



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03月31日



申请号: 202111024114.6

发文序号: 2023033102149580

申请人: 四川农业大学

发明创造名称: 肉桂醛联合头孢曲松钠的应用

第一次审查意见通知书

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
1	“头孢曲松钠杂质分析方法及致敏性研究”, 邹谨霜, 中国优秀硕士学位论文全文数据库 电子期刊, 医药卫生科技辑, 2021年第8期, 第E079-55页。	2021-08-15
2	“Prevalence of antibiotic-resistant E. coli in broilers challenged with a multi-resistant E. coli strain and received ampicillin, an organic acid-based feed additive or a synbiotic preparation”, Nataliya Roth, 等, Poult Sci, 第98卷第6期, 第2598-2607页。	2019-06-01
3	“注射用头孢曲松钠/舒巴坦钠(4:1)健康人体单次给药药动学研究”, 王进, 等, 中国抗生素杂志, 第32卷第3期, 第172-177页。	2007-03-25

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。



国家知识产权局

- ☐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 4-8 不具备专利法第 22 条第 2 款规定的新颖性。
- ☒权利要求 1-3、9 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_____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 4 页，并附有下列附件：

- ☒引用的对比文件的复印件共 3 份 20 页。
- ☐_____

审查员：夏伯姍

联系电话：028-62968692

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:2021110241146

本申请涉及肉桂醛联合头孢曲松钠的应用。经审查，现提出如下审查意见。

一、权利要求 4-8 不具备专利法第二十二条第二款所规定的新颖性

1、权利要求 4 请求保护一种复方药物。对比文件 1（“头孢曲松钠杂质分析方法及致敏性研究”，邹谨霜，中国优秀硕士学位论文全文数据库 电子期刊，医药卫生科技辑，2021 年第 8 期，第 E079-55 页，2021 年 8 月 15 日）公开了：

“阳性对照与样品溶液：称取肉桂醛、各批号注射用头孢曲松钠适量，加溶剂溶解，制成浓度各为 100 mM · L⁻¹ 的阳性对照溶液，注射用头孢曲松钠样品溶液；……（参见第 42 页最后 1 段）。”

可见，对比文件 1 已公开了一种包含肉桂醛和头孢曲松钠的复方药物。因此，权利要求 4 所要求保护的技术方案已被对比文件 1 公开，且两者属于相同的技术领域，可解决相同技术问题，并能产生相同的技术效果，该权利要求 4 所要求保护的技术方案不具备专利法第二十二条第二款规定的新颖性。

2、权利要求 5-8 直接或间接地引用权利要求 4，进一步限定了所述肉桂醛和头孢曲松钠的独立/组合给药方式与给药剂量。然而，具体的给药方式、给药剂量与医生的治疗方案相关，不会改变复方药物的实质，即不会对已知的复方药物产生进一步的限定作用。因此，在其引用的在先权利要求不具备新颖性的情况下，该从属权利要求 5-8 也不具备专利法第二十二条第二款规定的新颖性。

二、权利要求 1-3、9 不具备专利法第二十二条第三款所规定的创造性

1、权利要求 1 请求保护肉桂醛联合头孢曲松钠在制备防治耐药细菌感染的药物上的应用。对比文件 2（“Prevalence of antibiotic-resistant E. coli in broilers challenged with a multi-resistant E. coli strain and received ampicillin, an organic acid-based feed additive or a synbiotic preparation”，Nataliya Roth，等，Poult Sci，第 98 卷第 6 期，第 2598-2607 页，2019 年 6 月 1 日）公开了：

“本研究将 2000 只 Ross 708 肉鸡随机分为 5 组，每组 8 个重复，阴性对照组是唯一不接受禽致病性大肠杆菌攻击的组，而所有其他 4 组接受对氨苄青霉素、头孢氨苄第二组作为攻击对照，第三组通过水接受抗生素氨苄青霉素 5 天。第四组接受基于有机酸和肉桂醛的饲料添加剂，第五组通过饲料和水接受合生元制剂。在试验的第 17 天和第 38 天，从 40 个围栏中的每一个的 3 只鸡获得盲肠样品，并测定大肠杆菌计数和抗生素耐药大肠杆菌的丰度。

