

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2023年7月6日 (06.07.2023)



(10) 国际公布号
WO 2023/123986 A1

(51) 国际专利分类号:

A61K 9/127 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/103468

(22) 国际申请日: 2022年7月1日 (01.07.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202111672446.5 2021年12月31日 (31.12.2021) CN

(71) 申请人: 成都华昊中天药业有限公司 (CHENGDU BIOSTAR PHARMACEUTICALS, LTD.) [CN/CN]; 中国四川省成都市高新区康强二路308号, Sichuan 611730 (CN)。

(72) 发明人: 唐莉 (TANG, Li); 中国北京市北京经济技术开发区科创六街88号3号楼3层310室, Beijing 101111 (CN)。 张川 (ZHANG, Chuan); 中国四川省成都市高新区康强二路308号, Sichuan 611730 (CN)。 徐靖 (XU, Jing); 中国四川省成都市高新区康强二路308号, Sichuan 611730 (CN)。 张成 (ZHANG, Cheng); 中国四川省成都市高新区康强二路308号, Sichuan 611730 (CN)。 邱荣国 (QIU, Rongguo); 中国北京市北京经济技术开发区科创六街88号3号楼3层310室, Beijing 101111 (CN)。

(74) 代理人: 北京律智知识产权代理有限公司 (BEIJING INTELLEGAL INTELLECTUAL PROPERTY AGENT LTD.); 中国北京市朝阳区慧忠路5号 B1605、B1606、B1607, Beijing 100101 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN,

MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第21条 (3))。

(54) Title: UTIDELONE LIPOSOME COMPOSITION, AND PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 优替德隆脂质体组合物及其制备方法和用途

(57) Abstract: Provided is a utidelone liposome composition. The liposome composition mainly contains utidelone, a phospholipid and optional cholesterol. The liposome composition does not contain an excipient that is prone to causing an allergic reaction of a human body, has a high drug loading capacity and stability, and has a good industrialization potential. Further provided are a method for preparing the utidelone liposome composition and the use thereof.

(57) 摘要: 提供了优替德隆脂质体组合物, 该脂质体组合物主要包含优替德隆、磷脂以及任选的胆固醇。所述脂质体组合物不含有易引起人体过敏反应的辅料, 具有较高的载药量和稳定性, 具有良好的产业化潜力。还提供了该优替德隆脂质体组合物的制备方法和用途。



WO 2023/123986 A1

优替德隆脂质体组合物及其制备方法和用途

技术领域

5 本发明涉及医药技术领域，更具体而言涉及含优替德隆(或其盐)、磷脂以及任选的甾醇的脂质体组合物及其制备方法和用途。

背景技术

10 优替德隆是一类埃博霉素类衍生物，为大环内脂类化合物，由经基因修饰后的黏细菌纤维堆囊菌产生的次级代谢物。经研究表明埃博霉素类抗生素具有与紫杉醇相同的药理作用机制，其通过抑制微管蛋白的解聚而发挥抗肿瘤作用。优替德隆的化学名称为：4,8-二羟基-5,5,7,9,13-五甲基-16-[1-甲基-2-(2-甲基-噻唑-4-基)-乙基]-十六烷氧杂环-13-烯-2,6-酮内酯。

15 优替德隆易溶于乙醇、甲醇、乙酸乙酯、三氯甲烷，难溶于水，在水中的饱和溶解度低于 1 μ g/ml，临床使用的制剂处方中含有大量的聚氧乙烯(35)蓖麻油和有机溶剂，由此具有引发严重的过敏反应的可能性，临床应用前均需给予病人进行预防性抗过敏治疗，患者的用药依从性较差。

20 US20090191264A 和 CN100409846C 专利中记载将埃博霉素 B 制备成脂质体，但是 US20090191264A 说明书中记载的实施例中所使用的是天然磷脂酰胆碱或不添加胆固醇的处方，由于处方的原因，其在体内体外的稳定性可能不足以实现缓释的功能；而在 CN100409846C 说明书中记载埃博霉素 B 重量比仅为 0.1%-2%。在 EP2286795A1 专利中记载将埃博霉素制备成阳离子脂质体，但是阳离子脂质直接应用于人体存在具有较大副作用的劣势。

25 优替德隆与上述文献记载中的埃博霉素类衍生物的化学结构均不相同，而药物化学结构的改变常使其理化性质发生显著的变化，从而影响药物与辅料间的相互作用关系，使优替德隆制备成脂质体组合物具有很大的困难，如本申请对比例 1 所示，所制备的优替德隆脂质体的稳定性较差，在制备过程中或制备完成后药液很快发生沉淀，大部分药物难以通过除菌过滤器，载药量非常低，不具有工艺可行性。

30

发明内容

因此，本发明所要解决的技术问题之一为提供一种稳定的优替德隆脂质体。

进一步地，本发明所要解决的技术问题是提供一种载药量高的稳定的优替德隆脂质体。

5 进一步地，本发明所要解决的技术问题是提供一种制备稳定的优替德隆脂质体的方法，以高效率将优替德隆稳定地包封在脂质体中。

为了解决上述技术问题，发明人创造性地运用不同类别磷脂的特殊理化特性，选择适合优替德隆的磷脂或磷脂组合，制备得到了一种或多种稳定的优替德隆脂质体。

10 一方面，本发明提供了一种脂质体组合物，其中所述脂质体组合物包含优替德隆和磷脂。本发明还提供了一种脂质体组合物，其中所述脂质体组合物包含优替德隆、磷脂和甾醇。在本发明的脂质体组合物中，优替德隆被包载在所述脂质体中。

15 在一个或多个实施方式中，所述磷脂选自聚乙二醇化磷脂、阴离子磷脂、阳离子磷脂和两性离子磷脂中的一种或多种。

在一个或多个实施方式中，所述磷脂包含两性离子磷脂或由两性离子磷脂组成。

在一个或多个实施方式中，所述磷脂包含两性离子磷脂与聚乙二醇化磷脂、阴离子磷脂和/或阳离子磷脂的组合或由所述组合组成。

20 在一个或多个实施方式中，所述磷脂包含两性离子磷脂与聚乙二醇化磷脂的组合或由所述组合组成。在一个或多个实施方式中，所述磷脂包含两性离子磷脂与阴离子磷脂的组合或由所述组合组成。在一个或多个实施方式中，所述磷脂包含两性离子磷脂与阳离子磷脂的组合或由所述组合组成。在一个或多个实施方式中，所述磷脂包含两性离子磷脂与聚乙二醇化磷脂和阴离子磷脂的组合或由所述组合组成。在一个或多个实施方式中，
25 所述磷脂包含两性离子磷脂与聚乙二醇化磷脂和阳离子磷脂的组合或由所述组合组成。

30 在一个或多个实施方式中，所述两性离子磷脂选自卵磷脂酰胆碱(EPC)、卵磷脂酰丝氨酸(EPS)、磷脂酰乙醇胺(EPE)、大豆磷脂酰丝氨酸(SPS)、大豆磷脂酰乙醇胺(SPE)、氢化卵磷脂酰胆碱(HEPC)、氢化卵磷脂酰丝氨酸(HEPS)、氢化卵磷脂酰乙醇胺(HEPE)、氢化大豆磷脂酰胆碱

(HSPC)、氢化大豆磷脂酰丝氨酸(HSPS)、氢化大豆磷脂酰乙醇胺(HSPE)、二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC)、1-棕榈酰-2-肉豆蔻酰磷脂酰胆碱(PMPC)、1-肉豆蔻酰-2-棕榈酰磷脂酰胆碱(MPPC)、二油酰磷脂酰胆碱(DOPC)、二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱(DMPC)、二硬脂酰磷脂酰胆碱(DSPC)、1-棕榈酰-2-硬脂酰磷脂酰胆碱(PSPC)、1,2-二花生酰-sn-甘油基-3-磷脂酰胆碱(DBPC)、1-硬脂酰-2-棕榈酰磷脂酰胆碱(SPPC)、1,2-二十二碳烯酰-sn-甘油基-3-磷酸胆碱(DEPC)、棕榈酰油酰磷脂酰胆碱(POPC)、二月桂酰磷脂酰胆碱(DLPC)、棕榈酰硬脂酰磷脂酰胆碱(PSPC)、溶血磷脂酰胆碱(LPC)、二亚油酰基磷脂酰胆碱(DLPC)、二硬脂酰磷脂酰乙醇胺(DSPE)、二肉豆蔻酰磷脂酰乙醇胺(DMPE)、二棕榈酰磷脂酰乙醇胺(DPPE)、二油酰磷脂酰乙醇胺(dioleoylphosphatidylethanolamine, DOPE)、棕榈酰油酰磷脂酰乙醇胺(POPE)中的一种或多种。

在一个或多个优选实施方式中，所述两性离子磷脂选自不饱和两性离子磷脂。不饱和两性离子磷脂的实例包括但不限于卵磷脂酰胆碱(EPC)、卵磷脂酰丝氨酸(EPS)、磷脂酰乙醇胺(EPE)、大豆磷脂酰丝氨酸(SPS)、大豆磷脂酰乙醇胺(SPE)、二油酰磷脂酰胆碱(DOPC)、1,2-二十二碳烯酰-sn-甘油基-3-磷酸胆碱(DEPC)、棕榈酰油酰磷脂酰胆碱(POPC)、二油酰磷脂酰乙醇胺(DOPE)、棕榈酰油酰磷脂酰乙醇胺(POPE)。

在一个或多个优选实施方式中，所述两性离子磷脂选自合成两性离子磷脂。合成两性离子磷脂的实例包括但不限于 DSPC 和 DOPC。

在一个或多个更优选实施方式中，所述两性离子磷脂选自不饱和合成两性离子磷脂。所述不饱和合成两性离子磷脂的实例包括但不限于 DOPC。

在一个或多个优选实施方式中，所述两性离子磷脂选自卵磷脂酰胆碱(EPC)、氢化大豆磷脂酰胆碱(HSPC)、二油酰磷脂酰胆碱(DOPC)、二硬脂酰磷脂酰胆碱(DSPC)中的一种或多种。

