(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 5 月 30 日 (30.05.2024)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2024/109724 A1

(51) 国际专利分类号:
A61K 31/41 (2006.01) *A61K 9/19* (2006.01)
A61K 47/40 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) *A61P 35/04* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/132850

(22) 国际申请日: 2023 年 11 月 21 日 (21.11.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202211459427.9 2022年11月21日 (21.11.2022) CN

(71) 申请人:上海元熙医药科技有限公司**(SHANGHAI YUANXI MEDICINE CORP.)** [CN/CN]; 中国上海市浦东新区中国（上海）自由贸易试验区芳春路400号1幢3层, Shanghai 201207 (CN)。

(72) 发明人:曾慧慧**(ZENG, Huihui)**; 中国上海市浦东新区中国（上海）自由贸易试验区芳春路400号1幢3层, Shanghai 201207 (CN)。 尹汉维**(YIN, Hanwei)**; 中国上海市浦东新区中国（上海）自由贸易试验区芳春路400号1幢3层, Shanghai 201207 (CN)。

(74) 代理人:北京市道可特律师事务所 **(BEIJING DOCVIT LAW FIRM)**; 中国北京市朝阳区东三环中路5号财富金融中心56层01-2室, Beijing 100022 (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))。

(54) Title: BUTASELEN-CYCLODEXTRIN INCLUSION COMPLEX, PHARMACEUTICAL COMPOSITION, METHOD FOR PREPARING SAME, AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种卟硒啉环糊精包合物、药物组合物及其制备方法和应用

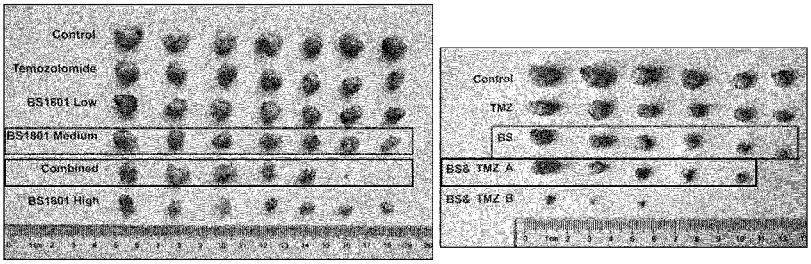


图 1

(57) Abstract: Disclosed are a butaselen-cyclodextrin inclusion complex, a pharmaceutical composition, a method for preparing same, and use thereof. The inclusion complex is a complex comprising butaselen or a derivative thereof and a cyclodextrin substance. The pharmaceutical composition comprises the inclusion complex and a pharmaceutically acceptable excipient. Formulations for injection comprising the cyclodextrin inclusion complex have good stability and safety, and exhibit good efficacy on brain tumor diseases or glioma.

(57) 摘要: 本发明公开了一种卟硒啉环糊精包合物、药物组合物及其制备方法和应用。所述包合物为包含卟硒啉或其衍生物与环糊精类物质的复合物，所述药物组合物包含所述包合物及药学上可以接受的辅料。含有该环糊精包合物的注射剂具有良好的稳定性、安全性，对脑肿瘤疾病或胶质瘤具有良好的治疗效果。

WO 2024/109724 A1

一种卟硒啉环糊精包合物、药物组合物及其制备方法和应用

本申请要求2022年11月21日向中国国家知识产权局提交的专利申请号为202211459427.9、发明名称为“一种卟硒啉环糊精包合物、药物组合物及其制备方法和应用”的在先申请的优先权。所述在先申请的全文通过引用的方式结合于本申请中。

技术领域

本发明属于医药领域，涉及一种卟硒啉环糊精包合物、药物组合物及其制备方法和应用。

背景技术

肺纤维化是一类以成纤维细胞增殖及大量细胞外基质(ECM)聚集并伴炎症损伤、组织结构破坏为特征的肺疾病改变，一旦发生就无法逆转，肺功能受损将严重影响患者的生活质量，甚至危及生命。

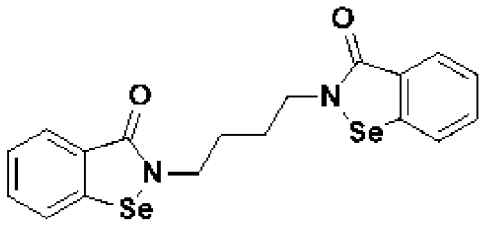
脊髓属于中枢神经系统，其胶质瘤发生率较低，占所有原发脊髓肿瘤的8~10%，所有中枢神经系统肿瘤的2~4%。根据其细胞源不同，可分为室管膜瘤（60~70%）和各级星形细胞瘤（30~40%）。由于脊髓横径有限且具有重要生理功能，治疗上颇为棘手，目前胶质瘤的各种治疗指南大多针对颅内疾病，而对脊髓胶质瘤无很好的诊疗规范作为依据，造成了各治疗中心存在较大差异，从而影响患者生活质量。目前对于脊髓胶质瘤的治疗方案也呈现多样化，包括显微外科手术、放化疗、免疫治疗等。

目前国际上临床对于肺纤维化及胶质瘤缺乏显著有效的治疗药物，尤其是针对非IPF的间质性肺病和纤维化患者，未被满足的临床需求极为迫切。

卟硒啉是靶向硫氧还蛋白还原酶(TR)设计的化学小分子药物。已完成的系列研究表明，卟硒啉对于器官纤维化疾病全链条均表现出控制效果。通过抑制炎症信号和关键ECM合成通路，卟硒啉可以缓解器官纤维化表现及后续疾病进展。

目前已批准临床使用的卟硒啉片剂，对肺纤维化疾病有治疗效果，由于肝脏首过效应，导致药物效率降低，且由于血脑屏障影响即对颅内胶质瘤并无药效，更为有效针对颅内胶质瘤的卟硒啉制剂被迫切需要。

根据对卟硒啉性质的研究分析，其为难溶性药物，在水中的溶解度经检测分析为150ng/mL左右，因此其在体内生物利用度低，极大地限制了临床应用。下图为卟硒啉化学结构式。



发明内容

为改善上述技术问题，本发明提供一种包合物，所述包合物为包含卟硒啉或其衍生物与环糊精类物质的复合物。

根据本发明的实施方案，所述环糊精类物质选自β-环糊精类物质和/或γ-环糊精类物质，例如可以选自羟丙基-β-环糊精、磺丁基-β-环糊精、羟丙基-γ-环糊精、甲基-β-环糊精和2,6-二甲基-β-环糊精中的一种或两种以上；优选为羟丙基-β-环糊精。

