



国家知识产权局

610000

成都市天府新区华阳华府大道1段1号蓝润ISC2栋1单元2008号 成都天汇致远知识产权代理事务所（普通合伙）
韩晓银(028-87763797)

发文日：

2023年01月28日



申请号或专利号：**201910364695.4**

发文序号：**2023011800539930**

申请人或专利权人：西安交通大学医学院第一附属医院

发明创造名称：一种基于低温负压复方胆汁肠溶胶囊及其制备方法

驳 回 决 定

- 根据专利法第38条及其实施细则第53条的规定，决定驳回上述专利申请，驳回的依据是：
申请不符合专利法第22条第3款的规定。
详细的驳回理由见驳回决定正文部分。
- 本驳回决定是针对下列申请文件作出的：
申请日提交的说明书摘要、说明书第1-85段、说明书附图、摘要附图；
2022年6月1日提交的权利要求第1-5项。
- 根据专利法第41条及实施细则第60条的规定，申请人对本驳回决定不服的，可以在收到本决定之日起3个月内向专利局复审和无效审理部请求复审。根据专利法实施细则第96条的规定，复审费应在上述期限内缴纳，期满未缴纳或者未缴足的，视为未提出请求。

审查员：陈果

审查部门：专利审查协作北京中心福建分中心协作三部

联系电话：0591-87012269

210407 纸件申请 回函请寄：100088 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 国家知识产权局专利局受理处收
2019.4 电子申请，应当通过电子专利申请系统以电子文件形式提交相关文件。除另有规定外，以纸件等其他形式提交的文件视为未提交。



驳 回 决 定

申请号：2019103646954

本决定涉及的是申请号为 201910364695.4 的名称为“一种基于低温负压复方胆汁肠溶胶囊及其制备方法”的发明专利申请，申请人为西安交通大学医学院第一附属医院，申请日为 2019 年 04 月 30 日。

一、案由

本申请原申请文件权利要求书包括 2 项独立权利要求 1 和 5 以及 6 项从属权利要求 2-4、6-8。

应申请人于 2019 年 04 月 30 日提出的实质审查请求，审查员对本申请进行了实质审查，并于 2022 年 05 月 05 日发出了第一次审查意见通知书，指出权利要求 1、5-8 不符合专利法第 22 条第 3 款规定的创造性，权利要求 2-4 不符合专利法第 22 条第 4 款规定的实用性。通知书中引用了如下对比文件：

对比文件 1：CN1097125A，公开日为 1995 年 01 月 11 日；

对比文件 2：CN102114044A，公开日为 2011 年 07 月 06 日；

对比文件 3：CN208678148U，公告日为 2019 年 04 月 02 日。

申请人于 2022 年 06 月 01 日针对第一次审查意见通知书提交了意见陈述书和修改后的权利要求 1-5，修改方式为根据权利要求 5 将权利要求 2 中“收集梗阻性黄疸患者外引流的胆汁液体”修改为“收集废弃处理的梗阻性黄疸患者外引流的胆汁液体”，以克服权利要求 2 不具备专利法第 22 条第 4 款规定的实用性的缺陷，将权利要求 2、3 并入原权利要求 1 中，删除权利要求 4，并对其余权利要求的序号和引用关系进行适应性调整，修改后的权利要求包括 2 项独立权利要求 1-2 和 3 项从属权利要求 3-5。同时，申请人在意见陈述书中陈述了本申请具有创造性的理由。

