



Báo cáo toàn cảnh sáng chế về

Ritonavir

10/2011

DỰ ÁN BÁO CÁO TOÀN CẢNH SÁNG CHẾ

Dự án báo cáo toàn cảnh sáng chế của WIPO dựa trên Chương trình Nghị sự Phát triển DA_19_30_31_01 (“Các công cụ phát triển để tiếp cận thông tin sáng chế”) mô tả trong tài liệu CDIP/4/6, được thông qua bởi Ủy ban Phát triển và Sở hữu trí tuệ (CDIP) tại kỳ họp thứ 4 tổ chức từ 16 tháng 11 đến 20 tháng 11 năm 2009.

Mục đích của mỗi báo cáo bao gồm 3 phần:

- Thử nghiệm nghiên cứu và mô tả các mô hình hoạt động đăng ký sáng chế đề cập đến các công nghệ cụ thể thuộc các lĩnh vực khác nhau như sức khỏe, nông nghiệp và thực phẩm, công nghệ liên quan đến biến đổi khí hậu và các vấn đề khác.
- Mỗi báo cáo WIPO cố gắng cộng tác với các cơ quan đối tác (IGOs, NGOs, các tổ chức công) làm việc trong các lĩnh vực tương ứng và có sự quan tâm đến một chủ đề cụ thể. Về vấn đề cộng tác, giai đoạn lập kế hoạch và đánh giá các tổ chức này có thể được cung cấp phương tiện để làm quen với việc sử dụng và khai thác thông tin sáng chế và các ấn phẩm liên quan đến bảo hộ sáng chế. WIPO sẵn sàng đón nhận những đề xuất cho việc hợp tác.

- Mỗi báo cáo cũng được cung cấp các ví dụ minh họa cho các thông tin sáng chế thu được trong các lĩnh vực tương ứng và chiến lược tra cứu được điều chỉnh như thế nào cho phù hợp. Do vậy nó bao gồm những giải thích chi tiết phương pháp luận tra cứu riêng, cơ sở dữ liệu sử dụng và các truy vấn tra cứu tư liệu hay mà người đọc có thể tiến hành tra cứu tương tự.

Mỗi báo cáo của dự án này được ký kết với một công ty bên ngoài theo thủ tục đấu thầu. Gói thầu được mở cho một số lượng có hạn các nhà thầu đã được chọn trước dựa trên Thư ngỏ (EOI) của họ. WIPO cũng mời thêm các nhà cung cấp đủ điều kiện không có Thư ngỏ.

Thông tin thêm về dự án, các công việc đang được tiến hành, biên soạn báo cáo đã công bố này bởi các tổ chức khác có thể xem tại địa chỉ: www.wipo.int/patentscope/en/programs/patent_landscapes/pl_about.html

Các thông tin cụ thể, yêu cầu hoặc đề xuất, xin hãy liên hệ với chúng tôi theo địa chỉ: patent.information@wipo.int.

D^a q'è^a q'vq«p'è pj 't^a pi 'èj 'x

Ritonavir

Biên soạn dành cho:

Tổ chức Sở hữu trí tuệ thế giới

Biên soạn bởi:

Landon IP

28 tháng 10 năm 2011

Mục lục

Tóm tắt	6
Phần 1 - Giới thiệu	8
Phần 2 – Quy trình tra cứu	10
2.1 Giới thiệu	10
2.2 Phần mở rộng về phương pháp luận và tiến trình tra cứu	10
Phần 3 - Phân tích thống kê	16
3.1 Giới thiệu	16
3.2 Các kết quả thu được	16
Phần 4 - Phân tích các xu hướng sáng tạo và mô hình bảo hộ liên tục	33
4.1 Giới thiệu	33
4.1.1 Phương pháp luận để xác định các xu hướng sáng tạo	33
4.1.2 Mô tả vắn tắt các xu hướng sáng tạo	36
4.2 Phân tích các xu hướng sáng tạo	39
4.2.1 Xu hướng sáng tạo 1: Chế phẩm dạng liều lỏng dùng qua đường miệng.....	39
4.2.2 Xu hướng sáng tạo 2: Tổng hợp Ritonavir	42
4.2.3 Xu hướng sáng tạo 3: Cải biến cấu trúc và các dạng đa hình	45
4.2.4 Xu hướng sáng tạo 4: Chế phẩm dạng liều rắn	48
4.2.5 Xu hướng sáng tạo 5: Các tiền dược chất của Ritonavir.....	51
4.3 Tóm lược	57
Phần 5 - Tóm tắt báo cáo	58
Phụ lục 1 - Các xu hướng sáng tạo	60
1.1 Chế phẩm dạng liều lỏng dùng qua đường miệng.....	60
1.2 Tổng hợp Ritonavir	61
1.3 Các dạng đa hình	62
1.4 Chế phẩm dạng liều rắn	63
1.5 Các tiền dược chất của Ritonavir	64
Phụ lục 2 - Bảng các thuật ngữ và các khái niệm quan trọng	65
Các toán tử tra cứu	65
Từ điển	65
Phụ lục 3 – Mô tả cơ sở dữ liệu sáng chế về Ritonavir	68
Phụ lục 4 - Tiến trình tra cứu	69
Tiến trình tra cứu trên Minssoft Patbase	69
Tiến trình tra cứu trên Total Patent	96
Tiến trình tra cứu trên Thomson Innovation	98

STN- Bản sao tiến trình tra cứu 100

Tóm tắt

Báo cáo này là một bức tranh toàn cảnh sáng chế về thuốc Ritonavir. Ritonavir là một dạng thuốc kháng virus sao chép ngược trong nhóm ức chế protease sử dụng để điều trị lây nhiễm HIV và AIDS. Ritonavir có trong Danh mục các loại thuốc thiết yếu của WHO. Công ty đầu tiên bán Ritonavir ra thị trường dưới tên thương hiệu là Norvir là công ty Abbott Laboratories, hay kết hợp với chất ức chế protease Lopinavir, như là Kaletra hoặc Aluvia. Cục Quản lý thuốc và thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) phê chuẩn thuốc này vào tháng 3/1996 dưới dạng dung dịch dùng qua đường miệng và dạng viên nang là tháng 6/1999. Abbott sau đó nhận được quyết định phê chuẩn của FDA và Cơ quan quản lý thuốc Châu Âu (EMA) vào năm 2010 cho viên Ritonavir 100mg với dạng bào chế ổn định nhiệt. Điều này đặc biệt quan trọng đối với các nước đang phát triển vì nhiệt độ môi trường ở các nước này đang ngày càng tăng.

Mục đích chính của dự án này là nhấn mạnh tiến trình công nghệ của Ritonavir từ lúc bắt đầu nộp đơn đầu tiên cho hợp chất này vào tháng 12/1993 bởi Abbott Laboratories (WO1994014436) cho tới các đơn đang nộp hiện nay, trong đó các họ sáng chế bổ sung cố gắng bảo hộ sự cải tiến tiếp theo của hợp chất, các biến thể hay dẫn xuất, kết hợp với hóa chất khác, phương pháp sản xuất, phương pháp sử dụng ... Sự phân tích và nhận diện những tài liệu sáng chế này chỉ ra rằng những đơn nộp liên quan đến Ritonavir tăng đột biến từ lần bộc lộ đầu tiên và hiện nay có khoảng trên 800 các họ sáng chế. Họ sáng chế là một tập hợp các sáng chế có liên quan đến nhau, thường có các điểm bộc lộ giống nhau và có liên quan đặc thù qua việc phụ thuộc vào một hoặc nhiều tài liệu ưu tiên chung. Trung bình, 45% các họ sáng chế trong bức tranh toàn cảnh về sáng chế này có ít nhất một sáng chế được cấp bằng vẫn còn hiệu lực pháp lý và do đó trực tiếp bảo hộ các khía cạnh khác của Ritonavir đã được đề cập đến ở trên.

Báo cáo toàn cảnh này cho thấy hầu hết các họ sáng chế đều được nộp đầu tiên ở Hoa Kỳ. Hầu hết chủ đơn là Abbott Laboratories. Gần như toàn bộ tài liệu thuộc sở hữu của các tập đoàn dược phẩm lớn, chỉ có một số lượng rất nhỏ các đơn và bằng độc quyền sáng chế được nộp bởi các trường đại học hoặc các công ty dược nhỏ.

Báo cáo này cũng cho thấy một số những xu hướng sáng tạo được phát triển từ tài liệu sáng chế đầu tiên về Ritonavir, WO1994014436. Chúng liên quan đến bào chế liều dạng lỏng, dạng rắn, sự tổng hợp Ritonavir và các chất trung gian then chốt của nó, và Ritonavir kết tinh hay đa định hình. Các xu hướng sáng tạo này minh chứng cho tầm quan trọng của việc bảo hộ Ritonavir được kế thừa một cách liên tục để làm hẹp phạm vi bảo hộ trong một lĩnh vực kỹ thuật rất rộng trong khi vẫn duy trì bảo hộ từ sáng chế về

Ritonavir đầu tiên, hiện tượng này đôi khi được gọi với thuật ngữ “chiến thuật kéo dài thời hạn bảo hộ”.

Lĩnh vực rộng nhất đầu tiên của hoạt động bảo hộ sáng chế liên quan đến các liệu pháp kết hợp. Các tài liệu này không thuộc xu hướng sáng tạo vì thiếu sự tương quan giữa các yêu cầu bảo hộ. Những tài liệu này mô tả các dược chất mới. Các bào chế chứa các dược chất mới cũng bao gồm cả Ritonavir vì nó được chỉ ra là chất ức chế protease mạnh thứ hai. Hoạt động đăng ký bảo hộ sáng chế trong lĩnh vực các liệu pháp kết hợp có chứa Ritonavir như là chất ức chế protease thứ hai được kỳ vọng sẽ gia tăng trong tương lai. Điều này thể hiện ở số lượng lớn các đơn nộp cho dạng liều lỏng và thông tin cấu trúc của Ritonavir.

Lĩnh vực đáng kể thứ hai của hoạt động nộp đơn bảo hộ sáng chế là sự tổng hợp Ritonavir và các chất trung gian then chốt của nó. Sự tổng hợp Ritonavir được nộp đơn đầu tiên vào năm 1999 (WO2001021603 yêu cầu hưởng quyền ưu tiên cho đơn sáng chế nộp vào Italia sớm hơn vào tháng 9/1999) bởi Clariant Life Sciences và sau đó chuyển nhượng cho Archimica S.R.L. Từ sáng chế đầu tiên này, các sáng chế tiếp theo được nộp để bao trùm cấu trúc, sự tổng hợp và đặc tính của một vài chất trung gian then chốt được sử dụng trong việc tổng hợp Ritonavir. Vì lĩnh vực này có một vài sáng chế mô tả các chất trung gian rất cụ thể và phương pháp điều chế các chất trung gian này, số đơn sáng chế được nộp liên quan đến sự tổng hợp được cho là ít hơn. Tuy nhiên, việc nộp đơn sáng chế liên quan đến các chất trung gian then chốt rộng hơn hay các điều kiện của phản ứng được cho là sẽ gia tăng trong tương lai như sự nổi lên của chiến lược tổng hợp hiệu quả hơn.

Lĩnh vực đáng kể thứ ba của hoạt động nộp đơn bảo hộ sáng chế thuộc lĩnh vực dạng liều rắn. Vì hoạt động nộp đơn bảo hộ sáng chế dạng liều rắn là rất ít trong thập niên vừa qua, tuy nhiên được kỳ vọng sẽ gia tăng trong thời gian tới để có thể kết hợp chặt chẽ việc bảo hộ gần đây của dạng cấu trúc tinh thể và đa định hình thành bào chế dạng liều rắn. Sự kết hợp giữa cấu trúc tinh thể với dạng liều rắn hay lỏng có thể sẽ mang lại một lĩnh vực đầy tiềm năng cho việc nộp đơn và bảo hộ sáng chế trong tương lai.

Tóm lại, toàn cảnh về sáng chế xung quanh Ritonavir vẫn đang tiếp tục phát triển và bảo hộ một số lượng lớn các sáng chế trong một lĩnh vực kỹ thuật nhỏ hơn liên quan đến việc tổng hợp, đặc tính và dạng liều. Sự phức tạp tự nhiên của mối quan hệ giữa các họ sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn trong phần các xu hướng sáng tạo của báo cáo toàn cảnh sáng chế này.

Phần 1 – Giới thiệu

Báo cáo toàn cảnh sáng chế về Ritonavir dưới đây cho thấy toàn bộ các họ sáng chế đều yêu cầu bảo hộ sáng chế bao hàm Ritonavir. Báo cáo nhấn mạnh tiến trình công nghệ của Ritonavir từ lúc bắt đầu nộp đơn đầu tiên. Các họ sáng chế này thường đề cập đến hợp chất dược như dẫn xuất của chúng, sự kết hợp, phương pháp sản xuất, sử dụng và các hợp phần dược chất có chứa Ritonavir. Trọng tâm của việc tra cứu nhằm chỉ ra các tài liệu sáng chế bao trùm các khía cạnh khác nhau của Ritonavir bắt đầu từ đơn sáng chế then chốt đầu tiên và để khẳng định đâu là đơn sáng chế then chốt đầu tiên. Có nghi ngờ về việc WO1994014436 là đơn sáng chế then chốt đầu tiên tuy phần đầu của báo cáo này đã khẳng định đó chính là đơn sáng chế đầu tiên về Ritonavir. Ngoài ra, mục đích chính của báo cáo toàn cảnh này là phân tích cách thức đơn sáng chế gốc vẫn được bảo vệ bởi các đơn và sáng chế tiếp sau đó. Mục đích của báo cáo là chứng minh sự phức tạp của việc bảo hộ sáng chế trong lĩnh vực hợp chất hóa học đặc thù. Mục đích thứ hai của báo cáo là mô tả phương pháp luận tra cứu dùng để tiến hành phân tích sâu các tài liệu sáng chế đề cập đến Ritonavir. Việc phân tích số liệu thống kê các tài liệu đề cập đến Ritonavir để giới thiệu một cách trực quan các thông tin quan trọng liên quan đến việc bảo hộ sáng chế về Ritonavir. Abbott Laboratories là công ty sở hữu nhiều đơn nhất và vẫn tiếp tục nộp đơn trong nhiều lĩnh vực khác nhau liên quan đến Ritonavir bao gồm cấu trúc tinh thể và các liệu pháp kết hợp chứa Ritonavir. Phần lớn chủ đơn là các tập đoàn lớn. Điều này cũng được dự đoán trước vì cần phải có một số vốn rất lớn để tiến hành nghiên cứu và tìm ra các dược chất.

Báo cáo này cũng chỉ ra bốn xu hướng sáng tạo. Bốn lĩnh vực bao trùm các xu hướng sáng tạo đó là dạng liều lỏng, tổng hợp Ritonavir và các chất trung gian then chốt, Ritonavir dạng tinh thể và đa định hình, và dạng liều rắn. Các xu hướng sáng tạo này phân tích sự phụ thuộc lẫn nhau của các họ sáng chế có liên quan yêu cầu bảo hộ những cải tiến phù hợp và có đề cập đến Ritonavir. Các xu hướng sáng tạo được chọn vì chúng đại diện cho các lĩnh vực rất quan trọng đối với các quốc gia đang phát triển để họ cân nhắc khả năng tập trung điều chế dược phẩm gốc nội địa. Báo cáo này cũng là một minh chứng cho sự phức tạp của hoạt động bảo hộ sáng chế xung quanh Ritonavir. Điều này rất quan trọng cho các quốc gia hay các tổ chức bao gồm việc thảo luận chính sách về việc cấp bằng sáng chế liên quan đến hỗn hợp dược chất. Các xu hướng sáng tạo này cũng được chọn vì chúng đại diện cho các lĩnh vực có một số lượng lớn trong hoạt động bảo hộ sáng chế. Tuy nhiên, các bằng và các đơn đăng ký sáng chế yêu cầu bảo hộ sự kết hợp của các dạng thuốc kháng virus sao chép ngược là trọng tâm của đa số các đơn đăng ký sáng chế được nộp. Điều này không quá ngạc nhiên vì Ritonavir đã được biết đến là loại ức chế protease thứ hai rất hiệu nghiệm. Những tài liệu này chủ yếu yêu cầu bảo hộ

các hợp chất mới có các điểm yêu cầu bảo hộ phụ thuộc mô tả Ritonavir như là một “dược chất thứ hai”.

Bảng chú thích định nghĩa các thuật ngữ chung và các toán tử tra cứu ở cuối của báo cáo này.

Phần 2 – Quy trình tra cứu

2.1 Giới thiệu

Phần này mô tả phương pháp luận tra cứu được phát triển trong pha 1 của báo cáo. Bản thuyết minh tiến trình tra cứu này cho thấy việc tra cứu được tiến hành như thế nào, các công cụ và các cơ sở dữ liệu cụ thể, các thách thức và phương pháp để tránh nếu gặp phải. Phần này cũng đề cập đến tầm quan trọng của việc sử dụng một vài công cụ nhận dạng hóa học để có thể chắc chắn rằng tất cả các tài liệu liên quan đã được tìm thấy. Toàn bộ lịch sử tiến trình tra cứu có trong phụ lục 4.

2.2 Giải thích lịch sử tiến trình tra cứu và phương pháp luận tra cứu

Quá trình tra cứu bắt đầu với việc xem lại đơn công bố PCT WO1994014436 được nhận thấy trong “Các thuật ngữ liên quan” bộc lộ như một sáng chế then chốt và các sáng chế đồng dạng trong INPADOC của nó. Các tài liệu này được xem lại để tìm các từ khóa và chỉ số phân loại của Châu Âu hay Mỹ có liên quan. Bảng chú thích các toán tử tra cứu và các thuật ngữ khác có thể xem trong Phụ lục 2.

Việc tiếp cận tra cứu đầu tiên bao gồm tra cứu dữ liệu chữ sử dụng nền tảng tra cứu đầu tiên, cơ sở dữ liệu sáng chế Minesoft Patbase. Lịch sử tiến trình tra cứu của tất cả các công cụ tra cứu đã được sử dụng có trong Phụ lục 3. Biểu thức tra cứu 2 của tiến trình tra cứu trên Patbase là một tập hợp của tất cả các sáng chế đồng dạng của WO1994014436 trong INPADOC. Ở biểu thức tra cứu 3, tra cứu tài liệu “trích dẫn sau”² được tiến hành trên WO1994014436 nhằm đưa ra những công bố sáng chế sớm hơn có mô tả Ritonavir (RIT). Việc xem xét các tài liệu “trích dẫn sau” này không tìm thấy bất cứ tài liệu nào mô tả về RIT. Các tài liệu trích dẫn cũng chỉ ra một số lượng lớn các dạng thuốc tương tự như RIT, nhưng không có tài liệu nào trong số này mô tả RIT cụ thể. Tra cứu tài liệu trích dẫn trước và sau của công bố đơn WO1994011436 cũng như các sáng chế đồng dạng khác của công bố đơn này sẽ được tiến hành sau và mô tả chi tiết hơn dưới đây.

Biểu thức tra cứu 4 xem thêm một sáng chế của Mỹ US5142056 cũng của chủ đơn Abbott Laboratories, là sáng chế đồng dạng của WO1994014436. US5142056 được cấp bằng ngày 25/8/1992, trước cả ngày ưu tiên của WO1994014436. US5142056 yêu cầu bảo hộ cấu trúc Markush tương tự như của RIT, nhưng không bộc lộ cụ thể RIT. Hợp chất trong US5142056 mô tả cùng một mạch chính nhưng sử dụng nhóm pyridinyl trong khi RIT có nhóm thiazoyl. Từ việc hợp chất này chỉ khác nhau bởi một sự thay thế duy

²Tra cứu từ liệu trích dẫn sau là chỉ ra tất cả các từ liệu đã được trích dẫn bởi từ liệu trong câu hỏi tra cứu. Tra cứu từ liệu trích dẫn trước là chỉ ra tất cả các từ liệu đã trích dẫn từ liệu trong câu hỏi tra cứu.

nhất, biểu thức tra cứu 5 được tiến hành để chỉ ra những tài liệu “trích dẫn sau” của US5142056, nhằm kiểm tra xem có bất cứ đơn hay bằng sáng chế nào trước đó có thể đã bộc lộ RIT.

77 sáng chế đồng dạng trong INPADOC của WO1994014436 thu được trong biểu thức tra cứu 2 sau đó được xem lại chi tiết hơn nhằm chỉ ra các tài liệu bộc lộ RIT hoặc tương tự RIT để xác định thêm các từ khóa hoặc chỉ số phân loại cho lần tra cứu tiếp theo. Rất nhiều tài liệu đã mô tả các thuốc tương tự nhưng không bộc lộ cụ thể RIT. Biểu thức tra cứu 6 và 7 lần lượt tra cứu tài liệu “trích dẫn trước” và sau để tìm các sáng chế đồng dạng liên quan.

Sau khi xem xét tất cả các họ sáng chế liên quan, công cụ tra cứu đồng nghĩa hóa học của Patbase được sử dụng để chỉ ra các dạng đồng nghĩa thông thường hay sử dụng của RIT. Công cụ tra cứu đồng nghĩa hóa học của Patbase cung cấp một cách thức dễ dàng và nhanh chóng để tìm từ hoặc chỉ số liên quan, giúp tăng cường khả năng tra cứu trong lĩnh vực hóa học. Công cụ tra cứu này hoạt động bằng cách nhập tên hoặc chỉ số hóa học quan tâm và cấu trúc phù hợp sẽ hiển thị dọc theo cùng với danh sách tên và dạng đồng nghĩa bao gồm cả tên thương mại và tên gốc. Việc xác định các dạng đồng nghĩa sử dụng công cụ Patbase còn được bổ sung thêm tìm dạng đồng nghĩa sử dụng một vài nguồn online như Chemspider, Chemfinder, và Wikipedia. Biểu thức tra cứu 8 chỉ ra có hơn 14000 họ sáng chế đề cập đến RIT và/hoặc đồng dạng của RIT. Biểu thức tra cứu 9 sau đó giới hạn danh sách giống nhau của các dạng đồng nghĩa, chỉ lấy kết quả là các sáng chế đồng dạng có mô tả dạng đồng nghĩa ở tên, tóm tắt hoặc yêu cầu bảo hộ (TAC). Việc giới hạn này đã làm giảm số lượng họ sáng chế có tài liệu liên quan xuống còn 2215. Biểu thức tra cứu giới hạn này rất quan trọng vì rất nhiều tài liệu được chỉ ra trong biểu thức tra cứu toàn văn 8 mô tả hợp chất trong phần thông tin cơ bản và do đó không liên quan đến tập hợp hiện tại. Biểu thức tra cứu 10 và 11 nhằm ước lượng tổng số họ của các sáng chế có tài liệu sáng chế được nộp bởi Abbott Laboratories vì rất nhiều các sáng chế then chốt về RIT được nộp bởi Abbott Laboratories.

Biểu thức tra cứu 12 và 13 nhằm tìm ra các tài liệu sớm nhất mô tả RIT, trong đó có ước lượng khoảng bao nhiêu tài liệu có thể được coi là các sáng chế then chốt cùng với WO1994014436.

Biểu thức tra cứu 14 và 15 nhằm tìm thêm các tài liệu “trích dẫn trước” và sau liên quan đến các sáng chế đồng dạng của WO1994014436.

Biểu thức tra cứu 16-19 sau đó giới hạn ngày trong một khoảng thứ tự thời gian ngắn nhằm xác định khi nào có tài liệu đầu tiên đề cập đến RIT và/hoặc dạng đồng nghĩa của

RIT. Biểu thức tra cứu 19 chỉ ra có 220 tài liệu được công bố trước 31/12/1980. Kết quả một số lượng lớn được công bố này không đồng nhất với tra cứu sơ bộ. Tra cứu sơ bộ trong cơ sở dữ liệu Merck Index, SciFinder Scholar và một vài cơ sở dữ liệu online khác không có RIT trước năm 1994. Sau khi xem xét lại một vài tài liệu này, dạng đồng nghĩa đáp ứng được ở đây lại là “RTV”. “RTV” được tìm thấy trong yêu cầu bảo hộ của tất cả các tài liệu và nó là từ viết tắt của retroviral. Retroviral hay RTV không đề cập cụ thể đến RIT, một biểu thức tra cứu giới hạn TAC các dạng đồng nghĩa, trừ RTV, được thực hiện lại trong biểu thức tra cứu 20, xác định có 841 tài liệu. Biểu thức tra cứu 21, 22 giới hạn ngày được thực hiện nhằm xác định thời điểm khi nào RIT và/hoặc từ đồng nghĩa xuất hiện lần đầu tiên.

Kết quả của biểu thức tra cứu 21, 22 sau đó giúp xác nhận lại tài liệu sớm nhất đề cập đến RIT là WO1994014436. Sự xác nhận này còn được hỗ trợ qua việc xem xét lại trên Merck Index, xem xét các sáng chế về RIT qua Sách Cam của FDA, và xem xét lại tiến trình hồ sơ của một vài sáng chế đồng dạng của WO1994014436.

Những bước này nhằm xác định tài liệu then chốt đầu tiên về RIT được nộp là WO1994014436. Việc tra cứu các tài liệu “trích dẫn trước” của WO1994014436 được thực hiện ở biểu thức tra cứu 23. Các họ sáng chế của các tài liệu trích dẫn WO1994014436 sau đó được xem xét lại nhằm xác định yêu cầu bảo hộ của chúng khác với WO1994014436 như nào cũng như xác định các sáng chế then chốt sớm hơn khác. Biểu thức tra cứu 24-26 tiến hành tra cứu tài liệu “trích dẫn sau” và trước từ những họ sáng chế ở biểu thức tra cứu 23 nhằm tìm thêm các tài liệu liên quan. Tiến trình hồ sơ của các tài liệu liên quan cũng được xem xét lại. Thông tin tiến trình hồ sơ chứa các nội dung rất quan trọng đối với cơ quan sáng chế cũng như người nộp đơn, tương ứng là với tiến trình tra cứu của thẩm định viên sáng chế và các tài liệu trích dẫn. Điều này cũng cho phép xem xét thay đổi trong cách diễn đạt yêu cầu bảo hộ trong quá trình theo đuổi đơn.

Sau khi xem xét các tài liệu từ các tài liệu trích dẫn của biểu thức tra cứu 24-26, bước tiếp cận thứ hai được tiến hành nhằm tìm thêm các tài liệu liên quan. Bước tiếp cận thứ hai là tra cứu cấu trúc sử dụng Chemical Abstracts Services (CAS) STN. Các tài liệu lưu trữ được tra cứu sử dụng lưu trữ CAS. Các tài liệu lưu trữ chứa bộ nhận dạng chất với hơn 56 triệu chất hữu cơ và vô cơ. Tài liệu lưu trữ nhận dạng 889 tài liệu sáng chế chứa các chất. Tra cứu cấu trúc được tiến hành trong các file Registry, CAPLUS và Marpat. Tra cứu cấu trúc cho phép tra cả muối và các chất thay thế khác có giới hạn của nó. Tra cứu cấu trúc nhận dạng WO1996004913 tài liệu sáng chế có chứa cấu trúc hóa học. Kết quả của việc tra cứu số lưu trữ và tra cứu cấu trúc kết hợp lại tìm được 916 họ sáng chế đồng nhất đề cập đến RIT. Việc tra cứu cả số lưu trữ và tra cứu cấu trúc là rất quan trọng vì việc tra cứu số lưu trữ không nhận dạng được cấu trúc “Markush”. Cấu trúc Markush chỉ được

ghi ở dạng file Marpat. Cấu trúc Markush được định nghĩa như là một bào chế rất chung chung cho một nhóm các hợp chất liên quan. Họ mô tả sự thể tại một vài vị trí, và thường có hàng nghìn hợp chất thích hợp có thể định nghĩa như vậy. Việc sử dụng kết hợp của tra cứu số lưu trữ CAS cũng rất quan trọng vì số lưu trữ được gán một cách thủ công cho các tài liệu sáng chế bởi Chemical Abstracts Services. Bước này có thể làm mất thời gian và nhiều khả năng các tài liệu mới còn chưa được gán số lưu trữ. 916 tài liệu thu được và được tải vào Patbase.

Biểu thức tra cứu 27 chứa toàn bộ các bản ghi được tìm ra trong quá trình tra cứu bằng STN. Biểu thức tra cứu 27 hiển thị 776 họ của các tài liệu thay vì chính xác là 916 tổng số tài liệu được tìm ra trong quá trình tra cứu bằng STN. Sự không thống nhất là nguyên nhân gây ra sự khác nhau của các nhóm họ sáng chế giữa CAS và INPADOC sử dụng trong Patbase. Biểu thức tra cứu 28 chỉ ra sự chồng chéo các tài liệu được tìm ra khi tra cứu dạng văn bản RIT và/hoặc dạng đồng nghĩa (biểu thức tra cứu 20) và tra cứu cấu trúc STN (biểu thức tra cứu 27). Có 119 bản ghi được tìm ra bằng STN mà không thể tìm ra bằng tra cứu dạng văn bản. Phần lớn các tài liệu này được nhận dạng ở định dạng file Marpat dựa trên cấu trúc Markush.

Biểu thức tra cứu 29 kết hợp tất cả các tài liệu được tìm ra bởi tra cứu dạng văn bản và tra cứu cấu trúc. 968 họ sáng chế này đại diện cho một lượng lớn các tài liệu quan trọng mà yêu cầu bảo hộ trực tiếp đề cập đến RIT. Tất cả các họ của các tài liệu này được xem xét và phân loại lại theo yêu cầu bảo hộ, bao gồm hợp phần dược chất, phương pháp kết hợp, phương pháp điều chế hay tổng hợp, và phương pháp phát hiện hay điều trị HIV/AIDS. Nhóm này là bước khởi đầu của việc xác định xu hướng đổi mới quan trọng và tạo ra cây sáng chế phá hệ của RIT.

Phân loại bổ sung cho danh sách ở trên đã nhóm lại một lượng lớn các tài liệu mô tả các dẫn xuất. Vì có một lượng lớn các hợp chất ức chế protease có cấu trúc hóa học rất đơn giản, nên việc lựa chọn chỉ hạn chế phần lớn ở các tài liệu có yêu cầu bảo hộ RIT hay cấu trúc Markush đại diện RIT. Tuy nhiên, các hợp chất mô tả như là dạng tiền dược chất của RIT, nhóm phòng ngừa chứa RIT, và các muối có khả năng dược dụng cũng nằm trong phạm vi được lựa chọn. Thêm vào đó, các tài liệu mô tả tiêm cận RIT tới các hợp chất dẫn xuất, polypeptide, nhóm cacbonhydrate cũng nằm trong số này.

Biểu thức tra cứu 30 bao gồm toàn bộ sáng chế trong Sách Cam của FDA đề cập tới RIT. Sách Cam bao gồm một danh sách chi tiết các thuốc, sản phẩm thuốc đã được phê duyệt để bán và sử dụng ở Mỹ bởi Cục quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ. Các tài liệu này rất hữu ích cho việc xác định chủ sở hữu, nhà sản xuất thuốc và các sản phẩm đã được phê duyệt xuất hiện trên thị trường Mỹ.

Sau khi xem xét các tài liệu đề cập đến RIT và/hoặc dạng đồng nghĩa, việc tra cứu trọng tâm chuyển sang xác định xu hướng đổi mới then chốt tiềm năng. Biểu thức tra cứu 31 xác định tài liệu đề cập đến RIT và/hoặc dạng từ đồng nghĩa trong tên, tóm tắt và yêu cầu bảo hộ (TAC), và sự ổn định nhiệt trong bất kỳ phần nào của tài liệu. Biểu thức tra cứu này thể hiện có rất ít tài liệu mô tả sự ổn định nhiệt.

Để xác định danh sách các chủ sở hữu trong Sách Cam, hoạt động phân tích thống kê được tiến hành với toàn bộ tài liệu đã xác định ở biểu thức tra cứu 29. Sự phân tích thống kê tra cứu ở đây là xác định các chủ sở hữu, các nhà sáng chế, chỉ số phân loại nhiều nhất và tần suất lặp lại. Việc xác định chủ sở hữu nhiều nhất được tiến hành ở biểu thức tra cứu 32-37. Danh sách các chủ sở hữu nhiều nhất được chuẩn bị mà có thể tra cứu được trong danh sách đó tất cả các chủ sở hữu, trong đó bao gồm cả số sáng chế tương ứng với chủ sở hữu. Công cụ phân tích này rất hữu ích vì nhiều chủ sở hữu có cách viết và các chi nhánh khác nhau. Biểu thức tra cứu 38-43 kết hợp các chủ sở hữu và danh sách được tạo ra từ biểu thức tra cứu 29 nhằm xác định số lượng các sáng chế mà mỗi chủ sở hữu nắm giữ có đề cập đến RIT và/hoặc các dạng đồng nghĩa.

Biểu thức tra cứu 44-54 xác định tài liệu mô tả RIT với dạng vật lý cụ thể. Các biểu thức tra cứu này kế thừa dựa trên việc xác định nhóm từ biểu thức tra cứu 29. Có khá nhiều các tài liệu mô tả cụ thể các dạng đa hình và các hợp phần ổn định. Các biểu thức tra cứu được sử dụng để ước lượng số lượng các tài liệu có yêu cầu bảo hộ phương pháp điều chế hoặc mô tả tính chất vật lý cụ thể của RIT. Nhiều hợp phần đã ổn định yêu cầu bảo hộ thể huyền phù hoặc phân tán trong nhiều chất lỏng và dung dịch khác nhau.

Biểu thức tra cứu 55-57 xác định các tài liệu mô tả các hợp phần dạng chất dạng rắn. Nhiều tài liệu mô tả hợp phần dạng rắn bao gồm nhiều dạng viên khác nhau như dạng phiến mỏng, dạng viên sủi hay dạng viên nén. Nhiều bào chế dạng liều rắn mô tả sự cải tiến khả năng hấp thụ tại các trạng thái khác nhau của dải GI. Biểu thức tra cứu 56 và 57 được tiến hành để xác định số lượng tài liệu mô tả cụ thể các hiệu quả này.

Biểu thức tra cứu 58-61 được sử dụng nhằm xác định các tài liệu cụ thể mô tả các hợp phần ở thể nước hoặc thể lỏng hoặc phương pháp phân phối RIT.

Các tra cứu cụ thể về sự kết hợp RIT và các hợp phần khác được tiến hành một cách độc lập. Tra cứu sự kết hợp được tiến hành hiệu quả nhất bằng việc xem xét lại các tài liệu mô tả RIT. Vì tất cả các liệu pháp kết hợp bao gồm RIT, sẽ không hiệu quả nếu thử tra cứu cho từng hợp phần hoạt tính thêm vào. Các tài liệu này phần lớn đã bao gồm trong biểu thức tra cứu 29. Lần đầu những tài liệu này được xem lại chúng đã được chia vào dạng kết hợp. Đây là phương pháp lựa chọn hiệu quả nhất vì việc tra cứu đã tìm được tất

cả các tài liệu chứa RIT. Tra cứu kết hợp chỉ số phân loại và bệnh cần điều trị hoặc phòng ngừa với tên hợp chất là phương pháp hiệu quả nhất để thu được các tài liệu có liên quan.

Phân tích thống kê (được tiến hành như mô tả trước đó) các chỉ số phân loại (cả USPC và IPC) của tất cả các tài liệu trong biểu thức tra cứu 29 được tiến hành. Các chỉ số liên quan cho dạng liều dùng qua đường miệng được xác định và được sử dụng như biện pháp tiếp cận thứ hai để xác định tất cả các tài liệu liên quan. Đây là kỹ thuật chung để đảm bảo độ bao phủ toàn diện. Biểu thức tra cứu 68 là minh họa cho phương pháp xác định tài liệu liên quan đến dạng liều dùng qua đường miệng mà không tìm được bằng việc chỉ tra cứu kiểu văn bản. Điều này thường rất hữu ích vì có rất nhiều cách diễn đạt của yêu cầu bảo hộ. Sự rườm rà được loại trừ, nhờ đó hiệu quả toàn bộ quá trình tra cứu được cải thiện.

Biểu thức tra cứu 69-77 sử dụng quá trình tương tự mô tả ở trên nhằm thu được các tài liệu mô tả hệ phân phối nhũ tương hoặc truyền qua da. Biểu thức tra cứu 78-80 được tiến hành để xác định các tài liệu về phương pháp hay quy trình phát hiện hay định lượng virus gây bệnh.

Sau đó, bước tiếp cận thứ ba được sử dụng để xác định tài liệu bằng cách tra cứu dạng văn bản liên quan đến cấu trúc hóa học của RIT. Phương pháp này thường hữu ích đối với các tài liệu không được phủ, tức là mô tả theo cấu trúc Markush. WO1994014436 là một ví dụ mà tài liệu không được tìm thấy sử dụng RIT và/hoặc từ đồng nghĩa. Các tài liệu mô tả cấu trúc Markush được tìm thấy trong quá trình tra cứu cấu trúc trong STN, tuy nhiên điều này đảm bảo chúng ta đã lựa chọn được tất cả các tài liệu liên quan. Biểu thức tra cứu này được tiến hành sử dụng rất nhiều chỉ số phân loại dựa trên cấu trúc (biểu thức tra cứu 81 và 82). Tra cứu theo chỉ số phân loại được kết hợp với tra cứu dạng văn bản để thu hẹp phạm vi là các hợp chất ức chế protease và kháng retrovirus (biểu thức tra cứu 83-87). Sau đó, để đảm bảo độ bao phủ toàn diện, một quy trình tương tự được tiếp tục trong biểu thức tra cứu 90-93. Các biểu thức tra cứu này nhằm tìm ra các tài liệu mô tả hợp chất kháng retrovirus có chứa các thành phần hóa học của RIT. Biểu thức tra cứu 91 bao gồm cả khái niệm rộng dị vòng và cụ thể hơn là thiazol. Dị vòng thường có trong cú pháp tra cứu vì yêu cầu bảo hộ của sáng chế bao giờ cũng cố gắng mô tả các hợp chất hóa học rộng nhất có thể. Các tài liệu được xác định ở biểu thức tra cứu 92 được xem xét lại tìm ra 4 tài liệu không được tìm thấy khi sử dụng phương pháp trước đó. Biểu thức tra cứu 94-97 tra cứu tài liệu trích dẫn của bốn tài liệu tìm được. Những tài liệu liên quan được xác định trong biểu thức tra cứu 94-97 cũng được xem xét lại.

Thomson Innovation là cơ sở tra cứu thứ ba được sử dụng. Thomson Innovation rất có giá trị để kiểm tra lại, như là một phần của quy trình tra cứu vì DWPI ghi lại tóm tắt sáng chế tập trung vào các điểm sáng tạo của sáng chế. Điều này thường hữu ích để xác định

các tài liệu có thể bị mất nếu không ghi lại tóm tắt. Hơn nữa, để ghi lại tóm tắt, file DWPI bao phủ hơn 1963 các dược chất. Các tài liệu được tìm thấy trong cơ sở dữ liệu Thomson Innovation được tải vào Patbase để xem lại sau này. Cơ sở được dùng để xem lại tài liệu là Patbase vì nó có các đặc tính đánh dấu tiên tiến. Biểu thức tra cứu 98 và 100 lựa chọn các tài liệu xác định bởi Thomson Innovation. Biểu thức tra cứu 99 và 101 xác định các tài liệu đồng nhất với kết quả của Thomson và được xem xét lại.

Biểu thức tra cứu 102 và 103 được sử dụng dựa trên biểu thức tra cứu tương tự trong Thomson Innovation nhằm mục đích đảm bảo độ phủ một cách toàn diện.

Lexis Nexis Total Patent là cơ sở tra cứu thứ tư được sử dụng. Total Patent có một vài điểm rất tiến bộ được sử dụng như công cụ tra cứu ngoại biên, vì độ phủ cơ sở dữ liệu bao gồm tất cả các cơ quan sáng chế lớn cũng như rất nhiều cơ quan sáng chế nhỏ hơn. Chúng ta có thể tra cứu được cơ sở dữ liệu của các cơ quan sáng chế như: US, EP, WO, JP, DE, FR, GB, CA, CN, RU, AT, AU, BE, BR, CH, DD, DK, EA, ES, FI, IE, IN, IT, LU, MC, MX, NL, PT, SE, SU, AP, AR, BA, BG, BN, BO, BY, CL, CO, CR, CS, CU, CY, CZ, DO, DZ, EC, EE, EG, GC, GR, GT, HK, HN, HR, HU, ID, IL, IS, KE, KR, KZ, LB, LT, LV, MA, MD, MN, MT, MW, MY, NI, NO, NZ, OA, PA, PE, PH, PL, PY, RO, SG, SI, SK, SM, SV, TH, TJ, TR, TT, TW, UA, UY, UZ, VE, VN, YU, ZA, ZM và ZW. Điểm tiến bộ thứ hai của việc sử dụng Total Patent để tra cứu hóa học là nó cho phép “cắt trái” vì vậy có thể tra cứu các khía cạnh cấu trúc chính của RIT. Ví dụ, RIT bao gồm bốn đoạn cacbon hãm với nitơ. Tra cứu riêng một mình butanamido sẽ không tìm thấy nhiều tài liệu liên quan. Mô tả đoạn chính này của RIT chứa ở phần giữa là tên danh pháp hóa học chung. Sử dụng “cắt trái” có thể tìm được các tài liệu có mô tả cấu trúc hóa học cụ thể mà không thể tìm thấy nếu tra cứu dạng văn bản trong nhiều cơ sở tra cứu. Các tài liệu tìm được sử dụng Total Patent sau đó được tải lên Patbase để xem lại sau này (biểu thức tra cứu 104). Biểu thức tra cứu 105 sau đó được dùng để tách các tài liệu đã xem xét trước đó với các tài liệu mới được tìm ra bởi Total Patent. Các tài liệu này được xem xét lại và biểu thức tra cứu 106 và 107 nhằm tra cứu tài liệu trích dẫn của các tài liệu trong biểu thức tra cứu 105.

Các biểu thức tra cứu còn lại có chiến lược tương tự như các biểu thức tra cứu đã mô tả trước đó. Phân loại sáng chế của Mỹ (USPC) được sử dụng để xác định các khía cạnh có liên quan tới cấu trúc hóa học. Biểu thức tra cứu theo phân loại sau đó thu hẹp các tài liệu cụ thể đề cập đến việc điều trị hoặc ngăn ngừa virus gây bệnh.

Sau khi chọn lọc tất cả các tài liệu liên quan thì phần tra cứu của báo cáo này hoàn thành. Các tài liệu sau đó được phân loại vào các nhóm rộng hơn gồm hợp phần dược chất, phương pháp điều trị, phát hiện và sàng lọc HIV, tổng hợp RIT hay các muối hoặc các

dạng đa hình của nó, các dẫn xuất của RIT, sàng lọc kháng thuốc, chất liệu cấy phủ hoặc thiết bị phân phối, và các sự kết hợp chứa RIT. Những nhóm rộng này sau đó được phân loại tiếp để bắt đầu phát triển các xu hướng đổi mới then chốt.

Phần này mô tả phương pháp luận để tìm kiếm và xem xét tất cả các tài liệu có đề cập đến Ritonavir. Báo cáo này được chuẩn bị có sử dụng một vài cơ sở dữ liệu tính phí rất phức tạp đã được mô tả ở trên. Các cơ sở dữ liệu này rất hữu ích cho việc xem xét một cách có hiệu quả hàng nghìn tài liệu sáng chế. Do các đơn và bằng sáng chế là các tài liệu được công khai nên phương pháp luận này có thể thực hiện bằng cách sử dụng bất cứ cơ sở dữ liệu công khai nào. Một vài cơ sở dữ liệu công khai gồm có Patentscope, Espacenet, E.A.S.T. tại Public Search Room của Cơ quan Sáng chế và Nhãn hiệu Hoa Kỳ và Google Patent có thể được sử dụng để tiến hành tra cứu. Chúng ta có thể thu được các kết quả giống nhau như đã giới thiệu trong báo cáo này từ nhiều cơ sở dữ liệu công khai. Người dùng cần phải tự làm quen với các câu lệnh tra cứu và các toán tử tra cứu cho phép. Ví dụ, khi sử dụng Google Patent từ “AND” không cần thiết vì chương trình tự động hiểu khoảng trống giữa hai từ khi tra cứu là toán tử “AND”. Ví dụ thứ hai là khi sử dụng Google Patent, dùng toán tử “~” để tìm dạng đồng nghĩa của retroviral. Khi tra cứu ~retroviral thì các từ đồng nghĩa khác như retrovirus và retroviruses cũng sẽ được tìm thấy.

