

## คำอธิบายและเหตุผลที่คำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ 1301002632 ไม่สมควรได้รับสิทธิบัตร

เอกสารอ้างอิงประกอบคำอธิบายฯ มีดังนี้

1. เอกสารหมายเลข 1: SECTION 2.5 CLINICAL OVERVIEW EMTRICITABINE/RILPIVIRINE/ TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE FIXED-DOSE COMBINATION Gilead Sciences International Limited 18 August 2010
2. เอกสารหมายเลข 2: Bioequivalence of the Co-Formulation of Emtricitabine / Rilpivirine / Tenofovir DF Conference Reports for NATAP AIDS 2010 18th International AIDS Conference (IAC) Vienna Austria , July 18-23/2010
3. เอกสารหมายเลข 3: Efficacy and safety of TMC278 in treatment-naïve, HIV-1-infected patients with HBV/HCV co infection enrolled in the phase III ECHO and THRIVE trials M Nelson\*, G Amaya และคณะ From Tenth International Congress on Drug Therapy in HIV Infection Glasgow, UK. 7-11 November 2010
4. เอกสารหมายเลข 4: Mixing and formulation of low dose drugs: underlying problems and solutions ,Vipin Kukkar et.al., Thai J. Pharm. Sci. 32 (2008) 43-58
5. เอกสารหมายเลข 5: J. A. Napper, N. Mortimer, K. T. Oubrien, S. J. Manek, R. Kumar, M. S. G. Clark, and J. M. Loudon. Process for preparing solid dosage forms of very low-dose drugs, US Patent Application US 2003/0129246 A1, 2003.

ตามที่บริษัท จีเลด ไซเอนเซส, อิงค์. และเจนส์เซน อาร์ แอนด์ ดี ไอร์แลนด์ ได้ยื่นคำขอรับสิทธิบัตรเรื่อง “องค์ประกอบบำบัดที่ประกอบด้วย ริลพิวรีน HCL (rilpivirine HCL) และเทโนโฟเวียร์ ไดโซพรอกซิล ฟิวมาเรต (tenofovir disoproxil fumarate)” เลขที่คำขอ 1301002632 วันที่ยื่นคำขอผ่านระบบพีซีที 18 พฤศจิกายน พ.ศ. 2554 (เลขที่คำขอระหว่างประเทศ PCT/US2011/61515) วันที่รับคำขอในประเทศไทย 17 พฤศจิกายน พ.ศ. 2556 เลขที่ประกาศโฆษณา 171908 วันที่ประกาศโฆษณา 28 ธันวาคม 2560 อ้างเลขยื่นคำขอครั้งแรกที่สหรัฐอเมริกาเลขที่ 61/415,600 เมื่อ 19 พ.ศ. 2553 นั้น แม้ว่าคำขอรับสิทธิบัตรนี้เลยกำหนดระยะเวลาที่ยื่นคัดค้านภายใน 90 วันหลังจากวันที่ประกาศโฆษณาแล้วก็ตาม แต่พบว่าคำขอรับสิทธิบัตรนี้ขัดต่อพระราชบัญญัติสิทธิบัตร พ.ศ. 2522 ฉบับแก้ไขเพิ่มเติมตามพระราชบัญญัติสิทธิบัตร (ฉบับที่ 2) พ.ศ.2535 และพระราชบัญญัติสิทธิบัตร (ฉบับที่ 3) พ.ศ. 2542 ผู้ให้ข้อมูลประกอบการพิจารณาขอคัดค้านคำขอรับสิทธิบัตรนี้โดยมีรายละเอียดประกอบดังต่อไปนี้

1. รายละเอียดการประติษฐานของคำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ 1301002632 หน้า 4- 33 และข้อถ้อยสิทธิที่ 1-57 ได้ถูกเปิดเผยไว้แล้วในเอกสารหมายเลข 1 หน้า 18-21

เอกสารหมายเลข 1 CLINICAL OVERVIEW EMTRICITABINE/RILPIVIRINE/ TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE FIXED-DOSE COMBINATION เผยแพร่ในวันที่ 18 สิงหาคม พ.ศ. 2553 ได้เปิดเผยการประติษฐานยาเม็ดที่มีการตั้งสูตรตำรับเป็นยาเม็ดสองชั้น โดยพบว่าชั้นแรกคือชั้นที่มีส่วนผสมของยา rilpivirine (RPV) 25 มิลลิกรัม และชั้นที่สองมีส่วนผสมของยา emtricitabine (FTC) 200 มิลลิกรัม และ tenofovir disoproxil fumarate (TDF) 300 มิลลิกรัม โดยยาเม็ด 2 ชั้นเป็นยาเม็ดรูปรีคล้ายแคปซูลมีการเคลือบฟิล์มสีชมพูม่วง นอกจากนี้ยังได้กล่าวถึง ส่วนผสมและสารช่วยอื่นๆ ที่ใช้ในการตั้งสูตรตำรับยาเม็ด ได้แก่ ครอสคาร์เมลโลส โซเดียม, แลคโตส โมโนไฮเดรต, โปวีโดน, โพลีซอร์เบต 20, แมกนีเซียมสเตียเรต และเซลลูโลสจุลผลึก เป็นต้น จากข้อมูลทั้งหมดของเอกสารหมายเลข 1 พบว่าตรงกับการประติษฐานของคำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ 1301002632 ในส่วนของรายละเอียดการประติษฐาน หน้า 4- 33 และข้อถ้อยสิทธิที่ 1-57

