



国家知识产权局

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02月25日



申请号: 202211682122.4

发文序号: 2025022502379130

申请人: 四川农业大学

发明创造名称: 一种酸响应的一氧化氮/活性氧纳米发生器及其制备方法

驳 回 决 定

1. 根据专利法第38条及其实施细则第59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条第2款的规定。
- ☒ 申请不符合专利法第22条第3款的规定。
- ☐ 申请不符合专利法第22条第4款的规定。
- ☐ 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29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11条的规定。
- ☐ 申请不符合专利法实施细则第23条第2款的规定。
- ☐ 分案申请不符合专利法实施细则第49条第1款的规定。
- ☐ _____

详细的驳回理由见驳回决定正文部分(共3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1-43段、说明书附图; 2025年2月17日提交的权利要求第1-6项。

3. 根据专利法第41条及实施细则第65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113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: 蔡放

联系电话: 020-28950491

审查部门: 专利审查协作广东中心



210407
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。



驳回决定

申请号：2022116821224

本决定涉及申请号为 2022116821224 的名称为“一种酸响应的一氧化氮/活性氧纳米发生器及其制备方法”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 12 月 27 日。

一、案由

本申请原申请文件权利要求书包括 2 项独立权利要求 1、3 以及 8 项从属权利要求 2、4-10。

应申请人于 2022 年 12 月 27 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 2024 年 03 月 29 日发出了第一次审查意见通知书，指出权利要求 1-2 不具备专利法第 22 条第 2 款规定的新颖性。权利要求 3-10 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：CN109646398A，公开日为 2019 年 04 月 19 日；

对比文件 2：CN103601727A，公开日为 2014 年 02 月 26 日。

申请人于 2024 年 07 月 10 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：

(1)删除原权利要求 1、2，将原权利要求 3、5、6、8、9 合并成新的权利要求 1，并交迈克反应时间限定为 36h-40h。

(2)认为“本申请制备活化 NO 供体的原料之一为碘化原卟啉；而对比文件 1 则是氨基化原卟啉。且反应时间、用量配比有所不同，本申请反应时间大幅降低。本申请发生器能在生物膜的酸性环境中响应，释放一氧化氮（NO）和活性氧（ROS），有效穿透生物膜并杀灭细菌，达到治疗生物膜感染的目的。对比文件 1 提供在单一波长光照射下同时释放一氧化氮并产生光热转换作用的纳米胶束，利用一氧化氮与光热转换的协同作用来抑制肿瘤生长。对比文件 2 没有给出“通过特定的活化 NO 供体、酸响应单体、氨基化光敏剂原卟啉 IX（PpIX）和甲氧基聚乙二醇胺这几种成分的复配，能够在生物膜的酸性环境中响应，释放一氧化氮（NO）和活性氧（ROS），有效穿透生物膜并杀灭细菌，达到治疗生物膜感染的目的”。

审查员继续审查，并于 2024 年 12 月 28 日发出第二次审查意见通知书，指出权利要求 1-4 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。

针对上述审查意见通知书，申请人于 2025 年 02 月 17 日递交了意见陈述书，对权利要求进行了修改：

(1)按原申请文件的权利要求 3-8 作为修改基础，删除原权利要求 4，将原权利要求 3、10 合并成新的权利要求 1，并将 NO 供体限定为陆森红酯；有机溶剂和二次有机溶剂均限定为二氯甲烷。

