

คำอธิบายและเหตุผลที่คำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ 1301001948 ไม่สมควรได้รับสิทธิบัตร

เอกสารอ้างอิงประกอบคำอธิบายฯ มีดังนี้

1. เอกสารหมายเลข 1: WO 2008/144380 A1 (ยื่นขอรับสิทธิบัตร 15 พฤษภาคม ค.ศ. 2008 (พ.ศ. 2551))
2. เอกสารหมายเลข 2: US 2010/0317568 A1 (ยื่นขอรับสิทธิบัตร 10 มิถุนายน ค.ศ. 2010 (พ.ศ. 2553))
3. เอกสารหมายเลข 3: US 20100074863 A1 (ยื่นขอรับสิทธิบัตร 17 กันยายน ค.ศ. 2009 (พ.ศ. 2552))
4. เอกสารหมายเลข 4: US 2011/0207699 A1 (ยื่นขอรับสิทธิบัตร 9 ธันวาคม ค.ศ. 2010 (พ.ศ. 2553))
5. เอกสารหมายเลข 5 : WO 2010/144646 A2 (ยื่นขอรับสิทธิบัตร 10 มิถุนายน ค.ศ. 2010 (พ.ศ. 2553))
6. เอกสารหมายเลข 6: นิพนธ์ต้นฉบับ โดย Wagner et al. (2018) J. Med. Chem. 61: 4052-4066
7. เอกสารหมายเลข 7: WO 2010/091413 A1 (ยื่นขอรับสิทธิบัตร 9 กุมภาพันธ์ ค.ศ. 2010 (พ.ศ. 2553))
8. เอกสารหมายเลข 8: WO 2009/003009 A1 (ยื่นขอรับสิทธิบัตร 25 มิถุนายน ค.ศ. 2008 (พ.ศ. 2551))
9. เอกสารหมายเลข 9: US 2009/036444 A1 (ยื่นขอรับสิทธิบัตร 10 มิถุนายน ค.ศ. 2006 (พ.ศ. 2549))
10. เอกสารหมายเลข 10: เอกสารคำคัดค้านคำขอเลขที่ 201818021052 ในประเทศอินเดีย

ตามที่ แอ็บบีวี อิงค์ ได้ยื่นคำขอรับสิทธิบัตรเรื่อง “สารประกอบต้านไวรัส” เลขที่คำขอ 1301001948 โดยยื่นคำขอรับสิทธิบัตรผ่านระบบพีซีทีเมื่อวันที่ 12 ตุลาคม พ.ศ. 2554 และรับคำขอรับสิทธิบัตรเข้าในประเทศไทย เมื่อวันที่ 11 เมษายน พ.ศ. 2556 เลขที่ประกาศโฆษณา 150551 วันที่ประกาศโฆษณา 14 มีนาคม พ.ศ. 2559 มีข้อถือสิทธิทั้งหมด 22 ข้อ นั้น แม้ว่าคำขอรับสิทธิบัตรนี้เลยกำหนดระยะเวลาที่ยื่นคัดค้านภายใน 90 วันหลังจากวันที่ประกาศโฆษณาแล้วก็ตาม แต่มูลนิธิตั้งใจถึงเฮดส์ ซึ่งเป็นองค์กรพัฒนาเอกชนที่ทำงานเพื่อส่งเสริมการเข้าถึงยารักษาโรคและการรักษาพยาบาล พบว่าคำขอรับสิทธิบัตรนี้ขัดต่อพระราชบัญญัติสิทธิบัตร พ.ศ. 2522 ฉบับแก้ไขเพิ่มเติมตามพระราชบัญญัติสิทธิบัตร (ฉบับที่ 2) พ.ศ.2535 และพระราชบัญญัติสิทธิบัตร (ฉบับที่ 3) พ.ศ. 2542

ทั้งนี้ คำขอรับสิทธิบัตรฉบับนี้มีความสำคัญและกระทบต่อระบบสาธารณสุขไทย เนื่องจากเกี่ยวข้องกับยาที่มีชื่อสามัญทางยาว่า Pibrentasvir ซึ่งเป็นยาต้านไวรัสตับอักเสบบี ซึ่งเป็นปัญหาคุณภาพและระบบสาธารณสุขของประเทศมาอย่างยาวนาน ส่งผลกระทบต่องบประมาณด้านสุขภาพและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ไม่สามารถใช้ยารักษาไวรัสตับอักเสบบีที่มีอยู่ในระบบหลักประกันสุขภาพในปัจจุบัน เช่น ผู้ป่วยโรคไต หากประเทศไม่มียาชนิดนี้ในระบบหลักประกันสุขภาพเพื่อใช้ในการรักษาผู้ป่วย เนื่องจากยาที่มีราคาแพงและไม่มียาชื่อสามัญในตลาดที่จะทำให้เกิดการแข่งขันและราคาถูกลง เพราะการคุ้มครองสิทธิบัตรที่ไม่สมควรได้รับสิทธิบัตร

ประชาชนไทยจะไม่สามารถเข้าถึงการรักษาด้วยยานี้ได้ และจะไม่มีคุณภาพชีวิตที่ดีเนื่องจากต้องใช้ยาที่มีผลข้างเคียงรุนแรงและมีประสิทธิภาพการรักษาหายที่ต่ำ หรืออาจต้องเสียชีวิต

ดังนั้น มูลนิธิเข้าถึงเอดส์จึงขอให้ข้อมูลที่แสดงว่าคำขอรับสิทธิบัตรนี้ขัดต่อพระราชบัญญัติสิทธิบัตร พ.ศ. 2522 ฉบับแก้ไขเพิ่มเติมตามพระราชบัญญัติสิทธิบัตร (ฉบับที่ 2) พ.ศ.2535 และพระราชบัญญัติสิทธิบัตร (ฉบับที่ 3) พ.ศ. 2542 เพื่อให้ผู้ตรวจสอบคำขอรับสิทธิบัตรใช้ประกอบการพิจารณาคำขอรับสิทธิบัตรดังกล่าว ซึ่งมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

ในกรณีนี้ ประเด็นสำคัญที่ควรพิจารณาเป็นเรื่องแรก คือ เรื่องของลำดับความสำคัญของสิทธิบัตรก่อนหน้า (priority) และวันที่ของลำดับความสำคัญ (priority date) ซึ่งมีจะผลต่อเอกสารประกอบการโต้แย้งในเรื่องความใหม่และขั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น

จากการตรวจสอบพบว่า คำขอรับสิทธิบัตรที่กำลังถูกโต้แย้งฉบับนี้ (เลขที่คำขอฯ 1301001948) เป็นคำขอฯ ฉบับเดียวกับที่ยื่นขอรับสิทธิบัตรในประเทศสหรัฐอเมริกา เลขที่คำขอ PCT/US2011/056045 (WO/2012/051361) เมื่อวันที่ 12 กุมภาพันธ์ ค.ศ. 2013 และยื่นคำขอฯ ผ่านระบบพีซีทีเมื่อ 12 ตุลาคม ค.ศ. 2011 ซึ่งมีข้อถือสิทธิทั้งสิ้น 22 ข้อ เนื่องจากคำขอรับสิทธิบัตร (เลขที่คำขอฯ 1301001948) เป็นคำขอที่ยื่นผ่านระบบพีซีทีที่อยู่ในระยะการยื่นเข้าภายในประเทศ ดังนั้น สิทธิในการอ้างสิทธิก่อนหน้าจะตกอยู่ภายใต้การกำกับของข้อบทที่ 8 ของความตกลงระหว่างประเทศสำหรับการขอรับความคุ้มครองการประดิษฐ์ในประเทศที่เป็นสมาชิก (PCT) ซึ่งเกี่ยวข้องกับมาตรา 4 ของพระราชบัญญัติกรุงสตอกโฮล์มแห่งอนุสัญญาปารีสว่าด้วยการคุ้มครองทรัพย์สินทางอุตสาหกรรม

จากการที่คำขอรับสิทธิที่กำลังถูกโต้แย้งนี้ (เลขที่คำขอฯ 1301001948) ได้อ้างสิทธิลำดับความสำคัญก่อนหน้า (priority) ในคำขอรับสิทธิบัตรก่อนหน้าจำนวน 4 ฉบับ ซึ่งได้แก่

1. US12/903,822 วันที่ยื่นคำขอครั้งแรก 13 ตุลาคม ค.ศ. 2010 (พ.ศ. 2553)
2. US12/964,027 วันที่ยื่นคำขอครั้งแรก 9 ธันวาคม ค.ศ. 2010 (พ.ศ. 2553)
3. US61/446,800 วันที่ยื่นคำขอครั้งแรก 25 กุมภาพันธ์ ค.ศ. 2011 (พ.ศ. 2554)
4. US13/100,827 วันที่ยื่นคำขอครั้งแรก 4 พฤษภาคม ค.ศ. 2011 (พ.ศ. 2554)

เราพบว่าคำขอรับสิทธิบัตรที่อ้างสิทธิลำดับความสำคัญก่อนหน้าทั้ง 4 ฉบับข้างต้นนี้ ได้ถูกยื่นในนามของผู้ประดิษฐ์ (David A. DeGoey และคณะ) นั่นคือตัวผู้ประดิษฐ์เป็นผู้ขอรับสิทธิบัตรนั่นเอง ณ เวลาที่คำขอรับสิทธิบัตรประเทศสหรัฐอเมริกาเหล่านี้ถูกยื่น ซึ่งหมายความว่ามันถูกยื่นก่อนมี พรบ. การประดิษฐ์อเมริกา (AIA) ค.ศ.

2012 (พ.ศ. 2555) ดังนั้น จึงยังคงอยู่ภายใต้การกำกับของกฎหมายประเทศสหรัฐอเมริกา ที่ว่าคำขอรับสิทธิบัตร ประเทศสหรัฐอเมริกาถูกยื่นด้วยผู้ประดิษฐ์จะถือว่าผู้ประดิษฐ์เป็นผู้ขอรับสิทธิบัตร

แต่คำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ WO 2012/051361 ซึ่งเป็นคำขอฯ ฉบับเดียวกับคำขอฯ เลขที่ 1301001948 ที่ยื่นในไทย ถูกยื่นในชื่อของ Abbott Laboratories นั่นคือ Abbott Laboratories เป็นผู้ขอรับสิทธิบัตร ดังนั้น ในการใช้ประโยชน์จากวันที่อ้างความสำคัญก่อนหน้าข้างต้น ต้องถือว่า Abbott Laboratories เป็นผู้ประดิษฐ์/ผู้ยื่นคำขอรับสิทธิบัตรของคำขอรับสิทธิบัตรที่อ้างความสำคัญก่อนหน้า (priority applications) และควรจะต้องมีการโอนสิทธิที่อ้างถึงของสิทธิในการอ้างความสำคัญก่อนหน้าจากคำขอรับสิทธิบัตรก่อนหน้า 4 ฉบับ จากผู้ประดิษฐ์/ผู้ขอรับสิทธิ (ผู้โอนสิทธิ) ซึ่งคือ David A. DeGoey และคณะ ไปยัง Abbott Laboratories (ผู้รับโอนสิทธิ) อย่างไม่ไถ่ มันเป็นที่ประจักษ์ชัดว่าขณะที่ผู้ประดิษฐ์/ผู้ขอรับสิทธิบัตร (ผู้รับโอนสิทธิ) ได้ดำเนินการโอนที่อ้างถึงนั้น ไม่ใช่ตัวแทนทางกฎหมายของ Abbott Laboratories (ผู้รับโอนสิทธิ) ที่ได้ดำเนินการ อย่างไม่ไถ่ตาม เพื่อให้การโอนสิทธิถูกต้อง ทั้งผู้โอนสิทธิและผู้รับโอนสิทธิต้องดำเนินการโอนสิทธิ แต่พบว่าการโอนสิทธิที่ถูกต้องสำหรับสิทธิในลำดับความสำคัญก่อนหน้าที่เกิดจากการยื่นลำดับความสำคัญก่อนหน้าดังกล่าวภายในช่วงของลำดับความสำคัญ ดังนั้น Abbott Laboratories ไม่ถือว่าเป็นผู้สืบทอดในชื่อของผู้ประดิษฐ์/ผู้ขอรับสิทธิบัตรและคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกโต้แย้ง จึงไม่มีสิทธิในการอ้างวันที่มีความสำคัญก่อนหน้าที่ถูกอ้างถึงได้ นั่นคือวันที่มีผลบังคับใช้ของมันก็คือ วันที่ยื่นขอรับสิทธิบัตรคือวันที่ 12 ตุลาคม ค.ศ. 2011 (พ.ศ. 2554)

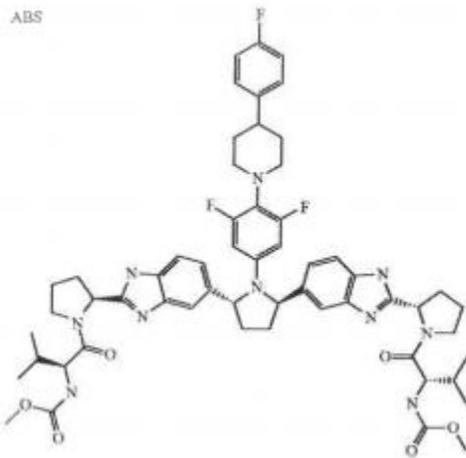
ทั้งนี้ตามพระราชบัญญัติสิทธิบัตรของไทย พ.ศ. 2522 มาตรา 10 ระบุว่า “ผู้ประดิษฐ์เป็นผู้มีสิทธิขอรับสิทธิบัตรและมีสิทธิที่จะได้รับการระบุชื่อว่าเป็นผู้ประดิษฐ์ในสิทธิบัตร สิทธิขอรับสิทธิบัตรยอมโอนและรับมรดกกันได้ การโอนสิทธิขอรับสิทธิบัตรต้องทำเป็นหนังสือลงลายมือชื่อของผู้โอนและผู้โอน” การที่ไม่พบเอกสารดังกล่าวจากบันทึกทางระบบออนไลน์ของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกโต้แย้ง แสดงให้เห็นว่าสิทธิของผู้ขอรับสิทธิบัตรเหนือสาระสำคัญของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกโต้แย้งไม่มีอยู่ แม้เมื่อวันที่ 23 กุมภาพันธ์ 2015 จะมีการโอนสิทธิในคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกโต้แย้งจาก Abbott, Inc. ไปเป็น Abbvie Bahamas, Ltd แต่ไม่ปรากฏการโอนสิทธิที่สำคัญจากผู้ประดิษฐ์ (David A. DeGoey และคณะ) ไปยัง Abbott, Inc. ในกรณีที่ไม่มีกรรมสิทธิในการให้ของ Abbott Laboratories เหนือสาระสำคัญของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกโต้แย้ง ผู้ขอรับสิทธิบัตรจึงไม่มีสิทธิเรียกร้องสิทธิก่อนหน้าใดๆ เหนือคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกโต้แย้ง คำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกโต้แย้งจึงไม่มีสิทธิได้รับสิทธิใดๆ ในวันที่มีลำดับความสำคัญก่อนหน้าที่อ้างถึง และวันที่มีผลบังคับใช้ของมันควรเป็นวันที่ยื่นของคำขอรับสิทธิบัตรฉบับนี้เอง คือวันที่ 12 ตุลาคม ค.ศ. 2011 (พ.ศ. 2554) ดังนั้น จึงสามารถนำศิลปะวิทยาการก่อนหน้าช่วงเวลาดังกล่าวมาใช้โต้แย้งความใหม่และขั้นการประดิษฐ์ได้

