

马库什化合物专利申请的常见问题及应对策略

高彬*,许亚玲,周韶红,李勤耕*(重庆医科大学药学院,重庆 400016)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)13-1739-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.13.03

摘要 目的:提出适合我国国情的马库什化合物专利申请策略。方法:分析并总结马库什化合物在专利申请中的常见问题及应对策略。结果与结论:马库什化合物专利申请十分复杂,专利申请时常出现不具备实用性、新颖性、创造性和说明书公开不充分、权利要求书得不到说明书支持、权利要求不清楚、修改超范围等缺陷。通过分析发现,申请前充分检索、合理安排实施例种类与数量、申请过程中合理控制公开时间与审查周期,可在一定程度上提高马库什化合物专利申请的授权率与权利稳定性。

关键词 马库什化合物;药品;专利

Common Problems of Patent Application of Markush Compound and Countermeasures

GAO Bin, XU Ya-ling, ZHOU Shao-hong, LI Qin-geng (School of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To propose strategies for the patent application of Markush compound, which is suitable for Chinese situations. METHODS: Common problems of the patent application of Markush compound and countermeasures were analyzed and summarized. RESULTS & CONCLUSIONS: The patent application of Markush compound is quite complicated and there were often some problems, such as the absence of practicability, novelty and originality of the patent, the insufficient disclosure of instructions, no supporting from instructions, unclear claims, modification beyond the range, etc. According to the analysis, it was found that the probability of granting the patent of Markush compound and the stability of patent rights may be improved to some degree by full retrieval and rational arrangement for the types and number of cases and rational control of time and review cycle during the application.

KEYWORDS Markush compound; Drug; Patent

制措施。在对系统进行定期审查时,风险与控制也需要进行审查,包括是否存在之前未被识别的危险、之前已识别的危险是否不再适用、原始评估是否有效等。同时,证实控制措施有效,若有任何缺陷,则应在变更管理下采取纠正措施。定期审查的频率与范围是根据风险级别来决定的。

4 结语

日前,我国已经出台2015年版GMP附录的征求意见稿,在这个征求意见稿中,排在第一的就是关于计算机化系统。其中,明确规定了企业应使用科学的风险评估方法来决定计算机化系统验证的范围与程度,并应当将验证看作计算机化系统“生命周期”的一个组成部分。将计算机化系统引入制药行业是其发展的必经之路,随着国家食品药品监管部门将其纳入正式的规范化文件,以及国外关于计算机化系统验证的开发与成功,计算机化系统在企业中的使用将越来越多,验证也将越来越规范。

参考文献

[1] 杨显梅,李靖.计算机化系统在制药企业的应用[J].中国新技术新产品,2013(20):81.

* 硕士研究生。研究方向:药品知识产权。E-mail: gaobin-5@163.com

通信作者:博士生导师,教授。研究方向:药物合成工艺、制药、药品质量与新药设计。E-mail: spotsdian@126.com

[2] ISPE. GAMP 5: a risk-based approach to compliant GXP computerized systems[S]. 2008.

[3] 汤继亮.GAMP 5的基本概念和内容简介[J].医药工程建设,2012,33(4):43.

[4] 杨柳斌.计算机化系统验证基于风险评估的结构化方法[J].商品与质量,2014(3):59.

[5] 梁毅,张玉倩,王燕.论药品生产企业计算机化系统的验证[J].机电信息,2013(35):36.

[6] 王健明.计算机化系统验证基本要求的探讨[J].机电信息,2014(17):18.

[7] 柯争先,贾晓艳,马义岭.基于风险评估的计算机化系统验证[J].流程工业,2013(24):156.

[8] 曹辉.制药设备自动化系统验证方法[J].医药工程设计,2014(4):126.

[9] 陈易新.对实施药品风险管理的思考[J].中国药房,2010,21(2):97.

[10] 王燕,肖潇,梁毅.浅析质量风险管理在计算机化系统验证中的应用[J].机电信息,2011(11):16.

[11] 翟铁伟,丁恩峰,高海燕.符合新版GSP要求的计算机系统验证[J].化工与医药工程,2014(1):28.