สรุปได้ว่า คำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ 1301002632 จึงไม่เป็นการประติษฐานขึ้นใหม่ และไม่เป็นการประติษฐานที่มีขั้นการประติษฐานสูงขึ้น

2. ข้อมูลสูตรตำรับยาเม็ดเดี่ยวของคำขอรับสิทธิบัตรเลขที่คำขอ 1301002632 ในส่วนรายละเอียดการประติษฐาน หน้า 34-36 ได้ถูกเปิดเผยไว้แล้วในเอกสารหมายเลข 2

เอกสารหมายเลข 2 เอกสารประกอบการประชุม Conference Reports for NATAP AIDS 2010 18th International AIDS Conference (IAC) จัดขึ้น ณ วันที่ 18-23 กรกฎาคม พ.ศ. 2553 ได้เปิดเผยข้อมูลการทำชีวสมมูลของยาเม็ดที่มีส่วนผสมของยา 200 mg FTC/25 mg RPV/300 mg TDF รูปแบบที่รวมเป็นยาเม็ดเดี่ยว เปรียบเทียบกับยาเม็ดที่มีสาร FTC , RPV , TDF แยกกันแต่ละเม็ด โดยผลปรากฏว่า ค่า C max และ AUC ของยาเม็ดที่รวมเป็นยาเม็ดเดี่ยวมีค่าสูงกว่ายาที่แยกแต่ละเม็ดอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งเป็นการเปิดเผยข้อมูลสูตรตำรับยาเม็ดเดี่ยวที่ตรงกับที่รายละเอียดการประติษฐานของคำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ 1301002632 ในตัวอย่างที่ 5 หน้า 34 ดังแสดง

#### ตัวอย่างที่ 5

การศึกษานี้ถูกประเมินชีวสมมูลของสูตรตำรับ 3 จากตัวอย่างที่ 4 เพื่อการบริหารให้ร่วมกันของรูปแบบยาแต่ละชนิดสามชนิด (FTC+RPV+TDF, กลุ่มอ้างอิง)

การศึกษาระยะ 1 แบบเปิดเผยข้อมูล ขนาดยาเดี่ยว, แบบสุ่ม ในผู้ใหญ่ที่สุขภาพดีภายใต้สภาวะที่อดอาหาร สารตัวอย่างเลือดเป็นชุดอนุกรมถูกทำให้ได้มาตลอด 192 ชั่วโมงหลังการบริหารให้ทางปากของแต่ละการบำบัด และ ตัวแปร PK ซึ่งถูกคำนวณ ชีวสมมูลของสูตรตำรับถูกประเมิน โดยช่วงความเชื่อมั่น 90% (CI) สำหรับอัตราส่วนของค่าเฉลี่ยกำลังสองน้อยสุดในเชิงเรขาคณิต (GMR) สำหรับ  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-192}$  และ  $AUC_{0-\infty}$  สำหรับยาแต่ละชนิดของการทดสอบ ต่อ การบำบัดอ้างอิง

นอกจากนี้ เอกสารหมายเลข 2 ได้เปิดเผยข้อมูลสูตรตำรับยาเม็ดเดี่ยวที่ตรงกับข้อถ้อยสิทธิที่ 1 -6 ของคำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ 1301002632 ดังแสดง

### **ข้อถ้อยสิทธิ**

1. ยาเม็ดแบบที่ประกอบรวมด้วย ชั้นที่หนึ่ง และ ชั้นที่สอง โดยที่; a) ชั้นที่หนึ่งประกอบด้วย ริลพิวรีน HCl (rilpivirine HCl) แทบจะปราศจากเทโนโฟเวียร์ ไดโซพรอกซิล ฟิวมาเรต (tenofovir disoproxil fumarate); และ โดยที่น้อยกว่า 12.2 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักของชั้นที่หนึ่งเป็นริลพิวรีน HCl; b) ชั้นที่สองประกอบรวมด้วย เทโนโฟเวียร์ ไดโซพรอกซิล ฟิวมาเรต และ แทบจะปราศจากริลพิวรีน HCl; และ c) ยาเม็ดแบบยังประกอบรวมอีกด้วย เอมไตรซิทาบิน (emtricitabine)
2. ยาเม็ดแบบของข้อถ้อยสิทธิที่ 1 โดยที่ ชั้นที่หนึ่ง มิได้ประกอบรวมด้วย เอมไตรซิทาบิน
3. ยาเม็ดแบบของข้อถ้อยสิทธิที่ 1 โดยที่ ชั้นที่สองประกอบรวมด้วย เอมไตรซิทาบิน
4. ยาเม็ดแบบของข้อใดข้อหนึ่งของข้อถ้อยสิทธิ 1-3 ซึ่งประกอบรวมถึง  $27.5 \pm 1.4$  มก. ของ ริลพิวรีน HCl
5. ยาเม็ดแบบของข้อใดข้อหนึ่งของข้อถ้อยสิทธิ 1-4 ซึ่งประกอบรวมถึง  $200 \pm 10.0$  มก. ของ เอมไตรซิทาบิน
6. ยาเม็ดแบบของข้อใดข้อหนึ่งของข้อถ้อยสิทธิ 1-5 ซึ่งประกอบรวมถึง  $300 \pm 15.0$  มก. ของ เทโนโฟเวียร์ ไดโซพรอกซิล ฟิวมาเรต

