

相關國家之威而鋼專利訴訟判決研析

余華*

摘要

威而鋼是輝瑞公司的全球暢銷藥品（blockbuster），每年為其帶來巨大的利潤，雖然輝瑞公司在全世界申請專利，欲藉由專利的保護傘來確保其巨大的商機，但遭到學名藥廠不斷的挑戰其專利的有效性。有趣的是在相同的專利說明書及重要證據下，各國法院所做出的判決結果不盡相同，本文對美國、加拿大、歐洲專利局、韓國及中國大陸的判決，在進步性、說明書的揭露及支持方面，分析比較各法院在評斷系爭專利時所依據的標準、其邏輯思考的脈絡及著重的技術要件為何。

關鍵字：威而鋼、西地那非、口服投藥、勃起功能障礙、進步性、說明書揭露、說明書支持、Viagra、sildenafil、Pfizer、Teva、oral treatment、erectile dysfunction

收稿日：102年10月17日

* 作者現職為智慧財產局專利高級審查官兼科長。

壹、前言

威而鋼（Viagra）是全球第一個口服有效治療陽痿的藥品，自1998年問世以來，成為醫藥史上銷售最快的藥物，光是在美國市場每年為輝瑞藥廠（下稱Pfizer）帶來10億美元的銷售額，於中國每年銷售亦達10億人民幣，台灣年銷也達7億新台幣。但其在各國的專利將於2012年後紛紛到期，屆時營收將會大幅下降，為確保藥廠這項龐大的利益，Pfizer除了申請該專利權期間的延長及衍生專利外，也對於覬覦這塊市場的學名藥廠提起侵權訴訟或力抗無效訴訟，以期維持其獨占的優勢。

事實上威而鋼第二醫藥用途發明自1994年在世界各國申請專利過程，即不斷的遭到許多的挑戰，即便專利期間已將到期，舉發其專利無效的訴訟也無間斷。有趣的是威而鋼第二醫藥用途發明在世界各國申請專利時，所陳送的說明書內容皆相同，申請專利範圍即使為因應審查或當地法規而作修改，各國也無大差異，最小範圍的請求項必定包含威而鋼有效成份西地那非（sildenafil），而挑戰其專利無效的證據幾乎雷同，在這樣相同的基礎上，部分國家的上訴委員會或法院所作出來判決結果及理由卻不盡相同，對於這現象值得我們來探討，究竟各相關國家法院在評斷系爭專利時所依據的標準、其邏輯思考的脈絡及著重的技術要件為何？

一、撤銷系爭專利及判決系爭專利無效的國家

英國	2000.11.8遭高等法院以不具進步性判決專利無效。
EPO	2005.02.03遭上訴委員會以不具進步性異議成立。
韓國	2012.5.30法院以說明書揭露不足、無法支持及不具進步性，判決專利無效。
加拿大	2012.11.8遭最高法院以說明書揭露不充分，判決專利無效。

二、維持系爭專利有效的國家

日本	2003.6.23特許廳作出異議決定，准予訂正，並維持訂正後請求項1及2專利權有效。
澳洲	2004.1高等法院判決專利有效。
中國大陸	2004.7.5專利複審委員會決定輝瑞公司專利無效，經上訴至一審（2006.6.2）及二審（2007.9.7），均撤銷複審決定，於2009.4.27專利複審委員會再次作出決定，維持輝瑞公司專利有效。
美國	2011.8.12 NORFOLK聯邦法官REBECCA BEACH SMITH裁定，TEVA製藥公司侵害輝瑞VIAGRA專利權，並表示該專利有效。
以色列	1999.8法院判決維持專利有效。
墨西哥	1999年法院判決維持專利有效。
馬來西亞	2007.6法院判決維持專利有效。
挪威	2011.8法院判決維持專利有效。
蘇俄	2011.8法院判決維持專利有效。

三、各國對系爭專利之專利要件認定之分析

具產業利用性	無歧異
具新穎性	無歧異
不具進步性	英國、EPO、韓國
說明書未充分揭露	韓國、加拿大
請求項無法為說明書支持	韓國
更正	沒有因誤譯、誤記之更正爭執

貳、陰莖勃起與威而鋼作用之機制¹

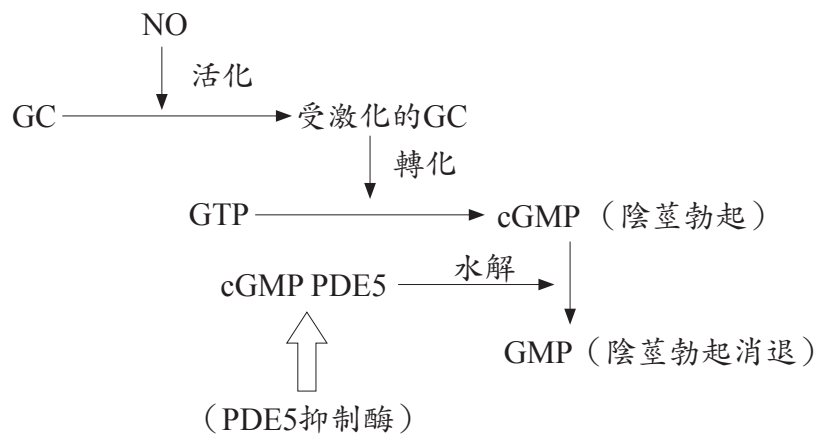
陰莖動脈與海綿體平滑肌的放鬆係由自律神經所控制，而一氧化氮（NO）則是此放鬆過程的神經傳導介質。當人體受到性刺激時海綿體內會釋放出NO，而NO會活化鳥苷酸環化酶（guanylate cyclase，GC），受激化的GC則促使鳥苷酸三磷酸鹽（guanosine triphosphate，GTP）轉變成環鳥苷酸三磷酸鹽（cyclic guanosine monophosphate，cGMP），當cGMP含量上升，累積一定量後，促使細胞內鈣下降與平滑肌舒張並幫助血管擴張，使血液容易流入而引起陰莖勃起。人體為保護血管不讓其擴張太久，會再釋出3',5'-單磷酸鹽磷酸二酯酶（cyclic

¹ 參考 <http://highscope.ch.ntu.edu.tw/wordpress/?p=8430>

本月專題

相關國家之威而鋼專利訴訟判決研析

guanosine 3',5'- monophosphate phosphodiesterases type5, cGMP PDE5) 來水解 cGMP 成 GMP, 幫助血管收縮, 而勃起現象即消退。此時若投予 cGMP PDE5 抑制劑, 將會有效地抑制 cGMP PDE5 的作用, 使得 cGMP 的含量維持一定水平, 繼續保持陰莖的勃起。而威而鋼就是 cGMP PDE5 抑制劑, 這是因為威而鋼與 cGMP 有類似的鳥嘌呤結構, 故 cGMP PDE5 會誤認威而鋼為 cGMP 而與其作用, 如此一來, 就會使身體內的 cGMP 保留下來。



參、威而鋼專利內容

南光化學製藥股份有限公司是國內第一家取得與威而鋼相同成分上市許可的學名藥廠², 其預備於威而鋼專利期屆滿後上市, 並鑒於歐盟已撤銷Pfizer之適應症專利, 故於100年11月4日對Pfizer所擁有的國內第292971號專利提起舉發。而Pfizer也旋即於100年11月11日對其提起民事侵權訴訟, 認為南光公司侵害其國內第292971號專利³。該侵權訴訟智慧財產法院雖於102年8月30日做出第一審判決⁴, 但判決內並未針對專利實體要件做出認定。如同上述, 各國威而鋼專利說明書的內容皆相同, 對其證明專利無效的相關重要證據也幾乎一樣, 因

² 衛署製藥字第 055972 號許可證, 商品名「美好挺膜衣錠」。

³ 原專利申請案號第 83104365 號, 原專利期間自 1996 年 12 月 11 日至 2014 年 5 月 13 日, 之後輝瑞公司以威而鋼藥品許可證申請專利權期間延長, 於 2003 年 6 月 26 日獲准延長至 2016 年 7 月 2 日。

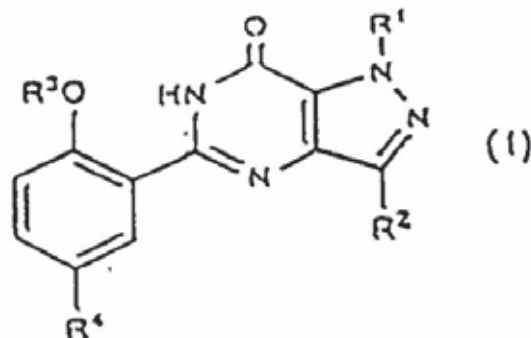
⁴ 100 年度民專訴字第 125 號。

此先從了解本訴訟案之專利說明書及相關重要證據，以此為基礎進而再探討分析各相關國家的訴訟判決。

一、系爭專利介紹

(一) 申請專利範圍⁵

「1.一種用於治療或預防雄性動物（包括男人）之勃起不能的藥學組成物，其包含式（I）所示之化合物，



其中，R¹是甲基或乙基；R²是C₁-C₃烷基；R³是C₂-C₃烷基；R⁴是經NR⁵R⁶取代之乙醯基，經NR⁵R⁶取代之羥乙基，或為SO₂NR⁹R¹⁰，R⁵和R⁶與連接彼之氮原子一同形成嗎啉基；R⁹和R¹⁰與連接彼之氮原子一同形成4-N（R¹²）-吡啶基；R¹²是氫，C₁-C₃烷基或_（羥基）C₂-C₃烷基；或是其在藥學上可接受的鹽類，連同藥學上可接受的稀釋劑或載體。

