智慧財產及商業法院行政判決

111年度行專訴字第3號

民國111年11月3日辯論終結

原　　告　侯慶辰

訴訟代理人　鄭雅玲律師

　　黃雋捷律師

被　　告　經濟部智慧財產局

代　表　人　洪淑敏

訴訟代理人　吳祖漢

　　簡正芳

　　林佳慧

參　加　人　美商輝瑞大藥廠（Pfizer Inc.）

代　表　人　布萊恩 C. 傑林斯基（Bryan C. Zielinski）

訴訟代理人　蔣大中律師

　　朱淑尹專利師

上列當事人間因發明專利舉發事件，原告不服經濟部中華民國110年11月25日經訴字第11006309640號訴願決定，提起行政訴訟，並經本院命參加人獨立參加訴訟，本院判決如下：

主　文

一、原告之訴駁回。

二、訴訟費用由原告負擔。

事實及理由

壹、程序事項：

行政訴訟法第111條第3項第3款規定：「有下列情形之一者，訴之變更或追加，應予准許：……□因情事變更而以他項聲明代最初之聲明」。原告起訴聲明為：□訴願決定及原處分關於「請求項11至19、22至25舉發不成立」部分均撤銷；□被告就第I545123號「8—氟—2—｛4—〔（甲基胺基）甲基〕苯基｝—1，3，4，5—四氫—6H—氮呼并〔5，4，3-CD〕吲哚—6—酮之鹽及多晶型」發明專利（下稱系爭專利）應為「請求項11至19、22至25舉發成立，應予撤銷」

之處分。因參加人於訴訟進行中申請更正系爭專利請求項11、12、14至22、25，經被告准予更正並於民國111年9月11日公告（卷三第345至347頁），原告乃依前揭規定，變更訴之聲明為：□訴願決定及原處分關於「（更正後）請求項11、13、17至19、22至25舉發不成立」部分均撤銷；□被告就系爭專利應為「（更正後）請求項11、13、17至19、22至25舉發成立」之處分（卷三第353頁），主張更正後申請專利範圍更為限縮，變更後之聲明實質上係在原處分及訴願決定範圍內，業經悉數審查，並提出更正後系爭專利請求項11、13、17至19、22至25與更正前各請求項之關聯比對為據（卷三第355至367頁），被告及參加人均表同意（卷三第380頁），核符前揭規定，業經本院當庭諭知准予變更並命辯論（卷三第380頁）。

貳、爭訟概要：

參加人美商輝瑞大藥廠於100年2月11日向被告申請系爭專利，申請專利範圍共25項，並聲明以西元2010年2月12日申請之美國第61/304,277號專利案主張優先權，經審查准予專利，發給發明第I545123號專利證書。嗣原告於109年7月23日以系爭專利請求項11至19、22至25違反核准時專利法第22條第1項第1款及第2項規定，提起舉發。參加人則於109年11月4日提出系爭專利申請專利範圍更正本。案經被告審查，認其更正符合規定，依該更正本審查，並以110年8月30日（110）智專三（四）01155字第11020844230號專利舉發審定書為「109年11月4日之更正事項，准予更正」、「請求項11至19、22至25舉發不成立」之處分。原告對舉發不成立部分之處分不服，提起訴願，經濟部於110年11月25日以經訴字第11006309640號訴願決定書予以駁回，原告不服提起本訴。本院認為本件判決之結果將影響參加人之權利或法律上之利益，依職權裁定命參加人獨立參加本件訴訟（卷一第591至592頁）。 嗣參加人於111年7月25日再次提出系爭專利

申請專利範圍更正本，經被告准許更正，並於同年9月11日公告（卷二第443至459頁、卷三第345至347頁）。

參、原告主張及聲明：

一、原證2、9、10、13至15之組合，提供更換鹽型之啟示，原證2、3、8、10、16之組合提供選擇樟腦磺酸鹽之啟示，原證2、3明確指出化合物1之樟腦磺酸鹽，而無定型之樟腦磺酸鹽不具備與晶體一般穩定不易水合之技術效果性質，更正前系爭專利請求項11技術方案為顯而易見者，不具進步性。系爭專利之更正後請求項11未克服前揭不具進步性之缺陷，於新藥申報過程中進行結晶等研究為本領域通常知識，而對所獲晶體之具體技術參數進行測定並進一步限定亦為本領域常規技術手段，更正後請求項11不具進步性。更正後請求項13保護者為樟腦磺酸鹽之無水結晶鹽，系爭專利文件中並無數據可說明其有何優勢；更正後請求項17至19之技術方案為顯而易見；更正後請求項22未克服更正後請求項11、13、17至19之缺陷；更正後請求項23未能克服更正後請求項22之缺陷；更正後請求項24未能克服更正後請求項22之缺陷；更正後請求項25未能克服更正後請求項11、13、17至19之缺陷；原證2至22如爭點所示組合可證明更正後系爭專利請求項11、13、17至19、22至25均不具進步性。

二、聲明如壹之變更訴之聲明所示。

肆、被告答辯及聲明：

一、依系爭專利說明書第20頁第3段記載可知，系爭專利發明目的在於提供適合製備穩定且不易發生水合之化合物1固體製劑，又系爭專利說明書第99頁實例12及圖14顯示該S-樟腦磺酸鹽多晶形式A之低吸濕性，適於製備固體劑型，原證2或3皆指出最佳之鹽係為「磷酸鹽及葡糖酸鹽」，並非樟腦磺酸鹽，且原證2實施例5至8皆為注射劑型，未教示選擇樟腦磺酸鹽作為化合物1之鹽形式。找出特定藥物之合適鹽不必然為經由所屬技術領域例行工作普通手段即能達成。原證2、9至15之組合皆未提供所屬技術領域中具有通常知識者有動機

