



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20日



申请号: 202210040515.9

发文序号: 2023092000044440

申请人: 四川农业大学, 贵州宏宇畜牧技术发展有限公司, 西藏自治区农牧科学院畜牧兽医研究所, 西藏拉孜县农牧综合服务中心

发明创造名称: 红景天苷在制备防治蛋鸡脂肪肝药物和饲料添加剂中的应用

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6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; 2022年4月7日提交的说明书第1-133段、说明书附图; 2023年8月1日提交的权利要求第1-7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: 夏伯姗

联系电话: 028-62968692

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：2022100405159

本决定涉及的是申请号为 2022100405159 的名称为“红景天苷在制备防治蛋鸡脂肪肝药物和饲料添加剂中的应用”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 2022 年 01 月 14 日。

一、案由

应申请人于 2022 年 01 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 03 月 31 日发出了第一次审查意见通知书，指出权利要求 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：“红景天苷对高脂饮食诱导的大鼠非酒精性脂肪肝肝脏脂肪合成和氧化环节的干预作用”，李红山，等，中华中医药杂志(原中国医药学报)，第 32 卷第 10 期，第 4625-4628 页，公开日为 2017 年 10 月 01 日；

对比文件 2：“茵陈提取物对肉鸡脂肪肝出血综合征发生率及 PPAR- γ 、NF- κ B mRNA 表达的影响”，刘春凌，等，中国家禽，第 42 卷第 6 期，第 58-64 页，公开日为 2020 年 06 月 15 日；

对比文件 3：CN107998077A，公开日为 2018 年 05 月 08 日。

申请人于 2023 年 08 月 01 日针对第一次审查意见通知书提交了意见陈述书，将原权利要求 1、3、4、10 合并为了新的权利要求 1；意见陈述书概述如下：

对比文件 1 没有公开红景天苷作为唯一活性成分可以用于制备防治蛋鸡脂肪肝药物，以及红景天苷用于制备防治蛋鸡脂肪肝药物的有效剂量、使用方法。对比文件 2 公开的是茵陈提取物对肉鸡脂肪肝出血综合征发生率及 PPAR- γ 、NF- κ B mRNA 表达的影响，本领域技术人员为了获得本申请的技术方案，只会在有关于红景天苷的现有技术中寻找解决办法，没有理由在有关茵陈的现有技术中寻找解决方案。且对比文件 2 针对的是肉鸡脂肪肝，而肉鸡和蛋鸡发生该病的病因亦有差异，对于防治肉鸡脂肪肝有效的药物并不一定适合于防治蛋鸡。同时，对比文件 2 也没有给出红景天苷的有效剂量以及何时添加的技术启示，而本申请证明了特定剂量、添加时间的红景天苷作为唯一活性成分可以用于防治蛋鸡脂肪肝。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；2022 年 4 月 7 日提交的说明书第 1-133 段、说明书附图；2023 年 8 月 1 日提交的权利要求第 1-7 项作出本驳回决定。

二、驳回理由

（一）权利要求 1-7 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 1 请求保护红景天苷作为唯一活性成分在制备防治蛋鸡脂肪肝药物中的应用。对比文件 1（“红景天苷对高脂饮食诱导的大鼠非酒精性脂肪肝肝脏脂肪合成和氧化环节的干预作用”，李红山，等，中华中医药杂志(原中国医药学报)，第 32 卷第 10 期，第 4625-4628 页，2017 年 10 月 1 日）公开了：



