

รายละเอียดการคัดค้าน

ตามที่บริษัท อีโมริ ยูนิเวอร์ซิตี ได้ยื่นคำขอรับสิทธิบัตรเรื่อง “N4-ไฮดรอกซีไซโทดีนและอนุพันธ์และการใช้เพื่อต้านไวรัสที่เกี่ยวข้องกับสิ่งดังกล่าว” เลขที่คำขอ 2201001154 วันที่ยื่นคำขอ 7 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2564 ผ่านระบบพีซีที เลขที่คำขอระหว่างประเทศ PCT/US2021/016984 วันที่รับคำขอในประเทศไทย 24 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2565 เลขที่ประกาศโฆษณา 2201001154A วันที่ประกาศโฆษณา 11 สิงหาคม พ.ศ.2568 นั้น ผู้คัดค้านพบว่าคำขอรับสิทธิบัตรนี้ขัดต่อพระราชบัญญัติสิทธิบัตร พ.ศ. 2522 ฉบับแก้ไขเพิ่มเติมตามพระราชบัญญัติสิทธิบัตร (ฉบับที่ 2) พ.ศ.2535 และพระราชบัญญัติสิทธิบัตร (ฉบับที่ 3) พ.ศ. 2542 ดังรายละเอียดต่อไปนี้

จากการสืบค้นข้อมูลจากระบบสืบค้นของกรมทรัพย์สินทางปัญญา พบว่าคำขอรับสิทธิบัตร 2201001154 ฉบับนี้มีข้อถือสิทธิ ณ วันที่ประกาศโฆษณาจำนวน 57 ข้อ เป็นการขอถือสิทธิที่เกี่ยวข้องกับองค์ประกอบทางเภสัชกรรมสำหรับการบำบัดรักษาการติดเชื้อ 2019nCoV/SARS-CoV-2 ที่ประกอบรวมด้วยส่วนเติมเนื้อยาที่ยอมรับได้ทางเภสัชกรรมและสารประกอบที่มีสูตร I-XVII, XIX และ XXI

ทั้งนี้ งานที่มีอยู่ก่อนแล้วที่จะใช้อ้างอิงคัดค้านในคำขอรับสิทธิบัตรฉบับนี้ ได้แก่

1. เอกสารหมายเลข 1: WO2019/113462 - N4-hydroxycytidine and derivatives and anti-viral uses related thereto Priority dates: 07.12.2017 (US62/595,907), 06.02.2018 (US62/626,998), 13.11.2018 (US62/760,434)

เอกสารหมายเลข 1 ซึ่งยื่นขอรับสิทธิบัตรในวันที่ 7 ธันวาคม ค.ศ. 2018 (พ.ศ.2561) และประกาศโฆษณาในวันที่ 13 มิถุนายน ค.ศ. 2019 (พ.ศ.2562) ได้เปิดเผยเกี่ยวกับอนุพันธ์ N4-hydroxycytidine, องค์ประกอบทางเภสัชกรรม, และวิธีการที่เกี่ยวข้อง ในบางลักษณะ การเปิดเผยนี้เกี่ยวข้องกับการรักษาหรือป้องกันการติดเชื้อไวรัส เช่น Eastern , Western, และ Venezuelan Equine Encephalitis (EEE, WEE และ VEE, ตามลำดับ), Chikungunya fever (CHIK), Ebola, Influenza, RSV และ Zika virus และการติดเชื้อโคโรนาไวรัส ด้วยสารประกอบที่เปิดเผยนี้ นอกจากนี้ยังเปิดเผยองค์ประกอบทางเภสัชกรรม, สูตรโครงสร้างแบบมาร์คุช และวิธีการบำบัดรักษาการติดเชื้อไวรัส รวมถึงโคโรนาไวรัส ตามที่อธิบายไว้ในคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้

2. เอกสารหมายเลข 2: WO2016/106050A1 - N4-hydroxycytidine and derivatives and anti-viral uses related thereto (Priority dates (number): 26.12.2014 (US 62/096,915) and 05.08.2015 (US62/201,140))

เอกสารหมายเลข 2 ซึ่งยื่นขอรับสิทธิบัตรในวันที่ 16 ธันวาคม ค.ศ. 2015 (พ.ศ. 2558) และประกาศโฆษณาในวันที่ 30 มิถุนายน ค.ศ. 2016 (พ.ศ. 2559) ได้เปิดเผย N4-hydroxycytidine nucleoside derivatives, องค์ประกอบทางเภสัชกรรม และวิธีการป้องกันและรักษาการติดเชื้อไวรัส

3. เอกสารหมายเลข 3 : Rowe, RC; Sheskey, PJ; Owen, SC (Eds.). Handbook of Pharmaceutical Excipients. 5th Edition, Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2006.

เอกสารหมายเลข 3 ได้แสดงข้อมูลโมโนกราฟของสารช่วยทางเภสัชกรรม (excipients) ที่ใช้ในสูตรตำรับ ที่นำเสนอคุณสมบัติทางกายภาพที่หลากหลาย รวมถึงการประยุกต์ใช้งานเพื่อสนับสนุนผู้ตั้งสูตรตำรับในการเลือกใช้วัสดุที่เหมาะสมในการพัฒนารูปแบบยาใหม่หรือผลิตภัณฑ์ใหม่ โดยทั่วไปสารช่วยทางเภสัชกรรม (excipients) ได้ถูกอธิบายไว้แล้วว่า "ใช้เพื่อวัตถุประสงค์ที่คล้ายคลึงกันในรูปแบบยาต่างๆ"

4. เอกสารหมายเลข 4: Pilcer, G., & Amighi, K.. Formulation strategy and use of สารช่วยทางเภสัชกรรม (excipients) in pulmonary drug delivery. International journal of pharmaceutics, 392(1-2), 1-19, 2010.

เอกสารหมายเลข 4 เป็นการทบทวนแนวทางและสารช่วย (excipients) สำหรับการพัฒนารูปแบบยาใหม่ สำหรับการบริหารสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมทางปอด เอกสารนี้อธิบายระบบการดูดซึมที่แตกต่างกันและอุปกรณ์ที่เกี่ยวข้องที่มีอยู่ตลอดจนสารช่วย (excipients) ที่นำมาใช้ และเทคนิคในการทำให้ได้อนุภาค API ในรูปแบบเฉพาะที่เหมาะสมสำหรับการเตรียมสูตรตำรับ

5. เอกสารหมายเลข 5: Barnard, D. L. et al. (2004). Inhibition of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus (SARSCoV) by calpain inhibitors and β -D-N4-hydroxycytidine. Antiviral Chemistry and Chemotherapy, 15(1), 15-22.

เอกสารหมายเลข 5 เปิดเผยการวิเคราะห์ฤทธิ์ต้านไวรัสในหลอดทดลองของสารประกอบหลายชนิด ต่อเชื้อ SARS-CoV, รวมถึงสารประกอบ EIDD-1931 (β -D-N4-hydroxycytidine)

ผู้คัดค้านขอแนะนำเสนอหลักฐานที่แสดงให้เห็นว่าคำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ 2201001154 ที่มีข้อถ้อยสิทธิ ณ วันที่ประกาศโฆษณาจำนวน 57 ข้อนั้น ไม่มีความใหม่ ไม่มีการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น และขาดความชัดเจน ดังรายละเอียดต่อไปนี้

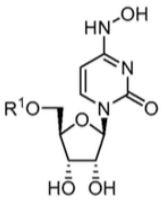
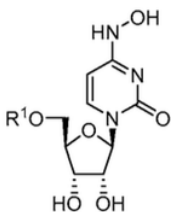
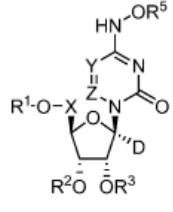
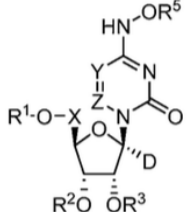
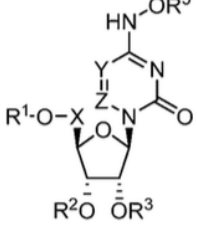
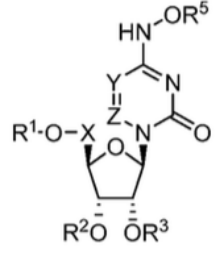
1. การขอถ้อยสิทธิในองค์ประกอบทางเภสัชกรรม (ข้อถ้อยสิทธิ 1-57)

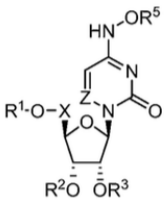
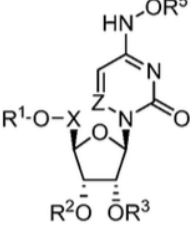
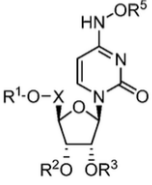
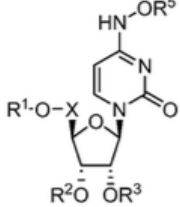
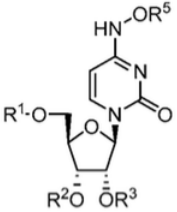
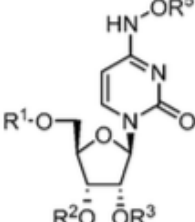
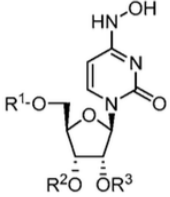
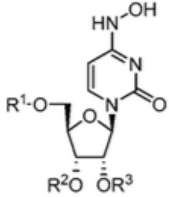
พบว่า คำขอรับสิทธิบัตรฉบับที่ถูกคัดค้านนี้ไม่ใหม่ และไม่มีการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น และขาดความชัดเจน ดังรายละเอียดต่อไปนี้

