醫藥化合物之顯而易見性探討——以羥二氫嗎啡酮與羥二氫可待因酮為例

郭廷濠

壹、前言

貳、羥二氫嗎啡酮、羥二氫可待因酮及 ABUK 化合物之結構介紹

參、羥二氫嗎啡酮及羥二氫可待因酮之合成介紹

一、羥二氫可待因酮之合成途徑

二、羥二氫嗎啡酮之合成途徑

三、副產物的生成途徑

四、與本案相關之 FDA 通告

肆、美國判決案例

一、2016 年的普渡製藥案件

二、2019 年的 Endo 藥廠案件

伍、相關問題與討論

一、揭露未知悉之前驅物質未必非顯而易見

二、主張藥物同類解釋規則時仍須考量當時普遍使用之藥物

三、FDA 通告係先前技術

四、可否以相似化合物、相同製備程序及相仿產物類推適用特定程序

五、FDA 通告是否未提供合理期待來完成系爭專利之純化程度

陸、結論

作者現為高考專利師及格。
本文相關論述僅為一般研究探討，不代表本局及任職單位之意見。

摘要

複數證據間之相關技術是否可合理結合，一直是顯而易見性用來判斷專利有效性的關鍵議題之一，本文以羥二氫嗎啡酮與羥二氫可待因酮二藥物之合成及純化程序為主軸，並藉由美國聯邦巡迴區上訴法院判決來深究該議題，希望藉由本文對於該二藥物的相關訴訟案件之探討，使產、官、學界能獲得一定的助益。

關鍵字：藥物、學名藥、顯而易見性、類鴉片、羥二氫嗎啡酮、羥二氫可待因酮
Drugs、Generic Drug、Obviousness、Opioids、Oxymorphone、Oxycodone

壹、前言

羥二氫嗎啡酮（oxymorphone）與羥二氫可待因酮（oxycodone）是臨床上重要的止痛藥物，可使用於緩解化療患者的嚴重疼痛。惟其相關之專利訴訟較罕見，且未具備一定專業背景者較難理解相關判決之內容，故尚未見有以此為主軸討論相關專利訴訟案件之文章。

因此，本文擬藉由羥二氫嗎啡酮、羥二氫可待因酮及 α,β 不飽和酮結構（alpha, beta unsaturated ketone, ABUK）化合物之結構介紹、羥二氫嗎啡酮及羥二氫可待因酮之合成介紹及相關專利案件及其相關問題與討論，循序漸進地深入探討羥二氫嗎啡酮與羥二氫可待因酮之醫藥專利顯而易見性議題。

貳、羥二氫嗎啡酮、羥二氫可待因酮及 ABUK 化合物之結構介紹

羥二氫嗎啡酮與羥二氫可待因酮具有共通的結構，如圖 1 上方，結構中之各環以藍字 A、B、C、D 及 E 標示，並以紅字編號。二者結構差異如圖 1 下方紅色處所示，僅有 A 環的第 3 位置上是羥基（hydroxyl group）或甲氧基（methoxy）之差異。

另外，圖 1 上方結構的綠字部分可見，C 環的第 6 位置上為一酮結構（ketone），而同一環上之第 7 位置與第 8 位置間具有雙鍵時，第 7 位置稱為 α 位置，第 8 位置則稱為 β 位置。整體第 6 位置的酮結構、第 7 位置與第 8 位置的雙鍵，稱為 ABUK。具有 ABUK 的相關化合物群，於本文統一稱為 ABUK 化合物。

