คำอธิบายและเหตุผลที่คำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ 1201003397 ไม่สมควรได้รับสิทธิบัตร (เพิ่มเติม)

เอกสารอ้างอิงประกอบคำอธิบายฯ มีดังนี้

1. เอกสารหมายเลข 1 : US7582298B2
2. เอกสารหมายเลข 2 : US2003/190316A1
3. เอกสารหมายเลข 3 : US2003/113316A1
4. เอกสารหมายเลข 4 : US2004/0197324A1
5. เอกสารหมายเลข 5 : US20100285011
6. เอกสารหมายเลข 6: WO2007092772A2
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, หน้าที่ 291 – 331
9. เอกสารหมายเลข 9: status international phase WO2011085158
10. เอกสารหมายเลข 10: คู่มือการตรวจสอบคำขอรับสิทธิบัตรการประดิษฐ์และอนุสิทธิบัตร ฉบับปี พ.ศ. 2562 กรมทรัพย์สินทางปัญญา (หมวดที่ 1 ส่วนที่ 3 การตรวจสอบการประดิษฐ์ หน้า 48, 54 และ 55)

มูลนิธิเครือข่ายผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ ประเทศไทย ขอให้ข้อมูลเพิ่มเติมจากข้อมูลที่ส่งให้กรมทรัพย์สินทางปัญญาเมื่อวันที่ 29 เมษายน 2567 (เลขที่จดหมาย 018/2567) เพื่อให้เจ้าหน้าที่ผู้ตรวจใช้เป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาคำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ 1201003397 ทั้งนี้ เนื่องจากมูลนิธิฯ พบว่าผู้ยื่นคำขอรับสิทธิบัตรได้ขอแก้ไขข้อถือสิทธิ์จากคำขอรับสิทธิบัตรที่ได้ประกาศโฆษณาเมื่อวันที่ 15 ตุลาคม พ.ศ. 2556

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 และ

พระราชบัญญัติสิทธิบัตร (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 ในประเทศบราซิล คือ คำขอที่ BR112012016618 **<u>ซึ่งทั้งสองคำขอนี้ได้ถูกปฏิเสธคำขอรับสิทธิบัตรไปแล้ว</u>** (เอกสารหมายเลข 9) โดยประเด็นที่ผู้ตรวจสอบในประเทศดังกล่าวปฏิเสธคำขอรับสิทธิบัตรนั้น เป็นประเด็นเดียวกันกับที่จะกล่าวถึงต่อไปในเอกสารฉบับนี้

2. ในประเด็นของข้อถือสิทธิ ผู้ให้ข้อมูลประกอบการพิจารณาคำขอรับสิทธิบัตรพบว่า ข้อถือสิทธิของคำขอรับสิทธิบัตรนี้ตามประกาศโฆษณาเลขที่ 128159 เมื่อวันที่ 15/10/2556 มีทั้งหมด 33 ข้อ และพบว่าในภายหลังผู้ขอรับสิทธิบัตรได้มีการขอแก้ไขข้อถือสิทธิให้สอดคล้องกับข้อถือสิทธิของสิทธิบัตรสหรัฐอเมริกาเลขที่ US 10,072,086 B2 (ขอรับสิทธิบัตรสหรัฐอเมริกาเลขที่ 14/861,565) โดยมีข้อถือสิทธิ 26 ข้อ **ซึ่งข้อถือสิทธิใหม่นั้นมีรายละเอียดข้อถือสิทธิที่แตกต่างจากเดิม** นอกจากนี้ เมื่อตรวจสอบคำขอสหรัฐอเมริกาเลขที่ US 10,072,086 B2 ที่อ้างนี้ **ยังพบว่าเป็นคำขอรับสิทธิบัตรที่ประเทศสหรัฐอเมริกาคนละฉบับกันกับที่ได้อ้างไว้ในแบบพิมพ์คำขอ**

ข้อถือสิทธิที่ประกาศโฆษณาและข้อถือสิทธิที่ยื่นขอแก้ไขหลังประกาศโฆษณา มีรายละเอียดของข้อถือสิทธิตามตารางที่ 1 ดังต่อไปนี้

ตารางที่ 1: รายละเอียดข้อถือสิทธิ

ข้อถือสิทธิตอนประกาศโฆษณา จำนวน 33 ข้อ	ข้อถือสิทธิที่ขอแก้ไขหลังประกาศโฆษณา จำนวน 26 ข้อ
1) สูตรผสมทางเภสัชกรรมที่ประกอบรวมด้วย: (i) แอนติบอดีของมนุษย์ที่จับเกาะอย่างจำเพาะกับตัวรับอินเตอร์ลูดิน-6 ของมนุษย์ (hIL-6R); (ii) ฮิสทิดีน; และ (iii) คาร์โบไฮเดรต 2) สูตรผสมทางเภสัชกรรมของข้อถือสิทธิที่ 1, โดยที่คาร์โบไฮเดรตคือน้ำตาลที่เลือกได้จากกลุ่มที่ประกอบด้วยซูโครส, กลูโคส, แมนนิทอล, แลคโทสและทรีฮาโลส 3) สูตรผสมทางเภสัชกรรมของข้อถือสิทธิที่ 1, โดยที่คาร์โบไฮเครตคือซูโครส 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	1) สูตรผสมทางเภสัชกรรมที่มีเสถียรภาพที่ประกอบรวมด้วย: (i) แอนติบอดีของมนุษย์ที่จับเกาะอย่างจำเพาะกับตัวรับอินเตอร์ลูคิน-6 ของมนุษย์ (hIL-6R) โดยที่แอนติบอดีที่ความเข้นข้นจากประมาณ 25 มก./มล. ถึงประมาณ 200 มก./มล. และประกอบรวมด้วยบริเวณที่แปรผันได้ของสายโซ่หนักที่มีลำดับกรดอะมิโนของ SEQ ID NO:18 และบริเวณที่แปรผันได้ของสายโซ่เบาที่มีลำดับกรดอะมิโนของ SEQ ID NO:26; (ii) ฮิสทิดีนที่ความเข้มข้นจากประมาณ 10 มิลลิโมลาร์ ถึงประมาณ 25 มิลลิโมลาร์: (iii) อาร์จินีนที่ความเข้มข้นจากประมาณ 25 มิลลิโมลาร์ถึงประมาณ 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 เดือน ที่ 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

6) สูตรผสมทางเภสัชกรรมของข้อใดข้อหนึ่งของข้อถือสิทธิที่ 1-5, โดยที่แอนติบอดีของมนุษย์ดังกล่าวที่จับเกาะอย่างจำเพาะกับตัวรับอินเตอร์ลูคิน-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; (ii) ประมาณ 10 ถึง 25 mM ฮิสทิดีน:; (iii) ประมาณ 5 ถึง 10% ซูโครส; และ (iv) ประมาณ 0.1 ถึง 0.2% พอลิซอร์เบต 20 14) สูตรผสมทางเภสัชกรรมของข้อใดข้อหนึ่งของข้อถือสิทธิที่ 9-12, ที่ประกอบรวมด้วย:	7) สูตรผสมทางเภสัชกรรมของข้อถือสิทธิที่ 1, ที่ประกอบรวมด้วยจาก 50 มก./มล. ถึง 180 มก./มล. ของแอนติบอดีของมนุษย์ที่จับเกาะอย่างจำเพาะกับ 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, ดังที่กำหนดหาโดยไซส์เอ็กซ์คลูชันไฮเพอร์ฟอร์มานซ์ลิควิดโครมาโตกราฟี (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 15) สูตรผสมทางเภสัชกรรมของข้อถือสิทธิที่ 9, โดยที่สูตรผสมแสดงความหนืดที่น้อยกว่าประมาณ 9 cPoise

(i) ประมาณ 100 mg/mL ของแอนติบอดีของมนุษย์ที่จับเกาะอย่างจำเพาะกับ 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:

(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

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% ของรูปแบบรูปธรรมชาติของแอนติบอดีถูกนำกลับคืนหลังจากการเก็บรักษา 1 เดือน ที่ 45°ซ ดังที่กำหนดหาโดยไซส์เอ็กซ์คลูชันโครมาโตกราฟี

22) สูตรผสมทางเภสัชกรรมที่มีเสถียรภาพที่ประกอบรวมด้วย:

(i) ประมาณ 150 มก./มล. ของแอนติบอดีของมนุษย์ที่จับเกาะอย่างจำเพาะกับตัวรับอินเตอร์15 ลูคิน-6 ของมนุษย์ (hIL-

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, ดังที่หาได้โดยเพอร์ฟอร์มานซ์ลิควิดโกรมาโตกราฟีแบบกีดกันขนาด (SE-HPLC) 24) สูตรผสมทางเกสัชกรรมของข้อใดข้อหนึ่งของข้อถือสิทธิที่ 19-23, โดยที่สูตรผสมแสดงความหนืดที่น้อยกว่าประมาณ 15 cPoise 25) สูตรผสมทางเภสัชกรรมของข้อใดข้อหนึ่งของข้อถือสิทธิที่ 19-23, โดยที่สูตรผสมแสดงความหนืดที่น้อยกว่าประมาณ 12 cPoise 26) สูตรผสมทางเภสัชกรรมของข้อใดข้อหนึ่งของข้อถือสิทธิที่ 19-23, โดยที่สูตรผสมแสดงความหนืดที่น้อยกว่าประมาณ 9 cPoise 27) สูตรผสมทางเภสัชกรรมของข้อใดข้อหนึ่งของข้อถือสิทธิที่ 16-26 บรรจุในขวดแก้ว 28) สูตรผสมทางเภสัชกรรมของข้อใดข้อหนึ่งของข้อถือสิทธิที่ 16-26 บรรจุในกระบอกฉีดยา 29) สูตรผสมทางเภสัชกรรมของข้อใดข้อหนึ่งของข้อถือสิทธิที่ 16-26 บรรจุในไมโครอินฟิวเซอร์	6R) โดยที่แอนติบอดีดังกล่าวประกอบรวมด้วยคู่ลำดับกรดอะมิโนบริเวณที่แปรผันได้ของสายโซ่หนักและสายโซ่เบา (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 (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 ไซส์เอ็กซ์คลูชัน ไฮเพอร์ฟอร์มานซ์ลิควิดโครมาโตกราฟี (SE-HPLC)

