คำอธิบายและเหตุผลที่คำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ 1201003397 ไม่สมควรได้รับสิทธิบัตร

เอกสารอ้างอิงประกอบคำอธิบายฯ มีดังนี้

1. เอกสารหมายเลข 1 : US7582298 B2
2. เอกสารหมายเลข 2 : US2003/190316 A1
3. เอกสารหมายเลข 3 : US2003/113316 A1
4. เอกสารหมายเลข 4 : US2004/0197324 A1
5. เอกสารหมายเลข 5 : US20100285011
6. เอกสารหมายเลข 6: WO2007092772 A2
7. เอกสารหมายเลข 7: Wang W, et al. Antibody structure, instability, and formulation. J Pharm Sci. 2007 Jan;96(1):1-26. doi: 10.1002/jps.20727
8. เอกสารหมายเลข 8: Gokarn et al. "Excipients for protein drugs", 2006, EXCIPIENT DEVELOPMENT FOR PHARMACEUTICAL, BIOTECHNOLOGY, AND DRUG DELIVERY SYSTEMS, pages 291 – 331
9. เอกสารหมายเลข 9: status internation phase WO2011085158

ตามที่บริษัท รีเจนเนอรอน ฟาร์มาซูติคอลล์, อิงค์. ได้ยื่นคำขอรับสิทธิบัตรเรื่อง “สูตรผสมที่มีเสถียรภาพที่มีแอนติบอดีแอนติ-อินเตอร์ลูคิน-6 รีเซพเตอร์ (IL-6R)” เลขที่คำขอ 1201003397 วันที่ยื่นคำขอผ่านระบบพีซีที 7 มกราคม พ.ศ. 2554 (เลขที่คำขอระหว่างประเทศ PCT/US2011/020457) วันที่รับคำขอในประเทศไทย 2 ตุลาคม พ.ศ. 2555 เลขที่ประกาศโฆษณา 102420 วันที่ประกาศโฆษณา 15 ตุลาคม พ.ศ. 2556 นั้น แม้ว่าคำขอรับสิทธิบัตรนี้เลยกำหนดระยะเวลาที่ยื่นคัดค้านภายใน 90 วันหลังจากวันที่ประกาศโฆษณาแล้วก็ตาม แต่พบว่าคำขอรับสิทธิบัตรนี้ขัดต่อพระราชบัญญัติสิทธิบัตร พ.ศ. 2522 ฉบับแก้ไขเพิ่มเติมตามพระราชบัญญัติสิทธิบัตร (ฉบับที่ 2) พ.ศ.2535 และพระราชบัญญัติสิทธิบัตร (ฉบับที่ 3) พ.ศ. 2542

ดังนั้น เครือข่ายผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ ประเทศไทย จึงขอให้ข้อมูลที่แสดงว่าคำขอรับสิทธิบัตรนี้ขัดต่อพระราชบัญญัติสิทธิบัตร พ.ศ. 2522 ฉบับแก้ไขเพิ่มเติมตามพระราชบัญญัติสิทธิบัตร (ฉบับที่ 2) พ.ศ.2535 และพระราชบัญญัติสิทธิบัตร (ฉบับที่ 3) พ.ศ. 2542 เพื่อให้ผู้ตรวจสอบคำขอรับสิทธิบัตรใช้ประกอบการพิจารณายกคำขอรับสิทธิบัตรดังกล่าว โดยมีข้อสังเกตสำคัญดังนี้

1. คำขอรับสิทธิบัตรฉบับนี้ได้ยื่นคำขอระหว่างประเทศ เลขที่คำขอ PCT/US2011/020457 ซึ่งตรงกับ WO2011/085158 A3 และได้อ้างการยื่นคำขอครั้งแรกที่สหรัฐอเมริกาเลขที่ US61/293,227 ยื่นเมื่อวันที่ 08/01/2553 และ US12/986,223 ยื่นเมื่อวันที่ 07/01/2554 ซึ่งมีคำขอที่ยื่นก่อนหน้าคือ US61/293,227

ผู้ให้ข้อมูลประกอบการพิจารณาคำขอรับสิทธิบัตรพบว่า คำขอผ่านระบบพีซีทีนี้เกี่ยวข้องกับยา sarilumab และนอกจากคำขอเลขที่ PCT/US2011/020457 (คำขอในไทยเลขที่ 1201003397) ฉบับนี้แล้ว ยังมีคำขอที่เกี่ยวข้องกับยา sarilumab อีกสองฉบับคือ

1) WO/2007/143168 ซึ่งตรงกับ PCT/US2007/013062 ยื่นเมื่อ 01/06/2007: ครอบคลุมแอนติบอดี (สารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม), องค์ประกอบ และวิธีการรักษาโรคหรือความผิดปกติที่เกิดจาก aIL-6 เช่น ภาวะข้ออักเสบ
2) WO/2021/163549 ซึ่งตรงกับ PCT/US2021/017941 ยื่นเมื่อ 12/02/2021: วิธีการรักษาและการใช้ sarilumab สำหรับ SARS-CoV-2

และยังมีคำขอรับสิทธิบัตรที่เหมือน/คล้ายกันนี้ ในประเทศอาเจนตินา คือ คำขอที่ ARP110100021 และในประเทศบราซิล คือ คำขอที่ BR112012016618 **<u>ซึ่งทั้งสองคำขอนี้ได้ถูกปฏิเสธคำขอรับสิทธิบัตรไปแล้ว</u>** โดยประเด็นที่ผู้ตรวจสอบในประเทศดังกล่าวปฏิเสธคำขอรับสิทธิบัตรนั้น เป็นประเด็นเดียวกันกับที่จะกล่าวถึงต่อไปในเอกสารฉบับนี้

2. ในประเด็นของข้อถือสิทธิ ผู้ให้ข้อมูลประกอบการพิจารณาคำขอรับสิทธิบัตรพบว่า ข้อถือสิทธิตามประกาศโฆษณาเลขที่ 128159 เมื่อวันที่ 15/10/2556 มีทั้งหมด 33 ข้อ และพบว่าในภายหลังผู้ขอรับสิทธิบัตรได้มีการขอแก้ไขข้อถือสิทธิให้สอดคล้องกับข้อถือสิทธิของสิทธิบัตรสหรัฐอเมริกาเลขที่ US10,072,086 B2 (ขอรับสิทธิบัตรสหรัฐอเมริกาเลขที่ 14/861,565) โดยมีข้อถือสิทธิ 26 ข้อ **<u>ซึ่งมีรายละเอียดข้อถือสิทธิแตกต่างจากเดิม</u>** และเมื่อตรวจสอบคำขอสหรัฐอเมริกาเลขที่ US 10,072,086 B2 ที่อ้างนี้ **<u>พบว่าเป็นคำขอรับสิทธิบัตรที่ประเทศสหรัฐอเมริกาคนละฉบับกันกับที่ได้อ้างไว้ในแบบพิมพ์คำขอ</u>**

ข้อถือสิทธิเมื่อประกาศโฆษณาและที่ยื่นขอแก้ไขหลังประกาศโฆษณามีรายละเอียดของข้อถือสิทธิดังตารางต่อไปนี้

ข้อถือสิทธิตอนประกาศโฆษณา **จำนวน 33 ข้อ**	ข้อถือสิทธิที่ขอแก้ไขหลังประกาศโฆษณา **จำนวน 26 ข้อ**
1) สูตรผสมทางเภสัชกรรมที่ประกอบรวมด้วย: (i) แอนติบอดีของมนุษย์ที่จับเกาะอย่างจำเพาะกับตัวรับอินเตอร์ลูดิน-6 ของมนุษย์ (hIL-6R); (ii) ฮิสทิดีน; และ (iii) คาร์โบไฮเดรต 2) สูตรผสมทางเภสัชกรรมของข้อถือสิทธิที่ 1, โดยที่คาร์โบไฮเดรตคือน้ำตาลที่เลือกได้จากกลุ่มที่	1) สูตรผสมทางเภสัชกรรมที่มีเสถียรภาพที่ประกอบรวมด้วย: (i) แอนติบอดีของมนุษย์ที่จับเกาะอย่างจำเพาะกับตัวรับอินเตอร์ลูคิน-6 ของมนุษย์ (hIL-6R) โดยที่แอนติบอดีที่ความเข้นข้นจากประมาณ 25 มก./มล. ถึงประมาณ 200 มก./มล. และประกอบรวมด้วยบริเวณที่แปรผันได้ของสายโซ่หนักที่มีลำดับกรดอะมิโนของ SEQ

ประกอบด้วยซูโครส, กลูโคส, แมนนิทอล, แลคโทส และทรีฮาโลส 3) สูตรผสมทางเภสัชกรรมของข้อถือสิทธิที่ 1, โดยที่คาร์โบไฮเดรตคือซูโครส 4) สูตรผสมทางเภสัชกรรมของข้อใดข้อหนึ่งของข้อถือสิทธิที่ 1-3, โดยที่แอนติบอดีดังกล่าวที่จับเกาะอย่างจำเพาะกับ IL-6R ประกอบรวมด้วยบริเวณที่แปรผันได้ของสายโซ่หนัก (HCVR) และบริเวณที่แปรผันได้ของสายโซ่เบา (LCVR), โดยที่ HCVR ประกอบรวมด้วยบริเวณที่กำหนดคอมพลีเมนทาริตีของสายโซ่หนักและสายโซ่เบา (HCDR1-HCDR2-HCDR3/LCDRI-LCDR2-LCDR3) ที่มีลำดับกรดอะมิโนของ: () SEQ ID NOs:4 - 6 - 8/SEQ ID NOs:12 - 14 – 163 (il) SEQ ID NOS:20 - 22 - 24/SEQ ID NOS:28 - 30 - 32; (iii) SEQ ID NOS:36 - 38 - 40/SEQ ID NOS:44 - 46 - 48; หรือ (iv) SEQ ID NOS:52 - 54 - 56/SEQ ID NOS:60 - 62 -6 5) สูตรผสมทางเภสัชกรรมของข้อถือสิทธิที่ 4, โดยที่แอนติบอดีของมนุษย์ดังกล่าวที่จับเกาะอย่างจำเพาะกับ hL-6R ประกอบรวมด้วยคู่ลำดับกรดอะมิโนของบริเวณที่แปรผันได้ของสายโซ่หนักและสายโซ่เบา (HCVR/L.CVR) ที่เลือกได้จากกลุ่มที่ประกอบด้วย: (i) SEQ ID NOs:2/10; (ii) SEQ ID NOs:18/263 (iii) SEQ ID NOs:34/42; และ (iv) SEQ ID NOs:50/58 6) สูตรผสมทางเภสัชกรรมของข้อใดข้อหนึ่งของข้อถือสิทธิที่ 1-5, โดยที่แอนติบอดีของมนุษย์ดังกล่าว	ID NO:18 และบริเวณที่แปรผันได้ของสายโซ่เบาที่มีลำดับกรดอะมิโนของ SEQ ID NO:26; (ii) ฮิสทิดีนที่ความเข้มข้นจากประมาณ 10 มิลลิโมลาร์ ถึงประมาณ 25 มิลลิโมลาร์: (iii) อาร์จินีนที่ความเข้มข้นจากประมาณ 25 มิลลิโมลาร์ ถึงประมาณ 50 มิลลิโมลาร์; (iv) ซูโครสในปริมาณจากประมาณ 5% ถึงประมาณ 10% โดยน้ำหนักต่อปริมาตร; และ (v) (v) พอลิซอร์เบตในปริมาณจากประมาณ 0.14 ถึงประมาณ 0.2% โดยน้ำหนักต่อปริมาตร โดยที่สูตรผสมมี pH ประมาณ 5.8 ถึงประมาณ 6.0 หรือประมาณ 6.2 และอย่างน้อย 90% ของรูปแบบรูปธรรมชาติของแอนติบอดีถูกนำกลับคืนหลังจากการเก็บรักษา 1 เดือนที่ 45 องศาเซลเซียส ดังที่กำหนดหาโดยไซส์เอ็กซ์คลูชันโครมาโตกราฟี 2) สูตรผสมทางเภสัชกรรมของข้อถือสิทธิที่ 1, โดยที่ฮิสทิดินคือที่ความเข้มข้น 21 มิลลิโมลาร์ 3) สูตรผสมทางเภสัชกรรมของข้อถือสิทธิที่ 2, โดยที่อาร์จินีนมีที่ความเข้มข้น 45 มิลลิโมลาร์ 4) สูตรผสมทางเภสัชกรรมของข้อถือสิทธิที่ 3, โดยที่ซูโครสมีในปริมาณ 5% โดยน้ำหนักต่อปริมาตร 5) สูตรผสมทางเภสัชกรรมของข้อถือสิทธิที่ 4, โดยที่พอลิซอร์เบตมีที่ความเข้มข้น 0.2% โดยน้ำหนักต่อปริมาตร 6) สูตรผสมทางเภสัชกรรมของข้อถือสิทธิที่ 5, ซึ่งมี PH 6 7) สูตรผสมทางเภสัชกรรมของข้อถือสิทธิที่ 1, ที่ประกอบรวมด้วยจาก 50 มก./มล. ถึง 180 มก./มล. ของแอนติบอดีของมนุษย์ที่จับเกาะอย่างจำเพาะกับ hIL-6R

