

藥物結構特徵之顯而易見性探討

郭廷濠*

壹、前言

貳、美國判決案例

- 一、2014 年 BMS 的「Baraclude®」案件
- 二、2019 年 UCB 的「Toviaz®」案件
- 三、2019 年 RCT 藥廠的「Vimpat®」案件

參、藥物結構特徵之顯而易見性探討

- 一、先導化合物與其同類藥物是否顯而易見
- 二、基團取代是否顯而易見
- 三、前驅藥物是否顯而易見
- 四、消旋化合物是否顯而易見

肆、結論

* 作者郭廷濠，美迦藥局藥師。
本文相關論述僅為一般研究探討，不代表本局之意見。



摘要

結構特徵為藥物最主要也最相關的部分，且在專利審查及侵權訴訟中顯而易見性亦為要角，本文藉由三件與藥物結構特徵直接相關之美國聯邦巡迴上訴法院（United States Court of Appeals, Federal Circuits, CAFC）的訴訟案例，探討藥物結構之顯而易見性，期藉由本文使藥物結構特徵之顯而易見性判斷更加明瞭，對於申請我國及美國以藥物結構為特徵之專利者及涉及相關訴訟者能有所助益。

關鍵字：顯而易見性、專利侵權、學名藥、藥物結構、結構特徵

Obviousness、Patent Infringement、Generic Drug、Drug Structure、Structural Features

壹、前言

一個成功的新藥，除了背後所耗費的經費、人力、時間及技術等資源外，更重要的關鍵是在於藥物本身，即起始步驟的新藥候選者，能有好的潛力候選藥物，幾乎可謂成功一半。

新藥候選的來源多元，可來自植物、微生物、蛋白質或化學結構合成，其中，以化學合成小分子藥物最為常見，可由重新（de novo）合成、不對稱合成、已知化學結構修飾（側鏈取代或修飾等）及鏡像異構物分離等而來，無論是合成、修飾及異構物，都與藥物的結構息息相關，因此對於藥物研發而言，藥物的結構特徵可謂十分重要。

於我國，藥物結構特徵是否具進步性（美國稱非顯而易見性）是通過專利審查的關鍵，專利審查基準第十三章¹中有專章討論醫藥相關之發明，於進步性審查，主要審酌申請專利之發明的化合物結構與已知化合物結構是否相似，不類似者不再進一步探討其是否具無法預期之功效，而在結構是否類似的部分，主要考量鹽類、幾何異構物、位置異構物、同系物等（相近程度為遞減），但由於結構與其藥物特性息息相關，因此，審酌時尚須有較多層面之考量（特性與效果等）。在美國，申請專利之發明的藥物結構特徵是否具非顯而易見性，亦為專利有效性的關鍵，無論是在藥廠的訴訟攻防中或是核准後複審（Post Grant Review, PGR）及多方複審（Inter Partes Review, IPR）都時常被提出作為挑戰，因為比起舉證抗辯不侵權來說，使系爭專利顯而易見而無效是最經濟的手段。

貳、美國判決案例

本文選出三件由 CAFC 的訴訟案例，一件為不服地區法院判決而上訴 CAFC 之案件，兩件為不服多方複審決定的上訴案件，其中，一件被認定系爭專利顯而易見而無效，其餘兩件為系爭專利有效，以下僅探討顯而易見性爭點，其餘部分簡要敘述。

¹ 專利審查基準，頁 2-13-24，2013 年，經濟部智慧財產局。

一、2014 年 BMS 的「Baraclude®」案件²

(一) 案例事實

系爭專利為美國專利 5,206,244 號（‘244 專利）。TEVA 學名藥廠向美國食品藥物管理局（Food and Drug Administration, FDA）申請 Baraclude® 學名藥許可之簡易新藥申請程序（Abbreviated New Drug Application, ANDA），必治妥施貴寶（Bristol-Myers Squibb, BMS）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 TEVA 藥廠的侵權訴訟，經過獨立審判（bench trial）後，地區法院認定系爭專利具顯而易見性而無效，BMS 藥廠不服判決，向 CAFC 上訴。

(二) 系爭專利結構簡述

系爭專利為一種羥甲基（亞甲基環戊烷）之嘌呤與嘧啶，代表結構說明如下：

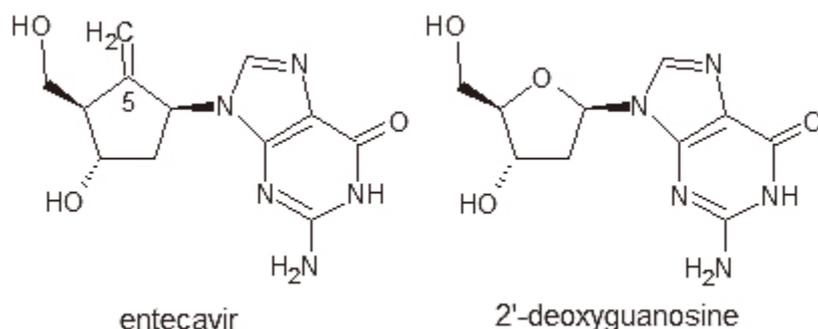


圖 1 恩替卡韋與 2'-去氧鳥苷

² Bristol-Myers Squibb Co. v. Teva Pharmaceuticals USA, Inc., 752 F.3d 967,967 (2014).

系爭結構為恩替卡韋（entecavir，商品名為 Baraclude®）是一種核苷類似物（nucleoside analog），藥理分類上為抗病毒藥物，用於治療 B 型肝炎（hepatitis B），恩替卡韋的主結構與 2'-去氧鳥苷（2'-deoxyguanosine）相似，差異僅在於恩替卡韋左邊五員碳環（carbocyclic ring）的 5 位為亞甲基（methylene），而去氧鳥苷的 5 位為氧原子。