Phần 3 – Phân tích số liệu thống kê

3.1 Giới thiệu

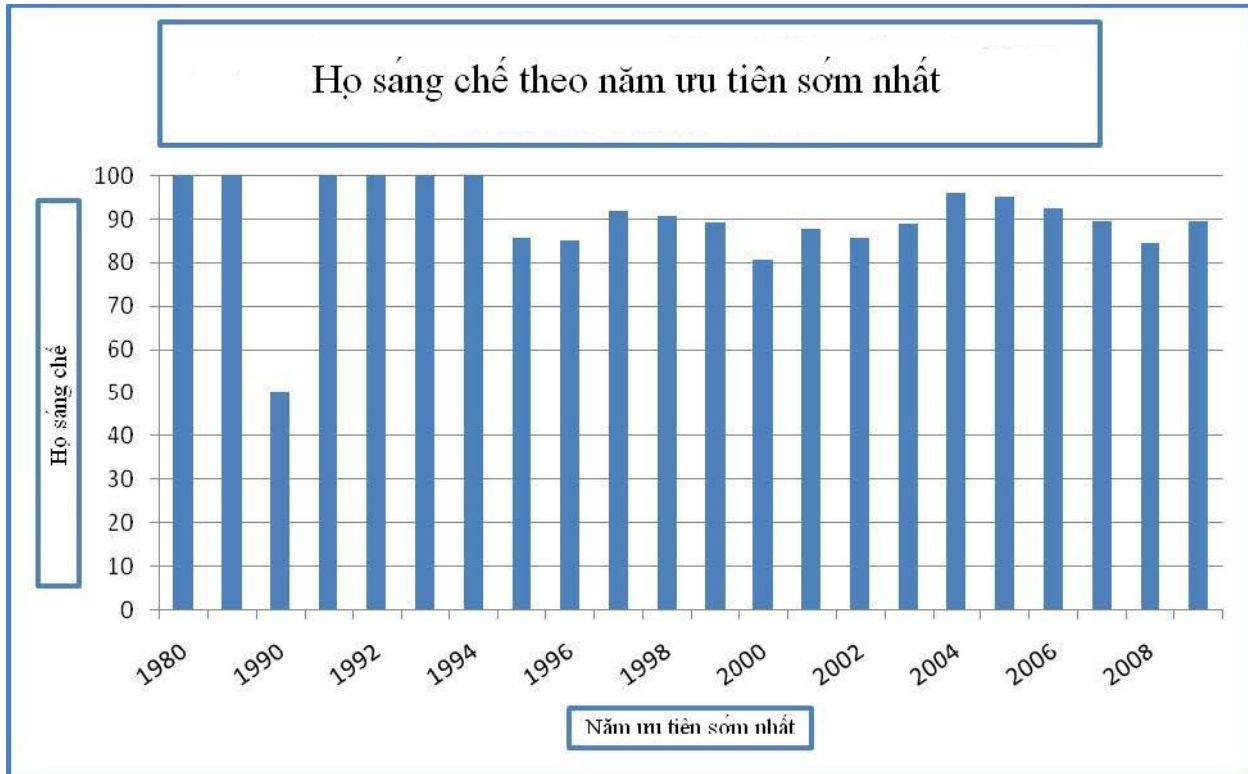
Phần này cung cấp các phân tích về số liệu thống kê cho tất cả các tài liệu được tìm thấy trong báo cáo toàn cảnh. Các tài liệu được sử dụng để phân tích thống kê nằm trong cơ sở dữ liệu về sáng chế tương ứng được đưa vào phần phụ lục của báo cáo này. Phân tích số liệu thống kê gồm: tổng số hộ sáng chế, quy mô trung bình hộ sáng chế; toàn bộ quá trình nộp đơn và theo đuổi đơn sáng chế; tổng số hộ sáng chế theo các chỉ số phân loại sáng chế chính; tỷ lệ phần trăm của các hộ sáng chế so với đơn PCT đồng dạng trong hộ và tỷ lệ phần trăm của các hộ có một sáng chế đồng dạng là đơn PCT theo thời gian; sự phân bố của các hộ sáng chế trên cơ sở các nước ưu tiên theo thời gian; sự phân bố về mặt địa lý của các sáng chế đồng dạng trong hộ sáng chế; các chủ đơn và các tác giả chính.

3.2 Các kết quả

Tổng số hộ sáng chế của Ritonavir	805
Tổng số đơn & bằng trong CSDL INPADOC	9,570
Quy mô trung bình hộ sáng chế trong CSDL INPADOC	11.8 /

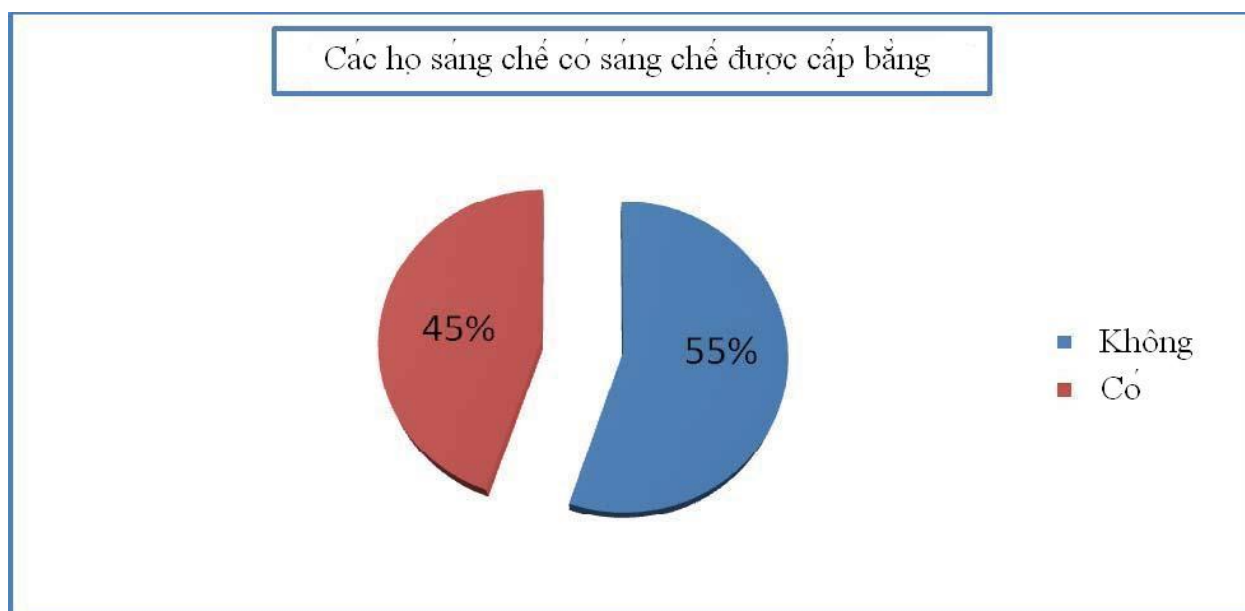
Tổng số, 805 hộ sáng chế được tìm thấy trong INPADOC yêu cầu bảo hộ Ritonavir. 805 hộ sáng chế này bao gồm tổng số 9570 bằng sáng chế hoặc đơn sáng chế đã được công bố. Khái niệm về một hộ sáng chế trong INPADOC có thể xem ở Phụ lục 2. Cơ sở dữ liệu excel của 805 hộ sáng chế có liên quan có thể tải về độc lập với báo cáo này. Mô tả vắn tắt về cơ sở dữ liệu này có thể xem ở Phụ lục 3.

Hình 1 dưới đây mô tả hoạt động đăng ký sáng chế theo thời gian. Biểu đồ diễn tả số lượng hộ sáng chế (trục Y) và năm nộp đơn (năm ưu tiên) sớm nhất (trục X). Năm được chọn ở đây đúng hơn là năm công bố, điều này biểu thị rõ hơn hoạt động đăng ký sáng chế vì chúng ít phụ thuộc vào các chính sách công bố thay đổi hay sự tồn đọng đơn của các cơ quan sáng chế. Biểu đồ cho thấy sự gia tăng đáng kể của đơn nộp năm 1999, và sự tăng vọt thứ hai năm 2006. Sự sụt giảm về số lượng sau năm 2006 có thể quy cho là sự trở đặc thù giữa ngày nộp đơn ưu tiên sớm nhất đầu tiên, thường ở dạng đơn tạm thời, và đơn hay bằng được công bố đầu tiên phụ thuộc vào cái nào nộp sớm nhất. Hơn nữa, sự trở này có thể vì sự chắc chắn của thị trường thuốc Ritonavir hay cũng có thể vì sự suy thoái của nền kinh tế thế giới. Sự sụt giảm số lượng đơn này cũng là một xu hướng chung khác của các công bố sáng chế trong các lĩnh vực công nghệ khác.



Hình 1: Hoạt động đăng ký sáng chế – Hộ sáng chế theo năm nộp đơn sớm nhất (năm ưu tiên)

Hình 2 cho thấy một xu thế là toàn bộ đơn sáng chế có năm nộp đơn đầu tiên là từ năm 1993 thì kết quả là 45% các hộ sáng chế có ít nhất một đơn sáng chế được cấp bằng. Sự phân chia giữa các hộ sáng chế có các sáng chế được cấp bằng thể hiện cùng năm ưu tiên ở hình 3. Các bằng sáng chế được xác định bằng cách xem lại mã của các tài liệu trong mỗi hộ sáng chế một cách thủ công từng hộ một. Ví dụ, công bố của Cơ quan sáng chế Châu Âu có chỉ số phân loại “B” tức là bằng được công bố, trong khi công bố có mã “A1, A2, A3” là các công đơn³. Mỗi cơ quan sáng chế lại có một hệ thống chỉ số phân loại riêng. Các hộ sáng chế có các sáng chế đồng dạng được cấp bằng không nhất thiết có nghĩa là đã có hiệu lực hoặc đang còn hiệu lực. Bằng sáng chế có thể không còn hiệu lực vì một vài lý do khác nhau như hết thời hạn bảo hộ, không nộp phí duy trì hiệu lực, hoặc bị hủy bỏ văn bằng bảo hộ do phản đối của bên thứ ba.



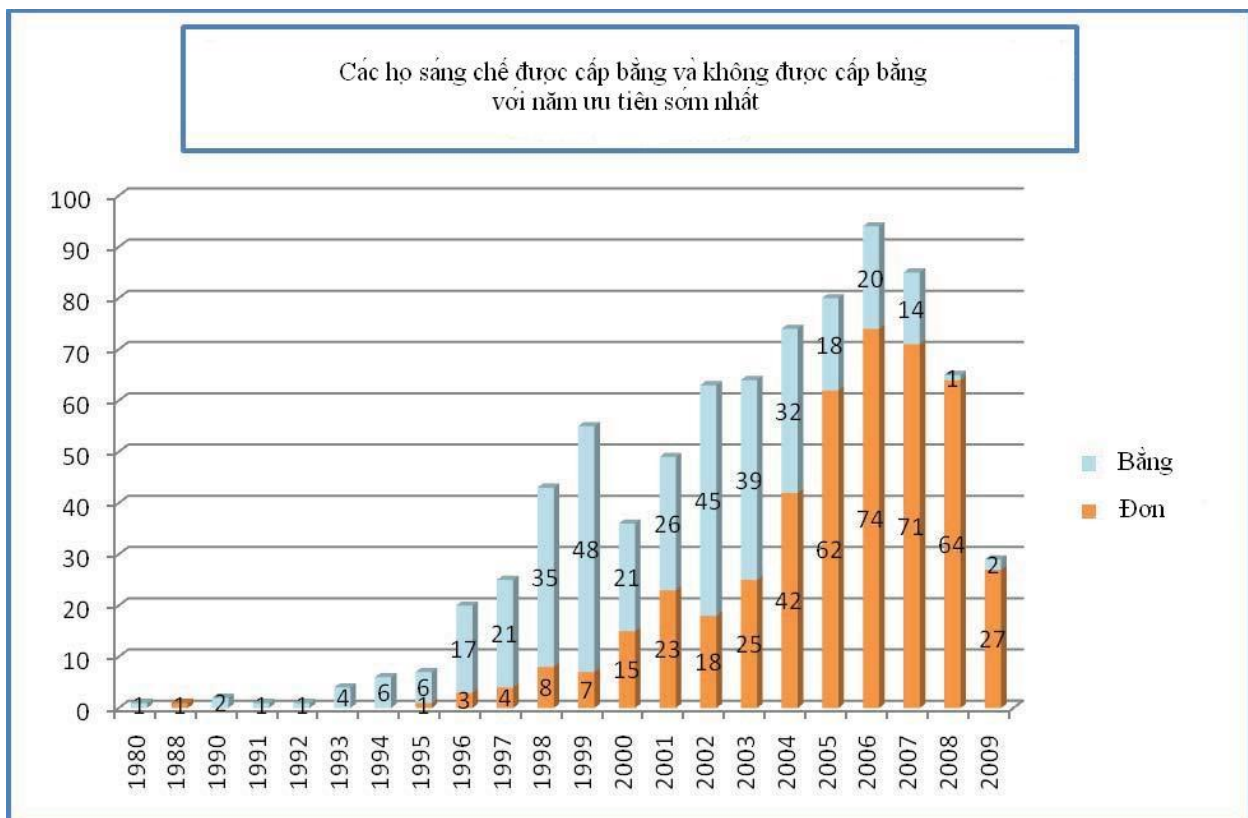
Hình 2: Các hộ sáng chế có sáng chế được cấp bằng

³ Xem thêm “

<http://www.epo.org/searching/essentials/data/tables.html>
(<http://www.wipo.int/standards/en/pdf/03-16-01.pdf>)

Hình 3 dưới đây tiếp tục mô tả hoạt động đăng ký sáng chế theo thời gian tương tự hình 1 nhưng chi tiết hơn: Việc tính số hộ sáng chế của mỗi năm công bố được chia nhỏ hơn làm hai phần, theo đó các hộ sáng chế có ít nhất một sáng chế đồng dạng được cấp bằng (dữ liệu tại thời điểm báo cáo này khảo sát (01.8.2011)) với các hộ sáng chế có dữ liệu là ngày nộp đơn sớm nhất (trong năm). Biểu đồ cho thấy số lượng hồ sơ các hộ sáng chế trên một năm (trục Y) và năm ưu tiên sớm nhất (trục X). Các khối màu vàng (các khối ở dưới) đại diện cho phần các hộ sáng chế không có sáng chế được cấp bằng. Các khối màu xanh (các khối ở trên) đại diện cho phần các hộ sáng chế có ít nhất một sáng chế đồng dạng được cấp bằng.

Phần nhỏ của các bằng sáng chế trong các hộ sáng chế mới phản ánh tình trạng các đơn sáng chế chưa được xử lý, nói cách khác thời gian từ khi nộp đơn đến khi sáng chế được cấp bằng giữa các cơ quan sáng chế khác nhau là khác nhau và có thể mất tới vài năm. Có thể việc thẩm định các hộ sáng chế này đang được tiến hành hoặc có thể chưa có yêu cầu thẩm định nội dung.



Hình 3: Các hộ sáng chế theo năm (ưu tiên) nộp đơn sớm nhất được cấp và chưa được cấp bằng

Hình 4 và 5 thể hiện các phân lớp chung nhất trong IPC và ECLA của tất cả các họ sáng chế. Tại mức phân lớp này ECLA và IPC đồng nhất với nhau; tuy nhiên cả hai bảng phân loại này đều được ghi trong cơ sở dữ liệu Minesoft Patbase và Espacenet. Chúng ta cần quan tâm chú ý tới sự khác nhau về số lượng tài liệu được phân loại cho mỗi phân lớp của ECLA và IPC. Tất cả các tài liệu sáng chế phải được phân loại theo Bảng phân loại sáng chế quốc tế IPC bởi cơ quan sáng chế công bố trong khi các chỉ số ECLA phân loại tài liệu sáng chế bởi xét nghiệm viên của Cơ quan sáng chế Châu Âu (EPO) để tra cứu đơn sáng chế EPO hoặc các công bố đơn không phải của EPO mà cơ quan này hợp tác có trong cơ sở dữ liệu sáng chế EPO. Vì vậy một tài liệu có thể không có phân loại ECLA hoặc phân loại của nó có thể khác với phân loại IPC của cơ quan sáng chế đã công bố tài liệu này. Công cụ phân tích thống kê trong Patbase được dùng để đếm những phân loại chính này bằng cách nhập vào cơ sở dữ liệu Patbase.

IPC là từ viết tắt của Phân loại sáng chế quốc tế (International Patent Classification) và được quản trị bởi Tổ chức Sở hữu trí tuệ thế giới (WIPO). Thứ bậc được diễn đạt như một hệ thống chỉ số hóa để sắp xếp các tài liệu sáng chế trên toàn thế giới theo lĩnh vực kỹ thuật của sáng chế, do đó mang lại một hệ thống tìm kiếm theo chủ đề, độc lập với tra cứu theo từ khóa. ECLA là từ viết tắt của Phân loại Châu Âu (European Classification), và được thiết kế để dùng cho nội bộ bởi Cơ quan sáng chế Châu Âu như là một sự cải tiến với hệ thống phân loại IPC. Phân loại IPC và ECLA rất hữu ích và mang lại giá trị lớn vì nó được phát triển bởi những chuyên gia có kỹ năng cao. Cũng như bản thân các tài liệu sáng chế ngày càng mở rộng, số lượng các tài liệu được phân loại theo IPC cũng gia tăng một cách tự nhiên. Vì mỗi nhóm có thể bao gồm hàng nghìn tài liệu gây khó khăn cho mục đích sắp xếp phân loại, các nhóm của ECLA được định rõ để chia nhỏ những nhóm IPC lớn này thành các phần nhỏ hơn, và do vậy đã thu hẹp phạm vi của nhóm. Để tìm hiểu thêm thông tin về phân loại IPC và ECLA có thể xem thêm tại các địa chỉ website dưới đây:

IPC: <http://www.wipo.int/classifications/ipc/en/>

ECLA: <http://www.epo.org/searching/essentials/classification/ecla.html>

Miêu tả so sánh ECLA và IPC cũng như các hệ thống phân loại khác có thể xem tại:

<http://www.intellogist.com>

Các phân lớp được giới hạn bởi chỉ số phân loại tìm thấy hơn 10 họ sáng chế. Phần lớn các tài liệu được phân loại vào hai phần chính, A – Nhu cầu đời sống con người và C- Hóa học. Các tài liệu xuất hiện trong phần G (Vật lý) đại diện cho các tài liệu mô tả phương pháp kiểm tra, phân tích, các hoạt động được lý định lượng Ritonavir và các bệnh nhân HIV/AIDS tiếp nhận Ritonavir.

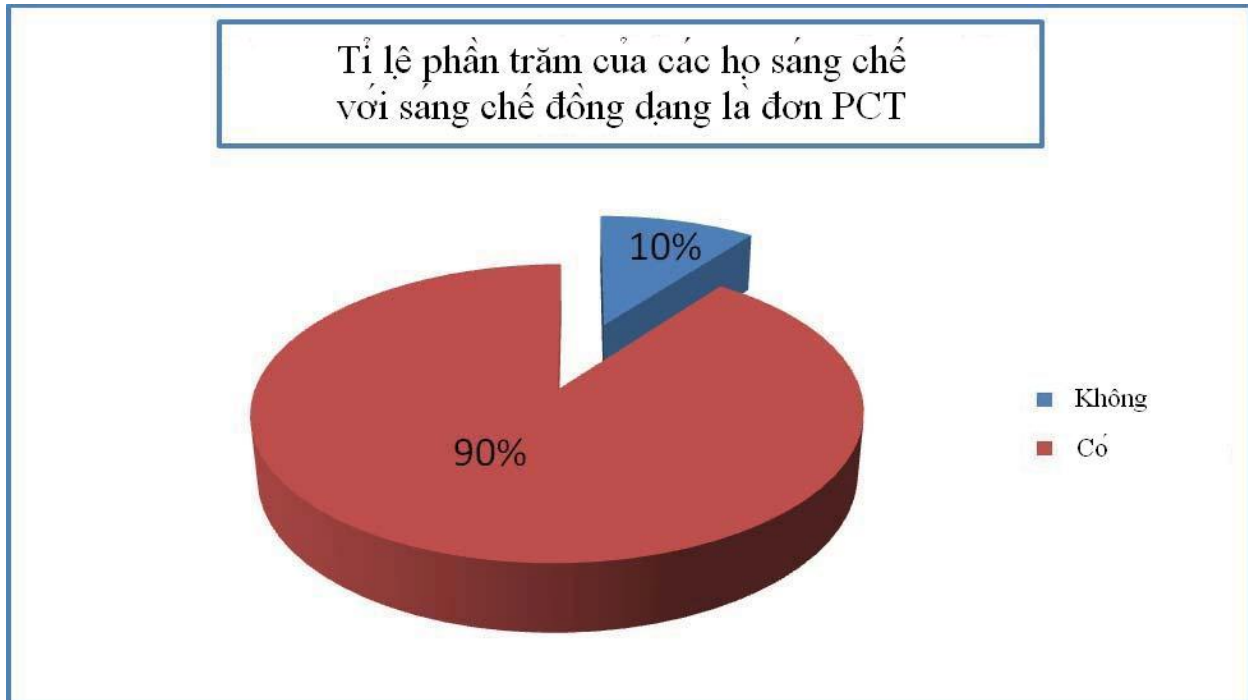
Phân lớp ECLA	Tên phân lớp	Số lượng
A61K	Dược phẩm để chữa bệnh, dùng trong nha khoa hoặc với mục đích trang điểm	412
C07D	Các hợp chất dị vòng	226
C07K	Peptit	41
C07C	Các hợp chất không vòng và vòng cacbon	25
G01N	Khảo sát hoặc phân tích vật liệu bằng cách xác định hoá tính hoặc lý tính của chúng	19
C12Q	Các phương pháp đo hoặc thử nghiệm có sử dụng enzym hoặc vi sinh vật; các hợp phần hoặc giấy chỉ thị nói chung; các phương pháp điều chế các hợp phần tương tự; kiểm tra các điều kiện phản ứng trong các quá trình vi sinh hay quá trình enzym	15

Hình 4: Chỉ số phân loại ECLA chung

Phân lớp IPC	Tên phân lớp	Số lượng
A61K	Dược phẩm để chữa bệnh, dùng trong nha khoa hoặc với mục đích trang điểm	431
C07D	Các hợp chất dị vòng	168
A61P	Hoạt tính trị liệu đặc hiệu của các hợp chất hóa học hoặc các chế phẩm dược	36
C07K	Peptit	23
G01N	Khảo sát hoặc phân tích vật liệu bằng cách xác định hoá tính hoặc lý tính của chúng	22
C12Q	Các phương pháp đo hoặc thử nghiệm có sử dụng enzym hoặc vi sinh vật; các hợp phần hoặc giấy chỉ thị nói chung; các phương pháp điều chế các hợp phần tương tự; kiểm tra các điều kiện phản ứng trong các quá trình vi sinh hay quá trình enzym	21
A01N	Bảo quản cơ thể người hoặc động vật, hoặc thực vật hoặc từng phần của chúng	21
C12N	Các vi sinh vật hoặc enzyme; Thành phần hóa học của chúng	17
C07C	Các hợp chất không vòng và vòng cacbon	16

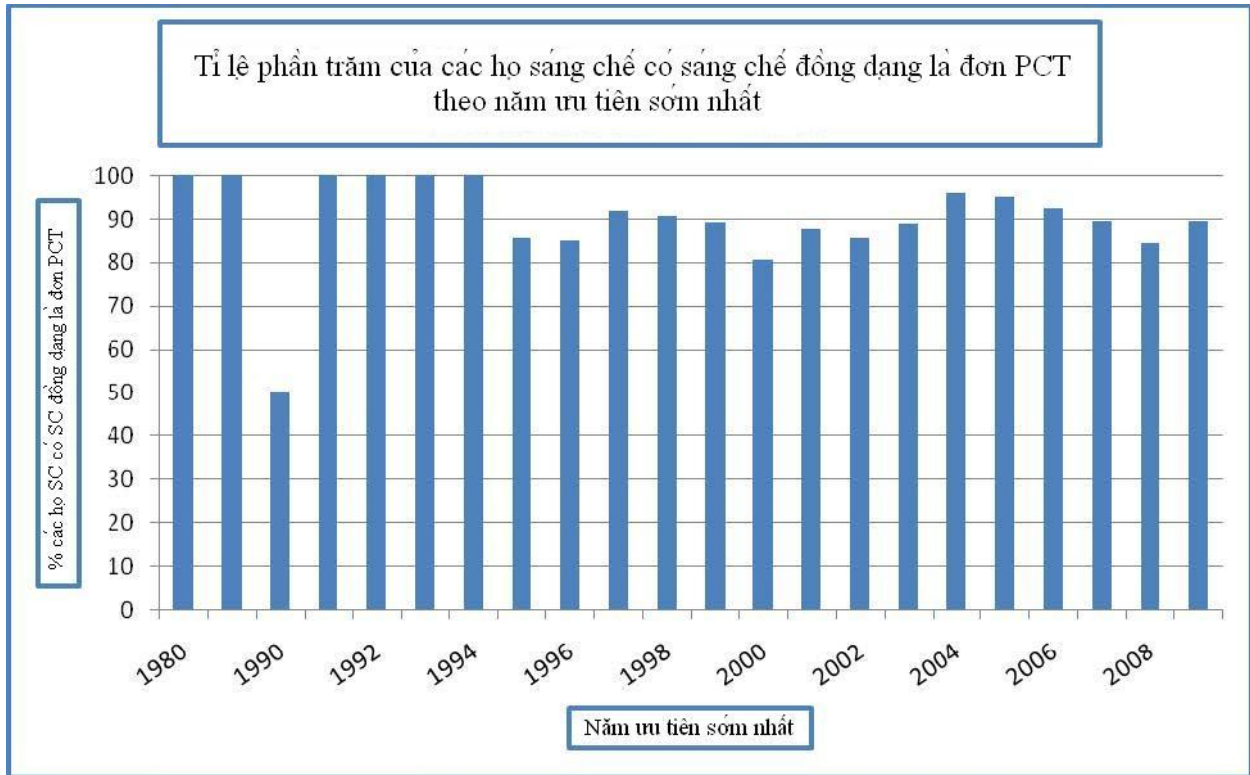
Hình 5: Chỉ số phân loại IPC chung nhất

Hình 6 minh họa tỉ lệ phần trăm của các họ sáng chế có một sáng chế đồng dạng là đơn PCT. 90% của tất cả các họ sáng chế được xác định trong quá trình thu thập dữ liệu có sáng chế đồng dạng là đơn PCT.



Hình 6: Tỉ lệ của các họ sáng chế có đơn PCT

Hình 7 cho thấy tỉ lệ phần trăm của các hộ sáng chế có sáng chế đồng dạng là đơn PCT theo năm ưu tiên sớm nhất của hộ sáng chế. Thông tin này cũng được trình bày một lần nữa ở cột bên phải trong hình 8.



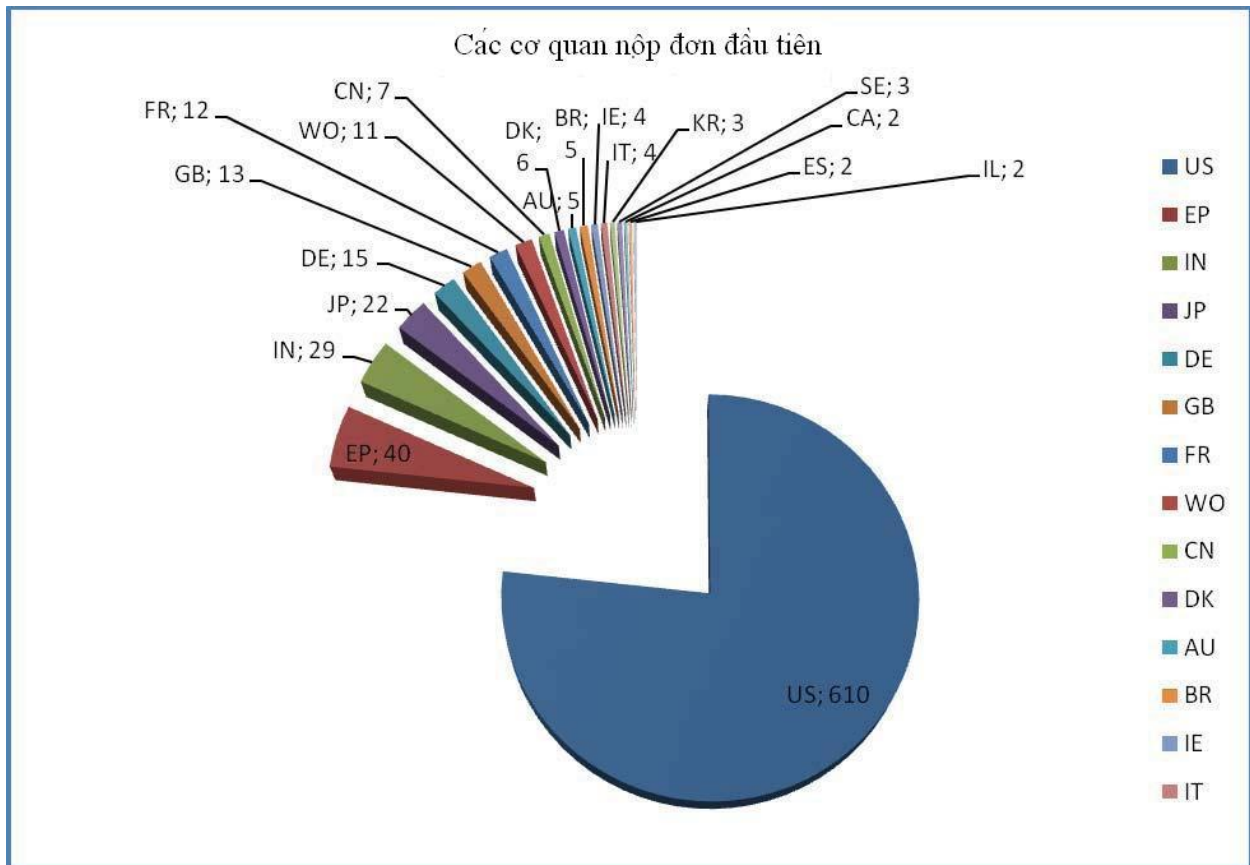
Hình 7: Tỉ lệ phần trăm của tổng số các hộ sáng chế có sáng chế đồng dạng là đơn PCT theo năm ưu tiên sớm nhất

Hình 8 cho thấy sự phân bố các họ sáng chế theo các nước ưu tiên cho mỗi năm ưu tiên sớm nhất theo họ sáng chế. Bảng này giới hạn cho các nước ưu tiên có ít nhất 3 tài liệu sáng chế. Bảng này cũng cho thấy có 611 họ sáng chế từ tổng số 805 họ sáng chế yêu cầu hưởng quyền ưu tiên ở Mỹ là cơ quan nộp đơn đầu tiên (76%) sau đó là 6% yêu cầu hưởng quyền ưu tiên ở EPO là cơ quan nộp đơn đầu tiên. Bảng này cũng cho thấy có 10 họ sáng chế mà cơ quan nộp đơn đầu tiên là WO. Cột tổng số rất lớn cũng cho thấy còn nhiều nước là nước ưu tiên nhưng không được thể hiện trên biểu đồ. Điều này được ký hiệu bằng dấu * và danh sách được ghi trong ngoặc ().

Priority Year	AU	BR	CN	DE	DK	EP	FR	GB	IE	IN	IT	JP	SE	US	WO	Families with PCT (%)	Grand Total
1980														1		100	1
1988														1		100	1
1990												1		1		50	2
1991														1		100	1
1992														1		100	1
1993														4		100	4
1994												1		5		100	5
1995				1				1						5		86	7
1996						1	1					3		14		85	20*(CH
1997				1				1				1		21		92	25*(HU
1998							2	4			1	1	1	33	1	91	43
1999	1					2					2	6	1	41		89	55* (CA, NI
2000								1	1			2		31		81	36*(IL
2001			1	3		3		2	1		1	3		34		88	49*(KR
2002	1	1		1		3	2			4		1		48		86	63*(KR,
2003	1	1	1	1	2	3	1	1						51		89	64*(CA
2004	1																74* (AR)
2005	1			3	2	14			1	7				49	3	95	80*(AU
2006				2		6	2	1	1	5		1	1	72	1	93	94* (KR, RU,
2007		1	1	2	1	2	1			4		1		64	3	89	85*(ES
2008		1	2			2		1		3				52	1	85	65*(ES
2009							1			2				26		90	29
Grand Total	5	5	7	15	6	40	12	14	4	27	4	22	3	611	10	90	785*

Hình 8: Sự phân bố của các họ sáng chế theo các nước ưu tiên theo năm ưu tiên sớm nhất

Hình 9 và 10 cho thấy sự phân bố về mặt địa lý của các sáng chế đồng dạng theo cơ quan nộp đơn đầu tiên. Hình 9 cho thấy sự phân bố về mặt địa lý của cơ quan nộp đơn đầu tiên (OFF) như là một phần trong biểu đồ dạng bánh đại diện cho các cơ quan có nhiều hơn một họ sáng chế yêu cầu hưởng quyền ưu tiên đầu tiên tại cơ quan đó. Hình 10 cho thấy số liệu về tất cả các họ sáng chế bao gồm cả những họ chỉ yêu cầu hưởng quyền ưu tiên một lần tại cơ quan đó.



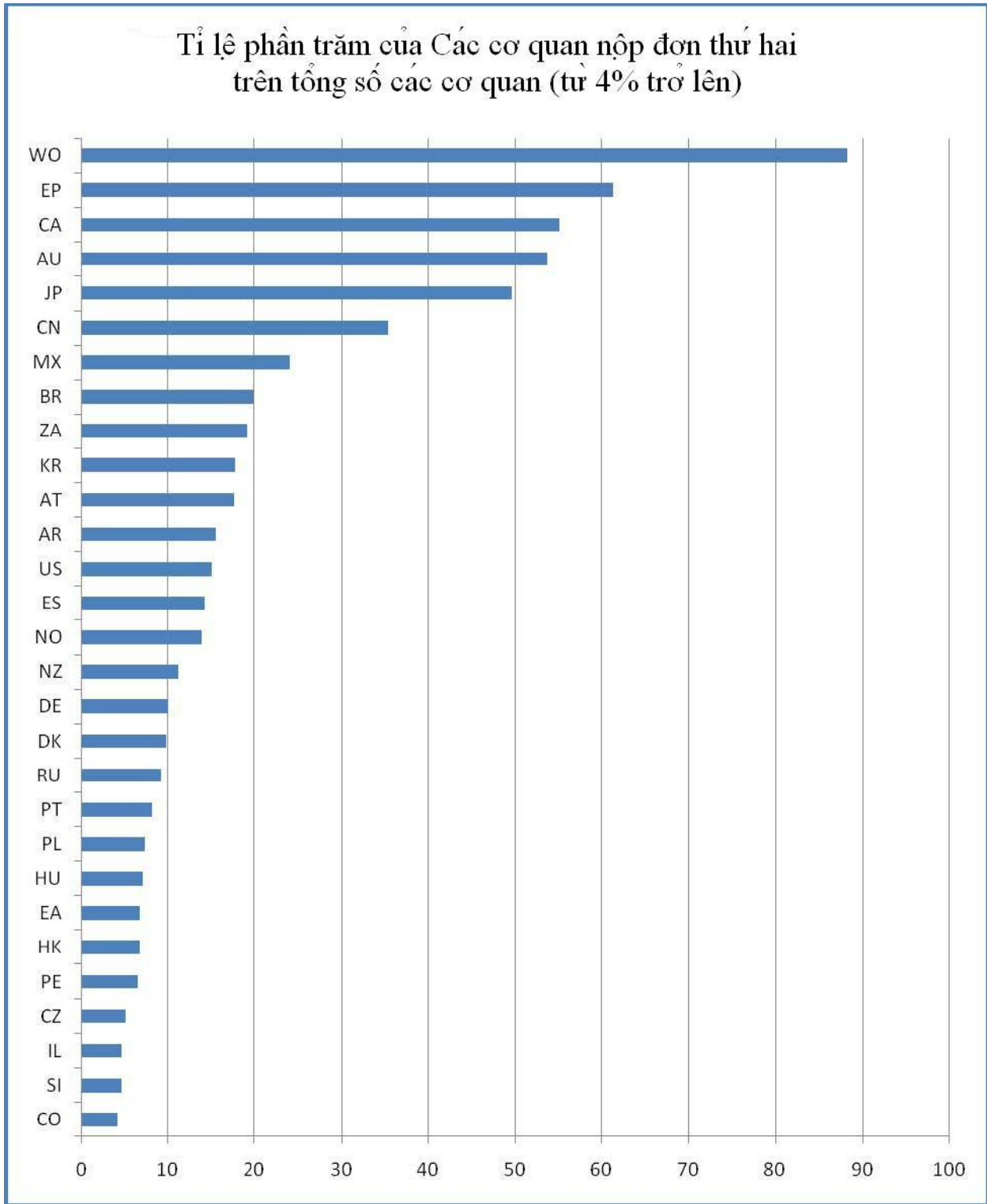
Hình 9: Sự phân bố của các họ sáng chế theo cơ quan nộp đơn đầu tiên

Cơ quan sáng chế	Số lượng quyền ưu tiên đầu tiên
US	610
EP	40
IN	29
JP	22
DE	15
GB	13
FR	12
WO	11
CN	7
DK	6
BR	5
AU	5
IT	4
IE	4
KR	3
SE	3
ES	2
IL	2
CA	2
CH	1
AT	1
DK&US	1
AR	1
UK	1
HU	1
ZA	1
NL	1
RU	1
GB&US	1

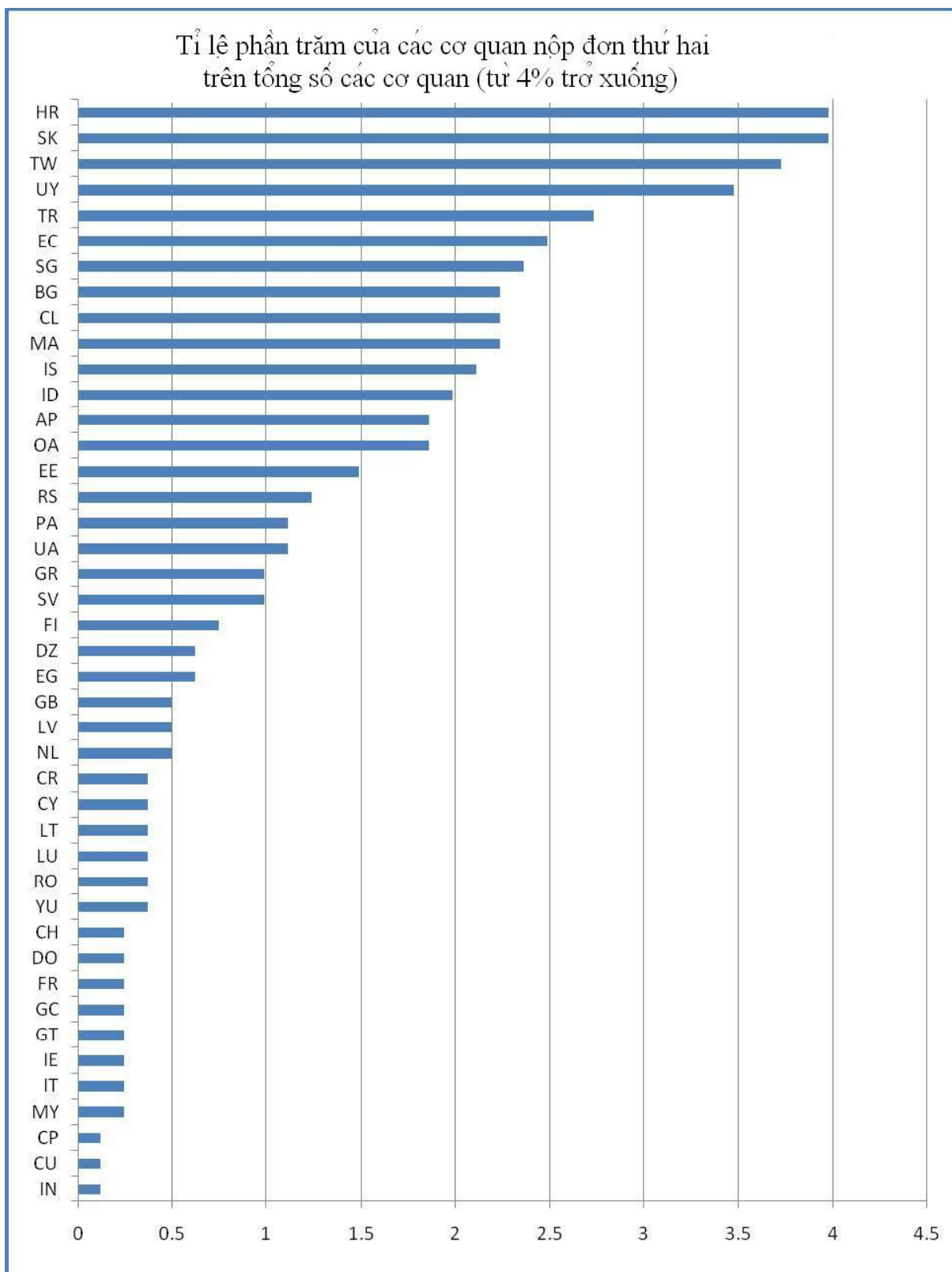
Hình 10: Tổng số yêu cầu hưởng quyền ưu tiên đầu tiên trong các cơ quan

Hình 11a và 11b cho thấy sự phân bố về mặt địa lý của phần mở rộng của các đơn sáng chế liên quan đến các lĩnh vực pháp lý khác, hay nói cách khác mỗi cột trong biểu đồ này là một cơ quan nộp đơn thứ hai (OSF), cột trong biểu đồ biểu thị phần của các họ sáng chế có ít nhất một sáng chế đồng dạng nộp ở cơ quan thứ hai (trong tổng số 805 họ sáng chế). Có tổng số 5257 trường hợp yêu cầu hưởng quyền ưu tiên ở nước thứ hai. Hình 11a cho thấy người nộp đơn chọn WIPO là cơ quan nộp đơn thứ hai nhiều nhất để nộp sáng chế đồng dạng kế tiếp trong cùng một họ sáng chế. Điều này không có gì ngạc nhiên khi WIPO là cơ quan cho phép người nộp đơn theo đuổi đơn PCT. Úc, Canada, EPO và Nhật cũng được xấp xỉ 50-60% các họ sáng chế chọn là cơ quan nộp đơn thứ hai. Trung Quốc là nước tiếp theo thường được chọn là cơ quan nộp đơn thứ hai. Thông tin này rất hữu ích để biết được nước nào có hoạt động đăng ký sáng chế nhiều nhất. Hình 12 ở trang sau cho thấy tổng số các trường hợp yêu cầu hưởng quyền ưu tiên thứ hai. Ở cả hai hình 11 và 12, chỉ công bố đầu tiên của mỗi cơ quan nộp đơn thứ hai được tính. Các công bố tiếp theo thuộc cùng họ sáng chế đó bị bỏ qua nhằm mục đích chỉ tính số lần mỗi cơ quan xuất hiện trên một họ sáng chế.

Khi diễn giải dữ liệu, cần phải tính đến việc có sự chồng chéo giữa việc tính cho một cơ quan khu vực và các cơ quan thành viên của nó là cơ quan nộp đơn thứ hai. Ví dụ, một vài trường hợp tính Đức (DE) là cơ quan nộp đơn thứ hai liên quan đến các công bố mà được dẫn xuất từ các đơn EPO (ví dụ như với mã phân loại tài liệu T2). Mặt khác, có thể có nhiều đơn được nộp trực tiếp ở Đức như là cơ quan nộp đơn thứ hai mà chẳng liên quan gì đến EPO. Những đơn này phải được thêm vào số lượng những đơn nộp tại EPO để xác định số lượng đơn thực có quyền ưu tiên tại nước ngoài tìm kiếm sự bảo hộ sáng chế ở Đức. Tuy nhiên, thống kê về nước nộp đơn thứ hai ở hình 11 của báo cáo này không bảo đảm phân biệt sự khác nhau giữa các sáng chế đồng dạng có thể được quy cho một nước cụ thể và cơ quan khu vực mà nước đó tham gia.



