



培訓科技背景跨領域高級人才計畫 九十年海外培訓成果發表會

生技製藥產業專利管理策略 - 以 CellPro 案例及 Eli Lilly Prozac 案例談起

指導教授：孫遠釗博士（美國亞太法學研究院執行長）

報告撰寫者：

曾巧伶（三達智慧財產權事務所資深專利工程師）

王鈺鎔（財團法人中技社研究企劃室經理）

辜瑞雪（亞洲蔬菜研究發展中心育種系助理研究員）

張志煌（日月光半導體研發工程處專利組研發工程師）

林明志（漢翔航空資訊服務事業處專業工程師）

大綱

- 一、報告題目：生技製藥產業專利策略 - 以 CellPro 案例及 Eli Lilly Prozac 案例談起
- 二、小組成員：曾巧伶、王鈺鎔、辜瑞雪、張志煌、林明志

目 錄

壹、前言	1-4
貳、CellPro 案例研究	1-5
一、公司背景及發展	
二、技術取得及產品	
(一)技術來源	
(二)公司產品	
三、專利侵權訴訟- Johns Hopkins University v. CellPro	
(一)案情簡述	
1.背景簡介	
(1) Civil 技術背景簡介	
(2) CellPro 技術背景簡介	
(3) 系爭專利	
a. ' 680 專利 claim 1	
b. ' 204 專利 claim 1	
(4) CellPro 對 Civil 專利之認知及其適法意見的取得	
(Procurement of Legal Opinion)	
2. 地方法院訴訟摘要	
(1) 侵權訴訟	
a. ' 680 專利	
(a) substantially free	
(b) obviously	
b. ' 204 專利	
(2) 損害及惡意侵權賠償	
(3) 撤回已外銷相關產品之命令(repatriation order)	
(二)案情評析及爭議之法律問題	
1. ' 680 專利之有效性及侵權問題	
(1) 權利範圍解釋及侵權行為	
(2) 顯而易知性的的問題	
2. ' 204 專利之有效性及侵權問題	
(1) 權利範圍解釋及侵權行為	
(2) 可實施性(enablement)	
(3) 專利權利陳述(written description)	
(4) 惡意侵權/擴大損害	
(5) 撤回已外銷相關產品之命令(repatriation order)	
3. 小結	

四、拜杜法案的介入權 (march-in right)

(一)、拜杜法案(Bayh-Dole Act)的精神

(二)、CellPro 公司申訴介入權

(三)、NIH 之決定

1. 研發成果的實際應用(Practical Application of the Subject Inventions)

2. 公共衛生和公共安全之需要

(四)、專家學者之意見

(五)、台灣的"科學技術基本法"與"介入權"

(六)、小結

五、結語

參、Eli Lilly Prozac 案例研究

1-23

一、公司背景及其著名新藥

二、Prozac 之功效及專利保護

三、專利侵權訴訟-Eli Lilly & Co. v. Barr Laboratories et. al.

(一) 地方法院訴訟摘要

(二) 聯邦巡迴上訴法庭 Aug 9, 2000 判決摘要

1. ' 081 專利 claim 5

2. ' 549 專利 claim 7

3. 最佳實施例(best mode)/ p-trifluoromethylphenoxy

4. 最佳實施例(best mode)/ Recrystallization

5. 重複專利/double patenting : ' 895 專利

6. 最佳實施例(best mode)

(1). synthesizing p-trifluoromethylphenol

(2). recrystallization solvent

7. Double Patenting

(三) 聯邦巡迴上訴法庭 May 30, 2001 判決摘要

四、討論 藥品專利到期對經營管理策略之影響

(一)、創造認知上的差異

(二)、新療效開發

(三)、與醫生及患者維持良好的互動關係

(四)、建立品牌認知/品名抉擇

(五)、對新配方提供免費樣品試用

參考資料

1-35

壹、前言

在政府所主張的未來新興重要策略性產業中，已規劃生物技術產業為繼電子產業、半導體產業、光電產業之後的明星產業。生技產業因研發時程長、資金投入高，因此其智財之獲得與管理相較於其他產業有其特殊性。並且，生技產業為典型知識經濟範例，強調創新與發明，而知識必須產權化，其中，專利之申請、維護、與運用是為知識產權化中不可或缺之要因。

其中，關鍵技術的專利保護是生技創業公司(start-up company)生存命脈，亦是大型製藥公司持續投資研究開發及回收利潤的最佳保證。惟有具嚴密專利保護的技術才能使生技創業公司在其漫長的研發過程中，持續獲得龐大資金的支助，最後使產品能夠成功推出上市。甚至具相當規模的生技公司也常因其重要專利之專利性受到挑戰或訴訟時，使其股價遭到嚴重打擊。因此，不論新成立的生技創業公司或跨國大型製藥公司，無不致力於專利管理、專利佈局、專利分析及實務技巧。

1980 年的最高法院通過存活的生物物質具有可專利性，使得生技產品的商業化如火如荼的展開。同時各投資人也以專利保護作為投資的主要考量因素之一。在同一年內，就有AmgenGenetics 等就有100 家以上的公司成立。

以專利的授與情況也可看出美國在投入生物技術產業時對智慧財產權的保護情況。在1989-1999 年間的美國政府及企業(括大學及非營利組織)每年專利取得成長率均高於10%，在1999 年的專利取得數目已高達1989 年的3 倍以上，不過值得注意的是近五年以來，美國企業取得專利的速率快速成長，此乃因為技術的突破，以及專利中對於應用性的解釋因為技術的發展而逐漸放寬，不再以人體試驗作為主要考量因素，再加上創投基金的環境醞釀，使得美國的生物科技新創公司如雨後春筍般的成立；而大學藉由專利的取得所推動的技術授權更加活躍所造成的。

另外，在美國專利商標局授與的專利中，專利中首位發明者的國籍加以統計，可發現約2/3 的生物科技專利為美國所啟動的，其次才是日本，不過其啟動率僅佔10%以下，足見美國業者對生物科技智慧財產權的重視。

本案例研究目標，為探討生技產業之智財管理，在智財範疇中選擇最具強制性的專利為研究課題。藉研究生技創業公司之專利保護，與大型製藥公司之專利策略，提供國內生技產業智財保護之參考。CellPro案例及Eli Lilly Prozac案例因分別符合前述條件，成為本案例研究標的。

貳、 CellPro 案例研究

一、 公司背景及發展

CellPro 公司成立於 1989 年 4 月，為一生物科技公司，主要在發展、製造與行銷其專利產品，一種用於治療、診斷與研究用的連續流、細胞分離系統 (continuous-flow, cell-selection systems)。

1989 年 Fred Hutchinson Research Center 的科學家 Ronald Berenson 博士與其他同事合組成立 CellPro, Inc. (以下簡稱 CellPro)，並獲得 Hutchinson 之授權使用 Berenson 的細胞分離技術。

1990 年 CellPro 以無性繁殖方式製造了 100 瓶 12.8 融合瘤，建立一坐主細胞銀行 (master cell bank)。其中幾瓶溶解後，再以無性繁殖建立作業細胞銀行 (working cell bank)，以生產 12.8 抗體。

1991 年發展出並銷售其 Ceprate LC Laboratory Cell Separation System。提供給研究單位，作為實驗用設備。該項產品之整體設計與操控亦獲得美國專利局兩項專利(USP 5215926 與 5240856)。該年 12 月，CellPro 擱置了 300 萬美元預備金，準備與 Civin 專利進行訴訟，且依訴訟失敗而遭受較嚴重的 15% 權利金處分，所做出此財務預測。(91 年 9 月股票公開上市)

1992 年，CellPro 對 Baxter International 公司與 Becton Dickinson 公司提出反托辣斯(antitrust)與不公平競爭(prohibiting unfair competition)訴訟。主張其所擁用之 204 與 680 專利無效與不可實施。(92 年股價達 19.5 美元)

1993 年開始在歐洲銷售其 Ceprate LC System，並將其商用版本 Ceprate SC System 引進歐洲市場。(93 年股價達 25.5 美元)

1994 年約翰霍普金斯大學、Baxter International 公司與 Becton Dickinson 公司聯合控制 CellPro 公司侵害其共同擁用的 204 與 680 專利。(在 94 年第 3 季其股價一度高達 36.5 美元)

1995 年開始在歐洲銷售其 Ceprate SC System，同時地方法院對其與約翰霍普金斯大學、Baxter International 公司與 Becton Dickinson 公司的侵權官司判決 CellPro 並無侵權。(在 95 年第 2 季其股價達 28 美元)

1996 年其 Ceprate SC System 獲得美國 FDA 許可，在美國上市。(在 96 年 2 月間其股價為 20.375 美元)

1997 年 7 月二十四日，法院判決 CellPro 公司蓄意侵犯了 204 專利，並裁定侵權罰金增為三倍，罰了六百九十萬美金。再加上其它賠償，CellPro 共賠了一千五百六十萬美元。(在 1998 年 7 月二十八日，CellPro 在美國股市交易股價跌至每股 3.5 美元。)

1998 年 9 月，CellPro 宣佈破產，並將其無形資產及智慧財產(約 3 百萬美元)售於位於加州 Irvine，由 VIMRx Pharmaceuticals 與 Baxter Healthcare 所共同成立的 Nexell Therapeutics 公司。並且由 Baxter 公司獲得專屬授權，在全

世界行銷原 CellPro 的 Ceprate SC System。(在 1998 年 9 月二十九日中午，CellPro 在美國股市交易股價跌至每股 0.094 美元，公司市場價值剩一百三十七萬美元。)

二、技術取得及產品

(一)技術來源

CellPro 公司技術來源為美國華盛頓州一所非營利為目的之研究單位 - Fred Hutchinson Cancer Research Center。該中心一位研究人員 Dr. Ronald J. Berenson 對如何有效將與單株抗體(monoclonal antibodies)之細胞分離篩選，提出一個有效的方式。該方法經研究發展後，於 1993 年獲得美國專利(USP 5262334(1993))。在正式獲此專利之前，該技術已正式授權 CellPro 公司使用。事實上，CellPro 公司即因該項技術而成立，並將該技術商業化。同時並積極拓展該技術之應用領域。血液中之幹細胞(hematopoietic stem cells)及免疫系統細胞分離為該公司最早開發之應用領域，而血液中之幹細胞分離應用技術，即是為該公司帶來法律訴訟與破產之原因。

Dr. Berenson 所開發技術之核心理念是利用一種存在於卵蛋白之蛋白質 avidin 與存在於複合維他命群中之一種維他命 B(biotin, $C_{10}H_{16}N_2O_3S$)的結合力量，將目標細胞與它種細胞分離。譬如在骨髓幹細胞的分離中，該方法將 biotin 與一種單株抗體(monoclonal antibodies)結合(conjugating)，而該單株抗體恰又可以與骨髓幹細胞表面之抗原(antigens)相結合，形成 biotin-antibodies-antigens(on stem cells)之連結體。由於此種 antigens 只存在骨髓幹細胞之表面，在白血球、淋巴球、血紅細胞並不存在，因此借由此種 antigens 與 antibodies 的結合可以將幹細胞與它種細胞區隔出來。將含 biotin 之 antibodies-antigens 連結體，通過含 avidin 之過濾載體，利用 avidin 與 biotin 之連結力，可以將含 biotin 之 antibody-antigen 連結體吸附在過濾載體上，而達到將骨髓幹細胞與其它成熟細胞(如白血球等)加以分離的效果。Biotin-antibody-antigen 之連結體可藉由適度的激盪將連結體自 antibody 與 antigens 間斷裂，因而獲得所要完整細胞。

