

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 10529 号
决 定 日	2007 年 9 月 25 日
发明创造名称	一种药学上稳定的奥沙利铂制剂
国际分类号	A61K 31/282, A61P 35/00
无效宣告请求人	深圳海王药业有限公司
专 利 权 人	德彪药品股份有限公司
专 利 号	95194443.6
优 先 权 日	1994 年 8 月 8 日
申 请 日	1995 年 8 月 7 日
授 权 公 告 日	2004 年 2 月 18 日
合 议 组 组 长	李人久
主 审 员	卢阳
参 审 员	葛永奇

法 律 依 据	专利法第 26 条第 3、4 款，专利法第 22 条第 2、3 款
<p>决定要点：</p> <p>对于包含参数特征的产品权利要求，应当考虑权利要求中的参数特征是否隐含了要求保护的产品具有某种特定结构和/或组成。如果所属领域技术人员根据该参数无法将要求保护的产品与对比文件产品区分开，则可推定要求保护的产品与对比文件产品相同。</p>	

一. 案由

本专利权无效宣告请求案涉及国家知识产权局于 2004 年 2 月 18 日公告授予的、名称为“一种药理学上稳定的奥沙利铂制剂”的第 95194443.6 号发明专利权（下称本专利），其申请日为 1995 年 8 月 7 日，优先权日为 1994 年 8 月 8 日，专利权人为德彪药品股份有限公司。本专利授权公告的权利要求书如下：

“1. 一种通过非肠道形式给药的药理学上稳定的奥沙利铂制剂，由浓度为 1 至 5mg/ml 及 pH 为 4.5 至 6 的奥沙利铂水溶液组成，该制剂中的奥沙利铂的含量至少是最初含量的 95% 并且当贮存超过药物有效期之后溶液保持澄清、无色和没有任何沉淀。

2. 如权利要求 1 的制剂，其中奥沙利铂在水中的浓度大约是 2mg/ml 而且溶液 pH 的平均值大约是 5.3。

3. 如权利要求 1 或 2 的制剂，其中奥沙利铂溶液的比旋光度的范围从 +74.5° 至 +78.0°。

4. 如权利要求 1 至 3 中之一的制剂，奥沙利铂水溶液形式可以即时使用并装在一个气密的容器中。

5. 如权利要求 4 的制剂，其特征在于所述容器含有一个活性剂量单位 50 至 100mg 的奥沙利铂，它可通过输入给药。

6. 如权利要求 4 或 5 的制剂，其特征在于所述容器是一种用塞子密封的药用玻璃小瓶，至少伸入小瓶内的塞子表面相对于所述溶液是惰性的。

7. 如权利要求 6 的制剂，其特征在于所述溶液和塞子之间的空间充满着一种惰性气体。

8. 如权利要求 4 或 5 的制剂，其特征在于所述容器是输入用的柔性小袋或安瓿。

9. 如权利要求 4 或 5 的制剂，其特征在于上述容器是带有微泵的输入装置的一个组成部分。”

针对上述专利权，深圳海王药业有限公司（下称请求人）于 2006 年 12 月 8 日向专利复审委员会提出专利权无效宣告请求，认为本专利不符合专利法第 26 条第 3、4 款、专利法第 22 条第 1、3 款以及专利法实施细则第 18 条的规定。请求人同时提交了以下附件：

附件 1：“抗癌新药草酸铂的药理和临床研究进展”，于盛海等人，国外医学肿瘤学分册，第 19 卷第 5 期，第 271~273 页，1992 年 10 月，复印件共 3 页；

附件 2：“草酸铂的合成及其结构表征”，普绍平等人，贵金属，第 21 卷第 1 期，第 26~27 页，2000 年 3 月，复印件共 2 页；

附件 3：“药剂学（第二版）”，奚念朱，顾学裘主编，人民卫生出版社，1988 年 5 月第 2 版第 9 次印刷，扉页、出版信息页、第 175~197 页，复印件共 25 页。

依据上述附件，请求人认为：（1）本专利说明书中仅提到奥沙利铂冻干剂的缺陷，未提到奥沙利铂本身的理化性质、在申请该专利前将其制备成水溶液存在的技术难点和需解决的技术难题，以及除 2mg/ml 外其它浓度奥沙利铂水溶液的性质，因此本专利不符合专利法第 26 条第 3 款及专利法实施细则第 18 条的规定；（2）由于本专利说明书中未提到奥沙利铂本身的理化性质、将其制备成水溶液时需解决的技术难题，以及除 2mg/ml 外其它浓度奥沙利铂水溶液的性质，也没有提供实验证据证实“浓度低于 1mg/ml 的奥沙利铂水溶液是不够稳定的”，由此导致权利要求 1 的“1 至 5mg/ml”的浓度范围得不到说明书的支持，不符合专利法第 26 条第 4 款的规定；（3）附件 1、2 中公开了奥沙利铂的水溶性等理化性质，且附件 3 提到“溶液型注射剂，对于易溶于水而且在水溶液中稳定的药物，则作成水溶液，如氯化钠注射液、葡萄糖注射液等”，此外，US4169846 中也提到奥沙利铂以羧甲基纤维素钠为助溶剂，但溶剂主体为水，因此，权利要求 1、2 相对于附件 1 与附件 3 的结合或附件 2 与附件 3 的结合不具备创造性；（4）权利要求 3-9 的附加技术特征要么对权利要求不能起到任何限定作用，要么属于本领域技术人员容易想到的常规选择，因此，在其引用的权利要求 1 或 2 不具备创造性的情况下，权利要求 3-9 相对于附件 1 与附件 3 的结合或附件 2 与附件 3 的结合也不具备创造性。

