

คำอธิบายและเหตุผลที่คำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ 2001000208 ไม่สมควรได้รับสิทธิบัตร

เอกสารอ้างอิงประกอบคำอธิบายฯ มีดังนี้

1. เอกสารหมายเลข 1: US9421194B2 ; Lung targeting dual drug delivery system , filling date 05/04/2011, Patented date 23/08/2016
2. เอกสารหมายเลข 2: Nanoformulations and Clinical Trial Candidates as Probably Effective and Safe Therapy for Tuberculosis ; Madeeha Laghari, Yusrida Darwis*, Abdul Ha-keem Memon, Arshad Ali Khan Ibrahim Mohammed Tayeb Abdulbaqi and Reem Abou Assi ;Tropical Journal of Pharmaceutical Research January 2016; 15 (1): 201-211
3. เอกสารหมายเลข 3 : Present Status of Nanoparticle Research for Treatment of Tuberculosis ; Shegokar Ranjita¹ ,Al Shaal Loaye¹ Mitri Khalil Freie Universität of Berlin, Institute of Pharmacy, Department of Pharmaceutics, Biopharmaceutics & NutriCosmetics, Kelchstrasse Received, January 4, 2011; Accepted, April 6, 2011; April 6, 2011
4. เอกสารหมายเลข 4: A roadmap for drug discovery and its translation to small molecule agents in clinical development for tuberculosis treatment ; H.D. Hollis Showaltera*, William A. Dennyb Tuberculosis (2008) 88 Suppl. 1, S3-S17
5. เอกสารหมายเลข 5 : CN1857219 - Slow released medicine prepn containing antituberculosic ; Publication Number 1857219 ; Publication Date 08.11.2006
6. เอกสารหมายเลข 6 : EP1527050B1 - Quinoline derivatives and their use as mycobacterial inhibitors ; Publication Date 07.04.2010
7. เอกสารหมายเลข 7 : Pre-grant opposition , INDIA เอกสารคัดค้านสิทธิบัตร Bedaquiline สำเร็จในอินเดีย 2023
8. เอกสารหมายเลข 8 : BEFORE THE CONTROLLER OF PATENT , PATENT OFFICE, DELHI THE PATENTS ACT, 1970 (AS AMENDED) SECTION 25(1) , Pre-grant opposition , INDIA เอกสารคำประกาศคัดค้านในอินเดีย วันที่ 11/12/2024

ตามที่บริษัท แจนเซน ฟาร์มาซูติกา เอ็นวี ได้ยื่นคำขอรับสิทธิบัตรเรื่อง “สารแขวนลอยที่มีเบดาควิลินที่ออกฤทธิ์ยาวนาน” เลขที่คำขอ 2001000208 วันที่ยื่นคำขอ 13 กรกฎาคม พ.ศ. 2561 เลขที่ประกาศโฆษณา 2001000208A วันที่ประกาศโฆษณา 8 เมษายน พ.ศ. 2567 นั้น แม้ว่าคำขอรับสิทธิบัตรนี้เลยกำหนดระยะเวลาที่ยื่นคัดค้านภายใน 90 วัน หลังจากวันที่ประกาศโฆษณาแล้วก็ตาม แต่เครือข่ายผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ ประเทศไทย ซึ่งเป็น

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

ทั้งนี้คำขอรับสิทธิบัตรฉบับนี้มีความสำคัญและกระทบต่อระบบสาธารณสุขไทย เนื่องจากเกี่ยวข้องกับยารักษาโรควัณโรค ที่มีชื่อสามัญทางยาว่า Bedaquiline ซึ่งโรควัณโรคเป็นปัญหาคุณภาพและระบบสาธารณสุขของประเทศไทยและทวีความรุนแรงมากขึ้น และกำลังเป็นความท้าทายด้านสาธารณสุขของโลก ในปัจจุบัน ประเทศไทยมีผู้ป่วยโรควัณโรคประมาณ 300,000 คน ตามข้อมูลของกระทรวงสาธารณสุขรายงาน และมีแนวโน้มที่จะมีผู้ป่วยด้วยโรคนี้เพิ่มขึ้นเรื่อยๆ หากประเทศไทยไม่มียาชนิดนี้ในระบบหลักประกันสุขภาพเพื่อใช้รักษาผู้ป่วย เนื่องจากยามีราคาแพงและไม่มียาชื่อสามัญในตลาดที่จะทำให้เกิดการแข่งขันและราคาถูกลง เพราะการคุ้มครองสิทธิบัตรที่ไม่สมควรประชาชนไทยจะไม่สามารถเข้าถึงการรักษาด้วยยาชนิดนี้ได้และจะไม่มีคุณภาพชีวิตที่ดี เนื่องจากต้องใช้ยาที่มีผลข้างเคียงรุนแรงและมีประสิทธิภาพการรักษาหายที่ต่ำ หรืออาจต้องเสียชีวิต

