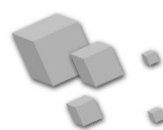


我國青光眼藥物研發上市 之建議及因應

——以美國青光眼藥物專利訴訟為基礎



郭廷濠*

壹、前言

以特定藥物為主題之專利相關文章發表甚多，諸如：抗生素¹、大麻²、氫離子幫浦抑制劑³及瑞德西韋⁴，探討內容頗為專業及深入，惟缺憾之處係未能契合我國當前業界實際研發及上市之藥物。

我國工業技術研究院（以下簡稱「工研院」）目前正如火如荼的進行青光眼（glaucoma）藥物之研發及上市，且於我國及美國皆有相關之發明專利申請。因

DOI：10.53106/22184562202501006003

收稿日：2024年7月6日

* 高考專利師、律師、藥師及格。

¹ 郭廷濠，近十年與抗生素相關之美國專利訴訟議題研究，專利師，2024年7月，58期，118頁。

² 陳文吟，探討大麻醫學研究成果之專利保護可行性，專利師，2023年10月，55期，27頁。

³ 郭廷濠，氫離子幫浦抑制劑專利訴訟之相關議題探討，專利師，2023年4月，53期，105頁。

⁴ 滕沛倫，醫藥品專利生命週期管理——以瑞德西韋為例，專利師，2020年7月，42期，17頁。

此，本文擬以我國當前實際研發及上市之青光眼藥物為主題，並以過往曾發生之美國青光眼藥物專利訴訟為基礎深入研析，以提供我國業界青光眼藥物研發及上市相關建議及因應對策，裨益我國醫藥專利產業發展。

貳、眼睛構造簡介及青光眼成因概述

為能使讀者更了解目前臨床之青光眼治療藥物及工研院研發之青光眼治療藥物（於後詳述），因此有介紹眼睛構造及青光眼成因之必要。

一、眼睛構造簡介

眼睛是人類重要的視覺器官，其大致構造如圖一所示。眼睛形狀呈橢圓形，由眼球及眼睛的附屬構造共同構成，以下進一步簡介眼球及眼睛的附屬構造：

（一）眼 球

眼球本體為中空構造，其內有水晶體（lens），連接水晶體者為睫狀體（ciliary body）內的睫狀肌（ciliary muscle），其可藉由收縮或舒張來改變水晶體的曲度，以調整遠近視覺。眼球外側有提供機械性支持與物理性保護的纖維層，纖維層包含了角膜（cornea）與鞏膜（sclera），兩者的差異為前者位在眼球前面，而後者位於眼球後面，兩者彼此緊連⁵。水晶體與角膜間的空腔稱為前腔，前腔內具有由睫狀體上皮細胞分泌的水樣液（aqueous humor），或可稱為房水，可維持眼壓防止眼球塌陷。水樣液分泌後，可藉由舒萊姆氏管（canal of Schlemm）排出，於正常情況下，水樣液的分泌及排出係處於平衡狀態⁶。

⁵ 蔡仁祥等，解剖學，2010年，372-376頁。

⁶ 馬青等，人體生理學，2018年，230頁。

(二)眼睛的附屬構造

眼睛的附屬構造有眼瞼、腺體、淚器、眼球肌，及結膜（conjunctiva），其中，結膜係覆蓋於眼球外表面的上皮，為一黏膜構造並由特殊的複層鱗狀上皮覆蓋著，具有許多游離的神經末梢，十分敏感⁷。

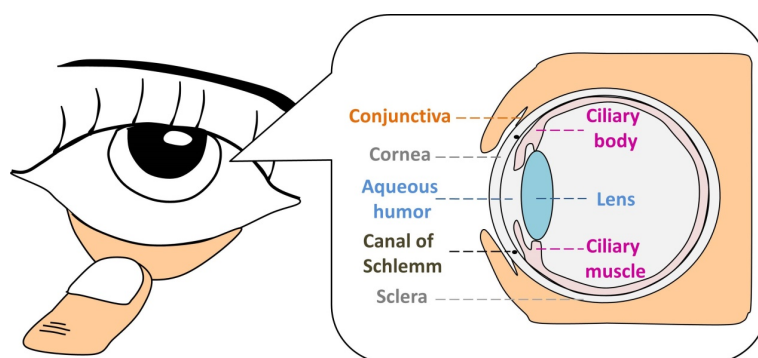


圖1 眼球及眼睛的附屬構造圖

圖片來源：作者繪製。

二、青光眼成因概要

青光眼是造成失明的第二大主因，於2020年時，約有7,600萬人罹患青光眼，且預估2040年時，患者數將達到1億1,180萬人⁸。

青光眼係一種眼部疾病，其成因常見為水樣液的分泌及排出不平衡所致，可能是水樣液分泌過多，或者舒萊姆氏管引流不足。過多的水樣液會造成眼內壓（intraocular pressure）過高，患者時常伴隨有視力異常、視野缺損、眼睛疼痛、頭痛、視神經萎縮，及失明等症狀⁹。

由於青光眼所導致之失明不可逆，故有積極使用藥物治療之必要。

⁷ 蔡仁祥等，註5書，370-371頁。

⁸ Karen Allison et al. Epidemiology of Glaucoma: The Past, Present, and Predictions for the Future. Cureus. 2020; 12(11): e11686.

⁹ 曾岐元，最新病理學，2015年，546頁。

參、青光眼治療藥物及工研院研發之青光眼治療藥物

一、青光眼治療藥物

臨床上用於治療青光眼的藥物有許多種類，與本文相關者為圖二中所示的溴莫尼定（brimonidine）、提莫洛爾（timolol）與比馬前列素（bimatoprost），以下簡介其作用機制：

（一）溴莫尼定

溴莫尼定係一種 α_2 受體致效劑（agonist），其作用機制為降低水樣液的分泌與增加舒萊姆氏管對於水樣液的引流，可用於降低眼高壓並治療青光眼¹⁰。溴莫尼定 0.2% w/v 眼藥水之 pH 值在 6.3 與 6.5 間，其商品名為 Alphagan[®]，使用時可能造成過敏性結膜炎。因此，調整溴莫尼定的劑量為 0.15% w/v，或 0.1% w/v，並升高 pH 值至 7.15 與 7.8 間¹¹，以降低過敏性結膜炎之發生，調整後之眼藥水商品名為 Alphagan[®] P，療效與 Alphagan[®] 相仿。

（二）提莫洛爾

提莫洛爾係一種 β 受體阻斷劑，或稱乙型受體阻斷劑（ β -blocker），其作用機制為降低水樣液的分泌，可用於降低眼高壓並治療青光眼¹²。提莫洛爾 0.5% w/v 眼藥水之商品名為 Timoptic[®]。臨床上，提莫洛爾可單獨使用，亦可與溴莫尼定合併使用，合併製劑之商品名為 Combigan[®]。

（三）比馬前列素

比馬前列素係一種前列腺素衍生物（prostaglandin analog），其作用機制為增

¹⁰ 陳玉芳等，新圖解藥理學，2016年，101頁。

¹¹ 0.15% w/v 溴莫尼定的 Alphagan[®] P，其 pH 值為 7.15 至 7.3。0.1% w/v 溴莫尼定的 Alphagan[®] P，其 pH 值為 7.6 至 7.8。

