

智慧財產及商業法院民事判決

110年度民專訴字第8號

原告 Bayer HealthCare LLC（拜耳保健有限責任公司）

法定代理人 Aseem Mehta

訴訟代理人 張哲倫律師

陳佳菁律師

張秉甦律師

劉君怡

陳建儒

被告 健喬信元醫藥生技股份有限公司

法定代理人 林智暉

訴訟代理人 黃瑞賢律師

輔佐人 張郁琦

陳蕙婷

上列當事人間請求防止侵害專利權行為事件，本院於民國110年1月2日言詞辯論終結，判決如下：

主 文

原告之訴及假執行之聲請均駁回。

訴訟費用由原告負擔。

事實及理由

壹、程序方面

一、按民事事件涉及外國人或外國地者，為涉外民事事件，內國法院應先確定有國際管轄權，始得受理。次依內國法之規定或概念，就爭執之法律關係予以定性後，決定應適用之法律（即準據法）。我國涉外民事法律適用法乃係對於涉外事件，就內國之法律，決定其應適用何國法律之法，至法院管

轄部分，並無明文規定，故就具體事件受訴法院是否有管轄權，得以民事訴訟法關於管轄之規定及國際規範等為法理，本於當事人訴訟程序公平性、裁判正當與迅速等國際民事訴訟法基本原則，以定國際裁判管轄。查本件原告公司為美國公司，於本件主張其所有中華民國第I382016號「甲苯磺酸鹽之熱力學穩定形式」發明專利（下稱系爭專利一）及第I324928號「用於治療癌症之醫藥組成物」發明專利（下稱系爭專利二）有受侵害之虞，是本件為涉外民事事件，而被告公司之營業所所在地設在我國，原告公司主張該當有侵害專利權之虞之行為地亦在我國，經類推民事訴訟法第2條第2項規定，我國法院自有國際管轄權。再按以智慧財產為標的之權利，依該權利應受保護地之法律，涉外民事法律適用法第42條第1項定有明文。原告公司於本件主張其依我國專利法規定取得之專利權有遭侵害之虞，是本件自應以權利應受保護地之我國法為準據法。

二、按訴狀送達後，原告不得將原訴變更或追加他訴。但被告同意者、擴張或減縮應受判決事項之聲明者，不在此限；不變更訴訟標的，而補充或更正事實上或法律上之陳述者，非為訴之變更或追加。民事訴訟法第255條第1項第1款、第3款、第256條分別定有明文。查原告公司起訴時訴之聲明第1項為：「被告不得直接或間接、自行或委請他人製造、為販賣之要約、販賣、使用或進口『蕾莎瓦膜衣錠（Nexavar）』之學名藥及其他侵害原告所有之中華民國第I382016號及第I324928號發明專利之產品。」（本院卷一第13頁），嗣以民國110年3月30日民事訴之聲明變更狀（本院卷三第499頁）、110年7月9日民事訴之聲明變更狀（本院卷五第133頁）具狀變更訴之聲明第1項為：「被告不得製造、為販賣之要約、販賣、使用及進口索福耐膜衣錠200毫克（英文品名：Sorafenat Tablets 200mg）藥品。」原告公司前揭變更及減縮應受判決事項之聲明，係本於相同專利權有遭侵害之虞之基礎事實，及為使聲明第1項內容更加明確而調整，

01 且經被告公司同意在卷（本院卷五第331頁），於法並無不
02 符，應予准許。

03 貳、實體部分

04 一、原告公司起訴主張：

05 (一)原告公司為系爭專利一、二之專利權人。藥事法第四章之一
06 「西藥之專利連結」業於108年8月20日施行，第三人台灣拜
07 耳股份有限公司（下稱台灣拜耳公司）業於登載專利資訊期
08 限內，依法就其進口販售且取得許可證之衛署藥輸字第0247
09 27號「蕾莎瓦膜衣錠 200 毫克Nexavarfilm-coated tablet
10 s 200mg」藥品（下稱「蕾莎瓦膜衣錠」）登載專利資訊而
11 受系爭專利一、二保護。嗣原告公司於109年10月26日收受
12 被告公司來函，稱其已就學名藥「索福耐膜衣錠200毫克
13 （英文品名：Sorafenat Tablets 200mg）」藥品（下稱系
14 爭藥品）申請查驗登記，並依藥事法第48條之9規定為該條
15 第4款之聲明，即系爭專利一、二應予撤銷云云。被告公司
16 雖於來函中完全未敘明系爭專利一、二應撤銷之理由，然由
17 其指明系爭藥品為「蕾莎瓦膜衣錠」之學名藥之事實，實已
18 足證系爭藥品落入系爭專利一、二之專利權範圍，系爭藥品
19 已侵害系爭專利一、二，原告公司爰依藥事法第48條之13第
20 1項、專利法第96條第1項後段及民法第831條準用民法第767
21 條等規定請求防止侵害。

22 (二)系爭專利一說明書之揭露已明確且充分，申請專利範圍亦明
23 確且可為說明書所支持，符合系爭專利一核准審定時之99年
24 專利法第26條之規定：

25 1.系爭專利一說明書之揭露內容可使所屬技術領域具有通常
26 知識者明確了解請求項1至14之內容並可據以實施系爭專
27 利一之發明：

28 (1)被告公司引印度公司NATCO PHARMA所屬實驗團隊之實驗
29 記錄簿及檢測報告以及德國公司Fresenius Kabi Deuts
30 chland GmbH所提交之異議意見，稱該等公司重複系爭
31 專利一說明書實例1所獲得之式(I)化合物係呈多晶型

I，而非系爭專利一說明書實例1所描述之多晶型II，因此系爭專利一請求項1至14相對應之說明書不符據以實現要件等語云云。

(2)針對德國公司Fresenius Kabi Deutschland GmbH為系爭專利一之歐洲對應專利EP 0000000 B1所提交之異議意見，該對應案之專利權人即訴外人Bayer Pharma Aktiengesellschaft業於西元2016年5月12日向歐洲專利局異議部門呈送Grunenber博士之宣誓書，宣誓在系爭專利一有效申請日前，其確實以說明書實例1所描述之方法獲得多晶型II，並有詳細實驗記錄及驗證程序可稽。此外，前揭訴外人更於2013年10月31日向歐洲專利局異議部門呈送科學文獻《Disappearing Polymorphs》（中譯《消失的多晶型》），說明「消失的多晶型」之現象，亦即「較穩定的多晶型之存在，會抑制較不穩定多晶型之生成」，而於系爭專利一中，多晶型II即屬「消失的多晶型」，因現今幾乎所有實驗室皆已為更穩定的多晶型I所汙染，此為難以製造出多晶型II之原因。

(3)上開申復內容已為歐洲專利局異議部門所接受，並於2016年11月7日之決定書第10至14頁指出，異議部門同意多晶型II確實已於歐洲對應專利優先權日之前製備出，且德國公司Fresenius Kabi Deutschland GmbH所重複實驗之結果（即其無法製造出多晶型II）可用「消失的多晶型」理論解釋。

(4)如系爭專利一說明書所示，多晶型I並非只能從多晶型II轉化而來，因此多晶型I能否製備，並不以多晶型II能否製備為先決條件。舉例而言，說明書實例2.2揭示以多晶型II作為起始物，將其完全溶解於溶液中並過濾，並進行後續結晶以獲得多晶型I，由於在進行結晶步驟前，該專利化合物已完全溶解於溶液中，不存在結晶形式（即不含任何多晶型），此可證明多晶型I並非

只能從多晶型II轉化而來，亦可從其他形式製備而得，故無法製得多晶型II並無礙於實施系爭專利一。因此，所屬技術領域具有通常知識者當可依據系爭專利一說明書之揭露內容，製備請求項1之多晶型I之式(I)化合物，系爭專利一說明書已明確且充分揭示請求項1至14之內容，符合據以實施要件。

2. 系爭專利一請求項1至15為說明書所支持：

(1) 請求項1至6為說明書所支持：

① 系爭專利一請求項1已界定式(I)化合物係呈多晶型I，並界定其於X-射線繞射中顯示一最高峰之2 Theta角為4.4、13.2、14.8、16.7、17.9、20.1、20.5、20.8、21.5及22.9（共10個特徵峰），此界定實已足以區分多晶型I與多晶型II、III或任何其他已知式(I)化合物之多晶型。又系爭專利一請求項1具有新穎性及進步性（詳如後述），已敘明與習知技術相區隔之所有必要技術特徵，自無必要於請求項1界定多晶型I之X-射線繞射中「所有」的峰值，所屬技術領域具有通常知識者可參考系爭專利一說明書及圖式獲得有關多晶型I之X-射線繞射圖及所有特徵峰峰值資訊。

② 關於「惰性溶劑」乙詞，請求項1既已敘明與習知技術相區隔之所有必要技術特徵，並無範圍不明確及無法為說明書所支持之情，至於惰性溶劑種類，實非所請發明得與習知技術相區隔之必要技術特徵之所在，而無須界定於請求項1或引用記載請求項1技術特徵之請求項4及5，所屬技術領域具有通常知識者可參考系爭專利一說明書以及實施例，選擇合適之惰性溶劑種類。

③ 綜上所述，請求項1、其附屬項及相關引用記載形式之請求項，已為說明書所支持。

(2) 請求項7至15為說明書所支持：

01 ①系爭專利一說明書之【先前技術】乙節第1及2段已記
02 載先前技術已知式(I)化合物，以及其於治療癌症方
03 面之用途，可知於系爭專利一之優先權日前，式(I)
04 化合物係為已知的化合物。系爭專利一說明書又於第
05 22至26頁揭示一種包含呈多晶型I之式(I)化合物之醫
06 藥組合物以及其用於治療疾病之用途，並於第19至22
07 頁揭示呈多晶型I之式(I)化合物與其他醫藥試劑之組
08 合。

09 ②是以，基於說明書之揭示內容以及先前技術之狀態，
10 所屬技術領域具有通常知識者當可完全理解呈多晶型
11 I之式(I)化合物可用於製備醫藥組合物（亦可與其他
12 醫藥試劑組合），並可毫無難度實施請求項7至15所
13 界定之發明。因此，關於請求項7至15，說明書符合
14 充分揭露及據以實施要件，請求項7至15為說明書所
15 支持。

16 (三)系爭專利一請求項1至15符合99年專利法第22條第1項有關新
17 穎性之規定：

18 1.從系爭專利一說明書可知，實施例1係揭示形成式(I)化
19 合物之方法，其藉由將對甲苯磺酸單水合物加入索拉非尼之
20 溶液中，接著以乙醇清洗殘留物達3次，並在低壓及50℃
21 下隨空氣之供應進行乾燥，以獲得呈多晶型II之式(I)化
22 合物。從前開之製備說明可得知，儘管式(I)化合物係根
23 據一般製備甲苯磺酸鹽之標準方法所製得，但系爭專利一
24 實施例1含有多個步驟以及參數須參酌，而被證1及被證26
25 均未揭示式(I)化合物之製備方法，更遑論製備方法之步
26 驟及條件參數，從而無法由被證1及被證26推知式(I)化
27 合物之多晶型。

28 2.依據被證1或被證26所製備之式(I)化合物，並非必然呈多
29 晶型，更遑論與系爭專利一實施例1所製備之式(I)化合物
30 呈相同之多晶型II，亦即，被證1及被證26並未以任何形

式揭示系爭專利一之多晶型II，更未揭示請求項1所界定之呈多晶型I之式(I)化合物。

3.基於上述，請求項1、其附屬項以及相關引用記載形式之請求項，相較於被證1或被證26，具有新穎性。

(四)系爭專利一請求項1至15符合99年專利法第22條第4項有關進步性之規定：

1.系爭專利一請求項1相較於被證1、2之組合具進步性；請求項1、7、9相較於被證1、3之組合、被證1、29之組合、被證1、30之組合具進步性；請求項1相較於被證1、29、31之組合具進步性：

(1)被證1並未揭示請求項1所界定之呈多晶型I之索拉非尼之對甲苯磺酸鹽，此事實亦有智慧財產局（下稱智慧局）作成核准審定之理由可證。

(2)被證2、3、29、30、31為期刊文章或教科書，其提供藥物多晶型之一般概念，並教示選擇藥物活性成分之熱力學最穩定型式，而完全未揭示索拉非尼之對甲苯磺酸鹽，遑論呈多晶型I之索拉非尼之對甲苯磺酸鹽。由於被證1僅揭示製備索拉非尼，而未揭示索拉非尼之對甲苯磺酸鹽之製備或特徵數據，或是建議由眾多化合物及眾多可能的鹽類中選擇索拉非尼之對甲苯磺酸鹽，即使通常知識者有任何動機特定選擇索拉非尼，並尋找索拉非尼之最穩定多晶型，其仍須嘗試製備索拉非尼的每種可能的鹽類，嘗試製備索拉非尼及其鹽的每種可能的多晶型，並加以測試以尋找最穩定之多晶型。若非經過過度實驗，通常知識者實並無法達成系爭專利1所請發明。

(3)被證1並未提供所屬技術領域具有通常知識者任何教示、建議，以尋找索拉非尼之最穩定多晶型，因此所屬技術領域具有通常知識者，並無動機將被證1與被證2、3、29、30或31結合。即使所屬技術領域具有通常知識者有動機結合被證1、2；結合被證1、3；結合被證1、2

9；結合被證1、30；或結合被證1、29、31，其並不會直接選擇式(I)化合物作為出發點尋找索拉非尼之最穩定多晶型，且無法推知式(I)化合物是否存在多晶型、存在幾種多晶型、特定多晶型之穩定性及特性等，遑論輕易推知請求項1之呈多晶型I之式(I)化合物，及其相較於呈非晶型或呈其他多晶型之式(I)化合物之技術效果。

(4)系爭專利一請求項1之呈多晶型I之索拉非尼之對甲苯磺酸鹽不僅具有熱力學穩定性，亦具有機械應力穩定性，而特別適用於製備醫藥製劑，此為基於先前技術所無法預測或預期之優異功效。

(5)綜上所述，所屬技術領域具有通常知識者既無動機結合被證1、2；結合被證1、3；結合被證1、29；結合被證1、30；或結合被證1、29、31，亦無法推知式(I)化合物是否存在多晶型、存在幾種多晶型，就算所屬技術領域具有通常知識者，意識到一化合物可能有多晶型態，其亦無法輕易推知何者具有熱力學穩定性及/或機械應力穩定性，更不可能預期存在有同時具有熱力學穩定性及機械應力穩定性之多晶型。反觀系爭專利一請求項1之呈多晶型I之式(I)化合物不僅展現熱力學穩定性，同時展現機械應力穩定性，此為基於先前技術所無法推知者，足證其具有無法預期之功效。智慧局亦據此作成核准審定之理由，而審認多晶型I未揭示於被證1中，且具有熱力學穩定性之有利效果，因此具進步性。

(6)被證2、3、29、30、31完全未揭示式(I)化合物，遑論呈多晶型I之式(I)化合物，故無法彌補被證1揭示內容之不足。因此，系爭專利一請求項1及引用記載形式之請求項7、請求項9相較於被證1、2之組合，被證1、3之組合，被證1、29之組合，被證1、30之組合，及被證1、29、31之組合具進步性。

01 2.在獨立項（即系爭專利一請求項1）具有進步性的情況
02 下，其附屬項以及相關引用記載形式之請求項（即系爭專
03 利一請求項2至15）亦具進步性。

04 3.系爭專利一請求項2、3相較於被證1與被證2、3、29、3
05 0、31之組合具進步性：

06 (1)系爭專利一請求項1所請係非常特定之多晶型I，其係以
07 10個X-射線繞射光譜之特徵峰值界定。因此，在否定請
08 求項1之有效性時，應將請求項1所界定之所有技術特徵
09 （包括X-射線繞射光譜之特徵峰值）納入考量，以判斷
10 由先前技術是否可輕易推知所請之此特定多晶型I，而
11 被告公司就此應負舉證責任。

12 (2)請求項2、3進一步界定所請多晶型I之IR圖譜及拉曼圖
13 譜之最高峰特徵，由該等特徵所進一步界定之範圍更為
14 特定，與請求項1相同地，此等技術特徵亦應於判斷請
15 求項2、3之有效性時納入考量，而被告公司並未舉證證
16 明先前技術已揭示此等技術特徵，亦未證明由先前技術
17 可輕易推知該等特徵，因此，被告公司並未盡其最基本的
18 舉證責任。

19 (3)關於請求項2、3所界定之IR圖譜及拉曼圖譜之最高峰特
20 徵，被告公司僅泛稱「利用IR光譜量測數值進行結晶物
21 之結構鑑定」及「利用拉曼光譜量測數值進行結晶物之
22 結構鑑定」為通常知識，無任何比較例證明「請求項2
23 選定多晶型I界定之IR光譜波峰最大值，與擇定其他IR
24 光譜波峰最大值」及「請求項3選定多晶型I界定之拉曼
25 光譜波峰最大值，與擇定其他IR光譜波峰最大值」相
26 較，有產生何種不可預期之功效，而具「臨界性」意
27 義，逕斷言請求項2、3不具進步性云云。然請求項2、3
28 所請並非測定IR光譜或拉曼光譜之「方法」，而係以IR
29 光譜或拉曼光譜之特徵峰值界定之「物」，該等測定方
30 法是否為習知，與請求項2、3所請之「物」是否具進步
31 性無關。此外，請求項2、3所分別界定之IR圖譜及拉曼

圖譜之最高峰數值，並非原告公司由先前技術所揭示之諸多峰值中「選定」者，而係所請「物」之特徵，自無須有任何「臨界性」。被告公司之推論顯屬謬誤，基於此錯誤論述之主張顯無理由。

4. 系爭專利一請求項4至6相較於被證1與被證4、5、6之組合具進步性：

系爭專利一請求項4係關於請求項1之多晶型I之製法，其界定使具有8個特定X-射線繞射光譜之特徵峰值的多晶型I在惰性溶劑中作用，直到定量轉化成多晶型I；請求項5依附於請求項4並進一步界定以多晶型I植晶；請求項6界定以特定加熱速率、加熱目標溫度、冷卻速率、及冷卻目標溫度，將具有8個特定X-射線繞射光譜之特徵峰值的多晶型II轉換成多晶型I。由於被證1、4、5、6均未揭示如請求項4、6所界定之特定多晶型II，以該新穎之多晶型II為起始物製備新穎之多晶型I之製法，當具進步性無疑。

5. 系爭專利一請求項9相較於被證1與被證3、29、30之組合具進步性：

被告公司援引被證29第528頁右欄第二個完整段落的第1至3行，辯稱提高晶型於化合物所佔之比例從而使藥物穩定性增加之手法，為所屬技術領域中的通常知識，本領域的通常知識者皆可輕易思及藥物組合物中所使用的活性成分純度、晶型含量越高越好，雜質、不純物等越少越好，因此該活性成分純度含量應不低於90重量%云云。然被告公司所引用之段落，事實上係關於在「測定多晶型溶解度之方法」，其指出在測定多晶型之溶解度時，固體殘留物必須僅由單一多晶型所組成，被告公司所引用之內容與醫藥組合物之活性成分中特定多晶型之含量完全無關，更與活性成分之純度無涉。基此，不論是被證1、3之組合、被證1、29之組合、被證1、30之組合，均未揭示、教示或建議系爭專利一請求項9之全部技術特徵。

(五) 系爭專利二請求項1至11符合93年專利法第26條之規定：

01 1.所屬技術領域具有通常知識者基於系爭專利二說明書之揭
02 露，能製備具有系爭專利二所請含量之索拉非尼之醫藥組
03 成物：

04 系爭專利二說明書於【發明內容】乙節第1段說明：「本
05 發明係關於包括高濃度式(I)化合物及至少一種醫藥上可
06 接受之賦形劑的醫藥組成物」由此可知，系爭專利二之目
07 的之一為提高索拉非尼之對甲苯磺酸鹽在醫藥組成物中的
08 含量。系爭專利二說明書並已於實例1揭示含有約80wt%
09 索拉非尼之對甲苯磺酸鹽之錠劑。因此，依據說明書揭示
10 內容，所屬技術領域具有通常知識者毫無困難製備較低比
11 例(例如55wt%至75wt%)之索拉非尼之對甲苯磺酸鹽之錠
12 劑，並可合理預期能藉由最佳化調整而達成較高比例(例
13 如85wt%以上)之索拉非尼之對甲苯磺酸鹽之錠劑。此
14 外，說明書提供的實施例(通常是較佳的實施例)旨在進一
15 步闡述欲保護之發明，而非用以限制合理保護範圍。因
16 此，所屬技術領域具有通常知識者，能依據說明書揭示內
17 容製備請求項1所界定之含量之索拉非尼之對甲苯磺酸鹽
18 之醫藥組成物。

19 2.所屬技術領域具有通常知識者基於系爭專利二說明書之揭
20 露，能選用合適之賦形劑種類製成立即釋放錠劑：

21 如系爭專利二新穎性及進步性之理由(詳後述)可知，請
22 求項1所界定之技術特徵，已足以使系爭專利二之醫藥組
23 成物具有新穎性及進步性，因此請求項1已界定與習知技
24 術區隔之所有必要技術特徵。事實上，請求項1已載明所
25 請醫藥組成物包含至少一種醫藥上可接受的賦形劑，其選
26 自於填充物、崩散劑、黏合劑、潤滑劑及表面活性劑所組
27 成群組。至於賦形劑種類，實非所請發明得與習知技術相
28 區隔之必要技術特徵之所在，而無須界定於請求項1。所
29 屬技術領域具有通常知識者，可參酌系爭專利二說明書第
30 11至16頁之揭示內容或請求項5所列之較佳態樣，選擇合
31 適賦形劑以製備如請求項1所界定之醫藥組成物。此外，

01 系爭專利二說明書已充分揭露適用於本發明的賦形劑種
02 類，並佐以代表性實施例證實其可實施性，所屬技術領域
03 具有通常知識者，當可選用合適之賦形劑製成立即釋放錠
04 劑。

05 3. 所屬技術領域具有通常知識者基於系爭專利二說明書之揭
06 露，能選擇合適之粒徑以及微粒子化方法：

07 系爭專利二說明書於第18頁第8至10行揭示：「式(I)化合
08 物較好以結晶型式使用，更宜為以微粒子化型式使用。該
09 微粒子化型式之平均粒徑為由0.5至10微米，宜為由1至6
10 微米，更宜為由1至3微米」；於第8頁第19至25行揭示：

11 「微粒子化可藉由標準研磨方法達成，宜藉由精於此方面
12 技藝之人士所已知之氣體分裂研磨達成。該微粒子化型式
13 之平均顆粒大小為由0.5至10微米，宜由1至6微米，更宜
14 為由1至3微米。該所指明之顆粒大小為精於此方面技藝之
15 人士所已知之雷射繞射法所測量之顆粒大小分佈的平均值
16 (測量儀器：HELOS，辛巴堤公司)」；並於實例1之1.2製
17 法乙節例示微粒子化方法。基於說明書之揭示內容以及本
18 領域之通常知識，所屬技術領域具有通常知識者當可毫無
19 困難選擇合適之粒徑以及微粒子化方法。再者，系爭專利
20 二發明之進步性特徵實非微粒化式(I)化合物之方法，或
21 式(I)化合物經微粒化後之粒徑，故並無於說明書提供相
22 關測試結果之必要。

23 4. 基上，系爭專利二請求項1至11已界定所請發明之必要技
24 術特徵，且說明書已充分揭露發明內容及實施例，使所屬
25 技術領域具有通常知識者能據以實施所請發明，系爭專利
26 二請求項1至11符合據以實施要件。

27 (六) 系爭專利二請求項1及2符合93年專利法第22條第1項有關新
28 穎性之規定：

29 1. 被證9所揭示之索拉非尼與系爭專利二請求項1所界定之索
30 拉非尼之對甲苯磺酸鹽，兩者並不相同，被證9並未揭示
31 索拉非尼之對甲苯磺酸鹽。因此，被證9並未揭示系爭專

01 利二請求項1之全部技術特徵。至少基於此原因，系爭專
02 利二請求項1及2相較於被證9具有新穎性。

03 2.在系爭專利二之審查階段，智慧局於核准理由即已指出，
04 被證9並未揭示索拉非尼之對甲苯磺酸鹽形式，因此系爭
05 專利二請求項1及2，相較於被證9確具新穎性無疑。

06 (七)系爭專利二請求項1至11符合93年專利法第22條第4項有關進
07 步性之規定：

08 1.系爭專利二請求項1相較於被證9、10之組合具進步性：

09 被證9僅揭示索拉非尼，而非系爭專利二請求項1所界定之
10 索拉非尼之對甲苯磺酸鹽。此外，被證9亦未教示或建議
11 改變活性成分之形式或醫藥組成物中成分配比，故通常知
12 識者根本沒有製備索拉非尼之對甲苯磺酸鹽或包含索拉非
13 尼之對甲苯磺酸鹽之醫藥組成物的動機，更無將被證9與
14 被證10結合之動機。再者，被證10係有關製備錠劑的教科
15 書，其亦與索拉非尼之對甲苯磺酸鹽無關，因此無法彌補
16 被證9揭示內容之不足。因此，即使通常知識者有動機結
17 合被證9、10，其仍無法獲得系爭專利二請求項1之包含索
18 拉非尼之對甲苯磺酸鹽之醫藥組成物。因此，請求項1相
19 較於被證9、10之組合具有進步性。

20 2.系爭專利二請求項1相較於被證32、9之組合，以及被證3
21 2、10之組合具進步性：

22 (1)被證32之目的係要確立索拉非尼在晚期難治性實體腫瘤
23 患者中的安全性及藥物代謝動力學；被證9之目的係提
24 供RAF-MEK-ERK途徑抑制劑以治療伊馬替尼耐藥性CML
25 （其並非一種實體腫瘤）。被證32及被證9不論於所欲
26 解決問題、功能或作用、或教示或建議皆無共通點，所
27 屬技術領域具有通常知識者，自無結合被證32及被證9
28 之動機。即使所屬技術領域具有通常知識者有動機結合
29 被證32、9，其仍無法推知如請求項1所請之含有至少5
30 5%索拉非尼之對甲苯磺酸鹽之錠劑，特別是基於被證3

2及被證9實未教示或建議索拉非尼之對甲苯磺酸言優於索拉非尼。

(2)被證32之目的係要確立索拉非尼在晚期難治性實體腫瘤患者中的安全性及藥物代謝動力學，與式(I)化合物之配方無關；被證10僅提供一般性的製備錠劑的建議，而未對包含索拉非尼之對甲苯磺酸鹽之錠劑提供任何修改建議。被證32、10不論於所欲解決問題、功能或作用、或教示或建議皆無共通點，所屬技術領域具有通常知識者自無結合被證32、10之動機。即使結合被證32、10，其仍無法推知如請求項1所請之含有至少55%索拉非尼之對甲苯磺酸鹽之錠劑，特別是基於被證32、10實未教示或建議索拉非尼之對甲苯磺酸鹽優於索拉非尼。此外，所屬技術領域具有通常知識者亦無法推知以被證10第65頁表2/1之教示製備之索拉非尼之對甲苯磺酸鹽之錠劑會具有所欲之性質。

(3)綜上所述，於系爭專利二申請日前，即使所屬技術領域具有通常知識者有動機結合被證32、9或結合被證32、10，其仍無法輕易推知如系爭專利二請求項1之在具有極高活性成分含量時，具有穩定性、硬度、崩散度、溶解度等優越性質之醫藥組成物。此外，並非任意形式之索拉非尼在高含量時皆能達成前述技術效果。因此，系爭專利二請求項1之包含索拉非尼之對甲苯磺酸鹽之醫藥組成物具有無法預期之功效，確具進步性無疑。

3.系爭專利二請求項1相較於被證1、10之組合、被證1、10、33之組合、被證1、10、34之組合、被證1、10、35之組合具進步性：

(1)被證1除了揭示廣大範圍化合物之外，還揭示了大量可能的醫藥上可接受之鹽。然而，被證1僅於實施例B揭示索拉非尼之製備流程，而未揭示製備索拉非尼之對甲苯磺酸鹽。所屬技術領域具有通常知識者參酌被證1並不

會產生動機特定選擇索拉非尼之對甲苯磺酸鹽，亦無法得知如何製造或使用索拉非尼之對甲苯磺酸鹽。

(2)此外，被證1之目的係驗證其所揭示的式I化合物是否能有效治療以不正常血管生成或通透性增加程序為特徵的VEGF訊號轉導途徑介導的疾病；被證10僅提供一般性的製備錠劑的建議，而完全未提及索拉非尼之對甲苯磺酸鹽。被證1、10不論於所欲解決問題、功能或作用、或教示或建議皆無共通點，所屬技術領域具有通常知識者自無結合被證1、10之動機。

(3)被告公司另援引被證33、34、35，分別將之與被證1、10結合。然而，被證33、34、35皆係有關索拉非尼，而未提及索拉非尼之對甲苯磺酸鹽。由於索拉非尼與索拉非尼之對甲苯磺酸鹽在相同的莫耳濃度及劑量下製得之錠劑，並不具有相同的溶解度、溶解率及生體可用率等，因此被證33、34、35所揭示的索拉非尼的劑量並無法直接套用至索拉非尼之對甲苯磺酸鹽。又被證33、34、35皆未提及在試驗中有發現任何病患順服性的問題。所屬技術領域具有通常知識者既無動機結合被證1、10，當然無動機結合被證1、10、33；結合被證1、10、34；或結合被證1、10、35。

(4)即使所屬技術領域具有通常知識者有動機結合被證1、10；結合被證1、10、33；結合被證1、10、34；或結合被證1、10、35，其仍無法輕易獲得如系爭專利二請求項1所界定之一種醫藥組成物，其包含作為活性試劑之以該組成物之重量計為至少55%部分之索拉非尼之對甲苯磺酸鹽，特別是基於被證1、10、33、34、35實未教示或建議索拉非尼之對甲苯磺酸鹽優於索拉非尼。此外，所屬技術領域具有通常知識者亦無法推知如系爭專利二請求項1之醫藥組成物在含有極高活性成分含量時仍具有高度穩定性、硬度、崩散度、溶解度等優越性質。此外，並非任意形式之索拉非尼在高含量時皆能達

成前述技術效果。因此，系爭專利二請求項1之醫藥組成物具有無法預期之功效，確具進步性無疑。

4.系爭專利二請求項11相較於被證1、10之組合、被證32、9之組合，被證1、10、8之組合、被證32、9、8之組合、被證32、9、11之組合具進步性：

(1)如前所述，系爭專利二請求項1相較於被證1、10之組合以及被證32、9之組合具有進步性。請求項11係有關一種使用如請求項1至10中任一項之醫藥組成物於製造供治療哺乳類之過度增生性疾病，包括癌症之藥物的用途。由於請求項1所請之醫藥組成物具有進步性，請求項11所請之醫藥組成物之用途，相較於被證1、10之組合、被證32、9之組合，當然亦具進步性。

(2)至於被證8、11，其僅為一般性醫藥劑型之教課書及關於微粒化技術之文獻，而與索拉非尼之對甲苯磺酸鹽無關。被證8、11並無法彌補被證1、10之組合或被證32、9之組合作為否認系爭專利二請求項11進步性之揭示內容的不足。因此，系爭專利二請求項11相較於被證1、10、8之組合，被證32、9、8之組合，被證32、9、11之組合，確具有進步性無疑。

5.在獨立項（即系爭專利二請求項1）具有進步性的情況下，其附屬項以及相關引用記載形式之請求項（即系爭專利二請求項2至11）亦具進步性。

6.系爭專利二請求項2至4相較於被證1、10之組合、被證9、10之組合、被證9、32之組合、被證10、32之組合、被證1、10、33之組合、被證1、10、34之組合、被證1、10、35之組合具進步性：

(1)請求項2係依附於請求項1，並界定索拉非尼之對甲苯磺酸鹽以醫藥組合物總重計為至少75%；請求項3係依附於請求項1或2，並界定索拉非尼之對甲苯磺酸鹽以至少80%穩定態多晶型物I存在；請求項4係依附於請求項1

或2，並界定填充物、崩散劑、黏合劑、潤滑劑及表面活性劑之特定比例範圍。

(2)被證1除了揭示廣大範圍化合物之外，還揭示了大量可能的醫藥上可接受之鹽。然而，被證1僅於實施例B揭示索拉非尼之製備流程，而未揭示製備索拉非尼之對甲苯磺酸鹽。

(3)被證9揭示了至少三種抑制劑，但僅於段落[0030]提供醫藥組成物中的抑制劑含量的一般描述（約包含1%至5%之抑制劑，較佳為包含約為20%至90%之活性成分），且未說明該抑制劑係指何者、醫藥組成物之劑型為何，且被證9之實施例所揭示的所有試驗皆為「體外實驗」，並係在慢性骨髓性白血病（CML）之癌細胞株上進行，故根本無須製備錠劑，故被證9亦無法提供提升病患順從性或提升錠劑藥載量之動機。因此，被證9並未特定揭示含有20%至90%索拉非尼之對甲苯磺酸鹽之錠劑，遑論包含如請求項1所界定之至少55%及請求項2所界定之至少75%索拉非尼之對甲苯磺酸鹽之錠劑。

(4)被證10係有關錠劑的教科書，其僅僅一般性為不同含量之有效成分建議錠劑之總重量以及直徑。然被證10並未提供提高藥載量之動機，亦未揭示以其所建議的方式製備之錠劑中有效成分為何，更未揭示任何特定有效成分的錠劑之實例，遑論關於索拉非尼之對甲苯磺酸鹽的錠劑。