ดังนั้น เครือข่ายผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ ประเทศไทย จึงขอให้ข้อมูลที่แสดงว่าคำขอรับสิทธิบัตรการประดิษฐ์เรื่องสารแขวนลอยที่มีเบดาควิลินที่ออกฤทธิ์ยาวนาน เลขที่คำขอ 2001000208 นี้ ขัดต่อพระราชบัญญัติสิทธิบัตร พ.ศ. 2522 ฉบับแก้ไขเพิ่มเติมตามพระราชบัญญัติสิทธิบัตร (ฉบับที่ 2) พ.ศ.2535 และพระราชบัญญัติสิทธิบัตร (ฉบับที่ 3) พ.ศ. 2542 เพื่อให้ผู้ตรวจสอบคำขอรับสิทธิบัตรใช้ประกอบการพิจารณายกเลิกคำขอรับสิทธิบัตรดังกล่าว โดยมีประเด็นคัดค้านคำขอรับสิทธิบัตรนี้ ดังนี้

1. ขาดความใหม่ (ข้อถ้อยสิทธิที่ 1-14) คำขอรับสิทธิบัตรนี้ขาดความใหม่ ตามเอกสารประกอบต่อไปนี้

1.1) สิทธิบัตรประเทศสหรัฐอเมริกาเลขที่ US9421194B2 (เอกสารหมายเลข 1) ยื่นคำขอเมื่อ 05/04/2011 และได้รับสิทธิบัตรแล้วเมื่อ 23/08/2016 ซึ่งได้เปิดเผยก่อนหน้าคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกโต้แย้งนี้ โดยได้เปิดเผยการนำส่งยาในระดับอนุภาคไมโครหรือนาโนในยากลุ่มต่างๆที่ใช้รักษาโรคปอด รวมถึงกลุ่มยารักษาวัณโรคซึ่งครอบคลุมยา R207910 (ซึ่งก็คือยา Bedaquiline) โดยข้อถ้อยสิทธิของเอกสารหมายเลข 1 ได้ขอถ้อยสิทธิการนำส่งยาในระดับอนุภาคนาโน โดยใช้สารช่วยได้แก่สารกลุ่ม PEG ตามรูปที่ 1

What is claimed is:

1. A delivery system comprising a gel microparticle, a plurality of nanoparticles associated with the gel microparticle, and one or more hydrophobic drugs associated with at least one of the nanoparticles, wherein the gel microparticle includes aqueous soluble polymers or copolymers that are gelled by a crosslinking reaction selected from the group consisting of free radical polymerization, mannich reactions, hydrophobic association, metal ion mediated complexation, amide formation reactions, ester formation reactions, and azide alkyne Huisgen cycloaddition, and the nanoparticles include PEG protective coatings.

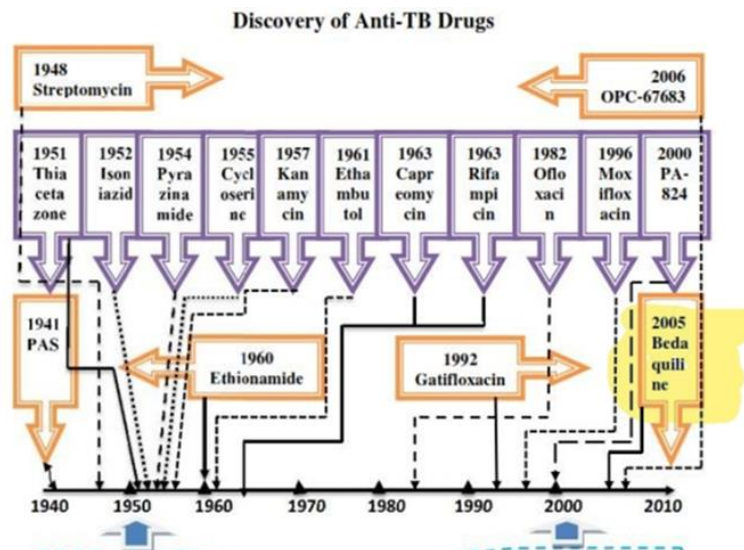
9. The delivery system claim 1, wherein the one or more hydrophobic drugs includes a substance selected from the group consisting of an asthma therapeutic agent, a chronic obstructive pulmonary disease therapeutic agent, a tuberculosis therapeutic agent, a cancer therapeutic agent, a non-

ptosis-inducing agents, a TB therapeutic agent, ethambutol, isoniazid, pyrazinamide, rifampicin, streptomycin, aminoglycosides, amikacin (AMK), kanamycin (KM), polypeptides, capreomycin, viomycin, enviomycin, fluoroquinolones, ciprofloxacin (CIP), levofloxacin, moxifloxacin (MXF), thioamides, ethionamide, prothionamide, cycloserine, p-aminosalicylic acid (PAS or P), rifabutin, macrolides, clarithromycin (CLR), linezolid (LZD), thioacetazone (T), thioridazine, arginine, vitamin D, R207910, SQ641, a COPD therapeutic agent, short-acting selective beta₂-adrenoceptor agonists, adrenergic agonists, anticholinergic medications and long-acting β₂-agonists, or a pharmaceutically acceptable salt of one of the foregoing.