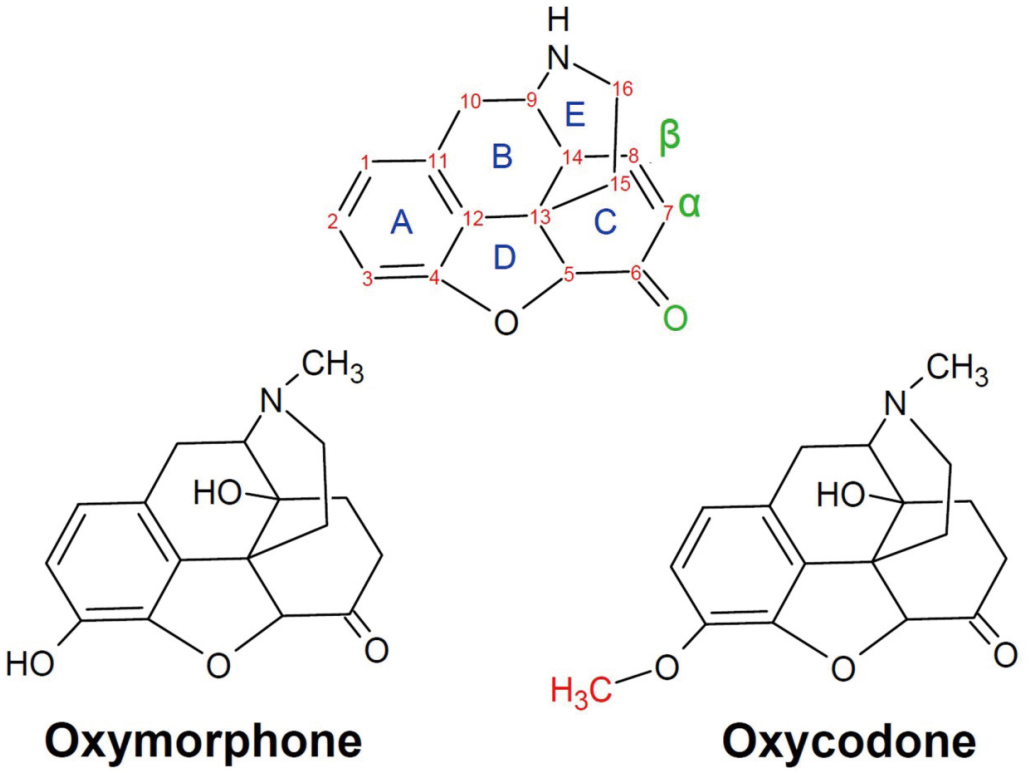

圖 1　羥二氫嗎啡酮及羥二氫可待因酮之結構圖

參、羥二氫嗎啡酮及羥二氫可待因酮之合成介紹

本文涉及羥二氫嗎啡酮與羥二氫可待因酮之合成途徑及其各階段生成的產物，詳述如下：

一、羥二氫可待因酮之合成途徑

圖 2 左側藍字路徑所示者為羥二氫可待因酮之合成途徑。由蒂巴因（thebaine）為起始，經過氧化反應（oxidation）後，可生成 14- 羥可待因酮（14-hydroxycodeinone），此係為一 ABUK 化合物，14- 羥可待因酮經過氫化作用（hydrogenation）後，可生成羥二氫可待因酮，羥二氫可待因酮加入鹽酸（HCl）反應後，可成為羥二氫可待因酮鹽酸鹽，其為 OxyContin® 之主成分。

二、羥二氫嗎啡酮之合成途徑

圖2右側紅字路徑所示者為羥二氫嗎啡酮之合成途徑。由東罌粟鹼（oripavine）為起始，經過氧化反應後，可生成 14- 羥基嗎啡酮（14-hydroxymorphinone），此係為一 ABUK 化合物，14- 羥基嗎啡酮經過氫化作用後，可生成羥二氫嗎啡酮，羥二氫嗎啡酮加入鹽酸反應後，可成為羥二氫嗎啡酮鹽酸鹽，其為 Numorphan® 之主成分。

三、副產物（by-product）的生成途徑

圖 2 中間綠字路徑所示者為副產物的生成途徑。羥二氫可待因酮與羥二氫嗎啡酮之合成途徑皆須經過氧化反應，此時，會生成副產物，該副產物為 8α,14— 二羥基 -7,8- 二氫可待因酮（8α, 14-dihydroxy-7,8-dihydrocodeinone，下稱 8α- 羥基化合物）與 8β,14— 二羥基 -7,8- 二氫可待因酮（8β, 14-dihydroxy-7,8-dihydrocodeinone，下稱 8β- 羥基化合物），二者為同分異構物（isomer）。

8α- 羥基之化合物與 8β- 羥基之化合物若未經過適當處理，則於加入鹽酸反應後，羥二氫可待因酮與羥二氫嗎啡酮合成途徑所生的 8α- 羥基之化合物與 8β- 羥基之化合物會分別生成 14- 羥可待因酮與 14- 羥基嗎啡酮。

與本文相關者係若前述之羥二氫可待因酮之合成途徑與羥二氫嗎啡酮之合成途徑未經過妥善的純化步驟（purification），除去副產物，則最終雖能獲得預期的羥二氫可待因酮鹽酸鹽或羥二氫嗎啡酮鹽酸鹽，但會伴隨著一定量的 ABUK 化合物。

四、與本文相關之 FDA 通告（FDA communication）

於 2004 年，美國食品藥物管理局（Food and Drug Administration, FDA）擔憂 ABUK 化合物具有潛在毒性，因此，強制規定申請羥二氫可待因酮與羥二氫嗎啡酮相關新藥或學名藥許可證之藥廠須將 ABUK 化合物的殘存量降至少於 10ppm（一百萬分之一，或 0.001%）。

