

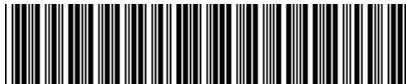


610000

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(028-85961062)

发文日:

2023年02月21日



申请号: 202210133663.5

发文序号: 2023022102084430

申请人: 四川大学

发明创造名称: 一种抗真菌的中药单体及检测方法

## 第一次审查意见书

1. ☒ 应申请人提出的实质审查请求, 根据专利法第35条第1款的规定, 国家知识产权局对上述发明专利申请进行实质审查。

☐ 根据专利法第35条第2款的规定, 国家知识产权局决定自行对上述发明专利申请进行审查。

2. ☐ 申请人要求以其在:

☐ 申请人已经提交了经原受理机构证明的第一次提出的在先申请文件的副本。

☐ 申请人尚未提交经原受理机构证明的第一次提出的在先申请文件的副本, 根据专利法第30条的规定视为未要求优先权要求。

3. ☐ 经审查, 申请人于\_\_\_\_\_提交的修改文件, 不符合专利法实施细则第51条第1款的规定, 不予接受。

4. 审查针对的申请文件:

☒ 原始申请文件。 ☐ 分案申请递交日提交的文件。 ☐ 下列申请文件:

5. ☐ 本通知书是在未进行检索的情况下作出的。

☒ 本通知书是在进行了检索的情况下作出的。

☒ 本通知书引用下列对比文件(其编号在今后的审查过程中继续沿用):

编号	文件号或名称	公开日期 (或抵触申请的申请日)
1	“芦荟中芦荟苷和芦荟大黄素含量的测定”, 徐海燕, 现代中西医结合杂志, 第23卷第27期, 第3047-3049页。	2014-09-30
2	“芦荟苷对足部主要致病菌抑菌活性的研究”, 白乐, 等, 中外鞋苑, 第08期, 第27-30页。	2017-12-31
3	“芦荟大黄素的药理作用研究进展”, 李牧, 等, 中国临床药理学杂志, 第31卷第09期, 第765-768页。	2015-12-31
4	CN111956636A	2020-11-20



## 6. 审查的结论性意见:

关于说明书:

- ☐ 申请的内容属于专利法第 5 条规定的不授予专利权的范围。
- ☐ 说明书不符合专利法第 26 条第 3 款的规定。
- ☐ 说明书不符合专利法第 33 条的规定。
- ☐ 说明书的撰写不符合专利法实施细则第 17 条的规定。
- ☐ \_\_\_\_\_

关于权利要求书:

- ☐ 权利要求\_\_\_\_\_不符合专利法第 2 条第 2 款的规定。
- ☐ 权利要求\_\_\_\_\_不符合专利法第 9 条第 1 款的规定。
- ☒ 权利要求 1 不具备专利法第 22 条第 2 款规定的新颖性。
- ☒ 权利要求 1-10 不具备专利法第 22 条第 3 款规定的创造性。
- ☐ 权利要求\_\_\_\_\_不具备专利法第 22 条第 4 款规定的实用性。
- ☐ 权利要求\_\_\_\_\_属于专利法第 25 条规定的不授予专利权的范围。
- ☒ 权利要求 1-10 不符合专利法第 26 条第 4 款的规定。
- ☐ 权利要求\_\_\_\_\_不符合专利法第 31 条第 1 款的规定。
- ☐ 权利要求\_\_\_\_\_不符合专利法第 33 条的规定。
- ☐ 权利要求\_\_\_\_\_不符合专利法实施细则第 19 条的规定。
- ☐ 权利要求\_\_\_\_\_不符合专利法实施细则第 20 条的规定。
- ☐ 权利要求\_\_\_\_\_不符合专利法实施细则第 21 条的规定。
- ☐ 权利要求\_\_\_\_\_不符合专利法实施细则第 22 条的规定。
- ☐ \_\_\_\_\_

- ☐ 申请不符合专利法第 26 条第 5 款或者实施细则第 26 条的规定。
- ☐ 申请不符合专利法第 19 条第 1 款的规定。
- ☐ 分案申请不符合专利法实施细则第 43 条第 1 款的规定。

