

智慧財產及商業法院行政判決

114年度行專訴字第31號

民國114年12月17日辯論終結

原告 陳靖宜

訴訟代理人 王仁君律師

蘇銳專利師

謝慧嫻專利師

被告 經濟部智慧財產局

代表人 廖承威

訴訟代理人 吳祖漢

參加人 日商衛材 R & D 企管股份有限公司

(EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.)

代表人 加藤晋(KATO, SHIN)

訴訟代理人 莊郁沁律師

朱淑尹專利師

黃于玲專利師

上列當事人間發明專利舉發事件，原告不服中華民國114年4月24日（114）智專議(四)01155字第11420428230號舉發審定書，提起行政訴訟，並經本院命參加人參加訴訟，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、爭訟概要：

參加人於民國104年8月26日以「高純度喹啉衍生物及其生產方法」申請發明專利，經被告審定准予專利，於110年3月21日公告發給發明第I721954號專利證書（下稱系爭專利，申請專利範圍共9項）。嗣原告於113年2月5日以系爭專利違反核准審定時專利法第22條第1項第1款、第2項及第26條第1、2項規定提起舉發，案經被告審查，於114年3月20日進行專利舉發聽證程序，於同年4月24日以（114）智專議(四)01155

字第11420428230號專利舉發審定書為「請求項1至9舉發不成立」之處分（下稱原處分），原告不服，依行政程序法第109條規定免除訴願程序，提起本訴。本院認本件判決之結果將影響參加人之權利或法律上利益，依職權命參加人獨立參加訴訟（卷一第259至260頁）。

貳、原告主張及聲明：

一、系爭專利請求項1至3對應說明書內容未提出實施例證明有做出式(I)化合物含量為183ppm及式(A-1)化合物含量為60ppm的臨界點，未記載如何獲得式(I)含量低於52ppm或介於93至183ppm、式(A-1)含量低於12ppm或介於12至60ppm的式(IV)化合物甲磺酸鹽，無法使該發明所屬技術領域中具有通常知識者據以實現。

二、系爭專利請求項1至3對應說明書內容未提出實施例證明有做出式(I)化合物含量為183ppm及式(A-1)化合物含量為60ppm的臨界點，僅提供式(I)化合物於式(IV)化合物甲磺酸鹽中之含量為93或52ppm、式(A-1)化合物於式(IV)化合物甲磺酸鹽中含量為「按質量計 ≤ 12 ppm」，無法涵蓋系爭專利請求項1至3而無法為說明書所支持。

三、證據4揭示之實施例1表3足證系爭專利請求項1至3不具新穎性且亦不具進步性。證據4與證據10之組合足證系爭專利請求項1至3不具進步性，且證據12已證實式(IV)化合物甲磺酸鹽中之式(I)化合物可透過習知之再結晶純化方法加以降低。證據4與證據18之組合足證系爭專利請求項2至3不具進步性，且證據12已證實(IV)化合物甲磺酸鹽中之式(I)化合物可透過習知之再結晶純化方法加以降低。證據11、13、14或15足證系爭專利請求項1至3不具進步性。證據10、13及19之組合足證系爭專利請求項4至7不具進步性。系爭專利請求項1至9相較於原告所提證據或證據組合不具新穎性或進步性，系爭專利具有應撤銷事由，應予撤銷。

四、聲明：(一)原處分均撤銷。(二)被告就系爭專利應作成「請求項1至9舉發成立，應予撤銷」之處分。

參、被告答辯及聲明：

一、式(I)化合物雜質臨界點係依證據22所載之ICH指引所計算而得，(A-1)化合物雜質臨界值可見系爭專利說明書第23頁第3段記載內容，該臨界點係基於歐洲藥品管理局發布之「遺傳毒性雜質限度指導原則」規定的毒理學關注閾值(TTC)所計算而得。系爭專利請求項1至3對應說明書內容是否充分揭露而可據以實現之關鍵應在於系爭專利說明書中是否提供實施例，以證實製備出式(IV)化合物甲磺酸鹽中之式(I)化合物含量為低於60ppm。系爭專利說明書表2第5至10批中所示式(VI)化合物的甲磺酸鹽中所含式(I)化合物的含量皆低於183ppm，且系爭專利說明書之純度試驗3中檢測式(VI)化合物的甲磺酸鹽雜質含量，表10顯示式(I)化合物的含量為52ppm，由此可知經由系爭專利說明書實施例1至3所揭示之製備方法，即可獲得式(I)化合物含量低於183ppm之式(IV)化合物甲磺酸鹽，至於表10所記載之式(A-1)化合物含量「 $\geq 12\text{ppm}$ 」應係「 $\leq 12\text{ppm}$ 」之誤繕，系爭專利說明書已證實經由實施例3所製備而得式(VI)化合物甲磺酸鹽產物中，式(I)化合物含量低於183ppm，以及式(A-1)化合物的含量低於60ppm，系爭專利說明書所揭示內容足使該發明所屬技術領域中具有通常知識者能據以實現系爭專利請求項1至3之發明。

二、系爭專利說明書中純度試驗3已量測經由實施例3所製備而得式(VI)化合物甲磺酸鹽產物中，式(A-1)化合物含量為 $\leq 12\text{ppm}$ ，以及式(I)化合物的含量52ppm，上述含量皆落於且低於系爭專利請求項1至3界定之範圍內，該發明所屬技術領域中具有通常知識者，參酌申請時之通常知識，即可由說明書揭露的內容合理預測或延伸至系爭專利請求項1至3界定之臨界點範圍，可為說明書所支持。

三、證據4實施例1表3與系爭專利請求項1至3所量測之基礎點不同，證據4未說明其所使用之HPLC裝置所能量測雜質之下限值，其所呈現之雜質為0有可能為低於其所能量測到的極限

01 值，惟此並不表示雜質含量為0。又證據4之發明目的不在於
02 製備出高純度之藥物Y，而係解決藥物Y於各種儲存條件下的
03 穩定性問題，希望降低藥物Y於加濕加熱下所產生之分解
04 物，並非降低片劑中活性成分及賦形劑之各種雜質，故證據
05 4並無量測片劑中總雜質之必要，依上所述，所屬技術領域
06 中具有通常知識者並無法直接且無歧異得知證據4實施例1表
07 3中所量測之總雜質為0，且亦無動機降低藥物Y本身之式
08 (I)及式(A-1)化合物含量，證據4不足以證明系爭專利請求
09 項1至3不具新穎性及進步性。

10 四、系爭專利所屬技術領域中具有通常知識者無法確認經由證據
11 4或證據10所揭示之製備方法再藉由習知之純化方法，可將
12 該特定雜質降至183ppm或更低。又使用二甲基乙醯胺(DMA
13 c)及甲基異丁基酮(MIBK)兩種溶劑作為再結晶溶劑難論為
14 該技術領域習知且常規使用之結晶溶劑系統，縱二甲基乙醯
15 胺作為系爭專利式(IV)化合物之結晶溶劑已被揭示於證據1
16 0、11及18中，再以甲證2佐證DMAc及MIBK兩種溶劑為製藥領
17 域常規使用之溶劑系統，惟該甲證2所製備之化合物結晶為s
18 ertraline HCL，不同於系爭專利之式(IV)化合物甲磺酸
19 鹽，化合物本身及鹽均不相同，故難據以稱該兩種溶劑為該
20 技術領域習知且常規使用之結晶溶劑，況常規使用之溶劑眾
21 多，亦難預測選擇何種溶劑能將(IV)化合物甲磺酸鹽中之式
22 (I)及式(A-1)化合物含量降至系爭專利請求項1至3所界定
23 之範圍內，原告所提原證12之實驗結果僅為後見之明，實不
24 足採。

25 五、證據18未揭示式(VI)化合物甲磺酸鹽之純度，被證5揭示於
26 系爭專利之式(IV)化合物形成甲磺酸鹽時，即使(IV)化合物
27 甲磺酸鹽之純度增加，但式(I)化合物雜質會進一步增加，
28 另證據18表17亦記載物質P，其於結晶後所量測之該物質含
29 量為0.05%（相當於500ppm），遠高於系爭專利之183ppm，
30 故證據4（說明如前所述）與證據18之組合不足以證明系爭專
31 利請求項2至3不具進步性。

01 六、證據11說明書第57頁中記載，利用HPLC法並以相對面積法求
02 取總不純物量時，僅能計算0.05%以上之不純物，證據11未
03 揭示產物中含量低於5000ppm之不純物，且證據12及甲證2皆
04 無法證明經由該技術領域習知常規使用之溶劑可將系爭專利
05 式(IV)化合物甲烷磺酸鹽中之式(I)及式(A-1)化合物含量
06 降至系爭專利請求項1至3所界定之範圍內，所屬技術領域中
07 具有通常知識者依據證據11、13、14或15教示內容，無法輕
08 易完成系爭專利請求項1至3。

09 七、系爭專利式(IV)化合物之製備方法技術特徵主要在於步驟B
10 之醃化反應中有加入水，而證據10之相對應製備步驟中，係
11 於該醃化反應完成後再加入水。倘如原告所言於醃化反應中
12 加入水確可增進反應速率，何以證據10不循此途徑進行醃化
13 反應，顯見原告所述並非事實。又證據19說明書第11頁所示
14 式(I-4)化合物中之R⁹為咪唑基取代，並不同於系爭專利
15 式(IV)之環丙基取代，縱具相同主結構，惟當進行不同的取
16 代基反應時，該取代基之差異仍有可影響反應之進行而難以
17 預測，且證據19說明書第11頁所示流程圖係在於製備式(I)
18 化合物終產物，而非式(I-4)化合物，證據10與13皆未揭
19 示該無需分離地與環丙烷進行反應方式，故證據10、13及19
20 之組合不足以證明系爭專利請求項4至7不具進步性。

21 八、聲明：駁回原告之訴。

22 肆、參加人陳述及聲明：

23 一、系爭專利說明書已明確揭示如何達成化合物(IV)甲磺酸鹽
24 中化合物(I)的含量為按質量計為183ppm或更少之技術手
25 段，該「按質量計為183ppm或更少」之定義明確且為可接受
26 標準，亦已提供具體實例顯示已達成上述可接受標準，且揭
27 示之可接受標準與通常知識之ICH指南完全一致，ICH Q6A指
28 示用於決定雜質含量的相關批次數據可以由不同方法獲得，
29 原告以單一批次之單一數據作為雜質含量上限之認定有違IC
30 H指南之指示。又系爭專利說明書已明確揭示如何降低化合
31 物(IV)甲磺酸鹽中化合物(A-1)的含量，亦明確指出前