คำอธิบายและเหตุผลที่คำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ 1201003397 ไม่สมควรได้รับสิทธิบัตร โดยมูลนิธิเครือข่ายผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ ประเทศไทย

ที่จับเกาะอย่างจำเพาะกับตัวรับอินเตอร์ลูคิน-6 ของมนุษย์ (hIL-6R) อยู่ที่ความเข้มข้นประมาณ 5 ถึง 200 mg/mL 7) สูตรผสมทางเภสัชกรรมของข้อใดข้อหนึ่งของข้อถือสิทธิที่ 1-6, โดยที่ฮิสทิดินอยู่ที่ความเข้มข้นประมาณ 5 ถึง 50 mM 8) สูตรผสมทางเภสัชกรรมของข้อใดข้อหนึ่งของข้อถือสิทธิที่ 1-7, โดยที่คาร์โบไฮเดรตอยู่ที่ความเข้มข้นประมาณ 1 ถึง 20% 9) สูตรผสมทางเภสัชกรรมของข้อใดข้อหนึ่งของข้อถือสิทธิที่ 1-8, ที่ประกอบรวมต่อไปอีกด้วย สารลดแรงตึงผิวที่ไม่เป็นอิออนิก 10) สูตรผสมทางเภสัชกรรมของข้อถือสิทธิที่ 9, โดยที่สารลดแรงตึงผิวที่ไม่เป็นอิออนิกดังกล่าวเลือกได้จากกลุ่มที่ประกอบด้วยพอลิซอร์เบต 20, พอลิซอร์เบต 80 และพอลิออกซีเอธิลีนซอร์บิแทน โมโนโอลีเอต 11) สูตรผสมทางเภสัชกรรมของข้อถือสิทธิที่ 9 โดยที่สารลดแรงตึงผิวที่ไม่เป็นอิออนิกดังกล่าวคือพอลิซอร์เบต 20 12) สูตรผสมทางเภสัชกรรมของข้อใดข้อหนึ่งของข้อถือสิทธิที่ 9-1 1, โดยที่สารลดแรงตึงผิวที่ไม่เป็นอิออนิดังกล่าวอยู่ที่ความเข้มข้นประมาณ 0.01 ถึง 1 % 13) สูตรผสมทางเภสัชกรรมของข้อใดข้อหนึ่งของข้อถือสิทธิที่ 9-12 ที่ประกอบรวมด้วย: (i) ประมาณ 25 ถึง 200 mg/mL ของแอนติบอดีของมนุษย์ดังกล่าวที่จับเกาะอย่างจำเพาะกับ hIL-6R;	8) สูตรผสมทางเภสัชกรรมของข้อถือสิทธิที่ 7, ที่ประกอบรวมด้วย 150 มก/มล. ของแอนติบอดีของมนุษย์ที่จับเกาะอย่างจำเพาะกับ hIL-6R ดังกล่าว 9) สูตรผสมทางเภสัชกรรมของข้อถือสิทธิที่ 7, ที่ประกอบรวมด้วย 175 มก./มล. ของแอนติบอดีของมนุษย์ที่จับเกาะอย่างจำเพาะกับ hIL-6R ดังกล่าว 10) สูตรผสมทางเภสัชกรรมของข้อถือสิทธิที่ 9, โดยที่อย่างน้อย 90% ของรูปแบบรูปธรรมชาติของแอนติบอดีดังกล่าวถูกนำกลับคืนหลังการเก็บรักษาเก้าเดือนที่ 5 °ซ, ดังที่กำหนดหาโดยไซส์เอ็กซ์คลูชันไฮเพอร์ฟอร์มานซ์ลิควิคโครมาโตกราฟี (SE-HPLC) 11) สูตรผสมทางเภสัชกรรมของข้อถือสิทธิที่ 10, โดยที่อย่างน้อย 95% ของรูปแบบรูปธรรมชาติของแอนติบอดีดังกถ่าวถูกนำกลับคืนหลังการเก็บรักษาเก้าเดือนที่ 5 °ซ, ดังที่กำหนดหาโดยไซส์เอ็กซ์คลูชันไฮเพอร์ฟอร์มานซ์ลิดวิดโครมาโตกราฟี (SE-HPLC) 12) สูตรผสมทางเภสัชกรรมของข้อถือสิทธิที่ 11, โดยที่อย่างน้อย 96% ของรูปแบบรูปธรรมชาติของแอนติบอดีดังกล่าวถูกนำกลับคืนหลังการเก็บรักษาเก้าเดือนที่ 5°ซ, ดังที่กำหนดหาโดยไซส์เอ็กซ์คลูชันไฮเพอร์ฟอร์มานซ์ลิควิดโครมาโตกราฟี (SE-HPLC) 13) สูตรผสมทางเภสัชกรรมของข้อถือสิทธิที่ 9, โดยที่สูตรผสมแสดงความหนืดน้อยกว่าประมาณ 15 cPoise 14) สูตรผสมทางเภสัชกรรมของข้อถือสิทธิที่ 9, โดยที่สูตรผสมแสดงความหนืดน้อยกว่าประมาณ 12 cPoise

คำอธิบายและเหตุผลที่คำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ 1201003397 ไม่สมควรได้รับสิทธิบัตร โดยมูลนิธิเครือข่ายผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ ประเทศไทย

(ii) ประมาณ 10 ถึง 25 mM ฮิสทิคีน:;

(iii) ประมาณ 5 ถึง 10% ซูโครส; และ

(iv) ประมาณ 0.1 ถึง 0.2% พอลิซอร์เบต 20

14) สูตรผสมทางเภสัชกรรมของข้อใดข้อหนึ่งของข้อถือสิทธิที่ 9-12, ที่ประกอบรวมด้วย:

(i) ประมาณ 100 mg/mL ของแอนดิบอดีของมนุษย์ที่จับเกาะอย่างจำเพาะกับ hIL-6R;

(ii) ประมาณ 10 mM ฮิสทิดีน;

(iii) ประมาณ 10% ซูโครส; และ

(iv) ประมาณ 0.2% พอลิซอร์เบต 20

15) สูตรผสมทางเภสัชกรรมของข้อใดข้อหนึ่งของข้อถือสิทธิที่ 9-14, ที่ประกอบรวมต่อไปอีกด้วยอาร์จินีน

16) สูตรผสมทางเภสัชกรรมของข้อถือสิทธิที่ 15, โดยที่อาร์จินีนอยู่ที่ความเข้มข้นประมาณ 5 ถึง 100 mM

17) สูตรผสมทางเภสัชกรรมของข้อถือสิทธิที่ 15, โดยที่อาร์จินีนอยู่ที่ความเข้มข้นประมาณ 25 ถึง 50 mM

18) สูตรผสมทางเกสัชกรรมของข้อถือสิทธิที่ 15, ที่ประกอบรวมด้วย:

(i) ประมาณ 150 mg/mL ของแอนติบอดีของมนุษย์ดังกล่าวที่จับเกาะอย่างจำเพาะกับ hIL-6R;

(ii) ประมาณ 25 mM ฮิสทิดีน;

(iii) ประมาณ 5% ซูโครส;

(iv) ประมาณ 0.2% พอลิซอร์เบต 20; และ

(v) ประมาณ 25 mM อาร์จินีน

19) สูตรผสมทางเภสัชกรรมของข้อถือสิทธิที่ 15, ที่ประกอบรวมด้วย:

15) สูตรผสมทางเภสัชกรรมของข้อถือสิทธิที่ , โดยที่สูตรผสมแสดงความหนืดที่น้อยกว่าประมาณ 9 cPoise

16) สูตรผสมทางเภสัชกรรมของข้อถือสิทธิที่ 1, โดยที่สูตรผสมถูกบรรจุในไวแอลแก้ว

17) สูตรผสมทางเภสัชกรรมของข้อถือสิทธิที่ 1, โดยที่สูตรผสมถูกบรรจุในกระบอกฉีด

18) สูตรผสมทางเภสัชกรรมของข้อถือสิทธิที่ 1, โดยที่สูตรผสมถูกบรรจุในไมโครอินฟิวเซอร์

19) สูตรผสมทางเภสัชกรรมของข้อถือสิทธิที่ 17, โดยที่กระบอกฉีดดังกล่าวประกอบรวมด้วยลูกสูบที่เคลือบด้วยฟลูออโรคาร์บอน

20) สูตรผสมทางเภสัชกรรมของข้อถือสิทธิที่ 17, โดยที่กระบอกฉีดดังกล่าวคือกระบอกฉีดที่ทังสเตนต่ำ

21) สูตรผสมทางเภสัชกรรมที่มีเสถียรภาพที่ประกอบรวมด้วย:

(i) 25 ถึง 200 มก./มล. ของแอนติบอดีของมนุษย์ที่จับเกาะอย่างจำเพาะกับตัวรับอินเตอร์ลูคิน-6 ของมนุษย์ (h1L.-6R) โดยที่แอนติบอดีประกอบรวมด้วยบริเวณที่แปรผันได้ของสายโซ่หนักที่มีลำดับกรดอะมิโนของ SEQ ID NO:18 และบริเวณที่แปรผันได้ของสายโซ่เบาที่มีลำดับกรดอะมิโนของ SEQ ID NO:26;

(ii) ฮิลทิดีนประมาณ 21, 22, 23, 24 หรือ 25 มิลลิโมลาร์:

(iii) ซูโครสประมาณ 3%, 4% หรือ 5% โดยน้ำหนักต่อปริมาตร;

(iv) พอลิซอร์เบต 20 ประมาณ 0.18%, 0.19% หรือ 0.2% โดยน้ำหนักต่อปริมาตร; และ

(v) อาร์จินีนประมาณ 45 หรือ 50 มิลลิโมลาร์ โดยที่สูตรผสมมี PH ประมาณ 6 และอย่างน้อย 90%

คำอธิบายและเหตุผลที่คำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ 1201003397 ไม่สมควรได้รับสิทธิบัตร โดยมูลนิธิเครือข่ายผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ ประเทศไทย

(i) ประมาณ 175 mg/mLของแอนติบอดีของมนุษย์ดังกล่าวที่จับเกาะอย่างจำเพาะกับ hIL-6R: (ii) ประมาณ 25 mM ฮิสทิดีน; (iii) ประมาณ 5% ซูโครส; (iv) ประมาณ 0.2% พอลิซอร์เบต 20; และ (v) ประมาณ 50 mM อาร์จินีน 20) สูตรผสมทางเภสัชกรรมของข้อถือสิทธิที่ 19, โดยที่แอนติบอดีของมนุษย์ดังกล่าวที่จับเกาะอย่างจำเพาะกับตัวรับอินเตอร์ลูคิน-6 ของมนุษย์ (hIL-6R) ประกอบรวมด้วยคู่ลำดับกรดอะมิโนของบริเวณที่แปรผันได้ของสายโซ่หนักและสายโซ่เบา (HCVR/LCVR) ที่มี SEQ ID NOS: 18/26 21) สูตรผสมทางเภสัชกรรมของข้อถือสิทธิที่ 19 หรือข้อถือสิทธิที่ 20, โดยที่อย่างน้อย 90% ของรูปธรรมชาติของแอนติบอดีดังกล่าวถูกแยกกลับหลังการเก็บรักษาเก้าเดือนที่ 5°C, ดังที่หาได้โดยไฮเพอร์ฟอร์มานซ์ลิควิดโครมาโตกราฟีแบบกีดกันขนาด (SE-HPLC) 22) สูตรผสมทางเภสัชกรรมของข้อถือสิทธิที่ 19 หรือข้อถือสิทธิที่ 20, โดยที่อย่างน้อย 95% ของรูปธรรมชาติของแอนติบอดีดังกล่าวถูกแยกกลับหลังการเก็บรักษาเก้าเดือนที่ 5°C, ดังที่หาได้โดยไฮเพอร์ฟอร์มานซ์ลิควิดโครมาโตกราฟีแบบกีดกันขนาด (SE-HPLC) 23) สูตรผสมทางเภสัชกรรมของข้อถือสิทธิที่ 19 หรือข้อถือสิทธิที่ 20, โดยที่อย่างน้อย 96% ของรูปธรรมชาติของแอนติบอดีดังกล่าวถูกแยกกลับหลังการเก็บรักษาเก้าเดือนที่ 5°C, ดังที่หาได้โดยเพอร์	ของรูปแบบรูปธรรมชาติของแอนดิบอดีถูกนำกลับคืนหลังจากการเก็บรักษา1 1 เดือน ที่ 45°ซ ดังที่กำหนดหาโดยไซส์เอ็กซ์คลูชันโครมาโตกราฟี 22) สูตรผสมทางเภสัชกรรมที่มีเสถียรภาพที่ประกอบรวมด้วย: (i) ประมาณ 150 มก./มล. ของแอนติบอดีของมนุษย์ที่จับเกาะอย่างจำเพาะกับตัวรับอินเตอร์15 ลูคิน-6 ของมนุษย์ (hIL-6R) โดยที่แอนติบอดีดังกล่าวประกอบรวมด้วยคู่ลำคับกรดอะมิโนบริเวณที่แปรผันได้ของสายโซ่หนักและสายโซ่เบา (HCVR/LCVR) ของ SEQ ID NOS: 18/26; (ii) ฮิสทิดีนประมาณ 21 มิลลิโมลาร์: (iii) ซูโครสประมาณ 5%; (iv) พอลิซอร์เบต 20 ประมาณ 0.2% ; และ (v) อาร์จินีนประมาณ 45 มิลลิโมลาร์ โดยที่สูตรผสมมี pH ประมาณ 6 และอย่างน้อย 90% ของรูปแบบรูปธรรมชาติของแอนติบอดีถูกนำกลับคืนหลังจากการเก็บรักษา 1 เดือน ที่ 45°ซ ดังที่กำหนดหาโดยไซส์เอ็กซ์คลูชันโครมาโตกราฟี 23) สูตรผสมทางเภสัชกรรมที่มีเสถียรภาพที่ประกอบรวมด้วย: (i) ประมาณ 175 มก./มล. ของแอนติบอดีของมนุษย์ที่จับเกาะอย่างจำเพาะกับตัวรับอินเตอร์ลูคิน-6 ของมนุษย์ (hIL.6R) โดยที่แอนติบอดีดังกล่าวประกอบรวมด้วยลำดับกรดอะมิโนบริเวณที่แปรผันได้ของสายโซ่หนักและสายโซ่เบา (HCVRL CVR) ของ SEQ ID NOS: 18/26; (ii) ฮิสทิดินประมาณ 21 มิลลิโมลาร์ (iii) ซูโครสประมาณ 5%; (iv) พอลิซอร์เบต 20 ประมาณ 0.2% ; และ