（三）本案爭點與相關先前技術

本案爭點為恩替卡韋 5 位上的亞甲基取代是否具顯而易見性。地區法院審酌之重要相關先前技術簡要如表 1，系爭專利之最早申請日為 1990 年。1984 年 Shealy 論文提及 C-2'-去氧鳥苷（C-2'-deoxyguanosine，下稱 2'-CDG）及其體外（in vitro）具有較 FDA 核可藥物阿糖腺苷（vidarabine，又稱 Ara-A）佳的抗肝炎病毒活性，後續 Shealy 將 2'-CDG 申請專利，以及 Shealy 後續研究中顯示 2'-CDG 具體內（in vivo）抗肝炎病毒活性。1989 年 Montgomery 論文綜合了各病毒藥物研究，並指出 2'-CDG 為至今最有希望的抗肝炎病毒劑，其亦提及 2'-CDG 相較於市場上藥物阿昔洛韋（acyclovir）具有 5 至 6 倍的效力。1989 年 Price 論文揭露小劑量（25 ng/ml）之 2'-CDG 對於 B 型肝炎病毒亦具有極佳的活性，幾乎使 B 型肝炎病毒的複製消失，其亦提及 2'-CDG 高至最小有效抑制濃度兩百倍的濃度仍不具毒性（nontoxic）。1988 年 Madhavan 論文為與系爭專利最為相關之先前技術，其揭露 Madhavan 化合物 30（五員碳環的 5 位為亞甲基，2 位較系爭結構多出一羥基），該化合物具有極佳的抗病毒活性，相關結構如圖 2。

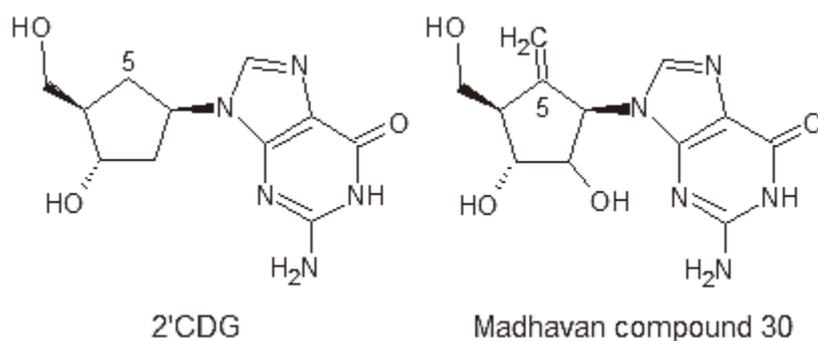


圖 2 C-2'- 去氧鳥苷與 Madhavan 化合物 30

表 1 恩替卡韋相關之先前技術及其內容

非專利文獻／ 專利	揭露／教示	
	年份	相關內容
系爭專利	1990	本案重要爭議結構恩替卡韋。
Shealy 論文	1984	提及 2'-CDG 及其體外具有較 FDA 核可藥物阿糖腺苷佳的抗肝炎病毒活性。
Montgomery 論文	1989	綜合各病毒藥物研究，並指出 2'-CDG 為至今最有希望的抗肝炎病毒劑。 亦提及 2'-CDG 相較於市場上藥物阿昔洛韋具有 5 至 6 倍的效力。
Price 論文	1989	揭露小劑量 (25 ng/ml) 之 2'-CDG 對於 B 型肝炎病毒亦具有極佳的活性，幾乎使 B 型肝炎病毒的複製消失。 亦提及 2'-CDG 高至最小有效抑制濃度兩百倍的濃度仍不具毒性。
Madhavan 論文	1988	為與系爭專利最為相關之先前技術。 揭露 Madhavan 化合物 30 (五員碳環的 5 位為亞甲基，2 位較系爭結構多出一羥基)，該化合物具有極佳的抗病毒活性。

(四) CAFC 判決

首先，BMS 藥廠不服地區法院認定系爭專利不具非顯而易見性，認為該技術領域中具通常知識者須做出許多判斷才能完成恩替卡韋，該判斷包括 1、核苷類似化合物的種類；2、由環碳類中選定以 2'-CDG 作為先導化合物 (lead compound)；3、2'-CDG 中選擇修飾碳環或鳥糞嘌呤鹼；4、選擇碳環的 2 位或 5 位；5、5 位的特定元素 (例如碳)；6、碳鍵的種類為單鍵或雙鍵。但 CAFC 認為已具有足夠的證據支持地區法院的分析，因為雙方當事人皆同意 1980 年後期，當時研究者對於環碳類似物具抗病毒活性有高度的興趣而有許多的研究及發表，因此有足夠證據支持地區法院，認定該技術領域中具通常知識者，在當時很可能以環碳類似物來研發抗病毒藥物。再來根據 BMS 藥廠的專家證詞及「Shealy 論文」、「Montgomery 論文」、「Price 論文」等可知 2'-CDG 為當時最有可能進一步研究的首選。雖然 BMS 藥廠指出 2'-CDG 於當時可能具毒性，但地區法院認為「Price 論文」指出 2'-CDG 為安全無毒性且其他研究早已使用 2'-CDG 為先導化合物。因此，CAFC 對於地區法院選定以 2'-CDG 作為先導化合物的決定認為並無錯誤。

在確定先導化合物後，雙方當事人的專家皆同意藥物研發會朝向微小或較為保守的結構改變，因為在藥物研發上，修飾先導化合物以獲得更佳的活性是常見的。因此，以 2'-CDG 作為先導化合物時，該技術領域中具通常知識者有動機以亞甲基修飾五員碳環的 5 位而完成系爭結構恩替卡韋。在選擇修飾碳環或是鳥糞嘌呤鹼的部分，BMS 藥廠的專家表明最初他會保留碳環結構，但其承認經由交叉詢問，其他化學家會在碳環部分作改變。TEVA 藥廠的專家表示改變碳環部分相較於改變鳥糞嘌呤鹼能有更佳的活性，因為最終目標是增加抗病毒活性。再藉由其他專家證詞可知，考量最小位置變化及較易改變處，修飾僅會在五員碳環的 2 位或 5 位作選擇。雙方當事人的專家，亦皆同意修飾上會選擇週期表上方的小原子 (包含碳或氟)，在選擇上，BMS 藥廠的專家表示其會排除其他原子而選擇碳做修飾，再由 TEVA 藥廠的專家進一步解釋選擇以亞甲基取代而非甲基取代，是因為亞甲基取代相對為較保守的選擇且較容

易取代。再者，「Madhavan 論文」亦揭露以亞甲基修飾結構，可使先導化合物的抗病毒活性增加。TEVA 的專家認為已有其他化合物如此修飾，且化學家期待核苷類似物擁有與 2'-CDG 一樣的生物特性，因此，此種修飾可謂顯而易見的修飾方式。BMS 藥廠的專家雖然沒有直接表示恩替卡韋是顯而易見的，但經由交叉詢問後 BMS 藥廠的專家表示「Madhavan 論文」並不能阻擋化學家加上亞甲基修飾來完成抗病毒藥物。BMS 藥廠的專家，承認藉由「Madhavan 論文」與「Shealy 論文」的組合，可引導該技術領域中具通常知識者尋找新的抗病毒藥物。

