



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07月01日



申请号: 202210643399.X

发文序号: 2023070100062080

申请人: 四川大学

发明创造名称: 一种青蒿素及其衍生物的新用途、验证方法

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 (或抵触申请的申请日) |
|----|--|---------------------|
| 1 | CN1882328A | 2006-12-20 |
| 2 | “幽门螺杆菌表型与毒力的相关性研究”, 陈玉礼, 等, 右江医学, 第46卷第3期, 第259-262页 | 2018-06-28 |

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。



国家知识产权局

☐ _____

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 1-3、5、7 不具备专利法第 22 条第 2 款规定的新颖性。
- ☒ 权利要求 2、4、6-10 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 _____ 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 1 份 4 页。
- ☐ _____

审查员：夏伯姗

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:202210643399X

本申请涉及一种青蒿素及其衍生物的新用途、验证方法。经审查，现提出如下审查意见。

一、权利要求 1-3、5、7 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 1 请求保护一种青蒿素及其衍生物的新用途。对比文件 1（CN1882328A，公开日：20061220）公开了使用含内过氧化物桥的化合物治疗幽门螺杆菌相关疾病的方法和组合物，并具体公开了：

“幽门螺杆菌是微量需氧的革兰氏阴性的细菌，其与许多胃肠病变有关，例如胃溃疡，十二指肠溃疡，胃炎，十二指肠炎，非溃疡消化不良，和胃癌。因此，本发明的活性化合物可以被用来防止和治疗与幽门螺杆菌有关的任何病理。

实施例 1：青蒿素显示强的和特异性的针对幽门螺杆菌的抗菌活性

为了测试青蒿素对幽门螺杆菌生长的效果，新鲜制备的细菌被暴露于不同浓度的青蒿素。细菌生长一段固定的培养时间，使用分光光度计监控它们的生长水平。比较处理的细菌与未处理的细菌的生长。如表 1 所示，青蒿素对幽门螺杆菌的最小抑制浓度(MIC)是 2.5 μ M，表示该化合物的高抗细菌性质。

表 1：

| 细菌名称 | MIC* | MBC* |
|-------|---------|-------------|
| 幽门螺杆菌 | 2.5 μ M | 125-250 μ M |
| 大肠杆菌 | >5 mM | >5 mM |
| 痤疮杆菌 | >5 mM | >5 mM |
| 嗜酸乳杆菌 | >5 mM | >5 mM |

*-MIC 是最小抑制浓度。

** -MBC 是最低杀细菌浓度。

实施例 4：青蒿素衍生物抑制幽门螺杆菌的生长

为了测试青蒿素衍生物对幽门螺杆菌生长的效果，新鲜制备的细菌被暴露于不同浓度的青蒿素衍生物。细菌生长一段固定的培养时间，使用分光光度计监控它们的生长水平。比较处理的细菌与未处理的细菌的生长。如图 4 所示，青蒿素衍生物对幽门螺杆菌的最小抑制浓度(MIC)如下：青蒿素和二氢青蒿素 = 1.25-2.5 μ M，蒿甲醚=0.3-0.6 μ M，蒿乙醚=0.15-0.3 μ M。因此，所有测试的青蒿素衍生物具有抗幽门螺杆菌活性。

实施例 5：幽门螺杆菌细菌培养物长时间暴露于青蒿琥酯导致不可逆的细菌清除

青蒿琥酯(0.625 或 6.25mM)在不同的时点(0.5、1、2、4、6 和 18 小时)被添加到细菌培养物(0.2O.D.600)。然后通过沉淀细菌和用 PBS 洗涤从培养物中洗掉青蒿琥酯，其后细菌被重悬在新鲜的无青蒿琥酯的培养基中。细菌被维持在无青蒿琥酯的培养基另外 36 小时，通过分光光度计测定细菌生长。图 5 显示的结果表明幽门螺