選擇樟腦磺酸鹽作為化合物1之鹽形式。不同藥物與不同的鹽仍有其特異性存在，縱使找出適當之鹽形式常為新藥開發階段之重要部分，並非表示對特定藥物找出符合使用需求之鹽形式為例行工作之普通手段即能達成。系爭專利之樟腦磺酸分子量為大於100，屬於不易形成結晶之反離子，所屬技術領域具通常知識者無動機選擇其作為化合物1之反離子以生成結晶。又結晶物之製備需考量諸多因素與條件，原證5至8、19至22教示內容並不足使所屬技術領域具通常知識者可輕易製得化合物1之樟腦磺酸鹽結晶。

二、聲明：駁回原告之訴。

伍、參加人陳述及聲明：

一、原證5至7與更正後系爭專利之技術特徵無關。原證2與系爭專利差異甚鉅，擬解決的技術問題不同，系爭專利所屬技術領域具通常知識者會將rucaparib磷酸鹽視為改良基於rucaparib之醫藥組合物，而不會是系爭專利之結晶樟腦磺酸鹽。更正後系爭專利請求項11實際解決的技術問題是提供物理上穩定的、不易水合且適於製備固體劑型的rucaparib鹽種類，原證2、3、8、10及16均未給出此技術問題的技術動機，原證8、13與參證11至13表明樟腦磺酸根由於諸如分子量的問題，是藥用鹽中極少使用的相對離子，原證8未教示樟腦磺酸鹽適合作為醫藥上鹽，原證10討論鹽類分子量較大為製藥上不理想之因素，而非討論有效解決問題方案，原證16表2揭露「樟腦磺酸根」作為反離子所製得之藥物鹽並無多晶型存在，更進一步顯示縱使結合原證2至10及13至17之教示並無法提供成功的合理預期。系爭專利之發明有不可預期功效，縱若將原證3或4視為主要先前技術並以其取代原證2，更正後請求項11仍非顯而易見，更正後請求項13、17至19為請求項11之附屬項，請求項22至25為包含如請求項11界定之rucaparib之S-樟腦磺酸鹽多晶形式A之醫藥組合物，請求項11已具有進步性，請求項13、17至19、22至25當亦具有進步性。

二、聲明：駁回原告之訴。

陸、本件爭點（卷二第209頁、卷三第11頁）：

一、原證2至22之組合是否足以證明更正後系爭專利請求項11、13、17至19、22至25不具進步性？

二、原證2至10、13至17之組合是否足以證明更正後系爭專利請求項13、17至19、22至25不具進步性？

柒、本院判斷：

一、系爭專利申請日為100年2月11日，優先權日為99年2月12日，於105年3月31日經審定准予專利（乙證3卷第10頁、第7頁、第260頁），是系爭專利有無撤銷原因，應以核准審定時之103年1月22日修正公布、同年3月24日施行之專利法（下稱103年專利法）為斷。而103年專利法第22條第2項規定：發明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，不得取得發明專利。再依同法第71條第1項第1款規定，發明有違反第22條規定之情事，任何人得附具證據，向專利專責機關舉發之。準此，系爭專利有無違反103年專利法第22條第2項規定之情事應予撤銷，依法應由舉發人即原告附具證據證明之。

二、系爭專利技術分析：

㈠技術內容（主要圖式如附件所示）

本文中揭示之一些實施例係關於8-氟-2-{4-[(甲基胺基）甲基]苯基}-1,3,4,5-四氫-6H-氮呼并[5,4,3-cd]吲哚-6-酮之樟腦磺酸鹽。在一些實施例中，樟腦磺酸鹽為結晶。在一些實施例中，樟腦磺酸鹽為無水結晶鹽。在一些實施例中，樟腦磺酸鹽為S-樟腦磺酸鹽。在其他實施例中，樟腦磺酸鹽為R-樟腦磺酸鹽。

在一些實施例中，樟腦磺酸鹽具有在選自由6.0±0.2、12.2±0.2、12.7±0.2、14.8±0.2、16.7±0.2及22.4±0.2組成之群之繞射角（2θ）處包含1個或1個以上或2個或2個以上或3個或3個以上或4個或4個以上峰的粉末X射線繞射圖。在一些實施例中，樟腦磺酸鹽具有在選自由12.2±0.2、14.8±0.2及2

2.4±0.2組成之群之繞射角（2θ）處包含1個或1個以上或2個或2個以上或3個峰的粉末X射線繞射圖。在一些實施例中，粉末X射線繞射圖係使用銅K-α1 X射線在1.5406埃之波長下獲得。在其他實施例中，樟腦磺酸鹽具有在與圖9或10中所示基本上相同之繞射角（2θ）處包含峰的粉末X射線繞射圖。在一些實施例中，樟腦磺酸鹽具有包含1個或1個以上或2個或2個以上選自由213.4±0.2、171.8±0.2及17.3±0.2ppm組成之群之13C化學位移的固態NMR譜圖。在一些實施例中，樟腦磺酸鹽具有包含213.4±0.2、171.8±0.2及17.3±0.2ppm之13C化學位移的固態NMR譜圖。在其他實施例中，樟腦磺酸鹽具有包含與圖11中所示基本上相同之位置之13C化學位移的固態NMR譜圖。在一些實施例中，樟腦磺酸鹽具有包含一或多個選自由-118.9±0.2及-119.7±0.2ppm組成之群之19F化學位移的固態NMR譜圖。在一些實施例中，樟腦磺酸鹽具有包含-118.9±0.2及-119.7±0.2ppm之19F化學位移的固態NMR譜圖。（系爭專利說明書〔發明內容〕第9至10頁，卷三第33頁、第39至41頁）。

