



中华人民共和国国家知识产权局

100034 北京西城阜成门北大街6号-9国际投资大厦C座17层 北京市中咨律师事务所 黄革生,林柏楠	发文日 2005年8月5日
申请号: 028214633	
申请人: 诺瓦提斯公司	
发明名称: 环氧酶-2 抑制剂/组蛋白脱乙酰酶抑制剂的组合	

第一次审查意见通知书

(进入国家阶段的 PCT 申请)

- 应申请人提出的实审请求, 根据专利法第 35 条第 1 款的规定, 国家知识产权局对上述发明专利申请进行实质审查。
 根据专利法第 35 条第 2 款的规定, 国家知识产权局决定自行对上述发明专利申请进行审查。
- 申请人要求以其在:
 - US 专利局的申请日 2001 年 11 月 06 日为优先权日,
 - US 专利局的申请日 2002 年 10 月 17 日为优先权日,
 - 专利局的申请日 年 月 日为优先权日。
- 申请人于 年 月 日和 年 月 日以及 年 月 日提交了修改文件。
 经审查, 申请人于 年 月 日提交的 不符合专利法实施细则第 51 条第 1 款的规定。
- 审查是针对原始提交的国际申请的中文译文进行的。
 - 审查是针对下述申请文件进行的:
 - 说明书 第 页, 按照进入中国国家阶段时提交的国际申请文件的中文文本;
 - 第 页, 按照专利性国际初步报告附件的中文文本;
 - 第 页, 按照依据专利合作条约第 28 条或 41 条规定所提交的修改文件;
 - 第 页, 按照依据专利法实施细则第 51 条第 1 款规定所提交的修改文件;
 - 第 页, 按照 年 月 日所提交的修改文件。
 -
 - 权利要求 第 项, 按照进入中国国家阶段时提交的国际申请文件的中文文本;
 - 第 项, 按照依据专利合作条约第 19 条规定所提交的修改文件的中文文本;
 - 第 项, 按照专利性国际初步报告附件的中文文本;
 - 第 项, 按照依据专利合作条约第 28 条或 41 条规定所提交的修改文件;
 - 第 项, 按照依据专利法实施细则第 51 条第 1 款规定所提交的修改文件;
 - 第 项, 按照 年 月 日所提交的修改文件。
-
- 附图 第 页, 按照进入中国国家阶段时提交的国际申请文件的中文文本;
- 第 页, 按照专利性国际初步报告附件的中文文本;
- 第 页, 按照依据专利合作条约第 28 条或 41 条规定所提交的修改文件;
- 第 页, 按照依据专利法实施细则第 51 条第 1 款规定所提交的修改文件;
- 第 页, 按照 年 月 日所提交的修改文件。



本通知书引用下述对比文件(其编号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 18 条的规定。

关于权利要求书:

- 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 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 39-44 属于专利法第 25 条规定的不授予专利权的范围。
- 权利要求 1-22, 24-30, 33-38 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 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 2 条第 1 款的规定。
- 权利要求 不符合专利法实施细则第 13 条第 1 款的规定。
- 权利要求 1-24, 33 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。
- 权利要求 不符合专利法实施细则第 23 条的规定。

分案的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. 申请人应注意下述事项:

- (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肆个月内陈述意见, 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符合专利法第 33 条的规定, 修改文本应一式两份, 其格式应符合审查指南的有关规定。
- (3) 申请人的意见陈述书和 / 或修改文本应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专利局与审查员举行会晤。

8. 本通知书正文部分共有 4 页, 并附有下述附件:

引用的对比文件的复印件共 份 页。



第一次审查意见通知书正文

申请号：028214633

经审查，现提出如下的审查意见。

1 权利要求39-44请求保护一种治疗肿瘤的方法，该方法是以病症的预防或治疗为直接目的，实施对象为有生命的人或动物，因此属于专利法第二十五条第一款第（三）项“疾病的诊断和治疗方法”的范畴，为不授予专利的主题，是不能允许的。

2 权利要求1-24、33所要求保护的主题是“组合”。一项权利要求应写成产品权利要求或方法权利要求（参见审查指南第二部分第二章第3.1.1节和第3.2.2节），上述权利要求的主题名称未表明要求保护的技术方案的主题是一种产品还是一种方法，因此其主题类型不清楚。这些权利要求请求保护的技术方案的主体类型不清楚，不符合专利法实施细则第二十条第一款的规定。申请人应当对该权利要求的主题名称进行修改。

