

คำอธิบายและเหตุผลที่คำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ 1701000962 ไม่สมควรได้รับสิทธิบัตร

เอกสารอ้างอิงประกอบคำอธิบายฯ มีดังนี้

1. เอกสารหมายเลข D1: WO2010004347, Heterocyclic GPCR Agonists (ประกาศโฆษณาเมื่อ 14 ม.ค. 2010) เอกสารนี้มุ่งไปยังตัวรับ G-โปรตีนควบคู่ (GPCR) สารประกอบนี้มีสูตรทั่วไปที่ 1 (สูตรมาร์คช) ซึ่งซ้อนทับกับสารประกอบที่เปิดเผยไว้ในคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกโต้แย้งนี้
2. เอกสารหมายเลข D2: WO2006134378, สารประกอบสำหรับรักษาการติดเชื้อที่ดื้อต่อยาหลากหลายชนิด (ประกาศโฆษณาเมื่อ 21 ธ.ค. 2006) เอกสารนี้เปิดเผยสารประกอบที่มีฤทธิ์กว้างต่อแบคทีเรียหลายสายพันธุ์ที่ดื้อต่อยาหลายประเภท ที่มีสูตรทั่วไปแบบมาร์คช II ซึ่งแสดงความเหมือนหรือคล้ายคลึงกันทางโครงสร้างต่อสารประกอบตามคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกโต้แย้งนี้
3. เอกสารหมายเลข D3: WO2010045987, Substituted (aza) -1-methyl-1H-quinolin-2-ones as antibacterials (ประกาศโฆษณาเมื่อ 29 เม.ย. 2010) เอกสารนี้เปิดเผยสารประกอบที่ได้จากควิโนโลนองค์ประกอบที่ประกอบด้วยสารนี้ และการใช้เป็นใช้เป็นยาต้านเชื้อแบคทีเรียรวมทั้งใช้ในการรักษาโรค โดยเฉพาะสารประกอบที่มีสูตรทั่วไป (I) ซึ่งมีโครงสร้างเหมือนหรือคล้ายคลึงกันกับสารประกอบตามคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกโต้แย้งนี้
4. เอกสารหมายเลข D4: WO2013029548, Quinolone compound. (ประกาศโฆษณาเมื่อ 07 มี.ค.2012) เอกสารนี้เกี่ยวข้องกับสารประกอบควิโนโลนและการใช้ของสารนี้เป็นสารต้านเชื้อแบคทีเรีย
5. เอกสารหมายเลข D5: WO2006038172, New piperidine antibiotics (ประกาศโฆษณาเมื่อ 13 เม.ย. 2005) เอกสารนี้เปิดเผยอนุพันธ์ของพิเพอริดินตามสูตร (I) และการใช้ของสารนี้เป็นสารต้านเชื้อแบคทีเรีย โดยเฉพาะอย่างยิ่งต่อแบคทีเรียที่ดื้อต่อยาหลายชนิด
6. เอกสารหมายเลข D6: WO2005042542, 2,3-DIHYDRO-6-NITROIMIDAZO (2,1-B) OXAZOLE COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF TUBERCULOSIS เปิดเผยสารประกอบที่ได้มาจาก dihydroquinolinone ที่มีฤทธิ์ต้านแบคทีเรียต่อวัณโรค Mycobacterium tuberculosis และ Mycobacterium tuberculosis ที่ดื้อต่อยาหลายชนิด เปิดเผยสารประกอบที่มี วงแหวน piperidine ตรงกลาง และหมู่ quinolyloxy
7. เอกสารหมายเลข D7: High Content Screening Identifies Decaprenyl-Phosphoribose 29 Epimerase as a Target for Intracellular Antimycobacterial Inhibitors อธิบายการคัดเลือกไลบรารีของ 57,000 โมเลกุลขนาดเล็ก ซึ่งนำไปสู่การระบุชุดสารประกอบใหม่ตลอดจนบางตัวมีความเหมือนหรือคล้ายคลึงทางโครงสร้างกับยาต้านเชื้อวัณโรคที่เป็นที่รู้จักกัน

ตามที่บริษัท โอสีกะ ฟาร์มาซูติคอลส์ โก, แอลทีดี. ได้ยื่นคำขอรับสิทธิบัตรเรื่อง “สารประกอบเฮเทอโรไซคลิกและการใช้พวกมันสำหรับการบำบัดวัณโรค ” เลขที่คำขอ 1701000962 วันที่ยื่นคำขอผ่านระบบพีซีที 28 สิงหาคม พ.ศ. 2558 (เลขที่คำขอระหว่างประเทศ PCT/JP2015/004371) วันที่รับคำขอในประเทศไทย 24 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2560 เลขที่ประกาศโฆษณา 1701000962A วันที่ประกาศโฆษณา 13 เมษายน พ.ศ. 2563 นั้น แม้ว่าคำขอรับสิทธิบัตรนี้เลยกำหนดระยะเวลาที่ยื่นคัดค้านภายใน 90 วันหลังจากวันที่ประกาศโฆษณาแล้วก็ตาม แต่พบว่าคำขอรับสิทธิบัตรนี้ขัดต่อพระราชบัญญัติสิทธิบัตร พ.ศ. 2522 ฉบับแก้ไขเพิ่มเติมตามพระราชบัญญัติสิทธิบัตร (ฉบับที่ 2) พ.ศ.2535 และพระราชบัญญัติสิทธิบัตร (ฉบับที่ 3) พ.ศ. 2542

ในประเด็นของข้อถกเถียงสิทธิ ผู้ให้ข้อมูลจึงขอให้ข้อมูลประกอบการพิจารณาการโต้แย้งคำขอรับสิทธิบัตรนี้ตามประกาศโฆษณาซึ่งมีข้อถกเถียงสิทธิ ณ วันประกาศโฆษณาจำนวน 25 ข้อ ดังรายละเอียดต่อไปนี้

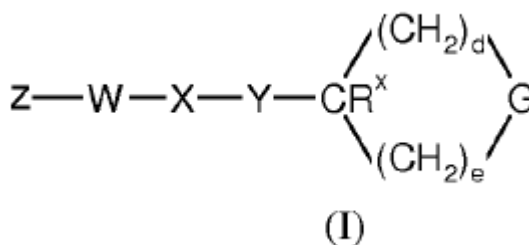
1. ข้อถกเถียงสิทธิในสารประกอบ (ข้อถกเถียงสิทธิที่ 1-22) พบว่าข้อถกเถียงสิทธิที่ 1-22 ขาดคุณสมบัติที่จะได้รับสิทธิบัตร ด้วยเหตุผลดังต่อไปนี้

1.1 ขาดความใหม่ (ข้อถกเถียงสิทธิที่ 1-22)

1.1.1 ขาดความใหม่ของสูตรตำรับแบบมาร์คุช (ข้อถกเถียงสิทธิที่ 1-10)

เมื่อพิจารณาเอกสารหมายเลข D1 (WO/2010/004347) พบว่ามีการเปิดเผยสารประกอบตามสูตรทั่วไป I หรือเกลือที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมของมัน (รูปที่ 1):

สูตร I:



“wherein Z is phenyl or a 6-membered N containing heteroaryl group which phenyl or heteroaryl group is substituted by $-(\text{CH}_2)_j-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^{11}$, $-\text{E}^1\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^{11}$, a 5- or 6-membered N containing heterocyclyl ring, which ring is substituted with oxo and optionally substituted by methyl, or a 5- or 6-membered N containing heteroaryl ring optionally containing up to 3 additional heteroatoms selected from N, O and S, which ring is substituted by C_{1-3} alkyl or $-\text{NH}_2$;

or Z is 1*H*-quinazoline-4-one, 2,3-dihydroisoindol-1-one, 1,3-dihydroindol-2-one, **3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-one**, or 3,4-dihydro-2Hisoquinolin-1-one, which is attached to W through an aromatic carbon atom;

and wherein Z is further optionally substituted by one or more C₁₋₂ alkyl, C₁₋₂ alkoxy, CH₂NH₂, or fluoro groups;

j is 0, 1 or 2;

E¹ is -CH₂-, -CH₂CH₂-, or -CH(CH₃)-

W and Y are independently **a bond**, an unbranched or a branched C₁₋₄ alkylene optionally substituted by hydroxy or C₁₋₃ alkoxy, or an unbranched or a branched C₂₋₄ alkenylene;

X is selected from **CH₂**, O, S, CH(OH), CH(halogen), CF₂, C(O), C(O)O, C(O)S, SC(O), C(O)CH₂S, C(O)CH₂C(OH), C(OH)CH₂C(O), C(O)CH₂C(O), OC(O), NR⁵, CH(NR⁵R⁵⁵), C(O)NR², NR² C(O), S(O) and S(O)₂;

R^x is **hydrogen** or hydroxy;

G is CHR³, *N*-C(O)OR⁴, *N*-C(O)NR⁴R⁵, *N*-C₁₋₄ alkylene-C(O)OR⁴, *N*-C(O)C(O)OR⁴, NS(O)₂R⁴, *N*-C(O)R⁴ or *N*-P(O)(O-Ph)₂; or ***N*-heterocyclyl** or ***N*-heteroaryl**, **either of which may optionally be substituted by one or two groups selected from C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy or halogen**; provided that G is not optionally substituted *N*-pyridazinyl;

R¹ and R¹¹ together with the N atom to which they are attached form a 4- to 6-membered ring substituted by -N(R²)₂ or -CH₂NH₂ and optionally further substituted with methyl; or R¹ is hydrogen and R¹¹ is C₅₋₆ alkyl substituted by amino or -(CH₂)_k-L; in addition, when Z

is -CH(CH₃)-C(O)NR¹R¹¹, R¹ may be hydrogen and R¹¹ may be hydrogen, C₁₋₃alkyl, or C₂₋₃alkyl substituted by one or two hydroxy groups;

L is a **γ**- or **δ**-lactam optionally substituted with methyl;

k is 0, 1 or 2;

R² are independently hydrogen or C₁₋₄ alkyl;

R³ is C₃₋₆ alkyl;

R⁴ is C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl or C₂₋₈ alkynyl, any of which may be optionally substituted by one or more substituents selected from halo, NR⁵R⁵⁵, OR⁵, C(O)OR⁵,

OC(O)R⁵ and CN, and may contain a CH₂ group that is replaced by O or S; or a C₃₋₇ cycloalkyl, aryl,

heterocyclyl, heteroaryl, C₁₋₄ alkylene, C₃₋₇ cycloalkyl, C₁₋₄ alkylenearyl, C₁₋₄ alkyleneheterocyclyl or C₁₋₄ alkyleneheteroaryl, any of which may be substituted with one or more substituents selected from halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ fluoroalkyl, OR⁵, CN, NR⁵R⁵⁵, SO₂Me, NO₂ and C(O)OR⁵;

R⁵ and R⁵⁵ are independently hydrogen or C₁₋₄ alkyl or taken together R⁵ and R⁵⁵ may form

a 5- or 6-membered heterocyclic ring; or a group NR⁵ may represent NS(O)₂-(2-NO₂-C₆H₄);

d is 0, 1, 2 or 3; and

e is 1, 2, 3, 4 or 5, provided that d + e is 2, 3, 4 or 5.” (ดู D1 ที่ท้ายหน้าที่ 2 ที่ย่อหน้า 5 เป็นต้นไป, และภายในหน้าที่ 3, บรรทัดที่ 1-28)

The terms used for the substitution:

“...”alkyl” as well as other groups having the prefix “alk” such as, for example, alkenyl, alkynyl, and the like, means carbon chains which may be linear or branched or combinations thereof. Examples of alkyl groups include methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sec- and tert-butyl, pentyl, hexyl, heptyl and the like. “Alkenyl”, “alkynyl” and other like terms include carbon chains having at least one unsaturated carbon-carbon bond.

The term “fluoroalkyl” includes alkyl groups substituted by one or more fluorine atoms, e.g. CH₂F, CHF₂ and CF₃.

The term “cycloalkyl” means carbocycles containing no heteroatoms, and includes monocyclic and bicyclic saturated and partially saturated carbocycles. Examples of cycloalkyl groups include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl. Examples of partially saturated cycloalkyl groups include cyclohexene and indane. Cycloalkyl groups will typically contain 3 to 10 ring carbon atoms in total (e.g. 3 to 6, or 8 to 10).

The term “halo” includes fluorine, chlorine, bromine, and iodine atoms (in particular fluorine or chlorine).

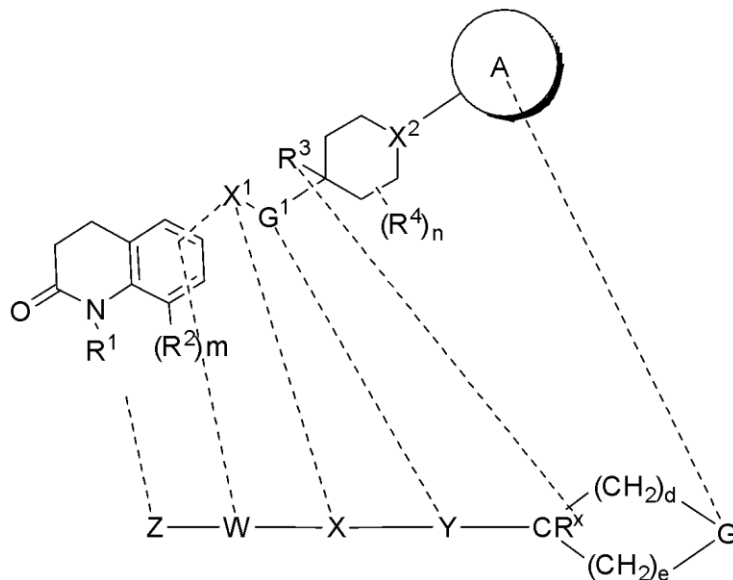
The term “aryl” includes phenyl and naphthyl, in particular phenyl.