根據證據紀錄，CAFC 認為地區法院認定由 2'-CDG 修飾成結構類似之恩替卡韋所需的變化為較小（即於 2'-CDG 之碳環 5 位加入碳原子形成亞甲基來完成恩替卡韋）的決定並無錯誤。CAFC 引用 *In re Cyclobenzaprine Hydrochloride Extended-Release Capsule Patent Litigation*, 676 F.3d 1063 指出「當選定由 2'-CDG 為先導化合物後，下個步驟中決定哪個鍵結需要修飾或如何修飾該鍵結，是在先導化合物中嘗試數量小或稱有限數量的變化。」³「Madhavan 論文」教示使用亞甲基修飾碳環 5 位來增加效力，支持了於 2'-CDG 中期待以同樣的取代來合理完成該相同特性（抗病毒特性），因為如同前述 2'-CDG 與恩替卡韋在結構上相仿（結構相仿者時常會具有相似特性）。BMS 藥廠未能指出地區法院在事實決定上有明顯錯誤，因此 CAFC 同意地區法院認為 TEVA 藥廠已提出強力的證據，證明系爭專利的顯而易見性。

在非顯而易見性的輔助性判斷部分，BMS 藥廠主張三點不可預期的特性 1、系爭結構對於 B 型肝炎有高效力；2、治療範圍（therapeutic window）較預期為廣；3、具高抗藥性基因屏障（genetic barrier to resistance）。但地區法院認為 1、先前技術已揭露 2'-CDG 對於 B 型肝炎有效，特別是「Price 論文」已提及 2'-CDG 對於病毒有極佳的活性，因此結構相似的恩替卡韋，被認為也可能具有好的抗病毒活性；2、「Price

³ *In re Cyclobenzaprine Hydrochloride Extended-Release Capsule Patent Litigation.*, 676 F.3d 1063,1072 (2012).

論文」支持 TEVA 藥廠專家證詞，2'-CDG 已知具有良好的治療範圍，雖然對於恩替卡韋的效能與毒性仍未知，但可由相似結構之 2'-CDG 預期恩替卡韋的特性；3、在高抗藥性基因屏障部分，地區法院適當的認定該特性為無法預期之特性。綜合以上，地區法院認為在認定無法預期之特性上，雖有部分證據支持 BMS 藥廠爭議的非顯而易見性，但仍不夠充足。

CAFC 對於地區法院在輔助性判斷認定部分有不同看法。BMS 藥廠爭議地區法院認定的不可預期之結果有法律上的錯誤：1、比較恩替卡韋與其他市場上 B 型肝炎藥物，而非比較先前技術 2'-CDG；2、不當探究發明人於發明當時之所知，而非該技術領域中具通常知識者，來決定合理期待的部分，在上述兩部分 CAFC 同意 BMS 藥廠的主張。但 CAFC 亦認為這些部分並未造成傷害，因為 1、地區法院最終仍正確的直接比較系爭結構與先前技術之化合物 2'-CDG，2'-CDG 具有對抗 B 型肝炎病毒且不具毒性；2、先不論地區法院如何決定發明人於發明當時之所知，由先前技術、記錄文件及地區法院的發現，可反映出該領域中具通常知識者基於對 2'-CDG 的知識，會對於恩替卡韋的效能、安全性及治療範圍具有期待。至於 BMS 藥廠提出的商業上成功以及長期需求的部分，地區法院認為此兩部分證據不足，而 CAFC 也同意地區法院的認定。

最終，BMS 雖然繼續提出其他爭議，但 CAFC 綜合以上考量，維持同意地區法院對於系爭專利具顯而易見性的認定。

二、2019 年 UCB 的「Toviaz®」案件⁴

（一）案例事實

系爭專利為美國專利 6,858,650 號（'650 專利）。AMERIGEN 學名藥廠提起多方複審程序挑戰系爭專利之可專利性，並提出了相關的前案做為證據，然而專利審判及上訴委員會（Patent Trial and Appeal Board，PTAB）認為系爭專利係顯而易見而無效，AMERIGEN 藥廠因而向 CAFC

⁴ Amerigen Pharmaceuticals Limited v. UCB Pharma GmbH., 913 F.3d 1076, 1076 (2019).

上訴，專利權人 UCB 藥廠則主張 AMERIGEN 藥廠欠缺請求權基礎而申請駁回其上訴。

(二) 系爭專利結構簡述

系爭專利為一種新穎 3,3- 二苯基丙胺 (3,3-diphenylpropylamines) 衍生物穩定鹽類，代表結構說明如下：

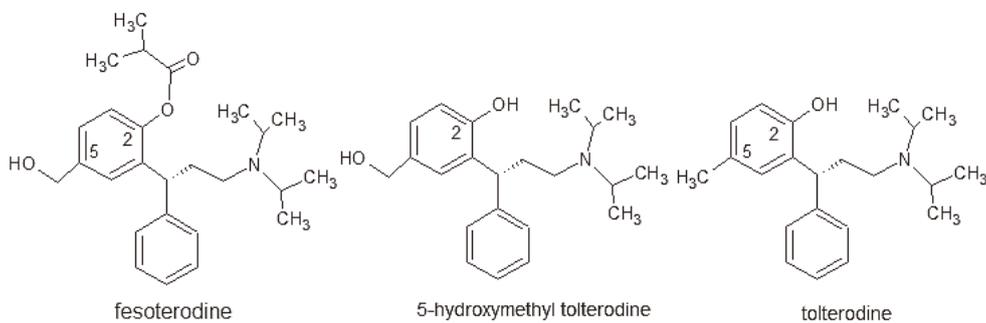


圖 3 非索羅定、5- 羥甲基托特羅定與托特羅定

系爭結構為非索羅定 (fesoterodine，商品名為 Toviaz®) 是一種前驅藥物 (prodrug)，藥理上為抗毒蕈鹼 (antimuscarinic) 類藥物，用於尿失禁 (urinary incontinence)，在非索羅定左上側苯環中，2 位有異丁烯酯 (isobutyryl ester) 取代，5 位有羥甲基 (hydroxymethyl) 取代，經過代謝酶 (CYP2D6) 代謝後成為活性代謝物 5- 羥甲基托特羅定 (5-hydroxymethyl tolterodine，下稱 5-HMT)，5-HMT 與非索羅定的差異僅在於 2 位的異丁烯酯被代謝為羥基 (hydroxyl)。

(三) 本案爭點與相關先前技術

本案爭點為非索羅定 2 位上的異丁烯酯取代是否具顯而易見性。PTAB 審酌之重要相關先前技術簡要如表 2，系爭專利所主張之最早優先權日為 1999 年。相關先前技術分為三大類，第一類為與藥物代謝相關，

