

(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
2024 年 12 月 19 日 (19.12.2024)



(10) 国际公布号
WO 2024/254941 A1

(51) 国际专利分类号:

A61K 45/00 (2006.01) **A61P 3/00** (2006.01)
G01N 33/68 (2006.01) **A61P 3/10** (2006.01)
A61K 31/713 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
A61K 31/7072 (2006.01) **C12N 15/113** (2010.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/108489

(22) 国际申请日: 2023 年 7 月 20 日 (20.07.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202310711086.8 2023年6月15日 (15.06.2023) CN

(71) 申请人: 中山大学 (SUN YAT-SEN UNIVERSITY)
[CN/CN]; 中国广东省广州市新港西路 135
号, Guangdong 510275 (CN)。

(72) 发明人: 松阳洲 (SONGYANG, Zhou); 中国广东省广州市新港西路 135 号生命科学学院, Guangdong 510275 (CN)。朱建熹 (ZHU, Jianxi); 中国广东省广州市新港西路 135 号生命科学学院, Guangdong 510275 (CN)。

(74) 代理人: 广州三环专利商标代理有限公司 (SCIHEAD IP LAW FIRM); 中国广东省广州市越秀区先烈中路 80 号汇华商贸大厦 1508 室, Guangdong 510070 (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, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, 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, ME, 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))。
- 包括说明书序列表部分(细则5.2(a))。

(54) **Title:** USE OF REAGENT FOR KNOCKING DOWN OR INHIBITING SLC35F6 IN PREPARATION OF DRUG FOR ACTIVATING AMPK

(54) 发明名称: 敲低或抑制SLC35F6的试剂在制备激活AMPK的药物中的应用

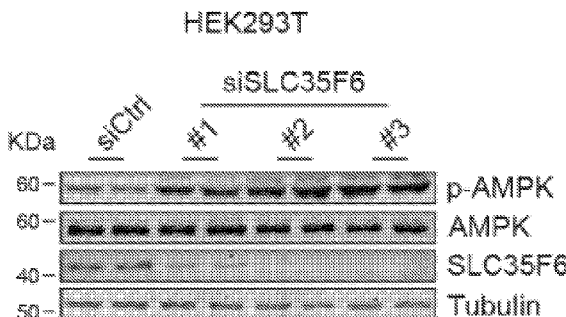


图 1

(57) **Abstract:** The present application relates to the technical field of biology, and discloses a use of a reagent for knocking down or inhibiting SLC35F6 in preparation of a drug for activating AMPK. The inventor of the present application finds through research that SLC35F6 can be used as a new target for AMPK activity regulation, and finds through further research that an SLC35F6-ALPP complex inhibits the activity of AMPK. According to the present application, it is found that AMPK can be activated by knocking down SLC35F6 or ALPP, and targeting SLC35F6 or ALPP, selecting proper siRNA, and efficiently knocking down SLC35F6 or ALPP provide a new technical solution for the activation of AMPK. According to the present application, the regulation effect of SLC35F6 on the activity of AMPK is clarified for the first time, a new preventive and therapeutic drug research and development approach and drug action target are provided for diagnosis and treatment of diseases related to the activity of AMPK, and the present application has very important medicinal value.

(57) 摘要: 本申请公开了敲低或抑制SLC35F6的试剂在制备激活AMPK的药物中的应用, 涉及生物技术领域。本申请发明人研究发现, SLC35F6能够作为AMPK活性调控的新靶点, 并通过进一步研究发现, SLC35F6-ALPP复合体抑制AMPK的活性。本申请发现, 敲低SLC35F6或ALPP能够激活AMPK, 以SLC35F6或ALPP为目标, 选取合适的siRNA, 高效敲低SLC35F6或ALPP, 为AMPK的激活提供新的技术方案。本申请首次明确了SLC35F6对AMPK活性调控作用, 为与AMPK活性相关的疾病的诊断和治疗提供新的防治药物研发途径和药物作用靶点, 具有十分重要的药用价值。

敲低或抑制 SLC35F6 的试剂在制备激活 AMPK 的药物中的应用

技术领域

本申请涉及生物技术领域，具体涉及敲低或抑制 SLC35F6 的试剂在制备激活 AMPK 的药物中的应用。

背景技术

AMPK (Adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase) 即 AMP 依赖的蛋白激酶，是生物能量代谢调节的关键分子，广泛存在在动物和植物细胞中的蛋白质分子，是研究糖尿病及其他代谢相关疾病的核心。它表达于各种代谢相关的器官中，能被机体各种刺激激活，包括细胞压力、运动和很多激素及能影响细胞代谢的物质。AMPK 作为一种营养和能量传感器，它可以感知细胞内 ATP 的水平高低。当线粒体被抑制，低能量供应条件下，AMPK 磷酸化特异性的酶和位点，增加 ATP 生成，降低 ATP 消耗，以此来恢复能量平衡。

AMPK 是代谢调节中最重要的激酶，当细胞内能量缺乏时，AMPK 被上游激酶磷酸化激活，进而磷酸化许多代谢中的关键酶以及控制蛋白，促进分解代谢，抑制合成代谢，增加 ATP 的积累，为细胞提供能量。传统观点认为，AMPK 的激活是由于细胞内 AMP 的浓度上升，与 AMPK 的 γ 亚基结合，改变 AMPK 异源三聚体的构象，使其 α 亚基的 T172 位点能够被上游激酶 LKB1 磷酸化，进而激活 AMPK 全酶。近年来的研究发现，AMPK 的激活在不同的亚细胞区域并不一致，AMPK 能够在溶酶体上激活，其溶酶体定位依赖于 AMPK β 亚基的第二位甘氨酸的豆蔻酰化修饰。另外，除了响应 AMP，溶酶体上的 AMPK 还能响应糖代谢次级产物 FBP (果糖-1,6-二磷酸) 的浓度变化。溶酶体上调控 AMPK 活性的蛋白，以及这些蛋白是否能够作为潜在的药物靶点，影响 AMPK 的活性，现在还不得而知。

现有的 AMPK 激活剂基于的调控机制主要集中在增加 AMPK α 的磷酸化，所涉及的调控位点已经饱和。目前还没有针对 AMPK 去磷酸化的机制，去探索和发现 AMPK 抑制剂和激活剂。

发明内容

本申请的目的在于克服现有技术的不足，提供敲低或抑制 SLC35F6 的试剂在制备激活 AMPK 的药物中的应用。

为实现上述目的，本申请采取的技术方案为：SLC35F6 在制备 AMPK 活性抑制剂中的应用。本申请的目的在于探索 AMPK 的溶酶体激活机制，进而发现新的 AMPK 活性调控蛋白。研究显示，溶酶体上的 AMPK 在能够感受糖代谢次级产物的变化，不同于整个细胞中的 AMPK 活性调控。所以，溶酶体上应该存在新的 AMPK 调节蛋白，能够更加直接的调控 AMPK 活性。本申请利用 BiFC 和临近标记技术，发现了 SLC35F6-ALPP 复合体在溶酶体上抑制 AMPK 的活性，而 SLC35F6 的配体 UDP-GlcNAc 能够解除 SLC35F6-ALPP 复合体对 AMPK 的抑制，进而激活 AMPK，发挥疗效。