根据本发明的实施方案，所述包合物由环糊精类物质对卟硒啉或其衍生物进行包合形成。

根据本发明的实施方案，所述卟硒啉或其衍生物与环糊精类物质的质量比为1:（10~480），例如1:（10~100），示例性为1:10、1:20、1:30、1:40、1:45、1:49、1:50、1:60。

根据本发明的实施方案，所述环糊精类物质与卟硒啉或其衍生物的包合比为（1~15）:1，例如（2~10）:1，比如为1.5:1、2.5:1、3:1、4:1。

根据本发明的实施方案，所述包合物可以为下述包合物中的任意一种：

由羟丙基-β-环糊精对卟硒啉包合形成的包合物、由磺丁基-β-环糊精对卟硒啉包合形成的包合物、由羟丙基-γ-环糊精对卟硒啉包合形成的包合物、由甲基-β-环糊精对卟硒啉包合形成的包合物、由2,6-二甲基-β-环糊精对卟硒啉包合形成的包合物。

本发明还提供上述包合物的制备方法，包括：使用环糊精类物质对卟硒啉或其衍生物进行包合。

根据本发明的实施方案，所述卟硒啉或其衍生物与环糊精类物质的选择以及质量比如上文所示。

根据本发明的实施方案，所述包合在水中或吐温80溶液中进行。

根据本发明的实施方案，所述水为注射用水。

根据本发明的实施方案，所述吐温80溶液为吐温80水溶液。优选地，所述吐温80溶液的浓度为0.01~0.1%，例如0.05%。

根据本发明的实施方案，所述制备方法包括如下步骤：

1）先将环糊精类物质溶于水中或吐温80溶液中，形成透明溶液，再将卟硒啉或其衍生物

加入到所述透明溶液中，加水或吐温80溶液定量；

2）步骤1）完成后，搅拌，离心，任选过滤或不过滤。

根据本发明的实施方案，所述环糊精类物质与体系中水的质量比为（10~55）:100，例如（20~50）:100，示例性为30:100、40:100、48:100；所述体系中水的质量为溶解环糊精类物质用水和定量加水的质量总和。

根据本发明的实施方案，所述环糊精类物质与体系中吐温80溶液的质量比为（10~55）:100，例如（20~50）:100，示例性为30:100、40:100、48:100；所述体系中吐温80溶液的质量为溶解环糊精类物质用量和定量加吐温80溶液的质量总和。

根据本发明的实施方案，所述卟硒啉或其衍生物以微粉形式加入。

根据本发明的实施方案，所述搅拌的温度为25~80℃，优选40~70℃，例如30℃、40℃、50℃、60℃、70℃。

根据本发明的实施方案，所述搅拌的时间为0.5~5小时，优选3小时。

根据本发明的实施方案，所述离心的转速为4000~10000rpm，优选为7000~9000rpm，例如为9000rpm。

根据本发明的实施方案，所述离心的时间为至少5min，例如5~30min，示例性为20min。

根据本发明的实施方案，所述制备方法还包括步骤3），将步骤2）得到的透明溶液在2~8℃的温度下保持2~10天，例如保持3~8天。

根据本发明的实施方案，所述制备方法还包括步骤4），步骤3）得到的溶液经过滤，得到所述包合物。

根据本发明的实施方案，所述过滤为微滤，例如将溶液通过0.45微米过滤器。

本发明还提供上述包合物在制备治疗药物组合物或制剂中的应用。

本发明还提供一种药物组合物或制剂，含有上述包合物。

根据本发明的实施方案，所述药物组合物或制剂还可以包含药学上可接受的辅料，例如所述辅料包括但不限于赋形剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂、溶剂、溶解助剂、悬浮剂、等渗剂、pH调节剂、缓冲液、防腐剂、抗氧剂、着色剂、起泡剂和调味剂等中的一种或多种，优选含有溶剂、等渗剂、pH调节剂中的一种或多种。在一些实施方案中，所述药物组合物或制剂含有NaCl。

在一种实施方式中，所述药物组合物或制剂含有下述原料：卟硒啉或其衍生物、环糊精类物质、注射用水、吐温和pH调节剂。

在另一种实施方式中，所述药物组合物或制剂含有下述原料：卟硒啉或其衍生物、环糊

精类物质、注射用水和pH调节剂。

优选地，所述药物组合物或制剂中，所述卟硒啉或其衍生物的质量百分比为0.4~5%，例如1~4%。

优选地，所述药物组合物或制剂中，所述环糊精类物质的质量百分比为30~50%，例如35~45%。

根据本发明的实施方案，所述制剂的给药方式为注射给药，例如鞘内、腹腔、皮下、静脉、穴位、肌内注射等给药。

根据本发明的实施方案，所述制剂可以为注射剂，例如注射液或冻干粉针。

根据本发明的实施方案，所述注射液可以由上述制备得到的溶液形式的包合物经过滤、灭菌制备得到。优选地，所述过滤为微滤，例如将溶液通过0.22微米过滤器。

根据本发明的实施方案，所述冻干粉针可以由上述制备得到的溶液形式的包合物经过滤、灭菌、无菌冻干制备得到。优选地，所述过滤为微滤，例如将溶液通过0.22微米过滤器。

根据本发明的实施方案，所述药物组合物或制剂含有第二活性物质，例如所述第二活性物质为抗肿瘤药物，优选为胶质瘤治疗剂，作为示例可以为替莫唑胺（TMZ）。

在一些实施方案中，所述卟硒啉与所述第二活性物质的质量比为（2-20）:1，例如3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、12:1、15:1。

本发明还提供所述药物组合物或制剂用于预防和/或治疗下述疾病中的至少一种：脑肿瘤疾病或胶质瘤，包括但不限于颅内胶质瘤（即脑胶质瘤）、脊髓胶质瘤（例如脊髓星形细胞瘤，优选为高级别脊髓星形细胞瘤），髓母细胞瘤及脑转移癌形成的脑肿瘤等其中的一种或多种。

本发明的有益效果：

本发明提供了一种卟硒啉及其衍生物的环糊精包合物，极大地增加了难溶性卟硒啉的溶解度，且制备工艺简单、易于工业化。

含有该环糊精包合物的注射剂具有良好的稳定性、安全性，对肺纤维化疾病、胶质瘤具有良好的治疗效果。

相比于口服给药，所述注射剂能够在低给药剂量下依旧对脑胶质瘤治疗取得良好的治疗效果；还发现所述注射剂提高了活性成分进入脑部的药物分布结果，对于改善药物的脑组织分布具有重要价值。

