

中华人民共和国国家知识产权局专利复审委员会

无效宣告请求审查决定

决 定 号	第 14144 号
决 定 日	2009 年 11 月 12 日
发明创造名称	盐酸溴己新注射液及其制备方法
国际分类号	A61K 31/137; A61P 11/10
无效宣告请求人	王斌
专 利 权 人	张嵩
专 利 号	02139042.8
申 请 日	2002 年 9 月 10 日
授 权 公 告 日	2005 年 1 月 19 日
合 议 组 组 长	李金光
主 审 员	刘洪尊
参 审 员	王冬

法 律 依 据	专利法第 22 条第 3 款
决定要点: 如果本领域技术人员在最接近的现有技术公开的技术方案的基础上结合本技术领域中的技术常识, 能够显而易见地得到涉案专利权利要求中的技术方案, 则该权利要求中的技术方案不具有突出的实质性特点, 不具备创造性。	

一、案由

本无效宣告请求案涉及国家知识产权局于 2005 年 1 月 19 日公告授予的、名称为“盐酸溴己新注射液及其制备方法”的第 02139042.8 号发明专利权(下称本专利), 其申请日为 2002

年9月10日，专利权人为张嵩。本专利授权公告的权利要求如下：

“1、一种盐酸溴己新注射液，其特征在于：所述的盐酸溴己新注射液由盐酸溴己新与含有等渗剂、缓冲剂、注射用水的药用载体组成，其中盐酸溴己新的重量含量为0.001-0.04%。

2、如权利要求1所述的盐酸溴己新注射液，其特征在于：所述的等渗剂为氯化钠、氯化钾、氯化镁、氯化钙、乳酸钠、葡萄糖、木糖醇、山梨醇或包括大、中、小分子量的右旋糖酐。

3、根据权利要求1或2所述的盐酸溴己新注射液，其特征在于：所述的盐酸溴己新注射液中含有一种或多种等渗剂。

4、一种如权利要求1中所述的盐酸溴己新注射液的制备方法，其特征在于：该制备方法包括如下步骤：

(一)制备等渗剂浓配液

取等渗剂加3倍量的注射用水，搅拌溶解，加入0.3%活性炭煮沸30分钟，经砂滤棒过滤脱炭，得浓配液；

(二)制备盐酸溴己新浓配液。

取无水乙醇适量，水浴加热至近沸，加入盐酸溴己新，搅拌使溶解，得盐酸溴己新浓配液。

(三)制备盐酸溴己新注射液

取上述等渗剂浓配液和盐酸溴己新浓配液合并，再加注射用水至全量，加0.02%活性炭，搅匀，保温放置30分钟，过滤，测定中间体含量，用10%氢氧化钠调节pH值3.5~5.0，经0.45 μ m微孔滤膜过滤，灌装于输液瓶或输液袋中，经常规灭菌，灯检，质检后制得盐溴己新注射液。”

针对上述专利权，王斌(下称请求人)于2009年5月21日向专利复审委员会提出专利权无效宣告请求，认为本专利权利要求1-4不符合专利法实施细则第20条第1款、专利法第26条第3和4款、专利法第22条第3款的规定。请求人同时提交了本专利授权公告文本复印件(共9页)及以下证据：

证据1：“Application of Bromhexine Metabolite VIII (NA872) and Bromhexine-Glucose in Treatment of Adult Respiratory Distress Syndrome”, W. Kuckelt, R. Dauberschmidt 等人, Respiration, 第39卷, 1980年第5期, 封面页, 目录页, 第264-271页, 及其中文译文, 其中外文文献复印件11页, 译文6页 ;

证据2: PCT专利申请国际公开文本W098/00159A1, 1998年1月8日公开, 及其中文译文, 其中公开文本复印件81页, 译文60页;

证据3: 《工业药剂学》, 张汝华 主编, 中国医药科技出版社, 2001年7月第1版第2次印刷, 封面页, 出版信息页, 第274—279页, 复印件8页;