Hình 11a: Sự phân bố về mặt địa lý của phần mở rộng: tỉ lệ phần trăm của các hộ sáng chế có ít nhất một sáng chế đồng dạng nộp ở cơ quan nộp đơn thứ hai (từ 4% trở lên)

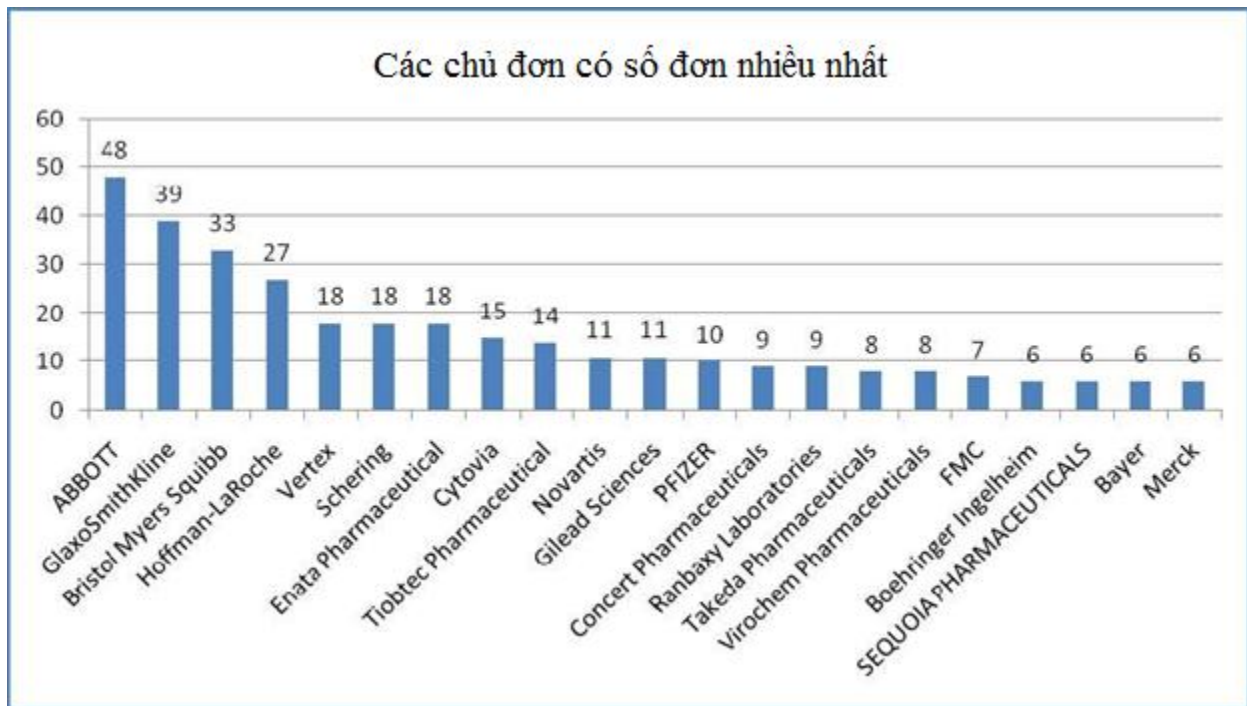


Hình 11a: Sự phân bố về mặt địa lý của phần mở rộng: tỉ lệ phần trăm của các hộ sáng chế có ít nhất một sáng chế đồng dạng nộp ở cơ quan nộp đơn thứ hai (từ 4% trở xuống)

Cơ quan sáng chế	Số trường hợp quyền ưu tiên thứ hai	Cơ quan sáng chế	Số trường hợp quyền ưu tiên thứ hai
WO	710	BG	18
EP	494	CL	18
CA	443	MA	18
AU	432	IS	17
JP	399	ID	16
CN	284	AP	15
MX	194	OA	15
BR	160	EE	12
ZA	153	RS	10
KR	142	UA	9
AT	141	PA	9
AR	124	SV	8
US	121	GR	8
ES	114	FI	6
NO	111	DZ	5
NZ	90	EG	5
DE	80	NL	4
DK	79	LV	4
RU	74	GB	4
PT	65	CR	3
PL	59	LU	3
HU	57	LT	3
HK	54	CY	3
EA	54	YU	3
PE	52	RO	3
CZ	41	GT	2
SI	37	FR	2
IL	37	CH	2
CO	34	IT	2
SK	32	GC	2
HR	32	MY	2
TW	30	DO	2
UY	28	IE	2
TR	22	IN	1
EC	20	CU	1
SG	19	CP	1

Hình 12: Số lượng đơn nộp yêu cầu hưởng quyền ưu tiên ở cơ quan nộp đơn thứ hai

Hình 13 cho thấy các danh sách các chủ đơn có số đơn nhiều nhất (các chủ đơn có ít nhất 5 hộ sáng chế). Abbott Laboratories nộp đơn nhiều nhất trong số các chủ đơn còn lại. Abbott cũng là công ty đầu tiên bộc lộ Ritonavir và vẫn tiếp tục rất tích cực sáng chế các khía cạnh khác liên quan đến Ritonavir. Các đơn sáng chế gần đây tập trung vào việc tổ hợp các bào chế chứa Ritonavir như là chất ức chế protease thứ hai. Tất cả những chủ đơn này đều là những công ty dược phẩm hay hóa học lớn. Những công ty này rất tích cực sáng chế trong một phạm vi rộng liên quan đến nghiên cứu về thuốc, sự tổng hợp hóa học, phương pháp phân tích và định dạng liều dược phẩm. Các chủ đơn có số đơn nhiều nhất này được liệt kê qua việc xem xét tình trạng pháp lý gần nhất trên Espacenet. Một vài tài liệu có sáng chế đồng dạng là đơn U.S thì có kèm theo giấy xác nhận của cơ quan chính phủ Mỹ, như Các Viện y tế quốc gia Hoa kỳ (NIH) thông qua Ban thư ký của Bộ Y tế và các dịch vụ nhân sinh Hoa Kỳ. Chủ đơn trong trường hợp này được tính là công ty cấp giấy xác nhận. NIH là chủ đơn của 5 hộ sáng chế trong nghiên cứu này, điều đó cho thấy các cơ quan chính phủ vẫn thể hiện vai trò đáng kể trong lĩnh vực đổi mới sáng tạo thuốc kháng retroviral HIV.



Hình 13: Các chủ đơn có số đơn nhiều nhất

Hình 14 cho thấy các tác giả sáng chế nhiều nhất là tác giả của hơn 8 họ sáng chế và chủ đơn mà có các tác giả sáng chế đó. Nguyên nhân chính của việc Abbott Laboratories không phải là chủ đơn nhiều nhất là vì nhiều tác giả thường tự đứng tên trong sáng chế hoặc đơn sáng chế của họ. Một số tác giả dẫn đầu trong danh sách dưới đây liên kết với các công ty dược lớn chịu trách nhiệm về việc bảo hộ các bào chế chứa các hợp chất kháng virus mới và Ritonavir như là chất ức chế protease thứ hai.

Các tác giả sáng chế	Chủ đơn	Số lượng
Or, Yat, Sun	Ranbaxy, Enanta	18
Cai, SuiXiong	Cytovia	13
Kempf, DaleJ.	Abbott	13
Zhe, Wang	Enanta	12
DeKock, HermanAugustinus	Tibotec	11
Sirisoma, NilanthaSudath	Cytovia	10
Gudmundsson, Kristjan	GSK	10
Sweeney, ZacharyKevin	Hoffman-LaRoche	10
Seepersaud, Mohindra	Novartis	9
Aquino, Christopher, Joseph	GSK	9
Simmen, KennethAlan	Tibotec	9
Raboisson, PierreJeanMarieBernard	TibotecPharm	9
Raman, Prakash	Novartis	9
Kazmierski, WielsawMieczyslaw	GSK	9
Tổng số		138

Hình 14: Các tác giả có số đơn sáng chế nhiều nhất và các chủ đơn tương ứng

Phần 4 – Phân tích các xu hướng sáng tạo và mô hình bảo hộ liên tục

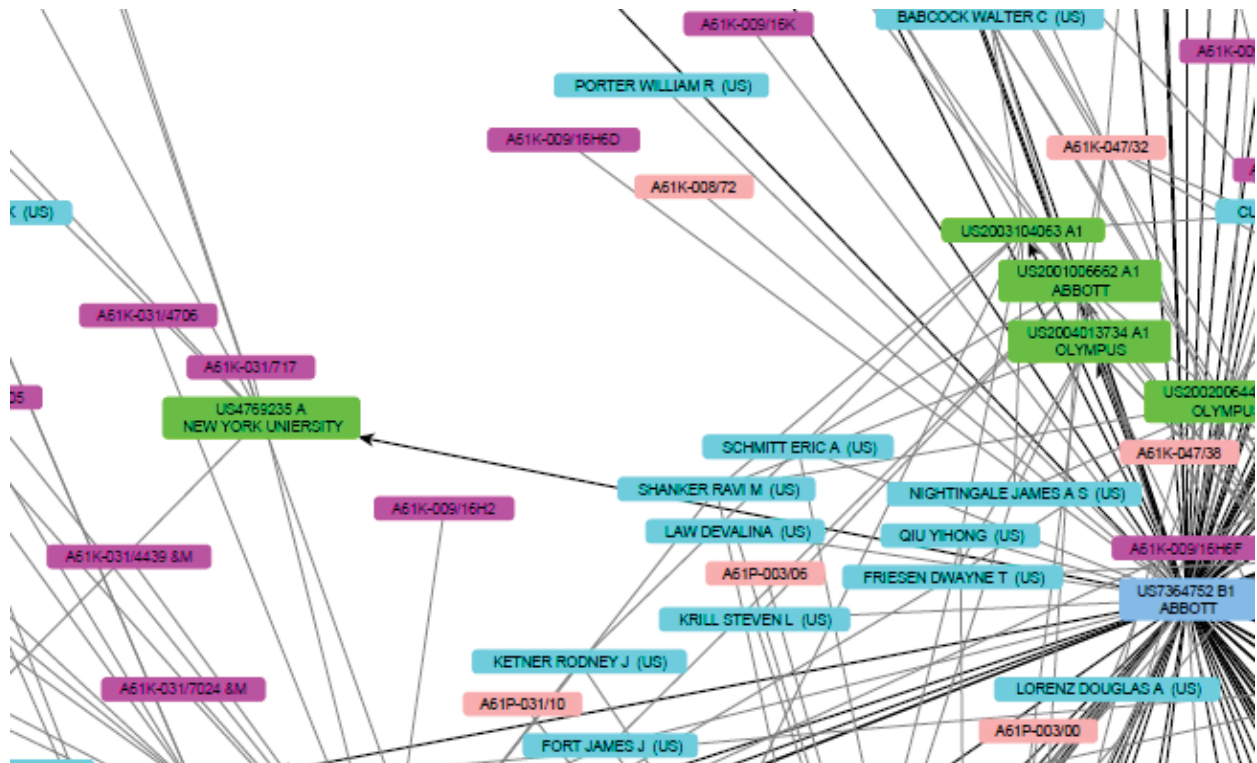
4.1 Giới thiệu

4.1.1 Phương pháp luận của việc xác định các xu hướng sáng tạo

Phần này dự định phân tích sự phụ thuộc lẫn nhau của các họ sáng chế khác nhau được mô tả trong mỗi xu hướng sáng tạo. Tài liệu thu được hỗ trợ làm sáng tỏ các xu hướng sáng tạo tiềm năng. Trong suốt quá trình thu thập tài liệu (pha 1), có thể nhận thấy rằng các tài liệu thuộc các lĩnh vực rất rộng dựa trên các sáng chế được yêu cầu bảo hộ. Những lĩnh vực này có thể xem trong cơ sở dữ liệu excel kèm theo tại các cột W, X, Y, Z, AA, và AB. Những lĩnh vực này đề cập tới các chủ đề: sự tổng hợp và các dạng tinh thể; phương pháp điều trị HIV; bào chế dược chất; các dẫn xuất RIT; các liệu pháp kết hợp; và các dạng ổn định. Có thể xem các lĩnh vực này trong cơ sở dữ liệu đính kèm. Thông tin chi tiết hơn về các lĩnh vực này có thể xem tại Phụ lục 3. Các tài liệu trong từng lĩnh vực này sau đó được phân tích để phân loại các dữ liệu về tác giả, chủ đơn, chỉ số phân loại, hay phân loại theo ngày nộp đơn. Sự phân tích đầu tiên này cho phép xác định chủ đơn nào tích cực đăng ký trong một lĩnh vực kỹ thuật cụ thể. Việc tra cứu sau đó được tiến hành trên các phân nhóm của các tài liệu theo từ khóa trong yêu cầu bảo hộ đề cập tới các xu hướng sáng tạo đã hình dung. Xu hướng sáng tạo được bắt đầu bằng việc xem xét tài liệu trích dẫn sáng chế then chốt của Abbott. Sự phân tích trích dẫn được tiến hành sử dụng công cụ Intellixir trong Questels Orbit để xem xét một cách trực quan các tài liệu “trích dẫn trước” và sau của một hoặc nhiều sáng chế đồng dạng trong INPADOC. Hình chụp ở trang sau đây cho thấy công cụ vẽ biểu đồ Intellixir giới thiệu trích dẫn được ánh xạ như thế nào. Phần từ điển trong Phụ lục có địa chỉ liên kết tới một website bên ngoài có nhiều thông tin về công cụ Intellixir.

Hình này là hình ảnh thu nhỏ của một vài các tài liệu trích dẫn của WO1994014436. Các đường màu đại diện cho các đặc tính khác nhau bao gồm các trích dẫn, thông tin kỹ thuật đề cập tới, các tham chiếu thứ cấp, v.v... Mỗi nút tham chiếu này cũng là mã màu bao gồm các tài liệu “trích dẫn sau” (các hộp màu xanh da trời) và các tài liệu “trích dẫn trước” (các hộp màu xanh nước biển). Mỗi nút này cũng chứa thông tin thư mục đầy đủ về họ sáng chế trong INPADOC. Mỗi nút này có thể được chọn để hiển thị tài liệu trích dẫn của nó. Công cụ trích dẫn cũng cho phép người sử dụng thêm vào các trích dẫn tại bất kỳ nút nào trên biểu đồ. Khi chọn một nút nào đó, biểu đồ sẽ được thay đổi để bao hàm tất cả các mối quan hệ của các trích dẫn, cả các liên kết tới trích dẫn gốc và các trích dẫn mới được tạo. Công cụ này được sử dụng một cách rộng rãi để khảo sát các tác giả và

các chỉ số phân loại quan trọng liên quan tới tài liệu trích dẫn. Đặc điểm này của công cụ Intellixir sử dụng hiển thị dạng “nổ” để sắp xếp một lượng rất lớn các thông tin. Màu của biểu đồ sử dụng trong hiển thị dạng “nổ” cũng giống như hiển thị trước đó. Thông tin bổ sung cũng có mã màu riêng, theo đó các tác giả xuất hiện với màu xanh nhạt và các chỉ số phân loại ECLA và IPC xuất hiện lần lượt với các màu đỏ thẫm và màu hồng đào. Một ví dụ của phần thu nhỏ của hiển thị dạng “nổ” được trình bày dưới đây.



Công cụ Intellixir được sử dụng để phối hợp với một công cụ trích dẫn tương tự trong Minesoft Patbase. Các yêu cầu bảo hộ của tài liệu “trích dẫn sau” đó được xem xét lại để xác định các yêu cầu bảo hộ độc lập có bị chồng chéo với các đơn nộp sớm hơn không và cũng để xác định tính mới của sáng chế. Sự phân tích yêu cầu bảo hộ được tiến hành một cách thủ công vì hiện nay chưa có một công cụ nào có thể so sánh mối liên quan của các yêu cầu bảo hộ từ những họ sáng chế khác nhau trong INPADOC.

Ở giai đoạn này các tài liệu được xác định từ việc tra cứu dùng từ khóa được xem xét lại một cách thủ công với kết quả từ công cụ trích dẫn. Sự so sánh này giúp xác định mối quan hệ trích dẫn giữa các tài liệu được chọn trong hai bước này. Các tài liệu xuất hiện được quan tâm đặc biệt, hay nói cách khác cách diễn đạt yêu cầu bảo hộ về dạng liệu

lồng dùng qua đường miệng là rất rộng, nên các dữ liệu ưu tiên và tiến trình hồ sơ đơn US được xem xét lại. Tiến trình hồ sơ đơn US là một nguồn rất quan trọng vì nó bao gồm cả những trao đổi qua lại giữa chủ đơn và thẩm định viên. Những thông tin này thường bao gồm những từ chối không phải cuối cùng giúp cho việc xác nhận tính mới của một sáng chế cụ thể. Tiến trình hồ sơ đơn US có thể xem ở bất kỳ đơn hay bằng sáng chế đã được cấp tại website của USPTO với đường liên kết: <http://portal.uspto.gov/external/portal/pair>. Đây là website có thể truy cập miễn phí.

Kết quả của những phân tích này được dùng để xây dựng các xu hướng sáng tạo sau đây. Các xu hướng sáng tạo không có nghĩa là trở thành những đại diện tĩnh. Mỗi xu hướng sáng tạo có một số ít được lựa chọn trong số các tài liệu đại diện để minh họa cho sự phức tạp của sự phụ thuộc lẫn nhau giữa các họ sáng chế. Các xu hướng sáng tạo cũng không nhất thiết phải là đại diện cho chu kỳ phát triển của sản phẩm khi thương mại hóa. Cũng giống như trong nhiều lĩnh vực đăng ký sáng chế, bao gồm dược phẩm, một số sáng chế có thể bảo hộ một sản phẩm đã thương mại hóa. Việc xác định một sáng chế hay một xu hướng sáng tạo cụ thể đã thương mại hóa hay chưa nằm ngoài phạm vi của báo cáo này. Tuy nhiên, Sách Cam (Orange Book) của Cục quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) có cung cấp danh sách các sáng chế về thuốc đã được phê duyệt để sử dụng bởi FDA. Những danh sách này cũng mô tả những bào chế rất cụ thể và các sáng chế bảo hộ bào chế, ví dụ viên thuốc uống dạng rắn 750mg hay viên nang mềm để uống 500mg. Thông tin chi tiết về Sách Cam của FDA có thể xem ở Phụ lục 2 của báo cáo này. Bản sao của mỗi xu hướng sáng tạo cũng có trong Phụ lục 1, đính kèm cùng tài liệu này.

4.1.2 Mô tả vắn tắt các xu hướng sáng tạo





Bốn (4) xu hướng sáng tạo được nghiên cứu. Các xu hướng sáng tạo được lựa chọn dựa trên mối quan hệ mật thiết của chúng với việc bảo hộ sáng chế trong tương lai của các hợp phần bao gồm các phương pháp sản xuất, và đặc điểm cấu trúc của Ritonavir. Những đặc điểm này cần cân nhắc quan trọng, ví dụ liên quan đến các nước đang phát triển nơi vốn có sự lây nhiễm HIV/AIDS cao thường quan tâm đến việc sản xuất thuốc gốc nội địa.

Bốn xu hướng sáng tạo gồm có:

- 1) Dạng liều lỏng dùng qua đường miệng
- 2) Sự tổng hợp Ritonavir và các chất trung gian then chốt của nó
- 3) Cải biến cấu trúc và các dạng đa hình
- 4) Các dạng liều rắn

Mỗi xu hướng sáng tạo minh họa cho các chuỗi các đơn sáng chế được nộp tiếp theo bộ lộ ban đầu của Abbott Laboratories trong đơn PCT WO1994014436. Mỗi họ sáng chế được đại diện bởi một sáng chế đồng dạng. Mỗi sáng chế đồng dạng đại diện này nằm trong một hình chữ nhật bao gồm số đơn/bằng, chủ đơn, ngày ưu tiên, và mô tả vắn tắt sáng chế mới. Sáng chế đồng dạng đại diện đó được lựa chọn thông qua việc xem xét yêu cầu bảo hộ của các sáng chế đồng dạng. Với các sáng chế đồng dạng có yêu cầu bảo hộ tương tự hoặc trùng nhau, ví dụ trường hợp đơn sáng chế và bằng của đơn đó đã được cấp, sự lựa chọn sẽ được ưu tiên theo thứ tự đơn WO, đơn US và sau đó là đơn EP.

Các xu hướng sáng tạo bao gồm các ký hiệu và màu sắc kết hợp với mũi tên để minh họa một cách rõ nhất sự phụ thuộc lẫn nhau giữa các họ sáng chế khác nhau. Định nghĩa mỗi mũi tên được tóm tắt ở bảng dưới đây.

Màu mũi tên	Đại diện cho
	Mũi tên màu đỏ dùng để chỉ những họ sáng chế có cùng chủ đơn và/hoặc tác giả sáng chế.
	Mũi tên màu xanh lá cây dùng để chỉ các họ sáng chế liên quan đến tài liệu “trích dẫn sau”
	Mũi tên màu xanh nước biển dùng để chỉ các tài liệu có liên quan đến đơn hoặc dữ liệu ưu tiên.
	Mũi tên màu vàng dùng để chỉ các sáng chế đã được cấp bằng.

Các tài liệu của cùng một chủ đơn thường được trích dẫn. Để làm rõ việc mũi tên trích dẫn có thể bị bỏ qua khi hai tài liệu cùng chủ đơn và/hoặc tác giả sáng chế thì mối quan hệ đó được minh họa bằng mũi tên màu đỏ. Các tài liệu bên trong hộp màu tím có nghĩa là có nhiều hơn một xu hướng sáng tạo trong đó. Các tài liệu chứa đựng nhiều xu hướng sáng tạo thì được xem là các tài liệu quan trọng vì cách diễn đạt yêu cầu bảo hộ rất rộng.

Các xu hướng sáng tạo cho thấy các mối quan hệ thể hệ với bậc lộ đầu tiên về Ritonavir trong đơn WO1994014436. Mỗi thể hệ liên quan đến thể hệ tiếp theo qua các tài liệu trích dẫn, cùng tác giả/chủ đơn, tài liệu ưu tiên, các sáng chế đã được cấp bằng và/hoặc các chỉ số phân loại. Mỗi thể hệ có thể dễ dàng nhận ra trong biểu đồ đại diện. Các xu hướng sáng tạo cũng bao gồm tài liệu trích dẫn thứ cấp liên quan đến một thể hệ nào đó và được mô tả bằng dạng văn bản và trên biểu đồ là tài liệu trích dẫn “B” cho mục đích của báo cáo này. Ví dụ, một tài liệu thứ cấp được xem là một phần của thể hệ thứ hai thì được ký hiệu là 2B. Những tài liệu trích dẫn thứ cấp này có các sáng chế được bảo hộ tương tự nhưng không tiến đến như một xu hướng sáng tạo riêng. Những tài liệu này có thể là một phần của xu hướng khác mà không được tiếp tục. Những tài liệu trích dẫn này có thể sẽ quan trọng trong tương lai để mở rộng thành những xu hướng cận sáng tạo.

Xu hướng sáng tạo đầu tiên đề cập tới các họ sáng chế có liên quan tới nhau bảo hộ chế phẩm dạng liều lỏng dùng qua đường miệng và làm thế nào để các tài liệu tiếp sau vẫn tiếp tục bảo hộ sáng chế mà yêu cầu bảo hộ nằm trong bậc lộ đầu tiên. Có khá nhiều tài liệu sáng chế mô tả chế phẩm dạng liều lỏng dùng qua đường miệng. Như sẽ được trình bày dưới đây, các bằng độc quyền sáng chế và các đơn sáng chế ngày càng mô tả hẹp dần các dạng bào chế qua các thể hệ. Độ phủ được thu hẹp qua các thể hệ điển hình là các yêu cầu bảo hộ thể hiện ngày càng chi tiết hơn ở các hệ dung môi hoặc các chế phẩm bao nang. Những tài liệu này vẫn bao hàm yêu cầu bảo hộ của sáng chế đã được bậc lộ đầu tiên. Đây là lĩnh vực vẫn có tiềm năng lớn để nộp đơn trong tương lai nhằm cố gắng bao phủ càng chi tiết hơn các hệ dung môi và phương pháp điều chế chế phẩm dạng liều. Xu hướng sáng tạo này rất quan trọng vì các vấn đề về tính ổn định nhiệt luôn gắn liền với chế phẩm dạng liều rắn của Ritonavir. Chế phẩm dạng liều lỏng dùng qua đường miệng được điều chế đầu tiên và được cấp bằng sáng chế để khắc phục các vấn đề về tính ổn định nhiệt của chế phẩm dạng liều rắn. Tuy nhiên, việc điều chế chế phẩm dạng liều lỏng dùng qua đường miệng vẫn tiếp tục diễn ra vì có rất ít tài liệu yêu cầu bảo hộ các vấn đề về tính ổn định nhiệt của Ritonavir.

Xu hướng sáng tạo thứ hai đề cập tới sự tổng hợp Ritonavir và các chất trung gian then chốt của nó. Xu hướng sáng tạo này phác thảo các họ sáng chế liên quan đến nhau mô tả các cách tổng hợp khác nhau và các chất trung gian then chốt cần thiết cho việc điều chế Ritonavir. Lĩnh vực kỹ thuật này hạn chế về tiềm năng bảo hộ sáng chế. Các quy trình tổng hợp hiện nay được bảo hộ bởi nhiều công ty dược phẩm lớn và nó cần có một số lượng lớn các nghiên cứu và triển khai (R&D) để sáng chế ra các phương pháp tổng hợp mới.

Xu hướng sáng tạo thứ ba đề cập tới cấu trúc dạng tinh thể của Ritonavir. Xu hướng sáng tạo này đặc biệt đáng chú ý vì việc tìm thấy cấu trúc của Ritonavir là rất quan trọng cho hiệu quả chữa bệnh của nó. Đã có rất nhiều hoạt động đăng ký sáng chế trong lĩnh vực mô tả đặc điểm các hình thái tinh thể Ritonavir. Thế hệ sau cùng trong xu hướng này bắt đầu bảo hộ các chế phẩm với các dạng bào chế cụ thể của Ritonavir. Tuy nhiên, các thành phần không hoạt tính vẫn đang được tiếp tục yêu cầu bảo hộ với cách diễn đạt rất rộng (nói cách khác tinh thể Ritonavir có thể hòa tan được trong một dung môi dược dụng). Các thành phần không hoạt tính là những thành phần thường xuất hiện trong các liều thuốc mà không có tác dụng chữa bệnh. Các thành phần không hoạt tính cũng được xem như là các tá dược và bao gồm các chất như: các chất kết dính tạo viên, dextroza, các dung môi dược dụng, các chất tạo vị và các thành phần khác không dùng để điều trị hay ngăn ngừa bệnh hoặc sự rối loạn.

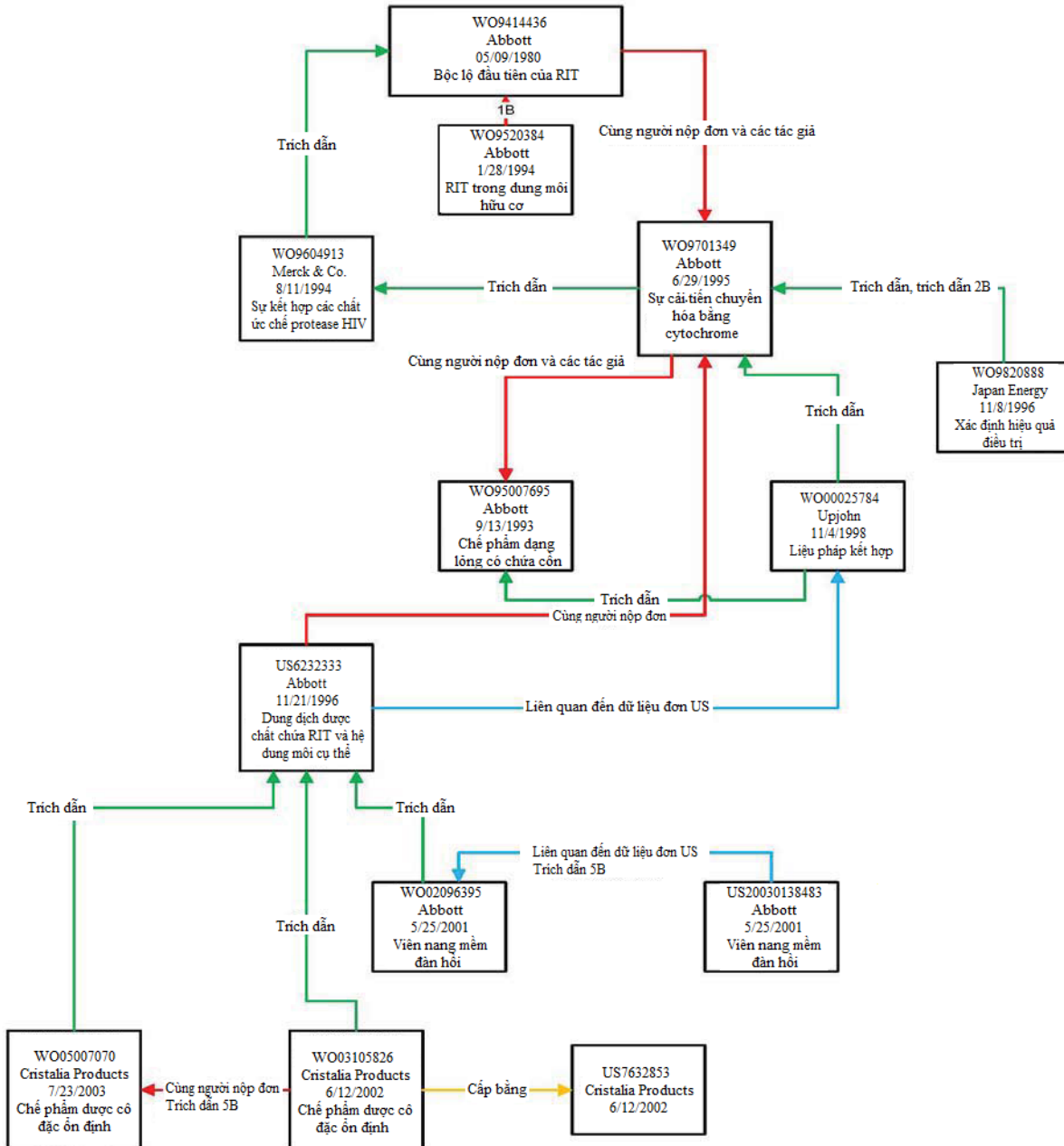
Xu hướng sáng tạo thứ tư tập trung vào các chế phẩm dạng liều rắn. Lĩnh vực này có số lượng nộp đơn ít nhất trong thập kỷ gần đây. Việc sản xuất chế phẩm dạng liều ổn định gặp nhiều vấn đề đã làm chậm việc nộp đơn trong lĩnh vực này. Tuy nhiên, vì khá ít đơn đăng ký sáng chế đề cập đến các chế phẩm dạng liều rắn, nên hoạt động nộp đơn trong lĩnh vực này có khả năng gia tăng trong tương lai.

Xu hướng sáng tạo đề cập đến cấu trúc dạng tinh thể rất quan trọng vì nó có liên quan đặc biệt tới cả hai loại là chế phẩm dạng liều lỏng và dạng liều rắn. Sự kết hợp ý tưởng của các xu hướng sáng tạo có thể mang lại một lĩnh vực tiềm năng cho việc nộp đơn và bảo hộ sáng chế trong tương lai.

4.2 Phân tích các xu hướng sáng tạo

4.2.1 Xu hướng sáng tạo 1: Chế phẩm dạng liều lỏng dùng qua đường miệng*

Xu hướng sáng tạo 1: Chế phẩm dạng liều lỏng dùng qua đường miệng*



* Mô tả màu mũi tên có thể xem ở bảng 1 trong phần 4.1.2.

Xu hướng này được lựa chọn vì có nhiều tài liệu mô tả chế phẩm dạng lỏng, dạng gel, hay dạng hỗn dịch dùng qua đường miệng. Chế phẩm dạng liều lỏng dùng qua đường miệng rất quan trọng vì tính không ổn định nhiệt của Ritonavir. Những tài liệu này không bảo hộ tính không ổn định nhiệt là nguyên nhân của việc tiếp tục điều chế chế phẩm dạng liều lỏng dùng qua đường miệng. Chế phẩm dạng liều lỏng được xác định để làm giảm cấu trúc đa hình có trong các chế phẩm dạng liều rắn trước đây.

Thế hệ đơn sáng chế đầu tiên WO1994014436, nộp bởi Abbott Laboratories, là bộc lộ đầu tiên của Ritonavir. Tài liệu WO1994014436 yêu cầu bảo hộ cấu trúc Markush rộng mô tả Ritonavir. Tài liệu đầu tiên này chỉ yêu cầu bảo hộ chất ức chế protease retrovirus mà không mô tả dạng bào chế hay mục đích sử dụng. Tuy nhiên, tài liệu này yêu cầu bảo hộ một số lượng lớn các hợp chất tiềm năng mà được xác định chung bằng nhóm Markush. Khái niệm rộng của các nhóm Markush là rất quan trọng đối với tác giả/chủ đơn vì các hợp chất có cấu trúc hóa học tương tự nhau thì gần như có hoạt tính sinh học cũng tương tự. Tài liệu WO1994014436 được trích dẫn nhiều nhất vì nó là tài liệu đầu tiên bộc lộ Ritonavir. Xu hướng sáng tạo này bao gồm một tài liệu được xem là trích dẫn 1B. WO1995020384 (Abbott) mô tả dược phẩm dạng dung dịch có chứa Ritonavir và một dung môi hữu cơ được dụng. Đây là bộc lộ đầu tiên của một chế phẩm dạng lỏng có chứa Ritonavir. Trích dẫn này cũng quan trọng nhưng không được tiếp tục trong xu hướng sáng tạo này và do đó được mô tả như là một trích dẫn 1B cho báo cáo này.

Hai tài liệu được xem là thế hệ thứ hai là WO1996004913 (Merck) và WO1997001349 (Abbott). Đơn WO1996004913 trích dẫn đơn WO1994014436 và mô tả sự kết hợp của các hợp chất chứa Ritonavir và một hợp chất ức chế protease HIV mới. Tài liệu này rất quan trọng trong xu hướng sáng tạo này vì nó yêu cầu bảo hộ rộng một chế phẩm bao gồm một chất mang được dụng. Việc bảo hộ rộng này không làm giới hạn phạm vi của sáng chế vì nó chỉ gồm một chế phẩm chung với dạng liều không cụ thể. Tài liệu thuộc thế hệ thứ hai tiếp theo là đơn WO1997001349 (Abbott) trích dẫn cả sáng chế thế hệ đầu tiên và tài liệu WO1996004913 (Merck). Tài liệu WO1997001349 yêu cầu bảo hộ sáng chế có trọng tâm hẹp hơn đề cập đến phương pháp cải tiến dược động học của thuốc, cụ thể là Ritonavir. Các yêu cầu bảo hộ độc lập một lần nữa mô tả sự kết hợp của Ritonavir và một dược chất khác trong một hợp phần (yêu cầu bảo hộ 21) bao gồm một chất mang được dụng nhưng không mô tả cụ thể phương pháp phân phối. Đơn WO1998020888 (Japan Energy) thuộc trích dẫn 2B. Tài liệu này mô tả việc điều trị AIDS có sử dụng Ritonavir để tìm ra sự đáp ứng hệ thống miễn dịch. Tài liệu này không yêu cầu bảo hộ chế phẩm. WO1998020888 được xem là trích dẫn 2B vì nó được công bố vào năm 1998, một năm sau khi công bố tài liệu WO1997001349, và vì nó không có bất kỳ một sáng chế nào thuộc thế hệ tiếp theo.

Các sáng chế thuộc thế hệ thứ ba gồm WO1995007696 (Abbott) và WO2000025784 (Upjohn). Đơn WO1998020888 liên quan tới tài liệu WO1997001349 bởi người nộp đơn và mô tả một trong những chế phẩm dạng liều lỏng dùng qua đường miệng đầu tiên. Tài liệu này yêu cầu bảo hộ một chế phẩm được bao gồm một dung dịch Ritonavir và còn

được dung hay một hỗn hợp của cồn và một dung môi hữu cơ được dung. Trong một yêu cầu bảo hộ độc lập khác, Ritonavir xuất hiện trong một hệ dung môi có cồn, trong đó có chứa một axit được dung. Cồn hay axit cụ thể không được bộc lộ ở bất kỳ một điểm yêu cầu bảo hộ độc lập nào, nhưng làm hẹp đáng kể phạm vi của sáng chế. Các yêu cầu bảo hộ phụ thuộc mô tả các thành phần thêm vào và bao nang dung dịch thành viên nang rắn hay viên nang mềm dẻo. Viên nang này đóng vai trò quan trọng trong tính chất ổn định của Ritonavir và được mô tả trong các thể hệ tiếp theo. Sáng chế thuộc thể hệ thứ ba tiếp theo là WO2000025784 trích dẫn WO1997001349. Tài liệu WO2000025784 yêu cầu bảo hộ phương pháp làm tăng lượng máu của tipranavir bằng cách sử dụng Ritonavir. Tài liệu này không mô tả cụ thể hợp phần được chất nhưng minh họa tầm quan trọng của Ritonavir như là một được phẩm thứ cấp. Tài liệu này làm giảm độ phủ của tài liệu WO1997001349 thuộc thể hệ thứ hai.

Tài liệu sáng chế thuộc thể hệ thứ tư US6232333 (Abbott) liên quan tới tài liệu '095. Tài liệu US6232333 yêu cầu bảo hộ một hợp phần dùng qua đường miệng bao gồm Ritonavir với một hệ dung môi cụ thể hơn. Ritonavir được hòa tan trong một dung môi hữu cơ được dung gồm các axit béo mạch dài và một chất cồn. Hệ dung môi sau đó được định nghĩa là các axit béo không bão hòa đơn và đôi từ C12 đến C18. Hệ dung môi này tương tự như hệ dung môi đã được mô tả ở sáng chế thuộc thể hệ thứ ba WO1998020888 nhưng có phạm vi hẹp hơn; do vậy phạm vi bảo hộ của tài liệu thuộc thể hệ thứ 3 rộng hơn và khái niệm phác thảo ở sáng chế US6232333 cụ thể hơn.

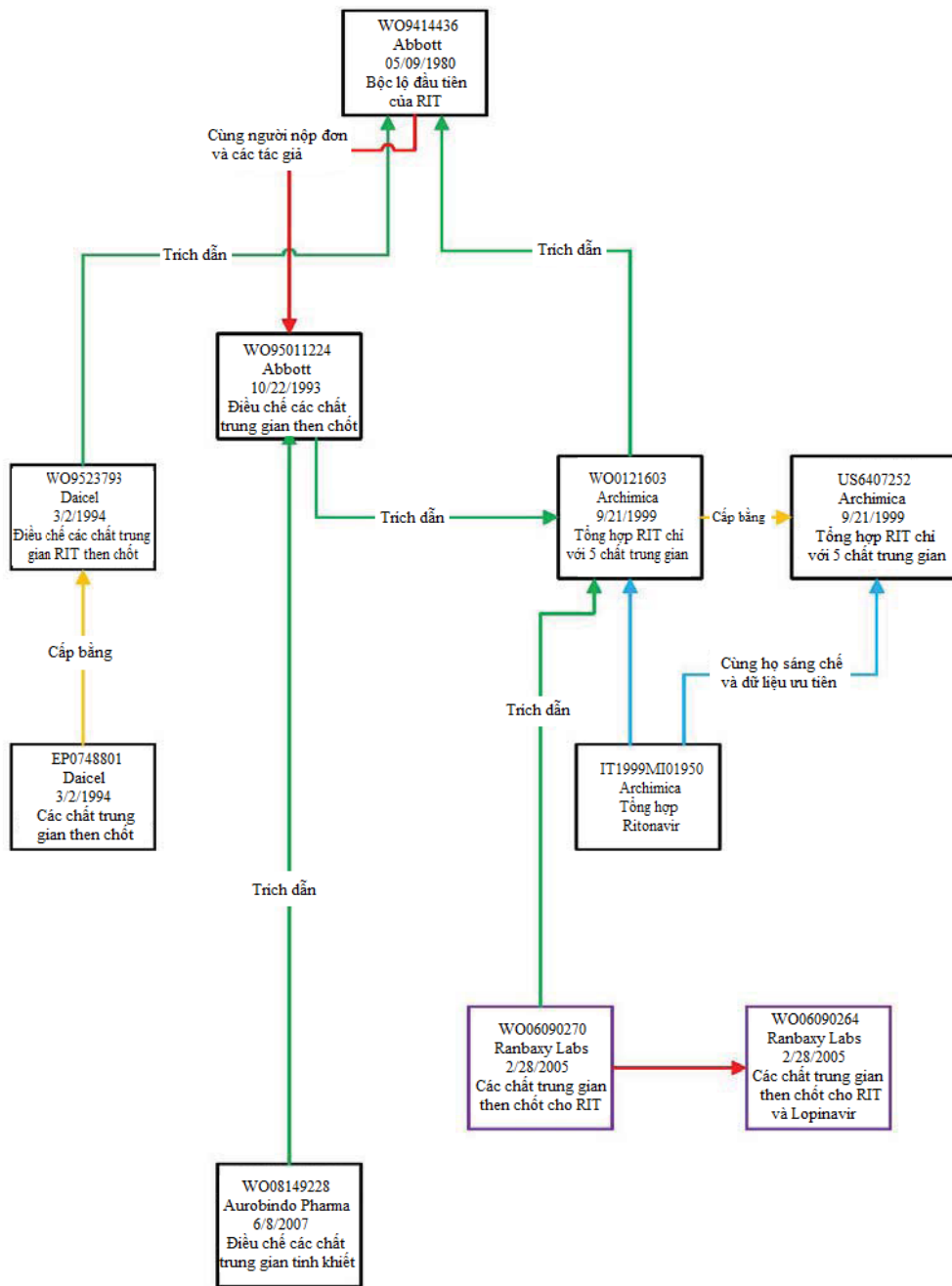
Thể hệ thứ năm được chia thành 5a và 5b. Các tài liệu liên quan thuộc thể hệ 5a trích dẫn sáng chế US6232333 và được nộp bởi Abbott. Cả hai tài liệu thuộc thể hệ 5a WO2002096395 và US2003138483 cùng mô tả viên nang mềm dẻo có thuốc bên trong và vật liệu vỏ viên nang. Thuốc bên trong bao gồm các được chất gốc kết hợp với cồn và các axit béo. Vỏ được làm từ giêlatin và một tác nhân dẻo hóa. Các tài liệu này tập trung chủ yếu vào các thiết bị phân phối nhưng lại đóng vai trò quan trọng vì chúng sẽ làm thu hẹp hệ dung môi và hệ phân phối đã được mô tả ở tài liệu thuộc thể hệ thứ tư US6232333. Loại sáng chế này rất đáng chú ý vì các yêu cầu bảo hộ của nó kết hợp dạng viên nang mềm mới đã được mô tả rộng hơn ở các tài liệu trước đó với các được chất và các hệ dung môi quan trọng. Sự kết hợp các đặc điểm mới khác nhau của các tài liệu trước đó là một sự khắc phục thú vị để bảo hộ một quy trình hay một chế phẩm tương tự.

Các tài liệu thuộc thể hệ 5b cũng đề cập đến tài liệu US6232333 qua các trích dẫn. Các tài liệu này WO2005007070 (Cristalia Products) và WO2003105826 (Cristalia Products) mô tả một ví dụ khác của một hợp phần được cụ thể hơn. Những tài liệu này yêu cầu bảo hộ Ritonavir cùng với các chất hoạt động bề mặt, chất chống oxi hóa, hỗn hợp của các dung môi rượu cụ thể và hỗn hợp của các mono-diglyceride mạch trung bình. Các tài liệu

này xác định rõ hơn sáng chế được bảo hộ bởi Abbott Laboratories nhằm cố gắng bao phủ sáng chế trong lĩnh vực dạng liều lỏng dùng qua đường miệng của thuốc HIV. Không khó để hình dung các tài liệu này vẫn được trích dẫn bởi các sáng chế chưa được công bố để xác định rõ hơn hệ dung môi và phân trăm khối lượng cụ thể của các dược chất.

4.2.2 Xu hướng sáng tạo thứ hai: Tổng hợp Ritonavir*

Xu hướng sáng tạo 2 – Tổng hợp Ritonavir



* Mô tả màu mũi tên có thể xem ở bảng 1 trong phần 4.1.2.

Xu hướng sáng tạo này được chọn để minh họa cho các vấn đề khó khăn về mặt kỹ thuật, thường xuất hiện ở các nước đang phát triển để tổng hợp Ritonavir vượt quá việc li-xăng đơn giản đối với bộc lộ đầu tiên và chiến lược tổng hợp. Xu hướng sáng tạo này cho thấy sự phức tạp của việc điều chế một hợp chất. Một trong những khía cạnh quan trọng nhất mà có thể dễ dàng giám sát khi thử điều chế một hợp chất là tiếp cận các chất trung gian chính. Các chất trung gian chính được định nghĩa như là một hợp chất, được tạo ra trong quá trình tổng hợp hóa học, mà bản thân nó không phải là sản phẩm cuối cùng, nhưng được dùng ở các phản ứng sau để tạo ra sản phẩm cuối cùng. Các chất trung gian chính được chuyển hóa thành Ritonavir thông qua các quy trình tổng hợp hóa học thông thường. Thường thì những chất trung gian này là những tiền dược chất có tính chất quyết định tới việc điều chế Ritonavir và được bảo hộ bởi một sáng chế khác. Thành phần chính quan trọng nhất nằm ở phần trung tâm của phân tử được mô tả là 1,6 diphenylhexane. Các chất trung gian chính khác cũng đóng vai trò quan trọng vì chúng thường được sử dụng để điều chế các chất tương tự Ritonavir đã được mô tả ở đơn sáng chế đầu tiên của Abbott Laboratories WO1994014436. Xu hướng sáng tạo này nêu bật một vài chất trung gian then chốt để điều chế Ritonavir. Việc sử dụng chiến lược tổng hợp Ritonavir này có thể sẽ không hiệu quả nếu không có li xăng của những chất trung gian chính này.

Thế hệ đơn sáng chế đầu tiên WO1994014436, được nộp bởi Abbott Laboratories, là bộc lộ đầu tiên của Ritonavir. Tài liệu WO1994014436 yêu cầu bảo hộ một cấu trúc Markush rộng mô tả Ritonavir. Tài liệu ban đầu này chỉ yêu cầu bảo hộ một chất ức chế protease retroviral mà không mô tả các chiến lược tổng hợp, phương pháp tổng hợp hay các chất trung gian có thể.

Tài liệu thuộc thế hệ thứ hai là WO1995011224 (Abbott) trích dẫn tài liệu WO1994014436. Tài liệu này yêu cầu bảo hộ sự tổng hợp mạch chính Markush thành Ritonavir đề cập trong tài liệu WO1994014436. Trong khi đó chất trung gian để chuyển hóa trực tiếp thành Ritonavir không được yêu cầu bảo hộ, do vậy nó vẫn là chất trung gian đáng chú ý đầy giá trị. Việc bảo hộ sự tổng hợp mạch chính này cũng rất quan trọng trong việc bảo hộ sự tổng hợp chất tương tự Ritonavir.

Thế hệ thứ ba gồm có hai sáng chế WO1995023793 (Daicel) và WO2001021603 (Archimica/Clariant) và một tài liệu 2B US6407252 (Clariant). WO1995023793 mô tả các phương pháp tổng hợp mới để điều chế 1,6 diaminohexane được thế như là mạch chính của Ritonavir. Tài liệu này được công bố ngay sau sáng chế then chốt WO1994014436, do vậy nó không chỉ là chất trung gian mà còn có thể trở thành tài liệu rất quan trọng trong tương lai về các phương pháp mới để điều chế Ritonavir hoặc các chất tương tự. Tài liệu WO1995023793 và bằng sáng chế được cấp của nó EP0748801

đều mô tả cùng một sự điều chế các chất trung gian chính. Tài liệu thuộc thể hệ thứ ba tiếp theo là WO2001021603, và bằng sáng chế được cấp của nó US6407252 (2B). Các tài liệu này mô tả một quy trình điều chế Ritonavir chỉ sử dụng 5 bước trung gian. Quy trình tổng hợp này cực kỳ hiệu quả. Cải tiến quan trọng của phương pháp tổng hợp này là nó cũng sử dụng chất ban đầu giống như tài liệu của thể hệ đầu tiên WO1994014436, nhưng tiến hành tổng hợp với ít chất phản ứng hơn và nguyên liệu dùng cho quy trình tổng hợp này đặc biệt thu hút vì cả hai tính chất bảo toàn môi trường và kinh tế. Tuy yêu cầu bảo hộ không được như kỳ vọng như sự tổng hợp thuộc thể hệ thứ hai, nhưng hiệu quả của phương pháp điều chế này rất cao và vì vậy hạn chế đáng kể các sáng chế khác cùng điều chế Ritonavir theo một phương pháp tương tự. Đơn IT999MI01950, nằm ở vị trí dưới so với hai tài liệu WO2001021603 và US6407252 là tài liệu ưu tiên cho họ sáng chế này mà từ đó các sáng chế đồng dạng bao phủ sự tổng hợp rộng hơn so với tài liệu US6407252 yêu cầu hưởng quyền ưu tiên.