(5)被證10第65頁的表2/1僅為活性成分含量、錠劑重量及錠劑直徑之對應比較表，根本未如被告公司所稱有揭露製備至少80%重量比之活性試劑的錠劑屬通常知識並可輕易完成。實則，系爭專利二請求項2之錠劑（其具體實施態樣即為專利藥品）除具備超高藥載量外，尚同時具有高硬度以及快速崩散等高藥載量錠劑不易達到的性質，顯見系爭專利二之錠劑確實具有無法預期之功效。

01 因此，系爭專利二請求項2所請之具有至少75%藥載量
02 之醫藥組合物，並非屬通常知識且非可輕易完成，具有
03 進步性。

04 (6)所屬技術領域具有通常知識者於系爭專利二之有效申請
05 日前，並無法參酌尚未公開之EP 00000000.8之專利家
06 族及EP 00000000.0之專利家族所有專利申請案，當然
07 更無法推知索拉非尼之對甲苯磺酸鹽之多晶型I或將其
08 用於請求項3之醫藥組成物，其中索拉非尼之對甲苯磺
09 酸鹽以至少80%穩定形態多晶型物I存在。因此，基於
10 多晶型I之無法預期之熱力學及機械應力穩定性，系爭
11 專利二請求項3所請之含有多晶型I之醫藥組合物當然具
12 有進步性。

13 (7)無論是被證1、9、10、32、33、34、35皆未揭示請求項
14 4所界定填充物、崩散劑、黏合劑、潤滑劑及表面活性
15 劑於錠劑中之特定比例範圍，且未建議將該等賦型劑之
16 特定比例範圍用於包含索拉非尼之對甲苯磺酸鹽之醫藥
17 組合物，故上開被證（無論單獨或組合）皆未揭示、教
18 示或建議系爭專利二請求項4之全部技術特徵。此外，
19 被告公司亦未證明請求項4所界定之用於包含索拉非尼
20 之對甲苯磺酸鹽之醫藥組合物的各賦形劑使用含量，係
21 屬所屬技術領域具有通常知識者能輕易完成。

22 (8)綜上，被證1、10之組合，被證9、10之組合，被證9、3
23 2之組合，被證10、32之組合，被證1、10、33之組合，
24 被證1、10、34之組合，被證1、10、35之組合皆未揭
25 示、教示或建議系爭專利二請求項2至4之全部技術特
26 徵，請求項2至4具進步性。

27 7.系爭專利二請求項5相較於被證1、10之組合，被證9、10
28 之組合，被證9、32之組合，被證10、32之組合，被證7、
29 9、32之組合，被證7、10、32之組合，被證1、10、33之
30 組合，被證1、10、34之組合，被證1、10、35之組合，被
31 證1、7、10之組合，被證7、9、10之組合具進步性：

01 (1)系爭專利二請求項5係依附於請求項1或2，並界定其中
02 由微晶纖維素作為填充物，由克洛斯卡美洛素鈉作為崩
03 散劑，由海普羅美素作為黏合劑，由硬酯酸鎂作為潤滑
04 劑及由月桂鹽酸鈉作為表面活性劑。

05 (2)上開被證皆未揭示、教示或建議請求項5所界定之「特
06 定賦形劑組合」用於「包含索拉非尼對甲苯磺酸鹽之醫
07 藥組合物」，更甚者，不論是被證7抑或被證9皆未揭示
08 以月桂鹽酸鈉作為表面活性劑，是上開證據組合並未揭
09 示、教示或建議系爭專利二請求項5之全部技術特徵。

10 8.系爭專利二請求項6具有進步性：

11 (1)系爭專利二請求項6係依附於請求項1或2，並界定醫藥
12 組合物為立即釋放錠劑。

13 (2)在系爭專利二之審查階段，原告公司於99年1月15日針
14 對審查意見提出之申復書中，提供索拉非尼之對甲苯磺
15 酸鹽之錠劑及索拉非尼之錠劑之比較數據。試驗結果顯
16 示索拉非尼之對甲苯磺酸鹽之錠劑在pH1.0下在15分鐘
17 後完全溶解，且在25秒後即完全崩散，具有立即釋放之
18 性質，更難能可貴的是取得硬度與崩散速度之間的平
19 衡。相較之下，儘管索拉非尼之錠劑活性成分含量亦為
20 至少55wt%，卻不具有立即釋放之性質。足徵系爭專利
21 二請求項6所界定之醫藥組合物確實具有立即釋放之進
22 步性特徵。

23 9.系爭專利二請求項9具有進步性：

24 (1)請求項9係依附於請求項1或2，並界定其包括以該組成
25 物之重量計少於或等於6%之水量技術特徵。

26 (2)被證8所揭示的實係「以不同賦形劑製備之錠劑隨著時
27 間的經過之吸水量」，並非錠劑本身之含水量，而1.7
28 至5.6%係指於被證8所製備之錠劑於48小時後的「吸水
29 量」百分比分佈。被證8並未揭示、教示或建議系爭專
30 利二請求項9之「以該組成物之重量計少於或等於6%之
31 水量」技術特徵。

01 (八)原告公司根據系爭藥品為專利藥品之學名藥之事實，已確認
02 系爭藥品侵害系爭專利，原告公司得依專利法第96條第1項
03 之規定，要求被告公司不得製造、為販賣之要約、販賣、使
04 用及進口系爭藥品，以達防止侵害之目的。又專利權為無體
05 財產權，其既屬「準物權」，自應有民法第767條第1項物上
06 請求權之適用，因此，原告公司亦得依據民法第767條第1項
07 之規定，請求被告公司不得製造、為販賣之要約、販賣、使
08 用及進口系爭藥品，以達防止侵害之目的。

09 (九)並聲明：1.被告不得製造、為販賣之要約、販賣、使用及進
10 口索福耐膜衣錠200毫克（英文品名：Sorafenat Tablets 2
11 00mg）藥品。2.原告願以現金或同額之可轉讓定期存單供擔
12 保，請准宣告假執行。

13 二、被告公司抗辯則以：

14 (一)系爭專利一違反99年專利法第26條而應被撤銷：

15 1.系爭專利一請求項1至14相對應之說明書之揭載不夠明確
16 且充分，無法使該發明所屬技術領域中具有通常知識者，
17 能瞭解其內容，並可據以實現：

18 (1)系爭專利一請求項1至3：

19 ①根據被證25之分析結果皆顯示依據系爭專利一實例1
20 之方法所得產物係多晶型I之式(I)化合物（即索拉非
21 尼之對甲苯磺酸鹽），而非說明書所聲稱之多晶型II
22 之式(I)化合物。本領域之通常知識者按照系爭專利
23 一之說明書實施例1的揭示內容所完成之結果，並未
24 取得多晶型II之式(I)化合物，反而得到的是系爭專
25 利一實施例2所揭露之多晶型I之式(I)化合物。

26 ②系爭專利一之說明書，除第6頁有記載：「實例1所述
27 之式(I)化合物係根據一般製備甲苯磺酸鹽之標準方
28 法」所製得外，並未有揭露其他特殊技術特徵或何種
29 標準方法來得到多晶型II之式(I)化合物，此顯示說
30 明書內容並未明確且充分揭露，從而使得所屬技術領
31 域中通常知識者，反而需要進行大量試錯實驗方能取

得一般、普通例行、或標準的技術手段所無法取得之多晶型II之式(I)化合物。

③再者，被證20，其中異議人Fresenius Kabi Deutschland GmbH亦提出重覆實施三次之系爭專利一之歐盟對應案之試驗結果如被證21至24所示，其亦揭露出系爭專利一之實施例1所得之產物係為多晶型I之式(I)化合物，而非為系爭專利一所聲稱之多晶型II之式(I)化合物。此一再顯示出系爭專利說明書並未明確且充分揭露出多晶型II之式(I)化合物的取得方式，故系爭專利一說明書並未符合充分揭露而可據以實現之要件，違反99年專利法第26條第2項之規定。

④系爭專利一之請求項2、3，為請求項1之附屬項。系爭專利一說明書不符合充分揭露之理由已如上所述，而請求項2、3僅對同一物質進一步增加新參數界定的手段，並不會讓系爭專利一說明書符合充分揭露，而具有可據以實現之要件，故請求項2、3仍違反99年專利法第26條第2項之規定。

(2)系爭專利一請求項4至14：

①系爭專利請求項4至6係關於將多晶型II之式(I)化合物經由轉晶手段、植晶手段、降溫析晶手段而製備多晶型I之式(I)化合物的方法；請求項7至8為醫藥用途請求項；請求項9至15為醫藥組合物請求項。

②多晶型II之式(I)化合物並無法藉由說明書實例1所述方法獲得，在未取得多晶型II之式(I)化合物的情況下，該發明所屬技術領域中具有通常知識者並無法據以實現系爭專利說明書所揭露之內容，故系爭專利請求項4至6並不符合充分揭露而可據以實現之要件。

③而醫藥用途或使用醫藥組合物所產生的治療效果，係為式(I)化合物所導致，且為系爭專利一申請時所屬技術領域之通常知識。系爭專利說明書除未明確且充分揭露出多晶型II之式(I)化合物的製備手段，致使

通常知識者無法據以實現外，也未於系爭專利一申請時揭露出任何與先前技術相較，該治療手段及組合物具有何種不可預期效果之比較實施例，故請求項4至14並未充分揭露，而不具有據以實現之要件。

3. 系爭專利一請求項1至15所請範圍無法為說明書所支持：

(1) 系爭專利一請求項1至6：

① 系爭專利一說明書不符合充分揭露之理由如上所述；同時，請求項1所請範圍涵蓋了具此最高峰之2Theta角外進一步包含其他特徵峰的任何晶型。然而，關於多晶型I，系爭專利一說明書中僅揭露單一實施例之X射線繞射圖及特定2Theta角反射數值(實施例2、圖2、表2)。該發明所屬技術領域中具有通常知識者，無法合理預期或延伸包含其他特徵峰者與所揭實施例具有相似之物化及生物活性，故所請無法為說明書所支持。

② 請求項2、3雖進一步界定結晶物之IR光譜數值特徵及拉曼光譜數值特徵，惟此所請範圍仍涵蓋了包含其他特徵峰的任何晶型，該發明所屬技術領域中具有通常知識者，無法合理預期或延伸包含其他特徵峰者與所揭實施例具有相似之物化及生物活性，故所請無法為說明書所支持。

③ 請求項4至6所請之方法雖利用轉晶手段、植晶手段、降溫析晶手段，然系爭專利一說明書不符合充分揭露之理由，已如上述，在未取得多晶型II之式(I)化合物的情況下，該發明所屬技術領域中具有通常知識者並無法據以實施，故所請無法為說明書所支持。

④ 此外，系爭專利說明書實例2.2至2.6係藉由特定溶劑獲得多晶型I，請求項4至5所載「惰性溶劑」為不明確範圍，說明書內容並無證據可支持任意惰性溶劑種類皆可獲所欲之多晶型I之式(I)化合物，尤其在實施

01 例1並未獲得多晶型II之式(I)化合物。故系爭專利一
02 請求項4、5所請亦無法為說明書所支持。

03 (2)系爭專利一請求項7至15：

04 請求項7至15係關於多晶型I之式(I)化合物用於醫藥組
05 成物之用途，以及包含多晶型I之式(I)化合物之醫藥組
06 成物或組合物。系爭專利一說明書中並未記載醫藥組合
07 物之代表性實施方式或實施例已如前述，其使該發明所
08 屬技術領域中具有通常知識者，無法瞭解其內容並可據
09 以實現，故所請對應之說明書記載未符合充分揭露而可
10 據以實現之要件外，請求項亦無法為說明書所支持。

11 (二)系爭專利一請求項1至15違反99年專利法第22條第1項(新穎
12 性)而應被撤銷：

13 1.系爭專利一請求項1不具新穎性：

14 (1)系爭專利一已指出說明書實施例1製備多晶型II之方
15 法，為製備式I化合物之一般標準方法。又系爭專利一
16 說明書第5頁亦記載：「4-{4-[({[4-氯-3-(三氟甲基)
17 苯基]胺基}羰基)胺基]苯氧基}-N-甲基吡啶-2-碳醯胺
18 甲苯磺酸鹽曾在WO 03/068228 (即被證1)及WO 03/047
19 579 (即被證26)中提及並相當於式(I)化合物」即系
20 爭專利一式(I)化合物已經分別被證1、被證26揭露。

21 (2)被證25之實驗報告，以系爭專利一實例1之方法製造化
22 合物I，並以X-射線繞射分析確認產物之晶型是否為多
23 晶型II。然而，被證21至24之實驗報告結果皆顯示產物
24 為多晶型I而非多晶型II。

25 (3)綜上可知，式(I)化合物根據一般製備甲苯磺酸鹽之標
26 準方法製得時，即已為多晶型I。亦即被證1及被證26記
27 載之式(I)化合物已揭露請求項1所請多晶型I之化合
28 物，故請求項1不具新穎性。

29 2.系爭專利一請求項2至3不具新穎性：

30 請求項2、3雖進一步界定晶型之IR光譜數值特徵及拉曼光
31 譜數值特徵，惟與請求項1相比，所請仍為相同晶型(多晶

01 型I)之式(I)化合物。故被證1及被證26已揭露請求項2所
02 請多晶型I之化合物，請求項2、3不具新穎性。

03 3.系爭專利一請求項7不具新穎性：

04 (1)被證1已揭露請求項1所界定之式(I)化合物。請求項7所
05 請係請求項1之化合物用於治療特定疾病之醫藥組成物
06 製備用途。

07 (2)被證1第4頁第1段落中，已記載被證1提供一種治療由VE
08 GF誘導之訊號傳遞所介導之疾病的方法，特別是治療異
09 常的血管生成或通透性增加程序等特徵之疾病的方法。
10 該方法中包含投予式(I)化合物。又被證1第17頁第11
11 行，已記載該投予式(I)化合物之治療方法，可用於治
12 療腫瘤生長。被證1第18頁第5行已記載該投予式(I)化
13 合物之治療方法，可用於治療骨髓增生不良症候群(myelodysplastic syndrome)。故被證1已揭示請求項7進一步
14 界定之技術特徵，被證1可證明請求項7不具新穎性。
15

16 4.系爭專利一請求項8不具新穎性：

17 (1)系爭專利一請求項7不具新穎性之理由，已如前述。請
18 求項8進一步界定所請製備醫藥組成物之用途係用於治
19 療特定癌症。

20 (2)被證1第17頁第11行已記載投予式(I)化合物之治療方法
21 可用於治療腫瘤生長。故被證1已揭示請求項8進一步界
22 定之技術特徵，被證1可證明請求項8不具新穎性。

23 5.系爭專利一請求項9不具新穎性：

24 (1)被證1已揭露請求項1所界定之式(I)化合物。請求項9所
25 請醫藥組成物係包含超過90重量%之請求項1之化合物
26 及賦形劑。

27 (2)被證1之說明書已明確記載了呈多晶型I之式(I)化合物
28 之論述，而本領域之通常知識者依循系爭專利一申請時
29 之通常知識，從被證1中定能直接且無歧異得知用於醫
30 藥的組成物，所使用之活性成分【式(I)化合物】的
31 純度不會低於90%，不論是其他雜晶型含量，或是其他

01 非活性成份之雜質的含量，都不能影響到醫藥組合物的
02 療效，故被證1已揭示請求項9所有技術特徵，被證1可
03 證明請求項9不具新穎性。

04 6.系爭專利一請求項10、11不具新穎性：

05 (1)請求項9不具新穎性，已如前述。請求項10進一步界定
06 所請製備醫藥組成物係用於治療特定疾病。同上述請求
07 項7不具新穎性之理由，被證1已揭露此等疾病，故被證
08 1已揭示請求項10所有技術特徵，被證1可證明請求項10
09 不具新穎性。

10 (2)請求項11進一步界定所請製備醫藥組成物係用於治療特
11 定癌症。惟同上述請求項8不具新穎性之理由，被證1已
12 揭露此等疾病，故被證1已揭示請求項11所有技術特
13 徵，被證1可證明請求項11不具新穎性。

14 7.系爭專利一請求項12不具新穎性：

15 (1)請求項9不具新穎性，已如前述。請求項12進一步界定
16 所請製備醫藥組成物包含一或多種其他醫藥試劑。

17 (2)被證1第16頁第一段係記載「本發明之化合物可與其他
18 血管增生抑制劑 (angiogenesisinhibiting agent) 同
19 時投予」。被證1已揭露包含系爭專利一式(I)化合物之
20 醫藥組成物可進一步包含其他醫藥試劑。故被證1已揭
21 示請求項12所有技術特徵，被證1可證明請求項12不具
22 新穎性。

23 8.系爭專利一請求項14不具新穎性：

24 (1)被證1已揭露請求項1所界定之式(I)化合物。請求項14
25 所請為請求項1之化合物與其他醫藥試劑之組合物，且
26 其係用於治療特定疾病。

27 (2)同上述請求項12不具新穎性之理由，被證1已揭露包含
28 請求項1之化合物可包含其他醫藥試劑。此外，同上述
29 請求項7不具新穎性之理由，被證1已揭露該醫藥組合物
30 可用於所請特定疾病，故被證1已揭示請求項14所有技
31 術特徵，被證1可證明請求項14不具新穎性。

01 (三)系爭專利一請求項1至15違反99年專利法第22條第4項(進步
02 性)而應被撤銷：

03 1.系爭專利一請求項1不具進步性：

04 (1)被證1已揭露系爭專利一請求項1特徵1A：

05 ①被證1請求項22記載：「一種由VEGF誘導信號傳導途
06 徑所媒介的治療疾病方法，該方法是投藥N-(4-氯-3-
07 (三氟甲基)苯基)-N' -(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-
08 -吡啶氧基)苯基)甲苯磺酸脲酯。」「N-(4-氯-3-(三
09 氟甲基)苯基)-N' -(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡
10 啶氧基)苯基)甲苯磺酸脲酯」即為式(I)化合物。

11 ②系爭專利一說明書第5頁【先前技術】欄中記載：「4
12 -{4-[(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)胺基]羰基)胺基]
13 苯氧基}-N-甲基吡啶-2-碳醯胺甲苯磺酸鹽曾在 WO 0
14 3/068228 (即被證1) 及 WO 03/047579 (即被證26)
15 中提及並相當於式 (I)化合物」，故原告公司於系爭
16 專利一說明書第5頁【先前技術】中亦自認式 (I) 化
17 合物已為被證1所揭露。

18 (2)系爭專利一請求項1特徵1B (多晶型I) 不具有進步性：

19 ①特徵1B係基於已知的索拉非尼之對甲苯磺酸鹽的多晶
20 型I。至於X-射線繞射顯示數值，是辨識多晶型特徵
21 的常用檢測數值。X射線衍射譜圖與化合物晶型的對
22 應關係如同指紋和個人的關係一樣，是一一對應的。
23 故所屬領域具通常知識者已知在獲得一多晶型後，通
24 常可藉由X射線繞射儀生成該晶型之繞射圖譜。

25 ②所屬技術領域技術具有通常知識者在面對同一藥物的
26 多個晶型時，自被證2、3、29、30、31個別之教示均
27 能利用申請時之通常知識，有動機透過例行性的試驗
28 作出的常規選擇出特徵1B (多晶型I)，系爭專利一
29 的多晶型物I熱力學穩定性亦並非預料不到的技術效
30 果。

01 ③原證18亦已揭示所屬技術領域技術具有通常知識者在
02 面對同一藥物的多個晶型時，有動機透過例行性的試
03 驗作出的常規選擇出特徵1B（多晶型I）。

04 ④原告公司並無證明在系爭專利一優先權日前已經針對
05 機械應力穩定性做了實質性的研究工作，並認知到多
06 晶型I較多晶型II、III於機械應力穩定性具有無法預
07 期之功效，且系爭專利一說明書亦無提供任何治療功
08 效上之增進的比較例，亦無法證明多晶型I具有無法
09 預期之功效。

10 (3)所屬領域具有通常知識者，有動機組合被證1、2，被
11 證1、3，被證1、29，被證1、30，被證1、29、31，以
12 完成系爭專利一請求項1之發明：

13 ①被證1係關於將芳基脲類化合物(包含索拉非尼之甲苯
14 磺酸鹽)用於治療血管內皮生長因子(VEGF)訊號傳遞
15 所介導之疾病之文獻，被證2全文關於藥物固體特性
16 之界定，被證3全文關於多晶型之藥物應用，被證29
17 係探討藥物產程開發的多晶型影響，被證30係關於多
18 晶型及熱力學分析(藥物活性成分)，被證31係關於藥
19 物多晶型。故其均屬於醫藥技術領域之文獻，於技術
20 領域上具有共通性。

21 ②被證2、3、29、30、31均有揭示晶型的選擇係製藥過
22 程中均會考慮的因素，記載多晶型穩定性會影響藥物
23 品質之問題。而藥物品質之問題亦為被證1所提及。
24 被證1第26頁第1段係記載：「用於口服的組合物係可
25 根據製藥領域中已知的合適方法製備……這些化合物
26 係可製備成固體、快速釋放的形式。」故被證1與被
27 證2、3、29、30、31具所欲解決問題之共通性。

28 ③綜上所述，所屬技術領域中具有通常知識者有動機組
29 合被證1、2，被證1、3，被證1、29，被證1、30，
30 被證1、29、31，以完成系爭專利一請求項1之發明。

01 (4)系爭專利一主張多晶型I具有「室溫下係熱力學穩定的
02 的，而且甚至在經懸浮加工後係儲存穩定的，並因此特
03 別適合用於醫藥調配物，例如懸浮液或乳霜以及其他例
04 如以水性粒化或濕研磨方式由懸浮活性成分所製得之製
05 劑」等功效。然而，被證1已揭露式I化合物可作為醫藥
06 用化合物，上述此等功效，係所屬領域技術人員考量式
07 I化合物各多晶型是否適用於藥物而進行多晶型篩選
08 時，即可預期的。因此，所屬領域具通常知識者基於被
09 證1，並利用申請時之通常知識，即能輕易推得系爭專
10 利一請求項1之發明，且該發明未產生無法預期之功
11 效，亦即，被證1、2之組合，被證1、3之組合，被證
12 1、29之組合，被證1、30之組合，被證1、29、31之組
13 合均可證明系爭專利一請求項1不具進步性。

14 2.系爭專利一請求項2不具進步性：

15 (1)系爭專利一請求項2係請求項1之附屬項。被證1、2之組
16 合，被證1、3之組合，被證1、29之組合，被證1、30之
17 組合，被證1、29、31之組合可證明系爭專利一請求項1
18 不具進步性，已如前所述。

19 (2)系爭專利一請求項2雖進一步界定結晶物之IR光譜數值
20 特徵。惟結晶物之IR光譜數值是辨識多晶型特徵的常用
21 檢測數值，為已知的量測手段。則既然被證1、2之組
22 合，被證1、3之組合，被證1、29之組合，被證1、30之
23 組合，被證1、29、31之組合已揭露請求項1所請化合物的
24 多晶型，則所屬領域具通常知識者經由例行工作之普
25 通手段即能量測出其光譜數值。系爭專利一請求項2所
26 請者，事實上係對一個已知的物質進行量測而得出其參
27 數，不能謂有任何技術上的貢獻；再者，系爭專利一說
28 明書內並無任何實施例證明所請化合物具有該IR光譜數
29 值(最高峰為1724 cm^{-1})時，與其他晶型之化合物相比
30 下可奏效不可預期之功效，而具有「臨界點」之意義，
31 無法證明其係「選擇發明」而具有進步性。

01 (3)因此，系爭專利一請求項2進一步界定之技術特徵，僅
02 為熟悉該項技術者經由例行工作之普通手段可輕易達成
03 者。該發明所屬技術領域具有通常知識者根據被證1、
04 2，被證1、3之組合，被證1、29之組合，被證1、30之
05 組合，被證1、29、31之組合，可輕易推得系爭專利一
06 請求項2之發明，亦即，系爭專利一請求項2不具進步
07 性。

08 3.系爭專利一請求項3不具進步性；

09 (1)請求項3係請求項1之附屬項，進一步界定結晶物之IR光
10 譜數值特徵。

11 (2)同前述於系爭專利一請求項2之說明理由，請求項3進一
12 步界定之技術特徵(於拉曼光譜中顯示一最高峰為1723
13 cm⁻¹)僅為熟悉該項技術者經由例行工作之普通手段可
14 輕易達成者不具進步性。

15 (3)故被證1、2之組合，被證1、3之組合，被證1、29之組
16 合，被證1、30之組合，被證1、29、31之組合，可證明
17 系爭專利一請求項3不具進步性。

18 4.系爭專利一請求項4不具進步性：

19 (1)系爭專利一請求項4係關於請求項1之呈多晶型I之式(I)
20 化合物的製法，所請製法具有以下技術特徵：(4A) 將
21 多晶型II之式(I)化合物轉化為多晶型I；(4B) 在惰性
22 溶劑中作用。

23 (2)被證6已揭露所請製備方法之起始物，即「多晶型II之
24 式(I)化合物」(即特徵4A)，被證4已揭露「在惰性溶劑
25 進行晶型轉化」(即特徵4B)。

26 (3)由於被證1、4、6均屬同一技術領域，且欲解決之技術
27 問題高度相關，因此，所屬技術領域具有通常知識者確
28 有動機將被證1、4、6加以組合而完成系爭專利一請求
29 項4之發明。

30 5.系爭專利一請求項5不具進步性：

01 (1)請求項5係請求項4之附屬項，被證1、4、6之組合可證
02 明系爭專利一請求項4不具進步性之理由，已如前述。

03 (2)請求項5進一步界定所請製法中包含「以呈多晶型I之式
04 (I)化合物晶體植晶」之步驟，惟該製備步驟已為被證4
05 所揭露。

06 (3)由於被證1、4、6均屬同一技術領域，且欲解決之技術
07 問題高度相關，因此，所屬技術領域具有通常知識者確
08 有明確之動機將被證1、4、6加以組合而完成系爭專利
09 一請求項5之發明。

10 6.系爭專利一請求項6不具進步性：

11 (1)請求項6係請求項1之引用記載形式請求項，請求項6所
12 進一步界定之步驟是在多晶型II熔點與多晶型I之熔點
13 間的溫度下進行「熔融結晶」之步驟。

14 (2)被證5已揭露「以熔融結晶轉化晶型」之技術手段，且
15 系爭專利一請求項6所限定之數值「以10至30 °C/分鐘
16 之加熱速率加熱至195至222 °C」、「以1至4°C/分鐘之
17 冷卻速率冷卻至10至30 °C」不具「臨界性」意義：

18 ①被證1已揭露系爭專利一請求項1所界定之式(I)化合
19 物，且所屬技術領域具有通常知識者有普遍動機對式
20 (I)化合物的不同多晶型中進行篩選並分離出熱力學
21 最穩定的多晶型I。被證6已揭露「多晶型II之式(I)
22 化合物之製法」被證5第10至36頁「熔融結晶」一節
23 中記載：「區別於溶液結晶，熔融結晶的溫度是在結
24 晶成份的熔點附近……熔融結晶的目的常常不是得到
25 粒狀產品，而是為了分離與純化某一物質。」顯見以
26 熔融結晶純化物質之方法，為所屬技術領域具有通常
27 知識者所習知之技術。

28 ②由於被證1、5、6均屬同一技術領域，且欲解決之技
29 術問題高度相關，故所屬技術領域具有通常知識者，
30 當有動機參酌被證5所揭示之內容，根據晶型之熔點
31 溫度適宜選擇溫度範圍進行熔融結晶。且系爭專利一

說明書並未有任何實施例證明請求項6所請製法選用加熱溫度、加熱速率、冷卻速率或冷卻溫度時，與先前技術相比具有不可預期之功效，顯見其所界定之數值不具有「臨界點」之意義。

(3)綜前，請求項6所界定之加熱速率、冷卻速率及冷卻溫度，亦為熟知該技術者可依一般之例行性試驗而完成者。根據被證1、5、6之組合，該發明所屬技術領域具有通常知識者即可輕易推得系爭專利一請求項6之發明。

7.系爭專利一請求項7不具進步性：

(1)系爭專利一請求項7引用請求項1之呈多晶型I之式(I)化合物，並且界定所請用途之疾病為「不正常血管生成或通透性增加程序、骨髓疾病、癌或致癌細胞生長」。然而，系爭專利一請求項1之呈多晶型I之式(I)化合物不具進步性之理由，已如前述；又被證1已揭露式(I)化合物能夠治療請求項7所界定之疾病。

(2)因此，所屬技術領域具通常知識者根據被證1揭示內容，並參酌申請時之通常知識，即可輕易思及系爭專利一請求項7之發明，故被證1、3，被證1、29，被證1、30之組合，亦可證明系爭專利一請求項7不具進步性。

8.系爭專利一請求項8不具進步性：

(1)請求項8係請求項7之附屬項，被證1、3，被證1、29，被證1、30之組合可證明系爭專利一請求項7不具進步性之理由，已如前所述。

(2)被證6係提供一種以化合物I或其鹽類治療癌症之方法，該化合物I可為N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲醯基)-4-吡啶氧基)苯基)脲(參照被證6請求項67第112頁第25行)，且該鹽類可為甲苯磺酸鹽，即系爭專利一式(I)化合物。被證6第2頁第10行已揭露該化合物可用於治療癌症，包含實質固態瘤，可列舉例如上皮細胞癌(如肺癌、胰臟癌、甲狀腺癌、膀胱癌、

大腸癌)、骨髓性疾病(如骨髓性白血病)或腺瘤(如大腸絨毛狀腺瘤)。故被證6已揭示請求項8進一步界定之技術特徵。

(3)由於被證1、3、6、29、30均屬同一技術領域，且欲解決之技術問題高度相關，根據被證1、3、6之組合，被證1、6、29之組合，被證1、6、30之組合，該發明所屬技術領域具有通常知識者即可輕易推得系爭專利一請求項8之發明。

9. 系爭專利一請求項9不具進步性：

(1)系爭專利一請求項9引用請求項1之呈多晶型I之式(I)化合物，並進一步界定特徵9A及9B。然而，系爭專利一請求項1之呈多晶型I之式(I)化合物不具進步性之理由，已如前述。再者，被證1已揭露特徵9A「包含式(I)化合物及賦形劑的醫藥組成物」，且系爭專利一說明書未記載相關實施例，無法證明特徵9B界定之數值「90重量%」相較於先前技術奏效無法預期之功效，該數值顯然不具「臨界性」意義。

(2)因此，所屬技術領域具通常知識者根據被證1揭示內容，並參酌申請時之通常知識，即可輕易思及系爭專利一請求項9之發明，故被證1、3之組合，被證1、29之組合，被證1、30之組合，亦可證明系爭專利一請求項9不具進步性。

10. 系爭專利一請求項10不具進步性：

(1)請求項10係請求項9之附屬項。被證1、3，被證1、29，被證1、30之組合可證明系爭專利一請求項9不具進步性之理由，已如前所述。

(2)被證1第4頁第1段落中，已記載被證1提供一種治療由VEGF誘導之訊號傳遞所介導之疾病的方法，特別是治療異常的血管生成或通透性增加程序等特徵之疾病的方法。該方法中包含投予式(I)化合物。又被證1第17頁第11行，已記載該投予式(I)化合物之治療方法，可用於治

療腫瘤生長。被證1第18頁第5行已記載該投予式(I)化合物之治療方法，可用於治療骨髓增生不良症候群(myelodysplastic syndrome)。

(3)故被證1已揭露請求項10進一步界定之技術特徵，根據被證1、3之組合，被證1、29之組合，被證1、30之組合，該發明所屬技術領域具有通常知識者即可輕易推得系爭專利一請求項10之發明。

11.系爭專利一請求項11不具進步性：

(1)請求項11係請求項9之附屬項。被證1、3，被證1、29，被證1、30之組合可證明系爭專利一請求項9不具進步性之理由，已如前所述。

(2)被證6已揭露系爭專利一式(I)化合物。被證6第2頁第10行已揭露該化合物可用於治療癌症，包含實質固態瘤，可列舉例如上皮細胞癌(如肺癌、胰臟癌、甲狀腺癌、膀胱癌、大腸癌)、骨髓性疾病(如骨髓性白血病)或腺瘤(如大腸絨毛狀腺瘤)。

(3)故被證6已揭示請求項11進一步界定之技術特徵，根據被證1、3、6之組合，被證1、6、29之組合，被證1、6、30之組合，該發明所屬技術領域具有通常知識者即可輕易推得系爭專利一請求項11之發明。

12.系爭專利一請求項12不具進步性：

(1)請求項12係請求項9之附屬項。被證1、3之組合，被證1、29之組合，被證1、30之組合可證明系爭專利一請求項9不具進步性之理由，已如前述。

(2)被證1第16頁第一段記載「本發明之化合物可與其他血管增生抑制劑同時投予」，故被證1已揭露包含系爭專利一式(I)化合物之醫藥組成物可進一步包含其他醫藥試劑。

(3)故被證1已揭示請求項12進一步界定之技術特徵，根據被證1、3之組合，被證1、29之組合，被證1、30之組

01 合，該發明所屬技術領域具有通常知識者即可輕易推得
02 系爭專利一請求項12之發明。

03 13.系爭專利一請求項13不具進步性：

04 (1)請求項13係請求項12之附屬項。被證1、3，被證1、2
05 9，被證1、30之組合均可證明系爭專利一請求項12不具
06 進步性之理由，如前所述。

07 (2)請求項13進一步界定之其他醫藥試劑之種類，皆為系爭
08 專利一申請時已為所屬領域具通常知識者所習知者。並
09 且，系爭專利一說明書並無任何實施例證明所請醫藥組
10 成物選用此等醫藥試劑時，與先前技術相比下可奏效不
11 可預期之功效，無法證明其係「選擇發明」而具進步
12 性。