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; (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	26) องค์ประกอบทางเภสัชกรรมของข้อถือสิทธิที่ 1, โดยที่พอลิซอร์เบต คือ พอลิซอร์เบต 20

จากสาระสำคัญของข้อถือสิทธิใหม่ที่มีความแตกต่างจากข้อถือสิทธิที่มีการประกาศโฆษณาไปแล้ว จึงเป็นการแก้ไขเปลี่ยนแปลงและเพิ่มเติมสาระสำคัญของการประดิษฐ์ ซึ่งขัดต่อมาตรา 20 แห่งพระราชบัญญัติสิทธิบัตร พ.ศ. 2522 และฉบับแก้ไขเพิ่มเติม ไม่สมควรได้รับการพิจารณาในขั้นตอนถัดไปของกรมทรัพย์สินทางปัญญา และไม่สมควรได้รับสิทธิบัตร (ซึ่งได้เสนอรายละเอียดอีกครั้งในข้อ 3.5 ของหนังสือฉบับนี้)

3. ผู้ให้ข้อมูลขอให้ข้อมูลประกอบการพิจารณายกคำขอรับสิทธิบัตรฉบับนี้ ตามข้อถือสิทธิที่ได้มีการแก้ไขหลังประกาศโฆษณาซึ่งมีข้อถือสิทธิเหลือ 26 ข้อ ซึ่งเป็นการขอถือสิทธิในองค์ประกอบทางเภสัชกรรมที่ประกอบด้วย แอนตี้-hIL-6R แอนติบอดี (ตัวรับไซโตไคน์ของมนุษย์ที่จับ IL-6 อย่างจำเพาะเจาะจง) ที่กำหนดโดยลำดับกรดอะมิโนต่อไปนี้: บริเวณแปรผันได้สายโซ่หนักที่มีลำดับกรดอะมิโน SEQ ID NO:18 และบริเวณแปรผันได้

สายโซ่เบาที่มีลำดับกรดอะมิโน SEQ ID NO:26 สูตรตำรับประกอบด้วย ฮิสทิดีน, ซูโครส, อาร์จินีน และโพลีซอร์เบต โดยมีเหตุผลขอให้ยกคำขอรับสิทธิบัตรนี้ ดังรายละเอียดต่อไปนี้

3.1. สูตรตำรับที่ได้อ้างสิทธิไว้ในคำขอรับสิทธิบัตรฉบับนี้ประกอบด้วย แอนติบอดีที่เฉพาะเจาะจง (Sarilumab) ที่ได้มีการเปิดเผยไว้เรียบร้อยแล้วก่อนหน้าคำขอรับสิทธิบัตรฉบับนี้ในเอกสารหมายเลข 1 (US7582298B2) ซึ่งเอกสารหมายเลข 1 เปิดเผยแอนติบอดีของมนุษย์ที่จับกับ hIL-6R, โดยเฉพาะ "VQ8F11-21", ที่ประกอบด้วยคู่ของลำดับกรดอะมิโน HCVR/LCVR ที่มี SEQ ID NOs: 19/27 SEQ ID NOs: 19/27 จากเอกสารหมายเลข 1 ซึ่งมีความเหมือนกับ SEQ ID NOs: 18/26 ของคำขอรับสิทธิบัตรฉบับนี้ และที่สำคัญคือเอกสารหมายเลข 1 ยังเปิดเผยองค์ประกอบทางเภสัชกรรมที่ประกอบด้วย แอนติบอดี และตัวพาที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรม (ข้อถือสิทธิที่ 2 และ 6, เอกสารหมายเลข 1) โดยเอกสารหมายเลข 1 ระบุไว้ว่า:

"The administration of therapeutic entities in accordance with the invention will be administered with suitable carriers, excipients, 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 แอนติบอดี ของมนุษย์ เช่นเดียวกันนั้นได้ถูกเปิดเผยไว้แล้วในเอกสารหมายเลข 1

สรุปได้ว่า ตามที่เอกสารหมายเลข 1 ได้เปิดเผยองค์ประกอบทางเภสัชกรรมที่ประกอบด้วย Sarilumab และตัวพาที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมไว้แล้ว **เป็นผลให้สูตรตำรับตามคำขอรับสิทธิบัตรฉบับนี้ขาดความใหม่ ดังนั้น ข้อถือสิทธิที่ 1-26 จึงขาดความใหม่ ไม่สมควรได้รับสิทธิบัตร**

3.2 ขาดขั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น โดยมีรายละเอียด จำแนกเป็นข้อๆ ดังนี้

3.2.1. ข้อถือสิทธิในองค์ประกอบข้อที่ 1-9, 21-23, 26

ข้อถือสิทธิที่ 1 สูตรผสมทางเภสัชกรรมที่มีเสถียรภาพที่ประกอบรวมด้วย:

(i) แอนติบอดีของมนุษย์ที่จับเกาะอย่างจำเพาะกับตัวรับอินเตอร์ลูคิน-6 ของมนุษย์ (hIL-6R) โดยที่แอนติบอดีที่ความเข้นข้นจากประมาณ 25 มก./มล. ถึงประมาณ 200 มก./มล. และประกอบรวมด้วยบริเวณที่แปรผันได้ของสายโซ่หนักที่มีลำดับกรดอะมิโนของ SEQ 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) พอลิซอร์เบตในปริมาณจากประมาณ 0.14 ถึงประมาณ 0.2% โดยน้ำหนักต่อปริมาตร โดยที่สูตรผสมมี pH ประมาณ 5.8 ถึงประมาณ 6.0 หรือประมาณ 6.2 และอย่างน้อย 90% ของรูปแบบรูปธรรมชาติของแอนติบอดีถูกนำกลับคืนหลังจากการเก็บรักษา 1 เดือน ที่ 45 องศาเซลเซียส ดังที่กำหนดหาโดยไซส์เอ็กซ์คลูชันโครมาโตกราฟี

ข้อถือสิทธิรองมีความเฉพาะเจาะจงมากขึ้นเกี่ยวกับส่วนประกอบและความเข้มข้นขององค์ประกอบ: ประกอบด้วย ฮิสทิดีน 21 mM, อาร์จินีน 45 mM, ซูโครส 5% w/v, โพลีซอร์เบต 0,2% w/v (ข้อถือสิทธิ 2-5); แอนติบอดี 50 มก./มล. ถึง 180 มก./มล.,หรือ 175 มก./มล. (ข้อถือสิทธิ 7-9); ที่ซึ่งพีเอชคือ 6 (ข้อถือสิทธิที่ 6); และโพลีซอร์เบต คือ โพลีซอร์เบต 20 (ข้อถือสิทธิ 26)

ข้อถือสิทธิหลักที่ 21-23 กล่าวถึงองค์ประกอบที่เหมือนกันกับข้อถือสิทธิ 1 ที่แสดงค่าเฉพาะสำหรับความเข้มข้นของแอนติบอดีสำหรับตัวอย่าง (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2: สูตรตำรับที่อ้างสิทธิใน ข้อถือสิทธิหลักที่ 1, 21-23 ของคำขอรับสิทธิบัตรนี้

องค์ประกอบ	ข้อถือสิทธิที 1	ข้อถือสิทธิที 21	ข้อถือสิทธิที 22	ข้อถือสิทธิที 23
Sarilumab	25-200 mg/ml	25-200 mg/ml	150 mg/ml	175 mg/ml
ฮิสทิดีน	10-25 mM	21, 22, 23, 24 or 25 mM	21 mM	21 mM
อาร์จินีน	25-50 mM	45 or 50 mM	45 mM	45 mM
ซูโครส	5-10% w/v	3%, 4% or 5% w/v	5 % w/v	5 % w/v
โพลีซอร์เบต	0.1-0.2 % w/v	0.18%, 0.19% or 0.2% w/v โพลีซอร์เบต 20	0.2% โพลีซอร์เบต 20	0.2% โพลีซอร์เบต 20
พีเอช	5.8, 6 หรือ 6.2	6	6	6
การคืนสู่สภาพเดิม	90% ของรูปแบบเดิมของแอนติบอดีจะคืนสู่สภาพเดิมหลังจาก 1 เดือน ของการเก็บรักษาที่อุณหภูมิ 45° C	90% ของรูปแบบเดิมของแอนติบอดีจะคืนสู่สภาพเดิมหลังจาก 1 เดือน ของการเก็บรักษาที่อุณหภูมิ 45° C	90% ของรูปแบบเดิมของแอนติบอดีจะคืนสู่สภาพเดิมหลังจาก 1 เดือน ของการเก็บรักษาที่อุณหภูมิ 45° C	90% ของรูปแบบเดิมของ แอนติบอดีจะคืนสู่สภาพเดิมหลังจาก 1 เดือน ของการเก็บรักษาที่อุณหภูมิ 45° C