ในส่วนของสาระสำคัญของการประดิษฐ์ การประดิษฐ์นี้เกี่ยวข้องกับสารประกอบที่มีประสิทธิภาพในการยับยั้งการจำลองตัวของไวรัสตับอักเสบบี และองค์ประกอบที่ประกอบด้วยสารประกอบ และวิธีการของการใช้สารประกอบเพื่อรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี **ซึ่งสาระสำคัญดังกล่าวนี้ไม่มีความใหม่และไม่มีการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น** ด้วยเหตุผลดังต่อไปนี้

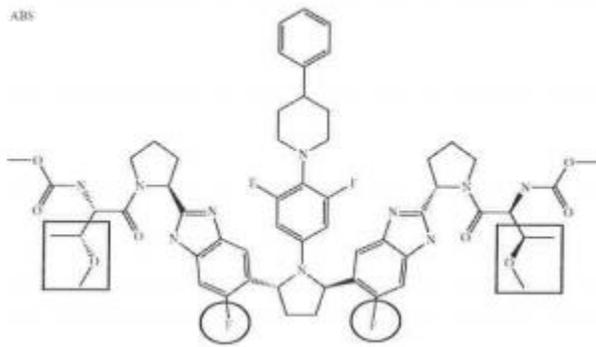
1. สารประกอบตามข้อถือสิทธิ 1 ถึง 14 ได้เปิดเผยไว้แล้วในคำขอรับสิทธิบัตรประเทศสหรัฐอเมริกา คำขอเลขที่ US12/903,822 เมื่อ 13 ตุลาคม พ.ศ.2553 และ US12/964,027 เมื่อ 09 ธันวาคม พ.ศ. 2553 ซึ่งมีการเพิกถอนข้อถือสิทธินั้นไป ดังนั้น วันที่ยื่นคำขอรับสิทธิบัตรก่อนหน้าซึ่งเกี่ยวข้องกับข้อถือสิทธิที่ถูกยกเลิกจึงไม่อาจอ้างเป็นวันที่ยื่นก่อนหน้าสำหรับคำขอรับสิทธิบัตรฉบับนี้ได้ เป็นผลให้ข้อถือสิทธิ 1 ถึง 14 นี้ไม่ใหม่

2. สารประกอบตามข้อถือสิทธิ 15 ซึ่งคือตัวยา Pibrentasvir นั้น ได้ถูกเปิดเผยครั้งแรกในสิทธิบัตรประเทศสหรัฐอเมริกา คำขอเลขที่ US61/446,800 เมื่อ 25 กุมภาพันธ์ 2554 แต่ไม่ได้ถูกเปิดเผยไว้ในคำขอรับสิทธิบัตรก่อนหน้าของ US12/903,822 เมื่อ 13 ตุลาคม พ.ศ.2553 และ US12/964,027 เมื่อ 09 ธันวาคม พ.ศ. 2553 เพราะฉะนั้น วันที่ก่อนหน้าที่ผลสำหรับคำขอรับสิทธิบัตรฉบับนี้ควรเป็น วันที่ 25 กุมภาพันธ์ 2554 ซึ่งเป็นวันที่ยื่นคำขอก่อนหน้าเลขที่ US61/446,800 จึงสามารถนำศิลปะวิทยาการก่อนหน้าช่วงเวลาดังกล่าวมาใช้ได้แย้งความใหม่และชั้นการประดิษฐ์ได้

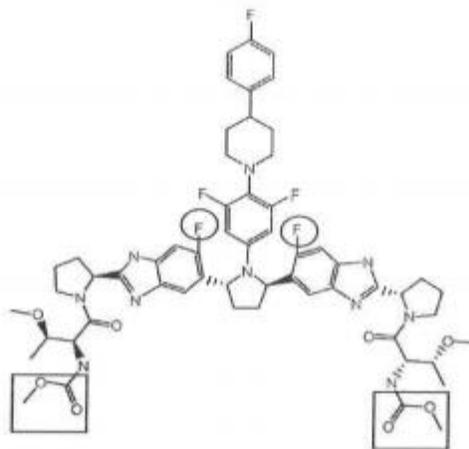
3. สารประกอบที่ได้ถูกเปิดเผยและได้อ้างสิทธิไว้ในคำขอรับสิทธิบัตรฉบับนี้เป็น "สารเดียวกัน" กับสารประกอบที่ได้เปิดเผยไว้ใน WO2010/144646 (เอกสารหมายเลข 5) ซึ่งยื่นขอรับสิทธิบัตรในวันที่ 10 มิถุนายน ค.ศ. 2010 (พ.ศ. 2553) และ US2011/027699 (เอกสารหมายเลข 4) ซึ่งยื่นขอรับสิทธิบัตรวันที่ 9 ธันวาคม ค.ศ. 2010 (พ.ศ. 2553), และเป็นเพียงตัวแปรที่คาดเดาได้ ดังเห็นได้ชัดเจนจากตัวอย่างดังต่อไปนี้ที่นำมาจากคำขอรับสิทธิบัตร US2011/027699



ตัวอย่างที่ 3.42 จากคำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ US2011/027699



ตัวอย่างที่ 4.38 จากคำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ US2011/027699



Pibrentasvir สารประกอบที่อ้างสิทธิในคำขอนี้

ดังนั้น สารประกอบที่ได้ถูกเปิดเผยและได้อ้างสิทธิ์ไว้ในคำขอรับสิทธิบัตรฉบับนี้จึงไม่มีความใหม่

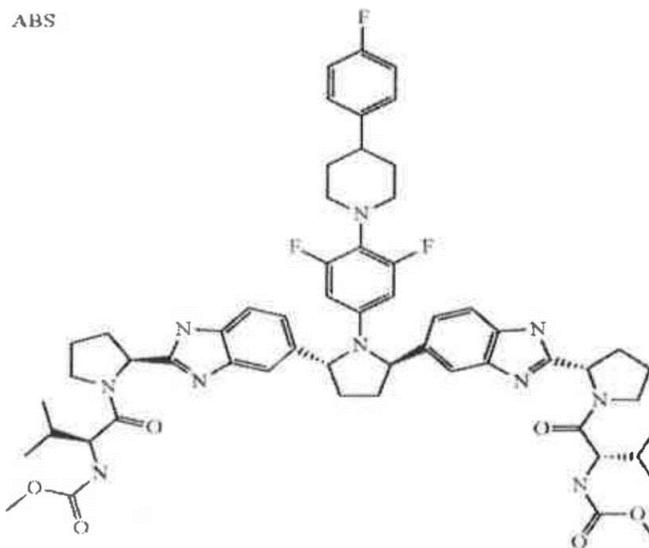
4. คำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกโต้แย้งได้อ้างสารประกอบ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง Pibrentasvir ซึ่งแสดงฤทธิ์ต้าน HCV ฤทธิ์ต้าน HCV ที่ถูกกล่าวอ้างของสารประกอบที่อ้างถึงในข้อถ้อยสิทธิ 1 สามารถพบได้ในหน้า 406 บรรทัดที่ 22-32 ของรายละเอียดการประดิษฐ์โดยสมบูรณ์ของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกโต้แย้ง ซึ่งแสดงให้เห็นว่าเมื่อทดสอบโดยใช้ HCV lb-Contl replicon assays ในการมีอยู่ของ 5% FBS แต่ละหัวข้อ ที่ประกอบด้วยสารประกอบ Pibrentasvir จะแสดงค่า EC50 น้อยกว่าประมาณ 0.1 nM อย่างไรก็ตาม ไม่มีผลการทดลองโดยละเอียดแสดงไว้ในคำขอรับสิทธิบัตร กล่าวคือคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกโต้แย้งไม่ได้ให้หลักฐานใดๆ ที่แสดงให้เห็นว่า Pibrentasvir แสดงฤทธิ์ต้าน HCV มันเป็นเพียงการคาดเดาโดยไม่ได้ให้หลักฐานของผู้ขอรับสิทธิบัตรว่า สารประกอบที่ได้อธิบายไว้ในคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกโต้แย้งทั้งหมดที่สำคัญนั้นให้ฤทธิ์ต้าน HCV

นอกจากนี้ ในหน้า 406-407 ผู้ขอรับสิทธิบัตรได้พิจารณาประสิทธิภาพสารประกอบจากการประดิษฐ์บางตัวโดยใช้ HCV replicon assays ที่แตกต่างกัน สารประกอบบางตัวจะถูกนำมาเปรียบเทียบกับสารประกอบหลักของคำขอรับสิทธิบัตรก่อนหน้าดังแสดงอยู่ในตารางที่ 1-5 นอกจากนี้ ยังไม่มีการกล่าวถึงตัวอย่างที่ 3.52 ในย่อหน้าเหล่านี้ก็ไม่มีเปรียบเทียบใดๆ ในฤทธิ์ต้านไวรัสของสารประกอบตามตัวอย่างที่ 3.52 กับสารประกอบหลักจากตารางที่ 1-5 เช่นกัน ดังนั้น จึงไม่เป็นที่น่าเชื่อถือได้ว่าสารประกอบตามตัวอย่างที่ 3.52 จะแสดงฤทธิ์ต้าน HCV

ดังนั้น ความก้าวหน้าทางเทคนิคที่ถูกกล่าวอ้างที่เป็นมูลฐานของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกโต้แย้งที่ประกอบด้วย Pibrentasvir สามารถเป็นได้แค่การค้นพบสารประกอบที่มีโครงสร้างทางเคมีที่ปราศจากเหตุผลและไม่ใช่ของสารประกอบที่มีฤทธิ์เฉพาะ เพราะฉะนั้น คำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกโต้แย้งจึงไม่มีขั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้นและควรถูกปฏิเสธคำขอ

5. คำขอรับสิทธิบัตรนี้เป็นที่ประจักษ์โดยง่ายแก่บุคคลผู้มีความชำนาญในศิลปะวิทยาการ จากที่ได้กล่าวไว้ในข้างต้นว่าคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกโต้แย้งไม่สามารถถูกพิจารณาถึงความสำคัญก่อนหน้ามาจากคำขอรับสิทธิบัตรก่อนหน้าใดๆ และวันที่ยื่นคำขอรับสิทธิบัตรก่อนหน้าควรถูกพิจารณาตั้งแต่วันที่ 12 ตุลาคม ค.ศ. 2011 นั่นคือ วันที่ยื่นคำขอฯ ระหว่างประเทศ, (หรือดีที่สุดในวันที่ 12 กุมภาพันธ์ ค.ศ. 2011 ตามเหตุผลที่ได้อธิบายไว้ในข้างต้น) จึงไม่อาจอ้างความสำคัญก่อนหน้าได้ ดังนั้น คำขอรับสิทธิบัตรสหรัฐอเมริกาเลขที่คำขอ US2011/0207699 ตามเอกสารหมายเลข 5 ที่ถูกยื่นโดย Abbott Laboratories ประกาศโฆษณาเมื่อ 25 สิงหาคม ค.ศ. 2011 นั้น ซึ่งนั่นคือก่อนวันที่มีผลบังคับใช้ของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกโต้แย้งนี้ (12 ตุลาคม ค.ศ.2011) คำขอ US2011/0207699 นี้เกี่ยวข้องกับสารประกอบสำหรับการยับยั้งการ replication ของ HCV ตลอดจนองค์ประกอบที่ประกอบด้วยสารประกอบเหล่านี้และวิธีการของการใช้สารประกอบเหล่านี้เพื่อรักษา HCV (ดูย่อหน้าที่ [0002]) คำขอ

US2011/0207699 ได้เปิดเผยสารประกอบที่มีความคล้ายคลึงทางโครงสร้างอย่างมากกับ Pibrentasvir และซึ่งเป็นจุดเริ่มต้นที่จะพัฒนาไปเป็น Pibrentasvir โดยเฉพาะอย่างยิ่ง สารประกอบตามตัวอย่างที่ 3.42 (ดูหน้าที่ 227 ของคำขอ US2011/0207699) ตามที่แสดงไว้ด้านล่าง มีแกนกลางตรงกลางเหมือนกับ Pibrentasvirr และโซ่ด้านข้างที่คล้ายกันอย่างมาก



สารตัวอย่างที่ 3.42 ของคำขอรับสิทธิบัตร US2011/0207699

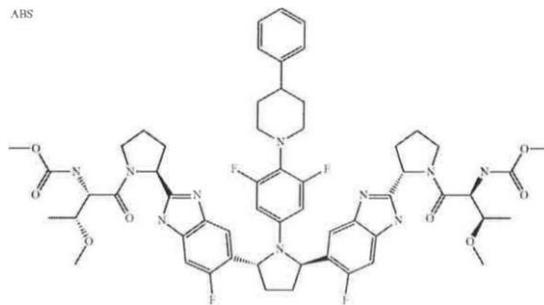
นอกจากนี้ มันได้เปิดเผยว่า สารประกอบนี้แสดงค่า EC₅₀ น้อยกว่าประมาณ 0.1 nM เมื่อทดสอบโดยใช้ HCV Ib-Con1 replicon assays ในการมีอยู่ของ 5% FBS ดังนั้น คำขอ US2011/0207699 จะนำไปสู่ผลที่คล้ายคลึงกันกับคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกโต้แย้งสิทธิ กล่าวคือคำขอ US2011/0207699 ให้สารประกอบสำหรับการรักษาการติดเชื้อ HCV และให้สารประกอบซึ่งมีความคล้ายคลึง Pibrentasvir ทางโครงสร้าง ดังนั้นคำขอ US2011/0207699 จึงเป็นเอกสารที่เป็นศิลปะวิทยาการก่อนหน้าที่ใกล้เคียงที่สุด อย่างไรก็ตาม จุดแตกต่างสำหรับสารประกอบ 3.42 และสารประกอบที่อ้างไว้ในคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกโต้แย้ง คือ

- สาย N-methoxycarbonyl amino acid ของ Pibrentasvir ประกอบด้วยทรีโอนีนแทนที่วาเลีน สารประกอบตามตัวอย่างที่ 3.42;
- วงแหวน benzimidazole ของ Pibrentasvir จะถูกแทนที่ด้วยอะตอมฟลูออรีน

ในการเปรียบเทียบสารประกอบ Pibrentasvir กับสารประกอบตามตัวอย่างที่ 3.42 ของคำขอ US2011/0207699 มันเป็นที่สังเกตได้ว่า**ไม่มีความก้าวหน้าทางเทคนิคที่เพิ่มเติมไปจากคำขอ US2011/0207699** กล่าวคือ Pibrentasvir ในคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกโต้แย้งนี้อ้างว่ามีฤทธิ์ต้าน HCV นั้นสามารถถูกกำหนดได้ง่ายโดยใช้

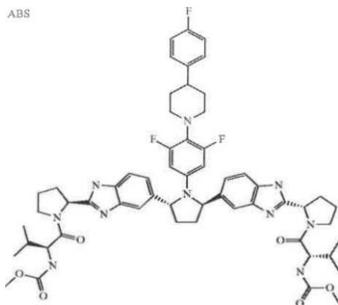
พื้นฐานของสารที่มีฤทธิ์ต้าน HCV ของสารประกอบตามตัวอย่างที่ 3.42 ของคำขอ US2011/0207699 นั้นเอง **จึงถือ**
ว่าคำขอรับสิทธิบัตรนี้ไม่มีชั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น

6. คำขอ US2011/0207699 ได้เปิดเผยสารประกอบตามตัวอย่างที่ 4.38 (ดูหน้าที่ 250 ของคำขอ US2011/0207699) ที่แสดงไว้ด้านล่างซึ่งให้ความคล้ายคลึงทางโครงสร้างกับตัวอย่างที่ 3.42 และใช้ด้านข้างเหมือนกันทุกประการกับ Pibrentasvir, นั่นคือ ประกอบด้วยทรีโอนินในสายโซ่ N-methoxycarbonyl amino acid และวงแหวน fluoro-substituted benzimidazole