杆菌细菌培养物长时间暴露到青蒿琥酯导致不可逆细菌清除。

实施例 7: 对比安慰剂治疗的幽门螺杆菌感染的小鼠, 在青蒿琥酯治疗的幽门螺杆菌感染的小鼠中青蒿琥酯有效地降低菌落形成单位数目

在幽门螺杆菌感染的小鼠中测试青蒿琥酯针对幽门螺杆菌体内感染的效果。通过接种($\times 3$ /天)109 个幽门螺杆菌菌株 SS1 的悬浮液而感染小鼠。感染两个星期后, 口服给药 50mg/kg 青蒿琥酯 3 次/天持续 8 天对小鼠进行治疗。通过计算来源于治疗第 4 和 8 天的匀浆化的胃的菌落形成单位的数目测定细菌感染的水平。如图 7 所示, 对比安慰剂治疗的小鼠, 青蒿琥酯有效地降低青蒿琥酯治疗的小鼠中菌落形成单位的数目, 表示青蒿琥酯能在体内清除幽门螺杆菌(参见说明书第 17 页第 3 段、第 19 页最后 1 段、第 20 页表 1、第 21 页第 3 段、第 22 页第 1 段和第 3 段)。”

可见, 对比文件 1 已公开了青蒿素及其衍生物蒿甲醚、青蒿琥酯具有抗幽门螺杆菌活性, 即其已隐含公开了青蒿素及其衍生物蒿甲醚、青蒿琥酯在预防、治疗或缓解由幽门螺杆菌感染引起的任一疾病中的制药用途。因此, 权利要求 1 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 1 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 2 引用权利要求 1, 进一步限定了所述幽门螺杆菌感染引起的任一疾病。对此, 对比文件 1 还公开了:

“在另一个方面, 本发明提供用于治疗与螺杆菌感染有关的病理疾病的方法和组合物。本发明的方法包括给需要治疗的对象给药生长抑制量的具有内过氧化物部分的化合物, 该部分与细菌中的高浓度亚铁反应。本发明的方法特别有效的针对需要细胞内高亚铁以长时间定殖在人胃粘膜中的幽门螺杆菌细菌。

幽门螺杆菌是微量需氧的革兰氏阴性的细菌, 其与许多胃肠病变有关, 例如胃溃疡, 十二指肠溃疡, 胃炎, 十二指肠炎, 非溃疡消化不良, 胃癌和 MALTOMA (即: 黏膜相关淋巴组织淋巴瘤)。因而, 本发明的方法可用于防止和治疗与幽门螺杆菌有关的胃肠疾病或病症 (参见说明书第 5 页第 5-6 段)。”

可见, 对比文件 1 已公开了所述与幽门螺杆菌有关的疾病包括胃溃疡、胃癌和黏膜相关淋巴组织淋巴瘤。因此, 权利要求 2 的附加技术特征已被对比文件 1 公开, 当引用的权利要求 1 不具备新颖性时, 该从属权利要求 2 也不具备专利法第二十二条第二款规定的新颖性。

3、权利要求 3 引用权利要求 1, 进一步限定了所述青蒿素和/或青蒿素衍生物的抗幽门螺杆菌机理。然而, 对于所述抗幽门螺杆菌活性的机理的限定并不导致其权利要求请求保护防治疾病的种类不同, 对所述权利要求请求保护的实质疾病类型没有限定作用。因此, 在其引用的权利要求 1 不具备新颖性的情况下, 该从属权利要求 3 也不具备专利法第二十二条第二款规定的新颖性。

4、权利要求 5 引用权利要求 1, 进一步限定了所述用途。对此, 对比文件 1 已公开了所述青蒿素和/或青



蒿素衍生物可用于抗胃炎、十二指肠炎，即其已隐含公开了青蒿素和/或青蒿素衍生物在制备用于抗炎的药物中的应用。因此，在其引用的权利要求 1 不具备新颖性的情况下，该从属权利要求 5 也不具备专利法第二十二条第二款规定的新颖性。

5、权利要求 7 引用在先权利要求，进一步限定了所述青蒿素衍生物。对此，对比文件 1 已公开了所述青蒿素衍生物为蒿甲醚、青蒿琥酯。因此，在其引用的权利要求不具备新颖性的情况下，该从属权利要求 7 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 2、4、6-10 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 2 请求保护根据权利要求 1 所述的青蒿素及其衍生物的新用途。对比文件 1 公开的内容如上，可见对比文件 1 已公开了青蒿素及其衍生物蒿甲醚、青蒿琥酯等在抗幽门螺杆菌引起的胃溃疡、十二指肠溃疡、胃炎、十二指肠炎、非溃疡消化不良、胃癌和、黏膜相关淋巴组织淋巴瘤等疾病中的制药用途。

