

## 申請專利範圍解釋於醫藥發明專利案例的適用

簡正芳\*

### 摘要

多西紫杉醇是臨床重要的化療藥物，由於水溶性較差，先前藥物產品係使用聚氧乙烯蓖麻油及乙醇作為注射溶劑，但聚氧乙烯蓖麻油會導致人體過敏性休克不良反應，所以臨床上仍持續開發新劑型。本文涉及多西紫杉醇輸注劑型的系列專利，並就其相關訴訟所為之申請專利範圍解釋提出整理討論。

關鍵字：多西紫杉醇 紫杉烷衍生物、母液、輸注液、聚氧乙烯蓖麻油、聚山梨醇酯、稀釋、二組份、膠凝層、添加劑水溶液

---

收稿日：103 年 01 月 16 日

\* 作者現為智慧財產局專利審查官，本文純屬個人觀點論述。

## 壹、前言

紫杉烷（Taxane）類合成藥物為抗腫瘤臨床常用藥物之一，其對卵巢癌、頭頸部癌、非小細胞癌、乳腺癌等惡性腫瘤的治療效果顯著，被公認為是史上最成功的抗腫瘤藥物，市場蘊含巨大商機，其中尤以多西紫杉醇（Docetaxel，商品名Taxotere<sup>1</sup>）及太平洋紫杉醇（Paclitaxel，商品名Taxol）較著名。2010年至2015年間，多西紫杉醇於美、日、歐等地之相關專利將陸續到期，各學名藥廠正摩拳擦掌試圖搶食這塊市場大餅；專利藥廠賽諾菲集團（以下簡稱賽諾非）為延緩學名藥上市時間，於世界各國已就相關學名藥廠提出多起專利侵權訴訟。鑒於在專利侵權攻防中，申請專利範圍解釋涉及專利有效性及損害賠償是否成立的認定，本文擬就美國與我國法院相關判決所為申請專利範圍解釋作一研究整理，並提出個人見解以供參考。

## 貳、背景資料

### 一、多西紫杉醇相關美國專利<sup>2</sup>

多西紫杉醇為賽諾非開發的第二代抗腫瘤藥物，2009年多西紫杉醇全球銷售額達30億美元。賽諾菲擁有多西紫杉醇相關的美國專利及發明內容整理如下：

#### （一）US 4,814,470

發明名稱：Taxol derivatives, their preparation and pharmaceutical compositions containing them

優先權號FR19860010400，優先權日1986年7月17日，專利權消滅日2010年5月14日。所請發明為紫杉烷衍生物（含多西紫杉醇化合物），其製備方法及相關醫藥組合物。

<sup>1</sup> 1996年5月14日取得美國新藥上市許可NDA 20-449。

<sup>2</sup> 美國食品藥物管理局相關資料 [.http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/default.cfm](http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/default.cfm)。

## 本月專題

申請專利範圍解釋於醫藥發明專利案例的適用

### (二) US 5,714,512

發明名稱：New compositions containing taxane derivatives

優先權號FR19910008527，優先權日1991年7月8日，專利權消滅日2012年7月3日，所請發明為一包含紫杉烷衍生物的組合物，其實質上不含或完全不含（essentially free or free of）乙醇。

### (三) US 5,750,561

發明名稱：Compositions containing taxane derivatives

優先權號FR19910008527，優先權日1991年7月8日，專利權消滅日2012年7月3日，所請發明為一可供製備輸注液的組合物，其中紫杉烷衍生物溶於聚山梨醇酯（商品名吐溫，polysorbate）和乙醇的混合物中。

### (四) US 5,438,072

發明名稱：Taxoid-based compositions

優先權號FR19920014501，優先權日1992年12月2日，專利權消滅日2013年11月22日，所請發明為一可供製備輸注液的注射用組合物，其包含紫杉烷衍生物溶於選自聚山梨醇酯、環氧化物酯-醚或脂肪酸甘油酯等界面活性劑的溶液，及一有效量含有選自分子量小於200帶有羥基基團或胺基基團的有機化合物或氯化鈉等添加劑之稀釋水性溶液。

## 二、紫杉烷衍生物製劑的研發過程

紫杉烷衍生物製劑一般為靜脈注射用溶液，其係藉由靜脈注射含有活性藥物的水性溶液以輸送藥物至病患體內。因紫杉烷衍生物於水的溶解度很低，易於從溶液中結晶析出，故通常將其與界面活性劑及添加劑如乙醇等混合以延緩結晶析出的時間並維持溶液的穩定性。製劑上，紫杉烷衍生物先與界面活性劑及添加劑混合形成母液（stock solution），母液再與如0.9%生理食鹽水或5%葡萄糖溶液等

灌注液體混合成為注射液劑，如輸注液（perfusion）。以下依各專利申請時間先後，簡略介紹各個階段紫杉烷衍生物製劑的研發過程。

### （一）US 4,814,470

說明書所提供之組合物製備實施例揭示其製備方法是將40毫克之多西紫杉醇溶於1毫升之聚氧乙烯蓖麻油（Emulphor EL 620）與1毫升之乙醇所組成之混合溶液，再加入18毫升之生理食鹽水予以稀釋10倍，此溶液含有2毫克／毫升之多西紫杉醇，5%聚氧乙烯蓖麻油與5%之乙醇。如須使用時，將該組合物注入輸注袋與生理食鹽水相混合形成輸注液，此輸注液須在1小時內使用。

