

北京华昊中天生物医药股份有限公司

中国专利核查意见

出具机构：北京隆诺律师事务所

出具时间：2024年07月23日





目 录

| | |
|---|----|
| 一、 核查内容 | 3 |
| 二、 核查方式 | 3 |
| 三、 核查日期 | 4 |
| 四、 核查基础（中国专利情况说明） | 4 |
| 1、 专利申请情况简介 | 4 |
| 五、 核查过程和结论 | 7 |
| 1、 中国专利产权证明（针对核查内容 1） | 7 |
| 2、 中国专利权属问题（针对核查内容 2） | 7 |
| 3、 许可合同情况说明（针对核查内容 3 和 4） | 7 |
| 4、 公司董监高、主要技术人员与公司主营业务相关的中国境内知识产权情况（针对核查内容 5） | 8 |
| 5、 公司知识产权权属争议风险的可能性（针对核查内容 6） | 9 |
| 6、 核查总结 | 13 |
| 六、 附录 | 14 |

一、核查内容

1、证明公司（包括境内控股子公司成都华昊中天药业有限公司，下同）境内专利系依照中国法律法规规定将对应专利类别下的相关专利权利授予公司的产权证明；

2、证明相关专利系公司申请取得，专利证书真实、合法、有效，不存在权属法律纠纷或潜在纠纷；

3、核查公司通过自主申请之外方式（受让、受赠等）取得的专利权情况及其合法合规性（包括但不限于历史转让的合法性和有效性）。并证明取得方式合法、有效，不存在权属法律纠纷或潜在纠纷；

4、审阅公司所有许可或被许可相关的合同（如有），并相应发表法律意见；

5、针对董监高、主要技术人员名下是否存在与公司主营业务相关的中国专利情况进行调查，并判断是否存在影响公司技术、资产独立性情形；

6、分析公司是否存在知识产权权属风险的可能性（比如公司的主要技术团队成员背景、是否属于公司的主要技术团队成员在前雇主（如涉及）处所掌握的技术等）。

二、核查方式

1、原件核查

专利证书、国家知识产权局出具的证明。

2、网络验证/核查

①网站

国家知识产权局、中国裁判文书网、中国法院网。

②获得的网络核查文件

3、电话核查

了解主要技术人员就职背景、公司专利许可情况。

三、核查日期

截至 2024 年 6 月 19 日

四、核查基础（中国专利情况说明）

1、专利申请情况简介

公司的中国专利其中一部分是直接向国家知识产权局递交的专利申请，另一部分是通过专利合作条约（英文全称 Patent Cooperation Treaty，简称 PCT）进入中国国家阶段的途径而产生的专利申请。无论何种途径，都是国家知识产权局对这些专利申请进行审查，符合中国专利法规定的，授予中国专利权。

公司共有 10 件有效的中国专利/中国专利申请，其中，有 9 件为已授权的有效中国专利，1 件为处于实质审查阶段的中国专利申请。这 10 件中国专利/中国专利申请的详情参见表 1。

以下报告针对公司中国有效专利进行核查。

表 1 公司中国专利列表

| 标题 (中文) | 申请人/当前专利权人 | 申请号 | 申请日 | 当前法律状态 | 专利权获得途径 |
|--------------------------|--------------------------------|------------------|------------|--------|--|
| 优替德隆脂质组合物及其制备方法和用途 | 成都华昊中天药业有限公司 | CN202280010753.3 | 2022/7/1 | 实质审查 | |
| 优替德隆的固体口服制剂 | 北京华昊中天生物医药股份有限公司; 成都华昊中天药业有限公司 | CN202180006314.0 | 2021/9/2 | 授权 | 当前专利权人即原始专利权人 |
| 生产脱环氧埃坡霉素 B 的重组菌及其用途 | 北京华昊中天生物医药股份有限公司; 成都华昊中天药业有限公司 | CN202180006642.0 | 2021/7/23 | 授权 | 当前专利权人即原始专利权人 |
| 优替德隆半水合物单晶及其制备方法与应用 | 北京华昊中天生物医药股份有限公司; 成都华昊中天药业有限公司 | CN202180006310.2 | 2021/4/8 | 授权 | 当前专利权人即原始专利权人 |
| 脱环氧埃坡霉素衍生物制剂、制备及其治疗肿瘤的应用 | 北京华昊中天生物医药股份有限公司; 成都华昊中天药业有限公司 | CN201780010021.3 | 2017/2/6 | 授权 | 当前专利权人即原始专利权人 |
| 脱环氧埃坡霉素衍生物制剂、制备及其治疗肿瘤的应用 | 北京华昊中天生物医药股份有限公司; 成都华昊中天药业有限公司 | CN202210152248.4 | 2017/2/6 | 授权 | 当前专利权人即原始专利权人 |
| 新型环氧噁酮化合物及其制备方法和用途 | 成都华昊中天药业有限公司 | CN200910259234.7 | 2009/12/17 | 授权 | 2021 年 9 月 14 日, 北京华昊中天生物医药股份有限公司将专利权转让给当前专利权人 |
| 福司曲星衍生物及其药用用途 | 北京华昊中天生物医药股份有限公司 | CN200810091830.4 | 2008/4/3 | 授权 | 2022 年 2 月 7 日, 北京华昊中天生物医药股份有限公司和大连理工大学将专利权转让给 |

当前专利权人

| 15 环嘌呤衍生物及其制备方法与应用 | 北京华昊中天生物医药股份有限公司 | CN200810082360.5 | 2008/2/29 | 授权 | 2018年6月28日, 唐利将专利权转让给当前专利权人 |
|----------------------|------------------|------------------|-----------|----|---|
| 治疗肿瘤和血管再狭窄的微管稳定剂埃坡霉素 | 北京华昊中天生物医药股份有限公司 | CN200410056654.2 | 2004/8/13 | 授权 | 2021年11月25日, 北京华昊中天生物医药股份有限公司和河北制药股份有限公司将专利权转让给当前专利权人 |

已授权的专利中有 5 件重要专利，它们是围绕着优替德隆进行保护的专利，其包含优替德隆的晶型专利（CN202180006310.2）、优替德隆的口服制剂专利（CN202180006314.0）、生物合成优替德隆的菌株和生产方法专利（CN202180006642.0）、优替德隆注射液和卡培他滨联合治疗乳腺癌的用途专利（CN201780010021.3）和优替德隆注射液和吉西他滨治疗非小细胞肺癌的用途、优替德隆注射液和顺铂治疗肝癌的用途和优替德隆注射液与 5- 氟尿嘧啶治疗结肠直肠癌的用途专利（CN202210152248.4）。上述专利的状态列于表 1 中，这些专利不存在专利失效的风险，亦不存在与第三方共有专利或存在其他权利负担的情况。

处于实质审查阶段的 1 件专利申请涉及保护优替德隆的脂质体制剂。

五、核查过程和结论

1、中国专利权证明（针对核查内容 1）

①核查过程及依据

核查上述 9 件中国有效专利的审查过程文件，包括公司专利授权情况和专利维持情况，从国家知识产权局官网获得相关专利的授权通知书、专利公告文本以及相关专利年费的连续缴费证明、专利权转让信息、专利证书以及从国家知识产权局获取的证明。

②核查结论

经核查，上述 9 件中国专利均系依照中国专利法律法规合法、合规取得，为有效专利。专利证书真实、合法、有效。

2、中国专利权属问题（针对核查内容 2）

①核查过程及依据

核查公司中国专利申请人信息、权属情况，检索知识产权权属法律纠纷现状并分析潜在纠纷。

②核查结论

A. 经核查，公司 9 件中国专利均已办理专利权转让/更名手续，即权利人变更为母公司“北京华昊中天生物医药股份有限公司”或子公司“成都华昊中天药业有限公司”或由两个公司共同所有。

B. 经核查，公司目前不存在知识产权权属法律纠纷。

3、许可合同情况说明（针对核查内容 3 和 4）

①核查过程及依据



经公司确认，公司并无许可事宜。经核查上述 9 件中国有效专利在国家知识产权局官网公布的专利权转让和变更信息，确认所述中国专利的专利权转让或变更是否合法。

②核查结论

经核查，公司无许可合同。9 件中国有效专利的专利权转让或变更是有效且合法的。

4、公司董监高、主要技术人员与公司主营业务相关的中国境内知识产权情况（针对核查内容 5）

①核查过程及依据

公司主营业务为天然微生物小分子抗肿瘤创新药，包括微管抑制剂、蛋白磷酸酶抑制剂等不同作用机制的抗肿瘤药，包括优替德隆、福司曲星等，优替德隆是一种基因工程埃博霉素类似物，也是一类新型的非紫杉类抗微管蛋白聚合类抗肿瘤药物，通过诱导和促进微管蛋白聚合，抑制微管解聚，从而抑制细胞的有丝分裂和触发凋亡，达到抗肿瘤细胞存活的作用。核查公司中国专利发明人信息、专利相关技术方案和权属情况。

