(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
2025 年 7 月 10 日 (10.07.2025)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2025/146027 A1

(51) 国际专利分类号:
C07C 229/16 (2006.01) *A61K 9/127* (2025.01)
C08G 65/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2024/144069

(22) 国际申请日: 2024 年 12 月 31 日 (31.12.2024)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
PCT/CN2024/070101
2024年1月2日 (02.01.2024) CN
PCT/CN2024/102593
2024年6月28日 (28.06.2024) CN

(71) 申请人: 深圳深信生物科技有限公司 (**SHENZHEN SHENXIN BIOTECHNOLOGY CO., LTD.**) [CN/CN]; 中国广东省深圳市南山区西丽街道松坪山社区松坪山新东路1号清华信息港B座6楼 518000 (CN)。

(72) 发明人: 李林鲜 (**LI, Linxian**); 中国广东省深圳市南山区西丽街道松坪山社区松坪山新东路1号清华信息港B座6楼 518000 (CN)。 陈永好 (**CHEN, Yonghao**); 中国广东省深圳市南山区西丽街道松坪山社区松坪山新东路1号清华信息港B座6楼 518000 (CN)。

(74) 代理人: 北京永新同创知识产权代理有限公司 (**NTD UNIVATION INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY LTD.**); 中国北京市东城区北三环东路36号北京环球贸易中心C座10层 100013 (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))。

WO 2025/146027 A1

(54) **Title:** PEG LIPID AND USE THEREOF

(54) 发明名称: PEG脂质及其应用

(57) **Abstract:** The present disclosure relates to a PEG lipid and the use thereof. The PEG lipid can be used for preparing a lipid nanoparticle that delivers an active ingredient. The present disclosure further relates to a pharmaceutical composition and a lipid nanoparticle comprising the PEG lipid, as well as the use thereof in preparing a pharmaceutical.

(57) 摘要: 本公开涉及一种PEG脂质及其应用，该PEG脂质可以用于制备递送活性成分的脂质纳米颗粒。本公开还涉及包含该PEG脂质的脂质纳米颗粒和药物组合物，及其在制备药物中的应用。

说明书

发明名称: PEG脂质及其应用

技术领域

[0001] 本发明属于生物技术领域，涉及一种PEG脂质及其应用。

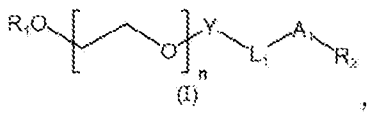
背景技术

[0002] 核酸类药物发挥作用的是RNA或DNA，包括mRNA、反义寡核苷酸(Antisense oligonucleotides，ASOs)、微小RNA(MicroRNA,miRNA)、小干扰RNA(Small interfering RNA,siRNA)和核酸适体(Aptamers)等。研究发现，核酸类药物在癌症治疗、传染性疾病预防和遗传疾病治疗等领域有着巨大治疗潜力。

[0003] 为避免被血液中的核酸酶降解，核酸类药物需要递送载体将其递送至体内以发挥药效。核酸类药物的常见递送载体包括脂质纳米颗粒(LNPs)。脂质纳米颗粒一般包含阳离子脂质、磷脂、辅助脂质和PEG脂质，其中，PEG脂质既能驱动自组装又能防止颗粒聚集而使得脂质纳米颗粒的制备更容易，并且通常认为PEG脂质能够延长脂质纳米颗粒在血液循环中的稳定性和停留时间。然而，最近的研究发现重复注射含有PEG脂质的脂质纳米颗粒时会发生免疫反应，该免疫反应导致脂质纳米颗粒的体内循环时间降低，在肝和脾的聚集量增加，这种现象称为“加速血液清除”(accelerated blood clearance,ABC)现象。PEG脂质的加速血液清除现象使其发展和临床应用面临严峻的挑战。

发明内容

[0004] 在第一方面，本公开提供一种如式(I)所示的PEG脂质：



(I)，

[0005] 或其盐，或其立体异构体，其中

[0006] R_1为H、HO−Z_1−Q_1−或H−Z_1−Q_1−，

[0007] Y为−C(=O)−、−C(=O)O−、−C(=O)NH−、−Q_2−Z_2−Q_3−或键，

[0008] Z_1和Z_2各自独立地为$-L_2-CH(OR_3)-L_3-$、$-L_2-C(=O)-L_3-$、$-L_2-CH(R_3)-L_3-$、$-L_2-$或键，

[0009] Q_1为$-C(=O)-$、$-OC(=O)-$或键，

[0010] Q_2为$-C(=O)-$或键，

[0011] Q_3为$-C(=O)O-$、$-OC(=O)-$、$-O-$、$-S-$或键，

[0012] L_1为$C_1\sim C_{20}$亚烃基或键，

[0013] A_1为$-C(=O)O-$、$-OC(=O)-$、$-OC(=O)O-$、$-O-$、$-S-$或键，

[0014] R_2为$C_4\sim C_{24}$烃基，

[0015] L_1和R_2的碳原子总数为10～35，

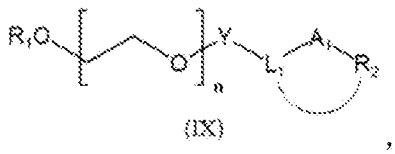
[0016] L_2为$C_1\sim C_4$亚烃基，

[0017] L_3为$C_1\sim C_4$亚烃基，

[0018] R_3为H或$C_1\sim C_3$烃基，

[0019] n为30～60的任一整数。

[0020] 在第二方面，本公开还提供一种如式(IX)所示的PEG脂质：



(IX)，

[0021] 或其盐，或其立体异构体，其中

[0022] R_1为H、$HO-Z_1-Q_1-$或$H-Z_1-Q_1-$，

[0023] Y为$-C(=O)-$、$-C(=O)O-$、$-C(=O)NH-$、$-Q_2-Z_2-Q_3-$或键，

[0024] Z_1和Z_2各自独立地为$-L_2-CH(OR_3)-L_3-$、$-L_2-C(=O)-L_3-$、$-L_2-CH(R_3)-L_3-$、$-L_2-$或键，

[0025] Q_1为$-C(=O)-$、$-OC(=O)-$或键，

[0026] Q_2为$-C(=O)-$或键，

[0027] Q_3为$-C(=O)O-$、$-OC(=O)-$、$-O-$、$-S-$或键，

[0028] L_1为$C_1\sim C_{20}$亚烃基或键，

[0029] A_1为$-C(=O)O-$、$-OC(=O)-$、$-OC(=O)O-$、$-O-$、$-S-$或键，

[0030] R_2为$C_4\sim C_{24}$烃基，

[0031] L_1和R_2的碳原子总数为10～35，

[0032] L_2为C_1～C_4亚烃基，

[0033] L_3为C_1～C_4亚烃基，

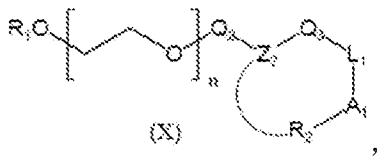
[0034] R_3为H或C_1～C_3烃基，

[0035] n为30～60的任一整数，

[0036] L_1与A_1和R_2形成四元环、五元环或六元环。

[0037] 在一些实施方案中，式(IX)中的L_1为C_1～C_{20}亚烃基。

[0038] 在第三方面，本公开还提供一种如式(X)所示的PEG脂质：



(X)，

[0039] 或其盐，或其立体异构体，其中

[0040] R_1为H、HO−Z_1−Q_1−或H−Z_1−Q_1−，

[0041] Z_1和Z_2各自独立地为−L_2−CH(OR_3)−L_3−、−L_2−C(=O)−L_3−、−L_2−CH(R_3)−L_3−、−L_2−或键，

[0042] Q_1为−C(=O)−、−OC(=O)−或键，

[0043] Q_2为−C(=O)−或键，

[0044] Q_3为−C(=O)O−、−OC(=O)−、−O−、−S−或键，

[0045] L_1为C_1～C_{20}亚烃基或键，

[0046] A_1为−C(=O)O−、−OC(=O)−、−OC(=O)O−、−O−、−S−或键，

[0047] R_2为C_4～C_{24}烃基，

[0048] L_1和R_2的碳原子总数为10～35，

[0049] L_2为C_1～C_4亚烃基，

[0050] L_3为C_1～C_4亚烃基，

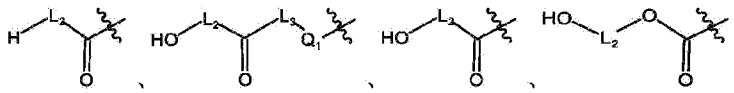
[0051] R_3为H或C_1～C_3烃基，

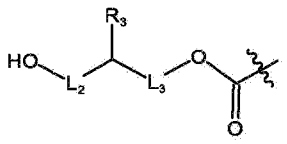
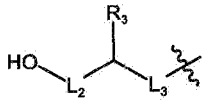
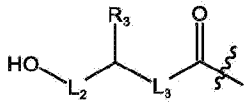
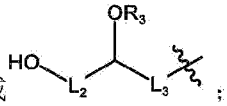
[0052] n为30～60的任一整数，

[0053] Z_2与Q_3、L_1、A_1和R_2形成四元环、五元环或六元环。

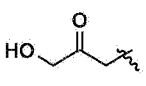
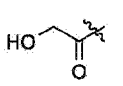
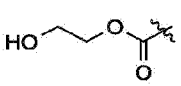
[0054] 在一些实施方案中，在式(X)中，Z_1为$-L_2-CH(OR_3)-L_3-$、$-L_2-C(=O)-L_3-$、$-L_2-CH(R_3)-L_3-$、$-L_2-$或键，且Z_2为$-L_2-CH(OR_3)-L_3-$、$-L_2-C(=O)-L_3-$、$-L_2-CH(R_3)-L_3-$或$-L_2-$。

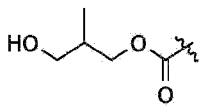
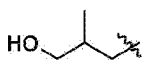
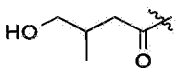
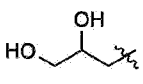
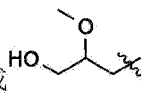
[0055] 在一些实施方案中，R_1为H、

、、、、

、、或；

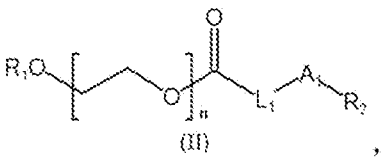
[0056] 在一些实施方案中，R_1为H、

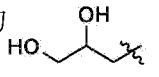
、、、、

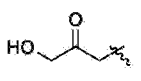
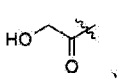
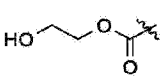
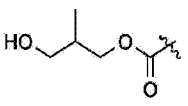
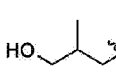
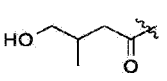
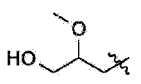
、、、或。

[0057] 在一些实施方案中，所述PEG脂质的结构如式(II)所示：

[0058] 其中R_1不为H且不为未被取代的甲基。

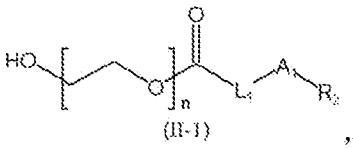
，

[0059] 在一些实施方案中，R_1为$HO-Z_1-Q_1-$，A_1为键，Z_1和Q_1不同时为键；优选地，Z_1为$-L_2-CH(OR_3)-L_3-$、$-L_2-C(=O)-L_3-$、$-L_2-CH(R_3)-L_3-$或$-L_2-$。在一些此类实施方案中，Z_1为$-L_2-CH(OR_3)-L_3-$、$-L_2-C(=O)-L_3-$、$-L_2-CH(R_3)-L_3-$或$-L_2-$，并且Q_1为$-C(=O)-$、$-OC(=O)-$或键。在优选的实施方案中，L_2为$C_1\sim C_3$亚烃基，L_3为$C_1\sim C_3$亚烃基，且R_3为H或$C_1\sim C_3$烷基。在更优选的实施方案中，R_1为、

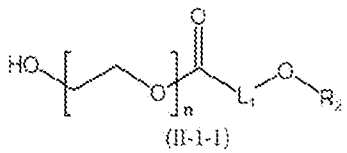
、、、、、或。

[0060] 在一些实施方案中，R_1为H−Z_1−Q_1−，其中在Q_1为键时，Z_1不为键且不为未被取代的亚甲基。在在优选的实施方案中，R_1为H−Z_1−Q_1−，Z_1为−L_2−，Q_1为−C(=O)−，且A_1为键。在此类实施方案中，L_2为C_1～C_3亚烃基。在优选的实施方案中，R_1为。

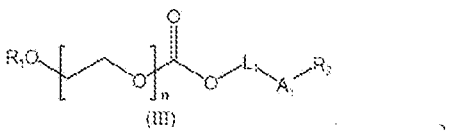
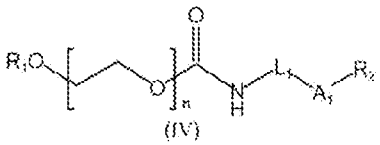
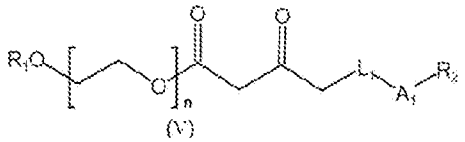
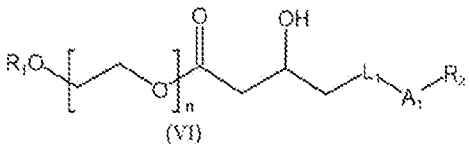
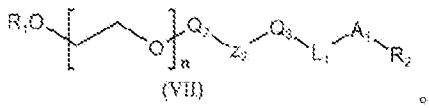
[0061] 在一些实施方案中，所述PEG脂质如式(II−1)所示：

[0062] 
(II-1)
，其中，A_1为−OC(=O)−、−OC(=O)O−、−O−或−S−。

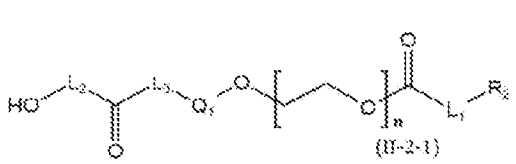
[0063] 在一些实施方案中，所述PEG脂质如式(II−1−1)所示：


(II-1-1)
。

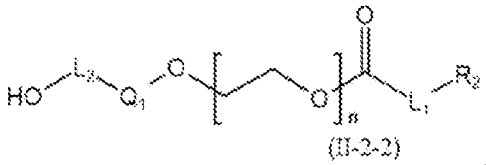
[0064] 在一些实施方案中，所述PEG脂质具有如式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)或式(VII)所示的结构：


(III)
、
(IV)
、
(V)
、
(VI)
、
(VII)
。

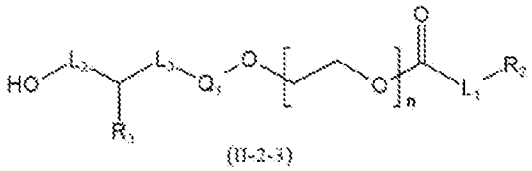
[0065] 在一些实施方案中，所述PEG脂质具有如下结构：



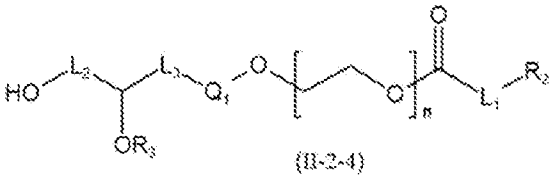
(II-2-1)、



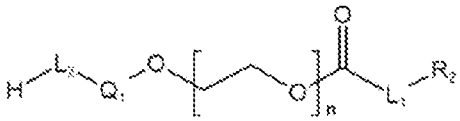
(II-2-2)、



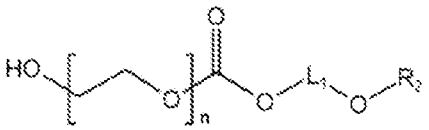
(II-2-3)



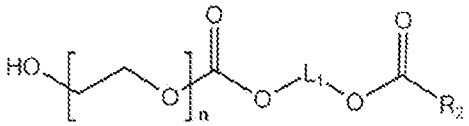
(II-2-4)、



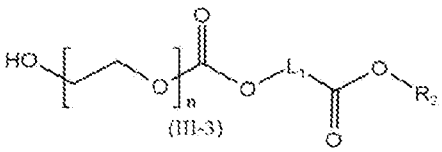
(II-3-1)、



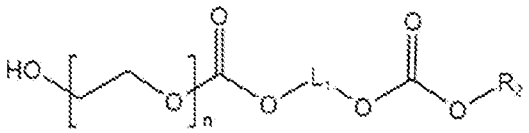
(III-1)、



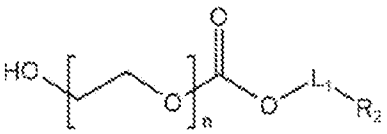
(III-2)、



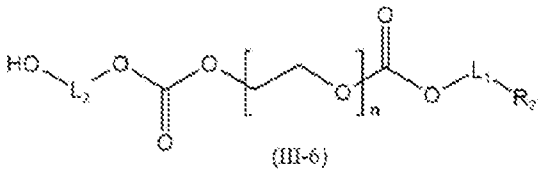
(III-3)、



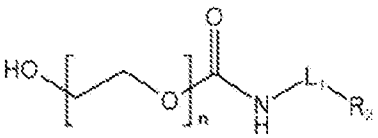
(III-4)、



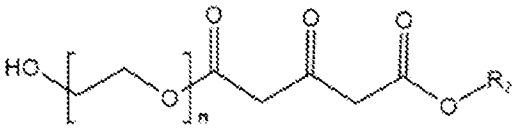
(III-5)、



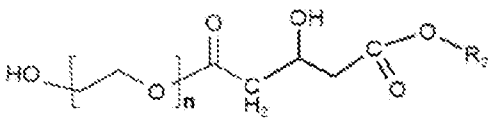
(III-6)、



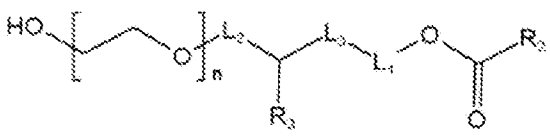
(IV-1)、



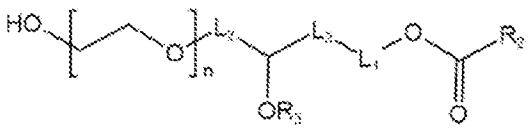
(V-1)、



(VI-1)、

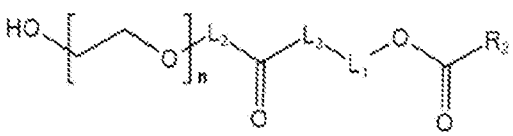


(VII-1)、



(VII-2)

或



(VII-3)。

[0066] 在一些实施方案中，L_1和R_2的碳原子总数为12～25。

[0067] 在一些实施方案中，L_1和R_2的碳原子总数为16～22。

[0068] 在一些实施方案中，L_1为C_1～C_8亚烃基或键。

[0069] 在一些实施方案中，L_1为C_1～C_8亚烷基、C_2～C_8亚烯基或C_2～C_8亚炔基。

[0070] 在一些实施方案中，R_2为C_7～C_{22}烃基。

[0071] 在一些实施方案中，R_2为C_7～C_{22}烷基、C_7～C_{22}烯基或C_7～C_{22}炔基。

[0072] 在一些实施方案中，L_2为C_1～C_3亚烃基。

[0073] 在一些实施方案中，L_2为C_1～C_3亚烷基、C_2～C_3亚烯基或C_2～C_3亚炔基。

[0074] 在一些实施方案中，L_3为C_1～C_2亚烃基。

[0075] 在一些实施方案中，L_3为C_1～C_2亚烷基、C_2亚烯基或C_2亚炔基。

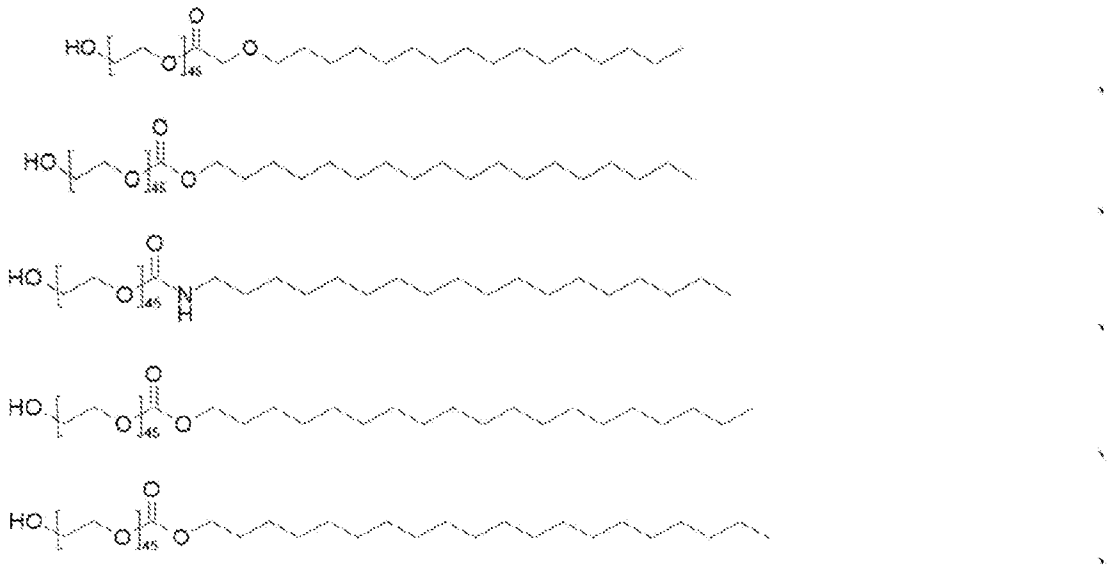
[0076] 在一些实施方案中，R_3为H或C_1～C_3烷基。

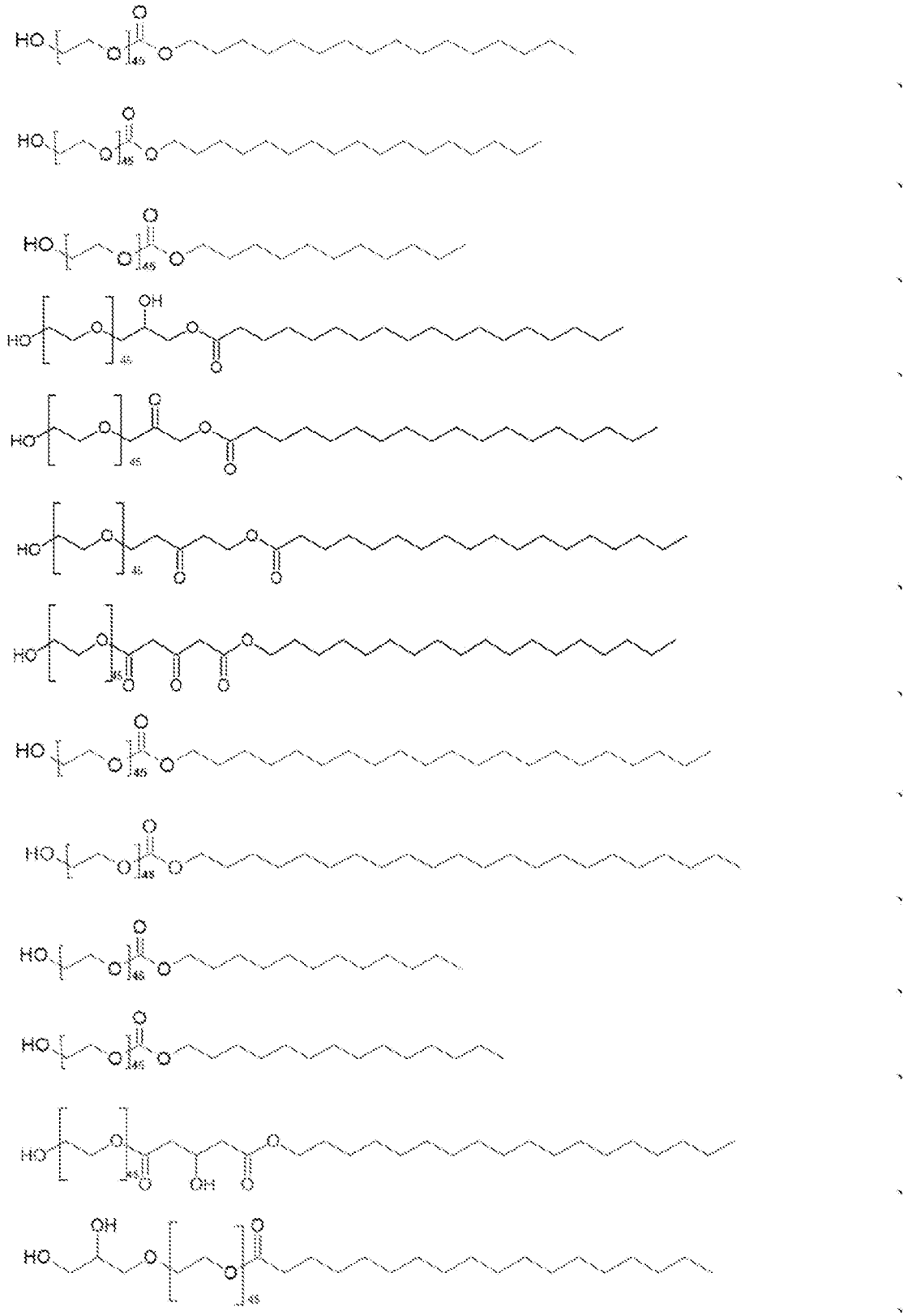
[0077] 在一些实施方案中，n为30～55的任一整数。

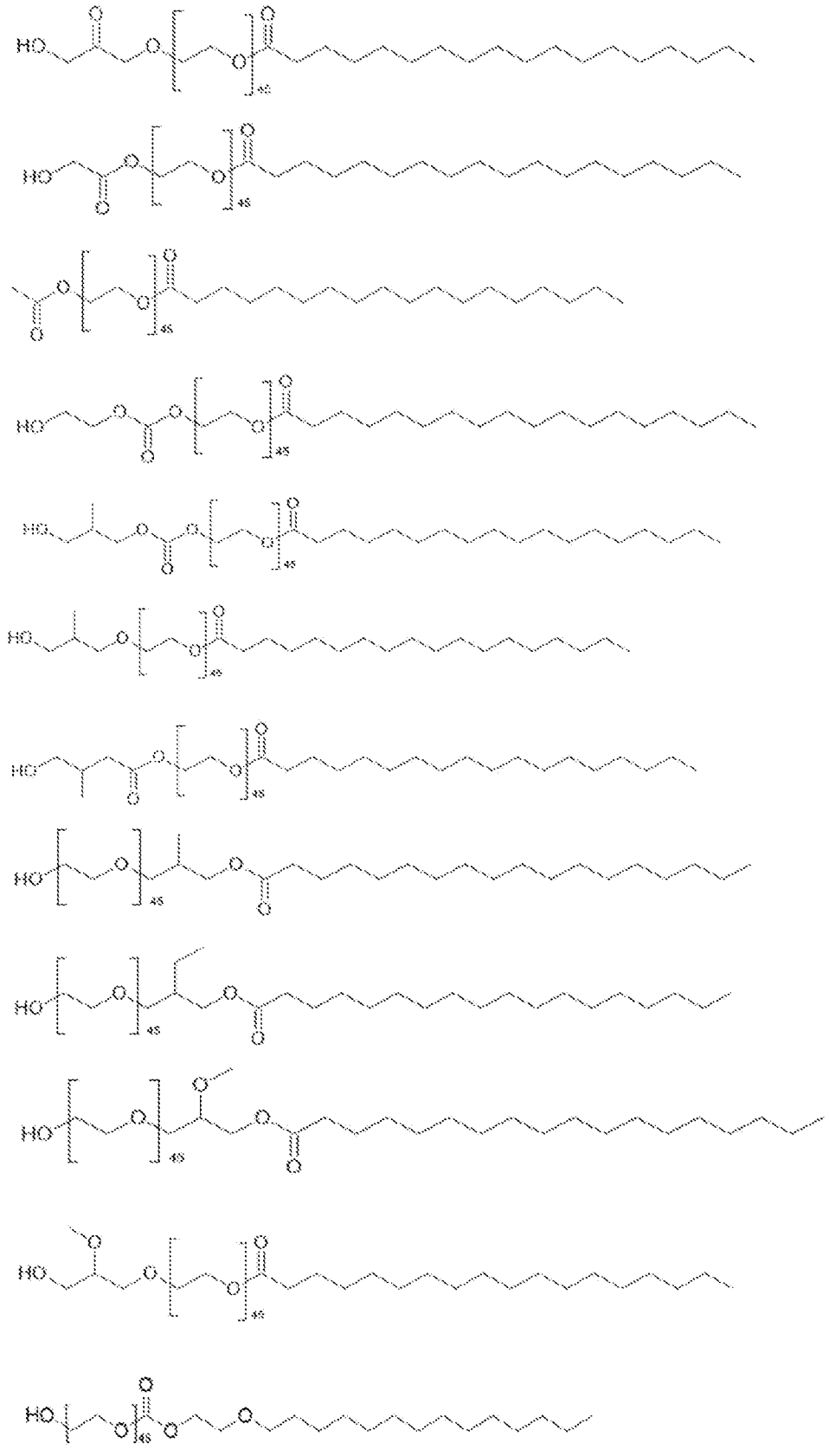
[0078] 在一些实施方案中，n为35～50的任一整数。

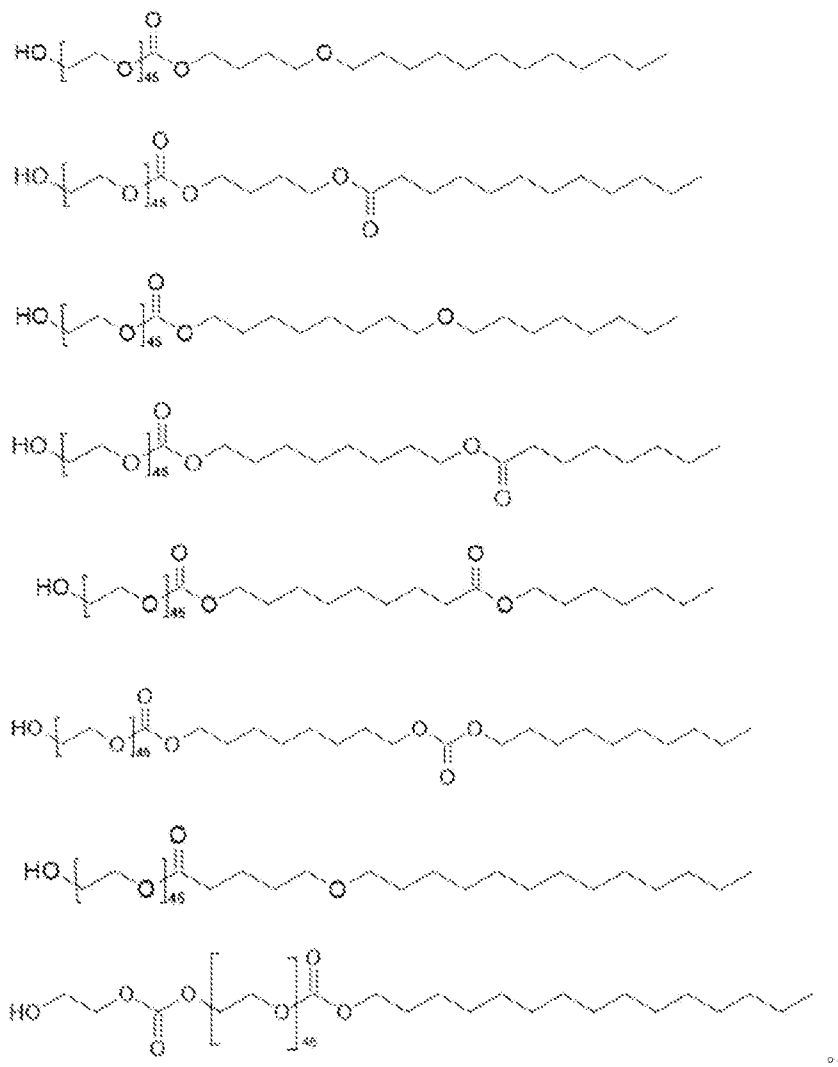
[0079] 在一些实施方案中，n为40～50的任一整数。

[0080] 在一些实施方案中，所述PEG脂质为：









[0081] 在另一方面，本公开提供上述任一实施方案的PEG脂质在制备脂质纳米颗粒中的应用。

[0082] 在另一方面，本公开提供一种脂质纳米颗粒，其包含上述任一实施方案的PEG脂质。

[0083] 在一些实施方案中，所述脂质纳米颗粒还包含活性成分。在一些实施方案中，所述活性成分为药物活性成分。在一些实施方案中，所述活性成分是核酸。在一些实施方案中，所述药物活性成分是核酸。

