

## รายละเอียดการคัดค้านเพิ่มเติม

การประดิษฐ์เรื่อง “สารประกอบในการรักษาที่เป็นประโยชน์สำหรับการป้องกันหรือการบำบัดเพื่อการรักษาของการติดเชื้อไวรัส HIV” เลขที่คำขอ 1901000978 วันที่ประกาศโฆษณา 5 มิถุนายน พ.ศ. 2566 นั้น ขัดต่อพระราชบัญญัติสิทธิบัตร พ.ศ. 2522 ฉบับแก้ไขเพิ่มเติมตามพระราชบัญญัติสิทธิบัตร (ฉบับที่ 2) พ.ศ.2535 และพระราชบัญญัติสิทธิบัตร (ฉบับที่ 3) พ.ศ. 2542 ในมาตรา 5 (1), มาตรา 5 (2), มาตรา 6, มาตรา 7, มาตรา 9(4) และมาตรา 17 ดังรายละเอียดต่อไปนี้

จากเอกสารคำขอรับสิทธิบัตรการประดิษฐ์เลขที่คำขอ 1901000978 ที่มีการประกาศโฆษณาในระบบสืบค้นของกรมทรัพย์สินทางปัญญา ซึ่งประทับวันในเอกสารวันที่ 31/01/2565 มีคำขอรับสิทธิบัตรทั้งหมด 75 ข้อ ซึ่งมีจำนวนข้อถือสิทธิแตกต่างจากข้อถือสิทธิที่ยื่นไว้ในวันที่ยื่นขอรับฯ ซึ่งมี 88 ข้อ โดยข้อถือสิทธิ ณ วันที่ประกาศโฆษณาที่มีจำนวน 75 ข้อนั้นได้มีการตัดข้อถือสิทธิวิธีการบำบัดรักษาออก ดังนั้น คำคัดค้านนี้จึงขอคัดค้านโดยยึดคำคัดค้านที่มีข้อถือสิทธิ 75 ข้อตามที่ประกาศโฆษณา

จากคำขอรับสิทธิบัตรฉบับที่ถูกคัดค้านฉบับนี้ ผู้ยื่นคำคัดค้านพบว่าคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านฉบับนี้ได้เปิดเผยเกี่ยวกับสารประกอบสำหรับใช้ในการรักษาการติดเชื้อไวรัส Retroviridae ที่รวมถึงการติดเชื้อที่เกิดจากไวรัส HIV นอกจากนี้ ยังเกี่ยวข้องกับอินเทอร์มีเดียตสำหรับการเตรียมของมันและเกี่ยวข้องกับองค์ประกอบทางเภสัชกรรมที่ประกอบด้วยสารดังกล่าว ซึ่งผู้ขอรับสิทธิบัตรนำเสนอการแก้ปัญหาทางเทคนิคว่า “มีความจำเป็นเร่งด่วนในการค้นหาต้านไวรัสตัวใหม่ที่มีฤทธิ์ต่อต้านสายพันธุ์เอชไอวีที่ดื้อยา” ผู้คัดค้านได้ทำการวิเคราะห์ในส่วนสาระสำคัญที่ผู้ขอรับสิทธิบัตรได้ขอถือสิทธิในคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้ ซึ่งสรุปได้ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1: การวิเคราะห์ประเภทของการเรียกร้องการคุ้มครอง

| ชนิดของการคุ้มครอง | ข้อถือสิทธิ  | รายละเอียด                                                                                                                                                                                            |
|--------------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| สารประกอบ          | 1, 2, 25, 26 | สารประกอบ Ia, Ib, IIa หรือ IIb และเกลือที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมของมัน                                                                                                                             |
| สารประกอบ          | 53-55        | อินเทอร์มีเดียตหลัก                                                                                                                                                                                   |
| องค์ประกอบ         | 3, 23, 27    | องค์ประกอบทางเภสัชกรรมที่ประกอบด้วยปริมาณที่มีประสิทธิผลทางการรักษาของสารประกอบตามข้อถือสิทธิ 1 หรือ 2 และสารเพิ่มปริมาณ (excipient) ที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรม                                     |
| องค์ประกอบ         | 47-52, 56-73 | องค์ประกอบทางเภสัชกรรมที่ประกอบด้วยปริมาณที่มีประสิทธิผลทางการรักษาของสารประกอบตามข้อถือสิทธิ 1 หรือ 2 ที่เกี่ยวข้องกับสารทางการรักษาอื่นๆ (สูตรตำรับที่ไม่ผ่านทางเดินอาหาร (parenteral formulation)) |
| องค์ประกอบ         | 74           | สูตรตำรับสำหรับให้ทางปาก                                                                                                                                                                              |

ลงชื่อ.....ผู้คัดค้าน

| ชนิดของการคุ้มครอง | ข้อถ้อยสิทธิ      | รายละเอียด                                                                                                             |
|--------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| องค์ประกอบ         | 75                | สูตรตำรับสำหรับให้ทางปากหรือสูตรตำรับที่ไม่ผ่านทางเดินอาหาร (parenteral formulation), ที่ซึ่งสารประกอบเป็นเกลือโซเดียม |
| องค์ประกอบ         | 4-8, 28-32, 34-64 | องค์ประกอบทางเภสัชกรรมตามข้อถ้อยสิทธิ 3 ที่ประกอบเพิ่มเติมด้วยสารทางการรักษาเพิ่มเติม (การรวมกัน)                      |
| การใช้             | 9, 10, 33, 34     | สารประกอบสำหรับการบำบัดรักษา (HIV)                                                                                     |
| การใช้             | 11-22, 24, 35-46  | สารประกอบสำหรับการบำบัดรักษา (HIV) ที่เกี่ยวข้องกับสารทางการรักษาหลายตัว (การรวมกัน)                                   |

การประดิษฐ์ที่ผู้ขอรับสิทธิบัตรได้ขอถ้อยสิทธิในประเด็นต่างๆ ตามตารางที่ 1 ข้างต้น ผู้คัดค้านการพบว่าการประดิษฐ์นี้ขัดต่อพระราชบัญญัติสิทธิบัตรฯ ดังรายละเอียดที่จำแนกตามชนิดของการคุ้มครองดังนี้

## 1) สารประกอบ

ตามรายละเอียดของสาระสำคัญของการประดิษฐ์ซึ่งได้มีการขอถ้อยสิทธิตามข้อถ้อยสิทธิ 1, 2, 25, 26, 53-55 ที่มีจุดมุ่งหมายเพื่อคุ้มครอง

- สารประกอบตามสูตร Ia, Ib, IIa และ IIb ตามลำดับ ตามที่ขอถ้อยสิทธิไว้ในข้อถ้อยสิทธิ 1, 2, 25 และ 26 และ

- การขอความคุ้มครองอินเทอร์มีเดียตหลักสำหรับการสังเคราะห์สารประกอบ Ib และ IIb ซึ่งได้ระบุไว้ในคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้เป็นสารประกอบ 12, 34, 32, 8a และ 14 และตามที่ขอถ้อยสิทธิในข้อถ้อยสิทธิ 53 ถึง 55

ผู้คัดค้านพบว่าสารประกอบดังกล่าวนี้ ขาดความใหม่และไม่มีขั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น ตามรายละเอียดดังต่อไปนี้

### 1.1) การขาดความใหม่ พบว่า

1.1.1) สารประกอบตามรายละเอียดของสาระสำคัญของการประดิษฐ์ซึ่งได้มีการขอถ้อยสิทธิตามข้อถ้อยสิทธิ 1 และ 2 (สารประกอบ Ia และ Ib)

จากข้อถ้อยสิทธิ 1 และ 2 ของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้มีจุดมุ่งหมายเพื่อคุ้มครองสารประกอบสูตร Ia และ Ib ทั้งนี้ สารประกอบ Ia และ Ib อยู่ในโครงร่างทางโครงสร้างที่เหมือนกัน โดย Ia

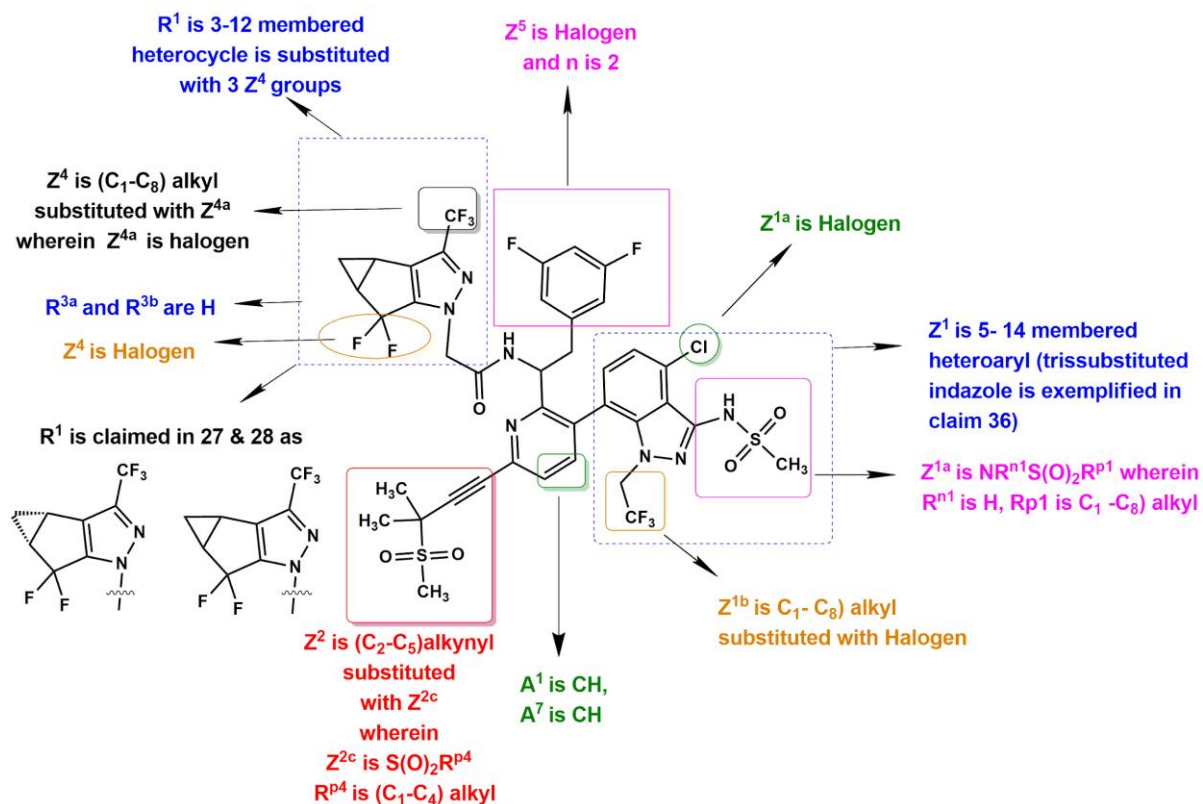
ลงชื่อ.....ผู้คัดค้าน

ประกอบด้วยโครงสร้างที่ประกอบด้วยไดแอสเทอริโอไอโซเมอร์ ขณะที่ lb คือสารประกอบที่มีคอนฟิกูเรชันแบบสมมาตรที่ถูกกำหนดเป็น lenacapavir (ต่อไปนี้จะเรียกว่า LEN, lb)

เอกสารหมายเลข 1 (WO2014134566) เป็นคำขอรับสิทธิบัตรที่เกี่ยวข้องซึ่งถูกยื่นโดยผู้ขอรับสิทธิบัตรเดียวกันกับฉบับปัจจุบันนี้ ประกาศโฆษณาเมื่อวันที่ 4 กันยายน ค.ศ. 2014 โดยเอกสารหมายเลข 1 ได้เปิดเผยสารประกอบและเกลือที่เกี่ยวข้องของพวกมันสำหรับการรักษาการติดเชื้อไวรัสที่ประกอบด้วยการติดเชื้อเอชไอวี องค์ประกอบของมัน และการเตรียมสารประกอบที่ประกอบด้วยอินเทอร์มีเดียตที่สำคัญ

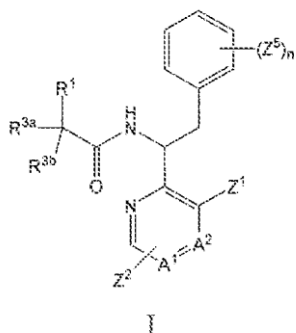
นอกจากนี้ เอกสารหมายเลข 1 ได้เปิดเผยสูตรแบบมาร์คุช III d ที่ครอบคลุมสารประกอบ Ia และ Ib ของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้ จากการแทนที่ที่เฉพาะเจาะจงยังมีในเอกสารหมายเลข 1 (ข้อถ้อยสิทธิ 1, เอกสารหมายเลข 1) อย่างไรก็ตาม สารประกอบ Ia และ Ib ของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้ไม่ได้ถูกเลือกถ้อยสิทธิในเอกสารหมายเลข 1 ดังนั้น เราสามารถระบุได้ว่าสารประกอบ Ia/Ib จะถูกครอบคลุมโดยสูตรแบบมาร์คุช III d ในเอกสารหมายเลข 1 เมื่อมีหมู่แทนที่ที่เหมาะสม ตามที่อธิบายไว้ในเส้นทางที่ 1 (ในสีแดงได้ระบุหมู่แทนที่ที่นำไปสู่สารประกอบ Ia/Ib -lenacapavir- จากสูตรแบบมาร์คุช III d) รูปที่ 1 ยังให้มุมมองอื่นเกี่ยวกับหมู่แทนที่จากสูตรแบบมาร์คุช III d ในเอกสารหมายเลข 1 นำไปสู่สารประกอบ lenacapavir (สูตร Ib, คำขอรับสิทธิบัตรฉบับนี้)

เส้นทางที่ 1: การแทนที่ที่เฉพาะเจาะจง (สีแดง) จากสูตร III d ที่เปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 1 ได้เป็นสารประกอบ Lenacapavir (สารประกอบ Ia/Ib ในคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้)



รูปที่ 1. Lenacapavir จาก III d แบบมาร์คัส จากเอกสารหมายเลข 1 (ถูกดัดแปลง)

การวิเคราะห์ที่เหมือนกันสามารถกระทำขึ้นสำหรับสูตรแบบมาร์คัส I ในเอกสารหมายเลข 2 (WO2016033243) ประกาศโฆษณาเมื่อวันที่ 3 มีนาคม ค.ศ. 2016 ซึ่งข้อถ้อยสิทธิ 1 จากเอกสารหมายเลข 2 กล่าวถึงสารประกอบสูตร I (ข้อถ้อยสิทธิ 1, เอกสารหมายเลข 2):



ที่ซึ่ง

A<sup>1</sup> คือ C-Z<sup>3</sup> และ Z<sup>3</sup> คือ H

A<sup>2</sup> คือ C-Z<sup>3</sup> และ Z<sup>3</sup> คือ H

ลงชื่อ.....ผู้คัดค้าน

$R^1$  คือ เฮเทอโรไซเคิลที่มีสมาชิก 3-12 ตัว, ถูกแทนที่อย่างเลือกได้ด้วย 1, 2, 3, 4 หรือ 5 หมู่  $Z^4$ , ที่ซึ่งหมู่  $Z^4$  เหมือนกันหรือต่างกัน;

แต่ละ  $R^{3a}$  และ  $R^{3b}$  คือ H

$Z^1$  คือ เฮเทอโรเอริลที่มีสมาชิก 5-14 ตัว, ถูกแทนที่อย่างเลือกได้ด้วย 1, 2, 3, 4 หรือ 5  $Z^{1a}$  หรือ  $Z^{1b}$ , ที่ซึ่งหมู่  $Z^{1a}$  และหมู่  $Z^{1b}$  เหมือนกันหรือต่างกัน;

แต่ละ  $Z^{1a}$  คือ ฮาโลเจน, -  $NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$  อย่างอิสระ

แต่ละ  $Z^{1b}$  คือ (C1 -C8)alkyl อย่างอิสระ ที่ถูกแทนที่อย่างเลือกได้ด้วย 3 ฮาโลเจน, ซึ่งเหมือนกันหรือต่างกัน;

$R^{n1}$  คือ H,

แต่ละ  $R^{p1}$  คือ (C1-C8)alkyl,

$Z^2$  คือ (C2 -C8)alkynyl, ถูกแทนที่อย่างเลือกได้ด้วย 1, 2, 3, 4 หรือ 5 หมู่  $Z^{2b}$  หรือหมู่  $Z^{2c}$ , เหมือนหรือแตกต่างกัน

แต่ละ  $Z^{2c}$  คือ -  $S(O)_2R^{p4}$

$R^{p4}$  คือ (C1 -C8)alkyl

แต่ละ  $Z^4$  คือ (C1-C8)alkyl, หรือฮาโลเจน, ถูกแทนที่อย่างเลือกได้ด้วย 1, 2, 3, 4 หรือ 5 หมู่  $Z^{4a}$  ที่ซึ่งหมู่  $Z^{4a}$  มีเหมือนกันหรือแตกต่างกัน;