คำอธิบายและเหตุผลที่คำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ 1201003397 ไม่สมควรได้รับสิทธิบัตร โดยมูลนิธิเครือข่ายผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ ประเทศไทย

ฟอร์มานซ์ลิควิดโกรมาโตกราฟีแบบกีดกันขนาด (SE-HPLC) 24) สูตรผสมทางเกสัชกรรมของข้อใดข้อหนึ่งของข้อถือสิทธิที่ 19-23, โดยที่สูตรผสมแสดงความหนืดที่น้อยกว่าประมาณ 15 cPoise 25) สูตรผสมทางเภสัชกรรมของข้อใดข้อหนึ่งของข้อถือสิทธิที่ 19-23, โดยที่สูตรผสมแสดงความหนืดที่น้อยกว่าประมาณ 12 cPoise 26) สูตรผสมทางเภสัชกรรมของข้อใดข้อหนึ่งของข้อถือสิทธิที่ 19-23, โดยที่สูตรผสมแสดงความหนืดที่น้อยกว่าประมาณ 9 cPoise 27) สูตรผสมทางเกสัชกรรมของข้อใดข้อหนึ่งของข้อถือสิทธิที่ 16-26 บรรจุในขวดแก้ว 28) สูตรผสมทางเภสัชกรรมของข้อใดข้อหนึ่งของข้อถือสิทธิที่ 16-26 บรรจุในกระบอกฉีดยา 29) สูตรผสมทางเภสัชกรรมของข้อใดข้อหนึ่งของข้อถือสิทธิที่ 16-26 บรรจุในไมโครอินฟิวเซอร์ 30) สูตรผสมทางเภสัชกรรมของข้อถือสิทธิที่ 28, โดยที่กระบอกฉีดยาดังกล่าวประกอบรวมด้วยลูกสูบที่เคลือบด้วยฟลูออโรคาร์บอน 31) สูตรผสมทางเภสัชกรรมของข้อถือสิทธิที่ 28, โดยที่กระบอกฉีดยาดังกล่าวคือ กระบอกฉีดยาที่ทังสเตนต่ำ 32) สูตรผสมทางเภสัชกรรมที่ประกอบรวมด้วย: (i) ประมาณ 5 ถึง 200 mg/mL ของแอนติบอดีของมนุษย์ที่จับเกาะอย่างจำเพาะกับตัวรับอินเตอร์ลูคิน-6 ของมนุษย์ (hIl-6R); (ii) ประมาณ 5 ถึง 50 mM ฮิสทิดิน;	(v) อาร์จินินประมาณ 45 มิลลิโมลาร์ โดยที่สูตรผสมมี PH ประมาณ 6 และอย่างน้อย 90% ของรูปแบบรูปธรรมชาติของแอนติบอดีถูกนำกลับคืนหลังจากการเก็บรักษา 1 เดือน ที่ 45°ซ ดังที่กำหนดหาโดยไซส์เอ็กซ์คลูชัน 10 โครมาโตกราฟี 24) สูตรผสมทางเภสัชกรรมของข้อถือสิทธิที่ 23, โดยที่สูตรผสมถูกบรรจุในกระบอกฉีดที่บรรจุไว้ก่อนที่มีเข็มแบบสเทน 25) สูตรผสมทางเภสัชกรรมของข้อถือสิทธิที่ 23, โดยที่อย่างน้อย 969 ของรูปแบบรูปธรรมชาติของแอนติบอดีดังกล่าวถูกนำกลับคืนหลังการเก็บรักษาสองเดือนที่ 5°ซ, ดังที่กำหนดหาโดย 15 ไซส์เอ็กซ์คลูชันไฮเพอร์ฟอร์มานซ์ลิควิดโครมาโตกราฟี (SE-HPLC) 26) องค์ประกอบทางเภสัชกรรมของข้อถือสิทธิที่ 1, โดยที่พอลิซอร์เบต คือ พอลิซอร์เบต 20

คำอธิบายและเหตุผลที่คำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ 1201003397 ไม่สมควรได้รับสิทธิบัตร โดยมูลนิธิเครือข่ายผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ ประเทศไทย

(iii) ประมาณ 1 ถึง 20% ซูโครส; และ (iv) ประมาณ 0.01 ถึง 1 % พอลิซอร์เบต 20 33) สูตรผสมทางเภสัชกรรมที่ประกอบรวมด้วย: (i) ประมาณ 175 mg/mL ของแอนติบอดีของมนุษย์ที่จับเกาะอย่างจำเพาะกับตัวรับอินเตอร์ลูคิน-6 ของมนุษย์ (hIL-6R), โดยที่แอนติบอดีดังกล่าวประกอบรวมด้วยคู่ลำดับกรดอะมิโนของบริเวณที่แปรผันได้ของสายโซ่หนักและสายโซ่เบา (HCVRLCVR) ที่มี SEQ ID NOs:18/26; (ii) ประมาณ 25 mM ฮิสทิดีน; (iii) ประมาณ 5% ซูโครส; (iv) ประมาณ 0.2% พอลิซอร์เบต 20; และ (v) ประมาณ 50 mM อาร์จินีน	

3. **<u>ผู้ให้ข้อมูลขอให้ข้อมูลประกอบการพิจารณายกคำขอรับสิทธิบัตรฉบับนี้ ตามข้อถือสิทธิที่ได้ประกาศโฆษณาไว้ 33 ข้อ</u>** ซึ่งเป็นการขอถือสิทธิในองค์ประกอบทางเภสัชกรรม โดยมีเหตุผลขอให้ยกคำขอรับสิทธิบัตรนี้ ดังรายละเอียดต่อไปนี้

3.1 การขอถือสิทธิในองค์ประกอบ (ส่วนประกอบของสูตรตำรับ) ตามข้อถือสิทธิที่ 1-20, 32-33

ข้อถือสิทธิ 1-20 และ 32-33 กล่าวถึงสูตรตำรับทางเภสัชกรรมที่ประกอบด้วย แอนตี้-hIL-6R (ตัวรับไซโตไคน์ของมนุษย์ที่จับอย่างจับเพาะกับ IL-6) แอนติบอดี ที่มีความคงตัวเพียงพอ สูตรตำรับประกอบด้วย ฮิสทิดีน, คาร์โบไฮเดรท และสารลดแรงตึงผิวที่ไม่เป็นไอออนิก และ/หรือ อาร์จินีน อย่างเลือกได้ **<u>ข้อถือสิทธิดังกล่าวขาดคุณสมบัติการจะได้รับสิทธิบัตร ดังนี้</u>**

3.1.1 ไม่มีความใหม่ (no novelty)

ตามที่ข้อถือสิทธิ 1-20 และ 32-33 ได้อธิบายว่าสูตรตำรับทางเภสัชกรรมที่ประกอบด้วยแอนติบอดีของมนุษย์ที่จับอย่างจำเพาะเจาะจงกับตัวรับอินเตอร์ลูคิน-6 ของมนุษย์ (hIL-6R) (ข้อถือสิทธิ 1); ฮิสทิดีน; และคาร์โบไฮเดรท แอนติบอดีของมนุษย์ดังกล่าวประกอบด้วย บริเวณที่แปรผันได้สายโซ่หนัก (HCVR) และบริเวณที่แปรผันได้สายโซ่เบา (LCVR), ที่ซึ่ง HCVR ประกอบด้วยบริเวณที่กำหนดคอมพลีเมนทาริตีของสายโซ่หนักและสายโซ่เบา (ถูกเรียกดังนี้ HCDR1-HCDR2-HCDR3 / LCDR1-LCDR2-LCDR3) ที่มีลำดับกรดอะมิโน: (i) SEQ ID NOs: 4 - 6 - 8 / SEQ ID NOs: 12 -14 - 16; (ii) SEQ ID NOs: 20 - 22 - 24 / SEQ ID NOs: 28 - 30 - 32; (iii) SEQ

ID NOs: 36 - 38 - 40 / SEQ ID NOs: 44 - 46 - 48; หรือ (iv) SEQ ID NOs:52 - 54 - 56 / SEQ ID NOs:60 - 62 -64 (ข้อถือสิทธิ 4); คู่ลำดับกรดอะมิโน HCVR / LCVR เลือกได้จากกลุ่มที่ประกอบด้วย: (i) SEQ ID NOs: 2/10; (ii) SEQ ID NOs: 18/26; (iii) SEQ ID NOs: 34/42; และ (iv) SEQ ID NOs: 50/58 (ข้อถือสิทธิ 5, 20, 33) ลำดับของ HCDR1-HCDR2-HCDR3 และ LCDR1-LCDR2-LCDR3 ตามข้อถือสิทธิ 4 สอดคล้องกับบริเวณของลำดับ HCVR / LCVR ตามข้อถือสิทธิ 5: (i) SEQ ID NOs:4 - 6 - 8 / SEQ ID NOs:12 -14 - 16: **SEQ ID NOs 2/10** (ii) SEQ ID NOs:20 - 22 - 24 / SEQ ID NOs:28 - 30 - 32: **SEQ ID NOs:18/26** (iii) SEQ ID NOs:36 - 38 - 40 / SEQ ID NOs:44 - 46 - 48: **SEQ ID NOs:34/42** (iv) SEQ ID NOs:52 - 54 - 56 / SEQ ID NOs:60 - 62 -64: **SEQ ID NOs:50/58**

พบว่าข้อถือสิทธิ 1-20, 32-33 **ขาดความใหม่** เนื่องจาก**เอกสารหมายเลข 1 (US7582298 B2)** ที่ยื่นขอรับสิทธิบัตรเมื่อ 1 มิถุนายน 2550 และได้รับสิทธิบัตรเมื่อ 1 กันยายน 2552 ได้เปิดเผยแอนติบอดีของมนุษย์ที่จับกับ hIL-6R โดยเฉพาะอย่างยิ่ง "VQ8F11-21" ในที่นี้เรียกว่าเป็น mAb1 (บรรทัดที่ 18, หน้าที่ 7, คำขอรับสิทธิบัตรนี้); ที่ประกอบด้วย ลำดับกรดอะมิโน HCVR ของ SEQ ID Nos: 3, 19, 67 และ 179 ซึ่งสอดคล้องกับลำดับของ SEQ ID Nos: 2, 18, 34 และ 50 ของคำขอรับสิทธิบัตรนี้, ตามลำดับ; และลำดับกรดอะมิโน LCVR ของ SEQ ID NOs: 11, 27, 155 และ 187 ซึ่งสอดคล้องกับลำดับของ SEQ ID Nos: 10, 26, 42 และ 58 ของคำขอรับสิทธิบัตรนี้ตามลำดับ โดยเฉพาะข้อถือสิทธิที่ 5 จากเอกสารหมายเลข **1** กล่าวถึงแอนติบอดีที่ประกอบด้วยคู่ลำดับกรดอะมิโน HCVR/LCVR ที่มี SEQ ID NOs: 19/27 ในที่นี้เรียก SEQ ID NOs: 18/26

