

## 国家知识产权局

### 无效宣告请求审查决定(第 581990 号)

案件编号	第 4W117821 号
决定日	2024 年 10 月 31 日
发明创造名称	6-((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-N,2-二甲基苯并咪唑-3-甲酰胺晶型
国际主分类号	C07D 405/12
无效宣告请求人	刘奇
专利权人	和记黄埔医药(上海)有限公司
专利号	201580047368.6
申请日	2015 年 09 月 07 日
优先权日	2014 年 09 月 10 日
授权公告日	2019 年 11 月 15 日
无效宣告请求日	2024 年 03 月 20 日
法律依据	专利法第 22 条第 2 款和第 3 款, 专利法第 26 条第 4 款
<b>决定要点:</b> <p>判断权利要求书是否得到说明书的支持, 应当基于本领域技术人员的视角, 依据说明书公开的整体内容, 判断权利要求的技术方案能否从说明书充分公开的内容中得到或者概括得出, 权利要求的范围与说明书中所表明专利权人的技术贡献是否相适应。对于药物晶型化合物专利, 如果其保护的主体已经明确为某一具体的晶型, 且权利要求中限定的表征参数已经能将其与说明书中公开的其他晶型区分开, 则在没有确切证据的情况下, 单纯基于所述表征参数的限定不排除权利要求范围内还可能涵盖其他具有所述表征参数的晶型进而认为权利要求得不到说明书支持的理由不成立。</p> <p>对于有机化合物晶体发明而言, 如果根据相关物性参数和描述可以将所保护的晶型与现有技术区分开, 则可以认为其具备新颖性。</p> <p>对于已知药物化合物的新晶型权利要求而言, 因成晶系药物研发过程中最为常规的研究手段, 判断其是否具备创造性, 通常最重要的是考察其是否产生了预料不到的技术效果。如果没有证据表明涉案专利保护的晶型产生了预料不到的技术效果, 则所述晶型不具备创造性。</p>	

## 一、案由

本无效宣告请求案涉及专利号为 201580047368.6、名称为“6-((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-N,2-二甲基苯并咪唑-3-甲酰胺晶型”的发明专利（下称涉案专利），其优先权日为 2014 年 09 月 10 日，申请日为 2015 年 09 月 07 日，授权公告日为 2019 年 11 月 15 日，专利权人为和记黄埔医药(上海)有限公司。

涉案专利授权公告时的权利要求书如下：

“1. 化合物 6-((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-N,2-二甲基苯并咪唑-3-甲酰胺的晶型 I，其特征在于，所述晶型在使用 CuK $\alpha$  射线得到的粉末 X 射线衍射图谱中的下述  $2\theta$  角有特征峰：5.3 度、7.3 度、10.7 度、13.9 度、14.6 度、19.9 度，每个  $2\theta$  值有约  $\pm 0.2$  度 ( $2\theta$ ) 的误差，其中“约”是指偏离具体给定的数值至多  $\pm 10\%$ 。

2. 根据权利要求 1 的晶型 I，其特征在于，所述晶型在使用 CuK $\alpha$  射线得到的粉末 X 射线衍射图谱中的下述  $2\theta$  角有特征峰：5.3 度、7.3 度、10.7 度、13.9 度、14.6 度、16.3 度、19.9 度，每个  $2\theta$  值有约  $\pm 0.2$  度 ( $2\theta$ ) 的误差，其中“约”是指偏离具体给定的数值至多  $\pm 10\%$ 。

3. 根据权利要求 1 的晶型 I，其特征在于，所述晶型在使用 CuK $\alpha$  射线得到的粉末 X 射线衍射图谱中的下述  $2\theta$  角有特征峰：5.3 度、7.3 度、10.7 度、13.9 度、14.6 度、16.3 度、19.9 度、21.1 度、21.3 度和 25.8 度，每个  $2\theta$  值有约  $\pm 0.2$  度 ( $2\theta$ ) 的误差，其中“约”是指偏离具体给定的数值至多  $\pm 10\%$ 。

4. 根据权利要求 1 的晶型 I，其特征在于，所述晶型在使用 CuK $\alpha$  射线得到的粉末 X 射线衍射图谱中的下述  $2\theta$  角有特征峰：5.3 度、7.3 度、10.7 度、13.9 度、14.6 度、15.2 度、16.3 度、19.9 度、21.1 度、21.3 度、23.1 度、23.3 度和 25.8 度，每个  $2\theta$  值有约  $\pm 0.2$  度 ( $2\theta$ ) 的误差，其中“约”是指偏离具体给定的数值至多  $\pm 10\%$ 。

5. 根据权利要求 1 的晶型 I，其特征在于，所述晶型具有使用 CuK $\alpha$  射线得到的如图 1 所示的衍射谱图。

6. 药物组合物，其特征在于，所述药物组合物含有有效量的权利要求 1-5 中任意一项所述的晶型，以及至少一种药学上可接受的载体。

7. 权利要求 1-5 中任意一项所述的晶型在制备药物中的用途，所述药物用于治疗血管生成异常有关的疾病。

8. 根据权利要求 7 的用途，所述药物用于治疗癌症、年龄相关性黄斑变性和慢性炎性疾病。

9. 权利要求 1-5 中任意一项所述的晶型在制备药物中的用途，所述药物用于治疗被认可有需要的个体的与 KDR 抑制相关的疾病。

10. 权利要求 1-5 中任意一项所述的晶型在制备药物中的用途，所述药物用于治疗癌症，所述癌症选自肺癌，头颈癌，大肠癌，胰腺癌，结肠癌，乳腺癌，卵巢癌，前列腺癌，胃癌，肾癌，肝癌，脑癌，骨癌和肉瘤，以及白血病。

11. 根据权利要求 1-5 中任意一项所述的晶型，其用于治疗与 KDR 抑制相关的疾病。

12. 根据权利要求 1-5 中任意一项所述的晶型，其用于治疗与血管生成异常有关的疾病。

13. 根据权利要求 1-5 中任意一项所述的晶型，其用于治疗癌症、年龄相关性黄斑变性和慢性炎症性疾病。

14. 根据权利要求 1-5 中任意一项所述的晶型 I 的制备方法，包括：

(1) 将化合物 6-((6, 7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-N, 2-二甲基苯并咪唑-3-甲酰胺混合于至少一种溶解溶剂或混合溶解溶剂中，加热该混合物至回流得溶液；

其中，所述至少一种溶解溶剂选自甲醇、C<sub>3-6</sub>烷基醇、乙酸和非质子溶剂；所述混和溶解溶剂选自两种及更多种非质子溶剂组成的混合物、或者水互溶性有机溶剂和水组成的混合物，其中水互溶性有机溶剂占所述混合溶解溶剂的体积百分数少于约 50%，其中“约”是指偏离具体给定的数值至多±10%；

