

คำอธิบายและเหตุผลที่คำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ 1801000311 ไม่สมควรได้รับสิทธิบัตร

เอกสารอ้างอิงประกอบคำอธิบายฯ มีดังนี้

1. เอกสารหมายเลข 1: WO2014152514A1 วันที่ยื่นขอรับสิทธิบัตร 14 มีนาคม ค.ศ. 2014 (พ.ศ. 2557)
2. เอกสารหมายเลข 2: Lin et al. Poster STEADY-STATE PHARMACOKINETICS AND SAFETY OF COADMINISTRATION OF PAN-GENOTYPIC, DIRECT ACTING PROTEASE INHIBITOR, ABT-493 WITH PAN-GENOTYPIC NS5A INHIBITOR, ABT-530, IN HEALTHY ADULT SUBJECTS. Publication date April, 2015.
3. เอกสารหมายเลข 3: US20140080868A1 วันที่ยื่นขอรับสิทธิบัตร 17 กันยายน ค.ศ. 2013 (พ.ศ. 2556)
4. เอกสารหมายเลข 4: WO2015061742A2 วันที่ยื่นขอรับสิทธิบัตร 14 ตุลาคม ค.ศ. 2014 (พ.ศ. 2557)
5. เอกสารหมายเลข 5: WO2011112558A2 วันที่ยื่นขอรับสิทธิบัตร 15 กรกฎาคม ค.ศ. 2010 (พ.ศ. 2553)
6. เอกสารหมายเลข 6 : WO2011156578A1 วันที่ยื่นขอรับสิทธิบัตร 9 มิถุนายน ค.ศ. 2011 (พ.ศ. 2554)
7. เอกสารหมายเลข 7: Handbook of Pharmaceutical Excipients – 6th Edition (2009) (Raymond C Rowe, Paul J Sheskey, Marian E Quinn).
8. เอกสารหมายเลข 8: Susan D’Souza, "A Review of In Vitro Drug Release Test Methods for Nano-Sized Dosage Forms", Advances in Pharmaceutics, vol. 2014, Article ID 304757, 12 pages, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/304757>
9. เอกสารหมายเลข 9: คู่มือการตรวจสอบคำขอรับสิทธิบัตรและอนุสิทธิบัตร ฉบับปรับปรุงใหม่ ปี 2555
10. เอกสารหมายเลข 10: Search Report ของ PCT/US2016/042806

ตามที่ แอ็บบีวี อิงค์ ได้ยื่นคำขอรับสิทธิบัตรเรื่อง “สารประกอบต้านไวรัส” เลขที่คำขอ 1801000311 ได้ยื่นคำขอผ่านระบบพีซีทีเลขที่คำขอ PCT/US2016/042806 เมื่อวันที่ 18 กรกฎาคม พ.ศ. 2559 และรับคำขอเข้าในประเทศไทยเมื่อวันที่ 17 มกราคม 2561 เลขที่ประกาศโฆษณา 11801000311A วันที่ประกาศโฆษณา 02 มีนาคม พ.ศ. 2563 มีข้อถือสิทธิทั้งหมด 14 ข้อนั้น แม้ว่าคำขอรับสิทธิบัตรนี้เลย กำหนดระยะเวลาที่ยื่นคัดค้านภายใน 90 วันหลังจากวันที่ประกาศโฆษณาแล้วก็ตาม แต่มูลนิธิเข้าถึงเอดส์

ซึ่งเป็นองค์กรพัฒนาเอกชนที่ทำงานเพื่อส่งเสริมการเข้าถึงยารักษาโรคและการรักษาพยาบาล พบว่าคำขอรับสิทธิบัตรนี้ขัดต่อพระราชบัญญัติสิทธิบัตร พ.ศ. 2522 ฉบับแก้ไขเพิ่มเติมตามพระราชบัญญัติสิทธิบัตร (ฉบับที่ 2) พ.ศ.2535 และพระราชบัญญัติสิทธิบัตร (ฉบับที่ 3) พ.ศ. 2542 ดังมีรายละเอียดต่อไปนี้

1) การประดิษฐ์นี้มีสาระสำคัญเกี่ยวกับองค์ประกอบทางเภสัชกรรมที่เกี่ยวข้องกับการรวมกันของสารต้านเชื้อไวรัส ซึ่งประกอบด้วยสารสำคัญสองตัวคือ Glecaprevir และ Pibrentasvir ซึ่งเป็นที่รู้จักกันดีแล้วในทางเภสัชกรรม กล่าวคือ

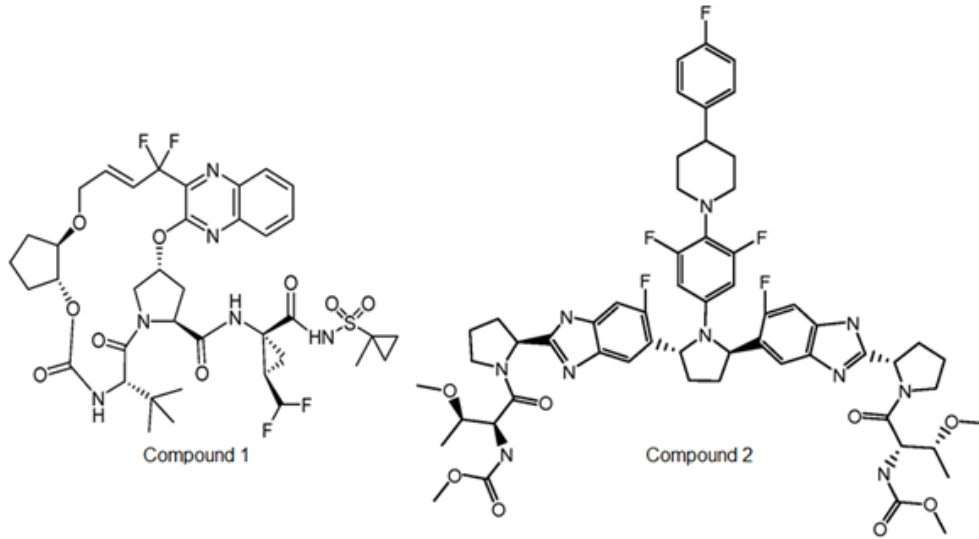
สารประกอบ 1 คือ ตัวยับยั้ง HCV ที่แรง ยังรู้จักกันว่าเป็น Glecaprevir หรือ ABT-493 และเป็นคำขอรับสิทธิบัตรของผู้ขอรับสิทธิบัตรที่ได้ยื่นไว้ สารประกอบจะถูกอธิบายไว้ในประกาศโฆษณาการค้าขอรับสิทธิบัตรสหรัฐอเมริกาเลขที่ 2012/0070416 และ