[0084] 在一些实施方案中，所述脂质纳米颗粒进一步包含阳离子脂质、辅助脂质、结构脂质(structural lipid)和聚合物脂质中的一个或多个。

[0085] 在另一方面，本公开提供组合物，其包含上述任一实施方案的脂质纳米颗粒，以及生物学上可接受的载体。

[0086] 在另一方面，本公开提供药物组合物，其包含上述任一实施方案的脂质纳米颗粒，以及药学上可接受的载体。

[0087] 在另一方面，本公开提供上述任一实施方案的脂质纳米颗粒或上述任一实施方案的药物组合物在制备药物中的应用。

[0088] 在一些实施方案中，所述药物用于基因治疗、基因疫苗接种、蛋白替代疗法、反义治疗或通过干扰RNA进行的治疗。

[0089] 在一些实施方案中，上述脂质颗粒用作转移或递送活性成分的载体。在一些实施方案中，活性成分是药物活性成分。在一些实施方案中，上述药物活性成分为核酸。

[0090] 在一些实施方案中，所述药物用于疾病的治疗和/或预防。

[0091] 在一些实施方案中，所述药物用于治疗和/或预防下述疾病中的一种或多种：罕见病、癌症、感染性疾病、自身免疫性疾病、代谢疾病、神经性疾病、心血管疾病、移植排斥反应、炎症反应、遗传疾病及肌肉骨骼疾病。

[0092] 在一些实施方案中，所述罕见病包括下述的一种或多种：成骨不全症、威尔森氏症、脊髓性肌萎缩、亨廷顿氏病、瑞特综合征、肌肉萎缩性侧索硬化、杜氏型肌肉营养不良、弗雷德里希共济失调、甲基丙二酸血症、囊性纤维化、糖原贮积病1a、糖原贮积病Ⅲ、Crigler-Najjar综合症、鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症、丙酸血症、苯丙酮尿症、血友病A、血友病B、β-地中海贫血病、拉福拉病、Dravet综合征、亚历山大症、莱伯先天性黑内障、骨髓异常增生综合征和CBS缺陷型高胱氨酸尿症。

[0093] 在一些实施方案中，所述癌症包括下述的一种或多种：血液系统恶性肿瘤、肺癌、肝癌、肾癌、头颈部癌、食管癌、胃癌、结肠直肠癌、胰腺癌、脑癌、前列腺癌、胆囊癌、卵巢癌、乳癌、宫颈癌、子宫内膜癌、膀胱癌和黑素瘤。

[0094] 在一些实施方案中，所述感染性疾病包括病毒、真菌和细菌中的一种或多种感染而引起的疾病。

[0095] 在一些实施方案中，所述自身免疫性疾病包括下述的一种或多种：急性特发性血小板减少性紫癜、慢性特发性血小板减少性紫癜、系统性红斑狼疮、类风湿

性关节炎、银屑病、炎症性肠病、多发性硬化症、乳糜泻、1型糖尿病和弥漫性毒性甲状腺肿。

[0096] 在一些实施方案中，所述遗传疾病包括下述的一种或多种：血友病、地中海贫血和高雪氏病。

[0097] 在一些实施方案中，所述神经性疾病包括下述的一种或多种：肌萎缩性侧索硬化、阿尔茨海默病和神经胶质瘤。

[0098] 在一些实施方案中，所述药物是疫苗。

[0099] 在一些实施方案中，所述药物为核酸药物，其中所述核酸包括下述的至少一种：RNA、信使RNA(mRNA)、反义寡核苷酸、DNA、质粒、核糖体RNA(rRNA)、微小RNA(miRNA)、转移RNA(tRNA)、小干扰RNA(siRNA)、小的核RNA(snRNA)、小发夹RNA(shRNA)、单链向导RNA(sgRNA)和Cas9mRNA。

[0100] 在又一方面，本公开提供上文所述的脂质纳米颗粒在制备转移或递送活性成分的载体中的应用。在一些实施方案中，活性成分是药物活性成分，例如核酸。在另一些实施方案中，活性成分是转染试剂或检测试剂。

[0101] 在一些实施方案中，核酸包括下述的至少一种：RNA、信使RNA(mRNA)、反义寡核苷酸、DNA、质粒、核糖体RNA(rRNA)、微小RNA(miRNA)、转移RNA(tRNA)、小干扰RNA(siRNA)、小的核RNA(snRNA)、小发夹RNA(shRNA)、单链向导RNA(sgRNA)和Cas9 mRNA。

附图说明

[0102] 图1显示多次给药后的大鼠的血清中hEPO浓度的检测结果。图1中的“001”代表包含表1中编号为001的PEG脂质的脂质纳米颗粒，以此类推。

[0103] 图2显示多次给药后的大鼠的血清中抗PEG IgG抗体的检测结果。图2中的“001”代表包含表1中编号为001的PEG脂质的脂质纳米颗粒，以此类推。

[0104] 图3显示给药后的大鼠的血清中细胞因子IL-6的检测结果。图3中的“001”代表包含表1中编号为001的PEG脂质的脂质纳米颗粒，以此类推。

[0105] 图4显示给药后的大鼠的血清中细胞因子IFN-γ的检测结果。图4中的“001”代表包含表1中编号为001的PEG脂质的脂质纳米颗粒，以此类推。

[0106] 发明详述

[0107] 一、定义

[0108] 本文引用的所有专利、专利申请、科学出版物、制造商的说明书和指南等，无论上文或下文，均整体援引加入本文。本文中的任何内容均不应理解为承认本公开无权先于这样的公开。

[0109] 除非另有说明，否则本文中使用的科学和技术名词具有本领域技术人员所通常理解的含义。并且，本文中所用的蛋白和核酸化学、分子生物学、细胞和组织培养、微生物学相关术语均为相应领域内广泛使用的术语(参见，例如，Molecular Cloning:A Laboratory Manual,2nd Edition,J.Sambrook et al.eds.,Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor 1989)。同时，为了更好地理解本发明，下面提供相关术语的定义和解释。

[0110] 如本文所用，表述“包括”、“包含”、“含有”和“具有”是开放式的，表示包括所列举的元素、步骤或组分但不排除其他未列举的元素、步骤或组分。表述“由……组成”不包括未指定的任何元素、步骤或组分。表述“基本上由……组成”是指范围限于指定的元素、步骤或组分，加上不显著影响要求保护的主题的基本和新颖性质的任选存在的元素、步骤或组分。应当理解，表述“基本上由……组成”和“由……组成”涵盖在表述“包含”的含义之内。

[0111] 如本文所用，除非上下文另外指明，否则在描述本发明的上下文中(特别是在权利要求的上下文中)使用的单数形式表述的“一”和“一个/种”和“所述”以及类似的引用应被解释为涵盖单数和复数两者。术语“一个或多个”或者“至少一个”涵盖1、2、3、4、5、6、7、8、9个或更多个。术语“至少一种”或者“一种或多种”涵盖1、2、3、4、5、6、7、8、9种或更多种。

[0112] 本文中所述的数值范围应理解为涵盖其中包含的任何和所有子范围。例如，范围“1至10”应理解为不仅包括明确记载的1和10的值，而且还包括1至10范围内的任何单个值(例如2、3、4、5、6、7、8和9)和子范围(例如1至2、1.5至2.5、1至3、1.5至3.5、2.5至4、3至4.5等等)。又例如，“C_1～C_6烷基”旨在涵盖C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、$C_{1\sim6}$、$C_{1\sim5}$、$C_{1\sim4}$、$C_{1\sim3}$、$C_{1\sim2}$、$C_{2\sim6}$、$C_{2\sim5}$、$C_{2\sim4}$、$C_{2\sim3}$、$C_{3\sim6}$、$C_{3\sim5}$、$C_{3\sim4}$、$C_{4\sim6}$、$C_{4\sim5}$和$C_{5\sim6}$烷基。该原则亦适用于仅用一个数值作为最小值或最大值的范围。

[0113] 如本文所用，术语“和/或”、“其任意组合”及其语法等同语可互换使用。这些术语可表达，具体涉及任何组合。例如，下列短语“A、B和/或C”或“A、B、C或其任意组合”可指“单独A；单独B；单独C；A和B；B和C；A和C；以及A、B和C”。

[0114] 除非另有说明，否则本文描述的所有方法均可以以任何合适的顺序进行。

[0115] 如本文所用，术语“烃基”意指脂肪烃失去1个氢原子后剩余的基团，包括直链的或支化的、饱和的或不饱和的烃基。烃基包括但不限于烷基、烯基和炔基。在一些实施方案中，烃基具有1至24个碳原子($C_1 \sim C_{24}$烃基)，例如具有1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24个碳原子(C_1、C_2、C_3、……C_{21}、C_{22}、C_{23}或C_{24}烃基)。烃基的实例包括但不限于$C_1 \sim C_{24}$烃基、$C_1 \sim C_{22}$烃基、$C_1 \sim C_{20}$烃基、$C_1 \sim C_{18}$烃基、$C_1 \sim C_{16}$烃基、$C_1 \sim C_{12}$烃基、$C_1 \sim C_{10}$烃基、$C_1 \sim C_8$烃基、$C_1 \sim C_7$烃基、$C_1 \sim C_6$烃基、$C_1 \sim C_4$烃基、$C_1 \sim C_3$烃基、$C_1 \sim C_2$烃基、$C_2 \sim C_8$烃基、$C_2 \sim C_4$烃基、$C_4 \sim C_8$烃基、$C_4 \sim C_9$烃基、$C_5 \sim C_8$烃基、C_3烃基、C_4烃基、C_5烃基、C_6烃基、C_7烃基、C_8烃基、C_9烃基、C_{10}烃基、C_{11}烃基、C_{12}烃基、C_{13}烃基、C_{14}烃基、C_{15}烃基、C_{16}烃基、C_{17}烃基、C_{18}烃基、C_{19}烃基、C_{20}烃基、C_{21}烃基和C_{22}烃基。除非在本说明书中另外明确说明，烃基是可任选取代的，取代基参见下文有关“任选取代的”的定义。在某些实施例中，烃基具有零个支链(即为直链)、一个支链、两个支链或多个支链。

[0116] 如本文所用，术语“亚烃基”意指上述烃基进一步失去1个氢原子后剩余的二价基团。除非在本说明书中另外明确说明，亚烃基也是可任选取代的。

[0117] 如本文所用，术语“烷基”是直链或支化的饱和一价烃基。在一些实施方案中，烷基具有1至24个碳原子($C_1 \sim C_{24}$烷基)，例如具有1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24个碳原子(C_1、C_2、C_3、……C_{21}、C_{22}、C_{23}或C_{24}烷基)。烷基的实例包括但不限于$C_1 \sim C_{24}$烷基、$C_1 \sim C_{22}$烷基、$C_1 \sim C_{20}$烷基、$C_1 \sim C_{18}$烷基、$C_1 \sim C_{16}$烷基、$C_1 \sim C_{12}$烷基、$C_1 \sim C_{10}$烷基、$C_1 \sim C_8$烷基、$C_1 \sim C_7$烷基、$C_1 \sim C_6$烷基、$C_1 \sim C_4$烷基、$C_1 \sim C_3$烷基、$C_1 \sim C_2$烷基、$C_2 \sim C_8$烷基、$C_2 \sim C_4$烷基、$C_4 \sim C_8$烷基、$C_4 \sim C_9$烷基、$C_5 \sim$

C_8烷基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基、正十一烷基、正十二烷基、正十三烷基和十三烷-7-基。除非在本说明书中另外明确说明，烷基是可任选取代的。

[0118] 如本文所用，术语“亚烷基”意指上述烷基进一步失去1个氢原子后剩余的二价基团。除非在本说明书中另外明确说明，亚烷基也是可任选取代的。

[0119] 如本文所用，术语“烯基”是直链或支化的一价烃基，其包含1个或更多个双键(C=C)。在一些实施方案中，烯基具有2至24个碳原子(C_2～C_{24}烯基)，例如具有2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24个碳原子(C_2、C_3、C_4、……C_{21}、C_{22}、C_{23}或C_{24}烯基)，并且具有1、2、3、4或更多个双键。烯基包括但不限于C_2～C_{24}烯基、C_2～C_{22}烯基、C_2～C_{20}烯基、C_2～C_{18}烯基、C_2～C_{16}烯基、C_2～C_{12}烯基、C_2～C_{10}烯基、C_2～C_8烯基、C_2～C_7烯基、C_2～C_6烯基、C_2～C_4烯基、C_2～C_3烯基、C_4～C_8烯基、C_4～C_9烯基、C_5～C_8烯基，其具有1、2、3、4或更多个双键。一些更具体的实例包括但不限于乙烯基、丙烯基、丁-1-烯基、丁-2-烯基、戊-1-烯基、戊-2-烯基、己-1-烯基、己-2-烯基、己-3-烯基、庚-1-烯基、庚-2-烯基、庚-3-烯基、辛-1-烯基、辛-2-烯基、辛-3-烯基、壬-1-烯基、壬-2-烯基和壬-3-烯基。在一些实施方案中，所述烯基具有1个双键。除非在本说明书中另外明确说明，烯基是可任选取代的。

[0120] 如本文所用，术语“亚烯基”意指上述烯基进一步失去1个氢原子后剩余的二价基团。除非在本说明书中另外明确说明，亚烯基也是可任选取代的。

[0121] 如本文所用，术语“炔基”是直链或支化的一价烃基，其包含1个或更多个叁键(C≡C)。在一些实施方案中，炔基具有2至24个碳原子(C_2～C_{24}炔基)，例如具有2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24个碳原子(C_2、C_3、C_4、……C_{21}、C_{22}、C_{23}或C_{24}炔基)，并且具有1、2、3、4或更多个叁键。炔基包括但不限于C_2～C_{24}炔基、C_2～C_{22}炔基、C_2～C_{20}炔基、C_2～C_{18}炔基、C_2～C_{16}炔基、C_2～C_{12}炔基、C_2～C_{10}炔基、C_2～C_8炔基、C_2～C_7炔基、C_2～C_6炔基、C_2～C_4炔基、C_2～C_3炔基、C_4～C_8炔基、C_4～

C_9炔基、C_5～C_8炔基，其具有1、2、3、4或更多个叁键。一些更具体的实例包括但不限于乙炔基、丙炔基、丁-1-炔基、丁-2-炔基、戊-1-炔基、戊-2-炔基、己-1-炔基、己-2-炔基、己-3-炔基、庚-1-炔基、庚-2-炔基、庚-3-炔基、辛-1-炔基、辛-2-炔基、辛-3-炔基、壬-1-炔基、壬-2-炔基和壬-3-炔基。在一些实施方案中，所述炔基具有1个叁键。除非在本说明书中另外明确说明，炔基是可任选取代的。

[0122] 如本文所用，术语“亚炔基”意指上述炔基进一步失去1个氢原子后剩余的二价基团。除非在本说明书中另外明确说明，亚炔基也是可任选取代的。

[0123] 本文所用的术语“任选取代的”意指与原子或基团连接的1个或多个氢原子独立地未被取代，或独立地被1个或多个(例如1、2、3或4个)取代基取代。所述取代基可以独立地选自，但不限于：卤素(例如氯、溴、氟或碘)、羧酸(例如-C(=O)OH)、氧(例如=O)、硫(例如=S)、羟基(例如-OH)、酯基(例如-C(=O)ORiii或-OC(=O)Riii)、醛基(例如-C(=O)H)、羰基(例如-C(=O)Riii，或由C=O表示)、酰卤基(例如-C(=O)X，其中X是选自溴、氟、氯或碘)、碳酸酯基(例如-OC(=O)ORiii)、烷氧基(例如-ORiii)、缩醛(例如-C(ORiii)$_2$Riii，其中各ORiii是相同或不同的烷氧基)、磷酸根(例如P(=O)$_4^{3-}$)、巯基(例如-SH)、亚砜(例如-S(=O)Riii)、亚磺酸(例如-S(=O)OH)、磺酸(例如-S(=O)$_2$OH)、硫醛(例如-C(=S)H)、硫酸根(例如S(=O)$_4^{2-}$)、磺酰基(例如-S(=O)$_2$Riii)、亚磺酰基(例如-S(=O)Riii)、酰胺(例如-C(=O)N(Riii)$_2$或-N(Riii)C(=O)Riii)、叠氮基(例如-N_3)、硝基(例如-NO_2)、氰基(例如-CN)、异氰基(例如-NC)、酰氧基(例如-OC(=O)Riii)、氨基(例如-N(Riii)$_2$、-N(Riii)H或-NH_2)、氨甲酰基(例如-OC(=O)N(Riii)$_2$、-OC(=O)N(Riii)H或-OC(=O)NH_2)、磺酰胺(例如-S(=O)$_2$N(Riii)$_2$、-S(=O)$_2$N(Riii)H、-S(=O)$_2$$NH_2$、-N(Riii)S(=O)$_2$Riii、-N(H)S(=O)$_2$Riii、-N(Riii)S(=O)$_2$H或-N(H)S(=O)$_2$H)、烷基、烯基、炔基、环烃基(例如环烷基、环烯基或环炔基)、杂环烃基(例如含有一个或多个选自S、N和O杂原子的杂环烷基，或含有一个或多个选自S、N和O杂原子的杂环烯基)、芳基(例如苯基或稠环基)、杂芳基(例如包含1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8至10元双环杂芳基)、-C(=O)SRiii、-C(=N-CN)N(Riii)$_2$、-C(=N-O-CH_3)N(Riii)$_2$、-C(=

$N-SO_2-NH_2)N(Riii)_2$、$-C(=CH-NO_2)N(Riii)_2$,$-OC(=O)N(Riii)_2$、$-CHN(Riii)N(Riii)_2$、$-C(=O)N(Riii)ORiii$、$-N(Riii)_2C(=O)ORiii$、$-OP(=O)(ORiii)_2$，$-P(=O)(ORiii)_2$、$-N(ORiii)C(=O)Riii$、$-N(ORiii)S(=O)_2Riii$、$-N(ORiii)C(=O)ORiii$、$-N(ORiii)C(=O)N(Riii)_2$、$-N(ORiii)C(=S)N(Riii)_2$、$-N(ORiii)C(NRiii)N(Riii)_2$、$-N(ORiii)C(CHRiii)N(Riii)_2$。在前述任一种中，Riii是如本文所定义的氢，或烷基，或烯基，或炔基，或杂烷基，或杂烯基，或杂炔基。在一些实施方案中，Riii是如本文所定义的氢，或C_1～C_{12}烷基，或C_2～C_{12}烯基，或C_2～C_{12}炔基，或C_2～C_{12}杂烷基，或C_3～C_{12}杂烯基，或C_3～C_{12}杂炔基。在某些实施方案中，取代基本身可以进一步被例如一个或多个如本文所定义的取代基取代。例如，作为取代基的C_1～C_6烷基可以进一步被一个或多个如本文所述的取代基取代。

[0124] 如本文中所使用，术语“卤代”或“卤素”基团定义为包括F、Cl、Br或I。

[0125] 如本文中所使用，“药学上可接受的盐”指本公开化合物的酸加成盐或碱加成盐，所述盐保留本公开化合物的生物有效性和特性，并且通常不是生物学上或其他方面不合需要的盐。在许多情况下，由于氨基和/或羧基基团或与其类似的基团的存在，本发明的化合物能够形成酸盐和/或碱盐。

[0126] 药学上可接受的酸加成盐可以用无机酸和/或有机酸与本公开的化合物形成，所述无机酸例如，但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、碳酸和磷酸等；所述有机酸例如，但不限于乙酸、2,2-二氯乙酸、己二酸、海藻酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、樟脑酸、樟脑-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、柠檬酸、环拉酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、2-羟基乙磺酸、甲酸、富马酸、半乳糖二酸、龙胆酸、葡庚糖酸、葡糖酸、葡糖醛酸、谷氨酸、戊二酸、2-氧代-戊二酸、甘油磷酸、乙醇酸、马尿酸、异丁酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、烟酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、双羟萘酸、丙酸、焦谷氨酸、丙酮酸、水杨酸、4-氨基水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、酒石酸、硫氰酸、对甲苯磺酸、三氟乙酸和十一碳烯酸等。

[0127] 药学上可接受的碱加成盐可以用无机碱和/或有机碱与本公开的化合物形成，来源于无机碱的盐包括，但不限于，钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐和铝盐等。例如无机盐为铵盐、钠盐、钾盐、钙盐和镁盐。来源于有机碱的盐包括，但不限于，下列伯胺、仲胺、叔胺、取代的胺(包括天然存在的取代的胺)、环状胺和碱性离子交换树脂的盐：例如氨、异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、二乙醇胺、乙醇胺、丹醇、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二环己基胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、海巴明(hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、苯乙苄胺(benethamine)、苄星青霉素(benzathine)、乙二胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可碱、三乙醇胺、氨丁三醇、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶和聚胺树脂等。例如有机碱为异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己基胺、胆碱和咖啡因等。

[0128] 如本文中所使用，术语“异构体”意指具有相同分子式的不同化合物。“立体异构体”是仅原子在空间中的排列方式不同的异构体。“阻转异构体”是由绕单键的受阻旋转得到的立体异构体。“对映异构体”是一对互为不可重叠的镜像的立体异构体。一对对映异构体的任何比例的混合物可称为“外消旋”混合物。“非对映异构体”是具有至少两个不对称原子但不互为镜像的立体异构体。“互变异构体”是指化合物的彼此平衡的异构形式。异构形式的浓度将取决于发现化合物的环境，并且可取决于例如化合物是固体还是在有机溶液或水溶液中而有所不同。

[0129] 在某些实施方案中，“立体异构体”还可包括E和Z异构体或其混合物，以及顺式和反式异构体或其混合物。

[0130] 如本文所用，术语“核酸”是通常地指包含脱氧核糖核苷酸的聚合物(脱氧核糖核酸，简称DNA)或核糖核苷酸的聚合物(核糖核酸，简称RNA)或其组合的任何化合物。另外，本文中的核酸还包括核酸的衍生物。术语“核酸的衍生物”包括对核酸在核苷酸的碱基上、糖上或磷酸上的化学衍生化，以及含有非天然核苷酸和核苷酸类似物的核酸。此外，在本文中，核酸可以是单链或双链的线性或共价闭合环状分子的形式。

[0131] 如本文所用，术语“质粒”通常是指环状DNA分子，但是该术语还可以涵盖线性化DNA分子。具体地，术语“质粒”还涵盖通过例如用限制酶消化环状质粒，从而使该环状质粒分子转变成线性分子而使该环状质粒线性化所得到的分子。质粒可以复制，即在细胞中独立于作为染色体DNA存储的遗传信息扩增，并且可以用于克隆，即用于在细菌细胞中扩增遗传信息。在一个可选地具体示例中，所述DNA质粒是中拷贝或高拷贝质粒。在另一个可选地具体示例中DNA质粒是高拷贝质粒。此类高拷贝质粒的实例包括，例如，pUC和pTZ质粒或包含支持质粒高拷贝的复制起点的任意其它质粒(例如pMB1、pCoIE1)。

[0132] 如本文所用，术语“疫苗”典型地被理解为提供至少一种抗原或具有抗原功能的预防性或治疗性材料，可以刺激身体的适应性免疫系统提供适应性免疫应答。

[0133] 如本文所用，术语“治疗”等在本文中用于通常意指获得期望的药理学和/或生理学效果。因此，本申请的治疗可以涉及某种疾病的状态的治疗，但是也可以涉及就完全或部分预防疾病或其症状而言的预防性治疗。优选地在一些实施方案中，术语“治疗”应理解为在部分或完全治愈疾病和/或归因于该疾病的不利作用和/或症状方面是治疗性的。治疗也可以是预防性(prophylactic)或预防性(preventive)治疗，即为预防疾病而采取的措施，例如为了预防感染和/或疾病的发作。

[0134] 如本文所用，术语“施用”是指通过任何有效途径向受试者提供或给予药剂。示例性的施用途径包括但不限于下述的一种或多种：注射(例如皮下、肌内、皮内、腹膜内、鞘内、脑室内或静脉内)、口服、胆管腔内、舌下、直肠、透皮、鼻内、阴道和吸入。当用于治疗疾病、病症、病状或其症状时，通常在疾病、病症、病状或其症状发作后进行物质的施用。当用于预防疾病、病症、病状或症状时，通常在疾病、病症、病状或症状发作之前进行物质的施用。

[0135] 如本文所用，术语“受试者”和“患者”可以互换使用。在某些实施方案中，受试者是哺乳动物，例如人、非人灵长类动物(例如猿猴、黑猩猩、猴子和红毛猩猩)、家养动物(包括狗和猫以及家畜(例如马、牛、猪、绵羊和山羊))或者其他哺乳动物。其他哺乳动物包括但不限于小鼠、大鼠、天竺鼠、兔子、仓鼠等。

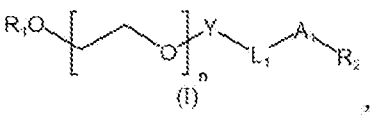
在特定的实施方案中，受试者是人。在一个实施方案中，受试者是患有传染病或赘生性疾病的哺乳动物(例如人)。在另一个实施方案中，所述受试者是处于发生传染病或赘生性疾病风险的哺乳动物(例如人)。

[0136] 如本文所用，术语“阳离子脂质”是指当pH降低到脂质的可电离基团的pKa以下而成为带正电荷的脂质，但在较高的pH值下逐渐呈中性，在pH值低于pKa时，带正电荷的脂质能够与带负电荷的核酸结合。在某些实施方案中，阳离子脂质包含两性离子脂质。

[0137] 如本文所用，术语“药学上可接受”表示由管理机构(例如国家食品药品监督管理局(CFDA)、美国食品和药物管理局(FDA))或公认的药典(例如中国药典、欧洲药典(European Pharmacopeia))批准用于动物和/或人。