2.如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中式（I）之化合物是選擇自：

5-（2-乙氧基-5-嗎福啉乙醯苯基）-1-甲基-3-n-丙基-1,6-二氫-7H-吡唑吩〔4,3-d〕嘧啶-7-酮基；

5-（5-嗎福啉乙醯基-2-n-丙氧苯基）-1-甲基-3-n-丙基-1,6-二氫-7H-吡唑吩〔4,3-d〕嘧啶-7-酮基；

⁵ 依原公告說明書內容摘錄，未做任何修改。

本月專題

相關國家之威而鋼專利訴訟判決研析

5-〔2-乙氧基-5-(4-甲基-六氫吡啶磺醯基-苯基)-1-甲基-3-n-丙基-1,6-二氫-7H-吡唑啉〔4,3-d〕嘧啶-7-酮基〕；

5-{2-乙氧基-5-[4-2-丙基-1-六氫吡啶基-磺醯基]苯基}-1-甲基-3-n-丙基-1,6-二氫-7H-吡唑啉〔4,3-d〕嘧啶-7-酮基；

5-{2-乙氧基-5-[4-(2-羥乙基)-1-六氫吡啶基-磺醯基]苯基}-1-甲基-3-n-丙基-1,6-二氫-7H-吡唑啉〔4,3-d〕嘧啶-7-酮基；以及

5-{5-[4-(2-羥乙基)-1-六氫吡啶磺醯基]-2-n-丙氧苯基}-1-甲基-3-n-丙基-1,6-二氫-7H-吡唑啉〔4,3-d〕嘧啶-7-酮基。

3.一種用於治療或預防女性性慾官能不良的藥學組成物，其包含式(I)所示之化合物，其中，R¹是甲基或乙基；R²是C₁-C₃烷基；R³是C₂-C₃烷基；R⁴是經NR⁵R⁶取代之乙醯基，經NR⁵R⁶取代之羥乙基，或為SO₂NR⁹R¹⁰，R⁵和R⁶與連接彼之氮原子一同形成嗎啉基；R⁹和R¹⁰與連接彼之氮原子一同形成4-N(R¹²)-吡啶基；R¹²是氫，C₁-C₃烷基或(羥基)C₂-C₃烷基；或其藥學上可接受之鹽類，連同藥學上可接受的稀釋劑或載體。」

(二)、說明書相關記載

「本發明乃是有關治療陽痿之一系列pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-ones之應用。」

「對男性具有很好控制的臨床報告很少，而且口服藥物的效果也很低。雖然有許多不同的藥物顯示可誘使陰莖勃起，但它們僅是在直接注射入陰莖後有效，例如注射入尿道內或海綿體內，而對勃起功能障礙並無效。現今藥物治療是以影響血管的物質注射入海綿體為基礎，而據稱phenoxybenzamine…不論是單一使用或合併使用，都有很好的效果。…除了對陰莖施以海綿體內給藥外，也可使用三硝酸甘油(GTN)貼劑，此方式很有效，但對病人及配偶都會造成副作用。」

「本發明的化合物是cGMP PDEs的強力抑制劑，和cAMP PDEs的抑制劑有顯著的不同。這種選擇性酶抑制劑會導致cGMP的含量升高，而cGMP可依次提供主要成分而使存於EP-A-0463756和EP-A-0526004⁶的化合物變成有用，…即可治療…

⁶ 此兩篇說明書引用的專利是各國在訴訟中重要的證據。

疾病，…沒想到的是，如今這些已被發現的化合物在用來治療勃起不能時竟有效。而且這些化合物可口服給藥，因此可避免因在海綿體內給藥的缺點。」

「本發明特別好的個別化合物包括：…

5-〔2-乙氧基-5-(4-甲基-六氫吡啶磺醯基-苯基)-1-甲基-3-n-丙基-1,6-二氫-7H-吡唑〔4,3-d〕嘧啶-7-酮基⁷；…」

「本發明之化合物已做過體外試驗，並且發現對cGMP-Specific PDE_v的有效而選擇性抑制劑。例如，本發明中特別好的化合物之一對PDE_v酶之IC₅₀=6.8nM，但對PDE II 酶和PDE III 酶僅有很弱的抑制活性，分別是IC₅₀>100 μM及34 μM。因此海綿體組織的鬆弛和陰莖勃起想必和該組織中cGMP含量的提高有關，此乃由於本發明之化合物對PDE抑制的效力之故。」

「本發明化合物已被以最高3mg/kg劑量，靜脈注射(i.v.)和口服給藥(p.o.)於老鼠和狗，沒有顯示出任何明顯的不良急性毒性。在老鼠中，以最高100mg/kg i.v.的劑量給予後，並沒有發生死亡的現象。將特定特別好的化合物，給予老鼠高達10mg/Kg及狗高達20mg/kg之劑量，慢性口服給藥，顯示沒有毒性作用。」

「在男人中，已將特定特別好的化合物對自願者作研究以口服單一劑量及多劑量兩者試驗。並且，更從病人的研究確定這些特定特別好的化合物中有一種對兩者試驗。並且，更從病人的研究確定這些特定特別好的化合物中有一種對陽痿病人可誘使陰莖勃起。」

「一般來說，對男性而言，口服給予本發明之化合物是較佳的途徑，不僅最方便而且也可避免在海綿體給藥的缺點。對典型男性而言，每天三次每次給予此化合物5到75mg是較佳的劑量。而當在吞嚥障礙或以口服給藥藥物吸收不佳的情況下，藥物可以腸外給藥的方式給予，如舌下或口頰的方式給藥。」

⁷ 說明書中共列出9個特別好化合物，此即威而鋼有效成份西地那非化學名，依說明書原文摘錄，未做任何修正，其IUPAC名為5-[2-ethoxy-5-(4-methyl-1-piperazinyl sulphonyl) phenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one 故應為5-〔2-乙氧基-5-(4-甲基-1-六氫吡啶磺醯基-苯基)-1-甲基-3-n-丙基-1,6-二氫-7H-吡唑〔4,3-d〕嘧啶-7-酮。

本月專題

相關國家之威而鋼專利訴訟判決研析

「更進一步的，本發明還包含了cGMP PDE抑制劑的使用，或是他們在藥學上可接受的鹽類，或是兩者皆含有之藥學上的成分，以用來治療雄性動物，包含男人的勃起不能。」

補充試驗資料：

UK-92,480（本發明中一個特別佳的化合物）之功效及安全性的藥理實驗及數據。

UK-92,480由所補充之體外試驗資料顯示為西地那非成分。

二、訴訟重要證據⁸

（一）舉發證據4

申請第80104709號「吡唑並嘧啶酮類化合物」發明專利案，說明強效選擇性的cGMP PDE抑制作用，及記載在各種治療學領域相當有用的吡唑並[4,3-d]嘧啶-7-酮化合物。較佳的個別化合物包括西地那非及對狗和老鼠經口投藥無毒性的結果。

（二）舉發證據13（Kenneth J. Murray, Drug News & Perspective, 6（3）:150-156, 1993）關於PDE5抑制劑的回顧文獻，包括關於PDE5抑制劑的推測性可能治療。

（三）舉發證據19（Jacob Rajfer M.D.et al.,1992, The New England Journal of Medicine, Vol.326,No.2,pp.90-94）標題為「非腎上腺性非促膽鹼性神經傳達中樞舒緩海綿體媒介的一氧化氮」，為了研究血管內皮細胞誘導舒張因子（EDRF），是否與一氧化氮和海綿體的舒緩有關而引起陰莖勃起，將21名有勃起障礙的男性病人身上採集的海綿體組織，用去氧腎上腺素收縮，再用電流和一氧化氮調查鬆弛反應的結果，其中一氧化氮迅速完全的濃度可引起海綿體的鬆弛，電刺激和一氧化氮引起的鬆弛，會因cGMP PDE抑制劑M&B22948（丙苯氮嘌呤zaprinast）提升。

⁸ 參考100年度民專訴字第125號判決內文，僅摘取部分重要證據。

肆、進步性之判決研究

一、美國

Pfizer擁有美國第6,469,012號專利（下稱'012）係關於吡唑嘧啶酮類化合物用於男性勃起功能障礙的治療。Teva於2004年以威而鋼的有效成份西地那非向FDA申請了簡易新藥上市程序（ANDA）以尋求學名藥的上市許可。Pfizer依據美國專利法35 U.S.C. § 271（e）（2）有關Hatch-Waxman的規定，主張Teva申請學名藥的上市的行為侵犯他的'012號專利。而Teva反訴'012號專利為無效的專利及專利權無法實施（unenforceable）。但美國維吉尼亞地方法院東區分院在2011年8月12日駁回了Teva的主張⁹，並認為Pfizer的'012專利非顯而易見，也不是顯而易見型的重覆申請專利（obviousness-type double patent），係為有效的專利。

（一）、進步性判決摘譯

為完整了解地方法院在進步性要件的評斷邏輯思路，將有關進步性判決部分摘譯如下：

『4c1¹⁰、基於前面所提的顯而易見標準，本法院一開始是依Graham所揭示的要件來評價Teva所提出的證據證明'012專利為顯而易見是否已達到清楚和令人信服的地步。Teva主張依先前技術，特別是Rajfer¹¹、Bush、和Murray¹²的研究及EP'756、EP'004及'534三篇專利¹³，將使得'012專利的請求項顯而易見。特別是所屬技術領域中具有通常知識者（下稱POSITA）對於cGMP在勃起過程中所扮演角色的基本知識，以及EP'756、EP'004及'534三篇專利中所揭露其是有效及具選擇性的PDE5抑制劑，結合這些訊息對POSITA而言當然會將這些抑制劑拿來治療勃起功能障礙是明顯可試的（obvious to try）。Pfizer反駁辯稱這些前案資料並未教示PDE5抑制劑以口服投藥方式對勃起功能障礙之治療是有效的。再者，當時對勃起

⁹ Pfizer, Inc. v. Teva Pharmaceuticals USA, Inc., No. 10-CV-00128, 2011 BL 209149 (E.D. Va. Aug. 12, 2011)