แต่ละ  $Z^{4a}$  คือ ฮาโลเจน,

แต่ละ  $Z^5$  คือ ฮาโลเจน, ซึ่งอาจเหมือนกันหรือแตกต่างกัน; และ n คือ 2

ตามที่อธิบายไว้ข้างต้น จึงสรุปได้ว่า สารประกอบในข้อถ้อยสิทธิ 1 และ 2 ของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้ถูกครอบคลุมโดยสูตรแบบมาร์คุช III d ที่ได้ถูกเปิดเผยไว้แล้วในเอกสารหมายเลข 1 และสูตร I ที่ได้ถูกเปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 2 ดังนั้น ข้อถ้อยสิทธิ 1 และ 2 จึงขาดความใหม่

1.1.2) สารประกอบตามรายละเอียดของสาระสำคัญของการประดิษฐ์ซึ่งได้มีการขอถ้อยสิทธิตามข้อถ้อยสิทธิ 25 และ 26 (สารประกอบสูตร IIa และ IIb)

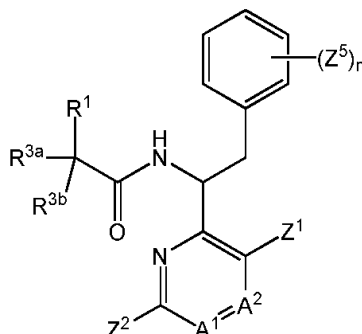
สารประกอบ IIa และ IIb มีกรอบโครงสร้างเดียวกัน, ที่ซึ่ง IIa ประกอบด้วยโครงสร้างที่ประกอบด้วยไดแอสเทอริโอไอโซเมอร์ ขณะที่ IIb คือสารประกอบที่มีคอนฟิกูเรชันแบบสมบูรณ์ที่กำหนดที่เรียกอีกอย่างว่า GS-CA1 สารประกอบ IIa และ IIb จากคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้จะถูกครอบคลุมโดยสูตรแบบมาร์คุชทั่วไปของ III d จากเอกสารหมายเลข 1, และสูตร I จากเอกสารหมายเลข 2

สารประกอบ IIa/IIb จะถูกครอบคลุมโดยสูตรแบบมาร์คุช III d ในเอกสารหมายเลข 1 เมื่อทำการแทนที่อย่างเหมาะสม ตามที่อธิบายไว้ในเส้นทางที่ 2 (ในสีแดงเป็นรายการหมู่แทนที่ที่นำไปสู่สารประกอบ IIa/b จาก Markush III d)

ลงชื่อ.....ผู้คัดค้าน

เส้นทางที่ 2: การแทนที่ที่เฉพาะเจาะจง (ในสีแดง) จากสูตรแบบมาร์คุซ III d ที่เปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 1 เพื่อไปเป็นโครงสร้างของสารประกอบ IIa/IIb จากคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้

สูตร III d:



ที่ซึ่ง

$A^1$  คือ **CH**,  $C-Z^3$  หรือไนโตรเจน;

$A^2$  คือ **CH** หรือไนโตรเจน;

$R^1$  คือ แอริลที่มีสมาชิก 6-12 ตัว, เฮเทอโรแอริลที่มีสมาชิก 5-12 ตัว, หรือเฮเทอโรไซเคิลที่มีสมาชิก **3-12** ตัว, ที่ซึ่ง แอริลที่มีสมาชิก 6-12 ตัว, เฮเทอโรแอริลที่มีสมาชิก 5-12 ตัว หรือเฮเทอโรไซเคิลที่มีสมาชิก 3-12 ตัว ใดๆ ของ  $R^1$  ถูกแทนที่อย่างเลือกได้ด้วย **1, 2, 3, 4** หรือ **5** หมู่  $Z^4$ , ที่ซึ่งหมู่  $Z^4$  เหมือนหรือแตกต่างกัน;

แต่ละ  $R^{3a}$  และ  $R^{3b}$  คือ **H** หรือ  $(C^1-C_3)$  อัลคิล อย่างหนึ่งอิสระ;

$Z^1$  คือ แอริลที่มีสมาชิก 6-12 ตัว, **เฮเทอโรแอริลที่มีสมาชิก 5-14** ตัว, หรือ เฮเทอโรไซเคิลที่มีสมาชิก 3-14 ตัว, ที่ซึ่ง แอริลที่มีสมาชิก 6-12 ตัว, เฮเทอโรแอริลที่มีสมาชิก 5-14 ตัว, หรือ เฮเทอโรไซเคิลที่มีสมาชิก 3-14 ตัว ใดๆ ถูกแทนที่อย่างเลือกได้ด้วย **1, 2, 3, 4** หรือ **5** หมู่  $Z^{1a}$  หรือหมู่  $Z^{1b}$ , ที่ซึ่งหมู่  $Z^{1a}$  และหมู่  $Z^{1b}$  เหมือนหรือแตกต่างกัน;

แต่ละ  $Z^{1a}$  คือ  $(C_3-C_7)$  คาร์โบไซเคิล, เฮเทอโรแอริลที่มีสมาชิก 5-12 ตัว, เฮเทอโรไซเคิลที่มีสมาชิก 3-12 ตัว, **ฮาโลเจน**,  $-CN$ ,  $-OR^{n1}$ ,  $-OC(O)R^{p1}$ ,  $-OC(O)NR^{q1}R^{r1}$ ,  $-SR^{n1}$ ,  $-S(O)R^{p1}$ ,  $-S(O)_2OH$ ,  $-S(O)_2R^{p1}$ ,  $-S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$ ,  $-NR^{n1}R^{r1}$ ,  $-NR^{n1}COR^{p1}$ ,  $-NR^{n1}CO_2R^{p1}$ ,  $-NR^{n1}CONR^{q1}R^{r1}$ ,  **$-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$** ,  $-NR^{n1}S(O)_2OR^{p1}$ ,  $-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$ ,  $-C(O)R^{n1}$ ,  $-C(O)OR^{n1}$ ,  $-C(O)NR^{q1}R^{r1}$  และ  $-S(O)_2NR^{n1}COR^{p1}$  อย่างหนึ่งอิสระ, ที่ซึ่ง  $(C_3-C_7)$  คาร์โบไซเคิล, เฮเทอโรแอริลที่มีสมาชิก 5-12 ตัว และเฮเทอโรไซเคิลที่มีสมาชิก 3-12 ตัว ใดๆ ของ  $Z^{1a}$  ถูกแทนที่อย่างเลือกได้ด้วย **1, 2, 3, 4** หรือ **5** หมู่  $Z^{1c}$  หรือหมู่  $Z^{1d}$ , ที่ซึ่งหมู่  $Z^{1c}$  และหมู่  $Z^{1d}$  เหมือนหรือแตกต่างกัน;

แต่ละ  $Z^{1b}$  คือ  $(C_1-C_8)$  alkyl ถูกแทนที่อย่างเลือกได้ด้วย **1, 2, 3, 4** หรือ **5** **ฮาโลเจน** อย่างอิสระ, ซึ่งเหมือนหรือแตกต่างกัน;

แต่ละ  $Z^{1c}$  คือ **ฮาโลเจน**,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-C(O)NR^{q2}R^{r2}$ , หรือ  $(C-C_8)$  heteroalkyl อย่างหนึ่งอิสระ;

แต่ละ  $Z^{1d}$  คือ  $(C_1-C_8)$  alkyl หรือ  $(C_1-C_8)$  haloalkyl อย่างหนึ่งอิสระ;

ลงชื่อ.....ผู้คัดค้าน

แต่ละ  $R^{n1}$  คือ H,  $(C_3-C_7)$ คาร์โบไซเคิล, , หรือ โมโนไซคลิก-เฮเทอโรแอโรลที่มีสมาชิก 5-6 ตัว อย่าง เป็นอิสระ, ที่ซึ่ง  $(C_3-C_7)$ คาร์โบไซเคิล, เฮเทอโรไซเคิลที่มีสมาชิก 3-7 ตัว, หรือ โมโนไซคลิก-เฮเทอโรแอโรลที่มีสมาชิก 5-6 ตัว ของ  $R^{n1}$  ใดๆ ถูกแทนที่อย่างเลือกได้ด้วย 1, 2, 3, 4 หรือ 5 หมู่  $Z^1$  หรือหมู่  $Z^{1d}$ , ที่ซึ่งหมู่  $Z^1$  และหมู่  $Z^{1d}$  เหมือนหรือแตกต่างกัน, และที่ซึ่ง any  $(C_1-C_8)$ alkyl of R l ถูกแทนที่อย่างเลือกได้ด้วย 1, 2, 3, 4 หรือ 5 หมู่  $Z^1$ , ที่ซึ่งหมู่  $Z^1$  เหมือนหรือแตกต่างกัน;

แต่ละ  $R^{p1}$  คือ  $(C_1-C_8)$ alkyl,  $(C_3-C_7)$ คาร์โบไซเคิล, เฮเทอโรไซเคิลที่มีสมาชิก 3-7 ตัว, หรือ โมโนไซคลิก-เฮเทอโรแอโรลที่มีสมาชิก 5-6 ตัว อย่างเป็นอิสระ, ที่ซึ่ง  $(C_3-C_7)$ คาร์โบไซเคิล, เฮเทอโรไซเคิลที่มีสมาชิก 3-7 ตัว, หรือ โมโนไซคลิก-เฮเทอโรแอโรลที่มีสมาชิก 5-6 ตัว ของ  $R^{p1}$  ใดๆ อย่างเป็นอิสระ ถูกแทนที่อย่างเลือกได้ด้วย 1, 2, 3, 4 หรือ 5 หมู่  $Z^{1c}$  หรือหมู่  $Z^{1d}$ , ที่ซึ่งหมู่  $Z^{1c}$  และ  $Z^{1d}$  เหมือนกันหรือแตกต่างกัน, และที่ซึ่ง any  $(C_1-C_8)$ alkyl ของ  $R^{p1}$  ถูกแทนที่อย่างเลือกได้ด้วย 1, 2, 3, 4 หรือ 5 หมู่  $Z^{1c}$ , ที่ซึ่งหมู่  $Z^{1c}$  เหมือนกันหรือแตกต่างกัน;

แต่ละ  $R^{q1}$  และ  $R^{r1}$  l คือ H,  $(C_1-C_8)$ alkyl,  $(C_3-C_7)$ คาร์โบไซเคิล, เฮเทอโรไซเคิลที่มีสมาชิก 3-7 ตัว, หรือ โมโนไซคลิก-เฮเทอโรแอโรลที่มีสมาชิก 5-6 ตัว อย่างเป็นอิสระ, ที่ซึ่ง any  $(C_3-C_7)$ คาร์โบไซเคิล, เฮเทอโรไซเคิลที่มีสมาชิก 3-7 ตัว, หรือ โมโนไซคลิก-เฮเทอโรแอโรลที่มีสมาชิก 5-6 ตัว ของ  $R^{q1}$  หรือ  $R^{r1}$  ถูกแทนที่อย่างเลือกได้ด้วย 1, 2, 3, 4 หรือ 5 หมู่  $Z^{1c}$  หรือหมู่  $Z^{1d}$ , ที่ซึ่งหมู่  $Z^{1c}$  และหมู่  $Z^{1d}$  เหมือนกันหรือแตกต่างกัน, และที่ซึ่ง  $(C_1-C_8)$ alkyl ของ  $R^{q1}$  หรือ  $R^{r1}$  ใดๆ ถูกแทนที่อย่างเลือกได้ด้วย 1, 2, 3, 4 หรือ 5 หมู่  $Z^{1c}$ , ที่ซึ่งหมู่  $Z^{1c}$  เหมือนกันหรือแตกต่างกัน, หรือ  $R^{q1}$  และ  $R^{r1}$  ร่วมกับไนโตรเจนที่ซึ่งพวกมันจะเชื่อมต่อเพื่อสร้างเฮเทอโรไซเคิลที่มีสมาชิก 5, 6 หรือ 7 ตัว, ที่ซึ่งเฮเทอโรไซเคิลที่มีสมาชิก 5, 6 หรือ 7 ตัว ถูกแทนที่อย่างเลือกได้ด้วย 1, 2, 3, 4 หรือ 5 หมู่  $Z^{1c}$  หรือหมู่  $Z^{1d}$ , ที่ซึ่งหมู่  $Z^{1c}$  และหมู่  $Z^{1d}$  เหมือนหรือแตกต่างกัน;

แต่ละ  $R^{q2}$  และ  $R^{r2}$  คือ H,  $(C_1-C_8)$ alkyl,  $(C_3-C_7)$ คาร์โบไซเคิล อย่างอิสระ, หรือ  $R^{q2}$  และ  $R^{r2}$  ร่วมกับไนโตรเจน ที่ซึ่งพวกมันจะเชื่อมต่อเพื่อสร้างเฮเทอโรไซเคิลที่มีสมาชิก 5, 6, หรือ 7 ตัว;

$Z^2$  คือ  $(C_2-C_8)$ alkenyl,  $(C_2-C_8)$ alkynyl, แอโรลที่มีสมาชิก 6-12 ตัว, เฮเทอโรแอโรลที่เชื่อมด้วย C ที่มีสมาชิก 5-12 ตัว, เฮเทอโรไซเคิลที่เชื่อมด้วย C ที่มีสมาชิก 3-12 ตัว,  $-C(O)Rn3$ , หรือ  $-C(O)NRq3Rr3$ , ที่ซึ่ง แอโรลที่มีสมาชิก 6-12 ตัว, เฮเทอโรแอโรลที่เชื่อมด้วย C ที่มีสมาชิก 5-12 ตัว, หรือเฮเทอโรแอโรลที่เชื่อมด้วย C ที่มีสมาชิก 3-12 ของ  $Z^2$ ใด ถูกแทนที่อย่างเลือกได้ด้วย 1, 2, 3, 4 หรือ 5 หมู่  $Z^{2b}$  หรือหมู่  $Z^{2c}$ , ที่ซึ่งหมู่เหมือนกันหรือแตกต่างกัน, และที่ซึ่ง any  $(C_2-C_8)$ alkenyl หรือ  $(C_2-C_8)$ alkynyl ของ  $Z^2$  ถูกแทนที่อย่างเลือกได้ด้วย 1, 2, 3, 4, หรือ 5 หมู่  $Z^{2c}$ , ที่ซึ่งหมู่  $Z^{2c}$  เหมือนกันหรือแตกต่างกัน;

แต่ละ  $R^{n3}$  คือ H หรือ  $(C_1-C_4)$ alkyl อย่างเป็นอิสระ;

แต่ละ  $R^{q3}$  และ  $R^{p3}$  คือ H หรือ  $(C_1-C_4)$ alkyl อย่างเป็นอิสระ;

แต่ละ  $Z^{2b}$  คือ oxo,  $(C_1-C_4)$ alkyl,  $(C_1-C_4)$ heteroalkyl หรือ  $(C_1-C_4)$ haloalkyl อย่างเป็นอิสระ;

แต่ละ  $Z^{2c}$  คือ oxo, ฮาโลเจน,  $-CN$ ,  $-OR^{n4}$ ,  $-OC(O)R^{p4}$ ,  $-OC(O)N^{q4}R^{r4}$ ,  $-SR^{n4}$ ,  $-S(O)R^{p4}$ ,  $-S(O)_2OH$ ,  $S(O)_2R^{p4}$ ,  $-S(O)_2NR^{q4}Rr4$ ,  $NR^{q4}R^{r4}$ ,  $NR^{n4}COR^{p4}$ ,  $NR^{n4}CO_2R^{p4}$ ,  $NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$ ,  $-NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$ ,  $-NR^{n4}S(O)_2OR^{p4}$ ,  $-NR^{n4}S(O)_2NR^{q4}R^{p4}$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)R^{n4}$ ,  $C(O)R^{n4}$ ,  $C(O)OR^{n4}$  o  $-C(O)NR^{q4}R^{r4}$  อย่างเป็นอิสระ

แต่ละ  $R^{n4}$  คือ H,  $(C_1-C_4)$ alkyl,  $(C_1-C_4)$ haloalkyl, หรือ  $(C_1-C_4)$ heteroalkyl อย่างเป็นอิสระ;

แต่ละ  $R^{p4}$  คือ  $(C_1-C_4)alkyl$ ,  $(C_1-C_4)haloalkyl$ , หรือ  $(C_1-C_4)heteroalkyl$  อย่างเป็นอิสระ;

แต่ละ  $R^{q4}$  และ  $R^{r4}$  คือ H,  $(C_1-C_4)alkyl$ ,  $(C_1-C_4)haloalkyl$ , หรือ  $(C_1-C_4)heteroalkyl$  อย่างเป็นอิสระ;

แต่ละ  $Z^3$  คือ  $(C_1-C_4)heteroalkyl$  อย่างเป็นอิสระ;

แต่ละ  $Z^4$  คือ oxo,  $(C_1-C_6)alkyl$ ,  $(C_3-C_7)carbonyl$ , ฮาโลเจน,  $-CN$ ,  $-OR^{n5}$ ,  $-NR^{q5}R^{p5}$ ,  $-NR^{n5}COR^{p5}$ ,  $-NR^{n5}CO_2R^{p5}$ ,  $-C(O)R^{n5}$ ,  $-C(O)OR^{n5}$ , หรือ  $-C(O)NR^{q5}R^{r5}$  อย่างเป็นอิสระ, ที่ซึ่ง  $(C_3-C_7)carbonyl$  หรือ  $(C_1-C_6)alkyl$  ของ  $Z^4$  ใดๆ ถูกแทนที่อย่างเลือกได้ด้วย 1, 2, 3, 4 หรือ 5 หมู่  $Z^{4a}$ , ที่ซึ่งหมู่  $Z^{4a}$  เหมือนหรือแตกต่างกัน;

