

(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 6 月 16 日 (16.06.2022)



(10) 国际公布号
WO 2022/122012 A1

(51) 国际专利分类号:

A61K 9/14 (2006.01) **A61K 47/24** (2006.01)

A61K 9/72 (2006.01) **A61K 33/14** (2006.01)

A61K 31/4418 (2006.01) **A61P 11/00** (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2021/137062

(22) 国际申请日: 2021 年 12 月 10 日 (10.12.2021)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202011459388.3 2020 年 12 月 11 日 (11.12.2020) CN

(71) 申请人: 江苏恒瑞医药股份有限公司 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。

(72) 发明人: 李金宇 (LI, Jinyu); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。吕扣 (LV, Kou); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。孙琼 (SUN, Qiong); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。柴夫娟 (CHAI, Fujuan); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。叶秀 (YE, Xiu); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。卢韵 (LU, Yun); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。

(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所 (SHANGHAI BESHINING LAW OFFICE); 中国上海市小木桥路 681 号外经大厦 21 楼, Shanghai 200032 (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, 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)。

根据细则 4.17 的声明:

- 关于申请人有权申请并被授予专利 (细则 4.17(ii))
- 发明人资格 (细则 4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告 (条约第 21 条 (3))。

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR PULMONARY DELIVERY

(54) 发明名称: 用于肺部递送的药物组合物

(57) Abstract: A dry powder particle for pulmonary delivery, comprising an active agent, phospholipid, and other pharmaceutically acceptable excipients. A mass median aerodynamic diameter of the particle is less than 5 microns, a volume median geometric diameter thereof is less than 5 microns, and the active agent mass accounts for more than 85% of the total mass of the particles. The particles have a high drug loading capacity and have higher pulmonary delivery efficiency, and can be used for inhalation therapy of pulmonary diseases.

(57) 摘要: 一种用于肺部递送的干粉颗粒, 包含活性剂、磷脂及其它药学上可接受的辅料, 其质量中值空气动力学直径小于 5 微米, 体积中值几何直径小于 5 微米, 并且活性剂质量占颗粒总质量的 85% 以上。该颗粒的载药量高, 并拥有较高的肺部递送效率, 可用于肺部疾病的吸入治疗。



WO 2022/122012 A1

用于肺部递送的药物组合物

本申请要求申请日为 2020/12/11 的中国专利申请 202011459388.3 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本公开属于医药领域，涉及一种用于肺部递送的药物组合物以及制备方法。

背景技术

可用于治疗呼吸疾病的活性药物成分 (API) 经配制通常通过便携式吸入剂吸入来施用。两类最普遍的便携式吸入剂是加压式计量吸入剂(pMDI)及干粉吸入剂(DPI)。相较于其他常规的给药方法，吸入制剂具有起效迅速、用药量低、副作用小等优势。而对于干粉吸入剂，其还具有可长期稳定保存的特点，在呼吸系统疾病的治疗中，正日渐受到关注。干粉吸入剂在呼吸道的沉降位置与其发挥生物性效应有着密切的关系，而沉降位置又与药物颗粒的粒径相关，本领域通常认为，空气动力学粒径大于 $5\mu\text{m}$ 的颗粒将主要在咽喉部沉积，无法达到支气管或肺部，并可能会诱发副作用；而空气动力学粒径小于 $1\mu\text{m}$ 的颗粒容易随呼吸被排除体外，不利于药效的发挥；因此，一般认为空气动力学粒径 $1\text{-}5\mu\text{m}$ 的颗粒是较为理想的。

肺纤维化尤其是特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是一种原因不明的弥漫性肺疾病。主要表现为弥漫性肺泡炎、肺泡单位结构紊乱和肺纤维化，最终导致肺脏结构和功能的严重破坏，其病理主要表现为早期弥漫性肺泡炎及后期大量间质细胞增生、基质胶原进行性聚集以致取代正常的肺组织结构，严重影响肺的通气和换气功能，最终导致呼吸功能衰竭而死亡。

吡非尼酮(Pirfenidone)是一种针对特发性肺纤维症的抗纤维化剂。其作用机制为对炎症性细胞因子、抗炎症性细胞因子等各种细胞因子和参与纤维化形成的增殖因子的产生具有调节作用，基于纤维母细胞增殖抑制作用、胶原产生抑制作用等复合的作用而显示出抗纤维化作用。WO2013039167 公开了一种吡非尼酮吸入粉末制剂，但其载体材料用量较大，药粉载药量较低；WO2018012516 公开了另一种吡非尼酮吸入制剂，载药量同样较低，同时制剂中的细颗粒部分 (FPF%) 较少，不利于药物的肺部递送。

US9155699 公开了一种左旋多巴磷脂载药颗粒，虽然载药量及 FPF 较高，但颗粒形态不佳，并且对设备的要求较高。而现有技术中尚无针对特发性肺纤维化的高载药吸入

颗粒。

发明内容

为了克服现有技术的不足，本公开提供了用于肺部递送的药物组合物。

第一方面，本公开提供了一种用于肺部递送的药物组合物，所述药物组合物包含颗粒，所述颗粒包含活性剂、磷脂及其他药学上可接受的辅料，所述颗粒的质量中值空气动力学直径小于 5 微米，体积中值几何直径小于 5 微米，并且活性剂质量占颗粒总质量的 85% 以上。

在一些实施方案中，所述颗粒中，活性剂质量占颗粒总质量的 90% 以上。

在一些实施方案中，所述颗粒的振实密度为 0.01-0.6 g/cm³，优选 0.1-0.5 g/cm³。

本公开所述磷脂包含具有高于约 40°C、例如高于 60°C 或高于约 80°C 的凝胶至液晶相转变的磷脂。所纳入的磷脂可为相对长链(例如，C₁₆-C₂₂)饱和磷脂。可用于所公开的稳定剂中的示例性磷脂包括但不限于例如二棕榈酰基磷脂酰胆碱(DPPC)、二硬脂酰基磷脂酰胆碱(DSPC)、二棕榈酰基磷脂酰甘油(DPPG)、二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺(DSPE)、氢化卵或大豆磷脂酰胆碱(例如，E-100-3、S-100-3，可自 LipoidKG, Ludwigshafen, Germany 购得)以及它们的组合物。所述磷脂还可以为天然磷脂，优选氢化、碘值较低(<10)的。

在一些实施方案中，磷脂可以选自二硬脂酰基磷脂酰胆碱(DSPC)、二棕榈酰基磷脂酰胆碱(DPPC)、二棕榈酰基磷脂酰甘油(DPPG)或二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺(DSPE)中的一种或几种；优选自二硬脂酰基磷脂酰胆碱(DSPC)、二棕榈酰基磷脂酰胆碱(DPPC)或其组合。

在一个实施方案中，所述磷脂选自二硬脂酰基磷脂酰胆碱(DSPC)；而在另一个实施方案中，磷脂选自二棕榈酰基磷脂酰胆碱(DPPC)。

在一些实施方案中，所述磷脂的质量占颗粒总质量的 1%-15%；具体可以选自 1%、1.5%、2%、2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%、5%、5.5%、6%、6.5%、7%、7.5%、8%、8.5%、9%、9.5%、10%、10.5%、11%、11.5%、12%、12.5%、13%、13.5%、14%、14.5% 和 15%；在一些实施方案中，所述磷脂的质量占颗粒总质量为 3%-10%；在一些实施方案中，所述磷脂的质量占颗粒总质量为 5%-8%；在一个实施方案中，磷脂占颗粒总质量的 7%。

在一些实施方案中，所述其他药学上可接受的辅料包括一种或多种包含单价阳离子的盐。“单价阳离子”包括但不限于 Li⁺、Na⁺、K⁺、Cs⁺、NH₄⁺，包含单阳离子的盐指单价