13 (3)因此，根據被證1、3，被證1、29，被證1、30之組合，
14 該發明所屬技術領域具有通常知識者即可輕易推得系爭
15 專利一請求項13之發明。

16 14.系爭專利一請求項14不具進步性：

17 (1)被證1已揭露系爭專利一請求項1所界定之式(I)化合
18 物，且通常知識者根據被證1、3之組合，被證1、29之
19 組合，被證1、30之組合之教示，有動機從式(I)化合物的
20 多個晶型中篩選合適的穩定晶型用於醫藥組成物。

21 (2)被證1已揭露「式(I)化合物可用於治療請求項14所界定
22 之疾病」。又被證1第16頁第一段係記載「本發明之化
23 合物可與其他血管增生抑制劑同時投予」。亦即，被證
24 1已揭露包含系爭專利一式(I)化合物之醫藥組成物可
25 進一步包含其他醫藥試劑。

26 (3)因此，根據被證1、3之組合，被證1、29之組合，被證
27 1、30之組合，該發明所屬技術領域具有通常知識者即
28 可輕易推得系爭專利一請求項14之發明。

29 15.系爭專利一請求項15不具進步性：

30 (1)請求項15係請求項14之附屬項。被證1、3，被證1、2
31 9，被證1、30之組合可證明系爭專利一請求項14不具進

步性之理由，如前所述。

(2)請求項15進一步界定之其他醫藥試劑之種類，皆為系爭專利一申請時已為所屬領域具通常知識者所習知者。並且，系爭專利一說明書並無任何實施例證明所請醫藥組成物選用此等醫藥試劑時，與先前技術相比之下，具有可奏效不可預期之功效，無法證明其係「選擇發明」而具進步性。

(3)因此，根據被證1、3之組合，被證1、29之組合，被證1、30之組合，該發明所屬技術領域具有通常知識者即可輕易推得系爭專利一請求項15之發明。

(四)系爭專利二違反93年專利法第26條而應被撤銷：

- 1.系爭專利二說明書僅揭露含有約80%活性試劑之錠劑，並未記載含有其他比例活性試劑之錠劑的實例。亦即，所屬技術領域之通常知識者，根據系爭專利二說明書所揭露內容，並無法得知含有較低比例（例如55%至 75%）或較高比例（例如85%至100%）之活性試劑的錠劑該如何製備。
- 2.被證7揭露賦形劑的相容性對於醫藥組成物重要。通常知識者應可理解製作高劑載錠劑時，為了維持大小，須減少賦形劑的含量，且賦形劑的選擇及含量將影響錠劑穩定性功效，然而系爭專利二說明中並未提及其他比例的活性試劑下，賦形選擇配方組成，僅泛提及多種賦形劑的種類。
- 3.此外，所屬領域具通常知識者均知悉，各種賦形劑的不同選擇皆可能影響藥物施用時的釋放效果。系爭專利二說明書中，製備為立即錠劑之實施例僅有實例1。然而實例1僅揭露包含特定賦形劑組成之錠物。說明書無相關記載可證明所請醫藥組成物在選用其他賦形劑之組成製成錠劑時，亦可達到如同說明書錠劑1之效果而可被視為立即釋放錠劑。
- 4.此外，所屬領域具通常知識者係知悉藥物微粉化之粒徑過小，可能會產生問題。例如，被證8第6頁係開示將粒徑縮減至過小可能會造成藥物性質的改變。系爭專利二說明書

01 中提供的醫藥組合物實施例有限，此等實施例亦未開示製
02 成物的粒徑數值，無法證實所請醫藥組合物經微粒子化或
03 粒徑為所請範圍時，可否不發生上述問題而達成所聲稱之
04 功效。

05 5. 綜上，該發明所屬技術領域中具有通常知識者，即使參酌
06 申請時之通常知識與說明書記載內容，仍無法理解請求項
07 1至11所請醫藥組成物如何據以實現。因此，系爭專利二
08 之發明不符合可據以實施要件。

09 (五) 系爭專利二請求項1、2違反93年專利法第22條第1項(新穎
10 性)而應被撤銷：

11 1. 被證9可證明系爭專利二請求項1不具新穎性：

12 被證9段落【0027】揭露以BAY 43-9006 (即索拉非尼)作
13 為活性試劑之醫藥組成物，特別係例如口服投藥，並揭露
14 此醫藥組成物較佳可包含醫藥上可接受之賦形劑；被證9
15 段落【0033】亦揭露此醫藥組成物較佳為口服劑型，且較
16 佳與合適的賦形劑混合並製作成錠劑，接著列舉多種適合
17 的賦形劑，如填充物、黏合劑、崩散劑、潤滑劑等；被證
18 9段落【0017】揭露BAY 43-9006的投藥劑量為200至400 m
19 g；被證9段落【0030】揭露醫藥組成物例如為錠劑，其中
20 活性試劑的含量較佳約為20%至90%。因此，被證9已揭
21 露系爭專利二請求項1全部技術特徵，足以證明系爭專利
22 二請求項1不具新穎性。

23 2. 被證9可證明系爭專利二請求項2不具新穎性：

24 (1) 請求項2係請求項1之附屬項，被證9可證明系爭專利二
25 請求項1不具新穎性之理由，已如前述。

26 (2) 被證9段落【0030】揭露醫藥組成物例如為錠劑，其中
27 活性試劑的含量較佳約為20%至90%，故被證9已揭露
28 系爭專利二請求項2所界定之活性試劑之重量比為至少7
29 5%部分。亦即，被證9已揭露系爭專利二請求項2全部
30 技術特徵，足以證明系爭專利二請求項2不具新穎性。

01 (六)系爭專利二請求項1至11違反93年專利法第22條第4項(進步
02 性)而應被撤銷：

03 1.系爭專利二請求項1不具進步性：

04 (1)被證1、9、32已揭露系爭專利二請求項1之技術特徵：

05 被證1、9、32皆係與索拉非尼治療癌症相關疾病的專利
06 技術或醫學研究文獻，顯屬相同技術領域，此三者先前
07 技術皆已明確揭示索拉非尼之對甲苯磺酸鹽得製備成錠
08 劑之事實，並且揭示錠劑適用之賦形劑，故被證1、9、
09 32個別均已揭露系爭專利二請求項1之特徵1B、1C及1
10 D，亦即索拉非尼之對甲苯磺酸鹽作為錠劑之技術手段
11 係在系爭專利二專利優先權日之前已存在，自無再行討
12 論索拉非尼是否能製成錠劑之必要。又被證9已揭露索
13 拉非尼錠劑中活性試劑之比例為20%至90%，即特徵1
14 A，且特徵1A界定之下限值「至少55%」為一任意值，
15 顯然不具臨界性意義。因此，系爭專利二請求項1之發
16 明與先前技術相較，並無任何技術上差異或困難，係通
17 常知識者基於先前技術之教示可輕易思及並完成者。

18 (2)被證9、32至35皆已揭露索拉非尼之「高劑量投藥需
19 求」，通常知識者顯然存在動機製備索拉非尼之對甲苯
20 磺酸鹽的高劑載錠劑：

21 由被證9、32至35揭露索拉非尼的投藥劑量範圍，所屬
22 技術領域具通常知識者，可援用被證1、9、32至35，輕
23 易製備標示量為200mg或400mg之索拉非尼錠劑，並基於
24 提升患者用藥順應性、良好吞嚥、縮小錠劑大小等目
25 的，顯然有動機提高單一錠劑中索拉非尼的重量百分
26 比，亦即其必然涵蓋系爭專利二請求項1技術特徵1A界
27 定「活性試劑之以該組成物之重量計為至少55%部分」
28 的範圍，且被證9亦已教示錠劑中活性試劑的載藥量較
29 佳為20%至90%，系爭專利二說明書又無法證明請求項
30 1界定之下限值「至少55%」相較於先前技術有何更為
31 顯著或無法預期的功效，該數值顯然不具「臨界性」的

意義。因此，系爭專利二請求項1之發明與先前技術相較，並無任何技術上差異或困難，係通常知識者基於先前技術之教示可輕易思及並完成者。

(3)被證10足證製備重量比80%以上之索拉非尼錠劑為通常知識並可輕易完成者，顯見系爭專利二請求項1之特徵1A為通常知識：

被證9已揭露索拉非尼錠劑之載藥量可為20%至90%，又根據一般錠劑製藥學相關教科書的教示，被證10亦已證明製備至少80%重量比之活性試劑的錠劑屬通常知識，並可經由例行性實驗輕易完成者，不存在技術難度。雖原告公司主張80%索拉非尼之對甲苯磺酸之錠劑具有良好的穩定性、硬度、以及釋放性質，然而此等功效僅是在製藥領域的常規標準範圍內，使該藥物符合上市後安全、有效、可控、穩定的規定，並未展現更優異的功效。

(4)系爭專利二所請醫藥組成物相較於先前技術未產生預想不到的技術效果，且原告公司於99年1月15日針對審查意見提出之申復書，亦無法證明所請發明相較於被證1、10之組合達成更優越性質：

①根據先前技術建議之投藥劑量，以標示量200mg索拉非尼錠劑為例，需索拉非尼之對甲苯磺酸鹽274 mg，參酌被證10表2/1之教示，當活性試劑劑量為250至350 mg，需要錠劑為280至400 mg，錠劑直徑控制在1 mm，因此索拉非尼之對甲苯磺酸鹽的載藥量範圍為68.5%（計算式為 $274 \div 400 \times 100 \div 68.5\%$ ）至97.9%（計算式為 $274 \div 280 \times 100 \div 97.9\%$ ）。相對於此，系爭專利二說明書第27至28頁實例1之錠劑B及錠劑C中，索拉非尼標示量均為200 mg，相應索拉非尼之對甲苯磺酸鹽為274 mg，錠劑總重分別為350 mg及350.85 mg，載藥量為78.2%及78%，錠劑為圓形，直徑為10 mm。顯見，系爭專利二之錠劑與所屬技術領域具通常

01 知識者，參酌相關先前技術與通常知識所製成之錠
02 劑，其索拉非尼絕對劑量、載藥量、錠劑總重、以及
03 圓形錠劑直徑基本相應，實與先前技術無任何差異存
04 在，並未產生無法預期之功效。

05 ②原告公司以99年1月15日之申復書之補充試驗數據，
06 欲說明系爭專利二相較於被證1、10之組合具有無法
07 預期之功效。惟原告公司所主張之補充實驗證據係關
08 於「索拉非尼錠劑」與「索拉非尼之對甲苯磺酸鹽錠
09 劑」兩者的比較試驗，原告公司亦載明「索拉非尼之
10 對甲苯磺酸鹽之錠劑能夠達成相較於索拉非尼之錠劑
11 無法預期之高崩散度、溶解度…等優越性質」，顯見
12 此試驗結果僅說明對甲苯磺酸鹽的選擇對於該索拉非
13 尼錠劑而言具有更優異之功效。又被證1已完全揭露
14 「索拉非尼之對甲苯磺酸鹽」之特徵，被證1與系爭
15 專利二請求項1之差異並非活性試劑是否為「對甲苯
16 磺酸鹽」，因此原告公司提出之補充試驗數據顯然無
17 法用以證明系爭專利二請求項1相較於被證1、10之組
18 合具有更優異之功效。

19 (5)所屬領域具有通常知識者，有動機組合被證9、10，被
20 證32、9，被證32、10，被證1、10、33，被證1、10、3
21 4，被證1、10、35，被證1、10，以完成系爭專利二請
22 求項1之發明：

23 被證1、9、32至35皆係與索拉非尼治療癌症相關疾病的
24 專利技術或醫學研究文獻，於技術領域上具有共通性。
25 被證10係關於錠劑的教科書，亦係屬於醫學文獻，且被
26 證1、9、10、32至35均係在探討如何改善錠劑性能及患
27 者服藥順從性的問題，故其所欲解決之技術問題亦具有
28 共通性。而被證9、10、32至35所教示採用之高載藥量
29 等技術手段亦具有共通性。據此，所屬技術領域具通常
30 知識者，自有動機組合上開先前技術以完成系爭專利二
31 請求項1之發明。

01 2.系爭專利二請求項2不具進步性：

02 (1)請求項2係請求項1之附屬項，進一步界定所請醫藥組合
03 物之技術特徵1A，其活性試劑之重量比為「至少75%部
04 分」。被證1、10，被證9、10，被證32、9，被證32、1
05 0，被證1、10、33，被證1、10、34，被證1、10、35之
06 組合，可證明系爭專利二請求項1不具進步性之理由，
07 已如前所述。

08 (2)被證9、32、33、34或35皆已揭露索拉非尼之「高劑量
09 投藥需求」，通常知識者顯然存在動機製備索拉非尼之
10 對甲苯磺酸鹽的高劑載錠劑。系爭專利二說明書中僅記
11 載單一實例，並未載明數個比較例證明此「75%」之數
12 值具有臨界點意義，亦難認其具有顯著之功效。

13 (3)又被證9段落【0030】已揭露「包含20%至90%部分之索
14 拉非尼錠劑」；被證10第 65 頁的表 2/1已揭露製備至
15 少80%重量比之活性試劑的錠劑屬通常知識並可輕易完
16 成者，故製備「至少75%部分之活性試劑的錠劑」不存
17 在技術難度。故「至少75 %部分之活性試劑」之特徵僅
18 為熟悉該項技術者經由例行工作之普通手段可輕易達成
19 者。

20 (4)綜前，根據被證1、10之組合，被證9、10之組合，被證
21 32、9之組合，被證32、10之組合，被證1、10、33之組
22 合，被證1、10、34之組合，被證1、10、35之組合，該
23 發明所屬技術領域中具有通常知識者，應可輕易完成系
24 爭專利二請求項2之發明。

25 3.系爭專利二請求項3不具進步性：

26 (1)請求項3係請求項1或2之附屬項，進一步界定所請醫藥
27 組合物之技術特徵1A，其「活性試劑之重量比為至少8
28 0%部分」，並且進一步限定索拉非尼之對甲苯磺酸鹽以
29 「穩定形態多晶型物I存在」。

30 (2)參照系爭專利二說明書第9頁第1段記載：「4{4-[3-(4-
31 氯-3-三氟甲基苯基)-脲基]-苯氧基}-吡啶-2-羧酸甲酯

01 胺及其對-甲苯磺酸鹽之穩定態多晶型物I的製備方法係
02 說明於專利申請案EP 00000000.8及EP 00000000.0
03 中」。顯見原告公司已自認索拉非尼及其對甲苯磺酸鹽
04 之穩定態多晶型物I為習知技術，因此系爭專利二請求
05 項3相較於先前技術之差異僅在於「至少80 %部分之活
06 性試劑」。

07 (3)被證1、10之組合，被證9、10之組合，被證32、9之組
08 合，被證32、10之組合，被證1、10、33之組合，被證
09 1、10、34之組合，被證1、10、35之組合，可證明系爭
10 專利二請求項1或2不具進步性之理由，已如前述。如前
11 述系爭專利二請求項1或2不具進步性之理由，被證9、3
12 2至35皆已揭露索拉非尼之「高劑量投藥需求」，通常
13 知識者顯然存在動機製備索拉非尼之對甲苯磺酸鹽的高
14 劑載錠劑。

15 (4)又系爭專利二說明書中僅記載單一實例，並未載明數個
16 比較例證明此「80%」之數值具有臨界點意義，亦難認
17 其具有顯著之功效。另被證9亦已揭露「包含20%至90%
18 部分之索拉非尼錠劑」；被證10已揭露製備至少80%重
19 量比之活性試劑的錠劑屬通常知識並可輕易完成者。故
20 「至少80 %部分之活性試劑」之特徵，僅為熟悉該項技
21 術者經由例行工作之普通手段可輕易達成者，不存在技
22 術難度。

23 (5)綜前，根據被證1、10之組合，被證9、10之組合，被證
24 32、9之組合，被證32、10之組合，被證1、10、33之組
25 合，被證1、10、34之組合，被證1、10、35之組合，該
26 發明所屬技術領域中具有通常知識者應可輕易完成系爭
27 專利二請求項3之發明。

28 4.系爭專利二請求項4不具進步性：

29 (1)系爭專利二請求項4係請求項1或2之附屬項，進一步界定
30 所請醫藥組合物之技術特徵1C，其含有特定含量之賦形
31 劑。

01 (2)被證1、10之組合，被證9、10之組合，被證32、9之組
02 合，被證32、10之組合，被證1、10、33之組合，被證
03 1、10、34之組合，被證1、10、35之組合，可證明系爭
04 專利二請求項1或2不具進步性之理由，已如前述。

05 (3)系爭專利二請求項4相較於被證1、9、32之差異僅在於限
06 定特定賦形劑的含量，然而此等數值差異，在活性成分
07 含量(400 mg索拉非尼)已確定的狀況下，其餘各賦形劑
08 之組成，為該發明所屬技術領域中具有通常知識者，因
09 應需求透過例行實驗方法所能輕易調整並完成者，且系
10 爭專利二說明書中並未有實施例和比較例證明請求項4所
11 限定之數值具有臨界性意義，難認其具有顯著之功效。

12 (4)據此，所屬技術領域中具通常知識者根據被證1、10之組
13 合，被證9、10之組合，被證32、9之組合，被證32、10
14 之組合，被證1、10、33之組合，被證1、10、34之組
15 合，被證1、10、35之組合，並因應需求透過一般實驗方
16 法輕易調整，即可輕易完成系爭專利二請求項4之發明，
17 故上述組合足證系爭專利二請求項4不具進步性。

18 5.系爭專利二請求項5不具進步性：

19 (1)系爭專利二請求項5係請求項1或2之附屬項，進一步界定
20 所請醫藥組合物之技術特徵1C，其係特定種類之賦形
21 劑。

22 (2)被證1、10，被證9、10，被證32、9，被證32、10，被證
23 1、10、33，被證1、10、34，被證1、10、35之組合，可
24 證明系爭專利二請求項1或2不具進步性之理由，已如前
25 述。

26 (3)被證1、7、9個別均已揭露系爭專利二請求項5所限定之
27 特定賦形劑，且此等賦形劑亦為製藥領域常見的種類，
28 系爭專利二說明書中亦無比較例證明此等賦形劑的選擇
29 具有無法預期之功效，所屬技術領域具通常知識者根據
30 被證1、10之組合，被證9、10之組合，被證32、9之組
31 合，被證32、10之組合，被證1、10、33之組合，被證

01 1、10、34之組合，被證1、10、35之組合，被證32、9、
02 7之組合，被證32、10、7之組合，被證1、10、7之組
03 合，被證9、10、7之組合，應可充分理解，並因應需求
04 透過一般實驗方法簡單選擇調整，即可輕易完成系爭專
05 利二請求項5之發明，故上述組合足證系爭專利二請求項
06 5不具進步性。

07 6.系爭專利二請求項6不具進步性：

08 (1)系爭專利二請求項6係請求項1或2之附屬項，進一步界定
09 所請醫藥組合物之技術特徵1D中，所請錠劑為立即釋放
10 錠劑劑型。

11 (2)被證1已揭露「包含索拉非尼之對甲苯磺酸鹽的醫藥組成
12 物可為立即釋放錠劑劑型」，故被證1、10之組合可證明
13 系爭專利二請求項6不具進步性。

14 ①被證1、10之組合可證明 系爭專利二請求項1或2不具
15 進步性之理由，已如前述。

16 ②被證1第26頁第2段最後1行已揭露索拉非尼之對甲苯磺
17 酸鹽及相關醫藥組成物亦可製備為固體速釋劑型(即
18 系爭專利二所指立即釋放錠劑劑型)：「此等化合物亦
19 可製備為固體速釋劑型。」

20 ③此外，系爭專利二說明書並未有任何實施例或比較例
21 證明所請醫藥組成物為立即釋放錠劑劑型時，與先前
22 技術相比下，有何不可預期之功效。

23 ④故系爭專利請求項6所界定之此技術特徵，為所屬技術
24 領域中具有通常知識者根據被證1、10之組合，可輕易
25 完成的範圍。

26 (3)被證32與請求項6不存在技術特徵之差異，故被證32、9
27 之組合，被證32、10之組合，可證明系爭專利二請求項6
28 不具進步性：

29 ①被證32、9之組合，被證32、10之組合，可證明系爭專
30 利二請求項1或2不具進步性之理由，已如前述。

01 ②原告公司於系爭專利二之中國對應案CZ0000000000000.

02 1無效宣告審理過程中，已自認「權利要求1和證據11
03 相比，二者涉及的活性劑均為索拉非尼甲苯磺酸鹽，
04 涉及的劑型均為片劑；雖然權利要求1限定了『所述組
05 合物為速釋片劑』，但是其並不構成權利要求1和證據
06 11的區別特徵」。亦即，原告公司已承認系爭專利二
07 請求項6進一步界定之「立即釋放錠劑」屬習知技術，
08 與被證32相比並未存在技術特徵之差異。

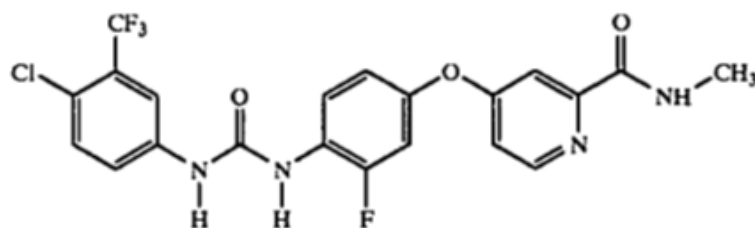
09 ③又將醫藥組成物配製為何種劑型，係所屬技術領域具
10 通常知識者透過一般實驗方法之簡單選擇即可完成
11 者，且系爭專利二說明書中僅記載製備為立即釋放錠
12 劑劑型之醫藥組成物的單一實施例(實例1)，未記載將
13 所請醫藥組成物製備為其他劑型的相關比較例，無法
14 證明所請醫藥組成物為立即釋放錠劑劑型時奏效了何
15 種更優異之功效。

16 ④根據被證32、9之組合，被證32、10之組合，該發明所
17 屬技術領域中具有通常知識者應可充分理解，並輕易
18 完成系爭專利二請求項6之發明，故上述組合足證系爭
19 專利二請求項6不具進步性。

20 (5)被證36已揭露「立即釋放錠劑」之特徵，故被證32、9、
21 36，被證32、10、36，被證9、10、36之組合，可證明系
22 爭專利二請求項6不具進步性：

23 ①被證32、9之組合，被證32、10之組合，被證9、10之
24 組合，可證明系爭專利二請求項1或2不具進步性之理
25 由，已如前述。

26 ②被證36摘要已揭露一種下式化合物及其醫藥組成物：



與索拉非尼構造及用途相似，且被證36段落【0203】已揭露立即釋放錠劑/膠囊劑型之醫藥組成物，以及此等劑型之製備方法。因此，被證36已揭露系爭專利二請求項6進一步界定之技術特徵。

7.系爭專利二請求項7不具進步性：

(1)被證1、10之組合，被證9、10之組合，被證32、9之組合，被證32、10之組合，可證明系爭專利二請求項1或2不具進步性之理由，已如前述。

(2)依據被證8或被證11之教示，為了解決被證32中索拉非尼錠劑在體內胃腸道溶出慢的問題，所屬技術領域具通常知識者顯然有動機將索拉非尼微粒子化，改善錠劑在胃腸道中的溶出特性，且系爭專利二採用微粒子化之目的與被證8或11所發揮之功能與作用一致，系爭專利二說明書亦並未證明此技術特徵相較於先前技術具有無法預期之功效。因此，根據被證1、10、8之組合，被證1、10、11之組合，被證9、10、8之組合，被證9、10、11之組合，被證32、9、8之組合，被證32、9、11之組合，被證32、10、8之組合，被證32、10、11之組合，該發明所屬技術領域中具有通常知識者應可充分理解，並輕易完成系爭專利二請求項7之發明。

8.系爭專利二請求項8不具進步性：

(1)請求項8係請求項7之附屬項，進一步界定微粒子化之粒徑大小。被證1、10、8之組合，被證1、10、11之組合，被證9、10、8之組合，被證9、10、11之組合，被證32、9、8之組合，被證32、9、11之組合，被證32、10、8之組合，被證32、10、11之組合，可證明系爭專利二請求項7不具進步性之理由，已如前述。

(2)對於在體內胃腸道溶出慢的口服製劑，被證8、11已明確教示藉由微粒子化改善製劑溶出的技術手段，且被證8、11揭露微粒子化的粒徑大小已涵蓋系爭專利二請求項8所界定之範圍。因此，被證8、11已揭露請求項8進一步界

01 定之技術特徵，且系爭專利二說明書並未證明此粒徑範
02 圍之選擇對照先前技術有何種不可預期之功效。

03 (3)綜上，根據被證1、10、8之組合，被證1、10、11之組
04 合，被證9、10、8之組合，被證9、10、11之組合，被證
05 32、9、8之組合，被證32、9、11之組合，被證32、10、
06 8之組合，被證32、10、11之組合，為了解決被證32中索
07 拉非尼錠劑在體內胃腸道溶出慢的問題，所屬技術領域
08 具通常知識者顯然有動機將索拉非尼微粒子化，改善該
09 劑在胃腸道的溶出特性，並依據實際需求經由例行工作
10 之普通手段，將錠劑中微粒子化的索拉非尼的粒子大小
11 調整至系爭專利二請求項8界定的粒徑範圍內，且系爭專
12 利二說明書亦未有實施例和比較例證明此粒徑範圍相較
13 於先前技術具有無法預期之功效，故系爭專利二請求項8
14 不具進步性。

15 9.系爭專利二請求項9不具進步性：

16 (1)請求項9係請求項1或2之附屬項。被證1、10，被證9、1
17 0，被證32、9，被證32、10之組合可證明系爭專利二請
18 求項1或2不具進步性之理由，已如前述。

19 (2)被證8所列舉之錠劑吸水百分比範圍，已揭露請求項9進
20 一步界定之技術特徵。且系爭專利二說明書僅記載了一
21 錠劑組成物水量百分比低於1.5重量%之實施例(參照系爭
22 專利二說明書實例1)，沒有其他實施例或比較例證明所
23 請組成物水量百分比範圍之選擇，相較於先前技術有何
24 種不可預期之功效。

25 (3)綜上，被證1、10、8之組合，被證9、10、8之組合，被
26 證32、9、8之組合，被證32、10、8之組合，可證明系爭
27 專利二請求項9不具進步性。

28 10.系爭專利二請求項10不具進步性

29 (1)被證1、10之組合，被證9、10之組合，被證32、9之組合
30 可證明系爭專利二請求項1或2不具進步性之理由，已如
31 前述。

01 (2)被證1、9個別已揭露索拉非尼可與其他醫藥試劑組合施
02 用，且請求項10界定之醫藥試劑的種類皆為系爭專利二
03 申請時已為所屬領域具通常知識者所習知者。並且，系
04 爭專利二說明書並未證明所請醫藥組成物包含此等醫藥
05 試劑時，與先前技術相比下可奏效不可預期之功效。

06 (3)因此，被證1、10之組合，被證9、10之組合，被證32、9
07 之組合可證明系爭專利二請求項10不具進步性。

08 11.系爭專利二請求項11不具進步性：

09 (1)請求項11係請求項1至10中任一項之引用記載形式請求
10 項。

11 (2)請求項11引用請求項1部分，由於被證1、10，被證9、32
12 之組合已證明請求項1不具進步性，並且被證1或被證32
13 個別均已揭露「索拉非尼應用於治療過度增生性疾病」，即系爭專利二請求項11進一步界定之疾病，因此
14 被證1、10之組合，被證9、32之組合已足以證明請求項1
15 1不具進步性。
16

17 (3)請求項11引用請求項2至10部分，由於被證1、10之組合
18 或被證9、10之組合，可證明系爭專利二請求項2至6、10
19 不具進步性；被證1、10、8之組合，被證1、10、11之組
20 合，被證9、10、8之組合，被證9、10、11之組合，可證
21 明系爭專利二請求項7至8不具進步性；被證1、10、8之
22 組合，或被證9、10、8之組合，可證明系爭專利二請求
23 項9不具進步性。而被證1或被證32個別均已揭露「索拉
24 非尼應用於治療過度增生性疾病」，故被證1、8、10之
25 組合，被證8、9、32之組合，被證9、11、32之組合，足
26 證系爭專利二之請求項11不具進步性。

27 (七)並聲明：

28 1.原告之訴及假執行之聲請均駁回。

29 2.如受不利判決，被告公司願供擔保，請准宣告免為假執
30 行。

31 三、兩造不爭執事項：

01 (一)原告公司為系爭專利一、二之專利權人。

02 (二)系爭專利一專利權期間自102年1月11日起至114年9月27日
03 止，系爭專利二專利權期間自99年5月21日起至115年3月5
04 日止，此有智慧局專利資料查詢系統資料可稽（本院卷一
05 第31、33頁）。

06 (三)系爭藥品落入系爭專利一請求項1至15及系爭專利二請求項
07 1 至11（本院卷五第117頁）。

08 四、得心證之理由：

09 本件原告公司主張系爭藥品有侵害系爭專利一、二之虞，於
10 西藥專利連結制度下，自得本於專利法第96條第1項後段及
11 民法第831條準用民法第767條等規定，提起本件訴訟，請求
12 被告公司為一定不作為，為被告公司否認，並以前詞置辯，
13 故本件爭點為：(一)系爭專利一請求項1至15、系爭專利二請
14 求項1至11應否撤銷？(二)原告公司請求被告公司不得製造、
15 為販賣之要約、販賣、使用及進口系爭藥品是否有理由？茲
16 分敘如下：

17 (一)系爭專利一請求項1至15、系爭專利二請求項1至11應否撤
18 銷？

19 甲、系爭專利一請求項1至15應否撤銷？

20 1.查系爭專利一於94年9月28日提出申請，優先權日為93年9
21 月29日，經智慧局於101年9月20日審定，並於102年1月11
22 日公告，故其是否有應撤銷之原因，應以系爭專利一核准
23 審定時所適用之99年8月25日修正公布、99年9月12日施行
24 之專利法（下稱99年專利法）為斷。按99年專利法第22條
25 第1項、第4項分別規定：「凡可供產業上利用之發明，無
26 下列情事之一者，得依本法申請取得發明專利：一、申請
27 前已見於刊物或已公開使用者。二、申請前已為公眾所知
28 悉者。」、「發明雖無第一項所列情事，但為其所屬技
29 術領域中具有通常知識者依申請前之先前技術所能輕易完
30 成時，仍不得依本法申請取得發明專利。」又發明說明應
31 明確且充分揭露，使該發明所屬技術領域中具有通常知識

者，能瞭解其內容，並可據以實施。申請專利範圍應明確記載申請專利之發明，各請求項應以簡潔之方式記載，且必須為發明說明及圖式所支持。亦為99年專利法第26條第2、3項所明定。

2. 系爭專利一之技術分析：

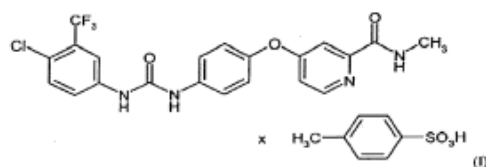
(1) 系爭專利一技術內容：

本發明係提供一種呈多晶型I之式(I)化合物。本發明呈穩定多晶型I之式(I)化合物的用途確保可預防另一多晶型之非所需轉換及式(I)化合物性質，例如溶解度或生物可利用性之相關變化。此增加含式(I)化合物製劑之安全性及品質並降低病患的危險性。相較於多晶型II、多晶型III、乙醇及甲醇溶劑合物，式(I)化合物之多晶型I具有清晰可辨之X-射線繞射圖、IR光譜圖、FIR光譜圖及拉曼光譜圖(圖2-6)。呈多晶型I之式(I)化合物係在223-231°C下熔化分解並因此可與多晶型II(轉換點194°C)及多晶型III(熔點187-190°C)明確區分。不像這些無溶劑形式，式(I)化合物之乙醇溶劑合物及式(I)化合物之甲醇溶劑合物在熱重量分析(TGA)中分別損失6.7%與4.8%之質量(圖1)。本發明呈多晶型I之式(I)化合物係以高純度用於醫藥調配物中。因穩定性之故，醫藥組合物包含主要呈多晶型I之式(I)化合物及少量比例之另一形式，例如式(I)化合物之另一多晶型或其溶劑合物。相較於該組合物中式(I)化合物之總存在量，該醫藥組合物最好包含超過90重量%，較佳係超過95重量%呈多晶型I之式(I)化合物(系爭專利一說明書第7-8頁【發明內容】，本院卷一第41-42頁)。

(2) 系爭專利一主要圖式：本判決附圖。

(3) 系爭專利一請求項：系爭專利申請專利範圍共計15項，其中請求項1、4、6、7、9、14為獨立項，其餘均為附屬項(本院卷一第84-86頁)。

① 一種呈多晶型I之式(I)化合物，



02 其於X-射線繞射中顯示一最高峰之2 Theta角為4. 4,
 03 13. 2, 14. 8, 16. 7, 17. 9, 20. 1, 20. 5, 20. 8, 21. 5 及 22.
 04 9。

05 ②如申請專利範圍第1項之化合物，其於IR光譜中顯示
 06 一最高峰為1724 cm⁻¹。

07 ③如申請專利範圍第1項之化合物，其於拉曼光譜中顯
 08 示一最高峰為1723 cm⁻¹。

09 ④一種如申請專利範圍第1項之呈多晶型I之式(I)化合
 10 物之製法，其包括令X-射線繞射中顯示高峰之2 Thet
 11 a角包含7. 3, 8. 8, 10. 5, 12. 4, 17. 6, 20. 2, 22. 8及25. 4
 12 之多晶型II之式(I)化合物在惰性溶劑中作用，直到
 13 定量轉化成多晶型I。

