

## 国家知识产权局

### 无效宣告请求审查决定(第 568709 号)

|         |   |
|---------|---|
| 案件编号    | 第 4W117065 号  |
| 决定日     | 2024 年 07 月 03 日  |
| 发明创造名称  | 地加瑞克在制备治疗转移期前列腺癌的药物中的应用   |
| 国际主分类号  | A61K 38/09  |
| 无效宣告请求人 | 正大天晴药业集团股份有限公司  |
| 专利权人    | 辉凌国际制药(瑞士)有限公司  |
| 专利号     | 200980104713.X  |
| 申请日     | 2009 年 02 月 10 日  |
| 优先权日    | 2009 年 01 月 28 日  |
| 授权公告日   | 2012 年 12 月 26 日  |
| 无效宣告请求日 | 2023 年 11 月 10 日  |
| 法律依据    | 专利法第 22 条第 3 款  |
| 决定要点:   | <p>“相同主题的发明创造”是指技术领域相同、所解决的技术问题相同、技术方案和预期的技术效果相同的发明创造。如果在先申请对技术方案中某一或某些技术特征只作了笼统的阐述,而要求优先权的申请增加了对这一或者这些技术特征的具体限定,以致于所属技术领域的技术人员认为该技术方案不能从在先申请中得出,则该在先申请不能作为在后申请要求优先权的基础。</p> <p>如果权利要求保护的技术方案与最接近的现有技术公开的技术方案之间存在区别特征,而现有技术中已经给出将该区别特征应用到该最接近的现有技术以解决其存在的技术问题的明确启示,且发明取得的技术效果在所属技术领域的技术人员可以预期的范围之内,则该权利要求的技术方案不具备创造性。</p> |

## 一、案由

本专利的专利号为 200980104713.X，要求的优先权日为 2008 年 02 月 11 日、2008 年 02 月 29 日和 2009 年 01 月 28 日，申请日为 2009 年 02 月 10 日，授权公告日为 2012 年 12 月 26 日。本专利授权公告时的权利要求书如下：

“1. 地加瑞克在制备用于治疗受试者中的转移期前列腺癌的药物中的应用，所述治疗包括以 160-320mg 地加瑞克的初次剂量；和之后每 20-36 天一次以 60-160mg 的维持剂量的施用，其中所述受试者具有约 150IU/L 以上的治疗前基线血清碱性磷酸酶水平。

2. 根据权利要求 1 所述的应用，其中所述治疗包括以约 240mg 地加瑞克的初次剂量；和之后每约 28 天一次以约 80mg 地加瑞克的维持剂量的施用。

3. 根据权利要求 1 所述的应用，其中所述受试者具有约 160IU/L 以上的治疗前基线血清碱性磷酸酶水平。

4. 根据权利要求 1 所述的应用，其中所述受试者具有 200IU/L 以上的基线血清碱性磷酸酶水平。

5. 根据权利要求 1 所述的应用，其中在治疗的约第 60 天和第 364 天之间的期间，所述受试者表现出低于所述基线血清碱性磷酸酶水平至少 50IU/L 以上的血清碱性磷酸酶水平的减少。

6. 根据权利要求 1 所述的应用，其中在治疗的第 364 天和第 450 天之间的期间，所述受试者表现出低于所述基线血清碱性磷酸酶水平约 50IU/L 以上的减少。

7. 根据权利要求 1 所述的应用，其中在治疗的第 112 天和第 364 天之间的期间，所述受试者表现出低于所述基线血清碱性磷酸酶水平约 90IU/L 以上的减少。

8. 根据权利要求 1 所述的应用，其中所述受试者具有 130g/L 以下的血红蛋白水平。

9. 根据权利要求 1 所述的应用，其中所述受试者具有 300IU/L 以上的基线血清碱性磷酸酶水平。

10. 根据权利要求 7 所述的应用，其中在第 112 天和第 364 天之间的期间，所述受试者表现出低于所述基线血清碱性磷酸酶水平约 160IU/L 以上的减少。

11. 根据权利要求 8 所述的应用，其中在第 112 天和第 364 天之间的期间，所述受试者表现出低于所述基线血清碱性磷酸酶水平约 160IU/L 以上的减少。

