

☐ 初审程序

☒ 实审程序

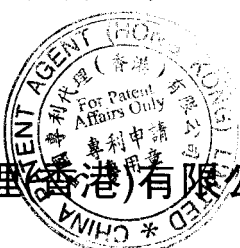
电子扫描 3

补 正 书

2006 11 28

请按照本表背面“填表注意事项”正确填写本表各栏

CPCH0463378D

① 专 利 申 请	200510128719.4			
	申请号		申请日 2000 年 8 月 29 日	
				
发明创造 名 称 低剂量艾替开韦制剂及其应用				
申请人 布里斯托尔-迈尔斯斯奎布公司				
②				
☒ 根据专利法第三十三条、专利法实施细则第五十一条请求对上述申请进行修改				
☐ 根据专利法实施细则第四十四条，应审查员要求，对上述专利申请进行补正				
③ 文件名称	页	行	补 正 前	补 正 后
权利要求书			未修改	修改
④ 申请文件替换页（含份数、页数）				
权利要求书全文替换页，共 5 页，两份。				
⑤ 申请人或代理机构签章			⑥ 专利局处理意见	
 中国专利代理(香港)有限公司				
2006 年 11 月 28 日			年 月 日	

07 02 5

权 利 要 求 书

1、艾替开韦用于制备口服给药每日一次用于治疗乙肝病毒感染的片剂或胶囊形式的药物组合物的用途，其中所述药物组合物含有 0.001mg - 10mg 粘着于可药用载体基质上的艾替开韦。

5 2、权利要求 1 的用途，其中所述艾替开韦的含量为 0.01mg - 10mg。

3、权利要求 1 的用途，其中所述艾替开韦的含量为 0.01mg - 5mg。

4、权利要求 3 的用途，其中所述艾替开韦的含量为 0.01mg。

5、权利要求 3 的用途，其中所述艾替开韦的含量为 0.05mg。

6、权利要求 3 的用途，其中所述艾替开韦的含量为 0.1mg。

10 7、权利要求 3 的用途，其中所述艾替开韦的含量为 0.5mg。

8、权利要求 3 的用途，其中所述艾替开韦的含量为 1.0mg。

9、权利要求 1 的用途，其中所述组合物含有一种或多种其他药物活性物质。

15 10、权利要求 1 的用途，其中所述载体基质选自微晶纤维素、磷酸钙、糊精、葡萄糖、葡萄糖结合剂、甘露醇、山梨醇和蔗糖，并且所述艾替开韦是通过具有足够粘性的聚合粘合性物质粘着在所述基质上的。

11、权利要求 10 的用途，其中所述粘性物质选自聚维酮、甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟丙甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、明胶、瓜耳胶和黄原胶。

20 12、权利要求 1 的用途，其中所述药物组合物包含润滑剂和崩解剂，其中所述润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酸、硬脂基富马酸钠和月桂基硫酸钠，并且所述崩解剂选自交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、淀粉乙醇酸钠、预明胶化淀粉和玉米淀粉。

25 13、艾替开韦用于制备总重为 100mg 的片剂形式的药物组合物的用途，其中所述艾替开韦片剂组合物含有：

0.01% 艾替开韦，

93.24% 微晶纤维素，

4.0% 交联聚维酮，

2.50% 聚维酮，和

30 0.25% 硬脂酸镁，所述百分数是基于重量/重量的，或

1.0% 艾替开韦，

90.0%甘露醇,

4.0%交联羧甲基纤维素钠,

2.50%甲基纤维素, 和

2.50%硬脂酸, 所述百分数是基于重量/重量的。

5 14、艾替开韦用于制备总重为 100mg 的胶囊形式的药物组合物的用途, 其中所述艾替开韦胶囊组合物含有:

10.0%艾替开韦,

82.03%微晶纤维素,

4.00%交联聚维酮,

10 2.50%聚维酮,

0.25%硬脂酸镁, 和

1.22%盐酸, 所述百分数是基于重量/重量的, 或

0.05%艾替开韦,

93.20%磷酸二钙,

15 4.00%交联聚维酮,

2.50%羟丙基纤维素, 和

0.25%硬脂酸镁, 所述百分数是基于重量/重量的。

15 15、一种给药频率为每日一次用于治疗成年人类患者乙肝病毒感染或并发感染的药物组合物, 含有粘着于药学上可接受的基质表面的 0.01mg - 5mg 艾替开韦。

16、权利要求 15 的组合物, 其中所述艾替开韦的含量为 0.01mg。

17、权利要求 15 的组合物, 其中所述艾替开韦的含量为 0.05mg。

18、权利要求 15 的组合物, 其中所述艾替开韦的含量为 0.1mg。

19、权利要求 15 的组合物, 其中所述艾替开韦的含量为 0.5mg。

25 20、权利要求 15 的组合物, 其中所述艾替开韦的含量为 1.0mg。

21、权利要求 15 的组合物, 该组合物是片剂或胶囊形式。

22、权利要求 15 的组合物, 含有一种或多种其他药物活性物质。

23、一种低剂量艾替开韦的口服药物组合物, 含有粘着于载体基质表面的 0.05mg - 1.0mg 艾替开韦, 其中所述载体基质选自微晶纤维素、
30 磷酸钙、糊精、葡萄糖、葡萄糖结合剂、甘露醇、山梨醇和蔗糖, 并且

所述艾替开韦是通过药学上可接受的粘合性物质粘着在所述基质上的, 其中所述粘性物质选自聚维酮、甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟丙

甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、明胶、瓜耳胶和黄原胶；所述组合物使 28 天后的乙肝病毒 DNA 水平的平均对数减少至少 2.21。

24、权利要求 23 的组合物，包括润滑剂和崩解剂。

25、权利要求 24 的组合物，其中所述润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酸、硬脂基富马酸钠和月桂基硫酸钠，并且所述崩解剂选自交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、淀粉乙醇酸钠、预明胶化淀粉和玉米淀粉。

26、一种低剂量艾替开韦的口服药物组合物，含有通过粘性物质粘着于载体基质表面上而形成包衣的艾替开韦、润滑剂和崩解剂，其中：

所述艾替开韦的含量为所述组合物重量的 0.001 - 10%，

所述粘性物质的含量为所述组合物重量的 1 - 10%，

所述载体的含量为所述组合物重量的 80 - 95%，

所述崩解剂的含量为所述组合物重量的 1 - 5%。

所述润滑剂的含量为所述组合物重量的 0.1-5%。

27、权利要求 26 的组合物，其中所述粘性物质选自聚维酮、甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟丙甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、明胶、瓜耳胶和黄原胶，

所述载体基质选自微晶纤维素、磷酸钙、糊精、葡萄糖、葡萄糖结合剂、甘露醇、山梨醇和蔗糖，

所述崩解剂选自交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、淀粉乙醇酸钠、预明胶化淀粉和玉米淀粉，并且

所述润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酸、硬脂基富马酸钠和月桂基硫酸钠。

28、权利要求 27 的组合物，其中所述粘性物质是聚维酮。

29、权利要求 27 的组合物，其中所述载体基质是微晶纤维素。

30、权利要求 27 的组合物，其中所述崩解剂是交联聚维酮。

31、权利要求 27 的组合物，其中所述润滑剂是硬脂酸镁。

32、权利要求 27 的组合物，该组合物为片剂组合物，含有：

0.01% 艾替开韦，

93.24% 微晶纤维素，

4.0% 交联聚维酮，

2.50% 聚维酮，和

0.25% 硬脂酸镁，所述百分数是基于重量/重量的。

33、权利要求 27 的组合物，该组合物为片剂组合物，含有：

1.0% 艾替开韦,
90.0% 甘露醇,
4.0% 交联羧甲基纤维素钠,
2.50% 甲基纤维素, 和
2.50% 硬脂酸, 所述百分数是基于重量/重量的。

34、权利要求 32 的组合物, 具有外包衣膜。

35、权利要求 33 的组合物, 具有外包衣膜。

36、权利要求 27 的组合物, 该组合物为胶囊组合物, 含有:

10.0% 艾替开韦,
82.03% 微晶纤维素,
4.00% 交联聚维酮,
2.50% 聚维酮,
0.25% 硬脂酸镁, 和
1.22% 盐酸, 所述百分数是基于重量/重量的。

37、权利要求 27 的组合物, 该组合物为胶囊组合物, 含有:

0.05% 艾替开韦,
93.20% 磷酸二钙,
4.00% 交联聚维酮,
2.50% 羟丙基纤维素, 和
0.25% 硬脂酸镁, 所述百分数是基于重量/重量的。

38、含有基于组合物计 0.001-10% 重量/重量的艾替开韦的口服药物组合物的制备方法, 包括:

(a) 将艾替开韦和粘性物质溶于溶剂中, 其中所述溶剂是水或具有酸性或碱性 pH 的水,

(b) 将步骤 (a) 的溶液喷雾到同时运动着的载体基质上, 以将所述艾替开韦粘附在载体基质的表面上,

(c) 干燥步骤 (b) 所述包衣的载体基质以除去所述溶剂, 和

(d) 将步骤 (c) 所述干燥的包衣载体基质与其他所需成分混合制成所述药物组合物。

39、权利要求 38 的方法, 其中在喷雾步骤 (b) 期间, 所述载体基质通过机械搅拌保持运动, 并且在步骤 (c) 中, 所述包衣载体基质在盘式干燥器或流化床干燥器中进行干燥。

40、权利要求 38 的方法, 其中在喷雾步骤 (b) 期间, 所述载体基

质通过气流搅拌保持运动，并且在步骤(c)中，所述包衣载体基质也通过气流搅拌进行干燥。



100032 北京市西城区金融街 27 号投资广场 B 座 19 层 中国专利代理(香港)有限公司 李连涛	发文日 2007 年 11 月 2 日
申请号:2005101287194	
申请人:布里斯托尔-迈尔斯斯奎布公司	
发明名称:低剂量艾替开韦制剂及其应用	

第一次审查意见通知书

- ☒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。
- ☒申请人要求以在:
US 专利局的申请日 2000 年 02 月 29 日为优先权日,
专利局的申请日 年 月 日为优先权日,
专利局的申请日 年 月 日为优先权日。
☒申请人已经提交了经原申请国受理机关证明的第一次提出的在先申请文件的副本。
☐申请人尚未提交经原申请国受理机关证明的第一次提出的在先申请文件的副本,根据专利法第 30 条的规定视为未要求优先权。
- ☐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。
☐
- 审查针对的申请文件:
☐原始申请文件。☒审查是针对下述申请文件的
申请日提交的原始申请文件的权利要求第 项、说明书第 页、附图第 页;
分案申请递交日提交的权利要求第 项、说明书第 1-8 页、附图第 页;
2006 年 11 月 28 日提交的权利要求第 1-40 项、说明书第 页、附图第 页;
年 月 日提交的权利要求第 项、说明书第 页、附图第 页;
年 月 日提交的权利要求第 项、说明书第 页、附图第 页;
2005 年 11 月 26 日提交的说明书摘要, 年 月 日提交的摘要附图。
- ☐本通知书是在未进行检索的情况下作出的。
☒本通知书是在进行了检索的情况下作出的。
☒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)
1 Drugs of the Future, 1999, 24(11): 1173-1177 1999 年
- 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 1-22, 26-37 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 23-25, 38-40 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 10, 36, 37 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。

7. 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。

☐

8. 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。

9. 本通知书正文部分共有 8 页, 并附有下列附件:

☒ 引用的对比文件的复印件共 1 份 5 页。 ☒ 引用的参考文献的复印件共 4 份 25 页

审查员: 尹俊亭(4129)

2007 年 3 月 15 日

审查部门 医药生物发明审查部

21301
2006.7



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
(注: 凡寄给审查员个人的信函不具有法律效力)

