



คำคัดค้านการขอรับสิทธิบัตร

คำขอเลขที่ 2101007038
วันประกาศโฆษณา 13 เมษายน 2569

1. ชื่อ นายเฉลิมศักดิ์ กิตติตระกูล ในนามมูลนิธิเครือข่ายผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ ประเทศไทย

☐ บุคคลธรรมดา ☐ นิติบุคคล ☐ หน่วยงานรัฐ ☒ มูลนิธิ ☐ อื่นๆ

ที่อยู่ 116/82 ถนนนนทรี

ตำบล/แขวง ชลบุรี อำเภอ/เขต ยานนาวา จังหวัด กรุงเทพฯ

รหัสไปรษณีย์ 10120 โทรศัพท์ 081-612-9551 อาชีพ เจ้าหน้าที่องค์กรพัฒนาเอกชน

☒ เลขประจำตัวประชาชน ☐ เลขทะเบียนนิติบุคคล ☐ เลขประจำตัวผู้เสียภาษีอากร

3 1 0 1 2 0 0 9 4 4 1 2 1

สถานที่ทำงาน/สถานที่ประกอบการ ☐ ที่อยู่เดียวกันกับที่ระบุข้างต้น

ที่อยู่ 494 ซอยลาดพร้าว 101 ซอย 14 ถนนลาดพร้าว

ตำบล/แขวง คลองจั่น อำเภอ/เขต บางกะปิ จังหวัด กรุงเทพฯ

รหัสไปรษณีย์ 10240 โทรศัพท์ 02-377-5065

2. ข้าพเจ้าขอคัดค้านการขอรับสิทธิบัตร ชื่อที่แสดงถึงการประดิษฐ์/การออกแบบผลิตภัณฑ์

สารประกอบต้านไวรัสที่มีในไคโรล

ซึ่งยื่นโดย ไฟเซอร์ อิงค์ เมื่อวันที่ 06/08/2564

เพราะเห็นว่า ขัดต่อพระราชบัญญัติสิทธิบัตร พ.ศ. 2522 ฉบับแก้ไขเพิ่มเติมตามพระราชบัญญัติสิทธิบัตร (ฉบับที่ 2) พ.ศ.2535

และพระราชบัญญัติสิทธิบัตร (ฉบับที่ 3) พ.ศ.2542

โดยเหตุผลปรากฏตามรายละเอียดท้ายคำคัดค้านนี้ จำนวน 30 หน้า

3. ข้าพเจ้าขอส่งหลักฐานประกอบคำคัดค้าน คือ เอกสารหมายเลข 1 ถึง 15 ตามที่ระบุในตอนท้ายของ

เอกสารรายละเอียดการคัดค้านฉบับนี้ ตามที่แนบมา

จำนวน 15 ฉบับ ซึ่งได้แนบมาพร้อมคำคัดค้านนี้

ข้าพเจ้าขอรับรองว่าข้อความที่ระบุข้างต้นและในรายละเอียดคำคัดค้านเป็นความจริงทุกประการ

วันที่ 29 มิถุนายน 2569

ลงลายมือชื่อ

ผู้คัดค้าน

(นายเฉลิมศักดิ์ กิตติตระกูล)

หมายเหตุ

1. ให้กรอกข้อความด้วยการตีพิมพ์ หรือตีพิมพ์อย่างชัดเจนเป็นภาษาไทย
2. รายละเอียดการคัดค้านต้องแยกระบุเป็นข้อๆ ตามประเด็นการคัดค้าน และให้บรรยายเหตุผลให้รัดกุมชัดเจน
3. คำคัดค้านและรายละเอียดการคัดค้านต้องยื่นพร้อมด้วยสำเนา โดยให้มีสำเนานี้จำนวนดังนี้

(1) สำหรับเจ้าหน้าที่ 2 ชุด

(2) สำหรับผู้ขอรับสิทธิบัตรรายละเอียด 1 ชุด

รายละเอียดการคัดค้าน

การประดิษฐ์เรื่อง สารประกอบต้านไวรัสที่มีไนไตรล์ เลขที่คำขอ 2101007038 ขัดต่อพระราชบัญญัติสิทธิบัตร พ.ศ. 2522 ฉบับแก้ไขเพิ่มเติมตามพระราชบัญญัติสิทธิบัตร (ฉบับที่ 2) พ.ศ.2535 และพระราชบัญญัติสิทธิบัตร (ฉบับที่ 3) พ.ศ. 2542 ดังนี้

การประดิษฐ์นี้ขัดต่อพระราชบัญญัติสิทธิบัตร (ฉบับที่ 2) พ.ศ. 2535 มาตรา 5(1), มาตรา 5(2), มาตรา 6, มาตรา 7 และ มาตรา 9(4) ดังรายละเอียดดังนี้

จากเอกสารคำขอรับสิทธิบัตรการประดิษฐ์เลขที่คำขอ 2101007038 ยื่นคำขอผ่านระบบพีซีที เลขที่ PCT/IB2021/057281 เมื่อวันที่ 6 สิงหาคม 2564 มีการอ้างถึงเลขที่คำขอที่ยื่นครั้งแรกที่สหรัฐอเมริกา เลขที่ US 63/073,982 วันที่ 3 กันยายน 2563 (ค.ศ. 2020), US 63/143,435 วันที่ 29 มกราคม 2564 (ค.ศ. 2021), US 63/170,185 วันที่ 2 เมษายน 2564 (ค.ศ. 2021) และ US 63/194,241 วันที่ 28 พฤษภาคม 2564 (ค.ศ. 2021) กรมทรัพย์สินทางปัญญารับคำขอเมื่อวันที่ 11 พฤศจิกายน 2564 ประกาศโฆษณาเมื่อวันที่ 13 เมษายน 2569 มีคำขอรับสิทธิบัตรทั้งหมด 22 ข้อ ซึ่งจำนวนข้อแตกต่างจากข้อถือสิทธิที่ยื่นไว้ตอนแรกซึ่งมี 30 ข้อ โดยข้อถือสิทธิ ณ วันที่ประกาศโฆษณาที่มีจำนวน 22 ข้อนั้นมีการตัดข้อถือสิทธิโครงสร้างแบบมาร์คุช และวิธีการบำบัดรักษาออก ผู้ยื่นคำคัดค้านพบว่า คำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้ได้เปิดเผยเกี่ยวกับสารประกอบสำหรับใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา (COVID-19) ซึ่งผู้คัดค้านได้ทำการวิเคราะห์ในส่วนสาระสำคัญที่ผู้ขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านฉบับนี้ได้ขอถือสิทธิไว้จำนวน 22 ข้อถือสิทธิ สรุปได้ดังตารางที่ 1 ต่อไปนี้

ตารางที่ 1: การวิเคราะห์ประเภทของการเรียกร้องการคุ้มครอง

ชนิดของการคุ้มครอง	ข้อถือสิทธิ	รายละเอียด
สารประกอบ (Compound)	1-3	สารประกอบกว้างๆ ตามสูตรโครงสร้างและหมู่แทนที่ (R^4)
สารประกอบ (Compound)	4-5	สารประกอบเฉพาะเจาะจง (Nirmatrelvir) และโครงสร้างทางเคมี
สารประกอบ (Compound)	6-9	รูปแบบทางกายภาพของสารประกอบ (ผลึกรูปแบบที่ 1, รูปแบบที่ 4 และสารอสัณฐาน)
สารประกอบ (Compound)	10-11	สารประกอบในรูปแบบโซลเวต (Methyl tert-butyl solvate)
สารประกอบ (Compound)	12-13	สารประกอบโครงสร้างอื่น
องค์ประกอบและสูตร ตำรับ (Composition and Formula)	14	องค์ประกอบทางเภสัชกรรมของสารในข้อ 4 (Nirmatrelvir + ตัวพา)

ลงชื่อ.....ผู้คัดค้าน

ชนิดของการคุ้มครอง	ข้อสิทธิ	รายละเอียด
formulation)		
องค์ประกอบและสูตร ตำรับ (Composition and formulation)	15	องค์ประกอบทางเภสัชกรรมของสารในข้อ 12 (+ ตัวพา)
สารรวม (Combination)	18	การใช้สารประกอบร่วมกับ ริโทนาเวียร์ (Ritonavir)
สารประกอบ/องค์ประกอบ สำหรับการใช้	16-17, 19-22	สารประกอบสำหรับการใช้แก่ผู้ป่วย/สำหรับผลิตยาสำหรับการ ติดเชื้อโคโรนาไวรัส

การประดิษฐ์ที่ผู้ขอรับสิทธิบัตรได้ขอสิทธิในประเด็นต่างๆ ตามตารางที่ 1 ข้างต้น ผู้คัดค้านการพบว่า การประดิษฐ์นี้ขัดต่อพระราชบัญญัติสิทธิบัตร (ฉบับที่ 2) พ.ศ. 2535 ดังรายละเอียดต่อไปนี้

1) การขาดความใหม่ (Lack of Novelty - มาตรา 6):

สารประกอบตามข้อสิทธิที่ 1-5 และ 12-13 ขาดความใหม่ เนื่องจากโครงสร้างพื้นฐานและกลไกการออกฤทธิ์ได้ถูกเปิดเผยไว้ก่อนวันยื่นคำขอครั้งแรก (Priority Date: 3 กันยายน 2563) ดังนี้:

- โครงสร้างแกนกลาง (Core Structure): โดย เอกสารหมายเลข 1 (ประกาศโฆษณาเมื่อ 1 ธันวาคม พ.ศ. 2548), เอกสารหมายเลข 2 (ประกาศโฆษณาเมื่อ 4 พฤศจิกายน พ.ศ. 2547) และ เอกสารหมายเลข 3 (ประกาศโฆษณาเมื่อ 15 มิถุนายน พ.ศ. 2549) ได้เปิดเผยกลุ่มสารประกอบ Peptidomimetics ที่มีหมู่ฟังก์ชัน Nitrile (ไชนาโน) และโครงสร้างวง Pyrrolidinone ซึ่งเป็นโครงสร้างหลักแบบเดียวกับที่ปรากฏในคำขอนี้ไว้แล้ว

- การระบุเป้าหมายในการรักษาไวรัส SARS-CoV-2: ตาม เอกสารหมายเลข 9 (วารสารทางวิชาการตีพิมพ์ในเดือนมิถุนายน 2563) ได้เปิดเผยการนำสารยับยั้งโปรตีเอส เช่น Boceprevir และอนุพันธ์ที่มีโครงสร้างใกล้เคียงกัน มาใช้ยับยั้งการจำลองตัวของไวรัส SARS-CoV-2 อย่างชัดเจน ข้อมูลนี้จึงเป็นงานปรากฏมาก่อนที่ ทำลายความใหม่ของคำขอรับสิทธิบัตรนี้ในส่วนของตัวสารและการใช้ จึงไม่สมควรได้รับสิทธิบัตร

2. การขาดขั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น (Lack of Inventive Step - มาตรา 7) ดังรายละเอียดต่อไปนี้

2.1) สารประกอบที่อ้างสิทธิเป็นผลจากการผสมผสานองค์ความรู้ที่ปรากฏอยู่แล้วในงานปรากฏมาก่อน

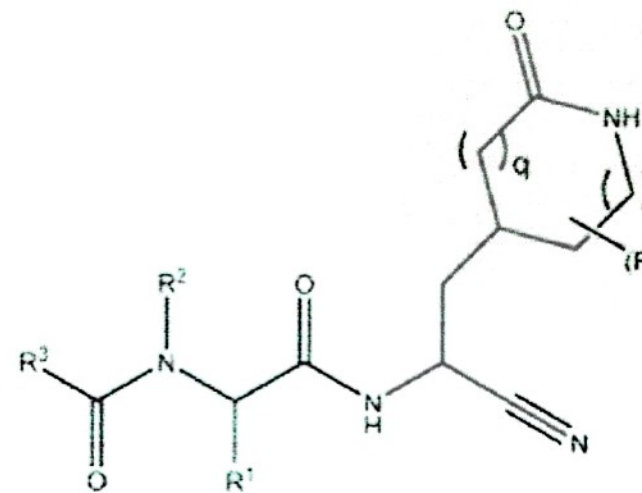
คำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้ได้ขอสิทธิสูตรมาร์คุช 12 ตัวตามข้อสิทธิ 1 (lh-1a -c, li-1a -c, lj-1a -c, lk-a -c), ที่ได้มาจากสูตร I' ตามที่แสดงไว้ในรูปที่ 1 สูตรมาร์คุชตามข้อสิทธิ 1 ที่ได้มาจากสารสูตร I' ที่ซึ่ง:

- q คือ 0, q' คือ 1 และ p คือ 0 (แถบวงสี่ชมพู)

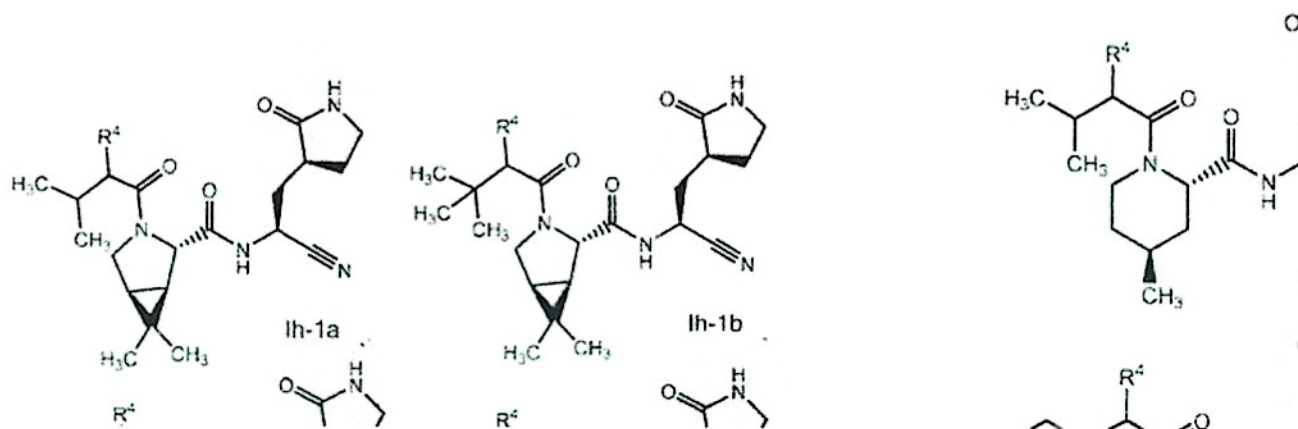
ลงชื่อ.....ผู้คัดค้าน

- R² และ R¹ เมื่อรวมกับอะตอมไนโตรเจนและคาร์บอนที่เชื่อมต่ออยู่ จะได้เป็นวงแหวนไพโรลิดีน (lh-1a, lh-1b, lh-1c, li-1a, li-1b, li-1c) หรือวงแหวนไพเพอริดีน (lj-1a, lj-1b, lj-1c, lk-a, lk-b, lk-c) ซึ่งอาจมี R^{2a} หนึ่งถึงสี่อะตอมมาแทนที่ได้;

และ R^{2a} คือหมู่แอลคิล C1-C6 ที่อาจมีหมู่ฟลูออโร (li-1a, li-1b, li-1c, lj-1a, lj-1b, lj-1c, lk-a, lk-b, lk-c) หนึ่งถึงสามหมู่ หรืออาจมีหมู่ R^{2a} สองหมู่เมื่อติดอยู่กับคาร์บอนที่อยู่ติดกัน และเมื่อรวมกับคาร์บอนที่ติดอยู่ด้วย จะได้เป็นไซโคลแอลคิล C3-C6 แบบหลอมรวม ซึ่งอาจมีหมู่ R^{2b} หนึ่งถึงสี่หมู่มาแทนที่ได้ และ R^{2b} คือหมู่แอลคิล C1-C3 (มีแถบวงสีน้ำเงิน)



Formula I''



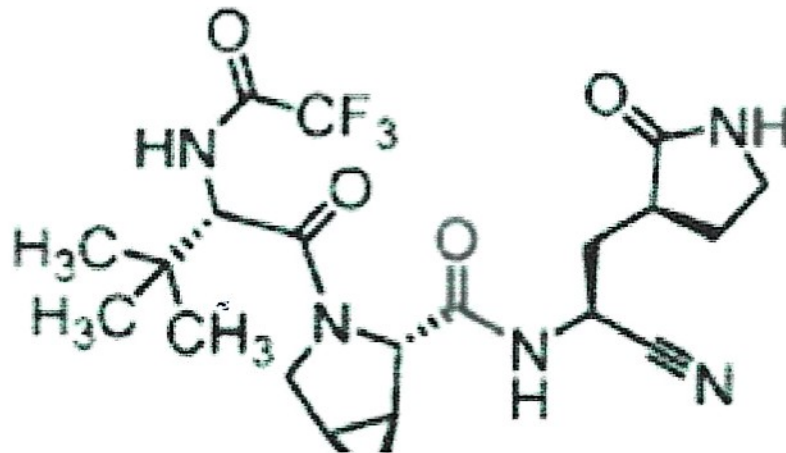
รูปที่ 1. สูตรโครงสร้างแบบมาร์คุชที่ขอสิทธิในคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้