คำขอรับสิทธิบัตรฉบับนี้อธิบายว่า “คงตัว” หมายความว่า แอบติบอดีภายในสูตรตำรับทางเภสัชกรรมคงไว้ซึ่งระดับของโครงสร้าง และ/หรือ หน้าที่ และ/หรือ ฤทธิ์ทางชีวภาพ ที่เป็นที่ยอมรับได้ ภายหลังจากเก็บรักษาตามระยะเวลาที่กำหนด (ย่อหน้าที่ 0055, คอลัมน์ที่ 11,US10,072,086); และความคงตัวสามารถวัดค่าได้โดยการกำหนดเปอร์เซ็นต์ของแอนติบอดีดั้งเดิมยังคงอยู่ในสูตรตำรับหลังจากการเก็บรักษาตามระยะเวลาที่กำหนดที่อุณหภูมิที่กำหนด; โดยโครมาโทกราฟีแบบแยกขนาด เป็นต้น (ย่อหน้าที่ 0056, คอลัมน์ที่ 11, US10,072,086)

ทั้งนี้พบว่า องค์ประกอบทางเภสัชกรรมของ Sarilumab ได้ถูกเปิดเผยแล้วในเอกสารหมายเลข 1 (US7582298B2) ที่ประกอบด้วยตัวพาที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรม (ข้อถือสิทธิที่ 2 และ 6, เอกสารหมายเลข 1)

สารช่วยทางเภสัชกรรมและสูตรตำรับที่มีความคงตัวที่ประกอบด้วยแอนติบอดีความเข้มข้นสูงได้ถูกเปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 2-8 เอกสารหมายเลข 2 (US2003/190316A1) เปิดเผยวิธีการสำหรับการทำให้สิ่งเตรียมของแอนติบอดีมีความคงตัวตลอดจนสิ่งเตรียมที่มีความคงตัวที่ประกอบด้วย วิธีการเกี่ยวข้องกับการรวมแอนติบอดีเข้าในกลีเซอรีนบัฟเฟอร์ และ/หรือ ฮิสทิดีนบัฟเฟอร์ ที่ซึ่งแอนติบอดี คือ แอนตี้-IL-6R แอนติบอดี; และการรวมกลีเซอรีน และ/หรือ ซูโครส เข้าเป็นสารไอโซโทนิค สิ่งเตรียมอาจประกอบเพิ่มเติมด้วยสารไอโซโทนิคอื่นๆ ยกตัวอย่างเช่น น้ำตาล เช่น แมนนิทอล, ซอร์บิทอล, กลูโคส เป็นต้น (ย่อหน้าที่ 0090, หน้าที่ 4); และสารลดแรงตึงผิว ยกตัวอย่างเช่น polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters เช่น โพลีออกซีเอทิลีน ซอร์บิแทน โมโนลอเลต และโพลีออกซีเอทิลีน ซอร์บิแทน โมโนโอลีเอต (ย่อหน้าที่ 0091, 0092, หน้าที่ 5, เอกสารหมายเลข 2) เอกสารหมายเลข 2 มีจุดมุ่งหมายเพื่อแก้ปัญหาความต้องการสิ่งเตรียมที่ประกอบด้วยแอนติบอดีที่มีความคงตัวหลังจากการเก็บไว้เป็นเวลานาน; และวิธีการสำหรับการยับยั้งการก่อตัวของตะกอนที่ไม่ละลายในสารละลายโปรตีน (ย่อหน้าที่ 0010, 0011 หน้าที่ 1, เอกสารหมายเลข 2)

เอกสารหมายเลข 2 แสดงให้เห็นว่าการรวมตัวสามารถลดลง และผลการรักษาเสถียรภาพสามารถถูกทำให้เพิ่มขึ้นโดยการปรับพีเอชด้วยกรดอะมิโนพื้นฐาน หรืออนุพันธ์ของกรดอะมิโนพื้นฐานหรือเกลือของมัน

ดังนั้น เอกสารหมายเลข 2 เปิดเผยสูตรตำรับที่ประกอบด้วย:

- แอนตี้-IL-6R แอนติบอดี 1-120 mg/mL (ตัวอย่างกล่าวถึง ฮิวมาไนซ์แอนติบอดี “hPM-1”)
- ฮิสทิดีน 5-200 mM
- ซูโครส 0.05-1 M
- สารลดแรงตึงผิวชนิดไม่มีประจุ อย่างเลือกได้

เอกสารหมายเลข 5 (US20100285011) เกี่ยวข้องกับสูตรตำรับของเหลวที่คงตัวที่ประกอบด้วยแอนตี้-hIL-6R แอนติบอดี ความเข้มข้นสูง ตามเอกสารหมายเลข 5 นั้นได้แสดงวัตถุประสงค์ของการประดิษฐ์คือเพื่อให้มีสูตรตำรับของเหลวที่ประกอบด้วยแอนติบอดีความเข้มข้นสูง ที่ซึ่งการเกิดไดเมอร์ไรเซชั่นและการเกิดดีอะมิเนชั่นในระหว่างการเก็บเป็นเวลานานได้ถูกยับยั้ง และซึ่งสูตรตำรับที่ความคงตัวและเหมาะสำหรับการบริหารเข้าสู่ใต้ผิวหนัง เอกสารหมายเลข 5 ได้อ้างสิทธิว่า:

“8. A stable liquid formulation containing an anti-IL-6 receptor antibody, characterized by comprising either arginine or methionine.

9. The formulation according to any of the preceding claims wherein the antibody is a humanized antibody or human antibody."

ความเข้มข้นของแอนติบอดีในสูตรตำรับคือ โดยเฉพาะ ตั้งแต่ 50 ถึง 300 mg/mL, โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ตั้งแต่ 150 ถึง 200 mg/mL (ย่อหน้าที่ 0042, หน้าที่ 2; ข้อถือสิทธิที่ 5-7) จากเอกสารหมายเลข 5 สรุปได้ว่า การเติมอาร์จินีนเป็นสารเพิ่มความคงตัวส่งผลให้สูตรตำรับแอนติบอดีที่มีความคงตัวที่ซึ่งไดเมอไรเซชั่นจะลดลงและป้องกันการเกิดดีอะมิเดชั่น และผลการเสริมฤทธิ์กันสังเกตได้โดยการเติมเมไทอนีนลงไปในสูตรตำรับ (ย่อหน้าที่ 0060, หน้าที่ 4) สูตรตำรับที่ได้เปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 5 ประกอบด้วย (ย่อหน้าที่ 0069, หน้าที่ 5):

"A) anti-IL-6 receptor antibody;

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" (ย่อหน้าที่ 0063, หน้าที่ 4).

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

ในทำนองเดียวกัน สูตรตำรับที่คงตัวไม่ได้แสดงการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเก็บไว้ที่อุณหภูมิของเครื่อง ทำความเย็น (2 ถึง 8°C) เป็นเวลาอย่างน้อย 12 เดือน โดยเฉพาะอย่างยิ่ง เป็นเวลา 2 ปี, และโดยเฉพาะอย่างยิ่งกว่าเป็นเวลา 3 ปี; หรือเมื่อเก็บรักษาไว้ที่อุณหภูมิห้อง (22 ถึง 28° C) เป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือน, โดยเฉพาะ 6 เดือน และโดยเฉพาะอย่างยิ่ง 1 ปี (ย่อหน้าที่ 0064, หน้าที่ 4)

โดยสรุป เอกสารหมายเลข 5 เปิดเผยสูตรตำรับที่ประกอบด้วย:

- แอนตี้-IL-6R แอนติบอดี 50-300 mg/mL (ฮิวแมน หรือ ฮิวมาไนซ์; ตัวอย่างกล่าวถึง ฮิวมาไนซ์แอนติบอดี "MRA" ที่ความเข้มข้น 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: โพลีซอร์เบต 80 0.5%)

ดังนั้น เอกสารหมายเลข 2 และเอกสารหมายเลข 5 ได้เปิดเผยการใช้ของฮิสทิดีนบัฟเฟอร์, ซูโครส, อาร์จินีน และสารลดแรงตึงผิวชนิดไม่มีประจุ ในสูตรตำรับที่มีความคงตัวของแอนตี้-hIL-6R แอนติบอดี ความเข้มข้นสูง ไว้แล้ว

เอกสารหมายเลข 3 (US2003/113316A1) เปิดเผยสูตรตำรับผงระเหยแห้งแบบเยือกแข็งที่มีความคงตัวถูกเตรียมขึ้นโดยการทำแห้งแบบเยือกแข็งสูตรตำรับของเหลวที่ประกอบด้วย: ประมาณ ฮิสทิดีนบัฟเฟอร์ที่มีพีเอชตั้งแต่ 5.5 ถึง ประมาณ 6.5 ปริมาณ 5-25 mM, โพลีซอร์เบต ประมาณ 0.005%-0.03% ซูโครสประมาณ 100-300 mM และ IgG แอนติบอดี มากกว่า 50 mg/mL (ข้อถือสิทธิ 1), ในการรวมกับซีรีนและแมนนิทอลอย่างเลือกได้ (ข้อถือสิทธิ 4) แอนติบอดีมุ่งเป้าไปที่แอนติเจนที่สนใจ (ย่อหน้าที่ 0048) และแอนติเจนเป็นโพลีเปปไทด์ มันอาจเป็นทรานส์เมมเบรนโมเลกุล (เช่น รีเซฟเตอร์) หรือลิแกนด์ เช่น โกรทแฟคเตอร์ แอนติเจนที่เป็นตัวอย่างประกอบด้วย อินเตอร์ลิวคิน (ILs), ยกตัวอย่างเช่น IL-1 ถึง IL-10; ตัวรับอินเตอร์ลิวคิน IL-1 ถึง IL-10 (ย่อหน้าที่ 0049)