2007 年 1 月 8 日，请求人又提交了意见陈述书，其中增加了如下无效宣告理由：权利要求 1 不符合专利法第 22 条第 1、2、3 款的规定，权利要求 2 不符合专利法第 22 条第 1、3 款的规定。请求人同时提交了下列附件作为证据：

附件 4：“Circadian Rhythm in Toxicities and Tissue Uptake of 1,2-Diamminocyclohexane(*trans*-1) oxalatoplatinum(II) in Mice” Naceur A. Boughattas 等人, *Cancer Research*, 第 49 期，第 3362-3368 页，1989 年 6 月 15 日，英文，复印件共 7 页；

附件 5：“Oxalatoplatmum(I-OHP): experimental and clinical studies.”, J.L. Misset 等人, *Platmum and Other Metal Coordmation Compounds in Cancer Chemotherapy*,

第 369—375 页，1991 年，英文，复印件共 7 页；

附件 6：“Oxaliplatin”，Y.Kicilani, Drug of the Future, 第 529—532 页，1989 年，英文，复印件共 4 页。

请求人在意见陈述书中提供了上述附件 4—6 中被使用部分的译文，并认为：1、附件 4 中公开了将适当体积的蒸馏水加入奥沙利铂粉末中制备成注射用水溶液，用于小鼠静脉注射给药，该水溶液的浓度为 3.4mg/ml，其自身理化性质决定了其 pH 值在 4.5—6 的范围内且是稳定的，因此，权利要求 1 不具备新颖性和创造性；2、附件 5、6 中均报道奥沙利铂在水中溶解度为 7.9mg/ml，且在水中非常稳定，本领域技术人员将已知理化性质的奥沙利铂溶解到水中，制成注射用水溶液无需克服技术障碍，没有产生不可预见的效果，因此，权利要求 1 相对于附件 4 和 5 或附件 4 和 6 不具备创造性；3、权利要求 2 中 2mg/ml 的奥沙利铂浓度是与附件 4 的区别特征，但对于该浓度的选择不能产生意外的技术效果，因此，获得权利要求 2 的技术方案同样无需克服技术障碍，没有产生预料不到的效果，权利要求 2 也不具备创造性。

经形式审查合格后，专利复审委员会受理了上述专利权无效宣告请求，于 2007 年 1 月 9 日向双方当事人发出《无效宣告请求受理通知书》，并将请求人于 2006 年 12 月 8 日提交的《专利权无效宣告请求书》及其附件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 2007 年 2 月 25 日针对请求人于 2006 年 12 月 8 日提出的无效宣告请求的理由及其证据提交了意见陈述和以下反证：

反证 1：ELOXATINTM (oxaliplatin for injection), 英文，复印件共 32 页及其部分中文译文共 1 页；

反证 2：Eloxatin 5mg/ ml concentrate for solution for infusion, 英文，复印件共 18 页及其部分中文译文共 3 页；

反证 3：“The Merck Index”，Martha Windholz 等人编，MERCK & CO., INC 出版，1983 年，扉页、第 254 页，英文，复印件共 2 页及其部分中文译文共 1 页；

反证 4: “MaGraw-Hill Dictionary of Chemistry”, Sybil P. Parker 主编, McGraw-Hill 出版, 扉页、出版信息页、前言、第 68、69 页, 英文, 复印件共 3 页及其部分中文译文共 1 页;

反证 5: “中华人民共和国药典 (2005 年版) 二部”, 国家药典委员会编, 化学工业出版社, 2005 年 1 月第 1 版第 1 次印刷, 封面、出版信息页、第 XIII 页, 复印件共 3 页。