(收稿日期:2014-07-27 修回日期:2014-10-29)

(编辑:杨小军)

马库什化合物是一类基于一定基础结构的前提下,具有一个或多个可变基团、且性能或用途相同的通式化合物^[1]。其有确定的化学结构式或化学名称,或者可通过其制备方法中描述的反应原料推导出唯一的目标产物。在专利申请中,用马库什化合物限定的权利要求称为马库什权利要求,因其具有较宽的保护范围,所以在医药生物领域的知识产权保护中常被用来“跑马圈地”。近年来,药学领域出现的如阿托伐他汀、氯吡格雷等年销售金额达到十亿美元以上的“重磅炸弹”,不仅为人类的健康事业作出了巨大贡献,也为专利持有者带来了丰厚的回报,而维系这些化合物分子成为“重磅炸弹”的关键是严密的专利保护。对于化学药物来说,结构专利是最核心的专利,而结构研究的基本思路是马库什化合物-具体化合物-手性化合物-晶型物质。换句话说,马库什化合物的专利保护是化学药物知识产权保护的源头,是化学药物最核心的知识产权保护。

随着我国医药产业的不断升级,国家与企业对新药研发的投入也越来越大,马库什化合物专利申请数量近年来也在快速增长。然而,在国内申请人对马库什化合物专利申请热情高涨的同时,也出现了不少申请因技术水平不高或专利文件撰写存在缺陷而无法获得专利权的情况。因技术水平不高而难以获得专利权无可厚非;但是技术上原本具有授权前景却因法律文件撰写不当而导致部分或全部权力丧失的情况时常出现,这难免让人为之叹息。尤其是当丧失的权利在最终的科研结论中被证实具有某种成药可能性的时候,更是让申请人后悔。为此,笔者总结了一些马库什化合物专利申请的常见问题,这些问题涉及到《中华人民共和国专利法》(2008年版,简称《专利法》)第22条的实用性、新颖性和创造性,第26条的说明书公开不充分、权利要求书得不到说明书的支持和权利要求不清楚,第31条的单一性和第32条的修改超范围等,同时也提出了相应的应对策略,以供业内人士参考。

1 马库什化合物专利申请的审查现状

马库什权利要求是将包括的所有具体化合物以通式化合物的表征方式写成的独立权利要求,其写法自1925年在美国专利商标局(USPTO)决定中^[2]被正式认可以来,已经有近90年的历史,世界各国对其审查都尝试了多种方法,但时至今日仍没有任何一个国家就其专利标准给出明确的定义或规定。就我国马库什化合物专利申请而言,《专利法》、《中华人民共和国专利法实施细则》(2010年版,简称《实施细则》)以及《专利审查指南》(2010年版,简称《审查指南》)等相关法律法规中也没有明确、完整的规定;而且,现有的审查与司法实践中,也没有进行系统的整理和归纳。

2 马库什化合物专利申请的常见问题及应对策略

对于马库什化合物专利申请,由于包含化合物数量较多,内容复杂而广泛,且属于试验性科学,因此很容易出现不具备实用性、新颖性以及创造性的情形。下面对这3种缺陷进行具体分析。

2.1 实用性

2.1.1 不具备实用性的问题 对于马库什权利要求来说,其实用性是指这类化合物能够获得、且使用该化合物能产生某种积极的效果。马库什化合物主要是结构式表征,而事实上化合物的结构式只是一个符号,单纯依靠结构式并不能确定该化合物是否真的存在。为了满足马库什权利要求的实用

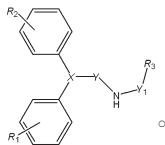
性,在专利申请文件中应该记载该类化合物的制备方法。在很多时候,由于理论的需要或某些反应的副产物,会产生很多新化合物,事实上化学家并不确定在工业上这些新化合物有什么实际的利用价值,自然无法确定其应用是否会产生积极的效果,所以这些新化合物由于不具备实用性而不能获得专利保护。

2.1.2 不具备实用性的应对策略 对于马库什化合物专利申请,为了消除不具备实用性缺陷,一方面应该公开详细的制备方法,以保证其中的具体化合物能够成功制备得到;另一方面,应该记载该类化合物的实用性能。在医药领域,马库什化合物的实用性很多时候仅仅只是一种可能性,比如某化合物经实验证明其具有杀灭肿瘤细胞的活性,那么在专利申请中理解为该化合物有开发成抗肿瘤药物的可能,因而具备实用性。

2.2 新颖性

2.2.1 不具备新颖性的问题 马库什化合物的新颖性,是指在申请日之前,没有任何单位或个人披露该类化合物中的任何具体化合物,也不存在抵触申请的情形。判断化合物新颖性^[3]的标准是化学结构,与其性能和用途无关。作为通式化合物,马库什权利要求可能包括成百上千、甚至更多的具体化合物,尽管各个化合物之间相互独立,但马库什权利要求是将这些具体化合物以通式化合物的表征方式写成独立权利要求。只要这类化合物中有一个化合物在申请日前被公开,那么这类化合物所形成的技术方案就不具备新颖性。为了更好地理解马库什化合物专利申请中不具备新颖性的情形,笔者以下列权利要求为例来进行说明。

