问，FDA 已启动临时程序‘[组织参考小组（TRG）快速询问程序（TRIP）](#)’，直至 2019 年 12 月 31 日，以获得上述非约束性评估。如果资源允许，相关机构打算在收到包含足够评估细节的请求后三天内给予回复。



盈科瑞·科技信息周报第 81 期

(文字来源: [FDA's promotion for cell and tissue products - the TRG Rapid Inquiry Program \(TRIP\)](#))