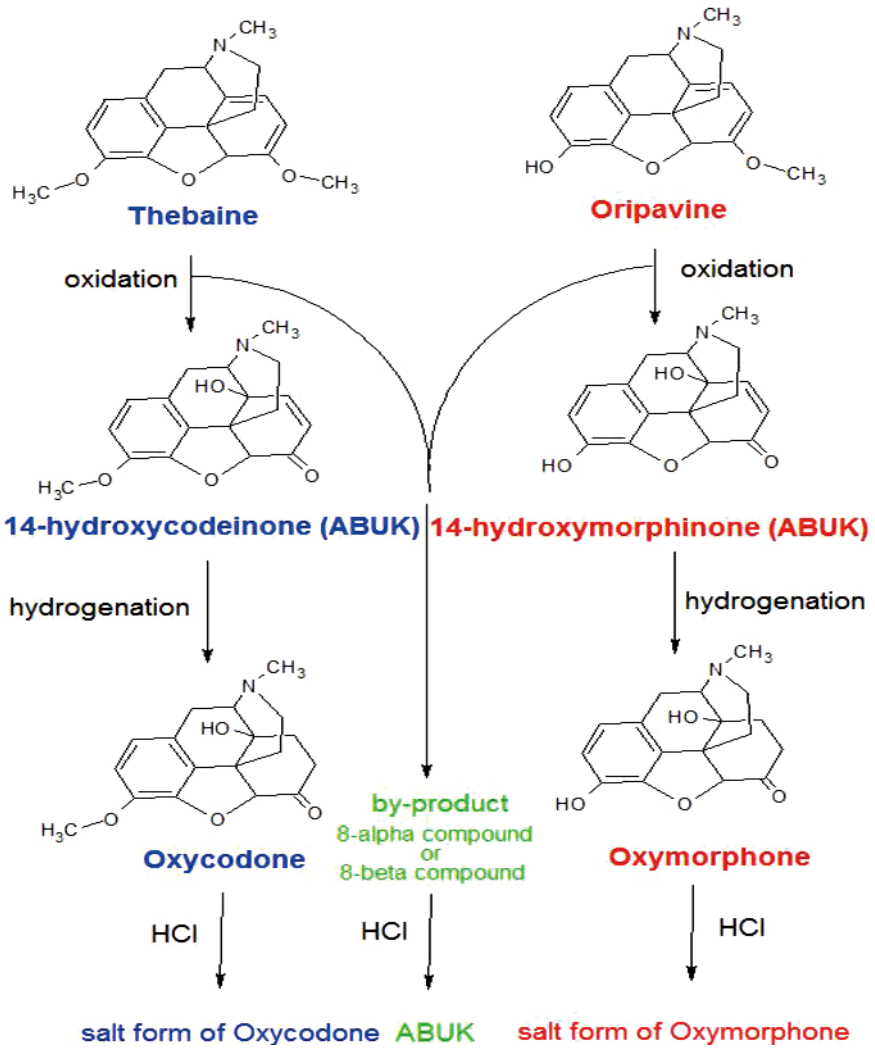

圖 2　羥二氫嗎啡酮及羥二氫可待因酮之合成圖

肆、美國判決案例

本文選出二篇美國聯邦巡迴區上訴法院（CAFC）訴訟案例，分別與降低羥二氫可待因酮合成途徑中所生成之 ABUK 化合物及降低羥二氫嗎啡酮合成途徑中所生成之 ABUK 化合物有關。

前者之系爭專利被法院認定因顯而易見而無效，後者之系爭專利則不因顯而易見而無效。以下僅探討顯而易見性爭點，其餘部分簡要敘述。

一、2016 年的普渡製藥（Purdue Pharma）案件[1]

（一）案例事實

系爭專利有四，為美國專利 7,674,799 號（下稱 '799 專利）、7,674,800 號（下稱 '800 專利）、7,683,072 號（下稱 '072 專利）及 8,114,383 號（下稱 '383 專利），專利權人為普渡製藥。Teva 等多家學名藥廠向 FDA 申請 OxyContin® 學名藥許可之簡易新藥上市程序（Abbreviated New Drug Application, ANDA），普渡製藥對 Teva 等多家學名藥廠分別提起侵權之訴，案件合併於美國紐約州南區地區法院，地區法院認定 Teva 學名藥廠侵權，惟系爭專利因顯而易見而無效，普渡製藥不甘服並向 CAFC 上訴。

'799 專利、'800 專利及 '072 專利係與降低羥二氫可待因酮中的 ABUK 化合物相關之三件專利，該三專利亦揭露了形成 ABUK 化合物的前步驟物質為 8α- 羥基之化合物，而當時之先前技術僅知悉前步驟物質為 8β- 羥基之化合物。'383 專利則與防止濫用（abuse-resistant）組成相關，因為羥二氫可待因酮具有一定的成癮性，因此，臨床上廣泛使用羥二氫可待因酮後，開始出現了濫用的情形。成癮者會將舊有的 OxyContin® 組成壓碎成粉末，進一步採用經鼻吸入或注射的方式來獲得高劑量的藥物，為了防止濫用，'383 專利採用了高分子量的聚環氧乙烷（polyethylene oxide），來提高藥物的耐壓度達到至少 500 牛頓（N）。故現有的 OxyContin® 組成皆具有此防壓碎組成。

本案相關法院訴訟的爭點有：降低 ABUK 化合物之三件專利是否顯而易見（此部分涉及專利中揭露未知悉之 8α- 羥基之化合物是否可被認為非顯而易見）及 '383 專利是否無效。

[1] Purdue Pharma L.P. v. Epic Pharma, LLC., 811 F.3d 1345,1345 (Fed. Cir. 2016).

（二）降低 ABUK 化合物之三件專利是否顯而易見

上訴時，普渡製藥主張地區法院錯誤認定 8α-羥基之化合物為系爭三件專利中不需要者，即該所屬技術領域中具有通常知識者僅在意如何除去 ABUK 化合物，而不在乎 ABUK 化合物的來源。地區法院亦錯誤認定部分 ABUK 化合物係由 8α-羥基之化合物而來，此為製法界定產物的限制（product-by-process limitation）而顯而易見，且次要考量不足以支持系爭三件專利非顯而易見。

1、發現 8α-羥基之化合物的部分

普渡製藥主張地區法院不將發現 8α-羥基之化合物視為系爭三件專利的核心是錯誤的，其援引 Eibel 案件[2]指出「當發明人發現所欲解決的問題之來源非顯而易見時，並將其適當補救（remedy），即便該補救為該領域已普遍知悉的，此發明仍係非顯而易見且值得授予專利。」因此，與本案相近，發現 ABUK 化合物的來源非顯而易見，所以，採用已知的氫化作用來獲得羥二氫可待因酮鹽係非顯而易見。CAFC 則認為普渡製藥於本案中援引 Eibel 案件有誤，因為即便認定 ABUK 化合物非顯而易見，欲完成系爭三件專利仍與 ABUK 化合物的來源為何無涉。Eibel 案件於本案中不適用，Eibel 案件中的程序（涉訟專利）涉及機器前置處理的補救，而本案系爭三件專利請求項所主張的範圍皆聚焦於最終產物具有低量之 ABUK 化合物，而非由 8α-羥基之化合物產生 ABUK 化合物（即前置步驟）。而 ABUK 化合物無論係由 8α-羥基之化合物（系爭三件專利所揭露）而來，或是由 8β-羥基之化合物（先前技術所揭露）而來，皆對於該所屬技術領域中具有通常知識者欲除去 ABUK 化合物而獲得低 ABUK 化合物的羥二氫可待因酮無影響。

雖然，普渡製藥仍抗辯需知悉 ABUK 化合物係由 8α-羥基之化合物而來，否則該所屬技術領域中具有通常知識者無法執行氫化作用

[2] Eibel Process Co. v. Minnesota & Ontario Paper Co., 261 U.S.45, 68, 43 S.Ct. 322, 67 L.Ed. 523 (1923).

