



美國專利法上化學發明之非顯而易知性研究（上）

鄭煜騰*

摘要

本文說明美國判決中對於化學發明之非顯而易知性的判斷原則的歷史演進，以及 *KSR* 案的判決結果如何影響日後化學發明非顯而易知性之判斷。我國專利審查基準中，與化學發明特別相關者為第二篇發明專利實體審查第十章醫藥相關發明。本文藉由比較美國與我國對於化學發明之非顯而易知性（進步性）的判斷原則，對我國醫藥審查基準中有關化合物之進步性的判斷原則提出一些粗淺的建議。

關鍵字：專利、非顯而易知性、進步性、先前技術、具有通常技術者、化學發明、化合物、醫藥品、反向教示、明顯可嘗試

壹、前言

於 2007 年 4 月 30 日，美國最高法院判決確定 *KSR* 案，認為 CAFC 所採用的 TSM 測試法過於僵化且與先例不一致。*KSR* 案之所以重要是因為其為自從 1952 年美國修訂專利法第 103 條，將非顯而易知性納入專利要件以來，除了 1966 年的 *Graham* 案外，最高法院對於非顯而易知性的認定標準表示意見。最高法院所審理的這兩個案件，其涉及的技術都與機械

收稿日：100 年 3 月 31 日

* 現為華鼎國際專利商標事務所專利部副理，主要學經歷：國立中央大學化工所、國際通商法律事務所科技襄理。



結構相關，而無關乎化學發明。

機械發明與化學發明分屬不同領域，且本質上多所不同。例如，機械發明人創作之順序係「先性質，後結構」，化學發明人對此則是「先（化學）結構，後性質」¹、化學反應具有較高的不可預測性、化學家無法直接根據化合物的結構式或名稱得知其性質²。因此，有 USPTO 專門審查有機化學專利申請案的審查官提議，化學發明應不適用美國專利法第 103 條之規定³。

而且，最高法院所處理的顯而易知的問題，大都屬於習知元件的組合，與化學發明中常見新結構化合物是否為顯而易知的問題，在屬性上也有很大的差別⁴。因為化合物是由化學基團所構成，但是每個基團的作用會隨所處化合物結構位置不同而改變，即便是化學家也很難從化合物結構得知其具有的性質，化學基團之組合、置換與轉用，常常造成不可預期之結果，若將化學基團比擬為元件，去適用相關的非顯而易知性檢驗法基本上是不可行的。

由上述可知，最高法院這兩個判決，就技術領域與顯而易知問題的屬

¹ 董安丹，美國專利法上非顯著性之判斷（上）——化學發明非顯著性之研究，智慧財產權月刊第 39 期，頁 39-40，2002 年 03 月。機械發明通常可由機械的結構設計直接推知其所應具有之性質，但是化學家對於化合物的結構與其性質兩者間之關聯，所知有相當斷層，此種對化學反應的不可預測的特性，使化學家在創作過程僅能藉由不斷的嘗試從已知化合物中增加或移除各種不具獨立作用或意義的化學基，以不斷變易化學分子結構，以求得所需性質的化合物。

² William D. Marsillo, How Chemical Nomenclature Confused the Courts, 6 U. Balt. Intell. Prop. L.J. 29; Fall 1997, pp.1-2.

³ Marion Wayne Western, Is 35 U.S.C. §103 Applicable to Chemical compounds? IDEA, The Patent, Trademark and Copyright Journal of Research and Education, Fall 1964, p.1.

⁴ 張睿哲、朱浩筠，2008 年出國報告，美國華盛頓大學法學院高階智慧財產權 2008 年夏季研習班，經濟部智慧財產局，頁 46，2008 年 11 月 3 日。



性而言，都與化學發明不太相關。*KSR* 案的判決結果是否會影響日後化學發明非顯而易知性之判斷？如會影響，將如何影響？

本文說明美國判決中對於化學發明之非顯而易知性的判斷原則的歷史演進，以及 *KSR* 案的判決結果如何影響日後化學發明非顯而易知性之判斷。我國專利審查基準中，與化學發明特別相關者為第二篇發明專利實體審查第十章醫藥相關發明。本文藉由比較美國與我國對於化學發明之非顯而易知性（進步性）的判斷原則，對我國醫藥審查基準中有關化合物之進步性的判斷原則提出一些粗淺的建議。

貳、化學發明之特殊性

化學發明之特殊性至少有二：首先，化學是一種具有高的不可預測性的技術，結構上些許的改變可能引起化合物性質極大的影響。例如，藥學界耳熟能詳的沙利竇邁（thalidomide）事件，沙利竇邁是一種主要販售給孕婦使用的鎮靜劑，在其下架之前，曾引起多達 12,000 位新生兒身體畸形（海豹肢）。沙利竇邁分子結構中含有一個對掌中心，從而形成兩種對掌異構物（enantiomer）⁵，其中構形 R-（+）的結構有中樞鎮靜作用，另一種構形 S-（-）的對映體則有強烈的致畸性。互為對掌異構物之二化合物，其原子的排列次序完全相同，其差異處只是其原子在三度空間所占的方位不同。如能及早了解沙利竇邁分子在人體中的反應機制，只使用引起鎮靜作用 R-（+）結構的分子治療病人，沙利竇邁悲劇或許可以避免。由上述，可知互為對掌異構物之二化合物僅是在三度空間所占的方位不同，就足以