### （二）US 5,750,561及US 5,714,512

因先前技術<sup>3</sup>製備的輸注液，其中多西紫杉醇濃度（約0.03-0.6毫克／毫升）較臨床上希望達到的有效治療濃度（約0.3-1毫克／毫升）為小，故在治療病患時，若欲注射足夠劑量的多西紫杉醇，必然伴隨注入大量的乙醇和聚氧乙烯蓖麻油至病患體內。由於注射大體積的聚氧乙烯蓖麻油會導致病患產生難以控制之過敏性休克現象，而輸注大體積的乙醇也會產生乙醇中毒，為了有效降低多西紫杉醇輸注液中聚氧乙烯蓖麻油及乙醇的使用量，在法國專利第91,08527號申請案，提供二種製備實施例，第一種製備方法是先將紫杉烷衍生物溶解於乙醇，而後再漸漸加入界面活性劑，隨後再以真空蒸發或其它適當方法完全移除或部份移除乙醇；第二種製備方法則是製備含有少量（1至2%）乙醇之界面活性劑溶液，使用一種螺旋狀的研磨器或一種離心的分解器，一面攪拌一面持續地加入紫杉烷衍生物，直接將紫杉烷衍生物分散於界面活性劑中。由此製得之製劑不但可增加紫杉烷衍生物之溶解度（母液中的多西紫杉醇濃度介於20及80毫克／毫升之間）亦可顯注地降低界面活性劑注射入人體的量（減少約80%）及乙醇的使用量（含有少於5%的乙醇）。

<sup>3</sup> Rowinsky, Lorraine, Cazenave and Donehower, Taxol: A Novel Investigational Antimicrotubule Agent. Journal of the National Cancer Institute, vol. 82, No. 15, p. 1247-1259 on 1st Aug. 1990.

### (三) US 5,438,072

臨床上，因US 5,750,561等所揭示之母液的乙醇含量低，不易溶於生理食鹽水或葡萄糖等灌注溶液而形成輸注液，故須藉由特殊機器（如使用Vortex型裝置）的劇烈攪拌或是以加熱至約40°C的方式才能使母液溶於生理食鹽水或葡萄糖溶液。但一來所有醫院皆沒有此特殊機器可供使用，再者加熱至約40°C也會使部份紫杉烷衍生物分解，故有新輸注劑型的研發。新劑型包括兩組份溶液，一為紫杉烷衍生物溶於聚山梨醇酯、環氧化物酯-醚或脂肪酸甘油酯等界面活性劑的溶液，及一有效量含有選自分子量小於200帶有羥基基團或胺基基團的有機化合物或氯化鈉等添加劑之水溶液。當二者混合形成中間體溶液時，添加劑可破壞或避免以灌注液體稀釋該中間體溶液時，界面活性劑與水產生膠凝層。

## 參、SANOFI-AVENTIS v.HOSPIRA 案<sup>4</sup>

### 一、案例事實

原告賽諾非擁有美國專利第5,750,561（'561專利）、5,714,512（'512專利），二者係有關化療藥物多西紫杉醇投藥劑型之發明專利。先前技術Rowinsky et.al.雖然揭示使用聚氧乙烯蓖麻油製備紫杉烷衍生物之母液，惟大量聚氧乙烯蓖麻油會引起病患產生過敏性反應，包括過敏性休克症狀，為解決此一問題，'561專利和'512專利提出以不同方法來製備母液，其中含使用聚氧乙烯蓖麻油以外的界面活性劑，如聚山梨醇酯80與多西紫杉醇混合，不但可有效降低乙醇及聚氧乙烯蓖麻油的使用量，亦可減少病患酒精中毒現象及過敏反應的產生。

在學名藥廠Hospira和Apotex（以下簡稱被告）向美國食品藥物管理局（FDA）申請TAXOTERE®之學名藥許可後，賽諾非以他們侵害'512專利和'561專利為由，向德拉瓦區地方法院提起專利侵權訴訟。經地院審理後於2010年9月22日作出原告敗訴之判決<sup>5</sup>。賽諾非不服，向美國聯邦巡迴上訴法院（CAFC）提

<sup>4</sup> Aventis Pharma S.A. V. Hospira, Inc., No. 11-1018 (Fed. Cir. Apr. 9, 2012).

<sup>5</sup> C.A.No. 07-721-GMS 及 08-496-GMS。

起上訴。2012年4月9日聯邦巡迴上訴法院作出判決，且不尋常地維持地院有關該案之全部審理結果，主要判決內容包括（1）Hospira和Apotex侵害'561號專利請求項5，但未侵害'512號專利請求項7；（2）'561號專利請求項5及'512號專利請求項7因不具進步性而專利無效；（3）'561號專利及'512號專利因不正行為而不可執行其專利權。

本案之重要性在於說明專利權人一旦失去申請專利範圍解釋之主導權，其後不但將影響專利有效性之判斷外，亦隨之影響專利侵權與否之認定。對於申請專利範圍解釋，本案兩造在地院審理過程攻防激烈，其中不乏值得反覆推敲之處，以下簡要說明本案爭點及地院相關判決內容。

## 二、專利有效性認定

賽諾非主張Hospira和Apotex侵害（1）'512專利請求項7及33；（2）'561專利請求項2、5及10；被告則抗辯原告所主張之專利無效。基此，地院依各爭點逐一審查之。

### （一）明確性

依美國專利法35 U.S.C. § 112（2000）規定，請求項所請發明應特定且明確，若習於該項技術者無法經由請求項內容而獲得一合理的範圍，則該請求項將被認為不明確<sup>6</sup>。

#### 1. '561專利請求項2、10所使用的字語「形成或用以形成（formed or is used to form）」

被告主張'561專利請求項2及10所請範圍不明確，因二者標的皆為物的請求，所請範圍卻加入過程或步驟的限定條件，如請求項2「所請組合物係用以形成（whereby said composition is used to form）」，請求項10「所請醫療組合物係形成或用以形成（whereby said therapeutic composition forms or is used to form）」<sup>6</sup>。有關此兩具爭議性的語詞，賽諾非主張其僅為用以定義所請發明的兩種組合