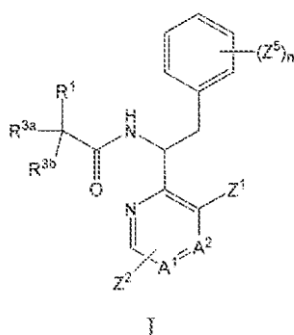
แต่ละ  $Z^{4a}$  คือ ฮาโลเจน,  $-CN$ , หรือ  $-OR^{n6}$  อย่างเป็นอิสระ;

แต่ละ  $R^{n5}$ ,  $R^{p5}$ ,  $R^{q5}$ ,  $R^{r5}$ , และ  $R^{n6}$  คือ H หรือ  $(C_1-C_4)alkyl$  อย่างเป็นอิสระ;

แต่ละ  $Z^5$  คือฮาโลเจนอย่างเป็นอิสระ, ซึ่งอาจเหมือนหรือแตกต่างกัน; และ n คือ 0, 1, 2, หรือ 3;

หรือเกลือที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมของมัน

การวิเคราะห์ที่เหมือนกันสามารถกระทำสำหรับสูตรแบบมาร์คุซ I ในเอกสารหมายเลข 2 ซึ่งข้อถ้อยสิทธิ 1 จากเอกสารหมายเลข 2 กล่าวถึงสารประกอบสูตร I (ข้อถ้อยสิทธิ 1 เอกสารหมายเลข 2):



ที่ซึ่ง

$A^1$  คือ  $C-Z^3$  และ  $Z^3$  คือ H

$A^2$  คือ  $C-Z^3$  และ  $Z^3$  คือ H

$R^1$  คือ เฮเทอโรไซเคิลที่มีวง 3-12 เหลี่ยม, ถูกแทนที่อย่างเลือกได้ด้วย 1, 2, 3, 4 หรือ 5 หมู่  $Z^4$ , ที่ซึ่งหมู่  $Z^4$  เหมือนกันหรือแตกต่างกัน;

แต่ละ  $R^{3a}$  และ  $R^{3b}$  คือ H

$Z^1$  คือ เฮเทอโรเออร์ลที่มีวง 5-14, ถูกแทนที่อย่างเลือกได้ด้วย 1, 2, 3, 4 หรือ 5  $Z^{1a}$  หรือ  $Z^{1b}$ , ที่ซึ่งหมู่  $Z^{1a}$  และหมู่  $Z^{1b}$  เหมือนกันหรือแตกต่างกัน;

แต่ละ  $Z^{1a}$  คือ ฮาโลเจน,  $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$  อย่างเป็นอิสระ,

ลงชื่อ.....ผู้คัดค้าน

แต่ละ  $Z^{1b}$  คือ  $(C_1-C_8)alkyl$  อย่างเป็นอิสระ ถูกแทนที่อย่างเลือกได้ด้วย 2 ฮาโลเจน, ซึ่งเหมือนกันหรือต่างกัน;

$R^{n1}$  คือ H,

แต่ละ  $R^{p1}$  คือ  $(C_3-C_7)carbocyclic$  อย่างเป็นอิสระ,

$Z^2$  คือ  $(C_2-C_8)alkynyl$ , ถูกแทนที่อย่างเลือกได้ด้วย 1, 2, 3, 4 หรือ 5 หมู่  $Z^{2b}$  หรือหมู่  $Z^{2c}$ , เหมือนกันหรือแตกต่างกัน

แต่ละ  $Z^{2c}$  คือ  $-S(O)_2R^{p4}$

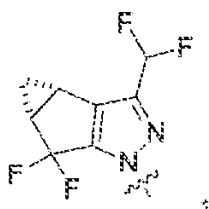
$R^{p4}$  คือ  $(C_1-C_8)alkyl$

แต่ละ  $Z^4$  คือ  $(C_1-C_8)alkyl$  หรือ ฮาโลเจน, ถูกแทนที่อย่างเลือกได้ด้วย 1, 2, 3, 4 หรือ 5 หมู่  $Z^{4a}$ , ที่ซึ่งหมู่  $Z^{4a}$  เหมือนกันหรือแตกต่างกัน;

แต่ละ  $Z^{4a}$  คือ ฮาโลเจน,

แต่ละ  $Z^5$  คือ ฮาโลเจน ซึ่งอาจเหมือนหรือแตกต่างกัน; และ n คือ 2

ข้อถ้อยสิทธิ 37 จากเอกสารหมายเลข 2 กล่าวถึงหมู่ “ $R^1$ ” ที่ถูกเลือก ซึ่งเหมือนกับสารประกอบ IIa และ IIb จากคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้:



รูปที่ 2 หมู่  $R^1$  ที่เลือก, ข้อถ้อยสิทธิ 37, เอกสารหมายเลข 2

จึงสรุปได้ว่า สารประกอบ IIa และ IIb ในข้อถ้อยสิทธิ 25 และ 26 ของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้จะถูกครอบคลุมโดยโครงสร้างแบบมาร์คุชที่ได้เปิดเผยไว้แล้วในเอกสารหมายเลข 1 และ 2 **ดังนั้น ข้อถ้อยสิทธิ 25 และ 26 จึงขาดความใหม่**

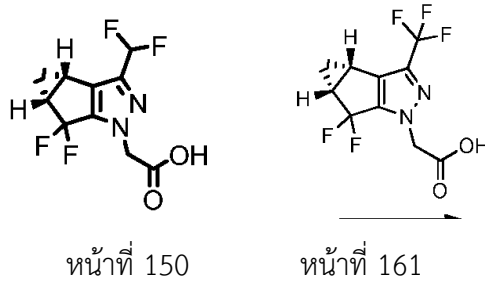
1.1.3) สารประกอบตามรายละเอียดของสาระสำคัญของการประดิษฐ์ซึ่งได้มีการขอถ้อยสิทธิตามข้อถ้อยสิทธิ 54 (อินเทอร์มีเดียตที่สำคัญ)

ข้อถ้อยสิทธิ 54 กล่าวถึงอินเทอร์มีเดียตสังเคราะห์สองตัว เพื่อได้สารประกอบ Ib และ IIb, ซึ่งได้เปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 1, 2 เรียบร้อยแล้ว (หน้าที่ 150 และ 161 จากเอกสารหมายเลข 1b หน้าที่

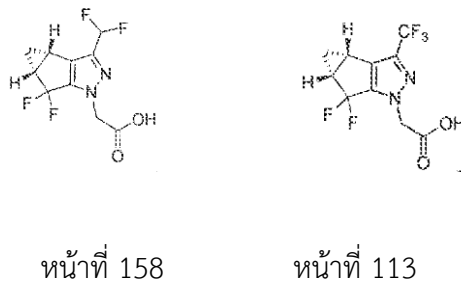
ลงชื่อ.....ผู้คัดค้าน

113 และ 158 และจากเอกสารหมายเลข 2) รวมถึงได้ถูกเปิดเผยแล้วในเอกสารหมายเลข 3 หน้าที่ 216 (WO2013006738) ประกาศโฆษณาเมื่อวันที่ 10 มกราคม ค.ศ. 2013) ดังแสดงไว้ในรูปที่ 3

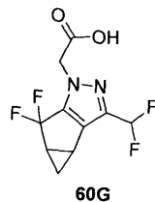
สารประกอบจากเอกสารหมายเลข 1:



สารประกอบจากเอกสารหมายเลข 2:

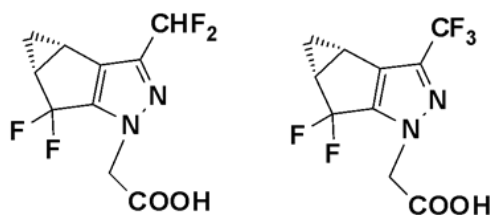


สารประกอบจากเอกสารหมายเลข 3:



หน้าที่ 216

สารประกอบจากเอกสารคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้าน



รูปที่ 3: การเปรียบเทียบระหว่างสารประกอบที่เปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 1-3 กับสิ่งเหล่านี้จากข้อถ้อยสิทธิ 54 ของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้

ลงชื่อ.....ผู้คัดค้าน

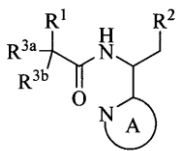
สรุปได้ว่า สารประกอบที่แสดงในข้อถ้อยสิทธิ 54 ได้ถูกเปิดเผยไว้แล้วในเอกสารหมายเลข 1, 2 และ 3 ดังนั้น ข้อถ้อยสิทธิที่ 54 นี้จึงขาดความใหม่

## 1.2) ขาดขั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น พบว่า

1.2.1) สารประกอบตามรายละเอียดของสาระสำคัญของการประดิษฐ์ซึ่งได้มีการขอถ้อยสิทธิตามข้อถ้อยสิทธิ 1 และ 2 (สารประกอบ Ia และ Ib)

ข้อถ้อยสิทธิ 1 และ 2 ของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้ มีจุดมุ่งหมายเพื่อคุ้มครองสารประกอบสูตร Ia และ Ib ทั้งนี้ สารประกอบ Ia และ Ib อยู่ในเค้าโครงทางโครงสร้างที่เหมือนกัน โดย Ia ประกอบด้วยโครงสร้างที่ประกอบด้วยไดแอสเทอริโอไอโซเมอร์ ขณะที่ Ib คือสารประกอบที่มีคอนฟิเจอชันแบบสมบูร์นตามที่กล่าวไว้ก่อนหน้านี้ สารประกอบเหล่านี้เป็นหนึ่งในลักษณะสำคัญที่เป็นไปได้ของสูตรแบบมาร์คุชที่เปิดเผยไว้แล้วในเอกสารหมายเลข 1 และ 2 และเอกสารเหล่านี้ยังเปิดเผยสารประกอบที่ถูกเลือกนอกเหนือจากสูตรแบบมาร์คุชอย่างกว้าง การเปรียบเทียบระหว่างสารประกอบที่ถูกเลือกซึ่งได้เปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 1 และ 3 และสารประกอบ Ia/Ib จากคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้ แสดงไว้ในตารางที่ 2

เอกสารหมายเลข 3 ยังเปิดเผยสารประกอบสำหรับการรักษาหรือการป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีที่คล้ายคลึงกับสิ่งที่ถูกอ้างสิทธิในคำขอรับสิทธิบัตรนี้ โดยข้อถ้อยสิทธิที่ 5 จากเอกสารหมายเลข 3 กล่าวถึงสารประกอบสูตร Ibb:

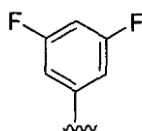


Ibb

ที่ซึ่ง

$R^{3a}$  และ  $R^{3b}$  คือ H (ข้อถ้อยสิทธิ 9, เอกสารหมายเลข 3)

$R^2$  คือ



(ข้อถ้อยสิทธิ 26, เอกสารหมายเลข 3)

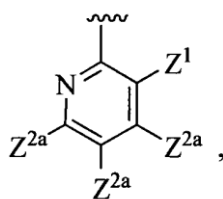
$R^1$  คือ heterocycle ถูกแทนที่อย่างเลือกได้ด้วยหนึ่งหมู่  $Z^3$  หรือมากกว่า

$Z^3$  คือ  $C_1$ - $C_8$  alkyl และ ฮาโลเจน, ถูกแทนที่อย่างเลือกได้ด้วยหนึ่งหมู่  $Z^{3a}$  หรือมากกว่า

$Z^{3a}$  คือ ฮาโลเจน (ข้อถ้อยสิทธิ 1, เอกสารหมายเลข 3)

A คือ

ลงชื่อ.....ผู้คัดค้าน



ที่ซึ่ง แต่ละ  $Z^{2a}$  คือ H หรือ  $Z^2$ , (ข้อถ้อยสิทธิ 12 เอกสารหมายเลข 3)

$Z^1$  คือ heteroaryl ถูกแทนที่อย่างเลือกได้ด้วยหนึ่งหมู่  $Z^{1a}$  หรือหมู่  $Z^{1b}$  หรือมากกว่า (ข้อถ้อยสิทธิ 17-19, เอกสารหมายเลข 2); ที่ซึ่ง

$Z^{1a}$  คือ ฮาโลเจน และ  $-NR^{n2}S(O)_2R^{p2}$  (ข้อถ้อยสิทธิ 20, เอกสารหมายเลข 2);  $R^{n2}$  คือ H และ  $R^{p2}$  คือ  $(C_1-C_8)alkyl$ , (ข้อถ้อยสิทธิ 1 เอกสารหมายเลข 3)

$Z^b$  คือ  $(C^1-C^8)alkyl$  ถูกแทนที่อย่างเลือกได้ด้วยหนึ่งหมู่  $Z^{1c}$  หรือมากกว่า (ข้อถ้อยสิทธิ 20, เอกสารหมายเลข 2),  $Z^{1c}$  คือ ฮาโลเจน (ข้อถ้อยสิทธิ 1, เอกสารหมายเลข 3)

ดังนั้น สารประกอบที่ได้จากสูตรแบบมาร์คุซ 1bb ที่ได้เปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 3 แตกต่างจากสารประกอบ 1a/1b จากคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้เฉพาะในการแทนที่  $Z^2$  เท่านั้น เอกสารหมายเลข 3 เปิดเผยว่า “ $Z^2$  ถูกเลือกอย่างเป็นอิสระได้จาก  $(C_1-C_6)alkyl$ ,  $(C_1-C_6)haloalkyl$ ,  $(C_3-C_7)carbocycle$ , ฮาโลเจน, CN, OH และ  $-O(C_1-C_6)alkyl$ ” (ข้อถ้อยสิทธิ 1, เอกสารหมายเลข 3) ในขณะที่สารประกอบ 1a/1b มีสับสทิทิวเทตอัลไคนัล อย่างไรก็ตามสับสทิทิวเทตอัลไคนัลในตำแหน่งนี้ได้ถูกเปิดเผยไว้แล้วในเอกสารหมายเลข 1 และ 2 (ดูตารางที่ 2)

ตารางที่ 2: การเปรียบเทียบระหว่างสารประกอบที่เปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 1 และ 2 กับสารประกอบ 1b (Lenacapavir) (ข้อถ้อยสิทธิ 1)

| สารประกอบ เปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 1 และ 2             | คำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้าน<br>(สารประกอบ 1b จากข้อถ้อยสิทธิ 1) |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| <p>เอกสารหมายเลข 1 (สารประกอบ 78 ในข้อถ้อยสิทธิ 39)</p> |                                                                   |

สารประกอบตามข้ออธิบายไว้ในตารางที่ 2 ถูกเลือกมาจากเอกสารหมายเลข 1 และ 2 เพื่อแสดงความคล้ายคลึงกับ สารประกอบที่เปิดเผยไว้ในคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้ สารประกอบสองตัวมีความคล้ายคลึงอย่างมากกับ สารประกอบตามข้อถ้อยสิทธิ 1 และ 2 ของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้ (Lenacapavir) (หน้าที่ 106) ทั้งนี้มีความแตกต่างเพียงสองประการดังต่อไปนี้:

- หมู่ไฮโดรเจนที่จับกับเมทิลของอินดาโซลในสารประกอบจากเอกสารหมายเลข 1 และ 2, ขณะที่สารประกอบ la/lb นำเสนอหมู่ไตรฟลูออโรอีเทนในตำแหน่งเดียวกัน (เน้นด้วยสีแดงในรูป);
- การดัดแปลงครั้งที่สองประกอบด้วยความแตกต่างในการแทนที่ส่วนปลายของหมู่ alkynyl, methylsulfonyl ในสารประกอบ la/lb หรือ LEN (เน้นด้วยสีน้ำเงิน), -OH ในสารประกอบ 78 (ข้อถ้อยสิทธิ 39) ของเอกสารหมายเลข 1,

ตามรายละเอียดก่อนหน้านี้ สารประกอบ la/lb ได้ถูกเปิดเผยไว้ก่อนหน้านี้แล้วในเอกสารหมายเลข 1 และ 2, เป็นลักษณะสำคัญที่เป็นไปได้จากสูตรแบบมาร์คุซของพวกมัน ยกตัวอย่างเช่น เอกสารหมายเลข 1 เปิดเผยหมู่ trifluoroethane แทนที่เมทิลเป็นการแทนที่ Z1b: "แต่ละ Z1b คือ (C1 -C8) alkyl อย่างเป็นอิสระ ที่ถูกแทนที่อย่างเลือกได้ด้วย 1, 2, 3, 4 หรือ 5 ฮาโลเจน ซึ่งเหมือนกันหรือต่างกัน" นอกจากนี้ เอกสารหมายเลข 1 เปิดเผยการแทนที่ที่เป็นไปได้ของ propan-2-ol ของสารประกอบ 78 จากเอกสารหมายเลข 1 โดย 2-(methylsulfonyl)propane ใน LEN (Z<sup>2</sup> คือ (C2 -C8)alkynyl, ถูกแทนที่อย่างเลือกได้ด้วย 1, 2, 3, 4 หรือ 5 หมู่ Z<sup>2c</sup>, แต่ละ Z<sup>2c</sup> คือ - S(O)2R<sup>p4</sup>, (ข้อถ้อยสิทธิ 1, เอกสารหมายเลข 1)"

