

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2017 年 1 月 5 日 (05.01.2017)



(10) 国际公布号
WO 2017/000082 A1

- (51) 国际专利分类号:
A61K 31/567 (2006.01) *A61P 15/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2015/000477
- (22) 国际申请日: 2015 年 6 月 30 日 (30.06.2015)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (71) 申请人: 上海交通大学 (SHANGHAI JIAO TONG UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国上海市徐汇区华山路 1954 号, Shanghai 200030 (CN)。
- (72) 发明人: 师咏勇 (SHI, Yongyong); 中国上海市徐汇华山路 1954 号, Shanghai 200030 (CN)。 宋智健 (SONG, Zhijian); 中国上海市徐汇华山路 1954 号, Shanghai 200030 (CN)。
- (74) 代理人: 北京纪凯知识产权代理有限公司 (JEEKAI & PARTNERS); 中国北京市丰台广安路 9 号 5 号楼 15A 层, Beijing 100055 (CN)。

- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: APPLICATIONS OF LEVONORGESTREL IN PREPARATION OF PRODUCTS FOR RESISTING AGAINST OVARIAN CANCER

(54) 发明名称: Levonorgestrel 在制备抗卵巢癌产品中的应用

(57) Abstract: Applications of Levonorgestrel in the preparation of products for resisting against ovarian cancer. Applications of Levonorgestrel in the preparation of products for prohibiting proliferation of ovarian cancer cells.

(57) 摘要: 左炔诺孕酮 (Levonorgestrel) 在制备治疗卵巢癌产品中的应用。左炔诺孕酮在制备抑制卵巢癌细胞增殖产品中的应用。



WO 2017/000082 A1

Levonorgestrel 在制备抗卵巢癌产品中的应用

技术领域

本发明涉及生物技术领域，尤其涉及一种 Levonorgestrel 在制备抗卵巢癌产品中的应用。

5 背景技术

肿瘤是威胁人类健康的最常见也是最严重的一种疾病，研发高效抗肿瘤药物对延长患者的生存周期至关重要。近年来，随着肿瘤基因组学学和分子药理学的飞速发展，新型抗肿瘤药物的研发取得了不错的成果，但由于新药研发投入大，周期长等瓶颈无法克服，以及肿瘤个体遗传变异大等
10 特征，导致许多传统抗肿瘤药物效果不加，新药价格昂贵，副作用未明。

Barabasi AL 等研究者在 2011 年发表于《Nature Reviews Genetics》的论文中指出，基于 GWAS 研究结果和互作组学（interactome）策略开展的分子网络分析有望揭示复杂疾病新的药物靶点和分子标志物，并最终形成对疾病发病机制和治疗方案全新的认识。更值得注意的是，药物重定位
15 （drug repositioning）研究发现，GWAS 研究锁定的易感基因及与其有蛋白-蛋白相互作用（protein-protein interaction, PPI）的基因更容易成为药物间接的靶点，这一发现有助于解释现有药物的作用机制并指导新药的研发。2014 年，Okada Y 等研究者在《Nature》上发表的论文中显示 GWAS 研究结果整合分析得到的类风湿性关节炎的 101 个易感基因中有 98
20 个目前正用于治疗类风湿性关节炎药物的直接或间接靶标，而且还通过药物重定位研究，他们还发现了数十个已获批准用于其他适应症的药物也可用于治疗类风湿性关节炎。

发明公开

本研究正是通过整合癌症组学 Cosmic version72 数据库的癌症基因
25 谱 Cancer Gene Census 以及蛋白质相互作用 STRING version 10 数据库和 DrugBankversion4.2 中 FDA 批准的药物数据库，获得的候选重定位药物，对肿瘤细胞系进行筛查实验，筛选出新的抗肿瘤药物。做肿瘤细胞系筛选的候选肿瘤抑制药物见如下：