述化合物含量為「按質量計60ppm或更低」，亦已提供實施例顯示於化合物（IV）甲磺酸鹽中的化合物（A-1）含量為按質量計60ppm或更低。參加人已提出實驗數據用以佐證測得之含量低於定量限值（即12ppm）。系爭專利請求項1至3皆符合專利法第26條第1、2項規定。原告對醫藥領域實務之理解明顯違背該領域之通常知識，其論述實有誤導之虞，並不足採。

二、證據4並未揭示化合物（IV）之甲磺酸鹽為98.0%或更多，未揭示化合物（IV）中之化合物（I），遑論揭示其含量為183ppm或更少，亦未揭示其HPLC測定方法或任何所獲得之圖譜，證據18之HPLC分析旨在針對特定已鑑別出的雜質進行定量，並非分析多個峰值，且未鑑別化合物（I）為雜質，證據11揭示之總不純物僅計算0.05%以上之不純物，並未鑑別特定雜質；甲證5未揭示如何由HPLC圖譜鑑別特定之雜質，亦與穩定性評估無關；甲證6所揭穩定性測試條件與證據4不同，且均無涉以HPLC圖譜資訊鑑別存放後產生之雜質概況；甲證7完全沒有揭示任何雜質相關資訊；甲證8加拿大專利局針對系爭專利之加拿大相應申請案相對於甲證7之審查意見，並無關證據4之內容，原告所提證據均無法據以斷定證據4表3所載為總雜質。甲證16僅記載化合物（I）之含量數值，無任何實質數據證明該數值為真，甲證11不存在任何使所屬技術領域中具有通常知識者完成系爭專利之動機，歐洲對應案異議程序之理由不足以否定系爭專利之新穎性、進步性。通常知識者根據證據4或通常知識並無動機完成系爭專利請求項1。原告提出之證據12為系爭專利申請後提交者，並非進步性適格證據，其針對化合物（I）使用特定溶劑組合之再結晶方法非為通常知識者所能輕易思及並達成者。證據10、11、13、14、15無法得知應將化合物（I）視為雜質並降低其含量，降至何特定閾值以下，或以何種方法達成之，ICH等通常知識已教示含量低於1,000ppm以下之雜質無須對其採取措施，原告提出證據12揭示之再結晶純化方法並

01 非通常知識者所顯而易見及例行使用者，系爭專利請求項1
02 相對於前揭證據或證據組合具新穎性及進步性。

03 三、證據4未揭示化合物（IV）之甲磺酸鹽為98%或更多或化合物
04 （A-1）之含量，亦無法根據證據10、11得知應將化合物
05 （A-1）視為雜質並降低其含量，降至何特定閾值以下，或
06 以何種方法達成之。證據18清楚教示常規純化方法在減少雜
07 質上有其極限。ICH等通常知識已教示含量低於1,000ppm以
08 下之雜質無須對其採取措施，且證據12揭示之再結晶純化方
09 法並非通常知識者所顯而易見者，系爭專利請求項2相對於
10 前揭證據或證據組合具新穎性、進步性。系爭專利請求項1
11 至3皆符合專利法第22條第1項第1款、第2項規定。原告錯誤
12 解讀證據揭示內容並企圖混淆通常知識之水準，論述皆屬後
13 見之明，並不足採。

14 四、系爭專利步驟B允許由化學式（I）所表示之化合物或其鹽
15 與由化學式（II-A）或化學式（II-B）所表示之化合物在鹼
16 與水存在下進行反應，從而獲得由化學式（III）所表示之化
17 合物。證據10製造例368-1（使用製造例17之方法），於醯
18 化反應完成後才入水進行濾取結晶，反應並未在鹼與水存在
19 下進行，而證據13、19隻字未提化合物（I）至（III）之合
20 成，無法根據上述證據完成系爭專利步驟B，通常知識者皆
21 知如步驟B之醯化反應通常在無水狀態下進行，甲證3指明水
22 為溶劑，其本身不會成為反應過程中之反應物質，通常知識
23 者無動機於醯化反應中加入水，故無法完成系爭專利步驟
24 B，原告企圖混淆通常知識水準，其論述不可採。證據10揭
25 示化合物（IV）之合成過程中，每一步皆有進行分離，證據
26 13使用與證據10相同之合成方法，亦於每一步驟中皆有進行
27 分離，證據19根本未著眼於化合物（IV）之合成，亦未於反
28 應中使用環丙胺，又咪唑基與環丙胺結構差異甚大，將大幅
29 影響反應進行，導致反應結果無法預測。甲證4旨在探討多
30 米諾反應，其反應條件與系爭專利步驟B、C根本不同。系爭
31 專利請求項4、5相對於證據10、13、19之組合具有進步性，

01 系爭專利請求項6至9分別依附請求項4、5，基於相同理由，
02 相較於原告所提證據組合亦具進步性。原告以毫不相關之文
03 獻企圖混淆通常知識之水準，且其證據組合之論述皆屬後見
04 之明，並不足採。

05 五、聲明：駁回原告之訴。

06 伍、爭點如附件一所示。

07 陸、本院判斷：

08 一、系爭專利係於104年8月26日提出申請（第一優先權日西元20
09 14年8月28日，優先權號日本第2014-174062號；第二優先權
10 日西元2015年2月25日，優先權號日本第2015-034729號），
11 經實體審查於110年1月26日審定准予專利，是否有應撤銷專
12 利權之情事，應以系爭專利核准審定時所適用之108年5月1
13 日修正公布，同年11月1日施行之專利法(下稱核准審定時專
14 利法)為斷。

15 二、系爭專利技術分析如附件二所示。

16 三、舉發證據說明：

17 (一)證據4為西元2007年7月18日公開之中國大陸第CN101001629A
18 號「藥物組合物」專利案。

19 (二)證據10為西元2008年12月11日公告之我國第I304061號「含
20 氮芳香環衍生物」專利案。

21 (三)證據11為西元2005年9月1日公開之我國第TW200528432號「4
22 -(3-氯-4-(環丙基胺基羰基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉
23 羧醯胺之鹽或其溶媒和物之結晶及其製造方法」專利案。

24 (四)證據13為西元2008年7月30日公開之中國大陸第CN101233111
25 A號「4-(3-氯-4-(環丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-
26 7-甲氧基-6-喹啉羧酸酰胺的無定形鹽及其制备方法」專
27 利案。

28 (五)證據14為西元2006年12月13日公開之中國大陸第CN1878751A
29 號「脲衍生物及其制备方法」專利案。

30 (六)證據15為西元2004年12月16日公開之美國第US20040253205A
31 1號「C-KIT KINASE INHIBITOR」專利案。

01 (七)證據18為西元2007年5月24日公開之美國第US20070117842A1
02 號「POLYMORPH OF 4-[3-CHLORO-4-(CYCLOPROPYLAMINOCARB
03 ONYL)AMINOPHENOXY]-7-METHOXY-6-QUINOLINECARBOXAMIDE
04 AND A PROCESS FOR THE PREPARATION OF THE SAME」專利
05 案。

06 (八)證據19為西元2013年3月27日公開之中國大陸第CN103003262
07 A號「含氮芳香族杂环衍生物」專利案。

08 (九)系爭專利所主張之第一優先權案中僅有記載式(IV)化合物
09 或其鹽的含量按質量計為98.0%或更多，其並未具體指出該
10 含量係指式(IV)化合物之甲磺酸鹽；又系爭專利請求項1、3
11 均有界定「由化學式(I)所表示之化合物的含量按質量計為1
12 83ppm或更少」，前述(I)化合物的含量(ppm)係相對於式(I
13 V)化合物之甲磺酸鹽而言，惟系爭專利所主張之第一優先權
14 案中並未記載(I)化合物的含量為上述數值，該發明所屬技
15 術領域中具有通常知識者基於第一優先權基礎案所揭露之內
16 容，並無法直接且無歧異得知「式(IV)化合物之甲磺酸鹽含
17 量按質量計為98.0%或更多」以及「式(I)化合物的含量按
18 質量計為183ppm或更少」之技術特徵，故系爭專利請求項1
19 至3得主張之優先權應為第二優先權基礎案(即證據3)，其優
20 先權日為西元2015年2月25日(參原處分第6至7頁，卷一第32
21 至33頁)。前揭證據公開或公告日期皆早於系爭專利之第二
22 優先權日，可為系爭專利之先前技術，得為主張系爭專利不
23 具新穎性、進步性之適格證據。

24 四、爭點分析：

25 (一)系爭專利請求項1至3對應之說明書內容未違反核准審定時專
26 利法第26條第1項規定：

27 1.核准審定時專利法第26條第1項規定：「說明書應明確且充
28 分揭露，使該發明所屬技術領域中具有通常知識者，能瞭解
29 其內容，並可據以實現」。又「使該發明所屬技術領域中具
30 有通常知識者，能瞭解其內容，並可據以實現」，指說明書
31 應明確且充分記載申請專利之發明，記載之用語亦應明確，

01 使該發明所屬技術領域中具有通常知識者，在說明書、申請
02 專利範圍及圖式三者整體之基礎上，參酌申請時之通常知
03 識，無須過度實驗，即能瞭解其內容，據以製造及使用申請
04 專利之發明，解決問題，並且產生預期的功效（核准審定時
05 適用之102年專利審查基準第二篇第一章第1.3.1節「可據以
06 實現要件」）。

07 2.系爭專利請求項1至3所請之組合物，其中由化學式(IV)所表
08 示化合物之甲磺酸鹽的含量按質量計為98.0%或更多，並且
09 由化學式(I)所表示之化合物的含量按質量計為183ppm或更
10 少及/或由化學式(A-1)所表示之化合物的含量按質量計為60
11 ppm或更少，而系爭專利說明書表2第5至10批中所示式(VI)
12 化合物甲磺酸鹽中所含式(I)化合物的含量皆低於183ppm，
13 系爭專利說明書之純度試驗3中檢測式(VI)化合物的甲磺酸
14 鹽，表10呈現式(I)化合物的含量為52ppm，可知經由系爭專
15 利說明書實施例1至3揭示之製備方法，可獲得式(I)化合物
16 含量低於183ppm之式(IV)化合物甲磺酸鹽。