สารประกอบ 2 คือ ตัวยับยั้ง NS5A ที่แรง, ยังรู้จักกันว่าเป็น Pibrentasvir หรือ ABT-530 และเป็นคำขอรับสิทธิบัตรของผู้ขอรับสิทธิบัตรที่ได้ยื่นไว้ สารประกอบจะถูกอธิบายไว้ในประกาศโฆษณาการค้าขอรับสิทธิบัตรสหรัฐอเมริกาเลขที่ 2012/0220562

ซึ่งการรวมกันนี้ไม่มีชั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น เนื่องจากได้ถูกเปิดเผยไว้แล้วในเอกสารหมายเลข 1-4 เพื่อรักษาการติดเชื้อ HCV ดังรายละเอียดต่อไปนี้

1.1) เอกสารหมายเลข 1 (WO2014152514) เป็นคำขอรับสิทธิบัตรที่ยื่นเมื่อ 14 มีนาคม ค.ศ. 2014 ที่ได้เปิดเผยวิธีการสำหรับรักษาการติดเชื้อ HCV ที่ประกอบด้วยการบริหารสารประกอบ 1 (หรือเกลือที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมของมัน) และสารประกอบ 2 (หรือเกลือที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมของมัน) แก่ผู้รับการรักษาที่ต้องการสิ่งนั้น (ย่อหน้า 0022, หน้าที่ 5)

สารประกอบ 1 และ 2 จากเอกสารหมายเลข 1 มีโครงสร้างดังต่อไปนี้:



รูปที่ 1: สารประกอบ 1 และ 2 จากเอกสารหมายเลข 1 (หน้าที่ 6)

สารประกอบจากเอกสารหมายเลข 1 เหมือนกันสารประกอบ 1 และ 2 จากคำขอรับสิทธิบัตรนี้ ตามเอกสารหมายเลข 1 สารประกอบ 1 และสารประกอบ 2 อาจถูกตั้งสูตรตำรับร่วมในรูปขนาดยาเดี่ยว: รูปขนาดยาที่เป็นของเหลวหรือของแข็ง (หน้าที่ 25) สารประกอบ 1 สามารถถูกบริหารตั้งแต่ 100 มิลลิกรัม ถึง 600 มิลลิกรัมต่อวัน, และสารประกอบ 2 ตั้งแต่ 50 ถึง 500 มิลลิกรัมต่อวัน (หน้าที่ 14, เอกสาร หมายเลข 1) เกี่ยวกับการตั้งสูตรตำรับนั้น เอกสารหมายเลข 1 แสดงให้เห็นว่า: “ในวิธีการใดๆ ที่อธิบายไว้ ในที่นี้, สารประกอบ 1 (หรือเกลือที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมของมัน) และสารประกอบ 2 (หรือเกลือที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมของมัน) อาจเป็นสูตรตำรับร่วมในรูปขนาดยาเดี่ยว ตัวอย่างที่ไม่จำกัดของรูปขนาดยาที่เหมาะสมประกอบด้วยรูปแบบของเหลวหรือของแข็ง โดยเฉพาะอย่างยิ่ง, สารประกอบ 1 และ สารประกอบ 2 จะถูกตั้งสูตรตำรับในรูปขนาดยาเดี่ยวที่ซึ่งอย่างน้อยหนึ่งใน DAAs อยู่ในรูปอสัณฐาน, หรือ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการกระจายตัวในระดับโมเลกุลในเมทริกซ์ ซึ่งประกอบด้วยโพลีเมอร์ที่ละลายน้ำได้ ที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมและสารลดแรงตึงผิว ที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมของมัน DAAs อื่นยังสามารถอยู่ในรูปอสัณฐานหรือการกระจายตัวในระดับโมเลกุลในเมทริกซ์, หรือถูกตั้งสูตรตำรับในรูปแบบที่แตกต่างกัน (ตัวอย่างเช่น ในรูปผลึก) โดยเฉพาะอย่างยิ่งกว่า แต่ละตัวของ DAAs อยู่ในรูปอสัณฐาน หรือ โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่สูตรการกระจายตัวในระดับโมเลกุลในเมทริกซ์ ซึ่งประกอบด้วยโพลีเมอร์ที่ละลายน้ำได้ที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมและสารลดแรงตึงผิวที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมของมัน” (ย่อหน้า 0062, หน้าที่ 25, เอกสารหมายเลข 1)

ดังนั้น ก่อนวันที่ของลำดับความสำคัญก่อนหน้า (priority date) ของคำขอรับสิทธิบัตรนี้
คำขอรับสิทธิบัตรนี้จึงได้ถูกเปิดเผยไว้แล้วในเอกสารหมายเลข 1 สรุปได้ดังนี้:

- สารประกอบ 1 และสารประกอบ 2 จะถูกบริหารด้วยกัน;
- สารประกอบ 1 สามารถถูกบริหารขนาดตั้งแต่ 100 มิลลิกรัม ถึง 600 มิลลิกรัมต่อวัน และสารประกอบ 2 สามารถถูกบริหารขนาดตั้งแต่ 50 ถึง 500 มิลลิกรัมต่อวัน; และ
- การบริหารสองสารประกอบเหล่านี้จะอยู่ในรูปขนาดยาที่เป็นของแข็งที่พวกมันอยู่ในรูปอสัณฐาน, ถูกกระจายตัวในเมทริกซ์ที่ประกอบด้วยโพลีเมอร์ที่ละลายได้ในน้ำ และสารลดแรงตึงผิว

1.2) เอกสารหมายเลข 2 (Lin et al. Poster STEADY-STATE PHARMACOKINETICS AND SAFETY OF COADMINISTRATION OF PAN-GENOTYPIC, DIRECT ACTING PROTEASE INHIBITOR, ABT-493 WITH PAN-GENOTYPIC NS5A INHIBITOR, ABT-530, IN HEALTHY ADULT SUBJECTS) เป็นเอกสารที่ตีพิมพ์เมื่อเดือนเมษายน ค.ศ. 2015 ที่ได้เปิดเผยเภสัชจลนศาสตร์และความปลอดภัยของหลายขนาดการใช้ที่แตกต่างกันของ ABT-493 (สารประกอบ 1, 100-1200 mg) และ ABT-530 (สารประกอบ 2, 40-200 mg) เมื่อให้ร่วมกันในมนุษย์ผู้ใหญ่ ดังรูป โดยขนาดการใช้จากคำขอรับสิทธิบัตรนี้คือ 100 มิลลิกรัมของสารประกอบ 1 (ABT-493) และ 40 มิลลิกรัมของสารประกอบ 2 (ABT-530) ได้ถูกเปิดเผยไว้แล้วในเอกสารหมายเลข 2 (ตารางที่ 1)