12. 根据权利要求 1 所述的应用，其中所述受试者具有大于或等于 50ng/mL 的前列腺特异性雄激素水平。

13. 根据权利要求 12 所述的应用，其中在第 112 天和第 364 天之间的期间，所述受试者表现出低于所述基线血清碱性磷酸酶水平约 60IU/L 以上的减少。

14. 根据权利要求 1 所述的应用，其中所述受试者至治疗的第 28 天时具有至少 95% 的可能性维持小于或等于 0.5ng/ml 的治疗性低血清睾酮水平。

15. 根据权利要求 1 所述的应用，其中所述受试者从治疗的第 28 天至第 365 天具有至少 95% 的可能性维持小于或等于 0.5ng/ml 的治疗性低血清睾酮水平。

16. 根据权利要求 1 所述的应用，其中所述受试者至治疗的第 14 天时具有至少 60% 的前列腺特异性抗原

的减少。

17. 根据权利要求 16 所述的应用，其中所述受试者至治疗的第 28 天时具有至少 75% 的前列腺特异性抗原的减少。

18. 根据权利要求 1 所述的应用，其用于治疗，在治疗期间具有至少 80% 的可能性维持小于 5ng/ml 的前列腺特异性抗原水平。

19. 地加瑞克在制备用于延缓或预防受试者中局限性或局部晚期前列腺癌至转移期前列腺癌的进展的药物中的应用，所述治疗包括以 160-320mg 地加瑞克的初次剂量；和之后每 20-36 天一次以 60-160mg 的维持剂量的施用。

20. 根据权利要求 19 所述的应用，其中所述受试者具有 10-50ng/mL 的前列腺特异性雄激素水平。

21. 根据权利要求 19 所述的应用，其中所述受试者具有 20-50ng/mL 的前列腺特异性雄激素水平。

22. 根据权利要求 19 所述的应用，其中所述受试者具有 44-147IU/L 的血清碱性磷酸酶水平。

23. 根据权利要求 19 所述的应用，其中所述受试者具有小于 160IU/L 的血清碱性磷酸酶水平。

24. 根据权利要求 23 所述的应用，其中所述受试者具有 50-160IU/L 的血清碱性磷酸酶水平。”

请求人于 2023 年 11 月 10 日向国家知识产权局提出了无效宣告请求，其理由为本专利说明书涉及权利要求 1-24 的技术方案公开不充分，不符合专利法第 26 条第 3 款的规定；权利要求 1-24 得不到说明书的支持，不符合专利法第 26 条第 4 款的规定；权利要求 1-8、10-11、14-19 和 22-24 不具有新颖性，不符合专利法第 22 条第 2 款规定；权利要求 1-24 不具有创造性，不符合专利法第 22 条第 3 款的规定，请求宣告本专利权利要求 1-24 无效，同时提交了如下证据：

证据 1: The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer, BJU INTERNATIONAL 2008 年 12 月，第 102 卷第 11 期，第 1531-1538 卷，及其中译文；

证据 2: Differences of bone alkaline phosphatase isoforms in metastatic bone disease and discrepant effects of clodronate on different skeletal sites indicated by the location of pain, Clinical Chemistry 44:8, 1621-1628 (1998 年)，及其中译文；

证据 3: 孙颖浩、叶定伟主编，《前列腺癌临床诊疗学》，2005 年，第 9-10 页；

证据 4: Degarelix: A gonadotropin-releasing hormone receptor (GnRH) blocker, tested in two one-year multicenter, randomized, dose-finding studies in prostate cancer patients, Journal of Clinical Oncology, 第 24 卷第 18 期增刊 (网络公开日 2006 年 6 月 20 日) 第 14516-14516 页，及其中译文；

证据 5: 临床检验参考值及其意义 (四) (下)，中国乡村医药杂志，2001 年 11 月第 8 卷第 11 期，第 45-46 页；

证据 6: 本专利优先权文件 EP 08250703.9 及其中译文，优先权日：2008 年 02 月 29 日；

证据 7: 本专利优先权文件 US 61/027, 741 及其中译文, 优先权日: 2008 年 02 月 11 日;

证据 8: Relationship between Prostate-Specific Antigen, Clinical Stage, and Degree of Bone Metastasis in Patients with Prostate Cancer: Comparison with Prostatic Acid Phosphatase and Alkaline Phosphatase, International Journal of Urology, 4(6), 572-575, 1997 年, 及其中译文;