สารประกอบที่เลือกยังขอสิทธิ (ข้อสิทธิ 4 และ 12, รูปที่ 2):

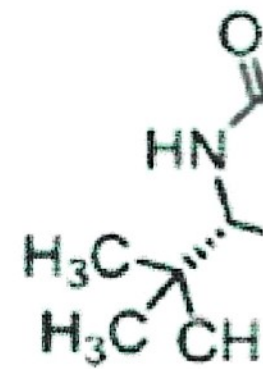
- สารประกอบตามข้อสิทธิ 4 คือ “(1R,2S,5S)-N-[(1S)-1-Cyano-2-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]ethyl]-6,6-dimethyl-3-[3-methyl-N-(trifluoroacetyl)-L-valyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxamide” หรือ Nirmatrelvir ที่ได้จากสูตรมาร์คุช lh-1b ตามข้อสิทธิ 1 และสูตร I'' ในรายละเอียดการประดิษฐ์

ลงชื่อ.....ผู้คัดค้าน

- สารประกอบตามข้อถ้อยสิทธิ 12 คือ “N-(Methoxycarbonyl)-3-methyl-L-valyl-(4R)-N-[(1S)-1-cyano-2-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]ethyl]-4-(trifluoromethyl)-L-prolinamide”, ที่ได้มาจากสูตรแบบมาร์คุชสูตร I” ตามรายละเอียดการประดิษฐ์ สูตรแบบมาร์คุช li-1b ประกอบด้วยสารประกอบที่คล้ายคลึงกับสารประกอบที่กล่าวอ้างในข้อถ้อยสิทธิที่ 12 มาก แต่สารประกอบนี้มีการแทนที่ด้วยหมู่เมทิลและไตรฟลูออโรเมทิลในวงแหวนไพโรลิดีน ในขณะที่สารประกอบจากข้อถ้อยสิทธิที่ 12 มีเพียงการแทนที่ด้วยหมู่ไตรฟลูออโรเมทิลในตำแหน่งนี้เท่านั้น



ข้อถ้อยสิทธิ 4



ข้อถ้อยสิทธิ 12

รูปที่ 2 สารประกอบที่เลือกได้ถูกอ้างสิทธิไว้ในคำขอรับสิทธิบัตรฉบับที่ถูกคัดค้านนี้

สำหรับวัตถุประสงค์ของการวิเคราะห์ขั้นตอนการประดิษฐ์สำหรับทั้งสูตร Markush และสารประกอบที่เลือกนั้น เอกสารหมายเลข 1, 4, 7-9 ถือเป็นงานวิจัยก่อนหน้าที่มีความใกล้เคียงที่สุด เนื่องจากอธิบายลักษณะทางเทคนิคของวัตถุที่อ้างสิทธิได้มากที่สุด นอกจากนี้ ปัญหาทางเทคนิคและการใช้งานที่ตึงใจไว้ก็มีความใกล้เคียงกันมากที่สุดด้วย โดยเอกสารและงานวิจัยเหล่านั้นได้กล่าวถึงทั้งเป้าหมาย 3CL^{pro} สำหรับ SARS-CoV (เอกสารหมายเลข 1 และ เอกสารหมายเลข 4) และแนวทางการออกแบบยา (เอกสารหมายเลข 7-9)

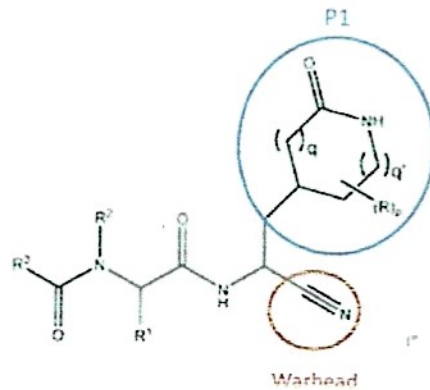
นอกจากนี้พบว่า เอกสารหมายเลข 14 บทความวิจัยของ May และคณะ ที่ตีพิมพ์ในวารสารในปี พ.ศ. 2557 ได้กล่าวไว้ในส่วนสถานะขององค์ความรู้ว่า ลำดับเปปไทด์ที่ถูกตัดโดยโปรตีเอสจะถูกทำเครื่องหมายระบุเป็น P3P2P1↓P1'P2'P3' โดยที่การตัดพันธะอะไมด์จะเกิดขึ้นระหว่างกรดอะมิโนในตำแหน่ง P1 และ P1' ตามที่แสดงด้วยสัญลักษณ์ลูกศร

เอนไซม์ 3CL^{pro} ของไวรัสโคโรนาจะไฮโดรไลซ์โปรตีนหลักๆ ที่ตำแหน่งระหว่างกลูตามีนในตำแหน่ง P1 และกรดอะมิโนขนาดเล็ก ในตำแหน่ง P1' เช่น อะลานีน เซรีน หรือไกลซีน เป็นส่วนใหญ่ สำหรับตำแหน่ง P2 ลิวซีนเป็นกรดอะมิโนที่พบได้บ่อยที่สุดในลำดับจำเพาะของไวรัสโคโรนา

สารยับยั้งโปรตีเอสแบบเปปติโดมิเมติก จะเลียนแบบสารตั้งต้นด้วยการมีเครื่องหมายระบุตำแหน่งที่คล้ายคลึงกัน (P3, P2, P1 เป็นต้น) และโดยทั่วไปจะประกอบด้วยหมู่ฟังก์ชันทางเคมีที่เข้าทำปฏิกิริยากับบริเวณเร่งปฏิกิริยา (Catalytic site) หมู่ฟังก์ชันนี้เป็นที่รู้จักกันในชื่อ ส่วนหัวรบ (warhead) หรือสารเติมแต่ง (adduct)

ลงชื่อ.....ผู้คัดค้าน

ทั้งนี้พบว่า สูตร Markush I'' จากคำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ 2101007038 ที่ถูกคัดค้านนี้ ประกอบด้วยสารยับยั้งไวรัส SARS-CoV-2 สาร 3CL^{pro} ที่มีหมู่ไซยาโน ทำหน้าที่เป็นหัวรบ และหมู่แลคแทมอยู่ในตำแหน่ง P ดังแสดงในรูปที่ 3

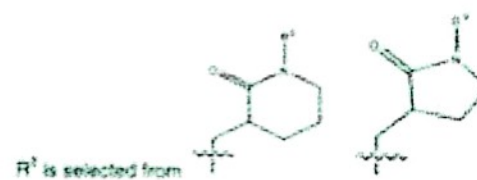
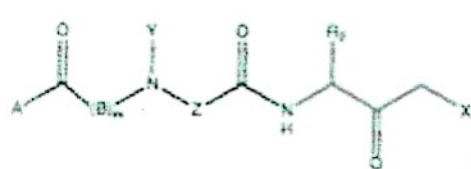


รูปที่ 3 สูตร Markush I'' ของคำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ 2101007038 ที่ถูกคัดค้านนี้

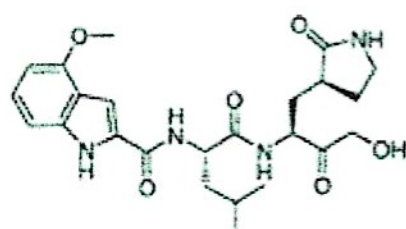
นอกจากนี้พบว่ามีคำขอรับสิทธิบัตรและเอกสารการวิจัยหลายฉบับที่อธิบายถึงสารยับยั้งที่คล้ายกับโปรตีนเอส 3C ของไวรัสโคโรนา SARS-CoV

เอกสารหมายเลข 1 (WO2005/113580A1) ซึ่งยื่นจดสิทธิบัตรโดยบริษัทไฟเซอร์เช่นเดียวกัน ได้กล่าวถึงสารยับยั้ง SARS-CoV 3CL^{pro} ที่มีเปปไทด์เลียนแบบ 2 หน่วยย่อย ที่ประกอบด้วยหมู่แลคแทมแบบวง 5 เหลี่ยมที่ตำแหน่ง P1 เพื่อเลียนแบบกรดอะมิโนกลูตามีน (P1 5-membered lactam glutamine mimics) โดยมีหมู่ต่างกันบริเวณที่เป็นหัวรบ (รูปที่ 4 สูตร Markush I และสารประกอบที่เลือกจากเอกสารหมายเลข 1) ทั้งนี้ มีการทดสอบสารประกอบ 61 ชนิดเพื่อหาฤทธิ์ต้านไวรัสและการยับยั้ง SARS-CoV 3CL^{pro} โดยสารประกอบจากตัวอย่างที่ 2 ให้ผลลัพธ์ที่ดีที่สุด (หน้า 80, เอกสารหมายเลข 1) สารประกอบนี้ยังเป็นที่รู้จักในชื่อ PF-00835231 ซึ่งมีไฮดรอกซีเมทิลคีโตนอเล็กโทรฟิลิกที่ปลาย C-terminus

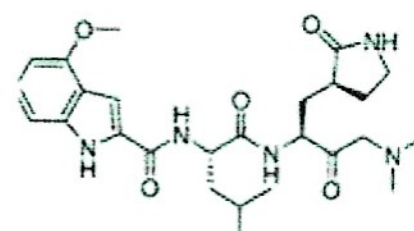
a) Markush Formula



b) Selected compounds



Example 2

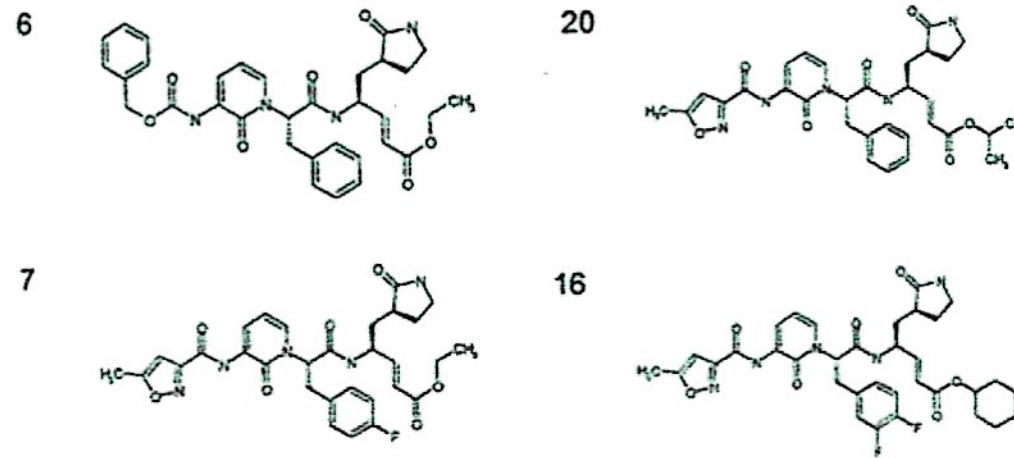


Example 61

รูปที่ 4 สูตรของ Markush และสารประกอบที่เลือกจากเอกสารหมายเลข 1 (WO2005/113580A1)

ลงชื่อ.....ผู้คัดค้าน

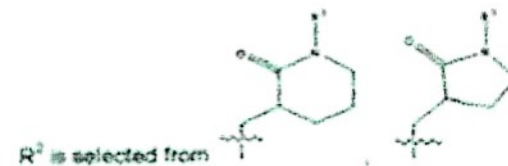
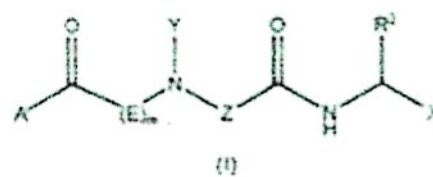
เอกสารหมายเลข 2 (WO2004/093860) ได้อธิบายถึงสารยับยั้ง 3CL^{pro} ของ SARS-CoV ที่เกี่ยวข้องกับเปปไทด์เลียนแบบ 3 หน่วยย่อย (3-residue peptidomimetics) ซึ่งมีส่วนประกอบ ที่ตำแหน่ง P1 ที่เป็น 5-membered lactam glutamine mimic ที่มีปลาย C-terminal electrophilic α,β -unsaturated ester warhead และ 2-pyridone moiety (P3) (รูปที่ 5 สารประกอบที่เลือกที่ถูกเปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 2)



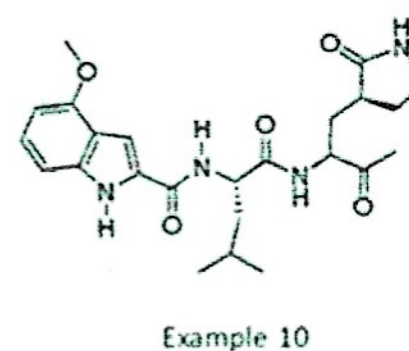
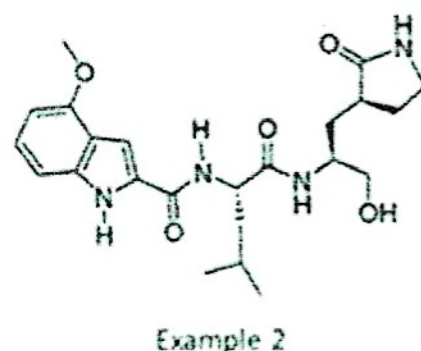
รูปที่ 5. สารประกอบที่เลือกจาก WO2004/093860 (เอกสารหมายเลข 2) หน้า 39-41

เอกสารหมายเลข 3 (WO2006061714) ซึ่งยื่นขอรับสิทธิบัตรโดยบริษัทไฟเซอร์เช่นกัน ได้เปิดเผยสารยับยั้งโปรตีเอสที่คล้ายกับ SARS-3C ซึ่งเกี่ยวข้องกับเปปติโดมิเมติกส์ 2 และ 3 หน่วยย่อยที่ประกอบด้วยตำแหน่ง P1 ที่เป็น 5-membered lactam glutamine mimics ที่มีหัวรบอัลดีไฮด์หรือคีโตนอเล็กโทรฟิลิกที่ปลาย C (รูปที่ 6) ทั้งนี้ มีการยกตัวอย่างสารประกอบ 15 ชนิดและทดสอบฤทธิ์ต้านไวรัสและการยับยั้ง SARS-CoV 3CL^{pro} (หน้า 37, ของเอกสารหมายเลข 3)

a) Markush Formula



b) Selected compounds



รูปที่ 6 สูตรของ Markush และสารประกอบที่เลือกจากเอกสารหมายเลข 3 (WO2006061714)

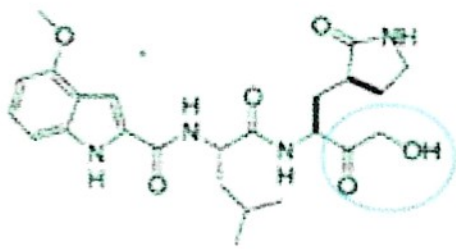
ลงชื่อ.....ผู้คัดค้าน

ดังนั้น ผลลัพธ์จากฤทธิ์ทางชีวภาพจากเอกสารหมายเลข 1-3 จึงชี้ให้เห็นว่า สารยับยั้ง 3CL^{pro} ของไวรัส SARS-CoV สามารถนำมาใช้ใหม่สำหรับ 3CL^{pro} ของไวรัส SARS-CoV-2 ได้ เนื่องจากโปรตีนทั้งสองชนิดมีลำดับกรดอะมิโนที่เหมือนกันถึง 96% (และ 100% ในบริเวณเร่งปฏิกิริยา)

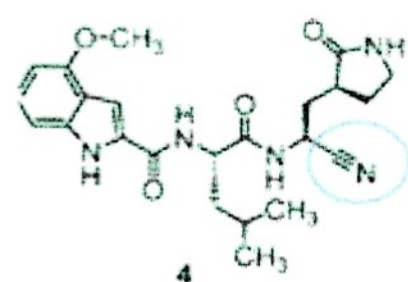
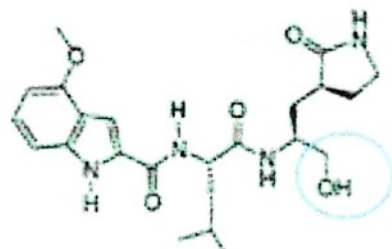
ดังนั้น เมื่อพิจารณาว่าโปรตีนจากไวรัส SARS-CoV และไวรัส SARS-CoV-2 มีลำดับกรดอะมิโนที่เหมือนกันถึง 96% (และ 100% ในบริเวณเร่งปฏิกิริยา) ผลลัพธ์จากฤทธิ์ทางชีวภาพที่เปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 1-3 จึงได้คาดการณ์ (หรืออนุมาน) ไว้ล่วงหน้าแล้วว่า สารยับยั้ง 3CL^{pro} ของไวรัส SARS-CoV จะสามารถนำมาปรับเปลี่ยนวัตถุประสงค์เพื่อใช้เป็นสารยับยั้งเอนไซม์ 3CL^{pro} ของไวรัส SARS-CoV-2 ได้