本申请还提供敲低或抑制 SLC35F6 的试剂在制备激活 AMPK 的药物中的应用。

作为本申请所述应用的优选实施方式，所述试剂包括敲低 SLC35F6 基因表达的 siRNA。

作为本申请所述应用的优选实施方式，所述 siRNA 的核苷酸序列如 SEQ ID NO.1~SEQ ID NO.3 任一项所示。

本申请还提供敲低或抑制 ALPP 的试剂在制备激活 AMPK 的药物中的应用。

作为本申请所述应用的优选实施方式，所述试剂包括敲低 ALPP 基因表达的 siRNA。

作为本申请所述应用的优选实施方式，所述 siRNA 的核苷酸序列如 SEQ ID NO.4~SEQ ID NO.6 任一项所示。

本申请还提供一种 AMPK 激活剂，所述激活剂包括敲低 SLC35F6 的试剂和敲低 ALPP 的试剂中至少一种。

本申请还提供敲低 SLC35F6 的试剂和敲低 ALPP 的试剂中至少一种在制备预防和/或治疗肿瘤、炎症或糖尿病的产品中的应用。

作为本申请所述应用的优选实施方式，所述试剂包括 UDP-GlcNAc。

本申请的有益效果：本申请提供敲低或抑制 SLC35F6 的试剂在制备激活 AMPK 的药物中的应用。本申请发明人研究发现，SLC35F6 能够作为 AMPK 活性调控的新靶点，并通过进一步研究发现，SLC35F6-ALPP 复合体在溶酶体上抑

制 AMPK 的活性。本申请发现，敲低 SLC35F6 或 ALPP 能够激活 AMPK，以 SLC35F6 或 ALPP 为目标，选取合适的 siRNA，高效敲低 SLC35F6 或 ALPP，为 AMPK 的激活提供新的技术方案。本申请首次明确了 SLC35F6 对 AMPK 活性调控作用，为与 AMPK 活性相关的疾病的诊断和治疗提供新的防治药物研发途径和药物作用靶点，具有十分重要的药用价值。

附图说明

图 1 为实施例 1 敲低 SLC35F6 后 p-AMPK, AMPK, SLC35F6, tubulin 的表达结果图；

图 2 为实施例 2 敲低 ALPP 后 p-AMPK, AMPK, p-ACC1, ACC1, ALPP, tubulin 的表达结果图；

图 3 为实施例 3 细胞裂解液和免疫沉淀后 beads 中 GST, p-AMPK, AMPK, tubulin 的表达结果图；

图 4 为实施例 4 敲低 SLC35F6 和饥饿处理后的 p-AMPK, AMPK, p-ACC1, ACC1, SLC35F6, tubulin 的表达结果图；

图 5 为实施例 4 敲低 SLC35F6 和 H₂O₂ 处理后的 p-AMPK, AMPK, p-ACC1, ACC1, SLC35F6, tubulin 的表达结果图；

图 6 为实施例 4 敲低 SLC35F6 和 AICAR 处理后的 p-AMPK, AMPK, p-ACC1, ACC1, SLC35F6, tubulin 的表达结果图。

具体实施方式

以下通过实施例形式的具体实施方式，对本申请的上述内容再作进一步的详细说明。但不应将此理解为本申请上述主题的范围仅限于以下的实例。凡基于本申请上述内容所实现的技术均属于本申请的范围。

实施例 1

本实施例通过实验验证敲低 SLC35F6 对 AMPK 活性的影响，具体实验步骤如下：

(1) 将生长状态良好的 HEK293T 细胞加入六孔板中，于 37℃，5%CO₂ 培养；

(2) 将终浓度为 100nM 对照 siRNA（由广州锐博生物提供，货号 #siN0000001-1-5）、100nM 用于敲低 SLC35F6 的实验组 siRNA 分别与 10ul 的

RNAimax 试剂、200ul 的 optimen 混匀，得混合液；所述实验组 siRNA 的序列分别为：

实验组一（#1）：5'-GCAUGGUGUUGGACAGCUU-3'（SEQ ID NO:1）；

实验组二（#2）：5'-GCAUUGCCUUCUUCAACUU-3'（SEQ ID NO:2）；

实验组三（#3）：5'-GAGGAGAAGUUCGUCUACA-3'（SEQ ID NO:3）。

（3）将混合液室温静置 20min 后，加入六孔板的 HEK293T 细胞中，6 小时后更换新鲜培养基；48h 后，收集并裂解细胞，1000gx10min 离心，收集上清，并提取蛋白。

（4）免疫印迹检测：将步骤（3）得到的蛋白进行聚丙烯酰胺凝胶电泳，电泳参数为：恒压 80V，20min 加上 120v，45min，然后恒流 0.2A，1h 转膜，5%脱脂牛奶封闭 1h；用一抗 p-AMPK，AMPK，SLC35F6，tubulin 孵育过夜，第二天再教育对应的二抗，检测相应蛋白的表达水平。

实验结果如图 1 所示。p-AMPK（T172）表明 AMPK 的磷酸化程度，代表 AMPK 的活性。由图 1 可知看出，实验组没有表达 SLC35F6，说明实验组成功敲低 SLC35F6；对照组的 p-AMPK 的表达低于实验组，说明敲低 SLC35F6 后 AMPK 被激活。

实施例 2

本实施例通过实验验证敲低 ALPP 对 AMPK 活性的影响，具体实验步骤如下：

（1）将生长状态良好的 HEK293T 细胞加入六孔板中，于 37℃，5%CO₂ 培养；

（2）将终浓度为 100nM 对照 siRNA、100nM 用于敲低 ALPP 的实验组 siRNA 分别与 10ul 的 RNAimax 试剂、200ul 的 optimen 混匀，得混合液；所述实验组 siRNA 的序列分别为：

实验组一（#1）：5'-CUACGCAGCUCAUCUCCAA-3'（SEQ ID NO:4）；

实验组二（#2）：5'-CUGGAGACAUGAAAUACGA-3'（SEQ ID NO:5）；

实验组三（#3）：5'-CGGUCCUCCUAUACGGAAA-3'（SEQ ID NO:6）。

（3）将混合液室温静置 20min 后，加入六孔板的 HEK293T 细胞中，6 小时后更换新鲜培养基；48h 后，收集并裂解细胞，1000gx10min 离心，收集上清，并提取蛋白。

(4) 免疫印迹检测：将步骤(3)得到的蛋白进行聚丙烯酰胺凝胶电泳，电泳参数为：恒压 80V，20min 加上 120v，45min，然后恒流 0.2A，1h 转膜，5%脱脂牛奶封闭 1h；用一抗 p-AMPK，AMPK，p-ACC1，ACC1，ALPP，tubulin 孵育过夜，第二天再孵育对应的二抗，检测相应蛋白的表达水平。