(2) 慢慢冷却步骤(1)得到的溶液到室温；然后

(3) 分离得到 6-((6, 7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-N, 2-二甲基苯并咪唑-3-甲酰胺的晶型 I 固体；

(4) 干燥步骤(3)所得固体。

15. 根据权利要求 14 的方法，其中所述 C<sub>3-6</sub>烷基醇为正丙醇；所述非质子溶剂选自丙酮、丁酮、甲苯、乙腈、N, N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、二氯甲烷和正庚烷；和/或所述水互溶性有机溶剂选自丙酮、甲醇、乙醇和乙腈。

16. 根据权利要求 1-5 中任意一项所述的晶型 I 的制备方法，包括：

(1) 将化合物 6-((6, 7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-N, 2-二甲基苯并咪唑-3-甲酰胺混合于至少一种溶解溶剂中，然后加热混合物至回流得第 1 溶液；其中，所述溶解溶剂选自乙醇、异丙醇、丙酮、二氯甲烷、二甲基亚砷和 N, N-二甲基甲酰胺；

(2) 向所述第 1 溶液中加入至少一种反溶解溶剂，得到第 2 溶液；

(3) 将所述第 2 溶液慢慢自然冷却至室温；然后

(4) 分离得到 6-((6, 7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-N, 2-二甲基苯并咪唑-3-甲酰胺的晶型 I 固体；

(5) 干燥步骤(4)所得固体。

17. 根据权利要求 16 的方法，其中所述反溶解溶剂选自水、正庚烷和乙酸乙酯。

18. 根据权利要求 1-5 中任意一项所述的晶型 I 的制备方法，包括：

(1) 将化合物 6-((6, 7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-N, 2-二甲基苯并咪唑-3-甲酰胺固体混悬于适量的一种溶剂中；其中，所述溶剂选自溶解溶剂、或者水互溶性有机溶剂和水组成的混合溶剂，其中水互溶性有机溶剂占所述混合溶剂的体积百分数少于约 80%，其中“约”是指偏离具体给定的数值至多±10%；

(2) 搅拌步骤(1)得到的混悬液一段时间；

(3) 分离得到 6-((6, 7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-N, 2-二甲基苯并咪唑-3-甲酰胺的晶型 I 固体；

(4) 干燥步骤(3)所得固体。

19. 根据权利要求 18 的方法，其中所述溶解溶剂是丙酮。

20. 根据权利要求 18 或 19 的方法，其中所述水互溶性有机溶剂选自丙酮、甲醇、乙醇和乙腈。”

刘奇（下称请求人）于 2024 年 03 月 20 日向国家知识产权局提出了无效宣告请求，其理由是权利要求

1-2, 6-20 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, 11-13 相对于证据 1 不具备专利法第 22 条第 2 款规定的新颖性; 权利要求 1-20 相对于证据 1, 证据 1 和公知常识的结合, 证据 2, 证据 2 与公知常识的结合不具备专利法第 22 条第 3 款规定的创造性, 请求宣告本专利权利要求 1-20 全部无效。请求人同时提交如下证据:

证据 1: Preclinical pharmacokinetics and disposition of a novel selective VEGFR inhibitor Fruquintinib (HMPL-013) and the prediction of its human pharmacokinetics, Yi Gu, et al., *Cancer Chemother Pharmacol*, 在线公开时间: 2014 年 05 月 11 日, 及其部分中文译文;

证据 2: 中国专利文献 CN101575333A, 公开日为 2009 年 11 月 11 日;

证据 3: 涉案专利审查档案;

证据 4: *Polymorphism in pharmaceutical Solids*, 2009 年第二版, Harry G. Brittain 编辑, 封面页, 出版信息页, 前言页, 封底页, 正文页第 1-640 页及其部分中文译文(以下为表达清楚计, 使用请求人对中文译文的页码编号 76-145、334);

证据 5: An Approach to Solvent Screening for Crystallization of Polymorphic Pharmaceuticals and Fine Chemicals”, Mahmoud Mirmehrabi 等, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 第 94 卷, 第 7 期, 第 1560-1576 页, 2005 年 07 月, 及其部分中文译文;

证据 6: 中国专利文献 CN111868054B, 授权公告日为 2020 年 10 月 30 日, 申请公布日为 2020 年 10 月 30 日;

证据 7: 第 41253 号无效宣告请求审查决定书(4W108517);

证据 8: FDA 呋喹替尼说明书, 2023 年, 及其部分中文译文;

证据 9: 药物临床试验登记与信息公示平台的呋喹替尼登记信息, 登记号 CTR20140396, 公示信息日期 2014 年 06 月 10 日。

经形式审查合格, 国家知识产权局于 2024 年 03 月 28 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 04 月 28 日提交了意见陈述书, 并认为无效理由均不成立。专利权人同时提交证据 1 的中文译文校对页及如下反证:

反证 1: 国家知识产权局出具的涉案专利审查历史;

反证 2: 证据 1 的补充中文译文;

反证 3: International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN), WHO Drug Information, 2017 年, 第 31 卷, 第 3 期, 第 493-571 页, 及其相关中文译文;

反证 4: 第 38430 号无效宣告请求审查决定书。

反证 5: 贾连锁, 张京德等, “X 射线图谱限定特征对晶型药物专利申请保护范围的影响”, 《中国新药杂志》, 2014 年, 第 23 卷, 第 21 期, 第 2481-2485 页。

反证 6：从 Global Dossier 下载的韩国同族审查过程中提交的对比实验数据，及其相关中文译文。

反证 7：原始实验记录和图谱。

反证 7-1：反证 7 相关英文实验记录 WORD 打印版及中文译文。

反证 8：上海市浦东新区人民政府官方网站对吠喹替尼的报道。

合议组于 2024 年 05 月 07 日将专利权人提交的意见陈述书和所附文件转送请求人，并于同日向双方当事人发出了口头审理通知书，定于 2024 年 06 月 11 日举行口头审理。

请求人于 2024 年 06 月 07 日提交了意见陈述书和如下证据 10-12：

证据 10：《药剂学》，于传福等主编，人民卫生出版社，1990 年 10 月第 1 版第 5 次印刷，出版信息页，正文页第 362-364 页；

证据 11：第 31833 号无效宣告请求审查决定书(4W105125)；

证据 12：第 565202 号无效宣告请求审查决定书(4W115942)。

口头审理如期举行，双方当事人均委托代理人出席了本次口头审理，合议组就无效理由和证据逐一进行了调查。在口头审理过程中，合议组记录了如下事项：

1. 专利权人当庭提交了反证 9：Vitalij K. Pecharsky and Peter Y. Zavaliy, *Fundamentals of Powder Diffraction and Structural Characterization of Materials*, 2005 年，第 372 页，及部分中文译文。