Nicardipine, Promethazine, Estrone, Levonorgestrel, Sunlidac, Le
30 vonorgestrel, Etonogestrel, Levonorgestrel, Mesalazine, Indomethacin, Sulfasalazine, Balsalazide, Irbesartan, Ibuprofen, Isoprenaline, P

entosan Polysulfate。

本发明的一个目的是提供 Levonorgestrel 的新用途。

本发明提供的 Levonorgestrel 在制备治疗卵巢癌产品中的应用。

本发明的第二个目的是提供 Levonorgestrel 的新用途。

- 5 本发明提供了 Levonorgestrel 在制备抑制卵巢癌细胞增殖产品中的应用。

本发明的第三个目的是提供 Levonorgestrel 的新用途。

本发明提供了 Levonorgestrel 在制备降低卵巢癌细胞 IC50 值产品中的应用。

- 10 Levonorgestrel 在治疗卵巢癌中的应用也是本发明保护的范围；

Levonorgestrel 在抑制卵巢癌细胞增殖中的应用也是本发明保护的范围。

Levonorgestrel 在作为治疗卵巢癌药物中的应用也是本发明保护的范围；

- 15 Levonorgestrel 在作为抑制卵巢癌细胞增殖药物中的应用也是本发明保护的范围。

上述应用中，所述卵巢癌细胞为 SKOV-3。

上述应用中，所述产品为药物或试剂盒。

本发明的第四个目的是提供一种产品。

- 20 本发明提供的产品，其活性成分为 Levonorgestrel；所述产品具有如下至少一种功能：

1) 治疗卵巢癌；

2) 抑制卵巢癌细胞增殖；

3) 降低卵巢癌细胞 IC50 值。

- 25 上述产品中，所述卵巢癌细胞为 SKOV-3。

上述产品中，所述产品为药物或试剂盒。

附图说明

图 1 为 96 孔培养板药筛药物板型分布。

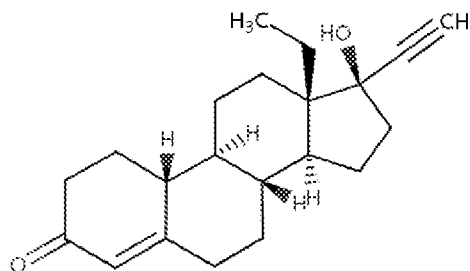
- 30 图 2 为 Levonorgestrel 对卵巢癌敏感； $EC_{50}=3.0820$ ； $IC_{50}=3.3366$ ； $R^2=0.9311$ 。

实施发明的最佳方式

下述实施例中所使用的实验方法如无特殊说明，均为常规方法。

下述实施例中所用的材料、试剂等，如无特殊说明，均可从商业途径得到。

下述实施例中待测药物为 Levonorgestrel，其化学结构式如下：



5

；其为 drug bank 产品，产品目录号

为 DB00367。

下面实施例中的卵巢癌细胞 SKOV-3、人肺癌非小细胞 NCI-H1993 和 人肺腺癌细胞 NCI-H441 的出处如下：

	SKOV-3	ATCC	HTB-77
10	NCI-H1993	ATCC	CRL-5909
	NCI-H441	ATCC	HTB-174

下面实施例中的主要的仪器及耗材

	DMSO (from Sigma, Cat. No. D4540)
15	96-well 白色底透细胞培养板 (from Corning, Cat. No. 3610)
	CellTiter Glo 试剂盒 (from Promega, Cat. No. G7573)
	Doxorubicin 阳性药 (from MCE, Cat. No. HY-15142)
	Fetal Bovine Serum (from Gibco, Cat# 10099141)
	100 mm 培养皿 (from Corning, Cat# 430167)
20	RPMI-1640 medium (from Gibco, Cat# A1049101)
	DMEM medium (from Gibco, Cat# 11995081)
	DMEM/F12 medium (from Gibco, Cat# 11330057)
	EMEM medium (from Gibco, Cat# 10370021)
	Mutidrop 384 细胞分液器 (Thermo, Cat# 5840150)
25	EnSpire 多功能读板机 (Perkin Elmer, Cat# 2300-001M)
	实施例 1、CELLTITER-GLO 检测 Levonorgestrel 抗卵巢癌

