



610095

中国（四川）自由贸易试验区成都高新区梓州大道 6900 号 1 栋 2 层 1  
号 成都海成知识产权代理事务所(普通合伙)  
庞启成(028-61302882)

发文日：

2025 年 01 月 04 日



申请号：202211661334.4

发文序号：2025010400189090

申请人：四川农业大学

发明创造名称：一种酸响应的壳聚糖纳米胶束冻干粉及其制备方法和应用

## 第二次审查意见通知书

1. ☒ 审查员已经收到申请人于 2024 年 07 月 10 日提交的意见陈述书，在此基础上审查员对上述专利申请继续进行实质审查。

☐ 根据国家知识产权局于 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日作出的复审决定，审查员对上述专利申请继续进行实质审查。

☐ \_\_\_\_\_

2. ☐ 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 57 条第 3 款的规定，不予接受。

3. 继续审查是针对下列申请文件进行的：

☐ 上述意见陈述书中所附的经修改的申请文件。

☒ 前次审查意见通知书所针对的申请文件以及上述意见陈述书中所附的经修改的申请文件替换文件。

☐ 前次审查意见通知书所针对的申请文件。

☐ 上述复审决定所确定的申请文件。

☐ \_\_\_\_\_

4. ☒ 本通知书未引用新的对比文件。

☐ 本通知书引用下列对比文件(其编号续前，并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)
----	--------	---------------------

5. 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。

☐ 说明书的修改不符合专利法第 33 条的规定。

☐ 说明书的撰写不符合专利法实施细则第 20 条的规定。

☐ \_\_\_\_\_

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。



# 国家知识产权局

- ☐ 权利要求\_\_\_\_\_不具备专利法第 22 条第 2 款规定的新颖性。
- ☒ 权利要求 1-9 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\_\_\_\_\_的修改不符合专利法第 33 条的规定。
- ☐ 权利要求\_\_\_\_\_不符合专利法实施细则第 22 条的规定。
- ☐ 权利要求\_\_\_\_\_不符合专利法实施细则第 23 条的规定。
- ☐ 权利要求\_\_\_\_\_不符合专利法实施细则第 24 条的规定。
- ☐ 权利要求\_\_\_\_\_不符合专利法实施细则第 25 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 29 条的规定。
- ☐ 申请不符合专利法第 19 条第 1 款的规定。
- ☐ 申请不符合专利法实施细则第 11 条的规定。
- ☐ 分案申请不符合专利法实施细则第 49 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。

6. 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。
- ☐ \_\_\_\_\_

7. 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 2 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 57 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/或修改文本应当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与审查员举行会晤。

8. 本通知书正文部分共有 3 页, 并附有下列附件:

- ☐ 引用的对比文件的复印件共\_\_\_\_\_份\_\_\_\_\_页。
- ☐ \_\_\_\_\_

审查员: 蔡放

联系电话: 020-28950491

审查部门: 专利审查协作广东中心



210403  
2023.03

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。



## 第二次审查意见通知书

申请号:2022116613344

申请请求保护的是一种酸响应的壳聚糖纳米胶束冻干粉及其制备方法和应用,经审查,现提出以下审查意见:

1、权利要求 1-9 不符合专利法第 22 条的规定。

权利要求 1 中保护的是一种酸响应的壳聚糖纳米胶束冻干粉的制备方法。对比文件 1 (CN105663083, 20160615) 为最接近的现有技术,其中具体公开了实施例 3: (1)将 100mg 阿霉素和 30mg 丁二酸酐溶于 10mLDMSO 中;在上述溶液中加入 0.25mL 三乙胺,在常温下酯化反应 48h;将反应完后的溶液减压旋蒸出去溶剂和三乙胺,然后用丙酮清洗除去残留未反应的药物,再用水清洗除去残留未反应的丁二酸酐,冷冻干燥后得到丁二酸酐改性药物;(2)取 50mg 步骤(1)中制得的丁二酸酐改性药物溶于 20mL 的 DMSO 中,向溶液中加入 0.35mmol1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC·HCl)和 0.07mmolN-羟基琥珀酰亚胺(NHS),活化反应 12h;取 50mgCs 溶解于 3mL2%(W/W)的醋酸溶液,然后加入到 17mLPH=5.6 的 MES 缓冲溶液中并超声去泡,将该溶液缓慢加入到上述羧基活化药物的 DMSO 溶液中,酰胺化反应 24h;反应结束后用水和丙酮的混合溶剂(体积比为 2:1)中透析 2d,然后再用去离子水透析 5d,冷冻干燥后得到产物壳聚糖基药物衍生物 Cs-阿霉素(壳聚糖纳米胶束冻干粉)。(3)将 200mgCs-阿霉素溶于 40mLHCl 溶液(0.3mol/mL)和 DMSO 的混合溶剂中,将 25mg 阿霉素溶解于 5mLDMSO 中;然后在超声条件下,将阿霉素的 DMSO 溶液缓慢滴加到 Cs-阿霉素的混合溶剂中,滴加结束后常温下搅拌 48h 使载药完全;然后将混合溶液用去离子水透析 7d,冷冻干燥 48h 后得到壳聚糖基高载药纳米粒子(Cs-阿霉素高载药纳米胶束);Cs-阿霉素高载药纳米胶束的平均粒径大小为 400nm,载药量为 20%(参见说明书第 34 段,实施例 3)。由此可知,对比文件 1 中也公开了一种酸响应的壳聚糖纳米胶束冻干粉的制备方法,反应成壳聚糖纳米胶束之后冻干。权利要求 1 与对比文件 1 相比,其区别特征在于权利要求 1 中限定胺化物是十八胺、酸酐具体是顺乌头酸酐,壳聚糖具体选择羟乙基脱乙酰壳聚糖;权利要求 1 的制备步骤与对比文件 1 不同,限定十八胺与酸酐反应后在于壳聚糖进行交联得到相应的纳米胶束,而未限定药物在先与胺化物的酯化。其实际解决的技术问题是得到一种具体酸酐、胺化交联反应调整的酸响应的壳聚糖纳米胶束冻干粉的制备方法。其实际解决的技术问题是得到一种制备成分、制备方法调整的具体壳聚糖纳米胶束冻干粉。

对于区别特征来说,由于十八胺也是本领域常用的胺化合物,通过壳聚糖的脱乙酰化来制备羟乙基或其他衍生壳聚糖以提交壳聚糖的溶解性;且顺乌头酸酐作为酸酐常用于氨基与羧基的交联反应,药物通过顺乌头酸与蛋白质形成交联物在中性 PH 时温度,在酸性 pH 时能充分解离均属于本领域技术人员的常规知识(参见公知常识证据 1:《现代微生物学实验技术及其应用》,严杰等,第 130-131 页,19971231),因此,在此基础上,进一步的采用顺乌头酸与合适胺化合物制备合适的酸响应酰胺,并采用改性壳聚糖提高成品的溶解性能、产生相应的酸响应性都属于本领域技术人员的常规试验选择。由于对比文件 1 中制备的是基于具体药物阿霉素的壳聚糖纳米胶束,因此制备方法中明确药物与胺化合物的连接方法,但仍然公开了本申请类似的壳聚糖纳米胶束反应原理。而在本领域技术人员在面对制备改善性的壳聚糖纳米胶束壳时,仍然有动机在对比文件 1 公开的基础上,研究制备空白的壳聚糖纳米胶束的药物载体,以期进行纳米胶束制剂的改良。

因此,在对比文件 1 公开的技术方案的基础上,结合本领域的常规知识,从而得到权利要求 1 中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。权利要求 1 不具备突出的实质性特点和显著的进步,因而不符合专利法第 22 条 3 款规定的创造性。

从属权利要求 2-5 中还限定了各组分的用量比例、时间温度。而在对比文件 1 公开的具体制备方法步骤参数的基础上,进一步的筛选具体的各组分合适用量、摩尔比例,确定合适的反应温度时间仍然属于本领域技术人员的常规试验选择。因此,在其引用的权利要求不具备创造性的基础上,权利要求 2-5 也不具备突出的实质性特点和显著的进步,因而不符合专利法第 22 条 3 款规定的创造性。