经核查，9 件中国有效专利的技术方案主要涉及埃博霉素类和福司曲星衍生物。具体地，已授权的专利中有 5 件是围绕着已上市的抗肿瘤药优替德隆进行保护的重要专利，其包含优替德隆的晶型专利（CN202180006310.2）、优替德隆的口服制剂专利（CN202180006314.0）、生物合成优替德隆的菌株和生产方法专利（CN202180006642.0）、优替德隆注射液和卡培他滨联合治疗乳腺癌的用途专利（CN201780010021.3）和优替德隆注射液和吉西他滨治疗非小细胞肺癌的用途、优替德隆注射液和顺铂治疗肝癌的用途和优替德隆注射液与 5-氟尿嘧啶治疗结直肠癌的用途专利（CN202210152248.4）。

②核查结论

经核查，公司董监高和主要技术人员（唐莉和邱荣国）名下与公司主营业务相关的中国专利均已转让给公司。其他公司董监高、主要技术人员未作为专利权人进行与公司主营业务相关的中国专利申请。

5、公司知识产权权属争议风险的可能性（针对核查内容 6）

①核查过程及依据

公司主要技术人员包括唐莉、邱荣国、孔日祥、张成、张川和徐靖。逐一核查相关人员背景和相关雇主技术相关性。

➤ 主要技术人员背景情况

唐莉

Tang, Li（唐莉）女士，公司现任董事长兼首席科学官、首席营销官，1963年6月出生，美国国籍，无境外永久居留权，1994年1月取得威斯康星大学药物化学与分子生物学专业博士学位，1998年4月在威斯康星大学药学院完成分子生物学博士后研究。1998年5月至2004年10月担任 Kosan Biosciences, Inc. 资深科学家；2006年12月至2012年9月，兼任大连理工大学分子药物研究中心教授；2002年7月至今，先后担任公司董事、副董事长、董事长。前雇主涉及美国威斯康星大学、美国 KOSAN 生命科学有限公司、大连理工大学。

邱荣国

Qiu, RongGuo（邱荣国）先生，公司现任副董事长、总经理，1961年12月出生，美国国籍，无境外永久居留权，1997年5月取得荷兰乌得勒支大学（Utrecht University）细胞与分子生物学专业博士学位，并于2000年10月于加州大学伯克利分校完成博士后研究。1986年12月至1990年1月任教于中山大学医学院；1990年2月至1992年9月担任加利福尼亚大学旧金山分校（University of California, San Francisco）研究学者；1992年10月至1997年12月，就职于美国恩尼克斯生物制药公司；2000年10月至2002年5月任 Kosan



Biosciences, Inc. 科学家；2006 年 12 月至 2012 年 9 月，兼任大连理工大学分子药物研究中心教授；2002 年 7 月至今，先后担任公司董事、总经理和副董事长。前雇主主要涉及美国加利福尼亚大学旧金山分校、美国加利福尼亚大学伯克利分校、荷兰乌得勒支大学、美国 KOSAN 生物制药有限公司、美国恩尼克斯生物制药公司、大连理工大学。

张成

张成先生，公司现任董事兼副总经理，1975 年 4 月出生，中国国籍，无境外永久居留权，2013 年 12 月获得四川大学制药工程专业硕士学位。1998 年 7 月至 2003 年 1 月曾于成都制药厂、四川宝兴制药有限公司工作；2003 年 2 月至 2006 年 1 月任成都信立邦生物制药有限公司质量部经理；2006 年 1 月至 2007 年 11 月任成都信立邦生物制药有限公司总经理助理兼生产技术部经理；2007 年 12 月至 2015 年 5 月任成都信立邦生物制药有限公司企业负责人、常务副总经理、工会主席及支部书记；2015 年 6 月至今任成都华昊中天药业有限公司副总经理；2018 年 8 月至今任公司董事；2021 年 3 月至今任公司副总经理。

孔日祥

2002 年 3 月获得天津科技大学发酵工程专业硕士学位。2002 年 9 月至 2003 年 2 月于中国膜工业协会任职；2003 年 3 月至今，任职公司，现任研发总监；2021 年 3 月至今，任公司监事。

张川

2008 年 6 月至 2013 年 4 月在康弘赛金（成都）药业有限公司等任化学分析员，2013 年 4 月至 2016 年 9 月在成都倍特药业有限公司任验证组长/主管，2016 年 9 月至 2020 年 12 月在成都华昊中天药业有限公司任验证主管，2020 年 12 月至今在成都华昊中天药业有限公司任研发经理/副总监。

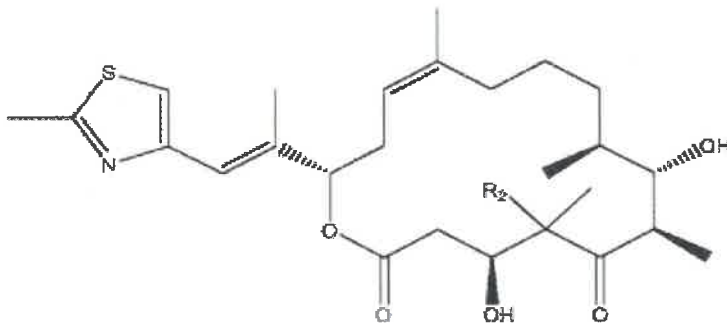
徐靖



2015年6月获得河南大学药剂学硕士学位。2008年7月至2010年12月在四川科伦药业股份有限公司注射剂车间工作。2016年7月至2018年1月在上海时莱生物科技有限公司任研究员主要从事胶束制剂的研究。2018年1月至2019年7月在上海景峰药业任项目负责人，负责注射剂QbD研发和脂质体项目研发。2019年7月至2021年6月在康弘药业任项目负责人，负责重要制剂项目立项调研和纳米制剂的研究。2021年6月至2023年3月在成都华昊中天工作，任制剂经理，负责液体制剂项目的立项调研和纳米制剂的研究。

➤ 公司核心技术方案

涉及优替德隆（式 I 化合物）原料药的研发、其基因工程制备工艺、其晶型的研发、其适应症、与其他抗癌药物的联用、多途径给药制剂和多种剂型的研发。



式 I

式 I 中， $R_2=CH_3$ 。

➤ 前雇主技术关联性核查

公司主要技术人员唐莉和邱荣国前境外雇主主要涉及美国威斯康星大学（University of Wisconsin）、美国 KOSAN 生命科学有限公司（Kosan Biosciences Inc.）、美国恩尼克斯生物制药（ONYX Pharmaceuticals, Inc.）、美国加利福尼亚大学旧金山分校（University of California-San Francisco）、美国加利福尼亚大学伯克利分校（University of California-Berkeley）、乌



得勒支大学 (Utrecht University)、美国伯明翰大学 (University of Birmingham)、约翰斯·霍普金斯大学 (The Johns Hopkins University)、美国国家癌症研究院 (National Cancer Institute)、美国国立卫生研究院 (National Institutes of Health)。

通过检索上述 10 家主体作为申请人的专利，没有得到与公司主营业务产品微管抑制剂“埃坡霉素衍生物”具有类似化学结构的中国有效专利。

②核查结论

经核查，在六名主要技术人员中，唐莉和邱荣国曾受雇于多家境外雇主。唐莉曾作为发明人在美国 KOSAN 生命科学有限公司申请过与公司主营业务产品微管抑制剂“埃坡霉素衍生物”具有类似化学结构的授权有效专利，邱荣国也有在该公司的工作经历，但二人分别于 2004 年和 2001 年从美国 KOSAN 生命科学有限公司离职。

经核查，美国 KOSAN 生命科学有限公司在中国不存在有效的“埃坡霉素衍生物”相关专利或申请。

通过国家知识产权局、中国裁判文书网、中国法院网等核查，公司目前不存在知识产权权属争议。

针对主要技术人员在中国的前雇主，通过检索中国专利数据库，检索结果表明这些前雇主并无埃坡霉素（包括优替德隆）的相关研究，表明这些主要技术人员参与的优替德隆相关的研究活动是在受雇于公司期间所从事的职务行为，研究成果产生的专利亦属于职务发明专利。因此，表 1 中所列专利或专利申请与这些主要技术人员的前雇主基本上不存在权属纠纷的风险。