实验结果如图 2 所示。由图 2 可知看出，实验组没有表达 ALPP，说明实验组成功敲低 ALPP；对照组的 p-AMPK 的表达低于实验组，说明敲低 ALPP 后 AMPK 被激活。

实施例 3

本实施例通过实验验证降低 SLC35F6 和 ALPP 的相互作用对 AMPK 活性的影响，具体实验步骤如下：

(1) 将生长状态良好的 HEK293T 细胞加入六孔板中，于 37°C，5%CO₂ 培养；采用 PEI 将 Flag- SLC35F6 和 GST-ALPP 顺转入 HEK293T 细胞，6 小时后换液；

(2) 48h 后，裂解细胞，在细胞裂解液中加入 UDP-GlcNAc 孵育 1h；

(3) 2h 后在裂解液中加入 GST beads，旋转孵育 2 小时；

(4) beads 沉淀后，用裂解液洗涤三次；

(5) 采用免疫印迹检测细胞系裂解液和免疫沉淀后 beads 中 GST, p-AMPK, AMPK, tubulin 的水平。

实验结果如图 3 所示。Flag 和 GST 代表过表达的 Flag-SLC35F6 和 GST-ALPP。5%input 组里面，代表总的含量，IP 组里面，代表免疫共沉淀下拉下来的成分，IP/Input 的比值越高，代表相互结合越强。由图 3 可知，相比于 Veh 的对照组（仅含有 1X PBS），UDP-GlcNAc 的加入使得 p-AMPK 增加，表明 UDP-GlcNAc 能够提升 AMPK 的活性（对比第二泳道和第三泳道）。同时，UDP-GlcNAc 能够降低 GST 磁珠免疫沉淀 GST- ALPP 过后的 Flag-SLC35F6，表明 UDP-GlcNAc 能够降低 GST- ALPP 和 Flag-SLC35F6 的相互作用。综上，UDP-GlcNAc 能够通过降低 SLC35F6 和 ALPP 的相互作用，进而提升 AMPK 的活性。

实施例 4

本实施例验证敲低 SLC35F6 联合常规 AMPK 激活剂对 AMPK 活性的影响，具体实验步骤如下：

(1) 将生长状态良好的 HEK293T 细胞加入六孔板中，于 37°C，5%CO₂ 培养；

(2) 将终浓度为 100nM 对照 siRNA、100mM 用于敲低 SLC35F6 的实验组 siRNA 分别与 10ul 的 RNAimax 试剂、200ul 的 optimen 混匀，得混合液；

(3) 将混合液室温静置 20min 后，加入六孔板的 HEK293T 细胞中，6 小时后更换新鲜培养基；

(4) 48h 后，分别进行饥饿处理：使用无葡萄糖培养基代替正常培养基 16h、双氧水处理：正常培养的细胞中加入浓度为 1mM 的 H₂O₂, 5min、AICAR 处理：正常培养的细胞中加入 AMPK 激活剂 2mM AICAR 4h；

(5) 收集并裂解细胞，1000gx10min 离心，收集上清，并提取蛋白；

(6) 将蛋白进行免疫印迹检测：聚丙烯酰胺凝胶电泳，电泳参数：恒压 80V，20min 加上 120v，45min，然后恒流 0.2A，1h 转膜，5%脱脂牛奶封闭 1h；用一抗 p-AMPK，AMPK，p-ACC1，ACC1，SLC35F6，tubulin 孵育过夜，第二天再孵育对应的二抗，检测相应蛋白的表达水平。

结果如图 4~6 所示。由图 4~6 可知，采用常规 AMPK 激活剂（如葡萄糖饥饿 16 小时，双氧水处理 5 分钟，AMP 类似物 AICAR 处理 4 小时）都能够提升 AMPK 的磷酸化（对比第一泳道和第二泳道）。敲低 SLC35F6 联合常规 AMPK 激活剂，能在本来已经激活的 AMPK 基础上更进一步激活（对比第二泳道和第四泳道），由此表明敲低 SLC35F6 与常规 AMPK 激活剂联用能够更好的提升 AMPK 的活性。

最后应当说明的是，以上实施例仅用以说明本申请的技术方案而非对本申请保护范围的限制，尽管参照较佳实施例对本申请作了详细说明，本领域的普通技术人员应当理解，可以对本申请的技术方案进行修改或者等同替换，而不脱离本申请技术方案的实质和范围。

权 利 要 求 书

1. SLC35F6 在制备 AMPK 活性抑制剂中的应用。
2. 敲低或抑制 SLC35F6 的试剂在制备激活 AMPK 的药物中的应用。
3. 根据权利要求 2 所述的应用，其特征在于，所述试剂包括敲低 SLC35F6 基因表达的 siRNA。
4. 根据权利要求 3 所述的应用，其特征在于，所述 siRNA 的核苷酸序列如 SEQ ID NO.1~SEQ ID NO.3 任一项所示。
5. 敲低或抑制 ALPP 的试剂在制备激活 AMPK 的药物中的应用。
6. 根据权利要求 5 所述的应用，其特征在于，所述试剂包括敲低 ALPP 基因表达的 siRNA。
7. 根据权利要求 6 所述的应用，其特征在于，所述 siRNA 的核苷酸序列如 SEQ ID NO.4~SEQ ID NO.6 任一项所示。
8. 一种 AMPK 激活剂，其特征在于，所述激活剂包括敲低 SLC35F6 的试剂和敲低 ALPP 的试剂中至少一种。
9. 敲低 SLC35F6 的试剂和敲低 ALPP 的试剂中至少一种在制备预防和/或治疗肿瘤、炎症或糖尿病的产品中的应用。
10. 根据权利要求 9 所述的应用，其特征在于，所述试剂包括 UDP-GlcNAc。