“目的:基于肝脏脂肪合成和氧化环节,探讨红景天苷防治非酒精性脂肪肝的作用机制。方法:采用单纯高脂饮食 14 周诱导的大鼠非酒精性脂肪肝模型。在造模第 9 周起,随机分为模型组、红景天苷组和罗格列酮对照组,灌胃给药 6 周。观察肝组织病理变化;肝组织甘油三酯(TG)、游离脂肪酸(FFA)含量的变化;肝组织乙酰辅酶 A 羧化酶(ACCCase)、丙二酰辅酶 A(Malonyl Co A)、脂肪酸合成酶(FAS)、肉毒碱棕榈酰转移酶-1(CPT-1)含量的变化;肝组织 ACCCase 和 CPT-1 m RNA 水平的变化。结果:模型组肝组织出现显著的肝细胞脂肪变性及空泡样变,肝组织 TG、FFA、ACCCase、FAS、Malonyl Co A 含量和 ACCCase m RNA 水平较正常组均显著升高($P<0.01$),CPT-1 含量和 m RNA 水平较正常组显著降低($P<0.01$)。红景天苷组的上述病理改变显著减轻,肝组织 TG、FFA、ACCCase、Malonyl Co A、FAS 含量和 ACCCase m RNA 水平显著低于模型组($P<0.01$),CPT-1 含量和 m RNA 水平显著高于模型组($P<0.01$)。结论:红景天苷能抑制肝脏脂肪合成,促进脂肪酸氧化,这可能是其防治非酒精性脂肪肝的重要机制(参见第 4625 页摘要)。”

可见,对比文件 1 已公开了红景天苷可防治大鼠脂肪肝。

权利要求 1 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:限定了适应症为蛋鸡脂肪肝,限定了所述红景天苷的剂量、剂型以及给药方法。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:如何扩展红景天苷作为唯一活性成分在防治蛋鸡脂肪肝中的制药用途。

针对该区别技术特征,首先,对比文件 2 (“茵陈提取物对肉鸡脂肪肝出血综合征发生率及 PPAR- γ 、NF- κ B mRNA 表达的影响”,刘春凌,等,中国家禽,第 42 卷第 6 期,第 58-64 页,2020 年 6 月 15 日)公开了:

“本研究结果表明,高脂饮食和雌激素可诱导肉鸡产生 FLHS。高脂饲料会导致大量脂肪酸被肠黏膜吸收入血,肝脏摄取或合成过多游离脂肪酸,导致其在肝细胞内异常沉积[18,19]。茵陈蒿具有保肝利胆、抗氧化作用。沈飞海等[20]、钟成等[21]研究发现,茵陈蒿提取物可明显降低大鼠血糖和血脂水平,升高脂联素和高密度脂蛋白水平,纠正脂质代谢紊乱减轻肝脏组织脂肪浸润和变性,从而改善脂肪肝病变。本研究在高脂日粮中添加茵陈提取物后,肉鸡 FLHS(即:脂肪肝出血综合征)相关指数——肝脂率、腹脂重/活重和肝脏出血指数均显示肉鸡肝脏和腹部脂肪沉积显著减少,肝脏出血减轻。同时,茵陈提取物组肉鸡肝细胞变性坏死面积明显减少,其中高剂量组肝脏脂肪变性和出血较中、低剂量组更轻微。因此可判断茵陈提取物可抑制肉鸡肝细胞脂肪变性和减少肝组织出血,降低腹部脂肪积聚,进而减少肉鸡 FLHS 发生率,且 FLHS 发生率随茵陈提取物添加剂量升高而降低,该结果与钟成等[21]对哺乳动物的研究结果一致。

通过 qRT-PCR 分析可以看出,FLHS 模型组肉鸡肝脏组织 NF- κ B mRNA 表达水平极显著提高。NF- κ B 可促进肝内单核细胞生成大量炎症介质如 TNF- α 和 IL-6[22,23]。TNF- α 、IL-6 可致肝实质细胞变性、坏死,炎症细胞浸润[24~26]。陈少东等[27]研究发现,茵陈醇提取物能通过有效抑制 NF- κ B 的活化,从而抑制 TNF- α mRNA 转录,显的活化,从而抑制 TNF- α mRNA 转录,显著治疗大鼠脂肪肝。本研究发现,



在茵陈提取物作用下，**FLHS 肉鸡**血清 $\text{TNF-}\alpha$ 和 IL-6 水平均有不同程度下降，且高剂量组下降程度高于中、低剂量；肝脏组织 $\text{NF-}\kappa\text{B mRNA}$ 相对表达量也随茵陈提取物添加剂量的提高而逐渐减少，可能是茵陈提取物通过直接抑制肉鸡肝脏中的高脂日粮介导的 $\text{NF-}\kappa\text{B}/\text{TNF-}\alpha$ 反馈通路，减少 $\text{TNF-}\alpha$ 、 IL-6 等生成，从而改善肝脏脂质代谢紊乱，显著减缓肝脏脂肪变性程度，减轻炎症和出血程度，促进肝脏功能恢复，减少腹部脂肪沉积，最终使肉鸡 **FLHS** 病理变化有所缓解（参见第 62 页右栏第 1-2 段）。”

