



100033

北京市金融街 35 号国际企业大厦 A 座 16 层
北京三友知识产权代理有限公司 庞东成, 武肅 (010-88091921)

发文日:

2018 年 08 月 03 日



申请号或专利号: 200480019148.4

发文序号: 2018073101070720

案件编号: 4W105747

发明创造名称: 修饰的氟化核苷类似物

专利权人: 吉利德制药有限责任公司

无效宣告请求人: 医药、使用权和知识倡议(I-MAK)公司

无效宣告请求审查决定书

(第 36170 号)

根据专利法第 46 条第 1 款的规定, 专利复审委员会对无效宣告请求人就上述专利权所提出的无效宣告请求进行了审查, 现决定如下:

- 宣告专利权全部无效。
- 宣告专利权部分无效。
- 维持专利权有效。

根据专利法第 46 条第 2 款的规定, 对本决定不服的, 可以在收到本通知之日起 3 个月内向北京知识产权法院起诉, 对方当事人作为第三人参加诉讼。

附: 决定正文 26 页(正文自第 2 页起算)。

合议组组长: 何炜 主审员: 王轶 参审员: 尹俊亭



201019 纸件申请, 回函请寄: 100088 北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 国家知识产权局专利复审委员会收
2014.11 电子申请, 应当通过电子专利申请系统以电子文件形式提交相关文件。除另有规定外, 以纸件等其他形式提交的文件视为未提交。



中华人民共和国国家知识产权局专利复审委员会

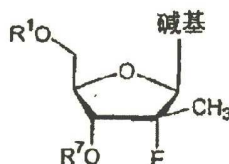
无效宣告请求审查决定(第 36170 号)

案件编号	第 4W105747, 4W106137 号
决定日	2018 年 05 月 30 日
发明创造名称	修饰的氟化核苷类似物
国际分类号	C07H19/06, C07H 19/16, C07H 19/14, A61K 31/7064, A61K 31/7076, A61P 31/12
无效宣告请求人 I	医药、使用权和知识倡议(I-MAK)公司
无效宣告请求人 II	福建广生堂药业股份有限公司
专利权人	吉利德制药有限责任公司
专利号	200480019148.4
申请日	2004 年 04 月 21 日
优先权日	2003 年 05 月 30 日
授权公告日	2009 年 06 月 24 日
无效宣告请求日	2017 年 04 月 19 日, 2017 年 08 月 07 日
法律依据	专利法第 26 条第 3 款, 专利法第 26 条第 4 款, 专利法第 22 条第 2 款, 专利法第 22 条第 3 款, 专利法第 29 条
决定要点:	<p>判断说明书是否充分公开了要求保护的技术方案, 应当基于说明书的整体内容并结合本领域技术人员的普通技术知识来加以判断, 如果本领域技术人员通过阅读说明书整体内容并结合其所掌握的普通技术知识能够获得足够的信息, 明悉实现发明的技术手段、解决其技术问题, 并预期到其技术效果, 则说明书满足充分公开的要求。</p> <p>如果权利要求概括的范围包含了不能解决发明所要解决的技术问题的技术方案, 则该权利要求得不到说明书的支持。</p> <p>在判断创造性时, 首先要将权利要求的技术方案和最接近的现有技术进行对比, 找出二者的区别特征, 确定所述技术方案实际解决的技术问题, 进而考察现有技术中是否存在将该区别特征引入到所述最接近的现有技术中以解决上述技术问题的启示, 如果现有技术中不存在这样的启示, 则该权利要求具备创造性。</p>

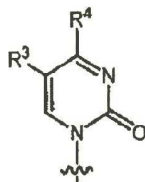
一、案由

本无效宣告请求案涉及国家知识产权局于 2009 年 06 月 24 日公告授予的、名称为“修饰的氟化核苷类似物”的第 200480019148.4 号发明专利权(下称本专利),其申请日为 2004 年 04 月 21 日,优先权日为 2003 年 05 月 30 日,专利权人为吉利德制药有限责任公司(由法莫赛特股份有限公司变更而来)。本专利授权公告时的权利要求书如下:

“1.通式如下的 β -D-(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基核苷或 β -L-(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基核苷,或其药学上可接受的盐:



其中,碱基是以下结构式所示的嘧啶碱基:



R^1 和 R^7 独立地是 H, C_1 - C_{10} 烷基, C_1 - C_{10} 烷基磺酰基或芳基 C_1 - C_{10} 烷基磺酰基,所述芳基选自苯基、联苯基或萘基,或者, R^1O -和 R^7O -独立地是单磷酸酯基,二磷酸酯基,三磷酸酯基或 H-磷酸酯基;

R^3 是 H, R^4 是 OH 或 NH_2 。

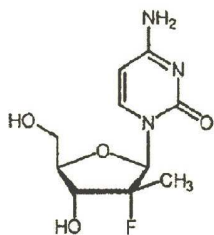
2.如权利要求 1 所述的 β -D-(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基核苷或 β -L-(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基核苷,或其药学上可接受的盐,其中, R^7 是 H, R^1O -是单磷酸酯基,二磷酸酯基或三磷酸酯基。

3.如权利要求 1 所述的 β -D-(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基核苷,或其药学上可接受的盐,其中, R^7 是 H, R^1O -是二磷酸酯基或三磷酸酯基。

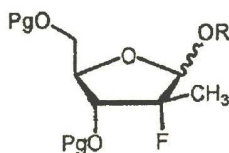
4.如权利要求 1 所述的 β -D-(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基核苷或 β -L-(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基核苷,或其药学上可接受的盐,其中, R^7 是 H, R^1O -是三磷酸酯基。

5.如权利要求 1 所述的 β -D-(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基核苷或 β -L-(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基核苷,或其药学上可接受的盐,其中, R^1 和 R^7 都是 H。

6.通式如下的 β -D-(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基核苷或其药学上可接受的盐:



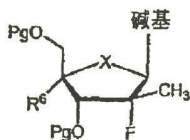
- 7.一种药物组合物, 包含权利要求 1 所述的核苷或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。
- 8.一种药物组合物, 包含权利要求 2 所述的核苷或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。
- 9.一种药物组合物, 包含权利要求 3 所述的核苷或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。
- 10.一种药物组合物, 包含权利要求 4 所述的核苷或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。
- 11.一种药物组合物, 包含权利要求 5 所述的核苷或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。
- 12.一种药物组合物, 包含权利要求 6 所述的核苷或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。
- 13.一种合成权利要求 1 所述核苷的方法, 所述方法包括用以下结构的化合物糖基化嘧啶碱:



1-4

其中, R 是 C₁₋₁₀ 烷基、酰基、苯甲酰基或甲磺酰基; Pg 选自: C(O)-C₁₋₁₀ 烷基、C(O)Ph、C(O)芳基、CH₃、CH₂-C₁₋₁₀ 烷基、CH₂-C₂₋₆ 烯基、CH₂Ph、CH₂-芳基、CH₂O-C₁₋₁₀ 烷基、CH₂O-芳基、SO₂-C₁₋₁₀ 烷基、SO₂-芳基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基, 或两个 Pg 可连接在一起形成 1, 3-(1, 1, 3, 3-四异丙基二亚硅氧烷基), 所述所述芳基选自苯基、联苯基或萘基。

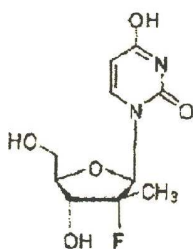
14.一种合成权利要求 1 所述核苷的方法, 所述方法包括如下中间体结构中 3'-OPg 或 5'-OPg 的选择性脱保护:



2-5

其中, X 是 O; Pg 独立地是选自下列的任何药学上可接受的保护基: C(O)-C₁₋₁₀ 烷基、C(O)Ph、C(O)芳基、CH₃、CH₂-C₁₋₁₀ 烷基、CH₂-C₂₋₆ 烯基、CH₂Ph、CH₂-芳基、CH₂O-C₁₋₁₀ 烷基、CH₂O-芳基、SO₂-C₁₋₁₀ 烷基、SO₂-芳基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基, 或两个 Pg 可连接在一起形成 1, 3-(1, 1, 3, 3-四异丙基二亚硅氧烷基), 所述所述芳基选自苯基、联苯基或萘基。

15.通式如下的 β -D-(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基核苷或其药学上可接受的盐:



16.一种药物组合物, 包含权利要求 15 所述的核苷或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。”

(无效宣告请求 I, 案件编号 4W105747)

医药、使用权和知识倡议(I-MAK)公司(下称请求人 I)于 2017 年 04 月 19 日针对本专利向专利复审委员会提出了无效宣告请求, 其理由是本专利说明书公开不充分, 不符合专利法第 26 条第 3 款的规定; 权利要求 1-5、7-11、13-16 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、5-7、11-12 和 15-16 不具备新颖性, 不符合专利法第 22 条第 2 款的规定; 权利要求 1-12、15-16 不具备创造性, 不符合专利法第 22 条第 3 款的规定, 请求宣告本专利权利要求 1-16 无效。请求人 I 同时提交了如下证据:

证据 1: 公开号为 WO2004002999A2 的 PCT 国际专利申请公开文本, 公开日为 2004 年 01 月 08 日;

证据 2: 优先权文件 US60/474,368, 以及部分中文译文;

证据 3: 公开号为 CN1761677A 的中国发明专利申请公开说明书, 公开日为 2006 年 04 月 19 日, 其为证据 1 的同族专利文献, 兼作证据 1 的译文使用;

证据 4: 公开号为 WO0190121A2 的 PCT 国际专利申请公开文本, 公开日为 2001 年 11 月 29 日, 其中文同族专利文献 CN1443191A 作为证据 4 的中文译文使用;

证据 5: 基础药物设计学, 陈芬儿编著, 华中理工大学出版社, 1995 年 11 月第 1 版第 1 次印刷, 封面页、扉页、出版信息页, 第 159-174 页;

证据 6: A Completely Diastereoselective Electrophilic Fluorination of a Chiral, Noncarbohydrate Sugar Ring Precursor: Application to the synthesis of several Novel 2'-Fluoronucleosides, J. Jeffrey McAtee 等, J. Org. Chem., 第 63 卷第 7 期, 第 2161-2167 页, 公开日为 1998 年 03 月 05 日, 及其部分中文译文;