ตามเอกสารหมายเลข 3 มีความต้องการสูตรตำรับยาเตรียมแอนติบอดีไลโอฟิไลซ์ความเข้มข้นสูงที่มีความคงตัว สำหรับการบริหารยาให้แก่มนุษย์ที่เหมาะสมสำหรับการบริหารทางหลอดเลือด (ย่อหน้าที่ 0011) สูตรตำรับเปิดเผยการรักษาไว้ซึ่งความคงตัวของ IgG แอนติบอดี และป้องกันการก่อตัวของตะกอน /อนุภาคในผลผลิตสุดท้าย สูตรตำรับมีความเหมาะสมสำหรับการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (ข้อถือสิทธิที่ 9) และมีความคงตัวที่อุณหภูมิ 22-28 ºC เป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือน และที่อุณหภูมิ 2-8 ºC เป็นเวลาอย่างน้อย 1 ปี (ข้อถือสิทธิที่ 7, 8) ความคงตัวของสูตรตำรับที่ได้สร้างขึ้นใหม่นั้นถูกวัดค่าโดยวิธี size exclusion chromatography ที่อุณหภูมิ 5ºC, 25 ºC และ 40 ºC เป็นเวลา 3 เดือน, และอย่างน้อย 96 % ของปริมาณโมโนเมอร์ได้รับการสังเกตุ (รูปที่ 9, ย่อหน้าที่ 0117, เอกสารหมายเลข 3)

ตัวอย่างในเอกสารหมายเลข 3 อธิบายการคัดเลือกสารช่วยทางเภสัชกรรมและผลที่ได้ สำหรับสูตรตำรับที่ประกอบด้วย แอนตี้-IL-2 แอนติบอดี (10 หรือ 50 mg/mL) จากข้อมูลนี้ สรุปได้ว่าซูโครสมีผลในการรักษาความคงตัวที่แข็งแรง (ย่อหน้าที่ 104) ในเอกสารหมายเลข 3 มีการศึกษาความคงตัวแบบระยะยาว (long-term stability studies) ดำเนินการด้วยสูตรตำรับที่ประกอบด้วย แอนตี้-IL-2 แอนติบอดี 50 หรือ 80 mg/mL; ฮิสทิดีนพีเอช 6.0 10 หรือ 20 mM, 0.015% หรือ 0.025% โพลีซอร์เบต 80, และซูโครส 4 หรือ 6.5 % (117 mM, 190 mM)

ดังนั้นเอกสารหมายเลข 3 เปิดเผยสูตรตำรับที่คงตัวที่ประกอบด้วย:

- IgG แอนติบอดี มากกว่า 50 mg/mL (ตัวอย่างกล่าวถึง แอนตี้-IL-2 แอนติบอดี)
- ฮิสทิดีน 5-25 mM, pH 5.5-6.5 (10 หรือ 20 mM, pH 6)
- ซูโครส 100-300 mM (4 หรือ 6,5 %)
- โพลีซอร์เบต 80 0.005%-0.03% (0.015 หรือ 0.025 %)

เอกสารหมายเลข 4 (US2004/0197324A1) เปิดเผยสูตรตำรับของเหลวของแอนติบอดีความเข้มข้นสูง (ยกตัวอย่างเช่น โปรตีน ≥100 mg/mL), และกล่าวถึงโดยเฉพาะอาร์จินีนที่เหมาะสมเป็นอย่างยิ่งสำหรับสูตรตำรับโปรตีนหรือแอนติบอดีที่เป็นของเหลวความเข้มข้นสูง (ย่อหน้าที่ 0008) เอกสารหมายเลข 4 อ้างสิทธิสูตรตำรับของเหลวความขุ่นต่ำที่คงตัวที่ประกอบด้วย (a) โปรตีนหรือแอนติบอดีในปริมาณ 100 ถึง 260 mg/mL, (b) อาร์จินีน-HCl ในปริมาณ 50 ถึง 200 mM, (c) ฮิสทิดีนในปริมาณ 10 ถึง 100 mM, (d) โพลีซอร์เบต ในปริมาณ 0.01 ถึง 0.1%, ที่ซึ่งสูตรตำรับมีพีเอชอยู่ในช่วงตั้งแต่ 5.5 ถึง 7.0, ความหนืดจลนศาสตร์ประมาณ 50 cs หรือน้อยกว่า และออสโมลาริตี้อยู่ในช่วงตั้งแต่ 200 mOsm/kg ถึง 450 mOsm/kg (ข้อถือสิทธิ 1); โดยเฉพาะอย่างยิ่ง "สูตรตำรับของเหลวความขุ่นต่ำที่คงตัว ที่ประกอบด้วย (a) แอนตี้-IgE แอนติบอดี ในปริมาณประมาณ 150 mg/ml, (b) อาร์จินีน-HCl ในปริมาณ 200 mM, c) ฮิสทิดีนในปริมาณ 20 mM, (d) โพลีซอร์เบต ในปริมาณ 0.02%, ที่สูตรตำรับยังมีค่าพีเอช 6.0" (ข้อถือสิทธิที่ 20) ในย่อหน้าที่ 0288 ตัวอย่างที่ 8 ผู้ขอรับสิทธิบัตรอธิบายว่า: "การใช้อาร์จินีน-HCl เป็นสารช่วยทางเภสัชกรรมช่วยให้ตั้งสูตรตำรับ E25 ได้จนถึงมากกว่า 200 mg/mL โดยปราศจากการก่อตัวของเจลหรือตะกอน"

ดังนั้น เอกสารหมายเลข 4 เปิดเผยสูตรตำรับที่ประกอบด้วย:

- แอนติบอดี 100-260 mg/mL (ตัวอย่างกล่าวำถึนง IgE แอนติบอดี)
- ฮิสทิดีน 10-100 mM, pH 5.5-7.0 (20 mM พีเอช 6)
- อาร์จินีน 50-200 mM (200 mM)
- โพลีซอร์เบตในปริมาณ 0.01 ถึง 0.1% (โพลีซอร์เบต 20 0,02%)

เอกสารหมายเลข 6 (WO2007092772) เปิดเผยสูตรตำรับที่ปรับปรุงความคงตัวของโปรตีนโดยเฉพาะโปรตีนที่ประกอบด้วยบริเวณ Fc ที่แปรผัน (ยกตัวอย่างเช่น แอนติบอดี หรือ Fc ฟิวชั่น โปรตีน), แต่เป็นที่มุ่งหมายว่าสูตรผสมสามารถนำมาใช้เพื่อเพิ่มความคงตัวของโปรตีนจำนวนมากที่มีแนวโน้มที่จะรวมตัวกันอย่างรวดเร็ว (หน้าที่ 4, เอกสารหมายเลข 6) เอกสารหมายเลข 6 อ้างสิทธิสูตรตำรับที่ประกอบด้วย Fc แวเรียนท์โปรตีน (ยกตัวอย่างเช่น แอนติบอดี) สารบัฟเฟอร์ที่ 1-100 mM, คาร์โบไฮเดรทที่ 1-20%; กรดอะมิโนประจุบวกที่ 1-400 mM; และโพลีซอร์เบตที่ 0.001-0.1 % (ข้อถือสิทธิที่ 1); ที่ซึ่งสารบัฟเฟอร์ คือ ฮิสทิดีน (ข้อถือสิทธิที่ 6), คาร์โบไฮเดรท คือ ตรีฮาโลส, ซูโครส, แมนนิทอล, มอลโตส, ออร์แรฟฟิโนส (ข้อถือสิทธิที่ 7) และกรดอะมิโนประจุบวก (cationic amino acid) คือ อาร์จินีน (ข้อถือสิทธิที่ 8) โดยสำคัญ เอกสารหมายเลข 6 จึงอธิบายผลรวมของซูโครสและอาร์จินีนในการลดการสูญเสียความบริสุทธิ์:

"the combination of 5% sucrose (10 mM histidine buffer, pH 6.0) and 200 mM L-arginine was even more effective than each component independently, reducing the percent loss in purity to just 1.5%" (ย่อหน้าที่ 0346, หน้าที่ 109, รูปที่ 9)

ดังนั้น เอกสารหมายเลข 6 เปิดเผยสูตรตำรับที่ประกอบด้วย:

- แอนติบอดี (Fc แวเรียนท์ โปรตีน)
- ฮิสทิดีน 1-100 mM, (ตัวอย่าง: 10 mM, pH 6.0)
- คาร์โบไฮเดรท 1-20% (ตัวอย่าง: ซูโครส 5%)
- อาร์จินีน 1-400 mM (ตัวอย่าง 200 mM)
- โพลีซอร์เบต 80 0.001%-0.1% (ตัวอย่าง โพลีซอร์เบต 80 0.025%)

สูตรตำรับแอนติบอดีความเข้มข้นสูงที่มีความคงตัวได้รับการเปิดเผยเรียบร้อยแล้วในศิลปวิทยาการก่อนหน้า โดยเฉพาะอย่างยิ่ง สูตรตำรับที่ประกอบด้วย ฮิสทิดีน, ซูโครส และ**โพลีซอร์เบตได้ถูกเปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 3** และโดยเฉพาะอย่างยิ่ง แอนตี้-IL-6R แอนติบอดี ในเอกสารหมายเลข 2; ในขณะที่สูตรตำรับที่ประกอบด้วย ฮิสทิดีน, อาร์จินีน และโพลีซอร์เบต ถูกเปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 4 และโดยเฉพาะอย่างยิ่ง แอนตี้-IL-6R แอนติบอดี ในเอกสารหมายเลข 5 เอกสารหมายเลข 6 เปิดเผยผลเสริมฤทธิ์กันของอาร์จินีนและซูโครสต่อความคงตัวของสูตรตำรับแอนติบอดีความเข้มข้นสูง ดังนั้น **ด้วยการสอนของเอกสารหมายเลข 2-6 มันเป็นที่ประจักษ์แก่บุคคลผู้มีความชำนาญในศิลปวิทยาการที่จะพัฒนาสูตรตำรับที่คงตัวสำหรับ Sarilumab, ถูกเปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 1 ที่ประกอบด้วย ฮิสทิดีน, ซูโครส, อาร์จินีน และโพลีซอร์เบต**