(二)公司產品

由於細胞分離、移植在醫療應用的潛力無窮，過往由於無法有效將各種細胞分離，因此在進行細胞移植治療時，因為它種細胞存在而造成排斥作用，常危及被移植者生命；此外由於無法有效將危害細胞(如癌細胞)加以分離，因此甚至在自體移植時療效有限。基於 Dr. Berenson 所發展出來的技術可作為一般細胞分離的基礎平台，用途廣泛，因此 CellPro 積極該技術商品化，首先發展出 Ceprate LC，提供給研究單位，作為實驗用設備。該項產品之整體設計與操控亦獲得美國專利局兩項專利(USP 5215926 與 5240856)。

為積極推廣應用，CellPro 與許多醫療學術機構合作，開發可能的用途。其中與 Fred Hutchinson Cancer Research Center 合作，開發出骨髓幹細胞分離純化技術。該項研究合作成功尋獲另一種可與骨髓幹細胞上之抗原(antigen)結合的單株抗體(不同於約翰霍普金斯大學之單株抗體)，該抗體並可與 biotin 結合(conjugating)，正好可以應用到 CellPro 所開發之細胞設備上。CellPro 將該種單株抗體加以繁衍製成產品，並與細胞分離純化設備一起以 Ceprate SC system 行銷。該項產品於 1995 年獲得在歐洲行銷許可。1996 年 12 月該項產品亦獲得美國 FDA 許可，在美國上市。

三、專利侵權訴訟 - Johns Hopkins University v. CellPro

(一)案情簡述

1.背景簡介

(1) Civin 技術背景簡介

B1 4,714,680 號專利(以下簡稱為'680 專利)與 4,965,204 號專利(以下簡稱'204 專利)係同一件專利申請案之延續申請案(Continuation)，其中前者是關於未成熟血液細胞(imature blood cells)之純化懸浮液，後者是用來製造該懸浮液之單株抗體(monoclonal antibodies)，由於上述技術皆是由 Dr. Curt Civin 發明，故兩者又合稱為 Civin 專利。

這種未成熟細胞通常被稱為「幹細胞」(stem cells)，可以發展成為許多種類之成熟細胞，包括 lymphoid 細胞(T-細胞、B-細胞)及 myeloid 細胞(紅血球、血小板 granulocytes)由於幹細胞在放射線療法(radiation therapy)中會被殺死，接受放射線療法的白血病患者必須更換幹細胞。骨髓移植(bone marrow transplants)可以提供病患新的幹細胞，但如果成熟細胞出現在移植的骨髓中，將會引發致命的 Graft Versus Host Disease(GVHD)。

而'680 專利即是針對此點進行改良，該專利「提供一種製備用作幹細胞移植的細胞族群的方法，使其中含有豐富的未成熟骨髓細胞，且實質上不含有(Substantially free of)成熟之 myeloid 及 lymphoid 細胞」。

在 1980 年代初期，科學家就知道利用單株抗體的特性---辨識並嵌合血液細胞表面上的抗原(antigens)。當抗體嵌合與血液細胞表面的抗原結合時，血液細胞即被標幟，並可以用例如 Fluorescence-activated coating separation,(簡稱 FACS)將這些細胞分離出來。單株抗體的嵌合特性是專一的，其是由融合瘤所製造出來。融合瘤成長與再生都很快，並可以冷凍儲存以備往後之使用。

'680 專利與'204 專利的發明人 Civin 博士在發現一種抗原，命名為 My-10，它會出現在未成熟幹細胞之表面，而不會在成熟細胞之表面。專利說明書中又揭露了一種被命名為 anti-My-10 的單株抗體，anti-My-10 單株抗體可以辨識 My-10 抗原，因此可以被用來分離成熟的細胞。該些專利更進一步揭露一種可以用來製造 anti-My-10 抗體的融合瘤的方法，此種融合瘤寄存在美國標準菌種中心（American Type Culture Collection）中，登錄號 HB-8483。

(2) CellPro 技術背景簡介

在 Civin 專利申請四年後，Fred Hutchinson Research Center 的科學家 Dr.Ronald Berenson 發現了一種類似於 Civin 專利所揭露之技術，也可以將成熟細胞與幹細胞分離。Dr.Berenson 將其發現之單株抗體稱為 12.8 抗體。

1989 年 Berenson 與其他同事合組 CellPro, Inc.（以下簡稱 CellPro），並獲得 Hutchinson 之授權使用 Berenson 的細胞分離技術。1990 年 CellPro 以無性繁殖方式製造了 100 瓶 12.8 融合瘤，建立一座主細胞銀行（master cell bank），其中幾瓶溶解後，再以無性繁殖建立作業細胞銀行（working cell bank），以生產 12.8 抗體。之後，CellPro 開始販售兩座儀器，Ceprate LC 及 Ceprate SC，其中便是利用 Berenson 的 12.8 抗體執行細胞分離

(3) 系爭專利

由於 CellPro 所採用之將成熟細胞與幹細胞分離及以無性繁殖方式製造之技術方法皆與 Dr.Civin 所擁有之專利技術相似，故於 1994 年三月被 The Johns Hopkins University (assignee of Civin's patent)、Baxter Healthcare 與 Becton Dickinson (licensees of Civin's patent) 聯合控訴侵犯'680 及'204 專利。以下即針為系爭專利之簡介：

a. '680 專利 claim 1

「一種人類細胞懸浮液，其包含多種方式生產之淋巴變體幹細胞(pluripotent lympho-hemopoietic stem cells)，實質上不含有成熟之 myeloid 及 lymphoid 細胞。」（“A suspension of human cells comprising pluripotent lympho-hematopoietic stem cells substantially free of mature lymphoid and myeloid cells.”）

b. '204 專利 claim 1

「一種單株抗體，該抗體專一地嵌合於非惡性或未成熟人體骨髓細胞之抗原，其中該抗原是階段性專一(stage specific)、非屬與原家族系統相關的(not lineage

dependent)，並且該抗原與一藉著寄存於 ATCC，登錄號 HB-8483，之融合瘤所製造出之抗體有專一性的嵌合。」(“A monoclonal antibody which specifically binds to an antigen on non-malignant, immature human marrow cells, wherein said antigen is stage specific and not lineage dependent, and said antigen is also specifically bound by the antibody produced by the hybridoma deposited under ATCC Accession No. HB-8483;”)

(4) CellPro 對 Civin 專利之認知及其適法意見的取得(Procurement of Legal Opinion)

在 CellPro 成立的時候，公司負責人就已經知道 680 細胞懸浮液專利於 1987 年 12 月 12 日生效。他們由專利商標局所出版的公報，監視 Civin 是否進一步申請有關抗體之專利。後來也藉由相同的方式得知 204 專利於 1990 年 10 月 23 日生效。所以 CellPro 並沒有對於它開始進行侵權行為時對 Civin's 專利之相當認知進行抗辯。

由於 CellPro 可能會落入 680 專利的範圍中，所以經營委員之一兼法律顧問 Thomas Killy，聘請任職於 Lyon & Lyon LLP 律師事務所之合夥人 Coe Bloomberg 對 Civin's 專利進行專利無效之分析。Coe Bloomberg 旋及在 1989 年 5 月及 9 月分別於 CellPro 經營委員會報告，宣稱他回顧了 Civin's 680 專利之審查歷史，並提出專利無效的結論。並於 1991 年 2 月 27 日，第一次將其口頭意見寫成意見報告書評定 680 專利無效且無法實施。所以 CellPro 使用 Bloomberg 的意見書為工具，再向投資者集資 750 萬美金。

1991 年春季，在 CellPro 的經營委員會要求下，Bloomberg 提出 204 專利之初步意見書報告書中，論定 204 專利無效且無法實施，尤其在報告書中指出 CellPro 不會侵犯第 2、3、5 及 6 條權利要求，然而 Bloomberg 對於是否會侵害第 1、4 條權利要求，並沒有多加著墨。雖此 CellPro 仍使用 Bloomberg 的 204 專利意見報告書為工具，並於 CellPro 揭露募集資金之計劃書中宣稱“依 Bloomberg 之分析建議，CellPro 相信 Civin's 專利無效且無法實施”以順利集資。

由於 CellPro 堅信 Civin's 680 及 204 專利無效且無法實施，所以在 1991 年 12 月，CellPro 擱置了 300 萬美元預備金，準備與 Civin 專利進行訴訟，且依訴訟失敗可能遭受較嚴重的 15% 權利金處分，而做出上述之財務預測。也因此 CellPro 在 1992 年於地方法院控訴 Johns Hopkins 等違反 Anti-trust 及 unfair competition，並同時宣稱 Johns Hopkins 相關專利無效，開啟 CellPro 與 Johns Hopkins 長達七、八年的專利訴訟。

2. 地方法院訴訟摘要

(1) 侵權訴訟

The Johns Hopkins University 為 Civin' s 專利的受讓人(assignee), Baxter Healthcare 及 Becton Dickinson (以下聯合簡稱為 Hopkins) 為 Civin' s 專利之被授權人(Licensee), 為保護其權利, 乃於 1994 年 3 月 8 日在 District Court for the District of Delaware (以下簡稱為地區法院) 聯合控訴 CellPro 侵犯' 204 專利, 也因此 CellPro 特別針對' 680 及 204 專利之無效性及無法實施性進行反控訴。由於 CellPro 此一反擊動作也促使 Johns Hopkins 針對' 680 專利, 對 CellPro 提出侵權告訴。

1995 年 7 月 24 日陪審團審判開始, 在地方法院未將相關說明文件呈遞給陪審團, 以解釋受到爭議的部份時, 權利要求(claims)以一般意義加以解釋, 結果陪審團做出完全有利於 CellPro 的判決 請參見 Johns Hopkins Univ. v. CellPro, 894 F.Supp. 819, 827-28 (D.Del.1995)。兩項專利因具有顯著性、無可實施 (unenableness) 而被判無效, 因此自無侵權的問題存在。

Hopkins 認為法院錯誤地解釋權利要求的限制, 而提議重新依法裁決 (Judgment as a matter of law) 之提案, 法院同意 Hopkins 的提議, 重新審判專利權利要求議題與結果如下所述。

a. ' 680 專利

(a) substantially free

由於地方法院第一次採用較狹義的定義, 認為 substantially free 是指能製造出 100%純度之懸浮液。然經 Hopkins 提出重新依法裁決之提議, 最後由地方法院裁定"實質上排除(substantially free)成熟之 myeloid 及 lymphoid 細胞"應是指能製造出至少為 90%純度之懸浮液(即懸浮液最多含有 10%成熟的 myeloid 及 lymphoid 細胞)。

雖然在專利說明書中並沒有明顯指出其定義, 然而依照寄存於 FACS 之樣本所提供之分離技術及相關製造之實驗數據都顯示目前之細胞分離技術只能製造出純度達 85%~90%之懸浮液。所以地方法院最後裁定 CellPro 因細胞分離純度為 91.5%、91.6%及 93.7 明顯落入 Civin' s 專利之權利要求範圍內, 所以判定其文義侵權。故駁回了 CellPro 所認為的(substantially free)是指 100%細胞分離純度。也因此雖然 CellPro 力主"substantially free"應是指測量不出成熟細胞且地方法院亦不應在有爭議下進行判決, 惟聯邦巡迴法院仍依上述證據維持地方法院之判決。

(b) obviouslyly

由於地方法院第一次採用較狹義的定義，故 CellPro 所提 Morstyn 的論文 (CellPro 認為 Morstyn 的論文足以教導熟習該技術的人士製造出純度達到 90% 之幹細胞懸浮液) 在該次的審判中並不恰當，故被地方法院拒絕列為證據。

