



100037

北京市阜成门外大街2号万通新世界广场8层 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所  
李华英

发文日:

2012年09月24日



申请号或专利号: 200580038571.3

发文序号: 2012091900649730

申请人或专利权人: 诺和诺德公司

发明创造名称: 促胰岛素肽的稳定制剂

第五次审查意见通知书

1.  审查员已经收到申请人于 2012 年 6 月 19 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专利复审委员会于 \_\_\_\_\_ 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 51 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)
2	US 2004164023A1	20040826

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 条规定的不予授予专利权的范围。

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 17 条的规定。

\_\_\_\_\_

关于权利要求书:





# 中华人民共和国国家知识产权局

- 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。
- 权利要求 1-6, 10-11、15 不具备专利法第 22 条第 2 款规定的新颖性。
- 权利要求 7-9, 12-16 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 19 条的规定。
- 权利要求\_\_\_\_不符合专利法实施细则第 20 条的规定。
- 权利要求\_\_\_\_不符合专利法实施细则第 21 条的规定。
- 权利要求\_\_\_\_不符合专利法实施细则第 22 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 26 条的规定。

申请不符合专利法第 20 条第 1 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。

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, 申请人应当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, 其申请将被视为撤回。

(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 51 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/或代理人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: 袁实

联系电话: 62411033

审查部门: 医药生物发明审查部

210403  
2010. 2

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。





第五次审查意见通知书

申请号:2005800385713

申请人于2012年6月19日提交了新的权利要求书。经继续审查,提出如下审查意见。

1. 权利要求1请求保护制备GLP-1化合物稳定溶液的方法,其包括加热所述GLP-1化合物的溶液,其中温度在50°C和95°C之间,pH在约8.0至10.5之间,加热持续3分钟至180分钟。

对比文件2(US200164023A1,2004年8月26日公开)涉及净化发酵产生的产品如GLP-1等的方法,包括以下步骤(参见说明书第57-58段):从生产Arg34-GLP-1的发酵罐中获得发酵液,用NaOH调节pH至9.5,离心去掉酵母菌株后通过吹蒸气的方法将混合物加热至约75-80°C,加热时间为3-5分钟,然后将该溶液进行其他处理。对比文件2中加热GLP-1化合物溶液的温度、pH、时间的数值都落入权利要求1的数值范围。

权利要求1的技术特征、技术方案、技术效果已被对比文件2公开,权利要求1不具备新颖性,不符合专利法第22条第2款的规定。

2. 权利要求2-6、10-11是权利要求1或权利要求1-5之一的从属权利要求,其附加技术特征是范围更小的加热温度和pH值、更短的加热时间,对比文件2的数值也都落入这些权利要求的范围,因此权利要求2-6、8-11也不具备新颖性,不符合专利法第22条第2款的规定。

3. 权利要求7是权利要求1-5之一的从属权利要求,其附加技术特征是,pH为8.15。对比文件2还公开了(参见说明书第40段):在另一实施例中,微滤过程中使用的发酵肉汤的pH值可以是3-10、5-10、4-9、5-8或6、7。其中有pH8的这一值。

权利要求7与对比文件2的区别技术特征是,pH值分别为8.15和8。而pH8.15与pH8很接近,二者之间的差异是本领域技术人员可以接受的误差,二者给加热过程带来的技术效果理应几乎相同。因此,在对比文件2的基础上,结合本领域公知常识,得到权利要求7的技术方案是显而易见的,权利要求7不具备创造性,不符合专利法第22条第3款的规定。

4. 权利要求8是权利要求1-5之一的从属权利要求,其附加技术特征是持续加热15分钟至120分钟。权利要求8与对比文件2的区别技术特征是:加热时间分别是15-120分钟和3-5分钟。该区别技术特征给本申请带来的技术效果是延长了加热时间。

对比文件2还公开了(参见权利要求17):纯化产品时对发酵液加热温度高于60°C时,时间不超过60分钟。因此权利要求8中的15分钟至60分钟范围与对比文件2重叠。权利要求8的附加技术特征在对比文件2中也公开了。

对比文件2已经公开了75-80°C的加热温度(参见说明书第57段),是高于60°C的,在其权利要求17的启示下,本领域技术人员能够得到“不超过60分钟”这一对加热时间的限定,





75-80℃，加热时间为 3-5 分钟，然后将该溶液进行其他处理。权利要求 15 的稳定溶液已被对比文件 2 公开，权利要求 15 不具备新颖性，不符合专利法第 22 条第 2 款的规定。

(2) 当权利要求 15 为可通过权利要求 7 的方法获得的 GLP-1 化合物的稳定溶液时：对比文件 2 还公开了（参见说明书第 40 段）：在另一实施例中，微滤过程中使用的发酵肉汤的 pH 值可以是 3-10、5-10、4-9、5-8 或 6、7。其中有 pH8 的这一值。