ตามที่กล่าวไว้ สารประกอบ la/lb มีหมู่ไตรฟลูออโรอีเทนต่อเข้ากับอินดาซอลโมอีตี (indazol moiety) ในขณะที่สารประกอบจากเอกสารหมายเลข 1/เอกสารหมายเลข 3 มีหมู่เมทิล ฟลูออรีนได้ถูกนำมาใช้อย่างกว้างขวางในเคมีของยาเนื่องจากลักษณะเฉพาะของมันที่ช่วยให้ไขมันเป็นไบโอไอโซสเตอรี (bioisostere) ของหมู่ไฮโดรเจนและหมู่ไฮดรอกซิล พันธะ C-F แข็งแรงกว่าพันธะ C-H จึงเพิ่มความคงตัวทางเคมีและความคงตัวจากการเผาผลาญของโมเลกุล; และฟลูออรีน (fluorine) ยังเกี่ยวข้องกับโพรไฟล์เภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่ได้รับการปรับปรุงของยา (เอกสารหมายเลข 4, ทบทวน หน้าที่ 32-33) ยกตัวอย่างเช่น, หมู่ไตรฟลูออโรเมทิลแทนที่เมทิลในออกซาไดอะโซลโมอีตี (oxadiazole moiety) ในสารประกอบเพิลโคนาริล (pleconaril) เพิ่มสัมพรรคภาพการจับกับโปรตีนโครงสร้างพิกอร์นาไวรัสแคปซิด และความคงตัวของการเผาผลาญ (metabolic stability) ของโมเลกุล (ได้ถูกทบทวนไว้ในเอกสารหมายเลข 4, หน้าที่ 34-35, รูปที่ 3.3) ดังนั้น ชนิดของการแทนที่นี้เป็นศาสตร์แห่งศิลป์สำหรับกลยุทธ์ในด้านการค้นพบยา

ความแตกต่างระหว่างหมู่ที่ต่อเข้ากับหมู่ alkynyl ในสารประกอบ ถูกเปรียบเทียบไว้ในตารางที่ 2 เป็นเพราะการแทนที่ของ หมู่ -OH (สารประกอบ 78, เอกสารหมายเลข 1) โดย CH<sub>3</sub>-S(O)<sub>2</sub>-, ถึงแม้ว่าครั้งหลังมีขนาดใหญ่ขึ้น มีความคล้ายคลึงกันในแง่ของความเป็นขั้วและความเป็นไปได้ที่จะสร้างพันธะ -H กับแคปซิด

ลงชื่อ.....ผู้คัดค้าน

โปรตีนเรซิดิวส์ ยิ่งไปกว่านั้น มันจะคาดได้ว่า PSA รวม (พื้นที่ของพื้นผิวที่มีขั้ว, พารามิเตอร์ที่คำนวณได้ที่สำคัญนั้นคือผลรวมของพื้นที่ผิวแวนเดอร์วาลส์) ของสารประกอบจะเท่ากัน (เอกสารหมายเลข 5, หน้าที่ 149) ในแง่ของการค้นพบยา การแทนที่ลักษณะนี้อาจคาดหมายได้, กำหนดว่ากลุ่ม เช่น  $-OH$  และ  $-S(O)_2-CH_3$ , สามารถผลิต pharmacophoric points ที่เหมือนกัน (เอกสารหมายเลข 5 หน้าที่ 150)

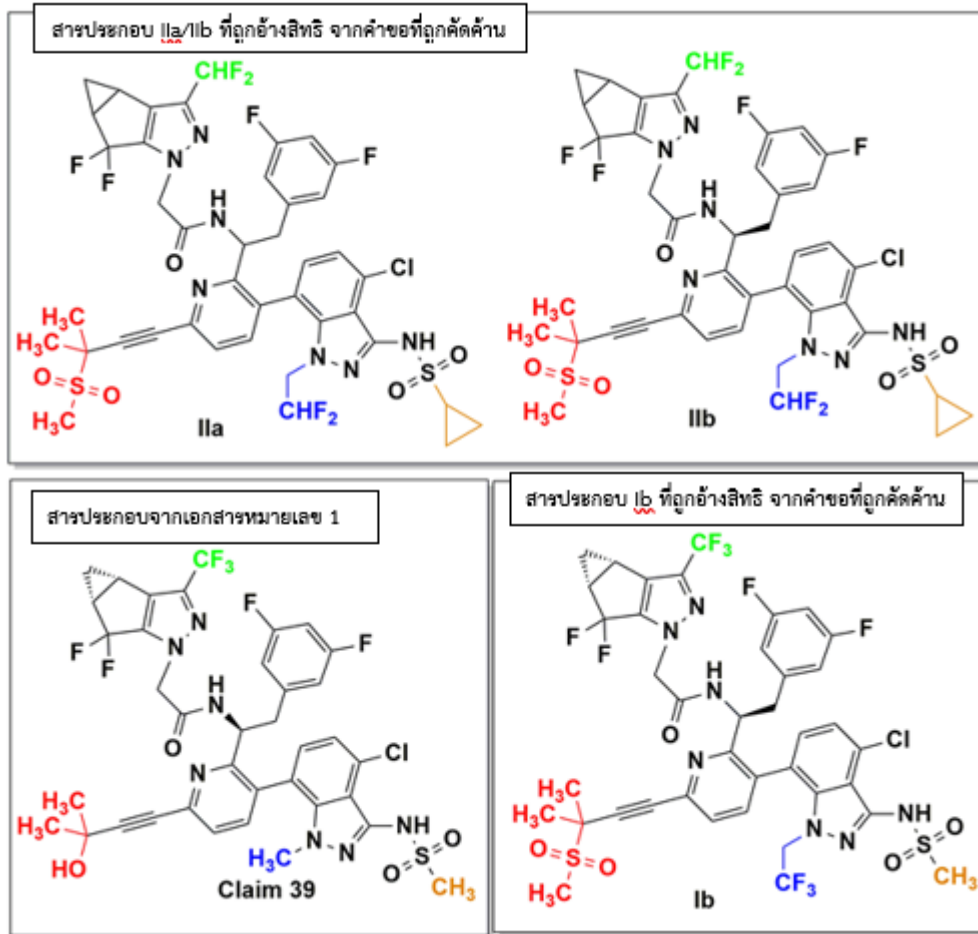
ดังนั้น สำหรับบุคคลผู้มีความชำนาญในศิลปวิทยาการ มันไม่ยากที่จะทำการเปลี่ยนแปลงในการได้รับสารประกอบ Ia และ Ib (LEN) ของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้โดยเริ่มต้นจากเอกสารหมายเลข 1 ตามการดัดแปลงสองประการที่ประกอบเป็นสารเตรียมทางเคมีที่ได้เปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 1 เรียบร้อยแล้ว

เอกสารหมายเลข 1, 2 และ 3 คือคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกยื่นโดยผู้ขอรับสิทธิบัตรเดียวกันกับคำขอปัจจุบันนี้ ซึ่งบ่งชี้ความรู้ความชำนาญเกี่ยวกับสารประกอบที่เหมือนกันและคำขอรับสิทธิบัตรทางการบำบัดรักษาเอชไอวีของมัน ผู้ขอรับสิทธิบัตรได้กระทำการปรับเปลี่ยนโครงสร้างเล็กน้อย และยื่นหลายคำขอรับสิทธิบัตร ดังนั้นจากสิ่งที่ได้เปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 1, 2 และ 3 บุคคลผู้มีความชำนาญในศิลปวิทยาการจะคาดได้ว่าสารประกอบ Ia / Ib ของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้จะมีการต่อเอชไอวีเพื่อนำมาใช้และทำการทดลองแนวเดียวกันขึ้นมากับสารประกอบต่างๆสำหรับการรักษาเอชไอวีและองค์ประกอบที่มีพวกมัน

สรุปได้ว่า จากสิ่งที่เปิดเผยไว้แล้วในเอกสารหมายเลข 1-3 บุคคลผู้มีความชำนาญในศิลปวิทยาการจะทำให้ได้มาซึ่งสารประกอบ Ia/Ib ได้ **ดังนั้น ข้อถ้อยสิทธิ 1 และ 2 ขาดขั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น**

1.2.2) สารประกอบตามรายละเอียดของสาระสำคัญของการประดิษฐ์ซึ่งได้มีการขอถ้อยสิทธิตามข้อถ้อยสิทธิ 25 และ 26 (สารประกอบสูตร IIa และ IIb)

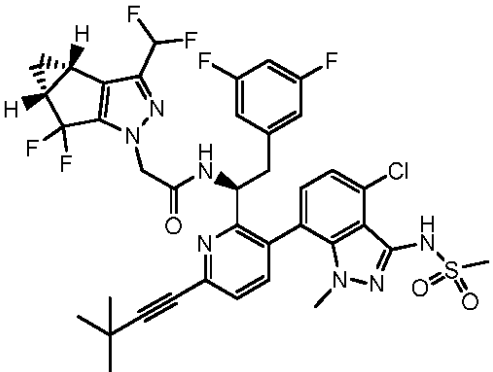
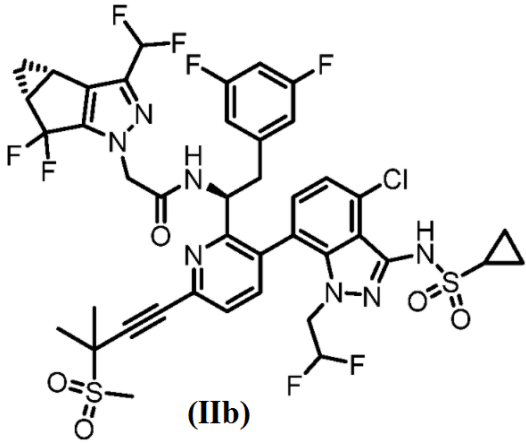
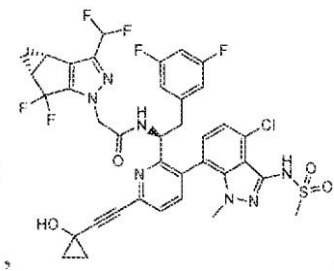
สารประกอบ IIa และ IIb มีกรอบโครงสร้างเดียวกัน, ซึ่ง IIa ประกอบด้วยโครงสร้างที่ประกอบด้วย diastereoisomers, ขณะที่ IIb เป็นสารประกอบที่มีการกำหนดค่าสัมบูรณ์ตามที่ได้รับไว้ ความแตกต่างระหว่างสารประกอบ Ib และ IIb เป็นตัวแรกนี้ที่มีอีกหนึ่งอะตอมฟลูออรีนในสองหน่วยย่อย (สีเขียวและสีฟ้าในรูปที่ 4; สารประกอบ 78 จากเอกสารหมายเลข 1 ยังแสดงเน้นเป็นสีเขียว, ฟ้า และแดง)



รูปที่ 4 การเปรียบเทียบระหว่างเอกสารหมายเลข 1 Lenacapavir (Ia/Ib) และสารประกอบ IIa/IIb

ตามที่กล่าวไว้ก่อนหน้านี้ สารประกอบ IIa/IIb เป็นหนึ่งในลักษณะสำคัญที่เป็นไปได้ของสูตรแบบมาร์คุชที่เปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 1 และ 2 เอกสารเหล่านี้ยังเปิดเผยสารประกอบที่ถูกเลือกซึ่งมีความคล้ายคลึงเป็นอย่างมากกับสารประกอบ IIa และ IIb จากคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้ การเปรียบเทียบระหว่างสารประกอบที่ถูกเลือกซึ่งเปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 1 และ 2 และสารประกอบ IIa/IIb จากคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้แสดงไว้ในตารางที่ 3

ตารางที่ 3: การเปรียบเทียบระหว่างสารประกอบที่เปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 1 และ 2 ที่มีสารประกอบ IIb ของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้

| สารประกอบ เปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 1 และ 2                                                                                                      | คำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านฉบับนี้<br>(สารประกอบ IIb, ข้อถ้อยสิทธิ 25)                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>เอกสารหมายเลข 1 ((สารประกอบที่เปิดเผยไว้ใน หน้าที่ 107)</p> |  <p>(IIb)</p> |
|  <p>เอกสารหมายเลข 2 (สารประกอบที่เปิดเผยไว้ในหน้าที่ 69)</p>   |                                                                                                 |

สารประกอบตามที่อธิบายไว้ในตารางที่ 3 และรูปที่ 4 ถูกเลือกมาจากเอกสารหมายเลข 1 และ 2 เพื่อแสดงความคล้ายคลึงกับสารประกอบที่เปิดเผยไว้ในคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้ ทั้งนี้มีความแตกต่างเพียงสามประการดังต่อไปนี้:

- สารประกอบ IIa/IIb มีหมู่ไดฟลูออโรอีเทน (difluoroethane) ต่อเข้ากับไนโตรเจนของอินดาโซล (indazole) สารประกอบจากเอกสารหมายเลข 1 และ 2 มีเมทิลแทน
- การดัดแปลงครั้งที่สองประกอบด้วยความแตกต่างในการแทนที่ส่วนปลายของหมู่อัลไคนิล (alkynyl) เมทิลซัลโฟนิลมีในสารประกอบ IIa/IIb, หมู่เมทิลในสารประกอบจากเอกสารหมายเลข 1, ไฮโดรเจน และหมู่ -OH ในสารประกอบจากเอกสารหมายเลข 3, -OH ในสารประกอบ 78 จากเอกสารหมายเลข 1

ลงชื่อ.....ผู้คัดค้าน

- สารประกอบ IIa/IIb มีหมู่ไซโคลโพรเพน (cyclopropane) ต่อเข้ากับ 3-Methyl-3-(methylsulfonyl) motif มีอยู่ในสารประกอบจากเอกสารหมายเลข 1 และ 2

สารประกอบ IIa/IIb มีหมู่ไดฟลูออโรอีเทน (difluoroethane) ต่อเข้ากับ the indazole moiety ในขณะที่สารประกอบจากเอกสารหมายเลข 1/เอกสารหมายเลข 2 มีหมู่เมทิล ฟลูออรีน (fluorine) ได้ถูกนำมาใช้อย่างกว้างขวางในเคมีของยาเนื่องจากลักษณะเฉพาะของมันที่ช่วยให้ไขมันเป็นไบโอไอโซสเตอริ (bioisostere) ของหมู่ไฮโดรเจนและหมู่ไฮดรอกซิล พันธะ C-F มีความแข็งแรงที่สำคัญเหนือกว่าพันธะ C-H จึงเพิ่มความคงตัวทางเคมีและความคงตัวของสารประกอบ (metabolic stability) ของโมเลกุล และมันยังมีความสัมพันธ์กับปฏิกิริยาต่อต้านกับเป้าหมายที่ได้รับการปรับปรุง และโพรไฟล์เภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ของยาที่เพิ่มขึ้น (เอกสารหมายเลข 4, ทบทวนหน้าที่ 32-33) ดังนั้นชนิดของการแทนที่นี้จึงเป็นศาสตร์แห่งศิลป์สำหรับกลยุทธ์ในการค้นพบยา

เกี่ยวกับความแตกต่างระหว่างหมู่ที่ต่อเข้ากับหมู่อัลไคไน (alkynyl group) ในสารประกอบ ถูกเปรียบเทียบไว้ในตารางที่ 3 และ รูปที่ 3, เหตุผลในการรวมหมู่เมทิลซัลฟอนิล (methyl substituted sulfone) ในสารประกอบ IIb (นอกจากนี้ใน Ia/b และ IIa) ของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้ ไม่ได้รับการเปิดเผยโดยผู้ขอรับสิทธิบัตร ในแง่ของการค้นพบยาการแทนที่ลักษณะนี้อาจคาดหมายได้เนื่องจากหมู่นั้นเช่น -OH, -S(O)<sub>2</sub> จะถือว่าเป็น “จุดฟาร์มาโคฟอร์ (pharmacophore)” ที่เป็นไปได้ที่มีความแตกต่างกันที่ถูกรวมไว้ (เอกสารหมายเลข 5 หน้าที่ 150)

ในทางกลับกัน วงแหวนไซโคลโพรเพนมักใช้เป็นหมู่แทนที่สำหรับหมู่อัลคิลเพื่อเพิ่มความแข็งแรง, เพิ่มความคงตัว และลดการเกิดผลนอกเป้าหมาย ตามลักษณะที่มันมีระนาบร่วมของคาร์บอนสามตัว, พันธะ C-C เล็ก, บางลักษณะ sp<sup>2</sup> ของพันธะ C-C และพันธะ C-H เล็ก และแข็งแรงกว่าสิ่งเหล่านี้ในอัลเคน ส่วนนี้ถูกใช้เป็นกลยุทธ์ที่หลากหลายเพื่อนำไปสู่ต้นแบบการทดลองทางคลินิก โดยส่วนใหญ่เพื่อปรับปรุงชีวปริมาณออกฤทธิ์ ดังนั้น การกระทำการดัดแปลงสารประกอบ IIa/IIb จากคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้เป็นที่ประจักษ์สำหรับบุคคลผู้มีความชำนาญในศิลปวิทยาการ

สรุปได้ว่า สิ่งที่ได้ถูกเปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 1-3 ทำให้สารประกอบตามข้อถ้อยสิทธิ 25 และ 26 ไม่มีขั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น