㈡申請專利範圍

參加人即專利權人於111年7月25日向被告提出系爭專利申請專利範圍之更正，業經核准，並於同年9月11日公告（卷三第345至347頁），核准更正後請求項內容如下：

1.請求項11：一種8-氟-2-{4-[（甲基胺基）甲基]苯基}-1,3,4,5-四氫-6H-氮呼并[5,4,3-cd]吲哚-6-酮之結晶樟腦磺酸鹽，其具有包含12.2±0.2、14.8±0.2及22.4±0.2之繞射角（2θ）處之峰的粉末X射線繞射圖，其中該粉末X射線繞射圖係使用銅K-α1 X射線在1.5406埃之波長下獲得，其中該鹽為S-樟腦磺酸鹽多晶形式A。

2.請求項12（刪除）

3.請求項13：如請求項11之鹽，其中該鹽為無水結晶鹽。

4.請求項14（刪除）

5.請求項15（刪除）

6.請求項16（刪除）

7.請求項17：如請求項11或13之鹽，其中該鹽具有包含一或多個選自由213.4±0.2、171.8±0.2及17.3±0.2ppm組成之群之13C化學位移的固態NMR譜圖。

8.請求項18：如請求項11或13之鹽，其中該鹽具有包含一或多個選自由-118.9±0.2及-119.7±0.2ppm組成之群之19F化學位移的固態NMR譜圖。

9.請求項19：如請求項11或13之鹽，其中該鹽具有：包含12.2±0.2、14.8±0.2及22.4±0.2之繞射角（2θ）處之峰的粉末X射線繞射圖，其係使用銅K-α1 X射線在1.5406埃之波長下獲得；包含1個或1個以上或2個或2個以上或3個選自由213.4±0.2、171.8±0.2及17.3±0.2ppm組成之群之13C化學位移的固態NMR譜圖；及包含1個或1個以上或2個選自由-118.9±0.2及-119.7±0.2ppm組成之群之19F化學位移的固態NMR譜圖。

10.請求項22：一種醫藥組合物，其包含如請求項1至11、13及17至20中任一項之鹽。

11.請求項23：一種如請求項22之醫藥組合物之用途，其係用於製造供治療由聚（ADP-核糖）聚合酶活性介導之哺乳動物疾病病狀的藥劑。

12.請求項24：一種如請求項22之醫藥組合物之用途，其係用於製造供治療哺乳動物之癌症之藥劑。

13.請求項25：一種如請求項11、13及17至20中任一項之鹽之用途，其係用於製造供治療癌症之藥劑。

三、舉發證據說明：

㈠下列證據公開日期早於系爭專利優先權日即西元2010年2月12日，可為系爭專利之先前技術，得為主張系爭專利不具進步性之適格證據：

1.原證2為西元2006年8月1日公開之我國第200626159號專利案。

2.原證3為西元2008年9月25日公開之WO第2008/114114A2號專利案。

3.原證4為西元2004年10月14日公開之WO第2004/087713A1號專利案。

4.原證5為西元1995年Pharmaceutical Research第12卷第7期第945至954頁刊登文獻。

5.原證6為西元2009年10月北京人民衛生出版社發行之「晶型藥物」書籍，第111至113頁。

6.原證7為西元2000年Interpharm Press發行之「Water-Insoluble Drug Formation」書籍，第525頁、第557至561頁。

7.原證8為西元2002年VHCA&WILEY-VCH發行之「Handbook of Pharmaceutical Salts-Properties,Selection,and Use」書籍，第167至168頁、第170至173頁、第191至192頁、第211頁、第216至217頁。

8.原證9為西元1986年International Journal of Pharmaceutics第33期第201至217頁刊登之文獻。

9.原證10為西元2000年Organic Process Research & Development第4卷第5期第427至435頁刊登之文獻。

10.原證13為西元2007年Advanced Drug Delivery Reviews第59期第603至616頁刊登之文獻。

11.原證14為西元2004年Advanced Drug Delivery Reviews第56期第275至300頁刊登之文獻。

12.原證15為西元1977年1月Journal of Pharmaceutical Sciences第66卷第1期第1至19頁刊登之文獻。

13.原證16為西元2005年10月Journal of Pharmaceutical Sciences第94卷第10期第2111至2120頁刊登之文獻。

14.原證17為西元2002年International Journal of Pharmaceutics第246期第121至134頁刊登之文獻。

15.原證19為西元2004年北京化學工業出版社發行之「物理藥劑學」書籍之第二章藥物多晶型第10、11、15至19頁。

16.原證20為西元1994年北京高等教育出版社發行之「有機化學實驗」書籍第31至37頁。

17.原證21為西元2004年中國藥業China Pharmaceuticals第13卷第11期第18至20頁刊登之文獻。

18.原證22為西元2001年遼寧藥物與臨床第4卷第1期第35至37頁刊登之文獻。

㈡下列證據公開日期晚於系爭專利優先權日，非系爭專利之先前技術，不得作為系爭專利不具進步性之適格證據：

1.原證11為西元2011年中國醫藥工業雜誌第42卷第8期第631至635頁刊登之文獻。

2.原證12為西元2012年7月現代藥物與臨床第27卷第4期第414至417頁刊登之文獻。

3.原證18為西元2014年ELSEVIER出版之「 Pharmaceutics-Basic Principles and Application to Pharmacy Practice」書籍第175至176頁。

四、技術爭點分析：

㈠原證2至10、13至17、19至22之組合（原證11、12、18非適格證據）不足以證明更正後（以下更正後之請求項均省略「更正後」）系爭專利請求項11、13、17至19、22至25不具進步性：

1.系爭專利請求項11內容如上述。原證2、3及4均揭露系爭專利請求項1之「8-氟-2-{4-[（甲基胺基）甲基]苯基}-1,3,4,5-四氫-6H-氮呼并[5,4,3-cd]吲哚-6-酮」，作為聚（ADP-核糖）聚合酶抑制劑，原證2、3揭露可供選擇樟腦磺酸鹽之內容，原證8至10、13至16則揭露藥物可形成不同鹽類，原證5至8揭露無定型不具備結晶型式鹽之低吸濕性及晶型穩定性，原證17揭露卡馬西平的無水單斜晶系多晶型物（CBZ(A))向二水合晶體形式（CBZ(D))的相轉變的動力學，原證19至22揭露選擇合適之藥物晶型可提升藥物穩定性、藥物製劑之可實施性及品質可控制性。綜上，原證2至10、13至17、19至22均屬醫藥相關之技術，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原證2至10、13至17、19至22之動機。