证据 7: Inhibition of Hepatitis C Virus RNA Replication by 2'-Modified Nucleoside Analogs, Steven S. Carroll 等, THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, 第 278 卷第 14 期, 第 11979-11984 页, 公开日为 2003 年 04 月 04 日, 及其部分中文译文;

证据 8: 公开号为 CN1332747A 的中国发明专利申请公开说明书, 公开日为 2002 年 01 月 23 日。

请求人 I 认为:

(一)权利要求 1-12、15-16 相对于证据 1 不具备新颖性或创造性。



1. 由于本专利的申请人在递交专利申请时与在先申请的申请人完全不同，根据专利法第 29 条的规定，本专利的申请人无权要求在先申请的优先权。在此基础上，证据 1 可以作为本专利的现有技术；本专利的优先权文本即证据 2 没有公开本专利权利要求 1-5、7-11、13-16 的技术方案，例如 R1 和 R2(对应于本专利的 R¹ 和 R⁷)取 C₁-C₁₀烷基、C₁-C₁₀烷基磺酰基、芳基 C₁-C₁₀烷基磺酰基的情形，因此，上述权利要求的对应技术方案不能享有优先权。

2. 权利要求 1、5-7、11、12、15 和 16 相对于证据 1 不具备新颖性；权利要求 1-12、15-16 相对于证据 1 不具备创造性。

(二) 权利要求 1、5-7、11、12、15 和 16 相对于证据 3 不具备新颖性。

(三) 权利要求 1-12 和 15-16 相对于证据 4 或其与其他证据的组合不具备创造性。

1. 权利要求 1 相对于证据 4 和公知常识的结合不具备创造性，证据 5 用于证明 F 与 OH 为生物电子等排体；

2. 权利要求 1 相对于证据 4 和证据 6 的结合不具备创造性；

3. 权利要求 1 相对于证据 4、证据 6 和证据 7 的结合不具备创造性；

4. 权利要求 1 相对于证据 4 和证据 8 的结合不具备创造性；

5. 权利要求 1 相对于证据 4、证据 7 和证据 8 的结合不具备创造性；

6. 以上证据涉及证据 4 的组合均可以与证据 5 中披露的公知常识相结合。在以上评价方式的基础上，权利要求 2-12，15-16 也不具备创造性。

(四) 权利要求 1-5、7-11、13-16 得不到说明书的支持，不符合专利法第 26 条第 4 款的规定；说明书未充分公开权利要求 1-5、7-11、13-16 的技术方案，不符合专利法第 26 条第 3 款的规定。理由是本专利的说明书实施例中仅公开了(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基胞苷的合成(实施例 1 和 2)和抗病毒活性(实施例 5)，并未验证权利要求 1 中的(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基尿苷及其衍生物是否已被合成、如何合成及其活性如何。因此，本领域技术人员无法得知(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基尿苷是否已经成功合成、如何合成、是否具有与(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基胞苷相同的活性。

请求人 I 于 2017 年 05 月 19 日提交了意见陈述书、证据 6 的补充中文译文以及如下证据：

证据 9: Synthesis of Nucleosides Fluorinated in the Sugar Moiety. The Application of Diethylaminosulfur Trifluoride to the Synthesis of Fluorinated Nucleoside, P. Herdewijn 等, Nucleosides& Nucleotides, 第 8 卷第 1 期, 第 65-96 页, 1989 年, 及其部分中文译文；

证据 10: Alkyl Addition Reaction of Pyrimidine 2'-Ketonucleosides: Synthesis of 2'-Branched-Chain Sugar Pyrimidine Nucleosides, Akira Matsuda 等, Chem. Pharm. Bull., 第 36 卷第 3 期, 第 945-953 页, 1988 年；

证据 11: Pronucleotides: Toward the In Vivo Delivery of Antiviral and Anticancer Nucleotides, Carston R. Wagner 等, PRONUCLETIDES, 第 417-451 页, 2000 年, 及其部分中文译文；



证据 12: Synthesis of Methylene-Expanded Oxetanocin Isonucleosides in Both Enantiomeric Forms, Michael E. Jung 等, J. Org. Chem., 第 63 卷, 第 347-355 页, 1998 年 01 月 01 日, 及其部分中文译文;

证据 13: Design, Synthesis, and Antiviral Activity of 2'-Deoxy-2'-fluoro-2'-C-methylcytidine, a Potent Inhibitor of Hepatitis C Virus Replication, Jeremy L. Clark 等, J. Med. Chem, 第 48 卷, 第 5504-5508 页, 2005 年 07 月 26 日, 及其部分中文译文;

证据 14: 吉利德法莫赛特公司作为专利权人在欧洲专利 EP 2203462B 的异议程序中的部分意见陈述, 及其部分中文译文。

请求人 I 认为:

1. 本领域技术人员有动机将证据 4 中公开的核苷类似物的 2'-OH 替换为 F, 在此基础上, 根据证据 6、证据 9 和/或证据 10 的教导, 本领域技术人员为了制备具有 2'-F(下位)的目标产物, 有动机且能够使用 DAST 处理具有“2'-OH(上位)-2'-CH₃(下位)”构型的相应核苷, 由此获得相应的目标产物。也就是说, 在请求书涉及证据 4 的创造性结合方式的基础上增加证据 9 和证据 10, 以及增加证据 6、证据 9 和证据 10。

2. 无效宣告请求书中有关权利要求得不到说明书的支持和说明书公开不充分的理由: ①补充证据 11 用以说明核苷类似物抑制病毒核酸聚合酶的原理, 如果一种新的核苷类似物化合物具有有效抑制病毒的核酸聚合酶的活性, 需要通过实验验证; ②区别仅在于碱基的核苷类似物不一定具有相同或相似的抑制活性, 甚至可能没有活性, 证据 12 用于证明这一主张; ③本专利在其优先权日并未对(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基尿苷进行任何研究, 证据 13 和证据 14 用于证明这一主张。

经形式审查合格, 专利复审委员会于 2017 年 05 月 04 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。

合议组于 2017 年 05 月 27 日将请求人 I 于 2017 年 05 月 19 日提交的意见陈述书和证据副本转给了专利权人, 要求其在指定期限内答复。

专利权人针对上述无效宣告请求于 2017 年 06 月 19 日提交了意见陈述书、证据 2 和证据 7 的补充中文译文以及如下反证:

反证 1: Jeremy L. Clark 和 Liene J. Stuyver 在 2003 年 10 月 16 日签署的优先权转让协议, 及其中文译文;

反证 2: Jeremy L. Clark 和 Liene J. Stuyver 在 2003 年 10 月 22 日签署的优先权转让协议, 及其中文译文;

反证 3: US60/392,350, 证据 1 的优先权文件及其部分中文译文;

反证 4: US60/392,351, 证据 1 的优先权文件及其部分中文译文;

反证 5: US60/466,194, 证据 1 的优先权文件及其部分中文译文;

反证 6: US60/470,949, 证据 1 的优先权文件及其部分中文译文;

反证 7: 美国专利商标局专利审判和上诉委员会就抵触程序 No. 105,871 作出的判决, 及其中文译文;

反证 8: 声称为埃迪尼克斯的研究人员 Dr. Alistair Stewart 在美国专利商标局专利审判和上诉委员会的专



利抵触程序(No.105,871)中的自认文件, 及其部分中文译文;

反证 9: 现代有机合成化学, 吴毓林等编著, 科学出版社, 2001 年 07 月第一版, 封面页, 出版信息页和第 19-57 页;

反证 10: Cytosine and Orotic Acid in Urine of Immunodeficient Children, Gordon C. Mills 等, Clin. Chem., 第 25 卷, 第 3 期, 第 419-424 页, 1979 年, 及其中文译文;

反证 11: Purification and Properties of Cytidine Deaminase from normal and Leukemic Granulocytes, Bruce A. Chabner 等, The Journal of Clinical Investigation, 第 53 卷, 第 922-931 页, 1974 年 03 月, 及其中文译文;

反证 12: Human Cytidine Deaminase: Purification of Enzyme, Cloning, and Expression of its Complementary DNA, Josee Laliberte 等, Cancer Research, 第 54 卷, 第 5401-5407 页, 1994 年 10 月 15 日, 及其中文译文;

反证 13: 声称为埃迪尼克斯的研究人员 Alistair Stewart 与 Storer Dick 与 2004 年 11 月的电子邮件往来, 及其部分中文译文;

反证 14: 索非布韦在欧洲上市许可批准文件, 及其部分中文译文;

反证 15: Studies on the Growth Inhibition and Metabolism of 2'-Dexoy-2'-fluorocytidine in Cultured Human Lymphoblasts, L. W. Brox 等, CANCER RESEARCH, 第 34 卷, 第 1838-1842 页, 1974 年 08 月, 及其部分中文译文;

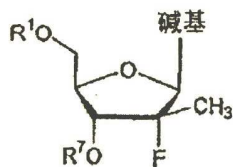
反证 16: Inhibition of hepatitis C replicon RNA synthesis by β -D-2'-fluoro-2'-C-methylcytidine: a specific inhibitor of hepatitis C virus replication, Lieven J Stuyver 等, Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 第 17 卷, 第 79-87 页, 2006 年, 及其部分中文译文;

反证 17: 本专利的公开文本 CN1816558A, 公开日为 2006 年 08 月 09 日;

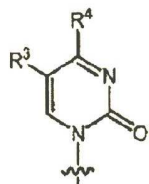
反证 18: 标注为从网址 <http://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/sid/1015073423> 上下载的反证 14 中所提及的物质名为 GS-461203 的具体结构及其中文译文。

专利权人还同时修改了权利要求书 (共 8 项), 修改后的权利要求 1 为:

“1. 通式如下的 β -D-(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基核苷, 或其药学上可接受的盐:



其中, 碱基是以下结构式所示的嘧啶碱基:



其中 R⁷ 是 H, R¹O- 是单磷酸酯基, 二磷酸酯基, 三磷酸酯基或 H-磷酸酯基;

R³ 是 H, R⁴ 是 OH 或 NH₂; 或者

其中 R¹ 和 R⁷ 均为 H, 以及

R³ 是 H, R⁴ 是 NH₂。”