证据 4: 中华人民共和国药典 2000 版二部, 国家药典委员会编, 化学工业出版社, 2000 年 1 月第 1 版第 1 次印刷, 封面页, 出版信息页, 目录页, 第 691—693 页, 复印件 6 页。

请求人认为:

(1) 权利要求 3 中的“等渗剂”与权利要求 1 中的“等渗剂”重复, 造成权利要求 3 与其引用的权利要求 1 或 2 的保护范围实质上相同, 所以权利要求 1-3 不符合专利法实施细则第 20 条第 1 款关于权利要求应当简要的规定; 权利要求 2 中“大、中、小分子量”、权利要求 4 中“3 倍量”、“0.3%”、“0.02%”、“适量”、“近沸”、“盐溴己新”、“灯检”、“质检”不清楚, 上述表述方式和用语均使得所属领域技术人员无法界定权利要求 2、4 请求保护的 范围, 不符合专利法实施细则第 20 条第 1 款关于权利要求应当清楚地表述请求范围的规定。

(2) 针对权利要求 1-4, 本专利说明书虽然记载了一些用途和效果试验描述, 但上述试验中所使用的药物却被笼统描述为“本发明的盐酸溴己新注射液”。所属领域技术人员根据说明书的记载, 并不能确定实验所采用的究竟是何种组成和配比的盐酸溴己新注射液, 因此不能获知实验结果由何种样品获得, 因此, 本专利说明书不符合专利法第 26 条第 3 款有关充分公开的规定。

(3) “缓冲剂”是本专利要求保护的盐酸溴己新注射液的必要成分, 但说明书中没有对“缓冲剂”做任何说明, 说明书记载所制备的盐酸溴己新注射液不含“缓冲剂”, 因此权利要求 1-4 得不到说明书的支持, 不符合专利法第 26 条第 4 款的规定。

(4) ①证据1公开了一种盐酸溴己新注射液, 权利要求1的技术方案与证据1中公开的技术方案相比, 存在三个区别技术特征: a. 活性成分不同, 证据1中为溴己新, 而权利要求1方案中为盐酸溴己新; b. 活性成分含量不同; c. 权利要求1中含有缓冲剂, 证据1的方案中不含缓冲剂。然而前二个区别特征是本领域技术人员容易想到的, 最后一个区别技术特征为本领域常规技术手段。本领域技术人员在证据1技术方案的基础上结合本领域的公知常识得到权利要求1的技术方案是显而易见的, 该权利要求1相对于证据1不具备突出的实质性特点和显著的进步, 不具备专利法第22条第3款规定的创造性。②证据2也公开了一种盐酸溴己新注射液, 权利要求1的技术方案与证据2中公开的技术方案相比, 存在两个区别技术特征, 即: a. 权利要求1方案中限定活性成分含量, 证据2方案中未限定活性成分含量; b. 权利要求1方

案中含有缓冲液和等渗液，证据2方案中未披露这两种成分。然而第一个区别特征是本领域技术人员容易想到的，第二个区别技术特征为本领域常规技术手段。本领域技术人员在证据2技术方案的基础上结合本领域的公知常识得到权利要求1的技术方案是显而易见的，该权利要求1相对于证据2不具备突出的实质性特点和显著的进步，不具备专利法第22条第3款规定的创造性。③权利要求2、3的附加技术特征是制药领域常识，在独立权利要求1不具备创造性的情况下，权利要求1的从属权利要求2和3也不具备创造性，不符合专利法第22条第3款规定。④权利要求4是权利要求1所述盐酸溴己新注射液的制备方法，其中所涉及的制备方法本身是已知的，如证据3记载的生产工艺，本领域技术人员在证据1或2的基础上显而易见地得出权利要求1的盐酸溴己新注射液的具体组成和配比的情况下，结合本领域公知常识证据3的具体步骤，会显而易见地得到权利要求4的技术方案。因此在产品权利要求1-3不具备创造性的情况下，其制备方法权利要求4也不具备创造性，不符合专利法第22条第3款规定。

