

(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
2023 年 11 月 16 日 (16.11.2023)



(10) 国际公布号
WO 2023/217028 A1

(51) 国际专利分类号:

A61K 9/00 (2006.01) *A61K 47/66* (2017.01)

A61K 31/496 (2006.01) *A61P 5/28* (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01) *A61P 17/14* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/092479

(22) 国际申请日: 2023 年 5 月 6 日 (06.05.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202210491718.X 2022年5月7日 (07.05.2022) CN

(71) 申请人: 浙江大学 (ZHEJIANG UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国浙江省杭州市西湖区余杭塘路 866 号, Zhejiang 310058 (CN)。中国海洋大学 (OCEAN UNIVERSITY OF CHINA) [CN/CN];

中国山东省青岛市崂山区松岭路 238 号, Shandong 266100 (CN)。

(72) 发明人: 高建青 (GAO, Jianqing); 中国浙江省杭州市西湖区余杭塘路 866 号, Zhejiang 310058 (CN)。秦冲 (QIN, Chong); 中国山东省青岛市崂山区松岭路 238 号, Shandong 266100 (CN)。王茹萱 (WANG, Ruxuan); 中国浙江省杭州市西湖区余杭塘路 866 号, Zhejiang 310058 (CN)。钟腾江 (ZHONG, Tengjiang); 中国山东省青岛市崂山区松岭路 238 号, Shandong 266100 (CN)。

(74) 代理人: 杭州天勤知识产权代理有限公司 (HANGZHOU TIANQIN INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY CO., LTD); 中国浙江省杭州市西湖区竞舟路 1 号筑品金座 501 室, Zhejiang 310013 (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,

(54) **Title:** HAIR-GROWTH MICRONEEDLE PATCH CONTAINING ANDROGEN RECEPTOR-PROTEOLYSIS TARGETING CHIMERIC MOLECULES, PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种含雄激素受体蛋白靶向联合体的生发微针贴片及其制备方法和应用

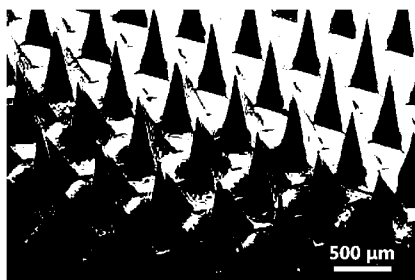


图 1

(57) **Abstract:** Provided is a hair-growth microneedle patch containing androgen receptor-proteolysis targeting chimeric molecules. The hair-growth microneedle patch comprises a sheet-like backing and a soluble microneedle body arranged on the sheet-like backing and containing androgen receptor-proteolysis targeting chimeric molecules. The soluble microneedle body comprises one or more of the androgen receptor-proteolysis targeting chimeric molecules, a pharmaceutically acceptable salt thereof, a stereoisomer thereof, a geometric isomer thereof, a tautomer thereof, an ester thereof, a prodrug thereof, a solvate thereof, a metabolite thereof, a nitrogen oxide thereof, or a deuterated compound thereof. Also provided are a preparation method for the hair-growth microneedle patch containing the androgen receptor-proteolysis targeting chimeric molecules and use thereof in the preparation of a drug for treating androgenetic alopecia. The patch has the advantages of being safe, efficient and convenient to use.

(57) 摘要: 提供一种含雄激素受体蛋白靶向联合体的生发微针贴片, 生发微针贴片包括片状背衬和排列在该片状背衬上的含雄激素受体蛋白靶向联合体的可溶性微针针体; 可溶性微针针体包括雄激素受体蛋白靶向联合体、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其几何异构体、其互变异构体、其酯、其前药、其溶剂化物、其代谢产物、其氮氧化物或者其氘代化合物中的一种或多种。还提供含雄激素受体蛋白靶向联合体的生发微针贴片的制备方法及在制备治疗雄激素源性脱发药物上的应用, 具有作用安全、高效和使用方便的优点。

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))。

一种含雄激素受体蛋白靶向联合体的生发微针贴片及其制备方法和应用

技术领域

本发明属于生物医用材料技术领域，具体涉及一种含雄激素受体蛋白靶向联合体的生发微针贴片及其制备方法和应用。

背景技术

雄激素性脱发(Androgenetic alopecia, AGA),是临床上最为常见的病理性脱发类型。男女均可罹患,以进行性的毛囊微型化为特征,表现为额部发际后退,或顶部头发逐渐稀疏、脱落,头发密度进行性减少,最终导致脱发,严重影响患者的心理健康。调查显示,在我国男性患病率约为 21.3%,女性患病率约为 6.0%。近年来,随着社会的高速发展,竞争愈发激烈,人们精神压力增加,AGA 的发病率呈逐年上升趋势,且伴有年轻化趋势。脱发直接影响个人外形美观、社交,对患者的心理产生负面影响,严重影响患者的生活质量。但目前仍缺乏理想的治疗手段,现有药物治疗(米诺地尔、非那雄胺)疗程长、不良反应多、停药易复发、患者依从性差,而毛发移植存在创伤大、费用高昂、术后毛发密度不理想等问题。基于上述发病和治疗现状,从 AGA 发病机理出发,探索更安全有效的治疗手段是现在的研究热点。

雄激素源性脱发是由包括雄激素在内的多因素共同导致的。雄激素(睾酮、二氢睾酮)与雄激素受体结合的复合物会抑制 GSK-3 β 的去磷酸化,导致 β -catenin 降解和 Wnt/ β -catenin 通路下调;同时上调 TGF- β 1、TGF- β 2、IL-6 和 DKK-1 等旁分泌因子,Wnt/ β -catenin 和 TGF- β 通路的改变会导致毛囊静止期延长、毛囊周期的延迟、抑制上皮细胞增殖,造成毛囊微型化,最终导致雄激素性脱发的发生。研究表明,雄激素源性脱发患者脱发区域的毛乳头处雄激素受体(AR)表达增加,且雄激素与 AR 的亲合力也更高。近年来,局部抗雄激素疗法因其在治疗雄激素性脱发的潜在功效及与全身药物作用相比副作用减少而受到关注,外用非那雄胺、酮康唑洗发水及外用克拉克特龙均已进入临床试验,但不同患者治疗效果不一。雄激素受体蛋白靶向联合体(Androgen Receptor-Proteolysis Targeting Chimeric Molecules, AR-PROTAC)通过一个连接子连接雄激素受体靶蛋白的配体及 E3 泛素连接酶的招募配体,进入细胞后识别雄激素受体并通过 E3 酶使其泛素标记,从而实现高效的雄激素受体降解。