¹² 陳玉芳等，註10書。

加舒萊姆氏管對於水樣液的引流，可用於降低眼高壓並治療青光眼¹³。其他可治療青光眼之前列腺素衍生物有拉坦前列素（latanoprost，商品名為Xalatan[®]）及曲伏前列素（travoprost，商品名為Travatan[®]）。含有比馬前列素 0.03%及氯化卞二甲烴銨（benzalkonium chloride）50 ppm（parts per million）之眼藥水，商品名為Lumigan[®] 0.03%眼藥水，使用時可能造成眼睛充血（hyperemia）之紅眼。因此，調整比馬前列素的劑量降至0.01%，且升高氯化卞二甲烴銨的劑量至200 ppm，以降低眼睛充血的發生，調整後之眼藥水商品名為Lumigan[®] 0.01%，療效與Lumigan[®] 0.03%相仿。

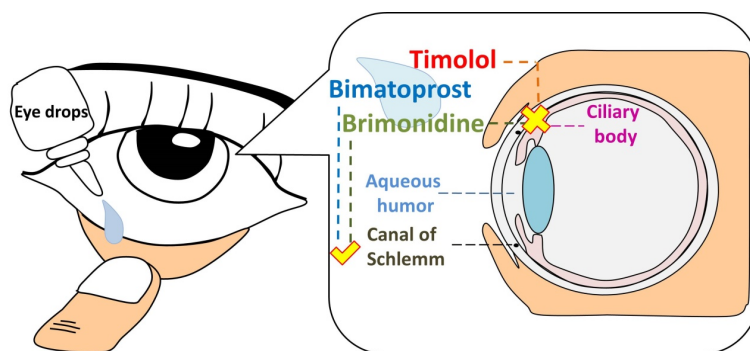


圖2 溴莫尼定、提莫洛爾與比馬前列素的作用機制圖

圖片來源：作者繪製。

二、工研院研發之青光眼治療藥物

（一）工研院研發概況

青光眼有導致失明的危險已如前述，該疾病逐漸為我國所重視。2022年11月8日，工研院宣布首創全國第一個「眼藥技術平台」¹⁴，並將與生技公司攜手針對「青光眼」，開發出全球第一個「雙標靶青光眼藥水」。該雙標靶青光眼藥物除可提升青光眼患者用藥之方便性及降低用藥時之恐懼外，更能嘉惠國內逾35萬人次青

¹³ 陳玉芳等，註10書。

¹⁴ 本計畫係由經濟部技術處科專計畫所支持。

光眼患者，並將搶攻全球15億美元的眼藥商機¹⁵。

該雙標靶之青光眼藥物係由工研院團隊逐步摸索、開發、嘗試多種化合物組合，經驗證後所找出，且工研院團隊除專注研發外，業已布局6個國家的專利，其中，包含我國及美國¹⁶。該雙標靶之青光眼藥物於2023年已完成第1期臨床試驗¹⁷，預計2027年可上市¹⁸。

(二) 工研院研發之雙標靶青光眼藥物

工研院所研發之雙標靶青光眼藥物，其係屬一種 β 胺基酸衍生物，作用機制為同時抑制ROCK蛋白激酶（Rho-associated Protein Kinase）及肌球蛋白輕鏈激酶4（Myosin light-chain kinase, MYLK4）二標的。抑制ROCK蛋白激酶，可調節眼球之小樑網組織，藉以影響舒萊姆氏管、細胞骨架以及細胞外基質的功能，進而使眼壓降低¹⁹。抑制MYLK4，亦可藉由影響鈣離子與攜鈣蛋白（calmodulin）結合及激酶依賴型磷酸化（kinase-dependent phosphorylation），來調節眼球之小樑網組織，進而使眼壓降低²⁰。易言之，工研院所研發之雙標靶青光眼藥物之作用機制為增加舒萊姆氏管對於水樣液的引流。

肆、與青光眼藥物相關之美國專利訴訟判決案例及其研析

工研院所研發之雙標靶青光眼藥物為全球首創，目前已獲我國發明專利，且以

¹⁵ 工業技術研究院，經濟部宣布開發出青光眼及黃斑部病變新藥，網址：https://www.itri.org.tw/ListStyle.aspx?DisplayStyle=01_content&SiteID=1&MmmID=1036276263153520257&MGID=111110812545744048，最後瀏覽日：2024年3月28日；陳玉圓，工研院攜手信力生技搶攻眼藥市場，工業技術與資訊，2022年12月，369期，40頁。

¹⁶ 我國專利公告號為I777325；美國專利申請案公開號為US 20220363645。

¹⁷ 臨床試驗共有3期。

¹⁸ 賴宛靖，新穎標靶青光眼救星問世，工業技術與資訊，2023年11月，379期，31頁。

¹⁹ I777325專利說明書，9頁。

²⁰ Yi-Hsun Chen et al. The Intraocular Pressure Lowering Effect of a Dual Kinase Inhibitor (ITRI-E-(S)4046) in Ocular Hypertensive Animal Models. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2021 Oct; 62(13): 12.

相關之美國發明專利申請案主張優先權，嗣後若獲美國發明專利，則可能涉及我國及美國之專利訴訟，因此，有提前準備及擬訂相關因應措施之必要。又藥物先進國美國已有些許青光眼藥物之專利訴訟判決可供參酌，故本文之後續即係以此為基礎深入研析，合先說明。

美國專利訴訟中，能順利上訴三審者甚少，又地區法院之判決可能於上訴時，遭美國聯邦巡迴上訴法院（United States Court of Appeals, Federal Circuits, CAFC）改判，因此，美國專利訴訟以CAFC之判決最具代表性。是以，本文選出4篇與青光眼治療藥物相關之CAFC訴訟案例，介紹及研析如下：

一、2011年的*In re*溴莫尼定專利訴訟案件²¹

（一）案例事實

系爭專利有五，為美國專利5,424,078號（‘078專利）、6,562,873（‘873專利）、6,627,210（‘210專利）、6,641,834（‘834專利），及6,673,337（‘337專利），專利權人為愛力根（Allergan）藥廠。奧貝泰克（Apotex）學名藥廠與Exela學名藥廠向美國食品藥物管理局（Food and Drug Administration, FDA）申請Alphagan® P學名藥許可之簡易新藥上市程序（Abbreviated New Drug Application, ANDA），愛力根藥廠因而向美國德拉瓦州地區法院（the United States District Court for the District of Delaware）提起侵權訴訟，地區法院認定系爭專利有效且侵權。奧貝泰克學名藥廠不服系爭專利有效的判決，Exela學名藥廠則不服侵權的認定，二學名藥廠分別就各該部分上訴CAFC。

奧貝泰克學名藥廠上訴部分，CAFC撤銷地區法院對於‘078專利有效的認定，並維持其他4件專利有效的認定。Exela學名藥廠上訴部分，CAFC則撤銷地區法院對於Exela學名藥廠之ANDA侵權的認定。

（二）奧貝泰克學名藥廠上訴部分

以下就‘078專利與其他4件專利二部分分述：

²¹ *In re* Brimonidine Patent Litigation., 643 F.3d 1366, 1366 (2011).