专利权人陈述了无效宣告理由不成立的具体理由, 并指出, 反证 1 和反证 2 证明了优先权文件的发明人已经将相关权益转让给本专利的 PCT 国际申请的申请人。反证 3-6 用于证明证据 1 的优先权不成立。反证 7 和 8 证明证据 1 的发明人以及埃迪尼克斯研究人员晚于本专利优先权日制备得到了 2'-CH₃-2'F 核苷化合物。反证 9 用于说明本领域已知羟基的保护和脱保护方法, 证明权利要求能够得到说明书的支持。反证 10-12 用于说明本领域技术人员基于公开的胞苷化合物的活性效果能够预测结构类似的尿苷化合物的效果, 证明权利要求能够得到说明书的支持。反证 13 用于证明本专利的权利要求具有创造性。反证 14 用于证明(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基尿苷化合物具有抗 HCV 活性, 证明权利要求能够得到说明书的支持。反证 15 和 16 用于证明 2-氟代的胞苷化合物具有 DNA 毒性和线粒体 DNA 毒性, 以证明本专利的技术方案具有创造性。反证 17 用于证明修改后的权利要求记载在优先权文件中。反证 18 用于说明反证 14 中提到的 GS-461203 化合物的具体结构。

合议组于 2017 年 06 月 23 日将专利权人提交的意见陈述书和所有附件的副本转给了请求人 I, 并要求其在指定期限内答复。

请求人 I 于 2017 年 08 月 07 日提交了意见陈述书和如下证据:

证据 15: CN104163841B 首页, 授权公告日为 2016 年 08 月 24 日;

证据 16: 化学词典, 顾翼东主编, 上海辞书出版社, 1989 年 09 月第 1 版第 1 次印刷, 封面页, 出版信息页, 编辑人员信息页, 第 445、601 页;

证据 17: Tertiary Motifs in RNA Structure and Folding, Robert T. Batey 等, Angew. Chem. Int. Ed., 第 38 卷, 1999 年, 第 2326-2343 页, 及其部分中文译文;

证据 18: 英汉生物化学及分子生物学词典, 谭景莹等主编, 科学出版社, 2000 年 07 月第 1 版第 1 次印刷, 封面页、扉页, 出版信息页, 第 805 页。

请求人 I 认为:

1. 证据 1 的优先权转让的真实性和有效性在其国际申请阶段未受到质疑, 国际阶段的公开文本首页(参见证据 1)、国家阶段的公开文本首页(见证据 3)和证据 3 的分案申请的授权公告文本的首页(见证据 15)均明确标



出了所有四个优先权文件，以上证明了证据 1 的优先权转让程序是合法有效的。在缺乏明显反面证据的情况下，应当默认证据 1 的优先权转让是合法有效的，并且在未要求证据 1 的权利人举证的情况下，不能否认证据 1 优先权成立。反证 3 在第 26-27 页和第 91-92 页公开了式(IX)，由式(IX)的内容可以直接地、毫无疑问地得到证据 1 的实施方案 I 和 II，证据 1 能够构成本专利的现有技术，证据 3 是本专利的抵触申请。

2.证据 1 和证据 3 的分实施方案 II 中仅存在一个可变选项，即一价碱基基团。此外，在核苷中，以其他原子连接核糖的嘧啶碱基非常罕见，并且在糖环连接后被给予特定的名称。证据 16-18 证明，本领域中明确将正常的尿嘧啶/尿嘧啶核苷与假尿嘧啶/假尿嘧啶核苷区分表述。证据 1 和 3 从未公开和暗示式(IX)中的碱基优选非天然碱基。综上，证据 1 和证据 3 相当于公开了包含“ β -D-(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基胞苷”和“ β -D-(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基尿苷”在内的一系列并列化合物，能够用于评价本专利的新颖性。

3.关于创造性：证据 4 的两个具体化合物 β -D-2'-CH₃-胞苷和 β -D-2'-CH₃-尿苷是公开了本专利最多技术特征的现有技术，而且也是抗 HCV 的核苷类似物，能够作为最接近的现有技术评价本专利的创造性。

4.关于权利要求得不到说明书支持和说明书未充分公开问题：现有技术和专利权人提供的反证 10、11、12 和 15 不足以使本领域技术人员推断出化合物 2'-脱氧-2'-F-2'-CH₃-胞苷能被胞苷脱氨酶脱氨，更无法证明 2'-脱氧-2'-F-2'-CH₃-尿苷与 2'-脱氧-2'-F-2'-CH₃-胞苷类似的抗病毒效果。本专利申请日之后的事实(见证据 13)也证明 2'-脱氧-2'-F-2'-CH₃-尿苷没有抗丙肝活性。

合议组于 2017 年 08 月 11 日将请求人 I 的上述意见陈述和证据副本转给专利权人，通知其在指定期限内答复。

专利权人于 2017 年 09 月 26 日提交了意见陈述书和如下反证：

反证 19：中国专利法详解，尹新天主编，知识产权出版社，2011 年 3 月第 1 版，封面页、封底页、出版信息页和第 386 页；

反证 20：“发明点中有‘坏点’”，蔡雷，中国发明与专利，2012 年第 9 期，第 91-93 页；

反证 21：Phosphorylation of Uridine and Cytidine Nucleoside Analogs by Two Human Uridine-Cytidine Kinases, AN R. Van Rompay 等, Molecular Pharmacology, 第 59 卷, 第 5 期, 第 1181-1186 页, 2001 年, 及其部分中文译文；

反证 22：美国专利商标局针对 No.105,981 号抵触程序作出的决定，及其部分中文译文；

反证 23：美国专利商标局针对 No.105,871 号抵触程序作出的决定，及其部分中文译文。

专利权人指出，本次意见陈述包括 2017 年 06 月 19 日意见陈述书的全部内容，相关意见以本次意见陈述为准。

专利权人认为：

1.反证 1 和反证 2 证明优先权申请中的两位申请人已经在国际申请的申请日之前将其有关在先申请的全部权利转让给了本专利的国际申请的申请人，请求人 I 主张的本专利优先权不成立的理由不能成立。



2.修改后的权利要求 1-8 在优先权文件中有记载,能够享受优先权。同时,在本专利的公开文本中有相同的记载(参见反证 17)。

3.由于证据 1 的申请人与优先权文件不一致,证据 1 不能享受优先权。

4.经过浏览证据 1 的全部优先权文件即反证 3-反证 6,没有发现记载了分实施方案 I 和分实施方案 II,因此证据 1 不能享受优先权。

5.证据 1 的式 IX 化合物与其优先权文件即反证 3 公开的内容相悖,因此该内容不能享有反证 3 的优先权。无论基于“新颖性”判断标准(参见反证 19),还是“修改超范围”判断标准,证据 1 均不能享受优先权,而本专利可以享受优先权;美国专利商标局于 2015 年作出了审查决定认为证据 1 不能享受反证 3-反证 6 的优先权(参见反证 22-反证 23)。

6.请求人 I 拼凑证据 1 的不同特征获得的技术方案不是该文件实际公开的技术方案,不能够用于评价新颖性。

7.证据 1 的专利申请在提交时并未制备出 2'-F-2'-CH₃ 取代的核苷类似物,相反,有证据表明证据 1 的申请人直至 2005 年 3 月才制备出落入本专利的化合物,这已由美国专利商标局专利和上诉委员会的决定证实(参见反证 7 和反证 8)。

8.申请日之前无法制备得到的化合物不能破坏本专利的新颖性,专利权人提交的反证 7 已经充分证明在本专利申请日之前,要求保护的化合物无法制备获得。

9.基于前述理由,证据 1 不能作为本专利的现有技术用于评价本专利的创造性,因此,请求人 I 基于证据 1 的创造性无效理由均不能成立。

10.本专利相对于证据 4 实际解决的技术问题是提供 HCV 治疗活性明显改善同时安全性明显提高的核苷类似物,且其与证据 6 中提到的稳定性和半衰期方面的性质完全不同;现有技术中存在对已知的核苷类似物进行修饰的无数种可能途径,本专利的技术方案是非显而易见的;本领域技术人员在阅读请求人 I 提交的证据 4 之后,不会选择胞苷化合物作为结构修饰起点,更不会选择 2'-F 这样的结构修饰方案;生物电子等排理论仅是诸多理论学说中的一种,且证据 5 明确替换后的效果难于预测,因此其并不适用于解决本专利所述的显著提高抗 HCV 活性和安全性的技术问题。

11.证据 6 没有教导引入 2'-F 可以同时提高核苷类似物的抗 HCV 活性和安全性。本领域技术人员在证据 4-6 以及本领域公知常识的基础上没有动机将 2'-F 引入到核苷类似物中。本领域技术人员根据公知常识可知 2'-F 取代的核苷类似物具有线粒体 DNA 细胞毒性。申请日之前的反证 15 证明了仅有 2'-F 取代的胞苷化合物具有 DNA 毒性。申请日之后的反证 16 验证了仅有 2'-F 取代的胞苷化合物具有很强的线粒体 DNA 毒性。

12.证据 7 不涉及 2'位其他类型的结构修饰。证据 7 完全不涉及安全性明显提高的技术启示。本专利权利要求 1-8 相对于证据 4 与证据 6 和 7 的结合具备专利法第 22 条第 3 款规定的创造性。

13. 证据 8 公开的是抗 HIV 活性,并没有给出抗 HCV 的活性数据,更不涉及如何提高药物安全性方面的



教导。根据证据 8、证据 6 以及反证 16 的教导，本领域技术人员确信证据 8 中公开的 2'-位置仅连接 F 而不含 CH₃ 的化合物会对人体细胞产生毒性。

14. 本专利申请日之前，核苷类似物糖环上的“叔”F 原子难以引入，进一步证明了本专利化合物的非显而易见性(参见反证 13)。

15. 本专利取得的同时改善抗 HCV 活性和安全性的技术效果属于预料不到的技术效果，进一步证明了本专利化合物的非显而易见性。

16. 关于权利要求得不到说明书支持的问题，本领域技术人员至少可以采用类似于实施例 1 和 2 的两种方法来制备尿苷化合物(参见反证 9)，首先，(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基尿苷和(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基胞苷结构类似，本领域技术人员可以根据具体公开的胞苷化合物的活性效果预测出结构类似的尿苷化合物也具有类似效果。其次，本领域技术人员公知胞苷化合物在人体内会转变成相应的尿苷化合物，本专利验证了胞苷化合物的活性效果，本领域技术人员由此可以确定尿苷化合物也具备相同的活性效果(参见反证 14 和反证 18)。

