

(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
2022 年 1 月 27 日 (27.01.2022)



(10) 国际公布号
WO 2022/016752 A1

(51) 国际专利分类号:
A61K 47/42 (2017.01) *A61P 15/00* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/129878

(22) 国际申请日: 2020 年 11 月 18 日 (18.11.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202010704731.X 2020 年 7 月 21 日 (21.07.2020) CN

(71) 申请人: 深圳先进技术研究院 (SHENZHEN INSTITUTE OF ADVANCED TECHNOLOGY) [CN/CN]; 中国广东省深圳市南山区西丽大学城学苑大道 1068 号, Guangdong 518055 (CN)。

(72) 发明人: 赵华山 (ZHAO, Huashan); 中国广东省深圳市南山区西丽大学城学苑大道 1068 号, Guangdong 518055 (CN)。张键 (ZHANG, Jian); 中国广东省深圳市南山区西丽大学城学苑大道 1068 号, Guangdong 518055 (CN)。张鹏飞 (ZHANG, Pengfei); 中国广东省深圳市南山区西丽大学城学苑大道 1068 号, Guangdong 518055 (CN)。

(74) 代理人: 北京中巡通大知识产权代理有限公司 (BEIJING ZHONG XUN TONG DA INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY CO., LTD.); 中国北京市海淀区杏石口路 50 号中间建筑 1 区 148 号, Beijing 100195 (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,

(54) Title: ENDOMETRIOSIS LESION-TARGETED NANO-DELIVERY SYSTEM, AND PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种子宫内膜异位症病灶靶向纳米投递系统及其制备方法和应用

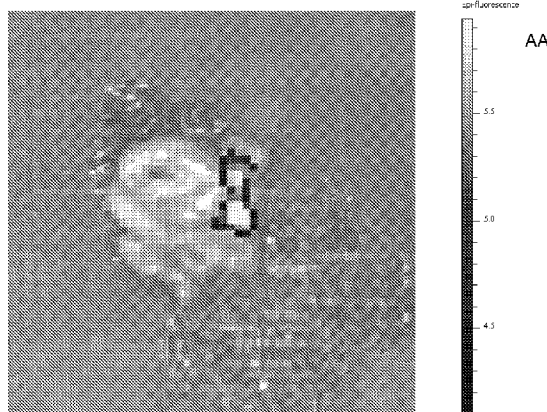


图 1

AA Epi-fluorescence

(57) Abstract: An endometriosis lesion-targeted nano-delivery system, and a preparation method therefor and the use thereof. The delivery system comprises a hydrophobic inner core, which is located at the center, a lipid monomolecular layer around the hydrophobic inner core, and a hydrophilic targeting polypeptide layer. The polypeptide comprises a polypeptide formed by combining one or more of the following sequences or a derivative of the polypeptide formed by combining one or more of the following sequences: SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, and SEQ ID NO: 6. By means of using a nanoparticle encapsulating technique in combination with the surface modification of the polypeptide having a targeting capability, an endometriosis lesion can

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, IT, 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, 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, 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))。
- 包括说明书序列表部分 (细则5.2(a))。

be specifically recognized, thereby providing an efficient drug delivery system for diagnosis and treatment of such patients. Since the nanoparticle encapsulating technique can be used to deliver a suitable diagnostic reagent or therapeutic drug to a lesion site, the use thereof as a diagnostic and therapeutic tool can be achieved.

(57) 摘要: 一种子宫内膜异位症病灶靶向纳米投递系统及其制备方法和应用。投递系统包括位于中心的疏水内核、包绕所述疏水内核的脂质单分子层和亲水靶向多肽层, 多肽包括以下序列中的一条或多条组合的多肽, 或以下序列中的一条或多条组合的多肽的衍生物, SEQ ID No.1, SEQ ID No.2, SEQ ID No.3, SEQ ID No.4, SEQ ID No.5, SEQ ID No.6。利用纳米颗粒包裹技术, 结合具有靶向能力的多肽表面修饰后, 可特异的识别子宫内膜异位症病灶, 从而为该类病患的诊治提供一种高效的药物投递系统。由于纳米颗粒包裹技术可将适宜的诊断试剂或治疗药物, 投递到病灶部位, 从而可实现其诊断治疗工具的作用。