证据 9: Epoetin Beta (NeoRecormon<sup>®</sup>) Corrects Anaemia in Patients with Hormone-refractory Prostate Cancer and Bone Metastases, ANTICANCER RESEARCH 24: 1957-1962 (2004), 及其中译文;

证据 10: Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist in the Management of Prostate Cancer, Rev Urol, 2004 年, 6(suppl 7), S25-S32, 及其中译文;

证据 11: 血清前列腺特异性抗原与碱性磷酸酶测定在判断前列腺癌骨转移中的价值,《中华男科学杂志》, 第 11 卷第 11 期, 2005 年 11 月;

证据 12: 张树基、王巨德主编,《诊断学基础》, 1995 年 08 月第 1 版, 第 154 页。

经形式审查合格, 国家知识产权局于 2023 年 12 月 15 日受理了上述无效宣告请求并将无效宣告请求书及证据副本转给了专利权人, 同时成立合议组对本案进行审查。

专利权人针对上述无效宣告请求于 2024 年 01 月 30 日提交了意见陈述书, 认为本专利的各权利要求具备新颖性和创造性, 并且说明书公开充分, 符合专利法第 22 条第 2 款和第 3 款、专利法第 26 条第 3 款等的规定, 无效宣告理由不成立; 又于 2024 年 04 月 02 日提交了意见陈述书以及权利要求修改替换页(共 11 项), 其中将权利要求 4 的附加技术特征限入权利要求 1 中, 同时删除了权利要求 3-4 和 14-24, 并且强调所作修改在于将权利要求 1 中所述受试者限定为“具有约 200 IU/L 以上的治疗前基线血清碱性磷酸酶水平”, 专利权人在意见陈述书中认为, 该修改与 2024 年 01 月 30 日提交的意见陈述书的主张一致。

修改后的权利要求 1 为:

“1. 地加瑞克在制备用于治疗受试者中的转移期前列腺癌的药物中的应用, 所述治疗包括以 160-320 mg 地加瑞克的初次剂量; 和之后每 20-36 天一次以 60-160 mg 的维持剂量的施用, 其中所述受试者具有约 200 IU/L 以上的治疗前基线血清碱性磷酸酶水平。”

国家知识产权局本案合议组分别于 2004 年 02 月 02 日和 04 月 08 日将前述专利权人两次提交的意见陈述书及权利要求修改替换页转送给请求人; 又于 2004 年 02 月 04 日向双方当事人发出了口头审理通知书, 定于 2024 年 03 月 18 日举行口头审理, 后因为当事人原因, 延期到 2024 年 04 月 23 日举行口头审理。

请求人于 2024 年 04 月 18 日提交了意见陈述书, 并认为专利权人于 2024 年 04 月 02 日提交的权利要求书修改替换页中, 修改后的权利要求 2-6 和 8-11 属于以删除以外的方式修改权利要求书, 超出答复期限, 不能接受。

口头审理如期举行, 双方当事人均出席了本次口头审理。在口头审理过程中, 双方当事人对合议组成员无回避请求, 合议组对无效宣告请求所涉及的事实、理由和证据进行了调查, 双方当事人充分陈述了意见。

请求人坚持主张专利权人于 2024 年 04 月 02 日提交的权利要求 2-6 和 8-11 属于以删除以外的方式修改权利要求书，超出答复期限，不能接受；合议组向双方当事人示明，专利权人在指定答复期限内并未提交任何权利要求书修改替换页，且在 2024 年 01 月 30 日提交的意见陈述书中也未明确提出任何权利要求书修改的主张，专利权人于 2024 年 04 月 02 日提交的权利要求 2-6 和 8-11 属于以删除以外的方式修改权利要求书，根据《专利审查指南》第四部分第三章第 4.6.3 节的规定，专利权人于 2024 年 04 月 02 日提交的修改文本整体上不能被接受，需要退回授权公告文本审理，专利权人当庭表示在授权公告文本的基础上删除权利要求 14-24，并准备在口头审理后提交相应的修改替换页。请求人对于当庭明确的以上修改文本无异议。合议组对此予以确认。