2. 关于证据：①请求人明确证据 11 和 12 不作为证据使用。②请求人出示相关证据的原件/文献复制证明。经核对，专利权人认可证据 1、2、3、5 的真实性，对证据 6、7、9、10 的真实性未提出异议；基于请求人针对证据 4 的文献复制证明中不存在与中文译文第 118-130 页对应的英文原文，不认可该部分的真实性；对证据 8 需要庭后核实再发表质证意见；认为证据 6-9 的公开日在优先权日之后，不构成现有技术，且证据 7 与本案无关联性。③除对证据 1 的中文译文进行了更正外，认可其他外文证据的中文译文准确性。

3. 关于反证：请求人认可除反证 6 和反证 7 外其他反证的真实性以及外文证据的中文译文准确性；对于反证 6 和反证 7，请求人仅认可形式真实性，认为其是单方实验报告，应当视为证人证言，实验人员未出庭接受质询，不认可内容的真实性。

4. 关于理由：请求人明确其无效理由是权利要求 1-2、6-20 得不到说明书的支持，不符合专利法第 26 条第 4 款的规定，依据的证据是涉案专利和证据 4；权利要求 1-8、11-13 不具备新颖性，不符合专利法第 22 条第 2 款的规定，依据的证据是证据 1、8 和 9；权利要求 1-20 不具备创造性，不符合专利法第 22 条第 3 款的规定，证据使用方式同书面意见。

专利权人于 2024 年 06 月 18 日提交了庭后代理词，认可证据 8 的真实性，但认为证据 8 不是现有技术，不能用于评价涉案专利的新颖性和创造性。请求人于 2024 年 06 月 21 日提交了庭后代理词。

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

### 1、审查基础

本无效宣告请求审查决定是以涉案专利授权公告的文本为基础作出的。

## 2、证据认定

### 2.1 请求人提供的证据

证据 1 和 5 是外文期刊文献，证据 2 和 6 是中国专利文献，证据 3 是涉案专利的实质审查历史文档，证据 7 是无效宣告审查决定，证据 8 是吠喹替尼在美国上市的 FDA 说明书，证据 9 是吠喹替尼在中国药物临床试验登记与信息公示平台上的登记信息，证据 10 是中文专业书籍。专利权人认以上证据的真实性和相关中文译文的准确性。合议组经核实，对以上证据的真实性以及外文证据的译文准确性予以确认。证据 1、2、5 和证据 10 的公开日期早于涉案专利的优先权日，可以作为涉案专利的现有技术；证据 6、8 和 9 的公开日晚于涉案专利的优先权日，至于其能否请求人的相应主张，将在后文予以详细评述。证据 7 是其他无效案件的审查决定，所涉案件与涉案专利无关，因此，证据 7 与本案不具有关联性。

证据 4 是外文专业书籍，请求人的文献复制证明中未包含与中文译文第 118-130 页对应的内容，故专利权人不认可该部分内容的真实性。经核实，合议组对除该部分内容外的其他内容的真实性 and 译文准确性予以确认。证据 4 的公开日早于涉案专利的优先权日，可以作为涉案专利的现有技术。

### 2.2 专利权人提供的反证

反证 1 是涉案专利实审过程审查历史文件，反证 2 是证据 1 的补充译文，反证 3 是外文期刊文献，反证 4 是无效宣告审查决定，反证 5 是中文期刊文献，反证 8 是上海市浦东新区人民政府网站发布的报道，反证 9 是外文书籍。请求人认可其真实性和译文准确性，经核实，合议组对以上反证的真实性和译文准确性予以确认。

反证 6 是专利权人在韩国同族审查过程中提交的对比实验数据，反证 7 和反证 7-1 是专利权人的实验记录及部分内容摘录。请求人认可反证 6、7 的形式真实性。虽然反证 6、7 是单方实验报告和实验记录，实验人员未出庭接受质询，其不能单独作为认定案件事实的依据，但这种证据形式在专利审查程序，尤其是专利授权程序中出现具有其合理性，在专利权人未对反证 6、7 的实质内容提出疑问，单纯以上瑕疵尚不足以达到将反证 6、7 排除在考虑范围之外的程度。因此，合议组将对反证 6 和 7 的证明力在后文予以详细评述。

## 3、关于专利法第 26 条第 4 款

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。判断权利要求书是否得到说明书的支持，应当基于本领域技术人员的视角，依据说明书公开的整体内容，判断权利要求的技术方案能否从说明书充分公开的内容中得到或者概括得出，权利要求的范围与说明书中所表明专利权人的技术贡献是否相适应。对于药物晶型化合物专利，如果其保护的主体已经明确为某一具体的晶型，且权利要求中限定的表征参数已经能将其与说明书中公开的其他晶型区分开，则在没有确切证据的情况下，单纯基于所述表征参数的限定不排除权利要求范围内还可能涵盖其他具有所述表征参数的晶型进而认为权利要求得不到说明书支持的理由不成立。

本案中，请求人主张：权利要求 1 保护化合物 6-((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-N,2-二甲基苯并咪

喃-3-甲酰胺(以下简称呋喹替尼)的晶型 I, 仅以 6 个 XRD 衍射峰进行了限定。然而, 对于化学结构复杂的化合物, 新晶型的获得需要依赖试验结果加以确定。不同的晶型可能存在相同的特征峰, 一般要求 8-10 强峰对新晶型进行限定(如证据 4 第 334 页第 4 段), 而涉案专利仅验证了晶型 I 对应于表 1 特征峰, 其中至少包括 13 个特征峰, 有 7 个峰的强度在 30%以上。因此, 本领域技术人员无法确定, 权利要求 1 仅用 6 个 XRD 峰表征限定的范围内是否可能涵盖了申请人未制备得到的其他晶型形式。同样地, 权利要求 2、6-20 也得不到说明书的支持。专利权人则认为, 用粉末衍射图谱的三个最强布拉格峰即可区分不同晶型(参见反证 9), 并且, 说明书记载的呋喹替尼的其他晶型 II、III、IV、VII 和 VIII 以及涉案专利审查实质审查历史中提交的晶型 IX 均不具备权利要求 1 限定的全部 6 个特征峰, 也没有证据证明权利要求 1 涵盖了其他晶型。因此, 权利要求 1 限定的 6 个 XRD 峰足以表征和鉴别晶型 I, 请求人关于涉案专利得不到说明书支持的理由不成立。