Cần chú ý rằng đơn PCT WO1995023793 (Daicel) nằm trong cơ sở dữ liệu kết hợp, mặc dù cơ sở dữ liệu chỉ bao gồm các tài liệu có mô tả một cách rõ rệt hay có đề cập đến Ritonavir. Tuy nhiên, tài liệu này rất có giá trị trong nội dung của báo cáo này, và với xu hướng sáng tạo tổng hợp Ritonavir, vì nó đại diện cho sự bảo hộ sáng chế đề cập đến các chất trung gian chính, các kết quả tích hợp trong quá trình điều chế Ritonavir và các hợp chất trị liệu tương tự của nó. Tài liệu này mô tả hợp chất 1,6 diaminohexane được thể và phương pháp điều chế mạch chính của Ritonavir. Các tác giả sáng chế cũng mô tả hợp chất này như một chất trung gian chính trong sự tổng hợp thuốc chằng hạn như các chất ức chế protease retrovirus. Tuy nhiên, các tác giả không mô tả cụ thể hợp chất này được sử dụng như một tiền dược chất của Ritonavir.

Thể hệ thứ tư bao gồm hai sáng chế của Ranbaxy Laboratories, WO2006090270 và WO2006090264. Những tài liệu này đều yêu cầu bảo hộ các phương pháp tổng hợp các chất trung gian chính rất hữu ích cho điều chế cả Ritonavir và Lopinavir. Các chất trung gian này hữu ích cho việc điều chế một phạm vi rộng các thuốc kháng virus. Cách diễn đạt yêu cầu bảo hộ rộng để mô tả sản phẩm tổng hợp cuối cùng có thể được cho là Ritonavir vì sự biến đổi được định nghĩa chung như là các nhóm bảo vệ axit amino không bền. Các nhóm xuất hiện trong Ritonavir về bản chất là các đoạn phân tử axit không bền mà sẽ bị triệt tiêu khi tiếp xúc với axit trong đường tiêu hóa. Chiến lược tổng hợp trong sự kết hợp cả hai tương tự các chất trung gian của tài liệu WO1995023793 (Daicel) thuộc thể hệ thứ ba. Tuy nhiên, các tài liệu WO2006090270 và WO2006090264 cung cấp các điều kiện phản ứng cụ thể và mô tả các chất phản ứng được sử dụng trong quy trình cụ thể hơn. Các tài liệu của thể hệ này có tiềm năng để phát triển sau này như là một phương pháp thay thế việc điều chế Ritonavir cũng như toàn bộ nhóm các thuốc kháng virus liên

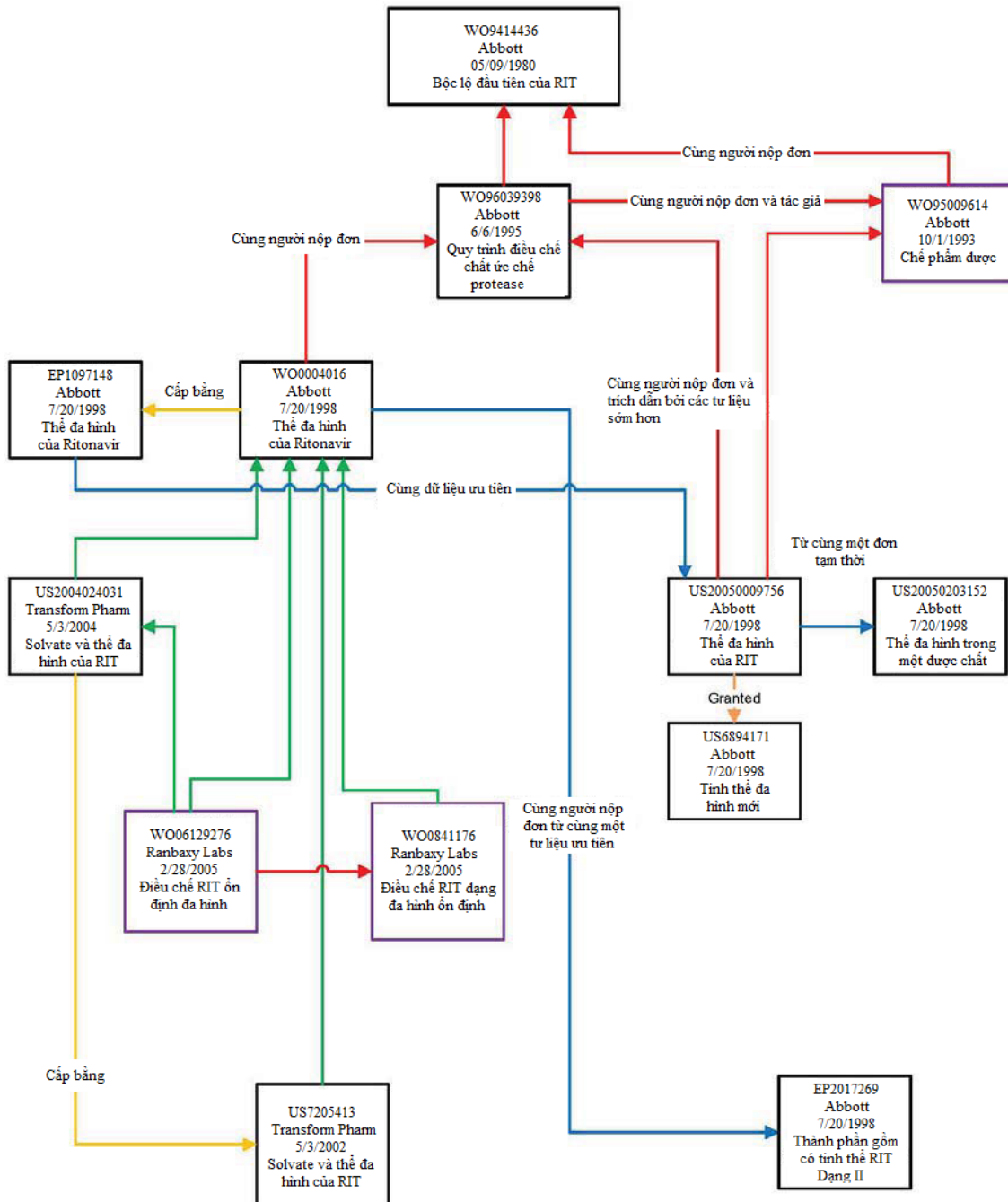
quan. Các yêu cầu bảo hộ này chỉ mô tả các nhóm thuốc thử mà không cụ thể thuốc thử hay các điều kiện phản ứng nào (thời gian, nhiệt độ, dung môi...), điều này có thể sẽ được cụ thể hóa trong các sáng chế sau này.

Thế hệ thứ năm bao gồm đơn sáng chế WO2008149228 (Aurobindo Pharma). Tài liệu này trích dẫn WO1995011224 (Abbott). Tài liệu này rất có thể được xem là tài liệu thuộc thế hệ thứ ba, nhưng vì nó được công bố vào ngày 11/12/2008 nên nó được chỉ định là tài liệu thế hệ thứ năm. Tài liệu này yêu cầu bảo hộ các quy trình điều chế dibenzylamino -3-hydroxy-1,6-diphenylhexane hầu như tinh khiết là một chất trung gian chính tiềm năng trong việc tổng hợp Ritonavir. Hợp chất hầu như tinh khiết này là một trong các chất trung gian trong quá trình tổng hợp đã được đề cập ở tài liệu WO2006090270 thuộc thế hệ thứ 4.

Nhiều chất trung gian đã được mô tả trong sáng chế của Archimica (US6407252) có thể cũng sẽ trở thành đối tượng để bảo hộ sáng chế tương tự trong tương lai. Đăng ký bảo hộ sáng chế về việc phân tách hay đặc tính của các chất trung gian chính chưa được bảo hộ này là điểm khởi đầu tiềm năng để bắt đầu cho việc bao phủ đầy đủ về sáng chế trong tương lai.

4.2.3 Xu hướng sáng tạo 3: Cải biến cấu trúc và các dạng đa hình*

Xu hướng sáng tạo 3 – Cải biến cấu trúc và các dạng đa hình



* Mô tả màu mũi tên có thể xem ở bảng 1 trong phần 4.1.2.

Xu hướng sáng tạo này được chọn vì tầm quan trọng của cấu trúc tinh thể của Ritonavir đối với hiệu quả chữa bệnh của nó. Mỗi dạng đa hình của Ritonavir có thể được mô tả bằng một vài cách khác nhau. Lĩnh vực đặc trưng này có thể bắt gặp trong rất nhiều đơn đăng ký sáng chế từ khi Abbott tìm ra vấn đề về tính không ổn định nhiệt của tinh thể Ritonavir ở dạng liều rắn của nó vào những năm cuối thập niên 1990. Xu hướng này được chú ý đặc biệt vì các tài liệu ở các thế hệ sau có thể quan trọng trong các xu hướng đề cập đến cả dạng liều lỏng và dạng liều rắn.

Đơn sáng chế thế hệ đầu tiên WO1994014436, được nộp bởi Abbott Laboratories, là bộ lộ đầu tiên của Ritonavir. Tài liệu WO1994014436 yêu cầu bảo hộ cấu trúc Markush rộng mô tả Ritonavir. Tài liệu đầu tiên này chỉ yêu cầu bảo hộ chất ức chế protease retroviral mà không mô tả các cải biến cấu trúc hay dạng đa hình cấu hình riêng của Ritonavir.

Thế hệ thứ hai bao gồm hai tài liệu, WO1996039398 và WO1995009614, cả hai được nộp bởi Abbott. Tài liệu WO1996039398 yêu cầu bảo hộ phương pháp điều chế một hợp chất ức chế protease HIV. Tài liệu này cũng mô tả việc điều chế muối axit cộng của hợp chất. Nhóm Markush điều chế Ritonavir ở phạm vi rộng vì cấu trúc Markush rất tổng quát. Muối cộng cho phép hợp chất này được xem là tinh thể rắn. Tài liệu này không mô tả cụ thể cấu hình tinh thể. Tài liệu thuộc thế hệ thứ hai tiếp theo là họ sáng chế WO1995009614, yêu cầu bảo hộ một chế phẩm dược dạng rắn chứa Ritonavir. Tài liệu này không mô tả Ritonavir như là dạng tinh thể. Tài liệu này thuộc thế hệ thứ hai vì nó là một trong các sáng chế đầu tiên mô tả một chế phẩm dược dạng rắn có chứa Ritonavir. Tài liệu WO1995009614 cũng xuất hiện trong xu hướng sáng tạo tiếp theo.

Các tài liệu thuộc thế hệ thứ ba yêu cầu bảo hộ một phiên bản của các dạng đa hình Ritonavir. Đơn WO200004016 (Abbott) và bằng sáng chế đã công bố của nó EP1097148 mô tả Ritonavir dạng tinh thể đa hình và các phương pháp sử dụng và điều chế chúng. Các tài liệu này yêu cầu bảo hộ mẫu nhiễu xạ tia X của dạng đa hình. Như sẽ được mô tả ở các thế hệ tiếp theo, dạng tinh thể đích thực không được mô tả cụ thể ở đây mà mới chỉ là đặc tính tia X đầu tiên. Những yêu cầu bảo hộ này bỏ ngỏ tiềm năng đăng ký sáng chế xung quanh cấu trúc tinh thể của Ritonavir.

Thế hệ thứ tư gồm có ba họ sáng chế, bao gồm US2004024031 (Transform Pharm), US20050009756 (Abbott) và US20050203152 (Abbott). US2004024031 trích dẫn đơn PCT của Abbott WO200004016 và ngoài ra mô tả các dạng đa hình, solvate và các thành phần. Tài liệu US2004024031 yêu cầu bảo hộ 5 dạng cụ thể của Ritonavir với các điểm nóng chảy đồng nhất và các mẫu nhiễu xạ tia X. Tài liệu cũng yêu cầu bảo hộ các phương pháp cụ thể để điều chế các dạng Ritonavir. Các phương pháp điều chế không mô tả các điều kiện phản ứng, nhưng mô tả chung “một hệ dung môi bao gồm formamide và một

dung môi không trộn lẫn được hay trộn được một phần để thu được một hỗn hợp, và khử độ tan của Ritonavir”. Những điều kiện phản ứng này rất chung chung theo như mô tả, nhưng tài liệu này vẫn bao gồm 5 yêu cầu bảo hộ độc lập rất dài. US7205413 là bằng sáng chế được cấp của đơn sáng chế này. Tài liệu thứ hai trong thể hệ thứ tư, US20050203152, yêu cầu bảo hộ một dạng vô định hình tinh khiết của Ritonavir với nhiệt độ chuyển pha thủy tinh cụ thể. Tài liệu này rất quan trọng vì một hợp chất tinh khiết với nhiệt độ chuyển pha thủy tinh thấp hơn nhiệt độ phòng cần thiết phải được lưu trữ trong tủ lạnh để bảo vệ dạng đa hình cấu hình riêng. Tài liệu thứ ba trong thể hệ thứ tư, US20050009756, mô tả các yêu cầu bảo hộ tương tự và có dữ liệu ưu tiên giống với tài liệu EP1097148. Tài liệu US2004024031 mô tả cấu trúc tinh thể tương tự như tài liệu EP1097148 nhưng cũng bao gồm một yêu cầu bảo hộ độc lập mô tả chủ yếu Ritonavir vô định hình tinh khiết.

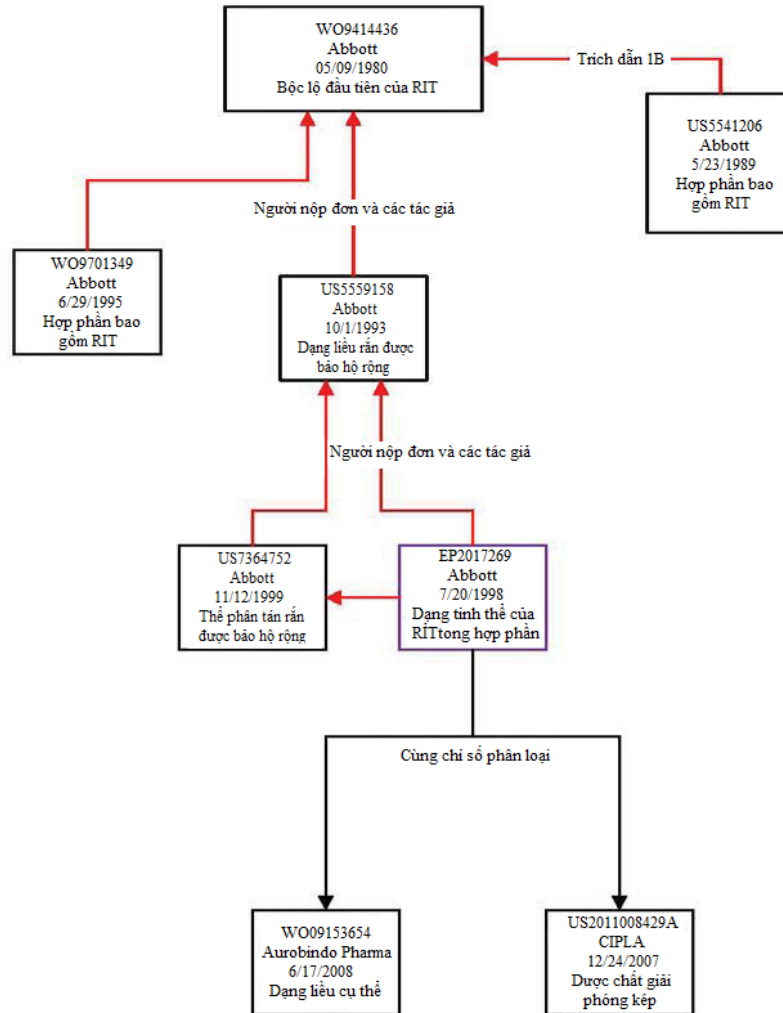
Thể hệ thứ năm gồm có hai đơn PCT được nộp bởi Ranbaxy Laboratories, WO2006129276 và WO2008041176. Những tài liệu này cũng thuộc xu hướng sáng tạo 1. Các tài liệu này trích dẫn cả hai tài liệu US2004024031 và WO2000004016. Những tài liệu này tiếp tục hoàn thiện các yêu cầu bảo hộ bằng cách mô tả quy trình điều chế Dạng I của Ritonavir tương tự như tài liệu được trích dẫn US2004024031. Hạn chế về tính mới so với tài liệu US2004024031 là tinh thể mầm không được sử dụng để điều chế các tinh thể Dạng I. Các điểm yêu cầu bảo hộ phụ thuộc cũng cung cấp chi tiết về các điều kiện phản ứng để điều chế các tinh thể.

Thể hệ thứ sáu bao gồm 3 tài liệu. Đầu tiên là US7205413, là sáng chế được cấp bằng của tài liệu thuộc thể hệ thứ tư US200402031 và có cùng danh sách các yêu cầu bảo hộ mô tả các dạng rất cụ thể của Ritonavir và các phương pháp tiến hành cũng tương tự. Tài liệu thứ hai của thể hệ thứ sáu là EP2017269 (Abbott). Tài liệu này dùng chung dữ liệu ưu tiên và cũng trích dẫn tài liệu thuộc thể hệ thứ hai US5567823 (Abbott) mô tả sự tổng hợp Ritonavir. EP2017269 yêu cầu bảo hộ phương pháp điều chế được phẩm có chứa tinh thể Ritonavir Dạng II. Các tinh thể Dạng II có cùng cấu trúc tinh thể được chỉ ra trong tài liệu thể hệ thứ ba WO2000004016 (Abbott). Tài liệu sớm hơn không xuất hiện để gán cho cấu trúc tinh thể với một “Dạng” vì đây là một trong những trích dẫn đầu tiên về cấu trúc tinh thể của Ritonavir.

Đây vẫn là vùng hoạt động đăng ký bảo hộ sáng chế tích cực vì rất nhiều sáng chế trong thập kỷ gần đây chỉ tập trung vào đặc tính của cấu trúc tinh thể. Đôi khi, việc xác định toàn bộ các cấu trúc tinh thể ổn định và các đặc tính của nó được kỳ vọng sẽ làm tăng lượng đơn sáng chế liên quan đến các dạng dẫn xuất cụ thể có chứa các dạng đa hình khác nhau của Ritonavir.

4.2.4 Xu hướng sáng tạo 4: Các dạng liều rắn*

Xu hướng sáng tạo 4 – Các dạng liều rắn



* Mô tả màu mũi tên có thể xem ở bảng 1 trong phần 4.1.2.

Xu hướng sáng tạo này được chọn vì số lượng đơn nộp liên quan đến các dạng liều rắn thấp trong thập niên trước. Do còn nhiều vấn đề trong việc sản xuất các chế phẩm dạng liều rắn trong những năm cuối thập niên 1900, nên được phẩm chủ yếu được chuyển thành dạng liều lỏng hoặc gel. Tuy nhiên, với sự phát triển gần đây trong việc điều chế tinh thể Ritonavir vô định hình, dạng liều rắn sẽ đầy tiềm năng để đăng ký sáng chế trong tương lai.

Đơn sáng chế thể hệ đầu tiên WO1994014436, được nộp bởi Abbott Laboratories, là bộ lộ đầu tiên của Ritonavir. Tài liệu WO1994014436 yêu cầu bảo hộ một cấu trúc Markush rộng mô tả Ritonavir. Tài liệu đầu tiên này chỉ yêu cầu bảo hộ chất ức chế protease retroviral mà không mô tả sự cải biến cấu trúc hoặc dạng đa hình cấu hình riêng của Ritonavir. Tài liệu trích dẫn 1B cũng nằm trong xu hướng sáng tạo này. US5541206 yêu cầu bảo hộ cấu trúc Markush hẹp hơn và cấu trúc này xác định một vài hợp chất tương tự kháng virus. Tài liệu này được gán ký hiệu 1B vì thêm vào yêu cầu bảo hộ một lượng lớn các hợp chất Markush như trong tài liệu WO1994014436, tài liệu này cũng liệt kê hơn 50 hợp chất cụ thể được định nghĩa bởi tên hóa học tiêu chuẩn IUPAC¹.

Thế hệ thứ hai gồm hai tài liệu yêu cầu bảo hộ các dạng liều rắn và các phương pháp điều chế. Tất cả các tài liệu thuộc thế hệ thứ hai được nộp bởi Abbott Laboratories và trích dẫn tài liệu WO1994014436. Điểm yêu cầu bảo hộ độc lập rộng nhất trong tài liệu US5559158 mô tả chế phẩm được dạng rắn bao gồm một chất hấp thụ được dụng và Ritonavir. Điểm yêu cầu bảo hộ độc lập cụ thể nhất mô tả Ritonavir chiếm khoảng từ 10% đến 40% khối lượng và có một chất hấp thụ chiếm khoảng từ 25% đến 75% khối lượng. Hợp phần cũng bao gồm một axit không cụ thể. Chất hấp thụ cụ thể không được mô tả trong bất kỳ điểm yêu cầu bảo hộ độc lập nào. Tài liệu này yêu cầu bảo hộ bao trùm một phạm vi rộng các dạng liều rắn. Tài liệu thứ hai thuộc thế hệ thứ hai này là WO1997001349 (Abbott), trích dẫn sáng chế thể hệ đầu tiên. Tài liệu WO1997001349 yêu cầu bảo hộ một sáng chế có trọng tâm thu hẹp hơn đề cập đến phương pháp cải thiện được động học của thuốc, cụ thể là Ritonavir. Các điểm yêu cầu bảo hộ độc lập một lần nữa mô tả sự kết hợp của Ritonavir và một dược chất khác trong một hợp phần (điểm yêu cầu bảo hộ 21) bao gồm một chất mang được dụng mà không mô tả cụ thể phương pháp phân phối. Tài liệu này cũng quan trọng trong xu hướng sáng tạo thứ nhất vì nó có thể được hiểu chung chung như là bất kỳ dạng liều nào.

Thế hệ thứ ba gồm hai tài liệu được nộp bởi Abbott Laboratories công bố vào năm 2008 và năm 2009. Các tài liệu này cũng có thể quan trọng đối với xu hướng sáng tạo 3 vì chúng mô tả việc sử dụng các dạng tinh thể khác nhau trong các dược phẩm. Có một gián đoạn quan trọng trong việc nộp đơn sáng chế liên quan đến các dạng liều rắn từ năm 2000 đến năm 2006. US7364752 yêu cầu bảo hộ rộng một chế phẩm được chứa Ritonavir

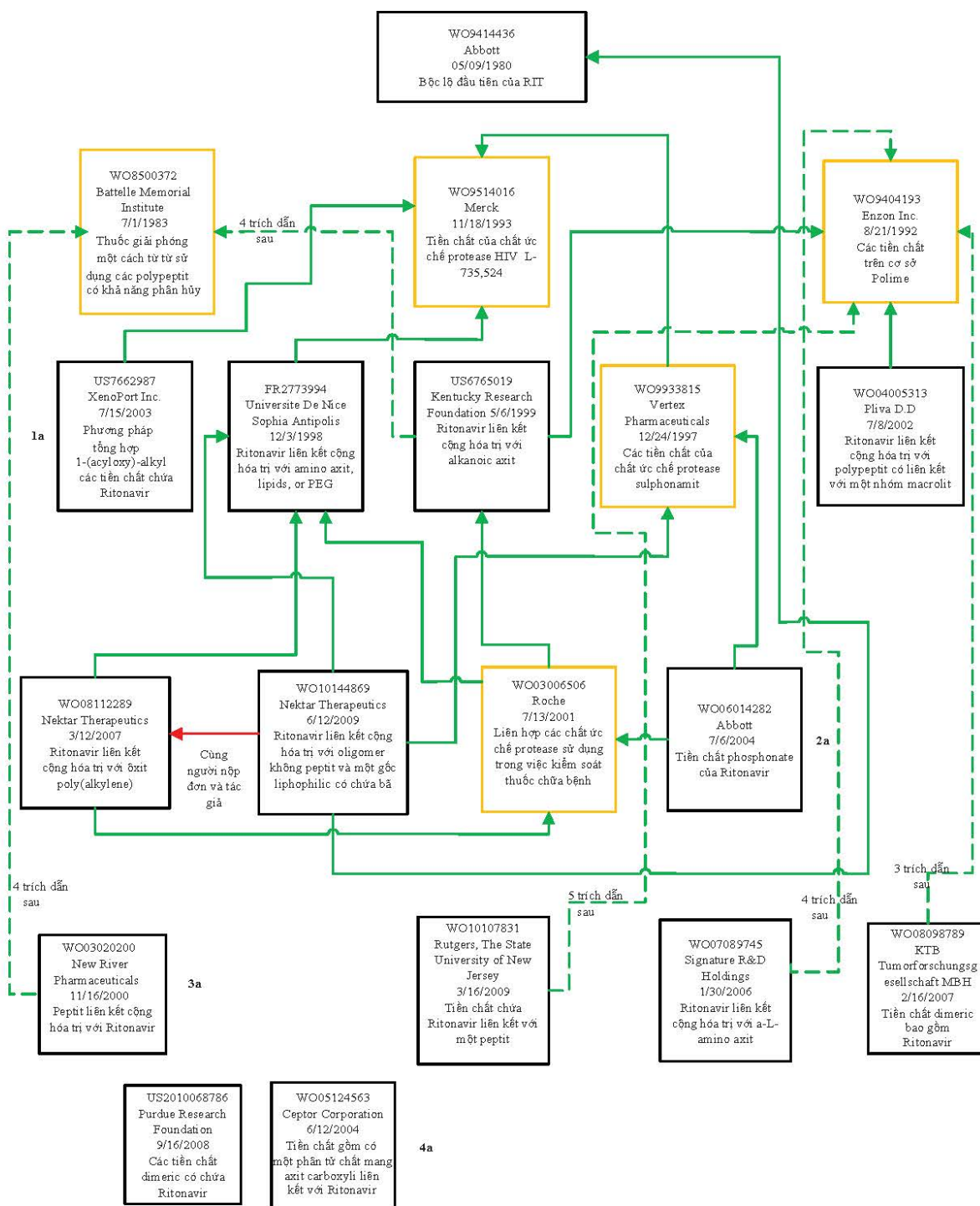
vô định hình như là thể phân tán rắn trong polime hòa tan được trong nước. Cách diễn đạt yêu cầu bảo hộ rộng được sử dụng để làm tăng sự bảo hộ cho tài liệu WO1995009614. Tài liệu thứ hai thuộc thể hệ thứ ba mô tả một sáng chế tương tự. Tài liệu 269 yêu cầu bảo hộ các phương pháp điều chế các hợp phần sử dụng tinh thể Ritonavir Dạng II. Hai tài liệu này của Abbott bảo hộ rộng việc sử dụng tinh thể Ritonavir trong các dạng liều rắn.

Thể hệ thứ tư đề cập đến các sáng chế thuộc thể hệ thứ ba bằng các chỉ số phân loại IPC và ECLA. Các tài liệu này mô tả các dạng liều rắn có chứa sự kết hợp của các thuốc. US2011008429 (CIPA) mô tả dạng liều rắn có chứa hai loại thuốc kháng virus sao chép ngược đã sử dụng thông thường là Ritonavir và darunavir. Tài liệu thứ hai WO2009153654 (Aurobindo Pharmaceuticals) cũng yêu cầu bảo hộ sự kết hợp với một polime hòa tan trong nước, tương tự yêu cầu bảo hộ của sáng chế thể hệ thứ ba US7364752. Tài liệu WO2009153654 mô tả quy trình điều chế dạng liều rắn chi tiết hơn nhiều so với tài liệu US7364752, cụ thể là hòa tan Lopinavir và Ritonavir và sấy phun hợp phần để tạo thể phân tán rắn.

Cách diễn đạt yêu cầu bảo hộ độc lập rộng trong hai tài liệu thể hệ thứ tư minh chứng cho tiềm năng đăng ký sáng chế đối với các chế phẩm kết hợp sẽ gia tăng trong tương lai.

4.2.5 Xu hướng sáng tạo 5: Tiền dược chất của Ritonavir*

Xu hướng sáng tạo 5 – Các tiền chất của Ritonavir



* Mô tả màu mũi tên có thể xem ở bảng 1 trong phần 4.1.2.

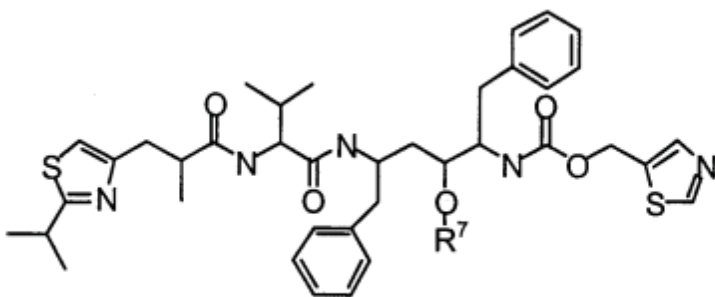
Xu hướng sáng tạo thứ năm cho thấy sự phong phú đa dạng của các dạng tiền dược chất của Ritonavir. Các tài liệu xuất hiện trong các ô màu cam không có yêu cầu bảo hộ trực tiếp về các dạng tiền dược chất của Ritonavir nhưng được trích dẫn bởi ít nhất hai tài liệu khác trong xu hướng sáng tạo. Các tài liệu trong các ô màu cam giúp liên kết các tài liệu mô tả các dạng tiền dược chất của Ritonavir. Ritonavir liên kết cộng hóa trị với peptit, amino axit, hay các polime non-peptit như các oxit poly(alkylene) khác nhau là chủ đề lặp đi lặp lại xuất hiện từ đầu đến cuối trong các tài liệu của xu hướng sáng tạo này.

Tài liệu WO1994014436, được nộp bởi Abbott Laboratories, là bộ lộ đầu tiên của Ritonavir. Tài liệu WO1994014436 yêu cầu bảo hộ một cấu trúc Markush rộng mô tả Ritonavir. Tài liệu đầu tiên này chỉ yêu cầu bảo hộ chất ức chế protease retroviral và không có yêu cầu bảo hộ trực tiếp các dạng tiền dược chất của Ritonavir. Chỉ có một tài liệu mô tả một dạng tiền dược chất của Ritonavir, là đơn WO10144869, trích dẫn tài liệu WO1994014436. Các tài liệu khác có thể đề cập đến tài liệu WO1994014436 qua ít nhất 6 tài liệu “trích dẫn sau”, nhưng không trực tiếp đề cập đến tài liệu WO1994014436. WO10144869 sẽ được đề cập đến chi tiết hơn dưới đây trong đoạn nói về các tài liệu thể hệ thứ hai.

Các tài liệu tiếp theo trong xu hướng sáng tạo này, WO8500372 (Battelle Memorial Institute), WO9514016 (Merck), WO9404193 (Enzon Inc), không mô tả tiền dược chất của Ritonavir, nhưng được trích dẫn trực tiếp hoặc gián tiếp bởi ít nhất hai tài liệu khác mô tả các tiền dược chất của Ritonavir. Do vậy, những tài liệu này kết nối với các tài liệu khác trong xu hướng sáng tạo này và xuất hiện như những tài liệu nòng cốt trong sự tiến triển của công nghệ tiền dược chất Ritonavir. Tài liệu WO8500372 mô tả một polypeptit có khả năng phân hủy sinh học trong đó thuốc có thể được kết hợp. Polypeptit này phân hủy chậm trong cơ thể cho phép giải phóng thuốc một cách từ từ. Tài liệu yêu cầu bảo hộ polypeptit dạng vòng đã este hóa chứa polyaspartate hoặc polyglutamate mà có thể sử dụng như một chất mang cho thuốc. Tài liệu này liên quan gián tiếp tới US6765019 và WO03020200 bởi 4 tài liệu “trích dẫn sau”, mà cả hai đều mô tả các dạng tiền dược chất của Ritonavir và sẽ được đề cập dưới đây. Đơn WO8500372 là tài liệu quan trọng trong xu hướng sáng tạo này vì rất nhiều tài liệu trong xu hướng sáng tạo mô tả các tiền dược chất của Ritonavir trong đó Ritonavir liên kết cộng hóa trị với polypeptit hoặc amino axit. Một vài tài liệu trong xu hướng sáng tạo cũng đề xuất việc liên kết cộng hóa trị polypeptit hoặc gốc amino axit có thể làm gia tăng tính khả dụng sinh học của thuốc. WO9514016 mô tả các tiền dược chất este của chất ức chế protease HIV L-735524, giờ đây được biết đến là Indinavir. Các tiền dược chất giúp cải thiện đặc tính giải phóng kéo dài của chất ức chế protease và làm tăng khả năng hòa tan của thuốc trong ruột. Tài liệu WO200004016 được trích dẫn trực tiếp bởi FR2773994, WO9933815, US7662987, ba tài liệu của thể hệ

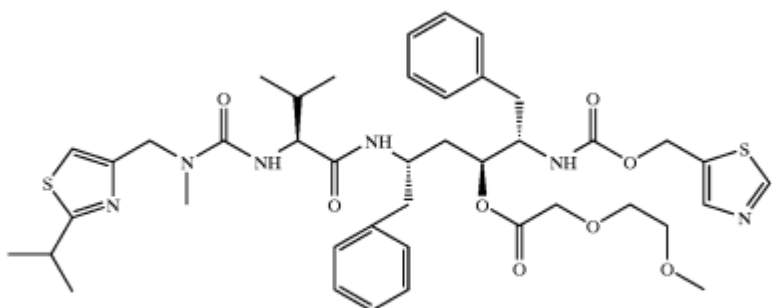
đầu tiên mô tả các dạng tiền dược chất của Ritonavir. Những tài liệu này sẽ được đề cập chi tiết hơn dưới đây. Tài liệu WO200004016 quan trọng đối với xu hướng sáng tạo này vì nó là tài liệu sớm nhất trong xu hướng sáng tạo chứng minh khả năng áp dụng công nghệ tiền dược chất đối với các chất ức chế protease. WO9404193 mô tả polyme dựa trên các tiền dược chất bao gồm các thuốc liên kết cộng hóa trị với ôxit polyalkylene. Tài liệu đề xuất sự kết hợp của các ôxit polyalkylene liên kết cộng hóa trị đặc biệt hữu ích đối với các tác nhân điều trị và các chức năng để kéo dài thời hạn sử dụng, cải tiến khả năng hòa tan, tăng độ ổn định PH của thuốc. Tài liệu có các điểm yêu cầu bảo hộ độc lập rộng cho polypeptit hoặc các thuốc hóa trị, nhưng không yêu cầu bảo hộ rõ ràng các chất ức chế protease hoặc các hợp chất kháng virus. WO9404193 được trích dẫn trực tiếp bởi US6765019 và WO04005313 (các tài liệu này sẽ được đề cập chi tiết hơn dưới đây trong đoạn nói về các tài liệu thế hệ đầu tiên) và được gián tiếp trích dẫn bởi WO10107831, WO07089745, và WO08098789 (những tài liệu này được đề cập trong đoạn nói về các tài liệu thuộc thế hệ thứ ba) thông qua ít nhất ba tài liệu “trích dẫn sau”. Tài liệu WO9404193 quan trọng đối với xu hướng sáng tạo này vì nó đưa ra khái niệm về ôxit polyoxyalkylene liên kết cộng hóa trị với các tác nhân chữa bệnh để tạo ra các tiền dược chất với các đặc tính tăng cường so với dạng không phải tiền dược chất. Có một vài tài liệu thuộc xu hướng sáng tạo này cũng mô tả các tiền dược chất có chứa Ritonavir liên kết cộng hóa trị với oxit polyalkylen hoặc các polyme không peptit khác.

Các tài liệu thế hệ đầu tiên gồm có WO9933815 (Vertex Pharmaceutical), FR2773994 (Universite De Nice Sophia Antipolis), US6765019 (Kentucky Research Foundation), WO04005313 (Pilva D.D), và US7662987 (XenoPort Inc.). WO9933815 đưa ra mô tả một dạng tiền dược chất, rất cụ thể, của Ritonavir có cấu trúc:



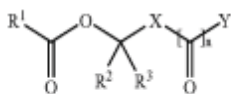
Trong đó R^7 là một nhóm các gốc. Tuy nhiên, tài liệu không đưa ra yêu cầu bảo hộ tiền dược chất đó. Thay vào đó tài liệu yêu cầu bảo hộ các tiền dược chất của các chất ức chế protease sulfonamide như VX-478 (Amprenavir) mà có chứa các gốc phosphonate hoặc este. Tài liệu WO9933815 trích dẫn WO9514016 và được trích dẫn bởi WO10144869 và

WO06014282 (hai tài liệu này được đề cập dưới đây trong đoạn nói về các tài liệu thể hệ thứ hai). FR2773994 xuất hiện như là tài liệu sớm nhất yêu cầu bảo hộ một dạng tiền dược chất của Ritonavir. Tài liệu mô tả các tiền dược chất của chất ức chế protease HIV mà đề cải tiến khả dụng sinh học của thuốc và tạo điều kiện phân phối chất ức chế protease tới hệ thần kinh trung ương. Tài liệu có các yêu cầu bảo hộ mô tả các tiền dược chất chứa Ritonavir liên kết cộng hóa trị với các chất béo, các amino axit hay polyethylene glycol. Tài liệu này quan trọng đối với xu hướng sáng tạo vì một vài các tài liệu khác nhau, có ngày ưu tiên muộn hơn FR2773994, cũng mô tả các tiền dược chất trong đó Ritonavir liên kết cộng hóa trị với gốc amino axit hoặc các chất béo. FR2773994 trích dẫn WO9514016 và được trích dẫn bởi 3 tài liệu thể hệ thứ hai: WO08112289A, WO10144869, và WO03006506. US6765019 mô tả các tiền dược chất este và amit của các tác nhân hóa trị trong đó một thuốc liên kết cộng hóa trị với các axit alcanoic khác nhau như các axit oxaalkanoic, axit thiaalkanoic, axit oxahydroxyalkanoic, axit oxaalkoxyalkanoic, axit oxadialkanoic và axit oxaaminoalkanoic. Tài liệu đã đề cập đến khả năng hòa tan cao của các dạng tiền dược chất và yêu cầu bảo hộ một dạng tiền dược chất của Ritonavir có cấu trúc dưới đây (điểm yêu cầu bảo hộ 33):



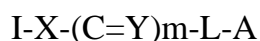
US6765019 trích dẫn WO9404193 (đã mô tả ở trên) và được WO03006506 trích dẫn (sẽ đề cập đến dưới đây trong đoạn nói về các tài liệu thể hệ thứ hai). WO04005313 mô tả các hợp chất trong đó một tác nhân điều trị liên kết cộng hóa trị với một peptit mà peptit này được liên kết với một gốc phân tử vòng lớn. Các hợp chất này có thể đóng vai trò là các tiền dược chất bằng cách vận chuyển hợp chất đến tế bào đích và giải phóng nó bên trong tế bào đích ở nồng độ cao hơn là có thể đạt được nếu thuốc chỉ có một thành phần. Gốc phân tử vòng lớn có trong tiền dược chất cho phép tiền dược chất tích lũy bên trong các tế bào hệ miễn dịch và giúp hoạt chất có khả năng ảnh hưởng chủ yếu tại vùng bị nhiễm trùng. Tài liệu WO04005313 có các yêu cầu bảo hộ trực tiếp đến một hợp chất trong đó Ritonavir liên kết cộng hóa trị với peptit và gốc macrolit. Tài liệu WO04005313 trích dẫn WO9404193 và cũng mở rộng thêm công nghệ tiền dược chất trên cơ sở peptit,

đã được đưa ra ở các tài liệu khác trong xu hướng sáng tạo, bằng cách liên kết thêm một gốc peptit với một gốc macrolit. US7662987 có các yêu cầu bảo hộ trực tiếp về một phương pháp tổng hợp hợp chất 1-(acyloxy)-alkyl có cấu trúc dưới đây:



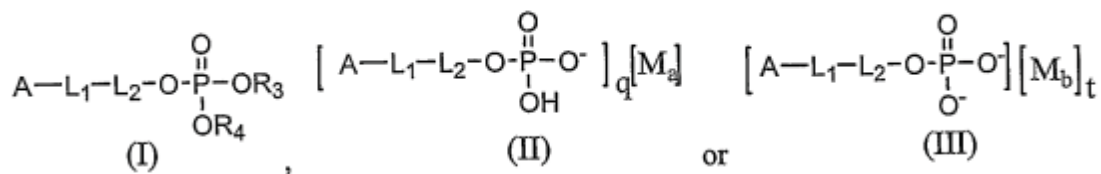
Trong đó Y có thể là Ritonavir. Các hợp chất acyloxyalkyl hoạt động như các tiền dược chất và nhóm acyloxyalkyl giúp cải thiện tính sinh khả dụng của thuốc hấp thụ kém. US7662987 tập trung vào các phương pháp tổng hợp lập thể chọn lọc của các tiền dược chất acyloxyalkyl từ dẫn xuất I-acylalkyl của các thuốc có hoạt tính dược lý. US7662987 trích dẫn WO9514016 và không được trích dẫn bởi bất kỳ tài liệu nào khác trong xu hướng sáng tạo.

Các tài liệu thể hệ thứ hai gồm có WO03006506 (Roche), WO06014282 (Abbott), WO08112289 (Nektar Therapeutics), và WO10144869 (Nektar Therapeutics). WO03006506 không mô tả dạng tiền dược chất của Ritonavir nhưng có các yêu cầu bảo hộ các hợp chất chứa Ritonavir, hay các chất ức chế protease khác, liên kết cộng hóa trị với các gốc amit hoặc este. Các hợp chất này có chức năng như là các bán kháng nguyên hoạt hóa hữu ích để tạo ra các chất sinh miễn dịch đối với các chất ức chế protease HIV và có thể được sử dụng trong các thử nghiệm để theo dõi thuốc chữa bệnh. Các chất bán kháng nguyên có cấu trúc như sau:



trong đó I là chất ức chế protease HIV, ví dụ như Ritonavir, gốc, X có thể là O hoặc NH, Y có thể là O, S, hoặc NH, m có thể là 0 hoặc 1, L là môi liên kết gồm từ 0 đến 40 nguyên tử các bon sắp xếp theo mạch thẳng hoặc mạch nhánh, no hoặc chưa no, và chứa ít nhất 3 mạch vòng và từ 0 đến 20 dị nguyên tử, với điều kiện là không nhiều hơn 2 dị nguyên tử có thể được liên kết nối tiếp nhau, A là một nhóm chức hoạt hóa được chọn từ nhóm bao gồm các este, isocyanate, isothiocyanate, thiol, imidoeste, anhydride, maleimide, thiolactone, các nhóm diazonium và các aldehyde hoạt tính. Mặc dù WO03006506 không yêu cầu bảo hộ một dạng tiền dược chất của Ritonavir, nó vẫn quan trọng trong xu hướng sáng tạo này vì nó yêu cầu bảo hộ một hợp chất liên hợp Ritonavir với cấu trúc tương tự và chứa các gốc tương tự các tiền dược chất của Ritonavir đã được mô tả trong các tài liệu khác của xu hướng sáng tạo. Tài liệu WO03006506 trích dẫn US6765019 và được trích dẫn trực tiếp bởi hai tài liệu thể hệ thứ hai khác là WO06014282 và WO8112289. WO06014282, được nộp bởi Abbott, có các yêu cầu bảo

hộ trực tiếp tới các tiền dược chất phosphonate của Ritonavir và các chất ức chế protease HIV khác mà các hợp chất đều có công thức chung:

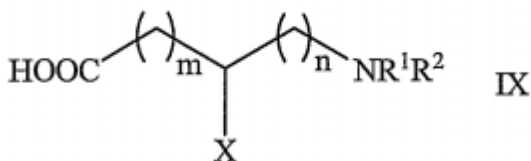
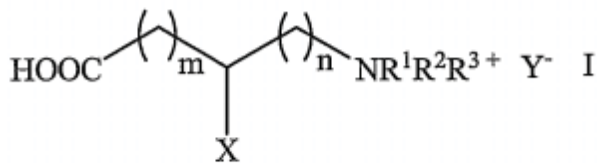


Trong đó A là Ritonavir hoặc chất ức chế protease khác. Các dạng tiền dược chất phosphonate giúp làm tăng khả năng hòa tan, tính khả dụng sinh học, và sẵn sàng chuyển hóa thành các chất ức chế hoạt tính trong cơ thể sống. Tài liệu 282 trích dẫn WO03006506 và WO9933815, nhưng không được trích dẫn bởi bất kỳ tài liệu nào trong xu hướng sáng tạo. Hai tài liệu khác trong thể hệ thứ hai của xu hướng sáng tạo, WO08112289 WO10144869, có cùng người nộp đơn (Nektar Therapeutics) và có ít nhất một tác giả sáng chế chung. WO8112289 yêu cầu bảo hộ một hợp chất gồm có Ritonavir liên kết cộng hóa trị với một oligomer không peptit hòa tan được trong nước có thể là một ôxít poly(alkylene). Tài liệu WO8112289 trích dẫn tài liệu thuộc thể hệ đầu tiên FR2773994 và một tài liệu thuộc thể hệ thứ hai khác WO03006506. WO10144869 mở rộng rộng hơn khái niệm trong tài liệu WO8112289 và yêu cầu bảo hộ các hợp chất chứa một chất ức chế protease, như là Ritonavir, liên kết cộng hóa trị với oligomer không peptit và một gốc lipophilic- chứa gốc nhờ khả năng giải phóng hoặc liên kết ổn định chứa gốc đệm. Oligomer không peptit có thể là một ôxít poly(alkylene) và gốc lipophilic- chứa gốc có thể là một gốc hữu cơ, amino axit tự nhiên, amino axit không phải tự nhiên, một chất béo, một carbohydrate, một phospholipid, một alkyl carbonate hoặc một vitamin. Gốc đệm có thể là một liên kết cacbamat hoặc các liên kết khác là các enzyme ổn định hoặc có khả năng giải phóng. Yêu cầu bảo hộ rộng bao gồm có thể là các nhóm khác nhau có thể liên kết cộng hóa trị với Ritonavir, hoặc các chất ức chế protease khác, và không giới hạn phạm vi bảo hộ của sáng chế. Tài liệu WO10144869 trích dẫn hai tài liệu thể hệ đầu tiên FR2773994 và WO9933815. Hơn nữa, tài liệu WO10144869 là tài liệu duy nhất trong xu hướng sáng tạo trích dẫn tài liệu WO1994014436 là tài liệu bộ lộ đầu tiên của Ritonavir.