(2)认为“本申请一种酸响应的一氧化氮/活性氧纳米发生器是由活化 NO 供体和酸响应纳米胶束制备而成，而对比文件 1 的纳米胶束是由原卟啉-陆森红盐二乙酯(PpIX-RRS)与两亲性高分子嵌段共聚物制备而成。本申请活化 NO 供体是陆森红酯溶解于二氯甲烷中，加入（PpIX-I），室温下通氮气反应 12~15h，然后旋蒸干燥制备而成。对比文件 1 的原卟啉-陆森红盐二乙酯(PpIX-RRS)是将(PPIX-I)溶解于四氢呋喃中并用氮气保护备用。将陆森红盐溶解于四氢呋喃中，待溶解完全后将其缓慢滴加至 PPIX-I 的四氢呋喃溶液中在室温条件下反应 24h。反应完成后在氮气保护下过滤除去反应中析出的固体，旋干得到原卟啉-陆森红盐二乙酯(PpIX-RRS)。在原料上本申请与对比文件 1 并不相同，虽然均具有“（PpIX）和甲氧基聚乙二醇胺、二甲基亚砜”原料，但本申请还具有“酸响应单体”这一原料，而对比文件 1 还具有“亚甲基双丙烯酸”这一原料，对比文件 1 中由于没有酸响应单体，不具有酸响应的性能。对比文件 1 中也没有给出“去掉亚甲基双丙烯酸后，再增加酸响应单体后可以制备出酸响应纳米胶束”的技术启示。同时，本申请与对比文件 1 在制备方法上也存在巨大差异，本申请是“在 0° C 迈克反应 36h”，而对比文件 1 则是“在氮气保护下在 55° C 的温度条件下反应 7 天”，反应条件不同。本发明实际要解决的技术问题是提供一种酸响应的一氧化氮/活性氧纳米发生器，其在酸性环境下可以实现电荷转化。显然，对比文件 1 无法解决上述技术问题。”。

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 1-43 段、说明书附图；2025 年 2 月 17 日提交的权利要求第 1-6 项作出本驳回决定。