1. '078專利

'078專利中有三活性成分，作為防腐劑的穩定二氧化氯（stabilized chlorine dioxide），亦可為氧化劑、維持pH值在6.8至8的緩衝成分，及維持滲透壓的張力成分。

奧貝泰克學名藥廠藉由美國專利4,499,077號（Richard F. Stockel之專利，以下簡稱「Stockel專利」）與4,689,215號（Perry A. Ratcliff之專利，以下簡稱「Ratcliff專利」）為先前技術爭議'078專利顯而易見。地區法院認為Stockel專利對'078專利具反向教示，因為其揭露藥物組成中，需大量之穩定二氧化氯以作為防腐劑，而該大量使用足以造成眼部刺激，且Ratcliff專利中揭露眼用穩定二氧化氯為抗微生物（antimicrobial）成分，故地區法院認定該二先前技術不足以使'078專利顯而易見。

CAFC則指出'078專利與Ratcliff專利的差異有三，pH值、緩衝成分，及張力成分，而使用穩定二氧化氯的部分則已被Ratcliff專利與Stockel專利所揭露。且藉由Ratcliff專利之揭露，該發明所屬技術領域中具通常知識者會利用緩衝成分來調整維持pH值，再藉由Stockel專利之揭露，能使該發明所屬技術領域中具通常知識者利用張力成分調整至人體之生理滲透壓。Stockel專利揭露藥物組成中，需大量之穩定二氧化氯足以造成眼部刺激的部分，則對於認定該發明所屬技術領域中具通常知識者會利用張力成分調整至人體之生理滲透壓，及利用緩衝成分來調整維持pH值的部分無影響。故CAFC認為地區法院的認定有誤，'078專利應為顯而易見。

2. 其他四件專利

雖然奧貝泰克學名藥廠藉由愛力根藥廠自有的商品Alphagan[®]與Refresh Tears[®]之組合主張許多請求項係無效的，惟此部分CAFC僅就最可能被主張無效的幾個請求項說明，本文則更為簡要敘明之。其他4件專利可分為額外具有增加水溶性的成分羧甲基纖維素（carboxymethylcellulose）者，及pH值於7.0者。

奧貝泰克學名藥廠主張商品Refresh Tears[®]的pH值在7.2至7.9，並具有羧甲基纖維素與穩定二氧化氯，並結合具溴莫尼定的Alphagan[®]，可使系爭專利顯而易見。

CAFC則同意地區法院對於其他四件專利有效的認定。地區法院藉由Dr. Valentino Stella專家證詞發現該發明所屬技術領域中具通常知識者會預期溴莫尼定

於Refresh Tears[®]之pH值，即7.2至7.9中出現有溶解度的問題，地區法院並不認同該發明所屬技術領域中具通常知識者會預期使用羧甲基纖維素來增加溴莫尼定的溶解度，且另一Dr. Stella專家證詞可知悉Refresh Tears[®]中的穩定二氧化氯會有造成溴莫尼定氧化的疑慮。

奧貝泰克學名藥廠復主張Alphagan[®]與Refresh Tears[®]的組合係顯而易見的嘗試。Refresh Tears[®]中已揭露甲基纖維素與穩定二氧化氯，且有強烈的市場壓力以提高pH值的方式來降低溴莫尼定所造成的過敏性結膜炎。但CAFC認為奧貝泰克學名藥廠的爭執對於地區法院的認定無影響，因為該發明所屬技術領域中具通常知識者無法忽略前述之溴莫尼定的溶解度問題與可能氧化的疑慮。故CAFC認為奧貝泰克學名藥廠未能負擔舉證責任證明其他四件專利無效。

3.小 結

綜上，CAFC撤銷地區法院對於‘078專利有效的認定，並維持其他4件專利有效的認定。

(三)Exela學名藥廠上訴部分

Exela學名藥廠係對於侵權的認定上訴，其爭議僅涉及‘834專利中的「利用穩定二氧化氯將pH值調整至7.0或更高」限制，因為Exela學名藥廠的產品pH值最高係6.7。

地區法院藉由Dr. Stella專家證詞發現Exela學名藥廠的產品於6個月後pH值大約會降低0.5，也就是由pH值6.7降至6.2。地區法院認為Exela學名藥廠會考量pH值降低0.5的部分，且為了維持高於6.5的pH值，故其會製造侵權產品（pH值7.0或更高）。

Exela學名藥廠抗辯地區法院錯誤假設其會製造侵權商品。愛力根藥廠則主張於ANDA時，法院考量的不僅是申請ANDA者，其他相關資訊也會一併考量，包含本案中之pH值降低因素。CAFC則同意Exela學名藥廠的抗辯，Exela學名藥廠所製造的產品pH值最高係6.7，且因為ANDA程序中其產品為pH值最高係6.7，故其不能製造或銷售任何pH值高於6.7的產品。

由於CAFC表示無法預先假設Exela學名藥廠會不遵守向FDA提交的資訊，因此，CAFC撤銷地區法院對於Exela學名藥廠之ANDA侵權的認定。

(四)有關本案之研析

1.揭露特定量防腐劑成分具有副作用，不必然對於添加該防腐劑構成反向教示

本案中，地區法院認為先前技術Stockel專利對'078專利具反向教示，因為其揭露藥物組成中，需要大量穩定二氧化氯作為防腐劑，而該大量使用足以造成眼部刺激。惟CAFC認為地區法院之認定有誤，先前技術揭露藥物組成中，需要大量穩定二氧化氯足以造成眼部刺激的部分，與對於認定該發明所屬技術領域中具通常知識者會利用張力成分調整至人體之生理滲透壓，及利用緩衝成分來調整維持pH值的部分無影響。

本文認為，由本案可知，雖然先前技術可能揭露某特定防腐劑成分的用量會產生副作用，但該揭露未必然能被解釋為反對添加該防腐劑成分。因此，揭露特定量防腐劑成分具有副作用，不必然對於添加該防腐劑構成反向教示。

本案對於業界研發青光眼藥物的實益為(1)應注意擬申請專利之該藥物組成中，所使用之防腐劑成分是否已被先前技術所揭露、(2)即便先前技術所揭露之防腐劑於特定量下可能有副作用，該副作用之教示仍可能不足以構成反向教示。

2.市面上藥廠之自有商品未必能互相組合

本案中，奧貝泰克學名藥廠主張愛力根藥廠市面上之自有商品Refresh Tears[®] pH值在7.2至7.9，並具有羧甲基纖維素及穩定二氧化氯，可與具溴莫尼定的Alphagan[®]結合，進而使系爭專利顯而易見。惟法院則認為，由於該發明所屬技術領域中具通常知識者會預期溴莫尼定於Refresh Tears[®]之pH值中出現溶解度的問題，及Refresh Tears[®]中具有穩定二氧化氯會有造成溴莫尼定氧化的疑慮，故該二商品無法使系爭專利顯而易見。