17 3.表10所示之式(A-1)化合物的含量雖載為 ≥ 12 ppm，惟系爭專
18 利說明書第39頁第1至2行中有記載式(A-1)化合物在液相層
19 析測量條件B下的定量限(下限)為按質量計12ppm，亦即其所
20 能量測之最低濃度為12ppm，按經由液相層析所測量而得之
21 物質含量數值，若高於定量下限時，應為呈現一特定數值而
22 不可能為一大於等於某數值之範圍，再查系爭專利說明書第
23 35至36頁之在純度試驗1測量條件下所進行之純度試驗2中，
24 表6呈現式(A-1)化合物的含量為「 $\leq$ 按質量計20ppm」，此係
25 基於系爭專利說明書第34頁於末段中有記載在純度試驗1的
26 測量條件下式(A-1)化合物的定量限(下限)按質量計為0.002
27 0%(即20ppm)，故可知以「 $\leq$ 」描述含量係指所量測之數值
28 低於定量限(下限)，同理，系爭專利說明書表10所示之式(A
29 -1)化合物的含量為 ≥ 12 ppm而非為一特定數值，顯非合理，
30 該發明所屬技術領域中具有通常知識者不必依賴外部文件即
31 可直接由說明書的整體內容及上下文，立即察覺有明顯錯誤

的內容，且不須多加思考即知純度試驗3中所檢測之式(A-1)化合物的含量應為低於定量限(下限)即 $\leq 12\text{ppm}$ 。

4. 基上，該發明所屬技術領域中具有通常知識者根據說明書的整體內容，參酌申請時之通常知識，無須過度實驗，即能瞭解系爭專利說明書中純度試驗3已量測得式(VI)化合物甲磺酸鹽產物中式(A-1)化合物的含量為 $\leq 12\text{ppm}$ ，以及式(I)化合物的含量 52ppm ，據以製造及使用申請專利之發明，解決問題，並且產生預期之低雜質化合物含量的功效，故系爭專利請求項1至3對應之說明書內容未違反核准審定時專利法第26條第1項規定。

(二)系爭專利請求項1至3未違反核准審定時專利法第26條第2項規定：

1. 核准審定時專利法第26條第2項規定：「申請專利範圍應界定申請專利之發明；其得包括一項以上之請求項，各請求項應以明確、簡潔之方式記載，且必須為說明書所支持」。又「請求項應明確，指每一請求項之記載應明確，且所有請求項整體之記載亦應明確，使該發明所屬技術領域中具有通常知識者，單獨由請求項之記載內容，即可明確瞭解其意義，而對其範圍不會產生疑義」；「該發明所屬技術領域中具有通常知識者，參酌申請時之通常知識，利用例行之實驗或分析方法，即可由說明書揭露的內容合理預測或延伸至請求項之範圍時，應認定請求項為說明書所支持」（核准審定時適用之102年專利審查基準第二篇第一章第2.4.1節「明確」；同章第2.4.3節「為說明書所支持」）。

2. 系爭專利請求項1至3所請之組合物以及說明書揭露之內容已如前述，由於式(I)化合物及式(A-1)化合物之含量閾值設定，原為發明所屬技術領域中具有通常知識者依相關國際公認之藥品規範指引及純化技術可達程度而能加以訂定，既然根據系爭專利說明書實施例1至3所揭露之製備方法，可獲得式(I)化合物含量低於 183ppm 以及式(A-1)化合物的含量低於 60ppm 之組合物，故該發明所屬技術領域中具有通常知識者

參酌申請時之通常知識，利用例行之實驗或分析方法，即可由說明書揭露的內容合理預測或延伸至系爭專利請求項1至3所載之式(I)化合物及(A-1)之ppm數值範圍，故系爭專利請求項1至3可為說明書所支持，並未違反核准審定時專利法第26條第2項規定。

(三)證據4不足以證明系爭專利請求項1不具新穎性：

1.核准審定時專利法第22條第1項第1款規定：「可供產業上利用之發明，無下列情事之一，得依本法申請取得發明專利：
□申請前已見於刊物者。……」。又「引證文件揭露之程度必須足使該發明所屬技術領域中具有通常知識者能製造及使用申請專利之發明。例如申請專利之發明為一種化合物，若引證文件中僅說明其存在或敘及其名稱或化學式，而未說明如何製造及使用該化合物，且該發明所屬技術領域中具有通常知識者無法由該文件內容或文件公開時可獲得之通常知識理解到如何製造或分離該化合物，則不能依該文件認定該化合物不具新穎性」；「申請專利之發明與引證文件所揭露之先前技術有下列情事之一者，即不具新穎性：(1)完全相同……(2)差異僅在於文字的記載形式或能直接且無歧異得知之技術特徵……(3)差異僅在於相對應之技術特徵的上、下位概念」（核准審定時適用之106年7月1日版專利審查基準第二篇第三章第2.2.2節「引證文件」，同章第2.4節「新穎性之判斷基準」）。

2.系爭專利請求項1為獨立項，其內容如前所述。證據4請求項6揭露之藥效成分4-(3-氯-4-(環丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉甲醯胺的甲磺酸鹽結晶，即系爭專利請求項1所界定之化學式(IV)化合物之甲磺酸鹽，證據4說明書第22頁第2段中並將該化合物命名為「藥物X」，另將該化合物之甲磺酸鹽結晶命名為「藥物Y」，證據4實施例1中揭露配合添加氧化鎂之含10mg藥物Y之片劑，該片劑除氧化鎂及藥物Y外，尚含有甘露醇、澱粉、結晶纖維素、羥丙基纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉及硬脂酸鎂等賦形劑，將實施例1

與未添加氧化鎂之比較例1片劑進行穩定性試驗，在5°C、25°C及40°C相對濕度75%RH下，分別保存3個月後，用HPLC求出雜質量(%)，其表3數據呈現實施例1之穩定性優於比較例1，且利用HPLC所測定之雜質量%為0，惟因該片劑除藥物Y外，尚包含賦形劑，且證據4表3僅提供「雜質量」之資訊，全然未提及藥物Y之純度資訊(例如證據4表2所載HPLC純度)，故尚難稱其含有100%之藥物Y。另證據4實施例1所量測雜質之對象為包含藥物Y及各種賦形劑之片劑，而非藥物Y，其並未說明該雜質所指為何，究係指總雜質抑或特定之雜質，而證據4亦未說明其HPLC量測雜質之定量下限值(即能量測到的最低極限)，其量測之雜質量%為0時未必表示雜質含量真正為0。又證據4說明書第1頁中記載「本發明的目的在於提供一種藥物組合物，所述藥物組合物含有含氮芳環衍生物，該衍生物在加濕·加熱保存條件下的分解、或在藥物組合物表面的凝膠化被降至足夠低的水準，穩定性高」，證據4說明書第2頁並指出藥物X或其鹽在加濕加熱保存條件下的分解會產生分解物A與分解物B。由上述內容可知證據4之發明目的非為製備出高純度之藥物Y，而係解決藥物Y於各種儲存條件下的穩定性問題，基於此目的，其試驗設計係觀察各環境條件下儲存一段期間後雜質量之變化，且該雜質應係指藥物Y於加濕加熱下所產生之分解物，即分解物A或分解物B(兩者均非化合物(I))，而非指總雜質。

- 3.證據4說明書第22至23頁中評估藥物Y混合10種賦形劑所配置水溶液於60°C/敞口及60°C/75%相對濕度/敞口的條件下，放置1週之穩定性，該試驗之表2結果亦僅量測分解物A之含量%。此外，證據4雖未揭露以系爭專利請求項1所界定之式(I)化合物作為起始材料或中間體以製備合成藥物Y，惟被證5(乙證3卷第37頁)證實即使不使用式(I)化合物作為合成藥物Y之中間物或起始物，仍會產生高於183ppm之式(I)化合物雜質。

01 4.基上，該發明所屬技術領域中具有通常知識者並無法直接且
02 無歧異得知藥物證據4實施例1表3所載之雜質量為0係指藥物
03 Y之總雜質為0而不含任何雜質，故證據4不足以證明系爭專
04 利請求項1不具新穎性。

05 (四)證據4不足以證明系爭專利請求項1不具進步性：

06 1.核准審定時專利法第22條第2項規定：「發明雖無前項各款
07 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
08 之先前技術所能輕易完成時，仍不得取得發明專利」。又
09 「申請專利之發明是否具有進步性，通常得依下列步驟進行
10 判斷：步驟1：確定申請專利之發明的範圍；步驟2：確定相
11 關先前技術所揭露之內容；步驟3：確定該發明所屬技術領
12 域中具有通常知識者之技術水準；步驟4：確認該發明與相
13 關先前技術所揭露之內容間的差異；步驟5：該發明所屬技
14 術領域中具有通常知識者參酌相關先前技術所揭露之內容及
15 申請時之通常知識，是否能輕易完成申請專利之發明。……
16 於確認該發明與主要引證所揭露之內容間的差異後，接著參
17 酌相關引證及申請時之通常知識，依下列順序判斷是否能建
18 立不具進步性之論理……(1)考量是否有本章3.4.1『否定進
19 步性之因素』，包括本章3.4.1.1『有動機能結合複數引
20 證』、3.4.1.2『簡單變更』及3.4.1.3『單純拼湊』。(2)基
21 於上述(1)，若無『否定進步性之因素』，則無法建立不具進
22 步性之論理，得判斷該發明具有進步性。(3)基於上述(1)，若
23 有『否定進步性之因素』，其次考量是否有本章3.4.2『肯
24 定進步性之因素』，包括本章3.4.2.1『反向教示』、3.4.
25 2.2『有利功效』及3.4.2.3『輔助性判斷因素』。(4)基於上
26 述(3)，綜合考量『否定進步性之因素』及『肯定進步性之因
27 素』後，若無法建立不具進步性之論理，得判斷該發明具有
28 進步性，若能建立不具進步性之論理，得判斷該發明不具進
29 步性」(核准審定時適用之106年7月1日版專利審查基準第
30 二篇第三章第3.4節「進步性之判斷步驟」)。