14 ⑤如申請專利範圍第4項之呈多晶型I之式(I)化合物之
 15 製法，其中令呈多晶型II之式(I)化合物在惰性溶劑
 16 中作用並以呈多晶型I之式(I)化合物晶體植晶。

17 ⑥一種如申請專利範圍第1項之呈多晶型I之式(I)化合
 18 物之製法，其中以10至30°C/分鐘之加熱速率將X-射
 19 線繞射中顯示高峰之2 Theta角包含7. 3, 8. 8, 10. 5, 1
 20 2. 4, 17. 6, 20. 2, 22. 8及25. 4之多晶型II之式(I)化合
 21 物加熱至195至222°C，接著以1至4°C/分鐘之冷卻速
 22 率冷卻至10至30°C。

23 ⑦一種如申請專利範圍第1項之呈多晶型I之式(I)化合
 24 物在製備用於治療疾病之醫藥組成物方面之用途，其
 25 中該等疾病之特徵為不正常血管生成或通透性增加程
 26 序、骨髓疾病、癌或致癌細胞生長。

27 ⑧如申請專利範圍第7項之呈多晶型I之式(I)化合物在
 28 製備醫藥組成物方面之用途，其係用於治療白血病、
 29 肺癌、胰臟癌、甲狀腺癌、腎癌或腸癌。

01 ⑨一種醫藥組成物，其主要包含相對於該組成物中式
02 (I)化合物總存在量之超過90重量%的申請專利範圍第
03 1項之呈多晶型I之式(I)化合物，及一或多種惰性、
04 無毒、醫藥上適合的賦形劑。

05 ⑩如申請專利範圍第9項之醫藥組成物，其係用於治療
06 特徵為不正常血管生成或通透性增加程序、骨髓疾
07 病、癌或致癌細胞生長之疾病。

08 ⑪如申請專利範圍第9項之醫藥組成物，其係用於治療
09 白血病、肺癌、胰臟癌、甲狀腺癌、腎癌或腸癌。

10 ⑫如申請專利範圍第9項之醫藥組成物，其包含一或多
11 種其他醫藥試劑。

12 ⑬如申請專利範圍第12項之醫藥組成物，其中該一或多
13 種其他醫藥試劑為細胞毒性劑、訊息傳遞抑制劑、抗
14 癌劑或止吐劑。

15 ⑭一種包含呈多晶型I之申請專利範圍第1項之式(I)化
16 合物與一或多種其他醫藥試劑之組合物，其用於治療
17 以不正常血管生成或通透性增加程序、骨髓疾病、癌
18 或致癌細胞生長為特徵之疾病。

19 ⑮如申請專利範圍第14項之組合物，其中該一或多種其
20 他醫藥試劑為細胞毒性劑、訊息傳遞抑制劑、抗癌劑
21 或止吐劑。

22 3.本件所有有效性證據之技術分析：

23 (1)被證1：2003年8月21日公開之W003/068228A1「Aryl ur
24 eas with angiogenesis inhibitory activity」專利
25 案。專利公開日早於系爭專利一、二之優先權日，可作
26 為系爭專利一及二之先前技術。被證1摘要揭露關於芳
27 基脲化合物用於治療血管內皮生長因子（VEGF）訊號傳
28 遞所介導之疾病，例如治療腫瘤之用途（本院卷一第36
29 7頁）。

30 (2)被證2：為1995年7月Byrn等人發表之「Pharmaceutical
31 Solids:A Strategic Approach to Regulatory Consid

eration」文獻，多為世界級大藥廠參與貢獻而發表之文獻，該大藥廠尚包括默克公司、輝瑞公司、葛蘭素史克爾公司等。文獻公開日係早於系爭專利一優先權日，可作為系爭專利一之先前技術。被證2第945頁左欄第5-10行揭露「關於控制藥物活性物質晶型之重要性，且揭露控制藥物活性物質晶型係藥物查驗登記申請者之責任，假如生物可利用性受到影響，則需驗證該控制晶型方法否適當。」（本院卷一第450頁）。

(3)被證3：1969年8月Haleblian及McCrone發表之「Pharmaceutical Applications of Polymorphism」文獻。公開日為1969年8月，早於系爭專利一優先權日，可作為系爭專利一之先前技術。被證3第912頁左欄倒數第1-17行揭露關於「物理性穩定劑型之製備（水性載劑）：由於使用藥物的錯誤晶型，就可能發生從亞穩態晶型的相變。這會產生例如晶體生長、結塊」（本院卷一第461頁），被證3第913頁右欄倒數第2、3段（多晶型與化學穩定性段落）揭露「許多情況下，同一化合物的多種不同晶型相態會具有不同的化學穩定性…在考量化學穩定性的情況下，顯然需仔細控制化學製程，以確保所需的多晶型物」（本院卷一第462頁）。

(4)被證4：係關燁第等及北京大學化學學院有機化學研究所編「有機化學實驗」（第2版），第39-46頁。公開年份為2002年，早於系爭專利一優先權日，可作為系爭專利一之先前技術。被證4第39頁3.1節「重結晶」中記載「重結晶是提純固體有機化合物常用的方法之一」（本院卷一第482頁），被證4第40頁表3.1及表3.2分別記載「重結晶操作中常用的溶劑及混合溶劑，其中，表3.1揭露甲醇、乙醇、丙酮、乙酸乙酯（醋酸以酯）、乙晴等惰性溶液」（本院卷一第483頁），表3.2揭露惰性溶劑與水之混合溶劑（本院卷一第483頁）。

- (5)被證5：係時鈞等主編之化學工程手冊第2版上卷，化學工業出版社，第10-1至10-55頁。公開日期為1996年1月，早於系爭專利一優先權日，可作為系爭專利一之先前技術。被證5第10-36頁揭露「熔融結晶」一節記載「區別於溶液結晶，熔融結晶的溫度是在於結晶成分的熔點附近…熔融結晶的目的常常不是得到粒狀產品，而是為了分離與純化某一物質」（本院卷一第509頁）。
- (6)被證6：2000年7月20日公開之W000/42012專利案。公開日早於系爭專利一優先權日，可作為系爭專利一之先前技術。被證6說明書第2頁第10、13行揭露該發明化合物可抑制raf激酶，可治療由raf激酶所介導之癌症或癌細胞生長（本院卷二第6頁），實施例C1a揭露「N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲醯基)-4-吡啶氧基)苯基)脲」（即系爭專利二之式(I)化合物）（本院卷二第45頁）。
- (7)被證7：1988年Aulton所著“Pharmaceutics:The Science of Dosage Form Design”教科書。公開年份早於系爭專利二優先權日，可作為系爭專利二之先前技術。被證7之「9.EXCIPIENT COMPATIBILITY」揭露一個穩定及有效固體且成功的劑型配方取決於賦形劑之選擇，該賦形劑可以促進持久性釋放及生物可利用率（本院卷二第127-128頁）。
- (8)被證8：1989年Lieberman等人發表之「Pharmaceutical Dosage Forms:Tablets,Volumel,Second edition」文獻。文獻公開日早於系爭專利二優先權日，可作為系爭專利二之先前技術。被證8係關於藥物錠劑劑型之教科書，其第23頁第2段記載「當（藥物）溶離速率低時，可尋求增強其之手段。藥物缺乏溶解較佳之物理或化學型態時，降低粒徑係被普遍採用的例行手段」（本院卷二第142頁）。

- (9)被證9：2003年7月3日公開之US2003/0125359A1專利案，公開日早於系爭專利二優先權日，可作為系爭專利二之先前技術。被證9【0006、0007、0027】段落揭露BAY 43-9006作為RAF抑制劑（可治療特定形式之癌症，如：慢性骨髓性白血病），而包含該BAY 43-9006之醫藥組合物之投服方式，特別如：可以口服方式投藥（本院卷二第203、204頁）。又被證9【0033】段落揭露該醫藥組成物較佳為口服劑型，且較佳為與合適的賦形劑混合並製作成錠劑，並列舉多種適合的賦形劑，如填充劑、黏合劑、崩散劑、潤滑劑等（本院卷二第204-205頁）。
- (10)被證10：2002年Ritschel等人發表之「Die Tablette」文獻。文獻公開日早於系爭專利二優先權日，可作為系爭專利二之先前技術。被證10第65頁表2/1建議活性試劑的各種劑量對應所需錠劑之總重錠劑尺寸，特別如：當活性試劑的劑量為150至250mg，需要錠劑總重量為180-280mg，錠劑直徑為9mm，經換算活性劑量得重量比約為83.3%至89.3%（ $150/180 \times 100 = 83.3\%$ ， $250/280 \times 100 = 89.3\%$ ）（本院卷二第209頁）。
- (11)被證11：2004年Rasenack等人發表之「Micron-size Drug Particles: Common and Novel Micronization Techniques」文獻。文獻公開日早於系爭專利二優先權日，可作為系爭專利二之先前技術。被證11係關於微米級藥物粒子之常見微米化技術，其摘要係記載「含有微米級藥物粒子之藥粉備用於多種藥物劑型……使用微米化藥物可提升溶解率。」（本院卷二第216頁）。
- (12)被證26：2003年12月6日公開之W003/047579A1專利案。公開日早於系爭專利一優先權日，可作為系爭專利一之先前技術。被證26說明書第10頁且請求項32揭露「N - (4 - 氯 - 3 - (三 氟 甲 基) 苯 基) - N' - (4 - (2 - (N - 甲基氨基甲醯基) - 4 - 吡啶氧基) 苯基) 脲之甲苯磺酸

鹽」，可用以治療raf激酶所介導之疾病，如癌症（摘要，本院卷二第427頁）。

(13)被證29：1989年Bavin發表之「Polymorphism in Process Development」文獻。文獻公開日早於系爭專利一優先權日，可作為系爭專利一之先前技術。被證29第527頁左欄第3段第6-10行揭露「多晶型物具有不同的晶格能量、熔點、熔化熱、溶解度及溶離率。在密度、硬度方面也可預期存有差異。這對製藥業有明顯影響……」（本院卷三第331頁）。又被證29第528頁右欄完整段落第1-6行揭露「需要鑑別出熱力學穩定之多晶型物，如果化合物具有互變轉換異構型，則會有兩個或更多的穩定多晶型和轉變溫度。其可被簡單的技術鑑別出來，例如，在不同溫度下攪拌或震盪過量的固體」（本院卷三第332頁）。

(14)被證30：1997年Grunenberg發表之「Polymorphie und Thermische Analyse pharmazeutischer Wirkstoffe」文獻。文獻公開日早於系爭專利一優先權日，可作為系爭專利一之先前技術。被證30第224至225頁之第2.2節揭露「多晶型化合物得變體可以展現出多種不同化學物理性質，表1統整一些重要分類標準。特別值得注意得是變體相異的溶解度，因而影響藥物的生物利用度。其他特質則影響配方生產，其特質包含晶體習性（流動性）、晶體硬度和密度（研磨）、熔點（栓劑熔融性質）、溶解度（靜脈溶解）、熱力學穩定（晶體成長和懸浮配方分解），因此必須臨床前階段確認多晶體成分的物理化學性質。為了減少生物可利用度與製藥間之差異，則需定義出具有利性質的變體，此類變體通常為在室溫下熱力學穩定性的成分。」（本院卷三第335-336頁）。

(15)被證31：1981年倪維驊譯「藥物多晶型-熱力學理論與應用」文獻。文獻公開日早於系爭專利一優先權日，可

01 作為系爭專利一之先前技術。被證31第30頁提及不同晶
02 型相對穩定性經驗判別規則，其中列出一些判別規則，
03 例如轉型熱規則、熔化熱規則、密度規則和紅外線吸收
04 規則（本院卷三第344頁）。

05 (16)被證32：2005年2月10日Strumberg等人發表之「Phase
06 I Clinical and Pharmacokinetics Study of the Nov
07 el Raf Kinase and Vascular Endothelial Growth Fa
08 ctor Receptor Inhibitor BAY 43-9006 in Patients
09 With Advanced Refractory Solid Tumors」文獻。文
10 獻公開日早於系爭專利二優先權日，可作為系爭專利二
11 之先前技術。被證32係以BAY 43-9006，一種新型雙重
12 作用的Raf激酶和血管內皮生長因子受體抑制劑，透過6
13 9位罹患晚期難治性實質固態瘤的研究而建立BAY 43-90
14 06的安全性和藥物動力學（摘要之目的，本院卷三第35
15 5頁））。

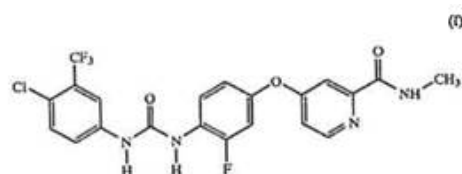
16 (17)被證33：2002年Hotte等人發表之「BAY 43-9006:Early
17 Clinical Data in Patients With Advanced Solid Ma
18 lignancies」文獻。文獻公開日早於系爭專利二優先權
19 日，可作為系爭專利二之先前技術。被證33摘要第5-8
20 行揭露「本文介紹BAY 43-9006應用在罹患晚期難治性
21 實體瘤患者中的早期臨床數，迄今已有超過60位患者接
22 受過第一階段臨床試驗4項治療，採用連續投藥方式，
23 劑量範圍在每週50毫克一次到每天200毫克兩次。」
24 （本院卷三第363頁）。

25 (18)被證34：為未敘明之作者於2002年發表之「BAY-43-900
26 6」文獻。文獻公開日早於系爭專利二優先權日，可作
27 為系爭專利二之先前技術。被證34第1144頁右欄【Clin
28 ical Studies】段落第1-9行揭露「針對罹患難治實質
29 固態瘤（大腸直腸癌、乳癌、腎癌、頭頸部癌、黑色素
30 瘤等）患者進行一期臨床試驗之劑量遞增研究，以判定
31 口服Bay 43-9006（第1、5、10、15和20天或第1、3、

5、7、9、11、13、15、17、19和21天每天50毫克一次，或為期三週每天投藥2次100、200、300、4000、600、800毫克後，再休息一週）的最大耐受量（MTD）、劑量限制毒性和藥物動力學。」（本院卷三第372頁）。

(19)被證35：2004年9月15日Ahmad等人發表之「Kinase Inhibition With BAY 43-9006 in Renal Cell Carcinoma」文獻。文獻公開日早於系爭專利二優先權日，可作為系爭專利二之先前技術。被證35摘要第1-9行揭露「Bay 43-9006是一種口服抑制劑，適用於CRAF、野生型BRAF、突變型V599E BRAF、血管內皮生長因子受體（VEGFR 2、VEGFR3、mVEGFR2）、FLT-3、血小板衍生生長因子受體、p38蛋白和其他激酶中的c-kit基因。依照第一期臨床研究建議，採用每天口服400毫克兩次Bay 43-9006當作第二期臨床研究之劑量。一採用每天口服兩次400毫克Bay 43-9006研究中，罹患腎細胞癌患者在第二期臨床試驗的結果特別令人感興趣。」（本院卷三第377頁）。

(20)被證36：2005年2月17日公開之US2005/0038080A1專利案。被證36公開日早於系爭專利二優先權日，可作為系爭專利二之先前技術。被證36揭露一式（I）化合物：



，其包含該式（I）化合物之醫藥組合物，可用以治療raf、VEGFR、PDGFR、p38及flt-3所介導之疾病（摘要，本院卷三第383頁），而該式（I）化合物可製備成立即釋放錠/膠囊劑（第0203段，本院卷三第398頁）。

4.系爭專利一說明書是否未明確且充分揭露無法使該發明所屬技術領域中具有通常知識者能瞭解其內容，並據以實現？

01 (1)查系爭專利一說明書實例1：標題揭露「呈多晶型II之4
02 -{4-[(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)胺基]羰基)胺基]苯
03 氧基}-N-甲基吡啶-2-碳醯胺甲苯磺酸鹽」（即式(I)化
04 合物），並揭露上開多晶型II式(I)化合物之製備方法
05 為「先將903克WO 00/42012中所述般製得之4-{4-[(4-
06 氯-3-(三氟甲基)苯基)胺基]羰基)胺基]苯氧基}-N-甲
07 基吡啶-2-碳醯胺裝入2700毫升乙醇中。將451.7克對-
08 甲苯磺酸單水合物溶於1340克乙醇中並在室溫下逐滴加
09 入之。在室溫下攪拌懸浮液1小時，然後抽氣過濾之並
10 以每次830毫升乙醇清洗殘留物達3次。在低壓及50℃
11 下，隨空氣之供應進行乾燥。獲得1129.6克呈多晶型II
12 之標題化合物。」（本院卷一第64-65頁）。惟被告公
13 司以印度NATCO PHARMA公司所屬實驗團隊SIPRA LABS之
14 實驗記錄簿Notebook No.G-065及其檢測報告結果（即
15 依據系爭專利一說明書實例1之步驟，進行製備前開多
16 晶型II式(I)化合物，然經收集反應所得產物進行X射線
17 繞射分析該產物之晶型，顯示為多晶型I之式(I)化合物
18 而非多晶型II式(I)化合物及德國Fresenius kabi Deut
19 schland公司針對系爭專利一歐洲對應案所提交之異議
20 意見（即重複進行3次系爭專利一歐洲對應案之實施例1
21 之步驟，而所得產物係為多晶型I式(I)化合物，而非多
22 晶型II式(I)化合物），主張系爭專利一違反99年專利
23 法第26條第2項規定云云。

24 (2)惟系爭專利一的歐洲對應案（EP0000000B1）之專利權
25 人曾向歐洲專利局異議部門所提交Grunenber博士之宣
26 誓書，其上記載系爭專利一實施例1產物（記載呈多晶
27 型II之4-{4-[(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)胺基]羰基)
28 胺基]苯氧基}-N-甲基吡啶-2-碳醯胺甲苯磺酸鹽），即
29 為樣品505063，具有多晶型II的XRD圖譜，有原證13在
30 卷可參（原證13第2頁倒數第2及3行，第3頁第4-6行，
31 本院卷三第32、33頁）。又經考量原證14科學文獻（Di

sappearing Polymorphs) 所載內容(本院卷三第63-70頁), 較穩定之多晶型之存在確有可能會抑制較不穩定之多晶型生成; 且醫藥分析教科書(原證35) 針對消失的多晶型一事, 亦揭露「因為穩定形式之晶種並不存在, 故動力學穩定但成亞穩型之結晶型可單獨存在一段很長的時間, 然而, 一旦一個更穩定形式的晶種形成, 該穩定型結晶便可以開始, 且所有已存在之亞穩定型物質終將轉變為穩定之物質。一旦一個給定之多晶型結晶後, 其晶種會到處散播, 以致於要重製原始的形式變得困難」(本院卷四第360頁)。而以系爭專利一發明而言, 式(I)化合物之多晶型I在室溫下係熱力學穩定的(系爭專利一第7頁第1-2行, 本院卷一第41頁), 且呈多晶型I之式(I)化合物係在223-231°C下融化分解, 並因此與多晶型II(轉換點194°C)及多晶型III(熔點187-190°C)明確區分(系爭專利一第7頁第15-16行, 本院卷一第41頁), 可知多晶型I之式(I)化合物具有相對之熱力學穩定特性, 故就製備多晶型II之式(I)化合物一事, 可能因為實驗室均生產較為穩定多晶型I之式(I)化合物, 而存在有多晶型I式(I)化合物污染之情形, 不同實驗室因此難以重現系爭專利一之實施例1多晶型II式(I)化合物, 故單憑被告公司提出之印度公司及德國公司之實驗資料, 尚難認系爭專利一違反99年專利法第26條第2項規定。

(4)況且, 系爭專利一之請求項1-3、7-8、9-15(分別為化合物、醫藥用途及醫藥組成物請求項)所請求保護的申請標的(subject matter)主要為多晶型I式I化合物(如: 包含多晶型I式I化合物之醫藥組成物或多晶型I式I化合物之醫藥用途), 而系爭專利一實例2係製備多晶型I式(I)化合物之步驟(如: 實例2.1-2.6), 其中該步驟之「起始反應物」為實例1所製得之多晶型II式(I)化合物, 再依據實施例2而製得多晶型I式(I)化合

物，系爭專利一說明書均有揭示X射線繞射法、IR光譜法、拉曼光譜法等相關方式鑑定該多晶型I之特定參數，上開資料具有如人體指紋般之專屬特性，故實施例1之產物為不管是多晶型I式(I)化合物或是多晶型II式(I)化合物，均未影響系爭專利一請求項保護標的（多晶型I式I化合物）之生合成。

(5)再者，被告並無提供相關數據證明依據系爭專利一說明書實例2所記載之方法步驟並無法製備合成出系爭專利一請求項保護標的（即多晶型I式I化合物）。另請求項4-6則為製法請求項，則是將多晶型II式(I)化合物利用特定步驟而製備多晶型I式(I)化合物，而系爭專利一說明書實例2已證明多晶型I式(I)化合物可被製備，且所界定之製法已於實施例2.1、2.2、2.4及說明書第29頁第4-8行揭露，顯見系爭專利一說明書符合明確且充分揭露，致使該發明所屬技術領域中具有通常知識者可瞭解且據以實施要件。故被告公司前開主張，難認可採。

5.系爭專利一請求項1-15是否為系爭專利一發明說明及圖式所支持？

(1)被告公司主張：系爭專利一請求項1界定所請式(I)化合物呈多晶型I，該多晶型I係於X-射線繞射中顯示一最高峰之2 Theta角為4.4，13.2，14.8，16.7，17.9，20.1，20.5，20.8，21.5及22.9，但該請求項1所請範圍涵蓋具此最高峰之2theta角之外，進一步包含其他特徵峰的任何晶型，然系爭專利一說明書僅揭露單一實施例之X-射線繞射圖及特定2 theta角反射數值（實施例2、圖2、表2），該發明所屬技術領域中具有通常知識者，無法合理預期或延伸包含其他特徵峰者與所揭實施例具有相似之物化及生物活性。又請求項2-3雖進一步界定結晶物之IR光譜及拉曼光譜數值特徵，惟此所請範圍涵蓋包含其他特徵峰的任何晶型，故該發明所屬技術領域中具有通常知識者，無法合理預期或延伸包含其他特徵

峰者與所揭實施例具有相似之物化及生物活性，故無法為系爭專利一發明說明及圖式所支持。另請求項4-6之方法雖係利用轉晶手段、植晶手段、降溫析晶手段，然在未取得多晶型II之式(I)化合物之情形下，無法為系爭專利一說明書所支持云云【110年2月8日民事答辯(一)狀，本院卷一第288-289頁】。

(2)查申請專利之發明為化合物之結晶物時，原則上，請求項應以其具有其技術特徵之物理、化學性質，例如X射線粉末繞射、X射線單晶繞射、IR、Raman、NMR等光譜分析法、或DTA、TGA、DSC等熱分析方法之數值界定其晶體結構，使該發明所屬技術領域中具有通常知識者足以認定申請專利之發明與先前技術之區別。而申請專利範圍必須為發明說明及圖式所支持，係要求申請專利範圍中每一請求項所記載之申請標的，必須是該發明所屬技術領域中具有通常知識者從發明說明所揭露的內容直接得到的或總括(generalization)得到的技術手段。該發明所屬技術領域中具有通常知識者基於發明說明所揭露的內容，利用例行之實驗或分析方法即可延伸者，或對於發明說明所揭露之內容僅作明顯之修飾即能獲致者，均應認定為發明說明所支持之範圍。

(3)該發明所屬技術領域中具有通常知識者，由系爭專利一請求項1之內容，可理解藉由X-射線繞射法所檢測出多晶型I式(I)化合物之2 theta角反射數值，係為該多晶型I式(I)化合物之專屬性特徵，系爭專利一之專利權人參考系爭專利一圖2多晶型I式(I)化合物之X-射線繞射圖譜(本院卷一第89頁)，將所有最高峰之2 theta角反射數值界定於系爭專利一請求項1中，應足以界定多晶型I式(I)化合物的晶體結構，並與不具相似物化及生物活性之其他多晶型有所區隔，自無須於系爭專利一請求項1中界定多晶型I式(I)化合物所有X-射線繞射圖譜之2 theta角反射數值。同理，請求項2-3係請

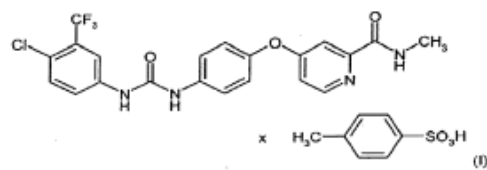
01 求項1之附屬項，除包含請求項1之全部技術特徵，並進
02 一步界定IR或拉曼光譜之最高峰值，亦足以界定多晶型
03 I式（I）化合物的晶體結構，並與不具相似物化及生物
04 活性之其他多晶型有所區隔，被告公司前開關於系爭專
05 利一請求項1-3無法為系爭專利一說明書所支持之主張
06 云云，難認可採。另由被告公司提出之印度公司及德國
07 公司之實驗資料，並無法推翻系爭專利一說明書實例1
08 得以製成多晶型II式(I)化合物一事，業如前述，故被
09 告公司上開關於系爭專利一請求項4-6無法為系爭專利
10 一說明書所支持之主張，自無理由。

11 (4)被告公司更主張：系爭專利一發明說明並未記載醫藥組
12 合物之代表性實施方式或實施例，故系爭專利一請求項
13 7-15無法為系爭專利一發明說明及圖式所支持等云云
14 【110年2月8日民事答辯（一）狀，本院卷一第289
15 頁】。查系爭專利一請求項7-8係為多晶型I之式（I）
16 化合物的醫藥用途，該醫藥用途包括不正常血管生成或
17 通透性增加程序、骨髓疾病、癌或致癌細胞生長，白血
18 病、肺癌、胰臟癌、甲狀腺癌、腎癌或腸癌等。另系爭
19 專利一請求項9-15係為含有多晶型I之式（I）化合物的
20 醫藥組成物或組成物，其主要包含相對於該組成物中式
21 (I)化合物總存在量之超過90重量%的申請專利範圍第1
22 項之呈多晶型I之式(I)化合物或多晶型I之式(I)化合物
23 與一或多種其他醫藥試劑。而系爭專利一說明書【先前
24 技術】段落引用W003/068228揭露該式(I)化合物可治療
25 血管形成扮演重要角色之疾病，例如在治療腫瘤生長之
26 用途有關（本院卷一第39頁）；又系爭專利一說明書第
27 22-26頁亦揭露包含多晶型I式(I)化合物之醫藥組成
28 物、投藥途徑及劑量（本院卷一第56-60頁）；再者，
29 更以X射線繞射法、IR光譜法及拉曼光譜法探索多晶型I
30 之式（I）化合物的參數特徵（本院卷一第69-79頁）。
31 是以，該發明所屬技術領域中具有通常知識者，基於上

開說明書所揭露之內容，可利用例行之實驗獲致系爭專利一請求項7-15所界定之發明，系爭專利一請求項7-15屬系爭專利一發明說明及圖式所能合理延伸之範圍，可為系爭專利一發明說明及圖式所支持。被告公司前開主張，洵屬無據。

6. 被證1或被證26是否足以證明系爭專利一請求項1不具新穎性？

(1) 系爭專利一請求項1係為一種呈多晶型I之式(I)化合物，



其於X-射線繞射中顯示一最高峰之2 Theta角為4.4, 13.2, 14.8, 16.7, 17.9, 20.1, 20.5, 20.8, 21.5及22.9。

(2) 查被證1請求項22（本院卷一第441頁）、被證26說明書第10頁第1段（本院卷二第438頁）與請求項32（本院卷二第466頁）雖揭露系爭專利一請求項1之式(I)化合物，惟均未揭露該式(I)化合物具有多晶型態。藥物化合物多晶型係指藥物化合物分子內部晶格空間排列不同而形成具有不同微觀結構之固體，藥物多晶型更係指同一種藥物分子存在兩種或兩種以上晶型之現象。而藥物不同晶型可能會影響藥物晶體本身的穩定性、藥物製劑之穩定性、藥物之生物可利用性、安全性及療效，故對於選定適當之藥物晶型對於製藥業者是相當重要。然系爭專利一說明書已揭露請求項1之多晶型I式(I)化合物具有熱力學穩定性特徵，並以X-射線繞射法鑑定多晶型I式(I)化合物參數特徵，而被證1或被證26均未考量到式(I)化合物具有多晶型態，亦未揭露如何製備多晶型I式(I)化合物，更未明確揭露該多晶型態之X-射線繞射法所鑑定參數特徵，因此被證1或被證26未達揭露如何

製造及使用多晶型I式(I)化合物之程度，故被證1或被證26不足以證明系爭專利一請求項1不具新穎性。

7.被證1或被證26是否足以證明系爭專利一請求項2不具新穎性？

(1)系爭專利一請求項2係為如申請專利範圍第1項之化合物，其於IR光譜中顯示一最高峰為1724 cm^{-1} ，該請求項2係為請求項1之附屬項，自包含請求項1之全部技術特徵。

(2)被證1或被證26均未揭露系爭專利一請求項1之多晶型I式(I)化合物，亦未揭露如何製備多晶型I式(I)化合物，更未以IR方式鑑定該多晶型I式(I)化合物之參數特徵，已如前述，因此，被證1或被證26未揭露如何製造或使用多晶型I式(I)化合物，自不足以證明系爭專利一請求項2不具新穎性。

8.被證1或被證26是否足以證明系爭專利一請求項3不具新穎性？

(1)系爭專利一請求項3係為如申請專利範圍第1項之化合物，其於拉曼光譜中顯示一最高峰為1723 cm^{-1} ，該請求項3係為請求項1之附屬項，自包含請求項1之全部技術特徵。

(2)被證1或被證26均未揭露系爭專利一請求項1之多晶型I式(I)化合物，亦未揭露如何製備多晶型I式(I)化合物，更未以拉曼光譜方式鑑定該多晶型I式(I)化合物之參數特徵，因此，被證1或被證26未揭露如何製造或使用多晶型I式(I)化合物，自不足以證明系爭專利一請求項3不具新穎性。

9.被證1是否足以證明系爭專利一請求項7不具新穎性？

(1)系爭專利一請求項7係為一種如申請專利範圍第1項之呈多晶型I之式(I)化合物在製備用於治療疾病之醫藥組成物方面之用途，其中該等疾病之特徵為不正常血管生成或通透性增加程序、骨髓疾病、癌或致癌細胞生長。

(2)查被證1第4頁第1段揭露「提供一種治療VEGF誘導之訊號傳遞所介導之疾病的方法，特別是治療異常的血管生成或通透性增加程序等特徵之方法。該方法中包含投予式(I)化合物」(本院卷一第371頁)，被證1第17頁第11行揭露「投予式(I)化合物之治療方法，可用於治療腫瘤生長」(本院卷一第384頁)，被證1第18頁第5行揭露「投予式(I)化合物之治療方法，可用於治療骨髓增生不良症候群(myelodysplastic syndrome)」(本院卷一第385頁)，被證1請求項22揭露一種治療方法，包含使用「N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲醯基)-4-吡啶氧基)苯基)甲苯磺酸脲酯」，可治療VEGF誘導之訊號傳遞所介導之疾病(本院卷一第441頁)，被證1請求項22所使用之化合物即為系爭專利一請求項1之式(I)化合物，且涵蓋於被證1式(I)化合物通式範圍內，故可合理預期系爭專利一請求項1之式(I)化合物具有治療「不正常血管生成或通透性增加程序、骨髓疾病、癌或致癌細胞生長」之功效，故被證1揭露系爭專利一請求項1之式(I)化合物之醫藥用途。然被證1並未揭露多晶型I式(I)化合物，亦未揭露該多晶型態之X-射線繞射法所鑑定參數特徵，業如前述，故被證1不足以證明系爭專利一請求項7不具新穎性。

10.被證1是否足以證明系爭專利一請求項8不具新穎性？

(1)系爭專利一請求項8係為如申請專利範圍第7項之呈多晶型I之式(I)化合物在製備醫藥組成物方面之用途，其係用於治療白血病、肺癌、胰臟癌、甲狀腺癌、腎癌或腸癌。

(2)而如前述之被證1雖揭露系爭專利一請求項1之式(I)化合物之醫藥用途，然被證1並未揭露多晶型I式(I)化合物，亦未揭露多晶型I之X-射線繞射法所鑑定參數特

徵，故被證1不足以證明系爭專利一請求項8不具新穎性。

11.被證1是否足以證明系爭專利一請求項9不具新穎性？

(1)系爭專利一請求項9係為一種醫藥組成物，其主要包含相對於該組成物中式(I)化合物總存在量之超過90重量%的申請專利範圍第1項之呈多晶型I之式(I)化合物，及一或多種惰性、無毒、醫藥上適合的賦形劑。

(2)被證1並未揭露系爭專利一請求項9之「超過90重量%之呈多晶型I之式(I)化合物」，亦未揭露X-射線繞射法所鑑定多晶型I式(I)化合物之參數特徵，故被證1不足以證明系爭專利一請求項9不具新穎性。

12.被證1是否足以證明系爭專利一請求項10不具新穎性？

(1)系爭專利一請求項10係為如申請專利範圍第9項之醫藥組成物，其係用於治療特徵為不正常血管生成或通透性增加程序、骨髓疾病、癌或致瘤細胞生長之疾病，為請求項9之附屬項，自包含請求項9之全部技術特徵。

(2)而如前述，被證1雖揭露系爭專利一請求項1之式(I)化合物具有治療「不正常血管生成或通透性增加程序、骨髓疾病、癌或致瘤細胞生長」之功效，惟被證1並未揭露多晶型I式(I)化合物，亦未揭露多晶型I之X-射線繞射法所鑑定參數特徵，故被證1不足以證明系爭專利一請求項10不具新穎性。