6、核查总结

| 序号 | 核查内容 | 核查方式 | 核查结论 |
|----|--|----------------------------|---|
| 1 | 公司中国专利 产权证明 | 国家知识产权局证 明、网络验证交叉 核查 | 中国专利系依照中国专利法律法规合 法、合规取得，专利证书真实、合法、 有效 |
| 2 | 公司中国专利 权属问题 | 国家知识产权局证 明、网络验证交叉 核查 | 中国专利系公司或其法定代表人申请、 或与其他共同申请人共同申请取得，目 前通过转让手续所有中国专利的当前有 效的专利权人都是公司或其子公司。专 利证书真实、合法、有效，不存在权属 法律纠纷或潜在纠纷。 |
| 3 | 公司许可合同 | 董监高电话、邮件 交流 | 无许可事宜 |
| 4 | 公司董监高、 主要技术人员 与公司主营业 务相关的中国 知识产权情况 | 国家知识产权局证 明、网络验证交叉 核查 | 公司董监高和主要技术人员作为专利权 人，不存在与公司主营业务相关的中国 有效专利。其他公司董监高、主要技 术人员未作为专利权人进行与公司主 营业务相关的中国专利申请。 |
| 5 | 公司知识产权 权属争议风险 的可能性 | 网络核查 | 公司主要技术人员前雇主在中国不存在 “埃坡霉素”相关专利或申请。 公司目前不存在知识产权权属争议。 |

六、附录

附件一、中国有效专利信息列表

附件二、国家知识产权局证明和专利证书



证书号第6890904号



发明专利证书

发明名称：生产脱环氧埃坡霉素B的重组菌及其用途

发明人：唐莉,邱荣国

专利号：ZL 2021 8 0006642.0

专利申请日：2021年07月23日

专利权人：北京华昊中天生物医药股份有限公司
成都华昊中天药业有限公司

地址：101111 北京市大兴区北京经济技术开发区科创六街88
号3号楼3层310室

授权公告日：2024年04月12日 授权公告号：CN 114761564 B

国家知识产权局依照中华人民共和国专利法进行审查，决定授予专利权，颁发发明专利证书并在专利登记簿上予以登记。专利权自授权公告之日起生效。专利权期限为二十年，自申请日起算。

专利证书记载专利权登记时的法律状况。专利权的转移、质押、无效、终止、恢复和专利权人的姓名或名称、国籍、地址变更等事项记载在专利登记簿上。



局长
申长雨

申长雨

2024年04月12日



证书号第6890904号

专利权人应当依照专利法及其实施细则规定缴纳年费。本专利的年费应当在每年07月23日前缴纳。未按照规定缴纳年费的，专利权自应当缴纳年费期满之日起终止。

申请日时本专利记载的申请人、发明人信息如下：

申请人：

北京华昊中天生物医药股份有限公司;成都华昊中天药业有限公司

发明人：

唐莉;邱荣国

证书号第7085003号



专利公告信息

发明专利证书

发明名称：优替德隆的固体口服制剂

专利权人：北京华昊中天生物医药股份有限公司
成都华昊中天药业有限公司

地址：101111 北京市大兴区北京经济技术开发区科创六街88号3号楼3层310室

发明人：唐莉;张川;邱荣国

专利号：ZL 2021 8 0006314.0

授权公告号：CN 114727995 B

专利申请日：2021年09月02日

授权公告日：2024年06月11日

申请日时申请人：北京华昊中天生物医药股份有限公司
成都华昊中天药业有限公司

申请日时发明人：唐莉;张川;邱荣国

国家知识产权局依照中华人民共和国专利法进行审查，决定授予专利权，并予以公告。
专利权自授权公告之日起生效。专利权有效性及专利权人变更等法律信息以专利登记簿记载为准。

局长
申长雨

申长雨

2024年06月11日



证书号第7020017号



发明专利证书

发明名称：优替德隆半水合物单晶及其制备方法与应用

发明人：唐莉;孔日祥;邱荣国

专利号：ZL 2021 8 0006310.2

专利申请日：2021年04月08日

专利权人：北京华昊中天生物医药股份有限公司
成都华昊中天药业有限公司

地址：101111 北京市大兴区北京经济技术开发区科创六街88
号3号楼3层310室

授权公告日：2024年05月24日

授权公告号：CN 114727994 B

国家知识产权局依照中华人民共和国专利法进行审查，决定授予专利权，颁发发明专利证书并在专利登记簿上予以登记。专利权自授权公告之日起生效。专利权期限为二十年，自申请日起算。

专利书记载专利权登记时的法律状况。专利权的转移、质押、无效、终止、恢复和专利权人的姓名或名称、国籍、地址变更等事项记载在专利登记簿上。



局长
申长雨

申长雨

2024年05月24日



证书号第7020017号

专利权人应当依照专利法及其实施细则规定缴纳年费。本专利的年费应当在每年04月08日前缴纳。未按照规定缴纳年费的，专利权自应当缴纳年费期满之日起终止。

申请日时本专利记载的申请人、发明人信息如下：

申请人：

北京华昊中天生物医药股份有限公司;成都华昊中天药业有限公司

发明人：

唐莉;孔日祥;邱荣国



专利登记簿副本

专利号: ZL201780010021.3

证书号: 4993044

I 著录项目

发明名称: 脱环氧埃坡霉素衍生物制剂、制备及其治疗肿瘤的应用
申请日: 2017年02月06日
公开日: 2018年11月09日
授权日: 2022年03月11日
主分类号: A61K 45/06(2006.01)
发明人: 唐莉、邱荣国

专利权人: 北京华昊中天生物医药股份有限公司
专利权人地址: 北京市大兴区北京经济技术开发区科创六街88号3号楼3层310室
专利权人邮政编码: 100176
国籍或注册的国家或地区: 中国

专利权人: 成都华昊中天药业有限公司
专利权人地址: 四川省成都市高新区世纪城南路599号天府软件园D区6栋505号
专利权人邮政编码: 610041
国籍或注册的国家或地区: 中国

II 法律状态

专利权有效

III 其他登记事项





专利登记簿副本

专利号: ZL201780010021.3

证书号: 4993044

专利权授予

授权公告日期: 2022年03月11日

申请人的姓名或名称、国籍和地址的变更

原申请人名称: 北京华昊中天生物技术有限公司

原申请人地址、邮政编码: 100083, 北京市海淀区清华东路15号二层佳家时尚酒店209室

原申请人国籍或注册的国家或地区: 中国

原申请人名称: 成都华昊中天药业有限公司

原申请人地址、邮政编码: 610041, 四川省成都市高新区世纪城南路599号天府软件园D区6栋505号

原申请人国籍或注册的国家或地区: 中国

现申请人名称: 北京华昊中天生物医药股份有限公司

现申请人地址、邮政编码: 100176, 北京市大兴区北京经济技术开发区科创六街88号3号楼3层310室

现申请人国籍或注册的国家或地区: 中国

现申请人名称: 成都华昊中天药业有限公司

现申请人地址、邮政编码: 610041, 四川省成都市高新区世纪城南路599号天府软件园D区6栋505号

现申请人国籍或注册的国家或地区: 中国



国家知识产权局

NATIONAL INTELLECTUAL PROPERTY ADMINISTRATION, PRC



专利登记簿副本

专利号: ZL201780010021.3

证书号: 4993044

著录项目变更生效日: 2021年08月16日



国家知识产权局

NATIONAL INTELLECTUAL PROPERTY ADMINISTRATION, PRC



专利登记簿副本附页

专利号: ZL201780010021.3

证书号: 4993044

I 法律状态动态信息

II 年费信息

第7年年费已缴纳

III 其它信息





专利登记簿副本

专利号: ZL202210152248.4

证书号: 6451947

I 著录项目

发明名称: 脱环氧埃坡霉素衍生物制剂、制备及其治疗肿瘤的应用
申请日: 2017年02月06日
公开日: 2022年04月08日
授权日: 2023年11月03日
主分类号: A61K 31/427(2006.01)
发明人: 唐莉、邱荣国

专利权人: 北京华昊中天生物医药股份有限公司
专利权人地址: 北京市大兴区北京经济技术开发区科创六街88号3号楼3层310室
专利权人邮政编码: 101111
国籍或注册的国家或地区: 中国