请求人当庭提交了如下证据：

证据 13：王小龙，《兽医临床病理学》，1995 年，第 151 页；

证据 14：侯振江等，《生物化学检验技术》，人民军医出版社，2014 年 08 月第三版第一次印刷。

合议组当庭将请求人于 2024 年 04 月 18 日提交的意见陈述书以及当庭提交的前述证据 13 和 14 转送给专利权人。专利权人认可证据 1-12、14 的真实性、合法性，同时认可证据 1-5、8-12 的公开性，认可证据 1-3、5、8-12 的公开时间，认可证据 2、4、6-10 的译文准确性，主张证据 1 结论部分的译文中“长达一年”应当翻译为“至多可达一年”，对于其它译文无异议，不认可证据 13 的真实性和公开时间；请求人提交了证据 13 的公证材料，主张将其作为公知常识性证据使用，还主张专利权人对于证据 1 译文的异议超过期限。

专利权人放弃针对本专利的优先权问题进行答辩，主张权利要求限定了所述受试者具有约 150 IU/L 以上的治疗前基线血清碱性磷酸酶水平，现有技术中并未公开该特征，也未给出相应技术教导，且本专利说明书显示了对于具有该治疗前基线血清碱性磷酸酶水平的受试者对于地加瑞克的优秀响应效果，因此本专利具备新颖性和创造性。

请求人和专利权人分别于 2024 年 04 月 29 日提交了口头审理代理词，重申了口头审理中强调的意见，专利权人还根据口头审理当庭确认的文本提交了权利要求书的修改替换页（共 13 项），相对于授权公告文本，仅删除了权利要求 14-24。

至此，合议组认为本案事实已经清楚，可以作出审查决定。

## 二、决定的理由

### （一）关于法律适用

鉴于本专利是申请日在 2009 年 10 月 01 日之前提出的专利申请授予的专利权，根据《施行修改后的专利法的过渡办法》，本无效宣告请求案适用 2000 年 08 月 25 日第二次修正的专利法的相关规定。

### （二）关于审查文本

本次无效宣告程序中，专利权人于 2024 年 04 月 02 日提交的权利要求 2-6 和 8-11 属于以删除以外的方式修改权利要求书，专利权人主张该修改与 2024 年 01 月 30 日提交的意见陈述书一致；合议组在口头审理当

庭向双方当事人示明，专利权人在指定答复期限内并未提交任何权利要求书修改替换页，且在 2024 年 01 月 30 日提交的意见陈述书中也未明确提出任何权利要求书修改的主张，专利权人于 2024 年 04 月 02 日提交的权利要求 2-6 和 8-11 属于以删除以外的方式修改权利要求书，根据《专利审查指南》第四部分第三章第 4.6.3 节的规定，属于不允许在指定答复期限之外的修改，导致专利权人于 2024 年 04 月 02 日提交的修改文本整体上不能被接受，需要退回授权公告文本审理，专利权人当庭表示在授权公告文本的基础上删除权利要求 14-24，并且在口头审理后（2024 年 04 月 29 日）提交相应的修改替换页。请求人对于该修改文本无异议，合议组对此予以确认。

因此，本无效宣告请求案以专利权人于 2024 年 04 月 29 日提交的权利要求第 1-13 项以及本专利授权公告文本的其它内容为基础进行审查。

### （三）关于无效宣告请求的理由和范围

依据无效宣告请求书以及口头审理当庭请求人确认的理由，本次无效宣告请求的理由在于：权利要求 1-13 的技术方案未在说明书中充分公开，说明书不符合专利法第 26 条第 3 款的规定；权利要求 1-13 得不到说明书的支持，不符合专利法第 26 条第 4 款的规定；权利要求 1-13 不具备新颖性，不符合专利法第 22 条第 2 款的规定；权利要求 1-13 不具备创造性，不符合专利法第 22 条第 3 款的规定。

### （四）关于证据

证据 1、2、8-10 属于外文期刊文献，证据 3、12、14 属于中文书籍，证据 5、11 属于中文期刊文献，证据 6、7 属于外文专利文件，专利权人认以上证据的真实性、合法性，同时认可证据 1-5、8-12 的公开性，认可证据 1-3、5、8-12 的公开时间，认可证据 2、6-10 的译文准确性，合议组对此予以确认。

