



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)
陆岩(028-87763797)

发文日:

2023年04月01日



申请号: 201910829363.9

发文序号: 2023040100064370

申请人: 四川农业大学

发明创造名称: 百里香酚在制备治疗生物被膜感染药物中的应用

驳 回 决 定

1.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2条第2款的规定。
☐ 申请属于专利法第5条或者第25条规定的不授予专利权的范围。
☐ 申请不符合专利法第9条第1款的规定。
☐ 申请不符合专利法第19条第1款的规定。
☒ 申请不符合专利法第22条的规定。
☐ 申请不符合专利法第26条第3款或者第4款的规定。
☐ 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31条第1款的规定。
☐ 申请的修改不符合专利法第33条的规定。
☐ 申请不符合专利法实施细则第20条第2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。
☐ _____

详细的驳回理由见驳回决定正文部分(共4页)。

2.本驳回决定是针对下列申请文件作出的:

- ☐ 原始申请文件。 ☐ 分案申请递交日提交的文件。 ☒ 下列申请文件:
申请日提交的摘要附图、说明书摘要、说明书第1-53段、说明书附图;
2023年03月02日提交的权利要求第1-3项。

3. 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: 马俊凯
联系电话: 010-53962099

审查部门: 专利审查协作北京中心



210407
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。



驳回决定

申请号：2019108293639

本决定涉及的是申请号为 2019108293639 的名称为“百里香酚在制备治疗生物被膜感染药物中的应用”的发明专利申请（下称“本申请”），申请人为四川农业大学，申请日为 2019 年 09 月 03 日。

一、案由

应申请人于 2019 年 09 月 03 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 10 月 18 日发出了第一次审查意见通知书，指出权利要求 1-5 不具备专利法第 22 条第 3 款规定的创造性。通知书中引用了如下对比文件：

对比文件 1：百里香酚对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的抑菌作用机制，袁中伟 等，华南农业大学学报，39（6），18-23，公开日为 2018 年 10 月 19 日；

对比文件 2：Antistaphylococcal activity of Zataria multiflora essential oil and its synergy with vancomycin, M. Mahboubi *et al.*, Phytomedicine, 548-550, 公开日为 2010 年 12 月 31 日。

申请人于 2023 年 03 月 02 日针对第一次审查意见通知书提交了意见陈述书和经过修改的权利要求，申请人将原权利要求 2-3 合并入权利要求 1 中，并陈述了修改后的权利要求具备创造性的理由。

在上述工作的基础上，审查员认为本案事实已经清楚，现针对申请日提交的摘要附图、说明书摘要、说明书第 1-53 段、说明书附图；2023 年 03 月 02 日提交的权利要求第 1-3 项作出本驳回决定。

二、驳回理由



1. 权利要求 1-3 不具备专利法第二十二条规定的创造性。

权利要求 1 请求保护一种百里香酚在制备治疗生物被膜感染药物中的应用。对比文件 1（百里香酚对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的抑菌作用机制，袁中伟 等，华南农业大学学报，39（6），18-23，20181019）公开了百里香酚对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)抑菌作用机制的探讨，包括通过结晶紫染色法测定百里香酚对 USA300 生物被膜形成的影响等；结果表明：百里香酚对 USA300 细胞壁和细胞膜具有破坏作用并干扰其正常的二分裂，亚抑菌浓度下对生物被膜的形成具有一定抑制作用；结论认为百里香酚通过改变菌体细胞膜通透性，干扰蛋白质代谢和正常的二分裂来抑制细菌的生长，亚抑菌浓度下能够在不影响细菌生长的前提下抑制其生物被膜的形成，百里香酚具有开发为抗 MRSA 药物的潜力（参见对比文件 1 摘要，第 19 页左栏第 1-2 段、第 20 页第 1.7 节、第 22-23 页第 2.6 节至第 3 节）。由此可见，权利要求 1 与对比文件 1 的区别主要在于，权利要求请求保护百里香酚在制备治疗生物被膜感染药物中的应用，并限定所述的生物被膜为植入性医疗器械形成的生物被膜；所述药物还包括万古霉素，按照质量份，该药物包括百里香酚 20-45 份、万古霉素 5-20 份。通过上述评述可知，对比文件 1 公开了百里香酚通过改变菌体细胞膜通透性，干扰蛋白质代谢和正常的二分裂来抑制细菌的生长，亚抑菌浓度下能够在不影响细菌生长的前提下抑制其生物被膜的形成。对比文件 1 还公开了万古霉素是治疗 MRSA 感染的首选药物；细菌生物被膜是一种被胞外聚合物包裹的细菌聚合体，能降低细菌对抗菌药物的敏感性，它是细菌在导尿管、假关节等医疗器械中引起感染和慢性 MRSA 感染的主要毒力因子；抗毒力因子策略是指在不杀死或抑制细菌的条件下，针对细菌特殊毒力因子的一种新型治疗方法，因此针对植入性医疗器械感染和慢性 MRSA 感染可以以生物被膜为毒力靶标；本试验结果表明， $64\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的百里香酚几乎不影响细菌生长并可以有效抑制 USA300 生物被膜的形成，说明百里香酚在亚抑菌浓度可以抑制 MRSA 生物被膜的形成，增强 MRSA 对抗生素的敏感性，降低粘附能力；因此百里香酚具有开发为抗毒力因子药物的潜力（参见对比文件 1 摘要，第 19 页左栏第 1 段、第 23 页第 3 节）。也就是说，对比文件 1 披露了细菌



