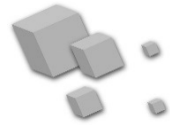


藥物化學結構先導化合物 分析法之研究（下）

——先導化合物分析法相關問題討論與
藥物化學結構之顯而易見性



郭廷濠*

二、先導化合物與先導化合物分析法（續）

「（續）(二)以上部分，已刊登於本刊第51期」

(三)先導化合物分析法之應用

涉及藥物化學結構專利之侵權訴訟與多方複審程序（Inter Partes Review, IPR）中，會應用到先導化合物分析法，且其中的專利侵權訴訟又與美國藥品專利連結制度脫離不了關係。因為，專利藥廠與學名藥廠間的角力，就是在此制度下運作的。

1. 美國藥品專利連結制度

本文所選判決，除了於下2019年「Vimpat[®]案件¹」與「Toviaz[®]案件²」外，皆

DOI : 10.53106/221845622023010052006

收稿日：2022年3月1日

* 高考專利師及格。

¹ Mylan Pharmaceuticals Inc. v. Research Corporation Technologies., 914 F.3d 1366, 1366 (2019).

Angle

與美國藥品專利連結制度有關。

美國藥品專利連結制度起源於1984年之Hatch-Waxman Act法案，專利藥廠提出新藥申請（New Drug Application, NDA）者，須提供美國食品藥物管理局（Food and Drug Administration, FDA）與其NDA藥品相關之專利，FDA會將其提供之專利登錄於橘皮書（Orange Book）中。

學名藥廠向FDA申請簡易新藥上市程序（Abbreviated New Drug Application, ANDA）時，須提出相對應之聲明（certification），聲明有四：

- A.Paragraph I：所申請之ANDA無相關專利資訊（意指專利藥廠未提供相關專利或無相關專利）；
- B.Paragraph II：相關專利已過期；
- C.Paragraph III：專利權期限屆滿後，學名藥才會上市；
- D.Paragraph IV（下稱P4）：相關專利無效或所申請之ANDA未侵害相關專利。

前述Paragraph I與Paragraph II無專利侵權爭議，Paragraph III則於專利權屆滿後上市，亦無侵權爭議。而P4則富有挑戰專利藥廠專利權之意味。學名藥廠P4聲明者，須於FDA接受後20日內通知專利藥廠，專利藥廠得於接到通知後45日內提出專利相關侵權訴訟。當訴訟滿足一定條件時，例如訴訟期間過久而未定、學名藥廠勝訴、專利藥廠撤回訴訟或與學名藥廠達成協議等情況下，FDA將核准學名藥廠之ANDA。當ANDA申請人為第一個提出申請且聲明P4者，將可取得180天的銷售專屬權，銷售專屬權期間內可排除其他學名藥廠進入市場，使第一個提出P4聲明之學名藥廠的利益被保障。

以下，繼續介紹專利藥廠對學名藥廠所提起之專利侵權訴訟。

2. 專利侵權訴訟

在涉及藥物化學結構專利之侵權訴訟中，學名藥廠幾乎都會主張系爭專利結構顯而易見，因此，地區法院會使用先導化合物分析法，來認定系爭專利結構之顯而易見性。

² Amerigen Pharmaceuticals Limited v. UCB Pharma GmBH., 913 F.3d 1076, 1076 (2019).

當地區法院使用先導化合物分析法作出判決後，當事人之一造可能不甘服，因此會向美國聯邦巡迴上訴法院（United States Court of Appeals, Federal Circuits, CAFC）上訴。上訴時，CAFC對於地區法院之認定，已非重新審查（*de novo review*），而係採明顯錯誤（*clearly erroneous*）之審查標準，故除非地區法院存有明顯錯誤的情況，否則CAFC不會輕易推翻。是以，CAFC係以地區法院的事實認定為基礎繼續審查，當地區法院使用先導化合物分析法來認定時，若無明顯錯誤，則CAFC會繼續先導化合物分析法，僅審酌地區法院於事實部分之認定是否有瑕疵，而不會變更地區法院所採用之先導化合物分析法。

因此，在2018年「Vimpat[®]案件³」中，上訴人援引Aventis案件來爭議消旋混合物之純化無須使用先導化合物分析法，故本案亦不需要。雖然CAFC同意在發明步驟時，不須先導化合物分析法來分析化合物之顯而易見性。惟CAFC說明「其未有權力認定先導化合物分析法是或否需用於本案純化混合物」，該說明即表示若地區法院無明顯錯誤，CAFC仍會繼續先導化合物分析法。

3. 多方複審程序

除了在專利侵權訴訟外，另一個可能應用到先導化合物分析法的程序為IPR。

在美國，設有專利核准後的審查制度，讓非專利權人來挑戰獲證專利有效性，其類型有IPR、核准後複審（Post Grant Review, PGR）及商業方法過渡期複審（Covered Business Method Patent Review, CBM）。

與本文藥物化學結構專利案件較為相關者是IPR，IPR是由美國專利商標局（United States Patent and Trademark Office, USPTO）所設之專利審判及上訴委員會（Patent Trial and Appeal Board, PTAB）來進行審理，性質上屬於準司法程序。當事人若不服PTAB之決定時，則可循序提起救濟，向CAFC上訴。

IPR若遇有藥物化學結構專利爭議的案件時，也會使用先導化合物分析法，例如2019年「Vimpat[®]案件」與「Toviaz[®]案件」就是提起IPR，並使用先導化合物分析法的二案件。

³ UCB, Inc. v. Accord Healthcare, Inc., 890 F.3d 1313, 1313 (2018).

