(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
2019 年 5 月 23 日 (23.05.2019)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2019/095685 A1

(51) 国际专利分类号:
*C07K 7/08* (2006.01) *A61P 11/00* (2006.01)
*A61K 38/10* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2018/091731

(22) 国际申请日: 2018 年 6 月 16 日 (16.06.2018)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201711141671.X 2017年11月17日 (17.11.2017) CN

(71) 申请人: 广东医科大学 (GUANGDONG MEDICAL UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国广东省湛江市霞山区文明东路2号邱振东, Guangdong 524023 (CN)。

(72) 发明人: 张海涛 (ZHANG, Haitao); 中国广东省湛江市霞山区文明东路2号邱振东, Guangdong 524023 (CN)。 余华军 (YU, Huajun); 中国广东省湛江市霞山区文明东路2号邱振东, Guangdong 524023 (CN)。 伍俊 (WU, Jun); 中国广东省湛江市霞山区文明东路2号邱振东, Guangdong 524023 (CN)。 罗辉 (LUO, Hui); 中国广东省湛江市霞山区文明东路2号邱振东, Guangdong 524023 (CN)。

(74) 代理人: 广州广信知识产权代理有限公司 (GUANGZHOU GUANGXIN INTELLECTUAL PROPERTY AGENT COMPANY LIMITED); 中国广东省广州市越秀区先烈中路75号穗丰大厦A座702室张文雄, 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, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, 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)。

根据细则4.17的声明:
— 关于发明人身份 (细则4.17(i))

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:** FUNCTIONAL POLYPEPTIDE AND APPLICATION THEREOF IN PREPARING MEDICAMENT FOR PREVENTION AND TREATMENT OF PULMONARY FIBROSIS

(54) 发明名称: 一种功能多肽及其在制备防治肺纤维化药物中的应用

(57) **Abstract:** The present invention discloses a functional polypeptide. The functional peptide is 1) a polypeptide having the amino acid sequence as shown in SEQ ID No. 1; or 2) a polypeptide having the same or similar function after substitution, deletion or addition of one or several of the amino acids in the amino acid sequence shown in SEQ ID No. 1. The present invention further discloses a use of the functional polypeptide. The functional polypeptide has a function of preventing and treating pulmonary fibrosis.

(57) 摘要: 本发明公开了一种功能多肽，其是1)具有SEQ ID No.1所述的氨基酸序列的多肽；或者2)具有在所述SEQ ID No.1所示的氨基酸序列基础上经过取代、缺失、或者添加一个或几个氨基酸后且具有相同或相似功能的多肽。本发明还公开了所述功能多肽的用途，所述功能多肽具有防治肺纤维化的功能。

WO 2019/095685 A1

# 一种功能多肽及其在制备防治肺纤维化药物中的应用

## 技术领域

本发明属于医药技术领域，具体涉及一种功能多肽及其在制备防治肺纤维化药物中的应用。

## 背景技术

特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是一种不明原因的肺间质炎症性疾病，2011 年IPF 诊治国际指南中，将IPF 定义为: 一种慢性、进行性和纤维化性的间质性肺炎，组织学和( 或) 胸部高分辨CT 特征性表现为普通性间质性肺炎( UIP)。IPF主要病理特点为肺间质和肺泡腔内纤维化和炎细胞浸润混合存在，多在出现症状3～8年内进展至终末期呼吸衰竭或死亡。IPF病因及发病机制目前还没有完全阐明，缺乏有效的治疗药物和客观的、决定性的预后指标。皮质激素或免疫抑制剂、细胞毒药物仍是IPF主要的治疗药物，但不足30%的病人有治疗反应，但药物却表现毒副反应。对IPF 的治疗，指南提出绝大多数患者不应当单用糖皮质激素、环孢素A、秋水仙碱、IFN-β、波生坦和依那西普治疗，也不推荐糖皮质激素与免疫抑制剂联合治疗。