即使将权利要求1理解为产品权利要求，权利要求1仍因权利要求没有以说明书为依据而不能授予专利权，其理由如下。权利要求1中使用了上位概念“COX-2抑制剂”和“组蛋白脱乙酰酶抑制剂”，分别是具有COX-2抑制作用的化合物和组蛋白脱乙酰酶抑制作用的化合物的总称。如说明书中所述，它们各自包括大量的化合物，但它们各自之间的理化性质、药理作用有很大不同。但在本申请说明书的实施例中仅证明了COX-2抑制剂5-甲基-2-(2'-氯-6'氟-苯胺基)-苯乙酸和组蛋白脱乙酰酶抑制剂N-羟基-3-[4-[[2-羟乙基][2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙稀酰胺的组合物，用于治疗小鼠腺瘤。权利要求1中使用的上位概念“COX-2抑制剂”和“组蛋白脱乙酰酶抑制剂”概括了一个较宽的保护范围，也没有通过机理的论述知道二者组合应用的内容，但在说明书中给出的实施例中仅给出了唯一的一个具体组合物。依据本申请文件所记载的内容，所属技术领域的技术人员难于预见该上位概念所概括的除本申请实施例之外的其它技术方案能实现其发明目的，因此权利要求1得不到说明书的支持。权利要求1没有以说明书为依据，不符合专利法第二十六条第四款的规定。

权利要求2-4、6是权利要求1的从属权利要求，其对COX-2抑制剂进行了进一步限定。但在这些权利要求所要求保护的技术方案中仍然包含了上位概念“组蛋白脱

乙酰酶抑制剂”。同理，这些权利要求虽对COX-2抑制剂进行限定，但使用上位概念“组蛋白脱乙酰酶抑制剂”，使得所要求保护的组合物包含了一个较宽的范围，而在说明书中仅公开了唯一的一个具体组合物。依据本申请文件所记载的内容，所属技术领域的技术人员难于预见该上位概念所概括的除本申请实施例之外的其它技术方案能实现其发明目的，因此这些权利要求得不到说明书的支持。这些权利要求没有以说明书为依据，不符合专利法第二十六条第四款的规定。

权利要求7-18 是权利要求1的从属权利要求，其对组蛋白脱乙酰酶抑制剂进行了进一步限定。但在这些权利要求所要求保护的技术方案中仍然包含了上位概念“COX-2抑制剂”。同理，这些权利要求虽对组蛋白脱乙酰酶抑制剂进行限定，但使用上位概念“COX-2抑制剂”，使得所要求保护的组合物包含了一个较宽的范围，而在说明书中仅公开了唯一的一个具体组合物。依据本申请文件所记载的内容，所属技术领域的技术人员难于预见该上位概念所概括的除本申请实施例之外的其它技术方案能实现其发明目的，因此这些权利要求得不到说明书的支持。这些权利要求没有以说明书为依据，不符合专利法第二十六条第四款的规定。

权利要求5是权利要求1的从属权利要求，其使用所述的的药效学指标对COX-2进行具体限定。但药效学指标只是化合物的固有性质，这种限定导致了权利要求的保护范围的不清楚。因此，权利要求5不符合专利法实施细则第二十条第一款的规定。

权利要求19-22、24、33是权利要求1的从属权利要求，其对所述“组合”的用途进行限定。对于产品权利要求用途限定不作为区别技术特征。因此将“组合”理解为产品权利要求时，在其引用的独立权利要求1得不到说明书的支持时，这些从属权利要求也得不到说明书的支持。这些权利要求没有以说明书为依据，不符合专利法第二十六条第四款的规定。

3 权利要求25、26要求保护COX-2抑制剂与组蛋白脱乙酰酶抑制剂组合用于治疗肿瘤。权利要求25、26中使用了上位概念“COX-2抑制剂”和“组蛋白脱乙酰酶抑制剂”，分别是具有COX-2抑制作用的化合物和组蛋白脱乙酰酶抑制作用的化合物的总称。如说明书中所述，它们各自包括大量的化合物，但它们各自之间的理化性质、药理作用有很大不同。但在本申请说明书的实施例中仅证明了COX-2抑制剂5-甲基-2-(2'-氯-6'氟-苯胺基)-苯乙酸和组蛋白脱乙酰酶抑制剂N-羟基-3-[4-