可见，对比文件 2 已教导了可基于作为唯一活性成分的目标药物对大鼠脂肪肝的防治作用验证其对于鸡脂肪肝综合征的防治作用。同时，本领域技术人员知晓，蛋鸡脂肪肝、肉鸡脂肪肝均属于鸡脂肪肝综合征（参见“绿色生态养鸡”，张世卿，主编，吉林大学出版社，第 293 页，公开日为 2008 年 8 月 31 日）。那么，在对比文件 1 的基础上结合对比文件 2 的教导，本领域技术人员有动机参考对比文件 2 的做法通过常规药理实验验证所述对于大鼠脂肪肝具有防治作用的红景天苷对于蛋鸡脂肪肝的防治作用，进而可以根据需要选择将其作为唯一活性成分制备为含有治疗有效量的防治蛋鸡脂肪肝的药物。

其次，本领域技术人员知晓，溶液剂、颗粒剂、聚合物胶束均为本领域口服药物的常见剂型；而对于给药剂量的确定，本领域已有对药物给药剂量进行筛选优化的试验方法，基于给药方式、常规用量、疗效、安全性等作为考察指标确定药物给药剂量属于本领域的常规做法；在此情况下，本领域技术人员可以选择采用上述常规做法确定所述口服给药的红景天苷的给药剂量，并可根据需要选择将所述药物剂型确定为上述常见剂型。同时，本领域技术人员知晓，蛋鸡脂肪肝常发生于产蛋高峰期；在此情况下，本领域技术人员可以参考现有技术根据所述蛋鸡的发育情况确定所述红景天苷聚合物胶束冻干粉在鸡基础日粮中的加入时机。

综上，在对比文件 1 的基础上结合对比文件 2 以及本领域普通技术知识以获得权利要求 1 所要求保护的技术方案，对本领域技术人员来说是显而易见的，该权利要求 1 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 2-3 引用在先权利要求，进一步限定了所述药物的给药途径、剂量。对此，对比文件 1-2 均已教导了所述药物的给药途径为口服；同时，如上所述，本领域已有对药物给药剂量进行筛选优化的试验方法，基于给药方式、常规用量、疗效、安全性等作为考察指标确定药物给药剂量属于本领域的常规做法；在此情况下，本领域技术人员可以选择采用上述常规做法确定所述口服给药的红景天苷的给药剂量，因此，在其引用的权利要求不具备创造性的情况下，该从属权利要求 2-3 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 4 请求保护一种防治蛋鸡脂肪肝的红景天苷聚合物胶束冻干粉的制备方法。对比文件 1 公开的内容如上，权利要求 4 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：1) 限定了适应症为蛋鸡脂肪肝，2) 限定了所述药物红景天苷的剂型为聚合物胶束冻干粉，并限定了其制备方法。基于上述区别技术特征，权利要求 4 实际解决的技术问题是：如何制备一种防治蛋鸡脂肪肝的红景天苷聚合物胶



束冻干粉。

针对区别技术特征 1)，对比文件 2 公开的内容如上，基于上述相同理由，所述红景天苷可作为唯一活性成分应用于制备防治蛋鸡脂肪肝的药物对本领域技术人员而言是显而易见的。

针对区别技术特征 2)，对比文件 3（CN107998077A，公开日为：20180508）公开了：

“[4]本发明的目的是提供一种稳定性高，疗效好的白藜芦醇制剂。

[5]为了达到上述发明目的，本发明研制了一种白藜芦醇/泊洛沙姆 F-127 共聚物纳米胶束。

[6]本发明为确定优选的原料配比和各项制备工艺参数，进行了大量的实验：

[7]用五个指标的单因素实验和多因素正交实验考察了水的用量、pH 值、白藜芦醇与泊洛沙姆的投料比、水合温度和水合时间，并通过 HPLC 分别测定了每个实验所得到共聚物胶束中白藜芦醇的含量，得出包封率，找出了优选的工艺参数范围。