阳离子与酸根离子结合形成的化合物，所述酸根离子可以由无机酸或有机酸电离产生。

在一些实施方案中，所述包含单价阳离子的盐选自钠盐、钾盐或铵盐；优选自氯化钠、氯化钾、氯化铵或柠檬酸钠。在一个实施方案中，所述包含单价阳离子的盐选自氯化钠；而在另一个实施方案中，所述包含单价阳离子的盐选自柠檬酸钠。

在一些实施方案中，上述包含单价阳离子的盐，其质量占颗粒总质量 0.2~20%；具体可以选自 0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1.0%、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、1.5%、1.6%、1.7%、1.8%、1.9%、2.0%、2.1%、2.2%、2.3%、2.4%、2.5%、2.6%、2.7%、2.8%、2.9%、3.0%、3.5%、4%、4.5%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19% 和 20%，在一些实施方案中，上述包含单价阳离子的盐，其质量占颗粒总质量为 0.5%~15%；在一些实施方案中，上述包含单价阳离子的盐，其质量占颗粒总质量为 1%~10%；在一些实施方案中，上述包含单价阳离子的盐，其质量占颗粒总质量为 1.5%~5%；在一些实施方案中，上述包含单价阳离子的盐，其质量占颗粒总质量 1.5%~3%；在一个实施方案中，包含单价阳离子的盐占颗粒总质量的 2%。

在另一些实施方案中，所述颗粒中，其他药学上可接受的辅料包括一种或多种包含多价阳离子的盐。“多价阳离子”包括但不限于所有 2 价阳离子、3 价阳离子、4 价阳离子，包含多价阳离子的盐指多价阳离子与酸根离子结合形成的化合物，所述酸根离子可以由无机酸或有机酸电离产生。

在一些实施方案中，所述包含多价阳离子的盐选自 2 价阳离子盐；所述 2 价阳离子盐可以为钙盐、镁盐、钡盐、锌盐、铜盐或亚铁盐。在一些实施方案中，包含多价阳离子的盐选自钙盐，优选为氯化钙。

在一些实施方案中，上述包含多价阳离子的盐，其质量占颗粒总质量 0.1~10%，具体可以选自 0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1.0%、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、1.5%、1.6%、1.7%、1.8%、1.9%、2.0%、2.1%、2.2%、2.3%、2.4%、2.5%、2.6%、2.7%、2.8%、2.9%、3.0%、3.5%、4%、4.5%、5%、6%、7%、8%、9%、10%；在一些实施方案中，上述包含多价阳离子的盐，其质量占颗粒总质量为 0.2%~5%；在一些实施方案中，上述包含多价阳离子的盐，其质量占颗粒总质量为 0.5%~2%；在一些实施方案中，上述包含多价阳离子的盐，其质量占颗粒总质量为 0.8%~1.5%；在一个实施方案中，包含多价阳离子的盐占颗粒总质量的 1%。

在一个实施方案中，所述其他药学上可接受的辅料同时包括含有单价阳离子的盐以及含有多价阳离子的盐，例如同时包括钠盐与钙盐，优选同时包括氯化钠与氯化钙。所述钠盐与钙盐的质量如前述所定义。

在一些实施方案中，所述活性剂选自肺纤维化治疗剂，包括但不限于吡非尼酮或其可药用盐、尼达尼布或其可药用盐、N-乙酰半胱氨酸、伊马替尼或其可药用盐、法米替尼或其可药用盐。在一个实施方案中，所述肺纤维化治疗剂选自吡非尼酮或其可药用盐；在一个实施方案中，所述肺纤维化治疗剂选自法米替尼或其可药用盐；在另一个实施方案中，所述肺纤维化治疗剂选自尼达尼布或其可药用盐。

在一些实施方案中，所述颗粒具有中空和/或褶皱的形态。“中空和/或褶皱”意指颗粒具有中空的不规则形态，和/或颗粒表面具有至少一个塌陷和/或隆起部位。作为示范性的实例，中空和/或褶皱的颗粒如图 2-图 4 所示。

在一些实施方案中，所述颗粒具有多孔的形态。“多孔”意指在颗粒表面和/或内部分布有复数个凹槽，所述凹槽任选地连通颗粒的内外部。

在一个实施方案中，本公开的颗粒同时具有“中空和/或褶皱”和“多孔”的形态，即颗粒具有中空的不规则形态，颗粒表面具有复数个塌陷和/或隆起部位（即褶皱），并且在上述塌陷和/或隆起部位，以及颗粒表面的其他位置，还分布有复数个凹槽（即多孔），整体形成“二级褶皱”的形态。作为示范性的实例，中空褶皱多孔的颗粒如图 2。第二方面，本公开提供了一种吸入单位制剂，所述制剂包括容器，以及所述容器内包含的本公开所述药物组合物。容器的实例包括但不限于胶囊、泡罩或由金属、聚合物（例如塑料、弹性体）、玻璃等制成的容器封闭系统。

第二方面，本公开还提供了一种制备第一方面所述药物组合物的方法，包括将有机相和水相混合后喷雾干燥的步骤。

在一个实施方案中，所述药物组合物的制备方法包括如下步骤：

i) 将活性剂和磷脂溶解于有机溶剂，得到有机相；ii) 将其他药学上可接受的辅料溶解于水中，得到水相；iii) 将水相缓慢加入到有机相中，搅拌混合；iv) 对步骤 iii) 所得物质进行喷雾干燥，得到颗粒。

在一些实施方案中，所述有机相的溶剂为乙醇。

在一些实施方案中，乙醇与水的体积比为 0.2~5:1；具体可以选自 0.2:1、0.3:1、0.4:1、0.5:1、0.6:1、0.7:1、0.8:1、0.9:1、1:1、1.1:1、1.2:1、1.3:1、1.4:1、1.5:1、1.6:1、1.7:1、1.8:1、1.9:1、2.0:1、2.1:1、2.2:1、2.3:1、2.4:1、2.5:1、3:1、3.5:1、4:1、4.5:1 和 5:1；在一些实施方案中，乙醇与水的体积比为 0.5~3:1；在一些实施方案中，乙醇与水的体积比为 1.0~2.5:1。在一个实施方案中，乙醇与水的体积比为 1.5:1。而在另一个实施中，乙醇与水的体积比为 1:1。

在一些实施方案中，有机相和水相混合后，活性剂、磷脂以及其他药学上可接受的辅料的总量在 5 g/L 以下；具体可以选自 5g/L、4.5g/L、4 g/L、3.5g/L、3g/L、2.75g/L、2.5g/L、2.25g/L、2g/L、1.75g/L、1.5g/L、1.25g/L、1g/L、0.75g/L、0.5g/L 和 0.25g/L；在一些实施方案中，有机相和水相混合后，活性剂、磷脂以及其他药学上可接受的辅料的总量在 4.5g/L 以下；在一些实施方案中，有机相和水相混合后，活性剂、磷脂以及其他药学上可接受的辅料的总量在 4g/L 以下；在一些实施方案中，有机相和水相混合后，活性剂、磷脂以及其他药学上可接受的辅料的总量为 3.5 g/L。

本公开的载药吸入颗粒可以在较低的气流流速与进料速度下通过喷雾干燥得到。

在一些实施方案中，所述喷雾干燥以氮气为喷雾气体；

在另一些实施方案中，所述喷雾干燥的喷雾气体流量低于 50kg/h，优选低于 20kg/h，具体可以低于 19kg/h、18kg/h、17kg/h、16kg/h、15kg/h、14kg/h、13kg/h、12kg/h、11kg/h、10kg/h、9.5kg/h、9kg/h、8.5kg/h、8kg/h、7.5kg/h、7kg/h、6.5kg/h、6kg/h、5.5kg/h、5kg/h、4.5kg/h、4kg/h、3.5kg/h、3kg/h、2.9kg/h、2.8kg/h、2.7kg/h、2.6kg/h、2.5kg/h、2.4kg/h、2.3kg/h、2.2kg/h、2.1kg/h、2kg/h、1.9kg/h、1.8kg/h、1.7kg/h、1.6kg/h 或 1.5kg/h；在另一些实施方案中，所述喷雾干燥的喷雾气体流量低于 10kg/h；在另一些实施方案中，所述喷雾干燥的喷雾气体流量低于 5kg/h；在另一些实施方案中，所述喷雾干燥的喷雾气体流量低于 3kg/h。