นอกจากนี้ สารประกอบที่คัดเลือกจากเอกสารหมายเลข 1 (WO2005/113580A1) และเอกสารหมายเลข 3 (WO2006061714) มีความคล้ายคลึงกับสารประกอบที่เปิดเผยในคำขอสิทธิบัตรฉบับนี้มาก ตัวอย่างเช่น สารประกอบที่เปิดเผยในตัวอย่างที่ 2 ในเอกสารหมายเลข 1 และเอกสารหมายเลข 3 แตกต่างจากสารประกอบที่เปิดเผยในตัวอย่างที่ 4 ในคำขอสิทธิบัตรฉบับนี้เพียงแค่กลุ่มหัวรบเท่านั้น คือ ไฮดรอกซีเมทิลคีโตนหรืออัลดีไฮด์แทนที่จะเป็นกลุ่มไซยาโน (รูปที่ 7)

Example 02, WO2005/113580A1



Example 02, WO2006/061714A2 Example 04, WO2021/250648A1



รูปที่ 7 สารประกอบที่เปิดเผยในตัวอย่างที่ 2 ของเอกสารหมายเลข 1 และเอกสารหมายเลข 3 และในตัวอย่างที่ 4 ของคำขอสิทธิบัตรฉบับนี้

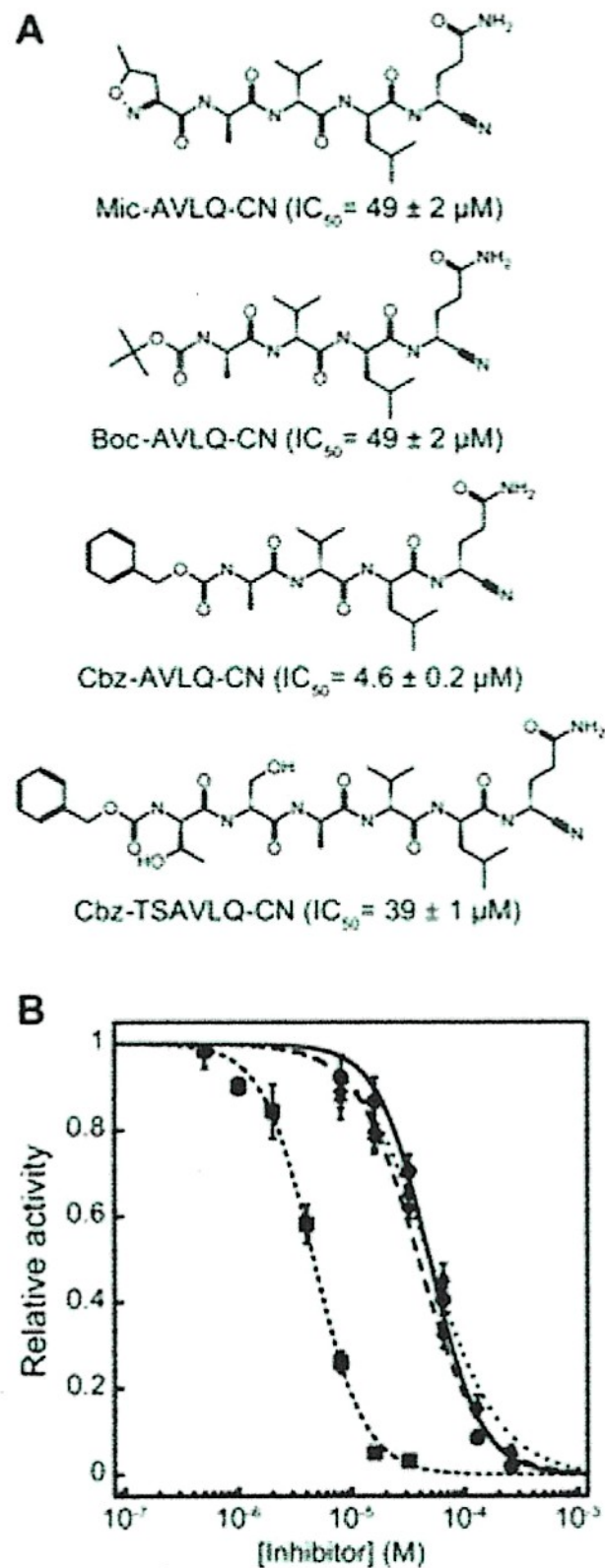
ที่สำคัญคือ มีการเปิดเผยไว้แล้วว่าสารยับยั้งเปปไทด์เลียนแบบที่มีไนไตรล์เป็นองค์ประกอบ (ซึ่งมีหมู่ไซยาโนเป็นหัวรบ) มีประสิทธิภาพในการต่อต้านโคโรนาไวรัส 3CL^{pro} (เอกสารหมายเลข 4, Chuck และคณะ, 2013) โดยอิงจากลำดับการแตกตัวอัตโนมัติของ SARS-CoV 3CL^{pro} (TSAVLQY) สารยับยั้งที่มีไนไตรล์เป็นองค์ประกอบจำนวน 4 ชนิด ที่มีความยาวของลำดับเปปไทด์และหมู่ป้องกัน (protective groups) ที่แตกต่างกันนั้น ได้ถูกออกแบบและสังเคราะห์แล้วในเอกสารหมายเลข 4 (รูปที่ 8)

จากการศึกษาในเอกสารหมายเลข 4 (Chuck และคณะ, 2013) ได้มีการเปิดเผยสารยับยั้งประเภทเปปไทด์เลียนแบบที่มีไนไตรล์เป็นองค์ประกอบ (ซึ่งมีหมู่ไซยาโนเป็นหัวรบ) ที่มีประสิทธิภาพในการต่อต้านโคโรนาไวรัส 3CL^{pro} ไว้ก่อนแล้ว โดยสารยับยั้งดังกล่าวจำนวน 4 ชนิด ซึ่งมีความยาวของลำดับเปปไทด์และหมู่ป้องกัน (Protective groups) ที่แตกต่างกัน ได้ถูกออกแบบและสังเคราะห์ขึ้นโดยอาศัยโครงสร้างต้นแบบจากลำดับการตัด

ลงชื่อ.....ผู้คัดค้าน

ตัวเองอัตโนมัติ (Autocleavage sequence) ของ SARS-CoV 3CL^{pro} (TSAVLQY) ดังแสดงรายละเอียดในรูปที่

8



รูปที่ 8 โครงสร้างทางเคมีและค่า IC_{50} ของสารยับยั้งที่มีหัวรบไนไตรล์ที่เปิดเผยในเอกสารหมายเลข 4

(รูปที่ 1 หน้า 2 จากเอกสารหมายเลข 4)

นอกจากนี้ ผู้เขียนบทความวิชาการยังได้กำหนดโครงสร้างผลึกของ SARS-CoV 3CL^{pro} ที่ซับซ้อนกับสารยับยั้งทั้งสี่ชนิดที่ความละเอียด 1.95-2.5 Å (ตาราง S1 ข้อมูลเสริม จากเอกสารหมายเลข 4) ผลลัพธ์แสดงให้เห็นว่า 3CL^{pro} เกิดเป็นไดเมอร์ในโครงสร้างผลึก และสารยับยั้งเข้าครอบครองตำแหน่งการจับกับสารตั้งต้นในโปรโตเมอร์ทั้งสอง มีการตรวจพบความหนาแน่นของอิเล็กตรอนสำหรับเตตระเปปไทด์ (Ala-Val-Leu-Gln) ที่ตำแหน่ง

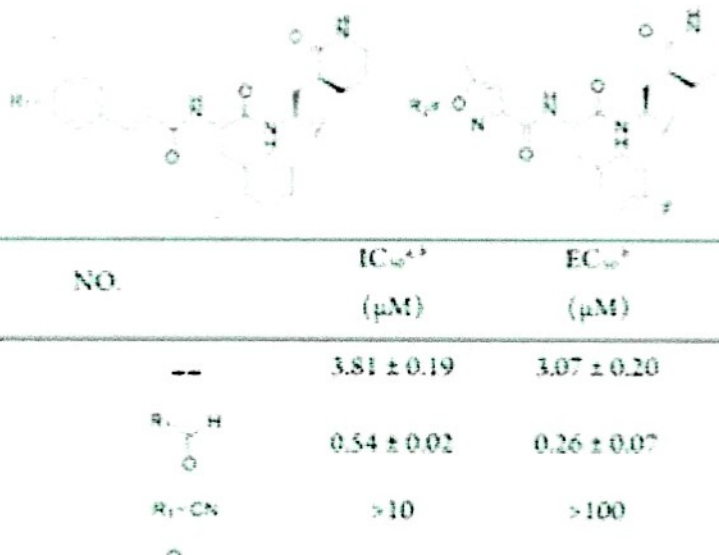
ลงชื่อ.....ผู้คัดค้าน

P1 ถึง P4 สำหรับสารประกอบเชิงซ้อนของสารยับยั้งทั้งหมด (รูป S1, จากเอกสารหมายเลข 4) ใน SARS-CoV คู่
เร่งปฏิกิริยาประกอบด้วย Cys145 และ His41 และสารยับยั้งจะเชื่อมต่อกับหมู่ไทออลของ Cys145 ด้วยพันธะโค
วาเลนต์ผ่านอะตอมคาร์บอนของหัวรบไนไตรล์ (รูป 2A จากเอกสารหมายเลข 4) โซ่ข้างของ P1-Gln, P2-Leu
และ P4-Ala เข้าครอบครองตำแหน่งย่อย S1, S2 และ S4 ตามลำดับของ SARS-CoV 3CL^{pro} ในขณะที่โซ่ข้างของ
P3-Val ชี้ออกไปยังส่วนที่เป็นตัวทำละลาย (รูปที่ 2A, เอกสารหมายเลข 4)

นอกจากนี้ สารประกอบ 'Cbz-AVLQ-CN' ยังได้รับการทดสอบเพื่อหาฤทธิ์ยับยั้งในวงกว้างต่อ 3CL^{pro}
จากไวรัสโคโรนาหลายกลุ่ม (ไวรัสโคโรนาในมนุษย์ (HCoV) สายพันธุ์ 229E, NL63, OC43, HKU1, SARS-CoV
และไวรัสหลอดลมอักเสบติดเชื้อ (IBV)) ผลการทดสอบแสดงให้เห็นว่าสารประกอบนี้สามารถยับยั้ง 3CL^{pro} ที่
ทดสอบทั้งหมดได้ และตามที่ผู้เขียนบทความวิชาการระบุไว้ว่า “การศึกษาแบบจำลองของเราชี้ให้เห็นว่าสารยับยั้ง
'Cbz-AVLQ-CN' สามารถเข้ากับบริเวณออกฤทธิ์ของ 3CL^{pro} จากไวรัสโคโรนาทุกกลุ่มได้อย่างดี” (ส่วนที่ 2.3
หน้า 3, เอกสารหมายเลข 4) ดังนั้น เอกสารหมายเลข 4 จึงแสดงให้เห็นอย่างชัดเจนว่าสารยับยั้งโปรตีเอสที่มีหัว
รบไนไตรล์สามารถยับยั้ง 3CL^{pro} จากไวรัสโคโรนาทุกกลุ่มที่ทดสอบได้ รวมถึงโปรตีเอสของ SARS-CoV ด้วย

นอกจากนี้ ยังมีการเปิดเผยส่วนประกอบไนไตรล์ในสารยับยั้งโปรตีเอสในเอกสารหมายเลข 5 และเอกสาร
หมายเลข 6 (Zhai และคณะ, 2015 และ Wang และคณะ, 2017) บทความทางวิชาการทั้งสองฉบับเปิดเผยสาร
ยับยั้งโปรตีเอส 3C (3C^{pro}) ของเอนเทอโรไวรัส 71 (EV71) ที่มีส่วนประกอบไนไตรล์ (สารประกอบที่ 8 จาก
เอกสารหมายเลข 5 ตารางที่ 1 (รูปที่ 9) และสารประกอบจากรูปที่ 1 ในเอกสารหมายเลข 6 (รูปที่ 10)) เอกสาร
หมายเลข 5 เปิดเผยว่าไซยาโนไฮดริน ซึ่งเป็นกลุ่มยัดเกาะที่มีความจำเพาะสูงและมีฤทธิ์ในการยับยั้งที่ดีเยี่ยม ซึ่ง
เป็นทางเลือกที่มีประโยชน์สำหรับสารยับยั้งซิสเทอีนโปรตีเอส

Table 1. Enzyme Inhibitory Activity, Antiviral Activity, and Cytotoxicity of 1, 5, 6, and 8–16 as EV71 3C^{pro} Inhibitors

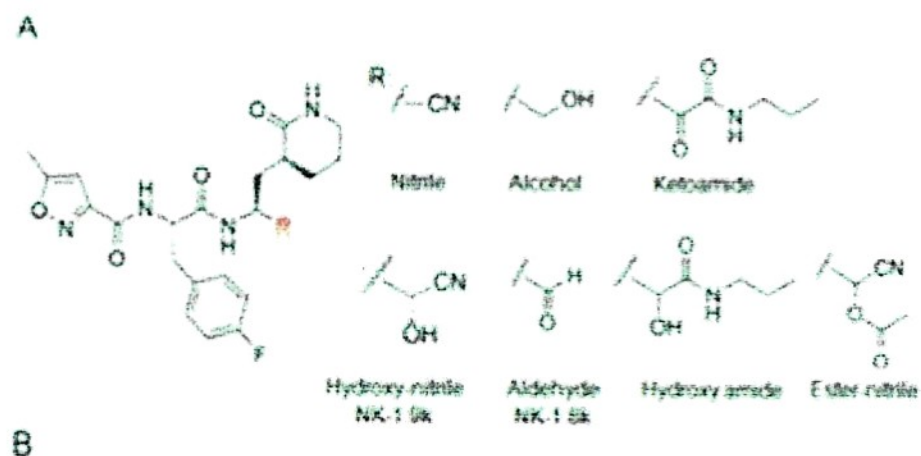


NO.		IC ₅₀ ^a (μM)	EC ₅₀ ^b (μM)	CC ₅₀ ^c (μM)
1	--	3.81 ± 0.19	3.07 ± 0.20	>100
6		0.34 ± 0.02	0.26 ± 0.07	>100
8		>10	>100	>100

รูปที่ 9 สารประกอบที่เปิดเผยในเอกสารหมายเลข 5 (Zhai และคณะ, 2015)