生物被膜导致细菌对抗菌药物的敏感性降低，是细菌在导尿管、假关节等医疗器械中引起慢性 MRSA 感染的主要原因，而百里香酚可以抑制 MRSA 生物被膜的形成，增强 MRSA 对抗生素的敏感性，降低粘附能力。在此基础上，本领域技术人员有动机将百里香酚和/或治疗 MRSA 感染的首选药物万古霉素联合制备为治疗生物被膜，如植入性医疗器械形成的生物被膜感染的药物。进一步地，对比文件 2 (Antistaphylococcal activity of Zataria multi ora essential oil and its synergy with vancomycin, M. Mahboubi *et al.*, Phytomedicine, 548 - 550, 20101231) 评估了扎塔里亚百合精油的化学成分和抗葡萄球菌活性，以及它与万古霉素的协同活性；结果表明，百里香酚 (38.7%)、香芹醇 (15.3%) 和 α -萜戊烯 (10.2%) 是该油的主要成分；该油对 MRSA 和 MSSA 具有较高的抗菌活性；通过微量滴定法评估协同作用，精油与万古霉素表现出协同作用，并显示出增强万古霉素活性的能力；因此百合精油对临床分离的金黄色葡萄球菌，尤其是 MRSA 具有显著的抗菌活性，可能有助于控制 MRSA 感染；其中百里香酚是百合精油中的主要化合物 (如 Shari fifar *et al.*, 2007 所述)，其次是香芹醇和 α -cymene (参见对比文件 2 摘要，第 548 页右栏第 3 段、第 549 页左栏末段至第 550 页左栏首段，表 3)。由此可见，对比文件 2 也教导了含百里香酚为主要成分的精油与万古霉素表现出协同作用，增强万古霉素抗 MRSA 的活性。因此，在对比文件 1-2 的教导下，本领域技术人员有动机将百里香酚和治疗 MRSA 感染的首选药物万古霉素联合制备为治疗生物被膜感染的药物，并可预期两者可以更好地治疗 MRSA 相关生物被膜感染。此外，根据实际情况及需求等，本领域技术人员借助单因素试验、正交试验等可以对所述百里香酚和万古霉素的用量及质量比等各参数加以确定和/或调整。因此，在对比文件 1 的基础上结合本领域常规技术手段和/或对比文件 2 获得权利要求 1 请求保护的技术方案，对本领域技术人员来说是显而易见的，权利要求 1 因而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规定的创造性。

权利要求 2-3 对其引用的权利要求加以限定。基于相似的理由，在其引用的权利要求不具备创造性的情况下，权利要求 2-3 也不具备创造性。



2. 针对申请人的意见陈述

申请人在意见陈述书中指出，“对比文件 1 仅是公开使用百里香酚，而本申请是联合使用万古霉素和百里香酚，联合用药结果提示，同时使用万古霉素（40 mg/kg）和百里香酚（20 mg/kg）可完全清除已形成的生物被膜和粘附细菌，减轻病理损伤，改善炎症，预后良好。对比文件 1 的效果是抑制生物被膜的形成，不同于本申请的生物被膜清除的作用，因此，本申请相对于对比文件 1 具有预料不到的技术效果。对比文件 2 使用的是百合精油，而不是百里香酚，虽然百里香酚是百合精油的主要成分，但不是唯一成分，具体是那个组分起到协同作用并不可知，因此，对比文件 2 和对比文件 1 相结合对本申请并不能构成技术启示”。

申请人的观点不能被认可，理由如下：

对比文件 1 公开了万古霉素是治疗 MRSA 感染的首选药物；而细菌生物被膜能降低细菌对抗菌药物的敏感性，是细菌在导尿管、假关节等医疗器械中引起感染和慢性 MRSA 感染的主要毒力因子；百里香酚在亚抑菌浓度可以抑制 MRSA 生物被膜的形成，增强 MRSA 对抗生素的敏感性，降低粘附能力；因此百里香酚具有开发为抗毒力因子药物的潜力（参见对比文件 1 摘要，第 19 页左栏第 1 段、第 23 页第 3 节）。由此可见，对比文件 1 披露了细菌生物被膜导致细菌对抗菌药物的敏感性降低，是细菌在导尿管、假关节等医疗器械中引起慢性 MRSA 感染的主要原因，而百里香酚可以抑制 MRSA 生物被膜的形成，增强 MRSA 对抗生素的敏感性，降低粘附能力；且对 USA300 细胞壁和细胞膜具有破坏作用并干扰其正常的二分裂。因此，在对比文件 1 的教导下，本领域技术人员已有动机将百里香酚和治疗 MRSA 感染的首选药物万古霉素联合制备为治疗生物被膜感染，如植入性医疗器械形成的生物被膜的药物。进一步地，对比文件 2 也教导了含百里香酚为主要成分的精油与万古霉素表现出协同作用，增强万古霉素抗 MRSA 的活性。因此，在对比文件 1-2 整体内容的教导下，本领域技术人员有动机将百里香酚和治疗 MRSA 感染的首选药物万古霉素联合制备为治疗生物被膜感染的药物，并可预期两者可以更好地治疗 MRSA 相关生物被膜感染。



通过上述评述可知，申请人的意见陈述不具备说服力。

三、决定

综上所述，本申请不符合专利法第二十二条第三款关于创造性的规定，属于专利法实施细则第五十三条第（二）项的情形。因此依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:马俊凯
审查员代码:30081811