1.1 สูตรโครงสร้างแบบมาร์คุชในคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านไม่มีความใหม่

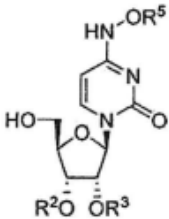
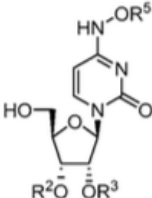
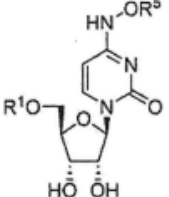
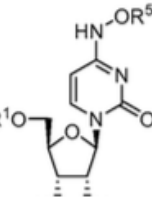
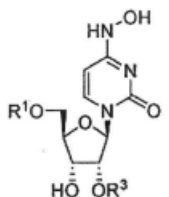
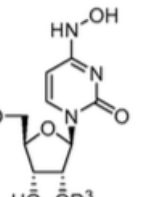
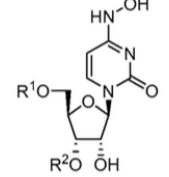
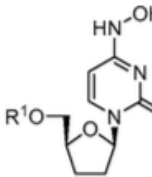
ข้อถ้อยสิทธิ 1, 8-12 และ 17-25, 27-41 กล่าวถึงองค์ประกอบทางเภสัชกรรมสำหรับรักษาการติดเชื้อ 2019nCoV/SARS-CoV-2 หรือโรค COVID-19 ที่ประกอบด้วยส่วนเติมเนื้อเยื่อที่ยอมรับได้ทางเภสัชกรรม และสารประกอบตามสูตร I-XVII, XIX หรือ XXI ซึ่งเป็นสูตรแบบมาร์คุช ผู้คัดค้านพบว่า สูตรแบบมาร์คุชจากคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้ได้ถูกเปิดเผยไว้แล้วในเอกสารหมายเลข 1 ซึ่งเอกสารหมายเลข 1 เปิดเผยองค์ประกอบทางเภสัชกรรมที่มีประโยชน์สำหรับการรักษาการติดเชื้อไวรัสที่ประกอบด้วยสารช่วย (excipient) ที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมและสารประกอบตามสูตร I-XIX ดังแสดงไว้ในตารางที่ 1 การแทนที่ที่เป็นไปได้ของสูตรตามที่ยังสิทธิยังเหมือนกับที่แสดงในเอกสารหมายเลข 1 ตัวอย่างสูตร I ที่แสดงไว้ในคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกโต้แย้งนี้และในเอกสารหมายเลข 1 แสดงไว้ในตารางที่ 2 การเปรียบเทียบการแทนที่สำหรับสูตรแบบมาร์คุช II-XIX ทั้งหมด

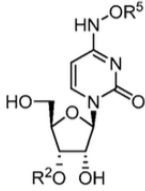
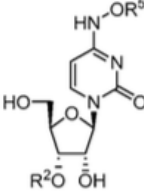
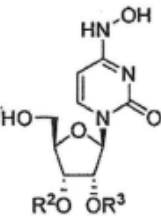
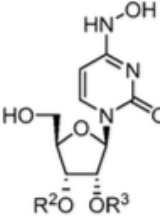
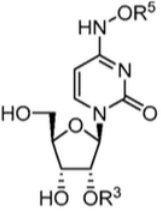
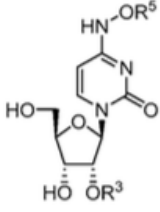
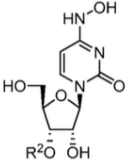
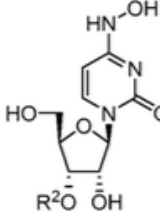
ตารางที่ 1: การเปรียบเทียบระหว่างสูตรแบบมาร์คุซของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านกับสูตรตามเอกสารหมายเลข 1 ที่สอดคล้องตรงกัน

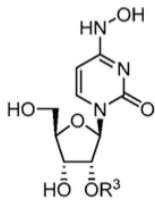
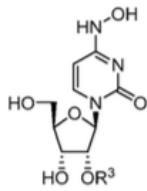
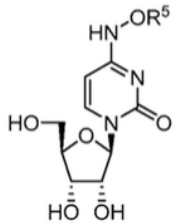
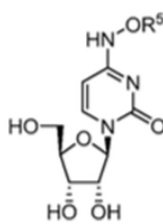
คำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้าน	เอกสารหมายเลข 1 (WO2019/113462)
 Formula XXI ข้อถ้อยสิทธิ 1	 Formula XVIII ข้อถ้อยสิทธิ 19
 Formula I ข้อถ้อยสิทธิ 8	 Formula I ข้อถ้อยสิทธิ 1
 Formula II ข้อถ้อยสิทธิ 17	 Formula II ข้อถ้อยสิทธิ 2

คำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้าน	เอกสารหมายเลข 1 (WO2019/113462)
 Formula III ข้อถ้อยสิทธิ 20	 Formula III ข้อถ้อยสิทธิ 3
 Formula IV ข้อถ้อยสิทธิ 22	 Formula IV ข้อถ้อยสิทธิ 4
 Formula V ข้อถ้อยสิทธิ 23	 Formula V ข้อถ้อยสิทธิ 5
 Formula VI ข้อถ้อยสิทธิ 24	 Formula VI ข้อถ้อยสิทธิ 6

คำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้อง	เอกสารหมายเลข 1 (WO2019/113462)
สูตร VIa สูตร VIb สูตร VIc สูตร VIe สูตร VIc สูตร VIe ข้อถ้อยสิทธิ 25	Formula VIa Formula VIb Formula VIc Formula VIe Formula VIc Formula VIe ข้อถ้อยสิทธิ 7
สูตร VII ข้อถ้อยสิทธิ 27	Formula VII ข้อถ้อยสิทธิ 8
สูตร VIII ข้อถ้อยสิทธิ 28	Formula VIII ข้อถ้อยสิทธิ 9

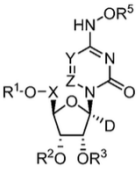
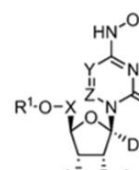
คำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้าน	เอกสารหมายเลข 1 (WO2019/113462)
 สูตร IX ข้อถ้อยสิทธิ 29	 Formula IX ข้อถ้อยสิทธิ 10
 สูตร X ข้อถ้อยสิทธิ 30	 Formula X ข้อถ้อยสิทธิ 11
 สูตร XI ข้อถ้อยสิทธิ 31	 Formula XI ข้อถ้อยสิทธิ 12
 Formula XII	 Formula XII

คำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้าน	เอกสารหมายเลข 1 (WO2019/113462)
ข้อถ้อยสิทธิ 32	ข้อถ้อยสิทธิ 13
 Formula XIII ข้อถ้อยสิทธิ 33	 Formula XIII ข้อถ้อยสิทธิ 14
 สูตร XIV ข้อถ้อยสิทธิ 34	 Formula XIV ข้อถ้อยสิทธิ 15
 Formula XV ข้อถ้อยสิทธิ 35	 Formula XV ข้อถ้อยสิทธิ 16
 Formula XVI	

คำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้าน	เอกสารหมายเลข 1 (WO2019/113462)
ข้อถ้อยสิทธิ 36  Formula XVII ข้อถ้อยสิทธิ 37	ข้อถ้อยสิทธิ 17  Formula XVII ข้อถ้อยสิทธิ 18
 Formula XIX ข้อถ้อยสิทธิ 38	 Formula XIX ข้อถ้อยสิทธิ 20

ตารางที่ 2: การเปรียบเทียบระหว่างการแทนที่ที่อ้างไว้ในคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้ และในเอกสารหมายเลข 1 ที่สอดคล้องตรงกัน (* ที่ขีดเส้นใต้คือส่วนที่แตกต่างกันเพียงเล็กน้อยเมื่อเปรียบเทียบกับเอกสารหมายเลข 1)

ข้อถ้อยสิทธิ 8 จากคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้	ข้อถ้อยสิทธิ 1 จากเอกสารหมายเลข 1
8. องค์ประกอบทางเภสัชกรรมสำหรับการติดเชื้อ 2019nCoV/SARS-CoV-2, ที่ประกอบด้วยส่วนเติมเนื้อยาที่ยอมรับได้ทางเภสัชกรรมและสารประกอบที่มีสูตร I,	1. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable excipient and a compound of Formula I,