17. 关于说明书充分公开的问题：反证 10、11、12、15 证明了天然胞苷、天然脱氧胞苷以及其他多种胞苷类似物可以通过胞苷脱氨酶的作用转化成相应的腺苷化合物。无效请求人 I 使用申请日后的证据 13 否认(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基尿苷的活性，缺乏法律依据(参见反证 20)。申请日之前的证据(参见反证 21)也证明胞苷和尿苷化合物在体内可以由相同的酶催化，体内代谢途径相同，因此本领域技术人员在申请日之前更有理由相信二者属于结构类似、活性类似的化合物，且其制备方法和活性效果也是本领域技术人员根据说明书公开的内容可以确认的。

合议组于 2017 年 10 月 12 日将专利权人于 2017 年 09 月 26 日提交的意见陈述书和反证副本转给了请求人 I，并要求其在指定期限答复。

请求人 I 于 2017 年 11 月 27 日提交了意见陈述书、反证 21 的部分中文译文和如下证据：

证据 19: *The Mechanism of Action of β -D-2'-Deoxy-2'-Fluoro-2'-C-Methylcytidine Involves a Second Metabolic Pathway Leading to β -D-2'-Deoxy-2'-Fluoro-2'-C-Methyluridine 5'-Triphosphate, a Potent Inhibitor of the Hepatitis C Virus RNA-Dependent RNA Polymerase*, Murakami E 等, *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 第 52 卷, 第 458-464 页, 2007 年 11 月 12 日, 及其部分中文译文:

请求人 I 认为:

1. 本领域技术人员完全无法预测脱氨酶对结构明显更加不同的 2'-脱氧-2'-F-2'-CH₃-胞苷有催化活性。证据 19 充分印证了核苷激酶与底物相互作用的效果的不可预料性。

2. 反证 21 仅证明了尿苷-胞苷激酶(UCK)对天然胞苷、尿苷以及一部分尿苷类似物具有活性，但不能证明其对任何其他尿苷类似物，特别是 2'-脱氧-2'-F-2'-CH₃-胞苷也有活性。证据 19 亦证明了对于胞苷激酶-底物相互作用的不可预测性。



合议组于 2017 年 12 月 14 日将请求人 I 于 2017 年 11 月 27 日提交的意见陈述和证据副本转给了专利权人,并于同日向双方当事人发出了口头审理通知书,定于 2018 年 02 月 08 日举行口头审理,该案与 4W106137 一案合并审理。

专利权人于 2018 年 01 月 29 日提交了证据 19 的补充中文译文。

(无效宣告请求 II, 案件编号 4W106137)~

福建广生堂药业股份有限公司(下称请求人 II)于 2017 年 08 月 07 日向专利复审委员会提出了无效宣告请求,其理由是本专利权利要求 1、5、13、14 和 15 不具备新颖性和创造性,不符合专利法第 22 条第 2 款和第 3 款的规定,请求宣告本专利权利要求 1、5、13、14 和 15 无效。请求人 II 同时提交了如下证据:

证据 1': 授权公告号为 CN104163841B 的中国发明专利,申请日为 2003 年 06 月 27 日,授权公告日为 2016 年 08 月 24 日;

证据 2': 公开号为 WO01/90121A2 的 PCT 国际专利申请公开文本,公开日为 2001 年 11 月 29 日,及其中文译文;

证据 3': 公开号为 WO02/057425A 的 PCT 国际专利申请公开文本,公开日为 2002 年 07 月 25 日,及其部分中文译文。

请求人 II 认为:证据 1'是本专利的抵触申请,本专利权利要求 1、5、13、14 和 15 相对于证据 1'不具备新颖性;本专利权利要求 1、5、13、14 和 15 相对于证据 2'结合公知常识不具备创造性,以及相对于证据 2'结合证据 3'不具备创造性。综上,权利要求 1、5、13、14 和 15 不符合专利法第 22 条第 2 款和第 3 款的规定。

经形式审查合格,专利复审委员会于 2017 年 08 月 25 日受理了上述无效宣告请求并将前述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。

专利权人于 2017 年 10 月 09 日提交了意见陈述书和如下反证:

反证 1': US60/474368, 本专利的优先权文件,及其部分中文译文;

反证 2': 声称埃迪尼克斯的研究人员 Alistair Stewart 与 Storer Dick 于 2004 年 11 月的电子邮件往来,及其部分中文译文;

反证 3': US60/392,350, 证据 1 的优先权文件及其部分中文译文;

反证 4': US60/392,351, 证据 1 的优先权文件及其部分中文译文;

反证 5': US60/466,194, 证据 1 的优先权文件及其部分中文译文;

反证 6': US60/470,949, 证据 1 的优先权文件及其部分中文译文;

反证 7': 美国专利商标局专利审判和上诉委员会就抵触程序 No. 105,871 作出的判决,及其中文译文;

反证 8': 声称埃迪尼克斯的研究人员 Dr. Alistair Stewart 美国专利商标局专利审判和上诉委员会的专利抵触程序(No. 105,871)中的自认文件,及其部分中文译文;



反证 9'：美国专利商标局专利审判和上诉委员会就抵触程序 No. 105,981 作出的判决，及其中文译文。

专利权人同时提交了其在无效宣告请求 I 中修改后的权利要求书（共 8 项）。

专利权人陈述了无效宣告理由不成立的具体理由，反证 1' 是本专利的优先权文件，用于证明本专利优先权成立，反证 2' 说明用于制备叔氟化合物的亲核氟化反应比用于制备具有仲或伯氟基团的同等反应更加复杂。亲电氟化反应的立体化学结果也是不可预期的。反证 3' -反证 6' 是证据 1' 的优先权文件，用于证明证据 1' 的优先权不成立。反证 7' 是美国专利商标局专利和上诉委员会作出判决确定本专利的专利权人早于证据 1' 的申请人作出发明，反证 8' 给出了类似的结论。反证 8' 声称作为证据 1 的申请人自认其于 2005 年 03 月在参考了本专利的美国同族申请的基础上才成功合成了式(IX)的 2'-氟-2'-C(Y³)₃核苷类似物。

本案合议组于 2017 年 10 月 13 日将专利权人提交的上述意见陈述书、修改后的权利要求书和反证转给请求人 II，并要求其在指定期限内答复。

请求人 II 于 2017 年 10 月 24 日提交了意见陈述书和如下附件：

附件 1：证据 1 在国家知识产权局专利局的审查过程中的审查意见通知书；

附件 2：声称从欧洲专利局获得的优先权文件 US60392351、US60466194、US60392350 和 US60470949 的部分内容。

请求人 II 认为，修改后的全部权利要求不具备新颖性，证据 1' 公开的具体化合物是否享有优先权，属于另一个法律事项和问题，不属于本案讨论的范围。证据 1' 在中国申请阶段实质审查过程中，中国专利局作为执法机构所拥有的判断证据 1' 授权的权利要求是否符合中国专利法规定享有优先权的权利，其他人无权决定，也无权认定。证据 1' 在中国专利局的审查过程中从未被质疑其授权的权利要求享有优先权(见附件 1)。

合议组于 2017 年 10 月 30 日将请求人 II 于 2017 年 10 月 24 日提交的意见陈述及附件转送专利权人。

专利权人于 2017 年 12 月 14 日提交了意见陈述书，坚持认为请求人 II 的无效宣告请求理由不成立。

合议组于 2017 年 12 月 14 日向双方当事人发出了口头审理通知书，定于 2018 年 02 月 08 日举行口头审理，该案与 4W105747 一案合并审理。

合议组于 2018 年 02 月 06 日将专利权人于 2017 年 12 月 14 日提交的意见陈述及附件转送请求人 II。

合并口审情况

口头审理如期举行，各方当事人均委托代理人出席了本次口头审理。在口头审理过程中，合议组记录了如下事项：

1. 合议组将专利权人于 2018 年 01 月 29 日提交的证据 19 的补充译文当庭转给了请求人 I。
2. 合议组当庭宣布，专利权人针对无效宣告请求 I 和 II 提交的权利要求书修改文本不符合无效宣告程序中有关修改的相关规定，因此不予接受，本次口头审理以本专利的授权公告文本作为审查基础。
3. 请求人 I 明确，关于相对于证据 1 或证据 3 的新颖性的理由，仅针对权利要求 6 和 15；请求人 II 明确，



关于相对于证据 1' 的新颖性的理由, 仅针对权利要求 15。

4. 请求人 I 当庭出示了盖有“中国科学院文献情报中心文献提供专用章”红章的证据 5-7、9-13、16-19 的文献复制件。专利权人当庭核实后对证据 1-13、15-19 的真实性没有异议, 指出证据 13 和证据 19 的公开日在本专利优先权日之后, 除了专利权人自己补充的译文外, 对请求人 I 提交的证据译文的准确性没有异议。请求人 I 放弃使用证据 14。

5. 专利权人当庭出示了由中华人民共和国北京市长安公证处作出的(2018)京长安内经证字第 902 号公证书原件(附光盘两张), 其中包括反证 7、反证 8、反证 13、反证 14、反证 18、反证 22 和反证 23 的获得过程, 当庭出示带有文献复制证明的反证 9 至反证 12、反证 15、反证 16、反证 19、反证 20 和反证 21 的复制件, 附有中国驻美国大使馆领事部出具公证认证的反证 1 和反证 2 原件, 请求人 I 经核实, 对反证 1 至反证 23 的真实性、公开性和译文准确性, 以及针对证据 2、7 和 19 提交的补充中文译文均无异议。

6. 请求人 I 当庭提交了公知常识性证据 20: 生物化学(第三版)上册, 王镜岩等主编, 封面页, 版权页、第 334-335, 384-394 页, 2002 年 09 月第 1 次印刷。合议组将证据 20 的副本当庭转送给专利权人, 专利权人经核实对该证据的真实性、公开性和合法性没有异议。

7. 专利权人针对无效宣告请求 I 当庭提交了公知常识性反证 24: “外研社 英汉医学词典”, 王晓鹰等主编, 外语教学与研究出版社, 2010 年 12 月第 4 次印刷, 封面页、版权页、目录页以及第 1688-1689 页; 反证 25: 英汉化学化工词汇, 科学出版社名词室编, 科学出版社, 2009 年 05 月第 16 次印刷, 出版信息页, 目录页, 1544-1545 页。专利权人当庭出示了上述两份证据的原件。合议组将反证 24 和 25 的副本当庭转送给请求人 I, 请求人 I 经核实, 对反证 24 和 25 的真实性、公开性和合法性无异议。专利权人提交的反证 24 和反证 25 用于证明本领域存在“假尿苷”和“假尿嘧啶核苷”。