发明人还出人意料地发现，含有卟硒啉及其衍生物的环糊精包合物的注射剂能够与TMZ

联用治疗脑胶质瘤，有效降低TMZ的用药剂量，减缓药物对治疗对象的毒副作用，提升用药安全性。

同时，所述注射剂对于高级别脊髓星形细胞瘤也具有良好的治疗效果。

附图说明

图1为BS单药(红框)及BS+TMZ(蓝框)口服以及腹腔注射药效对比。

图2为BS、TMZ以及二者联合作用于裸鼠U87胶质瘤模型的体重和肿瘤变化。(A)实验过程中各组小鼠体重情况；(B)实验结束时各组小鼠的肿瘤重量；(C)实验过程中各组小鼠肿瘤体积；(D)实验终点各组小鼠肿瘤照片。(A)、(B)、(C)数据表现为均值 ±SD，n = 5 or 6。 * 表示与对照组相比具有统计学差异，*P < 0.05，** P < 0.01。

图3为NPG小鼠治疗过程中肿瘤体积变化曲线（n=8）。

图4为NPG小鼠给药后体重变化率柱形图。

图5为NPG小鼠D24时肿瘤体积均值图。

具体实施方式

下文将结合具体实施例对本发明的技术方案做更进一步的详细说明。应当理解，下列实施例仅为示例性地说明和解释本发明，而不应被解释为对本发明保护范围的限制。凡基于本发明上述内容所实现的技术均涵盖在本发明旨在保护的范围内。

除非另有说明，以下实施例中使用的原料和试剂均为市售商品，或者可以通过已知方法制备。

实施例1

在磁搅拌下将2,6-二甲基-β-环糊精溶于大约51.9g 水中（环糊精：水=55:100）。在磁搅拌下将100mg卟硒啉加到该透明淡黄色溶液，并用水使最终重量补充至100g。于70℃水浴加热，搅拌3小时，将溶液通过0.45微米过滤器以获得一种透明淡黄色溶液。用HPLC分析发现卟硒啉浓度为1869.30μg/g。

实施例2

在磁搅拌下将4.8g羟丙基-β-环糊精溶于大约4.7g 0.05%吐温80溶液。在磁搅拌下将480mg卟硒啉加到该透明无色溶液，并用0.05%吐温80溶液使最终重量补充至10g。将其搅拌2小时于10000rpm离心10min，将溶液过滤通过0.45微米过滤器以获得一种透明无色溶液。用HPLC分析发现卟硒啉浓度为560μg/g。

将如此得到的溶液在 4℃下保持8天。在这些条件下形成白色沉淀，经过滤通过0.45微米过滤器从溶液中除去沉淀。

获得一种透明无色溶液，用HPLC分析发现卟硒啉浓度为 430μg/g。

实施例3

在磁搅拌下将9.6g羟基丙基-β-环糊精溶于大约9.4g 0.05%吐温80溶液。在磁搅拌下将196mg卟硒啉加到该透明无色溶液，并用0.05%吐温80溶液使最终重量补充至20g。于70℃将其搅拌5小时后于9000rpm离心10min，将溶液过滤通过0.45微米过滤器以获得一种透明无色溶液。用HPLC分析发现卟硒啉浓度为414μg/g。

将如此得到的溶液在4℃下保持3-8天。在这些条件下形成白色沉淀，经过滤通过0.45微米过滤器从溶液中除去沉淀。

获得一种透明无色溶液，用HPLC分析发现卟硒啉浓度为 352μg/g。

实施例4

在磁搅拌下将9.6g羟基丙基-β-环糊精溶于大约9.4g 注射用水。在磁搅拌下将192mg卟硒啉加到该透明无色溶液，并用水使最终重量补充至20g。于40℃将其搅拌3小时于9000rpm离心10min。将溶液过滤通过0.45微米过滤器以获得一种透明无色溶液。用HPLC分析发现卟硒啉浓度为366μg/g。

将如此得到的溶液在4℃下保持3-8天。在这些条件下形成白色沉淀，经过滤通过0.45微米过滤器从溶液中除去沉淀。

获得一种透明无色溶液，用HPLC分析发现卟硒啉浓度为 310μg/g。

实施例5

在磁搅拌下将4.8g磺丁基-β-环糊精溶于大约4.7g注射用水。在磁搅拌下将480mg卟硒啉加到该透明无色溶液，并用水使最终重量补充至10g。于25℃将其搅拌1小时于10000rpm离心10min。将溶液过滤通过0.45微米过滤器以获得一种透明无色溶液。用HPLC分析发现卟硒啉浓度为133μg/g。

实施例6

在磁搅拌下将9.6g羟基丙基-β-环糊精溶于大约9.4g注射用水溶液。在磁搅拌下将196mg卟硒啉加到该透明无色溶液，并用水使最终重量补充至20g。于70℃将其搅拌3小时于9000rpm离心10min。将溶液过滤通过0.45微米过滤器以获得一种透明无色溶液。用HPLC分析发现卟硒啉浓度为601μg/g。

将如此得到的溶液在4℃下保持3-8天。在这些条件下形成白色沉淀，经过滤通过0.45微米过滤器从溶液中除去沉淀。

获得一种透明无色溶液，用HPLC分析发现卟硒啉浓度为 473μg/g。

下述试验例1-3中的BS为卟硒啉的简写；

试验例1-3含有BS的注射组，其中的BS均以环糊精包合物形式存在。以试验例1 BS组为例，其处方原料包括：卟硒啉与羟丙基-γ-环糊精对形成的包合物，二者质量比1:40，吐温80溶液的浓度为0.05%；其他各组参照试验例1 BS组制备。

试验例1

1. 供试品

BS和TMZ溶液(用于Balb/c裸鼠U87脑胶质瘤皮下模型灌胃给药)

组别	TMZ质量(mg)	BS质量(mg)	溶剂与体积
Control组	0	0	5‰ CMC-Na, 5 mL
TMZ组	30	0	5‰ CMC-Na, 5 mL
BSL组	0	10	5‰ CMC-Na, 5 mL
BSM组	0	90	5‰ CMC-Na, 5 mL
BSH组	0	180	5‰ CMC-Na, 5 mL
TMZ+BSM组	30	90	5‰ CMC-Na, 5 mL

制备成溶液或者混悬液后，小鼠的给药剂量均为5 mL/kg。

BS和TMZ溶液(用于Balb/c裸鼠U87脑胶质瘤皮下模型腹腔注射给药)

组别	TMZ质量(mg)	BS质量(mg)	溶剂与体积
Control组	0	0	0.9% NaCl, 5 mL
TMZ组	10	0	0.9% NaCl, 5 mL
BS组	0	30	0.9% NaCl, 5 mL
TMZ+BS治疗组	10	90	5‰ CMC-Na, 5 mL
TMZ+BS预防组	105	90	5‰ CMC-Na, 5 mL