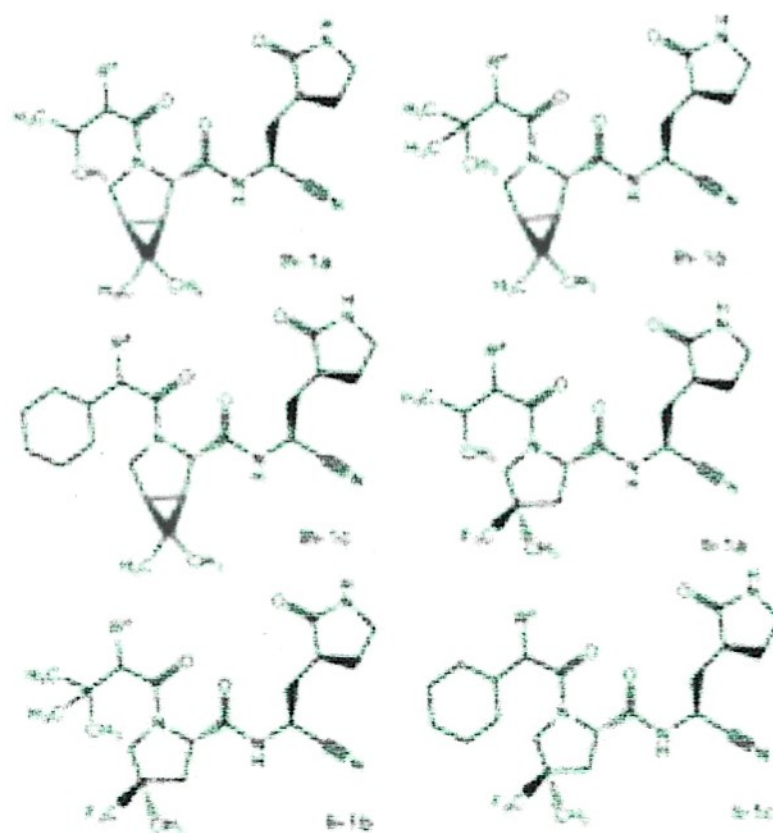
ลงชื่อ.....ผู้จัดทำ

Figure 1

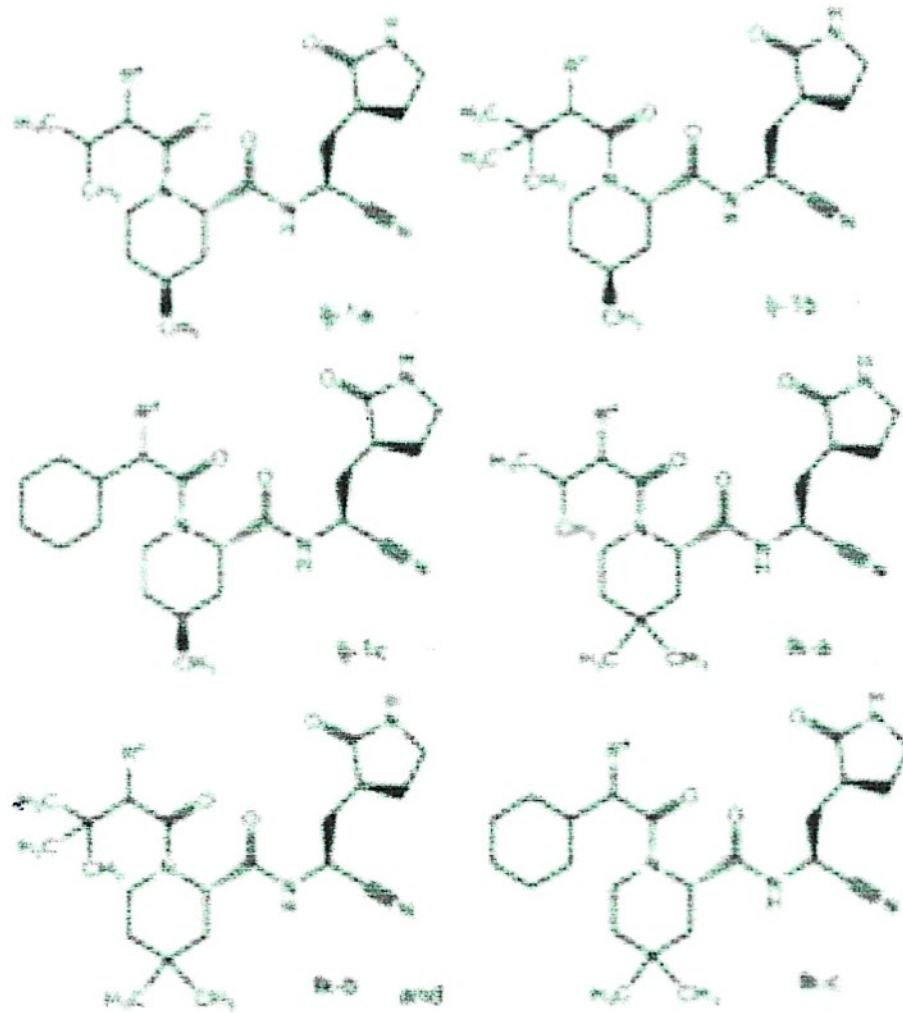


รูปที่ 10 สารประกอบที่เปิดเผยในเอกสารหมายเลข 6 (Wang และคณะ, 2017)

สูตร Markush lh-1a -c, li-1a -c, lj-1a -c, lk-a -c (ข้อถือสิทธิที่ 1) ได้มาจากสูตร I'' ดังรายละเอียดในรูปที่ 5 สารประกอบเหล่านี้ยังมีวงแลคแทมแบบ 5 เหลี่ยมที่ตำแหน่ง P1 และไนโตรล์ทำหน้าที่เป็นหัวรบของสารออกฤทธิ์ โดยมีหมู่ oxo-pyrrolidine หรือ oxo-piperidine อยู่ระหว่างอะตอม C และ N ที่เชื่อมต่ออยู่ (รูปที่ 11)



ลงชื่อ.....ผู้คัดค้าน

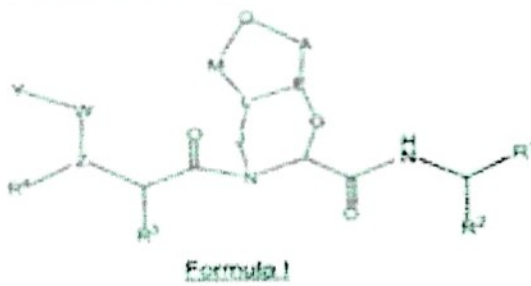


รูปที่ 11 สูตร Markush ที่กล่าวอ้างในข้อถ้อยสิทธิ 1

เอกสารหมายเลข 7 (WO2003062265) เปิดเผยสารยับยั้งโปรตีเอสของไวรัส HCV ตามสูตร Markush I (ในข้อถ้อยสิทธิ 1 ของเอกสารหมายเลข 7, ตามรูปที่ 12) โดยที่หน่วย N-C-G-E-L-J-N แทนโครงสร้างวงแหวนไซคลิก 5 เหลี่ยม หรือโครงสร้างวงแหวนไซคลิก 6 เหลี่ยม ที่จริงแล้ว สารประกอบส่วนใหญ่จากเอกสารหมายเลข 7 มีส่วนประกอบออกโซ-ไพโรลิดีนเหมือนกับสารประกอบจากสูตร Markush Ih-1a, b และ c (ส่วนประกอบไดเมทิลไซโคลโพรพิลโพรลีน ดังแสดงในรูปที่ 16) จากคำขอสิทธิบัตรฉบับนี้ ในสูตรนี้ มีการอ้างสิทธิหมู่แทนที่จำนวนมากที่เป็นไปได้ว่าเป็นตัวรับ R2 รวมถึงหมู่ไซยาโน

ลงชื่อ.....ผู้คัดค้าน

a) Markush Formula



R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹, R³², R³³, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁷, R⁴⁸, R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵², R⁵³, R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶, R⁵⁷, R⁵⁸, R⁵⁹, R⁶⁰, R⁶¹, R⁶², R⁶³, R⁶⁴, R⁶⁵, R⁶⁶, R⁶⁷, R⁶⁸, R⁶⁹, R⁷⁰, R⁷¹, R⁷², R⁷³, R⁷⁴, R⁷⁵, R⁷⁶, R⁷⁷, R⁷⁸, R⁷⁹, R⁸⁰, R⁸¹, R⁸², R⁸³, R⁸⁴, R⁸⁵, R⁸⁶, R⁸⁷, R⁸⁸, R⁸⁹, R⁹⁰, R⁹¹, R⁹², R⁹³, R⁹⁴, R⁹⁵, R⁹⁶, R⁹⁷, R⁹⁸, R⁹⁹, R¹⁰⁰ can be the same or different and are independently selected from the group consisting of H, C₁-C₄ alkyl, C₅-C₆ alkyl, C₇-C₁₀ alkyl, C₁-C₄ cycloalkyl, C₅-C₆ cycloalkyl, C₇-C₁₀ cycloalkyl, alkyl, aryl, arylalkyl, arylalkyl, arylalkyl, arylalkyl, arylalkyl, ester, carboxylic acid, carboxylic acid, amine, ketone, aldehyde, pyridine, thio, halogen.

b) Selected Compounds (claim 66)



รูปที่ 12. สูตร Markush I และสารประกอบที่เลือกไว้ซึ่งเปิดเผยในเอกสารหมายเลข 7 (WO2003062265A2)

หนึ่งในสารประกอบเฉพาะที่เปิดเผยในเอกสารหมายเลข 7 เป็นที่รู้จักกันในชื่อ Boceprevir หรือ SCH 5039034 (สารประกอบด้านซ้ายในรูปที่ 12) เอกสารหมายเลข 8 (Njorge และคณะ, 2008) อธิบายถึงวิธีการออกแบบยาโดยอิงโครงสร้างซึ่งนำไปสู่การค้นพบ Boceprevir ผู้เขียนบทความอธิบายว่าการค้นพบที่สำคัญที่สุดเกิดขึ้นที่ตำแหน่ง P2: พบว่าไดเมทิลไซโคลโพรพิลโพรลีนเป็นสารทดแทนลิซีนที่ดีกว่า (หน้า 54, เอกสารหมายเลข 8) การปรับปรุงสารยับยั้งเพิ่มเติมทำให้สามารถระบุส่วนประกอบที่ดีที่สุดสำหรับแต่ละตำแหน่งในการยับยั้งเอนไซม์โปรตีเอสของไวรัส HCV ได้แก่ คีโตไธม์ดิลที่ P', ไซโคลบิวทิลอะลานีนที่ P1, ไดเมทิลไซโคลโพรพิลโพรลีนที่ P2, เทอร์ท-ลิซีนที่ P3 และเทอร์ท-บิวทิลยูเรียเป็นสารปิดปลาย

ข้อมูลที่สำคัญคือ พบว่า Boceprevir สามารถยับยั้ง SARS-CoV-2 Mpro ได้อย่างมีประสิทธิภาพในเอกสารหมายเลข 9 (รูปที่ 2 หน้า 682 และตารางที่ 2 หน้า 683, เอกสารหมายเลข 9) ผู้เขียนบทความวิชาการระบุว่า ผลลัพธ์เหล่านี้ “เป็นจุดเริ่มต้นที่น่าสนใจสำหรับการพัฒนาการรักษาโรค SARS-CoV-2 ต่อไป” (บทคัดย่อ, เอกสารหมายเลข 9)

สรุป: เอกสารหมายเลข 1 (ไม่ว่าจะใช้เดี่ยวๆ หรือใช้ร่วมกับเอกสารหมายเลข 2 และเอกสารหมายเลข 3) เผยแพร่สารยับยั้งเปปติโดมิเมติกส์ของ SARS-CoV 3CL^{pro} ที่ตำแหน่ง P1 เป็นแลคแทมกลูตามีนเลียนแบบที่มีหมู่ฟังก์ชันต่างกันเป็นหัวรบและหมู่ปิดปลายต่างกัน เอกสารหมายเลข 4 เผยแพร่สารยับยั้งเปปติโดมิเมติกส์ของโคโรนาไวรัส 3CL^{pro} ที่มีหมู่ไฮยาโนเป็นหัวรบ เอกสารหมายเลข 5 และเอกสารหมายเลข 6 ยังเปิดเผยหัวรบไฮยาโนสำหรับสารยับยั้งโปรตีเอส 3C ของเอนเทอโรไวรัส 71 เอกสารหมายเลข 7 และเอกสารหมายเลข 8 เผยแพร่สารยับยั้งโปรตีเอส ของ HCV รวมถึง Boceprevir ซึ่งมีคีโตไธม์ดิลที่ P', ไซโคลบิวทิลอะลานีนที่ตำแหน่ง P1, ไดเมทิลไซโคลโพรพิลโพรลีนที่ตำแหน่ง P2, เทอร์ท-ลิซีนที่ตำแหน่ง P3 และเทอร์ท-บิวทิลยูเรียเป็นสารปิดปลาย และ เอกสารหมายเลข 9 ได้คาดการณ์ไว้แล้วว่า Boceprevir สามารถยับยั้ง M^{pro} ของ SARS-CoV-2 ได้

ลงชื่อ.....ผู้คัดค้าน

จากข้อมูลที่เปิดเผยในเอกสารหมายเลข 1 (และเอกสารหมายเลข 2, เอกสารหมายเลข 3), เอกสารหมายเลข 4 (และเอกสารหมายเลข 5, เอกสารหมายเลข 6) และเอกสารหมายเลข 7 (และเอกสารหมายเลข 8, เอกสารหมายเลข 9) ผู้ที่มีความรู้ความชำนาญในสาขานี้จะสามารถคิดค้นสารประกอบที่เปิดเผยในคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้ได้โดยไม่ต้องใช้ทักษะการประดิษฐ์ ดังนั้น ข้อถ้อยสิทธิที่ 1-4 จึงขาดขั้นการประดิษฐ์ ไม่สมควรได้รับสิทธิบัตร

นอกจากนี้ จากการวิเคราะห์สารประกอบตามข้อถ้อยสิทธิที่ 1-13 และ 18-20 ข้าพเจ้าขอชี้ให้เห็นว่าการประดิษฐ์นี้เป็นสิ่งที่ "ประจักษ์ได้โดยง่าย" ต่อผู้มีความชำนาญในระดับปกติ (Person Skilled in the Art) โดยเป็นการนำความรู้พื้นฐานทางเคมีมาปรับปรุงโครงสร้างที่มีอยู่เดิม (Prior Art) โดยไม่มีนัยสำคัญทางนวัตกรรม ดังรายละเอียดต่อไปนี้

ตารางเปรียบเทียบโครงสร้างและการดัดแปลงทางเคมี

องค์ประกอบ โครงสร้าง	ข้อถ้อยสิทธิที่ 4 (คำขอปัจจุบัน)	เอกสารหมายเลข 1 / เอกสารหมายเลข 2 (งานที่ปรากฏมาก่อน)	บทวิเคราะห์ทางนวัตกรรม (Inventive Step Analysis)
โครงสร้างหลัก (Core Backbone)	Peptidomimetic Chain	Peptidomimetic Chain	ไม่มีความใหม่: ทั้งคู่ใช้โครงสร้างสายโซ่เปปไทด์เลียนแบบเพื่อจับกับร่องของเอนไซม์โปรตีเอส
หัวรบ (Warhead) - ตำแหน่ง P1'	Nitrile Group (-CN)	Nitrile Group (-CN)	ไม่มีความใหม่: เอกสารหมายเลข 1 และ 2 เปิดเผยการใช้หมู่ไซยาโนเป็น Electrophile เพื่อทำปฏิกิริยากับ Cysteine ในเอนไซม์ไว้แล้ว
ตำแหน่ง P1 (Side chain)	5-membered Lactam (Pyrrolidinone)	Pyrrolidinone หรือ Glutamine derivatives	คาดหมายได้: การใช้ Lactam แทน Glutamine เพื่อเพิ่มความคงตัวเป็นเทคนิคมาตรฐาน (Bioisosterism) ที่มีในเอกสารหมายเลข 1 และ 2
ตำแหน่ง P2 (Side chain)	Leucine derivative / Cyclopropyl methyl	Leucine / Hydrophobic residues	เล็กน้อยมาก: เป็นเพียงการเลือกหมู่ Hydrophobic ขนาดเล็กซึ่งเป็นคุณสมบัติพื้นฐานที่โปรตีเอสของไวรัสโคโรนาต้องการ
หมู่ป้องกันปลาย สาย (Capping)	Trifluoroacetamide / Fluorinated	Acetyl / Amide / Other Capping	ไม่มีนัยสำคัญ: การเติมฟลูออโร (Fluorination) เพื่อปรับค่า LogP

ลงชื่อ.....ผู้คัดค้าน

องค์ประกอบ โครงสร้าง	ข้อถ้อยสิทธิที่ 4 (คำขอปัจจุบัน)	เอกสารหมายเลข 1 / เอกสารหมายเลข 2 (งานที่ปรากฏมาก่อน)	บทวิเคราะห์ทางนวัตกรรม (Inventive Step Analysis)
Group)	groups	groups	หรือ PK เป็นเรื่องปกติที่นักเคมียาทำ ได้โดยง่าย

จากตารางการเปรียบเทียบข้างต้นนี้ สามารถสรุปประเด็นได้ดังนี้:

- Structural Homology (ความคล้ายคลึงทางโครงสร้าง): โครงสร้างในข้อถ้อยสิทธิที่ 4 แทบจะซ้อนทับ (Overlap) กับโครงสร้างในเอกสารหมายเลข 1 และเอกสารหมายเลข 2 โดยมีการเปลี่ยนเพียงหมู่แทนที่ (Substituents) เล็กน้อยในตำแหน่งที่ไม่ได้ส่งผลต่อกลไกการออกฤทธิ์หลัก (Mechanism of Action)
- Predictable Modification (การดัดแปลงที่คาดหมายได้): การเปลี่ยนแปลงหมู่แทนที่ (Substituents) ในคำขอนี้ เป็นเพียงการดัดแปลงทางเคมีตามกิจวัตร (Routine Optimization) เพื่อวัตถุประสงค์มาตรฐาน ดังนี้:
 - การเปลี่ยนตำแหน่ง P1 เป็นหมู่แลคแทม (Pyrrolidinone): เนื่องจากทราบว่าเอนไซม์ 3CL^{pro} จะไฮโดรไลซ์โปรตีนที่ตำแหน่งกลูตามีน (Glutamine) ในตำแหน่ง P1 (อ้างอิงเอกสารหมายเลข 14 ของ May และคณะ พ.ศ. 2557) การใช้แลคแทมซึ่งเป็น "Glutamine Mimic" เพื่อเพิ่มความคงตัวทางเคมีจึงเป็นเทคนิคพื้นฐานที่ปรากฏชัดแจ้งในเอกสารหมายเลข 15 (Bai B และคณะ พ.ศ. 2565) การเลือกใช้หมู่นี้จึงมิได้เกิดจากความคิดสร้างสรรค์ใหม่ แต่เป็นเพียงการเลือกใช้ตัวเลือกที่เหมาะสมตามที่มีการเปิดเผยอยู่แล้ว
 - การเติมหมู่ฟลูออโร (Fluorination): การใช้หมู่แทนที่เช่น -CF₃ หรือหมู่ฟลูออโรในตำแหน่ง Capping Group (ตามข้อถ้อยสิทธิ 2-4) เป็นกลยุทธ์มาตรฐานทางเภสัชกรรมตามหลัก Bioisosterism เพื่อปรับปรุงค่าเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics) เช่น ความคงตัวของยาในตับ (Metabolic Stability) ซึ่งนักเคมียาสามารถคาดการณ์ผลได้อย่างชัดเจน
- การผสมผสานความรู้เดิมแบบไม่มีปฏิสัมพันธ์ใหม่ (Juxtaposition) : การใช้หมู่ไซยาโน (-CN) เป็นหัวรบหรือหมู่เกาะเกี่ยว (Anchoring Group) สำหรับยับยั้งโปรตีเอสของไวรัสในตระกูลโคโรนาและเอนเทอโรไวรัส เป็นเทคนิคที่ถูกเปิดเผยและใช้กันอย่างแพร่หลายในเอกสารหมายเลข 4, 5 และ 6 เมื่อนำมาประกอบรวมกับโครงสร้างหลักที่เป็นเปปไทด์เลียนแบบตามเอกสาร 1-3 จึงเป็นการนำองค์ประกอบที่ทราบอยู่แล้วมาวางรวมกัน (Juxtaposition) โดยไม่มีปฏิสัมพันธ์ทางเคมีที่ก่อให้เกิดผลลัพธ์ใหม่เหนือความคาดหมาย (Unexpected Results)
- Functional Equivalence (ความเท่าเทียมทางหน้าที่): ทั้งสารในข้อถ้อยสิทธิที่ 4 และสารในเอกสารหมายเลข 1/เอกสารหมายเลข 2 ต่างทำหน้าที่ยับยั้งเอนไซม์ 3CL^{pro} ผ่านหัวรบชนิดเดียวกัน (Nitrile Warhead)

ลงชื่อ.....ผู้คัดค้าน

และจับกับตำแหน่งเดียวกันในโปรตีน เมื่อโครงสร้างหลักเป็นเปปไทด์เลียนแบบตามเอกสารหมายเลข 1-3 การนำมาประกอบรวมกับหัวรบไซยาโนตามแนวทางในเอกสารหมายเลข 4-6 จึงเป็นการนำองค์ประกอบที่ทราบอยู่แล้วมาวางรวมกัน (Juxtaposition) โดยไม่มีการสร้างผลลัพธ์ทางเทคนิคใหม่ที่เหนือความคาดหมาย (Unexpected Results)

สรุปได้ว่า การประดิษฐ์นี้เป็นเพียงการนำโครงสร้างที่ทราบอยู่แล้วจากเอกสารหมายเลข 1/เอกสารหมายเลข 2 มาทำการปรับปรุงหมู่แทนที่เล็กน้อย (Minor Modification) โดยใช้เทคนิคทางเคมีทั่วไป ผลลัพธ์ที่ได้จึงเป็นสิ่งที่ผู้เชี่ยวชาญในสาขานี้สามารถคาดการณ์ได้ (Obvious to try) และไม่มีแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ จึงไม่มีขั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น ไม่สมควรได้รับสิทธิบัตร

2.2) การประดิษฐ์นี้เป็นสิ่งที่ผู้มีความชำนาญในระดับปกติในศิลปะวิทยาการสามารถทำขึ้นได้โดยง่ายจากงานปรากฏมาก่อน (Obviousness to a Person Skilled in the Art)

การประดิษฐ์นี้เป็นสิ่งที่ผู้มีความชำนาญในระดับปกติในศิลปะวิทยาการนี้ (Person Skilled in the Art) สามารถประดิษฐ์ขึ้นได้โดยง่าย โดยอาศัยการผสมผสานความรู้จากงานปรากฏมาก่อน (Prior Art) และหลักการทางเคมีที่เป็นมาตรฐานทั่วไป (สารประกอบตามข้อถือสิทธิที่ 1-13 และ 18-20) ดังมีรายละเอียดแยกตามประเด็นดังนี้:

2.2.1) การใช้หมู่แลคแทม (Pyrrolidinone) เป็น Glutamine Mimic ที่ตำแหน่ง P1 เป็นสิ่งที่ผู้มีความชำนาญในศิลปะวิทยาการสามารถคาดหมายได้

การดัดแปลงโครงสร้างที่ตำแหน่ง P1 เป็นหมู่แลคแทม (Pyrrolidinone) ที่คาดหมายผลได้ตามสถานะขององค์ความรู้ เอนไซม์ 3CL^{pro} ของไวรัสโคโรนาจะไฮโดรไลซ์โปรตีนที่ตำแหน่งจำเพาะคือระหว่างกลูตามีน (Glutamine) ในตำแหน่ง P1 และกรดอะมิโนขนาดเล็กในตำแหน่ง P'1 (อ้างอิงเอกสารหมายเลข 14, May และคณะ พ.ศ. 2557)

ข้อโต้แย้ง: การที่ผู้ขอสิทธิบัตรเปลี่ยนโครงสร้าง P1 จากกลูตามีนปกติเป็น หมู่แลคแทม (5-membered lactam) เพื่อเลียนแบบโครงสร้างเดิมแต่เพิ่มความคงตัวทางเคมี เป็นเทคนิคพื้นฐานที่ปรากฏชัดเจนในเอกสารหมายเลข 15 (Bai B และคณะ , 2565) ซึ่งระบุถึงการใช้ แลคแทมเป็น "Glutamine Mimic" เพื่อยับยั้ง 3CL^{pro} ของ SARS-CoV-2

บทสรุป: การดัดแปลงนี้จึงเป็นเพียงการเลือกใช้หมู่แทนที่ที่ทราบกันดีอยู่แล้วว่าให้ผลดีต่อการยับยั้ง เอนไซม์ชนิดนี้ มิได้เกิดจากความคิดสร้างสรรค์ที่ก้าวข้ามขีดความสามารถเดิมของนักเคมียาแต่อย่างใด

2.2.2) การใช้หัวรบไซยาโน (Nitrile Warhead) ตามหลักการที่ปรากฏในงานที่ปรากฏมาก่อน

ผู้ขอสิทธิบัตรระบุถึงโครงสร้างแบบมาร์คุช (Markush Structure) ที่มีหมู่ไซยาโน (-CN) ทำหน้าที่เป็นหัวรบ (Warhead) ในการทำปฏิกิริยากับบริเวณเร่งปฏิกิริยาของเอนไซม์

ลงชื่อ.....ผู้คัดค้าน

ข้อโต้แย้ง: การใช้หมู่ไฮยาโนเป็นหมู่เกาะเกี่ยว (Anchoring Group) สำหรับยับยั้งโปรตีเอส 3C ของไวรัสในตระกูลโคโรนาและเอนเทอโรไวรัส เป็นเทคนิคที่ถูกเปิดเผยและใช้กันอย่างแพร่หลายในเอกสารหมายเลข 4, 5 และ 6

บทสรุป: เมื่อโครงสร้างหลัก (Backbone) เป็นเปปไทด์เลียนแบบตามเอกสารหมายเลข 1-3 การเลือกใช้หัวรับไฮยาโนตามแนวทางในเอกสารหมายเลข 4-6 จึงเป็นการนำองค์ประกอบที่ทราบอยู่แล้วมาวางรวมกัน (Juxtaposition) โดยไม่มีปฏิสัมพันธ์ที่ก่อให้เกิดผลลัพธ์ใหม่เหนือความคาดหมายแต่อย่างใด จึงไม่มีขั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น ไม่สมควรได้รับสิทธิบัตร

2.3) การใช้หลัก Bioisosterism ในการเติมหมู่ฟลูออโร (Fluorination)

ข้อถือสิทธิที่ 2-3 มีการระบุหมู่แทนที่ที่เป็นฟลูออโรหรือ $\text{CF}_3\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ เพื่อปรับปรุงคุณสมบัติของสาร

ข้อโต้แย้ง: ในทางเคมีเทคนิค การเติมหมู่ฟลูออโรเพื่อปรับปรุงค่าเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics) เช่น เพิ่มการดูดซึม หรือป้องกันการถูกย่อยสลายโดยเอนไซม์ในร่างกาย ถือเป็น "Standard Optimization" ของนักเคมีทั่วไป

บทสรุป: เมื่อเปรียบเทียบกับสารยับยั้งโปรตีเอสที่ทราบกันดีอย่าง Boceprevir (เอกสารหมายเลข 8) และการประยุกต์ใช้กับ SARS-CoV-2 ในเอกสารหมายเลข 9 จะพบว่าโครงสร้างหลักมีความคล้ายคลึงกันอย่างยิ่ง การปรับเปลี่ยนเพียงหมู่แทนที่เล็กน้อยตามหลัก Bioisosterism จึงเป็นเรื่องปกติที่ผู้ชำนาญการสามารถทำได้โดยไม่ต้องใช้ความพยายามที่เกินกว่าปกติ จึงไม่มีขั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น ไม่สมควรได้รับสิทธิบัตร

2.4) การเสริมฤทธิ์ด้วย Ritonavir ที่เป็นที่รู้ทราบกันดีอยู่แล้ว (Well-known Art)

ข้อถือสิทธิที่ 18-20 อ้างการใช้สารประกอบร่วมกับ "ริโทนาเวียร์" (Ritonavir) เพื่อเสริมฤทธิ์ทางเภสัชจลนศาสตร์

ข้อโต้แย้ง: เอกสารหมายเลข 11 (พ.ศ. 2547) ได้เปิดเผยไว้ชัดเจนมานานกว่า 20 ปีแล้วว่า Ritonavir ทำหน้าที่เป็น "Boosting Agent" โดยการยับยั้งเอนไซม์ Cytochrome P450 เพื่อเพิ่มระดับความเข้มข้นของยาต้านไวรัสในกระแสเลือด

ดังนั้น การนำเทคนิคที่ใช้กันเป็นมาตรฐานในยาต้านไวรัส HIV และไวรัสอื่นๆ มาใช้กับสารยับยั้งโปรตีเอสตัวใหม่ในกลุ่มเดิม จึงเป็นการนำความรู้เดิมมาใช้อย่างตรงไปตรงมา ขาดขั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น

บทสรุป: การประดิษฐ์ตามคำขอนี้ เป็นเพียงการรวบรวมเทคนิคและโครงสร้างทางเคมีที่ปรากฏอยู่ในเอกสารงานปริญญาก่อน (เอกสารหมายเลข 1-11) เข้าด้วยกัน โดยการดัดแปลงในแต่ละจุด (P1-Lactam, Nitrile Warhead, Fluorination, Ritonavir Boosting) ล้วนเป็นสิ่งที่สามารถคาดการณ์ผลลัพธ์ได้ตามหลักวิชาการ จึงไม่มีขั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น ไม่สมควรได้รับสิทธิบัตร

ลงชื่อ.....ผู้คัดค้าน

3. ประเด็นรูปแบบผลึกและสารช่วย (Solid Forms - ข้อถ้อยสิทธิ 6-11)

การอ้างสิทธิในรูปแบบผลึก (Polymorphs), รูปแบบอสัณฐาน และค่า XRD เป็นการระบุคุณสมบัติทางกายภาพปกติของสารประกอบเมื่อเข้าสู่กระบวนการผลิตยา หากตัวสารหลัก (Parent Compound) ขาดขั้นการประดิษฐ์แล้ว การระบุรูปแบบทางกายภาพโดยไม่มีการพิสูจน์ถึง "ผลลัพธ์ที่เหนือความคาดหมายอย่างมีนัยสำคัญ" (Unexpected Superior Effect) ย่อมถือว่าไม่มีขั้นการประดิษฐ์ตามนัยของกฎหมาย ไม่สมควรได้รับสิทธิบัตร

4. ข้อถ้อยสิทธิที่ไม่ได้รับความคุ้มครอง (Non-Patentable Subject Matter - มาตรา 9): ข้อถ้อยสิทธิที่ 16-22

ข้อถ้อยสิทธิที่ 16-22 มีลักษณะเป็นการระบุที่มุ่งหมายถึง "การใช้สารเพื่อการรักษา" หรือ "ขั้นตอนการบำบัดรักษาโรค" ซึ่งตามมาตรา 9(4) แห่งพระราชบัญญัติสิทธิบัตร พ.ศ. 2522 (และที่แก้ไขเพิ่มเติม) บัญญัติมิให้ความคุ้มครองแก่วิธีการบำบัดรักษาโรค เพื่อประโยชน์สาธารณะในการเข้าถึงยา

ทั้งนี้ แม้ในข้อถ้อยสิทธิที่ 16 ระบุว่า "สารประกอบ....สำหรับผลิตยา....สำหรับรักษา...." ซึ่งเป็นการเขียนข้อถ้อยสิทธิในรูปแบบ Swiss type อย่างก็ตามไม่ปรากฏว่ามีรายละเอียดกระบวนการผลิตยาดังกล่าวในส่วนใดของคำขอรับสิทธิบัตรฉบับนี้ ข้อถ้อยสิทธิดังกล่าวจึงเป็นการเขียนอย่างเลื่อนลอยเพียงเพื่อหลีกเลี่ยงไม่ให้ขัดต่อมาตรา 9(4) จึงไม่สมควรได้รับสิทธิบัตร

5. ประเด็นการใช้ร่วมกับยาอื่น (Combination Therapy): ข้อถ้อยสิทธิที่ 18-20 (การใช้ร่วมกับ Ritonavir)

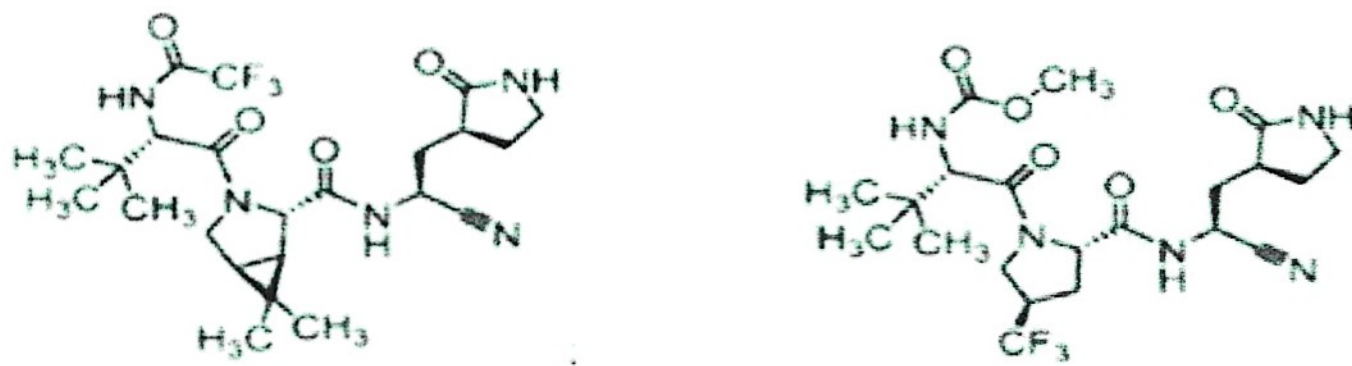
- เอกสารหมายเลข 11 (2004) ได้เปิดเผยไว้อย่างชัดเจนถึงการใช้ Ritonavir ในลักษณะ "Boosting agent" เพื่อยับยั้งเอนไซม์ Cytochrome P450 ซึ่งช่วยเพิ่มระดับยาในกระแสเลือดสำหรับสารยับยั้งโปรตีเอส

- การนำสารต้านไวรัส (Protease Inhibitor) มาใช้ร่วมกับ Ritonavir เพื่อรักษา COVID-19 (เอกสารหมายเลข 10) เป็นสูตรตำรับที่คาดหมายได้และมีการใช้อยู่ก่อนแล้วในผู้ป่วย HIV ดังนั้นข้อถ้อยสิทธิที่ 18-20 จึงไม่มีขั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น ไม่สมควรได้รับสิทธิบัตร

6. ประเด็นสารประกอบที่เลือก: ข้อถ้อยสิทธิ 4 และ 12 (Nirmatrelvir) ขาดขั้นการประดิษฐ์