8. 请求人 I 主张当庭提交的公知常识性证据 20 用于证明本专利公开不充分以及得不到说明书支持的无效理由, 说明酶的专一性很高, 改变天然底物后的结构所能达到的效果难以预料, 本专利中对应的尿苷化合物很有可能不具有活性, 难以预料。

9. 专利权人对请求人 II 提交的证据 1' -证据 3' 和附件 1 和附件 2 的真实性、关联性、合法性和公开性以及针对证据 2' 和证据 3' 的译文准确性没有异议。请求人对专利权人提交的反证 1' -反证 9' 的真实性、关联性和译文准确性没有异议, 但认为反证 2'、7'、8' 和 9' 的公开日期均在本专利的优先权日之后。

10. 专利权人表示在授权公告文本的基础上删除权利要求 1、权利要求 5、权利要求 7-12 和权利要求 16, 仅保留原权利要求 2-4、6、13-15。

请求人 I 于 2018 年 02 月 11 日提交了口审补充意见, 其中指出本专利没有证明核苷 2' 位置结构的改变对 UCK 活性没有影响, 专利权人提交的反证 7、8、22 和 23 不能证明本领域技术人员本专利优先权日之前不能制备得到 2' -脱氧-2' -氟-2' -C-甲基胞苷, 反证 13 是个人意见, 不能证明本领域技术人员在优先权日之前无法获得 2' -脱氧-2' -氟-2' -C-甲基胞苷, 证据 19 是申请日之后确立的实验结果。



专利权人于 2018 年 02 月 13 日提交了庭后意见陈述书，其中指出除了 2018 年 02 月 08 日当庭删除的权利要求之外，专利权人进一步删除授权公告文本中的权利要求 15，修改后的权利要求书以授权公告文本为基础，仅保留原权利要求 2-4、6、13 和 14。此外，专利权人进一步陈述了本专利相对于证据 1 具有创造性的理由。

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

针对无效宣告请求 I 和 II，专利权人分别于 2017 年 06 月 19 日和 2017 年 10 月 09 日提交了相同的权利要求修改替换页，其中在授权公告文本的基础上，删除了权利要求 1、2 和 4 中的“ β -L-(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基核苷”，并将权利要求 1 中的“ R^1 和 R^7 独立地是 H， C_1 - C_{10} 烷基， C_1 - C_{10} 烷基磺酰基或芳基 C_1 - C_{10} 烷基磺酰基，所述芳基选自苯基、联苯基或萘基，或者， R^1O -和 R^7O -独立地是单磷酸酯基，二磷酸酯基，三磷酸酯基或 H-磷酸酯基； R^3 是 H， R^4 是 OH 或 NH_2 ”修改为“其中 R^7 是 H， R^1O -是单磷酸酯基，二磷酸酯基，三磷酸酯基或 H-磷酸酯基； R^3 是 H， R^4 是 OH 或 NH_2 ；或者其中 R^1 和 R^7 均为 H，以及 R^3 是 H， R^4 是 NH_2 ”，在权利要求 2-4 中增加了“ R^3 是 H， R^4 是 OH 或 NH_2 ”，删除了权利要求 5、7-12 和 16。

合议组认为，本专利授权公告文本中，权利要求 1 保护一种通式化合物或其药学上可接受的盐，通式中包含四个取代基，各取代基均为在一定范围内变化的基团，权利要求 1 属于典型的马库什权利要求。专利权人对马库什权利要求所作出的上述修改不属于并列技术方案的删除，同时也不属于使用其他权利要求记载的技术特征对权利要求 1 进行进一步限定以缩小保护范围的情形，因此，专利权人提交的修改文本不符合无效宣告程序中有关修改权利要求的规定，不予接受。

在口头审理过程中，专利权人表示在授权公告文本的基础上删除权利要求 1、权利要求 5、权利要求 7-12 和权利要求 16。口头审理结束后，专利权人又于 2018 年 02 月 08 日提交了庭后意见陈述书，其中指出除了口头审理当庭删除的权利要求之外，专利权人进一步删除授权公告文本中的权利要求 15，修改后的权利要求书以授权公告文本为基础，仅保留原权利要求 2、3、4、6、13 和 14。

经合议组审查，上述修改符合《专利审查指南》中对于无效宣告程序中权利要求修改的相关规定。对于专利权人放弃的原权利要求 1、5、7-12、15-16，根据《专利审查指南》的规定，视为专利权人承认这些权利要求自始不符合专利法及其实施细则有关规定，本决定对涉及上述权利要求的无效宣告理由不再予以评述。

综上所述，本无效宣告请求审查决定的审查基础是专利权人基于 2018 年 02 月 08 日提交的意见陈述书中明确表示保留的授权公告文本的权利要求 2、3、4、6、13 和 14，以及授权公告文本的其他部分。

2、证据认定



2.1 在请求人 I 提交的证据中, 证据 1 和 4 是 PCT 专利文献, 证据 2 是本专利的优先权文件, 证据 3、8、15 是中国专利文献, 请求人 I 主张其作为证据 1 的译文使用, 证据 5 是中文书籍, 证据 6、7、9、10、11、12、13、17 和 19 是外文期刊文献; 证据 16 是化学词典, 证据 18 是英汉生物化学及分子生物学词典, 证据 16 和证据 18 均为工具书, 专利权人当庭提交的证据 20 是生物化学教材, 可以作为本领域的公知常识性证据使用。专利权人对上述证据的真实性没有异议, 除了补充提交的相应证据译文外, 对请求人 I 提交的译文部分的译文准确性没有异议。在此基础上, 合议组对上述证据的真实性和译文准确性亦予以认可。

请求人 I 于口头审理当庭放弃了证据 14, 故合议组对该证据不再评述。

请求人 I 对专利权人提交的反证 1-25 的真实性和译文准确性没有异议, 专利权人对请求人 I 提交的反证 19 的补充中文译文亦没有异议, 合议组经核实亦予以认可。

2.2 在请求人 II 提交的证据中, 证据 1' 是中国专利文献, 证据 2' 和证据 3' 是 PCT 专利文献。附件 1 是证据 1' 的审查文件, 附件 2 是证据 1' 的优先权文件。专利权人对上述证据的真实性没有异议, 对附件 1 和附件 2 的真实性没有异议, 对请求人 II 提交的证据 2' 和证据 3' 的译文准确性没有异议。在此基础上, 合议组对上述证据和附件的真实性和译文准确性亦予以认可。

请求人对专利权人提交的反证 1' -反证 9' 的真实性和译文准确性没有异议, 合议组经核实, 对上述反证的真实性和译文准确性亦予以认可。

3、请求人 I 关于专利法第 26 条第 3 款和第 4 款无效宣告理由

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。

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做出清楚、完整的说明, 以所属技术领域的技术人员能够实现为准。

如果权利要求概括的范围包含了不能解决发明所要解决的技术问题的技术方案, 则该权利要求得不到说明书的支持。

判断说明书是否充分公开了要求保护的技术方案, 应当基于说明书的整体内容并结合本领域技术人员的普通技术知识来加以判断, 如果本领域技术人员通过阅读说明书整体内容并结合其所掌握的普通技术知识能够获得足够的信息, 明悉实现发明的技术手段、解决其技术问题, 并预期到其技术效果, 则说明书满足充分公开的要求。

3.1 请求人 I 和专利权人的主张

请求人 I 主张: 本专利的权利要求 1 涉及(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基尿苷, 而说明书对于该化学产品的公开不能满足审查指南对于化学产品有关确认、制备和用途公开的要求, 因此, 不符合专利法第 26 条第 3 款的规定, 基于相同的理由, 说明书针对权利要求 2-4、13-14 的公开也不符合专利法第 26 条第 3 款的规定。基于上述关于说明书未充分公开(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基尿苷的理由, 本领域技术人员有理由怀疑(2'R)-2'-



脱氧-2'-氟-2'-C-甲基尿苷无法用与(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基胞苷相同的合成方法获得，且有理由怀疑其即使合成得到也不能实现与(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基胞苷同样的技术效果，因此权利要求 2-4、13-14 得不到说明书的支持。证据 12 证明差别仅在于碱基的核苷类似物对同一病毒不一定具有相同或相似水平的抗病毒活性，甚至有些可能完全没有活性。证据 13 是本专利的发明人之一 Jeremy Clark 发表的论文，其中记载了(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基尿苷没有抗 HCV 活性，而在同一实验测定中(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基胞苷具有明显活性。

专利权人认为：关于合成，本领域技术人员根据其所掌握的普通技术知识能够确信可以根据说明书公开的胞苷化合物的制备方法类似地制备出尿苷化合物，反证 9 能够证明羟基的保护和脱保护方法是本领域已知的。关于活性效果，本专利所述的尿苷和胞苷化合物结构类似，本领域技术人员可以根据具体公开的胞苷化合物的活性效果预测出结构类似的尿苷化合物也具有类似效果。本领域技术人员公知胞苷化合物在人体内会转变成相应的尿苷化合物，本专利验证了胞苷化合物的活性效果，本领域技术人员由此可以确定尿苷化合物也具备相同的活性效果。反证 10、11、12 和 15 证明了天然胞苷、天然脱氧胞苷以及其他多种胞苷类似物可以通过胞苷脱氨酶的作用转化成相应的尿苷化合物。索非布韦欧洲上市许可批准文件即反证 14 可知，(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基尿苷三磷酸酯在体内具有抗 HCV 病毒活性。反证 20 的文章强调了以申请日当时的预测水平作为评判的标准来判断权利要求概况是否合理。反证 21 也证明胞苷和尿苷化合物在体内可以由相同的酶催化，体内代谢途径相同，更有理由相信二者属于结构类似，活性类似的化合物。

