

(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
2021 年 5 月 14 日 (14.05.2021)



(10) 国际公布号
WO 2021/089030 A1

(51) 国际专利分类号:

C07C 219/00 (2006.01) *C07F 9/09* (2006.01)
C07C 229/00 (2006.01) *A61K 48/00* (2006.01)
C07C 233/00 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/127393

(22) 国际申请日: 2020 年 11 月 8 日 (08.11.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201911087684.2 2019年11月8日 (08.11.2019) CN

(71) 申请人: 中国医学科学院基础医学研究所
(INSTITUTE OF BASIC MEDICAL SCIENCES CHINESE ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES) [CN/CN]; 中国北京市东城区东单三条 5 号, Beijing 100005 (CN)。

(72) 发明人: 蒋澄宇(JIANG, Chengyu); 中国北京市东城区东单三条 5 号, Beijing 100005 (CN)。 秦宇豪(QIN, Yuhao); 中国北京市东城区东单三条 5 号, Beijing 100005 (CN)。 李晓芸(LI, Xiaoyun); 中国北京市东城区东单三条 5 号, Beijing 100005 (CN)。 张聪(ZHANG, Cong); 中国北京市东城区东单三条 5 号, Beijing 100005 (CN)。

(74) 代理人: 北京市君合律师事务所(JUN HE LAW OFFICES); 中国北京市建国门北大街 8 号华润大厦 20 层, Beijing 100005 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,

ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

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

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。
- 包括说明书序列表部分(细则 5.2(a))。

(54) Title: USE OF LIPID IN PREPARATION OF NUCLEIC ACID DELIVERY REAGENT AND RELATED PRODUCT THERE-OF

(54) 发明名称: 脂质在制备核酸递送试剂中的应用及其相关产品

(57) Abstract: Disclosed are the use of one or more lipid compounds in the delivery of nucleic acids, and a lipid-nucleic acid mixture, a pharmaceutical composition or a kit comprising the lipid compound and nucleic acids. The lipid compounds provided in the present invention can promote the absorption of nucleic acids, particularly via oral absorption, and can promote the entry of nucleic acids at target sites in a subject in need thereof.

(57) 摘要: 通过一种或多种脂质化合物递送核酸的用途, 以及包含所述脂质化合物和核酸的脂质核酸混合物、药物组合物或试剂盒。所提供的脂质化合物能够促进核酸的吸收, 特别是口服吸收, 以及促进核酸进入有此需要的对象体内的靶部位。



WO 2021/089030 A1

脂质在制备核酸递送试剂中的应用及其相关产品

5 技术领域

本发明涉及生物领域。具体地，本申请涉及脂质化合物用于递送核酸的用途，这些化合物或其多种组合能够促进各种核酸通过口服体内吸收，进入有此需要的对象体内的靶部位，并进入靶细胞中。本申请涉及的这些化合物在中药中被提取和发现，也可以通过合成的方法获得。

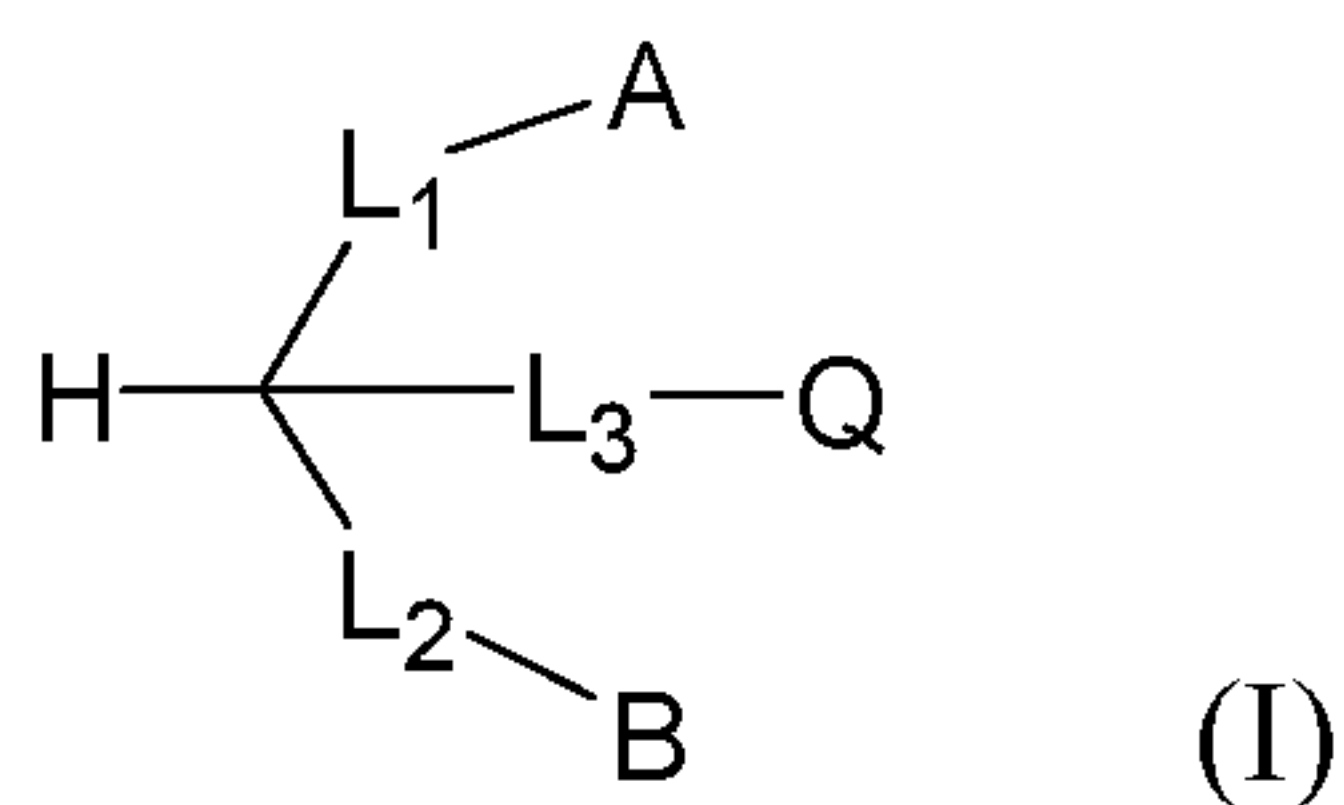
10

背景技术

在过去几十年中，用核酸分子作为治疗药物的理念从概念走向了临床现实。事实上，核酸分子拥有许多的属性使得它们可以作为治疗药物。它们能够折叠形成复杂的构象让它们可以与蛋白质、小分子或者其他核酸相互结合，有些甚至可以形成催化中心。例如，小干扰 RNA (siRNA) 作为 RNAi 的效应分子，其作为治疗药物具有越来越广阔的前景。目前已经有多种 siRNA 药物进入临床实验，预示着其良好的发展前景。通常，人们将 siRNA，miRNA 及其它非编码小 RNA 不加区分地称之为小核酸或小 RNA (sRNA)。除了小 RNA 以外，可以作为药物的核酸分子还包括例如 mRNA、反义核酸等。然而，由于核酸分子例如 RNA 容易降解，在体内有相对较短的半衰期，因此作为治疗药物来说，其通常不被认为是最优的选择。因此，如何将核酸分子包括小 RNA、mRNA 等有效递送至体内靶器官以及靶细胞中，实现其生物活性和治疗或预防作用，是本领域技术人员迫切需要解决的问题。

25 发明内容

在一方面，本申请提供了脂质组合物在制备用于核酸递送的试剂中的用途，所述脂质组合物包含一种或多种具有式(I)的化合物或其盐、水合物或溶剂化物：

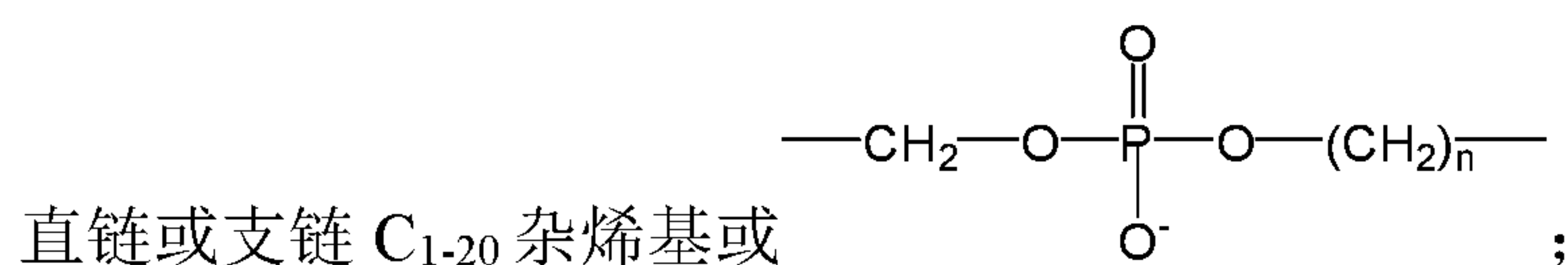


其中：

L_1 为不存在、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 或 $-\text{CR}(\text{OH})-$ ；

L_2 为不存在、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ ；

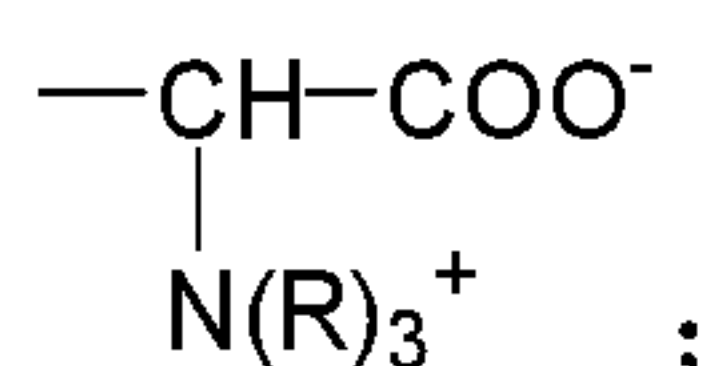
- 5 L_3 为直链或支链 C_{1-20} 烷基、直链或支链 C_{1-20} 烯基、直链或支链 C_{1-20} 杂烷基、



A 为直链或支链 C_{1-20} 烷基、直链或支链 C_{1-20} 烯基、直链或支链 C_{1-20} 杂烷基或直链或支链 C_{1-20} 杂烯基；

- 10 B 为 $-\text{OH}$ 、直链或支链 C_{1-20} 烷基、直链或支链 C_{1-20} 烯基、直链或支链 C_{1-20} 杂烷基或直链或支链 C_{1-20} 杂烯基；

Q 为 $-\text{H}$ 、 $-\text{COOH}$ 、羟基取代的直链或支链 C_{1-20} 烷基、羟基取代的直链或支链 C_{1-20} 烯基、羟基取代的 C_{3-20} 环烷基、羟基取代的 C_{3-20} 环烯基、 $-\text{N}(\text{R})_3^+$ 或

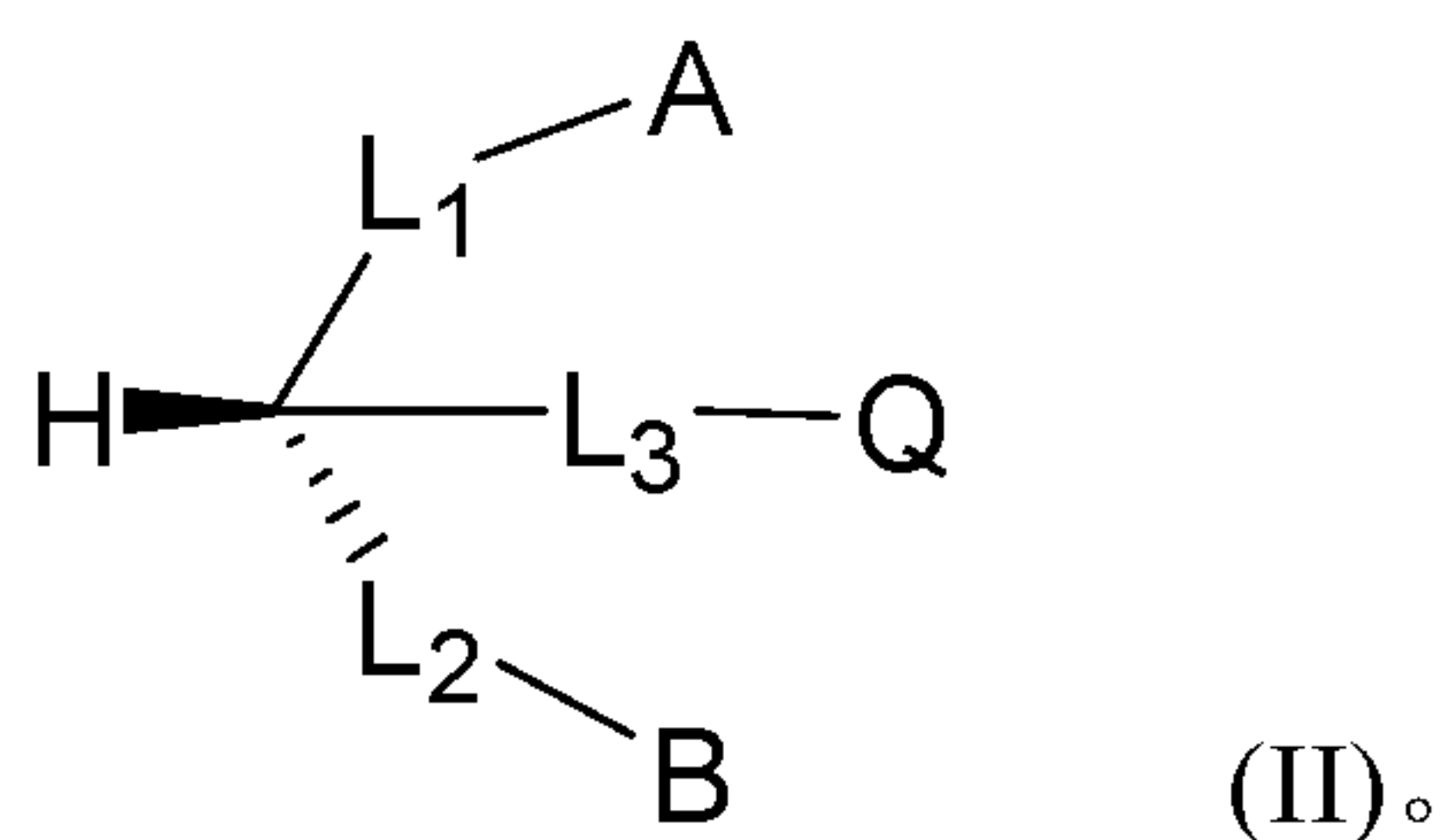


R 各自独立地为 H 或直链或支链 C_{1-20} 烷基；

- 15 n 为 0、1 或 2。

在某些实施方式中，所述化合物的盐包括药学上可接受的盐。

在某些实施方式中，所述化合物具有下式的结构：



在另一方面，本申请还提供了脂质组合物在制备用于核酸递送的试剂中的用途，所述脂质组合物包含一种或多种选自下组的化合物，或其盐、水合物或溶剂化物：脂质 72、73、74、75、76、77、78、79、80、82、83、86、87、90、91、92、95、97、98、99、100、101、102、107、111、112、113、114、115、116、117、118、和 119，其中所述化合物如下表所示：

脂质化合物编号	化学名
72	1,2-二油酰基-sn-甘油基-3-磷脂酰乙醇胺
73	三亚麻精
74	1,2-棕榈油酸-3-油酸甘油酯
75	1,2-棕榈油酸-3-棕榈酸甘油酯
76	1,3-棕榈酸-2-肉豆蔻酸甘油酯
77	1,2-硬脂酸-3-油酸甘油酯
78	1,2-油酸-3-花生酸甘油酯
79	1,2-油酸-3-二十二碳酸甘油酯
80	1,2-肉豆蔻酸-3-棕榈酸甘油酯
82	Q-10，泛醌 50，泛醌 10
83	1-棕榈酰-2-羟基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺
86	1-棕榈酰基-2-油酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱
87	1-硬脂酰基-2-油酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱
90	N-木香油酰基-D-赤型-神经鞘氨醇
91	N-神经酰基-D-赤型-神经鞘氨醇
92	1-花生四烯基-2-羟基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱
95	1-油酰基-2-羟基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱
97	D-赤型-神经鞘氨醇（C22 基）
98	D-赤型-神经鞘氨醇
99	D-赤型-神经鞘氨醇（C14 基）
100	D-赤型-神经鞘氨醇（C16 基）
101	D-赤型-神经鞘氨醇（C20 基）

102	D-赤型-神经鞘氨醇
107	1,2-二亚油酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱
111	1-棕榈酸-3-硬脂酸甘油酯
112	二十烷酸甘油三酯
113	1-棕榈酰-2-羟基-sn-甘油基-3-磷脂酰胆碱
114	1-十八烷酰基-2-羟基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱
115	1-十七碳烯酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺
116	1-(9Z-十八烯酰基)-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺
117	1,2-二-(9Z-十八烯酰基)-sn-甘油基-3-磷酸胆碱
118	1-棕榈酰基-2-油酰基-sn-甘油基-3-磷脂酰胆碱
119	1,2-二十六烷酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱

在某些实施方式中，所述脂质组合物或所述试剂可以通过口服、吸入或注射的方式递送所述核酸。在某些实施方式中，所述脂质组合物或所述试剂通过口服的方式递送所述核酸。在某些实施方式中，所述递送包括体内消化道递送。

在某些实施方式中，所述递送包括体外细胞递送。

在某些实施方式中，所述脂质组合物或所述试剂可以用于制备脂质核酸混合物。

脂质核酸混合物可以通过适当的方法制备，包括但不限于，加热法、逆向蒸发法，或者混合法。

在某些实施方式中，所述加热法包括将脂质的有机溶剂溶液加入到核酸的水溶液中得到混合溶液，并在适当的温度下加热所述混合溶液。在某些实施方式中，所述加热法进一步包括冷却所述加热的混合溶液，从而得到脂质与核酸的混合物。

在一些实施方案中，在选自如下的温度下加热所述混合溶液：25°C 至 100°C、30°C 至 100°C、40°C 至 100°C、50°C 至 100°C、60°C 至 100°C、70°C 至 100°C、80°C 至 100°C、90°C 至 100°C，和 95°C 至 100°C。在一些实施方案中，在选自如下的温度下加热所述混合溶液：30°C、35°C、37°C、40°C、45°C、50°C、55°C、

60°C、65°C、70°C、75°C、80°C、85°C、90°C、95°C 和 100°C。

5 在一些实施方案中，加热所述混合溶液的时间为约 5 分钟至约 24 小时，约 5 分钟至约 20 小时，约 5 分钟至约 16 小时，约 10 分钟至约 20 小时，约 10 分钟至约 16 小时，约 15 分钟至约 24 小时，约 15 分钟至约 20 小时，约 30 分钟至约 24 小时，约 30 分钟至约 20 小时，约 40 分钟至约 16 小时，约 50 分钟至约 12 小时，约 1 小时至约 8 小时，或约 2 小时至约 4 小时。在一些实施方案中，加热所述混合溶液的时间为约 5 分钟至约 1 小时，约 5 分钟至约 30 分钟，约 5 分钟至约 15 分钟，或约 10 分钟至约 15 分钟。在一些实施方案中，加热所述混合溶液的时间为约 5 分钟、约 10 分钟、约 15 分钟、约 20 分钟、约 25 分钟、约 30 分钟、40 分钟、50 分钟、1 小时、2 小时、3 小时、4 小时、5 小时、6 小时、7 小时、8 小时、9 小时、10 小时、12 小时、16 小时、20 小时或 24 小时。

15 在某些实施方案中，在选自如下的温度下冷却所述混合溶液：25°C 至-80°C，20°C 至-80°C，15°C 至-80°C，10°C 至-80°C，4°C 至-80°C，0°C 至-80°C，-10°C 至-80°C，-20°C 至-80°C，-30°C 至-80°C，-40°C 至-80°C。在一些实施方案中，在选自如下的温度下冷却所述混合溶液：25°C、20°C、15°C、10°C、4°C 或 0°C。

在某些实施方案中，所述逆向蒸发法包括将核酸的水溶液与脂质化合物的有机溶剂溶液进行混合以得到混合溶液。在某些实施方案中，所述逆向蒸发法进一步包括去除所述混合溶液中的有机溶剂，然后进行水化，从而得到脂质与核酸的混合物。在某些实施方案中，将所述混合溶液进行超声和/或蒸发以去除所述有机溶剂。在某些实施方案中，去除所述混合溶液中的有机溶剂的步骤在适当的温度下进行。

25 在一些实施方案中，在选自如下的温度下去除所述混合溶液中的有机溶剂：约 25°C 至约 70°C，30°C 至约 70°C、约 30°C 至约 65°C，约 40°C 至约 65°C，约 40°C 至约 60°C、或约 50°C 至约 60°C。在一些实施方案中，在选自如下的温度下去除所述混合溶液中的有机溶剂：约 25°C、约 30°C、约 35°C、约 40°C、约 45°C、约 50°C、约 55°C、约 60°C、约 65°C 和约 70°C。

在另一方面，本申请提供了一种向有需要的个体递送核酸的方法，其包括通过口服、吸入或注射的方式向所述个体施用所述脂质组合物和所述核酸。在

某些实施方式中，所述脂质组合物和所述核酸以脂质核酸混合物的形式施用。

在某些实施方式中，所述核酸包含 DNA 或 RNA。在某些实施方案中，所述 DNA 为例如非编码 DNA（如反义 DNA）或编码 DNA 等。在某些实施方案中，所述 RNA 为例如反义核酸、mRNA、lncRNA、或小 RNA（例如 miRNA、
5 siRNA、piRNA、snoRNA、tsRNA）等。

在某些实施方式中，所述核酸包含长度为 14-32bp、16-28bp 或 18-24bp 的小核酸。

在某些实施方式中，所述核酸为单链或双链的。

在某些实施方式中，所述核酸具有茎环结构。

10 在某些实施方式中，所述核酸用于治疗疾病。

在某些实施方式中，所述核酸用于治疗癌症、炎症、纤维化疾病、自身免疫疾病或自身炎性疾病、细菌感染、行为性和精神性病症、血液疾病、染色体疾病、先天性和遗传性疫病、结缔组织疾病、消化性疾病、耳鼻喉疾病、内分泌疾病、环境性疾病、眼部疾病、女性生殖性疾病、真菌感染、心脏病、遗传
15 性癌症综合征、免疫系统疾病、肾脏和泌尿性疾病、肺部疾病、男性生殖新疾病、代谢性病症、口部疾病、肌肉骨骼疾病、骨髓增生异常性综合征、新生儿筛查、营养性疾病、寄生虫疾病、罕见癌症、罕见疾病、皮肤疾病和病毒感染。

在某些实施方式中，所述核酸用于治疗肝细胞癌、角膜新生血管形成、复
20 发性或难治性间变性星形细胞瘤（WHO III 级）或继发性胶质母细胞瘤（WHO IV 级）、晚期鳞状细胞肺癌、肢端肥大症、银屑病、杜氏肌营养不良症、晚期非小细胞肺癌、转移性去势抗性前列腺癌、巨细胞病毒性视网膜炎，HIV 感染、乙型肝炎、丙型肝炎、高脂蛋白症、全膝关节置换术、II 型糖尿病、家族性淀粉样多发性神经病（FAP）、湿性黄斑变性（例如新血管性年龄相关性黄
25 斑变性、中央凹下新血管性年龄相关性黄斑变性、渗出性年龄相关性黄斑变性）、高胆固醇血症、克罗恩病、广泛性肝纤维化、婴儿型脊髓性肌萎缩症、黑色素瘤、新生冠状动脉病变、轻度过敏性哮喘、慢性淋巴细胞性白血病、和高甘油三酯血症、造血干细胞移植后伴肾或肺功能障碍的肝小细胞闭塞症、伴遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样病变。

在另一方面，本申请还提供了一种药物组合物，其包含脂质组合物以及核酸，其中所述脂质组合物包含一种或多种具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。在某些实施方式中，所述脂质组合物和所述核酸以脂质核酸混合物的形式存在。

5 在另一方面，本申请还提供了一种药物组合物，其包含脂质组合物以及核酸，其中所述脂质组合物包含一种或多种选自下组的化合物，或其盐、水合物或溶剂化物：脂质 72、73、74、75、76、77、78、79、80、82、83、86、87、90、91、92、95、97、98、99、100、101、102、107、111、112、113、114、115、116、117、118、和 119 组成的组。在某些实施方式中，所述脂质组合物和所述核酸以
10 脂质核酸混合物的形式存在。

在另一方面，本申请还提供了本申请所述的药物组合物在制备药物中的用途，所述药物用于预防和/或治疗能用核酸预防和/或治疗的疾病，或者用于将核酸体内递送至有此需要的对象中。

在另一方面，本申请还提供了一种试剂盒，其包含：置于第一容器中的一种
15 或多种具有所述式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物，和置于第二容器中的核酸。

在另一方面，本申请还提供了一种试剂盒，其包含：置于第一容器中的一种或多种化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物，和置于第二容器中的核酸，其中所述一种或多种化合物选自下组：脂质 72、73、74、75、76、77、78、
20 79、80、82、83、86、87、90、91、92、95、97、98、99、100、101、102、107、111、112、113、114、115、116、117、118、和 119。

在另一方面，本申请提供了本申请所述的试剂盒在制备药物中的用途，所述药物用于预防和/或治疗能用核酸预防和/或治疗的疾病，或者用于将核酸体内递送至有此需要的对象中。

25 在另一方面，本申请提供了一种将核酸递送至靶细胞中的方法，包括向所述靶细胞施用本申请所述的药物组合物，或者由本申请所述的试剂盒配制得到的脂质核酸混合物。

在另一方面，本申请提供了一种将核酸体内递送至有此需要的对象中的方法，包括向所述对象施用本申请所述的药物组合物，或者由本申请所述的试剂盒配制得到的脂质核酸混合物。

应理解，在本发明范围内，本发明的上述各技术特征和在下文（如实施例）中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合，从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅，在此不再一一累述。

附图说明

图 1 分别示出了空白组、自由摄取组和脂质 72 递送 PGY-sRNA-26 进入小鼠心脏组织（图 1a）、肺组织（图 1b）、脾组织（图 1c）及血液（图 1d）的结果。

图 2 分别示出了空白组、自由摄取组和脂质 73 递送 PGY-sRNA-26 进入小鼠心脏组织（图 2a）、脾组织（图 2b）及血液（图 2c）的结果。

图 3 分别示出了空白组、自由摄取组和脂质 74 递送 PGY-sRNA-26 进入小鼠心脏组织（图 3a）、肺组织（图 3b）、脾组织（图 3c）及血液（图 3d）的结果。

图 4 分别示出了空白组、自由摄取组和脂质 75 递送 PGY-sRNA-26 进入小鼠心脏组织（图 4a）、肺组织（图 4b）、脾组织（图 4c）及血液（图 4d）的结果。

图 5 分别示出了空白组、自由摄取组和脂质 76 递送 PGY-sRNA-26 进入小鼠心脏组织（图 5a）、肺组织（图 5b）、脾组织（图 5c）及血液（图 5d）的结果。

图 6 分别示出了空白组、自由摄取组和脂质 77 递送 PGY-sRNA-26 进入小鼠心脏组织（图 6a）、肺组织（图 6b）、肾组织（图 6c）、脾组织（图 6d）及血液（图 6e）的结果。

图 7 分别示出了空白组、自由摄取组和脂质 78 递送 PGY-sRNA-26 进入小鼠心脏组织（图 7a）、肺组织（图 7b）、肾组织（图 7c）及脾组织（图 7d）的结果。

图 8 分别示出了空白组、自由摄取组和脂质 79 递送 PGY-sRNA-26 进入小鼠心脏组织（图 8a）、肾组织（图 8b）及脾组织（图 8c）的结果。

图 9 分别示出了空白组、自由摄取组和脂质 80 递送 PGY-sRNA-26 进入小鼠心脏组织（图 9a）、肺组织（图 9b）、肾组织（图 9c）及脾组织（图 9d）的结果。

图 10 分别示出了空白组、自由摄取组和脂质 81 递送 PGY-sRNA-26 进入小鼠心脏组织（图 10a）、肾组织（图 10b）及脾组织（图 10c）的结果。

图 11 分别示出了空白组、自由摄取组和脂质 82 递送 PGY-sRNA-26 进入小鼠肺组织（图 11a）、脾组织（图 11b）及心脏组织（图 11c）的结果。

图 12 分别示出了空白组、自由摄取组和脂质 83 递送 PGY-sRNA-26 进入小鼠脾组织（图 12a）、肾组织（图 12b）及肠组织（图 12c）的结果。

图 13 分别示出了空白组、自由摄取组和脂质 84 递送 PGY-sRNA-26 进入小鼠肺（图 13a）组织及脾组织（图 13b）的结果。

图 14 分别示出了空白组、自由摄取组和脂质 85 递送 PGY-sRNA-26 进入小鼠肺组织（图 14a）、脾组织（图 14b）及肾组织（图 14c）的结果。

图 15 分别示出了空白组、自由摄取组和脂质 86 递送 PGY-sRNA-26 进入小鼠肠组织（图 15a）及肾组织（图 15b）的结果。

图 16 分别示出了空白组、自由摄取组和脂质 87 递送 PGY-sRNA-26 进入小鼠肾组织（图 16a）、肺组织（图 16b）及脾组织（图 16c）的结果。

图 17 分别示出了空白组、自由摄取组和脂质 88 递送 PGY-sRNA-26 进入小鼠血（图 17a）、肺组织（图 17b）、脾组织（图 17c）及肾组织（图 17d）的结果。

图 18 分别示出了空白组、自由摄取组和脂质 89 递送 PGY-sRNA-26 进入小鼠血（图 18a）、肺组织（图 18b）及肾组织(图 18c)的结果。

图 19 分别示出了空白组、自由摄取组和脂质 90 递送 PGY-sRNA-26 进入小鼠血（图 19a）、肺组织（图 19b）、脾组织（图 19c）及肾组织（图 19d）的结果。

图 20 分别示出了空白组、自由摄取组和脂质 91 递送 PGY-sRNA-26 进入小鼠血（图 20a）、肺组织（图 20b）、脾组织（图 20c）及肾组织（图 20d）的结果。

图 21 分别示出了空白组、自由摄取组和脂质 92 递送 PGY-sRNA-26 进入小鼠血（图 21a）、肺组织（图 21b）、脾组织（图 21c）及肾（图 21d）的结果。

图 22 分别示出了空白组、自由摄取组和脂质 93 递送 PGY-sRNA-26 进入小鼠血（图 22a）、肺组织（图 22b）、脾组织（图 22c）及肾组织（图 22d）的结果。

5 图 23 分别示出了空白组、自由摄取组和脂质 94 递送 PGY-sRNA-26 进入小鼠血（图 23a）、肺组织（图 23b）、脾组织（图 23c）及肾组织（图 23d）的结果。

图 24 分别示出了空白组、自由摄取组和脂质 95 递送 PGY-sRNA-26 进入小鼠血（图 24a）、肺组织（图 24b）、肾组织（图 24c）及脾组织（图 24d）的结果。

10 图 25 分别示出了空白组、自由摄取组和脂质 96 递送 PGY-sRNA-26 进入小鼠血（图 25a）、肺组织（图 25b）、肾组织（图 25c）及脾组织（图 25d）的结果。

图 26 分别示出了空白组、自由摄取组和脂质 97 递送 PGY-sRNA-26 进入小鼠血（图 26a）、肺组织（图 26b）、肾组织（图 26c）及脾组织（图 26d）的结果。

图 27 分别示出了空白组、自由摄取组和脂质 98 递送 PGY-sRNA-26 进入小鼠血（图 27a）、肺组织（图 27b）、肾组织（图 27c）及脾组织（图 27d）的结果。

15 图 28 分别示出了空白组、自由摄取组和脂质 99 递送 PGY-sRNA-26 进入小鼠血（图 28a）、肺组织（图 28b）、肾组织（图 28c）及脾组织（图 28d）的结果。

图 29 分别示出了空白组、自由摄取组和脂质 100 递送 PGY-sRNA-26 进入小鼠血（图 29a）、肺组织（图 29b）、肾组织（图 29c）及脾组织（图 29d）的结果。

20 图 30 分别示出了空白组、自由摄取组和脂质 101 递送 PGY-sRNA-26 进入小鼠血（图 30a）、肺组织（图 30b）、肾组织（图 30c）及脾组织（图 30d）的结果。

图 31 分别示出了空白组、自由摄取组和脂质 102 递送 PGY-sRNA-26 进入小鼠血（图 31a）、肾组织（图 31b）及脾组织（图 31c）的结果。

25 图 32 分别示出了空白组、自由摄取组和脂质 103 递送 PGY-sRNA-26 进入小鼠血（图 32a）、肾组织（图 32b）及肺组织（图 32c）的结果。

图 33 分别示出了空白组、自由摄取组和脂质 104 递送 PGY-sRNA-26 进入小鼠血（图 33a）、肾组织（图 33b）、肺组织（图 33c）及脾组织（图 33d）的结果。

图 34 分别示出了空白组、自由摄取组和脂质 105 递送 PGY-sRNA-26 进入小鼠血（图 34a）、肾组织（图 34b）及肺组织（图 34c）的结果。

图 35 分别示出了空白组、自由摄取组和脂质 107 递送 PGY-sRNA-26 进入小鼠血（图 35a）、肾组织（图 35b）及脾组织（图 35c）的结果。

图 36 分别示出了空白组、自由摄取组和脂质 109 递送 PGY-sRNA-26 进入小鼠血（图 36a）、肺组织（图 36b）、肾组织（图 36c）及脾组织（图 36d）的结果。

图 37 分别示出了空白组、自由摄取组和脂质 111 递送 PGY-sRNA-26 进入小鼠血（图 37a）及肾组织（图 37b）的结果。

图 38 分别示出了空白组、自由摄取组和脂质 112 递送 PGY-sRNA-26 进入小鼠肺（图 38a）、肾组织（图 38b）及脾组织（图 38c）的结果。

图 39 分别示出了空白组、自由摄取组和脂质 113 递送 PGY-sRNA-26 进入小鼠肺组织（图 39a）、肾组织（图 39b）及脾组织（图 39c）的结果。

图 40 分别示出了空白组、自由摄取组和脂质 114 递送 PGY-sRNA-26 进入小鼠血（图 40a）、肺组织（图 40b）、肾组织（图 40c）及脾组织（图 40d）的结果。

图 41 分别示出了空白组、自由摄取组和脂质 115 递送 PGY-sRNA-26 进入小鼠血（图 41a）、肺组织（图 41b）、肾组织（图 41c）及脾组织（图 41d）的结果。

图 42 分别示出了空白组、自由摄取组和脂质 116 递送 PGY-sRNA-26 进入小鼠肺组织（图 42a）、肾组织（图 42b）及脾组织（图 42c）的结果。

图 43 分别示出了空白组、自由摄取组和脂质 117 递送 PGY-sRNA-26 进入小鼠肺组织（图 43a）、肾组织（图 43b）及脾组织（图 43c）的结果。

图 44 分别示出了空白组、自由摄取组和脂质 118 递送 PGY-sRNA-26 进入小鼠肺组织（图 44a）、肾组织（图 44b）及脾组织（图 44c）的结果。

图 45 分别示出了空白组、自由摄取组和脂质 119 递送 PGY-sRNA-26 进入小鼠血（图 45a）及肾组织（图 45b）的结果。

图 46 分别示出了脂质 93 以灌胃给药的方式递送 PGY-sRNA-26 进入小鼠脑组织（图 46a）、胃组织（图 46b）、肠组织（图 46c）、肾组织（图 46d）、肺组织（图 46e）及脾组织（图 46f）于 0 小时（空白组）/3 小时/6 小时/9 小时/12 小时/24 小时进入量的结果。

图 47 分别示出了脂质 94 以灌胃给药的方式递送 PGY-sRNA-26 进入小鼠脑组织（图 47a）、心组织（图 47b）、脾组织（图 47c）、肺组织（图 47d）、肾组织（图 47e）、肠组织（图 47f）及胃组织（图 47g）于 0 小时（空白组）/3 小时/6 小时/9 小时/12 小时/24 小时进入量的结果。

图 48 分别示出了脂质 96 以灌胃给药的方式递送 PGY-sRNA-26 进入小鼠肠组织（图 48a）及肾组织（图 48b）于 0 小时（空白组）/3 小时/6 小时/9 小时/12 小时/24 小时进入量的结果。

图 49 分别示出了脂质 100 以灌胃给药的方式递送 PGY-sRNA-26 进入小鼠胃组织（图 49a）、肠组织（图 49b）于 0 小时（空白组）/3 小时/6 小时/9 小时/12 小时/24 小时进入量的结果。

图 50 分别示出了脂质 94 以尾静脉注射给药的方式递送 PGY-sRNA-26 进入小鼠脾组织（图 50a）、肾组织（图 50b）、脑组织（图 50c）、胃组织（图 50d）、肠组织（图 50e）于 0 小时（空白组）/3 小时/6 小时/9 小时/12 小时/24 小时进入量的结果。

图 51 分别示出了脂质 96 以尾静脉注射给药的方式递送 PGY-sRNA-26 进入小鼠脑组织（图 51a）、肠组织（图 51b）、肾组织（图 51c）、肺组织（图 51d）、肝组织（图 51e）、心组织（图 51f）于 0 小时（空白组）/3 小时/6 小时/9 小时/12 小时/24 小时进入量的结果。

图 52 分别示出了脂质 98 以尾静脉注射给药的方式递送 PGY-sRNA-26 进入小鼠肾组织（图 52a）、肠组织（图 52b）、胃组织（图 52c）、脑组织（图 52d）、肝组织（图 52e）、心组织（图 52f）于 0 小时（空白组）/3 小时/6 小时/9 小时/12

小时/24 小时进入量的结果。

图 53 分别示出了脂质 100 以尾静脉注射给药的方式递送 PGY-sRNA-26 进入小鼠肾组织（图 53a）、胃组织（图 53b）于 0 小时（空白组）/3 小时/6 小时/9 小时/12 小时/24 小时进入量的结果。

5 图 54 分别示出了脂质 101 以尾静脉注射给药的方式递送 PGY-sRNA-26 进入小鼠肾组织（图 54a）、肠组织（图 54b）、胃组织（图 54c）、脑组织（图 54d）于 0 小时（空白组）/3 小时/6 小时/9 小时/12 小时/24 小时进入量的结果。

具体实施方式

10 本发明至少部分地基于本申请的发明人经过大量实验获得的意外发现，即，一些中药（例如，红景天、蒲公英、穿心莲、金银花等）中存在一些脂质组分，这些源自中药的脂质能够促进核酸如小 RNA 吸收/进入细胞和/或有此需要的对象体内靶部位。为本发明的目的，这些脂质组分也可以是合成的。

如下将参照以示例性的方式示出结构和式的本申请的某些实施方案来详细描述本申请。尽管结合列举的实施方案对本申请进行了描述，但应了解其不旨在将本申请限定为所描述的那些实施方案。相反，本申请旨在涵盖落入权利要求书所限定的范围内的所有替代方式、修改方式和等同方式。本领域技术人员将会认识到可用于实施本申请的与本文描述的方法和材料类似或等同的其他方法和材料，本申请不以任何方式局限于所描述的方法和材料。当所引用的文献和类似材料不同于本申请的描述或与本申请的描述（包括限定的术语、术语使用、技术等）矛盾时，以本申请的描述为准。

还应理解在不同实施方案中描述的某些特征也可在单个实施方案中组合提供。反之，在单个实施方案中描述的多种特征也可以单独提供或以任何适当的亚组合提供。

25 还应理解本文所记载的数值点旨在包括各数值点本身，以及任意两个所记载的点之间的数值范围（如同这些数值范围已经单独列出）。

定义

如本文所用，除非另有说明，否则应适用以下定义。出于本申请的目的，根据 Handbook of Chemistry and Physics（第 75 版）的元素周期表（CAS 版）鉴定化学元素。另外，有机化学的一般原理以及特定的官能部分和反应活性描述于
5 “Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 和
“March’s Advanced Organic Chemistry”, 第 5 版, Smith, M.B.和 March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001 中，其全部内容通过引用并入本申请。

在本文中描述了连接取代基。当结构明确需要连接基团时，应理解针对该基团所列出的马库什变量为连接基团。例如，如果结构需要连接基团，且针对该变
10 量的马库什基团定义列出了“烷基”，则应理解“烷基”表示亚烷基连接基团。

本文所用的术语“取代的”，无论前面是否有术语“任选地”，都是指指定基团中的一个或多个氢被合适的取代基取代。除非另有说明，否则“取代的”基团可以在所述基团的每个可取代的位置具有合适的取代基，并且当任何给定结构中一个
15 以上的位置可以被选自特定基团的一个以上的取代基取代时，所述取代基可以在
每个位置上都相同或不同。本发明所设想的取代基组合优选地是导致形成稳定的或化学上可行的化合物的那些取代基组合。本文所用的术语“稳定的”是指这样的化合物：当其经受允许其生产、检测、以及（在某些实施方案中）其回收、纯化的条件、以及用于本文公开的一个或多个目的时，其基本上不会改变。除非特别指出为“未取代的”，否则本文所述的化学部分应被理解为包括取代基。例如，当
20 提及“芳基”时，其包括取代的芳基和未取代的芳基。

当连接至取代基的键显示为与环中连接两个原子的键交叉时，该取代基可键连至环中的任意原子。当列出取代基但未指明该取代基通过何种原子键连至给定式的化合物的其余部分时，该取代基可通过所述式中的任意原子键连。取代基和/或变量的组合是允许的，但前提是该组合得到稳定的化合物。

25 本文所用的术语“C_{i-j}”表示碳原子数的范围，其中 i 和 j 为整数且 j 大于 i，并且碳原子数的范围包括端点（即 i 和 j）以及端点之间的每个整数点。例如，C₁₋₆ 表示 1 至 6 个碳原子的范围，包括 1 个碳原子，2 个碳原子，3 个碳原子，4 个碳原子，5 个碳原子和 6 个碳原子。在一些实施方案中，术语“C₁₋₁₂”表示 1 至

12, 特别地 1 至 10, 特别地 1 至 8, 特别地 1 至 6, 特别地 1 至 5, 特别地 1 至 4, 特别 1 至 3, 或特别地 1 至 2 个碳原子。

本文所用的术语“烷基”，无论作为另一术语的一部分还是独立地使用，是指饱和的直链或支链烃基。术语“ C_{i-j} 烷基”指具有 i 至 j 个碳原子的烷基。在
5 一些实施方案中，烷基包含 1 至 20 个碳原子。在一些实施方案中，烷基包含 5 至 20 个碳原子。在一些实施方案中，烷基包含 1 至 20 个碳原子，1 至 19 个碳原子，1 至 18 个碳原子，1 至 17 个碳原子，1 至 16 个碳原子，1 至 15 个碳原子，1 至 14 个碳原子，1 至 13 个碳原子，1 至 12 个碳原子，1 至 11 个碳原子，1 至 10 个碳原子，1 至 9 个碳原子，1 至 8 个碳原子，1 至 7 个碳原子，1 至 6 个碳
10 原子，1 至 5 个碳原子，1 至 4 个碳原子，1 至 3 个碳原子，或 1 至 2 个碳原子。烷基的例子包括但不限于甲基、乙基、1-丙基（正丙基）、2-丙基（异丙基）、1-丁基（正丁基）、2-甲基-1-丙基（异丁基）、2-丁基（新丁基）、2-甲基-2-丙基（叔丁基）、1-戊基（正戊基）、2-戊基、3-戊基、2-甲基-2-丁基、3-甲基-2-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-1-丁基、1-己基、2-己基、3-己基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-
15 戊基、4-甲基-2-戊基、3-甲基-3-戊基、2-甲基-3-戊基、2,3-二甲基-2-丁基、3,3-二甲基-2-丁基、1-庚基、1-辛基、1-壬基、1-癸基等。“ C_{1-20} 烷基”的例子包括但不限于甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基、十三烷基、十四烷基、十五烷基、十六烷基、十七烷基、十八烷基、十九烷基、二十烷基。

20 本文所用的术语“烯基”，无论作为另一术语的一部分还是独立地使用，是指具有至少一个碳-碳双键的直链或支链烃基，其可任选地被一个或多个本文所述的取代基独立地取代，并且包括具有“顺式”和“反式”取向，或者“E”和“Z”取向的基团。在一些实施方案中，烯基含有 2 至 20 个碳原子。在一些实施方案中，烯基含有 5 至 20 个碳原子。在一些实施方案中，烯基含有 2 至 20 个碳原子，2 至
25 19 个碳原子，2 至 18 个碳原子，2 至 17 个碳原子，2 至 16 个碳原子，2 至 15 个碳原子，2 至 14 个碳原子，2 至 13 个碳原子，2 至 12 个碳原子，2 至 11 个碳原子，2 至 10 个碳原子，2 至 9 个碳原子，2 至 8 个碳原子，2 至 7 个碳原子，2 至 6 个碳原子，2 至 5 个碳原子，2 至 4 个碳原子，2 至 3 个碳原子。在一些实施方案中，烯基包含超过 1 个碳-碳双键。应理解，在所述烯基包含超过 1 个碳-碳双

键的情况下，所述双键可以互相分离或共轭。在一些实施方案中，烯基包含 5 个碳-碳双键，4 个碳-碳双键，3 个碳-碳双键，2 个碳-碳双键，或 1 个碳-碳双键。

本文所用的术语“环烷基”，无论作为另一术语的一部分还是独立地使用，是指饱和的单环和多环环系，其中所有的环原子为碳，其包含至少 3 个成环碳原子。在一些实施方案中，环烷基可含有 3 至 20 个成环碳原子，3 至 19 个成环碳原子，3 至 18 个成环碳原子，3 至 17 个成环碳原子，3 至 16 个成环碳原子，3 至 15 个成环碳原子，3 至 14 个成环碳原子，3 至 13 个成环碳原子，3 至 12 个成环碳原子，3 至 11 个成环碳原子，3 至 10 个成环碳原子，3 至 9 个成环碳原子，3 至 8 个成环碳原子，3 至 7 个成环碳原子，3 至 6 个成环碳原子，3 至 5 个成环碳原子，4 至 20 个成环碳原子，4 至 19 个成环碳原子，4 至 18 个成环碳原子，4 至 17 个成环碳原子，4 至 16 个成环碳原子，4 至 15 个成环碳原子，4 至 14 个成环碳原子，4 至 13 个成环碳原子，4 至 12 个成环碳原子，4 至 11 个成环碳原子，4 至 10 个成环碳原子，4 至 9 个成环碳原子，4 至 8 个成环碳原子，4 至 7 个成环碳原子，4 至 6 个成环碳原子，4 至 5 个成环碳原子。环烷基可任选地在一个或多个环位置处被一个或多个本文所述的取代基取代。环烷基可为饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的。在一些实施方案中，环烷基可为饱和环状烷基。在一些实施方案中，环烷基可为在环系中含有至少一个双键或三键的不饱和环状烷基。

本文所用的术语“环烯基”，无论作为另一术语的一部分还是独立地使用，是指包含 3-20 个成环碳原子以及至少一个碳-碳双键的单环和多环环系，只要所述环烯基环的大小允许，其中所有的环原子为碳。在一些实施方案中，环烯基包含超过 1 个碳-碳双键。应理解，在所述烯基包含超过 1 个碳-碳双键的情况下，所述双键可以互相分离或共轭。在一些实施方案中，环烯基包含 5 个碳-碳双键，4 个碳-碳双键，3 个碳-碳双键，2 个碳-碳双键，或 1 个碳-碳双键。

本文所用的术语“杂原子”是指氮、氧、硫或磷，并包括氮或硫的任意氧化形式，以及碱性氮的任意季化形式。

本文所用的术语“杂烷基”，无论作为另一术语的一部分还是独立地使用，是指至少一个碳原子被选自氮、氧、硫或磷的杂原子替换的烷基，其中所述杂原子

可位于烷基的端部或中间。

本文所用的术语“杂烯基”，无论作为另一术语的一部分还是独立地使用，是指至少一个碳原子被选自氮、氧、硫或磷的杂原子替换的烯基，其中所述杂原子可位于烯基的端部或中间。

5 本文所用的术语“羟基”是指-OH。

本文所用的术语“药学上可接受的盐”是指在合理的医学判断范围内适合用于与人或动物的组织接触而没有过度的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题，并且与合理的有益效果/风险比相称的本文所述化合物的盐或两性离子形式。

10 本文所用的术语“药物组合物”指包含本申请所述的脂质组合物和核酸的组合物，该组合物可任选地进一步含有药学上可接受的运载体。

15 本文所用的术语“药学上可接受的”是指这样的化合物、材料、组合物和/或剂型：其在合理的医学判断范围内适合用于与人和动物的组织接触而无过多毒性、刺激性、过敏反应或其他问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。在一些实施方案中，药学上可接受的化合物、材料、组合物和/或剂型是指用于动物（更特别地，用于人）的由管理机构（例如美国食品和药物管理局、中国食品药品监督管理局或欧洲药品管理局）批准的或通常在公认的药典（例如美国药典、中国药典或欧洲药典）中列出的化合物、材料、组合物和/或剂型。

20 本文所用的术语“药学上可接受的运载体”是指药学上可接受的材料、组合物或媒介物，例如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包封材料，其涉及将本文提供的化合物从一个位置、体液、组织、器官（内部或外部）或身体的一部分携带或运输至另一个位置、体液、组织、器官或身体的一部分。药学上可接受的运载体可以是媒介物、稀释剂、赋形剂或可用于接触动物的组织而无过多毒性或副作用的其他材料。示例性的药学上可接受的运载体包括糖、淀粉、纤维素、麦芽、黄耆胶、明胶、林格氏溶液、海藻酸、等渗盐水、缓冲剂等。可用于本申请