二、驳回理由



1、权利要求 1-6 不符合专利法第 22 条的规定。

权利要求 1 中保护一种酸响应的一氧化氮/活性氧纳米发生器的制备方法。对比文件 1 (CN109646398A 20190419) 为最接近的现有技术, 实施例 1 公开了一种纳米胶束, 该纳米胶束主要由以下步骤制备得到: (1) 称取 7.2g 的亚硝酸钠到 500 毫升的三口瓶中, 并加入 80 毫升的去离子水。称取 8g 的七水硫酸亚铁到锥形瓶中并加入 20 毫升的去离子水溶解得到硫酸铁溶液。取 8 毫升硫化铵于 50 毫升离心管中加 50 毫升水稀释得到硫化铵溶液, 取 30 毫升氨水于离心管中备用。将装有亚硝酸钠溶液的三口瓶放入油浴锅中加热到 130° C, 然后进行冷凝回流, 待冷凝管有液滴滴下时, 将之前配好的硫化铵溶液倒入三口瓶中, 待反应液变红后加入配好的硫酸铁溶液, 溶液变黑后立即加入氨水以保证反应液呈碱性。将反应液在 130° C 反应 30min 后立即用玻璃漏斗过滤, 取下方的黑色滤液, 用铝箔纸包住避光冻存后得到黑色结晶的陆森黑盐。(2) 取 3g 陆森黑盐放入反应瓶中, 加入 10 毫升的浓度为 10% 氢氧化钠水溶液, 在水浴锅中加热到 80° C, 直至没有氨臭为止。15 分钟后用玻璃过滤器将反应得到的氢氧化铁滤除, 得到红棕色溶液。将红棕色溶液在减压干燥器中放置浓缩, 析出暗红色的结晶。用玻璃过滤器过滤, 并用浓度为 0.1% 的氢氧化钠水溶液对过滤得到的结晶进行洗涤, 然后将洗涤后的结晶放在滤纸中间干燥得到暗红色结晶的陆森红盐。(3) 称取 282mg 原卟啉, 130mg 的 1-羟基苯并三唑 (HOBT), 12mg 的 4-二甲氨基吡啶(DMAP) 在反应瓶中并加入 50mL 四氢呋喃, 反应瓶置于冰水浴中, 待上述材料完全溶解后加入 207mg 二环己基碳二亚胺继续冰浴, 溶解后逐滴加入 90 μ L 碘乙醇, 继续冰浴三小时后升至 25° C 反应 24h。反应完成后过滤, 用四氢呋喃淋对过滤物就清洗 3 遍后将滤液置入旋转蒸发仪中除去溶剂, 再用冰氯仿溶解后重力过滤, 真空干燥除去氯仿得到原卟啉二碘乙酯(PPIX-I)。(4) 将步骤(3)得到的原卟啉二碘乙酯称取 0.897g 溶解于 50 毫升四氢呋喃中并用氮气保护备用。在氮气氛围环境中, 将步骤(2)中得到的陆森红盐称取 0.5g 溶解于 100 毫升的四氢呋喃中, 待溶解完全后将其缓慢滴加至 PPIX-I 的四氢呋喃溶液中在室温条件下反应 24h。反应完成后在氮气保护下过滤除去反应中析出的固体, 旋干得到紫红色固体的原卟啉-陆森红盐二乙酯(PpIX-RRS), 也即是卟啉类一氧化氮供体。(5) 取原卟啉 200mg、N-羟基琥珀酰亚胺 122mg、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 410mg 和三乙胺 287mg 加入到圆底烧瓶中, 在氮气保护条件下加入四氢呋喃溶解完全, 冰浴两小时后逐滴加入 128mg 的乙二胺, 滴加完后升至常温反应 48 小时得到产物。产物经抽滤、蒸发浓缩、层析柱分离、真空干燥后得到暗红色粉末, 即为氨基化的原卟啉。(6) 在氮气保护下, 称取步骤(5)得到的氨基化原卟啉 100mg、亚甲基双丙烯酰胺 106mg、端氨基甲氧基聚乙二醇 68.7mg 于圆底烧瓶中并溶解于二甲基亚砜溶剂, 在 55° C 的温度条件下反应 7 天。反应完成后用截留分子量 5000 的透析袋进行透析, 透析完成后将得到的透析液冷冻干燥得到两亲性高分子嵌段共聚物。(7) 将步骤(4)得到的原卟啉-陆森红盐二乙酯与步骤 6 得到的两亲性高分子嵌段共聚物共同溶于四氢呋喃中, 待溶解完全后在搅拌条件下逐滴缓慢加入到去离子水中, 室温搅拌直到四氢呋喃全部挥发完, 原卟啉-陆森红盐二乙酯与两亲性高分子嵌段共聚物自组装得到纳米胶束。(参见实施例 1-4)。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 中限定具体氮气反应时间、胺化时间温度和与光敏剂的摩尔比例; 具体限定一氧化氮/活性氧纳米发生器是酸响应的; 进一步限定步骤 3 的纳米胶束包载的步骤参数, 限定 NO 供体和溶剂选择有所不同。其实际解决的技术问题是得到一种具体制备参数条件细化的一氧化氮/活性氧纳米发生器制备方法。

对于区别特征来说, 由于对比文件 1 中已公开了具体的一氧化氮/活性氧纳米发生器制备方法步骤以及 NO 供体与两亲高分子共聚制备相应纳米胶束的技术原理和技术效果。在此基础上, 具体优化合适的氮气保护时间, 胺化交联的时间温度和各组分合适比例用量都属于本领域技术人员的常规试验筛选。此外, 对比文件 2 (CN103601727A 20140226) 中还公开所述药物为光动力抗菌药物。实验证明: N, N-二甲基乙二胺或 N, N-二乙基乙二胺或 N-(2-氨基乙基)-三甲基碘化铵或 N-(2-氨基乙基)-三乙基碘化铵修饰原卟啉在光动力抗菌方面具有较强的抑制和杀灭作用。(参见说明书第 1-20 段)。由此可知, 原卟啉光敏剂具有抗菌能力, 而光敏剂用于抗菌的原理具体是基于对生物膜酸性微环境的改善属于本领域技术人员所知晓的。因此, 在此基础上, 本领域技术人员可以合理预期对比文件 1 制备的光敏剂原卟啉二碘乙酯(PPIX-I)的一氧化氮/活性氧纳米胶束也应该具有相应的酸响应能力。而对比文件 1 中实际公开了具体的 NO 供体包载入纳米胶束的制备方法步骤, 在此基础上, 进一步的选择合适的反应试剂并根据筛选的具体反应试剂、溶剂调整合适的用量比例, 并进一步的优化各步骤的具体反应调整、处理时间温度都属于本领域技术人员的常规试验选择。而对比