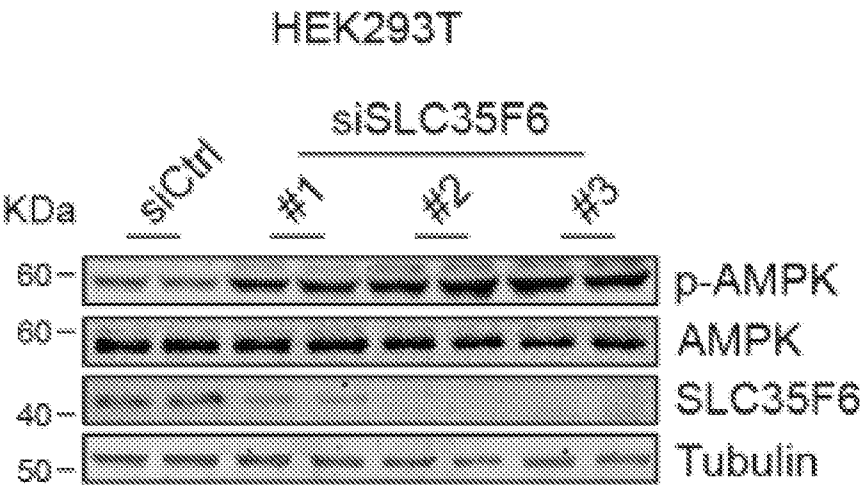


图 1

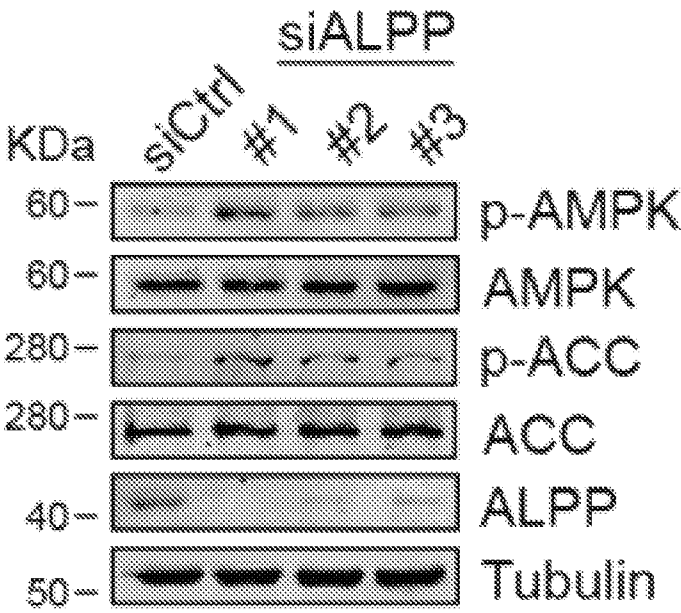


图 2

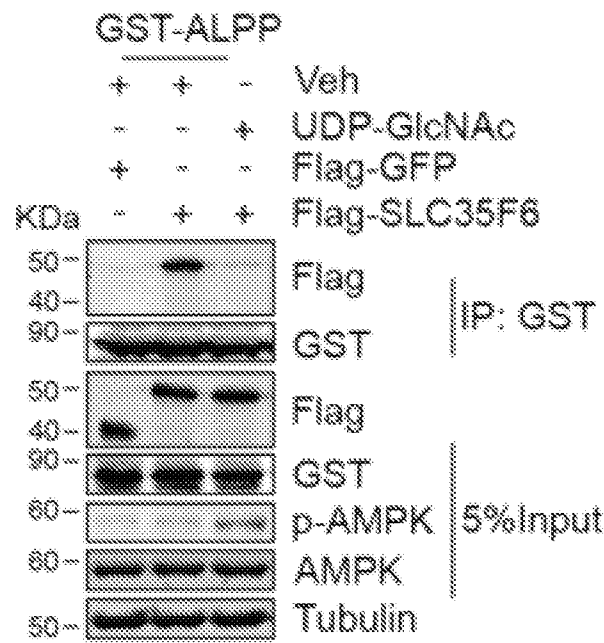


图 3

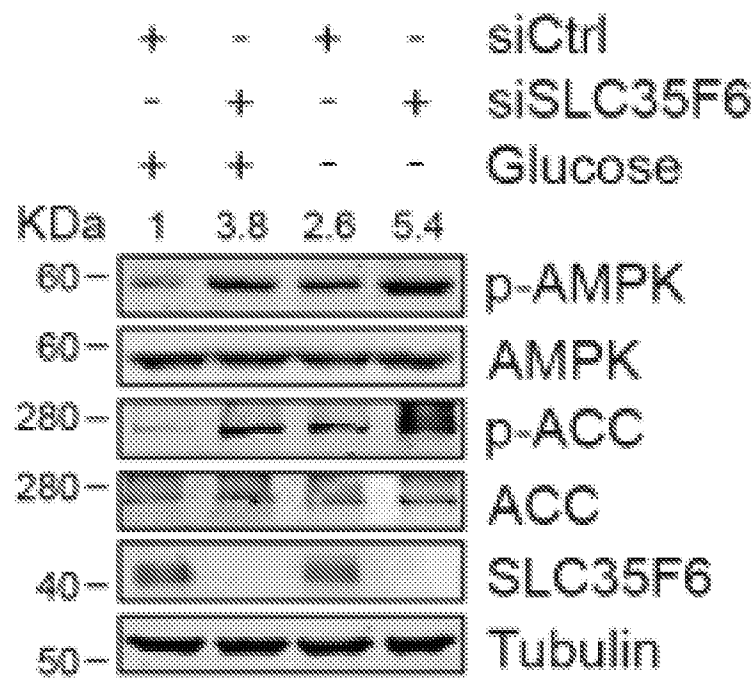


图 4

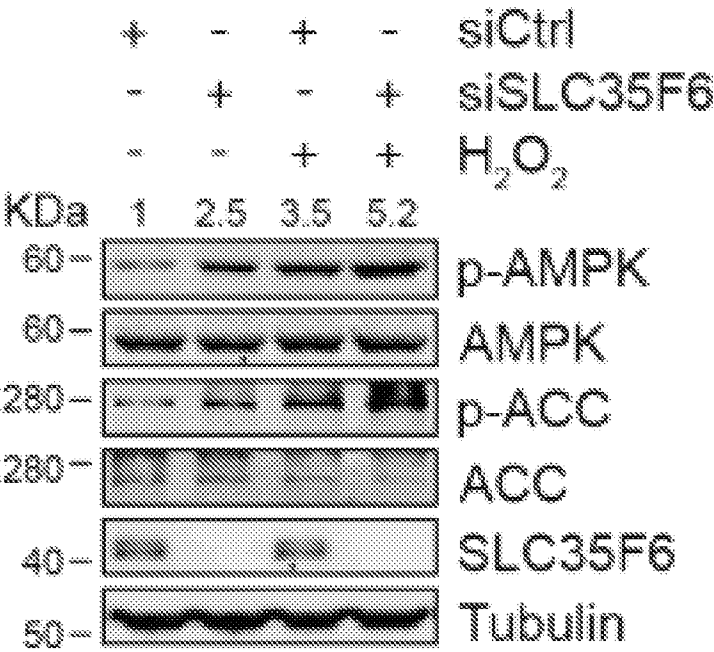


图 5

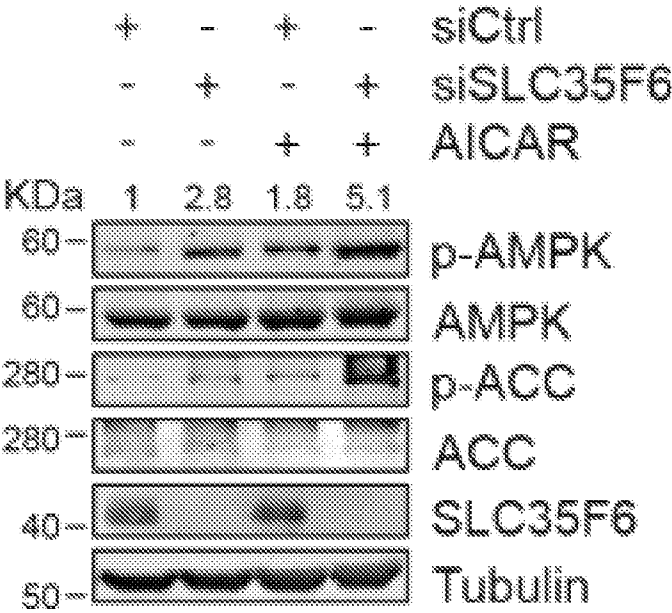


图 6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/108489

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K45/00(2006.01)i; G01N33/68(2006.01)i; A61K31/713(2006.01)i; A61K31/7072(2006.01)i; A61P3/00(2006.01)i; A61P3/10(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i; C12N15/113(2010.01)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)

