



知识产权实务丛书

# 药物晶型 专利保护

*Yaowu Jingxing Zhuanli Baohu*

主编 白光清  
副主编 袁杰 夏国红



知识产权出版社

全国百佳图书出版单位



国防工业出版社

National Defense Industry Press

知识产权实务丛书

# 药物晶型专利保护

主 编 白光清

副主编 袁 杰 夏国红

知识产权出版社

国防工业出版社

·北京·

## 图书在版编目 (CIP) 数据

药物晶型专利保护/白光清主编. —北京: 知识产权出版社; 国防工业出版社, 2016. 4  
(知识产权实务丛书)

ISBN 978-7-5130-4145-4

I. ①药… II. ①白… III. ①药品—专利—知识产权保护—研究—中国  
IV. ①D923. 424

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 069768 号

## 内容提要

晶型药物已成为通用名药物开发中无法回避的专利问题, 本书对晶型药物专利既往的专利申请、专利审查、专利诉讼经验进行了总结, 并精选了国内外相关案例 21 件, 涉及案情的技术分析、专利审理过程的法律解析、申请文件撰写、专利保护的方式、专利无效及侵权诉讼的策略等, 适于专利部门、制药企业、科研单位、专利代理机构的专利审查员、专利代理人、专利律师、科研人员、管理人员等在药物创新中参考。

责任编辑: 张 琬 穆丽丽

责任出版: 刘译文

## 药物晶型专利保护

YAOWU JINGXING ZHUANLI BAOHU

白光清 主 编

袁 杰 夏国红 副主编

出版发行: 知识产权出版社 有限责任公司

网 址: <http://www.ipph.cn>

电 话: 010-82004826

<http://www.laichushu.com>

社 址: 北京市海淀区西外太平庄 55 号

邮 编: 100081

责编电话: 010-82000860 转 8539

责编邮箱: [riantjade@sina.com](mailto:riantjade@sina.com)

发行电话: 010-82000860 转 8101/8029

发行传真: 010-82000893/82003279

印 刷: 北京嘉恒彩色印刷有限责任公司

经 销: 各大网上书店、新华书店及相关专业书店

开 本: 720mm×1000mm 1/16

印 张: 15

版 次: 2016 年 4 月第 1 版

印 次: 2016 年 4 月第 1 次印刷

字 数: 245 千字

定 价: 68.00 元

ISBN 978-7-5130-4145-4

出版权专有 侵权必究

如有印装质量问题, 本社负责调换。

## 《知识产权实务丛书》编委会

**主任：**陶鑫良 上海大学知识产权学院院长，教授、博士生导师

**副主任：**王岚涛 国家知识产权局人事司司长

袁杰 重庆市知识产权局局长

**编委成员**（按首字母顺序）：

陈纪纲 原重庆市知识产权局副局长

段淑华 珠海智专专利商标代理有限公司执行合伙人

郭禾 中国人民大学知识产权学院副院长，教授、博士生导师

贺高红 大连理工大学盘锦校区管委会副主任，长江学者特聘教授、博士生导师

黄晖 万慧达知识产权代理有限公司高级合伙人

黄良才 阿里巴巴集团法务部高级法律专家

黄玉烨 中南财经政法大学知识产权学院副院长，教授、博士生导师

李富山 深圳峰创智诚科技有限公司副总裁

齐爱民 重庆大学法学院教授、博士生导师

任萍 重庆西南商标事务所有限公司董事长

单晓光 同济大学法学院院长，教授、博士生导师

沈剑锋 深圳峰创智诚科技有限公司副总裁

苏平 重庆理工大学重庆知识产权学院院长、教授

孙海龙 重庆市第四中级人民法院院长，教授、博士生导师

王海波 工业和信息化部电子知识产权中心副主任

王活涛 深圳峰创智诚科技有限公司 CEO  
薛丹 国家知识产权局人事司副司长  
姚坤 国家工商行政管理总局商标审查协作中心副主任  
杨立 北京轻创知识产权公司总经理  
曾学东 重庆市知识产权局副局长  
张平 北京大学知识产权学院常务副院长，教授、博士生导师  
赵杰 比亚迪股份有限公司知识产权高级经理  
郑友德 华中科技大学法学院教授、博士生导师  
朱雪忠 同济大学知识产权学院院长，教授、博士生导师  
朱谢群 深圳大学法学院教授