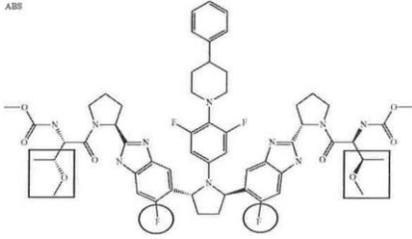


ตัวอย่างที่ 4.38

ซึ่งทำให้บุคคลผู้มีความชำนาญในศิลปะวิทยาการสามารถมองหาสารประกอบต้าน HCV อื่นๆ จนถึงสารประกอบตามตัวอย่างที่ 3.42 ที่จะได้รับการพิจารณาออกเหนือจากสารประกอบที่ได้ถูกเปิดเผยไว้ในคำขอรับสิทธิบัตร US2011/0207699 นอกจากนี้ มันเป็นความรู้ทางเทคนิคทั่วไปว่าการดัดแปลงกรดอะมิโน การแทนที่ด้วยฮาโลเจน และการประเมินฤทธิ์ของสารประกอบที่ถูกดัดแปลงเป็นการทดลองตามปกติในการพัฒนาและการเพิ่มประสิทธิภาพของสารประกอบทางเภสัชกรรม ดังนั้น การคัดเลือกทรีโอนินและ fluoro-substituted benzimidazoles เป็นที่ทราบกันดีอยู่แล้วจากคำขอ US2011/0207699 ไปตัวเลือกที่เลือกได้ตามต้องการซึ่งไม่เกี่ยวกับชั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น



ตัวอย่างที่ 3.42



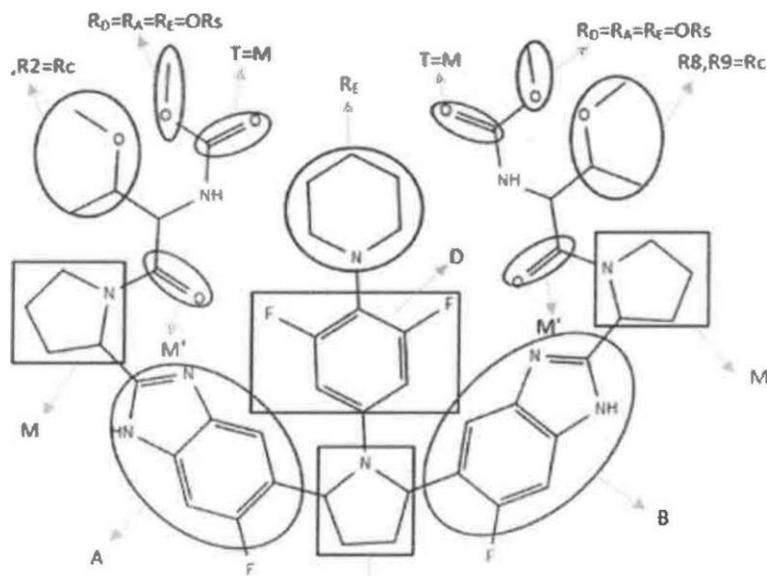
ตัวอย่างที่ 4.38

ดังนั้น การปรับเปลี่ยนสารประกอบตามตัวอย่างที่ 3.42 ได้โดยการแทนที่วาสิโนโดยทรีโอนีนในสายโซ่ N-methoxycarbonyl amino acid และโดยการเติมอะตอมฟลูออรีนในแต่ละวงแหวนเบนซิมิดาโซลแล้วทำให้ได้ Pibrentasvir นั้น มันเป็นที่ประจักษ์ชัดแก่บุคคลผู้มีความชำนาญในศิลปะวิทยาการที่จะมองหาทางเลือกในการปรับเปลี่ยนสารประกอบตามตัวอย่างที่ 3.42 ได้ ดังนั้น Pibrentasvir ตามคำขอรับสิทธิบัตรนี้จึงไม่มีชั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น

7. คำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องนี้เป็นที่ประจักษ์ชัดอยู่แล้ว จากการที่ได้มีการโต้แย้งเรื่องลำดับความสำคัญก่อนหน้าที่กล่าวมาแล้วข้างต้น ซึ่งวันที่ลำดับความสำคัญก่อนหน้าที่มีผลบังคับใช้ควรเป็น 25 กุมภาพันธ์ ค.ศ. 2011 นั้น ดังนั้นการพิจารณาวันที่ 25 กุมภาพันธ์ ค.ศ. 2011 เป็นวันที่ยื่นก่อนหน้าที่มีผลบังคับใช้ ทำให้คำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องนี้เป็นที่ประจักษ์ชัดอยู่แล้วว่าไม่มีความใหม่และไม่มีชั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น ด้วยเหตุผลดังต่อไปนี้

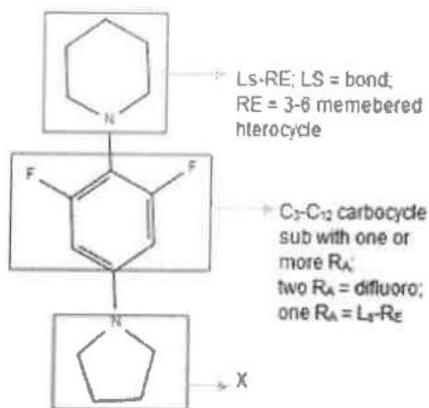
7.1) คำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องนี้เกี่ยวข้องกับสารประกอบซึ่งเป็นสารต้านไวรัสที่ออกฤทธิ์โดยตรงและ HCV NS5A inhibitors. อย่างไรก็ตาม สารประกอบของตัวยับยั้ง NS5A สำหรับใช้ในการบำบัดรักษา HCV นั้นเป็นที่รู้จักกันดี ณ วันที่มีผลบังคับใช้ของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องนี้ และ Pibrentasvir เป็นเพียงอนุพันธ์ที่เป็นที่ประจักษ์ของสารประกอบที่ได้เปิดเผยไว้ในคำขอรับสิทธิบัตรระหว่างประเทศ W02010/144646 (เอกสารหมายเลข 6)

7.2) คำขอรับสิทธิบัตร W02010/144646 (เอกสารหมายเลข 6) ยื่นโดย Abbott Laboratories ถูกประกาศโฆษณา เมื่อวันที่ 16 ธันวาคม ค.ศ.2010 นั่นคือก่อนวันที่มีผลบังคับใช้ของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องนี้ ซึ่งคำขอรับสิทธิบัตรดังกล่าวเกี่ยวข้องกับสารประกอบที่มีประสิทธิภาพในยับยั้งการจำลองแบบของ HCV ตลอดจนองค์ประกอบและวิธีการของการใช้ที่ประกอบด้วยสารประกอบเหล่านี้เพื่อรักษาการติดเชื้อ HCV ทั้งนี้คำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ W02010/144646 ได้เปิดเผยสารประกอบที่มีสูตรทั่วไปดังข้อถือสิทธิ 1 ของคำขอรับสิทธิบัตร W02010/144646 (เอกสารหมายเลข 5) ซึ่งอนุমানได้เป็นโครงสร้างต่อไปนี้:

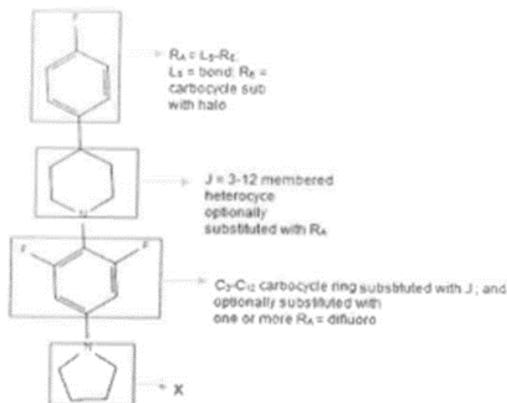


7.3) การเปิดเผยทั่วไปของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องแย้ง และการเปิดเผยของคำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ WO2010/144646 (เอกสารหมายเลข 5) มีการทับซ้อนกัน โดยความแตกต่างระหว่าง Pibrentasvir และ สารประกอบที่ได้เปิดเผยไว้ในคำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ WO2010144646 มีอยู่ในวงแหวน fluorophenyl ใน แกนกลางของ Pibrentasvir ซึ่งพบว่าวงแหวนเฮเทอโรไซคลิก (piperidinyl) ตามที่กำหนดไว้อยู่ภายใต้หมู่แทนที่ RE ในคำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ WO2010144646 นั้นไม่ประกอบด้วยหมู่ fluoro-substituted aryl เท่านั้น

7.4) หมู่แทนที่ "D" ในคำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ WO2010/144646 (เอกสารหมายเลข 6) ประกอบด้วยเพียงแค่วงแหวนคาร์โบไซคลิก (carbocyclic) ที่ถูกแทนที่ด้วยหนึ่ง RA หรือมากกว่า (ที่ซึ่งสองหมู่ RA สามารถสร้างวงแหวน difluorophenyl และ RA ที่สามอาจเป็น Ls-RE, ที่ซึ่ง Ls = หนึ่งพันธะและ RE = 3-6 membered heterocycle = piperidine); piperidine นี้สามารถถูกแทนที่อย่างเลือกได้ แต่หมู่แทนที่ไม่ถูกจัดให้มี หมู่ที่ไม่ประกอบด้วยวงแหวนที่สามของหมู่ halo substituted aryl (วงแหวน 4-fluoro phenyl ส่วนปลาย), ดัง แสดงไว้ด้านล่าง:

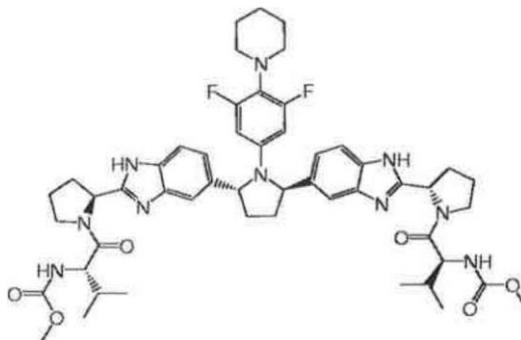


7.5) คำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องนี้ มีหมู่แทนที่ "D" ประกอบด้วยวงแหวน C3-C12 carbocycle ที่ถูกแทนที่ด้วย J และอาจเลือกได้ด้วยหนึ่ง RA หรือมากกว่า วงแหวน C3-C12 carbocycle ที่ถูกแทนที่ด้วยหนึ่ง RA หรือมากกว่า คือวงแหวน difluorophenyl และหมู่แทนที่ J สามารถเป็นวงแหวนเฮเทอโรไซคลิก 3- 12 เหลี่ยม, ซึ่งในกรณีของ Pibrentasvir คือพิเพอริดีน (piperidine) วงแหวนจะถูกแทนที่อย่างเลือกได้เพิ่มเติมด้วยหนึ่ง RA หรือมากกว่า RA ในกรณีนี้สามารถเป็น Ls-RE, ที่ซึ่ง Ls = พันธะ และ RE = C3-C6 carbocycle ถูกแทนที่อย่างเลือกได้

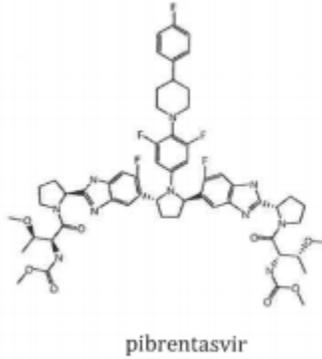


ด้วยวงแหวน ฮาโลเจน (4- ฟลูออโรฟีนิล) ดังแสดงไว้ด้านล่าง (ดูข้อถือสิทธิ 1 ของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้อง)

7.6) คำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ W02010144646 (เอกสารหมายเลข 5) เป็นตัวอย่างสารประกอบทั่วไปที่มีโครงสร้างคล้ายคลึงกันกับ Pibrentasvir โดยตามตัวอย่าง สารประกอบตามตัวอย่างที่ 271 ที่แสดงไว้ด้านล่าง มีโครงสร้างแกนคล้ายคลึงอย่างมากกับ Pibrentasvir:



ตัวอย่างที่ 271



นอกจากนี้ สารประกอบตามตัวอย่างที่ 271 แสดงให้เห็นว่ามีค่า EC₅₀ น้อยกว่าประมาณ 0.1 nM ใน HCV lb-Contl replicon assays ในการมีอยู่ของ 5% FBS (ดูหน้าที่ 375, บรรทัดที่ 21 จากเอกสารหมายเลข 5) คำขอรับสิทธิบัตร W02010/144646 (เอกสารหมายเลข 5) นำไปสู่ผลที่คล้ายคลึงกันกับคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องแย้งสิทธินี้ กล่าวคือให้สารประกอบสำหรับใช้เป็นสารต้าน HCV และให้สารประกอบซึ่งแสดงความคล้ายคลึงทางโครงสร้างกับ Pibrentasvir ดังนั้นคำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ W02010/144646 จึงมีคุณสมบัติเป็นเอกสารที่มีลำดับความสำคัญก่อนหน้าที่ใกล้เคียงที่สุดกับคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องแย้ง

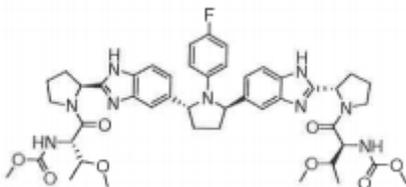
7.7) ความแตกต่างระหว่าง Pibrentasvir และสารประกอบตามตัวอย่างที่ 271 ของคำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ W02010/144646 (เอกสารหมายเลข 6) คือ:

- การแทนที่ของไพร์โรลิดีน (pyrrolidine) จะยาวขึ้น และประกอบด้วยฟลูออโรฟีนิลโมอีตี (fluorophenyl moiety) เพิ่มเติม
- โดยใน Pibrentasvir นั้นวงแหวนเบนซิมิดาโซล (benzimidazole) จะถูกแทนที่โดยอะตอมของฟลูออรีน
- N-methoxycarbonyl amino acid ของ Pibrentasvir ประกอบด้วยทรีโอนีนแทนที่วาเลอีนในสารตัวอย่างที่ 271 ของคำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ W02010/144646

ไม่มีเทคนิคที่สูงขึ้นที่จะเชื่อมโยงกับความแตกต่างระหว่าง Pibrentasvir และสารประกอบตามสารตัวอย่างที่ 271 ของคำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ W02010144646 (เอกสารหมายเลข 5) ขณะที่ Pibrentasvir ยังถูกกล่าวว่ามีฤทธิ์ต้าน HCV ในคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องแย้งสิทธิ และไม่มีการทดสอบเปรียบเทียบระหว่างสารประกอบตามสารตัวอย่างที่ 271 และ Pibrentasvir ที่เปิดเผยไว้ในคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องแย้ง ปัญหาบนพื้นฐานของการประดิษฐ์ที่อ้างสิทธิตาม ที่ได้อธิบายไว้ในคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องแย้งเป็นเพียงการกำหนดอย่างง่าย ๆ ให้เป็น

สารประกอบต้าน HCV เพิ่มเติมแก่สิ่งที่ได้อธิบายไว้แล้วในคำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ W02010/144646 ดังนั้น คำขอรับสิทธิบัตรนี้จึงไม่มีชั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้นและไม่มีรายละเอียดในสาระสำคัญของ การประดิษฐ์ที่เพียงพอ