在一些实施方案中，所述喷雾干燥的进料速度低于 50ml/min，优选低于 30ml/min，具体可以低于 29ml/min、28ml/min、27ml/min、26ml/min、25ml/min、24ml/min、23ml/min、22ml/min、21ml/min、20ml/min、19ml/min、18ml/min、17ml/min、16ml/min、15ml/min、14ml/min、13ml/min、12ml/min、11ml/min、10ml/min、9ml/min、8ml/min、7ml/min、6ml/min 或 5ml/min，在一些实施方案中，所述喷雾干燥的进料速度低于 15ml/min，在一些实施方案中，所述喷雾干燥的进料速度为 10ml/min。

第三方面，本公开还提供一种包含乙醇和水的混合物，其特征在于，该混合物经过喷雾干燥后得到如第一方面所述的药物组合物。

所述包含乙醇和水的混合物可以为澄清溶液、乳浊液或混悬液；优选为澄清溶液。

在一些实施方案中，所述组合物中，乙醇与水的体积比为 0.2~5: 1；具体可以选自 0.2:1、0.3:1、0.4:1、0.5:1、0.6:1、0.7:1、0.8:1、0.9:1、1:1、1.1:1、1.2:1、1.3:1、1.4:1、1.5:1、1.6:1、1.7:1、1.8:1、1.9:1、2.0:1、2.1:1、2.2:1、2.3:1、2.4:1、2.5:1、3:1、3.5:1、4:1、4.5:1 和 5:1；在一些实施方案中，所述组合物中，乙醇与水的体积比为 0.5~3:1；在一些实施方案中，所述组合物中，乙醇与水的体积比为 1~2.5:1。在一个实施方案中，乙醇与水的体积比为 1.5:1。而在另一个实施中，乙醇与水的体积比为 1:1。

除非有相反陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

“**A**质量占颗粒总质量的x%”指药物组合物中物质**A**的总质量占药物组合物中颗粒总质量的x%；本领域技术人员应当能够理解，微观下单一颗粒中**A**的质量占比允许与上述占比存在偏差，只需在整体上符合即可。

“**任选地**”意味着随后所描述地事件或环境可以但不必发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。

“**活性剂**”或“**药物**”意指药物的活性成分，也称为活性药物成分(API)。

“**体积中值几何直径**”或“**X₅₀**”或指多个颗粒的中值直径，即大于及小于该直径的颗粒均占总体积的50%。“**X₉₀**”指占总体积90%的颗粒小于该直径。

“**质量中值空气动力学直径**”或“**MMAD**”是指大于和小于该空气动力学直径的粒子质量各占总质量的50%。

“**细颗粒剂量**”或“**FPD**”指低于指定最小空气动力学粒径的活性成分剂量。

“**细颗粒部分**”或“**FPF**”指相对于喷射剂量或名义剂量，小于指定的最小空气动力学尺寸的活性成分的比例。例如“**FPF<5μm**”指具有小于5μm空气动力学直径的颗粒占喷射剂量或名义剂量的比例。

“**ED**”或“**喷射剂量**”指给药时离开吸入器装置的药物质量。

“**GSD**”或“**几何标准偏差**”指描述空气动力学粒径分布宽度的参数，
$$GSD = \sqrt{(D_{84.1}/D_{15.9})}$$
，其中D_{84.1}和D_{15.9}分别为累积分布低于84.1%和15.9%的粒子空气动力学直径。

此外，用以界定本公开的数值范围与参数皆是约略的数值，此处已尽可能精确地呈现具体实施例中的相关数值。然而，任何数值本质上不可避免地含有因个别测试方法所致的标准偏差。因此，除非另有明确的说明，应当理解本公开所用的所有范围、数量、数值与百分比均经过“约”的修饰。在此处，“约”通常是指实际数值在一特定数值或范围的正负10%、5%、1%或0.5%之内。

附图说明

图 1 表示制剂前后吡非尼酮的 X-射线粉末衍射图谱对比；A：制剂前的原料药吡非尼酮，B：实施例 1 吸入干粉 a 中的吡非尼酮。

图 2 表示实施例 1 吸入干粉 a 的扫描电子显微镜（SEM）图像。

图 3 表示实施例 2 吸入干粉 b 的扫描电子显微镜（SEM）图像。

图 4 表示实施例 3 吸入干粉 e 的扫描电子显微镜（SEM）图像。

具体实施方式

以下将结合具体实例详细地解释本发明，使得本专业技术人员更全面地理解本发明。具体实例仅用于说明本发明的技术方案，并不以任何方式限定本发明。

实验试剂

序号	试剂	来源
1	吡非尼酮	北京莱瑞森医药科技有限公司
2	二硬脂酰基磷脂酰胆碱	Lipoid GmbH
3	二棕榈酰磷脂酰胆碱	Lipoid GmbH
4	氯化钠	江苏省勤奋药业有限公司
5	氯化钙	河北华晨药业有限公司
6	乙醇	南京化学试剂有限公司
7	3 号 HPMC 透明胶囊	苏州胶囊有限公司

实验仪器

序号	仪器	来源
1	BüCHI B-290 微型喷雾干燥仪	瑞士步琦有限公司
2	SYMPATEC 粒径测定仪	德国新帕泰克有限公司
3	X 射线衍射仪	布鲁克公司（BRUKER）
4	Ultra 55 扫描电子显微镜	德国蔡司公司
5	集热式恒温磁力搅拌水浴锅	巩义市予华仪器有限责任公司

实施例 1 吸入干粉 a 的制备

有机相：将 0.07g 二硬脂酰基磷脂酰胆碱（DSPC）加入至 480ml 的无水乙醇中，室温下磁力搅拌使其溶解完全，然后将 0.9g 吡非尼酮原料药加入其中室温磁力搅拌溶解完全。

水相：将 0.02g 的氯化钠和 0.01g 的氯化钙加入到 320ml 的去离子水中，搅拌溶解完全。

混合：有机相在室温下磁力搅拌过程中，将 320ml 水相缓慢滴加入有机相中，混合后溶液为白色浑浊状，将白色浑浊溶液 50℃磁力搅拌加热，一段时间后变为澄清溶液。

喷雾干燥：将所得的澄清溶液持续 50℃磁力搅拌加热条件下在 BüCHI B-290 微型喷雾干燥器上喷雾干燥，喷干参数：入口温度=120℃，进料速度=10mL/min，风机频率：100%，喷雾气体流量=60mm（转子流量计）（2.37kg/h），氮气露点值：-69℃，得到载药颗粒干粉。

实施例 2 吸入干粉 b、c、d 的制备

采用与实施例 1 类似的制备方法，区别在于对乙醇和水的用量进行调整，如表 1 所示。

表 1 制备吸入干粉 b、c、d 时水与乙醇的用量

编号	乙醇用量	水用量
b	680ml	120ml
c	560ml	240ml
d	400ml	400ml

实施例 3 吸入干粉 e 的制备

采用与实施例 1 类似的方法，区别在于将成壳材料二硬脂酰基磷脂酰胆碱（DSPC）替换成二棕榈酰磷脂酰胆碱（DPPC），并调整乙醇和水的用量。

有机相：将 0.07g 二棕榈酰磷脂酰胆碱（DPPC）加入至 400ml 的无水乙醇中，室温

下磁力搅拌使其溶解完全,然后将 0.9g 吡非尼酮原料药加入其中室温磁力搅拌溶解完全。

水相: 将 0.02g 的氯化钠和 0.01g 的氯化钙加入到 400ml 的去离子水中,搅拌溶解完全。

混合: 有机相在室温下磁力搅拌过程中,将 400ml 水相缓慢滴加入有机相中,混合后溶液为白色浑浊状,将白色浑浊溶液 50℃磁力搅拌加热,一段时间后变为澄清溶液。