2.系爭專利請求項1以及證據4之內容均如前述，證據4與系爭專利請求項1之差異在於，證據4並未揭露包含藥物Y之組合物中的藥物Y含量按質量計為98.0%或更多以及由系爭專利之化學式(I)所表示之化合物的含量按質量計為183ppm或更少，惟如前述，證據4鑑別分解物A與分解物B(兩者均非式(I)化合物)作為藥物X/藥物Y中的雜質，以評估包含藥物X/藥物Y之醫藥組合物的穩定性，全然未揭露任何其他雜質，自亦未揭露式(I)化合物，且該發明所屬技術領域中具有通常知識者可知使用HPLC技術與UV偵測器時，需搭配標準品(內部標準品或外部標準品)或其他分析技術，方能鑑別與定量特定物質，僅僅基於HPLC圖譜之峰的保留時間(retention time)之資訊並不足以鑑別與定量特定物質，在無任何進一步資訊的情況下，從證據4揭露之內容僅能鑑別與定量分解物A，而無法針對其他雜質進行鑑別與定量，故縱使該發明所屬技術領域中具有通常知識者有可能利用習知再結晶純化方法將證據4中之組合物的藥物Y含量提升至98.0%或更多，然而其並無動機去降低證據4所未揭露之式(I)化合物雜質含量，因此，證據4不足以證明系爭專利請求項1不具進步性。

(五)證據4、10之組合不足以證明系爭專利請求項1不具進步性：
系爭專利請求項1以及證據4之內容均如前述，證據4與系爭專利請求項1之差異在於，證據4並未揭露包含藥物Y之組合物中的藥物Y含量按質量計為98.0%或更多以及由系爭專利之化學式(I)所表示之化合物的含量按質量計為183ppm或更少，同前所述，縱使該發明所屬技術領域中具有通常知識者有可能利用習知再結晶純化方法將證據4中之組合物的藥物Y含量提升至98.0%或更多，然其並無動機去降低證據4所未揭露之式(I)化合物雜質含量，證據10實施例368雖揭露一種製備4-(3-氯-4-(環丙胺羰基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺(即系爭專利之式(IV)化合物)之方法，而該製備方法中有使用從製造例366-1所製得之4-(4-胺基-3-氯苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺(即系爭專利之式(I)化合物)作為

01 起始材料，進而製得製造例368-1的N-(4-(6-胺甲醯基-7-甲
02 氧基-4-喹啉基)氧-2-氯苯基)胺基甲酸苯酯(即系爭專利之
03 式(III)化合物)，以作為4-(3-氯-4-(環丙胺羰基)胺基苯氧
04 基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺(即系爭專利之式(IV)化合物)
05 之合成起始物質，惟證據10仍未揭露4-(3-氯-4-(環丙胺羰
06 基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺(即系爭專利之式
07 (IV)化合物)之純度，亦未揭露任何關於在中間物及最終產
08 物中之雜質或其含量之資訊，且其反應流程依序如製造例36
09 6-1、368-1及實施例368所示，每一個中間物(包含式(I)化
10 合物)在用於接續的反應前，均已經過層析及/或結晶，該發
11 明所屬技術領域中具有通常知識者自會認為經該等純化程序
12 後，應已去除合成過程中之反應物、中間物等，難認其有動
13 機去降低系爭專利請求項1所界定之式(I)化合物至183ppm或
14 更低。縱認該發明所屬技術領域中具有通常知識者有可能將
15 該起始材料視為產物中存在之雜質，而會去嘗試降低其於產
16 物中之含量，惟仍無法確認經由證據4或10所揭示之製備方
17 法再藉由習知之純化方法，可將該特定雜質降至183ppm或更
18 少，故證據4、10之組合不足以證明系爭專利請求項1不具進
19 步性。

20 (六)證據11不足以證明系爭專利請求項1不具進步性：

21 1.系爭專利請求項1之內容已如前述。證據11說明書實施例7及
22 實施例10揭露一種含有4-(3-氯-4-(環丙基胺基羰基)胺基苯
23 氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺之甲磺酸鹽(即系爭專利之
24 式(IV)化合物之甲磺酸鹽)之組合物，證據11製造例1揭露製
25 備4-(3-氯-4-(環丙基胺基羰基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-
26 喹啉羧醯胺(即系爭專利之式(IV)化合物)之方法，該方法中
27 有使用系爭專利之式(I)化合物作為合成中間體，證據11試
28 驗例3之表10顯示實施例10所製備的4-(3-氯-4-(環丙基胺基
29 羰基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺之甲磺酸鹽
30 (即系爭專利之式(IV)化合物之甲磺酸鹽)的乙酸合物結晶
31 (I)，藉由HPLC量測到最低含有0.61%不純物(相當於6100pp

m)以及0.9%之水分，證據11與系爭專利請求項1之差異在於，證據11並未揭露其中4-(3-氯-4-(環丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸醯胺之甲磺酸鹽(即系爭專利之式(IV)化合物之甲磺酸鹽)按質量計為98.0%或更多，以及其不純物中包括由系爭專利之化學式(I)所表示之化合物及其含量按質量計為183ppm或更少。

2.縱使該發明所屬技術領域中具有通常知識者有可能利用習知再結晶純化方法將證據11之4-(3-氯-4-(環丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸醯胺之甲磺酸鹽(即系爭專利之式(IV)化合物之甲磺酸鹽)含量提升至98.0%或更多，然證據11之實施例僅測量結晶中之總不純物，並未將系爭專利之式(I)化合物鑑定為雜質，實無法由證據11理解到其鑑定何種特定之雜質或須降低何種特定雜質之含量，更無法得知須將該雜質減少至何種程度，或使用何種方法來降低含量。又縱使有可能將製備過程中之中間體如系爭專利之式(I)化合物視為雜質，然證據11說明書第57頁記載利用HPLC法並以相對面積法求取總不純物量時，僅能計算0.05%(相當於500ppm)以上之不純物，顯然證據11仍未揭露產物中含量低於500ppm之不純物，該發明所屬技術領域中具有通常知識者根據證據11揭露之內容，實無動機進行進一步之純化程序來移除特定雜質含量至183ppm或更少，因此，證據11不足以證明系爭專利請求項1不具進步性。

(七)證據13、14或15不足以證明系爭專利請求項1不具進步性：

1.證據13不足以證明系爭專利請求項1不具進步性：

(1)系爭專利請求項1之內容如前所述。證據13請求項2及6揭露一種4-(3-氯-4-(環丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸醯胺的無定形甲磺酸鹽(即系爭專利之式(IV)化合物甲磺酸鹽之無定形型式)及包含該化合物之藥物組合物，而證據13之參考例10及13與證據11之實施例7及10相同，證據13之參考例1與證據11之製造例1相同，故同前證據11所述，證據13所揭露製備4-(3-氯-4-(環丙基氨基羰基)氨基苯

01 氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸鹽胺的無定形甲磺酸鹽之方
02 法，有使用系爭專利式(I)化合物作為合成中間體，證據13
03 與系爭專利請求項1之差異在於，證據13並未揭露其中4-(3-
04 氯-4-(環丙基胺基羰基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧
05 酸之甲磺酸鹽(即系爭專利之式(IV)化合物之甲磺酸鹽)按
06 質量計為98.0%或更多以及任何關於雜質含量之資訊。

07 (2)縱使該發明所屬技術領域中具有通常知識者有可能利用習知
08 再結晶純化方法將證據13之4-(3-氯-4-(環丙基胺基羰基)胺
09 基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸鹽之甲磺酸鹽(即系爭專
10 利之式(IV)化合物之甲磺酸鹽)含量提升至98.0%或更多，
11 然證據13完全未揭露任何關於雜質之資訊，遑論將系爭專利
12 之式(I)化合物鑑定為雜質，實無法由證據13理解到應鑑定
13 何種特定之雜質或須降低何種特定雜質之含量，更無法得知
14 須將該雜質減少至何種程度，或使用何種方法來降低含量；
15 又縱使有可能將製備過程中之中間體如系爭專利之式(I)化
16 合物視為雜質，基於安全性考量而可能去降低化合物中雜質
17 之含量，然而每種雜質之物化性質不同，是否藉由證據13所
18 揭露之製備方法再經由習知之純化藥物方法，即可順利去除
19 特定的雜質至一定的微量，容非無疑，因此，證據13不足以
20 證明系爭專利請求項1不具進步性。

21 2.證據14或15不足以證明系爭專利請求項1不具進步性：

22 (1)系爭專利請求項1之內容如前所述。證據14說明書實施例3及
23 4揭露一種4-(3-氯-4-(環丙基胺基羰基)胺基苯氧基)-7-甲
24 氧基-6-喹啉甲磺酸鹽(即系爭專利之式(IV)化合物)製備方
25 法，其說明書第5頁(上標)並揭露可作為有機酸的鹽中包含
26 甲磺酸鹽；證據15說明書參考例6揭露一種4-(3-氯-4-(環丙
27 基胺基羰基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸鹽甲磺酸鹽
28 (即系爭專利之式(IV)化合物之甲磺酸鹽)晶型C之製備方
29 法。證據14或15與系爭專利請求項1之差異在於，證據14或1
30 5並未揭露其中4-(3-氯-4-(環丙基胺基羰基)胺基苯氧基)-7
31 -甲氧基-6-喹啉羧酸鹽甲磺酸鹽(即系爭專利之式(IV)化合

01 物之甲磺酸鹽)按質量計為98.0%或更多以及任何關於雜質
02 含量之資訊。

03 (2)縱使該發明所屬技術領域中具有通常知識者有可能利用習知
04 再結晶純化方法將證據13之4-(3-氯-4-(環丙基胺基羰基)胺
05 基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羰醯胺之甲磺酸鹽(即系爭專
06 利之式(IV)化合物之甲磺酸鹽)含量提升至98.0%或更多，
07 然證據14或15完全未揭露任何關於雜質之資訊，遑論將系爭
08 專利之式(I)化合物鑑定為雜質，實無法由證據14或15理解
09 到應鑑定何種特定之雜質或須降低何種特定雜質之含量，更
10 無法得知須將該雜質減少至何種程度，或使用何種方法來降
11 低含量，因此，證據14或15不足以證明系爭專利請求項1不
12 具進步性。

13 (八)證據4不足以證明系爭專利請求項2不具新穎性：

14 系爭專利請求項2為獨立項，其內容如前所述。證據4揭露之
15 內容亦如前述，同前述理由，證據4表3數據雖呈現實例1
16 片劑之雜質量%為0，惟該發明所屬技術領域中具有通常知
17 識者無法直接且無歧異得知該雜質量為0係指藥物Y之總雜質
18 為0而不含任何雜質，遑論其不含系爭專利之式(A-1)化合物
19 雜質，故證據4不足以證明系爭專利請求項2不具新穎性。