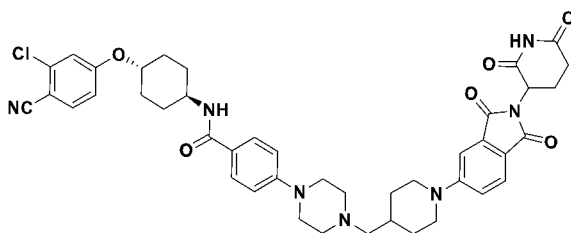
微针 (Microneedles, MNs) 是由硅、金属或其他材料通过微电子制造技术或微铸模技术制成的长度为 100 μm ~2000 μm 不等的细小的针, 通常由大量的微针组成阵列结构, 称为微针贴片。微针既可以刺穿角质层在皮肤表面形成微孔道帮助药物进入皮肤, 其长度又不足以触及皮下痛觉神经, 形成的微孔道也可在数小时内恢复, 具有微创微痛性、和使用便捷性。常见的微针包括固体微针、空心微针和可溶性微针等, 其中固体微针缺乏载药能力, 一般需要其对皮肤进行预处理, 形成微孔道后, 再涂抹药物, 操作较为繁琐, 且无法精确控制进入皮肤的药量。空心微针在针的轴线上有类似与传统注射功能的小孔, 与微注射相似, 但其制备工艺复杂, 针尖容易被真皮组织堵塞, 无法释药。而可溶性微针可以精准剂量载药, 制备工艺相对较为简单, 其基质多为生物相容性较高的聚合物材料, 能够在皮肤内完全溶解或降解, 使用便捷。

发明内容

本发明的目的在于提供一种含雄激素受体蛋白靶向联合体的生发微针贴片及其制备方法, 通过将雄激素受体蛋白靶向联合载体于微针中, 为 AGA 的治疗提供一种安全、高效、且微创微痛的治疗手段。

为实现上述目的, 按照本发明的一个方面, 提供了一种含雄激素受体蛋白靶向联合体的生发微针贴片, 包括: 片状背衬和排列在该片状背衬上的可溶性微针针体; 其中, 所述可溶性微针针体包括雄激素受体蛋白靶向联合体、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其几何立构体、其互变异构体、其酯、其前药、其溶剂化物、其代谢产物、其氮氧化物或者其氘代化合物中的一种或多种。

可溶性微针针体是通过雄激素受体蛋白靶向联合体与可溶性聚合物溶液进行混合后干燥以使得所述可溶性微针内载有雄激素受体蛋白靶向联合体; 所述雄激素受体蛋白靶向联合体通过化学合成得到, 结构式如下:



TJA-107

其药物可接受的盐, 具体地, 酸或碱加成盐。在适用情况下, 术语“药物可接受的盐”在本说明书中用于描述本文描述的化合物中的一种或多种的盐的形式。药物可接受

的盐包括来源于药物可接受的无机或有机碱和酸(在适用情况下)的那些。适合的盐包括来源于碱金属(如钾和钠)、碱土金属(如钙、镁和铵盐)以及药物领域中熟知的多种其它酸和碱的那些。

用于制备在本发明中有用的上述碱化合物的药物可接受的酸加成盐的酸是形成无毒酸加成盐的那些,所述无毒酸加成盐即含有药理学可接受的阴离子的盐,如盐酸盐、三氟乙酸盐、甲酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、乙酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、酒石酸氢盐、琥珀酸盐、马来酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、蔗糖酸盐、苯甲酸酯、甲磺酸酯、乙磺酸酯、苯磺酸酯、对甲苯磺酸酯和双羟萘酸盐[即,1,1-亚甲基-二-(2-羟基-3-萘甲酸盐)]盐以及众多其它盐。

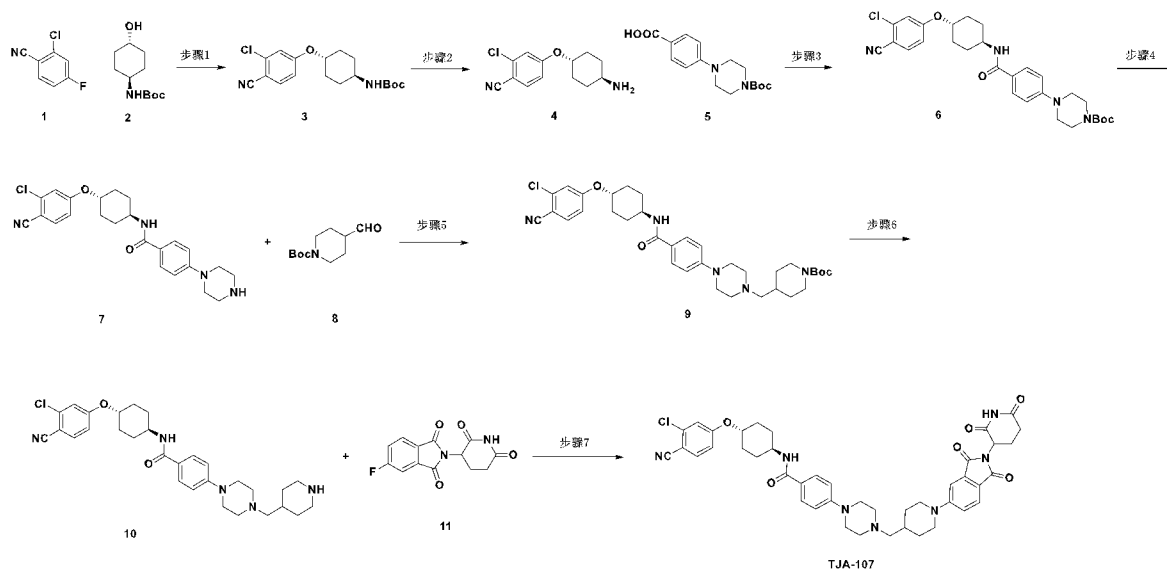
药物可接受的碱加成盐也可以用于生产根据本发明的化合物或衍生物的药物可接受的盐形式。可以用作试剂来制备在性质上是酸性的本发明化合物的药物可接受的碱盐的化学碱是与这些化合物形成无毒碱盐的那些。这些无毒碱盐包括(但不限于)来源于这药理学可接受的阳离子,如碱金属阳离子(例如,钾和钠)和碱土金属阳离子(例如,钙、锌和镁)、铵或水溶性胺加成盐,如N-甲葡萄糖胺-(葡甲胺)和低级烷醇铵以及药物可接受的有机胺的其它碱的那些等;

其中,背衬和可溶性微针针体由不同的聚合物材料构成。

优选地,所述贴片中背衬所采用的聚合物为支链淀粉、聚乳酸、聚乙醇酸、聚氧化乙烯、聚丙烯酸、聚丙烯酰胺、聚(甲基乙烯基醚/马来酸)半酯共聚物、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、聚乙烯醇、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠中的一种或多种。

优选地,所述可溶性微针针体所采用的聚合物为透明质酸、聚乳酸、聚乙醇酸、聚氧化乙烯、聚丙烯酸、聚丙烯酰胺、聚(甲基乙烯基醚/马来酸)半酯共聚物、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、聚乙烯醇、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠中的一种或多种。

按照本发明的另一方面,提供了一种上文所述的含雄激素受体蛋白靶向联合体的生发微针贴片的制备方法,所述方法包括下列步骤:



1) 首先以化合物 1 和化合物 2 为原料, 在溶剂和碱的作用下搅拌反应至原料反应完全得化合物 3;

2) 将化合物 3 溶于二氯甲烷, 加入有机酸或无机酸, 氩气保护下室温反应完全, 用饱和碳酸氢钠调节 pH 至 7-11, 萃取干燥浓缩后, 打浆抽滤得化合物 4;

3) 以化合物 4 和化合物 5 为原料, 在溶剂、酰胺连接剂和碱的作用下反应得化合物 6;

4) 将化合物 6 溶于二氯甲烷, 加入有机酸或无机酸, 氩气保护下室温反应完全, 用饱和碳酸氢钠调节 pH 至 7-11, 用二氯甲烷萃取干燥浓缩得化合物 7;

