



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06月01日



申请号: 202210146576.3

发文序号: 2023060100035950

申请人: 四川永诺生物科技有限公司

发明创造名称: 一种磺胺嘧啶混悬剂及其制备方法

第二次审查意见通知书

1. ☒ 审查员已经收到申请人于 2023 年 05 月 28 日提交的意见陈述书,在此基础上审查员对上述专利申请继续进行实质审查。

☐ 根据国家知识产权局于 _____ 年 _____ 月 _____ 日作出的复审决定,审查员对上述专利申请继续进行实质审查。

☐ _____

2. ☐ 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 3 款的规定,不予接受。

3. 继续审查是针对下列申请文件进行的:

☐ 上述意见陈述书中所附的经修改的申请文件。

☒ 前次审查意见通知书所针对的申请文件以及上述意见陈述书中所附的经修改的申请文件替换文件。

☐ 前次审查意见通知书所针对的申请文件。

☐ 上述复审决定所确定的申请文件。

☐ _____

4. ☒ 本通知书未引用新的对比文件。

☐ 本通知书引用下列对比文件(其编号续前,并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)
----	--------	---------------------

5. 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。

☐ 说明书的修改不符合专利法第 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。



国家知识产权局

- ☐ 权利要求_____不具备专利法第 22 条第 2 款规定的新颖性。
- ☒ 权利要求 1-3 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_____的修改不符合专利法第 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。

6. 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。

☐ _____

7. 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 2 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/或修改文本应当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与审查员举行会晤。

8. 本通知书正文部分共有 3 页, 并附有下列附件:

☐ 引用的对比文件的复印件共_____份_____页。

☐ _____

审查员: 屈兴翠

联系电话: 020-28957373

审查部门: 专利审查协作广东中心



210403
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。



第二次审查意见通知书

申请号:2022101465763

申请人于 2023 年 05 月 28 日提交了意见陈述书和经过修改的申请文件,审查员在阅读了上述文件后,对本案继续审查,再次提出如下审查意见:

一、有关专利法第 22 条第 3 款的规定

1. 权利要求 1 请求保护一种磺胺嘧啶混悬剂的制备方法,对比文件 1 (CN113041219A, 20210629) 为最接近的现有技术,其公开了一种**复方磺胺嘧啶混悬液**,每 100L 混悬液中包含以下组分:磺胺嘧啶 20~30kg (换算后为 1-1.5g/50ml),甲氧苄啶 3~7kg (换算后为 1.5-3.5g/50ml),羧甲基纤维素钠 0.5~1.5kg (换算后为 0.25-0.75g/50ml),琼脂 0.1~0.3kg (换算后为 0.05-0.15g/50ml),氢氧化钠 3~6kg,苯甲酸钠 0.05~0.15kg,无水碳酸钠 0.2~0.7kg,无水柠檬酸 1~4kg,无水亚硫酸钠 0.1~0.3kg,EDTA-2Na 20~80g,吐温-80 20~80g,其余为纯化水上述**复方磺胺嘧啶混悬液**的制备方法,包括以下步骤:

(1)称取部分纯化水放入容器内(容器的表面积越大越好),将**羧甲基纤维素钠**均匀的撒在纯化水的表面,形成完全覆盖水面的一层药粉层,放置 2~3 天,溶胀完全时溶液应为透明的**粘稠溶液**,作为溶液一;

(2)称取部分纯化水放入容器内,加入**琼脂**,加热至完全溶解成**粘稠溶液**,溶解过程不断搅拌,然后 60℃保温备用,作为溶液二;

(3)称取部分纯化水于容器内,加入无水亚硫酸钠,EDTA-2Na,无水柠檬酸,搅拌溶解,然后加入甲氧苄啶,加热至 60-70℃,不断搅拌至糊状物,然后 40℃保温备用,作为溶液三;

(4)称取部分纯化水放入容器内,加入无水碳酸钠,苯甲酸钠,氢氧化钠,搅拌溶解后,加入磺胺嘧啶,搅拌至完全溶解后加入吐温-80,作为溶液四;

