探討醫藥專利禁反言——以美國判決為基礎

郭廷濠 *

壹、前言

貳、美國判決案例

一、2004 年 GLAXO 的「Wellbutrin®SR 與 Zyban®」案件

二、2007 年 SCHWARZ 的「Univasc®」案件

三、2011 年 DURAMED 的「Cenestin®」案件

四、2015 年 SPECTRUM 的「Fusilev®」案件

參、醫藥專利禁反言之探討

一、醫藥專利禁反言的類型

二、醫藥專利禁反言之抗辯

肆、結論

* 作者為美迦藥局藥師。
本文相關論述僅為一般研究探討，不代表本局之意見。

摘要

醫藥專利侵權訴訟中，禁反言的提出可作為限制專利權人均等論的有效手段，專利權人則會以抗辯禁反言來再次涵蓋被控侵權物，本文選出四篇美國聯邦巡迴上訴法院（United States Court of Appeals for the Federal Circuits，CAFC）與禁反言相關的訴訟案例，對於醫藥專利之禁反言做詳細探討。藉由本文可知醫藥專利禁反言的類型，及對於禁反言之抗辯。期藉由本文使製藥產業更能了解禁反言所帶來之影響以更為謹慎地面對。

關鍵字：專利侵權、禁反言、均等論、學名藥、賦形劑
Patent Infringement、Estoppel、the Doctrine of Equivalents、Generic Drug、Excipient

壹、前言

原藥廠以專利保護新藥候選者並經過臨床前試驗確認其功效後，原藥廠會向美國食品藥物管理局（Food and Drug Administration，FDA）提出人體臨床試驗審查（Investigational New Drug， IND）申請，核准後進入臨床試驗階段，於三期臨床試驗完成後，提出新藥申請（New Drug Application，NDA），經 FDA 核准後才得以上市。原藥廠在上述的過程中，往往花費龐大的時間、金錢及人力。然而新藥上市後，學名藥廠可藉由簡易新藥上市程序（Abbreviated New Drug Application， ANDA）向 FDA 申請學名藥上市，並通知原藥廠，因此原藥廠通常會對學名藥廠提起專利侵權訴訟，以阻擋或延後學名藥的上市。

專利侵權型態有二，文義侵害及均等侵害。文義侵害係指被控侵權物落入申請專利範圍之文義解釋中，而當被控侵權物無文義侵害時，則會進一步審酌是否落入該申請專利範圍之均等範圍。當原藥廠擬主張均等侵害時，則為申請歷程禁反言（下稱禁反言）可提出之時機，若被控侵權人主張禁反言，則法院須檢視是否有禁反言之適用，有禁反言適用時，可限縮該專利之均等範圍。因此，禁反言具有阻卻均等範圍擴張的效果。

2002 年 Festo 案[1] 使禁反言的限制更加清晰，美國最高法院指出禁反言可全面適用於修正後之申請專利範圍，非僅用於迴避先前技術之修正，但非對每個修正後的元件都造成阻卻，即均等範圍並非被完全阻卻，而是具有彈性的。Festo 案以後發展出了 Festo 推定或稱拋棄推定（presumption of surrender），即先認定修正部分（均等部分）為專利權人所拋棄，若專利權人能證明修正當時，一、於申請當時該均等範圍為不可預見（unforeseeable）者，二、修正部分與該均等範圍僅為微弱關連性（tangential relation），或三、某些其他原因支持專利權人無法合理期待其描述非實質替代的部分，則該修正部分無禁反言之適用而仍可主張其均等範圍。

[1] Festo Corp. v. Shoketsu Kinzoku Kogyo Kabushiki Co., Ltd., 535 U.S. 722,722, 122 S.Ct. 1831,152 L.Ed.2d 944 (2002).

過去禁反言相關文章多為介紹及討論禁反言[2,3]或禁反言於訴訟中的適用[4]，較少文章以醫藥專利為主軸討論均等論之適用，因此，本文擬藉由 Festo 案以後之四篇 CAFC 之判決來探討醫藥專利之禁反言。

貳、美國判決案例

本文所選出之四篇 CAFC 侵害訴訟案例，皆被法院認定有禁反言適用而無侵權的案例。本文以禁反言為主題，故除均等論之爭點外，案例中涉及專利無效等其他爭點，不做詳細介紹。

一、2004 年 GLAXO 的「Wellbutrin®SR 與 Zyban®」案件[5]

（一）訴訟概要

系爭專利為美國專利 5,427,798 號。IMPAX 學名藥廠向 FDA 申請 Wellbutrin®SR 與 Zyban® 兩學名藥許可之 ANDA，專利權人 GLAXO 藥廠因而向美國北加州地區法院（the United States District Court for the Northern District of California，下稱 NCA 地區法院）向 IMPAX 藥廠提起侵權訴訟，NCA 地區法院經過簡易判決（summary judgment）後認為未侵害系爭專利，GLAXO 不服，向 CAFC 上訴。