喷雾干燥: 将所得的澄清溶液持续 50℃磁力搅拌加热条件下在 BüCHI B-290 微型喷雾干燥器上喷雾干燥,喷干参数: 入口温度 =120℃, 进料速度=10mL/min, 风机频率: 100%, 喷雾气体流量=60mm (转子流量计) (2.37kg/h), 氮气露点值: -69℃, 得到载药颗粒干粉。

实施例 4 吸入干粉 f 的制备

采用与实施例 1 类似的方法,区别在于调整溶液配制过程的醇水比和固含量,并且调整喷雾过程中参数。

有机相: 将 0.245g 二硬脂酰基磷脂酰胆碱 (DSPC) 加入至 700ml 的无水乙醇中,室温下磁力搅拌使其溶解完全,然后将 3.15g 吡非尼酮原料药加入其中室温磁力搅拌溶解完全。

水相: 将 0.07g 的氯化钠和 0.035g 的氯化钙加入到 300ml 的去离子水中,搅拌溶解完全。

混合: 有机相在室温下磁力搅拌过程中,将 300ml 水相缓慢滴加入有机相中,混合后溶液为白色浑浊状,将白色浑浊溶液 50℃磁力搅拌加热,一段时间后变为澄清溶液。

喷雾干燥: 将所得的澄清溶液持续 50℃磁力搅拌加热条件下在 BüCHI B-290 微型喷雾干燥器上喷雾干燥,喷干参数: 入口温度 =124℃, 进料速度=10mL/min, 风机频率: 100%, 喷雾气体流量=60mm (转子流量计) (2.37kg/h), 氮气露点值: -69℃, 得到载药颗粒干粉。

实施例 5 吸入干粉空气动力学粒径 (APSD) 测试

将实施例 1-4 制备得到的含药吸入干粉 a-f 填充至透明 HPMC 胶囊 (3 号) 中, 25mg

装量，将胶囊样品使用 COPLEY 公司的 NGI 撞击器按照中国药典 2015 版四部通则 0951 【吸入制剂微细粒子空气动力学特性测定法】规定进行 APSD 测试。

将 APSD 各级分布结果输入 CITDAS version 3.10 软件（COPLEY）得出 FPF（< 5 μ m）、MMAD、GSD 等值。测试结果见表 2

表 2 吸入干粉 a-f 的 APSD 结果

60L/min	a	b	c	d	e	f
FPD<5 μ m (mg)	8.846	6.036	6.381	9.024	10.832	9.65
ED (mg)	18.245	16.890	18.080	17.738	18.674	19.72
FPF(<5 μ m),% (比 ED)	48.5%	35.7%	35.3%	50.9%	58.0%	48.9%
MMAD (μ m)	4.0	4.6	4.2	3.9	3.6	4.2
GSD	1.7	1.7	1.8	1.7	1.7	1.6
30L/min	a	b	c	d	e	f
FPD<5 μ m (mg)	8.711	4.940	7.526	7.967	11.304	9.88
ED (mg)	16.101	13.348	18.560	15.544	16.47	16.61
FPF(<5 μ m),% (比 ED)	54.1%	37.0%	40.5%	51.3%	68.6%	59.5%
MMAD (μ m)	4.2	5.0	4.4	4.1	2.7	4.1
GSD	1.6	1.7	1.7	1.6	1.6	1.5

由表 2 可以看出，吸入干粉 a-f 的 MMAD 均不高于 5 μ m，说明其能够在肺部沉积，并且各实施例均拥有较高的 FPF 和 ED 数值，说明其肺部递送效率较高。同时，各实施例在 60L/min 和 30L/min 流速条件下的 FPD、ED 比值接近于 1，证明本公开吸入干粉颗粒的空气动力学特性并不依赖于气体流速，颗粒整体具有优良的分散性和流动性，聚集倾向较低，特别适合肺部功能受损的患者。

实施例 6 吸入干粉几何粒径测定

粒径测定采用 SYMPATEC 粒径测定仪，采用 4bar 分散压力，粒径结果见表 3。

表 3 吸入干粉 a-f 的几何粒径测定结果

编号	a	b	c	d	e	f
X50(μm)	3.06	3.11	3.18	2.90	2.09	2.49
X90(μm)	6.29	5.97	10.06	5.13	3.86	4.43

实施例 7 吸入干粉密度测定

称取一定量（重量为 m ）的吸入粉末缓慢倒入量筒中，反复振实至粉末体积无变化（最终量筒刻度为 v ），通过 $\rho = m/v$ 计算粉末密度，结果见表 4。

表 4 吸入干粉 a、c、e、f 的振实密度测定结果

编号	a	c	e	f
密度 (g/cm^3)	0.38	0.33	0.41	0.42

实施例 8 吸入干粉晶型测定

晶型测定采用 X 射线衍射仪（XRD），对原料药和实施例 1 晶型进行测定，结果见图 1。从图 1 可以看出，吸入干粉 a 中药物晶型未发生改变。

实施例 9 吸入干粉形态观察

形态观察采用扫描电子显微镜（SEM）对实施例 1 的吸入干粉 a 进行观察，形态结果见图 2。由图 2 可以看出吸入干粉 a 具有中空褶皱的形态，已有研究表明，褶皱的形态可以通过减小颗粒之间的接触面积而提高颗粒的分散性和稳定性，这与实施例 5 的测试结果相一致。吸入干粉 a 在表面褶皱的基础上，还具有多孔的“二级褶皱”形态，进一步降低了颗粒之间的接触面积，暗示其拥有更佳的分散性和流动性，实施例 2 的吸入干粉 b 形态结果见图 3，颗粒表面具褶皱，图 4 是实施例 3 的吸入干粉 e，形态为球形褶皱颗粒，表面黏附药物晶体。

权利要求

1.一种用于肺部递送的药物组合物,所述药物组合物包含颗粒,所述颗粒包含活性剂、磷脂及其他药学上可接受的辅料,其特征在于:所述颗粒的质量中值空气动力学直径小于5微米,体积中值几何直径小于5微米,并且活性剂质量占颗粒总质量的85%以上。

2.根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述颗粒的振实密度为0.01-0.6 g/cm³,优选0.1-0.5 g/cm³。

3.根据权利要求1或2所述的药物组合物,其中,所述磷脂选自二硬脂酰基磷脂酰胆碱(DSPC)、二棕榈酰基磷脂酰胆碱(DPPC)、二棕榈酰基磷脂酰甘油(DPPG)或二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺(DSPE)中的一种或几种;优选自二硬脂酰基磷脂酰胆碱(DSPC)、二棕榈酰基磷脂酰胆碱(DPPC)或其组合;更优选为二硬脂酰基磷脂酰胆碱(DSPC)。

4.根据权利要求1-3任一所述的药物组合物,其中,所述磷脂的质量占颗粒总质量的1%-15%;优选3%-10%;更优选5%-8%;甚至更优选7%。

5.根据权利要求1-4任一所述的药物组合物,其中,所述其他药学上可接受的辅料包括一种或多种包含单价阳离子的盐。

6.根据权利要求5所述的药物组合物,其中,所述包含单价阳离子的盐选自钠盐、钾盐或铵盐;优选自氯化钠、氯化钾、氯化铵或柠檬酸钠;更优选自氯化钠或柠檬酸钠;甚至更优选为氯化钠。