20 (九)證據4不足以證明系爭專利請求項2不具進步性：

21 系爭專利請求項2以及證據4之內容均如前述，證據4與系爭
22 專利請求項2之差異在於，證據4並未揭露包含藥物Y之組
23 合物中的藥物Y含量按質量計為98.0%或更多，以及由系爭專
24 利之化學式(A-1)所表示之化合物的含量按質量計為60ppm或
25 更少，惟如前述，證據4鑑別分解物A與分解物B(兩者均非式
26 (A-1)化合物)作為藥物X/藥物Y中的雜質，以評估包含藥物
27 X/藥物Y之醫藥組合物的穩定性，全然未揭示任何其他雜
28 質，自亦未揭示式(A-1)化合物，且該發明所屬技術領域中
29 具有通常知識者可知使用HPLC技術與UV偵測器時，需搭配標
30 準品(內部標準品或外部標準品)或其他分析技術，方能鑑別
31 與定量特定物質，僅僅基於HPLC圖譜之峰的保留時間(reten

tion time)之資訊並不足以鑑別與定量特定物質，在無任何進一步資訊的情況下，從證據4揭露之內容僅能鑑別與定量分解物A，而無法針對其他雜質進行鑑別或定量，故縱使該發明所屬技術領域中具有通常知識者有可能利用習知再結晶純化方法將證據4中之組合物的藥物Y含量提升至98.0%或更多，然而其並無動機去降低證據4所未揭露之式(A-1)化合物雜質含量，因此，證據4不足以證明系爭專利請求項2不具進步性。

(十)證據4、10或證據4、18之組合不足以證明系爭專利請求項2不具進步性：

1.證據4、10之組合不足以證明系爭專利請求項2不具進步性：

系爭專利請求項2以及證據4之內容均如前述，證據4與系爭專利請求項2之差異在於，證據4並未揭露包含藥物Y之組合物中的藥物Y含量按質量計為98.0%或更多，以及由系爭專利之化學式(A-1)所表示之化合物的含量按質量計為60ppm或更少，同前所述，縱使該發明所屬技術領域中具有通常知識者有可能利用習知再結晶純化方法將證據4中之組合物的藥物Y含量提升至98.0%或更多，然而其並無動機去降低證據4所未揭露之式(I)化合物雜質含量，證據10實施例368雖揭露一種製備4-(3-氯-4-(環丙胺羰基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺(即系爭專利之式(IV)化合物)之方法，其中製造例366-1之製備過程中會加入7-甲氧基-4-氯-喹啉-6-甲醯胺(即系爭專利之式(A-1)化合物)作為起始材料，而該製備方法中有使用從製造例366-1所製得之4-(4-胺基-3-氯苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺(即系爭專利之式(I)化合物)，進而製得製造例368-1的N-(4-(6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧-2-氯苯基)胺基甲酸苯酯(即系爭專利之式(III)化合物)，以作為4-(3-氯-4-(環丙胺羰基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺(即系爭專利之式(IV)化合物)之合成起始物質，惟證據10仍未揭露4-(3-氯-4-(環丙胺羰基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺(即系爭專利之式(IV)化合

物)之純度，亦未揭露任何關於在中間物及最終產物中之雜質或其含量之資訊，且其反應流程依序如製造例366-1、368-1及實施例368所示，每一個中間物(包含式(A-1)化合物)在用於接續的反應前，均已經過層析及/或結晶，該發明所屬技術領域中具有通常知識者自會認為經該等純化程序後，應已去除合成過程中之反應物、中間物等，難認其有動機去降低系爭專利請求項2所界定之式(A-1)化合物至60ppm或更低，縱認該發明所屬技術領域中具有通常知識者有可能將該起始材料視為產物中存在之雜質，而會去嘗試降低其於產物中之含量，惟仍無法確認經由證據4或10所揭示之製備方法再藉由習知之純化方法，可將該特定雜質降至60ppm或更少，故證據4、10之組合不足以證明系爭專利請求項2不具進步性。

- 2.證據4、18之組合不足以證明系爭專利請求項2不具進步性：系爭專利請求項2以及證據4之內容均如前述，證據4與系爭專利請求項2之差異在於，證據4並未揭露包含藥物Y之組合物中的藥物Y含量按質量計為98.0%或更多，以及由系爭專利之化學式(A-1)所表示之化合物的含量按質量計為60ppm或更少，證據18雖於說明書第[0122]至[0128]段分析實施例2a揭示4-(3-氯-4-(環丙胺羰基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺(系爭專利之式(IV)化合物)結晶前後之純度量測，其表17顯示前述化合物之含量為98.1%(即R)，然而該R係指相當於系爭專利之式(IV)化合物而非其甲磺酸鹽，證據18表17雖亦記載物質P，其表示7-甲氧基-4-氯-喹啉-6-甲醯胺(即系爭專利之式(A-1)化合物)，然其於結晶後所量測之該物質含量為0.05%(相當於500ppm)，遠高於系爭專利請求項2之60ppm，故縱使該發明所屬技術領域中具有通常知識者有可能利用結晶純化方法如證據18揭露者，將證據4中之組合物的藥物Y含量提升至98.0%或更多，惟證據18反而教示如結晶等常規之純化步驟於減少式(A-1)化合物上有其極限，顯見將式(A-1)化合物降低至系爭專利請求項2界定之60ppm

或更少並非可輕易完成，故證據4、18之組合不足以證明系爭專利請求項2不具進步性。

□證據11不足以證明系爭專利請求項2不具進步性：

系爭專利請求項2以及證據11之內容均已如前述，證據11與系爭專利請求項2之差異在於，證據11並未揭露其中4-(3-氯-4-(環丙基胺基羰基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羰醯胺之甲烷磺酸鹽(即系爭專利之式(IV)化合物甲烷磺酸鹽)按質量計為98.0%或更多，以及其不純物中包括由系爭專利之化學式(A-1)所表示之化合物的含量按質量計為60ppm或更少，縱使該發明所屬技術領域中具有通常知識者有可能利用習知再結晶純化方法將證據11之4-(3-氯-4-(環丙基胺基羰基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羰醯胺之甲烷磺酸鹽(即系爭專利之式(IV)化合物之甲磺酸鹽)含量提升至98.0%或更多，然證據11之實施例僅測量結晶中之總不純物，並未將系爭專利之式(A-1)化合物鑑定為雜質，實無法由證據11理解到其鑑定何種特定之雜質或須降低何種特定雜質之含量，更無法得知須將該雜質減少至何種程度，或使用何種方法來降低含量。又縱使有可能將製備過程中之中間體如系爭專利之式(A-1)化合物視為雜質，然證據11說明書第57頁記載利用HPLC法並以相對面積法求取總不純物量時，僅能計算0.05%(相當於500ppm)以上之不純物，顯然證據11仍未揭露產物中含量低於500ppm之不純物，該發明所屬技術領域中具有通常知識者根據證據11揭露之內容，實無動機進行進一步之純化程序來移除特定雜質含量至60ppm或更少，因此，證據11不足以證明系爭專利請求項2不具進步性。

□證據4不足以證明系爭專利請求項3不具新穎性：

系爭專利請求項3為獨立項，其係進一步組合請求項1與請求項2所界定之技術特徵，惟證據4不足以證明系爭專利請求項1、2不具新穎性，已如前述，故證據4亦不足以證明系爭專利請求項3不具新穎性。

□證據4不足以證明系爭專利請求項3不具進步性：

01 系爭專利請求項3為獨立項，其係進一步組合請求項1與請求
02 項2所界定之技術特徵，惟證據4不足以證明系爭專利請求項
03 1、2不具進步性，已如前述，故證據4亦不足以證明系爭專
04 利請求項3不具進步性。

05 □證據4、10或證據4、18之組合不足以證明系爭專利請求項3
06 不具進步性：

07 1.證據4、10之組合不足以證明系爭專利請求項3不具進步性：

08 系爭專利請求項3為獨立項，其係進一步組合請求項1與請求
09 項2所界定之技術特徵，惟證據4、10之組合不足以證明系爭
10 專利請求項1、2不具進步性，已如前述，故證據4、10之組
11 合亦不足以證明系爭專利請求項3不具進步性。

12 2.證據4、18之組合不足以證明系爭專利請求項3不具進步性：

13 系爭專利請求項3為獨立項，其係進一步組合請求項1與請求
14 項2所界定之技術特徵，惟證據4、18之組合不足以證明界定
15 式(IV)化合物之甲磺酸鹽與式(A-1)化合物及其含量之系爭
16 專利請求項2不具進步性，已如前述，故證據4、10之組合自
17 不足以證明具有進一步技術特徵之系爭專利請求項3不具進
18 步性。

19 □證據11、13、14或15不足以證明系爭專利請求項3不具進步
20 性：

21 1.證據11不足以證明系爭專利請求項3不具進步性：

22 系爭專利請求項3為獨立項，其係進一步組合請求項1與請求
23 項2所界定之技術特徵，惟證據11不足以證明系爭專利請求
24 項1、2不具進步性，已如前述，故證據11亦不足以證明系爭
25 專利請求項3不具進步性。

26 2.證據13、14或15不足以證明系爭專利請求項3不具進步性：

27 系爭專利請求項3為獨立項，其係進一步組合請求項1與請求
28 項2所界定之技術特徵，惟證據13、14或15不足以證明界定
29 式(IV)化合物之甲磺酸鹽與式(I)化合物及其含量之系爭專
30 利請求項1不具進步性，已如前述，故證據13、14或15自不

足以證明具有進一步技術特徵之系爭專利請求項3不具進步性。

□證據10、13、19之組合不足以證明系爭專利請求項4不具進步性：

1.系爭專利請求項4為獨立項，其內容如前所述。證據10製造例368-1揭露一種製備N-(4-(6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧-2-氯苯基)胺基甲酸苯酯(即系爭專利之式(III)化合物)之方法，係藉由與製造例17相同之方法，從4-(4-胺基-3-氯苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺(即系爭專利之式(I)化合物，從目標產物可知證據10製造例368-1中原所載之「氯」苯氧基應為「氯」苯氧基之誤繕)所合成，而製造例17揭露該反應係藉由將反應物溶解於二甲基甲醯胺後，於反應溶液中加入吡啶(相當於鹼)及氯甲酸苯酯(相當於系爭專利之式(II-A)化合物)(即醯化反應)，然後於室溫攪拌3小時。在反應液中加入水及濾取析出之結晶；證據10實施例368揭露一種製備4-(3-氯-4-(環丙胺羧基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺(即系爭專利之式(IV)化合物)之方法，其藉由與實施例11同樣之方法，將從製造例368-1所製得之N-(4-(6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧-2-氯苯基)胺基甲酸苯酯(即系爭專利之式(III)化合物)及環丙胺反應，而實施例11揭露在反應放冷後，將其在乙酸乙酯與水間分溶(即相當於引入一含水的有機溶劑)，最後沉澱分離出結晶，亦即可製得4-(3-氯-4-(環丙胺羧基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺(即系爭專利之式(IV)化合物)。證據10與系爭專利請求項4之差異在於(1)證據10並未於相當於步驟B之醯化反應中加入水，而係於該醯化反應完成後再加水並濾取析出之結晶，以及(2)證據10之產物皆有進行分離，而系爭專利請求項4之步驟C之式(III)化合物則無需分離地直接與環丙烷進行反應生成式(IV)化合物。