สรุปได้ว่า คำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ 1301002632 ไม่เป็นการประดิษฐ์ขึ้นใหม่ ไม่เป็นการประดิษฐ์ที่มีขั้นการประดิษฐ์สูงขึ้น

3. รายละเอียดการประดิษฐ์ หน้า 3 บรรทัดที่ 20 และข้อถ้อยสิทธิที่ 30, 31, 58 และ 59 ของคำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ 1301002632 ได้ถูกเปิดเผยไว้แล้วในเอกสารหมายเลข 3

เอกสารหมายเลข 3 บทความวิจัยจากการประชุม Tenth International Congress on Drug Therapy in HIV Infection Glasgow, UK. 7-11 November 2010 (2553) ได้เปิดเผยข้อมูลยาเม็ดที่มีส่วนประกอบของยา TMC-278 25 mg ซึ่งคือยา Rilpivirine 25 mg ให้ร่วมกับยา 200mg FTC/300mg TDF ในกลุ่มการทดลองที่มีชื่อว่า ECHO โดยนำมาใช้รักษาผู้ป่วย HIV ซึ่งเป็นการเปิดเผยข้อมูลสูตรตำรับยาที่ใช้ด้วย rilpivirine 25 mg ที่ตรงกับรายละเอียดการประดิษฐ์ หน้า 3 บรรทัดที่ 20 ของคำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ 1301002632 ที่กล่าวว่า

“ในหนึ่งรูปแบบการประดิษฐ์ การประดิษฐ์ได้จัดให้มี วิธีสำหรับการบำบัดการติดเชื้อ HIV ในมนุษย์ ที่ประกอบรวมด้วย การบริหารให้ยาเม็ดแบนแกมมูนซ์ของการประดิษฐ์, โดยที่ AUC ของริลพิวีนซึ่งสำเร็จผล”

และตรงกับข้อถ้อยสิทธิที่ 30, 31 และ 58, 59 ของคำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ 1301002632 ดังแสดงไว้

30. ยาเม็ดแบนคั่งที่บรรจุไว้ในข้อใดข้อหนึ่งของข้อถ้อยสิทธิที่ 1-29 สำหรับใช้ในการ บำบัดเชิงป้องกัน หรือรักษาของการติดเชื้อ HIV

31. การใช้ของยาเม็ดแบนคั่งที่บรรจุไว้ในข้อใดข้อหนึ่งของข้อถ้อยสิทธิที่ 1-29 สำหรับ การเตรียมยาสำหรับการบำบัดการติดเชื้อ HIV ในมนุษย์

58. ยาเม็ดแบนคั่งที่บรรจุไว้ในข้อใดข้อหนึ่งของข้อถ้อยสิทธิที่ 32-57 สำหรับใช้ในการ บำบัดเชิงรักษาของการติดเชื้อ HIV

59. การใช้ของยาเม็ดแบนคั่งที่บรรจุไว้ในข้อใดข้อหนึ่งของข้อถ้อยสิทธิที่ 32-57 สำหรับ การเตรียมยาสำหรับการบำบัดการติดเชื้อ HIV ในมนุษย์

สรุปได้ว่า คำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ 1301002632 ไม่เป็นการประดิษฐ์ขึ้นใหม่ และไม่เป็นการ ประดิษฐ์ที่มีขั้นการประดิษฐ์สูงขึ้น

4. รายละเอียดการประดิษฐ์ หน้า 27, รูปที่ 4 และ ข้อถ้อยสิทธิที่ 13-16 ของคำยื่นขอรับสิทธิบัตร 1301002632 ได้ถูกเปิดเผยไว้แล้วในเอกสารหมายเลข 4

เอกสารหมายเลข 4 บทความวิชาการตีพิมพ์ในวารสาร Thai journal of pharmaceutical sciences (TJPS) ปี 2008 (2551) หน้าที่ 43-58 ได้เปิดเผยสูตรการผลิตยาเม็ดสำหรับผู้ป่วยที่มีขนาดต่ำมาก โดยมีรายละเอียดและขั้นตอนการผสมยาตั้งแต่การเตรียมวัตถุดิบและการเลือกใช้สารช่วยต่างๆอย่างเหมาะสม รวมทั้ง เทคนิคการเตรียมยาเม็ดต่างๆ ซึ่งตัวอย่างในหน้า 54 ของเอกสารหมายเลข 4 ที่กล่าวว่า “Formulations of entecavir (0.01-10mg active drug) were prepared by dissolving drug and adhesive (povidone, methyl cellulose, guar gum, gelatin etc.) in a solvent (water or water having a acidic and basic pH to increase solubility of drug) at temp. 25-80°C and spraying this solution onto a carrier (lactose, microcrystalline cellulose, dextrose, mannitol, sorbitol, calcium phosphate. etc.)” ซึ่ง เป็นการแสดงให้เห็นว่ายาต้านไวรัสที่มีตัวยาสำคัญเพียงเล็กน้อย (0.01-10 มิลลิกรัม) จำเป็นต้องใช้เทคนิคและ สารช่วยในการผสมตัวยาที่มีปริมาณน้อย เพื่อให้กระจายตัวได้อย่างทั่วถึงและมีตัวยาที่สม่ำเสมอ ซึ่งเป็นเทคนิคที่ สำคัญมากและจำเป็นในการผสมตัวยาที่มีปริมาณน้อยให้สามารถกระจายตัวได้ทั่วถึง ทำให้ได้สูตรตำรับยาเม็ดที่มี