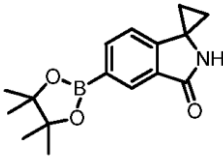
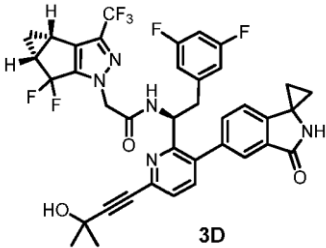
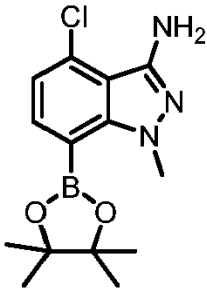
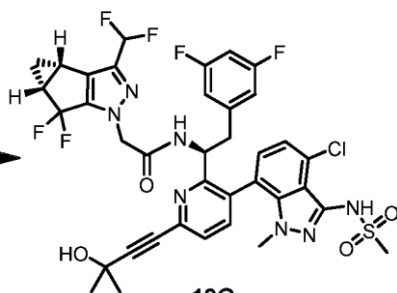
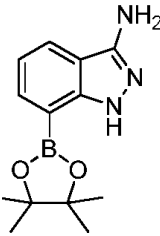
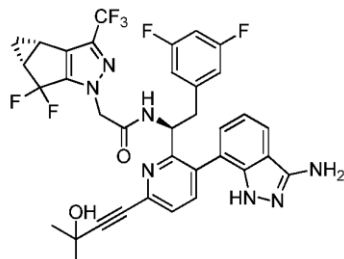
1.2.3) สารประกอบตามรายละเอียดของสาระสำคัญของการประดิษฐ์ซึ่งได้มีการขอถ้อยสิทธิตามข้อถ้อยสิทธิ 53 (อินเทอร์มีเดียตหลัก)

จากข้อถ้อยสิทธิ 53 ที่กล่าวถึงอินเทอร์มีเดียตสังเคราะห์สองตัวเพื่อได้สารประกอบ Ib และ IIb ที่คล้ายคลึงกับสิ่งเหล่านี้ที่ได้เปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 1 และความแตกต่างระหว่างพวกมันสะท้อนถึงการปรับเปลี่ยนตามปกติในปฏิบัติการเคมีอินทรีย์ อินเทอร์มีเดียตจะถูกปรับเปลี่ยนตามสารประกอบที่จะได้รับ ในตารางที่ 4 ตัวอย่างเล็กน้อยของอินเทอร์มีเดียตกับสารประกอบตามลำดับของมันที่ได้รับ (จากเอกสารหมายเลข

1 และอินเทอร์มีเดียตที่ได้สารประกอบ Ia และ IIa จากคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้อีกด้วย) จะได้รับการอธิบาย

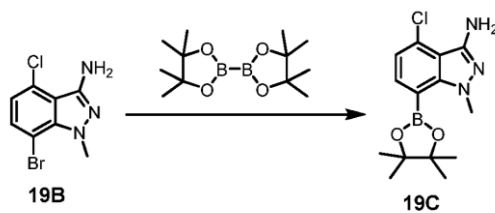
ตารางที่ 4: อินเทอร์มีเดียตสำหรับการสังเคราะห์และสารประกอบตามลำดับของมันที่ได้รับจากคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้และจากเอกสารหมายเลข 1

| อินเทอร์มีเดียต                                                                                                                                                                                                                                                 | สารประกอบที่จะได้รับ                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <div data-bbox="204 548 438 750"> </div> <div data-bbox="188 761 542 817"> <p>คำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านฉบับนี้</p> </div> <div data-bbox="191 1176 430 1355"> </div> <div data-bbox="188 1366 542 1422"> <p>คำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านฉบับนี้</p> </div> | <div data-bbox="813 616 1125 907"> <p>(Ia)</p> </div> <div data-bbox="813 952 1125 1243"> <p>(IIa)</p> </div> <div data-bbox="790 1254 1029 1310"> <p>คำขอรับสิทธิบัตรฉบับนี้</p> </div> |
| <div data-bbox="191 1545 438 1724"> </div> <div data-bbox="188 1736 638 1792"> <p>ตัวอย่างที่ 1, เอกสารหมายเลข 1, หน้าที่ 132</p> </div>                                                                                                                        | <div data-bbox="798 1523 1045 1758"> <p>1B</p> </div>                                                                                                                                    |

| อินเทอร์มีเดียต                                                                                                                                                                    | สารประกอบที่จะได้รับ                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p style="text-align: center;"><b>3C</b></p> <p>ตัวอย่างที่ 3, เอกสารหมายเลข 1, หน้า 133</p>     |  <p style="text-align: center;"><b>3D</b></p>    |
|  <p style="text-align: center;"><b>19C</b></p> <p>ตัวอย่างที่ 19, เอกสารหมายเลข 1, หน้า 150</p>   |  <p style="text-align: center;"><b>19G</b></p>   |
|  <p style="text-align: center;"><b>29A</b></p> <p>ตัวอย่างที่ 29, เอกสารหมายเลข 1, หน้า 163</p> |  <p style="text-align: center;"><b>29B</b></p> |

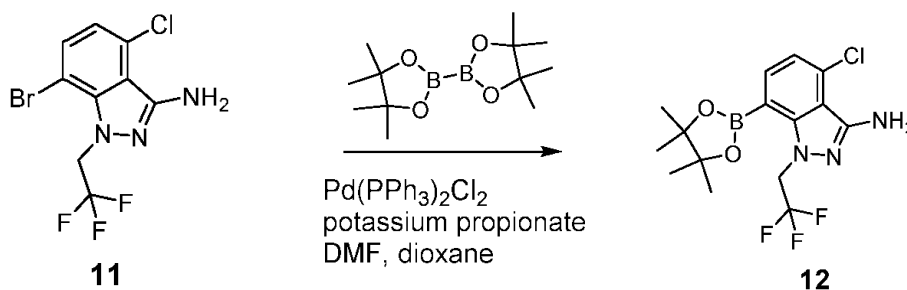
การเตรียมชนิดเหล่านี้ของสารประกอบยังได้ถูกเปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 1 ที่มีการใช้ DMF, Dioxane, potassium acetate และ  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (หน้าที่ 151, ย่อหน้า 0440, เอกสารหมายเลข 1) (ดูรูปที่ 5) ออร์การโนโบรอนเป็นที่รู้จักกันดีในปฏิกิริยาควบของคาร์บอน-คาร์บอน สำคัญต่อขั้นตอนการเปลี่ยนโลหะในปฏิกิริยาซูกุจิ

จากเอกสารหมายเลข 1:

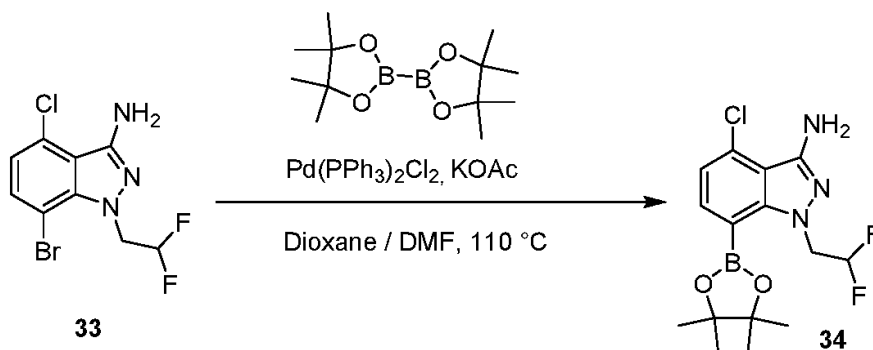


ตัวอย่างที่ 19, หน้า 150-151

เอกสารคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านฉบับนี้:



ตัวอย่างที่ 2, หน้า 81



ตัวอย่างที่ 7, หน้า 93

รูปที่ 5. การเตรียมอินเทอร์มีเดียตในเอกสารหมายเลข 1 และ คำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้าน

ดังนั้น การปรับเปลี่ยนอินเทอร์มีเดียตตามสารประกอบเพื่อให้ได้มา ด้วยการปรับเปลี่ยนเพียงเล็กน้อย เป็นที่ประจักษ์โดยง่ายแก่บุคคลผู้มีความชำนาญในศิลปวิทยาการ ดังแสดงไว้ในรูปที่ 5 อินเทอร์มีเดียตจากคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้แสดงหมู่ไฮโดรเจนหรือไฮดรอกซิลแทนที่หมู่เมทิล ตามในเอกสารหมายเลข 1 ตามที่ได้อธิบายไว้ในหัวข้อก่อนหน้า, ฟลูออรีน (fluorine) ได้ถูกนำมาใช้อย่างกว้างขวางในเคมีของยาเนื่องจากลักษณะเฉพาะที่ช่วยให้ไขมันเป็น bioisostere ของหมู่ไฮโดรเจน และหมู่ไฮดรอกซิล พันธะ

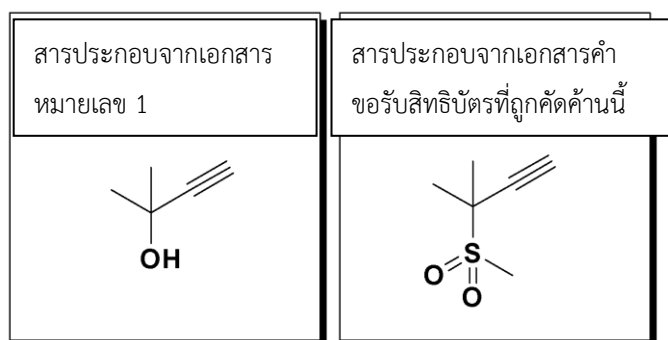
ลงชื่อ.....ผู้คัดค้าน

C-F มีความแข็งแรงมากกว่าพันธะ C-H, จึงเพิ่มความคงตัวทางเคมีและความคงตัวของ การเผาผลาญ (metabolic stability) ของโมเลกุล และมันยังเกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาต่อต้านกับเป้าหมายที่ได้รับการปรับปรุงให้ดีขึ้น และโปรไฟล์เภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่ได้รับการปรับปรุงของยา (เอกสารหมายเลข 4, ทบทวนหน้าที่ 32-33) ยกตัวอย่างเช่น หมู่ไตรฟลูออโรเมทิลแทนที่เมทิลในออกซาไดอะโซลโมอีตี (oxadiazole moiety) ในสารประกอบเพลโคนาริล (pleconaril) เพิ่มสัมประสิทธิ์การจับกับโปรตีนโครงสร้างพิกอร์นาไวรัสแคปซิด และความคงตัวของ การเผาผลาญ (metabolic stability) ของโมเลกุล (ได้ถูกทบทวนไว้ในเอกสารหมายเลข 4, หน้าที่ 34-35, รูปที่ 3.3) ดังนั้น ชนิดของการแทนที่นี้จึงเป็นศาสตร์แห่งศิลป์สำหรับกลยุทธ์ในการค้นพบยา

สรุปได้ว่า จากสิ่งที่ได้เปิดเผยไว้แล้วในเอกสารหมายเลข 1 และ 4 บุคคลผู้มีความชำนาญในศิลปวิทยาการสามารถที่จะทำให้ได้มาซึ่งการผลิตสารประกอบที่เปิดเผยไว้ในข้อถ้อยสิทธิ 53 ดังนั้น จึงถือได้ว่าขาดขั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น

1.2.4) สารประกอบตามรายละเอียดของสาระสำคัญของการประดิษฐ์ซึ่งได้มีการขอถ้อยสิทธิตามข้อถ้อยสิทธิ 55 (อินเทอร์มีเดียตหลัก)

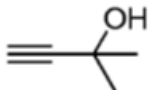
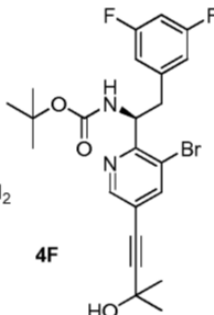
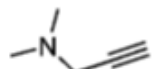
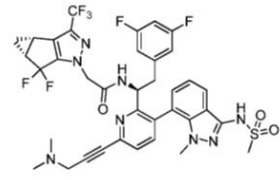
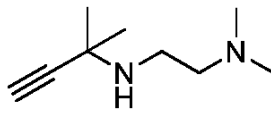
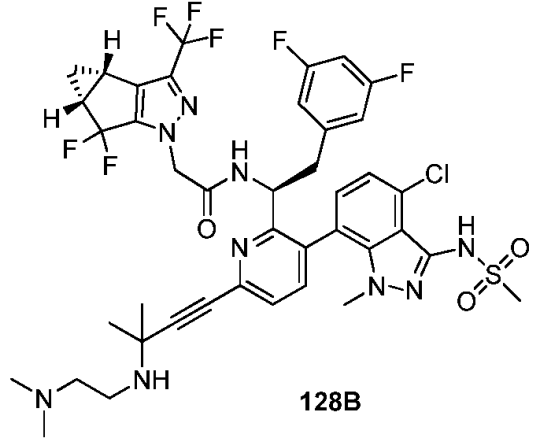
ในข้อถ้อยสิทธิ 55 ผู้ขอรับสิทธิบัตรพยายามที่จะคุ้มครองอินเทอร์มีเดียตสังเคราะห์ (synthetic intermediate) เป็นพิเศษสำหรับการได้รับสารประกอบ Ib และ IIb อัลคินิลอินเทอร์มีเดียต (alkynyl intermediate) นี้คล้ายคลึงกับอินเทอร์มีเดียตสังเคราะห์ (synthetic intermediates) ที่ได้เปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 1 เรียบร้อยแล้ว (ดังแสดงไว้ในรูปที่ 6)

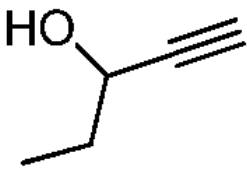
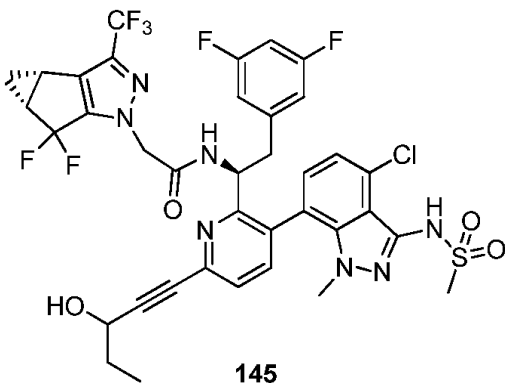
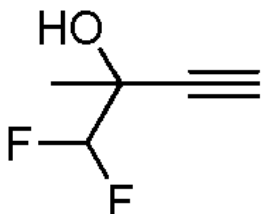
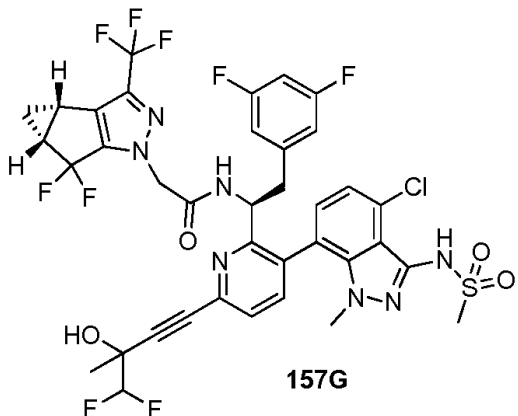
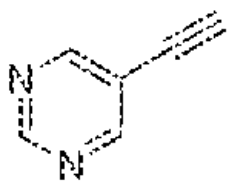
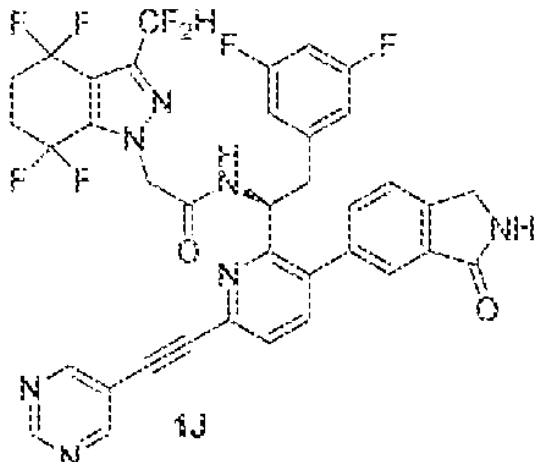


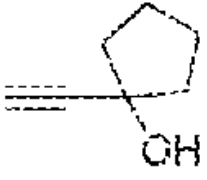
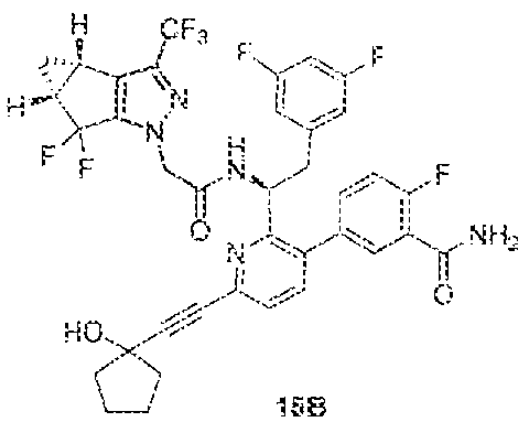
รูปที่ 6 การเปรียบเทียบระหว่างอินเทอร์มีเดียตสังเคราะห์ (synthetic intermediates) ระหว่างเอกสารหมายเลข 1 และ ข้อถ้อยสิทธิ 55 ของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้

เอกสารหมายเลข 1 และเอกสารหมายเลข 2 ได้เปิดเผยอัลคินิลอินเทอร์มีเดียต (alkynyl intermediates) ที่เหมือนกันเพื่อได้สารประกอบที่สอดคล้องกันอย่างสำคัญ และอินเทอร์มีเดียตเหล่านี้จะถูกปรับเปลี่ยนตามสารประกอบเพื่อได้สารดังแสดงไว้ในตารางที่ 5