2.原證2發明專利說明書第7頁第3至5行揭露「8-氟-2-{4-[(甲胺基)甲基]苯基}-1,3,4,5-四氫-6H-氮雜卓并[5,4,3-cd]吲哚-6-酮」作為增強細胞毒素藥物或放射治療功效之化學致敏劑（式1化合物），第7頁第12至13行揭露「8-氟-2-{4-[(甲胺基)甲基]苯基}-1,3,4,5-四氫-6H-氮雜卓并[5,4,3-cd]吲哚-6-酮（式1化合物）為聚（ADP-核糖）聚合酶之小分子抑制劑」，與系爭專利發明應用領域相同，可作為與系爭專利發明最接近之先前技術。查原證2已揭露系爭專利請求項11之「一種8-氟-2-{4-[（甲基胺基）甲基]苯基}-1,3,4,5-四氫-6H-氮呯并[5,4,3-cd]吲哚-6-酮」化合物（兩造均無爭執），原證2與系爭專利請求項11所請化合物之差異僅在於未揭露「結晶S-樟腦磺酸鹽多晶形式A」，而原證3揭露內容與原證2並無明顯差異，故以原證2作為與系爭專利發明差異比對之主要引證。

3.原證2、3揭露系爭專利請求項11「一種8-氟-2-{4-[（甲基胺基）甲基]苯基}-1,3,4,5-四氫-6H-氮呯并[5,4,3-cd]吲哚-6-酮」化合物選擇製備成「樟腦磺酸鹽」之教示：

⑴查原證2發明專利說明書第19頁末段至第20頁第1段，明確揭露「『醫藥學上可接受之鹽』包括可存在於化合物中之酸性或鹼性基團。實質上為鹼性之化合物能與各種無機酸及有機酸形成廣泛多種鹽。可用於製備該等鹼性化合物之醫藥學上可接受之酸加成鹽之酸為彼等形成非毒性酸加成鹽之酸，即含有藥理學上可接受陰離子之鹽諸如乙酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、硫酸氫鹽、酒石酸氫鹽、硼酸鹽、溴化物、乙二胺四乙酸鈣、『樟腦磺酸鹽』、碳酸鹽、氯化物、棒酸鹽、檸檬酸鹽、二氫氯化物、乙二胺四乙酸鹽、乙二磺酸鹽、依託酸鹽、乙磺酸鹽、乙基琥珀酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡糖酸鹽、麩胺酸鹽、乙醇醯苯胺亞砷酸鹽、己基間苯二酸鹽、海卓胺、氫溴酸鹽、氯氣酸鹽、碘化物、羥乙基磺酸鹽（isethionate)、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、杏仁酸鹽、甲磺酸鹽、黏液酸鹽

(mucate)、萘磺酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、雙羥萘酸鹽、棕櫚酸鹽、泛酸鹽、磷酸鹽/二磷酸鹽、聚半乳糖醛酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、次乙酸鹽、琥珀酸鹽、丹寧酸鹽、酒石酸鹽、8-氯茶鹼鹽、甲苯磺酸鹽、triethiodode及戊酸鹽。尤其較佳之鹽包括磷酸鹽及葡糖酸鹽」。再者，原證2發明專利說明書第13頁倒數第2行至第14頁第1行揭露原證2之發明包括有效量之「式1化合物」、「醫藥學上可接受之鹽」或溶劑合物或其混合物（卷一第134至135頁）。綜上，該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌原證2上開揭露內容已可獲致「式1化合物」可形成「樟腦磺酸鹽」之教示，而原證3亦有重覆之教示內容（原證3摘要及第7頁第21行，卷一第227、234頁）。

⑵原證4揭露系爭專利請求項11之「一種8-氟-2-{4-[（甲基胺基）甲基]苯基}-1,3,4,5-四氫-6H-氮呼并[5,4,3-cd]吲哚-6-酮」磷酸鹽化合物並未揭露可形成「樟腦磺酸鹽」之內容（原證4第3頁第20行，卷一第260頁），原證16摘要揭露劍橋結構資料庫（CSD）中藥學上可接受的反離子的出現，將結果與一系列已知藥用鹽中相同反離子的出現進行對比，第2114頁表2及圖2至4公開：20種陰離子反離子之各種特性，其中即有樟腦磺酸根，但第2113頁右欄表格列出CSD出現次數最多的10種反離子，其中不包括樟腦磺酸根（卷一第465、466頁），可理解原證4及16並未明確揭露系爭專利請求項11之「一種8-氟-2-{4-[（甲基胺基）甲基]苯基}-1,3,4,5-四氫-6H-氮呼并[5,4,3-cd]吲哚-6-酮」可製備成樟腦磺酸鹽。

⑶原證2或原證3雖揭示化合物1，並揭示其眾多藥學上可接受之鹽，其中包含樟腦磺酸鹽，惟其皆指出最佳之鹽係為「磷酸鹽及葡糖酸鹽（gluconate)」，並非樟腦磺酸鹽，且原證2實施例5至8揭示之小鼠體內試驗中所使用化合物1之葡萄糖醛酸鹽及磷酸鹽，皆為注射劑型而非固體劑型，然原證2已於醫藥學上可接受之鹽列舉多種可能選項，其中包括有「樟

腦磺酸鹽」，縱使揭露較佳之鹽為「磷酸鹽及葡糖酸鹽（gluconate)」，惟並未教示「樟腦磺酸鹽」無法製備，故不代表該發明所屬技術領域中具有通常知識者無合理動機並經一般例行性試驗而製備完成「樟腦磺酸鹽」，而原證2實例5至8僅為特定例示，更不能斷然認定該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌原證2內容無合理動機並經一般例行性試驗而製備完成「樟腦磺酸鹽」。