Unless otherwise indicated the term “heterocyclyl” and “heterocyclic ring” includes 4-to 10-membered monocyclic and bicyclic saturated rings, e.g. 4- to 7-membered monocyclic saturated rings, containing up to three heteroatoms selected from N, O and S. Examples of heterocyclic rings include oxetane, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, oxepane, oxocane, thietane, tetrahydrothiophene, tetrahydrothiopyran, thiepane, thiocane, azetidine, pyrrolidine, piperidine, azepane, azocane, [1,3]dioxane, oxazolidine, piperazine, and thelike. Other examples of heterocyclic rings include the oxidised forms of the sulfurcontaining rings. Thus, tetrahydrothiophene-1-oxide, tetrahydrothiophene-1, 1-dioxide, tetrahydrothiopyran-1-oxide, and tetrahydrothiopyran-1,1-dioxide are also considered to be heterocyclic rings.

Unless otherwise stated, the term “heteroaryl” includes mono- and bicyclic 5- to 10-membered, e.g. monocyclic 5- or 6-membered, heteroaryl rings containing up to 4 heteroatoms selected from N, O and S. Examples of such heteroaryl rings are furyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, triazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, tetrazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl and triazinyl. Bicyclic heteroaryl groups include bicyclic heteroaromatic groups where a 5- or 6-membered heteroaryl ring is fused to a phenyl or another heteroaromatic group. Examples of such bicyclic heteroaromatic rings are benzofuran, benzothiophene, indole, benzoxazole, benzothiazole, indazole, benzimidazole, benzotriazole, quinoline, isoquinoline, quinazoline, quinoxaline and purine. Preferred heteroaryl groups are monocyclic 5- or 6-membered, heteroaryl rings containing up to 4 heteroatoms selected from N, O and S.” (เอกสารหมายเลข D1, หน้า 6-7)

รูปที่ 1. สูตร I ตามเอกสารหมายเลข D1 และคำอธิบายหมู่แทนที่ของมัน
ตัวอักษรเข้มสอดคล้องกับหมู่แทนที่เดียวกันที่ได้เปิดเผยไว้ในคำขอรับสิทธิบัตรฉบับที่ถูกต้องนี้

ทั้งนี้พบว่า สารประกอบของสูตรแบบมาร์คุซ (1) ตามข้อถ้อยสิทธิ 1 และ 3 ของคำขอรับสิทธิบัตรฉบับที่ถูกต้องนี้ ได้เปิดเผยไว้ก่อนหน้านี้แล้วในเอกสารหมายเลข D1 ดังแสดงไว้ในตารางที่ 1 เพื่อการเปรียบเทียบที่ง่ายขึ้น หมู่แทนที่ที่สมมูลกันในแต่ละสูตรนั้นได้สรุปไว้ในรูปที่ 2

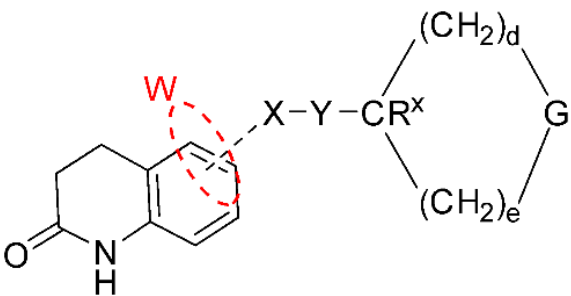
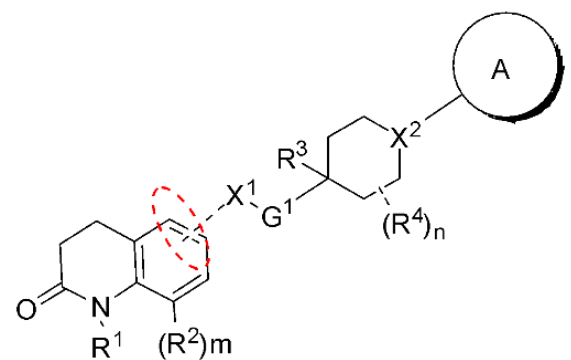


รูปที่ 2. การเปรียบเทียบระหว่างสูตรมาร์คุซที่เปิดเผยไว้ในข้อถ้อยสิทธิที่ 1 ของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องนี้ (สูตรด้านบน) และในเอกสารหมายเลข D1 (สูตรด้านล่าง)

ตารางที่ 1 การเปรียบเทียบสูตรมาร์คุซและหมู่แทนที่ตามเอกสารหมายเลข D1 และคำขอรับสิทธิบัตรฉบับที่ถูกต้องนี้

WO2010004347 เอกสารหมายเลข D1 สูตร I	เลขที่คำขอ 1701000962 (คำขอที่ถูกต้อง) สูตร (1), ข้อถ้อยสิทธิ 1 และ 3
(I) d=2, e=2	(1) หรือเกลือของสิ่งดังกล่าว ที่ซึ่งหน่วย: _____ _____

WO2010004347 เอกสารหมายเลข D1 สูตร I	เลขที่คำขอ 1701000962 (คำขอที่ถูกต้องได้แย้ง) สูตร (1), ข้อถ้อยสิทธิ 1 และ 3
(I) ที่ซึ่ง Z คือ phenyl หรือหมู่ heteroaryl ที่ประกอบด้วย N ที่มีหกเหลี่ยม ซึ่งหมู่ phenyl หรือ heteroaryl ถูกแทนที่ด้วย $-(CH_2)_j-C(O)NR_1R_{11}$, $-E^A CO_2H$, $-CH(CH_3)-C(O)NR_1R_{11}$, วง heterocyclyl ที่ประกอบด้วย N ที่มี 5 หรือ 6 เหลี่ยม, ซึ่งวงแหวนถูกแทนที่ด้วย oxo และถูกแทนที่อย่างเลือกได้โดย methyl, หรือวง heteroaryl ที่ประกอบด้วย N ที่มี 5 หรือ 6 เหลี่ยมที่ประกอบเพิ่มเติมจนถึง 3 เฮเทอโรอะตอมอย่างเลือกได้ ที่เลือกได้จาก N, O และ S, ซึ่งวงแหวนถูกแทนที่ด้วย C1-3 alkyl or $-NH_2$; หรือ Z คือ 1H-quinazoline-4-one, 2,3-dihydroisindol-1-one, 1,3-dihydroindol-2-one, 3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one, หรือ 3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-one, ซึ่งติดกับ W ผ่านอะตอมอะโรมาติกคาร์บอน; และที่ซึ่ง Z ถูกแทนที่เพิ่มเติมอย่างเลือกได้โดยหนึ่งหมู่หรือมากกว่าของ C1-2 alkyl, C1-2 alkoxy, CH_2NH_2, หรือ fluoro; E1 คือ $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, หรือ $-CH(CH_3)-$;	ที่ซึ่ง R¹ คือ (1) ไฮโดรเจน (2) อะมิโน ซึ่งอาจมีหนึ่งหรือสองโลเวอร์แอลคิลที่เหมือนกันหรือแตกต่างกัน หรือ (3) โลเวอร์แอลคิล; R² คือ (1) ไฮโดรเจน (2) อะมิโน ซึ่งอาจมีหนึ่งหรือสองโลเวอร์แอลคิลที่เหมือนกันหรือแตกต่างกัน หรือ (3) โลเวอร์แอลคิล (4) โลเวอร์แอลคอกซี หรือ (5) ไฮดรอกซี: m คือจำนวนเต็มของ 0 ถึง 3: ถูกจัดให้มีว่าเมื่อ m คือ 2 หรือ 3, R²อาจแตกต่างกันและกัน;

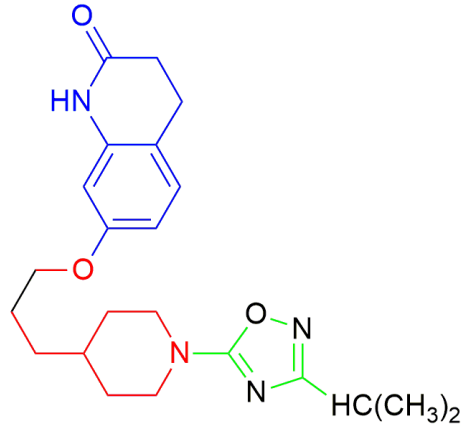
WO2010004347 เอกสารหมายเลข D1 สูตร I	เลขที่คำขอ 1701000962 (คำขอที่ถูกต้องได้แย้ง) สูตร (1), ข้อถ้อยสิทธิ 1 และ 3
W และ Y เป็นพันธะอย่างอิสระ, C1-4 alkylene แบบกิ่งหรือไม่มีกิ่ง ถูกแทนที่อย่างเลือกได้โดย ไฮดรอกซี หรือ C1_3alkoxy, หรือ C2.4 alkenylene แบบกิ่งหรือไม่มีกิ่ง; 	
X เลือกได้จาก CH₂, O, S, CH(OH), CH(ฮาโลเจน), CF₂, C(O), C(O)O, C(O)S, SC(O), C(O)CH₂S, C(O)CH₂C(OH), C(OH)CH₂C(O), C(O)CH₂C(O), OC(O), NR₅, CH(NR₅R₅₅), C(O)NR₂, NR₂ C(O), S(O) และ S(O)₂; R₅ และ R₅₅ เป็นไฮโดรเจนอย่างอิสระ หรือเมื่อรวม R₅ และ R₅₅ เข้าด้วยกันอาจสร้างวงเฮเทอโรไซคลิกที่มี 5 หรือ 6 เหลี่ยม หรือกลุ่ม NR₅ อาจหมายถึง NS(O)2-(2-NO₂- C₅H₄);	X¹ คือ -CH₂-, -O-, -N(R₅)-, -S-, -SO- หรือ -SO₂-; R⁵ คือ (1) ไฮโดรเจน, (2) C₁₋₆แอลคิล หรือ (3) C₁₋₇แอลคาโนิล;
W และ Y เป็นพันธะอย่างอิสระ, C1-4 alkylene แบบไม่มีกิ่งหรือมีกิ่ง ถูกแทนที่อย่างเลือกได้โดย ไฮดรอกซี หรือ C1_3alkoxy, หรือ C2.4 alkenylene แบบไม่มีกิ่งหรือมีกิ่ง;	G¹ คือ C1-6แอลคิลีน;
R_x คือไฮโดรเจน หรือ ไฮดรอกซี;	R³ คือ (1) ไฮโดรเจน, (2) คาร์บอกซี, (3) ฮาโลเจน (4) C₁₋₆แอลคิล ซึ่งอาจมีหนึ่งไฮดรอกซี หรือมากกว่า (5) ไฮยาโน (6) อะมิโน ซึ่งอาจมีหนึ่งหรือสองหมู่แทนที่ที่ไม่ขึ้นต่อกันถูกเลือกจาก:

WO2010004347 เอกสารหมายเลข D1 สูตร I	เลขที่คำขอ 1701000962 (คำขอที่ถูกต้องได้แย้ง) สูตร (1), ข้อถ้อยสิทธิ 1 และ 3
	(a) C₁₋₆แอลคิล และ (b) -C(=O)-R⁶หรือ (7) -O-R⁷; R⁶ คือ (1) C₁₋₆แอลคอกซีหรือ (2) C₁₋₆แอลคิล ที่ซึ่ง C₁₋₆อาจมีอะมิโน ซึ่งอาจมีหนึ่งหรือสอง C₁₋₆แอลคิลที่เหมือนกันหรือแตกต่างกัน; R⁷ คือ (1) ไฮโดรเจน (2) อะมิโน (3) C1-7แอลคาโนอิลหรือ (4) C1-6แอลคิล;
	R⁴ คือ (1) อะมิโนซึ่งอาจมีหนึ่งหรือสอง C1-6แอลคิลที่เหมือนกันหรือแตกต่างกัน (2) ฮาโลเจน (3) ไฮยาโน (4) C1-6แอลคิล (5) ออกโซ (6)-O-R⁸หรือ (7)-O-C(=O)-R⁹; R⁸ คือ (1) ไฮโดรเจน (2) C₁₋₆แอลคิล (3) -PH(=O)OHหรือ (4)เบนซิลซึ่งอาจมีหนึ่งหรือสอง C₁₋₆แอลคอกซีที่เหมือนกันหรือแตกต่างกัน; R⁹คือ (1) C1-6แอลคิล (2) -G2-COOH

WO2010004347 เอกสารหมายเลข D1 สูตร I	เลขที่คำขอ 1701000962 (คำขอที่ถูกต้องได้แย้ง) สูตร (1), ข้อถ้อยสิทธิ 1 และ 3
	(3) อะมิโนซึ่งอาจมีหนึ่งหรือสอง C1-6แอลคิลที่เหมือนกันหรือแตกต่างกัน (4) C1-6แอลคอกซีหรือ (5) ไพราซีนิล; G^2 คือ C1-6 แอลคิลีน; n คือจำนวนเต็มของ 0 ถึง 8 ; ถูกจัดให้มีว่าเมื่อ k คือ 2 หรือมากกว่า,แต่ละ R_4, R_8, R_9 และ G^2 อาจแตกต่างกันและกัน และอาจถูกแทนที่บนอะตอมคาร์บอนเดียวกัน;
d คือ 0, 1, 2 หรือ 3; และ e คือ 1, 2, 3, 4 หรือ 5, โดยที่ d + e คือ 2, 3, 4 หรือ 5	
G คือ CHR_3 , $N-C(O)OR_4$, $N-C(O)NR_4R_5$, $N-C1-4$ alkylene- $C(O)OR_4$, $N-C(O)C(O)OR_4$, $NS(O)_2R_4$, $N-C(O)R_4$ or $N-P(O)(O-Ph)_2$; หรือ N-heterocyclyl หรือ N-heteroaryl , อย่างใดอย่างหนึ่งซึ่งอาจถูกแทนที่อย่างเลือกได้ด้วยหนึ่งหรือสองหมู่ที่เลือกจาก C1-4 alkyl , C1-4 alkoxy หรือ ฮาโลเจน ; โดยที่ G ไม่ถูกแทนที่ N-pyridazinyl อย่างเลือกได้;	X² คือ N หรือ CH ; ถูกจัดให้มีว่าเมื่อ X^2 คือ CH , H ของหมู่ อาจถูกแทนที่ด้วย R^4 ซึ่งคือดังที่กำหนดข้างต้น ซึ่ง R^4 หลายหมู่ในสูตร(1)อาจเหมือนกันหรืออาจแตกต่างกันและกัน; และ วง A คือ (1) เอรลิซึ่งอาจมีหนึ่งหมู่แทนที่หรือมากกว่าหรือ (2) เฮทเทอโรไซคลิกซึ่งอาจมีหนึ่งหมู่แทนที่หรือมากกว่า;