A61K45/-; G01N33/-; A61K31/-; A61P3/-; A61P35/-; C12N15/-

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)

CNXTX, VEN, DWPL, WPABS, WPABSC, ENTXT, ENTXTC, WOTXT, USTXT, EPTXT, JPTXT, CNKI, 百度, BAIDU, 百度学术, BAIDU SCHOLAR, ISI-WEB OF SCIENCE, 必应, BING, GENBank, EMBL, STN: 中山大学, 松阳洲, 朱建熹, 磷酸尿苷-N-乙酰葡萄糖胺, 尿苷二磷酸乙酰氨基葡萄糖, AMP依赖的蛋白激酶, 敲低, 敲除, 抑制, 激活, 肿瘤, 癌症, 糖尿病, 炎症, GCAUGGUGUUGGACAGCUU, gcatgtgtgttgacagctt, GCAUUGCCUUCUUAACUU, gcattgccttcttcaactt, GAGGAGAAGUUCGUCUACA, gaggagaagttcgtctaca, CUACGCAGCUCAUCUCCAA, ctacgcagctcatctccaa, CUGGAGACAUGAAAUACGA, ctggagacatgaaatacga, CGGUCCUCCUAUACGGAAA, cggctctctatacggaaa, SLC35F6, AMPK, ALPP, UDP-GlcNAc, uridine diphosphate N-acetylglucosamine, DPAGT1, knock-down, inhibit+, activat+, agonist, AICAR, cancer, tumor, diabete?, inflammation

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
T	CN 116794325 A (SUN YAT-SEN UNIVERSITY) 22 September 2023 (2023-09-22) claims 1-10	1-10
X	US 2009182134 A1 (DHARMACON, INC.) 16 July 2009 (2009-07-16) SEQ ID NO: 781	8
X	WO 2004045543 A2 (DHARMACON, INC.) 03 June 2004 (2004-06-03) SEQ ID NO: 1036601, SEQ ID NO: 1036601, SEQ ID NO: 1036583, SEQ ID NO: 20496, SEQ ID NO: 22919, SEQ ID NO: 20520, and SEQ ID NO: 22936	8



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 “D” document cited by the applicant in the international application
 “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date
 “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)
 “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

“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

“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

“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

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 December 2023

Date of mailing of the international search report

21 December 2023

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District,
Beijing 100088

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/108489

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PAN, Xiaoyan et al. "In Vitro Metabonomic Study Detects Increases in UDP-GlcNAc and UDP-GalNAc, as Early Phase Markers of Cisplatin Treatment Response in Brain Tumor Cells" <i>Journal of proteome research</i> , Vol. 10, No. 8, 07 July 2011 (2011-07-07), pages 3493-3500 ISSN: 1535-3893, pages 3493-3500 (see abstract)	8
A	KR 20220087022 A (CHOMEDICINE INC.) 24 June 2022 (2022-06-24) claims 1-10	1-10
A	玄玲玲等 (XUAN, Lingling et al.). "AMPK与肺部炎症研究进展 (Recent Advances in the Study of AMPK and Inflammatory Pulmonary Disease)" <i>药学报 (Acta Pharmaceutica Sinica)</i> , Vol. 49, No. 8, 12 August 2014 (2014-08-12), pages 1089-1096 ISSN: 0513-4870, pages 1089-1096 (see abstract)	1-10
A	程明慧等 (CHENG, Minghui et al.). "AMPK在糖尿病防控中的作用机制研究进展 (Research Progress on Mechanisms of AMPK in Diabetes Prevention and Control)" <i>中国药理学通报 (Chinese Pharmacological Bulletin)</i> , Vol. 37, No. 9, 26 August 2021 (2021-08-26), pages 1208-1212 ISSN: 1001-1978, pages 1208-1212 (see abstract)	1-10
A	赵颂媛等 (ZHAO, Songyuan et al.). "AMPK在肿瘤研究中的新进展 (Non-official translation: New Progress of AMPK in Cancer Research)" <i>国际消化病杂志 (International Journal of Digestive Diseases)</i> , Vol. 33, No. 2, 30 April 2013 (2013-04-30), pages 101-104 and 108 ISSN: 1673-534X, pages 101-104 and 108 (see abstract)	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/108489

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
 - a. ☒ forming part of the international application as filed.
 - b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)),
☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.
2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/108489

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)
CN	116794325	A	22 September 2023	None		
US	2009182134	A1	16 July 2009	WO	2004045543 A2	03 June 2004
				AU	2003295600 A1	15 June 2004
				WO	2004045543 A3	21 April 2005
				EP	1560931 A2	10 August 2005
				US	2005246794 A1	03 November 2005
				AU	2003295600 A8	10 November 2005
				US	2005256525 A1	17 November 2005
				JP	2006507841 W	09 March 2006
				EP	1560931 A4	02 August 2006
				US	2007031844 A1	08 February 2007
				US	2007039072 A1	15 February 2007
				US	2007072823 A1	29 March 2007
				US	200708815 A1	19 April 2007
				US	2007088153 A1	19 April 2007
				US	2007088154 A1	19 April 2007
				US	2007088155 A1	19 April 2007
				US	2007093653 A1	26 April 2007
				US	2007099862 A1	03 May 2007
				US	2007128640 A1	07 June 2007
				US	2007128641 A1	07 June 2007
				US	2007134697 A1	14 June 2007
				US	2007134698 A1	14 June 2007
				US	2007141602 A1	21 June 2007
				US	2007141611 A1	21 June 2007
				US	2007179286 A1	02 August 2007
				US	2007185317 A1	09 August 2007
				US	2007185318 A1	09 August 2007
				US	2007185319 A1	09 August 2007
				US	2007185320 A1	09 August 2007
				US	2007207974 A1	06 September 2007
				US	2007213520 A1	13 September 2007
				US	2007213521 A1	13 September 2007
				US	2007219362 A1	20 September 2007
				US	2007225486 A1	27 September 2007
				US	2007232797 A1	04 October 2007
				US	2007238868 A1	11 October 2007
				US	2007244311 A1	18 October 2007
				US	2007244312 A1	18 October 2007
				US	2007249819 A1	25 October 2007
				US	2007255046 A1	01 November 2007
				US	2007255047 A1	01 November 2007
				US	2007255048 A1	01 November 2007
				US	2007255049 A1	01 November 2007
				US	2007255050 A1	01 November 2007
				US	2007255051 A1	01 November 2007
				US	2007255052 A1	01 November 2007
				US	2007260047 A1	08 November 2007
				US	2007260048 A1	08 November 2007
				US	2007260049 A1	08 November 2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/108489