依据反证 1-5, 专利权人认为: 1、如反证 1 所示, 奥沙利铂冻干制剂一旦配制成溶液后, 必须冷藏并在 24 小时内使用, 而本专利的奥沙利铂溶液通过调节浓度和 pH 获得了令人惊奇的稳定性, 如反证 2 所示, 本专利的制剂已经商业化; 2、附件 2 的发表日为 2000 年 3 月, 而本专利的优先权日为 1994 年 8 月 8 日, 因此附件 2 并非现有技术; 3、附件 1 中没有明确地或隐含地公开或提示制备由奥沙利铂水溶液组成的药学上稳定的制剂, 也没有公开或提示选择浓度为 1-5mg/ml 且 pH 值为 4.5 至 6 的特定范围的奥沙利铂水溶液, 附件 3 也没有教导奥沙利铂在本专利所述的 pH 或浓度下在药学可接受的时间段内可以保持稳定。且根据附件 3 可知, 配制成水溶液的药物需要满足两个条件: (1) 该药物易溶于水; (2) 该药物必须在水溶液中稳定。而如反证 1、5 所示, 奥沙利铂是微溶于水而不是易溶于水, 本专利说明书中也表明, 如果浓度低于 1mg/ml, 奥沙利铂在水溶液中不够稳定。由此, 本领域技术人员不会认为将奥沙利铂配制成为水溶液形式的药物制剂是显而易见的, 即使目标是奥沙利铂水溶液, 本领域技术人员也会向该溶液中添加助溶剂和稳定剂, 而本专利的技术方案不含这些添加剂, 因此, 本专利的权利要求 1 不是显而易见的, 具有创造性。4、US4169846 并不能支持请求人的观点, 因为该专利的方案中含有羧甲基纤维素, 如反证 3、4 所示, 羧甲基纤维素是悬浮剂和稳定剂, 使用羧甲基纤维素正是因为奥沙利铂在水中溶解度不足并且不稳定; 5、本专利说明书第 1 页倒数第 2 段至第 2 页第 1 段记载了本发明要解决的技术问题, 且根据本专利说明书的描述, 本领域技术人员能够容易地理解并且制备所述浓度和 pH 范围的奥沙利铂制剂, 因此本专利符合关于清楚和充分公开的规定。6、请求人没有证据表明溶液在 1-5mg/ml 中哪一点不稳定, 没有理由怀疑奥沙利铂溶液在所述整个范围内的稳定性, 因此本专利的权利要求能够得到说明书的支持。

2007 年 3 月 19 日, 本案合议组将请求人于 2007 年 1 月 8 日提交的意见陈述书及其附件副本转送给专利权人, 并要求其在自收到之日起一个月内作出答复。

2007 年 5 月 8 日, 专利权人针对请求人于 2007 年 1 月 8 日提出的补充意见及所附证据提交了意见陈述书和以下反证:

反证 6：“电导法测定铂抗癌药物的解离速率”，刘伟平等，贵金属，第 17 卷第 3 期，1996 年，第 28-30 页，复印件共 3 页。

依据上述反证，专利权人认为：1、请求人提出新无效事实和理由的时间是否超出审查指南规定的一个月期限需要核实；2、权利要求 1 的制剂是无菌、适于运输和保存形式的、供临床使用的药物制剂，附件 4 的产品是由不明质量及成分的固体奥沙利铂溶于蒸馏水新鲜配制的在动物实验中以中毒剂量给小鼠注射的奥沙利铂水溶液，不适于临床使用，不是药物制剂；3、权利要求 1 涉及一种药物制剂，在有效期结束时仍为澄清、无色和没有任何沉淀的溶液，附件 4 的溶液是当天配制当天使用，过期废弃，不是在药物有效期内保存，保持澄清、无色和没有任何沉淀的溶液；4、奥沙利铂水溶液的 pH 值不单取决于奥沙利铂的化学结构，还与其初始浓度、所含杂质和环境因素有关，不能简单的从奥沙利铂水溶液和其浓度推知溶液的 pH 值，而附件 4 没有公开奥沙利铂水溶液的 pH 值；基于上述 2-4 三点理由，权利要求 1 具有新颖性；5、本专利奥沙利铂药物制剂的稳定性超过 2 年，附件 4 没有公开任何关于奥沙利铂溶液稳定性的内容，相反，其是当天配制，这显示该溶液不稳定，不适于长期保存。附件 5、6 均指出，奥沙利铂在水中的稳定性超过一周，但没有公开奥沙利铂物质的质量及成分，没有明确稳定性的含义，测量方法和稳定性数据，而且附件 5、6 对奥沙利铂溶液的稳定期以周数形容，与本专利的稳定期有较大差距，附件 5、6 也没有公开奥沙利铂化合物可以制成实时使用的注射剂形式，这样的制剂是否在可接受的保存期内保持药理学上的稳定以及制造这样的稳定药物制剂所需要的参数，因此，基于这些现有技术，本领域技术人员不会认为奥沙利铂水溶液可以作为临床使用的药物制剂，相反会使本领域技术人员认为奥沙利铂水溶液不够稳定，不适于作为药物制剂。实际上，反证 6 即指出奥沙利铂水溶液会发生解离，在 70 天时一半的奥沙利铂分解，可见，奥沙利铂水溶液不稳定是本领域技术人员的认识，本发明正是解决了稳定性这一问题，总之，本专利具有创造性。

2007 年 5 月 31 日，本案合议组向双方当事人发出口头审理通知书，定于 2007 年 7 月 17 日对本案进行口头审理。同时，专利复审委员会本案合议组将专利权人于 2007 年 2 月 25 日和 2007 年 5 月 8 日提交的意见陈述书及其附件副本转送给请求人。