(5)在不断搅拌溶液四的情况下,将溶液三缓慢的加入到溶液四中,持续搅拌,待溶液均匀分散开后,加入保温的溶液二,继续搅拌,溶液呈均匀分散状态后,少量缓慢加入溶液一,继续搅拌,最后用纯化水定容至 100L,保持搅拌 4 小时;检验合格后,在搅拌状态下分装(参见说明书第 9, 13-18 段),权利要求 2 与对比文件 1 的区别在于:(1)组成不完全相同,活性成分进一步包括磺胺甲噁唑,助剂进一步包括 95%乙醇、糖精钠和香精,纯化水替换为蒸馏水,不含氢氧化钠、苯甲酸钠、无水碳酸钠、无水柠檬酸、无水亚硫酸钠、EDTA-2Na,各原料的用量不完全相同;(2)制备方法不完全相同。

基于以上区别特征,确定权利要求 1 实际解决的技术问题为提供一种提高混悬剂的效果及其稳定性,并提高适口性的制备方法。

针对以上区别特征(1),对比文件 2 (CN112190556A, 20210108)公开了**磺胺甲噁唑(SMZ)**和**磺胺嘧啶(SD)**均能与对氨基苯甲酸竞争二氢叶酸合成酶,使细菌不能合成二氢叶酸,甲氧苄啶(TMP)则通过抑制细菌的二氢叶酸还原酶,阻碍二氢叶酸还原成四氢叶酸。三者合用时,对细菌合成四氢叶酸过程起双重阻断作用,其抗菌作用较单药增强,对其呈现耐药的菌株也相应减少(参见说明书第 3 段),在此基础上,为了提高所述混悬剂的效果,本领域技术人员有动机在所述混悬剂中添加活性成分磺胺甲噁唑;

另外,助溶剂、甜味剂及香精均为本领域混悬剂的常规助剂,为了进一步提高所述混悬剂的稳定性,并提高适口性,本领域技术人员有动机在所述混悬剂中加入助溶剂、甜味剂及香精,并对助溶剂及甜味剂的种



类及浓度进行常规调整，例如分别选择 95%乙醇、糖精钠作为助溶剂和甜味剂。

纯化水与蒸馏水均为本领域常规的制剂用水，本领域技术人员可以根据实际的应用需求对水的种类进行常规调整。

此外，对比文件 1 还公开了组方中**柠檬酸**进入到液体中后变成柠檬酸钠作为反絮凝剂，吐温-80 作为助湿润剂。**苯甲酸钠**作为防腐剂。**EDTA-2Na** 作为螯合剂能够避免其他的金属离子的影响。**亚硫酸钠以及氢氧化钠、碳酸钠混合起来作为 pH 缓冲剂**，保证磺胺的稳定性，本领域技术人员可以根据实际需要进行选择性的删减，且删减后其作用相应的消失或减弱。

至于各原料的用量，本领域技术人员可以根据各原料的理化性质以及制备得到的混悬剂的各方面性能等因素对其进行常规调整；

针对以上区别特征（2），混悬剂主要存在物理稳定性问题，混悬剂中物料微粒分散度大，使混悬微粒具有较高的表面自由能而处于不稳定状态，为了提高混悬剂的稳定性，本领域技术人员有动机在制备过程中将活性成分过筛后研磨，并对各原料的加入时机、研磨方式及时间等参数进行常规调整。

对于助悬剂胶浆的制备方法，参照前述评述可知，对比文件 1 已经公开了称取部分纯化水放入容器内，**加入琼脂，加热至完全溶解成粘稠溶液**，溶解过程不断搅拌，然后 60℃保温备用，作为溶液二，本领域技术人员可以根据实际需要选择将称量好的琼脂和羧甲基纤维素钠用适量沸蒸馏水溶解制成均匀的胶浆，并加入称量好的吐温 80 混匀，另外，为了保证后续混悬剂制剂的稳定性，在此步骤中，本领域技术人员可以常规选择有结块存在时得进行过滤；