例1,权利要求。某种抗肿瘤化合物,具有如下的通式:



式中, R_1 为氢、氟、甲氧基或异丙基; R_2 为氢、氟、甲氧基或异丙基; X 为CH或氮; Y 为 $CH_2CH_2CH_2$ 、 CH_2CH_2 、 CH_2 、 CH_2CO 或 CH_2CH_2CO ; Y_1 为 $CH_2CH_2CH_2$ 、 CH_2CH_2 、 $CH(CH_3)$ 、 CH_2 或 CH_2CO ; R_3 为苯基、2-吡啶、2-咪唑或 $CHPh_2$ 。

针对上述通式描述的技术方案,如果从申请日以前的现

有技术中检索到化合物A,其结构为 ,由于化合物A属于上述抗肿瘤通式化合物中的一个,那么根据化合物A评判出该马库什权利要求不具备新颖性。如果现有技术中没有公开例1通式中的任何化合物,但是检索到化合物

B,其结构为 ,由于化合物B不属于例1抗肿瘤通式化合物中的一个,那么例1的马库什权利要求则具备新颖性。

2.2.2 不具备新颖性的应对策略 对于缺乏新颖性的马库什化合物,克服的方式是适当删除公开的部分。在实践过程中,受到《专利法》的限制,删除化合物大多数时候都是删除一批

化合物,其中包含大量未被申请日之前现有技术公开的化合物,而这些没有被公开的化合物也有可能获得专利权。有研究表明,一个降血脂活性良好的新化合物,只需要完成临床前研究,其价值就值上千万美元;通过Ⅱ期临床研究,其价值就翻1番;通过Ⅲ期临床研究,化合物的经济价值就会值上亿美元^[4]。一旦马库什权利要求被认定缺乏新颖性,那么权利要求必须修改,修改过程中可能会损失掉大量化合物,这些损失的化合物同样具备成药的可能,因而缺乏新颖性就可能面临着巨大的经济损失。为了避免这种情况的发生,申请之初应尽可能检索现有技术,针对现有技术布局相应技术方案。

2.3 创造性

2.3.1 不具备创造性的问题 按照《审查指南》的相关规定,创造性需要取得同现有技术相比预料不到的技术效果。也就是说,发明专利的技术效果要么产生“质”的变化,具备新的性能;要么产生“量”的变化,超过普通技术人员预期的想象。这种“质”或“量”的变化,对药学技术人员来讲,是无法事先推理或预测出来的。

对于马库什权利要求来说,评价其创造性,既要考虑化合物的结构,又要考虑其性能和用途^[5]。如果马库什化合物的结构与现有技术公开的最接近的化合物相差很大,即便马库什化合物效果比现有技术的效果差,那么该马库什权利要求也可能具备创造性。如果马库什化合物的结构与现有技术公开的最接近的化合物相差较小,但是二者的用途完全不同,那么该马库什权利要求也可能具备创造性。当马库什化合物的结构与现有技术公开的最接近的化合物相差较小,且二者的用途相同时,如果马库什权利要求中的化合物的效果比现有技术中的更好,那么更可能具备创造性。

2.3.2 不具备创造性的应对策略 与其他类型的发明不同,增加技术特征很难证明马库什权利要求具备创造性,解决马库什权利要求创造性缺陷的有效手段是删除那些效果比现有技术差的化合物。

3 其他影响马库什化合物专利申请的问题

3.1 说明书公开不充分

马库什化合物说明书公开充分,是指对马库什化合物的结构及相应的制备方法作出清楚、完整的说明^[6],以使化工医药领域的技术人员能够实现为准。

马库什化合物的结构清楚必须是所有变量都清楚,按照变量的具体指示,本领域技术人员可以认定出唯一的结构。马库什化合物可能包含成百上千的具体化合物,专利申请文件中基本不可能写出其所有结构的物理性质及制备方法,因而本领域技术人员针对这一类属、结构相似的众多化合物,默认为按照其中某些化合物公开制备方法的相似方法,均能制备得到相似化合物,因而默认为整个马库什化合物均能制备得到^[7]。实施例中记载的具体化合物应写清楚其制备过程,并附上其性能参数,如核磁、红外、质谱的数据。