รูปที่ 1 แสดงถึงข้อถ้อยสิทธิของเอกสารหมายเลข 1 ที่ขอถ้อยสิทธิการนำส่งยาระดับอนุภาคไมโครหรือนาโน โดยใช้สาร PEG รวมทั้งตัวพาชนิดละลายในเอควียสรว่มด้วย โดยครอบคลุมยา R207910 (ซึ่งก็คือ Bedaquiline)

1.2) บทความวิชาการเรื่อง “Nanoformulations and Clinical Trial Candidates as Probably Effective and Safe Therapy for Tuberculosis” ที่ตีพิมพ์ในวารสาร Tropical Journal of Pharmaceutical Research ในฉบับเดือนมกราคม ค.ศ. 2016 (พ.ศ. 2559) (เอกสารหมายเลข 2) ได้เปิดเผยข้อมูลการทำยารักษาวัณ

โรคในรูปนาโน โดยเนื้อหาได้อธิบายถึงการทำสูตรนาโนของยารักษาวัณโรค Bedaquiline ให้ออกฤทธิ์ยาวนานมากขึ้น มีประสิทธิภาพมากขึ้น และลดการเกิดผลข้างเคียงให้น้อยลง ตามรูปที่ 2



รูปที่ 2 แสดงถึงข้อมูลยารักษาวัณโรคในรูปแบบนาโน ซึ่งรวมถึงยา Bedaquiline

1.3) บทความวิชาการเรื่อง “Present Status of Nanoparticle Research for Treatment of Tuberculosis” ที่ตีพิมพ์ในวารสาร J Pharm Pharmaceut Sci ฉบับเดือนเมษายน ค.ศ. 2011 (พ.ศ. 2554) (เอกสารหมายเลข 3) ได้เปิดเผยข้อมูลยารักษาวัณโรคในรูปแบบนาโนตั้งแต่ปี ค.ศ. 2011 โดยเนื้อหาในบทความได้อธิบายถึงข้อมูลยา Bedaquiline (TMC207) ที่ได้นำมาพัฒนาสูตรให้เป็นรูปแบบอนุภาคนาโน โดยมีเป้าหมายเพื่อให้เกิดประสิทธิภาพในการรักษามากขึ้น ออกฤทธิ์ยาวนานและลดการเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยา ดังรูปที่ 3

(i) **TMC207**

TMC207 formerly known as R207910 is the first anti-tubercular drug in the diarylquinoline class, with the MIC ranging from 0.002 to 0.06 $\mu\text{g/mL}$. In Phase II trials for the treatment of smear-positive pulmonary MDR-TB, TMC-207 was examined at 400 mg/day for 2 weeks, followed by 200 mg thrice weekly. It was found effective and safe [43]. In guinea pigs, TMC-207 was given for 6 weeks resulted in nearly complete elimination of MTB from body [44]. In 2008, Anil Koul has demonstrated an increased susceptibility of dormant mycobacterium toward TMC-207 as compared with actively growing bacteria. TMC-207 at 10 $\mu\text{g/mL}$ was highly potent and killed dormant bacilli, as no bacteria could be detected by 14th day [45]. The remarkable activity of the combination of TMC-207 with PYZ in reducing the bacillary count by 5.6 $\log_{10}$ CFU after 1 month of treatment that is higher by more than 2 $\log_{10}$ CFU which obtained with the most effective drug combination without TMC-207, i.e., RIF-INH-PYZ [46].

รูปที่ 3 แสดงถึงการพัฒนาการรักษาวัณโรค Bedaquiline (TMC207) รูปแบบนาโนเพื่อปรับปรุงประสิทธิภาพในการรักษา

1.4) บทความวิชาการเรื่อง “A roadmap for drug discovery and its translation to small molecule agents in clinical development for tuberculosis treatment” ตีพิมพ์ในวารสาร Tuberculosis ในปี ค.ศ. 2008 (พ.ศ. 2551) (เอกสารหมายเลข 4) ได้เปิดเผยข้อมูลการคิดค้นพัฒนาตัวยารักษาวัณโรคที่ได้มุ่งเป้าไปที่รูปแบบของยาที่มีโมเลกุลขนาดเล็กเพื่อประโยชน์ในการรักษาโรค โดยเนื้อหาได้กล่าวถึงยา Bedaquiline (R207910) ที่ได้ถูกสร้างขึ้นมาในกระบวนการที่เกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์และยับยั้ง ATP ของเชื้อวัณโรคในระดับเซลล์ ซึ่งถือเป็นยาตัวใหม่ตัวแรกของกลุ่ม diarylquinolines ที่มีโมเลกุลขนาดเล็กและมีความสามารถในการกำจัดเชื้อได้ถึงระดับ 0.03-0.12 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ซึ่งเป็นระดับอนุภาคไมโครหรือนานโน ดังรูปที่ 4



Figure 5 Synthesis of R207910.