7.根据权利要求1-6任一所述的药物组合物,其中,所述其他药学上可接受的辅料包括一种或多种包含多价阳离子的盐。

8.根据权利要求7所述的药物组合物,其中,所述包含多价阳离子的盐选自二价阳离子盐;优选自钙盐、镁盐、钡盐、锌盐、铜盐或亚铁盐;更优选自钙盐;甚至更优选为氯化钙。

9.根据权利要求1-8任一所述的药物组合物,其中,所述活性剂选自肺纤维化治疗剂;优选为吡非尼酮或其可药用盐。

10.根据权利要求1-9任一所述的药物组合物,其中,所述颗粒具有中空和/或褶皱的形态。

11.根据权利要求1-10任一所述的药物组合物,其中,所述颗粒具有多孔的形态。

12.一种吸入单位制剂,所述制剂包括容器,以及所述容器内包含的权利要求1-10所述的药物组合物。

13.一种制备权利要求1-11任一所述药物组合物的方法,其特征在于,包括将有机相

和水相混合后喷雾干燥的步骤。

14.根据权利要求 13 所述的方法，其中，所述有机相的溶剂为乙醇。

15.根据权利要求 14 所述的方法，其中，乙醇与水的体积比为 0.2~5:1；优选为 0.5~3:1；更优选为 1.0~2.5:1。

16.根据权利要求 13-15 任一所述的方法，其中，有机相和水相混合后，活性剂、磷脂以及其他药学上可接受的辅料的总量在 5 g/L 以下；优选在 4.5 g/L 以下；更优选在 4 g/L 以下；甚至更优选为 3.5g/L。

17.根据权利要求 13-16 任一所述的方法，其中，所述喷雾干燥以氮气为喷雾气体。

18.根据权利要求 13-17 任一所述的方法，其中，所述喷雾干燥的喷雾气体流量低于 50kg/h，优选低于 20kg/h，更优选低于 10kg/h，甚至更优选低于 5kg/h。

19.根据权利要求 13-18 任一所述的方法，其中，所述喷雾干燥的进料速度低于 50ml/min，优选低于 30ml/min，更优选低于 15ml/min，甚至更优选为 10ml/min。