25 的药学上可接受的运载体包括本领域通常已知的运载体，例如在“Remington Pharmaceutical Sciences” Mack Pub. Co., New Jersey (1991) 中公开的运载体，该文章通过引入并入本文。

本文所用的术语“递送”涵盖局部和全身递送两者。“局部递送”是指将待递送的治疗剂（例如核酸）直接递送至生物体内的靶部位。例如，试剂可以通过直接注射到靶部位（例如疾病部位，如肿瘤或炎症部位）或靶器官（例如心脏、脾、肺、肾等）而被局部递送。“全身递送”是指导致治疗剂（例如核酸）在生物体内广泛生物分布的递送，从而使有效量的治疗剂暴露于身体的大多数部位。为了获得广泛的生物分布，通常需要这样的血液寿命，使得这些治疗剂在到达远离给药部位的靶部位之前不迅速降解或清除。脂质组合物的全身递送可以是任何合适的方式，包括，例如，口服、吸入、消化道内、静脉内、皮下、和腹膜内来进行。

如本文所用的术语“脂质”是指一类有机化合物，其包括但不限于脂肪酸的酯，并且特征是不溶于水（例如水中的溶解度小于约 0.01 重量%）但可溶于许多有机溶剂中。脂质可以是，例如简单脂质（例如脂肪、油、蜡），化合物脂质（例如磷脂、糖脂），和衍生的脂质（例如类固醇）。

如本文所用的“核酸”是指含有处于单链或双链形式的至少两个脱氧核糖核苷酸或核糖核苷酸的聚合物。核酸可以具有天然的核糖核苷酸和脱氧核糖核苷酸，也可以包含非天然的核糖核苷酸和非天然的脱氧核糖核苷酸。天然的核糖核苷酸包括，例如腺苷酸、鸟苷酸、胞苷酸、尿苷酸、假尿苷酸、肌苷酸、黄苷酸。天然的脱氧核糖核苷酸包括，例如脱氧腺苷酸、脱氧鸟苷酸、脱氧胞苷酸、脱氧胸苷酸。非天然的核糖核苷酸和脱氧核糖核苷酸通常具有修饰的核碱基、修饰的核糖或脱氧核糖、和/或修饰的磷酸酯键。

“核苷酸”包含糖（例如脱氧核糖或核糖），碱基，和磷酸基团。核苷酸通过磷酸基团连接在一起，形成聚合物。“碱基”包括嘌呤和嘧啶，其进一步包括天然化合物腺嘌呤、胸腺嘧啶、鸟嘌呤、胞嘧啶、尿嘧啶、肌苷、和天然类似物，以及嘌呤和嘧啶的合成衍生物，其包括但不限于，具有胺、醇、硫醇、羧化物和烷基卤化物等的修饰。在本申请中，核酸还可以包含核苷酸类似物或修饰的核苷酸，其可以是合成的、天然存在的、和非天然存在的，且其具有与天然核酸类似的结合特性。所述核苷酸类似物或修饰的核苷酸的实例包括，但不限于，具有硫代磷酸酯、氨基磷酸酯、甲基磷酸酯、或手性-甲基磷酸酯的核苷酸、2'-O-甲基核糖核苷酸和肽-核酸(PNAs)。

核酸的例子包括 DNA 或 RNA。DNA 包括编码 DNA 和非编码 DNA，例子包括，但不限于，反义 DNA、质粒 DNA、预浓缩 DNA、PCR 产物、DNA 载体 (P1, PAC, BAC, YAC, 人工染色体)、表达盒、嵌合序列、染色体 DNA、或这些组的衍生物和组合。RNA 的例子包括，但不限于，反义 RNA、siRNA、不对称干扰 RNA(aiRNA)、微小 RNA(miRNA)、mRNA、tRNA、rRNA、病毒 RNA(vRNA)、长非编码 RNA(lncRNA)、Piwi-相互作用 RNA(piRNA)、核仁小 RNA(snoRNA)、tRNA 来源小 RNA (tsRNA) 或其组合。

除非另外指明，具体的核酸序列还固有地包括其保守修饰变体(例如，简并密码子取代)、等位基因、正交同源物、SNP、和互补序列以及明确指出的序列。

特别地，简并密码子取代可以通过产生这样的序列实现，在所述序列中，一种或多种所选(或全部)密码子的第三个位置被混合的碱性和/或脱氧肌苷残基(Batzer 等, NucleicAcidRes.(核酸研究), 19: 5081(1991); Ohtsuka 等, J.Biol.Chem.(生物化学杂志), 260: 2605-2608(1985); Rossolini 等, Mol.Cell.Probes(分子细胞探针), 8: 91-98(1994))取代。

本文在核苷酸配对情况下所用的术语“互补”包括经典的沃森-克里克配对，即 G-C、A-T 或 A-U 配对。经典的沃森-克里克配对也涵盖当一个或两个核苷酸已被修饰(例如通过核糖修饰或磷酸酯主链修饰)的情形。本文所用的“互补的”序列还可包括非沃森-克里克碱基对和/或非天然和修饰的核苷酸形成的碱基对。

本文所用的术语“治疗”是指消除、减少或改善疾病或病况和/或与其相关的症状。尽管未排除，但治疗疾病或病况不要求所述疾病、病况或与其相关的症状被完全消除。本文所用的术语“治疗”可包括“预防性治疗”，其是指在未患有疾病，但有风险或易于重新发生疾病或病况或所述疾病或病况有复发风险或易于复发的受试者中，减少重新发生疾病或病况的可能性，或减少之前控制的疾病或病况的复发的可能性。本发明的含义内，“治疗”还包括复发预防或阶段预防，以及治疗急性或慢性征兆、症状和/或机能障碍。治疗可以是针对症状的，例如，抑制症状。其可在短时期内起作用，针对中等时期内，或可以是长期治疗，例如在维持疗法的情况下。

本文所用的术语“对象”是指为了治疗目的可对其施用本文所述的脂质组合

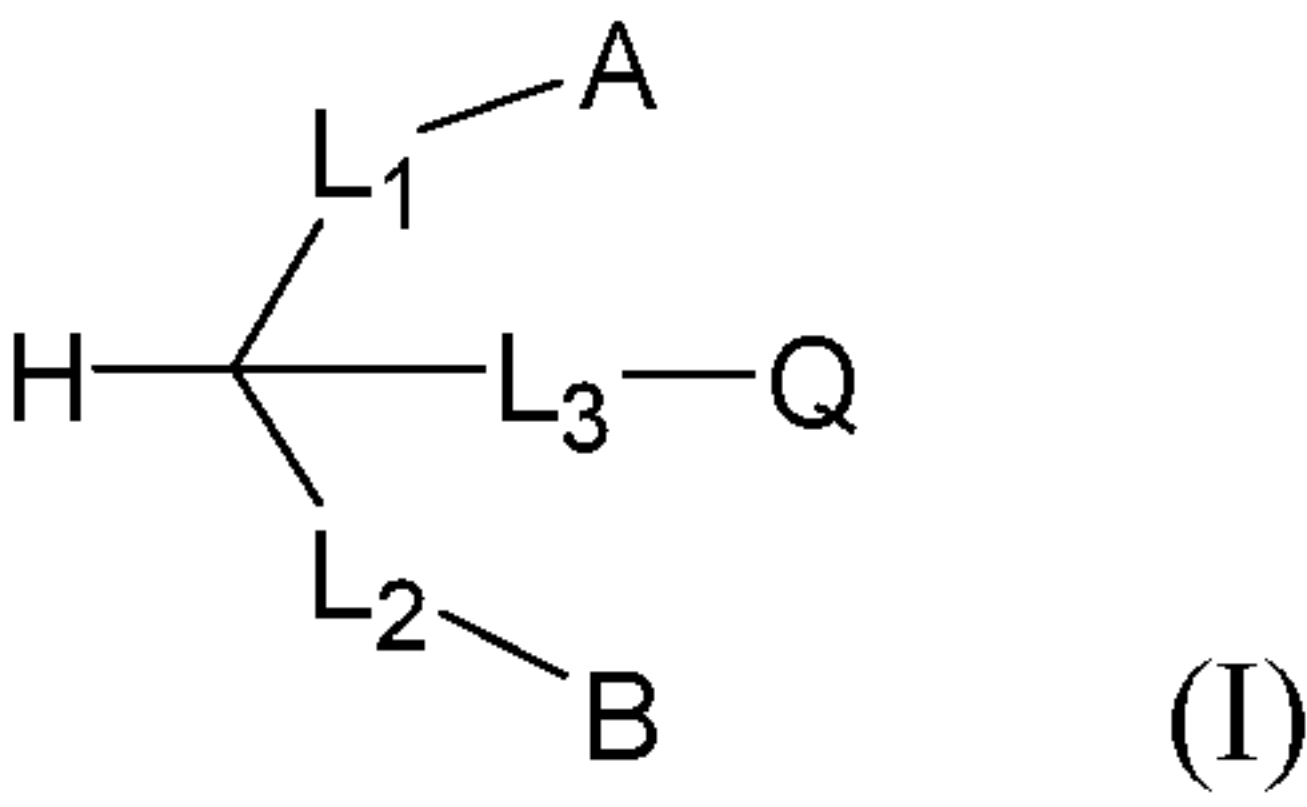
物的任何生物体。在一些实施方案中，对象是指灵长类（例如人），狗，兔子，豚鼠，猪，大鼠和小鼠。在某些实施方案中，对象是灵长类动物。在其他实施方案中，对象是人。

脂质化合物用于递送核酸的方法和用途

5 本申请提供了脂质化合物用于递送核酸的方法和用途。本发明至少部分地基于对某些脂质化合物在核酸递送方面的突出效果的发现。本申请提供了多种脂质化合物，其被发现能够与核酸形成稳定的核酸脂质混合物，并且能够将核酸递送到细胞中，特别是在体内的细胞中。本申请提供的脂质化合物能够通过口服的方式，将核酸分子递送到体内，并且进入到体内的靶器官中，以实现良好的治疗效果。

10 令人预想不到的是，不同的脂质化合物在递送核酸进入靶器官时的效果不尽相同，表现出对不同靶器官的不同的偏好。某些脂质化合物表现出对不止一种靶器官的显著的核酸递送效果，可以高效地递送核酸至多个靶器官，因此具有广泛的核酸递送的用途。某些脂质化合物表现出对某一种靶器官的特别显著的递送效果，因此可以用于递送作用于该靶器官的核酸。

15 在一方面，本申请提供了脂质组合物在制备用于核酸递送的试剂中的用途，或者脂质组合物用于递送核酸的方法，其中所述脂质组合物包含一种或多种具有式(I)的化合物或其盐、水合物或溶剂化物：

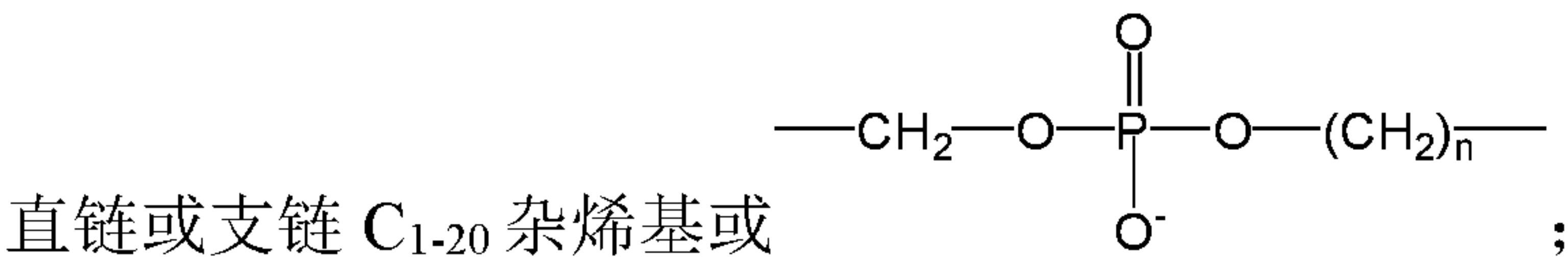


其中：

20 L₁ 为不存在、-CH₂-O-C(O)-、-CH₂-O-或-CR(OH)-；

L₂ 为不存在、-O-C(O)-或-NH-C(O)-；

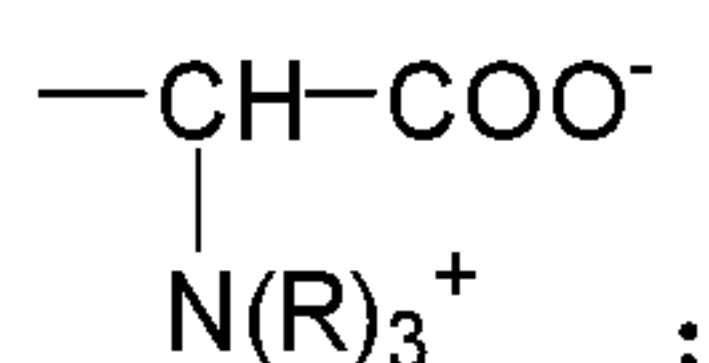
L₃ 为直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基、直链或支链 C₁₋₂₀ 烯基、直链或支链 C₁₋₂₀ 杂烷基、



A 为直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基、直链或支链 C₁₋₂₀ 烯基、直链或支链 C₁₋₂₀ 杂烷基或直链或支链 C₁₋₂₀ 杂烯基；

B 为-OH、直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基、直链或支链 C₁₋₂₀ 烯基、直链或支链 C₁₋₂₀ 杂烷基或直链或支链 C₁₋₂₀ 杂烯基；

- 5 Q 为-H、-COOH、羟基取代的直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基、羟基取代的直链或支链 C₁₋₂₀ 烯基、羟基取代的 C₃₋₂₀ 环烷基、羟基取代的 C₃₋₂₀ 环烯基、-N(R)₃⁺或



R 各自独立地为 H 或直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基；

n 为 0、1 或 2。

- 10 在某些实施方式中，L₁ 为-CH₂-O-C(O)-、-CH₂-O-或-CR(OH)-；L₂ 为不存在、

-O-C(O)-或-NH-C(O)-；L₃ 为 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{—CH}_2\text{—O—P—O—(CH}_2\text{)}_n\text{—} \\ | \\ \text{O}^- \end{array}$ ；A, B, Q, R 和 n 如上所定义。

在某些实施方式中，L₁ 为不存在、-CH₂-O-C(O)-或-CH₂-O-；L₂ 为-O-C(O)-；

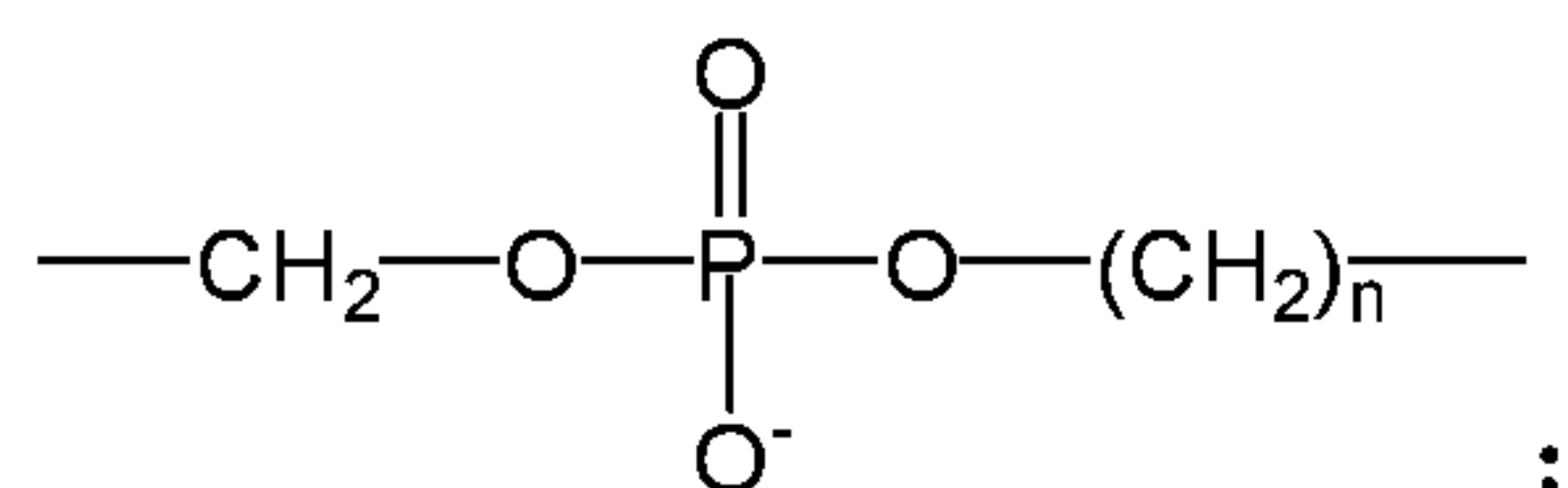
L₃ 为直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基或 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{—CH}_2\text{—O—P—O—(CH}_2\text{)}_n\text{—} \\ | \\ \text{O}^- \end{array}$ ；A, B, Q, R 和 n 如上

- 15 所定义。

在某些实施方式中，L₁ 为-CH₂-O-C(O)-；L₂ 为不存在或-O-C(O)-；L₃ 为

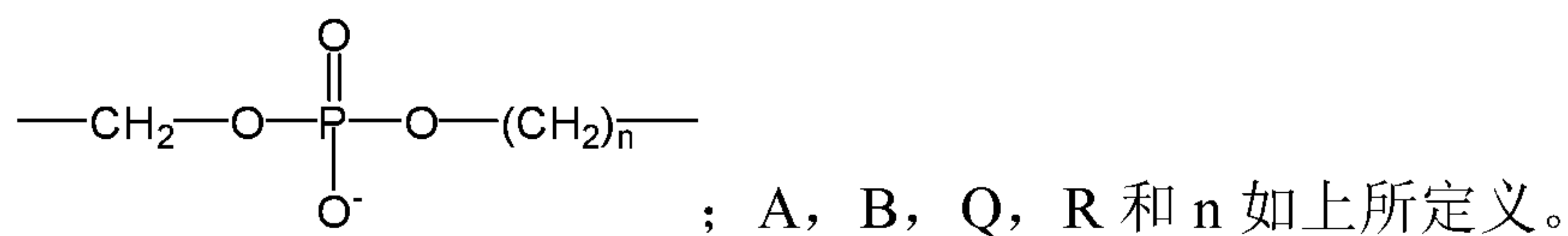
$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{—CH}_2\text{—O—P—O—(CH}_2\text{)}_n\text{—} \\ | \\ \text{O}^- \end{array}$ ；A, B, Q, R 和 n 如上所定义。

在某些实施方式中，其中 L₁ 为-CH₂-O-；L₂ 为不存在或-O-C(O)-；L₃ 为



- 20 A, B, Q, R 和 n 如上所定义。

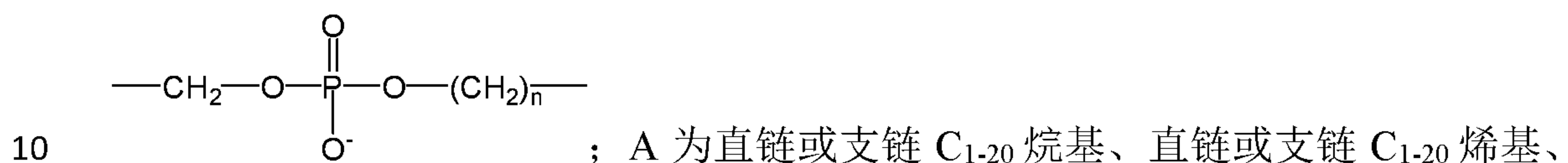
在某些实施方式中，L₁ 为-CH₂-O-C(O)-或-CH₂-O-；L₂ 为不存在；L₃ 为



在某些实施方式中， L_1 为不存在； L_2 为 -O-C(O)- ； L_3 为直链或支链 C_{1-20} 烷基；A 为直链或支链 C_{1-20} 烷基、直链或支链 C_{1-20} 烯基、直链或支链 C_{1-20} 杂烷基或直链或支链 C_{1-20} 杂烯基；B 为 -OH 、直链或支链 C_{1-20} 烷基、直链或支链 C_{1-20} 烯基、直链或支链 C_{1-20} 杂烷基或直链或支链 C_{1-20} 杂烯基；Q 为 -H 、 -COOH 、羟基取代的直链或支链 C_{1-20} 烷基、羟基取代的直链或支链 C_{1-20} 烯基、羟基取代的

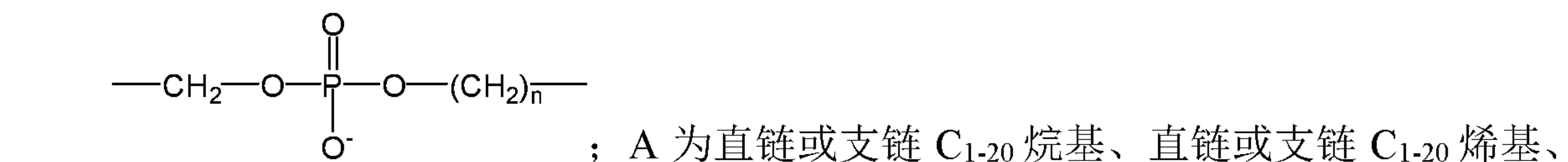
C_{3-20} 环烷基、羟基取代的 C_{3-20} 环烯基、 -N(R)_3^+ 或 $\begin{array}{c} \text{---CH---COO}^- \\ | \\ \text{N(R)}_3^+ \end{array}$ ；R 各自独立地为 H 或直链或支链 C_{1-20} 烷基；和 n 为 0、1 或 2。

在某些实施方式中， L_1 为 $\text{-CH}_2\text{-O-C(O)-}$ ； L_2 为不存在； L_3 为



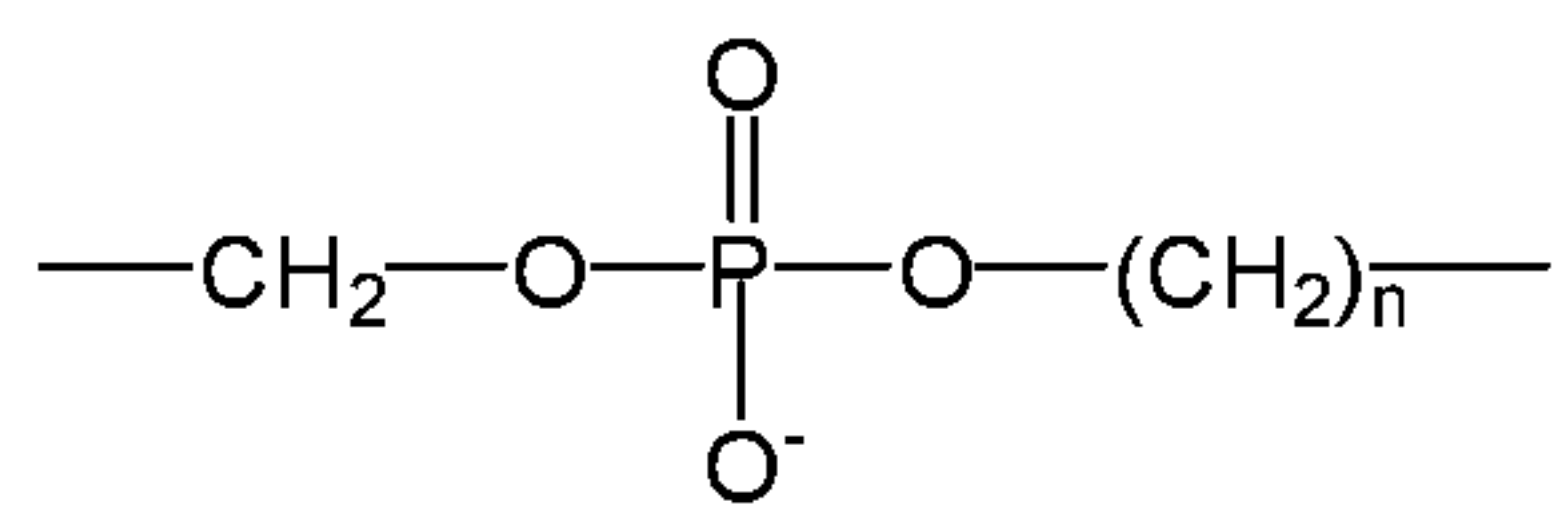
各自独立地为 H 或直链或支链 C_{1-20} 烷基；和 n 为 0、1 或 2。

在某些实施方式中， L_1 为 $\text{-CH}_2\text{-O-}$ ； L_2 为不存在； L_3 为



各自独立地为 H 或直链或支链 C_{1-20} 烷基；和 n 为 0、1 或 2。

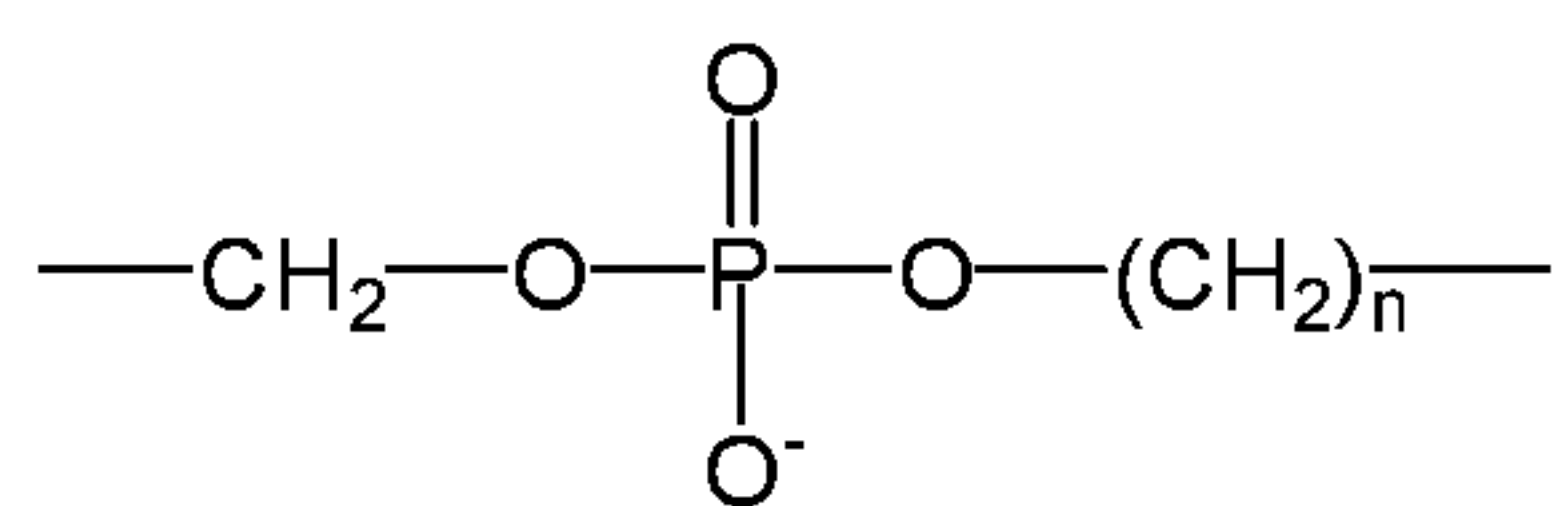
在某些实施方式中， L_1 为 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ ； L_2 为 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ ； L_3 为



5 ; A 为直链或支链 C_{1-20} 烷基、直链或支链 C_{1-20} 烯基、直链或支链 C_{1-20} 杂烷基或直链或支链 C_{1-20} 杂烯基; B 为 $-\text{OH}$ 、直链或支链 C_{1-20} 烷基、直链或支链 C_{1-20} 烯基、直链或支链 C_{1-20} 杂烷基或直链或支链 C_{1-20} 杂烯基; Q 为 $-\text{H}$ 、羟基取代的直链或支链 C_{1-20} 烷基、羟基取代的直链或支链 C_{1-20} 烯

基、羟基取代的 C_{3-20} 环烷基、羟基取代的 C_{3-20} 环烯基、 $-\text{N}(\text{R})_3^+$ 或 $\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{COO}^- \\ | \\ \text{N}(\text{R})_3^+ \end{array}$; R 各自独立地为 H 或直链或支链 C_{1-20} 烷基; 和 n 为 0、1 或 2。

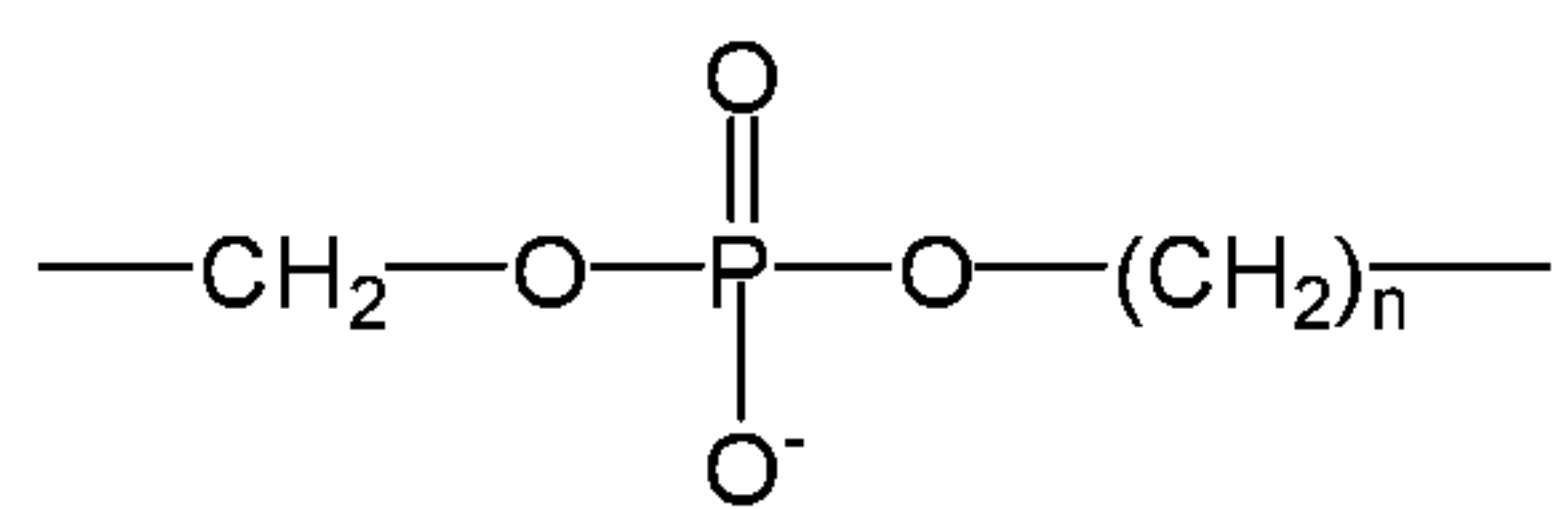
在某些实施方式中， L_1 为 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ ； L_2 为 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ ； L_3 为



10 ; A 为直链或支链 C_{1-20} 烷基、直链或支链 C_{1-20} 烯基、直链或支链 C_{1-20} 杂烷基或直链或支链 C_{1-20} 杂烯基; B 为直链或支链 C_{1-20} 烷基、直链或支链 C_{1-20} 烯基、直链或支链 C_{1-20} 杂烷基或直链或支链 C_{1-20} 杂烯基; Q 为 $-\text{H}$ 、羟基取代的直链或支链 C_{1-20} 烷基、羟基取代的直链或支链 C_{1-20} 烯基、羟基

取代的 C_{3-20} 环烷基、羟基取代的 C_{3-20} 环烯基、 $-\text{N}(\text{R})_3^+$ 或 $\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{COO}^- \\ | \\ \text{N}(\text{R})_3^+ \end{array}$; R 各自独立地为 H 或直链或支链 C_{1-20} 烷基; 和 n 为 0、1 或 2。

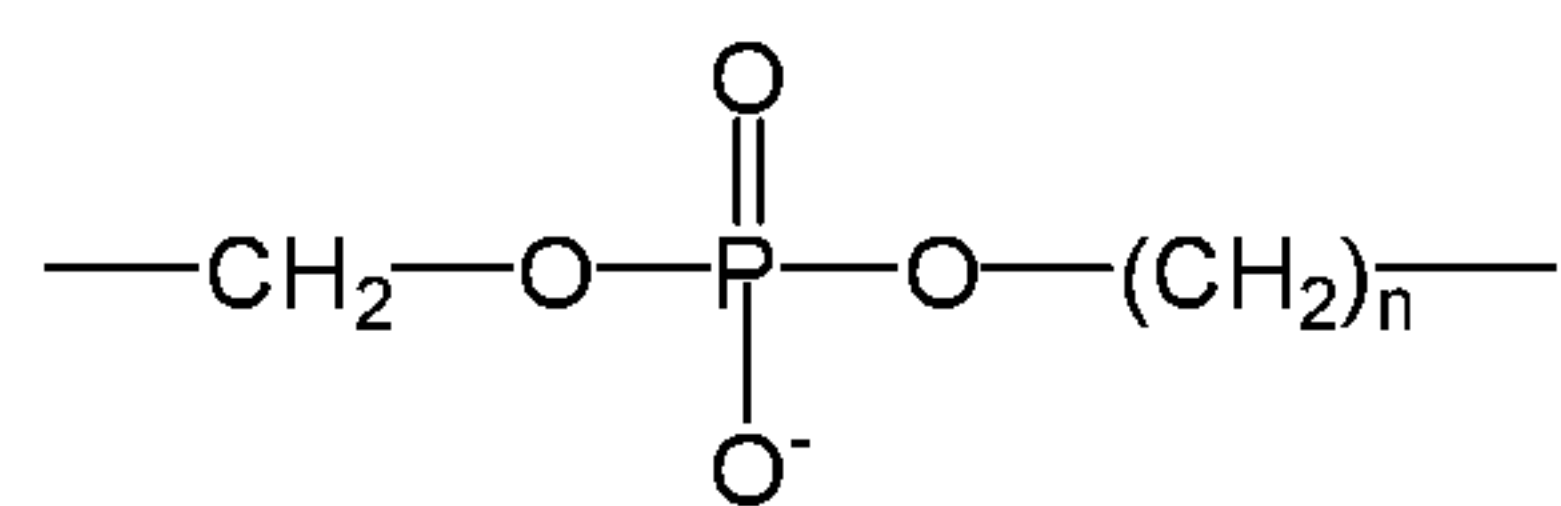
15 在某些实施方式中， L_1 为 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ ； L_2 为 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ ； L_3 为



直链或支链 C_{1-20} 烷基、直链或支链 C_{1-20} 烯基、直链或支链 C_{1-20} 杂烷基或直链或支链 C_{1-20} 杂烯基; B 为 $-\text{OH}$ 、直链或支链 C_{1-20} 烷基、直链或支链 C_{1-20} 烯基、直链或支链 C_{1-20} 杂烷基或直链或支链 C_{1-20} 杂烯基; Q 为 $-\text{H}$ 、羟基取代的直链或支链 C_{1-20} 烷基、羟基取代的直链或支链 C_{1-20} 烯

20 基、羟基取代的 C_{3-20} 环烷基、羟基取代的 C_{3-20} 环烯基、 $-\text{N}(\text{R})_3^+$ 或 $\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{COO}^- \\ | \\ \text{N}(\text{R})_3^+ \end{array}$; R 各自独立地为 H 或直链或支链 C_{1-20} 烷基; 和 n 为 0、1 或 2。

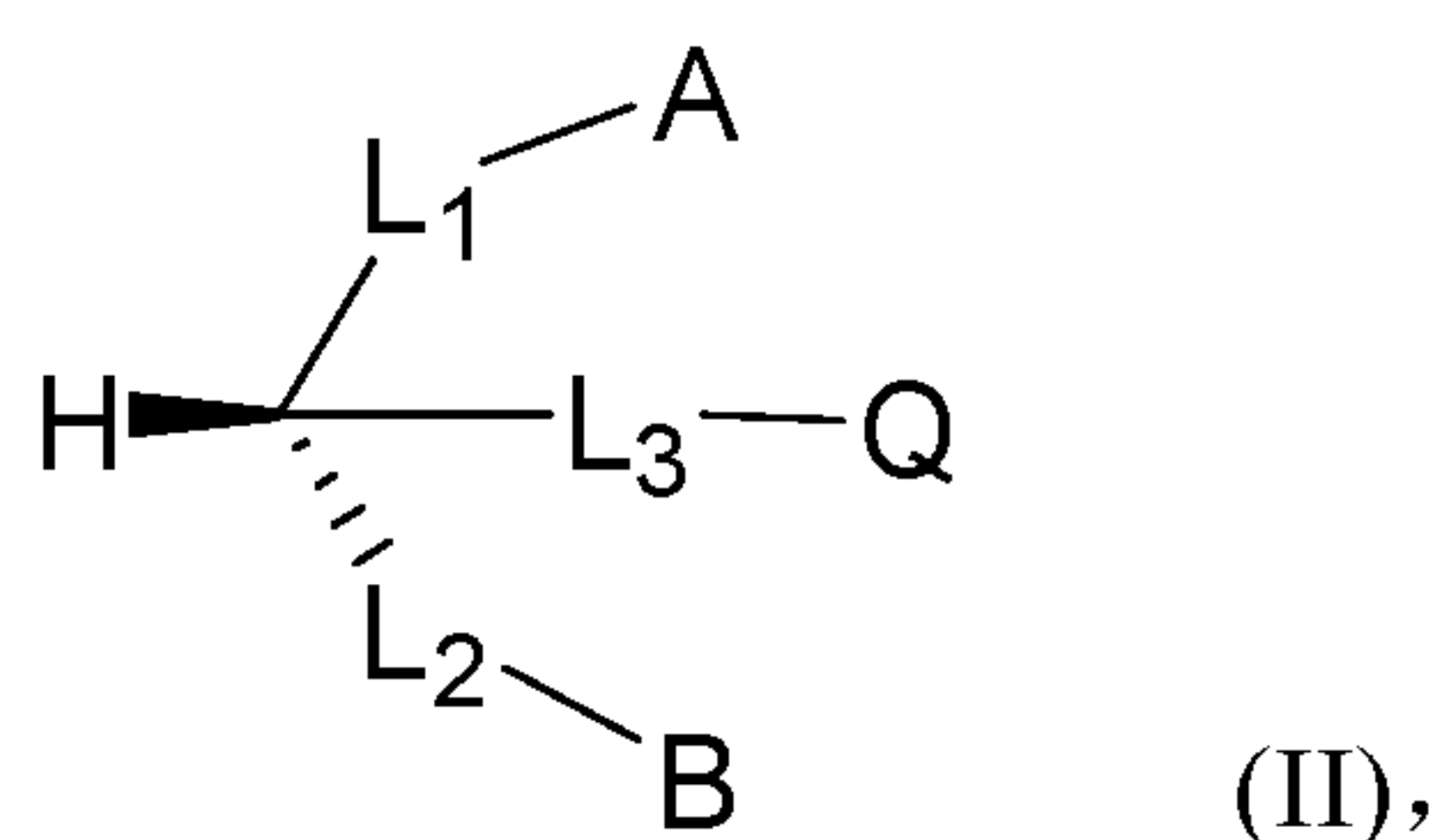
在某些实施方式中， L_1 为 $-\text{CR}(\text{OH})-$ ； L_2 为 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ ； L_3 为



；A 为直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基、直链或支链 C₁₋₂₀ 烯基、直链或支链 C₁₋₂₀ 杂烷基或直链或支链 C₁₋₂₀ 杂烯基；B 为-OH、直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基、直链或支链 C₁₋₂₀ 烯基、直链或支链 C₁₋₂₀ 杂烷基或直链或支链 C₁₋₂₀ 杂烯基；Q 为-H、羟基取代的直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基、羟基取代的直链或支链 C₁₋₂₀ 烯基、羟基取代的 C₃₋₂₀ 环烷基、羟基取代的 C₃₋₂₀ 环烯基、-N(R)₃⁺或

- 5 基、羟基取代的 C₃₋₂₀ 环烷基、羟基取代的 C₃₋₂₀ 环烯基、-N(R)₃⁺或 $\begin{array}{c} \text{---CH---COO}^- \\ | \\ \text{N(R)}_3^+ \end{array}$ ；R 各自独立地为 H 或直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基；和 n 为 0、1 或 2。

在某些实施方式中，所述化合物具有下式的结构：



其中 L₁、L₂、L₃、A、B 和 Q 的定义如之前所述。

- 10 在某些实施方式中，A 为直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基，或直链或支链 C₁₋₂₀ 烯基。在某些实施方式中，A 为直链或支链 C₅₋₂₀ 烷基，或直链或支链 C₅₋₂₀ 烯基。在某些实施方式中，A 为直链或支链 C₅₋₂₀ 烷基。在某些实施方式中，A 为具有 1-5 个双键的直链 C₅₋₂₀ 烯基。

- 15 在某些实施方式中，B 为-OH、直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基，或直链或支链 C₁₋₂₀ 烯基。在某些实施方式中，B 为-OH、直链或支链 C₅₋₂₀ 烷基，或直链或支链 C₅₋₂₀ 烯基。在某些实施方式中，B 为-OH。在某些实施方式中，B 为直链或支链 C₅₋₂₀ 烷基。

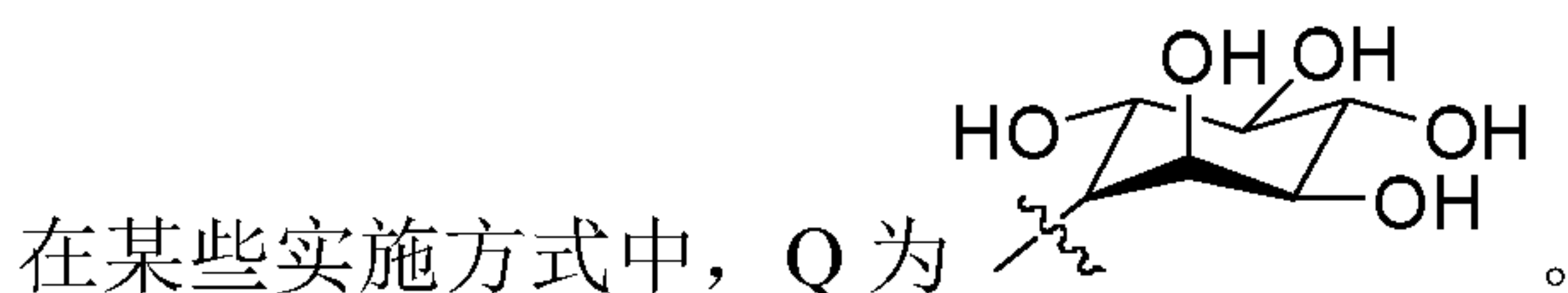
在某些实施方式中，B 为直链 C₅₋₂₀ 烷基。在某些实施方式中，B 为直链或支链 C₅₋₂₀ 烯基。在某些实施方式中，B 为具有 1-5 个双键的直链 C₅₋₂₀ 烯基。

- 20 在某些实施方式中，所述双键呈 Z 构型。在某些实施方式中，所述双键在所述直链 C₅₋₂₀ 烯基中的位置选自如下：C1-C2 位置、C2-C3 位置、C3-C4 位置、C4-C5 位置、C5-C6 位置、C6-C7 位置、C7-C8 位置、C8-C9 位置、C9-C10 位置、

C10-C11 位置、C12-C13 位置、C13-C14 位置或其组合。

在某些实施方式中，Q 为-H、-COOH、羟基取代的直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基、羟

基取代的 C₃₋₂₀ 环烷基、-N(R)₃⁺或 $\begin{array}{c} \text{—CH—COO}^- \\ | \\ \text{N(R)}_3^+ \end{array}$ 。在某些实施方式中，Q 为羟基取代的直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基。在某些实施方式中，Q 为羟基取代的直链或支链 C₁₋₁₀ 5 烷基。在某些实施方式中，Q 为羟基取代的直链 C₁₋₅ 烷基。在某些实施方式中，Q 为-CH(OH)-CH₂OH。在某些实施方式中，Q 为羟基取代的 C₃₋₂₀ 环烷基。在某些实施方式中，Q 为羟基取代的 C₃₋₁₀ 环烷基。



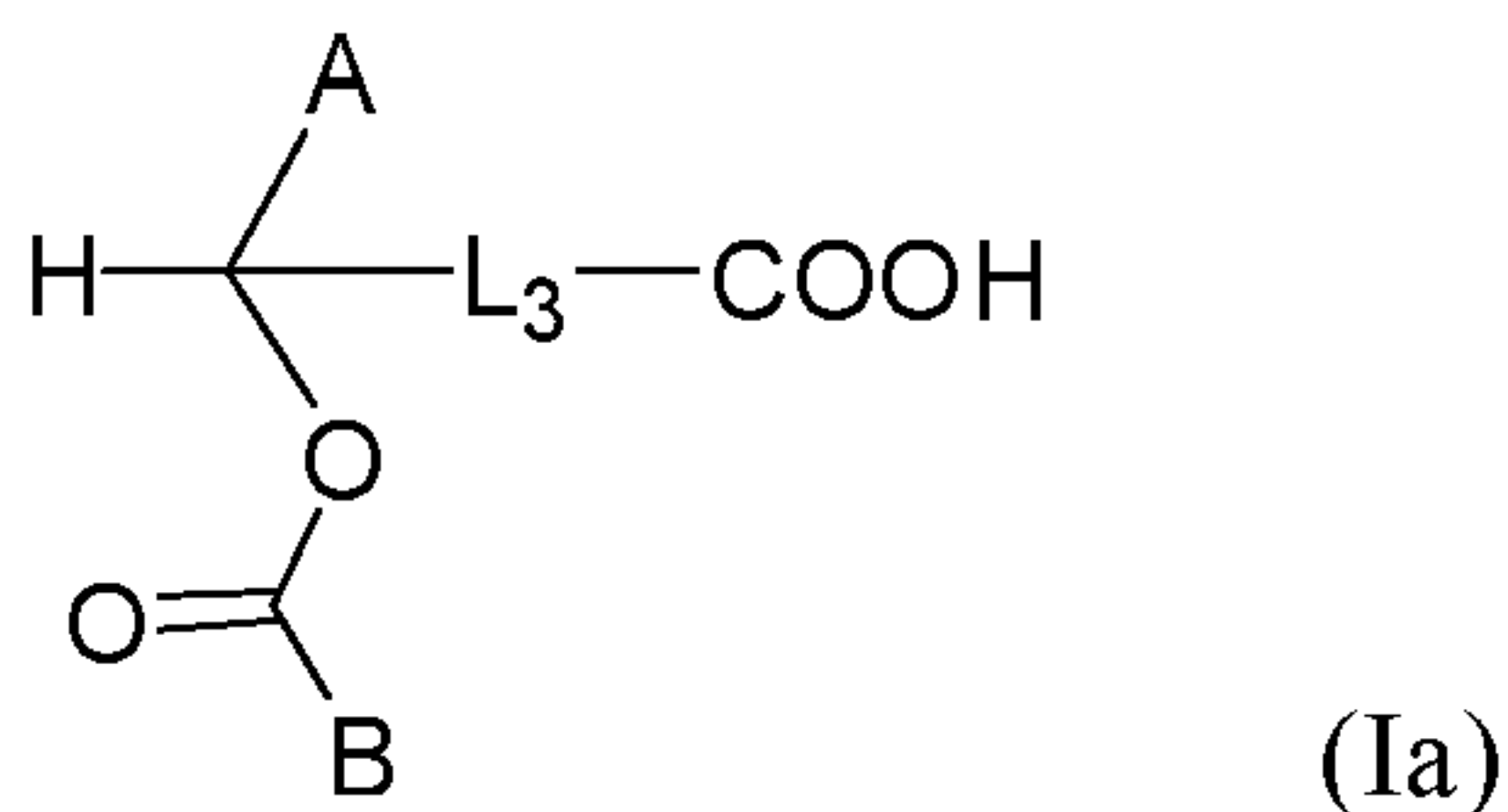
在某些实施方式中，Q 为-N(R)₃⁺，R 各自独立地为 H 或直链 C₁₋₁₀ 烷基。

10 在某些实施方式中，Q 为-N(CH₃)₃⁺。

在某些实施方式中，Q 为 $\begin{array}{c} \text{—CH—COO}^- \\ | \\ \text{N(R)}_3^+ \end{array}$ ，R 各自独立地为 H 或直链 C₁₋₁₀ 烷基。