[[(2-羟乙基) [2-(1H-吡啶-3-基) 乙基] -氨基] 甲基] 苯基] -2E-2-丙烯酰胺的组合物，用于治疗小鼠腺瘤。权利要求25、26中使用的上位概念“COX-2抑制剂”和“组蛋白脱乙酰酶抑制剂”概括了一个较宽的保护范围，也没有通过机理的论述知道二者组合应用的内容，但在说明书中给出的实施例中仅给出了唯一的一个具体组合物。依据本申请文件所记载的内容，所属技术领域的技术人员难于预见该上位概念所概括的除本申请实施例之外的其它技术方案能实现其发明目的，因此权利要求25、26得不到说明书的支持。权利要求1没有以说明书为依据，不符合专利法第二十六条第四款的规定。

权利要求27是权利要求25或26的从属权利要求，对所述的COX-2抑制剂和组蛋白脱乙酰酶抑制剂进行了进一步的限定。其将组蛋白脱乙酰酶抑制剂限定为如权利要求7-18任意一项所述的组蛋白脱乙酰酶抑制剂，而权利要求7-16中所述的组蛋白脱乙酰酶抑制剂的通式化合物均没有明确的母核化合物，使得其概括了一个较宽的保护范围，依据本申请文件所记载的内容，所属技术领域的技术人员难于预见所述通式化合物的除本申请实施例之外的所有方式均能实现其发明目的，因此该权利要求得不到说明书的支持。权利要求27没有以说明书为依据，不符合专利法第二十六条第四款的规定。

4 权利要求28要求保护COX-2抑制剂与组蛋白脱乙酰酶抑制剂组成的组合物。权利要求28中使用了上位概念“COX-2抑制剂”和“组蛋白脱乙酰酶抑制剂”，分别是具有COX-2抑制作用的化合物和组蛋白脱乙酰酶抑制作用的化合物的总称。如说明书中所述，它们各自包括大量的化合物，但它们各自之间的理化性质、药理作用有很大不同。但在本申请说明书的实施例中仅证明了COX-2抑制剂5-甲基-2-(2'-氯-6'-氟-苯胺基)-苯乙酸和组蛋白脱乙酰酶抑制剂N-羟基-3-[4-[[(2-羟乙基) [2-(1H-吡啶-3-基) 乙基] -氨基] 甲基] 苯基] -2E-2-丙烯酰胺的组合物，用于治疗小鼠腺瘤。权利要求28中使用的上位概念“COX-2抑制剂”和“组蛋白脱乙酰酶抑制剂”概括了一个较宽的保护范围，也没有通过机理的论述知道二者组合应用的内容，但在说明书中给出的实施例中仅给出了唯一的一个具体组合物。依据本申请文件所记载的内容，所属技术领域的技术人员难于预见该上位概念所概括的除本申请实施例之外的其它技术方案能实现其发明目的，因此权利要求28得不到说明书的支持。权利要求28没有以说明书为依据，不符合专利法第二十六条第四款的规定。

权利要求29、30是权利要求28的从属权利要求，对所述的COX-2抑制剂和组蛋

白脱乙酰酶抑制剂进行了进一步的限定。其将组蛋白脱乙酰酶抑制剂限定为如权利要求7-18任意一项所述的组蛋白脱乙酰酶抑制剂，而权利要求7-16中所述的组蛋白脱乙酰酶抑制剂的通式化合物均没有明确的母核化合物，使得其概括了一个较宽的保护范围，依据本申请文件所记载的内容，所属技术领域的技术人员难于预见所述通式化合物的除本申请实施例之外的所有方式均能实现其发明目的，因此这些权利要求得不到说明书的支持。权利要求29、30没有以说明书为依据，不符合专利法第二十六条第四款的规定。