4. 小 結

會應用到先導化合物分析法者有美國藥品專利連結制度下涉及藥物化學結構專利之侵權訴訟，以及核准專利後審查的IPR。

於我國西藥專利連結制度施行後（於2019年8月20日起施行），專利藥廠以學名藥廠為被告提起專利侵權訴訟時，學名藥廠亦會對系爭專利的進步性提出質疑，此時法院就須要認定系爭專利之有效性。我國專利舉發程序，也會依舉發人之聲明及所提證據審查系爭專利之有效性。若前述兩程序中，系爭專利涉及藥物化學結構爭議時，是否參酌應用美國所採之先導化合物分析法，殊值討論。

本文認為，藥物研發到順利上市所費不貲，若藥物化學結構專利有效性之相關證據在侵權訴訟中未能受法院全面性的審酌，於專利藥廠受敗訴判決時，將可能因數頁之判決書，而毀掉耗時數十年的研發成果。專利藥廠在藥物研發過程中，會提出許多專利申請案，藉由獲准專利來保護其研發之化合物群，若舉發人提起舉發時，相關事實及證據未能全面受智慧局審酌而認定舉發成立時，系爭專利權人為了尋求後續救濟，亦可能造成大量研發成本的耗費。

故於我國，西藥專利連結制度下，專利藥廠與學名藥廠間之專利侵權訴訟，以及我國專利舉發程序中，若有涉藥物化學結構之進步性爭議時，則可以考慮採納美國所使用之先導化合物分析，進行較全面性的考量，使相關判決結果與舉發決定能更為公允。

(四) 不適用先導化合物分析法之範疇

先導化合物分析法之應用已如前述，惟先導化合物分析法非於各判決中皆可運用，故以下討論其不適用之範疇。

在「Afinitor[®]案件⁴」中，地區法院係運用先導化合物分析法來認定系爭專利之有效性，但上訴時，CAFC認為本案不須採用先導化合物分析，其理由為系爭專利之申請專利範圍是治療方法，而非涉及依維莫司化合物本身之結構。

在2018年「Vimpat[®]案件」中，上訴人曾援引Aventis案件來爭議涉及消旋混合

⁴ Novartis Pharmaceuticals Corporation v. West-Ward Pharmaceuticals International Limited., 923 F.3d 1051, 1051 (2019).

物純化議題之案件無須使用先導化合物分析法，惟CAFC「含蓄地」說明「其未有權力認定先導化合物分析法是或否需用於本案純化混合物」。

由上述二案件可知，相關問題皆圍繞於不適用先導化合物分析法之範疇為何？依「Afinitor[®]案件」可明確知悉若系爭專利涉及非藥物結構本身之治療方法時，不適用先導化合物分析法。依2018年「Vimpat[®]案件」可知，涉及消旋混合物純化是否適用先導化合物分析法誠非無疑。

但本文認為，由2018年「Vimpat[®]案件」與2019年「Vimpat[®]案件」相互比較下，或許可以看出端倪。2018年「Vimpat[®]案件」中，上訴人主張之相關化合物有二，化合物3I與化合物107e，化合物3I與R組態之拉科醯胺結構上仍有些微差距，而化合物107e卻是拉科醯胺結構，差異在於其為消旋混合物。2019年「Vimpat[®]案件」中，上訴人主張之相關化合物只有一，即化合物3I。也就是說，2018年「Vimpat[®]案件」中，化合物107e（結構一樣）只須被證明「有合理動機來純化」；而2019年「Vimpat[®]案件」中，卻是要先認定「選擇化合物3I（結構些微差距）為先導化合物」，於其後再證明「有合理動機來修飾與純化」成為R組態之拉科醯胺。

綜上，吾人已由「Afinitor[®]案件」明確知悉若系爭專利涉及非藥物結構本身之治療方法時，不適用先導化合物分析法。而消旋混合物純化部分，本文認為應是在「不涉及藥物結構本身」時，不適用先導化合物分析法。

三、藥物化學結構之顯而易見性

先導化合物分析法有二步驟：(一)該所屬技術領域中具通常知識者是否會選擇所認為之先導化合物來進行進一步的研發，與(二)先前技術中是否提供足夠的理由或動機，來使該所屬技術領域中具通常知識者合理期待藉由修飾該先導化合物來完成系爭專利之化合物。

無論在是否選擇為先導化合物，抑或在是否存有動機修飾先導化合物，皆須要依賴兩造當事人所提出的證據，而這些證據多半係藉由先前技術來證明（少數為專家證詞等），因此，先前技術提供了何種教示就十分重要。

接著，在藥物化學領域，化學家對於先導化合物會採取一些常規修飾，但常規修飾未必會造成顯而易見的結果。藥物化學家們也可能將消旋混合物分離，或是採

用前驅藥物的形式來完成系爭專利之發明，故消旋混合物及前驅藥物有其討論之必要。

最後，在顯而易見性之客觀指標中，次要考量也是十分重要的部分。

於下分為先前技術之教示、常規修飾不一定顯而易見、消旋化合物是否顯而易見、前驅藥物是否顯而易見、次要考量，依序介紹。

(一) 先前技術之教示

與先前技術之教示有關者為是否存在有其他先導化合物、取代基種類、可修飾位置的數量、藥物的不良反應與副作用、化合物之毒性、明確療效、及藥理學特性。

1. 是否存在有其他先導化合物

與是否存在有其他先導化合物有關的案例有：

「Actos[®]案件⁵」中，法院認為於Sodha論文已揭露3種特別化合物，可為糖尿病藥物最佳的起點，而化合物b則被剔除，因為其有增加體重與棕色脂肪重的疑慮。

「Benicar[®]案件⁶」中，法院認為因為仍存在L-158,809、DuP 532、Eisai化合物和顯沙坦等更具效力且被完整研究者，其三者的效力皆較氯沙坦高，故並無動機選擇'902專利中之化合物為先導化合物。