然而地方法院第二次採用較廣義的解釋(實質上排除(substantially free)成熟之 myeloid 及 lymphoid 細胞”應是指能製造出至少為 90%純度之懸浮液)時，Morstyn 論文遂成為最重要之辯駁證據，惟地方法院未將此列入考慮，顯然有判決之瑕疵，故聯邦巡迴法院決定發還地方法院重審，並將 Morstyn 論文列出，以辯明事實真偽。

b. ‘204專利

地方法院同意 Hopkins 引用審查歷史為證，說明 wherein 即是指 CD34 抗原。因為 Hopkins 曾向審查員解釋發明中用來結合單株抗體的抗原被稱為 My-10，後來又被學界統稱為 CD34 抗原。Hopkins 也將學會(International Leukocyte workshop)的報告提供給審查員，並描述與 anti-My-10 所結合的抗原就是 CD34 抗原，審查員同意該意見，並認定在此專利中 CD34 抗原與 My-10 是同樣的意義。也因此任何抗體與 CD-34 抗原結合之物質都屬於文義侵犯 Civilin's 專利。由於 CellPro 的 12.8 抗體是與 CD34 抗原結合，故在文字上已構成侵權。

由於 CellPro 仍對 Civilin's 專利說明書未能清楚教導熟悉本項技術之人士如何將抗體與 CD-34 抗原之結合方法如同與 anti-My-10 抗原結合之方法詳細揭示及本專利之可實施性提出質疑，所以試圖由幾位在本領域之專家證明無法由 Civilin's 所揭示之專利內容得到相關技術結果。然而地方法院最後仍然裁定，由於 CellPro 所宣稱之專家並非專家，所以無法依照 Civilin's 專利內容實施以得到專利技術所宣稱之結果，故仍同意 Hopkins 所提出證明本專利可實施性之證據。

最後 CellPro 宣稱 Civilin's 專利並不符合美國專利法 35USC112 之規定，故本專利在專利成立要件上有瑕疵，故應不能准專利。雖然地方法院同意 CellPro 本項抗辯，然最後地方法院仍同意 Hopkins 所主張之利益。

(2) 損害及惡意侵權賠償

從 1997 年 3 月起，CellPro 的侵權責任經過 Johns Hopkins 一連串的舉證及經過陪審團激烈反覆的辯論下，最後終於由陪審團一致同意惡意侵權及導致 230 萬美元的損失的控訴成立。也因此 Johns Hopkins 基於上述裁定結果及依據美國專利法 284 條之規定，向地方法院提出懲罰性之損害賠償，最後地方法院即依據 Read 案 (在 Read Corp. v. Portec, Inc., 970 F.2d 816, 827, 23 USPQ2d 1426, 1435-36 (Fed.Cir.1992)一案中列示了以下的情形：侵權者是否致力於複製他人的觀念或設計；當知道其他專利保護時，是否調查專利的範圍，並在公平的情形下認為該專利為無效，或是其行為未侵權；侵權者的行為被視為訴訟的主

體；侵權者的規模與財務狀況；與其他判例的接近性；侵權者的補救行為；侵權者侵犯的動機；侵權者是否試圖終止該錯誤的行為)中所列示的情形，判定為三倍之懲法性損害賠償。

(3) 撤回已外銷相關產品之命令(repatriation order)

地方法院命令 CellPro 需收回所有在美國境內製造而銷售於美國境內或輸出往其他國家之 12.8 融合瘤細胞、相關產品及任何由其所製造出之抗體。地方法院除執行上述強制命令外，更強制命令 CellPro 需將由 CellPro 之美國細胞銀行所製造而出口到加拿大的六瓶 12.8 融合瘤召回美國銷毀。(此六瓶 12.8 融合瘤乃是在 204 專利核准公告前製造，然後運往加拿大準備用為建立加拿大的細胞銀行，並由 CellPro 之分公司 Biomra 利用此加拿大之細胞銀行，在加拿大加速推動細胞分離技術。)

基於上述禁制召回令，所以根據專利法第 271 條 CellPro 辯稱，在專利生效前所製造，然後輸出，並在美國以外之地區使用，並不構成侵權。故 CellPro 這 6 瓶抗體在 204 專利生效前就已經製造然後輸出到加拿大，作為供應美國地區以外市場之用之產品應不致構成侵權，故無需召回銷毀。雖然最後法官同意 CellPro 此項辯駁，然而最後地方法院最後還是同意 Hopkins 所主張之利益。

(二)案情評析及爭議之法律問題

1. '680專利之有效性及侵權問題

(1) 權利範圍解釋及侵權行為

CellPro 宣稱地方法院對於“實質上排除(substantially free)成熟之 myeloid 及 lymphoid 細胞”指能製造出至少為 90%純度之懸浮液(即懸浮液最多含有 10%成熟的 myeloid 及 lymphoid 細胞)是一項錯誤的裁定，所以 CellPro 相信這項錯誤之裁定會將“substantially free”解釋為“無法量測成熟細胞之數量”之定義。由於使用 cellpro 之技術及設備能製造出數百萬可量測之成熟細胞，因此 CellPro 堅決辯稱此項重新依法裁決 (Judgment as a matter of law) 之侵權提案是一錯誤之裁定。

CellPro 為了支持它所宣稱之權利範圍，所以指出以下有關 '680 專利於專利申請過程之審查歷史文件(prosecution history)以補充解釋它所堅持宣稱之錯誤解釋。

“在 Civin 提出申請專利之說明書後，審查委員曾以 Bodger 所提出之兩篇揭露之先前技術論文之預期結果駁回 Civin 專利所提之權利要求範圍。之後 Civin 專利申請人就此提出辯駁並宣稱 Bodger 所提之抗體並無法製造“substantially free”之懸浮液，在此時 Civin 專利申請人並未就“substantially free”之界限及限制範圍加以提出說明，取而代之的只是強調“substantially free”是一清楚易懂之解釋，並且指出應依照專利說明書第 5 頁 27~31 行所提之“anti-My10 抗體所

提之解釋(即意指對於在 My-10+細胞內所擁有之可估計的正常細胞、成熟的 lymphoid 細胞(T-細胞 B-細胞)及 myeloid 細胞(紅血球、血小板 granulocytes)數量並無法由現行之試驗得知)”為準。其中並且特別舉了當 My-10+細胞藉由一系列可與 T-lymphocytes 反應之單株抗體(monoclonal antibody)產生時，並無發現任何細胞有反應的。換句話說，在 Civin 專利所揭示之技術內， My-10+細胞內並無發現任何有 T-lymphocytes 存在。Civin’ s 專利申請人更進一步指出， Bodger’ s 技術論文所揭示的技術內容，仍含有一些 T-細胞存在，故 Bodger’ s 細胞懸浮液並無法有效避免 GVHD，此項缺點是 Civin 專利所沒有的。”

基於上述由 CellPro 所提之辯駁， Johns Hopkins 回應同意上述所提之陳述皆屬事實，而且皆與所提之證據符合。然而 Hopkins 特別補充指出專利說明書只是反應了此一分離成熟細胞技術之不完整性，就如同 FACs 所揭示之方法，抗體僅能製造出相對純度的幹細胞，約只能達到相對純度之要求(85%~90%)。此外由於在實驗過程中所獲得最好的結果就是 90%，該項數據已表現在揭露資料的第 9 表中，故足以說明權利要求的範圍，所以”substantially free”應依此界限及限制定義。

此外，雖然 CellPro 提出”當 My-10+細胞藉由一系列可與 T-lymphocytes 反應之單株抗體(monoclonal antibody)產生時，並無發現任何細胞有反應的。”，但此陳述並無法明顯指出並定義懸浮液之純度；再者，雖然 CellPro 更補充提出”Bodger’ s 技術論文所揭示的技術內容，仍含有一些 T-細胞存在，而 Civin 專利所揭示之技術內， My-10+細胞內並無發現任何有 T-lymphocytes 存”，然而此陳述只能判定 Civins 專利所提之細胞懸浮液不含 T-細胞之存在，但並不能證明該細胞懸浮液不含任何可量測之成熟的 lymphoid 細胞(T-細胞、B-細胞)及 myeloid 細胞(紅血球、血小板、granulocytes)，而且由表 9 之實驗數據得知成熟的 lymphoid 細胞約佔懸浮液之 1%，其他更包含 3%成熟的 neutrophils 及 6% 的 monocytes。由於 CellPro 未能提出其他有關”substantially free”有效之界定範圍數據，故法院最後同意採納 Johns Hopkins 之 Civin 專利規格第 9 表所列之數據”10%”為界定權利要求之範圍。

(2) 顯而易知性的的問題

由於 CellPro 認為 Morstyn 論文為證明”substantially free”之權利界定範圍是否有效之最重要辯駁證據，然地方法院未將此列入考慮，顯然有判決之瑕疵，故聯邦巡迴法院裁定地方法院不應在有爭議下進行判決決定，故發還地方法院重審，並將 Morstyn 論文列出，以辯明事實真偽。

2. ‘204專利之有效性及侵權問題

(1) 權利範圍解釋及侵權行為

CellPro 宣稱地方法院將專利權利範圍所提之”wherein”解釋為 CD34 抗原是一項錯誤之裁定。CellPro 指出”wherein”應是指如 Civin 專利說明書內所揭示的

單一抗原(即為 My-10 抗原),而 CD34 則是指另一種人體抗原(a genus of antigen)。科學界指出雖然 CD34 與 My-10 為不同之分子組成,然是基於相同之蛋白基因(protein backbone),故應屬同一類之抗原。然而 CellPro 並不同意此看法,並辯稱不同之分子將組成不同之抗原,就如同 12.8 抗體與 CD34 抗原結合是完全不同於其與 My-10 抗原之結合效果。雖然 Johns Hopkins 同意 CellPro 此項辯駁看法,然而 Hopkins 補充說明 CD34 是一種較容易描述本專利所主張之抗原,而且在本專利之審查歷史中,也明白指出在審查過程中所提供給審查委員相關之學會(International Leukocyte workshop)報告,即描述與 anti-My-10 所結合的抗原就是 CD34 抗原,並且上述陳述已經審查委員認可接受。所以為了支持地方法院所裁定之侵權判決,Johns Hopkins 更進一步指出,不管 CellPro 的 12.8 抗體是與 CD34 抗原、其他相同之抗原 (如 anti-My-10)或是藉由融合瘤所製造之抗原結合,皆構成文義侵權。

由於 CellPro 無法提出任何相關證據去證明 12.8 抗原與 CD34 抗體結合與 anti-My-10 抗原結合之不同,故地方法院最後仍裁定"wherein"之解釋維持原判,並且同時判定 cellpro 之產品落入本專利所主張之權利範圍,故裁定 CellPro 侵犯' 204 專利。

(2) 可實施性(enablement)

CellPro 宣稱由於' 204 專利只揭示如何將抗體與 anti-My-10 抗原之結合方法,但並未充分教導熟悉此領域之技術人員如何將較廣義之抗原(即 CD34 抗原)與抗體結合之方法,所以本專利在可實施性有相當大之爭議,故本專利應屬無效。然而 Johns Hopkins 辯稱' 204 專利所揭示之方法(Kohler/Milstein 方法),已經成功地使用在製造多種 CD34 抗體,其中更包含 CellPro 所稱之 12.8 抗體。也因此 Johns Hopkins 宣稱 CellPro 所指本專利無適當之實驗以支持本專利之可實施性是非常不適當的。所以地方法院為了公平起見,決定給予 CellPro 一機會去證明支持它所論述專利' 204 之無法實施性。

首先 CellPro 提出 Civin 的實驗室一直無法依' 204 專利所揭示之方法為證據。然而地方法院指出依照所准許 Johns Hopkins 提出之新的實驗過程中得知,不論是實驗室中的大學生或是從未製造過單株抗體(a monoclonal antibody)而熟悉此一領域之人士,皆能依照' 204 專利所揭示之方法而賴以實施製造多種 CD34 抗體。

之後,CellPro 提出 Dr.D.R.Sutherland 一直無法依照' 204 專利所揭示之方法而實施製造多種 CD34 抗體。然而地方法院指出依照所准許 Johns Hopkins 提出之新的實驗過程中得知,Sutherland 並無採用在' 204 專利說明書所揭示之辨識適當融合瘤的篩選方法,所以 CellPro 為了證明該專利無法實施性而忽略採用專利說明書所揭示之方法及假設所得之證供將不被採信。