总主编：袁杰

副总主编：苏平 薛丹

编务办公室主任：胡海容 颜冲

编务成员：黄光辉 穆丽丽 何培育 王烈奇

张婷 覃伟 邓洁 高小景 郭亮

# 本书编委会

主 编：白光清

副主编：袁 杰 夏国红

编 委：马秋娟 陈纪纲 曾学东 邓声菊 卫 军 孙海燕  
张 辉 劳 芳 赵 菁 何 杰 曹 扣 崔传明

## 《知识产权实务丛书》总序

中国知识产权制度的百年史，是一个从“逼我所用”到“为我所用”的法律变迁史，也是一个从被动移植到主动创制的政策发展史。从清朝末年到民国政府的50年时间里，我国知识产权制度始终处于“被动性接受”状态。自中华人民共和国成立以来，长达30年间则处于“法律虚无主义”阶段，知识产权尚无法律形式可言；至20世纪80年代以来，中国开始了知识产权立法进程，在极短的时间内创建比较完整的知识产权法律体系。然而，这一时期的知识产权立法既有对外开放政策的内在驱使，同时也有外来经济和政治压力的影响，因此具有被动的特点和一定的功利色彩。进入新千年后，特别是《国家知识产权战略纲要》颁布实施以来，中国知识产权制度建设进入了战略主动期，即根据自身发展需要，通过知识产权制度创新去推动和保障知识创新，从而实现了由“逼我所用”到“为我所用”的制度跨越。

当前，我国经济发展进入新常态，实施创新驱动发展战略成为时代主题，创新已经成为引领发展的第一动力。知识产权制度既是创新活动激励之法，也是产业发展促进之法。可以认为，创新驱动发展战略的核心内容就是要实施国家知识产权战略，助推创新发展。中共中央《关于全面深化改革若干重大问题的决定》强调“加强知识产权运用和保护”，表明了影响我国当前创新发展的两大关键节点，也指出了未来知识产权战略实施的重要攻坚难点。这即是说，知识产权的有效运用，是创新发展的基本路径；知识产权的有力保护，是创新发展的基本保障。经济发展的新常态带来知识产权事业的新常态，知识产权学人要认识新常态、适应新常态、引领新常态。

伴随着中国知识产权事业的进步，我国的知识产权研究在三十余年间也经历了起步、发展到逐步繁荣的阶段。知识产权学者在知识产权的基础理论、制度规范和法律应用等方面积累了丰硕的研究成果，这也为我国知识产

权的制度完善和战略实施提供了足够的理论支撑。然而，知识产权是一门实践性很强的学科。因此，知识产权问题的研究不应仅仅满足于学理研究，而且要坚持问题导向，回应现实需求，注重应用研究。我国的知识产权应用研究相对薄弱，知识产权文化普及还缺乏新的抓手，这显然不能满足当前知识产权事业发展的需要。我们十分欣喜地看到，在国家知识产权局人事司的支持下，重庆市知识产权局、国家知识产权培训（重庆）基地、重庆理工大学重庆知识产权学院组织编纂了《知识产权实务丛书》，可谓恰逢其时，正应其需。该丛书具有以下几个特点：一是以知识产权实务操作为核心，理论联系实际，并重在实践和具体操作，因而非常契合加强知识产权运用和保护的战略需求；二是编写人员采用“混搭”的方式，既有从事知识产权理论研究和教学的高校教师，也有具备丰富实践经验的律师、知识产权代理人、企业知识产权管理人员和专利审查员等实务专家；三是丛书既涉及知识产权申请、保护、分析、运营以及风险管理等具有普遍适用性的主题，同时也有晶型药物等特定领域的研究成果；四是从案例出发，以案说法，以事喻理，以经验示范，使所述内容颇具可读性。因此，这是一套适合知识产权从业者阅读的专业书籍，更是适合普通公民了解知识产权知识、运用知识产权制度的科普性读物，它使知识产权走下“神坛”，为公众所能知、能用。这对于普及知识产权文化，增强知识产权意识有所裨益。

值此丛书出版之际，谨以此文为序。

吴汉东<sup>①</sup>

2015年11月30日于武汉

---

<sup>①</sup> 本序作者为教育部社会科学委员会法学学部委员、国家知识产权战略专家、中南财经政法大学文澜资深教授、知识产权研究中心主任。



# 序

创新是提升企业核心竞争力的关键，也是社会发展永恒的主题，知识产权作为国家的发展战略，就是要利用知识保护制度促进国家科技、经济的发展，完善知识产权的创新与保护体系，为技术创新与社会发展服务。目前，我国医药工业已步入第十三个五年规划，国家也将继续加大对医疗保障和医药创新的投入，国内医药领域的技术创新势必进一步增强。