「Abilify[®]案件⁷」中，法院認為存在有氯氫平與瑞斯派瑞酮，為當時較有可能的抗精神病化合物，而被視為可能之先導化合物。故不會考量其他未取代丁氧基、2,3-二氯丙氧基及OPC-4392等作為先導化合物。

「Protonix[®]案件⁸」中，專利權人則是一直嘗試說服法院，奧美拉唑於當時可被選擇為先導化合物，而非化合物12，但是，法院認為包含化合物12的'518專利中，已揭露化合物12為其中較具效力者，故專利權人之抗辯未被採納。

⁵ Takeda Chemical Industries, Ltd. v. Alphapharm Pty., Ltd., 492 F.3d 1350, 1350 (2007).

⁶ Daiichi Sankyo Co., Ltd. v. Matrix Laboratories, Ltd., 619 F.3d 1346, 1346 (2010).

⁷ Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. v. Sandoz, Inc., 678 F.3d 1280, 1280 (2012).

⁸ Altana Pharma AG v. Teva Pharmaceuticals USA, Inc., 566 F.3d 999, 999 (2009).

由前揭案例可知，先導化合物分析法中，第一步驟為是否選擇特定化合物為先導化合物，此時，當先前技術教示有許多可作為先導化合物之化合物存在，主張專利無效之人須提出相當的證據來證明會朝著某特定化合物之方向繼續研究，否則要被法院認定朝著該特定方向繼續研究有其困難度。另外，在「Protonix[®]案件」中，則是先前技術已提供朝著某特定方向繼續研究的證據，因此，專利權人則須提出相當的證據來證明其他方向之研究亦有可能。

2. 取代基種類

取代基可用於修飾（或稱替換）化合物上的氫或其他基團，使該化合物具不同的分子結構，亦同時獲得不同的特性。常見的取代基有烷基、羥基、甲氧基、胺基、醛基、酮基、羧基、鹵素、苯、甲苯等取代基。

(1) 親水性與親脂性取代基

取代基依其特性大致又可分為親水性與親脂性，例如羥基、醛基、羧基等為親水性取代基，而烷基、鹵素、苯、甲苯等為親脂性取代基。

與親水性與親脂性取代基有關之案例有：

「Zyprexa[®]案件⁹」中，法院認為先前技術對於非屬吸引電子之氫取代具反向教示，且先前技術存有建議化合物以氟取代氫會提升活性之教示，故不會由氟甲氫平中移除氟來換成氫，以獲得奧氮平。

「Benicar[®]案件」中，法院認為即便接受‘902專利中之化合物為先導化合物，但仍無動機修飾‘902專利中之化合物來完成奧美沙坦酯，因為當時偏好第4位上為親脂性基團，而非第4位上使用親水性取代基，故整體先前技術皆對此具反向教示，而無法合理期待藉由取代基修飾來完成奧美沙坦酯。

「Crestor[®]案件¹⁰」中，法院認為先前技術已教示於嘧啶第2位偏好親脂性修飾，因此，無動機以親水性取代基修飾來完成羅舒伐他汀。

「Protonix[®]案件」中，法院認為先前技術則是對於利用取代基修飾吡啶的第3位置有清楚的教示，且先前技術亦教示利用甲氧基（相較於甲基，較為親水性）在

⁹ Eli Lilly and Co. v. Zenith Goldline Pharmaceuticals, Inc., 471 F.3d 1369, 1369 (2006).

¹⁰ *In re Rosuvastatin Calcium Patent Litigation.*, 703 F.3d 511, 511 (2012).

該位置修飾可使pKa下降，故泮托拉唑被認為顯而易見。

(2) 取代基的大小

取代基也依其組成原子種類、原子總數及整體空間結構分成體積較小、居中、體積較大的取代基。例如烷基中的甲基、乙基與苯基、甲苯基相比，前二者屬於體積較小者，而後二者屬於體積較大者。

與取代基大小有關之案例為「Baraclude[®]案件¹¹」中，恩替卡韋是使用亞甲基為取代基替代五員碳環上的氧原子而來，而該亞甲基修飾為對於結構改變被認為是較小或較保守的，且該修飾已知可以增加抗病毒活性，故恩替卡韋之結構被認為顯而易見。

(3) 小 結

由以上案例可知，因為親脂性與親水性為互斥的，因此，當先前技術教示使用（或偏好）親脂性取代基時，何以使用親水性取代則須提出相當的證據來證明，反之亦然。在取代基的大小方面，一般修飾為了不影響化合物的空間結構及安定性，會盡量採取最小且最保守的修飾方式，因此，若系爭結構係使用體積較大的取代基團者，則須提出相當的證據來證明先前技術有使用較大基團修飾的教示存在。

故本文總結在取代基是否顯而易見上，考量的重點包括：A. 該取代基是否常見、B. 該取代基相較於原取代基之特性差異、C. 該取代基是否具有空間結構之影響。

若取代基為常見可預期者，則較不須先前技術特別教示；當取代基不常見時，則須依賴先前技術的教示來證明該取代基修飾係顯而易見的修飾。

該取代基相較於原取代基之特性差異，則如上述，當先前技術教示使用親脂性取代基時，何以使用親水性取代則須提出相當的證據來證明，反之亦然。

該取代基是否具有空間結構之影響，亦如上述，一般修飾會採取最小且最保守的修飾方式。因此，系爭結構係使用體積較大的取代基團時，則須提出相當的證據來證明。

¹¹ Bristol-Myers Squibb Co. v. Teva Pharmaceuticals USA, Inc., 752 F.3d 967, 967 (2014).