有 1998 年的 Detrol® 仿單揭露托特羅定之結構，與系爭專利之非索羅定結構差異在於其 2 位為羥基取代，5 位為甲基取代，結構如圖 3，一樣藉由代謝酶（CYP2D6）代謝成為 5-HMT，在體內快速代謝基因型者與慢速代謝基因型者因為總量相似，故療效於兩者間並無太大差異。1998 年的 Brynne 論文揭露代謝酶（CYP2D6）的差異並無太大影響，以及托特羅定較 5-HMT 更具脂溶性，因此能更迅速穿透膜，可能造成慢速代謝基因型者的副作用。1998 年的 Postlind 論文揭露托特羅定藉由代謝酶（CYP2D6）代謝，可能造成藥物交互作用。第二類為藥物設計相關，有 1985 年的 Bundgaard 文獻揭露酯類為常見之前驅藥物取代，尤其是當活性代謝物具有羥基或羧基時，且酯類取代可用於改善藥物之水溶性。1992 年 Bundgaard 之 PCT 申請案揭露嗎啡之酯類取代相較於原始藥物有更佳的經皮給藥傳遞特性及脂溶性。第三類為藥物相關鹽類，1977 年的 Berge 論文揭露藥物之富馬酸（fumarate）鹽類。

表 2 非索羅定相關之先前技術及其內容

非專利文獻／ 專利	揭露／教示	
	年份	相關內容
系爭專利之最早優先權案	1999	本案重要爭議結構非索羅定。
Detrol® 仿單	1998	揭露托特羅定（Detrol®），托特羅定代謝及不同代謝基因型者療效無太大差異。
Brynne 論文	1998	代謝酶的差異並無太大影響，以及托特羅定較 5-HMT 更具脂溶性。
Postlind 論文	1998	托特羅定藉由代謝酶代謝，可能造成藥物交互作用。
Bundgaard 文獻	1985	酯類為常見之前驅藥物取代，尤其是當活性代謝物具有羥基或羧基時，且酯類取代可用於改善藥物之水溶性。
Bundgaard 之 PCT	1992	揭露嗎啡之酯類取代相較於原始藥物有更佳的經皮給藥傳遞特性及脂溶性。
Berge 論文	1977	揭露藥物之富馬酸鹽類。

(四) CAFC 判決

關於顯而易見性的部分，AMERIGEN 藥廠主張委員會 1、誤解其關於親脂性的主張及應該認同該技術領域中具通常知識者會因為 5-HMT 本身因素而增加其親脂性；2、使 AMERIGEN 藥廠負擔過多的舉證責任證明有動機完成 5-HMT 之前驅藥物；3、委員會錯誤認為系爭結構（非索羅定）並不容易由例行最佳化獲得等。UCB 藥廠則以無法律上錯誤及有夠多的證據支持委員會的認定做回應。CAFC 同意 UCB 藥廠的主張，認為委員會認定無法律上錯誤與夠多的證據支持委員會的認定。

在該領域中具通常知識者具有動機修飾 5-HMT 增加其親脂性的主張方面，委員會根據 UCB 藥廠的專家分析「5-HMT 符合 Lipinski 法則⁵，因為 5-HMT 具有 1、兩氫鍵供體（donors）；2、分子量為 341.5；3、logP 為 3.7；4、三氫鍵接受體（acceptors），該領域中具通常知識者不認為 5-HMT 具有生體可用率（bioavailability）上的問題存在，且無原因認為 5-HMT 具有口服吸收上的問題」。AMERIGEN 藥廠的專家亦認同該技術領域中具通常知識者會考慮 Lipinski 法則來評估生體可用率，而無法反駁 UCB 藥廠專家的分析，故委員會不同意 AMERIGEN 藥廠在這方面的主張。CAFC 同意委員會權衡專家主張後，偏重於 UCB 藥廠的專家對於 5-HMT 親脂性的證詞，認定該領域中具通常知識者並無動機修飾 5-HMT 以增加其親脂性。上訴時 AMERIGEN 藥廠並非爭議委員會的認定錯誤，反而是爭議 5-HMT 欠缺生體可用率上的問題，使該技術領域中具通常知識者有動機修飾 5-HMT 改善其生體可用率。CAFC 認為此主張在某些情況下適用，但本案中 AMERIGEN 藥廠的主張不足以對抗委員會仰賴大量證據後的分析，委員會發現前驅藥物研發時，需考量前驅藥物與活性化合物許多的因素（如毒性、生體可用率、受體親和力、藥物動力學及藥效學等），因此該技術領域中具通常知識者並不會以前驅藥物

⁵ 本文 Lipinski 法則有四，分別為 1. 不超過五個氫鍵供體、2. 分子量小於 500、3. logP 小於 5、4. 不超過十個氫鍵接受體，符合 Lipinski 法則者有較佳的生體可用率，且更有可能成為口服藥物。若違反 Lipinski 法則中任兩項，則有生體可用率的問題產生。例如：1. 超過五個氫鍵供體、2. 分子量大於 500、3. logP 大於 5、4. 超過十個氫鍵接受體。

的方式來解決不明確的問題，因此 CAFC 同意委員會的認定，認為並無錯誤。另外，因 AMERIGEN 藥廠無法提出親脂性相關理論之證據給委員會，故 CAFC 認為 AMERIGEN 藥廠的主張不具說服力，退萬步言，即便該技術領域中具通常知識者有動機修飾 5-HMT，亦無法證明該修飾可完成系爭結構。

舉證責任方面，委員會認為 AMERIGEN 藥廠無法負擔舉證責任來支持其最初的三個理由。第一，「Bundgaard 文獻」揭露前驅藥物為無活性（inactive）之藥物，但 AMERIGEN 藥廠無法呈現證據證明 5-HMT 經過酯化修飾後不具活性，委員會認為此缺陷支持系爭結構具非顯而易見性，雖然 AMERIGEN 藥廠主張委員會給予其無法超越的負擔，但 CAFC 不同意，因為委員會發現該技術領域中具通常知識者合成前驅藥物前會先考量其是否不具活性，因此 CAFC 亦認為 AMERIGEN 無法證明其主張。第二，委員會考量並無文獻揭露 5-HMT 之相關前驅藥物，即無非索羅定類似物相關化學特性、作用機轉（mechanism of action）及相關治療等證據，AMERIGEN 藥廠則主張委員會給予過多的舉證責任要求證明先前技術已教示 5-HMT 類似前驅藥物，但 CAFC 認為委員會僅需要相關證據來證明 UCB 藥廠於當時該技術領域中具通常知識者並不會考量抗毒蕈鹼類藥物或膀胱過動藥物類之前驅藥物，因此 CAFC 認定委員會並無錯誤。第三，委員會認為並無法藉由 5-HMT 例行修飾而完成系爭結構，委員會發現 1、參酌「Bundgaard 文獻」後該領域中具通常知識者可能考慮雙酯取代或其他前驅藥物類型；2、該技術領域中具通常知識者會考慮修飾 5 位而非 2 位的取代基；3、「Bundgaard 文獻」並無教示於非索羅定中使用異丁烯酯取代，雖然 AMERIGEN 藥廠的專家主張僅 5 位取代基修飾具有轉酯反應（transesterification）的危險，但沒有提出證據證明其主張，故 CAFC 認為委員會的認定並無錯誤。