此外 CellPro 更引用另一位專家 Dr.John Wijdenes 試圖證明' 204 專利之可實施性是不當的。雖然 Dr.John Wijdenes 宣稱依造' 204 專利所揭示之方法以製

造 CD34 抗體是原比其他單株抗體來的困難，然而他並沒有將此實施之困難歸於 204 專利之缺陷。取而代之的，他宣稱 Kohler/Misltein 之方法只是一種較不簡單的實施方法，故需要重複的實行以達專利說明書所預期之成果，所以此一不確定性並非完全歸責於說明書之揭示不完全而無法實施。再者，Wijdenes 由他的實驗指出 CD34 抗體較難製造之原因是源於較脆弱之免疫細胞系列 KG-1a。所以他更進一步指出利用免疫細胞系列 KG-1a(immunogenicity of the KG-1a cell line)已經成功製造 6 種 CD34 抗體，而其他 7 種較容易製造之 CD34 抗體也經由利用免疫細胞系列 KG-1 而成功得到。所以他認為 204 專利需揭示此一免疫細胞系列之技術內容以使熟悉本技術領域之人士更容易由此方法製造 CD34 抗體。

有鑒於上述之實驗證明，CellPro 最後宣稱沒有人能藉潔淨的 My-10+細胞或是凝結狀之免疫 My-10 抗原 (immunoprecipitated My-10)(如同在 Kohler/Milsten 方法中所採用之免疫細胞系列(immunogenicity of the KG-1a cell line))製造出 CD34 抗體。然而 Hopkins 宣稱即使 CellPro 之證明是真實的，本專利需 KG-1/KG-1a 以促進 CD34 抗原更容易製造，皆不能證明本專利所揭示之技術方法無法藉以實施製造 CD34 抗原。

基於前文之陳述，地方法院最後仍同意 Hopkins 之解釋，而判定本專利因其可實施性無任何疑問，故其專利仍維持有效。

然而 CellPro 一直無法提出真實的論點去支持它所宣稱之論點；此外，雖然故地方法院最後裁定本專利為一有效之專利是毫無疑問的。

(3) 專利權利陳述(written description)

CellPro 宣稱由於本專利缺乏適當之專利權利範圍陳述(written description)，換句話說，因本專利權利保護範圍只包含與成熟細胞之抗原結合之單株抗體，但並不包含最後擴大解釋之範圍(CD34 抗體)，所以本專利之有效性有相當大的爭議。然而 Johns Hopkins 向地方法院辯稱，由於 CellPro 未能在第一次上訴時將上述之爭議問題提出，故不應該維持 CellPro 就專利權利範圍陳述之質疑論點 (Hormel v.Helvering,312 US 552,556(1941))。所以最後地方法院同意了 Johns Hopkins 之主張，維持本專利之有效性。

(4) 惡意侵權/擴大損害

CellPro 辯稱地方法院不應該排除其在第一次審判中全面獲勝時所引用的證據；此外，CellPro 更辯稱決定侵權是否屬於故意之行為，必須在所有環境下，考慮到一個正常人是否對於自己能審慎處理法院可能認為不是專利無效就是專利侵權之問題為前提(請參考以下判例：1. State Indus., Inc. v. Mor-Flo Indus., Inc., 883 F.2d 1573, 1581, 12 USPQ2d 1026, 1032 (Fed.Cir.1989)、2. Studiengesellschaft Kohle v. Dart Indus., Inc., 862 F.2d 1564, 1573, 9 USPQ2d 1273, 1282 (Fed.Cir.1988))，換句話說也就是說惡意侵權必須是在基於所有環境

的考量及經過審慎的考慮下所為之行為才能完全成立。

然而 Johns Hopkins 辯稱並提出兩項主張：

第一、CellPro 在 1989 年與 1991 年就知道有 680 與 204 專利的存在，這些日期才是決定 CellPro 是否侵權的時機，也是決定侵權是否屬於任意的時機(請參考以下判例：1. Kloster Speedsteel AB v. Crucible, Inc., 793 F.2d 1565, 1579, 230 USPQ 81, 90 (Fed.Cir.1986)、2. Datascope Corp. v. SMEC, Inc., 879 F.2d 820, 828- 29, 11 USPQ2d 1321, 1327 (Fed.Cir.1989))。此外，法院第一次所採用的證據是根據 1995 年的環境，也就是持續侵權至少 4 年以上的時點(以 1989 年為侵權起算點)，因此這些證據是不相干的，所以 1995 年的證據並不適當。

第二、1995 年陪審團的判決是在錯誤解釋權利要求之下所進行的，這些判決很明顯地會混淆往後陪審團之相關決議(請參考：Texas Instruments v. Cypress Semiconductor Corp., 90 F.3d 1558, 1569 n. 11, 39 USPQ2d 1492, 1502 n. 11 (Fed.Cir.1996))。

此外，由於在 CellPro 公司中負責審查閱讀由 Bloomberg 所提供分析 204 專利意見書之 Kiley(CellPro 公司的負責人之一) 曾是專利審查員，後來成為 Lyon & Lyon 律師事務所的合夥人，從事專利申請與訴訟的業務。所以 Kiley 不僅熟習專利法規，又對技術有所涉入。雖然 204 專利意見書中僅說明 CellPro 不會侵犯第 2、3、5、6 項權利要求，但意見書中並未對是否會侵犯第 1 及 4 項權利要求多加著墨，甚至沒有提到細胞懸浮液。很顯然地，以 Kiley 如此有經驗的專業人士應可以很明顯的看出由 Bloomberg 所提供之專利意見書的缺點，不可能不知道這些問題的存在，所以很明顯的可以知道 CellPro 有相當之惡意侵權的動機。

雖然第 284 條款並未陳述加重賠償的基準，然而任意侵權可能導致加重賠償是既成的事實，故法院有權運用他的判斷(請參考以下的判例：1. Beatrice Foods Co. v. New England Printing & Lithographing Co., 923 F.2d 1576, 1578, 17 * USPQ2d 1553, 1555 (Fed.Cir.1991)、2. Modine Mfg. Co. v. Allen Group, Inc., 917 F.2d 538, 543, 16 USPQ2d 1622, 1625 (Fed.Cir.1990))。基於上述理由，聯邦法院駁回 CellPro 無惡意侵權之主張，並維持地方法院原裁定之惡意侵權懲罰性賠償。

(5) 撤回已外銷相關產品之命令(repatriation order)

CellPro 最後一項之抗議乃是有關於地方法院逾越其裁判權力而逕對 CellPro 下達召回令(repatriation order)，命令其必須召回並銷毀已運往加拿大分公司 Biomira 的 6 瓶 12.8 融合瘤細胞、相關產品及任何由其所製造出之抗體。CellPro 辯稱當初在 Civin' s' 204 專利生效前，即利用 CellPro 研發之無性繁殖方式製造了 100 瓶 12.8 融合瘤，以建立一坐主細胞銀行 (master cell bank)。並於 Civin' 204 專利生效後，將其中 6 瓶 12.8 融合瘤運往加拿大，計劃以此無性繁殖方式建立作業細胞銀行 (working cell bank)，以生產 12.8 抗體用於供應美國

以外之市場需求。然而根據專利法第 271 條之規定，在專利生效前所製造，然後輸出，並在美國以外之地區使用之產品，在該專利生效後並不構成侵權，也因此 CellPro 極力反對地方法院此一過當之判決。

然而 Johns Hopkins 辯稱地方法院此一判決是適當的，其認為地方法院就此事件所下之召回令，主要是適當的預測 CellPro 在'204 專利生效後將使用其他在美國地區製造的 12.8 融合瘤以建立加拿大地區之細胞銀行。由於專利所有權人不能恢復在專利生效之前因製造而侵權所產生的損害，但這並不表示在專利壟斷之下，這些產品就可以自由地使用而免除責任；以此類推，由美國出口，或是在其他國家使用美國專利所保護的產品，都不構成侵權。對於其他存在美國細胞銀行而未被使用過的抗體，地方法院有權銷毀。此外，因為 CellPro 已經使用其中的一部份在美國境內進行侵權行為，這種行為已經明白的表示未使用的部份也是準備進行侵權行為之用。所以就整體而言，如同其他欲使用於建立美國細胞銀行而製造使用之 12.8 融合瘤一樣，仍是侵犯了'204 專利。再者，其認為地方法院此項判決不僅適當的禁止可能侵權的產品，而且更進一步地對於已形成之侵權行為，採取了有效的補救措施。

美國專利法第 283 條清楚的表示「命令所汲之程度在於防止觸犯專利所保護的權力」，故地方法院有其裁判尺度，以適當的預測方式保護專利權人應有之權力。然而該「適當的預測及使用其裁判尺度」必須是在「侵權物品」在專利有效期間內在美國境內使用、銷售、或提供銷售才会有此一侵權事實，所以僅擁有該「侵權物品」，或是非於美國地區使用、銷售是不構成侵權的（根據先前判例 參考以下判例：1. Cohen v. United States, 203 Ct.Cl. 57, 487 F.2d 525, 527, 179 USPQ 859, 860 (1973)、2. Columbia & N.R.R. Co. v. Chandler, 241 F. 261 (9th Cir.1917)、3. Hoover Group, Inc. v. Custom Metalcraft, Inc., 66 F.3d 299, 304, 36 USPQ2d 1101, 1104 (Fed.Cir.1995)。）。

此外，專利法第 283 條款之規定下，就算是某些活動並未構成侵權，但命令是可以觸及這些治外法權（extraterritorial）的活動（例如法院可以召回在德國製造，指明將要運到美國的侵權機器設備，因為這些設備將要在美國進行侵權的行為 請參考：Spindelfabrik Suessen-Schurr v. Schubert & Salzer, 903 F.2d 1568, 14 USPQ2d 1913 (Fed.Cir.1990))，藉以防止在美國境內的侵權行為。也因此地方法院為防止在美國地區以外生產製造之侵權產品運往美國境內使用，而下達召回令(repatriation order)。

CellPro 辯稱雖其欲以在美國生產的 6 瓶 12.8 融合瘤在加拿大建立細胞銀行，然而並無計劃銷往美國地區，純粹只供作加拿大地區使用，而地方法院就此爭議並無充足證據支持其假定。故地方法院為防止觸犯專利所保護之權力，而命令召回銷毀在專利生效前製造然後運往加拿大地區使用、販賣或提供銷售之 6 瓶 12.8 融合瘤顯然的有濫用裁判權之嫌疑。

雖然 Johns Hopkins 宣稱地方法院此一判決，為一對於已形成之侵權行為之

有效的補救措施；然美國專利法第 283 條之規定，僅僅在防止未來進一步之侵權行為所採取之救濟條款，並非在提供對於先前已受侵害權利之有效的補救措施。也因此聯邦巡迴法院駁回了地方法院就此爭議所作之判決。

3. 小結

基於上述之案情分析，我們可知在所有的爭論議題中，地方法院的判決大多為一適當之裁定，除了下述之判決：

- (1) 在 680 專利爭議中，地方法院未能接受 CellPro 建議，採納 Morstyn 之論文為證據以證明 680 專利之顯而易知性而不具可專利性，是一項錯誤之裁定。
- (2) 地方法院基於專利法 283 條「命令所汲之程度在於防止觸犯專利所保護的權力」，而命令 CellPro 召回銷毀在專利生效前製造然後運往加拿大地區使用、販賣或提供銷售之 6 瓶 12.8 融合瘤，是一裁判權濫用之裁定。

四、拜杜法案的介入權 (march-in right)

(一)、拜杜法案(Bayh-Dole Act)的精神

美國拜杜法案成立於 1980 年，其目的為：「...利用專利制度來促進聯邦政府補助計畫的應用與發展；鼓勵中小企業對聯邦政府補助計畫有最大的參與；鼓勵業界和非營利組織(包括大學)間之共同合作；確保非營利組織和中小企的研發成果(invention)能被有效應用並促進自由的競爭和創業；促進美國境內的工業和勞工所產生的研發成果之商業化和公眾之可利用性；確保政府對聯邦政府經費所補助的研發成果具有足夠的權力，達到政府保護公眾利益以對抗不行使或不合理使用研發之成果；並且使此領域管理政策之成本減少到最低。」