3. 特定修飾位置與可修飾位置的數量

與特定修飾位置有關的案例有：

「Protonix[®]案件」中，法院認為先前技術對於利用取代基修飾吡啶的第3位置已經有清楚的教示，且先前技術亦教示利用甲氧基在該位置修飾可使pKa下降，故泮托拉唑被認為顯而易見。

「Baraclude[®]案件」中，法院認為由專家證詞可得知，考量最小位置變化及較易改變處，修飾僅會在五員碳環的第2位或第5位選擇。再由先前技術所教示之使用亞甲基修飾碳環第5位可增加抗病毒效力，故恩替卡韋被認為顯而易見。

與可修飾位置的數量有關的案例為「Jevtana[®]案件¹²」，從多西他賽來完成卡巴利他索，法院認為該所屬技術領域中具通常知識者須要同時修飾第7位與第10位，而先前技術則教示有修飾第2'、3'、7、9位及第10位等多位置，但並無教示僅同時修飾第7位與第10位二位置者，且亦無同時修飾該第7位與第10位可克服抗藥性之證據，因此，該二位置的修飾，不被認為顯而易見。

由該案件可知，可修飾位置的數量會涉及(1)是否有先前技術教示修飾A.一位置、B.兩位置、或C.多位置、(2)是否有先前技術教示同時修飾該複數位置、(3)是否有先前技術教示可合併不同位置之修飾。「Jevtana[®]案件」中，先前技術教示有單一位置（如第7位或第10位）、多位置（如第2'、3'、7、9位及第10位）之修飾，但未有教示同時修飾該第7位及第10位，且先前技術之揭露無法使該所屬技術領域中具通常知識者合併個別單一位置之修飾來完成卡巴利他索（因為任意修飾可能影響到結構安定性、藥效、或增加毒性等，故僅有在先前技術明確揭露可同時修飾第7位及第10位時，該所屬技術領域中具通常知識者才會朝向此修飾方式）。相反的「Protonix[®]案件」與「Baraclude[®]案件」對於修飾哪個位置皆具清楚地教示，且可使用的取代基也一併於先前技術中教示，所以，系爭專利結構被認為顯而易見。

故當可修飾位置特定時，較有機會被認為顯而易見，若修飾取代基也被先前技術揭露時，則易被認為顯而易見。但當可修飾位置之數量為複數者，則須先前技術有明確之教示，或可使該所屬技術領域中具通常知識者合併各位置之修飾，否則較難認定該修飾為顯而易見，意即若存有多位置之修飾，則證明系爭化合物結構顯而

¹² Sanofi-Aventis U.S., LLC v. Dr. Reddy's Laboratories, Inc., 933 F.3d 1367, 1367 (2019).

Angle

易見之難度將提高。且退萬步言，即便複數可修飾位置已被先前技術揭露，仍須要進一步證明使用特定取代基也為顯而易見，因此，要證明可修飾位置之數量為複數者顯而易見有其一定的難度。

4. 藥物的不良反應與副作用

藥物的不良反應（adverse drug reaction, ADR）與副作用（side effect）不相同，前者係指不可預期所產生具傷害性的反應，而後者則指可預期之具傷害性的反應。

本方案件於法院運用先導化合物分析法時，涉及ADR與副作用者有：

「Actos[®]案件」中，法院認為上訴人所主張之化合物b，因為有增加體重與棕色脂肪重的ADR，對於需要長期治療的糖尿病患者而言是不被接受的，因此，無法作為吡格列酮之先導化合物。

「Abilify[®]案件」中，法院認為上訴人所主張之OPC-4392，在低劑量時會造成嚴重的副作用而影響患者的生活，因此，無法作為阿立哌唑之先導化合物。

「Crestor[®]結合案件」中，法院認為因為具嘧啶相關之結構之他汀類藥物皆表現出毒性副作用，且至少有五間藥廠放棄以嘧啶為核心之他汀類藥物的研發，因此，當時並不會以具嘧啶結構之他汀類藥物作為先導化合物，來完成羅舒伐他汀。

由以上案件可知，在先前技術的教示中，常可見某化合物具有ADR或副作用的情形，該ADR或副作用之教示，可能左右著該化合物是否被選擇為先導化合物，抑或是否朝著此修飾方法的命運。因為，擬主張該化合物可作為先導化合物者，須被考量其是否有不被接受的不良反應或副作用，若有該不良反應或副作用，則不適合作為先導化合物來繼續後續研究。

5. 化合物之毒性

相較於前述之ADR與副作用，更為嚴重者為化合物（或藥物）具有毒性，本文中涉及毒性者有：

「Actos[®]案件」中，法院認為上訴人所主張之化合物b，除了有ADR外，更具肝臟、心臟及紅血球等毒性，因此，無合理期待藉由化合物b來完成吡格列酮。

「Crestor[®]結合案件」中，法院認為因為上訴人所主張之化合物1b有不可預期的增加毒性，因此，其不適合作為羅舒伐他汀之先導化合物。

2019年「Vimpat[®]案件」中，法院認為因為化合物31已具有高效力低毒性，而上訴人無法證明何以須要再修飾化合物31，故被認為不具有足量動機來修飾化合物31上的甲氧胺來完成拉科醯胺。

「Baraclude[®]案件」中，法院認為因為2'-CDG為安全無毒性且其他研究早已使用2'-CDG為先導化合物，故其作為恩替卡韋之先導化合物。

是以，在先前技術的教示中，若先前技術已教示具毒性者，則不適合被選擇作為先導化合物，抑或是朝著此方向繼續修飾；相反的，若先前技術已教示不具毒性者，則兩造當事人之一須負擔舉證責任，來證明何以繼續修飾該無毒性之化合物，或是何以不選擇此無毒性之化合物為先導化合物。