第一次审查意见通知书正文

申请号：2005101287194

本申请涉及一种低剂量艾替开韦制剂及其应用，经审查，现提出如下审查意见。

1 不符合专利法第三十三条规定的情况

1.1 权利要求23中的“所述组合物使28天后的乙肝病毒DNA水平的平均对数减少至少2.21”在原说明书和权利要求书中没有相应的记载，原说明书和权利要求书中只记载了“每天分别服用一次剂量为0.05、0.1、0.5和1.0mg艾替开韦药剂，第28天时血液中的乙肝病毒DNA水平的平均对数减少分别为2.21，2.25，2.81和2.42”，但通过这些点值也不能直接地、毫无疑义地确定出“所述含有0.05mg-1.0mg艾替开韦的药物组合物使28天后的乙肝病毒DNA水平的平均对数减少至少2.21”。

权利要求24和25作为权利要求23的从属权利要求，也存在上述相同的缺陷。

1.2 权利要求38中的“其中所述溶剂是水或具有酸性或碱性pH的水”在原说明书和权利要求书中没有相应的记载，原说明书和权利要求书中记载“溶剂是水或调节过pH的水，可通过加入酸，例如盐酸降低水的pH来提高艾替开韦在水中的溶解度”，但据此也不能直接地、毫无疑义地确定所述溶剂可以是碱性pH的水。

权利要求39和40作为权利要求38的从属权利要求，也存在上述相同的缺陷。

因此，权利要求23-25、38-40的修改超出了原说明书和权利要求书的记载范围，不符合专利法第三十三条的规定。

2 不符合专利法第二十二条第三款创造性规定的情况

2.1 权利要求1请求保护艾替开韦用于制备口服给药每日一次用于治疗乙肝病毒感染的片剂或胶囊形式的药物组合物的用途。对比文件1(A. Graul, et al. “BMS-200475:Anti-HBV”, Drugs of the Future, 1999, 24(11): 1173-1177)中公开艾替开韦可以用于治疗乙型肝炎病毒，并具体公开采用了1mg、2.5mg、

5mg、10mg、20mg或40mg的艾替开韦单剂量口服给药的临床试验(参见对比文件1中第1176页右栏第23-27行)。可见,对比文件1实际上已经公开了含有1mg、2.5mg、5mg或10mg的艾替开韦药物组合物制备治疗乙肝病毒感染口服药物的应用,权利要求1与对比文件1相比,区别在于:(1)每日给药一次;(2)组合物为片剂或胶囊形式;(3)艾替开韦粘着于可药用载体基质上。

对于区别技术特征(1):每日给药一次属于给药频率,体现的是医生的治病行为,其对组合物的组成、含量和结构都不会造成影响和改变,这种仅仅体现在用药过程中的区别特征既不是制备药物过程中体现的特征,也不属于用途种类的特征。因此,区别技术特征(1)不构成制药用途的技术特征,在评述创造性时不会产生任何影响。

对于区别技术特征(2)和(3):片剂或胶囊是最为常见的口服药物剂型,按照常规的药剂学制备方法和工艺即可制备得到,对比文件1已经公开了艾替开韦为口服药物形式,在此基础上,本领域技术人员将艾替开韦制成片剂或胶囊的口服形式是显而易见的。而加入药用载体基质已经是本领域的公知常识,使用粘合剂将药物粘着于载体基质也属于本领域在制备片剂或胶囊剂时常用的技术手段,例如,在制备片剂过程时,通常采用粘合剂将药物成分与一定量的用作载体基质的填充剂(如淀粉、微晶纤维素等)粘合后制粒压片。对本领域技术人员来说,药物的剂型以及将药物粘着于载体基质上的方式显然是可常规选择和/或确定的技术,不需要花费创造性劳动。

由此可见,在对比文件1的基础上结合公知常识,得到权利要求1所要求保护的技术方案,对本领域技术人员来说是显而易见的。因此,权利要求1不具备突出的实质性特点和显著的进步,不符合专利法第二十二条第三款创造性的规定。

2.2 从属权利要求2-8进一步限定了艾替开韦的含量。但权利要求2、3和8中的附加技术特征已经被对比文件1中所公开,而且对比文件1同时指出艾替开韦在低剂量时具有很高的抗乙肝病毒的活性,一旦病毒被抑制,维持治疗只需要低得多的频

率给予艾替开韦即可(参见对比文件1第1176页左栏第7-9行,第56-59行)。本领域技术人员在对比文件1的基础上,不难想到尝试采用可以维持治疗作用的较低含量的艾替开韦以减轻毒副作用,从而得到权利要求4-7的技术方案,这种对低剂量的尝试属于本领域技术人员常规的思路,通过有限的实验即可确定,无需花费创造性劳动,且由说明书中也看不出对以上更小剂量范围的选择和限定会给权利要求4-7的技术方案带来何种意料不到的技术效果。由此可见,在对比文件1的基础上得到权利要求2-8所要求保护的技术方案,对本领域技术人员来说是显而易见的。因此,当其引用的权利要求1不具备创造性时,权利要求2-8相对于对比文件1也不具备专利法第二十二条第三款规定的创造性。

2.3 从属权利要求9进一步限定所述组合物中含有一种或多种其他药物活性物质。这构成了与对比文件1的区别技术特征。但对比文件1中已经公开了在治疗乙肝病毒感染中联合使用药物能够增强协同效应,并教导了拉米夫定与干扰素或其他抗病毒药物联合使用的方案(参见对比文件1第1175页左栏第13-20行)。即,对比文件1给出了在治疗乙肝病毒感染中联合用药的启示,在此基础上,本领域人员很容易可以想到将具有抗乙肝病毒感染作用的艾替开韦与其他药物活性物质联用,来增强疗效。可见,在对比文件1的基础上得到权利要求9所要求保护的技术方案,对本领域技术人员来说是显而易见的。因此,当其引用的权利要求1不具备创造性时,权利要求9相对于对比文件1也不具备突出的实质性特点和显著的进步,不符合专利法第二十二条第三款创造性的规定。

2.4 从属权利要求10-12限定了载体基质、粘性物质、润滑剂和崩解剂的种类。这些构成了与对比文件1的区别技术特征。然而这些均为本领域常用的制剂辅料(具体可参见李丽萍,等,片剂新辅料的研究及应用进展,广东药学院学报,1999,14(4):318-322;房志仲,药物制剂的辅料,天津药学,1995,7(1):24-28),本领域技术人员在具体的实践中,可以根据实际需要来选择载体基质、粘性物质、润滑剂和崩解剂来制备药物组合物,其过程不需要花费创造性劳动,并且从

说明书中也看不出所用辅料种类会给权利要求10-12的技术方案带来何种意料不到的技术效果。由此可见，在对比文件1的基础上结合公知常识得到权利要求10-12所要求保护的技术方案，对本领域技术人员来说是显而易见的。因此，当其引用的权利要求不具备创造性时，权利要求10-12相对于对比文件1和公知常识也不具备专利法第二十二条第三款规定的创造性。

2.5 权利要求13和14请求保护艾替开韦用于制备总重为100mg的片剂或胶囊形式的药物组合物的用途。对比文件1披露了1mg和10mg的艾替开韦制备治疗乙肝病毒感染口服药物的应用，并且指出了艾替开韦在低剂量时具有很高的抗乙肝病毒的活性，一旦病毒被抑制，维持治疗只需要低得多的频率给予艾替开韦即可（参见对比文件1中第1176页左栏第7-9行，第56-59行，右栏第3段）。权利要求13-14与对比文件1相比，其区别在于：权利要求13中艾替开韦为0.01mg，并且权利要求13-14中还披露了药物组合物的剂型以及制剂辅料种类和用量。由意见2.2的评述可知，对于低剂量的尝试属于本领域技术人员常规的思路，是通过有限的实验并且无需花费创造性劳动即可以确定的，而片剂或胶囊又是最为常见的口服药物剂型，按照常规的药剂学制备方法和工艺即可制备得到，对比文件1已经公开了艾替开韦为口服药物形式，本领域技术人员将艾替开韦做成片剂或胶囊的口服剂型也是显而易见的。同时，结合意见2.4的评述可知，本领域技术人员在具体的实践中，可以根据实际需要来选择载体基质、粘性物质、润滑剂和崩解剂来制备药物组合物，而对于各组分的含量范围，则是本领域技术人员根据已知的各组分的作用和功能以及实际需要，并结合有限的实验即可确定的，其过程不需要花费创造性劳动。由此可见，在对比文件1的基础上结合公知常识得到权利要求13-14所要求保护的技术方案，对本领域技术人员来说是显而易见的。因此，权利要求13-14相对于对比文件1和公知常识不具备突出的实质性特点和显著的进步，不符合专利法第二十二条第三款创造性的规定。

2.6 权利要求15请求保护一种给药频率为每日一次用于治疗成年人类患者乙肝

病毒感染或并发感染的药物组合物。对比文件1公开了1mg、2.5mg和5mg的艾替开韦口服药物组合物(参见对比文件1中第1176页右栏第3段)。权利要求15与对比文件1相比,其区别在于:(1)每日给药一次;(2)艾替开韦粘着于可药用载体基质上。

对于区别技术特征(1)、(2)可参见意见2.1中的评述。因此,基于相同的理由,权利要求15相对于对比文件1和公知常识不具备突出的实质性特点和显著的进步,不符合专利法第二十二条第三款创造性的规定。

2.7 从属权利要求16-22进一步限定了权利要求15组合物中艾替开韦的含量、组合物的剂型以及还含有其他药物活性物质。这些构成了与对比文件1的区别技术特征,对这些区别技术特征的评述可参见意见2.1-2.3。因此,基于相同的理由,当其引用的权利要求不具备创造性时,权利要求16-22相对于对比文件1和公知常识也不具备专利法第二十二条第三款规定的创造性。

2.8 权利要求23请求保护一种低剂量艾替开韦的口服药物组合物。由意见1.1的评述可知,权利要求23的技术方案超出了原说明书和权利要求书的记载范围,不符合专利法第三十三条的规定。

假设申请人为克服上述缺陷,将权利要求23修改为:一种低剂量艾替开韦的口服药物组合物,……,其中含有0.05mg、0.1mg、0.5mg、1.0mg的艾替开韦组合物使28天后的乙肝病毒DNA水平的平均对数分别减少为2.21、2.25、2.81和2.42。

对比文件1已经披露了1mg低剂量制剂规格的艾替开韦口服药物组合物(参见意见2.1的评述)。权利要求23与对比文件1相比,其区别在于:(1)艾替开韦粘着于可药用载体基质上;(2)载体基质的选择范围和粘性物质的选择范围;(3)权利要求23中还限定了使用后的效果。对于区别技术特征(1)和(2)的评述可分别参见意见2.1和2.4。而对于区别技术特征(3),该特征仅是一个功能效果特征,对于保护主题为药物组合物的组合物产品权利要求来说,其效果是由该组合物的组分组成、含量和结构决定的,在组成、含量和结构确定的情况下,其效果是必然的和客观存在的,

该特征对该药物组合物的技术方案没有影响和改变，因此，对该产品权利要求的创造性不会产生任何影响。由此可见，在对比文件1的基础上结合公知常识得到权利要求23所要求保护的技术方案，对本领域技术人员来说是显而易见的。因此，即使权利要求23的修改不超范围，其相对于对比文件1和公知常识也不具备突出的实质性特点和显著的进步，不符合专利法第二十二条第三款创造性的规定。

从属权利要求24和25限定组合物含有润滑剂和崩解剂以及具体的种类。这些构成了与对比文件1的区别技术特征，对这些区别技术特征的评述可参见意见2.4。因此，基于相同的理由，当其引用的权利要求不具备创造性时，权利要求24和25相对于对比文件1和公知常识也不具备专利法第二十二条第三款规定的创造性。