Diarylquinolines (R207910 and congeners)

The diarylquinolines, exemplified¹⁰³ by R207910 (Fig. 5), are an exciting new class of compounds with a novel MOA, defined by modern genomic and structural techniques. In vitro studies showed potent activity (MICs from 0.030-0.120 µg/mL) against *M. tuberculosis* H37Rv,

Table 2 Activity of R207910 against *M. tuberc* in mice

Dose (mg/kg)	Mean CFU (log10)	
	spleen	lungs
Control (0)	5.77	5.19

รูปที่ 4 แสดงข้อมูลยา Bedaquiline (R207910) ที่ถูกพัฒนาเป็นโมเลกุลขนาดเล็กเพื่อรักษาวัณโรค

1.5) เอกสารหมายเลข 5 ซึ่งเป็นคำขอรับสิทธิบัตรของประเทศสาธารณรัฐประชาชนจีน ประกาศโฆษณา เมื่อ 08.11.2006 (พ.ศ.2549) ได้เปิดเผยสาระสำคัญของการประดิษฐ์ของคำขอที่ถูกต้องนี้ ดังต่อไปนี้

- เปิดเผยข้อมูลการเตรียมยารักษาวัณโรคในรูปแบบยาฉีดที่มีสารละลายแขวนลอยในรูปนาโนออกฤทธิ์ยาวนาน
- เปิดเผยขั้นตอนการเตรียมยารักษาวัณโรคซึ่งรวมถึงยา R207910 (Bedaquiline) และการทำให้ยาอยู่ในรูปอนุภาคนาโนเพื่อออกฤทธิ์ยาวนาน ด้วยวิธีการบดตัวยาลให้มีขนาดเล็กและมีสารช่วยที่ใช้ได้แก่ CMC, สารกลุ่มโพลีเมอร์, PLA, PLGA และสารอื่นๆ ที่ทำให้สารละลายมีความหนืดเพิ่มขึ้น 100-3,000 cp ที่อุณหภูมิ 20-30 องศาเซลเซียส ซึ่งบรรจุในรูปยาฉีด เมื่อฉีดเข้ามีการปลดปล่อยตัวยาวอย่างต่อเนื่องทำให้ออกฤทธิ์ยาวนาน 30-40 วัน

- มีการเปิดเผยว่าตัวทำละลายที่ใช้ในการเตรียมการฉีดแบบปล่อยต่อเนื่องสามารถเป็นน้ำกลั่นหรือน้ำสำหรับฉีด
- มีการเปิดเผยว่าการฉีดแบบปล่อยอย่างต่อเนื่องสามารถเตรียมได้หลายวิธี เช่น วิธีการละลายร่วมกับวิธีการบดแบบแช่แข็ง (การอบแห้ง) (freeze drying crushing method) เพื่อเตรียมไมโครพาวเดอร์
- มีการเปิดเผยระบบการฉีดยาแบบเน้นที่รวมยาที่สามารถทำเป็นไมโครสเฟียร์หรือนานอสเฟียร์ ผสมกับตัวทำละลายฉีดเพื่อเตรียมใช้สำหรับยาฉีด

1.6) เอกสารหมายเลข 6 เป็นคำขอรับสิทธิบัตรในยุโรป ประกาศโฆษณาเมื่อ 07.04.2010 (พ.ศ.2553) ได้เปิดเผยข้อมูลเกี่ยวกับอนุพันธ์ของกลุ่มควิโนลีนและใช้ด้านเชื้อกลุ่มไมโคแบคทีเรียซึ่งคือ Bedaquiline อยู่ในข้อถ้อยสิทธิ ซึ่งมีการเปิดเผยรายละเอียดการประดิษฐ์ด้านองค์ประกอบและตัวพาที่ยอมรับได้รวมถึงปริมาณของ Bedaquiline ในรูปยาที่ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำที่มีตัวพาคือน้ำกลั่นปราศจากเชื้อ

สรุป จากข้อมูลดังกล่าวข้างต้นแสดงให้เห็นว่าคำขอรับสิทธิบัตรนี้ได้ถูกเปิดเผยไว้แล้วก่อนหน้า จึงไม่ใช่การประดิษฐ์ขึ้นใหม่ ตามมาตรา 5 (1) ประกอบมาตรา 6 แห่ง พ.ร.บ.สิทธิบัตร พ.ศ. 2522 และที่แก้ไขเพิ่มเติม ไม่สมควรได้รับสิทธิบัตร

2. ขาดขั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น คำขอรับสิทธิบัตรนี้ขาดขั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น ตามเอกสารประกอบต่อไปนี้

2.1) เอกสารหมายเลข 1 ได้แสดงเนื้อหาและอธิบายเป็นรูปภาพให้เห็นขนาดอนุภาคระดับนาโนของสารที่ได้จากการทำระบบนำส่งยาขนาดอนุภาคนาโนเข้าสู่ปอด ดังรูปที่ 6 และ 7

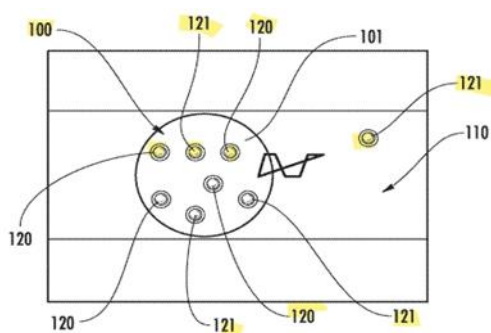


FIG. 1

รูปที่ 6 แสดงขนาดอนุภาคที่มีขนาดน้อยกว่า 200 นาโนเมตร โดยมีอนุภาค 100-120 นาโนเมตร