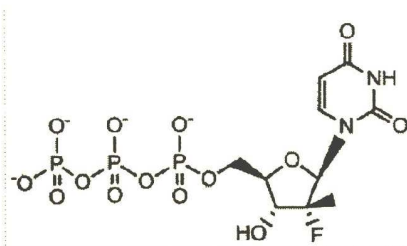
3.2 关于权利要求 13、14 能否得到说明书的支持

合议组查明：权利要求 13 和 14 保护一种合成权利要求 1 所述的核苷的方法(参见案由部分)。本专利说明书第 13 页第 3 段记载了本发明提供(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基核苷或其药学上可接受的盐或其前药，以及这些化合物用于治疗感染黄病毒科病毒，包括丙型肝炎病毒和黄热病毒的宿主的应用。发明者意外地发现，在本发明 β -D 或 β -L 核苷上的 2'取代，对宿主给药后，核苷对丙型肝炎病毒的特异性增加，并显示较低的毒性。权利要求 13 和 14 所引用的权利要求 1 中 R^3 定义为 H， R^4 是 OH 或 NH_2 ，碱基可以是胞嘧啶碱基或尿嘧啶碱基两种情况。说明书实施例部分实施例 1 和实施例 2 中记载了合成(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基胞苷的合成过程，实施例 3 中记载了合成(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基嘌呤的合成过程，实施例 4 记载了(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基腺苷的合成过程，实施例 5 记载了(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基胞苷的抗病毒活性试验。也就是说实施例部分仅验证了(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基胞苷的抗病毒活性。

双方当事人争议的焦点之一在于能否基于(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基胞苷(下称化合物 1)的抗病毒活性来推测(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基尿苷(下称化合物 2)具有与之类似的活性，从而将其纳入权利要求保护的范。进一步地，对于一般的核苷类似物中碱基为胞嘧啶基和尿嘧啶基的差别是否导致二者对应的核苷类似化合物具有相同的活性，双方当事人分别举出了不同的证据来主张其观点。

合议组认为，首先化合物 1 和化合物 2 二者在结构上的差异仅在于嘧啶碱基上对应于权利要求通式中的

R⁴基团的位置分别为 NH₂ 和 OH。反证 10 记载了嘧啶-5'-核苷酸酶作用形成胞苷或脱氧胞苷。这些核苷经胞苷脱氨酶进行脱氨，以分别形成尿苷和脱氧尿苷。反证 11 和反证 12 进一步介绍了胞苷脱氨酶的特性。基于申请日前的现有技术可知，胞苷类似物在胞苷脱氨酶的作用下存在向尿苷类似物转化的可能。由于两类核苷类似物之间存在的密切关联，专利权人基于作出的对化合物 1 活性的研究推测化合物 2 及相关衍生物具有类似的活性具有技术上的合理性。进一步地，反证 14 记载了索非布韦是一种核苷酸前体药物，其经过体内代谢形成具有药理活性的尿苷类似物三磷酸酯(GS-461203)，其可以被 NS5B 聚合酶引入到 HCV RNA 中并且充当链终端。GS-461203 结构式如下：



(注：碱基位置为权利要求 1 的通式中 R⁴ 为 OH 的情形，二者为

酮式-烯醇式互变异构体)，即反证 14 中所述的尿苷化合物在权利要求 1 通式化合物的碱基位置上是尿嘧啶，而该化合物具有药理活性。由此也进一步证明了权利要求 1 所概括的胞苷及其磷酸酯衍生化合物与尿苷化合物及其磷酸酯衍生化合物无论是结构还是性质都存在密切关联。在没有相反证据予以推翻的情况下，基于实施例中验证的化合物 1 的抗病毒效果原则上可以推及到化合物 2。

但是，在本案中，请求人 I 提供了证据 13，其中本专利的发明人之一 J·克拉克(Jeremy Clark)在本专利申请日后发表的学术论文，验证了化合物 2 并不具有与化合物 1 类似的活性。证据 13 的公开日虽然在本案的申请日后，但其性质属于对本专利实验效果的验证，属于通过后进行的重复试验对本领域技术人员基于结构和性质的相似与密切关联性予以推测的一种修正。在证据 13 明确验证了该化合物 2 不具有与化合物 1 相同的活性的情况下，将其纳入权利要求保护范围一方面与专利权人申请日前对现有技术的贡献不相适应，另一方面也会阻碍公众利用该部分技术进行其他的研究，侵犯了公众的合法权益，不符合专利法的立法宗旨，因此，专利权人不应享有对该化合物的权益。

权利要求 13 和 14 中涉及到了化合物 2 的技术方案。由于权利要求 13 和 14 属于典型的马库什权利要求，不能理解为并列技术方案的集合，在其保护范围内包含了不能解决说明书记载的所要解决的技术问题的技术方案的情况下，也就是说包含了制备化合物 2 的方法，而证据 13 验证了所述化合物 2 不具有与化合物 1 相同的活性，权利要求 13 和 14 得不到说明书的支持，不符合专利法第 26 条第 4 款的规定。

专利权人援引反证 20 的文章强调应以申请日当时的预测水平作为评判的标准来判断权利要求是否合理，而不应因为在申请日之后发现权利要求的技术方案中存在“坏点”而否定权利要求概括的合理性。但经查，反证 20 涉及从一件专利无效案件的审理来探讨以申请日当时的预测水平作为评判的标准来判断权利要求的概括是否合理。该反证 20 仅仅是从一件具体案件的审查延伸的学术观点，与本案的具体事实无关。



请求人 I 提出的关于说明书公开不充分的理由同样是基于说明书中缺乏对于(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基尿苷的制备、确认和用途的记载，在上述已经得出权利要求 13 和 14 得不到说明书的支持，应当宣告无效的结论的基础上，对于请求人 I 的该理由不再评述。

3.3 关于权利要求 2-4 能否得到说明书的支持

权利要求 2-4 保护 β -D-(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基核苷或 β -L-(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基核苷或其药学上可接受的盐，其不包括化合物 2。上述 3.2 中，合议组已经评述基于专利权人作出的化合物 1 活性的研究推测化合物 2 及相关磷酸酯衍生物具有类似的活性具有技术上的合理性。虽然证据 13 验证了化合物 2 不具有与化合物 1 同样的活性，但其仅验证了化合物 2，并没有证据表明权利要求 2-4 中化合物 2 的磷酸酯亦不具有活性，另外，反证 14 记载落入权利要求 2、3 和 4 保护范围的(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基尿苷三磷酸酯具有药理活性。本专利说明书第 50 页倒数第 1 段-第 54 页第 3 段记载了本专利核苷合成的一般方法，其中的流程 I 和流程 II 中列出了反应过程，本领域技术人员有能力选择相应的原料来合成具有不同碱基的核苷类似物。实施例 1 和实施例 2 中验证了合成相应胞苷的过程。本领域技术人员可以预知糖环上的 OH 能取代为相应的磷酸酯基团从而得到权利要求 2-4 保护的核苷化合物，并完成相应的确认。在没有相反证据的情况下，权利要求 2-4 保护的化合物能够得到说明书的支持。

请求人 I 主张证据 12 证明差别仅在于碱基的核苷类似物对同一病毒不一定具有相同或相似水平的抗病毒活性，甚至有些可能完全没有活性。申请日后公开的文献证据 19 证明了 PSI-6130 是胞苷脱氨酶的不良底物，其催化效率仅为天然胞苷和脱氧胞苷的约 1/2000，这充分印证了核苷激酶与底物相互作用的效果的不可预料性。请求人 I 还引用了证据 11 说明核苷类似物抑制病毒核酸聚合酶的原理。证据 20 说明酶的专一性很强，改变天然底物结构之后，酶能产生的效果是难以预料的。

合议组查明，证据 12 是针对特定的化合物中其腺苷类似物和胸苷类似物的抗 HIV 活性的差异，证据 19 仅能证明胞苷脱氨酶针对特定的胞苷化合物的作用差异，证据 11 仅涉及对核苷类似物抑制病毒核酸聚合酶的一般描述。证据 20 仅泛泛描述了酶作用的一般特性。合议组认为，上述证据均不足以证明本专利权利要求 2-4 所涵盖的化合物不能解决发明所要解决的技术问题，相应地，亦不足以证明说明书相关内容公开不充分。

综上所述，请求人 I 提出的证据表明权利要求 13 和 14 得不到说明书的支持，但不足以证明权利要求 2-4 的技术方案得不到说明书的支持。

鉴于请求人 I 关于专利法第 26 条第 3 款的理由与专利法第 26 条第 4 款相同，关于权利要求 2-4 不符合专利法第 26 条第 3 款的理由亦不成立。

4、关于新颖性和创造性

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国务



院专利行政部门提出过申请并且记载在申请日以后公布的专利申请文件中。

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。

在判断创造性时，首先要将权利要求的技术方案和最接近的现有技术进行对比，找出二者的区别特征，确定所述技术方案实际解决的技术问题，进而考察现有技术中是否存在将该区别特征引入到所述最接近的现有技术中以解决上述技术问题的启示，如果现有技术中不存在这样的启示，则该权利要求具备创造性。

4.1 无效请求案 I 中相对于证据 1 不具有新颖性和创造性的无效理由

请求人 I 主张：本专利的优先权不成立，证据 1 构成本专利的现有技术，理由为：本专利的申请日在递交专利申请时与在先申请的申请人完全不同，按照专利法第 29 条的规定，本专利的申请人法莫赛特有限公司在申请日时无权要求在先的优先权，其优先权请求应视为无效。证据 2 作为本专利的优先权文本，没有具体公开 R¹ 和 R²(对应于本专利的 R¹ 和 R⁷)取 C₁-C₁₀烷基、C₁-C₁₀烷基磺酰基、芳基 C₁-C₁₀烷基磺酰基的情形，因此，本专利不能享受优先权。证据 1 破坏权利要求 6 的新颖性，权利要求 2、3、4、6 的创造性。

对此，专利权人提交了反证 1 和反证 2，用以证明递交专利申请时的申请人 Jeremy Clark 和 Lieven Stuyver 将在先申请的全部权利转让给了巴巴多斯的法莫赛特股份有限公司，即本专利国际申请的申请人。并且，修改后的权利要求在优先权文件中有记载，能够享受优先权。

合议组查明，首先，反证 1 和反证 2 为 Jeremy Clark 和 Lieven Stuyver 签署的优先权转让协议，其证明了在先申请的申请人 Jeremy Clark 和 Lieven Stuyver 已经将在先申请的权利转让给了本专利国际申请阶段的申请人法莫赛特股份有限公司。其次，专利权人于 2018 年 02 月 13 日提交的意见陈述书，指出仅保留授权公告文本的权利要求 2、3、4、6、13 和 14，放弃其他权利要求。而授权公告文本中的权利要求 2、3、4 和 6 中不涉及将 R¹ 和 R⁷ 限定为 C₁-C₁₀烷基、C₁-C₁₀烷基磺酰基、芳基 C₁-C₁₀烷基磺酰基的技术方案，因此，请求人 I 认为权利要求 2、3、4 和 6 不享有优先权的理由不能成立。在此基础上，由于证据 1 公开日为 2004 年 01 月 08 日，晚于本专利的优先权日 2003 年 05 月 30 日，不构成权利要求 2、3、4 和 6 的现有技术。请求人 I 有关权利要求 2、3、4 和 6 相对于证据 1 不具有新颖性和创造性的理由不能成立。

