

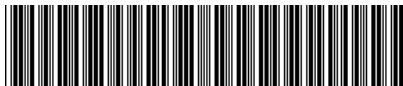


610000

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10月13日



申请号: 202210643399.X

发文序号: 2023101300018590

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

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、说明书第1-54段、说明书附图; 2023年9月20日提交的权利要求第1-8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: 夏伯娜
联系电话: 028-62968692

审查部门: 专利审查协作四川中心



210407
2022.10
的

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：202210643399X

本决定涉及的是申请号为 202210643399X 的名称为“一种青蒿素及其衍生物的新用途、验证方法”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 06 月 09 日。

一、案由

应申请人于 2022 年 06 月 09 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 07 月 01 日发出了第一次审查意见通知书，指出权利要求 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。通知书中引用了如下对比文件：

对比文件 1：CN1882328A，公开日为 2006 年 12 月 20 日；

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，公开日为 2018 年 06 月 28 日。

申请人于 2023 年 09 月 20 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，合并原权利要求 1-3 为新的权利要求 1，将说明书“所述青蒿素和/或青蒿素衍生物通过抑制幽门螺杆菌感染接触及影响的一切细胞、生物及自然环境抑制幽门螺杆菌致病毒力”的技术特征补充到新权利要求 1 中，但该技术特征属于青蒿素和/或青蒿素衍生物抗幽门螺杆菌的机理限定，对其权利要求请求保护的实质疾病类型没有限定作用；意见陈述书概述如下：

对比文件 1 并未公开青蒿素的其他衍生物在针对胃部的相关由幽门螺杆菌引起的疾病中用途，也未公开本申请所述青蒿素及其衍生物对于幽门螺杆菌引发的非胃部疾病的相关活性；且对比文件 1 公开的是青蒿素或其他用含内过氧化物桥的化合物能够用于清除幽门螺杆菌，而本申请所述青蒿素及其衍生物是可抑制幽门螺杆菌的毒力水平，即本申请能够在避免或治疗幽门螺杆菌引发的疾病的同时，还能够利用幽门螺杆菌降低部分疾病的发病几率，对比文件 1 并不具备上述本申请相同或相似技术效果。同时，对比文件 2 所述实验幽门螺杆菌的表型变化是否会影响其本身的毒性，与青蒿素并无任何关系，本领域技术人员并不能基于对比文件 2 幽门螺杆菌的表型与毒力相关性得到有关对比文件 1 的青蒿素能够清除幽门螺杆菌的技术启示。最后，申请人重复了与说明书相同的本申请的有益效果，认为本申请具有创造性。

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、说明书第 1-54 段、说明书附图；2023 年 9 月 20 日提交的权利要求第 1-8 项作出本驳回决定。

二、驳回理由

（一）权利要求 1、3、5 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）。

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植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，且其还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。

虽然权利要求 1 还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，权利要求 1 所要求保护的技术方案实质已被对比文件 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 3 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 3 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 5 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 5 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 1-2、4-8 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 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 1 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 1 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 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 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 不具备新颖性/创造性的情况下，该从属权利要求 2 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 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 4 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 5-6 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 5-6 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 7 请求保护一种验证如权利要求 1-4 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 1-4 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 7 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 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。

6、权利要求 8 引用权利要求 7，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 将螺旋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 7 不具备创造性的情况下，该从属权利要求 8 也不具备专利法第二十二条第三款规定的创造性。

（三）关于申请人意见陈述的答复

对比文件 1 已公开了青蒿素衍生物蒿甲醚、青蒿琥酯的抗幽门螺杆菌活性，并公开了所述青蒿素及其衍生物可以被用来防止和治疗与幽门螺杆菌有关的任何病理；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），本领域技术人员基于对比文件 1 与本领域普通技术知识能够想到将所述青蒿素及其衍生物应用于上述幽门螺杆菌引发的非胃部疾病的治疗；此外，本申请也仅验证所述青蒿素及其衍生物的体外抗幽门螺杆菌活性，并未验证其对于上述幽门螺杆菌相关具体疾病的体内活性。进一步的，本申请所述抑制幽门螺杆菌毒力水平与对比文件 1 所述清除幽门螺杆菌均属于对青蒿素及其衍生物抗幽门螺杆菌机理的描述，但该机理的限定并不会导致两者针对的疾病类型有所不同，且本申请也并未提供相关实验数据证明所述“本申请能够在避免或治疗幽门螺杆菌引发的疾病的同时，还能够利用幽门螺杆菌降低部分疾病的发病几率”的技术效果，而在对比文件 1 已公开了青蒿素及其衍生物具有抗幽门螺杆菌活性的情况下，本申请所述青蒿素及其衍生物可防治幽门螺杆菌相关疾病的技术效果是本领域技术人员基于现有技术可以合理预期的。同时，一通中引用的对比文件 2 是用于权利要求中请求保护的“青蒿素及其衍生物的新用途的验证方法”的创造性评述，在对比文件 1 已公开了青蒿素及其衍生物具有抗幽门螺杆菌活性的情况下，本领域技术人员无需结合对比文件 2 即可从对比文件 1 获得青蒿素及其衍生物可用于抗幽门螺杆菌的技术启示。最后，如上所述，申请人/说明书声称的本申请的有益效果是本领域技术人员基于对比文件 1 等现有技术可以合理预期的，本申请不具有新颖性。

三、决定

综上所述，发明专利申请不符合专利法第二十二条第二款、第三款规定，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。