ข้อถ้อยสิทธิ 4 และ 12 อ้างอิงถึงสารประกอบที่เลือกต่อไปนี้: (1R,2S,5S)-N-((1S)-1-Cyano-2-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]ethyl)-6,6-dimethyl-3-[3-methyl-N-(trifluoroacetyl)-L-valyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxamide หรือ Nirmatrelvir และ N-(Methoxycarbonyl)-3-methyl-L-valyl-(4R)-N-((1S)-1-cyano-2-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]ethyl)-4-(trifluoromethyl)-L-prolinamide (รูปที่ 13)


 ลงชื่อ.....ผู้คัดค้าน



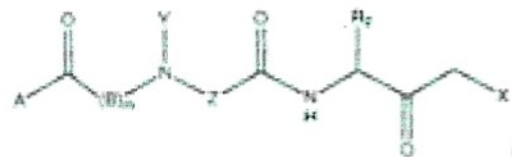
รูปที่ 13. สารประกอบที่เลือกไว้ซึ่งเปิดเผยในข้อถ้อยสัญญา 4 และ 12 ของคำขอสิทธิบัตรฉบับนี้

สารประกอบทั้งสองชนิดมีวงแหวนแลคแทมแบบ 5 เหลี่ยม ในตำแหน่ง P1, มีหมู่ไฮยาโนเป็นส่วนหัวรบ, ไพโรลิดีนที่ถูกแทนที่ในตำแหน่ง P2 และหมู่เทอร์ท-ลิวซีนในตำแหน่ง P3 โดยตำแหน่ง P2 คือไดเมทิลไซโคลโพรพิลโพรลีนในสารประกอบตามข้อถ้อยสัญญา 4 และ 4-(ไตรฟลูออโรเมทิล)ไพโรลิดีนในสารประกอบตามข้อถ้อยสัญญา 12 หมู่ปลายสุดคือไตรฟลูออโรอะเซตาไมด์และเอ็น-เมทอกซีคาร์บอนิลในสารประกอบตามข้อถ้อยสัญญา 4 และ 12 ตามลำดับ

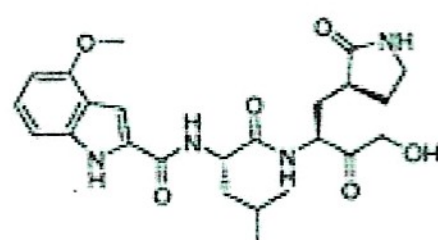
สารยับยั้ง SARS-CoV 3CL^{pro} ที่มีเปปติโดมิเมติกส์ 2 และ 3 หน่วยย่อย ซึ่งประกอบด้วยแลคแทมกลูตามีน 5 เหลี่ยม ในตำแหน่ง P1 ได้รับการเปิดเผยในเอกสารหมายเลข 1-3 (สูตร Markush และสารประกอบที่เลือกซึ่งเปิดเผยในเอกสารหมายเลข 1 และ 3 แสดงในรูปที่ 14)

D1 (WO2005/113580A1)

a) Markush Formula



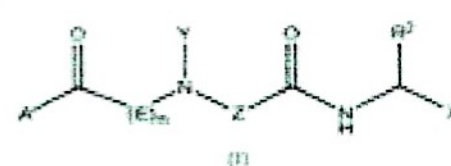
b) Selected compounds



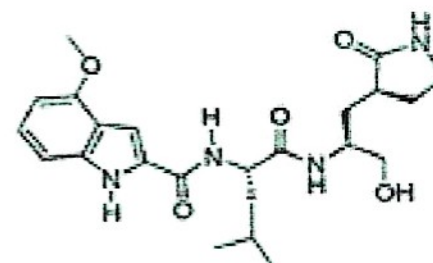
Example 2

D3 (WO2006061714)

a) Markush Formula



b) Selected compounds



Example 2

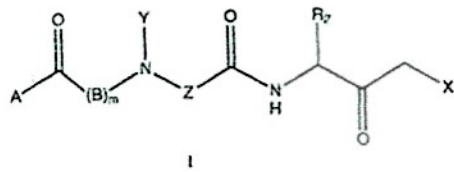
รูปที่ 14 สูตรของ Markush และสารประกอบที่เลือกไว้ซึ่งเปิดเผยในเอกสารหมายเลข 1 และเอกสารหมายเลข 3

ลงชื่อ.....ผู้คัดค้าน

กล่าวโดยละเอียด สูตร Markush I ที่เปิดเผยในเอกสารหมายเลข 1 หมายถึงสารประกอบที่มีวงแหวนแลคแทมเหมือนกับตำแหน่ง P1 และกลุ่มปลายทางเหมือนกับสารประกอบที่เลือกไว้ซึ่งเปิดเผยในข้อถ้อยสิทธิ 4 และ 12 จากคำขอสิทธิบัตรฉบับนี้ ซึ่งมีรายละเอียดดังนี้

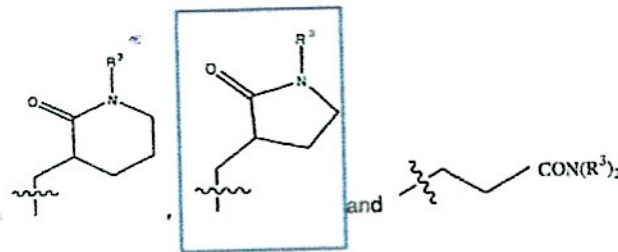
จากเอกสารหมายเลข 1 (WO2005/113580A1):

สูตร Markush I (ข้อถ้อยสิทธิ 1 ของเอกสารหมายเลข 1)



m คือจำนวนเต็มที่เลือกจาก 0 ถึง 1

R2 ถูกเลือกจาก



และ R3 ถูกเลือกอย่างอิสระจาก H และ C1-C3 อัลคิล

A คือเฮเทอโรไซเคิลที่มีสมาชิก 4 ถึง 10 ตัว, ไฮโดรอัลคิล C3 ถึง C10, อะริล C6 ถึง C10 และอัลคิล C1 ถึง C7 โดยที่เฮเทอโรไซเคิล ไฮโดรอัลคิล อัลคิล และอะริลดังกล่าวไม่มีหมู่แทนที่หรือมีหมู่แทนที่ R7 จำนวน 1 ถึง 3 หมู่โดยอิสระ

แต่ละ R7 จะถูกเลือกอย่างอิสระจากฮาโลเจน, ออกโซ, อัลคิล C-1 ถึง C4, อัลเคนิล C2 ถึง C6, อัลคินิล C2 ถึง C6, ไฮโดรอัลคิล C3 ถึง C6, -OR4, -NR4C(O)R4, -NR4R4', SR4, -SOR4, -SO R4, -C(O)R4, -CO2R4, -S(O)2NR4R4', -C(O)NR4R4', -NR4S(O)2R4, เฮเทอโรไซเคิล 4 ถึง 10 สมาชิก และ -OC(O)R4 โดยที่กลุ่มอัลคิล, อัลเคนิล, อัลคินิล, ไฮโดรอัลคิล และเฮเทอโรไซเคิลข้างต้นแต่ละกลุ่มสามารถถูกแทนที่ด้วยฮาโลเจน, ไฮดรอกซี, อัลคอกซี C1 ถึง C6 และออกโซได้ตามต้องการ:

- สารประกอบที่เปิดเผยในข้อถ้อยสิทธิ 4: R4 หรือ R4' แต่ละตัวเป็นอิสระจากกัน ประกอบด้วย H, อัลคิล C1 ถึง C3 หรือไฮโดรอัลคิล C3 ถึง C6 โดยที่อัลคิลและไฮโดรอัลคิลแต่ละตัวไม่มีหมู่แทนที่หรือมีหมู่แทนที่ด้วยออกโซ, ฮาโลเจน 1-3 ตัว หรือไฮดรอกซิล 1-3 ตัว

- สารประกอบที่เปิดเผยในข้อถ้อยสิทธิ 12: R4 หรือ R4' แต่ละตัวเป็นอิสระจากกัน ประกอบด้วย H, อัลคิล C1 ถึง C3 หรือไฮโดรอัลคิล C3 ถึง C6 โดยที่อัลคิลและไฮโดรอัลคิลแต่ละตัวไม่มีหมู่แทนที่หรือมีหมู่แทนที่ด้วยออกโซ, ฮาโลเจน 1-3 ตัว หรือไฮดรอกซิล 1-3 ตัว

ลงชื่อ.....ผู้คัดค้าน

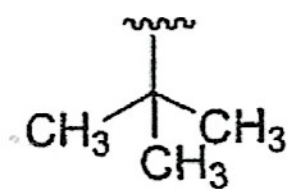
ดังนั้น ความแตกต่างภายในสารประกอบจากข้อถ้อยสิทธิ 4 และ 12 ของคำขอสิทธิบัตรฉบับนี้ และสารประกอบที่เปิดเผยในเอกสารหมายเลข 1 มีเพียงหมู่ไซยาโนเป็นหัวรบ และไพโรลิดีนที่ถูกแทนที่ในตำแหน่ง P2 (ไดเมทิลไซโคลโพรพิลไพโรลีน หรือ 4-(ไดรฟลูออโรเมทิล)ไพโรลิดีน)

ที่สำคัญคือ มีการเปิดเผยแล้วว่าสารยับยั้งเปปไทด์เลียนแบบที่มีไนไตรล์เป็นองค์ประกอบนั้นมีประสิทธิภาพในการต่อต้านโคโรนาไวรัส 3CL^{pro} (เอกสารหมายเลข 4 - Chuck และคณะ, 2013) โดยอิงจากลำดับการแตกตัวอัตโนมัติของ SARS-CoV 3CL^{pro} (TSAVLQY) ได้มีการออกแบบและสังเคราะห์สารยับยั้งที่มีไนไตรล์เป็นองค์ประกอบจำนวน 4 ชนิด ที่มีความยาวของลำดับเปปไทด์และหมู่ป้องกันที่แตกต่างกันในเอกสารหมายเลข 4 ซึ่งแสดงให้เห็นอย่างชัดเจนว่าสารยับยั้งโปรตีเอสที่มีหัวรบไนไตรล์สามารถยับยั้ง 3CL^{pro} จากไวรัสโคโรนาทุกกลุ่มที่ทดสอบ รวมถึงโปรตีเอสของ SARS-CoV ด้วย (อธิบายไว้แล้วในข้อที่ 2.1 รูปที่ 8) และมีการเปิดเผยหัวรบไนไตรล์สำหรับสารยับยั้งโปรตีเอสในเอกสารหมายเลข 5 และเอกสารหมายเลข 6 (Zhai และคณะ, 2015 และ Wang และคณะ, 2017 ตามลำดับ) โดยเอกสารทั้งสองฉบับเปิดเผยสารยับยั้งโปรตีเอส 3C (3C^{pro}) ของเอนเทอโรไวรัส 71 (EV71) ที่มีหัวรบไนไตรล์ เอกสารหมายเลข 5 เปิดเผยว่าไซยาโนไฮดรินเป็นกลุ่มยึดเกาะที่มีความจำเพาะสูงและกึ่งการยับยั้งที่ดีเยี่ยม ซึ่งเป็นทางเลือกที่มีประโยชน์สำหรับสารยับยั้งซิสเทอีนโปรตีเอส (อธิบายไว้แล้วในข้อที่ 2.1 รูปที่ 9-10) ดังนั้น เอกสารหมายเลข 4-6 จึงคาดการณ์ไว้ล่วงหน้าถึงการใช้อนุหมู่ไซยาโนเป็นหัวรบในสารประกอบเปปไทด์เลียนแบบเพื่อยับยั้งเอนไซม์โปรตีเอส

ในส่วนของหมู่ไพโรลิดีนที่ถูกแทนที่ในตำแหน่ง P2 นั้น เอกสารหมายเลข 7 (WO2003062265) เปิดเผยสารยับยั้งโปรตีเอสของไวรัส HCV ตามสูตร Markush I โดยที่หน่วย N-C-G-E-L-J-N แทนโครงสร้างวงแหวนไซคลิก 5 เหลี่ยม โดยแท้จริงแล้ว สารประกอบส่วนใหญ่จากเอกสารหมายเลข 7 มีหมู่ oxo-pyrrolidine เหมือนกับสารประกอบจากสูตร Markush I h-1a, b และ c (หมู่ dimethyl cyclopropyl proline ดังแสดงในรูปที่ 18) จากคำขอสิทธิบัตรฉบับนี้ ที่สำคัญ ในสูตรนี้จากเอกสารหมายเลข 7 มีการอ้างสิทธิตัวแทนจำนวนมากเป็นหัวรบ R2 รวมถึงหมู่ไซยาโน (อธิบายไว้แล้วในข้อ 2.1 รูปที่ 12)

นอกจากนี้ ในสูตร I ของเอกสารหมายเลข 7:

- R3 คือ



: (ข้อถ้อยสิทธิที่ 6, เอกสารหมายเลข 7)

- สารประกอบตามข้อถ้อยสิทธิที่ 6 โดยที่ Z คือ N และ R4 คือ H (ข้อถ้อยสิทธิที่ 8, เอกสารหมายเลข 7)
- สารประกอบตามข้อถ้อยสิทธิที่ 8 โดยที่ W คือ C=O (ข้อถ้อยสิทธิที่ 9, เอกสารหมายเลข 7)
- และ Y ถูกเลือกจากกลุ่มที่ประกอบด้วย อัลคิล, อัลคิล-อะริล, เฮเทอโรอัลคิล, เฮเทอโรอะริล, อะริล-เฮเทอโรอะริล, อัลคิล-เฮเทอโรอะริล, ไซโคลอัลคิล, อัลคิลออกซี, อัลคิล-อะริลออกซี, อะริลออกซี, เฮเทอโรอะริล

ลงชื่อ.....ผู้คัดค้าน

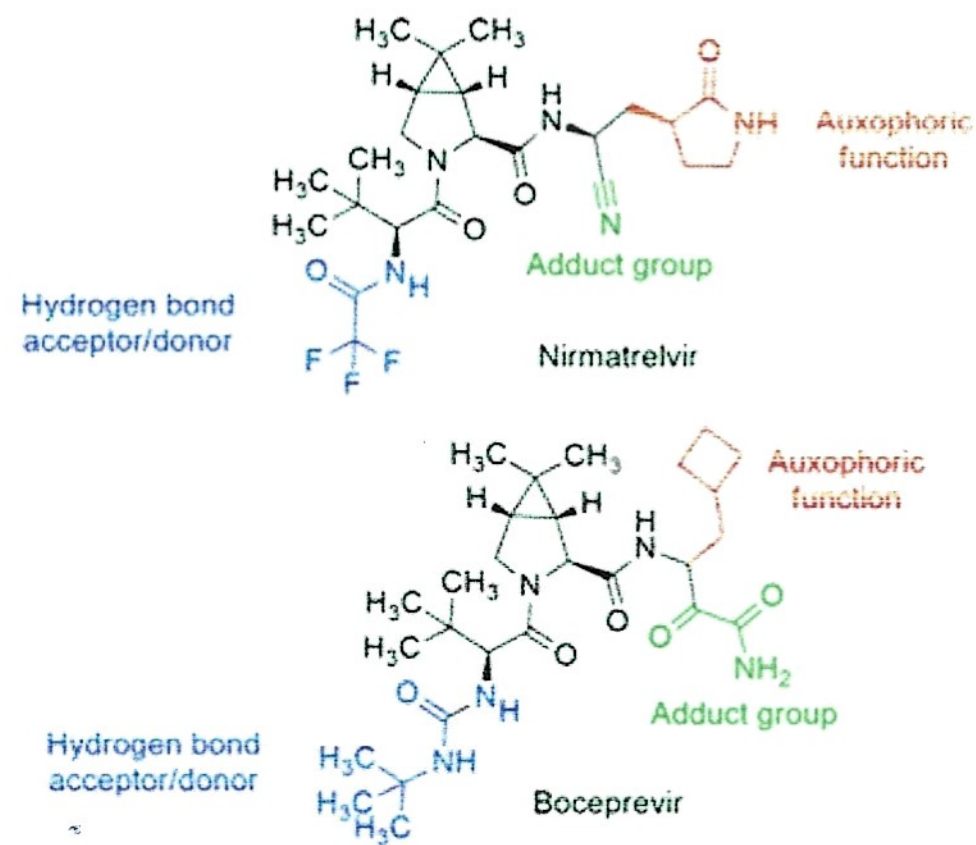
ลออกซี, เฮเทอโรไซโคลอัลคิลออกซี, ไฮโคลอัลคิลออกซี, อัลคิลอะมิโน, อะริลอะมิโน, อัลคิล-อะริลอะมิโน, อะริลอะมิโน, เฮเทอโรอะริลอะมิโน, ไฮโคลอัลคิลอะมิโน และเฮเทอโรไซโคลอัลคิลอะมิโน โดยมีข้อแม้ว่า Y อาจถูกแทนที่ด้วย X11 หรือ X12 ได้ตามต้องการ และ X12 คือ ไฮดรอกซี, อัลคอกซี, อะริลออกซี, ไทโอ, อัลคิลไทโอ, อะริลไทโอ, อะมิโน, อัลคิลอะมิโน, อะริลอะมิโน, อัลคิลซัลโฟนิล, อะริลซัลโฟนิล, อัลคิลซัลโฟนาไมโด, อะริลซัลโฟนาไมโด, คาร์บอกซี, คาร์บอกซิล, คาร์บอกซาไมโด, อัลคอกซีคาร์บอนิลอะมิโน, อัลคอกซีคาร์บอนิลออกซี, อัลคิลยูรีโด, อะริลยูรีโด, ฮาโลเจน, ซิยาโน หรือไนโตร โดยมีข้อแม้ว่า อัลคิล, อัลคอกซี และอะริลดังกล่าว อาจถูกแทนที่ด้วยหมู่ฟังก์ชันอื่นที่เลือกได้อย่างอิสระจาก X12