的步驟來獲得低 ABUK 化合物的羥二氫可待因酮。CAFC 再次表示，如同前述，本案系爭三件專利請求項所主張的範圍皆為最終產物，也就是羥二氫可待因酮中具有低量之 ABUK 化合物，並非前置步驟由 8α-羥基之化合物產生 ABUK 化合物。因此，本案的爭點應該是該所屬技術領域中具有通常知識者使用氫化作用來除去 ABUK 化合物是否顯而易見，而非 ABUK 化合物究竟係由 8α-羥基之化合物或 8β-羥基之化合物所生成。

2、ABUK 化合物係由 8α-羥基之化合物生成的限制

普渡製藥抗辯因為系爭三件專利中的 ABUK 化合物係由 8α-羥基之化合物而來，而該 8α-羥基之化合物非該技術領域已知的 ABUK 化合物來源，故系爭三件專利應非顯而易見。首先是，該 ABUK 化合物係由 8α-羥基之化合物生成的限制並非製法界定產物的限制，再者，即便為製法界定產物的限制，其仍不應被忽略。

惟 CAFC 認為由系爭三件專利請求項[3]觀之「一種口服劑量，包括……羥二氫可待因酮鹽酸鹽活性藥劑成分具少於 25ppm 的 14-羥可待因酮，其中，當轉換羥二氫可待因酮為羥二氫可待因酮鹽酸鹽時，至少部分的 14-羥可待因酮係由 8α-羥基之化合物而來。」由於 14-羥可待因酮係由 8α-羥基之化合物而來，於請求項中並未明確表明「由 8α-羥基之化合物而來」之相關結構，因此，其確實為製法界定產物的限制。系爭三件專利說明書中描述除去無論何種來源之 14-羥可待因酮，例如「該 ABUK 化合物的前步驟物質為 8α-羥基之化合物、8β-羥基之化合物，或其混和物」，故此係表示不論 14-羥可待因酮的來源為何。由普渡製藥的專家證詞亦可得知無論是 8α-羥基之化合物或 8β-羥基之化合物，皆生成一樣的 14-羥可待因酮，因此，14-羥可待因酮不受來源的影響，故該 ABUK 化合物係由 8α-羥基之化合物生成無法成為限制，且 ABUK 化合物係由 8α-羥基之化合物而來確實為製法界定產物的限制，而決定該製法界定產物之請求

[3] 此處係以 '799 專利之請求項第 1 項為代表。

項是否有效，是考量其產物而非該製法，本案該 14- 羥可待因酮係由 8α- 羥基之化合物而來，對於最終產品，即低 ABUK 化合物的羥二氫可待因酮，與先前技術之間並無差異。故 CAFC 認為地區法院認定系爭三專利係製法界定產物的限制且顯而易見並無錯誤。

3、次要考量

普渡製藥主張地區法院不採納其提出的次要考量，例如商業上成功、他人失敗及解決了長期存在的需求。但 CAFC 皆認為普渡製藥的主張不具說服力。故最終，CAFC 維持了地區法院對於系爭三專利係顯而易見而無效之認定。

（三）'383 專利是否無效

1、McGinity 專利中已揭露類鴉片（opioid）組成與壓碎強度

上訴時，普渡製藥主張地區法院對於 '383 專利因顯而易見而無效之認定有誤。地區法院所審酌的先前技術為 McGinity 專利[4]，McGinity 專利已揭露使用高分子量的聚環氧乙烷來製造控制釋放劑型（controlled-release dosage form）之藥劑組成，且其亦揭露類鴉片組成可利用該組成達到超過 500N。故地區法院認為該所屬技術領域中具有通常知識者有足夠的動機利用 McGinity 專利來完成 '383 專利。

普渡製藥抗辯 McGinity 專利中揭露多種治療化合物適用其專利的組成，止痛藥物中包含了阿斯匹靈（Aspirin）、乙醯胺酚（Acetaminophen）及二氟尼柳（diflunisal），因為 McGinity 專利中所提者皆非類鴉片，故該專利中無法涵蓋至羥二氫可待因酮，即普渡製藥主張同類解釋規則（ejusdem generis）之抗辯。惟地區法院認定 McGinity 專利中對於止痛藥物一詞的解釋應採較廣義的解釋，即包含類鴉片，此種最主要的止痛藥物類型，且於當時，羥二氫可待因酮為最廣泛使用的止痛藥物之一。藉由專家證詞指出於當時，可

[4] WO 97/49384.