2.9 权利要求26请求保护一种低剂量艾替开韦的口服药物组合物。对比文件1已经公开了含有1mg、2.5mg、5mg或10mg的艾替开韦口服药物组合物(参见对比文件1中第1176页右栏第3段)。权利要求26与对比文件1相比，其区别在于：(1)艾替开韦通过粘性物质粘着于可药用载体基质表面上形成包衣；(2)组合物中还含有润滑剂和崩解剂；(3)各组成成分的含量范围。

在具体实践中，将药物活性成分粘附在载体颗粒物质的表面上形成包衣使药物分布均匀，是本领域技术人员的常规制剂方法，如，在制备微丸过程中，本领域技术人员通常采用喷雾等方式，利用粘合剂使活性物质在载体表面形成均匀分布的包衣，经进一步加工而得到内容物均匀的片剂或胶囊剂，这在参考文献1(陈挺，等，盐酸苯丙醇胺微丸的制备工艺研究，《中国医药工业杂志》，1999，30(8)：345-348。第345页左栏第11-17行，表1和2，第346页左栏第1-19行，第347页左栏第14-18行，图1)和参考文献2(CN1088432A。说明书第1页第21-23行，第7页第1-12行)中都可以得到证实，权利要求26中为解决低剂量药物制剂的均匀性，所采用的通过粘性物质粘着于可药用载体基质表面上形成包衣的手段，并没有超出上述现有制剂技术的教导，就其所要解决的技术问题而言，本领域技术人员采用上述制剂方式是显而易见的。

而对于区别技术特征(2)和(3)的评述,可参见意见2.5,即,药物制剂组合物中含有润滑剂和崩解剂是常规组分和组成方式,各组分的含量范围是本领域技术人员根据已知的各组分的作用和功能以及实际需要即可确定的,其过程不需要花费创造性劳动,而且权利要求26中所限定的各组分的含量范围本身即是一个常规剂量范围,从说明书中也看不出其组分和含量的限定会给权利要求26的技术方案带来何种意料不到的技术效果。因此,权利要求26不具备突出的实质性特点和显著的进步,不符合专利法第二十二条第三款创造性的规定。

2.10 权利要求27-37对组合物中的粘性物质、载体物质、崩解剂、润滑剂的选择范围、各组分含量、具有外包衣膜作了进一步限定,如前文意见2.1或2.4中所述,无论是将活性物质粘着于载体基质上还是粘性物质、载体基质、崩解剂、润滑剂的选择范围均属于本领域技术人员公知的技术,至于各组分含量和片剂具有外包衣膜也是本领域技术人员容易根据具体情况进行选择和确定的,且这些组分及其含量的选择和限定并未使该组合物产生任何预料不到的技术效果,因此,当其引用的权利要求不具备创造性时,从属权利要求27-37同样不具备创造性,不符合专利法第二十二条第三款创造性的规定。

2.11 权利要求38请求保护含有基于组合物计0.001-10%重量/重量的艾替开韦的口服药物组合物的制备方法。由意见1.2的评述可知,权利要求38的技术方案超出了原说明书和权利要求书的记载范围,不符合专利法第三十三条的规定。

以下对权利要求38-40的评述是在假设其修改不超范围的基础上作出的。

对比文件1已经公开了含有1mg、2.5mg、5mg或10mg的艾替开韦口服药物组合物(参见对比文件1中第1176页右栏第3段)。权利要求38与对比文件1相比,其区别在于:(1)组合物中艾替开韦的含量为0.001-10%重量/重量;(2)权利要求38还披露了该艾替开韦口服药物组合物的制备方法。对比文件1公开了艾替开韦口服药物组合物中的含量,在此基础上,本领域技术人员只需要根据需求确定所要制备药物组合物的规格,便可确定组合物中药物的百分含量,其过程不需要花费创造性劳动。而

对于组合物的制备方法，即将活性成分和粘性物质溶于溶剂中，将该溶液喷雾于同时运动着的载体基质上，以将活性物质粘附于载体基质的表面上，而后干燥包衣的载体基质以除去所述溶剂，再与其他所需成分混合制成药物组合物，这些已经是本领域公知的技术手段。如本领域技术人员在制备微丸的过程中，即是将空白丸芯作为载体，将药物以溶液的形式包裹在其表面，然后再与其他辅料制成药物组合物，这种已知的公知技术手段可以在参考文献1(第345页左栏第11—17行，表1和2，第346页左栏第1—19行，第347页左栏第14—18行，图1)中得到证实，由此可见，该制备方法属于已知的常规制备方法，且该方法与现有的制备活性物质包衣的载体物质的方法解决的是相同的技术问题，都可以使活性成分在制剂中分布均匀，在现有技术的教导下，本领域技术人员不难想到将其应用于制备活性成分含量低的药物组合物，来改善其中活性成分的分布，同时结合自身知识并根据具体情况和实际需要适当调整制备过程中的工艺、步骤，从而得到权利要求38所要求保护的技术方案，而且从说明书中也看不出权利要求38的技术方案会取得何种意料不到的技术效果。因此，权利要求38不具备突出的实质性特点和显著的进步，不符合专利法第二十二条第三款创造性的规定。

从属权利要求39和40对权利要求38的方法中载体基质的运动模式和干燥方式作了限定。但无论是机械搅拌还是气流搅拌，无论是盘式干燥、流化床干燥抑或气流搅拌干燥都是本领域技术人员已知的常规技术手段，本领域技术人员无须花费创造性劳动就可根据具体情况和实际需要对这些干燥和搅拌方式进行选择和组合，且由本申请说明书中难以看出对于这些常规处理方式的选择和限定使该方法产生了任何预料不到的技术效果，因此，当权利要求38不具备创造性时，从属权利要求39和40同样不符合专利法第二十二条第三款创造性的规定。

3 不符合专利法实施细则第二十条第一款规定的情况

3.1 权利要求10中出现的“具有足够粘性的”为含义不确定的措辞，其没有明

确表明物质的粘度系数的范围或应达到的程度，因而造成权利要求的保护范围不清楚，不符合专利法实施细则第二十条第一款的规定。

3.2 权利要求36和37为权利要求27的从属权利要求，其中所述的“盐酸”和“磷酸二钙”在权利要求27中没有出现过，从而造成权利要求36和37的保护范围不清楚，不符合专利法实施细则第二十条第一款的规定。

基于上述理由，本申请的独立权利要求和从属权利要求都不符合专利法的有关规定，同时说明书中也没有记载其他任何可以授予专利权的实质性内容，因此即使申请人对权利要求进行重新组合和/或根据说明书记载的内容作进一步限定，该申请也不具备授予专利权的前景。除非申请人能够在本通知书规定的答复期限内提出充分理由，否则该申请将被驳回。

审查员：尹俊亭

代码：4129

√ 实审程序

电子扫描9

①

专 专

申请号或专利号

200510128719.4

申请日 2000 年 8 月 29 日

利
或
中

发明创造
名称

低剂量艾替开韦制剂及其应用

请 利

当事人

☐ 申请人或专利权人

布里斯托尔—迈尔斯斯奎布公司

②

对专利局

年

月

目作出的上述

☐ 专利申请 的
☐ 专 利

通知书，陈述意见如下：

尊敬的审查员您好:

我们从网上获悉申请号 200510128719.4, 名称为“低剂量艾替开韦制剂及其应用”发明专利并进行了认真的分析研究, 同时进行了相关文献检索, 我们认为该专利的权利要求书缺少新颖性及创造性。现根据专利法实施细则第 48 条的规定提出如下的反对意见, 望审查员在审查时予以参考。

具体件附页

共 页

③ 附件清单

④ 当事人或代理机构签章

⑤ 专利局处理意见

2007 年 12 月 16 日

年 月 日

附页

经专利检索我们发现:

(1) 对比文件 1 drugs future 1999, 24(11):1173-1177” 已公开了含有 0.02-0.5mg/kg 剂量的恩替开韦组合物用于治疗乙肝病毒感染的情况(见对比文件 1 第 1176 页左栏第 2 行至右栏第 26 行), 更进一步对比文件中还公开了含有 1-5mg 的恩替开韦和载体基质的口服药物制剂(见对比文件 1 第 1176 页左栏第 2 行至右栏第 26 行), 同理对比文件 1 (第 1176 页右栏第 25 行) 还披露了该药物组合物中含有 1mg 恩替开韦的情况。依据审查指南的规定“具体概念的公开, 破坏上位概念的新颖性。因此, 我们认为本发明的独立权利要求 1、从属权利要求 2-6 不具备新颖性。

(2) 审查指南第二部分第四章关于创造性的 3.2.1.1 判断方法三步骤的(3)判断要求保护的发明对本领域的技术人员来说是否显而易见, 有这样的教导:

在该步骤中, 要从最接近的现有技术和发明实际解决的技术问题出发, 判断要求保护的发明对本领域的技术人员来说是否显而易见。判断过程中, 要确定的是现有技术整体上是否存在某种技术启示, 即现有技术中是否给出将上述区别特征应用到该最接近的现有技术以解决其存在的技术问题(即发明实际解决的技术问题)的启示, 这种启示会使本领域的技术人员在面对所述技术问题, 有动机改进该最接近的现有技术并获得要求保护的发明。如果现有技术存在这种技术启示, 则发明是显而易见的, 不具有突出的实质性特点。

同理参考对比文件 1 的教导（见对比文件 1），我们认为权利要求书 1-6 缺少创造性。对比文件 1 中明确指出恩替开韦在低剂量时具有高的抗乙肝病毒感染的作用，同时公开一个重要的内容“一旦病毒被抑制，维持治疗只需要低的多的治疗剂量恩替开韦即可”（见对比文件 1 第 1176 页左栏第 7-9 行，第 56-59 行），在这种技术教导的启示下，从事药物化学的技术人员很自然的就会想到为了减轻毒副作用，采用较低的剂量来治疗乙肝病毒感染是特别重要的。同时对比文件已经公开了 1mg 剂量的恩替开韦组合物，再结合“一旦病毒被抑制，维持治疗只需要低的多的治疗剂量”的教导，本领域的技术人员有动机在公开的 1mg 剂量的恩替开韦组合物的基础之上，通过有限的实验就可以获得 0.1mg、0.5mg 剂量的药物组合物，我们认为这样的劳动是不需要花费创造性的劳动的，是显而易见的，不具有突出的实质性特点，因此，申请号 00126403.6 的权利要求书 1-6 缺少创造性。

恳请审查员注意的是，在一系列的用于治疗乙肝病毒感染的抑制剂中，恩替卡韦在治疗乙肝病毒感染或并发感染的药物方面显现出极高的药理活性、极低的肾脏毒性，很有可能成为治疗乙肝病毒感染的首选药物。因此，从保护本国的民族工业利益出发，请您在审查时慎重再慎重为盼！以上陈述望审查员审阅。

陈述人：朱红星

电话：13821531380

2007 年 12 月 20 日

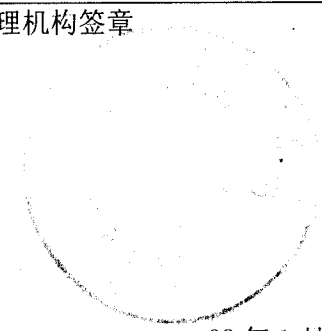
☐ 初审程序 ☐ 授权后程序

√ 实审程序

意 见 陈 述 书

中子扫描(1)