专利权人: 成都华昊中天药业有限公司
专利权人地址: 四川省成都市高新区世纪城南路599号天府软件园D区6栋505号
专利权人邮政编码: 610041
国籍或注册的国家或地区: 中国

II 法律状态

专利权有效

III 其他登记事项



国家知识产权局

NATIONAL INTELLECTUAL PROPERTY ADMINISTRATION, PRC



专利登记簿副本

专利号: ZL202210152248.4

证书号: 6451947

专利权授予

授权公告日期: 2023年11月03日





专利登记簿副本附页

专利号: ZL202210152248.4

证书号: 6451947

I 法律状态动态信息

II 年费信息

第8年年费已缴纳

III 其它信息





专利登记簿副本

专利号: ZL200910259234.7

证书号: 1497856

I 著录项目

发明名称: 新型环氧噻酮化合物及其制备方法和用途
申请日: 2009年12月17日
公开日: 2011年06月22日
授权日: 2014年10月15日
主分类号: C07D 493/04(2006.01)
发明人: 唐莉、邱荣国

专利权人: 成都华昊中天药业有限公司
专利权人地址: 四川省成都市高新区康强二路308号
专利权人邮政编码: 611730
国籍或注册的国家或地区: 中国

II 法律状态

专利权有效

III 其他登记事项

专利权授予

授权公告日期: 2014年10月15日

专利权的转移

原专利权人名称: 唐莉





专利登记簿副本

专利号: ZL200910259234.7

证书号: 1497856

原专利权人地址、邮政编码: 100176, 北京市亦庄富园东里一区56-1

原专利权人国籍或注册的国家或地区: 中国

现专利权人名称: 北京华昊中天生物技术有限公司

现专利权人地址、邮政编码: 101111, 北京经济技术开发区科创六街88号3号楼310室

现专利权人国籍或注册的国家或地区: 中国

著录项目变更生效日: 2015年07月09日

专利权人的姓名或名称、国籍和地址的变更

原专利权人名称: 北京华昊中天生物技术有限公司

原专利权人地址、邮政编码: 101111, 北京经济技术开发区科创六街88号3号楼310室

原专利权人国籍或注册的国家或地区: 中国

现专利权人名称: 北京华昊中天生物医药股份有限公司

现专利权人地址、邮政编码: 100176, 北京市大兴区北京经济技术开发区科创六街88号3号楼3层310室

现专利权人国籍或注册的国家或地区: 中国

著录项目变更生效日: 2021年09月14日

专利权的转移

原专利权人名称: 北京华昊中天生物医药股份有限公司

原专利权人地址、邮政编码: 100176, 北京市大兴区北京经济技术开发区科创六街



国家知识产权局

NATIONAL INTELLECTUAL PROPERTY ADMINISTRATION, PRC



专利登记簿副本

专利号: ZL200910259234.7

证书号: 1497856

88号3号楼3层310室

原专利权人国籍或注册的国家或地区: 中国

现专利权人名称: 成都华昊中天药业有限公司

现专利权人地址、邮政编码: 611730, 四川省成都市高新区康强二路308号

现专利权人国籍或注册的国家或地区: 中国

著录项目变更生效日: 2021年09月14日



国家知识产权局

NATIONAL INTELLECTUAL PROPERTY ADMINISTRATION, PRC



专利登记簿副本附页

专利号: ZL200910259234.7

证书号: 1497856

I 法律状态动态信息

II 年费信息

第15年年费已缴纳

III 其它信息





专利登记簿副本

专利号: ZL200810091830.4

证书号: 1851991

I 著录项目

发明名称: 福司曲星衍生物及其药用用途
申请日: 2008年04月03日
公开日: 2009年10月07日
授权日: 2015年11月25日
主分类号: C07F 9/655(2006.01)
发明人: 唐莉、邱荣国

专利权人: 北京华昊中天生物医药股份有限公司
专利权人地址: 北京市大兴区北京经济技术开发区科创六街88号3号楼3层310室
专利权人邮政编码: 101111
国籍或注册的国家或地区: 中国

II 法律状态

专利权有效

III 其他登记事项

专利权授予

授权公告日期: 2015年11月25日

专利权人的姓名或名称、国籍和地址的变更

原专利权人名称: 北京华昊中天生物技术有限公司





专利登记簿副本

专利号: ZL200810091830.4

证书号: 1851991

原专利权人地址、邮政编码: 100076, 北京市大兴区德茂路8号
原专利权人国籍或注册的国家或地区: 中国

原专利权人名称: 大连理工大学
原专利权人地址、邮政编码: 116024, 辽宁省大连市甘井子区凌工路2号
原专利权人国籍或注册的国家或地区: 中国

现专利权人名称: 北京华昊中天生物医药股份有限公司
现专利权人地址、邮政编码: 101111, 北京市大兴区北京经济技术开发区科创六街88号3号楼3层310室
现专利权人国籍或注册的国家或地区: 中国

现专利权人名称: 大连理工大学
现专利权人地址、邮政编码: 116024, 辽宁省大连市甘井子区凌工路2号
现专利权人国籍或注册的国家或地区: 中国

著录项目变更生效日: 2022年02月07日

专利权的转移

原专利权人名称: 北京华昊中天生物医药股份有限公司
原专利权人地址、邮政编码: 101111, 北京市大兴区北京经济技术开发区科创六街88号3号楼3层310室
原专利权人国籍或注册的国家或地区: 中国

原专利权人名称: 大连理工大学
原专利权人地址、邮政编码: 116024, 辽宁省大连市甘井子区凌工路2号



国家知识产权局

NATIONAL INTELLECTUAL PROPERTY ADMINISTRATION, PRC



专利登记簿副本

专利号: ZL200810091830.4

证书号: 1851991

原专利权人国籍或注册的国家或地区: 中国

现专利权人名称: 北京华昊中天生物医药股份有限公司

现专利权人地址、邮政编码: 101111, 北京市大兴区北京经济技术开发区科创六街88号3号楼3层310室

现专利权人国籍或注册的国家或地区: 中国

著录项目变更生效日: 2022年02月07日



国家知识产权局

NATIONAL INTELLECTUAL PROPERTY ADMINISTRATION, PRC



专利登记簿副本附页

专利号: ZL200810091830.4

证书号: 1851991

I 法律状态动态信息

II 年费信息

第16年年费已缴纳

III 其它信息





专利登记簿副本

专利号: ZL200810082360.5

证书号: 1931817

I 著录项目

发明名称: 15环噻酮衍生物及其制备方法与应用
申请日: 2008年02月29日
公开日: 2009年09月02日
授权日: 2016年01月20日
主分类号: C07D 417/06(2006.01)
发明人: 唐莉、邱荣国

专利权人: 北京华昊中天生物医药股份有限公司
专利权人地址: 北京市大兴区北京经济技术开发区科创六街88号3号楼3层310室
专利权人邮政编码: 100176
国籍或注册的国家或地区: 中国

II 法律状态

专利权有效

III 其他登记事项

专利权授予

授权公告日期: 2016年01月20日

专利权的转移

原专利权人名称: 唐莉





专利登记簿副本

专利号: ZL200810082360.5

证书号: 1931817

原专利权人地址、邮政编码: 100176, 北京市亦庄富园东里一区56-1
原专利权人国籍或注册的国家或地区: 中国

现专利权人名称: 北京华昊中天生物技术有限公司
现专利权人地址、邮政编码: 100083, 北京市海淀区清华东路15号二层佳家时尚酒店209室
现专利权人国籍或注册的国家或地区: 中国

著录项目变更生效日: 2018年06月28日

专利权人的姓名或名称、国籍和地址的变更
原专利权人名称: 北京华昊中天生物技术有限公司
原专利权人地址、邮政编码: 100083, 北京市海淀区清华东路15号二层佳家时尚酒店209室
原专利权人国籍或注册的国家或地区: 中国

现专利权人名称: 北京华昊中天生物医药股份有限公司
现专利权人地址、邮政编码: 100176, 北京市大兴区北京经济技术开发区科创六街88号3号楼3层310室
现专利权人国籍或注册的国家或地区: 中国

