

คำอธิบายและเหตุผลที่คำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ 1301002632 ไม่สมควรได้รับสิทธิบัตร

เอกสารอ้างอิงประกอบคำอธิบายฯ มีดังนี้

เอกสารอ้างอิง	คำอธิบายเอกสารอ้างอิงโดยสังเขป
เอกสารหมายเลข 1: Mathias A, Menning M, Wei X, Dave A, Chuck S, Kearney BP. Bioequivalence of the co-formulation of emtricitabine/rilpivirine/tenofovir DF. XVIII International AIDS Conference, 18-23/July/2010, Vienna, Austria.	เอกสารหมายเลข 1 ที่นำเสนอในการประชุม XVIII International AIDS Conference ในปี 2010 ได้เปิดเผยสูตรตำรับที่ประกอบด้วย rilpivirine hydrochloride (RPV), tenofovir disoproxil fumarate (TDF) และ emtricitabine (FTC) องค์ประกอบยาเม็ดเดี่ยวที่ได้เปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข D1 ประกอบด้วย TDF 300 mg + RPV 25 mg และ FTC 200 mg ในการศึกษาชี้ แสดงให้เห็นว่า ยาเม็ดรวมสูตรเดี่ยวที่มีปริมาณยาของ TDF/FTC/RPV มีชีวสมมูลกับการให้ยาแต่ละชนิดแยกกันในเวลาเดียวกัน
เอกสารหมายเลข 2: WO2006135933. Stable fixed-dose unitary formulations containing tenofovir, a surfactant, efavirenz and emtricitabine. Publication date: 2006-12-21. Applicants: Bristol-Myers Squibb & Gilead Sciences, LLC [US], Dahl TC, Hussan MA, Lipper RA, Jerzewski RL, Meaning MM, Oliyai R, Yang T.	เอกสารหมายเลข 2 ได้เปิดเผยให้เห็นว่า TDF ซึ่งเป็นส่วนประกอบในยาเม็ดสูตรผสมที่รวมกับยาอื่น ๆ นั้น มีความไม่เสถียรสูงและสลายตัวอย่างรวดเร็ว นอกจากนี้ยังแสดงให้เห็นอีกด้วยว่า การจะทำให้ยาเม็ดรวมสามชนิด ได้แก่ TDF, FTC และ EFV มีความคงตัวและมีชีวสมมูลนั้น สามารถทำได้โดยใช้กระบวนการ การตอกเม็ดแห้ง (dry granulation) สำหรับชั้นยาที่มี TDF และ FTC และใช้กระบวนการการตอกเม็ดเปียก (wet granulation) สำหรับชั้นยาที่มี EFV
เอกสารหมายเลข 3: WO2006135932 Stable fixed-dose formulations containing a combination of antivirals, method for producing thereof using dry granulation. Publication date: 2006-12-21. Applicants: Gilead Sciences Inc. [US], Dahl TC, Meaning MM Oliyai R, Yang T.	เช่นเดียวกับเอกสารหมายเลข 2, เอกสารหมายเลข 3 ได้เปิดเผยว่า TDF ที่อยู่ในยาเม็ดที่รวมกับยาอื่น ๆ มีความไม่เสถียรสูงและสลายตัวอย่างรวดเร็ว, และยังแสดงให้เห็นว่าความคงตัวและการมีชีวสมมูลของส่วนผสมทั้งสามตัวของ TDF, FTC และ EFV นั้น ได้มาด้วยวิธีการการตอกเม็ดแห้ง (dry granulation) สำหรับชั้นยาที่มี TDF และ FTC และใช้วิธีการตอกเม็ดเปียก (wet granulation) สำหรับชั้นยาที่มี EFV
เอกสารหมายเลข 4: Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME (Eds.). Handbook of Pharmaceutical	เอกสารหมายเลข 4 ในปี 2009 ได้นำเสนอ monograph ของสารช่วยทางเภสัชกรรมที่นำมาประยุกต์ใช้ในรูปแบบทางเภสัชกรรม โดยรวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับคุณสมบัติทางกายภาพ และการ

Excipients. 6th Edition, Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009.	นำไปประยุกต์ใช้ของสารเหล่านั้น เพื่อสนับสนุนและเป็นข้อมูลทางเลือกให้กับนักพัฒนาสูตรยาในการพิจารณาเลือกใช้สารดังกล่าว สำหรับการพัฒนาสูตรตำรับยาหรือผลิตภัณฑ์ยาใหม่ๆ เอกสารฉบับเต็ม download ได้จาก https://drive.google.com/file/d/0B8A98zYzLCDRb2xadjU2MnlkOXM/view?pli=1&resourcekey=0--VOuv7UH-bSJiN_jaQhb3Q
เอกสารหมายเลข 5: WO2005021001. Combinations of a pyrimidine containing NNRTI with RT inhibitors. Publication date: 2005-03-10. Applicants: Tibotec Pharmaceuticals Ltd.	เอกสารหมายเลข 5 เปิดเผยสูตรรวมของยา TDF, FTC และ RPV ทั้งสูตรตำรับทั่วไปที่ประกอบด้วยองค์ประกอบเหล่านี้ และรวมถึงสูตรตำรับยาเม็ดที่ประกอบด้วยสารช่วยทางเภสัชกรรมหลากหลายชนิด
เอกสารหมายเลข 6: US2006/0111379. Salt of 4-[[4-[[4-(2-cyanoethenyl)-2,6-dimethylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrile. Publication date: 2006-05-25. Applicants: Janssen Pharmaceutica N.V.	เอกสารหมายเลข 6 เปิดเผยองค์ประกอบของยา rilpivirine HCl โดยแสดงตัวอย่างที่มีสารช่วยทางเภสัชกรรมแบบเดียวกับในคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องนี้ ซึ่งรวมถึงโครสคาร์เมลโลสโซเดียม
เอกสารหมายเลข 7: Collins S. Rilpivirine vs. efavirenz in treatment naive patients: phase 3 results. Antiretrovirals: Conference reports HIV Treatment Bulletin. 26/08/2010, XP002666571, World AIDS Vienna. Available at: http://ibase.info/htb/13816 .	เอกสารหมายเลข 7 แสดงให้เห็นถึงผลการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ที่เปรียบเทียบยา RPV กับ EFV โดยผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่า RPV มีการทนต่อยาที่ดีกว่า EFV การศึกษาครั้งก่อนหน้านี้อือเป็นพื้นฐานสำคัญในการเสนอให้มีการเปลี่ยนจากการใช้ยา EFV มาเป็น RPV ในสูตรยาที่นำเสนอในเอกสาร D2 และ D3
เอกสารหมายเลข 8: Bolhuis GK, Zuurman K, te Wierik GHP. Improvement of dissolution of poorly soluble drugs by solid deposition on a super disintegrant. II. The choice of super disintegrants and effect of granulation. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 5: 63-69, 1997.	เอกสารหมายเลข 8 แสดงให้เห็นถึงการปรับปรุงการละลายอย่างมีนัยสำคัญ ของยาในรูปแบบแคปซูลและยาเม็ด ซึ่งเป็นยาที่ละลายน้ำได้น้อยและมีคุณสมบัติไม่ชอบน้ำ (hydrophobic) โดยใช้วิธีการตกตะกอนแบบแข็ง (solid deposition) ของตัวยา บนตัวพาที่ชอบน้ำและสามารถบวมตัวได้สูง เช่น สารช่วยแตกตัวชนิดพิเศษ (superdisintegrants) ได้แก่ โซเดียม สตาร์ช ไกลโคเลต และ โครสคาร์เมลโลส โซเดียม

