



2024年3月

生命科学与医疗健康月刊

— 植德律师事务所 —

目 录

导 读.....	1
行业动态.....	3
植德观点.....	12
法规动向.....	20
地方政策.....	23
监管和执法动态.....	25

导读

▶ 行业动态

1. 2024年3月境内外企业上市情况
2. 2024年3月境内外企业上市申报动态
3. 深圳联手复星医药设立医药产业基金
4. 华海药业多巴丝肼片获国家药监局核准签发药品注册证书
5. 信达生物在2024年亚太眼科学会年会和国际内分泌学大会上口头报告 IBI311（抗IGF-1R单抗）的两项临床研究结果
6. 驯鹿生物伊基奥仑赛注射液用于治疗2-3线多发性骨髓瘤获批临床
7. 2024年3月生命科学领域投融资事件

▶ 植德观点

巴瑞替尼专利无效对创新药专利布局的启示

▶ 法规动向

1. 正式发文
 - 1.1 最高人民法院 最高人民检察院 公安部关于印发《关于办理医保骗保刑事案件若干问题的指导意见》的通知
 - 1.2 国家药监局综合司关于印发《2024年国家医疗器械抽检产品检验方案》的通知
 - 1.3 国家药监局关于调整麻醉药品和精神药品进出口准许证管理有关事宜的公告
 - 1.4 国家药监局关于印发药品抽检探索性研究原则及程序的通知
2. 征求意见
 - 2.1 国家药品监督管理局综合司关于公开征求《医疗器械临床试验机构监督检查办法（试行）（征求意见稿）》《医疗器械临床试验机构监督检查要点及判定原则（二次征求意见稿）》意见的通知
 - 2.2 工业和信息化部科技司关于公开征求对《医用手套安全技术要求》等

2 项强制性国家标准（报批稿）的意见的通知

2.3 市场监管总局关于《经营者反垄断合规指南（征求意见稿）》公开征求意见的公告

2.4 国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心关于公开征求《骨科植入物抗菌性能评价注册审查指导原则》等 3 项医疗器械注册审查指导原则意见的通知

▶ 地方政策

1. 正式发文

1.1 重庆市人民政府办公厅关于印发《重庆市食品药品安全工作评议考核办法》的通知

1.2 上海市中医药事业发展领导小组办公室关于印发《2024 年上海市中医药工作要点》的通知

1.3 上海市卫健委关于印发《2024 年上海市药政管理工作要点》的通知

1.4 广西壮族自治区人大常委会公布《广西壮族自治区精神卫生条例》

2. 征求意见

2.1 广州市卫生健康委员会关于公开征求对《广州市健康促进与教育规定（草案征求意见稿）》意见的公告

▶ 监管和执法动态

1. 国家药品监督管理局公布 5 起药品违法案件典型案例

2. 国家药品监督管理局通报 6 起医疗器械网络销售违法违规案件信息（第五批）

▶ 行业动态

1. 2024年3月境内外企业上市情况

公司简称/股票代码	上市时间	主营业务	上市场所/ 上市板块
芭薇股份 837023.BJ	3月29日	化妆品研发、加工	北交所
荃信生物 02509.HK	3月20日	自身免疫及过敏性疾病生物疗法	港交所

(来源: 见微数据、巨潮资讯及相关交易所网站披露信息)

2. 2024年3月境内外企业上市申报动态

公司简称	申报动态 更新时间	主营业务	拟上市场所/ 拟上市板块	申报状态
翌圣生物	3月20日	分子类、蛋白类和细胞类生物试剂的研发、生产与销售	科创板	撤回
安徽红四方	3月21日	复合肥和氮肥	上交所主板	拿文
先正达	3月29日	植保、种子、作物营养、MAP与数字农业	上交所主板	撤回

(来源: 见微数据、巨潮资讯及相关交易所网站披露信息)

3. 深圳联手复星医药设立医药产业基金

3月13日, 复星医药宣布, 公司控股子公司复鑫深耀、复星医药(深圳)、复健基金管理公司与深圳市引导基金等其他7方投资人, 拟共同出资设立深圳市生物医药产业基金(目标基金)。目标基金计划募集资金50亿元, 其中深圳市引导基金认缴份额达50%。

复星医药称, 目标基金将以深圳为重心, 募集资金全部投资于生物医药、细胞和基因等领域, 其中投资于生物医药领域的金额不低于目标基金可投资金额的70%。

近年来，深圳市出台了一系列推进生物医药与大健康产业发​​展的措施，不断健全产业政策。深圳市生物医药产业基金是为进一步推动生物医药产业升级发展专门设立的产业基金，复星医药控股子公司复健资本为深圳市生物医药产业基金管理机构。

2023 年 12 月，复星医药大湾区总部落户深圳。复星医药表示，未来，公司将紧紧依托深圳这座创新之城，进一步加大在生物医药、精准医学等领域的投入，持续探索和提升创新药物和前沿疗法的可及性，扩大中国医药创新生态圈，惠及国内乃至全球更多患者。

(来源：行业资讯)

4. 华海药业多巴丝肼片获国家药监局核准签发药品注册证书

3 月 1 日，浙江华海药业股份有限公司宣布，其于近日收到国家药品监督管理局（以下简称“国家药监局”）核准签发的多巴丝肼片的药品注册证书。

多巴丝肼片用于治疗帕金森病、症状性帕金森综合症（脑炎后、动脉硬化性或中毒性），但不包括药物引起的帕金森综合症。多巴丝肼片最早由罗氏制药研发，于 1973 年在欧洲批准上市，国内于 2003 年 3 月批准。目前国内获得该药品注册证书的生产厂家主要为上海罗氏制药有限公司和浙江花园药业有限公司。根据米内网数据预测，多巴丝肼片 2022 年国内市场销售金额约人民币 10.25 亿元。