<sup>6</sup> “Microprocessor Enhancement Corp. v. Texas Instruments Inc., 520 F.3d 1367, 1374 (Fed. Cir. 2008)。”

## 本月專題

申請專利範圍解釋於醫藥發明專利案例的適用

物，即母液（stock solution）和輸注液（perfusion）。其中用以形成注射液劑（injectable solution）的組合物為母液，此即法院所稱的濃縮液（多西紫杉醇溶於含有少量乙醇的界面活性劑中）；而形成注射液劑的組合物為輸注液<sup>7</sup>，並無被告指稱所請範圍不明確之事項。

### 地院判決

基於訴訟中所呈現之證據，地院拒絕原告之主張而作出'561專利請求項2及10所請範圍不明確之結論。理由如下：請求項2為依附於請求項1的附屬項，請求項1所請範圍為「一種組合物，實質上包含式（I）化合物，其中取代基R為氫…，溶於乙醇和聚山梨醇酯的混合溶液中，其係用以形成一含有至多約1毫克／毫升的式I化合物的注射液劑，所請注射液劑可用於注射而避免產生過敏或酒精中毒之症狀。」。請求項2為「如請求項1之組合物，所請式（I）化合物，其中取代基R為氫，R1為第三-丁氧基羰基氨基。」，按請求項2所請化合物即為特克特爾（或多西紫杉醇）。請求項10為依附於請求項8的附屬項，請求項8所請範圍為「一種醫療組合物，實質上包含紫杉烷衍生物溶於乙醇和聚山梨醇酯的混合液，所請組合物係形成或用以形成一含有至多約1毫克／毫升的如請求項1之式I化合物的注射液劑，所請注射液劑可用於注射而避免產生過敏或酒精中毒之症狀。」，請求項10所請範圍為「如請求項8之組合物，所請紫杉烷衍生物為特克特爾或其類似物或衍生物。」

原告主張請求項2及10僅為定義所請發明兩種不同型式的組合物，其中用以形成注射液劑的組合物為「母液」，亦即法院解釋所稱的「濃縮液」，而形成注射液劑的組合物為輸注液（A composition that **is used to form** an Injectable solution is a stock solution—a term the Court construed to mean a concentrated solution. A composition that **forms** an Injectable solution is a perfusion.）。原告若有意將此組合物僅限於可能形成（capable of being formed into）注射液劑，所請範圍應可更明確，惟由請求項2、10使用的文字可知，所請範圍並非僅提供所請組合物意圖被用以形成（is intended to be used）注射液劑，而是所請組合物實際形成或實際

<sup>7</sup> 訴訟過程，原告證人 Dr.Kaler 出庭說明由「is used to form」該段文字可知其為先形成母液，隨後再與灌注溶液混合形成輸注液。惟原告或其證人並未提出任何佐證包括內在及外在證據，支持所稱「forms」或「is used to form」帶有隨後或即將進行的製程或步驟之意義。

被用以形成 (actually forms or actually is used to form) 一注射液劑，且形成的注射液劑可用於注射而避免產生過敏或酒精中毒之症狀。基此，地院認為發明人無意對於「形成或用以形成」與「可能形成」二語詞作出相同解釋，進而認定請求項2及10記載之「形成或用以形成」等字句，僅為所請組合物之製程或步驟的限定條件。

有關申請專利範圍不明確以致專利無效之認定，聯邦巡迴上訴法院在IPXL控股公司 (IPXL Holdings) 一案<sup>8</sup>已確認「同時具有裝置與使用此裝置之方法的權利項將使權利範圍不確定 (Reciting both an apparatus and a method of using that apparatus renders a claim indefinite)」。本案請求項2、10因所請標的為組合物，卻以製程或步驟予以限定，依據前述聯邦巡迴上訴法院判決，此為申請專利範圍不明確以致專利無效之認定。再者，依請求項2及10的文義可知，當所請組合物實際形成或實際被用以形成注射液劑時，始構成侵權行為。若依原告主張所請母液僅是用於形成注射液劑，因注射液劑的形成尚須其他積極步驟的進行，則第三人經由請求項2、10的專利權範圍亦無法判斷在製得母液後，進行何種步驟或是在何種特定步驟下將會侵害其專利權；如一製造商僅生產母液（表面上為請求項2、10所涵蓋），若該母液僅可用以形成注射液劑，因製得的母液其後可為不同人在不同時間、地點用以形成注射液劑（表面上亦為請求項2、10所涵蓋），則何時始構成侵權行為並不確定。更進一步說，若製得之母液在用以形成注射液劑之前即被拋棄，則是否曾構成侵權行為亦不明確。

綜上，就該技術領域具有通常知識者而言，並無法經由請求項2、10的申請專利範圍瞭解其專利權實質保護的範圍，故請求項2、10所請範圍不明確。

## 2.'561專利請求項2、5及10——「過敏現象 (anaphylactic manifestation)」

被告主張請求項2、5及10所記載「過敏現象」之意義不明確，賽諾非則主張習於該項技術者依據說明書內容可明確知道所請「過敏現象」係指第4級過敏反應及其相關症狀，尤其是指休克，所請範圍並無不明確。

<sup>8</sup> IPXL Holdings, L.L.C. v. Amazon.com, Inc., 430 F.3d 1377, 1383-84 (Fed. Cir. 2005).