¹⁰ 為了便於閱讀，標號為作者自行編入。

¹¹ 同舉發證據 19。

¹² 同舉發證據 13。

¹³ EP0463756A1，EP0526004A1，US5,250,534，前兩篇是系爭專利說明書內所引用的資料，而US'534專利是EP'756美國的對應案。

本月專題

相關國家之威而鋼專利訴訟判決研析

過程的細節根本不清楚，引起勃起功能障礙之理論尚未建立，也未有人從事過人體活體試驗（in vivo）。恰恰相反，在當時的認知若血管擴張劑（vasodilator）以全身性的投予方式（administered systemically）將會引發勃起功能障礙，所以這些前案所揭露的訊息都是對西地那非（sildenafil）使用上的反向教示。

4C2、本法院依Graham所揭示標準的第一個要件「前案範圍及內容」已在前確認，而對於「相關領域的一般技術水平」依兩照專家所提的定義，認為本訴訟專利的POSITA須具備一些科學訓練的知識和技術，而且必須包含一支具有藥物化學、藥理學及泌尿科學之博、碩士的團隊，他們必須具備有關勃起、勃起消退機轉及勃起功能障礙治療的知識，並且對於前面陳列法庭的先前資料都有所了解。法院認同這樣的定義，也不認為這定義須有所修正。

4C3、Graham標準的最後也是最鍵的一個要件「先前技術與系爭案請求範圍的差異」，與許多顯而易見的判決不同，並沒有一件引證資料述及請求項中的所有元件。本訴訟案'012專利之請求項25及26係請求一些化合物對cGMP PDEs具有非常高效力及選擇性的抑制劑，並可以口服投藥方式來治療雄性勃起功能障礙。而本訴訟案'012專利所請的化合物皆已揭示在EP'756及EP'004兩先前專利中，在這兩專利清楚揭露這些化合物都是能口服投藥的血管擴張劑，皆是對cGMP PDEs具有非常高效力及選擇性的抑制劑，並能提升在身體內的cGMP的含量。

4C4、'534是EP'756的美國對應案，其發明說明實質相同，'534專利內包含西地那非的五個特優化合物皆揭露在本訴訟專利'012請求項25及26項內。在'534專利申請過程中，Ellis博士在1992年3月23日陳送一份宣誓書給美國專利商標局，其內敘述包括西地那非的20個化合物，其對PDE5的效力及選擇性是大於PDE3。

4C5、這些前案專利的化合物都是經由提高身體內的cGMP來治療不同的心血管疾病，包括心絞痛及高血壓，也用來治療氣管炎及急躁性結腸症，但就是沒有用做治療勃起功能障礙這方面的疾病。因此，從上面專利資訊的揭露，POSITA僅僅認知到'534專利的20個化合物及EP'004專利的13個化合物是具有cGMP PDEs非常高的效力及選擇性之抑制劑，特別是PDE5，以及他們是可以提升身體內cGMP濃度的功能而已。

4C6、另外在Rajfer、Bush和Murray所揭示的先前技術，其大多是證明在器官浴槽（tissue bath）實驗中，化學信使（chemical messengers）在勃起功能所扮演的角色。尤其在Rajfer和Bush的文獻指出，他們研究發現化學信使NO在陰莖海綿體內非常重要，它係作為活化GC及cGMP的訊號試劑。Murray將這份研究結果加入有關PDE5及PDE5抑制劑研究的評論論文中。正因PDE5就是cGMP PDE，因此，它會抑制cGMP的產生。假如一個化學物質能不斷的抑制PDE5，那就能夠提高cGMP的產生，就能夠促使平滑肌的鬆弛。因此經由Rajfer、Bush、和Murray的研究文獻之揭露，POSITA可認知丙苯氮嘌呤（zaprinast）是cGMP PDE抑制劑，其在電刺激研究中顯示具有鬆弛平滑肌組織的能力。

4C7、但是這些參考文獻沒有一個是針對人類勃起功能障礙的活體實驗，唯一人類的活體實驗是以zaprinast藥物對治療氣喘在肺部平滑肌鬆弛的研究。另一活體實驗是測試zaprinast藥物對勃起的效能，在這實驗發現僅有在非常高劑量，以直接注射到狗的陰莖海綿體內，才能產生促進勃起的效果。在少數的文獻中，尤其是Bush和Murray的論文，確實有建議可以cGMP PDE抑制劑來治療勃起功能障礙，但都沒有特別討論到以口服投藥方式來治療。

4C8、法院會針對上述所有的因素來評估是否為顯而易見，而在本訴訟案考量先前技術是否有提供以西地那非做為治療勃起功能障礙的動機，以及從事後能合理預期的成功，這樣的考量方式是有所助益的，雖然法院注意到依據KSR判例，這樣的分析僅是用來取得顯而易見證據的工具而不是設立一個嚴格的要件。Teva辯稱從先前文獻及專利揭露出這些有效cGMP PDE的抑制劑，當然會讓人明顯嘗試以西地那非或'012專利請求項25及26其他的化合物來治療勃起功能障礙。為了證明POSITA會如何連接這些關鍵點，Teva更舉證Pfizer研發團隊主管Peter Ringrose的手寫注解，其貼附在給研究團隊傳閱的Rajfer論文上，該注解陳述：我們是否應該試驗UK92,480（西地那非）在陽痿的效力？我們曾看到過任何有益的副作用嗎？¹⁴ Pfizer反駁辯稱依當時缺乏資訊的情況，根本不知道這些化合物是如何在人體運作，遑論可提供動機來測試西地那非或其他cGMP PDE抑制劑。

¹⁴ 原文為：“Should we not try out UK92,480 [sildenafil] in impotence? Have we seen any beneficial side effects?”

本月專題

相關國家之威而鋼專利訴訟判決研析

4C9、最高法院在KSR判決中指出若一件專利從前案技術是顯而易試（obvious to try）來結合其元件時，該專利是顯而易見的。當在對清楚和令人信服的證據標準做判斷時，問題不是在是否有動機來嘗試，或有實質的動機來嘗試，而是看是否曾經是明顯的使POSITA去嘗試，而這個答案在本訴訟案是否定的。地方法院認為從Teva在威而鋼發現前至1990年中期的主張看不出有任何的顯而易見。首先，Teva太誇大在相關時期有關勃起功能的知識水平。在當時的幾個實驗，Ignarro及Rajfer發表NO是非腎上腺性非促膽鹼性（NANC）神經系統到平滑肌組織的信使，而cGMP能促使平滑肌鬆弛。但這些的實驗都是在人造收縮組織、人造血液和高氧濃度的器官浴槽環境下進行。這並不是不相信器官浴槽實驗在科學上的正確性和重要性，而是注意到其在人體預測結果的限制，並而認知這僅僅是進行研究的初始階段而已。聯邦巡迴法院也注意到由於在人體的活體實驗行為及活體外實驗（in vitro）之數據上的差異，使得在化學領域有關動機及可預測性之判斷是特別的困難。因此，雖然當時許多實驗已注意到NO及cGMP的意義，但須記住這些實驗都是在除了阻斷NANC神經系統模式外，還包括其他的活體外實驗系統下進行，因此，在1994年5月的時期，POSITA根本缺乏有關勃起系統功能的實質知識以及除了NANC神經系統之外，是否還有其他因素在鬆弛海綿體中扮演重要角色。

4C10、再者，Teva再度的誇大zaprinst藥物在活體外實驗所顯示功能的重要性。事實上zaprinst藥物在電擊預收縮組織之活體外實驗能使平滑肌鬆弛的結果，並不必然會給予其在活體實驗的任何資訊。關於這點可以從Trigo及Rocha的實驗獲得支持，他們發現zaprinst藥物僅有在高劑量注射入被麻醉狗的海綿體中，才能顯現平滑肌鬆弛的效果。因此，在1994年當時，這樣實驗的結果僅能使POSITA知道zaprinst藥物在活體外實驗具有使平滑肌鬆弛的效果，但從未重覆在人類或動物做過能使平滑肌鬆弛可能劑量的活體實驗。

4C11、第三，雖然Murray及Bush有建議一個選擇性cGMP PDE或PDE5抑制劑可能可使用在治療勃起功能障礙上，這僅是提供部分動機來測試這些已知的抑制劑。然而，研究者在建議未來的研究的方向，會使用一些條件用語（conditional language），例如可能（could）、可能地（potentially）等等，這是可預期的。但

這僅是對治療方針的建議，並不足夠證明這些建議能使POSITA明顯可試。特別是在1994年5月，對於引起勃起功能障礙原因的知識非常貧乏。Rajfer曾建議勃起功能障礙可能是因路徑的缺陷所引起，即使可能是這樣也包括了可能是缺乏NO、GC或是cGMP，或者相反是因為cGMP PDE太過量等等原因。事實上國家衛生研究院（NIH）於1992年共識會議中對於陽痿曾發表一結論：「有關勃起機能障礙許多觀點的重要訊息至今尚缺乏，主要研究的努力皆是改進我們對於這種病症的適當診斷評估及治療的了解」。或許POSITA有動機以cGMP PDE抑制劑來治療勃起功能障礙，但這樣的動機似乎僅是自願從事成功率不高（longshot）的試驗而非是一個明顯有邏輯的步驟。

4C12、即使POSITA有動機以EP'756或EP'004專利所揭示的任一化合物來測試，但他絕不會有在這樣的努力下會合理預期可成功。Teva再次的辯稱從zaprinst藥物活體外實驗所顯現效果的訊息，建議了cGMP PDE抑制劑能夠用於治療勃起機能障礙，而且再結合從EP'756及EP'004兩專利所揭露的已知有效及具選擇性cGMP PDE抑制劑，當然會讓人產生合理可能會成功。Pfizer再次的反駁辯稱當時僅有非常少的建議，cGMP PDE抑制劑在一般情況下具有功效，特別是口服投藥的血管擴張劑通常會導致勃起功能障礙，因此不會使用這些化合物來預防或治療勃起功能障礙。本法院發現在1994年5月的時空環境下，根本無法合理預期以口服投藥EP'756及EP'004兩專利所揭露的化合物可成功治療勃起功能障礙。