[0138] 本文中，将描述本申请的一些要素，这些要素和具体实施方案一起列出，然而应理解，其可以以任何方式和任意数量组合以产生另外的实施方案。不同描述的实例和优选实施方案不应解释为将本申请仅限于明确描述的实施方案。该说明书应理解为支持并包括将明确描述的实施方案与任意数量的所公开和/或优选要素组合的实施方案。此外，除非上下文另外指出，否则本申请中所有描述要素的任意排列和组合应视为被本申请的说明书公开。

[0139] 二、PEG脂质

[0140] 本公开提供一种如式(I)所示的PEG脂质：

(I)，

[0141] 或其盐，或其立体异构体，其中

[0142] R_1为H、HO−Z_1−Q_1−或H−Z_1−Q_1−，

[0143] Y为−C(=O)−、−C(=O)O−、−C(=O)NH−、−Q_2−Z_2−Q_3−或键，

[0144] Z_1和Z_2各自独立地为−L_2−CH(OR_3)−L_3−、−L_2−C(=O)−L_3−、−L_2−CH(R_3)−L_3−、−L_2−或键，

[0145] Q_1为−C(=O)−、−OC(=O)−或键，

[0146] Q_2为−C(=O)−或键，

[0147] Q_3为−C(=O)O−、−OC(=O)−、−O−、−S−或键，

[0148] L_1为C_1～C_{20}亚烃基或键，

[0149] A_1为−C(=O)O−、−OC(=O)−、−OC(=O)O−、−O−、−S−或键，

[0150] R_2为C_4～C_{24}烃基，

[0151] L_1和R_2的碳原子总数为10～35，

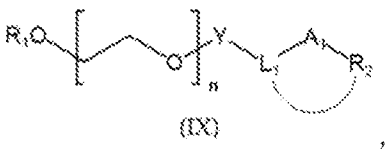
[0152] L_2为C_1～C_4亚烃基，

[0153] L_3为C_1～C_4亚烃基，

[0154] R_3为H或C_1～C_3烃基，

[0155] n为30～60的任一整数。

[0156] 本公开还提供另一种如式(IX)所示的PEG脂质：



(IX)，

[0157] 或其盐，或其立体异构体，其中

[0158] R_1为H、HO−Z_1−Q_1−或H−Z_1−Q_1−，

[0159] Y为−C(=O)−、−C(=O)O−、−C(=O)NH−、−Q_2−Z_2−Q_3−或键，

[0160] Z_1和Z_2各自独立地为−L_2−CH(OR_3)−L_3−、−L_2−C(=O)−L_3−、−L_2−CH(R_3)−L_3−、−L_2−或键，

[0161] Q_1为C(=O)−、−OC(=O)−或键，

[0162] Q_2为C(=O)−或键，

[0163] Q_3为−C(=O)O−、−OC(=O)−、−O−、−S−或键，

[0164] L_1为C_1～C_{20}亚烃基或键，

[0165] A_1为−C(=O)O−、−OC(=O)−、−OC(=O)O−、−O−、−S−或键，

[0166] R_2为C_4～C_{24}烃基，

[0167] L_1和R_2的碳原子总数为10～35，

[0168] L_2为C_1～C_4亚烃基，

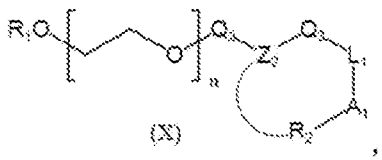
[0169] L_3为C_1～C_4亚烃基，

[0170] R_3为H或C_1～C_3烃基，

[0171] n为30～60的任一整数，

[0172] L_1与A_1和R_2形成四元环、五元环或六元环。

[0173] 在一些实施方案中，式(IX)中的L_1为C_1～C_{20}亚烃基。

[0174] 此外，本公开还提供如式(X)所示的PEG脂质：

，

[0175] 或其盐，或其立体异构体，其中

[0176] R_1为H、HO−Z_1−Q_1−或H−Z_1−Q_1−，

[0177] Z_1和Z_2各自独立地为−L_2−CH(OR_3)−L_3−、−L_2−C(=O)−L_3−、−L_2−CH(R_3)−L_3−、−L_2−或键，

[0178] Q_1为C(=O)−、−OC(=O)−或键，

[0179] Q_2为C(=O)−或键，

[0180] Q_3为−C(=O)O−、−OC(=O)−、−O−、−S−或键，

[0181] L_1为C_1～C_{20}亚烃基或键，

[0182] A_1为−C(=O)O−、−OC(=O)−、−OC(=O)O−、−O−、−S−或键，

[0183] R_2为C_4～C_{24}烃基，

[0184] L_1和R_2的碳原子总数为10～35，

[0185] L_2为C_1～C_4亚烃基，

[0186] L_3为C_1～C_4亚烃基，

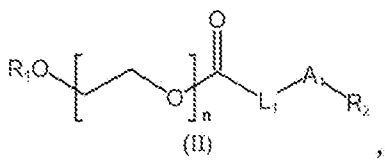
[0187] R_3为H或C_1～C_3烃基，

[0188] n为30～60的任一整数，

[0189] Z_2与Q_3、L_1、A_1和R_2形成四元环、五元环或六元环。

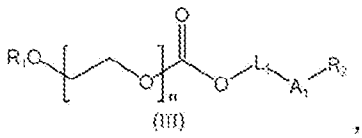
[0190] 在一些实施方案中，在式(X)中，Z_1为−L_2−CH(OR_3)−L_3−、−L_2−C(=O)−L_3−、−L_2−CH(R_3)−L_3−、−L_2−或键，且Z_2为−L_2−CH(OR_3)−L_3−、−L_2−C(=O)−L_3−、−L_2−CH(R_3)−L_3−或−L_2−。

[0191] 在一些实施方案中，式(I)所示的PEG脂质具有如式(II)所示的结构：

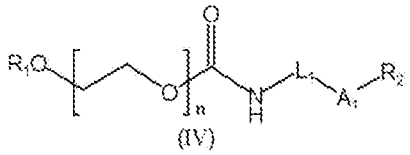
[0192] 

，其中A_1、L_1、R_1、R_2和n如式(I)所定义，且R_1不为H且不为未被取代的甲基。

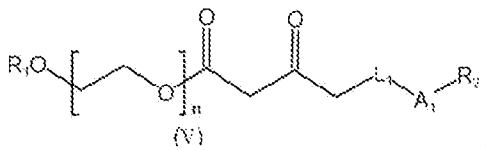
[0193] 在一些实施方案中，式(I)所示的PEG脂质具有如式(III)所示的结构：

[0194] 
(III)
，其中A_1、L_1、R_1、R_2和n如式(I)所定义。

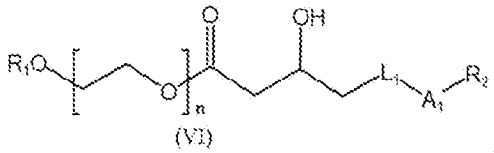
[0195] 在一些实施方案中，式(I)所示的PEG脂质具有如式(IV)所示的结构：

[0196] 
(IV)
，其中A_1、L_1、R_1、R_2和n如式(I)所定义。

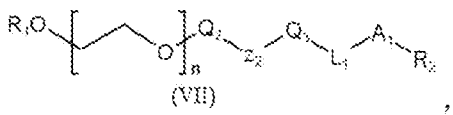
[0197] 在一些实施方案中，式(I)所示的PEG脂质具有如式(V)所示的结构：

[0198] 
(V)
，其中A_1、L_1、R_1、R_2和n如式(I)所定义。

[0199] 在一些实施方案中，式(I)所示的PEG脂质具有如式(VI)所示的结构：

[0200] 
(VI)
，其中A_1、L_1、R_1、R_2和n如式(I)所定义。

[0201] 在一些实施方案中，式(I)所示的PEG脂质具有如式(VII)所示的结构：

[0202] 
(VII)
，其中A_1、L_1、R_1、R_2、Q_2、Z_2、Q_3和n如式(I)所定义。

[0203] 如式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)或式(X)所示的PEG脂质当适用时包括下述的一个或多个特征。

[0204] 在一些实施方案中，盐为药学上可接受的盐。

[0205] 在一些实施方案中，R_1为H或C_1～C_9烃基。

[0206] 在一些实施方案中，R_1为H、C_1～C_9烷基、C_2～C_9烯基或C_2～C_9炔基。

[0207] 在一些实施方案中，R_1不为H且不为未被取代的甲基。

[0208] 在一些实施方案中，R_1为取代的甲基或为C_2～C_9烃基。

[0209] 在一些实施方案中，R_1为取代的甲基或为C_2～C_6烃基。

[0210] 在一些实施方案中，R_1为取代的甲基、为C_2～C_6烷基、为C_2～C_6烯基或为C_2～C_6炔基。

[0211] 在一些实施方案中，R_1为取代的烃基。在一些实施方案中，R_1为取代的C_1～C_9烃基。在一些实施方案中，R_1为取代的C_1～C_6烃基。

[0212] 在一些实施方案中，R_1为HO−Z_1−Q_1−，其中Z_1和Q_1如式(I)所定义。

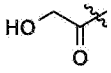
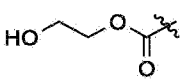
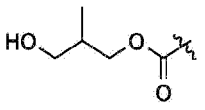
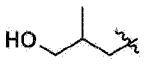
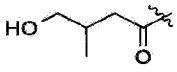
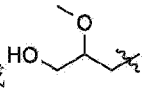
[0213] 在一些实施方案中，R_1为H−Z_1−Q_1−，其中Z_1和Q_1如式(I)所定义，而且在Q_1为键时，Z_1不为键且不为未被取代的亚甲基。

[0214] 在一些实施方案中，R_1为HO−Z_1−Q_1−，其中Z_1和Q_1如式(I)所定义，而且Z_1和Q_1不同时为键。

[0215] 在一些实施方案中，R_1为HO−Z_1−Q_1−，其中Q_1如式(I)所定义，而且Z_1为−L_2−CH(OR_3)−L_3−、−L_2−C(=O)−L_3−、−L_2−CH(R_3)−L_3−或−L_2−。

[0216] 在一些实施方案中，R_1为HO−Z_1−Q_1−，Z_1为−L_2−CH(OR_3)−L_3−、−L_2−C(=O)−L_3−、−L_2−CH(R_3)−L_3−或−L_2−，并且Q_1为−C(=O)−、−OC(=O)−或键。在一些优选的实施方案中，L_2为C_1～C_3亚烃基，L_3为C_1～C_3亚烃基，且R_3为H或C_1～C_3烷基。优选地，L_2和L_3各自为直链的C_1～C_3亚烷基，更优选为C_1亚烷基或C_2亚烷基。在更优选的实施方案中，R_1为

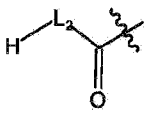
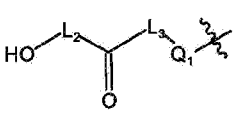
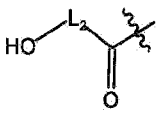

、

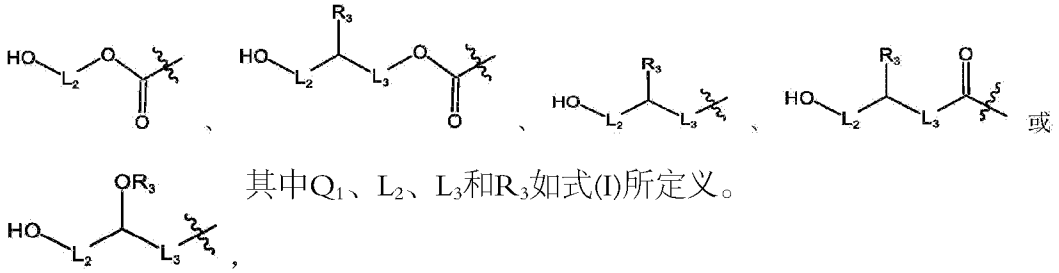
、

、

、

、

、

或

。

[0217] 在一些实施方案中，R_1为H−Z_1−Q_1−，Z_1为−L_2−，且Q_1为−C(=O)−。在一些优选的实施方案中，L_2为C_1～C_3亚烃基。在一些优选的实施方案中，R_1为


。

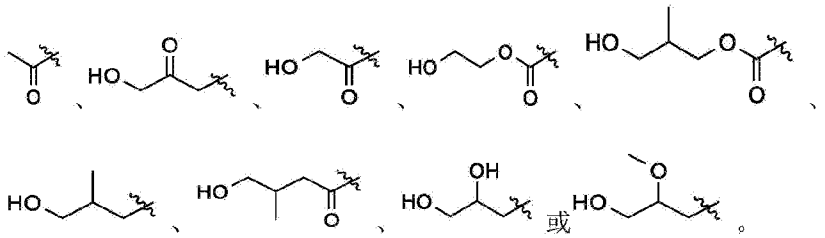
[0218] 在一些实施方案中，R_1为H、


、

、

、

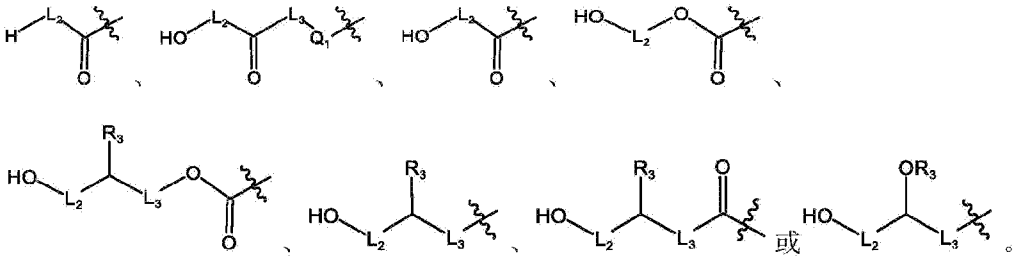


其中Q_1、L_2、L_3和R_3如式(I)所定义。

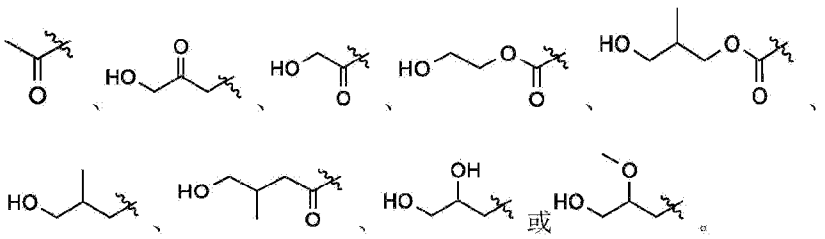
[0219] 在一些实施方案中，R_1为H、



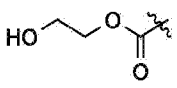
[0220] 在一些实施方案中，R_1为



[0221] 在一些实施方案中，R_1为



[0222] 在一些实施方案中，R_1为H或HO−Z_1−Q_1−。在一些实施方案中，R_1为H或



。

[0223] 在一些实施方案中，R_1为HO−Z_1−Q_1−，Z_1为−L_2−、−L_2−CH(OR_3)−L_3−、−L_2−C(=O)−L_3−或−L_2−CH(R_3)−L_3−，且Q_1为−OC(=O)−。

[0224] 在一些实施方案中，R_1为HO−Z_1−Q_1−，其中Z_1为−L_2−，Q_1为−OC(=O)−，且L_2如式(I)所定义。

[0225] 在一些实施方案中，R_1为HO−Z_1−Q_1−，其中Z_1为−L_2−，Q_1为−OC(=O)−，且L_2为C_1～C_3亚烃基。

[0226] 在一些实施方案中，R_1为HO−Z_1−Q_1−，其中Z_1为−L_2−，Q_1为−OC(=O)−，且L_2为C_1～C_3亚烷基或C_2～C_3亚烯基。

[0227] 在一些实施方案中，R_1为H。

[0228] 在一些实施方案中，A_1为−C(=O)O−、−OC(=O)−、−OC(=O)O−、−O−或键。

[0229] 在一些实施方案中，A_1为−OC(=O)−、−OC(=O)O−、−O−或−S−。

[0230] 在一些实施方案中，A_1为−C(=O)O−、−OC(=O)−、−O−或键。

[0231] 在一些实施方案中，A_1为−O−或键。

[0232] 在一些实施方案中，A_1为键。

[0233] 在一些实施方案中，A_1为−C(=O)O−。

[0234] 在一些实施方案中，A_1为−OC(=O)−。

[0235] 在一些实施方案中，Q_2为键或−C(=O)−。

[0236] 在一些实施方案中，Q_2为键。

[0237] 在一些实施方案中，Q_3为键。

[0238] 在一些实施方案中，Q_2和Q_3为键。

[0239] 在一些实施方案中，Z_1为−L_2−CH(OR_3)−L_3−、−L_2−C(=O)−L_3−、−L_2−CH(R_3)−L_3−或−L_2−。

[0240] 在一些实施方案中，Z_2为−L_2−CH(OR_3)−L_3−、−L_2−C(=O)−L_3−或−L_2−CH(R_3)−L_3−。

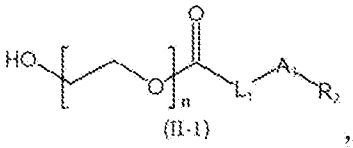
[0241] 在一些实施方案中，L_2在每次出现时独立地为C_1～C_3亚烃基，L_3在每次出现时独立地为C_1～C_3亚烃基，且R_3在每次出现时独立地为H或C_1～C_3烷基。

[0242] 在一些实施方案中，L_2在每次出现时独立地为C_1～C_3亚烃基，优选为C_1～C_3亚烷基，更优选为C_1亚烷基或C_2亚烷基。

[0243] 在一些实施方案中，L_3在每次出现时独立地为C_1～C_3亚烃基，优选为C_1～C_3亚烷基，更优选为C_1亚烷基或C_2亚烷基。

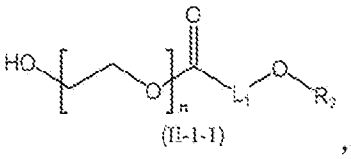
[0244] 在一些实施方案中，R_3在每次出现时独立地为H或C_1～C_3烷基。

[0245] 在一些实施方案中，式(II)所示的PEG脂质具有如式(II-1)所示的结构：

[0246] 

(II-1)，其中，A_1为−OC(=O)−、−OC(=O)O−、−O−或−S−，L_1、R_2和n如式(II)所定义。

[0247] 在一些实施方案中，式(II)所示的PEG脂质具有如下所示的结构：

[0248] 

(II-1-1)，其中L_1、R_2和n如式(II)所定义。

[0249] 在一些实施方案中，在式(II)所示的PEG脂质中，R_1不为H且不为未被取代的甲基，A_1为−C(=O)O−、−OC(=O)−、−OC(=O)O−、−O−或−S−。

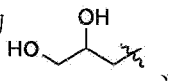
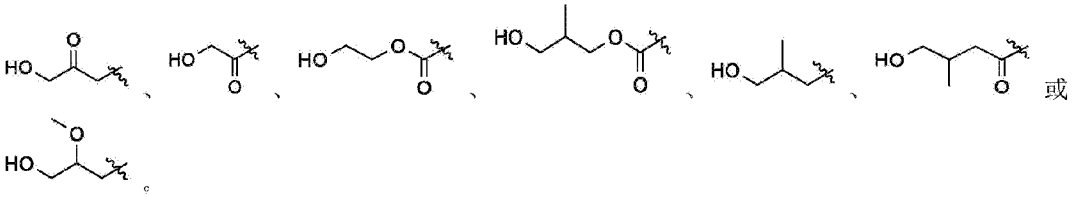
[0250] 在一些实施方案中，在式(II)所示的PEG脂质中，R_1为HO−Z_1−Q_1−，A_1为−C(=O)O−、−OC(=O)−、−OC(=O)O−、−O−或−S−，其中Z_1和Q_1如式(I)所定义，且Z_1和Q_1不同时为键。

[0251] 在一些实施方案中，在式(II)所示的PEG脂质中，R_1为H−Z_1−Q_1−，A_1为−C(=O)O−、−OC(=O)−、−OC(=O)O−、−O−或−S−，其中Z_1和Q_1如式(I)所定义，且在Q_1为键时，Z_1不为键或Z_1为取代的亚甲基。

[0252] 在一些实施方案中，在式(II)所示的PEG脂质中，R_1为H−Z_1−Q_1−，Q_1为−C(=O)−，Z_1为−L_2−，A_1为−C(=O)O−、−OC(=O)−、−OC(=O)O−、−O−或−S−。

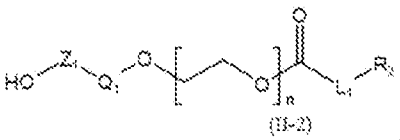
[0253] 在一些实施方案中，在式(II)所示的PEG脂质中，A_1为键，且R_1不为H且不为未被取代的甲基。

[0254] 在一些实施方案中，在式(II)所示的PEG脂质中，R_1为HO−Z_1−Q_1−，A_1为键，Z_1和Q_1不同时为键。在一些此类实施方案中，Z_1为−L_2−CH(OR_3)−L_3−、−L_2−C(=O)−L_3−、−L_2−CH(R_3)−L_3−或−L_2−。在更优选的实施方案中，Z_1为−L_2−CH(OR_3)−L_3−、−L_2−C(=O)−L_3−、−L_2−CH(R_3)−L_3−或−L_2−，并且Q_1为−C(=O)−、−OC(=O)−或键。在更优选的实施方案中，L_2为C_1～C_3亚烃基，L_3为C_1～C_3

亚烃基，且R_3为H或C_1～C_3烷基。在进一步更优选的实施方案中，L_2和L_3各自为C_1～C_3亚烷基，更优选为直链的C_1～C_3亚烷基，进一步更优选为C_1亚烷基或C_2亚烷基。在甚至更优选的实施方案中，R_1为、或。

[0255] 在一些实施方案中，在式(II)所示的PEG脂质中，R_1为H−Z_1−Q_1−，Z_1为−L_2−，Q_1为−C(=O)−，且A_1为键。在一些此类实施方案中，L_2为C_1～C_3亚烃基，优选为C_1～C_3亚烷基，更优选为C_1亚烷基或C_2亚烷基。在更优选的实施方案中，R_1为。

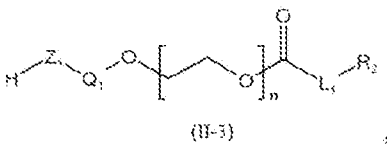
[0256] 在一些实施方案中，式(II)所示的PEG脂质具有如下结构：

[0257] ，其中Z_1、Q_1、L_1、R_2和n如式(II)所定义，且Z_1和Q_1不同时为键。

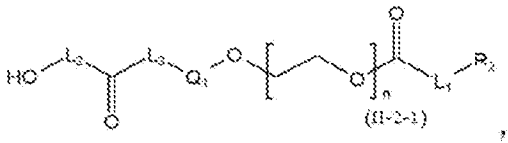
[0258] 在一些实施方案中，式(II−2)所示的PEG脂质的Z_1和Q_1不同时含有−C(=O)−。

[0259] 在一些实施方案中，式(II−2)所示的PEG脂质的Z_1为−L_2−C(=O)−L_3−。

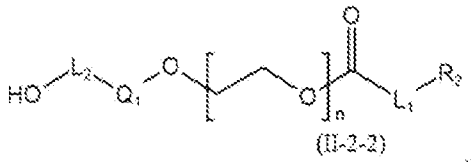
[0260] 在一些实施方案中，式(II)所示的PEG脂质具有如下结构：

[0261] ，其中Z_1、Q_1、L_1、R_2和n如式(II)所定义，且在Q_1为键时，Z_1不为键且不为未被取代的亚甲基。

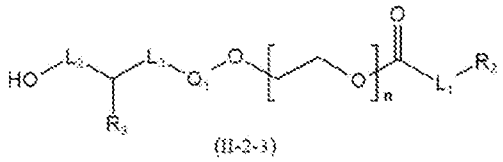
[0262] 在一些实施方案中，式(II)所示的PEG脂质具有如下结构：

[0263] 
(II-2-1)
，其中L_1、L_2、L_3、Q_1、R_2和n如式(II)所定义。

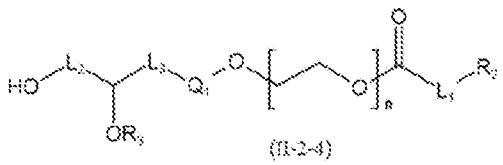
[0264] 在一些实施方案中，式(II)所示的PEG脂质具有如下结构：

[0265] 
(II-2-2)
，其中L_1、L_2、Q_1、R_2和n如式(II)所定义。

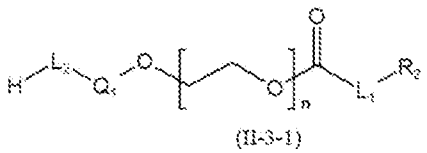
[0266] 在一些实施方案中，式(II)所示的PEG脂质具有如下结构：

[0267] 
(II-2-3)
，其中L_1、L_2、L_3、Q_1、R_2、R_3和n如式(II)所定义。

[0268] 在一些实施方案中，式(II)所示的PEG脂质具有如下结构：

[0269] 
(II-2-4)
，其中L_1、L_2、L_3、Q_1、R_2、R_3和n如式(II)所定义。

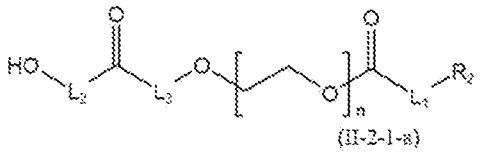
[0270] 在一些实施方案中，式(II)所示的PEG脂质具有如下结构：

[0271] 
(II-3-1)
，其中L_1、L_2、Q_1、R_2和n如式(II)所定义。

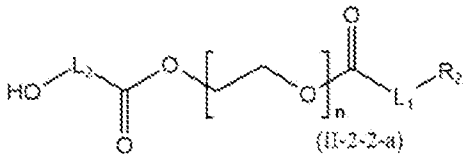
[0272] 在一些实施方案中，式(II−2−1)所示的PEG脂质的Q_1为−C(=O)−。

[0273] 在一些实施方案中，在式(II−2−1)所示的PEG脂质中，当Q_1为−C(=O)−时，L_3为C_1亚烃基或C_4亚烃基。

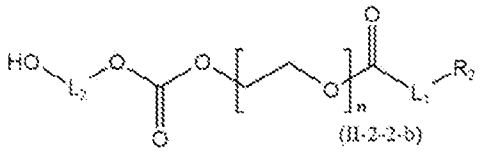
[0274] 在一些实施方案中，式(II)所示的PEG脂质具有如下结构：

[0275] 
(II-2-1-a)
其中L_1、L_2、L_3、R_2和n如式(II)所定义。

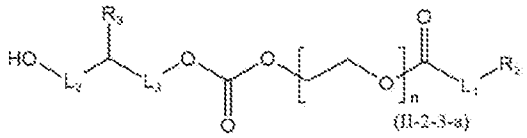
[0276] 在一些实施方案中，式(II)所示的PEG脂质具有如下结构：

[0277] 
(II-2-2-a)
其中L_1、L_2、R_2和n如式(II)所定义。

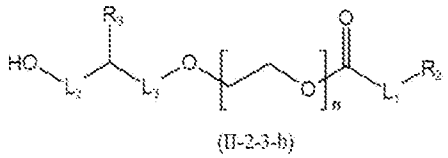
[0278] 在一些实施方案中，式(II)所示的PEG脂质具有如下结构：

[0279] 
(II-2-2-b)
其中L_1、L_2、R_2和n如对式(II)所定义。

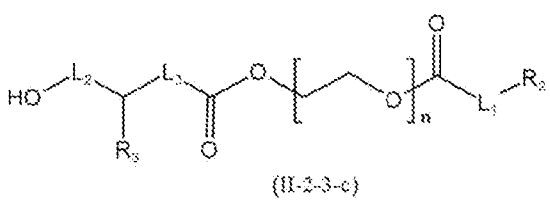
[0280] 在一些实施方案中，式(II)所示的PEG脂质具有如下结构：

[0281] 
(II-2-3-a)
其中L_1、L_2、L_3、R_2、R_3和n如对式(II)所定义。

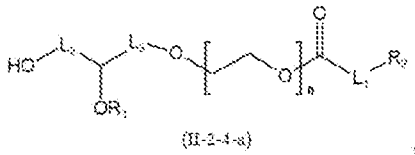
[0282] 在一些实施方案中，式(II)所示的PEG脂质具有如下结构：

[0283] 
(II-2-3-b)
其中L_1、L_2、L_3、R_2、R_3和n如式(II)所定义。

[0284] 在一些实施方案中，式(II)所示的PEG脂质具有如下结构：

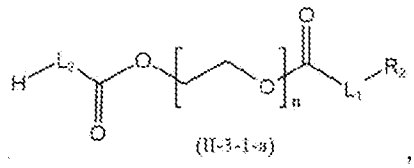
[0285] 
(II-2-3-c)
其中L_1、L_2、L_3、R_2、R_3和n如式(II)所定义。

[0286] 在一些实施方案中，式(II)所示的PEG脂质具有如下结构：

[0287] 