## 本月專題

申請專利範圍解釋於醫藥發明專利案例的適用

地院判決：

地院同意賽諾非的主張，依'561專利說明書記載可知「臨床上，希望於輸注射液注射約0.3及1毫克／毫升的活性成分（紫杉烷衍生物），惟高於此劑量，則主要由聚氧乙烯蓖麻油引起的過敏性休克將是難以控制的<sup>9</sup>。」，故習於該項技術者依據說明書內容應可明確知道'561專利請求項2、5及10所記載的「過敏現象」是指病患因實際過敏所產生的症狀，尤指休克；而非包含所有與過敏有關的一切現象，如麻疹或支氣管痙攣等，卻不論病患是否確實產生過敏。換句話說，'561專利所製備的劑型要能輸注於病患體內卻不會產生過敏，或進一步延伸至所有與過敏相關的症狀，故所請「過敏現象」之範圍並無不明確。

### 3. '512專利請求項7 — 「實質不含或完全不含乙醇（essentially free or free of ethanol）」

地院對「實質不含或完全不含乙醇」作出申請專利範圍解釋，（a）就母液而言，係指乙醇含量不超過其5%體積比；（b）就輸注射液而言，係指其乙醇含量與母液相同不超過母液5%體積比。

## （二）新穎性

若所請發明的每一要件皆見於（不論明確記載或實質隱含）先前單一文件，則所請發明已為該先前文件所先占，不具新穎性。Advanced Display Sys.,Inc. v. Kent State Univ.,212F.3d 1272,1282（Fed.Cir.2010）。

#### 1. 安全性，有效性，穩定性及「輸注射液」的申請專利範圍解釋

在地院申請專利範圍解釋階段，兩造一致同意請求項5<sup>10</sup>所稱「輸注射液」為「一種適於輸注於病患體內（suitable for infusion into patients）的溶液，其包含至

<sup>9</sup> 原文：...to this end,clinicians would like to inject concentrations of active principle of between approximately 0.3 and 1 mg/ml in the perfusion fluid；above these doses,anaphylactic shock phenomena which are difficult to control,due in the main to the cremophor,are seen（see the publication by Rowinsky,page 1250,second column,last paragraph）.

<sup>10</sup> 原文：A perfusion,which contains approximately 1mg/ml or less of compound of formula as defined in claim 1 and which contains less than 35ml/l of ethanol and less than 35ml/l of polysorbate,wherein said perfusion is capable of being injected without anaphylactic or alcohol intoxication manifestations being associated therewith.”。

少一藥學活性成分及水性注射液如生理食鹽水或葡萄糖溶液」。惟進行訴訟後，兩造才體認到二者對「適於輸注於病患」的申請專利範圍解釋並不相同。故在訴訟過程中，兩造並未要求法院對「輸注液」作申請專利範圍解釋或是對法院在馬克曼聽證所作的申請專利範圍解釋作一澄明，而是要求法院就兩造所聯合製作的權利要求解釋圖（claim construction chart），其中「適於輸注於病患體內」之語句作一申請專利範圍解釋。

原告主張法院應對'561號專利請求項5所請「輸注液」加入安全性，有效性，穩定性的限制，因為兩造所聯合製作的權利要求解釋圖已出現「適於輸注於病患（suitable for infusion into patients）」之語句。

#### 地院判決

基於在訴訟中所呈現的證據<sup>11</sup>，就該技術領域具有通常知識者而言，由請求項5的內文並無法知道所請「輸注液」是否包括原告所稱的安全性，有效性及穩定性的限制條件。因為在藥物製劑階段並未進行臨床試驗，研發者通常是無法預先知道該輸注液在臨床使用時是否具安全性、穩定性及有效性，故一般專利藥物在上市前必須先進行臨床試驗以確認之。若依原告所建議的專利權範圍解釋，則製劑者在進行臨床試驗證實所請輸注液具足夠的安全性及有效性之前，將不知其所製備的輸注液是否侵害請求項5的專利權。基此，法院作出總結，所稱「輸注液」既非通常意義，亦不是請求項5的使用方式，而是專家證人Dr. Myrdal的解釋，所稱「輸注液」為一藥學組合物請求項的形式，其投藥途徑為靜脈注射，此與其他藥劑注射溶液，如肌肉注射或皮下注射有所區別。請求項5所請「輸注液」僅為一單純的靜脈注射液劑，其中包括藥學上可接受的活性成分及一水性注射液體，而不論其後的測試或使用是否顯示該組合物的物理穩定性低於8小時，是否會對病患產生不可接受的毒性或在治療時其有效性不如預期等。

另地院亦指出'561號專利請求項5所請專利範圍僅有兩明確的限制條件，一為「輸注液必須能被輸注至病患而不會產生過敏休克或酒精中毒之症狀。」，另一

<sup>11</sup> '561號專利說明書或請求項皆未提及安全性、有效性或其他相關字詞。雖然說明書確實記載所請灌注液至少在8小時內可維持物理性質穩定，但說明書並未說明或建議若溶液之物理穩定性少於8小時者，則不能稱之為「灌注液」。

## 本月專題

申請專利範圍解釋於醫藥發明專利案例的適用

者則為「多西紫杉醇須溶於聚山梨醇酯及乙醇的混合液中。」，法院不會因原告針對其中一請求項所作的申請專利範圍解釋即適用於全體請求項的解釋。

### 2. '512專利請求項33及'561專利請求項2及10不具新穎性

被告主張the GV reference<sup>12</sup>已揭露在聚山梨酯80與乙醇1比1的溶劑系統中，多西紫杉醇較其他兩種紫杉烷衍生物具有較佳溶解度，故'512專利請求項33及'561專利請求項2及10已為the GV reference所先占，不具新穎性。

經整理，所述請求項的限制條件如下：

#### A. '561專利請求項2及10

1. 一組合物實質上包括……；
2. 多西紫杉醇；
3. 溶於乙醇及聚山梨酯80；
4. 組合物用以形成注射液劑；
5. 注射液劑含至多約1毫克／毫升之多西紫杉醇；
6. 注射液劑能被注射至人體而不會產生過敏或酒精中毒現象。

#### B. '512專利請求項33

1. 一母液包含……；
2. 多西紫杉醇；
3. 溶於聚山梨酯80；
4. 母液包含10至200毫克／毫升的多西紫杉醇；

有關GV文獻已揭露多西紫杉醇溶於聚山梨酯80及乙醇所形成的母液，兩造並不爭執，由此可得'561專利請求項2及10及'512專利請求項33的要件1至3已見於

<sup>12</sup> Gueritte-Voegelien, et al., Relationships between the Structure of Taxol Analogues and Their Antimitotic Activity, JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY 34, 992-998, MARCH 1991.