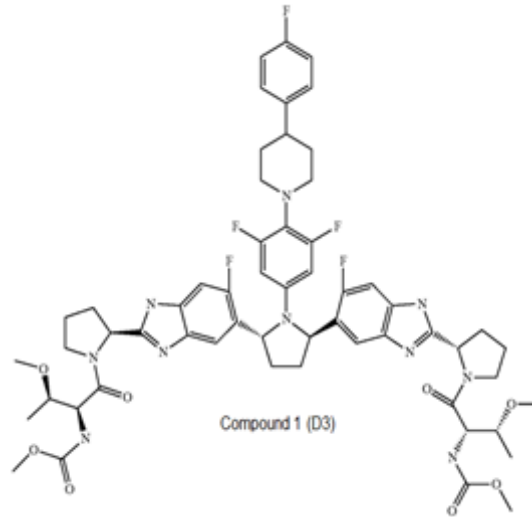
ABT-530 dose	ABT-493 dose	Results
40 mg	100 mg	ABT-530 had minimal impact on ABT-493 ABT-493 increased ABT-530 to 1.5×
40 mg	400 mg	ABT-530 had minimal impact on ABT-493 ABT-493 increased ABT-530 to 6×
120 mg	400 mg	ABT-530 slightly increased ABT-493 exposures ABT-493 increased ABT-530 to 3-4×
160 mg	700 mg	ABT-530 slightly increased ABT-493 exposures ABT-493 increased ABT-530 to 5-7×
200 mg	1200 mg	Arm was prematurely discontinued, no steady state data were available

ตารางที่ 1: เภสัชจลนศาสตร์ของสารประกอบ 1 และ 2 ที่เปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 2

ดังนั้น ก่อนวันที่ของลำดับความสำคัญก่อนหน้า (priority date) ของคำขอรับสิทธิบัตรนี้
คำขอรับสิทธิบัตรนี้จึงได้ถูกเปิดเผยไว้แล้วในเอกสารหมายเลข 2 สรุปได้ดังนี้:

- สารประกอบ 1 และสารประกอบ 2 ถูกบริหารด้วยกัน โดยสามารถทนต่อการได้รับสารประกอบได้ และไม่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการที่มีความสัมพันธ์/นัยสำคัญทางคลินิกในผู้รับการทดสอบที่มีสุขภาพดี

1.3) เอกสารหมายเลข 3 (US20140080868A1) เป็นคำขอรับสิทธิบัตรที่ยื่นเมื่อ 17 กันยายน ค.ศ.2013 (พ.ศ. 2556) ที่ได้เปิดเผยวิธีการสำหรับรักษา HCV ด้วย “สารประกอบ 1” ที่มีโครงสร้างดังต่อไปนี้:



รูปที่ 2: สารประกอบ 1 ที่เปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 3 (หน้าที่ 3, เอกสารหมายเลข 3)

ซึ่งสารประกอบที่เปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 3 ที่ถูกเรียกว่า “สารประกอบ 1” คือ Pibrentasvir, ซึ่งก็คือสารประกอบ 2 ในคำขอรับสิทธิบัตรนี้. และตามเอกสารหมายเลข 3 มันสามารถถูกบริหารร่วมกันกับตัวยับยั้ง HCV โปรตีเอส (ย่อหน้า 0008, หน้าที่ 1, เอกสารหมายเลข 3) สารประกอบ 1 อาจถูกบริหารในขนาดยาต่อวันรวมตั้งแต่ 5 มิลลิกรัม ถึงประมาณ 300 มิลลิกรัม หรือตั้งแต่ 25 ถึง 50 มิลลิกรัม (ย่อหน้า 0064, หน้าที่ 8, เอกสารหมายเลข 3) และสามารถถูกตั้งสูตรตำรับในรูปขนาดยาที่เป็นของเหลวหรือของแข็งที่เหมาะสม โดยเฉพาะอย่างยิ่ง สารประกอบ 1 หรือเกลือของมันจะถูกตั้งสูตรตำรับในองค์ประกอบของแข็งที่ประกอบด้วยสารประกอบ 1 (หรือเกลือที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมของมัน) ในรูปแบบของสัณฐาน, ไฮโดรฟิลิกโพลีเมอร์ที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมของมัน และสารลดแรงตึงผิวที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมของมันอย่างเลือกได้ วิธีที่ไร้ขีดจำกัดเพื่อสร้างรูปอสัณฐานของสารประกอบ 1 (หรือเกลือที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมของมัน) ผ่านการก่อตัวของการกระจายตัวของของแข็งที่มีตัวพาโพลีเมอร์ (polymeric carrier) ตามที่ใช้ในที่นี้คำว่า “การกระจายตัวของของแข็ง” หมายถึงระบบในสถานะ

ของแข็ง (ตรงข้ามกับสถานะของเหลวหรือก๊าซ) ที่ประกอบด้วยอย่างน้อยสององค์ประกอบ ที่ซึ่ง องค์ประกอบหนึ่งจะถูกกระจายตัวตลอดทั้งองค์ประกอบอื่น” (ย่อหน้า 0031-0032 หน้า 4, เอกสาร หมายเลข 3)

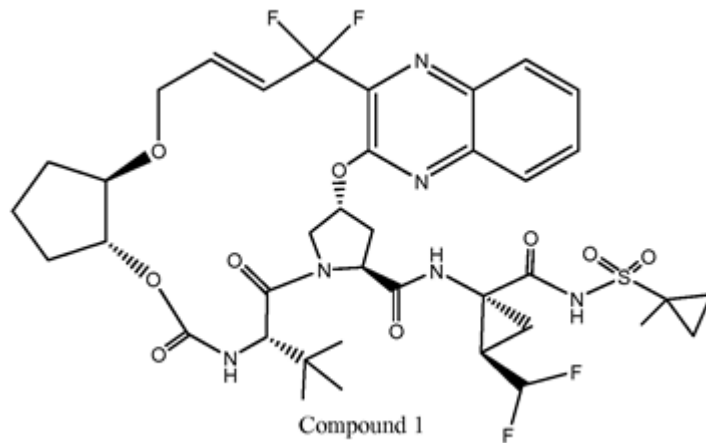
ในวรรค 0033 หน้า 4 ของเอกสารหมายเลข 3 อธิบายว่าองค์ประกอบที่เป็นของแข็ง ประกอบด้วย: (1) สารประกอบ 1 (หรือเกลือที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมของมัน) ในรูปแบบอสัณฐาน (Pibrentasvir), (2) ไฮโดรฟลิคโพลีเมอร์ที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมของมัน, และ (3) สารลดแรงตึงผิวที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมของมัน ขณะที่ตัวอย่างที่ไม่จำกัดของโพลีเมอร์, โคโวิดอน (copovidone) ยังถูกเปิดเผยไว้ในย่อหน้าที่ 0035 หน้า 4 และเป็นสารลดแรงตึงผิว vitamin E TPGS ยังถูกเปิดเผยไว้ด้วย ในย่อหน้าที่ 0039 หน้า 5)