4.該發明所屬技術領域中具有通常知識者並無合理動機製備系爭專利請求項11之「8-氟-2-{4-[（甲基胺基）甲基]苯基}-1,3,4,5-四氫-6H-氮呼并[5,4,3-cd]吲哚-6-酮『結晶』樟腦磺酸鹽」化合物：

⑴原證9第201頁左欄第1段倒數第1至6行、中文譯文第1頁指出：儘管鹽形式會對藥物整體特性產生巨大影響，但選擇具備所需性能組合之鹽仍為一困難之半經驗性選擇（卷一第353、371頁）。中文譯文第2頁指出：於選擇一系列潛在之鹽時，化學工藝小組會考量結晶之收率、速率和品質及共軛酸之成本及可用性來考慮問題。另一方面，製劑及分析組與鹽形式之吸濕性、穩定性、溶解性和可加工性有關，而藥物代謝組與藥代動力學方面和安全性評估組於藥物及其共軛酸之慢性與急性劑量之毒理學作用方面有關。因此，需要鹽形式性質之折衷選擇，惟仍存在評估哪種鹽形式最適合篩選特定候選藥物之困難（卷一第372頁）。原證10第427頁摘要、中文譯文第1頁指出：為新化學實體選擇適當鹽形式提供藥物化學家及製劑科學家對潛在原料藥之特徵進行改性之機會，並促使得以開發具有良好生物可用性、穩定性、可製造性及患者依從性之劑型。鹽最常用於改變水溶性，然而，所選擇之鹽形式將影響一系列其他性質，如熔點、吸濕性、化學穩定性、溶解速率、溶液pH、晶體形式及機械性質。……藥物和鹽性質對製成品之影響的理解為確保選擇最佳鹽所不可或缺的（卷一第373、383頁）。原證13第604頁右欄第1至13行、中文譯文第1頁指出：於藥物開發計畫開始時，通常根

據合成之容易程度、結晶之容易程度及原料成本等來選擇鹽，並無系統性研究來評估其理化性質，例如物理及化學穩定性、劑型之加工性、不同pH條件下之溶解度和溶解速率等。……對於大多數實際過程中，NCE鹽形式之鑑定及選擇仍為一反復試驗之過程（卷一第396、409頁）。原證14第286頁右欄第1段第2至11行、中文譯文第1頁揭露由於反離子的選擇會影響鹽形式的性質，因此鹽選擇研究涉及使用具有不同性質（例如，酸度/鹼度、分子大小、形狀、柔性等）的各種藥學上可接受的酸或鹼製備許多不同的鹽。對每種鹽的相關理化性質進行表徵，包括結晶度、吸濕性、水溶性、晶體習性以及物理和化學穩定性（卷一第422、437頁）。原證15第9頁左欄最後1段、中文譯文第1頁揭露穩定性取決於降解途徑，不同的鹽形式通過各種機制賦予母體藥物不同的穩定性特徵。最常用的是微溶鹽，當將其用於懸浮液製劑時，可減少溶液中藥物的量，從而減少藥物的降解。幾種鹽的吸濕性差異會影響藥物在乾燥狀態下的穩定性。在一些情況下，成鹽基團本身可增強母體試劑的穩定性（卷一第449、461頁）。綜上，該發明所屬技術領域中具有通常知識者可理解篩選待開發之藥物化合物之合適鹽類為藥物開發之重要過程，選擇合適鹽類需要反復試驗之過程，可改善藥物化合物之結晶性、熱力學性質、吸濕性和穩定性等物理化學性質。

⑵惟查原證10第431頁右欄末段及第432頁左欄首段揭露「早期研究表明，RPR200765游離鹼不能用於固體口服劑型，因為其水溶性很差，約為10μg/mL，並且在動物模型中的生物利用度也很差。但是RPR200765會與氯離子、溴離子、甲磺酸根和樟腦磺酸根反離子形成穩定的鹽。水溶性、粒度和形狀、粉末性質和多晶型圖譜被認為是選擇鹽的關鍵性質。此外，公認使用一些具有高分子量的反離子會需要大量的藥物物質以達所需劑量」；第435頁左欄首段揭露「成鹽的一個消極方面是隨著使用較高分子量的相對離子，活性成分百分比顯著降低。如果游離酸或鹼僅具有中等活性或低活性，則

可能需要患者服用相對高的劑量以達到臨床效果。如果非活性相對離子佔藥物物質的20至50重量%，則加入用於包封或壓片的適當的賦形劑可能導致粉末體積過大，即使是造粒後，也無法成功裝入甚至最大的可接受的膠囊殼。這迫使配方設計者轉向片劑。即使是這些製劑，也可能需要巨大的片劑（或者甚至多個較小的片劑）；這些對患者順應性沒有幫助」（卷二第87頁）。是以，系爭專利請求項11之「8-氟-2-{4-[（甲基胺基）甲基]苯基}-1,3,4,5-四氫-6H-氮呼并[5,4,3-cd]吲哚-6-酮樟腦磺酸鹽」具有556g/mol的分子量，該樟腦磺酸根相對離子佔比超過40重量%，即意謂藥物活性成分若與樟腦磺酸根形成樟腦磺酸鹽，勢必需要較高劑量，才能達到活性成分之治療劑量，導致病人需要服用體積較大之錠劑或多個錠劑才能獲致治療效果，可能會造成病患服藥順應性差，故該發明所屬技術領域中具有通常知識者雖然參酌原證2及3，獲致系爭專利請求項11之「8-氟-2-{4-[（甲基胺基）甲基]苯基}-1,3,4,5-四氫-6H-氮呼并[5,4,3-cd]吲哚-6-酮」可製備形成樟腦磺酸鹽之選項，但並「未有合理動機」選擇製備系爭專利請求項11之「8-氟-2-{4-[（甲基胺基）甲基]苯基}-1,3,4,5-四氫-6H-氮呼并[5,4,3-cd]吲哚-6-酮樟腦磺酸鹽」。