最終，CAFC 認為 AMERIGEN 藥廠無法證明合成 5-HMT 前驅藥物的動機及該系爭結構之修飾具顯而易見性，且 AMERIGEN 藥廠未能盡其負擔義務證明先前技術已教示達成系爭專利之發明及藉由先前技術來修飾 5-HMT 的動機不足等。雖然 AMERIGEN 藥廠持續提出爭議，但 CAFC

認為皆不具說服性，最終，CAFC 同意委員會對於該專利具非顯而易見性的認定。

三、2019 年 RCT 藥廠的「Vimpat®」案件⁶

(一) 案例事實

系爭專利為美國重新領證專利 38,551 號（'551 專利）。MYLAN、Breckenridge 與 Alembic 等學名藥廠（以下合稱上訴人）提起多方複審程序挑戰系爭專利之可專利性，並提出了相關的前案做為證據，然而 PTAB 認為系爭專利並無不符顯而易見性要件而無效，上訴人因而向 CAFC 上訴。

(二) 系爭專利結構簡述

系爭專利為一種抗癲癇（anticonvulsant）之鏡像異構性（enantiomeric）胺基酸衍生物，請求項 1 為代表通式化合物，請求項 8 則為主要結構，如下所示：

1. 一種 R 組態之化合物，具 $\text{Ar-CH}_2\text{NHCOCH}(\text{CH}_2\text{Q})\text{NHCOQ1}$ 結構，其中 Ar 為未被取代或被至少一鹵基取代之苯基，Q 為低烷氧基，及 Q1 為甲基。

8. 如請求項 1 所述之化合物，其中該化合物結構為 R 組態之 N-苄基-2-乙醯胺基-3-甲氧基丙醯胺（(R)-N-benzyl-2-acetamido-3-methoxypropionamide, BAMP, lacosamide, 拉科醯胺）。

其餘請求項簡要說明，請求項 9 為拉科醯胺純度在 90% 或 90% 以上；請求項 10 則為具拉科醯胺之藥劑組成；請求項 11 至 13 為使用拉科醯胺治療中樞神經系統疾病。

⁶ Mylan Pharmaceuticals Inc. v. Research Corporation Technologies., 914 F.3d 1366, 1366 (2019).

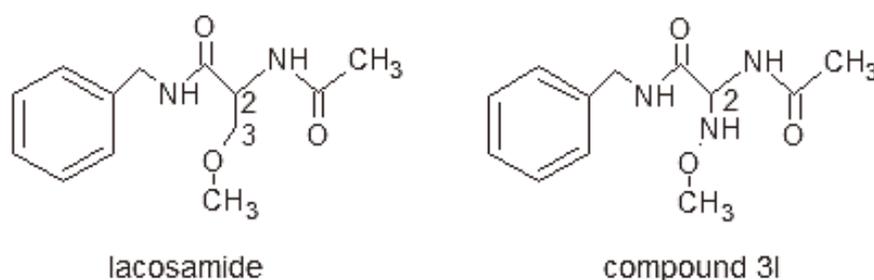


圖 4 拉科醯胺與化合物 3l

系爭結構為拉科醯胺（商品名為 Vimpat®），是請求項 8 所述之化合物結構，可用於治療癲癇與中樞神經系統疾病，特徵為 2 位為掌性中心（chirality center），3 位上為甲氧基取代。

（三）本案爭點與相關先前技術

本案爭點為拉科醯胺之 R 組態與其取代基是否顯而易見。PTAB 審酌之重要相關先前技術簡要如表 3，系爭專利之最早申請日為 1997 年。1991 年 Kohn 論文揭露一系列功能胺基酸（functionalized amino acids, FAA）具有抗癲癇活性，並發現功能胺基酸消旋物具 N- 苄基醯胺（N-benzylamide）部分與乙醯胺基團提供小鼠對抗癲癇的保護能力，Dr. Kohn 以 (R,S)-2- 乙醯胺基 -N- 苄基 -2- 甲基乙醯胺 ((R,S)-2-acetamido-N-benzyl-2-methylacetamide) 作為先導化合物，並取代掉甲基團，並揭露以官能化氮、氧或硫取代，並於小鼠評估各化合物的半數有效劑量 (ED₅₀)。由 ED₅₀ 觀之，Dr. Kohn 結論出在最佳潛力化合物中（化合物 2d、3l 及 3n）⁷ 為以官能化氧原子結合兩原子⁸ 取代甲基團，其中，最有效化合物（有最小之 ED₅₀ 劑量者）為化合物 3l，結構如圖 4，即以 NH(OCH₃) 取代甲

⁷ 化合物 2d 及 3n，與化合物 3l 差異處為化合物 2d 之 2 位碳上取代基為呋喃基（furanlyl），化合物 3n 之 2 位碳上取代基為 N(CH₃)OCH₃。

⁸ 意指氧的兩鍵結皆接有原子，例如：化合物 3l 的官能化氧原子所結合的兩原子分別為碳與氮。

基團之結構。在提供動機修飾化合物 31 方面，1992 年 Silverman 書籍提及生物等效異構物（bioisosterism），作為先導修飾用於降低毒性或改變代謝途徑。Silverman 特別定義生物等效異構物為取代基或基團具有化學或物理相似並產生大致相同的生物特性，與本案較相關為 Silverman 解釋典型同電子排列體（classical isosteres）為一群具有相同價電子但可能非相同原子者，並列出二價典型同電子排列體： $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 與 $-Se-$ 等。1991 年 Kohn 專利（美國專利 5,378,729 號）揭露一種功能胺基酸具有用於治療癲癇與中樞神經系統疾病的活性，請求項 132 特別為一種使用消旋拉科醯胺於動物治療中樞系統疾病之方法。