欧盟、日本、加拿大，中国已批准使用吡非尼酮治疗 IPF，目前该药用于治疗轻中度 IPF。尽管吡非尼酮已经比准上市，但目前对于吡非尼酮治疗特发性肺纤维化（IPF）还存在一定的争议，并且吡非尼酮治疗过程中会出现光敏反应、厌食、头晕、转氨酶升高、光敏反应、湿疹、腹部不适和白细胞降低等副作用。2015 年，美国胸科学会(ATS)/欧洲呼吸学会(ERS)/日本呼吸学会(JRS)/拉丁美洲胸科学会(ALAT)联合在 IPF 治疗临床实践指南建议使用吡非尼酮对 IPF 患者进

行治疗(有条件推荐，中等级别证据)。理由和实施注意事项：吡啡尼酮的不良反应较广，即便是FVC评估治疗受益的情况下，部分患者仍不能忍受某种不良反应，因此开始治疗前，应就不良反应进行患者教育。此外，目前吡啡尼酮治疗费用较高，在做出治疗决定时，特别是患者直接承担治疗的经济负担时，必须将这一影响因素考虑进去。无论在欧洲还是日本使用吡非尼酮价格都较高，虽然此药已在临床上使用，但其改善 IPF 患者的症状或生活质量，以及降低患者死亡率的效果有限。 在今后仍需要通过已上市国家和地区的临床观察结果给出确切的结论。因此寻找新的防治IPF有效药物仍然是国内外药物研究的热点。

## 发明内容

为了克服现有技术的不足，本发明的目的在于提供一种功能多肽；能够显著地抑制博来霉素诱导的肺纤维化形成，具有显著的防治肺纤维化功能。

为解决上述问题，本发明所采用的技术方案如下：

一种功能多肽，其是

1）具有 SEQ ID No.1 所述的氨基酸序列的多肽； 或者

2）具有在所述 SEQ ID No.1 所示的氨基酸序列基础上经过取代、缺失、或者添加一个或几个氨基酸后且具有相同或相似功能的多肽。

作为进一步的方案，本发明和所述的功能多肽是在所述 SEQ ID No.1 所示的氨基酸序列基础上第 1、2、8、9、11、13、14 位中的一个或多个氨基被取代成具有相同或相似功能氨基的多肽。

本发明还提供了一种与所述功能多肽序列相同的编码核苷酸序列。

本发明还提供了一种含有所述的编码核苷酸序列的载体。

本发明还提供了一种含有所述的载体的宿主细胞。

本发明还提供了所述功能多肽的用途，其可用于制备防治肺纤维化药物，或作为防治肺纤维化药物的有效成分，或利用该功能多肽作为防治肺纤维化药物前体改造，或与治疗肺纤维化药物联合应用治疗肺纤维化。具体方案如下：

一种如本发明所述的功能多肽在制备防治肺纤维化药物中的应用。

一种如本发明所述的功能多肽在制备防治肺纤维化药物的有效成分中的应用。

一种如本发明所述的功能多肽在制备防治肺纤维化药物的前体重的应用。

一种如本发明所述的功能多肽与吡非尼酮联用在制备防治肺纤维化药物中的应用。

一种治疗防治肺纤维化药物，包含本发明所述的多肽。

相比现有技术，本发明的有益效果在于：

1. 本发明所述的功能多肽的具有很好的防治 IPF 的效果，肺组织中羟脯氨酸( HYP)及血浆中丙二醛（MDA）的含量明显降低；血浆中总超氧化物歧化酶（T-SOD）谷胱甘肽过氧化物酶（GSH-PX）的含量明显增加；

2. 本发明所述的功能多肽可以制备防治 IPF 的药物或药物的有效成分或药物前体；

3. 本发明所述的防治肺纤维化的药物、保健品含有功能多肽，能够制成粉剂或注射针剂或口服产品等多种形式，可以单独作为成品使用，也可以作为有效成分与生理盐水、葡萄糖溶液等佐剂配合成组合物，还可以与目前使用的治疗肺纤维化药物联合使用。