2.針對第(1)點差異部分，由於證據10所使用之氯甲酸苯酯(相當於系爭專利之式(II-A)化合物)將於水之存在下被水解(參

01 丙證1第4頁第10點)，另從丙證2之表II可知，氯甲酸苯酯之
02 水解反應相當迅速，亦即由於水可能會使步驟B醯化反應中
03 之反應物/中間物水解，故可由丙證1及2得知在所屬技術領
04 域中，於步驟B中加入水並不常見，因此，該發明所屬技術
05 領域中具有通常知識者並無動機於證據10中之醯化反應中加
06 入水。

07 3.針對第(2)點差異部分，證據13參考例1雖揭露4-(3-氯-4-(環
08 丙基胺基羰基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺(即系
09 爭專利之式(IV)化合物)係藉由將N-(4-(6-胺甲醯基-7-甲氧
10 基-4-喹啉基)氧-2-氯苯基)胺基甲酸苯酯(即系爭專利之式
11 (III)化合物)溶解於N，N-二甲基甲醯胺，並向反應液中加入
12 環丙基胺後於室溫下攪拌一晚所合成者，然該參考例1之
13 製備方法亦係參酌國際公開第02/32872號說明書所述，此即
14 相當於證據10，而證據10於進行其各該反應時，為避免雜質
15 產生，自當無動機捨去分離步驟，故該發明所屬技術領域中
16 具有通常知識者參酌證據13後，亦無動機以不進行分離之方
17 式合成系爭專利之式(IV)化合物。又證據19說明書第11頁中
18 所示式(I-4)化合物之製備流程中，依據第[0028]段所定
19 義，該式(I-4)中之R₉表示取代咪唑基，相較於此，系爭專
20 利之式(IV)化合物於該對應位置上具有環丙基基團，足見證
21 據19之式(I-4)化合物與系爭專利之式(IV)化合物並不相同，
22 證據19之式(I-4)化合物僅係中間物而非目標產物，證
23 據19並未著眼於系爭專利式(IV)化合物之合成，況證據19並
24 未提及於反應中使用環丙胺，遑論教示系爭專利請求項4之
25 步驟C中「無需分離地與環丙胺進行反應」之技術特徵，故
26 該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌證據19後，亦無
27 動機將從證據10所製得之N-(4-(6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-喹
28 啉基)氧-2-氯苯基)胺基甲酸苯酯(即系爭專利之式(III)化
29 合物)不分離地直接與環丙烷進行反應以生成4-(3-氯-4-(環
30 丙基胺基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺(即系爭專
31 利之式(IV)化合物)。

01 4.基上，該發明所屬技術領域中具有通常知識者根據證據10之
02 內容，即使進一步參酌證據13及19之內容，並無動機於證據
03 10中之醃化反應中加入水，亦無動機從證據10中所製得之N-
04 (4-(6-胺甲醃基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧-2-氯苯基)胺基甲
05 酸苯酯(即系爭專利之式(III)化合物)不分離地直接與環丙
06 烷進行反應以生成4-(3-氯-4-(環丙胺羰基)胺基苯氧基)-7-
07 甲氧基-6-喹啉羧醃胺(即系爭專利之式(IV)化合物)，況系
08 爭專利請求項4所請之方法可以製備出高純度且極低雜質含
09 量之式(IV)化合物，此等優異效果亦非證據10、13、19之組
10 合所能預期者，因此，證據10、13、19之組合不足以證明系
11 爭專利請求項4不具進步性。

12 □證據10、13、19之組合不足以證明系爭專利請求項5不具進
13 步性：

14 系爭專利請求項5為獨立項，其內容如前所述。證據10製造
15 例366-1揭露將4-胺基-3-氯酚(相當於系爭專利之式(A-2)化
16 合物)溶於二甲基亞砷(10ml)，於室溫下慢慢加入氫化鈉並
17 攪拌30分鐘(相當於在鹼的存在下)，加入製造例152-3得到
18 之7-甲氧基-4-氯喹啉-6-羧醃胺(相當於系爭專利之式(A-1)
19 化合物)，並於100°C加熱攪拌2小時，放冷至室溫，將反應
20 液分溶於乙酸乙酯及水(相當於含水有機溶劑)中，最後濾取
21 出之4-(4-胺基-3-氯苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醃胺(即系
22 爭專利之式(I)化合物)之結晶，亦即證據10已揭露相當於系
23 爭專利請求項5之步驟A部分，至於證據10所揭露與系爭專利
24 請求項5之步驟B與C相關部分，已如前述，證據10與系爭專
25 利請求項5之差異處與前述證據10與系爭專利請求項4之差異
26 處相同，故同前所述，證據10、13、19之組合亦不足以證明
27 系爭專利請求項5不具進步性。

28 □證據10、13、19之組合不足以證明系爭專利請求項6至9不具
29 進步性：

30 系爭專利請求項6至9係直接或間接依附於請求項4或5之附屬
31 項，其內容已如前述，該等請求項包括系爭專利請求項4或5

之所有技術特徵，並進一步限定所請方法之其他技術特徵，惟證據10、13、19之組合不足以證明系爭專利請求項4或5不具進步性，已如前述，故證據10、13、19之組合自不足以證明具有進一步技術特徵之系爭專利請求項6至9不具進步性。

□原告主張不可採之理由：

1.原告主張系爭專利說明書完全沒有公開如何製備式(I)化合物含量低於52ppm或介於93至183ppm之間的式(IV)化合物的甲磺酸鹽，表1及表2所選擇的批次及其計算方法與常理不符，亦未揭露如何製備式(A-1)化合物含量介於12至60ppm之間或式(A-1)化合物低於12ppm的式(IV)化合物的甲磺酸鹽等，而違反核准審定時專利法第26條第1項規定云云(卷一第403頁)。經查系爭專利說明書所揭露的可接受標準(其一即為雜質的閾值)事實上與醫藥領域中的通常知識一致，例如ICH Q6A(即證據22)第21頁提供為「特定雜質」建立可接受標準之方法提供指示的決策樹，在此嚴格設立的可接受標準中，可由決策樹獲得「A」值，其係雜質量平均值加上置信區間上限，而此與系爭專利說明書第26頁之表2所描述者相同，且該決策樹中指示用於決定雜質含量的相關批次數據，可包含源自開發(development)、先導(pilot)及放大(scale-up)試驗之批次，故此等批次自然可能由不同方法所獲得；另外，系爭專利說明書已明確揭露如何獲得化合物(IV)之甲磺酸鹽中化合物(I)之「以質量計183ppm或更低」之可接受標準之方法，亦即，使用如系爭專利說明書表2中所載批次5至10之批次數據及相關定義而獲得，該發明所屬技術領域中具有通常知識者可理解此可接受標準係基於ICH指南所揭示以批次分析數據所計算而得，並不會如原告所主張直接使用單一數值、或以單一數值延伸至其他數值來決定可接受標準，原告主張不可採。

2.原告主張系爭專利說明書僅提供批次9及10之產物為式(IV)化合物之甲磺酸鹽，且其式(I)化合物的含量為93或52ppm而非183ppm，系爭專利說明書表10所記載之式(A-1)化合物的

01 含量為 $\geq 12\text{ppm}$ ，式(A-1)化合物含量 60ppm 並非系爭專利依據
02 其所請方法製得之式(IV)化合物之甲磺酸鹽中所測得的式(A
03 -1)化合物的實際含量等，實施例無法延伸涵蓋請求項1至3
04 所請之範圍而無法為說明書所支持，違反核准審定時專利法
05 第26條第2項規定云云(卷一第395至402頁)。惟從系爭專利
06 說明書第25頁末段內容可知，表2所示批次5至10均係製備化
07 合物(IV)的甲磺酸鹽之批次，且其化合物(I)含量均符合系
08 爭專利請求項所要求之按質量計 183ppm 或更低，故原告理解
09 有誤，且系爭專利說明書中純度試驗3已量測經由實施例3所
10 製備而得式(VI)化合物甲磺酸鹽產物中，式(A-1)化合物的
11 含量應為 $\leq 12\text{ppm}$ ，以及式(I)化合物的含量 52ppm ，已如前
12 述，上述式(I)及式(A-1)化合物於組合物中的含量，皆落於
13 且低於系爭專利請求項1至3所界定之範圍內，系爭專利說明
14 書第23頁亦明確指出在化合物(IV)或其鹽中的化合物(A-1)
15 的含量按質量計為 60ppm 或更低係基於由歐洲藥品管理局發
16 佈的「遺傳毒性雜質限度指導原則」中規定的毒理學關注閾
17 值(TTC)運算而得，故「按質量計為 60ppm 或更低」之特徵具
18 有明確科學意義，因此，該發明所屬技術領域中具有通常知
19 識者參酌申請時之通常知識，即可由說明書揭露的內容合理
20 預測或延伸至系爭專利請求項1至3所界定之臨界點範圍，故
21 可為說明書所支持，原告主張不可採。

22 3.原告以證據18及11為例稱若一物質經HPLC分折後出現多個峰
23 值，表示該物質應具有雜質，而若該物質係純的且無任何雜
24 質，則HPLC分析結果僅會出現一個峰值且才會紀錄為「0」
25 等，並另以甲證5至9補強其論述，主張證據4實質上已隱含
26 藥物Y之總雜質為0而足以證明系爭專利請求項1至3不具新穎
27 性云云(卷一第72、73、98、99、112頁，卷二第130至134
28 頁)。經查：