13.被證1是否足以證明系爭專利一請求項11不具新穎性？

(1)系爭專利一請求項11係為如申請專利範圍第9項之醫藥組成物，其係用於治療白血病、肺癌、胰臟癌、甲狀腺癌、腎癌或腸癌。為請求項9之附屬項，自包含請求項9之全部技術特徵。

(2)被證1不足以證明系爭專利一請求項9不具新穎性，業如前述，則被證1自不足以證明系爭專利一請求項11不具新穎性。

14.被證1是否足以證明系爭專利一請求項12不具新穎性？

(1)系爭專利一請求項12係為如申請專利範圍第9項之醫藥組成物，其包含一或多種其他醫藥試劑，為請求項9之附屬項，自包含請求項9之全部技術特徵。

(2)被證1不足以證明系爭專利一請求項9不具新穎性，業如前述，則被證1自不足以證明系爭專利一請求項12不具新穎性。

15.被證1是否足以證明系爭專利一請求項14不具新穎性？

(1)系爭專利一請求項14係為一種包含呈多晶型I之申請專利範圍第1項之式(I)化合物與一或多種其他醫藥試劑之組合物，其用於治療以不正常血管生成或通透性增加程序、骨髓疾病、癌或致癌細胞生長為特徵之疾病。

(2)被證1並未揭露系爭專利一請求項14之呈多晶型I之式(I)化合物，亦未揭露X-射線繞射法所鑑定多晶型I式(I)化合物之參數特徵，故被證1不足以證明系爭專利一請求項14不具新穎性。

16.被證1及被證2，被證1及被證3，被證1及被證29，被證1及被證30，被證1、被證29及被證31之組合是否足以證明系爭專利一請求項1不具進步性？

(1)查被證1係關於將芳基脲化合物（包含系爭專利一請求項1之式(I)化合物）用於治療血管內皮生長因子（VEGF）訊號傳遞所介導之疾病之文獻；被證2係關於藥物固體特性之界定；被證3關於多晶型之藥物應用；被證29係關於探討藥物產程開發的多晶型影響；被證30係關於多晶型及熱力學分析；被證31係關於藥物多晶型-熱力學理論與應用；故上開證據均屬於醫藥技術領域之技術文獻，是以，該發明所屬技術領域中具有通常知識者具有組合被證1及被證2，被證1及被證3，被證1及被證29，被證1及被證30，被證1、被證29及被證31之動機。

(2)被證1及被證2之組合：

①被證1摘要揭露關於芳基脲化合物用於治療血管內皮生長因子（VEGF）訊號傳遞所介導之疾病，例如治療

01 腫瘤之用途（被證1第17頁第11行），被證1請求項22
02 揭露一種治療方法，包含使用「N -(4 -氯- 3 -（
03 三氟甲基）苯基)-N' -(4-(2-(N-甲基氨基甲醯基)-4
04 -吡啶氧基)苯基) 甲苯磺酸脲酯」（即系爭專利一
05 請求項1之式(I)化合物），均如前述。由於被證1已
06 揭露系爭專利一請求項1之多晶型I之式(I)化合物的
07 分子結構式，被證1應屬最接近系爭專利一之先前技
08 術，依據上開被證1揭露內容與系爭專利一請求項1相
09 比較，其差異在於被證1並未揭露該多晶型I之式(I)
10 化合物X-射線繞射中顯示一最高峰之2theta角數值。

11 ②查系爭專利一說明書第7頁第1-5行揭露「本發明式
12 (I)化合物之多晶型I在室溫下係熱力學穩定的，而且
13 甚至在經懸浮加工後係儲存穩定的，並因此特別適合
14 用於醫藥調配物，例如懸浮液或乳霜以及其他例如以
15 水性粒化或濕研磨方式由懸浮活性成分所製得之製
16 劑。」（本院卷一第41頁）；又第7頁第7-10行揭露
17 「本發明呈穩定多晶型I之式(I)化合物的用途確保可
18 預防另一多晶型之非所需轉換及式(I)化合物性質，
19 例如溶解度或生物可利用性之相關變化。此增加含式
20 (I)化合物製劑之安全性及品質並降低病患的危險
21 性。」（本院卷一第41頁）。由上可知，系爭專利一
22 發明內容在於提供熱力學穩定之多晶型I之式(I)化
23 合物，以避免藥物製劑製造時產生不欲之晶型轉換，
24 導致影響溶解度及生物可利用性。

25 ③而被證2係揭露「關於控制藥物活性物質晶型之重要
26 性，且揭露控制藥物活性物質晶型係藥物查驗登記申
27 請者之責任，假如生物可利用性受到影響，則需驗證
28 該控制晶型方法是否適當。」（第945頁左欄第5-10
29 行，本院卷一第450頁）；又被證2第948頁右欄第1段
30 第3-5行揭露「選出最穩定晶型，可確保其不會轉化
31 為其他晶型」（本院卷一第453頁）；再者，被證2圖

一揭露活性成分研究決策圖藉以監測與控制藥物活性成分之多晶型，首先可以利用不同再結晶方式（使用不同溶劑、溫度、濃度及pH值）測試該活性成分是否具有多晶型物，若有，經由上開再結晶方式可製備眾多不同之多晶型物，再測試其特性（如：物理與化學穩定性、溶解度等等）是否適合製備成藥物組合物（本院卷一第451頁）。

④又系爭專利一發明所屬技術領域中具有通常知識者本可理解藥物活性成分之多晶型現象係普遍存在的，故參酌被證2，自有合理動機考量同一藥物活性成分之不同多晶型可能具有不同之物理化學性質，可能導致不同流動性、機械應力穩定性、懸浮穩定性及溶解度，進而可能影響原料藥及製劑之生產過程及藥物活性成分之生物可利用性及生體相等性，並經再結晶試驗或自動化結晶模擬系統，嘗試評估適當藥物活性成分多晶型特性以利進行後續吸收、分布、代謝及排泄評估與藥物製造生產，倘若未重視藥物活性成分之多晶型現象課題，將可能嚴重影響後端藥物之品質、安全性、有效性及可製造性。是以，該發明所屬技術領域中具有通常知識者，有合理動機參酌被證2揭露內容，經一般例行性試驗（再結晶試驗或自動化結晶模擬系統）可輕易完成式（I）化合物之具有熱力學穩定之多晶型I，並使用常規的X射線粉末繞射測得該多晶型I式（I）化合物之特徵數值，故被證1及被證2之組合足以證明系爭專利一請求項1不具進步性。

(3)被證1及被證3之組合：

①被證1與系爭專利一請求項1之差異，僅在於被證1並未揭露該多晶型I之式（I）化合物X-射線繞射中顯示一最高峰之2theta角數值，業如前述。

②查被證3第912頁左欄倒數第1-17行揭露關於「物理性穩定劑型之製備（水性載劑）：由於使用藥物的錯誤

晶型，就可能發生從亞穩態晶型的相變。這會產生例如晶體生長、結塊」（本院卷一第461頁）；被證3第913頁右欄倒數第2、3段（多晶型與化學穩定性段落）揭露「許多情況下，同一化合物的多種不同晶型相態會具有不同的化學穩定性…在考量化學穩定性的情況下，顯然需仔細控制化學製程，以確保所需的多晶型物」（本院卷一第462頁）；被證3第929頁左欄倒數第2段結論揭露「每個有機藥物可以存在不同的多晶型，並且選擇合適的多晶型將決定藥物製劑是否化學或物理穩定的，或者粉末是否能夠很好地壓片或無法壓片，或者獲得藥物血液水準是否產生所需藥理反應的藥物治療水準。因此，正如他們做熔點或其他物理特性研究，作為處方前研究的部分，製藥公司是時候應該鑑別和研究每個潛在新藥不同多晶型的穩定性。」（本院卷一第478頁）。

- ③基於系爭專利一發明內容係在於提供熱力學穩定之多晶型I之式(I)化合物，以避免藥物製劑製造時產生不欲之晶型轉換，導致影響溶解度及生物可利用性。而該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌被證3揭露內容，已有足夠合理動機經一般例行性試驗（再結晶試驗或自動化結晶模擬系統）而獲致式(I)化合物之具有熱力學穩定之多晶型I，並使用常規的X射線粉末繞射測得該多晶型I式(I)化合物之特徵數值，故被證1及被證3之組合足以證明系爭專利一請求項1不具進步性。

(4)被證1及被證29之組合：

- ①被證1與系爭專利一請求項1之差異，僅在於被證1並未揭露該多晶型I之式(I)化合物X-射線繞射中顯示一最高峰之2theta角數值，業如前述。
- ②查被證29第527頁左欄第3段第6-10行揭露「多晶型物具有不同的晶格能量、熔點、熔化熱、溶解度及溶離

01 率。在密度、硬度方面也可預期存有差異。這對製藥
02 業有明顯影響……」（本院卷三第331頁）；又被證2
03 9第528頁右欄完整段落第1-6行揭露「需要鑑別出熱
04 力學穩定之多晶型物，如果化合物具有互變轉換異構
05 型，則會有兩個或更多的穩定多晶型和轉變溫度。其
06 可被簡單的技術鑑別出來，例如，在不同溫度下攪拌
07 或震盪過量的固體」（本院卷三第332頁）。

08 ③基於系爭專利一發明內容係在於提供熱力學穩定之多
09 晶型I之式(I)化合物，以避免藥物製劑製造時產生
10 不欲之晶型轉換，導致影響溶解度及生物可利用性，
11 該發明所屬技術領域中具有通常知識者，參酌被證29
12 揭露內容，自有合理動機考量選擇熱力學穩定之多晶
13 型物，而避免使用不穩定之多晶型物用以製備藥物製
14 劑，故該發明所屬技術領域中具有通常知識者，可參
15 酌被證29內容經一般例行性試驗（再結晶試驗或自動
16 化結晶模擬系統），而可輕易完成具有熱力學穩定之
17 多晶型I式(I)化合物，並使用常規的X射線粉末繞
18 射測得該多晶型I式(I)化合物之特徵數值，故被證
19 1及被證29之組合足以證明系爭專利一請求項1不具進
20 步性。

21 (5)被證1及被證30之組合：

22 ①被證1與系爭專利一請求項1之差異，僅在於被證1並
23 未揭露該多晶型I之式(I)化合物X-射線繞射中顯示一
24 最高峰之2theta角數值，業如前述。

25 ②查被證30第224至225頁之第2.2節揭露「多晶型化
26 合物的變體可以展現出多種不同化學物理性質，表1統
27 整一些重要分類標準。特別值得注意的是變體相異的
28 溶解度，因而影響藥物的生物利用度。其他特質則影
29 響配方生產，其特質包含晶體習性（流動性）、晶體
30 硬度和密度（研磨）、熔點（栓劑熔融性質）、溶解
31 度（靜脈溶解）、熱力學穩定（晶體成長和懸浮配方

01 分解），因此必須臨床前階段確認多晶體成分的物理
02 化學性質。為了減少生物可利用度與製藥間之差異，
03 則需定義出具有利性質的變體，此類變體通常為在室
04 溫下熱力學穩定性的成分。」（本院卷三第335-336
05 頁）。

06 ③基於系爭專利發明內容係在於提供熱力學穩定之多晶
07 型I之式（I）化合物，以避免藥物製劑製造時產生不
08 欲之晶型轉換，導致影響溶解度及生物可利用性，該
09 發明所屬技術領域中具有通常知識者，參酌被證30揭
10 露內容自有合理動機於臨床前階段確認該藥物活性成
11 分之多晶型物理化學性質，以避免生物可利用度之差
12 異，而造成吸收與所產生之藥效上導致很大落差而使
13 得病患於用藥上有安全上之潛在風險，故就該發明所
14 屬技術領域中具有通常知識者而言，具有熱力學穩定
15 之多晶型I式（I）化合物，係其可參酌被證30內容經
16 一般例行性試驗（再結晶試驗或自動化結晶模擬系
17 統）而可輕易完成，並使用常規的X射線粉末繞射測
18 得該多晶型I式（I）化合物之特徵數值，故被證1及
19 被證30之組合足以證明系爭專利一請求項1不具進步
20 性。

21 (6)被證1、被證29及被證31之組合：

22 由於被證1、被證29之組合足以證明系爭專利一請求項1
23 不具進步性。是以，被證1、被證29及被證31之組合亦
24 足以證明系爭專利一請求項1不具進步性。

25 (7)系爭專利一之多晶型I之式（I）化合物不具有無法預期
26 之功效：

27 ①原告公司主張：多晶型I之式（I）化合物不僅展現熱
28 力學穩定，同時展現機械應力穩定性等語【110年3月
29 16日民事準備（一）狀第14-16頁】。查系爭專利一
30 說明書第7頁第1-5行揭露「本發明式（I）化合物之
31 多晶型I在室溫下係熱力學穩定的，而且甚至在經懸

01 浮加工後係儲存穩定的，並因此特別適合用於醫藥調
02 配物，例如懸浮液或乳霜以及其他例如以水性粒化或
03 濕研磨方式由懸浮活性成分所製得之製劑」（本院卷
04 一第41頁），第7頁第14-16行揭露「呈多晶型I之式
05 （I）化合物係在223-231℃下熔化分解並因此可與多
06 晶型II（轉換點194℃）及多晶型III（熔點187-19
07 0℃）明確區分」（本院卷一第41頁），該發明所屬
08 技術領域中具有通常知識者參酌上開系爭專利一說明
09 書內容，自可獲致多晶型I式（I）化合物具有熱力學
10 穩定性。又系爭專利一說明書第23頁第9-13行揭露
11 「對於這些應用途徑，本發明化合物可以適合的投藥
12 方式投用。對於經口投藥，適合的投藥形式為這些根
13 據先前技術作用並以快速及/或經改良方式運送呈多
14 晶型I之式（I）化合物的形式，例如錠劑……」（本
15 院卷一第57頁），可見多晶型I式（I）化合物可以濕
16 研磨方式製得製劑，亦可經由原料研磨、粉碎、攪拌
17 及壓製等製成錠劑，該發明所屬技術領域中具有通常
18 知識者參酌上開系爭專利一說明書內容，即可獲致多
19 晶型I式（I）化合物亦具有機械應力穩定性。且系爭
20 專利一審查階段檢送至智慧局之申復說明，補充敘述
21 進行多晶型I之式（I）化合物具有機械應力穩定性試
22 驗，且因該多晶型I之式（I）化合物於研鉢研磨30秒
23 時其多晶型I型態並未改變，具有其機械應力穩定性
24 質，有申復說明在卷可參（本院卷二第231-232
25 頁），上開申復說明雖未提供相關實驗數據或圖譜，
26 惟已提供可接受之客觀性描述，且對應前開系爭專利
27 一說明書內容。故原告公司主張多晶型I之式（I）化
28 合物具有熱力學穩定，同時展現機械應力穩定性，應
29 屬可採。

30 ②查被證3第929頁左欄倒數第2段結論揭露「每個有機
31 藥物可以存在不同的多晶型，並且選擇合適的多晶型

01 將決定藥物製劑是否化學或物理穩定的，或者粉末是
02 否能夠很好地壓片或無法壓片，或者獲得藥物血液水
03 準是否產生所需藥理反應的藥物治療水準。因此，正
04 如他們做熔點或其他物理特性研究，作為處方前研究
05 的部分，製藥公司是時候應該鑑別和研究每個潛在新
06 藥不同多晶型的穩定性。」（本院卷一第478頁），
07 可知該發明所屬技術領域中具有通常知識者於處方前
08 研究時，須考慮製劑製造時，藥物活性成分是否可以
09 被壓片製成錠劑（製備步驟尚包含原料之研磨、粉
10 碎、攪拌，壓製等）而具有可製造性，即評估該藥物
11 活性成分是否具有機械應力穩定性，係屬處方前階段
12 便須評估之重點項目，由於製備製劑（如：錠劑）
13 時，過程中常需執行研磨、粉碎、攪拌，壓製等步
14 驟，若藥物活性成分不具有機械應力穩定性，則會導
15 致最終製劑品質產生重大危害，而由於該發明所屬技
16 術領域中具有通常知識者可理解藥物活性成分之多晶
17 型係屬普遍存在的現象，故於處方前研發階段自有合
18 理動機經一般例行性試驗而評估該何種多晶型態樣具
19 有機械應力穩定性。

20 ③次查，被證30第225頁左欄最後1段至右欄第2個完整
21 段落揭露「原料的化學物理性質在製劑的製備中起重
22 要作用。……在微粉化過程中，能量輸入可能會導致
23 修飾變化。通常，亞穩形式修飾轉換為更穩定的形
24 式」（本院卷三第336頁），是以，藥物活性成分原
25 料藥進行微粉化過程，由於有外加機械應力影響，會
26 導致亞穩定型之多晶型活性成分會轉換為更穩定之多
27 晶型活性成分型態，故可合理預期具有熱力學穩定性
28 之多晶型物具有較佳之機械應力穩定性。且如原告11
29 0年7月29日民事準備五狀第10頁記載「如系爭專利一
30 請求項6及說明書實施例2.1、2.2、2.5及2.6之製備
31 方法所示，僅在特定情況下（例如加熱或攪拌特定時

間），亞穩態之多晶型II才會轉變為穩定態之多晶型I，蓋驅動此轉變需要提供『活化能』」（本院卷五第170頁）及110年8月4日言詞辯論簡報檔第38頁記載「如請求項6及說明書實施例2.1、2.2、2.5及2.6之製備方法所示，僅在特定情況下（例如加熱或攪拌特定時間）多晶型II才會轉變為穩定態之多晶型I」、「亞穩態之多晶型在其固態時受到動力學抑制，無法轉化為更穩定的熱力學形式。這樣的障礙可以透過引入能量來克服，例如熱、光、機械應變或應力」（本院卷五第465頁），原告公司顯然同意亞穩態之化合物多晶型II，須提供「活化能」方可轉變為穩定態之多晶型I，而透過機械應變或應力之方式可引入能量方式提供活化能，使得亞穩型之多晶型II跨越晶型變換之閾值，進而再釋放能量而轉變為穩定型之多晶型I。故而可理解穩定態即意謂需要提供更高「活化能」才能轉變晶型狀態，亦即可抵抗更高強度之機械應力。是以，熱力學穩定態之多晶型I可合理預期具有機械應力穩定性。

- ④再者，所謂「機械應力」係指「物體由於外因（受力、濕度變化）而變形時，在物體內各部分之間產生相互作用的內力，以抵抗外因作用。」，而既然該發明所屬技術領域之通常知識者，參酌先前技術之組合而可輕易完成具有熱力學穩定特性之系爭專利一請求項1之多晶型I式（I）化合物，且該發明所屬技術領域中具有通常知識者可獲致因熱力學穩定且具有較高「活化能」之多晶型I式（I）化合物對於外界環境變化，包括外加機械應力，有較佳之抵抗性，不易轉變為非所欲之多晶型態樣，應可合理預期具有機械應力穩定特性。甚而，系爭專利一說明書第7頁第7-9行雖然僅揭露具有熱力學穩定之多晶型I式（I）化合物可預防另一多晶型非所需轉換，但由系爭專利一說明書

01 第23頁揭露「對於經口投藥，適合的投藥形式為這些
02 根據先前技術作用並以快速及/或經改良方式運送呈
03 多晶型I之式（I）化合物的形式，例如「錠劑」
04 ……」（本院卷一第57頁），該發明所屬技術領域中
05 具通常知識者可理解該「熱力學穩定之多晶型I式
06 （I）化合物」可製備為「錠劑」劑型，並可抵抗錠
07 劑製備時原料研磨、粉碎、攪拌及壓製等過程所產生
08 之機械應力，而不會轉換其他非所欲晶型而產生錠劑
09 品質問題，已在尚未有任何多晶型I式（I）化合物具
10 有機械應力穩定數據之前，可推知該熱力學穩定之多
11 晶型I式（I）化合物可抵抗製備錠劑時的機械應力，
12 而具有較佳之機械應力穩定性，此更由系爭專利一專
13 利審查過程之申復說明（即被證12）所記載之機械應
14 力試驗結果得證。故綜前可知，系爭專利一請求項1
15 之多晶型I式（I）化合物雖同時具有機械應力穩定性
16 及熱力學穩定性，然具備之熱力學穩定性與機械應力
17 穩定性，兩者本質相通，且具有正向關聯性，非屬該
18 發明所屬技術領域中具有通常知識者所無法預期。

- 19 ⑤原告公司雖主張：具有熱力學穩定性之藥物多晶型，
20 不一定具有機械應力穩定性，並提供原證18為據。而
21 查原證18第18頁第3段揭露「粉碎研磨時，由於機械
22 力作用，可使晶體粒子變小，表面積變大，局部能量
23 增高，引起晶型的錯位和晶型邊界變形，從而產生新
24 的晶型或晶型轉變。一般由亞穩定型向穩定型轉變，
25 也有按相反方向轉化，例如無水咖啡因研磨時很容易
26 由穩定型轉變為亞穩定型。」（本院卷三第121
27 頁），又第34頁第1段揭露「研磨粉碎是使藥物顆粒
28 變小，充分混合的一種方法，……研究發現許多藥
29 物進行研磨時晶型發生轉變…。研磨一般是使亞穩定
30 型轉變為穩定型，但也有由穩定型轉變為亞穩型。」
31 （本院卷三第122頁），然原證18上開揭露內容強調

「一般」情形下，研磨會使亞穩定型之多晶型藥物活性成分轉變為穩定型之多晶型藥物活性成分，是以，該發明所屬技術領域中具通常知識者，可理解多數情形下熱力學穩定之多晶型藥物活性成分，通常均具有機械應力穩定性。雖然原證18亦揭露有例外情形，惟並不因此即令所謂「熱力學穩定之多晶型藥物活性成分亦具有機械應力穩定性」之特性成為無法預期。

⑥原告公司再主張：依據原證18教示係「在研磨時發生晶型轉變的條件下」，由亞穩態轉變為穩定態的情形較由穩定態轉變為亞穩態為多，而非教示亞穩態經研磨一般皆會轉變為穩定態，原證18另教示研磨多晶型真正常發生的情形係變為「無定型（即非晶型）」等云云【110年10月12日民事準備（九）狀，本院卷七第4-6頁】。查附件6（即原證18「物理藥劑學」）第33頁第七節藥物的多晶型轉變與無定型中（三）非晶體無定型揭露「多晶型藥物經過研磨、高溫、高壓、驟冷等特殊處理，可引起晶型錯位、邊境變形並發生完全無序，晶型破壞，形成無定型(amorphous)。無定型不是多晶型的一種類型，無定型物質微觀結構是分子或原子無序的結合。」（本院卷四第134頁），另附件6第33、34頁「二、藥物的晶型轉變條件」「（二）研磨的影響」段落揭露「研磨粉碎是使藥物顆粒變小，充分混合的一種方法，也是將多晶型變為無定型常用的方法。研究發現許多藥物研磨時發生轉變…。研磨一般是使亞穩型轉變為穩定型，但也有由穩定型轉變為亞穩型，此外在研磨過程中考察研磨時間的長短、球磨機中球的直徑大小、球磨時物料溫度……」（本院卷四第134-135頁），該發明所屬技術領域中具有通常知識者，由前開揭露內容可理解亞穩態或穩定態晶型經研磨後，透過研磨過程給予「活化能」使得跨越晶型變換之閾值，使成為自由能較高

之非晶型態，由於非晶型態屬熱力學不穩定型態，隨著時間會趨向轉變為自由能較低之熱力學平衡穩定型態（即重新成為多晶型穩定態）。是以，研磨過程是否會造成亞穩態或穩定態晶型之轉換，需考量該研磨施加於亞穩態或穩定態晶型的活化能，是否足以產生晶型轉變，故研磨未必定然造成亞穩態或穩定態晶型之轉換，製藥業者可藉由調整研磨時間、研磨溫度等參數控制亞穩態或穩定態晶型之非所欲的晶型轉換。又亞穩態晶型一旦接受了超過轉換晶型閥值之活化能，即會成為非晶型（自由能較高），一旦研磨過程結束，移除研磨所賦予之活化能，隨著時間推移自然會趨向轉變為自由能較低之熱力學平衡穩定型態，特別是穩定態（由非晶型態釋放出較高活化能達到自由能較低之穩定型態），此可由原證60第516頁第3段最後一句「對這些可能的活化態之關注於這些高能量型式之本質，其均有可能隨著時間的推移轉變為熱力學更穩定態」（本院卷七第38頁）可證，而系爭專利一之專利權人於專利申請階段提出被證12之關於系爭專利一式（I）化合物之多晶型I於研鉢中研磨約30秒後，以X射線粉末繞射及微差掃描熱量測定法，結果無差異，以相同方法，熱力學半穩定多晶型II，部分轉形成非晶型式之補充試驗結果，可令該發明所屬技術領域中具有通常知識者理解多晶型I之機械應力穩定性相較於多晶型II為高，然前開非晶型式隨時間推移仍有可能轉換為熱力學最穩定之多晶型I，只是此並非系爭專利一發明所在，故系爭專利一專利權人並未分析觀察後續現象發展，因而，被證12關於多晶型II（亞穩態）研磨後之轉換為非晶型一事，並不能證明附件6關於「…研磨一般是使亞穩型轉變為穩定型…」之敘述有誤。

- 01 ⑦又既然穩定態多晶型相較於亞穩定態多晶型，需吸收較
02 高活化能方能轉換為自由能較高之非晶型態，自可理
03 解穩定態多晶型對於研磨過程所施加之活化能具有較
04 高的抵抗能力，而不會導致晶型轉換，故該發明所屬
05 技術領域中具有通常知識者，當可合理預期穩定態多
06 晶型具有較高的機械應力穩定性，而可理解系爭專利
07 一請求項1之式（I）化合物多晶型I由於具有熱力學
08 穩定性，當亦具有較佳的機械應力穩定性，故系爭專
09 利一請求項1之式（I）化合物多晶型I同具有熱力學
10 穩定性及機械應力穩定性，自非屬無法預期之效果。
- 11 ⑧另原告公司陳報Britta Olenik博士之專家意見宣誓
12 書（原證61）及其中譯文（原證61-1），說明熱力學
13 穩定性與機械應力穩定性並非直接關聯而可互相推
14 導，且機械應力穩定性非屬多晶型易於獲得之性質具
15 有不可預測性等云云（本院卷七第85頁）。查原證61
16 -1第1頁第15-16行揭露「…至於機械應力穩定性，
17 若一多晶型能夠承受製藥加工所需機械應力（例如研
18 磨或擠壓）而不發生轉換，則被認為是機械穩定的。
19 …」（本院卷七第95頁），第19-23行揭露「…無論
20 是熱力學穩定或是亞穩定的多晶型，研磨施加的機械
21 能都會擾亂多晶型的晶格並導致例如結構脆弱的晶格
22 平面滑動從而導致錯位。錯位的積累增加了晶體結構
23 的缺陷、變形及無序。這些缺陷、變形及無序會出現
24 在整個晶體中導致藥物的部分或完全呈非晶型。
25 …」（本院卷七第95頁），原證61-1第2頁「結論：
26 熱力學穩定不是在機械應力下測定的。此外，基於以
27 上解釋的研磨機制，不論是穩定還是亞穩定的多晶
28 型，在實際測試之前，無法預測一給定的多晶型是否
29 為機械穩定。因此，不能從熱力學穩定性推導機械應
30 力穩定性。」（本院卷七第96頁）。首先，本件係從
31 具有熱力學穩定性之多晶型I之式（I）化合物為出發

點，探討該多晶型I之式（I）化合物具有機械應力穩定性是否可合理預測。而承上述，具有熱力學穩定性之多晶型，其擁有較高施加活化能而轉變為高自由能不穩定態之非晶型閥值，相對於亞穩定性多晶型，具有相對較強抵抗機械應力所施加活化能之能力而具有機械應力穩定性，而上開原證61-1專家證詞基本上可合理預期係本於研磨時所施加之活化能均超過晶型轉變之閥值，所導致之晶格破壞而呈現非晶型狀態，然若考慮研磨條件，倘控制其研磨所施加之活化能而不超過其晶型轉變之閥值，則並非所有熱力學穩定的多晶型均會轉變為非晶型態，然前開專家證詞並未明確敘述研磨條件（如：何種研磨方法，研磨時間，研磨溫度，研磨頻率？），此等研磨條件均影響多晶型是否於研磨狀態下進而轉變為非晶型態甚鉅。另原證61-1第2頁第3-4行揭露「……雖然通常需要靠研磨來降低多晶型的粒徑，但研磨『很可能』會導致多晶型（不論其為熱力學穩定、亞穩定還是不穩定的）變成非晶型……」，其中「很可能會導致多晶型變成非晶型」是處於何種研磨條件下所得出的結論，實屬籠統概述，且「很可能」含有猜測意圖，更無法證明若採取控制研磨條件之參數條件，仍均會使熱力學穩定性之多晶型轉變為非晶型，故依前開專家證言之內容，無從建構原證61-1第2頁第7行專家證詞所謂之「根據我的經驗，非晶型是研磨下最常觀察到的現象」之論述。是以，原證61-1專家證詞內容雖如前述，然在未揭露研磨條件並比較多種研磨條件下，實難認定熱力學穩定多晶型，經過製藥過程中研磨步驟（粒徑變小），於所有可能之研磨參數條件，一般「全數」均會轉變為非晶型，未有相關研磨條件揭露之情況下，自難全盤憑採前開專家證言，更無法因此而認定系爭專利一之多晶型I之式（I）化合物因研磨後30秒維持

其原多晶型而具有無法預期之功效。況且，機械應力穩定性屬相對性比較，被證12文字敘述在研磨30秒情況下，多晶型I之式(I)化合物維持其原多晶型，而熱力學半穩定於多晶型II之式(I)化合物部分轉變為非晶形型式，此等內容雖可支持多晶型I之式(I)化合物具有機械應力穩定性，而被證12雖謂「以相同方法」研磨多晶型I、II，惟研磨條件仍有許多未明之處，如研磨所施加之力的大小，30秒內研磨頻率是否均相同，甚至若是僅研磨10或20秒，該熱力學半穩定之多晶型II之式(I)化合物是否仍會部分轉變為非晶型式，亦屬未知。因此，原證61-1於未清楚評估及揭露研磨條件並比較各種研磨條件下，即認定「非晶型是研磨下最常觀察到的現象」，僅係該專家證人之個人經驗，尚難以證明系爭專利一多晶型I之式(I)化合物於具有熱力學穩定性之情形下，兼具有機械應力穩定，係屬無法預期之功效。

(8)綜上，由於該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌被證1及被證2，被證1及被證3，被證1及被證29，被證1及被證30，被證1、被證29及被證31之組合內容，可經一般例行性試驗而輕易完成系爭專利一請求項1之多晶型I式(I)化合物。又該多晶型I式(I)化合物並不具有無法預期之功效，已如上述。因此，被證1及被證2，被證1及被證3，被證1及被證29，被證1及被證30，被證1、被證29及被證31之組合足以證明系爭專利一請求項1不具進步性。

(9)至於原告公司主張：對於已知化合物多晶型進步性之判斷應考慮二層動機，第一層係指被證1於所揭露之數千種化合物中，被證1本身有無提供動機或教示，凸顯系爭專利1請求項1所界定之化合物，並以該化合物解決系爭專利1所欲解決之問題，第二層動機係指被證1有無提供動機或教示，嘗試製備系爭專利1請求項1所界定之化

01 合物「多晶型」，並可瞭解如何製備該多晶型及預期該
02 多晶型所增進之性質及功效等云云（110年8月4日簡報
03 檔第24頁，本院卷五第458頁）。查被證1請求項22揭露
04 一種治療透過VEGF訊息傳遞所介導的疾病之方法，包含
05 使用「N -(4 -氯- 3 - (三氟甲基) 苯基)-N' -(4-(2
06 -(N-甲基氨基甲醯基)-4- 吡啶氧基) 苯基) 甲苯磺酸脲
07 酯」，業如前述，故該發明所屬技術領域中具有通常知
08 識者，當可理解該化合物應為被證1發明較佳化合物，
09 具有較佳之治療效果，才記載於一獨立項中單獨保護其
10 治療方法之範圍，可預期該化合物具有未來成為藥品之
11 潛力，故參酌被證1發明內容當具有合理動機選擇該化
12 合物進行臨床前試驗之開發準備，而該化合物即為系爭
13 專利一請求項1之式(I)化合物，是以，被證1已揭露系
14 爭專利一之式(I)化合物，並教示該發明所屬技術領
15 域中具有通常知識者可以從該化合物進行後續研究。另
16 被證1雖未有提供動機嘗試製備系爭專利一之式(I)化
17 合物之多晶型，然被證2、被證3、被證29、被證30已提
18 供嘗試製備系爭專利一之式(I)化合物之多晶型I之動
19 機及預期該多晶型I之所增進之性質及功效，故將被證1
20 分別合併被證2、被證3、被證29、被證30為證據組合而
21 判斷系爭專利一請求項1之進步性時，當已考慮原告公
22 司前開所陳之第一及二層動機。

23 20.被證1及被證2，被證1及被證3，被證1及被證29，被證1及
24 被證30，被證1、被證29及被證31之組合是否足以證明系
25 爭專利一請求項2不具進步性？

26 (1)系爭專利一請求項2內容，如前所述。其為請求項1之附
27 屬項，請求項2自包括請求項1所有技術特徵。

28 (2)而被證1及被證2，被證1及被證3，被證1及被證29，被
29 證1及被證30，被證1、被證29及被證31之組合足以完成
30 多晶型I式(I)化合物，業如前述，自應有合理動機使
31 用IR方式鑑定該多晶型I式(I)化合物之參數特徵，是