適用 McGinity 專利中揭露之緩慢釋放劑型（sustained-release dosage forms）者僅止痛藥物中的類鴉片。因此，CAFC 認為地區法院的認定並無錯誤。

普渡製藥進一步抗辯 McGinity 專利為揭露至少 500N 的限制，但地區法院採用了關鍵性的證據，該證據為 Dr. Fernando Muzzio 所做的壓碎強度測試，該測試中，Muzzio 利用了 McGinity 專利中揭露的各式化學組成、擠壓機（extruder）溫度、螺旋速度（screw speeds）及模具直徑（die diameters）等，來製成許多藥錠以用於測試。該測試發現該些藥錠無一例外皆可承受大於 500N 的壓力。普渡製藥雖然對該測試提出許多抗辯，但 CAFC 仍認為地區法院的認定並無錯誤。

2、是否能結合 McGinity 專利中之揭露

普渡製藥主張地區法院錯誤將 McGinity 專利的不同部分相互結合，來認定 '383 專利的各限制皆已被揭露，例如：地區法院僅從許多的藥物類型中選取「止痛藥物」作為活性成分，再由止痛藥物中選取「羥二氫可待因酮」，且地區法院僅選取適用聚環氧乙烷的實施例來認定 '383 專利無效。

CAFC 認為該部分並無爭議，因為地區法院所選取的揭露部分皆與本案直接相關，且非隨意選取。於 McGinity 專利中已揭露控制釋放組成使用聚環氧乙烷，其亦揭露可能適用該具聚環氧乙烷之控制釋放組成的化合物群，故 CAFC 指出地區法院並非隨意選取來完成 '383 專利。因此，CAFC 仍維持地區法院認定 '383 專利無效之決定。

二、2019 年的 Endo 藥廠（Endo Pharmaceuticals Inc.）案件[5]

（一）案例事實

系爭專利為美國專利 8,871,779 號（下稱 '779 專利），Endo 藥廠為被授權人。Actavis 學名藥廠向 FDA 申請 Numorphan® 學名藥許可之

[5] Endo Pharmaceuticals Inc. v. Actavis LLC., 922 F.3d 1365,1365 (Fed. Cir. 2019).

ANDA，Endo 藥廠因而向美國德拉瓦州地區法院提起侵權訴訟，地區法院認定系爭專利有效且侵權，Actavis 學名藥廠不服判決，向 CAFC 上訴。

‘779 專利涉及低量 ABUK 化合物之羥二氫嗎啡酮，其主要係於羥二氫嗎啡酮製程中利用含硫化合物（sulfur containing compound）來有效降低 ABUK 化合物至可接受的範圍。‘779 專利之請求項第 1 項、第 2 項及第 5 項皆有提及將「14- 羥基嗎啡酮」降至一定程度。

本案相關法院訴訟的爭點有：「14- 羥基嗎啡酮」一詞之解釋及 ‘779 專利是否顯而易見（此部分涉及 FDA 通告是否被認定為先前技術）。

（二）「14- 羥基嗎啡酮」一詞係指「14- 羥基嗎啡酮鹽酸鹽形式」

上訴時，Actavis 學名藥廠主張 ‘779 專利之請求項第 1 項、第 2 項及第 5 項毋庸解釋，因為「14- 羥基嗎啡酮」與「14- 羥基嗎啡酮鹽酸鹽形式」兩者並不相同。惟 CAFC 不同意 Actavis 學名藥廠的主張，其指出地區法院正確解釋了 ‘779 專利中「14- 羥基嗎啡酮」一詞為「14- 羥基嗎啡酮鹽酸鹽形式」。

首先，由有提及「14- 羥基嗎啡酮」一詞的請求項觀之，系爭專利請求項第 1 項揭示「一羥二氫嗎啡酮鹽酸鹽，包含 0.001% 的 14- 羥基嗎啡酮」、第 2 項依附於第 1 項揭示「如請求項第 1 項所述化合物之鹽酸鹽，包含 0.0005% 的 14- 羥基嗎啡酮」及第 5 項依附於第 4 項揭示「如請求項第 4 項所述組成之鹽酸鹽，包含 0.0005% 的 14- 羥基嗎啡酮」，可知前述之「14- 羥基嗎啡酮」一詞係指「14- 羥基嗎啡酮鹽形式或鹽酸鹽形式」。接著，由 ‘779 專利的說明書中的描述亦可知悉「14- 羥基嗎啡酮」一詞係指「14- 羥基嗎啡酮鹽酸鹽形式」。最後，藉由外部證據之 Actavis 學名藥廠專家的證詞，亦可得知當合成出羥二氫嗎啡酮與 14- 羥基嗎啡酮時，同時會得到二者的鹽形式。

是故，無論藉由內部證據或外部證據，‘779 專利的「14- 羥基嗎啡酮」一詞係指「14- 羥基嗎啡酮鹽酸鹽形式」，因此，CAFC 認定地區法院的解釋並無錯誤。

（三）‘779 專利是否顯而易見

Actavis 學名藥廠提出三件先前技術。第一為 Weiss 論文[6]，其揭露利用氫化催化作用將羥二氫嗎啡酮之 ABUK 化合物轉換成羥二氫嗎啡酮。第二為美國專利申請案 Chapman 申請案[7]，其揭露利用氫化催化作用將羥二氫可待因酮之 ABUK 化合物轉換成羥二氫可待因酮，且提供除去羥二氫可待因酮的中間不純物，避免該不純物進一步變為羥二氫可待因酮之 ABUK 化合物。第三為 Rapoport 論文[8]，其揭露利用亞硫酸氫鹽（bisulfite）將羥二氫可待因酮之 ABUK 化合物轉換成羥二氫可待因酮，並可藉由不同的溶解度來分離羥二氫可待因酮之 ABUK 化合物與羥二氫可待因酮。地區法院認為 FDA 提出將羥二氫嗎啡酮與羥二氫可待因酮之 ABUK 化合物降至 0.001% 的通告並非為先前技術，且該所屬技術領域中具有通常知識者並無理由結合三件先前技術來完成 ‘779 專利。

上訴時，Actavis 學名藥廠主張地區法院認定系爭專利非顯而易見有誤，惟 CAFC 並不認同，其指出地區法院僅錯誤將 FDA 通告認定為非先前技術，然 FDA 通告實為一先前技術。