ยิ่งไปกว่านั้น เอกสารหมายเลข 3 เสริมว่า “สารเติมแต่งต่างๆ ยังสามารถถูกรวมในสิ่งที่หลอมละลาย ยกตัวอย่างเช่น สารควบคุมการไหล (ตัวอย่างเช่น คอลลอยดอลซิลิกา), สารยึดเกาะ, สารหล่อลื่น, สารเติม, สารช่วยกระจายตัว, พลาสติกไซเซอร์, สารแต่งสี หรือ สารเพิ่มความคงตัว (ตัวอย่างเช่น สารต้านการเกิดออกซิเดชัน, สารเพิ่มความคงตัวทางแสง, สารต้านอนุมูลอิสระ และสารเพิ่มความคงตัวต่อเชื้อจุลินทรีย์). ...” (ย่อหน้า 0045, หน้า 6) และ “การกระจายตัวของของแข็งถูกผลิตขึ้นโดยการหลอมอัดขึ้นรูป (melt-extrusion), การทำให้แห้งแบบพ่นฝอย (การทำให้แห้งแบบพ่นฝอย (spray-drying)) หรือ เทคนิคใดๆ ที่สามารถเตรียมขึ้นให้อยู่ในรูปขนาดยาสำหรับให้ทางปากที่เป็นของแข็งที่เหมาะสมใดๆ ในสาระสำคัญหนึ่ง การกระจายตัวของของแข็งถูกเตรียมขึ้นโดยการหลอมอัดขึ้นรูป (melt-extrusion), การทำให้แห้งแบบพ่นฝอย (spray-drying) หรือเทคนิคอื่นๆ ที่สามารถถูกบีบอัดไปเป็นเม็ด การกระจายตัวของของแข็งสามารถเป็นได้ทั้งถูกบีบอัดโดยตรง หรือถูกบดหรือผสมเป็นแกรนูลหรือผงก่อนการบีบอัด การบีบอัดสามารถกระทำในเครื่องตอกยาเม็ด เช่นใน แม่พิมพ์ตอกที่เป็นโลหะอยู่ระหว่างเครื่องตอกที่เคลื่อนที่ เมื่อองค์ประกอบของแข็งตามการประดิษฐ์นี้ประกอบด้วย สารประกอบ 1 และสารต้าน HCV อื่นๆ มันเป็นไปได้ที่จะเตรียม การกระจายตัวของของแข็งของแต่ละสารสำคัญแต่ละตัวอย่างแยกกัน และจากนั้นผสมการกระจายตัวของของแข็งที่ถูกบดหรือผสมก่อนการกดอัด สารประกอบ 1 และสารออกฤทธิ์อื่นๆ ยังสามารถถูกเตรียมขึ้นในการกระจายตัวของของแข็งเดียวกัน ถูกบดและ/หรือผสมกับสารเติมแต่งอื่นๆ อย่างเลือกได้ และจากนั้นถูกบีบอัดเป็นเม็ด” (ย่อหน้า 0054, หน้า 7, เอกสารหมายเลข 3)

ดังนั้น ก่อนวันที่ของลำดับความสำคัญก่อนหน้า (priority date) ของคำขอรับสิทธิบัตรนี้ คำขอรับสิทธิบัตรนี้จึงได้ถูกเปิดเผยไว้แล้วในเอกสารหมายเลข 3 สรุปได้ดังนี้:

- Pibrentasvir (สารประกอบ 2 ในคำขอรับสิทธิบัตรนี้) สามารถถูกตั้งสูตรตำรับในองค์ประกอบของแข็งที่ประกอบด้วยสารประกอบในรูปแบบบอสัญฐาน, โพลีเมอร์ และสารลดแรงตึงผิว;
- โพลีเมอร์สามารถเป็นโคโพลิโตน (copovidone) และสารลดแรงตึงผิวสามารถเป็น vitamin E TPGS;
- องค์ประกอบสามารถประกอบเพิ่มเติมด้วยตัวยับยั้ง HCV โปรตีเอสในการกระจายตัวของของแข็งอย่างอิสระ

1.4) เอกสารหมายเลข 4 (WO2015061742) เป็นคำขอรับสิทธิบัตรที่ยื่นเมื่อ 14 ตุลาคม ค.ศ. 2014 (พ.ศ. 2557) และได้เปิดเผยวิธีการสำหรับรักษา HCV ด้วย “สารประกอบ 1” ว่ามีโครงสร้างดังต่อไปนี้:



รูปที่ 3 สารประกอบ 1 D4 (หน้าที่ 1)

สารประกอบ 1 ที่เปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 4 เป็นสารประกอบเดียวกันกับสารประกอบ 1 ในคำขอรับสิทธิบัตรนี้ ซึ่งถูกเรียกว่า Glecaprevir และตามเอกสารหมายเลข 4 มันสามารถถูกบริหารร่วมกับสารต้านไวรัส HCV อื่น เช่น ตัวยับยั้ง HCV (ย่อหน้า 0008, หน้าที่ 2, เอกสารหมายเลข 4) ดังนั้น สารประกอบ 1 หรือเกลือที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมของมันจะถูกตั้งสูตรตำรับในองค์ประกอบของแข็งที่ประกอบด้วยสารประกอบ 1 ในรูปแบบบอสัญฐาน ไฮโดรฟิลิกโพลีเมอร์ที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมของมัน และสารลดแรงตึงผิวที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมของมันอย่างเลือกได้ (ย่อหน้า 0033, หน้าที่ 7, เอกสารหมายเลข 4)