29 (1)證據4第8頁僅提及藥物X之分解物為分解物A與分解物B(兩者
30 均非式(I)化合物或式(A-1)化合物)，其中實施例1添加氧化
31 鎂作為穩定劑，證據4第22頁記載穩定劑之定義：「其5%

(W/W)水溶液或懸濁液的pH值在8以上的化合物，有助於抑制藥效成份在加濕·加熱保存條件下的分解，因此，下面將其稱為”穩定劑”，且證據4之表2與圖6的穩定性測試結果均與分解物A的定量有關，表2中之HPLC純度(%)與分解物A(%)相加並非100%，表示必定尚有其他雜質存在，然該等雜質並非其分析對象，故並未列出其他雜質之百分比，據此，該發明所屬技術領域中具有通常知識者自會將證據4表3所載「雜質量(%)0」合理地認知為「分解物A(%)0」，而非「不含任何雜質」，況通常知識者均知藥物在合成過程中不可能完全沒有雜質，不存在不含任何雜質之狀況。

(2)證據18表17僅鑑別物質P及物質Q(殘餘的反應物)作為雜質，且亦另外標明物質R(產物)的純度，三者相加亦非100%，代表另有非鑑別對象之雜質未列出，亦即證據18之目的亦在於針對特定、已鑑別出的雜質進行定量，而非原告主張之HPLC分析結果之「多個」峰值，此與證據4所表示之方式類似，兩者對於「雜質」之表述亦應當類似，亦即所稱「雜質」係指特定之雜質而非原告所稱之總雜質，因此亦無法獲得證據4揭露「不含任何雜質」之結論。

(3)證據11雖揭露所謂「總」不純物量，然僅計算0.05%以上之不純物，且證據11於表8至11中表示總不純物量(%)以及水份含量(%)，然而並沒有鑑別任何不純物，證據11中亦沒有特別標明活性成份本身的純度，亦即證據11中所表示的「總」不純物與證據4表3所載雜質之表示方式並不相同，並無理由據此認定證據4表3所載之雜質為總雜質。此外，甲證5之目的在於提供可能達成ICH所要求之雜質概況(profile)，此需透過HPLC圖譜所獲得(甲證5第1頁)，顯然與證據4基於特定分解物進行穩定性評估之內容無涉，事實上證據4並未提供任何HPLC圖譜，遑論隱含或直接且無歧異揭示總雜質為0，而證據4與甲證6所揭露之穩定性測試條件不同，且均無涉以HPLC圖譜資訊鑑別存放後產生之雜質概況(profile)，況證據4揭露依據日本藥典所進行的部分試驗內容僅為

01 溶出試驗及崩解試驗(證據4說明書第29頁第2至4行，第32頁
02 末2行)，證據4並未揭露表3之穩定性試驗係依據日本藥典或
03 ICH指南進行，尚難謂證據4之穩定性試驗係依循ICH指南而
04 能夠鑑別主成分及其他物質。

05 (4)至於甲證7至9係分別為加拿大對應案之引證文件、審查意見
06 及申請專利範圍修正本，惟加拿大專利局之審查意見僅係該
07 局審查人員個人見解，非必然正確無誤，例如其審查意見認
08 為甲證7之化合物IV甲磺酸鹽不含任何雜質，然如前述，藥
09 物在合成過程中雜質不可能為0屬通常知識，故甲證7至9亦
10 不足以使該發明所屬領域具有通常知識者認為證據4表3所載
11 內容表示藥物Y中不含任何雜質。

12 (5)基上，原告所提之證據18、11及甲證5至9仍無法佐證證據4
13 足以證明系爭專利請求項1至3不具新穎性。

14 4.原告引用證據21稱式(I)化合物早在西元2012年即已知為一
15 種強誘變性物質，再以證據5至9稱所屬技術領域之通常知識
16 者在系爭專利申請時已知需將對人類具有風險的雜質(即式
17 (I)化合物及式(A-1)化合物)減少到安全含量(即60ppm以
18 下)，並以證據10至12、18及甲證2稱式(I)化合物及式(A-1)
19 化合物可以透過簡單的再結晶方法分別降低至183ppm或更少
20 及60ppm或更少等，主張證據4足以證明系爭專利請求項1至3
21 不具進步性云云(卷一第74至82、100至102、112頁)，惟
22 查：

23 (1)證據21係關於日本勞動安全衛生法之規定，並非醫藥產品之
24 規格的標準，其僅係揭露4-(4-胺基-3-氯苯氧基)-7-甲氧
25 基-6-喹啉羧醯胺(即系爭專利之式(I)化合物)為強誘變性
26 (即具有基因毒性)之化學物質，而未揭露、教示或建議任何
27 關於降低該化學物質之技術手段或資訊，故縱使參酌證據4
28 之內容後進一步參照證據21，該發明所屬技術領域中具有通
29 常知識者並無動機將該誘變性化學物質降低至183ppm或更
30 少，遑論證據4根本未揭露、教示或建議式(I)化合物為雜

質，故證據21並無法佐證根據證據4之內容會有動機將式(I)化合物視為雜質並將其含量降低至183ppm或更少。

(2)證據5第14頁所示之決策樹的第一區塊記載：「雜質是否高於指定之閾值？」上述閾值則記載於第11頁之附件1，該閾值與活性成分的最大每日劑量有關，證據9揭露Lenvatinib Mesylate之化學結構即為系爭專利之式(IV)化合物之甲磺酸鹽，從證據8可知，Lenvatinib Mesylate的最大耐受劑量已知為25毫克/天，依據上開證據5第11頁附件1之標準，對於lenvatinib Mesylate中所存在的雜質之指定閾值應為0.10%，即1,000ppm，證據5第4頁亦記載：「通常沒有必要考慮存在量顯著不高於指定閾值時的雜質鑑定(Identification of impurities present at an apparent level of not more than ($\leq$) the identification threshold is generally not considered necessary.)」。由於證據4並未揭露、教示或建議鑑別及定量式(I)化合物及式(A-1)化合物或表示其存在量高於證據5所揭露之鑑別閾值(1,000ppm)，故該發明所屬技術領域中具有通常知識者即使進一步參酌證據5第14頁之內容，最合理之選擇係在第一分支處選擇「否(No)」之選項，而不採取任何動作，縱使其嘗試將證據4中所載分解物以外之未知雜質(即未經鑑別的雜質)含量降低，基於證據5與證據8之內容，仍僅可能將含量至多降低至不高於鑑別閾值(1,000ppm)，亦無動機將式(I)化合物視為雜質並將其含量降低至183ppm或更少，或將式(A-1)化合物視為雜質並將其含量降低至60ppm或更少。原告雖另稱證據5第11頁最下方明確記載當雜質具有異常毒性時，可採用較低的閾值而不應為0.10%云云(卷二第135頁)。惟原告並未敘明所指「更低的閾值」為何，且證據4並未揭露、教示或建議鑑別及定量式(I)化合物及式(A-1)化合物，遑論用何種方法將其含量降低至未知的所謂「更低的閾值」，原告主張實難參採。

01 (3)證據6第9頁記載：「已認知雜質標準應基於可忽略的風險訂
02 定，如ICH Q3A及Q3B中所討論者。對抗癌藥物而言，雜質超
03 過此等ICH指南所指明的訂定標準仍可能為合用的，而在市
04 場應用時應提供認證。……對於基因毒性雜質，已基於癌症
05 的增加終生風險使用數種方法建立上限。此等上限並不適用
06 於目標為治療晚期癌症病患的藥物，而應考量基於上述的認
07 證設定較高的上限」，其中之ICH Q3A即證據5，據此，該發
08 明所屬技術領域中具有通常知識者即使進一步參酌證據6之
09 內容，當引用如前述證據5中所載的雜質標準即1,000ppm，
10 亦無動機將式(I)化合物視為雜質並將其含量降低至183ppm
11 或更少，或將式(A-1)化合物視為雜質並將其含量降低至60p
12 pm或更少。

13 (4)原告雖稱依據證據8所揭露之Lenvatinib Mesylate(即系爭
14 專利之式(IV)化合物之甲磺酸鹽)最大耐受劑量25毫克/天，
15 搭配證據7第6頁之毒理學關注閾值(TTC)及計算原料藥中基
16 因毒性雜質的濃度極限公式，即能經由簡單計算得知式(IV)
17 化合物甲磺酸鹽中之雜質的合理濃度限值應低於60ppm，惟
18 證據7所揭露之TTC並非基因毒性雜質的唯一標準，證據7亦
19 揭露除TCC以外應考量實際之情況，例如證據7第5頁記載：
20 「若在藥物物質中有不可避免的基因毒性雜質，應當確保善
21 盡技術努力以在最終產品中降低其含量，符合安全性需求、
22 或者低至合理可行的最低程度」，況且原告完全未說明該發
23 明所屬技術領域中具有通常知識者為何會有動機去參酌證據
24 7所教示原料藥中基因毒性雜質的濃度極限60ppm以降低證據
25 4中所未知之式(I)化合物及式(A-1)化合物至該濃度極限以
26 下，尚難謂其有動機將式(I)化合物視為雜質並將其含量降
27 低至183ppm或更少，或將式(A-1)化合物視為雜質並將其含
28 量降低至60ppm或更少。

29 (5)原告雖提出證據12之實驗數據稱式(I)化合物及式(A-1)化
30 合物可以透過簡單的再結晶方法如使用二甲基乙醯胺(亦稱N，
31 N-二甲基乙醯胺，簡稱DMAc)及甲基異丁基酮(簡稱MIBK)，

分別降低至183ppm或更少及60ppm或更少，又以證據10、11、18均揭露溶媒可為N，N-二甲基乙醯胺以及甲證2揭露甲基異丁基酮及N，N-二甲基乙醯胺分離結晶化合物，而稱證據12所使用之溶劑系統為常規使用的溶劑系統。然甲證2所製備之化合物結晶為鹽酸舍曲林(sertraline HCl)，與系爭專利之式(IV)化合物之甲磺酸鹽並不相同，不僅化合物本身存在差異，鹽之種類亦大相逕庭，實難遽稱證據12所使用之兩種溶劑為習知且常規使用之結晶溶劑，且證據10、11、18均揭露多種溶媒之可能選項，並非僅有N，N-二甲基乙醯胺，顯然常規使用之溶劑眾多，實難預測選擇何種溶劑能將化合物(IV)甲磺酸鹽中之式(I)化合物及式(A-1)化合物含量降至系爭專利請求項1、2或3所界定之範圍，故原告所提證據12之實驗數據實屬後見之明，尚難參採。