下面结合附图及具体实施方式对本发明作进一步详细说明。

## 附图说明

图 1 为 LC-MS/MS 分析本发明所述的功能多肽结构；

图 2 为 SDS-PAGE 电泳分析本发明所述的功能多肽结果图；

图 3 为本发明所述的功能多肽抗菌活性分析结果图；

图 4 为本发明所述的功能多肽对人正常肺上皮细胞 BEAS-2B 生长影响结果分析图；

图 5 为 EZY-1 多肽抑制 IPF 试验中小鼠肺组织切片 HE 染色观察（×200）结果图；其中，1.对照组；2.模型组；3. 0.25mg/kg EZY-1 多肽化合物剂量组；4. 0.5mg/kg EZY-1 多肽化合物剂量组；5. 1.0mg/kg EZY-1 多肽化合物剂量组；6. 50mg/kg 吡非尼酮组。

## 具体实施方式

本发明提供一种功能多肽，其是

1）具有 SEQ ID No.1 所述的氨基酸序列的多肽； 或者

2）具有在所述 SEQ ID No.1 所示的氨基酸序列基础上经过取代、缺失、或者添加一个或几个氨基酸后且具有相同或相似功能的多肽；

其中 SEQ ID No.1 序列为 RTGACFCVIYNGILYP。

作为进一步的方案，本发明和所述的功能多肽是在所述 SEQ ID No.1 所示的氨基酸序列基础上第 1、2、8、9、11、13、14 位中的一种或多种氨基经被取代成具有相同或相似功能氨基的多肽。具体可以选择但不限于下述一种方式或多种方式的取代：将 SEQ ID No.1 序列中第 1 位氨基酸 R 替换成 K 氨基，理由在于 R 和 K 同为碱性氨基酸，在功能上具有相似性；将第 2 位氨基酸 T 换为氨基 S，理由在于 T 和 S 同为含羟基氨基酸，在功能上具有相似性；将第 8 位氨基酸 V 替换为氨基 I 或 L，理由是 V、I 和 L 同为支链氨基酸，在功能上具有相

似性；将第 9 位氨基酸 I 替换为 V 或 L，理由是 V、I 和 L 同为支链氨基酸，在功能上具有相似性；将第 11 位氨基酸 N 替换为 Q，理由是 N 和 Q 同为含氨酰胺基团氨基酸，在功能上具有相似性；件第 13 位氨基酸 I 替换为 V 或 L，理由是 V、I 和 L 同为支链氨基酸，在功能上具有相似性；将第 14 位氨基酸 L 替换为 V 或 I，理由是 V、I 和 L 同为支链氨基酸，在功能上具有相似性。

本发明还提供了一种与所述功能多肽序列相同的编码核苷酸序列。

本发明还提供了一种含有所述的编码核苷酸序列的载体。

本发明还提供了一种含有所述的载体的宿主细胞。

本发明还提供了所述功能多肽的用途，其可用于制备防治肺纤维化药物，或作为防治肺纤维化（IPF）药物的有效成分，或利用该功能多肽作为防治肺纤维化（IPF）药物前体改造，或与治疗肺纤维化（IPF）药物联合应用治疗肺纤维化。具体方案如下：

一种如本发明所述的功能多肽在制备防治肺纤维化药物（IPF）中的应用。

一种如本发明所述的功能多肽在制备防治肺纤维化（IPF）药物的有效成分中的应用。

一种如本发明所述的功能多肽在制备防治肺纤维化（IPF）药物的前体重的应用。

一种如本发明所述的功能多肽与吡非尼酮联用在制备防治肺纤维化（IPF）药物中的应用。

本发明所述的功能多肽化合物在防治 IPF 的应用可以有如下多种方法：

方法 1：口服本发明的功能多肽化合物 1～10mg/kg，每天一次，连续服药至少 35 天。

方法 2：注射本发明的功能多肽化合物 0.1～1mg/kg，每 3 天一次，连续服

药至少 35 天。

方法 3：与目前使用的治疗 IPF 药物（例如吡非尼酮）联合应用，口服 EZY-1 多肽化合物 1～10mg/kg，每天一次。

一种治疗防治肺纤维化药物，包含本发明所述的多肽。

以下是本发明具体的实施例，在下述实施例中所采用的原料、试剂等除在本发明中有特殊限定的，均为现有技术。

本发明所述的功能多条可以以氨基酸为原料，用多肽合成仪器，按照 SEQ ID No.1 所述的氨基酸序列人工合成，用高效液相色谱纯化。并对产物进行检测；检测结果参见图 1-4。