ดังนั้น โมเลกุลแอนติบอดีที่อ้างสิทธิในสูตรตำรับตามคำขอรับสิทธิบัตรนี้ตามที่ผู้ขอรับสิทธิอธิบายไว้นั้น**ได้ถูกเปิดเผยไว้เรียบร้อยแล้วในเอกสารหมายเลข 1** และที่สำคัญคือ เอกสารหมายเลข **1** ยังเปิดเผยองค์ประกอบทางเภสัชกรรมที่ประกอบด้วยแอนติบอดีและตัวพาที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมไว้ด้วย (ข้อถือสิทธิ 2 และ 6, เอกสารหมายเลข 1) ตามรายละเอียดจากเอกสารหมายเลข **1** ที่กล่าวว่า: *"The administration of therapeutic entities in accordance with the invention will be administered with suitable carriers,* สารเพิ่มปริมาณ*, and other agents that are incorporated into formulations to provide improved transfer, delivery, tolerance, and the like."* (คอลัมน์ที่ 9, เอกสารหมายเลข 1) ดังนั้น สูตรตำรับที่ประกอบด้วย แอนตี้**-hIL-6R** แอนติบอดีของมนุษย์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งกับแอนติบอดีชนิดเดียวกับได้ถูกเปิดเผยไว้แล้วในเอกสารหมายเลข **1**

จึงสรุปได้ว่า เอกสารหมายเลข 1 เปิดเผยองค์ประกอบทางเภสัชกรรมที่ประกอบด้วย แอนตี้-hIL-6R แอนติบอดีของมนุษย์และตัวพาที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมไว้เรียบร้อยแล้ว สูตรตำรับตามคำขอรับสิทธิบัตรนี้ขาดความใหม่ **ดังนั้นข้อถือสิทธิ 1-20, 32-33 จึงขาดความใหม่**

พบว่าข้อถือสิทธิ 1-14, 32 ขาดความใหม่ เนื่องจาก**เอกสารหมายเลข 2 (US2003/190316A1)** ที่ยื่นขอรับสิทธิบัตรผ่าน PCT เมื่อ 13 สิงหาคม 2544 และประกาศโฆษณาเมื่อ 9 ตุลาคม 2546 ได้เปิดเผยสูตรตำรับยาเตรียมที่มีความคงตัวที่ประกอบด้วย แอนติบอดีในฮิสทิดีนบัฟเฟอร์ ที่ประกอบเพิ่มเติมด้วยซูโครส และสารลดแรงตึงผิวที่ไม่เป็นอิออนิกอย่างเลือกได้ (ย่อหน้าที่ 0091, 0092, หน้าที่ 5, เอกสารหมายเลข 2):

*"1. A stabilized preparation containing an **antibody** in a glycine buffer and/or a **histidine buffer**.*

*3. The stabilized preparation of claim 1 or 2 wherein the antibody is an **anti-interleukin-6 receptor antibody.***

*5. The stabilized preparation of claim 1 wherein the concentration of the glycine buffer and/or histidine buffer is **5 mM-200 mM.***

*6. The stabilized preparation of any one of claims 1 to 5 which contains glycine and/or **sucrose** as an isotonizing agent.*

*7. The stabilized preparation of claim 6 containing **0.05-1 M** glycine and/or sucrose."*

ดังนั้น สูตรตำรับที่คงตัวที่ประกอบด้วย แอนตี้-hIL-6R แอนติบอดี, ฮิสทิดีน และคาร์โบไฮเดรท (และสารลดแรงตึงผิวที่ไม่เป็นอิออนิกอย่างเลือกได้) ได้ถูกเปิดเผยไว้เรียบร้อยแล้วในเอกสารหมายเลข 2

จึงสรุปได้ว่า ตามที่เอกสารหมายเลข 2 เปิดเผยองค์ประกอบทางเภสัชกรรมที่มีความคงตัวที่ประกอบด้วย แอนตี้-hIL-6R แอนติบอดี, ฮิสทิดีน, คาร์โบไฮเดรท และสารลดแรงตึงผิวที่ไม่เป็นอิออนิก ไว้เรียบร้อยแล้ว สูตรตำรับตามคำขอรับสิทธิบัตรนี้จึงขาดความใหม่ **ดังนั้น ข้อถือสิทธิ** 1-14 **และ** 32 **ขาดความใหม่**

3.1.2 ไม่มีขั้นการประดิษฐ์ (No inventive step)

ตามที่ข้อถือสิทธิ 1-20 และ 32-33 กล่าวถึงสูตรตำรับทางเภสัชกรรมที่ประกอบด้วย: (i) แอนติบอดีของมนุษย์ที่จับอย่างเฉพาะเจาะจงกับ hIL-6R ของมนุษย์; (ii) ฮิสทิดีน; และ (iii) คาร์โบไฮเดรท (ข้อถือสิทธิ 1); ที่ซึ่ง:

- แอนติบอดีประกอบด้วยคู่ลำดับกรดอะมิโนของบริเวณที่แปรผันได้สายโซ่หนักและสายโซ่เบา (HCVR / LCVR) ที่เลือกได้จากกลุ่มที่ประกอบด้วย: (i) SEQ ID NOs:2/10; (ii) SEQ ID NOs:18/26; (iii) SEQ ID NOs:34/42; และ (iv) SEQ ID NOs:50/58; และอยู่ที่ความเข้มข้นประมาณ 5 ถึง 200 mg/mL
- คาร์โบไฮเดรท คือน้ำตาลที่เลือกได้จากกลุ่มที่ประกอบด้วย ซูโครส, กลูโคส, แมนนิทอล, แลคโตส และตรีฮาโลส; ที่ความเข้มข้นประมาณ 1 ถึง 20%
- ฮิสทิดีนอยู่ที่ความเข้มข้นประมาณ 5 ถึง 50 mM
- ที่ประกอบเพิ่มเติมด้วย:

- สารลดแรงตึงผิวที่ไม่เป็นอิออนิก; เลือกได้จากกลุ่มที่ประกอบด้วย โพลีซอร์เบท 20, โพลีซอร์เบท 80 และโพลีออกซีเอทิลีนซอร์บิแทนโมโนโอลีเอต; ที่ความเข้มข้นประมาณ 0.01 ถึง 1% (ข้อถือสิทธิ 9-12)
- อาร์จินีน ที่ความเข้มข้นประมาณ 5 ถึง 100 mM, 25 ถึง 50 mM (ข้อถือสิทธิ 15-17)

จาก**เอกสารหมายเลข 1 (US7582298 B2)** ที่เปิดเผยองค์ประกอบทางเภสัชกรรมที่ประกอบด้วยแอนตี้-hIL-6R แอนติบอดี ของมนุษย์ (รวมถึงแอนติบอดีที่เฉพาะเจาะที่เหมือนกันกับในคำขอรับสิทธิบัตรนี้) และตัวพาที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรม (ข้อถือสิทธิ 2 และ 6, เอกสารหมายเลข 1) และจาก**เอกสารหมายเลข 2 (US2003/190316 A1)** เปิดเผยวิธีการสำหรับการทำให้สิ่งเตรียมที่ประกอบด้วยแอนติบอดีมีความคงตัวตลอดจนสิ่งเตรียมที่มีความคงตัวที่ประกอบด้วยแอนติบอดี วิธีการนี้เกี่ยวข้องกับการรวมแอนติบอดีเข้าในไกลซีนบัฟเฟอร์และ/หรือฮิสทิดีนบัฟเฟอร์ที่ซึ่งแอนติบอดี คือ แอนตี้-IL-6R แอนติบอดี; และรวมเข้าด้วยกันกับไกลซีน และ/หรือซูโครสเป็นสารไอโซโทไนซ์ (isotonizing agent) สิ่งเตรียมอาจประกอบเพิ่มเติมด้วยสารไอโซโทไนซ์ (isotonizing agent) อื่นๆ ยกตัวอย่างเช่น น้ำตาล เช่น แมนนิทอล, ซอร์บิทอล, กลูโคส เป็นต้น (ย่อหน้า 0090, หน้าที่ 4); และสารลดแรงตึงผิว ยกตัวอย่างเช่น polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters เช่น polyoxyethylene sorbitan monolaurate และ polyoxyethylene sorbitan monooleate (ย่อหน้า 0091, 0092, หน้าที่ 5, 2) ซึ่งเอกสารหมายเลข 2 มีจุดมุ่งหมายเพื่อแก้ปัญหาความต้องการสิ่งเตรียมที่ประกอบด้วยแอนติบอดีที่มีความคงตัวหลังจากเก็บไว้เป็นระยะเวลานาน; และวิธีการสำหรับยับยั้งการก่อตัวของกลุ่มก้อนที่ไม่ละลายน้ำในสารละลายโปรตีน (ย่อหน้า 0010, 0011 หน้าที่ 1, 2) ดังนั้น **<u>เอกสารหมายเลข 2 จึงแสดงให้เห็นว่าการรวมเป็นกลุ่มก้อนสามารถถูกทำให้ลดลง และการมีความคงตัวสามารถถูกทำให้เพิ่มขึ้นได้ โดยการปรับพีเอชด้วยกรดอะมิโนพื้นฐาน หรืออนุพันธ์ของกรดอะมิโนพื้นฐาน หรือเกลือของมัน</u>** โดยเอกสารหมายเลข 2 ได้เปิดเผย สูตรตำรับที่ประกอบด้วย:

- anti-IL-6R antibodies 1-120 mg/mL (ตัวอย่างกล่าวถึงฮิวมาไนซ์แอนติบอดี “hPM-1”)
- ฮิสทิดีน 5-200 mM
- ซูโครส 0.05-1 M, หรือน้ำตาลอื่นๆ เป็นสารไอโซโทไนซ์ (isotonizing agent)
- สารลดแรงตึงผิวที่ไม่เป็นอิออนิกอย่างเลือกได้

จาก**เอกสารหมายเลข 5 (US20100285011)** ที่ยื่นขอรับสิทธิบัตรผ่าน PCT เมื่อ 26 ธันวาคม 2551 ซึ่งเกี่ยวข้องกับสูตรตำรับของเหลวที่มีความคงตัวที่ประกอบด้วยความเข้มข้นสูงของ anti-hIL-6R แอนติบอดี ตามเอกสารหมายเลข 5 วัตถุประสงค์ของการประดิษฐ์คือเพื่อจัดให้มีสูตรตำรับชนิดของเหลวที่ประกอบด้วยแอนติบอดีความเข้มข้นสูง ที่ซึ่งการไดเมอไรเซชั่น (dimerization) และการดีอะมิเดชั่น (deamidation) ถูกยับยั้ง ในระหว่างการเก็บรักษาที่ยาวนาน และซึ่งมีความคงตัวและเหมาะสมสำหรับใช้ในการบริหารใต้ผิวหนัง เอกสารหมายเลข 5 ขอถือสิทธิ:

*“8. สูตรตำรับของเหลวที่มีความคงตัวที่ปะกอบด้วย แอนตี้-**IL-6** รีเซฟเตอร์แอนติบอดี มีลักษณะที่ประกอบด้วยอาร์จินีนหรือเมไทโอนีน*

9. สูตรตำรับตามข้อถือสิทธิก่อนหน้าข้อใดข้อหนึ่ง ที่ซึ่งแอนติบอดี คือ ฮิวมาไนซ์ แอนติบอดี หรือแอนติบอดีของมนุษย์”

ความเข้มข้นของแอนติบอดีในสูตรตำรับ คือ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ตั้งแต่ 50 ถึง 300 mg/mL, โดยเฉพาะอย่างยิ่งกว่า ตั้งแต่ 100 ถึง 300 mg/mL, ยังคงโดยเฉพาะอย่างยิ่งกว่าตั้งแต่ 120 ถึง 250 mg/mL, และยังโดยเฉพาะอย่างยิ่งตั้งแต่ 150 ถึง 200 mg/mL (ย่อหน้า 0042, หน้าที่ 2; ข้อถือสิทธิ 5-7) **เอกสารหมายเลข <u>5 สรุปได้ว่าการเติมอาร์จินีนเป็นสารเพิ่มความคงตัว ส่งผลให้สูตรตำรับแอนติบอดีมีความคงตัว ที่ซึ่งไดเมอไรเซชั่น (dimerization) จะลดลงและป้องกันดีอะมิเดชั่น (deamidation</u>**) และผลเสริมฤทธิ์กันได้รับการสังเกตโดยการเติมเมไทโอนีนไปยังสูตรตำรับ (ย่อหน้า 0060, หน้าที่ 4) สูตรตำรับได้ถูกเปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 5 ประกอบด้วย (ย่อหน้า 0069, หน้าที่ 5):

“A) anti-IL-6 receptor แอนติบอดี*;*

B) arginine and/or methionine, and additional other amino acid(s) (e.g., tryptophan) as an optional additional component(s);

*C) buffering agent(s): histidine buffer agent at a concentration of preferably 5 to 25 mM, more preferably 10 to 20 mM (*ย่อหน้า *0063,* หน้าที่ *4).*