（二）系爭專利簡述

本案系爭專利為一種含安非他酮（bupropion）之控制持續釋放劑[6]，以請求項 1、14 及 18 具代表性，說明如下：

---

2 羅炳榮，均等論與禁反言（上），智慧財產季刊 37 期，頁 54 ，2001 年 4 月。

3 錢逸霖，論美國專利法下之均等論與禁反言—深入剖析美國 Festo 案，智慧財產權月刊 70 期，頁 55 ，2004 年 10 月。

4 曾世昌，申請過程禁反言在專利訴訟適用之研究，世新大學法律學研究所碩士論文，頁 59 ，2004 年。

5 Glaxo Wellcome, Inc. v. Impax Laboratories, Inc., 356 F.3d 1348, 1384 (Fed. Cir. 2004).

6 持續釋放劑，或稱持續釋放藥物傳遞系統的核心概念為在規律時間內與正確的治療部位提供適當劑量的藥品並維持該藥品的血中濃度，優點是可以穩定藥品於治療範圍內在血中之濃度並達到有效的治療，以減少給藥頻率、降低毒性及提高治療效果。

請求項 1

一種控制持續釋放劑，包含：

一鹽酸安非他酮 25 至 500 mg；及

一羥丙基甲基纖維素（hydroxypropyl methylcellulose，HPMC），該羥丙基甲基纖維素與該鹽酸安非他酮之比例在 0.19 至 1.1；

其中，該劑具有面積／體積比 3:1 至 25:1 cm.sup.-1，於 59 至 77 度華氏溫度及 35 至 60% 相對溼度下具至少一年之儲架壽命，該劑於水中 1 小時能釋出約 20 至 60% 之鹽酸安非他酮，4 小時能釋出約 50 至 90% 之鹽酸安非他酮，8 小時能釋出不少於約 75% 之鹽酸安非他酮。

請求項 14

一種控制持續釋放劑，包含：

一混合物，該混合物由鹽酸安非他酮與羥丙基甲基纖維素 100 mg 所組成；

其中，口服給予成年男子單一該劑後，於 24 小時間可產生該安非他酮游離鹼的血漿濃度範圍之最小與最大濃度呈現於圖片 5（該圖片非爭點，故本文省略）。

請求項 18

一種持續釋放劑，包含：

一混合物，該混合物具有（a）一鹽酸安非他酮 100 mg；及（b）一釋放劑，供於蒸餾水中 1 小時能釋出約 25 至 45% 之鹽酸安非他酮，4 小時能釋出約 60 至 85% 之鹽酸安非他酮，8 小時能釋出不少於約 80% 之鹽酸安非他酮，其中，該釋放劑包含羥丙基甲基纖維素。

（三）修正歷程與被控侵權物簡述

系爭專利於申請當時，多數申請專利範圍最初並無附加羥丙基甲基纖維素之限制，審查者以缺乏可實施性（enablement）來駁回無附加限制之申請專利範圍，GLAXO 藥廠為了能通過審查，而修正其申請專利範圍。IMPAX 藥廠之被控侵權物係使用羥丙纖維素（hydroxypropyl cellulose，HPC）作為其組成。

（四）CAFC 判決

首先，CAFC 審酌 NCA 地區法院的簡易判決及各種證據後，認為 IMPAX 藥廠並無使用羥丙基甲基纖維素，因此文義上並不構成侵權。所以爭議圍繞在 GLAXO 藥廠所主張之侵害均等範圍，以及其於審查時所作的限縮所造成之禁反言之適用。

CAFC 認為 GLAXO 藥廠修正其申請專利範圍加入羥丙基甲基纖維素之限制，且因無揭露其他種類的持續釋放機制，故無法擴張至其他未揭露之持續釋放機制。GLAXO 藥廠持續爭議其未放棄與羥丙基甲基纖維素相關的均等範圍，且於請求項中加入羥丙基甲基纖維素僅為區別說明書中其他持續釋放劑。但 CAFC 說明，審查者認為該安非他酮的釋放速率與羥丙基甲基纖維素之釋放遲延效應（release retarding effect）直接相關，即羥丙基甲基纖維素為此控制或持續釋放的關鍵，且此僅羥丙基甲基纖維素之揭露無法應用至所有種類之持續釋放劑，因此要求其修正限縮至「控制藥品釋放劑，例如：羥丙基甲基纖維素」。原始請求項確實涵蓋所有控制持續釋放劑，但 GLAXO 藥廠因為僅揭露羥丙基甲基纖維素，審查者認為除羥丙基甲基纖維素外，其餘持續釋放劑皆不具有可實施性。審查者允許申請人爭議，但 GLAXO 藥廠並未對該可實施性爭議提出反駁，表示 GLAXO 藥廠已貢獻除羥丙基甲基纖維素外之其他的控制持續釋放劑。