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		US 2007260050 A1	08 November 2007
		US 2007260051 A1	08 November 2007
		US 2007260052 A1	08 November 2007
		US 2007276135 A1	29 November 2007
		US 2007265438 A1	15 November 2007
		US 2007265437 A1	15 November 2007
		US 2007276136 A1	29 November 2007
		US 2007287833 A1	13 December 2007
		US 2007293664 A1	20 December 2007
		US 2007299253 A1	27 December 2007
		US 2008015114 A1	17 January 2008
		US 2008027215 A1	31 January 2008
		US 2008027216 A1	31 January 2008
		US 2008039617 A1	14 February 2008
		US 2008045703 A1	21 February 2008
		US 2008064865 A1	13 March 2008
		US 2008071073 A1	20 March 2008
		US 2008071075 A1	20 March 2008
		US 2008076908 A1	27 March 2008
		US 2008081904 A1	03 April 2008
		US 2008085997 A1	10 April 2008
		US 2008085998 A1	10 April 2008
		US 2008086001 A1	10 April 2008
		US 2008086002 A1	10 April 2008
		US 2008090997 A1	17 April 2008
		US 2008091001 A1	17 April 2008
		US 2008091002 A1	17 April 2008
		US 2008091003 A1	17 April 2008
		US 2008091004 A1	17 April 2008
		US 2008097089 A1	24 April 2008
		US 2008097090 A1	24 April 2008
		US 2008097091 A1	24 April 2008
		US 2008097092 A1	24 April 2008
		US 2008108802 A1	08 May 2008
		US 2008108803 A1	08 May 2008
		US 2008113369 A1	15 May 2008
		US 2008113370 A1	15 May 2008
		US 2008113371 A1	15 May 2008
		US 2008113372 A1	15 May 2008
		US 2008113373 A1	15 May 2008
		US 2008113374 A1	15 May 2008
		US 2008113375 A1	15 May 2008
		US 2008113376 A1	15 May 2008
		US 2008113377 A1	15 May 2008
		US 2008113378 A1	15 May 2008
		US 2008114162 A1	15 May 2008
WO 2004045543 A2	03 June 2004	US 2008108803 A1	08 May 2008
		US 2008139798 A1	12 June 2008
		US 7514550 B2	07 April 2009
		AU 2003295600 A8	15 June 2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/108489

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		US 2007088152 A1	19 April 2007
		US 7507811 B2	24 March 2009
		US 2007099862 A1	03 May 2007
		US 7579457 B2	25 August 2009
		US 2010323922 A1	23 December 2010
		US 7985854 B2	26 July 2011
		US 2009298176 A1	03 December 2009
		US 7745611 B2	29 June 2010
		US 2008091003 A1	17 April 2008
		US 2009082556 A1	26 March 2009
		US 7642349 B2	05 January 2010
		EP 2305812 A2	06 April 2011
		EP 2305812 A3	06 June 2012
		US 2005245475 A1	03 November 2005
		US 7820809 B2	26 October 2010
		US 2008114162 A1	15 May 2008
		US 2010291681 A1	18 November 2010
		US 8000902 B2	16 August 2011
		PT 2284266 E	17 December 2013
		US 2010331214 A1	30 December 2010
		US 2007088154 A1	19 April 2007
		US 7696344 B2	13 April 2010
		JP 2006507841 A	09 March 2006
		EP 2213738 A2	04 August 2010
		EP 2213738 A3	17 November 2010
		EP 2213738 B1	10 October 2012
		WO 2004045543 A3	21 April 2005
		US 2011319474 A1	29 December 2011
		US 2009163702 A1	25 June 2009
		US 7592444 B2	22 September 2009
		US 2008306015 A1	11 December 2008
		US 2008293595 A1	27 November 2008
		US 2009163701 A1	25 June 2009
		US 2007141611 A1	21 June 2007
		US 7645869 B2	12 January 2010
		US 2007093653 A1	26 April 2007
		DK 2284266 T3	13 January 2014
		US 2005246794 A1	03 November 2005
		US 7691997 B2	06 April 2010
		US 2005256525 A1	17 November 2005
		EP 1560931 A2	10 August 2005
		EP 1560931 A4	02 August 2006
		EP 1560931 B1	27 July 2011
		US 2007031844 A1	08 February 2007
		US 8090542 B2	03 January 2012
		US 2007207974 A1	06 September 2007
		US 7834170 B2	16 November 2010
		US 2008108802 A1	08 May 2008
		US 7511132 B2	31 March 2009
		US 2009203895 A1	13 August 2009

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/108489

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		US 8030474 B2	04 October 2011
		US 2008091001 A1	17 April 2008
		JP 2010187668 A	02 September 2010
		US 2019345573 A1	14 November 2019
		US 2010029510 A1	04 February 2010
		US 7807819 B2	05 October 2010
		US 2005255487 A1	17 November 2005
		US 2012052487 A9	01 March 2012
		US 2010152064 A1	17 June 2010
		EP 2284266 A2	16 February 2011
		EP 2284266 A3	25 January 2012
		EP 2284266 B1	06 November 2013
		EP 2314691 A2	27 April 2011
		EP 2314691 A3	18 January 2012
		US 2012135892 A1	31 May 2012
		US 2008097090 A1	24 April 2008
		US 7795420 B2	14 September 2010
		EP 2305813 A2	06 April 2011
		EP 2305813 A3	28 March 2012
		ES 2440284 T3	28 January 2014
		US 2010075869 A1	25 March 2010
		US 7803933 B2	28 September 2010
		EP 2278005 A2	26 January 2011
		EP 2278005 A3	23 May 2012
		US 2008300395 A1	04 December 2008
		US 2007088153 A1	19 April 2007
		US 7674896 B2	09 March 2010
		US 2007088155 A1	19 April 2007
		US 2009149644 A1	11 June 2009
		US 7576197 B2	18 August 2009
		US 2011111983 A1	12 May 2011
		US 8093370 B2	10 January 2012
		ATE 517992 T1	15 August 2011
		US 2008188647 A1	07 August 2008
		US 7655788 B2	02 February 2010
		US 2010004142 A1	07 January 2010
		US 2008293593 A1	27 November 2008
		US 7595389 B2	29 September 2009
		US 2008091004 A1	17 April 2008
		US 2008188648 A1	07 August 2008
		US 2008221317 A1	11 September 2008
		US 2007072823 A1	29 March 2007
		US 7608707 B2	27 October 2009
		US 2007039072 A1	15 February 2007
		US 2009291497 A1	26 November 2009
		US 2009088563 A1	02 April 2009
		US 7576196 B2	18 August 2009
		US 2010087335 A1	08 April 2010
		US 7893247 B2	22 February 2011
		US 2010267586 A1	21 October 2010

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/108489

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)	
				US	8008474	B2	30 August 2011
				US	2008091002	A1	17 April 2008
KR	20220087022	A	24 June 2022	None			