ตัวยามีความคงที่และการกระจายตัวที่สม่ำเสมอ และในเอกสารหมายเลข 4 หน้า 55 ยังได้เปิดเผยเทคนิคในการ  
ตั้งสูตรตำรับยาเม็ดที่มีตัวยาสาคัญปริมาณเล็กน้อย ดังแสดงไว้ในตารางด้านล่าง

**Table 3** List of formulation techniques used for low dose dosage forms (Cont.)

| No. | Name of technique                                                                                                                               | Problem solved/advantages of techniques                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Example of drug(s)                                           | Major excipients used                                                                                                                                                      | References |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 12  | Active layering and direct compression of sugar spheres                                                                                         | Increase reproducibility in tablet weight and hardness.<br>Prevention of segregation.<br>Improvement in content uniformity                                                                                                                                                                                                                                          | Acetamenophen,<br>Ketoprofen                                 | Sugar spheres, PEG 6000, Xanthan gum base,<br>Carbopol                                                                                                                     | [33,34]    |
| 13  | Ordered mixing / interactive mixing                                                                                                             | Prevention of segregation.<br>Promote excellent homogeneity in mixtures.<br>Improvement in content uniformity                                                                                                                                                                                                                                                       | Fentanyl citrate,<br>Sodium salicylate, Digitoxin            | Coarse mannitol, PVP, Magnesium stearate,<br>Silicified MCC                                                                                                                | [35,36]    |
| 14  | Low steroid dose dry pharmaceutical preparation by dry mixing                                                                                   | Minimize demixing.<br>Suitable for drugs which are sensitive to moisture or are unable to withstand the elevated drying temperatures associated with wet-granulation methods                                                                                                                                                                                        | Ethinyl estradiol,<br>3-ketodesogestrel,<br>DMP 543, Digoxin | Spray-dried polyalcohols, Spray-dried lactose,<br>Cellactose( 75% lactose and 25% cellulose),<br>Spray-dried mannitol, Sorbitol, Cellulose,<br>Xylitol, Dextrose, Fructose | [9,40]     |
| 15  | Dry blending with jet milling                                                                                                                   | Elimination of need of complicated wet deagglomeration process.<br>Increase stability of formulation by lowering moisture and solvent levels in microparticles.<br>Improvement in content uniformity                                                                                                                                                                | Alprazolam, Ziprasidone                                      | Tween 80                                                                                                                                                                   | [41]       |
| 16  | Homogeneous preformulations containing high concentrations of steroids, for producing low-dose solid and semi-solid pharmaceutical preparations | Good stability of the active ingredient distribution in the pharmaceutical preparation.<br>Nonhomogeneities and demixing or sizing effects during the subsequent mixing process are avoided.<br>Applicable to thermally unstable steroids like sulfamates.<br>Stable to demixing and nonhomogeneities.<br>No clumping and changes in activity of active ingredients | Desogestrel, Ethinyl estradiol,<br>Sulfamate steroid         | Lactose monohydrate, Ethanol                                                                                                                                               | [42]       |
| 17  | Spray drying                                                                                                                                    | Improvement in content uniformity.<br>Applicable for heat labile drugs                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Compound 1                                                   | Povidone, Lactose Monohydrate, MCC                                                                                                                                         | [19,43]    |
| 18  | Manufacturing a low dose pharmaceutical composition having uniform drug distribution and potency utilizing silicon dioxide                      | Reduce the loss of active ingredients that adhere to the metal surfaces of equipment during the manufacturing                                                                                                                                                                                                                                                       | Lasoflofen                                                   | Silicon Dioxide, Lactose, MCC, Croscarmellose sodium.                                                                                                                      | [44]       |

**Abbreviations:** Compound x = (2S, 12bS)-1,3'-dimethylspiro-(1,3,4,6,7,12b-hexahydrobenzo[b]furo[2,3-a]quinolizin)-2,4'-(5',6'-dihydro-1'H-pyrimidine-2'(3'H)-one). Compound 1 = 2-methyl-2-[4-[[[4-methyl-2-[4-trifluoromethyl phenyl]-thiazol-5-ylcarbonyl]amino]methyl]phenoxy]propionic acid. Compound 2 = (2R)-(1 alpha, 5 alpha, 6 alpha)-N-[3-azabicyclo [3.1.0] hexyl-6-(aminomethyl)-yl] -2-hydroxy-2-cyclopentyl-2-phenyl acetamide hydrochloride. DMP 543 = 10,10-bis(2-fluoro-4-pyridinylmethyl)-9(10H)-anthracenone. MCC = Microcrystalline cellulose.