5 权利要求34、36要求保护COX-2抑制剂、组蛋白脱乙酰酶抑制剂以及使用说明书组成的产品。权利要求34、36中使用了上位概念“COX-2抑制剂”和“组蛋白脱乙酰酶抑制剂”，分别是具有COX-2抑制作用的化合物和组蛋白脱乙酰酶抑制作用的化合物的总称。如说明书中所述，它们各自包括大量的化合物，但它们各自之间的理化性质、药理作用有很大不同。但在本申请说明书的实施例中仅证明了COX-2抑制剂5-甲基-2-(2'-氯-6'氟-苯胺基)-苯乙酸和组蛋白脱乙酰酶抑制剂N-羟基-3-[4-[[2-(羟乙基)[2-(1H-咪唑-3-基)乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺的组合物，用于治疗小鼠腺瘤。权利要求34、36中使用的上位概念“COX-2抑制剂”和“组蛋白脱乙酰酶抑制剂”概括了一个较宽的保护范围，也没有通过机理的论述知道二者组合应用的内容，但在说明书中给出的实施例中仅给出了唯一的一个具体组合物。依据本申请文件所记载的内容，所属技术领域的技术人员难于预见该上位概念所概括的除本申请实施例之外的其它技术方案能实现其发明目的，因此权利要求34、36得不到说明书的支持。权利要求1没有以说明书为依据，不符合专利法第二十六条第四款的规定。

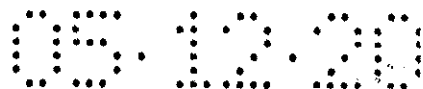
权利要求35、37分别是权利要求34或36的从属权利要求，对所述的COX-2抑制剂和组蛋白脱乙酰酶抑制剂进行了进一步的限定。其将组蛋白脱乙酰酶抑制剂限定为如权利要求7-18任意一项所述的组蛋白脱乙酰酶抑制剂，而权利要求7-16中所述的组蛋白脱乙酰酶抑制剂的通式化合物均没有明确的母核化合物，使得其概括了一个较宽的保护范围，依据本申请文件所记载的内容，所属技术领域的技术人员难于预见所述通式化合物的除本申请实施例之外的所有方式均能实现其发明目的，因此这些权利要求得不到说明书的支持。权利要求35、37没有以说明书为依据，不符合专利法第二十六条第四款的规定。

权利要求37对所要求保护的产品的用途进行了进一步限定。对于产品权利要求，用途特征不作为区别技术特征。因此在其引用的权利要求34-37得不到说明书支持的情况下，权利要求37没有以说明书为依据，不符合专利法第二十六条第四款的规定。

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，否则本申请将难以获得批准。申请人对申请文件的修改应当符合专利法第三十三条的规定，不得超出原说明书和权利要求书记载的范围。

审查员：王志超

代码：4120



意见陈述书正文

尊敬的审查员：

申请人认真阅读并仔细研究了审查员针对中国专利申请 02821463.3 发出的第一次审查意见通知书，据此对权利要求书进行了修改，现在规定的四个月答复期限内对所作修改进行说明并作意见陈述如下：

一、对权利要求书的修改：

1. 将原权利要求 2 和 7 并入原权利要求 1，形成修改后的权利要求 1；
2. 删除了原权利要求 5、6、22、23、25-27、29、35-37、39-44。

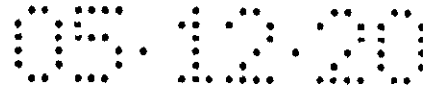
需要指出的是，对权利要求所做的修改均是为了克服本次审查意见通知书中所指出的缺陷而进行的修改，没有超出原始公开的范围，符合专利法第三十三条的规定。

二、对各条审查意见的具体答复：

1. 审查员在第 1 条审查意见中指出原权利要求 39-44 请求保护的治疗肿瘤的方法属于专利法第 25 条第 1 款第 3 项规定的不授予专利权的主题，因此是不允许的。对此，申请人将原权利要求 39-44 删除，从而克服了审查员所指出的缺陷。

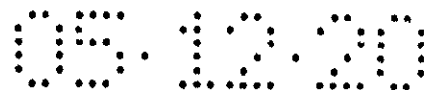
2. 审查员在第 2 条第 1 款和第 5 款审查意见中认为原权利要求 1-24、33 不符合专利法实施细则第 20 条第 1 款的规定。对于审查员在第 2 条第 1 款审查意见中指出的原权利要求 1-24、33 所要求保护的主体类型不清楚的问题，申请人将原权利要求 1-24、33 的主题修改为产品权利要求，从而克服了审查员所指出的缺陷。对于审查员在第 2 条第 5 款审查意见中指出的缺陷，由于申请人对原权利要求 5 的删除而自然得以克服。