2007 年 7 月 17 日，口头审理如期进行。双方当事人均委托代理人参加了口头审理，口头审理过程中请求人当庭补交了下列证据：

附件 7：“中华人民共和国药典（1990 年版）二部”，中华人民共和国卫生部药典委员会编，化学工业出版社、人民卫生出版社，1990 年 11 月第 1 版，1991 年 6 月第 2 次印刷，扉页、出版信息页、第 1、374、375 页，复印件共 5 页；

附件 8：涉及“药剂学的性质”的文件，复印件共 1 页；

专利权人当庭补交下列反证：

反证 7：“中华人民共和国药典（2005 年版）二部”，国家药典委员会编，化学工业出版社，2005 年 1 月第 1 版第 1 次印刷，封面、出版信息页、第 108、109、440、441、363、612、613、614、632、636、637、691、692 页复印件共 15 页；

反证 8：“国家药品标准 新药转正标准（第 35 册）”，国家药典委员会编，化学工业出版社，2004 年 1 月第 1 版第 1 次印刷，封面、扉页、出版信息页、第 137、138、171、172 页，复印件共 7 页及说明性资料共 2 页；

反证 9：北京市公证处出具的（2007）京证经字第 15947 号公证书，用于证明反证 10 和 11 的复印件与原件相符，复印件共 3 页；

反证 10：“中华人民共和国药典（1990 年版）”，中华人民共和国卫生部药典委员会编，化学工业出版社、人民卫生出版社，封面、扉页、第（viii）页、借阅登记页的复印件共 4 页；

反证 11：“The Merck Index”，Susan Budavari 等人编，MERCK & CO., INC 出版，1989 年，封面、扉页、目录第 vii 页、第 278 页、借阅登记页，英文复印件共 5 页及其部分中文译文共 1 页。

口头审理过程中认定的事实如下：（1）请求人明确其请求宣告本专利无效的理由为：本专利说明书不符合专利法第 26 条第 3 款的规定，权利要求 1 不符合专利法第 26 条第 4 款的规定，权利要求 1 相对于附件 4 不符合专利法第 22 条第 2 款的规定，权利要求 1—9 相对于附件 4、附件 5、附件 6、附件 4 与附件 5 的结合、附件 4 与附件 6 的结合不符合专利法第 22 条第 3 款的规定，其中以附件 3 作为公知常识性证据与上述附件结合评述创造性；放弃本专利说明书不符合专利法实施细则第 18 条的规定的无效宣告理由；（2）请求人表示附件 3 主要用于说明制剂的定义，并公开了权利要求 3—9 的附加技术特征；（3）专利权人对请求人提交的附件 1—7 的真实性没有异议，除了指出附件 2 公开于本专利申请日之后以外，专利权人认可附件 1、3—7 的公开日在本专利优先权日之前；（4）请求人认为反证 3、4 属域外证据，但专利权人未提供相应的公证认证手续，故对其真实性不予认可，此外请求人不认可反证 1、2、4—8 的公开性，不认可反证 1、2 与本案的关联性，并且认为专利权人当庭提交的反证 8、11 不属于公知常识，因而属于超期证据；（5）请求人对反证 1—4 的译文无异议，对反证 11 的译文需要时间答复；（6）专利权人对附件 4 的译文有异议，当庭提

交了补正译文，同时认为请求人意见陈述书中只是对附件 5、6 进行了陈述，该陈述并非译文，合议组当庭将专利权人提交的补正译文转交给请求人，请求人表示专利权人当庭提交附件 4 的译文超出了审查指南规定的期限；（7）合议组当庭宣布，双方当事人可以于庭后 15 日内提交书面意见。

口头审理后，请求人于 2007 年 8 月 1 日提交了意见陈述书，坚持其在口头审理过程中确定的无效理由和对反证 1、2、4—8 的公开性、反证 3、4 的真实性、合法性和关联性以及反证 8、11 的举证期限的异议，并且表示反证 10 对本案不具有证明力。

专利权人于 2007 年 8 月 1 日提交了意见陈述书和下列证据：

反证 12：“中华人民共和国药典（1990 年版）”，中华人民共和国卫生部药典委员会编，化学工业出版社、人民卫生出版社，1990 年 11 月第 1 版，第 1991 年 9 月第 3 次印刷，扉页、出版信息页、第 319、405、406、568、569、592、593、596、597、661、662、780、781 页，复印件共 15 页；

反证 13：第 02826843.1 号发明专利申请的公开文本，公开号为 CN1612737A，公开日为 2005 年 5 月 4 日，复印件共 14 页。

在上述意见陈述书中，专利权人坚持其口头审理过程中陈述的意见，并指出：（1）反证 7 中记载的事实在反证 12 中也有记载，因此，请求人基于出版日期对于反证 7 的反对是没有根据的；（2）反证 13 证明奥沙利铂水溶液不一定具有本专利权利要求 1 的 pH 值，因此从附件 4 记载的内容无法推定其所公开的奥沙利铂水溶液的 pH 值在 4.5—6 的范围内；（3）请求人没有在规定期限内基于附件 4、5 和/或 6 来主张从属权利要求 3—9 不具有创造性。