请按照本表背面“填表注意事项”正确填写本表各栏

① 专 专 利 或 中 请 利	申请号或专利号	200510128719.4	申请日 2000 年 8 月 29 日
	发明创造 名 称	低剂量艾替开韦制剂及其应用	
	当 事 人	☐ 申请人或专利权人 ☐	布里斯托尔-迈尔斯斯奎布公司
② 对专利局 _____ 年 _____ 月 _____ 日作出的上述 ☐ 专利申请 的 ☐ 专 利 _____ 通知书，陈述意见如下： 尊敬的审查员您好： 我们从网上获悉申请号 200510128719.4，名称为“低剂量艾替开韦制剂及其应用”发明专利并进行了认真的分析研究，同时进行了相关文献检索，我们认为该专利的权利要求书缺少新颖性及创造性。现根据专利法实施细则第 48 条的规定提出如下的反对意见，望审查员在审查时予以参考。 具体件附页 共 _____ 页			
③ 附件清单			
④ 当事人或代理机构签章  08 年 1 月 5 日		⑤ 专利局处理意见 年 月 日	

1-3/24

附页 /

经专利检索我们发现:

(1) 对比文件 1 drugs future 1999, 24(11):1173-1177” 已公开了含有 0.02-0.5mg/kg 剂量的恩替开韦组合物用于治疗乙肝病毒感染的情况(见对比文件 1 第 1176 页左栏第 2 行至右栏第 26 行), 更进一步对比文件中还公开了含有 1-5mg 的恩替开韦和载体基质的口服药物制剂(见对比文件 1 第 1176 页左栏第 2 行至右栏第 26 行), 同理对比文件 1 (第 1176 页右栏第 25 行) 还披露了该药物组合物中含有 1mg 恩替开韦的情况。依据审查指南的规定“具体概念的公开, 破坏上位概念的新颖性。因此, 我们认为本发明的独立权利要求 1、从属权利要求 2-6 不具备新颖性。

(2) 审查指南第二部分第四章关于创造性的 3.2.1.1 判断方法三步骤的 (3) 判断要求保护的发明对本领域的技术人员来说是否显而易见, 有这样的教导:

在该步骤中, 要从最接近的现有技术和发明实际解决的技术问题出发, 判断要求保护的发明对本领域的技术人员来说是否显而易见。判断过程中, 要确定的是现有技术整体上是否存在某种技术启示, 即现有技术中是否给出将上述区别特征应用到该最接近的现有技术以解决其存在的技术问题(即发明实际解决的技术问题)的启示, 这种启示会使本领域的技术人员在面对所述技术问题时, 有动机改进该最接近的现有技术并获得要求保护的发明。如果现有技术存在这种技术启示, 则发明是显而易见的, 不具有突出的实质性特点。

同理参考对比文件 1 的教导（见对比文件 1），我们认为权利要求书 1-6 缺少创造性。对比文件 1 中明确指出恩替开韦在低剂量时具有高的抗乙肝病毒感染的作用，同时公开一个重要的内容“一旦病毒被抑制，维持治疗只需要低的多的治疗剂量恩替开韦即可”（见对比文件 1 第 1176 页左栏第 7-9 行，第 56-59 行），在这种技术教导的启示下，从事药物化学的技术人员很自然的就会想到为了减轻毒副作用，采用较低的剂量来治疗乙肝病毒感染是特别重要的。同时对比文件已经公开了 1mg 剂量的恩替开韦组合物，再结合“一旦病毒被抑制，维持治疗只需要低的多的治疗剂量”的教导，本领域的技术人员有动机在公开的 1mg 剂量的恩替开韦组合物的基础之上，通过有限的实验就可以获得 0.1mg、0.5mg 剂量的药物组合物，我们认为这样的劳动是不需要花费创造性的劳动的，是显而易见的，不具有突出的实质性特点，因此，申请号 00126403.6 的权利要求书 1-6 缺少创造性。

恳请审查员注意的是，在一系列的用于治疗乙肝病毒感染的抑制剂中，恩替卡韦在治疗乙肝病毒感染或并发感染的药物方面显现出极高的药理活性、极低的肾脏毒性，很有可能成为治疗乙肝病毒感染的首选药物。因此，从保护本国的民族工业利益出发，请您在审查时慎重再慎重为盼！以上陈述望审查员审阅。

陈述人：朱红星

电话：13821531380

2008 年 1 月 8 日

☐ 初审程序 ☐ 授权后程序

☒ 实审程序 ☐ 撤销程序

意见陈述书

20080317

请按照本表背面“填表注意事项”正确填写本表各栏

CPCH0463378D

① 专 利 或 申 请 利	申请号 200510128719.4 或 专利号  申请日 2000 年 8 月 29 日
	发明创造名称 低剂量艾替开韦制剂及其应用 当事人 ☒ 申请人或专利权人姓名或名称 布里斯托尔—迈尔斯斯奎布公司 ☐ 撤销专利权请求人姓名或名称
② 对专利局 2007 年 11 月 2 日作出的上述 ☒ 专利申请 ☐ 专利 的第一次审查意见 通知书，陈述意见如下： 申请人认真研究了审查员的审查意见，据此修改了权利要求书，具体修改包括： 1. 将权利要求 1、10、23 中艾替开韦的含量限定为 0.05mg—0.5mg； 2. 删除了权利要求 2、3、8、13、14（部分）、16、26—37； 3. 删除了权利要求 23 中的“所述组合物使 28 天后的乙肝病毒 DNA 水平的平均对数减少至少 2.21”； 4. 将权利要求 38 中的“具有酸性或碱性的水”修改为“调节过 pH 的水”； 共 4 页	
③ 附件清单 权利要求书全文替换页，共 2 页，两份； 修改手稿 5 页，一份。	
④ 当事人或代理机构签章  中国专利代理(香港)有限公司 2008 年 3 月 17 日	⑤ 专利局处理意见 年 月 日

13 4/1 02 2/21 24

意见陈述书附页

请按照本表背面“填表注意事项”正确填写本表各栏

CPCH0463378D

① 专 利 或 申 请 利	申请号或专利号 200510128719.4
	发明创造 名 称 低剂量艾替开韦制剂及其应用
	申请人或专利权人 布里斯托尔—迈尔斯斯奎布公司

②

5. 删除了权利要求 10 中的“并且所述艾替开韦是通过具有足够粘性的聚合粘合性物质粘着在所述基质上的”;

6. 对权利要求重新编号。

对于具体的修改, 请参见权利要求书修改手稿。

从上述修改可以看出, 审查员指出的关于权利要求 23-25 和 38-40 修改超范围的问题已经克服。如果审查员认为上述权利要求仍存在不符合专利法 33 条的问题, 请联系代理人进行修改, 谢谢!

关于创造性问题, 申请人陈述意见如下:

针对权利要求 1: 审查员认为对比文件 1 公开了含有 1mg、2.5mg、5mg 或 10mg 的艾替开韦药物组合物用于制备治疗乙肝病毒感染的口服药物的用途。

审查员引用的 D1 第 1176 页右栏 23-27 行及其译文如下:

In the first clinical trial conducted with the compound, BMS-200475 was administered to healthy volunteers as single oral doses of 1, 2.5, 5, 10, 20 or 40 mg p.o. according to a randomized, double-blind, placebo-controlled design. Pharmacokinetics were evaluated using blood and urine samples collected for 14 days postdosing.	在一期临床试验中, 将 BMS-200475 按照无轨、双盲、安慰剂对照的设计以单次口服 1、2.5、5、10、20 或 40mg 的剂量给予健康志愿者。
---	--

由此可见, 审查员引用的上述内容并非是 D1 清楚地公开的。众所周知, 一期临床研究是评价药物的安全性, 施用对象是健康人类志愿者, 从一期临床研究结果中得不出与治疗效果有关的任何结论。审查员引用这一段并认为对比文件 1 公开了艾替开韦含量分别为 1、2.5、5、10、20 或 40 mg 的单位剂型, 即公开了 6 种不同含量的艾替开韦药物组合物。申请人在此要说明的是, 单次施用剂量和单位剂型是两个不同的概念。例如单次口服给药 5mg 的剂量, 可以通过施用 10 个含量为 0.5mg 的单位剂型、5 个含量为 1mg 的单位剂型、2 个含量为 2.5mg 的单位剂型或者 1 个含量为 5mg 的单位剂型实现。而单位剂型对应的是一种组合物。申请人认为不能依据对比文件 1 的这段公开就断定其公开了含量分别为 1、2.5、5、10、20 或 40 mg 的 6 种组合物。从另一方

面看，很难想象为了进行安全性临床研究，为每一种剂量（即给药方案）配制一种单位剂型。因此，申请人认为对比文件 1 并没有公开也没有暗示权利要求 1 的技术方案，即对比文件 1 不能破坏权利要求 1 的创造性。

另外，审查员认为

对于区别技术特征(1)：每日给药一次属于给药频率，体现的是医生的治病行为，其对组合物的组成、含量和结构都不会造成影响和改变，这种仅仅体现在用药过程中的区别特征既不是制备药物过程中体现的特征，也不属于用途种类的特征。因此，区别技术特征(1)不构成制药用途的技术特征，在评述创造性时不会产生任何影响。

对此，申请人具有不同看法。尽管所谓的“给药方案”对药物组合物的组成、含量和结构不会造成影响和改变，但是它直接决定药物组合物技术方案的效果，如同一种药片“每周一片”与“每日一片”，施用于“人类”与施用于“大鼠”，其技术效果都是肯定不同的。另外，从药物研发到工业生产过程看，都是先根据临床试验给出给药方案，然后再根据给药方案确定药物单位剂型中的药物含量。脱离给药方案和给药对象，根本无法制备药物组合物，技术效果更无从谈起。因此，申请人不能认同审查员的上述观点。

关于特征“艾替开韦粘着于可药用载体基质上”，申请人要说明的是此处的粘性物质与常规的粘合剂不同。在常规片剂中使用粘合剂的目的是为了制成的片剂的形状保持稳定，而本发明使用粘性物质的目的解决的是超低剂量的分散均匀问题（药物单位剂型中活性物质含量越低，由于分散不均匀而产生的不同片剂之间药物含量的差异越大），是通过例如将艾替开韦和粘性物质溶于水中并将溶液喷雾到同时运动着的载体基质上，以将所述艾替开韦粘附在载体基质的表面上，干燥后再与其他所需成分混合制成所述药物组合物。在干燥后的步骤中根据需要，可加入常规的粘合剂。由此可见本发明的这一特征与常规技术显然不同。

由此可以看出，对比文件 1 没有公开权利要求 1 的技术方案，也没有使权利要求 1 的技术方案显而易见，所以申请人认为权利要求 1 相对于对比文件 1 具有创造性，符合专利法 22(3)款的规定。

同样理由，申请人认为原权利要求 15 相对于对比文件 1 具有创造性，符合专利法 22(3)款的规定。

尽管如此，为了加快审查，申请人对原权利要求 1、15 和 23 进行了进一步的限定，将艾替开韦的含量限定为 0.05mg—0.5mg。从说明书实施例 6（……每天分别服用一次剂量为 0.05、0.1、0.5 和 1.0mg 艾替开韦药剂，第 28 天时血液中的乙肝病毒 DNA 水平的平均对数减少分别为 2.21、2.25、2.81 和 2.42……）可以明显地看出每天服用一次剂量为 0.5mg 的艾替开韦时，效

果最好。所以综合量效关系、毒副作用、成本等因素，申请人将要求保护的范围限定为艾替开韦的含量为 0.05mg—0.5mg，这一优选范围是非显而易见的，本领域普通技术人员在对比文件 1 的基础上不可能预期到什么样的剂量范围对于口服给药治疗人类乙肝病毒感染是有效的，更谈不上得到这一优选范围。因此，申请人认为修改后的这些权利要求相对于对比文件 1 的创造性更为明显，请审查员明鉴。

申请人相信，上述修改和陈述已经克服了审查员指出的所有的问题和缺陷。为此，请审查员基于申请人提交的权利要求书全文的替换页对本申请作进一步的审查并希望早日获得专利权。

谢谢!!