其中，图 1 为 LC-MS/MS 分析本发明所述的功能多肽结构；图 2 为 SDS-PAGE 电泳分析本发明所述的功能多肽结果图；图 3 为本发明所述的功能多肽抗菌活性分析结果图，结果显示该功能多肽具有一定的抑菌作用；图 4 为本发明所述的功能多肽对人正常肺上皮细胞 BEAS-2B 生长影响结果分析图，结果显示，本发明所述的功能多肽对正常细胞毒性低。

防治肺纤维化 IPF 实验

1、试验方法

（1）动物：SPF 级 C57 小鼠，22g±2g，60 只，雌性。

（2）分组

小鼠随机数字表法分为以下各组：对照组、模型组、吡非尼酮组（50mg/kg）、EZY-1 多肽低剂量组（0.25mg/kg）、EZY-1 多肽中剂量组（0.5mg/kg）、EZY-1 多肽高剂量组（1.0mg/kg），每组 10 只。

（3）用 1%戊巴比妥钠按照 50mg/kg 的剂量腹腔注射麻醉小鼠后，仰卧固定于操作台，用镊子拉出舌头暴露气管，在冷光源放大镜下缓慢注入 5mg/kg 博

莱霉素。注射完毕后迅速竖起鼠板，旋转 3 分钟，使药液在肺内均匀分布。对照组同前方法气管内注入等体积等渗盐水。10 天后开始以 0.1ml/10g 进行灌胃给药，对照组及模型组灌胃等体积的等渗盐水，其余各组灌胃相应剂量的药物，连续给药至 35 天，每天 1 次。

（4）取材与指标测定：

给药 35 天后将小鼠麻醉取血处死，分离得到完整的两肺组织，称重，取右肺上叶同一部位，用 4%的多聚甲醛固定 48 小时，石蜡切片，进行苏木精-伊红染色法（HE）染色供组织病理学观察。

取左肺中叶同一部位进行肺组织 HYP 含量的检测。

收集血浆，检测 T-SOD、MDA、GSH-PX 含量。

统计学分析 应用 SPSS 17.0 软件进行统计分析，计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，多个样本均数的比较采用单因素方差分析，组间比较采用 t 检验，以 $P\leq 0.05$ 表示为差异有统计学意义。

2、结果

（1）小鼠肺组织 HYP 含量分析

各组小鼠肺组织羟脯氨酸（HYP）含量 （$\bar{x}\pm s$）与对照组相比，各组小鼠肺组织 HYP 含量上升（$P<0.01$）；与模型组相比，各组 HYP 含量明显下降（$P<0.01$）。见表 1。

（2）小鼠血浆 T-SOD、MDA、GSH-PX 含量分析，结果参见表 1。

表 1 的结果显示：各组小鼠血浆 T-SOD、MDA、GSH-PX 含量（$\bar{x}\pm s$） 与对照组相比，模型、低中、高剂量组小鼠血浆 MDA 含量上升（$P<0.01$）；与对照组相比，各组小鼠血浆 T-SOD、GSH-PX 含量下降（$P<0.01$）。与模型组相比，各组小鼠血浆 MDA 含量明显下降（$P<0.01$）；与模型组相比，各组小鼠血浆

T-SOD、GSH-PX 含量上升（P<0.01）。

表1 各组生化指标比较

| 组别 | HYP（μg/g 肺组织湿重） | T-SOD(U/ml) | MDA(nmol/ml) | GSH-PX(活力单位) |
|---|---|---|---|---|
| 对照 | 17.08±1.23 | 180.98±5.96 | 3.92±0.34 | 1102.01±72.23 |
| 模型 | 85.36±5.85*# | 85.28±13.67*# | 25.42±5.64*# | 349.99±22.51*# |
| 低剂量（0.25mg/kg） | 67.82±6.18*# | 128.06±12.75*# | 16.63±5.02*# | 462.56±68.17*# |
| 中剂量(0.5mg/kg) | 62.80±9.75*# | 138.04±7.36*# | 9.88±0.92*# | 612.56±20.63*# |
| 高剂量(1mg/kg) | 58.66±7.17*# | 140.75±18.58*# | 7.96±0.69*# | 728.83±38.52*# |
| 吡非尼酮(50mg/kg) | 48.36±5.01*# | 156.05±17.32*# | 6.52±0.71# | 672.92±98.72*# |