最接近的现有技术是对比文件 2，权利要求 15 与对比文件 2 的区别技术特征是，pH 值分别为 8.15 和 8。而 pH8.15 与 pH8 很接近，二者之间的差异是本领域技术人员可以接受的误差，二者给加热后产品带来的技术效果理应几乎相同。因此，在对比文件 2 的基础上，结合本领域公知常识，得到权利要求 15 的技术方案是显而易见的，权利要求 15 不具备创造性，不符合专利法第 22 条第 3 款的规定。

(3) 当权利要求 15 为可通过权利要求 8-9 之一的方法获得的 GLP-1 化合物的稳定溶液时：

权利要求 15 与对比文件 2 的区别技术特征是：获得产品的加热时间分别是 15-120 分钟和 3-5 分钟。该区别技术特征给本申请带来的技术效果是延长了产品的加热时间。

对比文件 2 还公开了（参见权利要求 17）：纯化产品时对发酵液加热温度高于 60℃时，时间不超过 60 分钟。因此权利要求 15 中的 15 分钟至 60 分钟范围与对比文件 2 重叠。权利要求 15 的附加技术特征在对比文件 2 中也公开了。

对比文件 2 已经公开了 75-80℃的加热温度（参见说明书第 57 段），是高于 60℃的，在其权利要求 17 的启示下，本领域技术人员能够得到“不超过 60 分钟”这一对加热时间的限定，从而对 3-5 分钟进行改进，得到延长加热时间到 60 分钟的技术方案，即落入权利要求 15 的范围。这是本领域技术人员经过简单推理即可得到的，权利要求 15 的技术方案显而易见。

所以，当引用权利要求 8 时，权利要求 15 不具备创造性，不符合专利法第 22 条第 3 款的规定。

同理，当引用权利要求 9 时，权利要求 15 也不具备创造性，不符合专利法第 22 条第 3 款的规定。

基于上述理由，本申请权利要求 1-6，10-11、15 不具备新颖性，不符合专利法第 22 条第 2 款的规定；权利要求 7-9，12-16 不具备创造性，不符合专利法第 22 条第 3 款的规定。本申请不能被授予专利权，也不具备被授予专利权的前景。

审查员姓名：袁实

审查员代码：140330





# 中华人民共和国国家知识产权局

- 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。
- 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 1-17 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 19 条的规定。
- 权利要求\_\_\_\_不符合专利法实施细则第 20 条的规定。
- 权利要求\_\_\_\_不符合专利法实施细则第 21 条的规定。
- 权利要求\_\_\_\_不符合专利法实施细则第 22 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 26 条的规定。

申请不符合专利法第 20 条第 1 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。

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，申请人应当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，其申请将被视为撤回。

(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 51 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/或代理人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 4 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：袁实

联系电话：62411033

审查部门：医药生物发明审查部

210403  
2010. 2

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。





第六次审查意见通知书

申请号:2005800385713

申请人于 2013 年 1 月 24 日提交了意见陈述书和新的权利要求书。经继续审查,提出如下审查意见。

1. 权利要求 1 请求保护制备 GLP-1 化合物稳定溶液的方法,其包括加热所述 GLP-1 化合物的溶液,其中温度在 50°C 和 95°C 之间,pH 在约 8.0 至 10.5 之间,加热持续 3 分钟至 180 分钟;

其中加热处理期间 GLP-1 化合物的浓度为 10g/L 至 100g/L 的范围;所述 GLP-1 化合物是化学修饰的 GLP-1 化合物,所述化学修饰的 GLP-1 化合物的修饰选自酰胺、糖类、烷基、酰基、酯和聚乙二醇化。

对比文件 2 (US200164023A1, 2004 年 8 月 26 日公开) 涉及净化发酵产生的产品如 GLP-1 等的方法,包括以下步骤(参见说明书第 70-71 段):从生产 Arg34-GLP-1 的发酵罐中获得发酵液,用 NaOH 调节 pH 至 9.5,离心,去掉酵母宿主菌株,通过吹蒸气的方法将无细胞介质加热至约 75-80°C,加热时间为 3-5 分钟,然后将该无细胞发酵液进行其他处理。D2 段公开的加热对象无细胞介质是来源于发酵液经 3000-4000g 离心 10 分钟后的产品,已经去掉了酵母细胞杂质,该无细胞介质即为发酵液上清溶液,实质就是 Arg34-GLP-1 的溶液。随后对该上清液进行加热等处理,其必然保持离心前的 pH 值即 9.5,因此对比文件 2 中加热 Arg34-GLP-1 (一种烷基修饰的 GLP-1 化合物,是 GLP-1 化合物的下位概念) 溶液的温度、pH、时间三项参数的数值都落入权利要求 1 的数值范围。