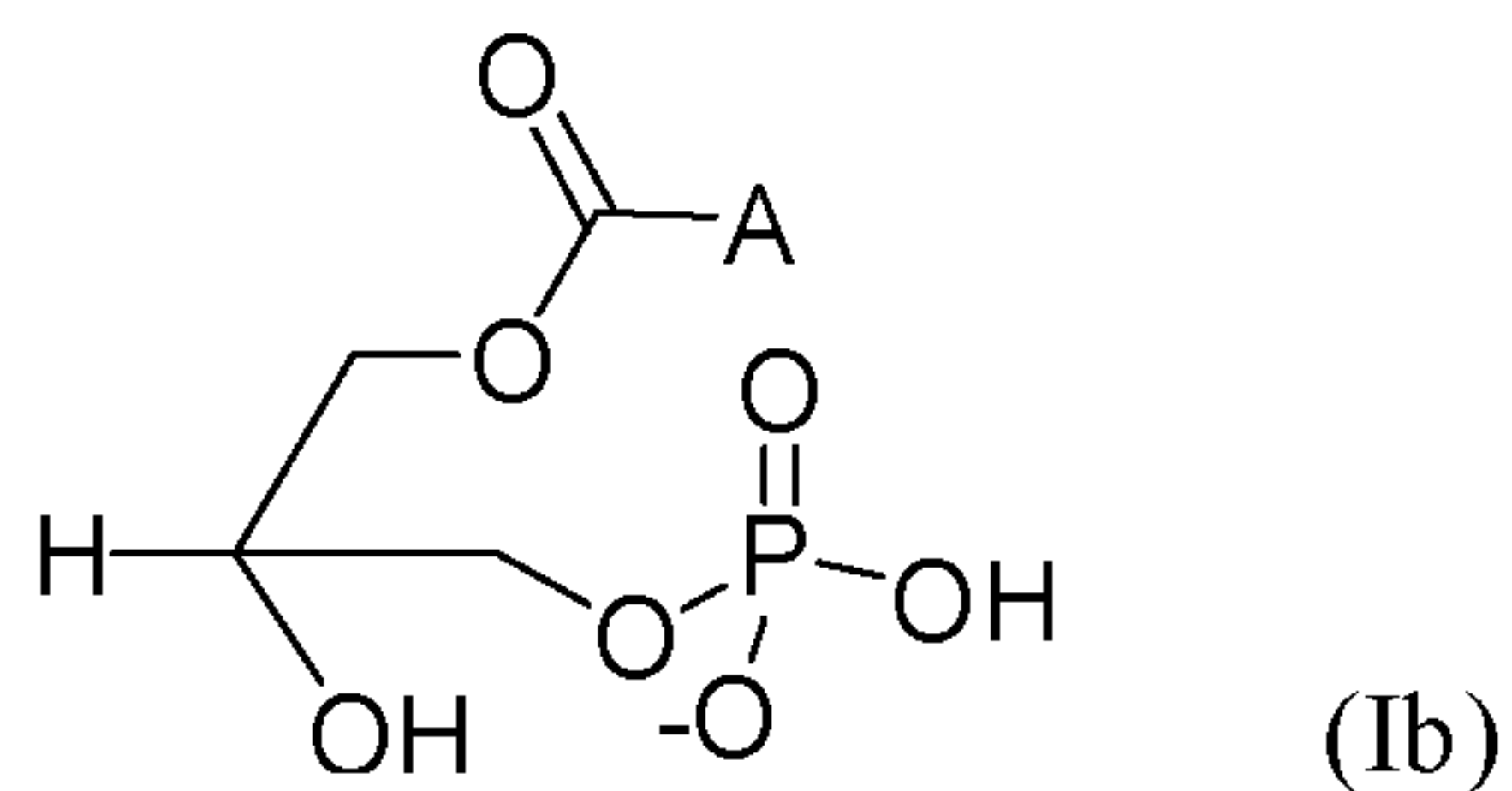
在某些实施方式中，Q 为 $\begin{array}{c} \text{—CH—COO}^- \\ | \\ \text{N(R)}_3^+ \end{array}$ ，R 为 H。

在某些实施方式中，所述化合物具有下式的结构：



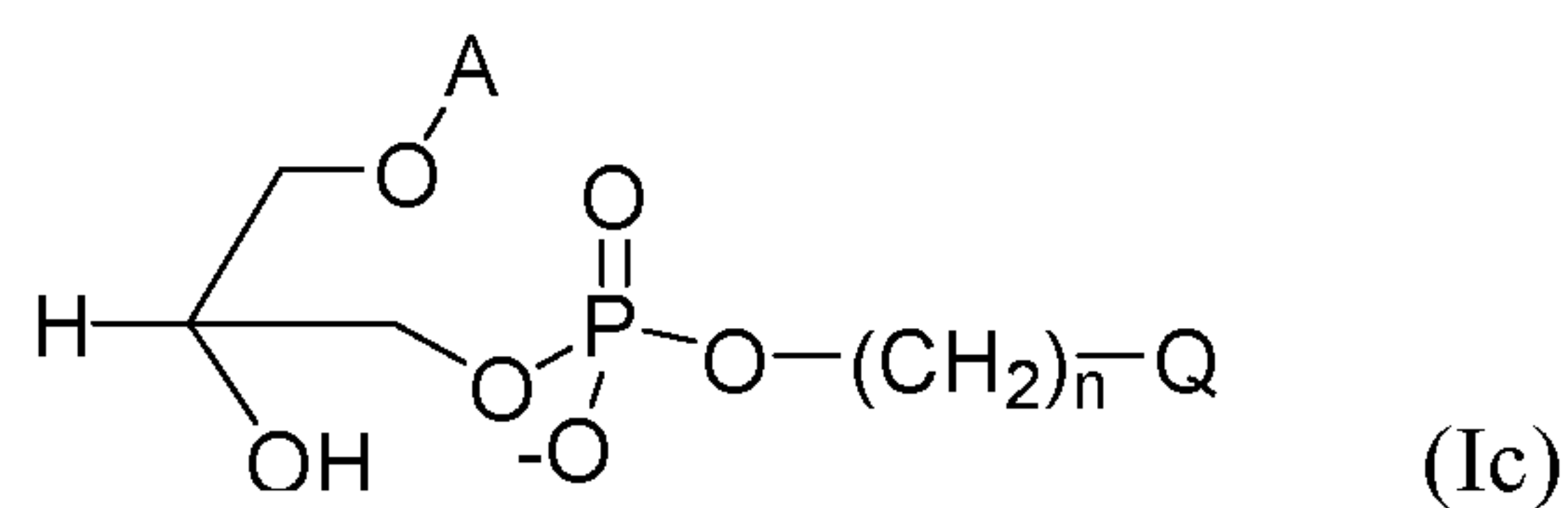
15 其中 L₃ 为直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基；A 为直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基；和 B 为直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基。

在某些实施方式中，所述化合物含有下式的结构



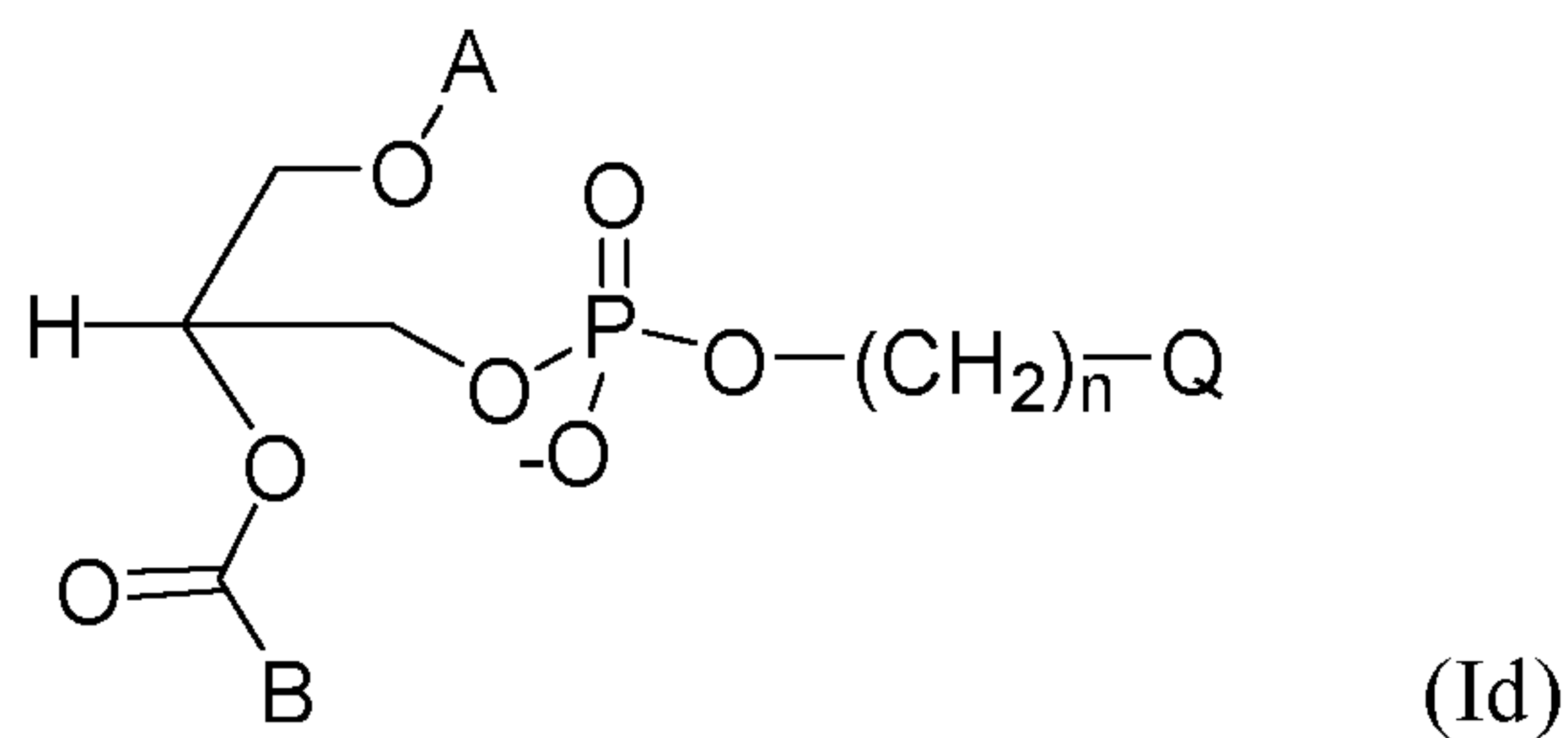
其中 A 为直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基。

在某些实施方式中，所述化合物具有下式的结构：

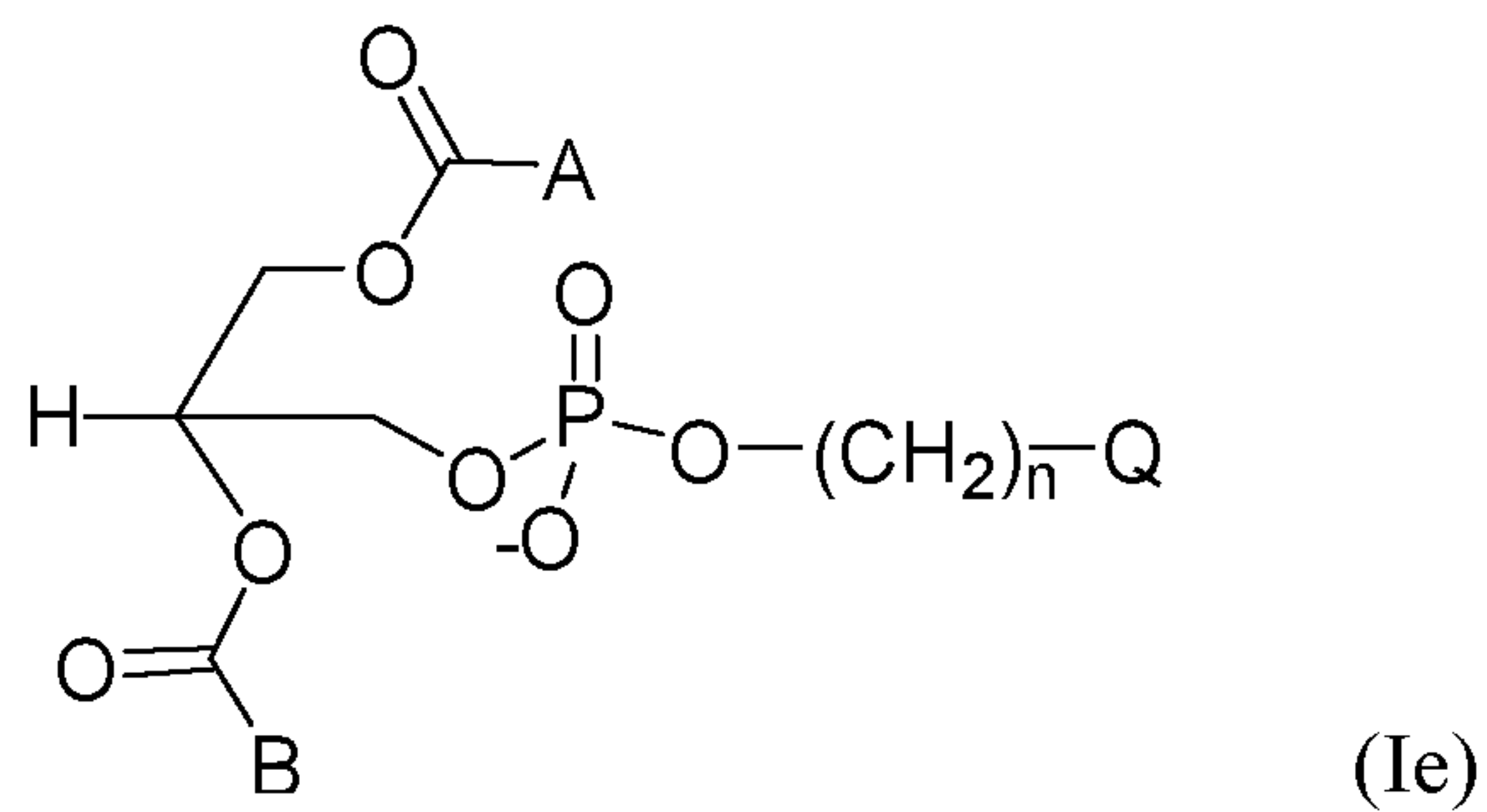


- 5 其中：A 为直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基；Q 为-N(R)₃⁺；和 R 各自独立地为直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基。

在某些实施方式中，所述化合物含有下式的结构：



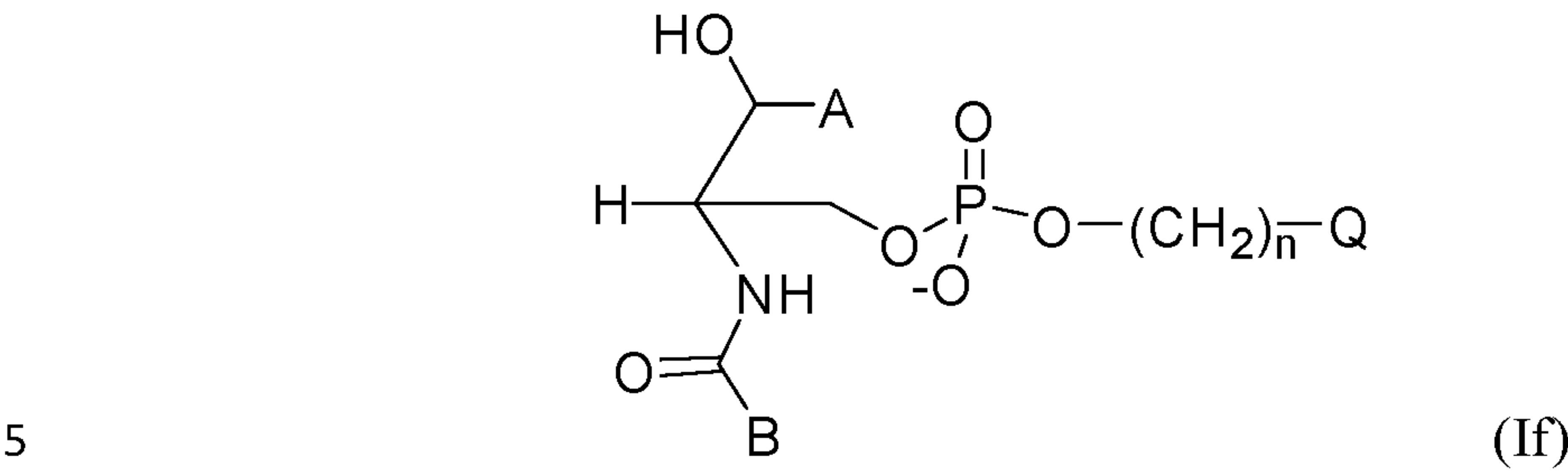
- 其中：A 为直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基；B 为直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基，或直链或支链 C₁₋₂₀ 烯基；Q 为-N(R)₃⁺；和 R 各自独立地为直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基。
- 10



其中：A 为直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基，或直链或支链 C₁₋₂₀ 烯基；B 为直链或支链 C₁₋₂₀ 烯基；Q 为羟基取代的直链或支链 C₁₋₂₀ 烯基、羟基取代的 C₃₋₂₀ 环烷基，



在某些实施方式中，所述化合物具有下式的结构：



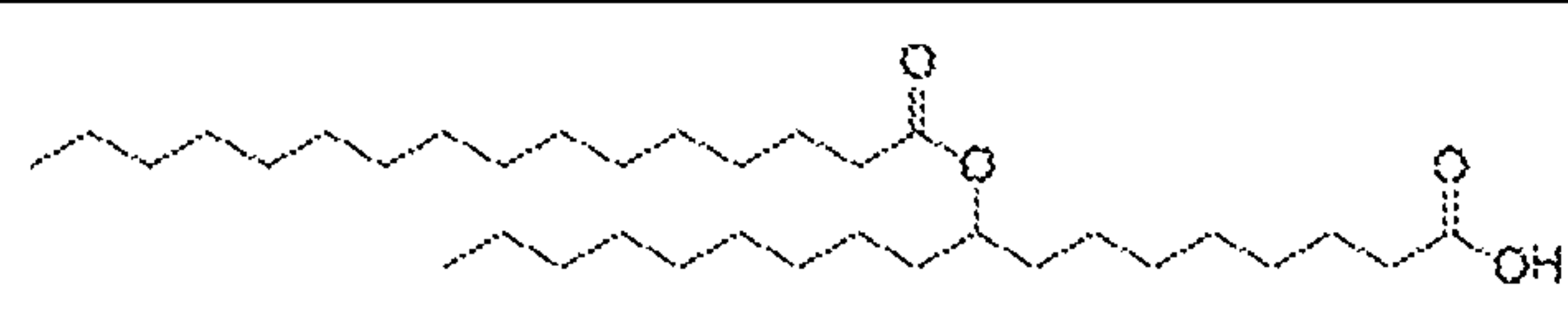
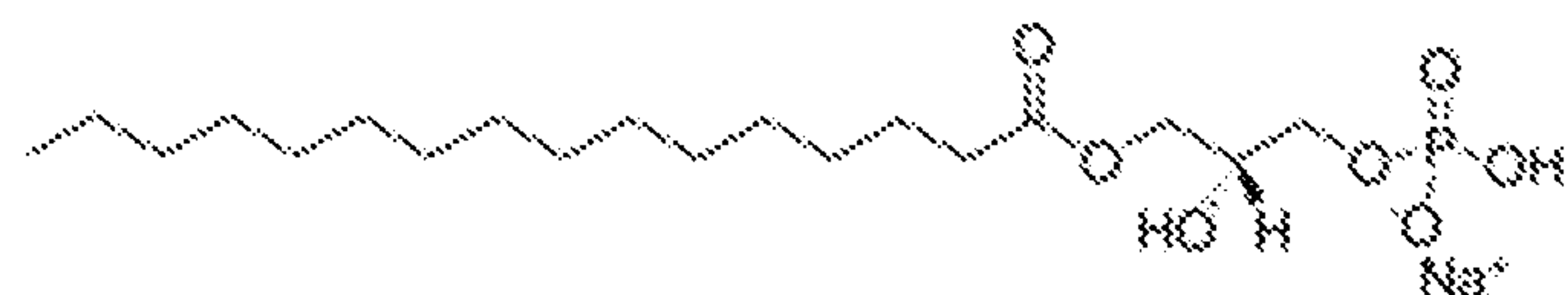
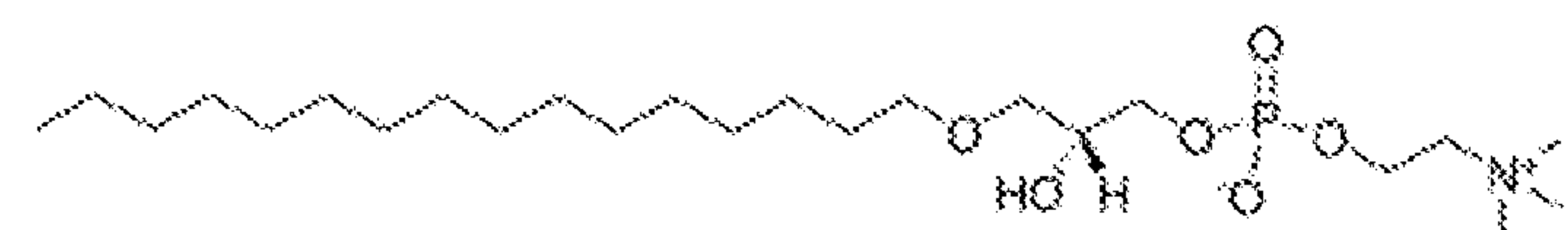
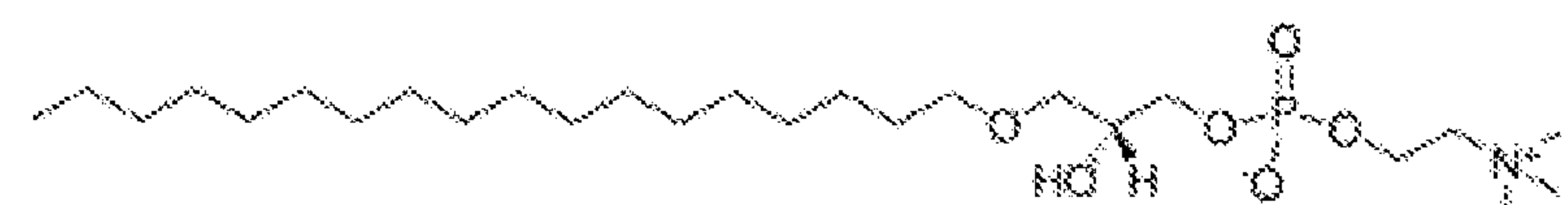
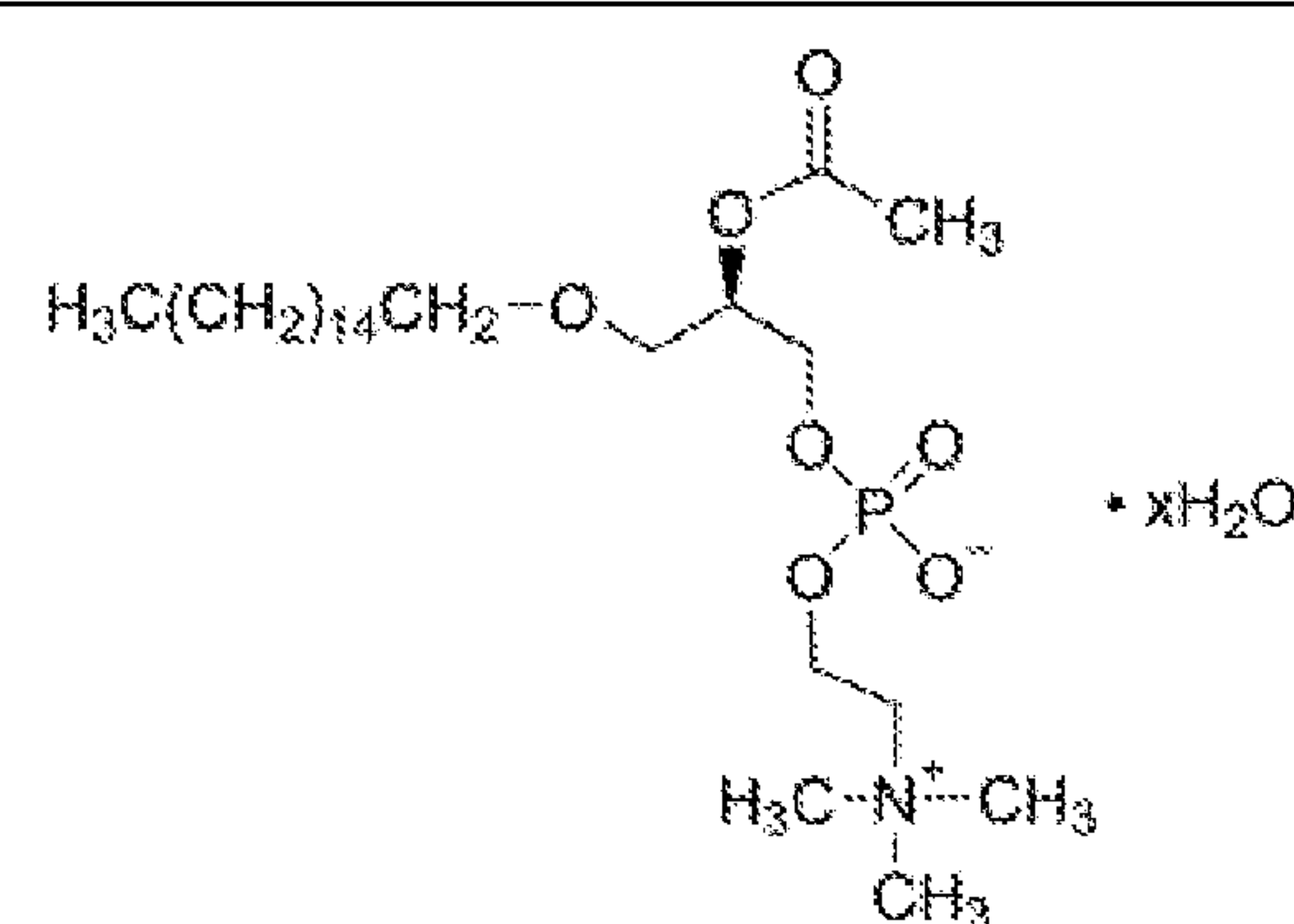
其中：A 为直链或支链 C₁₋₂₀ 烯基；B 为直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基，或直链或支链 C₁₋₂₀ 烯基；和 Q 为-N(R)₃⁺；R 各自独立地为直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基。

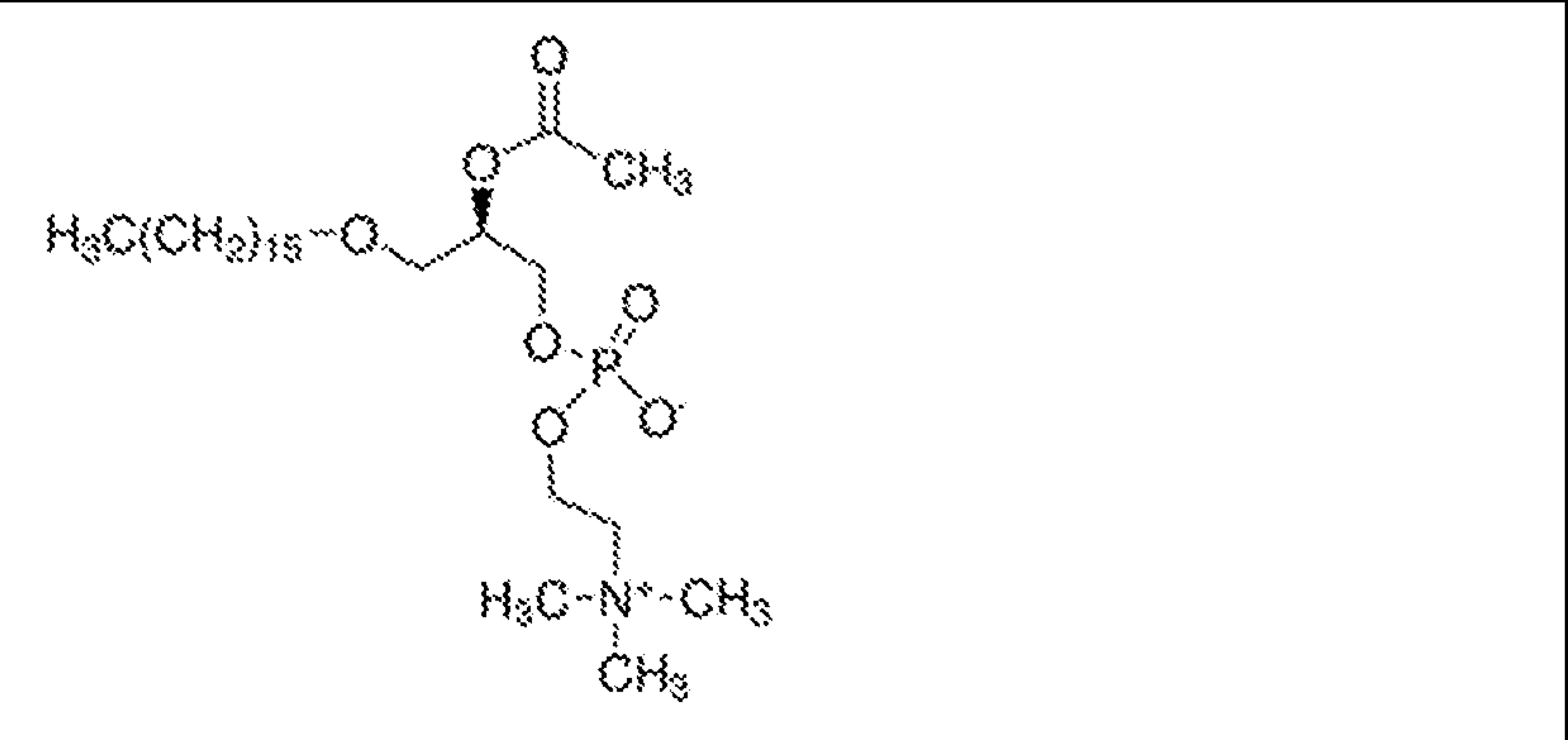
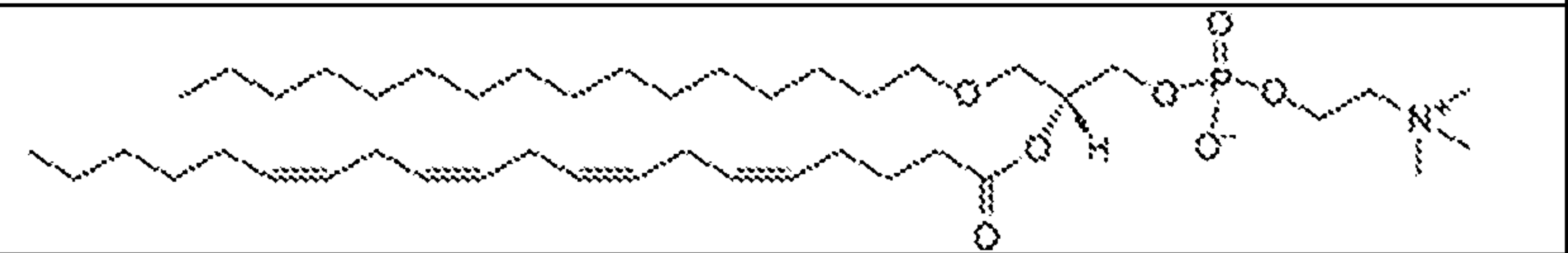
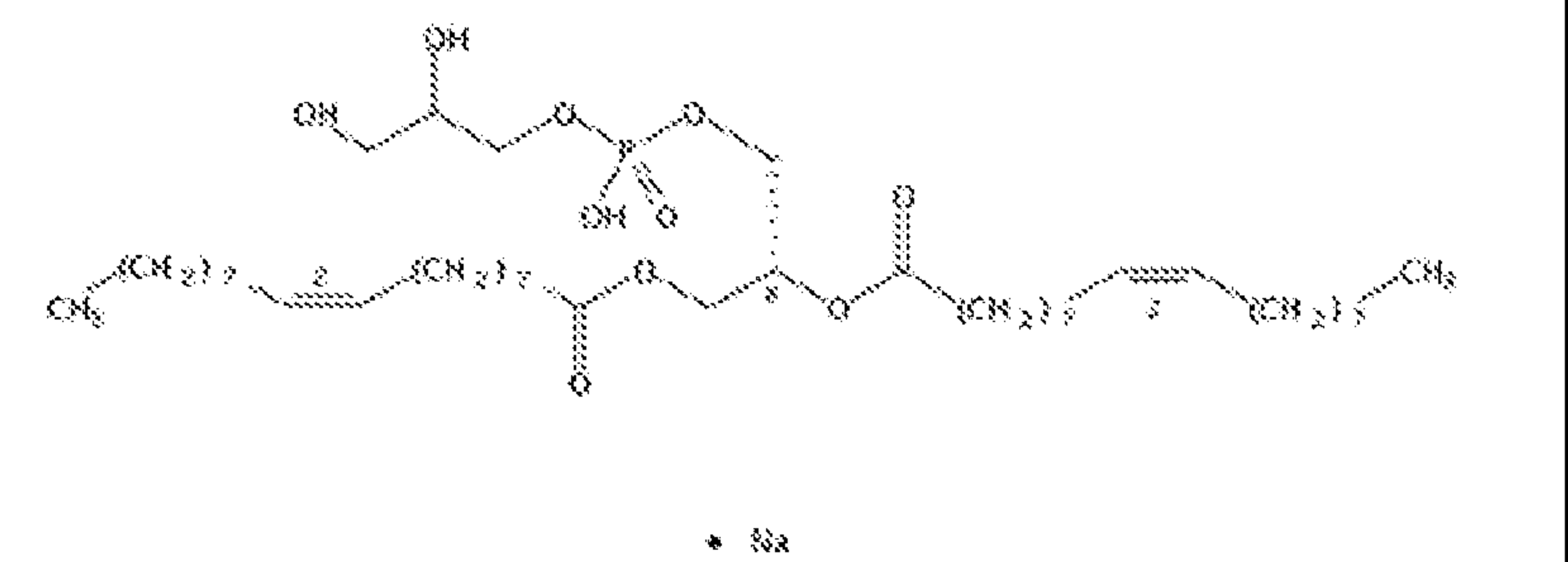
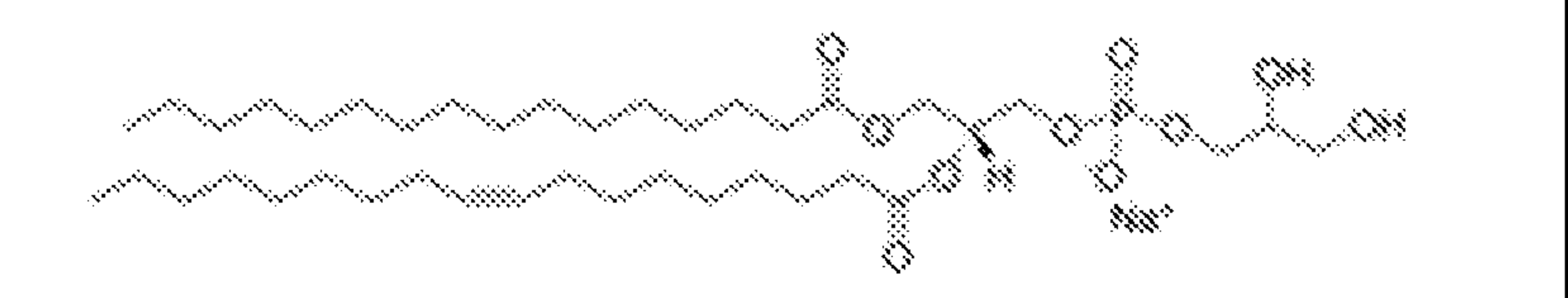
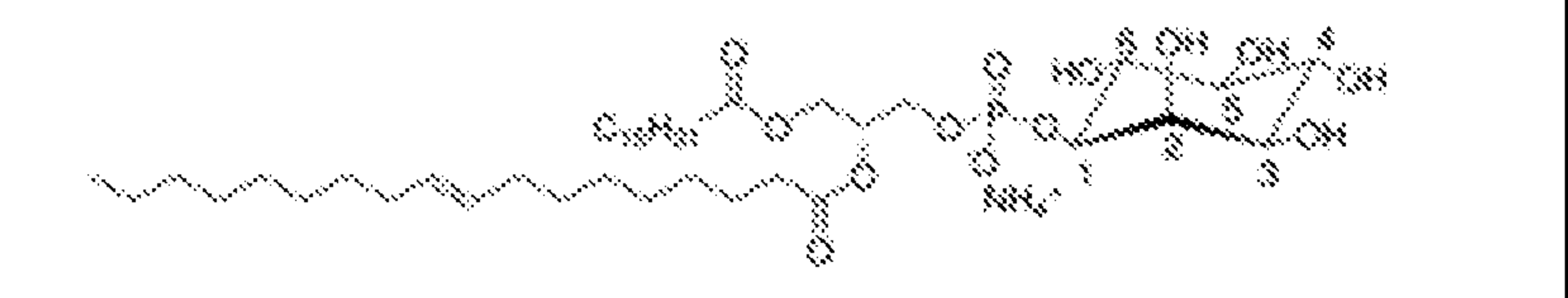
在某些实施方式中，所述脂质组合物包含一种或多种具有式 (I) 结构的化合物或其盐、水合物或溶剂化物，所述化合物选自下组：脂质 106、96、93、94、
10 84、85、108、81、88、89、109、110、103、104 和 105，其中所述脂质的化学名和化学结构等信息如表 1 所示。

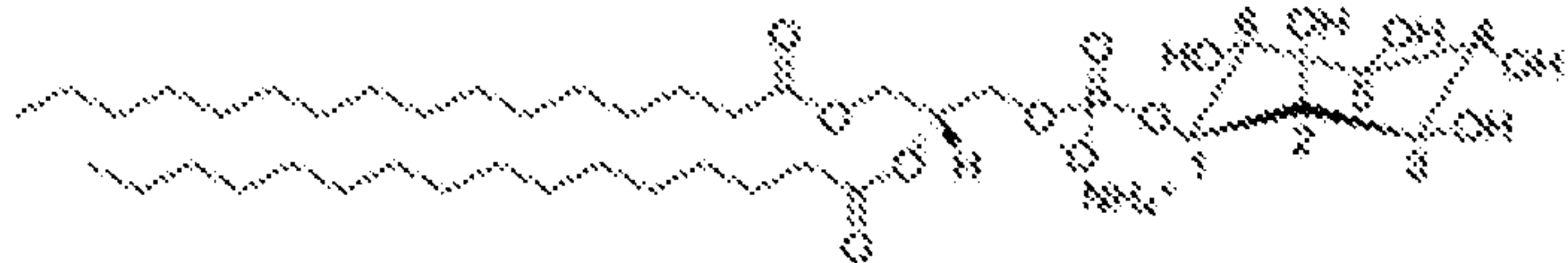
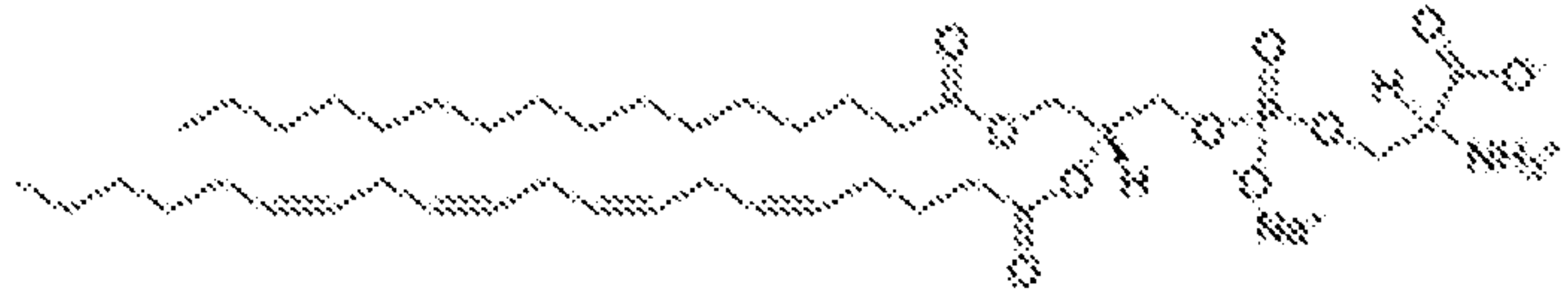
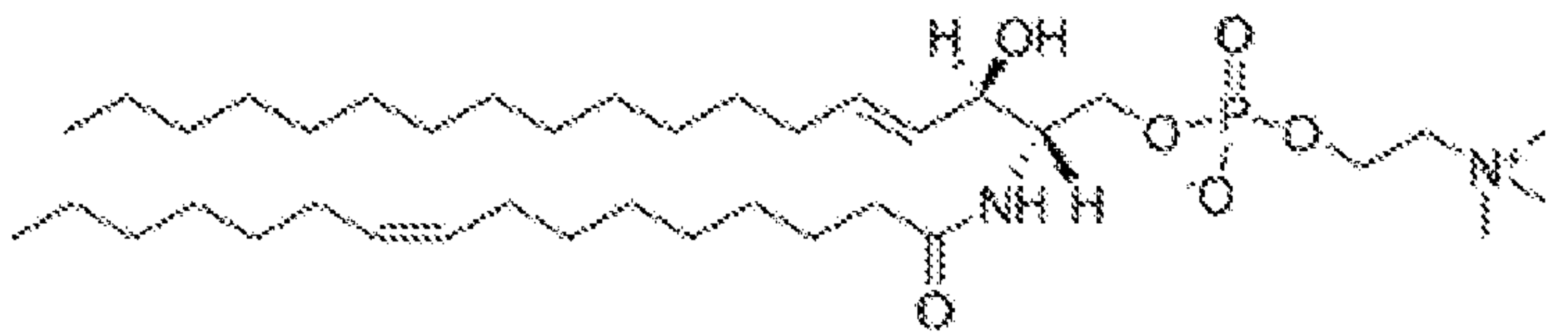
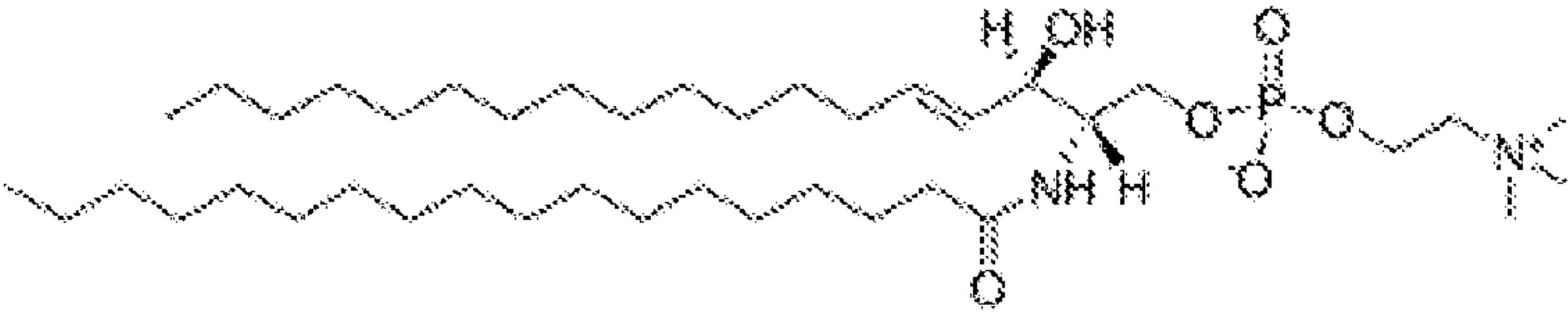
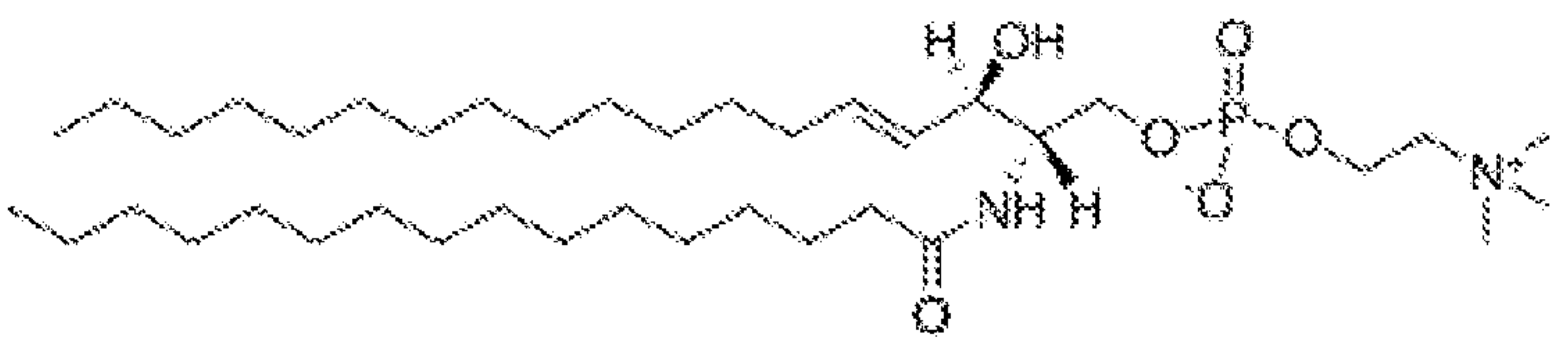
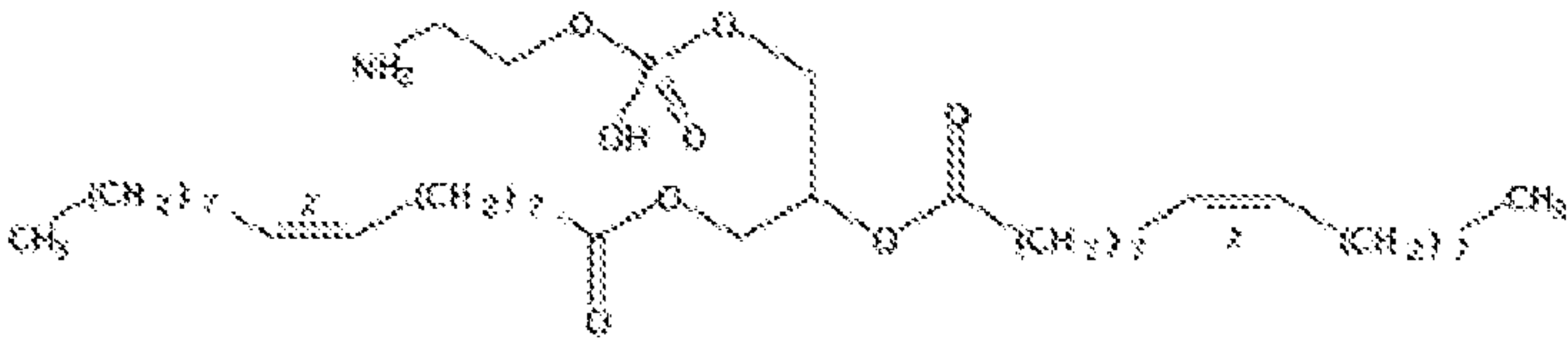
在另一方面，本申请还提供了脂质组合物在制备用于核酸递送的试剂中的用途，或者脂质组合物用于递送核酸的方法，其中所述脂质组合物包含一种或多种化合物或其盐、水合物或溶剂化物，所述化合物选自下组：脂质 72、73、74、75、
15 76、77、78、79、80、82、83、86、87、90、91、92、95、97、98、99、100、101、102、107、111、112、113、114、115、116、117、118 和 119，其中所述脂质的化学名和化学结构等信息如表 1 所示。