表 3 拉科醯胺相關之先前技術及其內容

非專利文獻／ 專利	揭露／教示	
	年份	相關內容
系爭專利	1997	本案重要爭議結構拉科醯胺。
Kohn 論文	1991	揭露一系列功能胺基酸具有抗癲癇活性。以 (R,S)-2- 乙醯胺基 -N- 苄基 -2- 甲基乙醯胺為先導化合物。其中，最有效化合物為化合物 31。
Silverman 書籍	1992	提及生物等效異構物，作為先導修飾用於降低毒性或改變代謝途徑。與本案較相關為 Silverman 解釋典型同電子排列體為一群具有相同價電子但可能非相同原子，並列出二價典型同電子排列體： $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 與 $-Se-$ 等。
Kohn 專利	1991	請求項 132 特別為一種使用消旋拉科醯胺於動物治療中樞系統疾病之方法。

（四）CAFC 判決

上訴人對委員會做出系爭專利非顯而易見性的決定提出挑戰。上訴人認為委員會在最終判決中，並未解決「Kohn 論文」中的化合物 31 是否為適當的先導化合物之問題，而是直接接受化合物 31 作為先導化合物，並認為上訴人未負擔舉證責任證明有動機去修飾該化合物。因為 CAFC 同意委員會的決定。上訴人未能盡其責任建立修飾該化合物的動機的決

定，故 CAFC 認為無須再解決化合物 31 是否為適當的先導化合物之問題，而是於之後的分析中，假設委員會已解決該問題，並以化合物 31 為適當的先導化合物。

上訴人主張化合物 31 中的甲氧胺基 (methoxyamino) 為不常見之取代且會造成合成上及安定性的問題，因此，該技術領域中具通常知識者有動機將甲氧胺基替換為亞甲基連結，藉此得以：1、增加化合物之穩定性；2、降低化合物進一步合成之障礙；3、亞甲基於藥劑上是較為常見且較可被接受的部分。在計畫性的修飾部分，上訴人藉由「Silverman 書籍」對於生物等效異構物的原則指出亞甲基與甲氧胺相比較下，亞甲基在藥物修飾上較為常見且亞甲基亦較甲氧胺穩定而有利進一步的化學合成與取代，因此，藉由「Silverman 書籍」該技術領域中具通常知識者具有替換甲氧胺為亞甲基連結的動機及能合理期待其完成此替換。

再由「Kohn 論文」揭露在這系列化合物中，最大的抗癲癇活性來自於緊縮性立體障礙與電子需求，包含碳上基團的大小。上訴人指出，其目標置換會在碳上較小的部分，以符合空間需求，故不會變動 N- 苯甲醯胺與乙醯胺的部分。因此由「Kohn 論文」可知其目標修飾會保留由碳上移除的功能性氧原子之兩原子⁹。上訴人再進一步爭執其對化合物 31 的目標修飾為期望有更好的效力，特別是「Kohn 論文」中已教示將甲氧基加入化合物 3a¹⁰ 可得到化合物 31，化合物 31 相較於化合物 3a 具有十倍之多的效力，且由專家證詞指出該技術領域中具通常知識者可合理期待於甲基化合物 2a¹¹ 中加入甲氧基後獲得活性的提升，並產出消旋拉科醯胺混合物（具有 ED₅₀ 為 7.6 mg/kg）。根據專家證詞得知，此 ED₅₀ 數值可能具有與商業上使用之參考化合物（苯妥英、苯巴比妥與丙戊酸）相同或更佳的療效。值得注意的是該消旋拉科醯胺相較於化合物 31 的療效較差，但上訴人指出該技術領域中具通常知識者可以犧牲些微療效來換取最佳的安定性（該消旋拉科醯胺），因此上訴人堅持即便降低效力，該技術

⁹ 同註 8。

¹⁰ 化合物 3a，2 位碳上取代基為胺基 (NH₂)。

¹¹ 化合物 2a，2 位碳上取代基為甲基 (CH₃)。

領域中具通常知識者仍有理由修飾化合物 3l 來達成穩定、合成簡單及藥劑上熟悉與可接受的化合物。最後，上訴人爭議由於「Kohn 論文」教示治療癲癇的活性來自於 R 立體異構物，故該技術領域中具通常知識者有理由從消旋拉科醯胺中分離出 R 鏡相異構物。

RCT 藥廠則提出以下理由反駁：1、缺乏證據證明化合物 3l 中的 N-O 鍵不穩定而有動機去修飾；2、上訴人之主張與「Kohn 論文」所教示之化合物 3l 的穩定性相反；3、缺乏證據證明 N-O 鍵的安定性較其他考量（如效力、神經毒性等）來的重要。此外，RCT 藥廠主張如同委員會所做出的分析，該技術領域中具通常知識者會一起考量所有化合物的特性。RCT 藥廠亦主張上訴人無證據證明，僅亞甲基較甲氧胺部分為藥劑上常見、可接受之化合物、解決安定性問題及合成上的顧慮。RCT 藥廠提出甲氧胺化合物與消旋拉科醯胺的 ED_{50} 於當時無從得知，該專家之 ED_{50} 僅為後見之明，且 RCT 藥廠亦提出文獻顯示移除掌性中心碳上的胺基時會降低效力。

CAFC 同意 RCT 藥廠的主張，認為委員會的決定由大量證據所支持。即便該技術領域中具通常知識者有動機去修飾化合物 3l，證據紀錄顯示當化合物 3l 於其碳上失去甲氧胺或含氮基團時活性會降低，例如「Kohn 論文」中化合物 3a 的 ED_{50} 為 65.1 mg/kg，較化合物 2a 之 ED_{50} 為 76.5 mg/kg 小（即效力較化合物 2a 大），同樣的具有含氮部分的化合物，化合物 3a、3b 與 3c¹²（ ED_{50} 各為 65.1 mg/kg、44.5 mg/kg 與 42.4 mg/kg）其效力皆大於較含氧類似物，化合物 3r、3s 與 3t¹³（ ED_{50} 各為 80.1 mg/kg、98.3 mg/kg 與 62.0 mg/kg），且有證據指出取代化合物 3l 上的甲氧胺會造成不同構形，該構形上改變會影響與受體的交互作用而改變生物活性。「Kohn 論文」也解釋嚴謹的空間結構與電子需求的存在造就了抗癲癇的最高活性，且告知修飾化合物 3l 會造成顯著的構形變化。