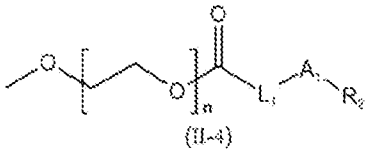
(II-2-4-a)，其中L_1、L_2、L_3、R_2、R_3和n如式(II)所定义。

[0288] 在一些实施方案中，式(II)所示的PEG脂质具有如下结构：

[0289] 

(II-3-1-a)，其中L_1、L_2、R_2和n如式(II)所定义。

[0290] 在一些实施方案中，式(II)所示的PEG脂质具有如下结构：



(II-4)，

[0291] 其中，

[0292] R_2和L_1如式(II)所定义，

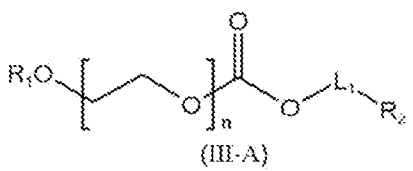
[0293] (i)A_1为键，且R_2和n满足下述条件：(1)L_1和R_2的碳原子总数为5～12、10～12、14～16、18或20～32；以及(2)n为36～54的任一整数；或

[0294] (ii)A_1为−C(=O)O−、−OC(=O)−、−OC(=O)O−、−O−或−S−。

[0295] 在一些实施方案中，在式(II-4)所示的PEG脂质中，A_1为−C(=O)O−、−OC(=O)−、−OC(=O)O−、−O−或−S−，R_2和n如式(I)所定义，且满足下述条件中的一个或多个：(1)R_2为C_4～C_{17}烷基或C_{19}～C_{24}烷基；以及(2)L_1的主链碳原子数和R_2的碳原子总数为5～19或21～32。

[0296] 在一些实施方案中，在式(III)所示的PEG脂质中，R_1为H或HO−Z_1−Q_1−，其中Z_1和Q_1如式(I)所定义，且Z_1和Q_1不同时为键，A_1为−C(=O)O−、−OC(=O)−、−OC(=O)O−、−O−或键。

[0297] 在一些实施方案中，式(III)所示的PEG脂质具有如下结构：

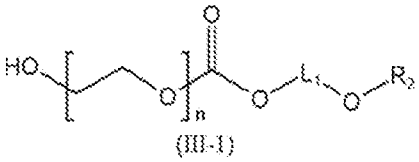
[0298] 

(III-A)，其中R_1、L_1、R_2和n如式(III)所定义。

[0299] 在一些实施方案中，在式(III)所示的PEG脂质中，R_1为H或HO−Z_1−Q_1−，其中Z_1为−L_2−，Q_1为−OC(=O)−，且A_1为−C(=O)O−、−OC(=O)−、−OC(=O)O−、−O−或键。

[0300] 在一些实施方案中，式(III)所示的PEG脂质具有如下结构：

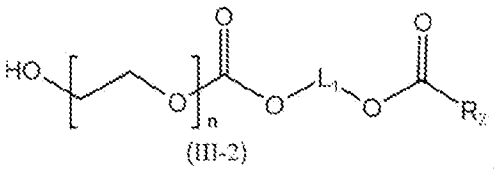
[0301] 其中L_1、R_2和n如式(III)所定义。



(III-1)，

[0302] 在一些实施方案中，式(III)所示的PEG脂质具有如下结构：

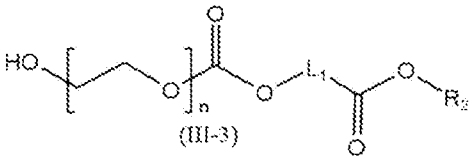
[0303] 其中L_1、R_2和n如式(III)所定义。



(III-2)，

[0304] 在一些实施方案中，式(III)所示的PEG脂质具有如下结构：

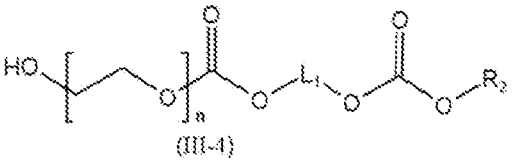
[0305] 其中L_1、R_2和n如式(III)所定义。



(III-3)，

[0306] 在一些实施方案中，式(III)所示的PEG脂质具有如下结构：

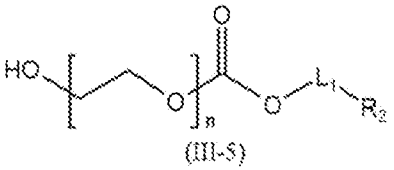
[0307] 其中L_1、R_2和n如式(III)所定义。



(III-4)，

[0308] 在一些实施方案中，式(III)所示的PEG脂质具有如下结构：

[0309] 其中L_1、R_2和n如式(III)所定义。

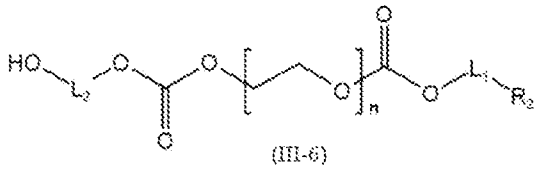


(III-5)，

[0310] 在一些实施方案中，式(III)所示的PEG脂质具有如下结构：

[0311]

其中L_1、L_2、R_2和n如式(III)所定义。



(III-6)

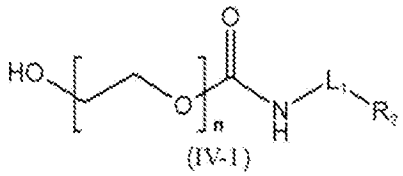
，

[0312] 在一些实施方案中，在式(IV)、式(V)或式(VI)所示的PEG脂质中，R_1为H，且A_1为键、−C(=O)O−、−OC(=O)−、−OC(=O)O−、−O−或−S−。

[0313] 在一些实施方案中，在式(IV)、式(V)或式(VI)所示的PEG脂质中，R_1为HO−Z_1−Q_1−或H−Z_1−Q_1−，且A_1为键、−C(=O)O−、−OC(=O)−或−O−。

[0314] 在一些实施方案中，式(IV)所示的PEG脂质具有如下结构：

[0315] 其中L_1、R_2和n如式(IV)所定义。



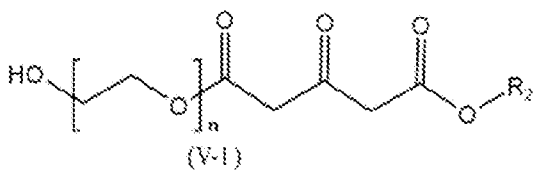
(IV-1)

，

[0316] 在一些实施方案中，式(V)所示的PEG脂质具有如下结构：

[0317]

其中R_2和n如式(V)所定义。

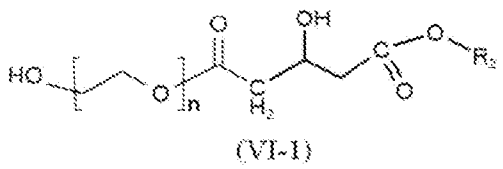


(V-1)

，

[0318] 在一些实施方案中，式(VI)所示的PEG脂质具有如下结构：

[0319] 其中R_2和n如式(VI)所定义。



(VI-1)

，

[0320] 如式(VII)所示的PEG脂质当适用时包括下述的一个或多个特征。

[0321] 在一些实施方案中，R_1为HO−Z_1−Q_1−或H−Z_1−Q_1−，且A_1为键、−C(=O)O−、−OC(=O)−或−O−。

[0322] 在一些实施方案中，R_1为HO−Z_1−Q_1−或H−Z_1−Q_1−，且Q_2和Q_3为键。

[0323] 在一些实施方案中，R_1为HO−Z_1−Q_1−或H−Z_1−Q_1−，Q_2和Q_3为键，且A_1为−OC(=O)−。

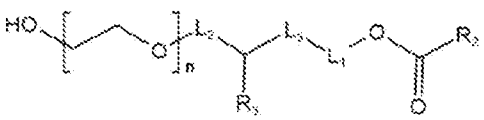
[0324] 在一些实施方案中，R_1为HO−Z_1−Q_1−或H−Z_1−Q_1−，Q_2和Q_3为键，A_1为−OC(=O)−，且Z_1为−L_2−CH(OR_3)−L_3−、−L_2−C(=O)−L_3−或−L_2−CH(R_3)−L_3−。

[0325] 在一些实施方案中，R_1为HO−Z_1−Q_1−或H−Z_1−Q_1−，Q_2和Q_3为键，A_1为−OC(=O)−，Z_1为−L_2−CH(OR_3)−L_3−、−L_2−C(=O)−L_3−或−L_2−CH(R_3)−L_3−，且L_1为键或C_1亚烷基。

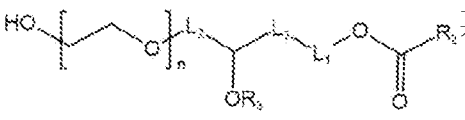
[0326] 在一些实施方案中，R_1为H，且A_1为键、−C(=O)O−、−OC(=O)−、−OC(=O)O−或−O−。

[0327] 在一些实施方案中，Q_2和Q_3为键，R_1为H，且Z_2为−L_2−CH(OR_3)−L_3−、−L_2−C(=O)−L_3−或−L_2−CH(R_3)−L_3−。

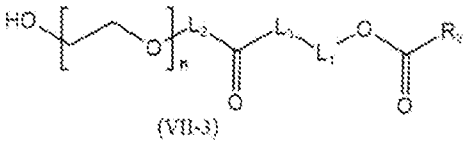
[0328] 在一些实施方案中，式(VII)所示的PEG脂质具有如下结构：

[0329] 
(VII-1)
，其中L_1、L_2、L_3、R_2、R_3和n如式(VII)所定义。

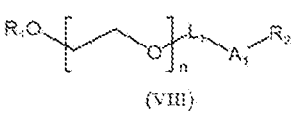
[0330] 在一些实施方案中，式(VII)所示的PEG脂质具有如下结构：

[0331] 
(VII-2)
其中L_1、L_2、L_3、R_2、R_3和n如式(VII)所定义。

[0332] 在一些实施方案中，式(VII)所示的PEG脂质具有如下结构：

[0333] 
(VII-3)
，其中L_1、L_2、L_3、R_2和n如式(VII)所定义。

[0334] 在一些实施方案中，在式(I)所示的PEG脂质中，Y为键，即式(I)所示的PEG脂质具有如下结构：

[0335] 
(VIII)
，其中R_1、A_1、L_1、R_2和n如式(I)所定义，且

[0336] 在R_1为H且A_1为−O−时，L_1和R_2至少满足下述条件中的一个：(1)碳原子总数不为16，(2)L_1和R_2中的至少一个具有支链，以及(3)L_1为C_3～C_8亚烃基或键。

[0337] 在一些实施方案中，式(VIII)所示的PEG脂质的A_1为−C(=O)O−、−OC(=O)−、−OC(=O)O−、−S−或键。

[0338] 式(I)、式(II)、式(II−1)、式(II−1−1)、式(II−2)、式(II−2−1)、式(II−2−1−a)、式(II−2−2)、式(II−2−2−a)、式(II−2−2−b)、式(II−2−3)、式(II−2−3−a)、式(II−2−3−b)、式(II−2−3−c)、式(II−2−4)、式(II−2−4−a)、式(II−3)、式(II−3−1)、式(II−3−1−a)、式(II−4)、式(III)、式(III−A)、式(III−1)、式(III−2)、式(III−3)、式(III−4)、式(III−5)、式(III−6)、式(IV)、式(IV−1)、式(V)、式(V−1)、式(VI)、式(VI−1)、式(VII)、式(VII−1)、式(VII−2)、式(VII−3)、式(VIII)、式(IX)或式(X)所示的PEG脂质当适用时包括下述特征中的一个或多个。

[0339] 在一些实施方案中，L_1和R_2的碳原子总数为12～25。例如，L_1与R_2的碳原子总数为12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22或23。

[0340] 在一些实施方案中，L_1和R_2的碳原子总数为11～22。

[0341] 在一些实施方案中，L_1和R_2的碳原子总数为14～24。

[0342] 在一些实施方案中，L_1和R_2的碳原子总数为16～22。

[0343] 在一些实施方案中，L_1和R_2的碳原子总数为15～20。

[0344] 在一些实施方案中，L_1和R_2的碳原子总数为16～20。

[0345] 在一些实施方案中，L_1和R_2的碳原子总数为10～18。

[0346] 在一些实施方案中，L_1和R_2的碳原子总数为14～16。在一些实施方案中，L_1为C_1～C_8亚烃基或键。

[0347] 在一些实施方案中，L_1为C_1～C_{20}亚烷基、C_2～C_{20}亚烯基或C_2～C_{20}亚炔基。

[0348] 在一些实施方案中，L_1为C_1～C_8亚烷基、C_2～C_8亚烯基或C_2～C_8亚炔基。

[0349] 在一些实施方案中，L_1为取代的或未被取代的C_1～C_{20}亚烃基，例如取代的或未被取代的C_1～C_{15}亚烃基、C_1～C_8亚烃基、C_4～C_8亚烃基、C_1～C_4亚烃基或C_1～C_2亚烃基。

[0350] 在一些实施方案中，L_1为取代的或未被取代的C_1～C_{20}亚烷基，例如取代的或未被取代的C_1～C_{15}亚基烷、C_1～C_8亚烷基、C_4～C_8亚烷基、C_1～C_4亚烷基或C_1～C_2亚烷基。

[0351] 在一些实施方案中，L_1为直链的或支化的C_1～C_{20}亚烃基，例如直链的或支化的C_1～C_{15}亚烃基、C_1～C_8亚烃基、C_4～C_8亚烃基、C_1～C_4亚烃基或C_1～C_2亚烃基。

[0352] 在一些实施方案中，L_1为直链的或支化的C_1～C_{20}亚烷基，例如直链的或支化的C_1～C_{15}亚烷基、C_1～C_8亚烷基、C_4～C_8亚烷基、C_1～C_4亚烷基或C_1～C_2亚烷基。

[0353] 在一些实施方案中，L_1为直链的C_1～C_{20}亚烷基，例如直链的C_1～C_{15}亚烷基、直链的C_1～C_8亚烷基、直链的C_4～C_8亚烷基、直链的C_1～C_4亚烷基或直链的C_1～C_2亚烷基。

[0354] 在一些实施方案中，L_1为键。

[0355] 在一些实施方案中，R_2为C_4～C_{24}烷基、C_4～C_{24}烯基或C_4～C_{24}炔基。

[0356] 在一些实施方案中，R_2为取代的或未被取代的C_4～C_{24}烃基，例如取代的或未被取代的C_7～C_{22}烃基、C_{11}～C_{22}烃基、C_4～C_{20}烃基、C_8～C_{20}烃基、C_{15}～C_{20}烃基、C_{12}～C_{18}烃基、C_{10}～C_{16}烃基、C_4～C_{15}烃基、C_8～C_{15}烃基或C_5～C_{11}烃基。

[0357] 在一些实施方案中，R_2为取代的或未被取代的C_4～C_{24}烷基，例如取代的或未被取代的C_7～C_{22}烷基、C_{11}～C_{22}烷基、C_4～C_{20}烷基、C_8～C_{20}烷基、C_{15}～C_{20}烷基、C_{12}～C_{18}烷基、C_{10}～C_{16}烷基、C_4～C_{15}烷基、C_8～C_{15}烷基或C_5～C_{11}烷基。

[0358] 在一些实施方案中，R_2为直链的或支化的C_4～C_{24}烃基，例如直链的或支化的C_7～C_{22}烃基、C_{11}～C_{22}烃基、C_4～C_{20}烃基、C_8～C_{20}烃基、C_{15}～C_{20}烃基、C_{12}～C_{18}烃基、C_{10}～C_{16}烃基、C_4～C_{15}烃基、C_8～C_{15}烃基或C_5～C_{11}烃基。

[0359] 在一些实施方案中，R_2为直链的或支化的C_4～C_{24}烷基，例如直链的或支化的C_7～C_{22}烷基、C_{11}～C_{22}烷基、C_4～C_{20}烷基、C_8～C_{20}烷基、C_{15}～C_{20}烷基、C_{12}～C_{18}烷基、C_{10}～C_{16}烷基、C_4～C_{15}烷基、C_8～C_{15}烷基或C_5～C_{11}烷基。

[0360] 在一些实施方案中，R_2为直链的C_4～C_{24}烷基，例如直链的C_7～C_{22}烷基、直链的C_{11}～C_{22}烷基、直链的C_4～C_{20}烷基、直链的C_8～C_{20}烷基、直链的C_{15}～C_{20}烷基、直链的C_{12}～C_{18}烷基、直链的C_{10}～C_{16}烷基、直链的C_4～C_{15}烷基、直链的C_8～C_{15}烷基或直链的C_5～C_{11}烷基。

[0361] 在一些实施方案中，R_2为C_7～C_{22}烃基。

[0362] 在一些实施方案中，R_2为C_7～C_{22}烷基、C_7～C_{22}烯基或C_7～C_{22}炔基。

[0363] 在一些实施方案中，L_1为直链的C_1～C_8亚烷基，且R_2为直链的C_7～C_{22}烷基。

[0364] 在一些实施方案中，$-L_1-R_2$为直链的C_{16}～C_{22}烃基。

[0365] 在一些实施方案中，$-L_1-R_2$为C_{16}～C_{22}烷基。

[0366] 在一些实施方案中，$-L_1-R_2$为直链的C_{16}～C_{22}烷基。

[0367] 在一些实施方案中，$-L_1-R_2$为C_{16}～C_{18}烃基。

[0368] 在一些实施方案中，$-L_1-R_2$为直链的C_{16}～C_{18}烃基。

[0369] 在一些实施方案中，$-L_1-R_2$为C_{16}～C_{18}烷基。

[0370] 在一些实施方案中，$-L_1-R_2$为直链的C_{16}～C_{18}烷基。

[0371] 在一些实施方案中，R_3为H、C_1～C_3烷基、C_2～C_3烯基或C_2～C_3炔基。

[0372] 在一些实施方案中，R_3为H或C_1～C_3烷基。

[0373] 在一些实施方案中，R_3为C_1～C_3烷基、C_2～C_3烯基或C_2～C_3炔基。

[0374] 在一些实施方案中，R_3为C_1～C_2烃基。

[0375] 在一些实施方案中，R_3为C_1烃基或C_2烃基。

[0376] 在一些实施方案中，R_3为C_1烷基或C_2烷基。

[0377] 在一些实施方案中，R_3为H。

[0378] 在一些实施方案中，R_3为C_1烷基。

[0379] 在一些实施方案中，R_3为C_2烷基。

[0380] 在一些实施方案中，n为30～55的任一整数，例如n为30～50、34～50、34～55、36～55、40～55、44～55、48～55、50～55、36～54、40～54、44～54、48～54或50～54的任一整数。

[0381] 在一些实施方案中，n为35～55的任一整数。

[0382] 在一些实施方案中，n为35～50的任一整数。

[0383] 在一些实施方案中，n为40～50的任一整数。

[0384] 在一些实施方案中，n为45。

[0385] 在一些实施方案中，L_2为C_1～C_3亚烃基。

[0386] 在一些实施方案中，L_2为C_1～C_3亚烷基、C_2～C_3亚烯基或C_2～C_3亚炔基。

[0387] 在一些实施方案中，L_2为C_1～C_3亚烷基。

[0388] 在一些实施方案中，L_2为直链的C_1～C_3亚烷基。

[0389] 在一些实施方案中，L_2为C_1亚烷基或C_2亚烷基。

[0390] 在一些实施方案中，L_3为C_1～C_2亚烃基。

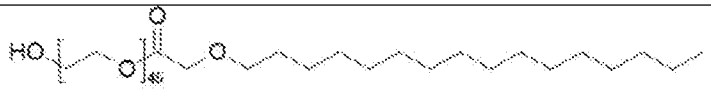
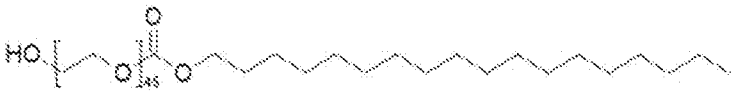
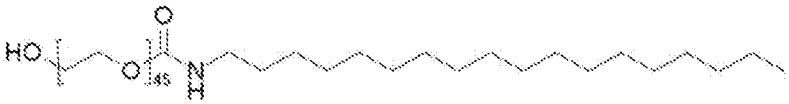
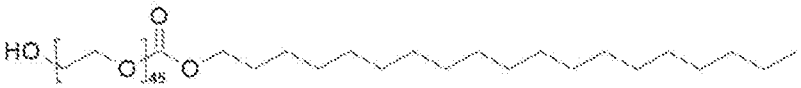
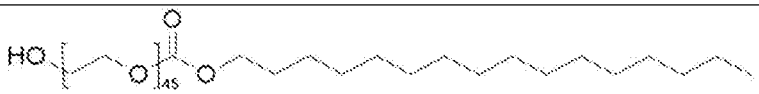
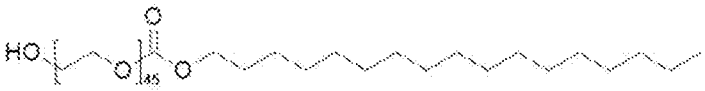
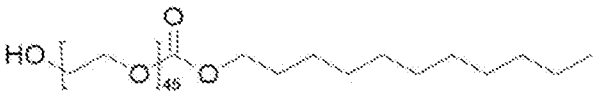
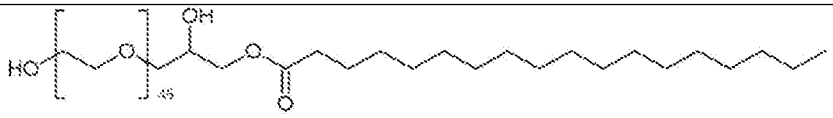
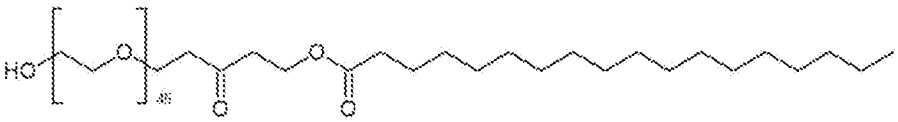
[0391] 在一些实施方案中，L_3为C_1～C_2亚烷基、C_2亚烯基或C_2亚炔基。

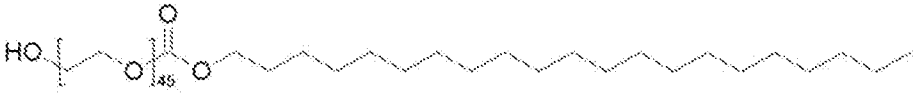
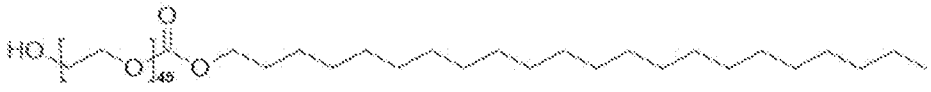
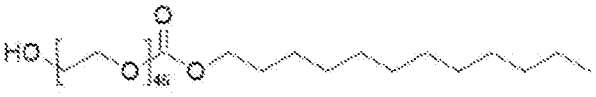
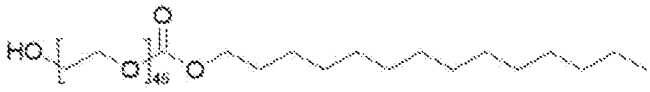
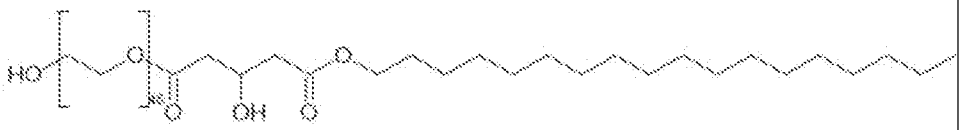
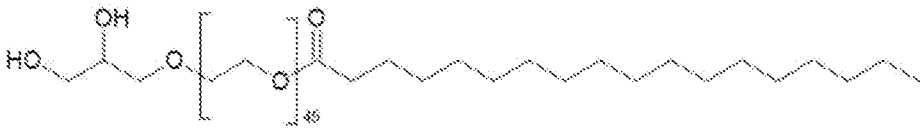
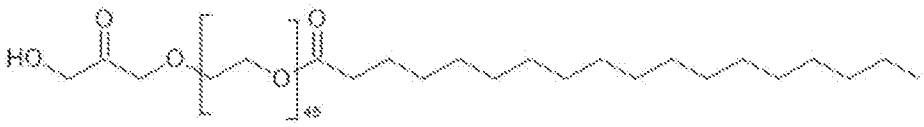
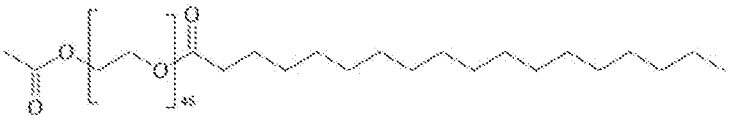
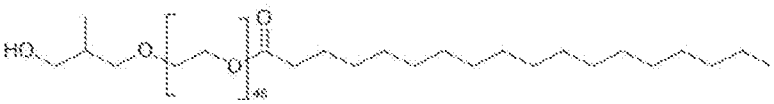
[0392] 在一些实施方案中，L_3为C_1～C_2亚烷基。

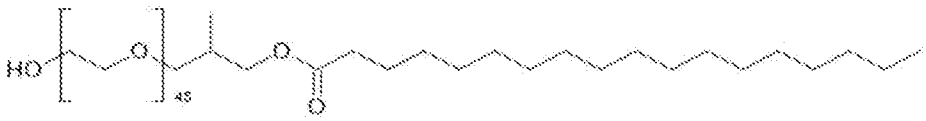
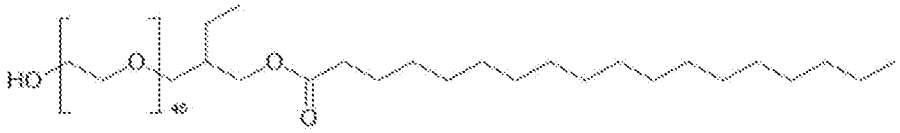
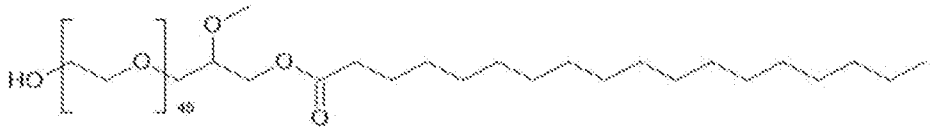
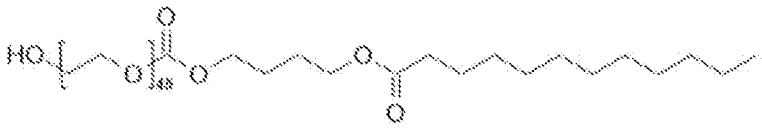
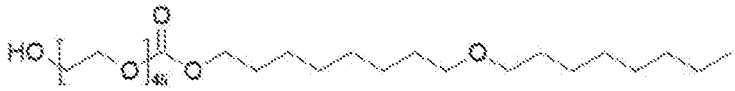
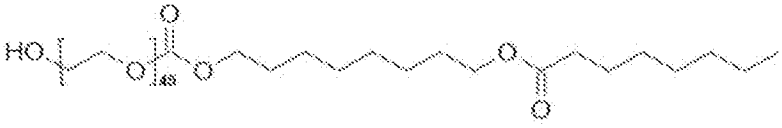
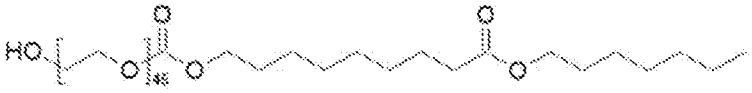
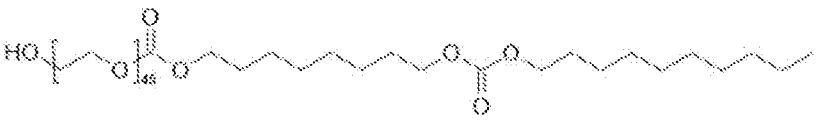
[0393] 在一些实施方案中，式(I)所示的PEG脂质具有如下表1所示的结构：

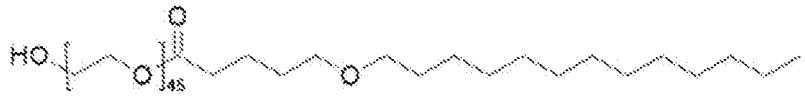
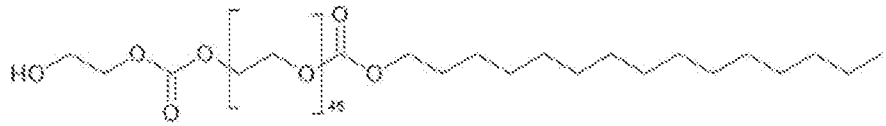
[0394] 表1

细则 26,
31.12.2024

编号	结构
001	
002	
003	
004	
005	
006	
007	
008	
009	
010	
011	

012	
013	
014	
015	
016	
017	
018	
019	
020	
021	
022	
023	
024	

025	
026	
027	
028	
029	
030	
031	
032	
033	
034	
035	
036	

037	
038	

[0395] 三、脂质纳米颗粒、药物组合物、药物及其应用

[0396] 本公开还提供了一种包含上述任一实施方案的PEG脂质的脂质纳米颗粒。

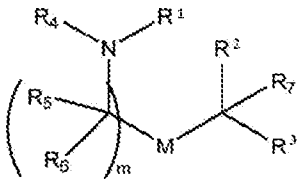
[0397] 在一些实施方案中，上述脂质纳米颗粒是指具有纳米量级(例如lnm～1000nm)的颗粒。