经形式审查合格后，专利复审委员会受理了上述请求，于2009年6月15日向双方当事人发出《无效宣告请求受理通知书》，并将《专利权无效宣告请求书》及其附件清单中所列的附件的副本转送给专利权人，要求其在指定的期限内答复，同时成立合议组对本无效宣告请求案进行审理。

专利权人于2009年8月11日提交了意见陈述书和如下反证：

反证1：《药剂学》第三版，屠锡德等主编，人民卫生出版社，2004年3月第3版第3次印刷，封面页，编者信息页，出版信息页，第439页，第483—487页，第523—524页，封底页，复印件，共12页；

反证2：《中华人民共和国药典》2000版二部，国家药典委员会编，化学工业出版社，2000年1月版，封面页，目录页、凡例第XII、XIII页，复印件，共4页；

反证3：《药剂学》，於传福主编，人民卫生出版社，1986年11月第1版第1次印刷，封面页，编者信息页，出版信息页，第300、301、318页，封底页，复印件，共7页；

反证4：《中华人民共和国卫生部药品标准》二部，第六册，（生化药品第一分册），中华人民共和国卫生部药典委员会编，1998年，封面页，扉页，第78、79、88页，复印件，共6页；

反证5：《药剂学》，第二版，悉念朱、顾学裘主编，人民卫生出版社，1990年第2版第1次印刷，封面页，扉页，出版信息页，编写说明页，第35-39页，第198、209、210页，复印件，共12页；

反证6：《中华人民共和国药典》，2000版二部，国家药典委员会编，化学工业出版社，

2000年1月第1版第1次印刷，封面页，扉页，出版信息页，前言页，第25、40、67页，复印件，共7页；

反证7：《中华人民共和国药典》，2000年版一部，国家药典委员会编，化学工业出版社，2000年1月第1版第1次印刷，封面页，扉页，出版信息页，第231页，复印件，每份4页。

专利权人认为：

(1) 权利要求3中的等渗剂是对于权利要求1和2的进一步限定。反证1-7分别证明权利要求1-4中所用的请求人认为不清楚的用语的含义对于本领域技术人员而言是公知常识，而“盐溴己新”为录入错误，因此权利要求1-4符合专利法实施细则第20条第1款的规定。

(2) 在本发明专利的说明书中已经明确说明了本发明的用途和对本发明的效果实验描述，盐酸溴己新重量含量为0.001-0.04%才能达到试验效果且本说明书检验报告中已做了清楚描述，此外实施例1记载有注射液的相关试验分析。所以本发明符合专利法第26条第3款的规定。

(3) 本发明的注射液属于大输液，在大输液中加缓冲液或pH调节剂对pH进行调节是本领域公知常识且“缓冲剂”在本发明说明书的发明内容部分中有明确；另外“缓冲液”属于上位概念，权利要求1中记载的技术方案是说明书中概括得出的，因此本发明专利的权利要求完全以说明书为依据，符合专利法第26条第4款的规定。另外提出另一方案是将权利要求1修改为：“一种盐酸溴己新注射液，其特征在于：所述的盐酸溴己新注射液由盐酸溴己新与含有等渗剂、HCL、NaOH、注射用水的药用载体组成，其中盐酸溴己新的重量含量为0.001-0.04%。”，其中说明书实施例中记载有HCL和NaOH。

(4) 请求人提供的全部证据没有将本专利权利要求1所要求保护的技术方案全部公开，因而不能破坏本专利权利要求1的创造性。由于本专利权利要求1符合专利法第22条第3款所规定的创造性，且权利要求2-4从属于权利要求1，则权利要求2-4也具备创造性。