合议组查明, 权利要求 1 保护呋喹替尼的晶型 I, 并具体限定了 6 个 XRD 特征峰, 权利要求 2 限定了 7 个特征峰, 权利要求 6-20 保护包含权利要求 1-2 所述晶型的药物组合物、晶型的制药用途和制备方法(具体参见案由)。涉案专利说明书记载, “本发明提供了式 A 化合物的新的晶型、其溶剂合物及其晶型, 它们分别指定为晶型 I、晶型 II、晶型 III、晶型 IV、晶型 VII 和晶型 VIII。”(参见说明书第 0008 段), 进一步, 说明书记载了呋喹替尼各晶型的制备方法、粉末 X 射线衍射图谱和特征峰数据(对应关系见下表)。

	粉末 X-射线衍射图谱	主要特征峰数据
晶型 I	图 1	表 1
半乙醇合物的晶型 II	图 4	表 2
晶型 III	图 7	表 3
晶型 IV	图 10	表 4
晶型 VII	图 13	表 5
一二氧六环合物晶型 VIII	图 16	表 6

证据 4 第 334 页第 4 段记载, “出于识别目的, 通常方便的做法是识别粉末图案中 10 个最强散射峰的角度, 然后根据用于测定的衍射仪列出这些峰值的可接受公差范围”。(参证证据 4 对应第 334 页中文译文)

首先, 权利要求 1-2 不仅采用 6 个或 7 个 XRD 特征峰进行限定, 而且明确其保护主题为晶型 I。说明书中已经通过所述 6 个或 7 个 XRD 特征峰将晶型 I 与其他晶型区分开来, 请求人亦未提供证据表明现有技术中存在具有所述 6 个或 7 个 XRD 特征峰但微观结构不同于晶型 I 的其他晶型, 更何况, 根据说明书的记载, 在本专利的语境下, 晶型 I 有其特定的含义。其次, 虽然证据 4 中记载表征晶型通常需要十个最强峰, 但这一标准是从药品审批的角度提出的要求, 并不意味着少于十个最强峰就不足以清楚表征要求保护的晶型, 或者不足以表达说明书中公开的权利人对现有技术的贡献。综上, 请求人认为权利要求 1 和 2 的范围可能涵盖了其他未制备的晶型进而导致权利要求得不到说明书的支持的主张不能成立。

在此基础上, 请求人关于权利要求 6-20 得不到说明书支持的主张亦不能成立。

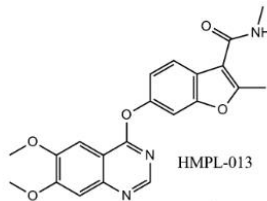
#### 4、关于专利法第 22 条第 2 款

专利法第 22 条第 2 款规定，新颖性，是指该发明或者实用新型不属于现有技术；也没有任何单位或者个人就同样的发明或者实用新型在申请日以前向专利局提出过申请，并记载在申请日以后（含申请日）公布的专利申请文件或者公告的专利文件中。

对于有机化合物晶型发明而言，如果请求人提供证据不足以表明具有相关物理化学性能参数的具体晶型与现有技术公开，则请求人关于所述晶型不具备新颖性的理由不能成立。

请求人主张权利要求 1-8、11-13 不具备新颖性，主要理由为：证据 1 在狗药代动力学研究中使用了“HMPL-013”的活性药物成分，证据 8 是吠喹替尼药物在美国上市的药品说明书，胶囊主体上印有“HM013”即制剂的 API 成分，根据该药品上市申请人即为涉案专利的专利权人亦可确认“HM013”等同于证据 1 公开的“HMPL-013”，证据 9 是专利权人于涉案专利优先权日之前登记在中国临床试验登记与信息公示平台的有关吠喹替尼的信息，其中药物名称记载了标号“HMPL-013”，由此可明确 HMPL-013 与专利权人上市药物中使用的物质具有同一晶型。即在本专利优先权日前，晶型 I 已被使用公开。专利权人认为，权利要求 1 化合物的药品通用名“吠喹替尼”仅指代药物物质本身，不涉及其任何物理状态，更不用说晶型。本领域技术人员不会将证据 1、证据 8 和证据 9 提及的吠喹替尼或其代号 HMPL-013 或 HM013 与该化合物的任何具体晶型相混淆。

经查，证据 1 公开了“新型选择性 VEGFR 抑制剂吠喹替尼 (HMPL-013) 的临床前药代动力学和分布及其人



体药代动力学预测”，其中记载，将 HMPL-013 的活性药物成分 (API) 和配方胶囊成分用于狗药代动力学研究。研究结果表明，“吠喹替尼 (HMPL-013) 是一种新型、强效和选择性小分子 VEGFR 抑制剂，被开发为用于治疗人类癌症的口服药物。目前的研究表征了 HMPL-013 的临床前药代动力学和 ADME 特性，并评估了其潜在的人类药代动力学特征。”

证据 8 中文译文第 1 页 1-2 段记载了吠喹替尼胶囊的处方信息，其中“剂型和规格”部分记载 1 毫克和 5 毫克胶囊“主体上用黑色墨水印上‘HM013’”。

证据 9 系和记黄埔医药（上海）有限公司就“吠喹替尼胶囊”申请药物临床试验在“药物临床试验登记与信息公示平台”上公示的信息，其中记载试验专业题目为“HMPL-013 联合最佳支持治疗在二线标准化疗失败的晚期非鳞状细胞非小细胞肺癌患者中的疗效和安全性的 II 期临床研究”。

合议组认为，首先，证据 1、证据 8 和证据 9 均涉及吠喹替尼，但其中均显示活性成分代号，未记载与吠喹替尼晶型相关的信息，因此，单纯从证据 1、8、9 明确记载的或者直接、毫无疑义确定的内容，还不足以确认权利要求 1 所限定的具有特定 XRPD 特征峰的吠喹替尼晶型 I 在涉案专利优先权日前已因在先使用而被公开。

其次，判断证据 1 的狗药代动力学以及 ADME 研究中使用的吠喹替尼是否导致涉案专利保护的吠喹替尼晶

型 I 构成使用公开时，需要确认以下四个方面的事实：①呋喹替尼上市药物的晶型是否为权利要求 1 的晶型 I；②证据 1 中的代号 HMPL-013 是否包含了晶型的信息，并且与证据 8 和证据 9 中的代号能够建立对应关系；③专利权人用于临床前研究的胶囊中所含呋喹替尼是否与上市胶囊中的 API 具有一致的晶型；④证据 1 中的临床前研究是否导致其中药物处于专利法意义上公开的状态。只有在这四个问题都能给出肯定的结论的情况下，请求人的逻辑才能成立。