一、待测孔板的制备

1、细胞铺板

a) 配制各个细胞所需完全培养基。

5 b) 实验开始前，确认标记在 100 mm 培养皿上的药筛细胞名字，培养基以及传代时间，代次等信息，确保实验无误。

c) 贴壁细胞操作参考步骤 d) 到 i)，悬浮细胞操作参考步骤 j) 到 1)。

d) 无菌操作时利用真空泵吸取细胞培养基。

e) 用 2 ml 的无菌 PBS 溶液润洗细胞表层，再用真空泵吸出 PBS 废液。

10 f) 向培养皿轻轻加入 1 ml 0.25% (w/v) Trypsin-0.038% (w/v) EDTA 溶液消化细胞，轻轻混匀几下，溶液覆盖住细胞表层，在倒置显微镜下观察细胞消化情况，在细胞将要脱落时终止胰酶消化作用。

g) 向培养皿中加入 5 ml 37° C 预热好的完全培养基，用移液管轻轻吹打细胞，使其从培养皿底部脱落下来。

15 h) 将此细胞悬液转移到 15 ml 或 50 ml 无菌离心管中，1000 rpm 离心 5 min。

i) 利用真空泵无菌操作吸出上清培养基。加入 5ml 37° C 预热好的完全培养基重悬细胞沉淀，轻轻吹打混匀。

j) 用移液管轻轻吹打细胞，使其从培养皿底部完全脱落下来。

20 k) 将此细胞悬液转移到 15 ml 或 50 ml 无菌离心管中，1000 rpm 离心 5 min。

l) 利用真空泵无菌操作吸出上清培养基。加入 5ml 37° C 预热好的完全培养基重悬细胞沉淀，轻轻吹打混匀。

25 m) 用细胞计数仪对细胞悬液进行计数，调整细胞悬液至合适密度接板进行细胞铺板实验。

n) 将 SKOV-3 细胞按照上述方法进行，得到 SKOV-3 96 孔细胞培养板。

SKOV-3 细胞，完全培养基为 McCoy's 5A，为 life 产品，16600082，接板密度(cells/well)为 12000。

2、待测药物 Levonorgestrel 配制和加药 (200 X 终浓度):

30 1) 待测药物 Levonorgestrel 母板配制

a) 用 DMSO 将待测药物 Levonorgestrel 稀释到 20 mM 待用。

b) 取 a) 步骤中配置好的 20 mM 待测药物 79 μ L 加入稀释板第一行第一孔中, 随后加入 54 μ L 的 DMSO 溶剂到第一行第二孔至第九孔中, 从第一孔中取 25 μ L 溶液到第二孔中, 混匀后从第二孔中取 25 μ L 溶液到第三孔中, 依次类推到第九孔, 保证药物逐次进行 3.16 倍倍比梯度稀释。

2) 阳性药 Doxorubicin(MCE, Cat. No. HY-15142) 母板配制

a) 用 DMSO 将阳性药 Doxorubicin 稀释到 6 mM 待用。

b) 将 6 mM 阳性药 Doxorubicin 溶液加入稀释板中, DMSO 溶液 1:3.16 倍倍比梯度稀释该待测药物。

3、药物工作板配制及加药

a) 待测药物及阳性药加样模板如下图 1 所示, 其中, S1208: 阳性药 Doxorubicin, DMSO: 阳性对照孔, Cpd 1, 2, 3: 待测药物, DMSO 终浓度为 0.5% (DMSO 兼容性)。