ข้อถือสิทธิที่ 22 และ 23 กล่าวถึง สูตรเฉพาะที่ประกอบด้วย: 150 หรือ 175 mg/mL ของแอนติบอดีของ SEQ ID 18/26 (Sarilumab); ฮิสทิดีน 21 mM; ซูโครส 5 %; โพลีซอร์เบต 20 0.2 % และอาร์จินีน 45 mM ตารางที่ 3 แสดงการเปรียบเทียบระหว่างสูตรตำรับที่เปิดเผยไว้ในศิลปวิทยาการก่อนหน้าและสิ่งที่อ้างสิทธิในคำขอรับสิทธิบัตรฉบับนี้ (ข้อถือสิทธิที่ 22 และ 33)

ตารางที่ 3: การเปรียบเทียบส่วนประกอบของสูตรตำรับและความเข้มข้นของส่วนประกอบกับศิลปวิทยาการก่อนหน้า ในข้อความในวงเล็บนั้น ความเข้มข้นที่แคบลงได้ถูกอ้างสิทธิหรือถูกแสดงเป็นตัวอย่างดังแสดงไว้

	ข้อถือสิทธิที่ 22 และ 23	**เอกสารหมายเลข 2**	**เอกสารหมายเลข 3**	**เอกสารหมายเลข 4**	**เอกสารหมายเลข 5**	**เอกสารหมายเลข 6**
แอนติบอดี	150 mg/mL 175 mg/mL	1-120 mg/mL	มากกว่า 50 mg/mL	100-260 mg/mL (150 mg/ml)	50-300 mg/mL	20-100 mg/mL
ฮิสทิดีน	21 mM	5-200 mM	5-25 mM	10-100 mM (20 mM)	5-25 mM (20 mM)	1-100 mM (10 mM)
ซูโครส	5 %	1.7-34 %	3.4-10 %	-	-	1-20 % (5 %)
สารลดแรงตึงผิว	โพลีซอร์เบต 20 0.2 %	อย่างเลือกได้	โพลีซอร์เบต 80 0.005-0.03%	โพลีซอร์เบต 0.01-0.1 % (โพลีซอร์เบต 20 0,02 %)	โพลีซอร์เบต 80 0.5 %	โพลีซอร์เบต 80 0.001- 0.1% (0.025 %)
อาร์จินีน	45 mM	-	-	50-200 mM (200 mM)	50-1500 mM (50-300 mM)	1-400 mM
พีเอช	6	5-7.5	5.5-6.5	5.5-7 (พีเอช 6)	4-8 (พีเอช 6)	5.5-8 (พีเอช 6)

ตามที่แสดงไว้ในตารางที่ 3, **สารช่วยทางเภสัชกรรมทั้งหมดและความเข้มข้นที่อ้างสิทธิในคำขอรับสิทธิบัตรฉบับนี้ได้เปิดเผยไว้ก่อนแล้วในสูตรตำรับของศิลปวิทยาการก่อนหน้า**; เอกสารหมายเลข 2 และ 5 ได้กล่าวถึงโดยเฉพาะ แอนตี้-hIL-6R แอนติบอดี และเอกสารหมายเลข 6 ได้กล่าวถึงสูตรตำรับที่ประกอบด้วยสารช่วยทางเภสัชกรรมเหมือนกันทั้งหมด: ฮิสทิดีน, ซูโครส, อาร์จินีน และสารลดแรงตึงผิว (โพลีซอร์เบต 80 แทน โพลีซอร์เบต 20)

ตามคำขอรับสิทธิบัตรนี้ มีความต้องการสำหรับสูตรตำรับใหม่ที่ประกอบด้วย แอนตี้-hIL-6R แอนติบอดี ซึ่งมีความคงตัวเพียงพอและยังเหมาะสมสำหรับการบริหารให้แก่ผู้ป่วย ตามที่ได้กล่าวไปแล้ว ซึ่งมันได้รับการเปิดเผยเรียบร้อยแล้วในเอกสารหมายเลข 2-6 สูตรตำรับแอนติบอดีที่คงตัว (ที่ประกอบด้วย แอนตี้-IL-6R แอนติบอดี) เหมาะสมสำหรับการบริหารยา

ยิ่งไปกว่านั้น วิธีการและสารช่วยทางเภสัชกรรมเพื่อปรับปรุงความคงตัวของสูตรตำรับแอนติบอดีขึ้นกับความรู้ทั่วไปแก่บุคคลผู้มีความชำนาญในศิลปวิทยาการ ยกตัวอย่างเช่น เอกสารหมายเลข 7 (Wang และคณะ 2007) กล่าวว่า แอนติบอดีแสดงความไม่คงตัวทางกายภาพและทางเคมี (ประกอบด้วย การสูญเสียสภาพ (denaturation), การตกตะกอน (aggregation), การดูดซับพื้นผิว, ดีอะมิเดชั่น (deamidation), ออกซิเดชั่น, ไอโซ

เมอไรเซชั่น, การแตกกระจาย (fragmentation) เป็นต้น) และการใช้สารช่วยทางเภสัชกรรมของสูตรตำรับเพื่อคงไว้ซึ่งแนวทางที่สำคัญและสะดวกในการรักษาความคงตัวของแอนติบอดีในสารละลาย และลดการรวมตัวของแอนติบอดี ความหลากหลายของสารช่วยทางเภสัชกรรมของสูตรตำรับได้รับการแสดงให้เห็นการรักษาความคงตัวของแอนติบอดีภายใต้สภาวะการดำเนินการที่แตกต่างกันและอยู่ระหว่างการเก็บรักษา ที่ประกอบด้วย น้ำตาล, โพลีออล, กรดอะมิโน, สารลดแรงตึงผิว และโพลีเมอร์ (หน้าที่ 16-17, เอกสารหมายเลข 7)

เอกสารหมายเลข 8 (Gokarn และคณะ 2006) จัดให้มีการตรวจสอบที่ครอบคลุมของสูตรตำรับของโปรตีนที่ชนิดผงแห้งแบบเยือกแข็งและของเหลว และสารช่วยทางเภสัชกรรม และระบุว่าบทบาทของสารช่วยทางเภสัชกรรมของสูตรตำรับคือเพื่อให้มีความคงตัวต่อความเครียดจากการผลิต การขนส่ง และเก็บรักษาตลอดจนเพื่อลดความหนืดของสูตรตำรับโปรตีนความเข้มข้นสูง (หน้าที่ 295, เอกสารหมายเลข 8) มันกล่าวถึงโดยเฉพาะผลของฮิสทิดีนที่เป็นสารเพิ่มความคงตัวและลดความหนืดต่อสูตรตำรับแอนติบอดีความเข้มเข้มสูง (หน้าที่ 299) เอกสารหมายเลข 8 ยังกล่าวถึงการใช้โพลีออล (รวมถึงน้ำตาล เช่น แมนนิทอล, ซูโครส และซอร์บิทอล และโพลีไฮดริคแอลกอฮอล์อื่นๆ) เป็นสารช่วยเพิ่มความคงตัว และ/หรือ สารปรับสภาพตึงตัว ในทั้งสูตรตำรับของโปรตีนที่ให้ทางหลอดเลือดชนิดผงแห้งแบบเยือกแข็งและของเหลว (หน้าที่ 300); และการใช้สารลดแรงตึงผิวเพื่อป้องกันการเสื่อมสภาพจากการเหนี่ยวนำพื้นผิว, โดยพบว่าใช้โพลีเอทอกซีเลตซอร์เบตมากที่สุด (โพลีซอร์เบต 20 และ 80) (หน้าที่ 301)

จากข้อมูลทั้งหมดที่อธิบายไว้ก่อนหน้านี้ จะพบว่าเอกสารทางศิลปวิทยาการก่อนหน้าได้เปิดเผยความรู้ทั้งหมดที่จำเป็นแก่บุคคลผู้มีความชำนาญทางศิลปวิทยาการเพื่อนำเสนอสูตรตำรับที่อ้างสิทธิในคำขอรับสิทธิบัตรปัจจุบันนี้ สารช่วยทางเภสัชกรรมที่อ้างสิทธิในคำขอรับสิทธิบัตรฉบับนี้**ได้รับการเปิดเผยเรียบร้อยแล้วในศาสตร์แห่งศิลป์เพื่อทำให้สูตรตำรับแอนติบอดีคงตัว** และสำคัญอย่างยิ่งสำหรับ แอนตี้-IL-6R แอนติบอดีโดยเฉพาะ เพื่อทดสอบการรวมกันของสารช่วยทางเภสัชกรรมที่เป็นที่รู้จักที่แตกต่างกันเพื่อทำให้สูตรตำรับแอนติบอดีมีความคงตัว ซึ่งเป็นเรื่องปกติสำหรับบุคคลผู้มีความชำนาญทางศิลปวิทยาการ