权利要求 1 与对比文件 1 的区别技术特征在于:权利要求 1 公开了 GLP-1 化合物的浓度为 10g/L 至 100g/L。本领域技术人员公知,权利要求 1 的浓度 10g/L 至 100g/L 是一个常见的浓度,一个溶液中的溶质必然以某个范围的浓度存在,而且该浓度也并没有本申请带来预料不到的技术效果,因此,权利要求 1 不具备创造性,不符合专利法第 22 条第 3 款的规定。

申请人在意见陈述中认为,本发明用于获得 GLP-1 化合物稳定溶液,而 D2 未提及物理稳定性和化学稳定性,D2 的有益效果在于更好的分离。但本领域技术人员众所周知,保持目标化合物的稳定是生产工艺过程中最基本的要求。D2 的热处理条件为在 pH9.5 处加热至约 75-80°C,加热时间为 3-5 分钟,最后分离得到 GLP-1 化合物,这其中已经隐含提示 GLP-1 化合物在这一热处理条件下是非常稳定的。

2. 权利要求 2-6、10-11 是权利要求 1 或权利要求 1-5 之一的从属权利要求,其附加技术特征是范围更小的加热温度和 pH 值、更短的加热时间,对比文件 2 的数值也都落入这些权利要求的范围,因此权利要求 2-6、10-11 也不具备创造性,不符合专利法第 22 条第 3 款的规定。





3. 权利要求 7 是权利要求 1-5 之一的从属权利要求，其附加技术特征是，pH 为 8.15。对比文件 2 还公开了（参见说明书第 40 段）：在另一实施例中，微滤过程中使用的发酵肉汤的 pH 值可以是 3-10、5-10、4-9、5-8 或 6、7。其中有 pH8 的这一值。

除浓度外，权利要求 7 与对比文件 2 的区别技术特征仅在于，pH 值分别为 8.15 和 8。而 pH8.15 与 pH8 很接近，二者之间的差异是本领域技术人员可以接受的误差，二者给加热过程带来的技术效果理应几乎相同。因此，在对比文件 2 的基础上，结合本领域公知常识，得到权利要求 7 的技术方案是显而易见的，权利要求 7 不具备创造性，不符合专利法第 22 条第 3 款的规定。

4. 权利要求 8 是权利要求 1-5 之一的从属权利要求，其附加技术特征是持续加热 15 分钟至 120 分钟。权利要求 8 与对比文件 2 的区别技术特征是：加热时间分别是 15-120 分钟和 3-5 分钟。该区别技术特征给本申请带来的技术效果是延长了加热时间。

对比文件 2 还公开了（参见权利要求 17）：纯化产品时对发酵液加热温度高于 60℃ 时，时间不超过 60 分钟。因此权利要求 8 中的 15 分钟至 60 分钟范围与对比文件 2 重叠。而对比文件 2 已经公开了 75-80℃ 的加热温度（参见说明书第 57 段），是高于 60℃ 的，在其权利要求 17 的启示下，本领域技术人员能够得到“不超过 60 分钟”这一对加热时间的限定，从而对 3-5 分钟进行改进，得到延长加热时间到 60 分钟的技术方案，即落入权利要求 8 的范围。这是本领域技术人员经过简单推理即可得到的，权利要求 8 的技术方案显而易见。

权利要求 8 不具备创造性，不符合专利法第 22 条第 3 款的规定。

同理，本领域技术人员从对比文件 2 中得到的“60 分钟”这一加热时间落入权利要求 9 的“10-90 分钟”的范围，权利要求 9 不具备创造性，不符合专利法第 22 条第 3 款的规定。

5. 权利要求 12 是权利要求 1-5 之一的从属权利要求，其附加技术特征是 GLP-1 化合物具体的选自范围。

对比文件 2（参见说明书第 54 段）公开了发酵衍生产品选自的多种 GLP-1 化合物，权利要求 12 中的化合物和它们都属于仅个别位置氨基酸不同的一组类似 GLP-1 化合物，虽然对比文件 2 中没有提到权利要求 12 的 GLP-1 化合物，但几十种 GLP-1 化合物的列出启示了本领域技术人员：对比文件 2 的方法可用于多种类似的 GLP-1 化合物。权利要求 12 的化合物的选择是本领域技术人员的一种常规选择，没有给本发明带来预料不到的技术效果。权利要求 12 不具备创造性，不符合专利法第 22 条第 3 款的规定。

6. 权利要求 13 请求保护一种制备的 GLP-1 化合物的方法，其包括通过权利要求 1-12 任一项的方法获得 GLP-1 化合物稳定溶液，然后将所述溶液冷冻干燥。