⁵ 我們說右手掌和左手掌互為鏡像，如果兩個異構物互相為另一鏡像而且彼此不相重疊，就是「對掌異構物」。



引起其性質極大的影響。因此，法院審理系爭化合物在發明時的可預見程度有先天上的困難。

第二，化學命名原則⁶允許化學家可以不用管化學品的作用（function）即可對該化學品命名。為了建立顯而易知性的表面證據（*prima facie obviousness*），審查官必須展示先前技術曾揭示完成申請的化合物的動機⁷。理論上化學家可對包含大數目的化學種（*species*）之廣泛定義的化學屬（*genus*）之所有成員命名。由於結構上的小改變可能引起化學性質上不可預測的效應，發明人必定會盡量延伸到所有可能的成員。然而，化學命名程序對於被命名的成員之作用並未有交代。因此，化學家無法預測被命名的成員在特定條件下或與其他化學品結合時如何作用。

審查官必須從整組被命名的化合物之中選擇一或數個化合物當作引證資料，用於與申請的化合物比較。但是，假如所有的名稱除了他們各自的名稱外，並無表達其他資訊，化學家是如何在整組化合物中選擇適當的成員呢？分析上的困難在於藉由命名原則產生的化學品名單與用於產生特定組成物的真正目的之間的區分。不幸地，早期的判決顯示法院有無法正確且一致地維持此區分的問題。

於是，USPTO 與法院發展出推定（*presumption*）與一般化（*generalization*）原則，努力使此區分較易實施。這些一般性適用原則也試著簡化化學不可預測性的考量。例如，早先法院主要注重於申請的化合

⁶ 例如在有機化合物的命名中，會先找出它有幾個官能基，並從碳數還有官能基位置來判斷它的名稱。所以命名的第一個步驟，是找出官能基，再搭配碳的數量來作為命名，而碳的數量通常以甲乙丙丁的方式來表示。第一個原則是找出有機物的最長鏈，第二個原則是找出官能基之後，從最接近主要官能基的碳開始計數。

⁷ *In re Dillon*, 919 F. 2d 688 (Fed. Cir. 1990).



物與揭露在先前技術中的化合物在結構上的近似⁸。此造成一個很強的推定，即假如兩個化合物結構充分相似，該兩個化合物將被認定為顯而易知。後來，法院逐漸轉變為除了化學結構外還要考慮化學性質之更全面性的觀點⁹。

參、化學專利之表面證據（prima facie）明顯

如同所有的專利，化學專利必須符合產業利用性、新穎性及非顯而易知性等專利要件。美國最高法院 *Graham* 案所確立的三階段判斷原則與輔助性判斷因素，也同樣適用於化學專利是否具有非顯而易知性之判斷。然而，由於化學發明之特殊性，法院遂發展出一套獨特的判斷方式。

對於化學化合物之非顯而易知性的判斷，自 1940 年代注重結構上的顯而易知性，演進為 1960 年代之平衡兩部分的分析，即審查官具有起先建立表面證據或「結構上」顯而易知之舉證責任，而申請人則可對此提出答辯證據，以顯示所主張的化合物與先前技術之間真正的差異¹⁰。

依據目前美國專利實務，以下三項要件必須全部呈現，才算已建立表面證據¹¹：

- (i) 所主張的化合物與先前技術的化合物之間結構近似；

⁸ 例如參見 *In re Hass*, 141 F. 2d 122 (Fed. Cir. 1944); *In re Henze*, 181 F.2d 196 (CCPA, 1950).

⁹ 例如參見 *In re Papesch*, 315 F. 2d 381 (Fed. Cir. 1963); *In re Dillon*, 919 F.2d 688.

¹⁰ Harold C. Wegner, *Chemical and Biotechnology Obviousness in a State of Flux*, 26 *Biotechnology Law Report* 437 No. 5 (October, 2007), *Mary Ann Liebert, Inc.*, p. 437.

¹¹ Philippe G. Ducor, *Patenting the Recombinant Products of Biotechnology and other Molecules*, *Kluwer Law International*, 1998, p. 24.