⑶再查系爭專利說明書第20頁第19至21行揭露「本文所述之順丁烯二酸鹽及樟腦磺酸鹽形式……以物理穩定形式存在且與化合物1之『其他鹽形式』相比不易水合……」（卷三第61頁），又參加人西元2013年12月16日再審查理由書所提供相關數據之書面敘述：「該樟腦磺酸鹽及順丁烯二酸鹽亦出人意料之外的具有抗水合性。例如，該『樟腦磺酸鹽』在相對濕度90%之下僅顯現出0.7%的吸收且該順丁烯二酸鹽在相對濕度90%之下僅顯現出0.3%的吸收（相較於在相對濕度70%及90%之下分別顯現出3.5%及13.6%吸收的磷酸鹽）」（乙證3卷第217頁反面），該發明所屬技術領域中具有通常知識者可理解系爭專利請求項11之「8-氟-2-{4-[（甲基胺基）甲

基]苯基}-1,3,4,5-四氫-6H-氮呼并[5,4,3-cd]吲哚-6-酮樟腦磺酸鹽」具有極佳抗水合性質，可於極端高相對濕度之90%環境下，仍維持極低的水吸收（0.7%）態樣，與其他鹽類性質有所不同，雖上開原證9、10、14內容亦提及製備鹽類時，吸濕性亦為考量之重點，然上開數據顯示該樟腦磺酸鹽之抗吸濕性極佳，超過合理預期之範圍，當非該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌原證9、13至15內容可經一般例行性試驗而可輕易完成。

⑷原證5第952頁右欄第12至16行、中文譯文第1頁揭露無定型與晶體間之區別主要有3項：①無定型之溶解度更好；②無定型更容易吸水（take up water more extensively);③化學穩定性更低（less chemically stable)（卷一第303、307頁），亦即無定型不具備低吸濕性和高穩定性。原證6第113頁第四節「無定型物質的穩定性」第1行揭露，由於無定型物質中分子屬於無序排列，故處於熱力學不穩定狀態（卷一第315頁）。原證7第557至561頁（中文譯文第3頁第3段第3至4行）揭露無定型固體之結晶，其較大吸濕性和其反應性可能會對開發穩定製劑帶來難度（卷一第320至324、327頁）。原證8第167頁及中文譯文第1頁「3.1成鹽物（反離子）的選擇」第2至3行揭露對於固體口服劑型，缺乏結晶性（crystallinity)，即鹽為無定型形式，通常會導致嚴重問題以及不確定性（卷一第339、351頁）。原證17第122頁左欄倒數第4至11行揭露本研究相關形式，無水單斜晶系形式為CBZ（A），二水合物形式為CBD（D），因其相對於水合形式CBZ（D）的更高溶解度和更快溶解速率而用CBZ（A）多晶型物配製CBZ片劑（卷一第478、492頁）。準此，該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌原證5至8、17可理解藥物化合物製備時以無定型時，可能無法開發出穩定之固體製劑，如：錠劑及膠囊，而結晶型可製備成固體片劑，故有合理動機製備成結晶形式，承上述，該發明所屬技術領域中具有通常知識者無合理動機製備系爭專利請求項11之「8-氟-2

-{4-[（甲基胺基）甲基]苯基}-1,3,4,5-四氫-6H-氮呼并[5,4,3-cd]吲哚-6-酮樟腦磺酸鹽」化合物，當無合理動機製備「8-氟-2-{4-[（甲基胺基）甲基]苯基}-1,3,4,5-四氫-6H-氮呼并[5,4,3-cd]吲哚-6-酮『結晶』樟腦磺酸鹽」化合物。

5.「8-氟-2-{4-[（甲基胺基）甲基]苯基}-1,3,4,5-四氫-6H-氮呼并[5,4,3-cd]吲哚-6-酮之S-樟腦磺酸鹽多晶形式A」具有無法預期之功效：

⑴原證19第二章「藥物多晶型」第9頁內容提要公開「由於藥物晶型的不同，其物理化學性質也不同，直接影響藥物的質量與藥效，因此在新藥申報生產過程中，需要進行實驗研究」（卷一第501頁）。原證20第31頁第10至13行揭露「在『有機化合物』這部分輯錄了1979年國際純粹和應用化學聯合會對化合物的命名原則。這部分的主要內容是列出了14943個常見有機化合物的名稱，別名和分子式、相對分子質量、顏色、結晶形狀、比旋光度和紫外吸收、熔點、沸點、密度、折光率、溶解度和參考文獻等物理常數」（卷一第512頁）。原證21第18頁第1段第4至8行揭露：「多晶型藥物的結晶多屬於分子晶格，隨著工藝條件的不同產生不同的晶型。因晶格結構不同，同一藥物的物理性質（如溶解度、溶出速率、熔點等）以及穩定性（晶型以及化學穩定性）可能存在顯著差異，因而對藥物的安全、有效性會產生影響」（卷一第519頁）；原證22第35頁第1段第5至7行揭露：「另一方面，研究固體製劑是涉及到多晶型問題……藥物多晶型和固體製劑相互影響」；第2段亦揭露：「不同多晶型有不同的溶解度、水吸附性、穩定性、溶出速率和生物利用度……」；第2.1段揭露：「藥物的多晶型不同，穩定性亦不同。在物理性質上表現為熔點、密度、蒸氣壓不同並影響藥物的吸濕性」（卷一第523頁）。是以，該發明所屬技術領域中具有通常知識者可理解藥物之不同晶型，會影響藥物物理性質（如溶解度、溶出速率、熔點等）以及穩定性（晶