一种子宫内膜异位症病灶靶向纳米投递系统及其制备方法 和应用

技术领域

[0001] 本发明属于纳米医学细胞生物学领域，涉及一种子宫内膜异位症病灶靶向纳米投递系统及其制备方法和应用。

背景技术

[0002] 子宫内膜异位症是指子宫内膜外活跃的子宫内膜细胞异常生长和存活，从而导致患病。其发病机制尚未阐明，有多种假说，如内分泌因素、炎症、免疫、新生血管、遗传因素、干细胞学说等。“外周血流”内膜异位植入理论是目前公认的腹腔子宫内膜异位症形成的主要原因。子宫内膜细胞通过腹膜细胞，尤其是腹膜细胞外基质，完成粘附、侵袭、血管生成，形成异位病变引起各种疾病症状。由此可见，该疾病的早期诊断和治疗是关键所在。因此，开发一种具有靶向投递功能的投递系统对本疾病的诊断治疗具有重要的应用价值。

发明概述

技术问题

[0003] 为了解决上述背景技术中所提出的问题，本发明的目的在于提供一种子宫内膜异位症病灶靶向纳米投递系统及其制备方法和应用。

问题的解决方案

技术解决方案

[0004] 本发明一方面提供了一种子宫内膜异位症病灶靶向纳米投递系统，包括位于中心的疏水内核、包绕所述疏水内核的脂质单分子层和亲水靶向多肽层，所述亲水靶向多肽层暴露在所述脂质单分子层外，所述亲水靶向多肽层中所述靶向多肽包括以下序列中的一条或多条组合的多肽，或以下序列中的一条或多条组合的多肽的衍生物，

[0005] EDVKDINFDTKEKFLAGCLIVSFHEGKCSEQ ID No. 1

- [0006] GKKTQELKNIRTNSELLKEWIIA AFHEGKCSEQ ID No. 2
- [0007] LKPSHEKKND DNGKKLCKACSEQ ID No. 3
- [0008] EDVKDINFDTKEKFLAGCLIVSFHEGKSEQ ID No. 4
- [0009] GKKTQELKNIRTNSELLKEWIIA AFHEGKSEQ ID No. 5
- [0010] LKPSHEKKND DNGKKLCKA SEQ ID No. 6。
- [0011] 进一步地，所述的衍生物为多肽进行末端或侧链的修饰得到的产物，或多肽进行荧光基团的标记修饰得到的产物，或多肽进行同位素标记得到的产物，或多肽进行磷酸化修饰得到的产物，或多肽进行基于二硫键的环化修饰得到的产物，或多肽进行生物素的标记得到的产物，或多肽进行光敏剂修饰得到的产物，或多肽进行叠氮修饰得到的产物，或多肽进行PEG修饰得到的产物，或多肽进行甲基化修饰得到的产物，或多肽进行荧光淬灭基团修饰得到的产物，或多肽进行蛋白偶联修饰得到的产物，或多肽进行小分子化合物修饰得到的产物。
- [0012] 进一步地，所述多肽进行末端或侧链的修饰包括但不限于N端乙酰化修饰，C端的胺化修饰。
- [0013] 进一步地，所述多肽进行荧光基团的标记修饰中所用的荧光染料包括但不限于 FITC、Rhodamine、Cy3、Cy5、Cy5.5、Cy7，该修饰以便用于荧光检测目的。
- [0014] 进一步地，所述多肽进行同位素标记中所用的同位素包括但不限于 ^{13}C ，该修饰用于追踪目的。
- [0015] 进一步地，所述多肽进行的磷酸化修饰包括但不限于p-Ser、p-Thr、p-Tyr。
- [0016] 进一步地，所述多肽进行生物素的标记，用于定位检测目的等。
- [0017] 进一步地，所述多肽进行光敏剂修饰，以便于制备光敏感制剂。
- [0018] 进一步地，所述多肽进行叠氮修饰，有利于次级的连接反应。
- [0019] 进一步地，所述多肽进行PEG修饰，用于药物载体制备。
- [0020] 所述的多肽可通过一般有机化学实验室条件自主合成，也可以通过常规的商业化试剂公司工业合成，即利用固相法合成多肽，在树脂上不同氨基酸之间缩合反应实现定向氨基酸链的合成。多肽的衍生物则在氨基酸完成连接后，施加所需的修饰基团。
- [0021] 进一步地，所述子宫内膜异位症病灶靶向纳米投递系统的粒径为10~1000纳米