จากข้อมูลในตารางข้อที่ 17 นี้ แสดงให้เห็นเทคนิค Spray drying ที่มีการใช้สารช่วยต่างๆ สำหรับ  
ผสมตัวยาสาคัญที่มีปริมาณน้อยเพื่อให้เกิดความสม่ำเสมอของการกระจายตัว ได้แก่ povidone , lactose  
monohydrate , microcrystallinecellulose ซึ่งตรงกับรายละเอียดการประดิษฐ์ของคำขอรับสิทธิบัตรเลขที่  
1301002632 หน้า 27 บรรทัดที่ 10 ที่กล่าวว่า

“4 ยาเม็ดแบบที่เป็นตัวแทนของการประดิษฐ์สามารถถูกเตรียมขึ้นดังต่อไปนี้  
การทำแกรนูลแบบฟลูอิด-เบดของริลพิวีน HCl

1) ชั่งน้ำหนัก รีลพิวรีน HCl และส่วนเติมเนื่อยา (แลคโตส โมโนไฮเดรต และ ครอสคาร์เมลโลส โซเดียม) ปรับแก้น้ำหนักของรีลพิวรีน HCl บนพื้นฐานของปัจจัยเนื่อยา ที่มีการลดลงร่วมกันในด้านน้ำหนักของแลคโตส โมโนไฮเดรต

2) นำหนักน้ำบริสุทธิ์, โพลีซอร์เบต 20 และ โพลีดีน ผสมใน 2 ขั้นตอนในภาชนะเหล็กกล้าไร้สนิม เพื่อสร้างของไหลในการยัดในการทำแกรนูล อันดับแรก เติมโพลีดีน, จากนั้นเติมโพลีซอร์เบต 20 และผสมจนกระทั่งถูกทำลายทั้งหมด

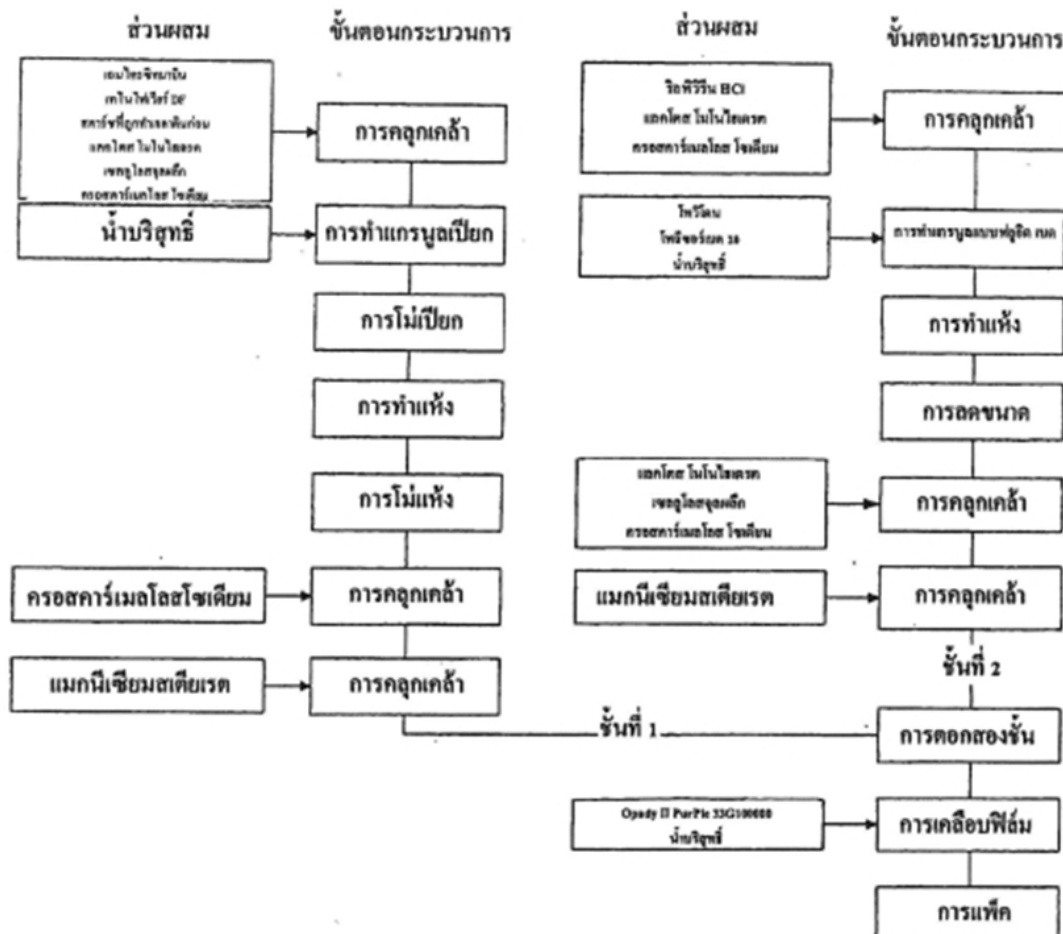
3) เติมรีลพิวรีน HCl, แลคโตส โมโนไฮเดรต และ ครอสคาร์เมลโลส โซเดียม ลงในเครื่องทำแกรนูลแบบฟลูอิด-เบด/เครื่องทำให้แห้ง และฟลูอิดเบดเพื่อผสมส่วนประกอบเบื้องต้น

4) ฉีดพ่นปริมาตรทั้งหมดของสารละลายตัวยัดในขณะที่คงการทำฟลูอิดเซชัน เบด แบบผก

5) ภายหลังการเติมสารละลาย ทำแกรนูลให้แห้งในเครื่องทำแกรนูลแบบฟลูอิด-เบด/เครื่องทำให้แห้ง เพื่อให้ได้ปริมาณความชื้นที่เหมาะสมดังที่วัดโดยการสูญเสียในการทำแห้ง (LOD) ”