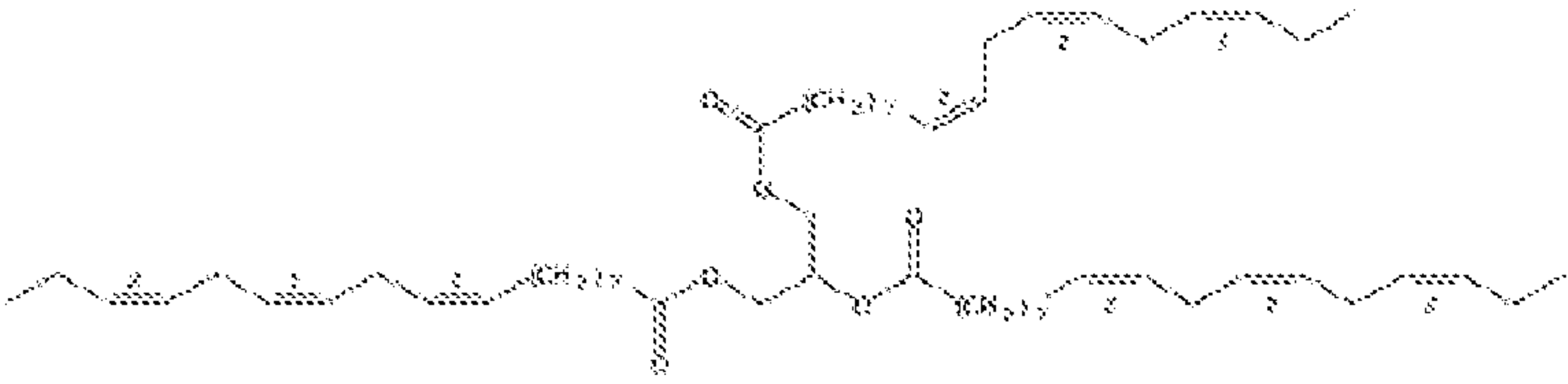
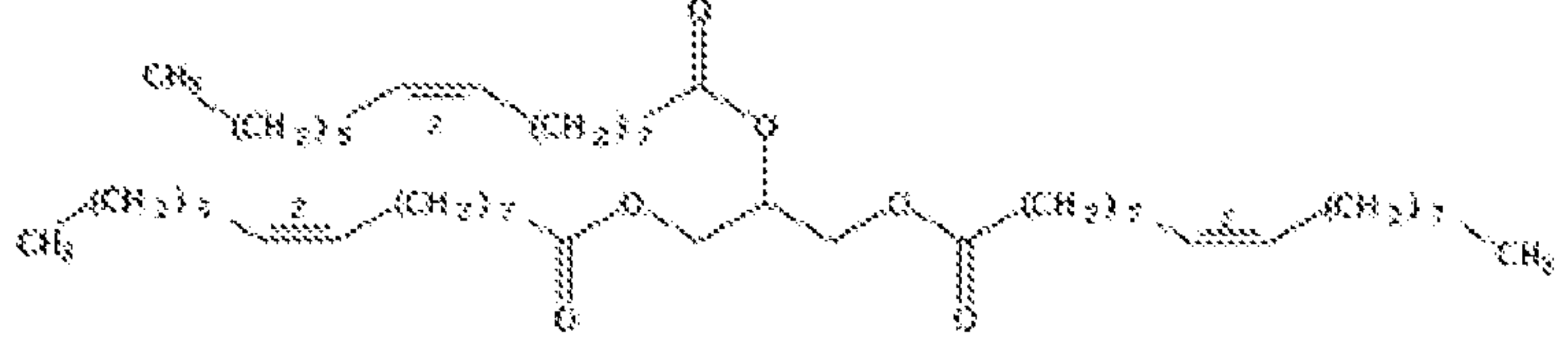
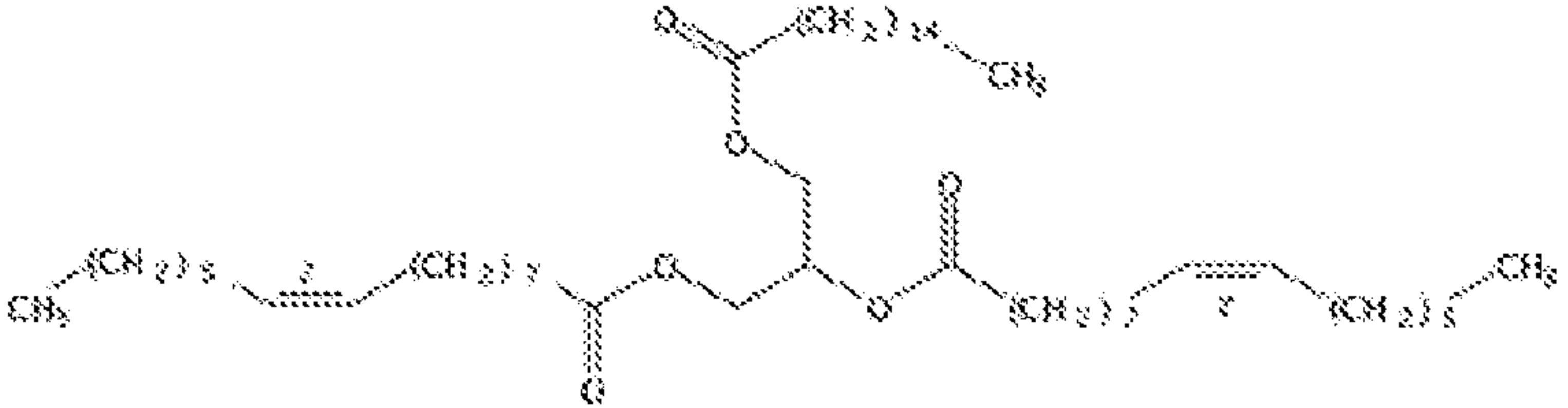
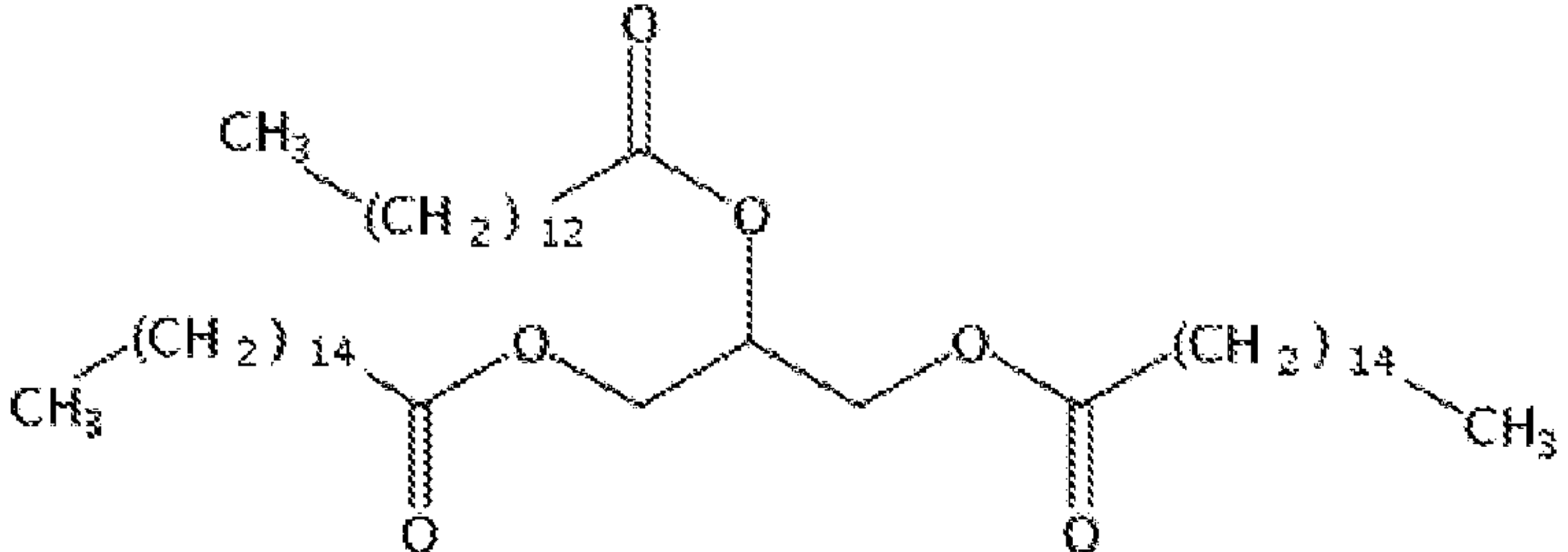
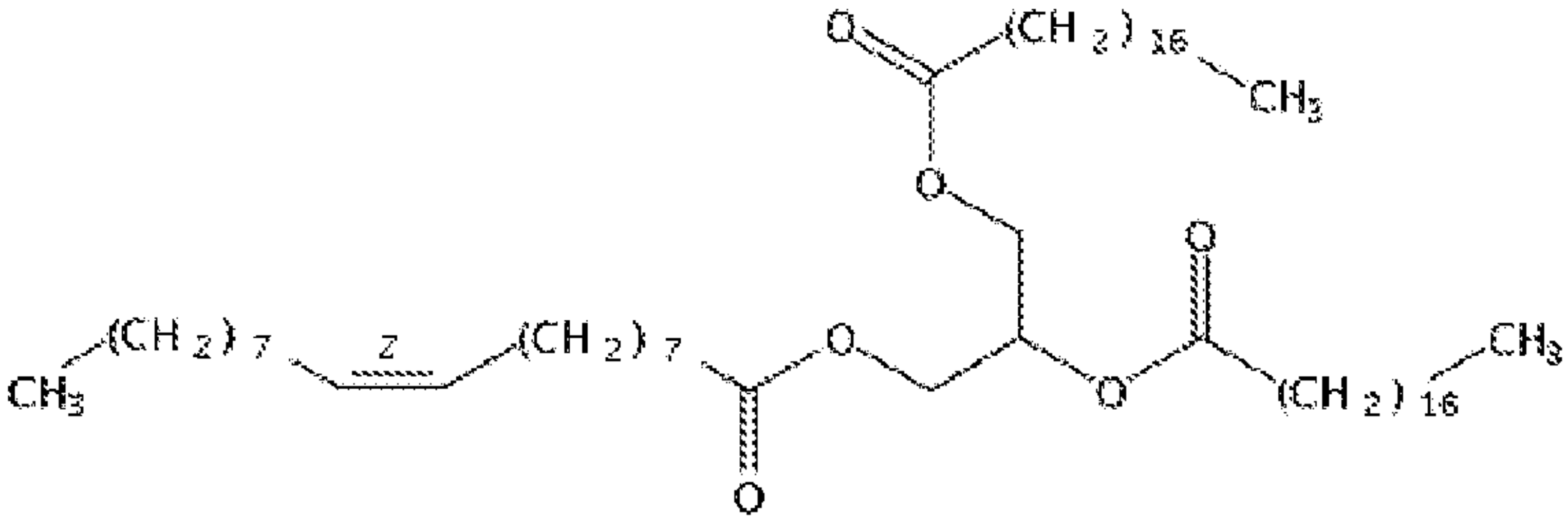
表 1. 脂质 72-119 的缩写、结构和化学名

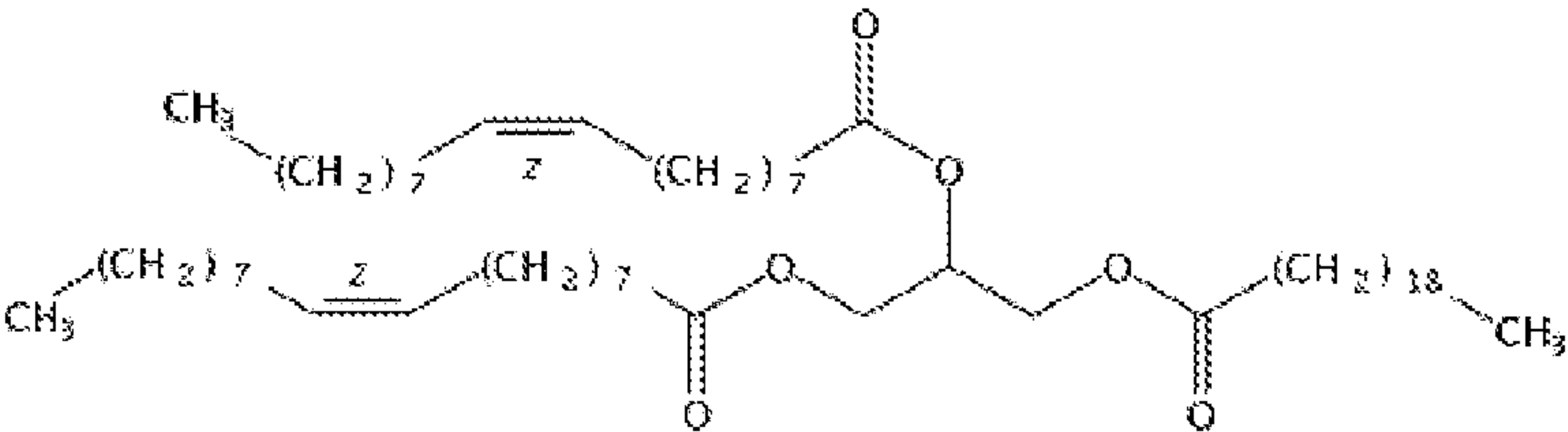
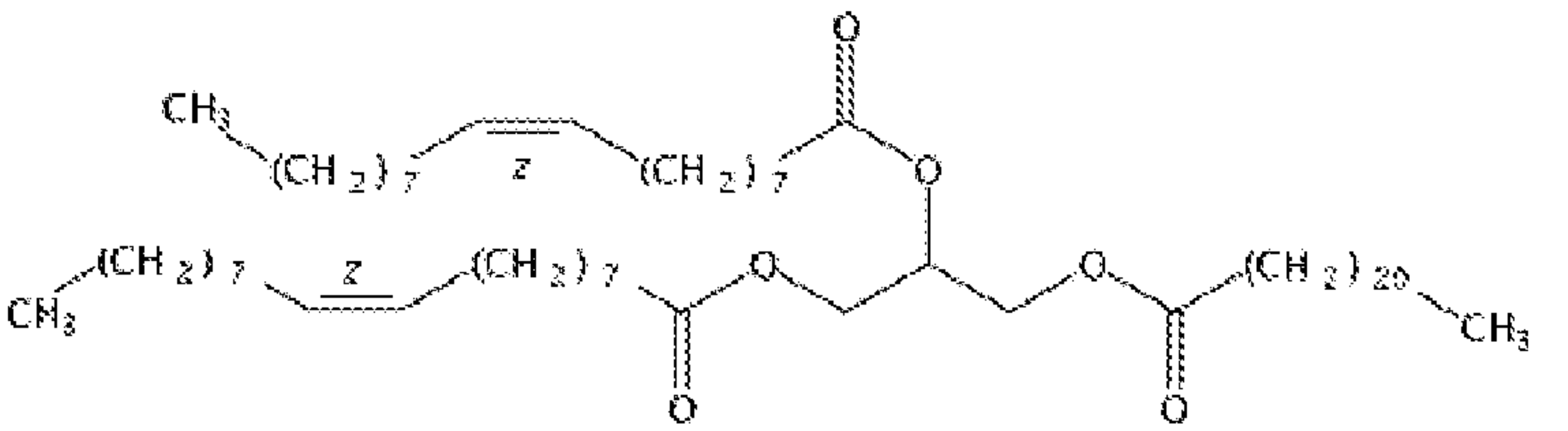
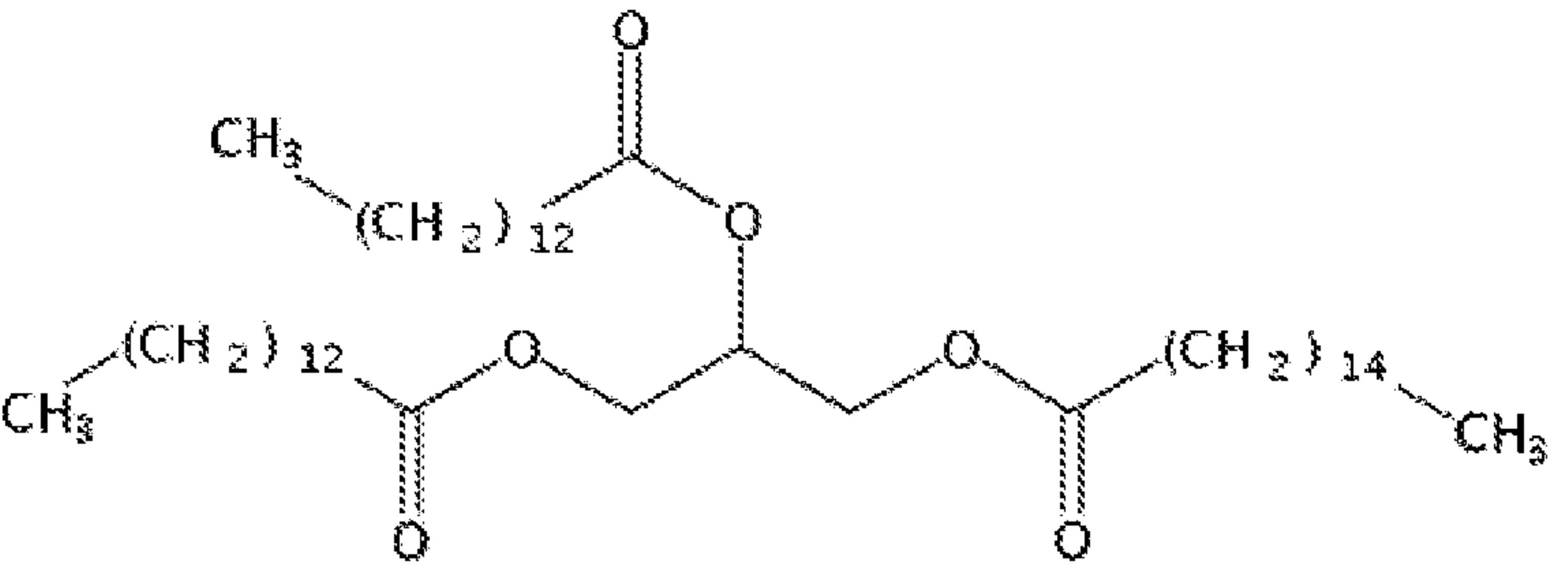
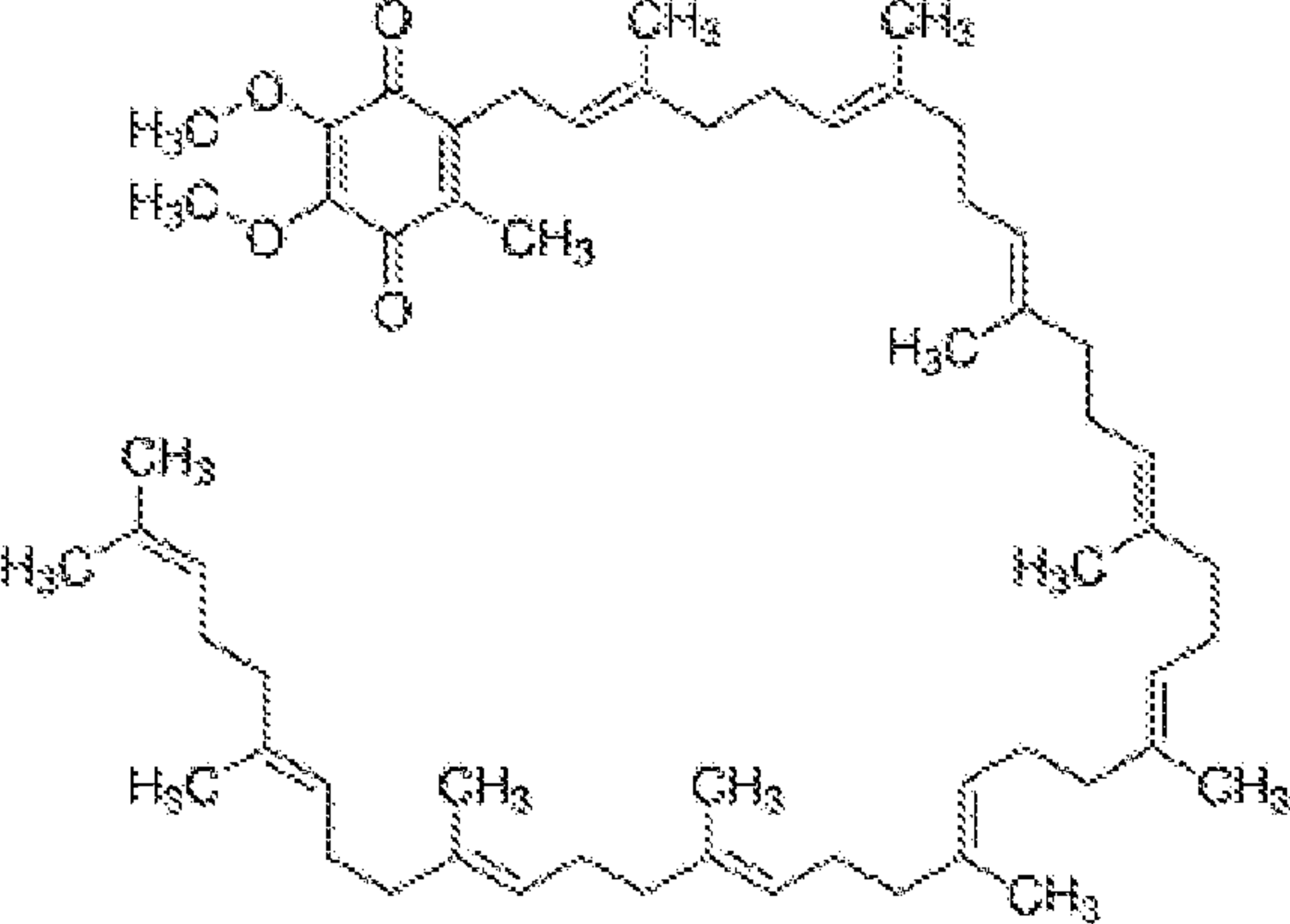
脂质 化合 物编 号	缩写	结构和化学名
---------------------	----	--------

106	9-PAHSA	
		9-(棕榈酰氧基)十八烷酸 (9-(palmitoyloxy)octadecanoic acid)
96	16:0 Lyso PA	
		1-棕榈酰-2-羟基-sn-甘油基-3-磷酸（钠盐） (1-palmitoyl-2-hydroxy-sn-glycero-3-phosphate (sodium salt))
93	C16 Lyso PAF	
		1-O-十六烷基-2-羟基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱 (1-O-hexadecyl-2-hydroxy-sn-glycero-3-phosphocholine)
94	C18 Lyso PAF	
		1-O-十八烷基-2-羟基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱 (1-O-octadecyl-2-hydroxy-sn-glycero-3-phosphocholine)
84	PAF (16:0p)	
		β-乙酰基-γ-O-十六烷基-L-α-磷脂酰胆碱水合物 (β-Acetyl-γ-O-hexadecyl-L-α-phosphatidylcholine hydrate)

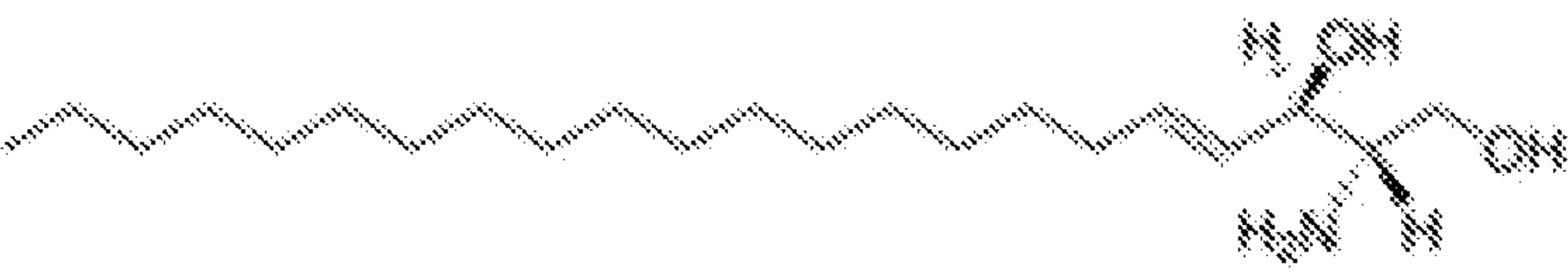
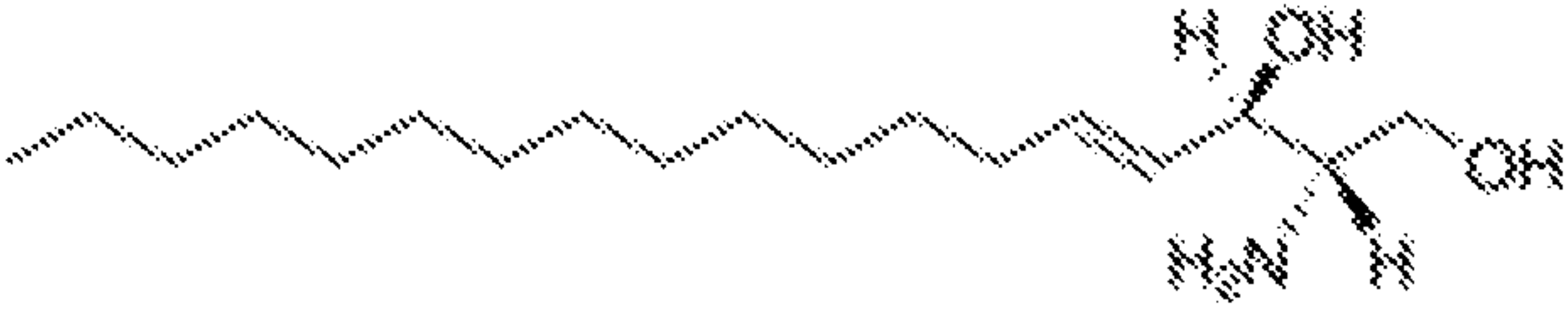
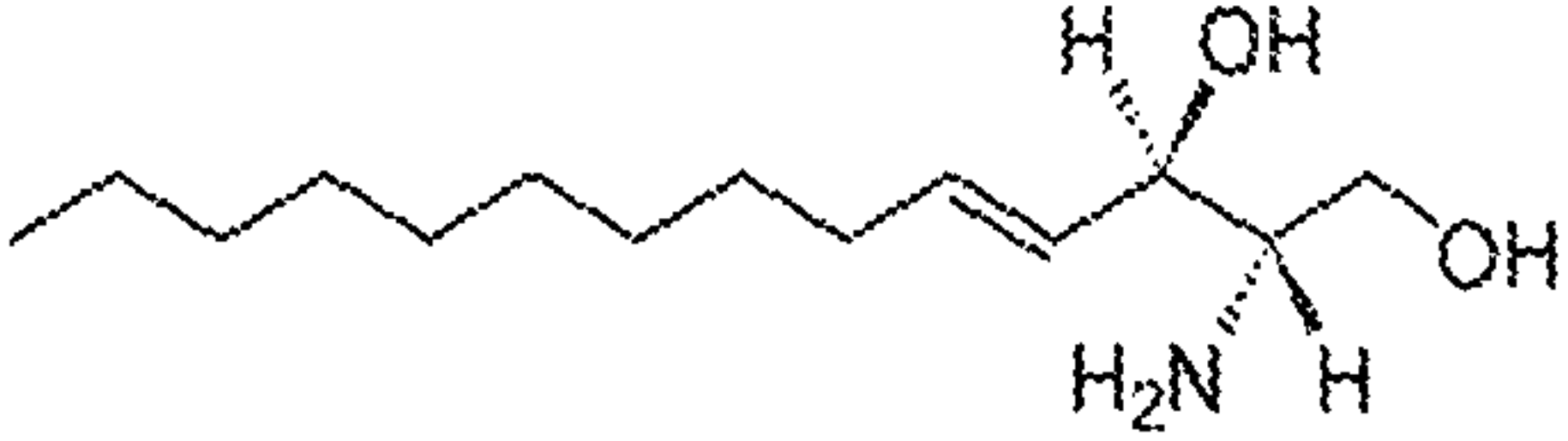
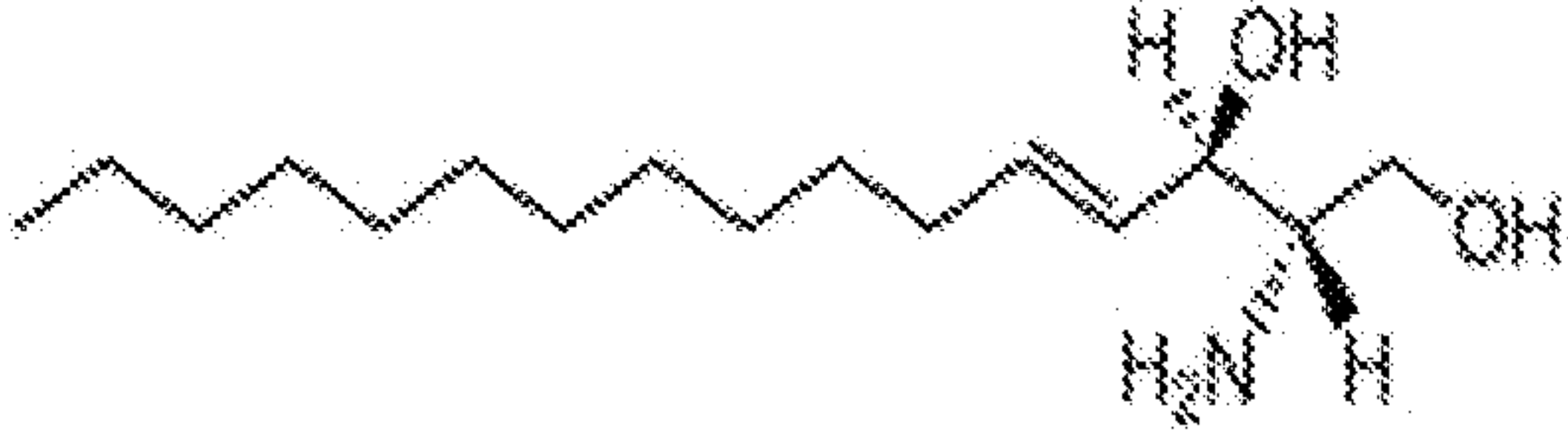
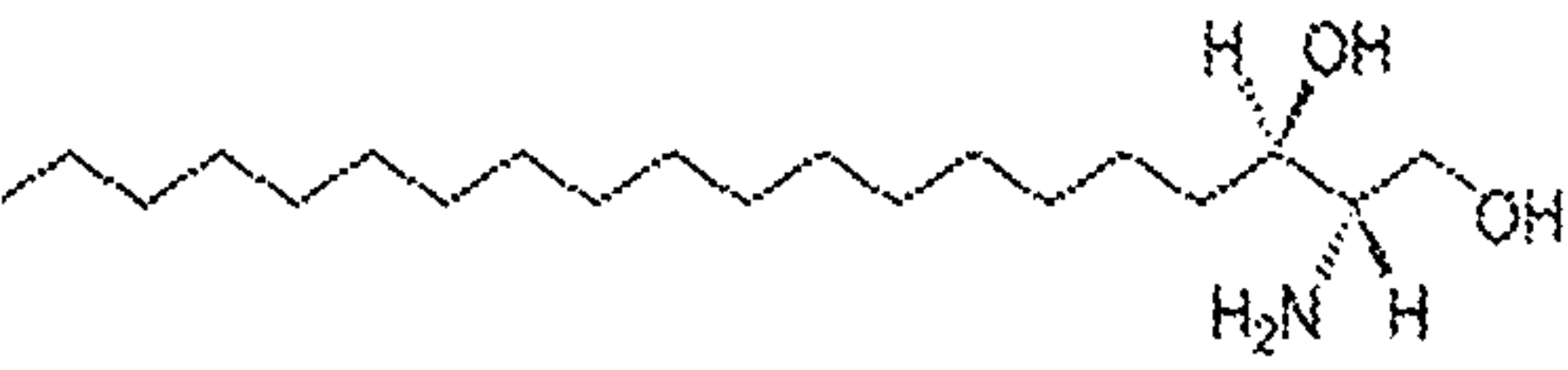
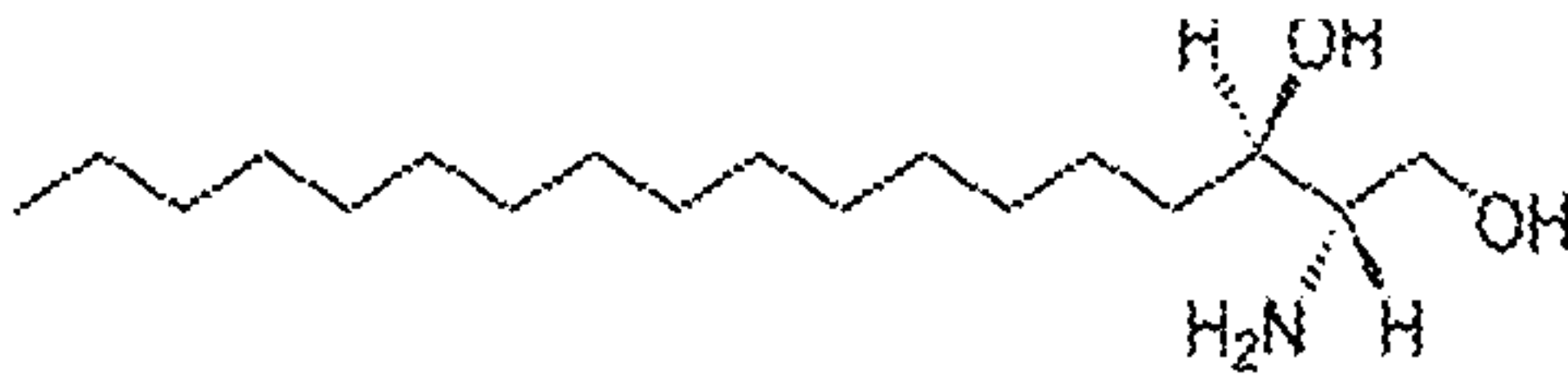
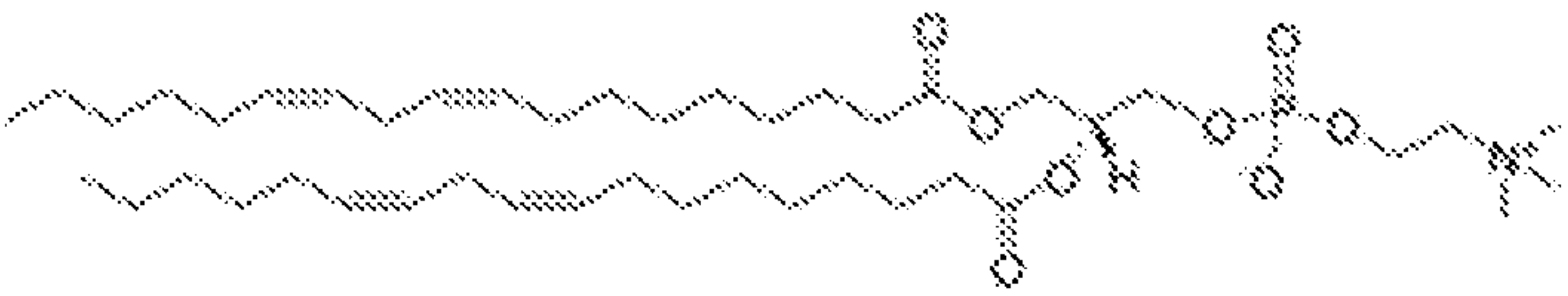
85	PAF(16:0e)	
		β-乙酰基-γ-O-烷基-L-α-磷脂酰胆碱
108	C16:0-20:4 PC	
		1-O-十六烷基-2-花生四烯酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱 (1-O-hexadecyl-2-arachidonoyl-sn-glycero-3-phosphocholine)
81	PG(18:1/18:1)	
		1,2-二油酰基-sn-甘油基-3-磷脂酰甘油钠盐 (1,2-Dioleoyl-sn-Glycero-3-Phosphatidylglycerol Na salt)
88	PG(16:0/18:1)	
		1-棕榈酰基-2-油酰基-sn-甘油基-3-磷酸-(1'-rac-甘油) (钠盐) (1-palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phospho-(1'-rac-glycerol) (sodium salt))
89	PI(16:0/18:1)	
		1-棕榈酰-2-油酰基-sn-甘油基-3-磷酸肌醇（铵盐），粉末

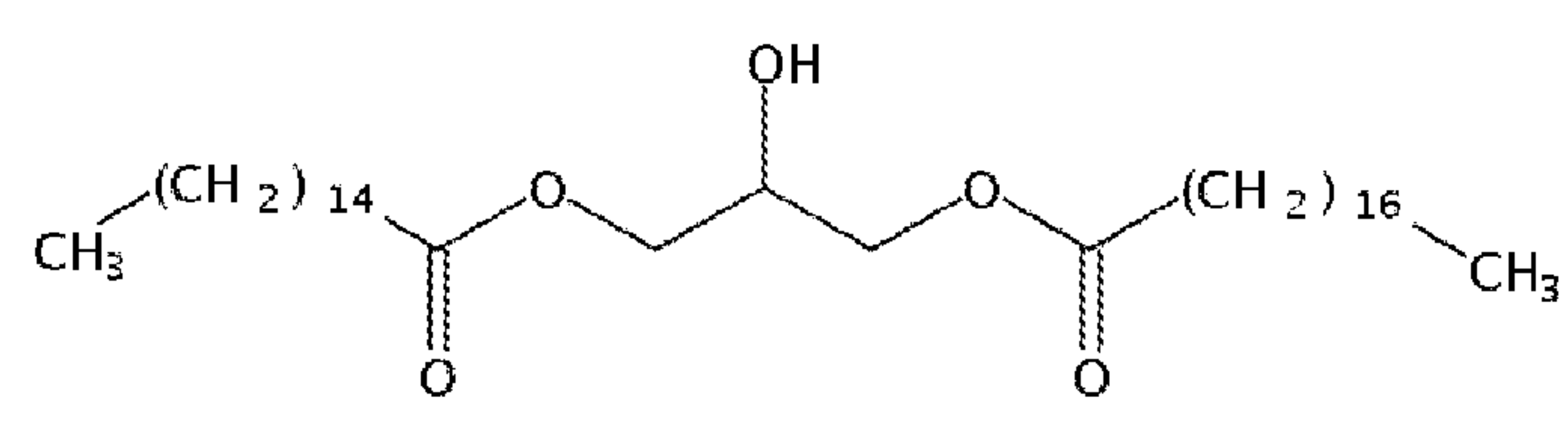
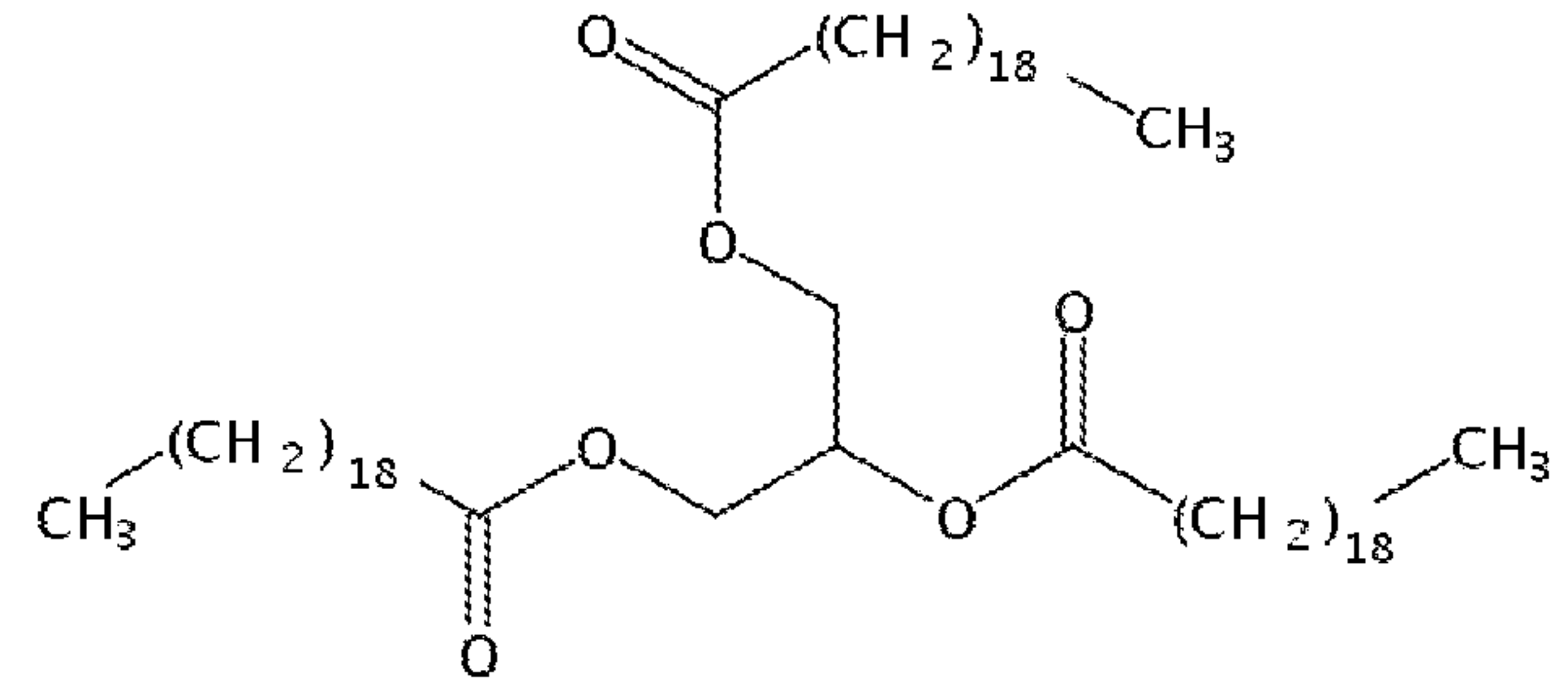
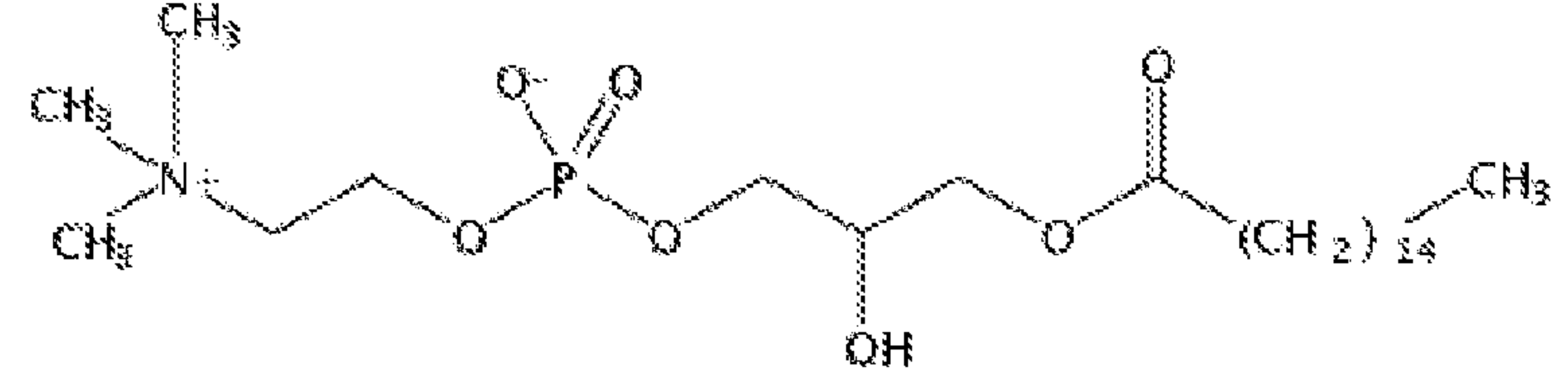
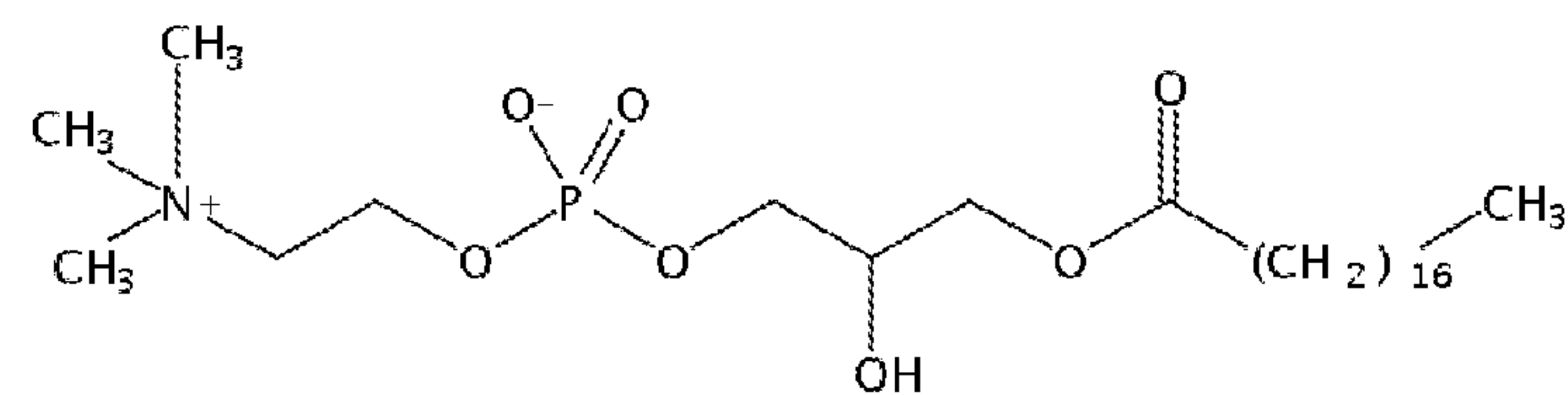
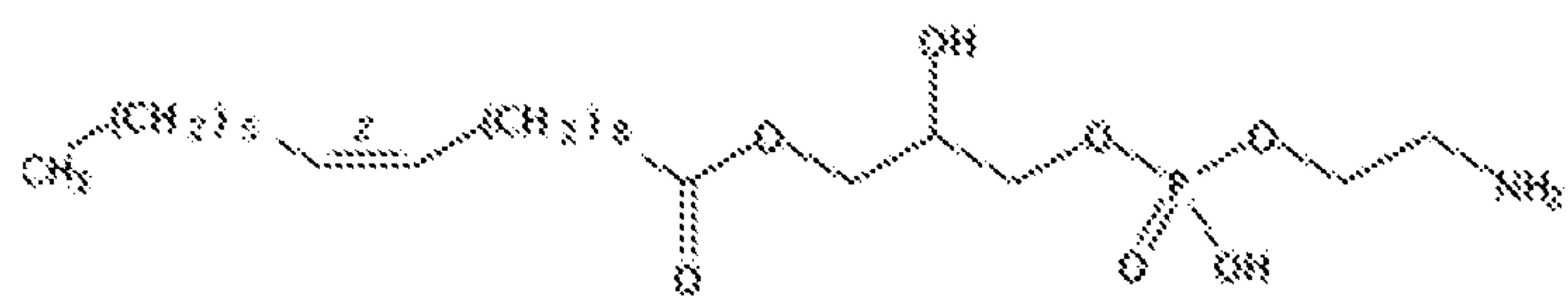
		(1-palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphoinositol (ammonium salt), powder)
109	16:0 PI	
		1,2-二棕榈酰基-sn-甘油基-3-磷酸-(1'-肌醇)（铵盐） （ 1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phospho-(1'-myo-inositol) (ammonium salt) ）
110	16:0-20:4 PS	
		1-棕榈酰基-2-花生四烯酰基-sn-甘油基-3-磷酸-L-丝氨酸（钠盐） （ 1-palmitoyl-2-arachidonoyl-sn-glycero-3-phospho-L-serine (sodium salt) ）
103	16:1 SM (d18:1/16:1(9Z))	
		N-棕榈油酰基-D-赤型-神经鞘氨醇磷酸胆碱 （ N-palmitoleoyl-D-erythro-sphingosylphosphorylcholine ）
104	18:0 SM (d18:1/18:0)	
		N-硬脂酰基-D-赤型-神经鞘氨醇磷酸胆碱（ N-stearoyl-D-erythro-sphingosylphosphorylcholine ）
105	16:0 SM (d18:1/16:0)	
		N-棕榈酰-D-赤型-神经鞘氨醇磷酸胆碱 （ N-palmitoyl-D-erythro-sphingosylphosphorylcholine ）
72	PE(18:1/18:1)	
		1,2-二油酰基-sn-甘油基-3-磷脂酰乙醇胺