ข้อถ้อยสิทธิ 8 จากคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้	ข้อถ้อยสิทธิ 1 จากเอกสารหมายเลข 1
 Formula I หรือเทอโทเมอร์ของสิ่งดังกล่าว, หรือเกลือทางเภสัชกรรม หรือเกลือทางสรีรวิทยาของสิ่งดังกล่าว ที่ซึ่ง X คือ CH₂, CHCH₃, C(CH₃)₂, CHF, CF₂, หรือ CD₂; Y คือ N หรือ CR’; Z คือ N หรือ CR’’; R’ คือ ไฮโดรเจน, ดิวเทอเรียม, ฮาโลเจน, ไฮดรอกซิล, อะมิโน, ไทออล, อัลคิล, อัลคีนิล, อัลไคนิล, เอริล, เฮเทอโรเอริล, คาร์โบไซคลิก, เฮเทอโรคาร์โบไซคลิก, ไซโคลอัลคิล, เฮเทอโรไซคลิก, หรือคาร์บอนิล, ที่ซึ่ง R’ ถูกแทนที่อย่างเลือกได้ด้วย R¹⁰ ที่เหมือนกันหรือต่างกันหนึ่งตัวหรือมากกว่า; R’’ คือ ไฮโดรเจน, ดิวเทอเรียม, ฮาโลเจน, ไฮดรอกซิล, อะมิโน, ไทออล, อัลคิล, อัลคีนิล, อัลไคนิล, เอริล, เฮเทอโรเอริล, คาร์โบไซคลิก, เฮเทอโรคาร์โบไซคลิก, ไซโคลอัลคิล, เฮเทอโรไซคลิก, หรือคาร์บอนิล, ที่ซึ่ง R’ ถูกแทนที่อย่างเลือกได้ด้วย R¹⁰ ที่เหมือนกันหรือต่างกันหนึ่งตัวหรือมากกว่า;	 Formula I or a pharmaceutical or physiological salt thereof, wherein X คือ CH₂, CHCH₃, C(CH₃)₂, CHF, CF₂, หรือ CD₂; Y คือ N หรือ CR’; Z คือ N หรือ CR’’; R’ คือ hydrogen, deuterium, halogen, hydroxyl, amino, thiol, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, carbocyclyl, heterocarbocyclyl, cycloalkyl, heterocyclyl, or carbonyl, wherein R’ is optionally substituted with one or more, the same or different, R¹⁰; R’’ is hydrogen, deuterium, halogen, hydroxyl, amino, thiol, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, carbocyclyl, heterocarbocyclyl, cycloalkyl, heterocyclyl, hydroxyl, thiol, or carbonyl, wherein R’ is optionally substituted with one or more, the same or different, R¹⁰;
R¹, R², R³, และ R⁵ แต่ละตัวถูกเลือกอย่างอิสระจาก H, หรือร่วมกันกับออกซิเจนซึ่งพวกมันถูกติดอยู่กับรูปแบบเอเทอร์ที่ถูกแทนที่อย่างเลือกได้, เอสเทอร์ที่เป็นโซ่กิ่งที่ถูก	R¹, R², R³, and R⁵ are each independently selected from H, optionally substituted esters, optionally substituted branched esters, optionally substi-

ข้อถ้อยสิทธิ 8 จากคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้	ข้อถ้อยสิทธิ 1 จากเอกสารหมายเลข 1
แทนที่อย่างเลือกได้, คาร์บอนเนตที่ถูกแทนที่อย่างเลือกได้, คาร์บาเมตที่ถูกแทนที่อย่างเลือกได้, ไทโอเอสเทอร์ที่ถูกแทนที่อย่างเลือกได้, ไทโอเอสเทอร์ที่เป็นโซ่กิ่งที่ถูกแทนที่อย่างเลือกได้, ไทโอคาร์บอนเนตที่ถูกแทนที่อย่างเลือกได้, <u>ซัลฟีนิลไทโอคาร์บอนเนต, ซัลฟีนิลไทโอคาร์บอนเนตที่ถูกแทนที่อย่างเลือกได้, 2-ไฮดรอกซีโพรพาโนเอตเอสเทอร์, 2-ไฮดรอกซีโพรพาโนเอตเอสเทอร์ที่ถูกแทนที่อย่างเลือกได้, S-ไทโอคาร์บอนเนตที่ถูกแทนที่อย่างเลือกได้, ไดไทโอคาร์บอนเนตที่ถูกแทนที่อย่างเลือกได้, ไทโอคาร์บาเมตที่ถูกแทนที่อย่างเลือกได้, ออกซิเมทอกซีคาร์บอนิลที่ถูกแทนที่อย่างเลือกได้, ออกซิเมทอกซีคาร์บอนเนต, ออกซิเมทอกซีคาร์บอนเนตที่ถูกแทนที่อย่างเลือกได้, ออกซิเมทอกซีไทโอคาร์บอนิลที่ถูกแทนที่อย่างเลือกได้, ออกซิเมทิลคาร์บอนิลที่ถูกแทนที่อย่างเลือกได้, ออกซิเมทิลไทโอคาร์บอนิลที่ถูกแทนที่อย่างเลือกได้, ออกซิเมทอกซีไทโอคาร์บอนเนต, ออกซิเมทอกซีไทโอคาร์บอนเนตที่ถูกแทนที่อย่างเลือกได้, L-อะมิโนแอสิดเอสเทอร์, D-อะมิโนแอสิดเอสเทอร์, ออกซิเมทอกซีอะมิโนเอสเทอร์, L-อะมิโนแอสิดเอสเทอร์ที่ถูกแทนที่ด้วยN, L-อะมิโนแอสิดเอสเทอร์ที่ถูกแทนที่ด้วยN,N, D-อะมิโนแอสิดเอสเทอร์ที่ถูกแทนที่ด้วยN,D-อะมิโนแอสิดเอสเทอร์ที่ถูกแทนที่ด้วยN,N, ซัลฟีนิลที่ถูกแทนที่อย่างเลือกได้, <u>ซัลฟีนิล, ซัลโฟนิล, ซัลไฟด์, ซัลเฟต, ซัลโฟนาไมด์, อิมิเดตที่ถูกแทนที่อย่างเลือกได้, ไฮดราโซเนตที่ถูกแทนที่อย่างเลือกได้, ออกซิมีลที่ถูกแทนที่อย่างเลือกได้, อิมิดินิลที่ถูกแทนที่อย่างเลือกได้, อิมิดิลที่ถูกแทนที่อย่างเลือกได้, อะมินิลที่ถูกแทนที่อย่างเลือกได้, เฮมิอะมินิลที่ถูกแทนที่อย่างเลือกได้, อะซิดัลที่ถูกแทนที่อย่างเลือกได้, เฮมิอะซิดัลที่ถูกแทนที่อย่างเลือกได้, คาร์โบนิมิเดตที่ถูกแทนที่อย่างเลือกได้, ไทโอคาร์โบนิมิเดตที่ถูกแทนที่อย่างเลือกได้, คาร์โบนิมิดีลที่ถูกแทนที่อย่างเลือก</u></u>	tuted carbonates, optionally substituted carbamates, optionally substituted thioesters, optionally substituted branched thioesters, optionally substituted thiocarbonates, optionally substituted S-thiocarbonate, optionally substituted dithiocarbonates, optionally substituted thiocarbamates, optionally substituted oxymethoxy carbonyl, optionally substituted oxymethoxythiocarbonyl, optionally substituted oxymethylcarbonyl, optionally substituted oxymethylthiocarbonyl, L-amino acid esters, D-amino acid esters, N-substituted L-amino acid esters, N,N-disubstituted L-amino acid esters, N-substituted D-amino acid esters, N,N-disubstituted D-amino acid esters, optionally substituted sulfenyl, optionally substituted imidate, optionally substituted hydrazonate, optionally substituted oximyl, optionally substituted imidinyl, optionally substituted imidyl, optionally substituted aminal, optionally substituted hemiaminal, optionally substituted acetal, optionally substituted hemiacetal, optionally substituted carbonimide, optionally substituted thiocarbonimide, optionally substituted carbonimidyl, optionally substituted carbamimide, optionally substituted carbamimidyl, optionally substituted thioacetal, optionally substituted S-acyl-2-thioethyl, optionally substituted bis-(acyloxybenzyl)esters, optionally substituted (acyloxybenzyl)esters, and BAB-esters, wherein R1,