5) 以化合物 7 和化合物 8 为原料, 在溶剂、乙酸、三乙酰氧基硼氢化钠的作用下反应, 干燥浓缩得化合物 9;

6) 将化合物 9 溶于二氯甲烷, 加入有机酸或无机酸, 三氩气保护下室温反应完全, 用饱和碳酸氢钠调节 pH 至 7-11, 用二氯甲烷萃取干燥浓缩得化合物 10;

7) 以化合物 10、化合物 11 为原料, 在溶剂和碱的作用下反应完全, 浓缩和纯化后得到雄激素受体蛋白靶向联合体, 其形式可为化合物游离状态或化合物的盐形式;

8) 配制可溶性针体聚合物溶液: 将雄激素受体蛋白靶向联合体与可溶性针体聚合物溶液混合得到混合溶液, 将该混合溶液注入微针模具中, 通过离心使混合溶液填满整个微针模具, 刮去多余的聚合物溶液, 干燥;

9) 配制背衬聚合物溶液, 将该聚合物溶液注入微针模具中, 通过离心使背衬聚合物溶液填满模具背衬部分, 干燥后剥离该微针模具, 得到生发微针贴片。

优选地，在步骤（1）中，所述溶剂选自水、醚（如 THF、甘醇二甲醚等）或氯化溶剂（如 DCM、1,2-二氯乙烷(DCE)或 CHCl_3 等）、甲苯、苯等、DMF、DMSO、MeCN；所述碱包括（但不限于）碳酸铯、碳酸钾、氢氧化钠、三乙胺、DIPEA 等。

优选地，在步骤（1）中，在约 -78°C 至约 150°C 之间的温度进行；进一步优选地，在约 0°C 至约 100°C 之间进行反应。

优选地，在步骤（2）中，有机酸为三氟乙酸或甲酸等，无机酸为盐酸二氧六环、硫酸等。优选地，用二氯甲烷萃取干燥浓缩后，加入甲基叔丁基醚打浆抽滤得化合物 4。

优选地，在步骤（3）中，溶剂可选择包括（但不限于）水、醚，如 THF、甘醇二甲醚等；氯化溶剂，如 DCM、1,2-二氯乙烷(DCE)或 CHCl_3 等、甲苯、苯等、DMF、DMSO、MeCN；如果需要，使用这些溶剂的混合物。进一步优选地，溶剂是 DMF 或 DCM。

优选地，在步骤（3）中，适合的酰胺连接剂包括（但不限于）DCC、EDC、HATU、HBTU、PyBOP 等。

优选地，在步骤（3）中，碱包括（但不限于）TEA、DIPEA 等。

优选地，在步骤（3）中，在约 0°C 至约 100°C 之间进行反应。

优选地，在步骤（4）中，有机酸为三氟乙酸或甲酸等，无机酸为盐酸二氧六环、硫酸等。用二氯甲烷萃取干燥浓缩得化合物 7。

优选地，在步骤（5）中，溶剂可选择包括（但不限于）水、醚，如 THF、甘醇二甲醚等；氯化溶剂，如 DCM、1,2-二氯乙烷(DCE)或 CHCl_3 等、甲苯、苯等、DMF、DMSO、MeCN。

优选地，在步骤（6）中，有机酸为三氟乙酸或甲酸等，无机酸为盐酸二氧六环、硫酸等。用二氯甲烷萃取干燥浓缩得化合物 7。

优选地，在步骤（7）中，溶剂可选择包括（但不限于）水、醚，如 THF、甘醇二甲醚等；氯化溶剂，如 DCM、1,2-二氯乙烷(DCE)或 CHCl_3 等、甲苯、苯等、DMF、DMSO、MeCN，将碱加入反应中，适合的碱包括（但不限于）TEA、DIPEA 等。可以在约 -78°C 至约 150°C 之间的温度进行。进一步优选地，在约 0°C 至约 100°C 之间进行反应。

优选地，所述步骤 8) 中，配制得到的可溶性针体聚合物溶液的质量分数为 10~100%，所述的雄激素受体蛋白靶向联合体占混合溶液总体积的 10~2000 mg/ml 加入进行混合得到，离心速度为 1000~10000 rpm，离心时间为 1~30 min，干燥时间为 12~24 h。

优选地，所述步骤 9) 中，配置得到的背衬聚合物溶液的质量分数为 20~80%，离

心速度为 1000~10000 rpm，离心时间为 1~30 min，干燥时间为 24~72 h。

本发明还提供了上述含雄激素受体蛋白靶向联合体的生发微针贴片在制备治疗雄激素源性脱发药物上的应用。

总体而言，通过本发明所构思的以上技术方案与现有技术相比，具有以下优点：

(1) 本发明中提供的生发微针贴片由两步离心法制备得到，针体含雄激素受体蛋白靶向联合体，贴片背衬不含雄激素受体蛋白靶向联合体，不会引起药物的浪费。使用时，微针针体吸收组织液快速溶解，贴片背衬可被移除，给药过程较短，且不影响美观，病人依从性较高。

(2) 本发明提供的生发微针贴片可直接刺过皮肤角质层屏障，随着微针针体的溶解逐渐释放出所含的雄激素受体蛋白靶向联合体，将雄激素受体蛋白靶向联合体直接递送至毛囊毛乳头细胞处，通过降解雄激素受体而发挥治疗效果，作用安全、高效，使用方便，具有实现临床转化的应用前景。

(3) 本发明所涉及的制备方法中，雄激素受体蛋白靶向联合体通过结构内的雄激素受体靶蛋白的配体识别雄激素受体，同时结构内的 E3 泛素连接酶的招募配体通过 E3 酶使雄激素受体泛素标记，从而实现高效的雄激素受体降解，抑制 AGA 发展过程中雄激素与雄激素受体的结合，加快毛囊进入生长期，诱导毛发再生。

(4) 本发明从 AGA 的发病机理出发解决问题，将雄激素受体蛋白靶向联合体的生发微针贴片用于治疗 AGA，具有实现临床转化的应用前景，为当前 AGA 治疗中无法根治、经常复发的问题提供了解决方案。