隐映浮中国，晶明助太阳。晶型作为药物技术创新的重要内容，在新药的研发中起着承前启后的重要作用，一方面作为延续基础化合物保护的重要载体，另一方面连结着优势的制剂产品。对药物晶型专利保护的系统性研究，在国内尚付阙如，本书从申请、审查、保护三个角度对药物晶型的专利进行了较为全面的研究，填补了国内有关药物晶型创造—运用—保护的空白，具有重要的学术价值和实践意义。药物晶型仅仅是医药技术创新链条中的一环，但药物领域常见的专利问题，在药物晶型专利中均有所体现。例如，新颖性的推定、现有技术中隐含公开内容的认定、创造性判断中最接近现有技术的选择、与已知化合物结构相似化合物的创造性判断、审查过程中提交的实验数据对新颖性或创造性判断的影响等，以及后续保护中涉及的权利要求的解释方法、现有技术的抗辩方式、委托实验的鉴定等。对药物晶型专利保护的系统性研究，不仅有助于提升晶型本身的技术创新与保护，也有助于促进对医药技术创新全环节专利保护的思考。

奇文共欣赏，疑义相与析。当然，由于药物晶型涉及的技术问题和法律问题均较为复杂，对晶型中涉及的技术问题、专利申请与审查中反映的规律、案例的整理都需要花费大量的时间，书中不尽完美之处在所难免，一些案例可能后续仍会存在争议，编写组旨在通过现行的案例，提供给专利部门、制药企业、科研单位、专利代理机构的专利审查员、专利代理人、专利

律师、科研人员、管理人员等参考，以服务国内的药物创新，为促进国内科技、经济的社会发展尽绵薄之力。

博观而约取，厚积而薄发。衷心希望读者通过本书有所受益，并在工作、生产实际中有所帮助；同时，也希望本书的编写组在本书的基础上，继续对药物晶型国内外的申请、审查、案例进行更专业、更深入的专利研究，取得更多、更好的研究成果。

是为序。



# 前 言

晶型是化合物分子或原子在晶格空间排列不同而形成的不同固体状态，属于物理微观结构，对这种物理微观结构的深入研究，逐渐使人们认识到不同晶型状态所带来的药物临床差异，包括不同的治疗效果、不同的毒副作用、不同的制剂品质等。因此，对药物晶型的研究与创新将有助于促进药物领域的技术进步，是除化合物之外，组成药品关键技术的核心内容之一。现有专利信息也表现，晶型专利是在全球布局最广泛的专利技术主题之一，是在化合物专利保护到期之后延续药品独占利益的有效方法。

然而，晶型药物在技术本质上属于物理的微观状态，在专利表述上属于采用物理参数表征的固体化学产品，所述的参数是一种在技术上可以是直接测定的性能值（如物质熔点、钢的抗弯强度、电导体的电阻），用以反映的是结构、组成、性能和/或效果等特征，对于晶型药物而言，通常是用测定方法反映的物理结构和/或组成特征，如空间群、X射线衍射、红外光谱、拉曼光谱等数据，如何对这些参数表征的产品进行专利保护一直是专利申请、专利审查、专利诉讼中的难点。随着我国制药工业的发展，以及药品研发水平的提升，国内逐渐认识到晶型研究的重要性，晶型药物不仅成为近年来国内专利申请的重要技术主题，而且也成为通用名药物开发中无法回避的专利问题。本书正是在这样的背景下由专利局专利审查协作北京中心组织编写完成的，以进一步促进药物领域的技术创新，践行专利制度保护专利权人合法权益、鼓励发明创造、推动发明创造的应用、提高创新能力、促进科学技术进步和经济社会发展的立法宗旨。

本书通过晶型药物的检索、调查分析、案例筛选等研究过程，对晶型药物专利既往的专利申请、专利审查、专利诉讼经验进行了总结，并精选了国内外相关案例 21 件，希望通过这些鲜活的具体案例，从案情的技术分析、

专利审理过程的法律解析到申请文件撰写、专利保护的方式、专利无效及侵权诉讼的策略等启示，能够使读者对药物晶型专利的保护所涉及的法律问题有更深入的理解。

本书第1章药物晶型技术概述由张辉撰写，第2章药物晶型专利概述由邓声菊撰写，第3章第3.1节复审案例由何杰撰写，第3章第3.2节无效案例及第3.3节诉讼案例由劳芳撰写，第4章第4.1节专利侵权应对及第4章第4.2节专利挑战策略由赵菁撰写，第5章第5.1节纯度专利审查由曹扣撰写，第5章第5.2节国内专利案例评析由崔传明撰写。全书由马秋娟、张辉统稿，白光清校核定稿。