用禽致病性大肠杆菌菌株口服攻击对生长性能没有影响，各组之间的生长性能也没有显著差异。在试验的第 38 天，补充有合生元的组中的总大肠杆菌计数低于激发对照组 ($P < 0.05$)。抗生素给药 5 天后，对氨苄青霉素、阿莫西林-克拉维酸、头孢西丁和头孢曲松具有耐药性的大肠杆菌的丰度显著增加；在接受补充有有机酸和肉桂醛基饲料添加剂或合生元的饲料的组中，观察到抗生素耐药大肠杆菌的丰度没有增加。此外，与抗



生素组相比，饲料添加剂组的头孢曲松最小抑菌浓度较低，证明了测试的饲料添加剂对耐药大肠杆菌流行的影响。另外，合生元组的头孢曲松最小抑菌浓度值低于抗生素组。

动物、住房和治疗

……第四组接受由 20%甲酸、10%乙酸和 5%丙酸以及 2.5%肉桂醛(Biotronic® Top3; BIOMIN Holding GmbH, Austria)组成的饲料 FA。……

抗生素敏感性测试

使用自动国家抗生素耐药性监测系统(NARMS, Sensitre®公司，美国)来确定 240 个样品中每一个来自无抗生素培养基的随机 3 个大肠杆菌分离株的抗生素耐药水平的最小抑制浓度 (MICs)；对 720 株大肠埃希菌进行了氨苄西林、阿莫西林-克拉维酸、阿奇霉素、头孢西丁、头孢曲松、氯霉素、环丙沙星、庆大霉素、美罗培南、萘啶酸、链霉素、磺胺异噁唑、四环素和甲氧苄啶-磺胺甲噁唑的 MICs 测定。