制备成溶液或者混悬液后，小鼠的给药剂量均为5 mL/kg。

2. 实验方法

2.1 Balb/c裸鼠U87脑胶质瘤皮下模型灌胃给药实验

动物适应性饲养2天后，保留合格动物随机分为6组，每组7只。于小鼠右腋皮下接种U87细胞，2×106/只。接种12天后开始给药，此为治疗第0天。共给药11天。

药物治疗方案如下：空白对照组（5‰ CMC-Na, i.g., q.d.）；TMZ组（30 mg/kg, i.g., q.d.）；BSL组（10 mg/kg, i.g., q.d.）；BSM组（90 mg/kg, i.g., q.d.）；BSH组（180 mg/kg, i.g., q.d.）；BSM+TMZ组（TMZ 30 mg/kg, BS 90 mg/kg, i.g., q.d.）。

2.2 Balb/c裸鼠U87脑胶质瘤皮下模型注射给药(腹腔)实验

动物适应性饲养2天后，保留合格动物随机分为5组，对照组、TMZ组、BS组每组6只。BS+TMZ (治疗组和BS+TMZ (预防)组每组5只。BS于小鼠右腋皮下接种U87细胞，2×10^6/只。接种14天后开始给药，此为治疗第0天。共给药18天。

药物治疗方案如下：空白对照组(0.9% NaCl, i.p., q.d.)；TMZ组(10 mg/kg, i.p., qd.)；BS组(30 mg/kg, i.p., q.d.)；BS+TMZ治疗组(TMZ 10 mg/kg, i.p., qd., BS 90 mg/kg, i.g., q.d.)；BS+TMZ预防组(TMZ 10 mg/kg, i.p., qd., BS 90 mg/kg, i.g., q.d.)。其中，TMZ细胞采取尾静脉注射。

实验期间每日记录动物一般状况和肿瘤发生时间，每日记录小鼠肿瘤长径、短径，并根据公式：长径×短径^2×0.5236计算肿瘤体积，每3日测量动物体重。给药18天后，水合氯醛麻醉，摘眼球取血。处死小鼠，迅速分离肿瘤、心脏、肝脏、脾脏、肺脏、肾脏、胸腺、全脑、肠，冰生理盐水洗去血污，滤纸拭干，观察动物内脏有无病变，称重。组织取一部分肿瘤组织液氮保存，以备提取RNA和蛋白质。另一部分肿瘤组织置于组织固定液进行固定。通过ICP-MS检测脑组织Se含量分布情况。

3. 实验结果

3.1 灌胃与注射剂型BS对裸鼠胶质瘤U87模型的药效对比

将BS单药灌胃/注射剂型（腹腔）药效进行对比，如图1及表1所示。BS灌胃(90 mg/kg)与腹腔注射(30 mg/kg)药效对比发现，BS灌胃(90 mg/kg)肿瘤体积抑制率为78.87%，BS腹腔注射(30 mg/kg)肿瘤体积抑制率为81.12%。该结果说明，采用腹腔注射给药方式可以在BS减量的前提下，抑制肿瘤生长的药效更加明显。并且还显示，BS单药注射剂能够显著抑制人源胶质瘤细胞U87的增殖，抑制作用远优于TMZ。

表 1 BS 单药及 BS+TMZ 口服/腹腔注射药效对比

给药方案	给药剂量(mg/kg)	给药方式	肿瘤体积(mm^3)	体积抑制率(%)
BS	90	口服	122.05 ±33.15	78.87
	30	腹腔注射	105.18 ±66.62	81.12
BS &TMZ	90 +30	口服	124.32 ±93.42	78.48
	90 +10	腹腔注射	87.53 ±75.70	84.29

将BS +TMZ联用灌胃/腹腔注射药效进行对比，BS+TMZ口服(90 + 30 mg/kg)肿瘤体积抑制率为78.48%，BS + TMZ腹腔注射(90 + 10 mg/kg)肿瘤体积抑制率为84.29%。采用腹腔注射给药方式可以在TMZ减量的前提下，抑制肿瘤生长的药效更加明显。提示BS单药及BS+TMZ联用腹腔注射给药较口服给药，抑制肿瘤生长的药效更加明显，且可以实现BS或TMZ药物减量，降低TMZ毒性。

3.2 灌胃与腹腔注射BS在裸鼠胶质瘤U87模型的脑组织分布对比

分别取BS +TMZ灌胃(90 + 10 mg/kg)与BS腹腔注射(30 mg/kg)实验结束后的小鼠脑组织进行ICP-MS检测，通过检测每克脑组织中的硒含量，从而计算出每克脑组织中的BS含量。脑组织BS分布情况如表2所示，BS在脑组织中有分布。BS在30 mg/kg剂量下腹腔注射给药的脑组织BS含量明显高于BS在90 mg/kg剂量下灌胃给药。说明BS采用腹腔注射的给药方式更有利于BS进入脑组织，实现BS减量的效果。

表 2 BS 在 U87 裸鼠给药后的脑组织分布

给药方案	给药剂量(mg/kg)	给药方式	BS(ng/g)
BS	30	注射剂型（腹腔）	120.61
BS+TMZ	90 + 10	灌胃	38.46

对比灌胃与注射剂型（腹腔）BS 对裸鼠胶质瘤 U87 模型的药效，发现 BS 单药及 BS+TMZ 联用注射（腹腔）给药较口服灌胃给药，抑制肿瘤生长的药效更加明显，且可以实现 BS 或 TMZ 药物减量，降低 TMZ 毒性。ICP-MS 检测 BS 脑组织分布情况发现 BS 采用腹腔注射的给药方式更有利于 BS 进入脑组织，实现 BS 减量的效果。

试验例2 BS与TMZ注射联用对裸鼠胶质瘤U87模型药效学研究

1. BS与TMZ协同抑制U87荷瘤裸鼠肿瘤增殖

选择雌性六周龄Balb/c Nude裸鼠建立动物模型，以2×10^6/只皮下接种U87人源胶质瘤细胞。接种后第14天开始给药，连续给药18天。

为了对比口服灌胃给药与腹腔注射给药的药效差异，本轮实验中对照组、TMZ组(10 mg/Kg)及BS组(30 mg/Kg)采用每日单次腹腔注射给药。对照组小鼠给予0.9% NaCl。