และรูปที่ 4 ของคำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ 1301002632 ที่แสดงดังนี้

รูปที่ 4



นอกจากนี้ จากตารางที่ 3 ยังแสดงสารที่ใช้ในสูตรตำรับที่ตรงกับข้อถ้อยสิทธิที่ 13-16 ของคำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ 1301002632 ดังนี้

13. ขาเม็คเบนของข้อใดข้อหนึ่งของข้อถ้อยสิทธิ 1-12 โดยที่ ชั้นที่หนึ่งประกอบด้วย  
โครสคาร์เมลโลส โซเดียม, และ โพลีซอร์เบต 20

14. ขาเม็คเบนของข้อใดข้อหนึ่งของข้อถ้อยสิทธิ 1-12 โดยที่ ชั้นที่หนึ่งประกอบด้วย  
แลคโตส โมโนไฮเดรต, โพลีโดน, โครสคาร์เมลโลส โซเดียม, โพลีซอร์เบต 20, เซลลูโลสจุลผลึก,  
และ แมกนีเซียม สเตียเรต

15. ขาเม็คเบนของข้อใดข้อหนึ่งของข้อถ้อยสิทธิ 1-14 โดยที่ ชั้นที่สองประกอบด้วย  
เซลลูโลสจุลผลึก และ โครสคาร์เมลโลส โซเดียม

16. ขาเม็คเบนของข้อใดข้อหนึ่งของข้อถ้อยสิทธิ 1-14 โดยที่ ชั้นที่สองประกอบด้วย  
แลคโตส โมโนไฮเดรต, สตาร์ชซึ่งถูกทำให้เป็นเจลาตินมาก่อน, เซลลูโลสจุลผลึก, โครสคาร์  
เมลโลส โซเดียม, และ แมกนีเซียม สเตียเรต

สรุปได้ว่า คำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ 1301002632 ไม่เป็นการประดิษฐ์ขึ้นใหม่ และไม่มีขั้นการ  
ประดิษฐ์สูงขึ้น

5. รายละเอียดการประดิษฐ์หน้า 27 บรรทัดที่ 10-23 ได้ถูกเปิดเผยไว้แล้วในเอกสารหมายเลข 5  
ดังนี้

เอกสารหมายเลข 5 US Patent Application US 2003/0129246 A1 ประกาศโฆษณา 10  
มิถุนายน 2003 (2546) หน้า 2 ข้อที่ [0005] ได้เปิดเผยเทคนิคการผสมยาที่มีปริมาณน้อยด้วยวิธีการผสมแบบฟลู  
อิดเบด โดยกล่าวไว้ว่า

*“Fluid bed granulation has been used to achieve content uniformity of low dose (1 ug-10 mg) tablets (Thiel et al. J. Pharm. Pharmacol. 1986, 38, 335-343). In this process, the micronised drug is blended as a powder with other excipients, then loaded into a fluid bed granulator, and the powders are agglomerated by spraying on a solution of a binder, drying takes place concomitantly. The process does not require a separate drying step, but it does require the use of micronised drug, and also incorporates a separate blending step prior to granulation. It also requires specialised equipment and precise optimisation of the process parameters.”*

ซึ่งสอดคล้องตรงกันกับรายละเอียดการประดิษฐ์หน้า 27 บรรทัดที่ 10-23 ที่กล่าวว่า

“4 ยาเม็ดแบบที่เป็นตัวแทนของการประดิษฐ์สามารถถูกเตรียมขึ้นดังต่อไปนี้

การทำแกรนูลแบบฟลูอิด-เบดของริลพิวรีน HCl

1) ชั่งน้ำหนัก ริลพิวรีน HCl และส่วนเติมเนื้อมา (แลคโตส โมโนไฮเดรต และ ครอสคาร์เมลโลส โซเดียม) ปรับแก่น้ำหนักของริลพิวรีน HCl บนพื้นฐานของปัจจัยเนื้อมา ที่มีการลดลงร่วมกันในด้านน้ำหนักของแลคโตส โมโนไฮเดรต

2) น้ำหนักน้ำบริสุทธิ์, โพลีซอร์เบต 20 และ โพรพิลีน ฆสมใน 2 ขั้นตอนในภาชนะเหล็กกล้าไร้สนิม เพื่อสร้างของไหลในการยึดในการทำแกรนูล อันดับแรก เติมโพรพิลีน, จากนั้นเติมโพลีซอร์เบต 20 และฆสม จนกระทั่งถูกทำลายทั้งหมด

3) เติมริลพิวรีน HCl, แลคโตส โมโนไฮเดรต และ ครอสคาร์เมลโลส โซเดียม ลงในเครื่องทำแกรนูลแบบฟลูอิด-เบด/เครื่องทำให้แห้ง และฟลูอิดซ์เบดเพื่อฆสมส่วนประกอบเบื้องต้น