b) 向工作板中加入 95 μ L 细胞特定的完全培养基, 每个药物对应 9 个孔, 用多道排枪从待测药物和阳性药 doxorubicin 母板中分别依次转移 5 μ L 一系列 (9 个孔) 倍比稀释好的溶液 (10 X 终浓度), 得到含有不同浓度药物的细胞培养基。

c) 从培养箱中取出步骤 1 制备 SKOV-3 96 孔细胞培养板, 按图 1 加药板型排列方式 (图 1) 分别向 SKOV-3 96 孔细胞培养板中加入 10 μ L 上述 b) 制备的含有不同浓度药物的细胞培养基 (10 X 终浓度), 放入到 CO₂ 培养箱 37° C 培养 72h, 得到 SKOV-3 的 96 孔药筛板。

以不加任何药物的作为对照孔。

上述待测药物、阳性药 Doxorubicin 和对照孔在 96 孔板中的终浓度及加药情况如下:

待测药物在图 1 的 2-10 孔中的终浓度 (μ M) 依次为: 100、31.64557、10.01442、3.16912、1.002886、0.317369、0.100433、0.031783、0.010058;

阳性药 Doxorubicin 在图 1 的 2-10 孔中的终浓度 (μ M) 依次为: 30、9.493671、3.004326、0.950736、0.300866、0.095211、0.03013、0.009535、0.003017;

此外, 96 孔板中 S1208 孔 (E1-H1 和 A12-D12): 10 μ L 终浓度 100

μ M Doxorubicin 溶液（溶剂为包含 0.5% DMSO 的完全培养基溶液），DMSO 孔（A1-D1, E12-H12 和 A11-H11）：10 μ l 包含 0.5% DMSO 的完全培养基溶液。

二、CELLTITER-GLO 荧光细胞活性检测系统检测

5 1、CellTiter-Glo 试剂配制

a) 使用前，将 CellTiter-Glo 试剂 Buffer 融化，平衡到室温使用。

b) 使用前，将 CellTiter-Glo 试剂冻粉底物融化，平衡到室温使用。

c) 取 100 ml 平衡好的 CellTiter-Glo Buffer 加入到瓶装 CellTiter-Glo 试剂冻粉底物中，使其充分重悬形成酶/底物混合物，也就是所谓的 CellTiter-Glo 检测试剂。

d) 轻轻混匀涡旋，并反复倒置获得均匀的溶液。一般来说，1 分钟内 CellTiter-Glo 底物试剂就会充分溶解，分装，避光保存在 -20°C 备用，避免反复冻融。

2、检测

15 a) 检测前，将上述一的 3 得到的 SKOV-3 的 96 孔药筛板在室温中平衡 20-30 分钟。

b) 倒置显微镜观察每块培养板的细胞形态及死亡情况，标记出异常情况并复测一次。

c) 向所有药筛孔中加入 100 μ l 上述 1 制备的 CellTiter-Glo 试剂，混匀。

d) 在 96 孔微孔板振荡器上充分震荡混匀 2 分钟，使细胞完全裂解。

e) 避光室温放置 15 分钟后进行冷光信号检测，保证信号的稳定性。

f) 使用 EnSpire 多功能读板机 570 nm 时读取冷光信号。

g) 分析处理数据。

25 SKOV-3 的 96 孔药筛板结果如图 2 所示。

计算 IC50 值，结果如表 1 所示。

采用同样的方法检测 Levonorgestrel 作用人肺癌非小细胞 NCI-H1993 和 人肺腺癌细胞 NCI-H441，细胞的 IC50 值，结果如表 1。

可以看出，Levonorgestrel 对卵巢癌细胞增殖具有特异抑制作用，可以用来作为治疗卵巢癌的药物。

表 1 为不同细胞在 Levonorgestrel 药物作用下的 IC50 值

细胞	IC50 值
SKOV-3	3.3366
NCI- H441	100
NCI-H1993	100

工业应用

- 本发明的实验证明，本发明对 FDA,CFDA 已获批准的药
- 5 Levonorgestrel 进行肿瘤药物重定位，根据肿瘤不同的细胞系(组织类型)以及突变位点对适应症不是抗肿瘤的的药物进行筛选，发现 Levonorgestrel 抗卵巢癌这种新用途，实现旧药新用。