ข้อถ้อยสิทธิ 8 จากคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้	ข้อถ้อยสิทธิ 1 จากเอกสารหมายเลข 1
ได้,คาร์บามิเดตที่ถูกแทนที่อย่างเลือกได้, คาร์บามิไดลที่ถูกแทนที่อย่างเลือกได้, ไทโออะซิดัลที่ถูกแทนที่อย่างเลือกได้, S-อะซิล-2-ไทโอเอทิลที่ถูกแทนที่อย่างเลือกได้,(อะซิลออกซีเบนซิล)อีเทอร์,(อะซิลออกซีเบนซิล)เอสเทอร์, <u>PEGเอสเทอร์</u>, <u>PEGคาร์บอนเนต</u>, บิส-(อะซิลออกซีเบนซิล)เอสเทอร์ที่ถูกแทนที่อย่างเลือกได้, (อะซิลออกซีเบนซิล)เอสเทอร์ที่ถูกแทนที่อย่างเลือกได้, หรือ BAB-เอสเทอร์, ที่ซึ่ง R¹, R², R³, และ R⁵ ถูกแทนที่อย่างเลือกได้ด้วย R¹⁰ ที่เหมือนกันหรือต่างกันหนึ่งตัวหรือมากกว่า;	R2, R3, and R5 is optionally substituted with one or more, the same or different, R10;
R¹⁰ คือ ไฮโดรเจน, ดิวเทอเรียม, ไฮดรอกซี, อะซิโด, ไทออล, อะมิโน, ไฮยาโน, ฮาโลเจน, อัลคิล, อัลคีนิล, อัลไคนิล, คาร์โบไซคลิก, เฮเทอโรคาร์โบไซคลิก, เอริล, เฮเทอโรเอริล, เฮเทอโรไซคลิก, ไฮโคลอัลคิล, ไฮโคลอัลคีนิล, อัลคอกซี, คาร์โบไซโคลซี, เฮเทอโรคาร์โบไซโคลซี, เอริลคอกซี, เฮเทอโรเอริลคอกซี, เฮเทอโรไซโคลคอกซี, ไฮโคลอัลคอกซี, ไฮโคลอีลท์ก้อกซี, อัลคิลลิโน, (อัลคิล)อะมิโน, คาร์โบไซคลิลิโน, เฮเทอโร คาร์โบไซคลิลิโน, เฮเทอโรอีลิโน, เฮเทอโรไซคลิลิโน, ไฮโคลอัลคิลคาร์บามิโน, ไฮโคลอัลเคนลิโน,อัลคิลลิไทโอ, คาร์โบไซคลิลิไทโอ, เฮเทอโร คาร์โบไซคลิลิไทโอ, เฮเทอโรอีลิไทโอ, เฮเทอโรไซคลิลิไทโอ, ไฮโคลอัลคิลลิไทโอ, ไฮโคลอัลคีนิลลิไทโอ, อัลเลนิล, ซัลฟีนิล, ซัลโฟนิล, ลิปิล, ไนโตร, หรือ คาร์บอนิล, ซึ่ง R¹⁰ ถูกแทนที่อย่างเลือกได้ด้วย R¹¹ ที่เหมือนกัน หรือต่างกันหนึ่งตัวหรือมากกว่า; R¹¹ คือ ไฮโดรเจน, ดิวเทอเรียม, ไฮดรอกซี, อะซิโด, ไทออล, อะมิโน, ไฮยาโน, ฮาโลเจน, อัลคิล, อัลคีนิล, อัลไคนิล, คาร์โบไซคลิก, เฮเทอโรคาร์โบไซคลิก, เอริล, เฮเทอโรเอริล, เฮเทอโรไซคลิก, ไฮโคลอัลคิล, ไฮโคลอัลคีนิล, อัลคอกซี,	R¹⁰ is deuterium, hydroxy, azido, thiol, amino, cyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carbocyclyl, heterocarbocyclyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, alkoxy, carbocycloxy, heterocarbocycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heterocycloxy, cycloalkoxy, cycloalkenoxy, alkylamino, (alkyl)2amino, carbocyclamino, heterocarbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, cycloalkamino, cycloalkenamino, alkylthio, carbocyclylthio, heterocarbocyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heterocyclylthio, cycloalkylthio, cycloalkenylthio, allenyl, sulfmyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipid, nitro, or carbonyl, wherein R¹⁰ is optionally substituted with one or more, the same or different, R¹¹; R¹¹ is deuterium, hydroxy, azido, thiol, amino, cyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carbocyclyl, heterocarbocyclyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl,

ข้อถ้อยสิทธิ 8 จากคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้	ข้อถ้อยสิทธิ 1 จากเอกสารหมายเลข 1
คาร์โบไซโคลซี, เฮเทอโรคาร์โบไซโคลซี, เฮเทอโรลิอ็อกซี, เฮเทอโรเฮเทอโรลิอ็อกซี, เฮเทอโรไซคลอ็อกซี, ไฮโคลอัลค็อกซี, ไฮโคลอัลคีนอ็อกซี, อัลคิลลามิโน, (อัลคิล)อะมิโน, คาร์โบไซคลามิโน, เฮเทอโรคาร์โบไซคลามิโน, เฮเทอโรลิมิโน, เฮเทอโรเฮเทอโรลิมิโน, เฮเทอโรไซคลามิโน, ไฮโคลอัลคามีโน, ไฮโคลอัลเคนามิโน, อัลคิลลิไทโอ, คาร์โบไซคลิลิไทโอ, เฮเทอโรคาร์โบไซคลิลิไทโอ, เฮเทอโรลิไทโอ, เฮเทอโรเฮเทอโรลิไทโอเฮเทอโรไซคลิลิไทโอ, ไฮโคลอัลคิลลิไทโอ, ไฮโคลอัลคีนลิไทโอ, อัลเลนิล, ซัลฟีนิล, ซัลฟาไมอิล, ซัลโฟนิล, ลิปิด, ไนโตร, หรือ คาร์บอนิล; และ ลิปิดคือ C11-C12 อัลคิลที่สูงกว่า, C11-C12 อัลคอกซีที่สูงกว่า, พอลิเอทิลีนไกลคอล, หรือ เอริลที่ถูกแทนที่ด้วยหมู่อัลคิล, หรือลิปิดตามที่ถูกอธิบายในที่นี้	cycloalkyl, cycloalkenyl, alkoxy, carbocycloxy, heterocarbocycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heterocycloxy, cycloalkoxy, cycloalkenoxy, alkylamino, (alkyl)2amino, carbocyclamino, heterocarbocyclamino, arylamino, heteroaryl amino, heterocyclamino, cycloalkamino, cycloalkenamino, alkylthio, carbocyclylthio, heterocarbocyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heterocyclylthio, cycloalkylthio, cycloalkenylthio, allenyl, sulfmlyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipid, nitro, or carbonyl; and Lipid is a C11-C22 higher alkyl, C11-C22 higher alkoxy, polyethylene glycol, or aryl substituted with an alkyl group, or a lipid as described herein.

ความแตกต่างเพียงเล็กน้อยระหว่างคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้และเอกสารหมายเลข 1 ได้ถูกขีดเส้นใต้ไว้ในตารางที่ 2 อย่างไรก็ตาม แม้ว่าอาจดูเหมือนมีความแตกต่างกัน แต่ในความเป็นจริงแล้วไม่แตกต่างกัน ตัวอย่างเช่น “2-hydroxypropanoate ester, optionally substitute 2-hydroxypropanoate ester” ที่ปรากฏในคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้ เป็นตัวอย่างลักษณะรูปแบบหนึ่งของคำจำกัดความที่กว้างกว่า “optionally substituted esters, optionally substituted branched esters” ที่แสดงไว้ในเอกสารหมายเลข 1

R^{1-5} อาจถูกแทนที่ด้วย R^{10} ได้ตามความเหมาะสม, และ R^{10} อาจถูกแทนที่ด้วย R^{11} ได้ ในคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้มีการเพิ่ม “ไฮโดรเจน” ไปยังคำจำกัดความของ R^{10} และ R^{11} ในความเป็นจริงแล้วสาระสำคัญนี้ไม่ถือว่าเป็นการถูกแทนที่ ตามที่ระบุไว้ในหน้า 11 ของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้ว่า:

“คำว่า “ที่ถูกแทนที่” อ้างอิงถึงโมเลกุลที่อะตอมของไฮโดรเจนหนึ่งอะตอมเป็นอย่างน้อยถูกแทนที่ด้วยหมู่แทนที่ เมื่อถูกแทนที่, กลุ่มหนึ่งหรือมากกว่าคือ “หมู่แทนที่”” (หน้าที่ 11, คำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้; หน้าที่ 9, เอกสารหมายเลข 1)

ดังนั้นจึงกล่าวได้ว่าสูตรโครงสร้างตามคำขอรับสิทธิบัตรฉบับที่ถูกคัดค้านนี้ไม่มีความใหม่ ไม่สมควรได้รับสิทธิบัตร

1.2 สารประกอบที่ถูกเลือกไม่มีความใหม่

ข้อถือสิทธิ 2-7, 13-16, 26, 48-55 กล่าวถึงองค์ประกอบทางเภสัชกรรมที่ประกอบด้วยสารประกอบที่ถูกเลือกดังนี้: EIDD-1931 (ข้อถือสิทธิ 2 และ 4; 48-49 และ 52-53), EIDD-2801 (ข้อถือสิทธิ 3 และ 5, 50-51 และ 54-55), EIDD-2800 (ข้อถือสิทธิ 6 และ 57); EIDD-2898 (ข้อถือสิทธิ 7 และ 56), สารประกอบที่ถูกเลือกจากสูตร I หรือ VI: สารประกอบ 16 ตัวตามข้อถือสิทธิ 13, สารประกอบ 21 ตัวตามข้อถือสิทธิ 14 และสารประกอบเดียวกันนี้ถูกเปิดเผยในข้อถือสิทธิ 15 แต่มีโครงสร้างที่ต่างกันตรงการกำหนดค่าเชิงพื้นที่ (configuration), สารประกอบ 16 ตัวตามข้อถือสิทธิ 16 และสารประกอบเดียวกันกับข้อถือสิทธิที่ 16 แต่มี H แทน D ในโรโบส 1' ตามข้อถือสิทธิ 26

สารประกอบที่ถูกเลือกทั้งหมดที่อ้างสิทธินั้นได้ถูกเปิดเผยไว้แล้วในเอกสารก่อนหน้า กล่าวคือ:

- EIDD-1931: ถูกเปิดเผยในเอกสารหมายเลข 1 (ตัวอย่างที่ 1, หน้าที่ 124); เอกสารหมายเลข 2 (ตัวอย่างที่ 1-3, หน้าที่ 54-59)
- EIDD-2801: ถูกเปิดเผยในเอกสารหมายเลข 1 (ตัวอย่างที่ 10, หน้าที่ 136)
- EIDD-2800: ถูกเปิดเผยในเอกสารหมายเลข 1 (ตัวอย่างที่ 9, หน้าที่ 135)
- EIDD-2898: ถูกเปิดเผยในเอกสารหมายเลข 1 (ตัวอย่างที่ 8, หน้าที่ 133)
- 16 สารประกอบ ที่ถูกอ้างสิทธิในข้อถือสิทธิ 13: เปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 1 (ข้อถือสิทธิที่ 39, หน้าที่ 228)
- 21 สารประกอบ ที่ถูกอ้างสิทธิในข้อถือสิทธิ 14: เปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 1 (ข้อถือสิทธิที่ 34, หน้าที่ 222)
- 20 สารประกอบ ที่ถูกอ้างสิทธิในข้อถือสิทธิ 15: เปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 1 (ข้อถือสิทธิที่ 35, หน้าที่ 223)
- 16 สารประกอบ ที่ถูกอ้างสิทธิในข้อถือสิทธิ 16: เปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 1 (ข้อถือสิทธิที่ 37, หน้าที่ 225)
- 16 สารประกอบ ที่ถูกอ้างสิทธิในข้อถือสิทธิ 26: เปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 1 (ข้อถือสิทธิที่ 36, หน้าที่ 224)

ดังนั้นจึงกล่าวได้ว่าสารประกอบที่ถูกเลือกตามคำขอรับสิทธิบัตรฉบับที่ถูกคัดค้านนี้ไม่มีความใหม่ ไม่สมควรได้รับ

สิทธิบัตร

1.3 องค์ประกอบทางเภสัชกรรมตามสูตรโครงสร้างแบบมาร์คุซและสารประกอบที่ถูกเลือกนั้นไม่มีความใหม่

ผู้ขอรับสิทธิบัตรมีจุดมุ่งหมายที่จะคุ้มครององค์ประกอบทางเภสัชกรรมสำหรับการรักษาการติดเชื้อ COVID-19 หรือ SARS-CoV2, ที่ประกอบด้วยสารช่วยที่ยอมรับได้ทางเภสัชกรรม และสารประกอบหรือเทอโมเมอร์ของมัน, หรือเกลือทางเภสัชกรรมหรือเกลือทางสรีรวิทยาของมัน ดังรายละเอียดในข้อ 1.1 และ 1.2 พบว่าสารประกอบอ้างสิทธิ รวมถึงสูตรโครงสร้างแบบมาร์คุซและสารประกอบที่ถูกเลือกนั้นได้ถูกเปิดเผยไว้แล้วก่อนหน้านี้ในเอกสารหมายเลข 1 และ 2

เอกสารหมายเลข 1 กล่าวถึงองค์ประกอบทางเภสัชกรรมที่ประกอบด้วยสารช่วยที่ยอมรับได้ทางเภสัชกรรมและ สารประกอบ, หรือเกลือที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมหรือเกลือทางสรีรวิทยา ของมัน

คำอธิบายเกี่ยวกับสูตรที่เหมาะสมของสารประกอบตามคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้ระบุไว้ว่า:

ลงชื่อ.....ผู้คัดค้าน

“ในรูปลักษณะที่เป็นตัวอย่าง, องค์ประกอบทางเภสัชกรรมประกอบด้วยส่วนเติมเนื้อมา (excipient) ที่ยอมรับได้ทางเภสัชกรรม เช่น ตัวพาที่ยอมรับได้ทางเภสัชกรรม และสารประกอบที่เป็นตัวอย่างที่ถูกอธิบายไว้ในที่นี่ (หน้าที่ 66)

ในบางลักษณะตัวอย่าง องค์ประกอบทางเภสัชกรรมประกอบด้วย, หรืออยู่ในรูปของ, เกลือที่ยอมรับได้ทางเภสัชกรรม, ตามที่ถูกอธิบายไว้โดยทั่วไปด้านล่าง ตัวอย่างบางส่วน (แต่ไม่จำกัดเพียงเท่านั้น) ของกรดอินทรีย์และ/หรือกรดอินทรีย์ที่ยอมรับได้ทางเภสัชกรรมที่เหมาะสม ได้แก่ กรดไฮโดรคลอริก, กรดไฮโดรโบรมิก, กรดซัลฟิวริก, กรดไนตริก, กรดอะซิติกและกรดซิตริก, รวมทั้งกรดที่ยอมรับได้ทางเภสัชกรรมอื่นๆ ที่ทราบกันอยู่แล้ว (อ้างอิงตามเอกสารอ้างอิงด้านล่าง) (หน้าที่ 67) (...)

เกลือที่ยอมรับได้ทางสรีรวิทยาของสารประกอบที่เป็นตัวอย่าง หมายถึงเกลือที่เกิดขึ้นภายในร่างกายของบุคคลที่ได้รับสารประกอบนั้นเพื่อการรักษาหรือป้องกันโรค เกลือที่เหมาะสมได้แก่ เกลือของลิเทียม, โซเดียม, โพแทสเซียม, แมกนีเซียม, แคลเซียม, แอมโมเนียม, และเกลือไนตริ (หน้าที่ 67) (...)

ในรูปลักษณะที่เป็นตัวอย่าง, องค์ประกอบทางเภสัชกรรมประกอบด้วย ปริมาณที่มีประสิทธิผลของสารประกอบตัวอย่าง และตัวพาที่ยอมรับได้ทางเภสัชกรรม โดยทั่วไปสำหรับการใช้ทางเภสัชกรรม, สารประกอบดังกล่าวสามารถเตรียมเป็นตำรับยาที่ประกอบด้วยสารประกอบอย่างน้อยหนึ่งชนิด และตัวพาที่ยอมรับได้ทางเภสัชกรรมอย่างน้อยหนึ่งชนิด, สารทำให้เจือจางหรือและ/หรือสารเสริมฤทธิ์, และสารประกอบออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมเพิ่มเติมหนึ่งชนิดหรือมากกว่าก็ได้ การเตรียมตำรับยาสามารถทำได้ตามวิธีที่เป็นที่ทราบกันอยู่แล้ว ซึ่งโดยทั่วไปเกี่ยวข้องกับการผสมสารประกอบอย่างน้อยหนึ่งชนิดตามที่เปิดเผยเข้ากับตัวพาที่ยอมรับได้ทางเภสัชกรรมอย่างน้อยหนึ่งชนิด, และหากต้องการ อาจผสมกับสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมอื่นเพิ่มเติม, โดยดำเนินการภายใต้สภาวะปลอดภัยเมื่อจำเป็น ทั้งนี้ มีการอ้างถึงสิทธิบัตรสหรัฐอเมริกาหมายเลข 6,372,778, สิทธิบัตรสหรัฐอเมริกาหมายเลข 6,369,086, สิทธิบัตรสหรัฐอเมริกาหมายเลข 6,369,087 และสิทธิบัตรสหรัฐอเมริกาหมายเลข 6,372,733 และการอ้างอิงเพิ่มเติมที่ถูกกล่าวถึงข้างต้น, รวมทั้งคู่มือมาตรฐาน เช่น เรมิงตัน (Remington's Pharmaceutical Sciences) ฉบับล่าสุด (หน้าที่ 69) (...)

ที่น่าสังเกตคือ นี่เป็นคำอธิบายเดียวกันทุกประการกับสูตรตำรับที่อธิบายไว้ในเอกสารหมายเลข 1:

“In exemplary embodiments, a pharmaceutical composition comprises a pharmaceutically acceptable excipient, such as a pharmaceutically acceptable carrier, and an exemplary compound described herein.

In certain exemplary embodiments, the pharmaceutical composition comprises, or is in the form of, a pharmaceutically acceptable salt, as generally described below. Some preferred, but non-limiting examples of suitable pharmaceutically acceptable organic and/or inorganic acids are hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid, acetic acid and citric acid, as well as other pharmaceutically acceptable acids known per se (for which reference is made to the references referred to below). (หน้าที่ 106) (...) Physiologically acceptable salts of the exemplary compounds are those that are formed internally in a subject administered compound for the treatment or prevention of disease. Suitable salts include those of lithium, sodium, potassium, magnesium, calcium, manganese, bile salts (หน้าที่ 107) (...)

In exemplary embodiments, the pharmaceutical composition comprises an effective amount of an exemplary compound and a pharmaceutically acceptable carrier. Generally, for pharmaceutical use, the compounds can be formulated as a pharmaceutical preparation comprising at least one compound and at least one pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient and/or adjuvant, and optionally one or more further pharmaceutically active compounds. The preparations can be prepared in a manner known per se, which usually involves mixing the at least one compound according to the disclosure with the one or more pharmaceutically acceptable carriers, and, if desired, in combination with other pharmaceutical active compounds, when necessary under aseptic conditions. Reference is again made to U.S. Pat. No. 6,372,778, U.S. Pat. No. 6,369,086, U.S. Pat. No. 6,369,087 and U.S. Pat. No. 6,372,733 and the further references mentioned above, as well as to the standard handbooks, such as the latest edition of Remington's Pharmaceutical Sciences. (หน้าที่ 108) (...)”