GLAXO 藥廠申請專利之發明中，並無羥丙纖維素等非羥丙基甲基纖維素之相關記載，故於修正時無法加入羥丙纖維素，且因為加入新事項

（new matter）會導致其申請專利之發明被核駁，因此，GLAXO 藥廠藉以主張其足夠反駁拋棄推定。但 CAFC 認為 GLAXO 藥廠的理由並不正確，禁止新事項與均等範圍或克服拋棄推定並不直接相關。GLAXO 藥廠無法提出有力證明用以推翻審查時推定捨棄該均等範圍之假設，且有相關證據（藥劑賦形劑手冊與其他專利）顯示於修正當時羥丙基甲基纖維素與羥丙纖維素皆已知悉為水凝膠聚合物，可用於持續釋放。另外，由 GLAXO 藥廠遞交給美國專利商標局的文獻中，亦可看出其知悉羥丙纖維素與羥丙基甲基纖維素等聚合物皆可作為延長釋放之藥劑組成，因此，CAFC 認為 GLAXO 藥廠未能推翻該假設，該禁反言可阻卻系爭專利之均等範圍。

GLAXO 藥廠提出系爭專利請求項 1 修正前就具有羥丙基甲基纖維素，因此未做出限縮，無拋棄推定的適用，故 GLAXO 主張 NCA 地區法院錯誤地移除其均等範圍。但 CAFC 認為 GLAXO 藥廠誤解了 Festo 的拋棄推定，該推定係指應用於所有具有羥丙基甲基纖維素限制的申請專利範圍，阻卻其均等。

GLAXO 藥廠主張答辯基礎禁反言（argument-based estoppel）不適用於任何請求項，因為其未對羥丙纖維素為系爭專利中之關鍵實施例作出答辯。但 CAFC 指出禁反言不限於申請人的文字，而是可涵蓋任何申請人對於審查者的行為所作出的回應。若專利權人未對審查者的意見有任何答辯或默許審查者的要求，此專利權人之明確行為或忽略行為可造成禁反言。因此，CAFC 同意 NCA 地區法院對此部分的結論。

雖然 GLAXO 藥廠仍提出僅為關連性微弱及其他主張抗辯，但最終 CAFC 認定羥丙纖維素於 GLAXO 藥廠修正當時為可預見的，因此，維持 NCA 地區法院不侵權之認定。

二、2007 年 SCHWARZ 的「Univasc®」案件[7]

（一）訴訟概要

系爭專利為美國專利 4,743,450 號。PADDOCK 學名藥廠向 FDA 申請 Univasc® 學名藥許可之 ANDA，專屬被授權人 SCHWARZ 藥廠因而向美國明尼蘇達州地區法院（the United States District Court for the District of Minnesota，下稱 MN 地區法院）提起 PADDOCK 藥廠侵害系爭專利之請求項 1、5 至 8、12 及 16 的侵權訴訟，MN 地區法院經過簡易判決後認為有禁反言之適用而未侵害系爭專利，SCHWARZ 藥廠不服，向 CAFC 上訴。

（二）系爭專利簡述

本案系爭專利為一種穩定組成物，以請求項 1 與 16 具代表性，說明如下：

請求項 1

一種藥劑組成物，包含：

（a）一藥物成分，其含有一足夠劑量之血管收縮素轉化酶抑制劑（ACE inhibitor），該血管收縮素轉化酶抑制劑易受環化、水解及褪色作用影響；

（b）一足夠量之鹼金屬（alkali）或鹼土金屬（alkaline earth metal）碳酸鹽（carbonate），用於抑制環化及褪色作用；及

（c）一足夠量之醣類（saccharide），用於抑制水解。

請求項 16

一種穩定血管收縮素轉化酶抑制劑藥物避免環化之方法，包含使（a）一足夠量之鹼金屬或鹼土金屬碳酸鹽及（b）一或多種醣類，與藥物接觸之步驟。

---

[7] Schwarz Pharma, Inc. v. Paddock Laboratories, Inc., 504 F.3d 1371,1371 (Fed. Cir. 2007).