与正常组比较：*P<0.01；与模型组比较：#p<0.01，

表 1 的结果显示本发明所述的功能多肽能减轻胶原纤维沉着，抑制肺纤维化。

（3）肺组织病理变化分析，结果参见图 5。

如图 5，对照组肺结构清晰，模型组肺泡间隔显著变宽，肺泡结构破坏严重，萎缩塌陷严重，胶原纤维显著增多，出现大量炎症细胞浸润。而 EZY-1 多肽低、中、高剂量组及吡非尼酮组可以减轻肺泡结构破坏，减少胶原纤维生成，抑制炎症细胞浸润，可见药物组使肺纤维化逐步减轻。

上述实施方式仅为本发明的优选实施方式，不能以此来限定本发明保护的范围，本领域的技术人员在本发明的基础上所做的任何非实质性的变化及替换均属于本发明所要求保护的范围。

# 权 利 要 求 书

1. 一种功能多肽，其特征在于，其是

1）具有 SEQ ID No.1 所述的氨基酸序列的多肽； 或者

2）具有在所述 SEQ ID No.1 所示的氨基酸序列基础上经过取代、缺失、或者添加一个或几个氨基酸后且具有相同或相似功能的多肽。

2. 如权利要求 1 所述的功能多肽，其特征在于，其是在所述 SEQ ID No.1 所示的氨基酸序列基础上第 1、2、8、9、11、13、14 位中的一个或多个氨基被取代成具有相同或相似功能氨基的多肽。