附图说明

图 1 是本发明实施例 1 中提供的针体为四棱锥体形的生发微针贴片的 SEM 图。

图 2 是使用本发明制备的含雄激素受体蛋白靶向联合体的生发微针贴片的 AGA 模型小鼠的毛发再生情况。

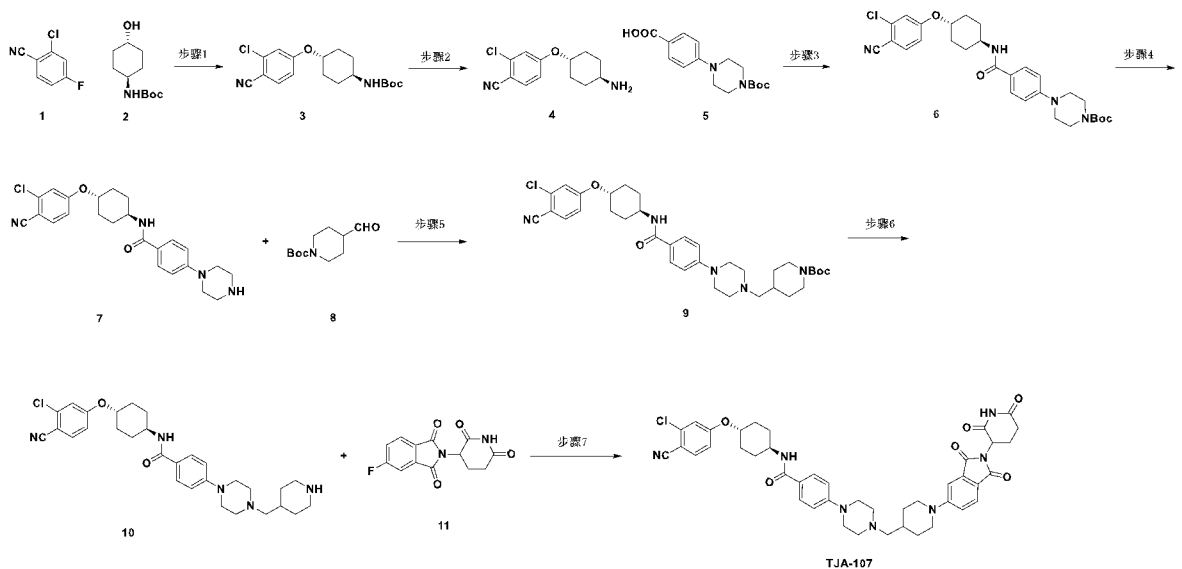
图 3 是使用本发明制备的含雄激素受体蛋白靶向联合体的生发微针贴片的 AGA 模型小鼠的新生毛发覆盖率的结果图。

图 4 是使用本发明制备的含雄激素受体蛋白靶向联合体的生发微针贴片的小鼠皮肤中雄激素受体含量。

具体实施方式

下面结合具体实施例和说明书附图对本发明作进一步说明。

实施例 1



本实施例提供一种可溶性生发微针贴片的制备方法，包括：

1、制备雄激素受体蛋白靶向联合体：

将化合物 2 (2.0 g, 1.0 eq.) 溶于 20 mL N,N-二甲基甲酰胺，冰浴，加入氢化钠 (60%，0.56 g, 1.5 eq.)，搅拌 0.5 h，将化合物 1 (1.45 g, 1.0 eq.) 溶于 10 mL N,N-二甲基甲酰胺中，滴入上述反应液，室温反应至原料反应完全，反应液浓缩，柱层析纯化 ($V_{\text{石油醚}}/V_{\text{乙酸乙酯}}=6/1$)，得白色固体 3.1 g，收率 95%，UPLC-MS: m/z 351.15 $[M+H]^+$ ；

将化合物 3 (1.0 g, 1.0 eq.) 溶于 12 mL 二氯甲烷，加入三氟乙酸 4 mL，氩气保护，室温反应至原料反应完全，用饱和碳酸氢钠调节 pH 至 7，二氯甲烷萃取，干燥浓缩后，加入甲基叔丁基醚 20 mL 打浆 20 min，抽滤得白色固体 0.69 g，收率 96%，UPLC-MS: m/z 251.10 $[M+H]^+$ ；

将化合物 5 (1.0 g, 1.0 eq.) 溶于 15 mL 无水 N,N-二甲基甲酰胺，加入 N,N-二异丙基乙胺 1.2 mL (2.0 eq.)，O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (1.82 g, 1.2 eq.)，氩气保护，室温搅拌 15 min，加入化合物 4 (0.82 g, 1.0 eq.)，室温反应至反应完全，反应液浓缩后柱层析纯化 ($V_{\text{石油醚}}/V_{\text{乙酸乙酯}}=6/1$) 得白色固体 2.02 g，收率 94%，UPLC-MS: m/z 539.24 $[M+H]^+$ ；

将化合物 6 (1.0 g, 1.0 eq.) 溶于 10 mL 二氯甲烷，加入三氟乙酸 4 mL，氩气保护，室温反应至反应完全，反应液浓缩，用饱和碳酸氢钠调 pH 至 7，二氯甲烷萃取，干燥

浓缩,柱层析纯化(D/M 30:1-15:1)得白色固体 0.77 g,收率 95%,UPLC-MS: m/z 439.19 [M+H]⁺;

将化合物 7 (1.0 g, 1.0 eq.)溶于二氯甲烷 15 mL,加入化合物 8 (0.6 g, 1.2 eq.),乙酸 3 滴,室温反应 1h,加入三乙酰氧基硼氢化钠 (0.97 g, 2.0 eq.),反应至原料反应完全,加水淬灭反应,二氯甲烷萃取,浓缩干燥,柱层析纯化(V_{乙酸}/V_{二氯甲烷}=4/1)得白色固体 1.33 g,收率 92%,UPLC-MS: m/z 636.33 [M+H]⁺;

将化合物 9 (1.0 g, 1.0 eq.)溶于 8 mL 二氯甲烷,加入二氯甲烷 3.5 mL,氩气保护,室温反应至反应完全,反应液浓缩,用饱和碳酸氢钠调 pH 至中性,二氯甲烷萃取,干燥浓缩,柱层析纯化(V_{二氯甲烷}/V_{乙醇}=20/1),得产物 0.8 g,收率 95 %,UPLC-MS: m/z 536.28 [M+H]⁺;

将化合物 10 (100 mg, 1.0 eq.)、化合物 11 (62 mg, 1.0 eq.)、N,N-二异丙基乙胺 65 μ L (2.0 eq.)溶于 6 mL 无水二氯甲烷中,90 °C反应过夜至反应完全,反应液浓缩,经制备 HPLC 纯化,得荧光绿色固体 103 mg,收率 70 %。UPLC-MS calculated for C₄₃H₄₆ClN₇O₆ [M+H]⁺: 792.33 found: 792.36. UPLC-retention time:6.9 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.06 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 23.7, 8.7 Hz, 3H), 7.65 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 6.7, 2.3 Hz, 2H), 7.24 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.04 (dd, *J* = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.50 (dp, *J* = 9.0, 4.3 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 3.93 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 3.81 – 3.72 (m, 1H), 3.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.19 – 2.79 (m, 10H), 2.61 – 2.47 (m, 1H), 2.21 – 1.76 (m, 8H), 1.58 – 1.39 (m, 4H), 1.32 – 1.17 (m, 2H).