（三）修正歷程與被控侵權物簡述

系爭專利於 1998 年 5 月 10 日提出申請，以一種穩定組成物為標的名稱，其相關組成物包含血管收縮素轉化酶抑制劑結合穩定劑（stabilizer）以避免降解作用，最初之獨立項使用「含金屬之穩定劑（metal containing stabilizer）」及「鹼金屬或鹼土金屬鹽類」一詞，之後修正為「鹼金屬或鹼土金屬碳酸鹽」一詞而通過審查。PADDOCK 學名藥廠之被控侵權物係使用氧化鎂（MgO）作為穩定劑。

（四）法院判決

在是否適用禁反言方面，SCHWARZ 藥廠以於系爭專利之說明書中，該技術領域中具通常知識者由先前「含金屬之穩定劑」及「鹼金屬或鹼土金屬鹽類」一詞導出（leading to）系爭專利僅具「碳酸鹽、硼酸鹽（borate）及矽酸鹽（silicate）」，而氧化鎂未曾出現於原始申請專利範圍中，檔案歷程禁反言無法成立為由，並主張修正申請專利範圍時並未捨棄氧化鎂，且即便拋棄推定適用，真正問題在於氧化鎂是否為鹼金屬或鹼土金屬碳酸鹽可預見之均等（foreseeable equivalent）。另外，該修正對於系爭專利之均等範圍（即氧化鎂）僅為微弱關連性，應無禁反言之適用。

PADDOCK 藥廠則主張修正前之申請專利範圍確實涵蓋氧化鎂，但修正時已捨棄。因氧化鎂為 1、含金屬之穩定劑與 2、鹼金屬或鹼土金屬鹽類，系爭專利之說明書中，亦未限縮如 SCHWARZ 藥廠所言（碳酸鹽、硼酸鹽及矽酸鹽），且修正當時已知氧化鎂可作為藥品組成之穩定劑。另外，由檔案歷程中可知加入「碳酸鹽」限制僅為通過專利性之審查，因此並非微弱關連性。

CAFC 重新審酌 MN 地區法院對於檔案歷程禁反言的決定，認為拋棄推定可適用於氧化鎂，因氧化鎂清楚地落入修正前與修正後申請專利範圍所用之詞語間，而 SCHWARZ 藥廠負有反駁氧化鎂具拋棄推定適用的義務。另於是否可預見中，CAFC 引用先前判決[8]指出「當一替代為申請

[8] Festo Corp. v. Shoketsu Kinzoku Kogyo Kabushiki Co., Ltd., 493 F.3d 1368, 1379 (Fed. Cir. 2007).

專利之發明領域皆知可對應修正前申請專利範圍之範疇者，為可預見」，而 CAFC 認為 SCHWARZ 藥廠並未認真地反駁修正當時氧化鎂為該技術領域所知之穩定劑，反而是堅持氧化鎂為使用於特定環化降解及特定血管收縮素轉化酶抑制劑範疇之穩定劑來抗辯可預見性。CAFC 不同意此抗辯，SCHWARZ 藥廠嘗試窄化發明所屬技術領域，當修正前請求項 1 使用「一種藥劑組成物，包含：」一詞界定申請專利之發明領域時，可預見性亦須考量在內，且申請專利範圍的範疇支持 MN 地區法院將發明所屬技術領域界定為藥劑組成物，而非限制於抑制血管收縮素轉化酶抑制劑環化之藥劑穩定劑。因此，CAFC 認為 SCHWARZ 藥廠無法反駁於拋棄推定中氧化鎂為不可預見。系爭專利請求項 16 涉及顯而易見性部分不多著墨。

最終，CAFC 認定在本案均等議題中，該修正並非僅為微弱關連性，SCHWARZ 藥廠不可再涵蓋該申請專利範圍減縮的部分。

三、2011 年 DURAMED 的「Cenestin®」案件[9]

（一）訴訟概要

系爭專利為美國專利 5,908,638 號。PADDOCK 學名藥廠向 FDA 申請 Cenestin® 學名藥許可之 ANDA，專利權人 DURAMED 藥廠因而向美國紐約州南區地區法院（the United States District Court for the Southern District of New York，下稱 SNY 地區法院）提起學名藥廠侵害系爭專利之請求項 1、4 及 6 至 8 均等範圍的侵權訴訟，SNY 地區法院經過簡易判決後認為有禁反言之適用而未侵害系爭專利，DURAMED 藥廠不服，向 CAFC 上訴。

（二）系爭專利簡述

系爭專利為一種關於結合型雌性激素（conjugated estrogens）之藥劑組成物及其使用方法，以請求項 1 具代表性，說明如下：

[9] Duramed Pharmaceuticals, Inc. v. Paddock Laboratories, Inc., 644 F.3d 1376, 1376 (Fed. Cir. 2011).