为了对比BS与TMZ联合应用的治疗药效与预防药效，本轮实验设置联用给药组：BS+TMZ 治疗组(BS 90mg/Kg & TMZ 10mg/Kg)和BS+TMZ 预防组(BS 90 mg/Kg & TMZ 10 mg/Kg)。其中，BS+TMZ 治疗组简称BS+TMZ (A)组，U87接种后第14天小鼠正常出瘤体积

大于20mm^{3}并开始给药，以观察联用对抑制肿瘤增殖的药效表现。BS+TMZ 预防组简称BS+TMZ (B)组，U87接种后第14天小鼠出瘤体积小于20mm^{3}并开始给药，以观察联用对预防肿瘤出瘤的药效表现。联用组给药方式采取每日单次口服灌胃。开始给药时间为Day 1，给药第2天为Day 2，以此类推。

给药过程中各组小鼠体重变化情况如图2中(A)所示，TMZ组(30 mg/Kg)小鼠体重明显下降，于给药第12天因动物状态极差而结束TMZ组实验。BS组、BS+TMZ (A)组、BS+TMZ (B)组小鼠饮食饮水正常，活动正常，精神状态良好，毛发光滑有光泽，提示BS对荷瘤裸鼠没有明显毒副作用。

实验期间，各组小鼠肿瘤体积的变化如图2中(C)所示，BS组、BS+TMZ (A)组、BS+TMZ (B)组小鼠肿瘤体积均显著低于对照组小鼠肿瘤体积($p<0.01$)。实验结束后，各组小鼠肿瘤照片如图2中(D)所示，可见给药组小鼠肿瘤相比对照组明显减小。对肿瘤进行称重统计分析结果如图2中(B)及表3所示。

表 3 实验结束时各组小鼠肿瘤体积及重量

组别	剂量 (mg/kg)	肿瘤体积(mm^3)	体积抑制率(%)	肿瘤重量(g)	重量抑制率(%)
Control	0	557.09 ±241.73	--	0.39 ±0.15	--
TMZ	10	343.23 ±245.20	--	0.19 ±0.08*	--
BS	30	105.18 ±66.62**	81.12	0.13 ±0.08**	66.67
BS+TMZ (A)	90 + 10	87.53 ±75.70**	84.29	0.11 ±0.09**	71.79
BS+TMZ (B)	90 + 10	19.74 ±16.94***	96.46	0.01 ±0.04**	97.44

数据表示为均值 ±SD, n =5 or 6。TMZ 组小鼠由于给药第 12 天状态极差，提前结束实验，故数据缺失。*表示与对照组相比具有显著性差异，*$p<0.05$；** $p<0.05$，*** $p<0.001$。

分析采取腹腔注射给药的对照组、TMZ组、BS组裸鼠U87胶质瘤模型的药效学表现，发现BS组(30 mg/Kg)肿瘤体积及肿瘤重量均显著低于对照组，可显著抑制肿瘤生长。至实验结束，BS组小鼠肿瘤体积抑制率及重量抑制率分别为81.12%、66.67%(表3)。该结果提示BS在采用腹腔注射给药时，BS降低剂量同样能够显著抑制肿瘤生长。TMZ组小鼠由于给药第12天状态极差，提前结束实验，故不对其数据进行比较。

以下考察BS在小鼠脑组织的分布情况：

脑胶质瘤位于颅内，病灶位置特殊。因此，药物是否能够通过血脑屏障并在病灶处发挥作用至关重要。为了检测BS是否能够通过血脑屏障到达脑组织，研究选择雌性六周龄ICR小鼠，小鼠腹腔注射90 mg/kg BS，分别取给药前、给药后0.5 h、1 h、2 h、3 h时的脑组织进行

ICP-MS检测。通过检测每克脑组织中的硒含量，从而计算出每克脑组织中的BS含量。

脑组织BS分布情况如表4所示，BS在脑组织中有分布。给药0.5 h时脑组织BS即达到438.75 ng/g，给药2 h前后，脑组织中BS含量达到峰值528.50 ng/g，随后降低。该结果说明BS能够突破血脑屏障，分布在小鼠脑组织中。

表 4 ICR 小鼠腹腔注射 BS 90mg/kg 后的 BS 脑组织分布

处理时间(h)	0.5	1	2	3
BS (ng/g)	438.75	371.80	528.50	418.81

试验例3 BS注射剂对大体积人脊髓高级别星形细胞瘤PDX小鼠皮下模型的药效学研究

1. 方法：

1）动物分组：皮下接种肿瘤组织块，待动物出瘤后，以肿瘤体积均值相近原则分组；

2）给药方式：BS、TMZ腹腔注射 (i.p., q.d.×17天)；

3）检测指标：小鼠体重和皮下肿瘤体积。

2. 供试品配制

BS注射剂，药物含量30mg和90mg BS；称取1mg TMZ，溶于1ml 5‰CMC-Na中，辅助超声使TMZ均匀分散，得到TMZ药物溶液，每次现用现配。

3. 实验动物

动物种属：NPG小鼠，动物等级：SPF级，性别和数量：雌性，32只

动物体重范围：20 - 25 g，动物年龄范围：5-6周龄，动物来源：北京维通达生物技术有限公司。

4. 动物筛选和分组

按表5随机分为4组，对照组、BSL、BSH及TMZ组每组8只。

表5

组别	给药剂量（mg/kg/次）	给药浓度（mg/mL）	给药容量（mL/kg）
对照	0	0	5
TMZ	5	0.5	5
BSL	30	3	5
BSH	90	9	5

5. 给药方式和频率

准备人源脊髓高级别星形细胞瘤肿瘤块（2-3mm^3），于NPG小鼠右腋下接种，接种后常

规观察小鼠状态并测量肿瘤大小。按肿瘤体积大小进行筛选，挑选肿瘤体积450mm^{3}的动物进行实验，肿瘤体积过大及未成瘤者不予入选。共筛选到32只合适的荷瘤动物用于实验，分为4个实验组，每组8只老鼠。首次给药当天记为D1，给药第2天记为D2，以此类推。所有动物均为每日单次腹腔注射给药，连续给药24天。

6. 剂量设计依据

前期实验结果，BS注射剂在90, 180, 360mg/kg剂量范围内灌胃给药，动物无毒性反应，且肿瘤抑制药效呈剂量依赖性。因此本注射剂型实验选择90mg/kg剂量作为本实验最大给药剂量进行腹腔注射。

7. 检测指标

7.1 体重

所有动物实验期间每天观察一次。观察内容包括死亡或濒死、粪便、摄食情况、精神状态以及行为活动等，发现异常情况，及时记录。所有动物分组前称重1次，给药后每周称重3次，安乐死前称重1次。