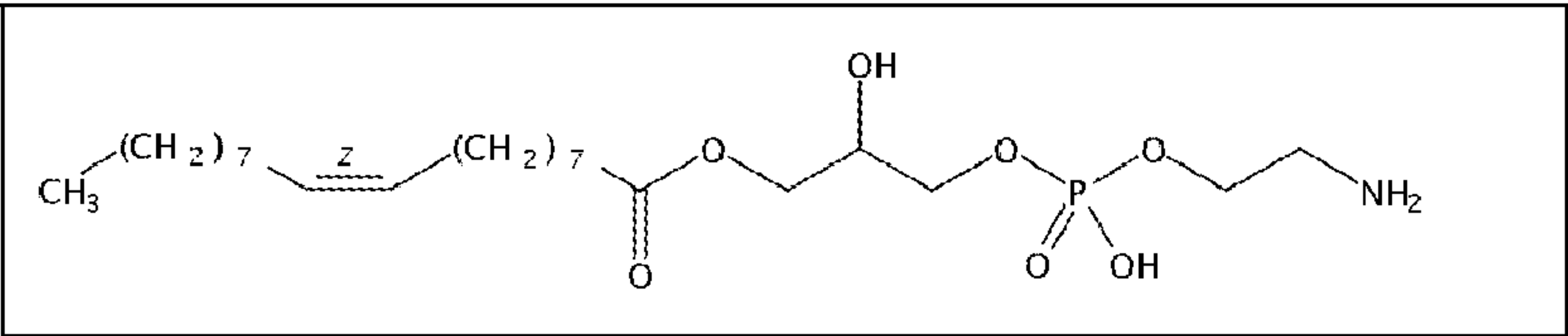
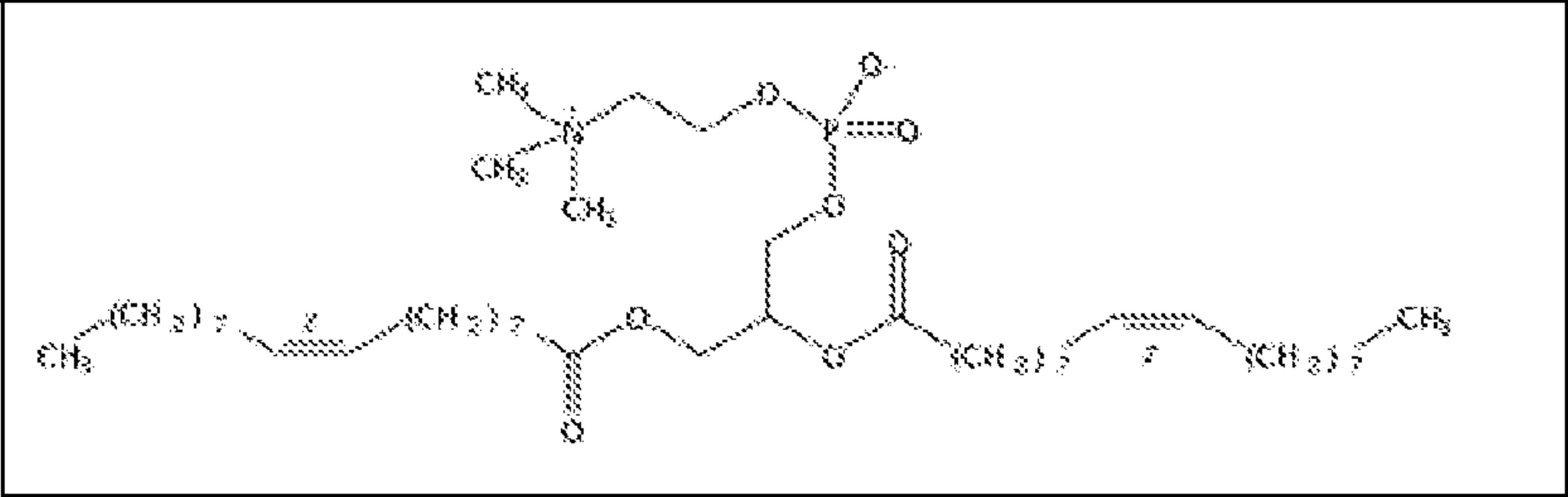
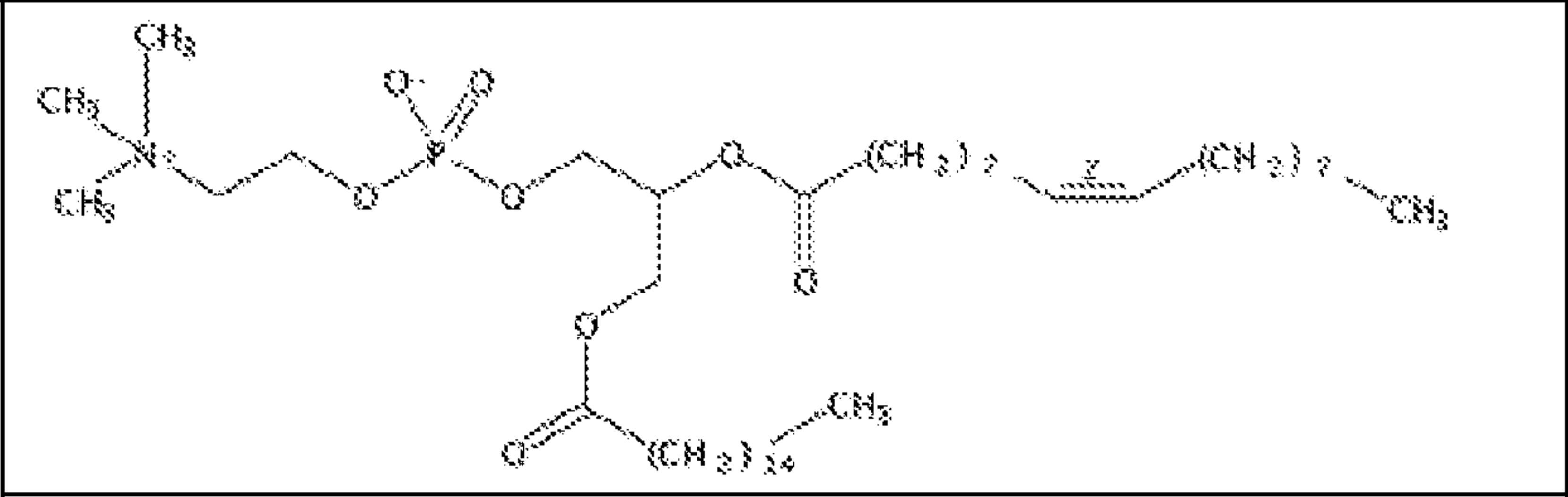
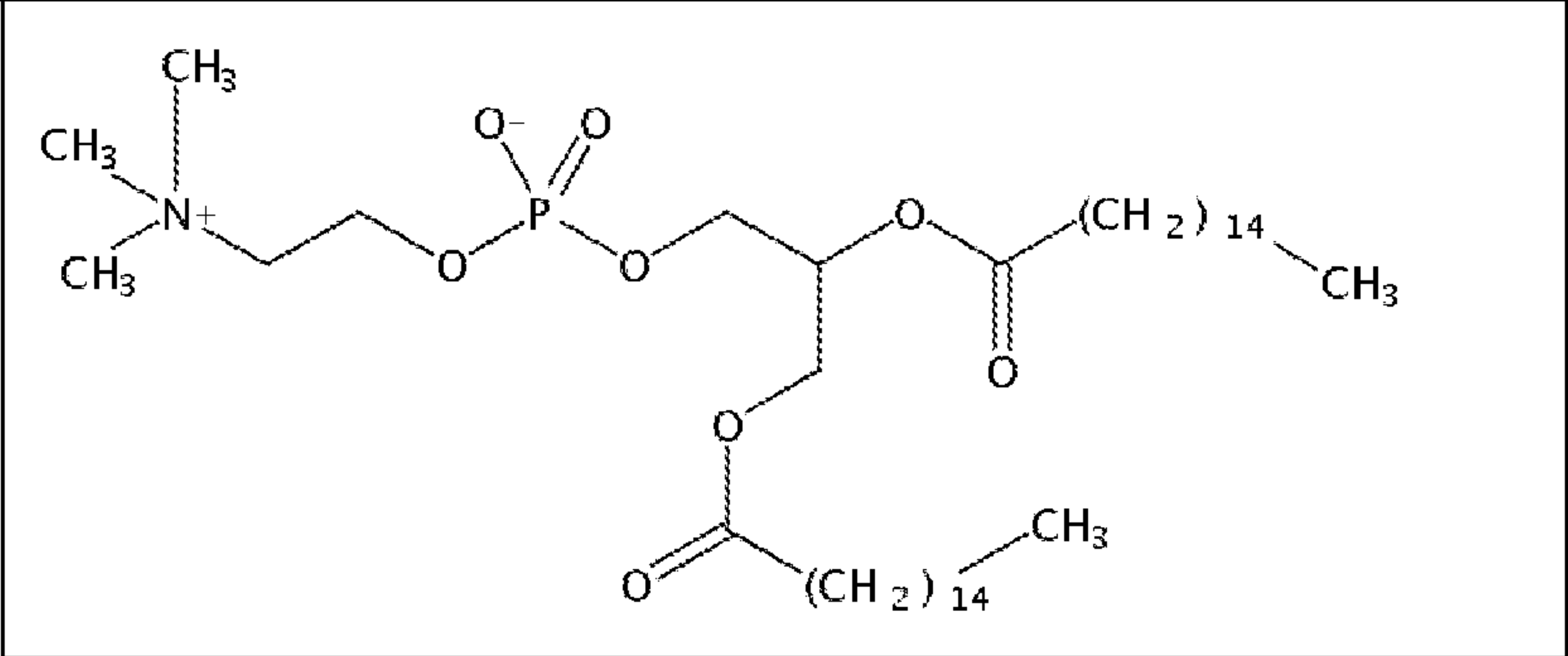
		(1,2-Dioleoyl-sn-Glycero-3-Phosphatidylethanolamine)
73	TG(18:3/18:3/18:3)	
		三亚麻精 (Trilinolenin)
74	TG(16:1/16:1/18:1)	
		1,2-棕榈油酸-3-油酸甘油酯 (1,2-Palmitolein-3-Olein)
75	TG(16:0/16:1/16:1)	
		1,2-棕榈油酸-3-棕榈酸甘油酯 (1,2-Palmitolein-3-Palmitin)
76	TG(16:0/14:0/16:0)	
		1,3-棕榈酸-2-肉豆蔻酸甘油酯 (1,3-Palmitin-2-Myristin)
77	TG(18:0/18:0/18:1)	
		1,2-硬脂酸-3-油酸甘油酯 (1,2-Stearin-3-Olein)

78	TG(20:0/18:1/18:1)	
		1,2-油酸-3-花生酸甘油酯 (1,2-Olein-3-Arachidin)
79	TG(18:1/18:1/22:0)	
		1,2-油酸-3-山俞酸甘油酯 (1,2-Olein-3-Beheinin)
80	TG(16:0/14:0/14:0)	
		1,2-肉豆蔻酸-3-棕榈酸甘油酯 (1,2-Myristin-3-Palmitin)
82	Co(Q10)	
		Q-10, 泛醌 50, 泛醌 10 (Q-10, Ubiquinone 50, Ubiquinone-10)
83	LPE(16:0)	
		1-棕榈酰-2-羟基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺

		(1-palmitoyl-2-hydroxy-sn-glycero-3-phosphoethanolamine)
86	PC(16:0e/18:1)	
		1-棕榈酰基-2-油酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱,粉末 (1-palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine, powder)
87	PC(18:0/18:1)	
		1-硬脂酰基-2-油酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱 (1-stearoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine)
90	C24 神经酰胺 (d18:1/24:0)	
		N-二十四酰基-D-赤型-神经鞘氨醇 (N-lignoceroyl-D-erythro-sphingosine)
91	C24:1 神经酰胺 (d18:1/24:1(15Z))	
		N-神经酰基-D-赤型-神经鞘氨醇 (N-nervonoyl-D-erythro-sphingosine)
92	20:0 Lyso PC	
		1-花生四烯基-2-羟基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱 (1-arachidoyl-2-hydroxy-sn-glycero-3-phosphocholine)
95	18:1 Lyso PC	
		1-油酰基-2-羟基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱

		(1-oleoyl-2-hydroxy-sn-glycero-3-phosphocholine)
97	神经鞘氨醇 (d22:1)	
		D-赤型-神经鞘氨醇 (C22 基) (D-erythro-Sphingosine (C22 base))
98	神经鞘氨醇 (d18:1)	
		D-赤型-神经鞘氨醇 (D-erythro-sphingosine)
99	神经鞘氨醇 (d14:1)	
		D-赤型-神经鞘氨醇 (C14 基) (D-erythro-Sphingosine (C14 Base))
100	神经鞘氨醇 (d16:1)	
		D-赤型-神经鞘氨醇 (C16 基) (D-erythro-Sphingosine (C16 base))
101	神经鞘氨醇 (d20:0)	
		D-赤型-神经鞘氨醇 (C20 基) (D-erythro-Sphinganine (C20 base))
102	神经鞘氨醇 (d18:0)	
		D-赤型-神经鞘氨醇 (D-erythro-Sphinganine)
107	18:2 (Cis) PC (DLPC)	
		1,2-二亚油酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱

		(1,2-dilinoleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine)
111	DG(18:0/16:0)	
		1-棕榈酸-3-硬脂酸甘油酯 (1-Palmitin-3-Stearin)
112	TG(20:0/20:0/20:0)	
		二十烷酸甘油三酯 (Trieicosanoin)
113	LPC(16:0)	
		1-棕榈酰-2-羟基-sn-甘油-3-磷脂酰胆碱 (1-Palmitoyl-2-Hydroxy-sn-Glycero-3-Phosphatidylcholine)
114	LPC(18:0)	
		1-十八烷酰基-2-羟基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱 (1-octadecanoyl-2-hydroxy-sn-glycero-3-phosphocholine)
115	LPE(17:1)	
		1-十七碳烯酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺 (1-Heptadecenoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine)

116	LPE(18:1)	
		1-(9Z-十八烯酰基)-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺 (1-(9Z-octadecenoyl)-sn-glycero-3-phosphoethanolamine)
117	PC(18:1/18:1)	
		1,2-二-(9Z-十八烯酰基)-sn-甘油基-3-磷酸胆碱 (1,2-di-(9Z-octadecenoyl)-sn-glycero-3-phosphocholine)
118	PC(17:0/17:1)	
		1-棕榈酰基-2-油酰基-sn-甘油基-3-磷脂酰胆碱 (1-Palmitoyl-2-Oleoyl-sn-Glycero-3-Phosphatidylcholine)
119	PC(16:0/16:0)	
		1,2-二十六烷酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱 (1,2-dihexadecanoyl-sn-glycero-3-phosphocholine)

在某些实施方式中，所述化合物是合成的。根据化合物的化学结构，本领域技术人员可以通过化学合成的方式合成得到上述化合物。或者也可以通过商购的方式获得本申请所述的某些化合物。

在某些实施方式中，所述化合物是来自于中药提取物。“中药提取物”在本申请中是指通过适当的方法从中药材或药用植物中提取得到的提取物。在某些实施方式中，所述中药材或药用植物选自红景天，蒲公英，金银花或穿心莲，或其中药饮片。可以使用任何适当的提取方法获得所述中药提取物。作为一个
5 示例，可以将红景天，蒲公英，金银花或穿心莲的中药饮片在水中浸泡，然后依次进行强火煎煮和弱火煎煮，将煎煮后的中药药液浓缩，然后依次添加氯仿-甲醇、氯仿和水充分混合，取氯仿层获得所述中药提取物。在某些实施方式中，可以进一步地从所述中药提取物中分离或纯化出所述化合物单体。

在某些实施方式中，所述中药提取物通过 Bligh&Dyer 法（Bligh E.G. and
10 Dyer, W. J., A rapid method for total lipid extraction and purification, *Can. J. Biochem. Physiol.*, 1959, 37: 911-917）提取脂溶性成分获得，或者通过中药的煎煮制备提取获得。

在某些实施方式中，所述中药提取物通过中药的煎煮制备提取获得，所述中药选自红景天，蒲公英，穿心莲和金银花中药饮片。

15 在某些实施方式中，所述中药提取物通过如下方式获得：将中药在水中浸泡，然后依次进行强火煎煮和弱火煎煮，将煎煮后的中药药液浓缩，然后依次添加氯仿-甲醇、氯仿和水搅拌处理，取氯仿层提取获得。

脂质组合物

在某些实施方式中，本申请提供的脂质组合物包含一种或多种本申请提供的
20 的化合物或其盐、水合物或溶剂化物。所述脂质组合物可以为一种本申请提供的化合物或其盐、水合物或溶剂化物，也可以为两种或更多种本申请提供的化合物的混合物。

在某些实施方式中，所述脂质组合物还可以包含一种或多种本申请提供的化合物以外的其他脂质化合物。所述其他脂质化合物可以是，例如中性脂质、
25 带电脂质、甾族化合物和聚合物缀合的脂质。“中性脂质”是指在所选 pH 值（例如生理 pH 值）下以不带电形式或中性两性离子形式存在的脂质化合物。

“带电脂质”是指不受有用的生理范围内的 pH 值（例如 pH 约 3 至约 9）的限制，以带正电或带负电的形式存在的脂质化合物。

在某些实施方式中，所述脂质组合物还可以进一步包含一种或多种溶剂，其能够与本申请提供的化合物或其盐、水合物或溶剂化物混合并形成均一的混合物。

所述脂质组合物中包含的溶剂可以包含有机溶剂或溶剂混合物，例如氯仿，二氯甲烷，二乙醚，环己烷，环戊烷，苯，甲苯，甲醇或其他脂族醇，例如乙醇，丙醇，异丙醇，丁醇，叔丁醇，异丁醇，戊醇和己醇。这些溶剂可以单独地，混合地和/或任选地与合适的缓冲剂一起作为脂质组合物中的溶剂。溶剂的选择通常可以考虑溶剂的极性，在脂质核酸混合物形成的后期除去溶剂的难易程度，和/或药学上可接受的性质。在某些实施方式中，所述溶剂是无毒的，或药学上可接受的。示例性的药学上可接受的溶剂包括低级醇（1-6 个碳原子），例如甲醇，乙醇，正丙醇，异丙醇和正丁醇。在某些实施方式中，可以使用适量的溶剂，以使核酸和脂质能够形成澄清的单相混合物。

本申请提供的脂质组合物可以用于递送核酸，或者制备用于核酸递送的试剂。在某些实施方式中，所述核酸包含 DNA 或 RNA。在某些实施方式中，所述核酸可以包括，例如，编码 DNA、非编码 DNA、反义核酸、信使 RNA（mRNA）、长非编码 RNA（lncRNA）和小 RNA（例如微 RNA（miRNA）、小干扰 RNA（siRNA），Piwi-相互作用 RNA（piRNA），核仁小 RNA（snoRNA），tRNA 来源小 RNA（tsRNA））等。

在某些实施方式中，所述核酸为单链或双链的。单链的核酸例如，miRNA，mRNA，反义 DNA、反义 RNA 等。双链的核酸例如，siRNA，双链 DNA，双链 RNA 等。

在某些实施方式中，所述核酸具有茎环结构。茎环结构是指在单链核酸的两个部分分别存在反向互补的序列，当通过碱基配对时，这部分反向互补的序列形成双链，而在两个反向互补区的中间的非互补部分则突出形成环的结构。茎环结构也被称为发卡结构。

在某些实施方式中，所述核酸包括小核酸。小核酸是指长度较短的（例如小于 200 个核苷酸）核酸。小核酸可以是非编码的，例如小 RNA（例如 miRNA、siRNA、piRNA、snoRNA、tsRNA）等。可以是单链的，或者是双链的。在某些实施方式中，所述核酸为长度为 14-32bp、16-28bp 或 18-24bp 的小核酸。

在某些实施方式中，所述核酸是核酸药物。核酸药物可以有多种种类，例如反义核酸、siRNA、CpG 寡脱氧核苷酸、核酸适配体、编码目标蛋白的 mRNA 或 DNA、或 miRNA 等。示例性的核酸药物包括，AEG35156、aganirsen、AP 12009、Apatorsen、ATL1103、AVT-02 UE、Bevasiranib Sodium、BMN 044、BMN 053、CpG 7909、Custirsen、Drisapersen、Eteplirsen、Fomivirsen、Pegaptanib、Mipomersen、Eteplirsen、Defibrotide、Nusinersen、Patisiran、Tegsedi 和 Fovista。

在某些实施方式中，所述核酸可用于治疗疾病。

在某些实施方案中，所述核酸用于治疗癌症、炎症、纤维化疾病、自身免疫疾病或自身炎性疾病、细菌感染、行为性和精神性病症、血液疾病、染色体疾病、先天性和遗传性疫病、结缔组织疾病、消化性疾病、耳鼻喉疾病、内分泌疾病、环境性疾病、眼部疾病、女性生殖性疾病、真菌感染、心脏病、遗传性癌症综合征、免疫系统疾病、肾脏和泌尿性疾病、肺部疾病、男性生殖新疾病、代谢性病症、口部疾病、肌肉骨骼疾病、骨髓增生异常性综合征、新生儿筛查、营养性疾病、寄生虫疾病、罕见癌症、罕见疾病、皮肤疾病和病毒感染。

在某些实施方案中，所述核酸用于治疗肝细胞癌、角膜新生血管形成、复发性或难治性间变性星形细胞瘤（WHO III 级）或继发性胶质母细胞瘤（WHO IV 级）、晚期鳞状细胞肺癌、肢端肥大症、银屑病、杜氏肌营养不良症、晚期非小细胞肺癌、转移性去势抗性前列腺癌、巨细胞病毒性视网膜炎，HIV 感染、乙型肝炎、丙型肝炎、高脂蛋白症、全膝关节置换术、II 型糖尿病、家族性淀粉样多发性神经病（FAP）、湿性黄斑变性（例如新血管性年龄相关性黄斑变性、中央凹下新血管性年龄相关性黄斑变性、渗出性年龄相关性黄斑变

性)、高胆固醇血症、克罗恩病、广泛性肝纤维化、婴儿型脊髓性肌萎缩症、黑色素瘤、新生冠状动脉病变、轻度过敏性哮喘、慢性淋巴细胞性白血病、和高甘油三酯血症、造血干细胞移植后伴肾或肺功能障碍的肝小细胞闭塞症、伴遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样病变。

5 在某些实施方式中，脂质组合物可以与核酸形成脂质核酸混合物。所述核酸可以通过所述脂质核酸混合物进行递送。“脂质核酸混合物”在本申请中是指，递送核酸的基于脂质的混合物，例如脂质体。脂质体的例子包括，例如包封了核酸的脂质颗粒或脂质囊泡。脂质核酸混合物可以通过适当的方法制得，例如包括混合法，加热法，逆向蒸发法等。

10 混合法包括将本申请提供的化合物或其盐、水合物或溶剂化物，与待递送的核酸进行混合的步骤。在某些实施方式中，所述混合可以是本申请提供的脂质组合物与待递送的核酸的直接混合（例如脂质组合物和核酸的干粉混合，再加入适当溶剂形成脂质包封核酸的脂质核酸混合物）。在某些实施方式中，所述混合可以是将溶于适当溶剂中的本申请所述的脂质组合物与核酸混合，或将
15 溶于适当溶剂中的核酸与本申请所述的脂质组合物混合，或将溶于适当溶剂中的本申请所述的脂质组合物与溶于适当溶剂中的核酸混合。可用于本申请所述的脂质组合物的合适的溶剂的例子如本申请说明书之前所述。可用于核酸的合适的溶剂包括水（DEPC 处理过的水、双蒸水）、缓冲液、生理盐水、或者葡萄糖溶液等。所述混合步骤可以以任何合适的步骤进行，例如可以将核酸（或
20 其溶液）加入到脂质组合物（或其溶液）中，也可以是脂质组合物（或其溶液）加入到核酸（或其溶液）中。在某些实施方式中，所述混合还可以包括例如涡旋、超声等步骤，以帮助混合均匀。

在某些实施方式中，混合法包括将本申请所述脂质组合物的乙醇溶液添加到待递送的核酸的合适体积的水性缓冲液中，通过涡旋或超声混匀后孵育得到
25 脂质核酸混合物。在某些实施方式中，混合法包括将本申请所述脂质化合物的乙醇溶液与待递送的核酸的合适体积的乙醇溶液合并，通过涡旋或超声混匀后孵育得到脂质核酸混合物后除去乙醇，并将所得脂质核酸混合物重悬于水性缓冲液中。

在某些实施方式中，核酸和脂质化合物可以以一定的比例进行混合。所述比例取决于需要递送的核酸及其量，以及为达到核酸包封的效果所需要使用的脂质化合物。所述比例可以是满足治疗需求的任何比例，只要能形成稳定的脂质核酸混合物，并且提供所需量的核酸即可。在某些实施方式中，核酸与脂质化合物的比例可以是，例如，0.1nmol : 100 μ g 至 10nmol : 100 μ g，0.2nmol : 100 μ g 至 10nmol : 100 μ g，0.3nmol : 100 μ g 至 10nmol : 100 μ g，0.4 nmol : 100 μ g 至 10nmol : 100 μ g，0.5 nmol : 100 μ g 至 10nmol : 100 μ g，1nmol : 100 μ g 至 10nmol : 100 μ g，2nmol : 100 μ g 至 10nmol : 100 μ g，3nmol : 100 μ g 至 10nmol : 100 μ g，4nmol : 100 μ g 至 10nmol : 100 μ g，5nmol : 100 μ g 至 10nmol : 100 μ g，6nmol : 100 μ g 至 10nmol : 100 μ g，7nmol : 100 μ g 至 10nmol : 100 μ g，8nmol : 100 μ g 至 10nmol : 100 μ g，或 9nmol : 100 μ g 至 10nmol : 100 μ g。在某些实施方式中，核酸与脂质化合物的比例可以为 1nmol : 100 μ g，2nmol : 100 μ g，3nmol : 100 μ g，4nmol : 100 μ g，5nmol : 100 μ g，6nmol : 100 μ g，7nmol : 100 μ g，8nmol : 100 μ g，9nmol : 100 μ g 或 10nmol : 100 μ g。在某些实施方式中，核酸与脂质化合物的比例可以为 10nmol : 100 μ g。

所述混合法可以在任何适当的温度下进行，只要能形成能够递送核酸的脂质核酸混合物即可。在某些实施方式中，核酸和脂质化合物可以在适当的温度下进行混合，例如，但不限于，0°C 至 100°C，4°C 至 100°C，10°C 至 100°C，15°C 至 100°C，20°C 至 100°C，25°C 至 100°C，30°C 至 100°C，35°C 至 100°C，40°C 至 100°C，45°C 至 100°C，50°C 至 100°C，55°C 至 100°C，60°C 至 100°C，65°C 至 100°C，70°C 至 100°C，75°C 至 100°C，80°C 至 100°C，85°C 至 100°C，90°C 至 100°C，或 95°C 至 100°C。在一些实施方式中，所述温度为 0°C，4°C，10°C，20°C，30°C，40°C，50°C，55°C，60°C，65°C，70°C，75°C，80°C，85°C，90°C。在一些实施方式中，所述温度为 90°C。

在某些实施方式中，所述脂质核酸混合物通过加热法制备。所述加热法包括将本申请提供的化合物或其盐、水合物或溶剂化物溶于适当溶剂中的溶液与待递送的核酸的水溶液混合得到混合溶液，并在适当的温度下加热所述混合溶液的步骤。在某些实施方式中，加热所述混合溶液的步骤在选自如下的温度下进行：25°C 至 100°C、30°C 至 100°C、40°C 至 100°C、50°C 至 100°C、60°C

至 100°C、70°C 至 100°C、80°C 至 100°C、90°C 至 100°C 或 95°C 至 100°C。

在某些实施方式中，加热所述混合溶液的步骤在选自如下的温度下进行：约 30°C、约 35°C、约 37°C、约 40°C、约 45°C、约 50°C、约 55°C、约 60°C、约 65°C、约 70°C、约 75°C，约 80°C、约 85°C、约 90°C、约 95°C 和约 100°C。

5 在一些实施方式中，加热所述混合溶液的步骤在 90°C 下进行。

在某些实施方式中，所述加热法包括加热混合溶液达适当的时间。本领域技术人员可以根据所用的脂质化合物和核酸的性质以及所需的脂质核酸混合物，选择适当的加热时间。所述加热时间可为例如，约 5 分钟至约 24 小时，约 5 分钟至约 20 小时，约 5 分钟至约 16 小时，约 10 分钟至约 20 小时，约 10 分钟至约 16 小时，约 15 分钟至约 24 小时，约 15 分钟至约 20 小时，约 30 分钟至约 24 小时，约 30 分钟至约 20 小时，约 40 分钟至约 16 小时，约 50 分钟至约 12 小时，约 1 小时至约 8 小时，或约 2 小时至约 4 小时。在某些实施方式中，所述加热时间可为例如，约 5 分钟、约 10 分钟、约 15 分钟、约 20 分钟、约 30 分钟、约 40 分钟、约 50 分钟、约 1 小时、约 2 小时、约 3 小时、约 4 小时、约 5 小时、约 6 小时、约 7 小时、约 8 小时、约 9 小时、约 10 小时、约 12 小时、约 16 小时、约 20 小时或约 24 小时。在一些实施方案中，所述加热时间为约 15 分钟。

在某些实施方式中，所述加热法进一步包括冷却步骤。所述冷却可以在加热混合溶液的步骤之后在适当的温度下进行，只要不破坏形成的脂质核酸混合物即可。示例性的冷却温度包括，但不限于，25°C 至 -80°C，20°C 至 -80°C，15°C 至 -80°C，10°C 至 -80°C，4°C 至 -80°C，0°C 至 -80°C，-10°C 至 -80°C，-20°C 至 -80°C，-30°C 至 -80°C，-40°C 至 -80°C。在一些实施方案中，在加热混合溶液的步骤之后在室温下自然冷却所述混合溶液，所述室温例如为 25°C 或 20°C。

25 在某些实施方式中，所述脂质核酸混合物通过逆向蒸发法制备。所述逆向蒸发法包括将核酸的水溶液加入到脂质化合物的溶于适当溶剂中的溶液，再通过超声、蒸发等方法除去溶剂。在某些实施方式中，所述逆向蒸发法进一步包括在去除溶剂之后进行水化，得到脂质核酸混合物。在一些实施方案中，所述

水化包括将水或适当的培养基加入体系中，在一些实施方案中，适当的培养基例如为 OPTI-MEM 培养基。

在某些实施方式中，除去溶剂的步骤在适当的温度下进行，例如，约 25°C 至约 70°C，30°C 至约 70°C、约 30°C 至约 65°C，约 40°C 至约 65°C，约 40°C 至约 60°C、或约 50°C 至约 60°C。在某些实施方式中，除去溶剂的步骤在约 25°C、30°C、约 35°C、约 37°C、约 40°C、约 45°C、约 50°C、约 55°C、约 60°C、约 65°C 或约 70°C 的温度下进行。在某些实施方式中，除去溶剂的步骤在约 55°C 的温度下进行。

在某些实施方式中，所述核酸递送是通过口服、吸入或注射的方式递送。
在某些实施方式中，所述核酸递送是通过口服的方式。在某些实施方式中，所述试剂用于通过口服的方式递送所述核酸。在某些实施方式中，所述核酸递送

是体内消化道递送。

在某些实施方式中，所述脂质核酸混合物被个体口服后，能够将所述核酸递送至个体的感兴趣的靶器官或靶组织。

在某些实施方式中，所述脂质核酸混合物被个体口服后，能够将所述核酸递送至个体的心脏组织。在某些实施方式中，所述脂质核酸混合物含有脂质 73 和/或脂质 80。

在某些实施方式中，所述脂质核酸混合物被个体口服后，能够将所述核酸递送至个体的肺组织。在某些实施方式中，所述脂质核酸混合物含有一种或多种选自下组的脂质化合物：脂质 72，脂质 76，脂质 92，脂质 94，脂质 95，脂质 97，脂质 98 和脂质 103。

在某些实施方式中，所述脂质核酸混合物被个体口服后，能够将所述核酸递送至个体的肾组织。在某些实施方式中，所述脂质核酸混合物含有一种或多种选自下组的脂质化合物：脂质 88，脂质 91，脂质 93，脂质 94，脂质 96，脂质 97 和脂质 98。

在某些实施方式中，所述核酸被递送至肝。在某些实施方式中，所述脂质核酸混合物被个体口服后，能够将所述核酸递送至个体的脾组织。在某些实施

方式中，所述脂质核酸混合物含有一种或多种选自下组的脂质化合物：脂质 76，脂质 77，脂质 79，脂质 80，脂质 81，脂质 95，脂质 96，脂质 98，脂质 99，脂质 100，脂质 101 和脂质 102。

在某些实施方式中，所述脂质核酸混合物被个体口服后，能够将所述核酸递送至个体的血液。在某些实施方式中，所述脂质核酸混合物含有一种或多种选自下组的脂质化合物：脂质 75，脂质 102，脂质 104 和脂质 105。

在某些实施方式中，所述脂质核酸混合物被个体口服后，能够将所述核酸递送至个体的肠组织。在某些实施方式中，所述脂质核酸混合物含有脂质化合物脂质 83。

在某些实施方式中，所述脂质核酸混合物被个体口服后，所述核酸被递送至两个或多个组织。某些实施方式中，所述脂质核酸混合物含有选自下组的脂质化合物：脂质 76，脂质 80，脂质 94，脂质 95，脂质 96，脂质 97，脂质 98 和脂质 102。

在某些实施方式中，所述核酸递送包括体外细胞递送。“体外”在本申请中是指在多细胞的生物体以外，例如人体或动物体以外。体外细胞包括例如，体外细胞培养物、离体组织或细胞等。体外递送包括将核酸递送到体外的细胞内。例如，包括将所述脂质核酸混合物与体外细胞在允许核酸进入细胞的条件下接触。

药物组合物

在另一方面，本申请还提供了一种药物组合物，其包含脂质组合物以及核酸，其中所述脂质组合物包含一种或多种具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。在某些实施方式中，所述化合物选自脂质 106、96、93、94、84、85、108、81、88、89、109、110、103、104、和 105 组成的组。

在另一方面，本申请还提供了一种药物组合物，其包含脂质组合物以及核酸，其中所述脂质组合物包含一种或多种选自脂质 72、73、74、75、76、77、78、79、80、82、83、86、87、90、91、92、95、97、98、99、100、101、

102、107、111、112、113、114、115、116、117、118、和 119 组成的组的化合物，或其盐、水合物或溶剂化物。

本申请提供的药物组合物可以是固体或液体的形式，包括半固体、半液体、悬浮液和胶形式。固体形式例如，片剂或粉末形式。液体形式例如，口服
5 溶液、口服糖浆、可注射液体、或气溶胶，所述气溶胶适用于，例如，吸入施用。

在某些实施方式中，所述药物组合物被配制成经口服、经吸入、经消化道、或经呼吸道施用。在某些实施方式中，所述药物组合物被配制成通过体内
10 消化道递送的方式递送所述核酸。在某些实施方式中，所述药物组合物是口服药物组合物。当用于口服施用时，药物组合物优选为固体或液体形式。

作为用于口服施用的固体药物组合物，药物组合物可以配制成粉末、颗粒、压缩的片剂、丸剂、胶囊、咀嚼胶等形式。这类固体组合物通常还可以含有一种或多种惰性稀释剂或可食用载体（例如淀粉、乳糖或糊精）、以及一种或多种选自下组的辅料：粘合剂（例如羧甲基纤维素、乙基纤维素、微晶纤维素、黄蓍胶或明胶）、崩解剂（海藻酸、海藻酸钠、Primogel、玉米淀粉
15 等），润滑剂（例如硬脂酸镁或 Sterotex），助流剂（例如胶体二氧化硅），甜味剂（例如蔗糖或糖精），调味剂；以及着色剂。

作为用于口服施用的液体药物组合物，药物组合物可以配置成例如，酏剂、糖浆、溶液、乳液或悬浮液。当用于口服施用时，液体药物组合物含有一种或多种选自下组的辅料：甜味剂、防腐剂、染色/着色剂和增味剂。
20

本发明的药物组合物还可以配置成经呼吸道吸入施用。适当的吸入制剂可以包含可作为气溶胶施用的制剂。气溶胶可以以单相、双相系统或三相系统来递送。例如，气溶胶可以通过液化气和压缩气来递送，或者通过分散活性成分的适合的系统来递送。气溶胶的递送包括必要的容器、活化器、阀、子容器
25 等，其在一起可以形成试剂盒。

在某些实施方式中，本申请的药物组合物还可以配置成通过胃肠外施用，例如注射施用。注射用液体组合物可以是溶液、悬浮液或注射粉针，可以包括

表面活性剂、防腐剂、润湿剂、分散剂、悬浮剂、缓冲剂、稳定剂和等渗剂中的一种或多种。

在某些实施方式中，所述药物组合物还可以用于通过体外细胞递送。

在某些实施方式中，所述脂质组合物和所述核酸在所述药物组合物中至少部分地或全部以混合物的形式存在。在某些实施方式中，所述混合物是通过加5 热法、逆向蒸发法，或混合法制得的。

在另一方面，本申请还提供了上述药物组合物在制备药物中的用途，所述药物用于预防和/或治疗能用核酸预防和/或治疗的疾病，或者用于将核酸体内递送至有此需要的对象中。

10 本申请提供的药物组合物可以用于治疗可用核酸治疗的疾病。常见的疾病例如，但不限于，癌症、炎症、纤维化疾病、自身免疫疾病或自身炎性疾病、细菌感染、行为性和精神性病症、血液疾病、染色体疾病、先天性和遗传性疾病、结缔组织疾病、消化性疾病、耳鼻喉疾病、内分泌疾病、环境性疾病、眼部疾病、女性生殖性疾病、真菌感染、心脏病、遗传性癌症综合征、免疫系统15 疾病、肾脏和泌尿性疾病、肺部疾病、男性生殖新疾病、代谢性病症、口部疾病、肌肉骨骼疾病、骨髓增生异常性综合征、新生儿筛查、营养性疾病、寄生虫疾病、罕见癌症、罕见疾病、皮肤疾病和病毒感染。

癌症的例子包括但不限于，胃癌、肺癌、结直肠癌、肝癌、胰腺癌、宫颈癌、乳腺癌、白血病、多发性骨髓瘤。

20 炎症的例子包括但不限于，肺炎、心肌炎、急慢性胃炎、急慢性肠炎、急慢性肝炎、急慢性肾炎、皮炎、脑炎、淋巴炎、结膜炎、角膜炎、虹膜睫状体炎、中耳炎、过敏性鼻炎、哮喘、肺纤维化慢性阻塞性肺疾病、过敏性皮炎、镰状细胞病、多发性硬化、系统性红斑狼疮、狼疮性肾炎。

已知的核酸药物可以治疗多种疾病。已知核酸药物的适应症包括，例如，25 肝细胞癌、角膜新生血管形成、复发性或难治性间变性星形细胞瘤（WHO III 级）或继发性胶质母细胞瘤（WHO IV 级）、晚期鳞状细胞肺癌、肢端肥大症、银屑病、杜氏肌营养不良症、晚期非小细胞肺癌、转移性去势抗性前列腺

癌、巨细胞病毒性视网膜炎，HIV 感染、乙型肝炎、丙型肝炎、高脂蛋白症、全膝关节置换术、II 型糖尿病、家族性淀粉样多发性神经病（FAP）、湿性黄斑变性（例如新血管性年龄相关性黄斑变性、中央凹下新血管性年龄相关性黄斑变性、渗出性年龄相关性黄斑变性）、高胆固醇血症、克罗恩病、广泛性肝纤维化、婴儿型脊髓性肌萎缩症、黑色素瘤、新生冠状动脉病变、轻度过敏性哮喘、慢性淋巴细胞性白血病、和高甘油三酯血症、造血干细胞移植后伴肾或肺功能障碍的肝小细胞闭塞症、伴遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样病变。

试剂盒

在另一方面，本申请还提供了一种试剂盒，其包含：置于第一容器中的一种或多种具有所述式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物，和置于第二容器中的核酸。在某些实施方式中，所述化合物选自脂质 106、96、93、94、84、85、108、81、88、89、109、110、103、104、和 105 组成的组。

在另一方面，本申请还提供了一种试剂盒，其包含：置于第一容器中的一种或多种化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物，和置于第二容器中的核酸，其中所述一种或多种化合物选自由脂质 72、73、74、75、76、77、78、79、80、82、83、86、87、90、91、92、95、97、98、99、100、101、102、107、111、112、113、114、115、116、117、118、和 119 组成的组。

在某些实施方式中，在所述试剂盒中，所述脂质组合物和所述核酸在使用前被至少部分地或全部地配制成脂质核酸混合物。在某些实施方式中，在所述试剂盒中，所述混合物是通过加热法、逆向蒸发法，或者混合法制得的。

在某些实施方式中，其中所述试剂盒被配制成口服药物组合物。

在某些实施方式中，其中所述试剂盒被配制成经口服、经吸入、经消化道、或经呼吸道施用。

在某些实施方式中，所述试剂盒被配制成通过体外细胞递送，或通过体内消化道递送的方式递送所述核酸。

在另一方面，本申请提供了试剂盒在制备药物中的用途，所述药物用于预防/或治疗能用核酸预防和/或治疗的疾病，或者用于将核酸体内递送至有此需要的对象中。

递送核酸的方法

5 在另一方面，本申请提供了一种将核酸递送至靶细胞中的方法，包括向所述靶细胞施用本申请所述的药物组合物，或者本申请所述的试剂盒配制得到的脂质核酸混合物。

在另一方面，本申请提供了一种将核酸体内递送至有此需要的对象中的方法，包括向所述对象施用本申请所述的药物组合物，或者本申请所述的试剂盒
10 配制得到的脂质核酸混合物。

在某些实施方式中，所述对象是人或动物，如哺乳动物。

在某些实施方式中，所述核酸被体内递送至所述对象的血液循环中或者靶组织/细胞中。

在某些实施方式中，所述方法包括通过口服、吸入或注射施用所述药物。

15 在某些实施方式中，所述方法包括经消化道、经呼吸道施用所述药物。

在某些实施方式中，所述方法包括经口服施用所述药物。

通过本申请所提供的以上技术方案，能够显著改进核酸的高效靶向递送，克服了现有技术中核酸脂质体存在包封率低、安全性差、稳定性差、制备工艺复杂、产品不均一、难以重现、以及靶向性有待进一步提高的缺陷。

20 本发明提到的上述特征，或实施例提到的特征可以任意组合。本案说明书所揭示的所有特征可与任何组合物形式并用，说明书中所揭示的各个特征，可以被任何提供相同、均等或相似目的的替代性特征取代。因此除有特别说明，所揭示的特征仅为均等或相似特征的一般性例子。

下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明
25 本发明而不适用于限制本发明的范围。

实施例 1：中药来源脂质的提取、鉴定和合成

1.1 中药的煎煮制备

1) 取 100g 中药饮片（红景天，购自宁波海曙千草生物科技有限公司；蒲公英，金银花，穿心莲，购自北京同仁堂药店），加入 1000mL ddH₂O 浸泡 30min。

5 2) 中药煎煮锅强火煎煮 15min，弱火煎煮 20min。

3) 煎煮后的中药药液 400mL 加入旋转蒸发仪，60°C，60rpm，30min 浓缩至 100mL。

1.2 中药来源脂质的提取

1) 向 160mL 根据以上 1.1 项所得中药汤汁（旋转蒸发仪浓缩）中加入氯仿-
10 甲醇混合液（氯仿:甲醇=1:2，v/v）600mL，使得氯仿:甲醇:水=1:2:0.8，搅拌混匀 10-15min。

2) 向锥形瓶中加入 200mL 氯仿，搅拌混匀 10min。

3) 向锥形瓶中加入 200ml ddH₂O，使得氯仿:甲醇:水=2:2:1.8，搅拌混匀 10min。

4) 除去上层液体和中间层的不溶性物质，取下层的氯仿层，-40°C 冻存。

15 1.3 中药来源的脂质鉴定

利用 HPLC-MS/MS 鉴定中药来源的脂质成分。

仪器条件

1) 色谱条件：

仪器：Ultimate 3000；色谱柱：Kinetex C18 (100×2.1mm, 1.9μm)；柱温：45 °C；
20 流动相：A：乙腈:水（V/V，60:40），溶液含 10 mmol/L 甲酸铵，流动相 B：乙腈：异丙醇（10:90，V/V），溶液含 10 mmol/L 甲酸铵和 0.1%甲酸。流速：0.4 mL/min；进样量：4 μL。

2) 质谱参数：

a) 正模式：加热器温度 300 °C，鞘气流速，45 arb，辅助气流速，15 arb，
25 吹扫气流速，1 arb，喷嘴电压，3.0 KV，毛细管温度，350 °C，S-Lens RF Level, 30%。扫描范围：200-1500。

b) 负模式：加热器温度 300 °C，鞘气流速，45 arb，辅助气流速，15 arb，吹扫气流速，1 arb，喷嘴电压，2.5KV，毛细管温度，350 °C，S-Lens RF Level, 60%。扫描范围：200-1500。

1.4 中药来源的脂质合成

5 对于鉴定出的脂质 72-119，购买得到除了脂质 106、108 和 110 之外的每种脂质。

实施例 2：脂质核酸混合物的制备（加热法）：

脂质氯仿溶液浓度为 10 mg/ml(储存液)，并按照脂质化合物编号进行分组。

10 将小 RNA 1 nmol（如表 2 所示）用 400 µl DEPC 处理过的水于玻璃管中溶解，加入 10 µl 相应的脂质储存液溶液，使得体系中脂质的质量为 100 µg，充分混匀，90°C 水浴加热 15 min 后自然冷却，得脂质-小 RNA 的脂质核酸混合物。

表 2. 小 RNA 序列信息（订购于广州锐博生物科技有限公司）

名称	序列	修饰
PGY-sRNA-26	TCCGGAATGATTGGGCGTAAAGCGT (SEQ ID No. 1)	3'-甲基化
PGY-sRNA-26 反转录引物	GTCGTATCCAGTGCACGCTCCGAGGTATTCG CACTGGATACGACACGCTT (SEQ ID No. 2)	
PGY-sRNA-26 正向引物	TCGCGCTCCGGAATGATTGGG (SEQ ID No. 3)	
PGY-sRNA-26 反向引物	GTGCACGCTCCGAGGT (SEQ ID No. 4)	

实施例 3：脂质核酸混合物的体内递送研究

15 1. 实验动物：

实验所用 C57BL/6 雄性小鼠购自北京维通利华实验动物技术有限公司，约 6 周龄，20-24g。饲养于中国医学科学院基础医学研究所动物中心 SPF 级动物房。小鼠灌胃前禁食 12h。

2. 脂质-小 RNA 混合物制备：

按照实施例 2 的方法制备脂质核酸混合物。将制备好的脂质核酸混合物以每只小鼠 100 μ g 脂质:1 nmol 单链小 RNA PGY-sRNA-26 的剂量进行口服给药。

3. 相对进入量检测:

3.1 实验分组:

- 5 1) 空白组: 小鼠 (n=4) 灌胃 500 μ l 生理盐水, 该组作为空白对照;
- 2) 自由摄取组: 小鼠 (n=4) 直接灌胃 sRNA 溶液 (1 nmol/只, 500 μ l), 该组作为阴性对照组;
- 3) 脂质处理组: 将步骤 2 中制备的 500 μ l 脂质核酸混合物以灌胃方式给药小鼠 (n=4)。

10 3.2 组织取样提取 RNA:

每组小鼠灌胃 12 h 后, 眼球取血 500 μ l, 加入 1.5 ml Trizol Reagent LS (购自 Invitrogen) 充分混匀裂解。组织样品加入 3 ml Trizol Reagent LS, 匀浆使其充分裂解, 组织取样: 肺/肾/脾/心/肠。取 1 ml 血液或组织裂解液按如下步骤提取 RNA:

- 15 4°C, 12,000rpm 离心 5 min, 弃沉淀, 将 Trizol 转移到新的离心管中;
- 按 200 μ L 氯仿/mL Trizol 加入氯仿, 充分振荡, 混匀后室温放置 5 min;
- 4°C, 12,000rpm, 离心 15 min;
- 吸取上层水相, 至另一离心管中, 按 0.4 mL 异丙醇/mL Trizol 加入异丙醇混匀, 低温放置 10-20 min;
- 20 4°C, 12,000 rpm, 离心 15 min, 弃上清, RNA 沉于管底;
- 加入 1 mL 75%乙醇, 温和振荡离心管, 悬浮沉淀;
- 4°C, 12,000 rpm, 离心 10 min, 弃上清, 加入 1mL 75%乙醇, 温和振荡离心管, 悬浮沉淀;
- 4°C, 12,000rpm, 离心 10min, 弃上清, 室温晾干, 用 50-100 μ L RNase-free

的 H₂O 溶解 RNA 样品，测 OD 值定量 RNA 浓度。

3.3 将 sRNA 逆转录为 cDNA:

通过逆转录试剂盒 (High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kits, Applied Biosystems, cat. no. 4368813), 用茎环法(stem-loop 法)(参见例如 Real-time
5 quantification of microRNAs by stem-loop RT-PCR, Nucleic Acids Res. 2005 Nov 27;33(20):e179, 通过引用并入本文)将 sRNA 逆转录为 cDNA, 逆转录体系如下: 模板 RNA (200 ng/μL) 10 μL, 10X RT 缓冲液 2.0 μL, 25X dNTP Mix (100 mM) 0.8 μL, U6 RT stem-loop 引物 2.0μL, PGY-sRNA-26 RT stem-loop 引物 2.0μL, MultiScribe™ 逆转录酶 1.0μL, RNA 酶抑制剂 1.0μL, 无核酸酶 H₂O 1.2μL, 瞬
10 时离心后, 放入 PCR 仪反应, 反应条件如下: (1) 25°C, 10 min; (2) 37°C, 120 min; (3) 85°C, 5 min; (4) 4°C, 终止反应。反应结束后加入 20 μL 无 RNA 酶 ddH₂O, 补足终体积至 40 μL。该逆转录过程中使用的茎环法引物由北京鸿迅生物技术有限公司合成 (U6 RT 引物, 因为 RT-qPCR 反应对小 RNA 的定量只能是相对定量, 所以以 U6 作为标准的参考基因, 计算其相对表达量):

15 U6 RT stem-loop 引物:

GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGCACTGGATACGACAAAAATA
TG (SEQ ID No. 5);

PGY-sRNA-26 RT stem-loop 引物:

GTCGTATCCAGTGCACGCTCCGAGGTATTCGCACTGGATACGACACGCTT
20 (SEQ ID No. 2)。

3.4 定量 PCR 扩增反应:

qPCR 反应体系总体积 10 μl, 包括: 5 μL 2×SYBR Green Master Mix, 0.5 μl 正向引物 (10 μM), 0.5 μl 反向引物 (10 μM), 1 μl 逆转录得到的 cDNA, 3 μl 无 RNA 酶 ddH₂O。使用 LightCycler 480 荧光定量 PCR 仪, PCR 反应条件是: 95°C,
25 持续 5 min 预变性, 开始进入 PCR 扩增循环: (1) 95°C, 10 s; (2) 55°C, 10 s;
(3) 72°C, 20 s; 总共进行 40 个循环; 最后 40°C 持续 10 s 降温。扩增反应正向引物和反向引物均由北京擎科新业生物技术有限公司设计和合成 (U6 F 引物:

GCGCGTCGTGAAGCGTTC (SEQ ID No. 6) , U6 R 引物 :
GTGCAGGGTCCGAGGT (SEQ ID No. 7) ; PGY-sRNA-26 正向引物 :
TCGCGCTCCGGAATGATTGGG (SEQ ID No. 3), 反向引物 miR all rev :
GTGCACGCTCCGAGGT (SEQ ID No. 4))。

5 3.5 利用 $2^{-\Delta Ct}$ 法计算相对表达量。

4. 实验结果以图的形式示出。

图 1-45 分别显示了空白组、自由摄取组和测试的不同脂质递送单链小 RNA
PGY-sRNA-26 进入不同靶组织的结果。图中所有的数据都按照双尾 t 检验进行
了差异水平计算。对于统计检验有显著性的结果，在图中以星号标记显示，*表
10 示 $P<0.05$ ，**表示 $P<0.01$ ，星号越多表示显著性越强。部分数据由于个体差异较
大，虽然能看出有明显趋势，但是经过计算没有显著性差异。

实施例 4：脂质核酸混合物的药物代谢动力学研究

1. 实验动物：

实验所用 C57BL/6 雄性小鼠购自北京维通利华实验动物技术有限公司，约 6
15 周龄，20-24g。饲养于中国医学科学院基础医学研究所动物中心 SPF 级动物房。
小鼠灌胃前禁食 12h。

2. 脂质-小 RNA 混合物制备：

按照实施例 2 的方法制备脂质核酸混合物。将制备好的脂质核酸混合物以每
只小鼠 100 μg 脂质:1 nmol 单链小 RNA PGY-sRNA-26 的剂量进行口服或尾静脉
20 注射给药，口服的剂量是尾静脉注射的一半。