3. 一种与权利要求 1 所述的功能多肽序列相同的编码核苷酸序列。

4. 含有权利要求 3 所述的编码核苷酸序列的载体。

5. 含有权利要求 4 所述的载体的宿主细胞。

6. 一种如权利要求 1 所述的功能多肽在制备防治肺纤维化药物中的应用。

7. 一种如权利要求 1 所述的功能多肽在制备防治肺纤维化药物的有效成分中的应用。

8. 一种如权利要求 1 所述的功能多肽在制备防治肺纤维化药物的前体中的应用。

9. 一种如权利要求 1 所述的功能多肽与吡非尼酮联用在制备防治肺纤维化药物中的应用。

10. 一种治疗防治肺纤维化药物，其特征在于，包含如权利要求 1 所述的多肽。

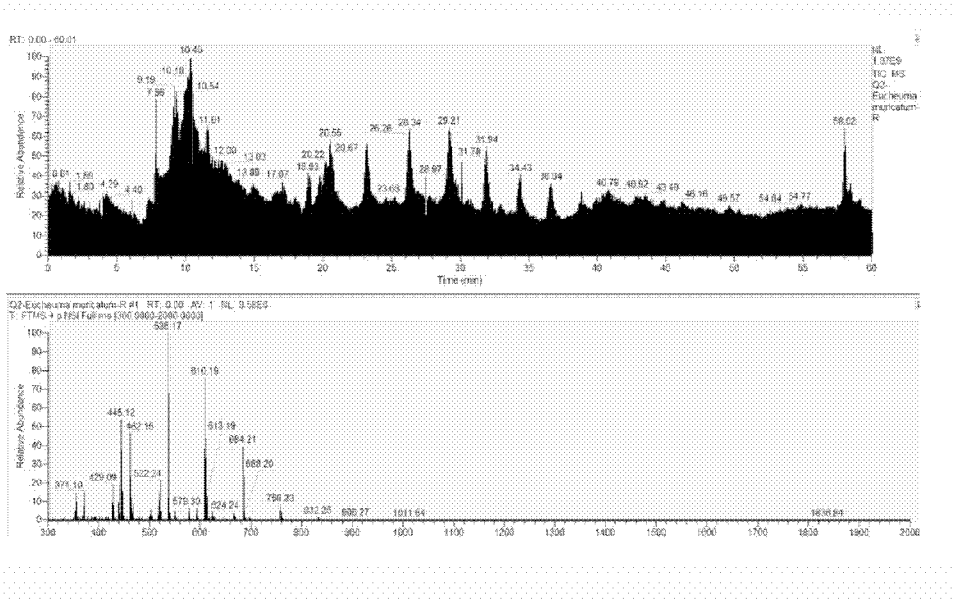


图 1

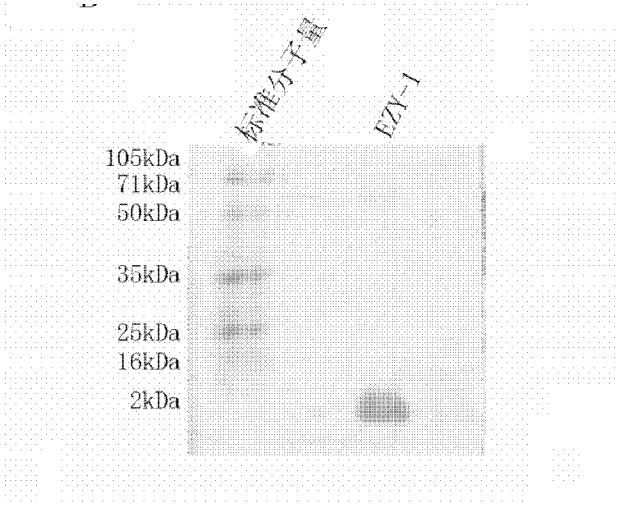

标准分子量
EZY-1
105kDa
71kDa
50kDa
35kDa
25kDa
16kDa
2kDa

图 2

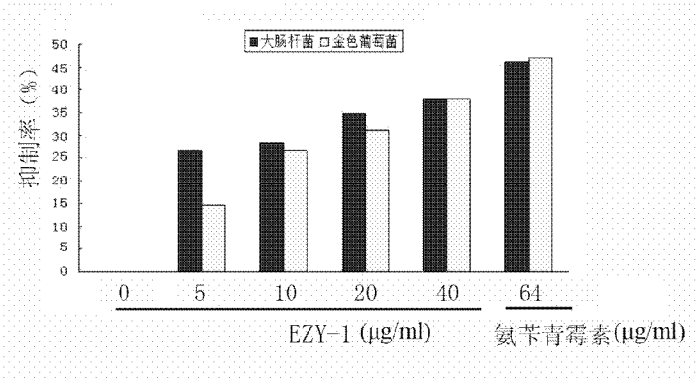

大肠杆菌
金色葡萄菌
抑制率（%）
0
5
10
20
40
64
EZY-1 (μg/ml)
氨苄青霉素(μg/ml)