2、制备预混溶液:制备 70 %的透明质酸溶液,将根据步骤 1 得到的雄激素受体蛋白靶向联合体,与该透明质酸溶液按照总体积的 50 %加入进行混合得到。

3、制备微针贴片:将所述步骤 2 得到的预混溶液注入定制的聚二甲基硅氧烷(PDMS, Sylgard 184)微针阵列模具中。接着,将该 PDMS 微针阵列模具以 3500 rpm 离心 10 分钟,使其被完全填满后取出,刮去多余的预混溶液。将该 PDMS 微针阵列模具置于硅胶干燥器内,室温下干燥 2 h。取出该 PDMS 微针阵列模具,注入 40 %聚乙烯醇溶液。接着,将该 PDMS 微针阵列模具以 3500 rpm 离心 5 分钟,形成背衬后取出。将该 PDMS 微针阵列模具置于硅胶干燥器内,室温下干燥 24 h,即得到含雄激素受体蛋白靶向联合体的生发微针贴片。

在本实施例中，雄激素受体蛋白靶向联合体可以替换为或再包括该化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其几何异构体、其互变异构体、其酯、其前药、其溶剂化物、其代谢产物、其氮氧化物或者其氘代化合物中的一种或多种。

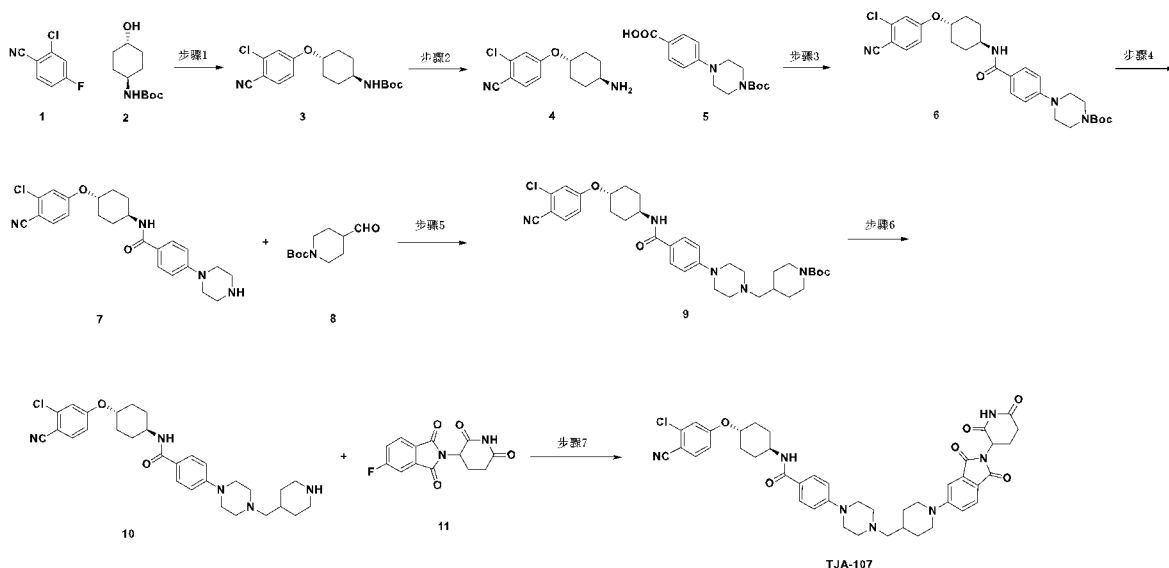
在本实施例中，透明质酸溶液可以替换为或再包括聚乳酸、聚乙醇酸、聚氧化乙烯、聚丙烯酸、聚丙烯酰胺、聚（甲基乙烯基醚/马来酸）半酯共聚物、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、聚乙烯醇、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠中的一种或多种。

在本实施例中，聚乙烯醇溶液可以替换为或再包括支链淀粉、聚乳酸、聚乙醇酸、聚氧化乙烯、聚丙烯酸、聚丙烯酰胺、聚（甲基乙烯基醚/马来酸）半酯共聚物、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠中的一种或多种。

本实施例中，通过采用雄激素受体蛋白靶向联合体与聚合物溶液进行混合，最后得到固态的可溶性微针贴片。该固态的可溶性微针贴片制备过程温和，无需极端条件，制备简便，且可在干燥环境中进行常温保存，有效实现雄激素受体蛋白靶向联合体的透皮递送。

本实施例中，生发微针贴片由两步离心法制备得到，针体含雄激素受体蛋白靶向联合体，贴片背衬不含雄激素受体蛋白靶向联合体，不会引起活性物质的浪费。使用时，微针针体吸收组织液快速溶解，贴片背衬可被移除，给药过程较短，且不影响美观，病人依从性较高。

实施例 2



本实施例提供一种可溶性生发微针贴片的制备方法，包括：

1、制备雄激素受体蛋白靶向联合体：

将化合物 2 (2.0 g, 1.0 eq.) 溶于 20 mL N,N-二甲基甲酰胺，冰浴，加入氢化钠 (60%，0.56 g, 1.5 eq.)，搅拌 0.5 h，将化合物 1 (1.45 g, 1.0 eq.) 溶于 10 mL N,N-二甲基甲酰胺中，滴入上述反应液，室温反应至原料反应完全，反应液浓缩，柱层析纯化 ($V_{\text{石油醚}}/V_{\text{乙酸乙酯}}=6/1$)，得白色固体 3.1 g，收率 95 %。UPLC-MS: m/z 351.15 $[M+H]^+$ ；

将化合物 3 (1.0 g, 1.0 eq.) 溶于 12 mL 二氯甲烷，加入三氟乙酸 4 mL，氩气保护，室温反应至原料反应完全，用饱和碳酸氢钠调节 pH 至 7，二氯甲烷萃取，干燥浓缩后，加入甲基叔丁基醚 20 mL 打浆 20 min，抽滤得白色固体 0.69 g，收率 96 %。UPLC-MS: m/z 251.10 $[M+H]^+$ ；

将化合物 5 (1.0 g, 1.0 eq.) 溶于 15 mL 无水 N,N-二甲基甲酰胺，加入 N,N-二异丙基乙胺 1.2 mL (2.0 eq.)，O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (1.82 g, 1.2 eq.)，氮气保护，室温搅拌 15 min，加入化合物 4 (0.82 g, 1.0 eq.)，室温反应至反应完全，反应液浓缩后柱层析纯化 ($V_{\text{石油醚}}/V_{\text{乙酸乙酯}}=6/1$) 得白色固体 2.02 g，收率 94 %。UPLC-MS: m/z 539.24 $[M+H]^+$ ；

将化合物 6 (1.0 g, 1.0 eq.) 溶于 10 mL 二氯甲烷，加入三氟乙酸 4 mL，氩气保护，室温反应至反应完全，反应液浓缩，用饱和碳酸氢钠调 pH 至中性，二氯甲烷萃取，干燥浓缩，柱层析纯化 (D/M 30:1-15:1) 得白色固体 0.77 g，收率 95%。UPLC-MS: m/z 439.19 $[M+H]^+$ ；

将化合物 7 (1.0 g, 1.0 eq.) 溶于二氯甲烷 15 mL，加入化合物 8 (0.6 g, 1.2 eq.)，乙酸 3 滴，室温反应 1h，加入三乙酰氧基硼氢化钠 (0.97 g, 2.0 eq.)，反应至原料反应完全，加水淬灭反应，二氯甲烷萃取，浓缩干燥，柱层析纯化 ($V_{\text{石油醚}}/V_{\text{乙酸乙酯}}=4/1$) 得白色固体 1.33 g，收率 92%。UPLC-MS: m/z 636.33 $[M+H]^+$ ；

将化合物 9 (1.0 g, 1.0 eq.) 溶于 8 mL 二氯甲烷，加入二氯甲烷 3.5 mL，氩气保护，室温反应至反应完全，反应液浓缩，用饱和碳酸氢钠调 pH 至 7，二氯甲烷萃取，干燥浓缩，柱层析纯化 ($V_{\text{二氯甲烷}}/V_{\text{乙醇}}=20/1$)，得产物 0.8 g，收率 95 %。UPLC-MS: m/z 536.28 $[M+H]^+$ ；

将化合物 10 (100 mg, 1.0 eq.)、化合物 11 (62 mg, 1.0 eq.)、N,N-二异丙基乙胺 65 μ L (2.0 eq.) 溶于 6 mL 无水二氯甲烷中，90 °C 反应过夜至反应完全，反应液浓缩，经制

备 HPLC 纯化得荧光绿色固体 103 mg, 收率 70 %。UPLC-MS calculated for $C_{43}H_{46}ClN_7O_6$ $[M+H]^+$: 792.33 found: 792.36. UPLC-retention time: 6.9 min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.06 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 23.7, 8.7$ Hz, 3H), 7.65 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 6.7, 2.3$ Hz, 2H), 7.24 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.04 (dd, $J = 12.9, 5.4$ Hz, 1H), 4.50 (dp, $J = 9.0, 4.3$ Hz, 1H), 4.07 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H), 3.93 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 3.81 – 3.72 (m, 1H), 3.60 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 3.19 – 2.79 (m, 10H), 2.61 – 2.47 (m, 1H), 2.21 – 1.76 (m, 8H), 1.58 – 1.39 (m, 4H), 1.32 – 1.17 (m, 2H).