抗生素敏感性测试结果

平均 MIC 结果和表示为 log2 值的相应标准偏差示于表 4 中，并且统计评估示于表 5 中。

表 4. 测试抗生素的平均最小抑菌浓度 (MICs) 和相应的标准偏差(±SD)，显示为 log2 值。

Antibiotic		NC	CC	AB	FA	SA
Day 17		72	72	72	72	71
n						
Amoxicillin-clavulanic acid		1.38 ± 1.11	1.75 ± 1.2	3.24 ± 1.31	1.40 ± 0.80	1.08 ± 0.69
Ampicillin		1.58 ± 1.55	1.71 ± 1.58	4.33 ± 1.39	1.44 ± 1.09	0.90 ± 0.74
Azithromycin		2.60 ± 1.08	2.17 ± 0.67	1.79 ± 0.63	2.33 ± 0.92	2.15 ± 0.75
Cefoxitin		2.36 ± 0.91	2.43 ± 0.90	3.21 ± 1.30	2.51 ± 0.69	2.06 ± 0.67
Ceftriaxone		-1.76 ± 1.14	-1.79 ± 1.01	0.22 ± 2.71	-2.00 ± 0.00	2.00 ± 0.00
Chloramphenicol		2.53 ± 0.67	2.49 ± 0.56	2.32 ± 0.53	2.64 ± 0.56	2.56 ± 0.67
Ciprofloxacin		-5.91 ± 0.62	-5.89 ± 0.63	6.06 ± 0.00	-5.93 ± 0.33	6.06 ± 0.00
Gentamycin		2.04 ± 2.34	1.79 ± 2.27	2.18 ± 2.34	2.33 ± 2.32	2.06 ± 2.15
Meropenem		-4.06 ± 0.00	-4.06 ± 0.00	4.06 ± 0.00	-4.06 ± 0.00	4.06 ± 0.00
Nalidixic acid		1.15 ± 1.02	1.15 ± 1.02	0.74 ± 0.56	1.22 ± 0.56	0.85 ± 0.40
Streptomycin		4.57 ± 1.67	4.47 ± 1.54	4.60 ± 1.38	4.61 ± 1.67	4.96 ± 1.26
Sulfisoxazole		6.51 ± 1.94	5.35 ± 1.80	5.49 ± 1.87	5.72 ± 1.92	6.04 ± 2.00
Tetracycline		4.42 ± 1.20	4.04 ± 1.41	3.04 ± 1.44	4.25 ± 1.31	4.54 ± 1.09
Trimethoprim-sulfamethoxazole		-2.02 ± 1.79	-2.59 ± 1.24	1.89 ± 2.10	-2.75 ± 1.17	2.63 ± 1.42
Day 38		72	72	72	72	72
n						
Amoxicillin-clavulanic acid		2.18 ± 09.94	2.49 ± 1.07	3.51 ± 1.06	2.14 ± 0.83	2.18 ± 0.84
Ampicillin		2.24 ± 1.51	2.93 ± 1.76	4.96 ± 0.35	2.29 ± 1.42	2.51 ± 1.59
Azithromycin		2.92 ± 0.98	2.36 ± 0.59	2.31 ± 0.66	2.68 ± 0.82	2.63 ± 0.57
Cefoxitin		2.69 ± 0.74	2.79 ± 0.87	3.36 ± 1.18	2.78 ± 0.56	2.53 ± 0.63
Ceftriaxone		-1.76 ± 1.14	-1.53 ± 1.58	0.29 ± 2.67	-1.92 ± 0.71	2.00 ± 0.00
Chloramphenicol		2.81 ± 0.46	2.76 ± 0.46	2.67 ± 0.50	2.93 ± 0.42	2.90 ± 0.48
Ciprofloxacin		-5.73 ± 0.90	-5.88 ± 0.66	6.02 ± 0.35	-5.81 ± 0.67	5.98 ± 0.50
Gentamycin		3.61 ± 1.24	2.72 ± 1.99	3.08 ± 1.81	2.93 ± 1.95	2.67 ± 1.92
Meropenem		-4.06 ± 0.00	-4.06 ± 0.00	4.06 ± 0.00	-4.06 ± 0.00	4.06 ± 0.00
Nalidixic acid		1.61 ± 1.19	1.44 ± 0.98	1.08 ± 0.64	1.56 ± 0.89	1.18 ± 0.70
Streptomycin		5.71 ± 0.72	5.18 ± 1.17	5.28 ± 1.05	5.21 ± 1.22	5.51 ± 0.93
Sulfisoxazole		7.57 ± 1.23	6.39 ± 1.89	6.40 ± 1.96	6.56 ± 1.85	6.78 ± 1.86
Tetracycline		4.83 ± 0.69	4.79 ± 0.77	4.13 ± 1.37	4.58 ± 1.04	4.71 ± 0.90
Trimethoprim-sulfamethoxazole		-1.67 ± 1.97	-2.03 ± 1.76	0.60 ± 2.49	-2.42 ± 1.43	1.99 ± 1.97

(参见第 2598 页摘要，第 2599 页右栏第 3 段倒数第 1-5 行，第 2600 页右栏最后 1 段，第 2603 页右栏第 2 段，第 2604 页表 4)。”

可见，对比文件 2 已公开了含有肉桂醛的饲料添加剂饲喂鸡后可增强头孢曲松对于鸡盲肠中耐药大肠杆菌的抑菌效果。

权利要求 1 请求保护的技术方案与对比文件 2 公开的内容相比，其区别技术特征是：限定了将肉桂醛、头孢曲松钠应用于制备防治耐药细菌感染的药物。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：扩展肉桂醛联合头孢曲松钠在防治耐药细菌感染的制药用途。

针对该区别技术特征，本领域技术人员知晓，头孢曲松钠为头孢曲松的钠盐，头孢曲松以其钠盐给药为本领域的常见做法，而将具有协同作用的两种药物联合制药同样为本领域的常见做法；那么，在对比文件 2 已公开了所述含有肉桂醛的饲料添加剂可增强头孢曲松对于耐药大肠杆菌的抑菌效果的基础上结合上述本领域普通技术知识，本领域技术人员有动机通过常规药理实验验证所述肉桂醛联合头孢曲松钠对于耐药细菌感染的防治效果，进而可以选择采用上述常见做法将两者联合应用于制备防治耐药细菌感染的药物。

综上，在对比文件 2 的基础上结合本领域普通技术知识获得权利要求 1 所要求保护的技术方案，对于本领域技术人员而言是显而易见的，该权利要求 1 不具备突出的实质性特点和显著的进步，不具备专利法第二十二条第三款所规定的创造性。