[30]1.2 制备方法的选择

[31]载药聚合物胶束形成过程中，可以通过物理、化学结合和静电作用三种途径包埋药物。由于化学结合合法需要能够反应的活性基团，使其在应用上受到了限制，故采用物理方法。其中物理方法包括：直接溶解法、透析法、乳化-溶剂蒸发法、薄膜-溶剂蒸发法、共溶剂-溶剂蒸发法、自组装溶剂挥发法等。

[32]经由实验筛选，采用薄膜-溶剂蒸发法。

[33]1.3 白藜芦醇共聚物胶束的制备

[34]采用薄膜-溶剂蒸发法制备白藜芦醇泊洛沙姆 F-127 共聚物胶束。称取适量的白藜芦醇和泊洛沙姆 F-127于 50ml 圆底烧瓶中，加入适量的乙醇，超声 5min 使其溶解，在 40℃水浴条件下使其充分反应 1 小时，40℃水浴条件下将其有机溶剂用旋转蒸发仪旋蒸 20min 除尽，再放入烘箱内，使其剩余的溶剂挥发。随后，将得到的药物/聚合物凝胶在超纯水中溶解，在 40℃水浴条件下使其水合 40min，获得白藜芦醇纳米胶束。最后，将白藜芦醇纳米胶束放入-80℃冰箱使其冷冻，再进行冻干，获得进一步使用的冻干粉（参见说明书 0004-0006、0030-0034 段）。”

可见，对比文件 3 已教导了一种可提高药物稳定性的聚合物胶束冻干粉的制备方法。同时，本领域技术人员知晓，聚合物胶束冻干粉为本领域具有增加药物溶解度、提高药物稳定性与生物利用度等优点的常见药剂剂型，所述聚合物胶束是由两亲性嵌段共聚物在水中自组装形成的一种热力学稳定的胶束溶液（参见“药剂学”，孟胜男，等编著，第 337 页，中国医药科技出版社，2016 年 1 月 31 日；参见“药剂学 第 2 版”，韦超，等编著，第 313-314 页，河南科学技术出版社，2012 年 8 月 31 日），而泊洛沙姆 P407 与对比文件 3 所述泊洛沙姆 F127 均为本领域的常见嵌段共聚物载体材料类型（参见“药用高分子材料学”，方亮，主编，第 78 页，中国医药科技出版社，2015 年 8 月 31 日），去离子水与对比文件 3 所述超纯水均为本领域的常见制药用水，将半成品溶液经微孔滤膜过滤后加入冻干保护剂冻干为本领域制备冻干制剂剂的常见做法，蔗糖、



壳聚糖均为本领域的常用冻干保护剂类型。

那么，在对比文件 1 的基础上结合对比文件 2-3 的教导与上述本领域普通技术知识，为了提高所述药物红景天苷的稳定性、生物利用度等性质，本领域技术人员有动机参考对比文件 3 的做法将所述红景天苷制备为可提高药物稳定性的聚合物胶束冻干粉，进而可以根据需要选择将所述红景天苷与泊洛沙姆 P407、F127 于乙醇中超声溶解后蒸除乙醇，再将剩余产品加入适量去离子水水化处理得到所述红景天苷胶束溶液，经微孔滤膜过滤加入冻干保护剂蔗糖、壳聚糖后冷冻干燥即得所述红景天苷聚合物胶束冻干粉。其中，对于乙醇浓度、水化温度与转速、水化时间、微孔滤膜大小、冻干时间等工艺细节参数的确定，对比文件 3 也已教导了可通过单因素实验和多因素正交实验考察优选工艺参数范围，本领域技术人员可以选择参考对比文件 3 通过单因素实验和多因素正交实验等方法考察确定上述工艺细节参数。

综上，在对比文件 1 的基础上结合对比文件 2-3 以及本领域普通技术知识以获得权利要求 4 所要求保护的技术方案，对本领域技术人员来说是显而易见的，该权利要求 4 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。