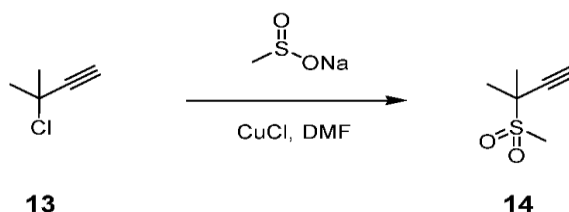
ตารางที่ 5: อัลไคโนลอินเทอร์มีเดียต (Alkynyl Intermediates) และสารประกอบตามลำดับของมันที่ได้รับจากเอกสารหมายเลข 1 และเอกสารหมายเลข 2

| อัลไคโนลอินเทอร์มีเดียต (Alkynyl Intermediate)                                                                                     | สารประกอบที่ได้รับ                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>เอกสารหมายเลข 1: หน้าที่ 135</p>              |  <p>4F</p>     |
| <p>เอกสารหมายเลข 1 หน้าที่ 193</p>                |  <p>61B</p>   |
| <p>เอกสารหมายเลข 1 หน้าที่ 260</p>  <p>128A</p> |  <p>128B</p> |

| อัลไคนิลอินเทอร์มีเดียต (Alkynyl Intermediate)                                                                         | สารประกอบที่ได้รับ                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>เอกสารหมายเลข 1 หน้าที่ 280</p>    |  <p><b>145</b></p>   |
| <p>เอกสารหมายเลข 1 หน้าที่ 294</p>   |  <p><b>157G</b></p> |
| <p>เอกสารหมายเลข 2 หน้าที่ 100</p>  |  <p><b>1J</b></p>  |

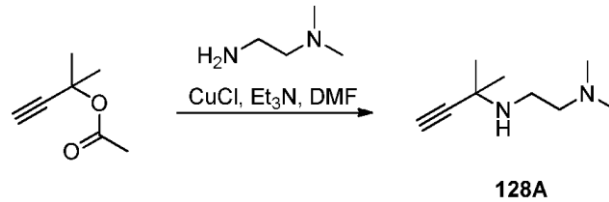
| อัลไคนิลอินเทอร์มีเดียต (Alkynyl Intermediate)                                                                       | สารประกอบที่ได้รับ                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>เอกสารหมายเลข 2 หน้าที่ 117</p>  |  <p style="text-align: center;"><b>158</b></p> |

คำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านฉบับนี้เปิดเผยการเตรียมอินเทอร์มีเดียตนี้ในตัวอย่างที่ 3 (สารประกอบ 14, หน้าที่ 82) เริ่มต้นจาก 3-Chloro-3-methyl-1-butyne, ที่มีการเติม sodium methanesulfinate และ Copper(I) chloride ใน DMF (dimethylformamide) (รูปที่ 7) 3-Chloro-3-methyl-1-butyne ได้มีการใช้อย่างแพร่หลายสำหรับการอัลคิลเลชันของสารประกอบที่แตกต่างกัน ยกตัวอย่างเช่น กล่าวถึงหน้าที่ 29-30 ในเอกสารหมายเลข 6 (หน้าที่ 29-30)



รูปที่ 7. การเตรียมสารประกอบ 14 ในเอกสารที่ถูกคัดค้านฉบับนี้

ยิ่งไปกว่านั้น ปฏิกริยาที่คล้ายคลึงกันได้ถูกเปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 1 สำหรับการเตรียมอินเทอร์มีเดียตที่เหมือนกัน (สารประกอบ 128A) เริ่มต้นจาก 2-methylbut-3-yn-2-yl acetate ที่มีการเติม N,N-dimethylethylenediamine, triethylamine และ copper chloride ใน DMF (หน้าที่ 260), รูปที่ 8



รูปที่ 8. การเตรียมอินเทอร์มีเดียต 128A ในเอกสารหมายเลข 1 (หน้าที่ 260)

ดังนั้น การปรับเปลี่ยนอินเทอร์มีเดียตตามสารประกอบเพื่อให้ได้มา ด้วยการดัดแปลงเพียงเล็กน้อยจึงเป็นที่ประจักษ์โดยง่ายแก่บุคคลผู้มีความชำนาญในศิลปวิทยาการ การทำปฏิกิริยาและวัสดุตั้งต้นที่ถูกนำมาใช้ในคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้เพื่อได้สารประกอบ 14 เป็นที่รู้จักกันดีในวงการ

สรุปได้ว่า จากสิ่งที่เปิดเผยไว้แล้วในเอกสารหมายเลข 1 และเอกสารหมายเลข 6 เป็นสิ่งที่บุคคลผู้มีความชำนาญในศิลปวิทยาการจะได้มาเพื่อผลิตสารประกอบที่เปิดเผยไว้ในข้อถ้อยสิทธิ 55 ดังนั้น จึงขาดชั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น

### 1.3) ขาดการเปิดเผยที่เพียงพอ

1.3.1) เกี่ยวกับหลักฐานที่เกี่ยวข้องกับแฉะเรียนท์ HIV ที่ดื้อต่อยา ตามรายละเอียดของสาระสำคัญของการประดิษฐ์ซึ่งได้มีการขอถ้อยสิทธิตามข้อถ้อยสิทธิ 1, 2, 25, 26

คำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้ เน้นกรณีต่อการรักษาที่มีอยู่ที่เป็นปัญหาสำคัญในการต่อสู้กับ HIV:

“อย่างไรก็ตาม การรักษาเหล่านี้สามารถทำให้เกิดการปรากฏออกมาของสายพันธุ์ HIV ซึ่งต่อการบำบัดล่าสุด (Taiwo, B., *International Journal of Infectious Diseases* 2009, 13:552-559; Smith, R. J., และคณะ., *Science* 2010, 327:697-701) ดังนั้น, มีความต้องการรีบด่วนเพื่อค้นพบสารต่อต้านเรโทรไวรัสโรลใหม่ซึ่งออกฤทธิ์ต่อต้านแฉะเรียนท์ HIV ที่ดื้อต่อยาที่ปรากฏขึ้น” (หน้าที่ 1 บรรทัดที่ 22 จากคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้)

ในประกาศโฆษณา ไม่มีการทดสอบยืนยันที่เกี่ยวข้องกับสารประกอบที่ขอถ้อยสิทธิไว้ในข้อถ้อยสิทธิ 1, 2, 25 และ 26 ที่พิสูจน์ได้ว่ามีฤทธิ์ต่อสายพันธุ์ที่ดื้อยาที่เป็นที่รู้จักกัน ดังนั้น เอกสารนี้ขาดรายละเอียดที่เพียงพอที่จะแก้ปัญหาดังเทคนิคที่ได้เน้นย้ำ ไม่เป็นไปตามมาตรา 17 ของพระราชบัญญัติสิทธิบัตร พ.ศ. 2522 และแก้ไขเพิ่มเติม

## 2) องค์ประกอบ

ตามรายละเอียดของสาระสำคัญของการประดิษฐ์ซึ่งได้มีการขอถือสิทธิตามข้อถือสิทธิ 3-8; 23, 27-32; 34-38; 47-52; 56-73; 74, 75

ข้อถือสิทธิเกี่ยวข้องกับองค์ประกอบทางเภสัชกรรมที่กล่าวถึงองค์ประกอบที่ประกอบด้วย ปริมาณที่มีประสิทธิผลทางการรักษาของสารประกอบ Ia/Ib และสารเพิ่มปริมาณ (excipient) ที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมลำพัง ตามที่ขอถือสิทธิไว้ในข้อถือสิทธิ 3, 34 หรือในการรวมกับสารทางการรักษาอื่นๆ ตามที่ขอถือสิทธิไว้ในข้อถือสิทธิ 4-8, 23, 28-32 สำหรับสูตรตำรับที่ไม่ผ่านทางเดินอาหาร (parenteral formulation) ตามที่ขอถือสิทธิไว้ในข้อถือสิทธิ 34-38, 56-73 และสูตรตำรับสำหรับให้ทางปาก ตามที่ขอถือสิทธิไว้ในข้อถือสิทธิ 74 และข้อถือสิทธิ 75 ครอบคลุมทั้งสูตรตำรับที่สารประกอบเป็นเกลือโซเดียม ซึ่งพบว่า **คำขอรับสิทธิบัตรดังกล่าวขาดความใหม่และขั้นการประดิษฐ์ ดังนี้**

### 2.1) ขาดความใหม่

2.1.1) องค์ประกอบทางเภสัชกรรม ตามรายละเอียดของสาระสำคัญของการประดิษฐ์ซึ่งได้มีการขอถือสิทธิตามข้อถือสิทธิ 3 และ 34

จากที่ขอถือสิทธิในข้อถือสิทธิ 3 และ 34 ที่กล่าวถึงองค์ประกอบทางเภสัชกรรมที่ประกอบด้วย ปริมาณที่มีประสิทธิผลทางการรักษาของสารประกอบ Ia/Ib หรือ IIa/IIb ตามลำดับ หรือเกลือที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมของมัน, และสารเพิ่มปริมาณ (excipient) ที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรม

ตามรายละเอียดในหัวข้อ 7.1.1 สารประกอบ Ia/Ib และ IIa/IIb ได้ถูกเปิดเผยไว้ก่อนหน้านี้แล้ว ในเอกสารหมายเลข 1 (สูตรแบบมาร์คุช IIId) และเอกสารหมายเลข 2 (สูตรแบบมาร์คุช I), และดังนั้นพวกมันขาดความใหม่ เอกสารหมายเลข 1 และเอกสารหมายเลข 2 ยังอ้างถึงองค์ประกอบทางเภสัชกรรมที่ประกอบด้วยสารประกอบที่อ้างถึง หรือเกลือที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมของมัน และตัวพาที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรม (ข้อถือสิทธิ 47 จากเอกสารหมายเลข 1 และข้อถือสิทธิ 53 จากเอกสารหมายเลข 2) ดังนั้น **องค์ประกอบที่อ้างสิทธิในข้อถือสิทธิ 3 และ 34 ของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้จึงขาดความใหม่**

2.1.2) เกลือ ตามรายละเอียดของสาระสำคัญของการประดิษฐ์ซึ่งได้มีการขอถือสิทธิตามข้อถือสิทธิ 75)

จากที่ขอถือสิทธิในข้อถือสิทธิ 75 ที่กล่าวถึงทั้งสูตรตำรับสำหรับให้ทางปากหรือสูตรตำรับที่ไม่ผ่านทางเดินอาหาร (parenteral) (ข้อถือสิทธิ 47-52; 56-74) ที่สารประกอบจะถูกนำเสนอเป็นเกลือโซเดียม ตามรายละเอียดในหัวข้อ 7.1.1 สารประกอบ Ia/Ib และ IIa/IIb ได้ถูกเปิดเผยไว้ก่อนหน้านี้ในเอกสารหมายเลข 1 (สูตรแบบมาร์คุช IIId) และเอกสารหมายเลข 2 (สูตรแบบมาร์คุช I) และดังนั้นพวกมันจึงขาดความใหม่

เอกสารหมายเลข 1 เปิดเผยในรายละเอียดการประดิษฐ์ (หน้าที่ 26-27) คำนิยามสำหรับ “เกลียวและไฮดรอต” ซึ่งระบุว่า “เกลียวที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรม” อาจหมายถึงบรรดาเกลียวอื่น หรือหมายถึงเกลียวโซเดียมของสารประกอบ ดังต่อไปนี้:

“[0056] “เกลียวที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรม” กล่าวถึงเกลียวของสารประกอบที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมและ ที่มี (หรือแปลงเป็นรูปที่มีก็ได้) ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่ต้องการของสารประกอบหลัก เกลียวที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรม โดยทั่วไปถือว่าปลอดภัย และเหมาะสมสำหรับการใช้โดยปราศจากพิษที่มากเกินไป, การระคายเคือง, การตอบสนองต่อการแพ้ และสิ่งที่คล้าย, ได้สัดส่วนกับอัตราส่วนผลประโยชน์/ความเสี่ยงที่สมเหตุสมผล ตัวอย่างของ “เกลียวที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรม” ของสารประกอบที่ถูกเปิดเผยไว้ในที่นี้ ประกอบด้วยเกลียวที่ได้มาจากด่างที่เหมาะสม เช่น โลหะอัลคาไล (ยกตัวอย่างเช่น โซเดียม), โลหะอัลคาไลเอิร์ท (ยกตัวอย่างเช่น แมกนีเซียม), แอมโมเนียม และ NX4+ (ที่ซึ่ง X คือ Ci-C4 alkyl)” (เอกสารหมายเลข 1, หน้าที่ 26)

ดังนั้น สาระสำคัญของการประดิษฐ์ซึ่งได้มีการขอถือสิทธิตามข้อถือสิทธิ 75 จึงขาดความใหม่

## 2.2) ขาดขั้นการประดิษฐ์

2.2.1) สูตรตำรับที่ไม่ผ่านทางเดินอาหาร (parenteral formulation) ตามรายละเอียดของสาระสำคัญของการประดิษฐ์ซึ่งได้มีการขอถือสิทธิตามข้อถือสิทธิ 47-52; 56-73

ข้อถือสิทธิเกี่ยวข้องกับสูตรตำรับที่ไม่ผ่านทางเดินอาหาร (parenteral formulation) (สำหรับการบริหารเข้าใต้ผิวหนัง (SC) และการบริหารเข้ากล้ามเนื้อ (IM) ) ที่จัดให้มีสารเพิ่มปริมาณ (excipient) ที่แตกต่างที่ถูกนำมาใช้ ตามที่อธิบายไว้ในตารางที่ 6 ประกอบด้วย น้ำเกลือ, poloxamer, N-methyl-2-pyrrolidone, dimethyl sulfoxide, น้ำ, แอลกอฮอล์, โพลีเอทิลีนไกลคอล และ โซเดียมไฮดรอกไซด์

ตารางที่ 6: สารเพิ่มปริมาณ (excipients) ที่ถูกนำมาปรับใช้ในสูตรตำรับที่ไม่ผ่านทางเดินอาหาร (parenteral formulation) และสัดส่วนของพวกมันในคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้

| สูตรตำรับที่ไม่ผ่านทางเดินอาหาร (parenteral formulation)                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| องค์ประกอบ คือสูตรตำรับที่ไม่ผ่านทางเดินอาหาร (parenteral formulation) (ข้อถือสิทธิ 47)                                                                                                                                                                                                                                           |
| สูตรตำรับประกอบด้วยน้ำเกลือ (ข้อถือสิทธิ 50)                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| สูตรตำรับประกอบด้วย poloxamer (ข้อถือสิทธิ 51): <ul style="list-style-type: none"> <li>poloxamer 338 (ข้อถือสิทธิ 52)</li> <li>poloxamer 188 (ข้อถือสิทธิ 56) ในความเข้มข้นที่เป็นไปได้ดังต่อไปนี้: ประมาณ 1 % ถึงประมาณ 10% (ข้อถือสิทธิ 57), ประมาณ 1 % ถึงประมาณ 3% (ข้อถือสิทธิ 58) หรือประมาณ 2% (ข้อถือสิทธิ 59)</li> </ul> |
| สูตรตำรับประกอบด้วย N-methyl-2-pyrrolidone หรือ ประกอบด้วย N-methyl-2-pyrrolidone เป็นหลัก (ข้อถือสิทธิ 60/61)                                                                                                                                                                                                                    |
| สูตรตำรับประกอบด้วย dimethyl sulfoxide หรือ dimethyl sulfoxide เป็นหลัก (ข้อถือสิทธิ 62/63)                                                                                                                                                                                                                                       |

ลงชื่อ.....ผู้คัดค้าน

| สูตรตำรับที่ไม่ผ่านทางเดินอาหาร (parenteral formulation)                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| สูตรตำรับประกอบด้วยน้ำ (ข้อถ้อยสิทธิ 64)                                                                                                                                                                                                                   |
| สูตรตำรับประกอบเพิ่มเติมด้วยแอลกอฮอล์: เอทานอล (ข้อถ้อยสิทธิ 65/66)                                                                                                                                                                                        |
| สูตรตำรับประกอบเพิ่มเติมด้วย โพลีเอทิลีนไกลคอล: น้ำหนักโมเลกุลเฉลี่ยประมาณ 200 g/mol (ข้อถ้อยสิทธิ 67/68)                                                                                                                                                  |
| ประกอบเพิ่มเติมด้วยเบสอินทรีย์: โซเดียมไฮดรอกไซด์ (ข้อถ้อยสิทธิ 69/70)                                                                                                                                                                                     |
| สูตรตำรับประกอบด้วยประมาณ 5% ถึง ประมาณ 20% เอทานอล, ประมาณ 5% ถึงประมาณ 20% น้ำ และประมาณ 60% ถึงประมาณ 90% โพลีเอทิลีนไกลคอล 200 (ข้อถ้อยสิทธิ 71)                                                                                                       |
| สูตรตำรับที่ไม่ผ่านทางเดินอาหาร (parenteral formulation) ของข้อถ้อยสิทธิ 47-49, และ 64-71, ที่ซึ่ง สูตรตำรับ ประกอบด้วยประมาณ 10% ถึงประมาณ 15% เอทานอล, ประมาณ 10% ถึงประมาณ 15% น้ำ และประมาณ 70% ถึง ประมาณ 80% โพลีเอทิลีนไกลคอล 200 (ข้อถ้อยสิทธิ 72) |
| สูตรตำรับที่ไม่ผ่านทางเดินอาหาร (parenteral formulation) ของข้อถ้อยสิทธิ 47-49, และ 64-72 ที่ซึ่งสูตรตำรับ ประกอบด้วยประมาณ 10% เอทานอล, ประมาณ 12% น้ำ และประมาณ 78% โพลีเอทิลีนไกลคอล 200 (ข้อถ้อยสิทธิ 73)                                              |