在一个或多个优选实施方式中，所述两性离子磷脂选自卵磷脂酰胆碱(EPC)、二油酰磷脂酰胆碱(DOPC)、二硬脂酰磷脂酰胆碱(DSPC)中的一种或多种。

在一个或多个优选实施方式中，所述两性离子磷脂选自卵磷脂酰胆碱(EPC)、二油酰磷脂酰胆碱(DOPC)中的一种或两种。

在一个或多个更优选实施方式中，所述两性离子磷脂为二油酰磷脂酰

胆碱(DOPC)。

在一个或多个实施方式中，所述聚乙二醇化磷脂选自二硬脂酰磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇(DSPE-PEG)、二硬脂酰磷脂酰乙醇胺-甲氧基聚乙二醇(DSPE-MPEG)、二肉豆蔻酰磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇(DMPE-PEG)、二棕榈酰甘油琥珀酸酯聚乙二醇(DPGS-PEG)、胆固醇基-聚乙二醇化磷脂和神经酰胺基聚乙二醇化磷脂中的一种或多种。

在一个或多个优选实施方式中，所述聚乙二醇化磷脂选自二硬脂酰磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇(DSPE-PEG)和二硬脂酰磷脂酰乙醇胺-甲氧基聚乙二醇(DSPE-MPEG)中的一种或两种。

10 在一个或多个更优选实施方式中，所述聚乙二醇化磷脂是二硬脂酰磷脂酰乙醇胺-甲氧基聚乙二醇(DSPE-MPEG)。

在一个或多个实施方式中，所述阴离子磷脂选自二(十六烷基)磷酸酯(DhP)、磷脂酰肌醇、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰甘油、溶血磷脂酰甘油(lysylphosphatidylglycerol, LPG)、磷脂酰乙醇胺、磷脂酸、心磷脂和胆固醇半琥珀酸酯中的一种或多种。

在一个或多个实施方式中，所述磷脂酰丝氨酸选自二肉豆蔻酰磷脂酰丝氨酸、二棕榈酰磷脂酰丝氨酸和二硬脂酰磷脂酰丝氨酸的一种或多种。

在一个或多个优选实施方式中，所述阴离子磷脂选自磷脂酰甘油。

在一个或多个实施方式中，所述磷脂酰甘油选自二肉豆蔻酰磷脂酰甘油(DMPG)、二棕榈酰磷脂酰甘油(DPPG)、二硬脂酰磷脂酰甘油(DSPG)、二油酰磷脂酰甘油(DOPG)、二月桂酰磷脂酰甘油(DLPG)、卵磷脂酰甘油(EPG)、卵磷脂酰肌醇(EPI)、大豆磷脂酰甘油(SPG)、大豆磷脂酰肌醇(SPI)、氢化卵磷脂酰甘油(HEPG)、氢化大豆磷脂酰甘油(HSPG)、氢化卵磷脂酰肌醇(HEPI)、和棕榈酰硬脂酰磷脂酰甘油(PSPG)、氢化大豆磷脂酰肌醇(HSPI) 25 中的一种或多种。

在一个或多个优选实施方式中，所述磷脂酰甘油选自二硬脂酰磷脂酰甘油(DSPG)。

在一个或多个实施方式中，所述阳离子磷脂选自 N-[1-(2,3-二油酰氧基)丙基]-N,N,N-三甲基铵盐(DOTAP)、N-[1-(2,3-二肉豆蔻酰基)丙基]-N,N,N-三甲基铵盐(DMTAP)、N-[1-(2,3-二棕榈酰基)丙基]-N,N,N-三甲基铵盐(DPTAP)、N-[1-(2,3-二硬脂酰基)丙基]-N,N,N-三甲基铵盐(DSTAP)、二甲 30

基二(十八烷基)溴化铵(DDAB)、1,2-二酰氧基-3-三甲基铵丙烷、N-[1-(2,3-二油酰氧基)丙基]-N,N-二甲基胺(DODAP)、1,2-二酰氧基-3-二甲基铵丙烷、N-[1-(2,3-二油酰氧基)丙基]-N,N,N-三甲基氯化铵(DOTMA)、1,2-二烷基氧基-3-二甲基铵丙烷、二(十八烷基)酰胺基甘氨酸精胺(DOGS)、3-[N-(N',N'-二甲基氨基乙烷)氨基甲酰基]胆固醇(DC-Chol)、2,3-二油酰基-N-(2-(精胺酰胺)-乙基)-N,N-二甲基-1-丙铵三氟乙酸酯(DOSPA)、 β -丙氨酸基胆固醇、十六烷基三甲基溴化铵(CTAB)、二 C14-脘、N-叔丁基-N'十四烷基-3-十四基氨基丙酰胺(N-tert-butyl-N'-tetradecyl-3-tetradecylaminopropionamidine)、N-(α -三甲基铵乙酰基)二(十二烷基)-d-谷氨酸氯化物(TMAG)、二(十四碳酰基)-N-(三甲基铵-乙酰基)二乙醇胺氯化物、1,3-二油酰氧基-2-(6-羧基-精胺基)-丙酰胺(DOSPER)和 N,N,N',N'-四甲基-N'-双(2-羟乙基)-2,3-二油酰氧基-1,4-丁烷二铵碘化物、1-[2-(酰氧基)乙基]2-烷基(链烯基)-3-(2-羟基乙基)-咪唑啉鎓氯化物衍生物如 1-[2-(9(Z)-十八烯酰氧基)乙基]-2-(8(Z)-十七烯基-3-(2-羟基乙基)-咪唑啉鎓氯化物(DOTIM)、1-[2-(十六烷酰氧基)乙基]-2-十五烷基-3-(2-羟基乙基)咪唑啉氯化物(DPTIM)、1,2-二油酰基-3-二甲基-羟乙基溴化铵(DORI)、1,2-二油酰氧基丙基-3-二甲基-羟乙基溴化铵(DORIE)、1,2-二油酰氧基丙基-3-二甲基-羟丙基溴化铵(DORIC-HP)、1,2-二油基-氧-丙基-3-二甲基-羟乙基溴化铵(DORIE-HB)、1,2-二油酰氧基丙基-3-二甲基-羟戊基溴化铵(DORIE-Hpe)、1,2-二肉豆蔻氧基丙基-3-二甲基-羟乙基溴化铵(DMRIE)、1,2-二棕榈酰氧基丙基-3-二甲基-羟乙基溴化铵(DPRIE)、1,2-二癸氧基丙基-3-二甲基-羟乙基溴化铵(DMRIE)、1,2-二硬脂氧基-N,N-二甲基-3-氨基丙烷(DSDMA)、1,2-二油酰氧基-N,N-二甲基-3-氨基丙酸(DODMA)、1,2-二亚油基氧基-N,N-二甲基-3-氨基丙烷(DLinDMA)、1,2-二亚麻基氧基-N,N-二甲基-3-氨基丙烷(DLenDMA)中的一种或多种。

在一个或多个实施方式中，所述磷脂包含不饱和两性离子磷脂与阴性离子磷脂的组合或由所述组合组成。在一个或多个实施方式中，所述磷脂包含合成两性离子磷脂与阴性离子磷脂的组合或由所述组合组成。在一个或多个优选实施方式中，所述磷脂包含不饱和合成两性离子磷脂与阴性离子磷脂的组合或由其组成。在一个或多个更优选实施方式中，所述磷脂包含二油酰磷脂酰胆碱(DOPC)和二硬脂酰磷脂酰甘油(DSPG)的组合或由其组成。

在一个或多个实施方式中，所述磷脂包含不饱和两性离子磷脂与聚乙二醇化磷脂的组合或由所述组合组成。在一个或多个实施方式中，所述磷脂包含合成两性离子磷脂与聚乙二醇化磷脂的组合或由所述组合组成。在一个或多个优选实施方式中，所述磷脂包含不饱和合成两性离子磷脂与聚乙二醇化磷脂的组合或由所述组合组成。在一个或多个更优选实施方式中，所述磷脂包含二油酰磷脂酰胆碱(DOPC)和二硬脂酰磷脂酰乙醇胺-甲氧基聚乙二醇(DSPE-MPEG)的组合或由所述组合组成。

在一个或多个实施方式中，所述甾醇选自胆固醇、7-氢化胆固醇、羊毛固醇、谷甾醇、菜子固醇、真菌固醇、牡蛎固醇、豆甾醇、麦角固醇中的一种或多种。在一个或多个优选实施方式中，所述甾醇选自胆固醇和麦角固醇中的一种或两种。在一个或多个更优选实施方式中，所述甾醇为胆固醇。

在一个或多个实施方式中，所述脂质体组合物包含优替德隆和两性离子磷脂，例如如上所述的两性离子磷脂，优选选自 EPC、DOPC 和 DSPC 中的一种或多种。在一个或多个更优选实施方式中，所述脂质体组合物包含优替德隆和 DOPC。

在一个或多个实施方式中，所述脂质体组合物包含优替德隆、两性离子磷脂和聚乙二醇化磷脂。在一个或多个实施方式中，所述脂质体组合物包含优替德隆、DSPE-MPEG 和两性离子磷脂，其中所述两性离子磷脂是如上所述的两性离子磷脂，优选选自 HSPC、EPC、DOPC 和 DSPC 中的一种或多种，优选选自 HSPC、EPC 和 DOPC 中的一种或多种。

在一个或多个优选实施方式中，所述脂质体组合物包含优替德隆、两性离子磷脂和甾醇。在一个或多个更优选实施方式中，所述脂质体组合物包含优替德隆、两性离子磷脂和胆固醇，其中所述两性离子磷脂是如上所述的两性离子磷脂，优选选自 HSPC、EPC、DOPC 和 DSPC 中的一种或多种，更优选选自 EPC、DOPC 和 DSPC 中的一种或多种。在一个或多个更优选实施方式中，所述脂质体组合物包含优替德隆、EPC 和胆固醇。在一个或多个更优选实施方式中，所述脂质体组合物包含优替德隆、DOPC、DSPC 和胆固醇。

在一个或多个优选实施方式中，所述脂质体组合物包含优替德隆、聚乙二醇化磷脂、两性离子磷脂和甾醇。在一个或多个优选实施方式中，所

述脂质体组合物包含优替德隆、DSPE-MPEG、两性离子磷脂和胆固醇，其中所述两性离子磷脂是如上所述的两性离子磷脂，优选选自DOPC、DSPC、HSPC和EPC中的一种或多种，更优选选自DOPC、HSPC和EPC中的一种或多种。在一个或多个更优选实施方式中，所述脂质体组合物包含优替
5 德隆、DSPE-MPEG、DOPC和胆固醇。