(来源：企业公告)

5. 信达生物在 2024 年亚太眼科学会年会和国际内分泌学大会上口头报告 IBI311（抗 IGF-1R 单抗）的两项临床研究结果

在第 39 届亚太眼科学会 (APAO) 年会和第 21 届国际内分泌学大会 (ICE) 上，信达生物制药集团以口头报告的形式公布了 IBI311（抗 IGF-1R 单抗）的两项临床研究结果，分别为 IBI311 在健康受试者中的 I 期临床研究和在甲状腺眼病患者中的 II 期临床研究数据。

IBI311（抗 IGF-1R 单克隆抗体）在中国健康受试者的 I 期研究

摘要编号：200683

在第 39 届亚太眼科学会年会的口头报告基于一项单次给药剂量爬坡的 I 期临床研究 (NCT05480597)，旨在评估在中国健康受试者中单次静脉输

注 IBI311 的安全性和耐受性。研究的主要终点为安全性指标，次要终点包括药物代谢动力学 (PK) 参数和免疫原性结果。研究结果显示，IBI311 安全性与耐受性良好，最常见的治疗期不良事件均为 1 级或 2 级，一过性，绝大多数未经治疗即自行缓解。研究期间，IBI311 各剂量组抗药抗体均检测为阴性。提示健康受试者接受不同剂量下单次静脉注射 IBI311 的安全性和耐受性良好，且 PK 特征支持后续临床开发的剂量选择。

IBI311 治疗甲状腺眼病 (TED) 的 II 期研究

摘要编号: #792

在第 21 届国际内分泌学大会的口头报告基于一项在中重度活动性 TED 受试者中开展的多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 II 期临床研究 (NCT05795621)，旨在评估 IBI311 治疗 TED 的疗效和安全性。共 33 例合格受试者按 2: 1 的比例随机分配并接受静脉注射的 IBI311 组或安慰剂组。研究主要终点为第 12 周时，研究眼的眼球突出应答率 (定义为，研究眼眼球突出较基线减少 $\geq 2\text{mm}$ ，且不伴有对侧眼眼球突出增加 $\geq 2\text{mm}$ 的受试者百分比)。在 12 周后，所有受试者将继续接受 IBI311 治疗，持续至第 21 周。研究结果显示：

主要终点达成：第 12 周时，IBI311 组研究眼的眼球突出应答率显著高于安慰剂组 (59.1% vs 18.2%, OR=11.55, P= 0.0309)，差异具有显著的统计学意义和临床意义。

继续治疗并随访至第 24 周，IBI311 治疗组的眼球突出度应答率可达 72.7%，突眼较基线改善 3.37mm，并观察到 88.2% 受试者符合复视应答 (即复视改善 ≥ 1 级)。

安全性：总体安全性良好，绝大多数 AE 为轻度或中度，IBI311 组无导致药物停用/暂停的治疗期不良事件。

以上结果提示：IBI311 治疗 12 周即可显著地改善 TED 患者的突眼度，继续治疗可以带来突眼度进一步的改善以及复视改善等临床获益，并展现了良好的安全性。

(来源：美通社)

6. 驯鹿生物伊基奥仑赛注射液用于治疗 2-3 线多发性骨髓瘤获批临床

3 月 28 日，驯鹿生物宣布公司自主研发的全人源靶向 BCMA 嵌合抗原受体自体 T 细胞注射液 (伊基奥仑赛注射液，研发代号 CT103A) 新药临床

试验申请 (IND) 获中国食品药品监督管理局(NMPA)批准, 拟扩大适应症用于治疗既往经过1-2线治疗且来那度胺耐药的复发/难治性多发性骨髓瘤患者。

多发性骨髓瘤 (MM) 是最常见的血液系统肿瘤之一, 是一种克隆性浆细胞异常增殖的恶性疾病。对于初治的多发性骨髓瘤患者, 常用的一线治疗包括多种药物组合的诱导治疗、巩固治疗和维持治疗, 以及自体造血干细胞移植 (ASCT) 等。对于大多数的患者, 疾病缓解后也会不可避免地进入复发、难治的治疗困局。

驯鹿生物是一家致力于细胞创新药物研发、生产和销售的生物制药公司。

7. 2024年3月生命科学领域投融资事件

7.1 生物医药领域

公司简称	公司简介	融资阶段	投资机构
光声制药	根据最新进展情况, 上海光声制药的 gmp 工厂有望在 2024 年上半年交付使用; 同时, 光声制药将持续打造光/声动力相关创新药械的研发、孵化平台, 推动我国光/声动力治疗在食管癌、结直肠癌、脑胶质瘤、高级别鳞状上皮内病变 (hsil) 及其它一些非肿瘤等多领域的创新研发。除自主研发新药外, 该公司还将以不同形式参与国内外高校和研发机构的新药研发项目并落地创新成果。	A 轮	东方富海
科润生物	科润生物是一家专注于重组蛋白药物开发的平台型企业。经过 20 多年的潜心专研, 公司已建立产业化规模的包涵体复性、基于白蛋白纳米抗体长效化技术、多特异性纳米抗体新药设计等核心技术平台。	A+轮	重庆智睿投资有限公司领投