- 。
- [0022] 进一步地，还包括目标投递物，所述目标投递物被所述疏水内核包裹。
- [0023] 进一步地，所述目标投递物包括诊断化合物、治疗子宫内膜异位症的药物中的一种或至少两种的组合。
- [0024] 进一步地，所述诊断化合物包括量子点、稀土纳米粒子、金属纳米晶簇、菁类、罗丹明类、芳酸类、卟啉类、BODIPY类荧光材料中的一种或至少两种的组合；
- [0025] 优选地，所述诊断化合物为菁类；更优选地，所述菁类包括吖啶菁绿。
- [0026] 进一步地，所述治疗子宫内膜异位症的药物包括孕激素类药物、雄激素类药物、促性腺激素释放激素激动剂中的一种或至少两种的组合；
- [0027] 优选地，所述孕激素类药物包括普维拉、黄体酮、内美通、己酸孕酮；
- [0028] 优选地，所述雄激素类药物包括丹那唑；
- [0029] 优选地，所述促性腺激素释放激素激动剂包括戈舍瑞林。
- [0030] 本发明另一方面提供了一种上述任一所述的子宫内膜异位症病灶靶向纳米投递系统的制备方法，包括以下步骤：
- [0031] a) 将具有两性性质的分子在有机溶剂中混匀；
- [0032] b) 将上述混合物，在超声环境下逐滴加入水中，形成新的混合液体；
- [0033] c) 经过超声处理，和氮气吹打出去有机溶剂后形成纳米颗粒；
- [0034] d) 将纳米颗粒和靶向多肽反应实现连接后得到所述子宫内膜异位症病灶靶向纳米投递系统；
- [0035] 或a) 将具有两性性质的分子在有机溶剂中混匀；
- [0036] b) 加入所需量的目标投递物，再次混匀；
- [0037] c) 将上述混合物，在超声环境下逐滴加入水中，形成新的混合液体；
- [0038] d) 经过超声处理，和氮气吹打出去有机溶剂后形成纳米颗粒；
- [0039] e) 将纳米颗粒和靶向多肽反应实现连接后得到所述子宫内膜异位症病灶靶向纳米投递系统；
- [0040] 所述具有两性性质的分子为聚合物修饰的脂类分子；
- [0041] 优选地，所述聚合物包括聚乙二醇；

- [0042] 优选地，所述脂类分子包括硬脂酸、卵磷脂、三酰甘油中的一种或至少两种的组合。
- [0043] 所述的靶向多肽与纳米颗粒可通过有机化学方法，如氨基羧基羧化反应，点击化学法等（具体例如1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐法），实现完整纳米颗粒的组装。
- [0044] 进一步地，所述纳米颗粒和靶向多肽的摩尔比例为1: 0[~]1: 1，不包括1: 0，优选为1: 0.5[~]1: 1。
- [0045] 本发明再一方面提供了一种上述任一所述的子宫内膜异位症病灶靶向纳米投递系统在制备诊断和/或治疗子宫内膜异位症的药物中的应用。

发明的有益效果

有益效果

- [0046] （1）本发明提供的纳米投递系统，可用于子宫内膜异位症的诊断目的。
- [0047] （2）本发明提供的纳米投递系统，可作为子宫内膜异位症治疗工具。
- [0048] （3）本发明提供的纳米投递系统，制备工艺相对简单且成本低廉，因此有良好的市场前景。
- [0049] （4）本发明利用纳米颗粒包裹技术，结合具有靶向能力的多肽表面修饰后，可特异的识别子宫内膜异位症病灶，从而为该类病患的诊治提供一种高效的药物投递系统。由于纳米颗粒包裹技术可将适宜的诊断试剂或治疗药物，投递到病灶部位，从而可实现其诊断治疗工具的作用。本发明适用于人类子宫内膜异位症疾病的诊治，也适用于子宫内膜异位症造模实验动物的基础应用转化研究。