[0398] 在一些实施方案中，上述脂质纳米颗粒的平均直径为20nm～800nm、20nm～500nm、20nm～400nm、20nm～300nm、20nm～200nm、20nm～100nm、30nm～700nm、30nm～500nm、30nm～300nm、30nm～200nm、30nm～100nm、40nm～800nm、40nm～600nm、40nm～500nm、40nm～300nm、40nm～200nm、40nm～100nm、50nm～800nm、50nm～600nm、50nm～500nm、50nm～400nm、50nm～300nm、50nm～200nm、50nm～100nm、60nm～800nm、60nm～600nm、60nm～500nm、60nm～400nm、60nm～300nm、60nm～200nm或60nm～100nm。在一些可选地具体示例中，上述脂质纳米颗粒的平均直径为26nm、31nm、36nm、41nm、46nm、51nm、56nm、61nm、66nm、71nm、76nm、81nm、86nm、91nm、96nm、101nm、106nm、111nm、116nm、121nm、126nm、131nm、136nm、141nm、146nm、151nm、156nm、161nm、166nm、171nm、176nm、181nm、186nm、191nm、196nm、201nm、206nm、211nm、216nm、221nm、226nm、231nm、236nm、241nm、246nm或249nm。在本文中，脂质纳米颗粒的平均直径可以用动态光散射确定的z平均值表示。

[0399] 在一些实施方案中，上述脂质纳米颗粒包括下述的一种：阳离子脂质纳米颗粒(cationic lipid nanoparticles)、固体脂质纳米粒(solid lipid nanoparticles，SLN)、纳米结构脂质载体(nanostructured lipid carriers，NLC)、非层状脂质纳米颗粒(nonlamellar lipid nanoparticle)。在一个可选地具体示例中，上述脂质纳米颗粒为阳离子脂质纳米颗粒。

[0400] 在一些实施方案中，上述脂质纳米颗粒还含有下述物质中的一种或多种：阳离子脂质(cationic lipid)、辅助脂质和结构脂质。

[0401] 在一些实施方案中，阳离子脂质包括下述式(XI)所示的化合物、其N-氧化物、其盐或其异构体：



(XI)

[0402] 其中，

[0403] R^1选自由以下组成的组：C_5～C_{30}烷基、C_5～C_{20}烯基、-R*Y_1R”、-Y_1R”和-R”’M’R’；

[0404] R^2和R^3独立地选自由以下组成的组：H、C_1～C_{14}烷基、C_2～C_{14}烯基、-R*Y_1R”、-Y_1R”和-R*OR”，或R^2和R^3连同其所连接的原子一起形成杂环或碳环；

[0405] R_4选自由以下组成的组：氢、C_3～C_6碳环、-$(CH_2)_nQ$、-$(CH_2)_nCHQR$、-$(CH_2)_oC(R_{10})_2(CH_2)_{n-o}Q$、-CHQR、-$CQ(R)_2$和未被取代的$C_1$～$C_6$烷基，其中Q选自碳环、杂环、-OR、-$O(CH_2)_nN(R)_2$、-C(O)OR、-OC(O)R、-$CX_3$、-$CX_2H$、-$CXH_2$、-CN、-$N(R)_2$、-$C(O)N(R)_2$、-N(R)C(O)R、-N(R)S$(O)_2$R、-N(R)C(O)$N(R)_2$、-N(R)C(S)$N(R)_2$、N(R)$R_8$、-N(R)S$(O)_2R_8$、-$O(CH_2)_nOR$、-N(R)C(=$NR_9$)$N(R)_2$、-N(R)C(=$CHR_9$)$N(R)_2$、-$OC(O)N(R)_2$、-N(R)C(O)OR、-N(OR)C(O)R、-N(OR)S$(O)_2$R、-N(OR)C(O)OR、-N(OR)C(O)$N(R)_2$、-N(OR)C(S)$N(R)_2$、-N(OR)C(=NR_9)$N(R)_2$、-N(OR)C(=CHR_9)$N(R)_2$、-C(=NR_9)$N(R)_2$、-C(=NR_9)R、-C(O)N(R)OR和-C(R)N$(R)_2$C(O)OR，各o独立地选自1、2、3和4，并且各n独立地选自1、2、3、4和5；

[0406] 各R_5独立地选自由OH、C_1～C_3烷基、C_2～C_3烯基和H组成的组；

[0407] 各R_6独立地选自由OH、C_1～C_3烷基、C_2～C_3烯基和H组成的组；

[0408] M和M’独立地选自-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)-M”-C(O)O-、-C(O)N(R’)-、-N(R’)C(O)-、-C(O)、-C(S)-、-C(S)S-、-SC(S)-、-CH(OH)

−、−P(O)(OR’)O−、−S(O)$_2$−、−S−S−、芳基基团和杂芳基基团，其中M”是键、C_1～C_{13}亚烷基或C_{2-}～C_{13}亚烯基；

[0409] R_7选自由C_{1-3}烷基、C_2～C_3烯基和H组成的组；

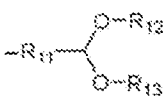
[0410] R_8选自由C_{3-6}碳环和杂环组成的组；

[0411] R_9选自由以下组成的组：H、CN、NO_2、C_1～C_6烷基、−OR、−S(O)$_2$R、−S(O)$_2$N(R)$_2$、C_2～C_6烯基、C_3～C_6碳环和杂环；

[0412] R_{10}选自由H、C_1～C_3烷基和C_2～C_3烯基组成的组；

[0413] 各R独立地选自由以下组成的组：C_1～C_3烷基、C_2～C_3烯基、$(CH_2)_qOR^{**}$和H，

[0414] 并且各q独立地选自1、2和3；

[0415] 各R’独立地选自由以下组成的组：C_1～C_{18}烷基、C_2～C_{18}烯基、$-R^{*}Y_1R''$、$-Y_1R''$、H和，并且R_{11}选自由C_1～C_{12}亚烷基和C_2～C_{12}亚烯基组成的组，R_{12}和R_{13}分别独立地选自由C_1～C_{12}烷基和C_2～C_{12}烯基组成的组；

[0416] 各R”独立地选自由C_3～C_{15}烷基和C_3～C_{15}烯基组成的组；

[0417] 各R”’独立地选自由C_3～C_{15}亚烷基和C_3～C_{15}亚烯基组成的组；

[0418] 各R*独立地选自由不存在、C_1～C_{12}亚烷基和C_2～C_{12}亚烯基组成的组；

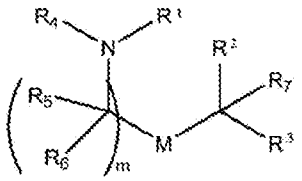
[0419] 各R**独立地选自由不存在、C_1～C_{12}烷基和C_2～C_{12}烯基组成的组；

[0420] 各Y_1独立地是C_3～C_6碳环；

[0421] 各X独立地选自由以下组成的组：F、Cl、Br和I；并且

[0422] m选自5、6、7、8、9、10、11、12和13；且其中当R_4是$-(CH_2)_nQ$、$-(CH_2)_nCHQR$、－CHQR或$-CQ(R)_2$时，则(i)在n是1、2、3、4或5时，Q不是$-N(R)_2$；或(ii)在n是1或2时，Q不是5、6或7元杂环烷基。

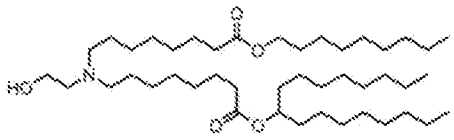
[0423] 在一个可选地具体示例中，阳离子脂质为(XI)所示的化合物、其N-氧化物、其盐或其异构体：



（XI）

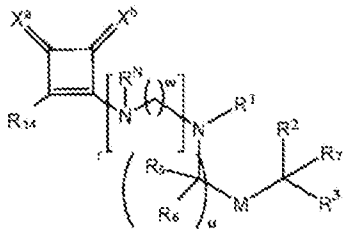
[0424] 其中，R^1～R^3、R_4～R_7、M和m如前文式(XI)处所定义。

[0425] 在一个可选地具体示例中，阳离子脂质为式(XI-1)所示的化合物、其N-氧化物、其盐或其异构体：



(XI-1)

[0426] 在一些实施方案中，阳离子脂质包括下述式(XII)所示的化合物、其N-氧化物、其盐或其异构体：



（XII）

[0427] 其中，

[0428] R^1、R^2、R^3、R_5、R_6、M和R_7如上文式(XI)处所定义，

[0429] R^N是H或C_1～C_3烷基；

[0430] X^a和X^b各自独立地是O或S；

[0431] R_{14}选自H、卤素、-OH、R^b、$-N(R^b)_2$、-CN、$-N_3$、-C(O)OH、$-C(O)OR^b$、$-OC(O)R^b$、$-OR^b$、$-SR^b$、$-S(O)R^b$、$-S(O)OR^b$、$-S(O)_2OR^b$、$-NO_2$、$-S(O)_2N(R^b)_2$、$-N(R^b)S(O)_2R^b$、$-NH(CH_2)_{t1}N(R^b)_2$、$-NH(CH_2)_{p1}O(CH_2)_{q1}N(R^b)_2$、$-NH(CH_2)_{s1}OR^b$、$-N((CH_2)_{s1}OR^b)_2$、$-N(R^b)$-碳环、$-N(R^b)$-杂环、$-N(R^b)$-芳基、$-N(R^b)$-杂芳基、$-N(R^b)(CH_2)_{t1}$-碳环、$-N(R^b)(CH_2)_{t1}$-杂环、$-N(R^b)(CH_2)_{t1}$-芳基、$-N(R^b)(CH_2)_{t1}$-杂芳基、碳环、杂环、芳基和杂芳基组成的组；

[0432] 各R^b独立地选自C_1～C_3烷基、C_2～C_3烯基和H组成的组；

[0433] u为5、6、7、8、9、10、11、12或13；

[0434] w为1、2、3、4、5、6、7、8、9或10；

[0435] r为0或1；

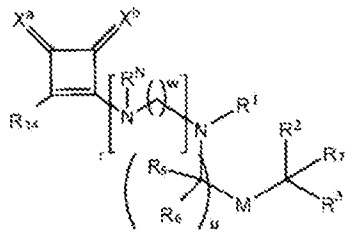
[0436] t^1为1、2、3、4或5；

[0437] p^1为1、2、5、4或5；

[0438] q^1为1、2、5、4或5；和

[0439] s^1为1、2、3、4或5。

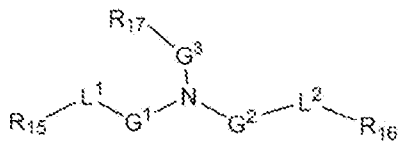
[0440] 在一个可选地具体示例中，阳离子脂质为式(XII)所示的化合物、其N-氧化物、其盐或其异构体：



（XII）

[0441] 其中，R^1～R^3、R_5～R_7、R_{14}、X^a、X^b、R^N、M、u、w和r如前文式(XII)处所定义。

[0442] 在一些实施方案中，阳离子脂质包括下述式(XIII)所示的化合物、其N-氧化物、其盐或其异构体：



（XIII）

[0443] 其中：

[0444] L^1或L^2中的一个为-O(C=O)-、-(C=O)O-、-C(=O)-、-O-、-$S(O)_x$-、-S-S-、-C(=O)S-、-SC(=O)-、-NR^aC(=O)-、-C(=O)NR^a-、NR^aC(=O)NR^a-、-OC(=O)NR^a-或-NR^aC(=O)O-，并且L^1或L^2中的另一个为-O(C=O)-、-(C=O)O-、-C(=O)-、-O-、-$S(O)_x$-、-S-S-、-C(=O)S-、SC(=O)-、-NR^aC(=O)-、-C(=O)NR^a-、NR^aC(=O)NR^a-、-OC(=O)NR^a-或-NR^aC(=O)O-或键；

[0445] G^1和G^2各自独立地为未被取代的C_1～C_{12}亚烷基或C_2～C_{12}亚烯基；

[0446] G^3为C_1～C_{24}亚烷基、C_2～C_{24}亚烯基、C_3～C_8亚环烷基、C_3～C_8亚环烯基；

[0447] R^a为H或C_1～C_{12}烃基；

[0448] R_{15}和R_{16}各自独立地为C_6～C_{24}烷基或C_6～C_{24}烯基；

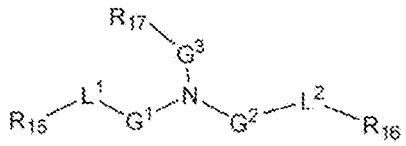
[0449] R_{17}为H、OR_{18}、CN、−C(=O)OR_{19}、−OC(=O)R_{19}或－$NR_{18}C(=O)R_{19}$；

[0450] R_{19}为C_1～C_{12}烃基；

[0451] R_{18}为H或C_1～C_6烃基；并且

[0452] x为0、1或2。

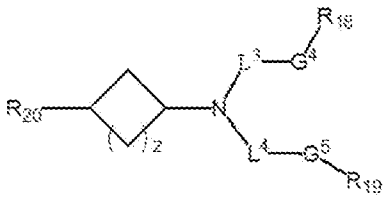
[0453] 在一个可选地具体示例中，阳离子脂质为式(XIII)所示的化合物、其N−氧化物、其盐或其异构体：



（XIII）

[0454] 其中：R_{15}～R_{17}、G^1～G^3、L^1～L^2如前文式(XIII)所定义。

[0455] 在一些实施方案中，阳离子脂质包括下述式(XIV)所示的化合物，或其药学上可接受的盐或立体异构体：



（XIV）

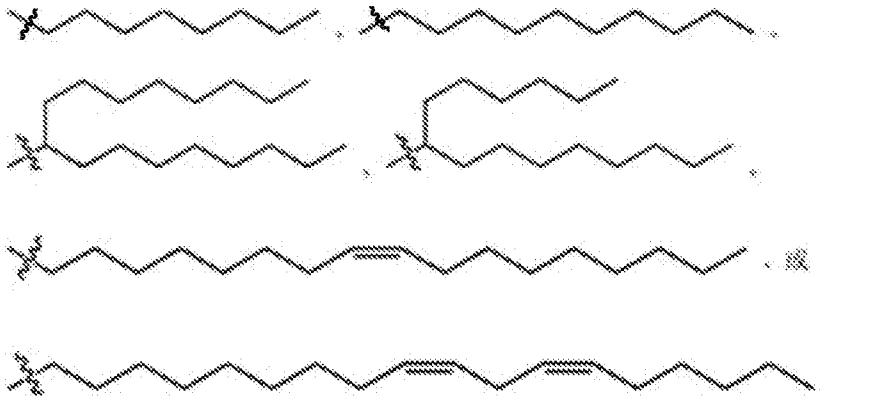
[0456] 其中：

[0457] L^3和L^4相同或不同，各自独立地为C_1～C_{12}亚烷基、C_2～C_{12}亚烯基或C_2～C_{12}亚炔基；在一些实施方案中L^3和L^4相同或不同，各自独立地为C_3～C_{10}亚烷基、C_3～C_{10}亚烯基或C_3～C_{10}亚炔基；在一些实施方案中，L^3和L^4相同或不同，各自独立地为C_3～C_{10}亚烷基；在一些实施方案中，L^3和L^4相同或不同，各自独立地为C_5～C_8亚烷基；

[0458] G^4和G^5相同或不同，各自独立地为−O−(C=O)−、−(C=O)−O−、−C(=O)−、−O−、−C(=O)−S−或−S−C(=O)−；在一些实施方案中，G^4和G^5相同或不同，各自独立地为−O−(C=O)−、−(C=O)−O−、−C(=O)−或−O−；在一些实

施方案中，G^4和G^5相同或不同，各自独立地选自−O−(C＝O)−或−(C＝O)−O−；

[0459] R_{18}和R_{19}相同或不同，各自独立地为C_5～C_{27}烷基或含有一个或多个双键的C_5～C_{27}烯基；在一些实施方案中，R_{18}和R_{19}相同或不同，各自独立地为C_8～C_{20}烷基或含有一个或多个双键的C_8～C_{20}烯基；在一些实施方案中，R_{18}和R_{19}相同或不同，各自独立地为C_9～C_{17}烷基或含有一个或两个双键的C_9～C_{18}烯基；在一些实施方案中，R_{18}和R_{19}相同或不同，各自独立地为

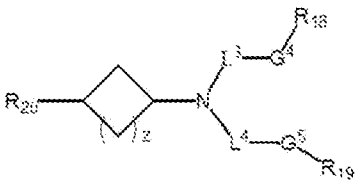


；

[0460] R_{20}为卤素、羟基、氰基、C_1～C_6烷基、硝基、C_1～C_6烷氧基、C_1～C_6烷基羰基氧基、C_1～C_6烷氧羰基、C_1～C_6烷基氨基羰基或C_1～C_6烷基羰基氨基；在一些实施方案中，R_{20}为卤素、羟基、氰基、C_1～C_6烷氧基、C_1～C_6烷基羰基氧基、C_1～C_6烷氧羰基、C_1～C_6烷基氨基羰基或C_1～C_6烷基羰基氨基；在一些实施方案中，R_{20}为卤素、羟基、氰基、C_1～C_4烷氧基、C_1～C_4烷基羰基氧基、C_1～C_4烷氧羰基、C_1～C_4烷基氨基羰基或C_1～C_4烷基羰基氨基；在一些实施方案中，R_{20}为氟、羟基、氰基、甲氧基、乙酰氧基、甲氧羰基、丁基氨基羰基或乙酰氨基；

[0461] z为1、2或3。

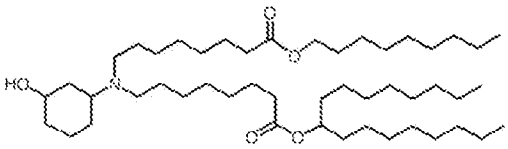
[0462] 在一些实施方案中，阳离子脂质为式(XIV)所示的化合物，或其药学上可接受的盐或立体异构体：



（XIV）

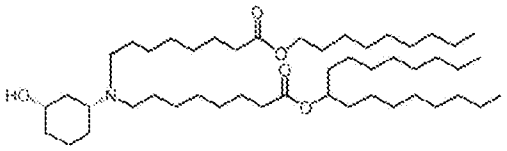
[0463] 其中：R_{18}～R_{20}、G^4～G^5、L^3～L^4和z如前文式(XIV)处所定义。

[0464] 在一些实施方案中，阳离子脂质包括下述化合物(XIV-1)，或其药学上可接受的盐或立体异构体：

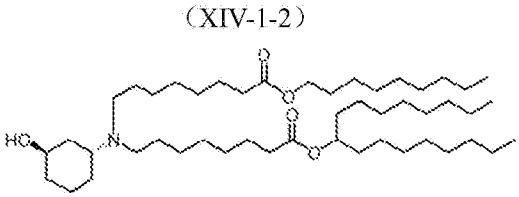


（XIV-1）

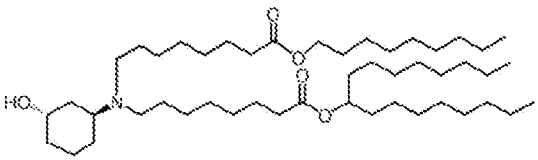
[0465] 在一些实施例中，阳离子脂质包括下述化合物，或其药学上可接受的盐：



（XIV-1-1）、

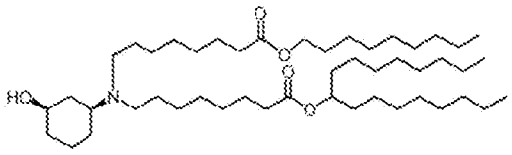


（XIV-1-2）、



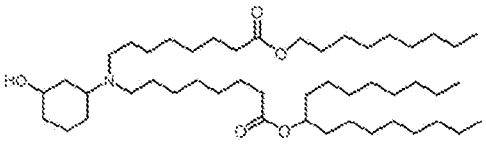
（XIV-1-3）

或



（XIV-1-4）

[0466] 在一些实施方案中，上述脂质纳米颗粒的阳离子脂质包括下述中的一种或多种：ALC-0315(CAS号为2036272-55-4)、SM-102(CAS号为2089251-47-6)和



。

[0467] 在一些实施方案中，上述脂质纳米颗粒的辅助脂质包括磷脂类物质。磷脂类物质通常是半合成的，也可以是天然来源的或被化学修饰的。在一个可选地具体示例中，上述脂质纳米颗粒的辅助脂质是磷脂类物质。在一些实施方案中，上述脂质纳米颗粒的磷脂类物质包括下述的一种或多种：DSPC(二硬脂酰磷脂酰胆

碱)、DOPE(二油酰磷脂酰乙醇胺)、DOPC(二油酰基卵磷脂)、DOPS(二油酰磷脂酰丝氨酸)、DSPG(1,2-二十八烷酰基-sn-甘油-3-磷酸-(1'-rac-甘油))、DPPG(二棕榈酰磷脂酰甘油)、DPPC(二棕榈酰磷脂酰胆碱)、DGTS(1,2-二棕榈酰-sn-甘油-3-O-4'-(N,N,N-三甲基)高丝氨酸)和溶血磷脂。在一些实施方案中，上述脂质纳米颗粒的辅助脂质选自下述的一种或多种：DSPC、DOPE、DOPC和DOPS。在一些实施方案中，上述脂质纳米颗粒的辅助脂质是DSPC和/或DOPE。

[0468] 在一些实施方案中，上述脂质纳米颗粒的结构脂质包括甾醇类物质。在一个可选地具体示例中，上述脂质纳米颗粒的结构脂质为甾醇类物质。在一些实施方案中，上述脂质纳米颗粒的甾醇类物质包括下述的一种或多种：20α-羟基胆固醇、胆固醇、胆固醇酯、固醇类激素、固醇类维生素、胆汁酸、胆甾醇、麦角甾醇、β-谷甾醇和氧化胆固醇衍生物。在一些实施方案中，上述脂质纳米颗粒的结构脂质包括胆固醇、胆固醇酯、固醇类激素、固醇类维生素和胆汁酸中的至少一种。在一些实施方案中，上述脂质纳米颗粒的结构脂质是胆固醇。在一个可选地具体示例中，上述脂质纳米颗粒的结构脂质是高纯度胆固醇，特别是注射级高纯度胆固醇，例如CHO-HP(由AVT生产)。在另一些实施方案中，结构脂质为20α-羟基胆固醇。

[0469] 在一些实施方案中，上述脂质纳米颗粒含有阳离子脂质、辅助脂质、结构脂质和上述任一实施方案的PEG脂质。在一些实施方案中，以阳离子脂质、辅助脂质、结构脂质和PEG脂质的总量计，上述脂质纳米颗粒包含以下量(摩尔百分比)的阳离子脂质：约25%～75%，例如约25%～28%、28%～32%、32%～35%、35%～40%、40%～42%、42%～45%、45%～46.3%、46.3%～48%、48%～49.5%、49.5%～50%、50%～55%、55%～60%、60%～65%或65%～75%。

[0470] 在一些实施方案中，以阳离子脂质、辅助脂质、结构脂质和PEG脂质的总量计，上述脂质纳米颗粒包含以下量(摩尔百分比)的辅助脂质：约5%～45%，例如约5%～9%、9%～9.4%、9.4%～10%、10%～10.5%、10.5%～11%、11%～15%、15%～16%、16%～18%、18%～20%、20%～25%、25%～33.5%、33.5%～37%、37%～40%、40%～42%或42%～45%。

[0471] 在一些实施方案中，以阳离子脂质、辅助脂质、结构脂质和PEG脂质的总量计，上述脂质纳米颗粒包含以下量(摩尔百分比)的结构脂质：约0%～50%，例如约0%～10%、10%～15.5%、15.5%～18.5%、18.5%～22.5%、22.5%～23.5%、23.5%～28.5%、28.5%～33.5%、33.5%～35%、35%～36.5%、36.5%～38%、38%～38.5%、38.5%～39%、39%～39.5%、39.5%～40.5%、40.5%～41.5%、41.5%～42.5%、42.5%～42.7%、42.7%～43%、43%～43.5%、43.5%～45%、45%～46.5%、46.5%～48.5%或46.5%～50%。

[0472] 在一些实施方案中，以阳离子脂质、辅助脂质、结构脂质和PEG脂质的总量计，上述脂质纳米颗粒包含以下量(摩尔百分比)的PEG脂质：约0.5%～5%，例如约0.5%～1%、1%～1.5%、1.5%～1.6%、1.6%～2%、2%～2.5%、2.5%～3%、3%～3.5%、3.5%～4%、4%～4.5%或4.5%～5%。

[0473] 在一些如上文所述的实施方案中，在所述脂质纳米颗粒中，阳离子脂质:辅助脂质:结构脂质：PEG脂质的摩尔比为约45：10：42.5：2.5、45：11：41.5：2.5、42：10.5：45：2.5、42：16：39.5：2.5、40：16：41.5：2.5、40：18：39.5：2.5、35：16：46.5：2.5、35：25：36.5：3.5、28：33.5：35：3.5、32：37：40.5：0.5、35：40：22.5：2.5、40：42：15.5：2.5、40：20：38.5：1.5、45：15：38.5：1.5、55：5：38.5：1.5、60：5：33.5：1.5、45：20：33.5：1.5、50：20：28.5：1.5、55：20：23.5：1.5、60：20：18.5：1.5、40：15：43.5：1.5、50：15：33.5：1.5、55：15：28.5：1.5、60：15：23.5：1.5、40：10：48.5：1.5、45：10：43.5：1.5、55：10：33.5：1.5、40：5：53.5：1.5、45：5：48.5：1.5或50：5：43.5：1.5。在一些此类实施方案中，所述辅助脂质为DOPE，所述结构脂质为CHO-HP。

[0474] 在另一些如上文所述的实施方案中，在所述脂质纳米颗粒中，阳离子脂质：辅助脂质：结构脂质：PEG脂质的摩尔比为约50：10：38.5：1.5、50：9：38：3、49.5：10：39：1.5、48：10：40.5：1.5、46.3：9.4：42.7：1.6、45：9：43：3、45：11：41.5：2.5、42：10.5：45：2.5、42：16：39.5：2.5、40：16：41.5：2.5、40：18：39.5：2.5、35：40：22.5：2.5、40：20：38.5：1.5、45：15：38.5：1.5、55：5：38.5：1.5、60：5：33.5：1.5、45：20：33.5：1.5、50：20：28.5：

1.5、55：20：23.5：1.5、60：20：18.5：1.5、40：15：43.5：1.5、50：15：33.5：1.5、55：15：28.5：1.5、60：15：23.5：1.5、40：10：48.5：1.5、45：10：43.5：1.5、55：10：33.5：1.5、40：5：53.5：1.5、45：5：48.5：1.5或50：5：43.5：1.5。在一些此类实施方案中，所述辅助脂质为DSPC，所述结构脂质为CHO-HP。

[0475] 在一些实施方案中，上述脂质纳米颗粒还包含活性成分。

[0476] 在一些实施方案中，活性成分为药物活性成分。

[0477] 在一些实施方案中，活性成分是核酸，例如DNA，RNA。在一些实施方案中，药物活性成分是核酸，例如DNA，RNA。在一些实施方案中，药物活性成分是下述中的一种或多种：RNA和DNA。在一些实施方案中，RNA为下述的一种或多种：mRNA、反义寡核苷酸、核糖体RNA(rRNA)、微小RNA(miRNA)、转移RNA(tRNA)、小干扰RNA(siRNA)、小的核RNA(snRNA)、小发夹RNA(shRNA)、单链向导RNA(sgRNA)和Cas9 mRNA。在一些实施方案中，药物活性成分是mRNA。在一些实施方案中，药物活性成分是质粒。

[0478] 在一些实施方案中，作为药物活性成分的核酸编码感兴趣的多肽和/或蛋白。感兴趣的多肽或蛋白是指具有治疗或预防效果的在治疗上或药学上有活性的多肽或蛋白质，其在细胞中或细胞附近的功能是需要的或有益的，例如，这样的蛋白质，其缺乏或其缺陷形式导致疾病发生，提供这样的蛋白质则可以调节或预防疾病，或者这样的蛋白质，其在细胞中或其附近对身体是有利的。所述多肽或蛋白质可以包含完整的蛋白质或其功能变体。

[0479] 在一些实施方案中，编码感兴趣的多肽和/或蛋白的核酸所表达的多肽和/或蛋白包含或为下述中的一种或多种：(a)抗原；(b)治疗性蛋白或多肽、其片段、片段或变体；及(c)其他多肽或蛋白。

[0480] 如式(I)所示的PEG脂质或含有如式(I)所示PEG脂质的脂质纳米颗粒(LNPs)避免受试者针对LNPs的免疫反应。

[0481] 在一些实施方案中，如式(I)所示的PEG脂质或含有式(I)所示PEG脂质的LNPs的重复施用(例如施用2次、3次、4次或更多次)不诱导受试者针对LNPs的免疫反应。