专利权人主张证据 1 结论部分的译文中“长达一年”应当翻译为“至多可达一年”，对于其它译文无异议；请求人主张该译文的异议超过期限，合议组认为确定外文证据的正确中文译文，有助于客观准确地审理案件，即使超出答复期限，可以酌情加以确认，经核实英文原文“up to 1 year”应当翻译为“长达一年”，对此予以确认，证据 1 的译文以请求人提交的译文为准。

### （四）关于本案的优先权

专利法第 29 条规定，申请人自发明或者实用新型在外国第一次提出专利申请之日起十二个月内，又在中国就相同主题提出专利申请的，依照该外国同中国签订的协议或者共同参加的国际条约，或者依照相互承认优先权的原则，可以享有优先权。

“相同主题的发明创造”是指技术领域相同、所解决的技术问题相同、技术方案和预期的技术效果相同的发明创造。如果在先申请对技术方案中某一或某些技术特征只作了笼统的阐述，而要求优先权的申请增加了对这一或者这些技术特征的具体限定，以致于所属技术领域的技术人员认为该技术方案不能从在先申请中得出，则该在先申请不能作为在后申请要求优先权的基础。

本专利共要求了 3 项优先权，优先权日分别为 2008 年 02 月 29 日、2008 年 02 月 11 日和 2009 年 01 月

28 日，证据 6 和 7 则分别对应于优先权日为 2008 年 02 月 29 日和 2008 年 02 月 11 日的优先权文件。

请求人主张，权利要求 1-13 中以“治疗前基线血清碱性磷酸酶水平”特征限定受试者，作为优先权文件的证据 6 和 7 中均没有记载以“所述碱性磷酸酶水平”限定的受试者；权利要求 8 中以“所述血红蛋白水平”限定的受试者也没有记载于证据 6 和 7 中，因此上述权利要求不能享有证据 6 和 7 的优先权。专利权人放弃答辩。

对此，合议组认为，分别作为在先申请的证据 6 和 7 记载的是“一种包含地加瑞克的组合物用于治疗受试者中的转移前列腺癌”以及“一种治疗受试者前列腺癌的方法”的技术方案，其中均未采用“治疗前基线血清碱性磷酸酶水平”和“血红蛋白水平”的特征限定受试者，而本案的权利要求 1-13 相对于上述在先申请而言，增加了以“治疗前基线血清碱性磷酸酶水平”的特征限定受试者，权利要求 8 增加了以“血红蛋白水平”的特征限定受试者，以上内容均无法从在先申请中得出，则以上在先申请均不能作为在后申请的本专利要求优先权的基础。合议组对于请求人关于本专利要求的证据 6 和 7 所述优先权不成立的理由予以支持。

由此，本专利的实际享有的优先权日为 2009 年 01 月 28 日，而证据 1 的公开日期（2008 年 12 月）在本专利的优先权日之前，可以用于评述本专利权利要求的创造性。

#### （五）关于专利法第 22 条第 3 款

专利法第 22 条第 3 款规定，创造性，是指同申请日以前已有的技术相比，该发明有突出的实质性特点和显著的进步，该实用新型有实质性特点和进步。

根据该款规定，如果权利要求保护的技术方案与最接近的现有技术公开的技术方案之间存在区别特征，而现有技术中已经给出将该区别特征应用到该最接近的现有技术以解决其存在的技术问题的明确启示，且发明取得的技术效果尚在所属技术领域的技术人员可以预期的范围之内，则该权利要求的技术方案不具备创造性。

本案中，独立权利要求 1 保护地加瑞克在制备用于治疗受试者中的转移期前列腺癌的药物中的应用，所述治疗包括以 160-320mg 地加瑞克的初次剂量；和之后每 20-36 天一次以 60-160mg 的维持剂量的施用，其中所述受试者具有约 150IU/L 以上的治疗前基线血清碱性磷酸酶水平。其中，关于初次剂量、维持剂量以及给药频次的限定仅涉及药物使用方法，实质上属于在实施制药方法并获得药物后，将药物施用于人体的具体用药方法，与制药方法没有直接、必然的关联性，这些仅体现于用药行为中的限定不属于制药用途的技术特征，对权利要求保护的制药方法本身不具有限定作用。