本案合议组于2009年9月7日向双方当事人发出《无效宣告请求口头审理通知书》，定于2009年10月21日对本专利权的无效宣告请求进行口头审理。同时将专利权人于2008年8月11日提交的意见陈述书及其附件的副本转送给请求人，要求其在口头审理时一并答复。

2009年10月21日，口头审理如期进行，双方当事人或其代理人均参加了本案口头审理。双方当事人对合议组成员无回避请求，对对方出庭人员的身份和资格均无异议。在口头审理过程中，本案合议组对请求人提出的专利权无效宣告请求理由和事实进行了充分调查，

对双方当事人的证据材料进行了质证，并给予了双方当事人充分陈述意见的机会。口头审理中认定的事实如下：（1）专利权人当庭提交了权利要求书的修改说明页和替换页，其中所做修改为将本专利授权文本中的权利要求 2 中的“大、中、小分子量的右旋糖酐”修改为“高、中、小分子量的右旋糖酐”，并将权利要求 4 中的“盐溴己新”修改为“盐酸溴己新”。并且放弃其上述意见陈述书中另一方案。（2）请求人认为专利权人的修改方式不符合审查指南有关无效程序中对权利要求的修改方式的规定。（3）合议组当庭告知双方当事人，审查指南关于无效程序中修改权利要求的方式仅限于技术方案或权利要求的删除以及对从属于同一独立权利要求的从属权利要求的合并，专利权人当庭提交的修改后的权利要求书的修改方式不符合该规定，本案审查的权利要求书仍为授权公告文本的权利要求书。双方当事人对此表示同意。（4）请求人当庭提交了北京市求是公证处出具的（2009）京求是内民证字第 0850 号公证书和盖有国家知识产权局专利检索咨询中心副本认证专用章的证据 2 的副本，分别用以证明证据 1、2 的真实性。专利权人对证据 1-4 的真实性、合法性、关联性、公开时间以及译文准确性无异议。（5）专利权人当庭出示了反证 1-7 的原件。请求人对反证 2-7 无异议，对反证 1 的公开时间有异议。（6）专利权人还当庭提交了反证 8-12。其中反证 8 为 2002 年第 3 期《中国新药杂志》第 251、252 页的复印件和原件；反证 9 为 1991 年 12 月由中国医药科技出版社出版的《药用辅料应用技术》第 662—664 页的复印件；反证 10 为 2006 年第 10 期《当代护士》第 10-12 页的复印件；反证 11 为 2008 年第 11 期《青海医药杂志》第 65-67 页的复印件；反证 12 为本专利的公开文本的复印件。专利权人主张反证 8-12 不作为证据提交，只作为参考文献提交。合议组当庭将上述反证副本转给请求人。请求人认为反证 8-12 的提交时机不符合审查指南的相关规定，不应当被接受。（7）请求人当庭确认该无效宣告请求的范围、理由和证据组合方式为：①权利要求 1-4 不符合专利法实施细则第 20 条第 1 款、专利法第 26 条第 3 款和 4 款的规定；②权利要求 1-4 相对于证据 1 和本领域技术常识的结合或者证据 2 和本领域技术常识的结合不具备创造性，不符合专利法第 22 条第 3 款规定，其中证据 3 和 4 作为本领域技术常识证据使用。合议组对此予以确认，并以此范围、理由和证据组合方式作为本案审理范围。（8）专利权人认为，本专利权利要求 1 与证据 1 的区别点除了请求人指出的三点外，还有一点是证据 1 的技术方案不是大输液，而本专利注射液可作大输液，而且二者有效成分含量巨大，本专利可解决静脉注射安全性问题。此外，权利要求 4 中的第 1、2、3 的步骤在证据 3 中没有公开。证据 3 中没有启示教导本领域技术人员去得到权利要求 4 的技术方案。所以本专利具备创造性。