- (ii) 先前技術的建議或動機引發製造新的化合物¹²；及
- (iii) 製造所主張化合物的方法係揭露在先前技術中，或藉由先前技術使所主張化合物成為顯而易知的。

假如上述條件有一項未符合，則化合物應視為非顯而易知，且具有專利性，無須進一步調查。假如所有三項條件皆符合，化合物視為表面證據明顯，此時申請人可藉由顯示法院或 USPTO 認為所有三項條件皆符合的結論是不適當的，或新化合物相較於先前技術具有不可預期的性質，反駁該顯而易知性的推定。

一、結構上的近似

在判斷化合物之顯而易知性第一個考慮的重要因素，為所主張的化合物在先前技術中是否有類似的結構者，此理論係建立在 *Hass* 案¹³中。*Hass* 案中，所主張的化合物 Nitro-olefins 是先前技術化合物的同系物（homolog）¹⁴，CCPA 認為所主張的化合物不具專利性，除非其顯現「一些非顯而易知性或非由揭示在先前技術中之同系物所具有的不可預期的

¹² 直到 1971 年，第二要件是否為建立表面證據所必須仍不十分清楚。單單結構上的近似即可被視為製造類似物之充分動機。*In re Stemninsky* 案清楚表示「建議或動機」係與「結構上的近似」不同的規範。*In re Stemninsky*, 444 F. 2d 581, 170 USPQ 343 (CCPA 1971).

¹³ *In re Hass*, 141 F. 2d 122 (Fed. Cir. 1944). 系爭專利請求項 1 包含一系列化合物，化學式中接一官能基 R 為由氫與具有超過一個碳原子的烷基所組成的族群之一成員。2-硝基-2-丁烯（2-nitro-2-butene）為該系列化合物其中之一，審查官認為 2-nitro-2-butene 是舊的化合物，由於其已被揭示在 Angeli 等人所公開的先前技術中的化合物一硝基二甲基乙烯（mononitrodimethylethylene）。而且，請求項 1 其他的化合物為 2-nitro-2-butene 的同系物。因此，系爭專利請求項 1 包含的一系列化合物是先前技術化合物的同系物。

¹⁴ 所謂同系物，係指一系列的相關化合物，其每一成員間的差別為分子中相差-CH₂-基，化學家如知其一成員之性質者，一般即可知相鄰成員之性質。



性質」。在法院的判決背後的化學通則，即為同系物成員間的化性與物性只會稍微改變。

Henze 案¹⁵將該通則轉換為推定¹⁶，假如申請人顯示「所主張的化合物具有非顯而易知性或非真正為先前技術同系物所具有之不可預期的性質」，該推定可被推翻。*Henze* 案與 *Hass* 案建立結構相似與化學發明之非顯而易知性的相關性，合稱為 *Hass-Henze* 原則。

Henze 案與 *Hass* 案中，先前技術化合物與所主張化合物皆是結構非常近似（皆為同系物）。然而，其他為數不少的有關結構近似被認為適用於表面證據明顯的理由之事件也陸續出現¹⁷。例如，相鄰同系物¹⁸與非相鄰同系物¹⁹、同時也是脂肪族異構物之同系物²⁰、N-烷基取代胺類²¹、烷基化芳香族化合

¹⁵ *In re Henze*, 181 F.2d 196 (CCPA, 1950). *Henze* 案中之系爭化合物為一種抗痙攣的乙內醯脲（anti-convulsant hydantoins）藥物，該化合物是先前技術化合物的同系物。

¹⁶ 到 *Henze* 案的判決書中才出現推定（presumption）的用詞，在 *Hass* 案中只是用「It is well understood by chemists that the members of a homologous series of chemical compounds possess the same principal characteristics.....」論述。

¹⁷ 相關資料的整理請參見 Harold C. Wegner, *Patent Law in Biotechnology, Chemical and Pharmaceuticals*, (2nd edition, 1994) Stockton Press, NY, pp. 278-284。

¹⁸ *In re Henze*, 181 F.2d 196 (CCPA, 1950). 系爭專利為丙氧基甲基-乙內醯脲，基於先前技術乙氧基甲基-乙內醯脲而被認為表面證據明顯。

¹⁹ 系爭化合物如與先前化合物為非相鄰同系物者，該系爭化合物是否為表面證據明顯，並無一成不變的判斷法則。原則上兩者之碳鏈差異越大，系爭化合物越能與先前化合物區分。參見董安丹，美國專利法上非顯著性之判斷（上）——化學發明非顯著性之研究，智慧財產權月刊第 39 期，頁 47-48，2002 年 03 月。*In re Elpern*, 326 F.2d 762 (CCPA, 1964). *Elpern* 案基於非相鄰同系物的關係區分 *Hass* 案 (141 F.2d 122 (Fed. Cir. 1944)) 與 *Henze* 案 (181 F.2d 196 (CCPA, 1950)) 所建立的原則。

²⁰ 另一非傳統的同系物情況，發生於當主張的化合物之碳鏈上可能接有支鏈，而其他者是直鏈；或其一為二級化合物而另一為三級化合物。邏輯上，此情況於判斷表面證據明顯應偏向有利於申請人，但早期判決並未如此。*In re Hoke*, 560 F.2d 436 (CCPA, 1977)。

²¹ *Ex parte Weston*, 121 USPQ 428 (1958) (N-烷基取代胺不具專利性)；*Ex parte Druey*, 145 USPQ 219 (1964) (N-烷基取代胺具有專利性)。