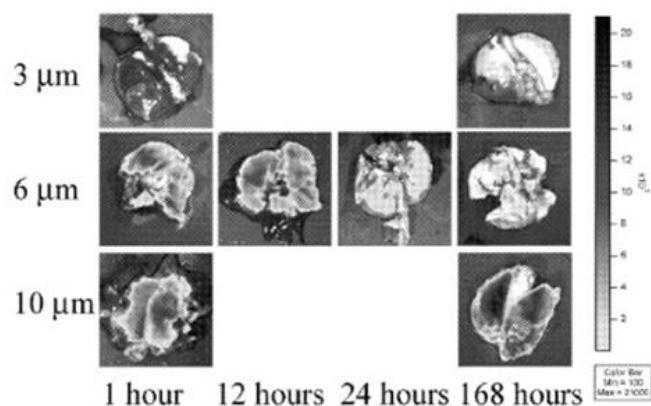


FIG. 2

รูปที่ 7 แสดงขนาดอนุภาคที่มีขนาดอนุภาคนาโนตั้งแต่ 3- 10 ไมครอน

นอกจากนี้ เอกสารหมายเลข 1 ยังแสดงข้อมูลสารช่วยที่ใช้เตรียมยาในรูปแบบนาโน ได้แก่ PEG ซึ่งตรงกับข้อถ้อยสิทธิ 2-6 ในคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องนี้ ดังรูปที่ 8

It is understood, however, that the invention is not limited to the precise arrangements and instrumentalities shown. In the drawings:

FIG. 1 illustrates a gel microparticle trapped in a lung capillary with drug loaded nanoparticles embedded in the gel microparticle. The nanoparticles may be released overtime in the lung to kill cancer cells, TB mycobacteria or to treat asthma.

FIG. 2 illustrates passive lung accumulation of IV injected 3, 6 and 10 μm fluorescently labeled polystyrene MPs in healthy rats.

FIG. 2(a) illustrates TEMs of PEG nanogels.

FIG. 2(b) illustrates micron-sized aggregated nanogel particles (ANPs).

FIG. 3 illustrates ANP accumulation in rats.

รูปที่ 8 แสดงข้อมูลยารักษา TB ในรูปอนุภาคนาโนที่ใช้สารช่วย PEG จากสิทธิบัตรเลขที่ US9421194B2

2.2) เอกสารหมายเลข 2 ได้เปิดเผยข้อมูลการทำยารักษาวัณโรคในรูปแบบนาโน โดยเนื้อหาได้อธิบายถึงการทำสูตรยารักษาวัณโรคในรูปนาโนให้ออกฤทธิ์ได้ยาวนานมากขึ้น มีประสิทธิภาพมากขึ้นและลดการเกิดผลข้างเคียงให้น้อยลง ดังรูปที่ 9 และ 10

NANO CARRIER SYSTEMS

Nanotechnology and Nano science studies are a warm-heartedly welcomed revolution in a modern era of advancement. These studies have

dramatically emerged during the last few decades in a vast field of product domains and have captured enormously generous attention due to their compact size properties [7].

Table 2: Nanoformulations of anti-TB drugs

Route of administration	Drug delivery system	Animal model	Observation	Significance of study	Ref
Oral	SLN	Mice	RIF, INH & PYZ SLNs were detected 8 days in plasma and 10 days in organs rich in MPS	5 oral doses of SLNs at every 10 th day completely suppressed bacterial load. Improved bioavailability and reduced dosing frequency	[8]
Oral	SLN	Rats	$t_{1/2}$, C_{max} and AUC increased with respect to that achieved with the free drug	There was 6 times increased bioavailability in plasma and 4 times in brain. INH-SLN showed a 3 times higher LD ₅₀ in comparison to free INH	[9]
Aerosol	SLN	Rats	The viability of alveolar macrophages and alveolar epithelial type II cells was above 80% with RIF-SLNs	RIF-SLN exhibited low toxicity comparatively to free drug	[10]
Oral	PLGA Polymeric nanoparticles	Mice	Encapsulated RIF was detected in plasma up to 6 days whereas INH and PYZ for 9 days	No TB was detected in tissues after administration of 5 doses of drug-loaded nanoparticles	[11]
Oral	PLG Polymeric nanoparticles	Guinea pigs	Nanoparticles increased plasma concentration of RIF for 6-7 and 13-14 days for INH and PYZ	Increase in bioavailability of drugs and therapeutic effects were achieved even at low frequent dosing	[12]
Oral	Alginate based Polymeric	Mice	Therapeutic concentration of RIF, INH and EMB nanoparticles was observed	3 oral doses of polymeric formulations at 15 days interval resulted in complete	[13]

รูปที่ 9 แสดงข้อมูลยารักษาวัณโรคที่สามารถทำในรูปแบบนาโน

liposomes containing an active targeting ligand O-steroyl amylopectin for encapsulation of RIF and INH. The formulation also exhibited a sustained drug release for more than 120 h, compared to 10 h for the free drugs and reduced the daily administration to only once a week [21]. Liposomes as nanocarrier drug delivery systems have also shown significant development in vaccines design for the treatment and prevention of TB. DNA vaccine combination expressing MTB heat shock protein 65 (HSP 65), IL-12, Ag85B-ESAT-6/CAF01 are the well-known examples of a vaccine liposomal-based technology with promising results [22].

(ii) Nanoemulsions

Nanoemulsions are defined as transparent or translucent water-in-oil (w/o) or oil-in-water (o/w) droplets with 10-100 nm mean droplet diameter [23].