公司简称	公司简介	融资阶段	投资机构
	公司产品管线聚焦眼科、肿瘤等生物大分子领域。其中，眼科重磅生物新药重组人神经生长因子滴眼液为治疗神经营养性角膜炎的突破性疗法产品，已完成 Ia 期临床，安全性达到预期目标，正在开展 Ib 期临床研究。。		
博致生物	博致生物已研发了新一代免疫细胞靶向的白细胞介素-2 (IL-2) 前药融合蛋白 PTX-912。据悉，PTX-912 利用了博致生物的前药技术，使 IL-2 前药在肿瘤微环境中被特异性激活，同时可将激活后的 IL-2 靶向定位至肿瘤特异性的效应 T 细胞亚群中，以充分发挥 IL-2 的激活免疫及抗肿瘤的功效，同时提升安全性。目前，该药已经启动美国 1 期临床试验。	A 轮	龙磐投资、恩然创投和仙瞳资本
映辉医药	映辉医药成立于 2020 年 6 月，是国内具有溶瘤病毒设计、构建、验证、工艺开发和大规模生产即全链条产业能力的创新溶瘤病毒企业，其关键技术为国际领先水平。 项目团队由病毒领域的国际知名专家，美国加州 Torrey Pines 研究所终身教授黄映辉领导。团队包括英国皇家科学院院士及北京市顶尖专家，以及有丰富企业管理经验的运营专家和丰富产业化经验的行业专家，已经取得了大批具	A1 轮	盛元智本

公司简称	公司简介	融资阶段	投资机构
	有自主知识产权的核心技术。		
新懋生物	成立于 2021 年 4 月，为广东省小分子新药创新中心孵化的第一家生物技术公司。小分子中心围绕生物医药行业创新发展重大需求及行业共性关键技术，致力于突破产业链关键共性技术瓶颈，促进成果转化，打造协同的创新生态系统。公司拥有以 DNA 编码化合物库（DNA Encoded Library, DEL）DEL3.0 为特色的新药发现技术	A 轮	和诚资本
纽瑞特医疗	纽瑞特医疗现已经建立包含 10 余个产品的创新核药研发管线。其中，NRT6003 注射液为钷[90Y]炭微球注射液，正在中国开展针对原发性肝癌和转移性肝癌的临床研究。该公司研发的另一款放射性药品 NRT6008 注射液（一种钷[90Y]炭微球）也已经在中国开展临床研究，针对适应症为不可手术切除的局部进展期胰腺癌。	C 轮	成都科创投、成都生物城基金、川创投、华兴康平、新浚资本、星空资本
星眸生物	星眸生物成立于 2019 年，聚焦眼科基因治疗药物开发，该公司创始人、CEO 为才源博士。目前，星眸生物自主研发的基因治疗 1 类创新药 XMVA09 注射液此前已经在中国获批临床，这是一款兼具实现双特异性靶点与玻璃体腔内注射外壳的基因治疗药	Pre-A+轮	凯风创投领投，合肥市创新投等机构跟投

公司简称	公司简介	融资阶段	投资机构
	物，拟开发用于 wAMD。		
赫吉亚生物	赫吉亚生物的产品管线覆盖乙肝、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、心脑血管及代谢性疾病、补体介导相关疾病、神经系统疾病等领域。其中，该公司开发的 Kylo-0603 是一款双靶向肝脏、GalNAc 偶联小分子 THR-β 激动剂，拟开发治疗中重度纤维化性 NASH。该公司与星曜坤泽合作开发的 HT-101 是一款针对慢性乙肝病毒感染开发的 siRNA 新药，已经在中国获批临床。	A1 轮	天士力资本领投、和达大健康、上海建信资本
知易生物	知易生物自主研发的 SK08 是基于 Bacteroides fragilis (脆弱拟杆菌) 的活体生物药，其正在开展针对 IBS-D (腹泻型肠易激综合征) 的 3 期临床研究。知易生物开发的另一款产品为 SK10 是一款脆弱拟杆菌灭活型，拟开发用于化疗相关性腹泻 (CID)。前，SK10 的美国 1 期临床已经完成。	C 轮	粤科金融领投、爱瑞投资跟投
安立玺荣	安立玺荣成立于 2017 年，是一家处于临床阶段的前沿免疫治疗创新技术公司，该公司的创始人和董事长陈泓恺博士，CEO 为段晓华女士。目前该公司正致力于重点推进 IFNγ 抗体治疗白癜风疾病的 1b/2 期临床开发，以及靶向 CSF-1R 小分子药物 EI-1071 的 2 期临床研究。据 EI-1071	C 轮	三家美元基金

公司简称	公司简介	融资阶段	投资机构
	小分子药物主要针对改善脑部微胶质细胞诱导的神经炎症，拟开发用于治疗阿尔茨海默疾病。		
诺未生物	诺未生物已联合蒋建东院士搭建核酸药物开发平台 STARi，该平台采用连接趋化因子的靶向增强 T 细胞免疫的策略，旨在研发新一代肿瘤疫苗。根据诺未生物新闻稿，该公司在近三年内已申报 3 个 1 类新药并成功获得 IND 批件。	Pre-B+轮	一村资本领投

7.2 医疗器械/诊断/服务领域

公司简称	公司简介	融资阶段	投资机构
途深智合	途深智合成立于 2023 年，是一家做人工智能蛋白质设计和制造的生物科技企业，为合成生物领域开发新产品提供解决方案和新产品。途深智合开发了集多种自研 AI 模型的蛋白质设计平台—ProteinEngine。该平台能够完整覆盖蛋白质设计的全流程，实现蛋白质改造与从头设计。ProteinEngine 的推出大幅加快了酶改造和全新蛋白质序列设计过程，已在食品、医药、化工和医美等多个生物经济领域得到广泛应用。	天使轮	诚美资本
先博生物	先博生物的首个 CAR-NK 产品管线 SNC103 已经在研究者	A+轮	优山资本领投，元禾原点、朴道