ความแตกต่างเพียงอย่างเดียว คือ คำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้ขอถือสิทธิ **“หรือเทาโทเมอร์ของมัน”** ตามที่ผู้ขอรับสิทธิบัตรอธิบายว่า: “ผู้ที่ชำนาญในศิลปะย่อมทราบดีว่าสารประกอบบางชนิด โดยเฉพาะอย่างยิ่งสารประกอบที่มีเฮเทอโรอะตอมบางชนิดและพันธะคู่หรือพันธะสาม, อาจอยู่ในรูปเทาโทเมอร์ ซึ่งเป็นไอโซเมอร์เชิงโครงสร้างที่สามารถเปลี่ยนแปลงระหว่างกันได้อย่างง่ายดาย ดังนั้น สารประกอบที่เป็นเทาโทเมอร์จึงสามารถเขียนโครงสร้างได้หลายรูปแบบซึ่งถือว่าเทียบเท่ากัน” ดังนั้น รูปแบบเทาโทเมอร์จึงถือว่าได้ถูกเปิดเผยไว้แล้วในเอกสารหมายเลข 1 ซึ่งเป็นความรู้ทั่วไปที่แสดงไว้ในรูปแบบที่แตกต่างกันแต่ยังมีสาระสำคัญเหมือนกัน

ดังนั้นจึงกล่าวได้ว่า องค์ประกอบทางเภสัชกรรมตามสูตรโครงสร้างแบบมาร์คุซและสารประกอบที่ถูกเลือกนั้นไม่มีความใหม่ ไม่สมควรได้รับสิทธิบัตร

1.4 องค์ประกอบทางเภสัชกรรมของสูตรโครงสร้างแบบมาร์คุซและสารประกอบที่คัดเลือกสำหรับการรักษา SARS CoV ไม่มีความใหม่

ผู้ขอรับสิทธิบัตรอ้างสิทธิในองค์ประกอบทางเภสัชกรรมที่ใช้บำบัดรักษาการติดเชื้อ 2019nCoV/SARS-CoV-2 ตามรายละเอียดก่อนหน้านี้ องค์ประกอบทางเภสัชกรรมเดียวกันนี้ได้ถูกเปิดเผยไว้แล้วในเอกสารหมายเลข 1 เพื่อรักษาการติดเชื้อไวรัส เอกสารหมายเลข 1 อธิบายว่าองค์ประกอบอาจถูกนำมาใช้เพื่อรักษาการติดเชื้อไวรัสที่เกิดจากโคโรนาไวรัส (หน้าที่ 105, บรรทัดที่ 8) ข้อถือสิทธิ 58-60 จากเอกสารหมายเลข 1 กล่าวถึงการรักษาโคโรนาไวรัสในมนุษย์, SARS โคโรนาไวรัส, MERS โคโรนาไวรัส โดยใช้สารประกอบ EIDD-2800, EIDD-2801 และ EIDD-2898 ตามลำดับ

สรุปได้ว่า เมื่อพิจารณาทั้งสามแง่มุม (องค์ประกอบทางเภสัชกรรม; สูตรโครงสร้างแบบมาร์คุซและสารประกอบที่ถูกเลือก; และข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาทั้งโคโรนาไวรัสในมนุษย์ และ SARS โคโรนาไวรัส) ของข้อถือสิทธิ 1-41 และ 46-57 พบว่า ได้ถูกเปิดเผยไว้แล้วในเอกสารหมายเลข 1 ดังนั้นคำขอรับสิทธิบัตรนี้จึงขาดความใหม่ ไม่สมควรได้รับสิทธิบัตร

1.5 องค์ประกอบทางเภสัชกรรมของสูตรแบบมาร์ค และสารประกอบที่ถูกคัดเลือก สำหรับการรักษา SARS CoV ไม่มีขั้นตอนประดิษฐ์ที่สูงขึ้น

สารประกอบ N4-hydroxycytidine และอนุพันธ์ ออกฤทธิ์ต่อเอนไซม์ RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) ของไวรัส ยีนของ RdRp มีอยู่ในทุก RNA ไวรัส,ได้รับการเก็บรักษาไว้เป็นอย่างดีและถือเป็นเครื่องหมายทางพันธุกรรมที่มีเสถียรภาพ

ยิ่งไปกว่านั้น เอนไซม์ RdRp จาก SARS-CoV-2 แสดงความคล้ายคลึงกัน 96% (ตามการวิเคราะห์ความคล้ายคลึงของโปรตีน) กับเอนไซม์ RdRp จาก SARS-CoV (แสดงความแตกต่างในกรดอะมิโนเพียง 23 จาก 932 ชนิด)

แฟมิลี Coronavirus ประกอบด้วยสามสกุล (alpha, beta และ gamma) ซึ่งมีไวรัสเจ็ดชนิดที่ติดเชื้อในมนุษย์ (จาก alpha และ beta) ไวรัสต่อไปนี้อยู่ในสกุลเบต้า (Betacoronavirus): OC43, HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV และ SARS-CoV-2

จากผู้แต่งคนเดียวกัน:

“SARS-CoV เป็นไวรัส RNA สายบวก ซึ่งอยู่ในวงศ์ Coronaviridae (30), ลำดับชั้น Nidovirales, สกุล Betacoronavirus, สายพันธุ์ย่อย B (จากคณะกรรมการระหว่างประเทศว่าด้วยอนุกรมวิธานของไวรัส) (...) แม้ว่า SARS-CoV-2 อยู่ในวงศ์และสกุลเดียวกันกับ SARS-CoV และ MERS-CoV, จากการวิเคราะห์จีโนมเผยให้เห็นความคล้ายคลึงกันระหว่าง SARS-CoV-2 และ SARS-CoV มากกว่า ดังนั้นนักวิจัยจำแนกมันเป็นสมาชิกสายพันธุ์ย่อย B (จากคณะกรรมการระหว่างประเทศว่าด้วยอนุกรมวิธานของไวรัส)” (หน้าที่ 2 และ 3)

ฤทธิ์ต้านไวรัสของ EIDD-1931 ต่อ SARS-โคโรนาไวรัสถูกเปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 5 นอกจากนี้ ตัวอย่างที่ 36 ในเอกสารหมายเลข 1 ยังแสดงฤทธิ์ทางชีวภาพของ EIDD-1931 ต่อไวรัสต่างๆ จากแฟมิลี Coronaviridae รวมถึง SARS (หน้าที่ 155-156, รูปที่ 3)

องค์ประกอบทางเภสัชกรรมของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้ ได้ถูกเปิดเผยไว้แล้วในเอกสารหมายเลข 1 เพื่อรักษาการติดเชื้อไวรัสที่เกิดจากโคโรนาไวรัสในมนุษย์ (หน้าที่ 105, บรรทัดที่ 8) ข้อถ้อยสิทธิ 58-60 จากเอกสารหมายเลข 1 กล่าวถึงการรักษาโคโรนาไวรัสของมนุษย์, SARS coronavirus, MERS coronavirus โดยใช้สารประกอบ EIDD-2800, EIDD-2801 และ EIDD-2898 ตามลำดับ

รูปที่ 3 – ตัวอย่างเกี่ยวกับการทดสอบทางชีววิทยาสำหรับฤทธิ์ต้านไวรัสของ EIDD-1931 ที่เปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 1

Example 36: N4-hydroxycytidine Coronaviridae Activity

Virus	Cell Line	EC ₅₀ (μM)	EC ₉₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)
MERS	Vero E6	<0.80	<0.80	20
SARS	Vero76	<0.4		252
SARS	Vero76	<0.4		144
SARS	Vero76		0.56	76
SARS	Vero76	2.2		76
SARS	Vero E6	<0.80	<0.80	20
HCoV	HEL	1.28		100
HCoV	HEL	5.6		36
HCoV	HEL		<0.128	192
HCoV	HEL	0.228		192
HCoV	Vero76	<0.4		400
HCoV	Vero E6	<0.4		400
HCoV	HEL	1.28		100
HCoV	HEL	4		60
HCoV	HEL		0.4	232
HCoV	HEL	0.212		232
HCoV	Vero76	12.8		400
HCoV	Vero76		0.32	44
HCoV	Vero76	0.44		44

ดังนั้น เอกสารหมายเลข 1 มุ่งหวังเพื่อคุ้มครองการรักษาทั่วไปสำหรับโคโรนาไวรัสทั้งหมดและโดยเฉพาะอย่างยิ่ง SARS โคโรนาไวรัส ทั้งนี้วันที่ยื่นขอรับสิทธิบัตรเป็นวันก่อนการเกิดขึ้นของ SARS-CoV-2 ในเดือนธันวาคม ค.ศ. 2019

คำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้นำเสนอผลการประเมินฤทธิ์ต้านไวรัสของ EIDD-1931 ต่อ เชื้อ SARS-CoV-2 ในหลอดทดลอง (ตัวอย่างที่ 36, หน้าที่ 167), ซึ่งไม่ได้เพิ่มวิธีการใหม่ใด ๆ ในการแก้ไขปัญหาทางเทคนิคจากสิ่งที่มีอยู่แล้วตามที่เปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 1 ดังแสดงไว้ในตัวอย่างที่ 36 (หน้าที่ 155-156) มันเป็นที่คาดการณ์ได้และประจักษ์แก่บุคคลผู้มีความชำนาญในศิลปะวิทยาการที่จะรวม SARS-CoV-2 ไว้ในกลุ่มไวรัสจากวงศ์ Coronaviridae เพื่อทดสอบฤทธิ์ต้านไวรัสของ N4-hydroxycytidine