ยิ่งไปกว่านั้นเอกสารหมายเลข 4 ยังอธิบายว่า “[0035] วิธีการใดๆ ที่อธิบายไว้ในที่นี้สามารถใช้อองค์ประกอบของแข็งซึ่งประกอบด้วย (1) สารประกอบ 1 (หรือเกลือที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมของมัน) ในรูปแบบอสัณฐาน, (2) ไฮโดรฟิสิกโพลีเมอร์ที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมของมัน, และ (3) สารลดแรงตึงผิวที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมของมัน สารประกอบ 1 (หรือเกลือของมัน) และโพลีเมอร์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งจะถูกตั้งสูตรตำรับในการกระจายตัวของของแข็ง สารลดแรงตึงผิวยังอาจถูกตั้งสูตรตำรับในการกระจายตัวของของแข็งเดียวกัน; หรือสารลดแรงตึงผิวสามารถถูกรวมหรือถูกผสมด้วยการกระจายตัวของของแข็งอย่างเป็นอิสระ” (ในหน้าที่ 8, เอกสารหมายเลข 4) และ [0049] การกระจายตัวของของแข็งถูกผลิตขึ้นโดยการหลอมอัดขึ้นรูป (melt-extrusion), การทำให้แห้งแบบพ่นฝอย (spray-drying) หรือเทคนิคอื่น ที่สามารถเตรียมขึ้นให้อยู่ในรูปขนาดยาสำหรับให้ทางปากที่เป็นของแข็งที่เหมาะสมใดๆ ในสาระสำคัญหนึ่ง การกระจายตัวของของแข็งถูกเตรียมขึ้นโดยการหลอมอัดขึ้นรูป (melt-extrusion), การทำให้แห้งแบบพ่นฝอย (spray-drying) หรือเทคนิคอื่นๆ สามารถถูกบีบอัดไปเป็นเม็ด การกระจายตัวของของแข็งสามารถถูกบีบอัดได้โดยตรง หรือการบดหรือผสมกับแกรนูลหรือผงก่อนการกดอัด การกดอัดสามารถกระทำในเครื่องตอกยาเม็ด ดังเช่น ในแม่พิมพ์โลหะที่อยู่ระหว่างเครื่องตอกสองตัวที่เคลื่อนที่ เมื่อองค์ประกอบของแข็งตามการประดิษฐ์นี้ประกอบด้วย สารประกอบ 1 และสารต้าน HCV อื่น มันเป็นไปได้ที่จะแยกการเตรียมการกระจายตัวของของแข็งสารออกฤทธิ์แต่ละตัวและจากนั้นผสมการกระจายตัวของของแข็งที่ถูกผสมหรือบดอย่างเลือกได้ก่อนการบีบอัด สารประกอบ 1 และสารออกฤทธิ์อื่นๆ ยังสามารถถูกเตรียมขึ้นในการกระจายตัวของของแข็งเดียวกัน บดและ/หรือผสมกับสารเติมแต่งอื่นๆ อย่างเลือกได้ และจากนั้นบีบอัดไปเป็นเม็ด (หน้าที่ 11, เอกสารหมายเลข 4)

นอกจากนี้ เอกสารหมายเลข 4 อธิบายเพิ่มเติมว่าสารประกอบ 1 (หรือเกลือที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมของมัน) สามารถถูกตั้งสูตรตำรับกับสารต้าน HCV อีกตัวดังกล่าว ในรูปขนาดยาเดี่ยว: “โดยเฉพาะอย่างยิ่งกว่า, รูปขนาดยาเป็นรูปขนาดยาที่เป็นของแข็งที่ซึ่งสารประกอบ 1 (หรือเกลือที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมของมัน) อยู่ในรูปแบบอสัณฐาน, หรือโดยเฉพาะอย่างยิ่งกระจายตัวในระดับโมเลกุลในเมทริกซ์ซึ่งประกอบด้วย โพลีเมอร์ที่ละลายน้ำได้ที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมและสารลดแรงตึงผิวที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมของมัน สารต้าน HCV อีกตัวหนึ่งดังกล่าวยังสามารถอยู่ในรูปแบบอสัณฐานหรือกระจายตัวในระดับโมเลกุลในเมทริกซ์เดียวกัน หรือเมทริกซ์ที่แตกต่างกันซึ่งประกอบด้วย โพลีเมอร์ที่ละลายน้ำได้ที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมและสารลดแรงตึงผิวที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมของมัน สารต้าน HCV อีกตัวหนึ่งดังกล่าวยังสามารถถูกตั้งสูตรตำรับในรูปแบบที่แตกต่างกัน (ตัวอย่างเช่น ในรูปผลึก)” (ย่อหน้า 0057, หน้าที่ 14, เอกสารหมายเลข 4)

ยิ่งไปกว่านั้น เอกสารหมายเลข 4 ยังอธิบายว่า สารประกอบ 1 อาจถูกบริหารในขนาดยาต่อวันรวม ตั้งแต่ประมาณ 5 มิลลิกรัม ถึง ประมาณ 300 มิลลิกรัม, หรือตั้งแต่ประมาณ 25 มิลลิกรัม ถึง ประมาณ 200 มิลลิกรัม หรือตั้งแต่ประมาณ 25 มิลลิกรัม ถึงประมาณ 50 มิลลิกรัม หรือ ปริมาณระหว่างนั้น (หน้าที่ 14, เอกสารหมายเลข 4)

ดังนั้น ก่อนวันที่ของลำดับความสำคัญก่อนหน้า (priority date) ของคำขอรับสิทธิบัตรนี้ คำขอรับสิทธิบัตรนี้จึงได้ถูกเปิดเผยไว้แล้วในเอกสารหมายเลข 4 สรุปได้ดังนี้:

- Glecaprevir (สารประกอบ 1 ในคำขอรับสิทธิบัตรนี้) สามารถถูกตั้งสูตรตำรับในองค์ประกอบของแข็งที่ประกอบด้วยสารประกอบในรูปแบบของสัณฐาน, โพลีเมอร์ และสารลดแรงตึงผิว;
- องค์ประกอบสามารถประกอบเพิ่มเติมด้วยตัวยับยั้ง HCV โพลีเมอเรส ในการกระจายตัวของของแข็งอย่างเป็นอิสระ

ดังนั้นการคัดเลือกปริมาณที่เหมาะสมสำหรับแต่ละสารประกอบและสำหรับสารเพิ่มปริมาณในองค์ประกอบจะถือว่าการเพิ่มประสิทธิภาพตามปกติ นอกจากนี้การเตรียมยาเม็ดสองชั้นสำหรับองค์ประกอบที่ประกอบด้วยสองตัวยาคำนึงถึงเป็นขั้นตอนมาตรฐานทั่วไปโดยไม่มีขั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น

1.5) เอกสารหมายเลข 5 (WO201112558A2) เป็นคำขอรับสิทธิบัตรที่ยื่นเมื่อ 15 กรกฎาคม ค.ศ.2010 (พ.ศ. 2553) และได้เปิดเผยองค์ประกอบของแข็งสำหรับตัวยับยั้ง HCV ต่างๆ องค์ประกอบของแข็งของ Paritaprevir หรือ ABT-450 ในเอกสารหมายเลข 5 ประกอบด้วย (1) สารประกอบ I -Paritaprevir- (หรือเกลือที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมของมัน) ในรูปอสัณฐาน (2) ไฮโดรฟลิคโพลีเมอร์ที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมของมัน และ (3) สารลดแรงตึงผิวที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมของมัน (หน้าที่ 1, เอกสารหมายเลข 5)