故由此可知，除了前述不良反應或副作用外，毒性的教示也是十分重要。

6. 明確療效

與明確療效有關的案例有：

「Abilify[®]案件」中，上訴人主張未取代丁氧基可作為阿立哌唑之先導化合物，然而地區法院審酌先前技術及證據後，認為未取代丁氧基較為清楚的療效在抗組織胺的功效，在抗精神病的療效則不甚明確（即該技術領域中具通常知識者會專注於未取代丁氧基作為抗組織胺類藥物的研發）。

2019年「Vimpat[®]案件」中，法院認為由於化合物31已為明確具高效力、低毒性之化合物，上訴人未能提出證據證明，何以須要繼續（使用生物等效異構物來）修飾化合物31。

由「Abilify[®]案件」可知，當先前技術指出可能之先導化合物具有兩種以上之療效時，較明確指出療效的部分，較可能作為未來研發的方向。而由2019年「Vimpat[®]案件」可知，若化合物已具明確療效時，須提出證據證明有繼續修飾或改良的必要。

7. 藥理學特性

在臨床前測試階段，會確認由先導化合物合成出之化合物群的藥理學特性，其中，除了前述之有效性、毒性外，更包含化合物的作用機制、結合標的、結合親和力、排除半衰期、生體可用率等特性資料。

一般而言，當化合物群的結構相近時，對於相同疾病治療上，通常為相同的作用機制及相同的結合標的，惟化合物群中之各化合物，可能在結合親和力與排除半衰期等特性會有差異，該差異也是後續研發或治療考量的因素。

藥物的作用機制與結合標的，有賴分子生物學的知識及技術來探究，例如：藉由西方墨點法技術來檢測相關蛋白的活性表現。

藥物的結合方式，可分為可逆性結合與不可逆性結合兩類，於可逆性結合中再進一步探討結合親和力。多數藥物的結合方式為可逆性結合，僅少數藥物為不可逆性結合，例如依酚氯銨（*edrophonium chloride*）與膽鹼硫磷酯（*echothiophate*）皆為與乙酰膽鹼酯酶相結合之抑制劑，前者為可逆性結合，而後者為不可逆性結合。

排除半衰期為排除藥物所需的時間，接續前述舉例之二化合物，依酚氯銨的排除半衰期較短，而膽鹼硫磷酯的排除半衰期則較長。在「*Afinitor*[®]案件」中，依維莫司與坦羅莫司的藥理學特性具有差異，因為其具有不同之結合親和力與排除半衰期，故法院認為該技術領域中具通常知識者不會認為依維莫司與坦羅莫司會有相同的效能。

生體可用率，指藥品有效成分由製劑中吸收進入全身血液循環或作用部位之速率與程度之指標¹³。在「*Toviaz*[®]案件」中，法院認為由於5-HMT已符合Lipinski法則¹⁴，不會被認為具有生體可用率上的問題，故該領域中具通常知識者不會具有動

¹³ 藥品生體可用率及生體相等性試驗作業準則第3條第1款：「生體可用率（Bioavailability）：指藥品有效成分由製劑中吸收進入全身血液循環或作用部位之速率（rate）與程度（extent）之指標。如係不具全身性吸收之藥品，則指以有效成分到達作用部位之速率與程度作評估之指標。」

¹⁴ 「*Toviaz*[®]案件」中的Lipinski法則有四，分別為1.不超過五個氫鍵供體、2.分子量小於500、3.logP小於5、4.不超過十個氫鍵接受體，符合Lipinski法則者有較佳的生體可用率，且更有可能成為口服藥物。若違反Lipinski法則中任兩項，則有生體可用率的問題產生。例如：1.超過五個氫鍵供體、2.分子量大於500、3.logP大於5、4.超過十個氫鍵接受體。

機繼續修飾5-HMT。

故本文認為藥理學特性之考量重點至少包含有：藥物的(1)作用機制、(2)結合標的、(3)與結合標的之結合方式、(4)排除半衰期、及(5)生體可用率。

(二) 常規修飾不一定顯而易見

當選定先導化合物後，接著，藥物化學家會著手修飾該先導化合物，以合成結構相近的化合物群。藥物化學家所採之修飾方式，例如：繞環修飾，顧名思義就是沿著五員碳環或是六員碳環來修飾。

「Actos[®]案件」就與繞環修飾相關，案件中，上訴人主張化合物b能藉由常規修飾（同系化作用及繞環修飾）來完成系爭專利之吡格列酮，但法院認為先導化合物的修飾於發明當時並非為常規，而且修飾不以甲基修飾為限，可能以氯等鹵化物或其他來取代。

故本文認為因為藥物結構修飾的方式眾多，例如烷基取代、經基取代、羧基取代、醯基取代、鹵化物取代、氫化反應、加成反應、重排反應、氧化還原等，故先前技術要較明確指出利用何種修飾或何種反應較佳，才能使系爭化合物結構有機會被認為顯而易見。