Các tài liệu thể hệ thứ ba trong xu hướng sáng tạo, WO03020200 (New River Pharmaceuticals), WO07089745 (Signature R&D Holdings), WO08098789 (KTB Tumorforschungsgesellschaft MBH), và WO10107831 (Rutgers, the University of New Jersey), được xem là thể hệ thứ ba vì chúng được đề cập bởi ít nhất 3 “trích dẫn sau” trở lên đến các tài liệu WO8500372, WO9514016, và WO9404193 (đã đề cập trong đoạn thứ

ba ở trên). Ngoài ra, không tài liệu nào trong số các tài liệu thể hệ thứ ba được trích dẫn bởi các tài liệu khác trong xu hướng sáng tạo. WO03020200 có các yêu cầu bảo hộ trực tiếp một hợp chất trong đó một peptit được liên kết cộng hóa trị với Ritonavir. Gốc peptit giúp ổn định tác nhân hoạt tính trong dạ dày thông qua việc bảo vệ cấu hình riêng và sự phân phối các tác nhân hoạt tính được kiểm soát bằng việc mở rộng các peptit chất mang. Sau khi vào đoạn đầu của đường tiêu hóa các enzym giải phóng hoạt chất bằng cách thủy phân các liên kết peptit của peptit chất mang. Tài liệu 200 liên quan tới tài liệu WO8500372 bởi 4 tài liệu “trích dẫn sau” và có mặt để mở rộng công nghệ polypeptit được giới thiệu ở tài liệu WO8500372. WO07089745 chứa các yêu cầu bảo hộ trực tiếp tới một hợp chất gồm có Ritonavir liên kết cộng hóa trị với α -L-amino axit. Tiền dược chất này nâng cao chất lượng điều trị bệnh như cải thiện tính ổn định, nâng cao khả năng thẩm thấu qua màng mạch máu não, tính khả dụng sinh học, kiểm soát các đặc tính giải phóng, tăng khả năng hòa tan ... Tài liệu WO07089745 được đề cập bởi 4 tài liệu “trích dẫn sau” tới tài liệu WO9404193. Tài liệu WO08098789 yêu cầu bảo hộ các tiền dược chất bao gồm hai tác nhân chữa bệnh hoặc chuẩn đoán được liên kết bằng một liên kết dễ tách với một gốc liên kết protein. Các hợp chất có thể bao gồm Ritonavir như một tác nhân chữa bệnh. Các tiền dược chất này tác động đối ngẫu và chứa hai tác nhân chữa bệnh hoặc chuẩn đoán khác nhau. Gốc liên kết protein của tiền dược chất giúp phân phối các hợp chất có hoạt tính dược lý tới vùng đích. Tài liệu 789 liên quan tới WO9404193 bởi 3 tài liệu “trích dẫn sau”. WO10107831 có các yêu cầu bảo hộ trực tiếp đến một chất mang nano đa thể để phân phối một tác nhân hoạt tính sinh học trong cơ thể bao gồm ít nhất hai monome peptit liên kết đảo ngược với một tác nhân hoạt tính sinh học có thể là Ritonavir. Liên kết giữa các peptit và tác nhân hoạt tính sinh học là liên kết dễ phân hủy sinh học chẳng hạn như liên kết sunfit, este, hoặc cacbamat. Chất mang nano giúp phân phối tác nhân hoạt tính sinh học tới đích đến cụ thể bên trong cơ thể. Tài liệu WO10107831 liên quan đến WO9404193 bởi 5 tài liệu “trích dẫn sau”.

Các tài liệu thể hệ thứ tư trong xu hướng sáng tạo, WO05124563 và US2010068786, hoặc không được trích dẫn bởi các tài liệu khác trong xu hướng sáng tạo, hoặc được trích dẫn bởi các tài liệu khác bởi ít nhất 6 tài liệu “trích dẫn sau”. WO05124563 yêu cầu bảo hộ một bộ kit bao gồm một hợp chất tiền dược chất gồm có một phân tử chất mang và một chất ức chế protease có thể là Ritonavir. Phân tử chất mang được trình bày theo công thức chung:



Trong đó mỗi R, R, và R bao gồm, một cách độc lập, H hoặc một nhóm alkyl mạch nhánh hoặc mạch thẳng, X bao gồm OH hoặc NHR, trong đó R bao gồm H hoặc một nhóm alkyl mạch nhánh hoặc mạch thẳng, Y bao gồm một anion được dụng, m và n có thể là một số nguyên từ 1 đến 10, hoặc muối hay este được dụng của chúng. Bộ kit được đề cập ở trên bao gồm một chất hoạt hóa để chuyển hóa tiền dược chất sang dạng hoạt tính của hợp chất. Chất hoạt hóa có thể là một axit, một enzym, một kim loại, muối, một polime, một chất tẩy, hoặc một zeolit. US2010068786 có yêu cầu bảo hộ trực tiếp phương pháp ức chế tính kháng thuốc chữa bệnh bên trong tế bào qua màng protein bằng cách dùng tiền dược chất dimeric chứa tác nhân liên kết chéo. Tiền dược chất dimeric có thể gồm Ritonavir và cùng sử dụng thuốc monome và tiền dược chất dimeric cho phép tích tụ thuốc điều trị bên trong tế bào. Mặc dù US2010068786 không có “trích dẫn trước” và sau này, tài liệu này mở rộng hơn khái niệm tiền dược chất điều trị kép đã được giới thiệu trong tài liệu WO08098789 (đã đề cập ở trên trong đoạn nói về các tài liệu thế hệ thứ ba).

4.3 Tóm tắt

Các xu hướng sáng tạo này giới thiệu việc làm như nào mà từng phạm vi của đơn sáng chế WO1994014436 vẫn được bảo hộ trong các sáng chế sau đó. Sáng chế then chốt chỉ bảo hộ cấu trúc của Ritonavir và các chất tương tự. Các sáng chế sau, đã minh họa trong các xu hướng sáng tạo trước đó, vẫn bảo hộ cấu trúc Ritonavir nhưng cũng mở rộng phạm vi bảo hộ sang các dạng phân phối và các cấu trúc tinh thể. Các chế phẩm dạng lỏng/gel có nhiều đơn đăng ký sáng chế nhất so với các dạng liều khác. Loại chế phẩm này vẫn còn chỗ để bảo hộ các chế phẩm lỏng/gel bổ sung. Như đã chứng minh ở trên, có rất nhiều công ty bảo hộ việc sử dụng Ritonavir. Tuy nhiên, Abbott Laboratories hiện tại nắm giữ đại đa số các sáng chế đề cập đến Ritonavir.

Năm xu hướng sáng chế được chọn này không minh họa cho đa số các sáng chế được nộp. Ít nhất 400 sáng chế được đề cập đến các liệu pháp kết hợp có chứa Ritonavir như một hoạt chất thứ hai. Việc sử dụng Ritonavir như là một chất ức chế thứ hai không được xem là một xu hướng sáng tạo vì thiếu những điểm giống nhau trong cách diễn đạt yêu cầu bảo hộ. Những đơn này chủ yếu yêu cầu bảo hộ các dược chất hoạt tính và bao gồm Ritonavir như một chất ức chế protease trong các điểm yêu cầu bảo hộ phụ thuộc. Xu hướng này không gây ngạc nhiên vì Ritonavir có khả năng tăng cường các chất ức chế protease khác.

Phần 5 – Tóm tắt báo cáo

Báo cáo này được soạn thảo nhằm minh họa cho tính chất phức tạp của việc bảo hộ sáng chế và thống kê các xu hướng đề cập đến Ritonavir. Đã có trên 800 sáng chế được nộp kể từ khi đơn sáng chế PCT WO1994014436 đầu tiên bảo hộ các khía cạnh khác nhau của Ritonavir và các phương pháp sử dụng chúng. Một số lượng lớn các tài liệu nộp sau đơn ban đầu vẫn bảo hộ cấu trúc của Ritonavir như đã mô tả trong đơn sáng chế đầu tiên. Như một sự hoài nghi, các sáng chế nộp sau tiếp tục thu hẹp dần phạm vi bảo hộ của Ritonavir bằng cách kết hợp các khía cạnh mới của đối tượng Ritonavir. Những hàm ý sâu xa của việc bảo hộ sáng chế là rất quan trọng đối với các nước đang phát triển để quan tâm. Việc li-xăng đơn giản các tài liệu then chốt đầu tiên sẽ không cung cấp quyền tự do sử dụng rộng rãi vì độ phủ rộng bởi các sáng chế tiếp theo sau. Phân tích số liệu thống kê cho thấy rằng hoạt động nộp đơn đăng ký vẫn gia tăng từ bộc lộ đầu tiên, trừ hai năm vừa qua. Xu hướng nộp đơn được kỳ vọng là sẽ tiếp tục gia tăng. Abbott Laboratories là công ty nộp đơn nhiều nhất và vẫn tiếp tục nộp đơn trong các lĩnh vực khác nhau đề cập đến Ritonavir bao gồm cấu trúc tinh thể và các liệu pháp kết hợp gồm có Ritonavir. Phần lớn các chủ đơn là những tập đoàn dược phẩm lớn còn các trường đại học chỉ chiếm một tỷ lệ rất nhỏ. Phân tích số liệu thống kê cũng cho thấy nước nộp đơn phổ biến nhất là Mỹ và sau đó là Cơ quan sáng chế Châu Âu. Số liệu thống kê cũng chỉ ra 88% các họ sáng chế nộp đơn PCT. Xu hướng này được kỳ vọng sẽ tiếp tục duy trì.

Bốn xu hướng sáng tạo cũng được tạo ra nhằm minh họa cho tính phức tạp của hoạt động đăng ký sáng chế xung quanh Ritonavir. Năm lĩnh vực bao trùm của các xu hướng sáng tạo là các dạng liều lỏng, tổng hợp Ritonavir và các chất trung gian then chốt của nó, các dạng đa hình và tinh thể Ritonavir, các dạng liều rắn, và các tiền dược chất. Các xu hướng sáng tạo này phân tích sự phụ thuộc của các họ sáng chế liên quan đến nhau yêu cầu bảo hộ sự cải tiến cụ thể hoặc liên quan cụ thể đến Ritonavir. Điều này rất quan trọng đối với các quốc gia hoặc các tổ chức tham gia thảo luận chính sách về vấn đề cấp bằng sáng chế cho các chế phẩm dược. Các xu hướng sáng tạo này được chọn vì chúng đại diện cho các lĩnh vực có số lượng lớn các hoạt động đăng ký sáng chế.

Xu hướng sáng tạo thứ nhất đề cập đến các họ sáng chế có liên quan với nhau yêu cầu bảo hộ các dạng liều lỏng và làm thế nào để các tài liệu tiếp theo sau vẫn bảo hộ sáng chế đã yêu cầu bảo hộ ở trong tài liệu bộc lộ đầu tiên. Có rất nhiều các tài liệu sáng chế mô tả các chế phẩm dạng liều lỏng dùng qua đường miệng. Như chúng ta sẽ thấy dưới đây, các đơn và bằng sáng chế mô tả thu hẹp dần các chế phẩm qua các thế hệ. Độ phủ hẹp qua các thế hệ điển hình là các yêu cầu bảo hộ ngày càng cụ thể các hệ dung môi hoặc các chế phẩm bao nang. Những tài liệu này vẫn bao hàm sáng chế đã yêu cầu bảo hộ trong

bộc lộ đầu tiên. Đây là lĩnh vực vẫn còn rất nhiều tiềm năng để nộp đơn trong tương lai nhằm bao phủ cụ thể hơn các hệ dung môi và các phương pháp điều chế các chế phẩm dạng liều.

Xu hướng sáng tạo thứ hai đề cập đến sự tổng hợp Ritonavir và các chất trung gian then chốt của nó. Xu hướng sáng tạo này phác thảo các họ sáng chế có liên quan đến nhau mô tả các quy trình tổng hợp khác nhau và các chất trung gian then chốt cần thiết để điều chế Ritonavir. Lĩnh vực kỹ thuật này có tiềm năng giới hạn để bảo hộ sáng chế bổ sung. Các quy trình tổng hợp được bảo hộ hiện nay đã được bảo hộ rất tốt bởi các công ty dược lớn và có thể phải cần đến một số lượng lớn các bộ phận nghiên cứu và phát triển (R&D) mới có thể nghĩ ra các phương pháp tổng hợp mới.

Xu hướng sáng tạo thứ ba đề cập đến cấu trúc tinh thể của Ritonavir. Đây là xu hướng nghiên cứu đặc biệt đáng chú ý vì việc tìm ra cấu trúc tinh thể của Ritonavir rất quan trọng đối với hiệu quả chữa bệnh của nó. Có rất nhiều các hoạt động đăng ký sáng chế trong lĩnh vực đặc trưng bởi các hình thái tinh thể Ritonavir khác nhau. Các thể hệ sau trong xu hướng sáng tạo này bắt đầu bảo hộ các chế phẩm với các dạng cụ thể của Ritonavir. Tuy nhiên, các thành phần không hoạt tính vẫn được yêu cầu bảo hộ với cách diễn đạt rất rộng (hay nói cách khác tinh thể Ritonavir có thể hòa tan trong một dung môi được dụng).

Xu hướng sáng tạo thứ tư tập trung vào các dạng liều rắn. Lĩnh vực này có số lượng đơn nộp ít nhất trong thập kỷ gần đây. Việc sản xuất một dạng liều ổn định gặp nhiều vấn đề đã làm chậm việc nộp đơn trong lĩnh vực này. Tuy nhiên, cũng chính vì việc có ít đơn nộp đề cập đến các dạng liều rắn, hoạt động nộp đơn trong lĩnh vực này có thể sẽ có nhiều tiềm năng tăng trưởng trong tương lai.

Xu hướng sáng tạo đề cập đến cấu trúc tinh thể là rất quan trọng vì nó có liên quan đến cả hai dạng liều rắn và lỏng. Sự kết hợp giữa các khái niệm đã được bảo hộ trong mỗi xu hướng sáng tạo dạng liều có thể đem lại một lĩnh vực tiềm năng cho việc nộp đơn và bảo hộ sáng chế trong tương lai. Lĩnh vực đăng ký sáng chế đơn lẻ rộng nhất đề cập đến các liệu pháp kết hợp. Các tài liệu này không nằm trong một xu hướng sáng tạo nào vì chúng không có các yêu cầu bảo hộ liên quan đến nhau. Những tài liệu này mô tả các dược chất mới. Các chế phẩm cho các dược chất mới cũng chứa Ritonavir vì nó được chỉ ra là một chất ức chế protease thứ hai rất mạnh. Hoạt động đăng ký sáng chế trong lĩnh vực các liệu pháp kết hợp gồm có Ritonavir như một chất ức chế protease thứ hai cũng được kỳ vọng sẽ gia tăng trong tương lai.

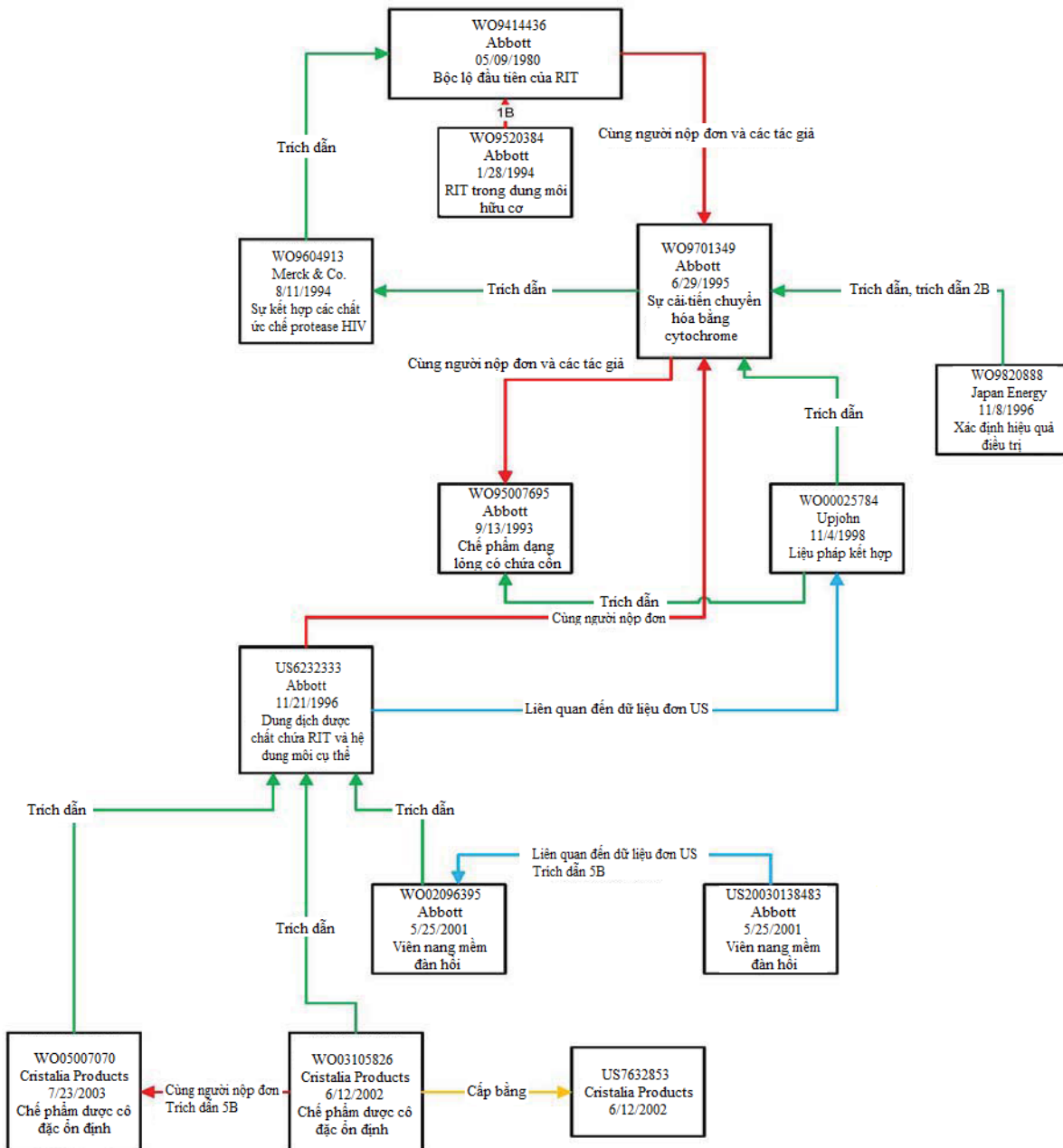
Xu hướng sáng tạo thứ năm đề cập đến các tiền dược chất. Xu hướng sáng tạo này quan trọng vì các dạng tiền dược chất của Ritonavir nâng cao khả năng hòa tan, cải thiện tính khả dụng sinh học, và cải tiến khả năng hấp thụ thuốc. Các dạng tiền dược chất của Ritonavir cũng giúp nâng cao khả năng phân phối Ritonavir đến đích cụ thể và tăng cường khả năng thâm thấu của Ritonavir qua các màng sinh học. Hơn nữa, các dạng tiền dược chất của Ritonavir có vẻ dễ dàng kết hợp thành các dạng liều rắn. Hoạt động đăng ký sáng chế trong lĩnh vực các tiền dược chất của Ritonavir đã và đang tiếp tục gia tăng cùng với sự phát triển nổi lên trong lĩnh vực công nghệ tiền dược chất.

Phụ lục

Phụ lục 1 – Các xu hướng sáng tạo

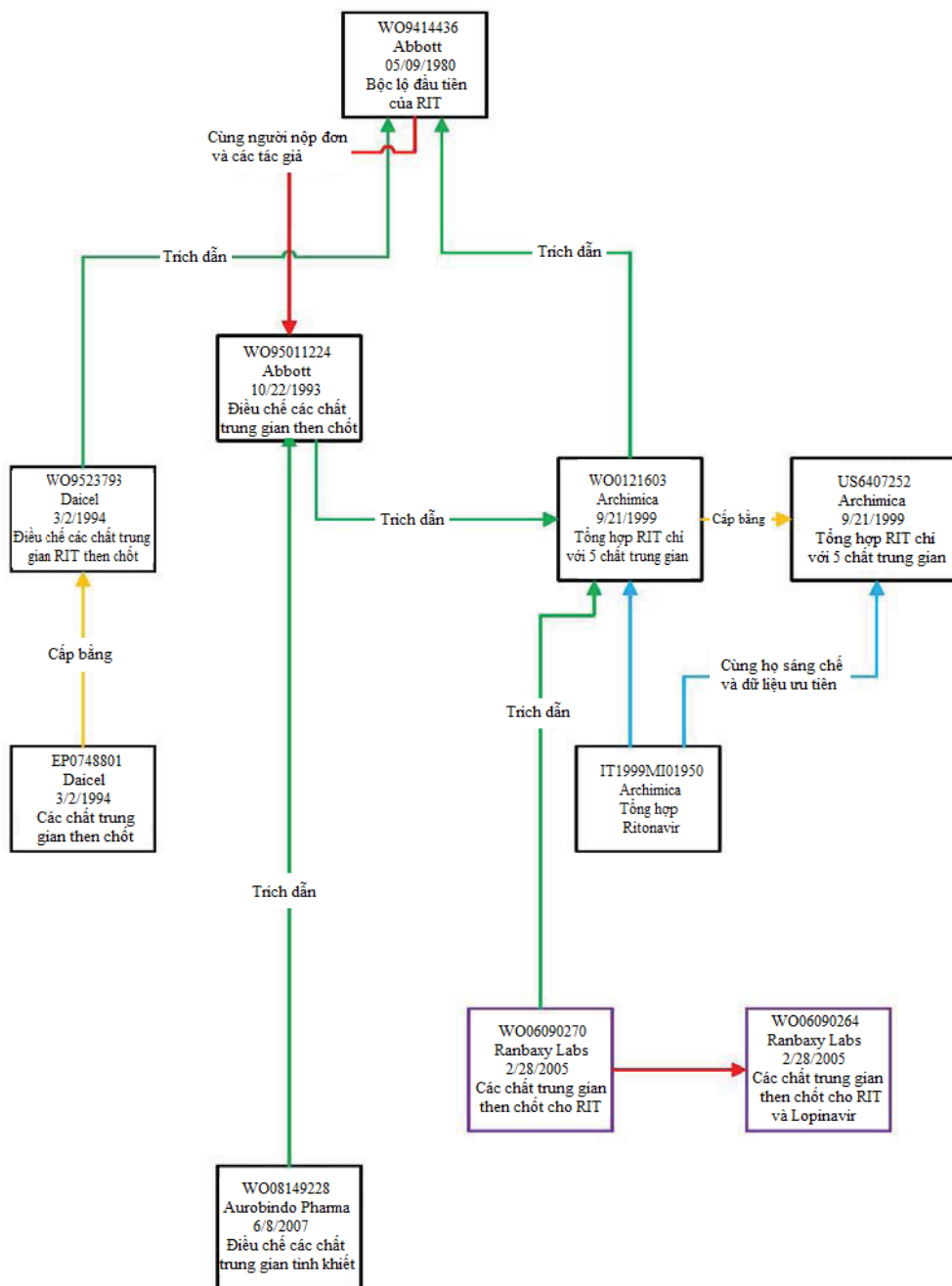
1.1 Các chế phẩm dạng liều lỏng dùng qua đường miệng

Xu hướng sáng tạo 1: Chế phẩm dạng liều lỏng dùng qua đường miệng*



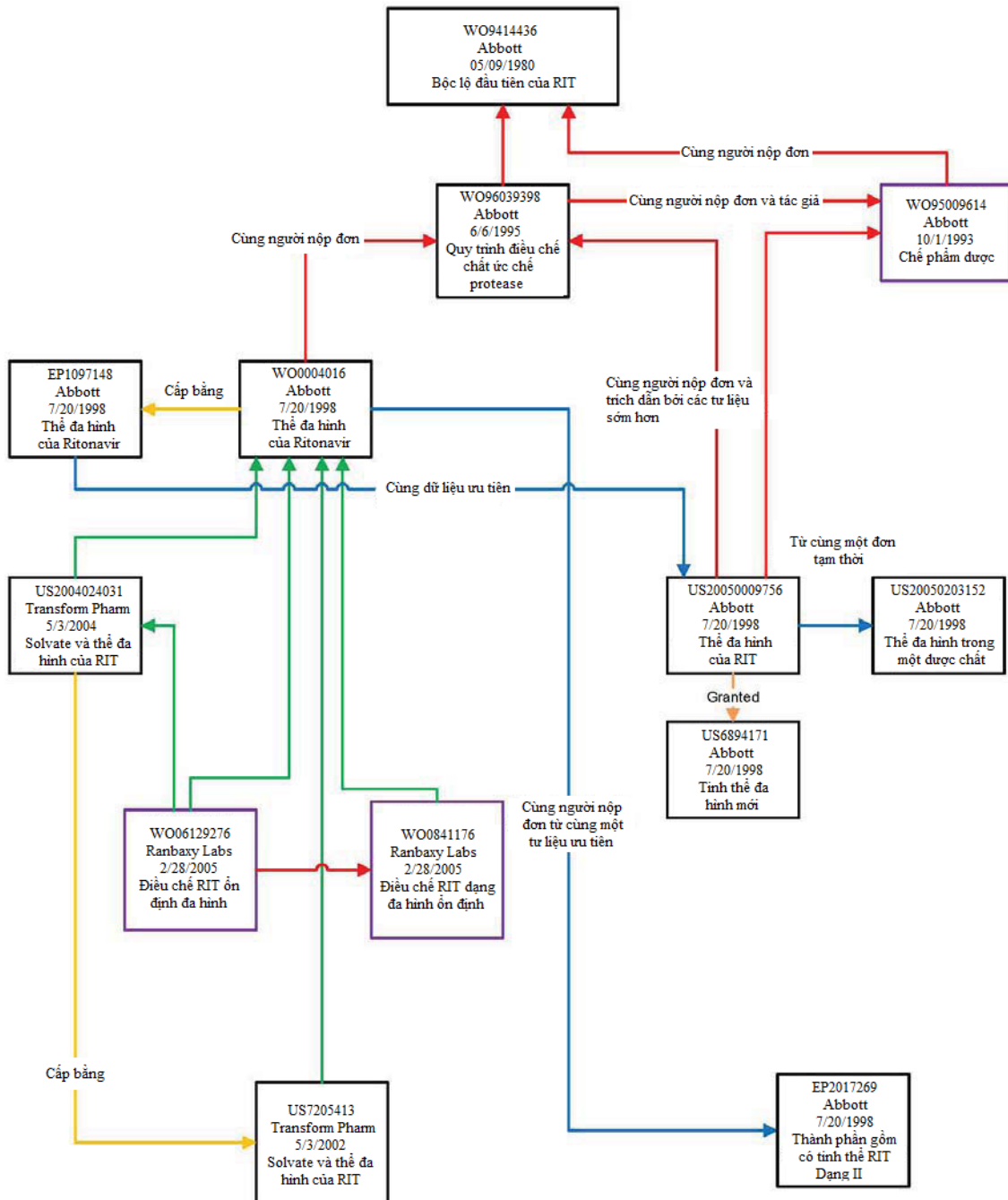
1.2 Tổng hợp Ritonavir

Xu hướng sáng tạo 2 – Tổng hợp Ritonavir



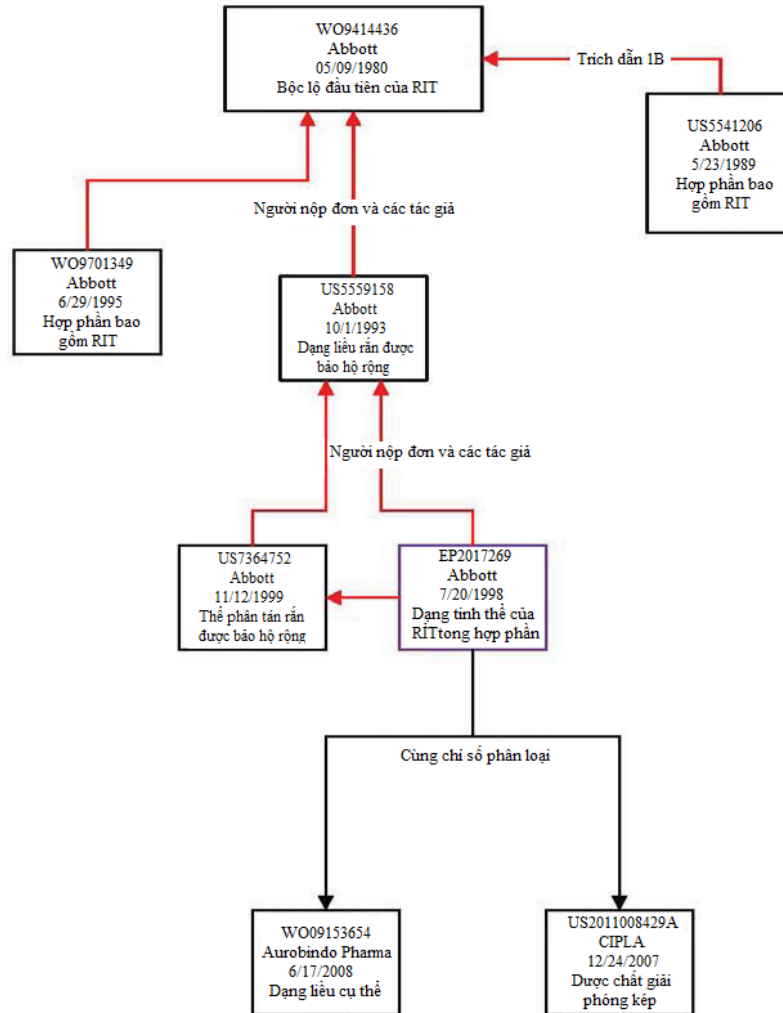
1.3 Các dạng đa hình

Xu hướng sáng tạo 3 – Cải biến cấu trúc và các dạng đa hình



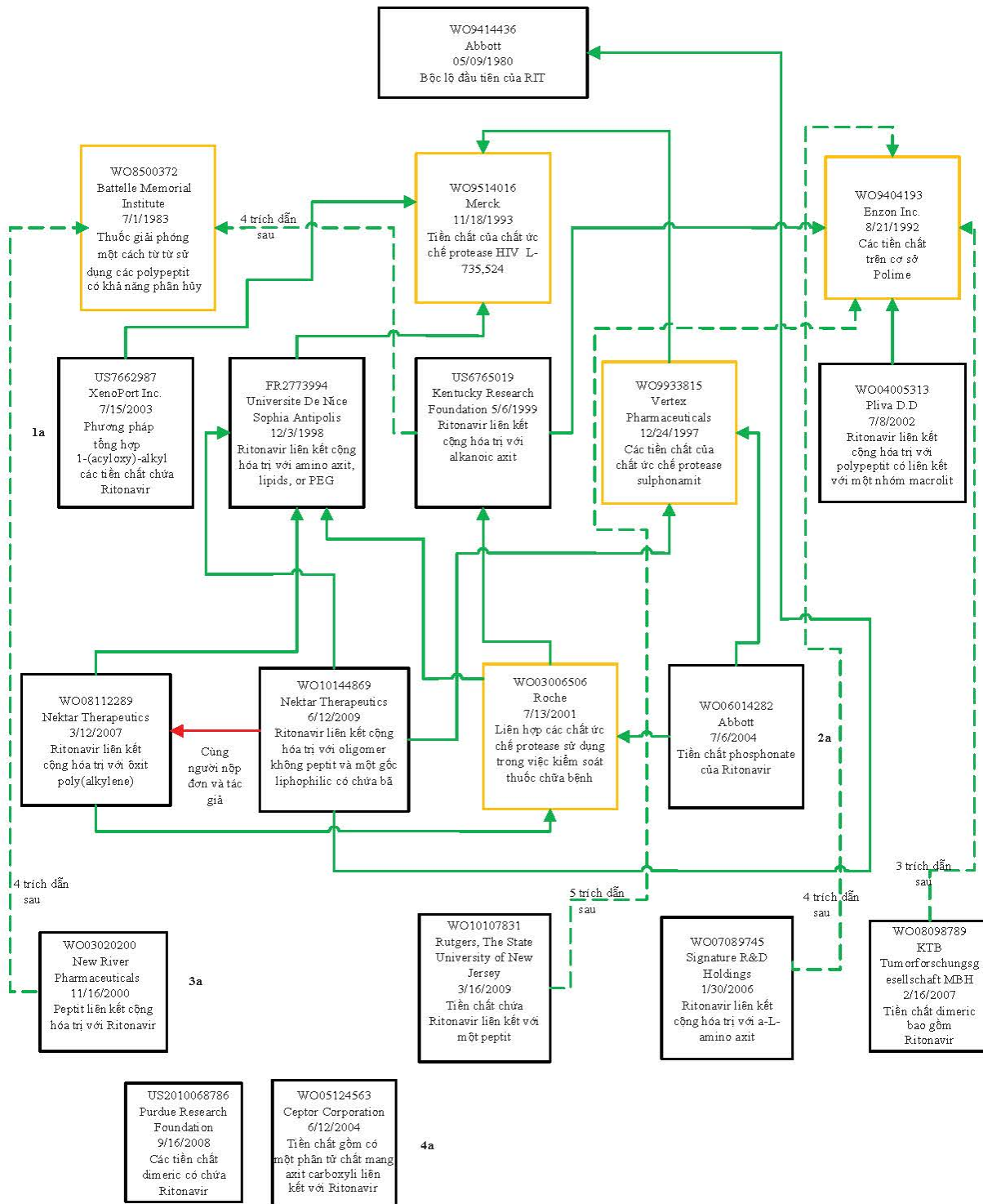
1.4 Các dạng liều rắn

Xu hướng sáng tạo 4 – Các dạng liều rắn



1.5 Các tiền chất của Ritonavir

Xu hướng sáng tạo 5 – Các tiền chất của Ritonavir



Phụ lục 2 – Bảng các thuật ngữ và các khái niệm quan trọng

Các toán tử tra cứu:

Toán tử tra cứu			Chức năng
Cơ sở dữ liệu tra cứu			
<i>Patbase</i>	<i>TotalPatent</i>	<i>ThomsonInnovation</i>	
CTB			Xác định các tài liệu được trích dẫn bởi 1 tài liệu (hoặc tập hợp các kết quả)
CTF			Xác định các tài liệu trích dẫn 1 tài liệu (hoặc tập hợp các kết quả)
PN			Tra cứu theo số sáng chế
PA			Tra cứu theo chủ đơn
PD		DP	Ngày công bố
Ti			Chỉ tra cứu trong tên sáng chế
CL	CLAIMS	CL	Chỉ tra cứu trong yêu cầu bảo hộ
TAC	TITLE-ABST-CLAIM	CTB	Chỉ tra cứu trong tên, tóm tắt, yêu cầu bảo hộ
W#	W/#	Near#	Toán tử lân cận để tìm các từ bên trong # của mỗi từ khác
		ADJ	Tra cứu 2 từ liền kề
%	*	?	Ký tự đại diện cho 1 hoặc 0 ký tự
* (ví dụ suspen*)	!	*	* cho phép không giới hạn phần bị cắt bỏ
UC			Tra cứu phân loại sáng chế UPC
IC			Tra cứu phân loại sáng chế IPC
RF			Thư mục kết quả - dùng để thêm các tài liệu đã gán nhãn vào danh sách truy vấn ra cứu nhằm giảm sự dư thừa khi xem xét

Từ điển

Tra cứu trích dẫn

Tra cứu “trích dẫn sau”: tra cứu “trích dẫn sau” được định nghĩa là xác định tất cả các tài liệu mà được trích dẫn bởi tài liệu trong biểu thức tra cứu.

Tra cứu “trích dẫn trước”: tra cứu “trích dẫn trước” được định nghĩa là xác định tất cả các tài liệu mà trích dẫn tài liệu trong biểu thức tra cứu.

Dạng đa hình: Đa hình là các dạng tinh thể khác nhau của cùng một chất hóa học. Cấu trúc tinh thể Ritonavir có khả năng biến đổi từ thể đa hình có hiệu quả chữa bệnh thành thể đa hình có năng lượng thấp hơn. Cấu tạo năng lượng thấp không có hiệu quả chữa bệnh.

Hệ thống phân loại ECLA: ECLA viết tắt của cụm từ European Classification (Phân loại Châu Âu), và được thiết kế nội bộ bởi Cơ quan Sáng chế Châu Âu như một sự cải tiến hệ thống phân loại IPC; có thể hiểu là nó tương thích với IPC (xem bên dưới). Phân loại ECLA rất hữu ích vì chúng được ấn định cho các tài liệu sáng chế bởi các thẩm định viên có kỹ năng rất cao của EPO. Do bản thân các tài liệu sáng chế ngày càng mở rộng, các phân nhóm IPC cũng tăng lên tương ứng. Vì một phân nhóm cũng đã chứa đựng hàng nghìn tài liệu gây khó khăn cho mục đích cuối cùng của hệ thống phân loại, các lớp của ECLA được định nghĩa để chia nhỏ các phân nhóm IPC lớn thành các nhóm nhỏ hơn. Thông tin thêm về phân loại IPC và ECLA có thể xem tại địa chỉ website dưới đây:

IPC: <http://www.wipo.int/classifications/ipc/en/>

ECLA: <http://www.epo.org/searching/essentials/classification/ecla.html>

So sánh sự khác nhau giữa ECLA và IPC cũng như các hệ thống phân loại khác có thể xem tại địa chỉ: <http://www.intellogist.com>

Intellixir: Intellixir là một bộ chương trình phần mềm có khả năng hoạt động độc lập hoặc chạy trên nền Questel Orbit. Phần mềm này hiện nay thông qua Orbit được dùng để nghiên cứu các tài liệu “trích dẫn trước” và sau của một hay nhiều sáng chế đồng dạng trong cơ sở dữ liệu sáng chế đồng dạng INPADOC. Các thông tin thêm về chức năng của Intellixir có thể xem tại <http://www.intellixir.com/en/default.asp>.

INPADOC: là viết tắt của Trung tâm tư liệu sáng chế quốc tế (International Patent Documentation Center). INPADOC là một bộ sưu tập sáng chế quốc tế. Cơ sở dữ liệu của

các sáng chế đồng dạng được xây dựng và duy trì bởi EPO nhưng được đặt nền móng bởi WIPO.

Thông tin thêm về họ sáng chế FAMPAT có thể xem tại:

http://www.intellogist.com/wiki/patent_families#INPADOC

Hệ thống phân loại IPC: IPC được viết tắt từ cụm từ Phân loại sáng chế quốc tế (International Patent Classification) và nó được quản trị bởi WIPO. Hệ thống thứ bậc được hiểu như là một hệ thống chỉ số để sắp xếp các tài liệu trên toàn thế giới dựa trên lĩnh vực kỹ thuật của sáng chế, do vậy cung cấp một hệ thống tìm kiếm theo đối tượng kỹ thuật, độc lập với việc tra cứu theo từ khóa.

Danh pháp IUPAC: Phương pháp gọi tên mang tính hệ thống các hợp chất hóa học hữu cơ theo đề xuất của Hiệp hội quốc tế về hóa học thuần túy và ứng dụng.

Cấu trúc Markush: Một thuật ngữ dùng để mô tả một nhóm các hợp chất bao phủ bởi một yêu cầu bảo hộ sáng chế, mà hợp chất được xác định là một cấu trúc cơ bản với một danh sách các tham biến có thể thay thế (ví dụ R=H, methyl, ethyl, OH, ...)

Merck Index: Bộ Bách khoa toàn thư về hóa chất, thuốc và sinh học chứa hơn 10000 chất đơn hoặc nhóm các hợp chất. Danh mục cũng bao gồm một phụ lục mô tả các phản ứng hữu cơ. Merck Index được công bố đầu tiên năm 1889 và phiên bản thứ 14 là bản sửa đổi gần nhất hiện nay, được công bố năm 2006.

Các thành phần không hoạt tính: Các thành phần xuất hiện trong dược phẩm dạng liều không có hoạt tính dược lý, hay nói cách khác là nó không được xem là thuốc. Cũng được đề cập tới như là các tá dược, các thành phần này có trong các dược chất là rất cần thiết để điều chế thuốc dạng viên nén, viên tròn, viên nang hay dạng lỏng. Một vài ví dụ chung về các thành phần không hoạt tính bao gồm chất kết dính, chất độn, chất phân hủy, chất bôi trơn, chất phủ, chất tạo ngọt, chất tạo màu và chất tạo vị.

Sách Cam: Sách Cam được biên soạn bởi Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA), cung cấp tình trạng trong đó có danh sách các thuốc đã được phê duyệt an toàn và hiệu quả, cũng như xác định tính tương đương trong điều trị từ nhiều nguồn thuốc được cung cấp bởi các nhà sản xuất. Sách Cam là một danh sách các thuốc đã được phê duyệt theo điều khoản 505 của Đạo Luật Liên bang về thực phẩm, dược phẩm và mỹ phẩm để thương mại trong các bang của Hoa Kỳ. Sách Cam được cập nhật hàng ngày với các thuốc gốc mới được phê duyệt. Trang web: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/default.cfm>

Họ sáng chế: Các họ sáng chế là một nhóm các sáng chế, giống như một gia đình, tất cả các sáng chế đều có liên quan với nhau, trong trường hợp này sự liên quan được hiểu theo cách là dữ liệu ưu tiên hoặc các dữ liệu ưu tiên của một tài liệu sáng chế cụ thể. Có một vài hệ thống phân nhóm các họ sáng chế khác nhau. Trong Espacenet họ sáng chế được định nghĩa là bao gồm tất cả các tài liệu có chính xác cùng một dữ liệu ưu tiên hoặc kết hợp các dữ liệu ưu tiên. Trong INPADOC họ sáng chế được định nghĩa là bao gồm tất cả các tài liệu có cùng một dữ liệu ưu tiên hoặc kết hợp các dữ liệu ưu tiên. Điều này bao gồm tất cả các tài liệu sáng chế có được từ đơn sáng chế đầu tiên được nộp cho một cơ quan sáng chế và từ cũng đơn sáng chế đó với năm ưu tiên nộp cho một cơ quan sáng chế ở bất kỳ một nước nào khác. Thông tin này thu được từ website của espacenet. Các thông tin thêm về họ sáng chế có thể xem tại website của Cơ quan sáng chế Châu Âu (EPO): <http://www.epo.org/searching/essentials/patent-families.html>

STN: Viết tắt của cụm từ Scientific & Technical Information Network (Mạng thông tin khoa học và kỹ thuật). STN được vận hành bởi Chemical Abstracts Service (CAS). STN là giao diện để truy cập cơ sở dữ liệu CAS và rất nhiều cơ sở dữ liệu bổ sung mà không bao phủ bởi cơ sở dữ liệu Chemical Abstracts.

Cơ sở dữ liệu CAS bổ sung tra cứu sử dụng STN:

- 1) Registry: Cơ sở dữ liệu của hơn 50 triệu chất hữu cơ và vô cơ và hơn 60 triệu protein và chuỗi DNA. Mỗi hợp chất được cấp một số đăng ký CAS duy nhất, tên chỉ số và hình đại diện cho cấu trúc hóa học của nó. Tên hóa học được gán cho mỗi chất theo quy tắc của IUPAC.
- 2) CPlus: Cơ sở dữ liệu gồm thông tin thư mục và tóm tắt của tất cả các bài báo trong các tạp chí hóa học trên thế giới, và các bài báo đề cập đến hóa học của các tạp chí khoa học, các sáng chế, và các công bố khoa học khác.
- 3) MARPAT: Cơ sở dữ liệu toàn diện để tra cứu cấu trúc của các sáng chế hóa học. MARPAT gồm hơn 830000 cấu trúc Markush có thể tra cứu được từ các sáng chế thuộc CAS từ năm 1961 tới nay. Cơ sở dữ liệu cốt yếu để nhận dạng các tài liệu có thể bộc lộ “cấu trúc dự đoán”. Một cấu trúc dự đoán là một cấu trúc Markush trình bày một hợp chất hóa học lõi với rất nhiều sự thế tiềm năng. Mỗi chất hóa học tiềm năng không được giới thiệu một cách độc lập nhưng tất cả được bao hàm bởi định nghĩa của cấu trúc Markush.

Tổng hợp chất trung gian: Một hợp chất được tạo ra trong quá trình tổng hợp hóa học, mà bản thân nó không phải là sản phẩm cuối cùng, nhưng được dùng trong phản ứng tiếp theo để tạo ra sản phẩm cuối cùng.

