



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:

2014年04月02日



申请号或专利号: 200580038571.3

发文序号: 2014032800195390

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

驳 回 决 定

(进 入 国 家 阶 段 的 PCT 申 请)

1. 根据专利法第38条及实施细则第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20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7页)。

2. 本驳回决定是针对下列申请文件作出的:

- 原始提交的国际申请的中文文本或中文译文进行的。
- 下列申请文件进行的:

2013年1月24日提交的权利要求第1-17项、
进入中国国家阶段时提交的国际申请文件中的中文文本的说明书摘要、说明书第1-4页、7-33页、2007年10月10日根据专利法实施细则第51条第1款提交的说明书第5-6页, 进入中国国家阶段时提交的国际申请文件中的中文文本的说明书附图1-20、说明书核苷酸和氨基酸序列列表第1-4页。

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个月内向专利复审委员会请求复审。

审查员: 袁实

审查部门: 医药生物发明审查部

联系电话: 62411033





驳回决定

(进入国家阶段的 PCT 申请)

申请号:2005800385713

本决定涉及的是申请号为 200580038571.3 的名称为“促胰岛素肽的稳定制剂”的发明专利申请,申请人为诺和诺德公司,申请日为 2005 年 11 月 14 日。

一、案由

本申请原申请文件权利要求书包括 63 项权利要求。

应申请人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 2009 年 5 月 8 日发出了第一次审查意见通知书,指出权利要求 38-39 请求保护疾病的治疗方法,是专利法第 25 条规定不授予专利权的主题;权利要求 1-37, 40-63 涉及不是一个总的发明构思的三项发明,不具备单一性,不符合专利法第 31 条第 1 款的规定。

申请人于 2009 年 11 月 23 日针对第一次审查意见通知书提交了意见陈述书和修改后的权利要求书。申请人删除了原权利要求 1-39,将原权利要求 40-63 重新编号为新的权利要求 1-24。

审查员继续审查,并于 2010 年 5 月 6 日发出了第二次审查意见通知书,指出权利要求 1、22 不具备专利法第 22 条第 2 款规定的新颖性,权利要求 2-17 的制备方法中仅有加热步骤,达不到制备稳定化合物的技术效果,得不到说明书的支持,不符合专利法第 26 条第 4 款的规定;“输送系统”和“储存-稳定”是不清楚的术语,因此权利要求 19-20, 23-24 保护范围不清楚,不符合专利法第 26 条第 4 款的规定;此外,权利要求 18、21 也不清楚,不符合专利法第 26 条第 4 款的规定;权利要求 12-16、21-22、24 不符合专利法实施细则第 22 条的规定。通知书中引用了如下对比文件:

对比文件 1: WO0177141A1, 公开日期为 2001 年 10 月 18 日。

申请人于 2010 年 9 月 21 日针对第二次审查意见通知书提交了意见陈述书和修改后的权利要求书。将权利要求 2、7、12 的附加技术特征(加热的温度、pH 值、时间)并入权利要求 1 中,删除原权利要求 2、7、12、24,增加新的权利要求 18、20、21、24-26,还修改了权利要求的引用关系。

审查员继续审查,并于 2010 年 12 月 9 日发出了第三次审查意见通知书,指出权利要求 1-13 没有以说明书为依据,得不到说明书的支持,不符合专利法第 26 条第 4 款的规定;权利要求 14-15 保护范围不清楚,也不符合专利法第 26 条第 4 款的规定;权利要求 16 的“输送系统”和权利要求 15、17、18、23 中的“储存-稳定”不是本领域的规范术语,导致权利要求不清楚,不符





合专利法第 26 条第 4 款的规定。

申请人于 2011 年 2 月 24 日针对第三次审查意见通知书提交了意见陈述和修改后的权利要求书。意见陈述书认为权利要求 1-13 能得到说明书的支持，参照组合物的实验证明了加热单独的作用效果。对权利要求的修改为：修改权利要求 14-15 的表述使之清楚，删除权利要求 16，对出现“储存-稳定”的权利要求中加入了对该术语的解释：“所述储存-稳定的药物组合物指其至少在与治疗性蛋白质有关的管理机构所要求的期间稳定的药物组合物”。

在 2011 年 4 月 11 日，申请人针对答复第三次审查意见通知书的意见陈述书又进行了补充，修改了权利要求 23-25 的主题和权利要求 18-20 中的“十六酰烷基”的术语。