在一个或多个优选实施方式中，所述脂质体组合物包含优替德隆、阴离子磷脂、两性离子磷脂和甾醇。在一个或多个优选实施方式中，所述脂质体组合物包含优替德隆、DSPG、两性离子磷脂和胆固醇，其中所述两性离子磷脂是如上所述的两性离子磷脂，优选选自DOPC、DSPC、HSPC和
10 EPC中的一种或多种，更优选选自DOPC、DSPC和EPC中的一种或多种。在一个或多个更优选实施方式中，所述脂质体组合物包含优替德隆、DSPG、DOPC和胆固醇。

在一个实施方式中，所述脂质体组合物不包括仅由优替德隆和HSPC组成的脂质体组合物。

15 在一个或多个实施方式中，在所述脂质体组合物中，按脂质体组合物的总重量计，优替德隆的含量为2.5-20重量%，优选为3-10重量%。

在一个或多个实施方式中，在所述脂质体组合物中，按脂质体组合物的总重量计，所述磷脂的含量为40.0-97.5重量%，优选为65.0-97.0重量%。

20 在一个或多个实施方式中，在所述脂质体组合物中，当含有甾醇时，按脂质体组合物的总重量计，所述甾醇的含量为0.8-48.8重量%，优选为0.9-48.5重量%，更优选3-30重量%。

在一个或多个实施方式中，在所述脂质体组合物中，当所述磷脂为两性离子磷脂与聚乙二醇化磷脂、阴离子磷脂和/或阳离子磷脂的组合时，按磷脂的总重量计，所述两性离子磷脂的含量为50-90重量%；所述聚乙二醇化磷脂的含量为0-40重量%；所述阴离子磷脂的含量为0-40重量%；所述
25 阳离子磷脂的含量为0-40重量%。

在一个或多个实施方式中，在所述脂质体组合物中，当所述磷脂为两性离子磷脂与聚乙二醇化磷脂的组合时，按磷脂的总重量计，所述两性离子磷脂的含量为60%-90%，优选为70%-85%；所述聚乙二醇化磷脂的含量
30 为10-40%，优选为15%-30%。

在一个或多个实施方式中，在所述脂质体组合物中，当所述磷脂为两

性离子磷脂与阴离子磷脂的组合时，按磷脂的总重量计，所述两性离子磷脂的含量为 60%-90%，优选为 65%-85%，更优选为 70%-80%；所述阴离子磷脂的含量为 10-40%，优选为 15%-35%，更优选为 20%-30%。

5 在一个或多个实施方式中，在所述脂质体组合物中，当所述磷脂为两性离子磷脂与阳离子磷脂的组合时，按磷脂的总重量计，所述两性离子磷脂的含量为 60%-90%，优选为 65%-85%，更优选为 70%-80%；所述阳离子磷脂的含量为 10-40%，优选为 15%-35%，更优选为 20%-30%。

在一个或多个实施方式中，优替德隆与总磷脂的质量比为 0.2%至 30%，优选为 2.6-25.3%，更优选为 2.6%-11.2%，更优选为 3.0-8.0%。

10 在一个或多个实施方式中，当脂质体组合物中存在甾醇时，甾醇与总磷脂的质量比为 1%-50%，优选为 3%-40%，更优选为 5%-35%。

在一个或多个实施方式中，脂质体组合物还包含渗透压调节剂、抗氧化剂、防腐剂、pH 调节剂、缓冲剂中的一种或多种。在一个或多个实施方式中，所述渗透压调节剂选自氯化钠、甘油、山梨醇、甘露醇和葡萄糖中的一种或多种。在一个或多个实施方式中，所述 pH 调节剂选自氢氧化钠、柠檬酸钠、柠檬酸、磷酸、醋酸和盐酸中的一种或多种。在一个或多个实施方式中，所述防腐剂选自羟苯烷基酯类、苯甲酸、苯甲酸钠、山梨酸、醋酸氯乙定和苯扎溴铵中的一种或多种。在一个或多个实施方式中，所述抗氧化剂选自亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、硫代硫酸钠、抗坏血酸、叔丁基对羟基茴香醚、2,6-二叔丁基化羟基甲苯和维生素 E 中的一种或多种。在一个或多个实施方式中，所述缓冲剂选自柠檬酸盐缓冲液、磷酸盐缓冲液、醋酸盐缓冲液和 Tris 缓冲液中的一种或多种。

在一个或多个实施方式中，脂质体组合物还包含去离子水、10%蔗糖水溶液、磷酸盐缓冲液、柠檬酸盐缓冲液中的一种。

25 在一个或多个实施方式中，脂质体组合物为液体形式。在液体形式的脂质体组合物中优替德隆的浓度为 0.01mg/ml-20mg/ml，优选为 0.5mg/ml-5mg/ml。

在一个或多个实施方式中，脂质体组合物为冻干粉形式。在一个或多个实施方式中，冻干粉形式的脂质体组合物还可以含有冻干保护剂。在一个或多个实施方式中，所述冻干保护剂选自葡萄糖、蔗糖、麦芽糖、乳糖、甘露糖、海藻糖、甘氨酸、右旋糖酐中的一种或多种。

在一个或多个实施方式中，脂质体组合物中的脂质体粒径为小于250nm，优选为50nm至220nm。

在一个或多个实施方式中，脂质体组合物中的脂质体平均多分散指数(PDI)为小于0.3，优选小于0.2。

5 在一个或多个实施方式中，本发明的脂质体组合物可以通过选自剪切混合法、薄膜水化法、喷雾干燥法、冷冻干燥法、冻融法、溶剂注入法、逆相蒸发法、乳化挥发法、微流控法、超声法、超临界流体法、均质法中的一种或多种方法进行制备。

10 在一个或多个实施方式中，本发明的脂质体组合物可以通过薄膜水化法进行制备。在一个或多个实施方式中，所述薄膜水化法包括以下步骤：

(1) 将优替德隆、磷脂、以及任选的甾醇与溶剂混合均匀，得到混合溶液；

(2) 将步骤(1)中获得的混合溶液进行减压蒸发得到含优替德隆的脂膜；

15 (3) 将步骤(2)中获得的脂膜进行水化得到脂质体溶液；

(4) 将步骤(3)中获得的脂质体溶液进行整粒得到纳米脂质体溶液。

20 在一个或多个实施方式中，所述步骤(1)中使用的溶剂为有机溶剂或有机溶剂与水的混合物。在一个或多个实施方式中，所述有机溶剂选自氯仿、二氯甲烷、叔丁醇、异丙醇、乙酸乙酯、乙醇、甲醇、四氢呋喃、二氧六环、乙腈、丙酮、二甲基亚砷、二甲基甲酰胺、甲基吡咯烷酮中的一种或多种。

在一个或多个实施方式中，所述步骤(1)中使用的溶剂选自二氯甲烷与甲醇的混合物；二氯甲烷与乙醇的混合物；以及氯仿、甲醇和水的混合物。

25 在一个或多个实施方式中，所述步骤(1)中使用的溶剂选自二氯甲烷与甲醇5:1或6:1的混合物；二氯甲烷与乙醇5:1的混合物；以及氯仿、甲醇和水95:4:1的混合物。

30 在一个或多个实施方式中，所述步骤(3)中使用水化溶剂对脂膜进行水化。在一个或多个实施方式中，所述水化溶剂为去离子水、10%蔗糖水溶液、磷酸盐缓冲液、柠檬酸盐缓冲液中的一种或多种。在一个或多个实施方式中，所述水化溶剂还含有渗透压调节剂、抗氧化剂、防腐剂、pH调节剂、缓冲剂中的一种或多种。

在一个或多个实施方式中，在所述步骤(4)中，所述整粒使用选自剪切法、高压均质法和微射流均质法中的一种或多种方法进行。

在一个或多个实施方式中，所述薄膜水化法还包括步骤(5)：将步骤(4)中获得的纳米脂质体溶液进行除菌。

5 在一个或多个实施方式中，所述薄膜水化法还包括将步骤(5)得到的药物溶液冻干的步骤。

另一方面，本发明提供了本发明所述的脂质体组合物在制备用于预防或治疗癌症的药物中的用途。

10 在一个或多个实施方式中，所述癌症为实体瘤，如乳腺癌、肺癌及消化道肿瘤等。

在一个或多个实施方式中，所述脂质体组合物被制备成药物制剂。在一个或多个实施方式中，所述脂质体组合物被制备成通过非肠道、通过吸入、腹腔内、膀胱内、肌肉内、静脉内、气管内、皮下、眼内、鞘内、透皮给药、直肠或阴道内给药的药物制剂。在一个或多个优选实施方式中，
15 所述脂质体组合物被制备成通过静脉内给药的药物制剂。在一个或多个优选实施方式中，所述药物制剂为固体制剂、液体制剂或气体制剂，更优选为注射用液体制剂。在一个或多个优选实施方式中，所述药物制剂为在使用前由所述脂质体组合物无菌冻干粉重构的稳定的水悬浮液。

20 在一个或多个实施方式中，由脂质体组合物制备的药物制剂还包含其它药物。在一个或多个实施方式中，所述其它药物为抗癌药物。

本发明的技术方案具有以下有益效果：

本发明提供了一种稳定的优替德隆脂质体组合物。

25 本发明的优替德隆脂质体组合物不含有易引起人体过敏反应的辅料，可有效消除现有临床制剂由于蓖麻油引发的过敏反应及有机溶剂引发的刺激性反应，从而增加患者的用药依从性，同时延长优替德隆的体内半衰期，达到减毒增效的临床效果。

30 本发明采用的配方组合可以使优替德隆在脂质体中的重量比增加至3%以上，该量的增加意味着载药量的增加，本申请脂质体的载药量可达3%以上，甚至高达7%，远远高于现有优替德隆制剂的载药量，载药量增加可以减少辅料用量，降低生产成本，降低患者用药负担，同时减轻辅料可能