4.2 无效宣告请求案 I 中相对于证据 3 不具有新颖性的无效理由

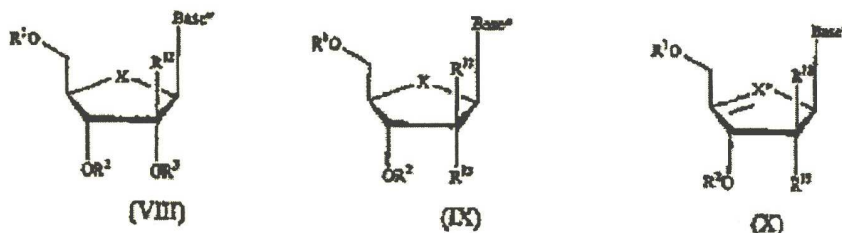
请求人 I 主张，本专利权利要求 6 相对于证据 3 不具备新颖性。证据 3 是证据 1 在中国国家阶段的申请，其优先权日为 2002 年 06 月 28 日、2003 年 04 月 28 日和 2003 年 05 月 14 日，均早于本专利的优先权日，其公开日晚于本专利的优先权日，因此，证据 3 构成本专利的抵触申请。请求人 I 认为依据证据 3 的优先权文件 US60/392,350(反证 3) 第 26-27 页和第 91-92 页公开的式(IX)能够直接地、毫无疑问地得到分实施方案 I 和 II，反证 3 的对式(IX)中各个基团进行了定义，其中“R¹² 分别独立地是……C(Y³)₃……”，“R¹³ 分别独立地是



取代的烷基……或氟”，第13-14页已经定义了“ R^1 、 R^2 和 R^3 独立地是H、磷酸根……”，“X是O、S……”，反证3第105页倒数第二段对“嘌呤和嘧啶碱基”也给出了定义，第14页第23行和第22页第19行定义了“ Y^3 分别独立地是H、F、Cl、Br或I”，因此，基于上述内容证据3的分实施方案I和II能够享有优先权。而证据3的分实施方案I和II中限定了式(IX)中“……碱基*(base*)是嘌呤或嘧啶碱基； R^{12} 是 $C(Y^3)_3$ ； Y^3 独立地是H、F、Cl、Br或I；和 R^{13} 是氟。在一个分实施方案(即分实施方案I)中X是O，和 Y^3 是H。在另一个实施方案(即分实施方案II)中，当X是O和 Y^3 是H时， R^1 、 R^2 和 R^3 也是H。”，且证据3中定义了碱基的范围，分实施方案II公开了化合物1和化合物2，化合物1与权利要求6保护的化合物完全相同。

专利权人认为，首先，证据3不能享有优先权，因为证据3的优先权文件反证3中没有记载分实施方案I和II。具体理由如下：由于反证3中没有公开2'-位为上甲基、下氟的具体化合物，更没有公开在此基础上 R^1 、 R^2 、 R^3 均为氢的化合物，即使本领域技术人员从反证3的上位式(IX)化合物的基团定义出发进行限缩，也缺少必要的教导或指引，不能直接且毫无疑问地获得分实施方案I、II；而且， Y^3 为氢的定义在优先权文件的式(IX)中完全没有依据。因此，分实施方案I、II并不是本领域技术人员在反证3的基础上所能够得出的技术方案，不能享有反证3的优先权。同理，证据3也不享有优先权，不能作为评价本专利权利要求6新颖性的抵触申请。

经查，反证3中文译文第13-14页(对应于反证3第26-27页的内容)记载，“在第五个主要实施方案中，提供了一种用于治疗感染有黄病毒科病毒的宿主的方法，包含递送治疗有效量的式(VIII)，(IX)或(X)的化合物或可药用盐或前药：



其中：

R^1 、 R^2 、 R^3 和X定义如上；

碱基*(Base*)是在此定义的嘌呤或嘧啶碱基；

R^{12} 分别独立地是取代的烷基(包括低级烷基)……

R^{13} 分别独立地是取代的烷基(包括低级烷基)……或氟；

或者 R^{12} 和 R^{13} 能结合形成螺环化合物，选自……；和

M分别独立地是0、1或2”

反证3第91-92页(中文译文第60-61页)记载了与上述相同的内容。

合议组认为，反证3的上述内容中对通式(IX)中的六个变量限定了其可选择范围，其中 R^{12} 和 R^{13} 可选择



的基团均达 40 多个, 并且这 40 多个基团中的部分基团并非确定的具体基团, 仍需作进一步定义。该通式(IX)属于典型的马库什通式化合物。而证据 3 中分实施方案 I 相当于式(IX)化合物中的 X 为 O, Y³ 为 H, 即上甲基下氟的核苷化合物, 分实施方案 II 则是在分实施方案 I 的基础上进一步限定 R¹、R² 和 R³ 均为 H 的化合物。由于反证 3 中的马库什通式化合物(IX)并不能直接且毫无疑问地限缩为分实施方案 I 和 II, 因此, 反证 3 中的所述马库什通式化合物(IX)与证据 3 的分实施方案 I 和 II 为不同的技术方案, 不属于专利法第 29 条意义上的相同主题的发明创造。在此基础上, 证据 3 分实施方案 I 和 II 的技术方案优先权不能成立, 其优先权日不能视为判断是否构成本专利抵触申请的申请日。鉴于证据 3 的申请日为 2003 年 06 月 27 日, 晚于本专利的优先权日 2003 年 05 月 30 日, 因此证据 3 不满足抵触申请的构成要件, 不能用于评价本专利权利要求 6 的新颖性。请求人 I 所主张的本专利权利要求 6 相对于证据 3 不具备新颖性的理由不成立。

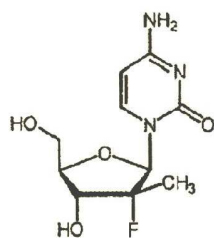
4.3 无效宣告请求案 I 中相对于证据 4 或其与其他证据的结合不具有创造性的无效理由

请求人 I 主张: 证据 4 公开了具体化合物 β -D-2'-CH₃-胞苷和 β -D-2'-CH₃-尿苷。以证据 4 为最接近的现有技术, 权利要求 2-4, 6 不具备创造性, 具体理由为:

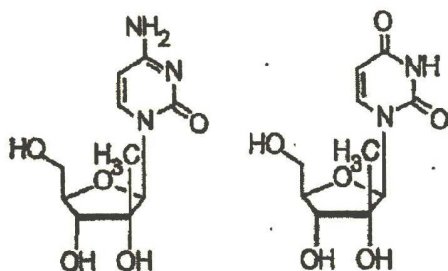
(1) 权利要求 1 相对于证据 4 和公知常识的结合不具有创造性, 证据 5 作为公知常识性证据, 用以证明 F 与 OH 是电子等排体; 相对于证据 4 和证据 6 的结合不具有创造性, 证据 6 明确教导了 F 与 OH 为电子等排体类似物, 可以在若干抗病毒的核苷中用 F 代替 2'- α -OH 形成抗病毒的 2'-氟代核苷, 这样可以提高核苷的稳定性和体内半衰期; 相对于证据 4、证据 6 和证据 7 的结合不具有创造性, 证据 7 教导了核苷的 2' 位置基团对已知 HCV 的 RNA 聚合酶 NS5B 的重要意义, 进一步阐明了 2'-C 甲基腺苷能够被 NS5B 添加到 RNA 模板链末端, 由此抑制 RNA 的复制, 在证据 4、证据 6 的基础上进一步结合证据 7 能得到权利要求 1 的技术方案; 相对于证据 4 和证据 8 的组合不具备创造性, 证据 8 公开了“将氟取代基掺入核苷的碳水化合物环中。将氟建议为取代基, 是因为它可能作为羟基的等极和等体积的模拟物”。基于证据 4 公开了 R¹ 为单磷酸酯、二磷酸酯或三磷酸酯, 权利要求 2-4 在权利要求 1 不具备创造性的基础上也不具备创造性; 基于证据 5 中披露的公知常识, 权利要求 6 也不具备创造性。

(2) 证据 6 公开了通常通过使用 DAST 来对空间化学上固定的羟基进行替换和反转来将 F 引入这些分子中; 证据 9 公开了在用 DAST 将羟基替换为 F 后, F 在手性碳原子上的构型会相对于 OH 发生反转; 证据 10 公开了“2'-OH(上位)-2'-CH₃(下位)”构型的核苷及其制备方法。在证据 6、证据 9 和证据 10 的教导下, 本领域技术人员有动机且能够用 DAST 来处理证据 10 的化合物, 以实现证据 4 的化合物中 OH 到 F 的替换, 因此, 在前述第(1)的证据结合方式的基础上, 进一步结合证据 9 或证据 10 或者进一步结合证据 6、证据 9 和证据 10, 权利要求 2-4, 6 不具备创造性。

合议组查明, 本专利权利要求 6 保护通式如下的 β -D-(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基核苷或其药学上可接受的盐



证据 4 公开了一系列抗 HCV 化合物(参见证据 4 说明书第 20 页最后一段), 其中附图 1 公开了具体化合物 β -D-2'-CH₃-胞苷和 β -D-2'-CH₃-尿苷:



权利要求 6 保护的技术方案与证据 4 公开的上述内容相比, 其区别在于证据 4 中五元环上 2'-位的 α -位为羟基, 而本专利在该位置为 F。

本专利说明书第 13 页第 3 段记载, “本发明提供(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基核苷或其药学上可接受的盐或其前药, 以及这些化合物用于治疗感染黄病毒科病毒, 包括丙型肝炎病毒和黄热病毒的宿主的应用。发明者意外地发现, 在本发明 β -D 或 β -L 核苷上的 2'取代, 对宿主给药后, 核苷对丙型肝炎病毒的特异性增加, 并显示较低的毒性”。说明书实施例 1 和实施例 2 中记载了(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基胞苷的合成过程, 实施例 3 中记载了(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基嘌呤的合成过程, 实施例 4 记载了(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基腺苷的合成过程, 实施例 5 记载了(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基胞苷的抗病毒活性试验。实施例 5 表 1 记载本发明的(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基胞苷和 2'-C-甲基胞苷抗 HCV 复制子活性方分别为 4.6 μ M 和 21.9 μ M。实施例 5 表 2 记载: 本发明的(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基胞苷和 2'-C-甲基胞苷在抗 1b (Ntat) 复制子活性分别为 3.8 μ M 和 27.2 μ M; 抗 1b (Btat) 复制子活性分别为 11.5 μ M 和 31.1 μ M。表 3 证明: 本发明的(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基胞苷和 2'-C-甲基胞苷在 HCV1b NS5B 聚合酶实验中针对野生型 NS5B 的活性分别为 1.7 μ M 和 6.0 μ M; 针对 S282T 型的活性分别为 2.05 μ M 和 26.9 μ M。在降低细胞毒性方面, 实施例 5 表 9 记载了(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基胞苷和 2'-C-甲基胞苷对人骨髓细胞 BFU-E 的细胞毒性分别为 20.1 μ M 和 98.2 μ M; 在对 CUF-GM 的细胞毒性方面分别为 13.2 μ M 和 93.9 μ M。在降低线粒体 DNA 毒性方面, 本专利说明书第 64 页第 4-6 行记载, (2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基胞苷和 2'-C-甲基胞苷对线粒体 DNA 合成无影响且对乳酸增加无影响。结果表明(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基胞苷相对无毒。

经查，本专利实施例中上述的 2'-C-甲基胞苷化合物的结构与证据 4 中的 β -D-2'-CH₃-胞苷相同，因此，基于上述实施例 5 中的实验结果可以看出，权利要求 6 保护的化合物相对于证据 4 中的化合物抗 HCV 活性提高，且降低了对人骨髓细胞 BFU-E 的细胞毒性以及对 CUF-GM 的细胞毒性。在此基础上，可以确定权利要求 6 保护的技术方案相对于证据 4 实际解决的技术问题是获得改善的抗 HCV 活性并降低细胞毒性。判断权利要求 6 是否具有创造性的焦点在于，现有技术中是否存在技术启示将证据 4 中五元环上 2 位的 α 位上的 OH 替换为 F 以取得提高抗 HCV 活性并降低细胞毒性的效果。

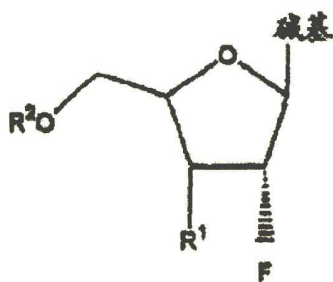
合议组查明：

证据 5 第 162 页表 8-6 记载，“F、OH、NH₂、CH₃”为一价电子等排体。第 164 页第 1-2 行记载了“-F（或-Cl）、-OH、-NH₂和-CH₃都是经典的一价电子等排体，它们之间可以互相置换”。

证据 6 译文第 1 页记载，“氟还可以充当羟基的等极性类似物和电子等排类似物……。除了我们对合成新颖的核苷类似物的长期持续的兴趣外，我们还有兴趣将 α -氟取代基并入糖环的 2'-位置，原因有如下几点。第一，氟的电负性会使异头键稳定并抑制显著的体内降解途径，由此提高核苷的酸稳定性。第二，在生物分子的体内氧化降解的第一步中，羟基常常用作‘把手’。通过用 F 代替 OH，可以产生 2'位置的取代基在空间和电子上与羟基相似的类型核糖，但该类核糖不能发生氧化代谢，因此，可以改进该化合物的体内半衰期”。

证据 7 译文第 1 页第 1 段记载，“在本报告中，我们描述了将 2'-取代的核苷鉴定为 HCV 复制的抑制剂……天然底物核苷的 2'-修饰将这些分子转化为有效力的 HCV 复制抑制剂”；第 2 段记载，“本研究证明了 2'-取代的核苷在抑制 HCV 的 RNA 复制方面的实用性”；第 3 段记载“2'-取代基的存在可能使对病毒 RNA 聚合酶的抑制相对于对所测试的人 DNA 聚合酶的抑制具有特异性”；译文第 2 页第 1-2 行记载“本工作确立了 2'-修饰的核苷对 HCV RNA 聚合酶活性的直接抑制导致在细胞中对 HCV 复制的抑制”。

证据 8 公开了一种 2'-氟代核苷



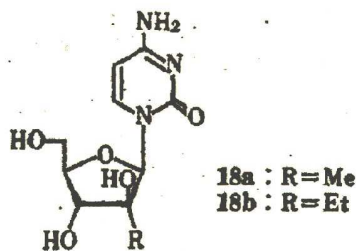
其中 2'-氟处于 α 位（“下位”），与本专利化合物中的氟位置相同。证据 8 说明书第 5 页第 11-15 页公开，“在设计新的生物活性核苷时，人们几经尝试将氟取代基掺入核苷的碳水化合物环中，将氟建议为取代基，是因为它可能作为羟基的等极和等体积的模拟物……”。

证据 9 译文第 1 页第 1-2 段记载了“该试剂(DAST)已成功地用于将羟基替换为氟原子”、“与 DAST 反应



产生源自瓦尔登反转的产物”。

请求人 I 未提交证据 10 的中文译文，仅主张证据 10 已经公开了这种核苷及其制备方法



，以此证明本领域完全有动机且能够用 DAST 来处理证据 10 的化

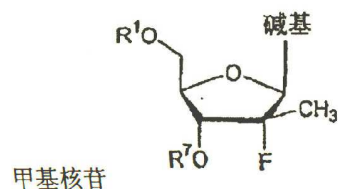
合物 18a。

对于上述证据，合议组认为：

证据 5 仅仅泛泛地提到 F 和 OH 可以作为电子等排体相互替换，对于替换之后，更具体地说，对于证据 4 中的 OH 替换为 F 后能产生何种活性效果没有进行说明。证据 6 虽然提到将 α -氟取代基并入糖环的 2'-位置，且可能提高核苷的酸稳定性，以及改进该化合物的体内半衰期，但对于能够产生何种药理活性效果并未提供具体的教导。证据 7 仅说明对 2'-取代基的存在可能使对病毒 RNA 聚合酶的已知相对于对所测试的人 DNA 聚合酶的抑制具有特异性，即对核苷 2 位进行修饰很重要，但采用何种具体的取代基进行修饰以及修饰后的活性效果没有进一步的教导。证据 8 公开了一种 2'-氟代核苷化合物，其说明书中声称该化合物具有一系列的抗病毒活性，请求人 I 所主张的内容仅涉及核苷化合物研发历史的综述，公开了在设计新的生物活性核苷化合物时存在将氟取代基掺入核苷的碳水化合物环中的可能性，但并未对证据 4 的核苷化合物中将 2 位上的 OH 替换为 F 后产生何种活性效果有任何说明。请求人主张证据 9 和 10 也至多说明合成 2 位上甲基下氟取代的核苷化合物没有技术难度，不涉及证据 4 中的 OH 替换为 F 后能够产生何种效果。

综上所述，请求人 I 提供的证据不足以证明现有技术中存在将证据 4 中五元环上 2 位的 α 位上的 OH 替换为 F 以取得提高抗 HCV 活性并降低细胞毒性的技术启示，本领域技术人员不能从这些现有技术中获得相应的技术教导，将证据 4 的化合物的 2 位的 α 为上的 OH 替换为 F 以获得权利要求 6 保护的技术方案。因此，以证据 4 为最接近的现有技术，结合以上证据尚不足以得到权利要求 6 保护的技术方案，请求人 I 关于权利要求 6 不具备创造性的相关无效理由不成立。

权利要求 2-4 保护的是符合下述通式限定的 β -D-(2'R)-2'-脱氧-2'-C-甲基核苷或 β -D-(2'R)-2'-脱氧-2'-C-



(具体参见案由部分)，权利要求 2 限定了 R⁷ 是 H，R¹O-是单磷酸酯基，二

磷酸酯基或三磷酸酯基；权利要求 3 限定了 R⁷ 是 H，R¹O-是二磷酸酯基或三磷酸酯基；权利要求 4 限定了

R⁷ 是 H，R¹O-是三磷酸酯基。



如前所述，权利要求 2-4 保护的是权利要求 6 的(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基胞苷的单磷酸酯、二磷酸酯和三磷酸酯化合物，以及(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基尿苷的单磷酸酯、二磷酸酯和三磷酸酯化合物。如前述审查意见 3.2 所述，权利要求 1 所概括的胞苷及其磷酸酯衍生物与尿苷化合物及其磷酸酯衍生物无论是结构还是性质都存在密切关联，本领域技术人员基于权利要求 6 的(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基胞苷可以预期权利要求 2-4 的化合物的也具有相似效果。在现有证据及组合无法破坏权利要求 6 创造性的情况下，其也无法破坏权利要求 2-4 的创造性。

4.4 无效宣告请求案 II 中关于相对于证据 1'不具备新颖性的无效宣告理由

请求人 II 在口头审理当庭明确其关于新颖性的理由仅针对权利要求 15，由于专利权人已经放弃了授权公告文本的权利要求 15，合议组针对此理由不再进行评述。

4.5 无效宣告请求案 II 中关于创造性的无效宣告理由

请求人 II 主张权利要求 1、5、13、14 和 15 相对于证据 2'以及证据 2'和证据 3'的结合不具备创造性。

基于前述审查意见 3.2 中权利要求 13 和 14 得不到说明书的支持的理由，已经能够得出宣告权利要求 13 和 14 无效的结论，同时，专利权人也已经放弃了授权公告文本中的权利要求 1、5 和 15，因此，对于请求人 II 主张的 1、5、15 不具备创造性的无效理由，合议组不再进行评述。

综上所述，专利权人于 2018 年 02 月 13 日提交的意见陈述书明确仅保留授权公告文本的权利要求 2、3、4、6、13 和 14，放弃原权利要求 1、5、7-12、15-16。其中，权利要求 13 和 14 得不到说明书的支持，不符合专利法第 26 条第 4 款的规定，应予宣告无效；对于权利要求 2、3、4 和 6，所有无效宣告理由均不成立。

基于以上理由，本案合议组作出如下审查决定。

三、决定

宣告 200480019148.4 号发明专利权的权利要求 1、5、7-16 无效，在授权公告文本权利要求 2-4 和 6 的基础上继续维持该专利有效。

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：何炜
主审员：王轶
参审员：尹俊亭