為了達到拜杜法案的目標，此法案不單管理政府所擁有研發成果的授權，也賦予立契約者(Contrator)對聯邦政府補助計畫所產生的研發成果具有所有權。為了賦予立契約者對研發成果具有所有權，代表大會改變了原先存在的方案，即補助的機構一般上擁有經由聯邦政府資助的計畫而可獲得研發成果的專利，除非立契約者獲得放棄證書。代表大會相信這樣的改變將促進研發成果的可利用性和商品化，並且將協調聯邦政府的專利政策。

在賦予立契約者對研發成果具所有權的權益，此法案也包含了對公眾在研究投資的一些預防措施(safeguards)。例如聯邦政府保留非專屬授權、非轉移的、不可撤回的、已付的(paid-up)授權去實施或將任何研發成果推展到全世界【可參考 35 U.S.C. §202(c)(4)】。

在拜杜法案下有所謂的介入權(march-in right)，賦予聯邦政府在特殊，非常有限的情況下，確保聯邦政府補助的研發成果能有利於大眾。

(二)、CellPro 公司申訴介入權

1997 年 3 月 3 日, CellPro 公司申訴要求政府行使拜杜法案下之介入權, 35 U.S.C. §§ 202-212, 有關 Hopkins 的專利, 第一次授權給 Becton-Dickinson, 之後授權給 Baxter. CellPro 聲稱介入的行動是有必要的, 以緩和健康的需要, 因為美國德拉威州地方法庭判 CellPro 所研發幹細胞分離的裝置, Ceprate SC, 侵犯了兩項專利並禁止此產品之銷售。CellPro 聲稱介入權之使用是因為 Hopkins 和 Baxter 沒有合理地將此技術商品化。到目前為止 CellPro 的裝置是惟一在市面上銷售且經 FDA 認可之產品。

3 NIH 之決定

NIH 對是否使用介入權有裁判權。依 35 U.S.C. § 203(1)(a) 和 (b), NIH 評估這兩條法規的行政記錄, 是否(1)Baxter 沒有執行, 或沒有在合理的時間內, 用有效的步驟實際應用研發成果; 和(2)Hopkins 和 Baxter 是否有符合公共衛生和公共安全之需要。基於這些項目和即有資訊, 判斷在這時刻不適給予介入權之使用。

1. 研發成果的實際應用(Practical Application of the Subject Inventions)

在法案 37C.F.R. § 404.3(d) 定義對研發成果的實際應用為: "將研發成果製造、實施、或操作, 以達成可利用性並且其好處能在合理的時間內及於公眾。"

此技術最先由 Hopkins 大學 Curt Civin 博士的實驗室研發, 並於 1984 年首度公開發表。Hopkins 有申請專利之保護並獲得四項專利。第一個專利在 1987 年獲准, 此技術首先專屬授權予 Becton-Dickinson & Co. (BD)公司。BD 公司於 1985 年開始銷售且在世界各地銷售 anti-CD34 的抗體。由於 BD 公司只對醫療用的檢驗有興趣, 故將治療方面的專利再授權(sublicensed)給 Baxter 公司。Baxter 公司開始研發有關治療用的系統並且再授權給 Applied Immune Sciences (如今是 RPR GenCell 公司的一部份)和 Systemix (目前是 Novartis 公司的一部份)。Baxter 公司曾經和 CellPro 公司商討有關授權事宜, 但並沒有簽署授權合約。

Baxter 公司於 1991 年成功地研發骨髓幹細胞篩選的標準(prototype)裝置。並且有做臨床試驗, 且 Baxter 公司在 1993 年開始其臨床試驗, 在 1995 年 1 月, Baxter 公司的' Isolex 300' 系統的裝置在歐洲獲得安全認可(Regulatory approval)。在過去三年內, Baxter 的裝置有設在美國很多的移植中心內; Baxter 的裝置有用在骨髓移植之臨床試驗。Baxter 公司於 1997 年 2 月 24 日申請了 Isolex 300SA System 上市前准證(PMA)。除了有效地將研發技術授權之外, Hopkins、BD 和 Baxter 亦很積極地維護其專利, 三者並集體控告 CellPro 公司侵害 Civin 的專利。NIH 最後認為 Hopkins 和 Baxter 皆有妥善地應用其研發成果, 例如 Hopkins 的授權; Baxter 對' Isolex 300' 裝置之生產、實施和操作, 並且將此裝置儘可能達到公眾的可利用性。對於 FDA 的認可和 Baxter' Isolex 300' 裝置在美國境內商業性的銷售, 記錄顯示 Baxter 公司確實有積極地施行研發成

果的實際應用。綜觀以上幾點，NIH 最終認定 Hopkins 和 Baxter 有符合實際應用的法規和管理【NIH, 1997】。

2. 公共衛生和公共安全之需要

NIH 在評估 CellPro 對介入權的訴願，Ceprate SC 的裝置是否有實踐公共衛生和安全之需要，而 Baxter Isolex 300 卻沒有合理地滿足的公共衛生和安全之需要？是本案質詢的重點。有不少的科學家和臨床醫生辯論，利用裝置免疫分離幹細胞，是否較一般造血的移植技術對病患有更顯著性的好處？CellPro 公司的 Ceprate SC 裝置曾獲得 FDA 認可在臨床確實有好處，可減少移植骨髓之毒性問題。然而至今仍然沒有任何一方有研究證明細胞分離的裝置可促進幹細胞的移植、無疾病的生存，或對生存有所助益。所以無論是 Baxter 或 CellPro 提出其產品有益於病患，都是言之過早。由 NIH 來判決臨床醫師和病患尋求對他們有益且經由 FDA 認可的裝置，亦是過早和不適當的。FDA 即已認為 Ceprate SC 選別幹細胞的安全和有效性。並且此裝置是惟一能在美國銷售的，在其它產品還沒有上市之前，可滿足那些願意使用它的人，故符合了對健康的需求。

有證據顯示 Hopkins 和 Baxter 也有採取正當的步驟來達成對健康的需求。首先，他們有實施專利權，採取法律途徑來制止 Ceprate SC 繼續銷售直到 Baxter 的產品有通過 FDA 的認可。其次，他們也保證 Baxter 的產品透過臨床實驗，儘可能廣泛地可利用，並保證病患將充份地使用。

(四)、專家學者之意見

在 CellPro 的訴訟案，是美國政府第一次慎重地思考是否引用介入權。法院也聽取各方意見，有支持的也有反對的聲音。McGarey 和 Level 氏(2001)批評介入權並提出這將威脅到接受計畫資助者，對政府資助的研發成果適當地商品化之鼓勵。

有人認為專利侵權影響醫療之進展。藉由 Ceprate SC，十六位接受做幹細胞移植的血友病兒童中有四位已復原。目前的研究朝向如何棄除不相容的免疫系統的細胞，來提昇成活率(Ervin, 1997)。

(五)、台灣的“科學技術基本法”與“介入權”

仿倣拜杜法案的精神，台灣於 1999 年實施“科學技術基本法”，本法案共廿三條，其中第六條規定--“政府補助、委辦或出資之科學技術研究發展，應依評選或審查之方式決定對象，評選或審查應附理由。其所獲得之智慧財產權與成果，得將全部或一部歸屬於研究機構或企業所有或授權使用，不受國有財產法前項智慧財產權與成果之歸屬與運用，依公平與效益原則，參酌資本與勞務之比例與貢獻，科學技術研究發展成果之性質、運用潛力、社會公益、國家安全及對市場之影響，就其要件、期限、範圍、比例、登記、管理、收益分配及程序等事項，由行政院統籌規劃，並由各主管機關訂定相關法令施行之。”

在政府“科學技術研究發展成果歸屬與運用辦法”之條文中有規定“資助機關

得行使介入權，其要件及程序，由雙方約定，且應支付合理對價予權利人”。農業委員會科學技術研究發展成果歸屬與運用辦法，對介入權規定：“研發成果歸屬非農委會所屬之執行單位者，如有下列情形者，農委會或農委會所屬各機關得要求執行單位將研發成果授權他人實施，或必要時將研發成果收歸國有。

研發成果之權利人、受讓人或專屬被授權人，於合理期間無正當理由未有效運用研發成果，且申請人曾於該期間內以合理之商業條件，請求授權仍不能達成協議者。

研發成果之權利所有人、受讓人或專屬被授權人，以防礙環境保護、公共安全或公共衛生之方式實施研發成果者。

被授權人應支付合理對價；研發成果之權利所有人或其受讓人或專屬被授權人仍得實施該研發成果。介入權行使之要件及程序，應於訂約時，以書面約定之。

(六) 小結

拜杜法案原本的精神是為管理政府資助的技術，政府代理機關在特殊情況得“介入”和將接受資助的研發成果授權給第三者。本案例是由一新創之生技公司(CellPro)之訴願。在整個事件中，我們可以看到美國政府確實很慎重是否應用介入權；最終並沒有實施此權力。在整個案例中得知介入權是難以處理的，其中牽涉到很多的層面。McGarey 和 Levey (2001) 認為介入權有可能破壞學術界和私人產業界現存共同合作的關係，並認此權利對於政府資助的接受者和被授權者引起恐慌。

在拜杜法案立法的精神下，的確允許有興趣的第三者很可能題出有關介入權的訴願。然而，法規並沒有指出使用介入權將直接受惠於第三者。其實介入權的目的是用來保護公眾的特別管道。倘若出資的機構經常使用介入權，允許第三者和被授權者競爭，政府補助的技術將被申請授權者在財務的考量上其價值將減少。生技研發的時程和所花費的經費很大，是否生技公司會應用介入權的訴願當作競爭者的武器？將引發起更多的專利訴訟？

在知識經濟時代，台灣政府應努力發揮“科學技術基本法”的精神，同時要慎重介入權之使用以避免限制科技之發展。

五、結語

Johns Hopkins 對 CellPro 提出之專利侵權訴訟，聯邦法院法官麥克威(Roderick R. McKelvie) 於一九九七年七月二十四日採取非常步驟，指 CellPro 「蔑視法律及司法系統」，將陪審團所裁定的侵權罰金增為三倍，共為六百九十萬美元。麥克威在其措詞嚴厲的二十七頁判決書中指出，CellPro 意圖把自己描繪成「二十世紀的聖戰勇士 巍巍風險投資者建構的假象，其主要動機並非人道主義，甚至連盡責的資本主義都談不上」。

三倍的賠償金加上其他賠償，使得 CellPro 一共賠償了一千五百六十萬美元。最後，CellPro 不得不宣告破產，停止營運，九十三人遭裁員，執行長被解

聘，公司的資產遭到清算。

CellPro 的失敗對於生技創業公司而言可謂是發揮了戲劇性的提醒作用。生技創業公司的大型研發計劃是以整個公司的未來為賭注，巨額資本和策略性投資均處於極大的風險中。在研發計劃中，若無妥善規劃智慧財產權策略可能會導致極大的損失，不僅要支付侵權賠償，也會嚴重影響市場佔有率、商譽、獲利及市場競爭力。

在此 CellPro 戲劇性的失敗案例中，倒是突顯了一個問題，為何 CellPro 在公司初創期雖已預測可能的侵權問題，卻又寧可採取且戰且走之策略，探尋不同專利範圍解讀的可能性，其中之原因，不外乎，醫藥儀器市場所隱藏之廣大商機所致。因此，在研發初期有完備之專利檢索、專利地圖之製作，嚐試迴避設計，顯然的是一個生技創業公司的不可忽視之工作。