由于水平有限，书中疏漏之处在所难免，希望读者批评指正。

本书编委会

# 目 录

第 1 章 药物晶型技术概述 .....	1
1.1 晶型药物的特点 .....	2
1.1.1 晶体的易变性 .....	2
1.1.2 晶种的重要性 .....	3
1.2 晶型药物的鉴别 .....	4
1.2.1 X 线衍射 .....	6
1.2.2 其他方法 .....	7
第 2 章 药物晶型专利概述 .....	8
2.1 申请与实质审查 .....	9
2.1.1 申请文件撰写 .....	9
2.1.2 实质审查 .....	11
2.2 复审与无效审查 .....	15
2.2.1 复审审查 .....	15
2.2.2 无效审查 .....	18
2.3 专利诉讼的审理 .....	23
2.3.1 行政诉讼的审理 .....	23
2.3.2 侵权诉讼的审理 .....	24
2.4 药物晶型的专利性 .....	25
2.4.1 审查基准 .....	25
2.4.2 审查实践 .....	29

第3章 国内晶型专利案例评析 .....	34
3.1 复审案例 .....	34
3.1.1 “2-(3-氨基-4-异丁氧基苯基)-4-甲基-5-噻唑甲酸的 多晶型体及其制备方法”复审案 .....	34
3.1.2 “多晶型药物及其制备方法”复审案 .....	39
3.1.3 “有机化合物”复审案 .....	45
3.1.4 “苯丙氨酸衍生物的结晶及其制造方法”复审案 .....	49
3.1.5 “O-(5,6,7,8-四氢-2-萘基)-N-(6-甲氧基-2-吡啶 基)-N-甲基硫代氨基甲酸酯及其制法”复审案 .....	55
3.1.6 “新药物”复审案 .....	60
3.2 无效案例 .....	67
3.2.1 XRPD 是表征药物晶体的指纹图谱：正大天晴诉天津 药物研究院阿德福韦酯结晶无效案 .....	67
3.2.2 孟繁新请求宣告上海天伟生物制药有限公司鲁比前列 酮晶体无效案 .....	80
3.2.3 技术效果是药物晶体发明具备创造性的核心：江苏正大 天晴请求宣告贝林格尔英格海姆法玛两合公司噻托溴铵 单水合物无效案 .....	92
3.2.4 江苏豪森药业股份有限公司诉伊莱利利公司 N-(4-[2- (2-氨基-4,7-二氢-4-氧代-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶- 5-基)乙基]苯甲酰基)-L-谷氨酸二钠盐七水合物晶型 无效案 .....	101
3.3 诉讼案例 .....	108
3.3.1 贝林格尔英格海姆法玛与正大天晴关于溴化替托品的 结晶性单水合物专利权无效行政纠纷案 .....	108
3.3.2 无锡药兴医药科技有限公司与北京天衡药物研究院关于 四苜基伏格列波糖专利权无效的行政纠纷案 .....	124
3.3.3 沃尼尔·朗伯公司与北京嘉林药业股份有限公司关于 阿托伐他汀晶型无效的行政诉讼案 .....	135

3.3.4	帝人制药与北京嘉林药业股份有限公司关于2-(3-氟基-4-异丁氧基苯基)-4-甲基-5-噻唑羧酸 A 晶的行政诉讼案 .....	147
<b>第4章</b>	<b>国外晶型专利案例评析 .....</b>	<b>160</b>
4.1	<b>专利侵权应对 .....</b>	<b>160</b>
4.1.1	SmithKline 公司诉 Apotex 公司侵犯盐酸帕罗西汀半水合物发明专利权 .....	160
4.1.2	Zenith 公司请求法院确认其头孢拉定半水合物产品不侵犯 Bristol 公司头孢拉定一水合物发明专利权 .....	167
4.2	<b>专利挑战策略 .....</b>	<b>175</b>
4.2.1	Watson、Sandoz、Lupin、Apotex 四公司共同以不具备新颖性、创造性挑战 Cephalon 公司 I 型阿莫达非尼晶体发明专利权 .....	175
4.2.2	Novopharm 公司以不具备新颖性、存在不正当行为、未公开最佳实施方式为由挑战 Glaxo 公司盐酸雷尼替丁 II 型晶体发明专利权失败, 转战 I 型晶体仿制药获得成功 .....	191
<b>第5章</b>	<b>药物纯度专利审查及案例解析 .....</b>	<b>201</b>
5.1	<b>纯度专利审查 .....</b>	<b>201</b>
5.1.1	纯化技术与专利问题 .....	201
5.1.2	各国专利审查基准 .....	203
5.1.3	申请与实质审查 .....	207
5.2	<b>国内专利案例评析 .....</b>	<b>211</b>
5.2.1	“高纯戊霉素”实审案 .....	211
5.2.2	“(S)-N-甲基纳曲酮、其合成方法以及其药物用途”复审案 .....	214
5.2.3	“一种高纯度枸橼酸托烷司琼化合物”实审案 .....	218
	<b>参考文献 .....</b>	<b>221</b>