公司简称	公司简介	融资阶段	投资机构
	发起的临床研究 (IIT) 阶段取得了积极结果, 并于今年 2 月在中国获批临床, 拟开发治疗中重度难治性系统性红斑狼疮。该公司研发的另一款携带两个 CAR 分子的双 CAR-T 细胞疗法 SNC109 也已经在中国获批临床, 并被美国 FDA 授予, 用于治疗恶性胶质瘤。		资本、国创勤智跟投
艾迪贝克	艾迪贝克是一家专注于基因药物研发的创新型生物医药公司。其核心业务聚焦于基因编辑底层技术的研发与应用, 特别是在 I 型 CRISPR 技术方面, 艾迪贝克已取得了国内领先的地位, 成功将该技术应用用于病毒清除等领域。艾迪贝克作为一家技术驱动型企业, 艾迪贝克致力于通过前沿的基因编辑技术, 开发针对各类疾病的创新药物。	天使轮	同创伟业、熠一贯喜
华诺泰	华诺泰成立于 2019 年, 致力于人用疫苗产品和创新佐剂研发及产业化, 公司创始人、董事长为王海龙先生。本次 B 轮融资资金将主要用于该公司带状疱疹疫苗、流感疫苗等产品的临床试验推进, 以及疫苗生产基地和佐剂生产基地的建设。	B 轮	北京市医药健康产业投资基金、华银金投旗下明泰基金、水木春锦资本、北京国管旗下顺禧基金、本草资本、晋成基金等

► 植德观点

巴瑞替尼专利无效对创新药专利布局的启示

唐华东

2024年4月12日

近期，美国 Incyte 制药公司研发的 Janus (JAK1/JAK2) 激酶抑制剂——巴瑞替尼 (Baricitinib) 的化合物专利在国内被宣告全部无效，引发了行业内广泛讨论。

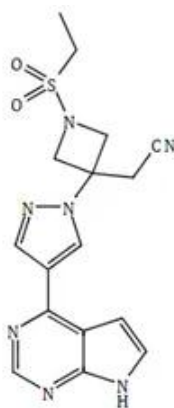
巴瑞替尼不仅在治疗自身免疫性疾病领域展现出显著的疗效，还是第一个获得批准用于系统性有效治疗重度斑秃的创新靶向药物，由此受到了极大的关注。

本文旨在对该化合物专利的无效思路进行深入分析，以探究无效宣告过程中体现的审查原则对于创新药专利布局的指导和借鉴作用。

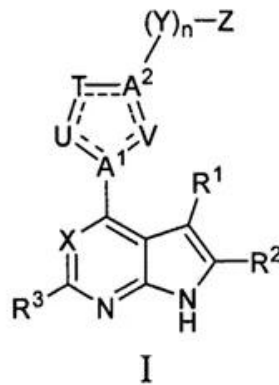
一、目标专利的无效思路分析

被无效的专利授权公告号是 CN102026999B，申请日 2009 年 3 月 10 日，最早优先权日 2008 年 3 月 11 日。

发明名称为：作为 JAK 抑制剂的氮杂环丁烷和环丁烷衍生物，授权的权利要求保护 {1- (乙基磺酰基) -3-[4- (7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-基) -1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基} 乙腈或其药用盐，也就是保护巴瑞替尼具体活性化合物本身。



然而，这篇目标专利中的化合物并非完全创新的化合物，而是基于在先的研究成果进一步筛选获得的化合物。Incyte 公司早在 2006 年就申请了 US200701354 61A1 (证据 1)，并且于 2007 年 6 月 14 日公开，早于目标专利的最早优先权日 2008 年 3 月 11 日。因此，在无效宣告程序中被作为证据 1 使用。



(证据 1 公开了通式 I 的化合物)

证据 1 的通式 I 给出了可选择的范围，当其中的 Y、D、R、Z 等基团在证据 1 给出的范围内选择为特定基团时可以拼成与目标专利化合物相同的吡唑环 1 位上的取代基：1-乙基磺酰基-3-氰基甲基氮杂环丁烷-3-基。目标专利的化合物相当于在证据 1 公开的化合物可选范围内又选择了一部分在证据 1 中没有具体公开的化合物。而且证据 1 还具体公开了一系列包括芦可替尼在内的与目标专利化合物相同母环的结构类似化合物。

根据《专利审查指南》记载的创造性判断方法，可以有两种无效思路：

- 1) 基于选择发明进行判断，
- 2) 基于化合物发明的创造性判断步骤进行判断。

1、对于第一种思路，《专利审查指南》记载的对于选择发明的判断方法如下：

选择发明，是指从现有技术公开的宽范围中，有目的地选出现有技术中未提到的窄范围或者个体的发明。在进行选择发明创造性的判断时，选择所带来的预料不到的技术效果是考虑的主要因素。

(1) 如果发明仅是从一些已知的可能性中进行选择，或者发明仅仅是从一些具有相同可能性的技术方案中选出一一种，而选出的方案未能取得预料不到的技术效果，则该发明不具备创造性。

(2) 如果发明是在可能的、有限的范围内选择具体的尺寸、温度范围或者其他参数，而这些选择可以由本领域的技术人员通过常规手段得到并且没有产生预料不到的技术效果，则该发明不具备创造性。

(3) 如果发明是可以从现有技术中直接推导出来的选择，则该发明不具备创造性。

(4) 如果选择使得发明取得了预料不到的技术效果，则该发明具有突出的实质性特点和显著的进步，具备创造性。

可见，如果把目标专利化合物视为从证据 1 的现有技术公开的通式概括的可能化合物中进行选择而获得的发明，则判断目标专利化合物是否具有预料不到的技术效果是目标专利是否具备创造性的关键。

2、对于第二种思路，《专利审查指南》记载的对于化合物发明创造性的判断方法如下：

(1) 判断化合物发明的创造性，需要确定要求保护的化合物与最接近现有技术化合物之间的结构差异，并基于进行这种结构改造所获得的用途和/或效果确定发明实际解决的技术问题，在此基础上，判断现有技术整体上是否给出了通过这种结构改造以解决所述技术问题的技术启示。