3. 相对进入量检测：

3.1 实验分组：

1) 空白组：小鼠 (n=6) 灌胃 500 μl 生理盐水，该组作为空白对照；

2) 灌胃组：将步骤 2 中制备的 200 μl 脂质核酸混合物以灌胃方式给药小鼠
25 (n=15)；

3) 静脉注射组：将步骤 2 中制备的 100 μ l 脂质核酸混合物以尾静脉注射方式给药小鼠 (n=15)。

3.2 组织取样提取 RNA：

在灌胃组及静脉注射组给药后第 3 小时、第 6 小时、第 9 小时、第 12 小时
5 和第 24 小时的每个时间点分别取 3 只小鼠，按照实施例 3 的方法提取各个器官的 RNA。

3.3 将 sRNA 逆转录为 cDNA：

按照实施例 3 的方法将自各个器官中提取的 RNA 逆转录为 cDNA。

3.4 定量 PCR 扩增反应：

10 按照实施例 3 的方法进行定量 PCR 扩增反应。

3.5 利用 2- Δ Ct 法计算相对表达量。

4. 实验结果以图的形式示出。

图 46-49 分别显示了脂质 93、94、96、100 通过灌胃给药的方式递送单链小 RNA PGY-sRNA-26 进入不同靶组织的不同时间点的结果；图 50-54 分别显示了
15 脂质 94、96、98、100、101 通过尾静脉注射给药的方式递送单链小 RNA PGY-sRNA-26 进入不同靶组织的不同时间点的结果。

结论：

脂质 72、73、74、75、76、77、78、79、80 和 81 均可以有效口服递送 sRNA 单链核酸进入小鼠血液及肺、肾、脾、心脏组织。

20 脂质 82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、107、109、111、112、113、114、115、116、117、118 和 119 均可以有效口服递送 sRNA 单链核酸进入小鼠血液及肺、肾、脾、心、肠组织。

相比于对照具有显著性差异的实验结果如下：

25 1. 脂质 72 可显著有效口服递送 sRNA 单链核酸进入小鼠肺组织。

2. 脂质 73 可显著有效口服递送 sRNA 单链核酸进入小鼠心脏组织。
3. 脂质 75 可显著有效口服递送 sRNA 单链核酸进入小鼠血液。
4. 脂质 76 可显著有效口服递送 sRNA 单链核酸进入小鼠肺组织和脾组织。
5. 脂质 77 可显著有效口服递送 sRNA 单链核酸进入小鼠脾组织。
- 5 6. 脂质 79 可显著有效口服递送 sRNA 单链核酸进入小鼠脾组织。
7. 脂质 80 可显著有效口服递送 sRNA 单链核酸进入小鼠脾组织和心脏组织。
8. 脂质 81 可显著有效口服递送 sRNA 单链核酸进入小鼠脾组织。
9. 脂质 83 可显著有效口服递送 sRNA 单链核酸进入小鼠肠组织。
- 10 10. 脂质 88 可显著有效口服递送 sRNA 单链核酸进入小鼠肾组织。
11. 脂质 91 可显著有效口服递送 sRNA 单链核酸进入小鼠肾组织。
12. 脂质 92 可显著有效口服递送 sRNA 单链核酸进入小鼠肺组织。
13. 脂质 93 可显著有效口服递送 sRNA 单链核酸进入小鼠肾组织。
14. 脂质 94 可显著有效口服递送 sRNA 单链核酸进入小鼠肺组织和肾组织。
- 15 15. 脂质 95 可显著有效口服递送 sRNA 单链核酸进入小鼠肺组织和脾组织。
16. 脂质 96 可显著有效口服递送 sRNA 单链核酸进入小鼠肾组织和脾组织。
17. 脂质 97 可显著有效口服递送 sRNA 单链核酸进入小鼠肺组织和肾组织。
18. 脂质 98 可显著有效口服递送 sRNA 单链核酸进入小鼠肺组织、肾组织和脾组织。
- 20 19. 脂质 99 可显著有效口服递送 sRNA 单链核酸进入小鼠脾组织。
20. 脂质 100 可显著有效口服递送 sRNA 单链核酸进入小鼠脾组织。
21. 脂质 101 可显著有效口服递送 sRNA 单链核酸进入小鼠脾组织。
22. 脂质 102 可显著有效口服递送 sRNA 单链核酸进入小鼠血液和脾组织。

23. 脂质 103 可显著有效口服递送 sRNA 单链核酸进入小鼠肺组织。

24. 脂质 104 可显著有效口服递送 sRNA 单链核酸进入小鼠血液。

25. 脂质 105 可显著有效口服递送 sRNA 单链核酸进入小鼠血液。

其中脂质 73 和 80 可以显著有效口服递送 sRNA 单链核酸进入小鼠心组织。

- 5 脂质 72、76、92、94、95、97、98 和 103 可以显著有效口服递送 sRNA 单链核酸进入小鼠肺组织。脂质 88、91、93、94、96、97 和 98 可以显著有效口服递送 sRNA 单链核酸进入小鼠肾组织。脂质 76、77、79、80、81、95、96、98、99、100、101 和 102 可以显著有效口服递送 sRNA 单链核酸进入小鼠脾组织。脂质 75、102、104 和 105 可以显著有效口服递送 sRNA 单链核酸进入小鼠血液。脂质 10 质 83 可以显著有效口服递送 sRNA 单链核酸进入小鼠肠组织。

- 对于实验中所有的 6 个器官来看,不同脂质单体递送核酸进入效果最显著的为脾、肺、肾三个器官,进入脾具有显著性的脂质最多,肺次之,肾最后,脂质递送核酸进入血液的效果也十分显著。脂质 98 的递送效果最显著,其递送核酸进入脾、肺、肾均具有显著性,有望作为一种较为广谱的核酸递送载体。此外, 15 脂质 97、76、80、94、95、96 和 102 递送核酸进入两种器官具有显著性。

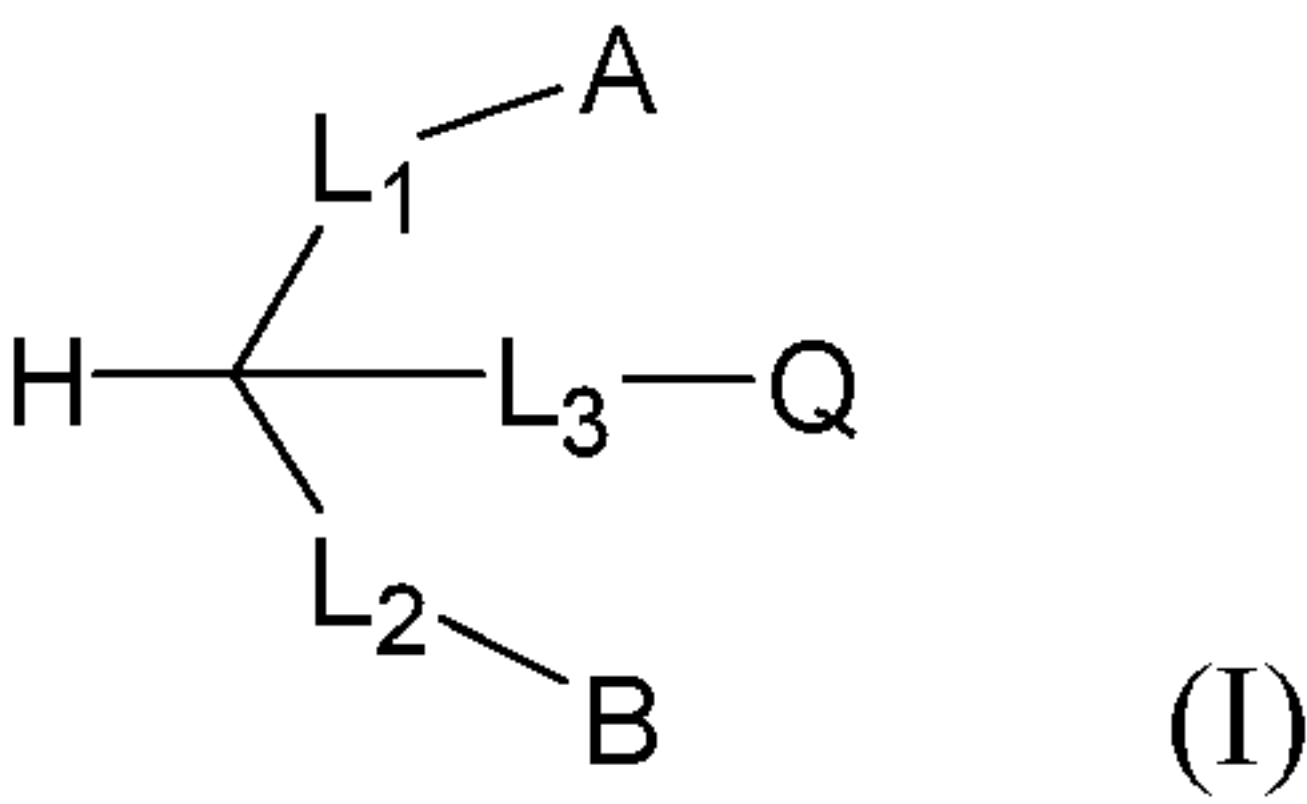
- 药物代谢及动力学显示,脂质递送核酸进入不同器官达到进入量峰值的时间点可能不同。例如,当以灌胃给药的方式进行递送时,脂质 93、94、96 和 100 递送核酸进入不同器官达到进入量峰值的时间点不同。其中,脂质 93 递送核酸进入肠组织、胃组织的量在 3 小时最高,进入肺组织、肾组织的量在 6 小时最高, 20 进入脑组织的量在 9 小时最高,进入脾组织的量在 12 小时最高;脂质 94 递送核酸进入心组织、脑组织、肠组织、脾组织、胃组织的量在 3 小时最高,进入肾组织、肺组织的量在 9 小时最高;脂质 96 递送核酸进入肾组织、肠组织的量在 3 小时最高;脂质 100 递送核酸进入胃组织、肠组织的量在 6 小时最高。当以尾静脉注射给药的方式进行递送时,脂质 94 递送核酸进入胃组织的量在 3 小时最高, 25 进入脾组织、脑组织、肠组织的量在 6 小时最高,进入肾组织的量在 9 小时最高;脂质 96 递送核酸进入肾组织、肝组织的量在 3 小时最高,进入脑组织、肠组织、肺组织的量在 6 小时最高,进入心组织的量在 9 小时最高;脂质 98 递送核酸进入胃组织的量在 3 小时最高,进入肾组织、肠组织、脑组织、肝组织、心

组织的量在 6 小时最高；脂质 100 递送核酸进入胃组织的量在 6 小时最高，进入肾组织的量在 9 小时最高；脂质 101 递送核酸进入肾组织、肠组织、脑组织的量在 3 小时最高，进入胃组织的量在 12 小时最高。

- 5 在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考，就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解，在阅读了本发明的上述讲授内容之后，本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改，这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

权 利 要 求 书

1. 脂质组合物在制备用于核酸递送的试剂中的用途，所述脂质组合物包含一种或多种具有式(I)的化合物或其盐、水合物或溶剂化物：

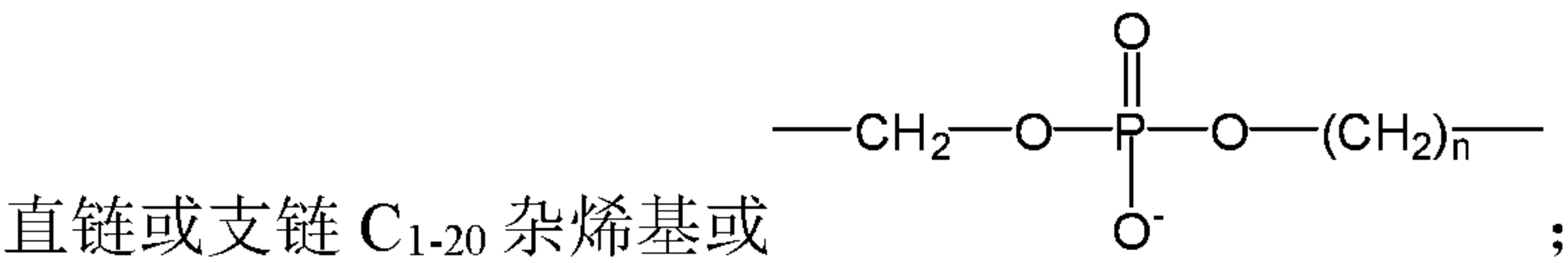


其中：

L₁ 为不存在、-CH₂-O-C(O)-、-CH₂-O-或-CR(OH)-；

L₂ 为不存在、-O-C(O)-或-NH-C(O)-；

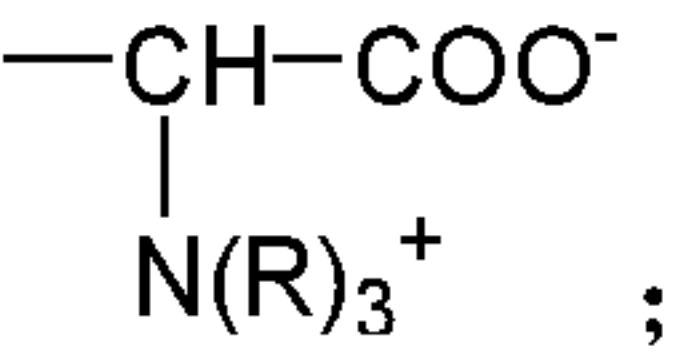
L₃ 为直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基、直链或支链 C₁₋₂₀ 烯基、直链或支链 C₁₋₂₀ 杂烷基、



A 为直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基、直链或支链 C₁₋₂₀ 烯基、直链或支链 C₁₋₂₀ 杂烷基或直链或支链 C₁₋₂₀ 杂烯基；

B 为-OH、直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基、直链或支链 C₁₋₂₀ 烯基、直链或支链 C₁₋₂₀ 杂烷基或直链或支链 C₁₋₂₀ 杂烯基；

Q 为-H、-COOH、羟基取代的直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基、羟基取代的直链或支链 C₁₋₂₀ 烯基、羟基取代的 C₃₋₂₀ 环烷基、羟基取代的 C₃₋₂₀ 环烯基、-N(R)₃⁺或



R 各自独立地为 H 或直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基；

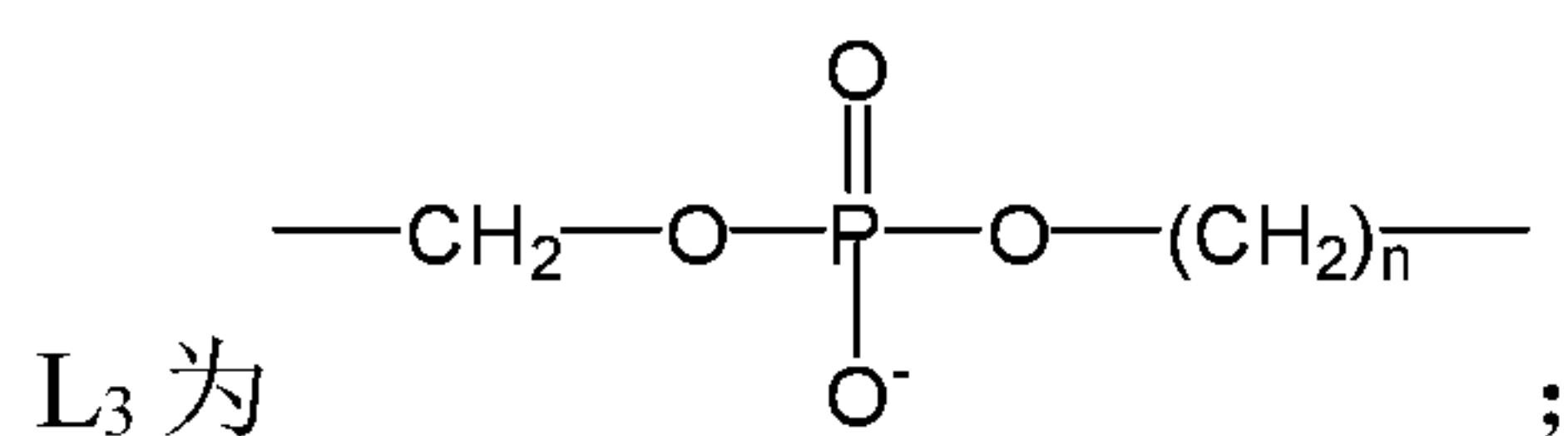
n 为 0、1 或 2。

2. 根据权利要求 1 所述的用途，其中所述脂质组合物用于通过口服、吸入或注射的方式递送所述核酸。

3. 根据权利要求 2 所述的用途，其中所述脂质组合物用于通过口服的方式递送所述核酸。
4. 根据前述权利要求中任一项所述的用途，其中所述递送包括体外细胞递送，或体内消化道递送。
5. 根据前述权利要求中任一项所述的用途，其中所述脂质组合物与核酸混合制备成脂质核酸混合物，可选地，所述的脂质核酸混合物通过加热法、逆向蒸发法，或者混合法制得。
6. 根据权利要求 5 所述的用途，其中所述加热法包括将所述脂质组合物与所述核酸混合获得混合物，并在选自 25°C 至 100°C、30°C 至 100°C、40°C 至 100°C、50°C 至 100°C、60°C 至 100°C、70°C 至 100°C、80°C 至 100°C、90°C 至 100°C，和 95°C 至 100°C 的温度下加热所述混合物。
7. 根据权利要求 6 所述的用途，其中在选自 30°C、35°C、37°C、40°C、45°C、50°C、55°C、60°C、65°C、70°C、75°C，80°C、85°C、90°C、95°C 和 100°C 的温度下加热所述混合物。
8. 根据权利要求 5-7 任一项所述的用途，其中将所述脂质组合物与所述核酸混合包括将所述脂质组合物的有机溶剂溶液加入到所述核酸的水溶液中。
9. 根据权利要求 5 所述的用途，其中所述逆向蒸发法包括将所述核酸的水溶液与脂质化合物的有机溶剂溶液混合以得到混合溶液，然后去除所述混合溶液中的有机溶剂。
10. 根据权利要求 9 所述的用途，其中在选自约 25°C 至约 70°C，30°C 至约 70°C、约 30°C 至约 65°C，约 40°C 至约 65°C，约 40°C 至约 60°C、或约 50°C 至约 60°C 的温度下去除所述混合溶液中的有机溶剂。
11. 根据权利要求 9 所述的用途，其中将所述核酸的水溶液与脂质化合物的有机溶剂溶液混合包括将所述核酸的水溶液加入到所述脂质化合物的有机溶剂溶液中。
12. 根据权利要求 1-11 中任一项所述的用途，其中

L₁ 为-CH₂-O-C(O)-、-CH₂-O-或-CR(OH)-;

L₂ 为不存在、-O-C(O)-或-NH-C(O)-;

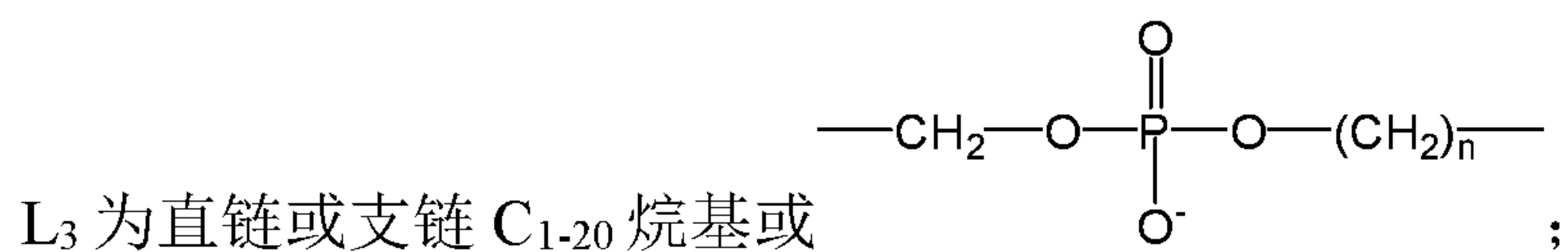


A, B, Q, R 和 n 如权利要求 1 所定义。

13. 根据权利要求 1-11 中任一项所述的用途, 其中

L₁ 为不存在、-CH₂-O-C(O)-或-CH₂-O-;

L₂ 为-O-C(O)-;

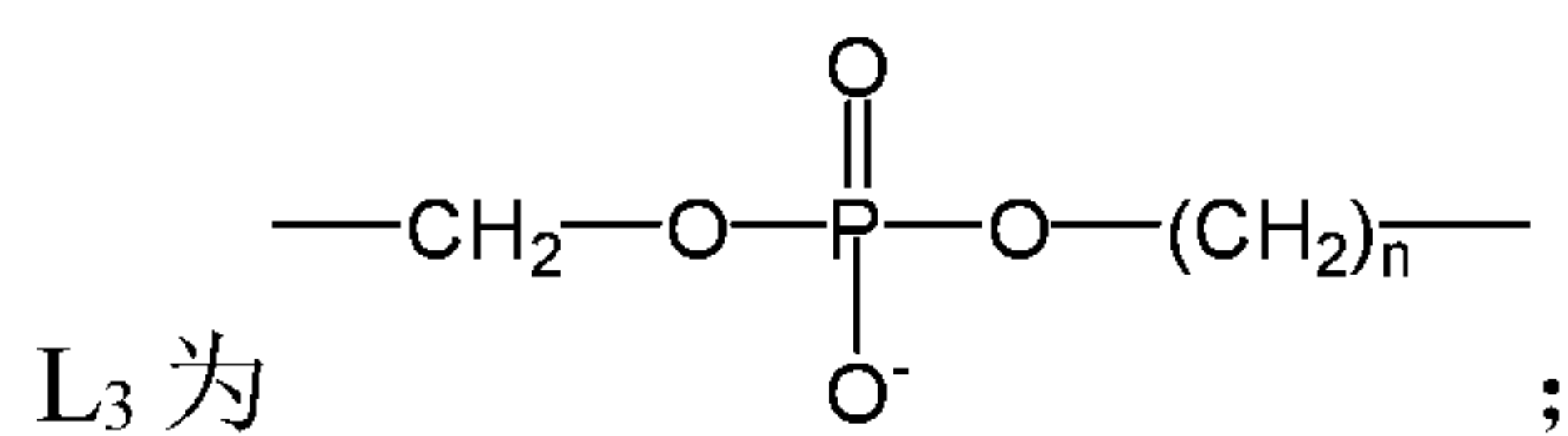


A, B, Q, R 和 n 如权利要求 1 所定义。

14. 根据权利要求 1-11 中任一项所述的用途, 其中

L₁ 为-CH₂-O-C(O)-;

L₂ 为不存在或-O-C(O)-;

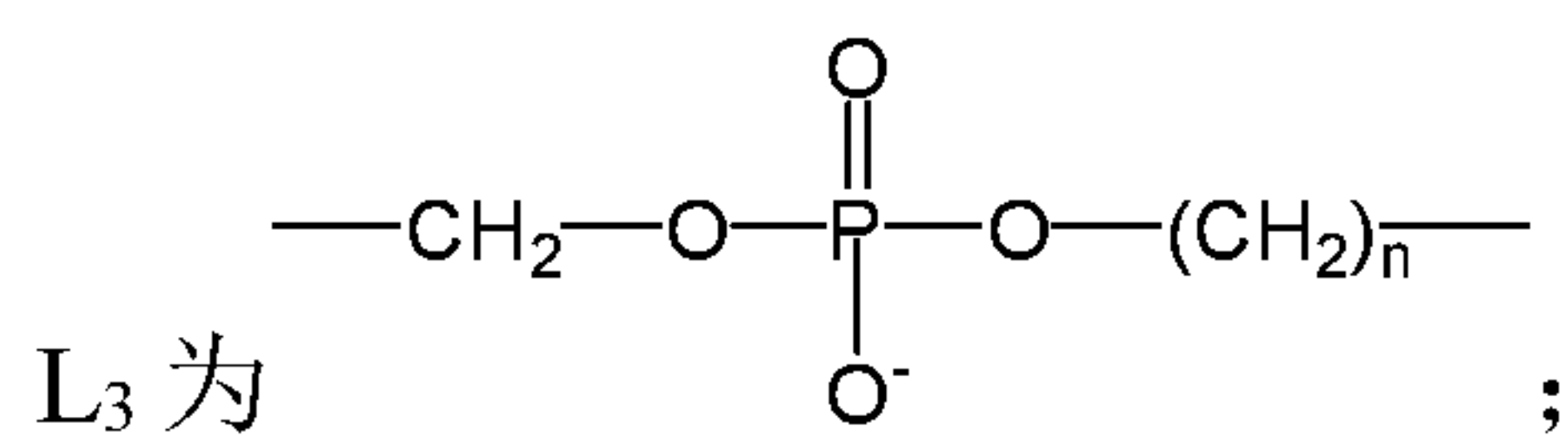


A, B, Q, R 和 n 如权利要求 1 所定义。

15. 根据权利要求 1-11 中任一项所述的用途, 其中

L₁ 为-CH₂-O-;

L₂ 为不存在或-O-C(O)-;

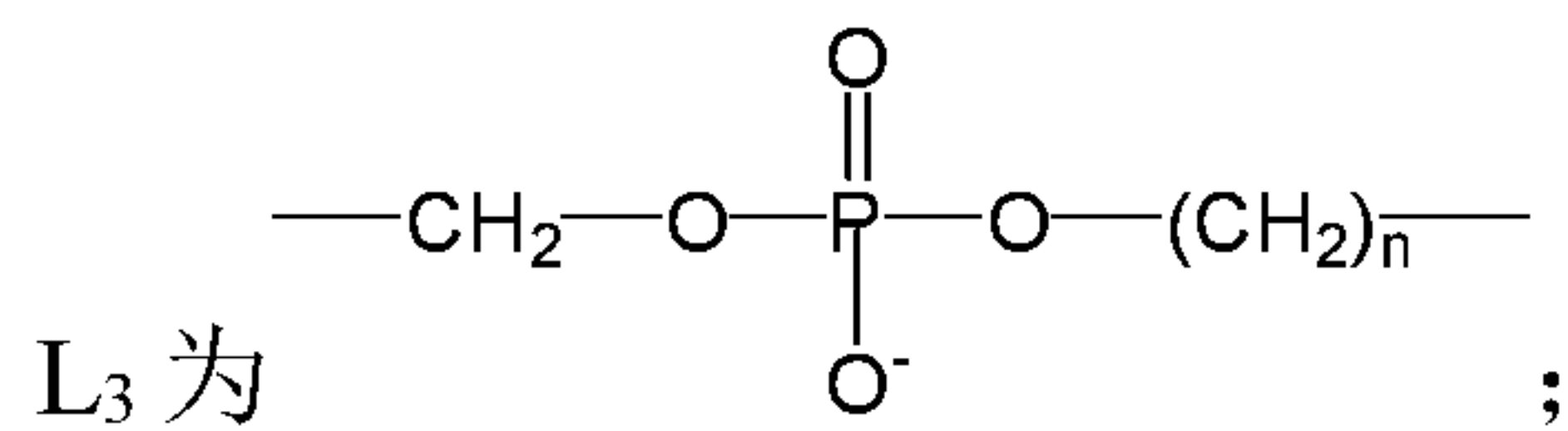


A, B, Q, R 和 n 如权利要求 1 所定义。

16. 根据权利要求 1-11 中任一项所述的用途，其中

L_1 为 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{O}-$;

L_2 为不存在;



A, B, Q, R 和 n 如权利要求 1 所定义。

17. 根据权利要求 1-11 中任一项所述的用途，其中

L_1 为不存在;

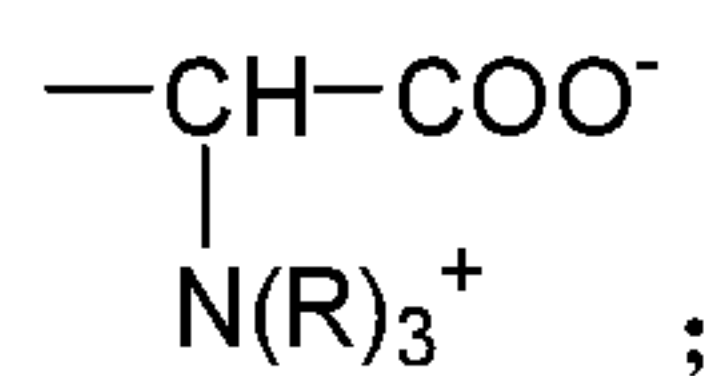
L_2 为 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$;

L_3 为直链或支链 C_{1-20} 烷基;

A 为直链或支链 C_{1-20} 烷基、直链或支链 C_{1-20} 烯基、直链或支链 C_{1-20} 杂烷基或直链或支链 C_{1-20} 杂烯基;

B 为 $-\text{OH}$ 、直链或支链 C_{1-20} 烷基、直链或支链 C_{1-20} 烯基、直链或支链 C_{1-20} 杂烷基或直链或支链 C_{1-20} 杂烯基;

Q 为 $-\text{H}$ 、 $-\text{COOH}$ 、羟基取代的直链或支链 C_{1-20} 烷基、羟基取代的直链或支链 C_{1-20} 烯基、羟基取代的 C_{3-20} 环烷基、羟基取代的 C_{3-20} 环烯基、 $-\text{N}(\text{R})_3^+$ 或



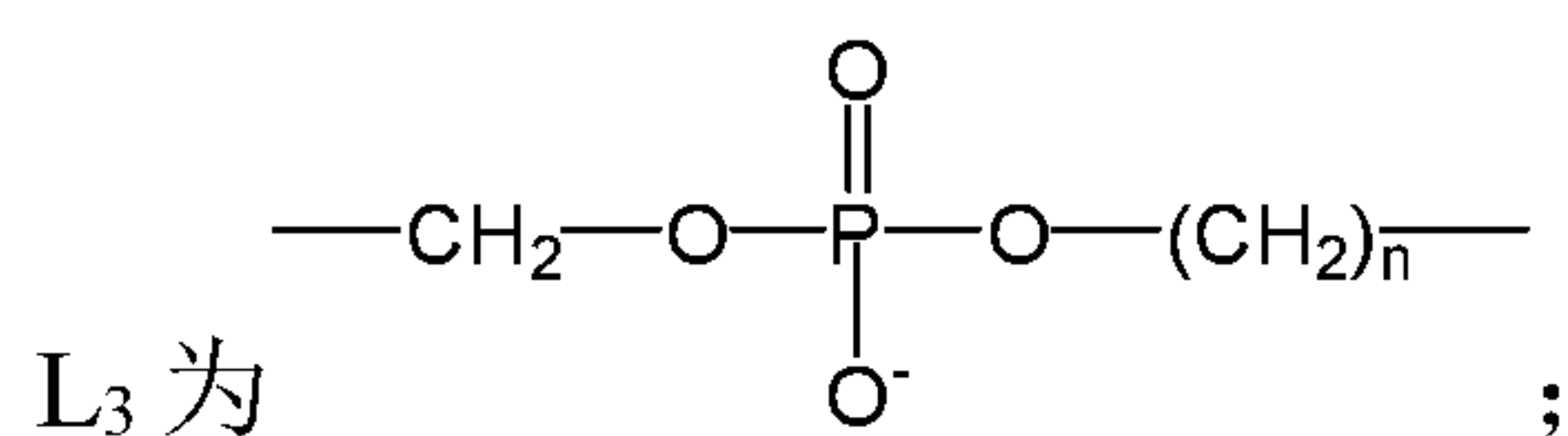
R 各自独立地为 H 或直链或支链 C_{1-20} 烷基;

n 为 0、1 或 2。

18. 根据权利要求 1-11 中任一项所述的用途，其中

L_1 为 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$;

L_2 为不存在;



A 为直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基、直链或支链 C₁₋₂₀ 烯基、直链或支链 C₁₋₂₀ 杂烷基或直链或支链 C₁₋₂₀ 杂烯基；

B 为-OH、直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基、直链或支链 C₁₋₂₀ 烯基、直链或支链 C₁₋₂₀ 杂烷基或直链或支链 C₁₋₂₀ 杂烯基；

Q 为-H、羟基取代的直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基、羟基取代的直链或支链 C₁₋₂₀ 烯

基、羟基取代的 C₃₋₂₀ 环烷基、羟基取代的 C₃₋₂₀ 环烯基、-N(R)₃⁺或
$$\begin{array}{c} \text{---CH---COO}^- \\ | \\ \text{N(R)}_3^+ \end{array}$$
 ;

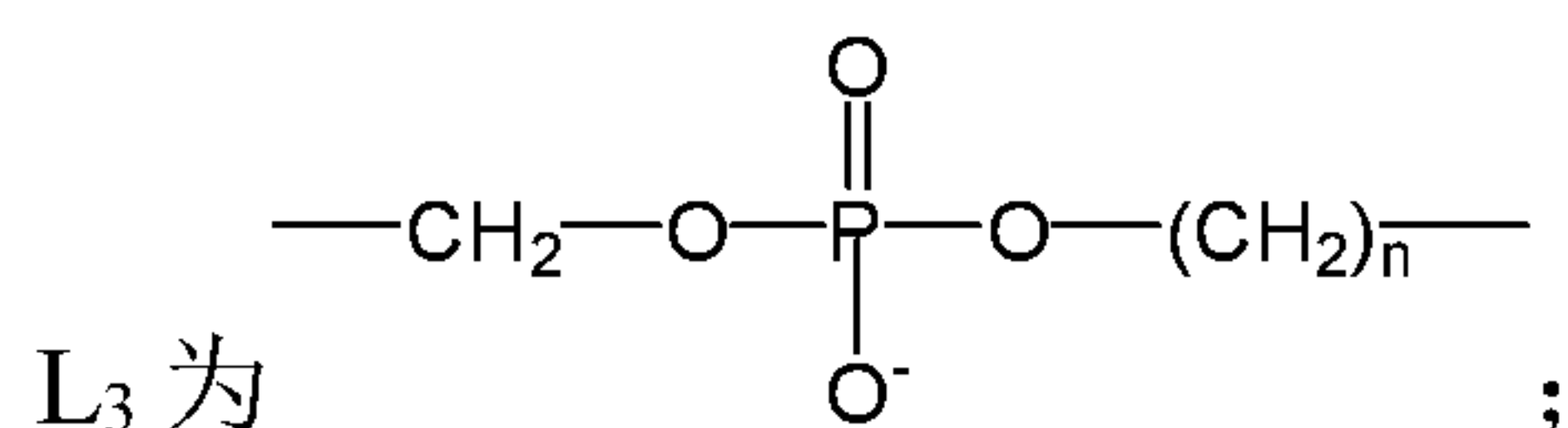
R 各自独立地为 H 或直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基；

n 为 0、1 或 2。

19. 根据权利要求 1-11 中任一项所述的用途，其中

L₁ 为-CH₂-O-；

L₂ 为不存在；



A 为直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基、直链或支链 C₁₋₂₀ 烯基、直链或支链 C₁₋₂₀ 杂烷基或直链或支链 C₁₋₂₀ 杂烯基；

B 为-OH、直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基、直链或支链 C₁₋₂₀ 烯基、直链或支链 C₁₋₂₀ 杂烷基或直链或支链 C₁₋₂₀ 杂烯基；

Q 为-H、羟基取代的直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基、羟基取代的直链或支链 C₁₋₂₀ 烯

基、羟基取代的 C₃₋₂₀ 环烷基、羟基取代的 C₃₋₂₀ 环烯基、-N(R)₃⁺或
$$\begin{array}{c} \text{---CH---COO}^- \\ | \\ \text{N(R)}_3^+ \end{array}$$
 ;

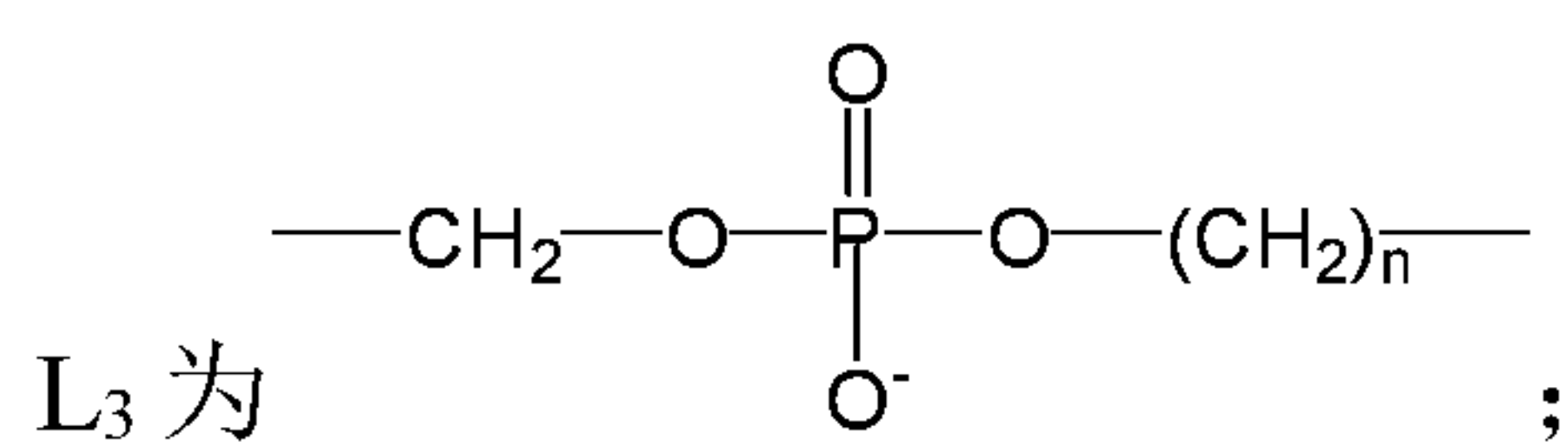
R 各自独立地为 H 或直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基；

n 为 0、1 或 2。

20. 根据权利要求 1-11 中任一项所述的用途, 其中

L_1 为 $-\text{CH}_2-\text{O}-$;

L_2 为 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$;



A 为直链或支链 C_{1-20} 烷基、直链或支链 C_{1-20} 烯基、直链或支链 C_{1-20} 杂烷基或直链或支链 C_{1-20} 杂烯基;

B 为 $-\text{OH}$ 、直链或支链 C_{1-20} 烷基、直链或支链 C_{1-20} 烯基、直链或支链 C_{1-20} 杂烷基或直链或支链 C_{1-20} 杂烯基;

Q 为 $-\text{H}$ 、羟基取代的直链或支链 C_{1-20} 烷基、羟基取代的直链或支链 C_{1-20} 烯

基、羟基取代的 C_{3-20} 环烷基、羟基取代的 C_{3-20} 环烯基、 $-\text{N}(\text{R})_3^+$ 或 $\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{COO}^- \\ | \\ \text{N}(\text{R})_3^+ \end{array};$

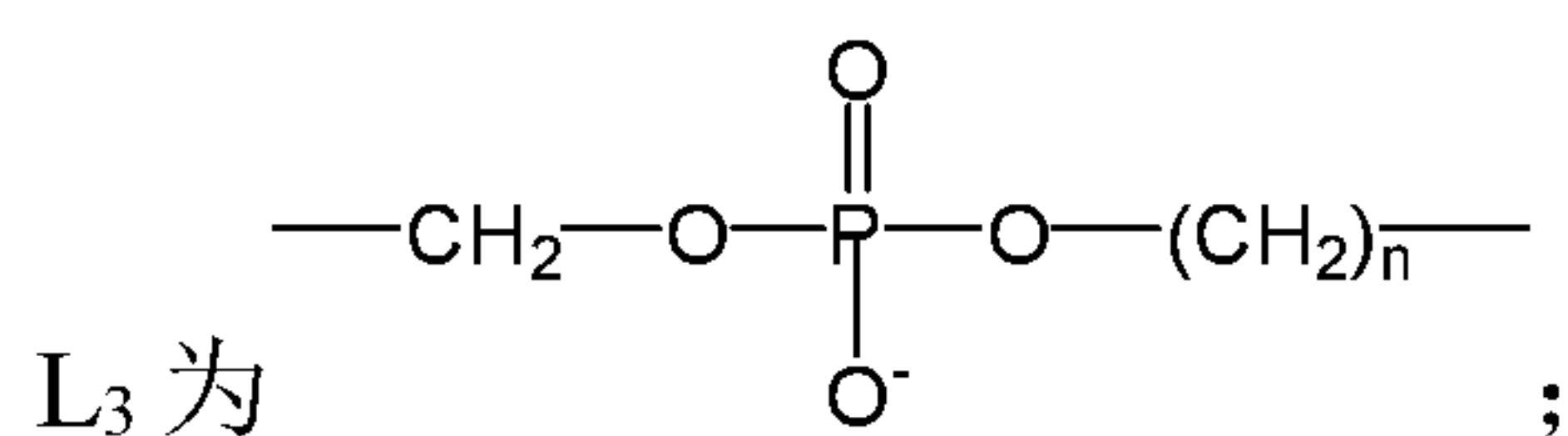
R 各自独立地为 H 或直链或支链 C_{1-20} 烷基;

n 为 0、1 或 2。

21. 根据权利要求 1-11 中任一项所述的用途, 其中

L_1 为 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$;

L_2 为 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$;



A 为直链或支链 C_{1-20} 烷基、直链或支链 C_{1-20} 烯基、直链或支链 C_{1-20} 杂烷基或直链或支链 C_{1-20} 杂烯基;

B 为直链或支链 C_{1-20} 烷基、直链或支链 C_{1-20} 烯基、直链或支链 C_{1-20} 杂烷基或直链或支链 C_{1-20} 杂烯基;

Q 为 $-\text{H}$ 、羟基取代的直链或支链 C_{1-20} 烷基、羟基取代的直链或支链 C_{1-20} 烯

基、羟基取代的 C₃₋₂₀ 环烷基、羟基取代的 C₃₋₂₀ 环烯基、-N(R)₃⁺或 $\begin{array}{c} \text{—CH—COO}^- \\ | \\ \text{N(R)}_3^+ \end{array}$;

R 各自独立地为 H 或直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基;

n 为 0、1 或 2。

22. 根据权利要求 1-11 中任一项所述的用途, 其中

L₁ 为-CH₂-O-C(O)-;

L₂ 为-O-C(O)-;

L₃ 为 $\begin{array}{c} \text{—CH}_2\text{—O—P(=O)(O}^-\text{)—O—(CH}_2\text{)}_n\text{—} \\ | \\ \text{O}^- \end{array}$;

A 为直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基、直链或支链 C₁₋₂₀ 烯基、直链或支链 C₁₋₂₀ 杂烷基或直链或支链 C₁₋₂₀ 杂烯基;

B 为-OH、直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基、直链或支链 C₁₋₂₀ 烯基、直链或支链 C₁₋₂₀ 杂烷基或直链或支链 C₁₋₂₀ 杂烯基;

Q 为-H、羟基取代的直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基、羟基取代的直链或支链 C₁₋₂₀ 烯

基、羟基取代的 C₃₋₂₀ 环烷基、羟基取代的 C₃₋₂₀ 环烯基、-N(R)₃⁺或 $\begin{array}{c} \text{—CH—COO}^- \\ | \\ \text{N(R)}_3^+ \end{array}$;

R 各自独立地为 H 或直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基;

n 为 0、1 或 2。

23. 根据权利要求 1-11 中任一项所述的用途, 其中

L₁ 为-CR(OH)-;

L₂ 为-NH-C(O)-;

L₃ 为 $\begin{array}{c} \text{—CH}_2\text{—O—P(=O)(O}^-\text{)—O—(CH}_2\text{)}_n\text{—} \\ | \\ \text{O}^- \end{array}$;

A 为直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基、直链或支链 C₁₋₂₀ 烯基、直链或支链 C₁₋₂₀ 杂烷基或

直链或支链 C₁₋₂₀ 杂烯基；

B 为 -OH、直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基、直链或支链 C₁₋₂₀ 烯基、直链或支链 C₁₋₂₀ 杂烷基或直链或支链 C₁₋₂₀ 杂烯基；

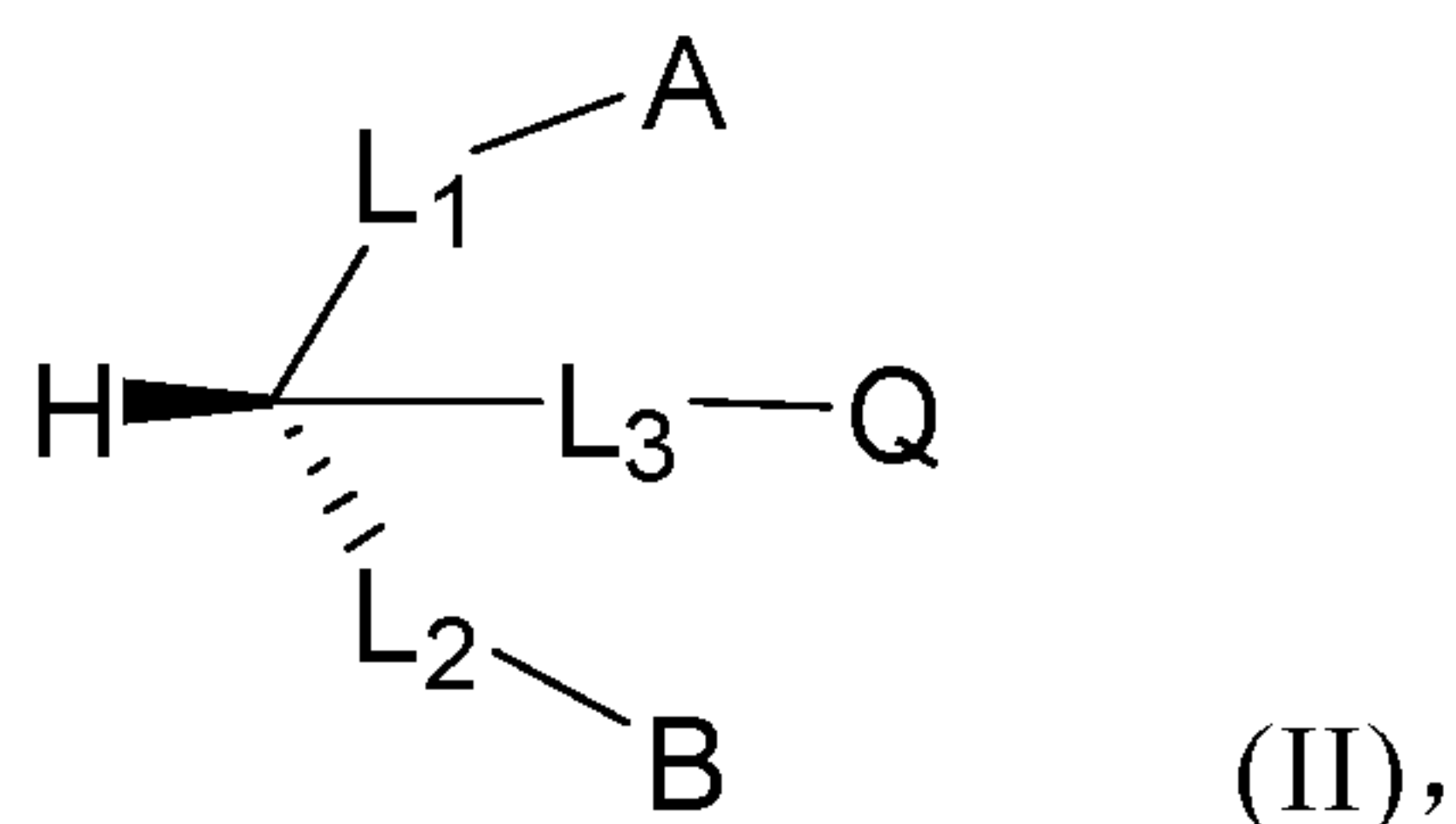
Q 为 -H、羟基取代的直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基、羟基取代的直链或支链 C₁₋₂₀ 烯

基、羟基取代的 C₃₋₂₀ 环烷基、羟基取代的 C₃₋₂₀ 环烯基、-N(R)₃⁺ 或 $\begin{array}{c} \text{—CH—COO}^- \\ | \\ \text{N(R)}_3^+ \end{array}$ ；

R 各自独立地为 H 或直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基；

n 为 0、1 或 2。

24. 根据前述权利要求中任一项所述的用途，其中所述化合物具有下式：



其中 L₁、L₂、L₃、A、B 和 Q 如前述权利要求中任一项所述。

25. 根据前述权利要求中任一项所述的用途，其中 A 为直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基，或直链或支链 C₁₋₂₀ 烯基。

26. 根据前述权利要求中任一项所述的用途，其中 A 为直链或支链 C₅₋₂₀ 烷基，或直链或支链 C₅₋₂₀ 烯基。

27. 根据前述权利要求中任一项所述的用途，其中 A 为直链或支链 C₅₋₂₀ 烷基。

28. 根据前述权利要求中任一项所述的用途，其中 A 为具有 1-5 个双键的直链 C₅₋₂₀ 烯基。

29. 根据前述权利要求中任一项所述的用途，其中 B 为 -OH、直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基，或直链或支链 C₁₋₂₀ 烯基。

30. 根据前述权利要求中任一项所述的用途，其中 B 为-OH、直链或支链 C₅₋₂₀ 烷基，或直链或支链 C₅₋₂₀ 烯基。

31. 根据前述权利要求中任一项所述的用途，其中 B 为-OH。

32. 根据前述权利要求中任一项所述的用途，其中 B 为直链或支链 C₅₋₂₀ 烷基。

33. 根据前述权利要求中任一项所述的用途，其中 B 为直链 C₅₋₂₀ 烷基。

34. 根据前述权利要求中任一项所述的用途，其中 B 为直链或支链 C₅₋₂₀ 烯基。

35. 根据前述权利要求中任一项所述的用途，其中 B 为具有 1-5 个双键的直链 C₅₋₂₀ 烯基。

36. 根据权利要求 28 或 35 所述的用途，其中所述双键呈 Z 构型。

37. 根据权利要求 28 或 35 所述的用途，其中所述双键在所述直链 C₅₋₂₀ 烯基中的位置选自如下：C1-C2 位置、C2-C3 位置、C3-C4 位置、C4-C5 位置、C5-C6 位置、C6-C7 位置、C7-C8 位置、C8-C9 位置、C9-C10 位置、C10-C11 位置、C12-C13 位置、C13-C14 位置或其组合。

38. 根据前述权利要求中任一项所述的用途，其中 Q 为-H、-COOH、羟基取代的直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基、羟基取代的 C₃₋₂₀ 环烷基、-N(R)₃⁺或 $\begin{array}{c} \text{—CH—COO}^- \\ | \\ \text{N(R)}_3^+ \end{array}$ 。

39. 根据前述权利要求中任一项所述的用途，其中 Q 为羟基取代的直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基。

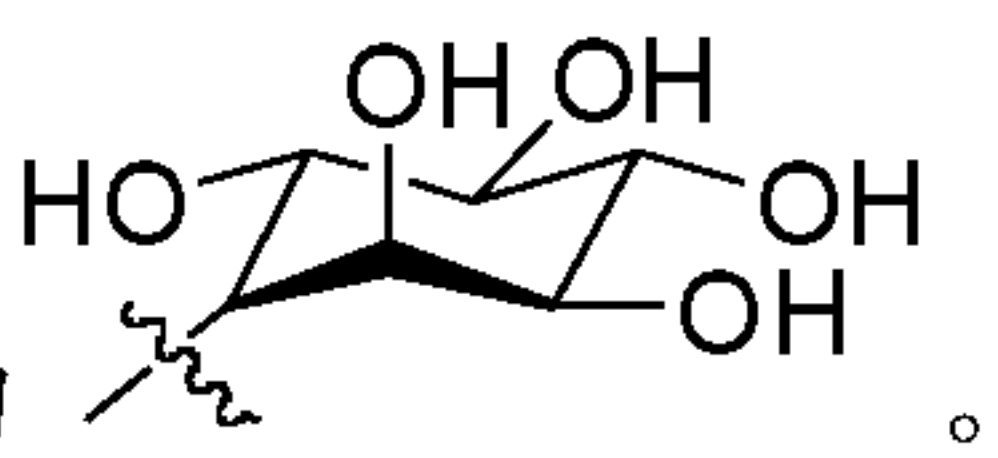
40. 根据前述权利要求中任一项所述的用途，其中 Q 为羟基取代的直链或支链 C₁₋₁₀ 烷基。

41. 根据前述权利要求中任一项所述的用途，其中 Q 为羟基取代的直链 C₁₋₅ 烷基。

42. 根据前述权利要求中任一项所述的用途，其中 Q 为-CH(OH)-CH₂OH。

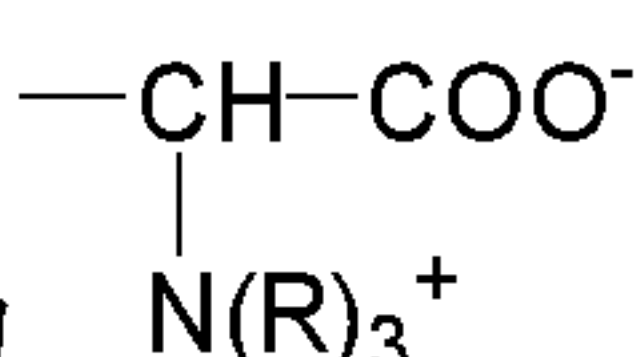
43. 根据前述权利要求中任一项所述的用途，其中 Q 为羟基取代的 C₃₋₂₀ 环烷基。

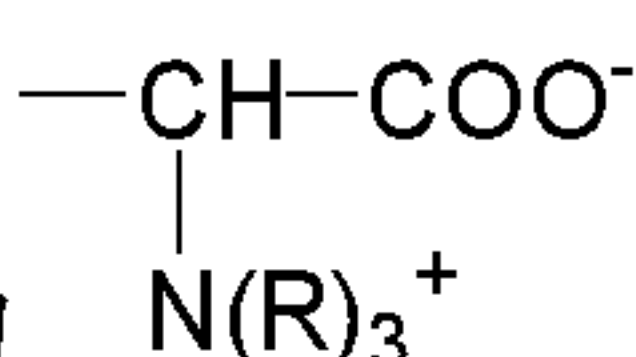
44. 根据前述权利要求中任一项所述的用途，其中 Q 为羟基取代的 C₃₋₁₀ 环烷基。

45. 根据前述权利要求中任一项所述的用途，其中 Q 为 .