# 第 1 章 药物晶型技术概述

晶型是化合物分子或原子在晶格空间排列不同而形成的不同固体状态，晶型药物是指药效成分以特定晶型状态存在的固体药物，药物多晶型是指药物存在两种或两种以上的不同晶型物质状态，常见的晶型种类包括以下几种<sup>①</sup>：分子有序排列与多晶型、分子无序排列与多晶型、药物分子构型与多晶型、构物分子构象与多晶型、溶剂合物、水合物（图 1-1）。与药品注册相关的技术指导原则一般将多晶型概括为<sup>②</sup>：晶体状态、无定形状态、溶剂化合物、水合物（图 1-2）。晶型药物在 20 世纪 50 年代末才引起药学界的注意，20 世纪 70 年代后，美国在药典中已有个别药物晶型的记载。据统计，《美国药典》（2000 版）片剂样品中约有 40% 的药物存在多晶型现象，《中华人民共和国药典》（以下简称《中国药典》）（2005 版）共收载化学药品 789 种，其中仅 2 个品种为晶型药物<sup>③</sup>，我国晶型药物的管理与其他国家存在较大的差距。



图 1-1 不同晶型

① 吕扬, 杜冠华. 晶型药物 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 69-104.

② 仿制药晶型研究的技术指导原则. [EB/OL]. 2009 [2015-07-30]. [http://download.bioon.com.cn/view/upload/201210/09161305\\_4919.pdf](http://download.bioon.com.cn/view/upload/201210/09161305_4919.pdf).

③ 吕扬, 杜冠华. 晶型药物 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 294-295.



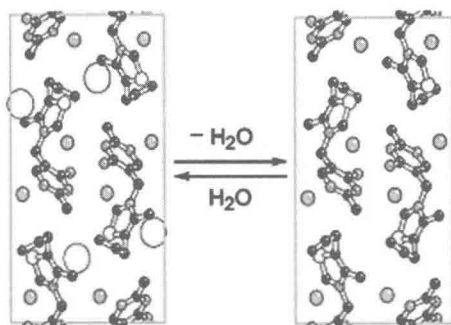


图 1-2 水合物晶体示意图

## 1.1 晶型药物的特点

由于不同晶型的药物可能会影响其在体内的溶出、吸收，进而可能在一定程度上影响药物的临床疗效和安全性；特别是一些难溶性口服固体或半固体制剂，晶型的影响会更大。因此，对于多晶型药物，在研制固体口服制剂时，对晶型进行研究有利于选择一种在临床治疗上有意义且稳定可控的活性成分。

### 1.1.1 晶体的易变性

作为药物晶型的物质必须具备一定的稳定性，包括自身的稳定性、制剂过程中的稳定性等。然而，由于药物在不同溶剂、不同温度、不同压力等条件下会产生不同的空间结构，这是多晶型的天然特性。不同晶型间的转变也是晶型是化合物一个重要的理化性质，根据不同晶型稳定性的差异，药物多晶型又可以分为稳定型、亚稳定型和不稳定型。稳定型的熵值小、熔点高、化学稳定性最好，但溶出度、溶解度也往往最小，因此生物利用度比较差，不稳定型则相反，亚稳定型介于二者之间，亚稳定型和不稳定型在一定条件下会逐步向稳定型转变<sup>①</sup>。

在原料药的晶型得以充分认识及进行了必要的控制后，还应考虑其在制剂加工过程中可能因制剂工艺及辅料而发生晶型改变的问题。因为从药物原料到

① 周肖寅，等. 药物多晶型现象研究进展 [J]. 化学与生物工程, 2010, 27 (10): 1-5.