物²²、芳香族位置異構物²³、脂肪族位置異構物²⁴、類似物（Analog）²⁵、醃類²⁶、先前技術為醇類之酯類²⁷、逆酯類（Reverse Esters）²⁸、鹵素同系物及類似物²⁹及硫族元素（Chalkogens（氧基對硫基））³⁰，有時會被 USPTO

²² 含有甲基取代基之芳香族，基於對應但無甲基的芳香族，而表面證據明顯（*Ex parte Fauque*, 121 USPQ 425 (1954)）。

²³ 芳香環上之位置異構物一直以來大多被認為是表面證據明顯。*In re Crounse*, 363 F.2d 1390 (CCPA 1966), *Crounse* 案中，系爭化合物為一種單偶氮染料，與先前技術之差異僅在苯核上之取代基位置不同，因此被認為是表面證據明顯，雖然申請人提出取代基位置不同，會產生不同顏色作為答辯理由，但是不被法院採信。

²⁴ 脂肪族位置異構物一直以來大多被認為是表面證據明顯。*Finley I*, 174 F.2d 130 (CCPA 1949), *Finley I* 案中，系爭化合物為 2-乙基己基水楊酸鹽，先前技術為正辛基水楊酸鹽，因此被認為是表面證據明顯。

²⁵ 美國 USPTO 訴願委員會不時想要嘗試由一化合物至另一化合物，儘可能地認定各種不同官能基的類似物為表面證據明顯，而在 CCPA 為橡皮圖章的 1940 年代，維持核駁之此類型事件，例如 *In re Taub*, 125 F.2d 719, 52 USPQ 480 (CCPA 1942). *Taub* 案中，主張的化合物為二甲基-二氯苄基-十二烷基-鹵化銨，而先前技術顯示對應的二甲基-基-十二烷基-鹵化銨（缺少二氯取代基）、二甲基-硝基苄基-十二烷基-鹵化銨（硝基置換二氯基）與二甲基-二磺基苄基-十二烷基-鹵化銨（二磺基置換二氯基）。近代較新的見解，為必須在先前技術中對於為何要做成一特定的置換有所教示，以便建立表面證據明顯。參見 *In re Grabiak*, 226 USPQ 870 (Cir. Cir. 1985)。

²⁶ 對於醃類化合物非顯而易知性不利的處理，例如 *Ex parte Bluestone*，美國專利號 2,782,238（1956 年）。

²⁷ 早期認為從一已知醇類酯化為簡單的酯類係表面證據明顯，但是後來不必然遵循這樣的見解，例如 *In re Ruskin*, 274 F.2d 95, 125 USPQ 13 (CCPA 1960)，法院撤銷 USPTO 審查官所為的核駁。

²⁸ 逆酯類不必然被視為表面證據明顯。然而，法院對於許多事件的見解卻顯示出阻礙這種看法。例如 *Carabateas I*, 345 F.2d 1013 (CCPA 1965); *Carabateas II*, 354 F.2d 1019 (CCPA 1966); *Carabateas III*, 356 F.2d 129 (CCPA 1966); *Carabateas IV*, 357 F.2d 998 (CCPA 1966)。

²⁹ 氯與溴、氟與碘皆為同系物，但是常常氯化物不會使碘化物不具專利性。常見 USPTO 審查官認為彼此充分近似的含有氯基與溴基之對應化合物，其中一個可使另一個化合物表面證據明顯，以及僅是鹵素官能基數目上的改變，也常被視為表面證據明顯的理由。例如 *Riden* 案中，*In re Riden*, 318 F.2d 761, 138 USPQ 112 (CCPA 1963)，所主張的化合物為 1,2 氯基乙烯基砷類（含有兩個氯），其中一篇先前技術 Boehme 等人揭示額外的氯基接至乙烯基上的第 2 個位置（含有三個氯），所以法院認為所主張的化合物表面證據明顯。

³⁰ 雖然氧與硫為同族元素，但是氧基與含硫基之間的差異，在未有特定教示兩者之間的



的審查官或法院認為結構上充分相似，足以引起表面證據明顯。

然而，如 CAFC 在 *Gabiak* 案的見解，「宣稱在特定的化學結構範圍內，由其他化合物認定一化合物為表面證據明顯，應該避免簡化的一般化原則³¹。」事實上，在 *Gabiak* 案及一些事件顯示，一開始 USPTO 認為表面證據明顯，但後來被法院撤銷，因為所主張的化合物與先前化合物欠缺充分的結構相似³²。

雖然反駁表面證據明顯，經常涉及顯示新化合物具有不可預測的性質，然而此種情況也可藉由顯示先前技術與所主張的化合物事實上在結構上非充分相似達成。

二、先前技術的建議或動機引發製造新的化合物

早期的判決中，結構上的近似，似乎已足以做成表面證據明顯的決定³³。換言之，化學化合物結構上的揭露被視為製造類似物之充分動機，無須有其他的考量。然而，此理由容有疑問，因為揭露在化學領域中化合物與所主張的化合物結構相近者，數目多到數不清。