权 利 要 求 书

1、艾替开韦用于制备口服给药每日一次用于治疗乙肝病毒感染的片剂或胶囊形式的药物组合物的用途，其中所述药物组合物含有 0.05mg - 0.5mg 粘着于可药用载体基质上的艾替开韦。

5 2、权利要求 1 的用途，其中所述艾替开韦的含量为 0.05mg。

3、权利要求 1 的用途，其中所述艾替开韦的含量为 0.1mg。

4、权利要求 1 的用途，其中所述艾替开韦的含量为 0.5mg。

5、权利要求 1 的用途，其中所述组合物含有一种或多种其他药物活性物质。

10 6、权利要求 1 的用途，其中所述载体基质选自微晶纤维素、磷酸钙、糊精、葡萄糖、葡萄糖结合剂、甘露醇、山梨醇和蔗糖。

7、权利要求 6 的用途，其中所述粘性物质选自聚维酮、甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟丙甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、明胶、瓜耳胶和黄原胶。

15 8、权利要求 1 的用途，其中所述药物组合物包含润滑剂和崩解剂，其中所述润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酸、硬脂基富马酸钠和月桂基硫酸钠，并且所述崩解剂选自交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、淀粉乙醇酸钠、预明胶化淀粉和玉米淀粉。

20 9、艾替开韦用于制备总重为 100mg 的胶囊形式的药物组合物的用途，其中所述艾替开韦胶囊组合物含有：

0.05% 艾替开韦，

93.20% 磷酸二钙，

4.00% 交联聚维酮，

2.50% 羟丙基纤维素，和

25 0.25% 硬脂酸镁，所述百分数是基于重量/重量的。

10、一种给药频率为每日一次用于治疗成年人类患者乙肝病毒感染或并发感染的药物组合物，含有粘着于药学上可接受的基质表面的 0.05mg - 0.5mg 艾替开韦。

11、权利要求 10 的组合物，其中所述艾替开韦的含量为 0.05mg。

30 12、权利要求 10 的组合物，其中所述艾替开韦的含量为 0.1mg。

13、权利要求 10 的组合物，其中所述艾替开韦的含量为 0.5mg。

14、权利要求 10 的组合物，该组合物是片剂或胶囊形式。

15、权利要求 10 的组合物，含有一种或多种其他药物活性物质。

16、一种低剂量艾替开韦的口服药物组合物，含有粘着于载体基质表面的 0.05mg - 0.5mg 艾替开韦，其中所述载体基质选自微晶纤维素、磷酸钙、糊精、葡萄糖、葡萄糖结合剂、甘露醇、山梨醇和蔗糖，并且

5 所述艾替开韦是通过药学上可接受的粘合性物质粘着在所述基质上的，其中所述粘性物质选自聚维酮、甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟丙甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、明胶、瓜耳胶和黄原胶。

17、权利要求 16 的组合物，包括润滑剂和崩解剂。

18、权利要求 17 的组合物，其中所述润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酸、
10 硬脂基富马酸钠和月桂基硫酸钠，并且所述崩解剂选自交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、淀粉乙醇酸钠、预明胶化淀粉和玉米淀粉。

19、权利要求 10 的口服药物组合物的制备方法，包括：

(a) 将艾替开韦和粘性物质溶于溶剂中，其中所述溶剂是水或调节过 pH 的水，

15 (b) 将步骤 (a) 的溶液喷雾到同时运动着的载体基质上，以将所述艾替开韦粘附在载体基质的表面上，

(c) 干燥步骤 (b) 所述包衣的载体基质以除去所述溶剂，和

(d) 将步骤 (c) 所述干燥的包衣载体基质与其他所需成分混合制成所述药物组合物。

20 20、权利要求 19 的方法，其中在喷雾步骤 (b) 期间，所述载体基质通过机械搅拌保持运动，并且在步骤 (c) 中，所述包衣载体基质在盘式干燥器或流化床干燥器中进行干燥。

25 21、权利要求 19 的方法，其中在喷雾步骤 (b) 期间，所述载体基质通过气流搅拌保持运动，并且在步骤 (c) 中，所述包衣载体基质也通过气流搅拌进行干燥。

☐ 初步审查☒ 实质审查

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

20081114

① 专 利 或 申 请 利	申请号或专利号 200510128719.4 申请日 2000 年 8 月 29 日 发 明 创 造 名 低剂量艾替开韦制剂及其应用 称 当 事 人 ☐ 申请人或专利权人 ☒ 第三方  051C87194
②	对专利局 _____ 年 _____ 月 _____ 日作出的上述 ☐ 专利申 请 _____ 的 _____ 通知书, 陈述意见如下: 根据《专利法实施细则》第四十八条的规定, 陈述人对专利申请 200510128719.4 提出第三方意见。望审查员对陈述人的意见予以充分考虑。详细内容请见附页。 共 7 页
③ 附件清单	附件: 1. 《附页》 (共五页, 共一稿) 2. 对比文件 1 美国专利 US5,206,244 (共五页, 共一稿) 3. 对比文件 1 美国专利 US5,206,244 相关部分译文。 (共两页, 共一稿) 4. 对比文件 2 美国专利 US4,489,026 (共一页, 共一稿) 5. 对比文件 2 美国专利 US4,489,026 相关部分译文。 (共一页, 共一稿) 6. 对比文件 3 《BMS-200475》, Drugs of the Future 1999,24(11):1173-1177 (共五页, 共一稿) 7. 对比文件 3 《BMS-200475》, Drugs of the Future 1999,24(11):1173-1177 相关部分译文。 (共一页, 共一稿)
④ 当事人或专利代理机构签章  2008 年 11 月 14 日	⑤ 专利局处理意见 年 月 日



附 页

尊敬的审查员：

本《意见陈述书》是意见陈述人（以下简称陈述人）对专利申请“低剂量艾替开韦制剂及其应用”（专利申请号：200510128719.4，以下简称本申请）提出的第三方意见。陈述人认为，以该申请的公开文本为依据，该申请存在诸多不符合专利法及专利法实施细则的缺陷，并且这些缺陷将严重影响该申请的授权。根据《专利法实施细则》第四十八条的规定，现陈述人就该申请不符合《专利法》第二十二条第三款、第二十六条第四款规定之处发表意见如下：

一、 本申请不符合《专利法》第二十二条第三款关于“创造性”的规定。

陈述人认为，本申请的权利要求 1-14 不具有创造性，不符合《专利法》第二十二条第三款关于“创造性，是指同申请日以前已有的技术相比，该发明有突出的实质性特点和显著的进步，该实用新型有实质性特点和进步”的规定。具体理由如下：

（一） 权利要求 1-12

1. 权利要求 1

本申请的权利要求 1 是关于“艾替开韦用于制备口服给药每日一次用于治疗乙肝病毒感染的片剂或胶囊形式的药物组合物的用途，其中所述药物组合物含有 0.001mg- 10mg 粘着于可药用载体上的艾替开韦”。

首先，陈述人必须澄清权利要求 1 中关于给药频率的技术特征“每日一次”不应作为权利要求 1 的必要技术特征。这是对该权利要求进行创造性评价的前提。在权利要求 1 中该技术特征用来限定药物组合物。从逻辑上讲，给药频率的确定产生于药物组合物制作完成之后，它由医生根据患者个体的具体情况进行酌定。因此，给药频率对普通药物组合物本身（缓、控释制剂除外）不可能产生任何影响，给药频率的技术特征不可能对普通药物组合物（缓、控释制剂除外）这一主题产生任何实际的限定作用。本申请涉及的药物组合物为普通固体制剂，并非缓释制剂

或控释制剂，因此，“每日一次”不应该作为权利要求 1 的必要技术特征。

结合上面的论述，陈述人认为，权利要求 1 是一种关于艾替开韦用于制备治疗乙肝病毒的药物组合物的用途，其特征在于，艾替开韦粘着于可药用载体和艾替开韦剂量为 0.001mg-10mg。陈述人认为，该权利要求不具有突出的实质性特点。对比文件 1 美国专利 US5,206,244（以下简称 D1，请见附件 1）已公开了包括艾替开韦的一系列化合物，它记载了艾替开韦的结构式（第 30 栏，第 3 行-5 行，可详见附件 2 相关译文）及制备方法；艾替开韦用于治疗乙肝病毒感染，具体可以是静脉注射、腹腔内注射、肌肉注射，口服或局部用药（第 3 栏，第 62 行-68 行，第 4 栏，第 52 行-55 行，详见附件 2 相关译文），以及艾替开韦的剂量（第 4 栏，第 56 行-62 行，详见附件 2 相关译文）。陈述人认为，D1 公开了本申请权利要求 1 前序部分的全部必要技术特征，是与本申请最接近的现有技术。本申请权利要求 1 相对于 D1 的区别技术特征为：①活性物质艾替开韦粘着于药用载体基质上；②艾替开韦含量为 0.001mg-10mg。

根据本申请说明书的记载，本申请采用上述两个区别技术特征所要解决的技术问题为：①通过使艾替开韦粘着在载体基质的表面，解决低剂量固体药物制剂固体颗粒聚集、均一性差的问题（说明书第 1 页第 20 行至 21 行）。②采用低剂量艾替开韦避免产生 D1 的艾替开韦高剂量方案带来的有害副作用（说明书第 2 页第 21-23 行）。

对比文件 2 美国专利 US4,489,026（以下简称 D2，请见附件 3）提供了一种为解决含有低剂量活性物质的固体药物剂型固体颗粒易聚集、均一性差等问题，通过将有效物质溶解于溶剂中，再喷雾使其粘着于载体基质的技术方案（第 2 栏，第 66 行-67 行，第 3 栏，第 1 行-36 行，可详见附件 4 相关部分译文）。因此，本领域的普通技术人员通过阅读 D2 能够很容易联想到将 D2 的技术特征运用到现有技术 D1 中，以解决本发明的技术问题。

本申请说明书已经记载了 D1 的高剂量方案会带来有害副作用（说明书第 2 页第 21-23 行），根据阅读 D1 说明书可以得知，所谓的高剂量具体为：1.0-50mg/kg，再根据本申请说明书中关于体重 50 公斤的标准换算得到结果为：50-2500 mg。对比文件 3《BMS-200475》(Drugs of the Future 1999, 24(11):1173-1177，以下

简称 D3, 请见附件 5) 第 1176 页左栏第 7 行 (可详见附件 6 相关部分译文) 公开了尤其当艾替开韦为低剂量时, 显示出了很强的拮抗乙肝病毒的能力。另外, 第 1176 页右栏关于 “临床试验” 部分 (Clinical Study, 可详见附件 6 相关部分译文) 进一步公开了每日一次口服剂量分别为 1, 2.5, 5, 10, 20, 或 40mg 艾替开韦的方案, 试验显示出此低含量艾替开韦的副作用与安慰剂相似。为解决高剂量艾替开韦有害副作用的问题, 本领域普通技术人员通过阅读 D3 关于低剂量艾替开韦有效性和安全性的内容以及 D3 关于低剂量数据的指引, 通过有限的常规动物实验即可获得权利要求 1 所述的艾替开韦剂量。

综上所述, 陈述人认为, 结合 D2、D3, 本领域普通技术人员不需要创造性劳动就可将上述两个区别技术特征应用至 D1, 从而解决本申请的技术问题。因此, 权利要求 1 不具有突出的实质性特点。同时, 权利要求 1 也不具有显著的有益效果。因此, 陈述人认为权利要求 1 不具有创造性, 不符合《专利法》第二十二条第三款的规定。

2. 权利要求 2-8

权利要求 2-3 是权利要求 1 的从属权利要求, 权利要求 4-8 是权利要求 3 的从属权利要求。它们均是对艾替开韦的剂量进行了进一步优选。基于前面的论述, 陈述人认为, 根据 D3 关于低剂量选择的指引, 本领域的普通技术人员通过有限次的常规实验即可获得权利要求 2-8 所述的剂量, 并不需要任何创造性劳动。因此, 权利要求 2-8 因不具有突出的实质性特点而不具有创造性, 不符合《专利法》第二十二条第三款的规定。