上述结论性意见的具体分析见本通知书的正文部分。

## 7. 基于上述结论性意见, 审查员认为:

- ☐ 申请人应当按照通知书正文部分提出的要求, 对申请文件进行修改。
- ☐ 申请人应当在意见陈述书中论述其专利申请可以被授予专利权的理由, 并对通知书正文部分中指出的不符合规定之处进行修改, 否则将不能授予专利权。
- ☒ 专利申请中没有可以被授予专利权的实质性内容, 如果申请人没有陈述理由或者陈述理由不充分, 其申请将被驳回。
- ☐ \_\_\_\_\_

## 8. 申请人应注意下列事项:

- (1) 根据专利法第 37 条的规定, 申请人应在收到本通知书之日起的 4 个月内陈述意见, 如果申请人无正当理由逾期不答复, 其申请被视为撤回。
- (2) 申请人对其申请的修改应当符合专利法第 33 条的规定, 不得超出原说明书和权利要求书记载的范围, 同时申请人对专利申请文件进行的修改应当符合专利法实施细则第 51 条第 3 款的规定, 按照本通知书的要求进行修改。
- (3) 申请人的意见陈述书和/或修改文本应邮寄或递交国家知识产权局专利局受理处, 凡未邮寄或递交给受理处的文件不具备法律效力。
- (4) 未经预约, 申请人和/或代理师不得前来国家知识产权局专利局与审查员举行会晤。
- (5) 对进入实质审查阶段的发明专利申请, 在第一次审查意见通知书答复期限届满前(已提交答复意见的除外), 主动申请撤回的, 可以请求退还 50% 的专利申请实质审查费。

## 9. 本通知书正文部分共有 5 页, 并附有下列附件:



☒引用的对比文件的复印件共 3 份 11 页。

☐\_\_\_\_\_

审查员：刘欢

联系电话：028-62968687

审查部门：专利审查协作四川中心



210401  
2022.10

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  
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。



## 第一次审查意见通知书

申请号:2022101336635

本申请涉及一种抗真菌的中药单体及检测方法。经审查,提出如下意见。

### (一) 权利要求 1-10 不符合专利法第 26 条第 4 款的规定

1、权利要求 1 请求保护一种抗真菌的中药单体。而本领域知晓,中药单体是指从中药中分离和纯化的具有生物活性的单一成分(参见《中药安全性研究基础与方法》,高月,编著,2017 年 01 月第 1 版,第 319 页,军事医学出版社,公开日 2017 年 01 月),而权利要求 1 中对于中药单体的限定为“中药单体包括抗真菌性的芦荟液汁活性成分蒽醌类化合物;其中,所述蒽醌类化合物包括芦荟苷和芦荟大黄素”,可见,权利要求 1 中并不是单一成分,因此权利 1 要求保护的技术方案不清楚。

2、权利要求 2-10 直接或间接引用权利要求 1,由于权利要求 1 要求保护的技术方案不清楚,因此权利要求 2-10 要求保护的技术方案也不清楚。另外,权利要求 3 中“所述真菌优选白色念珠菌”造成权利要求 3 中含有两种限定范围,其中一个落在另一个范围内,导致权利要求 3 要求保护的技术方案不清楚。

综上,权利要求 1-10 不符合专利法第 26 条第 4 款的规定。

### (二) 权利要求 1 不具有专利法第 22 条第 2 款规定的新颖性

1、权利要求 1 请求保护一种抗真菌的中药单体。首先,由于权利要求 1 的主题名称为“中药单体”,属于产品权利要求,而产品由其组成决定,其用途限定没有隐含权利要求 1 请求保护的中药单体在结构和组成上的变化,因此所述“抗真菌”对其中中药单体的产品没有限定作用。其次,本领域知晓,中药单体是指从中药中分离和纯化的具有生物活性的单一成分(参见《中药安全性研究基础与方法》,高月,编著,2017 年 01 月第 1 版,第 319 页,军事医学出版社,公开日 2017 年 01 月),而权利要求 1 中对于中药单体的限定为“中药单体包括抗真菌性的芦荟液汁活性成分蒽醌类化合物;其中,所述蒽醌类化合物包括芦荟苷和芦荟大黄素”,可见,权利要求 1 中并不是单一成分,且权利要求 1 为开放式权利要求,即,权利要求 1 中的“中药单体”实际上为一种混合物或中药单体组合物。