ตามที่บริษัท จีเลด ไซเอนเซส, อิงค์. และแจนส์เซน อาร์ แอนด์ ดี ไอร์แลนด์ ได้ยื่นคำขอรับสิทธิบัตรเรื่อง “องค์ประกอบบำบัดที่ประกอบด้วย ริลพิวีน HCL (rilpivirine HCL) และ เทโนโฟเวียร์ ไดโซพโรซิล 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 วันหลังจากวันที่ประกาศโฆษณา แล้วก็ตาม แต่พบว่าคำขอรับสิทธิบัตรนี้ขัดต่อพระราชบัญญัติสิทธิบัตร พ.ศ. 2522 ฉบับแก้ไขเพิ่มเติมตามพระราชบัญญัติสิทธิบัตร (ฉบับที่ 2) พ.ศ.2535 และพระราชบัญญัติสิทธิบัตร (ฉบับที่ 3) พ.ศ. 2542 ซึ่งเครือข่ายผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ ประเทศไทย ได้นำเสนอข้อมูลประกอบการพิจารณาไปแล้วเมื่อวันที่ 8 ตุลาคม 2567

ทั้งนี้ เครือข่ายผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ ประเทศไทยได้พบข้อมูลเพิ่มเติมสำหรับใช้ประกอบการพิจารณาคำขอรับสิทธิบัตร จึงขอให้ข้อมูลประกอบการพิจารณาเพื่อให้ยกคำขอเพิ่มเติม เนื่องจากคำขอรับสิทธิบัตรนี้ไม่มีชั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น ดังเหตุผลต่อไปนี้

1. สูตรตำรับยาในรูปแบบสองชั้น

ในกระบวนการปรับปรุงสูตรตำรับทางเภสัชกรรม เพื่อพัฒนาผลิตภัณฑ์ยาที่มียาในปริมาณที่คงที่สำหรับการรักษาโรคต่างๆ รวมถึงโรค HIV/AIDS นั้น วิธีการให้ได้มาซึ่งสูตรตำรับที่มีขนาดยาคงที่คือการผลิตยาในรูปแบบสูตรตำรับยาเม็ดที่มีหลายชั้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งเทคโนโลยีที่เรียกว่า "ยาเม็ดสองชั้น" (bilayer technology)

ข้อดีของการทำยาเม็ดสองชั้นสามารถกล่าวได้ดังต่อไปนี้ คือ

- 1) สามารถนำตัวยาสำคัญสองชนิดที่ไม่เข้ากันทางเคมีมารวมไว้ในเม็ดเดียวกันได้ โดยอาจเพิ่มชั้นกลางเพื่อแยกชั้นของตัวยาแต่ละชนิดออกจากกัน ช่วยป้องกันปฏิกิริยาที่ไม่พึงประสงค์ระหว่างกัน
- 2) สามารถพัฒนาสูตรยาที่มีสารออกฤทธิ์ 2 ชนิด ซึ่งสารออกฤทธิ์ 2 ชนิดนั้นมีรูปแบบการปลดปล่อยยาที่แตกต่างกัน
- 3) การใช้สูตรยาเม็ดสองชั้นอาจช่วยเพิ่มประสิทธิภาพหรือประสิทธิผลของการรักษาได้ เนื่องจากผลเสริมฤทธิ์กัน (synergistic effect) ของส่วนประกอบยาที่อยู่ในเม็ดเดียวกัน และ
- 4) สามารถรวมยาหลายชนิดไว้ในเม็ดเดียว ทำให้ลดจำนวนยาเม็ดที่ผู้ป่วยต้องรับประทานในแต่ละครั้ง ซึ่งส่งผลให้ผู้ป่วยให้ความร่วมมือในการรักษาดีขึ้น

เนื่องจากความไม่คงตัวของ Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) เป็นที่ทราบกันอยู่แล้วในเทคนิคก่อนหน้า และวิธีแก้ปัญหาดังกล่าวคือกระบวนการทำยาเม็ด 2 ชั้น ทั้งนี้ ผู้ได้แย้งได้พบว่าเอกสารหมายเลข D1 ได้เปิดเผยการทำยาเม็ดหลายชั้นไว้แล้ว และเอกสารหมายเลข D2 และเอกสารหมายเลข D3 ได้เปิดเผยว่า TDF ในยาเม็ดรวมนั้นไม่เสถียรอย่างมากและสลายตัวอย่างรวดเร็ว ดังนั้น เพื่อให้บรรลุวัตถุประสงค์ด้านความเสถียรและชีวสมมูลของการรวมกันของยาสามตัวคือ