置換或是該技術領域之該置換係必然的情形下，不應認為是顯而易知的。In re *Gabiak*, 769 F.2d 729, 226 USPQ 870 (Cir. Cir. 1985)，環系化合物之環上氧基置換為含硫基被法院認為不是表面證據明顯。

³¹ In re *Gabiak*, 769 F.2d 729, 226 USPQ 870 (Cir. Cir. 1985). 所主張化合物含硫的酯類與先前技術揭示的酯類有用作為除草安全劑。

³² In re *Jones*, 958 F.2d 347 (Fed. Cir. 1992); In re *Hedges*, 783 F.2d 1038 (Fed. Cir. 1986); In re *Gabiak*, 226 USPQ 870 (Cir. Cir. 1985); In re *Grose*, 592 F.2d 1161 (CCPA 1979); In re *Taborsky*, 502 F.2d 775 (CCPA 1974); In re *Elpern*, 362 F.2d 762 (CCPA 1964); In re *Mills*, 281 F.2d, 218 (CCPA 1960).

³³ 參見例如 In re *Henze*, 181 F.2d 196 (CCPA, 1950); In re *Riden*, 318 F.2d 761 (CCPA, 1963). *Riden* 案的見解被後來的 In re *Stemninsky*, 444 F.2d 581, 170 USPQ 343 (CCPA 1971) 推翻。



因此，在 1971 年，CCPA 在 *Stemninsky* 案³⁴做出判決，認為單以先前技術揭露一結構類似物，不足以提供製造一新化合物的真實動機。在 *Stemninsky* 案³⁵中，申請人主張一種錫化合物，用於潤滑劑中作為抗氧化劑。先前技術揭露有類似物，但未揭示其用途。法院認為未揭示先前技術類似物之用途，申請人未有合成其主張化合物的理由與動機。而且，由於先前技術化合物真正具有的性質在發明的時點是未知的，所以也無關乎製造申請的化合物的動機。於是，在 *Stemninsky* 案中的新化合物係具有非顯而易知性。但是，如基於所主張之化合物與先前化合物於結構與性質皆為相似，而採 *Papesch*³⁶案之發明的性質與結構為不可分離之見解，即應認為該新化合物係顯而易知的³⁷。

後續的判例例如 *Gyurik* 案³⁸與 *Lalu* 案³⁹也再次確認 *Stemninsky* 案的見解。這些判例的結論是，揭示先前技術化合物之用途是有需要的，為了提供在該技術領域中具有通常知識者製造類似物的一般動機，如此才能認定新化合物係表面證據明顯。

³⁴ In re *Stemninsky*, 444 F.2d 581, 170 USPQ 343 (CCPA 1971).

³⁵ *Id.*

³⁶ In re *Papesch*, 315 F.2d 381 (CCPA, 1963).

³⁷ 朱懷祖、梁啟明、孔繁璐編輯，「藥物科技發展與智財權保護」，頁 25-26，中華景康藥學基金會，民國 95 年。

³⁸ In re *Gyurik*, 596 F.2d 1012 (CCPA 1979). 申請人主張的含硫 (thio) 化合物具有驅腸蟲的性質；先前技術揭露一結構類似物，其僅有已知的用途為在一反應中作為一中間產物。先前技術未揭示與驅腸蟲相關的用途，申請人未有合成類似物的理由與動機。

³⁹ In re *Lalu*, 747 F.2d 703 (Fed. Cir. 1984) 案件事實與 *Gyurik* 案類似，該化學發明為一種全氟烴基磺醯氯化物及溴化物，有用於紡織品、皮革及造紙工業作為腐蝕抑制劑、表面活化劑及平整劑。先前技術揭露一同系物 (磺醯氯化物)，其僅有已知的用途為在一形成產物 (磺酸) 的反應中作為一中間產物。先前技術未揭示與系爭化學發明相關的用途，申請人未有合成同系物的理由與動機。



Gyurik 案⁴⁰對上述情形做出適當的結論：「決定一新化合物之非顯而易知性的要件之一，係在該技術領域中具有通常知識者製造新化合物的動機。該動機不是抽象的，而是實際的，且總是與具有通常知識者希望他所製造的該新化合物具有的性質與用途相關。」

最後，CAFC 在 *In re Dillon*⁴¹案之全院聯席的重新審理（en banc rehearing）中細緻化該動機理論。申請人主張一種燃料添加劑四正酯（tetra-orthoester），可使燃料在燃燒時減少粒狀物產生。先前技術揭露三正酯（tri-orthoester），有用於燃料中作為去水劑，以及四正酯在液壓流體中作為除水劑。法院發現揭露在先前化合物中的性質（去水劑、除水劑）足以引起申請人製造類似物的動機，即使所主張的性質（減少粒狀物排放）未被先前技術所揭露。換言之，CAFC 認為為了建立動機目的，對於與新化合物性質相關的先前化合物性質的調查，係可與為了反駁表面證據明顯，對於系爭化合物之未可預期之性質的調查區分且兩立存在。揭露在先前化合物中的性質可提供充分證據去引發表面證據明顯，即使新化合物具有未相關及未可預期的性質。接著，基於申請人之舉證責任，須要藉由顯示申請人主張的化合物具有未可預期的性質，以推翻表面證據明顯的推定。因此，先前化合物對化合物發明的新性質有無預期，並非決定是否構成表面證據明顯時所應審究的問題，而是在業經認定化合物發明為表面證據明顯後，始應探究之問題。

化合物的屬種關係（genus-species relationship）在法院的判決上曾引起歧異的見解。當所主張化合物被包含在先前技術所揭露的一大屬中，化

⁴⁰ *In re Gyurik*, 596 F.2d 1012 (CCPA 1979).