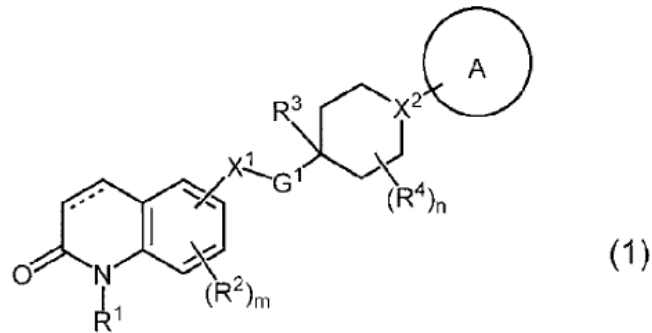
เพื่อแสดงให้เห็นถึงการขาดความใหม่ของสูตรแบบมาร์คุซ (1) ในคำขอสิทธิบัตรที่ถูกต้องได้แย้งนี้ให้ชัดเจนยิ่งขึ้น จึงขอแสดงการเปรียบเทียบแบบเฉพาะเจาะจงกับตัวอย่างที่ 50 จากเอกสารหมายเลข D1 ซึ่งอยู่ภายใต้ขอบเขตของสูตรแบบมาร์คุซ (1) ในคำขอสิทธิบัตรที่ถูกต้องได้แย้งนี้ (รูปที่ 3)

a)



Example 50 of D1

b)

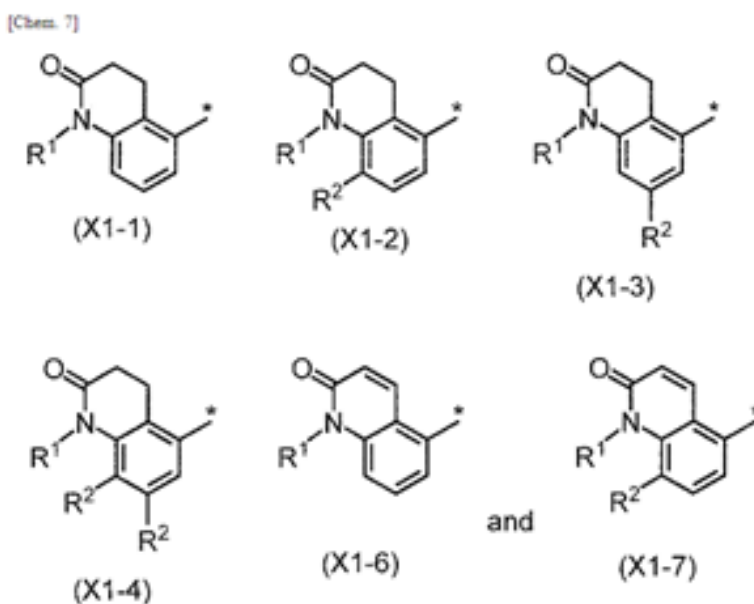


- R1 คือ H
- m คือ 0
- X1 คือ O
- G1 คือ alkyl
- R3 คือ H
- n คือ 0
- X2 คือ N
- A คือวง A คือ heterocyclyl ซึ่งอาจมีหนึ่งหมู่แทนที่หรือมากกว่า;

รูปที่ 3. a) สารประกอบที่ได้เปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข D1 (ตัวอย่างที่ 50, หน้าที่ 46 ของเอกสารหมายเลข D1); b) หมู่แทนที่ที่เลือกของสูตรแบบมาร์คุซ (1) ตามคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกโต้แย้งนี้ ซึ่งนำไปสู่สารประกอบที่เลือกที่ได้เปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข D1 (สารประกอบ 50)

ดังที่เห็นในตารางที่ 1 สูตรโครงสร้างแบบมาร์คุซ (1) ที่อ้างสิทธิไว้ในคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องนี้
ทับซ้อนกับสูตรโครงสร้างแบบมาร์คุซ I ที่เปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข D1 สารประกอบมากมายที่ได้มาจากสูตร
โครงสร้าง (1) ของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องนี้จึงได้ถูกเปิดเผยไว้เรียบร้อยแล้วในเอกสารหมายเลข D1 ดังนั้น
สารประกอบดังกล่าวจึงขาดความใหม่ (ตัวอย่างที่เฉพาะเจาะจงแสดงไว้ในรูปที่ 3)

ข้อถ้อยสิทธิที่ 4-10 กล่าวถึง สูตรตำรับแบบมาร์คุซที่แคบลงและหมุนแทนที่ ข้อถ้อยสิทธิที่ 10
กล่าวถึง โครงสร้างบางส่วนต่อไปนี้ (รูปที่ 4):

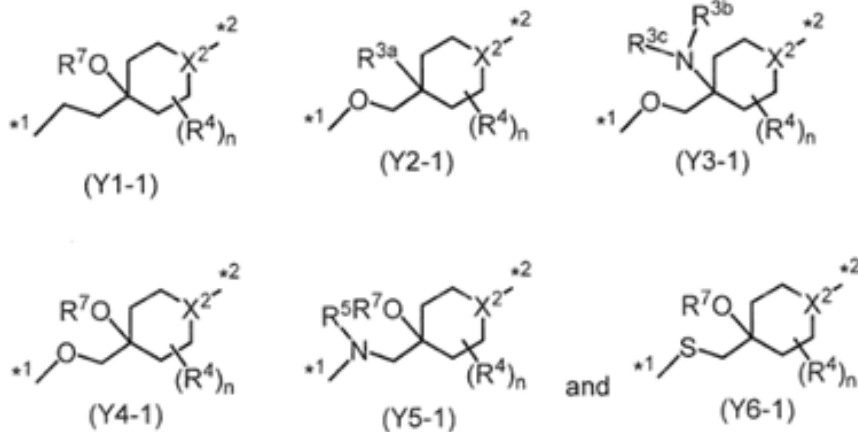


รูปที่ 4. โครงสร้างบางส่วนที่ได้เปิดเผยไว้ในข้อถ้อยสิทธิ 10 ของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องนี้

โครงสร้างบางส่วนเหล่านี้สอดคล้องกับหมู่แทนที่ “Z” จากเอกสารหมายเลข D1 (รูปที่ 3, ตารางที่
1) ตามข้อถ้อยสิทธิ 10 ของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องนี้; R1 คือ ไฮโดรเจน และ R2 ถูกเลือกจาก (1) ฮาโลเจน
หรือ (2) โลเวอร์อัลคิล นอกจากนี้ ข้อถ้อยสิทธิ 5 กล่าวถึงสารประกอบที่ซึ่ง R1 คือไฮโดรเจน; และข้อถ้อยสิทธิ 6 ที่
ซึ่ง R2 คือ ฮาโลเจน โครงสร้างเหล่านี้ถูกเปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข D1 ที่ซึ่ง Z ในสูตร I คือ 3,4-ไดไฮโดร-
1H-ควิโนลิน-2-โอน; ถูกแทนที่โดยหนึ่งหรือสองหรือมากกว่าของหมู่ C₁₋₂ อัลคิล หรือหมู่ฟลูออโร (ฮาโลเจน)

ข้อถ้อยสิทธิที่ 10 ของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องนี้ ยังคงกล่าวถึงโครงสร้างบางส่วนที่ถูกตั้งชื่อเป็น Y1-6 ซึ่งได้เปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข D1 (รูปที่ 5 และตารางที่ 2)

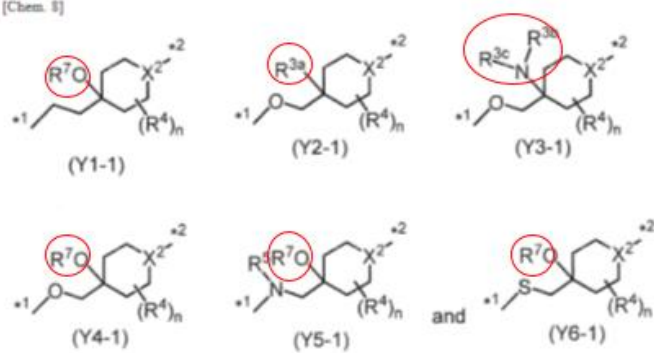
[Chem. 5]



รูปที่ 5. Y-โครงสร้างบางส่วนที่อ้างสิทธิไว้ในข้อถ้อยสิทธิ 10 ของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องนี้

ตารางที่ 2. การเปรียบเทียบระหว่างโครงสร้างแบบมาร์คหุจากเอกสารหมายเลข D1 และข้อถ้อยสิทธิ 10 จากคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องนี้

หมู่แทนที่ที่เลือกที่ถูกอ้างสิทธิในเอกสารหมายเลข D1, สูตรโครงสร้าง I	ข้อถ้อยสิทธิ 10 ของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องนี้
X เลือกได้จาก CH₂, O, S, NR⁵, R⁵ คือ ไฮโดรเจน	[Chem. 5] (Y1-1) (Y2-1) (Y3-1) (Y4-1) (Y5-1) and (Y6-1) R⁵ คือ ไฮโดรเจน

หมู่แทนที่ที่เลือกที่ถูกต้องอ้างสิทธิในเอกสาร หมายเลข D1, สูตรโครงสร้าง I	ข้อถ้อยสิทธิ 10 ของคำขอรับสิทธิบัตรที่ที่ถูกต้องแย้งนี้
R ^x คือ ไฮโดรเจน หรือไฮดรอกซี;	 R^{3a} คือ (1) ไฮโดรเจน หรือ (2) ฮาโลเจน; R⁷ คือ ไฮโดรเจน;
Y คือ C1-4 alkylene ที่ไม่เป็นกิ่ง	
d คือ 2 หรือ 3; และ e คือ 2, 3, 4 หรือ 5, โดยมีเงื่อนไขว่า d + e คือ 2, 3, 4 หรือ 5	
G คือ; หรือ N-heterocyclyl หรือ N-heteroaryl, อย่างใดอย่างหนึ่งซึ่งอาจถูกแทนที่อย่างเลือกได้โดยหนึ่งหมู่หรือสองหมู่ที่เลือกได้จาก C1-4 alkyl, C1-4 alkoxy หรือฮาโลเจน	X² คือ N หรือ CH; วง A คือ ฟีนิล หรือ ไพริดีล ซึ่งอาจมี 1 ถึง 3 หมู่ เลือกได้อย่างอิสระจาก: (a) ฮาโลเจน; (b) C₁₋₆แอลคอก ซึ่งอาจมี (i) ฮาโลเจน และ (ii) C₁₋₆แอลคอกซี; หรือ (c) aralkyloxy ซึ่งอาจมีหนึ่งหรือมากกว่าของ C₁₋₆แอลคอกซีที่แตกต่างกันหรือเหมือนกันซึ่งอาจมีหนึ่งหรือมากกว่าของฮาโลเจนที่เหมือนกันหรือต่างกัน; หรือควิโนลิลซึ่งอาจมี 1 ถึง 2 ฮาโลเจน

สูตรตำรับแบบมาร์คุชอย่างแคบตามข้อถ้อยสิทธิที่ 10 ในคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องแย้งนี้ยังคงทับซ้อนกับสูตรแบบมาร์คุช I ที่ได้เปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข D1 หมู่แทนที่ที่หลากหลายที่ถูกต้องอ้างสิทธิไว้ในคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องแย้งนี้ได้ถูกรวมไว้ภายในสูตรแบบมาร์คุชที่เปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข D1 แล้ว ดังนั้น

สารประกอบมากมายที่ได้มาจากสูตรแบบมาร์คุซตามข้อถ้อยสิทธิที่ 10 ในคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกโต้แย้งนี้ จึงได้รับการเปิดเผยไว้แล้วในเอกสารหมายเลข D1

สรุปได้ว่า: ข้อถ้อยสิทธิที่ 1-10 ขาดความใหม่ เนื่องจากได้เปิดเผยแล้วในเอกสารหมายเลข D1 จึงไม่ควรได้รับสิทธิบัตร

1.1.2 ขาดความใหม่ของสารที่เลือก (ข้อถ้อยสิทธิที่ 11-12)

ข้อถ้อยสิทธิที่ 11-12 กล่าวถึงสารที่เลือก สารประกอบเดียวกันถูกอ้างในข้อถ้อยสิทธิที่ 11 และ 12 ซึ่งมีข้อเรียกร้องซ้ำกันอย่างเป็นที่น่าสังเกต และในบรรดาสารประกอบที่ถูกเลือกนั้น มีสารประกอบที่ถูกเปิดเผยไว้แล้วในสูตร I ของเอกสารหมายเลข D1 ตัวอย่างแสดงไว้ในตารางที่ 3

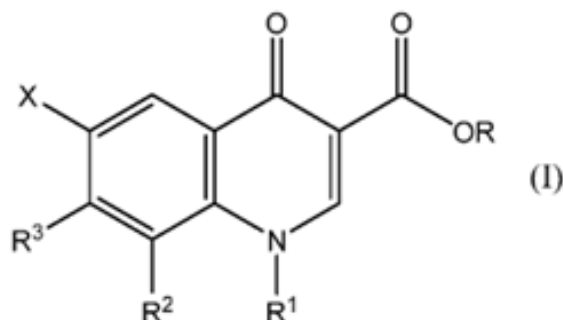
ตารางที่ 3. สารประกอบที่เลือกจากข้อถ้อยสิทธิที่ 11-12 ตามคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกโต้แย้งนี้ที่ได้ถูกเปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข D1