图 3

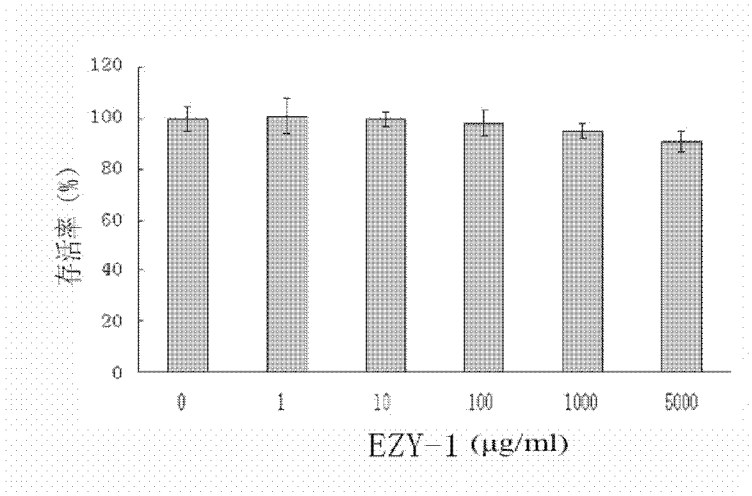



图 4

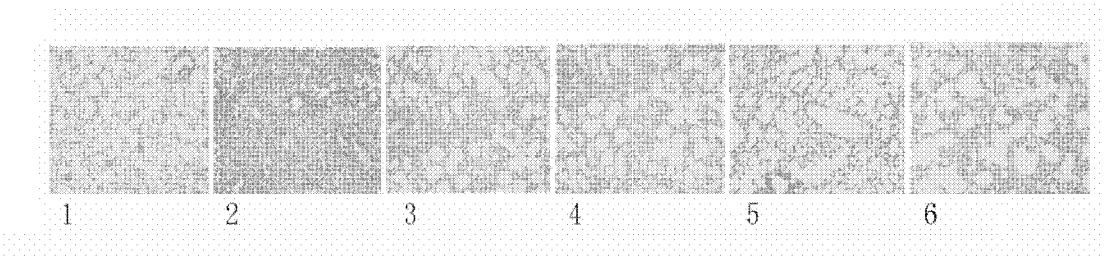



图 5

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
**PCT/CN2018/091731**

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07K 7/08(2006.01)i; A61K 38/10(2006.01)i; A61P 11/00(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)

C07K; 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)

CPRSABS; CNABS; CNKI; CNTXT; DWPI; SIPOABS; EPTXT; USTXT; WOTXT; JPTXT; ELSEVIER; CA, and search terms: 肽, 肺纤维化, 麒麟菜, 鸡脚菜, 鸡胶菜, peptide, pulmonary fibrosis, PF, eucheuma, etc.; 中国专利生物序列检索系统, NATIONAL BIO-SEQUENCE DATABASE OF CHINESE PATENT; Genbank; EMBL; STN, and searched sequence: RTGACFCVIYNGILYP, etc.

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| PX | CN 107987128 A (GUANGDONG MEDICAL UNIVERSITY) 04 May 2018 (2018-05-04)<br>see claims 1-10 | 1 (part), 2-10 |
| E | CN 108329381 A (GUANGDONG MEDICAL UNIVERSITY) 27 July 2018 (2018-07-27)<br>see claims 1-10 | 1 (part), 2, 10 |
| A | CN 106913858 A (GUANGDONG MEDICAL UNIVERSITY) 04 July 2017 (2017-07-04)<br>see entire document | 1 (part), 2-10 |
| A | CN 105263948 A (THE BOARD OF REGENTS, THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM) 20 January 2016 (2016-01-20)<br>see entire document | 1 (part), 2-10 |

☐ 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

"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 | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| **07 August 2018** | **04 September 2018** |

| Name and mailing address of the ISA/CN | Authorized officer |
|---|---|
| **State Intellectual Property Office of the P. R. China**<br>**No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing**<br>**100088**<br>**China** | |
| Facsimile No. **(86-10)62019451** | Telephone No. |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
**PCT/CN2018/091731**

**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:
      ☑ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
      ☐ on paper or in the form of an image file.
   b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
   c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
      ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).
      ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
**PCT/CN2018/091731**

**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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☑ Claims Nos.: **1**（部分）
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:

[1] Technical solution 2) of claim 1 sets forth for a functional polypeptide, and specifies that the functional polypeptide is the polypeptide derived by substituting, deleting or adding one or more amino acids based on the amino acid sequence as shown in SEQ ID No. 1. and having the same or similar functions. There are only 16 amino acids in SEQ ID No. 1, and technical solution 2) generalizes a large range and relates to many different sequences. The description of the present invention only proves that the polypeptide having the amino acid sequence as shown in SEQ ID No. 1 can prevent and treat pulmonary fibrosis. Therefore, technical solution 2) of claim 1 is not supported by the description, and does not comply with PCT Article 6, and the general range thereof is too large so that no meaningful search can be made.

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/CN2018/091731**

| Patent document cited in search report | Publication date (day/month/year) | Patent family member(s) | Publication date (day/month/year) |
|---|---|---|---|
| CN 107987128 A | 04 May 2018 | None | |
| CN 108329381 A | 27 July 2018 | None | |
| CN 106913858 A | 04 July 2017 | None | |
| CN 105263948 A | 20 January 2016 | US 2018086791 A1 | 29 March 2018 |
| | | CA 2904870 A1 | 18 September 2014 |
| | | US 2016272678 A1 | 22 September 2016 |
| | | EP 2970383 A1 | 20 January 2016 |
| | | AU 2014233055 A1 | 01 October 2015 |
| | | US 9630990 B2 | 25 April 2017 |
| | | JP 2016522159 A | 28 July 2016 |
| | | KR 20150128731 A | 18 November 2015 |
| | | US 2017253632 A1 | 07 September 2017 |
| | | EP 2970383 A4 | 21 December 2016 |
| | | HK 1218924 A1 | 17 March 2017 |
| | | BR 112015023287 A2 | 18 July 2017 |
| | | WO 2014145389 A1 | 18 September 2014 |