本文認為，由本案可知，市面上藥廠之自有商品未必能與其專利輕易地互相結合，且依舉重以明輕之理，市面上其他藥廠之商品應更未必能與該專利輕易地互相

結合。由本案更可知悉用以考量得否與市面上藥廠（或其他藥廠）之自有商品互相結合的因素至少有二，一為市面上自有商品之pH值；二為是否對藥物組合產生氧化反應。前者，本文認為若市面上自有商品之pH值與藥物組成之pH值差異不大，則有較高機會被認定互相結合係顯而易見；反之則否。後者，本文認為若市面上自有商品會對藥物組合產生氧化反應，則有較高機會被認定互相結合係非顯而易見。

本案對於業界研發青光眼藥物的實益為，若該藥物組合中有與其他藥廠之商品組成相同或近似之部分，須先自行評估該發明所屬技術領域中具通常知識者將二者結合的可能性。而評估的項目應至少包含(1)該市面上商品之pH值，及(2)是否對藥物組合產生氧化反應。前者，若市面上商品之pH值與該藥物組成之pH值差異不大，則未來涉訟時，有較高機會被認定互相結合係顯而易見而使系爭專利無效。後者，若市面上商品會對藥物組合產生氧化反應，則未來涉訟時，有較高機會被認定互相結合係非顯而易見，系爭專利仍會被認定有效。

3.不能先預斷他人會違反其ANDA所提之申請資料

本案例中，地區法院認定因為Exela學名藥廠的ANDA產品pH值最高係6.7，於6個月後pH值大約會降低0.5，為了維持其產品有較高的pH值，故其必然會製造pH值為7.0或更高的侵權產品。惟CAFC則認為Exela學名藥廠所製造產品的pH值應符合其所提交之ANDA申請資料內容所載pH值最高係6.7的限制，即Exela學名藥廠不能製造或銷售任何與其申請資料不符的產品。CAFC表示無法預先假設Exela學名藥廠會不遵守向FDA提交的資訊，故撤銷了地區法院的侵權認定。

本文認為，由於ANDA程序中，需繳交許多藥物（或其組成）的基本資料，例如：賦形劑資料、生體可用率資料，及生體相等性資料等，考量學名藥廠的最終目的係販售學名藥以獲取利潤。因此，為避免學名藥遭FDA下市，學名藥廠市面上的產品會遵守其ANDA所繳交的資料，而不大可能刻意違反。是故，由該案件可知，認定侵權不能先預斷他人（學名藥廠）會違反其ANDA所提之申請資料。

本案對於業界研發青光眼藥物的實益為，若該藥物嗣後完成臨床試驗並經FDA核准後上市，將會有學名藥廠申請ANDA，此時若該ANDA產品之pH值與已取得專利之青光眼藥物的pH值並不相同或近似，則有較高機會迴避侵權。因此，未來申請相關藥物組成專利時，應考量組成之pH值可能的均等範圍。

二、2013年的愛力根藥廠案件²²

(一) 案例事實

系爭專利有四，為美國專利7,642,258號（‘258專利）、7,320,976號（‘976專利）、7,323,463號（‘463專利），及7,030,149號（‘149專利），專利權人為愛力根藥廠。山德士（Sandoz）學名藥廠向FDA申請Combigan[®]學名藥許可之ANDA，愛力根藥廠因而向美國德克薩斯州東區地區法院（the United States District Court for the Eastern District of Texas）提起侵權訴訟，地區法院解釋請求項後認定系爭專利有效。山德士學名藥廠不服‘463專利及‘149專利仍有效的判決，因此，向CAFC上訴，愛力根藥廠則對於請求項解釋反上訴。

山德士學名藥廠上訴部分，CAFC撤銷‘463專利不因顯而易見而無效的部分，惟仍維持‘149專利之有效性。愛力根藥廠反上訴部分，CAFC認為地區法院對於請求項的解釋並無錯誤，故仍維持其認定。

(二) 系爭專利概述

系爭專利皆與0.2% w/v溴莫尼定與0.5% w/v提莫洛爾組成相關，以‘463專利之請求項第1項與‘149專利之請求項第4項具代表性，分別列出如下：

1. ‘463專利之請求項第1項：一種組成，包括大約0.2% w/v溴莫尼定與大約0.5% w/v提莫洛爾為單一活性劑（active agent）於單一組成中。
2. ‘149專利之請求項第4項：一種由每日3次減至每日2次仍有效之降低溴莫尼定局部眼睛給藥劑量治療青光眼或高眼壓之方法，其中，溴莫尼定的濃度為0.2% w/v，該方法包括給予該0.2% w/v溴莫尼定與0.5% w/v提莫洛爾於一單一組成中。

(三) ‘463專利是否顯而易見

山德士學名藥廠所提出，證明‘463專利顯而易見的先前技術有美國專利5,502,052號（Louis M. DeSantis之專利，以下簡稱「DeSantis專利」）、Larsson論

²² Allergan, Inc. v. Sandoz Inc., 726 F.3d 1286, 1286 (2013).

文、Clineschmidt論文，及Airaksinen論文。較重要者有二，一為DeSantis專利已揭露 α_2 受體致效劑使用量在0.02%至2.0% w/v間與提莫洛爾0.01%至1.0% w/v間的組合，可改善病患的順從性（compliance），DeSantis專利中雖未指明何種 α_2 受體致效劑，惟其專利中所整合的Timmermans論文則有指明溴莫尼定。且於當時僅有三種已知可為藥物組成之 α_2 受體致效劑，克氯尼定（clonidine）、阿拉可樂定（apraclonidine），及溴莫尼定，其中，只有溴莫尼定於美國被核准長期使用。另一為Larsson論文揭露使用0.2% w/v溴莫尼定與0.5% w/v提莫洛爾，二者間隔5分鐘，且於‘463專利之發明當時，常見每日2次的使用方式。

地區法院認為山德士學名藥廠未能證明‘463專利顯而易見，其理由有四，首先為先前技術未能給予組合該藥物的動機，因為FDA未將患者的順從性列為核准的項目之一；其次為系爭專利之組成無法合理期待完成；再者為先前技術對於系爭專利具有反向教示；最末為解決長期存在的需求與無法預期之功效等次要考量支持系爭專利非顯而易見。

CAFC則認為，本案中山德士學名藥廠已提出強而有力證明‘463專利顯而易見的證據，地區法院的認定有誤，並進一步分述如下：

1. 組合動機

CAFC認為DeSantis專利已提供了 α_2 受體致效劑與提莫洛爾組合的動機，並進一步指出FDA核准可能與系爭專利是否顯而易見有關，但仍須經過適當的審酌。FDA的核准確實未考慮患者的順從性，但也同樣未考量特殊的結合動機，因此，本案例中無需要以FDA的核准來限制並認定該發明所屬技術領域中具通常知識者是否有動機完成‘463專利之發明。且於當時，不僅DeSantis專利揭露 α_2 受體致效劑與提莫洛爾的組合，在市面上更存有其他組合商品。故CAFC認為地區法院錯誤認定無動機組合該藥物。