带来的副作用。

本发明的优替德隆脂质体组合物具有较高的载药量和稳定性，具有良好的产业化潜力。

5 附图说明

图 1 表示实施例 1 制备的优替德隆脂质体的水化粒径分布图。

图 2 表示实施例 5 制备的优替德隆脂质体的体外释放度检测结果。

图 3 表示实施例 6 制备的优替德隆脂质体的水化粒径分布图。

图 4 表示实施例 10 制备的优替德隆脂质体的水化粒径分布图。

10 图 5 表示实施例 17 制备的优替德隆脂质体的形貌表征图。

具体实施方式

以下实施例是对本发明的进一步说明，并非本发明范围的限制。下面参考实施例进一步详细阐述本发明，但是本领域技术人员应当理解，本发明并不限于这些实施例以及使用的制备方法。而且，本领域技术人员根据本发明的描述可以对本发明进行等同替换、组合、改良或修饰，但这些都

15 将包括在本发明的范围内。

测试例 1 脂质体的粒径检测

20 使用马尔文纳米粒径仪 NANO ZS90 采用动态光散射(DLS)检测脂质体的粒径，检测模式：自动；检测待测样品折射率：1.340；分散介质：超纯水；温度 25°C；黏度：0.8872cp；分散介质折射率：1.330，得到粒径图。

测试例 2 脂质体中优替德隆的含量测定

25 含量测定按照高效液相色谱法(中国药典 2020 年版四部通则 0512)进行。

色谱柱：GL Sciences Intertsil ODS-3 5 μ m，4.6*250mm

柱温：30°C；

运行时间：25min；

30 流速：1.0ml/min；

进样量：20 μ l；

进样盘温度：25℃；

流动相：水-乙腈(40:60)；

检测波长：250nm。

对照品溶液：取优替德隆对照品贮备液用乙腈稀释制成系列浓度，分
5 别为：10 μg/ml，20 μg/ml，50 μg/ml，100 μg/ml，200 μg/ml。

供试品溶液：取待测试样品，加入适量 75%异丙醇振摇使复溶，将溶液全部转移置 10ml 容量瓶中，再用 75%异丙醇润洗装样瓶，将润洗液转移至容量瓶中定容后，摇匀，用 0.22μm 有机系滤头过滤即得。

精密量取 20μl，注入液相色谱仪，记录色谱图。按线性方程计算供试
10 品溶液中优替德隆的含量。

测试例 3 优替德隆脂质体的稳定性测定

将过滤后的待测试脂质体溶液分装至西林瓶中，放入冻干机(Virtis AdVantage)中进行冻干，冻干参数为：-45℃预冻 120 分钟，升温至-30℃后
15 一次干燥 1000 分钟，升温至 25℃二次干燥 720 分钟。冻干品放入 2-8℃冰箱保存，于设定时间取出冻干品，75%异丙醇复溶，检测粒径和含量。

测试例 4 优替德隆脂质体包封率测定

供试品溶液(包封药量)配制：取待测试的优替德隆脂质体溶液 0.2 ml
20 上样于葡聚糖凝脂柱 G-50 柱分离，先用 30ml PBS (6.8)洗脱液进行洗脱，收集前 15ml 洗脱液，测定其中优替德隆的含量为包封的药量。再用生理氯化钠溶液 30 ml 洗脱剩余的游离药物。

供试品溶液(药物总量)配制：另取待测试的优替德隆脂质体溶液 0.2 ml，用 60%乙腈溶解并稀释至 10ml，摇匀，过滤，测定其中优替德隆的含
25 量为包封和未包封的药物总量。

包封率按下式计算：

包封率(%)=脂质体中包封的药量 / 药物总量×100。

测试例 5 优替德隆脂质体体外释放度检测

30 释放度检测方法如下：

1.仪器与试药：

全自动溶出仪、电子分析天平、高效液相色谱仪、pH计、优替德隆对照品、乙腈(色谱纯)、磷酸盐缓冲液(pH7.4)。

2. 色谱条件:

色谱柱: Agilent ZORBAX Eclipse plus C18, 4.6mm×150mm, 3μm

5 流动相 A: 水

流动相 B: 乙腈

检测波长: 250nm

流速: 1.0ml/min

柱温: 30°C

10 进样量: 50ul

流动相: 乙腈-水(60: 40)

3. 溶液配制

空白溶液: pH7.4 磷酸盐缓冲液: 乙腈=1: 1

15 对照溶液: 称取优替德隆对照品适量, 精密称定, 置容量瓶中, 用空白溶液溶解并稀释至 0.05μg/ml。

供试品溶液配制: 精密吸取待测试的优替德隆脂质体溶液 0.5ml, 置于透析袋中, 两段扎紧后, 以 500ml 磷酸盐缓冲液(pH7.4)为释放介质, 转速 100 转/分, 温度 37±0.5°C, 分别于 0.5 h、1.0 h、2.0 h、3.0 h、4.0 h、6.0 h、10.0 h、14.0 h、18.0 h、20.0 h、22.0 h、24.0 h 取释放介质。初滤液 4ml, 20 取样体积 8ml, 并同时补充空白释放介质 12.0mL, 将各取样点样品精密取 1ml 于烧杯中, 再加入 1ml 乙腈混匀, 过滤, 处理后进样分析。系统平衡后, 依次进样, 记录色谱图并将试验结果记录于相关记录中。按如下公式计算累计释放度。

$$\text{累计释放度} = \frac{A_s \times C_r \times V}{A_r \times M} \times 100\% + (R_0 + R_1 + \dots + R_n) \times \frac{V_1}{V_2}$$

25

式中:

A_s : 供试品溶液中优替德隆的峰面积;

C_r : 对照溶液的浓度 μg/ml;

V : 供试品溶液的稀释倍数, 1000;

30 A_r : 对照溶液优替德隆的平均峰面积;

M : 释放介质中投入的优替德隆总量;

V_1 : 释放度测试取样量, 12 mL;

V_2 : 溶出介质体积, 500 mL。

5 **测试例 6: 优替德隆脂质体的载药量测定**

按照测试例 2 的方法检测优替德隆脂质体中的优替德隆含量(w/v %)。

按照以下方法进行优替德隆脂质体中的磷脂和甾醇的含量测定:

检测仪器: Waters Arc HPLC (2424 型 ELSD)

色谱条件:

10 流动相 A: 甲醇-四氢呋喃-0.17mol/L 乙酸铵水溶液(89: 10: 1), 流动相 B: 4mM 乙酸铵水溶液, 按流动相 A: 流动相 B 为 98.5: 1.5 进行等度洗脱, 流速 1.0ml/min; 色谱柱: Narochrom chromcore 120 C18 (3 μ m, 4.6 \times 150mm); 柱温 30 $^{\circ}$ C; 漂移管温度 45 $^{\circ}$ C, 雾化温度 36 $^{\circ}$ C, 气体流速 40 psi, 增益 100。

15 对照品溶液: 精密称取磷脂或甾醇置适量, 用甲醇溶解并稀释成系列线形对照溶液。

供试品溶液: 取待测试的优替德隆脂质体溶液 0.5ml 置 10ml 容量瓶中, 甲醇超声破乳溶解, 定容至刻度线, 经 0.45 μ m 的微孔滤膜过滤后, 备用。

20 精密量取 10 μ l, 注入液相色谱仪, 记录色谱图。按方程计算供试品溶液中磷脂和甾醇的含量(w/v %)。

按照如下公式计算优替德隆脂质体的载药量:

优替德隆脂质体载药量=优替德隆含量/(优替德隆含量+磷脂总含量+甾醇含量)

25 **对比例 1**

称取 5.3mg 优替德隆、152mg HSPC 使用 1.5ml 有机溶剂(二氯甲烷与甲醇比例为 5: 1)溶解, 65 $^{\circ}$ C 旋蒸(IKA, RV10)除去有机溶剂形成脂膜, 使用 20ml 水化溶剂(pH6.54 磷酸盐缓冲液, 70 $^{\circ}$ C)对脂膜进行水化, 水化后使用探头超声仪(新芝)对水化溶液进行超声均质, 均质完成后药液呈浑浊状态, 肉眼可见明显沉淀, 使用 0.22 μ m 聚醚砜滤膜对脂质体溶液进行过滤, 使用动态光散射(DLS)检测脂质体水化粒径为 147.3nm, 多分散指数(PDI)

30

为 0.203。包封率大于 90%。

实施例 1

称取 12.5mg 优替德隆、201mg DOPC、68mg DSPE-MPEG 和 34mg 胆固醇加入烧瓶中，再加入 4 ml 有机溶剂(二氯甲烷与甲醇比例为 5: 1)溶解，40°C 旋蒸(IKA, RV10)除去有机溶剂形成脂膜，使用 55-65°C 的水化溶剂(含 10% 蔗糖的 pH5.54 柠檬酸盐缓冲液，6ml)对脂膜进行水化，水化后使用挤出器(Avanti)对水化溶液进行挤出，挤出膜为 100nm，挤出次数为 10-15 次，挤出完成后使用 0.22 μ m 聚醚砜滤膜对脂质体溶液进行过滤，使用动态光散射(DLS)检测脂质体水化粒径。粒径图如图 1 所示，平均粒径为 181.3nm，PDI 为 0.067。

实施例 2

称取 6.2mg 优替德隆、82.5 mg DOPC、30mg DSPG 和 15 mg 胆固醇加入烧瓶中，再加入 2 ml 有机溶剂(三氯甲烷、甲醇与水的比例为 95: 4: 1)溶解，40°C 旋蒸(IKA, RV10)除去有机溶剂形成脂膜，使用 40-45°C 的水化溶剂(10% 蔗糖溶液，5ml)对脂膜进行水化，水化后使用挤出器(Avanti)对水化溶液进行挤出，挤出膜为 100nm，挤出次数为 10-15 次，挤出完成后使用 0.22 μ m 聚醚砜滤膜对脂质体溶液进行过滤，将过滤后的药液分装至西林瓶中，放入冻干机中进行冻干，冻干程序如测试例 3 中所述。冻干品放入 2-8°C 冰箱保存，于设定时间取出冻干品复溶检测粒径和含量。结果如表 1 所示。