3. 权利要求 9-12

权利要求 9 是权利要求 1 的从属权利要求, 它进一步限定所述药物组合物还含有一种或多种其他药物活性物质。陈述人认为, 增加的这一技术特征对权利要求 1 所述的艾替开韦的用途没有起到任何的实际限定作用。由于权利要求 1 不具有创造性, 权利要求 9 当然也不具有创造性。

权利要求 10 是权利要求 1 的从属权利要求, 它进一步限定: ①载体基质的选择②艾替开韦通过粘性物质粘着于所述载体基质。其中, 对于载体基质的选择

是药物制剂领域的公知常识，本领域普通技术人员通过有限的常规实验即可得到权利要求 11 所述的适宜辅料。对于为加强艾替开韦与载体基质的粘着力，增加粘性物质这一技术特征，这对于本领域普通技术人员来说属于惯常技术手段。因此，增加这两项技术特征来进一步改进权利要求 1 的技术方案并不需要创造性劳动。因此，鉴于权利要求 1 不具有创造性，陈述人认为，权利要求 10 也不具有创造性。

权利要求 11 是权利要求 10 的从属权利要求，它对粘性物质做了进一步优选。这些粘性物质是药物制剂领域常见的粘合性辅料，对它们的选择不需要创造性劳动，因此，陈述人认为，权利要求 11 不具有创造性。

权利要求 12 是从属权利要求 1 的从属权利要求，它进一步限定权利要求 1 所述的药物组合物还含有润滑剂、崩解剂，并对润滑剂、崩解剂做了优选。为增加颗粒的流动性和药物的崩解速度，在剂型中增加润滑剂和崩解剂是药物制剂领域的常用技术手段，对它们的具体选择也是本领域的公知常识和常用技术。在权利要求 1 上增加这两个技术特征对于本领域的普通技术人员来说并不需要创造性劳动，鉴于权利要求 1 不具有创造性，因此权利要求 12 也不具有创造性。

（二） 权利要求 13-14

权利要求 13 是关于艾替开韦用于制备总重为 100mg 的片剂的用途，它列举了四个方案。权利要求 14 是关于艾替开韦用于制备总重为 100mg 的胶囊的用途，列举了两个方案。相对于权利要求 1，这六个方案对各组分及其含量进行了明确限定。鉴于前面关于权利要求 1 不具有创造性的论述，陈述人认为对各组分的选择以及各组分含量的限定是本领域普通技术人员通过公知常识和有限的常规实验即可得到的，不需要任何创造性劳动。因此，权利要求 13-14 不具有创造性。

综上所述，陈述人认为本申请的权利要求 1-14 均不具有创造性，不符合《专利法》第二十二条第三款的规定。

二、本申请不符合《专利法》第二十四条第四款关于“权利要求应得到说明书支持”的规定。

本申请的权利要求 1-3、6-7、9-12 及 13 的部分内容不符合《专利法》第二十六条第四款关于“权利要求书应当以说明书为依据，说明要求专利保护的范围”

的规定。

(一) 权利要求 1-3、6-7、9-12

权利要求 1 是独立权利要求，它的区别技术特征限定了艾替开韦的剂量为 0.001mg-10 mg；权利要求 3 是权利要求 1 的从属权利要求，它们限定艾替开韦的含量为 0.01mg- 5 mg。但是，该申请的说明书及实施例部分仅仅记载了 100mg 重量的片剂或胶囊中艾替开韦分别为 0.01 mg、10.00 mg、0.05 mg、1.00 mg 的情况。

根据《审查指南》的 2.2.6 的规定：当权利要求相对于背景技术的改进涉及数值范围时，通常应给出两端值附近（最好是两端值）的实施例，当数值范围较宽时，还应当给出至少一个中间值的实施例。

陈述人认为，本申请相对于现有技术的改进旨在它是一种艾替开韦用于制备低剂量固体制剂的用途，也就是说，本申请的改进之一旨在对艾替开韦的剂量进行改进。对于此观点，该申请说明书第 1 页第 3 段关于背景技术、第 2 页第 22-23 行关于有益效果的描述也进行了明确阐述。但是，权利要求 1 的两端值 0.001mg 或其附近值，权利要求 3 的端值 5mg 或其附近值均未在说明书及实施例中进行记载，因此它们无法得到说明书的支持，不符合《专利法》第二十六条第四款的规定。权利要求 2 的两端值 0.01mg、10mg 虽然分别在实施例 1 和实施例 2 中进行了记载，但是对于总重 100mg 的固体剂型来说，跨度为 1000 倍的数值范围不可谓不大；而说明书仅有 0.05mg 和 1.0mg 两个接近低端值的实施例，这对于药物制剂领域来说此数值范围根本无法得到充分支持。因此，权利要求 2 也无法得到说明书的支持。

权利要求 6-7 是权利要求 3 的从属权利要求，分别限定艾替开韦的剂量为 0.1mg、0.5mg。根据前面的论述，说明书及实施例部分没有关于该两数值药物剂型的详细记载，因此它们也无法得到说明书的支持，不符合《专利法》第二十六条第四款的规定。

退一步讲，根据说明书及实施例的记载情况，即使该申请的申请人（以下简称申请人）将艾替开韦剂量限定在尽可能小的 0.05mg-1.0mg（跨度为 20 倍）、0.01

mg -1.0 mg (跨度为 100 倍)、0.05 mg -10 mg (跨度为 200 倍) 的范围, 也会因为没有适当数量的中间值支持而无法获得说明书的支持。

权利要求 9-10、12 是权利要求 1 的从属权利要求, 它们分别限定药物含有一种或多种有效物质、载体基质的选择、药物组合物可含有润滑剂和崩解剂及其优选方案。根据前面的论述, 由于权利要求 1 无法得到说明书的支持, 权利要求 9-10 亦无法得到说明书的支持。

权利要求 11 是权利要求 10 的从属权利要求, 它对粘性物质进行了优选。根据前面的论述, 由于权利要求 10 无法得到说明书的支持, 权利要求 11 亦无法得到说明书的支持。

因此, 综上所述, 陈述人认为权利要求 1-3、6-7、9-12 不符合《专利法》第二十六条第四款的规定。

(二) 权利要求 13 的一部分

权利要求 13 是关于艾替开韦用于制备总重为 100mg 片剂的药物组合物的用途, 并分别限定了四种不同组分及剂量的优选方案。陈述人认为, 其中关于: ①艾替开韦的剂量为 1.0%, 硬脂酸为 2.50% 的片剂方案说明书及实施例并无记载, 即或实施例 4 有关于此方案最接近的记载, 但陈述人发现该方案所有组分之和小于 100%, 应属客观无法实现的技术方案, 不应被考虑在内; ②艾替开韦的剂量为 0.1% 的片剂的方案, 说明书及实施例部分无记载。因此, 陈述人认为权利要求 13 的以上两部分方案无法得到说明书的支持。

综上, 权利要求 1-3、6-7、9-12 及权利要求 13 的部分内容无法得到说明书支持, 不符合《专利法》第二十六条第四款的规定。

综上所述, 陈述人认为本申请权利要求 1-14 不具有创造性, 权利要求 1-3、6-7、9-12 及权利要求 13 的部分内容不能得到说明书的支持。因此, 本申请不符合《专利法》第二十二条第三款和第二十六条第四款的规定。陈述人恳请审查员对陈述人提出的意见予以充分考虑, 并根据《专利法实施细则》第五十三条第(二)、(三)项的规定, 驳回该专利申请!

此致

中华人民共和国国家知识产权局

附件：

1. 对比文件 1 美国专利 US5, 206, 244
2. 对比文件 1 美国专利 US5, 206, 244 相关部分译文。
3. 对比文件 2 美国专利 US4, 489, 026
4. 对比文件 2 美国专利 US4, 489, 026 相关部分译文。
5. 对比文件 3 《BMS-200475》，Drugs of the Future 1999, 24(11):1173-1177
6. 对比文件 3 《BMS-200475》，Drugs of the Future 1999, 24(11):1173-1177
相关部分译文。

陈述人：  (13880435747)

2008 年 11 月 14 日



中华人民共和国国家知识产权局

100032 北京市西城区金融街 27 号投资广场 B 座 19 层 中国专利代理(香港)有限公司 李连涛	发文日 2009 年 2 月 20 日
申请号: 2005101287194 	
申请人: 布里斯托尔-迈尔斯斯奎布公司	
发明名称: 低剂量艾替开韦制剂及其应用	

第 2 次审查意见通知书

1. ☒ 审查员已收到申请人于 2008 年 3 月 17 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 1-5, 8-21 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 6 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 7 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 6 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：2005101287194

申请人于2008年3月17日提交了意见陈述书和经过修改的申请文件，审查员在阅读了上述文件后，对本申请继续进行审查，再次提出如下审查意见。

一 不符合专利法第三十三条规定的情况

原权利要求10限定“所述艾替开韦是通过具有足够粘性的聚合粘合性物质粘着在所述基质上”，新的权利要求6删除了该限定，使艾替开韦与基质之间出现了多种混合方式，这种修改后的技术方案既未明确地记载在原说明书和权利要求书中，也不能由原说明书和权利要求书所记载的信息中直接地、毫无疑义地确定，因此修改超出了原说明书和权利要求书记载的范围，不符合专利法第三十三条的规定。

二 不符合专利法第二十二条第三款创造性规定的情况

1 权利要求1请求保护艾替开韦用于制备口服给药每日一次用于治疗乙肝病毒感染的片剂或胶囊形式的药物组合物的用途。

对比文件1(A. Graul, 等。“BMS-200475: Anti-HBV”, Drugs of the Future, 1999, 24(11): 1173-1177)中公开艾替开韦可以用于治疗乙型肝炎病毒(参见对比文件1中第1175页右栏第2段)，并公开了将艾替开韦按照随机、双盲、安慰剂对照的设计以单次口服1、2.5、5、10、20或40mg的剂量给予健康志愿者的一期临床试验(参见对比文件1中第1176页右栏第23-27行)。

由对比文件1的记载可知，其临床试验中单次口服的最小剂量为1mg，那么，在服用该剂量药物的过程中，客观上必然存在含量为1mg或小于1mg的单位剂型，例如，单次口服给药1mg的剂量，可以施用1个含量为1mg的单位剂型、2个含量为0.5mg的单位剂型等。也就是说，对比文件1公开了艾替开韦制备用于治疗乙肝病毒感染的药物组合物的用途，并且，在对比文件1公开的临床试验中，客观上存在艾替开韦含量为1mg或小于1mg的药物组合物。

因此，权利要求1与对比文件1相比，区别在于：(1) 药物的含量不同；(2) 每日给药一次；(3) 组合物为片剂或胶囊形式，且艾替开韦粘着于可药用载体基质

上。

对于区别技术特征(1)：由上文可知，对比文件1给出了制备艾替开韦含量为1mg或小于1mg的药物组合物的启示，在制备组合物的过程中，本领域技术人员可以根据实践的需要作出调整，常规地选择药物的含量，其过程不需要花费创造性劳动。

对于区别技术特征(2)：每日给药一次属于给药频率，体现的是医生的治病行为，其对所制备的药物组合物结构和/或组成都不会造成影响和改变，这种仅仅体现在用药过程中的区别特征既不是制备药物过程中体现的特征，也不属于用途种类的特征。因此，不构成制药用途的技术特征。

对于区别技术特征(3)：片剂或胶囊是最为常见的口服药物剂型，按照常规的药剂学制备方法和工艺即可制备得到，对比文件1已经公开了艾替开韦为口服药物形式，在此基础上，本领域技术人员将艾替开韦制成片剂或胶囊的口服形式是显而易见的。而加入药用载体基质已经是本领域的公知常识，使用粘合剂将药物粘着于载体基质也属于本领域在制备片剂或胶囊剂时常用的技术手段，例如，在制备片剂过程时，通常采用粘合剂将药物成分与一定量的用作载体基质的填充剂(如淀粉、微晶纤维素等)粘合后制粒压片。对本领域技术人员来说，药物的剂型以及将药物粘着于载体基质上的方式显然是可常规选择和/或确定的技术，不需要花费创造性劳动。