สารประกอบที่อ้างสิทธิในข้อถ้อยสิทธิที่ 11-12 ของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกโต้แย้งนี้	การเลือกหมู่แทนที่ของสูตรดำรับแบบมาร์คุซ I จากเอกสารหมายเลข D1
5-[[1-(3,5-ไดคลอโรไพริดีน-2-อิล)ไพเพอริดีน-4-อิล]เมทอกซี]-8-ฟลูออโร-3,4-ไดไฮโดรควิโนลิน-2(1H)-โอน,	$\text{Z}-\text{W}-\text{X}-\text{Y}-\text{CR}^{\text{x}} \begin{array}{c} \diagup (\text{CH}_2)_d \diagdown \\ \diagdown (\text{CH}_2)_e \diagup \end{array} \text{G}$ (I) • Z คือ 3,4-ไดไฮโดร-1H-ควิโนลิน-2-โอน และ ที่ซึ่ง Z ถูกแทนที่อย่างเลือกได้โดยหนึ่งหรือสองหมู่ฟลูออโร; • W คือ หนึ่งพันธะ • X คือ O • Y คือ C1-4 alkylene • Rx คือ H • d และ e แต่ละอันมี 2 • G คือ N-heterocycle; ถูกแทนที่โดยหนึ่งหรือสองหมู่ที่เลือกได้จากฮาโลเจน

สรุปได้ว่า: ข้อถือสิทธิที่ 11-12 ขาดความใหม่ เนื่องจากได้เปิดเผยแล้วในเอกสารหมายเลข D1 จึงไม่สมควรได้รับสิทธิบัตร

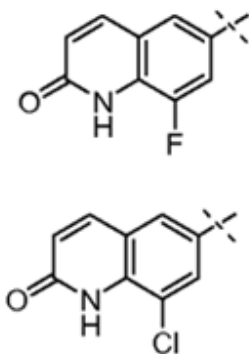
1.2 ขาดขั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น (ข้อถือสิทธิที่ 1-22)

Fluoroquinolones ได้รับการรับรองและถูกนำมาใช้สำหรับการติดเชื้อแบคทีเรียที่หลากหลาย รวมถึงวัณโรค¹ ทั้งนี้ เอกสารหมายเลข D4 (WO/2013/029548) เปิดเผยสารประกอบควิโนโลนได้รับการยอมรับสำหรับการใช้ประโยชน์ของมันเป็นสารต้านแบคทีเรีย (หน้าที่ 1, บรรทัดที่ 35, D4) (รูปที่ 6)



รูปที่ 6. สูตรแบบมาร์คุชที่เปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข D4

ในเอกสารหมายเลข D4 หมู่เอเทอโรไซคลิกที่ถูกหลอมรวมสามารถถูกแทนที่อย่างเลือกได้โดยหนึ่งหรือสองหมู่แทนที่ที่เลือกได้จากหมู่ที่ประกอบด้วยอะตอมฮาโลเจน, ไฮยาโน, ไนโตร, ไฮดรอกซี และอัลคิล (หน้าที่ 42, บรรทัดที่ 2-5) ยิ่งไปกว่านั้น เอกสารหมายเลข D4 เปิดเผยสารประกอบที่มี ฟลูออโร- และ คลอโร-ควิโนโลน เป็น R3, ดังแสดงไว้ในรูปที่ 7

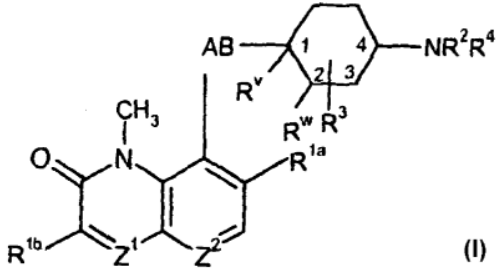
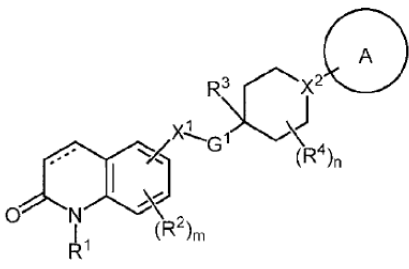


รูปที่ 7. สารประกอบที่ 1-8 และ 1-9, หน้าที่ 94, เอกสารหมายเลข D4

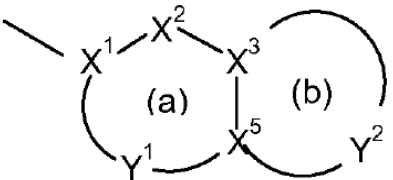
¹ Moadebi S, Harder CK, Fitzgerald MJ, Elwood KR, Marra F. Fluoroquinolones for the treatment of pulmonary tuberculosis. *Drugs*. 2007;67(14):2077-99. doi: 10.2165/00003495-200767140-00007. PMID: 17883288.

WO/2010/045987 (เอกสารหมายเลข D3) เปิดเผยการใช้สารประกอบควิโนโลนสำหรับรักษาวัณโรคที่เกิดจาก Mycobacterium tuberculosis (เอกสารหมายเลข D3, หน้าที่ 25, บรรทัดที่ 7-10) เอกสารหมายเลข D3 เปิดเผยสารประกอบควิโนโลนตามสูตรทั่วไป (I) หรือเกลือที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรม หรือ N-oxide ของมันซึ่งมีความเหมือนหรือคล้ายคลึงกันทางโครงสร้างกับสารประกอบตามคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกโต้แย้งนี้ (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4. การเปรียบเทียบโครงสร้างแบบมาร์คุซของเอกสารหมายเลข D3 และคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกโต้แย้งนี้ หมู่แทนที่เหล่านี้ในเอกสารทั้งสองที่เปิดเผยไว้แล้วจะแสดงเป็นตัวหนา

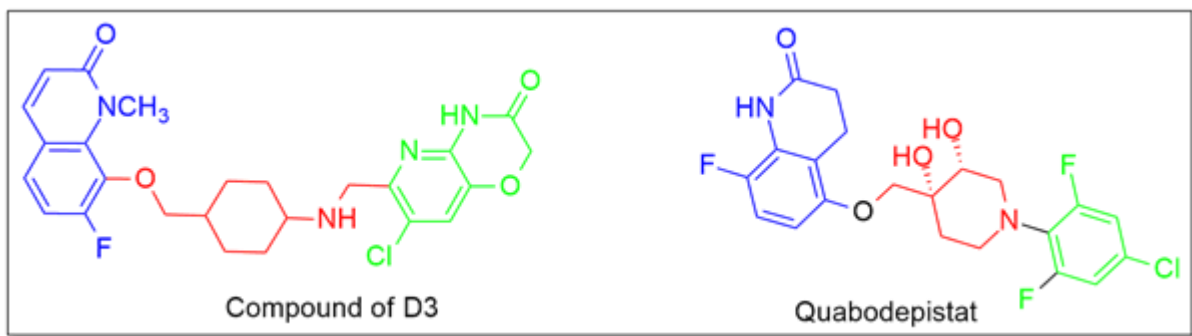
WO/2010/045987 (D3) ข้อถ้อยสิทธิที่ 1	เลขที่คำขอ 1701000962 ข้อถ้อยสิทธิที่ 1 และ 3
 (II)	 (1)
Z¹ และ Z² เลือกได้อย่างอิสระจาก N และ CH; R¹ᵇ คือ H หรือ F; R¹ᵃ เลือกได้จากไฮโดรเจน; ฮาโลเจน; ซายาโน; (C₁-₆)alkyl; (C₁-₆)alkylthio; trifluoromethyl; trifluoromethoxy; carboxy ; ไฮดรอกซี ถูกแทนที่อย่างเลือกได้ด้วย (C₁-₆)alkyl หรือ (C₁-₆)alkoxy-substituted(C1-6)alkyl; (C₁-₆)alkoxysubstituted(C₁-₆)alkyl; hydroxy (C₁-₆)alkyl; หมู่อะมิโน N-ถูกแทนที่อย่างเลือกได้โดยหนึ่งหรือสอง (C₁-₆)alkyl, formyl, (C₁-₆)alkylcarbonyl หรือหมู่ (C₁-₆)alkylsulphonyl ; หรือ aminocarbonyl ที่ซึ่งหมู่อะมิโนถูกแทนที่อย่างเลือกได้โดย (C₁-₄)alkyl;	R1 คือ (1) ไฮโดรเจน, (2) อะมิโนซึ่งอาจมีหนึ่งหรือสอง lower alkyl ที่เหมือนกันหรือต่างกัน หรือ (3) lower alkyl; R2 คือ (1) ฮาโลเจน, (2) อะมิโน ซึ่งอาจมีหนึ่งหรือสอง จาก lower alkyl เหมือนกันหรือต่างกัน, (3) lower alkyl, (4) lower alkoxy หรือ (5) hydroxyl ที่; m คือ 1

WO/2010/045987 (D3) ข้อถือสิทธิที่ 1	เลขที่คำขอ 1701000962 ข้อถือสิทธิที่ 1 และ 3
AB คือ OCH_2, CH_2O, $\text{NR}_{11}\text{CH}_2$ หรือ $\text{CH}_2\text{NR}_{11}$; R₁₁ เลือกได้จาก C(1-2)alkyl; formyl; (C_{i-2})alkylcarbonyl; และ (C1-2 2)alkylsulphonyl;	X1 คือ -CH₂-, -O-, -N(R₅)-, -S-, -SO- หรือ - SO₂-; R₅ คือ (1) hydrogen, (2) lower alkyl หรือ (3) lower alkanoyl; G1 คือ lower alkylene;
R^v และ R^w คือไฮโดรเจน, R^v ขาดหายไป และ R^w อยู่ ในตำแหน่งที่ 1 และ R_w คือไฮโดรเจน หรือ R^v และ R^w รวมกันเป็นพันธะ;	R3 คือ (1) ไฮโดรเจน, (2) carboxy, (3) ฮาโลเจน, (4) lower alkyl ซึ่งอาจมีหนึ่งหรือมากกว่าของ ไฮโดร รอกซี, (5) ไฮยาโน, (6) อะมิโน ซึ่งอาจมีหนึ่งหมู่ แทนที่หรือมากกว่าที่เลือกได้อย่างอิสระจาก: (a) lower alkyl และ (b) -C(=O)-R₆ หรือ (7) -O-R₇;
R³ คือไฮโดรเจน; หรือเมื่อ R^v และ R^w คือพันธะ, R³ อยู่ในตำแหน่งที่ 2-, 3- หรือ 4- และเมื่อ R^w คือ ไฮโดรเจน, R³ อยู่ในตำแหน่งที่ 1-, 2-, 3- หรือ 4- และ R³ คือ: ไฮดรอกซีถูกแทนที่อย่างเลือกได้โดย (C₁₋₆)alkyl; amino optionally mono- หรือ disubstituted independently by (C₁₋₆) alkyl หรือ (C₁₋₆)alkylcarbonyl; fluoro; carboxy; cyano; (C₁₋₆)alkoxycarbonyl; aminocarbonyl ที่ซึ่งหมู่อะมิโนถูกแทนที่อย่าง เลือกได้โดย (C₁₋₆)alkyl หรือ (C₁₋₆)alkylcarbonyl, หรือ (C₁₋₄)alkyl ถูกแทนที่อย่างเลือกได้ด้วยหมู่ใดๆ ตามที่แสดงไว้ข้างต้นสำหรับ R₃;	R4 คือ (1) อะมิโนซึ่งอาจมีหนึ่งหรือสอง lower alkyl ที่เหมือนหรือแตกต่างกัน, (2) ฮาโลเจน, (3) cyano, (4) lower alkyl, (5) oxo, (6) -O-R₈ หรือ (7) -O-C(=O)-R₉; R₈ คือ (1) ฮาโลเจน, (2) lower alkyl, (3)- PH(=O)OH or (4) benzyl ซึ่งอาจมีหนึ่งหรือสอง lower alkoxy ที่เหมือนหรือแตกต่างกัน; R₉ คือ (1) lower alkyl, (2) -G₂-COOH, (3) อะมิ โนซึ่งอาจมีหนึ่งหรือ lower alkyl ที่เหมือนหรือ แตกต่างกัน, (4) lower alkoxy หรือ (5) pyrazinyl; G₂ คือ lower alkylene; n คือ จำนวนเต็มของ 0 ถึง 8;

WO/2010/045987 (D3) ข้อถือสิทธิที่ 1	เลขที่คำขอ 1701000962 ข้อถือสิทธิที่ 1 และ 3
R² คือ ไฮโดรเจน; R⁴ คือ UR5; U เลือกได้จาก CO และ CH₂, R5 คือ ระบบวงแหวน bicyclic carbocyclic หรือ heterocyclic (B) ที่ถูกแทนที่อย่างเลือกได้:  ประกอบด้วย heteroatoms สูงสุด 4 ตัวในแต่ละวงแหวนที่ซึ่งอย่างน้อยหนึ่งในวง (a) และ (b) เป็น aromatic; X1 คือ C หรือ N เมื่อเป็นส่วนหนึ่งของวงแหวนอะโรมาติก, หรือ CR14 เมื่อเป็นส่วนหนึ่งของวงแหวนที่ไม่ใช่อะโรมาติก w; X2 คือ N, NR13, O, S(O)X, CO หรือ CR14 เมื่อเป็นส่วนหนึ่งของวงแหวนอะโรมาติกหรือไม่ใช่อะโรมาติกหรืออาจเพิ่มเติมเป็น CR14R15 เมื่อเป็นส่วนหนึ่งของวงแหวนที่ไม่ใช่อะโรมาติก; X3 และ X5 คือ N หรือ C อย่างเป็นอิสระ; Y1 คือ หมู่เชื่อมต่อที่มี 0 ถึง 4 อะตอม ซึ่งแต่ละอะตอมถูกเลือกอย่างอิสระจาก N, NR13, O, S(O)X, CO และ CR14 เมื่อเป็นส่วนหนึ่งของวงแหวนอะโรมาติกหรือไม่ใช่อะโรมาติกหรืออาจเป็น CR14R15 เพิ่มเติมเมื่อเป็นส่วนหนึ่งของวงแหวนที่ไม่ใช่อะโรมาติก; Y2 คือ หมู่เชื่อมต่อที่มี 2 ถึง 6 อะตอม, แต่ละอะตอมของ Y2 เลือกได้อย่างอิสระจาก N, NR13,	วง A คือ (1) aryl ซึ่งอาจมีหนึ่งหมู่แทนที่หรือมากกว่า, หรือ (2) heterocyclyl ซึ่งอาจมีหนึ่งหมู่แทนที่หรือมากกว่า; คำนิยาม Heterocyclyl: “เว้นแต่จะระบุค่าไว้เป็นอย่างอื่น “heterocyclyl” และ “วงheterocyclic” ประกอบด้วย วงแหวนอิมัลด์โมโนไซคลิกและวงแหวนอิมัลด์ bicyclic ที่มี 4-ถึง 10 เหลี่ยม”