GV文獻。至於'512專利請求項33的要件4「母液包含10至200毫克／毫升的多西紫杉醇」，被告主張要件4已為GV文獻所實質隱含，因製劑者可經由一例行的溶解度測試即測得此濃度。賽諾非則主張由GV文獻表3可知，GV文獻所揭露的多西紫杉醇濃度為0.13微克／毫升，此遠低於'512專利請求項33的第4要件之下限10毫克／毫升的濃度。雖然被告主張任一人皆可進行例行性試驗而得到該濃度範圍，惟被告並未提出引證予以支持所述試驗確實可行；而GV文獻亦未揭示該組合物確實可用以形成一輸注液，故GV文獻不足以證明'512專利請求項33不具新穎性。同樣地，因'561專利請求項2及10所請範圍為所請組合物**確實可用以形成輸注液**（the composition **actually be used to form an injectable solution.**），此與GV文獻所稱的組合物**可能被用以形成輸注液**（the composition **could be used to form an injectable solution.**）並不相同，故法院亦認定the GV文獻並不足以證明'561專利請求項2及10不具新穎性。

### （三）顯而易知

判斷專利所請發明是否為顯而易知乃一法律問題，挑戰者須以明確且具說服力的證據來證明所請發明在申請時已為熟於該項技術者所顯而易知。*Pfizer, Inc. v. Apotex, Inc.*, 480 F.3d 1348, 1359-60 (Fed. Cir. 2007)。

#### 1. '561專利請求項5與'512專利請求項7所請發明與先前技術的差異

'561專利請求項5與'512專利請求項7所請發明皆為已知抗癌藥物多西紫杉醇的新劑型，在原告美國專利4,814,470已揭示多西紫杉醇及其相關醫藥組合物，且在實施例例示多西紫杉醇溶於乙醇及聚氧乙烯蓖麻油的新劑型。在訴訟過程中，原告一再強調二案所請發明的進步性在於以聚山梨酯80取代聚氧乙烯蓖麻油製成多西紫杉醇的輸注劑型，就此，判斷重點在於系爭專利申請時，使用聚山梨酯80取代聚氧乙烯蓖麻油製成多西紫杉醇的輸注劑型是否已為熟悉該項技術者所易於推知。

## 本月專題

申請專利範圍解釋於醫藥發明專利案例的適用

### 2. 先前技術揭露的紫杉烷衍生物劑型

#### (1) The GV reference

The GV reference發表於1991年3月，揭露一包含多西紫杉醇溶於乙醇及聚山梨酯80的組合物，文中記載在聚山梨酯80與乙醇1比1的溶劑系統中，多西紫杉醇較其他兩種紫杉烷衍生物具有較佳溶解度。

#### (2) US 4,206,221 (the “Miller patent”)

公開於1980年1月3日，說明書表3揭露二種紫杉烷衍生物在動物活體中的抗腫瘤活性，其中紫杉烷衍生物為三尖杉寧碱（cephalomannine）及太平洋紫杉醇（Paclitaxel），使用的溶劑為聚山梨酯80及乙醇（不含聚氧乙烯蓖麻油）。

#### (3) The Dictionnaire Vidal

公開於1989年，描述山德士（Sandoz）實驗室在研發兩抗癌藥物-替尼泊昔（teniposide）劑型（溶於聚氧乙烯蓖麻油）及其後發展的依托泊昔（etoposide）劑型的經驗，其中記載使用聚氧乙烯蓖麻油為溶劑，將會引起過敏反應；相反地，若使用聚山梨酯80為溶劑，則不會產生任何副作用，而依托泊昔的劑型為靜脈輸注劑。

#### (4) The Dorr reference

公開於1988年，文中教示以聚氧乙烯蓖麻油為溶劑的抗腫瘤藥物製劑，若要避免過敏反應的發生，則可考量使用聚山梨酯80以替代聚氧乙烯蓖麻油為溶劑。

### 3. 主要判決內容

在系爭專利申請時，先前技術已實際製得包含紫杉烷衍生物溶於聚山梨酯80的製劑，如The GV reference的多西紫杉醇溶於聚山梨酯80及the “Miller patent”的太平洋紫杉醇溶於聚山梨酯80的劑型。就該項技術領域具有通常知識者而言，為了避免使用聚氧乙烯蓖麻油所產生的過敏反應，而先前技術又已教示使用聚山

梨酯80以替代聚氧乙烯蓖麻油為溶劑的優點，則經由例行性試驗找出所請發明的添加劑最適數量及比例應為該技術領域具有通常知識者可輕易完成，因此先前技術可證明'561專利請求項5與'512專利請求項7所請發明不具進步性。

#### （四）不正行為（Inequitable conduct）

地院發現兩篇先前技術“the Vidal”及“GV”對本案的專利性具實質影響，因發明人Jean-Louis Fabre在本案於專利局的審理過程中對審查委員蓄意隱瞞該兩篇文獻而取得專利權，故'561專利及'512專利因不正行為而不可執行其專利權。