CAFC 認為地區法院的認定並無錯誤。首先，CAFC 認為該所屬技術領域中具有通常知識者並無理由結合 Weiss 論文揭露的羥二氫嗎啡酮氫化催化作用與 Chapman 申請案揭露的除去羥二氫可待因酮的中間不純物，除了因為 Weiss 論文揭露的羥二氫嗎啡酮催化作用並非為關鍵反應，或其單獨無法達到 ‘779 專利的純化程度外，更須考量的是羥二氫嗎啡酮的中間不純物與羥二氫可待因酮的中間不純物二者不同（即 14- 羥基嗎啡酮與 14- 羥可待因酮二者不同），且其產量亦有差異，故 Chapman 申請案揭露的除去羥二氫可待因酮的中間不純物步驟於除去羥二氫嗎啡酮的中間不純物步驟之效能會降低並遭遇到一定的阻礙。Endo 藥廠的專家

[6] Ulrich Weiss, *Derivatives of Morphine. II. Demethylation of 14-Hydroxycodeinone. 14-hydroxymorphinone and 8,14-Dihydroxydihydromorphinone*, 22 J. Organic Chemistry 1505, 1505–08 (1957).

[7] US 2005/0222188A1.

[8] Henry Rapoport et al., *The Synthesis of Thebaine and Northebaine from Codeinone Dimethyl Ketal*, 89 J. Am. Chemical Soc’y 1942, 1942–47 (1967).

證詞指出 Chapman 申請案揭露的除去步驟，很可能在羥二氫嗎啡酮中無效，因為該除去步驟需較長的反應時間，在該較長的反應時間下，僅將羥二氫可待因酮的中間不純物由 2900ppm 降至 400ppm，400ppm 仍會生成大量的 ABUK 化合物，且長反應時間下亦可能出現其他的副反應（side reaction），最終可能導致無法生成希望的產物。因此，該所屬技術領域中具有通常知識者並無合理期待結合 Weiss 論文與 Chapman 申請案。

接著，CAFC 認為該所屬技術領域中具有通常知識者缺乏合理期待利用 Rapoport 論文揭露加入亞硫酸氫鹽與分離的步驟來移除羥二氫嗎啡酮之不純物，因為其未描述任何與 '779 專利的純化程度相關者。Endo 藥廠的專家證詞指出 Rapoport 論文中提及仍有 25% 的 ABUK 不純物存在，此係不佳的純化比率，且 Rapoport 論文的方式除了無法有效移除 ABUK 不純物外，更導致所希望的化合物大量喪失，故該所屬技術領域中具有通常知識者不會相信 Rapoport 論文能達到 '779 專利所述的 0.001% 純化程度。

最後，CAFC 認為 Weiss 論文、Chapman 申請案、Rapoport 論文三者的教示及 FDA 通告並未提供該所屬技術領域中具有通常知識者合理期待來完成 '779 專利羥二氫嗎啡酮的純化程度。FDA 通告僅描述了所欲解決羥二氫嗎啡酮不純物的問題產生了變化，即該 FDA 通告僅將羥二氫嗎啡酮之 ABUK 化合物限制為 0.001% 作為其核准之依據，且 FDA 通告未教示如何達到該標準，因而無法提供該所屬技術領域中具有通常知識者利用 Rapoport 論文所揭露之方法，或採用含硫之方法可更有效處理羥二氫嗎啡酮之 ABUK 化合物。因此，該 FDA 通告不足以指引該所屬技術領域中具有通常知識者利用 Weiss 論文、Chapman 申請案，與 Rapoport 論文三者之揭露來達到 0.001% 的純化程度。此結論亦可由 '779 專利的發明人嘗試大量的實驗與經歷了許多失敗，最終完成 '779 專利來支持。故該所屬技術領域中具有通常知識者無法合理期待完成 '779 專利。

Actavis 學名藥廠主張地區法院給予該合理期待完成 '779 專利之測試較高的標準，但 CAFC 認為地區法院已採適當且正確的標準，故地區法院的認定並無錯誤。

綜上，CAFC 認為地區法院對於‘779 專利有效的認定並無錯誤。

伍、相關問題與討論

一、揭露未知悉之前驅物質未必非顯而易見

「2016 年的普渡製藥案件」中，普渡製藥援引前案主張地區法院不將其發現先前技術未揭露之前驅物質 8α-羥基之化合物視為系爭三件專利的核心是錯誤的，由於其發現 ABUK 化合物未知悉之前驅物質來源，故應視為非顯而易見，所以，即使採用已知的氫化作用來獲得羥二氫可待因酮鹽仍係屬非顯而易見。但 CAFC 認為普渡製藥援引的案件有誤，因為即便認定 ABUK 之前驅物質（8α-羥基之化合物）非顯而易見，欲完成系爭三件專利仍與 ABUK 化合物的來源為何無涉，且系爭三件專利請求項所主張的範圍皆在於最終產物具有低量之 ABUK 化合物，而非前置步驟之由 8α-羥基之化合物產生 ABUK 化合物。而 ABUK 化合物無論係由 8α-羥基之化合物，或是由 8β-羥基之化合物而來，皆對於該所屬技術領域中具有通常知識者欲除去 ABUK 化合物而獲得低 ABUK 化合物的羥二氫可待因酮無影響。

由該案件可知，即便系爭專利中揭露有先前技術中未知悉的前驅物質，未必能為非顯而易見之技術特徵。而本文認為，由該案可進一步知悉：

（一）於醫藥專利中，當該專利的必要技術特徵在於其他步驟之產物時，則揭露未知悉的前驅物質就可能不被視為需判斷之技術特徵。因為該案件中，普渡製藥系爭三件專利請求項的必要技術特徵皆在於最終產物具有低量之 ABUK 化合物，故其所揭露之未知悉的 8α-羥基之化合物不被視為需判斷之技術特徵。