3. 审查员在第 2 条第 2-4 款和第 6 款以及第 3-5 条审查意见中认为原权利要求 1-22、24-30 和 33-38 得不到说明书的支持，不符合专利法第 26 条第 4 款的规定。对此，申请人对原权利要求 1-22、24-30 和 33-38 进行了修改，并认为修改后的权利要求 1-20、23-25 可以得到说明书的支



持，理由如下：

修改后的权利要求 1 将 COX-2 抑制剂限定为选自式 I 的化合物、其可药用盐或溶剂合物、以及其可药用前体药物酯，将组蛋白脱乙酰酶抑制剂限定为选自式 II 的化合物或其可药用盐，其中所述式 I 化合物具有的母核结构为 5-烷基取代的 2-芳基氨基苯乙酸，式 II 化合物具有的母核结构为异羟肟酸。根据专利法实施细则审查指南第二部分第二章 3.2.1 部分关于“以说明书为依据”部分所述，“权利要求通常由公开的一个或者多个实施方式或实施例概括而成。对于权利要求概括得是否恰当，审查员应当参照与之相关的现有技术进行判断”。具体到本申请中，说明书实施例 5 给出了将具有式 I 化合物结构的 COX-2 抑制剂 5-甲基-2-(2'-氟-6'-氟-苯胺基)-苯乙酸与具有式 II 化合物结构的组蛋白脱乙酰酶抑制剂 N-羟基-3-[4-[(2-羟乙基)[2-(1*H*-吡啶-3-基)-乙基]-氨基]甲基]苯基]-2*E*-2-丙烯酰胺联用的结果，显示出了令人吃惊的小鼠腺瘤息肉治疗功效。根据现有技术（例如美国专利 6,291,523 号）的教导，COX-2 抑制剂可抑制 COX-2 的表达，而肿瘤细胞中往往存在 COX-2 的过量表达；另外，根据现有技术的教导，组蛋白脱乙酰酶抑制剂（“HDAI”）可通过改变组蛋白的乙酰化程度来改变染色质结构，参与多种基因的表达；可抑制多种肿瘤细胞生长，诱导细胞成熟分化，诱导癌细胞发生凋亡，达到治疗肿瘤的目的；而且本领域技术人员公知，结构上具有相同的基本核心部分的化合物的用途和效果往往是可以预计的，因此将权利要求 1 中定义的 COX-2 抑制剂与组蛋白脱乙酰酶抑制剂异羟肟酸化合物联用是本领域技术人员能够从说明书中公开的内容直接得到或者概括得出的技术方案，因此修改后的权利要求 1 完全可得到说明书的支持。如果将权利要求 1 的组合产品仅限于具体的 COX-2 抑制剂 5-甲基-2-(2'-氟-6'-氟-苯胺基)-苯乙酸与组蛋白脱乙酰酶抑制剂 N-羟基-3-[4-[(2-羟乙基)[2-(1*H*-吡啶-3-基)-乙基]-氨基]甲基]苯基]-2*E*-2-丙烯酰胺的联合产品必将使申请人应获得的权益受到极大损害。此外，申请人希望说明的是：将权利要求 1 中定义的 COX-2 抑制剂与组蛋白脱乙酰酶抑制剂联用不仅是



本领域技术人员能够从说明书中公开的内容直接得到或者概括得出的技术方案，而且其效果也是可以预先确定和评价的，为此，申请人还提供了 COX-2 抑制剂 5-甲基-2-(2'-氯-6'-氟-苯胺基)-苯乙酸与组蛋白脱乙酰酶抑制剂 N-羟基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺（其制备见实施例 4）的联用结果。实验以与实施例 5 相同的方式进行，除了所用的组蛋白脱乙酰酶抑制剂不同外，重复实验的结果如下所示：

药物				动物	
化合物	给药途径	给药方案	剂量 (mg/kg)	平均肠息肉数 (# ± SEM)	Δ% 体重改变 (± SEM)
对照	喂饲	自由获取	-	28±0.27	+11.0±0.13
				31±0.43	+7.5±0.22
COX	喂饲	自由获取	125 ppm	13±0.27	+7.2±0.07
				12±0.16	+4.5±0.09
实施例 4 的 HDAI	静脉内	每周三次	10 mg/kg	17±0.13	+2.3±0.07
				17±0.27	+2.5±0.14
COX+ 实施例 4 的 HDAI	喂饲 + 静脉内	自由获取 + 每周三次	125 ppm+10 mg/kg	9±0.18	+1.7±0.12
				7±0.09	+2.7±0.16