7.2 肿瘤体积

实验过程中，所有动物每天量肿瘤的长径和短径。并计算肿瘤体积（mm^3），公式如下：肿瘤体积 ＝0.5236×长径×短径×短径。

8. 实验结果

8.1 肿瘤生长曲线

在本实验中，当实验组小鼠生命体征濒临死亡或体重明显下降（＞20%）即终止实验。实验终止时，各实验组小鼠均未死亡，共有32只小鼠实验数据纳入统计。图3为NPG小鼠在分组后使用BS及TMZ治疗过程中的肿瘤体积变化曲线。

8.2 体重

本实验过程中，未见因药物毒性出现的临床异常症状或动物死亡。图4为给药过程中各组小鼠体重变化情况。BS组（30，90mg/kg）在此研究剂量下未呈明显体重下降表现，提示BS腹腔注射对NPG小鼠没有明显毒副作用，用药过程中，小鼠精神状态佳，说明药物毒性低，有利于长期维持。

8.3 解剖当日小鼠皮下肿瘤体积

由图5所示，BS在90 mg/kg剂量组和TMZ组存在显著的肿瘤抑制。试验结束时，Control组、BS（30，90mg/kg）及TMZ组的肿瘤大小分别为4155.70±1809.90, 4593.83±2725.69，2999.76±2191.03，2693.29±1682.23，BS低、高剂量组在实验终止时的肿瘤体积抑制率分别为

-10.54%、35.19%，TMZ组（5 mg/kg）肿瘤体积抑制率为27.82%，说明BS（90 mg/kg）与TMZ可抑制脊髓胶质瘤生长。

以上，对本发明的实施方式进行了说明。但是，本发明不限定于上述实施方式。凡在本发明的精神和原则之内，所做的任何修改、等同替换、改进等，均应包含在本发明的保护范围之内。

权 利 要 求

1. 一种包合物，其特征在于，所述包合物为包含卟硒啉或其衍生物与环糊精类物质的复合物。

2. 根据权利要求1所述的包合物，其特征在于，所述环糊精类物质选自β-环糊精类物质和/或γ-环糊精类物质，例如可以选自羟丙基-β-环糊精、磺丁基-β-环糊精、羟丙基-γ-环糊精、甲基-β-环糊精和2,6-二甲基-β-环糊精中的一种或两种以上；

优选地，所述包合物由环糊精类物质对卟硒啉或其衍生物进行包合形成。

优选地，所述卟硒啉或其衍生物与环糊精类物质的质量比为1:（10~480），例如1:（10~100）。

3. 权利要求1或2所述包合物的制备方法，其特征在于，所述制备方法包括：使用所述环糊精类物质对卟硒啉或其衍生物进行包合。

4. 根据权利要求3所述的制备方法，其特征在于，所述包合在水中或吐温80溶液中进行。

5. 根据权利要求3或4所述的制备方法，其特征在于，所述制备方法包括如下步骤：

1）先将环糊精类物质溶于水中或吐温80溶液中，形成透明溶液，再将卟硒啉或其衍生物加入到所述透明溶液中，加水或吐温80溶液定量；

2）步骤1）完成后，搅拌，离心，任选过滤或不过滤。

优选地，所述环糊精类物质与体系中水的质量比为（10~55）:100，所述体系中水的质量为溶解环糊精类物质用水和定量加水的质量总和。

优选地，所述环糊精类物质与体系中吐温80溶液的质量比为（10~55）:100，所述体系中吐温80溶液的质量为溶解环糊精类物质用量和定量加吐温80溶液的质量总和。

6. 权利要求1或2所述的包合物在制备治疗药物组合物或制剂中的应用。

7. 一种药物组合物或制剂，其特征在于，所述组合物或所述制剂含有权利要求1或2所述的包合物。

8. 根据权利要求7所述的药物组合物或制剂，其特征在于，所述药物组合物或制剂还包含药学上可接受的辅料。

优选地，所述制剂的给药方式为注射给药。

优选地，所述制剂为注射剂，例如注射液或冻干粉针。

9. 根据权利要求7或8所述的药物组合物或制剂，其特征在于，所述药物组合物或制剂含有第二活性物质，例如所述第二活性物质为抗肿瘤药物，优选为胶质瘤治疗剂，作为示例可以为替莫唑胺（TMZ）。

10. 权利要求7-9任一项所述的药物组合物或制剂用于预防和/或治疗下述疾病中的至少一种：脑肿瘤疾病或胶质瘤，包括但不限于颅内胶质瘤（即脑胶质瘤）、脊髓胶质瘤（例如脊髓星形细胞瘤，优选为高级别脊髓星形细胞瘤）、髓母细胞瘤及脑转移癌形成的脑肿瘤中的一种或多种。

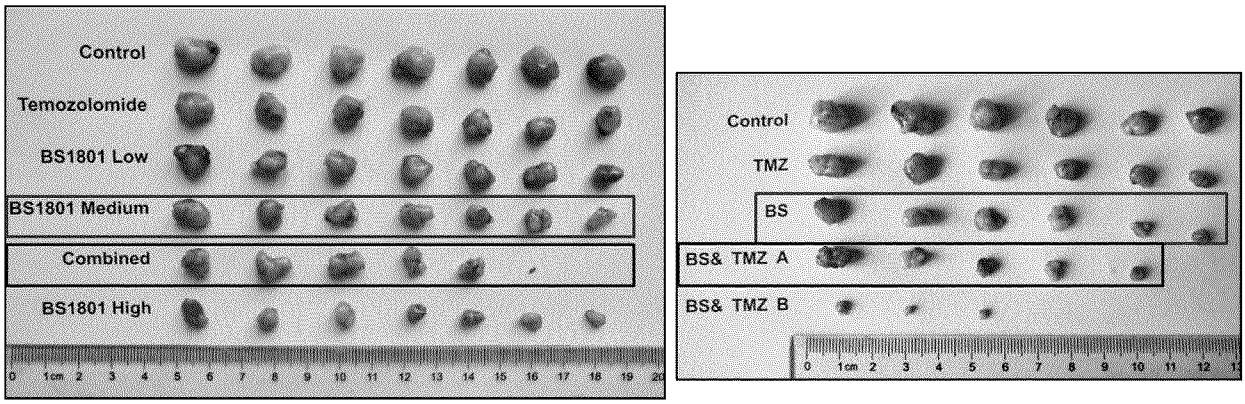

Control
Temozolomide
BS1801 Low
BS1801 Medium
Combined
BS1801 High
Control
TMZ
BS
BS& TMZ A
BS& TMZ B