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）无效宣告请求的理由和范围

专利法实施细则第 66 条规定，在专利复审委员会受理无效宣告请求后，请求人可以在提出无效宣告请求之日起 1 个月内增加理由或者补充证据。逾期增加理由或者补充证据的，专利复审委员会可以不予考虑。

请求人在口头审理中确认其请求宣告本专利无效的理由是：本专利说明书不符合专利法第 26 条第 3 款的规定，权利要求 1 不符合专利法第 26 条第 4 款的规定，权利要求 1 相对于附件 4 不符合专利法第 22 条第 2 款的规定，权利要求 1—9 相对于附件 4、附件 5、附件 6、附件 4 与附件 5 的结合、附件 4 与附件 6 的结合不符合专利法第 22 条第 3 款的规定，其中以附件 3 作为公知常识性证据与上述附件结合评述创造性。但是由于权利要求 3—9 相对于附件 4、附件 5、附件 6、附件 4 与附件 5 的结合、附件 4 与附件 6 的结合不符合专利法第 22 条第 3 款规定是请求人在口头审理过程中新增加的无效宣告理由，属于在提出无效宣告请求之日起一个月后增加的无效宣告理由，根据专利法实施细则第 66 条的规定，合议组不予考虑。

因此，本无效宣告请求案的审理范围为：本专利说明书不符合专利法第 26 条第 3 款的规定，权利要求 1 不符合专利法第 26 条第 4 款的规定，权利要求 1 相对于附件 4 不符合专利法第 22 条第 2 款的规定，权利要求 1、2 相对于附件 4、附件 5、附件 6、附件 4 与附件 5 的结合、附件 4 与附件 6 的结合不符合专利法第 22 条第 3 款的规定，其中以附件 3 作为公知常识性证据使用。

（二）关于证据

1、举证期限

反证 8 是专利权人在口头审理过程中提交的证据，鉴于其公开日（2004 年 1 月）在本专利申请日之后，不能作为本专利申请日之前本领域技术人员的公知常识，且其提交时间超出了专利复审委员会指定的答复期限，因此，合议组对反证 8 不予考虑。

反证 11 为“THE MERCK INDEX”，属于药物领域的技术手册，根据审查指南第四部分第三章第 4.3.2 节的规定，公知常识性证据可以在口头审理辩论终结前补充，而反证 11 是专利权人在口头审理过程中提交的，其提交时间并未超出审查指南中规定的专利权人举证期限，因此，合议组对反证 11 予以考虑，对请求人提出的对反证 11 举证时机的质疑不予支持。

反证 12、13 是专利权人于口头审理后提交的证据，其举证时间超出了审查指南第四部分第三章第 4.3.2 节规定的专利权人的举证期限，因此，合议组对反证 12、13 不予接受。

2、真实性

专利权人对请求人提交的附件 1—7 的真实性无异议，因此，合议组对附件 1—7 的真实性予以采信。

请求人对专利权人提交的反证 1、2、5—7、9—11 的真实性无异议，因此，合议组对反证 1、2、5—7、9—11 的真实性予以采信。

专利权人提交的反证 3、4 均属于域外证据，请求人对其真实性存在异议。根据审查指南第四部分第八章第 2.2.2 节的规定，域外证据应当经所在国公证机关予以证明，并经中华人民共和国驻该国使领馆予以认证，或者履行中华人民共和国与该所在国订立的有关条约中规定的证明手续。但是专利权人并未办理上述证明手续，而且其所出示的反证 4 的原件仅表明反证 4 可在香港获得，并不能证明能够从除香港、澳门、台湾地区外的国内公共渠道获得反证 3 和反证 4，因此，合议组对反证 3、4 的真实性不予采信。

3、公开性

请求人提交的附件 1、3—7 是公开发行的出版物，其公开日均早于本专利的优先权日，因此，附件 1、3—7 均构成本专利的现有技术。

请求人提交的附件 2 的公开日期（2000 年 3 月）在本专利的优先权日（1994 年 8 月 8 日）之后，因此，附件 2 不能作为现有技术评价本专利的新颖性和创造性。

专利权人提交的反证 1、2 均没有标注公开日期，专利权人也没有提供证据证明反证 1、2 所记载的内容在本专利优先权日之前已为公众所知，因此，反证 1、2 不能作为现有技术评价本专利的新颖性和创造性。

专利权人提交的反证 5—7 的公开日期均在本专利的优先权日之后，没有证据表明其所反映的技术内容在本专利优先权日之前已为本领域技术人员所知，因此反证 5—7 不能作为现有技术。

反证 10 中记载了药物领域对于药品近似溶解度的一般表示方法，且其公开时间在本申请的优先权日之前，因此可作为现有技术，合议组对请求人提出的对反证 10 的证明力的质疑不予支持。