对于第①点，请求人没有提供任何证据来证明呋喹替尼上市晶型的任何信息；第②点，证据 1 仅在化合物的结构式旁边标注了代号 HMPL-013，并没有除化学结构以外的其他任何信息，尽管证据 1 中 HMPL-013 与证据 9 中的代号一致，但与证据 8 中所用的代号“HM013”并不相同，即使证据 8 中的上市药品为呋喹替尼的晶型 I，也不能因此认为证据 1 中用于临床前研究的 HMPL-013 为晶型 I；第③点，证据 1 是一篇学术文章，其研究内容与专利权人最终上市的呋喹替尼的晶型并不存在必然联系，请求人主张的证据 1 的代号 HMPL-013 必然是呋喹替尼的上市晶型并且就是涉案专利权利要求 1 的晶型 I 的逻辑不能成立。第④点，使用公开是指由于使用而导致技术方案处于公众想得知就可以得知的状态。证据 1 中所进行的动物药代动力学实验中，“HMPL-013 的材料由和记黄埔医药(上海)有限公司的药物化学部和药学科学部提供”（参见反证 2 即证据 1 的补充译文），在请求人提供的证据不足以表明代号 HMPL-013 与呋喹替尼的晶型 I 存在必然联系的情况下，即使证据 1 的实验人员可能对 HMPL-013 进行结构测试，在案证据也不能形成完整的证据链证明权利要求 1 所保护的呋喹替尼的晶型 I 在优先权日前处于公众想得知就能得知的状态。综合以上分析，证据 1、8、9 并不能构成完整的证据链证明证据 1 公开了涉案专利所保护的晶型 I。

因此，请求人关于权利要求 1 不具备新颖性的主张不能成立，相应地，其关于权利要求 2-8，11-13 不具备新颖性的理由亦不能成立。

## 5、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，该实用新型有实质性特点和进步。

对于已知药物化合物的新晶型权利要求而言，因成晶系药物研发过程中最为常规的研究手段，判断其是否具备创造性，通常最重要的是考察其是否产生了预料不到的技术效果。如果没有证据表明涉案专利保护的晶型产生了预料不到的技术效果，则所述晶型不具备创造性。

请求人主张权利要求 1-20 不具备创造性主要基于两点：（1）在晶型 I 相对于证据 1 不具备新颖性的前提下，权利要求 9-10、14-20 不具备创造性；（2）即使晶型 I 相对于证据 1 具备新颖性，权利要求 1-20 相对于证据 1 与公知常识的结合也不具备创造性。

根据前述第 4 节的分析，请求人关于晶型 I 相对于证据 1 不具备新颖性的理由不成立，基于这一事实，请求人关于创造性的以上第（1）点理由不再成立。以下着重分析以上第（2）点理由。

### 5.1 权利要求 1

请求人主张，涉案专利权利要求 1 相对于证据 1 和公知常识（证据 4、5 证明）的结合不具备创造性，权

权利要求 1 实际解决的技术问题是提供一种咪唑替尼的新晶型，没有证据证明涉案专利的晶型 I 取得了预料不到的技术效果。专利权人认为：1) 涉案专利的实施例 44 的内容表明晶型 I 具备高温稳定性、高湿度稳定性和稳定性；2) 反证 1 是涉案专利的审查历史，其中包括专利权人答复审查意见通知书时提交的相对于证据 2 (即实审对比文件 1) 得到的晶型 IX 的相关实验数据，表明在与本案说明书实施例 44 相同条件下 5 天已经发生晶型转变，由此可见，涉案专利晶型 I 在高温稳定性、高湿稳定性和光照稳定性方面具有综合优势；3) 反证 6 和反证 7 中提供了涉案专利的其他晶型的稳定性测试结果，结果表明咪唑替尼的晶型 II、晶型 III 和晶型 IV 都不具备储存稳定性。

### 5.1.1 权利要求 1 与证据 1 的区别特征

如前所述，权利要求 1 保护咪唑替尼的晶型 I，用 6 个 XRD 特征峰进行限定 (参见案由部分)。证据 1 公开了咪唑替尼化合物本身。权利要求 1 和证据 1 公开的内容相比，不同之处在于，权利要求 1 限定了具体的晶型 I，并用 6 个 XRD 特征峰数据予以表征，证据 1 未公开与晶型相关的技术信息。

### 5.1.2 涉案专利的技术效果及实际解决的技术问题

#### 5.1.2.1 涉案专利记载的内容

说明书第[0008]-[0009]段记载，发明提供咪唑替尼的新晶型、溶剂合物及其晶型，分别是晶型 I、晶型 II、晶型 III、晶型 IV、晶型 VII 和晶型 VIII，“提供的式 A 化合物或其溶剂合物的多晶型具有结晶性好、无吸湿性和稳定的特性。”

实施例 1-25 使用不同的溶剂制备得到咪唑替尼的晶型 I:

Ex.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
溶剂	丙酮	丁酮	正丙醇	甲苯	N,N-二甲基甲酰胺	甲醇和水	乙醇和水	乙腈和水	丙酮和四氢呋喃

Ex.	10	11	12	13	14	15	16	17
溶剂	丙酮和四氢呋喃	四氢呋喃和乙腈	四氢呋喃:乙腈	二氯甲烷,乙酸和正庚烷	1. 异丙醇 2. 水	1. 二氯甲烷 2. 乙酸乙酯	1. 丙酮 2. 正庚烷	1. 二氯甲烷 2. 正庚烷

Ex.	18	19	20	21	22	23	24	25
溶剂	1. 二甲亚砜 2. 水	N,N-二甲基甲酰胺	1. 丙酮 2. 水	1. 乙醇 2. 水	丙酮和水	乙醇和水	乙醇和水	丙酮

实施例 26-33 记载了咪唑替尼的半乙醇合物的晶型 II 的制备:

Ex.	26	27	28	29	30	31	32	33
溶剂	乙醇	1. 乙醇 2. 正庚烷	1. 乙醇和乙酸 2. 正庚烷	乙醇和四氢呋喃	乙醇和四氢呋喃	乙醇	正庚烷和乙醇	乙醇和水

实施例 34-38 记载了晶型 III 的制备:

Ex.	34	35	36	37	38
-----	----	----	----	----	----

溶剂	四氢呋喃和水 (1:1)	四氢呋喃和水 (3:1)	四氢呋喃和水 (1:2.57)	乙腈和水	乙腈和水
----	--------------	--------------	-----------------	------	------

实施例 39-41 记载了一乙酸合物的晶型 IV 的制备:

Ex.	39	40	41
溶剂	1. 二氯甲烷 2. 乙酸 3. 正庚烷	1. 二氯甲烷和乙酸 2. 正庚烷	1. 乙酸 2. 正庚烷

实施例 42 记载了咪唑替尼的晶型 VII 的制备, 使用了四氢呋喃和水的混合溶剂;