对附图的简要说明

附图说明

- [0050] 图1为本发明实施例中病灶位点小动物成像仪检测结果图。

发明实施例

本发明的实施方式

- [0051] 为了更好地理解本发明的内容，下面结合具体实施方法对本发明内容作进一步

说明，但本发明的保护内容不局限以下实施例。

[0052] 本发明以SEQ ID No. 1所述多肽序列为例。

[0053] 实施例1：SEQ ID No. 1所述多肽序列的制备

[0054] 所述多肽序列由专门的多肽制备公司工业合成。

[0055] 利用固相合成多肽法，从C端的氨基酸向N端进行链接，经过树脂活化、氨基酸链接、洗脱保护、检测步骤，逐个链接氨基酸，然后使用过量乙醚沉淀离心，对粗肽过HPLC纯化，最后，质谱分析，液氮速冷冻干备用。

[0056] 实施例2：脂质-聚合物纳米微球颗粒的制备

[0057] 先将二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇（DSPE-mPEG）和二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇-二苯并环辛炔（DSPE-PEG-DBCO）溶解在四氢呋喃中，混合均匀后加入荧光染料，将混合物在超声条件下逐滴加入到水中。形成澄清溶液后转到细胞破碎仪（频率设置为20%）中超声5 min，用氮气吹5 min去除四氢呋喃从而形成纳米颗粒。

[0058] 实施例3：子宫内膜异位症病灶靶向纳米投递系统的制备

[0059] 选取实施例1制备得到的多肽序列，将其修饰于实施例2制备得到的纳米颗粒表面。纳米颗粒和多肽连接采用的是经典的点击化学的方法，纳米颗粒和多肽摩尔比例为1：0.5，4℃下孵育过夜备用。

[0060] 实施例4：子宫内膜异位症小鼠动物模型制备

[0061] 购买7-8周的成年C57雌鼠，麻醉后，取一侧正位的子宫组织，切取2平方毫米大小含子宫内膜组织，异位接种于腹腔肠系膜部位，然后缝合腹壁肌肉及皮肤，整合手术操作充分消毒，将小鼠静养一个月以上备用。

[0062] 实施例5：异位子宫内膜组织病灶处取材成像观察

[0063] 对实施例4中制备的子宫内膜异位症小鼠模型，静养1-2月后，待其异位病灶形成后，对其进行尾静脉注射实施例3中所制备的子宫内膜异位症病灶靶向纳米投递系统，24小时后，在小动物成像仪中对异位子宫内膜组织进行观察，可见病灶位点有特异的荧光信号（如图1所示）。

[0064] 综上，本申请提供的子宫内膜异位症病灶靶向纳米投递系统可用于子宫内膜异位症的诊疗目的。

[0065] 以上所述仅为本发明的具体实施方式，不是全部的实施方式，本领域普通技术人员通过阅读本发明说明书而对本发明技术方案采取的任何等效的变换，均为本发明的权利要求所涵盖。

权利要求书

- [权利要求 1] 一种子宫内膜异位症病灶靶向纳米投递系统，其特征在于，包括位于中心的疏水内核、包绕所述疏水内核的脂质单分子层和亲水靶向多肽层，所述亲水靶向多肽层暴露在所述脂质单分子层外，所述亲水靶向多肽层中所述靶向多肽包括以下序列中的一条或多条组合的多肽，或以下序列中的一条或多条组合的多肽的衍生物，
- EDVKDINFDTKEKFLAGCLIVSFHEGKCSEQ ID No. 1
- GKKTQELKNIRTNSELLKEWIIAAFHEGKCSEQ ID No. 2
- LKPSHEKKNDNDNGKKLCKACSEQ ID No. 3
- EDVKDINFDTKEKFLAGCLIVSFHEGKSEQ ID No. 4
- GKKTQELKNIRTNSELLKEWIIAAFHEGKSEQ ID No. 5
- LKPSHEKKNDNDNGKKLCKA SEQ ID No. 6。
- [权利要求 2] 根据权利要求1所述的子宫内膜异位症病灶靶向纳米投递系统，其特征在于，所述子宫内膜异位症病灶靶向纳米投递系统的粒径为10～1000纳米。
- [权利要求 3] 根据权利要求1所述的子宫内膜异位症病灶靶向纳米投递系统，其特征在于，所述的衍生物为多肽进行末端或侧链的修饰得到的产物，或多肽进行荧光基团的标记修饰得到的产物，或多肽进行同位素标记得到的产物，或多肽进行磷酸化修饰得到的产物，或多肽进行基于二硫键的环化修饰得到的产物，或多肽进行生物素的标记得到的产物，或多肽进行光敏剂修饰得到的产物，或多肽进行叠氮修饰得到的产物，或多肽进行PEG修饰得到的产物，或多肽进行甲基化修饰得到的产物，或多肽进行荧光淬灭基团修饰得到的产物，或多肽进行蛋白偶联修饰得到的产物，或多肽进行小分子化合物修饰得到的产物；
- 优选地，所述多肽进行末端或侧链的修饰包括N端乙酰化修饰，C端的胺化修饰；
- 优选地，所述多肽进行荧光基团的标记修饰中所用的荧光染料包括FITC、Rhodamine、Cy3、Cy5、Cy5.5、Cy7；