ยิ่งไปกว่านั้น เอกสารหมายเลข 5 อธิบายว่า: “[0014] ในอีกสาระสำคัญหนึ่ง องค์ประกอบของแข็งตามการประดิษฐ์ประกอบด้วย การกระจายตัวของของแข็งอสัณฐานหรือสารละลายของของแข็งซึ่งประกอบด้วย สารประกอบ I (หรือเกลือที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมของมัน), โคโพวิโดน (copovidone), และสารลดแรงตึงผิวเลือกได้จาก polysorbate (โดยเฉพาะอย่างยิ่ง polysorbate 80), vitamin E TPGS หรือการรวมกันของ vitamin E TPGS และ propylene glycol laurate (ยกตัวอย่างเช่น lauroglycol FCC)” (หน้าที่ 4, เอกสารหมายเลข 5)

การกระจายตัวของของแข็งสามารถประกอบด้วย 1 ถึง 50% โดยน้ำหนักของสารประกอบ I, โดยเฉพาะอย่างยิ่ง 10 ถึง 25% โดยน้ำหนัก; 50% ถึง 90% โดยน้ำหนักของไฮโดรฟลิคโพลีเมอร์ที่เป็นที่

ยอมรับทางเภสัชกรรมของมันเป็น หรือการรวมกันของโพลีเมอร์ดังกล่าว และตั้งแต่ 3% ถึง 15% โดยน้ำหนักของสารลดแรงตึงผิวที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมของมันเป็น หรือการรวมกันของสารลดแรงตึงผิวดังกล่าว (ย่อหน้า 0034 และ 0036, หน้าที่ 8, เอกสารหมายเลข 5) องค์ประกอบสามารถประกอบเพิ่มเติมด้วยสารต้าน HCV อื่น ที่รวมถึงตัวยับยั้ง HCV โปรตีเอส (ย่อหน้า 0019, หน้าที่ 4, เอกสารหมายเลข 5) และองค์ประกอบที่เป็นของแข็งอาจประกอบด้วยหลายชั้น ยกตัวอย่างเช่นยาเม็ดแบบลามิเนตหรือยาเม็ดหลายชั้น (ย่อหน้า 0074, หน้าที่ 20, เอกสารหมายเลข 5)

1.6) เอกสารหมายเลข 6 (WO2011156578A1) จากผู้ยื่นคำขอคนเดียวกับคำขอรับสิทธิบัตรฯ ได้เปิดเผยองค์ประกอบของแข็งที่ประกอบด้วยการกระจายตัวของของแข็ง ที่ซึ่งการกระจายตัวของของแข็งประกอบด้วย (1) สารประกอบต้าน HCV เลือกได้จากสารประกอบ IA, IB, IC หรือ ID (หรือเกลือที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมของมันเป็น) ในรูปอสัณฐาน, (2) ไฮโดรฟิลิกโพลีเมอร์ที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมของมันเป็น, และ (3) สารลดแรงตึงผิวที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมของมันเป็น (หน้าที่ 3, D6) โดยเฉพาะอย่างยิ่ง โพลีเมอร์ที่ขบน้ำ คือ โคโพรวิดอน และ สารลดแรงตึงผิวคือ D-alpha-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate (vitamin E TPGS) (หน้าที่ 5, เอกสารหมายเลข 6) อีกสาระสำคัญหนึ่งของเอกสารหมายเลข 6 คือองค์ประกอบของแข็งที่ประกอบด้วยการกระจายตัวของของแข็งอสัณฐานหรือสารละลายของของแข็งซึ่งประกอบด้วย (1) 10%> โดยน้ำหนัก สารประกอบ IA, IB, IC หรือ ID (หรือเกลือที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมของมันเป็น) (2) 82% โดยน้ำหนักของโคโพรวิดอน และ (3) 7%) โดยน้ำหนักของโพรพิลีนไกลคอลโมโนคาพริเลต (Capryol 90) (หน้าที่ 15, เอกสารหมายเลข 6) มันเปิดเผยเพิ่มเติมว่า องค์ประกอบอาจประกอบด้วย สารต้าน HCV อื่น ตัวอย่างเช่น ตัวยับยั้ง HCV โปรตีเอสหรือตัวยับยั้ง HCV โพลีเมอเรส (หน้าที่ 16, D6), และที่องค์ประกอบที่เป็นของแข็งอาจประกอบด้วยหลายชั้น, ยกตัวอย่างเช่น ยาเม็ดแบบลามิเนตหรือยาเม็ดหลายชั้น (หน้าที่ 23, เอกสารหมายเลข 6)

1.7) เอกสารหมายเลข 7 ซึ่งตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 2009 เป็นคู่มือที่เกี่ยวกับสารเพิ่มปริมาณทางเภสัชกรรม ซึ่งได้เปิดเผยว่า โคโพรวิดอน (copovidone) ถูกนำมาใช้เป็นสารยึดเกาะยาเม็ด, สารก่อฟิล์ม, และเป็นส่วนหนึ่งของวัสดุเมทริกซ์ที่ถูกนำมาใช้ในการตั้งสูตรตำรับการปลดปล่อยแบบควบคุม (หน้าที่ 196, เอกสารหมายเลข 7) และ Vitamin E Polyethylene Glycol Succinate เป็นอนุพันธ์ของ esterified vitamin E (tocopherol) ถูกนำมาใช้เบื้องต้นเป็นสารช่วยละลายหรือสารทำให้เกิดอิมัลชันเพราะว่าคุณสมบัติของสารลดแรงตึงผิวของมัน (หน้าที่ 764, เอกสารหมายเลข 7)

ดังนั้น มันเป็นที่ประจักษ์ชัดว่าการกระจายตัวของของแข็งของยาด้าน HCV กับโพลีเมอร์และสารลดแรงตึงผิว ในรูปของยาเม็ดแบบเป็นชั้นๆ ได้เปิดเผยและถูกนำมาใช้แล้วรวมถึงโดยผู้ขอรับสิทธิบัตรเอง

