



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:

2024年01月05日



申请号: 202111512589.X

发文序号: 2024010501931550

申请人: 四川大学

发明创造名称: 一种 pH 敏感渗透树脂智能材料、制备方法及应用

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 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、说明书第 1-81 段、说明书附图; 2023 年 6 月 29 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: 冯超

联系电话: 010-53961889

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：202111512589X

本决定涉及的是申请号为 202111512589X 的名称为“一种 pH 敏感渗透树脂智能材料、制备方法及应用”的发明专利申请（下称“本申请”），申请人为四川大学，申请日为 2021 年 12 月 08 日。

一、案由

本申请原申请文件权利要求书包括 3 项独立权利要求 1、2、10 以及 7 项从属权利要求 3-9。

应申请人于 2021 年 12 月 08 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 2022 年 07 月 12 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：CN 113484174A，公开日为 2021 年 10 月 08 日；

对比文件 2：CN 109453034A，公开日为 2019 年 03 月 12 日；

对比文件 3：CN 109602615A，公开日为 2019 年 04 月 12 日。

申请人于 2022 年 11 月 25 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。

审查员继续审查，并于 2022 年 12 月 26 日发出第二次审查意见通知书，指出权利要求 1-9 不具备专利法第 22 条第 3 款规定的创造性。通知书没有引用新的对比文件。

本申请于 2023 年 04 月 14 日因逾期未答复被视为撤回。

申请人于 2023 年 06 月 25 日请求恢复权利并提交了修改的权利要求书和意见陈述书，并于 2023 年 06 月 29 日再次补正了权利要求书和意见陈述书。

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 1-81 段、说明书附图；2023 年 6 月 29 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 1-8 不具备创造性，不符合专利法第 22 条第 3 款的规定

1. 权利要求 1 请求保护一种 pH 敏感渗透树脂智能材料。对比文件 1（CN113484174A）公开了 DMAEM(dodecylmethylaminoethylmethacrylate) 是一种新型叔胺单体，它可以共价聚合于复合树脂，同时还具备 pH 敏感的抗菌特性，即：在当 pH 降低的酸性环境时，叔胺带正电，具有强效抗菌能力。当 pH 升高至中性后，叔胺去质子化，不带有抗菌特性。龋坏形成过程中往往伴随菌斑生物膜产酸过多 pH 值下降，因此 DMAEM 因其 pH 响应的特点在菌斑生物膜中可发挥抗菌作用，在防龋方面具有巨大的应用潜力。已有研究证实，将一定量的 DMAEM 加入树脂粘接剂中，在不影响树脂粘接性能的同时，表现出可重复且长效的抑制菌斑生物膜能力（参见对比文件 1 说明书第 0004 段）。基于以上对比文件 1 公开的内容可知，对比文件 1 公