20.一种包含乙醇和水的混合物，其特征在于，该混合物经过喷雾干燥后得到权利要求 1-11 任一所述的药物组合物。

21.根据权利要求 20 所述的组合物，其中，乙醇与水的体积比为 0.2~5:1；优选为 0.5~3:1；更优选为 1.0~2.5:1。

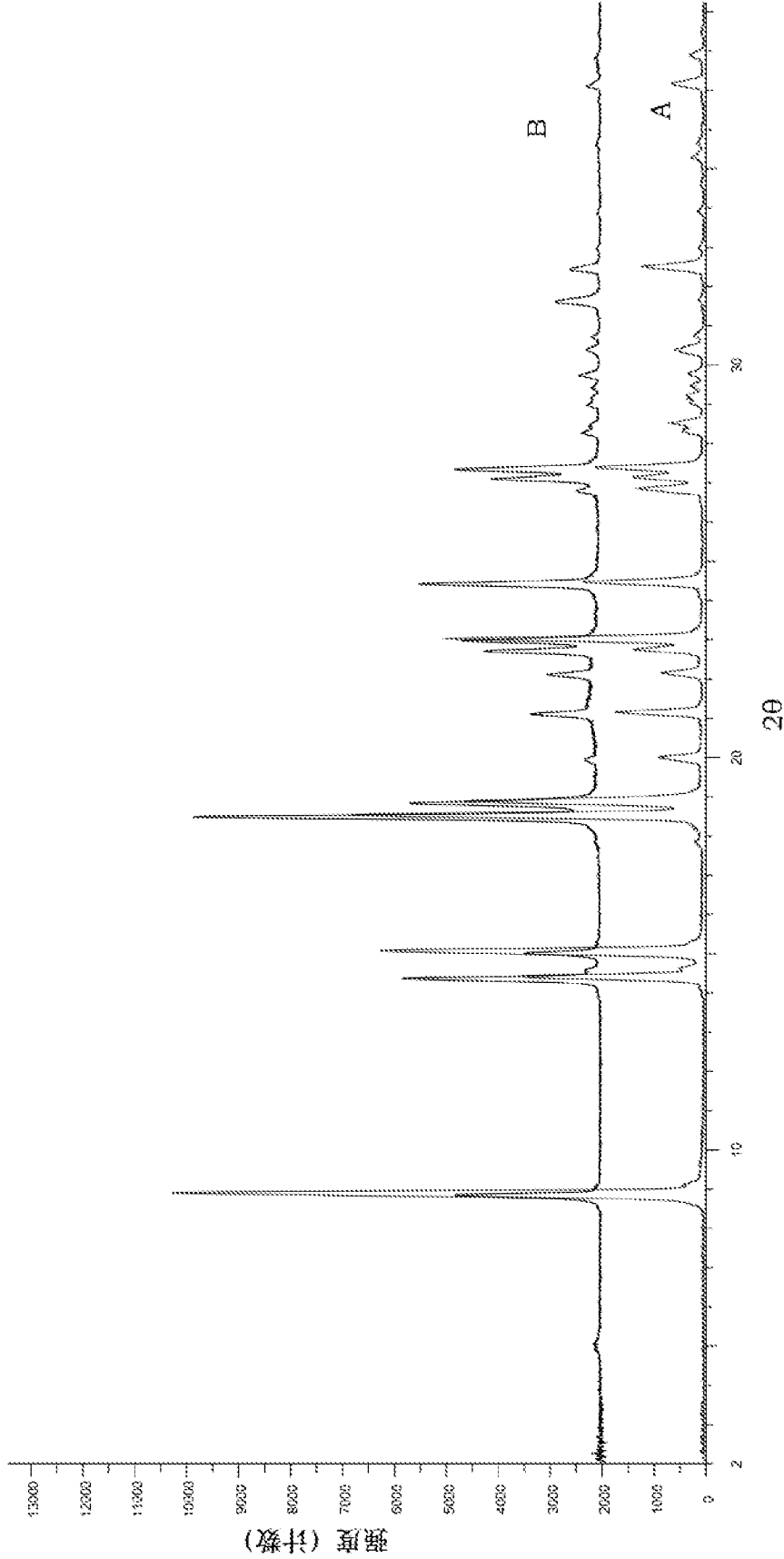


图 1

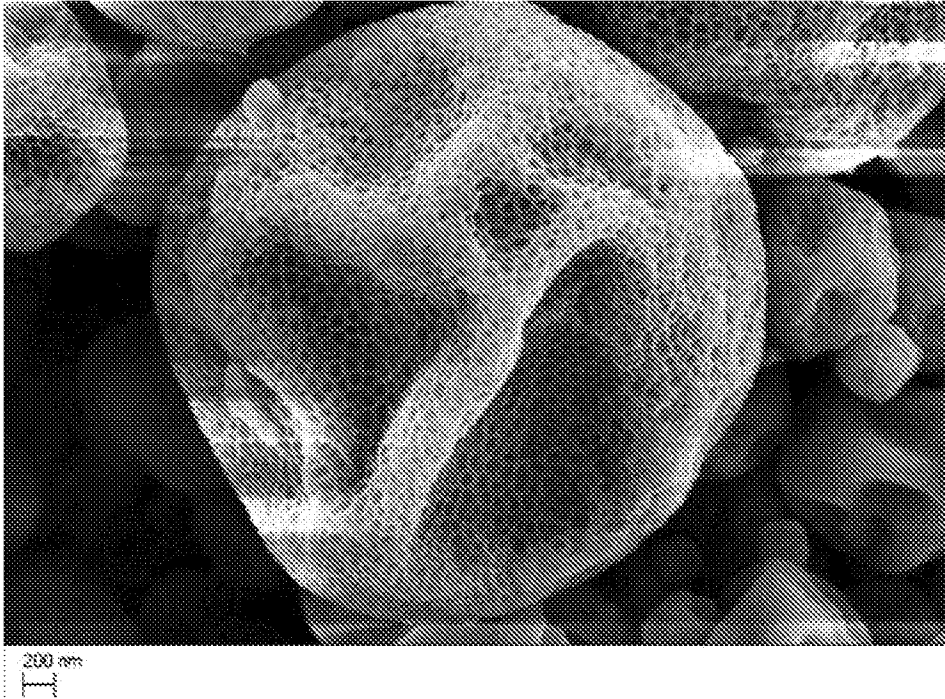


图 2

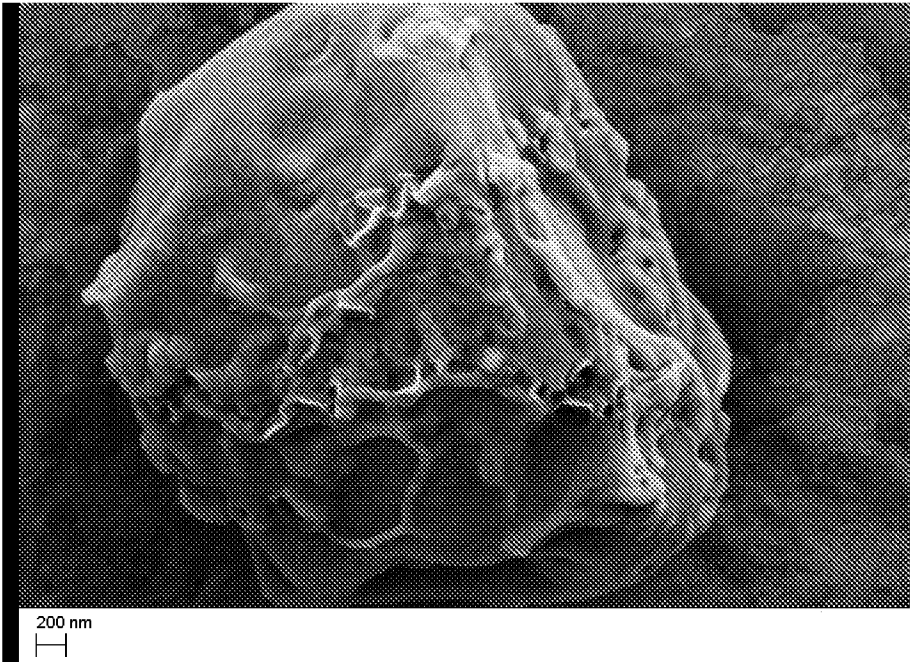


图 3

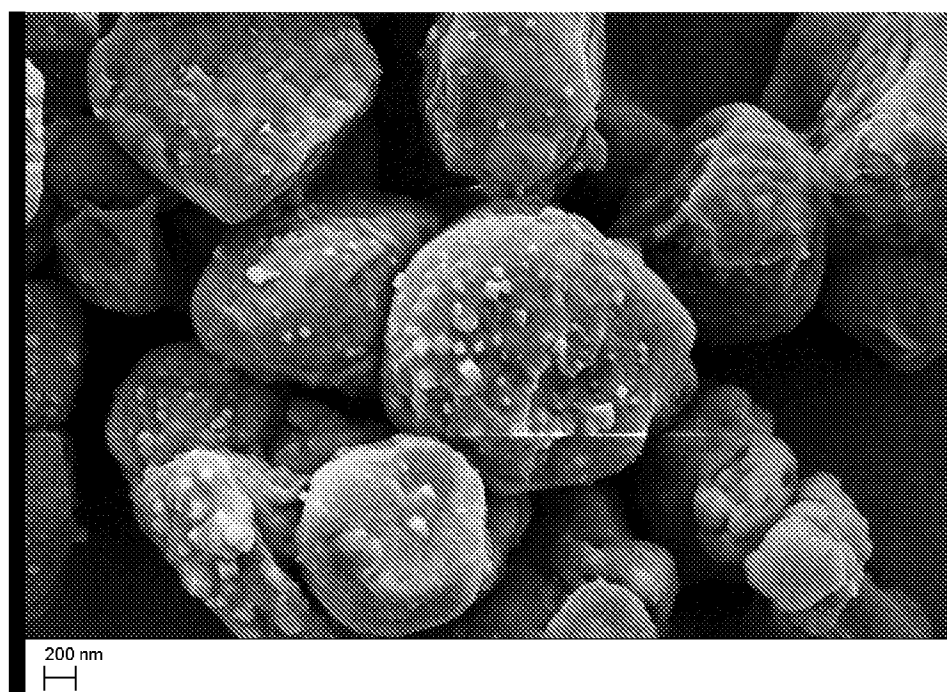


图 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/137062

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 9/14(2006.01)i; A61K 9/72(2006.01)i; A61K 31/4418(2006.01)i; A61K 47/24(2006.01)i; A61K 33/14(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)

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; DWPI; SIPOABS; WOTXT; USTXT; EPTXT; JPTXT; KRTXT; CNKI; ISI Web of Science; STN: 肺部, 递送, 给药, 吸入, 粉末, 颗粒, 质量中值空气动力学直径, 体积中值几何直径, 中位几何直径, 振实密度, 磷脂, 二硬脂酰基磷脂酰胆碱, 二棕榈酰基磷脂酰胆碱, 二棕榈酰基磷脂酰甘油, 二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺, 氯化钠, 氯化钾, 氯化铵, 钙, 氯化钙, 镁, 钡, 锌, 铜, 亚铁, 柠檬酸钠, 枸橼酸钠, 吡非尼酮, 乙醇, lung, delivering medicament, powder, granule, MMAD, VMGD, distearoylphosphatidylcholine, DSPC, dipalmitoylphosphatidylcholine, DPPC, dipalmitoylphosphatidylglycerol, DPPG, distearoylphosphatidylethanolamine, DSPE, Sodium Chloride, NaCl, Potassium Chloride, KCl, Ammonium Chloride, Sodium Citrate, calcium, Ca, CaCl₂, magnesium, Mg, barium, Ba, zinc, Zn, copper, Cu, ferrous, Fe, calcium chloride, prifenex, prifendone, 53179-13-8, alcohol, ethanol.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
.PX	CN 113318097 A (ZHUHAI RUISIPULI PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) 31 August 2021 (2021-08-31) description, paragraphs [0046]-[0058]	1-21
X	CN 113318097 A (ZHUHAI RUISIPULI PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) 31 August 2021 (2021-08-31) description, paragraphs [0046]-[0058]	2-21
X	CN 104918607 A (CIVITAS THERAPEUTICS INC.) 16 September 2015 (2015-09-16) description paragraphs [0026], [0036], [0062], [0112]-[0118], [0130]-[0131]	1-8, 12
Y	CN 104918607 A (CIVITAS THERAPEUTICS INC.) 16 September 2015 (2015-09-16) description paragraphs [0026], [0036], [0062], [0112]-[0118], [0130]-[0131]	9-21
Y	CN 109414433 A (SHIONOGI & CO., LTD.) 01 March 2019 (2019-03-01) claim 2, description embodiment 1	9-21



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

23 February 2022

Date of mailing of the international search report

10 March 2022

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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/137062**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 101317821 A (CHEN, Xiaodong) 10 December 2008 (2008-12-10) description page 22 last lines 1-2 from the bottom, page 23 lines 1-14	13-21
Y	CN 105188757 A (NOVARTIS AG) 23 December 2015 (2015-12-23) claim 9, description paragraphs [0082], [0147]	10-21,
X	WO 9916419 A1 (ALLIANCE PHARMACEUTICAL CORP.) 08 April 1999 (1999-04-08) claims 8-10, description page 8 lines 24-35, page 12 lines 1-7, page 13 lines 9-12, page 30 lines 24-34	1, 3-8, 10-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/137062