4C13、地方法院特別指出EP'756、EP'004及'534專利所揭露的化合物皆是用於治療不同心血管疾病的血管擴張劑。這揭示與使用這些化合物來治療勃起功能障礙是相反的教示，就像當時該技術領域研究人員所為的注解，以血管擴張劑來治療高血壓疾病通常會導致勃起功能障礙。再者，當時僅有非常少數的研究是針對cGMP PDE抑制劑在鬆弛陰莖海綿體是否真正具有效果。如前所討論活體外實驗研究的限制以及Trigo及Rocha在海綿體間的實驗研究，同樣的都沒有給予這些化合物會在人體產生所欲效果的指示而由此產生合理可能的成功。

4C14、最後也是最重要的，並沒有任何的基礎讓POSITA相信cGMP PDE抑制劑以口服投藥方式會產生所希望的效果。cGMP PDE抑制劑從未以口服投藥方式來治療勃起功能障礙，事實上在人體以口服投藥方式的研究僅有針對氣喘疾

病。而唯一在活體實驗測試cGMP PDE抑制劑對勃起功能障礙治療效果的研究是以直接注射至狗的海綿體間進行。當時以血管擴張劑來治療勃起功能障礙的技術水平不是經由注射就是新興外部治療法的局部施用方式，為了就是要維持在施用部位給藥的高濃度。再次如前的討論，不以全身性的投藥方式（systemic administration）就是為了避免副作用而使陰莖內的血液流失（vascular steal）導致無法勃起。

4C15、本法院認為Teva並未建立清楚和令人信服的證據來證明本訴訟'012專利的請求項僅是依照先前技術元件所建立功能的可預測使用係為顯而易見而無效。本法院也不否認一些證據似乎顯示有動機去測試某一化合物，但對POSITA而言，並不會預期這樣的化合物以口服投藥方式來治療勃起功能障礙將會成功，所以這方法為非明顯可試的。這結論在Ringrose的注解獲得支持，他建議「我們是否應該試驗UK92,480（西地那非）在陽痿的效力？」，這句話意味者「好吧，為什麼不試試看」的態度，而不是相信「這確實是該做的事」¹⁵。再者，當時的實驗方式是經由注射至猴子的陰莖海綿體內，而Pfizer決定在其陽痿實驗計劃部分以西地那非進行測試，這接受象徵者Pfizer了解當時認為以全身性投藥施用的方式是行不通的。由於Teva連表面證據（prima facie）的顯而易見都未證明，地方法院也不再細究Pfizer所提出的非顯而易見的輔助判斷因素（secondary considerations）。』

（二）、小結

美國地方法院在判斷系爭專利是否為顯而易見性時，係以三個部分來討論。第一，地方法院先確認系爭專利申請日之前的習知技術為何。再者，地方法院再確立判斷顯而易見性的原則。最後，法院再依前兩部分的基礎及原則來推論系爭專利是否為顯而易見性。其實地方法院在此判決可看出其架構係以Graham案中所建立的原則出發，也就是三個判斷要件：1、界定先前技術的範圍與內容。2、確定先前技術與請求範圍的差異。3、分辨相關技術領域的一般技術水平。

¹⁵ 原文為：this will definitely work.

在界定先前技術的範圍與內容而言，地方法院認為在系爭專利申請日1994年5月之前的先前技術可分兩部分來確認，一是有關陰莖勃起功能障礙治療方面，另一是有關陰莖勃起機制的研究。

在當時對治療方式的認知是以血管擴張劑直接注射入陰莖海綿體內，使平滑肌鬆弛來引發陰莖的勃起。會以直接注射投藥方式為之，是因為只有維持陰莖部位的高劑量才能顯現出效果，若以全身投藥方式，也就是以口服藥劑的方式，通常會引起陽痿的副作用。由於以直接注射投藥方式有諸多的缺點，後來發展出以局部投藥方式，例如以藥膏塗抹也顯現相當的功效。在當時也有一些以口服來治療勃起功能障礙的藥劑，但功效皆不好。NIH也指明今後須要發展出以口服來治療勃起功能障礙的藥劑。

在陰莖勃起機制方面，由當時一些活體外實驗研究結果得知，陰莖海綿體係由平滑肌所構成，而平滑肌的鬆弛與勃起有關。NO在勃起機制是扮演傳達鬆弛平滑肌化學信使的角色，它會活化GC，經由GC的作用會產生cGMP，而cGMP會鬆弛平滑肌並促使陰莖勃起。之後又發現cGMP PDEs會解離cGMP成GMP，但zaprinast抑制劑可阻斷cGMP PDEs解離cGMP成GMP。因此若能發展特定的cGMP PDE抑制劑，在治療勃起功能障礙必能有所突破。

由上所建構的先前技術範圍與本訴訟案系爭專利請求發明比較可知其差異在於：以口服投藥cGMP PDE抑制劑來治療雄性勃起功能障礙。地方法院在推論這項差異是否為顯而易知性時，係採取最高法院在KSR所建立的明顯可試原則，也就是在清楚和令人信服的證據下，先前技術是否明顯的使POSITA去嘗試並能合理預期的成功。地方法院認為縱使POSITA從EP'756及EP'004兩篇專利中知道系爭專利請求發明的化合物皆是對cGMP PDEs具有非常高效力及選擇性的抑制劑，能做為口服投藥的血管擴張劑，並能提升在身體內的cGMP的含量。也能從先前文獻得知PDE5抑制劑例如zaprinast在電刺激研究中顯示具有鬆弛平滑肌組織的能力。但當時探索勃起功能的實驗皆是在人造環境下進行，因此除了理解cGMP可促進平滑肌鬆弛的功能外，不知是否還有其他因素在鬆弛海綿體中扮演重要角色，所以POSITA在缺乏勃起功能的知識下，不可能單就cGMP可促進平滑肌鬆弛來嘗試系爭專利之發明。再者，活體外實驗所顯示的重要結果不必然能推及到活體實驗

也會有相同的結果，例如PDE5抑制劑zaprinst在電刺激研究中顯示具有鬆弛平滑肌組織的能力，但這樣的訊息卻沒有促使當時的研究人員以其口服投藥方式來測試治療勃起功能障礙的效用，反而是以直接注射狗的海綿體來研究。

加以當時研究人員普遍認為以口服投藥血管擴張劑來治療高血壓疾病通常會導致勃起功能障礙。在這相反的教示以及對勃起功能機制知識的缺乏下，以先前的技術無法明顯使POSITA對系爭專利發明去嘗試並能合理預期的成功，故本訴訟案系爭專利發明為非顯而易知。

二、歐洲專利局（EPO）

Pfizer於1994年5月13日向歐洲專利局申請編號為0,702,555專利審查，並於1998年1月29日獲准專利。但於同年7月30日被異議，異議部門（Opposition Division）於2001年7月18日依據歐洲專利公約（EPC）第102（1）條撤銷此專利，認為不符合進步性。Pfizer不服此決定而上訴，上訴委員會於2005年2月3日駁回Pfizer的上訴，維持異議部門的決定¹⁶。

（一）、進步性

同樣的，為了完整了解上訴委員會在進步性要件的評斷邏輯思路，將有關進步性決定部分摘譯如下：

『4.1 系爭專利系有關化學式（1）吡唑[4,3-d]嘧啶-7-酮（pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one）化合物之醫療用途。

4.2（D29）文件¹⁷是最接近的先前技術，該文件揭露化學式（1）吡唑[4,3-d]嘧啶-7-酮化合物可抑制有效且選擇cGMP PDE之活性，並提高cGMP之濃度，進而產生有益的抗血小板凝集、抗血管痙攣和血管舒張活性，以及增強內皮細胞衍生之舒張因子（EDRF）和硝基血管擴張劑（參見（D29）文件第3頁第5-9行）。由於此化合物具有選擇性cGMP PDE抑制活性，若干的醫療用途在此文件被提

¹⁶ T1212 / 01（<http://www.epo.org/law-practice/case-law-appeals/recent/t011212eu1.html>）。

¹⁷ EP-A-0463756，同舉發證據4。

出，包括治療穩定、不穩定和變異型心絞痛、高血壓、肺高血壓、鬱血性心臟衰竭、動脈硬化、中風、周邊血管疾病、血管暢通性下降之情況（例如後-動脈導管形成手術post-PTCA）、慢性氣喘、支氣管炎、過敏性氣喘、過敏性鼻炎、青光眼或腸道蠕動障礙的疾病（例如腸躁症IBS）（參見（D29）文件第3頁第9-14行）。

4.3（D29）文件更揭露化學式（1）之化合物在人體施用可被單獨投藥，但通常會視預期途徑和標準服藥程序選擇醫藥載體混合後來投藥，例如可口服、頰側或舌下服藥，劑型可為含有澱粉或乳糖等賦形劑的錠劑，或者是單獨或與賦形劑混合的膠囊或栓劑、或含有香料或色素的醃劑或懸浮劑（參見（D29）文件第7頁第33-38行）。相同的文件也揭示如果用在治療或預防心絞痛、高血壓或鬱血性心臟衰竭，對一般平均體重70公斤的成人患者而言，口服劑量範圍為每日4-800毫克，而一般成人患者可吞服含有2-400毫克活性成份的個別錠劑或膠囊，以單劑或多劑方式使用適當的醫藥工具或載體投藥，頻率為每日一次或多次（參見（D29）文件第7頁第23-27行）。因此，除了醫療指示（medical indication）外，（D29）文件已揭露在第3次附帶請求中請求項1的所有技術特徵。