สารประกอบที่เปิดเผยในสูตร Markush I ของเอกสารหมายเลข 7 มีความคล้ายคลึงกับสารประกอบที่เลือกจากคำขอสิทธิบัตรฉบับนี้เป็นอย่างมาก โดยแตกต่างกันหลักๆ ที่วงแหวนแลคแทมเป็น P1 เท่านั้น (ซึ่งได้เปิดเผยไปแล้วในเอกสารหมายเลข 1-3 สำหรับสารยับยั้งโปรตีเอสของ SARS-CoV)

นอกจากนี้ สารประกอบเฉพาะตัวหนึ่งที่เปิดเผยในเอกสารหมายเลข 7 ยังรู้จักกันในชื่อ Boceprevir หรือ SCH 5039034 (สารประกอบด้านซ้ายในรูปที่ 21) เอกสารหมายเลข 8 (Njorge และคณะ, 2008) อธิบายถึงวิธีการออกแบบยาโดยอิงโครงสร้างซึ่งนำไปสู่การค้นพบ Boceprevir ผู้เขียนอธิบายว่าการค้นพบที่สำคัญที่สุดเกิดขึ้นที่ตำแหน่ง P2: พบว่าไดเมทิลไฮโคลโพรพิลโพรลีนเป็นสารทดแทนลิวซีนที่ดีกว่า (หน้า 54, เอกสารหมายเลข 8) การปรับปรุงสารยับยั้งเพิ่มเติมทำให้สามารถระบุส่วนประกอบที่ดีที่สุดสำหรับแต่ละตำแหน่งในการยับยั้งเอนไซม์โปรตีเอสของไวรัส HCV ได้แก่ คีโตเอไมด์หลักที่ P', ไฮโคลบิวทิลอะลานีนที่ P1, ไดเมทิลไฮโคลโพรพิลโพรลีนที่ P2, เทอร์ท-ลิวซีนที่ P3 และเทอร์ท-บิวทิลยูเรียเป็นสารปิดปลาย

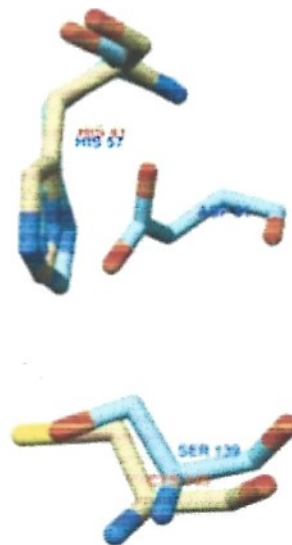
ในแง่ของการเปรียบเทียบโมเลกุลของสารยับยั้ง สามารถสังเกตจุดฟาร์มาโคฟอร์กได้สูงสุดในโมเลกุลของ Boceprevir (เอกสารหมายเลข 7) และ Nirmatrelvir (ข้อถ้อยสิทธิ 4 ของคำขอสิทธิบัตรฉบับนี้) มีความแตกต่างสามประการระหว่าง Boceprevir และ Nirmatrelvir ดังที่ได้กล่าวไว้ก่อนหน้านี้ ในเบื้องต้นพวกมันมีกลุ่มที่มีลักษณะเฉพาะในการสร้างแอตตักต์ ได้แก่ กลุ่มซิยาโนของ Nirmatrelvir และกลุ่ม α -ketoamide ของ Boceprevir ในแง่นี้ เพื่อแสดงให้เห็นเพิ่มเติมว่าผู้เชี่ยวชาญในสาขานี้จะสามารถกำหนดโครงสร้างของ Nirmatrelvir ได้จากสิ่งที่เปิดเผยไปแล้วในองค์ความรู้ปัจจุบัน จึงได้ทำการเปรียบเทียบโครงสร้างระหว่าง SARS-CoV-2 Mpro และ NS3/4A serine protease ของไวรัสตับอักเสบซี สิ่งสำคัญคือต้องกล่าวถึงว่าโครงสร้างสามมิติของโปรตีเอสเป้าหมายอาจเป็นจุดเริ่มต้นในการทดสอบสารยับยั้ง/ลิแกนด์ที่มีศักยภาพในเบื้องต้น และกระบวนการนี้เป็นขั้นตอนปกติในวิธีการทางเคมีทางการแพทย์โดยทั่วไป

ลงชื่อ.....ผู้คัดค้าน



รูปที่ 15 ความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างและฤทธิ์ทางชีวภาพของโบเซพรีเวียร์ (Boceprevir) และนิรมาเทรลเวียร์

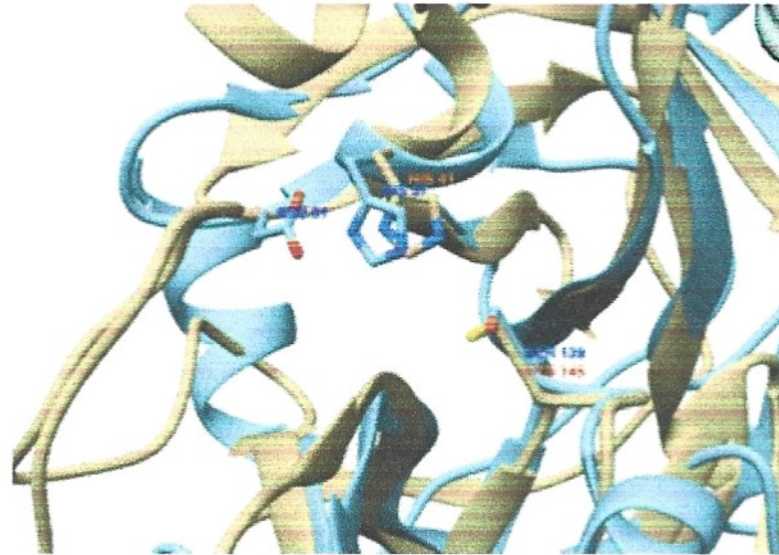
เอนไซม์เซรินโปรตีเอส NS3/4A ของไวรัสตับอักเสบซีมีหมู่เร่งปฏิกิริยาที่ประกอบด้วยกรดอะมิโนฮิสติดีน (His57) กรดแอสปาร์ติก (Asp81) และเซริน (Ser139) ในขณะที่เอนไซม์ซิสเทอีนโปรตีเอส Mpro ของ SARS-CoV-2 มีหมู่เร่งปฏิกิริยาที่ประกอบด้วยกรดอะมิโนฮิสติดีน (His41) และซิสเทอีน (Cys145) ดังที่แสดงในรูปที่ 16 คาร์บอนจากกรดอะมิโนในบริเวณเร่งปฏิกิริยาสามารถซ้อนทับกันได้เกือบทั้งหมด



รูปที่ 16 การเปรียบเทียบระหว่างกรดอะมิโนตกค้างในส่วนเร่งปฏิกิริยาของโปรตีเอสทั้งสองชนิด อ้างอิง: คาร์บอนสีฟ้า คือ NS3/4A จาก HCV คาร์บอนสีน้ำตาล คือ Mpro จาก SARS-CoV-1 ที่มา: ภาพสร้างด้วย UCSF Chimera38

ลงชื่อ.....ผู้คัดค้าน

นอกจากนี้ จากการจัดเรียงตามลำดับโดยอิงจากโครงสร้างตติยภูมิของโครงสร้างสามมิติที่มีอยู่ใน Protein Data Bank ของ Mpro จาก SARS-CoV-2 และ NS3/4A จาก HCV ซึ่งตกผลึกร่วมกับ Nirmatrelvir (รหัส PDB: 7RFS) และ Boceprevir (รหัส PDB: 2OC8) ตามลำดับ ทำให้สามารถสังเกตเห็นการทับซ้อนกันของสารตกค้างเร่งปฏิกิริยา His41 / His57 และ Cys145 / Ser139 ได้ ในแง่นี้ จึงสามารถสังเกตเห็นการทับซ้อนกันได้ ตำแหน่งการจดจำโมเลกุลของโปรตีเอส (รูปที่ 17)



รูปที่ 17 การทับซ้อนกันของตำแหน่งออกฤทธิ์ของเอนไซม์โปรตีเอส NS3/4A ของไวรัสตับอักเสบซี (อะตอมคาร์บอนสีน้ำเงิน) และซีเอสเอนไซม์โปรตีเอส Mpro ของ SARS-CoV-2 (อะตอมคาร์บอนสีน้ำตาล) ภาพสร้างด้วย UCSF Chimera

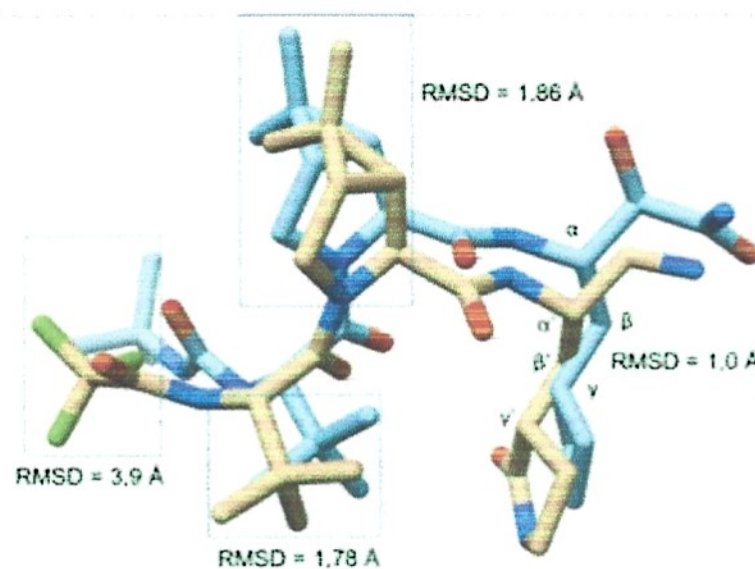
เพื่อเป็นการยืนยันผลการค้นพบเชิงโครงสร้าง ได้ใช้เซิร์ฟเวอร์ SIM Alignment Tool (<https://www.expasy.org/resources/sim>) ถูกใช้เพื่อเปรียบเทียบกรดอะมิโน (residues) ในบริเวณเร่ง (active site) ของเอนไซม์โปรตีเอสทั้งสองชนิด และพบความเหมือนกัน (identity) ถึง 62.5% ในส่วนของกรดอะมิโนที่อยู่ในบริเวณห่วง (loops) ของกรดอะมิโนหลักที่ทำหน้าที่เร่งปฏิกิริยา ซึ่งได้แก่ Cys145 ของ Mpro (Mpro; Ser-Phe-Leu-Asn-Gly-Ser-Cys-Gly) และ Ser139 (NS3/4A; Ser-Tyr-Leu-Lys-Gly-Ser-Ser-Gly) ในแง่นี้เมื่อพิจารณาถึงการดำเนินกลยุทธ์การปรับเปลี่ยนวัตถุประสงค์การใช้ยา (drug repositioning) โดยอ้างอิงจากสารยับยั้งเอนไซม์ NS3/4A แล้ว ผู้มีความรู้ความชำนาญในระดับสามัญในศิลปะวิทยาการ (a person skilled in the art) ย่อมถูกผลักดัน (หรือมีแรงจูงใจ) ให้ใช้สารอนุพันธ์เหล่านี้ เพื่อให้ได้มาซึ่งสารที่มีศักยภาพในการยับยั้งเอนไซม์ SARS-CoV-2 M^{pro} โปรตีเอส ดังที่ได้กล่าวไปแล้ว Boceprevir แสดงให้เห็นว่าสามารถยับยั้ง SARS-CoV-2 M^{pro} ได้อย่างมีประสิทธิภาพตามในเอกสารหมายเลข 9 (รูปที่ 2 หน้า 682 และตารางที่ 2 หน้า 683, เอกสารหมายเลข 9) ตามที่ผู้เขียนบทความวิชาการระบุว่าผลลัพธ์เหล่านี้ "เป็นจุดเริ่มต้นที่มีแนวโน้มที่ดีสำหรับการพัฒนาการรักษาโรค SARS-CoV-2 ต่อไป" (บทคัดย่อ)

นอกจากนี้ การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างและฤทธิ์ทางชีวภาพของสารประกอบทั้งสองสามารถทำได้โดยการสังเกตลักษณะการโต้ตอบ/การจับกับโปรตีเอสแต่ละชนิด การวิเคราะห์โครงสร้างผลึกยืนยันว่า หมู่ α -ketoamide ของ Boceprevir เป็นอิเล็กโตรไฟล์ที่สามารถสร้างพันธะโควาเลนต์กับเป้าหมายของไวรัส

ลงชื่อ.....ผู้คัดค้าน

ตัวอักเสบซี (α -ketoamide/hydroxyl ของ SER-139) และหมู่ไฮยาโนของ Nirmatrelvir เป็นอิเล็กทรอนิกส์ที่ สามารถสร้างพันธะโควาเลนต์กับเป้าหมายของไวรัส SARS-CoV-2 (cyane/CYS-145)

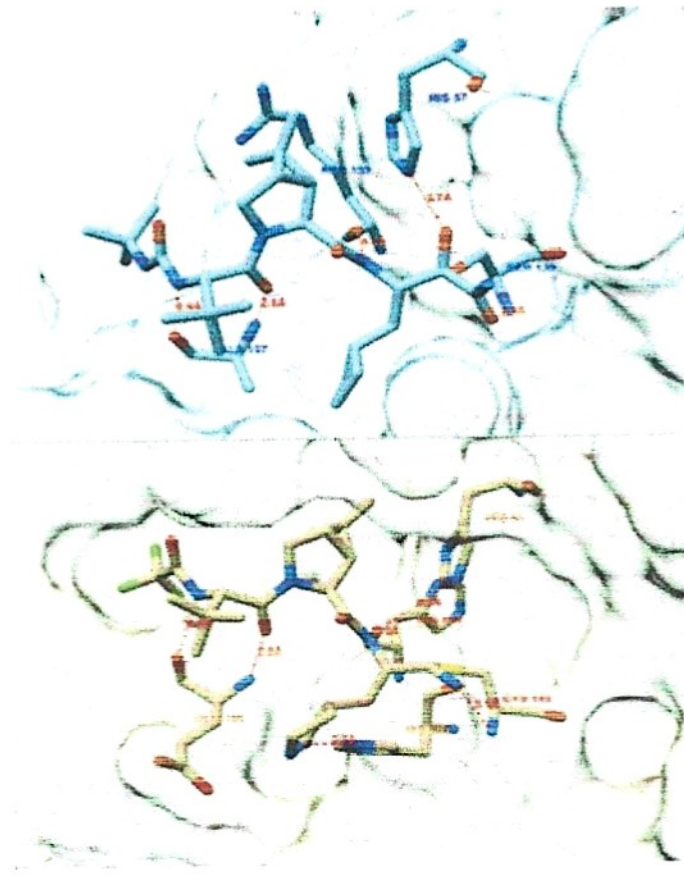
นอกจากนี้ ยังสามารถสังเกตเห็นการทับซ้อนกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มของสารประกอบทั้งสอง ชนิด ไฮโดรเจนบอนด์ของ Boceprevir ทับซ้อนกับกลุ่มแลคแทมของ Nirmatrelvir (RMSD = 1.0 Å) สำหรับ คาร์บอน อัลฟา เบตา และแกมมา จากโครงสร้างส่วนที่เลียนแบบกรดอะมิโนของยา Boceprevir โครงสร้างโพ รลีนที่ดัดแปลงแล้ว (ไดเมทิลไฮโดรฟิลโพรลีน) ซึ่งมีอยู่ในยาทั้งสองชนิด ก็ทับซ้อนกันเช่นกัน (RMSD = 1.86 Å) เช่นเดียวกับกลุ่มที่-บิวทิลที่มีอยู่ในโซ่ข้างของสารตกค้างถัดไป (RMSD = 1.78 Å) ส่วนปลายของโมเลกุลทั้งสอง ยังฉายไปในทิศทางที่คล้ายกัน (RMSD = 3.9 Å) -อะตอมฟลูออรีนของ Nirmatrelvir เมื่อเทียบกับโบเซพรีเวียร์ ที่- บิวทิล เมทิล คาร์บอน อะตอม- (รูปที่ 22) สิ่งสำคัญที่ควรเน้นคือ โครงสร้างของโปรตีนหลักของไวรัส SARS-CoV- 2 ที่จับซ้อนกับสารยับยั้งแบบพันธะโควาเลนต์ (M^{pro} , 7RFS) มีความละเอียด 1.91 Å ในขณะที่โครงสร้างของ โดเมนโปรตีนเอสไวรัส NS3 ของไวรัสตัวอักเสบซีที่จับซ้อนกับเปปไทด์ NS4A และคีโตอะไมด์ SCH503034 มีความ ละเอียด 2.66 Å ดังนั้น ค่าการทับซ้อน (RMSD) ของโครงสร้างจึงคล้ายคลึงกับค่าความละเอียดของผลึก