WO/2010/045987 (D3) ข้อถือสิทธิที่ 1	เลขที่คำขอ 1701000962 ข้อถือสิทธิที่ 1 และ 3
O, S(O)X, CO, CR14 เมื่อส่วนของวงแหวนอะโรมาติกหรือวงแหวนนอนอะโรมาติกหรืออาจเป็น CR14R15 เพิ่มเติมเมื่อส่วนของวงแหวนนอนอะโรมาติก; แต่ละ R14 และ R15 ถูกเลือกได้อย่างอิสระจาก: H; (C1-2)alkylthio; ฮาโล; carboxy(C1-2)alkyl; (C1-2)alkyl; (C1-2)alkoxycarbonyl; (C1-2)alkylcarbonyl; (C1-2)alkoxy (C1-2)alkyl; ไฮดรอกซี; hydroxy(C1-2)alkyl; (C1-2)alkoxy; ไนโตร; ไฮยาโน; คาร์บอกซี; อะมิโน หรือ aminocarbonyl optionally mono หรือ di-substituted โดย (C1-2)alkyl	

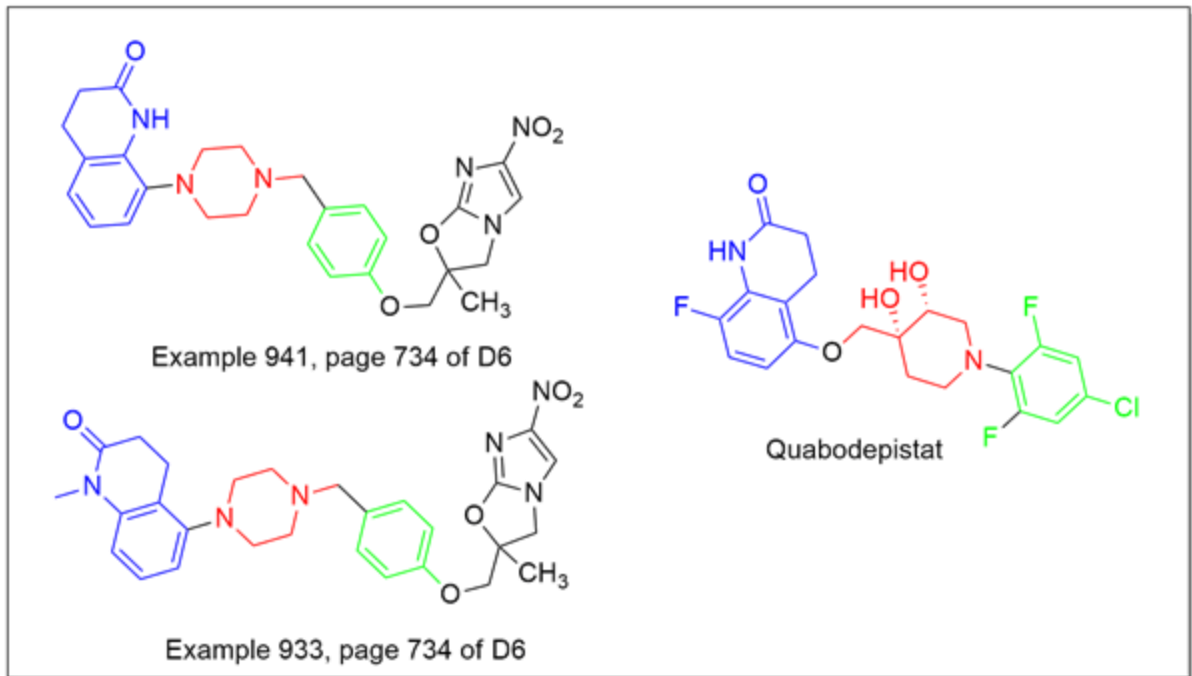
สารประกอบที่เลือกได้ถูกเปิดเผยไว้แล้วในเอกสารหมายเลข D3 คุณสมบัติของสารประกอบเฮเทอโรไซคลิกแบบพิวรีน ซึ่งสามารถมีการแทนที่ด้วยฮาโลเจน โดยเน้นฟลูออรีน ตามที่แสดงในตัวอย่างที่ 21 (หน้าที่ 49, D3) (รูปที่ 8)



รูปที่ 8. ความเหมือนหรือคล้ายคลึงกันระหว่างสารประกอบตามตัวอย่างที่ 21 จากเอกสารหมายเลข D3 และ Quabodepistat (ตัวอย่างที่ 260 จากคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องนี้)

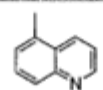
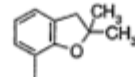
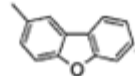
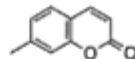
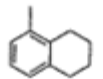
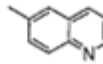
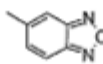
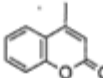
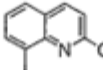
ยิ่งไปกว่านั้น เอกสารหมายเลข D6 (WO2005042542) เปิดเผยสารประกอบที่ได้มาจาก dihydroquinolinone ที่มีฤทธิ์ต้านแบคทีเรียต่อวัณโรค *Mycobacterium tuberculosis* และ

Mycobacterium tuberculosis ที่ดื้อต่อยาหลายชนิด (รูปที่ 9 สารประกอบที่เลือกตามเอกสารหมายเลข D6, ตารางที่ 114, หน้าที่ 734)



รูปที่ 9. การเปรียบเทียบสารประกอบที่ 941 และ 933 จากเอกสารหมายเลข D6 และ Quabodepistat
(ในคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องนี้)

เอกสารหมายเลข D6 ยังเปิดเผยสารประกอบที่มี วงแหวน piperidine ตรงกลาง และหมู่ quinolyloxy ดังแสดงไว้ในรูปที่ 10 (สารประกอบที่ 611, 617, 621; ตารางที่ 72, หน้าที่ 699, เอกสารหมายเลข D6)

Example	R1	R2	MS(M+1)
611	-CH ₃		516
612	-CH ₃		535
613	-CH ₃		466
614	-CH ₃		555
615	-CH ₃		533
616	-CH ₃		519
617	-CH ₃		516
618	-CH ₃		506
619	-CH ₃		507
620	-CH ₃		
621	-CH ₃		530

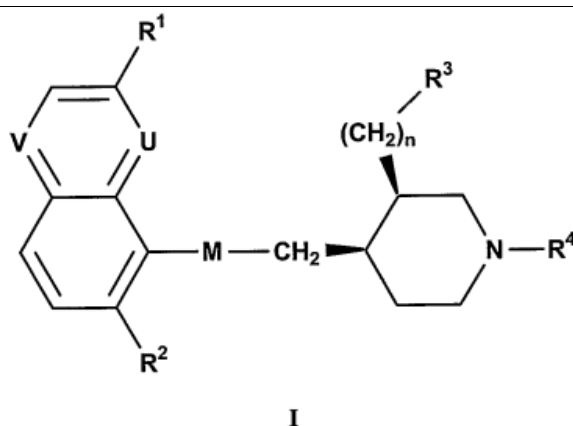
รูปที่ 10. สารประกอบ 611, 617, 621 ถูกเปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข D6, ตารางที่ 72

ดังนั้น เอกสารหมายเลข D3, D4 และ D6 แสดงให้เห็นว่าสารประกอบที่ได้จากควิโนโลนมีประโยชน์ในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียและโดยเฉพาะการติดเชื้อที่เกิดจาก *Mycobacterium tuberculosis* (เอกสารหมายเลข D3, เอกสารหมายเลข D6) เอกสารหมายเลข D6 ยังเปิดเผยสารประกอบที่มีวงแหวน piperidine ตรง

กลาง ดังนั้น ความแตกต่างหลักระหว่างสารประกอบตามเอกสารหมายเลข D6 และสิ่งที่ได้เปิดเผยไว้ในคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องนี้ เป็นเพียงโมติส่วนปลาย ในที่นี้เรียกว่า “วง A”

อย่างไรก็ตาม ฟีนิลที่ถูกแทนที่เป็น “วงแหวน A” ได้ถูกเปิดเผยไปก่อนหน้านี้แล้วในสารประกอบตามเอกสารหมายเลข D2 (WO2006134378) และ D5 (WO/2006/038172)

เอกสารหมายเลข D5 เปิดเผยสารประกอบที่ได้มาจาก piperidine ได้รับการยอมรับสำหรับประสิทธิภาพของพวกมันในการเป็นสารต้านจุลชีพ โดยเฉพาะอย่างยิ่งต่อสเปกตรัมของแบคทีเรียที่เรียกว่ายาหลายกลุ่มยา; ที่ประกอบด้วยสารที่ติดเชื้อที่เกิดจาก *Mycobacterium tuberculosis* (บรรทัดที่ 32, หน้าที่ 17, เอกสารหมายเลข D5) สูตรทั่วไปสำหรับสารประกอบ piperidine ระบุไว้ในรูปที่ 11



ที่ซึ่ง

U แทน CH และ V แทน N;

M แทน CH₂CH₂, CH(OH)CH(OH), CH(OH)CH₂ or OCH₂;

R₁ แทน alkoxy;

R₂ แทน ไฮโดรเจน หรือ ฮาโลเจน;

R₃ แทน carboxy, hydroxy หรือ aminocarbonyloxy;

R₄ แทน arylalkyl, aryl-S(O)m-alkyl, heteroarylalkyl,

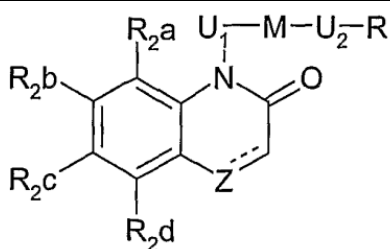
heteroarylaminocarbonylalkyl, heteroaryl-S(O)m-alkyl หรือ CH₂-CH=CH-aryl;

n คือ จำนวนเต็มระหว่าง 0 และ 3; และ m คือ 0

รูปที่ 11. โครงสร้างแบบมาร์คุซจากเอกสารหมายเลข D5
(เหมือนหรือคล้ายคลึงกับคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องนี้แสดงไว้เป็นตัวแทน)

ดังที่ได้แสดงไว้ก่อนหน้านี้ สารประกอบตามเอกสารหมายเลข D5 มีควิโนลีน (ถูกแทนที่อย่างเลือกได้ด้วย fluoro), วง piperidine ตรงกลาง (ถูกแทนที่อย่างเลือกได้ด้วย hydroxy) และ arylalkyl เป็นวง A ตามคำจำกัดความที่ให้ไว้ในเอกสารหมายเลข D5 arylalkyl (ยกตัวอย่างเช่น phenyl alkyl) สามารถถูกแทนที่ด้วยหนึ่งหมู่ฮาโลเจนหรือมากกว่า (หน้าที่ 5-7 เอกสารหมายเลข D5) ดังนั้น ความแตกต่างหลักระหว่างสารประกอบจากคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกโต้แย้งนี้กับสารประกอบจากเอกสารหมายเลข D5 คือการมีอยู่ของโครงสร้าง quinoline แทนที่ quinolinone/quinolone

เอกสารหมายเลข D2 เปิดเผยสารประกอบที่มีฤทธิ์ด้านแบคทีเรียที่กว้างต่อสายพันธุ์ที่ดื้อต่อยาหลายชนิดแสดงโดยสูตร II (หน้าที่ 4, เอกสารหมายเลข D2) ที่มีความเหมือนทางโครงสร้างกับสารประกอบตามคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกโต้แย้งนี้ ดังแสดงไว้ใน รูปที่ 12