对比文件 1 (“芦荟中芦荟苷和芦荟大黄素含量的测定”,徐海燕,现代中西医结合杂志,第 23 卷第 27 期,第 3047-3049 页,公开日:20140930)公开了将华芦荟鲜品、不夜城芦荟鲜品、木立芦荟鲜品、库拉索芦荟鲜品等分别将其打碎后进行提取浓缩后,得到浓缩液(即含有芦荟汁液的芦荟提取物),测定其中的芦荟苷和芦荟大黄素的含量,发现华芦荟中含有芦荟苷 73.92  $\mu\text{g/g}$ ,芦荟大黄素含量 33.45  $\mu\text{g/g}$ (参见对比文件 1 第 3047 页“1.2.1 溶液的制”,第 3048 页表 4),本领域知晓,芦荟中的有效成分为芦荟苷、芦荟大黄素、



芦荟多糖、芦荟苦素等，均是本领域的常见的中药单体或是中药单体组成的成分，因此对比文件 1 中的得到的浓缩液，也是一种有多种中药单体组成的中药单体组合物。即，对比文件 1 公开了一种含有芦荟苷、芦荟大黄素的混合物或是中药单体组合物。

由此可见，对比文件 1 所公开的技术方案与权利要求 1 请求保护的技术方案相同，且两者属于相同的领域，要解决的技术问题都是提供一种含有芦荟苷、芦荟大黄素的混合物或是中药单体组合物，并都能达到相同的技术效果。因此权利要求 1 不具备专利法第 22 条第 2 款规定的新颖性。

### （三）权利要求 1-10 不具有专利法第 22 条第 3 款规定的创造性

1、 假设申请人将权利要求 1 修改为封闭式权利要求，即：一种抗真菌的中药单体组合物，其特征在于，所述抗真菌的中药单体组合物为抗真菌性的芦荟液汁活性成分蒽醌类化合物；其中，所述蒽醌类化合物为芦荟苷和芦荟大黄素。对比文件 2（“芦荟苷对足部主要致病菌抑菌活性的研究”，白乐，等，中外鞋苑，第 08 期，第 27-30 页，公开日：20171231）公开了芦荟苷对真菌白色念珠菌、红色毛癣菌具有良好的抑制作用（参见对比文件 2 第 29 页表 1）；对比文件 3（“芦荟大黄素的药理作用研究进展”，李牧，等，中国临床药理学杂志，第 31 卷第 09 期，第 765-768 页，公开日：20151231）公开了芦荟大黄素有显著的抗白色念珠菌、新生隐球菌、毛癣菌及曲霉菌等抗真菌活性（参见对比文件 3 第 766 页右栏“4 抗病原微生物与抗炎作用”）。

权利要求 1 所要求保护的技术方案与对比文件 1 公开的内容相比，区别技术特征在于：将芦荟苷和芦荟大黄素组合在一起得到中药单体组合物。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：提供一种抗真菌的中药单体组合物。

针对上述区别技术特征，首先，本领域知晓，芦荟苷和芦荟大黄素是芦荟汁液中的有效活性成分（参见《抗肿瘤中药现代研究与临床应用》，徐宏喜，等，编著，2018 年 09 月第 1 版，第 462 页，上海科学技术出版社，公开日 2018 年 09 月），即，对比文件 2-3 分别公开了具有抗真菌白色念珠菌作用的芦荟汁液活性成分蒽醌类化合物芦荟苷和芦荟大黄素。那么本领域技术人员为了增强抗真菌作用，可以想到将这两种中药单体组合在一起得到抗真菌的中药单体组合物。

综上，在对比文件 2 的基础上，结合对比文件 3、本领域的普通技术知识和常规实验手段获得权利要求 1 请求保护的技术方案，对于本领域技术人员来说是显而易见的，该技术方案不具有突出的实质性特点和显著的进步，不具有专利法第 22 条第 3 款规定的创造性。

2、 权利要求 2-3 引用权利要求 1，进一步限定了所述中药单体或中药单体组合物。首先，对比文件 2-3 已经公开了芦荟苷和芦荟大黄素均具有抗真菌白色念珠菌的作用（参见上述对比文件 2-3 公开的内容），而对机体危害较轻的浅部真菌和危害严重的深部真菌均是本领域常见的真菌类型，因此本领域技术人员可以想到将芦荟苷和芦荟大黄素用于抗对机体危害较轻的浅部真菌和危害严重的深部真菌。其次，芦荟来源的单体、