TDF, FTC และ EFV ยาเม็ด 2 ชั้นจึงถูกพัฒนาขึ้นมา กระบวนการผลิตยาเม็ดสองชั้นนี้ประกอบด้วย การตอกเม็ดแห้ง (dry granulation) สำหรับชั้นแรก ซึ่งเป็นชั้นที่ประกอบด้วย TDF และ FTC และการตอกเม็ดเปียก (wet granulation) สำหรับชั้นที่สอง ซึ่งเป็นชั้นที่ประกอบด้วย EFV

สำหรับสารช่วยทางเภสัชกรรมที่หลากหลายตามที่ถูกนำมาใช้ในสูตรตำรับยาเม็ดสองชั้น ตามที่ระบุไว้ในคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องนี้ ได้ถูกเปิดเผยไว้แล้วในเอกสารหมายเลข 4 ซึ่งสารช่วยทางเภสัชกรรมในสูตรตำรับทางเภสัชกรรมตามเอกสารหมายเลข 4 สรุปไว้ในตารางที่ 2

ตารางที่ 2: สรุปสารช่วยทางเภสัชกรรมและการประยุกต์ใช้พวกมันในสูตรตำรับทางเภสัชกรรมตามเอกสารหมายเลข 4

สารช่วยทางเภสัชกรรม	การประยุกต์ใช้ในสูตรตำรับทางเภสัชกรรม
Microcrystalline cellulose	“(…) widely used in pharmaceutical products, mainly as a binder/diluent in oral tablet and capsule formulations, where it is used in wet granulation and direct compression processes. (...) it also has some lubricating and disintegrating properties that make it useful in tablet formation (...)” (หน้าที่ 130-131).
Lactose monohydrate	“(…) widely used as a filler and diluent in tablets and capsules and, to a lesser extent, in freeze-dried products and infant formulas. (...) Fine grades of lactose are typically used in the preparation of tablets by the wet granulation method or when grinding is done during processing, since the fine size allows better mixing with other ingredients of the formulation and utilizes the binder more efficiently. (...)” (หน้าที่ 364-365).
Povidone	“(…) primarily used in solid dosage forms. In tableting, povidone solutions are used as binders in wet granulation processes. (...) Povidone is additionally used as a suspending, stabilizing, or viscosity-increasing agent in various topical and oral suspensions and solutions. The solubility of several poorly soluble active drugs can be increased by mixing with povidone. (...)” (หน้าที่ 581-582).

Polysorbate 20	“(…) are hydrophilic nonionic surfactants widely used as emulsifying agents in the preparation of stable oil-in-water pharmaceutical emulsions. They can also be used as solubilizing agents for a variety of substances, including essential oils and oil-soluble vitamins, and as wetting agents in the formulation of oral and parenteral suspensions. (…)” (หน้าที่ 550).
Croscarmellose sodium	“(…) used in oral pharmaceutical formulations as a disintegrant for capsules, tablets and granules. In tablet formulations, croscarmellose sodium can be used in direct compression and wet granulation processes. When used in wet granulations, croscarmellose sodium should be added in both the wet and dry phases of the process (intra- and extragranular) so that the absorption and swelling capacity of the disintegrant is best utilized. Croscarmellose sodium in concentrations up to 5% w/w can be used as a tablet disintegrant, although typically 2% w/w is used in tablets prepared by direct compression and 3% w/w in tablets prepared by a wet granulation process.” (หน้าที่ 206).
Magnesium stearate	“(…) used primarily as a lubricant in the manufacture of capsules and tablets in concentrations between 0.25% and 5.0% w/w. (…)” (หน้าที่ 404).
Pregelatinized starch	“(…) is a modified starch used in oral capsule and tablet formulations as a binder, diluent and disintegrant. (…) the pregelatinized material can be used as a tablet binder in dry compression or direct compression processes. In such processes, pregelatinized starch is self-lubricating. (…) is used in dry powder oral formulations in hard capsules (…)
	can also be used in wet granulation processes. (…)” (หน้าที่ 691).

นอกจากนี้ ในเอกสารหมายเลข 5 ได้เปิดเผยสารช่วยทางเภสัชกรรมหลายตัวที่มีอยู่ในคำขอรับสิทธิบัตรฉบับที่ถูกโต้แย้งนี้ ดังแสดงไว้ด้านล่าง:

“Example 4: formulations

Tablet formulation of the following composition:

Emtricitabine 300 mg

Tenofovir diisoproxyl fumarate 300 mg

E-TMC278 hydrochloride salt 110 mg

HPMC 2910 15 mPa.s 24 mg

Polysorbate 20 6mg

Crosspolyvidone 18 mg

Lactose monohydrate 43 mg

Magnesium stearate 3 mg

Talcum 6 mg

The active ingredients and lactose are fluidized and sprayed with a solution of HPMC and polysorbate in water (at an equivalent of 120 ml/tablet). Subsequently crosspolyvidone is added, while still being fluidized, followed by magnesium stearate and talcum. The thus obtained granulate is compressed into 13 mm cylindrical tablets using standard compressing equipment. (เอกสารหมายเลข 5, หน้าที่ 25 และ 26)”

และในการพัฒนาสูตรตำรับโดยผู้มีความรู้ความชำนาญในสาขาวิทยาการระดับสามัญนั้น ถือเป็นกิจกรรมปกติที่จะต้องมีการทดลองปรับเปลี่ยนสัดส่วน ทั้งปริมาณและ/หรือการกระจายตัวของสารช่วยทางเภสัชกรรม (excipients) เพื่อให้ได้มาซึ่งความคงตัวของส่วนประกอบยา ทั้งนี้เอกสารหมายเลข D2 ยังได้เปิดเผยว่าสัดส่วนของสารช่วยทางเภสัชกรรมมีผลต่อความคงตัวของ TDF ในสูตรตำรับยาของตัวยา 3 ตัว ดังแสดงในข้อความต่อไปนี้ :