证据 1 公开了地加瑞克治疗前列腺癌患者的 12 个月随机 III 期临床试验方案及结果，其试验方案为：207 例患者给予地加瑞克起始剂量为 240mg，然后每 28 天给予维持剂量 80mg（简称“240mg/80mg 给药方案”），该 207 例患者中局限性前列腺癌患者 69 例，局部晚期前列腺癌患者 64 例，转移期前列腺癌患者 37 例，其他 37 例为非典型患者；结果表明：（1）就睾酮含量而言，第 0-28 天，所有患者睾酮含量迅速下降；有 96.1% 患者在第 3 天睾酮含量小于 0.5ng/ml，有 97.2% 患者在第 28-364 天维持睾酮含量小于等于 0.5ng/ml；（2）就

前列腺特异性雄激素（PSA）含量而言，一年的治疗期间所有治疗组 PSA 均处于稳定的降低水平，PSA 含量在第 14 天降低 64%，第 28 天降低 85%（参见该证据的第 1531 页摘要、第 1532 页“患者和方法”部分和图 1、第 1534 页表 2-3、图 3-4；第 1535 页图 5 和第 1536 页讨论部分的相应译文）。可见，该证据公开了地加瑞克治疗处于前列腺癌各个进展阶段的患者的临床试验结果，其中转移期前列腺癌患者约占总患者数量的 20% 左右，该治疗针对各分期前列腺癌患者均有效，达到 97.2% 的总患者产生治疗应答。

将权利要求 1 与证据 1 公开的前述技术方案相比，两者使用的药物相同，均为地加瑞克；两者所治疗的适应症相同，均包括转移期前列腺癌，区别特征在于：权利要求 1 还限定了所述转移期前列腺癌受试者具有约 150IU/L 以上的治疗前基线血清碱性磷酸酶（S-ALP）水平，而证据 1 中包含了各种分期的前列腺癌患者，未明确公开其治疗前基线血清碱性磷酸酶水平的数值。

就发明实际解决的技术问题而言，专利权人主张，本专利权利要求 1 中基于“转移期前列腺癌”与“治疗前基线血清碱性磷酸酶水平”的双重限定，实际上限定了发生骨转移的前列腺癌患者，即“适应症亚组的亚组”，属于新的治疗应用。

对此，合议组认为：根据本专利说明书的记载，使用地加瑞克（240mg/80mg）治疗碱性磷酸酶平均基线为 200IU/L 或者 300IU/L 的转移期前列腺癌患者，其 S-ALP 水平的降低明显强于其它疾病期的患者（参见本专利说明书第 0110-0117 段以及表 2），表明地加瑞克对于特定基线水平的转移期前列腺癌患者的 S-ALP 这一指标的降低具有比较明显的作用。但是，没有证据证明所属技术领域存在这样的共识，即 S-ALP 这一指标可用于将前列腺癌进行分型，更没有证据证明 S-ALP 平均基线为 150IU/L、200IU/L 或者 300IU/L 的前列腺癌患者属于新的前列腺癌亚型。相反，有证据表明健康人以及其它疾病患者的 S-ALP 水平亦可达到 150IU/L、160IU/L 甚至 200IU/L 以上（参见证据 2 译文第 1 页正文第 1 段及表 1、证据 5 的第 45 页第 4、6 段），即 S-ALP 水平难以作为前列腺癌分型的单一指标。由此可以确定，发明实际解决的技术问题在于提供地加瑞克在制备用于治疗转移期前列腺癌的药物中的具体应用。

就现有技术中的技术启示而言，专利权人主张，在本发明之前，所属技术领域的技术人员预期 S-ALP 与雄激素阻断治疗之间存在反相关关系，特别是长期保持治疗功效，因此没有动机采用地加瑞克治疗 S-ALP 平均基线较高的转移期前列腺癌患者。