[0482] 在一些实施方案中，如式(I)所示的PEG脂质或含有如式(I)所示PEG脂质的LNPs的重复施用(例如施用2次、3次、4次或更多次)不诱导与LNPs结合的IgM或IgG的产生。不诱导产生与LNPs结合的IgM或IgG是指不诱导与LNPs结合的天然IgM或IgG，或者诱导低水平的IgM或IgG，但其不足以导致ABC。

[0483] 如式(I)所示的PEG脂质或含有如式(I)所示PEG脂质的LNPs降低受试者针对LNPs的免疫反应。

[0484] 在一些实施方案中，与对照LNPs(例如PEG脂质为DMG-PEG的LNPs，其中的DMG是指1,2-二肉豆蔻酸甘油酯(1,2-dimyristoyl-sn-glycerol)，DMG-PEG是DMG的聚乙二醇衍生物)相比，重复施用(例如施用2次、3次、4次或更多次)含有式(I)所示PEG脂质的LNPs诱导的IgM或IgG更少，例如至少30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%的减少。

[0485] 式(I)所示的PEG脂质或含有式(I)所示PEG脂质的LNPs避免加速血液清除(ABC)的发生。

[0486] 在一些实施方案中，如式(I)所示的PEG脂质或含有如式(I)所示PEG脂质的LNPs的重复施用也不引起加速血液清除(ABC)的发生。

[0487] 如式(I)所示的PEG脂质或含有如式(I)所示PEG脂质的LNPs减少加速血液清除(ABC)的程度。

[0488] 在一些实施方案中，与对照LNPs(例如PEG脂质为DMG-PEG的LNPs)相比，采用含有如式(I)所示PEG脂质的LNPs第二次或更多次递送活性成分时，活性成分的清除率更少，例如至少1%、5%、10%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或100%的减少。

[0489] 在一些实施方案中，与对照LNPs(例如PEG脂质为DMG-PEG的LNPs)相比，采用含有如式(I)所示PEG脂质的LNPs第二次或更多次递送活性成分时，活性成分的清除率更少，例如至少1%～5%、10%～100%、10%～50%、20%～100%、20%～50%、30%～100%、30%～50%、40%～100%、40%～80%、50%～90%或50%～100%的减少。

[0490] 另外，本公开还提供一种组合物，该组合物包含上述任一实施方案的脂质纳米颗粒，以及生物学上可接受的载体。此处使用的术语“生物学上可接受的载体”指的是那些对天然或人工生物体(包括人类、动物、植物、或者其体内或体外组织或细胞；单细胞生物，例如细菌和真菌；以及人工细胞)无明显的刺激作用，且不会损害脂质纳米颗粒中活性成分的活性及性能的载体。

[0491] 另外，本公开还提供一种药物组合物，该药物组合物包含上述任一实施方案的脂质纳米颗粒，以及药学上可接受的载体。

[0492] 上述药物组合物包含上述脂质纳米颗粒，具有其相应的优点。

[0493] 此外，本公开还提供了一种上述任一实施方案的脂质纳米颗粒或上述任一实施方案的药物组合物在制备药物中的应用。

[0494] 在一些实施方案中，上述药物用于疾病的治疗和/或预防。

[0495] 在一些实施方案中，上述药物用于基因治疗、基因疫苗接种、蛋白替代疗法、反义治疗或通过干扰RNA进行的治疗。

[0496] 在一些实施方案中，上述脂质颗粒用作转移或递送活性成分的载体。在一些实施方案中，活性成分是药物活性成分，例如核酸。

[0497] 在一些实施方案中，上述药物用于治疗与上述感兴趣的多肽或蛋白对应的疾病。

[0498] 在一些实施方案中，上述药物用于治疗和/或预防下述疾病中的一种或多种：罕见病、癌症、感染性疾病、自身免疫性疾病、代谢疾病、神经性疾病、心血管疾病、移植排斥反应、炎症反应、遗传疾病及肌肉骨骼疾病。

[0499] 在一些实施方案中，上述罕见病包括下述的一种或多种成骨不全症(Brittle Bone Disease)、威尔森氏症(Wilson Disease)、脊髓性肌萎缩(Spinal Muscular Atrophy，SMA)、亨廷顿氏病(Huntingdon’s Disease)、瑞特综合征(Rett Syndrome)、肌肉萎缩性侧索硬化(Amyotrophic Lateral Sclerosis，ALS)、杜氏型肌肉营养不良(Duchenne Type Muscular dystrophy)、弗雷德里希共济失调(Friedrichs Ataxia)、甲基丙二酸血症(methylmalonic acidemia，MMA)、囊性纤维化(Cystic Fibrosis，CF)、糖原贮积病1a(glycogen storage disease 1a，GSD1a)、糖原贮积病Ⅲ(glycogen storage disease Ⅲ，GSD Ⅲ)、Crigler−Najjar综合症(Crigler−Najjar syndrome)、鸟氨酸氨甲酰转

移酶缺乏症(ornithine transcarbamylase deficiency，OTCD)、丙酸血症(propionic acidemia，PA)、苯丙酮尿症(phenylketonuria，PKU)、血友病A(hemophilia A)、血友病B(hemophilia B)、β-地中海贫血病(β-thalassemia)、拉福拉病(Lafora disease)、Dravet综合征(Dravet syndrome,DS)、亚历山大症(Alexander disease)、莱伯先天性黑内障(Leber's congenital amaurosis，LCA)、骨髓异常增生综合征(MDS)、CBS缺陷型高胱氨酸尿症(Homocystinuria due to CBS deficiency)。此外，www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_List.php和rarediseases.info.nih.gov/diseases中的罕见病也引入本文中。

[0500] 在一些实施方案中，上述癌症包括下述的一种或多种：血液系统恶性肿瘤、肺癌、肝癌、肾癌、头颈部癌、食管癌、胃癌、结肠直肠癌、胰腺癌、脑癌、前列腺癌、胆囊癌、卵巢癌、乳癌、宫颈癌、子宫内膜癌、膀胱癌和黑素瘤；

[0501] 在一些实施方案中，上述感染性疾病包括病毒、真菌和细菌中的一种或多种感染而引起的疾病。

[0502] 在一些实施方案中，上述自身免疫性疾病包括下述的一种或多种：急性特发性血小板减少性紫癜、慢性特发性血小板减少性紫癜、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、银屑病、炎症性肠病、多发性硬化症、乳糜泻、1型糖尿病和弥漫性毒性甲状腺肿。

[0503] 在一些实施方案中，上述遗传疾病包括下述的一种或多种：血友病、地中海贫血和高雪氏病。

[0504] 在一些实施方案中，上述神经性疾病包括下述的一种或多种：肌萎缩性侧索硬化、阿尔茨海默病和神经胶质瘤。

[0505] 在一些实施方案中，上述药物是疫苗。

[0506] 在一些实施方案中，上述药物为核酸药物，其中所述核酸包括下述的至少一种：RNA和DNA。在一个可选地具体示例中，DNA为质粒。在一个可选地具体示例中，RNA为下述中的一种或多种：mRNA、反义寡核苷酸、rRNA、miRNA、tRNA、siRNA、snRNA、shRNA、sgRNA和Cas9 mRNA。

[0507] 另外，本公开提供上述任一实施方案的脂质纳米颗粒在制备转移或递送活性成分的载体中的应用。在一些实施方案中，活性成分是药物活性成分，例如核酸。

[0508] 另外，本公开还提供一种将上述活性成分递送至哺乳动物细胞的方法，该方法包括：向哺乳动物施用上述任一实施方案中的包含活性成分的脂质纳米颗粒，所述施用包括使哺乳动物的细胞与脂质纳米颗粒接触，从而将活性成分递送至哺乳动物的细胞。在一些实施方案中，活性成分是药物活性成分，例如核酸。

[0509] 在一些实施方案中，核酸包括下述的至少一种：RNA、信使RNA(mRNA)、反义寡核苷酸、DNA、质粒、核糖体RNA(rRNA)、微小RNA(miRNA)、转移RNA(tRNA)、小干扰RNA(siRNA)、小的核RNA(snRNA)、小发夹RNA(shRNA)、单链向导RNA(sgRNA)和Cas9 mRNA。

[0510] 在另一些实施方案中，活性成分是转染试剂或检测试剂。

[0511] 此外，本公开还提供了一种包含上述任一实施方案的PEG脂质、上述任一实施方案的脂质纳米颗粒或上述任一实施方案的药物组合物的药物。

[0512] 在一些实施方案中，可用所述药物预防或治疗的疾病或病症如上文所述。

[0513] 另外，本公开还提供了一种包含由上述任一实施方案的药物组合物制得的药物。

[0514] 在一些实施方案中，可用所述药物预防或治疗的疾病或病症如上文所述。

[0515] 此外，本公开还提供一种预防或治疗疾病或病症的方法，其包括给有需要的对象施用本发明的脂质纳米颗粒、药物组合物或药物的步骤。

[0516] 在一些实施方案中，所预防或治疗的疾病或病症如上文所述。

[0517] 上述预防或治疗疾病的方法因使用上述脂质纳米颗粒、药物组合物或药物，具有其相应的优点。

[0518] 另外，本公开还提供一种用于在接受治疗的受试者中降低加速血液清除(ABC)的方法，该方法包括采用含上述任一实施方案的PEG脂质的脂质纳米颗粒(LNPs)递送药物活性成分。

[0519] 另外，本公开还提供一种用于将封装有药物活性成分的脂质纳米颗粒(LNPs)递送至受试者而不对后续剂量的LNPs有促进加速血液清除(ABC)的免疫反应的影响的方法，该方法包括：

[0520] 提供封装有药物活性成分的LNPs，其包含上述任一实施方案的PEG脂质；

[0521] 向受试者施用第一剂量的LNPs，其中第一剂量的LNPs在施用第二剂量的LNPs时不诱导促进ABC的免疫应答；及

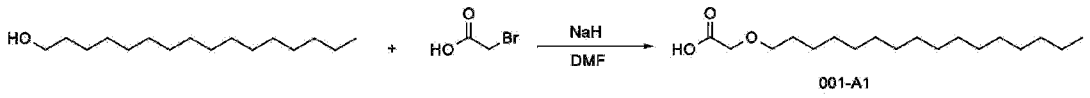
[0522] 向受试者施用第二剂量的LNPs，其中受试者对第二剂量的LNPs不具有ABC反应。

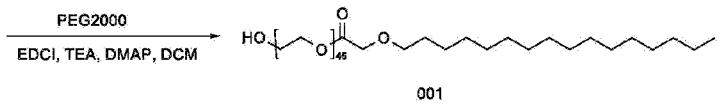
实施例

[0523] 为使本公开的目的和技术方案更加清楚，以下结合具体实施例进行详细说明。显然，所描述的实施例仅仅是本公开一部分实施例，而不是全部的实施例。基于本公开中的实施例，本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动的前提下所得到的所有其它实施方式，都属于本公开所保护的范围。实施例中采用试剂和仪器如非特别说明，均为本领域常规选择。实施例中未注明具体条件的实验方法，按照常规条件，例如文献、书本中所述的条件或者生产厂家推荐的方法实现。

[0524] 在实施例“Hep”指正庚烷，“EA”指乙酸乙酯，“DMF”指N,N−二甲基甲酰胺，“TEA”指三乙胺，“EDCI”指1−(3−二甲氨基丙基)−3−乙基碳二亚胺盐酸盐，“DMAP”指4−二甲氨基吡啶，“DCM”指二氯甲烷。

[0525] 实施例1化合物001的合成工艺





[0526] 第一步 合成化合物001−A1

[0527] 实验过程

[0528] 往250mL单口瓶中加入1-十六醇(10.0g，41.25mmol)，用DMF(100mL)溶解，降温至10℃以下，分批缓慢加入NaH(4.95g,123.75mmol)，加毕后保温搅拌30min。将溴乙酸(6.88g,49.5mmol)缓慢加入反应中，加毕后继续保温反应30min，转至室温(25℃)反应15h。往反应液中加入水(200mL)，用稀盐酸调pH至6.5～7.5，再用EA(200mL)萃取2次，合并EA相，接着用饱和食盐水(200mL)洗涤EA合并相，收集EA相，减压蒸馏。浓缩物经硅胶柱层析，用Hep：EA＝3：1洗脱，得到化合物001-A1，白色固体4.5g，收率36.3%。

[0529] 第二步 合成化合物001

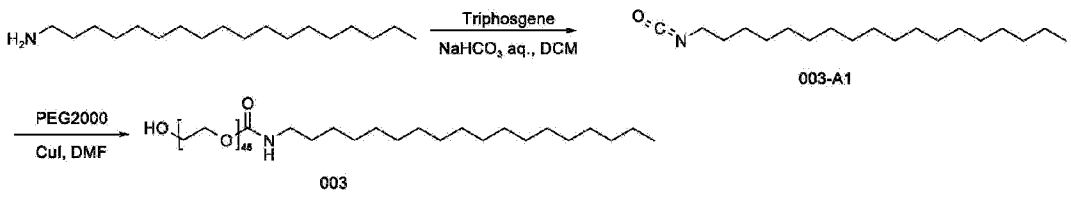
[0530] 实验过程

[0531] 往250mL单口瓶中加入PEG2000(19.96g,9.98mmol)，加入DCM(100mL)，超声将其溶清，再加入EDCI(1.91g,9.98mmol)，TEA(1.05g,9.98mmol)，DMAP(0.24g,2.0mmol)，搅拌5min后加入化合物001-A1(2g,6.66mmol)，室温反应15h。往反应中加入水(200mL)，搅拌10min，分液收集下层有机相，水相再用DCM(100mL)萃取一次，合并DCM相后用饱和食盐水(100mL)洗涤一次，最后减压浓缩DCM相。浓缩物经硅胶柱层析，用Hep：EA＝15：1洗脱，所得产物，再经反相柱层析纯化，用EtOH：H_2O梯度洗脱(20%～70%)，得到化合物001(800mg)，纯度99.3%，收率5.3%。

[0532] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 4.31(m,2H),4.10(s,2H),3.76-3.57(m,184H),3.52(t,J＝6.7Hz,2H),1.67-1.55(m,2H),1.40-1.20(m,26H),0.88(t,J＝6.8Hz,3H).

[0533] LC-MS(ESI):Mn＝2277.

[0534] 实施例2化合物003的合成工艺



[0535] 第一步 合成化合物003-A1

[0536] 实验过程

[0537] 往250mL单口瓶中加入1-十八胺(5g,18.55mmol)，用DCM(100mL)将其溶清后，再加入饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)，降温至10℃以下，往反应中加入三光气(2.2

g,7.42mmol)，反应1h，分液收集有机相，水相再用DCM(100mL)萃取一次，合并DCM相，用饱和食盐水(100mL)洗涤一次，减压浓缩DCM相。浓缩物经硅胶柱层析，用Hep:EA＝5:1洗脱，得到化合物003-A1固体4.64g，收率84.6%。

[0538] 第二步 合成化合物003

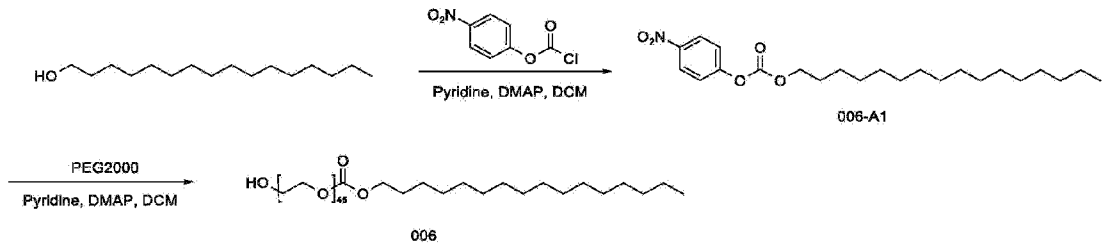
[0539] 实验过程

[0540] 往250mL单口瓶中加入PEG2000(30.46g,15.23mmol)，用DMF(60mL)溶清后，加入碘化亚铜(0.39g,2.03mmol)，最后加入化合物003-A1(3g,10.15mmol)，室温反应3h。过滤除去固体，往滤液中加入水(200mL)，用EA(100mL)萃取2次，搅拌下滴加氨水，除去铜离子，直到EA相为无色。合并EA相，EA相再用饱和食盐水(100mL)洗涤一次，减压浓缩EA相。浓缩物经硅胶柱层析，用Hep:EA＝5:1洗脱，所得产物，再用反相柱层析纯化，EtOH:H_2O梯度洗脱(20%～70%)，得到化合物003(1.4g)，纯度98.9%，收率6.2%。

[0541] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 4.25-4.16(m,2H),3.86-3.78(m,1H),3.77-3.53(m,184H),3.15(dd,J＝13.4,6.8Hz,2H),1.47(m,2H),1.25(m,30H),0.88(tJ＝6.8Hz,3H).

[0542] LC-MS(ESI):Mn＝2230.

[0543] 实施例3化合物006的合成工艺



[0544] 第一步 合成化合物006-A1

[0545] 实验过程

[0546] 往100mL单口瓶中加入1-十六醇(5g,20.62mmol)，用DCM(50mL)将其溶清后加入吡啶(2.45g,30.39mmol)，DMAP(0.76g,6.19mmol)，室温下搅拌，再分批缓慢加入对硝基苯基氯甲酸酯(4.99g,24.74mmol)，室温搅拌3h。加入水(100mL)，搅拌、分液收集有机相，水相再用DCM(100mL)萃取，合并DCM相并用饱和食盐水(100mL)洗涤，减压浓缩。浓缩物经硅胶柱层析，用Hep:EA＝20:1洗脱，得到化合物006-A1，固体8.1g，收率96.9%。

[0547] 第二步 合成化合物006

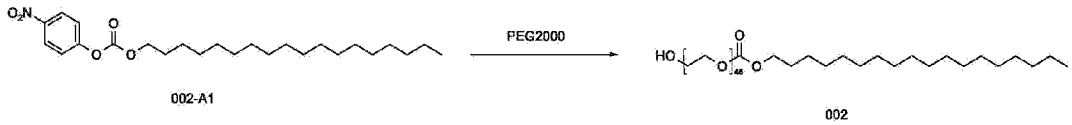
[0548] 实验过程

[0549] 往500mL单口瓶中加入PEG2000(49.16g,24.58mmol)，用DCM(150mL)将其溶解后，加入吡啶(4.9g,61.45mmol)，DMAP(0.45g,3.69mmol)，最后加入化合物006-A1(5g,12.29mmol)，室温反应3天。往反应液中加入水(200mL)，搅拌、分液收集有机相，水相用DCM(100mL)萃取，合并有机相，用饱和食盐水(100mL)洗涤一次，收集有机相，减压浓缩。浓缩物经硅胶柱层析，用Hep:EA＝15:1洗脱，所得产物，再用反相柱层析纯化，EtOH：H_2O梯度洗脱(20％～70％)，得到化合物006(9.3g)，纯度99.1％，收率31.7％。

[0550] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$) δ 4.27-4.23(t,J＝4.8Hz,2H),4.13-4.06(t,J＝6.8Hz,2H),3.62(m,184H),1.66-1.59(m,2H),1.36-1.29(m,2H),1.29-1.19(m,24H),0.85(t,J＝6.8Hz,3H).

[0551] LC-MS(ESI):Mn＝2156.

[0552] 实施例4化合物002的合成



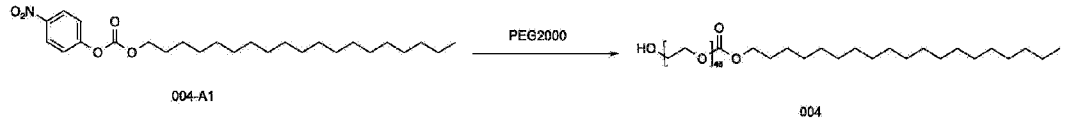
002-A1 002

[0553] 参考实施例3的第一步合成化合物002-A1，然后采用化合物002-A1并参考实施例3的第二步合成化合物002，其中化合物002-A1(2g,4.59mmol)，PEG2000(13.8g,6.89mmol)，得到化合物002(1.67g)，纯度98.3％，收率15.6％。

[0554] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 4.27(m,2H),4.12(t,J＝6.8Hz,2H),3.65(d,J＝7.7Hz,184H),1.70 - 1.59(m,2H),1.38-1.21(m,30H),0.88(t,J＝6.8Hz,3H).

[0555] LC-MS(ESI):Mn＝2240

[0556] 实施例5化合物004的合成



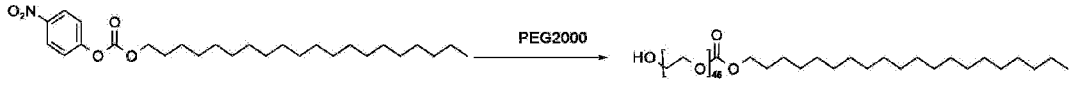
004-A1 004

[0557] 参考实施例3的第一步合成化合物004-A1，然后采用化合物004-A1并参考实施例3的第二步合成化合物004，其中化合物004-A1(1.5g,3.34mmol)，PEG2000(10.0g,5.00mmol)，得到化合物004(2.3g)，纯度98.8%，收率30.14%。

[0558] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 4.31-4.24(m,2H),4.12(t,J=6.8Hz,2H),3.65(m,184H),1.67-1.60(m,2H),1.25(m,32H),0.88(t,J=6.8Hz,3H).

[0559] LC-MS(ESI):Mn=2287.

[0560] 实施例6化合物005的合成



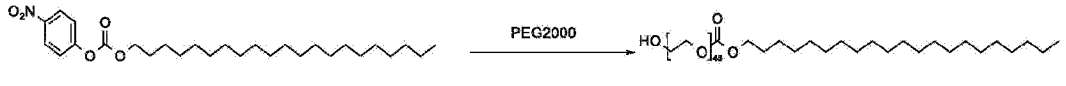
005-A1 005

[0561] 参考实施例3的第一步合成化合物005-A1，然后采用化合物005-A1并参考实施例3的第二步合成化合物005，其中化合物005-A1(1.2g,2.59mmol)，PEG2000(7.76g,3.88mmol)，得到化合物005(2.12g)，纯度98.1%，收率36.49%。

[0562] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 4.27(m,2H),4.12(t,J=6.8Hz,2H),3.65(m,184H),1.63(m,2H),1.28(m,34H),0.88(t,J=6.8Hz,3H).

[0563] LC-MS(ESI):Mn=2243.

[0564] 实施例7化合物013的合成



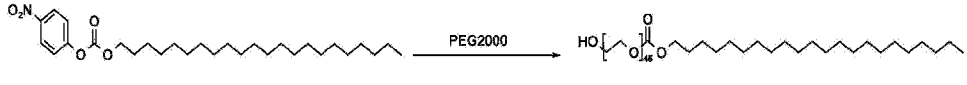
013-A1 013

[0565] 参考实施例3的第一步合成化合物013-A1，然后采用化合物013-A1并参考实施例3的第二步合成化合物013，其中化合物013-A1(1.6g,3.35mmol)，PEG2000(10.05g,5.02mmol)，得到化合物013(2.9g)，纯度98.5%，收率39.7%。

[0566] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 4.314.25(m,2H),4.12(t,J=6.8Hz,2H),3.65(m,184H),1.63(m,2H),1.25(m,36H),0.88(t,J=6.8Hz,3H).

[0567] LC-MS(ESI):Mn=2180.

[0568] 实施例8化合物014的合成



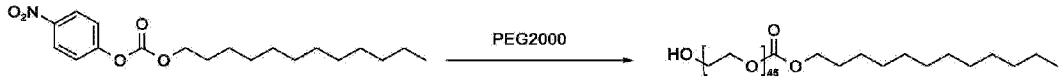
014-A1 014

[0569] 参考实施例3的第一步合成化合物014-A1，然后采用化合物014-A1并参考实施例3的第二步方法合成化合物014，其中化合物014-A1(2g,4.07mmol)，PEG2000(12.2g,6.11mmol)，得到化合物014(2.58g)，纯度99.2%，收率29.5%。

[0570] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$) δ 4.26-4.19(m,2H),4.15-4.09(t,J=6.8Hz,2H),3.77-3.42(m,184H),1.65-1.55(m,2H),1.34-1.15(m,38H),0.83(t,J=6.8Hz,3H).

[0571] LC-MS(ESI):Mn=2150.

[0572] 实施例9化合物015的合成



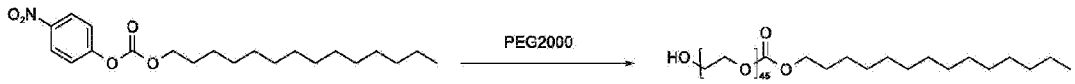
015-A1 015

[0573] 参考实施例3的第一步合成化合物015-A1，然后采用化合物015-A1并参考实施例3的第二步合成化合物015，其中化合物015-A1(2.1g,5.98mmol)，PEG2000(17.94g,8.96mmol)，得到化合物015(2.68g)，纯度98.2%，收率20.1%。

[0574] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$) δ 4.33-4.26(m,2H),4.14(t,J=6.8Hz,2H),3.87-3.58(m,184H),1.72-1.62(m,2H),1.41-1.24(m,18H),0.90(t,J=6.8Hz,3H).

[0575] LC-MS(ESI):Mn=2230.

[0576] 实施例10化合物016的合成



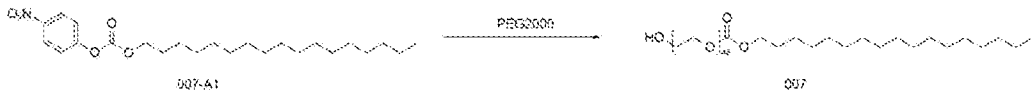
016-A1 016

[0577] 参考实施例3的第一步合成化合物016-A1，然后采用化合物016-A1并参考实施例3的第二步合成化合物016，其中化合物016-A1(2.3g,6.06mmol)，PEG2000(18.2g,9.09mmol)，得到化合物016(3.0g)，纯度98.9%，收率22.1%。

[0578] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$) δ 4.31-4.26(m,2H),4.14(t,J=6.8Hz,2H),3.76-3.57(m,184H),1.72-1.64(m,2H),1.41-1.24(m,22H),0.90(t,J=6.8Hz,3H).

[0579] LC-MS(ESI):Mn=2240.

[0580] 实施例11化合物007的合成



007-A1 007

[0581] 参考实施例3的第一步合成化合物007-A1，然后采用化合物007-A1并参考实施例3的第二步合成化合物007，其中化合物007-A1(1.5g,3.56mmol)，PEG2000(28.48g,14.24mmol)，得到化合物007(2.61g)，纯度99.1%，收率33.2%。

[0582] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$) δ 4.29-4.23(t,J=4.8Hz,2H),4.13-4.07(t,J=6.8Hz,2H),3.62(m,184H),1.65-1.59(m,2H),1.35-1.29(m,2H),1.29-1.19(m,28H),0.87(t,J=6.8Hz,3H).

[0583] LC-MS(ESI):Mn=2211.