权利要求 2 请求保护的技术方案与对比文件 1 公开的内容相比，其区别技术特征是：限定了所述疾病还包括慢性胃炎、口臭、缺铁性贫血、特发性血小板减少性紫癜。基于上述区别技术特征，权利要求 2 实际解决的技术问题是：扩展青蒿素及其衍生物在防治更多幽门螺杆菌引起的疾病中的制药用途。

针对该区别技术特征，对比文件 1 公开的内容如上，可见其已教导了所述青蒿素及其衍生物可用来防治与幽门螺杆菌有关的任何疾病；而幽门螺杆菌可引起包括慢性胃炎、胃溃疡、胃癌、黏膜相关淋巴组织淋巴瘤、口臭、缺铁性贫血、特发性血小板减少性紫癜在内的多种疾病为本领域普通技术知识（参见“临床感染疾病治疗学”，卢洪洲，等编著，第 680-681 页，上海交通大学出版社，2011 年 8 月 31 日），在此情况下，本领域技术人员可以通过常规药理实验验证所述具有抗幽门螺杆菌活性的青蒿素及其衍生物对于上述疾病的治疗活性，进而可以选择将其制备为相应的药物。

综上，在对比文件 1 的基础上结合本领域普通技术知识获得权利要求 2 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 2 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 4 引用权利要求 1，进一步限定了所述用途还包括青蒿素和/或青蒿素衍生物在制备用于抗幽门螺杆菌的疫苗中的应用。对此，对比文件 1 已公开了青蒿素及其衍生物蒿甲醚、青蒿琥酯等具有抗幽门螺杆菌活性；同时，本领域技术人员知晓，本领域已有如头孢噻唑等已被证实可用于加入疫苗中应用的抗菌药物；在此情况下，本领域技术人员可以根据需要尝试将所述青蒿素和/或青蒿素衍生物应用于制备抗幽门螺杆菌的疫苗。因此，在其引用的权利要求 1 不具备创造性的情况下，该从属权利要求 4 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 6 引用权利要求 1，进一步限定了所述用途还包括青蒿素和/或青蒿素衍生物在制备用于免疫调节的药物中的应用。对此，对比文件 1 已公开了青蒿素及其衍生物蒿甲醚、青蒿琥酯等具有抗幽门螺杆菌



菌活性；同时，本领域技术人员知晓，通过免疫防治幽门螺杆菌感染为本领域的常见做法（参见“幽门螺杆菌感染的基础与临床”，胡伏莲，等，第 386 页，中国科学技术出版社，2002 年 1 月 31 日），在此情况下，本领域技术人员可以根据需要通过常规药理实验验证所述青蒿素和/或青蒿素衍生物的免疫调节活性，进而可以选择将其应用于制备免疫调节的药物。因此，在其引用的权利要求 1 不具备创造性的情况下，该从属权利要求 6 也不具备专利法第二十二条第三款规定的创造性。

4、权利要求 7-8 引用在先权利要求，进一步限定了所述青蒿素衍生物。对此，对比文件 1 已公开了所述青蒿素衍生物为蒿甲醚、青蒿琥酯，并教导了所述青蒿素、蒿甲醚、青蒿琥酯的抑菌有效浓度；而本领域已有对药物有效浓度进行优化筛选的方法，在此情况下，本领域技术人员可以根据需要参考对比文件 1 通过常规药理实验筛选确定所述青蒿素及其衍生物蒿甲醚、青蒿琥酯的有效浓度。因此，在其引用的权利要求不具备新颖性\创造性的情况下，该从属权利要求 7-8 也不具备专利法第二十二条第三款规定的创造性。

5、权利要求 9 请求保护一种验证如权利要求 1-6 任意一项所述的青蒿素及其衍生物的新用途的方法。对比文件 1 公开的内容如上，基于上述相同理由，权利要求 1-6 任意一项所述的青蒿素及其衍生物的新用途对本领域技术人员而言是显而易见的；且对比文件 1 已公开了可进行幽门螺杆菌的培养以确定所述青蒿素的最小抑菌浓度及最小杀菌浓度。同时，对比文件 2（“幽门螺杆菌表型与毒力的相关性研究”，陈玉礼，等，右江医学，第 46 卷第 3 期，第 259-262 页，2018 年 6 月 28 日）公开了：