优选地，所述多肽进行同位素标记中所用的同位素包括 ^{13}C ；

优选地，所述多肽进行的磷酸化修饰包括p-Ser、p-Thr、p-Tyr。

[权利要求 4] 根据权利要求1所述的子宫内膜异位症病灶靶向纳米投递系统，其特征在于，还包括目标投递物，所述目标投递物被所述疏水内核包裹。

[权利要求 5] 根据权利要求4所述的子宫内膜异位症病灶靶向纳米投递系统，其特征在于，所述目标投递物包括诊断化合物、治疗子宫内膜异位症的药物中的一种或至少两种的组合。

[权利要求 6] 根据权利要求5所述的子宫内膜异位症病灶靶向纳米投递系统，其特征在于，所述诊断化合物包括量子点、稀土纳米粒子、金属纳米晶簇、菁类、罗丹明类、芳酸类、卟啉类、BODIPY类荧光材料中的一种或至少两种的组合；

优选地，所述诊断化合物为菁类；更优选地，所述菁类包括吲哚菁绿。

[权利要求 7] 根据权利要求5所述的子宫内膜异位症病灶靶向纳米投递系统，其特征在于，所述治疗子宫内膜异位症的药物包括孕激素类药物、雄激素类药物、促性腺激素释放激素激动剂中的一种或至少两种的组合；

优选地，所述孕激素类药物包括普维拉、黄体酮、内美通、己酸孕酮；

优选地，所述雄激素类药物包括丹那唑；

优选地，所述促性腺激素释放激素激动剂包括戈舍瑞林。

[权利要求 8] 权利要求1-7任一项所述的子宫内膜异位症病灶靶向纳米投递系统的制备方法，其特征在于，包括以下步骤：

a) 将具有两性性质的分子在有机溶剂中混匀；

b) 将上述混合物，在超声环境下逐滴加入水中，形成新的混合液体；

c) 经过超声处理，和氮气吹打出去有机溶剂后形成纳米颗粒；

d) 将纳米颗粒和靶向多肽反应实现连接后得到所述子宫内膜异位症病灶靶向纳米投递系统；

- 或a) 将具有两性性质的分子在有机溶剂中混匀；
- b) 加入所需量的目标投递物，再次混匀；
- c) 将上述混合物，在超声环境下逐滴加入水中，形成新的混合液体；
- d) 经过超声处理，和氮气吹打出去有机溶剂后形成纳米颗粒；
- e) 将纳米颗粒和靶向多肽反应实现连接后得到所述子宫内膜异位症病灶靶向纳米投递系统；