*D) surfactant(s): Preferred surfactants are polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, particularly mentioning polysorbates 20 and 80 at 0.005-3% (*ย่อหน้า *0067, 0068,* หน้าที่ *5)”*

ดังนั้น สูตรตำรับไม่แสดงการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเก็บไว้ที่อุณหภูมิของเครื่องทำความเย็น (2 ถึง 8°C) เป็นเวลาอย่างน้อย 12 เดือน, โดยเฉพาะอย่างยิ่ง เป็นเวลา 2 ปี และโดยเฉพาะอย่างยิ่งกว่า เป็นเวลา 3 ปี; หรือเมื่อเก็บไว้ที่อุณหภูมิห้อง (22 ถึง 28° C) เป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือน, โดยเฉพาะ 6 เดือน และโดยเฉพาะอย่างยิ่ง 1 ปี. (ย่อหน้า 0064, หน้าที่ 4)

โดยสรุป เอกสารหมายเลข 5 เปิดเผยสูตรตำรับที่ประกอบด้วย:

- แอนตี้-IL-6R แอนติบอดี 50-300 mg/mL (ฮิวแมน หรือ ฮิวมาไนซ์; ตัวอย่างกล่าวถึง ฮิวมาไนซ์ แอนติบอดี “MRA” ที่ 180 mg/mL)
- ฮิสทิดีน 5-25 mM (ตัวอย่าง: 20mM, pH 6.0)
- อาร์จินีน 50-1500 mM (ตัวอย่าง: 50, 100, 150, 200 และ 300 mM)
- สารลดแรงตึงผิว (ตัวอย่าง: โพลีซอร์เบท 80 0.5%)

<u>ดังนั้นเอกสารหมายเลข 2 และ 5 ได้เปิดเผยการใช้ฮิสทิดีนบัฟเฟอร์, ซูโครส, อาร์จินีน, และสารลดแรงตึงผิวที่ไม่เป็นอิออนิกในสูตรที่มีความคงตัวของ แอนตี้-hIL-6R แอนติบอดี เข้มข้นสูง ไว้เรียบร้อยแล้ว</u> สูตรตำรับแอนติบอดีที่คงตัวยังได้รับการเปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข **3, 4** และ **6 เอกสารหมายเลข 3 (US2003/113316A1)** ที่ยื่นขอรับสิทธิบัตรเมื่อ 25 กรกฎาคม 2545 ได้เปิดเผยสูตรตำรับไลโอฟิไลซ์ที่คงตัวถูกเตรียมขึ้นโดยการไลโอฟิไลซ์สูตรตำรับที่ประกอบด้วยน้ำ ที่ประกอบด้วย: ประมาณ 5-25 mM ฮิสทิดีนบัฟเฟอร์ที่มีพีเอชตั้งแต่ 5.5 ถึงประมาณ 6.5, ประมาณ 0.005%-0.03% โพลีซอร์เบท, ประมาณ 100-300 mM ซูโครส, และมากกว่า 50 mg/mL IgG แอนติบอดี (ข้อถือสิทธิที่ 1), ในการรวมกับซีรีนและแมนนิทอลอย่างเลือกได้ (ข้อถือสิทธิที่ 4) แอนติบอดีที่มุ่งต่อแอนติเจนที่สนใจ (ย่อหน้า 0048) และแอนติเจนเป็นโพลีเปปไตด์ มันอาจเป็นโมเลกุลทรานส์เมมเบรน (ยกตัวอย่างเช่น รีเซฟเตอร์) หรือลิแกนด์ เช่น โกรทแฟคเตอร์ แอนติเจนที่เป็นตัวอย่างรวมถึงอินเตอร์ลิวคินส์ (ILs), ตัวอย่างเช่น IL-1 ถึง IL-10; ตัวรับอินเตอร์ลิวคิน IL-1 ถึง IL-10 (ย่อหน้า 0049) ตามเอกสารหมายเลข 3 มีความต้องการสำหรับสิ่งเตรียมของไลโอฟิไลซ์แอนติบอดีความเข้มข้นสูงที่มีความคงตัวสำหรับการบริหารให้แก่มนุษย์ ที่เหมาะสมสำหรับการบริหารทางหลอดเลือด (ย่อหน้า 0011) สูตรตำรับเปิดเผยการรักษาความคงตัวของ IgG แอนติบอดี และป้องกันการก่อตัวของตะกอน/อนุภาคในผลิตภัณฑ์สุดท้าย สูตรตำรับมีความเหมาะสมสำหรับการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (ข้อถือสิทธิที่ 9) และมีความคงตัวที่อุณหภูมิ 22-28 °C เป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือน; และที่อุณหภูมิ 2-8 °C เป็นเวลาอย่างน้อย 1 ปี (ข้อถือสิทธิ 7, 8)

ตัวอย่างในเอกสารหมายเลข 3 ได้อธิบายการคัดกรองสารเพิ่มปริมาณ และผลต่อสูตรตำรับที่ประกอบด้วย แอนตี้-IL-2 แอนติบอดี (10 หรือ 50 mg/mL) จากข้อมูลนี้สรุปได้ว่า**<u>ซูโครสมีผลรักษาความคงตัวที่ดีที่สุด</u>** (ย่อหน้า 104) ในเอกสารหมายเลข 3 แสดงผลการศึกษาความคงตัวระยะยาวที่ได้ดำเนินการต่อสูตรตำรับที่ประกอบด้วย 50 หรือ 80 mg/mL แอนตี้-IL-2 แอนติบอดี; 10 หรือ 20 mM ฮิสทิดีน pH 6.0, 0.015% หรือ 0.025% โพลีซอร์เบท 80, และ 4 หรือ 6.5 % ซูโครส (117 mM, 190 mM)

ดังนั้นเอกสารหมายเลข 3 จึงเปิดเผยสูตรตำรับที่ประกอบด้วย:

- มากกว่า 50 mg/mL of a IgG แอนติบอดี (ตัวอย่างกล่าวถึง แอนตี้-IL-2 แอนติบอดี)
- ฮิสทิดีน 5-25 mM, pH 5.5-6.5
- ซูโครส 100-300 mM (3.4-10%)
- โพลีซอร์เบท 80 0.005%-0.03%

เอกสารหมายเลข 4 (US2004/0197324 A1) ที่ยื่นขอรับสิทธิบัตรเมื่อ 29 มีนาคม 2547 ได้เปิดเผยสูตรตำรับชนิดเหลวของแอนติบอดีที่มีความเข้มข้นสูง (ตัวอย่างเช่น โปรตีน ≥100 mg/mL) และโดยเฉพาะอย่างยิ่ง สรุปได้ว่า **<u>อาร์จินีนเหมาะสมเป็นอย่างยิ่งสำหรับสูตรตำรับโปรตีนหรือแอนติบอดีที่เป็นของเหลวที่มีความเข้มข้นสูง</u>** (ย่อหน้า 0008) 4 อ้างถึงสูตรตำรับของเหลวที่มีความคงตัวของความขุ่นต่ำที่

ประกอบด้วย (a) โปรตีนหรือแอนติบอดี ในปริมาณ 100 ถึง 260 mg/mL, (b) อาร์จินีน-HCl ในปริมาณ 50 ถึง 200 mM, (c) ฮิสทิดีน ในปริมาณ 10 ถึง 100 mM, (d) โพลีซอร์เบทในปริมาณ 0.01 ถึง 0.1% ที่ซึ่งสูตรตำรับมีช่วงพีเอชตั้งแต่ 5.5 ถึง 7.0, ความหนืดทางจลนศาสตร์ประมาณ 50 cs หรือน้อยกว่า และออสโมลาริตี้ในช่วงตั้งแต่ 200 mOsm/kg ถึง 450 mOsm/kg (ข้อถือสิทธิ 1) ในย่อหน้า 0288, ตัวอย่างที่ 8 ผู้ขอรับสิทธิบัตรระบุ "การใช้ อาร์จินีน-HCl เป็นสารเพิ่มปริมาณช่วยให้ตั้งสูตรตำรับ E25 จนถึงมากกว่า 200 mg/mL โดยปราศจากการก่อเจลหรือตะกอน"

ดังนั้น เอกสารหมายเลข 4 เปิดเผยสูตรตำรับที่ประกอบด้วย:

- 100-260 mg/mL ของแอนติบอดี (ตัวอย่างอ้างถึง IgE แอนติบอดี)
- ฮิสทิดีน 10-100 mM, pH 5.5-7.0
- อาร์จินีน 50-200 mM
- โพลีซอร์เบทในปริมาณ 0.01 ถึง 0.1%

เอกสารหมายเลข 6 (WO 2007/092772 A2) ที่ยื่นขอรับสิทธิบัตรเมื่อ 2 กุมภาพันธ์ 2550 ได้เปิดเผยสูตรตำรับที่ปรับปรุงความคงตัวของโปรตีน โดยเฉพาะโปรตีนที่ประกอบด้วย บริเวณ Fc แปรผัน (ยกตัวอย่างเช่น แอนติบอดี หรือ Fc ฟิวชั่นโปรตีน) แต่มันจะถูกพิจารณาได้ว่า สูตรตำรับสามารถนำมาใช้เพื่อเพิ่มความคงตัวของโปรตีนจำนวนมากมีแนวโน้มที่จะรวมตัวกันอย่างรวดเร็ว (หน้าที่ 4, 6) เอกสารหมายเลข 6 ขอถือสิทธิสูตรตำรับที่ประกอบด้วยหนึ่ง Fc แวเรียนท์โปรตีน (ยกตัวอย่างเช่น แอนติบอดี) สารบัฟเฟอร์ที่ 1-100 mM, คาร์โบไฮเดรทที่ 1-20%; แคทไอออนิคอะมิโนแอซิดที่ 1-400 mM; และโพลีซอร์เบทที่ 0.001-0.1 % (ข้อถือสิทธิ 1); ที่ซึ่งสารบัฟเฟอร์ คือ ฮิสทิดีน (ข้อถือสิทธิที่ 6) คาร์โบไฮเดรท คือ ตรีฮาโลส, ซูโครส, แมนนิทอล, มอลโตส, orraffinose (ข้อถือสิทธิที่ 7) และแคทไอออนิคอะมิโนแอซิด คือ อาร์จินีน (ข้อถือสิทธิที่ 8) **เอกสารหมายเลข 6 อธิบายผลของการรวมของซูโครสและอาร์จินีน ในการลดการสูญเสียความบริสุทธิ์ :**

"การรวมกันของ 5% ซูโครส (10 mM ฮิสทิดีนบัฟเฟอร์, pH 6.0) และ *200 mM* แอล-อาร์จินีน มีประสิทธิภาพมากกว่าแต่ละองค์ประกอบโดยแยกจากกัน, การลดเปอร์เซ็นต์การสูญเสียความบริสุทธิ์เพื่อปรับ *1.5%"* (ย่อหน้า 0346, หน้าที่ 109, รูปที่ 9)

ด้วยตามที่อธิบายข้างต้น เอกสารหมายเลข 6 เปิดเผยสูตรตำรับที่ประกอบด้วย:

- แอนติบอดี (Fc variant protein)
- ฮิสทิดีน 1-100 mM, (ตัวอย่าง: 10 mM, pH 6.0)
- คาร์โบไฮเดรท 1-20% (ตัวอย่าง: ซูโครส 5%)
- อาร์จินีน 1-400 mM (ตัวอย่าง 200 mM)
- โพลีซอร์เบท 80 0.001%-0.1% (ตัวอย่างเช่น โพลีซอร์เบท 80 0.025%)

สูตรตำรับแอนติบอดีความเข้มข้นสูงที่คงตัวได้ถูกเปิดเผยไว้เรียบร้อยแล้วในศิลปะวิทยาการ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง สูตรตำรับที่ประกอบด้วย ฮิสทิดีน, ซูโครส และโพลีซอร์เบทได้ถูกเปิดเผยไว้แล้วในเอกสารหมายเลข **3** และโดยเฉพาะอย่างยิ่งสำหรับ แอนตี้**-IL-6R** แอนติบอดีในเอกสารหมายเลข **2;** ในขณะที่สูตรตำรับที่ประกอบด้วย ฮิสทิดีน, อาร์จินีน, และโพลีซอร์เบทได้ถูกเปิดเผยไว้แล้วในเอกสารหมายเลข **4** และโดยเฉพาะอย่างยิ่งสำหรับ แอนตี้**-IL-6R** แอนติบอดีในเอกสารหมายเลข **5** เอกสารหมายเลข **6** เปิดเผยผลที่เสริมฤทธิ์กันของอาร์จินีนและซูโครสในด้านความคงตวของสูตรตำรับแอนติบอดีที่มีความเข้มข้นสูง ดังนั้น **ด้วยองค์ความรู้ตามเอกสารหมายเลข 2-6 <u>มันเป็นที่ประจักษ์สำหรับบุคคลผู้มีความชำนาญในศิลปวิทยาการที่จะพัฒนาสูตรตำรับที่มีความคงตัวสำหรับ แอนตี้-IL-6R แอนติบอดี ที่ประกอบด้วย ฮิสทิดีน, ซูโครส, อาร์จินีน และโพลีซอร์เบท</u>**