⁴¹ *In re Dillon*, 919 F.2d 688 (Fed. Cir. 1990) (en banc), cert. denied, 11 S. Ct. 1682 (1991).



化合物的專利性可能發生問題。早先大部分以不具新穎性處理此爭點，現今則常見以顯而易知性提出。CAFC 目前考慮這樣的化合物不僅具有新穎性，也具有非顯而易知性，除非先前技術中的一些教示，會引發在該領域具有通常知識者有動機，在一大屬化合物中選擇其所主張的化合物⁴²。在一大屬化合物中選擇其所主張的化合物之動機成立的門檻似乎比僅是揭露結構上的近似及其性質（如 *Hass-Henze* 與 *Stemninsky-Dillon* 等判決之見解所要求者）高。

較新相關案例，例如 *Eli Lilly*⁴³ 案，Lilly 擁有 Zyprexa 中活性成分 Olanzapine 及其治療精神分裂症的用途之專利，三家學名藥廠 Zenith（合併後的存續公司為 IVAX）、Dr. Reddy's 與 Teva 提出學名藥申請，開始以系爭專利方法製造 Olanzapine 之藥物成分，此時 Lilly 控告 IVAX 等侵害其專利。經過對席審判（bench trial）後地方法院認為 Lilly 的專利有效且可實施。被告 IVAX 等向 CAFC 提出上訴。

Lilly 於 1990 初期發展 Olanzapine，該藥物被證實可為 Lilly 之前發展的 Clozapine 及其他 Thienobenzodiazepines 之安全替代物。被告 IVAX 等提出 Olanzapine 係顯而易知的爭論，經審理後法院認為引證的先前技術無法證明藉由改變已揭露的先前化合物而獲得 Olanzapine 的動機，甚至有反向教示，勸阻具有通常知識者避免去改變已揭露的先前化合物而獲得 Olanzapine。在 Lilly 發展 Olanzapine 之前，具有通常知識者咸信 Clozapine

⁴² In re Baird, 16 F.3d 380 (Fed. Cir. 1994); In re Jones, 958 F.2d 347 (Fed. Cir. 1992). 同理，在 In re O' Farrell 中，CAFC 認為不適當的「明顯可嘗試」核駁，包括申請人必須改變所有參數或一一嘗試為數眾多的可能選擇，直到達到一個成功結果，而先前技術對於重要的參數或為數眾多的可能選擇中的哪一個，完全未有教示。In re O' Farrell, 853 F.2d 894 (Fed. Cir. 1998).

⁴³ *Eli Lilly v. Zenith Goldline*, 471 F.3d 1369 (Fed. Cir. 2006).



類化合物的療效是來自其苯環上第七位置的拉電子基團（Olanzapine 在該位置上具有一個氫）。即使有引證資料揭露 Olanzapine 之乙基同系物，法院認為具有通常知識者將會藉由在該第七位置增加拉電子基團改變該乙基同系物，而不會以甲基去取代乙基。

另一案例，例如 *Eisai*⁴⁴ 案，Eisai 擁有 Rabeprazole 及其鹽類之美國專利 5045552（下稱‘552 專利’）。Rabeprazole 即是為人熟知的 Aciphex，用於治療胃灼熱及胃潰瘍，年銷售額達十億美元。

由於‘552 專利即將在 2008 年過期，於是兩家學名藥廠 Dr. Reddy 與 Teva 在 2003 年提出學名藥申請。於美國 Hatch-Waxman 法案下，學名藥申請係被允許的，允許兩家學名藥廠 Dr. Reddy 與 Teva 於專利到期前即開始製造 Rabeprazole。因為美國專利法允許專利權人排除他人未經同意而製造或使用其專利物品，而學名藥申請係藉由法律擬制允許學名藥廠從事專利藥的製造，俟專利藥品一專利過期，學名藥廠即可立即販賣學名藥，所以 Hatch-Waxman 法案准許專利藥廠得延長因向主關機關申請核准所耗期間為交換條件，以兼顧消費者利益與鼓勵新藥創新。

當 Eisai 控告 Dr. Reddy 與 Teva 專利侵害時，Dr. Reddy 與 Teva 亦反訴‘552 專利無效，其中 Dr. Reddy 係以不公平行為為理由、Teva 則是以不具非顯而易知性為理由主張‘552 專利無效。Eisai 贏了即決判決，判決專利侵害成立及其係可實施的。於是，Dr. Reddy 與 Teva 向 CAFC 提上訴。

對於非顯而易知性之判斷，CAFC 審理後認為，由於 Rabeprazole 與先前技術歐洲專利 174726（以下簡稱 EP’726）揭露的 Lansoprazole 結構

⁴⁴ *Eisai v. Dr. Reddy’s and Teva*, 533 F.3d 1353, 87 USPQ 1452 (Fed. Cir. 2008).