著录项目变更生效日: 2021年09月09日



国家知识产权局

NATIONAL INTELLECTUAL PROPERTY ADMINISTRATION, PRC



专利登记簿副本附页

专利号: ZL200810082360.5

证书号: 1931817

I 法律状态动态信息

II 年费信息

第16年年费已缴纳

III 其它信息





专利登记簿副本

专利号: ZL200410056654.2

证书号: 396514

I 著录项目

发明名称: 治疗肿瘤和血管再狭窄的微管稳定剂埃坡霉素
申请日: 2004年08月13日
公开日: 2005年06月22日
授权日: 2008年05月14日
主分类号: C12N 1/20(2006.01)
发明人: 邱荣国

专利权人: 北京华昊中天生物医药股份有限公司
专利权人地址: 北京市大兴区北京经济技术开发区科创六街88号3号楼3层310室
专利权人邮政编码: 100176
国籍或注册的国家或地区: 中国

II 法律状态

专利权有效

III 其他登记事项

专利权授予

授权公告日期: 2008年05月14日

专利权的转移

原专利权人名称: 北京华昊中天生物技术有限公司





专利登记簿副本

专利号: ZL200410056654.2

证书号: 396514

原专利权人地址、邮政编码: 100076, 北京市大兴区德茂路8号

现专利权人名称: 北京华昊中天生物技术有限公司

现专利权人地址、邮政编码: 100076, 北京市大兴区德茂路8号

现专利权人名称: 华北制药股份有限公司

现专利权人地址、邮政编码: 050015, 河北省石家庄市和平东路388号

著录变更生效日: 2009年09月25日

专利权人的姓名或名称、国籍和地址的变更

原专利权人名称: 北京华昊中天生物技术有限公司

原专利权人地址、邮政编码: 100076, 北京市大兴区德茂路8号

原专利权人国籍或注册的国家或地区: 中国

原专利权人名称: 华北制药股份有限公司

原专利权人地址、邮政编码: 050015, 河北省石家庄市和平东路388号

原专利权人国籍或注册的国家或地区: 中国

现专利权人名称: 北京华昊中天生物医药股份有限公司

现专利权人地址、邮政编码: 100176, 北京市大兴区北京经济技术开发区科创六街88号3号楼3层310室

现专利权人国籍或注册的国家或地区: 中国

现专利权人名称: 华北制药股份有限公司

现专利权人地址、邮政编码: 050015, 河北省石家庄市和平东路388号





专利登记簿副本

专利号: ZL200410056654.2

证书号: 396514

现专利权人国籍或注册的国家或地区: 中国

著录项目变更生效日: 2021年11月25日

专利权的转移

原专利权人名称: 北京华昊中天生物医药股份有限公司

原专利权人地址、邮政编码: 100176, 北京市大兴区北京经济技术开发区科创六街88号3号楼3层310室

原专利权人国籍或注册的国家或地区: 中国

原专利权人名称: 华北制药股份有限公司

原专利权人地址、邮政编码: 050015, 河北省石家庄市和平东路388号

原专利权人国籍或注册的国家或地区: 中国

现专利权人名称: 北京华昊中天生物医药股份有限公司

现专利权人地址、邮政编码: 100176, 北京市大兴区北京经济技术开发区科创六街88号3号楼3层310室

现专利权人国籍或注册的国家或地区: 中国

著录项目变更生效日: 2021年11月25日



国家知识产权局

NATIONAL INTELLECTUAL PROPERTY ADMINISTRATION, PRC



专利登记簿副本附页

专利号: ZL200410056654.2

证书号: 396514

I 法律状态动态信息

II 年费信息

第20年年费已缴纳

III 其它信息



保密文件

2024年10月23日



送呈：北京华昊中天生物医药股份有限公司

地址：北京市北京经济技术开发区科创六街88号院3号楼3层310室

邮编：100176

敬启者，

北京隆诺律师事务所（以下简称为“北京隆诺”）是一家经国家工商行政管理局批准、从事知识产权领域的诉讼、咨询等业务的代理机构。

北京隆诺接受委托对北京华昊中天生物医药股份有限公司（以下简称为“华昊中天”或“贵公司”）的产品“优替德隆注射液”进行FTO分析（free to operate，专利自由实施分析），分析华昊中天针对该产品在中国境内制造、使用、许诺销售、销售和进口（如果有）的行为，是否存在侵犯他人专利权的风险。

一、法律意见概述

经过检索和分析，我们认为华昊中天针对“优替德隆注射液”及其原料药“优替德隆”在中国的制造、使用、许诺销售、销售和进口（如果有）的行为不存在侵犯中国专利权的风险。

我们的意见基于以下事实而得出：1. 我们在中国专利数据库检索得到的中国专利

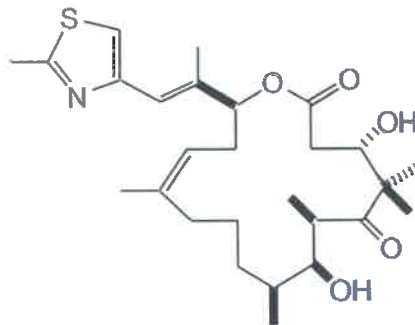
和中国专利申请文件；2. 华昊中天提供的“优替德隆注射液说明书”；3. 华昊中天生产优替德隆的方法来自其技术专家提供的信息。¹

请注意，该意见是基于我们对所述事实的理解。如果贵公司在查看本意见后发现我们对本文所述事实或任何其他相关事实的理解存在任何不准确之处，请立即告知我们，以便我们确定是否需要进行额外分析。

本法律意见是律师的保密意见，应保存在安全的地方，不得与其职责不需要了解本法律意见的任何人共享。

二、华昊中天的产品

根据“优替德隆注射液说明书”²，华昊中天的产品优替德隆注射液的活性成分是优替德隆，其化学名称为：4,8-二羟基-5,5,7,9,13-五甲基-16-[1-甲基-2-(2-甲基-噻唑-4-基)-乙烯基]-十六烷氧杂环-13-烯-2,6-酮内酯，其化学结构式如下所示：



优替德隆注射液（商标名为：优替帝™）的辅料为丙二醇、聚氧乙烯（35）蓖麻油和无水乙醇。

优替德隆注射液联合卡培他滨，适用于既往接受过至少一种化疗方案的复发或转移性乳腺癌患者。

¹ 由于华昊中天生产优替德隆的方法属于技术秘密，无法在本报告中公开。

² 附件 1

三、检索结果

在中国专利数据库中，我们进行了结构式检索和关键词检索，共检索到356篇中国专利和中国专利申请。

（一）结构式检索

根据优替德隆的结构，在中国专利数据库范围内进行结构式检索，检索到140篇中国专利和中国专利申请。

（二）关键词

在中国专利数据库中，我们进行了关键词检索。根据中文关键词³检索到240篇中国专利和中国专利申请。根据英文关键词⁴检索到116篇中国专利和中国专利申请。关键词的检索结果共356篇中国专利和中国专利申请。

四、适用的法律或司法解释

1、《专利法》，2021年6月1日起实施

第六十四条：发明或者实用新型专利权的保护范围以其权利要求的内容为准，说明书及附图可以用于解释权利要求的内容。外观设计专利权的保护范围以表示在图片或者照片中的该产品的外观设计为准，简要说明可以用于解释图片或者照片所表示的该产品的外观设计。

2、《最高人民法院关于审理侵犯专利权纠纷案件应用法律若干问题的解释》 法释〔2009〕21号

³ 中文关键词：优替德隆，埃坡霉素 D，优替帝，UTD1，埃博霉素 D，爱博霉素 D，埃坡西龙 D，去氧埃坡霉素 B，脱氧埃坡霉素 B；卡培他滨，乳腺癌

⁴ Desoxyepothilone B, Epothilone D, Utedilone, utidelone, Depoxythilone B



第六条 专利申请人、专利权人在专利授权或者无效宣告程序中,通过对权利要求、说明书的修改或者意见陈述而放弃的技术方案,权利人在侵犯专利权纠纷案件中又将其纳入专利权保护范围的, 人民法院不予支持。

第七条: 人民法院判定被诉侵权技术方案是否落入专利权的保护范围, 应当审查权利人主张的权利要求所记载的全部技术特征。

被诉侵权技术方案包含与权利要求记载的全部技术特征相同或者等同的技术特征的, 人民法院应当认定其落入专利权的保护范围; 被诉侵权技术方案的技术特征与权利要求记载的全部技术特征相比, 缺少权利要求记载的一个以上的技术特征, 或者有一个以上技术特征不相同也不等同的, 人民法院应当认定其没有落入专利权的保护范围。