ผลทางเทคนิคที่กล่าวถึงของการประดิษฐ์ที่อ้างสิทธิ์จะเพิ่มความคงตัวและความหนืดต่ำของสูตรตำรับสิ่งนี้จะได้รับมาโดยการใช้สารช่วยทางเภสัชกรรมที่เป็นที่รู้จักกันสำหรับการปรับปรุงความคงตัวและลดความหนืด; แม้กระทั่งในสูตรตำรับ แอนตี้-IL-6R แอนติบอดี **ดังนั้น สำหรับบุคคลผู้มีความชำนาญทางศิลปวิทยาการ จะประจักษ์และคาดได้ว่าการรวมฮิสทิดีน ซูโครส อาร์จินีน และโพลีซอร์เบต ในสูตรตำรับ แอนตี้-IL-6R แอนติบอดี เหลว จะปรับปรุงความคงตัวให้ดีขึ้นและลดความหนืด**

สรุปได้ว่า ข้อถือสิทธิที่ 1-9, 21-23, 26 ไม่มีขั้นการประดิษฐ์ในแง่ของการเปิดเผยจากเอกสารหมายเลข 1-6 และถือเป็นความรู้ระดับสามัญในสาขาวิทยาการนี้จากหลักฐานที่มีอยู่ในเอกสารหมายเลข 7-8

ดังนั้น คำขอรับสิทธิบัตรนี้จึงไม่มีขั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น ไม่สมควรได้รับสิทธิบัตร

3.2.2. ขาดขั้นการประดิษฐ์: ข้อถือสิทธิองค์ประกอบ ข้อที่ 10-15, 25 (พารามิเตอร์)

ในกลุ่มข้อถือสิทธินี้กล่าวถึงพารามิเตอร์ความคงตัวและค่าความหนืดขององค์ประกอบที่ได้อธิบายไว้ในข้อถือสิทธิที่ 9 หรือ 23 (ตารางที่ 4) โดยเฉพาะการอ้างสิทธิเปอร์เซ็นต์ของการคืนสภาพแอนติบอดี (อย่างน้อยที่สุด 90, 95 หรือ 96 %) หลังจาก 9 (เก้า) (ข้อถือสิทธิที่ 10-12) หรือ 2 (สอง) (ข้อถือสิทธิที่ 25) เดือน ของการเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 5° C และค่าความหนืดอยู่ที่ 9, 12 หรือ 15 cPoise

ตารางที่ 4 องค์ประกอบตามข้อถือสิทธิที่ 9 และ 23 ของคำขอรับสิทธิบัตรนี้

	ข้อถือสิทธิที 9	ข้อถือสิทธิที 23
แอนติบอดี	175 mg/mL	175 mg/mL
ฮิสทิดีน	10-25 mM	21 mM
ซูโครส	5-10 %	5 %
สารลดแรงตึงผิว	โพลีซอร์เบต 0.1- 0.2 %	โพลีซอร์เบต 20 0.2 %
อาร์จินีน	25-50 mM	45 mM
พีเอช	5.8, 6 หรือ 6.2	6

องค์ประกอบของข้อถือสิทธิที่ 9 และ 23 ไม่มีขั้นการประดิษฐ์เหนือศิลปวิทยาการก่อนหน้าและเป็นความรู้ทั่วไป ตามหลักฐานในหัวข้อ 3.2.1 **สูตรตำรับแอนติบอดีความเข้มข้นสูงที่มีความคงตัว**ได้รับการเปิดเผยเรียบร้อยแล้วในศาสตร์แห่งศิลป์ก่อนหน้า โดยเฉพาะอย่างยิ่งสูตรตำรับที่ประกอบด้วย ฮิสทิดีน, ซูโครส, และโพลีซอร์เบต ถูกเปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 3 และโดยเฉพาะอย่างยิ่งสำหรับ แอนตี้-IL-6R แอนติบอดี ในเอกสารหมายเลข 2; ในขณะที่สูตรตำรับที่ประกอบด้วย ฮิสทิดีน, อาร์จินีน และโพลีซอร์เบต ถูกเปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 4 และโดยเฉพาะอย่างยิ่ง แอนตี้i-IL-6R แอนติบอดี ในเอกสารหมายเลข 5 เอกสารหมายเลข 6 เปิดเผยผลเสริมฤทธิ์กันของอาร์จินีน และซูโครสในความคงตัวของสูตรตำรับแอนติบอดีความเข้มข้นสูง

เอกสารหมายเลข 4 (US2004/0197324A1) เปิดเผย**สูตรตำรับของเหลวของแอนติบอดีความเข้มข้นสูง (ตัวอย่างเช่น โปรตีน ≥100 mg/mL) ที่มีความคงตัว ความหนืดต่ำ** และมีความขุ่น สูตรตำรับประกอบด้วย (a) โปรตีนหรือแอนติบอดีในปริมาณ 100 ถึง 260 mg/ml, (b) อาร์จินีน-HCl ในปริมาณ 50 ถึง 200 mM, (c) ฮิสทิดีนในปริมาณ 10 ถึง 100 mM, (d) โพลีซอร์เบต ในปริมาณ 0.01 ถึง 0.1%; และมีความหนืดจลนศาสตร์ประมาณ 50 cs หรือน้อยกว่า **ความคงตัวของสูตรตำรับถูกประเมินโดย SE-HPLC และแอนติบอดีคืนสภาพหลังจากการเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 5°C ในระยะเวลา 1, 3 หรือ 16 เดือน 99,0-98,9 %** (หน้าที่ 27, 0280)

เอกสารหมายเลข 5 (US20100285011) อธิบาย**สูตรตำรับของเหลวที่มีความคงตัว**ที่ประกอบด้วยความเข้มข้นสูงของ แอนตี้-hIL-6R แอนติบอดี (50-300 mg/mL), ฮิสทิดีน 5-25 mM, อาร์จินีน 50-1500 mM และสารลดแรงตึงผิว (โพลีซอร์เบต 80 0.5 %) ที่มีความหนืด 2-15 mPa·s ตามเอกสารหมายเลข 5:

"[0064] For the "stable" high concentration antibody-containing liquid formulation according to the present invention, significant change is not observed when it is stored at a refrigeration temperature (2 to 8° C.) for at least 12 months, preferably for 2 years, and more preferably for 3 years;..."

"[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 4 และ 6, เอกสารหมายเลข 5)

เอกสารหมายเลข 6 ยังเปิดเผยสูตรตำรับแอนติบอดีที่มีความคงตัวที่ประกอบด้วย ฮิสทิดีน 1-100 mM, (ตัวอย่าง: 10 mM, พีเอช 6.0), คาร์โบไฮเดรท 1-20% (ตัวอย่างเช่น: ซูโครส 5%), อาร์จินีน 1-400 mM (ตัวอย่าง 200 mM) และโพลีซอร์เบต 80 0.001%-0.1% (ตัวอย่าง โพลีซอร์เบต 80 0.025%) **ความคงตัวของสูตรตำรับยังได้รับการประเมินโดย SE-HPLC ซึ่งแสดงค่าการสูญเสียโมโนเมอร์หลังการเก็บรักษาไว้ที่อุณหภูมิ 5° C เป็นเวลา 2 เดือน น้อยกว่า 0.1%** (ตารางที่ 5, หน้าที่ 117)

ดังนั้น **สารช่วยทางเภสัชกรรมที่ใช้ในสูตรตำรับตามคำขอรับสิทธิบัตรฉบับนี้ได้เปิดเผยสูตรตำรับแอนติบอดีความหนืดต่ำที่มีความคงตัวไว้เรียบร้อยแล้ว (เอกสารหมายเลข 4, 5 และ 6)** ยิ่งไปกว่านั้น เอกสารหมายเลข 8 (Gokarn และคณะ 2006) พิจารณาบทบาทของสารช่วยทางเภสัชกรรมของสูตรตำรับที่ให้การรักษาเสถียรภาพต่อความเครียดในการผลิต การขนส่ง และการจัดเก็บ ตลอดจนการลดความหนืดของสูตรตำรับโปรตีนความเข้มข้นสูง (หน้าที่ 295, เอกสารหมายเลข 8) มันกล่าวถึงโดยเฉพาะผลของฮิสทิดีนเป็นสารเพิ่มความคงตัวและลดความหนืดสูตรตำรับแอนติบอดีความเข้มเข้มสูง (หน้าที่ 299); เกี่ยวกับการใช้ซูโครสเป็นสารช่วยเพิ่มความคงตัว และ/หรือ สารปรับสภาพตึงตัว ในทั้งสูตรตำรับของโปรตีนที่ให้ทางหลอดเลือดชนิดผงแห้งแบบเยือกแข็งและของเหลว (หน้าที่ 300); และการใช้สารลดแรงตึงผิวเพื่อป้องกันการเสื่อมสภาพจากการเหนี่ยวนำพื้นผิว ซึ่งเป็นโพลีเอทอกซีเลตซอร์เบตที่พบว่าถูกใช้มากที่สุด (โพลีซอร์เบต 20 และ 80) (หน้าที่ 301)

ผู้ขอรับสิทธิบัตรอ้างสิทธิพารามิเตอร์ความคงตัวหลังจากเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 5° C เป็นเวลา 9 เดือน (ข้อถือสิทธิที่ 10-12) และค่าความหนืดที่ 9, 12 และ 15 cP (ข้อถือสิทธิที่ 13-15) สำหรับองค์ประกอบที่ประกอบด้วยแอนติบอดี 175 mg/ml (ตารางที่ 4) ที่สำคัญพบว่าไม่มีการทดสอบความคงตัวสำหรับองค์ประกอบที่ประกอบด้วยแอนติบอดี 175 mg/ml หลังจากการเก็บที่อุณหภูมิ 5° C เป็นเวลา 9 เดือน; และค่าความหนืดสำหรับ