实施例 43 记载了咪唑替尼的一二氧六环合物的晶型 VIII 的制备, 使用了二氧六环作为溶剂。

**关于权利要求 1 保护的晶型 I 的效果:** 说明书第 0009 段概括性地记载, “本发明提供的式 A 化合物(即咪唑替尼)或其溶剂合物的多晶型具有结晶性好、无吸湿性和稳定的特性”。具体地, 实施例 44 记载了咪唑替尼晶型 I 在高温、高湿、光照条件下的稳定性, 其中记载, 晶型 I 的样品分别在 60°C, 25°C 且相对湿度为 92.5%±5%, 和光照度为 4500lx±500lx 的条件下放置 10 天, 晶型 I 的样品均未发生转变, 且化学纯度未发生改变(参见下表 1)。

综合以上内容可见, 涉案专利关注的晶型 I 的技术效果主要集中在两个方面: 一是稳定性, 包括晶型稳定性和化学稳定性; 二是非吸湿性, 在“92.5%±5%RH”的高湿条件下放置 10 天, 晶型未发生转变、纯度由 98.94%下降到 98.00%, 一定程度上反映出晶型 I 的非吸湿性。当然, 关于“结晶性”, 专利权人是基于晶型 I 本身 XRD 谱图所显示的“峰尖较窄, 峰强度更高”来表达的, 暂且作为一种“定性”效果予以确认。

表 1-晶型 I 在高温、高湿、光照条件下的稳定性

	0 天		60°C		92.5%±5%RH		4500lx±500lx	
晶型	纯度 A%	晶型	纯度 A%	晶型	纯度 A%	晶型	纯度 A%	晶型
I	98.94	I	98.90	I	98.00	I	98.66	I

### 5.1.2.2 反证 1、反证 6 和反证 7 记载的内容

#### (1) 反证 1

反证 1 是专利权人在本案实质审查过程中针对审查员引用的对比文件 1(即本案中的证据 2)不具备创造性的审查意见提交的补充实验数据。其中重复对比文件 1 的咪唑替尼的制备方法, 即通过以四氢呋喃和水的混合液作为洗脱溶剂, 收集洗脱液, 旋蒸浓缩得白色固体粉末, 对其进行 XRD 衍射图谱表征(命名为晶型 IX)。反证 1 中对晶型 IX 进行高温、高湿、光照稳定性实验, 结果表明, 晶型 IX 在下述条件发生了晶型转变, 为亚稳晶型(参见下表 2)。反证 1 记载, 通过对晶型 IX 和晶型 I 的物理稳定性进行比较, 结果表明在 pH2.1、pH4.5 和纯水中打浆相同时间, 晶型 I 是稳定的, 而晶型 IX 已有部分向晶型 III 转化。

表 2-反证 1 晶型 IX 高温、高湿、光照条件下的稳定性

晶型 IX				
	0 天	60°C	92.5%±5%RH	4500lx±500lx

		13 天	10 天	10 天
纯度	99.4	99.5	99.5	99.5
晶型	IX	IX+VII	III+IX	IX+VII

(2) 反证 6

反证 6 是专利权人在韩国同族专利审查过程中提交的对比实验数据。其中文译文第 3-9 页记载如下内容：

1) 晶型 I 被证明不具有吸湿性，与“对比文件 1”的晶型 IX 相比具有显著效果；2) 在各种条件例如高温、高湿、光照和水/pH 下，晶型 I 与对比文件 1 的晶型 IX 相比，晶型 I 具有显著更高的稳定性，其稳定性结果与上述反证 1 记载的高温、高湿、光照稳定性结果(上表 2)相同，同时还记载了不同 pH 条件下的物理稳定性(参见下表 3)；3) 晶型 I 的峰尖较窄，峰强度更高，其具有比晶型 IX 更优的结晶度；4) 与“对比文件 1”的晶型 IX 相比，晶型 I 在制备药物中具有优势，其在与赋形剂制备得到胶囊后在高温、高相对湿度和强光照下，晶型 I 都保持晶型不变，而晶型 IX 在相同条件下转化为了晶型 X 或晶型 III (参见下表 4)；5) 晶型 I 比其他晶型如晶型 II、III 和 IV 都更稳定，晶型 II 在高相对湿度下转化为晶型 III；晶型 III 在高温、高相对湿度和光照下转化为晶型 I；晶型 IV 在高温、高相对湿度和光照下转化为晶型 I (参见下表 5)。

表 3-反证 6 晶型 I 和晶型 IX 的物理稳定性对比

溶媒	晶型 I	晶型 IX
pH2.1 缓冲液	I	晶型 III 和 IX 的混合物
pH4.5 缓冲液	I	晶型 III 和 IX 的混合物
蒸馏水	I	晶型 III 和 IX 的混合物

表 4-反证 6 制剂稳定性对比

样品	稳定性测试条件	结果
赋形剂与晶型 IX 的混合样品	高温 10 天	晶型 X
	高温 10 天	晶型 III+晶型 IX
	强光照 10 天	晶型 IX
赋形剂与晶型 I 的混合样品	高温 10 天	晶型 I
	高温 10 天	晶型 I
	强光照 10 天	晶型 I

表 5-反证 6 晶型 II、III 和 IV 的稳定性

	晶型 II				晶型 III				晶型 IV			
	0 天	60℃ 10 天	高湿 10 天	光照 10 天	0 天	60℃ 10 天	高湿 10 天	光照 10 天	0 天	60℃ 10 天	高湿 10 天	光照 10 天
纯度	99.17	98.21	97.64	99.08	97.2	99.73	99.61	99.72	99.69	99.67	99.69	99.63

晶型	II	II	III	II	III	III+I	III+I	III+I	IV	I	I	I
----	----	----	-----	----	-----	-------	-------	-------	----	---	---	---

### (3) 反证 7

反证 7 包括三部分(参见反证 7-1 的中文译文), 第一部分记载了根据证据 2 的实施例获得的晶型 IX 的确认、稳定性测试实验记录和相关图谱, 结果表明晶型 IX 不稳定, 在高温和光照条件下有向晶型 VII 转化的趋势, 在高湿条件下有向晶型 III 转化的趋势, 化学性质(纯度)保持稳定, 通过 DVS 可以看出晶型 IX 吸水; 第二部分记载了晶型 I 和晶型 II 的制备、稳定性测试实验记录和相关图谱, 结果表明晶型 II 在高湿度 92.5%RH 下 10 天后转变为晶型 III; 第三部分记载了晶型 III、晶型 IV 和晶型 V 的制备、稳定性测试实验记录和相关图谱, 其图谱显示晶型 III 和晶型 V 在高温、高湿、光照条件下放置后 XRD 图谱发生了变化。

### (4) 合议组对于上述反证的意见

尽管反证 1、反证 6 和反证 7 在不同的程序中提交, 但其实质指向的均是晶型 I 与其他晶型即晶型 IX、晶型 II、晶型 III、晶型 IV、晶型 V 和晶型 IV 之间的效果比较。