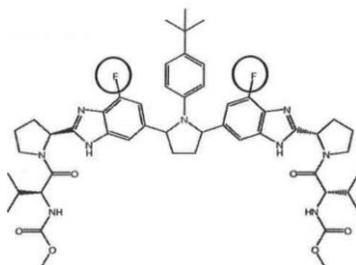
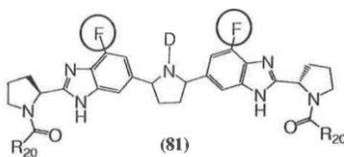
7.8) สารประกอบอื่นที่ได้เปิดเผยไว้ในคำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ W02010144646 (เอกสารหมายเลข 6) แสดง N-methoxycarbonyl amino acid และวงแหวนพินลฟลูออโรที่หายไปตำแหน่งแกน สารประกอบนี้ถูกแสดงไว้ด้านล่าง (ดูหน้าที่ 399 ของคำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ W02010/144646):



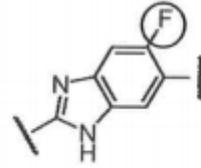
สารประกอบจากหน้า 399

การรวมกันของสารประกอบตามตัวอย่างที่ 271 และสารประกอบตามหน้า 399 นำไปสู่สารประกอบสามารถนำไปสู่สารประกอบที่เหมือนกับ Pibrentasvir ได้โดยธรรมชาติ ความแตกต่างเพียงอย่างเดียวอยู่ที่อะตอมฟลูออรีนในวงแหวนเบนซิมิดาโซลของ Pibrentasvir อย่างไรก็ตาม ซึ่งในคำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ W02010/144646 ได้เปิดเผยความเป็นไปได้ต่างๆ ดูได้จากสารประกอบตัวอย่างต่อไปนี้:

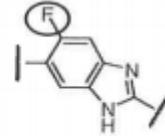
สารประกอบ 81 หน้าที่ 91



สารตัวอย่างที่ 301 หน้าที่ 372



Possible A rings



Possible B72 rings

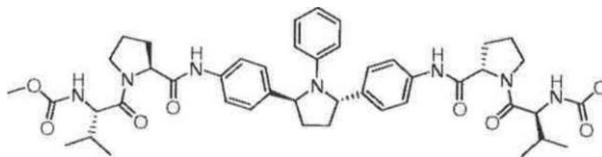
จะเห็นได้ว่าบุคคลผู้มีความชำนาญในศิลปะวิทยาการที่ค้นหาสารประกอบต้านไวรัส HCV ทางเลือกจากสารประกอบตามตัวอย่างที่ 271 จะสามารถได้พิจารณาหาสารประกอบอื่นนอกเหนือจากคำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ W02010/144646 ได้ คำขอรับสิทธิบัตรนี้จึงเป็นที่ประจักษ์โดยง่ายแก่ผู้มีความชำนาญในระดับสามัญในวิทยาการนั้นๆ

7.9) มันเป็นที่ทราบกันดีว่าการตัดแปลงแกนกลางตลอดจนการถูกแทนที่ด้วยฮาโลเจนและการประเมินฤทธิ์ของสารประกอบที่ถูกตัดแปลงเป็นส่วนหนึ่งของการทดลองตามปกติในการพัฒนาและการเพิ่มประสิทธิภาพของสารประกอบทางเภสัชกรรม ดังนั้น การดำเนินการดังกล่าวจึงไม่มีชั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น

7.10) การคัดเลือกของ fluoro-substituted benzimidazoles เป็นที่ทราบกันดีอยู่แล้วจากคำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ W02010/144646 (เอกสารหมายเลข 5) เป็นทางเลือกที่ไม่เหตุผลเฉพาะเจาะจงซึ่งไม่เกี่ยวกับชั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น นอกจากนี้ การเติมวงแหวนฟลูออโรฟินิลเพื่อสร้างแกนกลางที่มีสามวงแหวนดังเช่นสารประกอบตามตัวอย่างที่ 101 หน้า 215, ตัวอย่างที่ 113, หน้าที่ 229 และตัวอย่างที่ 166 หน้าที่ 279 ของคำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ W02010/144646 เป็นตัวเลือกที่ไม่เหตุผลเฉพาะเจาะจงซึ่งไม่เกี่ยวข้องกับชั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น

7.11) บุคคลที่มีความชำนาญในศิลปะวิทยาการจะได้รับการกระตุ้นให้ปรับสารประกอบตามตัวอย่างที่ 271 โดยการเติมวงแหวนฟลูออโรฟินิลของสารประกอบจากหน้า 399 ในแกนกลางของสารประกอบตามตัวอย่างที่ 271 และการเติมอะตอมฟลูออรีนในแต่ละวงแหวนเบนซิมิดาโซลของสารประกอบตามตัวอย่างที่ 271 ดังนั้นจึงได้ Pibrentasvir จึงกล่าวได้ว่า Pibrentasvir ที่ได้มานั้นไม่มีชั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น และคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกโต้แย้งนี้เป็นที่ประจักษ์โดยง่ายแก่บุคคลที่มีความชำนาญในศิลปะวิทยาการนั้นๆ

7.12) คำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ W02010/144646 (เอกสารหมายเลข 5) ยังเปิดเผยสารประกอบตาม ตัวอย่างที่ 35 ที่แสดงไว้ด้านล่าง (ดูหน้าที่ 134 ของคำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ W02010/144646)



สารตัวอย่างที่ 35

สารประกอบตามตัวอย่างที่ 35 คือ ombitasvir นอกจากนี้สารประกอบนี้แสดงค่า EC₅₀ น้อยกว่า ประมาณ 0.1 nM ใน HCV Ib-Con1 replicon assays ในการมีอยู่ของ 5% FBS (ดูหน้าที่ 135) ความแตกต่างทาง โครงสร้างระหว่างสารประกอบตามตัวอย่างที่ 35 (ombitasvir) และ Pibrentasvir คือ การแทนที่ของไพโรลิดีน pyrrolidine ที่ยาวขึ้น และประกอบด้วยหมู่เพิ่มเติม Pibrentasvir ประกอบด้วยวงแหวน fluorobenimidazole แทนที่เบนซีนที่เชื่อมต่อกับเอไมด์ใน ombitasvir และ N-methoxycarbonyl amino acid ของ Pibrentasvir ประกอบด้วยทรีโอนีนแทนที่วาเลอีนใน ombitasvir

อย่างไรก็ตาม ไม่มีความก้าวหน้าทางเทคนิคที่จะถือว่าเป็นผลให้มีความแตกต่างระหว่าง Pibrentasvir และสารประกอบตามตัวอย่างที่ 35 ของคำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ W02010/144646 ขณะที่ Pibrentasvir ยังถูกกล่าว อ้างว่ามีฤทธิ์ต้าน HCV ในคำขอรับสิทธิบัตรที่ได้แย้ง และไม่มีการทดสอบเปรียบเทียบระหว่างสารประกอบตาม ตัวอย่างที่ 35 และ Pibrentasvir ที่ได้ถูกเปิดเผยในคำขอรับสิทธิบัตรที่ได้แย้ง

บุคคลผู้มีความชำนาญในศิลปะวิทยาการ ที่มองหาสารประกอบต้านไวรัส HCV ทางเลือกจาก สารประกอบตามตัวอย่างที่ 271 จะสามารถพิจารณาสารประกอบนอกเหนือจากคำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ W02010/144646 ได้โดยเทคนิคในสาขาเภสัชกรรมที่ทราบกันดีอยู่แล้วสำหรับการพัฒนาและการเพิ่มประสิทธิภาพ ของยาทางคลินิกทำโดยเริ่มจากจากสารประกอบที่รู้จักกันดีและเพื่อใช้การดัดแปลงทางโครงสร้างต่อสารประกอบนี้ เพื่อวิเคราะห์ผลต่อฤทธิ์ทางการบำบัดรักษา การดัดแปลงอาจทำโดย เช่น การเติมอะตอมฮาโลเจน, การแทนที่ลิง เกอร์ เป็นต้น เป็นการปฏิบัติที่ใช้กันทั่วไปโดยบุคคลที่มีความชำนาญในศิลปะวิทยาการ

ในกรณีปัจจุบัน การดัดแปลงที่ได้กระทำต่อสารประกอบตามตัวอย่างที่ 35 กล่าวคือ การแทนที่เบนซีนที่ เชื่อมต่อกับเอไมด์โดยวงแหวน benzimidazole, การเติมอะตอมของฟลูออรีนบนวงแหวน benzimidazole, การ เติมหมู่เพิ่มเติมไปยังซัพสตีทิวเทตไพโรลิโดน (substituted pyrrolidine), และการแทนที่ของกรดอะมิโนวาเลอีน ด้วยกรดอะมิโนอื่นๆ เป็นการดัดแปลงโดยไม่มีเหตุผลซึ่งไม่เกี่ยวข้องกับการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น

นอกจากนี้ ผู้ประดิษฐ์เองยอมรับว่าพวกเขาเข้าได้ดัดแปลง ombitasvir เพื่อออกแบบ Pibrentasvir (Wagner et al. (2018) J. Med. Chem. 61: 4052-4066; เอกสารหมายเลข 6) มันจึงเห็นได้ชัดว่าในระหว่างการพัฒนา Pibrentasvir นั้น ผู้ประดิษฐ์ได้พิจารณาสารประกอบแอนาล็อกอื่นๆ ที่ได้อธิบายไว้ในเอกสารเดียวกันกับ ombitasvir นั่นคือเอกสารคำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ W02010/144646 และสับเปลี่ยนส่วนของสารประกอบเหล่านี้ ด้วยสิ่งเหล่านั้นของ ombitasvir เท่านั้น

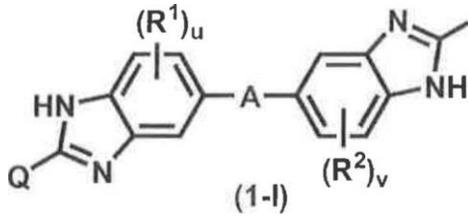
ดังนั้น การเลือกกรดอะมิโนทรีโอนีน และ fluoro-substituted benzimidazoles เป็นที่ทราบกันดีอยู่แล้วจากคำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ W02010/144646 เป็นตัวเลือกที่สามารถเลือกได้ **ซึ่งไม่เกี่ยวกับชั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น** นอกจากนี้ การดัดแปลงแกนไพโรลิดีนโดยการรวมกับแกนกลางของสารประกอบตามตัวอย่างที่ 271 และสารประกอบตัวทำลำดับที่สองในหน้าที่ 399 ยังเป็นตัวเลือกที่สามารถเลือกได้ ซึ่งไม่เกี่ยวกับชั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น บุคคลผู้มีความชำนาญในศิลปะวิทยาการใดๆ จะปรับเปลี่ยนสารประกอบตามตัวอย่างที่ 35 ได้อย่างง่ายโดยการแทนที่กรดอะมิโนที่เปลี่ยนแปลงโครงสร้างแกนและการเติม fluoro substituted benzimidazoles ได้เป็น pibrentasvir จึงเห็นได้ว่า **Pibrentasvir ที่ได้นั้นไม่มีขั้นตอนการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น**

8. จากสิ่งที่กล่าวมาแล้วข้างต้นทั้งหมด ถ้ากรณีที่สำนักงานสิทธิบัตรถือว่าวันที่ 13 ตุลาคม ค.ศ. 2010 เป็นวันที่มีลำดับความสำคัญก่อนหน้า (priority date) ที่ถูกต้องสำหรับคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องได้แก่ คำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องได้แก่นี้ก็ยังเป็นที่ประจักษ์ชัดด้วยเหตุผลดังต่อไปนี้:

8.1) สารประกอบในข้อถือสิทธิ 1 เป็นที่ประจักษ์ชัดในคำขอรับสิทธิบัตรระหว่างประเทศเลขที่ W02010/091413 (เอกสารหมายเลข 7) ซึ่งถูกยื่นในชื่อของ Enanta Pharmaceuticals, Inc., ซึ่งถูกประกาศโฆษณาเมื่อ 12 สิงหาคม ค.ศ. 2010 นั่นคือก่อนวันที่มีลำดับความสำคัญก่อนหน้าที่สุดคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องได้แก่ (13 ตุลาคม 2010)

8.2) คำขอรับสิทธิบัตรระหว่างประเทศเลขที่ W02010/091413 เกี่ยวข้องกับสารประกอบซึ่งสามารถยับยั้งหน้าที่ของโปรตีน NS5A ที่ถูกเข้ารหัสโดย HCV, องค์ประกอบของมันที่ประกอบด้วยสารประกอบเหล่านี้, วิธีการสำหรับยับยั้งการจำลองตัวของไวรัส HCV, วิธีการสำหรับการรักษาการติดเชื้อ HCV และกระบวนการสำหรับการเตรียมสารประกอบเหล่านี้ (ดูหน้าที่ 1 บรรทัดที่ 5-9)

(8.3) คำขอรับสิทธิบัตรระหว่างประเทศเลขที่ W02010/091413 สอนว่าสารประกอบของโครงสร้างทั่วไปต่อไปนี้ซึ่ง A สามารถเป็นวงแหวนเฮเทอโรไซคลิก ที่ซึ่งวงแหวนเฮเทอโรไซคลิกสามารถเป็นไพโรลิดีน (pyrrolidiny) (ดูหน้าที่ 67 บรรทัดที่ 30, หน้าที่ 68 บรรทัดที่ 7 และข้อถือสิทธิ 1)



ที่ซึ่ง:

A เลือกได้อย่างอิสระจากหมู่ที่ประกอบด้วย: aryl, heteroaryl, heterocyclic, C3-C8 cycloalkyl, และ C3-C8 cycloalkenyl, ทั้งหมดถูกแทนที่อย่างเลือกได้กับหนึ่งหมู่แทนที่หรือมากกว่าที่เลือกได้อย่างเป็นอิสระจากหมู่ที่ประกอบด้วยฮาโลเจน, ไฮโดรเจน, -R10, -OR11, N(R¹¹)₂, -C(O)R11, -CO₂R11, -C(O)N(R_n)₂, และ -N(R_n)C(O)R_{ir};

R10 ที่แต่ละกรณี C1-C4 alkyl อย่างเลือกได้กับหนึ่งอะตอมฮาโลเจน หรือมากกว่า อย่างเป็นอิสระ;

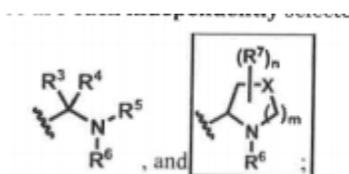
R11 ที่แต่ละกรณีคือ ไฮโดรเจน หรือ ซับสทิทิวเทด C1-C8 alkyl อย่างเลือกได้อย่างเป็นอิสระ;

R1 และ R2 ที่แต่ละกรณีแต่ละตัวเลือกได้จากหมู่ที่ประกอบด้วย: ฮาโลเจน, cyano, optionally ซับสทิทิวเทด C1-C4 alkyl, -OR11, -NRaRb, -C(O)RU, -CO₂R11, และ -C(O)NRaRb;

Ra และ Rb ที่แต่ละกรณีแต่ละตัวคือ ไฮโดรเจน, ซับสทิทิวเทด C1-C8 alkyl อย่างเลือกได้, หรือ ซับสทิทิวเทด C2-C8 alkenyl อย่างเลือกได้ อย่างเป็นอิสระ; หรือ Ra และ Rb ร่วมกันกับอะตอมไนโตรเจนที่ซึ่งพวกมันจะถูกแนบเพื่อสร้างหมู่ซับสทิทิวเทดเฮเทอโรไซคลิกอย่างเลือกได้หรือหมู่ซับสทิทิวเทดเฮเทอโรแอริลอย่างเลือกได้;

u และ v ที่แต่ละกรณีแต่ละตัวคือ 0, 1, 2, หรือ 3 อย่างเป็นอิสระ;

Q และ J ที่แต่ละกรณีคือแต่ละตัวเลือกได้อย่างเป็นอิสระจาก:



ที่ซึ่ง, R3 และ R4 ที่แต่ละกรณีคือแต่ละตัวคือไฮโดรเจน, ซับสทิทิวเทด C1-C8 alkyl อย่างเลือกได้, ซับสทิทิวเทด C2-C8 alkenyl อย่างเลือกได้ หรือ ซับสทิทิวเทด C3- C8 cycloalkyl อย่างเลือกได้ อย่างเป็นอิสระ; หรือ

อีกทางเลือกหนึ่ง R3 และ R4 ร่วมกันกับอะตอมของคาร์บอนที่ซึ่งพวกมันจะถูกเชื่อมต่อเพื่อสร้าง ซับสทิติวเทด C3-C8 cycloalkyl อย่างเลือกได้ หรือ ซับสทิติวเทดเฮเทอโรไซคลิก อย่างเลือกได้;

R5 ที่แต่ละกรณีคือไฮโดรเจน, ซับสทิติวเทด Ci-Cg alkyl อย่างเลือกได้ หรือ ซับสทิติวเทด C3-Cg cycloalkyl อย่างเลือกได้ อย่างเป็นอิสระ;

R6 ที่แต่ละกรณีเลือกได้อย่างเป็นอิสระจากกลุ่มที่ประกอบด้วย: ไฮโดรเจน, -C(O)-R12, -C(O)-C(O)-R12, -S(O)2-R12, และ -C(S)-R12;

R12 ที่แต่ละกรณีเลือกได้อย่างเป็นอิสระจากกลุ่มที่ประกอบด้วย: -O- R11, -NRaRb, -R13, -NRcRd, -CH(R13)NRaRb และ -CH(R13)NRcRd,

R13 ที่แต่ละกรณีเลือกได้อย่างเป็นอิสระจากหมู่ที่ประกอบด้วย: C1-C8 alkyl ที่ถูกแทนที่อย่างเลือกได้, C2-Cg alkenyl ที่ถูกแทนที่อย่างเลือกได้, C2-C8 alkynyl ที่ถูกแทนที่อย่างเลือกได้, C3-C8 cycloalkyl ที่ถูกแทนที่อย่างเลือกได้, C3-Cg cycloalkenyl ที่ถูกแทนที่อย่างเลือกได้, heterocyclic ที่ถูกแทนที่อย่างเลือกได้, aryl ที่ถูกแทนที่อย่างเลือกได้, heteroaryl ที่ถูกแทนที่อย่างเลือกได้, arylalkyl ที่ถูกแทนที่อย่างเลือกได้ และ heteroarylalkyl ที่ถูกแทนที่อย่างเลือกได้;

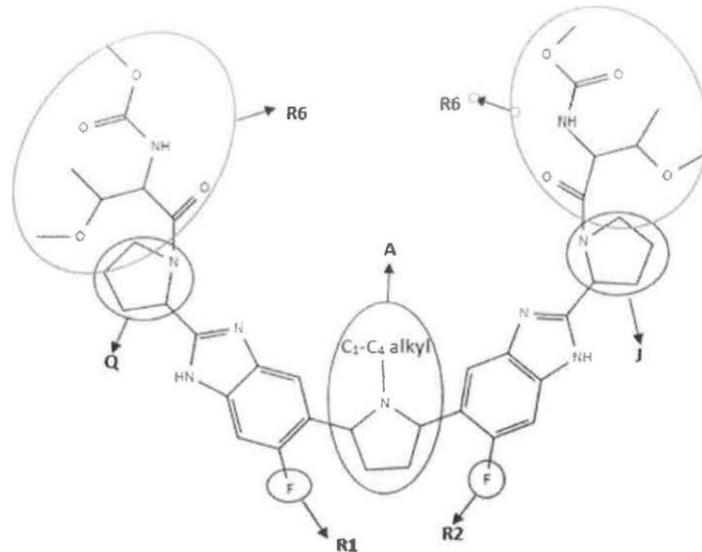
Rc และ Rd ที่แต่ละกรณีคือแต่ละตัวเลือกได้อย่างเป็นอิสระจากหมู่ที่ประกอบด้วย: ไฮโดรเจน, -R13, -C(O)-R13, -C(O)-OR13, -S(O)2-R13, -C(O)N(R13)2 และ -S(O)2N(R13);

m คือ 0,1, หรือ 2; N คือ 0, 1, 2, 3, หรือ 4;

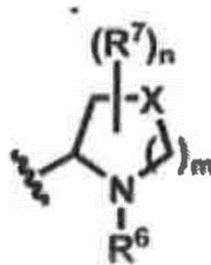
X ที่แต่ละกรณีเลือกได้อย่างอิสระจาก 0, S, S(O), SO2, CH2, CHR7, และ C(R7)2; ถูกจำกัดให้มีเมื่อ m คือ 0, X เลือกได้จาก CH2, CHR7, และ C(R7)2; และ

R7 ที่แต่ละกรณีเลือกได้อย่างอิสระจากหมู่ที่ประกอบด้วย: ฮาโลเจน, ไฮโดรเจน, -O-R11, -NRaRb, แอริลที่ถูกแทนที่อย่างเลือกได้, เฮเทอโรแอริลที่ถูกแทนที่อย่างเลือกได้, และ -C1-C4 alkyl ที่ถูกแทนที่อย่างเลือกได้; อย่างเลือกได้, สองหมู่ vicinal R7 ร่วมกันกับสองอะตอมที่อยู่ติดกันที่ซึ่ง พวกมันจะถูกติดเข้าเพื่อสร้าง, -C3-C8 cycloalkyl ที่ถูกแทนที่อย่างเลือกได้หรือวงแหวนซับสทิติวเทดเฮเทอโรไซคลิก (substituted heterocyclic ring) อย่างเลือกได้ ที่ถูกหลอมรวมเข้า; หรืออีกทางเลือกหนึ่งและอย่างเลือกได้, สองหมู่เทอร์มินอล R7 ร่วมกันกับอะตอมของคาร์บอนที่ซึ่งพวกมันจะต่อกันเพื่อสร้าง spiro, ซับสทิติวเทด C3-C8 cycloalkyl อย่างเลือกได้ หรือวงแหวนซับสทิติวเทดเฮเทอโรไซคลิก (substituted heterocyclic ring) อย่างเลือกได้

สารประกอบที่ใกล้เคียงที่สุดที่สามารถได้มาจากหมู่แทนที่ที่เน้นย้ำข้างต้นจาก 'คำขอรับสิทธิบัตรระหว่างประเทศเลขที่ W02010091413 สามารถเป็น:



ที่ซึ่ง A = heterocyclic = pyrrolidine ring, ถูกแทนที่อย่างเลือกได้ด้วย RIO = C1-C4 alkyl; R1 และ R2 = ฮาโลเจน = fluoro; Q และ J แต่ละตัวเลือกได้อย่างเป็นอิสระจาก:



ที่ซึ่ง X = CH₂; m = 1, n = 0, U = 1 และ V = 1R₆ = -(O)-R₁₂, ที่ซึ่ง R₁₂ = -

CH(R₁₃)NRcRd; R₁₃ = C1-C8 alkyl ที่ถูกแทนที่อย่างเลือกได้; (หน้า 5-6 เปิดเผยว่า R₁₃ สามารถถูกแทนที่ด้วย -O(C1-C4)alkyl; Rc = ไฮโดรเจน; และ Rd = -(O)-OR₁₃; ที่ซึ่ง

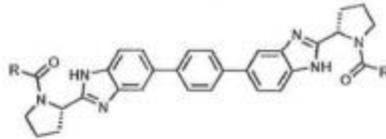
R₁₃ = Cx-C8 alkyl = methyl.

ดังนั้น สูตรทั่วไปของสารประกอบตามคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องนี้และคำขอรับสิทธิบัตรระหว่างประเทศเลขที่ W02010/091413 จึงซ้อนทับกัน

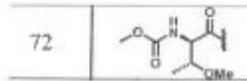
8.4) คำขอรับสิทธิบัตรระหว่างประเทศเลขที่ W02010/091413 เป็นตัวอย่างสารประกอบที่มีความใกล้เคียงทางโครงสร้างกับ Pibrentasvir ดังแสดงไว้ด้านล่าง:

Page 17-18

Table 1: Compounds 1-1 to 1-219

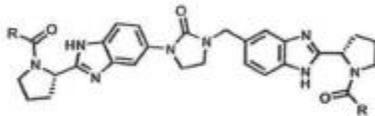


R is:

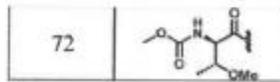


Page 50-51

Table 17: Compounds 3-1 to 3-219

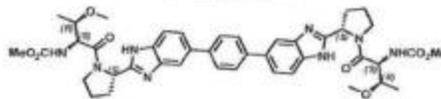


R is:



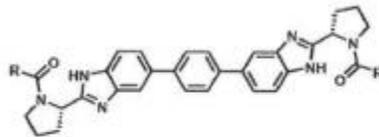
Page 103

Example 1-72.



Page 110-111

Table 1a: Examples 1-4 to 1-219



R is:

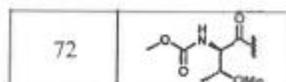


Table 16: Examples 3-1 to 3-219

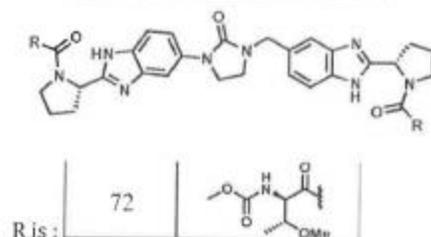
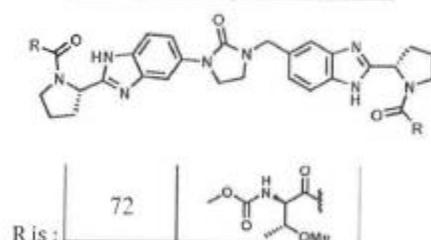


Table 16: Examples 3-1 to 3-219



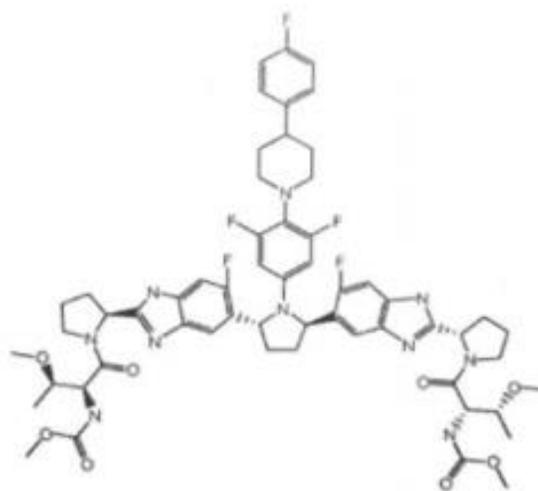
นอกจากนี้ หมู่แทนที่ฟลูออโรบนข้างใดข้างหนึ่งของแกนเบนซิมิดาโซลได้ถูกเปิดเผยไว้ในคำขอรับสิทธิบัตรระหว่างประเทศเลขที่ W02010091413n (ดูหน้าที่ 57, สารประกอบ 270; หน้า 118 สารประกอบ 290; และหน้า 130, สารประกอบ 290)

8.5) คำขอรับสิทธิบัตรระหว่างประเทศเลขที่ W02010/091413 เปิดเผยในหน้า 67 บรรทัดที่ 30 ถึงหน้า 68 บรรทัดที่ 7 คำจำกัดความสำหรับคำว่า "เฮเทอโรไซคลิก (heterocyclic)" เช่น คำว่า "เฮเทอโรไซคลิก (heterocyclic)" หรือ "เฮเทอโรไซโคลอัลคิล (heterocycloalkyl)" สามารถถูกนำมาใช้แทนกันได้ และหมายถึงวงแหวน นอน-อะโรมาติก (non-aromatic ring) หรือ ระบบหลอมรวมหมู่ ไบ-หรือไตร-ไซคลิก (bi- หรือ tri-cyclic group fused system), ที่

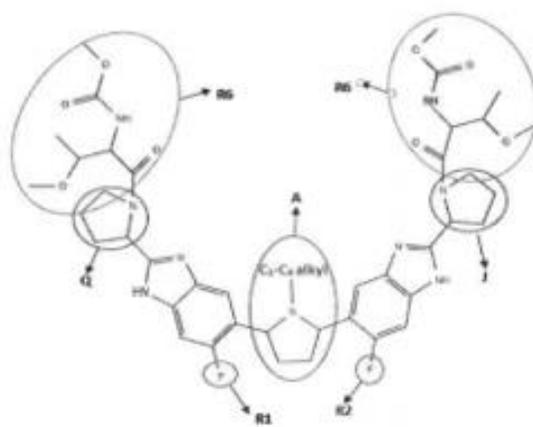
- (i) แต่ละวงแหวนประกอบด้วยอย่างน้อยหนึ่งเฮเทอโรอะตอมที่เลือกได้อย่างเป็นอิสระจาก ออกซิเจน, ซัลเฟอร์ และ ไนโตรเจน,
- (ii) แต่ละระบบวงแหวนสามารถเป็นแบบอิมิตัวหรือไม่อิมิตัว
- (iii) ไนโตรเจน และซัลเฟอร์ เฮเทอโรอะตอม อาจถูกออกซิไดซ์อย่างเลือกได้,
- (iv) ไนโตรเจนเฮเทอโรอะตอมอาจถูกควอเตอร์ไนซ์อย่างเลือกได้
- (v) วงแหวนข้างต้นใดๆ อาจถูกหลอมรวมเข้ากับวงแหวนอะโรมาติก และ

(vi) อะตอมของวงแหวนที่เหลืออยู่เป็นอะตอมคาร์บอนซึ่งอาจถูก ออกโซ-ซัซสทิทิวเทด (oxo-substituted) อย่างเลือกได้ หมู่เฮเทอโรไซโคลอัลคิล (heterocycloalkyl groups) ที่เป็นตัวแทนดังต่อไปนี้ ที่ประกอบด้วย แต่ไม่จำกัดที่ 1,3-dioxolane, pyrrolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, imidazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, oxazolidinyl, thiazolidinyl, isothiazolidinyl, quinoxalinyl, pyridazinonyl, และ tetrahydrofuryl. หมู่เฮเทอโรไซคลิกดังกล่าวอาจถูกแทนที่เพิ่มเติม "ดังนั้นหมู่แทนที่ "A" ในสารประกอบตามสูตร (1-1) ประกอบด้วยหมู่ไพร์โรลิดีน (pyrrolidine)

8.6) การเปรียบเทียบระหว่าง Pibrentasvir กับสารประกอบที่ได้จากคำขอรับสิทธิบัตรระหว่างประเทศเลขที่ W02010/091413 ที่ใกล้เคียงที่สุด คือตามที่แสดงไว้ด้านล่าง:



Pibrentasvir



สาระสำคัญที่ใกล้เคียงที่สุดของคำขอรับสิทธิบัตรระหว่างประเทศเลขที่ W02010/091413

การเปรียบเทียบคำขอรับสิทธิบัตรระหว่างประเทศเลขที่ W02010/091413 กับคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องได้แก่ มันเป็นที่สังเกตได้ว่าทั้งสองคำขอรับสิทธิบัตรมุ่งสู่จุดหมายเดียวกัน นั่นคือจัดให้มีสารประกอบสำหรับใช้เป็นสารต้าน HCV และสารประกอบ Pibrentasvir ที่คล้ายคลึงทางโครงสร้าง