审查员继续审查，并于 2022 年 07 月 05 日发出第二次审查意见通知书，指出权利要求 1-5 不具备创造性，未引入新的对比文件。

针对上述审查意见通知书，申请人于 2022 年 09 月 19 日递交了意见陈述书，并在意见陈述书中陈述了本申请具有创造性的理由。

审查员认为，本案事实已经清楚，因此针对申请日提交的说明书摘要、说明书第 1-85 段、说明书附图、摘要附图：

2022 年 6 月 1 日提交的权利要求第 1-5 项作出本驳回决定。

二、驳回理由

（一）权利要求 1-5 不符合专利法第 22 条第 3 款规定的创造性。

1、权利要求 1 请求保护一种基于低温负压复方胆汁肠溶胶囊，对比文件 1（CN1097125A，公开日：1995 年 01 月 11 日）为最接近的现有技术，公开了一种治疗胆囊术后综合症的药物组合物，具体公开了以下内容（参见对比文件 1 说明书第 1 页最后一段、第 2 页最后一段）：取 100 克猪胆汁，煮沸 30 分钟浓缩至原体积的百分之一，研粉，加 3 克胰酶，混匀，以每个胶囊含药量 1g，制备成胶囊，餐后服用在肠内释放，保证患者获得高效胆汁。可见，对比文件 1 公开了一种由胆汁干粉和胰酶粉构成的复方胆汁肠溶胶囊，权利要求 1 与对比文件 1 相比，区别技术特征为：（1）胆汁来源不同；（2）胆汁干粉处理方式不同；（3）胰酶粉和胆汁使用配比不同。基于上述区别技术特征，权利要求 1 实际解决的技术问题是提供另一种胆汁肠溶胶囊制备方法。

对于区别技术特征（1），目前用于补充胆汁的来源有熊胆汁、猪胆汁、蛇胆汁等动物胆汁和术后外引流胆汁，对比文件 3（CN208678148U，公告日：2019 年 04 月 02 日）公开了一种胆汁过滤口服装置（参见对比文件 3 说明书第 0006 段），以替代胆汁过滤装置回输补给胆汁，经过滤处理后的胆汁可用于口服。而对比文件 1 中（参见对比文件 1 说明书第 1 页）制备的胆汁胶囊与胆汁成分相似，可代替浓缩的胆汁，本领域技术人员可以想到将术后外引流胆汁制备为胆汁干粉胶囊，其效果可合理预期。



对于上述区别技术特征(2),对比文件2(CN102114044A,公开日:2011年07月06日)公开了一种人工加工熊胆粉的制备方法(参见对比文件2说明书第0009、0029-0033、0037段):将熊胆汁静置澄清,获得上清液;将上清液进行除杂处理得到水溶性熊胆汁;对水溶性熊胆汁进行干燥处理,粉碎,过筛即得;其中除杂处理可选为过滤,干燥处理可选为真空干燥,真空干燥的相对压力为 $-0.05\sim-0.095\text{MPa}$;干燥温度为 $30\sim60^{\circ}\text{C}$;干燥时间为8-60小时。使用该方法获得的熊胆粉有效成分含量高,含水量低不吸潮,本领域技术人员有动机将其用于对比文件1中的胆汁干粉干燥,具体的胆汁过滤网目数、烘干温度、烘干压力、烘干时间可根据实际情况进行调整。对于区别技术特征(3)胰酶粉和胆汁的使用配比根据实际需求进行常规调整即可。

由此可见,在对比文件1的基础上结合对比文件2和对比文件3以及本领域常规技术手段得到权利要求1请求保护的技术方案是显而易见的,该权利要求所要求保护的技术方案不具有突出的实质性特点和显著的进步,因此,权利要求1不具备专利法第22条第3款规定的创造性。

2、权利要求2请求保护一种基于低温负压复方胆汁肠溶胶囊的制备方法,对比文件1(CN1097125A)为最接近的现有技术,公开了一种治疗胆囊术后综合症的药物组合物,具体公开了以下内容(参见对比文件1说明书第1页最后一段、第2页最后一段):取100克猪胆汁,煮沸30分钟浓缩至原体积的百分之一,研粉,加3克胰酶,混匀,以每个胶囊含药量1g,制备成胶囊,餐后服用在肠内释放,保证患者获得高效胆汁。可见,对比文件1公开了一种由胆汁干粉和胰酶粉构成的复方胆汁肠溶胶囊的制备方法,权利要求2与对比文件1相比,区别技术特征为(1)胆汁来源不同;(2)胆汁干粉处理方式不同。基于上述区别技术特征,权利要求2实际解决的技术问题是提供另一种胆汁肠溶胶囊制备方法。

对于区别技术特征(1),目前用于补充胆汁的来源有熊胆汁、猪胆汁、蛇胆汁等动物胆汁和术后外引流胆汁,对比文件3(CN208678148U)公开了一种胆汁过滤口服装置(参见对比文件3说明书第0006段),以替代胆汁过滤装置回输补给胆汁,经过滤处理后的胆汁可用于口服。而对比文件1中(参见对比文件1说明书第1页)制备的胆汁胶囊与胆汁成分相似,可代替浓缩的胆汁,本领域技术人员可以想到将术后外引流胆汁制备为胆汁干粉胶囊,其效果可合理预期。