相似，其差異處只在吡啶環第四位置上之取代基不同，Rabeprazole 在該處含有一個甲氧丙氧基（ $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ），而 Lansoprazole 在該處含有一個三氟乙氧基（ OCH_2CF_3 ），具有通常知識者在研究抗胃潰瘍化合物時，可能會將 EP'726 主張的 Lansoprazole 作為候選的引導化合物。然而，雖然結構相似，具有通常知識者沒有動機去置換活性基團（氟化取代基），因為 EP'726 教示 Lansoprazole 的氟化取代基係提供一特殊反應路徑以達成親脂性而有助於生物可利用性，且該紀錄未顯示可分辨的理由，使具有通常知識者將 Lansoprazole 上非常具有特徵及提供有利性質的氟化取代基移除。法院的結論是具有通常知識者不會將此一改變視為是一可辨識及可預測的解決方法。

三、充分揭露 / 成功的合理期待

在非顯而易知性的表面證據建立之前，除了充分近似的化合物及建議或動機，先前技術也必須顯示如何實施該發明，即揭露或明顯表示一可使在該領域具有通常知識者去製造或獲得其所主張的化合物之方法。此議題在傳統的化學事件中經常不被關注，因為大部分分子變化，依據標準的有機化學反應係易於進行的。然而，隨著科技的進步，近代出現的新化合物未必因循舊有的化學反應即可製造出來。因此，在一些相關事件，先前技術未揭露或明顯表示一製造申請的化合物的方法，法院判決先前技術中欠缺充分揭露而使系爭化合物具有非顯而易知性⁴⁵。

⁴⁵ 參見 *In re Brown*, 329 F.2d 1006 (CCPA 1964); *In re Hoeksema*, 299 F.2d 269, 158 USPQ 596 (CCPA 1968); *In re Dow Chemical Co.*, 837 F.2d 469 (Fed. Cir. 1985); *In re Payne*, 606 F.2d 303 (CCPA 1979).



*In re Hoeksema*⁴⁶中，申請人主張一種喃糖（furanoside），其與先前技術中的化合物近似。申請人爭辯說由於先前技術未揭露可製造其所主張化合物的方法，所以他主張的化合物具有專利性，縱使結構近似或未有不可預期的性質。雖然先前技術（USP 3,094,460）De Boer 胺類化合物與含括在專利請求項中的烷基胺類及二烷基胺類化合物在結構上相當近似，申請人選擇不提出證明其主張化合物具有不可預期的性質之證據，而且宣稱他的化合物具有非顯而易知性及專利性而無須那樣的證據。申請人極力主張De Boer 先前技術未教示在該領域具有通常知識者如何製造他主張的化合物，而且審查官也未引用任何其他資料說明他主張的化合物如何製造⁴⁷。

法院認同申請人的主張且表示，依美國專利法第 103 條規定，在適用第 103 條時不允許只看發明的部分，應該整體觀之。因此，當我們在適用第 103 條時，首先要問的是，甚麼是發明的整體觀之？對於所主張的化合物，除非有一些已知或明顯的方法去製造該化合物，否則該發明只是在紙上以化學術語或化學式表示的心智活動。我們認為發明整體應該是化合物及其製造方法⁴⁸。

法院適當地總結該爭點如下，假如先前技術的記錄未揭露該發明完成時所主張化合物的製造方法，可能無法作出所主張化合物為公共財的法律結論。我們認為申請人提出缺乏用於製造所主張化合物之已知或明顯的方法之理由，可以克服基於結構近似做成的顯而易知的推定⁴⁹。

於是，除了顯示 (i) 新化合物係非與已知化合物結構充分近似，或 (ii)

⁴⁶ *In re Hoeksema*, 299 F.2d 269, 158 USPQ 596 (CCPA 1968).

⁴⁷ *In re Hoeksema*, 299 F.2d 269, 158 USPQ 596, 598 (CCPA 1968).

⁴⁸ *In re Hoeksema*, 299 F.2d 269, 158 USPQ 596, 599-600 (CCPA 1968).

⁴⁹ *In re Hoeksema*, 299 F.2d 269, 158 USPQ 596, 601 (CCPA 1968).