II

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

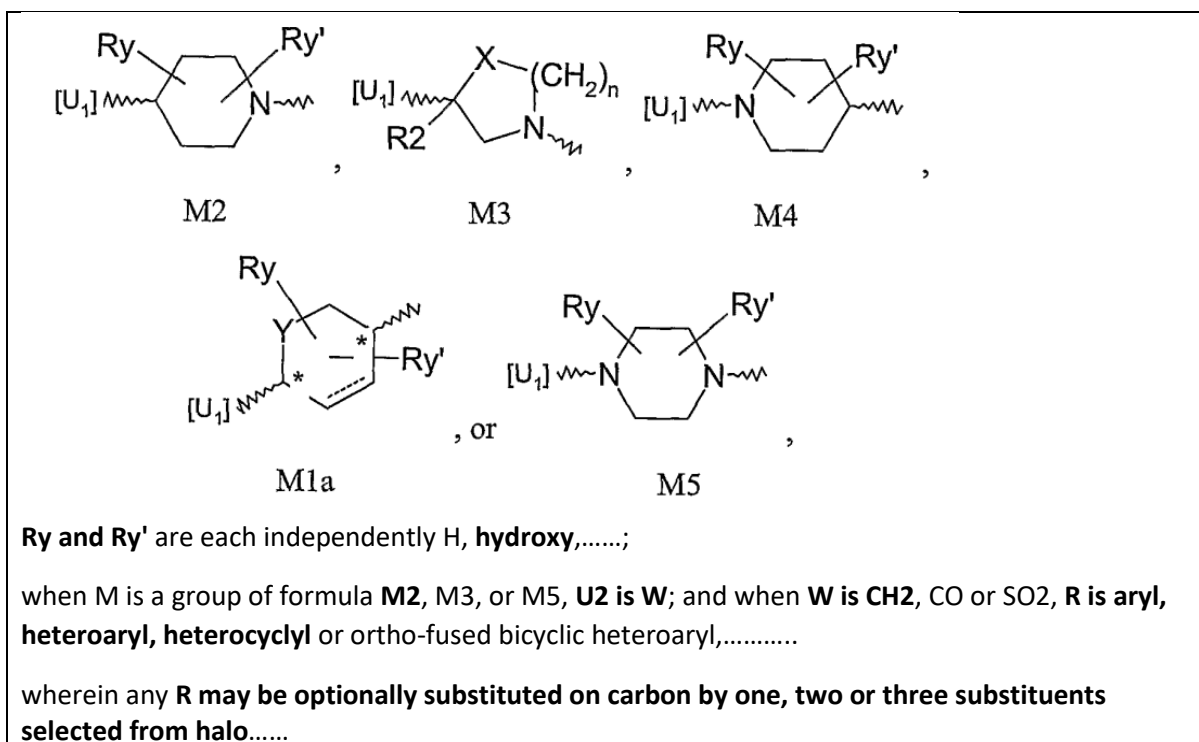
R2a, R2b, R2c, and R2d are each independently H, fluoro, chloro, cyano, (C1- C6)alkyl, halo(C1- C6)alkyl, halo(C1-C6)alkoxy, (C1-C6)alkoxy;

"---- " is a bond or is absent;

Z is **CH** or **N** when "---- "is a bond, or **Z** is **O** or **NH** when "---- " is absent;

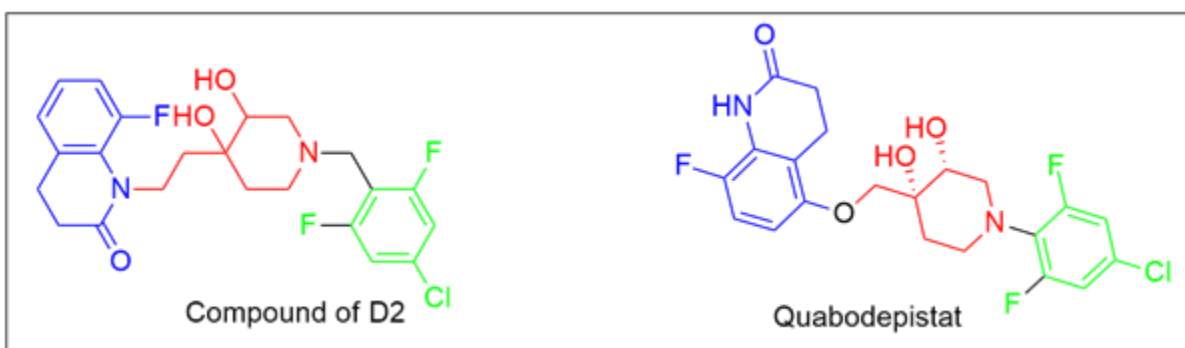
U₁ is **CRaRb-CRcRd** or **CRaRb-CRcRd-CReRf**, wherein **Ra, Rb, Rc, Rd, Re** and **Rf** are each **independently hydrogen** or (C1-C6)alkyl;

M is a group of formula **M1a** or **M2-M5**:



รูปที่ 12: โครงสร้างแบบมาร์คุซตามเอกสารหมายเลข D2
(ความเหมือนหรือคล้ายคลึงกันจะแสดงด้วยตัวหนา)

สูตร II เปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข D2 ประกอบด้วยสารประกอบ dihydroquinolinone moiety, วงแหวน dihydroxypiperidine ตรงกลาง และ halo-substituted aryl ดังนั้น สารประกอบที่ได้มาจากสูตรแบบมาร์คุซ II ถูกเปิดเผยไว้แล้วในเอกสารหมายเลข D2 มีความเหมือนหรือคล้ายคลึงกันอย่างมากในโครงสร้างกับสารประกอบที่เลือกที่ได้เปิดเผยไว้ในคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องนี้, ดังแสดงไว้ใน รูปที่ 13



รูปที่ 13. ความเหมือนหรือคล้ายคลึงกันระหว่างสารประกอบที่เป็นไปได้ที่ได้จากสูตรแบบมาร์คุซ II จากเอกสารหมายเลข D2 และ Quabodepistat (ในคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องนี้)

จากองค์ความรู้ก่อนหน้านี้ที่บ่งชี้ถึงประสิทธิภาพของสารประกอบที่มีโครงสร้างควิโนลิโนน (เอกสารหมายเลข D2-D4, D6) มีวงแหวนไพเพอริดีนตรงกลาง (เอกสารหมายเลข D2, D5-D6) และมีแอริลที่มีหมู่แทนที่ส่วนปลาย (เอกสารหมายเลข D2, D5) ในการเป็นสารต้านแบคทีเรีย ดังนั้น บุคคลผู้มีความชำนาญในศิลปะวิทยาการจึงอาจพิจารณาอย่างสมเหตุสมผลในการลองปรับเปลี่ยนในสารประกอบหลัก, ที่อธิบายไว้ในเอกสารศิลปะก่อนหน้านี้อื่น ๆ เพื่อให้ได้สารประกอบตามคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องยิ่งขึ้น

เมื่อพิจารณาถึงการเปิดเผยของเอกสารหมายเลข D3 และ D6 เกี่ยวกับสารประกอบที่มีคุณสมบัติต้านวัณโรค มันเป็นเหตุผลที่ผู้เชี่ยวชาญในสาขานี้จะมีแรงจูงใจในการพิจารณาสารประกอบชนิดนี้เป็นตัวเลือกหลักสำหรับการค้นคว้าเพิ่มเติมและการประยุกต์ใช้ที่อาจเกิดขึ้นได้

ตามคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องยิ่งขึ้น ปัญหาที่ต้องแก้ไขคือการจัดหาสารประกอบที่มีฤทธิ์ต้านแบคทีเรียที่ยอดเยียมต่อ *Mycobacterium tuberculosis* และ *Mycobacterium tuberculosis* ที่ดื้อต่อยาหลายขนาน คำขอรับสิทธิบัตรนี้ได้จัดให้มีการทดสอบทางชีวภาพ 2 อย่าง ดังนี้ (หน้าที่ 423-426):

“1. Antibacterial test - agar plate dilution method

Strain: *M. tuberculosis* H37Rv

Compound 259

MIC less than 0.39 $\mu\text{g/ml}$

2. Antibacterial test - agar dilution method

Strain: *M. tuberculosis* Kurono

Compound 1, 14, 17, 49, 52, 85, 102, 130, 138, 139, 152, 175, 194, 206, 214, 251, 252, 259, 260, 265, 288, 347, 361, 364, 369, 372, 399, 404, 419, 446, 447, 448, 449, 450, 454, 460, 463, 465, 469, 471, 473, 476, 477.

MIC less than 0.39 $\mu\text{g/ml}$ ”

ทั้งนี้ เอกสารหมายเลข D3 และ D6 เปิดเผยสารประกอบที่เกี่ยวข้องทางโครงสร้างสำหรับการรักษาการติดเชื้อวัณโรคและการทดสอบสารประกอบต่อสายพันธุ์เดียวกันของเชื้อวัณโรค โดยเฉพาะเอกสารหมายเลข D6 มีเป้าหมายที่จะให้สารประกอบที่มีการออกฤทธิ์ที่ดีเยี่ยมต่อแบคทีเรียของเชื้อ *M. tuberculosis* และ *M. tuberculosis* ที่ดื้อต่อยาหลายขนาน (หน้าที่ 7, เอกสารหมายเลข D6)

เอกสารหมายเลข D3 ทดลองสารประกอบ 9 ตัว ด้วยการทดสอบการยับยั้งสายพันธุ์ H37Rv; ที่ซึ่งสารประกอบ 5 ตัวแสดงค่า MIC 0.2 µg/mL หรือต่ำกว่า (หน้าที่ 62-63, เอกสารหมายเลข D3) เอกสารหมายเลข D6 ทดสอบสารประกอบหลายชนิด ดังนี้:

“1. Antibacterial test - agar plate dilution method

Strain: M. tuberculosis H37Rv

Compound 129

MIC 0.0015 µg/ml

2. Antibacterial test - agar plate dilution method

Strain: M. tuberculosis Kurono

97 Compounds

94/97 showed MIC values less than 0.1 µg/ml”

ดังนั้น ตามเอกสารหมายเลข D3 และ D6 แสดงให้เห็นฤทธิ์ต้านแบคทีเรียของสารประกอบตามค่าขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องนี้ (MIC) a เหมือนหรือต่ำกว่าสารประกอบที่เปิดเผยไว้ก่อนหน้านี้ ยิ่งไปกว่านั้น ขณะที่ผู้ขอรับสิทธิบัตรมีจุดมุ่งหมายเพื่อให้มีสารประกอบที่มีฤทธิ์ต้านแบคทีเรียต่อสายพันธุ์ TB ที่ดื้อต่อยาหลายขนาน, การทดสอบดำเนินการกับสายพันธุ์ *Mycobacterium tuberculosis* สองสายพันธุ์ คือ H37Rv และ Kurono ที่มีความไวต่อยาไรแฟมพิซิน²

ผู้ขอรับสิทธิบัตรไม่ได้แสดงข้อดีอื่นใดของสารประกอบที่เกี่ยวข้องกับสิ่งที่ได้อธิบายไว้ในรายละเอียดการประดิษฐ์:

“In addition, the applicant describes that the compounds:

- shows not only the activities in vitro but also the activities in vivo in oral administration because the administered compound is favorably distributed in lung tissues which are the primary organ infected with the mycobacterial infectious disease;

² Matsumoto M, Hashizume H, Tomishige T, Kawasaki M, Tsubouchi H, et al. (2006) OPC67683, a nitro-dihydroimidazoazole derivative with promising action against tuberculosis in vitro and in mice. PLoS Med 3(11): e466. doi:10.1371/journal.pmed.0030466

- does not induce diarrhea as seen in known antibacterial agents with a wide spectrum for common bacteria such as gram-positive bacteria and gram-negative bacteria, and thereby may become a medicinal substance which allows for a long-term administration;

- is effective for intracellular parasitic bacteria such as human-origin tuberculosis bacteria which is parasitic in macrophage, and has a stronger bactericidal activity in a low concentration even in a bactericidal test than conventional antitubercular agents. It is thus expected that the relapse rate in tuberculosis will be reduced, which eventually allows for a short-term chemotherapy;

- shows a low inhibitory activity against a drug-metabolizing enzyme, a low possibility for an enzyme induction of CYP3A, and a low concern about drug interaction. Thus, the compound is expected for a combination use with conventional drugs or HIV drugs.

- In addition, Compound (1) has a lower toxicity than conventional drugs, and hence the compound is also expected for long-term use in the treatment for latent tuberculosis”

(ตามรายละเอียดการประดิษฐ์ของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกละเมิดนี้)

สรุปได้ว่า: ตามสิ่งที่เปิดเผยไว้แล้วในเอกสารหมายเลข D2-D6 ทำให้บุคคลที่มีทักษะในศิลปวิทยาการแขนงนี้สามารถได้มาซึ่งสารประกอบตามคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกละเมิดนี้ ดังนั้นข้อถ้อยสิทธิที่ 1-22 จึงขาดขั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น ไม่สมควรได้รับสิทธิบัตร

นอกจากนี้ในประเด็น การออกแบบยา: การคัดกรอง พบว่า Quabodepistat ถูกระบุโดยผ่านการคัดกรองฟีนไทป์จากโครงสร้างแกนที่เป็น carbostyryl (หรือ 2-quinolone) (Hariguchi N, และคณะ; Antimicrob Agents Chemother. 2020 พฤษภาคม 21;64(6):e02020-19. doi: 10.1128/AAC.02020-19)

ส่วนเพิ่มเติมที่ได้รับการพัฒนาขึ้นนั้นขาดขั้นการประดิษฐ์เนื่องจากความรู้ทั่วไปที่ทราบกันดีอยู่แล้ว เพราะเป็นเพียงแค่การระบุสารประกอบจากไลบรารีที่แสดงจากโครงสร้างแกนที่เป็นที่รู้จักและวิธีการดำเนินการที่ทราบกันดีอยู่แล้ว ซึ่งไม่ถือว่าเป็นการประดิษฐ์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งตามกฎหมายของประเทศไทย “การค้นพบ” นั้นไม่ถือว่าเป็นการประดิษฐ์

ตามที่กล่าวไว้ก่อนหน้านี้ ศิลปะวิทยาการก่อนหน้านี้ตามเอกสารหมายเลข D2-D6 ได้เปิดเผยสารประกอบที่เกี่ยวข้องทางโครงสร้างกับฤทธิ์ต้านแบคทีเรียสำหรับสารพันธุ์ที่ดื้อต่อยาหลายขนาน ความรู้ทั่วไปได้เน้นย้ำถึงการมีอยู่ของ quinolone และโดยเฉพาะอย่างยิ่งของ 2-quinolone (หรือ carbostyryl) ในสารประกอบที่มีฤทธิ์ต้านแบคทีเรีย ตามตัวอย่างใน Thumar และคณะ, 2011 (หน้าที่ 75, ส่วนคำนำ)³ :

“The carbostyryl (2-quinolone) skeleton is a fertile source of biologically important molecules possessing a wide spectrum of biological and pharmacological activities, such as antimicrobial (Jayashree et al., 2009, Creaven et al., 2010), antiproliferative (Chen et al., 2007), antithrombotic (Buchanan et al., 1989), anti-hepatitis B (Cheng et al., 2008), anti-HIV (Zhang et al., 2003), anti-tumor (Joseph et al., 2002), antioxidative activity (Chung and Woo, 2001) and cytotoxicity against human”