对于区别技术特征(2),对比文件2(CN102114044A)公开了一种人工加工熊胆粉的制备方法,具体公开了以下内容(参见对比文件2说明书第0009、0029-0033、0037段):将熊胆汁静置澄清,获得上清液;将上清液进行除杂处理得到水溶性熊胆汁;对水溶性熊胆汁进行干燥处理,粉碎,过筛即得;其中除杂处理可选为过滤,干燥处理可选为真空干燥,真空干燥的相对压力为 $-0.05\sim-0.095\text{MPa}$;干燥温度为 $30\sim60^{\circ}\text{C}$;干燥时间为8-60小时。使用该方法获得的熊胆粉有效成分含量高,含水量低不吸潮,本领域技术人员有动机将其用于对比文件1中的胆汁干粉处理,其效果可合理预期。

由此可见,在对比文件1的基础上结合对比文件2和对比文件3以及本领域常规技术手段得到权利要求2请求保护的技术方案是显而易见的,该权利要求所要求保护的技术方案不具有突出的实质性特点和显著的进步,因此,权利要求2不具备专利法第22条第3款规定的创造性。

3、权利要求3-5引用在前的权利要求,对于其进一步限定制备肠溶胶囊的工艺参数,过滤目网的目数,低温负压烘干温度、压力和时间,胰酶粉用量配比,本领域技术人员根据实际需要需要通过常规调整即可获得,因此,在其引用的权利要求不具备创造性的基础上,权利要求3-5也不具备专利法第22条第3款规定的创造性。

(二)关于申请人的意见陈述。

申请人在意见陈述书中提出:

(1)对比文件1公开了一种利用猪胆汁治疗胆囊术后综合症的药物组合物,其适应症和本申请不同,对比文件2公开了一种熊胆汁干粉制备方法,猪胆汁和熊胆汁都为动物胆汁,主要成分与人胆汁具有较大差异,对1结合对2得不到本申请中的技术方案。

(2)对比文件2中所制备的熊胆汁仅需要保证熊胆汁中能够用于抗肿瘤以及抗病毒,以及具有解热和抗四氯化碳致大鼠肝纤维化等作用的物质含量较高,且猪胆汁和熊胆汁与人胆汁成分不同,具体的制备方法便存在不同,对比文件2的熊胆汁处理方法不适用于人胆汁处理,而本申请中用于补充胆汁流失则需要使所制备的胆汁干粉的成分与人体内胆汁的成分十分相近,因此,对于制备方法中存在显著差异,只有患者人源



胆汁的个性化处理,才能够实现“丢多少补多少”的效果。本申请所述的制备方法并不能通过参考对比文件2得到,对比文件2中所公开的内容对于本申请而言,并没有任何启示。

(3)对比文件3指出了经过滤处理的胆汁可以用于口服,但是口服对胃黏膜损害较大,虽然公开了可以将浓缩胆汁制备为胶囊,但按照常规思路,对比文件1中所制备的胶囊在胃中便会溶解,其仍会对胃粘膜造成损害,而对比文件2中并没有提及任何关于人服用胆汁的内容,对比文件1-3中均存在服用胆汁干粉会对胃粘膜产生较大损害这一问题,且均没有提供解决这一技术问题的思路。

对此,审查员持不同意见:

(1)对比文件1公开了一种治疗胆囊术后综合症的药物组合物,目的是提供一种可以代替浓缩胆汁的消化作用的药物,餐后服用在肠内释放,保证患者获得高效胆汁。在制备胆汁胶囊时,为追求合适的胆汁,本领域技术人员可以从现有的胆汁来源中进行挑选,而对比文件3公开了一种胆汁过滤口服装置,以替代胆汁过滤装置回输补给胆汁,将胆道或肠道手术后引流的胆汁经过滤处理后可用于口服,对比文件3给出了外引流胆汁可回输口服的技术启示,本领域技术人员可以想到使用外引流胆汁用于制作对比文件1的胆汁干粉胶囊。在制备胆汁干粉时,为保留胆汁中的活性成分,本领域技术人员有动机从现有技术中寻求其他的干燥技术,而对比文件2公开了胆汁干粉的制备方法,得到的胆汁干粉有效成分含量高,本领域技术人员可以想到使用对比文件2中公开的真空干燥方法用于制作对比文件1的胆汁干粉。因此,结合对比文件1-3得到本申请请求保护的技术方案是显而易见的。申请人提到的用于协助PTCD术后患者最大程度的恢复胆色素的肝肠循环和胃肠道功能是胆汁胶囊带来的技术效果,PTCD术后需要补充胆汁,而对比文件1中胆汁胶囊可以提供高效胆汁,促进消化,本领域技术人员可以想到将对比文件1的胆汁胶囊用于协助PTCD术后补充胆汁。对比文件1公开的胆汁干粉胶囊的主要成分为胆汁干粉和胰酶,与本申请的复方胆汁肠溶胶囊主要成分相同,对比文件1-3结合制备得到的胆汁胶囊必然也可以协助PTCD术后患者最大程度的恢复胆色素的肝肠循环和胃肠道功能,与该胶囊是否能用于治疗胆囊术后综合症无关。此外,对比文件3中描述的是和本申请相同的梗阻性黄疸患者PTCD术后胆汁回输,本领域技术人员也可以想到将胆汁胶囊替代口服胆汁用于PTCD术后患者的胆汁补充。