Thermodynamically stable nanoemulsion of ramipril with mean particle size of 80.9 nm and polydispersity index of 0.271 was developed for oral administration. The relative bioavailability of ramipril nanoemulsion to that of conventional

(iv) Polymeric nanoparticles

Most of the polymeric nanoparticles are biodegradable and biocompatible and are preferred for the delivery of nano materials. Polymeric nanoparticles have been scrutinized to deliver a variety of antimicrobial agents to medicate various infectious diseases and have shown great therapeutic efficacy [30].

RIF, INH and STR loaded polymeric nanoparticles with elevated antimicrobial activity were prepared by Anisimova *et al* where encapsulated INH showed increased intracellular concentration of 4-8 folds, STR 7 folds and RIF 22-25 with respect to the extracellular concentration [31]. Correspondingly moxifloxacin loaded poly (n-butyl cyanoacrylate) nanoparticles delayed intracellular MTB growth at 0.1 µg/mL, whereas free moxifloxacin has same effect at 1 µg/mL [32]. Clemens *et al* employed mesoporous silica nanoparticle drug delivery systems either coated with a polyethyleneimine to release RIF or equipped with cyclodextrin based pH-operated nanovalves that open only at acidic pH to release INH into MTB-infected macrophages.

รูปที่ 10 แสดงเทคนิคการพัฒนาสูตรนาโนและกรรมวิธีต่างๆในการทำยารักษาวัณโรคในรูปแบบนาโน เช่น โลโปโซม นาโนอิมัลชัน และการทำอนุภาคนาโนด้วยวิธีโพลีเมอริก เป็นต้น

2.3 เอกสารหมายเลข 3 ได้เปิดเผยข้อมูลยารักษาวัณโรคในรูปแบบนาโนตั้งแต่ปี ค.ศ. 2011 โดยเนื้อหาของเอกสารได้อธิบายถึงข้อมูลยารักษาวัณโรคที่ได้นำมาพัฒนาสูตรให้อยู่ในรูปแบบอนุภาคนาโน โดยมีเป้าหมายเพื่อให้เกิดประสิทธิภาพในการรักษามากขึ้น ออกฤทธิ์ยาวนานและลดการเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยา ดังรูปที่ 11

รูปที่ 11 แสดงถึงการพัฒนาการรักษาวัณโรคในรูปแบบนาโน โดยมีเป้าหมายเพื่อปรับปรุงให้มีประสิทธิภาพมากขึ้น

Present Status of Nanoparticle Research for Treatment of Tuberculosis

Shegokar Ranjita¹ Al Shaal Loaye¹, Mitri Khalil^{1,2}

¹ Freie Universität of Berlin, Institute of Pharmacy, Department of Pharmaceutics, Biopharmaceutics & NutriCosmetics, Kelchstrasse 31, Berlin, Germany.

² Centre of Cosmetic Science and Technology, University of Siena, Via della Diana, Siena Italy.

Received, January 4, 2011; Accepted, April 6, 2011; April 6, 2011

ABSTRACT - Nanotechnology has offered enormous improvement in field of therapeutics by means of designing of drug delivery systems and opened the possibility of controlling infections at the molecular level. Nanocarriers can cross biological barriers and are able to target cellular reservoirs of *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*). Nanoparticle-based systems have significant potential for treatment and prevention of tuberculosis (TB). A variety of nanocarriers have been widely evaluated as potential drug delivery systems for various administration routes. Targeting the drugs to certain physiological sites such as the lymph nodes has emerged as a promising strategy in treating TB with improved drug bioavailability and reduction of the dosing frequency. Nanotechnology based rational targeting may improve therapeutic success by limiting adverse drug effects and requiring less frequent administration regimes, ultimately resulting in more patients compliance and thus attain higher adherence levels. The development of nanoparticle based aerosol vaccine is undergoing which could serve as new platform for immunization.

นอกจากนี้ เอกสารหมายเลข 3 ยังได้แสดงให้เห็นรูปภาพการอธิบายยารักษาวัณโรคที่มีขนาดนาโน ที่สามารถออกฤทธิ์ในระดับเซลล์ที่สามารถฆ่าเชื้อวัณโรคได้อย่างดีเมื่อเข้าสู่หลอดเลือดได้ตามรูปที่ 12

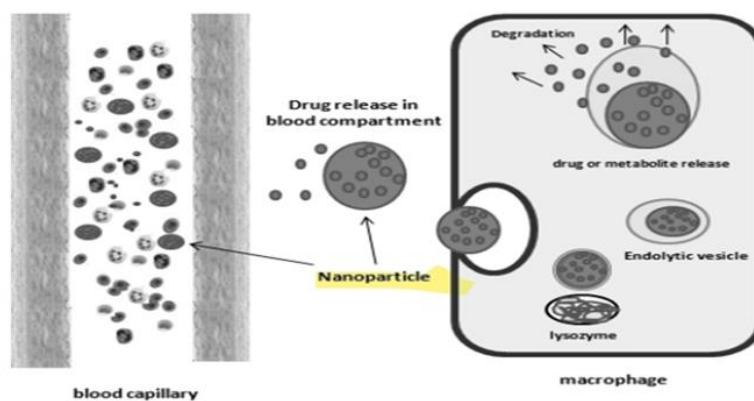


Figure 2. Proposed mechanism by which Nanoparticle encapsulated drug can be released in infected macrophage for anti-Tubercular treatment.