权利要求

- 1、Levonorgestrel 在制备治疗卵巢癌产品中的应用；
或 Levonorgestrel 在制备抑制卵巢癌细胞增殖产品中的应用。
- 5 2、根据权利要求 1 所述的应用，其特征在于：所述卵巢癌细胞为 SKOV-3；所述产品为药物或试剂盒。
- 3、Levonorgestrel 在治疗卵巢癌中的应用；
或 Levonorgestrel 在抑制卵巢癌细胞增殖中的应用。
- 4、根据权利要求 3 所述的应用，其特征在于：所述卵巢癌细胞为
10 SKOV-3。
- 5、Levonorgestrel 在作为治疗卵巢癌药物中的应用；
或 Levonorgestrel 在作为抑制卵巢癌细胞增殖药物中的应用。
- 6、根据权利要求 5 所述的应用，其特征在于：所述卵巢癌细胞为 SKOV-3。
- 15 7、一种产品，其活性成分为 Levonorgestrel；所述产品具有如下 1) 或 2) 功能：
 - 1) 治疗卵巢癌；
 - 2) 抑制卵巢癌细胞增殖。
- 8、根据权利要求 7 所述的产品，其特征在于：所述卵巢癌细胞为
20 SKOV-3。
- 9、根据权利要求 7 所述的产品，其特征在于：所述产品为药物或试剂盒。

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	DMSO	S1208(→)									DMSO	S1208
B		Cpd1(→)										
C		Cpd2(→)										DMSO
D	S1208	Cpd3(→)										
E		S1208(→)										
F												
G												
H												

图 1

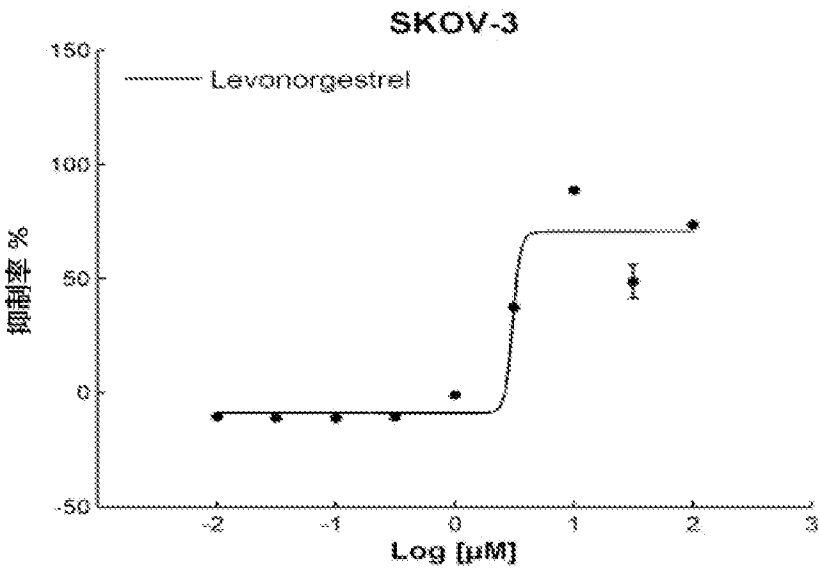


图 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2015/000477

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/567 (2006.01) i; A61P 35/00 (2006.01) i; A61P 15/00 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, EPODOC, CNPAT, CA-ONLINE, EMBASE, CNKI

Search Terms: Levonorgestrel, Triphasil, oophoroma, ovary, ovarian, cancer, tumor, carcinoma, skov-3