4.4上訴人反對將（D29）文件當作最接近的先前技術，因為該文件和心血管疾病相關，而勃起功能障礙通常被視為是治療這種疾病的抗高血壓藥物之副作用。然而，上訴人的主張是有瑕疵的，事實上，這主張與上訴人提出的技術偏見聲明是相同的。這是確知的，所謂最接近的先前技術通常是指一份文件所揭露的標的與請求保護發明有同一目的或著眼同一目標並有共同最相關的技術特徵，也就是說，要求最少的結構修改（參見” Case Law etc” ，opcit第102頁第3.1段和102-105頁第3.2-3.5段）。判斷是否為最接近的先前技術，是客觀的判斷而不是主觀的判斷，此判斷是基於理論上的通常知識者（skilled person）對先前技術的標的、目的和特徵不同項目的客觀比較，並進而確認其中之一是否為最接近。該判斷並不是要找出現有技術的結論或意見，不論是以偏見或其他型式，這些事情只有在後面評估進步性時才會發生。

4.5 因此，與最接近的先前技術（D29）文件比較後，系爭專利所要解決的問題為對選擇性cGMP PDE抑制劑提供更進一步的醫療指示，而此問題的解決方案

係以口服投藥方式來治療或預防雄性動物勃起功能障礙。以活體外實驗方法來測試化合物的cGMP PDE和cAMP PDE抑制活性在系爭專利中被引用，在檢視異議程序中所提供的數據，像是（D29）文件的表B或（D41）文件¹⁸第26頁的表格，顯示化學式（1）代表化合物的cGMP PDE抑制活性，結合其上並確認出其中之一的化合物西地那非具有口服投藥治療雄性勃起功能障礙的效力，而委員會也滿意該問題被合理的解決。

4.6至於該解決方法是否超越最接近的先前技術而具有進步性，委員會認為要解決這項問題的通常知識者，會先考慮和cGMP PDE酵素抑制劑醫療指示相關的現有知識，然後轉向揭露PDE5a抑制劑具有治療潛力的（D48）評論性文章¹⁹，並注意到該文章提到（第154頁右欄最後一段）PDE5a抑制劑最有希望的潛在用途似乎是鬆弛平滑肌，可能的治療效用包括血管擴張、支氣管擴張、調節胃腸運動和治療勃起功能障礙。因此，（D48）文件中建議選擇性cGMP PDE抑制劑的醫療用途不只和（D29）文件所提相同，另外也建議治療勃起功能障礙為其進一步的醫療指示。因此，（D29）文件和（D48）文件所揭露的內容至少會促使通常知識者，以口服投藥方式測試吡唑[4,3-d]嘧啶-7-酮（pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one）化合物治療雄性勃起功能障礙的效果，如此將引導至第3次附帶請求第1項的標的，不需要發明技巧。

4.7然而，上訴人爭論提出有利進步性的主張（參見上述VI（5）），本委員會斟酌如下列4.8-4.12的論點。

4.8雖然上訴人的論述是正確的，（D29）文件和患有心血管疾病的病人有關，而且，勃起功能障礙是服用抗高血壓藥物常見的副作用，但（D29）文件不能被當作特定且唯一僅用於治療心血管疾病的先前技術。（D29）文件應當作和增強內皮細胞衍生之鬆弛因子效果相關的一般疾病治療（參見上述4.2段），而內皮細胞衍生之鬆弛因子對雄性動物勃起功能障礙機制扮演者重要角色（參見（D30）文件²⁰）。

¹⁸ EP-A-0526004。

¹⁹ 同舉發證據 13。

²⁰ 同舉發證據 19。

4.9 (D29) 文件對磷酸二酯酶 (phosphodiesterase) 活性測定如下：利用 W.J. Thompson 等人的方法 (Biochem.,1971 10,311) 從兔子血小板和老鼠腎臟分離出 PDE 酵素，從兔子血小板取得鈣／攜鈣素 (Ca/Cam) 非依賴型 cGMP PDE 和 cGMP 抑制之 cAMP PDE 酵素，從老鼠腎臟四種主要的 PDE 酵素分離出 Ca/Cam- 依賴型 cGMP PDE (分液 I)，將 W.J. Thompson 和 M.M.Appleman 之批式方法 (Biochem.,1979,18,, 5228) 加以修改並進行測定，結果顯示系爭發明之化合物，含有兩種有效且具選擇性的 cGMP PDEs 抑制劑。而這僅能了解 (D29) 文件所揭露之化學式 (I) 化合物同時具有 PDE1 和 PDE5 之抑制活性。

4.10 (D48) 文件的標題為「磷酸二酯酶 5a 抑制劑」，而 PDE5a 抑制劑曾被建議用以治療陽痿。(D48) 文件中說明 cGMP 專一性的 PDE 同功酶 (PDE5) 之異構體，該文章指出 cGMP 專一性的 PDE 同功酶家族包含數個成員或異構體，包括 PDE5a、PDE5b 或 PDE5c。該文章再指出 PDE5b 和 PDE5c 具有與 PDE5a 相類似的性質，但 PDE5b 和 PDE5c 只存在視網膜中，而 PDE5a 係發現於肺、血小板和各種平滑肌類型中。由於 (D29) 文件之鈣／攜鈣素 (Ca/Cam) 非依賴型 cGMP PDE 酵素是取自兔子血小板，因此很清楚的可確定其為 PDE5a。

4.11 (D29) 文件並未提到 PDE5a 抑制劑，也沒有揭露該化合物是否對 PDE1 有抑制活性而對 PDE5 沒有抑制活性。(D48) 文件具體討論 PDE5a 抑制劑的活性，並以 PDE5a 抑制劑 zaprinast 為例證。然而，(D48) 文件中教示 PDE5a 抑制劑可能的治療用途時，並非僅侷限於選擇性的 PDE5a 抑制劑，例如 zaprinast，而是應該包括非選擇性 PDE5a 抑制劑，儘管其會伴隨可能的副作用。再者，(D48) 文件之第 2 圖 (第 153 頁) 例示出一些不具選擇性的 PDE5a 抑制劑，例如 papaverine (參見 (D48) 文件表 IV)。

4.12 正如上訴人的辯稱，(D48) 文件有一些字詞，例如「可能的用途 (potential uses)」、「似乎 (appears to be)」及「可能的治療效用可能包括 (possible therapeutic utilities could include)」，這樣的用語依其在上下文的使用，可證明作者的主張僅是推測的提出。然而，依其 (D48) 文章脈絡可知，該等用語並非如此，因為 (D48) 文件是一篇評論文章 (review article)，它匯集了之前一些已發表的科學文獻，包括 (D30) 文件 (上訴者所認為最接近的先前技

術)，文中建議未來在這個領域的發展方向，所以（D48）文件以謹慎的用語提出建議並不令人意外。這類文件並非在報導實際的發展狀況，必然包含一些固有的臆測因素，此並不表示通常知識者會自動認為不必認真地考慮這種建議。相反的，根據大部分或所有已知的技術所做的評論建議，可能要比個別研究人員對其進一步計劃的說明更有價值。

4.13因此，上訴人主張（D29）文件的相關性僅限於心血管疾病，而未揭露化合物具有選擇PDE5a抑制劑活性，（D48）文件是臆測性的文件，通常知識者並不會結合這兩篇文件，此一主張必無法成立；相同的，上訴人基於技術偏見²¹（technical prejudice）及商業上成功的主張也無法成立。』

（二）、小結

歐洲專利局係採用「問題解決法」²²（Problem-and-Solution Approach）來判斷所請發明是否具進步性，其主要步驟為：1、認定最接近的前案。2、建立一個所欲解決的客觀技術問題。3、從最接近的前案以及客觀技術問題為起點，以通常知識者的角度考量請求發明是否顯而易見。上訴委員會在審理本異議上訴案時也是依循者這原則來判斷。

在認定最接近的前案時，上訴委員會與被異議上訴人持不同的看法，上訴委員會認為（D29）文件是最接近的前案而Pfizer卻認為（D30）文件才是最接近的前案。上訴委員會認為（D29）文件揭露與本系爭專利相同的化合物，其內也揭露這些化合物可抑制有效且選擇cGMP PDE之活性，並能提高cGMP之濃度及增強內皮細胞衍生之舒張因子，包括治療高血壓在內的若干醫療用途及可供口服投藥施用在此文件也被提出。而（D30）係一篇有關NO在NANC神經傳導中樞舒緩海綿體研究的期刊文獻，其中NO可引起海綿體的鬆弛，此鬆弛現象更可被cGMP PDE抑制劑zaprinast大幅的提升。由於在認定最接近的前案係以一份文件所揭露

²¹ 所謂技術偏見必須是於優先權日前，對該系爭發明之技術在相關技術領域的工作人員存有廣泛的錯誤流傳或誤解的觀念或技術事實。

²² 歐洲專利局有關問題解決法的判斷步驟歷年來曾經變動，但基本精神並無改變，此是依2013年9月版基準的判斷步驟。參見EPO 審查基準 Part G - Chapter VII-3。
[http://documents.epo.org/projects/babylon/eponet.nsf/0/6c9c0ec38c2d48dfc1257a21004930f4/\\$FILE/guidelines_for_examination_2013_part_g_en.pdf](http://documents.epo.org/projects/babylon/eponet.nsf/0/6c9c0ec38c2d48dfc1257a21004930f4/$FILE/guidelines_for_examination_2013_part_g_en.pdf)

的標的與請求保護發明有同一目的或著眼同一目標並有共同最相關的技術特徵，基於上述的分析上訴委員會還是選擇（D29）文件為最接近的前案。因此，系爭專利請求的發明與最接近的前案比較後可知其客觀技術問題為對選擇性cGMP PDE抑制劑更進一步的醫療指示，而此客觀技術問題的解決方案係以口服投藥方式來治療或預防雄性動物勃起功能障礙。