4) ฉีดพ่นปริมาตรทั้งหมดของสารละลายด้วยอัตราในขณะที่ยังคงการทำฟลูอิดซ์เบด แบบฆ

5) ภายหลังการเติมสารละลาย ทำแกรนูลให้แห้งในเครื่องทำแกรนูลแบบฟลูอิด-เบด/เครื่องทำให้แห้ง เพื่อให้ได้ปริมาณความชื้นที่เหมาะสมดังที่วัดโดยการสูญเสียในการทำแห้ง (LOD)”

สรุปได้ว่า คำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ 1301002632 จึงไม่เป็นการประดิษฐ์ขึ้นใหม่ และไม่เป็นการประดิษฐ์ที่มีขั้นการประดิษฐ์สูงขึ้น

จากเหตุผลในข้อที่ 1-5 ที่กล่าวข้างต้น จึงสรุปได้ว่า คำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ 1301002632 ไม่เป็นการประดิษฐ์ขึ้นใหม่ และไม่เป็นการประดิษฐ์ที่มีขั้นการประดิษฐ์สูงขึ้น ขัดต่อมาตรา 5 ประกอบมาตรา 6 และ 7 ของพระราชบัญญัติสิทธิบัตร พ.ศ. 2522 และฉบับแก้ไขเพิ่มเติม ไม่สมควรได้รับสิทธิบัตร

## 6. ข้อถ้อยสิทธิที่ 31, 58 และ 59 เป็นการขอถ้อยสิทธิในการใช้...สำหรับการบำบัดรักษา

ในคู่มือการตรวจสอบคำขอรับสิทธิบัตรการประดิษฐ์และอนุสิทธิบัตร ฉบับปี พ.ศ. 2562 หมวด 5 หน้าที่ 23 ได้ยกตัวอย่างข้อความดังกล่าวข้างต้นว่าเป็นข้อถ้อยสิทธิที่ไม่ได้รับความคุ้มครองตามนัยแห่งมาตรา 9(4) ซึ่งสอดคล้องกับข้อถ้อยสิทธิที่ 31, 58 และ 59 ในคำขอรับสิทธิบัตรนี้

สรุปได้ว่า: ข้อถ้อยสิทธิที่ 31, 58 และ 59 ขัดต่อมาตรา 9(4) ไม่สมควรได้รับสิทธิบัตร

นอกจากนี้ ผู้คัดค้านยังขอคัดค้านในประเด็นระยะเวลาการแก้ไขเพิ่มเติมของคำขอรับสิทธิบัตร รวมถึงประเด็นความไม่ถูกต้องของเอกสาร ดังนี้



1. เนื่องจากทางกรมทรัพย์สินทางปัญญาได้มีคำสั่งแก้ไขเพิ่มเติมลงวันที่ 2 มิถุนายน 2558 โดยให้ระยะเวลาดำเนินการในกำหนดเวลา 90 วัน นับแต่วันที่รับหนังสือ ดังนั้นหากนับเวลา 90 วัน ตามแนวทางที่กฎหมายกำหนด ผู้ขอรับสิทธิบัตรจะต้องดำเนินการยื่นแก้ไขไม่เกินวันที่ 2 กันยายน 2558 และหากแม้จะมีการส่งคำสั่งโดยทางไปรษณีย์ ถ้าดำเนินการตามคู่มือแนวทางปฏิบัติการตรวจสอบคำขอรับสิทธิบัตรที่กล่าวว่า ให้พนักงานแจ้งคำสั่งโดยทางไปรษณีย์ลงทะเบียนตอบรับไปยังผู้ขอรับสิทธิภายในสิบห้าวันนับแต่วันที่อธิบดีมีคำสั่ง และตามพระราชบัญญัติวิธีปฏิบัติราชการทางปกครอง พ.ศ. 2539 และที่แก้ไขเพิ่มเติม มาตรา 71 การแจ้งโดยวิธีส่งทางไปรษณีย์ตอบรับให้ถือว่าได้รับแจ้งเมื่อครบกำหนดเจ็ดวันนับแต่วันส่งสำหรับกรณีภายในประเทศ หรือเมื่อครบกำหนดสิบห้าวันนับแต่วันส่งสำหรับกรณีส่งไปยังต่างประเทศ เว้นแต่จะมีการพิสูจน์ได้ว่าไม่มีการได้รับหรือได้รับก่อนหรือหลังจากวันนั้น เมื่อบวกเพิ่มอีก 15 วัน

ดังนั้นผู้ขอรับสิทธิบัตรต้องมีการดำเนินการยื่นแก้ไขเพิ่มเติมภายในวันที่ 16 กันยายน 2558 แต่ปรากฏว่าทางผู้ขอรับสิทธิบัตรได้ปล่อยปะละเลยไม่ดำเนินการแก้ไขเพิ่มเติมตามคำสั่งของอธิบดีฯ จนเลยกำหนดเวลาดังกล่าว จึงถือได้ว่า**ผู้ขอรับสิทธิบัตรได้ละทิ้งคำขอแล้ว**ตามมาตรา 27 แห่งพระราชบัญญัติสิทธิบัตร พ.ศ. 2522 ฉบับแก้ไขเพิ่มเติมตามพระราชบัญญัติสิทธิบัตร (ฉบับที่ 2) พ.ศ.2535 และพระราชบัญญัติสิทธิบัตร (ฉบับที่ 3) พ.ศ. 2542 การที่ผู้ขอรับสิทธิบัตรได้มายื่นขอผ่อนผันการแก้ไขเมื่อวันที่ 21 กันยายน 2558 **ซึ่งเลยกำหนดระยะเวลาการแก้ไขตามคำสั่ง** แล้วกรมทรัพย์สินทางปัญญายอมรับให้มีการแก้ไข **จึงถือเป็นการเอื้อประโยชน์ให้กับผู้ขอรับสิทธิบัตร** ซึ่งถือว่าเป็นการกระทำผิดตามประมวลกฎหมายอาญา มาตรา 157 "ผู้ใดเป็นเจ้าพนักงาน ปฏิบัติหรือละเว้นการปฏิบัติหน้าที่โดยมิชอบเพื่อให้เกิดความเสียหายแก่ผู้หนึ่งผู้ใด หรือปฏิบัติหรือละเว้นการปฏิบัติหน้าที่โดยทุจริต ต้องระวางโทษจำคุกตั้งแต่ 1 ปี ถึง 10 ปี หรือปรับตั้งแต่ 2,000 บาทถึง 20,000 บาท หรือทั้งจำทั้งปรับ"