8.7) ความแตกต่างระหว่าง Pibrentasvir และสารประกอบ 1-72 ของคำขอรับสิทธิบัตรระหว่างประเทศเลขที่ W02010/091413 คือ: หมู่แทนที่ฟลูออโรบนวงแหวนเบนซิมิดาโซลของ Pibrentasvir และแกนกลางของ Pibrentasvir ประกอบด้วยวงแหวนซบลิทิวเทตไพร์โรลิดีน (substituted pyrrolidine ring)

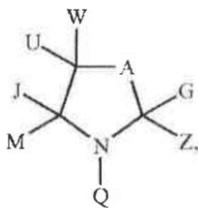
อย่างไรก็ตาม ไม่มีชั้นการประดิษฐ์ทางเทคนิคที่สามารถเชื่อมโยงกับความแตกต่างเพียงเล็กน้อยเหล่านี้ระหว่าง Pibrentasvir และสารประกอบ 1-72 ที่ได้ถูกเปิดเผยไว้ในคำขอรับสิทธิบัตรระหว่างประเทศเลขที่ W02010/091413 ขณะที่ Pibrentasvir ยังอ้างว่ามีฤทธิ์ต้าน HCV ในคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องได้แก่ และไม่มีการทดสอบเปรียบเทียบระหว่าง Pibrentasvir และสารประกอบ 1-72 ที่เปิดเผยไว้ในคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องได้แก่

8.8) ดังนั้น ปัญหาบนพื้นฐานของการประดิษฐ์ที่ถูกกล่าวอ้างที่ได้อธิบายไว้ในคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องได้แก่สามารถถูกกำหนดได้โดยง่ายตามที่ให้สารประกอบต้าน HCV เพิ่มเติมตามที่ได้อธิบายไว้ในคำขอรับสิทธิบัตรระหว่างประเทศเลขที่ W02010/091413

8.9) ในคำขอรับสิทธิบัตรระหว่างประเทศเลขที่ W02010/091413 คำอธิบายทั้งหมดเกี่ยวกับการมีอยู่ของตัวเชื่อมโยงไดเบนซิมิดาโซล (dibenzimidazole linker) โดยไม่คำนึงถึงแกนกลางและตัวเชื่อมด้านข้างยังคงคล้ายคลึงกัน สิ่งนี้ให้แรงจูงใจที่แข็งแกร่งแก่บุคคลที่มีความชำนาญในศิลปะวิทยาการเพื่อให้เก็บรักษาตัวเชื่อมโยงไดเบนซิมิดาโซล (dibenzimidazole linker) และการแทนที่แกนกลางเพื่อประเมินผลในแง่ของประสิทธิภาพ

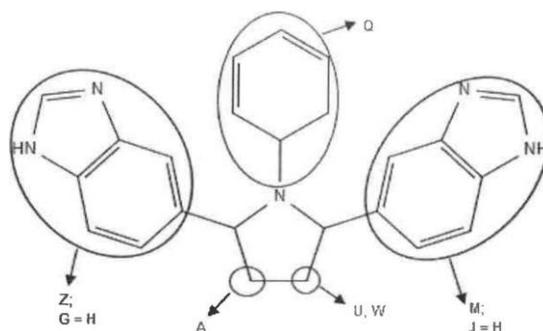
8.10) คำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ US2010/0074863 (เอกสารหมายเลข 3) ประกาศโฆษณาเมื่อวันที่ 25 มีนาคม ค.ศ. 2010 นั่นคือก่อนวันที่ของลำดับความสำคัญก่อนหน้าวันท้ายสุดของคำขอรับสิทธิบัตรระหว่างประเทศเลขที่ W02010/091413 คำขอนี้เกี่ยวข้องกับสารประกอบ, องค์ประกอบ และวิธีการในการยับยั้ง HCV โพลีเมอเรส, วิธีการในการยับยั้งการจำลองตัวของเชื้อไวรัส HCV และวิธีการในการรักษาการติดเชื้อ HCV

คำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ US2010/0074863 (เอกสารหมายเลข 3) สอนเกี่ยวกับสารประกอบที่แสดงไว้ในสูตร (I)



ที่ซึ่ง M สามารถเป็นซบสทิวเทตเฮเทอโรเออริล (substituted heteroaryl) ที่ประกอบด้วยอย่างน้อยหนึ่งอะตอมไนโตรเจน, Q สามารถเป็น RL, R1 สามารถเป็น R3 ซึ่งในทางกลับกันสามารถเป็นซบสทิวเทตเออริล (substituted aryl), A สามารถเป็น $-C(X)(Y)$, ที่ซึ่ง X และ Y แต่ละตัวเลือกได้อย่างเป็นอิสระจากหมู่ที่ประกอบด้วย: ไฮโดรเจน, U คือ X อย่างเป็นอิสระ; W คือ Y อย่างเป็นอิสระ, z และ J แต่ละตัวถูกเลือกได้อย่างอิสระจากหมู่ที่ประกอบด้วย: -R2, R2 ที่แต่ละกรณีสามารถเป็นไฮโดรเจน หรือ R3 อย่างเป็นอิสระ; หรือ R1 และ R2 ร่วมกับอะตอมของไนโตรเจนที่ซึ่งพวกมันจะถูกติดเข้าเพื่อสร้างเฮเทอโรไซคลิกที่ถูกแทนที่และไม่ถูกแทนที่, G คือ ไฮโดรเจน

สารประกอบที่สามารถอนุมานได้จากหมู่แทนที่ที่เน้นไว้ข้างต้นซึ่งนำมาแสดงไว้ด้านล่าง:

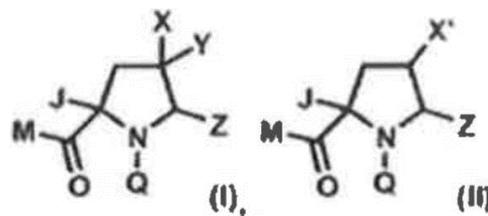


ที่ซึ่ง M คือหมู่ heteroaryl หรือ heterocyclic ที่ถูกแทนที่อย่างเลือกได้ที่ประกอบด้วยอย่างน้อยหนึ่งอะตอมไนโตรเจน, -J = R2 = H, Q = R1 = R3 = ซบสทิวเทตเออริล (substituted aryl); A = C(X)(Y) = CH2 (X = Y = ไฮโดรเจน), u = X = H; w = Y = H; Z = R2 = R3 = substituted heteroaryl; และ G คือ ไฮโดรเจน

รายละเอียดการประดิษฐ์ในหน้า 7 ย่อหน้าที่ [0059] เปิดเผยคำจำกัดความของคำว่า heteroaryl คือ: "คำว่า "heteroaryl," ตามที่ใช้ในที่นี้, หมายถึง mono- หรือ polycyclic aromatic radical ที่มีหนึ่งอะตอมของวงแหวนหรือมากกว่า ที่เลือกได้จาก S, O และ N; และอะตอมของวงแหวนที่เหลืออยู่เป็นคาร์บอน ที่ซึ่ง N หรือ S อยู่ภายในวงแหวนที่อาจถูกออกซิไดร์ได้ Heteroaryl ประกอบด้วย แต่ไม่จำกัดที่ pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isooxazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, thiophenyl, furanyl, quinolinyl, isoquinolinyl, benzimidazolyl, benzooxazolyl, quinoxalinyl ดังนั้นหมู่แทนที่ M และ Z ประกอบด้วยวงแหวนเบนซิมิดาโซล (benzimidazole rings)

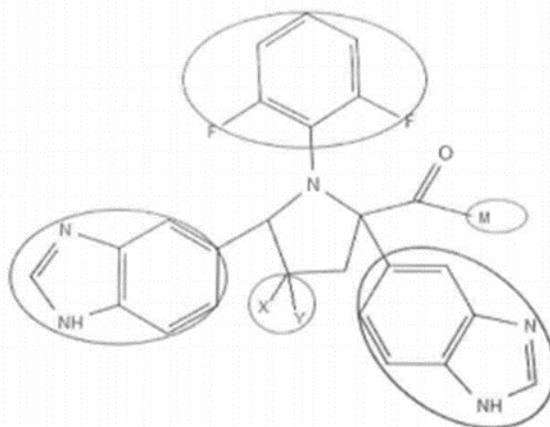
8.11) ถึงแม้ว่าสารประกอบข้างต้นถูกเปิดเผยโดยทั่วไป การประกาศโฆษณาไม่รวมสารประกอบที่เฉพาะเจาะจงใดๆ ซึ่งประกอบด้วยหมู่แทนที่ที่เน้นย้ำเหล่านี้ การอ้างอิงการเปิดเผยนี้คือเกี่ยวกับการมีอยู่ของ pyrrolidine ที่แกนซึ่งดูเหมือนเป็นตัวเลือกที่ได้รับการแก้ไขตามการเปิดเผยนี้

8.12) นอกจากนี้ คำขอรับสิทธิบัตรระหว่างประเทศเลขที่ W02009/003009 (เอกสารหมายเลข 8) ถูกโอนให้ Enanta Pharma ได้รับการประกาศโฆษณาเมื่อวันที่ 31 ธันวาคม 2008 นั่นคือก่อนวันที่ของลำดับความสำคัญก่อนหน้าที่ก่อนหน้าที่สุดของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกโต้แย้ง (13 ตุลาคม 2010) W02009/003009 สอนเกี่ยวกับแกนไพร์โรลิดีนในยาต้าน anti-HCV ที่ดี โดยเฉพาะอย่างยิ่ง คำขอนี้เปิดเผยสารประกอบที่แสดงไว้โดยสูตร (I) และ (II) ดังรูปด้านล่าง



หรือเกลือที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรม, เอสเทอร์, สเตอริโอไอโซเมอร์, เทาโทเมอร์, โพรดรัก, โซลเวต หรือ การรวมกันของมัน ที่ซึ่ง: M ที่แต่ละกรณีสามารถเป็น R₁, ที่ซึ่ง R₁ ที่แต่ละกรณีสามารถเป็น R₃; ที่ซึ่ง R₃ ที่แต่ละกรณีสามารถเป็น ซับสทิทิวเทดแอริล (substituted aryl) หรือซับสทิทิวเทดเฮเทอโรแอริล (substituted heteroaryl); Q ที่แต่ละกรณีสามารถเป็น -R₃; X' ที่แต่ละกรณีสามารถเป็นฮาโลเจน; X ที่แต่ละกรณีสามารถเป็น -X'; Y ที่แต่ละกรณีสามารถเป็น -R₃ หรือ ฮาโลเจน; z และ J ที่แต่ละกรณีคือแต่ละ -R₁ อย่างเป็นอิสระ

สารประกอบที่ใกล้เคียงที่สุดที่สามารถอนุมานได้จากหมู่แทนที่ที่เน้นย้ำข้างต้นแสดงไว้ด้านล่าง:



Wherein Q = R₃ = substituted aryl;

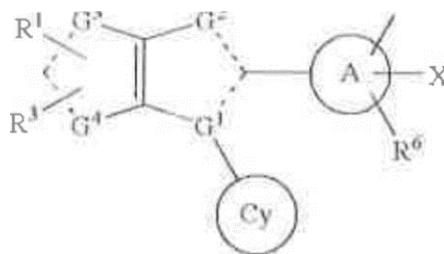
Z and J = R₁ = R₃ = substituted heteroaryl;

หมู่ C(=O)M และ X, Y (or X') เป็นองค์ประกอบที่แตกต่างเมื่อเปรียบเทียบกับแกนของสารประกอบ จาก WO/2012/051361 อย่างไรก็ตาม มันจึงสังเกตได้ว่าสารประกอบตาม WO2009/003009 มีความสามารถในการยับยั้งการจำลองตัวของไวรัสที่ประกอบด้วย RNA โดยเฉพาะอย่างยิ่ง HCV และที่สำคัญ WO2009/003009 สอนการมีอยู่ที่คงที่ของแกนไพร์โรลิดีน pyrrolidine ในยา HCV

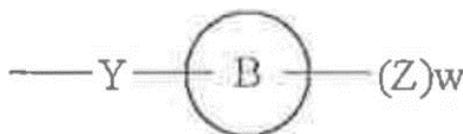
8.13) ในมุมมองของการสอนของคำขอรับสิทธิบัตรระหว่างประเทศเลขที่ WO2010/091413, บุคคลผู้มีความชำนาญในศิลปะวิทยาการควรมีแรงผลักดันให้มีการแทนที่ฟิซิลของสารประกอบ 1-72 จากคำขอรับสิทธิบัตรระหว่างประเทศเลขที่ WO2010/091413 โดยหมู่ไพร์โรลิดีน (pyrrolidine) ตามที่ได้เปิดเผยไว้ในคำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ US2010/0074863 (เอกสารหมายเลข 3) และ WO2009/003009

8.14) คำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ US2009/036444 (เอกสารหมายเลข 9) ได้มอบสิทธิให้ Japan Tobacco และประกาศโฆษณาเมื่อวันที่ 5 กุมภาพันธ์ ค.ศ. 2009 นั่นคือก่อนวันที่ของลำดับความสำคัญก่อนหน้า (priority date) ที่ก่อนที่สุดของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องแย้งสิทธิ เกี่ยวข้องกับสารประกอบของวงแหวนที่ถูกหลอมรวมหรือเกลือที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมของมัน ซึ่งแสดงฤทธิ์ต้าน HCV, โดยเฉพาะฤทธิ์ต้าน HCV บนพื้นฐานของฤทธิ์ยับยั้ง RNA-dependent RNA polymerase

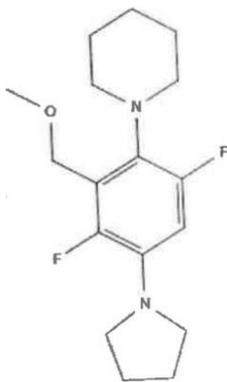
คำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ US2009/036444 คลุมข้อถือสิทธิ 1 สารประกอบวงแหวนที่ถูกหลอมรวม (fused ring) แสดงโดยสูตร [I] หรือเกลือที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมของมัน ดังต่อไปนี้:



ที่ซึ่ง "X", ประกอบด้วย สารประกอบตามสูตร:

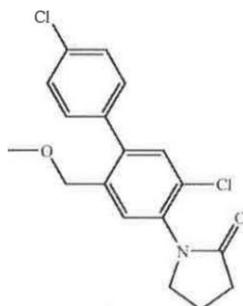


ที่ซึ่ง B สามารถเป็นหมู่ซัพสทิทิวเทดแอริล (substituted aryl) (เช่น ไดฟลูออโรฟีนิล (difluorophenyl)) และ w สามารถเป็น 2 (สองหมู่แทนที่บนวงแหวนแอริล); ที่ซึ่ง หนึ่งใน z คือวงแหวนไพร์โรล (pyrrole ring) และ อีก z คือวงแหวนพิเพอริดีนิล (piperidinyl ring) (สารประกอบเฮเทอโรไซคลิกถูกแทนที่ด้วยหมู่ D) ให้ผลเป็นสารประกอบซึ่งแสดงไว้ด้านล่าง:

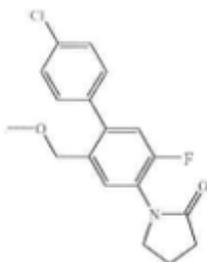


หลายกลุ่มที่สามารถนำมาใช้ในที่ของ "X" ได้มีการนำเสนอตั้งแต่หน้า 39-68 หมู่ที่เกี่ยวข้องต่อไปนี้ซึ่งคล้ายคลึงกับหมู่แทนที่ไพร์โรลิดีนตามที่ได้บอกกล่าวไว้ในคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้อง:

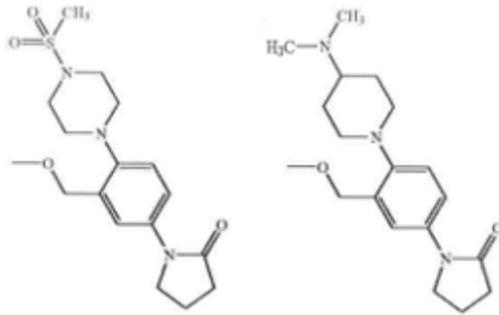
หน้า 62



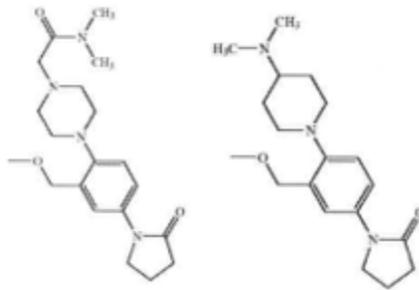
หน้า 64



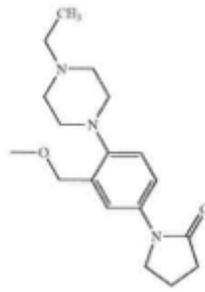
หน้า 66



หน้า 67

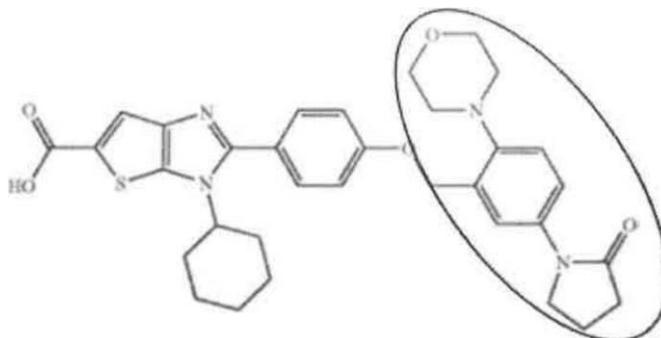


หน้า 68



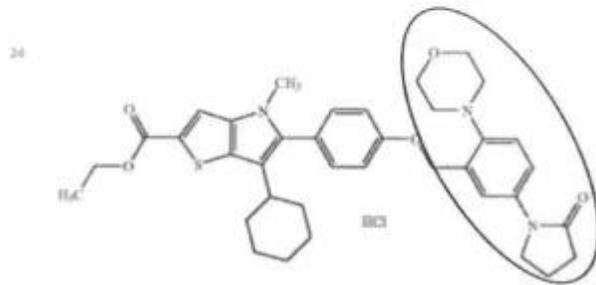
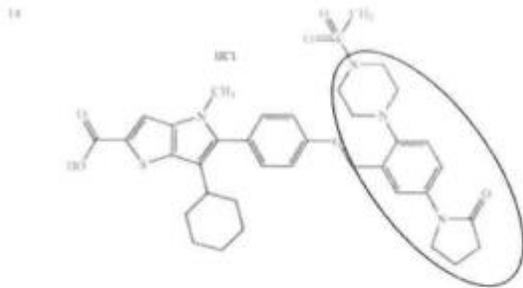
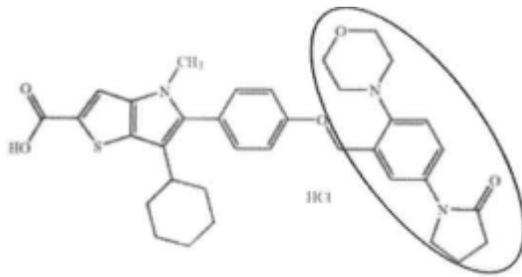
หมู่เหล่านี้ประกอบด้วยวงแหวนไพร์โรล (pyrrole ring) ถูกติดเข้ากับวงแหวนแอริล (aryl ring) ซึ่งถูกติดเพิ่มเติมเข้ากับสารประกอบเฮเทอโรไซคลิกตามปกติ สารประกอบในหน้า 62 และ 64 แสดงการมีอยู่ของหมู่แทนที่ฮาโลบนวงแหวนแอริล

นอกจากนี้ คำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ US2009/036444 เปิดเผยไว้ในหน้า 101, ตารางที่ 1, สารประกอบตามสูตร 5:



ที่ซึ่ง 2-oxo pyrrolidine ตามที่เห็นถูกติดเข้ากับวงแหวนฟีนิล, ซึ่งในทางกลับกันถูกติดเข้ากับสารประกอบเฮเทอโรไซคลิก (morpholine)

สารประกอบในตารางที่ 2 และ 3 ในหน้า 102, สารประกอบหมายเลข 15 และ 18 และตารางที่ 5 หน้า 104, สารประกอบหมายเลข 24 ทั้งหมดนี้ประกอบด้วย 2-oxo pyrrolidine ถูกติดเข้ากับวงแหวนแอริล (aryl ring), ซึ่งในทางกลับกันจะถูกติดเข้ากับสารประกอบเฮเทอโรไซคลิก



นอกจากนี้ ฤทธิ์ทางชีวภาพของสารประกอบถูกเปิดเผยในคำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ US2009/036444 มีอยู่ในหน้า 116:

[0946] The results are shown in Table 18, wherein each symbol means that IC_{50} falls within the following range:

A: $0.1 \mu M \leq IC_{50} < 1 \mu M$

B: $IC_{50} < 0.1 \mu M$

[0947] Reaction mixture: HCV polymerase (0.5 $\mu g/ml$) obtained in i), substrate RNA (5 $\mu g/ml$) obtained in ii), ATP (50 μM), GTP (50 μM), CTP (50 μM), UTP (2 μM), [3H]UTP (46 Ci/annol (Amersham), 1 μCi) 20 mM Tris-HCl (pH 7.5), EDTA (1 mM), $MgCl_2$ (5 mM), NaCl (50 mM), DTT (1 mM), BSA (0.01%)

TABLE 18.

Example	4-59145X IC_{50}	4-59145X IC_{50}
1	A	B
2	A	A
12	A	A
14	B	B
15	B	B
17	B	B
18	B	B
19	B	B
20	B	B
21	A	B
23	B	B
24	A	A
25	A	B
26	A	B
27	B	B
28	B	B

ตามตารางข้างต้น สารประกอบมีหมู่ไพร์โรไลด์ (pyrrolidine group) ถูกติดเข้ากับวงแหวนแอริล (aryl ring) ซึ่งในทางกลับกันคือถูกติดเข้ากับวงแหวนเฮเทอโรไซคลิก (heterocyclic ring) แสดงฤทธิ์ยับยั้ง HCV โพลีเมอเรสอย่างมีนัยสำคัญ

8.15) คำขอรับสิทธิบัตร US2009/036444 สอนว่าสารประกอบที่ประกอบด้วยหมู่ pyrrolidine ที่ถูกติดเข้ากับวงแหวนแอริล ซึ่งในทางกลับกันถูกติดเข้ากับวงแหวนเฮเทอโรไซคลิก (heterocyclic ring) เพื่อให้มีฤทธิ์ต่อ HCV มากยิ่งขึ้น นอกจากนี้ยังอาจสังเกตได้ว่า JTK- 109, JTK-652 ถูกประเมินเป็น DAA สำหรับการบำบัด HCV และอาจได้แย้งได้ว่าแกนหลักไพร์โรลิดีนที่ข้อถ้อยคำนั้นเป็นที่ประจักษ์ชัดในการเลือกจากโมเลกุลตัวพาดังกล่าว มันอาจเป็นไปได้ที่จะรวมคำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ US2009/036444 ของ Japan Tobacco กับคำขอเลขที่ '634 ของ Abbott ที่แสดงว่าวงแหวนไพร์โรลิดีนในแกนสามารถมีสามหมู่แทนที่ของวงแหวนเพิ่มเติม

ดังนั้น การประดิษฐ์ในคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องแย้งนี้จึงเป็นที่ประจักษ์ชัดอยู่แล้วสำหรับผู้มีความชำนาญในระดับสามัญ

9) สารประกอบจากคำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ W02010/144646 มีรายงานว่าประสิทธิภาพในการยับยั้งการจำลองตัวของ HCV รายละเอียดการประดิษฐ์ของ W02010/144646 อ่านที่หน้า 409 ได้ว่า: "ในหลายเคส สารประกอบที่ยกขึ้นเป็นตัวแทนของการ ประดิษฐ์นี้สามารถลดการจำลองตัวของไวรัส HCV (e.g., ใน HCV replicon assay ตามที่อธิบายไว้ข้างต้น) โดยอย่างน้อย 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%), 95% หรือ

มากกว่า" ซึ่งการเขียนลักษณะนี้ถูกพบแบบเดียวกันในรายละเอียดการประดิษฐ์ของคำขอ US2011/0207699 ที่ถูก
ร่างในภาษาเดียวกับคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกโต้แย้ง จึงไม่ได้แสดงว่ามีขึ้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้นแต่อย่างใด

10) ในคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกโต้แย้ง ไม่มีข้อมูลการทดสอบเฉพาะที่ได้ให้ไว้ในคำขอนี้สำหรับ
สารประกอบแต่ละตัว นอกจากนั้นยังไม่พบการทดสอบเปรียบเทียบที่ถูกจัดให้มีในคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกโต้แย้งที่ซึ่ง
เปรียบเทียบฤทธิ์ของสารประกอบจากสารประกอบใดๆ ช่างต้น กับสารประกอบตามตัวอย่างที่ 3.52 ซึ่งคือ
Pibrentasvir พบแต่เพียงการคาดเดาเท่านั้น ซึ่งไม่เป็นไปตามมาตรา 17(3) แห่งพระราชบัญญัติสิทธิบัตร พ.ศ.
2522 และฉบับแก้ไขเพิ่มเติม

11) คำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกโต้แย้งนี้ไม่ได้แสดงข้อมูลผลการทดลองที่เปรียบเทียบประสิทธิผลที่
เฉพาะเจาะจงแต่อย่างใดกับสารประกอบที่ได้เปิดเผยไว้ในเอกสารลำดับความสำคัญก่อนหน้าที่กล่าวถึงในที่นี้
โดยเฉพาะอย่างยิ่งจากคำขอรับสิทธิบัตรที่ WO2010/144646 และ คำขอ US2011/0207699

12) คำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกโต้แย้งนี้ได้นำเสนอสิ่งที่ทราบกันอยู่แล้วก่อนวันที่มีลำดับความสำคัญก่อน
หน้า (priority date) และได้ถูกยอมรับโดยผู้ขอรับสิทธิบัตรเอง ในประเด็นดังต่อไปนี้:

12.1) การสร้างแบบจำลองคอมพิวเตอร์เพื่อออกแบบหรือเลือกตัวยับยั้ง NS5A นั้นเป็นที่รู้จักกันดีอยู่
แล้ว

12.2) เพื่อปรับปรุงปฏิกริยาระหว่างกันของโปรตีน NS5A ตัวยับยั้ง NS5A จำนวนมากได้ถูกออกแบบให้
มีโครงสร้าง dimeric หรือคล้าย dimer

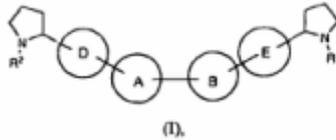
12.3) Biphenyl linker ระหว่างอิมิดาโซลโมอิตีในตัวยับยั้ง NS5A เป็นที่รู้จักกันดีอยู่แล้ว

ดังนั้นการประดิษฐ์ในคำขอรับสิทธิบัตรฉบับนี้จึงไม่ใหม่และไม่มีการประดิษฐ์ที่สูงขึ้นจากการนำเสนอ
ของผู้ขอรับสิทธิบัตรเอง

13) ข้อถ้อยสิทธิที่ 1-4 ไม่ได้เปิดเผยโดยสมบูรณ์ชัดเจน คำขอที่ถูกโต้แย้งนี้ไม่ใช่คำขอแยกย่อยที่ถูกต้อง
ดังที่ได้กล่าวไปแล้วข้างต้น ซึ่งข้อถ้อยสิทธิไม่เป็นการประดิษฐ์ที่แตกต่างจากคำขอรับสิทธิบัตรแม่ ดังนั้น คำขอรับ
สิทธิบัตรนี้จึงไม่มีความใหม่และไม่ควรจะได้รับสิทธิบัตร

14) การประดิษฐ์ตามคำขอรับสิทธิบัตรนี้ไม่ใหม่ ไม่มีการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น เนื่องจากคำขอรับ
สิทธิบัตร WO2008/144380 (เอกสารหมายเลข 1) ยื่นขอรับสิทธิบัตร 15 พฤษภาคม ค.ศ. 2008 (พ.ศ. 2551) ซึ่งถูก
ตีพิมพ์ไว้ก่อนวันที่ของลำดับความสำคัญก่อนหน้า (priority date) ของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกโต้แย้งนี้ ได้เปิดเผย
ศิลปะวิทยาการก่อนหน้าของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกโต้แย้งนี้ ดังนี้

• WO2008/144380 (เอกสารหมายเลข 1) เปิดเผยแพร่สารประกอบตามสูตร I หรือเกลือที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมของมัน “ที่ซึ่ง A และ B แต่ละตัวคือฟีนิล; D และ E แต่ละตัวคือวงแหวนอะโรมาติกห้าเหลี่ยมที่ประกอบด้วยหนึ่ง สอง หรือสาม เฮเทอโรอะตอมที่เลือกได้อย่างเป็นอิสระจาก ไนโตรเจน, ออกซิเจน และซัลเฟอร์ ที่ถูกจัดให้มี อย่างน้อยหนึ่งใน D และ E เป็นนอกเหนือจากอิมิดาโซล; องค์ประกอบ และวิธีการสำหรับการรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (HCV) ” (ดู WO2008/144380 (เอกสารหมายเลข 1) ที่บทรูป)



โดยเฉพาะอย่างยิ่ง สารสำคัญที่เป็นที่ชื่นชอบที่ประกอบด้วยตัวหนึ่งใน D และ E คือ imidazole (WO2008/144380 (เอกสารหมายเลข 1), หน้า 115, ข้อถ้อยสิทธิที่ 2, ข้อถ้อยสิทธิที่ 7)

• WO2008/144380 (เอกสารหมายเลข 1) เปิดเผยองค์ประกอบที่ประกอบด้วยสารประกอบตามสูตร I หรือเกลือที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมของมัน, ที่ประกอบเพิ่มเติมด้วย หนึ่งหรือมากกว่าของสารประกอบเพิ่มเติมที่มีฤทธิ์ต้าน HCV (WO2008/144380 (เอกสารหมายเลข 1), หน้า 4, บรรทัดที่ 26-28) สิ่งนี้เป็นสารสำคัญที่เป็นที่ชื่นชอบและถูกอ้างสิทธิไว้ในข้อถ้อยสิทธิที่ 9 WO2008/144380 (เอกสารหมายเลข 1) (ดูหน้า 115) นอกจากนี้ สารประกอบเพิ่มเติมสามารถเลือกจากหมู่ที่มีประสิทธิภาพในการยับยั้ง function of a target ที่ประกอบด้วย HCV serine protease (ดู WO2008/144380 (เอกสารหมายเลข 1), หน้า 117 ที่ข้อถ้อยสิทธิที่ 13 และหน้า 118 ที่ข้อถ้อยสิทธิที่ 19)