权利要求 6 中保护的是一种酸响应的壳聚糖纳米胶束冻干粉,其特征在于:是采用权利要求 1-5 任意一项所述的制备方法制得。前文已经评述了权利要求 1-5 不具备创造性的理由,且对比文件 1 实施例 3 中也制备得到了相应的酸响应的壳聚糖纳米胶束冻干粉。因此,在其引用的权利要求 1-5 不具备创造性的基础上,



权利要求 6 也不具备突出的实质性特点和显著的进步, 因而不符合专利法第 22 条 3 款规定的创造性。

权利要求 7 保护权利要求 6 所述的壳聚糖纳米胶束冻干粉在制备抗菌药物中的应用。前文已经评述了权利要求 6 不具备创造性的理由, 且对比文件 2 (CN113201082A 20210803) 中还公开了二氢卟吩 e6 是一种高效的光敏剂, 主要由叶绿素 II 提取物制备得到。二氢卟吩 e6 具有优良的活性氧产生效率, 可被近红外光激发并且具有低暗毒性。但是二氢卟吩 e6 的低水溶性和低细菌亲和性限制了它的应用, 需要寻找合适的载体。壳聚糖是一种来源广泛、无毒、具有抗菌性的多糖, 它是生物界中大量存在的唯一的一种阳离子多糖, 可通过甲壳素脱乙酰制备而成。壳聚糖有一定抗菌性, 但其抗菌性相对于市场上的抗菌物质效果差, 因此为扩大壳聚糖的应用范围, 开发出具有优良性能的新化合物, 需要对壳聚糖进行各种改性研究, 目前研究应用较多的是化学改性...提供了一种壳聚糖-二氢卟吩 e6 抗菌剂。制备方法简单、成本低、提纯方法简便, 得到的壳聚糖衍生物具有良好的热稳定性和抗菌活性, 对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌等均具有很好的抑制作用, 在农业、医药等领域都有很好的应用前景 (参见说明书第 2-29 段)。由此可知, 现有技术有将壳聚糖与杀菌光敏剂联合制备广谱杀菌活性剂的启示, 因此, 在此基础上为了扩宽对比文件 1 中公开的壳聚糖纳米胶束冻干粉的药学应用时, 本领域技术人员有动机在其胶束中也加入合适的光敏剂, 使其与壳聚糖一起发挥相应的抗菌功效。因此, 权利要求 7 也不具备突出的实质性特点和显著的进步, 因而不符合专利法第 22 条 3 款规定的创造性。

权利要求 8 中保护一种抗菌纳米制剂的制备方法, 其特征在于: 包括以权利要求 6 所述的壳聚糖纳米胶束冻干粉为载体, 包载光敏剂形成纳米制剂。前文已经评述了权利要求 6 不具备创造性的理由, 参考权利要求 6 的评述, 将上述壳聚糖纳米胶束冻干粉为载体, 包载光敏剂形成相应的纳米制剂也属于本领域技术人员的常规试验选择。因此, 权利要求 8 也不具备突出的实质性特点和显著的进步, 因而不符合专利法第 22 条 3 款规定的创造性。

权利要求 9 中保护一种抗菌纳米制剂, 是采用权利要求 8 所述的制备方法获得。在引用权利要求 8 不具备创造性的基础上, 按照上述制备方法制备相应的制剂产品也是本领域技术人员容易想到的。权利要求 9 也不具备突出的实质性特点和显著的进步, 因而不符合专利法第 22 条 3 款规定的创造性。