4、权利要求 5 请求保护红景天苷作为唯一活性成分在制备防治蛋鸡脂肪肝饲料添加剂中的应用。对比文件 1-2 公开的内容如上，基于上述相同/相似理由，所述红景天苷可作为唯一活性成分应用于制备防治蛋鸡脂肪肝的药物对本领域技术人员而言是显而易见的。同时，本领域技术人员知晓，药物为本领域非营养性饲料添加剂的常见类型，为了便于蛋鸡给药，本领域技术人员可以选择将所述红景天苷作为唯一活性成分应用于制备防治蛋鸡脂肪肝的饲料添加剂。综上，在对比文件 1 的基础上结合对比文件 2 以及本领域普通技术知识以获得权利要求 5 所要求保护的技术方案，对本领域技术人员来说是显而易见的，该权利要求 5 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。

5、权利要求 6 引用权利要求 5，进一步限定了所述应用采用权利要求 6 所述制备方法获得的红景天苷聚合物胶束冻干粉；根据修改后权利要求书的记载，此处实际应为权利要求 4 所述制备方法获得的红景天苷聚合物胶束冻干粉。对此，对比文件 3 公开的内容如上，基于上述相同/相似理由，权利要求 4 所述制备方法制得的红景天苷聚合物胶束冻干粉对本领域技术人员而言是显而易见的，本领域技术人员可以根据需要选择将所述红景天苷聚合物胶束冻干粉应用于制备防治蛋鸡脂肪肝的饲料添加剂。因此，在其引用的权利要求 5 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。

6、权利要求 7 请求保护一种蛋鸡饲料。对比文件 1-3 公开的内容如上，基于上述相同/相似理由，权利要求 5 或 6 所述的饲料添加剂对本领域技术人员而言是显而易见的，本领域技术人员可以根据需要选择将上述饲料添加剂与基础饲料混合制成蛋鸡饲料。综上，在对比文件 1 的基础上结合对比文件 2-3 以及本领域普通技术知识以获得权利要求 7 所要求保护的技术方案，对本领域技术人员来说是显而易见的，该权利要求 7 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。



(二) 关于申请人意见陈述的答复

对比文件 1 虽然没有公开红景天苷可用于防治蛋鸡脂肪肝及其相应的剂量、使用方法，但对比文件 1 已公开了红景天苷可防治大鼠脂肪肝。对比文件 2 虽然公开的是茵陈提取物对肉鸡脂肪肝的防治活性，但本领域技术人员为了获得本申请的技术方案，不仅会在关于红景天苷的现有技术中寻找解决办法，也有充足动机在有关鸡脂肪肝的现有技术中寻找解决方案，即本领域技术人员可以从对比文件 2 中获得可基于作为唯一活性成分的目标药物对大鼠脂肪肝的防治作用验证其对于鸡脂肪肝的防治作用的技术启示。且虽然对比文件 2 针对的是肉鸡脂肪肝，但蛋鸡脂肪肝、肉鸡脂肪肝均属于鸡脂肪肝综合征为本领域普通技术知识，本领域在防治鸡脂肪肝时也并未将肉鸡、蛋鸡区分开来（参见“绿色生态养鸡”，张世卿，主编，吉林大学出版社，第 293 页，公开日为 2008 年 8 月 31 日）。因此，即使肉鸡与蛋鸡发生脂肪肝的病因有所差异，在对比文件 1 已公开了红景天苷可防治大鼠脂肪肝的基础上，结合对比文件 2 可基于作为唯一活性成分的目标药物对大鼠脂肪肝的防治作用验证其对于鸡脂肪肝的防治作用的教导与本领域普通技术知识，本领域技术人员有动机基于红景天苷对于大鼠脂肪肝的防治作用验证其对于蛋鸡脂肪肝的防治作用。同时，虽然对比文件 2 没有给出红景天苷的有效剂量以及何时添加的技术启示，但本领域已有单因素试验、正交试验等对药物给药剂量进行筛选优化的试验方法；在红景天苷可用于防治蛋鸡脂肪肝是本领域技术人员基于对比文件 1-2 可以显而易见确定的基础上，本领域技术人员可以选择采用上述方法优化筛选确定所述红景天苷的给药剂量及添加时机。综上，申请人的意见陈述不具有说服力，不能克服本申请不具有创造性的缺陷。

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:夏伯姍
审查员代码:30140911