所述具有两性性质的分子为聚合物修饰的脂类分子；

优选地，所述聚合物包括聚乙二醇；

优选地，所述脂类分子包括硬脂酸、卵磷脂、三酰甘油中的一种或至少两种的组合。

[权利要求 9] 根据权利要求8所述的制备方法，其特征在于，所述纳米颗粒和靶向多肽的摩尔比例为1: 0~1: 1，不包括1: 0，优选为1: 0.5~1: 1。

[权利要求 10] 权利要求1-7任一项所述的子宫内膜异位症病灶靶向纳米投递系统在制备诊断和/或治疗子宫内膜异位症的药物中的应用。

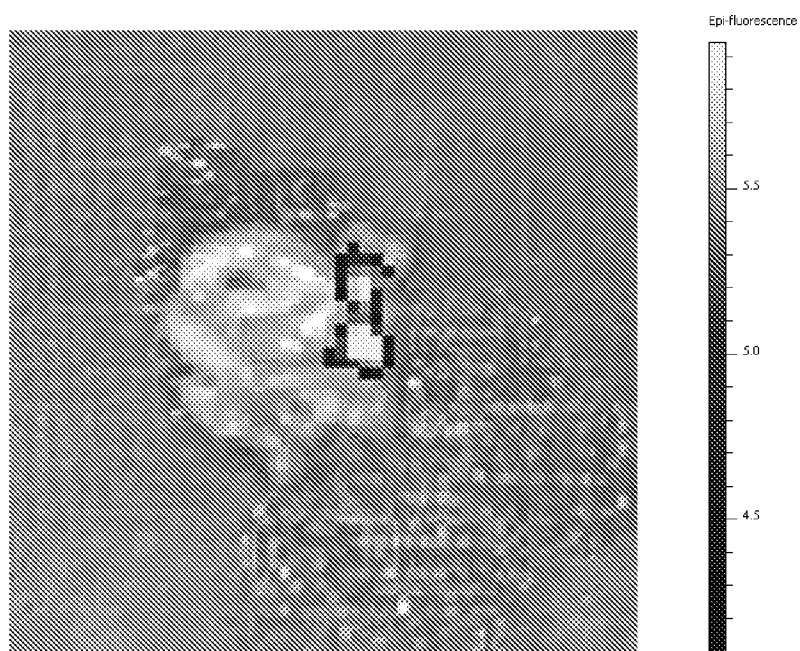


图 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/129878

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 47/42(2017.01)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)

CNABS, CNTXT, SIPOABS, DWPI, VEN, WOTXT, USTXT, EPTXT, CNKI, 万方数据库, baidu学术, PUBMED, ELSEVIER, SPRINGER, ISI web of knowledge, sciencedirect, NCBI, Genbank, EMBL, STN, 中国专利生物序列检索系统: 子宫内膜异位, 子宫内膜, endometrium, endometriosis, endometrial, 纳米颗粒, nanoparticle, 疏水内核, hydrophobic core, 脂质单分子层, lipid molecular layer, 靶向肽, target peptide, SEQ ID NO: 1-6, 胎盘样硫酸软骨素A, placental chondroitin sulfate A, pl-CSA, CSPG4, VAR2CSA, 两性性质分子, amphiphilic macromolecule, 二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇, 硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇-二苯并环辛炔, DSPE- γ -PEG, DSPE-PEG-DBCO, 深圳先进研究院, 赵华山, 张键, 张鹏飞, Shenzhen institutes of advanced technology, Huashan ZHAO, Jian ZHANG, Pengfei ZHANG

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2019/061648 A1 (SHENZHEN INSTITUTES OF ADVANCED TECHNOLOGY, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) 04 April 2019 (2019-04-04) claims 1-10, 29-30, description pages 10-11, embodiment 2	1-10
Y	CN 109568577 A (SHENZHEN INSTITUTES OF ADVANCED TECHNOLOGY, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) 05 April 2019 (2019-04-05) claims 1-10	1-10
Y	李萌 等 (LI, Meng et al.). "妊娠相关性疟疾及其研究进展 (Non-official translation: Research Progress on Pregnancy-Associated Malaria)" 热带医学杂志 (<i>Journal of Tropical Medicine</i>), Vol. 8, No. 12, 31 December 2008 (2008-12-31), abstract	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
 "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