以口服cGMP PDE抑制劑來治療勃起功能障礙的解決方案是否超越最接近的先前技術而具有進步性，上訴委員會認為通常知識者在考慮cGMP PDE抑制劑有關醫療指示的現有知識，例如（D29）文件中所揭示的能提高cGMP之濃度、增強內皮細胞衍生之舒張因子及可口服投藥治療高血壓疾病等，若再結合（D48）評論性文章所揭露PDE5a抑制劑在平滑肌鬆弛具有治療潛力的用途，包括治療勃起功能障礙的更進一步的醫療指示後，將會促使其以口服投藥方式來測試系爭專利發明化合物在治療勃起功能障礙的效果，如此將引導至系爭專利的發明而不需要發明技巧。

至於被異議上訴人所提的辯駁理由認為，當時普遍的認知降血壓藥劑以全身性投藥方式將會造成勃起功能的障礙，在這種技術偏見的存在下，通常知識者並不會將cGMP PDE抑制劑用於治療勃起功能障礙。惟上訴委員會在參考所提的文件及多種抗高血壓藥物發現，所援引的抗高血壓藥物共有7類，但沒有任何一種是PDE抑制劑，也就是說這些文件之證據並未涵蓋所有的抗血壓藥劑，無法推論延伸口服投藥PDE抑制劑也會導致勃起功能障礙。最後上訴委員會也認為Viagra成功銷售的數字及眾多的新聞稿等商業成功證據與系爭專利發明的進步性之間無實際關連性。

三、韓國

2012年5月30日韓國專利法院對於Pfizer在韓國所擁有的第262926號發明專利判決無效²³，而其中之一的理由為不具進步性。專利法院所採取的判斷基準為韓國最高法院在2007年的2005HU3284判決中所揭示的原則：「引用先前技術文獻來判定發明專利的進步性，經過組合或結合所引用技術可以組成該發明專利之暗示、動機，或者即使先前技術文獻中沒有提出，在考量該發明專利於專利申請時之技術水準、技術常識、該技術領域的課題、發展傾向及業界的要求等，可以認定所屬技術領域中具有通常知識者能夠輕易結合的情況下，應否定該發明專利的進步性」。

系爭專利發明請求項為西地那非用於男性勃起功能障礙的治療和預防之口服投藥用醫藥組成物，專利法院依上述之基準分三方面來檢視系爭專利之進步性，是否為所屬技術領域中具有通常知識者能夠輕易結合。

第一，在技術領域和目的方面，參考文獻1至3²⁴均與cGMP PDE抑制劑有關，因此係屬於相同的技術領域，且參考文獻1至3分別相互結合後與系爭專利發明的目的比較，系爭專利發明也無目的上的特殊性。

第二，在醫藥用途方面，參考文獻1記載了包含西地那非之化合物，可有效及選擇抑制cGMP PDE，並可使cGMP含量上升及強化內皮細胞誘導舒張因子的效果。參考文獻2提出選擇性PDE5a抑制劑的治療用途，係關於可治療勃起功能障礙的根據；參考文獻2和參考文獻3提出選擇性PDE5a抑制劑zaprinast可幫助人體陰莖海綿體鬆弛的事實。參考文獻1至3均與cGMP PDE抑制劑有關，該技術領域有共同點，所屬技術領域中具有通常知識者有充分的動機來將其結合，並再經由參考文獻1所記載的有效及選擇抑制cGMP PDE抑制劑，可以確認西地那非治療勃起功能障礙之效果。因此，採用參考文獻1至3的結合，可輕易且無困難地導出系爭專利發明的醫藥用途。

第三，在投藥路徑方面，系爭專利發明請求項的投藥路徑限定為「口服投藥用」，參考文獻1指出PDE5抑制劑西地那非當口服投藥時係無毒性，參考文獻2和

²³ 參閱 [HTTP://WWW.PKKIM.COM/RESOURCES/NEW.ASP?LETTERNUM=220&BTYP E=A](http://www.pkkim.com/resources/new.asp?letternum=220&btype=A)。

²⁴ 參考文獻1同舉發證據4，參考文獻2同舉發證據13，參考文獻3同舉發證據19。

3內也有PDE5抑制劑可作為勃起功能障礙治療劑使用的記載，因此勃起功能障礙治療劑西地那非的投藥路徑就有充分的可能性嘗試以口服來投藥。再者，系爭專利發明的優先日前，已有將具降血壓活性的化合物當作口服勃起功能障礙治療劑使用，加以口服投藥比注射及局部投藥更來的便利性和安全性，在新藥開發程序必然會嘗試，而系爭專利發明請求項之修正未包含口服投藥的特別技術組成，只限定投藥路徑為口服，因此，所屬技術領域中具有通常知識者在接觸參考文獻1至3時，可充分的將治療勃起功能障礙的PDE5抑制劑西地那非嘗試以口服投藥。

至於對全身性投藥降血壓劑時會引勃起功能障礙副作用的抗辦理由，專利法院認為這些文獻不是對口服投藥的偏見，而是對高血壓治療劑的偏見。由於系爭專利發明可從參考文獻輕易導出，即使在商業取得成功，也無法肯定系爭專利發明的進步性。

四、中國大陸

Pfizer在中國大陸所擁有的94192386.X第二醫藥用途發明專利被提起無效請求後，經專利複審委員會以不符合專利法第26條第3款的說明書記載要件宣告無效。經上訴至北京市第一中級人民法院卻認定系爭專利並未違反該要件，而對於未加審理的有關專利法第26條第4款的支持要件及專利法第22條第3款的進步性要件，專利複審委員會應須再進行審查。再經上訴至北京市高級人民法院，該終審判決維持了第一審的決定。

專利複審委員會對於上級法院發回重為決定²⁵認為該系爭專利具有進步性。專利複審委員會在決定中說明其判斷的準則：「已知化合物的新醫藥用途發明是指將已知化合物用於新的醫藥目的的發明。化學領域中，在進行已知化合物的新用途發明的創造性判斷時一般需要考慮新醫藥用途與現有用途的技術領域的遠近、新用途所帶來的技術效果的因素。如果已知化合物的新醫藥用途不能從產品本身的結構、組成、已知的性質以及該產品的已有用途顯而易見地得出或者預見到，該用途發明是從現有技術披露的寬範圍中選出的特定化合物的新醫藥用途發

²⁵ http://app.sipo-reexam.gov.cn/reexam_out/searchdoc/decidedetail.jsp?jdh=WX13420&lx=2009/WX13420

本月專題

相關國家之威而鋼專利訴訟判決研析

明，本領域技術人員必須從多種不確定的可能性中通過大量勞動才能得出所述用途發明，同時該用途發明產生了預料不到的技術效果，則可能認為這種已知化合物的新醫藥用途發明具有創造性」。

依上述的判斷原則及所提陳的證據資料，專利複審委員會認為證據6²⁶公開了與系爭專利相同的吡唑嘧啶酮類化合物及用於製備抗心絞痛劑的第一醫藥用途，但所提及的疾病未包括雄性動物勃起功能障礙，也未給出對cGMP PDE活性抑制的效果，所以單從證據6無法給予系爭專利第二醫藥用途的啟示。

證據5²⁷雖然描述了PDE5a抑制劑zaprinast可使人的陰莖海綿體條鬆弛，但當時zaprinast臨床僅用於減輕運動引起的哮喘支氣管收縮，因此本領域技術人員無法從zaprinast可鬆弛人的陰莖海綿體實驗結果得出其亦能成功用於治療勃起功能障礙藥物之方案。而PDE5a抑制劑的生理作用會因抑制劑的化合物種類、物種、生物體組織或部位的不同而發生變化，因此也無法得出PDE5a抑制劑都能治療勃起功能障礙。再者，證據5所揭示的3個PDE5a選擇性抑制劑zaprinast、MY-5445和skoef-96231分別屬於嘌呤酮類化合物、肽嗪類化合物和咪唑並嘧啶酮類化合物，在化學結構上不同於系爭專利的嘧唑嘧啶酮類化合物，所以也無法通過化合物的結構去推斷其功能。即使結合證據5及證據6，也必須付出大量的勞力在醫藥臨床進行研究實驗才能得知其效能。況且系爭專利發明以不同劑量口服投藥試驗誘發陽痿男性陰莖的勃起，取得了意料不到有益效果，具有顯著的進步。

證據4²⁸雖然揭露了有關活體外實驗cGMP PDE抑制劑zaprinast對NO所產生的海綿體舒張有增強的作用，但未將其列為可治療陽痿患者直接作用的血管擴張類藥物。證據6公開了系爭專利發明西地那非在內的吡唑嘧啶酮類化合物，與證據4的zaprinast相同都是cGMP PDE抑制劑，但兩者的化學結構不同，並且在證據4內並未闡述吡唑嘧啶酮類化合物對勃起功能障礙的治療和效果，因此即使結合證據4與證據6無法推知系爭專利在新醫藥用途的技術方案。相同的，若是將證據4、證據5與證據6結合後，本領域技術人員仍然需要對現有技術中的已知化合物以及已知化合物可能的多種生理作用進行研究和試驗，進而還需要為其在醫藥臨床上

²⁶ 公開號為CN1057464A、申請號為91104162，同舉發證據4。

²⁷ 同舉發證據13。

²⁸ 同舉發證據19。

的實際應用付出大量的勞動。

基於上述證據之間的比對可知，系爭專利發明對cGMP PDE抑制劑的第二醫藥用途作出了貢獻，所屬技術領域技術人員事先無法預測或推論西地那非在雄性勃起功能障礙這特定病症的有益效果，因此，系爭專利之新醫藥用途的技術方案是非顯而易見的，具有顯著的進步。