五、 专利分析

(一) 经过阅读检索结果, 我们选择了我们认为最为相关的、且并非华昊中天所属的以下7件专利进行分析⁵: CN1196698C、CN1946693B、CN102935062B、CN1705662B、CN110628802B、CN109134449B和CN102373251B。

1. CN1196698C

(1) 背景

CN1196698C是已授权的中国发明专利, 其授权公告号为CN1196698C, 授权公告

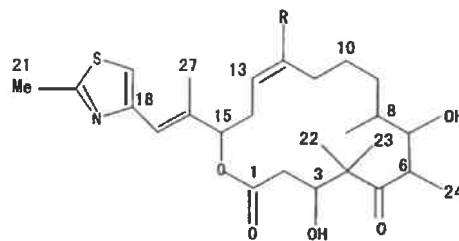
⁵ CN117731661A是已公开的中国发明专利申请, 公开日为2024年3月22日, 发明名称为“优替德隆在胰腺癌的应用”。CN117731661A的当前申请人虽然是上海市第一人民医院, 但据华昊中天表示, 华昊中天已与上海市第一人民医院签订协议, 约定该专利申请一旦获得授权, 专利权将有偿转让给华昊中天。因此, 该专利授权后将属于华昊中天所有。

日为2005年4月13日。该专利的申请日为1997年11月18日，申请号为97199814.0，专利权人为德国的“生物技术研究有限公司（GBF）”，发明名称为“Epothilone D、E和F，其制备方法，以及作为细胞抑制剂和植物保护剂的应用”。

（2） 权利要求书

本专利与优替德隆相关的权利要求为权利要求1、10-12，如下所示：

1、下式的Epothilone D:



Epothilone D: $R=CH_3$ 。

10、由 Epothilone D、Epothilone E 和 Epothilone F 中的至少两种组成，或者由这些化合物中的一种或多种和一种或多种常规载体和/或稀释剂组成的治疗组合物。

11、权利要求 10 的组合物用于生产具有细胞毒性活性的治疗剂、免疫抑制剂或用于癌症治疗的治疗剂的用途。

12、权利要求 11 的用途，其中该组合物作为细胞抑制剂。

权利要求 1 保护的化合物就是 epothilone D。权利要求 10 保护的是含有 epothilone D 的药物组合物。权利要求 11-12 的保护范围涵盖了所述组合物在制备癌症药物中的应用。

（3） 华昊中天的产品优替德隆注射液没有侵犯CN1196698C的专利权

专利CN1196698C的申请日为1997年11月18日，中国发明专利有效期为20年，即

專利期屆滿日為2017年11月18日。因而，該專利已屆滿失效。華昊中天的產品優替德隆注射液沒有侵犯該專利權。

2. CN1946693B

(1) 背景

CN1946693B是已授權的中國發明專利，其授權公告號為CN1946693B，授權公告日為2010年11月10日。該專利的申請日為2005年3月23日，申請號為200580012862.5，專利權人為美國的“高山生物科學股份有限公司”，發明名稱為“脫氧埃坡霉素的治療性製劑”。

(2) 權利要求書

本專利的獨立權利要求1和其從屬的權利要求3以及權利要求16如下所示：

1. 一種藥物濃縮物，其含有脫氧埃坡霉素和藥學上可接受的運载体，所述藥學上可接受的運载体含有40%-70%的乙醇，5%-15%的丙三醇，10%-40%的PEG 400，和5%-15%的聚山梨醇酯80，其中所述脫氧埃坡霉素存在的量是0.1mg/mL-100mg/mL，所述濃縮物提供稀釋到水性介質中的均質溶液。

3. 如權利要求2所述的藥物濃縮物，其特徵在於，所述藥物濃縮物含有1mg/mL-20mg/mL的埃坡霉素D。

16. 用權利要求1-15任一所述的藥物濃縮物製備治療需要用脫氧埃坡霉素治療的患者內對用脫氧埃坡霉素治療敏感的增殖性疾病的藥物的用途。

本專利保護的是含有埃坡霉素D的組合物及其治療增殖性疾病（癌症為一種增殖性疾病）的用途。

(3) 華昊中天的產品優替德隆注射液沒有侵犯CN1946693B的專利權

专利CN1946693B的申请日为2005年3月23日，中国发明专利有效期为20年，即专利期届满日为2025年3月23日。然而，该专利因为未缴年费而使专利权终止，终止日期为2011年3月23日。因而，华昊中天的产品优替德隆注射液没有侵犯其专利权。

3. CN102935062B

(1) 背景

CN102935062B是已授权的中国发明专利，其授权公告号为CN102935062B，授权公告日为2014年10月15日。该专利的申请日为2011年8月16日，申请号为201110234107.9，专利权人为“山东华铂凯盛生物科技有限公司”，发明名称为“负载埃坡霉素类化合物或其衍生物的聚合物胶束组合物、冻干制剂的制备及应用”。

(2) 权利要求书

该专利共两项权利要求，如下：

1、一种负载埃坡霉素类化合物的聚合物胶束型组合物的制备方法，其中，所述的埃坡霉素类化合物选自埃坡霉素A、埃坡霉素B、Ixabepilone、KOS-1584，其聚合物载体为PCL850-PEG2000-PCL850，MPEG2000-PLA2500，MPEG2000-PLGA1700，PGA500-PEG2000-PGA500；其特征在于由下述方法制备：a、将聚合物和埃坡霉素类化合物溶于乙醇或叔丁醇，得到澄清溶液A；b、除去澄清溶液A的溶剂，得到凝胶B；c、往凝胶B注入水，使其呈澄清透明状，过滤，即得胶束C；d、将胶束溶液C进行预冻，然后按照冷冻干燥处理方法制成冻干制剂D。

2、一种负载埃坡霉素类化合物的聚合物胶束型组合物的制备方法，其中，所述的埃坡霉素类化合物选自埃坡霉素A、埃坡霉素B、Ixabepilone、KOS-1584，其聚合物载体为PCL850-PEG2000-PCL850，MPEG2000-PLA2500，MPEG2000-PLGA1700，PGA500-PEG2000-PGA500；其特征在于由下述方法制备：a、将聚合物和埃坡霉素类化合物溶于叔丁醇，得到澄清溶液E；b、将溶液E进行预冻，然后按照冷冻干燥处理方法制成冻干制剂F。

(3) 华昊中天的产品优替德隆注射液没有侵犯CN102935062B的专利权

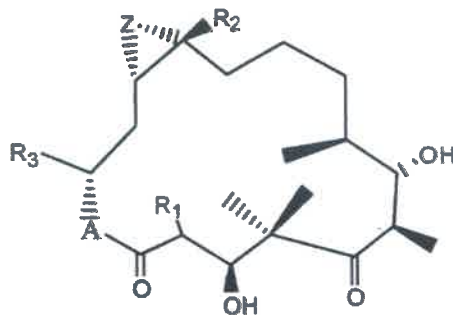
该专利的申请日为2011年8月16日，目前为有效专利，专利有效期届满日为2031年8月16日。

权利要求1和2中的“埃坡霉素类化合物”中不包含优替德隆。根据法释（2009）21号第七条的规定，优替德隆注射液没有落入该专利所有权利要求的范围内，因而不侵犯该专利的专利权。

另外，该专利授权前的公布文本中的权利要求1、2和8如下所示：

1.一种可负载埃坡霉素类化合物或其衍生物的聚合物胶束型组合物，其包括由具有亲水性组份和疏水性可生物降解组份的嵌段共聚物组成的聚合物胶束药物载体，其中所述亲水性组份是聚乙二醇或甲氧基聚乙二醇，疏水性组份是选自以下组中的可生物降解的聚合物：聚乳酸、聚(ϵ -己内酯)、聚乙醇酸、聚(乳酸-乙醇酸)、以及它们的混合物。

2.权利要求1所述的负载埃坡霉素类化合物或其衍生物的聚合物胶束型组合物，其中所述埃坡霉素类化合物或其衍生物的主体结构均含有如下十六元环结构



其中 R_1 - R_3 为不同的取代基团，A 表示 O 或 NR_N ，其中 R_N 是氢或低级烷基，R 是氢或低级烷基，并且 Z 是 O 或价键；其中优选埃坡霉素 A-F 及其相关衍生物。

8.权利要求1所述的负载埃坡霉素类化合物或其衍生物的聚合物胶束型组合物，其特征在于：它是可由下述方法的任何一种制备：

方法一：

- a、将聚合物和埃坡霉素类化合物或其衍生物溶于有机溶剂，得到澄清溶液 A；
- b、除去澄清溶液 A 的有机溶剂，得到凝胶 B；
- c、往凝胶 B 注入水，使其呈澄清透明状，过滤，即得胶束 C；
- d、将胶束溶液 C 进行预冻，然后按照冷冻干燥处理方法制成冻干制剂 D；