以，被證1及被證2，被證1及被證3，被證1及被證29，被證1及被證30，被證1、被證29及被證31之組合足以證明系爭專利一請求項2不具進步性。

□被證1及被證2，被證1及被證3，被證1及被證29，被證1及被證30，被證1、被證29及被證31之組合是否足以證明系爭專利一請求項3不具進步性？

(1)系爭專利一請求項3內容，如前所述。其為請求項1之附屬項，請求項3自包括請求項1所有技術特徵。

(2)而被證1及被證2，被證1及被證3，被證1及被證29，被證1及被證30，被證1、被證29及被證31之組合足以完成多晶型I式(I)化合物，業如前述，自應有合理動機使用拉曼光譜方式鑑定該多晶型I式(I)化合物之參數特徵，是以，被證1及被證2，被證1及被證3，被證1及被證29，被證1及被證30，被證1、被證29及被證31之組合足以證明系爭專利一請求項3不具進步性。

□被證1、被證4及被證6之組合是否足以證明系爭專利一請求項4不具進步性？

(1)系爭專利一請求項4係為一種如申請專利範圍第1項之呈多晶型I之式(I)化合物之製法，其包括令X-射線繞射中顯示高峰之2 Theta角包含7.3, 8.8, 10.5, 12.4, 17.6, 20.2, 22.8及25.4之多晶型II之式(I)化合物在惰性溶劑中作用，直到定量轉化成多晶型I。

(2)被證1係關於將芳基脲化合物（包含系爭專利一請求項1之式(I)化合物）用於治療血管內皮生長因子（VEGF）訊號傳遞所介導之疾病之文獻。被證4第3章內容係揭露有機化合物的分離和提純，其中特別提及「重結晶」為固體有機化合物在任一溶劑中的溶解度，均隨溫度的升高而增加，所以將一個有機化合物在某溶劑中，在較高溫度時製成飽和溶液，然後使其冷到室溫或降至室溫以下，即有一部份成結晶析出（本院卷一第482頁）。被證6說明書第2頁第10、13行揭露該發明化合物

可抑制raf激酶，可治療由raf激酶所介導之癌症或癌細胞生長，實施例C1a揭露「N -(4 -氯- 3 - (三氟甲基) 苯基)-N' -(4-(2-(N-甲基氨基甲醯基)-4- 吡啶氧基) 苯基) 脲」。上開證據均為醫藥技術領域之技術文獻，是以，該發明所屬技術領域中具有通常知識者具有組合被證1、被證4及被證6之動機。

(3)系爭專利一請求項4之所請多晶型I之式(I)化合物製法，係為將多晶型II之式(I)化合物在惰性溶劑中作用，直到定量轉化成多晶型I，故評估是否具有進步性時，應審酌該發明所屬技術領域中具有通常知識者考量被證1、被證4及被證6之組合是否可以輕易完成該製法發明。而被證1雖揭露該式(I)化合物，未揭露其式(I)化合物之多晶型態，特別是系爭專利一請求項4所請製法之起始物「多晶型II之式(I)化合物」，惟查系爭專利一說明書【先前技術】段落第6頁揭露「式(II)化合物係依W000/42012中所述方法製備。如工作實例之實例1所述般，式(I)化合物係根據一般製備甲苯磺酸鹽之標準方法製得。在此方法中，式(I)化合物係以一多晶型獲得，其中該多晶型體為下文所指之『多晶型I I』」(本院卷一第40頁)，因此，對於該發明所屬技術領域中具有通常知識者而言，式(II)化合物之製備及以式(II)化合物為起始化合物製備「式(II)化合物之甲苯磺酸鹽」(即為式(I)化合物)與該製備而得之式(I)化合物即呈多晶型II型態，均屬於系爭專利一之先前技術。且系爭專利一【先前技術】段落揭露之W000/42012即為被證6，基於被證4揭露使用「重結晶」方式將有機化合物溶於溶劑中，可於較低溫下產出結晶析出，進而製備出不同之晶型，而溶劑可為表3.1所揭露之惰性溶劑，該發明所屬技術領域中具有通常知識者，參酌被證1、被證6及相關先前技術，為嘗試製備式(I)化合物不同晶型，實可以多晶型II之式(I)化合物

01 為起始化合物而溶於惰性溶劑中，進行「重結晶」作
02 用，經一般例行性試驗而完成轉化為各種多晶型之式
03 (I)化合物（包括多晶型I）。故該發明所屬技術領域中
04 具有通常知識者，參酌被證1、被證4及被證6之組合可
05 經一般例行性試驗，而可輕易完成系爭專利一請求項4
06 之製法，被證1、被證4及被證6之組合足以證明系爭專
07 利一請求項4不具進步性。

08 □被證1、被證4及被證6之組合是否足以證明系爭專利一請
09 求項5不具進步性？

10 (1)系爭專利一請求項5係為如申請專利範圍第4項之呈多晶
11 型I之式(I)化合物之製法，其中令呈多晶型II之式(I)
12 化合物在惰性溶劑中作用並以呈多晶型I之式(I)化合物
13 晶體植晶。

14 (2)系爭專利一請求項5係為請求項4之附屬項，自包含請求
15 項4之所有技術特徵，並進一步界定令呈多晶型II之式
16 (I)化合物在惰性溶劑中作用並以呈多晶型I之式(I)化
17 合物晶體植晶，而被證1、被證4、被證6足以證明系爭
18 專利一請求項4之製法不具進步性，業如前述。

19 (3)被證4第43頁「2. 結晶的析出」揭露「……為了促進化
20 合物較快地結晶出來，往往採取以下措施，以幫助形成
21 晶核，利於結晶生長：…（2）加入少量晶種，使結晶
22 析出，這一種操作稱為種晶。」（本院卷一第486
23 頁）。是以，針對系爭專利一請求項5進一步界定之
24 「多晶型I之式(I)化合物晶體植晶」技術特徵，可由該
25 發明所屬技術領域中具有通常知識者，參酌被證4之植
26 晶技術，將所欲生成之各種多晶型式（I）化合物
27 （如：多晶型I）進行植晶進而促進該多晶型式（I）化
28 合物形成，是以，被證1、被證4及被證6之組合足以證
29 明系爭專利一請求項5不具進步性。

30 □被證1、被證5及被證6之組合是否足以證明系爭專利一請
31 求項6不具進步性？

- (1)系爭專利一請求項6係為一種如申請專利範圍第1項之呈多晶型I之式(I)化合物之製法，其中以10至30°C/分鐘之加熱速率將X-射線繞射中顯示高峰之2 Theta角包含7.3, 8.8, 10.5, 12.4, 17.6, 20.2, 22.8及25.4之多晶型II之式(I)化合物加熱至195至222°C，接著以1至4°C/分鐘之冷卻速率冷卻至10至30°C。
- (2)被證1係關於將芳基脲化合物（包含系爭專利一請求項1之式(I)化合物）用於治療血管內皮生長因子（VEGF）訊號傳遞所介導之疾病之文獻。被證5第10-36頁揭露「熔融結晶」係區別於溶液結晶，熔融結晶的溫度是在結晶成份的熔點附近…熔融結晶的目的常常不是得到粒狀產品，而是為了分離與純化某一物質（本院卷一第509頁）。被證6說明書第2頁第10、13行揭露該發明化合物可抑制raf激酶，可治療由raf激酶所介導之癌症或癌細胞生長，實施例C1a揭露「N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶氧基)苯基)脲」。被證1、被證5、被證6均屬於醫藥領域之技術文獻，是以，該發明所屬技術領域中具有通常知識者具有組合被證1、被證5、被證6之動機。
- (3)查被證1已揭露式(I)化合物，多晶型II之式(I)化合物及製備方法為系爭專利一之先前技術，均如前述。查被證5第10-36頁揭露「熔融結晶」揭露「區別於溶液結晶，熔融結晶的溫度是在結晶成分的熔點附近…熔融結晶的目的常常不是得到粒狀產品，而是為了分離與純化某一物質品」，據此，對該發明所技術領域中具有通常知識者而言，為製備不同晶型，可以多晶型II之式(I)化合物為起始化合物，藉由「熔融結晶」方法以例行之實驗輕易製備完成各種多晶型之式(I)化合物（如：多晶型I），其中系爭專利一請求項6所界定之加熱溫度「195至222°C」係為熔融結晶過程中，將多晶型II之式(I)化合物固態轉化為液態之溫度，即應超過

01 多晶型II之式(I)化合物的熔點，而基於多晶型II之
02 式(I)化合物為已知，故可經一般例行性試驗而獲
03 致。另「10至30°C/分鐘之加熱速率」及「1至4°C/分鐘
04 之冷卻速率」技術特徵，亦屬於熔融結晶之加熱冷卻過
05 程，可經一般例行性試驗而最適化而完成，且系爭專利
06 一說明書並未記載上開參數之界定，使該製法具有不可
07 預期之顯著效果，是以，該發明所屬技術領域中具有通
08 常知識者，依據被證1、被證5及被證6之組合可經一般
09 例行性試驗而輕易完成系爭專利一請求項6之發明，故
10 被證1、被證5及被證6之組合足以證明系爭專利一請求
11 項6不具進步性。

12 □被證1及被證3、被證1及被證29、被證1及被證30之組合是
13 否足以證明系爭專利一請求項7不具進步性？

14 (1)系爭專利一請求項7為一種如申請專利範圍第1項之呈多
15 晶型I之式(I)化合物在製備用於治療疾病之醫藥組成物
16 方面之用途，其中該等疾病之特徵為不正常血管生成或
17 通透性增加程序、骨髓疾病、癌或致癌細胞生長。

18 (2)被證1及被證3之組合：

19 雖被證1第4頁第1段揭露「提供一種治療由VEGF誘導之
20 訊號傳遞所介導之疾病的方法，特別是治療異常的血管
21 生成或通透性增加程序等特徵之疾病的方法，該方法中
22 包含投予式(I)化合物」（本院卷一第371頁），第17頁
23 第11行揭露「投予式(I)化合物之治療方法，可用於治
24 療腫瘤生長。」（本院卷一第384頁），又第18頁第5行
25 揭露「投予式(I)化合物之治療方法，可用於治療骨髓
26 增生不良症候群」（本院卷一第385頁），而使該發明
27 所屬技術領域中具有通常知識者可理解被證1已揭露系
28 爭專利一請求項7之醫藥用途，惟被證1請求項22中所揭
29 露之「N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-
30 -(N-甲基氨基甲醯基)-4-吡啶氧基)苯基)甲苯磺酸脲
31 酯」相同於系爭專利一請求項7之式(I)化合物，並未揭

露其式(I)化合物多晶型，然該發明所屬技術領域中具有通常知識者，參酌被證1及被證3之組合可輕易完成多晶型I式(I)化合物，業如前述，而該多晶型I式(I)化合物僅為化合物分子內部晶格空間排列不同而形成具有不同微觀結構固體，並不影響式(I)化合物之藥理作用，當可合理預期多晶型I式(I)化合物具有與式(I)化合物之療效，因此，被證1及被證3之組合足以證明系爭專利一請求項7不具進步性。

(3)被證1及被證29之組合：

被證1已揭露系爭專利一請求項7之醫藥用途，且被證1及被證29之組合可輕易完成多晶型I式(I)化合物，均如前述，故被證1及被證29之組合足以證明系爭專利一請求項7不具進步性。

(4)被證1及被證30之組合：

被證1已揭露系爭專利一請求項7之醫藥用途，且被證1及被證30之組合可輕易完成多晶型I式(I)化合物，均如前述，故被證1及被證30之組合足以證明系爭專利一請求項7不具進步性。

□被證1、被證3及被證6，被證1、被證6及被證29，被證1、被證6及被證30之組合是否足以證明系爭專利一請求項8不具進步性？

(1)系爭專利一請求項8係為如申請專利範圍第7項之呈多晶型I之式(I)化合物在製備醫藥組成物方面之用途，其係用於治療白血病、肺癌、胰臟癌、甲狀腺癌、腎癌或腸癌。

(2)被證1係關於將芳基脲化合物（包含索拉非尼之甲苯磺酸鹽）用於治療血管內皮生長因子（VEGF）訊號傳遞所介導之疾病之文獻；被證3關於多晶型之藥物應用；被證6係揭露「N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶氧基)苯基)脲」可用以治療raf所介導之疾病；被證29係關於探討藥物

產程開發的多晶型影響；被證30係關於多晶型及熱力學分析。上開證據均屬醫藥技術領域之技術文件，具有技術領域之關連性，故該發明所屬技術領域中具有通常知識者具有組合被證1、被證3及被證6，被證1、被證6及被證29，被證1、被證6及被證30之動機。

(3)被證1、被證3及被證6之組合：

被證1及被證3之揭露內容，已可經一般例行性試驗製備而成多晶型I之式(I)化合物，如前所述。被證6說明書第112頁第25行揭露「N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶氧基)苯基)脲」(本院卷二第116頁)，且被證6第2頁揭露被證6發明化合物可以治療癌症，包含實質固態瘤(如：肺癌、胰臟癌、大腸癌)或骨髓性白血病(被證6第2頁第10、14、19、20行，本院卷二第6頁)，雖被證6揭露之上開化合物與系爭專利一式(I)化合物之差異為未揭露其甲苯磺酸鹽形式，惟該發明所屬技術領域中具有通常知識者可理解具有治療癌症效果之結構係為「N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶氧基)苯基)脲」，至於是否呈現甲苯磺酸鹽形式，不影響其藥理效果，因此，自可理解被證1所揭露之「N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶氧基)苯基)甲苯磺酸脲酯」(甲苯磺酸鹽形式，相同於系爭專利一發明之式(I)化合物)可合理預期治療實質固態瘤(如：肺癌、胰臟癌、大腸癌)或骨髓性白血病，且亦合理預期多晶型I之式(I)化合物具有相同療效，因此，該發明所屬技術領域中具有通常知識者，參酌被證1、被證3及被證6之組合，可經一般例行性試驗而可輕易完成，故被證1、被證3及被證6之組合足以證明系爭專利一請求項8不具進步性。

(4)被證1、被證6及被證29之組合：

被證1及被證29之揭露內容已可經一般例行性試驗製備而成多晶型I之式(I)化合物，已如前述。又該發明所屬技術領域中具有通常知識者，參酌被證6內容可合理預期多晶型I之式(I)化合物具有治療實質固態瘤（如：肺癌、胰臟癌、大腸癌）或骨髓性白血病，亦如前述。是以，該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌被證1、被證6及被證29之組合，可經一般例行性試驗而可輕易完成系爭專利一請求項8之發明，故被證1、被證6及被證29之組合足以證明系爭專利一請求項8不具進步性。

(5)被證1、被證6及被證30之組合：

被證1及被證30之揭露內容已可經一般例行性試驗製備而成多晶型I之式(I)化合物，已如前述。又該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌被證6內容可合理預期多晶型I之式(I)化合物具有治療實質固態瘤（如：肺癌、胰臟癌、大腸癌）或骨髓性白血病，亦如前述。是以，該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌被證1、被證6及被證30之組合，可經一般例行性試驗而可輕易完成系爭專利一請求項8之發明，故被證1、被證6及被證30之組合足以證明系爭專利一請求項8不具進步性。

□被證1及被證3、被證1及被證29、被證1及被證30之組合是否足以證明系爭專利一請求項9不具進步性？

(1)系爭專利一請求項9為一種醫藥組成物，其主要包含相對於該組成物中式(I)化合物總存在量之超過90重量%的申請專利範圍第1項之呈多晶型I之式(I)化合物，及一或多種惰性、無毒、醫藥上適合的賦形劑。

(2)被證1及被證3之組合：

①被證1請求項22中所揭露之「N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶氧基)苯基)甲苯磺酸脲酯」相同於系爭專利一請

01 求項9之式(I)化合物，又被證1第15頁揭露「本發明
02 亦關於一種藉由投予本發明之化合物或其醫藥組成物
03 而治療或預防血管增生症狀等疾病之方法」（本院卷
04 一第382頁），被證1第26頁第4-10行揭露「用於口服
05 之醫藥組成物可藉所屬領域中任何已知的合適方法製
06 備…含有活性成分之錠劑可與無毒且藥學上可接受的
07 賦形劑混合。」（本院卷一第393頁），是以，被證1
08 與系爭專利一請求項9之差異在於未揭露其式(I)化
09 合物多晶型I及醫藥組成物中多晶型I式(I)化合物總存
10 在量須超過90%。

11 ②該發明所屬技術領域中具有通常知識者依據被證1及
12 被證3之組合可輕易完成多晶型I式(I)化合物，業如
13 前述。再者，該發明所屬技術領域中具有通常知識
14 者，可理解製藥業者考量所製造之藥物品質及該藥物
15 活性成分於人體內之吸收、分布，自然會選擇熱力學
16 穩定之多晶型，以避免於製造過程中不同晶型相互轉
17 換影響藥物品質，甚至於因溶解度改變，而對於人體
18 內之吸收與分布造成不利作用，故一旦選擇熱力學穩
19 定之多晶型，當然有合理動機使用純度高之該熱力學
20 穩定之多晶型，以期該藥物活性成分原料維持應有之
21 品質從而發揮治療效果，準此，就「醫藥組成物中多
22 晶型I式(I)化合物總存在量須超過90%」亦為該發明
23 所屬技術領域中具有通常知識者可經一般例行性試驗
24 而可輕易完成，因此，被證1及被證3之組合足以證明
25 系爭專利一請求項9不具進步性。

26 (3)被證1及被證29之組合：

27 被證1與系爭專利一請求項9之差異在於未揭露其式(I)
28 化合物多晶型I及醫藥組成物中多晶型I式(I)化合物總
29 存在量須超過90%，該發明所屬技術領域中具有通常知
30 識者參酌被證1及被證29之組合，可輕易完成多晶型I式
31 (I)化合物，已如前述，該發明所屬技術領域中具有通

01 常知識者亦有合理動機使用純度高之多晶型I式(I)化合物，
02 以維持藥物品質及病患用藥安全，準此，就「醫藥
03 組成物中多晶型I式(I)化合物總存在量須超過90%」亦
04 為該發明所屬技術領域中具有通常知識者，可經一般例
05 行性試驗而可輕易完成，故而，被證1及被證29之組合
06 足以證明系爭專利一請求項9不具進步性。

07 (4)被證1及被證30之組合：

08 被證1與系爭專利一請求項9之差異在於未揭露其式(I)
09 化合物多晶型I及醫藥組成物中多晶型I式(I)化合物總
10 存在量須超過90%，該發明所屬技術領域中具有通常知
11 識者參酌被證1及被證30之組合可輕易完成多晶型I式
12 (I)化合物，亦如前述，同理，該發明所屬技術領域中
13 具有通常知識者亦有合理動機使用純度高之多晶型I式
14 (I)化合物，以維持藥物品質及病患用藥安全，準此，
15 就「醫藥組成物中多晶型I式(I)化合物總存在量須超過
16 90%」亦為該發明所屬技術領域中具有通常知識者，可
17 經一般例行性試驗而可輕易完成，故被證1及被證30之
18 組合足以證明系爭專利一請求項9不具進步性。

19 □被證1及被證3、被證1及被證29、被證1及被證30之組合是
20 否足以證明系爭專利一請求項10不具進步性？

21 (1)系爭專利一請求項10係為如申請專利範圍第9項之醫藥
22 組成物，其係用於治療特徵為不正常血管生成或通透性
23 增加程序、骨髓疾病、癌或致癌細胞生長之疾病，係為
24 請求項9之附屬項，自包含請求項9之所有技術特徵。

25 (2)被證1已揭露式(I)化合物治療異常的血管生成或通透
26 性增加之疾病，腫瘤及骨髓增生不良症候群，其中被證
27 1之式(I)化合物涵蓋「N-(4-氯-3-(三氟甲
28 基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲醯基)-4-吡啶氧
29 基)苯基)甲苯磺酸脲酯」(即系爭專利一發明式(I)
30 化合物)，業如前述。而該發明所屬技術領域中具有通
31 常知識者，參酌被證1及被證3、被證1及被證29、被證1

01 及被證30之組合，可輕易完成「醫藥組成物中多晶型I
02 式(I)化合物總存在量須超過90%」，亦可合理預期多
03 晶型式(I)化合物具有治療「異常的血管生成或通透
04 性增加之疾病，腫瘤及骨髓增生不良症候群」之效益，
05 故被證1及被證3、被證1及被證29、被證1及被證30之組
06 合足以證明系爭專利一請求項10不具進步性。

07 □被證1、被證3及被證6，被證1、被證6及被證29，被證1、
08 被證6及被證30之組合是否足以證明系爭專利一請求項11
09 不具進步性？

10 (1)系爭專利一請求項11係為如申請專利範圍第9項之醫藥
11 組成物，其係用於治療白血病、肺癌、胰臟癌、甲狀腺
12 癌、腎癌或腸癌，係為請求項9之附屬項，自包含請求
13 項9之所有技術特徵。

14 (2)而該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌被證1、
15 被證3及被證6，被證1、被證6及被證29，被證1、被證6
16 及被證30之組合，已可經一般例行性試驗而輕易完成系
17 爭專利一之多晶型I之式(I)化合物，亦可合理預期該
18 多晶型I之式(I)化合物，可治療實質固態瘤（如：肺
19 癌、胰臟癌、大腸癌）或骨髓性白血病，且為維持藥物
20 品質及病患用藥安全，就「醫藥組成物中多晶型I式(I)
21 化合物總存在量須超過90%及一或多種惰性、無毒、醫
22 藥上適合的賦形劑」之技術特徵，亦為該發明所屬技術
23 領域中具有通常知識者，經一般例行性試驗而可輕易完
24 成，故被證1、被證3及被證6，被證1、被證6及被證2
25 9，被證1、被證6及被證30之組合足以證明系爭專利一
26 請求項11不具進步性。

27 □被證1及被證3、被證1及被證29、被證1及被證30之組合是
28 否足以證明系爭專利一請求項12不具進步性？

29 (1)系爭專利一請求項12係為如申請專利範圍第9項之醫藥
30 組成物，其包含一或多種其他醫藥試劑，為請求項9之
31 附屬項，自包含請求項9之所有技術特徵。

01 (2)該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌被證1及被
02 證3、被證1及被證29、被證1及被證30之內容，已可輕
03 易完成系爭專利一請求項9之發明，業如前述。再者，
04 被證1第16頁第1-2行揭露「本發明之化合物可與其他血
05 管增生抑制劑同時投予」（本院卷一第383頁），故被
06 證1已揭露系爭專利一請求項12進一步界定之技術特
07 徵，因此，該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌
08 被證1及被證3、被證1及被證29、被證1及被證30之組
09 合，可經一般例行性試驗而輕易完成系爭專利一請求項
10 12之發明，故被證1及被證3、被證1及被證29、被證1及
11 被證30之組合足以證明系爭專利一請求項12不具進步
12 性。

13 □被證1及被證3、被證1及被證29、被證1及被證30之組合是
14 否足以證明系爭專利一請求項13不具進步性？

15 (1)系爭專利一請求項13係為如申請專利範圍第12項之醫藥
16 組成物，其中該一或多種其他醫藥試劑為細胞毒性劑、
17 訊息傳遞抑制劑、抗癌劑或止吐劑，為請求項12之附屬
18 項，自包含請求項12之所有技術特徵。

19 (2)該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌被證1及被
20 證3、被證1及被證29、被證1及被證30之內容，已可輕
21 易完成系爭專利一請求項12之發明，業如上述。又被證
22 1已揭露式(I)化合物具有治療VEGF誘導之訊號傳遞所介
23 導之疾病，如腫瘤、骨髓增生不良症候群，亦如前述。
24 由於多晶型係指化合物內部晶格之空間排列而形成不同
25 之微觀結構，惟不影響化合物本身之藥理作用，是以，
26 技術領域通常知識者可獲致多晶型I式(I)化合物亦具有
27 相同治療效果。再者，該發明所屬技術領域中具有通常
28 知識者可理解既然多晶型I式(I)化合物可治療腫瘤、骨
29 髓增生不良症候群等疾病，自然有合理動機併用其他細
30 胞毒性劑、訊息傳遞抑制劑、抗癌劑加強其治療效果，
31 亦可併用止吐劑減緩抗癌用藥之嘔吐副作用，故該發明

所屬技術領域中具有通常知識者，參酌被證1及被證3、被證1及被證29、被證1及被證30之組合，可經一般例行性試驗而輕易完成系爭專利一請求項13之發明，被證1及被證3、被證1及被證29、被證1及被證30之組合足以證明系爭專利一請求項13不具進步性。

□被證1及被證3、被證1及被證29、被證1及被證30之組合是否足以證明系爭專利一請求項14不具進步性？

(1)系爭專利一請求項14係為一種包含呈多晶型I之申請專利範圍第1項之式(I)化合物與一或多種其他醫藥試劑之組合物，其用於治療以不正常血管生成或通透性增加程序、骨髓疾病、癌或致癌細胞生長為特徵之疾病。

(2)該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌被證1及被證3、被證1及被證29、被證1及被證30之內容，已可輕易完成呈多晶型I之式(I)化合物，如前所述。又被證1第16頁第1-2行揭露「本發明之化合物可與其他血管增生抑制劑同時投予」，被證1更揭露式(I)化合物具有治療VEGF誘導之訊號傳遞所介導之疾病，如腫瘤、骨髓增生不良症候群，且多晶型I之式(I)化合物亦與式(I)化合物同具相同療效，亦如前述。故而，該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌被證1及被證3、被證1及被證29、被證1及被證30之內容，經一般例行性試驗而可輕易完成系爭專利一請求項14之發明，故被證1及被證3、被證1及被證29、被證1及被證30之組合足以證明系爭專利一請求項14不具進步性。

□被證1及被證3、被證1及被證29、被證1及被證30之組合是否足以證明系爭專利一請求項15不具進步性？

(1)系爭專利一請求項15係為如申請專利範圍第14項之組合物，其中該一或多種其他醫藥試劑為細胞毒性劑、訊息傳遞抑制劑、抗癌劑或止吐劑，為請求項14之附屬項，自包含請求項14之所有技術特徵。

01 (2)該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌被證1及被
02 證3、被證1及被證29、被證1及被證30之組合可輕易完
03 成系爭專利一請求項14之發明，已如前述。又參酌被證
04 1內容可獲致多晶型I式(I)化合物可治療腫瘤、骨髓增
05 生不良症候群等疾病，業如前述，自然有合理動機併用
06 其他細胞毒性劑、訊息傳遞抑制劑、抗癌劑加強其治療
07 效果，亦可併用止吐劑減緩抗癌用藥之嘔吐副作用，可
08 輕易完成系爭專利一請求項15進一步界定之技術特徵，
09 基上，該發明所屬技術領域中具有通常知識者，參酌被
10 證1及被證3、被證1及被證29、被證1及被證30之內容，
11 可經一般例行性試驗而輕易完成系爭專利一請求項15之
12 發明，故被證1及被證3、被證1及被證29、被證1及被證
13 30之組合足以證明系爭專利一請求項15不具進步性。

14 □綜上所述：

- 15 (1)系爭專利一說明書明確且充分揭露，可使該發明所屬技
16 術領域中具有通常知識者能瞭解其內容，並據以實現。
- 17 (2)系爭專利一請求項1-15可為系爭專利一發明說明及圖式
18 所支持。
- 19 (3)被證1或被證26不足以證明系爭專利一請求項1、2、3不
20 具新穎性。
- 21 (4)被證1不足以證明系爭專利一請求項7、8、9、10、11、
22 12、14不具新穎性。
- 23 (5)被證1及被證2，被證1及被證3，被證1及被證29，被證1
24 及被證30，被證1、被證29及被證31之組合足以證明系
25 爭專利一請求項1不具進步性。
- 26 (6)被證1及被證2，被證1及被證3，被證1及被證29，被證1
27 及被證30，被證1、被證29及被證31之組合足以證明系
28 爭專利一請求項2不具進步性。
- 29 (7)被證1及被證2，被證1及被證3，被證1及被證29，被證1
30 及被證30，被證1、被證29及被證31之組合足以證明系
31 爭專利一請求項3不具進步性。

- (8)被證1、被證4及被證6之組合足以證明系爭專利一請求項4不具進步性。
- (9)被證1、被證4及被證6之組合足以證明系爭專利一請求項5不具進步性。
- (10)被證1、被證5及被證6之組合足以證明系爭專利一請求項6不具進步性。
- (11)被證1及被證3、被證1及被證29、被證1及被證30之組合足以證明系爭專利一請求項7不具進步性。
- (12)被證1、被證3及被證6，被證1、被證6及被證29，被證1、被證6及被證30之組合足以證明系爭專利一請求項8不具進步性。
- (13)被證1及被證3，被證1及被證29，被證1及被證30之組合足以證明系爭專利一請求項9不具進步性。
- (14)被證1及被證3，被證1及被證29，被證1及被證30之組合足以證明系爭專利一請求項10不具進步性。
- (15)被證1、被證3及被證6，被證1、被證6及被證29，被證1、被證6及被證30之組合足以證明系爭專利一請求項11不具進步性。
- (16)被證1及被證3，被證1及被證29，被證1及被證30之組合足以證明系爭專利一請求項12不具進步性。
- (17)被證1及被證3，被證1及被證29，被證1及被證30之組合足以證明系爭專利一請求項13不具進步性。
- (18)被證1及被證3，被證1及被證29，被證1及被證30之組合足以證明系爭專利一請求項14不具進步性。
- (19)被證1及被證3，被證1及被證29，被證1及被證30之組合足以證明系爭專利一請求項15不具進步性。

乙、系爭專利二請求項1至11應否撤銷？

- 1.查系爭專利二於95年3月6日提出申請，優先權日為94年3月7日，經智慧局於99年2月6日審定，並於99年5月21日公告，故其是否有應撤銷之原因，應以系爭專利一核准審定時所適用之92年2月6日修正公布、93年7月1日施行之專利

法（下稱93年專利法）為斷。按93年專利法第22條第1項、第4項分別規定：「凡可供產業上利用之發明，無下列情事之一者，得依本法申請取得發明專利：一、申請前已見於刊物或已公開使用者。二、申請前已為公眾所知悉者。」、「發明雖無第一項所列情事，但為其所屬技術領域中具有通常知識者依申請前之先前技術所能輕易完成時，仍不得依本法申請取得發明專利。」又發明說明應明確且充分揭露，使該發明所屬技術領域中具有通常知識者，能瞭解其內容，並可據以實施。亦為93年專利法第26條第2項所明定。

2. 系爭專利二之技術分析：

(1) 系爭專利二技術內容：

本發明係關於包括高濃度式(I)化合物及至少一種醫藥上可接受之賦形劑的醫藥組成物，該組成物於治療過度增生性疾病，例如，癌症的用途，其可用作為單一試劑或與其他抗癌治療法組合，及關於製備該組成物的方法。令人驚奇的，根據本發明之醫藥組成物中，式(I)化合物具有良好的生物利用性，及達成有效的血漿濃度。再者，根據本發明之醫藥組成物提供良好的式(I)化合物的穩定性。雖然根據本發明之錠劑中的式(I)化合物具有高濃度，令人驚奇的，其等顯示出良好釋放特性，良好生物利用性，高穩定性及足夠的硬度，由於根據本發明之醫藥組成物包含高濃度之式(I)化合物，可想而知該組成物之尺寸可允許該組成物能被良好的吞嚥。因此，該醫藥組成物可易於投服且提供高接受度。

“式(I)化合物”，“活性試劑”或“本發明之化合物”不僅指稱式I所描述之4{4-[3-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-脲基]-苯氧基}-吡啶基-2-羧酸甲酯胺，亦係指稱其之多晶型物，溶劑合物，水合物，醫藥上可接受的加成鹽類，或其之組合。於根據本發明之醫藥組成物中，較宜使用者為4{4-[3-(4-氯-3-三氟

01 甲基苯基)-脲基]-苯氧基}-吡啶-2-羧酸甲酯胺之
02 對-甲苯磺酸鹽(式(I)化合物之甲苯磺酸鹽)。更宜使
03 用者為在穩定態多晶型物I中以至少80%存在之4{4-[3
04 -(4-氯-3-三氟甲基苯基)-脲基]-苯氧基}-吡啶
05 -2-羧酸甲酯胺(式(I)化合物之甲苯磺酸鹽)的對-甲
06 苯磺酸鹽。最宜使用者為在穩定態多晶型物I及在微粒
07 子化型式中以至少80%存在之4{4-[3-(4-氯-3-三
08 氟甲基苯基)-脲基]-苯氧基}-吡啶-2-羧酸甲酯胺
09 的對-甲苯磺酸鹽(系爭專利二說明書發明內容,本院
10 卷一第100-101、102頁)。

11 (2)系爭專利二請求項:系爭專利申請專利範圍共計11項,
12 其中請求項1、11為獨立項,其餘均為附屬項(本院卷
13 一第125-126頁)。

14 ①一種用於治療哺乳類過度增生性疾病包括癌症之醫藥
15 組成物,其係一包含作為活性試劑之以該組成物之重
16 量計為至少55%部分4{4-[3-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-
17 脲基]-苯氧基}-吡啶-2-羧酸甲酯胺之對甲苯磺酸鹽
18 及至少一種選自於填充物、崩散劑、黏合劑、潤滑劑
19 及表面活性劑所組成群組之醫藥上可接受的賦形劑之
20 錠劑。

21 ②如申請專利範圍第1項之醫藥組成物,其包括以該組
22 成物之重量計為至少75%部分之活性試劑。

23 ③如申請專利範圍第1或2項之醫藥組成物,其中4-{4-
24 [3-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-脲基]-苯氧基}-吡啶-2-
25 羧酸甲酯胺之對甲苯磺酸鹽以至少80%穩定態多晶型
26 物I存在。