反证 11 的公开日期在本专利的优先权日之前，因而可作为现有技术。

4、关于译文

专利权人在口头审理过程中对请求人提交的附件 4 的译文提出异议，并当庭提交了更正后的附件 4 的译文，鉴于专利权人对异议部分提交译文的时间超过了合议组于 2007 年 3 月 19 日发出的转送文件通知书中指定的期限，按照审查指南第四部分第八章第 2.2.1 节规定，合议组对专利权人提交的附件 4 的更正译文不予考虑，附件 4 的译文以请求人于 2007 年 1 月 8 日提交的为准。

专利权人在口头审理过程中还认为请求人只是在意见陈述书中对附件 5、6 的内容进行了陈述，并未提交附件 5、6 的译文，合议组认为，请求人在 2007 年 1 月 8 日提交的意见陈述书中已明确表示其中第 1 页第 3 段为附件 5 第 370 页第 21—22 行的译文，第 1 页第 4 段为附件 6 第 529 页第 1 栏第 18—21 行的译文，因此，合议组对于专利权人所述请求人未提交附件 5、6 的译文的主张不予支持。

专利权人在口头审理过程中提交了反证 11 的译文，请求人在指定期限内未对其提出异议，因此，合议组对该译文予以接受。

（三）关于专利法第 26 条第 3 款

专利法第 26 条第 3 款规定，说明书应当对发明或者实用新型作出清楚、完整的说明，以所属技术领域的技术人员能够实现为准。

根据该款规定，说明书对发明或者实用新型作出的清楚、完整的说明，应当达到所属技术领域的技术人员能够实现的程度。所属技术领域的技术人员能够实现，是指所述技术领域的技术人员按照说明书记载的内容，就能够实现该发明或者实用新型的技术方案，解决其技术问题，并且产生预期的技术效果。

本专利涉及一种通过非肠道方式给药的药学上稳定的奥沙利铂制剂。其说明书中公开了该制剂的制备方法（参见说明书第 2 页倒数第 2 段和实施例 1、2），并且在实施例 3 中对所述制剂的稳定性进行了验证，本领域技术人员据此足以实现本发明，因此，本专利说明书对发明作出了清楚、完整的说明。

请求人认为本专利中未提到奥沙利铂本身的理化性质、在申请该专利前将其制备成水溶液存在的技术难点和需解决的技术难题，以及除 2mg/ml 外其它浓度奥沙利铂水溶液的性质，因此，本专利说明书没有记载与所述技术方案相关的需要解决的技术问题。对此，合议组认为，首先，奥沙利铂是本专利优先权日前本领域已知的化合物，其理化性质也是本领域

技术人员已知的，因此，本专利说明书中未详细描述奥沙利铂的理化性质并不影响本专利说明书的完整性；第二，本专利说明书第 1 页倒数第 2 段至第 2 页第 1 段中明确记载了本专利所要解决的技术问题，即克服现有的奥沙利铂冻干剂的缺陷；第三，本专利说明书中提供的 2mg/ml 奥沙利铂水溶液的实例已能够证明本专利制剂能够实施并产生预期的技术效果，除 2mg/ml 外其它浓度奥沙利铂水溶液的性质并不是必须记载的。

综上所述，请求人有关本专利说明书公开不充分的理由不成立，本专利说明书符合专利法第 26 条第 3 款的规定。

（四）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围。

根据该款规定，如果说明书中对权利要求有较好的支持，并且也没有理由怀疑发明在权利要求范围内不可以实施，则权利要求是可以接受的。

本专利权利要求 1 要求保护一种奥沙利铂制剂，其中奥沙利铂水溶液的浓度为 1 至 5mg/ml，其说明书中公开了奥沙利铂水溶液浓度为 2mg/ml 的实例，并验证了该制剂的稳定性（实施例 3）。请求人认为 1—5mg/ml 是奥沙利铂的水溶性范围内的一个较宽泛的范围，本领域技术人员无法根据 2mg/ml 预见到该数值范围浓度的水溶液均可实现与其相当的稳定性，因此权利要求 1 的概括得不到说明书的支持。合议组认为，虽然说明书中仅验证了奥沙利铂浓度为 2mg/ml 的制剂的稳定性，但是本领域技术人员据此能够理解浓度在 2mg/ml 基础上进行适当改变的奥沙利铂制剂仍然具有与其相当的稳定性，因此，在请求人没有提供足够的证据证明在权利要求 1 所限定的浓度范围（1—5mg/ml）中存在无法解决本专利所要解决的技术问题的技术方案的情况下，不能认为权利要求 1 的概括不适当。因此，请求人提出的本专利权利要求 1 不符合专利法第 26 条第 4 款规定的请求不成立。

（五）关于专利法第 22 条第 2 款

专利法第 22 条第 2 款规定，新颖性是指在申请日以前没有同样的发明或者实用新型在国内外出版物上公开发表过、在国内公开使用过或者以其他方式为公众所知，也没有同样的发明或者实用新型由他人向专利局提出过申请并且记载在申请日以后（含申请日）公布的专利申请文件中。