2、权利要求 2-3 引用在先权利要求，进一步限定了所述耐药细菌类型。对此，首先，对比文件 2 已公开了所述耐药细菌为大肠杆菌。其次，本领域技术人员知晓，头孢曲松钠是本领域治疗肠炎沙门氏菌感染的常用药物，其对于肺炎克雷伯菌等革兰阴性杆菌具有高度抗菌活性（参见“实用药物指南”，刘锡钧，主编，第 23 页，人民军医出版社，2000 年 10 月 31 日；参见“临床实用新药手册 第 2 版”，徐济民，等编著，第 11 页，上海科学技术出版社，2002 年 2 月 28 日）；而所述大肠杆菌、肠炎沙门氏菌、肺炎克雷伯菌与鲍曼不动杆菌均为本领域的常见耐药细菌类型（参见“小儿腹泻诊疗手册”，刁玉巧，等编著，第 118、124 页，人民军医出版社，2013 年 4 月 30 日）。

同时，对比文件 3（“注射用头孢曲松钠/舒巴坦钠(4:1)健康人体单次给药药动学研究”，王进，等，中国抗生素杂志，第 32 卷第 3 期，第 172-177 页，2007 年 3 月 25 日）公开了：

“重庆药友制药有限责任公司和重庆渝友医药有限公司联合研制，将头孢曲松与 β -内酰胺酶抑制剂-舒巴坦按 4：1 比例结合制成新型广谱复合型抗生素。体外抗菌试验结果显示[5]，本复合制剂具有广谱的抗菌作用，对所测试的 230 株临床分离产酶致病菌，包括金葡菌、表葡菌、嗜血流感菌、化脓性链球菌、肺炎链球菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌的抗菌活性显著优于单用头孢曲松钠（参见第 176 页左栏最后 1 段）。”

可见，对比文件 3 已教导了头孢曲松可与增效剂联用可增强其对于耐药细菌鲍曼不动杆菌的抑制活性。那么，在对比文件 2 的基础上结合对比文件 3 的教导与上述本领域普通技术知识，为了扩展肉桂醛联合头孢曲松钠对于更多耐药细菌感染的防治活性，本领域技术人员可以参考现有技术通过常规药理实验验证所述肉桂醛联合头孢曲松钠对于多重耐药肠炎沙门氏菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌等耐药细菌感染的防治效果，进而可以选择将两者联合应用于制备防治上述耐药细菌感染的药物。因此，在其引用的权利要求不具备创造性的情况下，该从属权利要求 2-3 也不具备专利法第二十二条第三款规定的创造性。

3、权利要求 9 请求保护肉桂醛作为头孢曲松钠的增效剂在制备防治肠炎沙门氏菌感染的药物上的应用。



国家知识产权局

对比文件 2 公开的内容如上，可见对比文件 2 已公开了含有肉桂醛的饲料添加剂饲喂鸡后可增强头孢曲松对于鸡盲肠中耐药大肠杆菌的抑菌效果。同时，基于上述相同理由，本领域技术人员知晓，头孢曲松以其钠盐给药为本领域的常见做法，头孢曲松钠是本领域治疗肠炎沙门氏菌感染的常用药物（参见“实用药物指南”，刘锡钧，主编，第 23 页，人民军医出版社，2000 年 10 月 31 日）；在此情况下，为了扩展肉桂醛联合头孢曲松钠对于更多耐药细菌感染的防治活性，本领域技术人员有动机通过常规药理实验验证所述肉桂醛作为头孢曲松钠的增效剂对于肠炎沙门氏菌的防治效果，进而可以选择将二者应用于制备防治肠炎沙门氏菌感染的药物。综上，在对比文件 2 的基础上结合本领域普通技术知识获得权利要求 9 所要求保护的技术方案，对于本领域技术人员而言是显而易见的，该权利要求 9 不具备突出的实质性特点和显著的进步，不具备专利法第二十二条第三款所规定的创造性。

基于上述理由，本申请的权利要求都不具备专利法规定的新颖性/创造性，同时说明书中也没有记载其他任何可以授予专利权的实质性内容，因而即使申请人对权利要求进行重新组合和/或根据说明书记载的内容作进一步的限定，本申请也不具备被授予专利权的前景。

审查员姓名:夏伯姍
审查员代码:30140911