27 ④如申請專利範圍第1或2項之醫藥組成物,其包括以組
28 成物之重量計,至少55%部分之活性試劑,由3至20%
29 部分之填充物,由5至12%部分之崩散劑,由0.5至8%
30 部分之黏合劑,由0.2至0.8%部分之潤滑劑及由0.1至
31 2%部分之表面活性劑。

01 ⑤如申請專利範圍第1或2項中任一項之醫藥組成物，其
02 中由微晶纖維素作為填充物，由克洛斯卡美洛素鈉(c
03 roscarmellose sodium)作為崩散劑，由海普羅美素
04 (hypromellose)作為黏合劑，由硬脂酸鎂作為潤滑劑
05 及由月桂醯硫酸鈉作為表面活性劑。

06 ⑥如申請專利範圍第1或2項中任一項之醫藥組成物，其
07 為立即釋放錠劑。

08 ⑦如申請專利範圍第1或2項中任一項之醫藥組成物，其
09 中，該活性試劑係經微粒子化。

10 ⑧如申請專利範圍第7項之醫藥組成物，其中經微粒子
11 化之型式具有粒子大小為0.5至10微米。

12 ⑨如申請專利範圍第1或2項中任一項之醫藥組成物，其
13 包括以該組成物之重量計少於或等於6%之水量。

14 ⑩如申請專利範圍第1或2項中任一項之醫藥組成物，其
15 係與一種或多種細胞毒性劑，訊號轉導抑制劑，或與
16 其他抗癌劑或治療劑，以及與其等之摻合物及組合合
17 併。

18 ⑪一種使用如申請專利範圍第1至10項中任一項之醫藥
19 組成物於製造供治療哺乳類之過度增生性疾病，包括
20 癌症之藥物的用途。

21 3.系爭專利二發明說明是否未明確且充分揭露無法使該發明
22 所屬技術領域中具有通常知識者能瞭解其內容，並據以實
23 現？

24 (1)被告公司主張：系爭專利二說明書第27頁記載含有索拉
25 非尼甲苯磺酸鹽的錠劑A-D，以錠劑核心之重量計係含
26 有約78.3%至80.1%部分之活性試劑，故說明書僅揭露
27 含有約80%活性試劑之錠劑，該發明所屬技術領域具有
28 通常知識者，並無法得知含有較低比例（例如：55%-7
29 5%）或較高比例（例如85%-100%）之活性試劑的錠
30 劑該如何製備，故該發明所屬技術領域具有通常知識
31 者，即使參酌申請時之通常知識與系爭專利二說明書內

容，仍無法理解請求項1-11所請醫藥組成物及用途如何據以實現等云云（110年8月4日言詞辯論簡報第73頁，本院卷五第413頁）。查系爭專利二說明書第6頁【發明內容】第2-3行揭露「本發明係關於包括高濃度式（I）化合物及至少一種醫藥上可接受之賦形劑的醫藥組成物」（本院卷一第100頁），系爭專利二說明書實例1揭露含有式（I）化合物之甲苯磺酸鹽錠劑（A-D錠）及製備方法，其中該式（I）化合物之甲苯磺酸鹽錠劑佔整體錠劑重量約為80%，並添加微晶纖維素（填充劑，約為4.7%）、克洛斯卡美洛素鈉（崩散劑，約為10.7%）、海普羅美素（黏合劑，約為3%）、硬脂酸鎂（潤滑劑，約為0.5%）、月桂醯硫酸鈉（界面活性劑，約為0.5%）等賦形劑，其中B及C錠劑具有18個月之穩定性及硬度大於100N（本院卷一第121-124頁），故該發明所屬技術領域中具有通常知識者，足以依據系爭專利二說明書內容及實例1之步驟，經由一般例行性試驗完成並最佳化調整，而製備具有合適錠劑硬度且良好釋放特性之式（I）化合物之甲苯磺酸鹽佔整體錠劑重量55%以上之錠劑，亦不會認為製備式（I）化合物之甲苯磺酸鹽佔整體錠劑重量55%以上之錠劑會產生困難。又被告公司雖為上開主張，卻未提出使用填充劑、崩散劑、黏合劑、潤滑劑及界面活性劑，無法製備出具有足夠硬度及良好釋放特性之式（I）化合物之甲苯磺酸鹽佔整體錠劑重量55%以上之錠劑的證據。再者，依據系爭專利二說明書【先前技術】段落倒數第1-7行揭露式（I）化合物且其醫藥上可接受之鹽類為raf、VEGFR-2、p38及PDGFR激酶之有效抑制劑，而這些酶均為可用來治療包括癌症之過度增生性疾病的分子目標（本院卷一第99頁），可知式（I）化合物可用作為醫藥品來治療上述疾病。因此，就系爭專利二請求項1-11而言，

01 系爭專利二發明說明未違反93年專利法第26條第2項規
02 定。

03 (2)被告公司再主張：該發明所屬技術領域中具有通常知識
04 者已知悉藥物微粒化之粒徑過小，可能會產生問題，例
05 如：被證8第6頁將粒徑縮減至過小可能會造成藥物性質
06 的改變等云云（110年8月4日言詞辯論簡報第74頁，本
07 院卷五第413頁）。查系爭專利二說明書第18頁第8-10
08 行揭露「式（I）化合物較好以結晶型式使用，更宜為
09 以微粒子化型式使用。該微粒子化型式之平均粒徑為由
10 0.5至10微米，宜為由1至6微米，更宜為由1至3微米」
11 （本院卷一第112頁），實例1亦揭露使用微粒化之式
12 （I）化合物甲苯磺酸鹽。是以，系爭專利二說明書已
13 明確揭露該微粒化之技術特徵，該發明所屬技術領域中
14 具有通常知識者亦理解實施活性試劑微粒化之技術。而
15 被告公司並未提供以系爭專利二發明為本，將式（I）
16 化合物甲苯磺酸鹽微粒化無法製備成具有足夠硬度及良
17 好釋放特性之錠劑的證明，僅以前開被證8第6頁之記載
18 內容為主張之依據，而被證8第6頁之論點係當活性試劑
19 粒徑過小或有聚合現象而增加其疏水性而致，惟被證8
20 第6頁亦同時指明為避免上開狀況，須監測微粒大小的
21 變化及隨時注意型態之變化，並非微粒化之技術特徵於
22 醫藥領域之應用定然導致錠劑製備失敗，被告公司前開
23 主張，顯然過度推衍被證8第6頁之記載內容，並不可
24 採。

25 (3)是以，被告公司主張系爭專利二發明說明並未明確且充
26 分揭露，無法使該發明所屬技術領域中具有通常知識者
27 能瞭解其內容，並據以實現云云，難認有據。

28 4.被證9是否足以證明系爭專利二請求項1不具新穎性？

29 (1)系爭專利二請求項1係為一種用於治療哺乳類過度增生
30 性疾病包括癌症之醫藥組成物，其係一包含作為活性試
31 劑之以該組成物之重量計為至少55%部分之4{4-[3-(4-

01 氯-3-三氟甲基苯基)-脲基]-苯氧基}-吡啶-2-羧酸甲酯
02 胺之對甲苯磺酸鹽及至少一種選自於填充物、崩散劑、
03 黏合劑、潤滑劑及表面活性劑所組成群組之醫藥上可接
04 受的賦形劑之錠劑。

05 (2)查被證9【0006、0007、0027】段落揭露BAY 43-9006
06 (即被證9圖2，本院卷二第199頁)作為RAF抑制劑(可
07 治療特定形式之癌症，如：慢性骨髓性白血病)，而包
08 含該BAY 43-9006之醫藥組合物之投服方式，特別如：
09 可以口服方式投藥(本院卷二第230、204頁)。又BAY
10 43-9006結構相同於4{4-[3-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-脲
11 基]-苯氧基}-吡啶-2-羧酸甲酯胺一事，原告公司並無
12 爭執。再者，【0033】段落揭露該醫藥組成物較佳為口
13 服劑型，且較佳為與合適的賦形劑混合並製作成錠劑，
14 並列舉多種適合的賦形劑，如填充劑、黏合劑、崩散
15 劑、潤滑劑等(本院卷二第204-205頁)，【0030】段
16 落則揭露醫藥組成物中活性成分較佳含有20%至90%
17 (本院卷二第204頁)，而由系爭專利二請求項2內容，
18 其中活性試劑之含量範圍可解釋為55%-100%，此範圍
19 已涵蓋被證9所揭露活性成分範圍20-90%之90%之範圍
20 端點，惟被證9與系爭專利二請求項1相較，兩者差異為
21 被證9未揭露4{4-[3-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-脲基]-苯
22 氧基}-吡啶-2-羧酸甲酯胺之對甲苯磺酸鹽，故被證9不
23 足以證明系爭專利二請求項1不具新穎性。

24 5.被證9是否足以證明系爭專利二請求項2不具新穎性？

25 系爭專利二請求項2係為如申請專利範圍第1項之醫藥組成
26 物，其包括以該組成物之重量計為至少75%部分之活性試
27 劑，其為請求項1之附屬項，自包含請求項1之全部技術特
28 徵。然被證9並未揭露4{4-[3-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-脲
29 基]-苯氧基}-吡啶-2-羧酸甲酯胺之對甲苯磺酸鹽，如前
30 所述，故被證9不足以證明系爭專利二請求項2不具新穎
31 性。

01 6.被證1及被證10，被證9及被證10，被證9及被證32，被證1
02 0及被證32，被證1、被證10及被證33，被證1、被證10及
03 被證34，被證1、被證10及被證35之組合是否足以證明系
04 爭專利二請求項1不具進步性？

05 (1)被證1、9、32-35均屬索拉非尼（sorafenib）治療癌症
06 相關疾病之專利或醫藥技術文獻，而被證10屬錠劑技術
07 之教科書，故被證1、9、10、32-35均屬醫藥領域之技
08 術文件具有技術領域之關連性，是以，該發明所屬技術
09 領域中具有通常知識者有組合被證1及被證10，被證9及
10 被證10，被證9及被證32，被證10及被證32，被證1、被
11 證10及被證33，被證1、被證10及被證34，被證1、被證
12 10及被證35之動機。

13 (2)被證1及被證10之組合：

14 ①查被證1摘要揭露關於芳基脲化合物用於治療血管內
15 皮生長因子（VEGF）訊號傳遞所介導之疾病，例如治
16 療腫瘤之用途，被證1請求項22揭露一種治療方法，
17 包含使用「N -(4 -氯- 3 - (三氟甲基) 苯基)-
18 N' -(4-(2-(N- 甲基氨基甲醯基)-4- 吡啶氧基) 苯
19 基) 甲苯磺酸脲酯」，均如前述。而兩造對於被證1
20 請求項22之上開化合物即為系爭專利二請求項1之「4
21 {4-[3-(4- 氯-3-三氟甲基 苯基)-脲基]- 苯氧基}-吡
22 啶-2-羧酸甲醯胺之對甲苯磺酸鹽」一事，並無爭
23 執。而被證1第26頁第1個完整段落已揭露「用於口服
24 的組合物係可根據領域中已知的合適方法製備，這類
25 組合物可包括選自包含以下之群組的一或多種試劑：
26 稀釋劑、甜味劑、調味劑、著色劑和防腐劑，以提供
27 口服製劑。錠劑含有活性成分，混合有製造錠劑適用的
28 無毒可藥用賦形劑，這些賦形劑可為惰性稀釋劑，
29 ……造粒劑和崩散劑，……黏合劑，……潤滑劑/表
30 面活性劑」（本院卷一第393頁），被證1與系爭專利
31 二之請求項1之差異在於被證1未揭露「至少55%部分

之4{4-[3-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-脲基]-苯氧基}-吡啶-2-羧酸甲酯胺之對甲苯磺酸鹽」。

②而被證10係關於錠劑之教科書，被證10第64頁右欄第3完整段落揭露「一般而言會將錠劑製作得應越小越好，特別是必須整顆吞嚥的錠劑」（本院卷二第209頁），被證10第65頁表2/1建議活性試劑的各種劑量對應所需錠劑之總重錠劑尺寸，特別如：當活性試劑的劑量為150至250 mg，需要錠劑總重量為180-280 mg，錠劑直徑為9 mm（本院卷二第209頁），經換算活性劑量的重量比約為83.3%至89.3%（計算式： $150/180 \times 100 = 83.3\%$ ； $250/280 \times 100 = 89.3\%$ ），是以，該被證10已然揭露活性成分可佔錠劑總重量超過55%以上之技術特徵。雖被證10並無特定指明該活性成分為4{4-[3-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-脲基]-苯氧基}-吡啶-2-羧酸甲酯胺之對甲苯磺酸鹽，然被證1係一化合物專利，揭露一式I化合物或鹽類、前驅藥或其立體異構物，投予罹患血管新生或高透化性病程為特徵之疾病的人類或其他動物（被證1摘要，本院卷一第371頁），該式I化合物包含系爭專利二請求項1中化合物，且被證1教示包含該式I化合物口服組成物可經合適方法製備，如可為錠劑，並揭露可使用稀釋劑、造粒劑、崩散劑、黏合劑、潤滑劑/表面活性劑等賦形劑，故可與被證10錠劑製備中關於活性成分重量與對應錠劑總重量之技術相連結。是以，該發明所屬技術領域中具有通常知識者，參酌被證1及被證10自有合理動機將製備包含4{4-[3-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-脲基]-苯氧基}-吡啶-2-羧酸甲酯胺之對甲苯磺酸鹽的錠劑時，製備4{4-[3-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-脲基]-苯氧基}-吡啶-2-羧酸甲酯胺之對甲苯磺酸鹽佔55%以上之錠劑。

01 ③再者，系爭專利二說明書實例1錠劑配方雖揭露約80w
02 t%之式(I)化合物之甲苯磺酸鹽(即4{4-[3-(4-氯-
03 3-三氟甲基苯基)-脲基]-苯氧基}-吡啶-2-羧酸甲酯
04 胺之對甲苯磺酸)錠劑(A-D錠)具有超過18個月之
05 穩定性，且硬度大於100N及15分鐘後近乎100%之釋
06 放，然上開效果係由整體錠劑配方所產生，尚無法認
07 定係由55%以上(如約80%)之式(I)化合物之甲
08 苯磺酸鹽所單方面產生之優異功效；又系爭專利二說
09 明書未提供55%以上或55%以下之式(I)化合物之
10 甲苯磺酸鹽於相同錠劑配方成分相較下，55%以上之
11 式(I)化合物之甲苯磺酸鹽之錠劑可產生何種無法
12 預期之功效，故難認系爭專利二請求項1發明具有無
13 法預期之功效，該發明所屬技術領域中具有通常知識
14 者參酌被證1及被證10之內容，具有合理動機經一般
15 例行性試驗而可輕易完成系爭專利二請求項1之發
16 明，被證1及被證10之組合足以證明系爭專利二請求
17 項1不具進步性。

18 (3)被證9及被證10之組合：

19 ①查被證9【0006、0007、0027】段落揭露以BAY 43-90
20 06(與sorafenib同結構)，特別如：可以口服方式
21 投藥，【0033】段落揭露該醫藥組成物較佳為口服劑
22 型，且較佳為與合適的賦形劑混合並製作成錠劑，並
23 列舉多種適合的賦形劑，如填充劑、黏合劑、崩散
24 劑、潤滑劑等，【0030】段落揭露醫藥組成物中活性
25 成分較佳含有20%至90%，均如前述。又被證9揭露
26 使用BAY 43-9006用以治療關於RAF-MEK-ERK分子訊息
27 傳遞途徑活性上調有關之癌症，特別如慢性骨髓性細
28 胞白血病(參摘要、第0011及0012段，本院卷二第19
29 7、203頁)，是以，被證9與系爭專利二請求項1之差
30 異在於未揭露4{4-[3-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-脲基]

01 -苯氧基}-吡啶-2-羧酸甲醯胺係以對甲苯磺酸反應形
02 成對甲苯磺酸鹽類形式。

03 ②惟依原告公司所提供之原證34（即系爭專利二於審查
04 階段，針對審查意見提出之申復書）第2頁第四點揭
05 露關於比較包含相同莫耳濃度之式（I）化合物（BAY
06 43-9006）與式（I）化合物之對甲苯磺酸鹽（BAY54-
07 9085）的錠劑之溶離試驗結果，該結果顯示包含式
08 （I）化合物之對甲苯磺酸鹽（BAY54-9085）的錠劑
09 於pH1.0在15分鐘後完全溶解，反之，包含式（I）化
10 合物（BAY43-9006）的錠劑於pH1.0在15分鐘後溶解
11 率低於80%（本院卷四第318-319頁），可理解系爭
12 專利二請求項1之醫藥組成物中4{4-[3-(4-氯-3-三氟
13 甲基苯基)-脲基]-苯氧基}-吡啶-2-羧酸甲醯胺之
14 「對甲苯磺酸鹽」形式，相較於4{4-[3-(4-氯-3-三
15 氟甲基苯基)-脲基]-苯氧基}-吡啶-2-羧酸甲醯胺，
16 可理解「對甲苯磺酸鹽」形式具有優異的崩散度及溶
17 解度。然由於醫藥上可接受之鹽眾多，究係何種鹽類
18 能促進「4{4-[3-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-脲基]-苯
19 氧基}-吡啶-2-羧酸甲醯胺」之優異的崩散度及溶解
20 度，尚非該發明所屬技術領域中具有通常知識者可經
21 一般例行性試驗可輕易完成，因此，縱使參酌被證10
22 揭露活性成分可佔錠劑總重量超過55%以上之技術特
23 徵，仍無法一般例行性而可輕易完成系爭專利二請求
24 項1之發明，故被證9及被證10之組合不足以證明系爭
25 專利二請求項1不具進步性。

26 (4)被證9及被證32之組合：

27 ①被證9與系爭專利二請求項1之差異在於，未揭露4{4-
28 [3-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-脲基]-苯氧基}-吡啶-2-
29 羧酸甲醯胺係以對甲苯磺酸反應形成對甲苯磺酸鹽類
30 形式，業如前述。

01 ②查被證32係以BAY 43-9006，一種新型雙重作用的Raf
02 激酶和血管內皮生長因子受體抑制劑，透過69位罹患
03 晚期難治性實質固態瘤的研究而建立BAY 43-9006的
04 安全性和藥物動力學（摘要之目的，本院卷三第355
05 頁）），而BAY 43-9006（50-800毫克）每天投藥一
06 次或兩次，每週交換給藥頻率（摘要之目的，本院卷
07 三第355頁），且提供「BAY 43-9006」之方式為「BA
08 Y 43-9006 甲苯磺酸鹽（tosylate）」形式之50毫克
09 錠劑（研究設計第3段倒數第1-2行，本院卷三第356
10 頁），惟被證32內容係執行一劑量遞增研究之臨床試
11 驗，並非研究錠劑之製備，該發明所屬技術領域中具
12 通常知識者並無合理動機將「BAY43-9006 甲苯磺酸
13 鹽」形式取代被證9之「BAY 43-9006」，並進行錠劑
14 製備，進而完成系爭專利二請求項1之發明，故被證9
15 及被證32之組合不足以證明系爭專利二請求項1不具
16 進步性。

17 (5)被證10及被證32之組合：

18 ①被證10雖揭露活性成分佔整體錠劑總重量之建議量，
19 惟與系爭專利二請求項1相較，其差異在於被證10未
20 揭露系爭專利二請求項1之「治療哺乳類過度增生性
21 疾病包括癌症」、「至少55%部分之4{4-[3-(4-氯-3-
22 三氟甲基苯基)-脲基]-苯氧基}-吡啶-2-羧酸甲酯胺
23 之對甲苯磺酸鹽」及「至少一種選自於填充物、崩散
24 劑、黏合劑、潤滑劑及表面活性劑所組成群組之醫藥
25 上可接受的賦形劑」。

26 ②而被證32雖有揭露BAY 43-9006 甲苯磺酸鹽形式（等
27 同於4{4-[3-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-脲基]-苯氧基}
28 -吡啶-2-羧酸甲酯胺之對甲苯磺酸鹽），及使用該BA
29 Y 43-9006治療晚期難治性實質固態瘤，然被證32內
30 容係執行一劑量遞增研究之臨床試驗，並非研究錠劑
31 之製備，亦未特定揭露系爭專利二請求項1賦形劑種

類，該發明所屬技術領域中具通常知識者並無合理動機將被證32揭露之BAY 43-9006甲苯磺酸鹽形式用於被證10之錠劑製備，亦無法經由一般例行性試驗而輕易完成系爭專利二請求項1之發明，故被證10及被證32之組合不足以證明系爭專利二請求項1不具進步性。

(6)被證1、被證10及被證33之組合：

由於被證1及被證10之組合足以證明系爭專利二請求項1不具進步性，是以，就該發明所屬技術領域中具有通常知識者可理解被證1、被證10及被證33，亦足以證明系爭專利二請求項1不具進步性。

(7)被證1、被證10及被證34之組合：

由於被證1及被證10之組合足以證明系爭專利二請求項1不具進步性，是以，就該發明所屬技術領域中具有通常知識者可理解被證1、被證10及被證34之組合亦足以證明系爭專利二請求項1不具進步性。

(8)被證1、被證10及被證35之組合：

由於被證1及被證10之組合足以證明系爭專利二請求項1不具進步性，是以，就該發明所屬技術領域中具有通常知識者可理解被證1、被證10及被證35之組合亦足以證明系爭專利二請求項1不具進步性。

(9)原告公司雖主張「被證1揭示大量化合物及其藥學上可接受之鹽，並例示索拉非尼之製備流程，但未揭示索拉非尼之對甲苯磺酸鹽之製備方式，亦未教示或建議索拉非尼、索拉非尼之對甲苯磺酸鹽或索拉非尼之其他鹽類形式何者較佳。」云云（110年5月18日民事準備（三）狀第11頁第1點，本院卷四第355頁）。然被證1既然已於請求項22治療方法請求項揭露系爭專利二請求項1之「4{4-[3-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-脲基]-苯氧基}-吡啶-2-羧酸甲酯胺之對甲苯磺酸鹽」（即索拉非尼之對甲苯磺酸鹽），該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌上開內容，可理解被證1已使用之索拉非尼之特定

鹽類（對甲苯磺酸鹽）具有相較其他醫藥上可接受之鹽類展現所欲性質並用於治療VEGF訊息傳遞途徑之所引起之疾病。雖然被證1並未揭露索拉非尼之對甲苯磺酸鹽的製備方式，惟該製備方式係為該發明所屬技術領域中具有通常知識者之習知技術範圍，故而，該技術領域通常知識者依據被證1揭露內容，並不會認定被證1未揭露索拉非尼之對甲苯磺酸鹽之技術概念，亦不會認為索拉非尼之對甲苯磺酸鹽無法被製備，原告公司前開主張，難認可採。

(10)原告公司又主張：系爭專利二之含有55%索拉非尼之對甲苯磺酸鹽之錠劑，同時具有高硬度及快速崩散之技術功效，如系爭專利二說明書實例1及原證34所示，系爭專利二之含有至少55%索拉非尼之對甲苯磺酸鹽之錠劑，卻能在高藥載量的情況下同時達成高硬度（>100 N）及快速崩散（20秒內崩散）屬無法預期之作用等云云（民事準備五狀第23頁第（七）點，本院卷五第183-184頁）。由於該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌被證1及被證10之內容，已可輕易完成系爭專利二請求項1之發明，詳如前述，故當可輕易完成「至少55%部分之4{4-[3-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-脲基]-苯氧基}-吡啶-2-羧酸甲酯胺之對甲苯磺酸鹽及至少一種選自於填充物、崩散劑、黏合劑、潤滑劑及表面活性劑所組成群組之醫藥上可接受的賦形劑之錠劑」，且就醫藥領域而言，論及錠劑一般係指立即釋放錠，理應有具有足夠硬度及快速崩散之特性，是以，系爭專利二發明具有高硬度及快速崩散之特性，相較於被證1及被證10之內容，並未有無法預期之作用，原告公司前開主張，並不足採。

6.被證1及被證10，被證9及被證10，被證9及被證32，被證10及被證32，被證1、被證10及被證33，被證1、被證10及

被證34，被證1、被證10及被證35之組合是否足以證明系爭專利二請求項2不具進步性？

(1)系爭專利二請求項2係為如申請專利範圍第1項之醫藥組成物，其包括以該組成物之重量計為至少75%部分之活性試劑，係為請求項1之附屬項，自包含請求項1之全部技術特徵。

(2)被證1、被證10之組合：

該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌被證1及被證10之內容，可經一般例行性試驗而輕易完成系爭專利二請求項1之發明，特別是「至少55%部分之4{4-[3-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-脲基]-苯氧基}-吡啶-2-羧酸甲醯胺之對甲苯磺酸鹽」，已如前述。而系爭專利二請求項2雖進一步界定「至少75%部分之活性試劑」，然系爭專利二說明書並未提供單僅「至少75%部分之活性試劑」相較於先前技術會有產生何種無法預期之技術功效，是以，該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌被證1及被證10之內容，仍可經一般例行性試驗而輕易完成系爭專利二請求項2之發明，故被證1及被證10之組合足以證明系爭專利二請求項2不具進步性。

(3)被證9、被證10之組合：

因被證9並未揭露「4{4-[3-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-脲基]-苯氧基}-吡啶-2-羧酸甲醯胺之對甲苯磺酸鹽」形式，故該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌被證9、被證10之內容，自無法完成系爭專利二請求項2所進一步界定之「至少75%部分之活性試劑」（該活性試劑即為4{4-[3-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-脲基]-苯氧基}-吡啶-2-羧酸甲醯胺之對甲苯磺酸鹽形式），故被證9及被證10之組合不足以證明系爭專利二請求項2不具進步性。

(4)被證9、被證32之組合：

由於該發明所屬技術領域中具有通常知識者無法將被證32所揭露之「BAY 43-9006 甲苯磺酸鹽」取代被證9之「BAY 43-9006」，自無法輕易完成系爭專利二請求項1之「至少55%部分之4{4-[3-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-脲基]-苯氧基}-吡啶-2-羧酸甲酯胺之對甲苯磺酸鹽」，遑論系爭專利二請求項2所進一步界定之「至少75%部分之活性試劑」，故被證9、被證32之組合不足以證明爭專利二請求項2不具進步性。

(5)被證10、被證32之組合：

由於該發明所屬技術領域中具有通常知識者，參酌被證10、被證32之內容，並未有合理動機將被證32「BAY 43-9006 甲苯磺酸鹽」應用於被證10之錠劑製作，因無法經一般例行性試驗而輕易完成爭專利二請求項1之發明，自然無法完成系爭專利二請求項2進一步界定之技術特徵，故被證10、被證32之組合不足以證明爭專利二請求項2不具進步性。

(6)被證1、被證10及被證33之組合：

由於被證1及被證10之組合足以證明系爭專利二請求項2不具進步性，是以，就該發明所屬技術領域中具有通常知識者可理解被證1、被證10及被證33之組合亦足以證明系爭專利二請求項2不具進步性。

(7)被證1、被證10及被證34之組合：

由於被證1及被證10之組合足以證明系爭專利二請求項2不具進步性，是以，就該發明所屬技術領域中具有通常知識者可理解被證1、被證10及被證34之組合亦足以證明系爭專利二請求項2不具進步性。

(8)被證1、被證10及被證35之組合：

由於被證1及被證10之組合足以證明系爭專利二請求項2不具進步性，是以，就該發明所屬技術領域中具有通常知識者可理解被證1、被證10及被證35之組合亦足以證明系爭專利二請求項2不具進步性。

01 7.被證1及被證10，被證9及被證10，被證9及被證32，被證1
02 0及被證32，被證1、被證10及被證33，被證1、被證10及
03 被證34，被證1、被證10及被證35之組合是否足以證明系
04 爭專利二請求項3不具進步性？

05 (1)系爭專利二請求項3係為如申請專利範圍第1或2項之醫
06 藥組成物，其中4-{4-[3-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-脲
07 基]-苯氧基}-吡啶-2-羧酸甲酯胺之對甲苯磺酸鹽以至
08 少80%穩定態多晶型物I存在，為請求項1或2之附屬項，
09 自包含請求項1或2之全部技術特徵。

10 (2)被證1及被證10，被證1、被證10及被證33，被證1、被
11 證10及被證34，被證1、被證10及被證35之組合：

12 ①系爭專利二請求項3係進一步界定「4-{4-[3-(4-氯-3-
13 -三氟甲基苯基)-脲基]-苯氧基}-吡啶-2-羧酸甲酯胺
14 之對甲苯磺酸鹽以至少80%穩定態多晶型物I存在」，
15 而鑑於被證1已揭露「4-{4-[3-(4-氯-3-三氟甲基苯
16 基)-脲基]-苯氧基}-吡啶-2-羧酸甲酯胺之對甲苯磺
17 酸鹽」，該發明所屬技術領域中具有通常知識者基於
18 藥物活性成分之多晶型現象係普遍存在之認知，自可
19 經一般例行性試驗而輕易製備而成該4-{4-[3-(4-氯-
20 3-三氟甲基苯基)-脲基]-苯氧基}-吡啶-2-羧酸甲酯
21 胺之對甲苯磺酸鹽之穩定態多晶型物I。

22 ②又因系爭專利二說明書僅引用「4-{4-[3-(4-氯-3-三
23 氟甲基苯基)-脲基]-苯氧基}-吡啶-2-羧酸甲酯胺之
24 對甲苯磺酸鹽之穩定態多晶型物I之『製備方法』係
25 說明於專利申請案EP00000000.8及EP04023130.0
26 中」，並未記載該多晶型物I具有何種製藥上之有利
27 功效而為該發明所屬技術領域中具有通常知識者須詳
28 加考量，故單就製備多晶型物而言，依據「4-{4-[3-
29 (4-氯-3-三氟甲基苯基)-脲基]-苯氧基}-吡啶-2-羧
30 酸甲酯胺之對甲苯磺酸鹽」為已知之基礎下，其穩定
31 態之多晶型物I實為該發明所屬技術領域中具有通常

知識者自可經一般例行性試驗而可輕易完成。由於被證1及被證10，被證1、被證10及被證33，被證1、被證10及被證34，被證1、被證10及被證35之組合足以證明系爭專利二請求項1或2不具進步性，且該發明所屬技術領域中具有通常知識者可輕易完成4-{4-[3-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-脲基]-苯氧基}-吡啶-2-羧酸甲酯胺之對甲苯磺酸鹽之穩定態多晶型物I，自有合理動機使用純度高且無其他雜質之該穩定態多晶型物I，是以，系爭專利二請求項3所進一步界定之「4-{4-[3-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-脲基]-苯氧基}-吡啶-2-羧酸甲酯胺之對甲苯磺酸鹽以至少80%穩定態多晶型物I存在」，可為該發明所屬技術領域中具有通常知識者經一般例行性試驗而可輕易完成。

③綜上，被證1及被證10，被證1、被證10及被證33，被證1、被證10及被證34，被證1、被證10及被證35之組合足以證明系爭專利二請求項3不具進步性。

(3)被證9及被證10，被證9及被證32，被證10及被證32之組合：

被證9及被證10，被證9及被證32，被證10及被證32之組合，不足以證明系爭專利二請求項1或2不具進步性，業如前述。故被證9及被證10，被證9及被證32，被證10及被證32之組合，亦不足以證明系爭專利二請求項3不具進步性。

8.被證1及被證10，被證9及被證10，被證9及被證32，被證10及被證32，被證1、被證10及被證33，被證1、被證10及被證34，被證1、被證10及被證35之組合是否足以證明系爭專利二請求項4不具進步性？

(1)系爭專利二請求項4係為如申請專利範圍第1或2項之醫藥組成物，其包括以組成物之重量計，至少55%部分之活性試劑，由3至20%部分之填充物，由5至12%部分之崩散劑，由0.5至8%部分之黏合劑，由0.2至0.8%部分之潤

滑劑及由0.1至2%部分之表面活性劑，為請求項1或2之附屬項，自包含請求項1或2之全部技術特徵。

(2)被證1及被證10之組合：

查被證1第26頁第4-20行「用於口服的組合物係可根據製藥領域中已知的合適方法製備，這類組合物可包括選自包含以下之群組的一或多種試劑：稀釋劑、甜味劑、調味劑、著色劑和防腐劑，以提供適口服製劑。錠劑含有活性成分，混合有製造錠劑適用的無毒可藥用賦形劑，這些賦形劑可為惰性稀釋劑，例如碳酸鈣、碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉；造粒劑和崩散劑，例如玉米澱粉、微晶纖維素、羧甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素或藻酸；黏合劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石粉；以潤滑劑/表面活性劑，例如月桂醯硫酸鈉。錠劑可為未包衣，也可採用已知技術進行包衣來延緩胃腸道的崩解和吸收，藉此藥效更持久，也可使用例如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯的一延釋材料。這些化合物係可製備成固體、快速釋放的型式」（本院卷一第393頁），而如前述，該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌被證1及被證10之組合，已可經一般例行性試驗完成系爭專利二請求項1及2之發明，此即謂可完成「至少55%部分之活性試劑」之技術特徵，而系爭專利二請求項4其他賦形劑，如：填充劑、崩散劑等，基於被證1已揭露可適用於該活性試劑之多種賦形劑類，該發明所屬技術領域中具有通常知識者，可應用該等賦形劑而輕易製備系爭專利二請求項4之醫藥組成物，亦可經一般例行性試驗輕易調整各種賦形劑之最適化比例，且系爭專利二請求項4的賦形劑比例並未有無法預期之功效，故被證1及被證10之組合足以證明系爭專利二請求項4不具進步性。

(3)被證9及被證10，被證9及被證32，被證10及被證32之組合：

01 被證9及被證10，被證9及被證32，被證10及被證32之組
02 合並無法完成系爭專利二請求項1及2之發明，業如前
03 述，則該發明所屬技術領域中具有通常知識者自無法參
04 酌被證9及被證10，被證9及被證32，被證10及被證32之
05 組合經一般例行性試驗而完成系爭專利二請求項4之發
06 明，故被證9及被證10，被證9及被證32，被證10及被證
07 32之組合不足以證明系爭專利二請求項4不具進步性。