方法二、

- a、将聚合物和埃坡霉素类化合物或其衍生物溶于叔丁醇或其它溶剂的混合物，得到澄清溶液 E；
- b、将溶液 E 进行预冻，然后按照冷冻干燥处理方法制成冻干制剂 F。

可以看到，上述权利要求1和权利要求8的埃坡霉素类化合物没有被具体限定，然而授权文本的权利要求书中的埃坡霉素类化合物被具体限定且不包含优替德隆（或称为脱氧埃坡霉素B）。根据法释（2009）21号第六条的规定，专利权人在专利授权程序中放弃的技术方案，不得在侵犯专利权纠纷案件中将其纳入专利权保护范围。故，优替德隆注射液没有落入该专利所有权利要求的范围内，因而不侵犯该专利的专利权。由上，华昊中天的产品优替德隆注射液既没有字面侵权专利CN102935062B，也没有等同侵权该专利。

综上，华昊中天的优替德隆和优替德隆注射液没有落入上述专利1-3的保护范围内，即不侵权或不具备侵权风险。

4. CN1705662B

（1）背景

CN1705662B是已授权的中国发明专利，其授权公告号为CN1705662B，授权公告日为2011年7月6日。该专利的申请日为2003年9月22日，申请号为03822662.6，专利权人为美国的“医药美国运营有限责任公司”，发明名称为“埃坡霉素B的制备、分离和纯

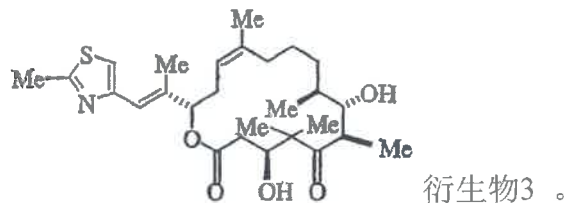
化的方法，及埃坡霉素B的X-射线晶体结构”。

(2) 权利要求书

该专利共7项权利要求，相关权利要求为权利要求1和权利要求7。权利要求1和7如下：

1. 一种从产埃坡霉素的微生物中分离埃坡霉素B的方法，该方法包括：(a)在树脂存在的情况下使产埃坡霉素的微生物菌株发酵，所述树脂通过疏水作用吸附埃坡霉素B，所述产埃坡霉素的微生物是纤维堆囊菌菌株ATCC号PTA 3880；(b)收集水基介质中的树脂；(c)用选择用来萃取埃坡霉素B且使其与水基介质分离的溶剂萃取树脂；和(d)在色谱步骤之前使埃坡霉素B从萃取相中结晶出来，其中所述发酵步骤还包括进料添加剂，其中所述添加剂为丙酸盐或丙酸酯。

7.制备下式的衍生物3或其溶剂合物的方法，所述方法包括通过权利要求1的方法获得埃坡霉素B，以及将埃坡霉素B或其溶剂合物转化成下式的衍生物3或其溶剂合物：



由上可见，权利要求1涉及埃坡霉素B的制备，权利要求7涉及埃坡霉素D的制备。根据权利要求7可知，埃坡霉素D的制备是先通过纤维堆囊菌菌株ATCC号PTA 3880得到埃坡霉素B，再经由埃坡霉素B转化成衍生物3。然而，华昊中天使用的制备优替德隆的方法是通过华昊中天自己拥有的一种纤维堆囊菌菌株直接获得优替德隆，而非经由埃坡霉素B来制备。⁶ 根据法释（2009）21号第七条的规定，华昊中天使用的优替德隆的制备方法没有落入该专利权利要求7的范围内，因而不侵犯该专利的专利权。

5. CN110628802B

⁶ 华昊中天提供了制备优替德隆所使用的重组菌的构建方法和由该重组菌制备优替德隆的方法，其属于技术秘密，无法在此公开。

(1) 背景

CN110628802B是已授权的中国发明专利，其授权公告号为CN110628802B，授权公告日为2021年4月16日。该专利的申请日为2019年9月16日，申请号为201910871642.1，专利权人为“广东省微生物研究所(广东省微生物分析检测中心)”，发明名称为“一种高产埃博霉素D的纤维堆囊菌及其构建方法和应用”。

(2) 权利要求书

该专利的权利要求书共7项权利要求，权利要求1至7如下：

1.一种高产埃博霉素D的纤维堆囊菌的构建方法，其特征在于，包括以下步骤：从靶向epoK基因中选取TALEN的左臂序列和右臂序列作为靶标序列，根据TALEN左右臂靶标序列设计TAL重复单元，分别得到靶向epoK基因左臂的TALE重复单元和右臂的TALE重复单元，将靶向epoK基因左臂的TALE重复单元和右臂的TALE重复单元分别插入至Ptalen L48和Ptalen R36载体，并测序验证，得到重组TALEN-Ptalen L48载体和重组TALEN-Ptalen R36载体；将重组TALEN-Ptalen L48载体和重组TALEN-Ptalen R36载体进行酶切，用适用于纤维堆囊菌的P43启动子替换pgpd启动子，构建重组TALEN骨架载体epoK-TALEN-L48-P43和epoK-TALEN-R36-P43，将epoK-TALEN-L48-P43和epoK-TALEN-R36-P43同时采用电转化导入至纤维堆囊菌感受态细胞中，筛选阳性克隆，得到epoK基因被敲除的重组纤维堆囊菌菌株；所述的TALEN的左臂序列的核苷酸序列为5"-GAGACGAAGCCTGCTTT-3"；所述的TALEN的右臂序列的核苷酸序列为5"-CCTCCGCGTACCCAGGCG-3"。

2.根据权利要求1所述的高产埃博霉素D的纤维堆囊菌的构建方法，其特征在于，所述的纤维堆囊菌为纤维堆囊菌So ce M4、纤维堆囊菌So ce 90、纤维堆囊菌So0157-2或纤维堆囊菌ATCC 15384。

3.根据权利要求2所述的高产埃博霉素D的纤维堆囊菌的构建方法，其特征在于，所述的纤维堆囊菌为纤维堆囊菌So ce M4。

4.一种按照权利要求1-3任一所述的高产埃博霉素D的纤维堆囊菌的构建方法构建得到的重组纤维堆囊菌菌株。

5.权利要求4所述的重组纤维堆囊菌菌株在生产埃博霉素D中的应用。

6.一种利用TALEN技术提高纤维堆囊菌生产埃博霉素D产量的方法，其特征在于，包括以下步骤：将权利要求1得到的重组纤维堆囊菌菌株在G52培养基中发酵生产得到埃博霉素D。

7.根据权利要求6所述的利用TALEN技术提高纤维堆囊菌生产埃博霉素D产量的方法，所述的纤维堆囊菌为纤维堆囊菌So ce M4。

由上可见，权利要求1涉及构建重组纤维堆囊菌的方法，该方法与华昊中天的重组方法截然不同。其中的一个区别是，权利要求1是将epoK基因敲除，而华昊中天的方法是通过插入DNA片段而使epoK基因失活。至少基于该理由，华昊中天的纤维堆囊菌的构建方法与权利要求1的方法不同。同理，从属权利要求2-3的方法也不同于华昊中天的方法。权利要求4得到的重组菌株也自然与华昊中天的构建方法得到的菌株不同。权利要求5-7涉及权利要求1或4的重组菌株的使用。由于重组菌株不同，使用其的方法也就不同。根据法释〔2009〕21号第七条的规定，华昊中天构建重组菌的方法没有落入权利要求1-3的范围内；华昊中天使用的菌株没有落入权利要求4的范围内；华昊中天使用自己的菌株制备优替德隆的应用也没有落入权利要求5的范围内；华昊中天使用自己的菌株来制备优替德隆的方法也因此没有落入权利要求6-7的范围内。

由上，华昊中天制备优替德隆的方法没有侵犯专利CN110628802B的专利权。

6. CN109134449B

(1) 背景

CN109134449B是已授权的中国发明专利，其授权公告号为CN109134449B，授权公告日为2021年4月20日。该专利的申请日为2018年7月23日，申请号为201810809608.7，专利权人为“南京工业大学”，发明名称为“一种基于分子印迹分离纯化埃博霉素D的方法”。