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	113318097	A	31 August 2021	None			
CN	104918607	A	16 September 2015	CA	2890454	A1	15 May 2014
				CA	2890454	C	27 October 2020
				SG	10202109328 Q	A	28 October 2021
				CN	109106697	A	01 January 2019
				DK	2916821	T3	18 January 2021
				JP	2019213867	A	19 December 2019
				US	2015342885	A1	03 December 2015
				US	9539211	B2	10 January 2017
				PL	2916821	T3	05 July 2021
				NZ	708684	A	27 September 2019
				BR	112015010601	A2	15 May 2014
				BR	112015010601	A8	16 January 2018
				AU	2013342247	A1	02 July 2015
				AU	2013342247	B2	21 September 2017
				AU	2013342247	C1	21 December 2017
				EP	3815679	A1	05 May 2021
				RU	2015121091	A	10 January 2017
				RU	2670987	C2	29 October 2018
				HK	1213186	A1	30 June 2016
				AU	2018222983	A1	20 September 2018
				AU	2018222983	B2	27 February 2020
				KR	20210152020	A	14 December 2021
				MX	2015005767	A	25 November 2015
				JP	2015536197	A	21 December 2015
				JP	6836834	B2	03 March 2021
				EP	2916821	A1	16 September 2015
				EP	2916821	A4	03 August 2016
				EP	2916821	B1	21 October 2020
				WO	2014074797	A1	15 May 2014
				WO	2014074797	A8	26 June 2014
				KR	20150108816	A	30 September 2015
				KR	102337781	B1	09 December 2021
				NZ	708682	A	24 November 2017
				JP	2018162258	A	18 October 2018
				JP	6669808	B2	18 March 2020
				AU	2017279626	A1	18 January 2018
				AU	2017279626	B2	12 September 2019
				ES	2844153	T3	21 July 2021
				CA	2890451	A1	15 May 2014
				CN	105120843	A	02 December 2015
				PT	2916821	T	21 January 2021
				SG	10201706465 X	A	28 September 2017
				WO	2014074796	A1	15 May 2014
				CN	110833539	A	25 February 2020
				WO	2014074795	A1	15 May 2014
				US	2015342890	A1	03 December 2015
				US	9642812	B2	09 May 2017
				HK	1214957	A1	12 August 2016
				CA	2890459	A1	15 May 2014

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/137062

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	109414433	A	01 March 2019	HK	1213535	A1	08 July 2016
				JP	WO2018012516	A1	25 April 2019
				TW	201808282	A	16 March 2018
				WO	2018012516	A1	18 January 2018
				EP	3485888	A1	22 May 2019
				EP	3485888	A4	11 March 2020
				KR	20190027844	A	15 March 2019
				US	2019231764	A1	01 August 2019
CN	101317821	A	10 December 2008	CN	101317821	B	04 January 2012
CN	105188757	A	23 December 2015	MX	2015012814	A	03 February 2016
				US	2014302147	A1	09 October 2014
				US	9452139	B2	27 September 2016
				EA	201591729	A1	31 May 2016
				ZA	201505768	B	29 March 2017
				AU	2014229265	A1	03 September 2015
				MA	38397	A1	31 January 2018
				EP	2968570	A1	20 January 2016
				PE	20151655	A1	26 November 2015
				KR	20150129716	A	20 November 2015
				IL	240963	D0	30 November 2015
				IL	240963	A	29 May 2017
				CA	2905615	A1	18 September 2014
				PH	12015501882	A1	07 December 2015
				WO	2014141135	A1	18 September 2014
				TN	2015000395	A1	03 January 2017
				JP	2016512494	A	28 April 2016
				JP	6374414	B2	15 August 2018
				GT	201500295	A	28 September 2017
				AU	2017203258	A1	08 June 2017
				AU	2017203258	B2	20 June 2019
				US	2016354388	A1	08 December 2016
				US	9744178	B2	29 August 2017
				HK	1212616	A1	17 June 2016
				BR	112015021814	A2	18 July 2017
				SA	515361055	B1	13 November 2016
				CL	2015002632	A1	28 March 2016
				SG	11201506397 Q	A	29 September 2015
WO	9916419	A1	08 April 1999	IL	135126	A	10 April 2006
				AT	238035	T	15 May 2003
				AT	248583	T	15 September 2003
				SK	4492000	A3	12 September 2000
				SK	285068	B6	04 May 2006
				JP	2014169335	A	18 September 2014
				JP	6078498	B2	08 February 2017
				WO	9916421	A1	08 April 1999
				JP	2013199497	A	03 October 2013
				JP	6100114	B2	22 March 2017
				CA	2304820	A1	08 April 1999
				CA	2304820	C	23 June 2009
				ME	P4108	A	10 February 2010

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/137062

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
	EE	200000194 A	16 April 2001
	EE	04628 B1	15 June 2006
	JP	2010047615 A	04 March 2010
	WO	9916422 A1	08 April 1999
	BG	104253 A	30 November 2000
	BG	64816 B1	31 May 2006
	CA	2304973 A1	08 April 1999
	CA	2304973 C	17 November 2009
	JP	2011116788 A	16 June 2011
	JP	5739197 B2	24 June 2015
	DK	1019021 T3	10 November 2003
	DK	1019021 T4	07 January 2013
	DK	1019022 T3	28 July 2003
	DK	1019022 T4	08 November 2010
	JP	2001517691 A	09 October 2001
	JP	5372306 B2	18 December 2013
	AT	239447 T	15 May 2003
	AU	9677298 A	23 April 1999
	AU	757153 B2	06 February 2003
	CA	2304975 A1	08 April 1999
	CA	2304975 C	16 June 2009
	JP	2003525841 A	02 September 2003
	JP	4526702 B2	18 August 2010
	AU	1185799 A	23 April 1999
	AU	750567 B2	25 July 2002
	KR	20010030787 A	16 April 2001
	KR	100589926 B1	15 June 2006
	NZ	503464 A	31 May 2002
	BR	9812693 A	22 August 2000
	DE	69813853 D1	28 May 2003
	DE	69813853 T2	29 January 2004
	DE	69813853 T3	12 May 2011
	CN	1272058 A	01 November 2000
	CN	1169520 C	06 October 2004
	YU	18300 A	28 February 2003
	RS	50182 B	06 May 2009
	GE	P20022782 B	11 March 2002

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2021/137062

A. 主题的分类

A61K 9/14(2006.01)i; A61K 9/72(2006.01)i; A61K 31/4418(2006.01)i; A61K 47/24(2006.01)i; A61K 33/14(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)

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;DWPI;SIPOABS;WOTXT;USTXT;EPTXT;JPTXT;KRTXT;CNKI;ISI Web of Science;STN: 肺部, 递送, 给药, 吸入, 粉末, 颗粒, 质量中值空气动力学直径, 体积中值几何直径, 中位几何直径, 振实密度, 磷脂, 二硬脂酰基磷脂酰胆碱, 二棕榈酰基磷脂酰胆碱, 二棕榈酰基磷脂酰甘油, 二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺, 氯化钠, 氯化钾, 氯化铵, 钙, 氯化钙, 镁, 钡, 锌, 铜, 亚铁, 柠檬酸钠, 枸橼酸钠, 吡非尼酮, 乙醇, lung, delivering medicament, powder, granule, MMAD, VMGD, distearoylphosphatidylcholine, DSPC, dipalmitoylphosphatidylcholine, DPPC, dipalmitoylphosphatidylglycerol, DPPG, distearoylphosphatidylethanolamine, DSPE, Sodium Chloride, NaCl, Potassium Chloride, KCl, Ammonium Chloride, Sodium Citrate, calcium, Ca, CaCl₂, magnesium, Mg, barium, Ba, zinc, Zn, copper, Cu, ferrous, Fe, calcium chloride, prifenex, prifendone, 53179-13-8, alcohol, ethanol.