“Coping U.S.S.N. 60/771,353 (filed of even date and expressly incorporated herein by reference) is directed to solving another obstacle encountered in the preparation of the triple combination dosage form, that of reducing the size of the combined product. While the prior art reports the successful manufacture of chemically stable Truvada preparations (WO04/64845), these preparations contain relatively low proportions of excipient to API. Increasing the proportion of excipient and wet granulating the three API combination unexpectedly resulted in a preparation in which the tenofovir DF was highly unstable. As reported in U.S.S.N. 60/771,353, it was

believed that use of sufficient water to accomplish the wet granulation of efavirenz (which has relatively low solubility in comparison to emtricitabine and tenofovir DF) caused the latter two APIs to dissolve into a eutectic mixture. The eutectic mixture dried during granulation to form a glassy or amorphous product in which the tenofovir DF is chemically unstable in comparison to the crystalline API. Supplying enough excipient to ameliorate the effect of the excess water was not consistent with the objective of obtaining a triple combination oral dosage form of manageable proportions. (เอกสารหมายเลข 2, หน้าที่ 2 และ 3)”

ดังนั้น เมื่อเริ่มต้นจากเอกสารหมายเลข 1 ทำให้ทราบว่ามีการนำเสนอสูตรผสมที่มีส่วนผสมของ TDF, FTC และ RPV ในองค์ความรู้ก่อนหน้า ผู้ที่มีความชำนาญสาขาเภสัชกรรมจะสามารถทดสอบตำรับยาสูตรผสมที่มีสัดส่วนที่แตกต่างกันของสารช่วยทางเภสัชกรรมอันเป็นส่วนหนึ่งขององค์ความรู้ก่อนหน้าได้

รวมถึงทั้งเอกสารหมายเลข 2 และเอกสารหมายเลข 3 ซึ่งมีผู้ขอรับสิทธิบัตรคนเดียวกันเหมือนกับคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องนี้ ซึ่งผู้ขอรับสิทธิบัตรคือ Gilead Sciences ทั้งนี้เนื่องจากเอกสารทั้งสามฉบับอ้างถึงการรวมกันของ TDF และ FTC (จำหน่ายในเชิงพาณิชย์ในชื่อ Truvada®) กับ EFV หรือ RPV ซึ่งกำหนดสูตรเป็นรูปแบบยารับประทานแบบสองชั้น กล่าวอีกนัยหนึ่ง การได้มาซึ่งสูตรยาของแท็บเล็ตสองชั้นที่มี TDF, FTC และสารออกฤทธิ์อื่นนั้น ก็เพื่อเอาชนะความไม่เสถียรสูงของ TDF เมื่อมีการใช้ร่วมกับสารออกฤทธิ์อื่นนั้น องค์ความรู้นี้ได้รับการอธิบายไว้แล้วในเอกสารหมายเลข 2 และเอกสารหมายเลข 3 ดังนั้นเอกสารหมายเลข 2 และ 3 จึงได้กล่าวถึงปัญหาทางเทคนิคเดียวกันกับคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องนี้ โดยมีความแตกต่างกันเพียงแค่การใช้ EFV แทน RPV เท่านั้น ซึ่งเป็นสารยับยั้งเอนไซม์ทรานสคริปเทสย้อนกลับที่ไม่ใช่นิวคลีโอไซด์ (NNRTI)

การเลือกใช้ RPV แทน EFV นั้นเป็นที่ประจักษ์ชัดสำหรับผู้ที่มีความชำนาญในสาขานี้ที่สามารถกระทำได้ เนื่องจากสารออกฤทธิ์ทั้งสองชนิดอยู่ในกลุ่มยาเดียวกัน คือ NNRTI การเลือก RPV เพื่อใช้ร่วมกับ TDF/FTC นั้นได้แสดงการคาดการณ์ไว้แล้วในเอกสารทางเทคนิคอื่นๆก่อนหน้านี้ ดังเช่น เอกสารหมายเลข 5 ที่ได้เปิดเผยส่วนผสมเดียวกันและสูตรทั่วไปที่ประกอบด้วยส่วนประกอบดังแสดงด้านล่าง:

“11. The combination according to any one of claims 1 to 7 wherein the combination comprises

- (i) TMC278 or a pharmaceutically acceptable salt, and*
- (ii) tenofovir or its prodrug tenofovir disoproxil fumarate, and*
- (iii) emtricitabine.”*

“21. A pharmaceutical formulation comprising a pharmaceutically acceptable carrier and a combination as claimed in any of claims 1 to 18. (เอกสารหมายเลข 5, ข้อถ้อยสิทธิที่ 11 และ 21)”

นอกจากนี้ เอกสารหมายเลข 6 ได้เปิดเผยองค์ประกอบของ rilpivirine HCl ที่นำเสนอในตัวอย่างหนึ่งที่มีสารช่วยทางเภสัชกรรมที่เหมือนกับในคำขอรับสิทธิบัตรฉบับนี้ ที่ประกอบด้วย croscarmellose:

“Composition 1d Tablet core:

Compound of formula (I-a) 27.5 mg (i.e. 25 mg base equivalent)