請求項 1

一種藥劑組成物，該藥劑組成物為可口服給予之固體、單位劑量形式，用於荷爾蒙治療女性更年期、停經期與停經後之疾病，包含：

結合型雌性激素塗布一或多種有機賦形劑（organic excipients），形成粉狀之結合型雌性激素組成物，該雌性激素組成物實質上不含（substantially free of）無機賦形劑，且進一步包含：

一重量百分濃度約 30-70% 膠體狀態之有機賦形劑；

一重量百分濃度約 30-70% 非膠體狀態之有機賦形劑；

一少於重量百分濃度約 2.5% 之自由水；及

大於 2.5% 之總含水量於該固體、單位劑量藥劑組成物內被一含有乙基纖維素（ethylcellulose）之防濕層[10]（moisture barrier）覆蓋。

（三）修正歷程與被控侵權物簡述

系爭專利於 1995 年 7 月 26 日提出申請，最初之請求項 1 使用「被一防濕層覆蓋」一詞，附屬項（請求項 7）則為「該含有乙基纖維素之防濕層覆蓋物」，審查者以顯而易見性駁回，但面談中建議若將請求項 1 修正而具有請求項 7 的限制則可通過審查。因此，於 1998 年 12 月 03 日收到修正回應，修正後請求項 1 為藥劑組成物「被一含有乙基纖維素之防濕層覆蓋」。PADDOCK 藥廠之被控侵權物係使用聚乙烯醇（polyvinyl alcohol，PVA）作為防濕層覆蓋物，其商品名稱為 Opadry AMB。

[10] 大氣中的濕度會使藥物水解，導致藥品療效降低，因此，在製成步驟及貯存時，防濕層的使用可減少藥物活性成分之水解。

（四）法院判決

於申請歷程中，DURAMED 藥廠為回應其請求項因先前技術遭駁回而作出系爭專利申請專利範圍減縮，申請歷程禁反言已適用。因此，有待 DURAMED 藥廠克服拋棄推定。

上訴時，DURAMED 藥廠主張 SNY 地區法院錯誤運用可預見性，DURAMED 藥廠認為若該技術領域中具通常知識者未知悉該物適合用於系爭發明之原始請求項中，則無法稱該均等物為可預見，且相關技術未揭露聚乙烯醇或 Opadry AMB 為該藥劑組成物（如結合型雌性激素）中適當之防濕層覆蓋物。

PADDOCK 藥廠則以 SNY 地區法院正確使用可預見性標準，僅需於 DURAMED 藥廠作出申請專利範圍減縮修正當時聚乙烯醇作為防濕層覆蓋物為可預見的來回應，並以 1、1996 年公開之 Colorcon 之專利合作條約（Patent Cooperation Treaty，PCT）申請案[11]，其內容揭露以聚乙烯醇為基礎之防濕層覆蓋物用於藥劑組成物中，包含 Opadry AMB，但亦於先前技術中揭露使用聚乙烯醇作為防濕層覆蓋物的缺點；2、1976 年之美國專利 3,935,326 號，其內揭露聚乙烯醇於水密錠劑（moisture-tight tablets）中之使用；3、三篇與聚乙烯醇防濕層覆蓋物相關之科學論文發表於科學討論會中；及 4、1996 年 Colorcon 銷售 Opadry AMB 之發票等證據作為佐證，其中，PADDOCK 藥廠認為 Colorcon 之 PCT 申請案單獨即可證明聚乙烯醇防濕層覆蓋物的可預見性，其餘證據則為補強證據。

CAFC 同意 PADDOCK 藥廠認為 DURAMED 藥廠未能反駁禁反言之不可預見性，並說明 DURAMED 藥廠爭議其可預見性必須「聚乙烯醇作為防濕層覆蓋物於結合型雌性激素中」，但先前判決[12]已清楚說明「當使用『一種藥劑組成物，包含：』一詞時，其定義申請專利之發明領域的目的決定其可預見性」。因此，僅需於修正時該藥劑組成物領域知悉

[11] WO9601874
[12] Schwarz Pharma, Inc. v. Paddock Laboratories, Inc., 504 F.3d 1371,1377 (Fed. Cir. 2007).

聚乙烯醇作為防濕層覆蓋物即可，且 Colorcon 之 PCT 申請案已揭露聚乙烯醇作為防濕層覆蓋物用於藥劑組成物中。

DURAMED 藥廠爭議 Colorcon 之 PCT 申請案中未能建立以聚乙烯醇作為防濕層覆蓋物，由於其仍具有缺點，且缺乏（實驗）資料知悉其適合用於藥劑組成物中。但 CAFC 說明，即便 PCT 申請案中指出聚乙烯醇非理想的藥劑組成物之防濕層覆蓋物，其亦已揭露了聚乙烯醇的用途，可預見性並非要求禁反言為完美無瑕的。且先前二判決[13,14]中，亦未仰賴實驗資料證明該均等物具有持續釋放劑特性及適合作為持續釋放劑。

CAFC 認為藉由 Colorcon 之 PCT 申請案，用於藥劑組成物中使用聚乙烯醇作為防濕層覆蓋物，包含 Opadry AMB，已具有可預見性，最終維持 SNY 地區法院對於有禁反言適用而未侵害系爭專利之決定。

四、2015 年 SPECTRUM 的「Fusilev®」案件[15]