องค์ประกอบ คือ 14.5 cPoise (ตารางที่ 22, คำขอรับสิทธิบัตรนี้) **ดังนั้น ผลทางเทคนิคที่อ้างสิทธิขององค์ประกอบ ตัวอย่างเช่น ร้อยละของการคืนสู่สภาพเดิมแอนติบอดีหลังจากเก้าเดือนที่อุณหภูมิ 5 °C และความหนืดประมาณ 12 หรือ 9 cPoise จึงไม่ได้แสดงให้เห็นโดยตัวอย่างตามรายละเอียดการประดิษฐ์**

ดังนั้น ด้วยการสอนจากศิลปวิทยาการก่อนหน้าในการรวมกับความรู้ระดับสามัญในสาขาวิทยาการนี้ บุคคลผู้มีความชำนาญในศิลปวิทยาการได้สอนเกี่ยวกับการใช้สารช่วยทางเภสัชกรรมที่อ้างสิทธิ เป็นที่ทราบกันอยู่แล้วสำหรับการปรับปรุงความคงตัวของสูตรตำรับแอนติบอดีและการลดความหนืด เพื่อได้สูตรตำรับ Sarilumab ที่มีความคงตัว

บทสรุปการประดิษฐ์ : ข้อถือสิทธิที่ 10-15 และ 25 ขาดขั้นการประดิษฐ์จากการเปิดเผยจากเอกสารหมายเลข 4-6 และ 8 จึงไม่สมควรได้รับสิทธิบัตร

3.2.3. ขาดขั้นการประดิษฐ์: ข้อถือสิทธิที่ 16-20 และ 24

ข้อถือสิทธิที่ 16-20 และ 24 มีจุดมุ่งหมายเพื่อคุ้มครองสูตรตำรับทางเภสัชกรรมตามข้อถือสิทธิที่ 9 หรือ 23 ที่บรรจุอยู่ในภาชนะที่แตกต่างกัน: ขวดแก้วขนาดเล็ก (glass vial), หลอดฉีดยา, ไมโครอินฟิวเซอร์ (microinfusor) ข้อถือสิทธิที่ 19-20 และ 24 กล่าวเพิ่มเติมเกี่ยวกับหลอดฉีดยาที่ประกอบด้วยลูกสูบที่เคลือบด้วยฟลูออโรคาร์บอน (ข้อถือสิทธิที่ 19); ซึ่งคือกระบอกฉีดยาที่ทังสเตนต่ำ (ข้อถือสิทธิที่ 20); กระบอกฉีดที่บรรจุไว้ก่อนที่มีเข็มแบบสเทน (ข้อถือสิทธิที่ 24)

ผู้ขอรับสิทธิบัตรฉบันนี้ได้เขียนอธิบายในหน้าที่ 18 บรรทัดที่ 10 จนถึงหน้าที่ 19 บรรทัดที่ 11ว่า:

"สูตรผสมทางเภสัชกรรมของการประดิษฐ์นี้อาจอยู่ภายในภาชนะใดๆ ที่เหมาะสมสำหรับการเก็บรักษายาและองค์ประกอบเพื่อการบำบัดอื่น ตัวอย่างเช่น สูตรตำรับทางเภสัชกรรมอาจอยู่ภายในภาชนะพลาสติกหรือแก้วที่ปิดผนึกและปลอดเชื้อที่มีปริมาตรที่กำหนด ดังเช่น ไวแอล, แอมพูล, กระบอกฉีดยา, คาร์ทริจดจ์ หรือขวด ชนิดของขวดเล็กที่แตกต่างกันสามารถใช้เพื่อบรรจุสูตรผสมของการประดิษฐ์นี้ที่ประกอบด้วย เช่น ขวดแก้วหรือพลาสติกใสและขุ่น (เช่น สีอำพัน) โดยคล้ายกัน ชนิดของกระบอกฉีดยาใดๆ สามารถใช้เพื่อบรรจุ และ/ หรือบริหารสูตรผสมทางเภสัชกรรมของการประดิษฐ์นี้

สูตรผสมทางเภสัชกรรมของการประดิษฐ์นี้อาจบรรจุอยู่ภายในกระบอกฉีดยา "ทังสเตนปกติ" หรือกระบอกฉีดยา "ทังสเตนต่ำ" ดังจะเป็นที่ยอมรับโดยบุคคลผู้ชำนาญทั่วไปศิลปวิทยาการ, กระบวนการทำกระบอกฉีดยาแก้วโดยทั่วไปเกี่ยวข้องกับการใช้แท่งทัสเตนร้อนซึ่งทำหน้าที่ที่จะแทงแก้วเพื่อทำให้เกิดรูจากที่ซึ่งของเหลวสามารถถูกดูดและปล่อยออกจากกระบอกฉีดยา

ลูกสูบยางที่ใช้ในกระบอกฉีดยา และจุกยางที่ใช้เพื่อปิดหลอดที่เปิด อาจถูกเคลือบเพื่อป้องกันการปนเปื้อนทางการแพทย์ของกระบอกฉีดยาหรือไวแอล และ/หรือเพื่อรักษาเสถียรภภาพของพวกมัน ดังนั้น สูตรผสม

ทางเภสัชกรรมของการประดิษฐ์นี้ตามรูปลักษณ์บางประการ อาจถูกบรรจุอยู่ภายในกระบอกฉีดยาที่ประกอบรวมด้วยลูกสูบที่เคลือบหรือภายในหลอดที่ปิดผนึกด้วยจุกยางที่เคลือบ ตัวอย่างเช่น ลูกสูบหรือจุกยาอาจถูกเคลือบด้วยฟิล์มฟลูออโรคาร์บอน ตัวอย่างเช่น จุกและ/หรือลูกสูบที่เคลือบที่เหมาะสมสำหรับใช้กับหลอดและกระบอกฉีดยาที่มีสูตรผสมทางเภสัชกรรมของการประดิษฐ์นี้ได้ถูกกล่าวถึงใน เช่น U.S. Pat. Nos. 4,997,423; 5,908,686; 6,286,699; 6,645,635; และ 7,226,554, ซึ่งเนื้อหาของมันได้ถูกรวมไว้แล้วและอ้างอิงในความครบสมบูรณ์ของมัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งจุกยางที่เคลือบและลูกสูบที่ใช้ในการประดิษฐ์นี้นั้นมีจำหน่ายแล้วภายใต้ชื่อทางการค้า "FluroTec®," โดย West Pharmaceutical Services, Inc. (Lionville, Pa.)"

ข้อเท็จจริงของการรวมสูตรตำรับแอนติบอดีในภาชนะเหล่านี้ใดๆ เป็นที่ประจักษ์แก่บุคคลผู้มีความชำนาญในศิลปวิทยาการ ตามรายละเอียดในส่วนที่นำเสนอก่อนหน้านี้ สูตรตำรับตามคำขอรับสิทธิบัตรฉบับนี้จึงไม่ได้มีความสร้างสรรค์เกินไปกว่าเอกสารทางศิลปวิทยาการก่อนหน้าหมายเลข 1-8 ศิลปวิทยาการก่อนหน้ายังขอถือสิทธิในภาชนะบรรจุ

ยกตัวอย่างเช่น เอกสารหมายเลข 6 (WO 2007092772) 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 26, เอกสารหมายเลข 7)

(...) "The parenteral preparation can be enclosed in ampules, disposable syringes and/or multiple dose vials made of glass or plastic." (หน้าที่ 86, เอกสารหมายเลข 7, (บรรทัดที่ 34))

ความคงตัวยังถูกทดสอบในขวดแก้ว:

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. (ตัวอย่างที่ 7, หน้าที่ 115, บรรทัดที่ 5)

เอกสารหมายเลข 4 เปิดเผยสูตรตำรับแอนติบอดีความเข้มข้นสูงที่มีความหนืดลดลงที่มีความคงตัวและมีความขุ่นต่ำ สูตรตำรับประกอบด้วย ฮิสทิดีน, อาร์จินีน และโพลีซอร์เบต ในรายละเอียดการประดิษฐ์นี้ผู้ขอรับสิทธิบัตรระบุว่า:

[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, (...)Germany. (เอกสารหมายเลข 4, หน้าที่ 25)

และอ้างสิทธิภาชนะที่แตกต่างกันสำหรับสูตรตำรับ:

"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 บุคคลผู้มีความชำนาญในศิลปวิทยาการที่ได้รับการสอนจากเอกสารหมายเลข 4 และ 6 และสิ่งที่ถือว่าเป็นความรู้ทั่วไปในสาขาศิลปวิทยาการที่สอนให้รวมสูตรตำรับในภาชนะดังกล่าว ในแง่นี้ การรวมกันของลูกสูบที่เคลือบด้วยฟลูออโรคาร์บอนของหลอดฉีดยาและกระบอกฉีดยาที่ทังสเตนต่ำ จึงเป็นที่ประจักษ์ชัดแก่บุคคลผู้มีความชำนาญในศิลปวิทยาการเมื่อใช้หลอดบรรจุยาเป็นแนวทางในการบริหารยาให้แก่ผู้ที่ต้องการ

ในแง่ของศิลปวิทยาการก่อนหน้าและความรู้ทั่วไปสำหรับบุคคลผู้มีความชำนาญในศิลปวิทยการ การรวมองค์ประกอบทางเภสัชกรรมที่กล่าวมาข้างต้นใส่ในภาชนะที่กล่าวมาแล้วนั้นเป็นที่ประจักษ์อยู่แล้ว

จึงสรุปได้ว่า ข้อถือสิทธิที่ 16-20, 24 ไม่มีขั้นการประดิษฐ์ ไม่สมควรได้รับสิทธิบัตร