### 肆、我國法院有關多西紫杉醇劑型之相關訴訟

有關多西紫杉醇劑型之相關訴訟，智慧財產法院已於101年12月27日、102年1月17日作出100民專上43號判決及99民專上78號判決，因二案當事人皆已上訴至最高法院，判決結果尚未確定，以下僅就法院所作的申請專利範圍解釋及相關判決內容作一簡略介紹，以提供參考。

#### 一、99民專上78號判決

##### 案例事實

本案涉及之專利權為我國發明第197394號「適用於製備可注射灌注液（PERFUSION）之組合物」，上訴人（安萬特）主張被上訴人（東洋）侵害請求項1至3的專利權範圍，被上訴人除主張請求項1至3的專利權無效外，亦主張製造的產品並未侵害系爭專利請求項1至3的專利權。

依據系爭產品之仿單可知，被上訴人製造之OOO射劑共有三瓶，第一瓶為多西紫杉醇單劑量 40毫克／毫升包裝注射小瓶，其為多西紫杉醇溶於聚山梨酯80（主成分瓶），第二瓶為溶劑小瓶（溶劑瓶1），內容物為酒精，每小瓶含酒精0.3毫升；第三瓶亦為溶劑小瓶（溶劑瓶2），內容物為無菌注射用水，每小瓶含無菌注射用水1.6毫升。上訴人主張該主成分瓶已侵害系爭專利請求項1至3之專利權。

### (一) 專利權範圍

查系爭專利請求項1至3所請範圍分別為

請求項1：一種適合藉稀釋製備可注射灌注液之組合物，該組合物含少於5%之乙醇且包含12至80毫克／毫升的具下列通式(I)之水不溶性特烷(taxane)衍生物，其中R代表氫原子或乙醯基，R1代表第三-丁氧基羰基胺基或苯甲醯胺，R2代表氫原子或第2-或4-位置上之氯或氟原子，以及R3代表羥基或者R3與接於第8-位置上之甲基構成連接至第7-及8-位置上之伸甲基(-CH<sub>2</sub>-)；以及一種為聚山梨酯80或者聚氧乙烯蓖麻油衍生物之界面活性劑。

請求項2：根據申請專利範圍第1項之組合物，其包含少於2%的乙醇。

請求項3：根據申請專利範圍第2項之組合物，其中，在式(I)化合物中，R代表氫及R1代表第三-丁氧基羰基胺基。

### (二) 申請專利範圍解釋

法院將相關有待解釋部分之申請專利範圍定義如下，並經兩造確認無誤，

- 1.稀釋：在溶液中加入溶劑，以降低溶液之濃度；
- 2.灌注液：指灌注所用之液體（灌注係指傾注或流經的動作；特別是將血液或液體注入某器官之血管，流經該器官或使液體通過空腔結構之管道）；
- 3.一種適合藉稀釋製備可注射灌注液之組合物：指一種組合物係適合於經由灌注體來稀釋其濃度，以製備可供注射用之灌注液（或稱輸注溶液）。

準此以解，系爭專利之組合物必須經稀釋後方能製成可注射至人體之灌注液。至於該組合物係直接以灌注體予以稀釋以製成可注射之灌注液（直接稀釋），或是先與其他溶劑混合，再加入灌注體予以稀釋（間接稀釋）以製成可注射之灌注液，因系爭專利於請求項中並未加以限定或明示排除，故上開兩種情形均屬系爭專利申請專利範圍第1項之文義範圍。

### （三）判決理由

依請求項1之文字或發明說明之內容，並未對「稀釋」或「適合藉稀釋」一詞賦予特別之意義或說明，至於該稀釋究係採直接稀釋？以及採用何種灌注劑？凡此在系爭專利申請專利範圍第1項之文字涵義中並未限定。再者，系爭專利申請專利範圍第1項亦未將稀釋界定為「直接稀釋於水性灌注液，且長時間儲置均不會產生任何可見之沉澱物」，亦未界定「稀釋後之組合物穩定度可達40小時以上」等條件，自不得將發明說明有揭露但並未記載於申請專利範圍之技術內容，不當讀入用來限制專利權範圍。

### （四）法院判決（摘錄部份內容）

請求項1「一種適合藉稀釋製備可注射灌注液之組合物」經解釋為所請組合物必須經稀釋後方能製成可注射至人體之灌注液，其文義範圍包括「直接稀釋」與「間接稀釋」。經比對請求項1與被上訴人系爭產品可得，系爭產品000主成分瓶雖先加入溶劑小瓶1、2混合後以得到混合前溶液，然該混合前溶液於使用前，另須加入適當量之氯化鈉溶液或葡萄糖溶液之灌注體以稀釋其濃度而形成輸注液，方能注射至人體。而系爭專利申請專利範圍第1項所揭露之「一種適合藉稀釋製備可注射灌注液」應解釋為一種組合物係適合於藉由加入灌注體予以稀釋來製備以注射方式施用之灌注液（參本判決理由欄五（二）申請專利範圍之解釋：），換言之，系爭專利之組合物必須經稀釋後方能注射至人體，而被上訴人系爭產品之主成分瓶亦係經稀釋後方能注射至人體，是以，被上訴人系爭產品第一瓶主成份瓶已可讀取系爭專利申請專利範圍第1項要件編號A.「一種適合藉稀釋製備可注射灌注液之組合物」之文義。



## 二、100民專上43號判決

### 案例事實

本案涉及之專利權為我國發明第76742號「含有在界面活性劑中之紫杉烷衍生物及預防稀釋時膠凝之添加劑之二組份注射用組合物」，上訴人（安萬特）主張被上訴人（東洋）侵害請求項1、2、3、4、6的專利權範圍，被上訴人除主張請求項1、2、3、4、6的專利權無效外，亦主張製造的產品並未侵害系爭專利請求項1、2、3、4、6的專利權。