2. 合理期待完成

地區法院係以研發藥物組成（Combigan[®]）時所遭遇的挑戰來認定‘463專利之組成無法合理期待完成。CAFC解釋，顯而易見仍會伴隨著些許程度的不可預期

性，惟整體仍是可合理期待完成的。本案中，藉由DeSantis專利所教示 α_2 受體致效劑與提莫洛爾的一起使用，已可使該發明所屬技術領域中具通常知識者能合理期待完成‘463專利之組成。CAFC認為，雖然該Combigan®的研發的確遇有困難，但困難在顯而易見的各種理由中非特別具說服力，該發明所屬技術領域中具通常知識者僅需具有合理期待來完成系爭專利之組合即可。故CAFC認為地區法院錯誤認定無合理期待來完成該組合。

3. 反向教示

地區法院存有潛在副作用、有不同劑量方案，及溴莫尼定與提莫洛爾具不同的半衰期（half life）認定先前技術對於‘463專利之組成具反向教示。CAFC則認為地區法院並未充分考量先前技術（DeSantis專利）已揭露有清楚的動機來組合藥物，且並非整體先前技術皆對‘463專利之組成為反向教示。故CAFC認為地區法院的結論有誤。

4. 次要考量

地區法院以解決長期存在的需求與無法預期之功效來支持‘463專利非顯而易見的結論，但CAFC認為該些次要考量在認定‘463專利是否顯而易見時非如此重要，雖然地區法院發現‘463專利之藥物組成解決了以往存在的午後低谷（afternoon trough），即過午後藥效會喪失的現象，但已有大量的先前技術揭示溴莫尼定與提莫洛爾之組合較單一藥物給予更有利，因此，先前技術以提供了足夠的動機來組合該藥物，而不再論該藥物組合是否解決了午後低谷。故CAFC認定‘463專利顯而易見。

(四) ‘149專利是否顯而易見

地區法院認定‘149專利不因顯而易見而無效，因為‘149專利具有額外「溴莫尼定由每日三次減至每日二次仍有效」的限制，而山德士學名藥廠為能負擔舉證責任證明‘149專利顯而易見。

CAFC指出已存有當溴莫尼定由每日3次降至每日2次時會有午後低谷，而山德

士學名藥廠未能藉由先前技術證明將提莫洛爾加入溴莫尼定（即完成溴莫尼定與提莫洛爾組合）能消除午後低谷。更甚者，雖然先前技術教示溴莫尼定與提莫洛爾組合每日2次的使用方式，但並未揭示該組合不會使療效降低，使午後低谷消失。山德士學名藥廠企圖藉由DeSantis專利主張‘149專利顯而易見，但CAFC認為即便接受了DeSantis專利的教示，仍無法獲得療效不會降低的結論，因為DeSantis專利中並未有任何臨床數據的揭露。故CAFC認為山德士學名藥未能證明‘149專利顯而易見。

(五) 請求項解釋

地區法院認定‘149專利請求項第1項中的「其中，該方法與於該眼部每日二次給予0.5%提莫洛爾及每日三次給予0.2% w/v溴莫尼定同效，其中，『二化合物為單獨組成給予』」為連續給予提莫洛爾及溴莫尼定，並與系爭藥物組成相比較。愛力根藥廠則主張應該解釋為系爭藥物組成與提莫洛爾及溴莫尼定各別單一比較。CAFC則同意地區法院對於該請求項之解釋，故請求項解釋的部分並無錯誤。

(六) 小 結

綜上，CAFC撤銷地區法院認定‘463專利不因顯而易見而無效的部分、維持‘149專利仍有效，及請求項解釋無錯誤的部分。

(七) 有關本案之研析

1. 同類藥物數量極其有限時，會影響合併藥物之顯而易見認定

本案中，最主要之先前技術DeSantis專利雖然已揭露 α_2 受體致效劑之使用量在0.02%至2.0% w/v間與提莫洛爾之使用量在0.01%至1.0% w/v間的組合可改善病患的順從性，惟DeSantis專利中未確切指明所使用 α_2 受體致效劑之藥物名稱。但考量當時僅有三種 α_2 受體致效劑，克氯尼定、阿拉可樂定，及溴莫尼定，其中，只有溴莫尼定於美國被核准長期使用。因此，法院認為該發明所屬技術領域中具通常知識者應可知悉使用溴莫尼定與提莫洛爾之組合。

本文認為，先前技術僅揭露藥物的上位分類時，本應不至於使下位藥物顯而易

見，惟本案係肇因於下位藥物之數量極其有限（僅有三種下位之 α_2 受體致效劑），故被法院認定合併藥物係顯而易見。

本案對於業界研發青光眼藥物的實益為，該藥物未來亦可能與現有青光眼藥物合併使用，例如工研院研發之雙標靶青光眼藥物，作用機制為增加舒萊姆氏管對於水樣液的引流，可能合併 β 受體阻斷劑（上位分類）或 α_2 受體致效劑（上位分類）等具有降低水樣液的分泌作用機制者。此時則須考量與合併者，如 β 受體阻斷劑或 α_2 受體致效劑之下位同類藥物數量是否有限。若數量有限，則該合併藥物涉訟時，較容易被法院認定係顯而易見。

2. 研發時遭遇困難之系爭專利組成，仍可能係顯而易見

本案例中，地區法院在考量‘463專利是否顯而易見時，認為於研發藥物組成（Combigan[®]）時曾遭遇困難，因此，認定系爭專利之組成無法合理期待完成。CAFC則認為，雖然該Combigan[®]的研發的確遇有困難，但困難在顯而易見的各種理由中並非特別具說服力，該發明所屬技術領域中具通常知識者僅需具有合理期待來完成系爭專利之組合即可，而DeSantis專利所教示的內容已使該發明所屬技術領域中具通常知識者僅需具有合理期待來完成系爭專利之發明。故CAFC認為地區法院的認定有誤。

本文認為，由本案可知系爭專利於研發時雖有遭遇困難，但該困難若未達一定無合理期待來完成系爭專利之發明的程度，則仍無法被視為支持系爭專利非顯而易見的證據。

本案對於業界研發青光眼藥物的實益為，若涉及該專利之訴訟中涉有顯而易見性之攻防時，專利權人抗辯該藥物曾係由業界團隊逐步摸索、開發、嘗試多種化合物組合，經驗證後所找出等，及提出該藥物研發時所遭遇困難或瓶頸之相關證據，可能不足以支持涉訟專利之非顯而易見。因此，建議專利權人盡量避免採用辛勤原則作為抗辯，應著眼於提出該專利具有相關技術之重大突破，以支持涉訟專利之非顯而易見性。

3.次要考量中之解決長期存在的需求

本文中，地區法院以解決長期存在的需求與無法預期之功效來支持‘463專利非顯而易見的結論，CAFC則認為該些次要考量在認定‘463專利是否顯而易見時非如此重要，雖然地區法院發現‘463專利之藥物組成解決了以往存在的午後低谷現象，但已有大量的先前技術揭示溴莫尼定與提莫洛爾之組合較單一藥物給予更有利。因此，先前技術已提供了足夠的動機來組合該藥物，而不再論該藥物組合是否解決了午後低谷，故CAFC認定‘463專利顯而易見。