针对上述两次修改的最后确认文本，审查员于 2011 年 5 月 18 日发出了第四次审查意见通知书，指出权利要求 7-8 中的 pH 值不在其引用的权利要求 1 的 pH 值范围内，权利要求 7-8 保护范围不清楚；又再一次指出“储存-稳定”术语不规范，而且加入的解释也是不确定的，导致权利要求 15-17、20、22、24-25 保护范围不清楚，不符合专利法第 26 条第 4 款的规定。

申请人于 2011 年 8 月 2 日提交了针对第四次审查意见通知书的意见陈述书和权利要求书，删除了权利要求 7-8，并在原权利要求 15-17、22 中更换了对“储存-稳定”的解释，坚持认为“储存-稳定”是一个清楚的术语，提交了附件 1-5。

审查员于 2012 年 3 月 8 日作出驳回决定，驳回理由是权利要求 13 请求保护制备 GLP-1 化合物储存-稳定的药物组合物的方法，其中“储存-稳定”这一术语不是本领域的规范术语，因此权利要求 13 保护范围不清楚，不符合专利法第 26 条第 4 款的规定。同理，技术方案中含有该术语的权利要求 14-15、18、20、22-23 也保护范围不清楚，不符合专利法第 26 条第 4 款的规定。

申请人对驳回决定不服，于 2012 年 6 月 19 日提交复审请求，复审请求人删除原权利要求 13-15、18、20、22-23，专利复审委员会于 2012 年 8 月 14 日作出复审决定，撤销了驳回决定。

审查员继续审查，于 2012 年 9 月 24 日发出第五次审查意见通知书，指出权利要求 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。通知书中引用了对比文件 2：

US2004164023A1，2004 年 8 月 26 日公开。

申请人于 2013 年 1 月 24 日提交了意见陈述书和修改后的权利要求书。在权利要求 1 中补入了 GLP-1 的浓度和结构范围的进一步限定，增加新权利要求 12。

审查员于 2013 年 4 月 26 日发出第六次审查意见通知书，指出权利要求 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。





申请人于 2013 年 9 月 11 日提交了意见陈述书，重申对比文件 2 未提及制备稳定溶液的方法，只是对发酵产物进行处理，本发明相对于对比文件 2 具备新颖性和创造性。申请人还提交了证明 GLP-1 化合物稳定性的附件 1（实验数据，非公开出版物）。申请人没有修改文件。

至此，审查员认为本案事实已经清楚，现根据 2013 年 1 月 24 日提交的权利要求 1-17，进入中国国家阶段时提交的国际申请文件中的中文文本的说明书摘要、说明书第 1-4 页、7-33 页、2007 年 10 月 10 日根据专利法实施细则第 51 条第 1 款提交的说明书第 5-6 页，进入中国国家阶段时提交的国际申请文件中的中文文本的说明书附图 1-20、说明书核苷酸和氨基酸序列列表第 1-4 页作出本驳回决定。

二、 驳回理由

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 (US2004164023A1, 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 2 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。

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。

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℃，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。

申请人还认为对比文件 2 直接加热非常不纯的发酵产物，与本发明加热溶液不同；而实际上对比文件 2 并不是直接加热发酵液，其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等杂质，该无细胞介质即为发酵液上清溶液，已经是 Arg34-GLP-1 的溶液。即使有少量未知成分，也是 GLP-1 化合物的溶液；而本申请权利要求中并未限定其溶液只有单一溶质。

申请人提交的附件 1 是加热后的 GLP-1 化合物的稳定性的实验数据，而这些数据中对化合物的加热时间为 0.5 至 121 秒（第 2、3 页的表中第二行均表示：时间的计量单位是 sec），都少于 3 分钟；而本申请权利要求中的加热时间是 3 分钟至 180 分钟，附件 1 的加热时间并没有落





入权利要求的加热时间范围内，所以提交的实验数据与本申请权利要求无关，因此不予接受。此外，由于现有技术（例如对比文件 1：W00177141A1 权利要求 1、5、7 公开了对 GLP-1 化合物的加热 1 毫秒至 60 秒）中已有对 GLP-1 化合物加热时间低于 3 分钟的技术方案，说明加热时间少于 3 分钟的方案是存在的，因此无法认为申请人的附件 1 中的计量单位 sec（秒）是 min（分钟）的笔误。

三、 决定

综上所述，本发明专利申请不符合专利法第 22 条第 3 款的规定，属于专利法实施细则第 53 条第 2 项的情况，因此根据专利法第 38 条予以驳回。

根据专利法第 41 条第 1 款的规定，申请人如果对本驳回决定不服，应当在收到本驳回决定之日起三个月内，向专利复审委员会请求复审。

审查员姓名:袁实
审查员代码:140330