至此，合议组认为本案事实已经清楚，可以依法作出审查决定。

二、决定的理由

（一）审查基础

口头审理中，合议组明确告知当事人本案审查文本为本专利授权公告文本双方当事人无异议，故本无效宣告请求审查决定以本专利授权公告的文本为审查基础。

（二）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，如果本领域技术人员在最接近的现有技术公开的技术方案的基础上结合本技术领域中的技术常识，能够显而易见地得到涉案专利权利要求中的技术方案，则该权利要求中的技术方案不具有突出的实质性特点，不具备创造性。

本案中，请求人认为本专利不符合专利法第 22 条第 3 款规定的证据使用了证据 1-4，其中证据 1 为外国非专利文献，证据 3、4 为中国非专利文献。专利权人对于证据 1、3、4 的真实性、合法性、关联性、公开时间以及译文准确性无异议。合议组经核实后对此予以认可。鉴于证据 1、3、4 的公开时间均在本专利申请日之前，因此证据 1、3、4 属于本专利申请日前的现有技术，可以作为本案证据使用。

本专利权利要求 1 保护一种盐酸溴己新注射液，所述的盐酸溴己新注射液由盐酸溴己新与含有等渗剂、缓冲剂、注射用水的药用载体组成，其中盐酸溴己新的重量含量为 0.001-0.04%。证据 1 在其第 265 页第 2 栏第 1 段和末段公开了“使用溴己新葡萄糖溶液(BGS)治疗成人呼吸窘迫综合症 (ARDS) 的结果”和“13 名成人呼吸窘迫综合症 (ARDS) 患者给药 BGS (3g 溴己新/1000ml 葡萄糖溶液, 5%)。该溶液以 50mg 溴己新/kg BW 的用量，4-6 天的周期，通过静脉内途径连续灌输”，根据上述公开内容可知，证据 1 中的溴己新葡萄糖溶液也为注射液，其中溴己新的重量含量约为 0.3%，并且其使用的“葡萄糖”即为本专利说明书发明内容部分明确列举的优选等渗剂，也是在本专利说明书实施例 1-3 中被具体实施使用的等渗剂。由此可见，将权利要求 1 保护的技术方案与证据 1 中公开的技术方案相比，其相对于证据 1 的区别在于：

- 1) 本专利权利要求 1 的注射液所使用的活性成分为盐酸溴己新，而证据 1 中为溴己新；
- 2) 本专利权利要求 1 的注射液中盐酸溴己新的重量含量约为 0.001-0.04%，而证据 1 中溴己新的重量含量约为 0.3%；
- 3) 本专利权利要求 1 的注射液中还含有缓冲剂，而证据 1 中则不含该成分。

关于上述区别 1)：由于溴己新已经是一种应用多年的药用化合物，例如证据 4（中国药

典 2000 版二部) 第 691-693 页给出了溴己新的药用形式为盐酸盐形式, 而盐酸盐是药用化合物最常用的药用加成盐形式之一, 因此所属领域技术人员在制备制剂时以其盐酸加成盐形式来代替原始药用化合物溴己新是很容易想到的。

关于上述区别 2): 实际上, 活性成分的含量在药物成品中往往反映为给药剂量, 剂量不同, 通常仅影响药品的规格, 对于药学领域的普通技术人员来说, 在药物组成、剂型均完全确定的情况下, 根据生产实际需要调整或改变活性成分的含量是容易想到并实现的。作为已有药物, 本领域技术人员根据特定病症、患者情况、给药途径等调整药物制剂中盐酸溴己新的重量含量是容易想到的, 这种调整属于本领域的常规技术。并且, 根据本专利说明书的记载, 本领域技术人员也看不出上述含量的调整能够带来任何预料不到的技术效果;

对于上述区别 3): 缓冲剂是维持注射液内 pH 值稳定的一种在注射液中常规使用的附加剂。而注射液内 pH 值稳定是对注射液质量的最基本的要求。为了维持注射液内 pH 值稳定、保证产品质量而在所述注射液中引入缓冲剂是本领域技术人员常用手段, 并且, 在本专利的说明书中没有对所述的“缓冲剂”作任何说明, 并且其全部实施例中所描述的制剂组成中都没有包含“缓冲剂”成分。因此, 根据本专利说明书的记载, 本领域技术人员也不能看出缓冲剂这一常规组分的添加能够给本发明带来任何预料不到的技术效果。