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2008167276 A1 (RODRIGUEZ, G.C.), 10 July 2008 (10.07.2008), abstract, description, paragraph 0002, embodiment 1, table 5, and claim 3	1-2, 7-9
X	US 2001044431 A1 (RODRIGUEZ, G.C.), 22 November 2001 (22.11.2001), abstract, embodiment 1, table 5, and claims 19 and 33	1-2, 7-9
X	CN 1349416 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORP. et al.), 15 May 2002 (15.05.2002), abstract, and claims 13 and 19	1-2, 7-9
X	CN 101181638 A (CHENG, Dingchao), 21 May 2008 (21.05.2008), description, page 3, lines 13 and 20, and claim 4	1-2, 7-9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	“&” document member of the same patent family
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
10 March 2016 (10.03.2016)

Date of mailing of the international search report
23 March 2016 (23.03.2016)

Name and mailing address of the ISA/CN:
State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao
Haidian District, Beijing 100088, China
Facsimile No.: (86-10) 62019451

Authorized officer
ZHANG, Kaijia
Telephone No.: (86-10) **62411139**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2015/000477

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 3-6
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
[1] Claims 3-6 relate to a method for the treatment of a human or animal body, which falls within a subject matter on which a search is not required by the International Searching Authority defined in PCT Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2015/000477

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
US 2008167276 A1	10 July 2008	US 2007275940 A1	29 November 2007
		US 2001044431 A1	22 November 2001
		US 2008167274 A1	10 July 2008
		US 2008167275 A1	10 July 2008
		US 2004106587 A1	03 June 2004
		US 2008167278 A1	10 July 2008
		US 2007213543 A1	13 September 2007
		US 2008234238 A1	25 September 2008
		US 2008045488 A1	21 February 2008
		US 2007275940 A1	29 November 2007
US 2001044431 A1	22 November 2001	US 2008167274 A1	10 July 2008
		US 2008167275 A1	10 July 2008
		US 2004106587 A1	03 June 2004
		US 2008167276 A1	10 July 2008
		US 2008167278 A1	10 July 2008
		US 2007213543 A1	13 September 2007
		US 2008234238 A1	25 September 2008
		US 2008045488 A1	21 February 2008
		AU 4813900 A	17 November 2000
		US 2003050288 A1	13 March 2003
CN 1349416 A	15 May 2002	EP 1173212 A1	23 January 2002
		JP 2002543158 A	17 December 2002
		US 6462032 B1	08 October 2002
		CA 2372595 A1	09 November 2000
		US 6544970 B2	08 April 2003
		MX PA01011296 A	14 July 2003
CN 101181638 A	21 May 2008	None	