根据该款规定，对于包含性能、参数特征的产品权利要求，应当考虑权利要求中的性能、参数特征是否隐含了要求保护的产品具有某种特定结构和/或组成。如果所属技术领域的技术人员根据该性能、参数无法将要求保护的产品与对比文件产品区分开，则可推定要求保护的产品与对比文件产品相同，因此专利的权利要求不具备新颖性。

本专利权利要求 1 要求保护一种通过非肠道形式给药的药学上稳定的奥沙利铂制剂，其特征在于由浓度为 1—5mg/ml 及 pH 为 4.5—6 的奥沙利铂水溶液组成，该制剂中的奥沙利铂的含量至少是最初含量的 95% 并且贮存超过药物有效期之后溶液保持澄清、无色和没有任何沉淀。附件 4 中公开了一种奥沙利铂水溶液，其由蒸馏水和奥沙利铂粉末混合制得，浓度为 3.4mg/ml，用于对小鼠静脉注射给药。由此可见，权利要求 1 所要求保护的技术方案与附件 4 中公开的技术方案相比，两者均为奥沙利铂的水溶液，而且附件 4 中所述的 3.4mg/ml 的浓度也在权利要求 1 中所述的 1—5mg/ml 的浓度范围之内。虽然权利要求 1 中还限定了所述水溶液的 pH 为 4.5—6，以及“该制剂中的奥沙利铂的含量至少是最初含量的 95% 并且贮存超过药物有效期之后溶液保持澄清、无色和没有任何沉淀”，但是，同样结构组成的产品必然具有同样的性能，根据本专利说明书第 2 页第 2 段所记载的“使用一种奥沙利铂的水溶液，它的活性成分的浓度和 pH 值是很好的确定在各自的范围之内的并且同时活性成分是不需要任何酸或碱，缓冲液或其它添加剂”可知，权利要求 1 中的 pH 值为所述 1—5mg/ml 浓度的奥沙利铂水溶液本身固有的理化性质，并未隐含所述制剂中还包括其它成分，如酸、碱、缓冲液或其它添加剂；同样，“该制剂中的奥沙利铂的含量至少是最初含量的 95% 并且贮存超过药物有效期之后溶液保持澄清、无色和没有任何沉淀”也没有隐含所述制剂中除奥沙利铂和水外还含有其它成分，因此，这两个特征不能使权利要求 1 的制剂区别于附件 4 中公开的水溶液，所以，权利要求 1 不具备新颖性。

专利权人认为药物制剂是指供临床使用的具有一定剂型的适于运输和保存的药物终产品，如请求人提供的附件 3 所述，注射剂是指药物制成的无菌的溶液、混悬液或临用前配制成液体的无菌粉末供注入人体的制剂，其需要具有必要的物理稳定性和化学稳定性，确保产品在储存期内安全有效。因此，由于权利要求 1 中所述的特征表明权利要求 1 的奥沙利铂制剂是一种供临床上给人使用的药物制剂，而附件 4 公开的是动物实验用溶液，所以两者并不相同。对此，合议组认为：（1）同样结构组成的产品必然具有同样的性能，附件 4 中产品的组成与权利要求 1 中相同，因此也必然与权利要求 1 所述的产品一样，在药学上是稳定的，具有必要的物理稳定性和化学稳定性且该产品在储存期内安全有效；（2）根据附件 7 中对于

制剂的定义，“凡根据药典或其它现成处方将药物制成符合一定要求的药剂，例如盐酸普鲁卡因注射液、乙酰水杨酸片等都是制剂”，附件4中所公开的奥沙利铂水溶液虽然是用于小鼠毒性试验，但是试验用的注射水溶液同样应当符合基本的无菌、澄清以及在使用前具有必要的稳定性等要求，以确保能够实现动物试验的检测目的，因此，附件4中所公开的奥沙利铂水溶液也是一种制剂。由此可见，权利要求1中所述的“制剂”并不构成其与附件4所公开的技术方案的区别特征，专利权人的上述主张不成立。

专利权人还认为，水溶液的pH值容易受到例如原料药的质量（包括杂质的数量和种类，特别是酸碱杂质）和所使用水的种类和质量等的影响，附件4中并未公开所述溶液的pH值，也没有公开其所用奥沙利铂固体粉末的质量和纯度，没有公开其所用水的质量，因此，从附件4公开的内容无从推知其准确的pH值，也无从推定其pH值在4.5—6的范围内。对此，合议组认为：（1）权利要求1中并未对其要求保护的制剂中是否含有杂质以及杂质的种类、数量进行任何限定，因而，虽然其所采用的“由...组成”的封闭式表述方式允许所述制剂中带有杂质，但该杂质只允许以通常的含量存在，即杂质并不能构成权利要求1所述制剂与附件4中通过常规制备获得的奥沙利铂水溶液的区别技术特征；（2）虽然处方相同的药物的pH值可能因为其所含杂质的差异而有所不同，但是说明书中的记载表明本专利所述制剂的pH值（4.5—6）是通过常规制备形成的，并未记载添加附加的杂质进行调节，且专利权人并未能证明附件4中通过常规制备获得的水溶液的pH值不在权利要求1所述的该4.5—6的范围内，因此无法将所述pH值认定为权利要求1所述制剂与附件4中公开的水溶液之间的区别特征，专利权人的上述意见陈述不足以说明权利要求1相对于附件4具有新颖性。