伍、說明書的揭露及支持

一、加拿大

Teva學名藥廠認為Pfizer在加拿大擁有的CA2,163,446專利不符合進步性、產業利用性及揭露不全的理由提起無效訴訟。聯邦法院認為Teva所訴理由不成立，並禁止有關部門發給其上市許可證。Teva放棄不符合進步性及產業利用性的理由，僅以揭露不全的理由提起上訴，聯邦上訴法院維持了一審法院的判決，Teva再上訴至最高法院，而最高法院於2012年11月8日推翻了下級法院的判決，認為系爭專利不符合揭露要件而無效²⁹。

最高法院在審理本案時認為要解決本訴訟的爭點必須先從了解專利體系的基本原理出發，專利體系是基於協商（bargain）或對價（quid pro quo）所建立，也就是對於發明人新而有用的發明授與一段期間的排他權以交換對其發明技術的揭露，社會公眾對於所揭露的知識因而受益；而這精神也反映在專利法第27條第（1）至第（3）項內，因此說明書足夠的揭露是專利核准的先決條件。

基於專利法第27條第（3）項規定說明書必須「正確及完整的描述發明」，因此在判斷是否符合揭露要件時，首先須要確定發明的本質為何？也就是系爭專利的發明是什麼？

聯邦法院及聯邦上訴法院依照先前的判決認為每一個請求項是一個發明，因此在評斷揭露要件是依個別的請求項，而不是依照整體的說明書來考量。所以在評量系爭專利揭露是否充分時，僅要考量個別請求項7西地那非即可。惟最高

²⁹ <http://scc-csc.lexum.com/decisia-scc-csc/scc-csc/scc-csc/en/item/12679/index.do>

法院卻認為兩下級法院係將專利法第27條第(3)項及第(4)項的規定原則混淆了，專利法第27條第(4)項係規定請求項必須界定請求專有排他權利的範圍，而專利法第27條第(3)項是揭露要件必須依說明書的內容來評量，因此，系爭專利是否符合揭露要件，必須依說明書整體內容來評斷，而不是僅僅將請求項7單離出來獨立判斷。

專利法第58條主要規定有效的請求項不會因其他無效的請求項而無效，因此，Pfizer主張在考量揭露要件時，由於有效的請求項可從無效的請求項中獨立分離出，故只要針對有效的請求項即可。但最高法院認為本條規定是基於專利的整體性，當通過包括揭露要件在內的所有專利要件評斷後才適用，也就是當專利被評斷為有效時，即使有無效的請求項，有效的請求項仍可續存。本條不允許法院將請求項7與說明書其他部分獨立出來評量其有效與否。

系爭專利發明是有關西地那非用於治療勃起功能障礙的用途，基於說明書整體性的觀點，並不會將其與其他相同目的的請求化合物視為不同的發明。即使將西地那非認為是發明說明所描述的「特別有效的化合物」，仍然無法與其他8個「特別有效的化合物」區別。再者，系爭專利說明書「發明」的用語皆是單數而非複數，Pfizer在申請過程也未依專利法第36條第2項做分割處理，經由上述的分析，系爭專利僅係一個發明：使用化合物在治療勃起功能障礙的效用。因此，本訴訟必須從說明書及請求項整體評量系爭專利發明「使用化合物在治療勃起功能障礙的效用」之揭露是否充分。

Pfizer已進行試驗證明西地那非對治療勃起功能障礙是有效的，但其他的化合物在此試驗皆顯示沒有相同的功效，因此，系爭專利發明為使用西地那非治療勃起功能障礙。為符合專利法第27條第(3)項的規定，系爭專利必須揭露以上的內容。雖然系爭專利的發明說明揭露「其中一個特別佳的化合物可誘導陽痿男性陰莖勃起」，但未指出西地那非就是該有效化合物、請求項7化合物具有療效或者其他化合物沒有治療勃起功能障礙的效果。系爭專利請求項的結構為漸縮型請求項(cascading claims)，請求項1包含超過260兆個化合物，請求項2至請求項5所包含的請求群數目逐漸變少，請求項6和請求項7則分別包含一個化合物。但即使技藝人士能將有效化合物限縮為第6項及第7項，其仍需要進一步試驗才能判定

其中那一個能夠實際有效的治療勃起功能障礙。縱然Pfizer辯稱Teva已向衛生單位提出含西地那非成分的藥品申請，可見僅依據說明書即可實施該項發明。但此並未改變系爭專利說明書仍需另外做「一個小型研究計畫」，才能判斷請求項第6項或第7項是否包含正確化合物之事實，所以Teva執行該小型研究計畫的事實與Pfizer有充分完整揭露系爭發明的義務無關。

Pfizer確實擁有足以揭露系爭發明「有效化合物」的資訊，但卻選擇以不能清楚說明「發明」為何的方式來撰寫說明書，即使到現在也未提供解釋「如何得知請求項7包含系爭已試驗證實為有效的化合物」，顯然Pfizer刻意選擇隱瞞該資訊。正如先前判例所強調「說明書必須正確而完整，以使……當獨佔期間終止時，公眾人士僅僅藉由專利說明書，就能如同發明人在提出申請時一樣，相同成功地使用系爭發明」。發明所屬技術領域中具有通常知識者在閱讀系爭專利後，無從得知那一化合物顯示能治療勃起功能障礙，Pfizer蓄意地選擇不揭露唯一被發現有效的化合物為何，明顯違背法律規定「說明書應充分揭露發明」之義務。

二、韓國

（一）說明書的揭露

韓國專利法院在判定系爭專利說明書記載是否充分，係依據最高法院2001HU65判決所揭示的原則：「一般而言，機械裝置等相關發明的專利申請說明書上，即使不記載實施範例，所屬技術領域中具有通常知識者，由發明的組成即可明確了解該作用和效果，並可輕易重現。相反的，化學發明中會根據該發明的內容和技術水準而有差異，造成預測可能性到實現可能性之間的落差，未提出試驗資料或記載試驗範例時，所屬技術領域中具有通常知識者，難以明確地了解該發明的效果或輕易的重現，因此通常無法視為已完成的發明。尤其是要求記載藥理效果的醫藥用途發明，其專利申請日之前，說明書必須明確的記載藥理效果及藥理機制，必須記有特定物質有類似藥理效果的藥理資料等試驗範例記載，或是可替代的具體記載，才能視為已完成的發明，以符合說明書記載要件」。

系爭專利發明說明書中與藥理效果有關的記載僅有：「活體外試驗發現本發明化合物為cGMP專一型PDE5的有效選擇性的抑制劑。舉例來說，本發明中特別佳的化合物之一，對於PDE5酵素雖有 $IC_{50}=6.8\text{ nM}$ ，然而其分別對於PDE2和PDE3酵素僅具有微弱的抑制活性，分別是 $IC_{50}\geq 100\ \mu\text{ M}$ 及 $34\ \mu\text{ M}$ 。由此或許可以推定，體內海綿體組織的鬆弛及陰莖勃起，係由本發明化合物對於PDE的抑制，造成上述組織中的cGMP濃度上升所媒介」（第1記載）。「在人類試驗中使用特定特別佳的化合物，採用單日投藥和多重投藥，透過自願者研究經口試驗，至目前為止執行的病人研究中，可以確認特定特別佳的化合物中的一種可誘發陽痿者勃起」（第2記載）。專利法院認為由第1記載及第2記載無法了解「特別佳的化合物」是否就是西地那非。再者，由第2記載也無法得知投藥量、投藥方法和投藥時間等資訊，對於病人群的資料、勃起誘發程度、病人中有多少百分比之人數可被誘發勃起等無從得知，也無法得知該結果係醫生診斷還是病人自我評估。上述記載無法視為是定量化或是可替代具體藥理效果之記載。因此在第1記載及第2記載關於西地那非經口投藥治療勃起功能障礙之藥理效果，皆無法視為所屬技術領域中具有通常知識者，若不給予特殊的知識，就能了解並同時重現的記載。

Pfizer對於上述的現象辯稱「特別佳的化合物」9種PDE5抑制之 IC_{50} 值已在參考文獻中公開，這些數值皆在0.51至3.6 nM之窄範圍內，由9種生物異構物類似的運作機制可輕易推知「特別佳的化合物之一」就是西地那非。惟專利法院認為這些參考文件皆在系爭專利申請日之後才公開，而且也未提及相關發明內容，因此所屬技術領域中具有通常知識者無法在系爭專利申請日前輕易推知上述西地那非等的 IC_{50} 值。即使 IC_{50} 值已知道，還需比較 IC_{50} 值並計算cLogP值，也需檢討親油性同等程度，才能了解「特別佳的化合物中的一種」之化合物，與西地那非具有類似所述試驗效果，因此所屬技術領域中具有通常知識者要明確了解藥理效果並予以重現，將會有過度的負擔。

Pfizer再次辯稱，由於病人的心理因素對於誘發勃起非常敏感，因此無法正確地定量臨床試驗結果。但專利法院在檢視Pfizer所提出的文件後發現，為了獲得正確偵測藥物勃起誘發效果，排除受試者心理因素影響的測試法已被使用，例如可透過雙盲試驗和機械裝置偵測等，因此無法認同Pfizer所主張是因為病人的

心理因素，才無法做出確認定量結果。即使採用病人自我評估方法，系爭專利說明書也無記載投藥等相關資訊，只憑上述的記載，所屬技術領域中具有通常知識者無法明確了解系爭專利發明所述之效果，也無法予以重現，因此Pfizer的主張無任何理由。

再者Pfizer又主張系爭專利發明修正之後也有許多模仿產品申請專利，在其發明說明書內皆引用系爭專利修正說明書之內容，從而可證明系爭專利修正說明書具有技術文獻的作用，可使所屬技術領域中具有通常知識者了解並重現該發明的效果。惟專利法院認為模仿產品與西地那非化學結構不同，而所引用說明書內容部分係關於勃起障礙治療劑領域中廣為人知的背景技術，因此Pfizer的主張無法成為說明書之記載已充分的證據。