2、制备预混溶液：制备 40 % 的透明质酸溶液，将根据步骤 1 得到的雄激素受体蛋白靶向联合体，与该透明质酸溶液按照总体积的 10 % 加入进行混合得到。

3、制备微针贴片：将所述步骤 2 得到的预混溶液注入定制的聚二甲基硅氧烷 (PDMS, Sylgard 184) 微针阵列模具中。接着，将该 PDMS 微针阵列模具以 3000 rpm 离心 10 分钟，使其被完全填满后取出，刮去多余的预混溶液。将该 PDMS 微针阵列模具置于硅胶干燥器内，室温下干燥 1 h。取出该 PDMS 微针阵列模具，注入 50% 聚乙烯醇溶液。接着，将该 PDMS 微针阵列模具以 3000 rpm 离心 5 分钟，形成背衬后取出。将该 PDMS 微针阵列模具置于硅胶干燥器内，室温下干燥 24 h，即得到含雄激素受体蛋白靶向联合体的生发微针贴片。

本实施例中，通过采用雄激素受体蛋白靶向联合体与聚合物溶液进行混合，最后得到固态的可溶性微针贴片。该固态的可溶性微针贴片制备过程温和，无需极端条件，制备简便，且可在干燥环境中进行常温保存，有效实现雄激素受体蛋白靶向联合体的透皮递送。

本实施例中，生发微针贴片由两步离心法制备得到，针体含雄激素受体蛋白靶向联合体，贴片背衬不含雄激素受体蛋白靶向联合体，不会引起活性物质的浪费。使用时，微针针体吸收组织液快速溶解，贴片背衬可被移除，给药过程较短，且不影响美观，病人依从性较高。

实施例 3

本实施例提供一种可溶性微针贴片的制备方法，本实施例与实施例 1 的不同之处在于，本实施例中步骤 1 为合成雄激素受体蛋白靶向联合体的盐。

本实施例中，通过采用雄激素受体蛋白靶向联合体与聚合物溶液进行混合，最后得

到固态的可溶性微针贴片。该固态的可溶性微针贴片制备过程温和，无需极端条件，制备简便，且可在干燥环境中进行常温保存，有效实现雄激素受体蛋白靶向联合体的透皮递送。

实施例 4

本实施例提供一种可溶性微针贴片的制备方法，本实施例与实施例 1 的不同之处在于，本实施例中步骤 1 为合成雄激素受体蛋白靶向联合体的立体异构体。

本实施例中，通过采用雄激素受体蛋白靶向联合体与聚合物溶液进行混合，最后得到固态的可溶性微针贴片。该固态的可溶性微针贴片制备过程温和，无需极端条件，制备简便，且可在干燥环境中进行常温保存，有效实现雄激素受体蛋白靶向联合体的透皮递送。

用于雄激素源性脱发治疗功效评价

选用实施例 1 制备得到的生发微针贴片（图 1），在 AGA 模型小鼠上以指腹力量按压给微针贴片 1 片，28 天毛发周期结束后，记录小鼠毛发再生情况，并检测新生毛发覆盖率。选用实施例 1 制备得到的生发微针贴片，在正常小鼠上以指腹力量按压给微针贴片 1 片，六天后检测皮肤内雄激素受体含量。

如图 2 所示，含雄激素受体蛋白靶向联合体的生发微针贴片治疗后的 AGA 模型小鼠发生明显的毛发再生，而未接受任何处理的 AGA 模型小鼠未发生毛发再生。

如图 3 所示，含雄激素受体蛋白靶向联合体的生发微针贴片治疗后的 AGA 模型小鼠的新生毛发覆盖率在 60% 以上，而未接受任何处理的 AGA 模型小鼠新生毛发覆盖率接近 0。

如图 4 所示，含雄激素受体蛋白靶向联合体的生发微针贴片应用后小鼠皮肤中的雄激素受体含量比未接受任何处理的小鼠显著降低。

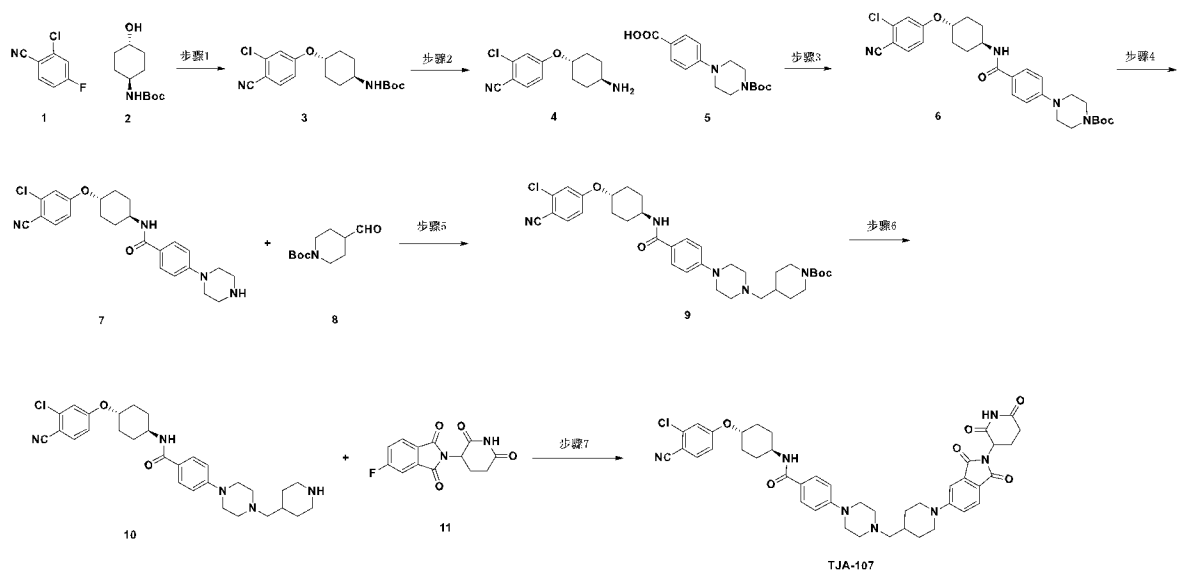
1. 一种含雄激素受体蛋白靶向联合体的生发微针贴片, 其特征在于, 所述生发微针贴片包括片状背衬和排列在该片状背衬上的含雄激素受体蛋白靶向联合体的可溶性微针针体; 所述可溶性微针针体包括雄激素受体蛋白靶向联合体、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其几何立构体、其互变异构体、其酯、其前药、其溶剂化物、其代谢产物、其氮氧化物或者其氘代化合物中的一种或多种。