A. 主题的分类 A61K 31/567(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 15/00(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类																	
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) A61K A61P 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) WPI, EPDOC, CNPAT, CA-ONLINE, EMBASE, CNKI 检索 词: 左炔诺孕酮, 左炔诺酮, 左旋炔诺酮, 左旋甲基炔诺酮, 左旋18-甲基炔诺酮, 癌, 肿瘤, Levonorgestrel, Triphasil, 卵巢癌, oophoroma, ovary, ovarial, ovarian, cancer, tumor, carcinoma, skov-3																	
C. 相关文件 <table border="1"> <thead> <tr> <th>类 型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>US 2008167276 A1 (RODRIGUEZ GUSTAVO C) 2008年 7月 10日 (2008 - 07 - 10) 摘要, 说明书第0002段, 实施例1, 表5, 权利要求3</td> <td>1-2, 7-9</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>US 2001044431 A1 (RODRIGUEZ GUSTAVO C) 2001年 11月 22日 (2001 - 11 - 22) 摘要, 实施例1, 表5, 权利要求19, 33</td> <td>1-2, 7-9</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 1349416 A (美国家庭用品有限公司等) 2002年 5月 15日 (2002 - 05 - 15) 摘要, 权利要求13, 19</td> <td>1-2, 7-9</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 101181638 A (程定超) 2008年 5月 21日 (2008 - 05 - 21) 说明书第3页第13行, 第20行, 权利要求4</td> <td>1-2, 7-9</td> </tr> </tbody> </table>			类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	US 2008167276 A1 (RODRIGUEZ GUSTAVO C) 2008年 7月 10日 (2008 - 07 - 10) 摘要, 说明书第0002段, 实施例1, 表5, 权利要求3	1-2, 7-9	X	US 2001044431 A1 (RODRIGUEZ GUSTAVO C) 2001年 11月 22日 (2001 - 11 - 22) 摘要, 实施例1, 表5, 权利要求19, 33	1-2, 7-9	X	CN 1349416 A (美国家庭用品有限公司等) 2002年 5月 15日 (2002 - 05 - 15) 摘要, 权利要求13, 19	1-2, 7-9	X	CN 101181638 A (程定超) 2008年 5月 21日 (2008 - 05 - 21) 说明书第3页第13行, 第20行, 权利要求4	1-2, 7-9
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
X	US 2008167276 A1 (RODRIGUEZ GUSTAVO C) 2008年 7月 10日 (2008 - 07 - 10) 摘要, 说明书第0002段, 实施例1, 表5, 权利要求3	1-2, 7-9															
X	US 2001044431 A1 (RODRIGUEZ GUSTAVO C) 2001年 11月 22日 (2001 - 11 - 22) 摘要, 实施例1, 表5, 权利要求19, 33	1-2, 7-9															
X	CN 1349416 A (美国家庭用品有限公司等) 2002年 5月 15日 (2002 - 05 - 15) 摘要, 权利要求13, 19	1-2, 7-9															
X	CN 101181638 A (程定超) 2008年 5月 21日 (2008 - 05 - 21) 说明书第3页第13行, 第20行, 权利要求4	1-2, 7-9															
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。																	
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件																	
国际检索实际完成的日期 2016年 3月 10日		国际检索报告邮寄日期 2016年 3月 23日															
ISA/CN的名称和邮寄地址 中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		授权官员 张恺佳 电话号码 (86-10)62411139															

第II栏

某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求： 3-6
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求3-6涉及对人体或动物体实施的治疗方法，涉及PCT细则39.1(iv)定义的不要求国际检索单位检索的主题。
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2015/000477

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
US	2008167276	A1	2008年 7月 10日	US	2007275940	A1	2007年 11月 29日
				US	2001044431	A1	2001年 11月 22日
				US	2008167274	A1	2008年 7月 10日
				US	2008167275	A1	2008年 7月 10日
				US	2004106587	A1	2004年 6月 3日
				US	2008167278	A1	2008年 7月 10日
				US	2007213543	A1	2007年 9月 13日
				US	2008234238	A1	2008年 9月 25日
				US	2008045488	A1	2008年 2月 21日
US	2001044431	A1	2001年 11月 22日	US	2007275940	A1	2007年 11月 29日
				US	2008167274	A1	2008年 7月 10日
				US	2008167275	A1	2008年 7月 10日
				US	2004106587	A1	2004年 6月 3日
				US	2008167276	A1	2008年 7月 10日
				US	2008167278	A1	2008年 7月 10日
				US	2007213543	A1	2007年 9月 13日
				US	2008234238	A1	2008年 9月 25日
				US	2008045488	A1	2008年 2月 21日
CN	1349416	A	2002年 5月 15日	AU	4813900	A	2000年 11月 17日
				US	2003050288	A1	2003年 3月 13日
				EP	1173212	A1	2002年 1月 23日
				JP	2002543158	A	2002年 12月 17日
				US	6462032	B1	2002年 10月 8日
				CA	2372595	A1	2000年 11月 9日
				US	6544970	B2	2003年 4月 8日
				MX	PA01011296	A	2003年 7月 14日
CN	101181638	A	2008年 5月 21日	无			