图 1

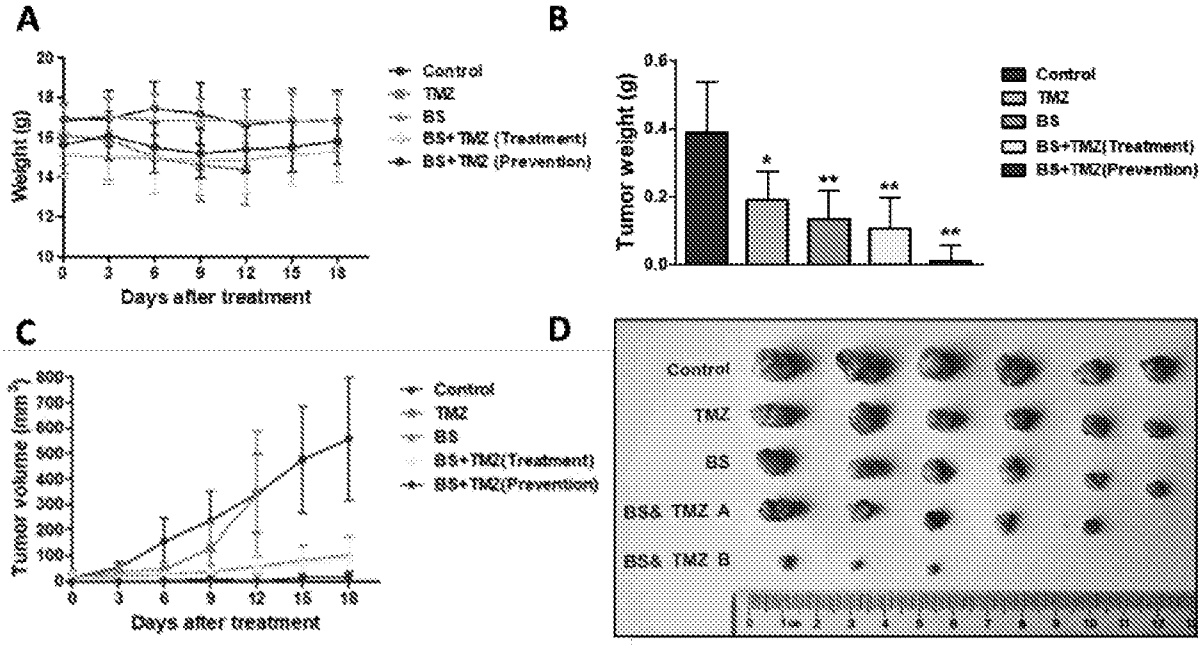

A
Weight (g)
Days after treatment
Control
TMZ
BS
BS+TMZ (Treatment)
BS+TMZ (Prevention)
B
Tumor weight (g)
Control
TMZ
BS
BS+TMZ(Treatment)
BS+TMZ(Prevention)
C
Tumor volume (mm³)
Days after treatment
Control
TMZ
BS
BS+TMZ(Treatment)
BS+TMZ(Prevention)
D
Control
TMZ
BS
BS& TMZ A
BS& TMZ B

图 2

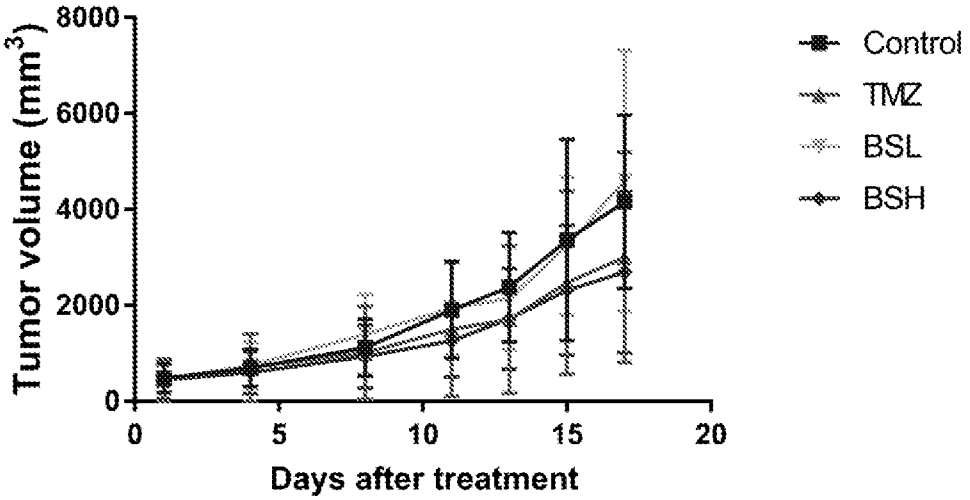

Tumor volume (mm3)
8000
6000
4000
2000
0
0
5
10
15
20
Days after treatment
Control
TMZ
BSL
BSH

图 3

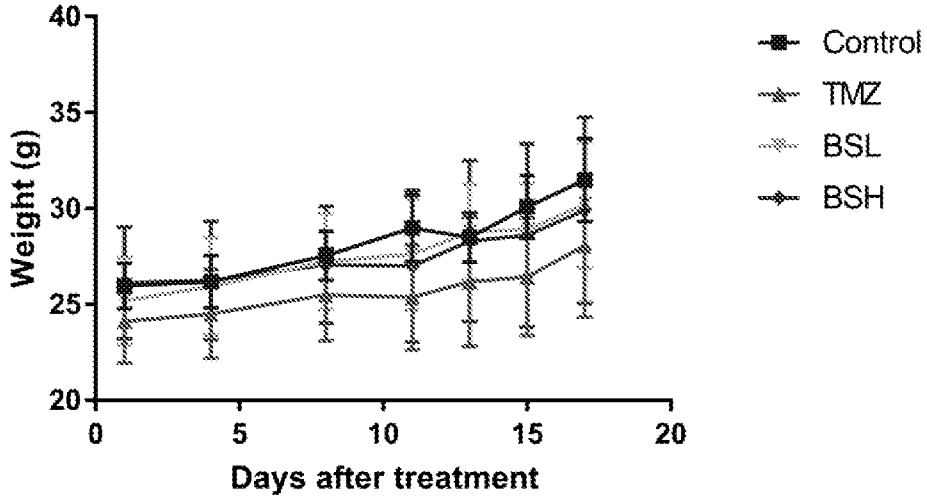

Weight (g)
40
35
30
25
20
0
5
10
15
20
Days after treatment
Control
TMZ
BSL
BSH

图 4

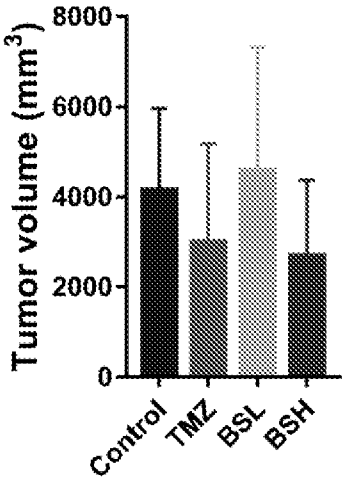

Tumor volume (mm3)
8000
6000
4000
2000
0
Control
TMZ
BSL
BSH

图 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2023/132850

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/41(2006.01)i; A61K47/40(2006.01)i; A61K9/08(2006.01)i; A61K9/19(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i; A61P35/04(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, 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)