（二）於醫藥專利中，該未知悉的前驅物質與已知悉的前驅物質同時存在且皆生成相同產物時，則揭露該未知悉的前驅物質就可能不被視為需判斷之技術特徵。因為該案件中，該所屬技術領域中具有通常知識者僅希望除去 ABUK 化合物，雖然，ABUK 化合物可能由 8α-羥基之化合物或是 8β-

羥基之化合物而來，但由於二前驅物質同時存在且皆生成相同之 ABUK 化合物，因此，該所屬技術領域中具有通常知識者不會特別探究該欲除去之 ABUK 化合物的來源。故揭露未知悉的 8α- 羥基之化合物仍不被視為需判斷之技術特徵。

（三）細究法院何以認定系爭專利中雖揭露有先前技術中未知悉的前驅物質，但仍顯而易見？本文認為關鍵原因在於系爭專利中該前驅物質的記載被認定為製法界定產物的限制，因為，於此限制下必要技術特徵在於最後步驟之產物而非中間步驟。於該案件中，系爭專利之必要技術特徵在於最後低量之 ABUK 化合物的生成，此部分業已顯而易見，而非中間 8α- 羥基之化合物或是 8β- 羥基之化合物可生成 ABUK 化合物，雖然此部分 8α- 羥基之化合物仍未知悉，但對於技術特徵已顯而易見的判斷無影響。

二、主張藥物同類解釋規則時仍須考量當時普遍使用之藥物

「2016 年的普渡製藥案件」中，普渡製藥抗辯先前技術中揭露多種治療化合物適用特定的組成，於止痛藥物中揭露有阿斯匹靈、乙醯胺酚及二氟尼柳等，因為所提及者皆非類鴉片，故該專利中無法涵蓋至羥二氫可待因酮。惟地區法院認定先前技術中對於止痛藥物一詞的解釋應採較廣義的解釋，即包含類鴉片，因為類鴉片為最主要的止痛藥物類型，且於當時，羥二氫可待因酮為最廣泛使用的止痛藥物之一。因此，CAFC 認為地區法院認定先前技術已揭露羥二氫可待因酮適用特定的組成並無錯誤。

本文認為由該案件可知，雖然先前技術揭露上位分類之止痛藥物，下位則皆提及阿斯匹靈、乙醯胺酚及二氟尼柳等非類固醇型消炎藥物（non-steroidal anti-inflammatory drugs），但仍不能忽略同屬上位分類為止痛藥物，而下位分類為類鴉片之嗎啡、羥二氫可待因酮及羥二氫嗎啡酮等，且於當時，羥二氫可待因酮為普遍使用於治療嚴重疼痛者。細究法院何以採較廣義解釋的認定？本文認為主要的原因在於普渡製藥主張同類解釋的先前技術中，未能完全支持該「止痛藥物『僅』有阿斯匹靈、乙醯胺酚及二氟尼柳等」的解釋。因為該先前技術中與緩慢釋放劑型直接相關，而於當時的止痛藥物中僅有普遍使用之類鴉片（包含羥二氫可待因酮）有此緩慢釋放劑型，因此，應將當時普遍使用之類鴉片考量在內。

由是可知，若欲主張先前技術中之揭露藥物有同類解釋規則適用時，仍須（一）視該先前技術中是否能完全支持該同類解釋規則，（二）若未能完全支持，則仍須考量當時普遍使用之其他同類藥物。

三、FDA 通告係先前技術

（一）FDA 通告

本文所稱之 FDA 通告又稱藥物安全資訊或通告（Drug Safety Communications），旨在提供醫療人員或患者就其開立之藥物與使用之藥物所涉的新發現之安全問題，以利臨床治療上之因應。

常見之 FDA 通告係由於長期使用藥物後發現先前臨床試驗中所未能發現之副作用，因為，於藥物上市後，FDA 仍會繼續監督上市藥物的安全性[9]。此亦稱為第四期臨床試驗。

若於第四期臨床試驗時，發現重大的藥物安全問題，則藥物有可能面臨下市風險。例如：Vioxx ® 即為適例，該藥物因為重大安全疑慮於 2004 年 9 月 30 日由藥廠主動全球下市[10]。

（二）FDA 通告係先前技術

「2019 年的 Endo 藥廠案件」中，地區法院原先認為 FDA 降低 ABUK 化合物至 0.001% 的通告並非為先前技術，惟 CAFC 並不認同，CAFC 明確指出 FDA 通告實為一先前技術。

由該案件觀之，地區法院與 CAFC 對於 FDA 通告採取不認同的認定，似有疑義。然，本文認為由 CAFC 的認定可知悉，無論 FDA 通告所揭露的內容為何，其皆為先前技術而無爭議。

---

9 FDA, Drug Safety Communications, https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/drug-safety-communications (last visited Nov. 21, 2022).

10 FDA, Vioxx (rofecoxib) Questions and Answers, https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/vioxx-rofecoxib-questions-and-answers (last visited Nov. 21, 2022)".....Merck & Co., Inc. voluntarily withdrawing Vioxx from the market due to safety concerns."