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 113318097 A (珠海瑞思普利医药科技有限公司) 2021年8月31日 (2021 - 08 - 31) 说明书第[0046]-[0058]段	1-21
X	CN 113318097 A (珠海瑞思普利医药科技有限公司) 2021年8月31日 (2021 - 08 - 31) 说明书第[0046]-[0058]段	2-21
X	CN 104918607 A (丝维塔斯治疗公司) 2015年9月16日 (2015 - 09 - 16) 说明书第[0026]、[0036]、[0062]、[0112]-[0118]、[0130]-[0131]段	1-8, 12
Y	CN 104918607 A (丝维塔斯治疗公司) 2015年9月16日 (2015 - 09 - 16) 说明书第[0026]、[0036]、[0062]、[0112]-[0118]、[0130]-[0131]段	9-21
Y	CN 109414433 A (盐野义制药株式会社) 2019年3月1日 (2019 - 03 - 01) 权利要求2、说明书实施例1	9-21

☒ 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

2022年2月23日

国际检索报告邮寄日期

2022年3月10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

吴立坤

电话号码 86-(10)-53961868

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 101317821 A (陈晓东) 2008年12月10日 (2008 - 12 - 10) 说明书第22页倒数第1-2行、第23页第1-14行	13-21
Y	CN 105188757 A (诺华股份有限公司) 2015年12月23日 (2015 - 12 - 23) 权利要求9、说明书第[0082]、[0147]段	10-21
X	WO 9916419 A1 (ALLIANCE PHARMACEUTICAL CORP.) 1999年4月8日 (1999 - 04 - 08) 权利要求8-10，说明书第8页第24-35行，第12页第1-7行，第13页第9-12行，第30 页第24-34行	1, 3-8, 10-12

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/137062

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	113318097	A	2021年8月31日	无	
CN	104918607	A	2015年9月16日	CA	2890454 A1 2014年5月15日
				CA	2890454 C 2020年10月27日
				SG	10202109328Q A 2021年10月28日
				CN	109106697 A 2019年1月1日
				DK	2916821 T3 2021年1月18日
				JP	2019213867 A 2019年12月19日
				US	2015342885 A1 2015年12月3日
				US	9539211 B2 2017年1月10日
				PL	2916821 T3 2021年7月5日
				NZ	708684 A 2019年9月27日
				BR	112015010601 A2 2014年5月15日
				BR	112015010601 A8 2018年1月16日
				AU	2013342247 A1 2015年7月2日
				AU	2013342247 B2 2017年9月21日
				AU	2013342247 C1 2017年12月21日
				EP	3815679 A1 2021年5月5日
				RU	2015121091 A 2017年1月10日
				RU	2670987 C2 2018年10月29日
				HK	1213186 A1 2016年6月30日
				AU	2018222983 A1 2018年9月20日
				AU	2018222983 B2 2020年2月27日
				KR	20210152020 A 2021年12月14日
				MX	2015005767 A 2015年11月25日
				JP	2015536197 A 2015年12月21日
				JP	6836834 B2 2021年3月3日
				EP	2916821 A1 2015年9月16日
				EP	2916821 A4 2016年8月3日
				EP	2916821 B1 2020年10月21日
				WO	2014074797 A1 2014年5月15日
				WO	2014074797 A8 2014年6月26日
				KR	20150108816 A 2015年9月30日
				KR	102337781 B1 2021年12月9日
				NZ	708682 A 2017年11月24日
				JP	2018162258 A 2018年10月18日
				JP	6669808 B2 2020年3月18日
				AU	2017279626 A1 2018年1月18日
				AU	2017279626 B2 2019年9月12日
				ES	2844153 T3 2021年7月21日
				CA	2890451 A1 2014年5月15日
				CN	105120843 A 2015年12月2日
				PT	2916821 T 2021年1月21日
				SG	10201706465X A 2017年9月28日
				WO	2014074796 A1 2014年5月15日
				CN	110833539 A 2020年2月25日
				WO	2014074795 A1 2014年5月15日
				US	2015342890 A1 2015年12月3日
				US	9642812 B2 2017年5月9日
				HK	1214957 A1 2016年8月12日
				CA	2890459 A1 2014年5月15日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/137062

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)
						HK 1213535 A1	2016年7月8日
CN 109414433 A	2019年3月1日			JP W02018012516	A1		2019年4月25日
				TW 201808282	A		2018年3月16日
				WO 2018012516	A1		2018年1月18日
				EP 3485888	A1		2019年5月22日
				EP 3485888	A4		2020年3月11日
				KR 20190027844	A		2019年3月15日
				US 2019231764	A1		2019年8月1日
CN 101317821 A	2008年12月10日			CN 101317821	B		2012年1月4日
CN 105188757 A	2015年12月23日			MX 2015012814	A		2016年2月3日
				US 2014302147	A1		2014年10月9日
				US 9452139	B2		2016年9月27日
				EA 201591729	A1		2016年5月31日
				ZA 201505768	B		2017年3月29日
				AU 2014229265	A1		2015年9月3日
				MA 38397	A1		2018年1月31日
				EP 2968570	A1		2016年1月20日
				PE 20151655	A1		2015年11月26日
				KR 20150129716	A		2015年11月20日
				IL 240963	D0		2015年11月30日
				IL 240963	A		2017年5月29日
				CA 2905615	A1		2014年9月18日
				PH 12015501882	A1		2015年12月7日
				WO 2014141135	A1		2014年9月18日
				TN 2015000395	A1		2017年1月3日
				JP 2016512494	A		2016年4月28日
				JP 6374414	B2		2018年8月15日
				GT 201500295	A		2017年9月28日
				AU 2017203258	A1		2017年6月8日
				AU 2017203258	B2		2019年6月20日
				US 2016354388	A1		2016年12月8日
				US 9744178	B2		2017年8月29日
				HK 1212616	A1		2016年6月17日
				BR 112015021814	A2		2017年7月18日
				SA 515361055	B1		2016年11月13日
				CL 2015002632	A1		2016年3月28日
				SG 11201506397Q	A		2015年9月29日
WO 9916419 A1	1999年4月8日			IL 135126	A		2006年4月10日
				AT 238035	T		2003年5月15日
				AT 248583	T		2003年9月15日
				SK 4492000	A3		2000年9月12日
				SK 285068	B6		2006年5月4日
				JP 2014169335	A		2014年9月18日
				JP 6078498	B2		2017年2月8日
				WO 9916421	A1		1999年4月8日
				JP 2013199497	A		2013年10月3日
				JP 6100114	B2		2017年3月22日
				CA 2304820	A1		1999年4月8日
				CA 2304820	C		2009年6月23日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/137062

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)
		ME P4108 A	2010年2月10日
		EE 200000194 A	2001年4月16日
		EE 04628 B1	2006年6月15日
		JP 2010047615 A	2010年3月4日
		WO 9916422 A1	1999年4月8日
		BG 104253 A	2000年11月30日
		BG 64816 B1	2006年5月31日
		CA 2304973 A1	1999年4月8日
		CA 2304973 C	2009年11月17日
		JP 2011116788 A	2011年6月16日
		JP 5739197 B2	2015年6月24日
		DK 1019021 T3	2003年11月10日
		DK 1019021 T4	2013年1月7日
		DK 1019022 T3	2003年7月28日
		DK 1019022 T4	2010年11月8日
		JP 2001517691 A	2001年10月9日
		JP 5372306 B2	2013年12月18日
		AT 239447 T	2003年5月15日
		AU 9677298 A	1999年4月23日
		AU 757153 B2	2003年2月6日
		CA 2304975 A1	1999年4月8日
		CA 2304975 C	2009年6月16日
		JP 2003525841 A	2003年9月2日
		JP 4526702 B2	2010年8月18日
		AU 1185799 A	1999年4月23日
		AU 750567 B2	2002年7月25日
		KR 20010030787 A	2001年4月16日
		KR 100589926 B1	2006年6月15日
		NZ 503464 A	2002年5月31日
		BR 9812693 A	2000年8月22日
		DE 69813853 D1	2003年5月28日
		DE 69813853 T2	2004年1月29日
		DE 69813853 T3	2011年5月12日
		CN 1272058 A	2000年11月1日
		CN 1169520 C	2004年10月6日
		YU 18300 A	2003年2月28日
		RS 50182 B	2009年5月6日
		GE P20022782 B	2002年3月11日