（一）訴訟概要

系爭專利為美國專利 6,500,829 號。SANDOZ 學名藥廠向 FDA 申請 Fusilev® 學名藥許可之 ANDA，專屬被授權人 SPECTRUM 因而向美國內華達州地區法院（the United States District Court for the District of Nevada，下稱 NV 地區法院）提起 SANDOZ 學名藥廠的侵權訴訟，經過簡易判決，NV 地區法院認為系爭專利之請求項 1 至 2 具顯而易見性而無效，請求項 5 至 9 有禁反言之適用而未侵害系爭專利，SPECTRUM 不服，向 CAFC 上訴。

（二）系爭專利簡述

本案系爭專利為一種基本上純的非鏡像異構物之四氫葉酸（tetrahydrofolate）衍生物，以請求項 1 與 5 具代表性，說明如下：

---

13 Glaxo Wellcome, Inc., Plaintiff-appellant, v. Impax Laboratories, Inc., 356 F.3d 1348,1355 (Fed. Cir. 2004).

14 Smithkline Beecham Corp. v. Excel Pharmaceuticals, Inc., 356 F.3d 1357, 1365 (Fed. Cir. 2004).

15 Spectrum Pharmaceuticals, Inc. v. Sandoz Inc., 802 F.3d 1326, 1326 (Fed. Cir. 2015).

請求項 1

一種用於治療之藥劑組成物，基本上包含：

一足以治療人類之胺甲喋呤救援（methotrexate rescue）或葉酸缺乏（folate deficiency）之治療有效量之醫藥學上可接受化合物，該化合物為（6S）非鏡像異構物係選擇自由（6S）菊白葉酸（或稱 5- 甲醯 -（6S）- 四氫葉酸（leucovorin，5-formyl-（6S）-tetrahydrofolic acid））及（6S）菊白葉酸之醫藥學上可接受之鹽類與酯類組成之群組，其中，該化合物包含（6S）與（6R）非鏡像異構物之混合物且包含至少重量百分濃度 92% 之（6S）非鏡像異構物，其餘該化合物由（6R）非鏡像異構物所組成；與醫藥學上可接受之載體組合。

請求項 5

一種用於治療人類之藥劑組成物，包含：

一醫藥學上可接受之組成物，該組成物為（6S）非鏡像異構物係選擇自由（6S）菊白葉酸及（6S）菊白葉酸之醫藥學上可接受之鹽類與酯類組成之群組，其中，該組成包含（6S）與（6R）非鏡像異構物之混合物，且至少有重量百分濃度 92% 之（6S）非鏡像異構物，其餘該化合物由（6R）非鏡像異構物所組成；與醫藥學上可接受之載體組合；該組成物至少足量提供每劑量 2,000 mg 之多劑量（6S）與（6R）非鏡像異構物之混合物。

（三）修正歷程與被控侵權物簡述

系爭專利於 1995 年 4 月 18 日提出申請，審查者提出先前技術（Rees 文獻）[16]，該文獻揭露利用觸酶合成技術，即利用二氫葉酸還原酶來合

[16] Lilias Rees, Edward Valente, Colin J. Suckling, et al., *Asymmetric reduction of dihydrofolate using dihydrofolate reductase and chiral boron-containing compounds*, 42(1) Tetrahedron, 117-136 (1986).

成四氫葉酸衍生物，此技術可用於合成純度較高之菊白葉酸做為癌症治療救援，審查者認為該申請專利之發明具顯而易見性駁回後，申請人以未被 Rees 文獻揭露「限制混合物量」之新申請專利範圍（即修正後之請求項 5 至 9）回應，於駁回後，申請人上訴專利上訴與爭議委員會（the Board of Patent Appeals and Interferences），再次強調其混合物量之限制未見於 Rees 文獻，最後，由史崔克萊大學（University of Strathclyde）為專利權人獲得專利。SANDOZ 藥廠之被控侵權物係使用單次取用玻璃小瓶（single-use vials）形式，其菊白葉酸的劑量在 175 mg 至 250 mg 間，使用於每劑量在 7.5 mg 至 75 mg 間之胺甲喋呤救援。