### （一）專利權範圍

查系爭專利請求項1、2、3、4、6所請範圍分別為

第1項：一種二組份注射用組合物，其含有（1）含可達200毫克／毫升在聚山梨醇酯，環氧化物酯—醚或脂肪酸甘油酯等界面活性劑中之紫杉烷衍生物之混合物，及（2）分子量低於200之有機化合物或氯化鈉等添加劑之水溶液，其較該界面活性劑重量大6%之濃度可抑制或破壞組份（1）及（2）與水性灌注基質混合時膠凝層之形成。

第2項：根據申請專利範圍第1項之組合物，其中該添加劑係含羥基或胺基之有機化合物。

第3項：根據申請專利範圍第1項之組合物，其中該添加劑係葡萄糖，甘油，山梨糖醇，甘露糖醇，甘胺酸，聚乙二醇，丙二醇，苄醇或乙醇。

第4項：根據申請專利範圍第1項之組合物，其中該紫杉烷衍生物具下式（見本判決附件1）：其中R代表氫或乙醯基，而R2代表第三丁氧羰胺基或苄醯胺基。

第5項：根據申請專利範圍第4項之組合物，其中R代表乙醯基，而R1代表苄醯胺基。

第6項：根據申請專利範圍第4項之組合物，其中R代表氫，而R1代表第三丁

氧胺基。

## (二) 申請專利範圍解釋

法院對申請專利範圍所作解釋如下：

### 1. 「組份」及「二組份」

系爭專利所請注射用組合物，僅須包含有組份（1）與組份（2）即可達成該目的，是「組份」應為其字面意義，即構成該組合物之成分，其文義範圍涵蓋上訴人主張之「在組份（1）及（2）與水性灌注基質混合之前，得共同儲置以符合742號專利之發明目的者」及被上訴人抗辯之「儲存於具有空間上分離單元之內容物」，故「二組份」應為其字面意義，指構成該組合物之二種成分，依系爭專利之內部證據，並未限制須分開儲存。

### 2. 「水溶液」及「添加劑之水溶液」

依據一般化學知識，「溶液」係指將溶質溶於溶劑中之均相混合物，溶液中量少之物質稱為溶質，相對量多之物質稱為溶劑。又「水溶液」指溶質與水所形成之混合物（見78年6月20日出版之「牛頓化學辭典」第41頁，如本判決附件二所示）。因此，「添加劑之水溶液」應指以添加劑為溶質，與水所形成之混合物；而系爭專利說明書並未界定「添加劑之水溶液」為「在正式使用時，能以水溶液形態存在」，上訴人之解釋已超出說明書所揭示之內容，亦不符系爭專利申請時一般化學知識之定義，應不足採。

### 3. 「膠凝層」

膠凝層應指「界面活性劑分子與水構成之膠體溶液中，呈膠狀半流動性之部分」。

### 4. 「其較該界面活性劑大6%濃度」

參酌說明書第7頁記載有「添加劑之用量視添加劑之性質而定。其相對於界面活性劑之重量大於6%」，且參酌說明書實施例結果，添加劑與界

## 本月專題

申請專利範圍解釋於醫藥發明專利案例的適用

面活性劑之重量比均大於6%，始能達成不產生凝膠層之發明目的（如實例14），因此，參酌上揭內部證據，「其較該界面活性劑大6%濃度」應解釋為「添加劑與界面活性劑之重量比為大於6%」。

### 5. 「可抑制或破壞組份（1）及（2）與水性灌注基質混合時膠凝層之形成」

系爭專利申請專利範圍第1項之「可抑制或破壞組份（1）及（2）與水性灌注基質混合時膠凝層之形成」，係指組份（1）、（2）與水性灌注基質三者混合時，可抑制或破壞膠凝層之形成，是對所請二組份組合物功效之描述；該描述未限定組份（1）與組份（2）須預先混合後，再與水性灌注基質混合。

### （三）判決理由

有關「二組份」之解釋，法院指出系爭專利說明書第7頁第2段所載之「較佳者係裝於安瓿瓶及雙隔容器中」，僅是系爭專利之較佳實施態樣之一，而系爭專利申請專利範圍第1項之文字並未限制該「二組份」須分開儲存，自不得將該限制讀入系爭專利之申請專利範圍。

### （四）法院判決（摘錄部份內容）

系爭專利申請專利範圍第1項界定之「可抑制或破壞組份（1）及（2）與水性灌注基質混合時膠凝層之形成」係該組份（1）及（2）混合所生之功效，既被證6（US4,814,470）實施例已揭示與系爭專利申請專利範圍第1項相同之組成內容，則必然可產生與系爭專利相同之功效，是以系爭專利申請專利範圍第1項所請發明已見於被證6，被證6足證系爭專利申請專利範圍第1項不具新穎性。上訴人雖主張「被證6號之組合物已將紫杉烷衍生物與水混合在一起，並非第742號專利申請專利範圍第1項『二組份』」等語（見本院卷一第101頁以下）。惟查系爭專利說明書並未定義「二組份」之目的係為使紫杉烷衍生物與水分別儲置。此外，系爭專利之「二組份」之文義解釋已如前述，其專利權範圍亦涵蓋上訴人稱之「在使用前得共同儲置以符合系爭專利之發明目的者」，上揭被證6實施例係為製備靜脈注射時用之醫藥組成物，即亦合於「於使用前共同儲置」之情況，因此，系爭專利申請專利範圍第1、2、3、4及6項之發明

已見於被證6，應無疑問。

### 三、小結

解析智慧財產法院上述兩判決內容，可得其關鍵處在於申請專利範圍的解釋。在99民專上78號，係將請求項1「一種適合藉稀釋製備可注射灌注液之組合物」的文義範圍解釋為包括「直接稀釋」與「間接稀釋」；100民專上43號則為將請求項1所請二組份解釋為不具空間之分隔，亦即兩組份並非分別儲存而係混合在一起。