对于专利权人认为大输液也是权利要求 1 与证据 1 的区别点的主张, 合议组认为从证据 1 可以看出, 证据 1 中公开了“13 名 ARDS 患者给药 BGS (3g 溴己新/1000ml 葡萄糖溶液, 5%)。该溶液以 50mg 溴己新/kg BW 的用量, 4-6 天的周期, 通过静脉内途径连续灌输”, 由此可见, 证据 1 中公开的也是一种大输液, 请求人的这点区别不能成立。

综上所述, 本领域技术人员在证据 1 公开的技术方案的基础上结合本技术领域的技术常识, 得到权利要求 1 的技术方案是显而易见的, 权利要求 1 相对于证据 1 和本领域技术常识的结合不具备突出的实质性特点和显著的进步, 不具备专利法第 22 条第 3 款规定的创造性。

从属权利要求 2 和 3 是权利要求 1 的从属权利要求, 其附加技术特征对权利要求 1 中所述的等渗剂作了进一步限定, 权利要求 2 列举了多种常用的等渗剂; 权利要求 3 指明要求保护的注射液可含有一种或多种等渗剂。其中权利要求 2 所列举的是注射液这种剂型常用的等渗剂的具体实例, 而注射液中可根据实际需要含有一种或多种等渗剂是制药领域的常识。因此, 在权利要求 1 在证据 1 的基础上相对于本领域技术人员是显而易见的, 不具备创造性的情况下, 本领域技术人员也会很容易地得到权利要求 2 和 3 的技术方案, 权利要求 2、3 也不符合专利法第 22 条第 3 款有关创造性的规定。

本专利权利要求 4 是权利要求 1 所述盐酸溴己新注射液的注射方法。权利要求 4 与证据 1 的区别在于限定了盐酸溴己新注射液由权利要求 4 所述的方法制得。证据 3 的第 276 页—277 页 “(三) 输液剂的生产工艺及实例” 公开了输液剂的生产工艺步骤, 包括配液、过滤、灌装、灭菌、质量检查、包装等步骤。将权利要求 4 所述盐酸溴己新注射液的制造方法与证据 3 公开的技术内容相对比可知, 权利要求 4 所述第一和第二步骤是证据 3 中关于配液步骤的具体化, 第三步骤类似于上述证据 3 的过滤步骤, 其与证据 3 的区别技术特征, 如用 10% 氢氧化钠调节注射液 pH 值, 用 0.45 μ m 微孔滤膜过滤等均为本领域技术人员制备注射液时使用的常规技术手段。本领域技术人员在证据 1 的基础上显而易见地得出盐酸溴己新注射液的具体组成和配比的情况下, 为了制备得到权利要求 1 盐酸溴己新注射液, 在证据 3 所公开的内容的基础上, 结合本领域技术常识, 会很容易地得到权利要求 4 所述技术方案。而且根据本专利说明书的记载, 本领域技术人员也不能看出权利要求 4 的制备方法给欲制备的产品带来了何种预料不到的技术效果, 因此权利要求 4 不具备创造性, 不符合专利法第 22 条第 3 款的规定。

(三) 关于其它问题

鉴于依据以上事实已经得出本专利全部权利要求不符合专利法第 22 条第 3 款的规定的结论, 故合议组对请求人所主张的其它无效理由和证据以及专利权人提交的证据不再予以评述。

基于以上事实和理由, 本案合议组作出如下审查决定。

三. 决定

宣告第 02139042.8 号发明专利权全部无效。

当事人对本决定不服的, 可以根据专利法第 46 条第 2 款的规定, 自收到本决定之日起三个月内向北京市第一中级人民法院起诉。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。