对此，合议组认为：如前所述，证据 1 公开了地加瑞克对于包括转移期前列腺癌患者在内的处于前列腺癌各个进展阶段的患者均具有临床有效性，其中高达 97.2% 的患者对地加瑞克治疗产生应答，而所有患者中有 20% 左右属于转移期前列腺癌患者。由此，所属技术领域的技术人员有充分动机采用地加瑞克治疗具备不同生理指标的转移期前列腺癌患者。事实上，在缺乏确切依据证明在本专利优先权日之前本技术领域公认可将 S-ALP 基线水平作为前列腺癌疾病进展的单一指标，并且可作为衡量治疗效果的单一指标的前提下，本发明所验证的针对特定 S-ALP 基线水平的转移期前列腺癌患者进行治疗之后 S-ALP 水平的变化情况属于患者治疗过程中生理指标的分析研究，并未限定新的适应症，也未表征相应的治疗效果，无法就此判定发明具备创

造性。

即使如专利权人所强调的，较高的 S-ALP 基线水平与前列腺癌患者的骨转移有关，由于所属技术领域公知，大多数前列腺癌患者随着病情的发展，在转移期会发生骨转移（参见，例如，证据 3 第 10 页第 2 段），因此在证据 1 公开的普遍治疗有效的前提下，所属技术领域的技术人员足以想到采用地加瑞克治疗骨转移期的前列腺癌患者。

就技术效果的可预期性而言，专利权人主张，本专利中使用地加瑞克（240mg/80mg）治疗 S-ALP 平均基线为 200IU/L 或者 300IU/L 的转移期前列腺癌患者，导致其 S-ALP 水平极大地降低，同时效果持续超过 500 天，而所属技术领域的技术人员预期使用地加瑞克（GnRH 拮抗剂）的雄激素剥夺疗法将具有使用亮丙立德（GnRH 激动剂）类似的作用，唯一的区别在于缺少与 GnRH 激动剂相关的睾丸激素爆发或激增，同时证据 1 仅记录了可达 1 年的有效治疗，可见本专利显著而持续的疗效是出乎预料的。

对此，合议组认为：首先，如本专利说明书所述，S-ALP 水平仅是衡量前列腺癌患者疾病进展的指标之一，PSA 水平、睾酮水平等也均属于疾病进展的重要指标（参见本专利说明书第 0069-0087 段），本专利说明书中仅以 S-ALP 水平的临床试验数据为基础来证明针对特定类型患者治疗效果好且持续时间长（参见本专利说明书第 0100-0117 段），并未验证其它重要指标，也未从机理上进行任何说明，由此不足以充分证实发明取得了“显著而持续的疗效”。

其次，如前所述，证据 1 公开的地加瑞克治疗前列腺癌患者的 III 期临床试验旨在评价地加瑞克与亮丙立德相比在达到和维持睾酮抑制方面的疗效和安全性，涉及处于前列腺癌各个进展阶段的患者，其中转移期前列腺癌患者约占总患者数量的 20%左右，该治疗针对各分期前列腺癌患者均有效，高达 97.2% 的患者产生治疗应答，所属技术领域的技术人员由此足以预期地加瑞克针对特定类型转移期前列腺癌患者均有效，并且有动机就此加以实验验证，确定相应的治疗效果，即具有合理的成功预期。

再次，证据 1 公开了为期一年的地加瑞克治疗前列腺癌患者的 III 期临床试验，并且给出了一年治疗期内的疗效数据（参见该证据的第 1531 页摘要、第 1536 页讨论部分的相应译文），其中直到治疗的第 364 天作为治疗有效性指标的患者中位血清睾酮仍处于稳定持续的低水平（参见该证据的第 1534 页图 3 及相应译文），由此所属技术领域的技术人员能够预期到随着时间的推移，患者中位血清睾酮仍在相当的时间段内将处于稳定持续的低水平，并且有动机就此加以实验验证，确定相应的持续效果，即具有合理的成功预期。

最后，专利权人强调“所属技术领域的技术人员预期地加瑞克仅提供与亮丙立德类似的治疗效果，由此没有动机采用地加瑞克治疗转移期前列腺癌患者”，然而证据 1 明确公开了地加瑞克相对于亮丙立德而言的优势以及临床应用前景，即“在维持低睾酮水平方面不劣于亮丙立德”“诱导睾酮和 PSA 抑制的速度显著快于亮丙立德；PSA 抑制在整个研究期间也得以维持”“与亮丙立德相比，其立即起效可更快速地抑制睾酮和 PSA”“不需要抗雄激素补充剂来预防临床‘发作’的可能性”（参见该证据的第 1531 页摘要和第 1536 页讨论部分的相应译文），由此所属技术领域的技术人员有充分的动机尝试采用地加瑞克治疗转移期前列腺癌患