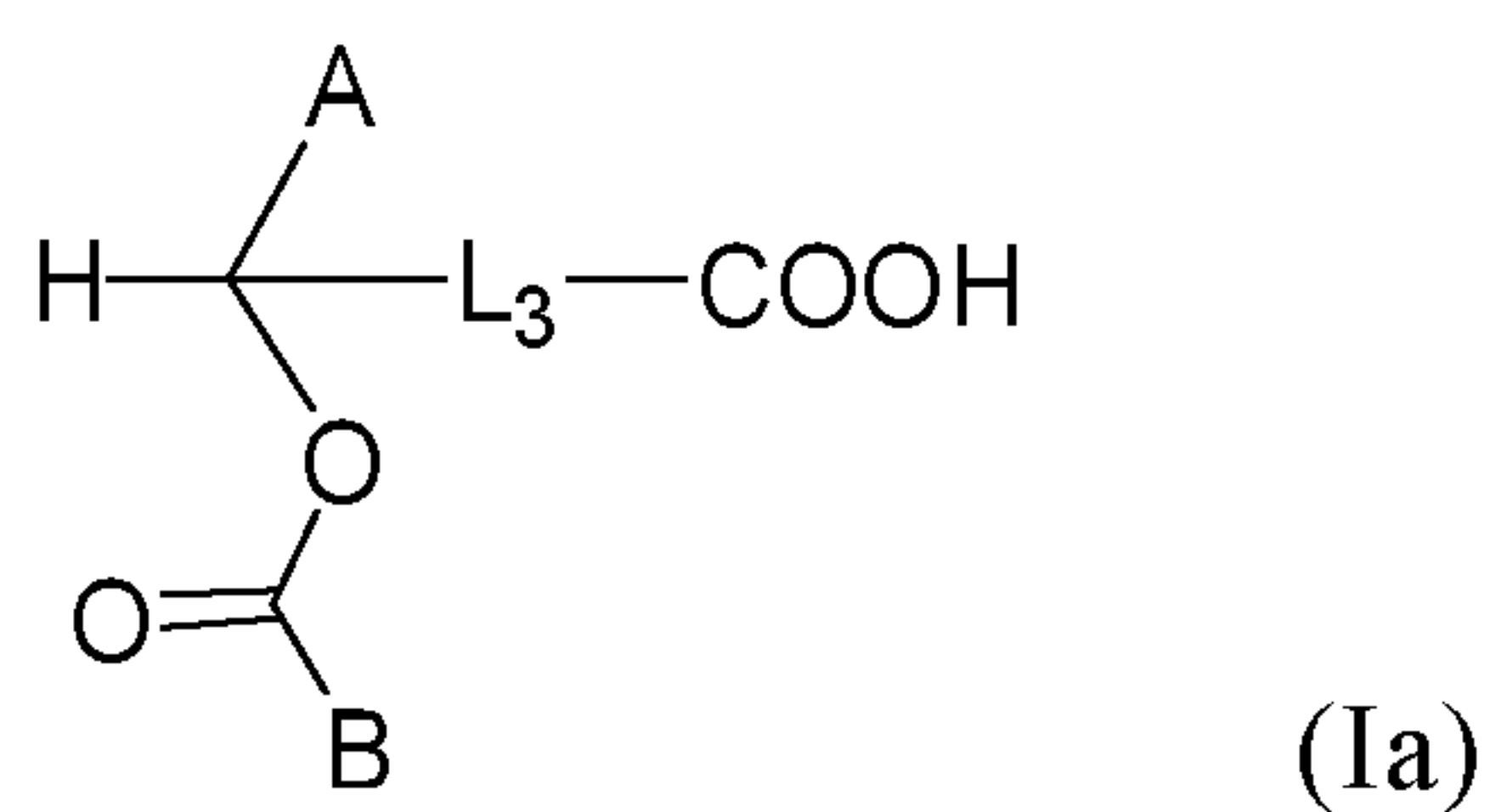
46. 根据前述权利要求中任一项所述的用途，其中 Q 为 -N(R)₃⁺，R 各自独立地为 H 或直链 C₁₋₁₀ 烷基。

47. 根据前述权利要求中任一项所述的用途，其中 Q 为 -N(CH₃)₃⁺。

48. 根据前述权利要求中任一项所述的用途，其中 Q 为 , R 各自独立地为 H 或直链 C₁₋₁₀ 烷基。

49. 根据前述权利要求中任一项所述的用途，其中 Q 为 , R 为 H。

50. 根据权利要求 1-11 中任一项所述的用途，其中所述脂质组合物包含具有下式的化合物：



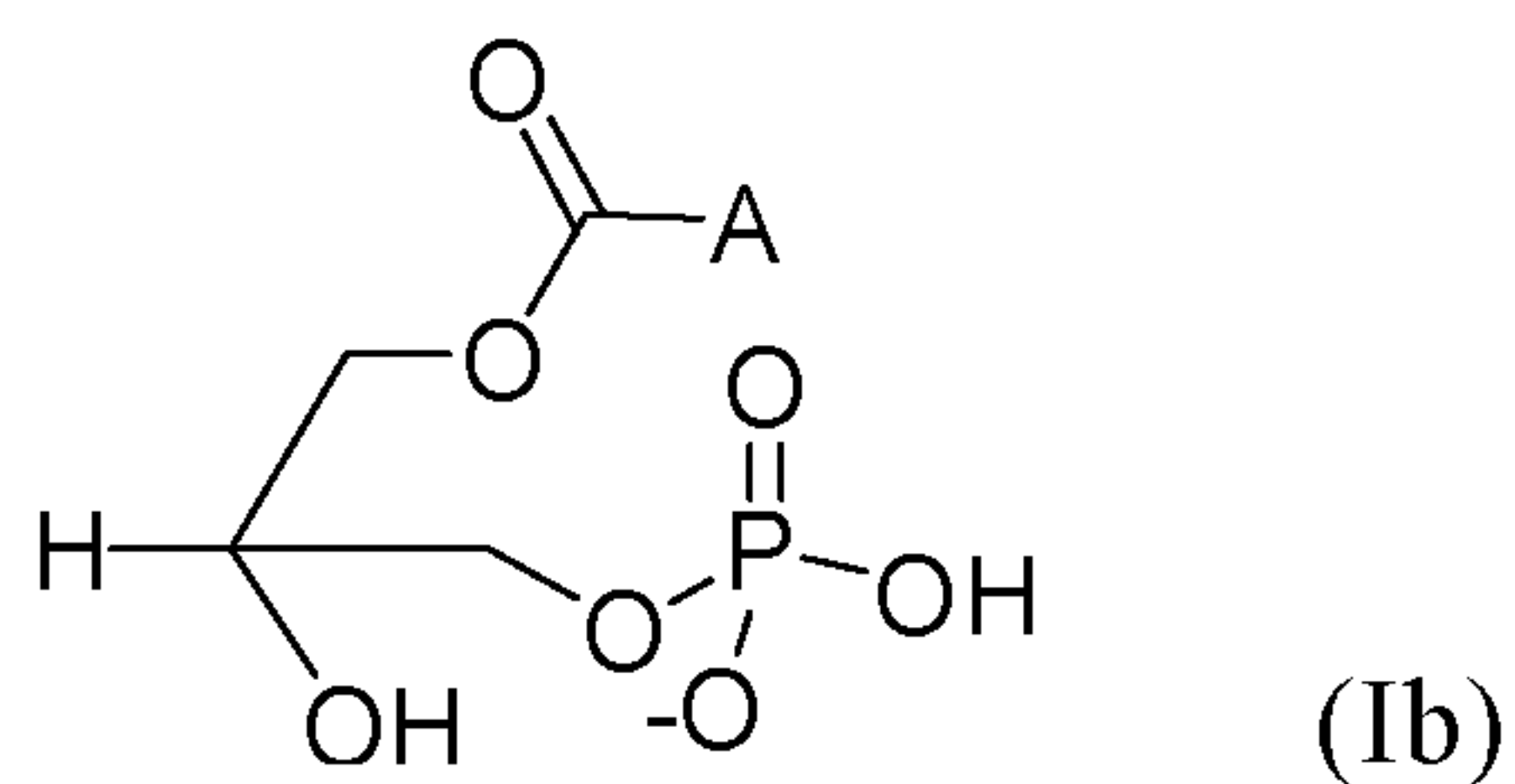
其中：

L₃ 为直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基；

A 为直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基；

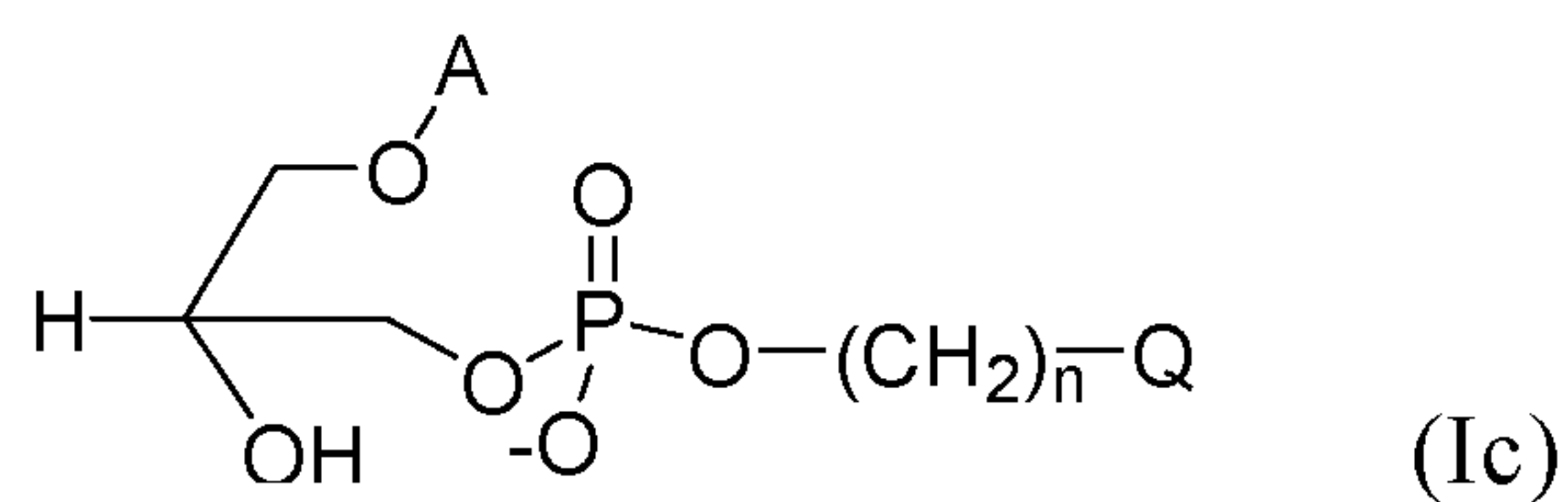
B 为直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基。

51. 根据权利要求 1-11 中任一项所述的用途，其中所述脂质组合物包含具有下式的化合物：



其中 A 为直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基。

52. 根据权利要求 1-11 中任一项所述的用途，其中所述脂质组合物包含具有下式的化合物：



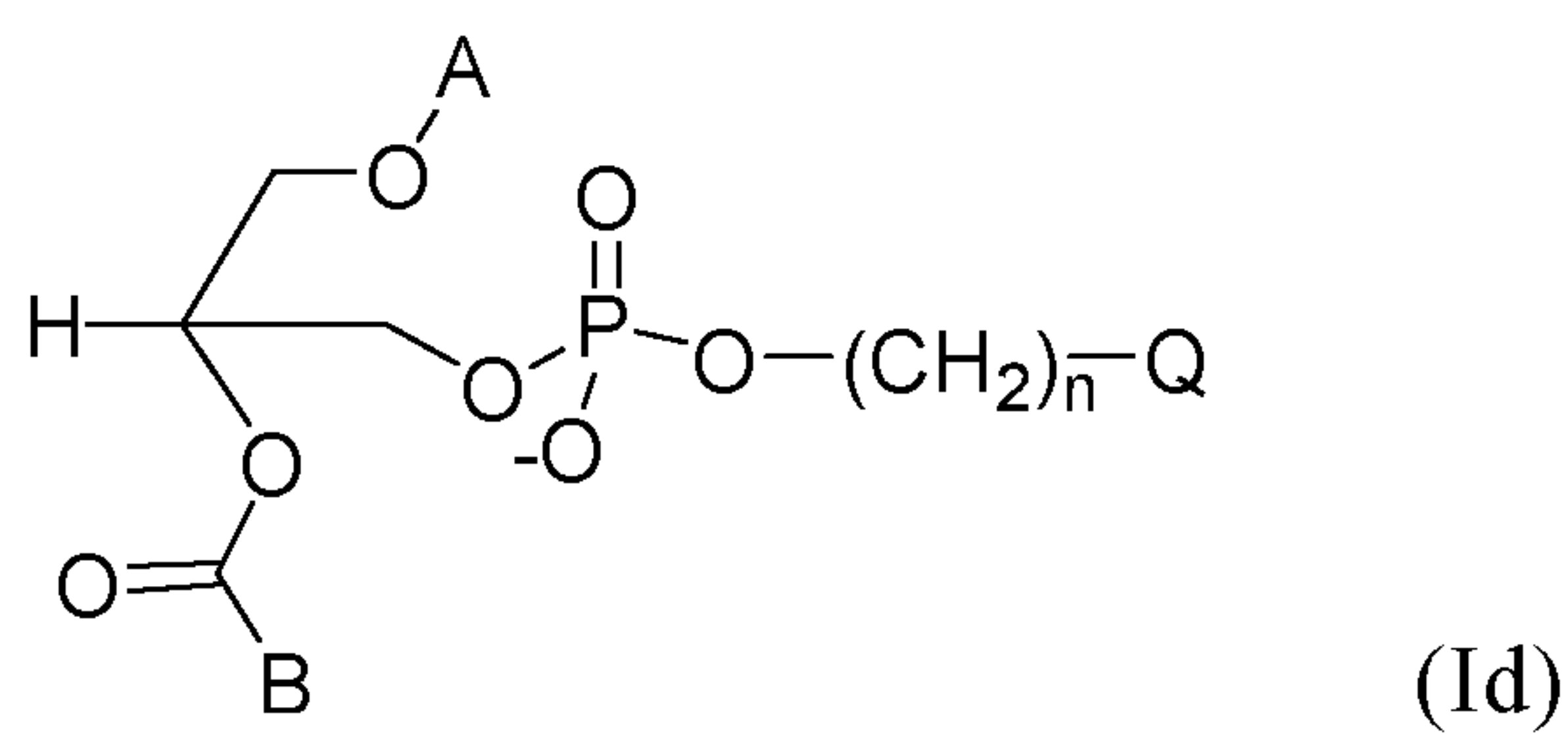
其中：

A 为直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基；

Q 为-N(R)₃⁺；

R 各自独立地为直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基。

53. 根据权利要求 1-11 中任一项所述的用途，其中所述组合物包含具有下式的化合物：



其中：

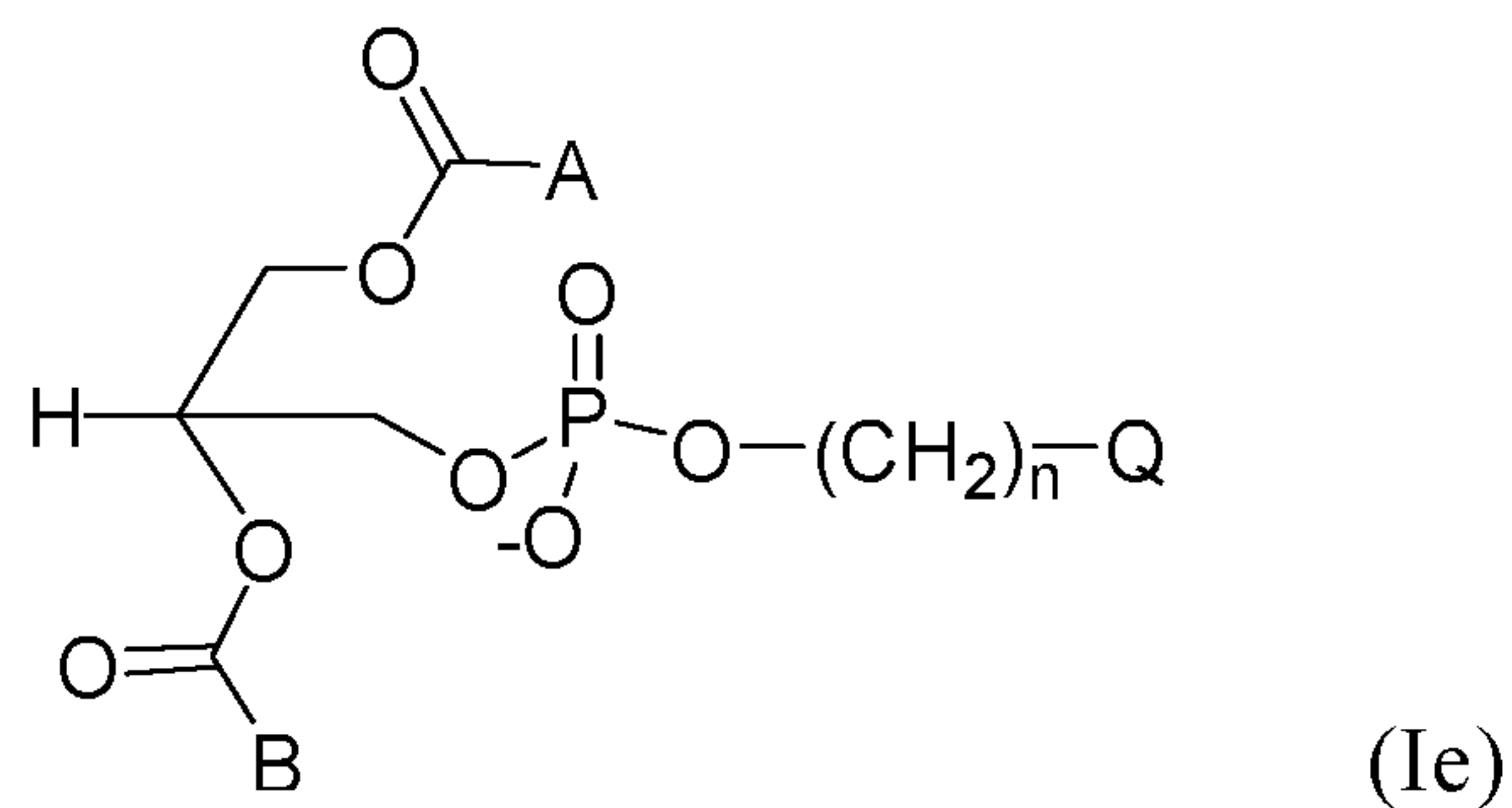
A 为直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基；

B 为直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基，或直链或支链 C₁₋₂₀ 烯基；

Q 为-N(R)₃⁺；

R 各自独立地为直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基。

54. 根据权利要求 1-11 中任一项所述的用途，其中所述脂质组合物包含具有下式的化合物：

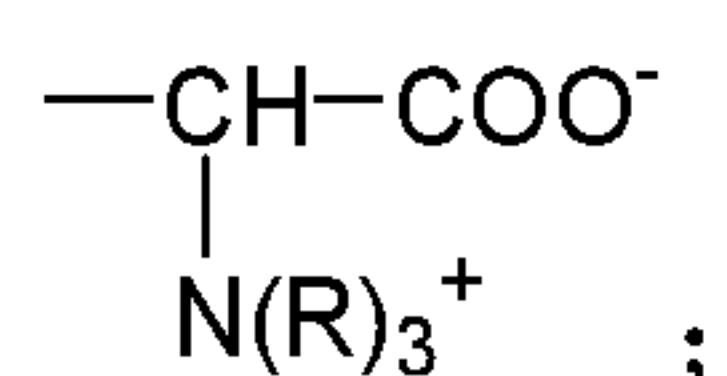


其中：

A 为直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基，或直链或支链 C₁₋₂₀ 烯基；

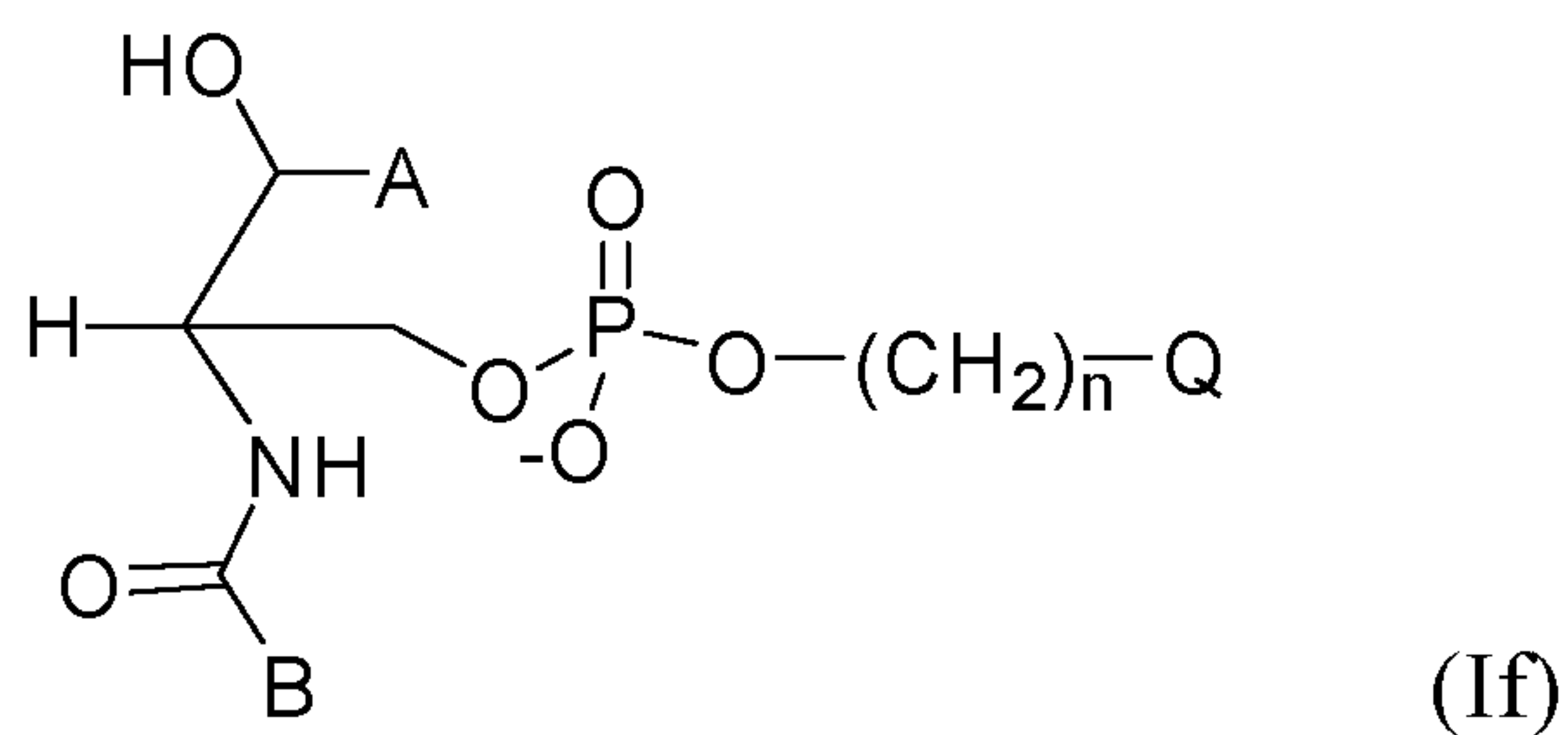
B 为直链或支链 C₁₋₂₀ 烯基；

Q 为羟基取代的直链或支链 C₁₋₂₀ 烯基、羟基取代的 C₃₋₂₀ 环烷基，或



R 各自独立地为直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基。

55. 根据权利要求 1-11 中任一项所述的用途，其中所述脂质组合物包含具有下式的化合物：



其中：

A 为直链或支链 C₁₋₂₀ 烯基；

B 为直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基，或直链或支链 C₁₋₂₀ 烯基；

Q 为-N(R)₃⁺；

R 各自独立地为直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基。

56. 根据权利要求 1-11 中任一项所述的用途，其中所述脂质组合物包含一种或多种选自下组的化合物：

脂质化合物编号	化学名
106	9-(棕榈酰氧基)十八烷酸
96	1-棕榈酰-2-羟基-sn-甘油基-3-磷酸(钠盐)
93	1-O-十六烷基-2-羟基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱
94	1-O-十八烷基-2-羟基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱
84	β-乙酰基-γ-O-十六烷基-L-α-磷脂酰胆碱水合物
85	β-乙酰基-γ-O-烷基-L-α-磷脂酰胆碱
108	1-O-十六烷基-2-花生四烯酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱
81	1,2-二油酰基-sn-甘油基-3-磷脂酰甘油钠盐
88	1-棕榈酰基-2-油酰基-sn-甘油基-3-磷酸-(1'-rac-甘油)(钠盐)
89	1-棕榈酰-2-油酰基-sn-甘油基-3-磷酸肌醇（铵盐）
109	1,2-二棕榈酰基-sn-甘油基-3-磷酸-(1'-肌肉肌醇)(铵盐)
110	1-棕榈酰基-2-花生四烯酰基-sn-甘油基-3-磷酸-L-丝氨酸(钠盐)
103	N-棕榈油酰基-D-赤型-神经鞘氨醇磷酸胆碱
104	N-硬脂酰基-D-赤型-神经鞘氨醇磷酸胆碱
105	N-棕榈酰-D-赤型-神经鞘氨醇磷酸胆碱

57. 脂质组合物在制备用于核酸递送的试剂中的用途，所述脂质组合物包含一种或多种选自下组的化合物或其盐、水合物或溶剂化物：

脂质化合物编号	化学名
72	1,2-二油酰基-sn-甘油基-3-磷脂酰乙醇胺
73	三亚麻精
74	1,2-棕榈油酸-3-油酸甘油酯
75	1,2-棕榈油酸-3-棕榈酸甘油酯
76	1,3-棕榈酸-2-肉豆蔻酸甘油酯
77	1,2-硬脂酸-3-油酸甘油酯
78	1,2-油酸-3-花生酸甘油酯
79	1,2-油酸-3-二十二碳酸甘油酯
80	1,2-肉豆蔻酸-3-棕榈酸甘油酯
82	Q-10，泛醌 50，泛醌 10
83	1-棕榈酰-2-羟基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺
86	1-棕榈酰基-2-油酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱，粉末
87	1-硬脂酰基-2-油酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱
90	N-木香油酰基-D-赤型-神经鞘氨醇
91	N-神经酰基-D-赤型-神经鞘氨醇
92	1-花生四烯基-2-羟基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱
95	1-油酰基-2-羟基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱
97	D-赤型-神经鞘氨醇（C22 基）
98	D-赤型-神经鞘氨醇
99	D-赤型-神经鞘氨醇（C14 基）
100	D-赤型-神经鞘氨醇（C16 基）
101	D-赤型-神经鞘氨醇（C20 基）
102	D-赤型-神经鞘氨醇
107	1,2-二亚油酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱
111	1-棕榈酸-3-硬脂酸甘油酯
112	二十烷酸甘油三酯
113	1-棕榈酰-2-羟基-sn-甘油基-3-磷脂酰胆碱
114	1-十八烷酰基-2-羟基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱

115	1-十七碳烯酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺
116	1-（9Z-十八烯酰基）-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺
117	1,2-二-（9Z-十八烯酰基）-sn-甘油基-3-磷酸胆碱
118	1-棕榈酰基-2-油酰基-sn-甘油基-3-磷脂酰胆碱
119	1,2-二十六烷酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱

58. 根据前述权利要求中任一项所述的用途，其中所述盐是药学上可接受的盐。

59. 根据前述权利要求中任一项所述的用途，其中所述化合物来自于中药提取物。

60. 根据权利要求 59 所述的用途，其中所述中药提取物通过中药的煎煮制备提取获得，所述中药选自红景天，蒲公英，穿心莲和金银花中药饮片。

61. 根据权利要求 60 所述的用途，其中所述中药提取物通过如下方式获得：将中药在水中浸泡，然后依次进行强火煎煮和弱火煎煮，将煎煮后的中药药液浓缩，然后依次添加氯仿-甲醇、氯仿和水搅拌处理，取氯仿层提取获得。

62. 根据权利要求 1-58 中任一项所述的用途，其中所述化合物是合成的。

63. 根据前述权利要求任一项所述的用途，其中所述核酸包含 DNA 或 RNA，任选地，所述 DNA 选自编码 DNA 和非编码 DNA，所述 RNA 选自反义核酸、mRNA、lncRNA 和小 RNA。

64. 根据权利要求 63 所述的用途，其中所述核酸包含长度为 14-32bp、16-28bp 或 18-24bp 的小核酸。

65. 根据前述权利要求任一项所述的用途，其中所述核酸为单链或双链的。

66. 根据前述权利要求任一项所述的用途，其中所述核酸具有茎环结构。

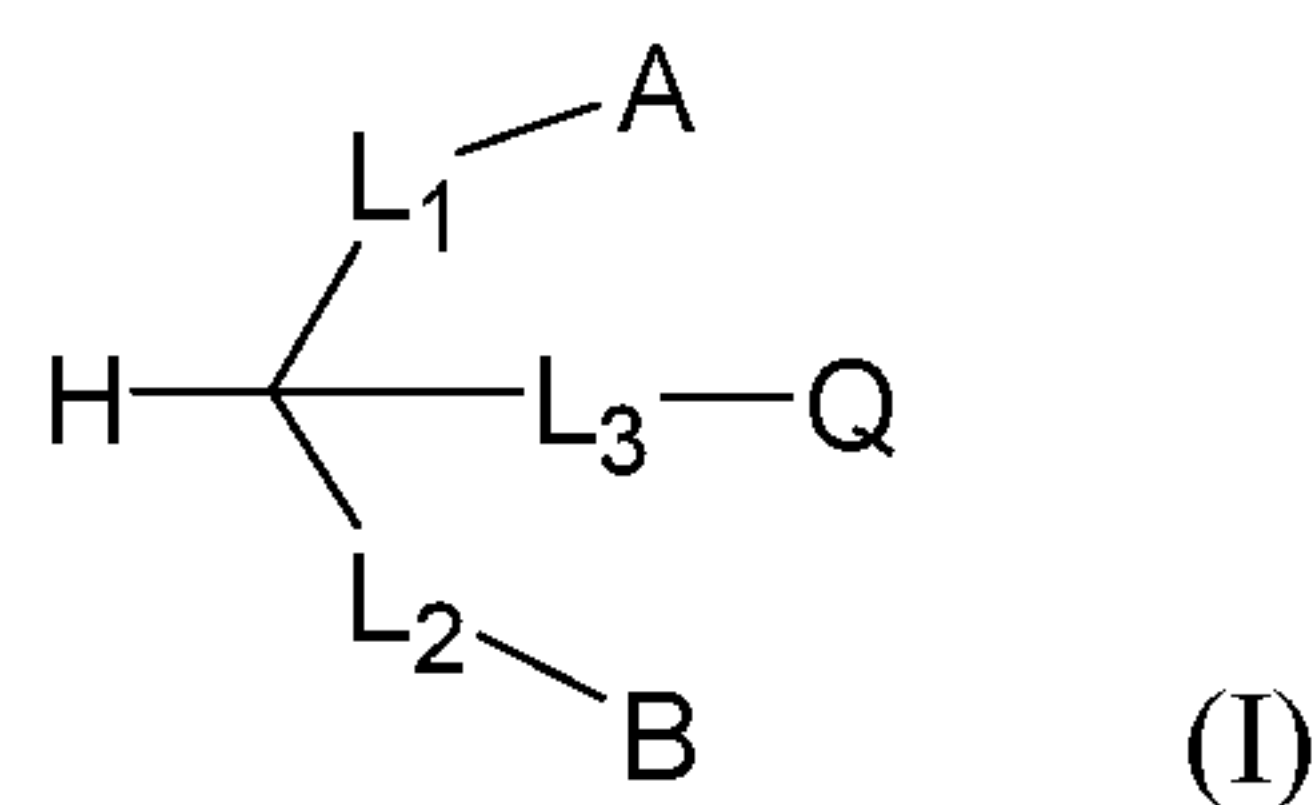
67. 根据前述权利要求任一项所述的用途，其中所述核酸用于治疗疾病。

68. 根据权利要求 67 所述的用途，其中所述核酸用于治疗癌症、炎症、纤维化疾病、自身免疫疾病或自身炎性疾病、细菌感染、行为性和精神性病症、血

液疾病、染色体疾病、先天性和遗传性疫病、结缔组织疾病、消化性疾病、耳鼻喉疾病、内分泌疾病、环境性疾病、眼部疾病、女性生殖性疾病、真菌感染、心脏病、遗传性癌症综合征、免疫系统疾病、肾脏和泌尿性疾病、肺部疾病、男性生殖新疾病、代谢性病征、口部疾病、肌肉骨骼疾病、骨髓增生异常性综合征、新生儿筛查、营养性疾病、寄生虫疾病、罕见癌症、罕见疾病、皮肤疾病和病毒感染。

69. 根据权利要求 67 所述的用途，其中所述核酸用于治疗肝细胞癌、角膜新生血管形成、复发性或难治性间变性星形细胞瘤（WHO III 级）或继发性胶质母细胞瘤（WHO IV 级）、晚期鳞状细胞肺癌、肢端肥大症、银屑病、杜氏肌营养不良症、晚期非小细胞肺癌、转移性去势抗性前列腺癌、巨细胞病毒性视网膜炎，HIV 感染、乙型肝炎、丙型肝炎、高脂蛋白症、全膝关节置换术、II 型糖尿病、家族性淀粉样多发性神经病（FAP）、湿性黄斑变性（例如新血管性年龄相关性黄斑变性、中央凹下新血管性年龄相关性黄斑变性、渗出性年龄相关性黄斑变性）、高胆固醇血症、克罗恩病、广泛性肝纤维化、婴儿型脊髓性肌萎缩症、黑色素瘤、新生冠状动脉病变、轻度过敏性哮喘、慢性淋巴细胞性白血病、和高甘油三酯血症、造血干细胞移植后伴肾或肺功能障碍的肝小细胞闭塞症、伴遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样病变。

70. 一种药物组合物，其包含脂质组合物以及核酸，其中所述脂质组合物包含一种或多种具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物：

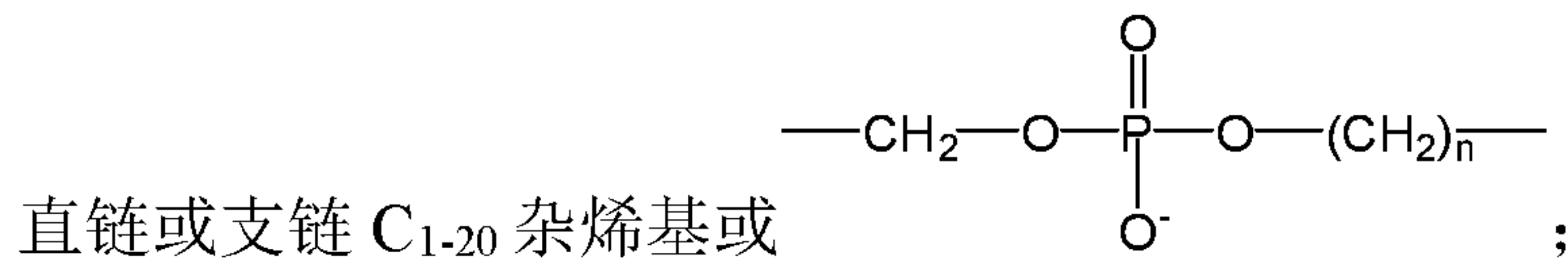


其中：

L_1 为不存在、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 或 $-\text{CR}(\text{OH})-$ ；

L_2 为不存在、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ ；

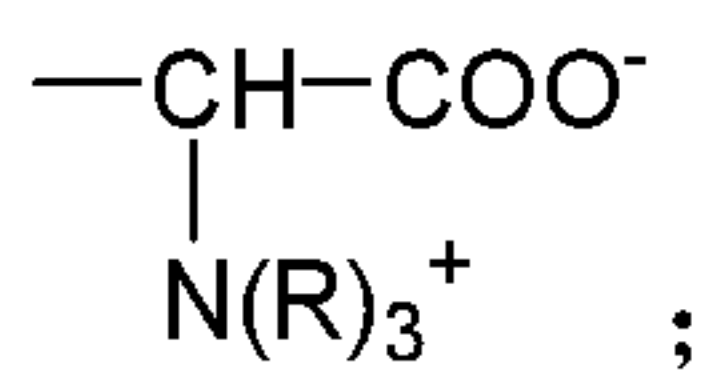
L_3 为直链或支链 C_{1-20} 烷基、直链或支链 C_{1-20} 烯基、直链或支链 C_{1-20} 杂烷基、



A 为直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基、直链或支链 C₁₋₂₀ 烯基、直链或支链 C₁₋₂₀ 杂烷基或直链或支链 C₁₋₂₀ 杂烯基;

B 为-OH、直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基、直链或支链 C₁₋₂₀ 烯基、直链或支链 C₁₋₂₀ 杂烷基或直链或支链 C₁₋₂₀ 杂烯基;

Q 为-H、-COOH、羟基取代的直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基、羟基取代的直链或支链 C₁₋₂₀ 烯基、羟基取代的 C₃₋₂₀ 环烷基、羟基取代的 C₃₋₂₀ 环烯基、-N(R)₃⁺或



R 各自独立地为 H 或直链或支链 C₁₋₂₀ 烷基;

n 为 0、1 或 2。

71. 一种药物组合物，其包含脂质组合物和核酸，其中所述脂质组合物包含一种或多种选自脂质 72、73、74、75、76、77、78、79、80、82、83、86、87、90、91、92、95、97、98、99、100、101、102、107、111、112、113、114、115、116、117、118、和 119，或其盐、水合物或溶剂化物组成的组的化合物。

72. 根据权利要求 70 或 71 所述的药物组合物，其中所述药物组合物被配制成经口服、经吸入、经消化道、或经呼吸道施用。

73. 根据权利要求 70 或 71 所述的药物组合物，其中所述药物组合物用于通过体外细胞递送，或通过体内消化道递送的方式递送所述核酸。

74. 根据权利要求 70 或 71 所述的药物组合物，其中所述药物组合物是口服药物组合物。

75. 根据权利要求 70-74 任一项所述的药物组合物，其中所述脂质组合物和所述核酸至少部分地或全部以脂质核酸混合物的形式存在。

76. 根据权利要求 75 所述的药物组合物，其中所述脂质核酸混合物是通过加热法、逆向蒸发法，或混合法制得的。

77. 根据权利要求 76 所述的药物组合物，其中所述加热法包括将所述脂质组合物与所述核酸混合获得混合物，并在选自 25°C 至 100°C，50°C 至 100°C，80°C 至 100°C，或 95°C 至 100°C 的温度下加热所述混合物。

78. 根据权利要求 77 所述的药物组合物，其中在选自 37°C，60°C，80°C 或 100°C 的温度下加热所述混合物。

79. 根据权利要求 76-78 中任一项所述的药物组合物，其中将所述脂质组合物与所述核酸混合包括将所述脂质组合物的有机溶剂溶液加入到所述核酸的水溶液中。

80. 根据权利要求 76 所述的药物组合物，其中所述逆向蒸发法包括将所述核酸的水溶液与脂质化合物的有机溶剂溶液混合以得到混合溶液，然后在 25°C 至 70°C，30°C 至 65°C，或 40°C 至 60°C 的温度下去除所述混合溶液中的有机溶剂。

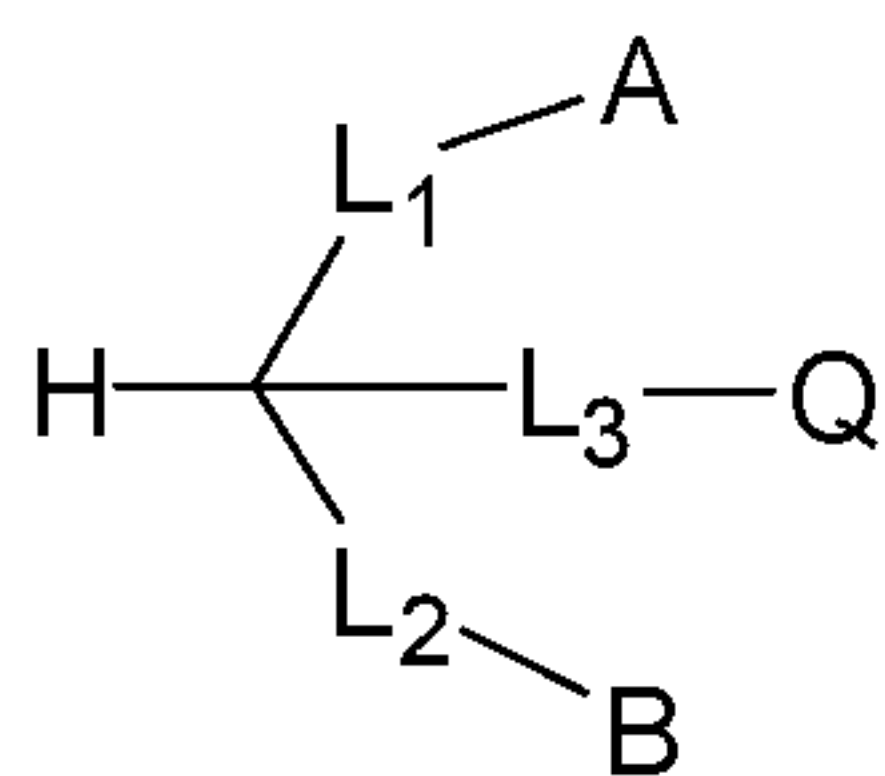
81. 根据权利要求 80 所述的药物组合物，其中在 55°C 的温度下去除所述混合溶液中的有机溶剂。

82. 根据权利要求 76 和 80-81 中任一项所述的药物组合物，其中所述逆向蒸发法包括将所述核酸的水溶液加入到所述脂质组合物的有机溶剂溶液中。

83. 根据权利要求 70-82 中任一项所述的药物组合物在制备药物中的用途，所述药物用于预防和/或治疗能用核酸预防和/或治疗的疾病，或者用于将核酸体内递送至有此需要的对象中。

84. 一种试剂盒，其包含：

置于第一容器中的一种或多种具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物：



(I); 和

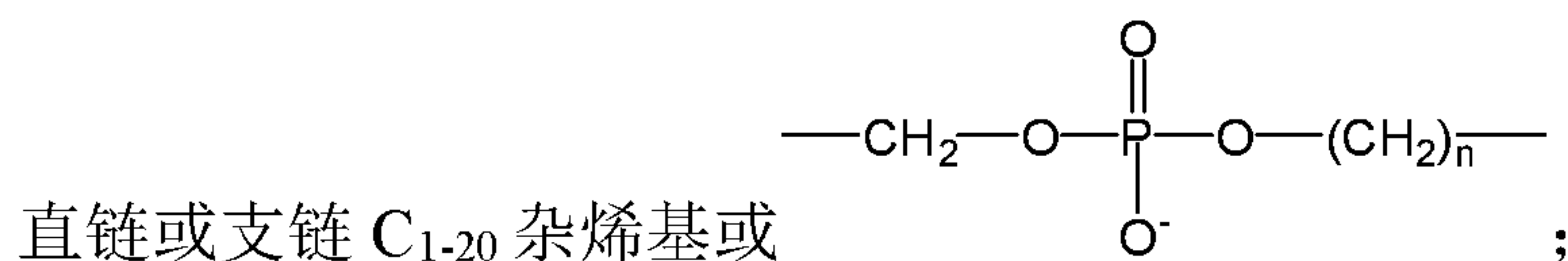
置于第二容器中的核酸;

其中:

L_1 为不存在、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 或 $-\text{CR}(\text{OH})-$;

L_2 为不存在、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$;

L_3 为直链或支链 C_{1-20} 烷基、直链或支链 C_{1-20} 烯基、直链或支链 C_{1-20} 杂烷基、

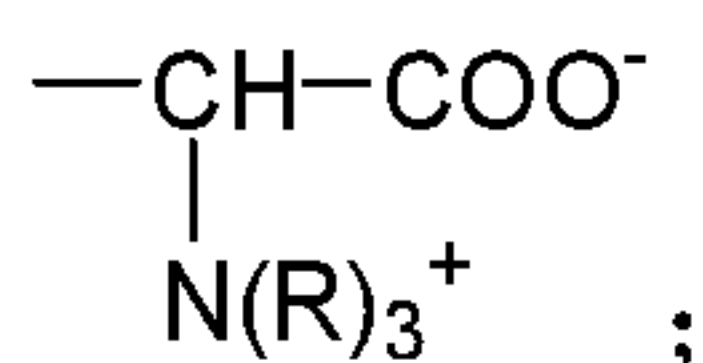


直链或支链 C_{1-20} 杂烯基或

A 为直链或支链 C_{1-20} 烷基、直链或支链 C_{1-20} 烯基、直链或支链 C_{1-20} 杂烷基或直链或支链 C_{1-20} 杂烯基;