(2)对比文件2中指出了熊胆汁能够用于抗肿瘤以及抗病毒,但治疗胆结石、急性黄疸型肝炎和慢性乙型肝炎、急性结膜炎和白内障、抗脑血栓和脑缺血、抗肿瘤、抗溃疡、抗病毒、解热镇痛、降血脂及抗衰老等方面均发挥着药理作用及保健功效,针对不同的目的可对制备工艺进行调整,而对比文件3已经给出了使用胆道术后引流的胆汁制备胆汁干粉的启示,当使用PTCD外引流胆汁时必然需要对其参数进行调整。在负压条件下进行的干燥操作叫做真空干燥,在负压条件下可使液体的沸点降低,真空干燥的温度低,干燥速度快,干燥的物料呈疏松海绵状易于粉碎,适于热敏性物料的提取浓缩液的干燥。本申请使用的低温负压干燥实际上属于真空干燥,为更好的保留胆汁的活性成分,本领域技术人员在制备胆汁干粉胶囊时可以想到使用真空干燥处理胆汁,即对比文件2存在将低温负压方法应用于制备胆汁干粉的技术启示,可以将其用于制备对比文件1的胆汁干粉胶囊。对于低温负压烘干处理的具体参数,对比文件2公开的参数为 $-0.05\sim-0.095\text{MPa}$;干燥温度为 $30\sim60^{\circ}\text{C}$;干燥时间为8-60小时,本申请使用的参数为温度 $70\sim85^{\circ}\text{C}$,低温负压烘干压力 $20\sim50\text{mbar}$,时间20-28h。对比文件2公开的胆汁为熊胆汁,当使用PTCD外引流胆汁时必然需要对其参数进行调整,本申请使用的压力为 $20\sim50\text{mbar}$,在真空度分级中,位于 $10^5\sim10^2\text{Pa}$ 区间内,属于低(粗)真空,而对比文件2公开的最低压力换算后为 60mbar ,与本申请使用的压力相近,同属于低真空区域,经过有限的试验可以得到本申请使用的参数范围。另外,本申请的实施例与对比例中,给出的三种不同低温负压条件下制备的胆汁干粉胶囊作用效果不存在显著的差异性,表明低温负压条件均可获得高质量的胆汁干粉,本领域技术人员无法将其与现有技术中的真空干燥技术区别开。

(3)对比文件1制备的胶囊释放部位为肠内,可见该胶囊实际上是一种肠溶胶囊,而且胆汁的作用部位为十二指肠属于本领域公知,口服胆汁会带来肠胃刺激也是本领域公知,在制备胶囊时也很容易想到将其制备为肠溶胶囊,其效果可合理预期。

因此,在对比文件1公开的胶囊制备方法的基础上,以对比文件3公开的外引流胆汁为原料,结合对比文件2公开的真空干燥方式处理制备胆汁干粉,得到采用低温负压处理方法将术后外引流的胆汁制备成肠溶胆汁干粉胶囊的技术方案是显而易见的,申请人提出的意见陈述均不具有说服力。



三、决定

综上所述，本发明专利申请不符合专利法第二十二条第三款的规定，属于专利法实施细则第五十三条第二项的情况，因此根据专利法第三十八条予以驳回。

根据专利法第四十一条第一款的规定，申请人如果对本驳回决定不服，可以在收到本驳回决定之日起三个月内，向专利局复审和无效审理部请求复审。

审查员姓名:陈果
审查员代码:527711