[0584] 试验例1.包封人促红细胞生成素mRNA(hEPO mRNA)的脂质纳米颗粒的制备

[0585] (1)配料：

[0586] 将指定量的hEPO mRNA原液、0.2M醋酸钠缓冲液、DEPC水加入容器中，混匀制得水相。

[0587] 分别将阳离子脂质(XI-1)、辅助脂质(DSPC)、结构脂质(胆固醇)、和本公开的PEG脂质或对照PEG脂质(DMG-PEG2000)溶于无水乙醇，制备各自的溶液，浓度依次为20mg/mL、10mg/mL、20mg/mL和25mg/mL。按摩尔比，阳离子脂质(XI-1)：DSPC：CHO-HP：PEG脂质为48：10：40.5：1.5，分别移取前述4种溶液，混匀，制得醇相。

[0588] (2)包封：使用微流控制备仪(MPE-L2)以9mL/min：3mL/min流速分别将水相和醇相吸入到水相、醇相注射器中，以水相：醇相=12mL/min：4mL/min流速进行包封，获得包封mRNA的脂质纳米颗粒(mRNA-LNP)。

[0589] (3)透析：将步骤(2)的产物装载于透析袋中，并置于Tris Buffer-8%(m/V)蔗糖溶液中进行置换，以除去残留的乙醇、未组装的脂质等成分。在室温避光下和磁力搅拌下透析2小时(每隔1小时更换一次透析液)。

[0590] (4)使步骤(3)的产物通过0.22μm的微孔滤膜以除菌，然后分装，制备得到包封有hEPO mRNA的多种脂质纳米颗粒制剂(LNP制剂)，其中，各种LNP制剂中包含的PEG脂质各不相同，每种LNP制剂中的hEPO mRNA的浓度为0.2μg/μL，hEPO mRNA：Lipid(阳离子脂质(XI-1))的摩尔比为1：4，粒径为80nm～130nm，包封率为85%以上。

[0591] 试验例2.多次给药后的大鼠的血清中hEPO浓度的检测

[0592] 动物准备：选取5～7周龄的SD大鼠，雌雄各半，在SPF级饲养室中饲养。动物试验严格按照国家健康机构的指南以及动物伦理要求进行。

[0593] 体内递送：受试LNP制剂注射前，轻轻反复颠倒LNP制剂，使制剂样品完全混匀。用2mL的注射器吸取对应量的LNP制剂，采用尾静脉注射(IV)的方式注射LNP制剂，每种LNP制剂4～6只大鼠重复，雌雄各半，每只大鼠按照0.5mg/kg mRNA剂量注射相应的由试验例1制备得到的包封人促红细胞生成素mRNA(hEPO mRNA)的LNP制剂；每周给药一次，持续给药4～6次。

[0594] 大鼠在第1次注射LNP制剂3h/8h/24h之后，以及第2次、第3次、第4次、第5次和第6次注射LNP制剂8h之后，分别采集全血，并获得血清。其中，血清获取的步骤包括：采集大鼠血液样本，并将其置于不含抗凝剂的试管内；室温下自然凝集30min～60min，待血液凝固后以3500rpm的速度离心10min，得到上清液即为血清。

[0595] 血清中hEPO浓度检测具体方法如下：

[0596] 1.溶液配制

[0597] 0.05％PBST洗液：量取250mL 20×PBS,加水定容至5L，加入2.5mL Tween20混匀，备用；3％BSA封闭液：电子天平称量3.0g BSA粉末，加入0.05％PBST定容至100mL混匀备用；1％BSA稀释液：电子天平称量1.0g BSA粉末，加入0.05％PBST定容至100mL，混匀备用；标准曲线用试剂：1)母液稀释：取母液(货号：EPO-H4214厂家：Acro)(初始浓度为0.6mg/mL)2μL，加入998μL稀释液中混匀，此时标品浓度为1.2μg/mL；2)标曲稀释：3倍梯度稀释。

[0598] 2.ELISA检测：

[0599] (1)包被：用PBS将包被抗体(货号：ab272358厂家：Abcam)浓度稀释至1μg/mL，100μL/孔，4℃包被过夜；(2)洗板：使用0.05％PBST洗液洗板，250μL/孔，洗涤3次；(3)封闭：使用0.05％PBST洗液配备3％BSA，250μL/孔，37℃孵育1h；(4)洗板：使用0.05％PBST洗液洗板，250μL/孔，洗涤3次；(5)待检测样本孵育：按板布局加入稀释后的标曲与检测样本，100μL/孔，37℃孵育2h；(6)洗板：使用0.05％PBST洗液洗板，250μL/孔，洗涤3次；(7)Detector抗体孵育：使用1％BSA稀释液配制0.2μg/mL检测抗体(生物素标记)，100μL/孔，37℃孵育

1h；(货号：ab272359厂家：Abcam)；(8)洗板：使用0.05％PBST洗液洗板，250μL/孔，洗涤3次；(9)SA-HRP孵育：使用稀释液1:5000稀释检测二抗(货号：21126厂家：Invitrogen)，100μL/孔，37℃孵育45min；(10)洗板：使用0.05％PBST稀释液洗板，250μL/孔，洗涤3次；(11)显色：加入TMB(货号：PR1200厂家：Solarbio)显色，100μL/孔，37℃孵育5min；(12)终止：加入终止液，50μL/孔；(13)读板：酶标仪OD450与OD630；(14)数据分析：OD450-OD630。

[0600] 血清中hEPO浓度检测结果如图1所示。由图1可见，在多次给药时，施用包含DMG-PEG2000的LNP制剂的大鼠的血清hEPO浓度随着给药次数增加而逐渐下降，这提示含DMG-PEG2000的LNP制剂存在加速血液清除(ABC)现象。在多次给药时，施用包含本公开的PEG脂质的LNP制剂的大鼠的血清hEPO浓度没有随着给药次数增加而逐渐下降，表明包含本公开的PEG脂质的LNP制剂可以明显减轻加速血液清除(ABC)现象。

[0601] 试验例3.多次给药后的大鼠的血清中抗PEG IgG的检测

[0602] 血清获取：试验例2中的大鼠，在每次给药后96h或120h采集全血，并获得血清，获得血清的方法如试验例2所示。

[0603] 血清Anti-PEG IgG检测具体方法如下：

[0604] 1.溶液配制

[0605] 0.05％CHAPS洗液：取200mL 20×PBS，加水定容至4L，加入2gCHAPS，混匀，备用；

[0606] 2.3％ BSA封闭液：称量9.0g BSA粉末，加入0.05％PBS-CHAPS定容至300mL，混匀备用；3.1％BSA稀释液：称量1.0g BSA粉末，加入0.05％PBS-CHAPS定容至100mL，混匀备用；

[0607] 2.ELISA检测

[0608] (1)包被试剂：0.1M碳酸钠-碳酸氢钠溶液(pH＝9.51)将包被试剂(包被对应的PEG)稀释至10μg/mL，100μL/孔，4℃过夜；(2)洗板：使用0.05％CHAPS洗液(货号：ST1146-5g厂家：碧云天)洗板，250μL/孔，洗涤3次；(3)封闭：使用0.05％CHAPS洗液配备3％ BSA，250μL/孔，37℃孵育1.5h；(4)洗板：使用0.05％CHAPS洗液洗板，250μL/孔，洗涤3次；(5)待检测样本孵育：按板布局加入稀释后

的检测样本,100μL/孔，37℃孵育2h；(6)洗板：使用0.05%CHAPS洗液洗板，250μL/孔，洗涤3次；(7)Rat-HRP孵育：1:4000 1%BSA in 0.05%CHAPS洗液稀释检测二抗(货号：62-9520厂家：Invitrogen)，100μL/孔，37℃孵育1h；(8)洗板：使用0.05%PBST稀释液洗板，250μL/孔，洗涤3次；(9)显色：加入TMB显色，100μL/孔，37℃孵育10min；(10)终止：加入终止液，50μL/孔；(11)读板：酶标仪OD450与OD630；(12)数据分析：OD450-OD630。

[0609] 第三次给药后96h的血清中抗PEG IgG的检测结果如图2所示。由图2可见，相对于施用含DMG-PEG2000的LNP制剂的大鼠，施用含本公开的PEG脂质的LNP制剂的大鼠血清中抗PEG IgG抗体滴度极低，尤其是含001的LNP制剂、含002的LNP制剂、含006的LNP制剂和含007的LNP制剂，其大鼠血清中的抗PEG IgG抗体检测结果基本为阴性，这提示包含本公开的PEG脂质的LNPs可以明显降低抗PEG IgG抗体的产生或不产生抗PEG IgG抗体。

[0610] 试验例4给药后的大鼠的血清中细胞因子IL-6和IFN-γ的检测

[0611] 血清获取：试验例2中的大鼠，在首给药后5h采集全血，获得血清，使用试剂盒(LEGENDplex™ Rat Inflammation Panel(13-plex)w/VbP V02(BIOLEGEND，cat #741396))检测血清中IL-6和IFN-γ的含量，具体步骤包括：

[0612] 1、按照试剂盒提供的方法准备1×Wash Buffer、标准品和Beads。

[0613] 2、加样孵育：在V-bottom Plate中分别加入标准品和4倍稀释的大鼠血清样品，然后各孔加入Beads并于微孔板振荡器上500rpm震荡V-bottom Plate，室温避光孵育2h；孵育完毕后使用1×Wash Buffer洗板。

[0614] 3、检测抗体添加：在V-bottom Plate的各孔中添加25μL Detection Antibodies，于微孔板振荡器上500rpm震荡V-bottom Plate，室温避光孵育1h。

[0615] 4、孵育完毕后，直接在各孔内添加25μL SA-PE，于微孔板振荡器上500rpm震荡V-bottom Plate，室温避光孵育30min。

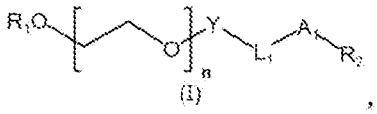
[0616] 5、孵育完毕后，洗板一次，然后添加200μL 1×Wash Buffer重悬，上流式细胞仪检测。

[0617] 结果如图3和图4所示，不同结构的PEG脂质制备的LNP制剂所诱导的细胞因子反应存在明显差异。当PEG脂质中连接聚乙二醇部分和烷基尾链的连接基团不

同时，相应PEG脂质制备的LNP制剂所诱导的IL-6或IFN-γ的含量存在明显差异，例如，006所示PEG脂质制备的LNP制剂所诱导的IFN-γ的含量明显低于001所示PEG脂质制备的LNP制剂所诱导的IFN-γ的含量。

权利要求书

[权利要求 1] 如式(I)所示的PEG脂质：



(I)，

或其盐，或其立体异构体，其中

R_1为H、HO−Z_1−Q_1−或H−Z_1−Q_1−，

Y为−C(=O)−、−C(=O)O−、−C(=O)NH−、−Q_2−Z_2−Q_3−或键，

Z_1和Z_2各自独立地为−L_2−CH(OR_3)−L_3−、−L_2−C(=O)−L_3−、−L_2−CH(R_3)−L_3−、−L_2−或键，

Q_1为−C(=O)−、−OC(=O)−或键，

Q_2为−C(=O)−或键，

Q_3为−C(=O)O−、−OC(=O)−、−O−、−S−或键，

L_1为C_1～C_{20}亚烃基或键，

A_1为−C(=O)O−、−OC(=O)−、−OC(=O)O−、−O−、−S−或键，

R_2为C_4～C_{24}烃基，

L_1和R_2的碳原子总数为10～35，

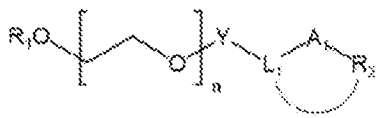
L_2为C_1～C_4亚烃基，

L_3为C_1～C_4亚烃基，

R_3为H或C_1～C_3烃基，

n为30～60的任一整数。

[权利要求 2] 如式(IX)所示的PEG脂质：



(IX)，

或其盐，或其立体异构体，其中

R_1为H、HO−Z_1−Q_1−或H−Z_1−Q_1−，

Y为−C(=O)−、−C(=O)O−、−C(=O)NH−、−Q_2−Z_2−Q_3−或键，

Z_1和Z_2各自独立地为−L_2−CH(OR_3)−L_3−、−L_2−C(=O)−L_3−、−L_2−CH(R_3)−L_3−、−L_2−或键，

Q_1为−C(=O)−、−OC(=O)−或键，

Q_2为−C(=O)−或键，

Q_3为−C(=O)O−、−OC(=O)−、−O−、−S−或键，

L_1为C_1～C_{20}亚烃基，

A_1为−C(=O)O−、−OC(=O)−、−OC(=O)O−、−O−、−S−或键，

R_2为C_4～C_{24}烃基，

L_1和R_2的碳原子总数为10～35，

L_2为C_1～C_4亚烃基，

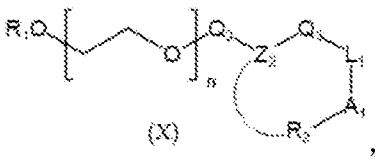
L_3为C_1～C_4亚烃基，

R_3为H或C_1～C_3烃基，

n为30～60的任一整数，

L_1与A_1和R_2形成四元环、五元环或六元环。

[权利要求 3] 如式(X)所示的PEG脂质：



(X)，

或其盐，或其立体异构体，其中

R_1为H、HO−Z_1−Q_1−或H−Z_1−Q_1−，

Z_1为−L_2−CH(OR_3)−L_3−、−L_2−C(=O)−L_3−、−L_2−CH(R_3)−L_3−、−L_2−或键，

Z_2为−L_2−CH(OR_3)−L_3−、−L_2−C(=O)−L_3−、−L_2−CH(R_3)−L_3−或−L_2−，

Q_1为−C(=O)−、−OC(=O)−或键，

Q_2为−C(=O)−或键，

Q_3为−C(=O)O−、−OC(=O)−、−O−、−S−或键，

L_1为C_1～C_{20}亚烃基或键，

A_1为−C(=O)O−、−OC(=O)−、−OC(=O)O−、−O−、−S−或键，

R_2为C_4～C_{24}烃基，

L_1和R_2的碳原子总数为10～35，

L_2为C_1～C_4亚烃基，

L_3为C_1～C_4亚烃基，

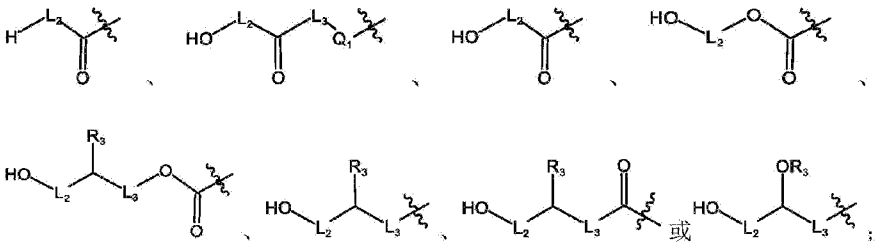
R_3为H或C_1～C_3烃基，

n为30～60的任一整数，

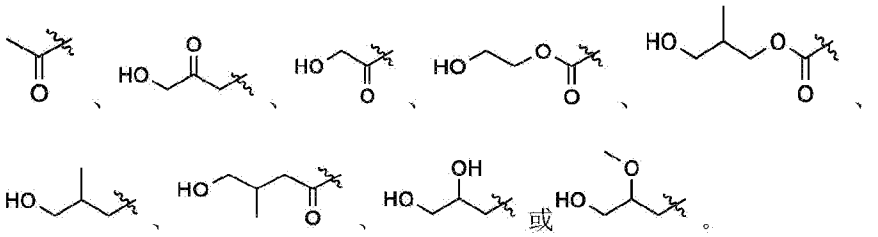
Z_2与Q_3、L_1、A_1和R_2形成四元环、五元环或六元环。

[权利要求 4] 根据权利要求1～3中任一项所述的PEG脂质，其中

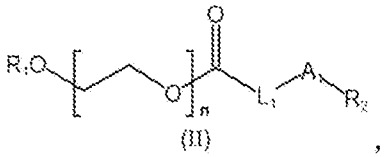
R_1为H、



优选地，R_1为H、



[权利要求 5] 根据权利要求1或4所述的PEG脂质，其中所述PEG脂质的结构如式(II)所示：



(II)，

其中，R_1不为H且不为未被取代的甲基。

[权利要求 6] 根据权利要求5所述的PEG脂质，其中

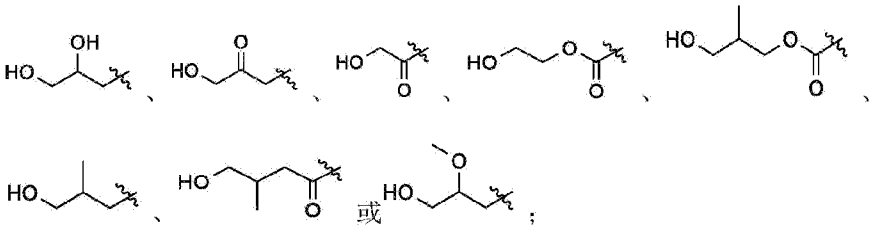
(1)R_1为$HO-Z_1-Q_1-$，A_1为键，Z_1和Q_1不同时为键；

优选地，Z_1为$-L_2-CH(OR_3)-L_3-$、$-L_2-C(=O)-L_3-$、$-L_2-CH(R_3)-L_3-$或$-L_2-$；

更优选地，Z_1为$-L_2-CH(OR_3)-L_3-$、$-L_2-C(=O)-L_3-$、$-L_2-CH(R_3)-L_3-$或$-L_2-$，并且Q_1为$-C(=O)-$、$-OC(=O)-$或键，

其中L_2优选为$C_1\sim C_3$亚烃基，L_3优选为$C_1\sim C_3$亚烃基，且R_3优选为H或$C_1\sim C_3$烷基；

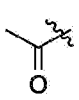
优选地，R_1为



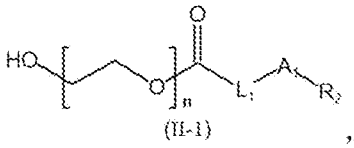
或者

(2)R_1为$H-Z_1-Q_1-$，其中在Q_1为键时，Z_1不为键且不为未被取代的亚甲基；

优选地，R_1为$H-Z_1-Q_1-$，Z_1为$-L_2-$，Q_1为$-C(=O)-$，且A_1为键，其中L_2优选为$C_1\sim C_3$亚烃基，更优选为$C_1\sim C_3$亚烷基，

更优选地，R_1为。

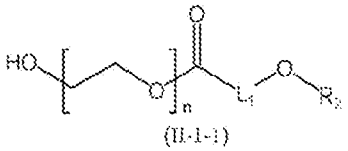
[权利要求 7] 根据权利要求1所述的PEG脂质，其中所述PEG脂质如式(II-1)所示：



(II-1)，

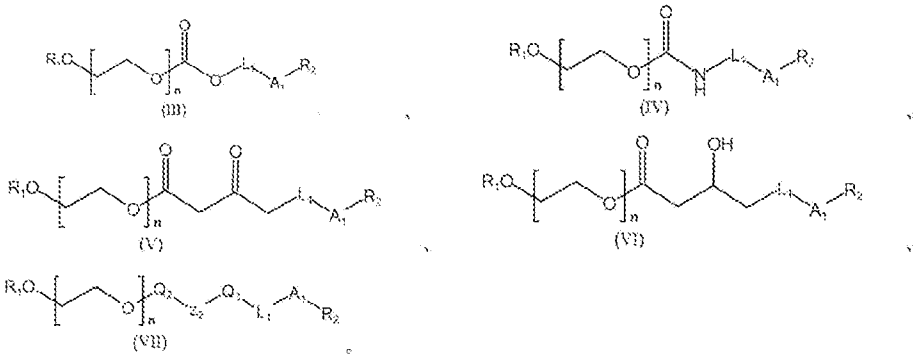
其中A_1为−OC(=O)−、−OC(=O)O−、−O−或−S−；

优选地，所述PEG脂质如式(II−1−1)所示：

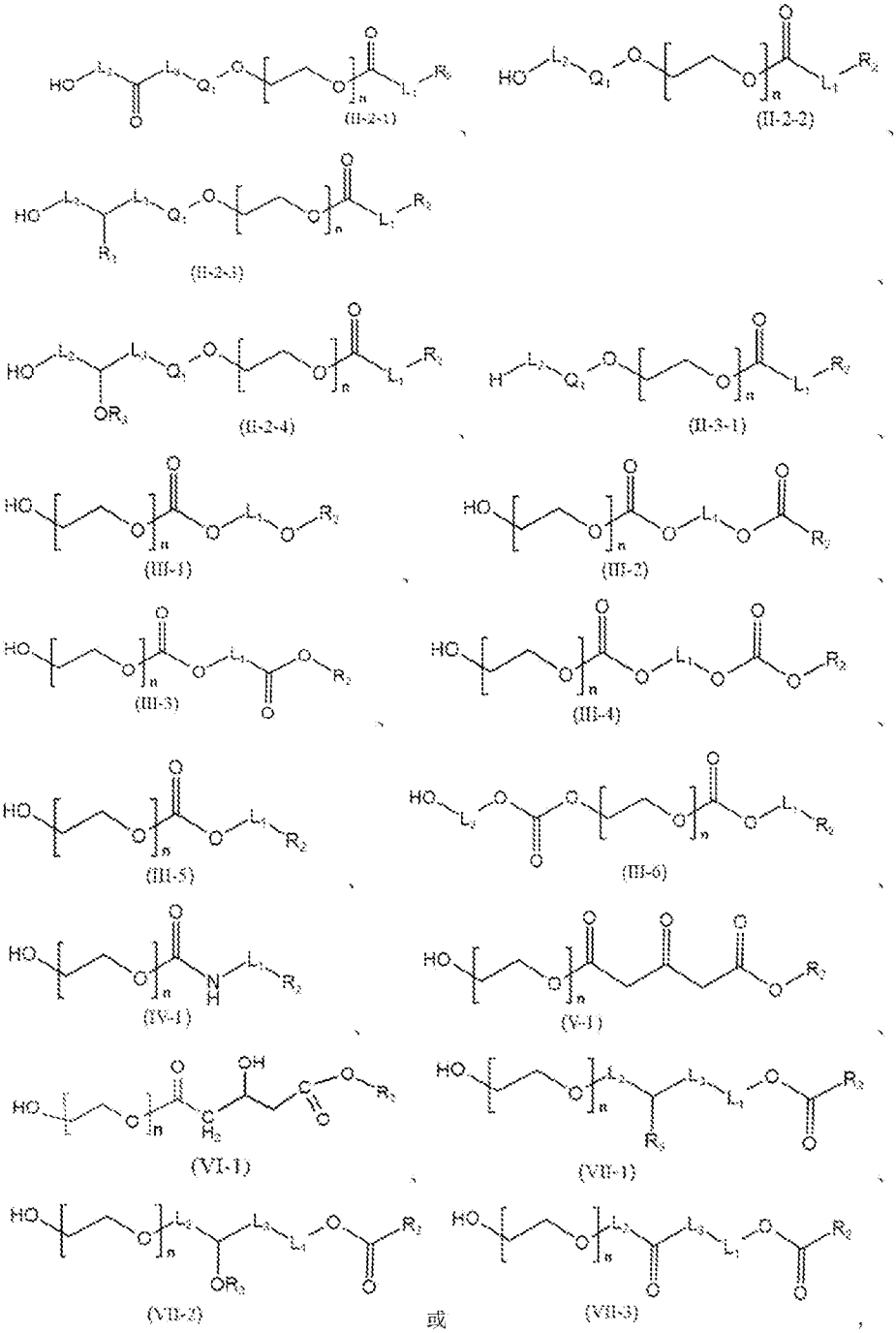


(II-1-1)。

[权利要求 8] 根据权利要求1或4所述的PEG脂质，其中所述PEG脂质具有如式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)或式(VII)所示的结构：

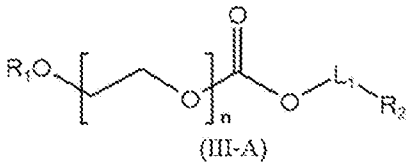


[权利要求 9] 根据权利要求1和4～8中任一项所述的PEG脂质，其中所述PEG脂质具有如下结构：



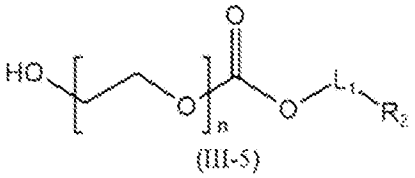
其中在所述式(II−2−3)、式(II−2−4)、式(VII−1)或式(VII−2)中，R_3优选为H或C_1～C_3烷基，更优选为H、C_1烷基或C_2烷基。

[权利要求 10] 根据权利要求1或4所述的PEG脂质，其中所述PEG脂质具有如下结构：



(III-A)。

[权利要求 11] 根据权利要求10所述的PEG脂质，其中所述PEG脂质具有如下结构：



(III-5)。

[权利要求 12] 根据权利要求1～11中任一项所述的PEG脂质，其中L_1和R_2的碳原子总数为12～25。

[权利要求 13] 根据权利要求12所述的PEG脂质，其中L_1和R_2的碳原子总数为16～22。

[权利要求 14] 根据权利要求1～13中任一项所述的PEG脂质，其中L_1为C_1～C_8亚烃基或键。

[权利要求 15] 根据权利要求14所述的PEG脂质，其中L_1为C_1～C_8亚烷基、C_2～C_8亚烯基或C_2～C_8亚炔基。

[权利要求 16] 根据权利要求1～15中任一项所述的PEG脂质，其中R_2为C_7～C_{22}烃基。

[权利要求 17] 根据权利要求16所述的PEG脂质，其中R_2为C_7～C_{22}烷基、C_7～C_{22}烯基或C_7～C_{22}炔基。

[权利要求 18] 根据权利要求1～17中任一项所述的PEG脂质，其中L_1为直链的C_1～C_8亚烷基，R_2为直链的C_7～C_{22}烷基。

[权利要求 19] 根据权利要求10～18中任一项所述的PEG脂质，其中$-L_1-R_2$为C_{16}～C_{22}烷基。

[权利要求 20] 根据权利要求19所述的PEG脂质，其中$-L_1-R_2$为直链的C_{16}～C_{22}烷基。

[权利要求 21] 根据权利要求19所述的PEG脂质，其中$-L_1-R_2$为C_{16}～C_{18}烷基。

[权利要求 22] 根据权利要求21所述的PEG脂质，其中$-L_1-R_2$为直链的C_{16}～C_{18}烷基。

[权利要求 23] 根据权利要求1～6、8～10、12～22中任一项所述的PEG脂质，其中L_2为C_1～C_3亚烃基。

[权利要求 24] 根据权利要求23所述的PEG脂质，其中L_2为C_1～C_3亚烷基、C_2～C_3亚烯基或C_2～C_3亚炔基。

[权利要求 25] 根据权利要求24所述的PEG脂质，其中L_2为直链的C_1～C_3亚烷基，优选为C_1亚烷基或C_2亚烷基。

[权利要求 26] 根据权利要求1～6、8～10、12～26中任一项所述的PEG脂质，其中L_3为C_1～C_2亚烃基。

[权利要求 27] 根据权利要求26所述的PEG脂质，其中L_3为C_1～C_2亚烷基、C_2亚烯基或C_2亚炔基。

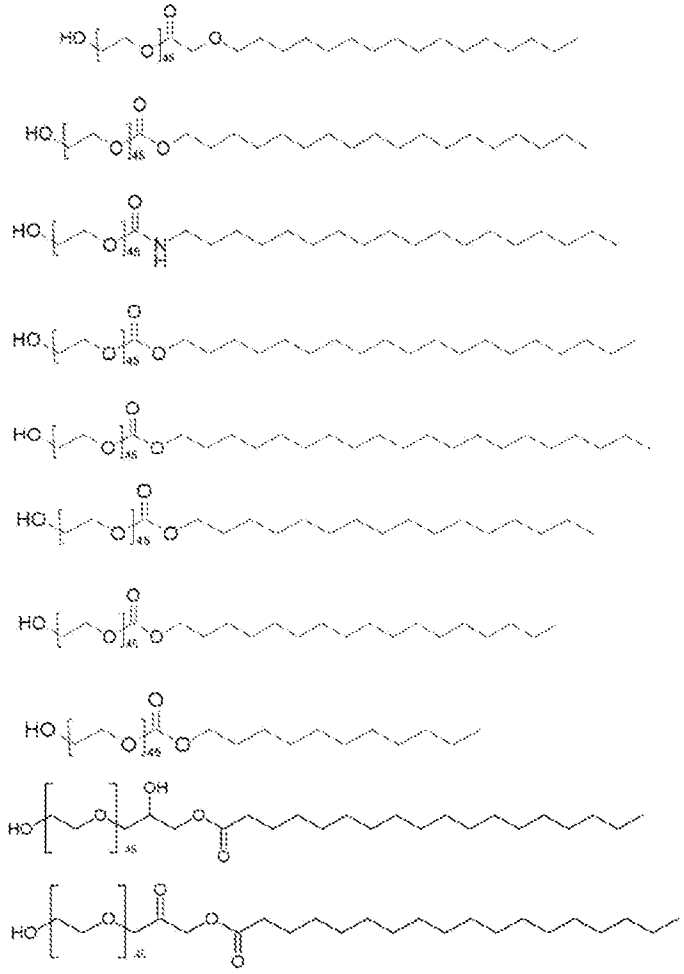
[权利要求 28] 根据权利要求1～27中任一项所述的PEG脂质，其中n为30～55的任一整数。

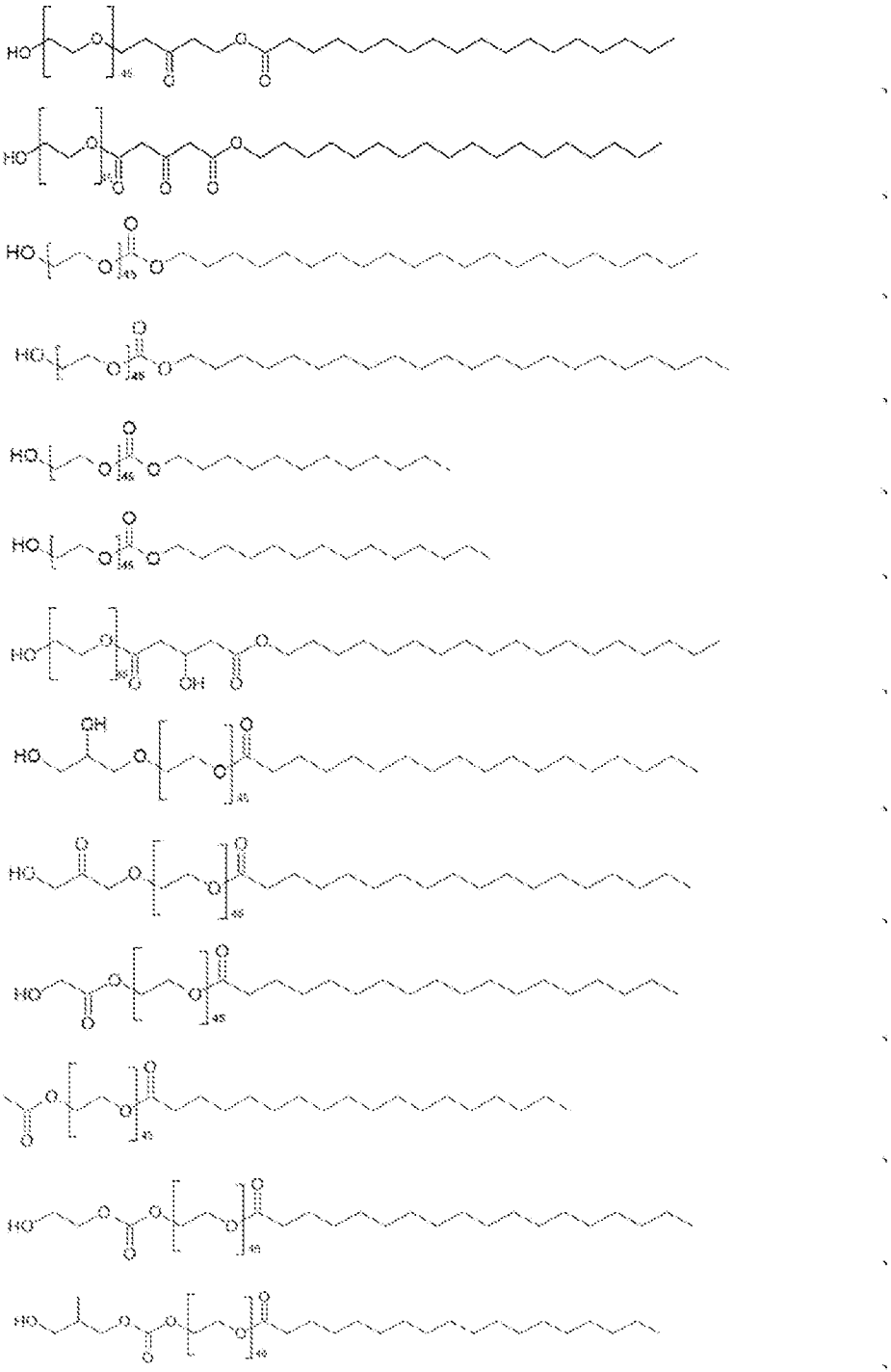
[权利要求 29] 根据权利要求28所述的PEG脂质，其中n为35～50的任一整数。