型以及化學穩定性）甚大，故於藥物開發過程均有合理動機進行相關多晶型研究。

⑵查系爭專利說明書第20頁第3段記載「……本文所述之順丁烯二酸鹽及樟腦磺酸鹽形式（例如順丁烯二酸鹽多晶形式B及『S-樟腦磺酸鹽多晶形式A』）以物理穩定形式存在且與化合物1之『其他鹽形式』相比不易水合，此使得其尤其適用於製備固體劑型」（卷三第61頁）。系爭專利說明書第99頁實例12及圖14揭露以動態蒸氣吸附（DVS)於30°C且相對溼度自0%RH至90%RH下，量測化合物1之「S-樟腦磺酸鹽多晶形式A」之重量變化，於10分鐘內各濕度下僅有平均0.0005%/min之吸附速率（卷三第219頁）。系爭專利說明書實例15揭露在起始時間點及在70℃及75％相對濕度（RH）下儲存2週後，量測「S-樟腦磺酸鹽多晶形式A」之PXRD圖。在70℃及75％相對濕度下儲存2週後，「S-樟腦磺酸鹽多晶形式A」之PXRD圖未顯著改變。此證明「S-樟腦磺酸鹽多晶形式A」以物理穩定形式存在（卷三第221頁）。進一步，參加人提供參證4專家意見聲明書，其中第[0016]至[0018]段揭露系爭專利相關發明內容進一步效果：「化合物1的S-樟腦磺酸鹽的晶體A形式的強制降解研究進一步顯示其具有極佳的穩定性。在化合物1的S-樟腦磺酸鹽的晶體A形式的降解研究中，在60℃下於62.5 mM HCI或NaOH的條件下保持4天，觀察到藥品低於1%的降解……進一步的研究表明，通過在80℃下暴露於100 mM HCI至少6天，可以達到目標降解程度。但是，即使在80°C、100mMNaOH條件下放置14天，也只觀察到低於2%的降解」（卷三第80頁），是以，該發明所屬技術領域中具有通常知識者可理解「8-氟-2-{4-[（甲基胺基）甲基]苯基}-1,3,4,5-四氫-6H-氮呼并[5,4,3-cd]吲哚-6-酮之S-樟腦磺酸鹽多晶形式A」於嚴苛環境下（強酸及強鹼下），有非同尋常且出乎意料之穩定性。另第[0019]段揭露「由於結晶物理形式的固有穩定性，經常觀察到晶體形式的高度穩定的材料具有相對較低的溶解度，儘管觀察到化合物1的S-樟

腦磺酸鹽的晶體A形式是物理穩定的，環境溫度條件下，化合物1的S-樟腦磺酸鹽的晶體A形式水溶性非常好，約為1.4 mg/mL。此外，在3至7.5的生理相關pH範圍內，化合物1的S-樟腦磺酸鹽的晶體A形式溶解度幾乎沒有變化，這種行為對於口服藥物給藥是理想的，因為胃腸環境的pH值可從胃到腸道發生從高酸性到中性的變化。僅在窄範圍的pH條件下可溶的藥物會在胃腸轉運過程中沉澱，導致藥物吸收低且可變」（卷二第80頁）。綜上，就「8-氟-2-{4-[（甲基胺基）甲基]苯基}-1,3,4,5-四氫-6H-氮呼并[5,4,3-cd]吲哚-6-酮之S-樟腦磺酸鹽多晶形式A」而言，不但具有強固的穩定性，且仍具有於腸胃道生理pH值範圍（3至7.5）內有良好的溶解度，實非為該發明所屬技術領域具有通常知識者所能合理預期。

6.綜上，該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌原證2至10、13至17、19至22之組合並無合理動機經一般例行性試驗完成「8-氟-2-{4-[（甲基胺基）甲基]苯基}-1,3,4,5-四氫-6H-氮呼并[5,4,3-cd]吲哚-6-酮」之樟腦磺酸鹽，更無合理動機經一般例行性試驗而完成其S-樟腦磺酸鹽多晶形式A，再者，該S-樟腦磺酸鹽多晶形式A具有無法預期之效果，故該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌原證2至10、13至17、19至22之組合無法經一般例行性試驗而輕易完成系爭專利請求項11之發明，原證2至10、13至17、19至22之組合不足以證明系爭專利請求項11不具進步性。

7.系爭專利請求項13內容如上所述，係直接依附於請求項11之附屬項，系爭專利請求項17至19係直接依附於請求項11、13之附屬項，故系爭專利請求項13、17至19，自包含請求項11全部技術特徵，並進一步界定請求項11所請之結晶S-樟腦磺酸鹽多晶形式A為無水結晶鹽及以固態NMR譜圖數值與粉末X射線繞射圖測定數值界定其晶體結構特徵，是以原證2至10、13至17、19至22之組合不足以證明系爭專利請求項11不

具進步性，亦不足以證明系爭專利請求項13、17至19不具進步性。

8.系爭專利請求項22至25內容如上述，其中請求項22所請係一種醫藥組合物，其包含如請求項1至11、13及17至20中任一項之鹽，請求項23所請係如請求項22之醫藥組合物之製造治療由聚（ADP-核糖）聚合酶活性介導之哺乳動物疾病病狀藥劑之用途，請求項24所請係如請求項22之醫藥組合物之製造治療哺乳動物之癌症藥劑用途，該請求項23及24項均包含請求項22之醫藥組合物，請求項25所請係一種如請求項11、13及17至20中任一項之鹽之製造治療癌症藥劑用途，承上述，系爭專利請求項22、25，包含系爭專利請求項11、13、17至19之「8-氟-2-{4-[（甲基胺基）甲基]苯基}-1,3,4,5-四氫-6H-氮呼并[5,4,3-cd]吲哚-6-酮」之結晶S-樟腦磺酸鹽多晶形式A或使用該結晶S-樟腦磺酸鹽多晶形式A治療癌症，既然原證2至10、13至17、19至22之組合不足以證明系爭專利請求項11、13、17至19不具進步性，自當不足以證明系爭專利請求項22、25不具進步性，另系爭專利請求項23、24之用途，係使用系爭專利請求項22所請之醫藥組合物，故原證2至10、13至17、19至22之組合亦不足以證明系爭專利請求項23、24不具進步性。