本文認為，由本案可知系爭專利雖解決了一些長期存在的需求（如午後低谷現象），惟由於有大量的先前技術明確揭示合併藥物的益處，故該合併藥物仍係顯而易見。

本案對於業界研發青光眼藥物的實益為，該藥物之研發係為降低眼睛充血、結膜炎等長期存在的不良反應²³，於未來涉及該專利之訴訟中有顯而易見性之攻防時，或甚至是前述合併藥物之情況，擬採用解決長期存在的需求作為抗辯，是否足夠支持系爭專利顯而易見之主張，仍須加以考量。

4.有關本案之請求項解釋差異

由於本案地方法院及CAFC對於‘149專利請求項第1項中的「其中，該方法與於該眼部每日二次給予0.5%提莫洛爾及每日三次給予0.2% w/v溴莫尼定同效，其中，『二化合物為單獨組成給予』²⁴」之解釋與專利權人愛力根藥廠所主張的解釋差異甚大，可能影響專利權人之權益甚鉅。前者認為係連續給予提莫洛爾及溴莫尼定，並與系爭藥物組成相比較；後者則主張應為系爭藥物組成與提莫洛爾及溴莫尼定各別單一比較，為何有如此解釋差異？以及未來專利申請人如何避免此類問題？有更進一步討論之必要。

首先是為何有如此差異？本文認為，法院係以使用藥物係以整體組成為出發點

²³ 賴宛靖，註18文。

²⁴ 1. A method of treating glaucoma or ocular hypertension ...; wherein said method is as effective as administration of 0.5% timolol twice a day and 0.2% brimonidine three times a day to said eye, wherein the two compounds are administered in separate compositions.

作考量，因為本案所涉藥物Combigan[®]為提莫洛爾與溴莫尼定之合併製劑，故應以連續給予提莫洛爾及溴莫尼定相比較，與Combigan[®]的使用上較相符；反之，專利權人愛力根藥廠則主張為，應將提莫洛爾與溴莫尼定割裂各別比較。

接著，本文認為本案‘149專利請求項第1項的解釋爭議，來自於專利權人愛力根藥廠希望有較大的專利權範圍，因為可以各別比較時，較有利於‘149專利請求項第1項，即Combigan[®]單獨與一定劑量之提莫洛爾比較及Combigan[®]單獨與一定劑量之溴莫尼定比較，若有其中一比較達到同效，則可涵蓋於‘149專利請求項第1項中；反之，若Combigan[®]與連續使用提莫洛爾與溴莫尼定比較同效時，始可涵蓋於‘149專利請求項第1項中，專利權範圍自然較小。

最後，未來專利申請人如何避免此類問題？若以本案觀之，較符合專利權人愛力根藥廠主張之撰寫方式，應為「其中，該方法與於該眼部每日二次給予0.5%提莫洛爾及每日三次給予0.2% w/v溴莫尼定『各別比較時』同效，其中，二化合物為單獨組成給予」。惟是否實際以此方式撰寫，仍應先探詢專利申請人之真義，因為加入「各別比較時」亦係對於請求項有所限制，進而可能導致於審查程序中須就該限制申復，或使專利權範圍縮小等風險。

三、2015年的愛力根藥廠案件²⁵

(一) 案例事實

系爭專利有五，為美國專利7,851,504號（‘504專利）、8,278,353號（‘353專利）、8,299,118號（‘118專利）、8,309,605號（‘605專利），及8,338,479號（‘479專利），專利權人為愛力根藥廠。山德士學名藥廠、Lupin學名藥廠與Hi-tech學名藥廠向FDA申請Lumigan[®] 0.01%學名藥許可之ANDA，愛力根藥廠因而向美國德克薩斯州東區地區法院（the United States District Court for the Eastern District of Texas）提起侵權訴訟，地區法院認定系爭專利有效，且有文義（或均等）侵害，三學名藥廠不服判決，向CAFC上訴。

惟上訴後，CAFC仍維持地區法院對於系爭五專利有效及Hi-tech學名藥廠文義

²⁵ Allergan, Inc. v. Sandoz Inc., 796 F.3d 1293, 1293 (2015).

侵權的認定。

(二)系爭專利概述

系爭五專利之共同特徵為系爭專利組成含有比馬前列素0.01%與氯化卞二甲烴銨200 ppm。個別特徵為‘504專利、‘605專利與‘479專利進一步具有pH值大約7.3的限制（以下簡稱「第一群組」）；‘118專利與‘353專利雖無pH值限制，但其請求項需要與比馬前列素0.03%與氯化卞二甲烴銨50 ppm的組成比較（以下簡稱「第二群組」）。

(三)系爭五專利之共同特徵是否顯而易見

上訴時，三學名藥廠主張地區法院錯誤要求其提出改良Lumigan® 0.03%的動機，及具有合理期待來完成該改良。三學名藥廠指出由於系爭五專利之共同特徵已落入先前技術所揭露之範圍內，因此，本案爭點僅需聚焦於反向教示、無法預期之功效，及其他客觀指標，且地區法院對於反向教示與無法預期之功效的認定錯誤。因為先前技術僅是較次等的組成，而非不可行的組成，其對於系爭五專利不具有反向教示，再者，系爭五專利與先前技術之功效相同與減少眼睛充血僅為程度的差異，非種類的差異。

CAFC認為地區法院的認定並無錯誤，因為：

1.系爭五專利組成含有比馬前列素0.01%與氯化卞二甲烴銨200 ppm，而先前技術未教示如此劑量的組合。雖然該劑量組合落入先前技術David F. Woodward之專利（以下簡稱「Woodward專利」）²⁶所揭露之0.001%至1%比馬前列素與0至1000 ppm氯化卞二甲烴銨區間內，惟仍需探究是否有從該區間中選出系爭專利之劑量組合的動機，專利權人可藉由先前技術具反向教示、存有先前技術無法預期與全新的結果，及其他客觀指標來否定該動機。本案中，由於Woodward專利揭露的範圍過廣，且系爭專利之二成分組合已有無法預期的特性存在，故CAFC認為地區法院認定系爭專利非顯而易見並無錯誤。

2.先前技術已教示氯化卞二甲烴銨的使用量需少量，以避免眼部製劑安全性的

²⁶ US 5,688,819.