2. 根据权利要求1所述的含雄激素受体蛋白靶向联合体的生发微针贴片, 其特征在于, 所述背衬和可溶性微针针体由不同的聚合物材料构成。

3. 根据权利要求1或2所述的含雄激素受体蛋白靶向联合体的生发微针贴片, 其特征在于, 所述背衬采用的聚合物为支链淀粉、聚乳酸、聚乙醇酸、聚氧化乙烯、聚丙烯酸、聚丙烯酰胺、聚(甲基乙烯基醚/马来酸)半酯共聚物、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、聚乙烯醇、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠中的一种或多种。

4. 根据权利要求1或2所述的含雄激素受体蛋白靶向联合体的生发微针贴片, 其特征在于, 所述可溶性微针针体采用的聚合物为透明质酸、聚乳酸、聚乙醇酸、聚氧化乙烯、聚丙烯酸、聚丙烯酰胺、聚(甲基乙烯基醚/马来酸)半酯共聚物、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、聚乙烯醇、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠中的一种或多种。

5. 一种权利要求1-4任一所述的含雄激素受体蛋白靶向联合体的生发微针贴片的制备方法, 其特征在于, 所述制备方法包括以下步骤:



1) 首先以化合物 1 和化合物 2 为原料, 在溶剂和碱的作用下搅拌反应至原料反应完全得化合物 3;

2) 将化合物 3 溶于二氯甲烷, 加入有机酸或无机酸, 氩气保护下室温反应完全, 用饱和碳酸氢钠调节 pH 至 7-11, 萃取干燥浓缩后, 打浆抽滤得化合物 4;

3) 以化合物 4 和化合物 5 为原料, 在溶剂、酰胺连接剂和碱的作用下反应得化合物 6;

4) 将化合物 6 溶于二氯甲烷, 加入有机酸或无机酸, 氩气保护下室温反应完全, 用饱和碳酸氢钠调节 pH 至 7-11, 用二氯甲烷萃取干燥浓缩得化合物 7;

5) 以化合物 7 和化合物 8 为原料, 在溶剂、乙酸、三乙酰氧基硼氢化钠的作用下反应, 干燥浓缩得化合物 9;

6) 将化合物 9 溶于二氯甲烷, 加入有机酸或无机酸, 三氩气保护下室温反应完全, 用饱和碳酸氢钠调节 pH 至 7-11, 用二氯甲烷萃取干燥浓缩得化合物 10;

7) 以化合物 10、化合物 11 为原料, 在溶剂和碱的作用下反应完全, 浓缩和纯化后得到雄激素受体蛋白靶向联合体, 其形式可为化合物游离状态或化合物的盐形式;

8) 配制可溶性针体聚合物溶液: 将雄激素受体蛋白靶向联合体与可溶性针体聚合物溶液混合得到混合溶液, 将该混合溶液注入微针模具中, 通过离心使混合溶液填满整个微针模具, 刮去多余的聚合物溶液, 干燥;

9) 配制背衬聚合物溶液, 将该聚合物溶液注入微针模具中, 通过离心使背衬聚合物溶液填满模具背衬部分, 干燥后剥离该微针模具, 得到生发微针贴片。

6. 根据权利要求 5 所述的含雄激素受体蛋白靶向联合体的生发微针贴片的制备方法, 其特征在于, 所述步骤 8) 的针体聚合物溶液的质量分数为 10~100 %, 所述的雄激素受体蛋白靶向联合体占混合溶液总体积的 10~70 %。

7. 根据权利要求 5 所述的含雄激素受体蛋白靶向联合体的生发微针贴片的制备方法, 其特征在于, 所述步骤 8) 的离心速度为 1000~10000 rpm, 离心时间为 1~30 min; 干燥时间为 12~24 h。

8. 根据权利要求 5 所述的含雄激素受体蛋白靶向联合体的生发微针贴片的制备方法, 其特征在于, 所述步骤 9) 背衬聚合物溶液的质量分数为 20~80 %。

9. 根据权利要求 5 所述的含雄激素受体蛋白靶向联合体的生发微针贴片的制备方法, 其特征在于, 所述步骤 9) 的离心速度为 1000~10000 rpm, 离心时间为 1~30 min;

干燥时间为 24~72 h。

10. 一种权利要求 1~4 任一所述的含雄激素受体蛋白靶向联合体的生发微针贴片在制备治疗雄激素源性脱发药物上的应用。

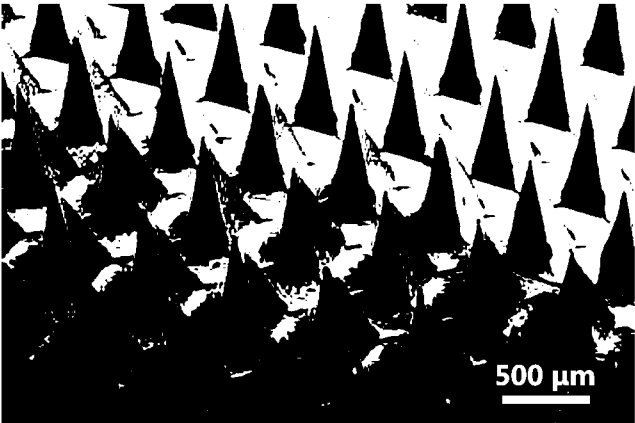


图 1

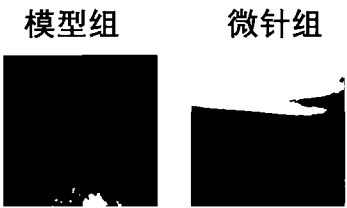


图 2

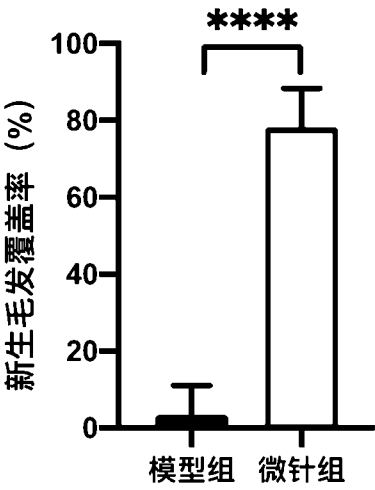


图 3

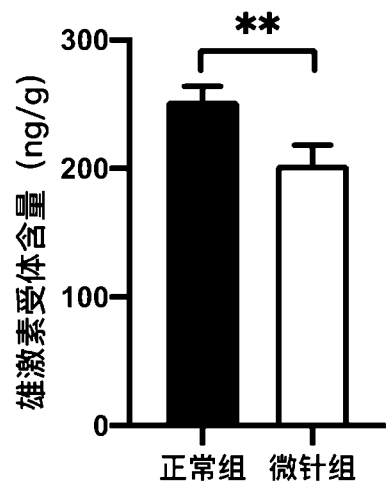


图 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/092479

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K9/00(2006.01)i; A61K31/496(2006.01)i; C07D401/14(2006.01)i; A61K47/66(2017.01)i; A61P5/28(2006.01)i; A61P17/14(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)