先前技術未提供建議或動機引發製造新的化合物，或以下說明的「新化合物具有不可預期的性質」以外，申請人可以藉由顯示先前技術未提供可實施性的揭露，亦即未提供具有成功的合理期待之方法實施該發明，以反駁顯而易知性的推定。

較新相關案例，例如 *Forest*⁵⁰案，CAFC 判決 Forest 擁有高達十億美元年營收的專利藥-立普能（Lexapro）專利有效，及不採信 IVAX 對於該專利不具新穎性與非顯而易知性的爭論。立普能是一種治療憂鬱症的藥，活性成分為 Escitalopram oxalate，屬於選擇性血清再吸收抑制劑（SSRI）。基於美國食品藥物管理局兩次延長，該專利到期日為 2012 年 3 月 14 日。

此案判決日在 *KSR* 案後不久⁵¹，所以是對於非顯而易知性重新認識的重要試金石。但有趣的是，判決書中數頁對於非顯而易知性的討論，卻未提及當時前不久最高法院重要里程碑的 *KSR* 案。

Forest 擁有 Citalopram 之外消旋形式之過期專利。經過相當大的努力，Forest 實驗室的科學家藉由分離（+）立體異構物（結果是只有活性異構物）使該藥物強度變成兩倍，及申請專利主張該異構物係「實質上純的」形式。一篇藥理學文獻（作者為 Smith）的先前技術已揭露系爭專利的（-）立體異構物，但是該前案未描述該（-）立體異構物的製法。

先前技術（Smith）建議分離立體異構物以產生更有效的藥物。然而，該先前技術未能充分揭露該分離程序。未能充分揭露系爭專利之技術特徵的先前技術不足以使系爭專利不具新穎性。同理，對於非顯而易知性的判

⁵⁰ *Forest Lab. v. IVAX*, 501 F.3d 1263, 84 USPQ 1099 (Fed. Cir. 2007).

⁵¹ *Forest* 案之判決日為 2007 年 9 月 5 日，而 *KSR* 案之判決日為 2007 年 4 月 30 日。



斷，分離該立體異構物而無須過度實驗的難度加上輔助性判斷因素，使法院判決該系爭專利具有非顯而易知性。

另外案例，例如 *Aventis Pharma*⁵²案，該案之判決日與上述 *Forest* 案僅相差六天⁵³，但兩案的判決結果迥異。*Aventis Pharma* 案中的系爭專利為美國專利 USP 5,061,722，其涵蓋 Altace 中之活性成分 Ramipri，該專利主張 Ramipri 配製成實質上不含其他異構物。*Aventis* 擁有'722 專利及 King 藥業在專屬授權下行銷 Altace。*Lupin* 為一學名藥廠，提出學名藥申請，製造 Ramipri，*Aventis* 與 King 欲維護其藥品市場利益，於是控告 *Lupin* 侵害專利，*Lupin* 反訴'722 專利無效。*Aventis* 與 King 贏了對席審判，判決專利侵害成立及其專利有效。於是，*Lupin* 向 CAFC 提上訴。

Ramipri 是一種包含二十五種立體異構物的混合物，也是一種血管緊縮素轉換酵素(ACE)抑制劑。*Lupin* 提出的先前技術包含結構相似的 ACE 抑制劑 Enalapril，以及描述如何自立體異構物的混合物中將彼此分離出來的文獻資料。

在此案判決前不久的 *KSR* 案似乎對於 CAFC 的判決是一關鍵。地方法院是在 *KSR* 案前作成判決，認為'722 專利有效，但是 CAFC 採用不同觀點，認為一已知混合物之純化形式係表面證據明顯，假如具有通常知識者將有一些理由相信該混合物的性質衍生自特別成分之性質。假如一混合物之一些所欲性質衍生自其成分中之特別一個的整體或部分為已知，或假

⁵² *Aventis Pharma and King Pharmas. v. Lupin*, 499 F.3d 1293, 84 USPQ 1197 (Fed. Cir. 2007).

⁵³ *Aventis Pharma* 案判決日為 2007 年 9 月 11 日，而 *Forest* 案之判決日為 2007 年 9 月 5 日。



如先前技術將提供通常知識者一些理由相信上述如此，純化的化合物基於該混合物係表面證據明顯，甚至無須一個描述成分應該濃縮或純化的明顯教示。此處的表面證據明顯尤其困難反駁，因為混合物的效力直接隨著混合物中的異構物的量改變。

CAFC 隱含自 *Forest* 案區分此案，*Forest* 案指出顯而易知性可藉由顯示純化混合物的難度反駁。純化的化合物基於該混合物並非總是表面證據明顯。例如，純化的化合物存在於混合物或為混合物的活性成分可能是未知，或先前技術可能未揭露如何進行純化。

上述 *Forset* 案與 *Aventis Pharma* 案，系爭專利皆是從已知（立體異構物）混合物分離活性異構物，使藥效加倍。結果是 CAFC 認為 *Forset* 案之系爭專利具有非顯而易知性，而 *Aventis Pharma* 案之系爭專利不具非顯而易知性，其間關鍵在於先前技術是否提供可實施性的揭露，亦即是否提供具有成功的合理期待之方法實施該發明，專利權人可藉由顯示純化混合物的難度反駁成功。

～未完待續～