此時，我們不禁思考，另一個可能性。若 CellPro 在其改良部分，擁有自己之專利權，是否有起死回生之可能？雖然，對於 680 專利及 240 專利之侵權事實無法改變，但若 CellPro 擁有改良部分之專利權，利用商業方法之致衡、或交互授權，是為一項極有價值之籌碼，並極有可能找出另一條生路。

因此，很顯然的，研發也可以成為生技創業公司最有力的成長策略。然而，一個公司如果在其研發過程中重視智慧財產權，其產品在市場上就擁有專賣優勢，也有助於加強產品的品牌印象和上市效果。簡言之，在決定一個公司研發計劃的成敗、市場佔有率是否會擴大或縮小、利潤是否會增加或減少時，智慧財產權確會成為決定性的因素。

參、 Eli Lilly Prozac 案例研究

一、 公司背景及其著名新藥

禮來大藥廠股份有限公司於 1876 年 5 月 10 日在美國 Indiana 州 Indianapolis 成立。全球各地員工超過 35,000 名(Indianapolis 11,311 , Indiana [不包括 Indianapolis] 2,761 , 美國 [不包括 Indiana] 3,866 , 美國境外 17,808 , 全球各地總計 35,746)。其中 6,000 多名員工從事研究與發展活動(禮來從事研究與發展的員工 6,875 , 佔員工總數的百分比 19%) 2000 年研究與發展的投入佔其銷售總額的 19%(研究與發展：2000 年支出==\$2,018.5 百萬 / 年 (\$168.2 百萬 / 月 , \$38.8 百萬 / 周 , \$7.8 百萬 / 日) 與前年相比較成長 \$234.9 百萬 ; 研究與發展投資佔銷售額的百分比 19% , 近 5 年在持續營運方面的研究與發展之投資總計 \$8,100.7 百萬。)。其各式產品行銷於全球 159 個國家。據該公司統計，平均研究與發展一種新藥的平均成本超過 500 百萬美元，而從發現到能給病人使用的平均研發時間 15 年。

禮來大藥廠之著名新藥有：

Iletin , 於 1922 年發明的第一個胰島素產品

Ceclor , 成為全球銷售最好的口服抗生素

Humulin , 人體胰島素 , 採用生物科技製造的第一個人類保健產品

Zyprexa , 全球最暢銷的治療精神分裂症的抗精神病藥物

Evista , 用於預防及治療停經後骨質疏鬆症之新類別藥物中首先推出的產品

Gemzar , 用於治療胰臟癌和非小細胞肺癌的藥物，為全球銷售第三的抗腫瘤藥物

Prozac [百憂解] , 1999 年被《財富》雜誌譽為世紀之藥，為全球銷售最好的抗抑鬱劑

1920 年代，Eli Lilly 與多倫多大學合作研究治療糖尿病的胰島素之分離純化，並在 1922 年開發出第一個胰島素產品(Iletin)。並與哈佛大學共同研究，發現治惡性貧血的肝臟治療法。1940 年代開始發展盤尼西林(penicillin)的大量製造方法。1950 年代研發紅黴素，以治療對盤尼西林過敏的病人。1970 年代開發出 Ceclor® 成為全球銷售最好的口服抗生素。1980 年代開發出 Humulin , 人體胰島素，採用生物科技製造的第一個人類保健產品。之後並利用此種方法開發出治療兒童成長荷爾蒙不足症狀的 Humatrope® 另外並開發出 Prozac® 用來治療抑鬱症，成為暢銷全球的抗抑鬱劑處方藥。1990 年代開發用於治療胰臟癌和非小細胞肺癌的藥物 Gemzar , 為全球銷售第三的抗腫瘤藥物；另外開發出 ReoPro®(抗凝血劑)；Zyprexa®(治精神分裂)；Humalog®(快速作用的胰島素產品) 與 Evista®(治骨質疏鬆症)。

二、Prozac 之功效及專利保護

Prozac(百憂解膠囊, 20mg, Fluoxetine)是一種口服抗憂鬱劑, 化學上不屬於傳統的抗憂鬱劑, 主要為抑制中樞神經對血清腎素 (Serotonin) 的再吸收。適應症為: 憂鬱症、暴食症、強迫症和其伴隨之焦慮。本藥須由醫師處方使用。臨床藥理: 主要為抑制中樞神經對血清腎素(serotonin)的再吸收。雖然食物可能延遲 Fluoxetine 的吸收, 但是並不會影響 Fluoxetine 的生體可用率, 因此 Fluoxetine 可空腹服用或與食物併服。主要的代謝途徑是經由肝臟, 最後形成不具活性代謝物, 然後由腎臟排泄掉。由於 Fluoxetine 的代謝與三環抗憂鬱劑和其他作用於血清腎素的抗憂鬱劑類似, 都與 P450 D6 系統有關, 因此, 併用時有可能發生藥物之交互作用。

Fluoxetine 代謝相當緩慢, 因此當病情顯示必須立即停藥或停藥後, 醫師處方之其他藥物, 可能會發生藥物相互作用。

Prozac 可能帶來之副作用包括嗜眠、焦慮、顫抖、噁心、消化不良、腸胃不適、血管擴張、口乾、出汗、出疹、視覺模糊、呵欠、性慾減退和異常射精。停藥後的相關副作用 - 在美上市前的憂鬱症臨床實驗, 大約 4000 位病人中的 15% 由於副作用而停藥。造成停藥最常見的現象包括: 精神性(5.3%), 主要是神經質、憂慮及失眠; 消化道(30%), 主要是噁心; 神經系統(1.6%)主要是目眩; 全身性(1.5%), 主要是衰弱無力和頭痛; 皮膚(1.4%), 主要是皮膚發疹及蕁麻疹。

Prozac 1988 年在美國上市, 是第一個革命性的抗憂鬱劑, 並在全球 100 多國家超過 3 千 8 百萬人使用過。在 1998 年, 銷售金額為 28 億美元。

1974 年 1 月 10 日, Eli Lilly (以下簡稱 Lilly) 申請了一有關一種化合物及其使用該化合物之療法與含有該類化合物組成之藥劑之專利, 專利申請案號為 432,379(以下簡稱為' 379 專利)。在該專利申請後, Eli Lilly 就本專利衍生之相關技術, 延續申請了許多專利分割案及專利接續申請案。截至 1986 年 12 月止, 與 379 專利相關的有 3 個接續申請案、4 個分割案及 6 個已准之專利。從 379 專利申請後長達 12 年之期間內, Eli Lilly 共獲准 6 個有關 fluoxetine hydrochloride 的專利 (4,314,081、4,626,549、4,018,895、4,194,009、4,590,213、4,329,356)。其中' 213 及 356 號專利並非由' 379 專利衍生出之申請案, 再者, Eli Lilly 在與 Barr 進行專利訴訟過程中, 放棄了上述專利權利。

4,194,009 專利(以下簡稱' 009 專利)是有關保護一種化合物法與含有該類化合物組成之藥劑之專利。4,018,895 專利(以下簡稱' 895 專利)、4,590,213 專利(以下簡稱' 213 專利)、4,329,356 專利(以下簡稱' 356 專利)則是保護一種有關利用一種化合物與含有該類化合物組成之藥劑以用來治療輕微疾病之方法。其中, 於 1994 年 4 月專利有效期限到期之' 895 專利, 是特別有關於一種治療憂鬱症的藥劑;' 213 專利是用於治療憂慮症之藥, 而 356 專利則專指用於治療動物之高血壓症。

三、專利侵權訴訟-Eli Lilly & Co. v. Barr Laboratories et. al.

(一) 地方法院訴訟摘要

1995 年 12 月, Barr Laboratories, Inc. (以下簡稱 Barr) 基於 Hatch-Waxman 條款申請了一種有關濃縮的新藥(以下簡稱 ANDA), 而且正試圖通過美國藥物管理局的核可, 以將此一用於抗憂鬱之 fluoxetine hydrochloride 推行上市。然而 fluoxetine hydrochloride 為 Lilly 所擁有一種抗憂鬱藥-prozac 之最有效之組成物。也因此 Lilly 於 1996 年 10 月基於美國專利法 271 條之規定, 向南印第安那地方法院提起 Barr's ANDA 侵害 Lilly '081 專利第 5 項專利權利主張及'549 專利第 7 項專利權利主張之侵權訴訟。此外, 並同時對申請 ANDA 之相關公司 -Geneva Pharmaceuticals, Inc、Apotex, Inc、Bernard C. Sherman 等提起侵權訴訟。

由於 Barr 認為 Lilly 所指控被侵害的兩項專利, 因為其中一個專利說明書所揭示之實施例, 並沒有遵循揭露最佳實施例的要求; 此外, 專利'549 的專利權利主張 7 也違反了可專利要件之一的非顯而易知性, 所以 Lilly 在地方法院辯稱上述兩項專利權根本是無效的。Barr 除了對上述所提之最佳實施例有所爭議外, 更進一步質疑該專利的獨立保護項之可專利性。首先, Barr 認為該專利並沒有適當揭露 Molloy 所提有關 synthesizing p-trifluoromethylphenol(一種製造 Fluoxetine hydrochloride 必須之啟動材料)的方法。其次, Barr 更認為該專利並沒有適當揭露 Molloy 所提有關再結晶 fluoxetine hydrochloride 所使用的溶劑。再者, 基於雙重專利(double patenting)的爭議, Barr 又進一步就其三項專利獨立保護項提出爭議, 並辯稱由'356 '213 '895 '009 '081 專利的觀點得知, '549 專利的第七項專利權利範圍主張是無效的。

後經多次的交互提案, 最後地方法院採納了 Lilly 的觀點, 裁定 Lilly'081 專利中第五項專利權利保護項及'549 專利中第七項專利權利保護項與專利說明書中必須揭露最佳實施例的規則並無衝突; 此外, 更裁定上述所提'549 專利中第七項專利權利保護項並沒有任何雙重專利(double patenting)的問題。

(二) 聯邦巡迴上訴法庭 Aug 9, 2000 判決摘要

1. '081 專利 claim 5

本專利主要是由'379 專利衍生出來的, 並於 1982 年 2 月 2 日公告生效。而 Claim 5 為 Claim 1 的附屬項, 主要是有關 N-methyl-3-(p-trifluoromethylphenoxy)-3-phenylpropylamine 化合物, 上述化合物通常是指 fluoxetine hydrochlorid 及一種由無毒酸組成的含可接受藥劑酸鹽類

(pharmaceutically-acceptable acid addition salts thereof formed with non-toxic acids)。Claim1 依序如下所示:----

1. A compound of the formula ##STR7## wherein each R' is independently H or CH₃ and R is m- or p-chlorophenyl, o-, m-, or p-methoxyphenyl, phenyl, o- or m-fluorophenyl, o- or p-tolyl, 2,4-difluorophenyl or p-trifluoromethylphenyl and acid addition salts formed with pharmaceutically-acceptable acids.

2.. ' 549 專利 claim 7

本專利為 ' 379 專利(本專利乃依美國專利法 120 條;35 USC 120;於 1974 年申請)的接續申請案，並於 1986 年 12 月 2 日生效(專利號數為' 549 專利)。' 549 專利的 Claim 7 為 Claim 4 的附屬項，本項主要是保護有關在動物腦神經中，藉著實施 N-methyl3-(p-trifluoromethylphenoxy)-3-phenylpropylamine 化合物，以防止 monoamine serotonin 之成長(uptake)，上述化合物通常是指 fluoxetine hydrochlorid。Claim4 依序如下所示:----

A method of blocking the uptake of monoamines by brain neurons in animals comprising administering to said animal a monoamine blocking amount of a compound of the formula ##STR9## wherein each R' is independently hydrogen or methyl; wherein R is naphthyl or ##STR10## wherein R" and R'" are halo, trifluoromethyl, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₃-C₃₋₄ alkyloxy or C₃₋₄ alkenyl; and

wherein n and m are 0, 1 or 2; and acid addition salts thereof formed with pharmaceutically-acceptable acids.