¹² 化合物 3b 及 3c，2 位碳上取代基分別為甲胺基（ $NHCH_3$ ）與乙胺基（ $NHCH_2CH_3$ ）。

¹³ 化合物 3r、3s 及 3t，2 位碳上取代基分別為羥基（OH）、甲氧基（ OCH_3 ）與乙氧基（ OCH_2CH_3 ）。

上訴人認為委員會信任 RCT 藥廠專家對於化合物 3I 與消旋拉科醯胺之 3D 立體結構之證詞是錯誤的。但 CAFC 認為委員會有足夠的理由仰賴 RCT 藥廠專家所提出的意見，認為在 3D 立體結構上化合物 3I 與消旋混合物差異甚大，特別是委員會比較各專家證詞後同意分子型態與效力會因碳變為氮取代而改變，CAFC 認為委員會已經過較慎重的決定才信任 RCT 藥廠專家的證詞。委員會亦拒絕以生物等效異構物為基礎而有動機修飾化合物 3I 的主張，且雖然「Silverman 書籍」提及生物等效異構物可用於降低先導化合物的毒性，但無證據指出為什麼要使用生物等效異構物來修飾化合物 3I 這種已經具有高效力低毒性的化合物，以及為什麼亞甲基為甲氧胺的天然同電子排列體，且由上述降低效力與顯著構形改變可知，委員會認為有足量證據支持該技術領域中具通常知識者不具有修飾化合物 3I 上的甲氧胺之動機。因此，CAFC 同意委員會決定，認為上訴人未能證明去修飾化合物 3I 的動機，而無須再探究上訴人所主張的客觀指標。且 CAFC 發現上訴人未能負擔責任證明系爭專利請求項 1 至 9 項在先前技術「Kohn 論文」與「Silverman 書籍」的結合具顯而易見性。另一部分，委員會認定上訴人未負擔責任證明系爭專利請求項 10 至 13 項具顯而易見性的部分，CAFC 認為亦無錯誤。至於事實部分，上訴人挑戰委員會的法律分析部分，並提出許多主張，但 CAFC 認為委員會的認定是有大量證據支持的。

最終，CAFC 維持委員會對於系爭專利有效的決定。

參、藥物結構特徵之顯而易見性探討

一、先導化合物與其同類藥物是否顯而易見

先導化合物可由一系列重新合成的新穎化合物中篩選出，作為後續修飾改良所使用的主要結構，或是由已知化合物（如動植物之有效成分或其他藥廠合成出的藥物）來進行修飾，此時該已知化合物亦可視為先導化合物。

由於從頭合成全新化合物（藥物）需耗費的成本過於龐大，因此，藥廠大多會採用其他藥廠合成出的藥物作為先導化合物來進一步修飾，因為主結構相同，所產生出的衍生物亦具有相似效果，故而具同樣先導化合物結構的藥物多會被分類為同一類藥物，例如「Baraclude® 案件」中的 2'-CDG、Madhavan 化合物 30 與恩替卡韋具有相似結構，皆具有相似抗病毒活性；或是「Toviaz® 案件」中的 5-HMT、非索羅定與托特羅定亦具有相似結構，皆具抗毒蕈鹼類活性而可用於改善尿失禁。

雖然先導化合物與其同類藥物具有相似結構，但在判斷藥物結構是否顯而易見上，仍無法因為其結構相似而直接做出顯而易見性的判斷，於本文中，「Baraclude® 案件」中的恩替卡韋被認為可以 2'-CDG 為先導化合物，參酌先前技術可得知為了增加抗病毒活性，該技術領域中具通常知識者會傾向選擇修飾碳環，並考量最小空間變化會選擇修飾碳環上的 5 位，並以較為保守的亞甲基來修飾其碳環而得出恩替卡韋，因此恩替卡韋的結構特徵被認為顯而易見，但與此案相反者為「Toviaz® 案件」雖然 5-HMT 與非索羅定結構相似，但以 5-HMT 為先導化合物卻被認為 5-HMT 已符合 Lipinski 法則及該技術領域中具通常知識者會考慮修飾其 5 位而非 2 位，因此並無動機修飾而得非索羅定的結構特徵；「Vimpat® 案件」中則是以化合物 31 為先導化合物但卻無法證明有動機去修飾化合物 31，且即便有動機修飾化合物 31，但因為化合物 31 之碳上失去甲氧胺或含氮基團時活性會降低，因此，無法認為拉科醯胺的結構特徵為顯而易見。

由案件中可得知，雖然先導結構與系爭專利之結構特徵類似，但仍須考量以下三點：是否有修飾該先導化合物的動機、修飾位置的考量及修飾後化合物之活性或效力。更詳盡討論，在是否有修飾該先導化合物的動機方面，需考量 1、做為先導化合物者本身是否已符合常見的修飾規則（於「Toviaz® 案件」中如 Lipinski 法則），已符合者則可能被認定無動機進一步做修飾；2、先導化合物是否具備足夠之生體可用率，已具備者則亦可能被認定無動機進一步做修飾；或 3、先導化合物本身是否已具備足夠藥物活性，具備足夠活性者則不需再進一步修飾，例如「Vimpat® 案件」中的化合物 31 已具有較拉科醯胺更加的活性；在修飾位置的考量上，則需考量 1、取代基的保守性，該技術領域中具通常知識者會傾向使用較保守的取代基；2、先導化合物被取代後的空間變化，取代後增加立體

空間障礙者，較不易被使用作為取代基；3、先導化合物被取代後的安定性，若安定性上升，較可能被認為有動機修飾；修飾後化合物之活性或效力部分，主要皆傾向活性與效力的提升，因此，如「Vimpat® 案件」中上訴人以降低效力來達成穩定性的主張並不被法院接納。

雖然先導化合物與其同類藥物之主結構相同，但在顯而易見性判斷部分，仍需仰賴許多證據證明該技術領域中具通常者是否有動機完成系爭結構。

二、基團取代是否顯而易見

在基團取代判決觀之，「Baraclude® 案件」中恩替卡韋系以亞甲基做為取代基替代五員碳環上的氧原子而來，而該亞甲基修飾為對於結構改變被認為是較微小或較為保守的，且該修飾已知可以增加抗病毒活性，故系爭結構具顯而易見性；「Toviaz® 案件」中則是以異丁烯酯取代 5-羥甲基托特羅定 2 位的羥基來完成非索羅定，而該取代可使先導化合物成為前驅藥物，且亦被認為該技術領域中具通常知識者不會在該位置做取代，因此系爭結構不具顯而易見性；「Vimpat® 案件」中該技術領域中具通常知識者並無動機以亞甲基取代去修飾化合物 31，且該修飾會使活性下降，故系爭結構不具顯而易見性。