ข้อถือสิทธิ 20 และ 33 ของคำขอรับสิทธิบัตรนี้ อ้างถึงสูตรตำรับเฉพาะที่ประกอบด้วย: 175 mg/mL ของแอนติบอดีของ SEQ ID 18/26; 25 mM ฮิสทิดีน; 5 % ซูโครส; 0.2 % โพลีซอร์เบท 20 และ 50 mM อาร์จินีน ตารางที่ 2 แสดงการเปรียบเทียบระหว่างสูตรตำรับที่เปิดเผยก่อนหน้าและสิ่งที่ถูกอ้างในคำขอรับสิทธิบัตรนี้ (ข้อถือสิทธิ 20 และ 33)

ตารางที่ 2: การเปรียบเทียบองค์ประกอบของสูตรตำรับและความเข้มข้นของพวกมันก่อนหน้า

	ข้อถือสิทธิ 20 และ 33	เอกสารหมายเลข **2**	เอกสารหมายเลข **3**	เอกสารหมายเลข **4**	เอกสารหมายเลข **5**	เอกสารหมายเลข **6**
แอนติบอดี	**175 mg/mL**	1-120 mg/mL	มากกว่า 50 mg/mL	100-260 mg/mL	50-300 mg/mL	20-100 mg/mL
ฮิสทิดีน	**25 mM**	5-200 mM	5-25 mM	10-100 mM	5-25 mM	1-100 mM
ซูโครส	**5 %**	1.7-34 %	3.4-10 %	-	-	1-20%
สารลดแรงตึงผิว	โพลีซอร์เบท **20 0.2 %**	optionally	โพลีซอร์เบท 80 0.005-0.03%	โพลีซอร์เบท 0.01-0.1 %	โพลีซอร์เบท 80 0.5 %	โพลีซอร์เบท 80 0.001-0.1%
อาร์จินีน	**50 mM**	-	-	50-200 mM	50-1500 mM	1-400 mM

ดังแสดงไว้ในตารางที่ **2 สารเพิ่มปริมาณและความเข้มข้นทั้งหมดที่อ้างไว้ในคำขอรับสิทธิบัตรนี้ได้เปิดเผยไว้แล้วในสูตรตำรับทางศิลปวิทยาการก่อนหน้า**; 2 และ 5 อ้างถึง แอนตี้-hIL-6R แอนติบอดี

โดยเฉพาะ และเอกสารหมายเลข 6 กล่าวถึงสูตรตำรับที่ประกอบด้วยสารเพิ่มปริมาณที่เหมือนกันทั้งหมด: ฮิสทิดีน , ซูโครส, อาร์จินีน และสารลดแรงตึงผิว (โพลีซอร์เบท 80 แทนที่โพลีซอร์เบท 20)

ตามคำขอรับสิทธิบัตรนี้ มีความจำเป็นสำหรับสูตรตำรับทางเภสัชกรรมใหม่ที่ประกอบด้วย แอนตี้-hIL-6R แอนติบอดี ซึ่งมีความคงตัวเพียงพอ และยังเหมาะสมสำหรับการบริหารให้แก่ผู้ป่วย ตามที่ได้กล่าวไปแล้ว มันได้ถูกเปิดเผยไว้เรียบร้อยแล้วในสูตรตำรับแอนติบอดีที่เสถียรในเอกสาร 2-6 (ประกอบด้วย แอนตี้-IL-6R แอนติบอดี) ที่เหมาะสมสำหรับการบริหาร

นอกจากนั้น วิธีการและสารเติมแต่งเพื่อปรับปรุงความคงตัวของสูตรตำรับแอนติบอดีเป็นความรู้ทั่วไปสำหรับบุคคลผู้มีความชำนาญในศิลปวิทยาการ ยกตัวอย่างเช่น, **เอกสารหมายเลข 7 (Wang W. และคณะ 2007)** กล่าวว่าแอนติบอดีแสดงความไม่เสถียรทางกายภาพและทางเคมี (รวมถึง การสูญเสียสภาพธรรมชาติ (denaturation), การรวมกลุ่ม (aggregation), การดูดซับบนพื้นผิว, ดีอะมิเดชั่น (deamidation), ออกซิเดชั่น, ไอโซเมอไรเซชั่น (isomerization), การแยกส่วน (fragmentation) เป็นต้น) และการใช้สารตามสูตรตำรับ ยังคงเป็นแนวทางที่สะดวกและสำคัญในการทำให้แอนติบอดีคงตัวในสารละลายและลดการรวมกลุ่มของแอนติบอดี ความหลากหลายของสารเพิ่มปริมาณในสูตรตำรับได้รับการแสดงเพื่อรักษาเสถียรภาพของแอนติบอดีภายใต้เงื่อนไขกระบวนการที่แตกต่างกัน และในระหว่างการเก็บประกอบด้วย น้ำตาล, โพลีออล (polyols), กรดอะมิโน, สารลดแรงตึงผิวและโพลีเมอร์ (หน้าที่ 16-17, 7)

เอกสารหมายเลข 8 (Gokarn และคณะ 2006) ให้ข้อมูลครอบคลุมสูตรตำรับของโปรตีนไลโอฟิไลซ์และสูตรตำรับของโปรตีนที่เป็นของเหลวและสารเพิ่มปริมาณ และเอกสารยังระบุว่าบทบาทของสารเพิ่มปริมาณของสูตรตำรับ คือ เพื่อให้ความคงตัวต่อความเค้นของการผลิต การขนส่ง และการจัดเก็บ ตลอดจนสำหรับลดความหนืดของสูตรตำรับโปรตีนเข้มข้นสูง (หน้าที่ 295, 8) เอกสารได้กล่าวถึงโดยเฉพาะอย่างยิ่งผลของฮิสทิดีนเป็นสารทำให้เกิดความคงตัวและลดความหนืดแก่สูตรตำรับความเข้มข้นสูงของแอนติบอดี (หน้าที่ 299) เอกสารหมายเลข 8 ยังกล่าวถึงการใช้โพลีออล (polyols) (รวมถึงน้ำตาล เช่น แมนนิทอล, ซูโครส และซอร์บิทอล, และโพลีไฮดริคแอลกอฮอล์อื่นๆ) เป็นสารเพิ่มปริมาณที่มีความคงตัว และ/หรือ สารที่มีสภาพตึงตัว (isotonicity agents) ในทั้งสูตรตำรับโปรตีนสำหรับให้ทางหลอดเลือดแบบไลโอฟิไลซ์และแบบของเหลว (หน้าที่ 300) และการใช้สารลดแรงตึงผิวเพื่อป้องกันการเสื่อมสภาพที่เกิดจากการเหนี่ยวนำพื้นผิว สารลดแรงตึงผิวที่พบว่ามีการใช้บ่อยที่สุดคือ sorbate polyethoxylates (โพลีซอร์เบท 20 และ 80) (หน้าที่ 301) และเมื่อนำความรู้มาประกอบเข้ากันกับเอกสารทางศิลปวิทยาการก่อนหน้าที่ได้อธิบายไว้ก่อนหน้านี้แล้ว ซึ่งเอกสารทั้งหมดนี้ได้เปิดเผยความรู้ทั้งหมดที่จำเป็นสำหรับบุคคลผู้มีความชำนาญในศิลปวิทยาการเพื่อเสนอสูตรตำรับที่ถูกอ้างสิทธิไว้ในคำขอรับสิทธิบัตรนี้ พบว่าสารเพิ่มปริมาณที่ถูกอ้างสิทธิไว้ในคำขอรับสิทธิบัตรนี้ได้ถูกเปิดเผยไว้เรียบร้อยแล้วในแง่มุมของศิลปะวิทยาการสำหรับการทำให้สูตรตำรับแอนติบอดีคงตัว และโดยเฉพาะอย่างยิ่ง แอนตี้**-IL-6R** แอนติบอดี เพื่อ

ทดสอบการรวมกันของสารเพิ่มปริมาณที่แตกต่างกันที่เป็นปริมาณที่รู้จักเพื่อรักษาความคงตัวของสูตรตำรับแอนติบอดีเป็นการปฏิบัติเป็นประจำสำหรับบุคคลผู้มีความชำนาญในศิลปวิทยาการ

ผลทางเทคนิคที่ถูกกล่าวอ้างตามการประดิษฐ์ที่อ้างถึงความคงตัวเพิ่มขึ้นและความหนืดต่ำของสูตรตำรับที่ได้รับมาโดยการใช้สารเพิ่มปริมาณเป็นที่ทราบกันดีอยู่แล้วสำหรับการปรับปรุงความคงตัวและลดความหนืด แม้กระทั่งในสูตรตำรับ แอนตี้-IL-6R แอนติบอดี ดังนั้นจึงเป็นที่ประจักษ์สำหรับบุคคลผู้มีความชำนาญในศิลปวิทยาการที่จะคาดได้ว่าการรวมกันของ ฮิสทิดีน, ซูโครส, อาร์จินีน และโพลีซอร์เบท ในสูตรตำรับ แอนตี้-IL-6R แอนติบอดี ที่เป็นของเหลวจะได้รับการปรับปรุงความคงตัวและลดความหนืด

<u>สรุปได้ว่าข้อถือสิทธิ 1-20 และ 32-33 ไม่มีขั้นการประดิษฐ์ในแง่ของการเปิดเผยโดยเอกสารหมายเลข 1-6 และความรู้ทั่วไปในสาขานี้ที่มีหลักฐานปรากฏในเอกสารหมายเลข 7-8 แล้ว</u>

3.1.3 ขาดความชัดเจน (ข้อถือสิทธิที่1, 6-8, 12-14, 16-19, 32, 33)

คำว่า “ประมาณ” ในข้อถือสิทธิ 6-8, 12-14, 16-19, 32, 33 คลุมเครือและไม่ชัดแจ้ง

คำว่า “คาร์โบไฮเดรท” (ข้อถือสิทธิที่ 1) “สารลดแรงตึงผิวที่ไม่เป็นอิออนิก” (ข้อถือสิทธิที่ 9) ครอบคลุมความเป็นไปได้หลายอย่าง และไม่ได้กำหนดวัตถุประสงค์ของการประดิษฐ์อย่างชัดเจนและแม่นยำ

<u>สรุปได้ว่า ข้อถือสิทธิ 1, 6-8, 12-14, 16-19, 32, 33 ขาดความชัดเจน</u>

3.1.4 ขาดการเปิดเผยที่เพียงพอ (ข้อถือสิทธิที่ 1-19, 32)

ข้อถือสิทธิที่ 1-19 และ 32 ในคำขอรับสิทธิบัตรนี้ ได้เปิดเผยสูตรตำรับที่ประกอบด้วยแอนติบอดีที่กำหนดอย่างกว้าง ที่ความเข้มข้นหนึ่งในช่วง 5 ถึง 200 mg/mL อย่างไรก็ตามสูตรตำรับที่อธิบายไว้ในคำขอรับสิทธิบัตรนี้ประกอบด้วยเพียงแค่แอนติบอดีหนึ่งตัวที่ระบุ SEQ ID 18/26

ส่วนเติมเนื้อยาและช่วงของความเข้มข้นได้รับการกล่าวอ้างอย่างกว้างๆ ขณะที่สารเพิ่มปริมาณที่เฉพาะเจาะจงและความเข้มข้นเฉพาะเจาะจงที่ทดสอบคือ:

- ฮิสทิดีน 10, 25 และ 50 mM
- ซูโครส 5 และ 10%
- อาร์จินีน 25 หรือ 50 mM
- โพลีซอร์เบต 20 0.2 %

ดังนั้น การเปิดเผยการประดิษฐ์ที่ถือสิทธินั้นไม่เพียงพอที่จะเปิดเผยสาระสำคัญของการประดิษฐ์ที่จะนำไปใช้

<u>สรุป หัวข้อที่อ้างสิทธิในข้อถือสิทธิที่ 1-19 และ 32 ไม่ได้รับการอธิบายโดยรายละเอียดการ</u>

<u>ประดิษฐ์อย่างเหมาะสม</u>

3.2 การขอถือสิทธิองค์ประกอบที่มีความคงตัวและความหนืดของสูตรตำรับตามข้อถือสิทธิที่ 21-26

กลุ่มของข้อถือสิทธินี้กล่าวถึงองค์ประกอบที่ได้อธิบายไว้ในข้อถือสิทธิก่อนหน้าที่ซึ่งเปอร์เซ็นต์ที่แน่นอน (อย่างน้อยที่สุด 90, 95 และ 96% ตามลำดับ) ของแอนติบอดีดั้งเดิมจะถูกกู้คืนหลังจาก 9 (เก้า) เดือนของการเก็บรักษาที่อุณหภูมิ 5°C (ข้อถือสิทธิ 21-23); ที่ซึ่งความหนืดของสูตรตำรับ คือ ตั้งแต่ 15 ถึง 9 cPoise (ข้อถือสิทธิที่ 24-26) **<u>ข้อถือสิทธิดังกล่าวขาดคุณสมบัติการจะได้รับสิทธิบัตร ดังนี้</u>**