Phụ lục 3 – Mô tả cơ sở dữ liệu sáng chế Ritonavir

Cơ sở dữ liệu Excel đi kèm chứa tất cả 805 họ sáng chế đã được xác định tính đến 5/3/2011. Cơ sở dữ liệu bao gồm một trang chính chứa đựng thông tin thư mục và thông tin về họ sáng chế và có thể trích xuất đầy đủ theo bất kỳ đề mục nhỏ nào. Mỗi họ sáng chế được xác định bởi một sáng chế trong họ, tốt nhất nếu có thể là một đơn PCT. Số công bố của tài liệu xác định họ sáng chế được liên kết với Espacenet. Liên kết này cho phép truy cập online ngay lập tức, ví dụ tới tất cả thông tin về họ sáng chế INPADOCS và tới thông tin tình trạng pháp lý của các sáng chế trong họ này, và có thể truy cập sâu vào cơ sở dữ liệu INPADOCS. Espacenet còn bao gồm các liên kết tới các sáng chế đồng dạng được công bố của các nước (nếu có thể).

Cơ sở dữ liệu excel còn bao gồm một vài cột cho phép trích xuất các họ sáng chế theo các đối tượng kỹ thuật khác nhau, chẳng hạn như:

- 1) Tổng hợp và Các dạng tinh thể: tập hợp con của các họ sáng chế liên quan từ trang chính mô tả sự tổng hợp RIT cũng như các quy trình kết tinh để điều chế tinh thể RIT. Phần này chủ yếu tập trung vào sự tổng hợp và các đặc tính của RIT và không phải là được phẩm dạng liều.
- 2) Các phương pháp điều trị HIV: tập hợp con của các họ sáng chế liên quan từ trang chính mô tả các phương pháp điều trị HIV bao gồm sự điều biến biểu hiện axit nucleic, ức chế và xác định tính đề kháng, giảm sức mạnh của virus, xác định số lượng virus HIV, xác định nồng độ huyết tương.
- 3) Dẫn xuất: tập hợp con của các họ sáng chế liên quan từ trang chính đề cập đến các dẫn xuất của RIT. Các dẫn xuất này bao gồm các nhóm phòng ngừa khác nhau giúp cho sự tích lũy cũng như các tiền dược chất. Các tiền dược chất là các hợp chất mà được cơ thể chuyển hóa để tạo ra các hoạt chất, trong trường hợp này là RIT. Một vài các tiền dược chất bao gồm RIT được gắn với polypeptit hay các chất dẫn xuất của cellulose.
- 4) Sự kết hợp: tập hợp con của các họ sáng chế liên quan từ trang chính mô tả các chế phẩm dược có chứa một dược chất hoạt tính và RIT như là một hoạt chất thứ hai. Trang này chứa đựng một lượng lớn các họ sáng chế vì RIT đã được chỉ ra là một chất ức chế protease rất hiệu quả và nó được sử dụng rộng rãi như là một chất tăng cường cho các hợp chất ức chế protease khác.
- 5) Các dạng ổn định: tập hợp con của các họ sáng chế liên quan từ trang chính đề cập đến việc điều chế các dạng ổn định của RIT. Các dạng ổn định đặc trưng bao gồm RIT kết tinh trong các dung môi hữu cơ thích hợp và sử dụng các dạng ổn định này trong dược phẩm.

Appendix 4 - Search History

Ritonavir Collection Search History

Minesoft Patbase Search History

1	PN=WO94014436	1
2	Combine_family=VLF30560186	77
3	ctb=1	4
4	PN=(us5142056)	1
5	ctb=4	15
6	PN=(CZ296915 OR CZ300131 OR EP0487270 OR EP0735019 OR EP0882024 OR EP1029869 OR EP1170289 OR EP1295874 OR US5157041 OR US5413999 OR US5430151 OR US5446161 OR US5463104 OR US5475013 OR US5475027 OR US5482947 OR US5508294 OR US5510349 OR US5510378 OR US5510388 OR US5510487 OR US5514801 OR US5521219 OR US5554728 OR US5554756 OR US5559256 OR US5578606 OR US5583132 OR US5583238 OR US5602119 OR US5602175 OR US5610190 OR US5614522 OR US5620977 OR US5620987 OR US5622949 OR US5639769 OR US5643924 OR US5648364 OR US5648511 OR US5652369 OR US5698569 OR US5703076 OR US5705500 OR US5708004 OR US5714605 OR US5733882 OR US5744481 OR US5750648 OR US5753660 OR US5756533 OR US5756534 OR US5760036 OR US5760064 OR US5760076 OR US5776933 OR US5776971 OR US5786483 OR US5830888 OR US5830897 OR US5849784 OR US5872298 OR US5872299 OR US5914332 OR US5948790 OR US5965588 OR US5965601 OR US5968942 OR US5972989 OR US5985870 OR US6022872 OR US6022994 OR US6022996 OR US6046190 OR US6063795 OR US6100277 OR US6133444 OR US6143747 OR US6147117 OR US6150556 OR US6156768 OR US6169085 OR US6172082 OR US6172101 OR US6180646 OR US6201150 OR US6211176 OR US6214861 OR US6235717 OR US6248775 OR US6284767 OR US6310080 OR US6313296 OR US6313345 OR US6316496 OR US6329524 OR US6337398 OR US6380188 OR US6384036 OR US6388094 OR US6388132 OR US6403585 OR US6407134 OR US6417387 OR US6444678 OR US6455581 OR US6458785 OR US6469207 OR US6472407 OR US6472529 OR US6500832 OR US6506759 OR US6515024 OR US6515162 OR US6534493 OR US6538006 OR US6552203 OR US6569882 OR US6570027 OR US6646010 OR US6667307 OR US6673822 OR US6683210 OR US6683648 OR US6727282 OR US6730669 OR US6743929 OR US6762187 OR US6846954 OR US6849760 OR US6861539 OR US6875790 OR US6924286 OR US6951886 OR US6974876 OR US7026485 OR US7030161 OR US7037941 OR US7038084 OR US7045518 OR US7060851 OR US7091219 OR US7098202 OR US7112683 OR US7115618 OR US7141594 OR US7141609 OR US7161033 OR US7199158 OR US7202258 OR US7232817 OR US7279582 OR US7297793 OR US7312333 OR US7320983 OR US7339078 OR US7531538 OR US7829564 OR US7834043 OR WO9404491 OR WO9404493 OR WO9415956 OR WO9721683 OR WO9721685 OR EP0765873 OR US5142056 OR US5508400 OR US5545750 OR US5580984 OR US5670675 OR US6313110 OR US6503898 OR US6797820 OR US6982348 OR USRE37781 OR EP0128762 OR EP0231919 OR WO8400365 OR WO8404301 OR US4609643 OR US4645759 OR US4652551 OR US4657931 OR US4680284 OR US4699898 OR	75

	US4725583 OR US4725584 OR US4826815)	
7	PN=(US5151438 OR US5256677 OR US5354866 OR US5670675 OR US5541334 OR US5545750 OR US5597926 OR US5616714 OR US5648497 OR US5539122 OR US5552558 OR US5696270 OR US5679797 OR US5580984 OR US5597927 OR US5583232 OR US5674882 OR US5583233 OR US5625072 OR US5591860 OR US5659045 OR US5565418 OR US5635523 OR US5616720 OR US5554783 OR US5541206 OR US5362912 OR US6531610)	28
8	FT=((155213-67-5) OR (C37-H48-N6-O5-S2) OR (Kaletra) OR (Ritonavir) OR (A-84538) OR (Abbott "84538") OR (ABT-538) OR (DRG-0244) OR (HSDB "7160") OR (Norvir) OR (RTV) OR (TMC 114r) OR (UNII-O3J8G9O825))	14238
9	TAC=((155213-67-5) OR (C37-H48-N6-O5-S2) OR (Kaletra) OR (Ritonavir) OR (A-84538) OR (Abbott "84538") OR (ABT-538) OR (DRG-0244) OR (HSDB "7160") OR (Norvir) OR (RTV) OR (TMC 114r) OR (UNII-O3J8G9O825))	2215
10	8 and pa=(abbott)	108
11	9 and pa=(abbott)	40
12	9 and pd<19961231	736
13	10 and pd<19961231	11
14	PN=(EP0342541 OR EP0005689 OR EP0486948 OR EP0580402 OR WO94014436 OR WO9507696 OR WO9509614 OR WO9520384 OR EP0365992 OR EP0428849 OR US5142056 OR US5354866 OR US5541206 OR WO8910752 OR WO9307128 OR EP0490667 OR EP0532466 OR EP0560268 OR US4885292 OR US5196438 OR US5413999 OR US5484926 OR US5635523 OR US5643878 OR US5648497 OR US5674882 OR US5750648 OR US5846987 OR US5883252 OR US5886036 OR US5945413 OR US6017928 OR US6037157 OR WO9208701 OR WO9323368 OR WO9405639 OR WO9530670 OR EP0747352 OR US4221789 OR US5834401 OR US5914332 OR US5977027 OR WO9605180 OR WO9721685 OR FR2773994 OR US4448816 OR US5164388 OR US5770573 OR US5905082 OR US6613764 OR WO9406775 OR WO9717180)	44
15	PN=(AU2288992 OR EP0532466 OR EP0486948 OR EP0490667 OR EP0541168 OR US5142056 OR US5206219 OR US5354866 OR US5484801 OR WO9208701 OR WO9215319 OR WO9307128 OR WO9405639 OR WO94014436 OR US5541206 OR US5725878)	15
16	9 and pd<19941231	676
17	9 and pd<19901231	544
18	9 and pd<19871231	454
19	9 and pd<19801231	226
20	TAC=((155213-67-5) OR (C37-H48-N6-O5-S2) OR (Kaletra) OR (Ritonavir) OR (A-84538) OR (Abbott "84538") OR (ABT-538) OR (DRG-0244) OR (HSDB "7160") OR (Norvir) OR (TMC 114r) OR (UNII-O3J8G9O825))	849
21	20 and pd<19901231	1
22	20 and pd<19941231	3
23	ctf=1	43
24	PN=(US5541206 OR US5635523 OR US5648497 OR US5674882 OR US5886036 OR US5914332 OR US5948436 OR US6037157 OR US6232333 OR US6284767 OR	12

	US6458818 OR US6521651 OR US6703403 OR US7141593 OR US7432294 OR US5484801 OR US5541206 OR US5635523 OR US5648497 OR US5674882 OR US5886036 OR US5914332 OR US5948436 OR US6037157 OR US6284767 OR US6703403 OR US6911214)	
25	PN=(US7579032 OR WO04047663 OR WO05099473 OR WO06130132 OR WO07041035 OR US5484801 OR US5541206 OR US5559158 OR US5616621 OR US5648497 OR US5905068 OR US5914332 OR US5948436 OR WO9520384 OR WO9746222 OR WO9822106 OR EP2103623 OR EP2177523 OR US6864369 OR US7141593 OR US7205413 OR US7432294 OR US7632853 OR US7781474 OR WO02096395 OR WO05007070 OR WO08137779 OR US7014866 OR EP0490667 OR EP0532466 OR EP0541168 OR EP0560268 OR EP0580402 OR US4997851 OR US5196438 OR US5413999 OR US5484926 OR US5725878 OR WO9208701 OR WO9307128 OR WO9323368 OR WO9405639 OR WO9506061 OR WO9509614 OR WO9509843 OR WO9530670 OR WO9603113 OR WO9701349 OR WO9720554 OR WO9721685 OR US5643878)	43
26	PN=(BG65150 OR EP1248600 OR EP1418174 OR EP1733725 OR EP1917958 OR EP2017269 OR US5786500 OR US6221400 OR US6232333 OR US6407252 OR US6458818 OR US6521651 OR US6894171 OR US6911214 OR US7148359 OR US7183416 OR US7364752 OR US7659405 OR US7820671 OR WO08055136 OR WO08055146 OR EP1729730 OR WO9857648 OR CZ299728 OR CZ301308 OR EP0942721 OR EP1002065 OR EP1090914 OR EP1170289 OR EP1283041 OR EP1284140 OR EP1302468 OR EP1677827 OR EP1800681 OR EP1944042 OR EP2130534 OR EP2141172 OR US6045829 OR US6068858 OR US6667404 OR US6703403 OR US7141593 OR US7208600 OR US7279582 OR US7378422 OR US7432294 OR US7494660 OR US7666834 OR US7705138 OR US7745444 OR WO0074677 OR WO06090264 OR WO9822106 OR WO9902665 OR WO9208701 OR EP0486948 OR EP0490667 OR EP0532466 OR EP0541168 OR US3903297 OR WO9307128 OR WO9405639 OR WO94014436 OR US5206219 OR EP1773850 OR US7718633 OR WO06014282 OR WO06037827 OR WO06129276 OR WO08041176 OR US7790905 OR US3536809 OR US3598123 OR US3845770 OR US3916899 OR US4008719 OR US5059595 OR US5073543 OR US5120548 OR US5354556 OR US5541206 OR US5591767 OR US5635523 OR US5639476 OR US5674533 OR US5733566 OR US5846987 OR US5886036 OR US6037157 OR US6284767 OR US6977723 OR US7061605 OR WO0004016 OR WO0151919)	62
27	PN=(WO06014282 OR WO06014282 OR WO0182919 OR US5559158 OR WO9509614 OR WO9507696 OR WO94014436 OR WO10037402 OR WO02097114 OR WO10151495 OR WO10150100 OR WO10148006 OR WO10144869 OR WO10143207 OR WO10135690 OR WO10132664 OR WO10132511 OR WO10127272 OR WO10127099 OR WO10122087 OR WO10117276 OR WO10116248 OR WO10115981 OR WO10111196 OR WO10107831 OR WO10100381 OR WO10099527 OR WO10099458 OR WO10096462 OR WO10091413 OR WO10086844 OR WO10077740 OR WO10077734 OR WO10077317 OR WO10077061 OR WO10075065 OR WO10068899 OR WO10065118 OR WO10059883 OR WO10057048 OR WO10047819 OR WO10045266 OR WO10041241 OR WO10038237 OR WO10037566 OR WO10033614 OR WO10030343 OR WO10020799 OR WO10017432 OR WO10014130 OR WO10012466 OR US2010316607 OR US2010304998 OR US2010291688 OR US2010290983 OR US2010273733 OR US2010267635 OR US2010261731 OR US2010227838 OR US2010226943 OR US2010183707 OR US2010179169 OR US2010167268 OR US2010160262 OR US2010158859 OR US2010152147 OR US2010150829 OR US2010137844 OR US2010137843 OR US2010137787 OR US2010137247 OR US2010137246 OR US2010136097 OR US2010136096 OR US2010136095 OR US2010136094 OR US2010135984 OR US2010135983 OR US2010135960 OR US2010135908 OR US2010129357 OR US2010120786 OR US2010113589 OR US2010113359 OR US2010081713 OR US2010069383 OR US2010068786 OR US2010056622 OR US2010041133 OR US2010041014 OR US2010040576 OR US2010021505 OR US2010021427 OR	776

US2010009970 OR US7785879 OR US7700076 OR IN2008MU01366 OR
FR2942717 OR FR2942409 OR EP2239582 OR EP2172193 OR WO09153654 OR
WO09153346 OR WO09145956 OR WO09134987 OR WO09134401 OR
WO09134120 OR WO09133188 OR WO09129470 OR WO09128947 OR
WO09124755 OR WO09123768 OR WO09121997 OR WO09118356 OR
WO09115652 OR WO09115594 OR WO09111638 OR WO09111040 OR
WO09110940 OR WO09108865 OR WO09105781 OR WO09105776 OR
WO09105774 OR WO09105430 OR WO09100532 OR WO09098475 OR
WO09098469 OR WO09097670 OR WO09094443 OR WO09094438 OR
WO09094205 OR WO09094191 OR WO09094190 OR WO09092897 OR
WO09089295 OR WO09089263 OR WO09084036 OR WO09082819 OR
WO09082818 OR WO09082448 OR WO09081174 OR WO09079412 OR
WO09076195 OR WO09075960 OR WO09073843 OR WO09073713 OR
WO09073686 OR WO09064975 OR WO09061856 OR WO09059243 OR
WO09058924 OR WO09058923 OR WO09058921 OR WO09058919 OR
WO09056818 OR WO09055006 OR WO09053828 OR WO09051840 OR
WO09051782 OR WO09048594 OR WO09047264 OR WO09045975 OR
WO09042960 OR WO09040818 OR WO09038663 OR WO09037855 OR
WO09036341 OR WO09035662 OR WO09027644 OR WO09020457 OR
WO09014638 OR WO09009531 OR WO09006203 OR WO09006199 OR
WO09005693 OR WO09005674 OR US2009269305 OR US2009257979 OR
US2009239831 OR US2009192205 OR US2009175820 OR US2009170880 OR
US2009149491 OR US2009143761 OR US2009130059 OR US2009123425 OR
US2009098085 OR US2009087483 OR US2009054503 OR US2009053203 OR
US2009005387 OR US7491819 OR IN2008MU00496 OR IN2007CH01730 OR
IN2007CH01605 OR IN2006MU01872 OR FR2923160 OR EP2135601 OR
EP2113510 OR DE102008019916 OR DE102007030695 OR CN101613325 OR
CN101569617 OR CN101342185 OR WO09002829 OR WO09002826 OR
WO09002821 OR WO08157330 OR WO08157273 OR WO08156632 OR
WO08154271 OR WO08153610 OR WO08149228 OR WO08145733 OR
WO08145606 OR WO08143500 OR WO08140461 OR WO08140460 OR
WO08140459 OR WO08134578 OR WO08133982 OR WO08131505 OR
WO08129106 OR WO08118991 OR WO08118849 OR WO08116135 OR
WO08115525 OR WO08113364 OR WO08113177 OR WO08112289 OR
WO08112156 OR WO08109483 OR WO08109462 OR WO08109154 OR
WO08106139 OR WO08106058 OR WO08103949 OR WO08103899 OR
WO08101665 OR WO08100867 OR WO08098789 OR WO08097924 OR
WO08092006 OR WO08090287 OR WO08073138 OR WO08067164 OR
WO08063493 OR WO08062429 OR WO08059046 OR WO08057402 OR
WO08055995 OR WO08052737 OR WO08051039 OR WO08041176 OR
WO08034039 OR WO08033466 OR WO08033389 OR WO08029417 OR
WO08027932 OR WO08022956 OR WO08022242 OR WO08021456 OR
WO08017867 OR WO08016522 OR WO08011117 OR WO08011116 OR
WO08011045 OR WO08010953 OR WO08010921 OR WO08009689 OR
WO08006085 OR WO08005511 OR WO08005276 OR US2008311162 OR
US2008292584 OR US2008286344 OR US2008286343 OR US2008260837 OR
US2008187516 OR US2008184618 OR US2008124407 OR US2008114065 OR
US2008113984 OR US2008113946 OR US2008107749 OR US2008086198 OR
US2008069850 OR US2008051323 OR US2008045495 OR US2008039428 OR
US2008039393 OR US2008026062 OR US2008026040 OR US2008020370 OR
US7364752 OR KR2008083890 OR IN2006MU01934 OR FR2910327 OR
EP2003120 OR EP1894559 OR DE102007026701 OR WO07147884 OR
WO07144720 OR WO07143433 OR WO07133865 OR WO07129274 OR
WO07128349 OR WO07127683 OR WO07126812 OR WO07124383 OR
WO07124104 OR WO07121418 OR WO07121416 OR WO07121415 OR
WO07121125 OR WO07121124 OR WO07120595 OR WO07115381 OR
WO07113856 OR WO07112357 OR WO07112352 OR WO07112345 OR
WO07111866 OR WO07106450 OR WO07104748 OR WO07104747 OR
WO07103740 OR WO07094825 OR WO07092616 OR WO07090721 OR

WO07089907 OR WO07089030 OR WO07087549 OR WO07087548 OR
WO07086039 OR WO07083316 OR WO07079260 OR WO07076372 OR
WO07073583 OR WO07072503 OR WO07070695 OR WO07070694 OR
WO07070643 OR WO07068383 OR WO07068380 OR WO07065256 OR
WO07065016 OR WO07064691 OR WO07062528 OR WO07060682 OR
WO07056214 OR WO07054085 OR WO07049265 OR WO07042037 OR
WO07036671 OR WO07035957 OR WO07034312 OR WO07033208 OR
WO07027999 OR WO07025307 OR WO07024678 OR WO07019130 OR
WO07019101 OR WO07019100 OR WO07019098 OR WO07016589 OR
WO07015824 OR WO07014926 OR WO07014923 OR WO07014922 OR
WO07014921 OR WO07014920 OR WO07014919 OR WO07014918 OR
WO07013047 OR WO07011833 OR WO07011810 OR WO07009397 OR
WO07008780 OR WO07008539 OR WO07008499 OR WO07008496 OR
WO07002173 OR WO07002172 OR WO07000779 OR US2007292355 OR
US2007264265 OR US2007219239 OR US2007207122 OR US2007203149 OR
US2007197646 OR US2007196453 OR US2007196452 OR US2007196325 OR
US2007196323 OR US2007191406 OR US2007191335 OR US2007190130 OR
US2007190124 OR US2007189977 OR US2007148124 OR US2007128278 OR
US2007099941 OR US2007099877 OR US2007098802 OR US2007088053 OR
US2007078128 OR US2007036834 OR US2007032477 OR US7288265 OR
US7186506 OR JP2007139554 OR IN2005MU01013 OR IN2005MU01012 OR
IE2005000699 OR FR2899815 OR EP1832281 OR AU2007231808 OR WO06136175
OR WO06133194 OR WO06130477 OR WO06130426 OR WO06129276 OR
WO06129134 OR WO06125042 OR WO06120495 OR WO06119353 OR
WO06114001 OR WO06108879 OR WO06108666 OR WO06108556 OR
WO06104646 OR WO06101920 OR WO06097323 OR WO06096444 OR
WO06091798 OR WO06091692 OR WO06091534 OR WO06090270 OR
WO06090264 OR WO06076131 OR WO06066414 OR WO06065947 OR
WO06065377 OR WO06060919 OR WO06060918 OR WO06058920 OR
WO06057945 OR WO06050999 OR WO06050165 OR WO06041900 OR
WO06039488 OR WO06039356 OR WO06037827 OR WO06037617 OR
WO06037418 OR WO06037335 OR WO06036816 OR WO06030297 OR
WO06028229 OR WO06026924 OR WO06026703 OR WO06024354 OR
WO06023400 OR WO06021456 OR WO06020742 OR WO06020415 OR
US2006287244 OR US2006241017 OR US2006222627 OR US2006199956 OR
US2006172945 OR US2006154857 OR US2006121080 OR US2006105964 OR
US2006105045 OR US2006099246 OR US2006084628 OR US2006058286 OR
US2006057149 OR US2006046967 OR US2006025726 OR US2006024685 OR
US2006024368 OR US2006024365 OR US7141593 OR US7058616 OR
IN2005KO00084 OR IN2004MU00256 OR IE2005000643 OR EP1656951 OR
EP1637885 OR DE102005053679 OR DE102005012681 OR CN1768733 OR
CN1727337 OR WO05124563 OR WO05122741 OR WO05121378 OR WO05116081
OR WO05115469 OR WO05113059 OR WO05112929 OR WO05111006 OR
WO05097818 OR WO05082385 OR WO05082331 OR WO05077969 OR
WO05077925 OR WO05077050 OR WO05076892 OR WO05074575 OR
WO05072706 OR WO05070901 OR WO05063213 OR WO05062979 OR
WO05062952 OR WO05061487 OR WO05060663 OR WO05058248 OR
WO05054297 OR WO05051419 OR WO05051358 OR WO05051354 OR
WO05043118 OR WO05042517 OR WO05042045 OR WO05042020 OR
WO05039587 OR WO05037246 OR WO05037196 OR WO05035525 OR
WO05030790 OR WO05028502 OR WO05027979 OR WO05018530 OR
WO05016386 OR WO05007681 OR WO05007656 OR WO05007070 OR
WO05001027 OR WO05000405 OR US2005281868 OR US2005276836 OR
US2005267105 OR US2005244818 OR US2005244339 OR US2005239880 OR
US2005215545 OR US2005215544 OR US2005215543 OR US2005209287 OR
US2005203150 OR US2005203129 OR US2005187267 OR US2005182105 OR
US2005176703 OR US2005176658 OR US2005171038 OR US2005171037 OR
US2005159469 OR US2005148623 OR US2005143404 OR US2005131216 OR
US2005131042 OR US2005131017 OR US2005129777 OR US2005101561 OR

US2005084529 OR US2005079200 OR US2005079138 OR US2005064517 OR
US2005059578 OR US2005048112 OR US2005033132 OR US2005031713 OR
US2005031620 OR US2005026902 OR US2005025761 OR US2005020580 OR
US2005020548 OR US2005015039 OR US2005013863 OR US2005009848 OR
US2005009810 OR US2005009766 OR US2005009756 OR IN2004MU01092 OR
GB2407089 OR FR2869045 OR FR2865133 OR EP1604697 OR DE10333099 OR
DE10333098 OR CN1565442 OR WO04112747 OR WO04112724 OR WO04101512
OR WO04098531 OR WO04092162 OR WO04092161 OR WO04091578 OR
WO04089423 OR WO04089182 OR WO04087140 OR WO04087139 OR
WO04085406 OR WO04084892 OR WO04084876 OR WO04074257 OR
WO04069166 OR WO04065563 OR WO04064846 OR WO04064845 OR
WO04062600 OR WO04060370 OR WO04058253 OR WO04056770 OR
WO04056181 OR WO04055163 OR WO04055016 OR WO04055012 OR
WO04055011 OR WO04055010 OR WO04054974 OR WO04054586 OR
WO04054581 OR WO04052862 OR WO04052296 OR WO04046309 OR
WO04045586 OR WO04045519 OR WO04041818 OR WO04033663 OR
WO04029201 OR WO04028455 OR WO04024683 OR WO04022066 OR
WO04013110 OR WO04012732 OR WO04011019 OR WO04010937 OR
WO04009073 OR WO04006847 OR WO04004660 OR WO04004658 OR
WO04003514 OR WO04003512 OR WO04002428 OR WO04002410 OR
US2004265889 OR US2004229908 OR US2004219155 OR US2004214764 OR
US2004213779 OR US2004197321 OR US2004192704 OR US2004192624 OR
US2004171568 OR US2004167123 OR US2004167096 OR US2004162254 OR
US2004162253 OR US2004161429 OR US2004131622 OR US2004131621 OR
US2004131610 OR US2004127689 OR US2004106136 OR US2004081957 OR
US2004077859 OR US2004024031 OR US2004022873 OR US2004019027 OR
US2004009124 OR JP2004244347 OR JP2004161625 OR FR2841785 OR
EP1452605 OR EP1382692 OR DE202004009061 OR DE202004009060 OR
CN1554647 OR AU2004201149 OR WO03105826 OR WO03101481 OR
WO03099851 OR WO03090690 OR WO03082248 OR WO03082241 OR
WO03080120 OR WO03075010 OR WO03070976 OR WO03066830 OR
WO03062238 OR WO03057173 OR WO03051361 OR WO03051301 OR
WO03049746 OR WO03046559 OR WO03041694 OR WO03035111 OR
WO03035074 OR WO03024932 OR WO03020716 OR WO03020200 OR
WO03014105 OR WO03013535 OR WO03013534 OR WO03012131 OR
WO03006506 OR US2003236255 OR US2003206909 OR US2003180279 OR
US2003152913 OR US2003147952 OR US2003138483 OR US2003109468 OR
US2003105121 OR US2003082594 OR US2003073069 OR US2003045501 OR
US2003027867 OR US2003007983 OR TW550073 OR DE10145361 OR
DE10131036 OR CA2607992 OR WO02099387 OR WO02096395 OR WO02090993
OR WO02087585 OR WO02087583 OR WO02081456 OR WO02079157 OR
WO02078628 OR WO02074777 OR WO02072109 OR WO02070470 OR
WO02062123 OR WO02056902 OR WO02056861 OR WO02053138 OR
WO0234237 OR WO0233638 OR WO0230514 OR WO0227321 OR WO0223186 OR
WO0222781 OR WO0222076 OR WO0220057 OR WO0210124 OR WO0208226 OR
WO0206292 OR WO0206190 OR WO0200168 OR US2002198231 OR
US2002151542 OR US2002147197 OR US2002142050 OR US2002128301 OR
US2002119916 OR US2002119444 OR US2002114848 OR US2002099013 OR
US2002094522 OR US2002068761 OR US2002064838 OR US2002061836 OR
US2002048748 OR US2002031558 OR US2002022034 OR US2002016293 OR
US6489098 OR US6419934 OR US6391919 OR JP2002371042 OR JP2002214195
OR JP2002191399 OR JP2002138080 OR JP2002020283 OR EP1207394 OR
EP1166782 OR DE10040592 OR CN1334122 OR CN1330922 OR WO0197749 OR
WO0196611 OR WO0196329 OR WO0192288 OR WO0182927 OR WO0181926 OR
WO0180896 OR WO0178681 OR WO0168086 OR WO0156547 OR WO0154729 OR
WO0154701 OR WO0154652 OR WO0152821 OR WO0151014 OR WO0147511 OR
WO0141742 OR WO0137808 OR WO0134119 OR WO0134118 OR WO0129037 OR
WO0128555 OR WO0128532 OR WO0125200 OR WO0125199 OR WO0121603 OR
WO0112168 OR WO0110456 OR WO0110454 OR WO0110387 OR WO0103708 OR

	US2001041706 OR US6232333 OR JP2001187746 OR IT99MI1661 OR EP1109019 OR CA2608807 OR CA2293913 OR WO0079268 OR WO0078996 OR WO0074677 OR WO0072827 OR WO0069255 OR WO0068203 OR WO0067801 OR WO0066173 OR WO0059486 OR WO0059475 OR WO0056303 OR WO0052034 OR WO0051641 OR WO0050043 OR WO0050007 OR WO0045844 OR WO0043515 OR WO0043017 OR WO0042211 OR WO0040269 OR WO0038679 OR WO0038650 OR WO0035472 OR WO0035419 OR WO0033820 OR WO0033654 OR WO0027196 OR WO0025784 OR WO0021514 OR WO0009150 OR WO0006143 OR WO0004016 OR WO0000479 OR US6143742 OR US6068858 OR US6040434 OR JP2000309598 OR WO9967428 OR WO9967427 OR WO9966936 OR WO9964001 OR WO9963998 OR WO9961658 OR WO9959585 OR WO9955843 OR WO9955370 OR WO9948526 OR WO9948504 OR WO9947146 OR WO9939732 OR WO9938961 OR WO9933795 OR WO9933477 OR WO9925352 OR WO9913914 OR WO9908676 OR US5948436 OR US5945413 OR JP11239486 OR FR2773994 OR WO9857648 OR WO9852571 OR WO9847492 OR WO9846241 OR WO9833067 OR WO9822106 OR WO9820888 OR WO9808539 OR WO9804290 OR US5849793 OR US5723490 OR DE19703131 OR WO9746222 OR WO9742962 OR WO9727856 OR WO9727480 OR WO9708180 OR WO9701349 OR WO9626734 OR WO9604913 OR WO9604232 OR US5567823 OR GB2292146 OR EP0728481 OR EP0691345 OR WO9533464 OR WO9520384 OR WO9511224)	
28	20 and 27	657
29	20 or 27	968
30	PN=(US5484801 OR US5541206 OR US5635523 OR US5648497 OR US5674882 OR US5886036 OR US5914332 OR US5948436 OR US6037157 OR US6284767 OR US6703403 OR US6911214 OR US7432294 OR US7141593 OR US6521651 OR US6458818 OR US6284767 OR US6232333)	12
31	20 and ((heat or thermal*) w4 stabili*)	13
32	(PA=("ABBOTT_LAB" OR "ABBOTT_LAB_INC" OR "ABBOTT_LAB_LTD" OR "ABBOTT_LABOR" OR "ABBOTT_LABOR_US" OR "ABBOTT_LABORATORIES" OR "ABBOTT_LABORATORIES_A_CORP" OR "ABBOTT_LABORATORIES_ABBOTT_PARK" OR "ABBOTT_LABORATORIES_ABBOTT_PARK_IL" OR "ABBOTT_LABORATORIES_ABBOTT_PARK_IL_A_CORP" OR "ABBOTT_LABORATORIES_ABBOTT_PARK_ILL" OR "ABBOTT_LABORATORIES_ABBOTT_PARK_ILL_US" OR "ABBOTT_LABORATORIES_ABBOTT_PARK_ILLINOIS" OR "ABBOTT_LABORATORIES_AN_IL_CORP" OR "ABBOTT_LABORATORIES_CHAD" OR "ABBOTT_LABORATORIES_PATENT_AND_TRADEMARK_DEPARTMEN"))	6271
33	(PA=("GLAXOSMITHKILNE_CONSUMER_HEALT" OR "GLAXOSMITHKLINE" OR "GLAXOSMITHKLINE_BIOLOG_S_A" OR "GLAXOSMITHKLINE_BIOLOG_S_A" OR "GLAXOSMITHKLINE_BIOLOG_SA" OR "GLAXOSMITHKLINE_BIOLOG_SA" OR "GLAXOSMITHKLINE_BIOLOGICALS_S_A" OR "SMITH_KLINE_BECKMAN_CORP" OR "SMITH_KLINE_BEECHAM_CORP" OR "SMITH_KLINE_BEECHAM_CORP" OR "SMITH_KLINE_BEECHAM_CORPORATION" OR "SMITH_KLINE_BEECHAM_CORPORATION" OR "SMITH_KLINE_BEECHAM_P_L_C" OR "SMITH_KLINE_BEECHAM_P_L_C" OR "SMITH_KLINE_BEECHAM_PL_C" OR "SMITHKLINE_BEECHAM_CORP" OR "SMITHKLINE_AND_FRENCH_LABORATORIES_LIMITED"))	1890
34	(PA=("HOFFMANN_LA_ROCHE_CO" OR "HOFFMANN_LA_ROCHE_CO_AG" OR "HOFFMANN_LA_ROCHE_CO_AG_F" OR "HOFFMANN_LA_ROCHE_CO_F_AG" OR "HOFFMANN_LA_ROCHE_ET_CIE_SA" OR "HOFFMANN_LA_ROCHE_ET_CIE_SA_CH" OR "HOFFMANN_LA_ROCHE_ET_CO" OR "HOFFMANN_LA_ROCHE_F" OR "HOFFMANN_LA_ROCHE_F_AND_CIE_SA" OR	9040

	"HOFFMANN_LA_ROCHE_F_AND_CO_A_G" OR "HOFFMANN_LA_ROCHE_F_AND_CO_AG" OR "HOFFMANN_LA_ROCHE_INC" OR "HOFFMANN_LA_ROCHE_INC_US" OR "HOFFMANN_LA_ROCHE_LIMITED" OR "HOFFMANN_LA_ROCHE_LTD" OR "ROCHE_DIAGNOSTICS_CORP" OR "ROCHE_DIAGNOSTICS_GMBH" OR "ROCHE_DIAGNOSTICS_INT" OR "ROCHE_DIAGNOSTICS_OPERATIONS" OR "ROCHE_DIAGNOSTICS_OPERATIONS_I" OR "ROCHE_DIAGNOSTICS_OPERATIONS_INC" OR "ROCHE_HOLDINGS_INC" OR "ROCHE_MOLECULAR_SYSTEMS_INC" OR "ROCHE_PALO_ALTO_LLC" OR "ROCHE_PRODUCTS_LIMITED" OR "ROCHE_PRODUCTS_LTD"))	
35	(PA=("BRISTOL_MYERS" OR "BRISTOL_MYERS" OR "BRISTOL_MYERS_CANADA_LIMITED" OR "BRISTOL_MYERS_CANADA_LTD" OR "BRISTOL_MYERS_CANADA_LTD" OR "BRISTOL_MYERS_CO" OR "BRISTOL_MYERS_CO" OR "BRISTOL_MYERS_CO_NEW_YORK_N_Y_US" OR "BRISTOL_MYERS_CO_NEW_YORK_N_Y_US" OR "BRISTOL_MYERS_CO_NEW_YORK_N_Y_V_ST_A" OR "BRISTOL_MYERS_SQUIBB_CO" OR "BRISTOL_MYERS_SQUIBB" OR "BRISTOL_MYERS_SQUIBB_CO" OR "BRISTOL_MYERS_SQUIBB_CO_N_D_GES_D_STAATES_" OR "BRISTOL_MYERS_SQUIBB_CO_NEW_YORK" OR "BRISTOL_MYERS_SQUIBB_CO_NEW_YORK_N_Y_US" OR "BRISTOL_MYERS_SQUIBB_CO_PRINCE" OR "BRISTOL_MYERS_SQUIBB_CO_PRINCETON" OR "BRISTOL_MYERS_SQUIBB_COMPANY" OR "BRISTOL_MYERS_SQUIBB_COMPANY_PRINCETON" OR "BRISTOL_MYERS_SQUIBB_PHARMA_COMPANY" OR "SQUIBB_BRISTOL_MYERS_CO"))	5845
36	(PA=("SCHERING_A_G" OR "SCHERING_A_G_A_BERLIN_ET_A_BERGMEN_ALLEMAGNE" OR "SCHERING_AG_1000_BERLIN_UND_4619_BERGMEN" OR "SCHERING_AG_1000_BERLIN_UND_4709_BERGMEN_DE" OR "SCHERING_AG_BERLIN" OR "SCHERING_AG_BERLIN_BERGMEN_1000_BERLIN_DE" OR "SCHERING_AG_BERLIN_UND_BERGMEN" OR "SCHERING_AG_BERLIN_UND_BERGMEN_1000_BERLIN_DE" OR "SCHERING_AG_WB" OR "SCHERING_AG_WB_DE" OR "SCHERING_AGROCHEMICALS_LIMITED" OR "SCHERING_AGROCHEMICALS_LTD" OR "SCHERING_AKTIENGESELLSCHAFT" OR "SCHERING_AKTIENGESELLSCHAFT_BERLIN" OR "SCHERING_CORP" OR "SCHERING_CORP_US" OR "SCHERING_CORPORATION" OR "SCHERING_KAHLBAUM_A_G" OR "SCHERING_KAHLBAUM_AG" OR "SCHERING_KAHLBAUM_AKTIENGESELLSCHAFT" OR "SCHERING_PLOUGH_CORP" OR "SCHERING_PLOUGH_CORPORATION" OR "SCHERING_PLOUGH_HEALTHCARE" OR "SCHERING_PLOUGH_HEALTHCARE_PRODUCTS_INC"))	8849
37	(PA=("SCHERING_A_G" OR "SCHERING_A_G_A_BERLIN_ET_A_BERGMEN_ALLEMAGNE" OR "SCHERING_AG_1000_BERLIN_UND_4619_BERGMEN" OR "SCHERING_AG_1000_BERLIN_UND_4709_BERGMEN_DE" OR "SCHERING_AG_BERLIN" OR "SCHERING_AG_BERLIN_BERGMEN_1000_BERLIN_DE" OR "SCHERING_AG_BERLIN_UND_BERGMEN" OR "SCHERING_AG_BERLIN_UND_BERGMEN_1000_BERLIN_DE" OR "SCHERING_AG_WB" OR "SCHERING_AG_WB_DE" OR "SCHERING_AGROCHEMICALS_LIMITED" OR "SCHERING_AGROCHEMICALS_LTD" OR "SCHERING_AKTIENGESELLSCHAFT" OR "SCHERING_AKTIENGESELLSCHAFT_BERLIN" OR "SCHERING_CORP" OR	8849

	"SCHERING_CORP_US" OR "SCHERING_CORPORATION" OR "SCHERING_KAHLBAUM_A_G" OR "SCHERING_KAHLBAUM_AG" OR "SCHERING_KAHLBAUM_AKTIENGESELLSCHAFT" OR "SCHERING_PLOUGH_CORP" OR "SCHERING_PLOUGH_CORPORATION" OR "SCHERING_PLOUGH_HEALTHCARE" OR "SCHERING_PLOUGH_HEALTHCARE_PRODUCTS_INC"))	
38	29 and 32	46
39	29 and 33	6
40	29 and 34	31
41	29 and 35	35
42	29 and 36	21
43	29 and 37	21
44	29 and ((heat or thermal*) w4 stabili*)	17
45	29 and cl=(synthes*)	64
46	45 and (crystal* or polymorph*)	49
47	29 and TAC=(stabil*)	87
48	29 and (stabil*)	690
49	29 and ((heat or thermal*) w20 stabili*)	24
50	29 and tac=(polymorph*)	42
51	29 and tac=(solution* or liquid or solvent*)	322
52	51 and 47	62
53	29 and tac=(solution* or liquid or solvent* or suspen* or dispers*)	356
54	53 and 47	66
55	29 and tac=(tablet* and (solid* or dispersed* or layer*))	60
56	29 and tac=(pharmacokinetic* or ((improv* or enhanc* or increas*) w10 (absorp* or absorb* or bioavailab*)))	100
57	29 and ((improv* or enhanc* or increas*) w10 (absorp* or absorb* or bioavailab*))	429
58	57 and (aqueous or gel* or solution* or liquid*)	429
59	56 and (aqueous or gel* or solution* or liquid*)	100
60	57 and tac=(aqueous or gel* or solution* or liquid*)	180
61	56 and tac=(aqueous or gel* or solution* or liquid*)	45
62	29 and tac=((sustain* or different*) w4 (deliver* or release*))	43
63	UC=("424/489" OR "424/451" OR "424/497" OR "424/468" OR "424/455" OR "424/490" OR "424/456")	10480
64	IC=("A61K47/38" OR "A61K47/10" OR "A61K47/42" OR "A61K47/36" OR "A61K9/14" OR "A61K9/10" OR "A61K9/16" OR "A61K9/22" OR "A61K9/20" OR "A61K9/00" OR	more than

	"A61K9/50" OR "A61K9/52" OR "A61K9/08" OR "A61K9/48" OR "A61K31/70" OR "A61K9/70")	100,000
65	(63 or 64) and 29	306
66	65 not 62	271
67	UC=("424/464" OR "424/400" OR "424/450" OR "424/465" OR "424/486")	12911
68	(63 or 64 or 67) and 29 not 62	279
69	29 and TAC=(liposom*)	64
70	29 and tac=(emulsion* or cream*)	66
71	29 and TAC=(microparticl* or nanoparticl*)	45
72	29 and TAC=(transdermal* or mucos* or vagin*)	113
73	UC=(424/451 OR 424/433 OR 424/434 OR 424/436)	3017
74	29 and 73	21
75	29 and (liposom*)	336
76	29 and (emulsion* or cream*)	606
77	29 and (transdermal* or mucos* or vagin*)	578
78	29 and tac=((drug* or therap*) w20 (resist*))	108
79	29 and tac=((detect* or measur* or quantif* or assess*) w5 (HIV or AIDS or viral or virus))	45
80	29 and tac=(apopt* or cancer* or prolifer*)	224
81	UC=("435/5" OR "514/220" OR "514/269" OR "424/85.5" OR "514/365" OR "514/3.8" OR "514/1.1" OR "514/2")	27611
82	IC=("A61P31/00" OR "A61P31/18" OR "A61P31/12" OR "A61P31/14" OR "A61K31/427" OR "A61K31/00" OR "A61K31/426" OR "A61K38/00" OR "A61K9/00")	more than 100,000
83	tac=(protease inhibitor*) and (81 or 82)	2815
84	83 and peptid*	2095
85	83 and (HIV OR AIDS or retroviral or anti*retroviral* or immunodefic*)	1952
86	84 and 85	1453
87	86 and 29	268
88	RF=(122302)	931
89	87 not 88	18
90	tac=((antiviral* or protease inhibitor* or ant*retroviral*) and (CYP3A4 or cytochrome p*450))	169
91	90 and (heterocycl* or thiazo*)	96
92	91 not 88	29

93	86 and (carbamate or urea)	714
94	pn=(US20080312300)	1
95	pn=US20070244168	1
96	PN=(US5541206 OR US5567823 OR US5914332)	3
97	PN=(US7758886 OR US2009098200 OR US2008286344 OR US2007292355 OR US2007116729 OR US2005244339 OR EP1712220 OR WO09040818 OR WO10037402 OR WO09040818 OR WO08140461 OR WO08097924 OR WO08075207 OR WO07117482 OR WO07061529 OR WO06108556)	11
98	PN=(WO07068383 OR US2005089840 OR WO10107831 OR US7572456 OR WO08100867 OR US2010260709 OR EP1808177 OR US7589233 OR US2005187267 OR WO06091798 OR US2009105187 OR US2006141033 OR EP1709037 OR WO06020742 OR WO10045266 OR WO09051840 OR US2008292584 OR WO09088719 OR US2006122166 OR WO07089907 OR WO08118849 OR US7127285 OR US2005203152 OR US6946469 OR EP1880715 OR WO07103934 OR US2005009768 OR EP2172193 OR US7018650 OR US2007010489 OR US2007112003 OR US2009098085 OR US2010003214 OR US2010056622 OR US2009270336 OR US2008069850 OR US7659275 OR EP2130534 OR EP1421946 OR WO08005276 OR WO08022956 OR US2008045514 OR WO05042045 OR WO09134401 OR EP1418174 OR US2010069383 OR US2006040257 OR US2007219239 OR WO07061529 OR US2006160045 OR EP2269657 OR US7008946 OR US2009291952 OR US7320961 OR WO09094443 OR US2010022578 OR US7208600 OR WO09056818 OR WO07124224 OR WO08059046 OR WO09040818 OR WO07022255 OR WO05097818 OR US2005244816 OR EP1810976 OR US2009149947 OR WO07035957 OR US2008113984 OR US2007099941 OR US2008154210 OR US2009137495 OR US2008027144 OR WO08029417 OR US2005020517 OR US2007087048 OR US2010098678 OR US2010331331 OR US2008187516 OR WO05063213 OR WO09014638 OR US2006057149 OR US2006052408 OR US7696226 OR US2006040867 OR US2009257979 OR US2009306224 OR US2011009411 OR US2008260837 OR US2008261978 OR WO05028502 OR US2009076045 OR US2008234231 OR US2005244819 OR WO06039488 OR US2006121080 OR WO05027855 OR US2010111930 OR WO09005674 OR US7183416 OR WO08140461 OR WO08133982 OR US2006068027 OR EP1800681 OR WO05062952 OR WO10132511 OR WO07019101 OR WO09073686 OR WO07070695 OR US2010261731 OR US7758886 OR WO08057402 OR US2008311162 OR US2005137213 OR US2005009810 OR US2009093454 OR WO07124104 OR WO05102392 OR US2010068786 OR WO07079260 OR US7098213 OR WO08021456 OR US6932983 OR US7776863 OR WO07073583 OR US6896900 OR US7364752 OR WO07014921 OR US2009143761 OR EP2258344 OR WO09042960 OR WO06066958 OR WO10054042 OR EP1002065 OR US2007190067 OR WO09036341 OR WO05018530 OR WO06017341 OR WO09082819 OR WO08106139 OR US2008312300 OR US7157561 OR US2009239831 OR US2007232536 OR US2008200533 OR US2010298209 OR WO08016522 OR US2007167380 OR US7157489 OR US2010183707 OR WO07121415 OR WO07079260 OR US2010075914 OR US7189718 OR US2008045537 OR US2005013854 OR WO08156632 OR US2006099170 OR EP1591444 OR WO10096462 OR WO08011045 OR US2005276842 OR WO05039587 OR US7666834 OR EP1569647 OR US2010029566 OR US2005244339 OR WO06066958 OR US2007116729 OR WO07002173 OR US2008293711 OR US2009324593 OR WO08011117 OR WO08054454 OR US2009317418 OR WO08140460 OR WO07112352 OR WO07097936 OR WO10068899 OR US2007128278 OR US2010135984 OR WO07126812 OR US2010226882 OR US2009143314 OR WO07014919 OR US2005244818 OR US2005239880 OR WO09153654 OR US2008214527 OR EP1886994 OR WO06052452 OR WO07120595 OR US2011008430 OR WO07056215 OR	645