03 April 2021

Date of mailing of the international search report

19 April 2021

Name and mailing address of the ISA/CN

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

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	陶莉 等 (TAO, Li et al.). "妊娠期胎盘疟疾的研究进展 (Non-official translation: Research Progress on Placental Malaria during Pregnancy)" <i>热带病与寄生虫学 (Journal of Tropical Diseases and Parasitology)</i> , Vol. 13, No. 2, 31 December 2015 (2015-12-31), page 117 left-hand column paragraph 3	1-10
Y	ZHANG, B.Z. et al. "Synthesis and Characterization of Placental Chondroitin Sulfate A (plCSA)-Targeting Lipid-Polymer Nanoparticles" <i>Journal of visualized experiments</i> , No. 139, 18 September 2018 (2018-09-18), e58209, abstract, protocol	1-10
A	CN 109387627 A (SHENZHEN INSTITUTES OF ADVANCED TECHNOLOGY, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) 26 February 2019 (2019-02-26) entire document	1-10
A	CN 104136041 A (VAR2 PHARMACEUTICALS APS) 05 November 2014 (2014-11-05) entire document	1-10
A	CN 106512029 A (SHANGHAI NORMAL UNIVERSITY) 22 March 2017 (2017-03-22) entire document	1-10
A	CN 108567973 A (SHENZHEN INSTITUTES OF ADVANCED TECHNOLOGY, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) 25 September 2018 (2018-09-25) entire document	1-10
A	NASCIUTTI, L.E. et al. "Distribution of chondroitin sulfate in human endometrium" <i>Micron</i> , Vol. 37, 31 December 2006 (2006-12-31), pp. 544-550	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/129878

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
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/129878

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2019/061648	A1	04 April 2019	CN	109568598	A	05 April 2019
				CN	109589416	A	09 April 2019
				CN	109568597	A	05 April 2019
				CN	109589413	A	09 April 2019
				CN	109568268	A	05 April 2019
				CN	109568289	A	05 April 2019
				CN	109568596	A	05 April 2019
CN	109568577	A	05 April 2019	None			
CN	109387627	A	26 February 2019	WO	2020077532	A1	23 April 2020
CN	104136041	A	05 November 2014	EP	2812024	A1	17 December 2014
				US	2015004099	A1	01 January 2015
				WO	2013117705	A1	15 August 2013
				CA	2861051	A1	15 August 2013
				JP	2015513524	A	14 May 2015
				BR	112014018630	A2	04 July 2017
				PL	2812024	T3	28 September 2018
				AU	2013217986	A1	24 July 2014
				IL	233594	D0	31 August 2014
				US	2017016905	A1	19 January 2017
				EA	031876	B1	29 March 2019
				US	2017081373	A1	23 March 2017
				US	9926350	B2	27 March 2018
				EP	2812024	B1	11 April 2018
				SG	CN 10201606195 U	A	29 September 2016
				EA	201491494	A1	30 January 2015
				US	9932375	B2	03 April 2018
				JP	6517018	B2	22 May 2019
				SG	11201403988 W	A	30 October 2014
				JP	2018076333	A	17 May 2018
				AU	2013217986	B2	27 April 2017
				ES	2676029	T3	16 July 2018
				DK	2812024	T3	23 July 2018
CN	106512029	A	22 March 2017	None			
CN	108567973	A	25 September 2018	WO	2019075893	A1	25 April 2019

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/129878

A. 主题的分类

A61K 47/42 (2017.01) 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))

CNABS, CNTXT, SIPOABS, DWPI, VEN, WOTXT, USTXT, EPTXT, CNKI, 万方数据库, baidu学术, PUBMED, ELSEVIER, SPRINGER, ISI web of knowledge, sciencedirect, NCBI, Genbank, EMBL, STN, 中国专利生物序列检索系统: 子宫内膜异位, 子宫内膜, endometrium, endometriosis, endometrial, 纳米颗粒, nanoparticle, 疏水内核, hydrophobic core, 脂质单分子层, lipid molecular layer, 靶向肽, target peptide, SEQ ID NO:1-6, 胎盘样硫酸软骨素A, placental chondroitin sulfate A, pl-CSA, CSPG4, VAR2CSA, 两性性质分子, amphiphilic macromolecule, 二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇, 硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇-二苯并环辛炔, DSPE-PEG, DSPE-PEG-DBCO, 深圳先进技术研究院, 赵华山, 张键, 张鹏飞, Shenzhen institutes of advanced technology, Hua-shan ZHAO, Jian ZHANG, Pengfei ZHANG

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	W0 2019/061648 A1 (中国科学院深圳先进技术研究所) 2019年 4月 4日 (2019 - 04 - 04) 权利要求1-10, 29-30, 说明书第10-11页, 实施例2	1-10
Y	CN 109568577 A (中国科学院深圳先进技术研究院) 2019年 4月 5日 (2019 - 04 - 05) 权利要求1-10	1-10
Y	李萌 等. “妊娠相关性疟疾及其研究进展” 热带医学杂志, 第8卷, 第12期, 2008年 12月 31日 (2008 - 12 - 31), 摘要	1-10
Y	陶莉 等. “妊娠期胎盘疟疾的研究进展” 热带病与寄生虫学, 第13卷, 第2期, 2015年 12月 31日 (2015 - 12 - 31), 第117页左栏第3段	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 “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