表 1

	平均粒径(nm)	多分散指数	含量(%)
0 天	181.00	0.098	100.00
7 天	175.5	0.059	95.49
14 天	167	0.057	103.04
1 月	181.6	0.101	101.36
2 月	177.3	0.082	98.48

由表 1 数据可知，本发明制备得到的优替德隆脂质体具有极高的稳定

性，在 2-8°C 下储存长达两个月的时间内，药物含量仍接近 100%，粒径和粒径分布无显著变化。

实施例 3

5 称取 9.1mg 优替德隆、101mg DSPC、30mg DSPG 和 40mg 胆固醇加入烧瓶中，再加入 3ml 有机溶剂(三氯甲烷、甲醇与水的比例为 95: 4: 1)溶解，70°C 旋蒸(IKA, RV10)除去有机溶剂形成脂膜，使用 20ml 水化溶剂(pH6.54 磷酸盐缓冲液，70°C)对脂膜进行水化，水化后使用均质机(ATS)对水化溶液进行均质，均质压力为 1200-1500bar，均质温度为 60-70°C，均质 15-25 次，均质完成后使用 0.22 μ m 聚醚砜滤膜对脂质体溶液进行过滤，使用动态光散射(DLS)检测脂质体水化粒径为 57.97nm，多分散指数(PDI)为 0.078，优替德隆含量为 0.01mg/ml。包封率大于 90%。

实施例 4

15 称取 5.3mg 优替德隆、122mg HSPC、32mg DSPE-MPEG 加入烧瓶中，再加入 2ml 有机溶剂(二氯甲烷与甲醇比例为 5: 1)溶解，70°C 旋蒸(IKA, RV10)除去有机溶剂形成脂膜，使用 20ml 水化溶剂(pH6.54 磷酸盐缓冲液，70°C)对脂膜进行水化，水化后使用均质机(ATS)对水化溶液进行均质，均质压力为 1200-1500bar，均质温度为 60-70°C，均质 15-25 次，均质完成后使用 0.22 μ m 聚醚砜滤膜对脂质体溶液进行过滤，使用动态光散射(DLS)检测脂质体水化粒径为 61.33nm，多分散指数(PDI)为 0.168，优替德隆含量为 0.127 mg/ml。包封率大于 90%。

实施例 5

25 称取 5.0mg 优替德隆、119mg HSPC 和 32mg DSPE-MPEG，使用 1.5ml 有机溶剂(二氯甲烷与甲醇比例为 5: 1)溶解，65°C 旋蒸(IKA, RV10)除去有机溶剂形成脂膜，使用 70°C 的水化溶剂(pH6.54 磷酸盐缓冲液，20ml)对脂膜进行水化，水化后使用探头超声仪(新芝)对水化溶液进行超声均质，均质完成后使用 0.22 μ m 聚醚砜滤膜对脂质体溶液进行过滤，使用动态光散射(DLS)检测脂质体水化粒径为 99.13nm，多分散指数(PDI)为 0.221。对所得脂质体采用测试例 5 所述的程序进行优替德隆脂质体体外释放度检测，结

果如图 2 所示, 体外实验初步表明本发明的优替德隆脂质体具备缓释功效。

实施例 6

称取 5.6mg 优替德隆、103mg EPC 和 30mg 胆固醇加入烧瓶中, 再加入 2ml 有机溶剂(二氯甲烷与甲醇比例为 5: 1)溶解, 40°C 旋蒸(IKA, RV10)除去有机溶剂形成脂膜, 使用 50-55°C 的水化溶剂(10%蔗糖溶液, 3ml)对脂膜进行水化, 水化后使用挤出器(Avanti)对水化溶液进行挤出, 挤出膜为 100nm, 挤出次数为 10-20 次, 挤出完成后使用 0.22 μ m 聚醚砜滤膜对脂质体溶液进行过滤, 使用动态光散射(DLS)检测脂质体水化粒径为 144.5nm, 多分散指数(PDI)为 0.069。粒径图如图 3 所示。包封率为 94.3%。

实施例 7

称取 5mg 优替德隆和 105mg DOPC 加入烧瓶中, 再加入 2ml 有机溶剂(二氯甲烷与甲醇比例为 5: 1)溶解, 40°C 旋蒸(IKA, RV10)除去有机溶剂形成脂膜, 使用 50-55°C 的水化溶剂(10%蔗糖溶液, 3ml)对脂膜进行水化, 水化后使用挤出器(Avanti)对水化溶液进行挤出, 挤出膜为 100nm, 挤出次数为 10-20 次, 挤出完成后使用 0.22 μ m 聚醚砜滤膜对脂质体溶液进行过滤, 使用动态光散射(DLS)检测脂质体水化粒径为 193.2nm, 多分散指数(PDI)为 0.143, 优替德隆含量为 1.624mg/ml。包封率大于 90%。

实施例 8

称取 5.6mg 优替德隆、20mg DSPE-MPEG 和 104mg DOPC 加入烧瓶中, 再加入 2ml 有机溶剂(二氯甲烷与甲醇比例为 5: 1)溶解, 40°C 旋蒸(IKA, RV10)除去有机溶剂形成脂膜, 使用 50-55°C 的水化溶剂(pH6.54 磷酸盐缓冲液, 3ml)对脂膜进行水化, 水化后使用挤出器(Avanti)对水化溶液进行挤出, 挤出膜为 100nm, 挤出次数为 10-20 次, 挤出完成后使用 0.22 μ m 聚醚砜滤膜对脂质体溶液进行过滤, 使用动态光散射(DLS)检测脂质体水化粒径为 196.9nm, 多分散指数(PDI)为 0.066, 优替德隆含量为 1.717mg/ml。包封率大于 90%。

实施例 9

称取 5mg 优替德隆、22mg DSPE-MPEG 和 104mg EPC 加入烧瓶中，再加入 2ml 有机溶剂(二氯甲烷与甲醇比例为 5: 1)溶解，40°C旋蒸(IKA, RV10)除去有机溶剂形成脂膜，使用 50-55°C的水化溶剂(pH6.54 磷酸盐缓冲液，3 ml)对脂膜进行水化，水化后使用挤出器(Avanti)对水化溶液进行挤出，挤出膜为 100nm，挤出次数为 10-20 次，挤出完成后使用 0.22 μ m 聚醚砜滤膜对脂质体溶液进行过滤，使用动态光散射(DLS)检测脂质体水化粒径为 155.8nm，多分散指数(PDI)为 0.079。包封率大于 90%。

实施例 10

称取 3.12mg 优替德隆、53mg DOPC、17mg DSPE-MPEG 和 7 mg 胆固醇加入烧瓶中，再加入 0.6 ml 有机溶剂(二氯甲烷与乙醇比例为 5: 1)溶解，40°C旋蒸(IKA, RV10)除去有机溶剂形成脂膜，使用 40-50°C的水化溶剂((10%蔗糖溶液，3ml)对脂膜进行水化，水化后使用挤出器(Avanti)对水化溶液进行挤出，挤出膜为 100nm，挤出次数为 10-15 次，挤出完成后使用 0.22 μ m 聚醚砜滤膜对脂质体溶液进行过滤，使用动态光散射(DLS)检测脂质体水化粒径为 136.9nm，多分散指数(PDI)为 0.101。粒径图如图 4 所示。包封率大于 90%。

实施例 11

称取 6.5mg 优替德隆、100mg DOPC、35mg DSPC 和 17 mg 胆固醇加入烧瓶中，再加入 2 ml 有机溶剂(二氯甲烷与甲醇比例为 5: 1)溶解，40°C旋蒸(IKA, RV10)除去有机溶剂形成脂膜，使用 50-55°C的水化溶剂(pH5.54 柠檬酸盐缓冲液，3ml)对脂膜进行水化，水化后使用挤出器(Avanti)对水化溶液进行挤出，挤出膜为 100nm，挤出次数为 10-15 次，挤出完成后使用 0.22 μ m 聚醚砜滤膜对脂质体溶液进行过滤，使用动态光散射(DLS)检测脂质体水化粒径为 201.9nm，多分散指数(PDI)为 0.188，优替德隆含量为 2.061mg/ml，包封率大于 90%。

实施例 12

称取 3.3mg 优替德隆、52mg DOPC、17mg DSPG 和 5 mg 胆固醇加入烧瓶中，再加入 2 ml 有机溶剂(三氯甲烷、甲醇与水的比例为 95: 4: 1)溶

解，40°C旋蒸(IKA, RV10)除去有机溶剂形成脂膜，使用 35-40°C的水化溶剂(10%蔗糖溶液，3ml)对脂膜进行水化，水化后使用挤出器(Avanti)对水化溶液进行挤出，挤出膜为 100nm，挤出次数为 10-15 次，挤出完成后使用 0.22 μ m 聚醚砜滤膜对脂质体溶液进行过滤，使用动态光散射(DLS)检测脂质体水化粒径为 144.4nm，多分散指数(PDI)为 0.174。包封率大于 90%。

实施例 13

称取 3.5mg 优替德隆、53mg EPC、17mg DSPG 和 4 mg 胆固醇加入烧瓶中，再加入 2 ml 有机溶剂(三氯甲烷、甲醇与水的比例为 95: 4: 1)溶解，40°C旋蒸(IKA, RV10)除去有机溶剂形成脂膜，使用 25-35°C的水化溶剂(pH6.54 磷酸盐缓冲液，3ml)对脂膜进行水化，水化后使用挤出器(Avanti)对水化溶液进行挤出，挤出膜为 100nm，挤出次数为 10-15 次，挤出完成后使用 0.22 μ m 聚醚砜滤膜对脂质体溶液进行过滤，使用动态光散射(DLS)检测脂质体水化粒径为 147.3nm，多分散指数(PDI)为 0.155。包封率大于 90%。

实施例 14

称取 3mg 优替德隆、50mg EPC、17mg DSPE-PEG 和 4.5 mg 胆固醇加入烧瓶中，再加入 2 ml 有机溶剂(三氯甲烷、甲醇与水的比例为 95: 4: 1)溶解，40°C旋蒸(IKA, RV10)除去有机溶剂形成脂膜，使用 25-35°C的水化溶剂(10%蔗糖溶液，3ml)对脂膜进行水化，水化后使用挤出器(Avanti)对水化溶液进行挤出，挤出膜为 100nm，挤出次数为 10-15 次，挤出完成后使用 0.22 μ m 聚醚砜滤膜对脂质体溶液进行过滤，使用动态光散射(DLS)检测脂质体水化粒径为 134.3nm，多分散指数(PDI)为 0.11。包封率大于 90%。