综上所述，权利要求1不符合专利法第22条第2款的规定。

由于以上已得出权利要求1相对于附件4不具备新颖性的结论，因此，关于权利要求1的其它证据和无效宣告理由不再予以评述。

（六）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。

根据该款规定，如果发明是所属技术领域的技术人员在现有技术的基础上仅仅通过合乎逻辑的分析、推理或者有限的试验可以得到的，则该发明是显而易见的，也就不具备突出的实质性特点。

本专利权利要求 2 是权利要求 1 的从属权利要求，其中进一步限定奥沙利铂在水中的浓度大约是 2mg/ml 而且溶液 pH 的平均值大约是 5.3，该附加技术特征构成了权利要求 2 的技术方案与附件 4 公开的技术方案的区别技术特征（附件 4 所述水溶液中奥沙利铂浓度为 3.4mg/ml），但是，本领域技术人员根据奥沙利铂的治疗活性，经过简单实验，容易获知奥沙利铂的浓度以及该浓度时的 pH 值，因此上述奥沙利铂浓度上的改变以及由此形成的 pH 值均属于本领域技术人员在常规知识范围内易于作出的常规性选择，对于本领域技术人员而言是显而易见的，而且该权利要求所述的制剂也没有因为该常规改变而产生任何意想不到的技术效果，因此，权利要求 2 不具备突出的实质性特点。

专利权人认为：如附件 3 所示，溶液型注射剂要求药物易溶于水并且在水溶液中稳定，但是反证 10 表明 7.9mg/ml 的溶解度仅属于微溶，即奥沙利铂在水中的溶解度只是微溶，而且奥沙利铂从结构上分析是不稳定的，没有证据表明其是药学上稳定的：US4169846 中虽然暗示奥沙利铂在含有羧甲基纤维素的水中是可溶的，但是反证 11 表明羧甲基纤维素为悬浮剂和稳定剂，从而意味着奥沙利铂在水中溶解度不足且不稳定；附件 4 中的奥沙利铂水溶液是即配即用的，这提示本领域技术人员该溶液是不稳定的；附件 5、6 中虽然公开了奥沙利铂在水中可以稳定一周以上，但本领域技术人员从该公开内容的理解是奥沙利铂在水中的稳定性只有一周至两周；此外，现有技术中卡铂和顺铂等均是冻干剂形式存在的。因此，本领域技术人员从现有技术中获得的教导是奥沙利铂在水中溶解度和稳定性都不够，不能用于制造药学上稳定的溶液型奥沙利铂注射剂。

对此，合议组认为：（1）本专利权利要求中要求保护的是“非肠道形式给药的药学上稳定的奥沙利铂制剂”，其不仅限于注射剂；（2）附件 3 中所记载的“对于易溶于水并且在水溶液中稳定的药物，则作成水溶液”并不表示现有技术中认定“易溶”是制备注射液的必需条件，事实上，现有技术中已知大量并非易溶但可配制成注射剂使用的化学物质的范例；（3）如本专利中所示，奥沙利铂水溶液是稳定的，因此请求人对奥沙利铂结构的分析结果，即奥沙利铂水溶液不稳定与客观事实不符，而且也没有证据表明请求人对奥沙利铂所作的偏离客观事实的分析是本领域技术人员普遍存在的错误认识；（4）附件 4 中奥沙利铂水溶液是临时配制的，但不能由此认定其在药学上是不稳定的，同样，附件 5、6 中也并未暗示奥沙利铂在水中的稳定性只有一周至两周，相反，附件 5、6 中均记载了奥沙利铂在水中可以稳定一周以上，这表明奥沙利铂在水中具有一定的稳定性并非本领域技术人员意想不到的技

术效果；(5)现有技术中卡铂和顺铂等都是以冻干剂形式存在并不足以证明现有技术中认定奥沙利铂只能制成冻干剂形式。因此，专利权人的上述主张不成立。

专利权人认为附件 4 中的溶液是用于评价对小鼠的毒性的，本领域技术人员在面临本专利所要解决的技术问题时根本不会考虑附件 4。对此，合议组认为：附件 4 所述试验中导致小鼠死亡的原因在于其为观察药物的毒性反应，给药剂量过大（相当于致死剂量的 50%），并不能证明或暗示该药物不适合用于临床，相反，对药物进行动物试验的目的本身就在于为该药物的临床提供参考，本领域技术人员据此能够容易地想到可将其用于临床，因此，专利权人的上述主张不成立。

综上所述，权利要求 2 不具备创造性，不符合专利法第 22 条第 3 款的规定。

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 95194443.6 号发明专利权的权利要求 1、2 无效，在本专利授权公告的权利要求 3-9 的基础上维持本发明专利权有效。

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。