



# 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09月09日



申请号: 202210283925.6

发文序号: 2023090900007970

申请人: 四川中天鑫源生命科技有限公司

发明创造名称: 一种干细胞外泌体浓缩液凝胶制剂的制备方法及其应用

## 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2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:

申请日提交的说明书摘要、说明书第1-50段、说明书附图; 2023年9月6日提交的权利要求第1-5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: 郭鑫鑫  
联系电话: 010-53960526

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：2022102839256

本决定涉及的是申请号为 2022102839256 的名称为“一种干细胞外泌体浓缩液凝胶制剂的制备方法及其应用”的发明专利申请（下称“本申请”），申请人为四川中天鑫源生命科技有限公司，申请日为 2022 年 03 月 22 日。

### 一、案由

应申请人于 2022 年 03 月 22 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 04 月 22 日发出了第一次审查意见通知书，指出权利要求 1-8 不具备专利法第 22 条第 3 款规定的创造性。权利要求 9-10 属于专利法第 25 条规定的不授予专利权的范围。通知书中引用了如下对比文件：

对比文件 1：CN109893542A，公开日为 2019 年 06 月 18 日。

申请人于 2023 年 09 月 06 日针对第一次审查意见通知书提交了意见陈述书，并对权利要求进行了修改；修改方式为：将原权利要求 2、3、4 的附加技术特征并入原权利要求 1 中，形成新的权利要求 1。删除原权利要求 9、10。对权利要求编号做适应性修改。

意见陈述为：修改后的权利要求在每 100ml 所述干细胞外泌体浓缩液凝胶制剂的组分、人脐带间充质干细胞的选取标准、药用高分子稳定剂、保湿剂、透皮吸收促进剂、复方电解质注射液等方面与本申请差别巨大。本申请有益效果是采用饥饿人脐带间充质干细胞进行培养的模式，在较短时间内就能得到人脐带间充质外泌体提取物，并基于超速离心来进行富集浓缩以获得高浓度的人脐带间充质干细胞外泌体，此外，在人间充质干细胞外泌体中加入药用高分子稳定剂、保湿剂和透皮吸收促进剂，最大限度增加外泌体的稳定性和活性，并提高其透皮吸收能力，使得治疗效果大大提高的同时，使外泌体形成稳定均一，利于吸收的凝胶状物质，为男性勃起功能障碍的治疗使用提供便利。

审查员认为，本案事实已经清楚，因此针对申请日提交的说明书摘要、说明书第 1-50 段、说明书附图；2023 年 9 月 6 日提交的权利要求第 1-5 项，作出本驳回决定。

### 二、驳回理由

（一）权利要求 1-5 不符合专利法第 22 条第 3 款规定的创造性。

1、权利要求 1 请求保护一种干细胞外泌体浓缩液凝胶制剂的制备方法。对比文件 1（CN109893542A，20190618）公开了一种用于治疗勃起功能障碍的干细胞外泌体浓缩液凝胶制剂的制备方法，其特征在于，包括以下步骤：(1)人脐带间充质干细胞的培养：选取生长状态良好的，微生物检测均为阴性的，P2-P8 的人源脐带间充质干细胞，按照  $3-5 \times 10^4/\text{cm}^2$  的初始密度接种于细胞培养瓶或细胞培养皿中，培养基为基础培养基中含有体积比浓度 5-15% 的胎牛血清的培养体系；(2)接种培养 2-4 天后，细胞融合率达到 80-95%，细胞生长状态良好，吸弃全部培养上清，并以医用复方电解质注射液清洗细胞 2-4 次，然后加入复方电解质溶液，使溶液高度达到 2-3mm，放入二氧化碳培养箱中饥饿培养；(3)饥饿培养 18-30h 后，回收全部培养上清，以 0.22 $\mu\text{m}$  孔径滤膜过滤，过滤后的培养上清在 3000-5000g 的离心力条件下离心 10-20min，再次回收离心上清；(4)在 200000-500000g 的离心力条件下对回收的上清离心 30-60min，离心后轻轻取出离心管，以移液管吸弃上部 70%-90% 体积的液体，将下部 10%-30% 体积的液体及沉淀混合均匀后作为制备 ED 治疗制剂的原料—脐带间充质干细胞外泌体浓缩液；(5)ED 治疗凝胶制剂的配制：每 100ml 制剂中含有药用高分子稳定剂 2-10g（数值与 10g 端点重叠）、保湿剂 5-10ml、透皮吸收促进剂 5-10ml、步骤(4)得到的脐带间充质干细胞外泌体浓缩液 10-50ml（数值与 50ml 端点重叠），复方电解质注射液余量（参见权利要求 1）。以及还公开了所述药用高分子稳定剂为海藻酸钠、透明质酸钠、壳聚糖和羟乙基淀粉中的一种。所述保湿剂为丙二醇和甘油。所述透皮吸收促进剂为二甲基亚砜。所述复方电解质溶液为四川科伦药业股份有限公司生产，成分为每 1000ml 含氯化钠 5.26g、葡萄糖酸钠 5.02g、醋酸钠 3.68g、氯化钾 0.37g、氯化镁 0.30g（参见说明书第 27-30 段）。权利要求 1 与对比文件 1 区别在于：限定了具体药用保湿剂和透皮吸收促进剂使用量。基于上述区别可知，权利要求 1 实际解决的技术问题为：优化制剂中的药用组分使用量。