（四）法院判決

首先，CAFC 同意 NV 地區法院對於顯而易見性之判決，認為系爭專利請求項 1 及 2 無效。

接著，在是否侵權部分，雙方當事人對於 NV 地區法院解釋申請專利範圍無異議，NV 地區法院對系爭專利「該組成物至少足量提供每劑量 2,000 mg 之多劑量（6S）與（6R）非鏡像異構物之混合物」做出「其目的為需要足夠之（6S）與（6R）非鏡像異構物混合以提供二或多劑量，且最小劑量為每劑量 2,000 mg」的解釋，而後 NV 地區法院認為被控侵權物為劑量在 175 mg 至 250 mg 間之菊白葉酸，未達到 2,000 mg 的限制，且發現系爭專利於申請歷程時已明確地捨棄較小劑量，因此，NV 地區法院認為有禁反言之適用。上訴時，SPECTRUM 藥廠以被控侵權物落入文義侵權、NV 地區法院對於禁反言認定錯誤及系爭專利之修正不改變修正前申請專利範圍等為主張，SANDOZ 藥廠則以申請專利範圍已有「每劑量 2,000 mg」限制、因為 Rees 文獻之顯而易見而於申請歷程中修正並捨棄該部分，而不再有均等之適用為回應。CAFC 重新審酌 NV 地區法院的判決認為被控侵權物之劑量（在 175 mg 至 250 mg 間），遠小於 2,000 mg 劑量的限制，明顯無文義侵害，且於申請歷程中，SPECTRUM 藥廠已明確表明「該混合物之量具特徵性」並捨棄該化合物之較低劑量的部分，因此，CAFC 認定 NV 地區法院無明顯錯誤，最終維持系爭專利請求項 5 至 9 適用禁反言。

參、本文所涉醫藥專利禁反言之探討

一、醫藥專利禁反言的類型

本文所涉之禁反言類型分述如下：

（一）以修正限縮申請專利範圍

在 2004 年 GLAXO 的「Wellbutrin®SR 與 Zyban®」案件中，GLAXO 藥廠為了克服可實施性要件，將說明書中揭露之羥丙基甲基纖維素持續釋放劑，加入請求項中，因而限縮其原本之申請專利範圍，然其加入羥丙基甲基纖維素原意僅為區別說明書中其他持續釋放劑。

在 2007 年 SCHWARZ 的「Univasc®」案件中，被控侵權物之氧化鎂確實被修正前之申請專利範圍所涵蓋（含金屬之穩定劑或鹼金屬或鹼土金屬鹽類），但修正時專利權人已捨棄該專利權範圍，並限制為「鹼金屬或鹼土金屬碳酸鹽」。此時專屬被授權人 SCHWARZ 藥廠負有舉證氧化鎂於申請當時為不可預見，最終因其無法反駁拋棄推定，而有禁反言之適用。

由該二案可知，系爭專利權人明確修正限縮其原有之專利權範圍，並於訴訟中無法提出證據證明修正當時限縮部分為不可預見，而有禁反言適用。

（二）被控侵權物於先前技術中可預見

在 2011 年 DURAMED 的「Cenestin®」案件中，專利權人以乙基纖維素為防濕層覆蓋物，其主張有均等論可涵蓋被控侵權物，但因為已有相關先前技術揭露聚乙烯醇或 Opadry AMB 可做為防濕層覆蓋物，故 CAFC 認為被控侵權物聚乙烯醇或 Opadry AMB 於申請當時可預見。

由該案可知，因被控侵權物已於先前技術中可預見，系爭專利權人難有機會抗辯禁反言。

（三）特徵劑量之限制

在 2015 年 SPECTRUM 的「Fusilev®」案件中，被控侵權物之劑量（在 175 mg 至 250 mg 間），而系爭專利以劑量 2,000 mg 劑量為特徵，除了無文義侵害外，由於系爭專利權人於申請歷程中，已明確表明該劑量具特徵性，因此有禁反言的適用。

由該案可知，修正時強調以特殊劑量為系爭專利之特徵時，容易有明確的禁反言而喪失均等範圍。但退一步而言，本文認為即便該案件有均等論，以劑量的均等論大約落至 ±5% 至 ±10% 的範圍間[17]，倘要認 2,000 mg 劑量均等範圍應涵蓋至 175 mg 至 250 mg 間（約 -90%），實屬困難。

二、醫藥專利禁反言之抗辯

本文判決中，專利權人皆試圖對禁反言作出抗辯，其中較特別之抗辯討論如下：

（一）無法加入新事項

在 2004 年 GLAXO 的「Wellbutrin®SR 與 Zyban®」案件中，由於 GLAXO 藥廠於說明書內未揭露羥丙基甲基纖維素以外之持續釋放劑，因此，修正時無法加入其他技術。於訴訟時，GLAXO 藥廠主張系爭專利未揭露其他持續釋放劑，無法冒然加入新事項，作為禁反言之抗辯，但 CAFC 認為 GLAXO 藥廠的抗辯理由不正確，禁止新事項與均等範圍或克服拋棄推定並不相關。

由該案可知，擬藉由說明書中未揭露其他可能之技術，因此無法加入新事項者，與禁反言不相關，無法作為禁反言之抗辯。

（二）部分請求項未修正

在 2004 年 GLAXO 的「Wellbutrin®SR 與 Zyban®」案件中，GLAXO 藥廠主張其獨立項未修正前即有羥丙基甲基纖維素之限制，因此仍有均等範圍，NCA 地區法院錯誤地因其他請求項之修正而移除其均等範圍。

[17] Pozen Inc. v. Par Pharmaceutical, Inc., 696 F.3d 1151,1151(Fed. Cir. 2012).