IPC: A61K C07D 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)

CNXTX, WPABS, WPABSC, ENTXT, ENTXTC, VCN, VEN, CJFD, CNKI, ISI-WEB OF SCIENCE, PUBMED, BING, STNext, 百度学术, BAIDU SCHOLAR, 读秀, DUXIU: 浙江大学, 中国海洋大学, 高建青, 秦冲, 王茹萱, 钟腾江, 雄激素, 脱发, Androgenetic, alopecia, AGA, hair lose, 微针, Microneedle, 睾酮, TJA-107, 受体蛋白靶向, 联合体, 耦合, 偶合, 泛素, PROTAC, 2757423-00-8, 结构检索, structure search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 114848578 A (ZHEJIANG UNIVERSITY et al.) 05 August 2022 (2022-08-05) claims 1-10	1-10
Y	CN 113041488 A (ZHEJIANG UNIVERSITY et al.) 29 June 2021 (2021-06-29) abstract, claims 1-4 and 8-10, description, paragraphs 0009 and 0032-0035, and figure 1	1-10
Y	WO 2022011205 A1 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF MICHIGAN) 13 January 2022 (2022-01-13) abstract, claims 1 and 31-40, and description, paragraph 0163, table 1, compound 57, paragraph 0181, pages 110-112, embodiment 1, pages 152-153, table 5	1-10
Y	WO 2019088315 A1 (LG HOUSEHOLD & HEALTH CARE LTD.) 09 May 2019 (2019-05-09) claims 1-8, description, paragraphs 13-18, pages 6-9, embodiments and test cases, and figure 1	1-10



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
 “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

02 August 2023

Date of mailing of the international search report

14 August 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/CN2023/092479

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 111544573 A (UNION HOSPITAL, TONGJI MEDICAL COLLEGE, HUAZHONG UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY) 18 August 2020 (2020-08-18) abstract, claims 1-11, and figures 1-2	1-10
Y	CN 112153957 A (NORTH CAROLINA STATE UNIVERSITY) 29 December 2020 (2020-12-29) abstract, and claims 1-20	1-10
Y	CN 113620931 A (OCEAN UNIVERSITY OF CHINA) 09 November 2021 (2021-11-09) abstract, and claims 1-11	1-4, 10
Y	XIANG, Weiguo et al. "Discovery of ARD-2585 as an Exceptionally Potent and Orally Active PROTAC Degradator of Androgen Receptor for the Treatment of Advanced Prostate Cancer" <i>Journal of Medicinal Chemistry</i> , Vol. 64, No. 18, 02 September 2021 (2021-09-02), pages 13487-13509, abstract, diagram 3, table 2	1-10
PX	WANG, Ruxuan et al. "PROTAC Degradators of Androgen Receptor-Integrated Dissolving Microneedles for Androgenetic Alopecia and Recrudescence Treatment via Single Topical Administration" <i>Small Methods</i> , Vol. 7, No. 1, 20 December 2022 (2022-12-20), pages 1-11	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/092479

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	114848578	A	05 August 2022	None			
CN	113041488	A	29 June 2021	None			
WO	2022011205	A1	13 January 2022	None			
WO	2019088315	A1	09 May 2019	None			
CN	111544573	A	18 August 2020	None			
CN	112153957	A	29 December 2020	WO	2019200063	A1	17 October 2019
				KR	20210003799	A	12 January 2021
				US	2021161968	A1	03 June 2021
				EP	3768226	A1	27 January 2021
CN	113620931	A	09 November 2021	None			

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2023/092479

A. 主题的分类

A61K9/00(2006.01)i; A61K31/496(2006.01)i; C07D401/14(2006.01)i; A61K47/66(2017.01)i; A61P5/28(2006.01)i; A61P17/14(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)

IPC: A61K C07D 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))

CNXT, WPABS, WPABSC, ENTXT, ENTXTC, VCN, VEN, CJFD, CNKI, ISI-WEB OF SCIENCE, PUBMED, BING, STNext, 百度学术, 读秀: 浙江大学, 中国海洋大学, 高建青, 秦冲, 王茹萱, 钟腾江, 雄激素, 脱发, Androgenetic alopecia, AGA, hair lose, 微针, Microneedle, 睾酮, TJA-107, 受体蛋白靶向, 联合体, 耦合, 偶合, 泛素, PROTAC, 2757423-00-8, 结构检索

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 114848578 A (浙江大学等) 2022年8月5日 (2022 - 08 - 05) 权利要求1-10	1-10
Y	CN 113041488 A (浙江大学等) 2021年6月29日 (2021 - 06 - 29) 摘要, 权利要求1-4、8-10, 说明书第0009、0032-0035段, 图1	1-10
Y	WO 2022011205 A1 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF MICHIGAN) 2022年1月13日 (2022 - 01 - 13) 摘要, 权利要求1、31-40, 说明书第0163段及表1中化合物57, 第0181段, 第110-112页实施例1, 第152-153页表5	1-10
Y	WO 2019088315 A1 (LG HOUSEHOLD & HEALTH CARE LTD.) 2019年5月9日 (2019 - 05 - 09) 权利要求1-8, 说明书第13-18段, 第6-9页实施例及测试例, 图1	1-10
Y	CN 111544573 A (华中科技大学同济医学院附属协和医院) 2020年8月18日 (2020 - 08 - 18) 摘要, 权利要求1-11, 附图1-2	1-10

☒ 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

“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

2023年8月2日

国际检索报告邮寄日期

2023年8月14日

ISA/CN的名称和邮寄地址

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

授权官员

万光

电话号码 (+86) 010-53961859

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
Y	CN 112153957 A (北卡罗来纳州立大学) 2020年12月29日 (2020 - 12 - 29) 摘要, 权利要求1-20	1-10
Y	CN 113620931 A (中国海洋大学) 2021年11月9日 (2021 - 11 - 09) 摘要, 权利要求1-11	1-4、10
Y	XIANG, Weiguo等. "Discovery of ARD-2585 as an Exceptionally Potent and Orally Active PROTAC Degradator of Androgen Receptor for the Treatment of Advanced Prostate Cancer" Journal of Medicinal Chemistry, 第64卷, 第18期, 2021年9月2日 (2021 - 09 - 02), 第13487-13509页, 摘要, 图表3, 表2	1-10
PX	WANG, Ruxuan等. "PROTAC Degradators of Androgen Receptor-Integrated Dissolving Microneedles for Androgenetic Alopecia and Recrudescence Treatment via Single Topical Administration" Small Methods, 第7卷, 第1期, 2022年12月20日 (2022 - 12 - 20), 第1-11页	1-10

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/092479

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	114848578	A	2022年8月5日	无	
CN	113041488	A	2021年6月29日	无	
WO	2022011205	A1	2022年1月13日	无	
WO	2019088315	A1	2019年5月9日	无	
CN	111544573	A	2020年8月18日	无	
CN	112153957	A	2020年12月29日	WO 2019200063 A1	2019年10月17日
				KR 20210003799 A	2021年1月12日
				US 2021161968 A1	2021年6月3日
				EP 3768226 A1	2021年1月27日
CN	113620931	A	2021年11月9日	无	