CJFD, CNTXT, DWPI, ENTXT, ENTXTC, VEN, WPABS, WPABSC, CNKI, ISI-WEB OF SCIENCE, CAPLUS: 苯并异硒唑, Benzisoselenazol, 环糊精, Cyclodextrin, 癌, cancer, 瘤, tumor, 胶质瘤, Glioma

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 115518064 A (BEIJING NEUROSURGICAL INSTITUTE et al.) 27 December 2022 (2022-12-27) claims 1-10, and description, embodiments 1-3	1-10
X	CN 1853627 A (ZENG, Huihui) 01 November 2006 (2006-11-01) description, page 1, paragraph 3 to page 4, paragraph 4, and embodiment 5	1-9
X	CN 102234254 A (PEKING UNIVERSITY) 09 November 2011 (2011-11-09) description, paragraphs 0009-0038, 0059-0073 and 0153-0173	1-10
X	CN 1990475 A (ZENG, Huihui) 04 July 2007 (2007-07-04) claims 1-9, and description, pages 7-9	1-10
X	CN 115192524 A (HANGZHOU HANJING BIOTECHNOLOGY CO., LTD.) 18 October 2022 (2022-10-18) description, paragraphs 0003-0005, 0050-0053, 0076-0079, 0124 and 0126-0128	1-9
Y	CN 115192524 A (HANGZHOU HANJING BIOTECHNOLOGY CO., LTD.) 18 October 2022 (2022-10-18) description, paragraphs 0003-0005, 0050-0053, 0076-0079, 0124 and 0126-0128	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	Date of mailing of the international search report
26 February 2024	**08 March 2024**

Name and mailing address of the ISA/CN	Authorized officer
China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) **China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088**	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	CN 110801449 A (SHANGHAI YUANXI MEDICINE TECHNOLOGY CO., LTD.) 18 February 2020 (2020-02-18) claims 1-5	10
Y	HE, Jie et al. "Inhibition of Thioredoxin Reductase by a Novel Series of Bis-1,2-benzisoselenazol-3(2H)-ones: Organoselenium Compounds for Cancer Therapy." *Bioorganic & Medicinal Chemistry,* Vol. 20, No. (12), 23 April 2012 (2012-04-23), 3816-3827 sections 2.2-2.4 and 3	10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2023/132850

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.: **10**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

A method for treatment of a human or animal body (PCT Rule 39.1(iv)). However, the examiner still conducted a search for the case where the subject matter of said claim is amended to be a pharmaceutical use.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2023/132850

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN 115518064 A	27 December 2022	CN 115518064 B	21 July 2023
CN 1853627 A	01 November 2006	CN 1853627 B	10 August 2011
CN 102234254 A	09 November 2011	None	
CN 1990475 A	04 July 2007	CN 1990475 B	07 September 2011
CN 115192524 A	18 October 2022	CN 115192524 B	29 August 2023
		WO 2022218345 A1	20 October 2022
CN 110801449 A	18 February 2020	None	

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2023/132850

A. 主题的分类

A61K31/41(2006.01)i；A61K47/40(2006.01)i；A61K9/08(2006.01)i；A61K9/19(2006.01)i；A61P35/00(2006.01)i；A61P35/04(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, 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））

CJFD,CNTXT,DWPI,ENTXT,ENTXTC,VEN,WPABS,WPABSC,CNKI,ISI-WEB OF SCIENCE,CAPLUS: 苯并异硒唑, Benzisoselenazol, 环糊精, Cyclodextrin, 癌, cancer, 瘤, tumor, 胶质瘤, Glioma

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 115518064 A (北京市神经外科研究所 等) 2022年12月27日 (2022 - 12 - 27) 权利要求1-10，说明书实施例1-3	1-10
X	CN 1853627 A (曾慧慧) 2006年11月1日 (2006 - 11 - 01) 说明书第1页第3段-第4页第4段，实施例5	1-9
X	CN 102234254 A (北京大学) 2011年11月9日 (2011 - 11 - 09) 说明书第0009-0038、0059-0073、0153-0173段	1-10
X	CN 1990475 A (曾慧慧) 2007年7月4日 (2007 - 07 - 04) 权利要求1-9，说明书第7-9页	1-10
X	CN 115192524 A (杭州汉菁生物科技有限公司) 2022年10月18日 (2022 - 10 - 18) 说明书第0003-0005，0050-0053，0076-0079，0124，0126-0128段	1-9
Y	CN 115192524 A (杭州汉菁生物科技有限公司) 2022年10月18日 (2022 - 10 - 18) 说明书第0003-0005，0050-0053，0076-0079，0124，0126-0128段	10
Y	CN 110801449 A (上海元熙医药科技有限公司) 2020年2月18日 (2020 - 02 - 18) 权利要求1-5	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	国际检索报告邮寄日期
2024年2月26日	2024年3月8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	受权官员 肖瑛 电话号码 (+86) 010-62089320

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	He Jie等. "Inhibition of thioredoxin reductase by a novel series of bis-1,2-benzisoselenazo-l-3(2H)-ones: Organoselenium compounds for cancer therapy." Bioorganic & Medicinal Chemistry, 第20卷，第12期，2012年4月23日 (2012 - 04 - 23)，3816-3827 第2.2-2.4、3节	10

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2023/132850

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： 10
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：

治疗人体或者动物体的方法（PCT细则39.1（iv））。但审查员还是针对如果所述权利要求的主题被修改为制药用途而进行了检索。

2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：

3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2023/132850

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	115518064	A	2022年12月27日	CN	115518064	B	2023年7月21日
CN	1853627	A	2006年11月1日	CN	1853627	B	2011年8月10日
CN	102234254	A	2011年11月9日		无		
CN	1990475	A	2007年7月4日	CN	1990475	B	2011年9月7日
CN	115192524	A	2022年10月18日	CN	115192524	B	2023年8月29日
				WO	2022218345	A1	2022年10月20日
CN	110801449	A	2020年2月18日		无		