在基團取代部分主要考量 1、欲修飾的位置是否有特定；2、該基團修飾對於空間結構的影響；3、基團修飾與原取代基特性上的差別等因素。在欲修飾的位置是否有特定是指需進一步考量該技術領域中具通常知識者在欲修飾的位置中是否優先選擇其他位置（如「Toviaz® 案件」該技術領域中具通常知識者會選擇 5 位做修飾），或在實務上選擇修飾特定位置的其中一個原因是因為該特定位置的修飾可減少藥物的降解或破壞；基團修飾對於空間結構的影響方面則傾向對空間改變小或不影響者，因此需衡量欲替換之基團的大小及空間結構變化，更甚者須考量是否會產生氫鍵等鍵結或是環化降低安定性的因素等；基團修飾與原取代基特性上的差別方面，若需要不影響特性的取代，則可考慮「Vimpat® 案件」中所提及的同電子排列體，例如：二價的同電子排列體有 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 與 $-Se-$ 等。

早期判斷基團取代所造成的影響較為困難，且難以全面評估，但今日由於科技之發達，已可運用化學相關計算與分子結構模擬軟體來模擬各式化合物的3D結構來評估該化合物的各種特性。因此，隨著技術的增進，在判斷基團取代是否不具顯而易見的門檻也隨之升高。

三、前驅藥物是否顯而易見

前驅藥物為一種無活性之藥物，需經過人體代謝後使前驅藥物轉換為有活性之藥物，運用前驅藥物的目的係為提升藥物的生體可用率、增加安定性或降低毒性等，因此，並非每種藥物皆需要以前趨藥物的型態呈現。

在「Toviaz® 案件」中系爭結構非索羅定即為一前驅藥物，但由於先導化合物5-HMT已符合Lipinski法則且具有一定的脂溶性，故該技術領域中具通常知識者無需也無動機將5-HMT修飾為前驅藥物，因此，在前驅藥物是否具顯而易見性的部分，需要考量的有以下四點：是否有理由來合成此前驅藥物、該前驅藥物本身是否顯而易見、用於修飾藥物成為前驅藥物的基團是否顯而易見、修飾位置是否顯而易見。

是否有理由來合成此前驅藥物部分，可由於該藥物是否有1、生體可用率低，當藥物生體可用率低，修飾為前驅藥物可提升生體可用率；2、安定性不足，前驅藥物可用以增加藥物之安定性，因為某些容易受代謝所影響的藥物，可修飾為前驅藥物來延長其半生期（half life）；3、具一定毒性或副作用，前驅藥物亦可降低原藥物所帶來的毒性或副作用；前驅藥物本身是否顯而易見部分，則須參酌先前技術判斷是否具有相同或相似的前驅藥物被揭露或已存在，更甚者是否有先前技術教示以前驅藥物修飾原化合物；修飾基團是否顯而易見部分，此部分亦須參酌先前技術，端視該修飾基團是否曾於先前技術中被使用或已明確教示；修飾位置是否顯而易見的部分則如前述討論中，考量該技術領域中具通常知識者在欲修飾的位置中是否優先選擇某位置（如「Toviaz® 案件」中的5位）做修飾，因為藥物結構中影響活性的位置通常只有少數位置，以及被代謝的位置也大多特定，故這些部分為研究者所修飾的熱點，因此，可影響該領域中具通常知識者是否都有理由與動機修飾該位置。

四、消旋化合物是否顯而易見

當化合物具等量的 R 組態與 S 組態時稱為消旋化合物，而是否具有 R 或 S 組態則須視該化合物是否有掌性中心存在，當掌性中心越多時，則化合物構造中就具有越多的 R 或 S 組態，在「Vimpat® 案件」中拉科醯胺的 2 位為掌性中心，因此拉科醯胺具有 R 或 S 組態，而因 RCT 藥廠提出有利文獻證明移除掌性中心碳上的胺基時會降低效力，因此該技術領域中具通常知識者沒有動機由消旋化合物中分離出 R 組態之拉科醯胺為該案系爭專利不具顯而易見性的關鍵之一。

在考量消旋化合物是否顯而易見部分，需斟酌 1、先前技術是否教示使用某一組態之消旋化合物；或 2、該技術領域中具通常知識者是否有動機由消旋化合物中分離出其中一組態之化合物，例如麻黃鹼（ephedrin）的結構中具有兩個掌性中心，因此有 R,R、R,S、S,S、S,R 四種組態，但各組態都有不同活性，因此，藉由先前技術教示，或該技術領域中具通常知識者有動機，則會分離出活性最大之 1R,2S 組態的麻黃鹼作為藥物使用。

我國專利審查基準¹⁴中亦有提及消旋化合物是否具進步性的判斷，審查基準認為若有掌性中心存在時，該技術領域中具通常知識者已知會有光學異構物的存在，且通常會嘗試分離該消旋化合物，因此，若有先前技術已揭露消旋混合物的存在外，則其特定組態化合物基本上不具進步性，除非專利申請權人能證明該特定組態化合物有 1. 無法預期之功效或 2. 無法輕易分離等來做為否定進步性的因素。

肆、結論

藥物最重要的部分為其本身之結構，該結構是否具非顯而易見性（進步性）是通過專利審查的關鍵因素，以及專利受舉發與訴訟時最主要挑戰的部分，本文藉由三件聚焦討論藥物結構之美國 CAFC 訴訟案例來詳細討論藥物結構特徵部分是否顯而易見，以及該技術領域中具通常知識者有動機或合理期待來完成該結構特徵。

¹⁴ 同註 1。

在「Baraclude® 案件」為先導化合物的基團修飾是否顯而易見，其中，由該案件可知若結構改變朝向較小空間變化修飾及使用較為保守的基團來做修飾，則系爭專利較易被認為顯而易見；「Toviaz® 案件」為較特殊的前驅藥物，由該案件可知若無相關證據證明系爭專利之結構需修飾或有動機修飾為前驅藥物者，則有較高的機會被認定非顯而易見；「Vimpat® 案件」則為消旋化合物與其特定組態，若該技術領域中具通常知識者沒有動機由消旋化合物中分離出特定組態時，系爭專利較易被認定非顯而易見。

本文所舉三件案例結構特徵在藥物化學領域中各有其代表性，因此如何判斷是否顯而易見更顯重要，期望藉由本文討論，使以藥物結構特徵之專利之顯而易見性判斷能更加明瞭，對於申請我國及美國藥物結構專利者及涉及相關訴訟者能有所助益。