说明书公开不充分包括技术方案部分公开不充分和整体方案公开不充分。如果是部分方案公开不充分,那么删除公开不充分的技术方案即可;如果是整体公开不充分,而现有技术又无法解释不充分的那一部分,那么就很可能面临着被驳回的局面。由于说明书公开不充分的缺陷很难克服,因而专

利申请之前应认真检查申请文件的每一个细节,以避免公开不充分的情况发生。

3.2 权利要求书得不到说明书支持

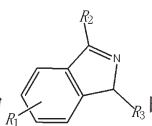
《专利法》中明确规定,“权利要求书以说明书为依据”,马库什权利要求的内容可根据说明书的内容得到或概括得到。一般来说,权利要求书得不到说明书支持的原因是由于实施例中化合物的种类与数量不足以支持权利要求书的范围,在权利要求得不到说明书支持的时候,通常都需要缩小保护范围。在文件提交之初,对于马库什化合物的专利申请,应尽可能地对已经完成的发明作出合理概括,从而实现既能顺利获得专利权又能有足够的维权稳定性。背景技术中应充分体现发明所解决的技术问题,并对现有技术作出实质性的处理,且详细记载发明专利发明点带来有益效果的实验数据,以较小的公开内容换取最大的保护范围,尽可能保护申请人的合法权益^[8]。

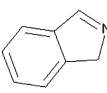
3.3 权利要求不清楚

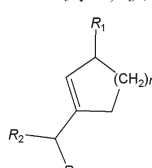
马库什权利要求不清楚有可能是某些术语不清楚,比如没有具体限定的类似物、衍生物,也有可能是某些语言表述存在歧义,还有可能是权利要求类型不清楚,出现如“一种抗肿瘤化合物及其制备方法”等;如果是术语不清楚或表述有歧义,可以考虑在不修改超范围的情况下删除不清楚的术语以及引用现有技术的内容进行解释,如果是权利要求类型不清楚,一般需要分出产品与方法的技术方案^[9]。

3.4 不具备单一性

单一性^[10]需要两项以上的发明具有相同的发明构思,对于以通式化合物形式出现的马库什权利要求,满足单一性应具备两点:(1)化合物属于同一类属,具有相同的主要结构单元;(2)各个化合物都具有共同的性能或用途。

例2,权利要求。某通式为  的化合物,式中 R_1 为甲基、乙基或丙基; R_2 为苯基、噻唑基、嘧啶基或吡啶基; R_3 为氟、氯或溴。其说明书中记载了该类化合物可以杀灭肿瘤细胞。

由于通式中  为该马库什化合物相同的主要结构单元,且该类化合物均具有杀灭肿瘤细胞的用途,因而该马库什权利要求具备单一性。

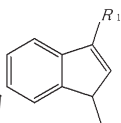
例3,权利要求。某类抗病毒化合物,其通式为 。其中, n 为1或2; R_1 为甲基、乙基、丙基或丁基; R_2 为卤素; R_3 为苯基或乙酰基。

该通式的所有化合物均具有抗病毒作用,但是其主要结构单元结构不确定,不清楚具体为五元环还是六元环,因此该马库什权利要求不具有单一性。而对于不具有单一性的技术方案,可考虑采用分案申请的方式来克服。

3.5 修改超范围

按照《专利法》的规定,申请人在不超过权利要求书和说明书记载的范围内可以对权利要求书作出修改。

对于马库什化合物申请而言,涉及到存在新颖性、创造性缺陷以及权利要求得不到说明书支持或者权利要求不清楚等情况,均可能涉及到权利要求的修改。一方面,权利要求的修改不能超出说明书记载的范围;另一方面,修改后的基因必须记载在说明书中^[11]。



例4,权利要求。某种通式化合物

,其中 R_1 为C1~C8的烷基。说明书中只记载了 R_1 为甲基、C5的烷基和C8的烷基的实施例,如果现有技术中公开了 R_1 为乙基的具体化合物,那么在修改时,权利要求所能保留的最大范围是 R_1 为甲基或C5~C8的烷基,否则就会出现修改超范围的情况。

3.6 专利申请时间不当

在马库什化合物专利申请实务操作过程中,大多数申请人在专利件申请时都采用说明书提前公开^[12]的法律处理方式缩短案件的审查时间。实践中发现,有的专利申请在申请日使用了提前公开的法律处理方式,其技术信息在申请日算起的两个半月就被国家知识产权局公布出来,进入了公布阶段。众所周知,药物从研发到上市拥有十分漫长的周期,因而尽可能地实施技术保密对申请人来说是十分必要的。专利申请很快公布,使得竞争对手很早就获悉技术信息;专利申请较快获得专利权,使得竞争对手较早能明确确定本发明专利权的法律信息,从而给有兴趣的竞争对手进行相关研究打开了方便之门。