A. 主题的分类		
A61K45/00(2006.01)i; G01N33/68(2006.01)i; A61K31/713(2006.01)i; A61K31/7072(2006.01)i; A61P3/00(2006.01)i; A61P3/10(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i; C12N15/113(2010.01)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)		
A61K45/-; G01N33/-; A61K31/-; A61P3/-; A61P35/-; C12N15/-		
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))		
CNTXT, VEN, DWPI, WPABS, WPABSC, ENTXT, ENTXTC, WOTXT, USTXT, EPTXT, JPTXT, CNKI, 百度, 百度学术, ISI-WEB OF SCIENCE, 必应, GENBank, EMBL, STN; 中山大学, 松阳洲, 朱建熹, 磷酸尿苷-N-乙酰葡萄糖胺, 尿苷二磷酸乙酰氨基葡萄糖, AMP依赖的蛋白激酶, 敲低, 敲除, 抑制, 激活, 肿瘤, 癌症, 糖尿病, 炎症, GCAUGGUGUUGGACAGCUU, gcatggtgttgacagctt, GCAUUGCCUUCUUCACUUA, gcattgccttctcaact, GAGGAGAA-GUUCGUCUACA, gaggagaagttcgtctaca, CUACGCAGCUCAUCUCCAA, ctacgcagctctctccaa, CUGGAGACAUGAAAUA-CGA, ctggagacatgaaatcga, CGGUCCUCCUAUACGAAAA, cggctcctctacgaaa, SLC35F6, AMPK, ALPP, UDP-GlcNAc, uridine diphosphate N-acetylglucosamine, DPAGT1, knock-down, inhibit+, activat+, agonist, AICAR, cancer, tumor, diabete?, inflammation		
C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
T	CN 116794325 A (中山大学) 2023年9月22日 (2023 - 09 - 22) 权利要求1-10	1-10
X	US 2009182134 A1 (DHARMA CON INC.) 2009年7月16日 (2009 - 07 - 16) SEQ ID NO:781	8
X	WO 2004045543 A2 (DHARMA CON INC.) 2004年6月3日 (2004 - 06 - 03) SEQ ID NO:1036601、SEQ ID NO:1036601、SEQ ID NO:1036583、SEQ ID NO:20496、SEQ ID NO:22919、SEQ ID NO:20520、SEQ ID NO:22936	8
☒ 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 “D” 申请人在国际申请中引证的文件 “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		国际检索报告邮寄日期
2023年12月13日		2023年12月21日
ISA/CN的名称和邮寄地址		授权官员
中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088		刘应梅
		电话号码 (+86) 028-62968523

C. 相关文件		
类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	Xiaoyan Pan et al. "In Vitro Metabonomic Study Detects Increases in UDP-GlcNAc and UDP-GalNAc, as Early Phase Markers of Cisplatin Treatment Response in Brain Tumor Cells" Journal of proteome research, 第10卷, 第8期, 2011年7月7日 (2011 - 07 - 07), 第3493-3500页 ISSN: 1535-3893, 第3493-3500页 (参见摘要)	8
A	KR 20220087022 A (CHOMEDICINE INC.) 2022年6月24日 (2022 - 06 - 24) 权利要求1-10	1-10
A	玄玲玲等. "AMPK与肺部炎症研究进展" 药学报, 第49卷, 第8期, 2014年8月12日 (2014 - 08 - 12), 第1089-1096页 ISSN: 0513-4870, 第1089-1096页 (参见摘要)	1-10
A	程明慧等. "AMPK在糖尿病防控中的作用机制研究进展" 中国药理学通报, 第37卷, 第9期, 2021年8月26日 (2021 - 08 - 26), 第1208-1212页 ISSN: 1001-1978, 第1208-1212页 (参见摘要)	1-10
A	赵颂媛等. "AMPK在肿瘤研究中的新进展" 国际消化病杂志, 第33卷, 第2期, 2013年4月30日 (2013 - 04 - 30), 第101-104页、第108页 ISSN: 1673-534X, 第101-104页、第108页 (参见摘要)	1-10

第I栏

核苷酸和/或氨基酸序列(续第1页第1.c项)

1. 关于国际申请中所公开的任何核苷酸和/或氨基酸序列,国际检索是基于下列序列表进行的:

- a. ☒ 作为国际申请的一部分提交的:
- b. ☐ 为国际检索的目的在国际申请日之后提交(细则13之三.1(a)),
☐ 附有说明序列表不超出所提交国际申请公开范围的声明。

2. ☐ 本报告是在没有收到符合WIPO ST.26标准的序列表的情况下,考虑了国际申请中披露的任何核苷酸和/或氨基酸序列,在可进行有意义检索的范围内做出的。

3. 补充意见:

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/108489

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)
CN	116794325	A	2023年9月22日	无	
US	2009182134	A1	2009年7月16日	WO	2004045543 A2 2004年6月3日
				AU	2003295600 A1 2004年6月15日
				WO	2004045543 A3 2005年4月21日
				EP	1560931 A2 2005年8月10日
				US	2005246794 A1 2005年11月3日
				AU	2003295600 A8 2005年11月10日
				US	2005256525 A1 2005年11月17日
				JP	2006507841 W 2006年3月9日
				EP	1560931 A4 2006年8月2日
				US	2007031844 A1 2007年2月8日
				US	2007039072 A1 2007年2月15日
				US	2007072823 A1 2007年3月29日
				US	200708815 A1 2007年4月19日
				US	2007088153 A1 2007年4月19日
				US	2007088154 A1 2007年4月19日
				US	2007088155 A1 2007年4月19日
				US	2007093653 A1 2007年4月26日
				US	2007099862 A1 2007年5月3日
				US	2007128640 A1 2007年6月7日
				US	2007128641 A1 2007年6月7日
				US	2007134697 A1 2007年6月14日
				US	2007134698 A1 2007年6月14日
				US	2007141602 A1 2007年6月21日
				US	2007141611 A1 2007年6月21日
				US	2007179286 A1 2007年8月2日
				US	2007185317 A1 2007年8月9日
				US	2007185318 A1 2007年8月9日
				US	2007185319 A1 2007年8月9日
				US	2007185320 A1 2007年8月9日
				US	2007207974 A1 2007年9月6日
				US	2007213520 A1 2007年9月13日
				US	2007213521 A1 2007年9月13日
				US	2007219362 A1 2007年9月20日
				US	2007225486 A1 2007年9月27日
				US	2007232797 A1 2007年10月4日
				US	2007238868 A1 2007年10月11日
				US	2007244311 A1 2007年10月18日
				US	2007244312 A1 2007年10月18日
				US	2007249819 A1 2007年10月25日
				US	2007255046 A1 2007年11月1日
				US	2007255047 A1 2007年11月1日
				US	2007255048 A1 2007年11月1日
				US	2007255049 A1 2007年11月1日
				US	2007255050 A1 2007年11月1日
				US	2007255051 A1 2007年11月1日
				US	2007255052 A1 2007年11月1日
				US	2007260047 A1 2007年11月8日
				US	2007260048 A1 2007年11月8日
				US	2007260049 A1 2007年11月8日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/108489