## 2、针对申请人的意见答复

申请人认为“本发明的技术构思为通过顺乌头酸酐与十八胺进行反应、并与羟乙基脱乙酰壳聚糖结合来获得一种酸响应的壳聚糖纳米胶束, 来实现在感染部位的酸性环境下能够释药。利用酸响应性, 本申请的发明在感染部位的酸性微环境中能够更有效地释放药物, 解决了药物在感染部位蓄积不足的问题, 从而提高了抗菌效果。对比文件 1 公开的一种壳聚糖基高载药纳米粒子的制备方法, 是为了提高药物在癌细胞内部的释放效率。十八胺、顺乌头酸酐和羟乙基脱乙酰壳聚糖在本申请所起作用与丁二酸酐、三乙胺和壳聚糖在对比文件 1 中所起作用不同。本申请顺乌头酸酐是用于与十八胺进行反应, 形成特定的化合物, 其所形成的化合物能够与壳聚糖进一步反应形成纳米胶束, 从而实现特定的酸响应性和提高溶解性。本申请羟乙基脱乙酰壳聚糖是用于与乌头酸酐和十八胺形成的特定化合物在催化剂作用下进一步反应成壳聚糖纳米胶束。而对比文件 1 中丁二酸酐是用于与疏水药物阿霉素反应形成酯键。壳聚糖是用于与药物通过酰胺化反应形成双亲性衍生物, 双亲分子自组装形成纳米胶束, 并通过物理包裹增加载药量。通过药物自组装等方式获得高负载药物的壳聚糖基纳米胶束”。

首先, 对比文件 1 中也公开了具有高负载能力的自组装形成壳聚糖基纳米胶束, 其中对于药物高负载 (即高溶解性)。其中的胺化合物与酸酐反应后与壳聚糖进行交联的反应基本原理与本申请相同。由于对比文件 1 的发明目的是制备基于具体药物阿霉素的壳聚糖纳米胶束, 因此制备方法中明确药物与胺化合物的连接方法。而在本领域技术人员在面仅制备改善性的壳聚糖纳米胶束壳时, 仍然有动机在对比文件 1 公开的基础上, 研究制备空白的壳聚糖纳米胶束的药物载体, 以期进行纳米胶束制剂的改良。其次, 十八胺也是本领域常用的胺化合物, 通过壳聚糖的脱乙酰化来制备羟乙基或其他衍生壳聚糖以提交壳聚糖的溶解性; 且顺乌头酸酐作为酸酐常用于氨基与羧基的交联反应, 药物通过顺乌头酸与蛋白质形成交联物在中性 PH 时温度, 在酸性 pH 时能充分解离均属于本领域技术人员的常规知识 (参见公知常识证据 1:《现代微生物学实验技术及其应用》, 严杰等, 第 130-131 页, 19971231), 因此, 在此基础上, 进一步的采用顺乌头酸与合适胺化合物制



# 国家知识产权局

备合适的酸响应酰胺，采用改性壳聚糖提高成品的溶解性能、产生相应的酸响应性都属于本领域技术人员的常规试验选择。此外，对比文件 2 中公开了二氢卟吩 Ce6 的抗菌性。壳聚糖有一定抗菌性...提供了一种壳聚糖-二氢卟吩 e6 抗菌剂。制备方法简单、成本低、提纯方法简便，得到的壳聚糖衍生物具有良好的热稳定性和抗菌活性，对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌等均具有很好的抑制作用（参见说明书第 2-29 段）。由此可知，现有技术有将壳聚糖与杀菌光敏剂 Ce6 联合制备广谱杀菌活性剂的启示，因此，在此基础上为了扩宽对比文件 1 中公开的壳聚糖纳米胶束冻干粉的药学应用时，本领域技术人员有动机在其胶束中也加入合适的光敏剂，使其与壳聚糖一起发挥相应的抗菌功效。本申请壳聚糖纳米胶束冻干粉的杀菌功效实际由壳聚糖和杀菌光敏剂带来，其杀菌效果是根据现有技术可以合理预期的。

基于上述理由，该申请不能被授予专利权，申请人应当在本通知书指定的答复期限内对本通知书提出的问题逐一进行答复，必要时应修改专利申请文件。如果申请人不能在本通知书规定的答复期限内提出具有说服力的理由，该申请将被驳回。请申请人注意，对申请文件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。

审查员姓名:蔡放

审查员代码:30100872

210403  
2023.03

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。