实施例 15

称取 5.2mg 优替德隆、85.2mg EPC、27.5mg DSPG 和 7.7 mg 胆固醇加入烧瓶中，再加入 3 ml 有机溶剂(三氯甲烷、甲醇与水的比例为 95: 4: 1)溶解，40°C旋蒸(IKA, RV10)除去有机溶剂形成脂膜，使用 40-50°C的水化溶剂(10%蔗糖溶液，5ml)对脂膜进行水化，水化后使用挤出器(Avanti)对水化溶液进行挤出，挤出膜为 100nm，挤出次数为 10-15 次，挤出完成后使

用 0.22 μ m 聚醚砜滤膜对脂质体溶液进行过滤，过滤后的药液分装至西林瓶中，放入冻干机中进行冻干，冻干参数为：-45 $^{\circ}$ C预冻 120 分钟，升温至-30 $^{\circ}$ C后一次干燥 1000 分钟，升温至 25 $^{\circ}$ C二次干燥 720 分钟。冻干品复溶后使用动态光散射(DLS)检测脂质体水化粒径为 183.4nm，多分散指数(PDI)为 0.163，优替德隆含量为 0.797 mg/ml。包封率大于 90%。

实施例 16

称取 5mg 优替德隆，86 mg EPC，28mg DSPE-PEG 和 8 mg 胆固醇加入烧瓶中，再加入 2 ml 有机溶剂(二氯甲烷与甲醇的比例为 5: 1)溶解，40 $^{\circ}$ C旋蒸(IKA, RV10)除去有机溶剂形成脂膜，使用 40-50 $^{\circ}$ C的水化溶剂(10%蔗糖溶液，5ml)对脂膜进行水化，水化后使用挤出器(Avanti)对水化溶液进行挤出，挤出膜为 100nm，挤出次数为 10-15 次，挤出完成后使用 0.22 μ m 聚醚砜滤膜对脂质体溶液进行过滤，过滤后的药液分装至西林瓶中，放入冻干机中进行冻干，冻干参数为：-45 $^{\circ}$ C预冻 120 分钟，升温至-30 $^{\circ}$ C后一次干燥 1000 分钟，升温至 25 $^{\circ}$ C二次干燥 720 分钟。冻干品复溶后使用动态光散射(DLS)检测脂质体水化粒径为 173.1nm，多分散指数(PDI)为 0.129，优替德隆含量为 0.799 mg/ml。包封率大于 90%。

实施例 17

称取 6.7mg 优替德隆、115.9mg DOPC、33.2mg DSPE-MPEG 和 16.7 mg 胆固醇加入烧瓶中，再加入 2.4 ml 有机溶剂(二氯甲烷与乙醇比例为 5: 1)溶解，再加入 3g 玻璃珠(亚速旺，0.350-0.500 mm, BZ04)，40 $^{\circ}$ C旋蒸(Buchi, R300)除去有机溶剂形成脂膜，使用 25-35 $^{\circ}$ C的水化溶剂(纯化水，6ml)对脂膜进行水化，水化后使用挤出器(ATS, AE001)对水化溶液进行挤出，挤出膜为 50nm 聚碳酸酯膜(Whatman)，挤出次数为 10-15 次，挤出完成后使用 0.22 μ m 聚醚砜滤膜对脂质体溶液进行过滤，得到脂质体溶液。使用动态光散射(DLS)检测脂质体水化粒径为 82.3nm，多分散指数(PDI)为 0.075。

使用冷冻透射电镜(Talos-F200C)对获得的优替德隆脂质体进行形貌表征，如图 5 所示，脂质体呈囊状结构，粒径小于 100nm。

使用测试例 6 所述的方法测定获得的优替德隆脂质体溶液中优替德隆的含量为 0.84 mg/ml，DOPC 和 DSPE-MPEG 的总含量为 14.55 mg/ml，胆

固醇的含量为 1.67 mg/ml，按照所述公式进行计算，优替德隆脂质体载药量为 4.9% (w/w%)。

由上述实施例可知，本发明的优替德隆脂质体组合物粒径较小，且分布均匀，呈正态性；包封率高达 90%以上；具有极高的稳定性，在 2-8°C 下
5 储存长达两个月的时间内，药物含量仍接近 100%，粒径和粒径分布无显著变化；具备缓释作用，延长作用时间；载药量高，可达 3%以上，甚至高达 7%，远远超出现有优替德隆制剂的载药量，从而能够减少辅料用量，降低辅料相关毒性，更易满足临床需求。

权利要求

1. 脂质体组合物，其中所述脂质体组合物包含优替德隆、磷脂以及任选的甾醇。

2. 根据权利要求 1 所述的脂质体组合物，其中所述磷脂选自聚乙二醇化磷脂、阴离子磷脂、阳离子磷脂或两性离子磷脂中的一种或多种。

3. 根据权利要求 2 所述的脂质体组合物，其中所述磷脂选自聚乙二醇化磷脂、阴离子磷脂或两性离子磷脂中的一种或多种；优选地，所述磷脂选自聚乙二醇化磷脂和两性离子磷脂的组合或阴离子磷脂和两性离子磷脂的组合。

4. 根据权利要求 3 所述的脂质体组合物，其中所述聚乙二醇化磷脂选自二硬脂酰磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇(DSPE-PEG)、二硬脂酰磷脂酰乙醇胺-甲氧基聚乙二醇(DSPE-MPEG)、二肉豆蔻酰磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇(DMPE-PEG)、二棕榈酰甘油琥珀酸酯聚乙二醇(DPGS-PEG)、胆固醇基-聚乙二醇化磷脂或神经酰胺基聚乙二醇化磷脂中的一种或多种；优选选自二硬脂酰磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇(DSPE-PEG)和二硬脂酰磷脂酰乙醇胺-甲氧基聚乙二醇(DSPE-MPEG)；更优选为二硬脂酰磷脂酰乙醇胺-甲氧基聚乙二醇(DSPE-MPEG)。

5. 根据权利要求 3 所述的脂质体组合物，其中所述阴离子磷脂选自磷脂酰甘油、二(十六烷基)磷酸酯(DhP)、磷脂酰肌醇、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰甘油、溶血磷脂酰甘油(lysylphosphatidylglycerol, LPG)、磷脂酰乙醇胺、磷脂酸、心磷脂或胆固醇半琥珀酸酯中的一种或多种；优选为磷脂酰甘油。

6. 根据权利要求 5 所述的脂质体组合物，其中所述磷脂酰甘油选自二肉豆蔻酰磷脂酰甘油(DMPG)、二棕榈酰磷脂酰甘油(DPPG)、二硬脂酰磷脂酰甘油(DSPG)、二油酰磷脂酰甘油(DOPG)、二月桂酰磷脂酰甘油(DLPG)、卵磷脂酰甘油(EPG)、卵磷脂酰肌醇(EPI)、大豆磷脂酰甘油(SPG)、大豆磷脂酰肌醇(SPI)、氢化卵磷脂酰甘油(HEPG)、氢化大豆磷脂酰甘油(HSPG)、氢化卵磷脂酰肌醇(HEPI)、棕榈酰硬脂酰磷脂酰甘油(PSPG)、氢化大豆磷脂酰肌醇(HSPI)中的一种或多种；优选选自二硬脂酰磷脂酰甘油(DSPG)、氢化卵磷脂酰甘油(HEPG)、氢化大豆磷脂酰甘油(HSPG)中的一种或多种；优选为二硬脂酰磷脂酰甘油(DSPG)。

7. 根据权利要求 3 所述的脂质体组合物，其中所述两性离子磷脂选自

卵磷脂酰胆碱(EPC)、卵磷脂酰丝氨酸(EPS)、磷脂酰乙醇胺(EPE)、大豆磷脂酰丝氨酸(SPS)、大豆磷脂酰乙醇胺(SPE)、氢化卵磷脂酰胆碱(HEPC)、氢化卵磷脂酰丝氨酸(HEPS)、氢化卵磷脂酰乙醇胺(HEPE)、氢化大豆磷脂酰胆碱(HSPC)、氢化大豆磷脂酰丝氨酸(HSPS)、氢化大豆磷脂酰乙醇胺(HSPE)、二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC)、1-棕榈酰-2-肉豆蔻酰磷脂酰胆碱(PMPC)、1-肉豆蔻酰-2-棕榈酰磷脂酰胆碱(MPPC)、二油酰磷脂酰胆碱(DOPC)、二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱(DMPC)、二硬脂酰磷脂酰胆碱(DSPC)、1-棕榈酰-2-硬脂酰磷脂酰胆碱(PSPC)、1,2-二花生酰-sn-甘油基-3-磷脂酰胆碱(DBPC)、1-硬脂酰-2-棕榈酰磷脂酰胆碱(SPPC)、1,2-二十二碳烯酰-sn-甘油基-3-磷酸胆碱(DEPC)、棕榈酰油酰磷脂酰胆碱(POPC)、二月桂酰磷脂酰胆碱(DLPC)、棕榈酰硬脂酰磷脂酰胆碱(PSPC)、溶血磷脂酰胆碱(LPC)、二亚油酰基磷脂酰胆碱(DLPC)、二硬脂酰磷脂酰乙醇胺(DSPE)、二肉豆蔻酰磷脂酰乙醇胺(DMPE)、二棕榈酰磷脂酰乙醇胺(DPPE)、二油酰磷脂酰乙醇胺(dioleoyl phosphatidylethanolamine, DOPE)、棕榈酰油酰磷脂酰乙醇胺(POPE)、鞘磷脂中的一种或多种；优选选自卵磷脂酰胆碱(EPC)、氢化大豆磷脂酰胆碱(HSPC)、二油酰磷脂酰胆碱(DOPC)、二硬脂酰磷脂酰胆碱(DSPC)中的一种或多种；更优选选自卵磷脂酰胆碱(EPC)、二油酰磷脂酰胆碱(DOPC)中的一种或两种；更优选选自二油酰磷脂酰胆碱(DOPC)。