Lactose monohydrate 55.145 mg

Polyvinylpyrrolidone 3.25 mg

Polysorbate 20 0.35 mg

Silicified microcrystalline cellulose 16.605 mg

Croscarmellose sodium 6.05 mg

Magnesium stearate 1.10 mg

Tablet film coat

Coating powder Opadry® II White 4.4 mg

Purified water q.s. (เอกสารหมายเลข 6, หน้าที่ 12, ตัวเข้ม)”*

ผู้ขอรับสิทธิบัตรยังระบุว่า RPV และ EFV มีโครงสร้างที่แตกต่างกัน ซึ่งทำให้คุณสมบัติทางกายภาพและเคมี เช่น ความสามารถในการละลาย ของสารทั้ง 2 แตกต่างกัน โดยผู้ขอรับสิทธิบัตรอ้างว่า RPV มีความสามารถในการละลายน้อยกว่า EFV อย่างมาก อย่างไรก็ตาม ข้อมูลจาก PubChem ระบุว่า ยาทั้งสองชนิดแทบจะไม่สามารถละลายน้ำได้เลย พบว่า ผู้ขอรับสิทธิบัตรไม่ได้ระบุแหล่งข้อมูลสำหรับการอ้างอิงเกี่ยวกับการเปรียบเทียบความสามารถในการละลายระหว่าง RPV และ EFV เอาไว้ ในทางตรงกันข้าม การที่จะอนุมานความสามารถในการละลายจากเพียงแค่ความแตกต่างทางโครงสร้างของสารประกอบทั้งสองชนิดนั้น เป็นไปไม่ได้

นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาในศิลปวิทยาการก่อนหน้า ที่เปรียบเทียบด้านอื่นๆ ระหว่างยา 2 ชนิด เอกสารหมายเลข D7 ได้แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยมีความสามารถในการทนต่อยา RPV มากกว่า EFV ดังจะเห็นได้จากข้อความคัดย่อต่อไปนี้ และเอกสารหมายเลข 1 แสดงให้เห็นว่ายามีความถี่ของ TDF, FTC และ RPV นั้น มีชีวสมมูลเมื่อเทียบกับการให้ยาแต่ละองค์ประกอบแยกกัน

“Tolerability results favoured rilpivirine with comparisons below for rilpivirine vs efavirenz. While >90% of patients in each arm reported at least one side effect, grade 2-4 events related to study drug occurred in 16% vs 31%, $p<0.0001$) and discontinuations due to toxicity occurred in 3% vs 8%, $p=0.0005$. Neurological side effects occurred in 17% vs 38% ($p<0.0001$), psychiatric side effects in 15% vs 23% ($p=0.0002$), abnormal dreams in 8% vs 13% ($p=0.0061$) and rash in 3% vs 14% ($p<0.0001$). (เอกสารหมายเลข 7, หน้าที่ 2)”

เอกสารหมายเลข 7 เป็นพื้นฐานสำคัญสำหรับการเสนอให้เปลี่ยนจากเอพาวีเรนซ์เป็นริลพิวีน ดังนั้นปัญหาทางเทคนิคในการพัฒนาสูตรยาต้านไวรัสแบบทางเลือกที่คงตัว และประกอบด้วย TDF, FTC และ NNRTI ซึ่งมีชีวสมมูลกับการให้ยาทั้ง 3 ชนิดแยกกัน จึงได้รับการแก้ไขแล้ว โดยการใช้ความรู้จากเอกสารหมายเลข 2 และเอกสารหมายเลข 3

ดังนั้นด้วยเหตุผลดังกล่าวข้างต้นจึงแสดงให้เห็นว่าการประดิษฐ์นี้ ไม่มีชั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้นและไม่สมควรได้รับสิทธิบัตร

2. ความเท่าเทียมกันของความเข้มข้นในพลาสมา

ผู้ยื่นคำขอรับสิทธิบัตรได้ระบุว่า ความคงตัวทางเคมีของ TDF ได้รับผลกระทบเมื่ออยู่ร่วมกับริลพิวีนไฮโดรคลอไรด์ ดังนั้นสูตรตำรับยาตามเอกสารหมายเลข 5 จึงไม่เหมาะสำหรับการใช้ทางคลินิกในมนุษย์ แต่ปัญหาความคงตัวของ TDF ที่กล่าวถึงในเอกสารหมายเลข 5 นั้นได้รับการแก้ไขแล้วในเอกสารหมายเลข 2 และเอกสารหมายเลข 3

“การประกาศโฆษณาคำขอรับสิทธิบัตรระหว่างประเทศ WO 2005/021001 อภิปรายถึงกระบวนการทำแกรนูลแบบเปียก-ร่วม สำหรับการเตรียมยาเม็ดแบนเดี่ยวที่ประกอบด้วยริลพิวีน HCL, เอมไตรซิทาบิน และเทโนโฟเวียร์ DF ที่โซลไมด์นั้น ความเสถียรทางเคมีของเทโนโฟเวียร์ DF ส่งผลในการปรากฏอยู่ของริลพิวีน HCL ดังนั้น สูตรตำรับที่จัดไว้โดยกระบวนการทำแกรนูลแบบเปียกร่วมซึ่งอภิปรายไว้ใน WO 2005/021001 ไม่ใช่จุดมคคิดสำหรับการใช้ทางคลินิกของมนุษย์ (คำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกโต้แย้งนี้ เลขที่คำขอ 1301002632, หน้าที่ 2, บรรทัดที่ 19)”

ในส่วนของการทดลอง ผู้ขอรับสิทธิบัตรฉบับที่ถูกโต้แย้งนี้ได้แสดงให้เห็นว่าการแยก TDF และ RPV ออกเป็นสองชั้นที่แตกต่างกันทำให้ได้ยาสูตรผสมที่เสถียรมากกว่าและให้ความเข้มข้นในพลาสมาของสารออกฤทธิ์ทั้งสามชนิดเทียบเท่ากับ ความเข้มข้นที่ได้จากการให้สารออกฤทธิ์แต่ละชนิดแยกกัน แต่อย่างไรก็ตาม ผู้ยื่นคำขอรับสิทธิบัตรฉบับที่ถูกโต้แย้งนี้อ้างว่า สูตร 3 ของตัวอย่างที่ 4 นั้นมีชีวสมมูลกับการให้ทั้งสามชนิดพร้อมกัน แต่ สูตรยาที่ 4 ในตัวอย่างที่ 4 กลับไม่สามารถให้ความเข้มข้นของสารแต่ละชนิดทั้งสามในพลาสมาของมนุษย์ได้เทียบเท่ากับ ความเข้มข้นที่เกิดจากการให้ยาแต่ละชนิดแยกกัน นอกจากนี้ ยังมีการแสดงเหตุผลต่อว่าความแตกต่างในชีวสมมูลดังกล่าวอาจเกิดจากสารช่วยทางเภสัชกรรมภายนอกแกรนูล (extragranular excipients) ตามข้อความต่อไปนี้:

“สูตรตำรับ 3 และสูตรตำรับ 4 แตกต่างจากน้ำหนักของส่วนเติมเนื่อยาภายนอกแกรนูลและในปริมาณของครอสคาร์เมลโลส โซเดียม ปรากฏอยู่ สูตรชีวสมมูล (สูตรตำรับ 3) มีปริมาณที่สูงอย่างมีนัยสำคัญ (38%) ของส่วนเติมเนื่อยาภายนอกแกรนูล (เซลลูโลสจุลผลึกและแลคโตสโมโนไฮเดรต) และครอสคาร์เมลโลส โซเดียม ในชั้นริลพิวีนถูกทำให้เพิ่มขึ้นในการปรากฏอยู่ของเอมไตรซิทาบิน และ/หรือ เทโนโฟเวียร์ DF ที่แนะนำให้เห็นถึงความสามารถในการละลายที่เพิ่มขึ้นสามารถมีส่วนกับชีวปริมาณออกฤทธิ์ของริลพิวีนที่สูงขึ้นเมื่อถูกปรุงสูตรร่วมกับเอมไตรซิทาบินและเทโนโฟเวียร์ DF มันอาจถูกยืนยันว่าปริมาณที่สูงขึ้นของตัวทำเจือจางในชั้นริลพิวีนของสูตรตำรับ 3 ที่มีชีวสมมูลกับเม็ดยาอ้างอิงสารชนิดเดียวของริลพิวีน สามารถทำหน้าที่เพื่อลดระดับของการสัมผัสกัน และอันตรกิริยาต่อกันระหว่างริลพิวีน และ

เอมไตรซิทาบิน และ/หรือเทโนโฟเวียร์ DF ลงได้ และบรรลุซึ่งชีวสมมูล (คำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ 1301002632, หน้าที่ 36, บรรทัดที่ 6)”

ดังนั้น จึงดูเหมือนว่าปริมาณที่แน่นอนของสารช่วยทางเภสัชกรรมที่ระบุไว้ในสูตรที่ 3 จะมีความสำคัญต่อการแก้ปัญหาการแยก RPV และ TDF ออกจากกัน **ซึ่งไม่เป็นความจริง** ดังที่อธิบายไว้ในเรื่องความเท่าเทียมกันของความเข้มข้นในพลาสมาตามเอกสารหมายเลข 2

สูตรตำรับที่มีสัดส่วนที่แตกต่างกันของสารช่วยทางเภสัชกรรม ซึ่งรวมถึงสารที่ไม่ได้นำเสนอในสิทธิบัตรนี้ ก็สามารถให้ผลชีวสมมูลได้เช่นกัน ยิ่งไปกว่านั้น ข้อถ้อยสิทธิของผลิตภัณฑ์ที่ยื่นมาในตอนแรกไม่ได้มีข้อจำกัดใด ๆ เกี่ยวกับสารช่วยทางเภสัชกรรมที่อยู่ในยาเม็ด โดยอ้างสิทธิสัดส่วนของสารช่วยทางเภสัชกรรมที่แตกต่างไปจากยาเม็ดที่แสดงในภาพที่ 1 สิ่งนี้แสดงให้เห็นว่าปัญหาของคำขอรับสิทธิบัตรฉบับปัจจุบันที่ถูกโต้แย้งนี้ไม่ได้เกี่ยวข้องกับปริมาณที่แน่นอนของสารช่วยทางเภสัชกรรมในสูตรตำรับนี้ ดังนั้นจึงไม่มีชั้นการประดิษฐ์ในข้อถ้อยสิทธิของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกโต้แย้งนี้

22. ยาเม็ดแบบของข้อถ้อยสิทธิที่ 3 โดยที่ ชั้นที่หนึ่งประกอบด้วย:

ส่วนผสม	สูตรตำรับหน่วยยาสำหรับยาเม็ดแบบ (มก./เม็ด)
ริลพิวีน HCl	27.5 ± 1.4
เซลลูโลสจุลหกลึก	60.0 ± 3
โพลีซอร์เบต 20	0.4 ± 0.02
โครอสคาร์เมลโลส โซเดียม	16.1 ± 0.8

และชั้นที่สองประกอบด้วย:

ส่วนผสม	สูตรตำรับหน่วยยาสำหรับยาเม็ดแบบ (มก./เม็ด)
เอมไตรซิทาบิน	200 ± 10
เทโนโฟเวียร์ ไดโซพรอกซิล พิวมาเรต	300 ± 15
เซลลูโลสจุลหกลึก	150 ± 7.5
โครอสคาร์เมลโลส โซเดียม	60 ± 3

รูปที่ 1: ข้อถ้อยสิทธิที่ 22 ของสิทธิบัตรเลขที่ 1301002632 ฉบับที่ถูกโต้แย้งนี้

ตามคำขอรับสิทธิบัตรฉบับนี้กล่าวอ้าง, สูตรตำรับที่อ้างสิทธิ (สูตรตำรับที่ 3) มีความเท่าเทียมกันทางชีวภาพ ขณะที่สูตรอื่นๆ (สูตรตำรับที่ 4) ไม่มีความเท่าเทียมทางชีวภาพ อย่างไรก็ตามผู้ขอรับสิทธิบัตรไม่ได้อธิบายว่าใช้เกณฑ์อะไรในการประเมินความเท่าเทียมทางชีวภาพ ทั้งนี้ Remington) (2000) ได้ระบุว่า:

“For ANDAs to be approved, in most cases, the generic manufacturer must show that a 90% confidence interval for the ratio between the mean response (usually ASC and Cmax) of its product and that of the innovator product is within the limits of 0.8 and 1.25, using log-transformed data. (หน้าที่ 1037-1038)”

ค่าสัดส่วนของค่าเฉลี่ยเลขคณิตและค่าเฉลี่ยเรขาคณิต (ใช้ตัวย่อ GMR - อัตราส่วนของค่าเฉลี่ยกำลังสองทางเรขาคณิตน้อยที่สุด) ของสูตรตำรับที่ 3 และ 4 มีค่าใกล้เคียงกัน ช่วงความเชื่อมั่น 90% ของพื้นที่ใต้เส้นโค้ง (AUC) ของสูตรตำรับที่ 3 และ 4 อยู่ในช่วงชีวสมมูล (0.8 - 1.25) สำหรับยาทั้ง 3 ชนิด

ค่าความเข้มข้นสูงสุดเฉลี่ย (Cmax) ของ RPV ในสูตรตำรับที่ 4 สูงกว่าสูตรอ้างอิงเล็กน้อย; อย่างไรก็ตาม, ช่วง 90% ความเชื่อมั่นสำหรับ Cmax ของ RPV (รูปที่ 2) อยู่ภายในช่วงยอมรับความเท่าเทียมทางชีวภาพ (0.70 - 1.43) ทั้งนี้ตามที่ Iskender และคณะ (1999) ได้อธิบายว่า ค่า Cmax อาจจำเป็นต้องมีช่วงการยอมรับที่กว้างกว่าค่าพื้นที่ใต้กราฟ (AUC) เนื่องจาก Cmax เป็นการวัดค่า ณ จุดเดียว (และเป็นค่าสูงสุด) ซึ่งแตกต่างจากพารามิเตอร์แบบรวมอย่าง AUC ตามที่อธิบายไว้ในข้อความด้านล่าง:

“The final version of the European Committee for Proprietary Medicine Products (CPMP) guidance states that for the Cmax-ratio a wider acceptance range may be necessary than for the AUC-ratio, because single concentrations, in particular extreme concentrations like Cmax, generally have a larger variation than integrated characteristics like AUC (10,11). (Iskender et al. , 1999, หน้าที่ 76)”

ตัวแปร PK	สูตรตำรับที่ 4	สูตรอ้างอิง	% GMR (ช่วงความเชื่อมั่น 90%)
RPV			
C _{max}	115	95	122 (114, 130)
AUC _{last}	2889	2467	117 (110, 124)
AUC _{inf}	3211	2739	117 (110, 125)

รูปที่ 2: ผลของการทดสอบพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์สำหรับสูตรตำรับที่ 4, ตารางของค่าขอรับสิทธิบัตร 1301002632 ที่ถูกโต้แย้งนี้ (หน้าที่ 35)

ดังนั้น โดยการใช้เกณฑ์ความสมมูลทางชีวภาพที่ขยายออกไป จึงไม่สามารถสรุปได้ว่าสูตรตำรับที่ 4 ไม่สมมูลทางชีวภาพ, และเมื่อใช้เกณฑ์ที่เข้มงวดยิ่งขึ้นในการประเมินความเท่าเทียมทางชีวภาพ, ข้อสรุปเดียวคือว่าสูตรตำรับที่ 4 ควรถูกพิจารณาว่าไม่มีชีวสมมูล ด้วยเหตุนี้ จึงไม่มีข้อมูลใดที่แสดงให้เห็นถึงผลลัพธ์ที่ไม่คาดคิดเกี่ยวกับความสมมูลทางชีวภาพของสูตรยาที่อ้างสิทธิ

นอกจากนี้ เมื่อคำนวณสัดส่วนของสารช่วยทางเภสัชกรรมในสูตรที่ 3 และ 4 แล้ว ไม่พบว่าการเพิ่มขึ้นของสัดส่วนอย่างมีนัยสำคัญ โดยสัดส่วนของ microcrystalline cellulose คิดเป็น 20% (60 mg และ 45 mg, ตามลำดับ) และสัดส่วนของ lactose monohydrate คิดเป็น 63.3% (189.8 mg) และ 59.7% (134.3 mg) ในสูตรตำรับที่ 3 และ 4 ตามลำดับ

ข้อถ้อยสิทธิร้องที่ไม่ประกอบด้วยคุณลักษณะเพิ่มเติมใดๆที่เกี่ยวข้องกับขั้นการประดิษฐ์ เมื่อรวมกับเนื้อหาตามข้อถ้อยสิทธิใดๆที่อ้างอิง จะถือว่าข้อถ้อยสิทธิร้องจะได้รับอนุมัติเฉพาะเมื่อเกี่ยวข้องกับข้อถ้อยสิทธิหลักที่สามารถจดสิทธิบัตรได้เท่านั้น

ดังนั้น ด้วยเหตุผลที่ได้อธิบายไว้ข้างต้น คำขอรับสิทธิบัตรนี้จึงขาดขั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้นและไม่ควรได้รับสิทธิบัตร

3. การลดอัตราการละลายของริลพิวิริน

อัตราการละลายของ RPV ไม่ได้ถูกหยิบยกขึ้นมาเป็นปัญหาในเทคโนโลยีเดิมตามที่ระบุไว้ในรายงานเชิงพรรณนาของคำขอรับสิทธิบัตรนี้