3.2.1 ขาดขั้นการประดิษฐ์

ในกลุ่มของข้อถือสิทธินี้ ผู้ขอรับสิทธิบัตรพยายามขอถือสิทธิสูตรตำรับทางเภสัชกรรมตามข้อถือสิทธิที่ 19 หรือ 20 ที่ซึ่งเปอร์เซ็นต์ที่แตกต่างกันของแอนติบอดีดั้งเดิมจะถูกกู้คืนหลังจาก 9 (เก้า) เดือนของการเก็บรักษาที่อุณหภูมิ 5°C หรือค่าความหนืดที่แตกต่างกันจะได้มา ตามที่อธิบายไว้ในส่วนก่อนหน้า 7.1.2; สูตรตำรับได้รับการเปิดเผยในข้อถือสิทธิที่ 19 และ 20 ไม่มีขั้นการประดิษฐ์ในแง่ของการเปิดเผยของจากเอกสารหมายเลข 1-6 และความรู้ทั่วไปในสาขาที่มีหลักฐานอยู่ในเอกสารหมายเลข 7-8 ดังนี้

3.2.1.1 ข้อถือสิทธิที่ 21-23

ในรายละเอียดการประดิษฐ์ ผู้ขอรับสิทธิบัตรเปิดเผยความสำคัญของ “ความคงตัว” ที่เกี่ยวข้องกับสูตรตำรับทางเภสัชกรรม ดังนี้:

“คำว่า "คงตัว" ตามที่ใช้ในที่นี้ในการอ้างถึงสูตรตำรับทางเภสัชกรรม หมายความว่า แอนติบอดีในสูตรตำรับทางเภสัชกรรมยังรักษาระดับที่ยอมรับได้ของโครงสร้าง และ/หรือ หน้าที่ และ/หรือ ฤทธิ์ทางชีวภาพหลังจากการเก็บเป็นระยะเวลาตามที่กำหนด (...) ภายใต้บางสถานการณ์เพื่อคงไว้ซึ่งโครงสร้างของแอนติบอดี และ/หรือ การทำงาน และ/หรือ ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา คงไว้ประมาณ 80%, ประมาณ 85%, ประมาณ 90%, ประมาณ 95%, ประมาณ 96%, ประมาณ 97%, ประมาณ 98% หรือประมาณ 99% หลังจากการเก็บรักษาเป็นระยะเวลาหนึ่งที่อาจถือได้ว่า "คงตัว" (หน้าที่ 13)

ในแง่นี้ ผู้ขอรับสิทธิบัตรเปิดเผยเปอร์เซ็นต์การกู้คืนแอนติบอดีดั้งเดิม (native antibody) จากสูตรตำรับที่แตกต่างกันในภาชนะที่แตกต่างกัน ซึ่งถูกประเมินโดยวิธี Size Exclusion High Performance Liquid Chromatography (SE-HPCL)

ข้อถือสิทธิเหล่านี้กล่าวถึงความคงตัวขององค์ประกอบที่ประกอบด้วย: (i) ประมาณ 175 mg/mL ของแอนติบอดีของมนุษย์ดังกล่าวที่จับอย่างเฉพาะเจาะจงกับ hIL-6R; (ii) ประมาณ 25 mM ฮิสทิดีน; (iii) ประมาณ 5% ซูโครส; (iv) ประมาณ 0.2% โพลีซอร์เบต 20; และ (v) ประมาณ 50 mM อาร์จินีน (ข้อถือสิทธิที่ 19-20) ผู้ขอรับสิทธิบัตรอธิบายเพียงแค่ความคงตัวขององค์ประกอบนี้เมื่อผลิตขึ้นบรรจุอยู่ในหลอดฉีดบรรจุ

ล่วงหน้า (prefilled syringe) ที่เวลา 1 หรือ 2 เดือน ที่อุณหภูมิ 5 °C (ตัวอย่างที่ 8, ตารางที่ 27 และ 28, หน้าที่ 31-32) ผลทางเทคนิคที่ถูกอ้างสิทธิ คือ **เปอร์เซ็นต์ของการกู้คืนหลังจากเก้าเดือนที่อุณหภูมิ 5 °C สิ่งนี้ไม่ได้ถูกแสดงไว้ในตัวอย่างของรายละเอียดการประดิษฐ์**

สูตรตำรับแอนติบอดีความเข้มข้นสูงที่คงตัวได้ถูกเปิดเผยเรียบร้อยแล้วในศิลปวิทยาการ โดยเฉพาะอย่างยิ่งสูตรตำรับที่ประกอบด้วย ฮิสทิดีน, ซูโครส และโพลีซอร์เบต ได้ถูกเปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 3 และโดยเฉพาะอย่างยิ่งสำหรับแอนตี้-IL-6R แอนติบอดีในเอกสารหมายเลข 2 ในขณะที่สูตรตำรับที่ประกอบด้วย ฮิสทิดีน, อาร์จินีน และโพลีซอร์เบต ได้ถูกเปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 4 และโดยเฉพาะอย่างยิ่งสำหรับ แอนตี้-IL-6R แอนติบอดี ในเอกสารหมายเลข 5 เอกสารหมายเลข 6 เปิดเผยผลที่เสริมฤทธิ์กันของอาร์จินีนและซูโครสในความคงตัวของสูตรตำรับแอนติบอดีความเข้มข้นสูง

เอกสารหมายเลข 4 อ้างสิทธิสูตรตำรับของเหลวความขุ่นต่ำที่มีความคงตัวที่ประกอบด้วย (a) โปรตีนหรือแอนติบอดีในปริมาณ 100 ถึง 260 mg/ml, (b) อาร์จินีน-HCl ในปริมาณ 50 ถึง 200 mM, (c) ฮิสทิดีนในปริมาณ 10 ถึง 100 mM, (d) โพลีซอร์เบทในปริมาณ 0.01 ถึง 0.1% (...) ความคงตัวของสูตรตำรับได้รับการประเมินโดย SE-HPLC และเปอร์เซ็นต์แอนติบอดี 99.0-98.9% หลังจากการเก็บรักษาที่อุณหภูมิ 5°C เป็นระยะเวลา 1, 3 หรือ 16 เดือน (หน้าที่ 27, 0280)

สุดท้ายนี้ เอกสารหมายเลข 6 ยังเปิดเผยสูตรตำรับแอนติบอดีที่คงตัวที่ประกอบด้วย ฮิสทิดีน 1-100 mM, (ตัวอย่าง: 10 mM, pH 6.0), คาร์โบไฮเดรท 1-20% (ตัวอย่าง: ซูโครส 5%), อาร์จินีน 1-400 mM (ตัวอย่าง 200 mM) และโพลีซอร์เบต 80 0.001%-0.1% (ตัวอย่าง โพลีซอร์เบต 80 0.025%) ความคงตัวของสูตรตำรับได้รับการประเมินโดย SE-HPLC และผู้ขอรับสิทธิบัตรพบแอนติบอดีจับตัวเป็นก้อนที่อุณหภูมิ 5°C ที่ระยะเวลา 1 หรือ 2 เดือน อยู่ประมาณน้อยกว่า 10% (ตารางที่ 5, หน้าที่ 117)

นอกจากเปอร์เซ็นต์ของการกู้คืนเดิมถูกติดตามโดย SE-HPLC ของแอนติบอดีในสูตรตำรับเพื่อประเมินแง่มุมหนึ่งของความคงตัว คือส่วนของการวิเคราะห์ปกติในสาขาวิทยาการ

ดังนั้น ด้วยการสอนของเอกสารทางศิลปวิทยการก่อนหน้าของเอกสารหมายเลข 2-6 และด้วยความรู้ทั่วไปในสาขาวิทยาการ บุคคลผู้มีความชำนาญในศิลปวิทยาการจะคิดได้เกี่ยวกับการใช้ส่วนเติมเนื้อยาที่อ้างถึงได้เป็นที่ทราบอยู่แล้วสำหรับการปรับปรุงความคงตัวของสูตรตำรับแอนติบอดี และเพื่อประเมินแง่มุมดังกล่าวเพื่อแสดงความคงตัวของสูตรตำรับแอนติบอดี

<u>สรุป: ข้อถือสิทธิที่ 21-23 ขาดขั้นการประดิษฐ์ในแง่ของการเปิดเผยจากเอกสารหมายเลข 2-6</u>

3.2.1.2 ข้อถือสิทธิที่ 24-26

ผู้ขอรับสิทธิบัตรมีจุดมุ่งหมายเพื่อคุ้มครองสูตรตำรับทางเภสัชกรรมในข้อถือสิทธิที่ 19-23 ที่ซึ่งสูตรตำรับมีความหนืดน้อยกว่าประมาณ 15 (ข้อถือสิทธิที่ 24), 12 (ข้อถือสิทธิที่ 25) หรือ 9 (ข้อถือสิทธิที่ 26)

centipoise

ข้อถือสิทธิเหล่านี้กล่าวถึงความคงตัวขององค์ประกอบที่ประกอบด้วย: (i) ประมาณ 175 mg/mL ของแอนติบอดีของมนุษย์ดังกล่าวที่จับอย่างเฉพาะเจาะจงกับ hIL-6R; (ii) ประมาณ 25 mM ฮิสทิดีน; (iii) ประมาณ 5% ซูโครส; (iv) ประมาณ 0.2% โพลีซอร์เบต 20; และ (v) ประมาณ 50 mM อาร์จินีน (ข้อถือสิทธิที่ 19-20) ผู้ขอรับสิทธิบัตรแสดงในตัวอย่างว่าความหนืดของสูตรตำรับนี้ คือ 14.5 cPoise (ตารางที่ 22, หน้าที่ 27-28) **ข้อถือสิทธิ 25 และ 26 กล่าวถึงความหนืดประมาณ 12 หรือ 9 cPoise, และสิ่งนี้ไม่ได้แสดงให้เห็นโดยคำอธิบายรายละเอียดการประดิษฐ์**

ในรายละเอียดการประดิษฐ์ แถวที่ 11 หน้าที่ 15 พารามิเตอร์ความหนืดเกี่ยวกับสูตรตำรับแอนติบอดีจะถูกกำหนดดังนี้:

"ตามที่ใช้ในที่นี้ ความหนืดระดับต่ำ อ้างอิงสูตรตำรับของเหลวตามการประดิษฐ์นี้จะแสดงความหนืดสัมบูรณ์น้อยกว่าที่ประมาณ 20 cPoise (cP)"

หลังจากนั้น ผู้ขอรับสิทธิบัตรเปิดเผยความจริงว่าความเข้มข้นของฮิสทิดีนที่เพิ่มสูงขึ้นลดความหนืดของสูตรตำรับ ในตัวอย่างที่ 6, ตารางที่ 16, หน้าที่ 28:

"(...) ตามที่อธิบายไว้ในตัวอย่างที่ 6 ด้านล่าง ผู้ประดิษฐ์นี้ได้กระทำการค้นพบที่น่าประหลาดใจว่าสูตรตำรับของเหลวความหนืดต่ำถึงปานกลางประกอบด้วย antihIL-6R antibody ความเข้มข้นสูง (ยกตัวอย่างเช่น จนถึงอย่างน้อยที่สุด 175 mg/mL) ได้มาโดยการตั้งสูตรตำรับแอนติบอดีที่มี 25 mM ถึง 100 mM ฮิสทิดีน และ 25 mM ถึง 50 mM อาร์จินีน นอกจากนั้น ยังมีการค้นพบว่าความหนืดของสูตรตำรับจะลดลงได้อีกมากโดยการปรับปริมาณซูโครสให้น้อยกว่า 10%" (บรรทัดที่ 24, หน้าที่ 15)

เอกสารหมายเลข 8, หน้าที่ 299 กล่าวถึงผลของการลดความหนืดของสูตรตำรับแอนติบอดีได้ถูกเปิดเผยไว้แล้วในศิลปวิทยาการก่อนหน้า จึงเป็นผลให้ผลลัพธ์ที่ได้นั้นไม่เป็นที่น่าประหลาดใจสำหรับบุคคลผู้มีความชำนาญในศิลปวิทยาการ ฮิสทิดีน (จนถึง 60 mM) ถูกสังเกตเพื่อลดความหนืดของสูตรตำรับความเข้มข้นสูงของแอนติบอดีนี้

เอกสารหมายเลข 4 (US2004/0197324 A1) ให้สูตรตำรับของเหลวของแอนติบอดีความเข้มข้นสูง (ยกตัวอย่างเช่น โปรตีน ≥100 mg/mL) ที่มีความคงตัว ที่มีความหนืดและความขุ่นต่ำ ประกอบด้วยแอนติบอดี 100-260 mg/mL; ฮิสทิดีน 10-100 mM, pH 5.5-7.0; อาร์จินีน 50-200 mM และ โพลีซอร์เบตในประมาณ 0.01 ถึง 0.1%