由于对比文件 1 已经公开了保湿剂 5-10ml、透皮吸收促进剂 5-10ml（参见权利要求 1），本领域技术人员可以在此基础上常规调整具体的保湿剂和透皮吸收促进剂的使用量。因此，本领域技术人员在对比文件 1 的基础上结合常规技术手段获得权利要求 1 请求保护的技术方案是显而易见的，权利要求 1 不具有突



出的实质性特点和显著的进步，不具备专利法第 22 条第 3 款规定的创造性。

2、从属权利要求 2-5 分别对引用权利要求进一步限定。对比文件 1 公开了(1)人脐带间充质干细胞的培养：选取生长状态良好的，微生物检测均为阴性的，P2-P8 的人源脐带间充质干细胞，按照  $3-5 \times 10^4/\text{cm}^2$  的初始密度接种于细胞培养瓶或细胞培养皿中，培养基为基础培养基中含有体积比浓度 5-15% 的胎牛血清的培养体系；(2)接种培养 2-4 天后，细胞融合率达到 80-95%，细胞生长状态良好，吸弃全部培养上清，并以医用复方电解质注射液清洗细胞 2-4 次，然后加入复方电解质溶液，使溶液高度达到 2-3mm，放入二氧化碳培养箱中饥饿培养；(3)饥饿培养 18-30h 后，回收全部培养上清，以 0.22um 孔径滤膜过滤，过滤后的培养上清在 3000-5000g 的离心力条件下离心 10-20min，再次回收离心上清；(4)在 200000-500000g 的离心力条件下对回收的上清离心 30-60min，离心后轻轻取出离心管，以移液管吸弃上部 70%-90%（数值与 70%-80%端点重叠）体积的液体，将下部 10%-30% 体积的液体及沉淀混合均匀后作为制备 ED 治疗制剂的原料—脐带间充质干细胞外泌体浓缩液（参见权利要求 1）。以及对比文件 1 公开了通过饥饿培养脐带间充质干细胞并进行富集浓缩的方法，获得高浓度的具有生物活性的脐带间充质干细胞外泌体（参见说明书第 5 段）。因此，在其引用的权利要求不具备创造性的情况下，从属权利要求 2-5 也不具有突出的实质性特点，不符合专利法第 22 条第 3 款有关创造性的规定。

## （二）关于意见陈述书的答复。

首先，参见权利要求 1 的评述，对比文件 1 在干细胞外泌体浓缩液凝胶制剂的组分、人脐带间充质干细胞的选取标准、药用高分子稳定剂、保湿剂、透皮吸收促进剂、复方电解质注射液等方面与本申请相同，并不存在巨大差异。其次，在技术效果方面，对比文件 1 公开了间充质干细胞在培养过程中会分泌多种大量的外泌体，外泌体能够促进皮肤组织分化、血管新生以及肉芽组织的生长，可调节局部组织微环境，促进血管新生，改善局部供血，从而达到改善阴茎供血、治疗 ED 的效果。本发明采用饥饿脐带间充质干细胞的方法，在较短时间内就能得到人脐带间充质外泌体提取物，通过超速离心的方法浓缩以获得高浓度的人脐带间充质干细胞外泌体。制剂中加入了保湿剂和吸收促进剂，最大限度增加外泌体的稳定性和活性，并提高其透皮吸收能力，治疗效果大大提高（参见说明书第 14 段）。由此可见，本申请未取得预料不到的技术效果。

## 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:郭鑫鑫  
审查员代码:30081793