การใช้สารช่วยกระจายตัวอย่างรวดเร็ว เช่น ครอสคาร์เมลโลสโซเดียม ได้รับการอธิบายอย่างกว้างขวางในองค์ความรู้ปัจจุบัน ทั้งนี้ เอกสารหมายเลข 8 แสดงให้เห็นถึงปรับปรุงการละลายของยาในรูปแบบแคปซูลและยาเม็ดของยาที่ละลายน้ำได้น้อยอย่างมีนัยสำคัญ ด้วยการใช้สารช่วยแตกตัวชนิดพิเศษเหล่านี้ เช่น ครอสคาร์เมลโลส โซเดียม ในเอกสารหมายเลข 8 สูตรตำรับที่ประกอบด้วยสารออกฤทธิ์และครอสคาร์เมลโลสโซเดียมความเข้มข้นสูง ทำให้สามารถปลดปล่อยยาได้เกือบสมบูรณ์และรวดเร็ว ตามที่ผู้เขียนกล่าวไว้ว่า:

“The strong improvement of the dissolution rate of the poorly soluble and hydrophobic drug nifedipine by high percentages of sodium starch glycolate and croscarmellose sodium, respectively, can be explained by deagglomeration of the micronized drug by the disintegrant particles and solid deposition upon the surface of strongly swelling super disintegrants which act as a carrier, just as was found in Part I of this series (Te Wierik et al., 1992). The results presented agree with a previously reported paper (Giunchedi et al., 1990) concerning the improvement of the carbamazepine release by croscarmellose sodium. As an effect of swelling of the super disintegrant, the ‘wetted’ surface of the carrier increases, which promotes wettability and dispersibility of the particulate system . (เอกสารหมายเลข D8, หน้าที่ 66)”

ดังนั้น สมบัติของสูตรตำรับยาที่ประกอบด้วยครอสคาร์เมลโลสโซเดียม และโดยเฉพาะอย่างยิ่งของสูตรตำรับยาที่อ้างสิทธินั้น ไม่ใช่สิ่งที่คาดไม่ถึง และอาจเป็นสิ่งที่คาดการณ์ได้โดยบุคคลที่มีความเชี่ยวชาญในสาขานี้

เกี่ยวกับกราฟการละลายของ RPV ตามที่แสดงในรูปที่ 9 ของคำขอรับสิทธิบัตรนี้ ซึ่งทดสอบความเข้มข้นที่สูงขึ้นของสารช่วยแตกตัวที่ดีเยี่ยมของครอสคาร์เมลโลสโซเดียม มีสิ่งที่ต้องพิจารณา 2 ประเด็น

ประเด็นแรกคือ กราฟนี้แสดงผลของสูตรตำรับที่มีโซเดียมครอสคาร์เมลโลสในสัดส่วนที่สูงเกินไป ซึ่งไม่สอดคล้องกับสูตรที่ทดสอบและอ้างสิทธิในคำขอรับสิทธิบัตรฉบับนี้ ดังนั้นจึงไม่สามารถใช้เป็นหลักฐานยืนยันผลที่ไม่คาดคิดที่เกี่ยวข้องกับเนื้อหาที่อ้างสิทธิในสิทธิบัตรได้ และ

ประเด็นที่สองคือ คุณสมบัตินี้ได้รับการอธิบายในทางศิลปวิทยาการที่มีก่อนหน้านี้แล้ว โดยเอกสารหมายเลข 8 พบว่า แกรนูลที่ประกอบด้วยสารช่วยแตกตัวที่ดีเยี่ยมในความเข้มข้นสูงมากจะทำให้การปลดปล่อยยาจากเม็ดยาล่าช้า ซึ่งเกิดจากการกีดขวางของชั้นหนืด (viscous barrier) ของสารช่วยแตกตัวภายในแกรนูลในระหว่างกระบวนการละลาย

“For capsule formulations with super disintegrants, a fast dissolution rate and a high total amount of drug release were found for both sodium starch glycolate and croscarmellose sodium. (เอกสารหมายเลข 8, หน้า 65)”

จากข้อมูลข้างต้น จึงไม่สามารถระบุได้ว่ามีผลที่ไม่คาดคิด (unexpected effect) เกี่ยวกับการลดลงของอัตราการละลายของ RPV หรือเกี่ยวกับสิ่งที่แสดงในกราฟในรูปที่ 9 ของสิทธิบัตรฉบับนี้

ข้อถ้อยสิทธิบัตรไม่ประกอบด้วยคุณลักษณะเพิ่มเติมใดๆ ที่เกี่ยวข้องกับการประติรูปเมื่อรวมเข้ากับประเด็นของข้อถ้อยสิทธิใดๆ ที่อ้างถึง ข้อถ้อยสิทธิบัตรจะได้รับอนุญาตเฉพาะเมื่อเกี่ยวข้องกับข้อถ้อยสิทธิหลักในคำขอรับสิทธิบัตรนี้เท่านั้น

ดังนั้น ด้วยเหตุผลที่กล่าวไว้ข้างต้น ข้อถ้อยสิทธิที่ 1 ถึง 3 (และข้อถ้อยสิทธิที่เกี่ยวข้อง 4 ถึง 10) **จึงขาดชั้นการประติรูปที่สูงขึ้น และไม่ควรถูกได้รับสิทธิบัตร**

จากที่กล่าวมาทั้งหมดข้างต้น และข้อมูลที่ได้เคยยื่นประกอบการพิจารณาแล้วก่อนหน้านี้ จึงสรุปได้ว่า คำขอรับสิทธิบัตรเลขที่คำขอ 1301002632 ไม่เป็นการประติรูปชั้นใหม่ ขัดต่อมาตรา 5(1) ประกอบ มาตรา 6 และไม่เป็นการประติรูปที่มีชั้นการประติรูปที่สูงขึ้น ขัดต่อมาตรา 5(2) ประกอบ มาตรา 7 ขัดต่อมาตรา 9(4) ข้อถ้อยสิทธิไม่ชัดเจนและรัดกุมขัดต่อมาตรา 17(4) จึงขอให้ทางกรมทรัพย์สินทางปัญญา ดำเนินการยกคำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ 1301002632 ดังกล่าวโดยด่วน