(三) 消旋化合物是否顯而易見

1. 異構物

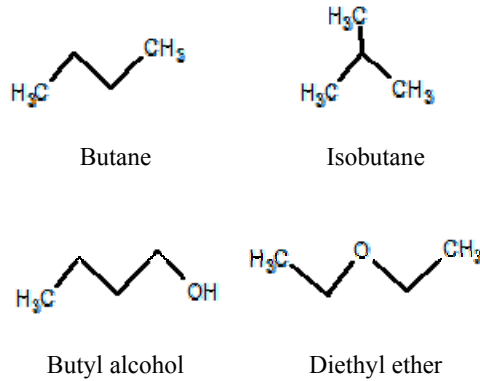
化學結構中存在著異構物（isomer），所謂的異構物，指具有相同分子式，但其構築原子之排列卻不相同，不相同之原子排列會導致該異構物具不一樣的特性。異構物進一步可分為結構異構物與立體異構物兩種，結構異構物是指原子間鍵結的順序不同，而造成的異構物，而立體異構物則是指具相同的原子鍵結，但立體結構卻不同者¹⁵。

結構異構物進一步分為碳鏈異構物、位置異構物與官能基異構物。碳鏈異構

¹⁵ 國家教育研究院，異構物，網址：<https://terms.naer.edu.tw/detail/1318903/>，最後瀏覽日：2022年2月28日。

Angle

物，例如丁烷與異丁烷、位置異構物，例如「Actonel[®]案件¹⁶」中之2-pyr EHDp與利塞膦酸鹽、官能基異構物，例如正丁醇與乙醚（圖17）。

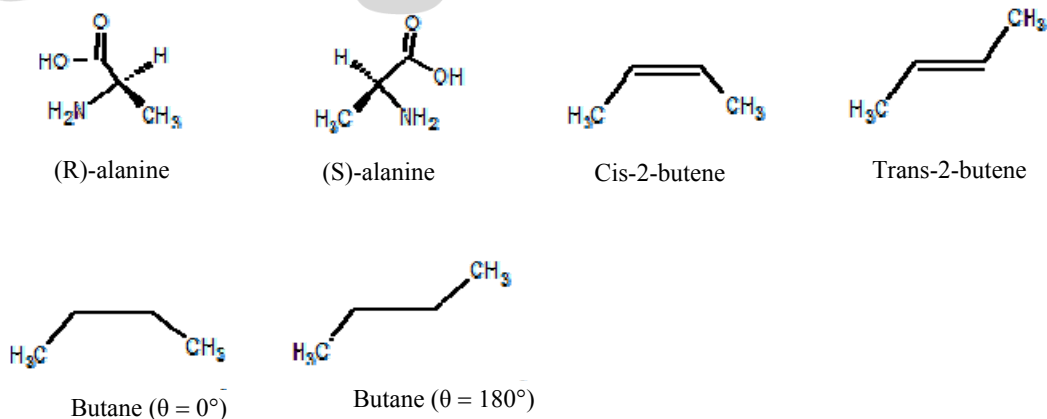


圖片來源：本文繪製。

圖17 丁烷、異丁烷、正丁醇與乙醚

立體異構物也可進一步分為光學異構物、幾何異構物和構象異構物。光學異構物，又稱鏡面異構物或對映異構物，當碳原子的四個鍵結連結不同原子時，會有光學異構物，光學異構物依其所連結的不同原子順序，而有S組態與R組態，例如S組態與R組態的丙胺酸，當化合物具有等量的S組態與R組態時，稱為消旋混合物、幾何異構物，指相同分子式，相同構築原子排列，但空間分布有差異，例如順反異構物中的順-2-丁烯與反-2-丁烯、構象異構物則是指完全相同的分子，因為鍵結旋轉而導致差異，鍵結的旋轉角度會以 θ 等於幾度的方式呈現（圖18）。

¹⁶ Procter & Gamble Co. v. Teva Pharmaceuticals USA, Inc., 566 F.3d 989, 989 (2009).



圖片來源：本文繪製。

圖18 S組態與R組態的丙胺酸、順-2-丁烯與反-2-丁烯、及旋轉角度不同的丁烷

2. 消旋化合物

2018年「Vimpat[®]案件」中，拉科醯胺為R組態之光學異構物，化合物107e是消旋之拉科醯胺，化合物31也是一消旋混合物。案件中，法院認為藉由先前技術與專家證詞認為並無動機發展化合物107e，也不會選擇化合物31作為先導化合物。

2019年「Vimpat[®]案件」一樣與R組態之拉科醯胺及消旋混合物化合物31有關，法院認為即便有動機去修飾化合物31，但證據顯示化合物31的碳上失去甲氧胺或含氨基團時活性會下降，故R組態之拉科醯胺非顯而易見。

上述二案件最主要的差異是2018年「Vimpat[®]案件」中，被認為並無動機來純化化合物107e（消旋之拉科醯胺）來得到R組態之拉科醯胺，且也不會選擇化合物31作為先導化合物。2019年「Vimpat[®]案件」中則是假設化合物31已作為先導化合物的情形下，無動機去修飾化合物31，即便有也不會修飾成為R組態之拉科醯胺。

因此，當未有明確先前技術揭露某一組態之消旋化合物有較佳或較優異的特性時，該技術領域中具通常知識者不一定會有動機或理由從消旋化合物中分離其中一組態，故此時某一組態之消旋化合物不會被認為顯而易見。

3. 我國審查基準

我國之專利審查基準第十三章¹⁷中，討論有醫藥相關發明之進步性審查，其中，在對映異構物的部分說明：「申請專利之發明為一種已知化合物之對映異構物，引證文件已公開該化合物之外消旋混合物，雖未具體公開至該發明所屬技術領域中具有通常知識者能製造各種光學異構物之程度，惟因具有不對稱碳原子之化合物一般應存在光學異構物，係該發明所屬技術領域之通常知識，且對映異構物通常具有顯著的生物活性亦為可預期者。因此，該發明所屬技術領域中具有通常知識者通常會嘗試使用一般分離或解析異構物之方法，從外消旋物混合物中分離出對映異構物，原則上，該對映異構物不具進步性。除非申請人可證明利用申請時的通常知識無法輕易製得該對映異構物或是請求之對映異構物具有無法預期之功效。」