开了一种含有 DMAEM 的树脂, 因 DMAEM 具有 pH 敏感性, 则包含该叔胺单体的复合树脂也具有 pH 敏感性。由此, 权利要求 1 请求保护的技术方案与对比文件 1 公开的技术方案相比, 其区别技术特征在于权利要求 1 的 pH 敏感渗透树脂智能材料中还包含 Bis-GMA、TEGDMA、CQ 和 4E, 并限定了各成分的质量百分比和制备方法以及性能检测方法。基于上述区别技术特征, 权利要求 1 的技术方案实际解决的技术问题是提供一种 pH 敏感渗透树脂智能材料。对于上述区别技术特征, 对比文件 2 (CN109453034A) 公开了一种**抗菌齿科修复复合树脂**, 按质量百分比, 所述组分包括树脂基体 19-24.wt%, 引发剂 1.wt%, 无机填料 75-80.wt%; 其中无机填料为 SiO₂ 微球和 ZnO 介晶微球, 所述树脂基体为**双酚-A-甲基丙烯酸缩水甘油酯 Bis-GMA 和二甲基丙烯酸三乙二醇酯 TEGDMA; 引发剂为樟脑醌 CQ 和对二甲氨基苯甲酸乙酯 4-EDMAB** (参见对比文件 2 权利要求 1 和 7)。可见, Bis-GMA、TEGDMA、CQ 和 4E 是制备抗菌齿科复合树脂的常用树脂基体和引发剂。在对比文件 1 教导了 DMAEM 可共价聚合于复合树脂的启示下, 本领域技术人员容易想到选择如对比文件 2 所列举的 Bis-GMA、TEGDMA、CQ 和 4E 作为复合树脂基体和引发剂。树脂材料中上述成分的质量百分比是可根据实际材料制备需求进行调整选择的。对于制备方法, 对比文件 3 (CN109602615A) 公开了一种树脂制备方法是暗室中, 将相应质量的 DMADDm 和渗透树脂加入到 ep 管中, 避光在摇床上溶解混匀 24 小时 (参见对比文件 3 说明书第 0045 段)。由此, 基于类似的树脂组成, 本领域技术人员容易想到选择对比文件 3 公开的树脂制备方法得到所述的树脂材料。对于性能检测方法, 对比文件 3 公开了对所述树脂进行如下实验: (1) 美观性实验样本: 新鲜拔除的年轻牛牙, 清洁后浸泡保存于 0.1% 麝香草酚溶液中; 低速切割机切割成冠根两部分, 丢弃牙根部分, 牙冠部分待用。体式显微镜下观察样本, 剔除有缺陷及裂纹的牛牙样本; 将样本干燥后, 釉质面朝下放置在硅胶孔中, 用树脂包埋待树脂彻底固化后, 使用抛光机打磨。依次使用 600 目、1200 目、2500 目的砂纸抛光掉表面 150um 的釉质层, 暴露至少 4*4mm 的开窗面, 使用抗酸指甲油涂布在开窗面之外的区域。

(2) 抗菌性实验样本的制作: 新鲜拔除的年轻牛牙, 清洁后浸泡保存于 0.1% 麝香草酚溶液中; 低速切割机切割成冠根两部分, 丢弃牙根部分, 牙冠部分待用。体式显微镜下观察样本, 剔除有缺陷及裂纹的牛牙样本; 将样本在低速抛光机上制作成 8*8mm 的釉质块样本, 依次使用 600 目、1200 目、2500 目的砂纸抛光掉表面 150um 的釉质层, 最终制成 8*8*1mm 的釉质样本。

2. 脱矿: 脱矿溶液由 50mM 乙酸盐溶液组成, 其中含有 1.28mM Ca(NO₃)₂ · 4H₂O, 0.74mM NaH₂PO₄ · 2H₂O, 和 0.03ppm 氟盐。调节 pH 值为 5.0, 样本在 37.8℃、未搅拌环境中浸泡 16 小时。使用的溶液的总容积是用 2ml/mm² 的釉质面积计算出来的。

3. 充填样本的制备

分组: 质量分数 0, 2.5, 5, 10%DMADDm 的渗透树脂暗室中, 将相应质量的 DMADDm 和渗透树脂加入到 ep 管中, 避光在摇床上溶解混匀 24 小时。



4.三菌种生物膜构建

变异链球菌 UA159、戈登链球菌 DL1 和血链球菌 ATCC 10556(由口腔疾病研究国家重点实验室提供),BHI 培养基, 37℃复苏, BHI 琼脂固体培养基划线, 4℃保存, 挑取单菌落克隆, 37℃兼性厌氧(90% N₂, 5% H₂, 5% CO₂)培养, 光镜镜检。

配 BHI+1%糖: 超净台外配 20%蔗糖母液; 后超净台内滤器过滤, 取 20ml 加入 380ml 的 BHI 溶液中;

取出过夜培养的变链、血链、格式链球菌, 离心(2500 转, 10 分钟), 去上清, BHI+1%蔗糖溶液重悬, 调整 OD₆₀₀=0.2, 此时细菌浓度为 10⁸CFU/ml 数量级, 然后三菌液等体积混合。