8. 根据权利要求 1-7 中任一项所述的脂质体组合物，其中所述甾醇选自胆固醇、7-氢化胆固醇、羊毛固醇、谷甾醇、菜子固醇、真菌固醇、牡蛎固醇、豆甾醇、麦角固醇中的一种或多种；优选选自胆固醇。

9. 根据权利要求 1-8 中任一项所述的脂质体组合物，其中当所述磷脂包含两性离子磷脂与聚乙二醇化磷脂、阴离子磷脂和/或阳离子磷脂的组合时，按磷脂的总重量计，所述两性离子磷脂的含量为 50%-90%，所述聚乙二醇化磷脂的含量为 0%-40%，所述阴离子磷脂的含量为 0%-40%，所述阳离子磷脂的含量为 0%-40%。

10. 根据权利要求 1-9 中任一项所述的脂质体组合物，其中所述优替隆与总磷脂的质量比为 0.2%至 30%；和/或，所述甾醇与总磷脂的质量比为 0%至 60%。

11. 根据权利要求 1-10 中任一项所述的脂质体组合物，其中所述脂质体组合物中的脂质体直径为 50nm-250nm。

12. 根据权利要求 1-11 中任一项所述的脂质体组合物，其中所述脂质体组合物中的脂质体平均多分散指数小于 0.25。

13. 根据权利要求 1-12 中任一项所述的脂质体组合物，其中所述脂质体组合物为液体形式。

5 14. 根据权利要求 1-12 中任一项所述的脂质体组合物，其中所述脂质体组合物为冻干粉形式。

15. 根据权利要求 13 所述的脂质体组合物，其中所述脂质体组合物还含有或不含有冻干保护剂；优选地，其中所述冻干保护剂选自葡萄糖、蔗糖、麦芽糖、乳糖、甘露糖、海藻糖、甘氨酸、右旋糖酐中的一种或多种。

10 16. 根据权利要求 1-15 中任一项所述的脂质体组合物，其还包含渗透压调节剂、抗氧化剂、防腐剂、pH 调节剂、缓冲剂中的一种或多种；优选地，所述渗透压调节剂选自氯化钠、甘油、山梨醇、甘露醇和葡萄糖中的一种或多种；优选地，所述 pH 调节剂选自氢氧化钠、柠檬酸钠、柠檬酸、磷酸、醋酸和盐酸中的一种或多种；优选地，所述防腐剂选自羟苯烷基酯类、苯甲酸、苯甲酸钠、山梨酸、醋酸氯乙定和苯扎溴铵中的一种或多种；
15 优选地，所述抗氧化剂选自亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、硫代硫酸钠、抗坏血酸、叔丁基对羟基茴香醚、2,6-二叔丁基化羟基甲苯和维生素 E 中的一种或多种；优选地，所述缓冲剂选自柠檬酸盐缓冲液、磷酸盐缓冲液、醋酸盐缓冲液和 Tris 缓冲液中的一种或多种。

20 17. 根据权利要求 1-16 中任一项所述的脂质体组合物，其通过选自剪切混合法、薄膜水化法、喷雾干燥法、冷冻干燥法、冻融法、溶剂注入法、逆相蒸发法、乳化挥发法、微流控法、超声法、超临界流体法、均质法中的一种或多种方法制备得到。

25 18. 制备权利要求 1-16 中任一项所述的脂质体组合物的方法，其为薄膜水化法，包括以下步骤：

(1) 将优替德隆、磷脂、以及任选的甾醇与溶剂混合均匀，得到混合溶液；

(2) 将步骤(1)中获得的混合溶液进行减压蒸发得到含优替德隆的脂膜；

30 (3) 将步骤(2)中获得的脂膜进行水化得到脂质体溶液；

(4) 将步骤(3)中获得的脂质体溶液进行整粒得到纳米脂质体溶液；

(5) 将步骤(4)中获得的纳米脂质体溶液进行除菌。

19. 根据权利要求 18 所述的方法，其中步骤(1)使用的溶剂为有机溶剂或有机溶剂与水的混合物，优选所述有机溶剂选自氯仿、二氯甲烷、叔丁醇、异丙醇、乙酸乙酯、乙醇、甲醇、四氢呋喃、二氧六环、乙腈、丙酮、
5 二甲基亚砷、二甲基甲酰胺、甲基吡咯烷酮中的一种或多种。

20. 根据权利要求 18 所述的方法，其中步骤(3)所述水化所使用的溶液选自含渗透压调节剂、抗氧化剂、防腐剂、pH 调节剂和缓冲剂中的一种或多种的溶液。

21. 根据权利要求 18 所述的方法，其中步骤(4)所述整粒使用选自剪切
10 法、高压均质法和微射流均质法中的一种或多种方法进行。

22. 根据权利要求 18 所述的方法，其还包括将步骤(5)得到的药物溶液冻干的步骤。

23. 权利要求 1-16 中任一项所述的脂质体组合物在制备用于预防或治疗癌症的药物中的用途。

15 24. 药物制剂，其包含权利要求 1-16 中任一项所述的脂质体组合物，优选所述药物制剂为通过非肠道、通过吸入、腹腔内、膀胱内、肌肉内、静脉内、气管内、皮下、眼内，鞘内、透皮给药、直肠或阴道内给药的药物制剂，优选所述药物制剂为通过静脉内给药的药物制剂；优选所述药物制剂为固体制剂、液体制剂或气体制剂，更优选为注射用液体制剂；更进
20 一步优选所述药物制剂为由所述脂质体组合物的无菌冻干粉重构的稳定的水悬浮液。