3. 最佳實施例(best mode)/ p-trifluoromethylphenoxy

如同前文所提之專利' 081 及專利' 549，皆指出 p-trifluoromethylphenoxy 乃是用於製造 fluoxetine hydrochlorid 所必須之啟動材料(starting material)。在早期實驗階段中，Molloy 由 Marshallton 研究實驗室購買已商品化的 p-trifluoromethylphenoxy。由於用於臨床試驗，需要上述大量的 p-trifluoromethylphenoxy，且由於購買 p-trifluoromethylphenoxy 所費不貲，所以 Lilly 的主管拒絕了採購由 Molloy 製造的 p-trifluoromethylphenoxy。取而代之的，他請求 Molloy 及他的同事合成製造 Lilly 本身所擁有的 p-trifluoromethylphenoxy。

也因此，Molloy 與 Lilly 的科學家 Edward Lavagnino(以下簡稱 Lavagnino) 共同發展出較有效率且具經濟效益合成製造 p-trifluoromethylphenoxy 的方法。經由多次不斷的驗證先前技術所提之製造方法，Molloy 最後宣稱先前技術所揭露製造用於臨床試驗所需要大量 p-trifluoromethylphenoxy 的方法是非常不適當的。之後，經由更進一步的實驗，Molloy 與 Lavagnino 共同開發出更適當的方法，以更有效率的合成製造大量的 p-trifluoromethylphenoxy；就如同 Molloy 宣稱的，由於他們使用真正便宜且可大量取得的啟動材料以合成製造 p-trifluoromethylphenoxy，所以該方法是遠遠優於先前之製造技術。此外，由於 Molloy 所發展此項合成製造方法之前置工作相當繁雜且不易適用於大規模操作製造，所以 Molloy 只在 '379 專利申請前發表了此項有關合成製造方法的論文技術。

雖然 p-trifluoromethylphenoxy 似乎為製造 fluoxetine hydrochlorid 之重要步驟之一，然而在 Lilly 的 '081 及 '549 專利並沒有揭示有關之 p-trifluoromethylphenoxy 及 Molloy 所發展合成製造之方法。

4.. 最佳實施例(best mode)/ Recrystallization

當 Molloy 就 '081 及 '549 專利中所提化合物(化合物)進行試驗時，為了移除化合物中之雜質及促進在藥劑中使用之合適性，Molloy 對該化合物進行結晶(recrystallization)處理。此種結晶過程包括使用一種溶劑以分解一種化合物樣本，然後將需要之物質從混合溶劑中分離出來。Molloy 與 Lilly 的科學家於 1973 到 1974 年間，就結晶 fluoxetine hydrochlorid 所使用的溶劑進行反覆的實驗，最後終於得到用於製造高良率及高純度的特殊溶劑。

紀錄證據顯示，雖然 Lilly 的科學家知道用以結晶處理所使用的一些溶劑是比其他來的有效，然而選擇一種適當的結晶溶劑卻是在此領域的人所熟知的。特別值得注意的是，Dr.Elias J.Corey(一位諾貝爾獎得主)證明出藉由結晶方法純化 fluoxetine hydrochlorid 是非常容易快速的。此外，Dr.Elias J.Corey 更指出，縱使需要多次反覆的實驗以得到最佳的使用溶劑，然而這些過程都是非常簡單的。Barr 的專家更進一步指出在 1974 年，有時結晶 amine hydrochlorides 是非常一般普通的步驟。

'081 及 '549 專利並沒有在專利說明書的權利保護範圍項中，就結晶處理 fluoxetine hydrochlorid 的過程適當的說明，也沒有就其所揭露於結晶處理 fluoxetine hydrochlorid 所使用的任何溶劑做適當的權利保護。

5. 重複專利/double patenting : ' 895 專利

1977 年 3 月 4 日, 614094 專利的分割申請案 ' 895 專利正式核准公告。' 895 專利中 Claim1 為唯一的獨立權利保護項, 其保護內容主要是有關治療憂鬱症的方法, 而該方法中有一項是用以供給患者一種含有以下化合物之有效抗憂鬱症之藥劑;

不同的是, ' 895 專利 claim 1 涵蓋了用以治療人類憂鬱症一系列已受專利保護之藥劑, 而該專利(' 895 專利)於 1994 年 4 月到期。

6. 最佳實施例(best mode)

根據美國專利法第 112 條規定, 專利說明書必須揭露發明人所謂可用以實行的最佳實施例。根據此一法條, 專利說明書詳細揭露用以實行發明的最佳實施例, 以使專利權人公開其發明物或製造知識, 而使其專利發明物在一定期間內得到排除防止他人製造、使用、販賣的權利。

依據先前判例, 明白指出最佳實施例(best mode)的要求需符合兩項重點要求。第一, 調查者或審查者必須決定該項發明的專利申請時間及發明人是否擁有最佳實施例以實施該發明。第二, 如果發明人確實擁有最佳實施例以實施該發明, 那麼審查者必須確認說明書是否有詳細揭露用以實施該發明之步驟或方法, 以使熟悉該技術領域的人, 能據以實行。關於上述第二點之要求, 發明人還必須依據專利說明書所 claim 的範圍充分揭露其相關資料及資訊。也因此發明人不需揭露說明書中未 claim 的相關技術, 除非該技術是實施本項發明最佳實施例的基礎部分或是從未揭示過的新穎技術。所以專利說明書並不需詳細揭示已習知的發法或步驟。也因此, 發明物或產品本身的製造或組成細節, 如對於該物品之品質、商品化或製造重點(如設備手冊、特殊的組成材料、及與先前技術相關之供應者、物品製造的尺寸或價錢)並不需特別說明。換句話說, 由於例行的細節(如說明發明物的本質或品質)已經被此一技術領域的人所熟知, 故並不需針對此一部份特別揭示。

在法院, Barr 進一步指出有關 081 專利及 549 專利, 因沒有充分揭示最佳實施例而導致專利無效之原因, 如下所述(1)Lilly 並沒有充分揭示 Molloy 所指用以 synthesizing p-trifluoromethylphenol 的方法(2) Lilly 亦並沒有充分揭示 Molloy 所指用以使用於結晶 fluoxetine hydrochlorid 化合物的溶劑。後經一連串의 交互詰問及查證, 法院採納了 Lilly 的意見, 也因此 Barr 進一步上訴聯邦法院, 這一部份我們會在後面一一介紹釐清。

(1) synthesizing p-trifluoromethylphenol

Barr 辯稱，由於 Lilly 並沒有充分揭示 Molloy 所指用以合成 p-trifluoromethylphenol 的方法，所以' 081 專利中的 claim 5 及 549 專利中的 claim 7 並不符合最佳實施例的要求。在此一爭議中，即使 Molloy 提出用以 synthesizing p-trifluoromethylphenol 的最佳方法以得到其他可替換之材料，我們仍然堅信，該專利並不會因為沒有充分揭示該方法而違背最佳實施例的原則。以下我們就此一部份分析檢驗該發明之權利範圍。

專利' 081 中的 claim 5 涵蓋了 fluoxetine hydrochlorid 化合物的公式 (formula)，而專利' 549 中的 claim 7 涵蓋了藉著提供 fluoxetine hydrochlorid 藥劑以阻擋腦神經血清促進素之溶解方法。在專利' 081 及專利' 549 中都以識別 p-trifluoromethylphenol 作為製造 fluoxetine hydrochlorid 之起始材料。然而上述兩專利都沒有針對 p-trifluoromethylphenol 及用以 synthesizing 的方法，詳加說明保護。由於發展 fluoxetine hydrochlorid 需包含使用 p-trifluoromethylphenol，然而此專利保護項並沒有涵蓋 p-trifluoromethylphenol 及依據 Molloy 的方法以 synthesizing 的方法，也因為基於此一原因，Molloy 用以 synthesizing p-trifluoromethylphenol 的方法並沒有完全揭示，也因此本專利不符合專利法中揭示最佳實施例的規定。

雖然，上述方法及材料雖為實施本專利所必備之條件，然而證據在在都顯示，Lilly 提出專利申請案時，p-trifluoromethylphenol 已經是一商品化的物品，而且都可以輕易購買到；此外，更有證據顯示，於 1974 年之前，p-trifluoromethylphenol 可從 Aldrich Chemical 公司購買。再者，更有證據顯示已有先前技術揭示如何準備製造 p-trifluoromethylphenol 的方法。

由上可知，Lilly 顯然並沒有違反該項專利之揭示最佳實施例之規定。雖此，Barr 仍辯稱 Lilly 違反揭示 synthesizing p-trifluoromethylphenol 的方法。然而，由上之證據顯示，由於 p-trifluoromethylphenol 已商品化而且容易取得，所以揭示 synthesizing p-trifluoromethylphenol 的方法也就不那麼重要了，也因此很顯然的 Lilly 的專利並不會因為此一爭議點而違反揭示最佳實施例的問題。最後，Barr 辯稱在 Molloy 發展出 synthesizing p-trifluoromethylphenol 的方法，Lilly 就停止購買現成的 p-trifluoromethylphenol，此一部份顯然違反揭示最佳實施例的原則。然而法院最後認定，是否因技術揭示不充分而違反專利法中所規定揭示最佳實施的原則，完全取決於該物質或該方法是否在當時為已知或可取得為原則，而非取決於是否揭示利用自己所發展之方法以取得之方法，也因此很顯然的法院支持 Lilly 的論點。

(2) recrystallization solvent

除上述之爭議點外，由於 Molloy 並沒有詳細揭示用以純化 fluoxetine hydrochlorid 之特殊結晶溶劑(recrystallization solvent)，Barr 更就 081 專利 claim 5 及 549 專利 claim 7 違反最佳實施例之原則提出異議。縱使 Molloy 並沒有詳細揭示用以純化 fluoxetine hydrochlorid 之特殊結晶溶劑(recrystallization solvent)，法院仍支持其並不違反最佳實施例之要求原則。

此外，法院更進一步分析 081 專利 Claim 5 及 549 專利 Claim 7，其中第一項 Claim 涵蓋了 fluoxetine hydrochlorid 化合物的組成成分而後項 claim 7 則是涵蓋如何製造 fluoxetine hydrochlorid 化合物的方法。兩項專利都教導如何藉 recrystallization 方法以純化化合物(化合物)的最好方法，所以基於此證據，熟悉此一領域之人士都能藉以實施。即使是 Barr 的專家也證明，在 1974 年時，amine hydrochlorides 的結晶處理有時是必須的例行程序。也因此選擇一種溶劑以處理結晶過程，包含了一種例行程序的原則，而該原則並不落入需揭示最佳實施例的規定內。

Barr 辯稱選擇一種溶劑以處理結晶過程，包含了一種例行程序的原則，然而以照揭示最佳實施例的規定，Molloy 仍需詳細揭示他所用以處理結晶之過程。所以 Barr 認為 Molloy 不僅有義務及責任，需就其 claim 之發明物，提出適當之實施例說明，更需就其未 claim 之結晶處理過程所使用之溶劑提出說明。此外，Barr 更宣稱專利所有權人必須揭示賴以實施之未 claim 之例行程序。基於此一觀點，很明白的可以看出違反了揭示最佳實施例之原則。

就 Barr 所提出之辯稱，法院認為本專利主要是在揭示用以純化 fluoxetine hydrochlorid 之最佳實施例，並不是在 claim 用以純化 fluoxetine hydrochlorid 之特殊結晶溶劑(recrystallization solvent)及其方法，也因此沒有詳細揭示上述方法及程序並不會違反揭示最佳實施例之原則。

再者，揭示最佳實施例之原則乃是指需揭示賴以實施該發明之關鍵步驟、方法或元素。所以若一項已知之例行原則或處理方法，是被熟悉此一領域之人士所認知或該元素能輕易取得，則揭示該例行性原則也就非為必要。所以既然 Barr 或其他公司都能以其他不同的純化溶劑據以實施 Molloy 的專利，那麼沒有詳細揭露所使用的溶劑，也就不構成違反揭示最佳實施例之原則（可參考 Hybritech Inc. v. Monoclonal Antibodies, Inc., 802 F.2d 1367, 1384-85, 231 U.S.P.Q. 81, 94(Fed.Cir.1986)）。