นอกจากนี้ เอกสารหมายเลข 3, เอกสารหมายเลข 5 และเอกสารหมายเลข 7 ได้เปิดเผยว่า โคโพรวิโดน (copovidone) เป็นโพลีเมอร์ที่เป็นที่ชื่นชอบ และ Vitamin E เป็นสารลดแรงตึงผิว เอกสารหมายเลข 6 ยังเปิดเผยการใช้ propylene glycol monocaprylate เอกสารหมายเลข 5 และ เอกสารหมายเลข 6 ยังเปิดเผยเปอร์เซ็นต์ (%) โดยน้ำหนักของส่วนผสมของการกระจายตัวของของแข็ง อยู่ในขอบเขตเดียวกันกับที่ได้เปิดเผยไว้ในคำขอรับสิทธิบัตรนี้

สรุปได้ว่าการเปิดเผยของเอกสารหมายเลข 1-4 ที่ได้สอนการบริหาร Glecaprevir และ Pibrentasvir ที่ถูกรวมกันในรูปขนาดยาที่เป็นของแข็งที่ถูกตั้งสูตรตำรับเป็นการกระจายตัวของรูปแบบอสังฐานในไฮโดรฟิลิกโพลีเมอร์พร้อมด้วยสารลดแรงตึงผิวที่มีขนาดเฉพาะ และได้เปิดเผยองค์ประกอบที่ประกอบด้วยทั้งสองสารประกอบเป็นรูปขนาดยาที่เป็นของแข็ง (ตัวอย่างเช่น ยาเม็ด) ที่ซึ่งแต่ละสารประกอบถูกตั้งสูตรตำรับเป็นการกระจายตัวของของแข็งอสังฐานที่ประกอบด้วยโพลีเมอร์ นอกจากนี้ สารลดแรงตึงผิวที่ใช้ยังถูกเปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 1, เอกสารหมายเลข 3 และ 4 แม้แต่โคโพรวิโดนที่เป็นโพลีเมอร์ และ Vitamin E TPGS ที่เป็นสารลดแรงตึงผิว ยังได้เปิดเผยแล้วไว้ในเอกสารหมายเลข 3 ซึ่งบุคคลผู้มีความชำนาญในศิลปะวิทยาการสามารถทำการทดลองตามปกติเพื่อตรวจสอบผลของขนาดยาที่แตกต่างกันของ Pibrentasvir และ Glecaprevir ได้ โดยการรวมความรู้ที่ได้จากเอกสารหมายเลข 1-4 กับ 5-7 และการบริหารสารประกอบ 1 และสารประกอบ 2 ด้วยกันเพื่อรักษาการติดเชื้อ HCV ดังนั้น สูตรตำรับที่ถูกอ้างสิทธิจึงเป็นที่ประจักษ์สำหรับบุคคลผู้มีความชำนาญในศิลปะวิทยาการ และไม่มีขั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น **ดังนั้นข้อถือสิทธิ 1-5 จึงไม่มีขั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น**

2) โปรไฟล์การละลายในหลอดทดลองขององค์ประกอบที่อธิบายไว้ในข้อถือสิทธิ 1-5 โดยเฉพาะอย่างยิ่งข้อถือสิทธิ 6-14 นั้นหมายถึงโปรไฟล์การปลดปล่อยในหลอดทดลองเมื่อองค์ประกอบถูกละลายใน 1000 มิลลิลิตรของตัวกลางการละลาย (0.1 M Acetate buffer pH 4.0 ที่มี 1% Polysorbate 80) โดยใช้เครื่องมือการละลายมาตรฐาน USP 2 (ใบพาย) ที่มีอ่างญี่ปุ่น ดำเนินการที่ 75 RPM ที่อุณหภูมิ 37 °C:

- อย่างน้อย 80% หรืออย่างน้อย 90% ของสารประกอบ 1 และสารประกอบ 2 ในองค์ประกอบ จะถูกปลดปล่อยภายใน 3 ชั่วโมง
- อย่างน้อย 75% หรือ 75%-100% ของสารประกอบ 1 ในองค์ประกอบจะถูกปลดปล่อยภายใน 105 นาที และอย่างน้อย 80% หรือ 80-100% ของสารประกอบ 2 ในองค์ประกอบจะถูกปลดปล่อย ภายใน 105 นาที
- อย่างน้อย 30% หรือ 30-60% ของสารประกอบ 1 ในองค์ประกอบจะถูกปลดปล่อยภายใน 50 นาที และอย่างน้อย 45% หรือ 45-80% ของสารประกอบ 2 ในองค์ประกอบจะถูกปลดปล่อยภายใน 50 นาที
- อย่างน้อย 5% หรือ 5-30% ของสารประกอบ 1 ในองค์ประกอบจะถูกปลดปล่อยภายใน 25 นาที และอย่างน้อย 10% หรือ 10-40% ของสารประกอบ 2 ในองค์ประกอบจะถูกปลดปล่อยภายใน 25 นาที,
- 5-30% ของสารประกอบ 1 ในองค์ประกอบจะถูกปลดปล่อยภายใน 25 นาที และ 10-40% ของ สารประกอบ 2 ในองค์ประกอบจะถูกปลดปล่อยภายใน 25 นาที, 30-60% ของสารประกอบ 1 ใน องค์ประกอบจะถูกปลดปล่อยภายใน 50 นาที และ 45-80% ของสารประกอบ 2 ในองค์ประกอบจะถูก ปลดปล่อยภายใน 50 นาที, 75- 100% ของสารประกอบ 1 ในองค์ประกอบจะถูกปลดปล่อยภายใน 105 นาที และ 80-100% ของสารประกอบ 2 ในองค์ประกอบจะถูกปลดปล่อยภายใน 105 นาที

แต่จากการวิเคราะห์เอกสารหมายเลข 8 (D´Souza, 2014) การทดสอบการปลดปล่อยใน หลอดทดลองเป็นเครื่องมือการวิเคราะห์ที่สำคัญที่จะถูกนำมาใช้เพื่อสอบสวนและกำหนดพฤติกรรมของ ผลิตภัณฑ์ในระหว่างระยะต่างๆ ของการพัฒนาผลิตภัณฑ์ยา ขณะที่ในรูปแบบขนาดยา เช่น แคปซูล และยาเม็ด (นั่นคือการละลาย) เอกสารหมายเลข 8 (หน้าที่ 2) ยังระบุว่า โดยทั่วไปการศึกษาการปลดปล่อยตัวยาใน หลอดทดลองจะกระทำที่อุณหภูมิ 37°C (physiological temperature) และวัตถุประสงค์หลักบาง ประการของการทดสอบการปลดปล่อยในหลอดทดลองมีดังต่อไปนี้:

- การประเมินผลของปัจจัยการตั้งสูตรตำรับและวิธีการผลิตผลิตภัณฑ์ยา
- การประเมินการควบคุมคุณภาพแบบทซ์ตามปกติ