รูปที่ 12 แสดงถึงอนุภาคนาโนของยารักษาวัณโรคในรูปแบบ Nanoparticle encapsulated ที่ออกฤทธิ์ในระดับเซลล์

สรุป จากหลักฐานตามเอกสารหมายเลข 1-3 สรุปได้ว่า คำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกโต้แย้งนี้ ไม่มีชั้นการประดิษฐ์สูงขึ้น ตามมาตรา 5 (2) ประกอบมาตรา 7 แห่ง พ.ร.บ.สิทธิบัตร พ.ศ. 2522 และที่แก้ไขเพิ่มเติม ไม่สมควรได้รับสิทธิบัตร

ดังนั้นสรุปได้ว่าคำขอรับสิทธิบัตร 2001000208 ได้ถูกเปิดเผยข้อมูล ตามหลักฐานเอกสารหมายเลข 1-6 ทำให้คำขอรับสิทธิบัตรฉบับนี้ ไม่ใช่การประดิษฐ์ขึ้นใหม่ ตามมาตรา 5 (1) ประกอบมาตรา 6 และถูกเปิดเผยชั้นการประดิษฐ์ตามเอกสารหมายเลข 1-3 ไม่เป็นการประดิษฐ์ที่มีชั้นการประดิษฐ์สูงขึ้น ตามมาตรา 5 (2) ประกอบมาตรา 7 แห่ง พ.ร.บ.สิทธิบัตร พ.ศ. 2522 และที่แก้ไขเพิ่มเติม

3. คำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกโต้แย้งขาดความชัดเจน ตามเอกสารประกอบ ดังนี้

จากเอกสารหมายเลข 7 ซึ่งเป็นเอกสารที่คัดค้านสิทธิบัตร Bedaquiline ในประเทศอินเดีย ในปี ค.ศ. 2023 ที่ได้กล่าวถึงการขาดความชัดเจนของข้อมูลในรายละเอียดการประดิษฐ์ของคำขอรับสิทธิบัตร PCT/EP2018/069066 ซึ่งตรงกับคำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ 2001000208 ในประเทศไทย (คำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกโต้แย้งนี้) โดยได้คัดค้านคำขอรับสิทธิบัตรเนื่องจากไม่เป็นการประดิษฐ์ขึ้นใหม่ ไม่มีชั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้นและขาดความชัดเจน ตามหลักฐานดังนี้

3.1) ในเอกสารหมายเลข 7 ที่อธิบายถึงเนื้อหาในรายละเอียดการประดิษฐ์ ในส่วนตารางที่ 2 : ข้อมูลการนับ CFU ในปอดของ *M. tuberculosis* ขั้นสุดท้าย จากตารางข้อมูลของ BLA-160 (1/28) (BLA = Bedaquiline long acting) พบว่าไม่มีข้อมูลที่ครบถ้วนโดยเป็นข้อมูลว่างเปล่า 3 ช่อง จึงทำให้ไม่สามารถนำมาคำนวณเปรียบเทียบได้ว่า Bedaquiline long acting จะมีการออกฤทธิ์เป็นอย่างไร จึงสรุปได้ว่าขาดความชัดเจนของข้อมูลที่จะใช้คำนวณตั้งแต่แรก ว่ายา Bedaquiline มีความสามารถในการฆ่าเชื้อและมีประสิทธิภาพหรือไม่ ดังรูปที่ 13

Table 2. Final *M. tuberculosis* lung CFU count data.

LTBI treatment regimen*	Mean (SD) log ₁₀ <i>M. tuberculosis</i> CFU/lung at the following time points:						Total dose B over 12 weeks (mg/kg)
	BCG immunization	<i>M.tb.</i> challenge	Treatment initiation	During treatment			
	Week -19	Week -13	Day 0	Week 4	Week 8	Week 12	
Untreated	na	2.11 (0.09)	4.75 (0.27)	4.71 (0.48)	4.60 (0.27)	4.94 (0.29)	na
R ₁₀ (5/7)				3.39 (0.46)	2.74 (0.62)	1.27 (0.85)	na
P ₁₅ H ₄₀ (1/7)				2.67 (0.25)	0.79 (0.80)	0.28 (0.41)	na
B ₂₅ (5/7)				3.01 (0.45)	0.82 (0.49)	0.07 (0.09)	1500
B ₆ (5/7)				3.30 (0.12)	2.42 (0.26)	0.69 (0.43)	480
B _{6,33} (5/7)				3.83 (0.25)	3.15 (0.47)	1.98 (0.17)	320
B _{2,67} (5/7)				3.96 (0.35)	3.52 (0.38)	3.16 (0.24)	160
B _{LA-160} (1/28) x 3						1.23 (0.16)	480
B _{LA-160} (1/28) x 2					2.31 (0.40)	1.63 (0.40)	320
B _{LA-160} (1/28) x 1				3.55 (0.32)	3.31 (0.38)	1.83 (0.34)	160

รูปที่ 13 แสดงความไม่ชัดเจนของข้อมูลยา BLA ที่ขาดหายไปทำให้ไม่สามารถคำนวณประสิทธิภาพได้จากตารางที่ 2

