



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(028-85961062)

发文日:

2023年06月29日



申请号: 202210133663.5

发文序号: 2023062900077900

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

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5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、说明书附图; 2023年5月31日提交的权利要求第1-8项、说明书第1-73段。

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: 刘欢

联系电话: 028-62968687

审查部门: 专利审查协作四川中心



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：2022101336635

本决定涉及的是申请号为 2022101336635 的名称为“一种抗真菌的中药单体及检测方法”的发明专利申请（下称“本申请”），申请人为四川大学，申请日为 2022 年 02 月 14 日。

一、案由

应申请人于 2022 年 02 月 14 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 2023 年 02 月 21 日发出了第一次审查意见通知书，指出权利要求 1-10 不符合专利法第 26 条第 4 款的规定，权利要求 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。通知书中引用了如下对比文件：

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，公开日为 2014 年 09 月 30 日；

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，公开日为 2017 年 12 月 31 日；

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，公开日为 2015 年 12 月 31 日；

对比文件 4：CN111956636A，公开日为 2020 年 11 月 20 日。

申请人于 2023 年 05 月 31 日针对第一次审查意见通知书提交了意见陈述书和经修改的申请文件，将权利要求 1 中的“中药单体”修改为“中药单体组合物”，同时对权利要求书以及说明书中相应内容进行修改；将原权利要求 2、3 并如原权利要求 1 中作为新权利要求 1，将权利要求 1 修改为封闭式权利要求，并删除“其中，所述真菌优选白色念珠菌”，其他权利要求作适应性相应修改。

意见陈述认为：对比文件 2 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，对比文件 3 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，而本发明中，所述抗真菌的中药单体组合物包括芦荟来源的单体、芦荟单体类似物、芦荟单体异构体、芦荟单体衍生物、芦荟单体代谢物和/或芦荟单体活性盐、芦荟单体的提取物和/或组合物；所述真菌包括对机体危害较轻的浅部真菌和危害严重的深部真菌，这是对比文件 2-3 所不能实现的。本发明首次揭示芦荟来源的单体抑制真菌菌丝发育以及阻断真菌-宿主相互作用，可为临床治疗白色念珠菌感染提供新的候选药物。综上，本申请具有创造性。

审查员认为，本案事实已经清楚，因此针对申请日提交的摘要附图、说明书摘要、说明书附图；2023 年 5 月 31 日提交的权利要求第 1-8 项、说明书第 1-73 段作出本驳回决定。

二、驳回理由



（一）权利要求 1-8 不具有专利法第 22 条第 3 款规定的创造性

1、 权利要求 1 请求保护一种抗真菌的中药单体组合物。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以及芦荟来源的单体、芦荟单体类似物、芦荟单体异构体、芦荟单体衍生物、芦荟单体代谢物和/或芦荟单体活性盐、芦荟单体的提取物和/或组合物等在一起得到中药单体组合物，限定了真菌种类。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。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。再者，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可以抗多种真菌的芦荟苷和芦荟大黄素以及芦荟来源的单体、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。那么，本领域技术人员为了增强抗真菌作用，可以想到将芦荟苷、芦荟大黄素、以及芦荟来源的单体、芦荟单体类似物、芦荟单体异构体、芦荟单体衍生物、芦荟单体代谢物和/或芦荟单体活性盐、芦荟单体的提取物和/或组合物等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 请求保护一种应用如权利要求 1 所述的抗真菌的中药单体组合物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 的评述可知，其所述的抗真菌的中药单体组合物不具有创造性。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 2 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。

3、权利要求 3-8 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、动态成像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)]×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 CO2 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 3-8 也不具有专利法第 22 条第 3 款规定的创造性。

（二）针对申请人意见陈述的答复

针对申请人的意见陈述，审查员认为：首先，根据本申请说明书中记载的实验可知，本申请**仅做了单独使用芦荟苷或芦荟大黄素对白色念珠菌的抑制作用的实验**，并没有记载任何关于除开芦荟苷和芦荟大黄素以外的芦荟来源的单体、芦荟单体类似物、芦荟单体异构体、芦荟单体衍生物、芦荟单体代谢物和/或芦荟单体活性盐、芦荟单体的提取物和/或组合物，以及将芦荟苷和芦荟大黄素组合使用，对真菌尤其是白色念珠菌的实验数据，**也没有记载任何关于**芦荟苷和芦荟大黄素对除开白色念珠菌以外的其他对机体危害较轻的浅部真菌和危害严重的深部真菌的实验数据，因此这些技术效果并不能得到认可，即，本领域技术人员可以基于对比文件 2-3 公开的内容，结合芦荟来源的单体、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，对其具有抗真菌的作用合理预期即可。其次，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。

综上所述，申请人的意见陈述不具有说服力。

（三）其他说明

1、权利要求 1 请求保护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**包括**芦荟苷和芦荟大黄素；所述抗真菌的中药单体组合物**包括**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、芦荟单体代谢物和/或芦荟单体活性盐、芦荟单体的提取物和/或组合物。首先，权利要求 1 中的“包括”为**开放式权利要求**，然而**本申请说明书中并未记载任何除开上述成分外还含有其他有效成分**；其次，本申请说明书**并没有记载任何关于**除开芦荟苷和芦荟大黄素以外的芦荟来源的单体、芦荟单体类似物、芦荟单体异构体、芦荟单体衍生物、芦荟单体代谢物和/或芦荟单体活性盐、芦荟单体的提取物和/或组合物，以及将芦荟苷和芦荟大黄素组合使用，对真菌尤其是白色念珠菌的**实验数据**，**也没有记载任何关于**芦荟苷和芦荟大黄素对除开白色念珠菌以外的其他对机体危害较轻的浅部真菌和危害严重的深部真菌的**实验数据**，因此权利要求 1 **并不能得到说明书的支持**，即，权利要求 1 不符合**不符合专利法第 26 条第 4 款的规定**。权利要求 2-8 直接或间接引用权利要求 1，因此也不符合专利法第 26 条第 4 款的规定。

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



国家知识产权局

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:刘欢
审查员代码:30140922

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。