25. 根据权利要求 24 所述的药物制剂，其还包含其它药物，优选所述其它药物为抗癌药物。

根据强度的粒径分布

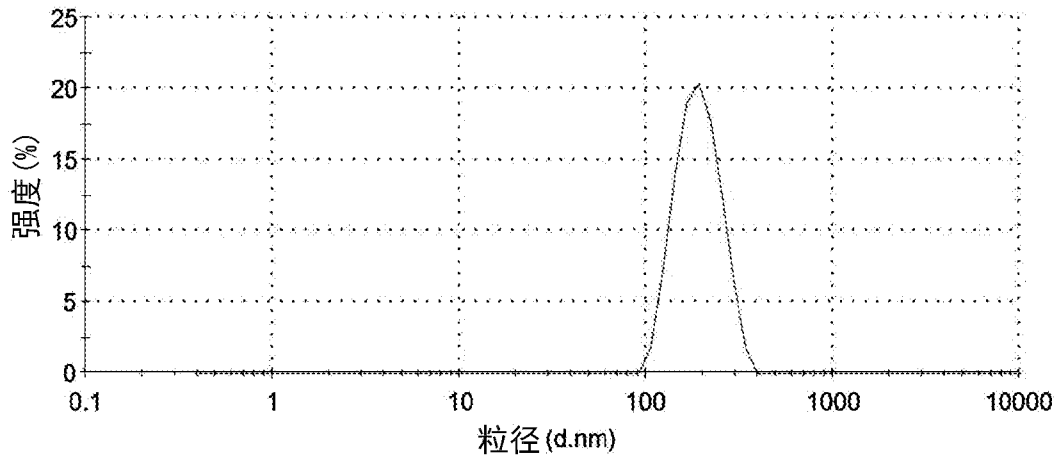


图1

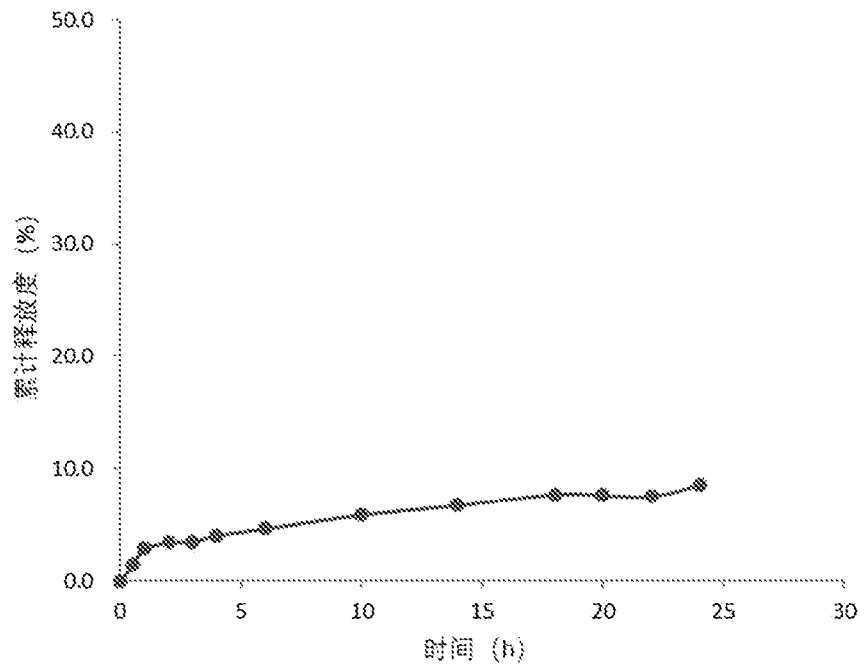


图2

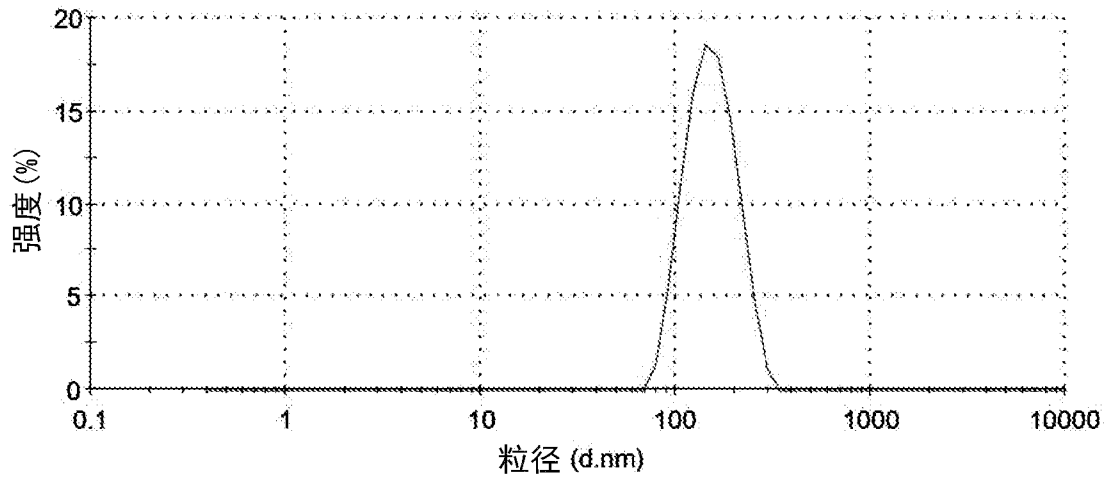


图3

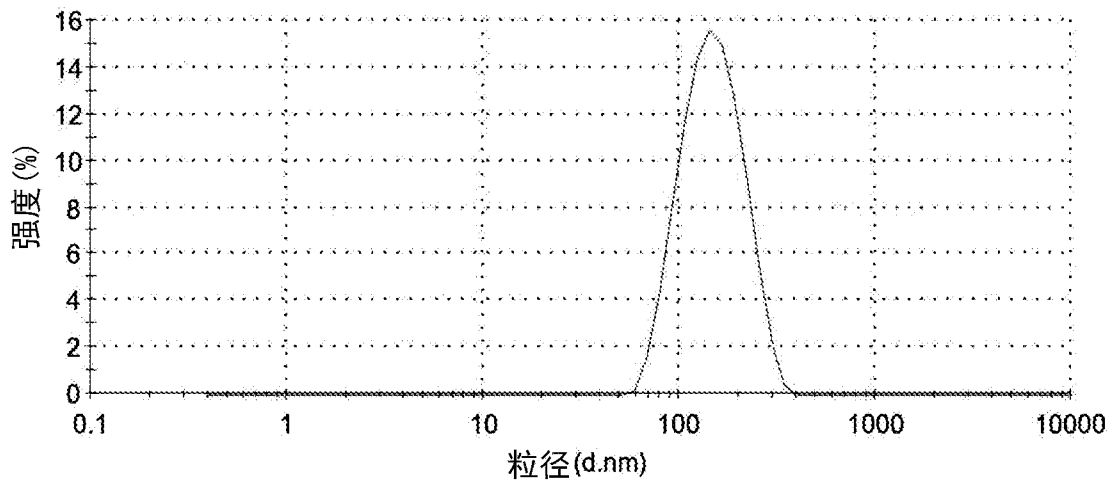


图4

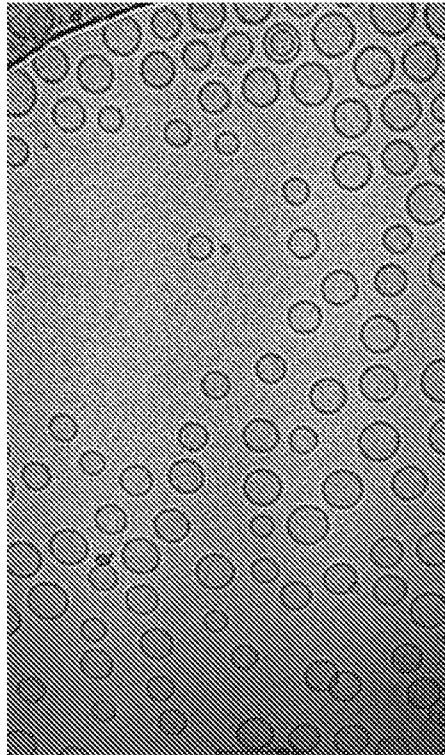


图5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/103468

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
A61K 9/127(2006.01)i; A61K 31/427(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K; A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WPABSC; CNTXT; ENTXTC; ISI web of science; CNKI: 磷脂, 优替德隆, 胆固醇, 脂质体, 唐莉, 张川, 徐靖, 张成, 邱荣国, 成都华昊中天药业有限公司, Phospholipids, utedron, cholesterol, liposomes		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 1813721 A (HEZE RUIYING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) 09 August 2006 (2006-08-09) abstract, and claims 1-10	1-25
Y	WO 2021204188 A1 (BEIJING BIOSTAR PHARMACEUTICALS CO., LTD. et al.) 14 October 2021 (2021-10-14) description, abstract, claims 1-9, and description, page 1, paragraph 2 to page 2, paragraph 1	1-25
Y	US 2009191264 A1 (SONNTAG JEAN-CLAUDE et al.) 30 July 2009 (2009-07-30) claims 1-7, and embodiments 1-4	1-25
A	WO 2021180111 A1 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) 16 September 2021 (2021-09-16) description, page 5, paragraph 2	1-25
A	CN 113402509 A (SHANDONG UNIVERSITY) 17 September 2021 (2021-09-17) description, paragraph [0002]	1-25
A	CN 109863165 A (AIMVION AS) 07 June 2019 (2019-06-07) claims 46-47, and description, paragraphs [0158]-[0162]	1-25
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 19 July 2022		Date of mailing of the international search report 31 August 2022
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application no.

PCT/CN2022/103468

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	1813721	A	09 August 2006	CN	100409846	C	13 August 2008
WO	2021204188	A1	14 October 2021	CN	114727994	A	08 July 2022
US	2009191264	A1	30 July 2009	US	2005042275	A1	24 February 2005
WO	2021180111	A1	16 September 2021	None			
CN	113402509	A	17 September 2021	None			
CN	109863165	A	07 June 2019	US	2019194278	A1	27 June 2019
				WO	2018037042	A1	01 March 2018
				CA	3033262	A1	01 March 2018
				EP	3504224	A1	03 July 2019
				JP	2019528071	A	10 October 2019

<p>A. 主题的分类</p> <p>A61K 9/127(2006.01)i; A61K 31/427(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i</p> <p>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</p>																							
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>A61K; A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>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))</p> <p>WPABSC;CNTXT;ENTXTC;ISI web of science;CNKI:磷脂, 优替德隆, 胆固醇, 脂质体, 唐莉, 张川, 徐靖, 张成, 邱荣国, 成都华昊中天药业有限公司, Phospholipids, utedron, cholesterol, liposomes</p>																							
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>CN 1813721 A (菏泽睿鹰制药集团有限公司) 2006年8月9日 (2006 - 08 - 09) 说明书摘要, 权利要求1-10</td> <td>1-25</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2021204188 A1 (北京华昊中天生物医药股份有限公司等) 2021年10月14日 (2021 - 10 - 14) 说明书摘要, 权利要求1-9, 说明书第1页第2段至第2页第1段</td> <td>1-25</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 2009191264 A1 (SONNTAG JEAN-CLAUDE等) 2009年7月30日 (2009 - 07 - 30) 权利要求1-7, 实施例1-4</td> <td>1-25</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2021180111 A1 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO.LTD.) 2021年9月16日 (2021 - 09 - 16) 说明书第5页第2段</td> <td>1-25</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 113402509 A (山东大学) 2021年9月17日 (2021 - 09 - 17) 说明书第[0002]段</td> <td>1-25</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 109863165 A (爱姆维恩公司) 2019年6月7日 (2019 - 06 - 07) 权利要求46-47, 说明书第[0158]-[0162]段</td> <td>1-25</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	Y	CN 1813721 A (菏泽睿鹰制药集团有限公司) 2006年8月9日 (2006 - 08 - 09) 说明书摘要, 权利要求1-10	1-25	Y	WO 2021204188 A1 (北京华昊中天生物医药股份有限公司等) 2021年10月14日 (2021 - 10 - 14) 说明书摘要, 权利要求1-9, 说明书第1页第2段至第2页第1段	1-25	Y	US 2009191264 A1 (SONNTAG JEAN-CLAUDE等) 2009年7月30日 (2009 - 07 - 30) 权利要求1-7, 实施例1-4	1-25	A	WO 2021180111 A1 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO.LTD.) 2021年9月16日 (2021 - 09 - 16) 说明书第5页第2段	1-25	A	CN 113402509 A (山东大学) 2021年9月17日 (2021 - 09 - 17) 说明书第[0002]段	1-25	A	CN 109863165 A (爱姆维恩公司) 2019年6月7日 (2019 - 06 - 07) 权利要求46-47, 说明书第[0158]-[0162]段	1-25
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																					
Y	CN 1813721 A (菏泽睿鹰制药集团有限公司) 2006年8月9日 (2006 - 08 - 09) 说明书摘要, 权利要求1-10	1-25																					
Y	WO 2021204188 A1 (北京华昊中天生物医药股份有限公司等) 2021年10月14日 (2021 - 10 - 14) 说明书摘要, 权利要求1-9, 说明书第1页第2段至第2页第1段	1-25																					
Y	US 2009191264 A1 (SONNTAG JEAN-CLAUDE等) 2009年7月30日 (2009 - 07 - 30) 权利要求1-7, 实施例1-4	1-25																					
A	WO 2021180111 A1 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO.LTD.) 2021年9月16日 (2021 - 09 - 16) 说明书第5页第2段	1-25																					
A	CN 113402509 A (山东大学) 2021年9月17日 (2021 - 09 - 17) 说明书第[0002]段	1-25																					
A	CN 109863165 A (爱姆维恩公司) 2019年6月7日 (2019 - 06 - 07) 权利要求46-47, 说明书第[0158]-[0162]段	1-25																					
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																							
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“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)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>																							
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2022年7月19日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2022年8月31日</p>																					
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>陈卫星</p> <p>电话号码 (86-10)-53961864</p>																					

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/103468

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	1813721	A	2006年8月9日	CN	100409846	C	2008年8月13日
WO	2021204188	A1	2021年10月14日	CN	114727994	A	2022年7月8日
US	2009191264	A1	2009年7月30日	US	2005042275	A1	2005年2月24日
WO	2021180111	A1	2021年9月16日	无			
CN	113402509	A	2021年9月17日	无			
CN	109863165	A	2019年6月7日	US	2019194278	A1	2019年6月27日
				WO	2018037042	A1	2018年3月1日
				CA	3033262	A1	2018年3月1日
				EP	3504224	A1	2019年7月3日
				JP	2019528071	A	2019年10月10日