在消旋化合物部分，我國專利審查基準與前述討論略有扞格之處，專利審查基準中先一步地認為某一組態之消旋化合物，會因為消旋混合物的揭露，而失去進步性，因為該所屬技術領域中具有通常知識者通常會嘗試去分離或解析異構物。而於前述討論則是不先認定某一組態之消旋化合物，因為消旋混合物的揭露而顯而易見，而是主張系爭專利顯而易見之當事人須提出證據證明有純化的理由，此時，某一組態之消旋化合物才會被認為顯而易見。

是故，本文認為是否先人為主的認定該所屬技術領域中具有通常知識者會從消旋混合物中純化某一組態之消旋化合物，此部分仍有可議之處。

(四) 前驅藥物是否顯而易見

1. 前驅藥物

前驅藥物為一種無活性之藥物，需進入人體內，經過人體的代謝後，前驅藥物才能轉換成有活性之藥物。藥物利用前驅藥物的形式，主要目的在於提高生體可用率、增加藥物之安定性或降低藥物毒性等，惟若該藥物本身具一定之生體可用率、安定性或低毒性時，則一般無使用前驅藥物之必要。故藥物使用前驅藥物的形式並不多見，例如前言部分所提之立普妥[®]，即為一前驅藥物的例子。

¹⁷ 經濟部智慧財產局，專利審查基準，2021年，2-13-30頁。

2. 前驅藥物相關之案例

本文中，與前驅藥物有關者為：

「Benicar[®]案件」，該案件中的奧美沙坦酯為一前驅藥物。法院認為，除了無動機選擇‘902專利中之化合物為先導化合物，因仍有L-158,809、DuP 532、Eisai化合物和顯沙坦等更具效力且完整研究的化合物外，進一步法院認為即便接受‘902專利中之化合物為先導化合物，但仍無動機修飾‘902專利中之化合物的第4位與第5位來完成奧美沙坦酯，因為當時偏好第4位上為親脂性基團，而非親水性取代基，且不會以第5位上之美多沙米前驅藥物取代基的形式來修飾。

「Toviaz[®]案件」，該案件中的非索羅定是一種前驅藥物。法院認為由於5-HMT已經符合Lipinski法則，而不會被認為有生體可用率上的問題存在。因此，該所屬技術領域中具通常知識者並無動機修飾5-HMT以增加其親脂性。

由前述案件可知，因為一般藥物並無使用前驅藥物形式之必要，故當藥物以前驅藥物的形式出現時，主張系爭專利顯而易見之人，須提出證據證明先前技術已教示採用可前驅藥物之形式。

因此，本文認為前驅藥物是否顯而易見的考量有二，第一為作為前驅藥物之取代基是否顯而易見，例如「Benicar[®]案件」為使用美多沙米為取代基是否顯而易見，及第二前驅藥物的形式是否顯而易見，例如「Benicar[®]案件」為奧美沙坦酯、「Toviaz[®]案件」為非索羅定，二者是否顯而易見。

3. 我國審查基準

我國專利審查基準第十三章中，並無提及前驅藥物，更無關於前驅藥物的介紹及說明，著實可惜。本文認為，未來修訂醫藥相關發明專章時，能參酌本文所提供關於前驅藥物之意見，增列前驅藥物的議題於專利審查基準中，並說明於何種情況下，使用前驅藥物的形式會被認定不具進步性。

(五) 次要考量

次要考量（secondary consideration），或稱輔助性判斷因素，屬於客觀指標（objective indicia）。美國法院所審酌之次要考量態樣大抵上有九種：商業上的成

Angle

功 (commercial success)、解決長期存在的需求 (long-felt need)、不可預期之結果 (unexpected results)、他人之失敗 (failure of others)、專業許可 (professional approval)、侵權者抄襲 (copying by infringers)、商業上認許 (commercial acquiescence via licensing)、同時存在之發明 (near-simultaneous invention)、通過 USPTO 審查 (progress through the USPTO)¹⁸。

其中，較常見被法院用於認定藥物化學結構專利是否顯而易見的有：商業上的成功、解決長期存在的需求、不可預期之結果、他人之失敗。

1. 商業上的成功

商業上的成功部分，「Zyprexa[®]案件」中的奧氮平為有商業上的成功及業界高度評價之藥物。「Actonel[®]案件」中的利塞膦酸鹽與「Jevtana[®]案件」中的卡巴利他索，皆為在市場上獲致商業上的成功之藥物。

2. 解決長期存在的需求

解決長期存在的需求部分，因為長期需要更安全、毒性更小、更有效的氯氮平類藥物，以及10年或超過10年未能找到代替氯氮平的化合物，故「Zyprexa[®]案件」中的奧氮平解決了長期存在的需求。在1980年代中期，骨質疏鬆症被認為是嚴重的疾病，且一直存在治療不足的問題，而「Actonel[®]案件」中的利塞膦酸鹽則解決了該長期存在的需求。

由上述案件可知，在解決長期存在的需求部分可以歸類為兩種，第一為研發出安全性更佳的有效藥物，第二為滿足了現存治療方案不足的問題。

¹⁸ Charles Liu, *Fixing Secondary Considerations in Patent Obviousness Analysis*, 60(2) THE INTELLECTUAL PROPERTY LAW REVIEW 352, 362 (2020).” Courts over the years have developed nine recognized types of secondary considerations: (1)long-felt need; (2)failure of others; (3)commercial success; (4)commercial acquiescence via licensing; (5)professional approval; (6)copying by infringers; (7)progress through the United States Patent and Trademark Office (USPTO); (8)near-simultaneous invention; and (9)unexpected results.”