# 国际检索报告

国际申请号 PCT/CN2018/091731

A. 主题的分类

C07K 7/08(2006.01)i；A61K 38/10(2006.01)i；A61P 11/00(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)

C07K; 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））

CPRSABS；CNABS；CNKI；CNTXT；DWPI；SIPOABS；EPTXT；USTXT；WOTXT；JPTXT；ELSEVIER；CA和检索词：肽，肺纤维化，麒麟菜，鸡脚菜，鸡胶菜，peptide，pulmonary fibrosis，PF，eucheuma等； 中国专利生物序列检索系统；Genbank；EMBL；STN和检索的序列：RTGACFCVIYNGILYP 等

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 |
|---|---|---|
| PX | CN 107987128 A (广东医科大学) 2018年 5月 4日 (2018-05-04)<br>参见权利要求1-10 | 1（部分）、2-10 |
| E | CN 108329381 A (广东医科大学) 2018年 7月 27日 (2018-07-27)<br>参见权利要求1-10 | 1（部分）、2、10 |
| A | CN 106913858 A (广东医科大学) 2017年 7月 4日 (2017-07-04)<br>参见全文 | 1（部分）、2-10 |
| A | CN 105263948 A (得克萨斯州大学系统董事会) 2016年 1月 20日 (2016-01-20)<br>参见全文 | 1（部分）、2-10 |

☐ 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 | 国际检索报告邮寄日期 |
|---|---|
| 2018年 8月 7日 | 2018年 9月 4日 |
| ISA/CN的名称和邮寄地址<br>中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)<br>中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088<br>传真号 (86-10)62019451 | 受权官员<br>何睿<br>电话号码 (86-10)-62411106 |

表 PCT/ISA/210 (第2页) (2015年1月)

# 国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2018/091731

## 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：
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：

2. ☑ 权利要求： 1（部分）
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：

[1] 权利要求1的技术方案2）要求保护一种功能多肽，限定了所述功能多肽具有在所述SEQ ID No.1所示的氨基酸序列基础上经过取代、缺失、或者添加一个或几个氨基酸后且具有相同或相似功能的多肽。SEQ ID No.1中仅有16个氨基酸，技术方案2）概括了一个很大的范围，涉及很多种不同的序列。本申请说明书中仅仅证明了氨基酸序列如SEQ ID No.1所示的多肽能够防治肺纤维化。因此，权利要求1的技术方案2）得不到说明书的支持，不符合PCT条约第6条的规定，且其概括的范围过大，以致不能进行任何有意义的检索。

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/CN2018/091731

| 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 | 107987128 | A | 2018年 5月 4日 | 无 | | | |
| CN | 108329381 | A | 2018年 7月 27日 | 无 | | | |
| CN | 106913858 | A | 2017年 7月 4日 | 无 | | | |
| CN | 105263948 | A | 2016年 1月 20日 | US | 2018086791 | A1 | 2018年 3月 29日 |
| | | | | CA | 2904870 | A1 | 2014年 9月 18日 |
| | | | | US | 2016272678 | A1 | 2016年 9月 22日 |
| | | | | EP | 2970383 | A1 | 2016年 1月 20日 |
| | | | | AU | 2014233055 | A1 | 2015年 10月 1日 |
| | | | | US | 9630990 | B2 | 2017年 4月 25日 |
| | | | | JP | 2016522159 | A | 2016年 7月 28日 |
| | | | | KR | 20150128731 | A | 2015年 11月 18日 |
| | | | | US | 2017253632 | A1 | 2017年 9月 7日 |
| | | | | EP | 2970383 | A4 | 2016年 12月 21日 |
| | | | | HK | 1218924 | A1 | 2017年 3月 17日 |
| | | | | BR | 112015023287 | A2 | 2017年 7月 18日 |
| | | | | WO | 2014145389 | A1 | 2014年 9月 18日 |