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 2007260050 A1	2007年11月8日
		US 2007260051 A1	2007年11月8日
		US 2007260052 A1	2007年11月8日
		US 2007276135 A1	2007年11月29日
		US 2007265438 A1	2007年11月15日
		US 2007265437 A1	2007年11月15日
		US 2007276136 A1	2007年11月29日
		US 2007287833 A1	2007年12月13日
		US 2007293664 A1	2007年12月20日
		US 2007299253 A1	2007年12月27日
		US 2008015114 A1	2008年1月17日
		US 2008027215 A1	2008年1月31日
		US 2008027216 A1	2008年1月31日
		US 2008039617 A1	2008年2月14日
		US 2008045703 A1	2008年2月21日
		US 2008064865 A1	2008年3月13日
		US 2008071073 A1	2008年3月20日
		US 2008071075 A1	2008年3月20日
		US 2008076908 A1	2008年3月27日
		US 2008081904 A1	2008年4月3日
		US 2008085997 A1	2008年4月10日
		US 2008085998 A1	2008年4月10日
		US 2008086001 A1	2008年4月10日
		US 2008086002 A1	2008年4月10日
		US 2008090997 A1	2008年4月17日
		US 2008091001 A1	2008年4月17日
		US 2008091002 A1	2008年4月17日
		US 2008091003 A1	2008年4月17日
		US 2008091004 A1	2008年4月17日
		US 2008097089 A1	2008年4月24日
		US 2008097090 A1	2008年4月24日
		US 2008097091 A1	2008年4月24日
		US 2008097092 A1	2008年4月24日
		US 2008108802 A1	2008年5月8日
		US 2008108803 A1	2008年5月8日
		US 2008113369 A1	2008年5月15日
		US 2008113370 A1	2008年5月15日
		US 2008113371 A1	2008年5月15日
		US 2008113372 A1	2008年5月15日
		US 2008113373 A1	2008年5月15日
		US 2008113374 A1	2008年5月15日
		US 2008113375 A1	2008年5月15日
		US 2008113376 A1	2008年5月15日
		US 2008113377 A1	2008年5月15日
		US 2008113378 A1	2008年5月15日
		US 2008114162 A1	2008年5月15日
WO 2004045543 A2	2004年6月3日	US 2008108803 A1	2008年5月8日
		US 2008139798 A1	2008年6月12日
		US 7514550 B2	2009年4月7日
		AU 2003295600 A8	2004年6月15日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/108489

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 2007088152 A1	2007年4月19日
		US 7507811 B2	2009年3月24日
		US 2007099862 A1	2007年5月3日
		US 7579457 B2	2009年8月25日
		US 2010323922 A1	2010年12月23日
		US 7985854 B2	2011年7月26日
		US 2009298176 A1	2009年12月3日
		US 7745611 B2	2010年6月29日
		US 2008091003 A1	2008年4月17日
		US 2009082556 A1	2009年3月26日
		US 7642349 B2	2010年1月5日
		EP 2305812 A2	2011年4月6日
		EP 2305812 A3	2012年6月6日
		US 2005245475 A1	2005年11月3日
		US 7820809 B2	2010年10月26日
		US 2008114162 A1	2008年5月15日
		US 2010291681 A1	2010年11月18日
		US 8000902 B2	2011年8月16日
		PT 2284266 E	2013年12月17日
		US 2010331214 A1	2010年12月30日
		US 2007088154 A1	2007年4月19日
		US 7696344 B2	2010年4月13日
		JP 2006507841 A	2006年3月9日
		EP 2213738 A2	2010年8月4日
		EP 2213738 A3	2010年11月17日
		EP 2213738 B1	2012年10月10日
		WO 2004045543 A3	2005年4月21日
		US 2011319474 A1	2011年12月29日
		US 2009163702 A1	2009年6月25日
		US 7592444 B2	2009年9月22日
		US 2008306015 A1	2008年12月11日
		US 2008293595 A1	2008年11月27日
		US 2009163701 A1	2009年6月25日
		US 2007141611 A1	2007年6月21日
		US 7645869 B2	2010年1月12日
		US 2007093653 A1	2007年4月26日
		DK 2284266 T3	2014年1月13日
		US 2005246794 A1	2005年11月3日
		US 7691997 B2	2010年4月6日
		US 2005256525 A1	2005年11月17日
		EP 1560931 A2	2005年8月10日
		EP 1560931 A4	2006年8月2日
		EP 1560931 B1	2011年7月27日
		US 2007031844 A1	2007年2月8日
		US 8090542 B2	2012年1月3日
		US 2007207974 A1	2007年9月6日
		US 7834170 B2	2010年11月16日
		US 2008108802 A1	2008年5月8日
		US 7511132 B2	2009年3月31日
		US 2009203895 A1	2009年8月13日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/108489

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 8030474 B2	2011年10月4日
		US 2008091001 A1	2008年4月17日
		JP 2010187668 A	2010年9月2日
		US 2019345573 A1	2019年11月14日
		US 2010029510 A1	2010年2月4日
		US 7807819 B2	2010年10月5日
		US 2005255487 A1	2005年11月17日
		US 2012052487 A9	2012年3月1日
		US 2010152064 A1	2010年6月17日
		EP 2284266 A2	2011年2月16日
		EP 2284266 A3	2012年1月25日
		EP 2284266 B1	2013年11月6日
		EP 2314691 A2	2011年4月27日
		EP 2314691 A3	2012年1月18日
		US 2012135892 A1	2012年5月31日
		US 2008097090 A1	2008年4月24日
		US 7795420 B2	2010年9月14日
		EP 2305813 A2	2011年4月6日
		EP 2305813 A3	2012年3月28日
		ES 2440284 T3	2014年1月28日
		US 2010075869 A1	2010年3月25日
		US 7803933 B2	2010年9月28日
		EP 2278005 A2	2011年1月26日
		EP 2278005 A3	2012年5月23日
		US 2008300395 A1	2008年12月4日
		US 2007088153 A1	2007年4月19日
		US 7674896 B2	2010年3月9日
		US 2007088155 A1	2007年4月19日
		US 2009149644 A1	2009年6月11日
		US 7576197 B2	2009年8月18日
		US 2011111983 A1	2011年5月12日
		US 8093370 B2	2012年1月10日
		ATE 517992 T1	2011年8月15日
		US 2008188647 A1	2008年8月7日
		US 7655788 B2	2010年2月2日
		US 2010004142 A1	2010年1月7日
		US 2008293593 A1	2008年11月27日
		US 7595389 B2	2009年9月29日
		US 2008091004 A1	2008年4月17日
		US 2008188648 A1	2008年8月7日
		US 2008221317 A1	2008年9月11日
		US 2007072823 A1	2007年3月29日
		US 7608707 B2	2009年10月27日
		US 2007039072 A1	2007年2月15日
		US 2009291497 A1	2009年11月26日
		US 2009088563 A1	2009年4月2日
		US 7576196 B2	2009年8月18日
		US 2010087335 A1	2010年4月8日
		US 7893247 B2	2011年2月22日
		US 2010267586 A1	2010年10月21日

国际申请号
PCT/CN2023/108489

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2022年7月)