（二）說明書的支持

最高法院在2004HU3362判決內對於專利法第42條第4項內規定的「申請專利範圍是否有詳細的說明支持」之判斷基準，是以申請專利當時的技術水平為準，由該發明所屬技術領域中具有通常知識者之立場來看，該申請專利範圍和發明詳細說明的內容是否一致，亦即從說明書的記載是否能清楚的了解到屬於申請專利範圍的技術組成、結合和作用效果來判斷。

系爭專利發明請求項5係包含西地那非用於男性勃起功能障礙的治療，和預防處理的口服投藥用組成物。第1記載及第2記載是本發明申請當時的技術水準，故以勃起功能障礙治療劑領域中具有通常知識者之立場來看，僅以本件發明詳細說明，無法了解西地那非對於勃起功能障礙治療和預防效果，因此系爭專利發明詳細說明無法視為請求項5的支持。

三、中國大陸

(一) 說明書的揭露

專利複審委員會基於專利法第26條第3款的規定，對於已知化合物第二醫藥用途之發明說明書揭露是否充分的判斷基準為：「如果所屬領域技術人員根據說明書記載的技術內容並結合現有技術知識，依然需要花費創造性勞動方可確信所述已知化合物具有所述第二醫藥用途，則不能認為該說明書對於權利要求中要求保護技術方案的公開是充分的。在說明書中沒有記載，僅由申請人或者專利權人掌握的、不屬於現有技術的技術資料，不能用於證明要求保護的技術方案已充分公開」。

系爭專利說明書記載其所述式(I)化合物依其優選程度分為：

- (1) “式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽或含有它們中存在的藥學組合物…” (下稱第一級化合物)；
- (2) “優選的一組式(I)化合物”，(下稱第二級化合物)；
- (3) “一組更優選的式(I)化合物”，(下稱第三級化合物)；
- (4) “特別優選的式(I)化合物”，(下稱第四級化合物)；
- (5) “特別優選的個別的本發明化合物”，共包括9種化合物(下稱第五級化合物)；

系爭專利說明書表述了第一級化合物對於cGMP PDE5酶的選擇抑制作用和第四級化合物之一對cGMP PDE5酶的體外選擇抑制活性資料。但沒有記載對應於上述第五級化合物所包含的9種具體化合物的任何具體資料。

專利複審委員會認為系爭專利說明書只記載了有限的試驗資料，也沒有對於這些有限的資料作出足以認定其具體歸屬的說明，鑒於第一級化合物的數目巨大，即使第四級化合物也超過100種，對於所屬領域技術人員而言，根據系爭專利說明書的教導，從這些逾百種化合物中篩選和確認本專利化合物確實具有「誘發陽痿男性的陰莖勃起」的效果，不能被認為是無須付出創造性勞動，故不能認

為本專利說明書對於權利要求書中技術方案的公開是充分的，本專利不符合專利法第26條第3款的規定。

惟北京市第一中級人民法院對於專利複審委員會所作出的第6228號決定持不同的看法，法院認為系爭專利權利要求中的化合物是說明書中所公開的9個最優選化合物之一，一般情況下，說明書給出的具體化合物的資料或試驗結果是由效果較好的化合物得出的。本專利說明書中給出的「特別優選的化合物」的試驗資料和效果描述應屬於第五級化合物，本領域普通技術人員能夠認為第五級9種化合物都具有大致相同的活性和效果，從而確信本專利的cGMP PDE5抑制劑具有「誘發陽痿男性的陰莖勃起」的效果，且不需要進行篩選。因此，本領域普通技術人員確認作為第五級9種化合物之一的權利要求化合物具有說明書所述的治療效果是合乎情理的，本案爭議專利符合專利法第26條第3款之規定。

（二）說明書的支持

中國大陸專利法第26條第4款規定：權利要求書應當以說明書為依據，說明要求專利保護的範圍。因此判斷權利要求所要保護的技術方案是否得到說明書支援，應當從說明書整體內容來考慮。如果所屬技術領域的技術人員能夠從說明公開的內容中得到或概括得出該技術方案，且該技術方案能夠解決所述技術問題並達到預期的技術效果，則可認為該技術方案得到說明書的支持。

系爭專利說明書揭露了五個級別的化合物，並指出9個「特別優選的個別的本發明化合物」其中之一西地那非即為權利要求1的化合物，並引用資料記載其對cGMP PDE5抑制劑的體外試驗方法和結果，以及證實一種特別優選的化合物誘發了陽痿男性的陰莖勃起。

專利複審委員會認為通常情況下實施例是對發明優選的具體實施方式的舉例說明，本專利只舉例說明了一種特別優選化合物的活性資料“IC₅₀=6.8nM”，而權利要求1亦僅保護一種特別優選化合物的醫藥用途，故認為說明書實施例的實驗資料就是權利要求1化合物的試驗結果。再者，所屬技術領域的技術人員熟知藥用化合物可以根據具體需要製成適合臨床或製藥用途的鹽類及含有該化合物或其鹽的藥物組合物，而請求人並未提供證據證明權利要求1化合物的藥學上可接

受鹽及含有該化合物或其鹽的藥物組合物將不再具有所述的藥學活性。因此，從系爭專利說明書全部內容能夠得出權利要求1的化合物或其鹽及含有它們中任一種的藥物組合物的新醫藥用途的技術方案，權利要求1符合專利法第26條第4款的規定。

陸、結論

從上各相關國家法院的判決理由及結果可知，對於同一專利發明及證據縱使法律的規定相同，但各法院所採取的基準及推論的重點不盡相同，因此造成其在推理邏輯及結果不同的差異。

美國聯邦地方法院對於先前技術範圍的建立是一整體的概念，並且非常著重相關領域一般技術水平的確立，所有的判斷基準點以此出發，也就是一個擁有相關技術專長碩、博士的研究團隊，在當時對於勃起機制不完全了解及所有的勃起功能治療知識皆是從活體外實驗而來，並相信口服降血壓劑會引起陽痿副作用之環境背景下，這個高知識水準的研究團隊會有動機，將降血壓劑西地那非以口服投藥方式來治療陰莖勃起功能障礙的疾病，並能確信這樣的轉用能獲得成功？答案似乎是否定的。這個判決結果也與威而鋼治療功效是意外發現的而不是從研究推導出的情形相吻合。

歐洲專利局上訴委員會在評斷進步性時是先確立一個最接近的前案，而這個最接近前案的技術內容是影響系爭專利發明是否顯而易見的關鍵地位。（D29）文件揭露了包含西地那非的相同結構化合物具有cGMP PDE抑制活性，並能提高cGMP之濃度及能以口服方式投藥。而（D30）文件同樣揭示zaprinast具有cGMP PDE抑制活性，並能提高cGMP之濃度，但兩者化學結構不同且其係活體外實驗非以口服投藥測試，在與請求保護發明有同一目的或目標並為最少的結構修改情況考量下，（D29）文件是最接近的前案。因此系爭專利與最接近前案（D29）文件比較後所要評量的是能口服投藥的cGMP PDE抑制劑，通常知識者是否能將其用於治療陰莖勃起功能障礙？很湊巧的是剛好有相關文件對PDE5抑制劑有更進一步的醫療指示，其包括用於陰莖勃起功能障礙治療潛力的建議，上訴委員會認

為結合上述資料，很明顯的通常知識者將會（would）推導到系爭專利發明。今若改採（D30）文件為最接近的前案，由於zaprinast皆是活體外實驗顯現其功效，加於當時通常知識者普遍認為口服投藥抗高血壓藥劑會引起陽痿副作用，因此，由這些文件來評量系爭專利發明以口服投藥西地那非來治療勃起功能障礙是否為顯而易見時，其結果可能會有所改觀。

相同的，韓國及中國大陸也是從通常知識者結合現有技術的難易來判斷進步性，但兩者更偏重技術層面的推導。韓國法院認為無論在技術領域、發明目的及醫療用途皆與先前技術相同，再加上先前文獻所揭露的投藥路徑，可輕易結合得出系爭專利發明。惟中國大陸卻認為無論從化學結構及已知的性質來看均非顯而易見，尤其是西地那非的化學結構與用於實驗之降高血壓劑皆不同，根本無從推知，必須通過大量的勞力才能得到所述的用途發明。中國大陸在進步性的判斷中，以是否須要通過大量的勞力才能得到所述發明的觀點，是其他國家所沒有的。

而在說明書揭露及支持的判斷上各國似乎更紛歧；加拿大最高法院花了很大的篇幅在釐清判斷說明書的揭露必須從說明書及所有請求項整體來評量，並且必須揭露至公眾人士僅藉由專利說明書，就能如同發明人在提出申請時一樣，相同成功地使用該發明之零差距的嚴格標準。相同的，韓國專利法院雖沒有如同加拿大最高法院在說明書的揭露必須零差距的嚴格標準，但認為在化學領域較其他的技術領域須有較高的標準，不僅要有藥理相關試驗數據及範例的證明，而且這些數據及範例必須不能造成通常知識者了解及重現的負擔才行。中國大陸在說明書揭露的認定是最寬鬆的，認為說明書所揭露的是較佳的結果，而且能對應至最小範圍的請求項中，只要讓通常知識者能確認請求項中皆有相同的效果而不須付出創造性勞動即可。

最後，韓國及中國大陸在支持要件的判斷觀點雖然相近，韓國認為支持要件是申請範圍和發明詳細說明的內容一致，也就是申請專利範圍的技術組成必須在說明書中能清楚了解；而中國大陸也認為須從說明書得出技術方案，且該技術方案能夠解決所述問題及達到預期的效果，但由於兩者在說明書揭露的推論結果不同，而延伸至是否為說明書可支持結果也不同。