2021年 4月 3日

国际检索报告邮寄日期

2021年 4月 19日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局 (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

郝佳

电话号码 86-(10)-53961967

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	ZHANG, B.Z. 等. "Synthesis and Characterization of Placental Chondroitin Sulfate A (pLCSA)-Targeting Lipid-Polymer Nanoparticles" Journal of visualized experiments, 第139期, 2018年 9月 18日 (2018 - 09 - 18), e58209, 摘要, protocol部分	1-10
A	CN 109387627 A (中国科学院深圳先进技术研究院) 2019年 2月 26日 (2019 - 02 - 26) 全文	1-10
A	CN 104136041 A (VAR2制药有限公司) 2014年 11月 5日 (2014 - 11 - 05) 全文	1-10
A	CN 106512029 A (上海师范大学) 2017年 3月 22日 (2017 - 03 - 22) 全文	1-10
A	CN 108567973 A (中国科学院深圳先进技术研究院) 2018年 9月 25日 (2018 - 09 - 25) 全文	1-10
A	NASCIUTTI, L.E. 等. "Distribution of chondroitin sulfate in human endometrium" Micron, 第37卷, 2006年 12月 31日 (2006 - 12 - 31), 第544-550页	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:

☒ 附件C/ST. 25文本文件形式

☐ 纸件或图形文件形式

b. ☐ 根据细则13之三. 1(a) 仅为国际检索目的以附件C/ST. 25文本文件形式与国际申请同时提交的:

c. ☐ 仅为国际检索目的在国际申请日之后提交的:

☐ 附件C/ST. 25文本文件形式 (细则13之三. 1(a))

☐ 纸件或图形文件形式 (细则13之三. 1(b) 和行政规程第713段)

2. ☐ 另外, 在提交/提供了多个版本或副本的序列表的情况下, 提供了关于随后提交的或附加的副本中的信息与申请时提交的作为申请一部分的序列表的信息相同或未超出申请时提交的申请中的信息范围 (如适用) 的所需声明。

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/CN2020/129878

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)
WO	2019/061648	A1	2019年 4月 4日	CN	109568598	A	2019年 4月 5日
				CN	109589416	A	2019年 4月 9日
				CN	109568597	A	2019年 4月 5日
				CN	109589413	A	2019年 4月 9日
				CN	109568268	A	2019年 4月 5日
				CN	109568289	A	2019年 4月 5日
				CN	109568596	A	2019年 4月 5日
CN	109568577	A	2019年 4月 5日	无			
CN	109387627	A	2019年 2月 26日	WO	2020077532	A1	2020年 4月 23日
CN	104136041	A	2014年 11月 5日	EP	2812024	A1	2014年 12月 17日
				US	2015004099	A1	2015年 1月 1日
				WO	2013117705	A1	2013年 8月 15日
				CA	2861051	A1	2013年 8月 15日
				JP	2015513524	A	2015年 5月 14日
				BR	112014018630	A2	2017年 7月 4日
				PL	2812024	T3	2018年 9月 28日
				AU	2013217986	A1	2014年 7月 24日
				IL	233594	D0	2014年 8月 31日
				US	2017016905	A1	2017年 1月 19日
				EA	031876	B1	2019年 3月 29日
				US	2017081373	A1	2017年 3月 23日
				US	9926350	B2	2018年 3月 27日
				EP	2812024	B1	2018年 4月 11日
				SG	10201606195U	A	2016年 9月 29日
				EA	201491494	A1	2015年 1月 30日
				US	9932375	B2	2018年 4月 3日
				JP	6517018	B2	2019年 5月 22日
				SG	11201403988W	A	2014年 10月 30日
				JP	2018076333	A	2018年 5月 17日
				AU	2013217986	B2	2017年 4月 27日
				ES	2676029	T3	2018年 7月 16日
				DK	2812024	T3	2018年 7月 23日
CN	106512029	A	2017年 3月 22日	无			
CN	108567973	A	2018年 9月 25日	WO	2019075893	A1	2019年 4月 25日