3)以 BHI+1%蔗糖溶液稀释混合液 10 倍, 加入 24 孔板中, 每孔 2ml 孔板中有应用不同质量分数 (0-10%)DMADDM 的渗透树脂的样本。

5.浸提液安全性实验: 96 孔板, 每个孔加入 5 μL 渗透树脂制成薄片, DDW 浸泡 24 小时后, 于华西医院消毒供应中心, 环氧乙烷低温消毒。同一组的 10 个样本浸泡在 200 μL 细胞培养基, 37℃, 鼓动, 24h, 从而获得浸提液。根据牙齿表面积及口腔唾液分泌量, 将浸提液稀释至相应浓度, 用含有浸提液的培养基重悬 HOK 细胞(对照组用不含浸提液的培养基重悬细胞),以 4000cell/well 的浓度将 100ul 细胞悬液接种至 96 孔板, 培养 24h, 更换新鲜的含有浸提液的 100 μL 培养基, 再培养 48h。后加入 5mg/mL 的 MTT 溶液 20 μL 进入每个 well, 培养 4h; 去除液体, 加入 150 μL DMSO, 避光震荡后测 492nm 下 OD 值。

5.表面粗糙度检测: 渗透树脂充填样本完成后, 送原子力显微镜, 接触模式, 恒力簧设置为 0.1N/m 进行表面粗糙度的测试, 获得 512*512 像素图像, 并获得 10 μm*10 μm 三维表面形态图像重建, 每个样本取 3 点数据, 获取表面粗糙度 Ra 值数据及三维重建图像。

6.美观性实验: 美观性实验样本制备后, 使用分光光度计比色仪测量颜色数据; 之后进行脱矿; 脱矿后再次测量颜色数据; 涂布渗透树脂; 再次测量颜色数据。

7.噻唑蓝比色法(MTT 比色法): 三菌种生物膜培养 48 小时, 将样本从 24 孔板中取出, 使用无菌 PBS 溶液轻柔漂洗, 以去除样本表面浮游细菌, 之后将样本转移至新的 24 孔板, 每孔贴壁缓慢加入 1mL 0.5mg/mL 的新鲜 MTT 溶液, 避光, 37℃, 5% CO₂ 条件下培养孵育 1 小时, 之后将样本重新转移至另一新的 24 孔板中, 每孔缓慢加入 1mL DMSO 溶液, 避光摇匀约 20 分钟, 待颜色均匀, 每孔 3 个平行样, 分别吸出 200 μL 至 96 孔板中, 用酶标仪在 540nm 波长处测定相应的吸光度值。

8.结晶紫染色法: 三菌种生物膜培养 48 小时, 将样本从 24 孔板中取出, 使用无菌 PBS 溶液轻柔漂洗, 以去除样本表面浮游细菌, 之后将样本转移至新的 24 孔板, 每孔贴壁缓慢加入 1mL 甲醇, 静置 15 分钟, 以此固定生物膜。之后将样本从 24 孔板中取出, 使用无菌 PBS 溶液轻柔漂洗, 并使其干燥, 将 1mL 0.1% 甲紫溶液加入孔板, 静置 5 分钟。之后弃掉 0.1% 甲紫溶液, 轻轻漂洗生物膜直到漂洗液无色。1mL 95% 乙醇溶液加入 24 孔板, 放置摇床 30 分钟脱色, 直至观察到生物膜已完全脱色。每孔 3 个平行样, 分别吸出 200 μL



至 96 孔板中，用酶标仪在 595nm 波长处测定相应的吸光度值。

9. 乳酸产量测定：生物膜培养 48 小时后，将各组样本取出，使用无菌 PBS 轻轻漂洗，以去除样本表面浮游生物膜。将样本放入新的 24 孔板，加入 1.5 mL 含有 0.2% 蔗糖的 BPW 缓冲液，在将其放入温度为 37°C 含有 5% CO₂ 的兼性厌氧培养箱中放置 3 小时使成熟的生物膜继续产酸。3 小时后取出并将样本移除并采用乳酸脱氢酶法测量 BPW 液体中乳酸的浓度：将 24 孔板中的待测乳酸液体用移液枪转移至 96 孔板中，并加入不同浓度梯度的标准乳酸作为标准曲线，在酶标仪上 340nm 波长下测量其吸光值；然后分别加入乳酸脱氢酶反映 1 小时后再同样的条件下测量吸光值，记录并分析数据（参见对比文件 3 说明书第 0039—0061 段）。由此，基于类似的树脂组成和特性，本领域技术人员能够想到采用类似的性能检测方法对所述树脂的生物安全性、机械性能、抗菌性以及抑制牙体硬组织脱矿性质等进行检测。