(2) 权利要求书

该专利有6项权利要求，其中独立权利要求1如下：

1.一种基于分子印迹分离纯化埃博霉素D的方法，其特征在于，包括如下步骤：1)埃博霉素分子印迹聚合物的制备：取0.1mmol模板分子，0.1-1.0mmol功能单体，0.5-3.0mmol交联剂混合后，加入50mL致孔剂静置1-2h，加入30mg引发剂，超声振荡20min后，立即通入氮气10-20min；然后在40-55°C下聚合反应10-24h，再在55-65°C下聚合反应10-24h；聚合反应完成后将反应产物破碎、研磨、过筛后得到粒径为40-60 μ m的聚合反应物，再用200mL乙酸/甲醇混合液连续冲洗数次后，纯甲醇洗涤数次，真空干燥得埃博霉素分子印迹聚合物；2)分子印迹聚合物分离柱装填：将埃博霉素分子印迹聚合物用少量纯甲醇浸泡，装入底部加滤膜的分离柱内，依次使用甲醇-醋酸、甲醇、甲醇-去离子水淋洗柱子，抽真空压实柱子；3)上样：将埃博霉素D粗品溶于20-80%甲醇水溶液，加入到装好的柱子内；4)吸附、淋洗：静置20-50min后，使用去离子水、甲醇、乙腈、乙酸或其混合物淋洗柱子，去除干扰物，进一步减少杂质干扰；5)洗脱：使用10-90%的甲醇PBS溶液作为洗脱液洗脱柱子，使得埃博霉素D完全溶解于洗脱液内，收集洗脱液并旋转蒸干，纯甲醇复溶，得到纯化的埃博霉素D甲醇溶液；其中：步骤1)中所述模板分子为埃博霉素A~D中的一种或者多种混合；步骤1)中所述功能单体为丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酰胺、烯丙胺或2-丙烯酰胺基-2-甲基丙磺酸中的至少一种；步骤1)中交联剂为2-甲基丙烯酸乙二醇酯、4-咪唑丙烯酸乙酯、N,N-亚甲基双丙烯酰胺或4-咪唑丙烯酸中至少一种；步骤1)中引发剂为偶氮二异丁腈或过氧化二苯甲酰；致孔剂为乙酸乙酯、丙酮或二者混合物。

由上可见，权利要求1涉及一种分离纯化埃博霉素D的方法。华昊中天使用的是固相萃取的分离纯化方法，而非本专利权利要求1所述的基于分子印迹的分离纯化法。根据法释（2009）21号第七条的规定，华昊中天制备优替德隆的方法没有落入权利要求1的范围内，同理，也没有落入其从属权利要求2-6的范围内。

由上，华昊中天制备优替德隆的方法没有侵犯专利CN109134449B的专利权。

7. CN102373251B

(1) 背景

CN102373251B是已授权的中国发明专利，其授权公告号为CN102373251B，授权公告日为2014年7月2日。该专利的申请日为2011年11月4日，申请号为201110346296.9，专利权人为“陕西科技大学”，发明名称为“一种添加分子印迹聚合物的埃博霉素D发酵生产方法”。

(2) 权利要求书

该专利有7项权利要求，其中独立权利要求1和7如下：

1. 一种添加分子印迹聚合物的埃博霉素D发酵生产方法，其特征在于，包括以下步骤：1) 按100ml接种1~10mg菌种的比例，将纤维堆囊菌 (*Sorangium cellulosum*) 接种于发酵液中，然后加入菌种质量100~800倍的特异性吸附埃博霉素D的分子印迹聚合物，在25~35°C下摇床发酵96~192h；2) 发酵完成后，分离并收集发酵液中的吸附了埃博霉素D的分子印迹聚合物，然后用甲醇多次萃取，将埃博霉素D从分子印迹聚合物中分离出来，分别收集含有埃博霉素D的甲醇和分子印迹聚合物；蒸除甲醇后获得埃博霉素D粗品；所述的分子印迹聚合物的制备为：按照埃博霉素D：丙烯酰胺：N,N-亚甲基双丙烯酰胺：偶氮二异丁腈：去离子水=1mmol：4mmol：25mmol：120mg：3ml的比例；或者按照埃博霉素D：烯丙胺：N,N-亚甲基双丙烯酰胺：偶氮二异丁腈：去离子水=1mmol：4mmol：25mmol：120mg：3ml的比例；或者按照埃博霉素D：甲基丙烯酸：2-甲基丙烯酸乙二醇酯：过氧化二苯甲酰：甲醇=1mmol：4mmol：25mmol：120mg：3ml的比例；或者按照埃博霉素D：2-丙烯酰胺基-2-甲基丙磺酸：4-咪唑丙烯酸乙酯：偶氮二异丁腈：乙腈=1mmol：2mmol：25mmol：120mg：3ml的比例；或者按照埃博霉素D：丙烯酰胺：4-咪唑丙烯酸乙酯：过氧化二苯甲酰：甲醇=1mmol：5mmol：25mmol：100mg：10ml的比例；或者按照埃博霉素D：甲基丙烯酸甲酯：N,N-亚甲基双丙烯酰胺：偶氮二异丁腈：乙腈=1mmol：3mmol：30mmol：100mg：5ml的比例；将上述反应原料加入到反应容器中，超声振荡20~30min，在搅拌下通入氮气20~30min；然后在45~55°C下聚合反应12~24h，再在55~65°C下聚合反应8~12h；聚合反应完成后将反应产物破碎、研磨、过筛后得到粒径为40~60 μ m的聚合反应物；将收集的聚合反应物用水充分洗涤后，然后用乙酸:甲醇体积比=1:9~3:7的混合溶液连续洗涤，脱去埃博霉素D，真空干燥后得到埃博霉素D的分子印迹聚合物。

7. 一种埃博霉素D的分子印迹聚合物的制备方法，其特征在于，包括以下步骤：按照埃博霉素D：丙烯酰胺：N,N-亚甲基双丙烯酰胺

胺：偶氮二异丁腈：去离子水=1mmol：4mmol：25mmol：120mg：3ml的比例；或者按照埃博霉素D：烯丙胺：N,N-亚甲基双丙烯酰胺：偶氮二异丁腈：去离子水=1mmol：4mmol：25mmol：120mg：3ml的比例；或者按照埃博霉素D：甲基丙烯酸：2-甲基丙烯酸乙二醇酯：过氧化二苯甲酰：甲醇=1mmol：4mmol：25mmol：120mg：3ml的比例；或者按照埃博霉素D：2-丙烯酰胺基-2-甲基丙磺酸：4-咪唑丙烯酸乙酯：偶氮二异丁腈：乙腈=1mmol：2mmol：25mmol：120mg：3ml的比例；或者按照埃博霉素D：丙烯酰胺：4-咪唑丙烯酸乙酯：过氧化二苯甲酰：甲醇=1mmol：5mmol：25mmol：100mg：10ml的比例；或者按照埃博霉素D：甲基丙烯酸甲酯：N,N-亚甲基双丙烯酰胺：偶氮二异丁腈：乙腈=1mmol：3mmol：30mmol：100mg：5ml的比例；将上述反应原料加入到反应容器中，超声振荡20~30min，在搅拌下通入氮气20~30min；然后在45~55°C下聚合反应12~24h，再在55~65°C下聚合反应8~12h；聚合反应完成后将反应产物破碎、研磨、过筛后得到粒径为40~60 μ m的聚合反应物；将收集的聚合反应物用水充分洗涤后，然后用乙酸:甲醇体积比=1:9~3:7的混合溶液连续洗涤，脱去埃博霉素D，真空干燥后得到埃博霉素D的分子印迹聚合物。

由上可见，权利要求1和7涉及添加分子印迹聚合物的埃博霉素D的制备方法，而华昊中天的制备方法不使用分子印迹聚合物。至少基于该理由，根据法释（2009）21号第七条的规定，华昊中天制备优替德隆的方法没有落入权利要求1的范围内，同理，也没有落入其从属权利要求2-6的范围内。由于华昊中天的方法不使用分子印迹聚合物，因而不会落入权利要求7的范围内。由此，华昊中天制备优替德隆的方法没有侵犯专利CN102373251B的专利权。

综上，华昊中天制备优替德隆及优替德隆注射液的方法没有落入上述专利4-7的保护范围内，即不侵权或不具备侵权风险。



六、结论

经过检索和分析，我们认为华昊中天在中国制造、使用、许诺销售、销售和进口（如果有）优替德隆及优替德隆注射液的行为不存在侵犯中国专利权的风险。