**สรุปได้ว่า: ผู้ขอรับสิทธิบัตรได้ละทิ้งคำขอรับสิทธิบัตรนี้แล้ว ตามมาตรา 27 วรรค 3 คำขอรับสิทธิบัตรนี้จึงไม่สมควรได้รับการพิจารณาในขั้นตอนถัดไปของกรมทรัพย์สินทางปัญญา**

2. คำขอให้ตรวจสอบการประดิษฐ์ แบบสป/อสป/005-ก ลงวันที่ 21 ธันวาคม 2565 พบว่าชื่อผู้ขอรับสิทธิบัตร มีเพียงแค่ บริษัท จีเลด ไฮเอนเซส, อิงค์. เพียงบริษัทเดียวเท่านั้น ซึ่งไม่ตรงกับที่ประกาศโฆษณาไว้ว่ามีชื่อผู้ขอรับสิทธิบัตร 2 บริษัท ได้แก่ บริษัท จีเลด ไฮเอนเซส, อิงค์.และ บริษัท แจนส์เซน ไฮเอนเซส ไอร์แลนด์ ยูซี ซึ่งเป็นผู้ขอรับสิทธิบัตรคู่กันเสมอตั้งแต่การยื่นคำขอรับสิทธิบัตร และไม่พบว่ามีกรณียื่นเอกสารสิทธิใดๆ ว่าให้ บริษัท จีเลด ไฮเอนเซส, อิงค์. เป็นผู้ขอรับสิทธิเพียงผู้เดียว

3. รายละเอียดของสูตรตำรับในข้อถ้อยสิทธิที่ 27 ไม่ถูกต้อง เนื่องจากเมื่อนำตัวเลขน้ำหนักของสารทุกตัวในชั้นที่หนึ่งตามที่ระบุในคำขอรับสิทธิบัตรนี้มาบวกรวมกันจะได้ผลบวก = 300.1 มก. ซึ่งไม่ตรงกับที่ระบุไว้ว่า ชั้นที่หนึ่ง "น้ำหนักชั้นทั้งหมด 300.0" จึงเป็นผลให้น้ำหนักเม็ดยาทั้งหมด ไม่ถูกต้อง กล่าวคือ น้ำหนักรวมของ

ยาเม็ดชั้นที่ 1 + ชั้นที่ 2 + สารเคลือบ คือ 1184.6 มก. ซึ่งไม่ตรงกับข้อถ้อยสิทธิที่ระบุไว้ว่าน้ำหนักเม็ดยาทั้งหมด 1184.5 มก. จึงอาจกล่าวได้ว่า ข้อถ้อยสิทธิที่ 27 จึงไม่ชัดเจนและรัดกุม ไม่เป็นไปตามมาตรา 17(4) แห่งพระราชบัญญัติสิทธิบัตร พ.ศ. 2522 ฉบับแก้ไขเพิ่มเติมตามพระราชบัญญัติสิทธิบัตร (ฉบับที่ 2) พ.ศ.2535 และพระราชบัญญัติสิทธิบัตร (ฉบับที่ 3) พ.ศ. 2542

จากที่กล่าวมาทั้งหมดข้างต้น จึงสรุปได้ว่า คำขอรับสิทธิบัตรเลขที่คำขอ 1301002632 ไม่เป็นการประดิษฐ์ขึ้นใหม่ ขัดต่อมาตรา 5 (1) ประกอบ มาตรา 6 และไม่เป็นการประดิษฐ์ที่มีขั้นการประดิษฐ์สูงขึ้น ขัดต่อมาตรา 5(2) ประกอบ มาตรา 7 ขัดต่อมาตรา 9(4) ข้อถ้อยสิทธิไม่ชัดเจนและรัดกุมขัดต่อมาตรา 17(4) และเป็นคำขอที่ผู้ขอรับสิทธิไม่ได้ดำเนินการภายในกรอบเวลาจึงถือได้ว่าละทิ้งคำขอตามมาตรา 27 แห่งพระราชบัญญัติสิทธิบัตร พ.ศ. 2522 และที่แก้ไขเพิ่มเติม จึงขอให้ทางกรมทรัพย์สินทางปัญญา ดำเนินการยกคำขอรับสิทธิบัตร เลขที่ 1301002632 ดังกล่าวด้วย