- การพิสูจน์การอ้างสิทธิของฉลากสินค้า
- การสร้างสหสัมพันธ์/ความสัมพันธ์ในสัตว์ทดลองและหลอดทดลอง (IVIVC/R)
- การรับประกันความเหมือนของผลิตภัณฑ์ภายใต้แนวทาง SUPAC
- ตามข้อกำหนดเพิ่มเติม

การศึกษาการปลดปล่อยในหลอดทดลองมีความสำคัญต่อความเข้าใจพฤติกรรมของผลิตภัณฑ์สารเพิ่มปริมาณ และสารออกฤทธิ์ ขณะที่ความเข้มข้นของพวกมันมีอิทธิพลต่ออัตราการละลาย ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของกระบวนการพัฒนาองค์ประกอบที่จะถูกแนะนำไว้ตามปกติโดยเอกสารกำกับสำหรับการดำเนินการศึกษา ดังนั้นบุคคลผู้มีความชำนาญในศิลปะวิทยาการจะได้มาซึ่งโปรไฟล์เหล่านี้โดยปราศจากการดำเนินการที่เกี่ยวข้องกับขั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น

จึงสรุปได้ว่า การได้มาซึ่งโปรไฟล์เหล่านี้ของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องนี้ เป็นการทดลองตามปกติสำหรับบุคคลผู้มีความชำนาญในศิลปะวิทยาการเพื่อได้มาที่โปรไฟล์การปลดปล่อยในหลอดทดลองเหล่านี้ ดังนั้น ข้อถ้อยสิทธิ 6-14 ไม่มีขั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น

3) การประดิษฐ์ที่ถูกต้องนี้ไม่มีการเปิดเผยข้อมูลที่เพียงพอ เพราะผู้ขอรับสิทธิบัตรขอถ้อยสิทธิองค์ประกอบของขนาดยาที่คงที่ของการรวมกันของสองตัวยาที่รู้จักกันดี (นอกจากนี้การรวมกันก็เป็นที่ยอมรับอยู่แล้ว) กับสารเพิ่มปริมาณที่เป็นที่ยอมรับกันดี โดยทั้งสี่ตัวอย่างที่จะถูกจัดให้มี (ในหน้าที่ 21-28):

1. ยาเม็ดเคลือบฟิล์มสองชั้น (Bilayer film coated tablet);
2. ยาเม็ดขนาดเล็ก (Mini-tablet);
3. ชีวปริมาณออกฤทธิ์และผลของอาหารของยาเม็ดสองชั้นของสารประกอบ 1/สารประกอบ 2;
4. ชีวปริมาณออกฤทธิ์ของยาเม็ดขนาดเล็กของสารประกอบ 1/สารประกอบ 2

ขนาดที่ถูกนำมาใช้ในตัวอย่างที่ 3 และ 4 คือ 200 หรือ 300 มิลลิกรัมของสารประกอบ 1 และ 120 มิลลิกรัมของสารประกอบ 2 ผลของการศึกษาทางคลินิกคือการทานอาหารเพิ่มชีวปริมาณออกฤทธิ์

ของทั้งสองสารประกอบ แต่ไม่มีข้อมูลทางคลินิกเปรียบเทียบที่แสดงข้อดีขององค์ประกอบนี้นอกจากที่ถูกเปิดเผยไว้ในศิลปะวิทยาการก่อนหน้า

ดังนั้น ข้อถือสิทธิ 1-14 จึงขอถือสิทธิในการประดิษฐ์ที่ไม่มีการเปิดเผยเพียงพอ นอกจากนี้ ข้อถือสิทธิ 6-14 ที่ขอถือสิทธิโปรแกรมการปลดปล่อยในหลอดทดลองขององค์ประกอบนั้น พบว่าไม่มีตัวอย่างเกี่ยวกับการวิเคราะห์เหล่านี้ หรือการเปรียบเทียบของโปรแกรมการปลดปล่อยที่มีองค์ประกอบที่ได้เปิดเผยไว้ก่อนหน้านี้ ยิ่งกว่านั้น การแสดงออก “อย่างน้อย 80%”, “80-100%” เป็นต้น ไม่แม่นยำพอที่จะอธิบายการเปิดเผยและถูกผลิตขึ้นซ้ำได้อย่างแน่นอนโดยบุคคลที่มีความชำนาญในศิลปะวิทยาการ

จึงสรุปได้ว่า การประดิษฐ์นี้และข้อถือสิทธิ 1-14 ไม่มีการเปิดเผยข้อมูลที่เพียงพอ ซึ่งไม่เป็นไปตามมาตรา 17 (3) แห่งพระราชบัญญัติสิทธิบัตร พ.ศ. 2522 และฉบับแก้ไขเพิ่มเติม

4) จากเอกสารหมายเลข 9 เป็น Search Report ของ PCT/US2016/042806 ซึ่งเป็นฉบับที่ตรงกับที่มายื่นในประเทศไทย **พบว่าผู้ตรวจสอบรายงานว่าคำขอนี้ไม่มีขั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น** เนื่องจากการรวมกันของสารประกอบที่เป็นที่รู้จักกันคืออยู่แล้วเข้าด้วยกัน ด้วยเทคนิคที่บุคคลผู้ชำนาญในศิลปะวิทยาการระดับสามัญกระทำได้

5) เอกสารหมายเลข 10 เป็นคู่มือการตรวจสอบคำขอรับสิทธิบัตรและอนุสิทธิบัตร ฉบับปรับปรุงใหม่ ปี 2555 โดยในหน้า 361-362 ได้กล่าวถึงสารรวมทางเภสัชกรรม (Pharmaceutical combinations) โดยกล่าวว่า “**ในส่วนของพิจารณาขั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น ให้สังเกตว่ามีผลการเสริมฤทธิ์กัน (Synergistic Effect) ของสารออกฤทธิ์ทั้งสองตัว เป็นที่ประจักษ์โดยง่ายหรือไม่** เนื่องจากผลการเสริมฤทธิ์กันเพียงเท่านั้นระหว่างสารออกฤทธิ์สองชนิด อาจไม่เพียงพอที่จะทำให้สารรวมนั้นมีขั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น” แต่ในคำขอรับสิทธิบัตรนี้เป็นเพียงการนำสารออกฤทธิ์ 2 ตัวมารวมกัน โดยไม่มีการแสดงถึงผลการเสริมฤทธิ์กันของสารประกอบ 1 และสารประกอบ 2 แต่อย่างใด **ดังนั้น คำขอรับสิทธิบัตรนี้จึงไม่มีขั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น** นอกจากนี้ ยังมีรายละเอียดของการรวมกันที่ไม่สมบูรณ์ **ไม่สามารถนำมาทำซ้ำใหม่ได้ ไม่เป็นไปตามมาตรา 17 (3)**