7. Double Patenting

根據法定期限，國會將專利所有權人之排除他人據以實施該專利權利的限制於一定期限內。此外，依據法院的判例(judicially-created doctrine of obviousness type double patenting cements)也明文禁止專利所有權人藉由之後就同樣專利保護權利範圍之專利的申請，以延長其排除他人之據以實施之權利(See *In re Braat*, 937 F.2d 589, 592, 19 U.S.P.Q.2d 1289,1291-92(Fed.Cir.1991);*In re Longi*,759 F.2d 887,892, 225 U.S.P.Q. 645, 648(Fed.Cir.1985))。

基於上述原則，該專利是否有 double patenting 的問題需經過兩項步驟卻認分析。第一步需提議重新依法裁決 (Judgment as a matter of law)，然後法院法官才進一步解釋先前專利及後申請專利之權利範圍是否有重疊的部分，然後才決定是後申請專利是否包含先前專利。第二步驟是法院需決定該兩項前後專利權利範圍是否有不同之處，以區分該前後專利之不同。

在法院，Barr 提出三個原則以支持其認為 549 專利 claim 7 違反雙重專利的原則(obviouness-type double patenting)。之後，Lilly 就 895 專利 Claim 1 及 549 專利 claim 7 進行分析以說明決定前項專利主體是否有涵蓋後項專利主體。895 專利 claim 1 是有關於藉由如以下定義之方程式所製造形成之一系列化合物以治療人類憂鬱之方法。

549 專利 Claim 7 主要是就管理 fluoxetine hydrochlorid 化合物以禁止血清促進素之溶解方法之保護權利項。又 claim 7 為 claim 4 的附屬項，而 claim 4 主要是有關藉著管理在 claim 1 所定義一系列相同之化合中所發現之化合物用以阻礙 monoamines 溶解之方法。也因此 549 專利中的 claim 7 涵蓋之 fluoxetine hydrochlorid 化合物同樣的也是 claim 1 所宣告保護的項目。所以 claim 7 必須依據 claim 1 所涵蓋之管理 fluoxetine hydrochlorid 化合物之方法以治療憂鬱症。

Lilly 辯稱，由於本項 claim 涵蓋數以千計可能之化合物，所以由 895 專利中之 claim 1 一系列之化合物所選擇出之 fluoxetine hydrochlorid 化合物用以治療憂鬱症之物品是為熟悉本領域之人士所習知的。然而此項爭議並沒有任何定案，主要是由於 double patenting 並不是著眼於該項 claim 是否能被熟悉此一領域的人士由閱讀專利而得知，相反的而是著重在於該發明是如何在專利 claim 中所定義。所以在此，當本專利適當地解釋時，895 專利 claim 1 已經很清楚地知道是包含管理用以治療憂鬱症之 fluoxetine hydrochlorid 化合物。此外，Lilly 的爭議主要是在於 895 專利 claim 1 涵蓋了一大的範圍權利，所以 Lilly 藉此此一專利限制了其他對手管理此一數以千計之化合物以用於治療憂鬱症，其中當然包含所稱之 fluoxetine hydrochlorid 化合物。換句話說，如果其他公司或對手想使用 fluoxetine hydrochlorid 化合物以用於治療憂鬱症，Lilly 將會控訴其侵害 895 專

利，或是宣稱他們同時擁有控制較下位專利的權利(dominating patent)。由於現在 895 專利權利已期滿，所以 Lilly 已經不復擁有上述優勢，也因此 Lilly 宣稱由' 895 專利中所 claim5 之數以千計之化合物，並沒有明顯揭示 fluoxetine hydrochlorid 化合物，所以他們仍擁有 fluoxetine hydrochlorid 化合物之專利權。

基於此，法院必須解釋 895 專利 claim 1 與 549 專利 claim 7，以指出 fluoxetine hydrochlorid 化合物之用法是否已於' 895 專利中揭示，以決定上述兩項專利是否有明顯之區隔。然而唯一可區隔辨識的，乃在於' 895 專利特別指出適用於治療人類之憂鬱症，而' 549 專利適用於治療促進動物之血清促進素之溶解。然而由於人類是動物族群中一特例，而憂鬱症又是因血清促進素不完全溶解之一特例。也因此很明顯可以得知，' 549 專利基於' 895 專利所揭示的技術內容，是不合於可專利的要求。

再者，在本案之爭議中，主要是起源於 Barr 向 FDA 提出 ANDA 之申請已期能得到 FDA 之准許核可以銷售 fluoxetine hydrochlorid 來抗憂鬱症。然而 Lilly 為了保護市場，所以向 Barr 提出侵權訴訟(侵害' 549 專利 claim 7)。然而 Lilly 基於' 895 專利是有權排除 Barr 之製造販賣，然而如今由於' 895 專利已過期，所以 Lilly 希望利用' 549 專利以延伸對本部分技術內容之排他權，也正因為如此之技術內容，法院認定' 549 專利無效(the doctrine of obviousness-type double patenting)。

(三) 聯邦巡迴上訴法庭 May 30, 2001 判決摘要

美國聯邦巡迴庭(CAFC)以全院審(en-banc)，並取消陪審團在 2000 年 8 月 9 日之意見，意見書報導在 222 F.3d 973, 55 USPQ2d 1609 (Fed. Cir. 2000)。對於重複專利特定修正的部份，法院再次重新分配給陪審團提供意見。陪審團的結論是，陪審團原先的判決再次的肯定了地方法院對最佳實施例的裁判之申明(affirming)。針對' 549 專利的第七項主張，陪審團原先的判決是並非對重複專利無效，與當時地方法庭的裁判相反，這次再度得肯定，但是基於不同的法律基礎。

在 1995 年 12 月，Barr 向 FDA 申請新藥之使用(Abbreviated New Drug Application, ANDA)以銷售 fluoxetine hydrochloride 當做抗憂鬱劑。Fluoxetine hydrochloride 是 Eli Lilly 抗憂鬱劑 Prozac' 的主成份。Lilly 在 1996 年 4 月 10 日依據法律 35 U.S.C. §271(e)(2)(A) (1994)，提出 Barr 的 ANDA 侵犯' 081 專利的第五項主張和 549 專利的第七項主張。接著 Lilly 也告所有向 FDA 申請 ANDA 的公司如：Geneva Pharmaceuticals, Inc., Apotex, Inc.和 Bernard C. Sherman 侵權。

Barr 和其他被告皆爭論，尤其是認為' 081 專利的第五項主張和' 549 專利的第七項主張無效，因為沒遵守最佳實施例，且' 549 專利的第七項主張因重複專

利而無效。地方法院判決的結果是有利於 Lilly，結論是兩個專利皆不需最佳實施例且並重複專利的問題並不存在。Barr 對地方法院的判決提出上訴，Lilly 繼而向地方法庭提出上訴，認為 Barr 有資格進行陪審團審判反訴訟是無效的。CAFC 認為上述的兩個專利主張有遵守最佳實施例但 549 專利因為有顯著的重複專利之問題而告無效；CAFC 判決的結果 affirm-in-part and reverse-in-part。

四、討論

專利藥過期，對藥廠利潤的影響往往是非常的巨大。就譬如 Merck's 的專利藥 Vasotec，其專利在 2000 年到期，在這之前其銷售額為美金 9 億 7 仟 5 佰萬元，到期後第一年下降至美金 7 億 5 佰萬元；而今年預期總銷售額為美金 1 億 4 仟萬元，約下降了 80%。因此如何有效保護專利藥在專利過期後之利潤，是各大藥廠的一個主要課題。

大體而言，目前各大藥廠在面臨專利過期後採取了以下一些策略，禮來藥廠針對 Prozac 的專利到期亦採用了其中部份的策略：

(一)、創造認知上的差異

為保有原始使用者免於轉移至其它廠牌同樣藥品，原始藥廠可能採取舊藥新配方的作法，讓使用者更能配合生活習慣使用，或使用方式更為方便等，Prozac 即採取了此一策略，發展長效期藥方，以方便患者服用。

(二)、新療效開發

許多藥物經長期使用後，經臨床觀察、診斷及檢測，往往發現或驗證一些原始不曾預料或確定的療效，因此對新療效的開發研究，便成為有效延長專利藥物到期利潤的作法，Eli Lilly 在 Prozac 藥物上也採取了相同的策略。該公司對 Prozac 藥物中的主成份

fluoxetine 取了一個新名 Sarafem，並將其用於治療 PMMD(Premenstrual dysphoric disorder)，該項新療效並獲得專利保護至 2007 年。

(三)、與醫生及患者維持良好的互動關係

醫生用藥的選擇，決定了大部份不同廠牌學名藥被使用的頻率，因此與醫生維持良好的關係是非常重要的。相同的道理，對醫生而言，良好的醫病關係，是成功醫療的一部份，因此如何有效協助建立良好醫病關係，是藥廠可努力的方向之一。就譬如對藥劑的服用方便性開發，就是與醫生及患者建立良好關係很有用的方法。

(四)、建立品牌認知/品名抉擇

(五)、對新配方提供免費 **sample** 試用

上述兩項屬於行銷策略上的應用，與技術層次較無直接關係，但第四項與商標法，運用商標優勢有一定的對應關係。

參考資料

Anonymous (2001), “ Generic Prozac Equivalent to Reach Drug Stores Today” ,
The Los Angeles Times; Los Angeles, Calif.; Aug 3, 2001.

<http://www.latimes.com/business/la-000063068aug03.story>

Barbara M. McGarey and Annette C. Levey (2001), “ Patents, products, and
public health: An analysis of the CellPro March-in petition” ,

http://www.law.berkeley.edu/journals/btlj/articles/14_3/McGarey/html/text.html

CAFC. (1986), “ Hybritech, Inc. v. Monoclonal Antibodies, Inc.” , 802 F.2d 1367,
1384, 231 USPQ 81, 94.

CAFC. (1998), “ Johns Hopkins Univ. v. Cellpro, Inc.” , 152 F.3d 1342, 47
USPQ.2d 1705 (Fed. Cir. 1998).

CellPro (1994), “ CellPro 1994 Annual Report”

CellPro (1995), “ CellPro 1995 Annual Report”

CellPro (1996), “ CellPro 1996 Annual Report”

CellPro Logs Higher Sales, Continued Losses” , Puget Sound Business Journal,
May 12, 1997.

D. Del. (1995), “ Johns Hopkins Univ. v. CellPro” , 894 F. Supp. 819, 827-28.

Eli Lilly (1998), “Eli Lilly 1998 Annual Report”

Eli Lilly (1999), “Eli Lilly 1999 Annual Report”

Eli Lilly (2000), “ Eli Lilly 2000 Annual Report: 2000 Financial Highlight” ,
<http://www.lilly.com/about/investor/00report/english/financial.html>

Keith Ervin (1997), “ Patent litigation threatens cell-therapy progress” , Seattle
Times.

National Institutes of Health (NIH) (1997), “Determination in the case of petition of CellPro, Inc.”, 10p.

Richard Buck (1997), “CellPro plans to appeal \$2.3 million verdict”, Seattle Times Business Reporter, March 12, 1997.

Shari Roan (2001), “Generic Prozac Coming to Stores”, The Los Angeles Times, Los Angeles, Calif., Aug 6, 2001.

Tyrone Beason (1998), “CellPro Plans Layoffs, Restructuring to Cut Costs”, Seattle Times Business Reporter, June 09, 1998.

Tyrone Beason (1998), “Suit-ravaged CellPro Declares Bankruptcy”, Seattle Times Business Reporter, September 29, 1998.

89 年度科技管理研習班國外研習報告(2000)