ผู้ยื่นคำขอระบุในหน้าที่ 53 ของจำนวน 111 หน้า (เอกสารคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกยื่นคำคัดค้านฉบับนี้):

“ในบางรูปแบบ สูตรที่เหมาะสมสำหรับการดำเนินการให้ภายนอกลำไส้ (เช่น การดำเนินการให้ภายในกล้ามเนื้อ (IM) และได้ผิวหนัง (SC)) จะรวมทั้งหนึ่งหรือมากกว่าเดิมเนื้อมา ส่วนเดิมเนื้อมาน่าจะเข้ากันได้กับส่วนประกอบอื่นๆ ของสูตร และไม่เป็นพิษทางสรีรวิทยาต่อผู้รับของสิ่งดังกล่าว ตัวอย่างของส่วนเดิมเนื้อมาที่เหมาะสมเป็นที่ทราบกันดีต่อผู้ชำนาญการในศิลปะวิทยาการของสูตรตำรับภายนอกลำไส้และอาจถูกพบเช่น, ใน Handbook of Pharmaceutical Excipients (eds. Rowe, Sheskey & Quinn), 6th edition 2009”

เอกสารหมายเลข 12 คือ “handbook of pharmaceutical excipients” ที่ซึ่งบุคคลผู้มีความชำนาญในศิลปะวิทยาการจะสามารถพิจารณาโมโนกราฟของสารเฉพาะและบทบาทที่เป็นไปได้ของพวกมันในการเป็นสารเพิ่มปริมาณ (excipients) (ซึ่งในคำขอนี้ผู้ขอแปลว่าส่วนเดิมเนื้อมา) สำหรับสูตรตำรับทางเภสัชกรรมที่แตกต่างกันตามที่อธิบายไว้ในตารางที่ 7 นั้น สารที่อ้างไว้ในคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้ได้ถูกเปิดเผยไว้เรียบร้อยแล้วในศาสตร์แห่งศิลปะสำหรับการพัฒนาสูตรตำรับที่ไม่ผ่านทางเดินอาหาร (parenteral formulations)

ตารางที่ 7: สารและคำขอรับสิทธิบัตรของพวกมัน เป็นสารเพิ่มปริมาณ (excipients) สำหรับสูตรตำรับที่ไม่ผ่านทางเดินอาหาร (parenteral formulations)

| สาร       | คำขอรับสิทธิบัตรในการตั้งสูตรตำรับทางเภสัชกรรม หรือเทคโนโลยี                                                                         | หน้าที่ |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| Poloxamer | “Poloxamers are nonionic polyoxyethylene–polyoxypropylene copolymers used primarily in pharmaceutical formulations as emulsifying or | 535-537 |

| สาร                    | คำขอรับสิทธิบัตรในการตั้งสูตรตำรับทางเภสัชกรรม หรือเทคโนโลยี                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | หน้าที่ |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
|                        | <p>solubilizing agents.(1–8)”</p> <p>“Poloxamers are used as emulsifying agents in intravenous fat emulsions,...”</p> <p>“More recently, poloxamers have found use in drug-delivery systems.(9–14)”</p> <p><u>Regulatory status:</u> “Included in the FDA Inactive Ingredients Guide (IV injections; inhalations, ophthalmic preparations; oral powders, solutions, suspensions, และ syrups; topical preparations). Included in nonparenteral medicines licensed in the UK. Included in the Canadian List of Acceptable Non-medicinal Ingredients.”</p> |         |
| N-methyl-2-pyrrolidone | <p>Pyrrolidones such as 2-pyrrolidone and N-methylpyrrolidone (see Section 17) are mainly used as <b>solvents in veterinary injections</b>.(1,2) They have also been suggested for use in human pharmaceutical formulations as <b>solvents in parenteral</b>, oral, and topical applications. In topical applications, pyrrolidones appear to be effective penetration enhancers.(1–7) Pyrrolidones have also been investigated for their <b>application in controlled- release depot formulations</b>.(8)”</p>                                         | 633     |
| dimethyl sulfoxide     | <p>“Dimethyl sulfoxide has also been used in the formulation of an injection containing allopurinol.(7) It has also been investigated for use in an experimental parenteral preparation for the treatment of liver tumors.(8)”</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 250     |
| โพลีเอทิลีนไกลคอล      | <p>“Polyethylene glycols (PEGs) are widely used in a variety of pharmaceutical formulations including parenteral, topical, ophthalmic, oral, และ rectal preparations.”</p> <p>“In concentrations up to approximately 30% v/v, PEG 300 และ PEG 400 have been used as the vehicle for parenteral dosage forms.”</p> <p>“In parenteral products, the maximum recommended concentration of PEG 300 is approximately 30% v/v as</p>                                                                                                                          | 545-549 |

| สาร | คำขอรับสิทธิบัตรในการตั้งสูตรตำรับทางเภสัชกรรม หรือเทคโนโลยี                                                                                                                                                                                                                                                                          | หน้าที่ |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
|     | <p>hemolytic effects have been observed at concentrations greater than about 40% v/v.”</p> <p>Regulatory status: “Included in the FDA Inactive Ingredients Guide (dental preparations; IM และ IV injections; ophthalmic preparations; oral capsules, solutions, syrups, และ tablets; rectal, topical, และ vaginal preparations).”</p> |         |

แหล่งข้อมูล: เอกสารหมายเลข 12

เอกสารหมายเลข 1-3 ยังเปิดเผยองค์ประกอบ (parenteral) ที่ประกอบด้วยสารประกอบของพวกมัน (นั่นคือ III d เป็นต้น) ตามที่อธิบายไว้ในหัวข้อก่อนหน้านี้ สารประกอบจากคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้ขาดความใหม่และขาดขั้นการประดิษฐ์ที่เหนือกว่าสิ่งเหล่านี้ที่ได้เปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 1-3 เอกสารหมายเลข 1-3 ยังเปิดเผยสูตรตำรับยาฉีดสำหรับการบริหารที่ไม่ผ่านทางเดินอาหาร (parenteral) ดังแสดงต่อไปนี้ (หน้าที่ 347, เอกสารหมายเลข 1; หน้าที่ 219, เอกสารหมายเลข 2; หน้าที่ 575-576, เอกสารหมายเลข 3;) ในรูปที่ 9

| <u>(iv) Injection 1 (1 mg/ml)</u> | <u>mg/ml</u> |
|-----------------------------------|--------------|
| Compound X= (free acid form)      | 1.0          |
| Dibasic sodium phosphate          | 12.0         |
| Monobasic sodium phosphate        | 0.7          |
| Sodium chloride                   | 4.5          |
| 1.0 N Sodium hydroxide solution   |              |
| (pH adjustment to 7.0-7.5)        | q.s.         |
| Water for injection               | q.s. ad 1 mL |

| <u>(v) Injection 2 (10 mg/ml)</u> | <u>mg/ml</u> |
|-----------------------------------|--------------|
| Compound X= (free acid form)      | 10.0         |
| Monobasic sodium phosphate        | 0.3          |
| Dibasic sodium phosphate          | 1.1          |
| Polyethylene glycol 400           | 200.0        |
| 1.0 N Sodium hydroxide solution   |              |
| (pH adjustment to 7.0-7.5)        | q.s.         |
| Water for injection               | q.s. ad 1 mL |

รูปที่ 9: สูตรตำรับยาฉีดสำหรับการบริหารที่ไม่ผ่านทางเดินอาหารได้ถูกเปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 1, 2 และ 3

ผู้ขอรับสิทธิบัตรอ้างในรายละเอียดการประดิษฐ์ว่าสารแขวนตะกอนสามารถเป็นยาแขวนตะกอนที่มีอนุภาคขนาดไมโครหรือยาแขวนตะกอนที่มีอนุภาคขนาดนาโน (ย่อหน้า 00178, หน้าที่ 51) สูตรตำรับออกฤทธิ์เน้นหรือสูตรตำรับการปลดปล่อยแบบควบคุม เป็นที่รู้จักกันดีในศิลปวิทยาการเพื่อรักษาโรค เช่น

ลงชื่อ.....ผู้คัดค้าน

โรคมะเร็งหรือโรคติดเชื้อไวรัส แม้นิยา HIV, มีศิลปวิทยาการก่อนหน้ามากมายเหลือเฟือเพื่อที่กล่าวถึงโดยเฉพาะสูตรยาฉีดที่ออกฤทธิ์นาน

ดังแสดงไว้ในตารางที่ 8 เอกสารหมายเลข 7-11 กล่าวถึงสูตรตำรับยาฉีดแบบออกฤทธิ์เนิ่นของยาเอชไอวี like Nevirapine, Efavirenz, Rilpivirine และ Cabotageravir ที่รวมบางส่วนของสารเพิ่มปริมาณ (excipients) ที่นำมาใช้ในคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้

เอกสารหมายเลข 7 เปิดเผยองค์ประกอบที่มีอนุภาคไมโครหรืออนุภาคนาโนสำหรับการบริหารเข้าทางกล้ามเนื้อหรือเข้าทางใต้ผิวหนังเพื่อรักษาการติดเชื้อเอชไอวี ตามเอกสารหมายเลข 7 สูตรตำรับประกอบด้วย “โพลีเมอร์ I ของ TMC278” ในรูปอนุภาคขนาดไมโครหรืออนุภาคนาโน ที่มีสารดัดแปรพื้นผิวถูกดูดซับไปบนพื้นผิวของมัน, ถูกแขวนไว้ในตัวพาที่ละลายได้ในน้ำซึ่งเป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรม (ข้อถ้อยคำที่ 6, เอกสารหมายเลข 7) สารปรับแต่งพื้นผิวเฉพาะ เลือกได้จาก poloxamers (ย่อหน้า 0059, หน้าที่ 6, เอกสารหมายเลข 7) และองค์ประกอบที่ประกอบด้วย ตัวพาที่เป็นของเหลวที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรม ยกตัวอย่างเช่น น้ำที่ผ่านการฆ่าเชื้อเลือกผสมกับส่วนผสมอื่นๆ ที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรม เช่น สารช่วยแขวนตะกอน, บัฟเฟอร์, สารปรับพีเอช, สารกันเสีย, สารไอโซโทไนซ์ (ย่อหน้า 0067, หน้าที่ 6, เอกสารหมายเลข 7)

เอกสารหมายเลข 8 ยังเปิดเผยยาแขวนตะกอนที่มีอนุภาคนาโนของ Rilpivirine เป็นสูตรตำรับยาฉีดที่ออกฤทธิ์นานที่ถูกเตรียมขึ้นดังต่อไปนี้:

“ยาแขวนตะกอนที่มีอนุภาคนาโนแบบไอโซโทนิคที่ปราศจากเชื้อที่ประกอบด้วยอนุภาค rilpivirine ที่มีเส้นผ่านศูนย์กลาง 200 nm, ทำหน้าที่เป็นสูตรตำรับที่ออกฤทธิ์นาน ต่อไปนี้จะเรียกว่าเป็น rilpivirine ออกฤทธิ์นาน (LA) ถูกเตรียมขึ้นจาก NNRTI rilpivirine (4-[[4-[(2-cyanoethenyl)-2,6-dimethylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]-20 benzonitrile) (TMC278) ตามที่อธิบายไว้ก่อนหน้านี้ โดยการบดเปียก rilpivirine เบส, สารลดแรงตึงผิว และน้ำ สำหรับการฉีดภายใต้สภาวะปลอดเชื้อ (2) Poloxamer 338 (Pluronic F108), สารลดแรงตึงผิวแบบไม่มีประจุที่ชอบน้ำถูกนำมาใช้เพื่อเพิ่มการละลายและทำให้สารแขวนลอยคอลลอยด์เสถียรต่อการตกตะกอน (...) สารละลาย rilpivirine สำหรับฉีดเข้าหลอดเลือด (IV) ถูกเตรียมขึ้นที่ความเข้มข้น 1.25- mg/ml ใน 75% โพลีเอทิลีนไกลคอล 400/25% (vol/vol) น้ำที่ปราศจากเชื้อสำหรับการฉีด” (หน้าที่ 2043, เอกสารหมายเลข 8)

เอกสารหมายเลข 9 เปิดเผยอนุภาคนาโนที่ประกอบด้วยสารต้านเชื้อไวรัส Efavirenz สำหรับการบริหารที่ไม่ผ่านทางเดินอาหาร อนุภาคสร้างขึ้นจาก poly(-caprolactone) (PCL), Eudragit® RS 100 (RS โคโพลิเมอร์ของ ethyl acrylate, methyl methacrylate และ methacrylic acid เอสเทอร์ไพล์ด้วยหมู่ควอเตอร์นารีแอมโมเนียม) และส่วนผสมของพวกมัน เอกสารหมายเลข 10 ได้พัฒนาระบบขนส่งแบบไมเซลล์ผสมโพลิเมอร์โดยใช้ Poloxamer 407 และ Pluronic P123 สำหรับการเอนแคปซูเลชั่น Nevirapine

คำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ WO2016046786 (เอกสารหมายเลข 11) เปิดเผยองค์ประกอบแบบไม่ผ่านทางเดินอาหารชนิดออกฤทธิ์นานที่ประกอบด้วยตัวยับยั้งการเจริญเติบโตของไวรัส Cabotegravir และ/หรือ Rilpivirine และระบบของสารลดแรงตึงผิว ระบบของสารลดแรงตึงผิวถูกกำหนดเป็น:

“[0044] สำหรับวัตถุประสงค์ของการประดิษฐ์นี้ "ระบบของสารลดแรงตึงผิว" หมายถึงสูตรใดๆ ที่เหมาะสมสำหรับวัตถุประสงค์ทางเภสัชกรรมที่รวมสารลดแรงตึงผิวอย่างน้อยหนึ่งชนิด ยกตัวอย่างเช่น ระบบสารลดแรงตึงผิวที่สามารถนำมาใช้กับการประดิษฐ์นี้ที่อาจประกอบด้วย ส่วนประกอบเพิ่มเติม นอกเหนือจากสารลดแรงตึงผิว เช่น บัฟเฟอร์, โพลีเมอร์ (สำหรับอนุภาคยา), สารทำให้เปียก, สารทำให้คงตัว, ตัวปรับสภาพตึงตัว, และตัวทำละลาย เช่น น้ำ” (หน้าที่ 9, เอกสารหมายเลข 11)

สารลดแรงตึงผิวสามารถเป็น poloxamer, และ ใน poloxamer 338 ที่เหมาะสม (ข้อถ้อยสิทธิ 11, 12 ในเอกสารหมายเลข 11); สารทำให้คงตัวสามารถเป็นโพลีเอทิลีนไกลคอล (ข้อถ้อยสิทธิ 17, เอกสารหมายเลข 11) นอกจากนี้ เอกสารหมายเลข 11 ยังเปิดเผยว่า ในกรณีส่วนใหญ่ตัวพาที่ประกอบด้วยน้ำที่ปราศจากเชื้อ, แม้กระทั่งส่วนผสมอื่น, ยกตัวอย่างเช่น, เพื่อช่วยการละลาย, อาจรวมอยู่ด้วย สารละลายยัด หรือสารแขวนลอย ยกตัวอย่างเช่น อาจถูกเตรียมขึ้นในตัวพาที่ประกอบด้วยน้ำเกลือ, สารละลายกลูโคส หรือของผสมของน้ำเกลือและสารละลายกลูโคส (ย่อหน้า 00111, หน้าที่ 11, เอกสารหมายเลข 11) ยิ่งไปกว่านั้น ตัวทำละลายอินทรีย์ที่ถูกนำมาใช้ในสูตรตำรับจะเลือกได้จาก N-methyl pyrrolidone (NMP), dimethylsulfoxide (DMSO), dimethylformamide (DMF), dimethylacetamide (DMA) เป็นต้น (ย่อหน้า 0052, หน้าที่ 12, เอกสารหมายเลข 11)

**คำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้ไม่ได้เปิดเผยเทคนิคใดๆ ที่สามารถตีความได้ว่ามีขั้นตอนการประดิษฐ์เหนือศิลปะวิทยาการก่อนหน้า** ผู้ขอรับสิทธิบัตรเพียงรวมสารเพิ่มปริมาณ (excipients) ที่รู้จักกันโดยทั่วไปสำหรับยาที่ออกฤทธิ์นาน และจากนั้นนำเสนอในรายละเอียดการประดิษฐ์ ดังนั้น มันคาดได้ว่าบุคคลผู้มีความชำนาญในศิลปะวิทยาการจะได้มาซึ่งสูตรตำรับที่ไม่ผ่านทางเดินอาหาร (parenteral formulation) ที่ได้นำเสนอตามที่ได้อธิบายและสอนไว้แล้วในศาสตร์แห่งศิลป์