• WO2008/144380 (เอกสารหมายเลข 1) สอนชนิดของเกลือที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมที่สามารถถูกนำมาใช้ในบริบทของการประดิษฐ์ในที่นี้ มันให้ “คำว่า "เกลือที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรม," ตามที่ใช้ในที่นี้ หมายถึงรูปแบบเกลือ หรือรูปแบบสวิตเทอร์ไอออน (zwitterionic) ของสารประกอบตามการเปิดเผยนี้ซึ่งเป็นน้ำหรือ oil-soluble หรือ dispersible ซึ่งอยู่ภายในขอบเขตของ sound medical judgment, suitable for use in contact with เนื้อเยื่อของผู้ป่วย without excessive toxicity, irritation, allergic response, or other problem or complication commensurate with a reasonable benefit/risk ratio, และ are effective for their intended use. เกลือสามารถเตรียมขึ้นในระหว่าง the final isolation และการทำให้บริสุทธิ์ของ สารประกอบหรือแยกโดยทำปฏิกิริยากับอะตอมไนโตรเจนที่เหมาะสมด้วยกรดที่เหมาะสม เกลือเติมกรดที่เป็น ตัวอย่าง ประกอบด้วย acetate, adipate, alginate, citrate, aspartate, benzoate, benzenesulfonate, bisulfate, butyrate, camphorate, camphorsulfonate; digluconate, glycerophosphate, hemisulfate, heptanoate, hexanoate, formate, fumarate, hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, 2 - hydroxy ethanesulfonate, lactate, maleate, mesitylenesulfonate, methanesulfonate,

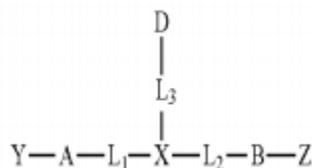
naphthylsulfonate, nicotinate, 2-naphthalenesulfonate, oxalate, palmoate, pectinate, persulfate, 3-phenylpropionate, picrate, pivalate, propionate, succinate, tartrate, trichloroacetate, trifluoroacetate, phosphate, glutamate, bicarbonate, para-toluenesulfonate, และ undecanoate ตัวอย่างของกรดซึ่งสามารถถูกนำมาใช้เพื่อสร้างเกลือเพิ่มเติมที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมที่ประกอบด้วยกรดอินทรีย์ ดังเช่น hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, และ phosphoric, และกรดอินทรีย์ ดังเช่น oxalic, maleic, succinic, และ citric. (see . WO2008/144380 (เอกสารหมายเลข 1), หน้าที่ 14, บรรทัดที่ 31-33, และหน้าที่ 15, บรรทัดที่ 1-18)

• WO2008/144380 (เอกสารหมายเลข 1) ยังสอนการเตรียมรูปแบบเกลือของสารประกอบ “เกลือเติมเบส (Basic addition salts) สามารถถูกเตรียมขึ้นในระหว่างการแยกสุดท้ายและการทำให้บริสุทธิ์ของสารประกอบโดยทำปฏิกิริยาหมู่คาร์บอกซีด้วยเบสที่เหมาะสม ดังเช่น hydroxide, carbonate, หรือ bicarbonate ของเมทัลแคทไอออน (metal cation) หรือด้วยแอมโมเนียหรือ เอมีนปฐมภูมิ, ทูตยภูมิ หรือตติยภูมิ อินทรีย์ แคทไอออนของเกลือที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมที่ประกอบด้วย ลิเทียม, โซเดียม, โปแตสเซียม, แคลเซียม, แมกนีเซียม และอะลูมิเนียม ตลอดจนควอเทอร์นารีเอมีนแคทไอออนที่ไม่เป็นพิษ เช่น ammonium, tetramethylammonium, tetraethylammonium, methylamine, dimethylamine, trimethylamine, triethylamine, diethylamine, ethylamine, tributylamine, pyridine, N,N- dimethylaniline, N-methylpiperidine, N-methylmorpholine, dicyclohexylamine, procaine, dibenzylamine, N,N-dibenzylphenethylamine, และ N,N'-dibenzylethylenediamine เอมีนอินทรีย์ที่เป็นตัวแทนอื่นๆ มีประโยชน์สำหรับการก่อตัวของเกลือเติมต่าง (base addition salts) ที่ประกอบด้วย ethylenediamine, ethanolamine, diethanolamine, piperidine, และ piperazine.” (. WO2008/144380 (เอกสารหมายเลข 1) หน้าที่ 15, บรรทัดที่ 19-31)

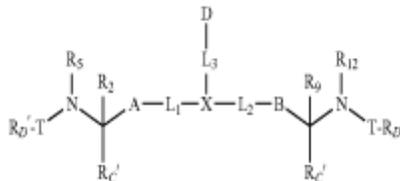
• WO2008/144380 (เอกสารหมายเลข 1) เปิดเผยมอร์ฟอโลยีที่ประกอบด้วยสารประกอบตามสูตร I, หรือเกลือที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมของมัน, พาหะที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรม, และ “หนึ่งหรือสองสารประกอบเพิ่มเติมที่มีฤทธิ์ต้าน HCV, ที่ซึ่งอย่างน้อยที่สุดหนึ่งหรือสองสารประกอบเพิ่มเติมมีประสิทธิภาพในการยับยั้งการทำหน้าที่ของเป้าหมายที่ถูกเลือกจาก HCV metalloprotease, HCV serine protease, HCV polymerase, HCV helicase, HCV NS4B protein, HCV entry, HCV assembly, HCV egress, โปรตีน HCV NS5A, และ IMPDH สำหรับการรักษาการติดเชื้อ HCV” (ดู WO2008/144380 (เอกสารหมายเลข 1), หน้าที่ 5, บรรทัดที่ 9-16)

ดังนั้น บุคคลผู้มีความชำนาญในศิลปะวิทยาการที่อ่าน WO2008/144380 (เอกสารหมายเลข 1) จะได้รับการสอนว่าสารประกอบดังเช่นตามสูตร I ที่มีหมู่แทนที่อิมิดาโซลให้เป็นประโยชน์ในการรักษาการติดเชื้อตับอักเสบ บุคคลผู้มีความชำนาญในศิลปะวิทยาการยังได้รับการสอนว่าสารประกอบดังกล่าวหรือเกลือที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมของพวกมันสามารถถูกนำมาใช้ในองค์ประกอบกับตัวยับยั้งอื่นๆ ดังเช่น ตัวยับยั้ง HCV โปรตีเอส ดังนั้น คำขอรับสิทธิบัตรนี้จึงไม่มีชั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น

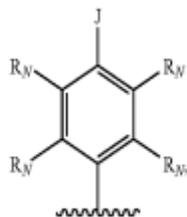
15) คำขอที่ถูกต้องนี้ไม่มีขั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้นเพราะเป็นที่ประจักษ์ชัดแก่บุคคลที่มีความชำนาญในศิลปะวิทยาการระดับสามัญ เนื่องจากประกาศโฆษณาคำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ US2010/0317568 เอกสารหมายเลข 2) ยื่นคำขอเมื่อวันที่ 10.06.2010 ซึ่งได้ถูกตีพิมพ์ก่อนวันที่มีลำดับความสำคัญก่อนหน้า (priority date) ที่ถูกอ้างสิทธิของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องนี้ ได้อธิบายสารประกอบที่มีประสิทธิภาพในการยับยั้งการจำลองตัวของไวรัสตัวอักเสบซี (ดูประกาศโฆษณาคำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ US2010/0317568 เอกสารหมายเลข 3), บทสรุป) โดยได้เปิดเผยสารประกอบตามสูตร I สูตรมาร์คช (Markush) และเกลือที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมของมัน (ดูคำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ US2010/0317568 เอกสารหมายเลข 2), หน้าที่ 1, para 0012)



นอกจากนี้ ยังเปิดเผยหมู่แทนที่เฉพาะที่สารประกอบ และเปิดเผยสารประกอบตามสูตร IB (ดูประกาศโฆษณาคำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ US2010/0317568 เอกสารหมายเลข 2), หน้าที่ 32, para [0114]). โครงสร้างของสารประกอบตามสูตร IB ถูกแสดงไว้ด้านล่างสำหรับการอ้างอิง:



โดยเฉพาะอย่างยิ่ง หนึ่งในสาระสำคัญที่เป็นที่ชื่นชอบ หมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง D ได้ถูกเปิดเผยไว้ (ดูประกาศโฆษณาคำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ US2010/0317568 เอกสารหมายเลข 2), หน้า 44) การแทนที่ที่ต้องการได้ถูกเปิดเผยซึ่งได้แสดงไว้ด้านล่าง:

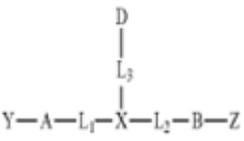
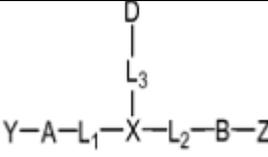
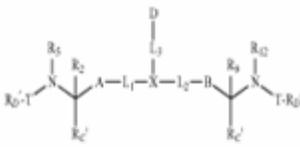
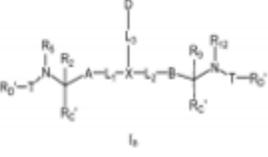
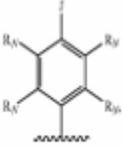


ประกาศโฆษณาคำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ US2010/0317568 เอกสารหมายเลข 2) สอนไว้โดยเฉพาะ (ดูหน้า 1, ย่อหน้าที่ [0006] และหน้า 328 ย่อหน้าที่ [1010]) และขอถือสิทธิการรวมกันของ Markush กับสารต้าน HCV อีกตัวหนึ่ง (ที่ประกอบด้วยตัวยับยั้ง HCV โปรตีเอส) และองค์ประกอบที่ประกอบด้วยสารประกอบดังกล่าว

(หน้า 337, ข้อถือสิทธิที่ 18) การเปิดเผยนี้ทำให้การอ้างสิทธิของคำขอที่ถูกต้องนี้เป็นที่ประจักษ์ชัดในแง่ของสูตร มาร์คุช (Markush) ทั่วไป ความคล้ายคลึงกับหมู่แทนที่ในสูตรมาร์คุช (Markush) และการใช้สารประกอบเหล่านี้และการรวมกันของสารประกอบดังกล่าวกับสารต้าน HCV อีกตัวหนึ่งเพื่อรักษาการติดเชื้อ HCV

ดังนั้น บุคคลผู้มีความชำนาญในศิลปะวิทยาการที่อ่านประกาศโฆษณาคำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ US2010/0317568 เอกสารหมายเลข 2 จะทำให้ประจักษ์ได้ว่าสารประกอบตามสูตร I มีคุณสมบัติต้าน HCV ดังนั้น บุคคลผู้มีความชำนาญในศิลปะวิทยาการจึงประจักษ์ได้เกี่ยวกับหมู่แทนที่ต่างๆ ที่สามารถกระทำต่อสารประกอบตามสูตร I

นอกจากนี้ ประกาศโฆษณาคำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ US2010/0317568 (เอกสารหมายเลข 2) ยังเปิดเผยสูตรมาร์คุช (Markush) ของสารประกอบที่คล้ายคลึงกับสารประกอบที่ขอถือสิทธิในคำขอที่ถูกต้องนี้ตามสูตร IB ตารางด้านล่างให้การเปรียบเทียบหมู่แทนที่ที่ถูกเปิดเผยไว้ในประกาศโฆษณาคำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ US2010/0317568 (เอกสารหมายเลข 2) ว่ามีความคล้ายคลึงกับหมู่แทนที่ที่ได้เปิดเผยไว้ในคำขอนี้ ตารางเปรียบเทียบแสดงไว้ด้านล่าง:

US2010/0317568 (เอกสารหมายเลข 3)	คำขอรับสิทธิบัตรเลขที่คำขอ 1301001948 ที่ถูกต้อง
 <p style="text-align: center;">Formula 1</p>	 <p style="text-align: center;">Formula 1</p>
 <p style="text-align: center;">Formula 1a</p>	 <p style="text-align: center;">Formula 1a</p>
 <p style="text-align: center;">อ้างอิงหน้า 44 หมู่แทนที่ของ D</p>	 <p style="text-align: center;">อ้างอิงหน้า 25 หมู่แทนที่ของ D</p>

16) WO2008/144380 (เอกสารหมายเลข 1) และประกาศโฆษณาคำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ US2010/0317568 เอกสารหมายเลข 2) ทั้งสองเอกสารได้เปิดเผยตัวยับยั้ง NS5A จำนวนมากที่มีสูตรมาร์คุช

(Markush) เหมือนกันตามที่อ้างไว้ในคำขอที่ถูกต้องนี้ เอกสารเหล่านี้ยังเปิดเผยคำสำคัญของการแทนที่ใน สูตรมาร์คช (Markush) เพื่อปรับปรุงฤทธิ์ต้าน HCV ของสารประกอบดังกล่าว และตำแหน่งที่เป็นไปได้ที่ซึ่งหมู่แทนที่เหล่านี้ที่ควรใช้ เอกสารศิลปะวิทยาการก่อนหน้าทั้งสองยังสอนการใช้สารประกอบของตัวยับยั้ง NS5A ที่มีสาร HCV อื่นๆ (ที่ประกอบด้วยตัวยับยั้งโปรตีเอส) และองค์ประกอบที่ประกอบด้วยการรวมกันดังกล่าว **จึงแสดงให้เห็นว่าสารประกอบตามข้อถ้อยสิทธิที่ 1 ของคำขอที่ถูกต้องนี้จึงเป็นที่ประจักษ์โดยง่ายและไม่มีชั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น**

17) WO2008/144380 (เอกสารหมายเลข 1) และประกาศโฆษณาคำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ US2010/0317568 (เอกสารหมายเลข 2) สอนให้บุคคลผู้มีความชำนาญในศิลปะวิทยาการเข้าใจได้ว่าสารประกอบตามสูตร I หรือเกลือที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมของมัน สามารถถูกนำมาใช้สำหรับการรักษาโรคตับอักเสบ และสามารถถูกนำมาใช้ในการรวมกันกับตัวยับยั้ง HCV โปรตีเอสอื่นๆ ดังนั้น **คำขอที่ถูกต้องนี้จึงเป็นที่ประจักษ์โดยง่ายและไม่มีชั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น**

18) กรณีการยื่นแก้ไขข้อถ้อยสิทธิหลังประกาศโฆษณาจาก 22 ข้อ เป็น 3 ข้อ พบว่าข้อถ้อยสิทธิได้มีการแก้ไขโดยมุ่งไปที่สารประกอบซึ่งเป็นข้อถ้อยสิทธิที่ 15 ก่อนประกาศโฆษณา โดยปรับมาเป็นข้อถ้อยสิทธิ 1 แทน และข้อถ้อยสิทธิที่ 2 (ใหม่) ข้อถ้อยสิทธิในองค์ประกอบทางเภสัชกรรมของสารตามข้อถ้อยสิทธิ 1 (ข้อถ้อยสิทธิ 15 เดิม) และข้อถ้อยสิทธิที่ 3 (ใหม่) ข้อถ้อยสิทธิในการใช้สารประกอบในการบำบัดรักษา จะเห็นได้ว่า ข้อถ้อยสิทธิ 1-3 ไม่ได้เปิดเผยโดยสมบูรณ์ชัดเจน และข้อถ้อยสิทธิ 1-2 ไม่ได้แตกต่างจากข้อถ้อยสิทธิเดิมที่ได้โต้แย้งไปข้างต้นแล้วที่ว่า การประดิษฐ์นี้ **ไม่มีความใหม่ ไม่มีชั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น และเป็นที่ประจักษ์ชัดในบุคคลผู้มีความชำนาญในระดับสามัญ**

ในส่วน of ข้อถ้อยสิทธิที่ 3 เป็นการขอถ้อยสิทธิในการบำบัดรักษา ซึ่งขัดต่อมาตรา 9(4) ของพรบ. สิทธิบัตรซึ่งไม่สมควรได้รับสิทธิบัตร

19) นอกจากนี้ ยังพบว่าคำขอรับสิทธิบัตรนี้ตรงกับคำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ 7863/DELNP/2014 ของประเทศอินเดีย ซึ่งพบว่าได้มีการยื่นคำคัดค้านแล้วตามเอกสารหมายเลข 10