本领域技术人员公知，将溶液冷冻干燥能获得稳定的、易于保存的溶质化合物，这是本领域技术人员的常用技术手段，技术效果是可以预见的。在已经没有创造性的权利要求 1-12 的方法之后对溶液进行冷冻干燥是显而易见的。权利要求 13 不具备创造性，不符合专利法第 22 条第 3 款的规定。

同理，冷冻干燥得到的产品也是显而易见的，权利要求 17 请求保护权利要求 13 的方法获得的产品。因此权利要求 17 也不具备创造性，不符合专利法第 22 条第 3 款的规定。

7. 权利要求 14、15 分别是权利要求 12、13 的从属权利要求，其附加技术特征是 GLP-1 化合物的具体选择。参见第 5、6 条审查意见对权利要求 12、13 的评述，同理，权利要求 14、15 也不具备创造性，不符合专利法第 22 条第 3 款的规定。

8. 权利要求 16 请求保护可通过权利要求 1-12 的方法获得的 GLP-1 化合物的稳定溶液。

(1) 当权利要求 16 为可通过权利要求 1-6, 10-11 之一的方法获得的 GLP-1 化合物的稳定溶液时：对比文件 2 涉及净化发酵产生的产品如 GLP-1 等的方法，包括以下步骤（参见说明书第 70-71 段）：从生产 Arg34-GLP-1 的发酵罐中获得发酵液，用 NaOH 调节 pH 至 9.5，离心，去掉酵母宿主菌株，通过吹蒸气的方法将无细胞介质加热至约 75-80℃，加热时间为 3-5 分钟，然后将该无细胞发酵液进行其他处理。权利要求 16 的稳定溶液与对比文件 2 的无细胞发酵液相比，区别技术特征仅在于浓度，该浓度没有给本申请带来预料不到的技术效果，权利要求 16 不具备创造性，不符合专利法第 22 条第 3 款的规定。

(2) 当权利要求 16 为可通过权利要求 7 的方法获得的 GLP-1 化合物的稳定溶液时：对比文件 2 还公开了（参见说明书第 40 段）：在另一实施例中，微滤过程中使用的发酵肉汤的 pH 值可以是 3-10、5-10、4-9、5-8 或 6、7。其中有 pH8 的这一值。

最接近的现有技术是对比文件 2，权利要求 16 与对比文件 2 的区别技术特征还在于，pH 值分别为 8.15 和 8。而 pH8.15 与 pH8 很接近，二者之间的差异是本领域技术人员可以接受的误差，二者给加热后产品带来的技术效果理应几乎相同。因此，在对比文件 2 的基础上，结合本领域公知常识，得到权利要求 16 的技术方案是显而易见的，权利要求 16 不具备创造性，不符合专利法第 22 条第 3 款的规定。

(3) 当权利要求 16 为可通过权利要求 8-9 之一的方法获得的 GLP-1 化合物的稳定溶液时：

权利要求 16 与对比文件 2 的区别技术特征是：获得产品的加热时间分别是 15-120 分钟和 3-5 分钟。该区别技术特征给本申请带来的技术效果是延长了产品的加热时间。

对比文件 2 还公开了（参见权利要求 17）：纯化产品时对发酵液加热温度高于 60℃ 时，时间不超过 60 分钟。因此权利要求 16 中的 15 分钟至 60 分钟范围与对比文件 2 重叠。对比文件 2







已经公开了 75-80℃ 的加热温度（参见说明书第 57 段），是高于 60℃ 的，在其权利要求 17 的启示下，本领域技术人员能够得到“不超过 60 分钟”这一对加热时间的限定，从而对 3-5 分钟进行改进，得到延长加热时间到 60 分钟的技术方案，即落入权利要求 16 的范围。这是本领域技术人员经过简单推理即可得到的，权利要求 16 的技术方案显而易见。

所以，当引用权利要求 8 时，权利要求 16 不具备创造性，不符合专利法第 22 条第 3 款的规定。

同理，当引用权利要求 9 时，权利要求 16 也不具备创造性，不符合专利法第 22 条第 3 款的规定。

（4）当权利要求 16 为可通过权利要求 12 的方法获得的 GLP-1 化合物的稳定溶液时，最接近的现有技术是对比文件 2，权利要求 16 与对比文件 2 的区别技术特征还在于，权利要求 16 把化合物更具体。与对权利要求 12 的评述同理，权利要求 12 的化合物的选择是本领域技术人员的一种常规选择，没有给本申请带来预料不到的技术效果，权利要求 16 不具备创造性，不符合专利法第 22 条第 3 款的规定。

综上，本申请权利要求 1-17 全都不具备创造性，不符合专利法第 22 条第 3 款的规定。本申请不能被授予专利权，也不具备授予专利权的前景。

审查员姓名：袁实

审查员代码：140330