“**目的** 明确幽门螺杆菌表型与毒力的相关性,掌握幽门螺杆菌的生物学特征,为临床快速了解幽门螺杆菌的毒力并通过减毒方法防治幽门螺杆菌提供实验依据。**方法** 配制含有合适浓度的甲硝唑培养液,用倍比稀释法使培养液中甲硝唑的浓度为 $0\mu\text{g/ml}$ 、 $2\mu\text{g/ml}$ 、 $4\mu\text{g/ml}$ 、 $8\mu\text{g/ml}$ 、 $16\mu\text{g/ml}$ 、 $32\mu\text{g/ml}$,分别培养幽门螺杆菌,诱导幽门螺杆菌的形态发生球形变,然后用革兰染色镜下观察培养 12 h、24 h、48 h 时在不同抗生素浓度下幽门螺杆菌形态学的变化,并用 Real-time PCR 法检测不同形态学下其细胞毒素相关基因 A(Cag A)和空泡毒素基因(Vac A)毒力基因的表达。**结果** 培养 12 h 时幽门螺杆菌的形态未发生变化;当培养 24 h 时在 $16\mu\text{g/ml}$ 、 $32\mu\text{g/ml}$ 浓度抗生素下,一部分幽门螺杆菌由螺旋状变成了短杆状;培养 48 h 时在 $16\mu\text{g/ml}$ 、 $32\mu\text{g/ml}$ 浓度抗生素下,幽门螺杆菌几乎全部变成了圆球状,其他抗生素浓度下的幽门螺杆菌没有形态学变化,且球形变时幽门螺杆菌的 Cag A 和 Vac A 表达下降。**结论** 幽门螺杆菌表型与毒力有密切的关系,抗生素能诱导幽门螺杆菌发生形态学变化且球形变的幽门螺杆菌毒力下降（参见第 259 页摘要）。”

可见，对比文件 2 已教导了可基于确定的抗菌药物浓度进行相应抗菌药物作用下幽门螺杆菌毒力表达测定；在此情况下，本领域技术人员可以基于对比文件 1-2 根据需要选择基于确定的青蒿素及其衍生物抗幽门螺杆菌的最小抑菌浓度及最小杀菌浓度进行青蒿素及衍生物作用下幽门螺杆菌毒力表达测定。综上，在对比文件 1 的基础上结合对比文件 2 与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。

6、权利要求 10 引用权利要求 9，进一步限定了所述青蒿素及衍生物作用下幽门螺杆菌毒力表达测定。对此，对比文件 2 还公开了：

“1.2.4 Real-time PCR 检测幽门螺杆菌不同形态下毒力因子的表达 将螺杆菌状的幽门螺杆菌和圆球状的幽门螺杆菌按照提取 RNA 试剂盒说明书步骤分别提取总 RNA,然后用逆转录试剂盒将 RNA 进行逆转录成 c DNA,最后用 Real-time PCR SYBR Green I 法（即：实时荧光定量 PCR）检测幽门螺杆菌相关基因(Cag A 和 Vac A)表达（参见第 260 页右栏第 4 段）。”

可见，对比文件 2 已教导了幽门螺杆菌毒力表达测定的方法步骤。同时，本领域技术人员知晓，以管家基因为内参基因进行目标基因相对表达量的比较为本领域的常见做法， $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法是本领域计算实时荧光定量 pcr 样品中基因相对表达量的常用方法（参见“临床分子生物学检验技术”，伊正君，等编著，第 48 页，华中科技大学出版社，2020 年 1 月 31 日）；在此情况下，本领域技术人员可以选择参考对比文件 2 与本领域普通技术知识采用上述常见做法进行所述青蒿素及衍生物作用下幽门螺杆菌毒力表达测定。其中，对于所述幽门螺杆菌管家基因与目标基因的确定，属于本领域的常规选择，本领域技术人员可以参考现有技术根据需要进行确定。因此，在其引用的权利要求 9 不具备创造性的情况下，该从属权利要求 10 也不具备专利法第二十二条第三款规定的创造性。

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