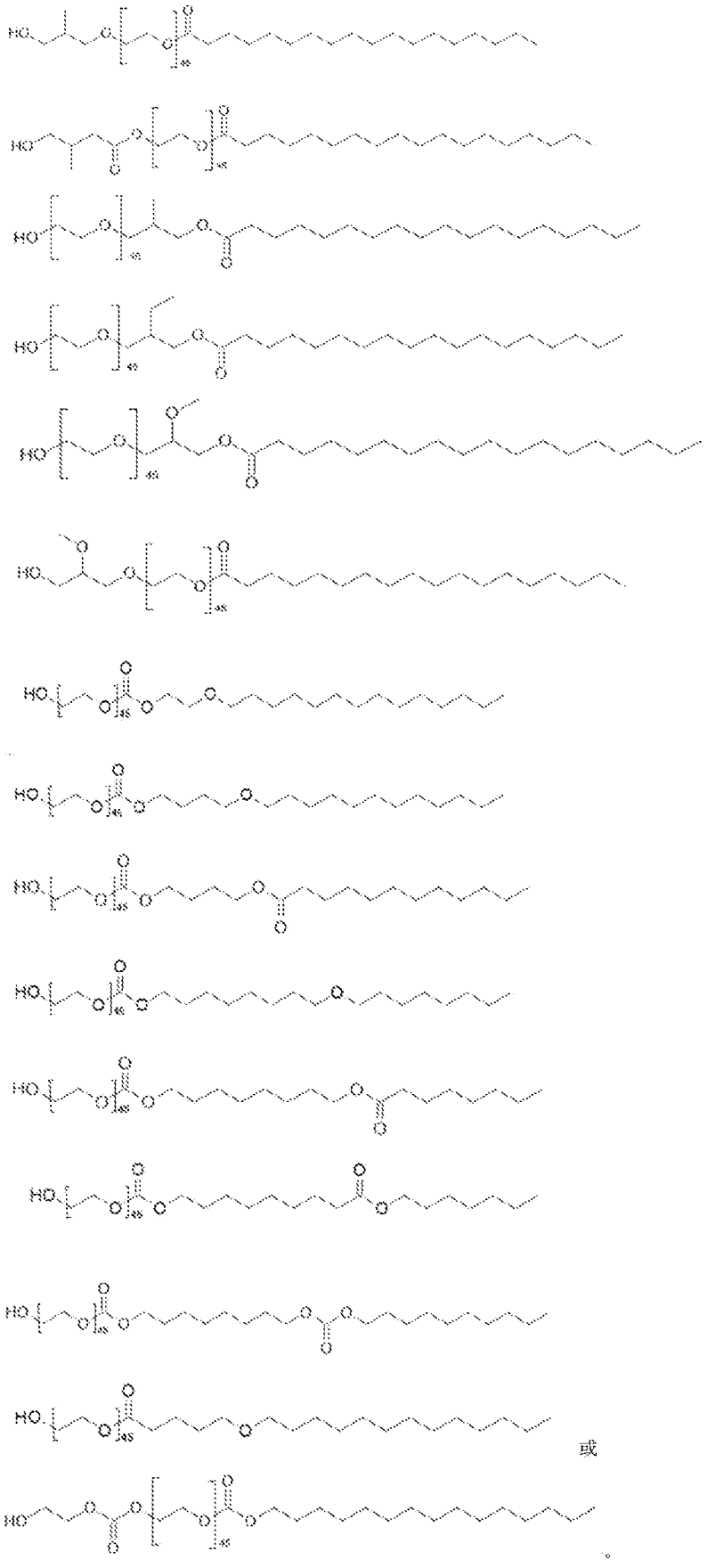
[权利要求 30] 根据权利要求29所述的PEG脂质，其中n为40～50的任一整数。

[权利要求 31] 根据权利要求30所述的PEG脂质，其中n为45。

[权利要求 32] 根据权利要求1所述的PEG脂质，其中所述PEG脂质为：







或

[权利要求 33] 权利要求1～32中任一项所述的PEG脂质在制备脂质纳米颗粒中的应用。

[权利要求 34] 一种脂质纳米颗粒，其包含权利要求1～32中任一项所述的PEG脂质。

[权利要求 35] 根据权利要求34所述的脂质纳米颗粒，其中所述脂质纳米颗粒还包含活性成分；

其中所述活性成分优选为药物活性成分，更优选是核酸；

优选地，所述脂质纳米颗粒进一步包含阳离子脂质、辅助脂质、结构脂质和聚合物脂质中的一个或多个。

[权利要求 36] 药物组合物，其包含权利要求34或35所述的脂质纳米颗粒，以及药学上可接受的载体。

[权利要求 37] 权利要求34或35所述的脂质纳米颗粒或权利要求36所述的药物组合物在制备药物中的应用；

优选地，所述药物用于基因治疗、基因疫苗接种、蛋白替代疗法、反义治疗或通过干扰RNA进行的治疗；

优选地，所述脂质颗粒用作转移或递送药物活性成分的载体；更优选地，所述药物活性成分为核酸；

优选地，所述药物用于疾病的治疗和/或预防；

优选地，所述药物用于治疗和/或预防下述疾病中的一种或多种：罕见病、癌症、感染性疾病、自身免疫性疾病、代谢疾病、神经性疾病、心血管疾病、移植排斥反应、炎症反应、遗传疾病及肌肉骨骼疾病；

优选地，所述药物为核酸药物，其中所述核酸包括下述的至少一种：RNA、信使RNA(mRNA)、反义寡核苷酸、DNA、质粒、核糖体RNA(rRNA)、微小RNA(miRNA)、转移RNA(tRNA)、小干扰RNA(siRNA)、小的核RNA(snRNA)、小发夹RNA(shRNA)、单链向导RNA(sgRNA)和Cas9 mRNA。

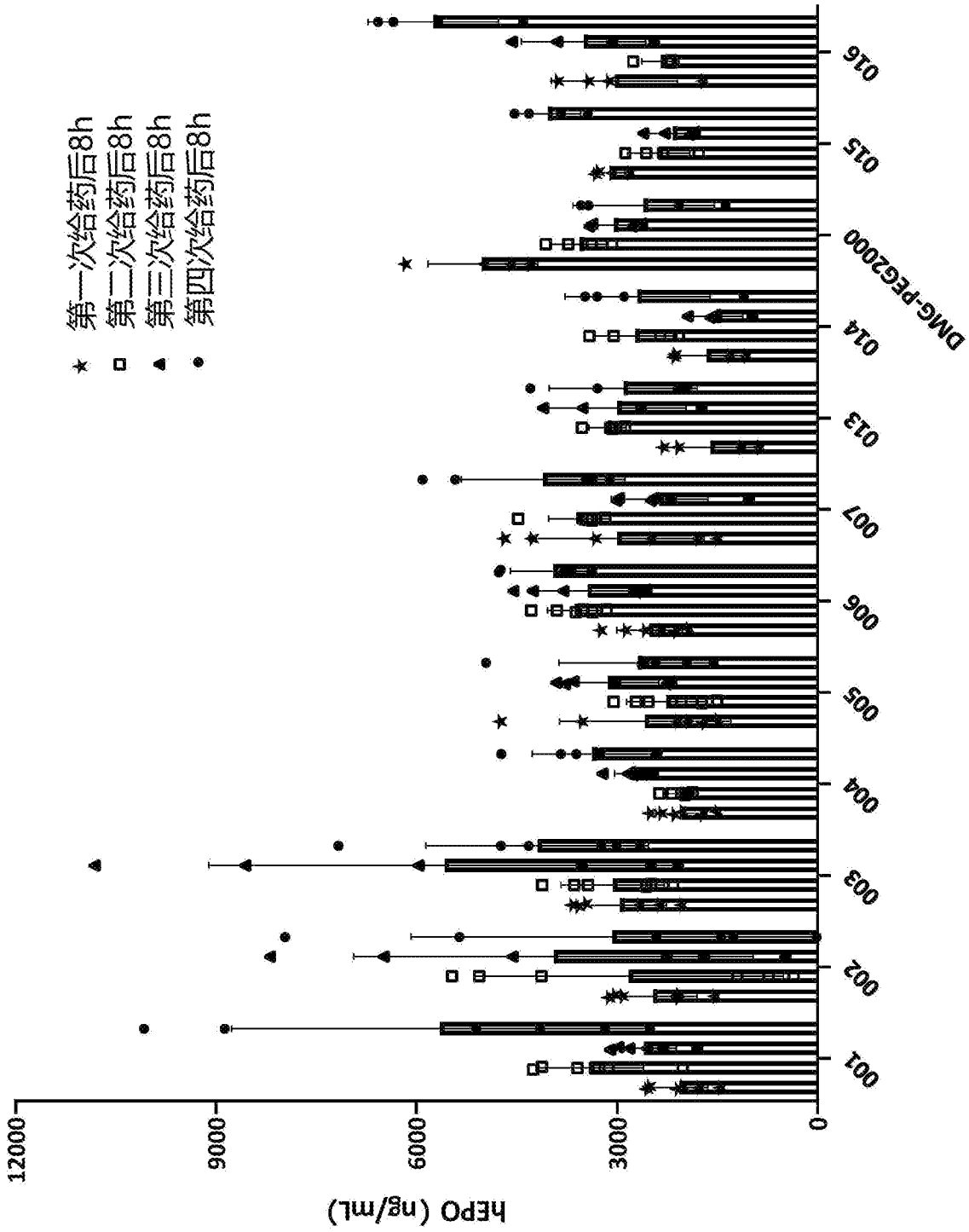
[权利要求 38] 权利要求34或35所述的脂质纳米颗粒在制备转移或递送活性成分的载体中的应用；

优选地，所述活性成分是药物活性成分；

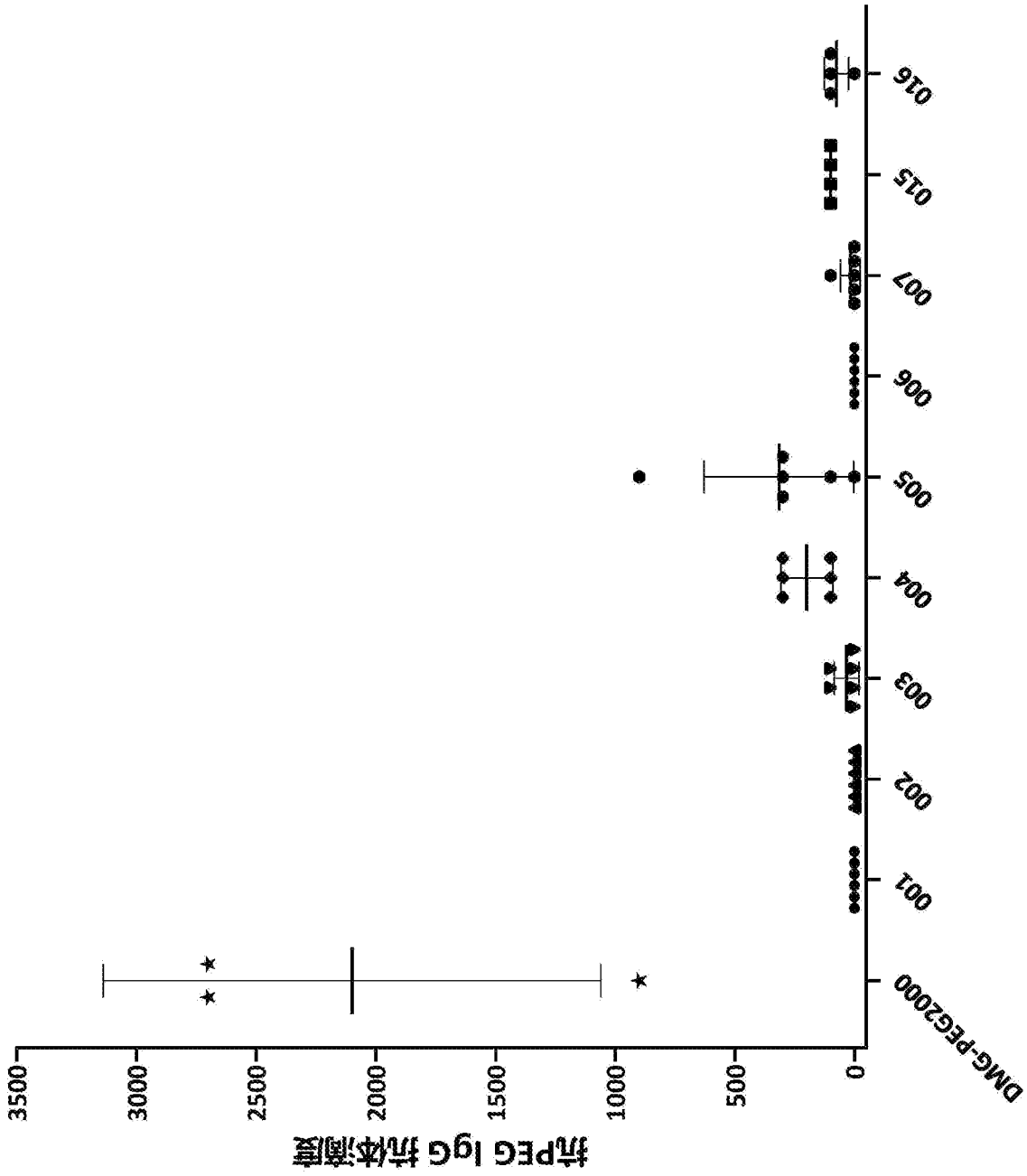
优选地，所述药物活性成分是核酸；

优选地，所述核酸包括下述的至少一种：RNA、信使RNA(mRNA)、反义寡核苷酸、DNA、质粒、核糖体RNA(rRNA)、微小RNA(miRNA)、转移RNA(tRNA)、小干扰RNA(siRNA)、小的核RNA(snRNA)、小发夹RNA(shRNA)、单链向导RNA(sgRNA)和Cas9 mRNA。

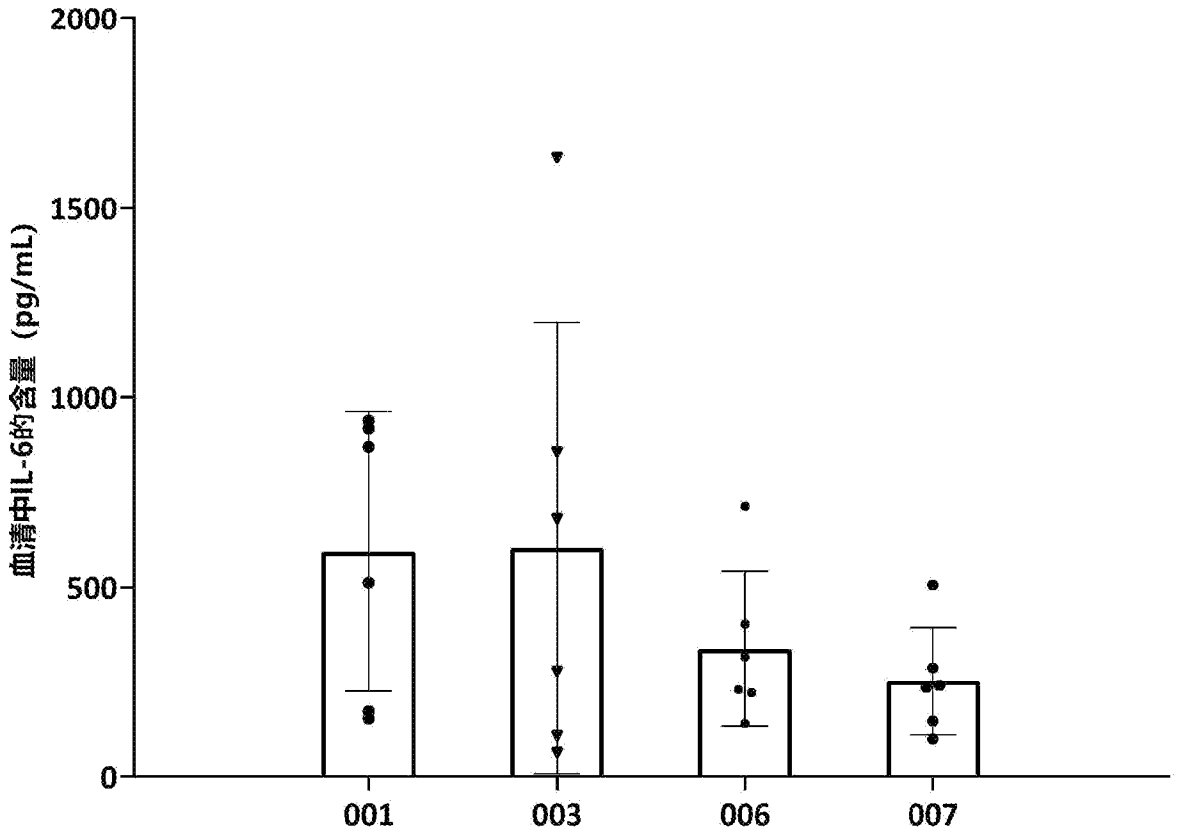
[图 1]


第一次给药后8h
第二次给药后8h
第三次给药后8h
第四次给药后8h
hEPO (ng/mL)
12000
9000
6000
3000
0
001
002
003
004
005
006
007
013
014
DMG-PEG2000
015
016

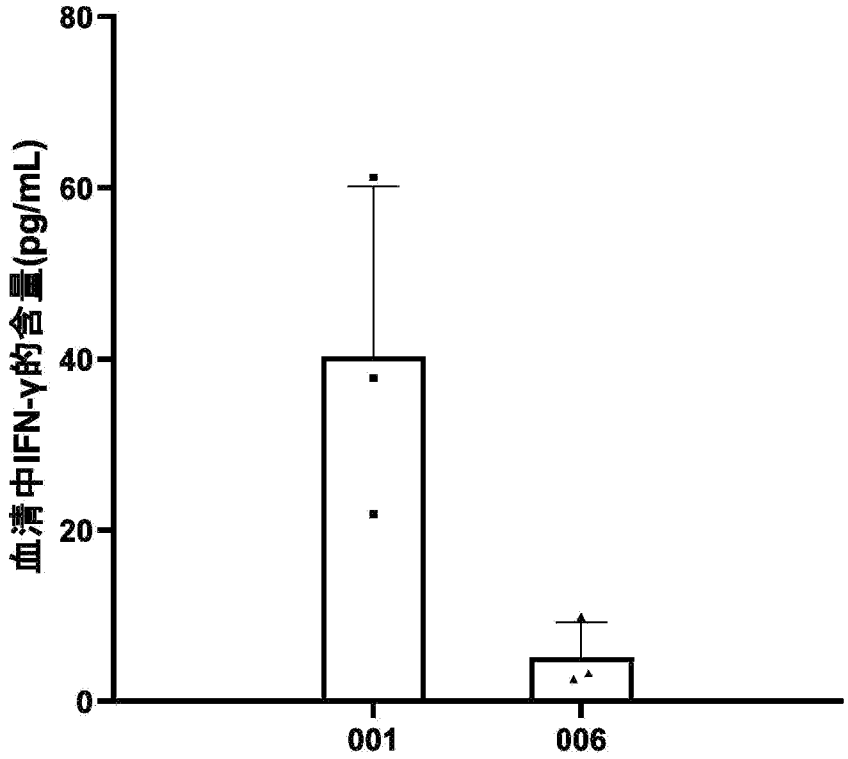
[图 2]


抗PEG IgG 抗体滴度
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
DMG-PEG2000
001
002
003
004
005
006
007
015
016

[图 3]


2000
1500
1000
500
0
血清中IL-6的含量（pg/mL）
001
003
006
007

[图 4]


80
60
40
20
0
血清中IFN-γ的含量(pg/mL)
001
006

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2024/144069

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C229/16(2006.01)i; C08G65/00(2006.01)i; A61K9/127(2025.01)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: C07C229, C08G65, A61K9

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)

DWPI, EPODOC, CNABS, CNKI, 万方, WANFANG, CNTXT, ENTXT: 聚乙二醇, PEG, 脂质, 十二醇, 十二烷醇, 十二胺, 十二烷胺, 十四醇, 十四烷醇, 十四胺, 十四烷胺, 十六醇, 十六胺, 十八醇, 十八胺, 十六烷醇, 十六烷胺, 十八烷醇, 十八烷胺, 二甲氨基吡啶, DMAP, 月桂醇, 月桂胺, 肉豆蔻醇, 肉豆蔻胺, 硬脂醇, 硬脂胺, Polyethylene glycol, lipid?, dodecyl alcohol, dodecyl amine, tetradecyl alcohol, tetradecyl amine, hexadecyl alcohol, hexadecyl amine, octadecyl alcohol, octadecyl amine, Lauryl alcohol, lauryl amine, myristyl alcohol, myristyl amine, stearyl alcohol, stearyl amine, dimethylaminopyridine, DMAP

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020061284 A1 (MODERNATX, INC.) 26 March 2020 (2020-03-26) paragraphs 0005-0009 and paragraphs 00391-00392	1-38
X	CN 102068701 A (SHENYANG PHARMACEUTICAL UNIVERSITY) 25 May 2011 (2011-05-25) paragraphs 0011-0015	1-38
A	CN 103044676 A (XIAMEN SINOPEG BIOTECH CO., LTD.) 17 April 2013 (2013-04-17) entire document	1-38
A	CN 114206827 A (SUZHOU ABOGEN BIOSCIENCES CO., LTD.) 18 March 2022 (2022-03-18) entire document	1-38
A	US 2024336632 A1 (KYUNGPOOK NATIONAL UNIVERSITY INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION) 10 October 2024 (2024-10-10) entire document	1-38

☑ 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
24 March 2025	**26 March 2025**
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/CN2024/144069

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2023198082 A1 (XIAMEN SINOPEG BIOTECH CO., LTD.) 19 October 2023 (2023-10-19) entire document	1-38

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2024/144069

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2020061284	A1	26 March 2020	JP	2022501359	A	06 January 2022
				JP	7526168	B2	31 July 2024
				EP	3852732	A1	28 July 2021
				MA	53650	A	28 July 2021
				CA	3113025	A1	26 March 2020
				US	2022047518	A1	17 February 2022
				US	12151029	B2	26 November 2024
CN	102068701	A	25 May 2011	CN	102068701	B	07 November 2012
CN	103044676	A	17 April 2013	CN	103044676	B	02 December 2015
CN	114206827	A	18 March 2022	US	2022153686	A1	19 May 2022
				US	11472766	B2	18 October 2022
				ZA	202210782	B	26 April 2023
				IL	297084	A	01 December 2022
				JP	2023529522	A	11 July 2023
				BR	112022020203	A2	22 November 2022
				ES	2992639	T3	16 December 2024
				MX	2022012630	A	07 November 2022
				EP	4077272	A1	26 October 2022
				EP	4077272	B1	18 September 2024
				CA	3178455	A1	14 October 2021
				TW	202204309	A	01 February 2022
				AU	2021254312	A1	27 October 2022
				AU	2021254312	B2	11 January 2024
				US	2023286902	A1	14 September 2023
				KR	20220166802	A	19 December 2022
				WO	2021204175	A1	14 October 2021
				CN	114206827	B	23 May 2023
US	2024336632	A1	10 October 2024	KR	20230021614	A	14 February 2023
				KR	102731032	B1	18 November 2024
				WO	2023014119	A1	09 February 2023
				EP	4382137	A1	12 June 2024
WO	2023198082	A1	19 October 2023	WO	2023198083	A1	19 October 2023
				WO	2023198084	A1	19 October 2023
				WO	2023198085	A1	19 October 2023
				EP	4509544	A1	19 February 2025
				CN	117396537	A	12 January 2024

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2024/144069

A. 主题的分类

C07C229/16(2006.01)i；C08G65/00(2006.01)i；A61K9/127(2025.01)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: C07C229, C08G65, A61K9

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））

DWPI,EPODOC,CNABS,CNKI,万方,CNTXT,ENTXT:聚乙二醇, PEG, 脂质, 十二醇,十二烷醇 ,十二胺, 十二烷胺,十四醇,十四烷醇,十四胺,十四烷胺,十六醇,十六胺,十八醇,十八胺 ,十六烷醇,十六烷胺,十八烷醇,十八烷胺, 二甲氨基吡啶, DMAP, 月桂醇, 月桂胺,肉豆蔻醇, 肉豆蔻胺, 硬脂醇, 硬脂胺, Polyethylene glycol, lipid?, dodecyl alcohol,dodecyl amine, tetradecyl alcohol, tetradecyl amine, hexadecyl alcohol, hexadecyl amine, octadecyl alcohol, octadecyl amine, Lauryl alcohol, lauryl amine, myristyl alcohol, myristyl amine, stearyl alcohol, stearyl amine, dimethylaminopyridine, DMAP

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
X	WO 2020061284 A1 (MODERNATX INC) 2020年3月26日 (2020 - 03 - 26) 0005−0009段和00391−00392段	1−38
X	CN 102068701 A (沈阳药科大学) 2011年5月25日 (2011 - 05 - 25) 0011−0015段	1−38
A	CN 103044676 A (厦门赛诺邦格生物科技有限公司) 2013年4月17日 (2013 - 04 - 17) 全文	1−38
A	CN 114206827 A (苏州艾博生物科技有限公司) 2022年3月18日 (2022 - 03 - 18) 全文	1−38
A	US 2024336632 A1 (KYUNGPOOK NAT UNIV IND ACADEMIC COOP FOUND) 2024年10月10日 (2024 - 10 - 10) 全文	1−38

☑ 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
2025年3月24日	2025年3月26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 贺勇 电话号码 (+86) 010−62084424

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
A	WO 2023198082 A1 (XIAMEN SINOPEG BIOTECH CO LTD) 2023年10月19日 (2023 - 10 - 19) 全文	1-38

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2024/144069

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	2020061284	A1	2020年3月26日	JP	2022501359	A	2022年1月6日
				JP	7526168	B2	2024年7月31日
				EP	3852732	A1	2021年7月28日
				MA	53650	A	2021年7月28日
				CA	3113025	A1	2020年3月26日
				US	2022047518	A1	2022年2月17日
				US	12151029	B2	2024年11月26日
CN	102068701	A	2011年5月25日	CN	102068701	B	2012年11月7日
CN	103044676	A	2013年4月17日	CN	103044676	B	2015年12月2日
CN	114206827	A	2022年3月18日	US	2022153686	A1	2022年5月19日
				US	11472766	B2	2022年10月18日
				ZA	202210782	B	2023年4月26日
				IL	297084	A	2022年12月1日
				JP	2023529522	A	2023年7月11日
				BR	112022020203	A2	2022年11月22日
				ES	2992639	T3	2024年12月16日
				MX	2022012630	A	2022年11月7日
				EP	4077272	A1	2022年10月26日
				EP	4077272	B1	2024年9月18日
				CA	3178455	A1	2021年10月14日
				TW	202204309	A	2022年2月1日
				AU	2021254312	A1	2022年10月27日
				AU	2021254312	B2	2024年1月11日
				US	2023286902	A1	2023年9月14日
				KR	20220166802	A	2022年12月19日
				WO	2021204175	A1	2021年10月14日
				CN	114206827	B	2023年5月23日
US	2024336632	A1	2024年10月10日	KR	20230021614	A	2023年2月14日
				KR	102731032	B1	2024年11月18日
				WO	2023014119	A1	2023年2月9日
				EP	4382137	A1	2024年6月12日
WO	2023198082	A1	2023年10月19日	WO	2023198083	A1	2023年10月19日
				WO	2023198084	A1	2023年10月19日
				WO	2023198085	A1	2023年10月19日
				EP	4509544	A1	2025年2月19日
				CN	117396537	A	2024年1月12日