按99民專上78號經解釋請求項1的範圍後，進而判斷被上訴人系爭產品第一瓶主成份瓶已可讀取系爭專利申請專利範圍第1項要件編號A.「一種適合藉稀釋製備可注射灌注液之組合物」之文義。就個人觀點，由請求項1所請「一種適合藉稀釋製備可注射灌注液之組合物」的文字內容確實無法理解「稀釋」的進行方式，如一次完成或是分段完成等。經查中文說明書有關輸注液的製備方法，其為「此組合物可與灌注液體，它可是生理食鹽水或一種葡萄糖溶液混合，特別是得到每毫升在0.1及1毫克之間的最後濃度」，參酌原文說明書內容「**This composition can be mixed**, in particular to provide a final concentration of between 0.1 and 1mg per milliliter, **with the perfusion fluid**, which can be physiological saline or a glucose solution」，其原意係指將組合物與灌注液體直接混合，應無疑義。惟法院考量在系爭專利申請專利範圍第1項之文字涵義中對「稀釋」一詞並無限定；再者，系爭專利申請專利範圍第1項亦未將稀釋界定為「直接稀釋於水性灌注液體，且長時間儲置均不會產生任何可見之沉澱物」，亦未界定「稀釋後之組合物穩定度可達40小時以上」等條件，自不得將發明說明有揭露但並未記載於申請專利範圍之技術內容，不當讀入用來限制專利權範圍。又專利說明書之實施例僅是實施態樣之例示，自不得以系爭專利說明書中實施例之內容用來限縮專利權範圍。

在100民專上43號判決，因法院將二組份解釋為不具空間之分隔，亦即兩組份並非分別儲存而係混合在一起，故所請範圍已見於先前技術而認定專利無效。經查系爭專利外文本，請求項1為「**A two-part** injectable composition comprising

(1) **a mixture** containing up to 200mg/ml of a taxane derivative in a surface-active agent, which is a polysorbate, an ethylene oxide ester-ether, or a fatty acid glyceride, and (2) **an aqueous solution** of an additive, which is an organic compound having a molecular weight less than 200 or sodium chloride, of a concentration greater than 6% of the weight of the surface active agent such as to prevent the formation of, or break, **a gelled phase during the mixing of (1) and (2) with an aqueous perfusion medium.**」，其中「such as to prevent the formation of, or break, a gelled phase during the mixing of (1) and (2) with an aqueous perfusion medium.」參照中文請求項1之內容為「…其較該界面活性劑重量大6%之濃度可抑制或破壞組份(1)及(2)與水性灌注基質混合時膠凝層之形成」，此處所稱「組份(1)及(2)與水性灌注基質混合時膠凝層之形成」含義不明，確實存有多種可能的組合情形，包括a. 組份(1)與(2)原先以一組合物形式存在，使用時再與水性灌注基質混合，b. 組份(1)與(2)原先分開存在，使用時才將組份(1)與(2)先混合後再與水性灌注基質混合，或是c. 組份(1)與(2)原先分開存在，使用時才逐一加入組份(1)、(2)於水性灌注基質再混合等。再者，由說明書第5、6頁內容可知，本發明所欲解決之問題在於改善先前技術所製備之母液（活性藥物溶於乙醇及界面活性劑的混合溶液中）因不易溶於灌注溶液，所以提供一種介於紫杉烷衍生物在界面活性劑中之溶液之中間體溶液，惟請求項1並未記載「中間體溶液」，故法院並未對此作出申請專利範圍解釋。

另參考本案中文說明書第7頁第二段「類紫杉在界面活性劑中之溶液及稀釋添加劑之水性溶液較佳者係裝於安瓿、瓶及雙隔容器中，該雙隔容器可在要注入灌注袋使用前使兩溶液混合。」，對照英文說明書第6頁第3段「The solution of the taxoid in the surface-active agent and the aqueous solution of the dilution additive are preferably provided **in ampoules, bottles or a double compartment device which allow the two solutions to be mixed**, immediately before use, when they are injected into the perfusion bag.」，關鍵處在於英文說明書所述「provided in ampoules, bottles or a double compartment device **which** allow the two solutions to be mixed, immediately before use,」，其中「which」究指雙隔容器或是安瓿、瓶及雙隔容器，中、英文內容實有所爭議，此對申請專利範圍的解釋亦將有所影響。

## 伍、心得與建議

按申請專利範圍一經公告，即具有對外公示之功能及效果，故解釋申請專利範圍應以其中所載之文字為核心，探究所屬技術領域中具有通常知識者於申請專利時所認知或瞭解該文字之字面意義。惟此適用於醫藥生技發明申請案件時即產生爭議，因此類案件大部分都來自於國外，常有中文譯本與原文內容不符之情事，則在解釋申請專利範圍時，是否可以審酌原文？仍無定論，雖最高法院在93年度判字第921號判決指出「申請專利範圍或專利說明書中文意義有疑義時，可參酌原來外文意義以定之<sup>13</sup>」，惟何種情況下才有參酌原來外文以解釋申請專利範圍之適用仍有待案例的建立。按我國於102年實施新專利法後已開放接受9種外文申請專利，可預見未來申請專利範圍解釋將更形複雜。

<sup>13</sup> 原判決內容「發明專利權範圍，固以說明書所載之申請專利範圍為準，惟如內容有不明時，得審酌說明書及圖式。又申請專利文件原則以中文為主，然如中文意義有爭議時，仍得參酌原來外文意義以定之。次按解釋意思表示，應探求當事人真意，故應通觀全文，並斟酌立約當時之情形，以期不失當事人之真意。」