สรุป ตามที่ได้เปิดเผยแล้วในเอกสารหมายเลข 1 และ 5 มันเป็นที่ประจักษ์แก่บุคคลผู้มีความชำนาญในศิลปะวิทยาการว่า N4-hydroxycytidine และอนุพันธ์จะมีฤทธิ์ต่อต้าน SARS-CoV-2 ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของวงศ์ Coronaviridae ถูกทดสอบก่อนหน้านี้ ดังนั้น ข้อถ้อยสิทธิ 1-41 และ 48-55 จึงขาดขั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น ไม่สมควรได้รับสิทธิบัตร

2. การขอถือสิทธิในการรวมกันของสาร (combinations) เป็นการรวมองค์ประกอบทางเภสัชกรรมของสาร ตามข้อถือสิทธิ 1-43 กับการสารต้านไวรัส (ข้อถือสิทธิ 46-57)

ทั้งนี้พบว่า คำขอรับสิทธิบัตรนี้ไม่มีชั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น ดังรายละเอียดต่อไปนี้

2.1 การรวมของสารตามข้อถือสิทธิ 1-43 ร่วมกับการสารต้านไวรัส ตามข้อถือสิทธิ 46-57 ขาดชั้นการประดิษฐ์

ข้อถือสิทธิ 46-57 มีจุดมุ่งหมายเพื่อคุ้มครององค์ประกอบทางเภสัชกรรมที่เกี่ยวข้องกับหนึ่งในสารประกอบต้านไวรัส EIDD-1931; EIDD-2801; EIDD-2800 และ EIDD-2898 ในการรวมกับสารต้านไวรัสอื่นๆ

ตามข้ออธิบายไว้ก่อนหน้านี้, EIDD-1931, EIDD-2801, EIDD-2800 และ EIDD-2898, และศักยภาพของสารดังกล่าวในการเป็นยาต้านไวรัสนั้น ได้เปิดเผยไว้แล้วในเอกสารหมายเลข 1 สารต้านไวรัสที่ระบุไว้เป็นตัวเลือกสำหรับการรวมกับ N4-hydroxycytidine และอนุพันธ์ ส่วนใหญ่เป็นสารประกอบที่เป็นที่รู้จักกันดีอยู่แล้ว, ทั้งที่ได้รับการอนุมัติเชิงพาณิชย์แล้วหรืออยู่ระหว่างการทดลองสำหรับการติดเชื้อไวรัส

มันเป็นที่ยอมรับกันโดยบุคคลที่มีความชำนาญในศิลปะวิทยาการว่า การรวมกันของสารประกอบอย่างน้อยสองชนิดที่มีฤทธิ์ต้านไวรัสที่เป็นที่รู้จักกันอยู่แล้ว อาจมีผลต่อการติดเชื้อไวรัสอื่นๆ ได้

ตามคู่มือของ UNDP สำหรับการตรวจสอบคำขอรับสิทธิบัตรที่เกี่ยวข้องกับเภสัชศาสตร์ (2016)¹

“Combinations of known drugs may be considered a method of treatment and, hence, be deemed non-patentable because they lack industrial applicability or are excluded from protection under national law. In some cases, combination claims do not meet the novelty standard, such as when the combination was previously known and practised by the medical profession. In addition, such a combination will not satisfy the inventive step standard, unless a synergistic effect, justified by appropriate clinical tests, can be demonstrated. However, synergistic effects that may be reasonably expected from the combination of two or more drugs of known therapeutic classes do not meet the inventive step standard.” (หน้าที่ 10)

คำอธิบายนี้ไม่ได้นำการทดสอบทางชีวภาพใดๆ มาใช้เพื่อประเมินฤทธิ์ของการรวมกันของสารออกฤทธิ์ที่มีผลต่อการติดเชื้อหรือโรคที่เกิดจากไวรัสโคโรนาในมนุษย์

สรุปได้ว่า เมื่อพิจารณาว่าสารประกอบที่จะใช้ในสูตรผสมนั้นเป็นที่ทราบกันดีอยู่แล้ว และไม่มีผลการทดสอบทางชีวภาพใดๆ ที่แสดงผลการออกฤทธิ์ต้านไวรัสของสูตรผสมดังกล่าวต่อการติดเชื้อและโรคที่เกี่ยวข้องกับโคโรนาไวรัสในมนุษย์ ข้อถือสิทธิ 46-57 จึงขาดชั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น ไม่สมควรได้รับสิทธิบัตร

¹ Available at <https://www.undp.org/content/undp/en/home/librarypage/hiv-aids/guidelines-for-the-examination-of-patent-applications-relating-t.html>

3. องค์ประกอบทางเภสัชกรรม (ข้อถ้อยสิทธิ 42 และ 43)

3.1 ขาดความใหม่

เอกสารหมายเลข 1 เปิดเผยส่วนประกอบเดียวกันกับองค์ประกอบทางเภสัชกรรมที่มุ่งหมายในข้อถ้อยสิทธิ 42-43 ของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้ ตามที่อธิบายไว้ในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 – การเปรียบเทียบข้อถ้อยสิทธิ 43-44 ของเอกสารหมายเลข 1 และข้อถ้อยสิทธิ 42-43 ของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้าน

คำขอรับสิทธิบัตรฉบับที่ถูกคัดค้าน	เอกสารหมายเลข 1 (WO2019/113462)
42. องค์ประกอบทางเภสัชกรรมตามข้อถ้อยสิทธิ 1-41 ข้อใดข้อหนึ่ง, ที่ประกอบรวมเพิ่มเติมด้วยสารขับเคลื่อน	43. The pharmaceutical composition of any one of claims 1-42, further comprising a propellant.
43. องค์ประกอบทางเภสัชกรรมตามข้อถ้อยสิทธิ 42, ที่ซึ่งสารขับเคลื่อนคือ อากาศที่ถูกอัด, เอทานอล, ไนโตรเจน, คาร์บอนไดออกไซด์, ไนตรัสออกไซด์, ไฮโดรฟลูออโรอัลเคน (HFA), 1,1,1,2,-เตตระฟลูออโรอีเทน และ 1,1,1,2,3,3,3-เฮปตาฟลูออโรโพรเพน หรือการรวมของสิ่งดังกล่าว	44. The pharmaceutical composition of claim 43, wherein the propellant is compressed air, ethanol, nitrogen, carbon dioxide, nitrous oxide, hydro-fluoroalkanes (HFA), 1, 1,1,2, -tetrafluoroethane, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane or combinations thereof.

สรุปได้ว่า จากสิ่งที่เปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 1 ดังนั้นข้อถ้อยสิทธิ 42 และ 43 จึงขาดความใหม่

3.2 ขาดขั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น

ข้อถ้อยสิทธิที่ 42 และ 43 กล่าวถึงองค์ประกอบทางเภสัชกรรม (ตามข้อถ้อยสิทธิ 1-41) ที่ประกอบเพิ่มเติมด้วยสารขับเคลื่อน (propellant) หนึ่งตัวหรือมากกว่าหนึ่งตัว ที่เลือกได้จาก อากาศที่ถูกอัด (compressed air), เอทานอล, ไนโตรเจน, คาร์บอนไดออกไซด์, ไนตรัสออกไซด์, ไฮโดรฟลูออโรอัลเคน (HFA), 1,1,1,2,-เตตระฟลูออโรอีเทน และ 1,1,1,2,3,3,3-เฮปตาฟลูออโรโพรเพน

จากเอกสารหมายเลข 3 คู่มือสารช่วยทางเภสัชกรรม (excipients) บุคคลผู้มีความชำนาญในศิลปะวิทยาการจะสามารถพิจารณาโมโนกราฟของสารเฉพาะและบทบาทที่เป็นไปได้ของสารผลักดันเหล่านี้ในฐานะสารช่วย (excipients) สำหรับสูตรตำรับทางเภสัชกรรมที่แตกต่างกัน ตามที่อธิบายไว้ในตารางที่ 4 สารที่อ้างไว้ในคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้และบทบาทของสารเหล่านี้ในฐานะสารขับเคลื่อนได้ถูกเปิดเผยไว้แล้วในศิลปะวิทยาการก่อนหน้า สำหรับการพัฒนางค์ประกอบทางเภสัชกรรมชนิดสุดคม