首先, 反证 1、6 和 7 中所涉及的高温、高湿和光照条件下晶型的储存稳定性, 这是原申请文件已经记载的效果, 可以被采纳; 其次, 反证 1、6、7 所涉及的其他效果, 如晶型 I 不具有吸湿性(反证 6、7), 晶型 I 具有相对于晶型 IX 更优的结晶度(反证 6), 晶型 I 在不同 pH 条件下的晶型稳定性(反证 1、6)以及晶型 I 与赋形剂制备得到胶囊后的晶型稳定性(反证 6), 一方面, 虽然涉案专利说明书中未明确提供晶型 I 的非吸湿性、结晶度定量数据, 但前者属于根据高湿条件下稳定性数据可以得到的效果, 后者属于基于 XRD 图谱可以分析得到的效果(其作为定性效果能否证明专利权人的主张另说); 另一方面, 不同 pH 条件下以及制成胶囊后的晶型稳定性是晶型稳定性的一种具体的表现, 与涉案专利中已经提供了实验结果验证的晶型 I 在高温、高湿和光照条件下的稳定性存在密切关联, 因此, 反证 1、6 和 7 中记载的以上其他效果也可以被采纳。综上, 合议组将以上技术效果均纳入考虑, 作为确定发明实际解决的技术问题的基础。

#### 5.1.2.3 发明实际解决的技术问题

(1) 基于涉案专利说明书、反证 1、反证 6 和反证 7 记载的效果, 首先, 就晶型稳定性而言, 吠喹替尼的晶型 I 相比其他晶型更不易发生晶型的转变; 其次, 就化学稳定性而言, 晶型 I 在纯度方面的变化并未表现出优于其他晶型的效果; 再者, 晶型 I 的 XRD 图谱和反证 6 中记载的其他晶型的 XRD 图谱相比, 均出现了较窄较尖的峰, 不能由此得出晶型 I 的结晶性显著优于其他晶型的结论; 另外, 晶型 I 具有优于晶型 IX 的低吸湿性。(2) 证据 1 以口服方式进行动物临床前研究, 其中使用的活性成分和配方胶囊成分 HMPL-013 来自于专利权人, 虽然无法从证据 1 直接确认其具体使用的是晶型 I, 但从临床前的研究进程分析, HMPL-013 至少具有跨越研究进程的合理的固体稳定性, 专利权人作为证据 1 中 HMPL-013 的提供方和所有方, 相比请求人更有能力证明就稳定性和与之相关联的非吸湿性而言, 涉案专利相比证据 1 的 HMPL-013 孰优孰劣。

基于以上分析, 在本领域技术人员有合理的理由相信证据 1 的 HMPL-013 具有合理的可接受的固体稳定性(包括与之相关的非吸湿性), 同时专利权人亦未证明晶型 I 相比证据 1 的 HMPL-013 在以上两方面具有更优的技术效果的情况下, 权利要求 1 保护的技术方案实际解决的技术问题只能被确定为提供一种具有一定晶型

稳定性和低吸湿性的吠喹替尼的晶型。

### 5.1.3 现有技术是否给出了相关启示

在药物化学领域，本领域技术人员公知药物化合物存在多晶型现象，出于保证药品质量的要求，研究药物化合物的多晶型，从中寻找符合药物生产和使用所需要的优势药物晶型是本领域普遍存在的动机，而且通过改变结晶溶剂、结晶温度等条件以获得不同晶型属于本领域的常规技术手段。因此，一方面，已知化合物的晶型发明属于药物化学领域具有较强技术启示的发明类型，通常只有其产生了本领域技术人员预料不到的技术效果的情况下，其创造性才有可能被认可；另一方面，获得晶型的技术手段也是判断是否具有技术启示的一个重要因素，技术手段越常规，表明技术启示越强，相应地，对于技术效果达到预料不到的程度的要求应当越高。

本案中，首先，如 5.1.2.3 节所分析，涉案专利面对的最接近的现有技术是已经进行了临床前药代动力学的药物，虽然涉案专利说明书、反证 1、反证 6 和反证 7 的数据表明晶型 I 表现出一定的低吸湿性和相比其他晶型较好的晶型稳定性，但在案证据并不足以表明其相比证据 1 的 HMPL-013 具有预料不到的效果；其次，如前 5.1.2.1 节所述，涉案专利说明书实施例 1-25 采用若干种溶剂或溶剂的组合(包括不同比例)对吠喹替尼化合物进行结晶均得到了吠喹替尼的晶型 I，这些溶剂基本上是本领域常规的溶剂，例如丙酮、乙醇、正丙醇、异丙醇等(参见证据 4 译文第 95 页和证据 5 译文第 3 页)，结晶温度条件也难言苛刻。在如此常规的结晶条件下均能够容易地获得晶型 I，足以说明晶型 I 的获得对本领域技术人员而言具有很强的技术启示。在此情况下，采用常规的手段筛选出具有一定稳定性和低吸湿性的晶型似乎并不需要付出创造性的劳动。

### 5.1.4 涉案专利是否取得商业上的成功

专利权人提交了反证 8 用于佐证涉案专利的创造性。根据《专利审查指南》第二部分第四章 5.4 节规定，“当发明的产品在商业上获得成功时，如果这种成功是由于发明的技术特征直接导致的，则一方面反映了发明具有有益效果，同时也说明了发明是非显而易见的，因而这类发明具有突出的实质性特点和显著的进步，具备创造性。”采用商业上的成功佐证发明的创造性，需要从两个角度进行举证：一是发明的产品取得了商业上的成功；二是这种成功源自于发明的技术特征。本案中，涉案专利保护的是吠喹替尼的具体晶型，而非化合物本身，反证 8 作为一份宣传报道，其中未提及跟吠喹替尼晶型有关的任何信息，从中甚至不能确定该化合物上市产品是否为涉案专利的晶型 I。因此，即使吠喹替尼药物取得了商业上的成功，也不能由此证明是由涉案专利所限定的晶型 I 带来的。

综上所述，涉案专利权利要求 1 不具备创造性，不符合专利法第 22 条第 3 款的规定。

### 5.1.5 关于其他反证

专利权人提交反证 4 用于表明不能仅因为无法和现有技术进行效果的对比而否定涉案专利的创造性，一方面，反证 4 涉及的案件与涉案专利不同，因此反证 4 与本案不具有关联性，另一方面，以上已经对涉案专利的效果进行了充分评述。

专利权人提交反证 2 和反证 3 用于说明 HMPL-013 或 HM-013 仅能表示吠喹替尼化合物本身，反证 5 和反

证 9 用于证明权利要求 1 和 2 限定的 XRD 峰的数量不会导致涉案专利不符合专利法第 26 条第 4 款，这些反证以及相关理由与上述涉案专利权利要求不具有创造性无关，本决定不再予以评述。