芦荟单体类似物、芦荟单体异构体、芦荟单体衍生物、芦荟单体代谢物、芦荟单体活性盐、芦荟单体的提取物或组合物等均是本领域常见的芦荟单体及其类似物，因此本领域技术人员可以对其进行常规选择。因此，在其引用的权利要求 1 不具有创造性的前提下，权利要求 2-3 也不具有专利法第 22 条第 3 款规定的创造性。

3、 权利要求 4 请求保护一种应用如权利要求 1~3 任意一项所述的抗真菌的中药单体的芦荟苷和芦荟大黄素抑制真菌菌丝发育的检测方法。对比文件 2 公开的内容如上所述。首先，参见前述对权利要求 1-3 的评述可知，其所述的抗真菌的中药单体组合物或其中药单体组合物不具有新颖或创造性。其次，对比文件 4（CN111956636A，公开日：20201120）公开了一种 2 位取代蒽醌衍生物 在制备治疗 白色念珠菌感染 药物中的应用，其中，所述 2 位取代蒽醌衍生物在制备作 白色念珠菌生物膜形成的抑制剂 或 白色念珠菌菌丝抑制剂 中应用（参见对比文件 4 权利要求 1-2），可见，对比文件 4 给出了蒽醌衍生物具有抑制白色念珠菌生物膜形成或抑制白色念珠菌菌丝的作用，而本领域知晓，芦荟苷和芦荟大黄素均为蒽醌类化合物，其结构与对比文件 4 中的 2 位取代蒽醌衍生物结构类似，那么在对比文件 2 的基础上，结合对比文件 3-4，本领域技术人员可以合理预期同样具有抑制白色念珠菌作用且与 2 位取代蒽醌衍生物结构类似的芦荟苷和芦荟大黄素也具有抑制白色念珠菌生物膜形成和抑制白色念珠菌菌丝的作用，并对其抑制真菌菌丝发育进行实验验证即可，而菌丝发育检测以及细胞损伤检测均是本领域常见的细胞实验，将菌种置于培养基中孵育、加入胎牛血清诱导菌丝形成、原料药溶于 DMSO 中、冰箱中贮存待用、进行菌丝发育检测以及细胞损伤检测等均是本领域常见的细胞实验步骤，RPMI 1640 培养基是本领域常用的培养基类型，因此本领域技术人员可以对其进行常规选择。最后，胎牛血清的百分含量、原料药溶解浓度、冰箱温度等具体的参数和用量的选择是本领域技术人员可以根据实际方法需求进行的常规选择。

综上，在对比文件 2 的基础上，结合对比文件 3-4、本领域的普通技术知识和常规实验手段获得权利要求 4 请求保护的技术方案，对于本领域技术人员来说是显而易见的，该技术方案不具有突出的实质性特点和显著的进步，不具有专利法第 22 条第 3 款规定的创造性。

4、 权利要求 5-10 引用在先权利要求，进一步限定了所述芦荟苷和芦荟大黄素抑制真菌菌丝发育的检测方法。首先，将原料药分别配制成一系列稀释浓度的药、液菌种接种到 96 孔板中、加入药液、记录每一个孔的药液浓度、设置不加任何药物的空白对照组、做三个平行组结果取平均值、活细胞成像仪中培养、动态成观察菌丝的形成情况并检测菌丝直径等均是本领域检测菌丝发育的常规操作，复苏好的细胞加入 96 孔板中、培养、制备菌悬液、血球计数板计数、稀释、加入菌液及不同浓度的药液、继续培养、参照 LDH 试剂盒方法测试细胞释放到培养液中的 LDH 活性、设置高对照孔并加入 LTriton-100 裂解细胞设置低对照和背景 Blank 孔加入 L DMEM 培养基并培养培养、离心、吸取上清液至新的 96 孔板中加入反应混合液再继续培养、加入终止液、用酶标仪测定 490nm 的吸光度并根据公式计算细胞损伤率、进行统计分析等均是本领域进行细胞损伤检测的常规步骤（参见《普通生物学实验》，赵丽萍，编著，2018 年 04 月第 1 版，第 215-216 页，北京