由此可见，修改后的权利要求 1-20、23-25 中的每一项权利要求所要求保护的技术方案均是所属技术领域的技术人员能够从说明书中公开的内容直接得到或者概括得出的技术方案，并且没有超出说明书记载的内容，因此它们均可以得到说明书的支持，符合专利法第 26 条第 4 款的规定。

申请人相信，经过前述修改及意见陈述后，本申请已克服了其中存在

所有的缺陷，因此，请审查员在考虑了前述修改及意见陈述的基础上，对本申请作继续审查。如果审查员认为本申请仍存在不符合专利法及实施细则有关规定之处，恳请审查员能够在百忙之中再次来函或来电告知，给予申请人再次陈述意见的机会。

此致


敬礼

中咨律师事务所

律师/专利代理人 黄革生

联系电话：66091188 转 8161



100034 北京市西城区平安里西大街 26 号新时代大厦 7 层 北京市中咨律师事务所 黄草生,林柏楠	发文日 2008 年 5 月 9 日
申请号:028214633	
申请人:诺瓦提斯公司	
发明名称:环氧酶-2 抑制剂/组蛋白脱乙酰酶抑制剂的组合	

第 2 次审查意见通知书

1. 审查员已收到申请人于 2005 年 12 月 20 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实质审查。

2. 申请人于 年 月 日提交的修改文件,不符合专利法实施细则第 51 条第 3 款的规定。

3. 继续审查是针对下述申请文件进行的:

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页。

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。

本通知书引用下述对比文件(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 18 条的规定。

关于权利要求书:

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 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 1-20, 23-25 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 2 条第 1 款的规定。

权利要求 不符合专利法实施细则第 13 条第 1 款的规定。

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。

权利要求_____不符合专利法实施细则第 23 条的规定。

分案的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. 申请人应注意下述事项:

(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贰个月内陈述意见, 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符合专利法第 33 条和实施细则第 51 条的规定, 修改文本应一式两份, 其格式应符合审查指南的有关规定。

(3) 申请人的意见陈述书和/或修改文本应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专利局与审查员举行会晤。

8. 本通知书正文部分共有2页, 并附有下列附件:

引用的对比文件的复印件共_____份_____页。

第二次审查意见通知书正文

申请号：028214633

继续审查，意见如下：

权利要求1没有以说明书为依据，不符合专利法第二十六条第四款的规定。理由如下：

a. 首先根据一通和申请人的陈述可知：本发明是基于COX-2抑制剂式I的5-甲基-2-(2'-氯-6'-氟-苯胺基)-苯乙酸和组蛋白脱乙酰酶抑制剂式II的N-羟基-3-[4-[[2-羟乙基][2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙稀酰胺的组合物，在用于治疗小鼠腺瘤时具有令人吃惊的治疗功效，而使发明具有创造性，也就是说这两种药物组合时产生了预料不到的作用。基于这种事实和教导，本领域技术人员可能认为与这两种药物非常相似的组合也可能具有这种作用（尽管这种作用最终需要得到实验的证实）。这不仅是因为药物在体内受到多种因素的影响，组合物之间的相互作用更难于预期，而且是因为式I和式II的化合物虽然具有申请人所述的结构上具有相同的基本核心部分，但各种不同性质差异非常大的取代基团对其基本核心部分的影响难于预期，导致化合物的结构和性质产生巨大的差异，致使其体内活性更是难于预期，比如式I化合物中R^{*2}、R^{*1}和R^{*6}所定义的取代基对母核心部分的影响不同的R^{*2}、R^{*1}和R^{*6}分别指定的基团对母核心部分的影响，而式II的化合物所定义的各种取代基中，相同位置的各个取代基在结构上是完全不同的，完全无法比较式II的化合物与N-羟基-3-[4-[[2-羟乙基][2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙稀酰胺之间的相关活性。因此，权利要求1的式I和式II的化合物包含了大量的不同化合物，依据本申请文件所记载的唯一具体组合物内容，所属技术领域的技术人员难于预见式I和式II的化合物念所概括的除本申请实施例之外的所有技术方案能实现其发明目的，因此权利要求1得不到说明书的支持，不符合专利法第二十六条第四款的规定。

b. 式I化合物的溶剂合物及其药用前体酯，概括了一个较宽的保护范围，依据本申请文件所记载的内容5-甲基-2-(2'-氯-6'-氟-苯胺基)-苯乙酸用于组合具有令人吃惊的治疗功效，而其溶剂合物是否可以形成及其前体酯是否具有母体化