WO08051039 OR US2006205697 OR WO05004873 OR US2009130059 OR
WO05102392 OR WO10121351 OR EP1708740 OR US2005020548 OR
US2010221259 OR US2010119479 OR US2005215545 OR EP1284140 OR
US2007179157 OR WO05077050 OR US2008181948 OR WO08109483 OR
US2009105147 OR EP1458447 OR US2010124543 OR US2009238794 OR
US2007059360 OR US2005119189 OR US2008306019 OR US7288265 OR
WO07115181 OR US2010172993 OR WO06037418 OR US2007161611 OR
EP2266971 OR US7759336 OR WO06050165 OR WO09094190 OR US2009075939
OR US2006084628 OR US2009036357 OR WO07086039 OR US2009170856 OR
WO05077969 OR US2010137247 OR WO07143847 OR US2010069489 OR
US7148243 OR EP1583542 OR WO06076131 OR US2011003735 OR
US2010136129 OR WO09059243 OR US2010144804 OR US2006100139 OR
US2006223874 OR US2006264618 OR WO09076173 OR US2007189977 OR
EP0988042 OR WO07002238 OR EP1083898 OR WO05110411 OR US7335727 OR
WO09094438 OR WO09005693 OR US7785879 OR WO08154271 OR
US2010135960 OR WO07000234 OR US2009197888 OR US2010183716 OR
US2007191335 OR WO08103949 OR US2005215543 OR US2010021540 OR
WO07056215 OR EP1248600 OR US2005202094 OR US2005148548 OR
US2005090450 OR WO10111196 OR US2007026056 OR EP1171137 OR
WO09058919 OR US2007141643 OR WO05042517 OR WO09105776 OR
US2009232886 OR WO10143207 OR EP1604697 OR US2005075326 OR
WO07112357 OR US7820681 OR US2007249692 OR US2008096848 OR
WO05102328 OR WO06076131 OR US7012129 OR WO05007070 OR
US2010152214 OR WO06120495 OR US2010226990 OR US2010120786 OR
WO06129134 OR WO08140459 OR US2010048559 OR WO06090270 OR
US2009012034 OR EP1637528 OR US2005065319 OR WO07127683 OR
EP2206500 OR US2007218486 OR US2006105964 OR US2008113946 OR
US2009016990 OR US2011003764 OR EP1912999 OR US2008039393 OR
EP1637885 OR US2008045530 OR US2007088053 OR WO09134120 OR
US2005009766 OR WO08113177 OR WO06130477 OR WO06044968 OR
US2008214575 OR WO09058921 OR WO06105374 OR US6911214 OR
US2010136097 OR US2006193888 OR WO05079752 OR US6878728 OR
WO05042570 OR WO07133865 OR US2008280849 OR WO07011707 OR
US2009131414 OR WO09048594 OR US2006025715 OR US7745444 OR
WO07100739 OR WO07056208 OR WO09064975 OR WO08017867 OR
WO05111006 OR US2009306130 OR US2006193887 OR WO06028896 OR
WO07115181 OR WO09055006 OR US2006172945 OR US2010129321 OR
US2007181133 OR WO07111866 OR WO10122087 OR WO07014925 OR
US7317029 OR WO05000405 OR WO07016589 OR WO07065016 OR WO07015824
OR WO10009335 OR WO05058248 OR WO09002829 OR WO05035525 OR
WO07056214 OR US2008138315 OR WO09079412 OR US2009123515 OR
US2006068389 OR EP2223929 OR US2009068719 OR WO06125042 OR
WO07060682 OR WO08033389 OR WO10065079 OR WO08097924 OR
US2009170880 OR WO09142842 OR WO08145733 OR US2009208576 OR
US2008267915 OR US2005009756 OR US2010189687 OR WO05001027 OR
US2007148124 OR US2006241150 OR US2007253957 OR US2009258011 OR
US2010015090 OR WO09108865 OR WO10132494 OR WO06060918 OR
EP1542012 OR WO06023400 OR US2010291034 OR EP1569933 OR
US2010152147 OR US2007093456 OR US2008184618 OR US2006287316 OR
WO09094205 OR US2006287244 OR US2006018934 OR US2009143427 OR
US2010173921 OR US2010113589 OR US2006154857 OR US2007190124 OR
US2009209583 OR EP1441735 OR US2005031713 OR WO06037827 OR
WO07112345 OR WO07087548 OR WO06041900 OR WO10127272 OR
US2005171037 OR US7569678 OR WO10047819 OR US2007190130 OR
US2006205674 OR US2010144647 OR WO06026703 OR US2010062970 OR
US2008214503 OR US2009170806 OR US7109172 OR US2009099154 OR
WO05082331 OR US2009274765 OR US2005080017 OR US2007043000 OR
US2010226883 OR US2007203520 OR US2008161324 OR US2009005387 OR
US6967023 OR WO06041900 OR WO07042037 OR WO10115981 OR

US2007148684 OR US2008220441 OR WO07087549 OR US2005182105 OR
US7741345 OR WO06005720 OR WO09038663 OR US2010041014 OR
WO10132163 OR US7625897 OR US2008267906 OR US2006134646 OR
WO05062979 OR WO07117482 OR WO07119006 OR WO09084036 OR US7718633
OR US2009274650 OR WO05107742 OR WO09094191 OR EP1180020 OR
WO10099458 OR US7629337 OR EP1175205 OR US2006264434 OR US7527973
OR US2008070951 OR US2006099246 OR EP1712231 OR US2006193890 OR
US7157433 OR WO05082364 OR US2010255032 OR WO08118991 OR
WO08116165 OR US2005287597 OR WO06066414 OR WO09126293 OR
WO08116165 OR US2007270383 OR WO07089906 OR US2006025462 OR
US7157495 OR US2007264265 OR EP1786363 OR US2010021505 OR US7517992
OR WO09121997 OR WO07014923 OR US2007078187 OR EP1284741 OR
US2007202051 OR US7825121 OR WO08112289 OR WO10065118 OR
US2009324543 OR EP1765337 OR WO06108666 OR EP1242426 OR WO05051358
OR WO05060663 OR WO07100376 OR WO09083042 OR WO09081174 OR
EP1194141 OR US2005074414 OR WO09082818 OR WO06133194 OR
US2006246130 OR US2005261364 OR US2007167497 OR US7511124 OR
US2008262058 OR US2008293664 OR EP2189159 OR WO08115525 OR
US2009098200 OR EP1762567 OR US2005276836 OR US2009306112 OR
US2010260715 OR US2009087841 OR US2010286032 OR WO08131505 OR
WO05007656 OR US2009269305 OR WO05102391 OR US2005250764 OR
EP1068219 OR US2010113359 OR US2009022823 OR EP1676551 OR
US2008241289 OR WO07076372 OR US2010227774 OR US7622497 OR
US7378422 OR US2006229336 OR WO06058920 OR WO09134616 OR
WO07106450 OR WO08090287 OR US2009011013 OR US7635722 OR
US2006223821 OR US2007244113 OR US2011008288 OR US2007197646 OR
US2010221217 OR WO10017432 OR EP2153826 OR US2007287664 OR
US2005048116 OR WO10077317 OR EP1712220 OR US6884576 OR
US2005070489 OR EP1524988 OR US7553844 OR US2009202485 OR
US2009192205 OR US2007082883 OR US2009123425 OR US2005214749 OR
WO06002248 OR WO09051782 OR EP2258346 OR WO09058924 OR
US2005176703 OR US2009074721 OR US2009087483 OR WO09111040 OR
US2005075331 OR WO05011709 OR US7547678 OR EP2003120 OR WO10148006
OR US2007190558 OR US2008220079 OR US2008200503 OR WO09105774 OR
WO07143433 OR US2010256041 OR US2010048500 OR US2008020981 OR
US2007009533 OR WO10116248 OR US2008194523 OR US2008248126 OR
US2010273733 OR WO07025307 OR US2008113046 OR WO05004881 OR
US2005148561 OR US2007031408 OR US2008311079 OR US2007032477 OR
WO06057637 OR US2005215544 OR WO08127291 OR WO08144458 OR
US2007124152 OR US2007078128 OR WO09040818 OR US2008124407 OR
US2010136096 OR EP1919899 OR WO06057945 OR US2008286355 OR
US2006142241 OR US2007232532 OR US2007232531 OR US2006067940 OR
US2010330086 OR US7666419 OR US2009281141 OR WO05111112 OR
WO08055995 OR US2008286343 OR US2010305172 OR EP1560827 OR
WO07019130 OR US2005171038 OR EP1892530 OR EP0876387 OR EP1624899
OR US2006025441 OR WO07047371 OR EP1701942 OR WO07121418 OR
US2005009848 OR US2007196453 OR US2005143404 OR US2005015039 OR
WO08034039 OR WO10041241 OR EP2003120 OR US2010040561 OR
WO06014282 OR WO10075065 OR US2005009767 OR US2010221214 OR
US2010183715 OR WO07014926 OR WO08147468 OR EP1677827 OR
WO09002823 OR WO08101665 OR US2008085918 OR US7384909 OR EP1733725
OR WO07070643 OR US7754718 OR WO06041538 OR US2010221215 OR
US2006088545 OR WO09075960 OR US2007009593 OR US6844340 OR
WO07090721 OR WO07087548 OR WO05009413 OR US2007264334 OR
WO09115652 OR WO05051419 OR WO10089767 OR US2008125376 OR
US7501455 OR US2008107749 OR US2011008429 OR US2005033132 OR
US7354906 OR WO06030297 OR WO07134037 OR US7662987 OR US2007196323
OR US2005084529 OR US2009105302 OR US2006127938 OR WO05058841 OR
WO05062979 OR US2007054842 OR WO05016386 OR WO05042020 OR

WO09045975 OR US2009226431 OR WO07129274 OR US2009105791 OR
EP1944300 OR WO09002821 OR US7141593 OR US2009274657 OR
US2010202963 OR WO06050930 OR EP1658052 OR WO08011116 OR
US2010015727 OR US7659405 OR US2005013863 OR US2011015149 OR
WO08109154 OR US2008299203 OR US2007031822 OR US2010034827 OR
EP0933372 OR WO05046575 OR WO09134987 OR EP1733725 OR US2009297476
OR US2007259014 OR US2008207620 OR US2006241017 OR WO10037402 OR
WO06114001 OR US2007292355 OR WO08041176 OR US2010320099 OR
US2009202486 OR US2009110720 OR US2005032042 OR US2009247544 OR
WO06135480 OR US2005048112 OR EP1632479 OR US2009018162 OR
US2007142365 OR US2010173282 OR US2008076669 OR WO09089295 OR
US2007249601 OR US2010136094 OR US2009175820 OR US2006193886 OR
US2009053305 OR WO05039551 OR US2008287488 OR WO07124383 OR
US2009093467 OR WO07129274 OR WO07062528 OR EP1183026 OR
WO05037860 OR US2006024685 OR US2007032435 OR EP2017269 OR
WO05082362 OR US2005020580 OR WO09129470 OR WO08010953 OR
WO06060919 OR US2009053203 OR WO09123768 OR WO06091534 OR
US2009318519 OR US2006046967 OR US2005131042 OR US6962900 OR
WO09014638 OR WO06053255 OR WO06031825 OR WO07014922 OR
WO07064691 OR US2010178340 OR US2007203149 OR EP1806157 OR
WO06026703 OR WO06108879 OR WO09008989 OR WO09058923 OR
WO10059883 OR WO06130426 OR WO07092616 OR US2007208009 OR
US2008181868 OR EP1591444 OR US2010272682 OR WO08075207 OR
US2009281132 OR WO07121124 OR WO09145956 OR US2008146595 OR
US7592368 OR WO09098469 OR US7244716 OR US7625949 OR US2010221216
OR EP2177523 OR US2007105781 OR US2009149491 OR US2010150829 OR
EP1133485 OR EP2080511 OR US2008255073 OR US2007059308 OR
US2007099877 OR WO05061487 OR WO07019100 OR US2005148623 OR
US2007099276 OR WO05077925 OR WO09118356 OR WO09089263 OR
WO06022759 OR US2008004242 OR WO07011810 OR EP1894559 OR
WO08033466 OR US2010297271 OR US2007213305 OR US2006234982 OR
WO05066131 OR WO08157273 OR US2010004481 OR WO07070694 OR
WO08060578 OR EP1732575 OR EP1571146 OR US2009247512 OR
US2005159469 OR US2006211107 OR WO07121125 OR WO09153346 OR
WO08092006 OR US7468274 OR EP2058006 OR WO10132664 OR US2007098802
OR US2007088015 OR US2007149565 OR US6929803 OR US2010316607 OR
WO08067164 OR EP1732604 OR US2006276885 OR EP2103623 OR
US2009131363 OR US2005176658 OR WO05122741 OR US2006276884 OR
WO06097323 OR US2010167268 OR WO07121416 OR WO06096444 OR
US2011015216 OR US2009155209 OR US2010266543 OR WO08052737 OR
WO06119353 OR WO08008120 OR US6946465 OR US7348345 OR US2007117859
OR WO07065256 OR WO07054085 OR WO07089030 OR WO08103899 OR
WO08109462 OR EP2144599 OR US2008014228 OR US7365221 OR US7292944
OR US2006003942 OR WO07128349 OR WO08112156 OR WO06108556 OR
WO09002826 OR EP1373206 OR US2006199772 OR US2010267635 OR
WO08153610 OR US2005069566 OR EP1569934 OR WO08157330 OR
US2010221264 OR WO07000779 OR US2008161287 OR US2005064517 OR
US7829665 OR US7205413 OR WO09134401 OR US2008249151 OR
US2008139495 OR US2006235023 OR WO07049265 OR US2008045511 OR
US7815936 OR US2007232530 OR WO08009689 OR US2007196325 OR
EP1659111 OR WO10091413 OR US7378441 OR WO10014130 OR US2007054922
OR US2006047116 OR US2007027172 OR US7432294 OR US2005014759 OR
EP1964569 OR WO09006203 OR US2007010486 OR US2005148523 OR
WO09020457 OR US2009142300 OR US2009047246 OR US7713573 OR
US2008207634 OR WO10150100 OR US2006003317 OR EP1632479 OR
WO06020415 OR EP1937639 OR US7166299 OR US2005131216 OR US7048924
OR EP2135601 OR US7419967 OR US2005079200 OR US2005048002 OR
EP1519192 OR WO10057048 OR EP1402924 OR WO08149228 OR US2005203150
OR WO10144869 OR WO07098247 OR WO08073558 OR US2009011052 OR

WO09117594 OR US2009011007 OR EP2258345 OR WO07089745 OR
US2008095740 OR US2010137246 OR WO05086871 OR US2010272681 OR
EP1907444 OR WO07011833 OR WO07103740 OR WO09027644 OR
US2008026040 OR WO05043118 OR WO05039551 OR WO05061450 OR
US2006252795 OR EP1340075 OR WO08113364 OR WO10038237 OR
US2007244114 OR EP1219605 OR US2008161246 OR WO10127099 OR
WO10111238 OR US2009093482 OR US7700076 OR WO05037196 OR
WO07068380 OR WO10086844 OR WO07147884 OR US2009036408 OR
WO06078876 OR US2008086198 OR US2006014767 OR US2010029755 OR
US7204980 OR WO09142842 OR US2008228051 OR EP1637139 OR
US2008103125 OR EP1227797 OR US7871991 OR US6838474 OR WO07013047
OR US2010178339 OR US2007032436 OR WO09097670 OR US2007249643 OR
WO05007681 OR EP1293207 OR US2009233964 OR US2005064028 OR
WO05115469 OR US6930093 OR WO10100381 OR US2005020495 OR
WO06091529 OR WO05012276 OR WO05113059 OR EP1136479 OR
US2009054503 OR WO06050165 OR WO08106058 OR US2009227637 OR
US2008194554 OR US2009060871 OR US2007179167 OR WO05116081 OR
US2005181049 OR US2009181902 OR US7632853 OR US2007021454 OR
WO09102487 OR US2009053294 OR US2008021201 OR US2007207122 OR
WO10132663 OR US2010280055 OR US7176234 OR US2010129357 OR
US2007155959 OR WO09082448 OR EP1656951 OR WO08145606 OR EP1519192
OR US2009035324 OR WO09076195 OR US2010135983 OR US2006063771 OR
WO09035662 OR US2010099885 OR WO07014918 OR US2010034840 OR
US2007043076 OR US2008112978 OR WO08027932 OR WO09105781 OR
WO09006199 OR US2007167459 OR WO06065947 OR WO07002172 OR
WO06031825 OR WO09105430 OR US7745432 OR WO07094825 OR
US2008269161 OR US2008318876 OR WO08073138 OR US2008070920 OR
US2010290983 OR WO06090264 OR WO08115525 OR US2009105279 OR
EP1917958 OR US7357930 OR US2009053172 OR WO05116081 OR US6849605
OR WO06129276 OR WO08062429 OR US2008227959 OR WO07008499 OR
US2007286842 OR US7611704 OR US2006025726 OR EP1673092 OR
US2008096832 OR US2005163857 OR US2009099096 OR US2009215712 OR
US2006058284 OR US2005123514 OR US2010285115 OR WO07115381 OR
US2006280430 OR WO05021003 OR US2006058286 OR WO06044968 OR
WO10037566 OR WO05122741 OR US2006264511 OR WO09009531 OR
US6900315 OR WO09111638 OR US2008039428 OR WO05120393 OR
WO07034312 OR US2010240698 OR US2008112943 OR US2007219243 OR
WO06021456 OR US2009148407 OR US2010040576 OR EP1923063 OR
US2008286344 OR US2007037249 OR WO09061856 OR US7119124 OR
EP1180020 OR WO06048300 OR WO05030790 OR WO05082385 OR
US2005191324 OR WO06027711 OR WO06101920 OR US2007244168 OR
US2006264475 OR US2005131017 OR WO09100532 OR WO06104646 OR
EP1889839 OR EP1637139 OR WO08010921 OR US2006024365 OR WO07008496
OR WO07050375 OR US2007172469 OR EP2075011 OR WO06065377 OR
US2009068144 OR EP1597235 OR US7312221 OR EP1583542 OR WO05124563
OR US2010305173 OR US2011009355 OR WO10099527 OR US2005158408 OR
EP1686113 OR WO05077406 OR US2006009651 OR US2007274951 OR
US2005215554 OR EP1809672 OR WO08129106 OR EP2269591 OR WO09098475
OR WO06091692 OR US2010247635 OR WO10151495 OR US2010317855 OR
WO07033208 OR WO07004236 OR US2010209391 OR EP1637528 OR US7148359
OR US2005222043 OR WO07008780 OR US2006018933 OR US2007191406 OR
US2010160262 OR US2010136095 OR US2006223856 OR WO09128947 OR
WO07083316 OR WO09053828 OR US2008167353 OR US2005119338 OR
US2006052595 OR EP1418432 OR EP1239840 OR WO07072503 OR
US2009062227 OR US2007015804 OR EP2003120 OR EP1569931 OR
WO10020799 OR US2010226885 OR WO07008539 OR US2005019409 OR
US2008026062 OR EP1194404 OR WO10012466 OR US2005026902 OR
EP1207394 OR US2010260922 OR WO08005511 OR US2010233122 OR
US2010092427 OR US7470506 OR US7183273 OR US2005107304 OR

	<p>WO08141227 OR WO08098789 OR WO09047264 OR US2008287429 OR US2008019942 OR US2009047238 OR US2005153907 OR US7860545 OR US6995283 OR US2010216746 OR US7455833 OR WO05076892 OR US2005137139 OR US2005153908 OR US2005085464 OR US2008108617 OR WO08063493 OR WO05011567 OR WO05120473 OR US2006222627 OR US2010249181 OR US2010041133 OR US7812034 OR US7192961 OR US2007265281 OR US2007208044 OR EP1421075 OR WO08137779 OR WO09092897 OR US2008066741 OR US2010305171 OR US2010239690 OR US2009062311 OR US2005209197 OR WO05072706 OR US2008167513 OR WO10033614 OR WO08062385 OR US2007196452 OR WO06046134 OR WO07014924 OR US2010120855 OR US2005137140 OR WO07027999 OR WO07014920 OR WO10089763 OR US2006024368 OR WO06136175 OR WO07113856 OR US2007196396 OR US2008045495 OR US2010226943 OR WO07019098 OR US2010286212)</p>	
99	98 not 29	1
100	<p>PN=(US2006293334 OR WO07068383 OR US2008207647 OR WO10107831 OR US2008207699 OR US2005171038 OR WO07019130 OR WO08020024 OR WO06027346 OR US2006122166 OR US2008280849 OR US2009131414 OR WO07039218 OR WO05061450 OR US2009131403 OR US2007135335 OR WO06075012 OR US2010221214 OR EP1219605 OR WO06027346 OR US2008085918 OR WO07111866 OR US2009325992 OR WO05019176 OR US2008213217 OR US2010221215 OR US2010016361 OR US2010104659 OR US2006014767 OR WO09075960 OR US2010074862 OR US2010240623 OR US2008312278 OR US2010292232 OR EP1861365 OR WO08042240 OR EP2033952 OR US7759372 OR WO06116764 OR US2008249097 OR US2009093501 OR US7462721 OR EP1569933 OR US2009227637 OR EP1961744 OR US2008194554 OR US2010234369 OR WO05105843 OR US2006052408 OR US2010285149 OR US7696226 OR US2005288294 OR WO09102487 OR US7589092 OR US2010034827 OR US2008234231 OR US2006269478 OR WO10011959 OR EP1375486 OR US2009118233 OR US2008214503 OR WO10118009 OR US2006217345 OR US2007292355 OR WO07019101 OR US2008220441 OR US2005197320 OR US2007142365 OR WO05028478 OR US2005004232 OR EP1739082 OR US2008114026 OR EP2055705 OR WO09146555 OR US2008070920 OR US2009124633 OR US2008287488 OR US2005209301 OR EP0762880 OR US2009053172 OR EP1682548 OR US2008057074 OR US2007232527 OR EP1673092 OR WO07117482 OR US2010267801 OR US2007293488 OR WO09123768 OR US2007141096 OR US2005131042 OR US2006058284 OR EP1621540 OR WO05021003 OR US2010144825 OR US2005080260 OR WO05003351 OR WO06108879 OR US7148237 OR WO10059883 OR WO06066414 OR WO06130426 OR EP1557468 OR WO10117939 OR WO07149031 OR WO08016522 OR WO08075207 OR US7189718 OR US2009028818 OR EP1809630 OR WO09061856 OR US2006205765 OR WO10033226 OR WO05039587 OR EP1569647 OR US2006026704 OR US2007043001 OR US2008153783 OR EP1995246 OR WO09100532 OR WO06104646 OR US2007155713 OR EP1790637 OR WO08042240 OR US2010291032 OR WO07019100 OR WO05014634 OR WO08101905 OR US2009324543 OR EP1515724 OR US2005222155 OR US2009318421 OR US2005239880 OR US2010179122 OR US2006009651 OR US2008214527 OR EP1886994 OR US2005250707 OR US2005215554 OR US2008176848 OR EP1762567 OR US2010240676 OR EP1220842 OR US2007225347 OR US2007179157 OR WO05007656 OR WO05077050 OR US2010249132 OR WO05035548 OR WO06123182 OR WO07115670 OR WO08006883 OR US2009105186 OR WO10132852 OR EP1326865 OR EP1165070 OR US2007191406 OR US2008146560 OR US2006229336 OR WO05003150 OR US2010022508 OR US2005282839 OR US2006205671 OR EP2266971 OR WO10149257 OR US2006052595 OR US2007207949 OR US2009169567 OR WO09037001 OR US2007287664 OR US2006105997 OR EP1569931 OR US7348345 OR US2005137199 OR WO06097474 OR US2007117859 OR</p>	137

	US2007254046 OR US2009215799 OR US2005026902 OR US2008214582 OR WO09058924 OR WO06040056 OR US2007185007 OR WO05011709 OR WO05070901 OR US7183273 OR US2007191335 OR EP1569934 OR US2010234355 OR EP1541558 OR US2010222341 OR US2009221571 OR US2008064714 OR US2007286856 OR US2008020981 OR US2010048500 OR US2008207596 OR US2008194523 OR WO10091413 OR US2007099910 OR WO07002481 OR US6890942 OR US2005075326 OR US2006047116 OR US2006128692 OR EP2045242 OR US2006128669 OR WO05087728 OR US2007032477 OR WO06129134 OR US2007021354 OR WO10117936 OR WO08127291 OR US2007124152 OR WO09036299 OR US2006241301 OR EP1799679 OR WO07027999 OR US2008207682 OR WO07019098)	
101	100 not 29	76
102	tac=((antiviral* or protease inhibitor* or ant*retroviral*) (peptid*) and (thiazol*))	1269
103	cl=((antiviral* or protease inhibitor* or ant*retroviral*) (peptid*) and (thiazol*))	812
104	PN=(US2011015149 OR US2011015216 OR US7871991 OR US2011008429 OR US2011009355 OR US2011009411 OR US2011008430 OR US2011008288 OR US2011003764 OR US2011003735 OR US2010330086 OR US2010331331 OR EP1560827 OR EP1732575 OR WO10150100 OR WO10151495 OR US7860545 OR WO10148006 OR US2010320099 OR WO10143207 OR WO10144869 OR US2010316607 OR US2010317855 OR CU23604 OR US2010305172 OR US2010305173 OR US2010305171 OR US2010297271 OR US2010298209 OR WO10132163 OR WO10132494 OR WO10132663 OR US2010291034 OR US2010290983 OR EP1624899 OR US2010286212 OR US2010285115 OR US7829665 OR WO10127272 OR WO10127099 OR US2010280055 OR WO10122087 OR WO10121351 OR US2010272681 OR US2010273733 OR US2010272682 OR US7820681 OR US2010267635 OR US2010266543 OR WO10115981 OR WO10116248 OR US2010260922 OR US2010260709 OR US2010260715 OR US2010261731 OR US7812034 OR US2010255032 OR US2010256041 OR CN101854919 OR WO10111196 OR WO10111238 OR US2010249181 OR US2010247635 OR WO04076687 OR US6787573 OR US2004167123 OR US2004167139 OR WO04069166 OR WO04065563 OR US2004152625 OR WO04062600 OR US2004146551 OR WO04060370 OR EP1438962 OR WO04058253 OR US2004138153 OR WO04056770 OR WO04056181 OR US2004131629 OR US2004131604 OR AU2004202466 OR WO04054974 OR WO04055016 OR WO04055012 OR US2004127521 OR US2004127689 OR US2004122000 OR US2004122064 OR US2004116411 OR US2004110733 OR US2004106106 OR WO04041247 OR US2004092583 OR US2004092745 OR US2004092539 OR US2004082066 OR US2004081957 OR CN1491665 OR AU2004201149 OR US2004077859 OR US2004077612 OR US2004077601 OR US2004073259 OR US2004071757 OR US2004073378 OR US6720001 OR US2004062802 OR US2004063734 OR EP1402924 OR WO04025267 OR WO04024683 OR AU2004200629 OR EP1395249 OR AU770801 OR US2004039016 OR US2004033489 OR EP1163256 OR WO04010937 OR US2004023955 OR US2004022844 OR US2004024031 OR US2004022873 OR AU769538 OR US2004019027 OR US2004019047 OR WO10107831 OR US2010239690 OR US2010240698 OR WO10100381 OR US2010226885 OR US2010226943 OR US2010226990 OR US2010226882 OR US2010226883 OR US2010227774 OR WO10099458 OR WO10099527 OR US2010221214 OR US2010221215 OR US2010221216 OR US2010221217 OR US2010221264 OR EP2223929 OR US7785879 OR WO10096462 OR US2010216746 OR IN2536DELNP2009 OR JP2010527996 T OR US2010209391 OR US7776863 OR WO10089763 OR WO10089767 OR WO10091413 OR CN101801348 OR CN101801414 OR WO10086844 OR EP2144599 OR CN101796040 OR CN101795674 OR US2010189687 OR CN101790313 OR US2010183716 OR US2010183715 OR US2010183707 OR EP1732604 OR CN101784549 OR CN101784532 OR US2010178339 OR US2010178340 OR US2010179169 OR	856

US7754718 OR WO10077317 OR US2010173921 OR US2010173282 OR
US2010172993 OR WO10075065 OR US2010167268 OR US7745432 OR
US7745444 OR WO10070611 OR US2010160262 OR US7741345 OR WO10068899
OR US2010152147 OR US2010150829 OR US2010152214 OR WO10065118 OR
US2004014655 OR US2004014030 OR CA2491466 OR WO04004660 OR
WO04004658 OR WO04004711 OR US2004009890 OR US2004010008 OR
WO04002410 OR US2004002498 OR US2003236255 OR WO03101481 OR
EP1058687 OR WO03099851 OR US2003219472 OR US2003220327 OR
AU2003254711 OR US2003211180 OR US2003211545 OR US6645528 OR
US2003207843 OR EP1359147 OR US2003202961 OR US2003199808 OR
US2003195350 OR US6627651 OR US2003181436 OR US2003180279 OR
US2003175690 OR WO03075010 OR US2003171406 OR US2003162800 OR
US6610542 OR US2003157138 OR DE69624136 OR US2003152913 OR
US2003152917 OR US2003147952 OR US6602885 OR US2003144217 OR
US2003144220 OR US2003138483 OR US2003138399 OR US2003138423 OR
EP1053012 OR US2003124518 OR US2003124513 OR WO03051361 OR
US2003119881 OR US2003114443 OR US6579898 OR US2003109468 OR
US2003108857 OR US6576231 OR DE10131036 OR WO03046559 OR EP1315487
OR WO03043602 OR US2003100088 OR US2003100755 OR WO03041694 OR
US2003095988 OR US2003092722 OR WO10065079 OR US2010144647 OR
US2010144804 OR US2010137246 OR US2010135983 OR US2010135984 OR
US2010136097 OR US2010136129 OR US2010136094 OR US2010136096 OR
US2010137247 OR US2010136095 OR EP2003120 OR EP2190413 OR
WO10059883 OR US2010129357 OR US2010129321 OR WO09040818 OR
WO10057048 OR US2010124543 OR CN101711237 OR US7718633 OR
WO10054042 OR US2010119479 OR US2010120855 OR US2010120786 OR
US7713573 OR US2010111930 OR US2010113589 OR CN101702908 OR
WO10047819 OR WO10045266 OR US2010098678 OR US2010099885 OR
WO10041241 OR US2010092427 OR US7696226 OR WO10038237 OR
WO10037402 OR EP2172193 OR WO10033614 OR US2010075914 OR
CN101679325 OR CN101679277 OR CN101679021 OR IN4044KOLNP2009 OR
US2010068786 OR US2010069383 OR US2010062970 OR EP2160394 OR
US2010056622 OR EP1937639 OR WO10020799 OR US2010048559 OR
US2010048500 OR US7666419 OR US2010040576 OR US2010041014 OR
US2010041133 OR US7662987 OR WO10017432 OR US2010034840 OR
US2010034827 OR US6562848 OR US2003087912 OR US6559137 OR
US2003082594 OR US2003083369 OR US2003083485 OR US2003073069 OR
US2003069252 OR DE10145361 OR EP1295874 OR EP1284140 OR CA2429345
OR WO03020200 OR US2003050620 OR US2003045534 OR WO03013535 OR
US2003032619 OR US2003027867 OR US2003018015 OR US2003018039 OR
US6509371 OR EP1275373 OR US6506555 OR US2003007983 OR US2003008891
OR US2003004185 OR WO02102436 OR US2002198231 OR US2002198160 OR
US2002192273 OR US2002193828 OR WO02099387 OR WO02097114 OR
US6489320 OR US2002177603 OR US6486183 OR WO02085365 OR
US2002151542 OR WO02079157 OR US2002147197 OR WO02077186 OR
US2002142050 OR WO02074777 OR WO02072109 OR US2002132347 OR
EP1240903 OR US6451339 OR US2002128301 OR US2002119444 OR US6440946
OR US2002115665 OR US2002114848 OR US6436989 OR WO02062123 OR
US2002107261 OR WO02056902 OR US6423718 OR US6419934 OR
US2002090445 OR US6415797 OR US7659405 OR US7659275 OR WO10012466
OR US2010029566 OR US2010029755 OR US2010021540 OR US2010022578 OR
US2010021505 OR WO10009335 OR US2010015090 OR US2010015727 OR
US7649085 OR CN101627044 OR US2010003214 OR US2009324593 OR
US2009324543 OR EP1207394 OR CN101613386 OR US2009317418 OR
EP2135601 OR WO09153654 OR US7635722 OR AU2003231765 OR
US2009306130 OR US2009306224 OR US2009306112 OR EP1701942 OR
US7629337 OR WO09145956 OR US2009297476 OR US7625949 OR WO09142842
OR US2009291952 OR US7622497 OR CN101583379 OR US2009281141 OR
US2009281140 OR US2009281132 OR WO09134616 OR WO09134987 OR

WO09134401 OR WO09134120 OR US2009274765 OR US2009274650 OR EP2112925 OR CN101569617 OR US7611704 OR DE102008019916 OR US2009270352 OR US2009269305 OR US2009270336 OR WO09128947 OR WO09129470 OR IN496MUM2008 OR WO09126293 OR US2009258011 OR US2009257979 OR WO09121997 OR WO09123768 OR WO09118356 OR US2009247512 OR US2009247544 OR WO09115652 OR CL200102143 OR US2002082249 OR US6407252 OR US2002071863 OR EP1044000 OR US2002068761 OR US2002068749 OR US2002064838 OR US2002061836 OR US2002061896 OR US6391919 OR US6383471 OR WO0234284 OR WO0233402 OR WO0233638 OR US2002048748 OR US2002042394 OR US2002040138 OR WO0222076 OR US2002031558 OR EP1186604 OR DE10040592 OR US2002028791 OR US2002022742 OR US2002022659 OR US2002022054 OR US2002022034 OR EP1180513 OR CN1336934 OR US6347633 OR WO0210124 OR US2002016293 OR WO0206190 OR WO0206292 OR WO0203879 OR CN1330922 OR US2002004503 OR WO0200168 OR EP1166782 OR CA2312644 OR WO0197749 OR US2001049372 OR LU90839 OR US2001041706 OR WO0182919 OR WO0180896 OR US2001036472 OR EP1133485 OR KR1020010086449 OR US6284767 OR EP1126847 OR CA2337616 OR EP1125936 OR US6277879 OR WO0156547 OR WO0154733 OR WO0154729 OR US2001011088 OR US6268393 OR US2001009922 OR US6265406 OR WO0151014 OR WO0147511 OR WO09117594 OR US2009239831 OR US7592368 OR US2009233964 OR US2009232886 OR US7589233 OR WO09111638 OR WO09111040 OR IN1730CHE2007 OR US2009227637 OR US2009226431 OR WO09108865 OR CN101522174 OR WO09105430 OR WO09105776 OR WO09105774 OR WO09105781 OR US2009215712 OR CN101516369 OR WO09102487 OR WO09100532 OR US2009209583 OR US2009208576 OR EP1907444 OR CA2224008 OR WO09098475 OR WO09097670 OR US7572456 OR US2009197888 OR JP4307252 B2 OR US7569678 OR WO09094438 OR WO09094443 OR WO09094205 OR WO09094191 OR US2009192205 OR CN101495457 OR EP2080511 OR WO09089295 OR WO09089263 OR WO09088719 OR WO09083042 OR WO09084036 OR WO09082819 OR WO09082818 OR JP2009525265 T OR US2009175820 OR US2009176983 OR CA2710605 OR WO09082448 OR US2009170856 OR US2009170880 OR US2009170806 OR EP2075011 OR US7553844 OR WO09079412 OR EP1180020 OR WO09076173 OR WO09075960 OR WO09076195 OR NZ335639 OR WO0141742 OR US6242461 OR WO0138332 OR US6235771 OR WO0134118 OR US6232333 OR EP1097148 OR CA2387919 OR WO0128532 OR US6221400 OR CA2289365 OR US6210712 OR US6194391 OR WO0110454 OR WO0110387 OR US6172110 OR US6172061 OR US6172110 OR WO0078996 OR WO0072827 OR WO0073284 OR US6147095 OR US6143742 OR CA2364690 OR WO0059486 OR US6127375 OR WO0056303 OR WO0052034 OR WO0051641 OR CL199902515 OR CA2281133 OR WO0047561 OR US6103462 OR WO0045844 OR US6096780 OR WO0042060 OR WO0040269 OR WO0038679 OR WO0038650 OR US6083958 OR EP1013276 OR WO0035472 OR WO0035419 OR WO0033654 OR US6068851 OR US6068858 OR WO0027196 OR WO0021514 OR CL199901611 OR ECSP993206 OR US6040434 OR US6037157 OR WO0009150 OR WO0006143 OR WO0003998 OR CA2330110 OR WO0000478 OR US2009155209 OR US7547678 OR WO09073686 OR US2009149491 OR US2009148407 OR US2009149947 OR CN101454086 OR US2009143427 OR US2009142300 OR US2009143761 OR US2009137495 OR CN100490811 OR CN101440091 OR WO09064975 OR US2009131363 OR US2009131414 OR WO09061856 OR US2009123515 OR US2009123425 OR EP2058006 OR WO09059243 OR WO09058919 OR WO09058921 OR WO09058923 OR WO09058924 OR CA2703591 OR WO09053828 OR WO09055006 OR US2009110720 OR WO09051840 OR WO09051782 OR US2009105279 OR US2009105147 OR US2009105187 OR US2009105791 OR US2009105302 OR EP1733725 OR WO09047264 OR US2009098200 OR US2009099154 OR US7517992 OR WO09045975 OR US2009093482 OR US2009093454 OR US2009093467 OR WO09040818 OR US2009087483 OR US2009087841 OR US7511124 OR WO09038663 OR WO09035662 OR WO09036341 OR

US2009075939 OR US2009074721 OR US2009076045 OR US2009068719 OR
WO09027644 OR US2009060871 OR US2009062227 OR US2009062311 OR
CN101378729 OR US2009054503 OR US2009053305 OR WO0000475 OR
WO0000479 OR WO9966936 OR WO9964001 OR US5994299 OR WO9959585 OR
US5985867 OR EP0955054 OR WO9955843 OR WO9955370 OR WO9948504 OR
WO9948526 OR US5945413 OR WO9939732 OR JP11508884 T OR US5932570 OR
FR2773994 OR ITMI991661 OR WO9933792 OR WO9933795 OR WO9933793 OR
WO9925352 OR WO9908676 OR US5874430 OR WO9908112 OR WO9857648 OR
US5849793 OR US5843990 OR WO9852571 OR EP0878194 OR WO9848021 OR
WO9847492 OR EP0871465 OR WO9843969 OR WO9833067 OR WO9832442 OR
WO9820009 OR US5750493 OR WO9817282 OR US5723490 OR WO9804290 OR
EP0810873 OR US5691372 OR WO9742962 OR CA2244735 OR EP0719142 OR
WO9524385 OR CH156745 OR AU2001245508 OR AU200113690 OR
AU2010257200 OR AU200039414 OR CA002442227 OR CA002300876 OR
CA002633489 OR CA02633489 OR BR410360 OR BR415023 OR BR415686 OR
BR509140 OR US2009053203 OR US2009053294 OR US2009053172 OR
EP2026771 OR US2009047246 OR US2009047238 OR WO09020457 OR
US2009035324 OR US2009036357 OR HR20080612 OR WO09014638 OR
JP2009502889 T OR EP1340075 OR WO09008989 OR US2009016990 OR
US2009018162 OR DE102007030695 OR WO09006199 OR WO09005674 OR
WO09005693 OR WO09006203 OR US2009011007 OR US2009011013 OR
US2009011052 OR US2009005387 OR EP2007381 OR CN101336107 OR
US7470506 OR US2008318876 OR EP1373206 OR WO08157273 OR WO08157330
OR US7468274 OR WO08154271 OR WO08153610 OR US2008312300 OR
US2008311162 OR US2008306019 OR WO08145733 OR WO08147468 OR
WO08144458 OR US2008293664 OR US2008292584 OR WO08140460 OR
WO08140459 OR WO08141227 OR WO08140461 OR US2008287488 OR
US2008287429 OR US2008286343 OR US2008286344 OR US2008286355 OR
EP1284741 OR CN101309675 OR CA2686138 OR WO08137779 OR US2008280849
OR WO08133982 OR WO08131505 OR US2008269162 OR US2008269161 OR
US2008267906 OR US2008267915 OR BR515293 OR BR415470 OR BRPI99149400
OR ES2186787 OR NL1012825 OR WO08127291 OR US2008261978 OR
US2008260837 OR US2008262058 OR US2008255073 OR US2008249151 OR
US2008248126 OR EP1976517 OR CN101282978 OR CA2681718 OR WO08118991
OR WO08118849 OR US2008241289 OR CN101277684 OR WO08113177 OR
WO08115525 OR WO08113364 OR WO08116165 OR US2008234231 OR
CN101273027 OR CN101273042 OR WO08112156 OR WO08112289 OR
US2008227959 OR US2008228051 OR WO08109154 OR WO08109462 OR
WO08109483 OR US2008220079 OR US2008220441 OR CN101263156 OR
WO08106139 OR US2008214503 OR US2008214527 OR US2008214575 OR
EP1964569 OR US7419967 OR CA2678907 OR WO08101665 OR WO08103949 OR
WO08103899 OR US2008207620 OR US2008207634 OR WO08100867 OR
US2008200503 OR US2008200533 OR CN101245058 OR WO08097924 OR
US2008194523 OR US2008194554 OR US2008184618 OR US2008187516 OR
US2008181948 OR US2008181868 OR CN101233137 OR CN101233147 OR
EP1569933 OR CN101228169 OR IN1269MUM2006 OR US2008167353 OR
US2008167513 OR US2008161287 OR US2008161324 OR HU800266 OR
HU800267 OR US2008154210 OR WO08073138 OR US2008146595 OR
US2008138315 OR US2008139495 OR US7384909 OR WO08063493 OR
WO08062385 OR US2008124407 OR US7378441 OR WO08057402 OR
WO08055995 OR US2008113946 OR US2008113984 OR US2008112978 OR
US2008112943 OR US2008113046 OR EP1919899 OR DE102006051516 OR
WO08052737 OR US2008108617 OR US2008107749 OR EP1917958 OR
WO08051039 OR US2008103125 OR US7364752 OR US2008096848 OR
US7357930 OR US2008085918 OR US7354906 OR US2008076669 OR
WO08034039 OR WO08033389 OR US2008070920 OR US2008069850 OR
US2008066741 OR WO08027932 OR EP1894559 OR WO08022242 OR
WO08021456 OR US2008045495 OR US2008045511 OR US2008045537 OR
US2008045530 OR US2008045514 OR EP1889839 OR US2008039428 OR