由此可见，在对比文件1的基础上结合公知常识，得到权利要求1所要求保护的技术方案，对本领域技术人员来说是显而易见的。因此，权利要求1不具备突出的实质性特点和显著的进步，不符合专利法第二十二条第三款创造性的规定。

申请人的理由不充分，不能被接受，理由如下：

给药方案是使用药物治疗时根据病人的具体情况及药物作用特点所拟定的药物治疗计划，给药频率作为给药方案的一部分，虽然其不同会造成治疗效果的变化，但这种不同技术效果的获得仅取决于已经确定的产品的不同使用方式，而与制药用

途的技术方案没有必然的联系。此外，给药方案虽在药物的生产过程中具有指导作用，但其自身并不构成制药用途的技术特征。

申请人认为“艾替开韦粘着于可药用载体基质上”的特征与常规技术不同，但该表述包含了基于任意目的以任意方式将艾替开韦与载体基质混合的可能，其没有使该特征实质上区别于常规技术。

2 权利要求2-4进一步限定了艾替开韦的含量。其构成了与对比文件1的区别技术特征。由上文可知，对比文件1给出了制备艾替开韦含量为1mg或小于1mg的药物组合物的启示，在制备组合物的过程中，本领域技术人员可以根据实践的需要作出调整，常规地选择药物的含量，其过程不需要花费创造性劳动。因此，基于意见1的评述，权利要求2-4不符合专利法第二十二条第三款创造性的规定。

3 权利要求5进一步限定所述组合物中含有一种或多种其他药物活性物质。其构成了与对比文件1的区别技术特征。但对比文件1中已经公开了在治疗乙肝病毒感染中联合使用药物能够增强协同效应，并教导了拉米夫定与干扰素或其他抗病毒药物联合使用的方案(参见对比文件1第1175页左栏第13-20行)。即，对比文件1给出了在治疗乙肝病毒感染中联合用药的启示，在此基础上，本领域人员很容易可以想到将具有抗乙肝病毒感染作用的艾替开韦与其他药物活性物质联用，来增强疗效。可见，在对比文件1的基础上得到权利要求5所要求保护的技术方案，对本领域技术人员来说是显而易见的。因此，当其引用的权利要求1不具备创造性时，权利要求5相对于对比文件1也不具备突出的实质性特点和显著的进步，不符合专利法第二十二条第三款创造性的规定。

4 权利要求8限定了润滑剂和崩解剂的种类。这些构成了与对比文件1的区别技术特征。然而这些均为本领域常用的制剂辅料(具体可参见李丽萍，等，片剂新辅料的研究及应用进展，广东药学院学报，1999，14(4)：318-322；房志仲，药物制剂的辅料，天津药学，1995，7(1)：24-28)，本领域技术人员在具体的实践中，可以根据实际需要来选择润滑剂和崩解剂来制备药物组合物，其过程不需要花费创造

性劳动，并且从说明书中也看不出所用辅料的种类会给权利要求8的技术方案带来何种意料不到的技术效果。由此可见，在对比文件1的基础上结合公知常识得到权利要求8所要求保护的技术方案，对本领域技术人员来说是显而易见的。因此，当其引用的权利要求不具备创造性时，权利要求8也不具备专利法第二十二条第三款规定的创造性。

5 权利要求9请求保护艾替开韦用于制备总重为100mg的胶囊形式的药物组合物的用途。对比文件1公开了艾替开韦制备用于治疗乙肝病毒感染的药物组合物的用途，并且，在对比文件1公开的临床试验中，客观上存在艾替开韦含量为1mg或小于1mg的药物组合物。权利要求9与对比文件1相比，区别在于：(1) 药物的含量不同；(2) 组合物为胶囊形式，并且限定了辅料的种类和用量。

对于区别技术特征(1)：由上文可知，对比文件1给出了制备艾替开韦含量为1mg或小于1mg的药物组合物的启示，在制备组合物的过程中，本领域技术人员可以根据实践的需要作出调整，常规地选择药物的含量，其过程不需要花费创造性劳动。

对于区别技术特征(2)：胶囊是最为常见的口服药物剂型，按照常规的药剂学制备方法和工艺即可制备得到，对比文件1已经公开了艾替开韦为口服药物形式，本领域技术人员将艾替开韦做成胶囊形式的口服剂型是显而易见的。而其所用辅料的种类和用量也是本领域的常规选择，本领域技术人员在具体的实践中，可以根据实际需要来选择载体基质、粘性物质、润滑剂和崩解剂来制备药物组合物，而对于各组分的含量范围，则是本领域技术人员根据已知的各组分的作用和功能以及实际需要，并结合有限的实验即可确定的，其过程不需要花费创造性劳动。

由此可见，在对比文件1的基础上结合公知常识得到权利要求9所要求保护的技术方案，对本领域技术人员来说是显而易见的。因此，权利要求9相对于对比文件1和公知常识不具备突出的实质性特点和显著的进步，不符合专利法第二十二条第三款创造性的规定。

6 权利要求10请求保护一种给药频率为每日一次用于治疗成年人类患者乙肝病毒感染或并发感染的药物组合物。对比文件1公开了艾替开韦制备用于治疗乙肝病毒感染的药物组合物的用途，并且，在对比文件1公开的临床试验中，客观上存在艾替开韦含量为1mg或小于1mg的药物组合物。二者相比，区别在于：(1) 药物的含量不同；(2) 每日给药一次；(3) 艾替开韦粘着于可药理学上可接受的基质表面。

对于上述区别技术特征可参见意见1中的评述。因此，基于相同的理由，权利要求10相对于对比文件1和公知常识不具备突出的实质性特点和显著的进步，不符合专利法第二十二条第三款创造性的规定。

7 从属权利要求11-15进一步限定了权利要求10组合物中艾替开韦的含量、组合物的剂型以及还含有其他药物活性物质。其构成了与对比文件1的区别技术特征，对这些区别技术特征的评述可参见意见1-3。因此，基于相同的理由，当其引用的权利要求不具备创造性时，权利要求11-15相对于对比文件1和公知常识也不具备专利法第二十二条第三款规定的创造性。

8 权利要求16请求保护一种低剂量艾替开韦的口服药物组合物。对比文件1公开了艾替开韦制备用于治疗乙肝病毒感染的药物组合物的用途，并且，在对比文件1公开的临床试验中，客观上存在艾替开韦含量为1mg或小于1mg的药物组合物。权利要求16与对比文件1相比，其区别在于：(1) 药物的含量不同；(2) 艾替开韦粘着于可药用载体基质上；(3) 载体基质的选择范围和粘性物质的选择范围；

对于上述区别技术特征的评述可分别参见意见1和4。可见，在对比文件1的基础上结合公知常识得到权利要求16所要求保护的技术方案，对本领域技术人员来说是显而易见的。因此，权利要求16不符合专利法第二十二条第三款创造性的规定。

从属权利要求17和18限定组合物含有润滑剂和崩解剂以及具体的种类。其构成了与对比文件1的区别技术特征，对这些区别技术特征的评述可参见意见4。因此，基于相同的理由，当其引用的权利要求不具备创造性时，权利要求17和18相对于对比文件1和公知常识也不具备专利法第二十二条第三款规定的创造性。

9 权利要求19请求保护权利要求10的口服药物组合物的制备方法。对比文件1公开了艾替开韦制备用于治疗乙肝病毒感染的药物组合物的用途，并且，在对比文件1公开的临床试验中，客观上存在艾替开韦含量为1mg或小于1mg的药物组合物。权利要求19与对比文件1相比，其区别在于：(1) 药物的含量不同；(2) 每日给药一次；(3) 艾替开韦粘着于可药理学上可接受的基质表面；(4) 权利要求19还限定了该艾替开韦口服药物组合物的制备方法。

对于上述区别技术特征(1)、(2)和(3)的评述可参见意见1。

而对于组合物的制备方法，即将活性成分和粘性物质溶于溶剂中，将该溶液喷雾于同时运动着的载体基质上，以将活性物质粘附于载体基质的表面上，而后干燥包衣的载体基质以除去所述溶剂，再与其他所需成分混合制成药物组合物，这些已经是本领域公知的技术手段。如本领域技术人员在制备微丸的过程中，即是将空白丸芯作为载体，将药物以溶液的形式包裹在其表面，然后再与其他辅料制成药物组合物，这种已知的公知技术手段可以在参考文献1(第345页左栏第11—17行，表1和2，第346页左栏第1—19行，第347页左栏第14—18行，图1)中得到证实，由此可见，该制备方法属于已知的常规制备方法，且该方法与现有的制备活性物质包衣的载体物质的方法解决的是相同的技术问题，都可以使活性成分在制剂中分布均匀，在现有技术的教导下，本领域技术人员不难想到将其应用于制备活性成分含量低的药物组合物，来改善其中活性成分的分布，同时结合自身知识并根据具体情况和实际需要适当调整制备过程中的工艺、步骤，从而得到权利要求19所要求保护的技术方案，而且从说明书中也看不出权利要求19的技术方案会取得何种意料不到的技术效果。

因此，权利要求19不具备突出的实质性特点和显著的进步，不符合专利法第二十二条第三款创造性的规定。

从属权利要求20和21对权利要求19的方法中载体基质的运动模式和干燥方式作了限定。但无论是机械搅拌还是气流搅拌，无论是盘式干燥、流化床干燥抑或气流

搅拌干燥都是本领域技术人员已知的常规技术手段，本领域技术人员无需花费创造性劳动就可根据具体情况和实际需要对这些干燥和搅拌方式进行选择和组合，且由本申请说明书中难以看出对于这些常规处理方式的选择和限定使该方法产生了任何预料不到的技术效果，因此，当权利要求19不具备创造性时，从属权利要求20和21同样不符合专利法第二十二条第三款创造性的规定。

三 不符合专利法实施细则第二十条第一款规定的情况

权利要求7限定的“粘性物质”在其引用的权利要求6没有出现，导致权利要求7的保护范围不清楚，不符合专利法实施细则第二十条第一款的规定。

基于上述理由，本申请的独立权利要求和从属权利要求都不符合专利法的有关规定，同时说明书中也没有记载其他任何可以授予专利权的实质性内容，因此即使申请人对权利要求进行重新组合和/或根据说明书记载的内容作进一步限定，该申请也不具备授予专利权的前景。除非申请人能够在本通知书规定的答复期限内提出充分理由，否则该申请将被驳回。

审查员：尹俊亭

代码：4129

☐ 初审程序 ☐ 授权后程序

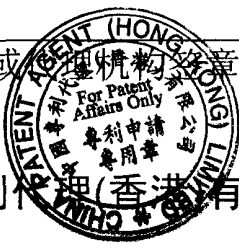
☒ 实审程序 ☐ 撤销程序

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

10000

CPCH0463378D

① 专 利 或 申 请 利	申请号 200510128719.4 或 专利号  申请日 2000 年 8 月 29 日
	发明创造 名称 低剂量艾替开韦制剂及其应用
	当 事 人 ☒ 申请人或专利权人姓名或名称 布里斯托尔-迈尔斯斯奎布公司 ☐ 撤销专利权请求人姓名或名称
② 对专利局 2009 年 2 月 20 日作出的上述 ☒ 专利申请 ☐ 专利 的 第二次审查意见 通知书，陈述意见如下： 申请人注意到审查员在第二次审查意见通知书中没有接受申请人的陈述，而且仍坚持在第一次审查意见通知书中的观点。 首先，审查员将权利要求 1 的技术方案分成多个技术特征，分别分析每一技术特征相对于现有技术有没有创造性，而不是将包括所有权利要求 1 的技术特征的技术方案作为一个整体与现有技术进行对比。申请人认为这样拆分式分析对申请人是不公平的。 第二，关于所谓的“给药方案”，申请人认为尽管其对药物组合物的组 共 3 页	
③ 附件清单 权利要求书全文替换页，共 2 页，两份； 修改手稿 5 页，一分。	
④ 当事人或代理机构签章  中国专利代理(香港)有限公司 2008 年 6 月 5 日	⑤ 专利局处理意见 年 月 日