因此，在对比文件 1 的基础上，结合对比文件 2 公开的内容以及本领域的普通知识和常规实验，得到权利要求 1 请求保护的技术方案是显而易见的，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 2-3 进一步限定了所述制备方法。

对于权利要求 2，参照前述评述可知，本领域技术人员可以根据混悬剂的稳定性等因素对步骤 4 的过筛目数等参数进行常规调整；

对于权利要求 3，本领域技术人员可以根据实际需要对各溶液的制备中各原料的加入时机等参数进行常规调整。

因此，当其引用的权利要求不具备创造性的基础上，权利要求 2-3 也不具备专利法第 22 条第 3 款规定的创造性。

二、针对申请人的意见进行答复

申请人的意见概述如下：

修改后的权利要求 1 与对比文件 1 的区别在于：限定了胶浆的制备方法及步骤 4 中的研磨时间，研磨时间应控制在 5-15min，研磨时间过短会导致混悬时间过短易于分层，研磨时间过长会导致久置粘壁不易分层。本发明制备得到的磺胺嘧啶混悬剂使用方便，肾毒性低；几种药物同时使用可降低药物的肾毒性，不易造成肾脏结晶，较单一使用效果更好。使用混合助悬剂使复方磺胺嘧啶混悬液拥有良好的悬浮性，避免沉降，保证了混悬液沉降体积比、分散性和流动性合格。对比文件 1-2 均未公开上述制备方法，也没有达到所述技术效果，修改后的权利要求 1 具备创造性。



审查员认真考虑了申请人的意见，但不能认同，具体理由如下：

1.混悬剂主要存在物理稳定性问题，混悬剂中物料微粒分散度大，使混悬微粒具有较高的表面自由能而处于不稳定状态，为了提高混悬剂的稳定性，本领域技术人员有动机在制备过程中将活性成分过筛后研磨，并对各原料的加入时机、研磨方式及时间等参数进行常规调整，本申请并未提供证据可以证明研磨时间的调整可以产生何种预料不到的技术效果；

对于助悬剂胶浆的制备方法，参照前述评述可知，对比文件 1 已经公开了称取部分纯化水放入容器内，加入琼脂，加热至完全溶解成粘稠溶液，溶解过程不断搅拌，然后 60℃保温备用，作为溶液二，本领域技术人员可以根据实际需要选择将称量好的琼脂和羧甲基纤维素钠用适量沸蒸馏水溶解制成均匀的胶浆，并加入称量好的吐温 80 混匀，另外，为了保证后续混悬剂制剂的稳定性，在此步骤中，本领域技术人员可以常规选择有结块存在时得进行过滤，本申请并未证明所述制备方法的调整可以产生何种预料不到的技术效果；

2.至于几种药物同时使用的效果，对比文件 2 公开了磺胺甲噁唑(SMZ)和磺胺嘧啶(SD)均能与对氨基苯甲酸竞争二氢叶酸合成酶，使细菌不能合成二氢叶酸，甲氧苄啶(TMP)则通过抑制细菌的二氢叶酸还原酶，阻碍二氢叶酸还原成四氢叶酸。三者合用时，对细菌合成四氢叶酸过程起双重阻断作用，其抗菌作用较单药增强，对其呈现耐药的菌株也相应减少（参见说明书第 3 段），公开了三种活性成分的组合，在其启示下，本领域技术人员有动机将磺胺甲噁唑加入所述混悬剂中，制备成相应的三活性成分混悬剂，虽然对比文件 2 并未公开几种药物同时使用乙酰化低、排泄快、尿中原型药达到 80%-90%，可降低药物的肾毒性，且溶解度大，不易造成肾脏结晶，较单一使用效果更好等技术效果，但是基于其公开了所述组合，所述效果也是基于对比文件 2 公开了所述药物活性组合的基础上，通过常规的试验可以验证得到的。

因此，申请人的意见不具备说服力。

基于上述理由，审查员认为本申请不具备授权前景，如果申请人不能在本通知书规定的答复期限内提出表明本申请具有创造性的充分理由，本申请将被驳回。

审查员姓名:屈兴翠

审查员代码:30100112