因此，在对比文件 1 的基础上结合对比文件 2—3 和上述普通技术知识得到权利要求 1 请求保护的技术方案，对于本领域技术人员而言是显而易见的，故权利要求 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. 权利要求 2—7 进一步限定了性能检测的方法和步骤。如前述对权利要求 1 的评述，对比文件 3 公开了类似的检测方法及步骤，本领域技术人员可基于实际检测树脂的具体需求等对具体的检测方法、步骤及其参数等进行调整和选择。因此，当其引用的权利要求不具备创造性时，权利要求 2—7 也不具备专利法第 22 条第 3 款规定的创造性。

3. 权利要求 8 请求保护所述材料在抗早期龋材料制备中的应用。对比文件 1 公开了 DMAEM 因其 pH 响应的特点在菌斑生物膜中可发挥抗菌作用，在防龋方面具有巨大的应用潜力。由此，在容易得到所述 pH 敏感渗透树脂智能材料的基础上将其制备成抗早期龋材料是本领域技术人员容易想到的。因此，当其引用的权利要求 1 不具备创造性时，权利要求 8 也不具备专利法第 22 条第 3 款规定的创造性。

（二）针对申请人的意见陈述

申请人在意见陈述中认为，本申请与对比文件 1 相比，具体材料类型和用量、制备方法不同，达到了对比文件 1 不具有的技术效果。权利要求 1 还增加了性能检测方法，这是对比文件 1 不具备的方法。同样，本申请与对比文件 2 也采用了不同的原料组分和用量，并取得了对比文件 2 达不到的技术效果，性能检测方法与对比文件 3 也是不同的。不同检测方法实现的效果不同。本发明提供的 pH 敏感渗透树脂智能材料，能根据患者口内 pH 变化发挥较好的抗菌效果，预防早期龋的发生，解决了现有渗透树脂无法具有抗菌效果的问题。本发明提供的抗早期龋的 pH 敏感智能材料，在生物相容性较好且机械性能较好的情况下，可抑制表面生物膜的生长代谢，且能抑制牙体硬组织的脱矿；且该材料具备 pH 敏感性质，在酸性环境 (pH 6.7) 下，其抑制作用增强，因此，本申请的技术方案具备创造性。

对此，审查员认为，对比文件 1—3 均涉及复合树脂材料，在技术领域和解决的技术问题上没有实质上的



区别。对比文件 1 公开了 DMAEM 可以共价聚合于复合树脂，同时还具备 pH 敏感的抗菌特性，并且因其 pH 响应的特点在菌斑生物膜中可发挥抗菌作用，在防龋方面具有巨大的应用潜力。已有研究证实，将一定量的 DMAEM 加入树脂粘接剂中，在不影响树脂粘接性能的同时，表现出可重复且长效的抑制菌斑生物膜能力。对比文件 2 则教导了 Bis-GMA、TEGDMA、CQ 和 4E 是制备抗菌齿科复合树脂的常用树脂基体和引发剂。将对比文件 1 公开的 DMAEM 与对比文件 2 公开的复合树脂聚合使用是本领域技术人员容易想到的，而且本领域技术人员基于对比文件 1-2 公开的内容可以预期所得树脂具有 pH 敏感性，同时具有防龋齿作用。结合对比文件 3 公开的树脂制备方法，得到权利要求 1 的技术方案是显而易见的。对于性能检测方法，对比文件 3 公开了类似的检测方法，而且检测方法不会对已制造出的树脂材料的性能产生影响，本领域技术人员可根据实际检测需要对检测方法进行调整。从本申请说明书记载的内容中看不出各成分及其用量和制备方法以及检测方法的选择产生了预料不到的技术效果。所以，申请人的意见陈述不具有说服力。

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:冯超
审查员代码:30081644