需要注意的是，如果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就可以进行这种结构改造以解决所述技术问题，得到要求保护的化合物，则认为现有技术存在技术启示。

(2) 发明对最接近现有技术化合物进行的结构改造所带来的用途和/或效果可以是获得与已知化合物不同的用途，也可以是对已知化合物某方面效果的改进。在判断化合物创造性时，如果这种用途的改变和/或效果的改进是预料不到的，则反映了要求保护的化合物是非显而易见的，应当认可其创造性。

(3) 需要说明的是，判断化合物发明的创造性时，如果要求保护的技术方案的效果是已知的必然趋势所导致的，则该技术方案没有创造性。例如，现有技术的一种杀虫剂 A-R，其中 R 为 C₁₋₃ 的烷基，并且已经指出杀虫效果随着烷基 C 原子数的增加而提高。如果某一申请的杀虫剂是 A-C₄H₉，杀虫效果比现有技术的杀虫效果有明显提高。由于现有技术中指出了提高杀虫效果的必然趋势，因此该申请不具备创造性。

基于这个思路，首先要判断目标专利化合物跟证据 1 公开的化合物是否属于结构接近的化合物，如果基本核心结构不同，不属于结构接近的化合物，属于全新化合物，此时通常具有创造性；但如果结构接近，用途相同，此时落脚点就到了对已知化合物某方面效果的改进是否是预料不到的。如前述分析，目标专利的化合物与证据 1 公开的化合物具有相同的基本核心结构，属于结构接近的化合物，并且用途相同都是作为 JAK 抑制剂，那么目标专利化合物创造性判断关键也是落到了对于其作为 JAK 抑制剂的活性效果是否相对于证据 1 的现有技术有改进，并且所述改进具有预料不到的技术效果。

可见，无论采用哪种思路，最终的落脚点都在于判断目标专利化合物是否产生了预料不到的技术效果。

二、关于预料不到的技术效果

《专利审查指南》中对于预料不到的技术效果定义如下：

发明取得了预料不到的技术效果，是指发明同现有技术相比，其技术效果产生“质”的变化，具有新的性能；或者产生“量”的变化，超出人们预期的想象。这种“质”的或者“量”的变化，对所属技术领域的技术人员来说，事先无法预测或者推理出来。当发明产生了预料不到的技术效果时，一方面说明发明具有显著的进步，同时也反映出发明的技术方案是非显而易见的，具有突出的实质性特点，该发明具备创造性。

下面我们看，无效宣告决定书对目标专利化合物（巴瑞替尼）的技术效果是怎样认定的。

无效宣告决定书分析了本专利（见下表）记载的试验数据认为，本专利的对比例化合物均为证据1的实施例化合物，并且落入证据1通式I的范围内。这些数据表明，证据1公开的化合物下部二环稠合杂环和上部吡唑环1位的取代基可以在较大范围内变化，而均具有类似的JAK抑制活性和癌细胞抑制活性，本专利实施例1化合物（巴瑞替尼）与对比例2的活性差异基本属于同一技术水平。

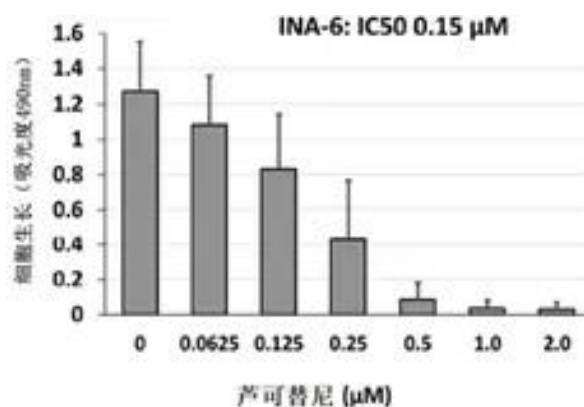
化合物	JAK2 IC ₅₀ (nM)	JAK1 IC ₅₀ (nM)	INA-6 IC ₅₀ (nM)
实施例 1	0.3	1.1	148
实施例 82	0.3	1.3	NA
实施例 83	1.5	5.5	NA
对比例 1	1.4	7.6	1138
对比例 2	1.2	2.2	505
对比例 3	22	93	1900
对比例 4	2.4	6.3	431
对比例 5	3.7	1	2250

芦可替尼也是证据1公开的具体化合物之一。而证据2-6则公开了芦可替尼与巴瑞替尼的活性效果对照数据。无效决定书进而分析了证件2-6中关于芦可替尼和巴瑞替尼的活性对比认为，根据证据2或证据2引证文献5公开的数据，巴瑞替尼和芦可替尼抑制JAK1和JAK2的IC₅₀均十分接近，表明二者活性相当，证据3-5分别给出了巴瑞替尼或芦可替尼对JAK激酶的活性数据，数据与证据2一致。

上述证据进一步证实了巴瑞替尼和证据 1 的芦可替尼对癌细胞抑制活性也基本相当。

比如证据 3 公开的芦可替尼 JAK1 和 JAK2 抑制 IC50, 以及证据 6 公开的芦可替尼的 INA-6 抑制活性 IC50, 都跟巴瑞替尼活性相当。

	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
托法替尼(Xeljanz)	5.9nM	20nM	1nM	34nM
芦可替尼(Jakavi)	3.3nM	2.8nM	390nM	18nM
巴瑞替尼(Olumiant)	5.9nM	5.7nM	420nM	53nM



最终, 无效决定书认为, 基于本专利说明书记载的效果实验数据, 结合证据 2-6 的内容, 目标专利化合物没有取得预料不到的技术效果, 从而不具备创造性。

这个无效宣告审查决定的主要的争议点有两个:

- 1) 先通过证据 2-6 得知芦可替尼的 JAK 抑制活性与巴瑞替尼相当, 然后选择芦可替尼作为最接近现有技术, 是否属于事后诸葛亮, 如果选择证据 1 其他化合物作为最接近现有技术, 是不是就得出目标专利化合物没有创造性的结论了;
- 2) 把证据 2-6 在专利申请日之后公开的数据考虑到创造性评述中, 是否是把申请日后的技术偷换为现有技术?