ควิโนโลนสามารถถูกพิจารณาเป็น “โครงสร้างพิเศษ”: โครงสร้างโมเลกุลที่มีคุณสมบัติการยึดเกาะที่หลากหลาย เช่นที่ว่าโครงสร้างเดียวที่สามารถให้ลิแกนด์ที่มีศักยภาพและเฉพาะเจาะจงสำหรับเป้าหมายทางชีวภาพที่หลากหลายผ่านการดัดแปลงหมู่ฟังก์ชัน⁴ โครงสร้างพิเศษแสดงจุดเริ่มต้นที่น่าสนใจอย่างชัดเจนสำหรับการออกแบบไลบรารีแบบผสมผสาน

ดังนั้น บุคคลที่มีความชำนาญในศิลปะวิทยาการจะสามารถพิจารณาสารประกอบแทนที่มีโครงสร้างควิโนโลนเป็นจุดเริ่มต้นสำหรับการจำแนกสารประกอบที่มีฤทธิ์ต้านแบคทีเรียที่ดื้อต่อเชื้อแบคทีเรียวัณโรคและแบคทีเรียวัณโรคที่ดื้อต่อยาหลายขนาน

การคัดกรองไลบรารีสารประกอบเป็นวิธีที่รู้จักกันดีในการค้นพบสารประกอบสำหรับรักษาการติดเชื้อแบคทีเรีย และโดยเฉพาะอย่างยิ่งวัณโรค การคัดกรองปริมาณงานสูง (HTS) ขึ้นกับเซลล์ทั้งตัวของ Mtb ถูก

³ Thumar, Patel Synthesis, characterization, and antimicrobial evaluation of carbostyryl derivatives of 1H-pyrazole, Saudi Pharmaceutical Journal, Volume 19, Issue 2, 2011, Pages 75-83, ISSN 1319-0164

⁴ DeSimone RW, Currie KS, Mitchell SA, Darrow JW, Pippin DA. Privileged structures: applications in drug discovery. Comb Chem High Throughput Screen. 2004 Aug;7(5):473-94. doi: 10.2174/1386207043328544. PMID: 15320713.

พัฒนาขึ้นเพื่อระบุสารประกอบที่ถูกโจมตีที่มีฤทธิ์ยับยั้งที่มีประสิทธิภาพ และปรากฏเป้าหมายใหม่ต่อมา ที่สำคัญแนวทางนี้นำไปสู่การค้นพบยาต้านวัณโรคอื่นๆ เช่น Bedaquiline⁵, Delamanid⁶ และ Pretomanid⁷

เอกสารหมายเลข D7 (Cristophe, 2009) อธิบายการคัดเลือกไลบรารีของ 57,000 โมเลกุลขนาดเล็ก ซึ่งนำไปสู่การระบุสารประกอบใหม่ตลอดจนบางตัวมีความเหมือนหรือคล้ายคลึงทางโครงสร้างกับยาต้านเชื้อวัณโรคที่เป็นที่รู้จักกัน ยิ่งไปกว่านั้นเอกสารหมายเลข D7 นำไปสู่การระบุ DrpE1 เป็นเป้าหมายที่ยามุ่งเป้า DrpE1 คือเอนไซม์ที่ทำงานร่วมกับ DprE2 เพื่อสังเคราะห์ฟิโคไรเซอร์อะราบินโนที่มีเอกลักษณ์สำหรับ lipoarabinomannan และ arabinogalactan, หน่วยโครงสร้างที่จำเป็นของผนังเซลล์ของมัยโคแบคทีเรีย⁸

สารประกอบที่เลือกตามคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกโต้แย้งนี้, พบว่า Quabodespitat, มุ่งเป้าที่เอนไซม์ DrpE1 โดย DrpE1 ถูกระบุว่าเป็นเป้าหมายในการทดสอบการคัดกรองต่าง ๆ ซึ่งบ่งชี้ว่าเป็น “เป้าหมายที่ไม่เฉพาะเจาะจง” และถูกชี้ว่าเป็นเป้าหมายที่สามารถใช้ยาต้านจุลชีพได้เนื่องจากตั้งอยู่ในเพอริพลาซึมของแบคทีเรียและมีอยู่เฉพาะในโปรคาริโอต

การพิจารณาว่าควิโนโลนมี “โครงสร้างพิเศษ” โดยการสำรวจไลบรารีของโมเลกุลที่มีโครงสร้างพิเศษสำหรับการกระทำต่อเป้าหมายบางอย่าง ที่ประกอบด้วยการค้นหาและสำรวจสิ่งที่มีอยู่แล้วแต่ไม่เคยรู้จักมาก่อนนั้นถือว่าเป็นเพียงการค้นหา

ดังนั้น จึงเป็นที่ชัดเจนสำหรับผู้เชี่ยวชาญในสาขานี้ว่าการคัดกรองกลุ่มของสารประกอบที่ได้จากควิโนโลนสามารถนำไปสู่การระบุสารประกอบที่มีฤทธิ์ต้านวัณโรคได้ ในแง่นี้ การใช้เครื่องมือที่เป็นที่รู้จักกันอย่างแพร่หลายในแง่ของศิลปะวิทยาการเพื่อค้นพบสารประกอบที่มีฤทธิ์ต้านวัณโรคนั้นไม่ถือเป็นสิ่งประดิษฐ์ใหม่ ไม่สมควรได้รับสิทธิบัตร

1.3 ขาดการเปิดเผยที่เพียงพอ (ข้อถ้อยสิทธิที่ 1-22)

1.3.1 ข้อถ้อยสิทธิแบบมาร์คุช (ข้อถ้อยสิทธิ 1-10)

⁵ Andries, K.; et al. A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis*. *Science* 2005, 307, 223–227.

⁶ Matsumoto, M.; et al. OPC-67683, a nitro-dihydro-imidazooxazole derivative with promising action against tuberculosis in vitro and in mice. *PLoS Med.* 2006, 3, e466.

⁷ Stover, C.K.; et al. A small-molecule nitroimidazopyran drug candidate for the treatment of tuberculosis. *Nature* 2000, 405, 962–966.

⁸ Mikusová, K.; et al. Decaprenylphosphoryl arabinofuranose, the donor of the D-arabinofuranosyl residues of mycobacterial arabinan, is formed via a two-step epimerization of decaprenylphosphoryl ribose. *J. Bacteriol.* 2005, 187, 8020–8025.

คำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องนี้ ตั้งใจที่จะอ้างสิทธิในสารประกอบที่เป็นไปได้จำนวนมากภายใต้สูตรแบบมาร์คุช (1) (ข้อถ้อยสิทธิที่ 1-10) จากสารประกอบที่เป็นไปได้นับพันชนิด, มีลักษณะเฉพาะเพียง 480 รายการ, โดยวิเคราะห์สารประกอบเพียง 43 ชนิดสำหรับฤทธิ์ทางชีวภาพ (ฤทธิ์ต้านแบคทีเรียต่อ *Mycobacterium tuberculosis*)

ทั้งนี้ ข้อถ้อยสิทธิที่ 1-10 ไม่ได้อธิบายรายละเอียดไว้อย่างเพียงพอ เนื่องจากผู้ขอรับสิทธิบัตรได้ทดสอบองค์ประกอบที่เป็นไปได้เพียงไม่กี่รายการของกลุ่มเท่านั้น ความครอบคลุมของสิทธิบัตรจึงควรจำกัดอยู่เพียงสิ่งที่ใช้ทำการทดสอบฤทธิ์จริงตามที่เปิดเผยในรายละเอียดการประดิษฐ์

สรุปได้ว่า: ข้อถ้อยสิทธิที่ 1-10 ขาดการเปิดเผยที่เพียงพอ ไม่เป็นไปตามมาตรา 17 แห่งพระราชบัญญัติสิทธิบัตร

1.3.2 ขาดการเปิดเผยที่เพียงพอเกี่ยวกับโปรไฟล์ทางเภสัชวิทยาของสารประกอบที่เลือก (ข้อถ้อยสิทธิที่ 11-12)

ผู้ขอรับสิทธิบัตรแสดงการทดสอบฤทธิ์ต้านแบคทีเรียในหลอดทดลองเพียงการทดสอบเดียวของสารประกอบที่เลือกตามที่ได้กล่าวถึงหมายเลข 43 คำขอรับสิทธิบัตรฉบับที่ถูกต้องนี้ไม่ได้ให้การวิเคราะห์เปรียบเทียบใดๆ เกี่ยวกับฤทธิ์ทางชีวภาพกับสารประกอบตามศิลปะวิทยาการก่อนหน้า (เช่นตามเอกสารหมายเลข D3, D6) ยิ่งไปกว่านั้น การทดสอบทางชีวภาพดำเนินการกับสายพันธุ์ *Mycobacterium tuberculosis* สองสายพันธุ์ (H37Rv และ Kurono) ที่มีความไวต่อ rifampicin⁹

ดังนั้น ไม่มีข้อมูลเพียงพอที่จะสนับสนุนวิธีแก้ปัญหาที่แท้จริงสำหรับปัญหาทางเทคนิคที่ถูกกล่าวถึง: “เพื่อให้มีสารประกอบที่มีฤทธิ์ต้านแบคทีเรียที่ดีเยี่ยมต่อแบคทีเรียวัณโรค (tuberculosis bacteria) และแบคทีเรียวัณโรคที่ดื้อต่อยาหลายชนิด; และยังต้านเชื้อมัยโคแบคทีเรียที่ไม่ใช่วัณโรค”

สรุปได้ว่า: ข้อถ้อยสิทธิที่ 11-12 ขาดการเปิดเผยที่เพียงพอ ไม่เป็นไปตามมาตรา 17 แห่งพระราชบัญญัติสิทธิบัตร

1.3.3 การพิจารณา “ผลทางเทคนิคที่ไม่คาดคิด”

พบว่า ไม่มีการแสดงผลลัพธ์ที่แน่ชัดในคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องนี้ว่า สารประกอบของข้อถ้อยสิทธิที่ 1-22 จะเพิ่มผลทางเทคนิคที่ไม่คาดคิด ซึ่งอาจส่งผลในการปรับปรุงการดูดซึมและการกระจายตัวของยาใน

⁹ Matsumoto M, Hashizume H, Tomishige T, Kawasaki M, Tsubouchi H, et al. (2006) OPC67683, a nitro-dihydroimidazo[4,5-b]pyridine derivative with promising action against tuberculosis in vitro and in mice. PLoS Med 3(11): e466. doi:10.1371/journal.pmed.0030466

ร่างกาย (pharmacokinetics) และ/หรือผลของยาในร่างกาย (pharmacodynamics) เมื่อเปรียบเทียบกับสารประกอบที่ได้เปิดเผยไว้ก่อนหน้านี้ใน D1-D6 การตรวจสอบการทดลองมีความสำคัญเพื่อพิสูจน์ความก้าวหน้าของเทคโนโลยี รายละเอียดการประดิษฐ์ตามคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องนี้ไม่ได้แสดงแบบจำลองการทดลองที่สองเพื่อยืนยันผลลัพธ์ หรือแม้กระทั่งผลการทดลองในร่างกาย (in vivo) เพื่อพิสูจน์การปรับปรุงในผลของยาในร่างกาย

แม้จะมีเพียงผลการทดลองในหลอดทดลอง (in vitro) การทดสอบที่ดำเนินการไม่ได้นำไปเปรียบเทียบกับสารประกอบใด ๆ ใน D1-D6 นอกจากนี้ ผลลัพธ์ที่นำเสนอทั้งหมดมีค่า MIC (ความเข้มข้นยับยั้งต่ำสุด <0.39 ug/mL) เดียวกัน ทำให้ไม่สามารถเชื่อมโยงกับสิ่งที่ขอรับความคุ้มครองในการใช้ในมนุษย์ได้ ทำให้ขาดการเปิดเผยที่เพียงพอในการพิสูจน์ผลทางเทคนิคที่ไม่คาดคิดหรือโปรไฟล์ทางเภสัชวิทยาที่ดีขึ้น

2. ข้อถือสิทธิองค์ประกอบ (ข้อถือสิทธิที่ 23 และ 24)

2.1 ขาดขั้นการประดิษฐ์

ข้อถือสิทธิมีจุดมุ่งหมายเพื่อคุ้มครององค์ประกอบทางเภสัชกรรมทั่วไปที่ประกอบด้วยสารประกอบตามข้อถือสิทธิที่ 1-22 ข้อใดข้อหนึ่ง สารเตรียมขององค์ประกอบทางเภสัชกรรม (สูตรตำรับ) ต้องใช้เทคนิคและสารประกอบที่รู้จักกันโดยทั่วไปแก่บุคคลผู้มีความชำนาญในสาขาเภสัชกรรม¹⁰ ทั้งนี้ ผู้ขอรับสิทธิบัตรไม่ได้ให้ข้อมูลใดๆเกี่ยวกับองค์ประกอบทางเภสัชกรรมที่อ้างสิทธิในส่วนที่เกี่ยวข้องกับสิ่งที่เป็นส่วนหนึ่งของความรู้ทั่วไปสำหรับบุคคลที่มีทักษะในศิลปวิทยาการแขนงนี้ ดังนั้น ข้อถือสิทธิที่ 23 และ 24 ไม่ได้แสดงถึงขั้นการประดิษฐ์

สรุปได้ว่า: ข้อถือสิทธิที่ 23 และ 24 ขาดขั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น ไม่สมควรได้รับสิทธิบัตร

2.2 ขาดการเปิดเผยที่เพียงพอ

องค์ประกอบทางเภสัชกรรมตามคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องนี้ไม่ได้รับการอธิบายอย่างเพียงพอตามที่เขียนบรรยายไว้ในหน้า 146 ว่า

“สูตรผสมทางการแพทย์/องค์ประกอบทางเภสัชกรรมที่ประกอบด้วยส่วนประกอบแอคทีฟสารประกอบ (1) ในการประดิษฐ์นี้ถูกแสดงไว้ด้านล่างนี้.....ปริมาณของสารประกอบ (1) ในการประดิษฐ์นี้มีในสูตรผสมทางการแพทย์ไม่ถูกจำกัดและโดยเป็นทางเลือก อาจถูกปรับด้วยช่วงที่กว้าง เป็นที่เหมาะสมว่าสูตรผสมทางการแพทย์โดยปกติประกอบด้วย 1-70% โดยน้ำหนักของสารประกอบ (1) ในการประดิษฐ์นี้” (หน้าที่ 146-148, ของคำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ 1701000962)

¹⁰ UNDP. Guidelines for the examination of patent applications relating to pharmaceuticals, 2016.