ตารางที่ 4 – สารขับเคลื่อน (propellant) และการใช้

สาร	การประยุกต์ใช้ในการตั้งสูตรตำรับทางเภสัชกรรมหรือเทคโนโลยี	หน้าที่
ไนโตรเจน (Nitrogen)	“ Nitrogen and other compressed gases such as carbon dioxide and nitrous oxide are used as propellants for topical pharmaceutical aerosols.”	488
คาร์บอนไดออกไซด์ (Carbon dioxide)	“ Carbon dioxide and other compressed gases such as nitrogen and nitrous oxide are used as propellants for topical pharmaceutical aerosols.”	116
ไนตรัสออกไซด์ (nitrous oxide)	“ Nitrous oxide and other compressed gases such as carbon dioxide and nitrogen are used as propellants for topical pharmaceutical aerosols.”	489
1,1,1,2-เตตระฟลูออโรอีเทน (1,1,1,2-tetrafluoroethane), ไฮโดรฟลูออโรอัลเคน (hydrofluoroalkanes (HFA))	“ Tetrafluoroethane is a hydrofluorocarbon (HFC) or hydro-fluoroalkane (HFA) aerosol propellant (contains hydrogen, fluorine, and carbon) as contrasted to a CFC (chlorine, fluorine, and carbon).”	772
1,1,1,2,3,3,3-เฮปตาฟลูออโรโพรเพน (1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane)	“ Heptafluoropropane (P-227) is classified as a hydro-fluorocarbon (HFC) aerosol propellant since the molecule consists only of carbon, fluorine, and hydrogen atoms.”	321

สรุปได้ว่า เมื่อพัฒนาองค์ประกอบทางเภสัชกรรมสำหรับสูตรตำรับ บุคคลผู้มีความชำนาญในศิลปะวิทยาการจะพิจารณาสารที่เปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 3 เพื่อประยุกต์ใช้เป็นสารขับเคลื่อนในสูตรตำรับได้ ดังนั้นข้อถ้อยสิทธิ 42 และ 43 จึงขาดชั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น ไม่สมควรได้รับสิทธิบัตร

4. อุปกรณ์สำหรับการนำส่งยาชนิดสูตรตำรับ (ข้อถ้อยสิทธิ 44 และ 45)

4.1 ขาดความใหม่

เอกสารหมายเลข 1 ได้เปิดเผยส่วนประกอบที่เหมือนกันขององค์ประกอบทางเภสัชกรรมที่มีจุดมุ่งหมายตามข้อถ้อยสิทธิ 44-45 ของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้ ตามที่อธิบายไว้ในตารางที่ 5

**ตารางที่ 5 – การเปรียบเทียบข้อถ้อยสิทธิ 45-46 จากเอกสารหมายเลข 1 และข้อถ้อยสิทธิ 44-45
จากคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้าน**

คำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้าน	เอกสารหมายเลข 1 (WO2019/113462)
44. ภาชนะที่มีแรงดันที่ประกอบด้วยองค์ประกอบทางเภสัชกรรมตามข้อถ้อยสิทธิ 1-41 ข้อใดข้อหนึ่ง	45. A pressurized container comprising a pharmaceutical composition of any one of claims 1-42.
45. ภาชนะตามข้อถ้อยสิทธิ 44, ซึ่งคือ เครื่องพ่นยาแบบใช้มือ, อุปกรณ์พ่นยา (inhaler), อุปกรณ์พ่นยาชนิดที่ใช้ก๊าซ (meter-dosed inhaler), อุปกรณ์พ่นยาชนิดผงแห้ง (dry powder inhaler), ยาพ่นแบบฝอยละออง (nebulizer), ยาพ่นแบบฝอยละอองแบบสั่นตาข่าย (vibrating mesh nebulizer), ยาพ่นแบบฝอยละอองแบบเจ็ท (jet nebulizer), หรือ ยาพ่นแบบฝอยละอองระบบอัลตราโซนิก (ultrasonic wave nebulizer)	46. The container of claim 45 which is a manual pump spray, inhaler, meter-dosed inhaler, dry powder inhaler, nebulizer, vibrating mesh nebulizer, jet nebulizer, or ultrasonic wave nebulizer.

สรุปได้ว่า ข้อถ้อยสิทธิ 44 และ 45 ขาดความใหม่ เพราะถูกเปิดเผยไว้แล้วในเอกสารหมายเลข 1

4.2 ขาดขั้นการประดิษฐ์

เอกสารหมายเลข 4 ให้การทบทวนแนวทางการกำหนดสูตรตำรับที่แตกต่างกันสำหรับการนำส่งยาทางปอด และได้อธิบายอุปกรณ์นำส่งยา 3 ประเภท ดังต่อไปนี้: nebulizers, pressurized metered-dose inhalers (MDIs) และ dry powder inhalers (DPIs) และตามเอกสารหมายเลข 4 อุปกรณ์ประเภทแรกสำหรับการบำบัดประเภทนี้มีจำหน่ายอยู่ในตลาดคือเครื่องพ่นละออง (nebulizers) ต่อมา MDIs ได้ถูกนำมาใช้และได้รับการยอมรับตั้งแต่ปี ค.ศ. 1950 เอกสารหมายเลข 4 ยังระบุว่า DPI ตัวแรกที่มีจำหน่ายในเชิงพาณิชย์เป็นที่รู้จักกันในชื่อการค้า “Spinhaler®” และปล่อยออกสู่ตลาดในปี ค.ศ. 1960 ดังนั้น มันเป็นที่คาดได้ว่าเมื่อพัฒนาสูตรตำรับนำส่งยาเข้าสู่ปอด บุคคลผู้มีความชำนาญในศิลปะวิทยาการจะพิจารณาหนึ่งในสามหมวดหมู่สำหรับอุปกรณ์นำส่งยาเหล่านี้

สรุปได้ว่า ในแง่ของสิ่งที่ได้เปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 4 บุคคลผู้มีความชำนาญในศิลปะวิทยาการที่เมื่อได้พัฒนาสูตรตำรับสำหรับนำส่งยาเข้าสู่ปอดจะพิจารณาเลือกใช้ nebulizers, pressurized metered-dose inhalers (MDIs) หรือ dry powder inhalers (DPIs) เป็นตัวเลือกที่เป็นไปได้ตัวเลือกหนึ่งสำหรับอุปกรณ์นำส่งยา ดังนั้น **ข้อถ้อยสิทธิ 44 และ 45 ขาดขั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น**

5. “.....การบำบัดการติดเชื้อ” (ข้อถ้อยสิทธิ 1-43)

ไม่มีความชัดเจนเพียงพอ เนื่องจากตามที่ได้อธิบายไว้แล้วข้างต้นก่อนหน้านี้ คำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้ให้ตัวอย่างในการแสดงฤทธิ์ด้าน SARS-CoV-2 เพียงหนึ่งตัวอย่างเท่านั้น ในการทดสอบฤทธิ์ด้านไวรัสในหลอดทดลองของ EIDD-1931 (ตัวอย่างที่ 36) การประเมิน EIDD-2801 สำหรับการรักษาหรือการป้องกันการติดเชื้อ SARS ได้ดำเนินการไปแล้วในหนูทดลองที่ติดเชื้อ SARS ตามที่เปิดเผยในเอกสารหมายเลข 1 (ตัวอย่างที่ 60-63 ในเอกสารหมายเลข 1 หรือตัวอย่างที่ 29-30 ในคำขอรับสิทธิบัตรฉบับที่ถูกคัดค้านนี้) ดังนั้นข้อบ่งชี้ดังกล่าวจึงไม่ใช่เรื่องใหม่ และที่สำคัญคือในคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้ ไม่ได้มีการแสดงข้อมูลทางคลินิกที่สนับสนุนประสิทธิภาพในการบำบัดการติดเชื้อที่อ้างไว้ เช่น เพื่อรักษาโรค COVID/COVID-19 หรือการติดเชื้อไวรัสระบบประสาทส่วนกลาง มีเพียงตัวอย่างที่ 37 (หน้าที่ 200-202) ของคำขอรับสิทธิบัตรฉบับที่ถูกคัดค้านนี้ที่ได้ให้ข้อมูลจากการทดลองทางคลินิก ระยะ 1 โดยใช้สารประกอบ EIDD-2801 การศึกษาด้านคลินิกประเภทนี้เกี่ยวข้องกับอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีเท่านั้น และไม่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อและ/หรือโรคใดๆ ยิ่งไปกว่านั้น ยังไม่มีการทดสอบทางชีวภาพเพื่อประเมินฤทธิ์ของการรวมกับสารต้านไวรัสอื่นๆ ที่ถูกคัดเลือกต่อการติดเชื้อหรือโรคที่เกิดจากเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ที่เกิดในมนุษย์

สรุป เมื่อพิจารณาถึงการขาดการทดสอบทางชีวภาพที่เกี่ยวข้องกับข้อบ่งชี้ทางการแพทย์ รวมถึงการใช้ร่วมกับยาต้านไวรัสตัวอื่น การขอถ้อยสิทธิในแง่ของการบำบัดการติดเชื้อจึงเป็นการเปิดเผยที่ไม่เพียงพอ

ดังนั้นจากเหตุผลดังกล่าวข้างต้น คำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ 2201001154 ที่ถูกคัดค้านนี้ จึงไม่เป็นการประดิษฐ์ขึ้นใหม่ ตามมาตรา 5 (1) ประกอบมาตรา 6 และไม่เป็นการประดิษฐ์ที่มีขั้นการประดิษฐ์สูงขึ้น ตามมาตรา 5 (2) ประกอบมาตรา 7 แห่ง พ.ร.บ.สิทธิบัตร พ.ศ. 2522 และที่แก้ไขเพิ่มเติม ไม่สมควรได้รับสิทธิบัตร ตามเอกสารหลักฐานที่ได้แนบมาประกอบเพื่อให้อธิบดีกรมทรัพย์สินทางปัญญาได้พิจารณาและยกคำขอรับสิทธิบัตร 2201001154