对于第一个争议, 笔者认为, 判断是否具有预料不到的技术效果, 关键在于技术效果是否可以预期。目标专利仅提供了 JAK1, JAK2, INA-6 的活性数据对比, 在这三项数据指标上, 对比例 2 与实施例 1 化合物基本上属于同一水平, 相差不到一个数量级。对于体外激酶测活和细胞测活这类实验, 做过的都知道, 越接近边界, 定量误差就越大。分子水平的激酶活性测试 API 活性边界量级往往在 nM, 看起来 0.3 跟 1.2nM 相差 4 倍, 但是实际上可能在做标准曲线的时候稍微手抖一下几个 nM 就过去了。细胞实验的 API 活性边界量级往往在 uM 级, 148nM (0.148uM) 和 505nM (0.505uM) 相差不到 1 个 uM, 这种接近边

界的数值也可能没有显著性差异。换句话说，实施例 1 化合物跟对比例化合物的体外活性的这点差异是否属于本领域技术人员难以预期的显著性差异或者属于本领域技术人员预料不到的技术效果是有点勉强的。但是仅仅如此，也很难下结论认为实施例 1 的化合物就没有创造性了，毕竟从目标专利表 3 的数据来看，实施例 1 化合物的三项活性指标基本上都是最好的，本领域技术人员难以预料比其更高的活性。但是有了芦可替尼的活性数据就不一样了，因为证据 2-6 给出的数据表明，芦可替尼在 JAK1、JAK2、INA-6 这三项指标上完全可以达到甚至超过巴瑞替尼的活性，这样等于改变了本领域技术人员对于证据 1 化合物可以达到的活性水平的预期。从本来预料不到，变成了在可以预料的活性范围内。也就是说，即使选择其他化合物作为最接近现有技术进行比较，也不影响目标专利化合物没有预料不到技术效果的结论。

对于第二个争议，假设本领域技术人员从证据 1 出发，如果想获得本专利化合物，一般是会基于证据 1 概括的化合物进行取代基的替换或排列组合，从中筛选新的化合物，过程中必然涉及与出发化合物活性对比。出发化合物可以包括证据 1 公开的结构类似的化合物，当然也包括芦可替尼。

芦可替尼是客观已公开的化合物，其活性是其本身固有的属性，因此，在将新获得的化合物（包括巴瑞替尼）与出发化合物（芦可替尼）在本专利记载的实验条件下（JAK1/JAK2 抑制活性，INA-6 抑制活性）比较筛选时，客观上就是会发现巴瑞替尼与芦可替尼的效果相当。

如果仅基于本专利记载的 JAK1/JAK2 抑制活性，INA-6 抑制活性这三项指标进行筛选，结果就会发现，从证据 1 概括的众多化合物中选择目标专利化合物，似乎并不那么出众。即使没有证据 2-6 所公开的数据，如果无效请求人提供了客观的比较数据，同样是可以证明目标专利的所谓选择发明并不能体现出预料不到的技术效果。

类似的，美国专利审查指南 MPEP 第 2100 章第 2124 节规定，在某些特定情况下，实际的参考文献不需要早于申请日。**在某些特定情况下，引用用于证明普遍的事实的文献不必在申请日前能够作为现有技术获得。所述事实包括某种材料的特征或性质或科学常识。**在某些特殊的案例中，在后的出版物可被用作事实性的证据，包括：出版物中公开的事实证明“在申请日时可能需要过度实验”，或权利要求中缺少的参数是或不是必要的，或说明书中的描述是不准确的，或发明是无效的或缺乏实用性，或权利要求不清楚，或现有技术产品的性质是已知的。

对于创新药专利布局的启示

目前巴瑞替尼的专利无效并没有尘埃落定，专利权人还会提出行政诉讼，未来也许会出现变数，但是这件专利无效决定书仍然可以给创新药的布局提供一些启示：

1、在研发中经常出现的情形是，前期针对某靶点用高通量筛选得到了一批苗头化合物分子，此后对这些分子进行优化确认获得先导化合物直至候选药物分子，或者继续筛选寻找成药性更好的候选分子。这个筛选过程往往要持续数月甚至数年。由于担心竞争对手抢先或者泄密等原因，需要在获得苗头化合物分子或者先导化合物分子就开始申请通式化合物进行保护。之后也许会发现更有前景的分子，需要另外申请专利保护。这样通过在先专利申请和在后专利申请的布局方式，最好通过在后申请要求在先申请优先权的配合方式，或者在先专利申请 18 个月公开之前提交在后申请，这样在先的专利申请不会成为在后专利申请申请日前公开的现有技术。而巴瑞替尼专利的布局则属于在先的专利申请已经公开成为了现有技术，从而影响了在后专利的专利性。

2、如果确实研发周期比较长，在先申请已经公开，在后的选择发明就要特别注意提供充分的试验数据支持。专利申请时，提供充足的试验数据以证明目标化合物的生物学活性优势至关重要。这些数据不仅可以加强专利的技术支持，还可以帮助确立创新药物与现有技术的差异，从而提高专利的可抗辩性。试想如果巴瑞替尼的专利说明书中记载了不止是 JAK1, JAK2, INA-6 抑制活性，还记载了 JAK3, JAK4 等其他活性数据，并且巴瑞替尼在这些指标上好于芦可替尼，那么想无效目标专利就很难了。