**ตารางที่ 8: ศาสตร์แห่งศิลป์ของสูตรยาฉีดในขอบเขตที่เกี่ยวข้องกับเอชไอวี**

| ศิลปะวิทยาการก่อนหน้า                                                                                  | ชื่อเรื่อง                                                                                              | วันที่ประกาศโฆษณา   | ความคิดเห็น                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| US20100189796<br>Sigrid Carl Maria<br>Stokbroekx (Janssen<br>Sciences Ireland UC)<br>(เอกสารหมายเลข 7) | Crystalline form of 4-[[4-[[4-(2-cyanoethenyl)-2,6-dimethylphenyl]amino]2pyrimidinyl]amino]benzonitrile | ธันวาคม<br>ค.ศ.2007 | คำขอรับสิทธิบัตรกล่าวถึง องค์ประกอบทางเภสัชกรรมของอนุภาคนาโนหรือไมโครที่ประกอบด้วยสารประกอบ TMC278 หรือ Rilpivirine สำหรับการบริหารเข้าทางกล้ามเนื้อหรือทางใต้ผิวหนัง องค์ประกอบยังประกอบด้วย ตัวตัดแปรพื้นผิวที่ถูกดูดซับบนพื้นผิวของมัน, ถูก |

ลงชื่อ.....ผู้คัดค้าน

| ศิลปวิทยาการก่อนหน้า                                                                              | ชื่อเรื่อง                                                                                                                                                                                    | วันที่ประกาศ<br>โฆษณา | ความคิดเห็น                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                   |                                                                                                                                                                                               |                       | แขวนลอยในตัวพาที่เป็นของเหลวที่เหมาะสมทางเภสัชกรรม                                                                                                      |
| Gerben van't Klooster, Eva Hoebe et. Al. Antimicrob. Agents Chemother. (เอกสารหมายเลข 8)          | Pharmacokinetics and Disposition of Rilpivirine (TMC278) Nanosuspension as a Long-Acting Injectable Antiretroviral Formulation                                                                | พฤษภาคม ค.ศ.2010      | เอกสารต้นฉบับเปิดเผยสูตรยาฉีดชนิดออกฤทธิ์นานของ Rilpivirine ที่มีสารลดแรงตึงผิว+น้ำสำหรับฉีด Poloxamer 338 (Pluronic F108) ถูกนำมาใช้เป็นสารลดแรงตึงผิว |
| Katia P. Seremeta, Diego A. Chiappetta, Alejandro Sosnik. Colloids และ Surfaces (เอกสารหมายเลข 9) | Poly( $\epsilon$ - caprolactone), Eudragit® RS 100 and poly ( $\epsilon$ - caprolactone)/Eudragit® RS 100 blend submicron particles for the sustained release of the antiretroviral efavirenz | กุมภาพันธ์ ค.ศ. 2013  | สูตรยาฉีดที่มีการปลดปล่อยต่อเนื่องของ efavirenz ที่มีอนุภาคขนาดนาโนของ Poly ( $\beta$ - caprolactone) และ Eudragit RS 100                               |
| Spreen WR, Magolis DA, Pottage JC Jr. Curr Opin HIV AIDS.                                         | Long-acting injectable antiretrovirals for HIV treatment and prevention                                                                                                                       | พฤศจิกายน ค.ศ. 2013   | บทความวิจารณ์ทั่วไปเกี่ยวกับสูตรตำรับยาฉีดแบบออกฤทธิ์เนิ่นสำหรับ Cabotegravir และ Rilpivirine                                                           |
| Neha Jindal, S.K. Mehta Colloids and Surfaces B: Biointerfaces (เอกสารหมายเลข 10)                 | Nevirapine loaded Poloxamer 407/Pluronic P123 mixed micelles: Optimization of formulation and in vitro evaluation                                                                             | มีนาคม ค.ศ. 2015      | การพัฒนาและการเพิ่มประสิทธิภาพของ Poloxamer 407/Pluronic P123 ตามสูตรยาฉีดของ Nevirapine                                                                |
| Landovitz RJ, Kofron R, McCauley M. Curr Opin HIV AIDS                                            | The Promise and Pitfalls of Long Acting Injectable Agents for HIV Prevention                                                                                                                  | มกราคม ค.ศ.2016       | บทความรีวิวสูตรตำรับยาฉีดแบบออกฤทธิ์เนิ่นสำหรับ Cabotegravir และ Rilpivirine                                                                            |
| WO2016046786 Glaxo Smithkline (เอกสารหมายเลข 11)                                                  | Long acting pharmaceutical compositions                                                                                                                                                       | มีนาคม ค.ศ. 2016      | เปิดเผยสูตรยาฉีดออกฤทธิ์นานสำหรับการรวมกันของยา HIV องค์ประกอบประกอบด้วย Poloxamer 338 (ข้อถ้อยสิทธิที่ 13); Polyethyleneglycol (ข้อถ้อย                |

| ศิลปวิทยาการก่อนหน้า | ชื่อเรื่อง | วันที่ประกาศ<br>โฆษณา | ความคิดเห็น                                                              |
|----------------------|------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------|
|                      |            |                       | สิทธิที่ 17) และ ยังเปิดเผย N-methyl pyrrolidone และ DMSO เป็นตัวทำละลาย |

ตามที่กล่าวมาจึงสรุปได้ว่า ได้มีการเปิดเผยและสอนไว้แล้วเกี่ยวกับสูตรตำรับที่ไม่ผ่านทางเดินอาหารโดยเอกสารหมายเลข 1-3, 7-11 จึงทำให้ข้อถ้อยสิทธิ 47-52; 56-73 ไม่มีความใหม่และขาดขั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น

2.2.2) สูตรตำรับสำหรับให้ทางปาก ตามรายละเอียดของสาระสำคัญของการประดิษฐ์ซึ่งได้มีการขอถ้อยสิทธิตามข้อถ้อยสิทธิ 74

คำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้ ยังขอถ้อยสิทธิสูตรตำรับสำหรับให้ทางปากแม้แสดงผล 72 วัน หลังจากการให้สุนัขรับประทานขนาด 7.5 มิลลิกรัม (ตามรูปที่ 13 ของคำขอที่ถูกคัดค้าน) ซึ่งไม่ได้มีการแสดงว่ามีขั้นการประดิษฐ์ที่ดียังไร และไม่ได้แสดงว่าได้มีการแก้ไขปัญหาทางเภสัชวิทยาใดๆ ที่ต่างจากเดิม แต่ผู้ขอรับสิทธิบัตรกลับเรียกร้องสิทธิในช่องว่างของสิทธิบัตรทั้งหมดโดยใช้สูตรต่างๆ ที่ปราศจากการแก้ไขปัญหาทางเภสัชวิทยาที่เป็นไปได้ และปราศจากการนำเสนอขั้นการประดิษฐ์ที่ชัดเจน

ผู้คัดค้านพบว่าเอกสารหมายเลข 1-3 ได้เปิดเผยองค์ประกอบสำหรับให้ทางปากที่ประกอบด้วยสารประกอบเหล่านี้ไว้แล้ว (นั่นคือ III d เป็นต้น) โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ที่หน้าที่ 346-347 ของเอกสารหมายเลข 1 ซึ่งตัวอย่างของสูตรตำรับสำหรับให้ทางปากเหล่านี้ได้ถูกเปิดเผยไว้:

| (i) Tablet 1               | mg/tablet |
|----------------------------|-----------|
| Compound X=                | 100.0     |
| Lactose                    | 77.5      |
| Povidone                   | 15.0      |
| Croscarmellose sodium      | 12.0      |
| Microcrystalline cellulose | 92.5      |
| Magnesium stearate         | 3.0       |
|                            | 300.0     |

ลงชื่อ.....ผู้คัดค้าน

|                            |            |
|----------------------------|------------|
| (ii) Tablet 2              | mg/tablet  |
| Compound X=                | 20.0       |
| Microcrystalline cellulose | 410.0      |
| Starch                     | 50.0       |
| Sodium starch glycolate    | 15.0       |
| Magnesium stearate         | <u>5.0</u> |
|                            | 500.0      |
| (iii) Capsule              | mg/capsule |
| Compound X=                | 10.0       |
| Colloidal silicon dioxide  | 1.5        |
| Lactose                    | 465.5      |
| Pregelatinized starch      | 120.0      |
| Magnesium stearate         | <u>3.0</u> |
|                            | 600.0      |

ส่วนผสมเดียวกันของสูตรตำรับที่ผู้ขอรับสิทธิบัตรอ้างถึงได้เปิดเผยไว้แล้วในเอกสารหมายเลข 2 (หน้าที่ 219) และในเอกสารหมายเลข 3 (หน้าที่ 575-576)

สรุปได้ว่า จากสิ่งที่ได้เปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 1-3 แล้วนั้น เป็นผลให้ข้อถ้อยสิทธิ 74 ไม่มี  
ขั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น

3) การรวมกัน (Combination) ของสารประกอบสูตร Ia/Ib หรือ IIa/IIb กับ หนึ่ง, สอง, สาม หรือสี่สาร ทางการรักษาเพิ่มเติม ตามรายละเอียดของสาระสำคัญของการประดิษฐ์ซึ่งได้มีการขอถ้อยสิทธิ ตามข้อถ้อยสิทธิ 4-9; 12-24; 27-32; 35-46

### 3.1) ขาดขั้นการประดิษฐ์

ตามที่สารประกอบ Ia/Ib และ IIa/IIb ได้เปิดเผยไว้เรียบร้อยแล้วในเอกสารหมายเลข 1 และตามหลักเกณฑ์คู่มือการตรวจสอบคำขอรับสิทธิบัตรการประดิษฐ์และอนุสิทธิบัตรทางด้านเภสัชภัณฑ์ ซึ่งในหน้าที่ 361 (เอกสารหมายเลข 13) ระบุว่า “การพิจารณาความใหม่และการมีขั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้นของสารผสมทางเภสัชกรรมนั้น ให้พิจารณาว่าองค์ประกอบใหม่นั้นให้ผลที่ไม่เป็นที่ประจักษ์โดยง่าย ในการแก้ปัญหาทางเทคนิคนั้นเปรียบเทียบกับเทคนิคที่เปิดเผยไว้ก่อนหน้านี้ (prior art)”

จากรายละเอียดการประดิษฐ์ของคำขอที่ถูกคัดค้านนี้ได้ระบุตัวเลือกที่เป็นไปได้ในการรวมกับสารประกอบสูตร Ia/Ib หรือ IIa/IIb จากคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้มีดังต่อไปนี้: abacavir sulfate, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarate, tenofovir disoproxil hemifumarate, tenofovir alafenamide, และ tenofovir alafenamide hemifumarate, 4'-ethynyl-2-fluoro-2'-deoxyadenosine (islatravir), bictegravir, emtricitabine และ lamivudine ซึ่งสารประกอบเหล่านี้เป็นสารต้านไวรัสเอชไอวีที่รู้จักกันดีและแม้สารเหล่านี้ยังคงอยู่ในระหว่างการทดสอบทางคลินิก เช่น islatravir และ bictegravir, มีฤทธิ์ต้านไวรัสเอชไอวีของพวกมันได้ถูกอธิบายไว้ก่อนวันที่ยื่นคำขอก่อนหน้านี้ของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้

ลงชื่อ.....ผู้คัดค้าน

ในส่วนการทดสอบทางชีวภาพที่ได้ถูกอธิบายไว้ในรายละเอียดการประดิษฐ์นั้นประกอบด้วยเพียงแค่สารประกอบ 24 (สูตร Ib) และ 38 (สูตร IIb) เป็นสารประกอบเดี่ยว และ**ไม่มีการทดสอบที่เกี่ยวข้องกับการรวมกับสารต้านไวรัสอื่นๆ** ดังนั้น **ไม่มีหลักฐานว่ามีผลเสริมฤทธิ์กันในกรณีใดๆ ที่จะได้รับการพิจารณาว่ามี “ผลกระทบทางเทคนิคที่ไม่คาดคิด”**

สรุปได้ว่า การที่**สารประกอบ Ia/Ib และ IIa/IIb ได้เปิดเผยไว้เรียบร้อยแล้วในเอกสารหมายเลข 1 และสารประกอบที่ถูกเลือกนำมาใช้ในการรวมกันเป็นสารประกอบที่รู้จักกันดีอยู่แล้ว** ดังนั้น **ข้อถ้อยสิทธิ: 4-8, 29 และ 27-32 ขาดชั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น**

### 3.2) ขาดการเปิดเผยที่เพียงพอ

การทดสอบทางชีวภาพที่ได้อธิบายไว้ในรายละเอียดการประดิษฐ์ของคำขอที่ถูกคัดค้านนี้ประกอบด้วยเพียงแค่สารประกอบ 24 (สูตร Ib) และ 38 (สูตร IIb) เป็นสารประกอบเดี่ยว และ**ไม่มีการทดสอบการรวมกันกับสารต้านไวรัสอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง**

สรุป: **ข้อถ้อยสิทธิ 4-9; 12-24; 28-32; 35-46 ขาดการเปิดเผยที่เพียงพอเกี่ยวกับแง่มุมการรวมกันของข้อถ้อยสิทธิ ไม่เป็นไปตามมาตรา 17 ของพระราชบัญญัติสิทธิบัตร พ.ศ. 2522 และแก้ไขเพิ่มเติม**

### 4) การใช้

ตามรายละเอียดของสาระสำคัญของการประดิษฐ์ซึ่งได้มีการขอถ้อยสิทธิตามข้อถ้อยสิทธิ 9-22; 24; 33-46 คำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้ประกอบด้วยประเภทของ “การอ้างสิทธิ์การใช้” ดังต่อไปนี้:

- “สารประกอบ X สำหรับ**ใช้ในการบำบัดรักษา**”;
- “สารประกอบ X สำหรับ**ใช้ในวิธีการรักษาหรือป้องกันโรค Y** ที่ประกอบด้วยการบริหารสารประกอบดังกล่าวด้วยปริมาณที่มีผลทางการรักษาของมันแก่ผู้ที่ต้องการสิ่งนั้น”

#### 4.1) การใช้**ไม่ถือเป็นการประดิษฐ์ผลิตภัณฑ์หรือกระบวนการ จึงไม่สามารถขอรับสิทธิบัตรได้**

**4.2) วิธีการบำบัดรักษา** ขัดต่อมาตรา 9 (4) จึงไม่สามารถขอรับสิทธิบัตรได้ นอกจากนี้ยังสอดคล้องกับตัวอย่างข้อถ้อยสิทธิที่ไม่ได้รับความคุ้มครองตามนัยแห่งมาตรา 9(4) ที่แสดงในคู่มือการตรวจสอบคำขอรับสิทธิบัตรการประดิษฐ์และอนุสิทธิบัตรทางด้านเคมีและเภสัชภัณฑ์ หน้าที่ 352-353

#### 4.3) ขาดการประยุกต์ใช้ทางอุตสาหกรรม

การอ้างสิทธิ์การใช้ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดของการประยุกต์ใช้ทางอุตสาหกรรม เนื่องจากผลของสารประกอบเกิดขึ้นในร่างกายและไม่ได้อยู่ภายใต้กระบวนการทางอุตสาหกรรม

#### 4.4) ขาดการเปิดเผยที่เพียงพอ

การทดสอบทางชีวภาพได้ถูกอธิบายไว้ในรายละเอียดการประดิษฐ์ที่ให้การประเมินฤทธิ์ต้านไวรัส เอชไอวีในหลอดทดลอง, การประเมินความเป็นพิษต่อเซลล์ ตลอดจนการวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ใน โมเดลสัตว์ (หนู, สุนัข, ลิง) และการประเมินความคงตัวของเมแทบอลิซึมในเซลล์ตับของมนุษย์ที่เพาะเลี้ยง

หลักฐานที่ให้มาในคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้ไม่เพียงพอที่จะคาดหมายข้อบ่งชี้ทางการ แพทย์สำหรับรักษาหรือป้องกันเอชไอวีได้ รายละเอียดการประดิษฐ์ของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้ไม่ได้ เปิดเผยการประดิษฐ์อย่างเพียงพอเพื่อให้บุคคลผู้มีความชำนาญในศิลปวิทยาการสร้างสรรค์การรักษาหรือ ป้องกันเอชไอวีได้ในกรณีที่เป็นการใช้สารประกอบ Ia/Ib หรือ IIa/IIb สำหรับการรักษาหรือป้องกันการติดเชื้อ เอชไอวี

การทดสอบทางชีวภาพที่อธิบายไว้ในรายละเอียดการประดิษฐ์มีเฉพาะสารประกอบ 24 (formula Ib) และ 38 (formula IIb) เป็นสารประกอบเดี่ยว และไม่มีการทดสอบที่เกี่ยวข้องกับการรวมกัน กับสารต้านไวรัสอื่น

**ดังนั้น ข้อถ้อยสิทธิ 9-22; 24; 33-46 ขาดการเปิดเผยที่เพียงพอ ไม่เป็นไปตามมาตรา 17 ของ พระราชบัญญัติสิทธิบัตร พ.ศ. 2522 และแก้ไขเพิ่มเติม**

จากเหตุผลทั้งหมดที่กล่าวมาทั้งหมดข้างต้นจึงสรุปได้ว่า คำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้ ขัดต่อ มาตรา 5 (1), มาตรา 5 (2), มาตรา 6, มาตรา 7, มาตรา 9(4) และมาตรา 17 สมควรที่จะถูกเพิกถอนคำ ขอรับสิทธิบัตร