理工大学出版社, 公开日 2018 年 04 月), 因此本领域技术人员可以对其进行常规选择。其次, *Candida albicans* SC5314 是本领域常用的白色念珠菌种类, RPMI 1640 培养基、DMEM 培养基均是本领域常用的培养基种类, CYTATION5 活细胞成像仪、LDH 试剂盒、LTriton-100 裂解液、酶标仪、SPSS19.0 软件、独立样本 t 检验、单因素方差分析 ANOVA 方法、计算公式细胞损伤率( $\% = [(A-C)/(B-C)] \times 100$ ) 等均是本领域进行细胞实验时常用的耗材仪器或方法等, 因此本领域技术人员可以对其进行常规选择。最后, 对于孵育条件的温度和 CO<sub>2</sub> 的浓度、胎牛血清的百分比、原料药的浓度、96 孔板的细胞个数以及加入的加入药液的量、动态成像时间、培养时间、培养基的用量、真菌稀释浓度、LTriton-100 加入量、离心时间、反应混合液加入量、吸光度等具体的参数和用量的选择是本领域技术人员可以根据实际方法需求进行的常规选择。因此, 在其引用的在先权利要求不具有创造性的前提下, 权利要求 5-10 也不具有专利法第 22 条第 3 款规定的创造性。

## (四) 其他说明

1、权利要 2 引用权利要求 1, 进一步限定了所述中药单体。然而, 权利要求 2 中“芦荟单体类似物、芦荟单体异构体、芦荟单体衍生物、芦荟单体代谢物和/或芦荟单体活性盐、芦荟单体的提取物和/或组合物”等在本申请的说明书中并未记载任何实验对这些单体或组合物进行验证, 因此这些单体或组合物并不能得到说明书的支持。

2、假设申请人仍要保留权利要求 1 中的“中药单体”的权利要求, 即, 将权利要求 1 修改为: 一种抗真菌的中药单体, 其特征在于, 所述抗真菌的中药单体为抗真菌性的芦荟液汁活性成分蒽醌类化合物; 其中, 所述蒽醌类化合物为芦荟苷或芦荟大黄素。权利要求 1 不具有新颖性。理由如下: 由于权利要求 1 的主题名称为“中药单体”, 属于产品权利要求, 而产品由其组成决定, 其用途限定没有隐含权利要求 1 请求保护的中药单体在结构和组成上的变化, 因此所述“抗真菌”对其中中药单体的产品没有限定作用, 而对比文件 2-3 分别公开了芦荟苷和芦荟大黄素, 即对比文件 2-3 分别公开了权利要求 1 请求保护的两个并列技术方案, 对比文件 2-3 所公开的技术方案与权利要求 1 请求保护的技术方案相同, 且两者属于相同的领域, 要解决的技术问题都是提供中药单体芦荟苷或芦荟大黄素, 并都能达到相同的技术效果。因此权利要求 1 不具备专利法第 22 条第 2 款规定的新颖性。

3、假设申请人将权利要求要求修改为芦荟苷和/或芦荟大黄素用于制备治疗白色念珠菌或与白色念珠菌有关如抑制菌丝、细胞损伤等有关的疾病的药物方面的用途, 其也不具有创造性, 理由如下: 参见上述对权利要求 1-10 的评述可知, 芦荟苷和/或芦荟大黄素具有抗白色念珠菌以及抑制菌丝等作用是本领域技术人员在对比文件 2-4 的基础上知晓的或是可以合理预期的, 而将具有某种功效的原料药或化合物用于制备治疗相应疾病的药物本领域的常规操作, 因此本领域技术人员可以想到将其用于制药。



# 国家知识产权局

基于上述理由，本申请不能被授予专利权，本申请也不具备被授予专利权的前景。

另外，根据国家知识产权局《关于停征和调整部分专利收费的公告》（第 272 号），从 2018 年 8 月 1 日起，对符合条件的发明专利，在第一次审查意见通知书答复期限届满前（已提交答复意见的除外），主动申请撤回的，允许退还 50% 的专利申请实质审查费。

审查员姓名:刘欢  
审查员代码:30140922