者。事实上，为了获得地加瑞克在制备用于治疗转移期前列腺癌的药物中的具体应用，所属技术领域的技术人员仅基于治疗有效性的合理成功预期，即有充分动机进行相关实验验证，而无需依赖“必然优于现有技术的技术效果预期”作为所属技术领域的技术人员通过实验验证得到发明技术效果的基础。

综上，权利要求 1 相对于证据 1 和公知常识的结合不具有创造性，不符合专利法第 22 条第 3 款的规定。

从属权利要求 2 引用了权利要求 1，并且进一步限定了初次剂量、维持剂量以及给药频次，如前所述，这些限定仅涉及药物使用方法，对权利要求保护的制药方法本身不具有限定作用。因此，基于权利要求 1 的理由，该权利要求相对于证据 1 和公知常识的结合也不具有专利法第 22 条第 3 款规定的创造性。

从属权利要求 3-4、9 引用了权利要求 1，并且分别限定所述受试者具有约 160IU/L、200IU/L、300IU/L 以上的治疗前基线血清碱性磷酸酶水平。由于如前所述，证据 1 公开了地加瑞克对于包括转移期前列腺癌患者在内的处于前列腺癌各个进展阶段的患者均具有临床有效性，所属技术领域的技术人员有充分动机采用地加瑞克治疗不同 S-ALP 基线水平的转移期前列腺癌患者，因此基于权利要求 1 的类似理由，上述权利要求相对于证据 1 和公知常识的结合也不具有专利法第 22 条第 3 款规定的创造性。

从属权利要求 5-7、10-11、13 直接或者间接引用了权利要求 1，并且分别限定了治疗的效果指标。由于疗效是由治疗方案决定的，疗效特征对权利要求保护的制药方法本身不具有限定作用。因此，基于权利要求 1 的理由，上述权利要求相对于证据 1 和公知常识的结合也不具有专利法第 22 条第 3 款规定的创造性。

从属权利要求 8 引用了权利要求 1，并且进一步限定所述受试者具有 130g/L 以下的血红蛋白水平。由于证据 9 公开了相当大比例前列腺癌和骨骼转移患者在确诊时已经患有贫血，血红蛋白水平 (Hb) <12g/dl (即 120g/L 以下) (参见该证据译文正文第一段)，由此所属技术领域的技术人员有充分动机采用地加瑞克治疗具有 130g/L 以下的血红蛋白水平的转移期前列腺癌患者，因此基于权利要求 1 的理由，该权利要求相对于证据 1、9 和公知常识的结合也不具有专利法第 22 条第 3 款规定的创造性。

从属权利要求 12 引用了权利要求 1，并且进一步限定所述受试者具有大于或等于 50ng/mL 的前列腺特异性雄激素 (PSA) 水平。本领域公知，S-ALP、PSA 水平、睾酮水平等均属于前列腺癌进展的重要指标，其中 PSA 水平数值越高意味着前列腺癌进展程度越高。在证据 1 公开了地加瑞克对于包括转移期前列腺癌患者在内的处于前列腺癌进展各个阶段的患者均具有临床有效性的基础上，所属技术领域的技术人员有充分动机采用地加瑞克治疗大于或等于 50ng/mL 的前列腺特异性雄激素 (PSA) 水平的转移期前列腺癌患者，因此基于权利要求 1 的类似理由，上述权利要求相对于证据 1 和公知常识的结合也不具有专利法第 22 条第 3 款规定的创造性。

鉴于权利要求 1-13 均不符合专利法第 22 条第 3 款的规定，应予宣告无效，对于其它无效理由和证据不再予以评述。

基于上述事实 and 理由，本案合议组作出如下无效决定。

三、决定

宣告第 200980104713.X 号发明专利权全部无效。

当事人对本决定不服的，根据专利法第 46 条第 2 款的规定，可以自收到本决定之日起三个月内向北京知识产权法院起诉。根据该款的规定，一方当事人起诉后，另一方当事人应当作为第三人参加诉讼。

合议组组长：王亦然

主审员：魏聪

参审员：韩世炜

专利局复审和无效审理部