（三）FDA 通告係先前技術之實益

由前述可知，FDA 通告係先前技術。而本文認為討論 FDA 通告係先前技術之實益在於得以其單獨判斷系爭專利是否因先占（anticipate）而無效，或得以 FDA 通告與其他先前技術之結合來認定系爭專利是否因顯而易見而無效。

四、可否以相似化合物、相同製備程序及相仿產物類推適用特定程序

為本文欲陳述重點在於「參、羥二氫嗎啡酮及羥二氫可待因酮之合成介紹」中所述，羥二氫嗎啡酮與羥二氫可待因酮二者化學結構相似，且二者之合成途徑皆須經過氧化作用、氫化作用及加入鹽酸來完成，故二者製備程序相同。又，二者於氧化作用中皆會產生副產物，於加入鹽酸後也都會產生 ABUK 化合物，二者之 ABUK 化合物（14- 羥可待因酮或 14- 羥基嗎啡酮）於結構上僅略有差異，即二者產物相仿。

此處所衍生問題係若先前技術僅揭露一適用於羥二氫可待因酮之純化技術程序，是否能因為羥二氫嗎啡酮與羥二氫可待因酮二者化學結構相似、合成途徑相同及二者之 ABUK 化合物相仿，而認為該純化技術程序亦能適用於羥二氫嗎啡酮？

於「2019 年的 Endo 藥廠案件」中，CAFC 認為該所屬技術領域中具有通常知識者並無理由結合 Weiss 論文揭露的羥二氫嗎啡酮氫化作用與 Chapman 申請案揭露的除去羥二氫可待因酮的中間不純物。最主要的考量點是羥二氫嗎啡酮的中間不純物與羥二氫可待因酮的中間不純物二者不同（即 14- 羥基嗎啡酮與 14- 羥可待因酮二者不同），且其產量亦有差異，故 Chapman 申請案揭露的除去羥二氫可待因酮的中間不純物步驟於除去羥二氫嗎啡酮的中間不純物步驟之效能會降低並遭遇到一定的阻礙。進一步，由專家證詞可得知 Chapman 申請案揭露的除去步驟，很可能在羥二氫嗎啡酮中無效，因為該除去步驟需較長的反應時間，在該較長的反應時間下，僅將羥二氫可待因酮的中間不純物由 2900ppm 降至 400ppm，400ppm 仍會生成大量的 ABUK 化合物，且長反應時間下亦可能出現其他的副反應，最終可能導致無法生成希望的產物。因此，該所屬技術領域中具有通常知識者並無合理期待結合 Weiss 論文與 Chapman 申請案而能完成 '779 專利。

是以，本文認為由該案可知，即便是羥二氫嗎啡酮與羥二氫可待因酮二者化學結構相似、合成途徑相同及二者之 ABUK 化合物相仿，而特定之羥二氫可待因酮純化技術程序，仍未必可類推適用於羥二氫嗎啡酮。

綜上，本文認為即便最終化學結構相似、合成途徑相同及中間化合物相仿，在是否得類推適用特定程序時，主張得類推之人仍須負相當的舉證責任證明該特定程序得類推，而非僅以化合物相近及合成途徑相同作空泛的主張。

五、FDA 通告是否未提供合理期待來完成系爭專利之純化程度

「2019 年的 Endo 藥廠案件」中，CAFC 認為先前技術的教示及 FDA 通告並未提供該所屬技術領域中具有通常知識者合理期待來完成系爭專利羥二氫嗎啡酮的純化程度。由於 FDA 通告中僅將羥二氫嗎啡酮之 ABUK 化合物限制為 0.001% 作為其核准之依據，且其未教示如何達到該標準，因而無法提供該所屬技術領域中具有通常知識者利用先前技術所揭露之方法，或採用含硫之方法可更有效處理羥二氫嗎啡酮之 ABUK 化合物。因此，該 FDA 通告不足以指引該所屬技術領域中具有通常知識者利用先前技術之揭露來達到 0.001% 的純化程度。此結論亦可由系爭專利的發明人嘗試大量的實驗與經歷了許多失敗，最終完成系爭專利來支持。故該所屬技術領域中具有通常知識者無法合理期待完成系爭專利。

由該案件判決可知，FDA 通告僅係變動純化程度，故未能提供合理期待來完成系爭專利之純化程度。然，本文認為此處 CAFC 的認定尚有疑慮。

本文較贊同 Stoll 法官所提出之不同意見書，因為本文認為無論 FDA 通告的純化程度變動為何，其已明確提供了該所屬技術領域中具有通常知識者一定動機來完成系爭專利，該所屬技術領域中具有通常知識者為了獲准藥物許可證，會有強烈之動機尋求先前技術之純化方法，以達到 FDA 之要求。故於該案件，本文認為 FDA 通告已提供合理期待來完成系爭專利之純化程度。

值得補充者係 Stoll 法官於不同意見書更強烈的表示，該 FDA 通告應該可使系爭專利被認為先占，或甚至系爭專利的技術特徵，即純化程度 0.001%，與 FDA 通告相同。該技術特徵完全被 FDA 通告揭露，或係以 FDA 通告之內容申請專利，應非專利制度所認為適格的保護對象。

陸、結論

羥二氫嗎啡酮與羥二氫可待因酮在緩解疼痛上具重要性，於製程中如何減少ABUK化合物的產生更是相關藥廠所面臨的重要課題。是以本文藉由羥二氫嗎啡酮與羥二氫可待因酮相關之二篇CAFC判決，深入探討其顯而易見性相關之議題。

其中，相關問題與討論詳細討論了揭露未知悉之前驅物質未必非顯而易見、主張藥物同類解釋規則時仍須考量當時普遍使用之藥物、FDA通告係先前技術、可否以相似化合物、相同製備程序、相仿產物類推適用特定程序及FDA通告是否未提供合理期待來完成系爭專利之純化程度等五大部分。

希望藉由本文對於羥二氫嗎啡酮及羥二氫可待因酮的相關案件探討，讓該二藥物之專利訴訟相關議題能更為清晰明瞭，並使產、官、學界能獲得一定的助益。