13³/₁ 02²/₂ 24

请按照本表背面“填表注意事项”正确填写本表各栏

CPCH0463378D

① 专 专 利 或 申 请 利	申请号或专利号 200510128719.4
	发明创造 名 称 低剂量艾替开韦制剂及其应用
	申请人或专利权人 布里斯托尔—迈尔斯斯奎布公司
② 成、含量和结构不会造成影响和改变，但是它直接决定药物组合物技术方案的效果。并且制药行业与其它行业不同，药物标签或说明书包括其中的文字均构成药物产品的一部分。北京高院在相应的决定中也认可了在评价制药用途权利要求时应该考虑给药方案，否则不利于医药工业的发展和人民群众的健康需要，也不符合专利法的宗旨。请审查员考虑申请人的意见和北京高院的决定。 第三，审查员认为本发明的技术特征为公知技术，但是却没有提供令人信服的证据予以证明。审查员提到的参考文献 1 涉及的常规剂量药物，其中 PPA 占微丸重量超过 30%，根本不是低剂量药物。而且该对比文件是科技期刊，而不是教科书、工具书或技术字典，根据审查指南规定不能看作是公知技术。 尽管如此，为了加快审查，申请人参照相应申请 EP 授权的权利要求对本申请权利要求进行了进一步限定。需要说明的是本申请的相应 EP 申请在异议程序中经过严格审查最终授权。本申请新提交的权利要求是在 EPO 授权权利要求的基础上又进行了限定，包括缩小了剂量范围以及用制备方法限定所有权利要求等。修改后的权利要求应克服了审查员指出的修改超范围问题。如果审查员需要相应申请在欧洲审查过程中的相关文件作为参考，请联系代理人。 关于创造性，除了申请人在答复 OA1 进行的陈述以及上述意见外，申请人进一步陈述如下： 如说明书第 3 页所述“含有约 0.001mg—约 10mg 艾替开韦的片剂和胶囊制剂可按照下述方法进行制备，以确保产品的高效力和良好的<u>均匀性</u>”。众所周知，低剂量药物制剂的均匀性是一个比较难处理的问题。本发明通过权利要求 1 中的方法解决了低剂量艾替开韦的药物组合物的均匀性问题。另外，在权利要求 1 中限定“聚维酮用作粘性物质”（说明书第 4 页公开了粘合性物质优选是具有高稠度的聚合物。适合的物质包括聚维酮、甲基纤维素、羟甲	

基纤维素、羟丙甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、明胶、瓜尔胶和黄原胶，聚维酮是优选的)。其中聚维酮的应用能够明显增加艾替开韦在水中的溶解度，从而使减少制备过程中的用水量，避免了水量大引起的载体基质的附聚问题。同时用水而不用挥发性有机溶剂更有利于患者的健康和用药安全。

总之，申请人认为本发明相对于对比文件不是显而易见的，符合专利法 22 条第 3 款的规定。

申请人相信，上述修改和陈述已经克服了审查员指出的所有的问题和缺陷。为此，请审查员基于申请人提交的权利要求书全文的替换页对本申请作进一步的审查并希望早日获得专利权。

谢谢!!

权 利 要 求 书

- 1、艾替开韦用于制备口服给药每日一次用于治疗成人患者乙肝病毒感染的片剂或胶囊形式的药物组合物的用途，其中所述药物组合物含有0.001mg - 5mg 粘着于可药用载体基质上的艾替开韦，其中聚维酮用作粘性物质并且所述药物组合物是通过包括下述步骤的方法制备的：
- 5 (a) 将艾替开韦和聚维酮溶于溶剂中，其中所述溶剂是水或调节过 pH 的水，
- (b) 将步骤 (a) 的溶液喷雾到同时运动着的载体基质上，
- (c) 干燥步骤 (b) 所述包衣艾替开韦的载体基质以除去所述溶
- 10 剂，和
- (d) 将步骤 (c) 所述干燥的包衣艾替开韦的载体基质与其他所需成分混合制成所述药物组合物。
- 2、权利要求 1 的用途，其中所述艾替开韦的含量为 0.01mg - 5mg。
- 3、权利要求 2 的用途，其中所述艾替开韦的含量为 0.5mg。
- 15 4、权利要求 2 的用途，其中所述艾替开韦的含量为 1.0mg。
- 5、权利要求 1 的用途，其中所述组合物含有一种或多种其他药物活性物质。
- 6、权利要求 1 的用途，其中所述载体基质选自微晶纤维素、磷酸钙、糊精、葡萄糖、葡萄糖结合剂、甘露醇、山梨醇和蔗糖，并且所述艾替开韦是通过具有足够粘性的聚合粘合性物质聚维酮粘着在所述基质上的。
- 20 7、权利要求 1 的用途，其中所述药物组合物包含润滑剂和崩解剂，其中所述润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酸、硬脂基富马酸钠和月桂基硫酸钠，并且所述崩解剂选自交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、淀粉乙醇酸钠、预明胶化淀粉和玉米淀粉。
- 25 8、艾替开韦用于制备片剂药物组合物的用途，所述片剂组合物含有：
- 0.01% 艾替开韦，
- 93.24% 微晶纤维素，
- 4.0% 交联聚维酮，
- 2.50% 聚维酮，和
- 30 0.25% 硬脂酸镁，所述百分数是基于重量/重量的，
- 并且所述药物组合物是通过包括下述步骤的方法制备的：
- (a) 将艾替开韦和聚维酮溶于溶剂中，其中所述溶剂是水或调节过 pH

的水,

(b) 将步骤 (a) 的溶液喷雾到同时运动着的载体基质上,

(c) 干燥步骤 (b) 所述包衣艾替开韦的载体基质以除去所述溶剂, 和

(d) 将步骤 (c) 所述干燥的包衣艾替开韦的载体基质与其他所需成分

5 混合制成所述药物组合物。

9、艾替开韦用于制备胶囊药物组合物的用途, 所述胶囊组合物含有:

10.0% 艾替开韦,

82.03% 微晶纤维素,

4.00% 交联聚维酮,

10 2.50% 聚维酮,

0.25% 硬脂酸镁, 和

1.22% 盐酸, 所述百分数是基于重量/重量的,

并且所述药物组合物是通过包括下述步骤的方法制备的:

15 (a) 将艾替开韦和聚维酮溶于溶剂中, 其中所述溶剂是水或调节过 pH 的水,

(b) 将步骤 (a) 的溶液喷雾到同时运动着的载体基质上,

(c) 干燥步骤 (b) 所述包衣艾替开韦的载体基质以除去所述溶剂, 和

(d) 将步骤 (c) 所述干燥的包衣艾替开韦的载体基质与其他所需成分
20 混合制成所述药物组合物。

09.12.07

电子扫描3

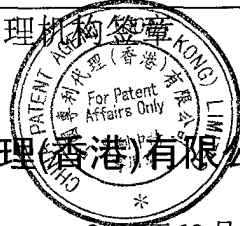
☐ 初审程序 ☐ 授权后程序☒ 实审程序 ☐ 撤销程序

意见陈述书

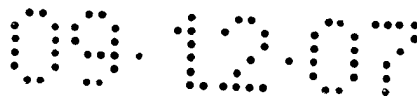
20091207

请按照本表背面“填表注意事项”正确填写本表各栏

CPCH0463378D

① 专 专 利 或 申 请 利	申请号 200510128719.4 或 专利号  申请日 2000 年 8 月 29 日
	发明创造 名称 低剂量艾替开韦制剂及其应用
	当事人 ☒ 申请人或专利权人姓名或名称 布里斯托尔-迈尔斯斯奎布公司 ☐ 撤销专利权请求人姓名或名称
②	对专利局 2009 年 2 月 20 日作出的上述 ☒ 专利申请 ☐ 专利 的 第二次审查意见 通知书，陈述补充意见如下： 为加快本申请的审查进程，申请人主动删除了权利要求 9，并且对权利要求 8 作出了进一步的修改，其中包括限定所述药物组合物的总重量为 100mg（其依据为说明书的实施例 3 和 4），和将所述“载体基质”限定为“微晶纤维素基质”。 请审查员基于申请人目前提交的权利要求书文本进行审查和授权。 谢谢。 共 1 页
③	附件清单 权利要求全文的替换页，共 2 页，一式两份。 权利要求书修改手稿，一份。
④ 当事人或代理机构签章	⑤ 专利局处理意见
 中国专利代理(香港)有限公司 2009 年 12 月 7 日	 年 月 日

1 13/02/09 = A



CPCH0463378D-0A2

权 利 要 求 书

1、艾替开韦用于制备口服给药每日一次用于治疗成人患者乙肝病毒感染
的片剂或胶囊形式的药物组合物的用途，其中所述药物组合物含有
0.001mg - 5mg 粘着于可药用载体基质上的艾替开韦，其中聚维酮用作粘
5 性物质并且所述药物组合物是通过包括下述步骤的方法制备的：

(a) 将艾替开韦和聚维酮溶于溶剂中，其中所述溶剂是水或调
节过 pH 的水，

(b) 将步骤 (a) 的溶液喷雾到同时运动着的载体基质上，

(c) 干燥步骤 (b) 所述包衣艾替开韦的载体基质以除去所述溶
10 剂，和

(d) 将步骤 (c) 所述干燥的包衣艾替开韦的载体基质与其他所
需成分混合制成所述药物组合物。

2、权利要求 1 的用途，其中所述艾替开韦的含量为 0.01mg - 5mg。

3、权利要求 2 的用途，其中所述艾替开韦的含量为 0.5mg。

15 4、权利要求 2 的用途，其中所述艾替开韦的含量为 1.0mg。

5、权利要求 1 的用途，其中所述组合物含有一种或多种其他药物活
性物质。

6、权利要求 1 的用途，其中所述载体基质选自微晶纤维素、磷酸钙、
糊精、葡萄糖、葡萄糖结合剂、甘露醇、山梨醇和蔗糖，并且所述艾替开
20 韦是通过具有足够粘性的聚合粘合性物质聚维酮粘着在所述基质上的。

7、权利要求 1 的用途，其中所述药物组合物包含润滑剂和崩解剂，
其中所述润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酸、硬脂基富马酸钠和月桂基硫酸钠，
并且所述崩解剂选自交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、淀粉乙醇酸钠、
预明胶化淀粉和玉米淀粉。

25 8、艾替开韦用于制备片剂药物组合物的用途，所述片剂组合物含有：

0.01% 艾替开韦，

93.24% 微晶纤维素，

4.0% 交联聚维酮，

2.50% 聚维酮，和

30 0.25% 硬脂酸镁，所述百分数是基于重量/重量的，并且所述药
物组合物的总重量为 100mg，

并且所述药物组合物是通过包括下述步骤的方法制备的：

09.12.07

扫描3

(a) 将艾替开韦和聚维酮溶于溶剂中，其中所述溶剂是水或调节过 pH 的水，

(b) 将步骤 (a) 的溶液喷雾到同时运动着的微晶纤维素基质上，

(c) 干燥步骤 (b) 所述包衣艾替开韦的微晶纤维素基质以除去所述溶
5 剂，和

(d) 将步骤 (c) 所述干燥的包衣艾替开韦的微晶纤维素基质与其他所需成分混合制成所述药物组合物。