(6)證據18說明書第[0125]段揭露表17所載純度試驗之結果係表示4-(3-氯-4-(環丙基胺基羰基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羰醯胺(即表17中之R，系爭專利之式(IV)化合物)於結晶前後之純度，P代表7-甲氧基-4-氯-喹啉-6-甲醯胺(即系爭專利之式(A-1)化合物)，其中式(A-1)化合物於結晶前之含量相當高(0.46%)，即便實施結晶步驟，式(A-1)化合物之含量亦只能降低至0.05%(即500ppm)，該數值仍遠高於系爭專利請求項2所載之60ppm，故原告所提證據18反而教示如結晶等常規之純化步驟於減少式(A-1)化合物上有其極限，顯見將式(A-1)化合物降低至系爭專利請求項2界定之60ppm或更少並非可輕易完成。

(7)基上，該發明所屬技術領域中具有通常知識者即使參酌證據5至11、18、21及甲證2之內容，仍無動機將證據4中所未知之式(I)化合物及式(A-1)化合物視為雜質並將其含量降低至系爭專利請求項1、2或3所界定之範圍，更何況根據證據18揭露之內容，反而會認為將式(A-1)化合物降低至60ppm或更少並非藉由如結晶等常規之純化步驟即可輕易完成，且原告

01 所提證據12之實驗數據亦屬後見之明，故證據4仍不足以證
02 明系爭專利請求項1至3不具進步性。

03 5.原告稱當所屬技術領域具有通常知識者鑑定出式(IV)化合物的
04 的甲磺酸鹽的雜質含量大於60ppm時，若確認出該雜質的結
05 構為式(I)化合物時，因其具有基因毒性為已知具有人類相
06 關風險的雜質，即有動機進一步將其降低到60ppm以下，式
07 (A-1)化合物亦然，證據12所提出的實驗結果已足以證實式
08 (I)化合物及式(A-1)化合物可以透過簡單的再結晶方法分別
09 降低至183ppm或更少及60ppm或更少等，而主張證據4、10之
10 組合或證據11足以證明系爭專利請求項1至3不具進步性、證
11 據13、14或15足以證明系爭專利請求項1、3不具進步性以及
12 證據4、18之組合足以證明系爭專利請求項2、3不具進步
13 性，且無任何有利功效或無法預期之功效云云(卷一第84至9
14 6、103至110、112頁，卷二第136至141頁)。惟如前述，證
15 據7所揭露之TTC並非基因毒性雜質的唯一標準，證據7本身
16 亦揭露若在藥物物質中有不可避免的基因毒性雜質，應當盡
17 力降低其含量至合理可行的最低程度等，而未要求一定要符
18 合TTC標準，證據5、6等亦教示較高之雜質含量標準如1,000
19 ppm，難謂該發明所屬技術領域中具有通常知識者有動機將
20 式(I)化合物及式(A-1)化合物降低到60ppm以下。另如前
21 述，證據12所使用之兩種溶劑僅為眾多常規使用之結晶溶劑
22 的兩種選擇，且甲證2所製備之鹽酸舍曲林(sertraline HC
23 1)與系爭專利之式(IV)化合物之甲磺酸鹽的結構迥異，鹽亦
24 不相同，難謂該發明所屬技術領域中具有通常知識者有動機
25 特意從眾多常規使用之結晶溶劑中去選擇證據12所使用二甲
26 基乙醯胺及甲基異丁基酮以進行再結晶純化，原告所提證據
27 12之實驗結果顯屬後見之明，更何況如前述，根據證據18揭
28 露之內容，反而會認為將式(A-1)化合物降低至60ppm或更少
29 並非藉由如結晶等常規之純化步驟即可輕易完成。此外，由
30 於如前述，於確認該系爭專利與主要引證所揭露之內容間的
31 差異後，接著參酌相關引證及申請時之通常知識，考量並無

「有動機能結合複數引證」、「簡單變更」及「單純拼湊」之「否定進步性之因素」，因而無法建立不具進步性之論理，即得判斷系爭專利請求項1至3具有進步性，並無須進一步考量有利功效、無法預期之功效等「肯定進步性之因素」，遑論系爭專利請求項1至3所請之極低雜質含量範圍縱使非屬無法預期之功效，其對照先前技術亦屬有利功效，故原告稱系爭專利請求項1至3因無任何有利功效或無法預期之功效而不具進步性云云，實難參採。基上，原告上開論述仍無法說明前述證據或其組合足以證明系爭專利請求項1至3不具進步性。

6.原告提出系爭專利之歐洲對應案EP19151846.3業經歐洲專利局認定不具可專利性而被撤銷之相關證據(甲證10至16)，主張系爭專利請求項1應予撤銷云云(卷二第214至217頁)。惟專利權採屬地主義，各國專利法制不同，審查基準互異，自難直接比附援引，執為本件原告有利之論據，何況該決定尚未確定，專利權人仍可上訴至歐洲上訴委員會而可能有不同之結果，且歐洲對應案之異議人雖依據甲證11(即證據11之美國對應案)之製造方法製備式(IV)化合物之甲磺酸鹽，並提出甲證16表示其所含之式(I)化合物含量為136ppm，故主張歐洲對應案不具新穎性、進步性，然甲證11僅揭露式(IV)化合物之製備方法，並無任何關於式(I)化合物含量之說明，該發明所屬技術領域中具有通常知識者並無法僅憑甲證11之敘述即得知要測定式(I)化合物且其含量為136ppm，顯見甲證11揭露之程度並不足以使該發明所屬技術領域中具有通常知識者能製造及使用申請專利之發明，並不能依甲證11認定系爭專利請求項1不具新穎性，且甲證16僅記載式(I)化合物之含量數值，並未提供任何實際之數據(例如HPLC圖譜)或分析方法說明如何獲得所述數值，亦未證明其數據之可信度，甲證16並不具有證據能力，故仍同前述，該發明所屬技術領域中具有通常知識者並無法由甲證11(即證據11之美國對應案)理解到其鑑定何種特定之雜質或須降低何種特定雜

01 質之含量，更無法得知須將該雜質減少至何種程度，或使用
02 何種方法來降低含量，證據11仍不足以證明系爭專利請求項
03 1不具進步性，因此，原告所提歐洲對應案異議程序之理由
04 不可採。

05 7.原告提出甲證3稱由於水可以改善反應物之溶解性從而提高
06 反應速率，故在某些醃化反應中加入少量水可以促進反應進
07 行，另稱證據19之化合物(I-4)與系爭專利化合物(IV)之主
08 要差異僅在於其中之取代基，且取代基之修飾僅須藉由例行
09 性實驗即可輕易完成，並提出甲證4稱習知在反應步驟中不
10 須分離中間產物可簡化流程、提升效率與產率等，而主張證
11 據10、13、19之組合足以證明系爭專利請求項5、6不具進步
12 性云云(卷一第115、116、119、120、124頁)，惟查：

13 (1)甲證3已於第2頁之簡介(Introduction)中指出：「在有機合
14 成中使用水作為溶劑意味著首先水必須至少使易於反應之試
15 劑部分溶解，其次，水本身不能成為反應過程中之反應物
16 質」，由於如前述，至少丙證1及2揭露氯甲酸苯酯(即系爭
17 專利之式(II-A)化合物)對水極為敏感，可理解因為水可能
18 會使系爭專利請求項4、5之步驟B反應中之物質水解，應不
19 適合於該步驟中使用水作為溶劑，故原告所提之甲證3亦無
20 法證明該發明所屬技術領域中具有通常知識者有動機於醃化
21 反應中加入水。原告雖另稱丙證2明確記載氯甲酸苯酯是在
22 純水的條件下被水解，而證據10之製造例17並非是在純水的
23 條件下進行，氯甲酸苯酯在非純水的環境下不必然會造成水
24 解云云(卷一第440至441頁)，惟查丙證2確實有探討氯甲酸
25 酯於非純水之環境下之水解反應，例如，丙證2第1621頁右
26 欄第2段即說明：「由於水和60%丙酮水溶液中的速率順序
27 和相對速率相同(表V)，因此可以合理地假設相同的機制在
28 兩種介質中起作用」，可知氯甲酸酯之水解反應在非純水環
29 境下仍會發生，原告主張不可採。

30 (2)又該發明所屬技術領域中具有通常知識者皆知，分子中某一
31 部分之官能基將因電子之供給或接受影響分子另一區域之反

應速率或附加反應之方向，由於環丙胺與咪唑之結構非常不同，該結構上之差異將大幅影響反應之進行，致使反應將無法輕易預測，故此等取代基結構上之重大差異將使該發明所屬技術領域中具有通常知識者無法預測證據19教示之步驟5之合成策略是否得以適用於證據10或13，與反應是否屬於多米諾反應或一鍋法反應並無任何關聯，故原告主張不可採。

柒、綜上所述，系爭專利說明書未違反核准審定時專利法第26條第1項規定，系爭專利請求項1至3未違反同法第26條第2項規定，亦未違反同法第22條第1項第1款規定，系爭專利請求項1至9未違反同法第22條第2項規定，原處分並無違誤。從而，原告訴請撤銷原處分，並命被告為系爭專利舉發成立之處分，為無理由，應予駁回。

捌、本件判決基礎已經明確，當事人其餘攻擊防禦方法及訴訟資料經本院斟酌後，核與判決結果不生影響，並無逐一論述必要。

玖、結論：原告之訴為無理由，依智慧財產案件審理法第2條，行政訴訟法第98條第1項前段，判決如主文。

中 華 民 國 114 年 12 月 24 日

智慧財產第一庭

審判長法 官 汪漢卿

法 官 蔡惠如

法 官 陳端宜

以上正本係照原本作成。

一、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；如於本判決宣示或公告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）。

二、上訴未表明上訴理由且未於前述20日內補提上訴理由書者，逕以裁定駁回。

三、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49條之1第1項第3款）。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3項、第4項）。

得不委任律師為訴訟代理人之情形	所需要件
(一) 符合右列情形之一者，得不委任律師為訴訟代理人	1. 上訴人或其代表人、管理人、法定代理人具備法官、檢察官、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，上訴人或其代表人、管理人、法定代理人具備會計師資格者。 3. 專利行政事件，上訴人或其代表人、管理人、法定代理人具備專利師資格或依法得為專利代理人者。
(二) 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(一)、(二)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(二)所示關係之釋明文書影本及委任書。	

中華民國 114 年 12 月 31 日

書記官 吳社瑩