เอกสารหมายเลข 5 (US20100285011) อธิบายสูตรตำรับของเหลวที่คงตัวที่ประกอบด้วย แอนตี้-hIL-6R แอนตี้บอดี ความเข้มข้นสูง; ฮิสทิดีน 50-300 mg/mL, อาร์จินีน 5-25 mM และ 50-1500 mM ของสาร

คำอธิบายและเหตุผลที่คำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ 1201003397 ไม่สมควรได้รับสิทธิบัตร โดยมูลนิธิเครือข่ายผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ ประเทศไทย

ลดแรงตึงผิวที่มีความหนืด 2-15 mPa•s:

"[0082] The viscosity of the antibody-containing liquid formulation according to the present invention is preferably about 2 to 15 mPa•s, more preferably about 4 to 10 mPa•s. It should be noted that the viscosity described herein is measured by a rotation viscometer method using a cone-plate type viscometer (...)" (หน้าที่ 6, เอกสารหมายเลข 4)

ดังนั้น ส่วนเติมเนื้อยาถูกนำมาใช้ในสูตรตำรับตามคำขอรับสิทธิบัตรฉบับนี้ได้แสดงไว้แล้วว่าลดความหนืดของสูตรตำรับแอนติบอดีความเข้มข้นสูง (เอกสารหมายเลข 4, 5 และ 8)

<u>สรุปได้ว่า ข้อถือสิทธิที่ 24-26 ขาดขั้นการประดิษฐ์ในแง่ของการเปิดเผยจากเอกสารหมายเลข 4 และ 5 และความรู้สามัญในสาขาวิทยาการนี้ตามที่ได้อธิบายไว้ในเอกสารหมายเลข 8</u>

3.2.2 ขาดความชัดเจน (ข้อถือสิทธิที่ 21-26)

ข้อถือสิทธิที่ 21-26 ถูกเขียนขึ้นในลักษณะที่ผู้ขอรับสิทธิบัตรอธิบายสูตรตำรับผ่านคุณลักษณะหรือผลลัพธ์ซึ่งในกรณีนี้คือประสิทธิภาพในการเก็บรักษาหรือความหนืด (แสดงเป็น cPoise) ในเรื่องนี้ ผู้**ขอรับสิทธิบัตรไม่ได้อธิบายอย่างชัดแจ้งถึงวัตถุประสงค์ของการประดิษฐ์** นอกเหนือจากนี้ **การวัดความหนืดไม่ได้ถูกเปิดเผยอย่างเหมาะสมในรายละเอียดการประดิษฐ์**เพราะปราศจากการบ่งบอกสภาวะของการวัดที่ชัดเจน (ยกตัวอย่างเช่น ตัวอย่างที่ 6) ยิ่งไปกว่านั้น คำว่า "น้อยกว่าประมาณ" มีความคลุมเครือและไม่ชัดเจน

<u>จึงสรุปได้ว่า ข้อถือสิทธิ 21-26 ในคำขอรับสิทธิบัตรนี้ขาดความชัดเจน</u>

3.2.3 การขาดรายละเอียดการประดิษฐ์ที่เพียงพอ (ข้อถือสิทธิ 21-26)

กลุ่มของข้อถือสิทธินี้กล่าวถึงความคงตัวและความหนืดขององค์ประกอบที่ประกอบด้วย: (i) ประมาณ 175 mg/mL ของแอนติบอดีของมนุษย์ดังกล่าวที่จับอย่างจำเพาะเจาะจงกับ hIL-6R; (ii) ประมาณ 25 mM ฮิสทิดีน; (iii) ประมาณ 5% ซูโครส; (iv) ประมาณ 0.2% โพลีซอร์เบต 20; และ (v) ประมาณ 50 mM อาร์จินีน (ข้อถือสิทธิที่ 19-20)

ที่สำคัญผู้ขอรับสิทธิบัตรเพียงแค่อธิบายความคงตัวขององค์ประกอบนี้เมื่อผลิตในหลอดฉีดยาแบบบรรจุล่วงหน้า ที่เวลา 1 หรือ 2 เดือน ที่อุณหภูมิ 5 °C (ตัวอย่างที่ 8, ตารางที่ 27 และ 28, หน้าที่ 31-32) และความหนืดคือ ประมาณ 14,5 cPoise (ตารางที่ 22, หน้าที่ 27-28) **ผลทางเทคนิคเกี่ยวกับเปอร์เซนต์ของการกู้คืนหลังจากเก้าเดือนที่อุณหภูมิ 5 °C ไม่ได้แสดงไว้โดยตัวอย่างในรายละเอียดของการประดิษฐ์หรือความหนืดประมาณ 12 หรือ 9 cPoise ที่กล่าว**

<u>จึงสรุปได้ว่า ข้อถือสิทธิ 21-26 ขาดการเปิดเผยรายละเอียดการประดิษฐ์ที่เพียงพอ</u>

3.3 ภาชนะบรรจุของสูตรตำรับขององค์ประกอบ ตามข้อถือสิทธิที่ 27-31

ข้อถือสิทธิที่ 27-31 มีจุดมุ่งหมายเพื่อคุ้มครองสูตรตำรับทางเภสัชกรรมตามข้อถือสิทธิที่ 16-26 บรรจุในภาชนะที่แตกต่างกัน (ขวดแก้วขนาดเล็ก, หลอดฉีดยา, microinfusor) และลักษณะเฉพาะของบางภาชนะเหล่านี้ (ยกตัวอย่างเช่น กระบอกฉีดยาที่ทังสเตนต่ำ) **ข้อถือสิทธิดังกล่าวขาดคุณสมบัติการจะได้รับสิทธิบัตร ดังนี้**

3.3.1 ขาดขั้นการประดิษฐ์ (ข้อถือสิทธิ 27-31)

ผู้ขอรับสิทธิบัตรอ้างสิทธิในสูตรตำรับทางเภสัชกรรมตามข้อถือสิทธิที่ 16-26 ที่ซึ่งภาชนะบรรจุเป็นขวดแก้วขนาดเล็ก (glass vial) (ข้อถือสิทธิที่ 27), หลอดฉีดยา (syringe) (ข้อถือสิทธิที่ 28) หรือ microinfusor (ข้อถือสิทธิที่ 29) ในข้อถือสิทธิที่ 30 และ 31, ผู้ขอรับสิทธิบัตรอ้างสิทธิลักษณะที่เฉพาะเจาะจงของหลอดฉีดจากข้อถือสิทธิที่ 28 หลอดฉีดยาประกอบด้วยลูกสูบเคลือบฟลูออโรคาร์บอน (ข้อถือสิทธิที่ 30) และเป็นกระบอกฉีดยาที่ทังสเตนต่ำ (ข้อถือสิทธิที่ 31)

ความจริงของการรวมสูตรตำรับแอนติบอดีในภาชนะใดๆ เหล่านี้เป็นที่ประจักษ์แก่บุคคลที่มีความชำนาญในศิลปวิทยาการ ตามรายละเอียดในส่วนก่อนหน้า **สูตรตำรับตามคำขอรับสิทธิบัตรฉบับนี้ไม่มีขั้นการประดิษฐ์เหนือเอกสารทางศิลปวิทยาการก่อนหน้าหมายเลข 2-6** เอกสารทางศิลปวิทยาการก่อนหน้าเหล่านี้ยังกล่าวถึงภาชนะที่ถูกอ้างสิทธิ

ตัวอย่างเช่น เอกสารหมายเลข **6** (WO 2007092772) หน้า *26* กล่าวว่า:

"It is contemplated that sterile compositions comprising Fc variant proteins are placed into ***a container having a sterile access port****, for example, an intravenous solution bag or vial having an adapter that allows retrieval of the formulation, such as a stopper pierceable by a hypodermic injection needle"*

หน้าที่ *87,* บรรทัดที่ *34* กล่าวว่า *(...) "The parenteral preparation can be enclosed in ampules, disposable syringes and/or multiple dose vials made of glass or plastic."*

ความคงตัวยังได้ถูกทดสอบในขวดแก้วขนาดเล็ก (glass vials) ในตัวอย่างที่ *7,* หน้าที่ *115,* บรรทัดที่ *5* ว่า

"A formal stability protocol was initiated to monitor long-term stability at 2-8 0C, 23-27 0C and 38-42 0C in borosilicate glass vials. The wild type Medi2 antibody formulated at ~50 mg/mL in 10 mM histidine, pH 6,0 was the control formulation for these studies."

เอกสารหมายเลข 4 เปิดเผยสูตรตำรับแอนติบอดีความเข้มสูงที่มีความหนืดลดลงว่ามีความคงตัวและมีความขุ่นต่ำ สูตรตำรับประกอบด้วย ฮิสทิดีน, อาร์จินีน และโพลีซอร์เบต ในรายละเอียดการประดิษฐ์ผู้ขอรับสิทธิบัตรระบุว่า:

"[0264] In a specific embodiment, the present invention is directed to kits for a single dose-administration unit. Such kits comprise a container of an aqueous formulation of therapeutic protein or antibody, ***including both single or multi-chambered pre-filled syringes****. Exemplary pre-filled syringes are available from Vetter GmbH, (...)*เยอรมัน*."* (เอกสารหมายเลขที่ *4,* หน้าที่ *25)*

และอ้างสิทธิในภาชนะต่างๆ สำหรับสูตร:

"23. The article of manufacture of claim 22, wherein the container is a syringe.

24. The article of manufacture of claim 23, wherein the syringe is further contained within an injection device.

25. The article of manufacture of claim 24, wherein the injection device is an auto-injector"

ดังนั้น บุคคลผู้มีความชำนาญในศิลปวิทยาการด้วยการสอนจากเอกสารหมายเลข 4 และ 6 และสิ่งที่พิจารณาได้ว่าความรู้ทั่วไปในสาขาวิทยาการได้สอนเกี่ยวกับการรวมสูตรตำรับในภาชนะดังกล่าว ในแง่นี้การรวมลูกสูบเคลือบฟลูออโรคาร์บอนของหลอดฉีดยา (ข้อถือสิทธิที่ 30) และกระบอกฉีดยาที่ทังสเตนต่ำ (ข้อถือสิทธิที่ 31) เป็นที่ประจักษ์แก่บุคคลผู้มีความชำนาญในศิลปวิทยาการเมื่อใช้หลอดฉีดยาเป็นเส้นทางหนึ่งของการบริหารยา

ในมุมของศิลปวิทยาการก่อนหน้าและความรู้ทั่วไปสำหรับบุคคลผู้มีความชำนาญในศิลปวิทยาการ การรวมองค์ประกอบทางเภสัชกรรมดังกล่าวข้างต้นในภาชนะดังกล่าวเป็นที่ประจักษ์อยู่แล้ว

<u>จึงสรุปได้ว่า ข้อถือสิทธิที่ 27-31 ขาดขั้นการประดิษฐ์จากการเปิดเผยของเอกสารหมายเลข 1, 3, 4 และ 7</u>

3.3.2 ขาดความชัดเจน (ข้อถือสิทธิ 27-31)

กลุ่มของข้อถือสิทธิที่ 27-31 นี้ ถูกเขียนขึ้นในลักษณะที่ผู้ขอรับสิทธิบัตรอธิบายสูตรตำรับโดยลักษณะหนึ่ง ซึ่งในข้อถือสิทธินี้เกี่ยวข้องกับบรรจุภัณฑ์และภาชนะบรรจุ ซึ่งเป็นการเปิดเผยข้อมูลที่คลุมเครือและไม่ชัดเจน และไม่สามารถอธิบายวัตถุประสงค์ของการประดิษฐ์ได้

<u>จึงสรุปได้ว่า ข้อถือสิทธิ 27-31 ขาดความชัดเจน</u>

จากเหตุผลทั้งหมดที่กล่าวข้างต้นนี้ สรุปได้ว่าการประดิษฐ์นี้ไม่มีความใหม่ ไม่มีขั้นการประดิษฐ์ ขาดความชัดเจน ขาดการเปิดเผยที่เพียงพอ และจากข้อมูลการยื่นคำขอรับสิทธิบัตรนี้ ที่ตรงกับเลขที่คำขอระหว่างประเทศ PCT/US2011/020457 พบว่า **คำขอรับสิทธิบัตรที่ตรงกันนี้ในประเทศโคลัมเบีย เปรู บราซิล ได้ถูกปฏิเสธคำขอแล้วตามเอกสารหมายเลข 9 ดังนั้นคำขอนี้จึงไม่สมควรที่จะได้รับสิทธิบัตร**

จึงเรียนมาเพื่อเป็นข้อมูลประกอบสำหรับการพิจารณายกคำขอรับสิทธิบัตรดังกล่าวในประเทศไทย รวมถึงคำขอรับสิทธิบัตรในยาชนิดเดียวกันที่ยังไม่ได้ประกาศโฆษณา