รูปที่ 18: ภาพซ้อนทับของโบเซพรีเวียร์ (Boceprevir) ที่ตกผลึกร่วมกับเซรินโปรตีนเอส NS3/4A ของไวรัสตัวอักเสบซี (อะตอม คาร์บอนสีน้ำเงิน) กับนิร์มาเทรลเวียร์ (nirmatrelvir) ที่ตกผลึกร่วมกับซีสเทอีนโปรตีนเอส M^{pro} ของไวรัส SARS-CoV-2 (อะตอม คาร์บอนสีน้ำตาล) *RMSD หมายถึงค่าที่วัดระยะทางเฉลี่ยระหว่างอะตอม ภาพนี้สร้างขึ้นด้วย UCSF Chimera

รูปที่ 19 แสดงให้เห็นถึงเรซิดิวส์ที่ทำหน้าที่ในการจดจำโมเลกุลของ Boceprevir และ Nirmatrelvir ซึ่ง สามารถสรุปได้ว่าเรซิดิวส์ของกรดอะมิโนที่ทำปฏิกิริยาผ่านพันธะไฮโดรเจนกับสารประกอบเหล่านี้มีส่วนที่ทับซ้อน กันในโปรตีนทั้งสองชนิด

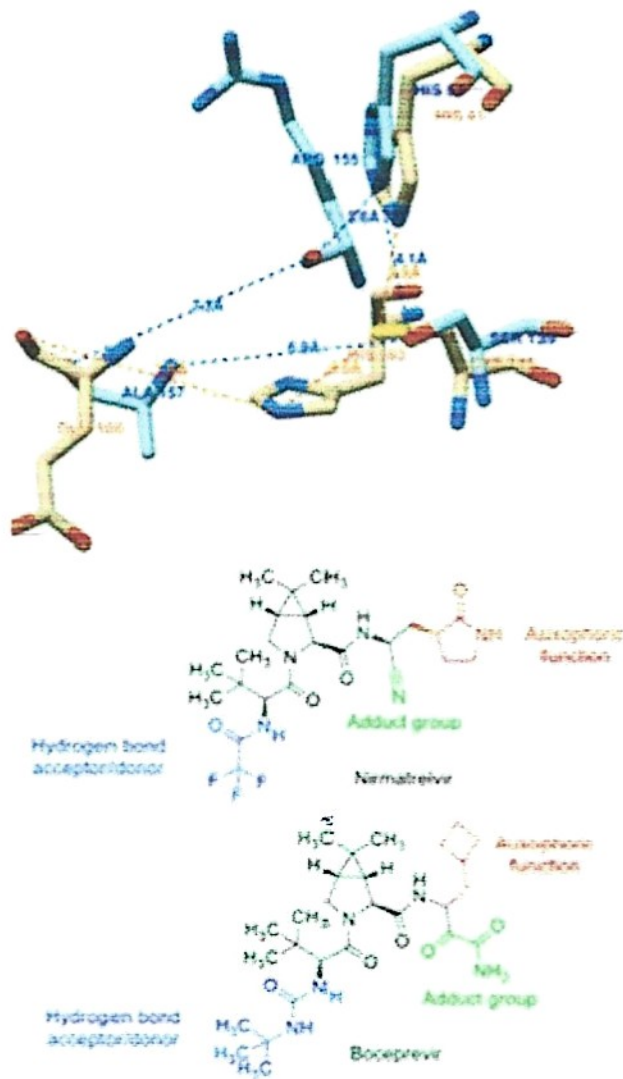
ลงชื่อ.....ผู้คัดค้าน



รูปที่ 19: รูปแบบการโต้ตอบของ Boceprevir (อะตอมคาร์บอนสีน้ำเงิน) กับ Nirmatrelvir (อะตอมคาร์บอนสีน้ำตาล) กับ NS3/4A และ Mpro ตามลำดับ (ภาพสร้างขึ้นด้วย UCSF Chimera)

จากผลการเปรียบเทียบโครงสร้างผลึก เราสามารถสรุปได้ว่ากลุ่ม 1-(tert-butyl)urea ของ Boceprevir มีลักษณะคล้ายกับกลุ่ม trifluoroacetamide ของ Nirmatrelvir ในแง่ของการมีปฏิสัมพันธ์กับตัวรับ โดยมีกลุ่มที่เป็นผู้ให้และผู้รับพันธะไฮโดรเจน (รูปที่ 20) กลุ่ม methylcyclobutane และกลุ่ม 3-methylpyrrolidin-2-one จะมีหน้าที่เสริมในการออกฤทธิ์ โดยพิจารณาถึงอิสระในการเปลี่ยนแปลงโครงสร้าง

ลงชื่อ.....ผู้คัดค้าน



รูปที่ 20 ตำแหน่งแสดงลักษณะโครงสร้างร่วมที่ออกฤทธิ์สำหรับการจดจำโมเลกุลของโปรตีน NS3/4A (อะตอมคาร์บอนสีน้ำเงิน) และ Mpro (อะตอมคาร์บอนสีน้ำตาล) รูปภาพสร้างขึ้นด้วย UCSF Chimera

โดยสรุปแล้ว ชุดข้อมูลนี้ชี้ให้เห็นว่ากลุ่มที่คล้ายคลึงกันของ Boceprevir และ Nirmatrelvir เข้ากันได้กับบริเวณที่ออกฤทธิ์ของเป้าหมายที่คล้ายคลึงกัน ซึ่งเป็นเหตุผลที่สนับสนุนการศึกษาเพื่อนำยาเหล่านี้มาใช้ใหม่เป็นต้นแบบในการต่อสู้กับ COVID-19 โดยพิจารณาจากตำแหน่งแสดงลักษณะโครงสร้างร่วมที่ออกฤทธิ์ที่แสดงในรูปที่ 15 และ 20 แม้จะมีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มทางเภสัชวิทยา การวิเคราะห์ในปัจจุบันแสดงให้เห็นว่าพวกมันมีหน้าที่คล้ายคลึงกันในบริเวณเร่งปฏิกิริยาของเอนไซม์ (รูปที่ 19 และ 20) ดังนั้น สำหรับผู้ที่มีความชำนาญในสาขานี้จะประจักษ์ชัดว่าใช้ Boceprevir เป็นจุดเริ่มต้นในการสังเคราะห์ Nirmatrelvir ได้

จึงสรุปได้ว่า

เอกสารหมายเลข 1 เปิดเผยแพร่ยังเปปติโดมิเมติกส์ SARS-CoV 3CL^{pro} ที่มีตำแหน่ง P1 เป็นแลคแทมกลูตามีนเลียนแบบชนิด 5 เหลี่ยม, หมู่เทอร์ท-ลิวซีนในตำแหน่ง P3 และหมู่ปิดหัวที่เป็นไตรฟลูออโรอะเซตาไมด์หรือเอ็น-เมทอกซีคาร์บอนิล สารประกอบที่ครอบคลุมในข้อถ้อยสิทธิ 4 และข้อถ้อยสิทธิ 12 ของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้ ซึ่งแตกต่างจากสารยับยั้งที่เปิดเผยในเอกสารหมายเลข 1 เพียงแค่การมีหัวไนไตรล์ (หมู่ไซยาโน) และไพโรลิดีนที่ถูกแทนที่ในตำแหน่ง P2 (ไดเมทิลไซโคลโพรพิลไพโรลีนหรือ 4-(ไตรฟลูออโรเมทิล)ไพโรลิดีน)

ลงชื่อ.....ผู้คัดค้าน

เอกสารหมายเลข 4 ได้พิสูจน์แล้วว่าสารยับยั้งโปรตีเอสที่มีหัวรบไนไตรล์สามารถยับยั้ง 3CL^{pro} จากไวรัสโคโรนาหลากหลายชนิด (รวมถึง SARS-CoV) ได้

เอกสารหมายเลข 7 เอกสารเปิดเผยสารยับยั้งโปรตีเอสของไวรัส HCV ที่มีหมู่ไพโรลิดีนที่ถูกแทนที่ในตำแหน่ง P2 หมู่เทอร์ท-ลิวซีนในตำแหน่ง P3 และหมู่ปิดหัวท้ายเป็นไตรฟลูออโรอะซิเตตหรือเอ็น-เมทอกซีคาร์บอนิล หมู่ไฮยาโนเป็นหนึ่งหมู่แทนที่ที่เปิดเผยสำหรับ R2 (ส่วนหัวรบ) ทำให้สารยับยั้งโปรตีเอสของไวรัส HCV ที่อ้างถึงในเอกสารหมายเลข 7 มีโครงสร้างคล้ายกับสารประกอบจากข้อถ้อยสิทธิ 4 และ 12 ของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้ ความแตกต่างเพียงอย่างเดียวกับสารประกอบจากข้อถ้อยสิทธิ 4 และ 12 ของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้ คือวงแหวนแลคแทมในตำแหน่ง P1

การวิเคราะห์เปรียบเทียบที่ได้มีการดำเนินการกับยา Boceprevir และ HCV protease ตามที่ได้เปิดเผยไว้ในเอกสารอ้างอิงก่อนหน้า แสดงให้เห็นถึงความคล้ายคลึงกันในปฏิกิริยาระหว่าง Nirmatrevir และ SARS-CoV-2 protease ยิ่งไปกว่านั้น Boceprevir ซึ่งเปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 7 และเอกสารหมายเลข 8 ได้แสดงให้เห็นว่ามีประสิทธิภาพในการยับยั้ง SARS-CoV-2 protease (เอกสารหมายเลข 9) สิ่งนี้แสดงให้เห็นว่าปัญหาทางเทคนิคที่ต้องการแก้ไขในคำขอรับสิทธิบัตรนี้โดยเริ่มจากเอกสารอ้างอิงก่อนหน้าที่มีอยู่ เป็นสิ่งที่ชัดเจนสำหรับผู้ที่มีความเชี่ยวชาญในสาขา

ดังนั้น จึงเป็นเรื่องชัดเจนสำหรับผู้ที่มีความเชี่ยวชาญในสาขา ที่จะเริ่มต้นจากเอกสารหมายเลข 1 ร่วมกับเอกสารหมายเลข 7-9 และเอกสารหมายเลข 4 เพื่อให้ได้สารประกอบที่เปิดเผยในข้อถ้อยสิทธิ 4 และ 12 ของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้ โดยไม่ต้องใช้ความคิดสร้างสรรค์ใดๆ ดังนั้น ข้อถ้อยสิทธิ 4 และ 12 จึงขาดขั้นตอนการประดิษฐ์ ไม่สมควรได้รับสิทธิบัตร

จากเหตุผลทั้งหมดที่กล่าวมาทั้งหมดข้างต้นจึงสรุปได้ว่า คำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกคัดค้านนี้ ขัดต่อมาตรา 5 (1), มาตรา 5 (2), มาตรา 6, มาตรา 7, มาตรา 9(4) สมควรที่จะถูกเพิกถอนคำขอรับสิทธิบัตร

เอกสารอ้างอิง

- เอกสารหมายเลข 1: WO2005/113580A1 สารประกอบและองค์ประกอบด้านไวรัสโคโรนา การใช้ทางเภสัชกรรม และวัสดุสำหรับการสังเคราะห์ วันที่ยื่นคำขอระหว่างประเทศ: 09/05/2005 ประกาศโฆษณาเมื่อ 01/12/2005 ผู้ยื่นคำขอ: Pfizer
- เอกสารหมายเลข 2: WO2004/093860 สารยับยั้งโปรตีเอสของไวรัสโคโรนาที่เกี่ยวข้องกับ SARS วันที่ยื่นคำขอระหว่างประเทศ: 13/04/2004 ประกาศโฆษณาเมื่อ 04/11/2004 ผู้ยื่นคำขอ: Pfizer
- เอกสารหมายเลข 3: WO2006/061714 สารประกอบและองค์ประกอบด้านไวรัสโคโรนา การใช้ทางเภสัชกรรม และวัสดุสำหรับการสังเคราะห์ วันที่ยื่นจดสิทธิบัตรระหว่างประเทศ: 06/12/2005 ประกาศโฆษณาเมื่อ 15/06/2006 ผู้ยื่นขอ: Pfizer

ลงชื่อ.....ผู้คัดค้าน

- เอกสารหมายเลข 4: Chuck C., Chen C., Ke Z. et al. Design, synthesis and crystallographic analysis of nitrile-based broad-spectrum peptidomimetic inhibitors for coronavirus 3C-like proteases. European Journal of Medicinal Chemistry, 2013; 59: 1-6. ISSN 0223-5234, <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.10.053>
- เอกสารหมายเลข 5: Zhai et al. Cyanohydrin as an Anchoring Group for Potent and Selective Inhibitors of Enterovirus 71 3C Protease. Journal of Medicinal Chemistry, 2015; 58 (23): 9414-9420. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b01013.
- เอกสารหมายเลข 6: Wang et al. Inhibition of enterovirus 71 replication by an α -hydroxy-nitrile derivative NK-1.9k. Antiviral Research, 2017; 141: 91-100. ISSN 0166-3542, <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.01.002>.
- เอกสารหมายเลข 7: WO2003062265A2 เปปไทด์ใหม่ที่เป็นสารยับยั้งเอนไซม์ NS3-serine protease ของไวรัสตับอักเสบซี วันที่ยื่นคำขอระหว่างประเทศ: 16/01/2003 ประกาศโฆษณาเมื่อ 31/07/2003 ผู้ขอ: Schering Corporation และ Dendreon Corporation
- เอกสารหมายเลข 8: Njoroge, FG et al. Challenges in Modern Drug Discovery: A Case Study of Boceprevir, an HCV Protease Inhibitor for the Treatment of Hepatitis C Virus Infection. Accounts of Chemical Research, 2008; 41(1), 50–59. doi:10.1021/ar700109k
- เอกสารหมายเลข 9: Ma, C., Sacco, M.D., Hurst, B. et al. Boceprevir, GC-376, and calpain inhibitors II, XII inhibit SARS-CoV-2 viral replication by targeting the viral main protease. Cell Research, 2020; 30: 678–692. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0356-z>.
- เอกสารหมายเลข 10: University of Oxford. Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy (RECOVERY). 11 พฤษภาคม 2020 เข้าถึงได้ที่ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04381936>
- เอกสารหมายเลข 11: Zeldin, R. K., & Petruschke, R. A. Pharmacological and therapeutic properties of ritonavir-boosted protease inhibitor therapy in HIV-infected patients. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2004; 53: 4–9.
- เอกสารหมายเลข 12: Rowe, RC; Sheskey, PJ; Owen, SC (editor). Handbook of Pharmaceutical Excipients 5th edition. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2006
- เอกสารหมายเลข 13: Grodowska, K., Parczewski, A. ORGANIC SOLVENTS IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY. Acta poloniae pharmaceutica, 2010; 67(1): 3-12.
- เอกสารหมายเลข 14 : May, J.; Viswanathan, P.; Ng, K.K.-S.; Medvedev, A.; Korba, B. The P4-P2= Amino Acids Surrounding Human Norovirus Polyprotein Cleavage Sites Define the

ลงชื่อ.....ผู้จัดทำ

Core Sequence Regulating Self-Processing Order. Journal of Virology. 2014; 88(18): 10738–10747.

- เอกสารหมายเลข 15: Bai B, Belovodskiy A, Hena M et al. Peptidomimetic α -Acyloxymethylketone Warheads with Six-Membered Lactam P1 Glutamine Mimic: SARS-CoV-2 3CL Protease Inhibition, Coronavirus Antiviral Activity, and in Vitro Biological Stability. Journal of Medicinal Chemistry. 2022; 65(4): 2905-2925. doi: 10.1021/acs.jmedchem.1c00616.
-

ลงชื่อ.....ผู้คัดค้าน