但 CAFC 指出 GLAXO 藥廠誤解了拋棄推定，該推定應用於所有具有羥丙基甲基纖維素限制之申請專利範圍而限制其均等。

由該案可知，即便請求項未曾修正，當其具有限制元件時，該限制應一體適用禁反言。

（三）未於原始申請專利範圍中出現

在 2007 年 SCHWARZ 的「Univasc® 案件」中，SCHWARZ 藥廠修正其申請專利範圍由「含金屬之穩定劑及鹼金屬或鹼土金屬鹽類」為「鹼金屬或鹼土金屬碳酸鹽」，而被控侵權物則使用氧化鎂。SCHWARZ 藥廠主張由說明書中，該技術領域中具有通常知識者從先前「含金屬之穩定劑及鹼金屬或鹼土金屬鹽類」僅可導出系爭專利具「碳酸鹽、硼酸鹽及矽酸鹽」，而氧化鎂未曾出現於原始申請專利範圍中，故修正申請專利範圍時並未捨棄氧化鎂，應無禁反言之適用。

CAFC 指出拋棄推定適用於氧化鎂，因氧化鎂清楚地落入修正前與修正後申請專利範圍所用之詞語間，SCHWARZ 藥廠負有反駁氧化鎂具拋棄推定適用的義務。

由該案可知，於禁反言中主張被控侵權物未曾於原始申請專利範圍中出現並不可行，其抗辯禁反言仍須專利權人舉證反駁。

（四）僅為微弱關連性

在 2007 年 SCHWARZ 的「Univasc® 案件」中，SCHWARZ 藥廠另主張其修正對於系爭專利之均等範圍（即氧化鎂）僅為微弱關連性，然 CAFC 指出其修正並非微弱關連性，仍有禁反言之適用。

由該案可知，為符合可專利性作出修正，無法以修正僅為微弱關連性作為抗辯。

（五）未使用於特定領域

在 2011 年 DURAMED 的「Cenestin®」案件中，專利權人企圖以未能由先前技術得知聚乙烯醇作為防濕層覆蓋物可用於藥劑組成物中作為禁反言之抗辯。但 CAFC 說明僅需修正當時該藥劑組成物領域知悉聚乙烯醇之用途為防濕層覆蓋物即可。

由本案可知，於修正當時已有先前技術揭露相關均等範圍時，以雖已知用途但未作為特定領域中（該案為藥劑組成物領域）使用，無法作為禁反言的抗辯。

（六）先前技術仍有缺陷

在 2011 年 DURAMED 的「Cenestin®」案件中，專利權人另以相關先前技術提及使用聚乙烯醇作為防濕層覆蓋物仍有缺點作為禁反言進一步之抗辯。CAFC 解釋即便先前技術中指出聚乙烯醇非為理想之藥劑組成物的防濕層覆蓋物，其已揭露了聚乙烯醇的用途，可預見性並非要求相關先前技術為完美無瑕者。

由該案可知，利用先前技術之揭露仍有缺陷，對於禁反言為無效之抗辯。

（七）特徵劑量之限制

在 2015 年 SPECTRUM 的「Fusilev®」案件中，專利權人以系爭專利劑量 2,000 mg 劑量具特徵性通過審查，被控侵權物使用之劑量除了無文義侵害外，更因系爭專利權人有禁反言的適用而無均等論之適用。

由該案可知，以劑量為特徵作出修正或抗辯時，較難有理由抗辯禁反言。

肆、結論

由本文之判決可見禁反言對於藥物侵權訴訟的影響甚鉅，當有禁反言時，通常較難抗辯推翻。

原藥廠存在有禁反言之可能時，學名藥廠會藉由禁反言所捨棄的部分作組成之配方研究，運用捨棄部分來迴避侵權。因此，本文認為原藥廠對於相關藥物組成而言，最好的方式是應儘可能於提出申請前，做好先前技術之完整調查，而對說明書與申請專利範圍中技術特徵之揭露應充分且明確，且用語須較為謹慎，以避免申請歷程中許多修正及答辯的可能。

藉由本文可知，若主張無法加入新事項、部分請求項未修正、已知悉用途但未使用於特定領域、先前技術仍有缺陷等並不能抗辯禁反言；而主張未於原始申請專利範圍中出現、僅為微弱關連性、特徵劑量等，則須仰賴專利權人進一步舉證證明。

最後，由於禁反言的適用會導致系爭專利之均等範圍大為減縮，將對專利權人造成諸多不利，期望藉由本文使製藥產業更能了解禁反言所帶來之影響，而能謹慎面對專利申請來減少申請歷程中任何禁反言發生的可能。