文件 1 中实际公开了具体的 NO 供体包载入酸响应纳米胶束的制备方法步骤,在此基础上,进一步的选择合适的反应试剂并根据筛选的具体反应试剂、调整合适的用量比例,并进一步的优化各步骤的具体反应调整、处理时间温度、离心水平都属于本领域技术人员的常规试验选择。

因此,在对比文件 1 公开的技术方案的基础上,结合对比文件 2 公开的内容以及现有技术,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 2-6 中还具体成分以及用量配比。而对比文件 1 中实际公开了具体的 NO 供体包载入酸响应纳米胶束的制备方法步骤,在此基础上,进一步的选择合适的反应试剂并根据筛选的具体反应试剂调整合适的用量比例,光敏剂种类浓度都属于本领域技术人员的常规试验选择。因此,在其引用权利要求不具备创造性的基础上,权利要求 2-6 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。

2、针对申请人的意见答复

首先,对比文件 1 中制备 NO 供体时使用的光敏剂衍生物与本申请均为碘化原卟啉 (PpIX-I);对比文件 1 与本申请的表述方式存在差异,其中(PpIX-RRS)原卟啉-陆森红盐二乙酯的联合缩写,而本申请中未将上述两种成分联合缩写。两者制备 NO 供体时,仅反应溶剂和时间存在不同。步骤 2 中,与酸响应单体、甲氧基聚乙二醇胺一起反应制备酸响应的纳米胶束的试剂均为氨基化光敏剂原卟啉 IX (PpIX)。虽然对比文件 1 中仅陈述步骤 2 制备的是两亲性高分子嵌段共聚物,但对比文件 2 中公开了原卟啉光敏剂具有抗菌能力、微环境的酸响应性。因此,在本申请制备的 NO 供体、高分子嵌段共聚物含有酸响应单体以及抗菌光敏剂原卟啉 PpIX-I 的基础上,本领域技术人员可以合理预期对比文件 1 最终制备的原卟啉-陆森红盐二乙酯与两亲性高分子嵌段共聚物自组装得到纳米胶束实际也能产生酸响应的抗菌能力。并相应的调整各步骤的合适参数条件。而根据具体的反应试剂存在的不同,进一步调整不同的反应时间温度,以期期望的纳米胶束也是本领域技术人员的常规技术调整。

其次,对比文件 1 还公开试验例将实施例 1 制备得到的纳米胶束稀释于磷酸缓冲盐溶液,利用动态光散射粒径仪(DLS)对纳米胶束的粒径进行测试,图 1 的结果显示实施例 1 制备得到的纳米胶束其粒径为 108nm 左右(参见试验例),其制备胶束大小与本申请也相同。也就是说,本申请与对比文件 1 中都是基于 NO 供体、酸响应的两亲性高分子嵌段共聚物反应来制备响应的酸响应的一氧化氮/活性氧纳米发生器,且光敏剂原卟啉 PpIX-I 的抗菌能力也被现有技术提示。因此,在现有技术的基础上,改进得到本申请的技术方案仍然属于本领域技术的常规实验调整。

申请人的意见陈述不具备说服力。

三、决定

综上所述,本发明专利申请不符合专利法第 22 条 3 款的规定,属于专利法实施细则第五十九条第二项的情况,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:蔡放
审查员代码:30100872