3、在专利布局时考虑不同国家标准的差异：在进行专利布局时，涉及体现发明创造性的试验数据时要有全球化视野，需要考虑到不同国家对后期数据的接受标准可能存在差异。这方面，中国是最严格的标准，补交实验数据所证明的技术效果应当是所属技术领域的技术人员能够从专利申请公开的内容中得到的，如果事先没有记载，之后补充很难被接受。例如巴瑞替尼的专利，即使专利权人补充了临床试验数据来证明巴瑞替尼的效果，但是由于原专利说明书没有记载，也没有被合议组接受。而同样的情况，如果在美国或者欧洲，也许是另外一个结局。

三、结论

在深入分析巴瑞替尼专利无效案例的基础上，本研究得出了一系列对创新药物专利布局具有指导意义的结论。

首先，该案例凸显了在药物研发初期即开始进行专利布局的重要性，这不仅有助于保护初期研究成果，还能为后续的研发工作提供法律保障。

其次，案例强调了在专利申请中提供详尽实验数据的重要性，这些数据不仅能够强化专利的技术支持，还能有效证明创新药物与现有技术之间的显著差异，从而增强专利的防御能力。

此外，本案例还揭示了全球化视野在专利布局中的必要性，尤其是在考虑到不同国家对于后期数据接受标准可能存在的差异时。这一点在中国的专利实践中尤为突出，因为中国专利法对于后期补充实验数据的接受度相对严格。相比之下，美国和欧洲的专利体系可能对此类数据持更为开放的态度。因此，在进行跨国专利布局时，必须考虑到这些国际差异，并制定相应的策略。

前事不忘后事之师，巴瑞替尼专利无效案为创新药物的专利保护提供了宝贵的经验教训。笔者期待我国创新药企业都能不断优化专利策略，在全球化视野下有效地保护和商业化创新药物，促进医药行业的持续创新，为全球健康事业做出贡献。

▶ 法规动向

1. 正式发文

1.1 最高人民法院 最高人民检察院 公安部关于印发《关于办理医保骗保刑事案件若干问题的指导意见》的通知

2024年3月1日，最高人民法院、最高人民检察院、公安部联合发布《关于办理医保骗保刑事案件若干问题的指导意见》（“《指导意见》”）。《指导意见》对医保骗保定罪处罚、政策把握等问题作了更加明确的指引。《指导意见》共26条，从以下五个方面进行规定：全面把握总体要求、准确认定医保骗保犯罪、依法惩处医保骗保犯罪、切实加强证据的收集审查判断、建立健全协同配合机制。

（来源：最高人民法院）

1.2 国家药监局综合司关于印发《2024年国家医疗器械抽检产品检验方案》的通知

2024年3月18日，国家药监局综合司印发了《2024年国家医疗器械抽检产品检验方案》（“《方案》”）。《方案》中提出了三大方面的要求：一是检验工作要求，检验机构应当按照医疗器械强制性标准、经注册或者备案的产品技术要求开展检验工作；二是复检工作要求，列入复检机构名单的检验机构，应当持续保持其相应品种及项目的检验能力、检验资质，有义务承接省级抽检和地方药品监督管理部门执法工作中的复检工作；三是检验结果处置要求，医疗器械注册人备案人和被抽样单位收到产品不符合规定报告后，应当立即采取风险控制措施。

（来源：国家药品监督管理局）

1.3 国家药监局关于调整麻醉药品和精神药品进出口准许证管理有关事宜的公告

2024年3月18日，为进一步提升“互联网+药品监管”应用水平，加强麻醉药品和精神药品进出口准许证管理，为企业提供更加高效便捷的政务服务，国家药品监督管理局发布了关于调整麻醉药品和精神药品进出口准许证管理有关事宜的公告（“《公告》”）。《公告》规定，申请人提交的准许证申报资料及补充资料调整为电子形式提交；准许证申请受理行政许可电子文书由药品业务应用系统推送，不再出具纸质文书；国家药监局仅发放电子准许证，不再发放纸质证件。

（来源：国家药品监督管理局）

1.4 国家药监局关于印发药品抽检探索性研究原则及程序的通知

2024年3月29日，国家药品监督管理局发出《药品抽检探索性研究原则及程序》（“《原则及程序》”）。《原则及程序》主要适用于在药品抽检中按程序开展的探索性研究，以及基于检验和探索性研究结果对抽检品种质量状况进行的相关分析工作。《原则及程序》明确，探索性研究应针对处方工艺、现行标准与质量存在的主要或重要缺陷、标准检验中发现的问题等影响药品质量的关键因素开展；一般不得重复新药临床前研究与I期临床研究的内容。

（来源：国家药品监督管理局）

2. 征求意见

2.1 国家药品监督管理局综合司关于公开征求《医疗器械临床试验机构监督检查办法（试行）（征求意见稿）》《医疗器械临床试验机构监督检查要点及判定原则（二次征求意见稿）》意见的通知

2024年3月8日，为进一步加强医疗器械临床试验机构管理，指导药品监管部门规范开展监督检查工作，国家药监局组织起草了《医疗器械临床试验机构监督检查办法（试行）（征求意见稿）》《医疗器械临床试验机构监督检查要点及判定原则（二次征求意见稿）》，向社会公开征求意见。

（来源：国家药品监督管理局）

2.2 工业和信息化部科技司关于公开征求对《医用手套安全技术要求》等2项强制性国家标准（报批稿）的意见的通知

2024年3月12日，根据国家标准委下达的强制性国家标准制修订计划，工业和信息化部组织完成了《医用手套安全技术要求》等2项强制性国家标准（报批稿）的编制工作，进一步听取社会各界意见。