3.3 ขาดความชัดเจน

3.3.1. ในคำขอฉบับนี้จะพบคำว่า "นำกลับคืน" เมื่อดูจากคำภาษาอังกฤษในคำขอต่างประเทศฉบับที่ตรงกันกับคำขอนี้นั้นพบว่ามาจากคำว่า recovered หรือ recovery ซึ่งหมายถึงการคืนสภาพ ดังนั้นการใช้คำที่มีความหมายไม่ถูกต้อง ทำให้เกิดความคลุมเคลือและไม่ชัดแจ้งของการประดิษฐ์

3.3.2. การขอถือสิทธิที่มีคำว่า "ประมาณ"; "ที่น้อยกว่าประมาณ" และ/หรือ "อย่างน้อย" ในข้อถือสิทธิที่ 1, 10-15, 21-23, 25 มีความคลุมเครือและไม่ชัดเจน

สรุปได้ว่า รายละเอียดการประดิษฐ์ และข้อถือสิทธิที่ 1, 10-15, 21-23, 25 ขาดความชัดเจน

3.4 ขาดการเปิดเผยที่เพียงพอ (ข้อถือสิทธิที่ 1, 10-12, 14-15)

ข้อถือสิทธิที่ 1 อ้างสิทธิช่วงของความเข้มข้นที่กว้างสำหรับหรับส่วนประกอบขององค์ประกอบในขณะที่สารช่วยทางเภสัชกรรมเฉพาะและความเข้มข้นเฉพาะที่ทดสอบคือ:

- ฮิสทิดีน 10, 25 และ 50 mM

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

ดังนั้นการเปิดเผยการประดิษฐ์ตามที่ขอถือสิทธิไม่เพียงพอที่จะดำเนินการตามสาระสำคัญของการประดิษฐ์ทั้งหมด

ข้อถือสิทธิที่ 10-15 กล่าวถึงความคงตัวที่ 9 เดือน และความหนืดขององค์ประกอบตามข้อถือสิทธิ 9 ที่ประกอบด้วย Sarilumab 175 mg/mL, ฮิสทิดีน10-25 mM, ซูโครส 5-10 %, โพลีซอร์เบต 0.1- 0.2 %, อาร์จินีน 25-50 mM และ พีเอช 5.8, 6 หรือ 6.2

ตัวอย่างได้จัดให้มีไว้เพื่อแสดงความหนืดที่ 20.5, 19 และ 14.5 cPoise (ตารางที่ 22, US10072086) ของสูตรตำรับนี้ โดยไม่มีข้อมูลการตรวจสอบความหนืด 12 หรือ 9 cPoise ตามที่ได้ขอถือสิทธิ

ยิ่งไปกว่านั้น เกี่ยวกับการทดสอบความคงตัว ผู้ขอรับสิทธิบัตรเพียงแค่แสดงร้อยละ (%) ของแอนติบอดีที่คืนสู่สภาพเดิมสำหรับองค์ประกอบนี้เมื่อผลิตขึ้นในหลอดฉีดยาแบบบรรจุล่วงหน้า ที่เวลา 1 หรือ 2 เดือน ที่อุณหภูมิ 5 ºC (ตัวอย่างที่ 8, ตารางที่ 27 และ 28) โดยไม่มีข้อมูลการตรวจสอบร้อยละของการคืนสู่สภาพเดิมหลังเก้าเดือนที่อุณหภูมิ 5 ºC ตามที่ได้ขอถือสิทธิ ดังนั้น ข้อถือสิทธิที่ 10-12 และ 14-15 ไม่ได้รับการสนับสนุนอย่างเพียงพอจากรายละเอียดการประดิษฐ์

สรุปได้ว่า ข้อถือสิทธิที่ 1, 10-12 และ 14-15 ขาดการเปิดเผยที่เพียงพอ ขัดกับมาตรา 17(3)

3.5 ข้อมูลมีการเปลี่ยนแปลงข้อถือสิทธิที่แตกต่างไปจากข้อถือสิทธิเดิมที่ยื่นครั้งแรก

ในประเด็นของข้อถือสิทธิในคำขอรับสิทธิบัตรนี้ ผู้ให้ข้อมูลประกอบการพิจารณาคำขอรับสิทธิบัตรพบว่า ข้อถือสิทธิตามประกาศโฆษณาเลขที่ 128159 เมื่อวันที่ 15/10/2556 มีทั้งหมด 33 ข้อ แต่ในภายหลังผู้ขอรับสิทธิบัตรได้มีการขอแก้ไขข้อถือสิทธิให้สอดคล้องกับข้อถือสิทธิของสิทธิบัตรสหรัฐอเมริกาเลขที่ US 10,072,086 B2 (ขอรับสิทธิบัตรสหรัฐอเมริกาเลขที่ 14/861,565) โดยมีข้อถือสิทธิ 26 ข้อ ซึ่งมีรายละเอียดข้อถือสิทธิแตกต่างจากเดิม

ซึ่งเมื่อพิจารณาที่กฎหมายหลัก จะพบว่าการกระทำดังกล่าวขัดต่อมาตรา 20 แห่งพระราชบัญญัติสิทธิบัตร พ.ศ. 2522 และฉบับแก้ไขเพิ่มเติม โดยมีคำอธิบายในคู่มือการตรวจสอบคำขอรับสิทธิบัตรการประดิษฐ์และอนุสิทธิบัตร ของกรมทรัพย์สินทางปัญญา ปี พ.ศ. 2562 ในหมวด 1 ส่วนที่ 3 หน้า 48 (เอกสารหมายเลข 10) ระบุว่า

"กรณีผู้ขอยื่นแก้ไขเพิ่มเติมคำขอตามที่พนักงานเจ้าหน้าที่ได้แจ้งชี้แจงหรือแจ้งแก้ไข เพิ่มเติมคำขอให้ผู้ขอดำเนินการแก้ไขในสิ่งที่ข้อบกพร่องตามที่ระบุไว้ตามการสั่งของพนักงาน เจ้าหน้าที่ โดยที่ผู้ขอรับสิทธิบัตรสามารถแก้ไขเพิ่มเติมคำขอรับสิทธิบัตรในสิ่งเหล่านั้นได้ หรือ แก้ไขเพิ่มเติมในข้อบกพร่องอื่นๆ ตามที่เห็นสมควร แต่ที่สิ่งสำคัญการแก้ไขเพิ่มเติมคำขอรับสิทธิบัตรเหล่านั้น จะต้องไม่เกินไปกว่าขอบเขตสาระสำคัญที่ได้รับการเปิดเผยไว้ในรายละเอียดการประดิษฐ์ที่ถูกยื่นไว้ในครั้งแรกกับกรมทรัพย์สินทางปัญญา หรือการแก้ไขเพิ่มเติมเหล่านั้นจะต้องไม่เพิ่มเติมสาระสำคัญของการประดิษฐ์แต่อย่างใดตามมาตรา 20 แห่ง พ.ร.บ. สิทธิบัตร พ.ศ. 2522"

และในเนื้อหาหมวดที่ 1 ส่วนที่ 3 หัวข้อ 4.3 การไม่อนุญาตให้มีการแก้ไขเพิ่มเติม หน้า 54-55 (เอกสารหมายเลข 11) ได้ระบุไว้อย่างชัดเจน ดังนี้

"4.3.1 การไม่อนุญาตให้มีการแก้ไขเพิ่มเติม กรณีไม่อนุญาตให้มีการเพิ่มเติมมีดังต่อไปนี้

*1) คุณลักษณะทางเทคนิคที่ไม่สามารถระบุยืนยันได้อย่างชัดเจนว่ามีอยู่ในรายละเอียดการประดิษฐ์และรูปเขียนและ/หรือข้อถือสิทธิ**ที่ได้ยื่นไว้ในครั้งแรก** แล้วมีการเพิ่มเติมเข้ามาในส่วนของข้อถือสิทธิและรายละเอียดการประดิษฐ์ฉบับยื่นแก้ไขเพิ่มเติม*

*2) เนื้อหาหรือสาระสำคัญที่ไม่สามารถแน่ใจได้ว่ามีอยู่ในรายละเอียดการประดิษฐ์และรูปเขียน และ/หรือ**ข้อถือสิทธิยื่นไว้ในครั้งแรก** แล้วมีการเพิ่มเติมเพื่อที่จะเปิดเผยการประดิษฐ์อย่างสมบูรณ์ชัดเจน และข้อถือสิทธิชัดแจ้ง*

3) เนื้อหาที่ถูกเพิ่มซึ่งเป็นคุณลักษณะทางเทคนิคที่เกี่ยวข้องกับขนาดที่ได้จากวัดรูปเขียน

*4) การกล่าวอ้างถึงองค์ประกอบเพิ่มเติม ซึ่งยังไม่เคยกล่าวถึงในค าขอรับ สิทธิบัตรที่ยื่นไว้ครั้งแรก ซึ่ง**นำไปสู่เทคนิคพิเศษที่ไม่มีอยู่ในคำขอรับสิทธิบัตรไว้ครั้งแรก***

*5) การเพิ่มเติมผลลัพธ์ทางเทคนิคที่ผู้มีความชำนาญในระดับสามัญไม่สามารถคาดเดาหรือคาดการณ์ได้โดยตรง**จากการเปิดเผยการประดิษฐ์ไว้ครั้งแรก**"*

ดังนั้นคำขอรับสิทธิบัตรนี้จึงไม่สมควรได้รับการพิจารณาในขั้นตอนถัดไปของกรมทรัพย์สินทางปัญญา และไม่สมควรได้รับสิทธิบัตร