㈡原證2至10、13至17之組合不足以證明系爭專利請求項13、17至19、22至25不具進步性：

1.原證2、3及4均揭露系爭專利請求項11之「8-氟-2-{4-[（甲基胺基）甲基]苯基}-1,3,4,5-四氫-6H-氮呼并[5,4,3-cd]吲哚-6-酮」，作為聚（ADP-核糖）聚合酶抑制劑，原證2、3揭露可供選擇樟腦磺酸鹽之內容，原證8至10、13至16則揭露藥物可形成不同鹽類，原證5至8揭露無定型不具備結晶形式鹽之低吸濕性及晶型穩定性，原證17揭露卡馬西平的無水單斜晶系多晶型物（CBZ(A)）向二水合晶體形式（CBZ(D)）的相轉變的動力學，原證2至10、13至17均屬醫藥相關之技

術，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原證2至10、13至17之動機。

2.系爭專利請求項13為依附於請求項11之附屬項，自包含請求項11之全部技術特徵，並進一步界定該鹽為無水結晶鹽。承上述，該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌原證2至10、13至17之內容，並無合理動機製備「8-氟-2-{4-[（甲基胺基）甲基]苯基}-1,3,4,5-四氫-6H-氮呼并[5,4,3-cd]吲哚-6-酮『結晶』樟腦磺酸鹽」化合物，且該證據組合中並未教示相關動機於新藥開發時須評估不同多晶型對於藥物活性成分其物理化學特性之影響，是以，「8-氟-2-{4-[（甲基胺基）甲基]苯基}-1,3,4,5-四氫-6H-氮呼并[5,4,3-cd]吲哚-6-酮『結晶』S-樟腦磺酸鹽多晶形式A」，非為該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌原證2至10、13至17，可經一般例行性試驗而可輕易完成，故原證2至10、13至17之組合不足以證明系爭專利請求項13不具進步性。

3.系爭專利請求項17至19，係直接依附於系爭專利請求項11或13之附屬項，以依附請求項13為例，自包含請求項13之全部技術特徵，並分別進一步界定固態NMR譜圖數值及粉末X射線繞射圖測定數值界定其晶體結構特徵，承上述，由於原證2至10、13至17之組合不足以證明系爭專利請求項13不具進步性，是以，原證2至10、13至17之組合自不足以證明系爭專利請求項17至19不具進步性。

4.系爭專利請求項22至25內容已如上述。系爭專利請求項22、25，包含系爭專利請求項13、17至19之8-氟-2-{4-[（甲基胺基）甲基]苯基}-1,3,4,5-四氫-6H-氮呼并[5,4,3-cd]吲哚-6-酮之結晶S-樟腦磺酸鹽多晶形式A（無水結晶鹽）或使用該結晶S-樟腦磺酸鹽多晶形式A（無水結晶鹽）治療癌症，既然原證2至10、13至17之組合不足以證明系爭專利請求項13、17至19不具進步性，自當不足以證明系爭專利請求項22、25不具進步性，另系爭專利請求項23、24之用途，係使用系爭專利請求項22所請之醫藥組合物，故原證2至10、1

3至17之組合亦不足以證明系爭專利請求項23、24不具進步性。

捌、結論：

原告所提上開引證及組合不足以證明系爭專利請求項11、13、17至19、22至25不具進步性，原處分就前述請求項所為舉發不成立之處分，並無違誤，訴願決定予以維持，亦無不合。從而，原告訴請撤銷訴願決定及原處分關於前述請求項舉發不成立部分，並命被告就前述請求項應為舉發成立之處分，均無理由，應予駁回。爰依智慧財產案件審理法第1條，行政訴訟法第98條第1項前段規定，判決如主文。

中　　華　　民　　國　　111　　年　　11　　月　　18　　日

智慧財產第一庭

審判長法　官　蔡惠如

法　官　吳俊龍

法　官　陳端宜

上為正本係照原本作成。

如不服本判決，應於送達後20日內，向本院提出上訴狀並表明上訴理由，其未表明上訴理由者，應於提起上訴後20日內向本院補提上訴理由書；如於本判決宣示後送達前提起上訴者，應於判決送達後20日內補提上訴理由書（均須按他造人數附繕本）。

上訴時應委任律師為訴訟代理人，並提出委任書（行政訴訟法第241條之1第1項前段），但符合下列情形者，得例外不委任律師為訴訟代理人（同條第1項但書、第2項）。

得不委任律師為訴訟代理人之情形	所　需　要　件
㈠符合右列情形之一者，得不委任律師為訴訟代理人	1. 上訴人或其法定代理人具備律師資格或為教育部審定合格之大學或獨立學院公法學教授、副教授者。 2. 稅務行政事件，上訴人或其法定代理人具備會計師資格者。

	3. 專利行政事件，上訴人或其法定代理人具備專利師資格或依法得為專利代理人者。
㈡非律師具有右列情形之一，經最高行政法院認為適當者，亦得為上訴審訴訟代理人	1. 上訴人之配偶、三親等內之血親、二親等內之姻親具備律師資格者。 2. 稅務行政事件，具備會計師資格者。 3. 專利行政事件，具備專利師資格或依法得為專利代理人者。 4. 上訴人為公法人、中央或地方機關、公法上之非法人團體時，其所屬專任人員辦理法制、法務、訴願業務或與訴訟事件相關業務者。
是否符合㈠、㈡之情形，而得為強制律師代理之例外，上訴人應於提起上訴或委任時釋明之，並提出㈡所示關係之釋明文書影本及委任書。	

中　　華　　民　　國　　111　　年　　11　　月　　18　　日

書記官　吳祉瑩