## 5.2 权利要求 2-13

权利要求 2-5 进一步限定晶型 I 的衍射谱图，如前所述，本领域技术人员易于获得晶型 I 并进行 XRD 衍射图谱的鉴定，基于与权利要求 1 相同的理由，权利要求 2-5 也不具备创造性，不符合专利法第 22 条第 3 款的规定。

权利要求 6 保护含有晶型 I 的组合物。证据 1 公开了咪唑替尼的胶囊，即公开了包含晶型 I 和至少一种药学上可接受的载体的组合物，本领域技术人员有动机将 API 制备为组合物形式。因此，在晶型 I 不具备创造性的前提下，该组合物权利要求 6 也不具备创造性，不符合专利法第 22 条第 3 款的规定。

权利要求 7-10 保护晶型 I 的制药用途。如前所述，证据 1 公开了“咪唑替尼（HMPL-013）是一种新型、强效和选择性小分子 VEGFR 抑制剂，被开发为用于治疗人类癌症的口服药物”，且本领域技术人员公知，KDR 所编码的蛋白为 VEGFR-2，因而有动机进一步将晶型 I 应用于治疗血管生成异常、KDR 抑制等相关疾病包括具体癌症类别。在权利要求 1-5 保护的晶型 I 不具备创造性的前提下，权利要求 7-10 也不具备创造性，不符合专利法第 22 条第 3 款的规定。

权利要求 11-13 作为权利要求 1-5 的从属权利要求，进一步限定了晶型 I 用于治疗的疾病类型，但疾病特征对于晶型 I 的结构和/组成没有影响，对于晶型 I 不具有进一步的限定作用。因此，在权利要求 1-5 保护的晶型 I 不具备创造性的前提下，权利要求 11-13 也不具备创造性，不符合专利法第 22 条第 3 款的规定。

## 5.3 权利要求 14-20

权利要求 14 保护晶型 I 的制备方法，对于本领域技术人员而言，将化合物原料溶解于溶剂加热并冷却结晶为常规技术手段，而且根据本领域的公知常识可知（如前述证据 4、5 公开的内容），根据药物化学领域的常规技术知识和实验水平，本领域技术人员易于获得晶型 I 的具体制备方法，且涉案专利说明书中亦未提供证据证明所述晶型制备方法的具体选择能够给产品质量带来预料不到的技术效果。因此，在晶型 I 不具备创造性的前提下，权利要求 14 也不具备创造性，不符合专利法第 22 条第 3 款的规定。

权利要求 15 对权利要求 14 的晶型制备方法作出进一步限定，其中所限定的溶剂大部分已被证据 4 或 5 公开，且本领域技术人员易于选择类似的溶剂体系，因此，在权利要求 14 不具备创造性的前提下，权利要求 15 也不具备创造性，不符合专利法第 22 条第 3 款的规定。

权利要求 16 保护晶型 I 的制备方法，其中限定的是反溶剂结晶工艺。首先，如前所述，对于本领域技术人员而言，根据其公知常识易于选择常规的结晶手段；其次，反溶剂结晶是本领域的常规工艺，例如证据 4 第 101-106 页公开了反溶剂结晶的方法和原理，包括“在反溶剂结晶中，通过向待结晶物质的溶液中加入第二种液体来产生过饱和度，该第二种液体与溶剂混溶，并且结晶物质在其中不溶或微溶。固体在混合物中比在原始溶剂中更难溶解，因此从溶液中出来。如今，反溶剂结晶在制药开发中应用广泛……”（参见证据 4 第 101 页反溶剂结晶第 1 段）；“使用反溶剂结晶制备间稳定多晶型物的例子包括吡啶美辛，其中通过将

水作为反溶剂加入甲醇溶液中获得单位形式（63）。在室温下，乙醚重结晶可以得到稳定的形式。吡啶美辛结晶形式在水中的不溶性是它通常以无定形形式配制的原因（2）。以乙酸乙酯或二氯甲烷为原料，合成了盐酸米多君的亚稳态 II 型。……”（参见证据 4 第 102 页最后 1 段）。因此，在晶型 I 不具备创造性且无在案证据表明以上工艺条件能够给产品质量带来预料不到的技术效果的前提下，权利要求 16 亦不具备创造性，不符合专利法第 22 条第 3 款的规定。

权利要求 17 从反溶剂类型的选择方面对权利要求 16 的晶型制备方法作出了进一步限定。证据 4 列举了水为反溶剂的情形，且本领域技术人员基于反溶剂结晶的基本原理易于选择其他反溶剂类型，因此，在权利要求 16 不具备创造性的前提下，单纯权利要求 17 附加技术特征并不足以使之具备创造性，即权利要求 17 亦不符合专利法第 22 条第 3 款的规定。

权利要求 18 保护晶型 I 的制备方法，其中包括 4 个步骤：在溶剂中形成混悬液，搅拌，分离和干燥。首先，如前所述，对于本领域技术人员而言，根据公知常识易于选择常规的结晶手段；其次，证据 4 已经公开了“浆化”结晶：“浆化是一种将固体材料样品悬浮在一定量的溶剂中的方法，该溶剂通常悬浮很长时间，不足以将其完全溶解。它在多晶型和固体形态筛选中的主要功能是允许固体通过溶剂介质转化为更稳定的形态，从而最终提供稳定顺序的‘阶梯’……”（参见证据 4 第 116-117 页“浆化”部分）。由此可知，权利要求 18 中将化合物混悬于溶剂中一段时间，之后分离得到固体的方法为本领域的常规技术手段。在晶型 I 不具备创造性且在案证据不足以表明以上方法对产品的质量产生预料不到的技术效果的前提下，权利要求 18 不具备创造性，不符合专利法第 22 条第 3 款的规定。

权利要求 19-20 从溶剂选择角度对权利要求 18 的晶型制备方法作了进一步限定，本领域技术人员基于其常识，有能力在常规溶剂中选择合适的溶剂使得化合物形成混悬液，在权利要求 18 不具备创造性的前提下，单纯溶剂的选择不足以使权利要求 19-20 具备创造性，即权利要求 19-20 不符合专利法第 22 条第 3 款的规定。

鉴于已经得出权利要求 1-20 不具备专利法第 22 条第 3 款的结论，合议组对于请求人用于评价涉案专利创造性的其他证据和理由不再予以评述。

根据上述事实 and 理由，合议组作出如下审查决定。

### 三、决定

宣告 201580047368.6 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，另一方当事人作为第三人参加诉讼。

合议组组长：任晓兰

主审员：王轶

参审员：费嘉

专利局复审和无效审理部