08 (4)被證1、被證10及被證33，被證1、被證10及被證34，被
09 證1、被證10及被證35之組合：

10 由於被證1及被證10之組合足以證明系爭專利二請求項4
11 不具進步性，是以，被證1、被證10及被證33，被證1、
12 被證10及被證34，被證1、被證10及被證35之組合自當
13 足以證明系爭專利二請求項4不具進步性。

14 9.被證1及被證10，被證9及被證10，被證9及被證32，被證1
15 0及被證32，被證7、被證9及被證32，被證7、被證10及被
16 證32，被證1、被證10及被證33，被證1、被證10及被證3
17 4，被證1、被證10及被證35，被證1、被證7及被證10，被
18 證7、被證9及被證10之組合是否足以證明系爭專利二請求
19 項5不具進步性？

20 (1)系爭專利二請求項5係為如申請專利範圍第1或2項中任
21 一項之醫藥組成物，其中由微晶纖維素作為填充物，由
22 克洛斯卡美洛素鈉(croscarmellose sodium)作為崩散
23 劑，由海普羅美素(hypromellose)作為黏合劑，由硬脂
24 酸鎂作為潤滑劑及由月桂醯硫酸鈉作為表面活性劑，為
25 請求項1或2之附屬項，自包含請求項1或2之全部技術特
26 徵。

27 (2)被證1、9、32-35均屬索拉非尼(sorafenib)治療癌症
28 相關疾病之專利或醫藥技術文獻，被證7係屬製備固態
29 劑型之要組成物的預配方研究，於第250頁表13.16揭露
30 錠劑中主要賦形劑，包括稀釋劑、黏合劑、崩散劑及潤
31 滑劑（本院卷二第128頁），而被證10屬錠劑技術之教

01 科書，故被證1、7、9、10、32-35均屬醫藥領域之技術
02 文件具有技術領域之關連性，是以，該發明所屬技術領
03 域中具有通常知識者有組合被證1及被證10，被證9及被
04 證10，被證9及被證32，被證10及被證32，被證7、被證
05 9及被證32，被證7、被證10及被證32，被證1、被證10
06 及被證33，被證1、被證10及被證34，被證1、被證10及
07 被證35，被證1、被證7及被證10，被證7、被證9及被證
08 10之動機。

09 (3)被證1及被證10之組合：

10 被證1及被證10之組合雖足以證明系爭專利二請求項1及
11 2不具進步性，惟被證1並未具體揭露系爭專利二請求項
12 5進一步界定之微晶纖維素作為填充物，由克洛斯卡美
13 洛素鈉(croscarmellose sodium)作為崩散劑，由海普
14 羅美素(hypromellose)作為黏合劑，由硬脂酸鎂作為潤
15 滑劑，惟上開界定之填充物、崩散劑、黏合劑、潤滑劑
16 及表面活性劑，就該發明所屬技術領域中具有通常知識
17 者而言，其所界定特定賦形劑，均為習知技術領域，且
18 系爭專利二說明書並未提供該特定賦形劑會產生無法預
19 期之效果，是以，該發明所屬技術領域中具有通常知識
20 者參酌被證1及被證10之組合，可經一般例行性試驗而
21 輕易完成系爭專利二請求項5之發明，被證1及被證10之
22 組合足以證明系爭專利二請求項5不具進步性。

23 (4)被證1、被證7及被證10之組合：

24 就該發明所屬技術領域中具有通常知識者所知悉，系爭
25 專利二請求項5中海普羅美素(hypromellose)係為羥丙
26 基甲基纖維素，填充物與稀釋劑於賦形劑扮演類似的角
27 色，均用於製備製劑時，用以充填體積之用，查被證7
28 第250頁表13.16揭露克洛斯卡美洛素鈉(croscarmellos
29 e sodium)作為崩散劑，海普羅美素(hypromellose)作
30 為黏合劑，硬脂酸鎂作為潤滑劑，並未具體揭露月桂醯
31 硫酸鈉作為表面活性劑；惟被證1已揭露月桂醯硫酸鈉

01 作為表面活性劑，故該發明所屬技術領域中具有通常知
02 識者參酌被證1、被證7及被證10之組合，可經一般例行
03 性試驗而輕易完成系爭專利二請求項5之發明，被證1、
04 被證7及被證10之組合足以證明系爭專利二請求項5不具
05 進步性。

06 (5)被證1、被證10及被證33、被證1、被證10及被證34，被
07 證1、被證10及被證35之組合：

08 由於被證1及被證10之組合足以證明系爭專利二請求項5
09 不具進步性，是以，被證1、被證10及被證33、被證1、
10 被證10及被證34，被證1、被證10及被證35之組合自當
11 足以證明系爭專利二請求項5不具進步性。

12 (6)被證9及被證10，被證9及被證32，被證10及被證32之組
13 合：

14 承前所述，被證9及被證10，被證9及被證32，被證10及
15 被證32之組合不足以證明系爭專利二請求項1及2不具進
16 步性，由於系爭專利二請求項5係為請求項1或2之附屬
17 項，自包含請求項1或2全部技術特徵，是以，就該發明
18 所屬技術領域中具有通常知識者自無法參酌被證9及被
19 證10，被證9及被證32，被證10及被證32之組合經一般
20 例行性試驗而可輕易完成系爭專利二請求項5之發明，
21 被證9及被證10，被證9及被證32，被證10及被證32之組
22 合不足以證明系爭專利二請求項5之進步性。

23 (7)被證7、被證9及被證32，被證7、被證10及被證32，被
24 證7、被證9及被證10之組合：

25 被證9及被證10，被證9及被證32，被證10及被證32之組
26 合不足以證明系爭專利二請求項5之進步性，已如前
27 述，而被證7並不足以彌補被證9及被證10，被證9及被
28 證32，被證10及被證32之組合之不足，故被證7、被證9
29 及被證32，被證7、被證10及被證32，被證7、被證9及
30 被證10之組合不足以否定系爭專利二請求項5之進步
31 性。

01 10.被證1及被證10，被證9及被證32，被證10及被證32，被證
02 9、被證32及被證36，被證10、被證32及被證36，被證9、
03 被證10及被證36之組合是否足以證明系爭專利二請求項6
04 不具進步性？

05 (1)系爭專利二請求項6係為如申請專利範圍第1或2項中任
06 一項之醫藥組成物，其為立即釋放錠劑，為請求項1或2
07 之附屬項，自包含請求項1或2之全部技術特徵。

08 (2)被證1、9、32均屬索拉非尼（sorafenib）治療癌症相
09 關疾病之專利或醫藥文獻，被證36揭露結構相似於索拉
10 非尼（sorafenib）之式（I）化合物治療raf、VEGFR、
11 PDGFR、p38及flt-3等訊息傳遞路徑所介導之疾病，被
12 證10屬錠劑技術之教科書，故被證1、9、10、32及36均
13 屬醫藥領域之技術文件，具有技術領域之關連性，是
14 以，該發明所屬技術領域具有通常知識者具有組合被證
15 1及被證10，被證9及被證32，被證10及被證32，被證
16 9、被證32及被證36，被證10、被證32及被證36，被證
17 9、被證10及被證36之動機。

18 (3)被證1及被證10之組合：

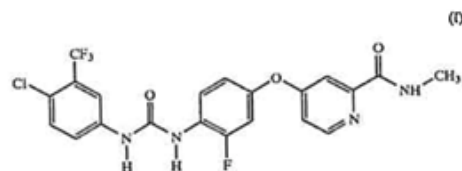
19 被證1及被證10足以證明系爭專利二請求項1或2不具進
20 步性，業如前述。又系爭專利二請求項6係進一步所請
21 醫藥組合物為立即釋放錠劑，惟立即釋放錠劑屬醫藥領
22 域中最常見之劑型，其製備錠劑之方法亦為醫藥領域從
23 業者所習知，被證1第26頁第2段揭露被證1化合物可製
24 備成固體速釋劑型（本院卷一第393頁），益證請求項1
25 或2之4-{4-[3-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-脲基]-苯氧基}
26 -吡啶-2-羧酸甲醯胺之對甲苯磺酸鹽可作為速釋錠劑活
27 性成分，故該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌
28 被證1及被證10，可經一般例行性試驗而可輕易完成系
29 爭專利二請求項6之發明，被證1及被證10之組合足以證
30 明系爭專利二請求項6不具進步性。

31 (4)被證9及被證32，被證10及被證32之組合：

被證9及被證32、被證10及被證32之組合無法證明系爭專利二請求項1或2不具進步性，自不足以證明系爭專利二請求項6不具進步性。

(5)被證9、被證32及被證36之組合：

如前所述，被證9及被證32之組合無法證明系爭專利二請求項1或2不具進步性，被證36揭露之式(I)化合物



與請求項1或2之4-{4-[3-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-脲基]-苯氧基}-吡啶-2-羧酸甲酯胺之對甲苯磺酸鹽相近，差異在於被證36式(I)化合物苯基多1個氟取代基，且未呈現對甲苯磺酸鹽，並未彌補被證9及被證32之不足，故該發明所屬技術領域中具有通常知識者可理解縱參酌被證9、被證32及被證36之內容，亦無法經一般例行性試驗而輕易完成系爭專利二請求項1或2之發明，無法證明系爭專利二請求項1或2不具進步性，自不足以證明系爭專利二請求項6不具進步性。

(6)被證10、被證32及被證36之組合：

被證10及被證32之組合無法證明系爭專利二請求項1或2不具進步性，業如前述，雖被證36第0203段揭露立即釋放錠劑或膠囊劑型，惟被證36式(I)化合物苯基多1個氟取代基，且未呈現對甲苯磺酸鹽，並未彌補被證10及被證32之不足，是以，該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌被證10、被證32及被證36之內容，無法經一般例行性試驗而輕易完成系爭專利二請求項1或2之發明，遑論輕易完成系爭專利二請求項6，故被證10、被證32及被證36之組合不足以證明系爭專利二請求項6不具進步性。

(7)被證9、被證10及被證36之組合：

01 被證9及被證10之組合無法證明系爭專利二請求項1或2
02 不具進步性，被證36並未彌補被證9及被證10之不足，
03 均如前述。是以，該發明所屬技術領域中具有通常知識
04 者參酌被證9、被證10及被證36之內容無法經一般例行
05 性試驗而輕易完成系爭專利二請求項1或2之發明，遑論
06 輕易完成系爭專利二請求項6，故被證9、被證10及被證
07 36之組合不足以證明系爭專利二請求項6不具進步性。

08 11.被證1、被證8及被證10，被證1、被證10及被證11，被證
09 8、被證9及被證10，被證9、被證10及被證11，被證8、被
10 證9及被證32，被證9、被證11及被證32，被證8、被證10
11 及被證32，被證10、被證11及被證32之組合是否足以證明
12 系爭專利二請求項7不具進步性？

13 (1)系爭專利二請求項7係為如申請專利範圍第1或2項中任
14 一項之醫藥組成物，其中，該活性試劑係經微粒子化，
15 為請求項1或2之附屬項，自包含請求項1或2之全部技術
16 特徵。

17 (2)被證1、9、32均屬索拉非尼（sorafenib）治療癌症相
18 關疾病之專利或醫藥技術文獻，被證8係關於藥物錠劑
19 劑型之教科書，其第23頁第1段揭露「當（藥物）溶離
20 速率低時，可尋求增強其之手段。藥物缺乏溶解較佳之
21 物理或化學劑型時，降低粒徑係被普遍採用的例行手
22 段」（本院卷一第142頁），被證10屬錠劑技術之教科
23 書，被證10第65頁表2/1建議活性試劑的各種劑量對應
24 所需錠劑之總重錠劑尺寸，而被證11係關於微米級藥物
25 粒子之常見微米化技術，摘要第1-4行揭露「含有微米
26 級藥物粒子之藥物粉末被用於多種藥物劑型，…。使用
27 微米化藥物可提升溶解率」（本院卷二第216頁），故
28 被證1、8、9、10、11、32均屬醫藥領域之技術文件具
29 有技術領域之關連性，是以，該發明所屬技術領域具有
30 通常知識者具有組合被證1、被證8及被證10，被證1、
31 被證10及被證11，被證8、被證9及被證10，被證9、被

證10及被證11，被證8、被證9及被證32，被證9、被證11及被證32，被證8、被證10及被證32，被證10、被證11及被證32之動機。

(3)被證1、被證8及被證10，被證1、被證10及被證11之組合：

被證1及被證10之組合足以證明系爭專利二請求項1及2不具進步性，而系爭專利二請求項7係為請求項1或2之附屬項，除包含請求項1或2之全部技術特徵，更進一步界定活性試劑係經微粒子化。查被證8第23頁第1段揭露「當（藥物）溶離速率低時，可尋求增強其之手段。藥物缺乏溶解較佳之物理或化學劑型時，降低粒徑係被普遍採用的例行手段」（本院卷二第142頁），被證11摘要第1-4行揭露「含有微米級藥物粒子之藥物粉末被用於多種藥物劑型，…使用微米化藥物可提升溶解率」（本院卷二第216頁），據此，該發明所屬技術領域中具有通常知識者可理解將藥物粒徑降低，如：微米化藥物粒徑，得以提升溶解率並促進吸收。因此，該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌被證1、被證8及被證10，被證1、被證10及被證11之證據組合，自可經一般例行性試驗而輕易完成系爭專利二請求項7之發明，故被證1、被證8及被證10，被證1、被證10及被證11之證據組合足以證明系爭專利二請求項7不具進步性。

(4)被證8、被證9及被證10，被證9、被證10及被證11，被證8、被證9及被證32，被證9、被證11及被證32，被證8、被證10及被證32，被證10、被證11及被證32之組合：

被證9及被證10、被證9及被證32、被證10及被證32之組合不足以證明系爭專利二請求項1及2不具進步性，業如上述。縱使被證8及被證11揭露系爭專利二請求項7進一步界定將活性試劑係經微粒化之技術特徵，惟仍無法彌補被證9及被證10、被證9及被證32、被證10及被證32之

組合之不足。是以，該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌被證8、被證9及被證10，被證9、被證10及被證11，被證8、被證9及被證32，被證9、被證11及被證32，被證8、被證10及被證32，被證10、被證11及被證32之組合無法經一般例行性試驗而可輕易完成系爭專利二請求項7之發明，被證8、被證9及被證10，被證9、被證10及被證11，被證8、被證9及被證32，被證9、被證11及被證32，被證8、被證10及被證32，被證10、被證11及被證32之組合不足以證明系爭專利二請求項7不具進步性。

12.被證1、被證8及被證10，被證1、被證10及被證11，被證8、被證9及被證10，被證9、被證10及被證11，被證8、被證9及被證32，被證9、被證11及被證32，被證8、被證10及被證32，被證10、被證11及被證32之組合是否足以證明系爭專利二請求項8不具進步性？

(1)系爭專利二請求項8係為如申請專利範圍第7項之醫藥組成物，其中經微粒子化之型式具有粒子大小為0.5至10微米，為請求項7之附屬項，自包含請求項7之全部技術特徵。

(2)被證1、被證8及被證10，被證1、被證10及被證11之組合：

承前所述，被證1、被證8及被證10，被證1、被證10及被證11之組合足以證明系爭專利二請求項7不具進步性，而系爭專利二請求項8係為請求項7之附屬項，除包含請求項7之全部技術特徵，更進一步界定微粒子化之型式具有粒子大小為0.5至10微米，而依據被證8及被證11之揭露內容，就該發明所屬技術領域中具有通常知識者可理解將藥物粒徑微粒化，可促進其溶解率，進而增加吸收，又微粒化後藥物粒徑範圍，實屬該發明所屬技術領域中具有通常知識者，經一般例行性試驗而可將最適化，且系爭專利二說明書亦未揭露該微粒子化範圍可

產生無法預期之效果，是以，該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌被證1、被證8及被證10，被證1、被證10及被證11之證據組合，自可經一般例行性試驗而輕易完成系爭專利二請求項8之發明，被證1、被證8及被證10，被證1、被證10及被證11之證據組合足以證明系爭專利二請求項8不具進步性。

(3)被證8、被證9及被證10，被證9、被證10及被證11，被證8、被證9及被證32，被證9、被證11及被證32，被證8、被證10及被證32，被證10、被證11及被證32之組合：

由於被證8、被證9及被證10，被證9、被證10及被證11，被證8、被證9及被證32，被證9、被證11及被證32，被證8、被證10及被證32，被證10、被證11及被證32之組合不足以證明系爭專利二請求項7不具進步性，而請求項8為請求項7之附屬項，故被證8、被證9及被證10，被證9、被證10及被證11，被證8、被證9及被證32，被證9、被證11及被證32，被證8、被證10及被證32，被證10、被證11及被證32之組合自不足以證明系爭專利二請求項8不具進步性。

13.被證1、被證8及被證10，被證8、被證9及被證10，被證8、被證9及被證32，被證8、被證10及被證32之組合是否足以證明系爭專利二請求項9不具進步性？

(1)系爭專利二請求項9係為如申請專利範圍第1或2項中任一項之醫藥組成物，其包括以該組成物之重量計少於或等於6%之水量，為請求項1或2之附屬項，自包含請求項1或2之全部技術特徵。

(2)被證1、被證8及被證10之組合：

被證1及被證10之組合足以證明系爭專利二請求項1及2不具進步性，而系爭專利二請求項9係為請求項1或2之附屬項，除包含請求項1或2之全部技術特徵，更進一步界定該組成物之重量計少於或等於6%之水量。查被證8

第94頁第3段及第95頁圖3揭露錠劑之吸水百分比依據不同的賦形劑，可能落於1.7至5.6%之範圍（本院卷二第177頁），另被證8第94頁第2段第1行揭露水分可能影響藥物穩定性（本院卷二第177頁），準此，該發明所屬技術領域中具有通常知識者可理解一般錠劑之含水量百分比範圍，亦瞭解控制藥物劑型之含水量有助於藥物之穩定性，故該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌被證1、被證8及被證10之組合可經一般例行性試驗而輕易完成系爭專利二請求項9之發明，故被證1、被證8及被證10之組合足以證明系爭專利二請求項9不具進步性。

(3)被證8、被證9及被證10，被證8、被證9及被證32，被證8、被證10及被證32之組合：

由於被證9及被證10、被證9及被證32、被證10及被證32之組合不足以證明系爭專利二請求項1或2不具進步性，縱使該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌被證8揭露內容可輕易完成系爭專利二請求項9進一步界定之技術特徵，亦無法彌補被證9及被證10、被證9及被證32、被證10及被證32之組合之不足，故該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌被證8、被證9及被證10，被證8、被證9及被證32，被證8、被證10及被證32之組合，無法經一般例行性試驗而輕易完成系爭專利二請求項9之發明，是以，被證8、被證9及被證10，被證8、被證9及被證32，被證8、被證10及被證32之組合不足以證明系爭專利二請求項9不具進步性。

14.被證1及被證10，被證9及被證32，被證9及被證10之組合是否足以證明系爭專利二請求項10不具進步性？

(1)系爭專利二請求項10係為如申請專利範圍第1或2項中任一項之醫藥組成物，其係與一種或多種細胞毒性劑，訊號轉導抑制劑，或與其他抗癌劑或治療劑，以及與其等

之摻合物及組合合併，為請求項1或2之附屬項，自包含請求項1或2之全部技術特徵。

(2)被證1及被證10之組合：

由於被證1及被證10之組合足以證明系爭專利二請求項1或2不具進步性，而被證1第16頁第1-2行揭露「本發明之化合物可與其他血管增生抑制劑同時投予」，已教示請求項1或2之活性試劑「4{4-[3-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-脲基]-苯氧基}-吡啶-2-羧酸甲酯胺之對甲苯磺酸鹽」可與其他藥物併用之技術概念，是以，就該發明所屬技術領域中具有通常知識者可理解治療腫瘤生長或骨髓增生不良症候群，可併用其他抗癌藥物如：細胞毒性劑，訊號轉導抑制劑，或與其他抗癌劑或治療劑而加強治療效果，故該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌被證1及被證10之內容可經一般例行性試驗而可輕易完成系爭專利二請求項10進一步界定之技術特徵，綜上，被證1及被證10之組合足以證明系爭專利二請求項10不具進步性。

(3)被證9及被證32，被證9及被證10之組合：

被證9及被證32，被證9及被證10之組合不足以證明系爭專利二請求項1或2不具進步性，同理，自不足以證明系爭專利二請求項10不具進步性。

15.被證1及被證10，被證9及被證32，被證1、被證8及被證10，被證8、被證9及被證32，被證9、被證11及被證32是否足以證明系爭專利二請求項11不具進步性？

(1)系爭專利二請求項11係為一種使用如申請專利範圍第1至10項中任一項之醫藥組成物於製造供治療哺乳類之過度增生性疾病，包括癌症之藥物的用途。

(2)被證1及被證10之組合：

被證1及被證10之組合足以證明系爭專利二請求項1、2、3、4、5、6、10不具進步性，而承前述，被證1內容已揭露「N -(4 -氯- 3 - (三氟甲基) 苯基)-N' -(4-

(2-(N-甲基氨基甲鹽基)-4-吡啶氧基)苯基) 甲苯磺酸脲酯」(即系爭專利二請求項1之化合物)可治療腫瘤之生長，是以，就該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌被證1及被證10之內容經一般例行性試驗而可輕易完成系爭專利二請求項11之發明，被證1及被證10之組合足以證明系爭專利二請求項11不具進步性。

(3)被證9及被證32之組合：

由於被證9及被證32之組合不足以證明系爭專利二請求項1、2、3、4、5、6、10不具進步性，已如前述，而系爭專利二7-9直接或間接依附於請求項1或2，該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌被證9及被證32之組合，無法經一般例行性試驗而輕易完成系爭專利二請求項7-9所包含請求項1或2之技術特徵，是以，自無法證明包含申請專利範圍第1至10項中任一項之醫藥組成物之用途技術特徵之系爭專利二請求項11不具進步性，故被證9及被證32之組合不足以證明系爭專利二請求項11不具進步性。

(4)被證1、被證10及被證8之組合

系爭專利二請求項11係為醫藥用途請求項，而該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌被證1及被證10之內容，已可經一般例行性試驗而可輕易完成系爭專利二請求項11之發明，是以，被證1、被證10及被證8之組合自當足以證明系爭專利二請求項11不具進步性。

(5)被證8、被證9及被證32，被證9、被證11及被證32之組合：

系爭專利二請求項11係為醫藥用途請求項(引用申請專利範圍第1至10項中任一項之醫藥組成物)，而被證9及被證32不足以證明系爭專利二請求項1、2、3、4、5、6、10之醫藥組成物不具進步性，主要理由在於被證32內容係執行一劑量遞增研究之臨床試驗，並非研究錠劑之製備，該發明所屬技術領域中具有通常知識者並無合理動

01 機將『BAY 43-9006 甲苯磺酸鹽』形式取代被證9之『BA
02 Y 43-9006』，並進行錠劑製備，業經本院論斷於前，
03 而被證8（錠劑劑型教科書）、被證11（關於微米級藥
04 物粒子之常見微米技術之文獻）亦無法彌補被證9及被
05 證32之組合的不足，故該發明所屬技術領域中具有通常
06 知識者參酌被證8、被證9及被證32，被證9、被證11及
07 被證32之組合無法經一般例行性試驗而輕易完成系爭專
08 利二請求項7-9所包含請求項1或2之技術特徵，故被證
09 8、被證9及被證32，被證9、被證11及被證32之組合亦
10 不足以證明系爭專利二請求項11不具進步性。

11 16.綜上所述：

- 12 (1)系爭專利二發明說明明確且充分揭露，可使該發明所屬
13 技術領域中具有通常知識者能瞭解其內容，並可據以實
14 現。
- 15 (2)被證9不足以證明系爭專利二請求項1不具新穎性。
- 16 (3)被證9不足以證明系爭專利二請求項2不具新穎性。
- 17 (4)被證1及被證10之組合，被證1、被證10及被證33，被證
18 1、被證10及被證34，被證1、被證10及被證35之組合足
19 以證明系爭專利二請求項1不具進步性。
- 20 (5)被證1及被證10，被證1、被證10及被證33，被證1、被
21 證10及被證34，被證1、被證10及被證35之組合足以證
22 明系爭專利二請求項2不具進步性。
- 23 (6)被證1及被證10，被證1、被證10及被證33，被證1、被
24 證10及被證34，被證1、被證10及被證35之組合足以證
25 明系爭專利二請求項3不具進步性。
- 26 (7)被證1及被證10，被證1、被證10及被證33，被證1、被
27 證10及被證34，被證1、被證10及被證35之組合足以證
28 明系爭專利二請求項4不具進步性。
- 29 (8)被證1及被證10之組合，被證1、被證7及被證10之組
30 合、被證1、被證10及被證34，被證1、被證10及被證35
31 之組合足以證明系爭專利二請求項5不具進步性。

01 (9)被證1及被證10之組合足以證明系爭專利二請求項6不具
02 進步性。

03 (10)被證1、被證8及被證10，被證1、被證10及被證11之組
04 合足以證明系爭專利二請求項7不具進步性。

05 (11)被證1、被證8及被證10，被證1、被證10及被證11之組
06 合足以證明系爭專利二請求項8不具進步性。

07 (12)被證1、被證8及被證10之組合足以證明系爭專利二請求
08 項9不具進步性。

09 (13)被證1及被證10之組合足以證明系爭專利二請求項10不
10 具進步性。

11 (14)被證1及被證10之組合、被證1、被證10及被證8之組合
12 足以證明系爭專利二請求項11不具進步性。

13 丙、另原告公司主張：專利藥品確實因為系爭專利一及系爭專
14 利二之發明，而獲得商業上之成功，更足以證明系爭專利
15 一及系爭專利二具有進步性等云云（民事準備五狀第參
16 點，本院卷五第184-186頁）。而發明是否具商業上成功
17 之肯定進步性因素，必須其成功是由該發明之技術特徵所
18 直接導致，而非因其他因素如銷售技巧或廣告宣傳所造成
19 者，始足當之。查食品藥物管理署西藥許可證查詢網頁檢
20 索有效成分為sorafenib tosylate之藥品，我國核准上市
21 者僅有蕾莎瓦膜衣錠（衛署藥輸字第024727號）（即為臺
22 灣拜耳公司登載之專利藥品），其適應症：「轉移性或無
23 法手術切除且不適合局部治療或局部治療失敗之晚期肝細
24 胞癌(HCC)。晚期腎細胞癌(RCC)且已接受interferon-al
25 pha或interleukin-2治療失敗，或不適合以上兩種藥物治
26 療之病患。放射性碘治療無效之局部晚期或轉移性的進行
27 性(progressive)分化型甲狀腺癌(DTC)」。是以，我國病
28 患若要使用有效成分為sorafenib tosylate藥品治療上開
29 適應症，臨床醫事人員僅有蕾莎瓦膜衣錠此一選擇。易言
30 之，蕾莎瓦膜衣錠獨佔我國藥品市場，係因該專利藥品尚
31 涵蓋於尚未屆期之系爭專利一及系爭專利二專利權範圍

內，進而拒絕其他市場競爭者於市場之外。再者，系爭專利一及系爭專利二發明之技術特徵分別在於多晶型I之sorafenib tosylate及其製法與至少包含55% sorafenib tosylate用以治療哺乳類增生疾病（包括癌症）之醫藥組合物，惟欲實施系爭專利一及二之技術使sorafenib tosylate藥品上市，仍需要付出高額成本進行臨床前試驗（包含藥理、毒理、藥物動力學研究）、人體臨床試驗研究、分析方法研究及安定性試驗研究，並向我國食品藥物管理署申請查驗登記審查核准後方能獲准許可證而上市，特別是以「人體臨床試驗」證明蕾莎瓦膜衣錠之適應症而來之高額研究成本，亦可能使得無法負擔之製藥業者怯步，亦再次排除可能市場競爭者於市場之外。況且，藥品欲進入各家醫院而成為其該院之處方用藥，當必須由學術藥師於各家醫院進行藥品臨床治療效益之優點的產品說明，因此，專利藥品位居我國（2015年）國內熱銷藥品的第七名（原證50），並非僅單純僅是係直接由發明之技術特徵所致，而系爭專利二發明僅揭露至少包含55% sorafenib tosylate之醫藥組合物用以治療哺乳類增生疾病（包括癌症），所謂「哺乳類增生疾病」屬於籠統治療概念，未經過人體臨床試驗評估對於何種癌症有治療效果及對人體是否安全時，並無法用於臨床治療，故尚須投入高額資金執行後續研究確認對於治療何種癌症種類具有治療優勢及安全性，方有機會通過藥品查驗登記而獲得許可證上市。由前可知專利藥品之熱銷至少存在是否有阻礙型專利存在、資金成本是否足夠之考量及醫院藥品行銷等三因素，且資金豐沛的製藥業者，亦可能提高專利藥品上市用於臨床治療之成功概率，故而，原告公司主張專利藥品確實因為系爭專利一、二之發明，而獲得商業上之成功，由商業上成功一事，可認系爭專利一、二具有進步性云云，應不足採。

(二)原告公司請求被告公司不得製造、為販賣之要約、販賣、使用及進口系爭藥品是否有理由？

原告公司本於系爭專利一、二之專利權有遭受侵害之虞，而以專利法第96條後段規定及民法第831條準用第767條規定提起本件訴訟，然系爭專利一請求項1-15、系爭專利二請求項1-11，均應予以撤銷，業如前述，故原告公司本於專利法第96條後段規定，請求被告公司不得製造、為販賣之要約、販賣、使用及進口系爭藥品，自無理由。又我國專利法已就專利權之排他性質之權能有所規範，自無就侵害防止之主張再以民法第767條規定為主張之餘地。況且，系爭專利一、二均應予撤銷，故原告公司本於民法第831條準用第767條規定為本件訴之聲明之請求，亦無理由。

五、綜上所述，原告公司以專利法第96條後段規定及民法第831條準用第767條規定為據，訴請被告公司不得製造、為販賣之要約、販賣、使用及進口系爭藥品，並無理由，應予駁回。原告之訴既經駁回，其假執行之聲請失所依據，自應併予駁回。

六、本件事證已臻明確，兩造其餘攻擊防禦方法及所提證據，核與判決結果不生影響，爰不一一論述，併此敘明。

七、訴訟費用負擔之依據：依智慧財產案件審理法第1條，民事訴訟法第78條。

中 華 民 國 110 年 11 月 30 日

智慧財產第三庭

法 官 何若薇

以上正本係照原本作成。

如對本判決上訴，須於判決送達後20日內向本院提出上訴狀。

如委任律師提起上訴者，應一併繳納上訴審裁判費。

中 華 民 國 110 年 11 月 30 日

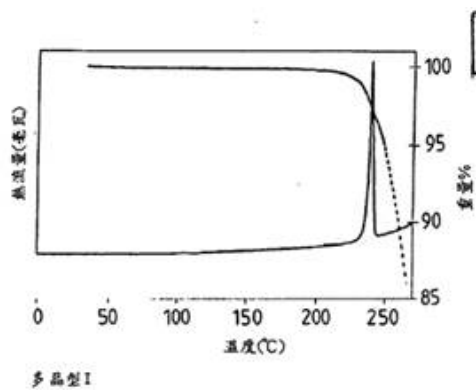
書記官 張君豪

本判決附圖

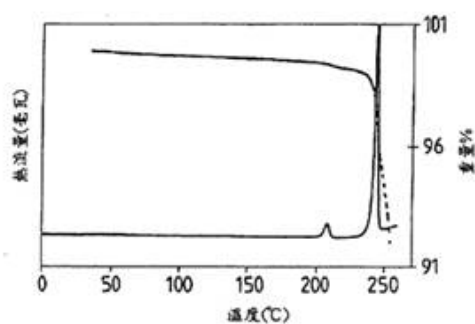
系爭專利一主要圖式：

1. 圖1顯示化合物（I）之DSC及TGA熱分析圖

01

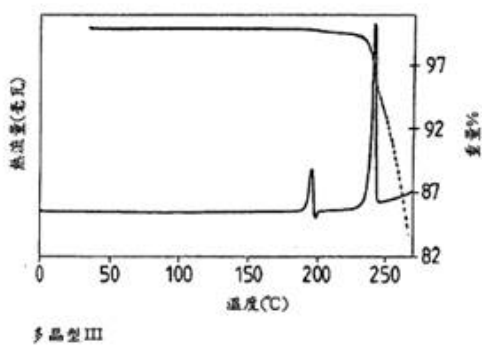


02

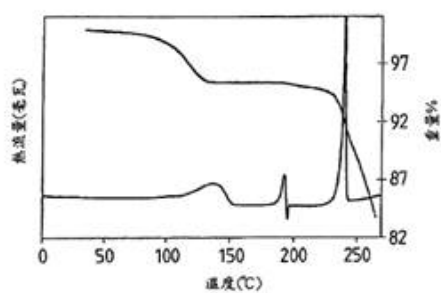


03

04

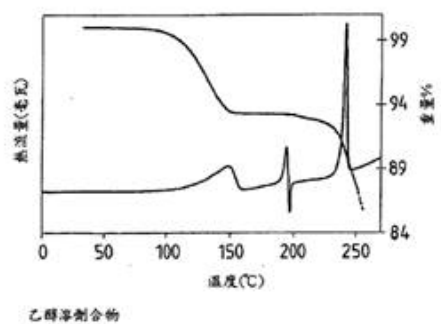


05



06

07



08

09

2. 圖2顯示化合物 (I) 之X射線繞射圖