3.2) จากรูปที่ 13 ข้อมูลยา B6 (5/7) ซึ่งหมายถึง Bedaquiline เดี่ยวๆ จะพบว่าเหลือยาอยู่ 480 mg/kg นานกว่า 12 สัปดาห์ ซึ่งตรงกับ $BLA-160 (1/28) \times 3$ ที่แสดงถึง $BLA = \text{Bedaquiline long acting}$ ซึ่งพบว่าเหลือยาอยู่ 480 mg/kg นานกว่า 12 สัปดาห์เช่นเดียวกัน แสดงว่า Bedaquiline เดี่ยวๆ ก็มีความสามารถอยู่ในร่างกายนานเช่นเดียวกันกับ Bedaquiline long acting รูปแบบออกฤทธิ์ยาวนาน ดังนั้นจึงไม่สามารถสรุปได้ว่าตัวยา รูปนาโนออกฤทธิ์ยาวนานนั้นมีประสิทธิภาพที่เหนือกว่าหรือมีขั้นตอนการประดิษฐ์ที่สูงกว่าตัวยาในรูปแบบปกติ

3.3) จากรูปที่ 13 เมื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของตัวยา B และ ตัวยา BLA จะพบว่าเมื่อผ่านไปถึงสัปดาห์ที่ 12 ตัวยา B มีจำนวนเชื้อเหลืออยู่ 0.69 CFU ขณะที่ตัวยา BLA มีจำนวนเชื้อเหลืออยู่ 1.23 CFU ซึ่งแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของยา BLA ในการฆ่าเชื้อวัณโรคดียิ่งกว่าตัวยา B ดังนั้น สรุปได้ว่า ยา Bedaquiline ที่ไม่เปลี่ยนแปลงรูปแบบตัวยาจะมีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อมากกว่ายา Bedaquiline long acting

สรุป ข้อมูลจากเอกสารหมายเลข 7 แสดงให้เห็นว่าคำขอรับสิทธิบัตร 2001000208 ที่ถูกโต้แย้งนี้ ขาดข้อมูลที่ชัดเจน ทำให้ขาดความความน่าเชื่อถือ ข้อมูลไม่ครบถ้วน นอกจากนี้เมื่อพิจารณาข้อมูลด้านประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อกลับพบว่าตัวยารูปแบบนาโนที่ออกฤทธิ์ยาวนานนั้นกลับมีประสิทธิภาพที่ด้อยกว่าตัวยาในรูปแบบปกติ

นอกจากนี้ ยังพบเอกสารหมายเลข 8 ซึ่งเป็นเอกสารประกาศคำตัดสินการคัดค้านคำขอรับสิทธิบัตรเลขที่คำขอผ่านระบบพีซีทีเลขที่ PCT/EP2018/069066 ในประเทศอินเดีย เผยแพร่ ณ วันที่ 11/12/2024 โดยเนื้อหาคำประกาศตัดสินของคณะกรรมการได้ แสดงให้เห็นว่าคำขอรับสิทธิบัตร PCT/EP2018/069066 ฉบับดังกล่าวซึ่งตรงกับคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกโต้แย้งนี้ ไม่ใช่สิ่งประดิษฐ์ใหม่รวมถึงไม่มีขั้นตอนการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น ทั้งนี้ คณะกรรมการผู้ทรงคุณวุฒิในประเทศอินเดียได้มีคำตัดสินและมีมติเอกฉันท์ ยืนยันคัดค้านคำขอรับสิทธิบัตรนี้ให้ตกไป ย่อมสรุปให้เห็นว่าหลักฐานที่คัดค้านมีน้ำหนักเพียงพอที่จะใช้เป็นหลักฐานเชิงประจักษ์ที่ใช้อ้างอิงได้ ว่าคำขอรับสิทธิบัตร 2001000208 ฉบับที่ถูกโต้แย้งนี้ไม่ใช่สิ่งประดิษฐ์ขึ้นใหม่ ตามมาตรา 5 (1) ประกอบมาตรา 6 และไม่เป็นการประดิษฐ์ที่มีขั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น ตามมาตรา 5 (2) ประกอบมาตรา 7 แห่ง พ.ร.บ.สิทธิบัตร พ.ศ. 2522 และที่แก้ไขเพิ่มเติม ไม่สมควรได้รับสิทธิบัตรเช่นเดียวกับคำตัดสินของอินเดีย

ดังนั้น จากประเด็นข้างต้นทั้งหมด สรุปได้ว่าคำขอรับสิทธิบัตร 2001000208 ไม่ใช่การประดิษฐ์ขึ้นใหม่ตามมาตรา 5 (1) ประกอบมาตรา 6 และไม่เป็นการประดิษฐ์ที่มีขั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น ตามมาตรา 5 (2) ประกอบมาตรา 7 แห่ง พ.ร.บ.สิทธิบัตร พ.ศ. 2522 และ ที่แก้ไขเพิ่มเติม รวมถึงข้อมูลสำคัญขาดความชัดเจน ตามเอกสารหลักฐานที่ 1-8 ได้แนบมาประกอบ เพื่อให้ท่านอธิบดีกรมทรัพย์สินทางปัญญาได้พิจารณายกคำขอรับสิทธิบัตร 2001000208