合物的活性，是否可以在体内分解并产生有令人吃惊的治疗功效是更难于预期的，换言之所属技术领域的技术人员难于预见式I化合物的溶剂合物及其药用前体酯所概括的所有方式也能解决其技术问题并达到相同的技术效果，因此，式I化合物的溶剂合物及其药用前体酯得不到说明书的支持。

c. 根据审查指南第二部分第十章4.2.3组合物权利要求的其它限定的规定，本申请的组合物只充分公开了一种可授权的用途，因此该组合物应该采用用途规定的方式继续限定，否则权利要求1得不到说明书的支持，不符合专利法第二十六条第四款的规定。

同理，权利要求2-20，23-25得不到说明书的支持，不符合专利法第二十六条第四款的规定。

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答复，申请人如果对申请文件进行修改，应当符合专利法第三十三条的规定，不得超出原说明书和权利要求书记载的范围。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，本申请可能被驳回。

审查员：杜文华

代码：4121

电子扫描9



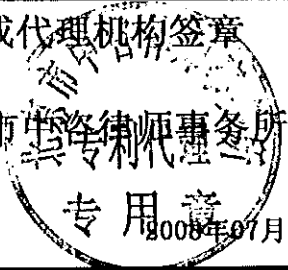
20080724

- 初审程序 授权后程序
 实审程序 撤销程序

意见陈述书

请按照本表背面“填表注意事项”正确填写本表各栏

PN 040438

① 专 利 或 申 请 利	申请号或专利号 02821463.3  申请日 2002年11月05日	
	发明创造 环氧酶-2抑制剂/组蛋白脱乙酰酶抑制剂的组合 名 称	
	当 事 人	<input checked="" type="checkbox"/> 申请人或专利权人姓名或名称 <input type="checkbox"/> 撤销专利权请求人姓名或名称 <input type="checkbox"/> 诺瓦提斯公司
 028214633		
② 对专利局 _____ 2008年05月09日 作出的上述 <input checked="" type="checkbox"/> 专利申请 <input type="checkbox"/> 专利 的 第2次审查意见 _____ 通知书, 陈述意见如下: 请见意见陈述书附页。		
③ 附件清单 意见陈述书附页一份, 共1页; 权利要求书替换页一式两份, 每份3页。		
④ 当事人或代理机构签章  北京市中咨律师事务所 专用章 2008年07月24日	⑤ 专利局处理意见 年 月 日	

2/ 03/

意见陈述书附页

尊敬的审查员：

感谢审查员对本申请的继续审查，给予申请人再次修改和陈述意见的机会。

针对审查员指出的本申请权利要求得不到说明书支持的问题，申请人决定用新的权利要求 1-10 替换原来的权利要求 1-25。在新提交的权利要求书中，申请人用用途对其中的组合产品和组合物进行了进一步的限定，并且对其中的 COX-2 抑制剂和组蛋白脱乙酰酶抑制剂进行了进一步的限定并删除了其中有关溶剂合物和可药用前体酯的内容。申请人指出，本申请目前的权利要求中所限定的式 I 和式 IIe 的化合物限定了一个非常窄的保护范围并且其中所包含的化合物与本申请实施例中所采用的具体化合物的结构非常相似，本领域技术人员完全可以根据本申请说明书中所公开的内容预见到本申请目前的权利要求所要求保护的组合产品和药物组合物的效果。因此，本申请目前的权利要求 1-10 可以得到说明书的支持，符合专利法第 26 条第 4 款的规定。

如上所述，申请人已经对审查员在第二次审查意见通知书中指出的所有问题进行了答复。针对以上修改，申请人提交了一套新的权利要求书。请审查员在新提交的申请文件的基础上继续进行审查并早日授予专利权。如果审查员认为本申请仍有不符合专利法有关规定之处，恳请审查员再次来函或来电告知申请人，给予申请人再次修改和陈述的机会。

此致

敬礼

中咨律师事务所

专利代理人 安佩东

联系电话 66256302