US2008039393 OR EP1886994 OR US2008026040 OR US2008027144 OR
US2008026062 OR AU2002329238 OR CA2658395 OR WO08011117 OR
WO08010953 OR WO08011116 OR WO08010921 OR US2008019942 OR
IN9874DELNP2007 OR US2008014228 OR WO08005276 OR EP0988042 OR
US2008004242 OR EP1171137 OR KR1020070120619 OR WO07143847 OR
AU2007234580 OR WO07143433 OR US2007286842 OR US2007287664 OR
AU2007231810 OR AU2007231808 OR US2007274951 OR BRPI0511144 OR
IN1638MUMNP2007 OR US2007270383 OR CN100349913 OR WO07128349 OR
WO07129274 OR US2007264334 OR US2007265281 OR US2007264265 OR
WO07127683 OR US2007259014 OR WO07124383 OR WO07124224 OR
WO07124104 OR US2007253957 OR EP1242426 OR CN101065110 OR US7288265
OR WO07121415 OR WO07121416 OR WO07120595 OR WO07121418 OR
US2007249692 OR WO07117482 OR WO07115381 OR US2007244168 OR
US2007244114 OR WO07115181 OR CN101052635 OR US2007232532 OR
US2007232530 OR US2007232531 OR WO07106450 OR US2007218486 OR
US2007219239 OR US2007219243 OR CN101039701 OR US2007213305 OR
US2007207122 OR US2007208009 OR US2007208044 OR US2007202051 OR
US2007203149 OR US2007203520 OR WO07094825 OR US2007196396 OR
US2007197646 OR US2007196323 OR US2007196452 OR CN101022834 OR
US2007191406 OR US2007190558 OR US2007190067 OR US2007190130 OR
US2007189977 OR US2007191335 OR EP1597235 OR WO07089030 OR
US2007181133 OR MX2007003431 OR WO07087548 OR WO07087549 OR
US2007179167 OR WO07083316 OR AU2007202956 OR US2007167459 OR
US2007167380 OR US2007167497 OR EP1808177 OR US7244716 OR
US2007161611 OR WO07076372 OR WO07073583 OR WO07072503 OR
US2007148684 OR US2007148124 OR EP1800681 OR WO07068383 OR
WO07070694 OR WO07070695 OR WO07070643 OR US2007142365 OR
US2007141643 OR WO07065256 OR WO07064691 OR WO07065016 OR
WO07062528 OR US2007128278 OR WO07060682 OR US2007124152 OR
IE20050699 OR US2007116729 OR WO07054085 OR US2007105781 OR
WO07050375 OR US2007099276 OR US2007099877 OR US2007099941 OR
US2007098802 OR WO07047371 OR WO07042037 OR US2007088053 OR
US2007088015 OR US2007087048 OR EP1658052 OR KR100708581 OR
US7205413 OR US2007082883 OR US2007078128 OR US2007078187 OR
WO07035957 OR WO07033208 OR US2007059360 OR EP1762567 OR
WO07027999 OR US2007054842 OR US2007054922 OR CN1926108 OR
WO07022255 OR US2007043076 OR WO07019098 OR WO07019130 OR
WO07019101 OR WO07014925 OR US2007032436 OR US2007031408 OR
US2007031822 OR US2007032477 OR US2007026056 OR US2007027172 OR
CN1906208 OR CN1905859 OR WO07011707 OR US2007021454 OR CN1899289
OR WO07008499 OR WO07008539 OR WO07008496 OR WO07008780 OR
US2007015804 OR US2007010486 OR US2007009593 OR US2007009533 OR
US2007010489 OR WO07002238 OR WO07000234 OR WO07002172 OR
WO07002173 OR US7157561 OR US7157433 OR DE102005053679 OR
WO06136175 OR US2006287244 OR US2006287316 OR WO06133194 OR
US2006280430 OR WO06130426 OR WO06130477 OR WO06129134 OR
US7141593 OR US2006264511 OR US2006264475 OR WO06120495 OR
WO06119353 OR US2006252795 OR US2006241150 OR CN1852920 OR
WO06108666 OR WO06108879 OR US2006234982 OR US2006235023 OR
EP1712220 OR US2006229336 OR US7119124 OR US2006223856 OR
US2006222627 OR US2006223874 OR US2006223821 OR WO06101920 OR
DE102005012681 OR WO06097323 OR WO06096444 OR US2006199772 OR
WO06090264 OR WO06090270 OR WO06091798 OR US2006193890 OR
WO06052373 OR AU2002301207 OR US2006172945 OR WO06078876 OR
US2006160045 OR US2006154857 OR DE60022047 OR WO06066958 OR
WO06066414 OR US2006141033 OR US2006142241 OR CN1795188 OR
WO06065377 OR US2006134646 OR CN1791437 OR WO06060918 OR
US2006122166 OR US2006121080 OR BRPI0108433 OR CA2588168 OR
WO06057637 OR WO06057945 OR WO06053255 OR US2006099246 OR

	<p>US2006099170 OR EP1219605 OR CN1768733 OR EP1194404 OR US2006088545 OR WO06041538 OR US2006084628 OR CA2581489 OR WO06037418 OR WO06036816 OR WO06035418 OR CN1754559 OR US2006068027 OR US2006067940 OR US2006068389 OR US7018650 OR WO06031825 OR WO06030297 OR US2006058284 OR US2006057149 OR US2006058286 OR US7012129 OR WO06026703 OR US2006052595 OR US2006052408 OR US7008946 OR WO06023400 OR WO06021456 OR US2006046967 OR US2006047116 OR WO06020415 OR EP1441735 OR WO06017341 OR CN1735612 OR DE60017444 OR US2006025726 OR US2006024685 OR US2006025462 OR US2006024365 OR US2006025715 OR US2006025441 OR US2006024368 OR CN1727337 OR US2006018934 OR US2006014767 OR US2006003317 OR US2006003942 OR WO05124563 OR US2005287597 OR EP1608366 OR US2005276836 OR US2005276842 OR RU2265439 OR WO05115469 OR WO05116081 OR WO05113059 OR WO05111112 OR WO05110411 OR US2005261364 OR US2005250764 OR US6962900 OR WO05102391 OR US2005244339 OR US2005244816 OR US2005244818 OR US2005244819 OR US2005239880 OR WO05097818 OR CA2503754 OR US2005222043 OR US2005214749 OR US2005215545 OR US2005215543 OR US2005215544 OR US2005215554 OR US2005209197 OR US2005209196 OR EP1002065 OR US6946469 OR US2005202094 OR US2005203150 OR US2005203152 OR WO05082331 OR DE60008353 OR EP1569659 OR US2005191324 OR WO05077969 OR WO05077050 OR WO05077925 OR US2005187267 OR US6932983 OR US2005182105 OR US2005181049 OR WO05072706 OR US2005176703 OR US2005176658 OR US2005171038 OR US2005171037 OR US2005163857 OR US2005159469 OR WO05063213 OR WO05062952 OR WO05061487 OR WO05060663 OR US2005148523 OR US2005148561 OR US2005148623 OR WO05058248 OR US2005137213 OR US2005137140 OR US2005137139 OR US2005131017 OR US2005131216 OR US2005131042 OR WO05051419 OR US2005123514 OR US2005119189 OR US2005119338 OR WO05046575 OR US6896900 OR US2005107304 OR CN1617731 OR US6894171 OR WO05043118 OR WO05042045 OR WO05042570 OR WO05037196 OR US2005089840 OR US2005085464 OR US2005084529 OR US2005079200 OR US6878728 OR US2005075326 OR US2005075331 OR US2005074414 OR US2005069566 OR US2005070489 OR US2005065319 OR WO05018530 OR US2005048002 OR US2005048112 OR US2005048116 OR WO05016386 OR DE10333098 OR DE10333099 OR WO05011709 OR WO05012276 OR US2005031713 OR US2005033132 OR US2005032042 OR KR1020050014802 OR US2005026902 OR US6849605 OR WO05007070 OR US2005020517 OR US2005020580 OR US2005020548 OR US2005020495 OR US2005019409 OR US2005014759 OR US2005013863 OR US2005013854 OR US2005015039 OR CN1565442 OR US2005009766 OR US2005009848 OR US2005009768 OR US2005009810 OR US2005009767 OR US2005009756 OR US2004265320 OR WO04112747 OR WO04112724 OR WO04110401 OR US2004259876 OR CN1554647 OR JP2004346077 A OR US2004248789 OR US2004242509 OR WO04101512 OR US2004235781 OR US2004235823 OR US2004235779 OR US2004229908 OR US2004228839 OR US2004224916 OR US2004224917 OR US2004224960 OR DE69913499 OR WO04092161 OR WO04092162 OR CA2521048 OR WO04089182 OR CA2425495 OR WO04084876 OR US2004197770 OR US2004198736 OR US6800280 OR US6800668 OR US2004192624 OR US2004192666 OR US2004192704 OR US6797283 OR US2004186066 OR DE202004009061 OR DE202004009060)</p>	
105	104 not 29	19
106	PN=(US20070116729)	1
107	pn=(US20030207813 or WO9533464)	1
108	UC=("435/5" OR "514/45" OR "514/274" OR "435/6" OR "514/230.5" OR "514/43" OR "514/220" OR "514/269" OR "514/253.09" OR "514/49" OR "514/50" OR "514/365" OR	62786

	"514/81" OR "514/275" OR "514/307" OR "514/2" OR "514/357")	
109	UC=("435/5" OR "514/220" OR "435/6" OR "514/43" OR "514/44" OR "514/2")	56429
110	pn=(EP1418174)	1
111	73 and tac=((HIV OR AIDS or retroviral or anti*retroviral* or immunodefic*) and peptid*)	34
112	111 not 29	32
113	(108 or 109) and tac=((HIV OR AIDS or retroviral or anti*retroviral* or immunodefic*) and peptid*)	1997
114	113 and (thiazol*)	296
115	114 not 29	278
116	PN=(EP1733725 OR US6506555 OR US5484801 OR EP2269591 OR US6703403 OR US6232333 OR WO05007070 OR US7632853 OR WO9746222 OR WO9857648 OR US7018650 OR US2005031713 OR DE10131036 OR US6967023 OR US2009306224 OR DE10145361 OR US2007059360 OR US2005020495 OR US2004146551 OR EP1240903 OR US2006222627 OR US2006024368 OR WO220057 OR US2007167380 OR US2010173921 OR WO05011567 OR US2007264334 OR US2007249692)	28
117	PN=(EP1733725 OR US6506555 OR US5484801 OR EP2269591 OR US6703403 OR US6232333 OR WO05007070 OR US7632853 OR WO9746222 OR WO9857648 OR US7018650 OR US2005031713 OR DE10131036 OR US6967023 OR US2009306224 OR DE10145361 OR US2007059360 OR US2005020495 OR US2004146551 OR EP1240903 OR US2006222627 OR US2006024368 OR WO220057 OR US2007167380 OR US2010173921 OR WO05011567 OR US2007264334 OR US2007249692)	28
118	29 and tac=((heat or thermal*) w4 stabili*)	1
119	pn=(WO02096395)	1
120	PN=(us5484801)	1
121	ctb=120	13
122	121 and 1	1
123	ctf=120	39
124	117 and 123	6
125	PN=(EP0346847 OR EP0441307 OR US5296604 OR WO9520384)	4
126	125 and 2	0
127	ctf=2	337
128	127 and 125	1
129	RF=(122302) and tac=(stab* and (solution* or liquid* or aqueous or solvent*))	71
130	129 and 127	1
131	PN=(EP1733725 OR US6506555 OR US5484801 OR EP2269591 OR US7141593 OR US6703403 OR US6232333 OR WO9822106 OR WO05007070 OR US7141593)	202

	<p>OR US7632853 OR WO9746222 OR US7364752 OR EP1002065 OR WO9857648 OR US2010247635 OR US2010267635 OR US7018650 OR US2008286344 OR US7012129 OR WO09153654 OR WO07106450 OR US2007190130 OR WO03043602 OR US6383471 OR US2005031713 OR DE10131036 OR WO06030297 OR US6440946 OR US2009105791 OR US6967023 OR WO10037402 OR ITMI991661 OR US2003138483 OR WO10077061 OR US2009306224 OR US2010062970 OR US2007264265 OR WO07115381 OR US6682759 OR US2004138153 OR WO09115652 OR US2010227774 OR WO08113364 OR US7553844 OR US2007190067 OR US2011008429 OR DE10145361 OR US6797283 OR WO08059046 OR IN01730CH2007 OR US2005287597 OR US7501455 OR US2005244816 OR US2010183716 OR US2008311162 OR WO07083316 OR US2007059360 OR US2009317418 OR WO10089767 OR US2009281132 OR US2010178339 OR US2010021540 OR US2004224960 OR US6720001 OR US2008026040 OR US2008200533 OR US2008026062 OR US2008181948 OR US2009011007 OR US2004151774 OR EP1583542 OR US2009123425 OR US2005181049 OR EP1125936 OR WO07060682 OR US7815936 OR US7713573 OR US2009232886 OR US2002071863 OR US2008248126 OR US2010135984 OR US2008184618 OR US7629337 OR IN00496MU2008 OR US2005020495 OR US2004146551 OR US2009087451 OR US2003050620 OR WO04091578 OR WO10075065 OR WO10038237 OR US2005129777 OR US2007124152 OR US2006024365 OR US2006018934 OR WO0203879 OR US2010172993 OR US2005084529 OR US2002198160 OR WO08133982 OR EP1240903 OR US2006222627 OR US2006099170 OR WO07124104 OR WO02087583 OR US7635722 OR WO09073843 OR US2007087048 OR US2006287316 OR US6929803 OR WO08157330 OR WO0051641 OR US2009274765 OR US2006024368 OR US7354906 OR US2007116729 OR WO9847492 OR EP1800681 OR US2008287429 OR WO06057637 OR US2010226990 OR US2009208576 OR US2009076045 OR US2004197321 OR EP0988042 OR WO06017341 OR WO9626734 OR US2005276836 OR WO0220057 OR US2007167380 OR US2007202051 OR WO10089763 OR US7758886 OR US2008154210 OR WO08073558 OR WO10107831 OR WO09121997 OR US2010152147 OR US2010183715 OR WO08140459 OR WO08140460 OR WO08140461 OR US2010173921 OR US2002068749 OR WO06035418 OR US6932983 OR US2006099246 OR US2007196396 OR WO07002238 OR US2007196323 OR US2010178340 OR US2009098200 OR WO05082331 OR WO08005276 OR US2010143472 OR EP1227797 OR WO09111040 OR US2008220079 OR WO03005826 OR US2008066741 OR US2010226943 OR WO10059883 OR WO05018530 OR WO05011567 OR US2008014228 OR US7700076 OR US2005069566 OR WO10111238 OR US2010034840 OR US2010160262 OR US2007292355 OR EP2172193 OR US2004019027 OR WO0056303 OR WO09027644 OR WO08075207 OR WO09123768 OR US2005202094 OR US2002192273 OR US2007259014 OR WO04112747 OR US2010239690 OR WO02056861 OR US6210712 OR WO06108556 OR US6232333 OR WO10132664 OR WO0166123 OR US2004073259 OR WO09084036 OR WO10033614 OR US2010136129 OR US2009011013 OR US7357930 OR WO09098469 OR US2004062802 OR US2009099154 OR US2010255032 OR US2008286343 OR WO10068899 OR US2005013863 OR US2007264334 OR US2007249692)</p>	
132	123 and 131	9
133	<p>PN=(EP0490667 OR EP0532466 OR EP0541168 OR EP0560268 OR EP0580402 OR US4997851 OR US5196438 OR US5413999 OR US5484801 OR US5484926 OR US5541206 OR US5559158 OR US5725878 OR US5914332 OR US5948436 OR WO9208701 OR WO9307128 OR WO9323368 OR WO9405639 OR WO9506061 OR WO9509614 OR WO9509843 OR WO9520384 OR WO9530670 OR WO9603113 OR WO9701349 OR WO9720554 OR WO9721685 OR US5643878)</p>	23
134	<p>PN=(EP2103623 OR EP2177523 OR US6864369 OR US7141593 OR US7205413 OR US7432294 OR US7632853 OR US7781474 OR WO02096395 OR WO05007070)</p>	10

	OR WO08137779 OR US7014866)	
135	RF=(122302) and 134	9
136	135 not 132	8
137	PN=(WO08010921 OR WO08103949 OR WO09008989 OR AU2006235895 OR EP1248600 OR EP1663183 OR EP1917958 OR US7364752 OR US7432294 OR WO0152821 OR WO02096395)	7
138	RF=(122302) and 137 not 132	3
139	PN=(US7364752 OR BG65150 OR CZ301308 OR EP0989851 OR EP0999838 OR EP1248600 OR EP1333810 OR EP1418174 OR EP1660522 OR EP1712231 OR EP1733725 OR EP1917958 OR EP2017269 OR US6121313 OR US6147095 OR US6231887 OR US6448245 OR US6531139 OR US6894171 OR US6911214 OR US6956048 OR US7141593 OR US7148359 OR US7183416 OR US7432294 OR US7659405 OR WO0074677 OR WO0141742 OR WO0152821 OR WO0182919 OR WO02096395 OR WO08002121 OR WO9906024 OR WO9906043 OR WO9906044)	16
140	RF=(122302) and 139 not 132	7
141	PN=(US7750153 OR US7432294)	2
142	PN=(EP1565153 OR GB2423711 OR US7364752)	3
143	ctf=(us56147095)	0
144	ctf=(us6147095)	0
145	CTF=(ep141874)	0
146	pn=(ep141874)	1
147	pn=EP0942721	1
148	CTF=(ep1418174)	0
149	pn=(ep1418174)	1
150	PN=(CZ301308 OR WO08041176 OR US7205413 OR WO02096395 OR WO06129276)	5
151	pn=(us6911214)	1
152	PN=(US7579032 OR WO04047663 OR WO05099473 OR WO06130132 OR WO07041035)	5
153	pn=(us7432294)	1
154	PN=(US7750153 OR US7432294)	2
155	pn=us7364752	1
156	pn=us7364752	1
157	pn=wo0500707	1
158	pn=wo05007070	1
159	pn=us7632853	1
160	PN=(WO09087474)	1

161	PN=(WO2007071055 OR US5747490 or wo9720820 or ep255710)	4
162	PN=(EP2269591 OR US7141593 OR US7141593 OR US7364752 OR EP1002065 OR US2008286344 OR US7012129 OR WO09153654 OR WO07106450 OR US2007190130 OR WO03043602 OR US6383471 OR WO06030297 OR US6440946 OR ITMI991661 OR US2003138483 OR US2009306224 OR US2010062970 OR US2007264265 OR WO07115381 OR US6682759 OR US2009306224 OR US2010062970 OR US2007264265 OR WO07115381 OR US6682759 OR US6797283 OR WO08059046 OR IN01730CH2007 OR US2005287597 OR US2008311162 OR WO07083316 OR WO10089767 OR US2009281132 OR US2010178339 OR US2010021540 OR US2004224960 OR US2008026040 OR US2008200533 OR US2008026062 OR EP1583542 OR US2009123425 OR US2005181049 OR EP1125936 OR WO07060682 OR US7815936 OR US7713573 OR US2009232886 OR US2002071863 OR US2008248126 OR US2008184618 OR US2005020495 OR WO10075065 OR WO10038237 OR US2005129777 OR US2007124152 OR US2006024365 OR US2010172993 OR US2002198160 OR EP1240903 OR US2006222627 OR US7635722 OR US2007087048 OR US2006287316 OR US6929803 OR WO08157330 OR WO0051641 OR US2009274765 OR US2006024368 OR US7354906 OR US2007116729 OR WO9847492 OR EP1800681 OR US2008287429 OR WO06057637 OR US2010226990 OR US2009208576 OR US2009076045 OR WO9626734 OR WO08073558 OR WO10107831 OR WO09121997 OR US2010152147 OR US2010183715 OR WO08140459 OR WO08140460 OR WO08140461 OR WO06035418 OR US6932983 OR US2006099246 OR US2007196396 OR WO07002238 OR US2010178340 OR US2009098200 OR WO05082331 OR US2010143472 OR EP1227797 OR US2008220079 OR US2008014228 OR US2005069566 OR WO09027644 OR US6210712 OR US6232333 OR WO09084036 OR WO10033614 OR US2010136129 OR US2004062802 OR US2009099154 OR US2010255032 OR US2008286343 OR US2005013863 OR US2007264334 OR US2007249692)	107
163	162 not 2	107
164	127 and 163	5
165	ctf=127	1785
166	163 and 165	12
167	166 not 164	7
168	PN=(FR2878747 OR US6004968 OR US6113920 OR US6506555 OR US6544961 OR WO06058920 OR WO9963998 OR EP0513917 OR WO9210496 OR WO9323021 OR WO9402155 OR WO9533464)	10
169	168 and 127	2
170	PN=(CZ300031 OR US6503898 OR US6538006 OR US6696488 OR US7026333 OR US7157489 OR WO05058248 OR AU759386 OR CZ297676 OR CZ297719 OR EA000578 OR EA001457 OR EA001517 OR EA1457 OR EA1517 OR EA578 OR EP0813519 OR EP0813542 OR EP0833826 OR EP0846110 OR EP0871465 OR EP0910386 OR EP0955054 OR EP1052250 OR EP1076062 OR EP1188766 OR EP1210941 OR EP1258491 OR EP1273298 OR EP1293207 OR EP2130534 OR US5705500 OR US5753660 OR US5776971 OR US5863950 OR US5972989 OR US5985870 OR US6037157 OR US6063795 OR US6113920 OR US6143788 OR US6150556 OR US6169085 OR US6172101 OR US6180634 OR US6214861 OR US6316496 OR US6380188 OR US6388132 OR US6407134 OR US6486136 OR US6544961 OR US6617310 OR US6667307 OR US6673822 OR US6683210 OR US6703403 OR US6861539 OR US7045518 OR US7141594 OR US7161033 OR US7339078 OR WO05061450 OR WO9626734 OR WO9628418 OR WO9628463 OR	47

	WO9628464 OR WO9628465 OR WO9633184 OR WO9701349 OR WO9749410 OR WO9749411 OR EP0580402 OR WO9317003 OR EP0337714 OR EP0342541 OR EP0346847 OR EP0393445 OR EP0402646 OR EP0541168 OR EP0617968 OR EP0691345 OR GB2209752 OR US4644055 OR US4652552 OR US4857511 OR US5122517 OR US5157041 OR US5413999 OR US5458889 OR US5476874 OR US5484926 OR US5504104 OR US5527799 OR US5585397 OR USH1649 OR WO9208688 OR WO9309096 OR WO9604913 OR WO9404493)	
171	169 and 170	0
172	168 and 167	0
173	pn=us7364752	1
174	ctb=173	136
175	ctf=173	0
176	174 and 1	0
177	174 and 2	2
178	pn=ep1800681	1
179	PN=(WO09002821 OR WO09002829 OR WO10070611)	3
180	pn=wo9626734	1
181	PN=(FR2878747 OR US6004968 OR US6113920 OR US6506555 OR US6544961 OR WO06058920 OR WO9963998)	5
182	PN=(WO06039488 OR DE10051716 OR EP1112741 OR WO02087583 OR WO03051361)	5
183	PN=(WO09108814 OR AU2009219240 OR CA2716578 OR KR2010122937 OR EP2252148 OR CN101959412)	1
184	PN=(WO11008546 OR US2011021484)	2
185	PN=(US7871598 OR EP2276491 OR US2009258069 OR US2011020454 OR US2011020412 OR US2011014133 OR US2009281156 OR US2009281156 OR US2009137540 OR US2009131386 OR US2009149433 OR WO09061273 OR US2009149432 OR US2009181100 OR US2011011959 OR US2006142241 OR US2009238828 OR WO05115464 OR US2008241251 OR US7110803 OR US7442388 OR US2007259037 OR US7871598 OR US6630169 OR US7871598 OR US2002002154 OR US7435745 OR US7160538)	22
186	PN=(CN101954021 OR WO11006938 OR US2010086645 OR US2011014306 OR WO09129316 OR US2011021466 OR US2009214712 OR WO09090085 OR US2009130284 OR US2011015759 OR US2011015125 OR US2009105319 OR US2008227829 OR US2008131559 OR US7270835 OR US7833553 OR US2004204617 OR US6638971)	17
187	PN=(WO11008546 OR EP2276508 OR US2011021484 OR WO09087410 OR US7517886 OR WO09064084 OR US2011021481 OR US2009238828)	8
188	PN=(WO09134336 OR US7875618 OR US2010087381 OR US2011014117 OR US7871645 OR US7871611 OR US2011014122 OR US6337328 OR US2007148235)	9

Total Patent

Authorities : US, EP, WO, JP, DE, FR, GB, CA, CN, RU, AT, AU, BE, BR, CH, DD, DK, EA, ES, FI, IE, IN, IT, LU, MC, MX, NL, PT, SE, SU, AP, AR, BA, BG, BN, BO, BY, CL, CO, CR, CS, CU, CY, CZ, DO, DZ, EC, EE, EG, GC, GR, GT, HK, HN, HR, HU, ID, IL, IS, KE, KR, KZ, LB, LT, LV, MA, MD, MN, MT, MW, MY, NI, NO, NZ, OA, PA, PE, PH, PL, PY, RO, SG, SI, SK, SM, SV, TH, TJ, TR, TT, TW, UA, UY, UZ, VE, VN, YU, ZA, ZM, ZW

Search Query	Results
TITLE-ABST-CLAIM((((155213-67-5) OR (C37-H48-N6-O5-S2) OR (Kaletra) OR (Ritonavir) OR (A-84538) OR (Abbott "84538") OR (ABT-538) OR (DRG-0244) OR (HSDB "7160") OR (Norvir) OR (TMC 114r) OR (UNII-O3J8G9O825))))	1395
TITLE-ABST-CLAIM((((155213-67-5) OR (C37-H48-N6-O5-S2) OR (Kaletra) OR (Ritonavir) OR (A-84538) OR (Abbott "84538") OR (ABT-538) OR (DRG-0244) OR (HSDB "7160") OR (Norvir) OR (TMC 114r) OR (UNII-O3J8G9O825))) and (HIV OR AIDS or retroviral or anti*retroviral! or immunodefic!)))	927
TITLE-ABST-CLAIM((((155213-67-5) OR (C37-H48-N6-O5-S2) OR (Kaletra) OR (Ritonavir) OR (A-84538) OR (Abbott "84538") OR (ABT-538) OR (DRG-0244) OR (HSDB "7160") OR (Norvir) OR (TMC 114r) OR (UNII-O3J8G9O825))) and ((heat or thermal!) w/4 stabili!)))	1
TITLE-ABST-CLAIM((((155213-67-5) OR (C37-H48-N6-O5-S2) OR (Kaletra) OR (Ritonavir) OR (A-84538) OR (Abbott "84538") OR (ABT-538) OR (DRG-0244) OR (HSDB "7160") OR (Norvir) OR (TMC 114r) OR (UNII-O3J8G9O825))) and (synthes!)))	88
TITLE-ABST-CLAIM((((155213-67-5) OR (C37-H48-N6-O5-S2) OR (Kaletra) OR (Ritonavir) OR (A-84538) OR (Abbott "84538") OR (ABT-538) OR (DRG-0244) OR (HSDB "7160") OR (Norvir) OR (TMC 114r) OR (UNII-O3J8G9O825))) and (solution! or liquid or solvent! or suspen! or dispers!)))	431
TITLE-ABST-CLAIM((((155213-67-5) OR (C37-H48-N6-O5-S2) OR (Kaletra) OR (Ritonavir) OR (A-84538) OR (Abbott "84538") OR (ABT-538) OR (DRG-0244) OR (HSDB "7160") OR (Norvir) OR (TMC 114r) OR (UNII-O3J8G9O825))) and (pharmacokinetic! or ((improv! or enhanc! or increas!) w/10 (absorp! or absorb! or bioavailab!))))))	143
TITLE-ABST-CLAIM((((155213-67-5) OR (C37-H48-N6-O5-S2) OR (Kaletra) OR (Ritonavir) OR (A-84538) OR (Abbott "84538") OR (ABT-538) OR (DRG-0244) OR (HSDB "7160") OR (Norvir) OR (TMC 114r) OR (UNII-O3J8G9O825))) and (emulsion! or cream! or liposom!)))	127
CLAIMS((((155213-67-5) OR (C37-H48-N6-O5-S2) OR (Kaletra) OR (Ritonavir) OR (A-84538) OR (Abbott "84538") OR (ABT-538) OR (DRG-0244) OR (HSDB "7160") OR (Norvir) OR (TMC 114r) OR (UNII-O3J8G9O825))) and (transdermal! or mucos! or vagina!)))	149
CLAIMS(((retroviral! protease inhibitor!) and (peptid!) and (thiazol!) and (polymorph!)))	0
CLAIMS(((retroviral! protease inhibitor!) and (peptid!) and (thiazol!) and (HIV or AIDS)))	2
CLAIMS((((155213-67-5) OR (C37-H48-N6-O5-S2) OR (Kaletra) OR (Ritonavir) OR (A-84538) OR (Abbott "84538") OR (ABT-538) OR (DRG-0244) OR (HSDB "7160") OR (Norvir) OR (TMC 114r) OR (UNII-O3J8G9O825))) and (apopt! or cancer! or prolifer!)))	259
CLAIMS(((retroviral! protease inhibitor!) and (carbamate or urea or thiazol!)))	10
CLAIMS(((antiviral! or protease inhibitor! or anti!retroviral!) and (HIV or AIDS or viral or virus) and (!butanamido! or thiazol!)))	846

CLAIMS(((antiviral! or protease inhibitor! or anti!retroviral!) and (HIV or AIDS or viral or virus) and (!butanamido! or thiazol!) and (peptid! or valin!)))	126
CLAIMS(((antiviral! or protease inhibitor! or anti!retroviral!) and (HIV or AIDS or viral or virus) and HAART))	74

Thomson Innovation

Collection: US Grant,US App,WO App,EP

Search Query	Results
CTB=(((antiviral* or protease ADJ inhibitor* or ant*retroviral*) and (CYP3A4 or cytochrome ADJ p?450)) and (thiazo*)) AND DP>=(20050101);	8
CTB=(((antiviral* or protease ADJ inhibitor* or ant*retroviral*) and (thiazo*) and (peptid*))) AND DP>=(20050101);	141
CTB=(((antiviral* or protease ADJ inhibitor* or ant*retroviral*) and (thiazo*) and (peptid*) and (HIV OR AIDS or retroviral or anti*retroviral* or immunodefic*))) AND DP>=(20050101);	31
CTB=(((antiviral* or protease ADJ inhibitor* or ant*retroviral*) and (thiazo* or heterocycl*) and (peptid*) and (HIV OR AIDS or retroviral or anti*retroviral* or immunodefic*))) AND DP>=(20050101);	101
CL=(((antiviral* or protease ADJ inhibitor* or ant*retroviral*) and (thiazo* or heterocycl*) and (peptid*) and (HIV OR AIDS or retroviral or anti*retroviral* or immunodefic*))) AND DP>=(20050101);	73
CTB=((protease ADJ inhibitor*) and (carbamoyl* or carbamate or urea) and (AIDS or HIV or anti?retro?viral)) AND DP>=(20050101);	300
CL=((protease ADJ inhibitor*) and (carbamoyl* or carbamate or urea) and (AIDS or HIV or anti?retro?viral)) AND DP>=(20050101);	219
ALL=((retroviral* ADJ protease ADJ inhibitor*) and (peptid*) and (thiazol*)) AND DP>=(20050101);	162
CL=((retroviral* ADJ protease ADJ inhibitor*) and (peptid*) and (thiazol*) and (carbamate* or urea* or carbamoty*)) AND DP>=(20050101);	0
CL=((retroviral* ADJ protease ADJ inhibitor*) and (peptid*) and (thiazol*) and (polymorph*)) AND DP>=(20050101);	0
CTB=(((155213-67-5) OR (C37-H48-N6-O5-S2) OR (Kaletra) OR (Ritonavir) OR (A-84538) OR (Abbott ADJ "84538") OR (ABT-538) OR (DRG-0244) OR (HSDB ADJ "7160") OR (Norvir) OR (TMC ADJ 114r) OR (UNII-O3J8G9O825))) AND DP>=(20050101);	1274
CL=(((155213-67-5) OR (C37-H48-N6-O5-S2) OR (Kaletra) OR (Ritonavir) OR (A-84538) OR (Abbott ADJ "84538") OR (ABT-538) OR (DRG-0244) OR (HSDB ADJ "7160") OR (Norvir) OR (TMC ADJ 114r) OR (UNII-O3J8G9O825))) AND DP>=(20050101);	1217
CL=(((155213-67-5) OR (C37-H48-N6-O5-S2) OR (Kaletra) OR (Ritonavir) OR (A-84538) OR (Abbott ADJ "84538") OR (ABT-538) OR (DRG-0244) OR (HSDB ADJ "7160") OR (Norvir) OR (TMC ADJ 114r) OR (UNII-O3J8G9O825)) and (solution* or liquid or solvent* or suspen* or dispers*)) AND DP>=(20050101);	358
CL=(((155213-67-5) OR (C37-H48-N6-O5-S2) OR (Kaletra) OR (Ritonavir) OR (A-84538) OR (Abbott ADJ "84538") OR (ABT-538) OR (DRG-0244) OR (HSDB ADJ "7160") OR (Norvir) OR (TMC ADJ 114r) OR (UNII-O3J8G9O825)) and (heat* or thermal*) and (stabil* or stabl*)) AND DP>=(20050101);	16
CL=(((155213-67-5) OR (C37-H48-N6-O5-S2) OR (Kaletra) OR (Ritonavir) OR (A-84538) OR (Abbott ADJ "84538") OR (ABT-538) OR (DRG-0244) OR (HSDB ADJ "7160") OR (Norvir) OR (TMC ADJ 114r) OR (UNII-O3J8G9O825)) and (HIV OR AIDS or retroviral or anti*retroviral* or immunodefic*) and (protease ADJ inhibitor*)) AND DP>=(20050101);	498
CL=(((155213-67-5) OR (C37-H48-N6-O5-S2) OR (Kaletra) OR (Ritonavir) OR (A-84538) OR (Abbott ADJ "84538") OR (ABT-538) OR (DRG-0244) OR (HSDB ADJ	38

"7160") OR (Norvir) OR (TMC ADJ 114r) OR (UNII-O3J8G9O825)) and ((improv* or enhanc* or increas*) near10 (absorp* or absorb* or bioavailab*)) AND DP>=(20050101);	
CL=(((155213-67-5) OR (C37-H48-N6-O5-S2) OR (Kaletra) OR (Ritonavir) OR (A-84538) OR (Abbott ADJ "84538") OR (ABT-538) OR (DRG-0244) OR (HSDB ADJ "7160") OR (Norvir) OR (TMC ADJ 114r) OR (UNII-O3J8G9O825)) and (aqueous or gel* or solution* or liquid*)) AND DP>=(20050101);	344
CL=(((155213-67-5) OR (C37-H48-N6-O5-S2) OR (Kaletra) OR (Ritonavir) OR (A-84538) OR (Abbott ADJ "84538") OR (ABT-538) OR (DRG-0244) OR (HSDB ADJ "7160") OR (Norvir) OR (TMC ADJ 114r) OR (UNII-O3J8G9O825)) and (aqueous or gel* or solution* or liquid*) and (stabl* or stabil*)) AND DP>=(20050101);	72
CL=(((155213-67-5) OR (C37-H48-N6-O5-S2) OR (Kaletra) OR (Ritonavir) OR (A-84538) OR (Abbott ADJ "84538") OR (ABT-538) OR (DRG-0244) OR (HSDB ADJ "7160") OR (Norvir) OR (TMC ADJ 114r) OR (UNII-O3J8G9O825)) and (transdermal* or mucos* or vagin*)) AND DP>=(20050101);	131
CL=(((155213-67-5) OR (C37-H48-N6-O5-S2) OR (Kaletra) OR (Ritonavir) OR (A-84538) OR (Abbott ADJ "84538") OR (ABT-538) OR (DRG-0244) OR (HSDB ADJ "7160") OR (Norvir) OR (TMC ADJ 114r) OR (UNII-O3J8G9O825)) and (emulsion* or cream* or liposom*)) AND DP>=(20050101);	87

STN- Transcript of Search History

=> fil caplus

FILE 'CAPLUS' ENTERED AT 14:14:37 ON 13 JAN 2011

FILE COVERS 1907 - 13 Jan 2011 VOL 154 ISS 3

FILE LAST UPDATED: 12 Jan 2011 (20110112/ED)

REVISED CLASS FIELDS (/NCL) LAST RELOADED: Oct 2010

USPTO MANUAL OF CLASSIFICATIONS THESAURUS ISSUE DATE: Oct 2010

This file contains CAS Registry Numbers for easy and accurate substance identification.

=> s 155213-67-5/rn

4035 155213-67-5

38 155213-67-5D

L1 4009 155213-67-5/RN

(155213-67-5 (NOTL) 155213-67-5D)

=> s l1 and patent/dt

7531919 PATENT/DT

L2 889 L1 AND PATENT/DT

=> fil caslink

FILE 'CAPLUS' ENTERED AT 14:15:09 ON 13 JAN 2011

USE IS SUBJECT TO THE TERMS OF YOUR STN CUSTOMER AGREEMENT.

PLEASE SEE "HELP USAGETERMS" FOR DETAILS.

COPYRIGHT (C) 2011 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS)

FILE 'MARPAT' ENTERED AT 14:15:09 ON 13 JAN 2011

USE IS SUBJECT TO THE TERMS OF YOUR STN CUSTOMER AGREEMENT.

PLEASE SEE "HELP USAGETERMS" FOR DETAILS.

COPYRIGHT (C) 2011 American Chemical Society (ACS)

FILE 'REGISTRY' ENTERED AT 14:15:09 ON 13 JAN 2011

USE IS SUBJECT TO THE TERMS OF YOUR STN CUSTOMER AGREEMENT.

PLEASE SEE "HELP USAGETERMS" FOR DETAILS.

COPYRIGHT (C) 2011 American Chemical Society (ACS)

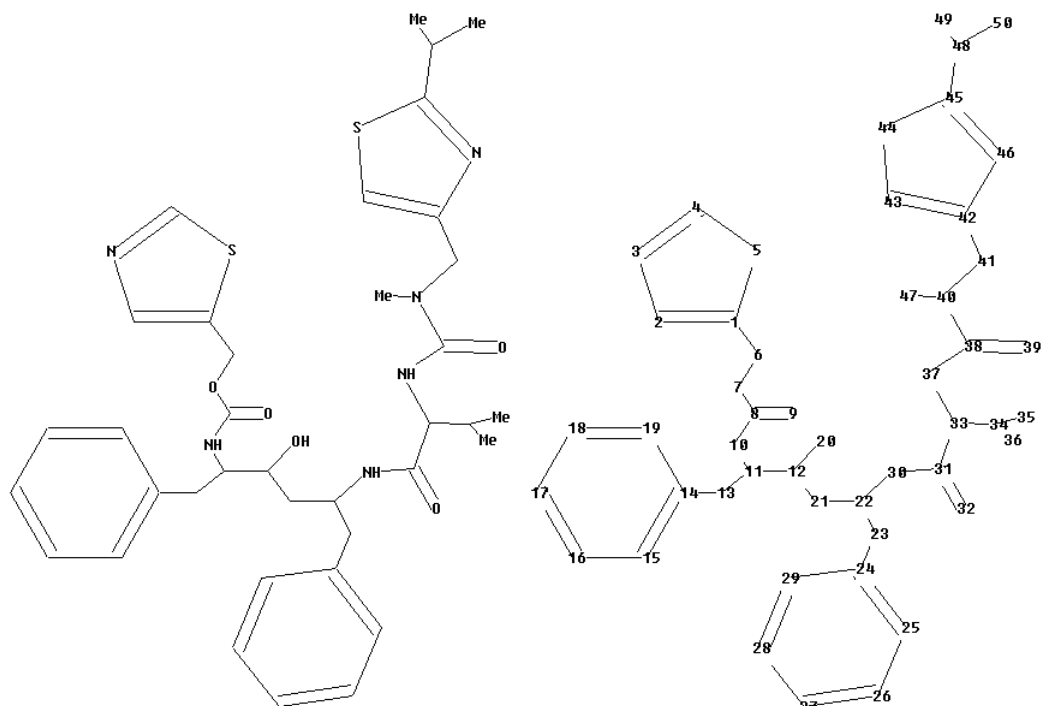
CHARGED TO COST=122302

CLUSTER 'CASLINK' ENTERED

Predefined command sequences will be executed in
REGISTRY, MARPAT, and CAPLUS.

=>

Uploading C:\Documents and Settings\al02\My Documents\STN Express 8.4\Queries\Ritonavir-
WIPO.str



chain nodes :

6 7 8 9 10 11 12 13 20 21 22 23 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39
40 41 47 48 49 50

ring nodes :

1 2 3 4 5 14 15 16 17 18 19 24 25 26 27 28 29 42 43 44 45 46

chain bonds :

1-6 6-7 7-8 8-9 8-10 10-11 11-12 11-13 12-20 12-21 13-14 21-22 22-23
22-30 23-24 30-31 31-32 31-33 33-34 33-37 34-35 34-36 37-38 38-39 38-40 40-41 40-47
41-42 45-48 48-49 48-50

ring bonds :

1-2 1-5 2-3 3-4 4-5 14-15 14-19 15-16 16-17 17-18 18-19 24-25 24-29
25-26 26-27 27-28 28-29 42-43 42-46 43-44 44-45 45-46

exact/norm bonds :

1-2 1-5 2-3 3-4 4-5 6-7 7-8 8-9 8-10 10-11 12-20 22-30 30-31 31-32
33-37 37-38 38-39 38-40 40-41 42-43 42-46 43-44 44-45 45-46

exact bonds :

1-6 11-12 11-13 12-21 13-14 21-22 22-23 23-24 31-33 33-34 34-35 34-36
40-47 41-42 45-48 48-49 48-50

normalized bonds :

14-15 14-19 15-16 16-17 17-18 18-19 24-25 24-29 25-26 26-27 27-28 28-29

Match level :

1:Atom 2:Atom 3:Atom 4:Atom 5:Atom 6:CLASS 7:CLASS 8:CLASS 9:CLASS 10:CLASS
11:CLASS 12:CLASS 13:CLASS 14:Atom 15:Atom 16:Atom 17:Atom 18:Atom 19:Atom
20:CLASS
21:CLASS 22:CLASS 23:CLASS 24:Atom 25:Atom 26:Atom 27:Atom 28:Atom 29:Atom
30:CLASS 31:CLASS
32:CLASS 33:CLASS 34:CLASS 35:CLASS 36:CLASS 37:CLASS 38:CLASS 39:CLASS
40:CLASS 41:CLASS
42:Atom 43:Atom 44:Atom 45:Atom 46:Atom 47:CLASS 48:CLASS 49:CLASS 50:CLASS

L3 STRUCTURE UPLOADED

=> s l3

S L3 SSS SAM FILE=REGISTRY
SAMPLE SEARCH INITIATED 14:15:37 FILE 'REGISTRY'
SAMPLE SCREEN SEARCH COMPLETED - 30 TO ITERATE

100.0% PROCESSED 30 ITERATIONS 2 ANSWERS
SEARCH TIME: 00.00.01

FULL FILE PROJECTIONS: ONLINE **COMPLETE**
BATCH **COMPLETE**
PROJECTED ITERATIONS: 272 TO 928
PROJECTED ANSWERS: 2 TO 124

L4 2 SEA SSS SAM L3
1 FILES SEARCHED...

S L4 SSS SAM FILE=MARPAT
SAMPLE SEARCH INITIATED 14:15:38 FILE 'MARPAT'
SAMPLE SCREEN SEARCH COMPLETED - 748 TO ITERATE

100.0% PROCESSED 748 ITERATIONS 1 ANSWERS
SEARCH TIME: 00.00.01

FULL FILE PROJECTIONS: ONLINE **COMPLETE**
BATCH **COMPLETE**
PROJECTED ITERATIONS: 13349 TO 16571
PROJECTED ANSWERS: 1 TO 80

L5 1 SEA SSS SAM L3
1 FILES SEARCHED...

=> s l3 full

S L3 SSS FUL FILE=REGISTRY
FULL SEARCH INITIATED 14:15:43 FILE 'REGISTRY'
FULL SCREEN SEARCH COMPLETED - 620 TO ITERATE

100.0% PROCESSED 620 ITERATIONS 42 ANSWERS
SEARCH TIME: 00.00.01

L6 42 SEA SSS FUL L3
1 FILES SEARCHED...

S L6 SSS FUL FILE=MARPAT
FULL SEARCH INITIATED 14:15:44 FILE 'MARPAT'
FULL SCREEN SEARCH COMPLETED - 16239 TO ITERATE

100.0% PROCESSED 16239 ITERATIONS 6 ANSWERS
SEARCH TIME: 00.00.02

L7 6 SEA SSS FUL L3
1 FILES SEARCHED...

S L6 FILE=CAPLUS
L8 4140 FILE CAPLUS
1 FILES SEARCHED...

SET DUPORDER FILE

SET COMMAND COMPLETED

DUP REM L7 L8

PROCESSING COMPLETED FOR L7

PROCESSING IS APPROXIMATELY 48% COMPLETE FOR L8

PROCESSING IS APPROXIMATELY 95% COMPLETE FOR L8

PROCESSING COMPLETED FOR L8

L9 4135 DUP REM L7 L8 (11 DUPLICATES REMOVED)

ANSWERS '1-6' FROM FILE MARPAT

ANSWERS '7-4135' FROM FILE CAPLUS

=> s l9 and patent/dt

S L8 AND PATENT/DT FILE=CAPLUS

L10 916 FILE CAPLUS

1 FILES SEARCHED...

S L7 AND PATENT/DT FILE=CAPLUS

L11 6 FILE CAPLUS

1 FILES SEARCHED...

S L11 AND L7 FILE=MARPAT

L12 6 FILE MARPAT

1 FILES SEARCHED...

DUP REM L12 L10

PROCESSING COMPLETED FOR L12

PROCESSING COMPLETED FOR L10

L13 913 DUP REM L12 L10 (9 DUPLICATES REMOVED)

ANSWERS '1-6' FROM FILE MARPAT

ANSWERS '7-913' FROM FILE CAPLUS

=> s l13 or l2

S L10 OR L2 FILE=CAPLUS

L14 916 FILE CAPLUS

1 FILES SEARCHED...

S L12 OR L2 FILE=CAPLUS

L15 889 FILE CAPLUS

1 FILES SEARCHED...

S L15 AND L12 FILE=MARPAT

L16 6 FILE MARPAT

1 FILES SEARCHED...

DUP REM L16 L14

PROCESSING COMPLETED FOR L16

PROCESSING COMPLETED FOR L14

L17 913 DUP REM L16 L14 (9 DUPLICATES REMOVED)

ANSWERS '1-6' FROM FILE MARPAT

ANSWERS '7-913' FROM FILE CAPLUS

For more information contact WIPO at www.wipo.int

World Intellectual Property Organization
34, chemin des Colombettes
P.O. Box 18
CH-1211 Geneva 20
Switzerland

Telephone:
+4122 338 91 11
Fax:
+4122 733 54 28