問題，因為氯化卞二甲烴銨會升高眼內壓、造成充血、眼睛乾燥，及破壞角膜細胞並惡化其他眼部疾病，該些氯化卞二甲烴銨所造成的不良結果，對於該發明所屬技術領域中具通常知識者具反向教示。先前技術Abelson論文亦揭露眼部製劑含有200 ppm氯化卞二甲烴銨者不適合長期使用。地區法院發現Xalatan[®]雖含有200 ppm之氯化卞二甲烴銨，但其會影響角膜細胞完整性與增加其死亡。先前技術Higaki與Camber二論文教示氯化卞二甲烴銨會減少前列腺素衍生物的滲透率。因此，CAFC認為先前技術並不鼓勵使用高劑量的氯化卞二甲烴銨。

3. 先前技術教示200 ppm之氯化卞二甲烴銨會減少（或無影響）比馬前列素的滲透率，但實際上200 ppm之氯化卞二甲烴銨卻會增加比馬前列素的滲透率。且先前技術Laibovitz論文揭露比馬前列素由0.03%降至0.01%效能會顯著降低，卻不會減少眼睛充血，惟比馬前列素0.01%與氯化卞二甲烴銨200 ppm之劑量組合不僅維持了療效，更減少眼睛充血的發生。CAFC認為此二無法預期之功效差異係種類的差異。由於先前技術並未明示或暗示該系爭五專利之組成，且甚至對該組成具反向教示，故CAFC拒絕了三學名藥廠對於系爭五專利組成無法預期之功效不足以支持非顯而易見的抗辯。

(四) 第二群組之說明書是否充分揭露及實施例可否據以實施

上訴時，三學名藥廠主張第二群組之說明書未充分揭露而無效。CAFC則認為該說明書中已指出比馬前列素0.01%與氯化卞二甲烴銨200 ppm之劑量組合為該發明最佳組合之一，因此，該說明書已充分揭露。

山德士與Lupin學名藥廠主張地區法院認定實施例可據以實施有誤，因為說明書中未揭露任何相關之效能或眼睛充血的資料，該發明所屬技術領域中具通常知識者無法毫無懷疑的接受系爭專利之組成。愛力根藥廠則以說明書中已揭露Lumigan[®] 0.01%確切的組成，以及有關滲透率的資料，該發明所屬技術領域中具通常知識者不會對此產生懷疑。CAFC同意愛力根藥廠的說法，並同意地區法院對於實施例可據以實施的認定。

(五)是否侵害第一群組

在侵權部分，Hi-tech學名藥廠主張地區法院在認定第一群組之文義（或均等）侵權有誤。CAFC認為地區法院的認定並無錯誤，因為於請求項解釋時，當事人皆同意pH值大約7.3是指pH值接近7.3，當時Hi-tech學名藥廠並未再爭議該解釋，因此該解釋拘束本案。Hi-tech學名藥廠之ANDA產品於產品架儲期（shelf life）時pH值在6.8至7.2，地區法院因而認定該產品有文義侵權，CAFC同意地區法院的認定，並說明在pH值大約7.3的解釋下，涵蓋僅一位小數（one decimal）差異之數值的解釋並無錯誤。故CAFC同意文義侵權已成立，無須再探究是否有均等侵權。

(六)小 結

綜上，CAFC維持地區法院對於系爭五專利有效及Hi-tech學名藥廠文義侵權的認定。

(七)有關本案之研析

1. 先前技術廣泛揭露，未必使系爭專利顯而易見

本文中，三學名藥廠主張系爭五專利之比馬前列素0.01%與氯化卞二甲脞200 ppm組成已落入先前技術Woodward專利所揭露之0.001%至1%比馬前列素與0至1000 ppm氯化卞二甲脞區間內。CAFC認為仍需探究是否有從該區間中選出系爭專利之劑量組合的動機，專利權人可藉由先前技術具反向教示、存有先前技術無法預期與全新的結果，及其他客觀指標來否定該動機。本文中，由於Woodward專利揭露的範圍過廣，且系爭專利之二成分組合已有無法預期的特性存在，故CAFC認為地區法院認定系爭專利非顯而易見並無錯誤。

本文認為，由本案可知悉二點，第一是過於廣泛之先前技術揭露，未必會造成系爭專利顯而易見；第二是系爭專利不因先前技術廣泛揭露而顯而易見之舉證責任係由專利權人負擔。而CAFC亦提供專利權人清楚的指引，也就是專利權人可由(1)先前技術具反向教示、(2)全新的結果，及(3)其他客觀指標（包含無法預期之功效等），來證明該發明所屬技術領域中具通常知識者不會有由揭露的內容中選出系爭

發明之動機。

本案對於業界研發青光眼藥物的實益為，由於現存有之抑制ROCK蛋白激酶或／及MYLK4二標的足以降低眼壓來改善青光眼之論文發表^{27、28}係屬廣泛揭露，因未確切指明相關藥物結構等細節，故不會使該藥物被認定為顯而易見。

2.程度的差異與種類的差異之認定

本案中，三學名藥廠主張系爭五專利與先前技術之功效相同與減少眼睛充血僅為程度的差異，非種類的差異。但CAFC認為先前技術教示200 ppm之氯化卞二甲烴鉍會減少比馬前列素的滲透率，但實際上200 ppm之氯化卞二甲烴鉍卻會增加比馬前列素的滲透率。且先前技術揭露比馬前列素由0.03%降至0.01%效能會顯著降低，卻不會減少眼睛充血，惟比馬前列素0.01%與氯化卞二甲烴鉍200 ppm之劑量組合不僅維持了療效，更減少眼睛充血的發生。此二無法預期之功效差異係屬種類的差異。

程度的差異與種類的差異二者雖然都屬系爭專利之發明相較於先前技術有一定的改善（或改良），但其差異在於，若被法院認定為前者，系爭專利之發明所達成之改善（或改良）仍為顯而易見；若認為後者，則系爭專利之發明所達成之改善（或改良）為非顯而易見。

因此，由本案可知，三學名藥廠積極主張系爭專利為程度的差異，欲使其所達成之改善（或改良）被認定係顯而易見，但CAFC卻認為系爭專利所達成之改善（或改良）為種類的差異，而維持了系爭專利非顯而易見的認定。

惟有疑義者在於，究竟如何始能被認定為後者？本文認為，主要差異應在於是否能使該發明所屬技術領域中具通常知識者預期此改善（或改良）。若先前技術已揭露某種特定之效果，而系爭專利之發明僅係使該效果更加顯著，此為程度的差異；反之，若先前技術皆未有某種特定效果之揭露，而系爭專利之發明卻具有該顯

²⁷ Wang J, Liu X & Zhong Y. Rho/Rho-associated kinase pathway in glaucoma (Review). *Int J Oncol*. 2013 Nov; 43(5):1357-67. doi: 10.3892/ijo.2013.2100.

²⁸ Cheng-Wen Lin et al. Discovery and Preclinical Development of Netarsudil, a Novel Ocular Hypotensive Agent for the Treatment of Glaucoma. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 10.1089/jop.2017.0023.

著效果時，此為種類的差異。

本案對於業界研發青光眼藥物的實益為，若先前技術已揭露該藥物專利之特定效果，而該藥物僅更加顯著該特定效果時，則未來涉訟時，將可能被法院認定為程度的差異而顯而易見。反之，若先前技術皆未有某種特定效果之揭露，而系爭專利之發明卻具有該顯著效果時，此時為種類的差異，故於涉訟時，將可能被法院認定系爭專利非顯而易見。

3.小數點後數值差異，可落入文義範圍內？

本案中，pH值大約7.3之請求項解釋為pH值接近7.3，而Hi-tech學名藥廠之ANDA產品於產品pH值在6.8至7.2，地區法院與CAFC一致認為該產品有文義侵權，CAFC表示地區法院對於僅一位小數差異之數值的文義侵權認定並無錯誤。