（来源：工业和信息化部）

2.3 市场监管总局关于《经营者反垄断合规指南（征求意见稿）》公开征求意见的公告

2024年3月21日，为贯彻落实《中华人民共和国反垄断法》，进一步增强经营者反垄断合规的意识和能力，推动经营者建立自我管理、自我防范的反垄断合规管理制度，营造崇尚公平竞争、践行公平竞争的良好环境，市场监管总局对《经营者反垄断合规指南》进行了修订，形成了《经

营者反垄断合规指南（征求意见稿）》，向社会公开征求意见。

（来源：国家市场监督管理总局）

2.4 国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心关于公开征求《骨科植入物抗菌性能评价注册审查指导原则》等3项医疗器械注册审查指导原则意见的通知

2024年3月25日，根据国家药品监督管理局2024年度医疗器械注册审查指导原则制修订计划、国家“十四五”重点研发计划“诊疗装备与生物医用材料”重点专项“新型生物医用材料及产品安全性和有效性评价研究”的有关要求，医疗器械技术审评中心组织编制了《骨科植入物抗菌性能评价注册审查指导原则》、《I型胶原软骨修复产品注册审查指导原则》、《口腔修复膜注册审查指导原则》3项医疗器械注册审查指导原则，即日起在网上公开征求意见。

（来源：国家药品监督管理局）

► 地方政策

1. 正式发文

1.1 重庆市人民政府办公厅关于印发《重庆市食品药品安全工作评议考核办法》的通知

2024年3月2日，为认真落实食品药品安全“四个最严”要求，强化地方政府属地管理和部门监管、行业主管责任，提升食品全链条监管、药品全生命周期管理水平，保障人民群众身体健康和生命安全，重庆市人民政府办公厅印发了《重庆市食品药品安全工作评议考核办法》（“《办法》”）。《办法》详细规定了考核指标体系、评议考核方式和程序、结果评定、结果运用等方面的内容。

（来源：重庆市人民政府办公厅）

1.2 上海市中医药事业发展领导小组办公室关于印发《2024年上海市中医药工作要点》的通知

2024年3月11日，为加快推进深化中医药改革，加快推进中医药治理体系和治理能力现代化，打造中医药事业产业高质量发展排头兵，上海市中医药事业发展领导小组办公室印发了《2024年上海市中医药工作要点》（“《工作要点》”）。《工作要点》强调：深入贯彻落实国家和本市关于中医药工作的决策部署、充分发挥中医药在深化医改中的独特优势、深化中医药服务内涵建设、加强服务监管与评价、促进中西医协同、推进中医药传承创新、加强人才队伍建设、弘扬中医药文化、深化中医药合作。

（来源：上海市中医药事业发展领导小组办公室）

1.3 上海市卫健委关于印发《2024年上海市药政管理工作要点》的通知

2023年3月14日，为持续落实国家基本药物制度，支持本市分级诊疗、社区卫生服务能力提升，不断加强医疗机构药事管理水平等，上海市卫健委印发了《2024年上海市药政管理工作要点》（“《要点》”）。《要点》强调：加强医疗机构临床药事管理工作、完善药品供应保障机制、推进药学服务高质量发展。

（来源：上海市卫生健康委员会）

1.4 广西壮族自治区人大常委会公布《广西壮族自治区精神卫生条例》

2024年3月28日，广西壮族自治区人民代表大会常务委员会公布了《广西壮族自治区精神卫生条例》（“《条例》”）。《条例》共八章46条，

自2024年7月1日起施行。《条例》旨在规范和完善精神卫生服务，促进公民心理健康，维护精神障碍患者的合法权益。《条例》对于心理健康促进和精神障碍预防、精神障碍的诊断和治疗、精神障碍患者的照护和康复、严重精神障碍患者的服务和管理等方面作出了进一步规定。

(来源：广西壮族自治区人民代表大会常务委员会)

2. 征求意见

2.1 广州市卫生健康委员会关于公开征求对《广州市健康促进与教育规定(草案征求意见稿)》意见的公告

2024年3月22日，为了广州市的健康促进与教育工作，提高公众的健康素养，广州市卫健委起草了《广州市健康促进与教育规定(草案)》，现向社会公开征求意见。

▶ 监管和执法动态

1. 国家药品监督管理局公布 5 起药品违法案件典型案例

2024 年 3 月 26 日，国家药品监督管理局公布以下 5 起药品违法案件典型案例：1、布尔津县迎春来保健品经营店无证经营药品案；2、大兴安岭地区加格达奇区世纪门诊部违法购进药品案；3、龙岩市长汀县妇幼保健院无证配制医疗机构制剂案；4、高碑店市旭春大药房未建立真实完整购销记录案；5、贵港市慈航大药房有限责任公司提供虚假材料骗取药品经营许可案。

(来源：国家药品监督管理局)

2. 国家药品监督管理局通报 6 起医疗器械网络销售违法违规案件信息（第五批）

2023 年 3 月 27 日，国家药品监督管理局通报以下 6 起医疗器械网络销售违法违规案件信息（第五批）：1、门某某未经许可在闲鱼平台销售第三类医疗器械；2、桥东来吧来吧便利店未经许可在美团平台销售第三类医疗器械；3、深圳艾尚品生物科技有限公司在快团团平台销售未依法注册第二类医疗器械；4、回福堂（厦门）生物科技有限公司在淘宝平台销售未依法注册第二类医疗器械；5、杭州澳趣电子科技有限公司在苏宁易购平台销售未依法注册第二类医疗器械；6、重庆市万和药房连锁有限公司黔江区新华西路店在大众点评平台销售医疗器械，未展示医疗器械注册证。

(来源：国家药品监督管理局)

参与成员

编委会：金有元、姜涛、钟月萍、马成龙、唐华东、蒋平、李筠怡、耿贝、李明、吴琦、郭晓兴

本期执行编辑：李明、孙源、徐琢、谭峰艺



前 行 之 路 植 德 守 护

www.meritsandtree.com