3. 不可預期之結果

不可預期之結果部分，「Zyprexa[®]案件」中，法院認為因為化合物222會提高狗的膽固醇，及人體試驗中會引起CPK上升，但奧氮平不會，故認為奧氮平具有無法預期的特性。「Actos[®]案件」中，法院認為因為化合物b具肝臟、心臟及紅血球等毒性，但吡格列酮卻不具統計上顯著的毒性，因此，被認為吡格列酮具有無法預期的特性。「Actonel[®]案件」中，法院認為因為利塞膦酸鹽與2-pyr EHDP相比並無顯著毒性，且其效力較佳，故利塞膦酸鹽被認為具無法預期之結果。「Crestor[®]結合案件」中，法院認為因為具嘧啶相關之結構之他汀類藥物皆表現出毒性副作用，但羅舒伐他汀卻研發成功，因此，羅舒伐他汀被認為是具不可預期的特性。「Benicar[®]案件」中，法院認為奧美沙坦酯的第5位加上美多沙米取代基，成為前驅藥物具有無法預期性。

由上述案件可知，在不可預期之結果部分可以歸類為兩種，第一為顯著降低先前化合物已存在之毒性，會被認為是不可預期的，且是藥物研發中較為常見的例子。第二為使用前驅藥物的形式，當先前技術未有教示利用前驅藥物之形式，而利用了前驅藥物之形式且更有療效，也會被認為是不可預期的。

4. 他人之失敗

他人之失敗部分，「Zyprexa[®]案件」中的奧氮平，法院認為因為長時間未能有較奧氮平類藥物佳的藥物問世。因此，奧氮平的出現除了滿足長期存在之需求外，更足見其他研究團隊未能成功研發此類新藥。「Jevtana[®]」案件中，法院認為當時世界上許多研究團隊皆以紫杉烷作改良以獲得最佳的療效，惟獨賽諾菲藥廠成功研發出卡巴利他索具有較多西他賽更佳的活性且獲得FDA核准，此部分係他人之失敗。

由上述案件可知，在他人之失敗部分，主要是同時間有許多研發團隊致力於使用於同樣疾病治療的化合物結構之研究，但只有少部分研究者研發成功且進入市場，該其他未成功之研究者，會被認為是研發失敗。

5. 我國審查基準

我國之專利審查基準中，有輔助性判斷因素，其係列於肯定進步性之因素中，所審酌的項目有：(1)發明具有無法預期之功效、(2)發明解決長期存在的問題、(3)發明克服技術偏見，及(4)發明獲得商業上的成功。

本文認為，在專利審查基準中之輔助性判斷因素是否僅限於此四項值得商榷。因為，專利審查基準的性質為行政規則，其為審查人員審查時之主要依據，也是各行業申請專利、提起行政救濟與侵權訴訟時之重要參考，故可以考量是否納入其他類型之輔助性判斷因素，並將其詳盡列出，以供相關人士參酌。退萬步言，是否增列如本文中所討論之「他人之失敗」殊值考量。

專利審查基準第十三章¹⁹中討論醫藥相關發明之進步性審查，其內容多次提及醫藥之「無法預期的功效」，惟未對此作進一步詳細的描述，且僅以一例「具抑菌功效之化合物3a與化合物3b，其抑菌功效分別為為30%及90%，而認為對於該發明所屬技術領域中具有通常知識者而言，係該發明申請時無法預期者，因此具有進步性。」來說明，著實可惜。本文建議於未來是否更詳盡描述所謂的「無法預期的功效」，或至少如本文所列之是否顯著降低毒性，及利用有效之前驅藥物之形式。

陸、結 論

美國為醫藥強國之一，且其專利相關制度更常為我國所借鏡與參酌，故其藥物化學結構專利相關判決有一定之重要性。本文選出近15年，共計15篇與藥物化學結構先導化合物分析法有關之CAFC判決案例，進行全面性、澈底性的檢視與探討。

所選15篇案件，進一步細分為「經過先導化合物分析法後認為非顯而易見之判決案例（共計12篇）」、「經過先導化合物分析法後認為顯而易見之判決案例（共計2篇）」、及「誤用先導化合物分析之判決案例（1篇）」。於15篇案例介紹後，進入藥物化學結構先導化合物分析法之相關問題與討論，內容有各案件主要爭點簡述、先導化合物與先導化合物分析法之討論、及藥物化學結構之顯而易見性。

¹⁹ 經濟部智慧財產局，註17書，2-13-30頁。

各案件主要爭點簡述中，係以表格之方式呈現各案例的判決年分、判決名稱與主要爭點。先導化合物與先導化合物分析法之討論中，介紹有先導化合物與其來源，接著進入先導化合物分析法的兩個步驟說明與本文案件，本文案件中也以表格之方式呈現各案例的先導化合物分析法步驟。藥物化學結構之顯而易見性則有先前技術之教示（是否存在有其他先導化合物、取代基種類、特定修飾位置與可修飾位置的數量、藥物的不良反應與副作用、化合物之毒性、明確療效及藥理學特性）、常規修飾不一定顯而易見、消旋化合物是否顯而易見、前驅藥物是否顯而易見、次要考量（商業上的成功、解決長期存在的需求、不可預期之結果、他人之失敗）。

最後，希冀藉由本文相關案件全面性、澈底性的探討，能使以藥物化學結構為特徵之專利顯而易見性判斷能更加明瞭，對於申請我國及美國藥物結構專利者與涉及相關訴訟者亦能有所助益。