惟本文對此並不認同，理由在於pH值7.3與pH值6.8至7.2，數值上看似前者僅差異0.5，而後者僅差異0.1，皆為小數點後的數值。然而，實際上pH值係將溶液中的氫離子濃度取負的對數值所呈現之數值，即取log後的數值。因此，pH值6.8表示氫離子濃度為 $10^{-6.8}$ 而pH值7.2氫離子濃度則是 $10^{-7.2}$ ，二者與 $10^{-7.3}$ （即pH值7.3）間，前者相差實際上是3倍之多，而後者實際上是1倍。是以，本文認為，小數點後數值差異是否仍為文義範圍內不可一概而論，單純數值時可認為係文義範圍內，惟若是取對數值後所得之結果則不可如此粗略認為係文義範圍內。然該案件由於最終仍會落入均等範圍內，因此，CAFC應認定係均等侵權而非文義侵權。

本案對於業界研發青光眼藥物的實益為，該藥物未來順利上市後，係製成pH值符合人體接受範圍之眼用製劑（眼藥水），而學名藥廠之ANDA產品之pH值若僅有小數點後數值差異，則可能被法院認定係文義侵權（惟本文仍認為係屬均等侵權）。

四、2019年的愛力根藥廠案件²⁹

(一) 案例事實

系爭專利有三，為美國專利9,770,453號（‘453專利）、9,907,801號（‘801專利），及9,907,802號（‘802專利），專利權人為愛力根藥廠。山德士學名藥廠向FDA申請Combigan[®]學名藥許可之ANDA，愛力根藥廠因而向美國紐澤西州地區法院（the United States District Court for the District of New Jersey）提起侵權訴訟，於請求項解釋後，地區法院核發初步禁制令，山德士學名藥廠不服判決，向CAFC上訴。

CAFC則同意地區法院之認定，系爭專利所使用之「其中」一詞後的句子具有限制。

(二) 系爭專利概述

系爭三專利皆為局部眼睛使用之溴莫尼定與提莫洛爾之組合，以‘453專利之請求項第1項具代表性，列出如下，且於其後該請求項代表全部系爭專利：

一種治療青光眼或眼高壓之方法，包括每日2次局部給予影響眼睛之一單獨組成，包括0.2% w/v酒石酸（tartrate）溴莫尼定與0.68% w/v順丁烯二酸（maleate）提莫洛爾，「其中」，該方法與單獨治療每日3次給予0.2% w/v酒石酸溴莫尼定同效，及「其中」，該方法相較於單獨治療每日3次給予0.2% w/v酒石酸溴莫尼定，能降低一或多種選自由結膜充血（conjunctival hyperemia）、口腔乾燥（oral dryness）、眼睛搔癢（eye pruritus）、過敏性結膜炎、異物感（foreign body sensation）、結膜毛囊病（conjunctival folliculosis），及嗜眠症（somnolence）所組成的不良反應發生率（incidence）。

‘453專利之請求項1中使用了2次「其中」一詞，該詞之後的句子是否具有限制為本案的爭點，因為若「其中」之後的句子不具有限制，則系爭專利會因為顯而易見而無效。

²⁹ Allergan Sales, LLC v. Sandoz, Inc., 935 F.3d 1370, 1370 (2019).

(三)「其中」之後的句子是否具有限制

地區法院認定‘453專利之請求項1中所使用的「其中」之後的句子具有限制，因為該詞之後的句子對於可專利性有實質重要影響（material to patentability）且表明了系爭專利之發明面向，即Combigan[®]的使用次數由每日3次降為每日2次，其效力未減少但可減少不良反應。

上訴時，山德士學名藥廠爭議「其中」之後的句子僅表示Combigan[®]每日2次使用的預期結果，且該結果對於可專利性不具實質重要影響。山德士學名藥廠援引了Bristol-Myers案件³⁰指出「解釋請求項文字時『僅表示目的及預期結果』與『步驟請求項中不具操作性差異者』一般不具限制」來支持其主張。

CAFC不同意山德士學名藥廠的說法，並指出解釋請求項時，首先應視請求項文字的表述，並可參酌說明書與申請歷程。‘453專利之請求項1中記載了2次「其中」，前一詞之後的句子代表「效能」，後一詞之後的句子代表「安全性」，於解釋該「其中」之後的句子時，需考量整體說明書之內容。系爭專利說明書中表示該發明組成可增加效能與安全性，並藉由實施例I與實施例II間互相比較之結果來表示系爭專利組成之效能與安全性優於先前技術。

因此，由該說明書可知悉愛力根藥廠相信該較佳的結果對於可專利性係有實質重要影響。且由申請歷程也可支持此看法，因為審查人員曾認為該降低不良反應之結果早已存在於先前技術中，惟愛力根藥廠為了區別系爭專利與先前技術間之差異，解釋了先前技術並未有任何教示或建議系爭專利組成於降低給藥次數後仍可維持一樣的效力及降低不良反應，即系爭專利具無法預期之功效，最後，審查人員同意了其解釋。故該申請歷程亦表明了系爭專利組成之效能及安全性與先前技術具區別性。CAFC亦指出山德士學名藥廠所援引之Bristol-Myers案件不具說服力，因為該案件中，Bristol-Myers藥廠係自願於通過審查後加入該詞，雖然加入該詞的時機為申請歷程中，但仍不生任何實質重要的限制。

綜上，CAFC同意地區法院對於系爭專利所使用之「其中」一詞後的句子係具有限制之認定。

³⁰ Bristol-Myers Squibb Co. v. Ben Venue Labs., Inc., 246 F.3d 1368, 1376 (2001).

(四)有關本案之研析

本文中，法院認為系爭專利請求項用語「其中」之後的句子係具有限制，因為該「其中」一詞之後各分別為系爭專利組成之效能與安全性，該效能與安全性係對於可專利性的認定有實質重要影響。

雖由該案件可知「其中」之後的句子係因為與既有先前技術互相比較後，被認為具有限制。惟本文認為，「其中」之後的句子是否皆具有限制，仍不可一概而論，因為以山德士學名藥廠所援引的Bristol-Myers案件中可得知，當「其中」之後的句子僅表示「目的、預期結果，或步驟請求項中不具操作性差異者」，此時通常不具限制。

本案對於業界研發青光眼藥物的實益為，該藥物之美國專利申請案中，亦有使用「其中」一詞，而未來可能遇有該「其中」一詞後的句子是否具有限制之爭議。

伍、結 論

青光眼可能導致失明，因此，亟需加以治療。除了現有之臨床青光眼治療藥物外，目前工研院研發有新穎之雙標靶青光眼藥物，且已進入臨床試驗階段，若順利上市，則可嘉惠於青光眼患者，提高用藥方便性及降低用藥時恐懼感。

在專利佈局方面，工研院研發之雙標靶青光眼藥物目前已獲我國發明專利，且以相關之美國發明專利申請案主張優先權，嗣後若獲美國發明專利，則可能涉及我國及美國之專利訴訟，因此，有提前準備及擬訂相關因應措施之必要。

本文以為，藥物先進國美國早已有些許青光眼藥物之專利訴訟判決，可供我國業界青光眼藥物研發參酌，故本文以4篇關於青光眼藥物專利訴訟之CAFC判決為基礎，並於各判決後深入研析，討論對於業界研發青光眼藥物的實益為何，目的係提供我國業界青光眼藥物研發及上市之相關建議及因應對策，裨益我國醫藥專利產業發展。