此外,如果申请人对本申请作出了选择发明,结构与本申请化合物类似,那么只要在本申请公开以后提交,先提交的申请就成为后申请最接近的现有技术。在药物化学研究中,一方面同样母核结构下的很多衍生物都具有相似药效;另一方面,母核上同一取代位点被不同取代基取代(即使是被结构和性质类似的取代基取代)或同一取代基在不同取代位点取代,都可能会产生完全不同的结果;这无疑给创造性的审查与答复带来了很大的难度,对选择发明的创造性提出了更高的要求。如果选择发明申请日在先申请的公布日之后,就极易出现“自己绊倒自己”的局面。

从法律适用上讲,充分运用优先权制度及不提前公开的策略,最长可获得30个月的保密期^[13],既能较晚地让自己的技术公诸于众,又能给自己一定的时间继续研究,尽可能让自己的在后申请不受在先申请的干扰。即便最终情况不利,申请人不希望自己的数据公布成为现有技术,也可以在离最后公布期限3个月之前撤回。以公开3年后向国家知识产权局提出实质审查请求,并延迟答复审查意见期限的处理方式,尽可能让案件晚获得授权,会给竞争对手造成一种无形的压力,使得竞争对手搞不清楚该案件最终保护范围的程度,以迫使竞争对手不敢在该案件授权前大规模地仿制相应技术。

4 结语

马库什化合物专利申请由于涵盖化合物多、技术复杂度高、法律处理方式复杂,容易出现文件撰写不当的情形。在文件撰写之初,应尽可能地做好检索工作,剔除已经公开的化合物,以免在后来的克服新颖性缺陷时由于《专利法》第33条的限制而失去很多没有公开的化合物权利。在专利文件撰写时,应合理安排实施例,做到公开适度,既不出现说明书公开不充分的情形,又不出现说明书不支持权利要求书的状况。在专利文件提交的过程中,应合理运用优先权规则和是否提前公开的方式,尽可能地做到延迟公开,以实现最长时间的保密。在实质审查过程中,应尽可能延长授权前的期限,以迷惑对手和拖延其仿制的时间。

需要指出的是,笔者虽然在文章中列举了马库什化合物专利申请的常见问题,但实际情况远不止这些。国内申请人在申请这类专利时,应尽可能多加考虑,撰写出符合项目需要,以便既能实现成功授权,又能保证权利稳定的技术方案,这样才可能有效地保护申请人的合法利益,促进我国医药研发水平的提高。

参考文献

- [1] 周雨沁.论化学领域发明专利中的马库什权利要求[D].武汉:华中科技大学,2013:12.
- [2] 姜宁.马库什化合物的可专利性研究[D].北京:中国政法大学,2009:14-15.
- [3] 汤丽妮.马库什类型产品权利要求的新颖性判断[N].中国知识产权报,2013-04-24(10).
- [4] 塔马斯·巴特菲,格兰姆·V·李.药物发现从病床到华尔街[M].王明伟,译.北京:科学出版社,2010:47-49.
- [5] 段姗姗,董志.由一起专利纠纷案审视我国的药品注册专利链接制度[J].中国药房,2014,25(29):2695.
- [6] 范东升,曲凯.医药生物领域专利申请说明书公开不充分的常见问题分析[J].中国医药生物技术,2014,9(2):155.
- [7] 寇飞,周明新.现有技术公开不充分对新颖性/创造性评价的影响[J].中国发明与专利,2014(8):80.
- [8] 蔡雷.马库什化合物的支持性判定[N].中国知识产权报,2012-02-01(11).
- [9] 王晶晶.我国药物专利申请中的常见问题和应对策略[J].中国医药生物技术,2011,6(1):66.
- [10] 刘红彦,戴年珍,彭晓琦.对马库什化合物权利要求协调单一性与新颖性创造性审查的思考[C]//2013年中华全国专利代理人协会年会暨第四届知识产权论坛论文集:第二部分.北京:中华全国专利代理人协会,2013:1-5.
- [11] 王鹏,袁绍彦,叶南飏.化学专利申请文件撰写常见问题及应对策略[J].塑料工业,2011,41(11):128.
- [12] 刘佳芳.提前公开专利申请之利弊[J].发明与创新,2012(8):43.
- [13] 冯晓磊.专利优先权相关问题解答[J].中国发明与专利,2014(9):111.

(收稿日期:2014-11-06 修回日期:2015-03-03)

(编辑:杨小军)