รายละเอียดการประดิษฐ์ตามคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องนี้ มีความคลุมเครือและไม่ได้ระบุอย่างชัดเจนว่าองค์ประกอบทางเภสัชกรรมใดที่ถูกนำมาใช้หรืออธิบายส่วนเติมเนื้อมาที่จะนำมาใช้ ดังนั้นจึงไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนเกี่ยวกับองค์ประกอบทางเภสัชกรรมที่มุ่งเป้าไปที่การปกป้องตามข้อถ้อยสิทธิที่ 23 และ 24

สรุปได้ว่า: ข้อถ้อยสิทธิที่ 23-24 ขาดการเปิดเผยที่เพียงพอ ไม่เป็นไปตามมาตรา 17 แห่งพระราชบัญญัติสิทธิบัตร

3. วิธีการบำบัดรักษา (ข้อถ้อยสิทธิที่ 1, 2 และ 24) (หมายเหตุ ข้อถ้อยสิทธิที่ 24 สามารถตีความว่า ข้อถ้อยสิทธิทั้งในองค์ประกอบและวิธีการรักษา)

3.1 วิธีการบำบัดรักษา

ตามคู่มือการตรวจสอบคำขอรับสิทธิบัตรการประดิษฐ์และอนุสิทธิบัตร ฉบับปี พ.ศ. 2562 ในหมวด 5 การตรวจสอบคำขอรับสิทธิบัตรการประดิษฐ์และอนุสิทธิบัตรทางเคมีและเภสัชภัณฑ์ หน้าที่ 23 ระบุว่า “วิธีการบำบัดรักษา” ไม่ได้รับการคุ้มครองสิทธิบัตร ตามมาตรา 9(4) ดังนั้น ตามข้อถ้อยสิทธิที่ 1, 2 และ 24 ซึ่งมีจุดมุ่งหมายเพื่อคุ้มครองวิธีการบำบัดรักษา จึงขัดต่อมาตรา 9(4) ไม่ควรได้รับการอนุมัติให้สิทธิบัตร

3.2 ขาดการประยุกต์ใช้ทางอุตสาหกรรม

ตามที่ UNDP (United Nations Development Programme) หรือ โครงการพัฒนาแห่งสหประชาชาติ ซึ่งเป็นหน่วยงานขององค์การสหประชาชาติ (United Nations) ได้มีการจัดทำเอกสารเกี่ยวกับแนวทางการตรวจสอบคำขอรับสิทธิบัตรที่เกี่ยวกับเภสัชภัณฑ์ (2016) ซึ่งมุ่งเน้นไปที่การสร้างสมดุลระหว่างการส่งเสริมการนวัตกรรมและการคุ้มครองสิทธิบัตร และการเข้าถึงยาและเทคโนโลยีที่สำคัญสำหรับการพัฒนาที่ยั่งยืน เอกสารเหล่านี้มักจะให้คำแนะนำเกี่ยวกับการประเมินคำขอรับสิทธิบัตรในบริบทของกฎหมายสิทธิบัตรระหว่างประเทศและเป้าหมายการพัฒนาที่ยั่งยืน (Sustainable Development Goals - SDGs)

สาระสำคัญของแนวทางการตรวจสอบคำขอรับสิทธิบัตรที่ UNDP มุ่งเน้นการประเมินขั้นตอนการประดิษฐ์ (Inventive Step): แนวทางนี้จะช่วยให้ผู้ตรวจสอบสิทธิบัตรสามารถประเมินได้ว่าการประดิษฐ์นั้นมีขั้นตอนการประดิษฐ์ที่เป็นนวัตกรรมจริงหรือไม่ และไม่ใช่เพียงการดัดแปลงเพียงเล็กน้อยหรือธรรมดาเท่านั้น ในการประเมินความเพียงพอของข้อมูลทางเทคนิคนั้น ผู้ตรวจสอบจะต้องประเมินว่าคำขอสิทธิบัตรมีข้อมูลทางเทคนิคเพียงพอที่จะสนับสนุนการอ้างสิทธิในสิทธิบัตรหรือไม่ ทั้งนี้พบว่า “วิธีการบำบัดรักษาทางการแพทย์” ตามคำจำกัดความ คือ การก่อให้เกิดผลในร่างกายและเป็นการเกิดผลต่อผู้ป่วยเฉพาะรายไป โดยปราศจากคุณสมบัติของการประยุกต์ใช้ในทางอุตสาหกรรมซึ่งเป็นองค์ประกอบสำคัญของการได้รับสิทธิบัตร การใช้หรือวิธีการใช้ยา รักษาโรคและกระบวนการใช้นั้น ไม่ได้ทำให้ผู้เชี่ยวชาญในศิลปะสาขานั้นได้มาซึ่งผลิตภัณฑ์ในอุตสาหกรรม จึงควร

ถูกพิจารณาว่าขาดคุณสมบัติในการประยุกต์ใช้ในทางอุตสาหกรรม ข้อถือสิทธิบัตรวิธีการรักษาในคำขอรับสิทธิบัตรจึงไม่เป็นไปตามข้อกำหนดการประยุกต์ใช้ในทางอุตสาหกรรม

สรุปได้ว่า: ข้อถือสิทธิที่ 1, 2 และ 24 ขัดต่อมาตรา 9(4) และขาดการประยุกต์ใช้ทางอุตสาหกรรมตามมาตรา 8 ไม่สมควรได้รับสิทธิบัตร

3.3 ขาดขั้นการประดิษฐ์

สารประกอบตามข้อถือสิทธิที่ 1-22 ขาดขั้นการประดิษฐ์ตามศิลปะวิทยาการเดิม เอกสารหมายเลข D2-D6 (รายละเอียดตามส่วนที่ 1.2) โดยพื้นฐานแล้วสารประกอบที่เกี่ยวข้องทางโครงสร้าง ได้แสดงฤทธิ์ด้านแบคทีเรียไว้เรียบร้อยแล้ว และโดยเฉพาะฤทธิ์ด้านวัณโรค (เอกสารหมายเลข D3 และ D6)

ยิ่งไปกว่านั้น การพิจารณาว่าควิโนโลนมี “โครงสร้างพิเศษ” เกี่ยวข้องกับฤทธิ์ด้านแบคทีเรีย และโดยเฉพาะวัณโรค (เอกสารหมายเลข D3, D6, D7) เป็นที่ประจักษ์ชัดแก่บุคคลที่มีความชำนาญในศิลปะวิทยาการว่าสารประกอบตามคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องนี้จะแสดงฤทธิ์ด้านวัณโรค

สรุปได้ว่า: ข้อถือสิทธิที่ 13 และ 17 ขาดขั้นการประดิษฐ์ ไม่สมควรได้รับสิทธิบัตร

3.4 ขาดการเปิดเผยที่เพียงพอ

คำขอรับสิทธิบัตรนี้แสดงเพียงแค่การทดสอบทางชีวภาพเกี่ยวกับฤทธิ์ด้านวัณโรคในหลอดทดลอง หลักฐานที่ให้ไว้ไม่เพียงพอที่จะคาดการณ์ข้อบ่งชี้ทางการแพทย์สำหรับการวินิจฉัยหรือป้องกันวัณโรค

สรุปได้ว่า: ข้อถือสิทธิที่ 13 และ 17 ขาดการเปิดเผยที่เพียงพอ ไม่เป็นไปตามมาตรา 17 แห่งพระราชบัญญัติสิทธิบัตร

4. ข้อถือสิทธิการใช้ (ข้อถือสิทธิที่ 1, 2, 24 และ 25)

4.1 ขัดต่อมาตรา 9(4)

คำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องนี้จะประกอบด้วยชนิดของ “ข้อถือสิทธิการใช้” ดังต่อไปนี้:

- “The use of a compound X in the manufacture of a medicament for diagnosing, preventing and/or treating a disease Y”
- “A compound X for use in a method of diagnosing, treating or preventing a disease Y.

ทั้งนี้ในคู่มือการตรวจสอบคำขอรับสิทธิบัตรการประดิษฐ์และอนุสิทธิบัตร ฉบับปี พ.ศ. 2562 หมวด 5 หน้าที่ 23 ได้ยกตัวอย่างข้อความดังกล่าวข้างต้นว่าเป็นข้อถือสิทธิที่ไม่ได้รับความคุ้มครองตามนัยแห่งมาตรา 9(4)

สรุปได้ว่า: ข้อถ้อยสิทธิที่ 1, 2, 24 และ 25 ขัดต่อมาตรา 9(4) ไม่สมควรได้รับสิทธิบัตร

4.2 ขาดการประยุกต์ใช้ทางอุตสาหกรรม

ข้อถ้อยสิทธิการใช้ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดของการใช้งานทางอุตสาหกรรม เนื่องจากผลของสารประกอบเกิดขึ้นในร่างกายและไม่สามารถผ่านกระบวนการทางอุตสาหกรรมได้

สรุปได้ว่า: ข้อถ้อยสิทธิที่ 1, 2, 24 และ 25 ขาดการประยุกต์ใช้ทางอุตสาหกรรมตามมาตรา 8 ไม่สมควรได้รับสิทธิบัตร

4.3 ขาดขั้นการประดิษฐ์

สารประกอบตามข้อถ้อยสิทธิที่ 1-22 ขาดขั้นการประดิษฐ์ก่อนหน้าตามเอกสารทางศิลปวิทยาการ หมายเลข D2-D6 (ซึ่งได้กล่าวถึงรายละเอียดโดยสรุปในข้างต้น) สารประกอบเกี่ยวข้องกับช่องทางโครงสร้างโดยพื้นฐาน แสดงไว้แล้วว่า มีฤทธิ์ต้านแบคทีเรีย และโดยเฉพาะฤทธิ์ต้านวัณโรค (เอกสารหมายเลข D3 และ D6)

ยิ่งไปกว่านั้น เมื่อพิจารณาว่าควิโนโลนเป็น "โครงสร้างพิเศษ" ที่เกี่ยวข้องกับฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรีย และโดยเฉพาะวัณโรคด้วย (เอกสารหมายเลข D3, D6, D7) มันเป็นที่ประจักษ์ชัดสำหรับบุคคลผู้มีความชำนาญในศิลปวิทยาการว่าสารประกอบตามคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องนี้ จะแสดงฤทธิ์ต้านวัณโรค

สรุปได้ว่า: ข้อถ้อยสิทธิที่ 1, 2, 24 และ 25 ขาดขั้นการประดิษฐ์ ไม่สมควรได้รับสิทธิบัตร

4.4 ขาดการเปิดเผยที่เพียงพอ

คำขอรับสิทธิบัตรนี้แสดงเพียงแค่การตรวจทางชีวภาพเกี่ยวกับฤทธิ์ต้านเชื้อวัณโรคในหลอดทดลอง หลักฐานที่ให้ไว้ไม่เพียงพอที่จะคาดการณ์ข้อบ่งชี้ทางการแพทย์สำหรับการวินิจฉัยหรือป้องกันวัณโรคได้ ดังนั้น ข้อถ้อยสิทธิที่ 1, 2, 24 และ 25 ขาดการเปิดเผยที่เพียงพอ

สรุปได้ว่า: ข้อถ้อยสิทธิที่ 1, 2, 24 และ 25 ขาดการเปิดเผยที่เพียงพอ ไม่เป็นไปตามมาตรา 17 แห่งพระราชบัญญัติสิทธิบัตร

5. การแปลจากภาษาอังกฤษที่มีความบกพร่อง ทำให้คำขอรับสิทธิบัตรฉบับภาษาไทยมีความผิดพลาดหลายจุด เช่น

- ชื่อสารเคมีไม่ชัดเจน อาจเนื่องมาจากการแปลจากภาษาอังกฤษเป็นภาษาไทยของสารเคมี ที่ไม่ได้ใช้ผู้แปลที่มีความชำนาญด้านเภสัชกรรม/เคมี จึงแปลไม่ถูกหลักการอ่านสารเคมีนั้น ทำให้สิ่งที่ข้อถ้อยสิทธิไม่ถูกต้อง ไม่ชัดเจน เช่น alkynyloxy เขียนแปลว่า แอลคินีลอกซี ซึ่งผิด ต้อง แปลว่า แอลไคโนลออกซี หรืออัลไคโนลออกซี

- การใช้คำว่าโดสทับศัพท์ ซึ่ง dose จะหมายถึงขนาดการให้ยาในทางเภสัชกรรม

ด้วยเหตุผลทั้งหมดที่กล่าวข้างต้นนี้ สรุปได้ว่าการประดิษฐ์นี้ไม่มีความใหม่ ไม่มีขั้นการประดิษฐ์ การเปิดเผยที่เพียงพอ ขาดการประยุกต์ใช้ทางอุตสาหกรรม และขัดต่อมาตรา 9(4) ในเรื่องการใช้และวิธีการบำบัดรักษา

จึงเรียนมาเพื่อเป็นข้อมูลประกอบสำหรับการพิจารณาคำขอรับสิทธิบัตรดังกล่าวในประเทศไทย รวมถึงคำขอรับสิทธิบัตรในยาชนิดเดียวกันที่ยังไม่ได้ประกาศโฆษณา