B 为 $-\text{OH}$ 、直链或支链 C_{1-20} 烷基、直链或支链 C_{1-20} 烯基、直链或支链 C_{1-20} 杂烷基或直链或支链 C_{1-20} 杂烯基;

Q 为 $-\text{H}$ 、 $-\text{COOH}$ 、羟基取代的直链或支链 C_{1-20} 烷基、羟基取代的直链或支链 C_{1-20} 烯基、羟基取代的 C_{3-20} 环烷基、羟基取代的 C_{3-20} 环烯基、 $-\text{N}(\text{R})_3^+$ 或



R 各自独立地为 H 或直链或支链 C_{1-20} 烷基;

n 为 0、1 或 2。

85. 一种试剂盒, 其包含:

置于第一容器中的一种或多种化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物, 和置于第二容器中的核酸, 其中所述一种或多种化合物选自由脂质 72、73、74、75、76、77、78、79、80、82、83、86、87、90、91、92、95、97、

98、99、100、101、102、107、111、112、113、114、115、116、117、118、和 119 组成的组。

86. 根据权利要求 84 或 85 所述的试剂盒，其中所述脂质组合物和所述核酸在使用前被至少部分地或全部地配制成脂质核酸混合物。

87. 根据权利要求 86 所述的试剂盒，其中所述脂质核酸混合物是通过加热法、逆向蒸发法，或者混合法制得的。

88. 根据权利要求 87 所述的试剂盒，其中所述加热法在选自如下的温度下进行：25°C 至 100°C，50°C 至 100°C，80°C 至 100°C，或 95°C 至 100°C 的温度下进行。

89. 根据权利要求 88 所述的试剂盒，其中所述加热法在选自如下的温度下进行：37°C，60°C，80°C 或 100°C 的温度下进行。

90. 根据权利要求 87-89 任一项所述的试剂盒，其中所述加热法包括将所述脂质组合物的有机溶剂溶液加到所述核酸的水溶液中。

91. 根据权利要求 87 所述的试剂盒，所述逆向蒸发法在选自如下的温度下进行：25°C 至 70°C，30°C 至 65°C，或 40°C 至 60°C 的温度下进行。

92. 根据权利要求 91 所述的试剂盒，所述逆向蒸发法在 55°C 的温度下进行。

93. 根据权利要求 87 和 91-92 任一所述的试剂盒，其中所述逆向蒸发法包括将核酸的水溶液加入到所述脂质组合物的有机溶剂溶液中。

94. 根据权利要求 84-93 任一项所述的试剂盒，其中所述试剂盒被配制成口服药物组合物。

95. 根据权利要求 84-93 中任一项所述的试剂盒，其中所述试剂盒被配制成经口服、经吸入、经消化道、或经呼吸道施用。

96. 根据权利要求 84-93 中任一项所述的试剂盒，其中所述试剂盒被配制成通过体外细胞递送，或通过体内消化道递送的方式递送所述核酸。

97. 根据权利要求 84-96 中任一项所述的试剂盒在制备药物中的用途，所述药物用于预防和/或治疗能用核酸预防和/或治疗的疾病，或者用于将核酸体内递送至有此需要的对象中。

98. 一种将核酸递送至靶细胞中的方法，包括向所述靶细胞施用如权利要求 70-82 中任一项所述的药物组合物，或者由权利要求 84-96 中任一项所述的试剂盒配制得到的脂质核酸混合物。

99. 一种将核酸体内递送至有此需要的对象中的方法，包括向所述对象施用如权利要求 70-82 中任一项所述的药物组合物，或者由权利要求 84-96 中任一项所述的试剂盒配制得到的脂质核酸混合物。

100. 根据权利要求 99 所述的方法，其中所述对象是人或动物，如哺乳动物。

101. 根据权利要求 99 或 100 所述的方法，其中所述核酸被体内递送至所述对象的血液循环中或者靶组织/细胞中。

102. 根据权利要求 99-101 中任一项所述的方法，其中包括通过口服、吸入或注射施用所述药物。

103. 根据权利要求 99-102 中任一项所述的方法，其中包括经消化道、经呼吸道施用所述药物。

104. 根据权利要求 103 中所述的方法，其中包括经口服施用所述药物。

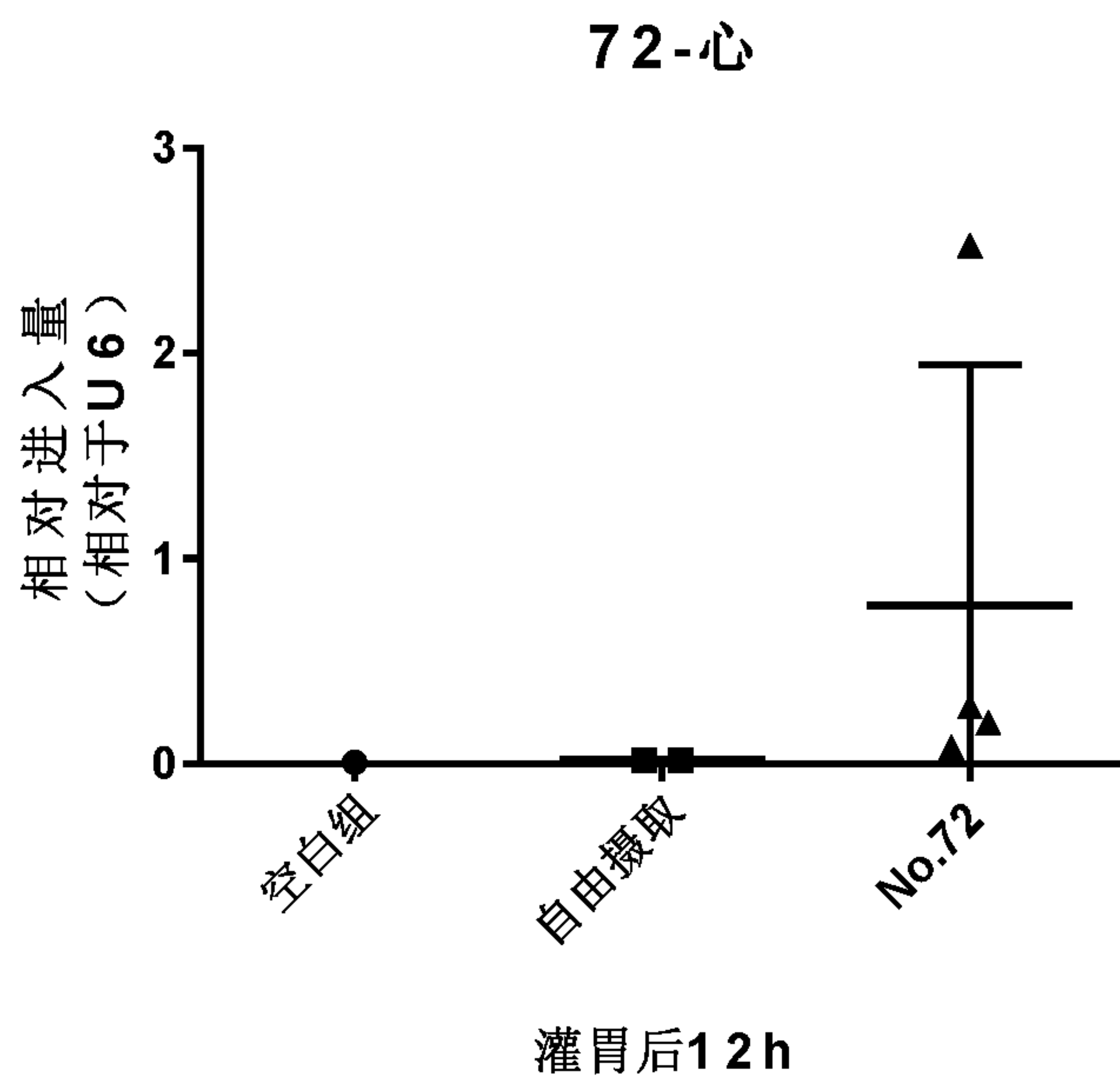


图 1a

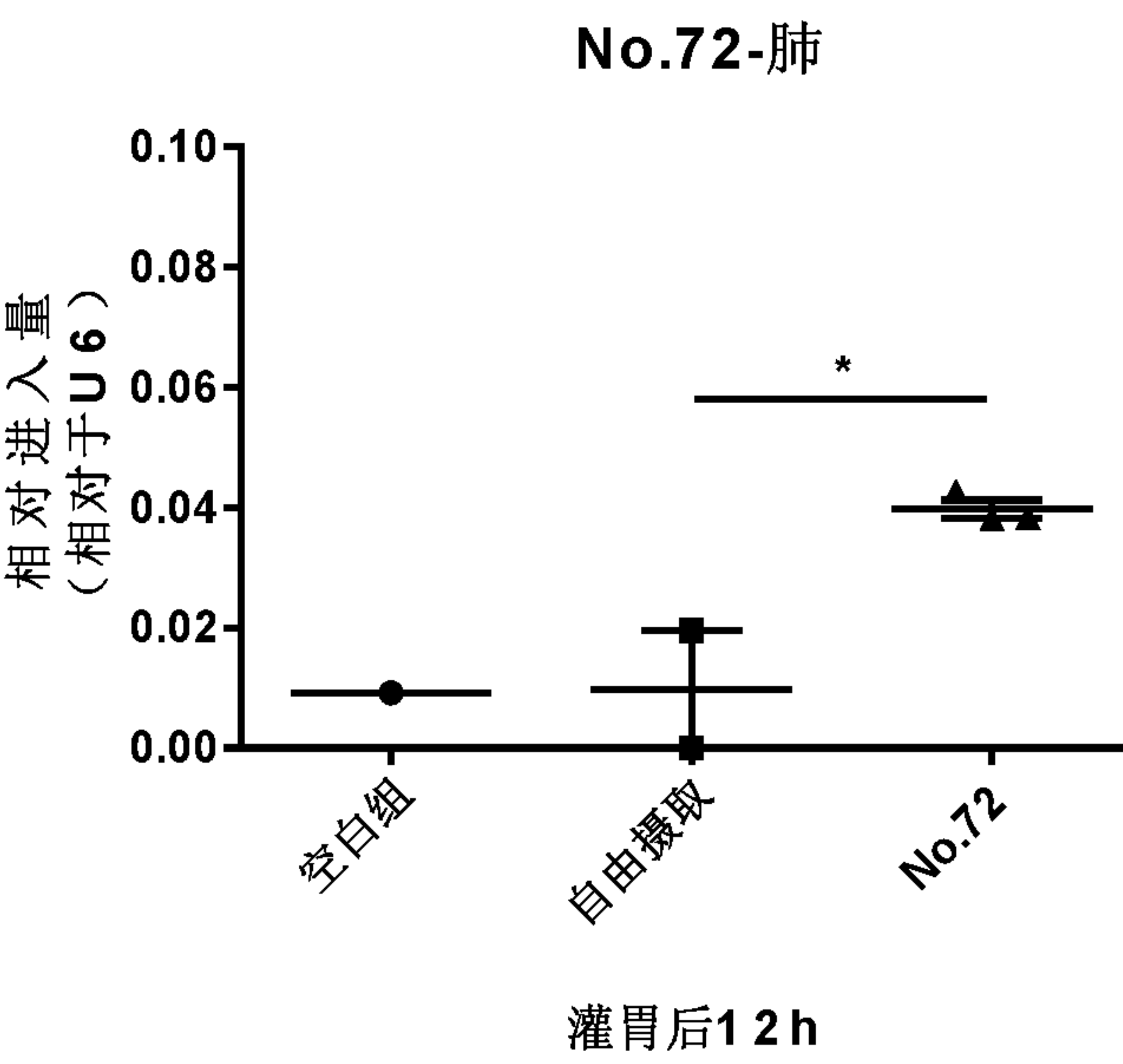


图 1b

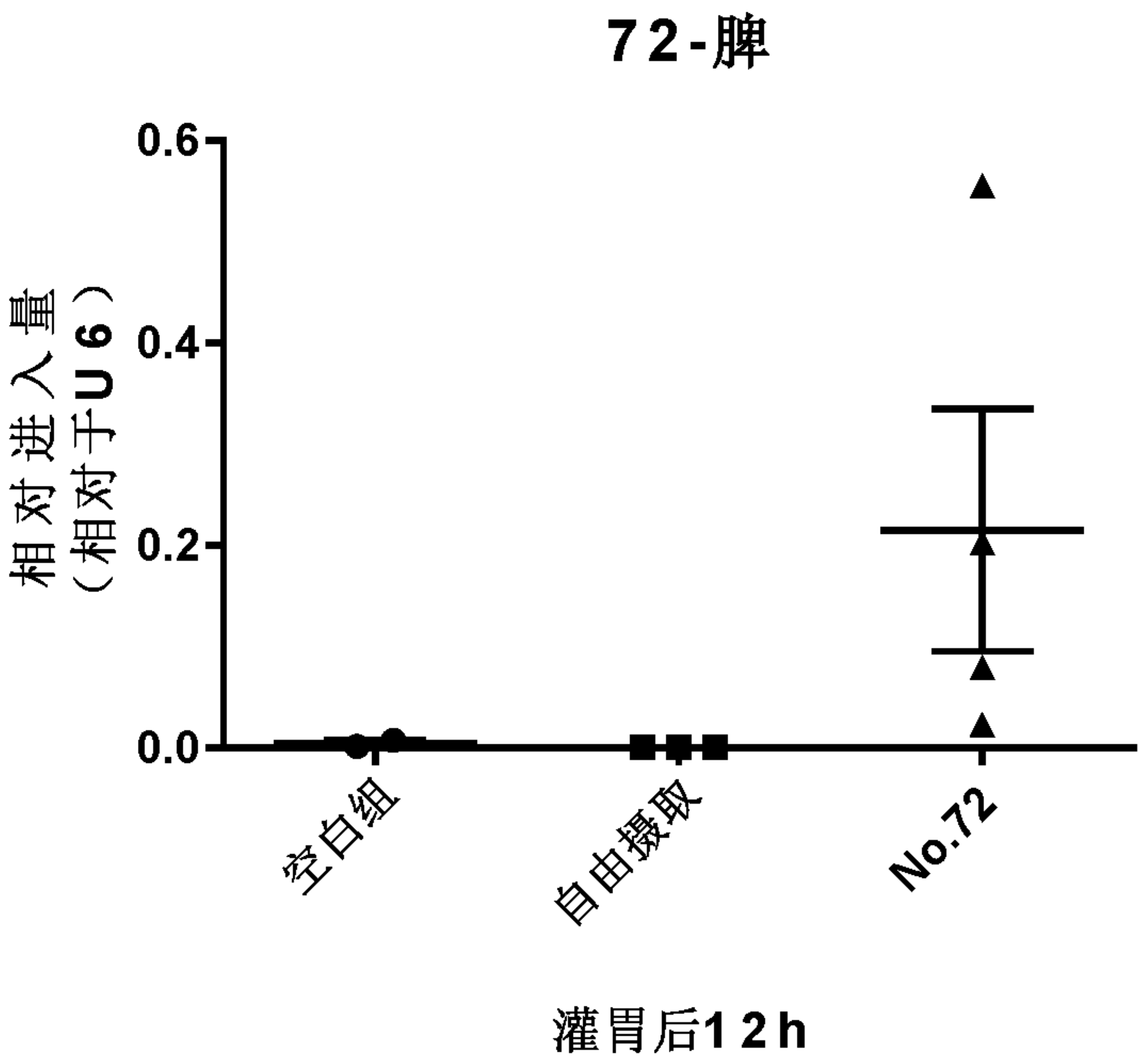


图 1c

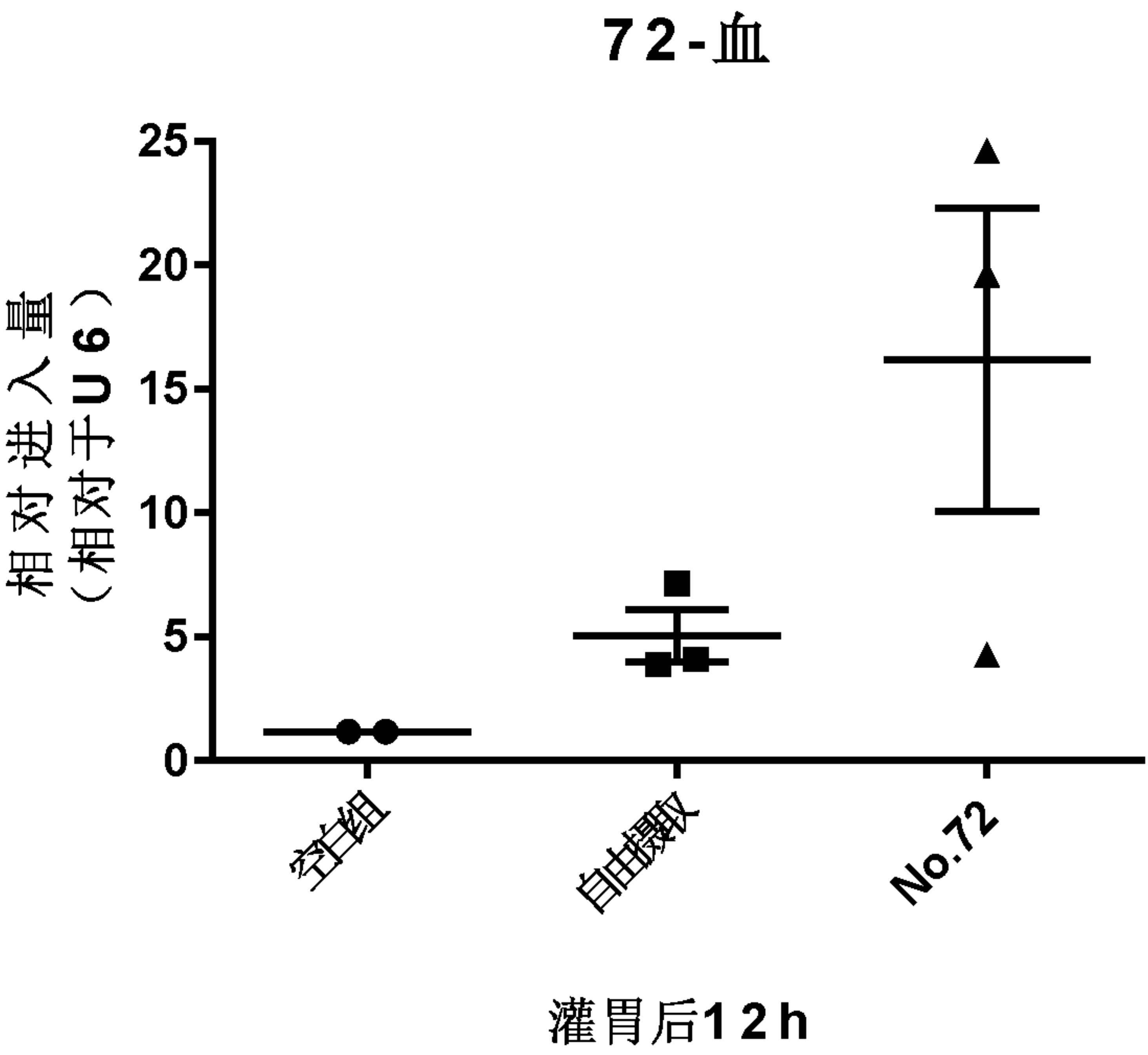


图 1d

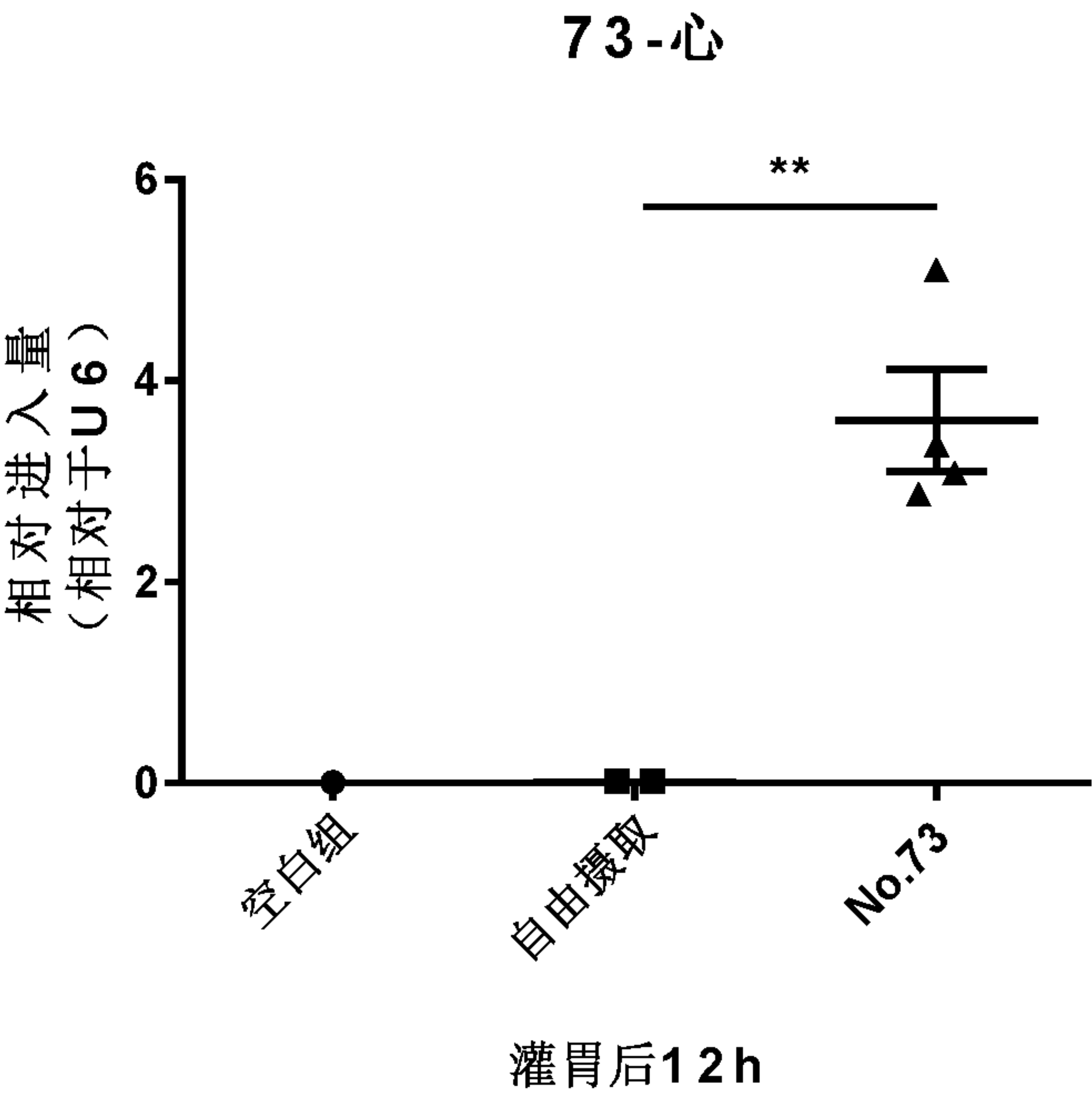


图 2a

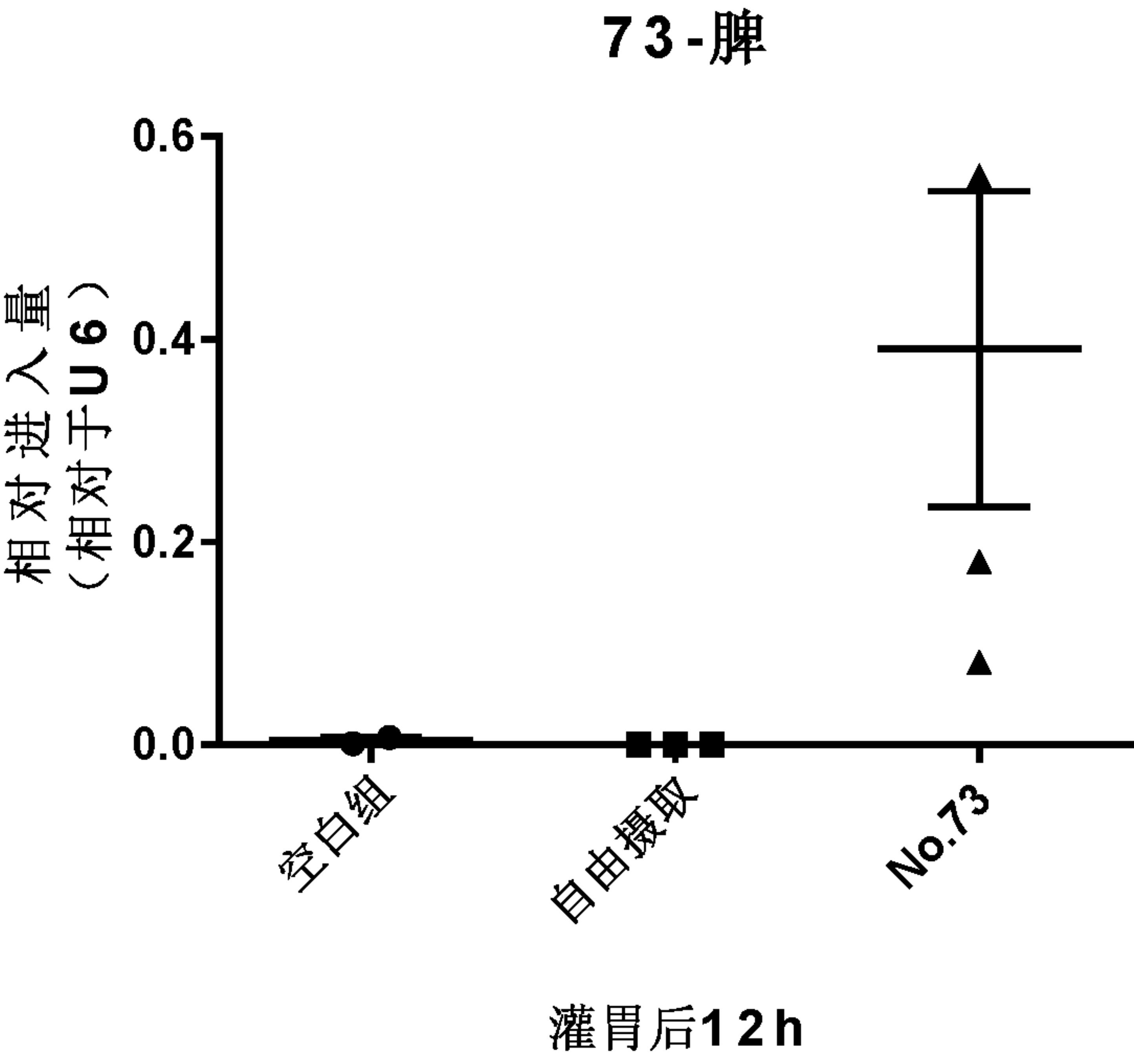


图 2b

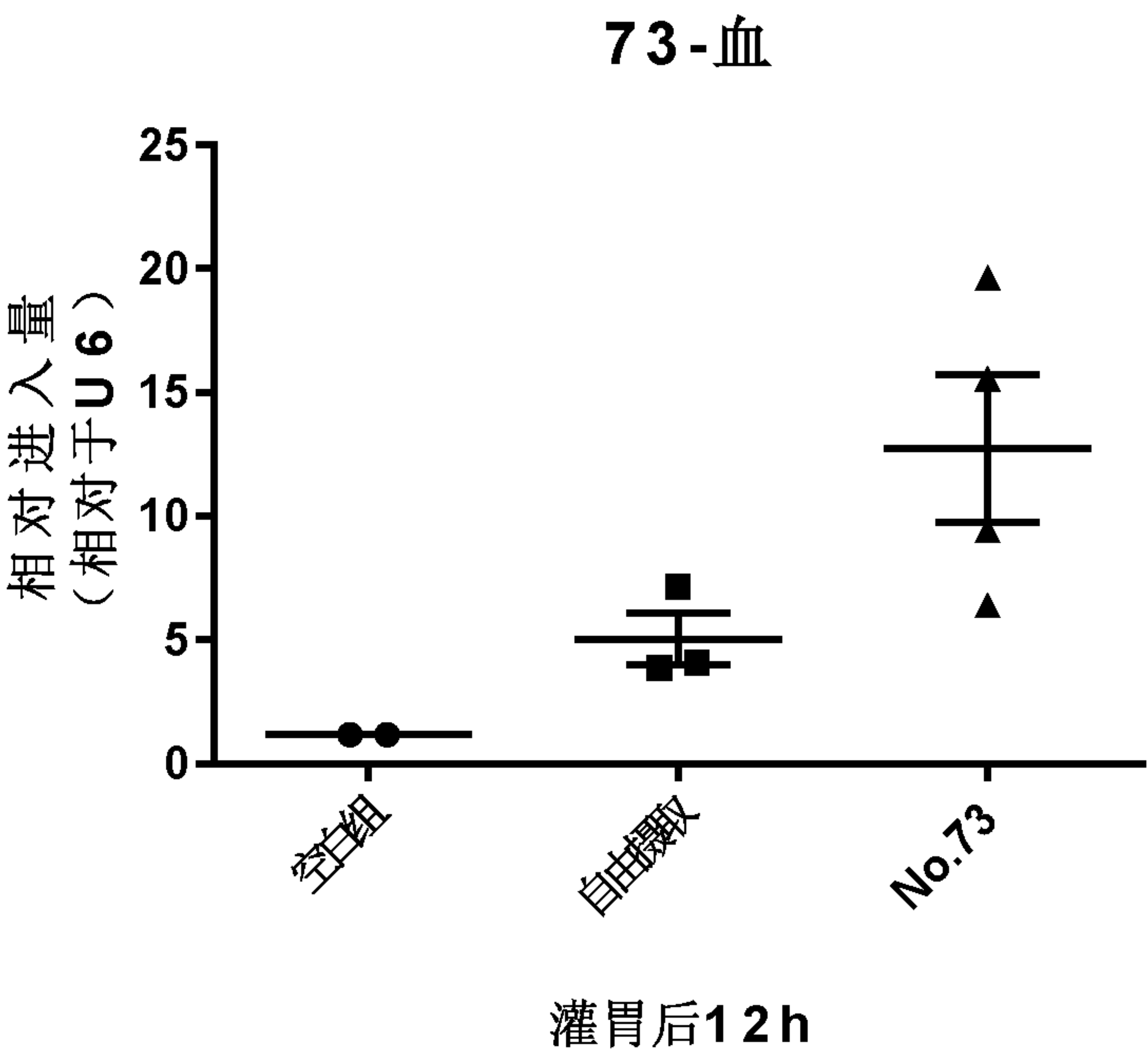


图 2c

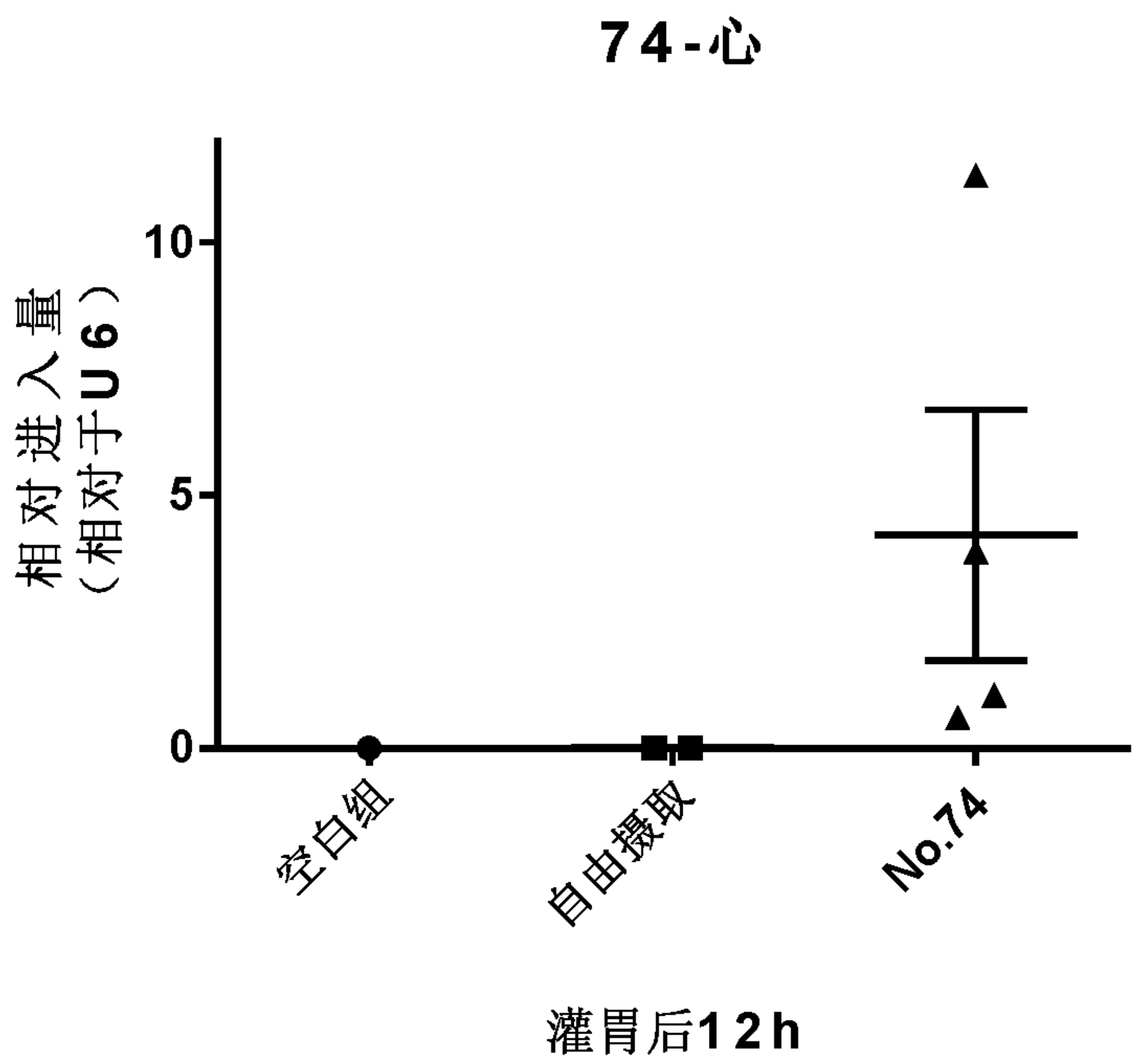


图 3a

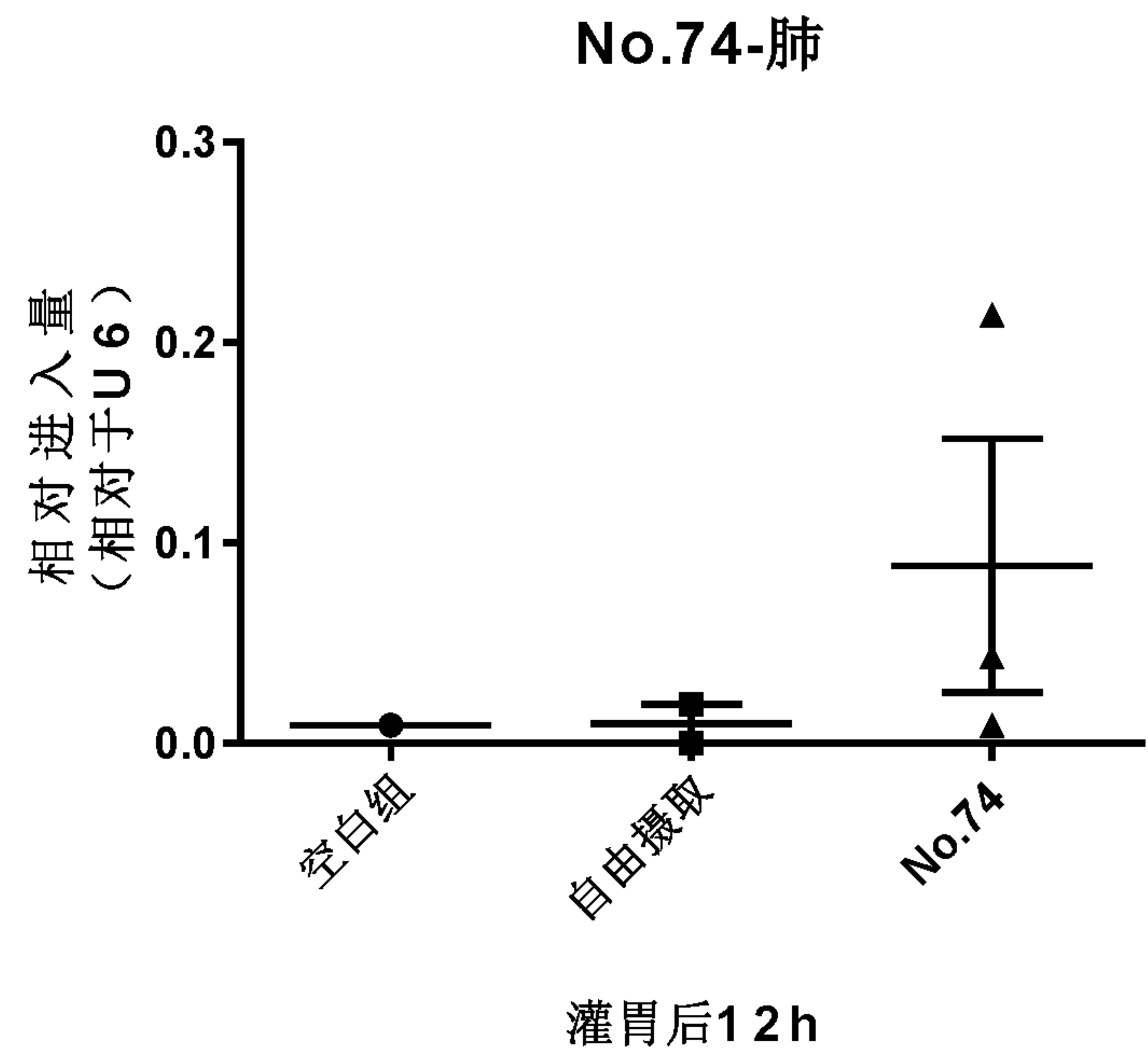


图 3b

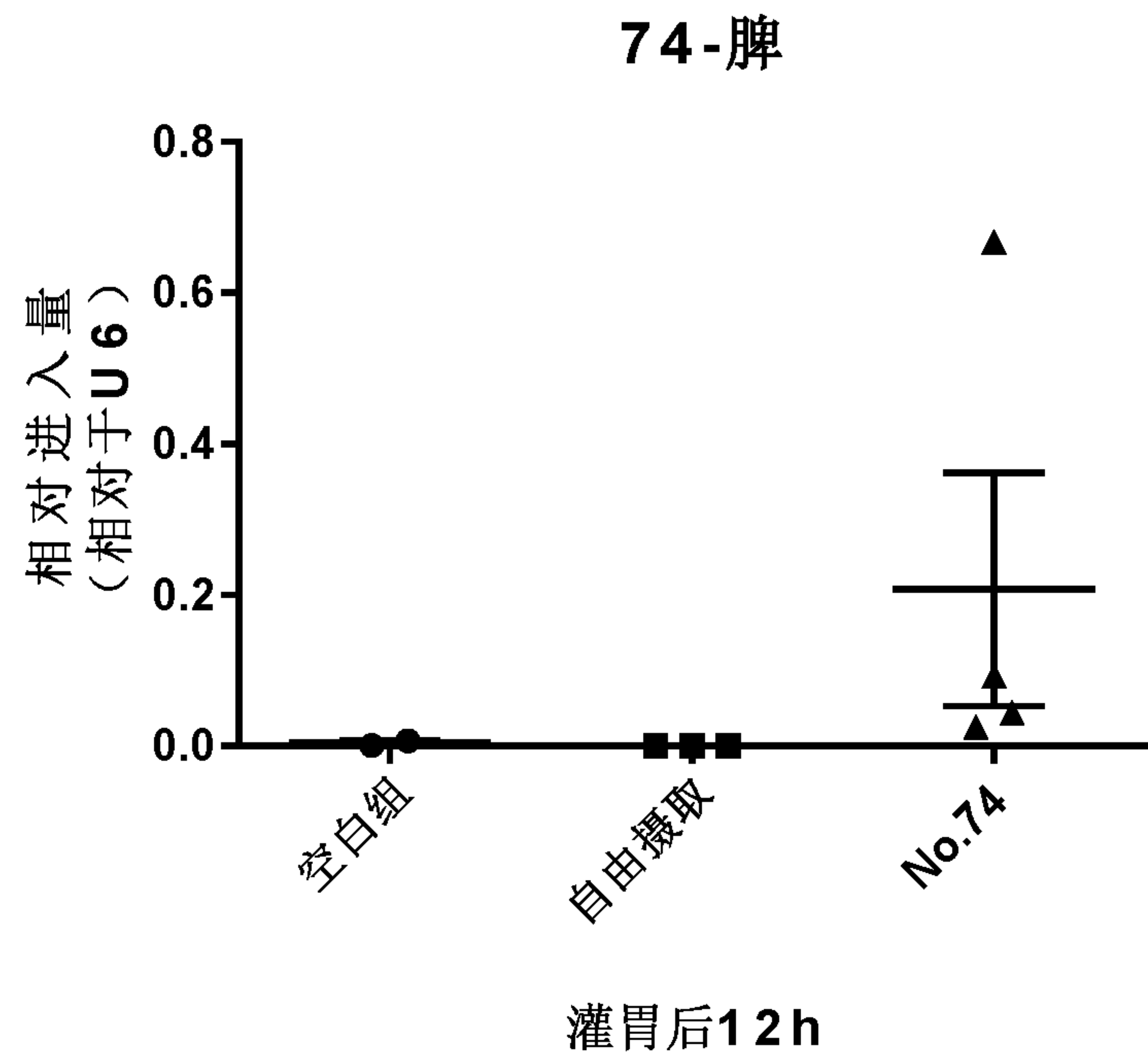


图 3c

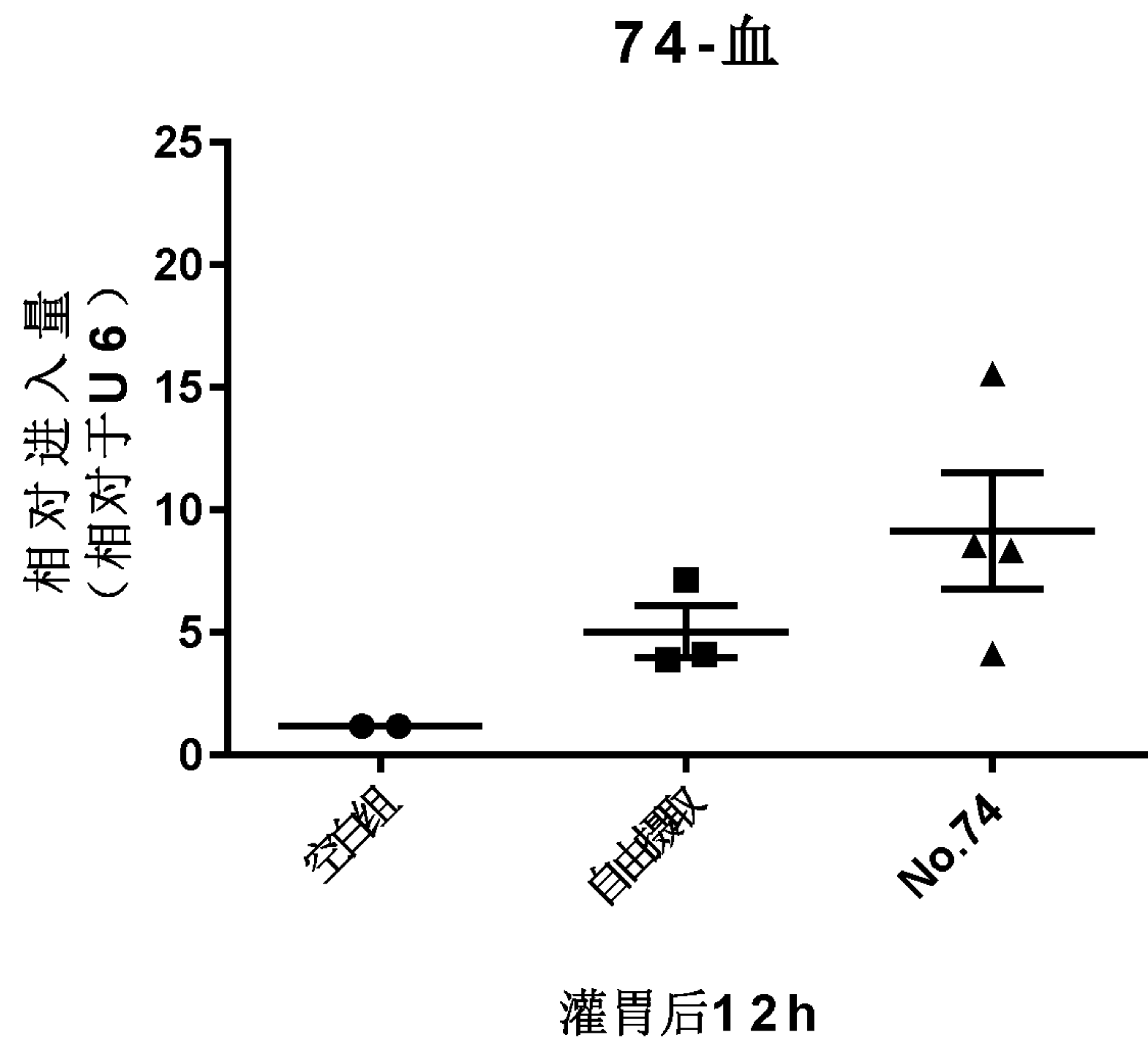


图 3d

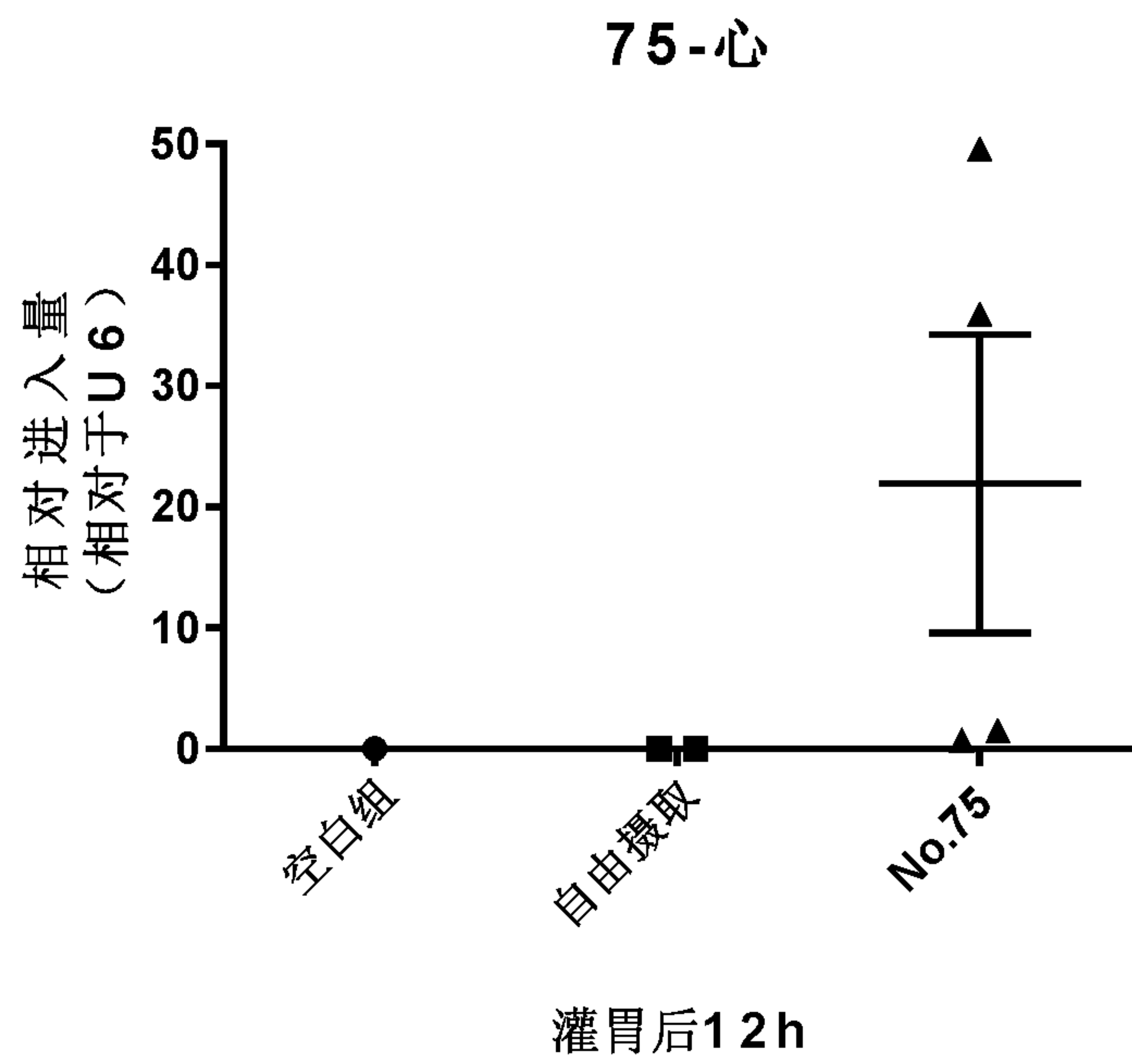


图 4a

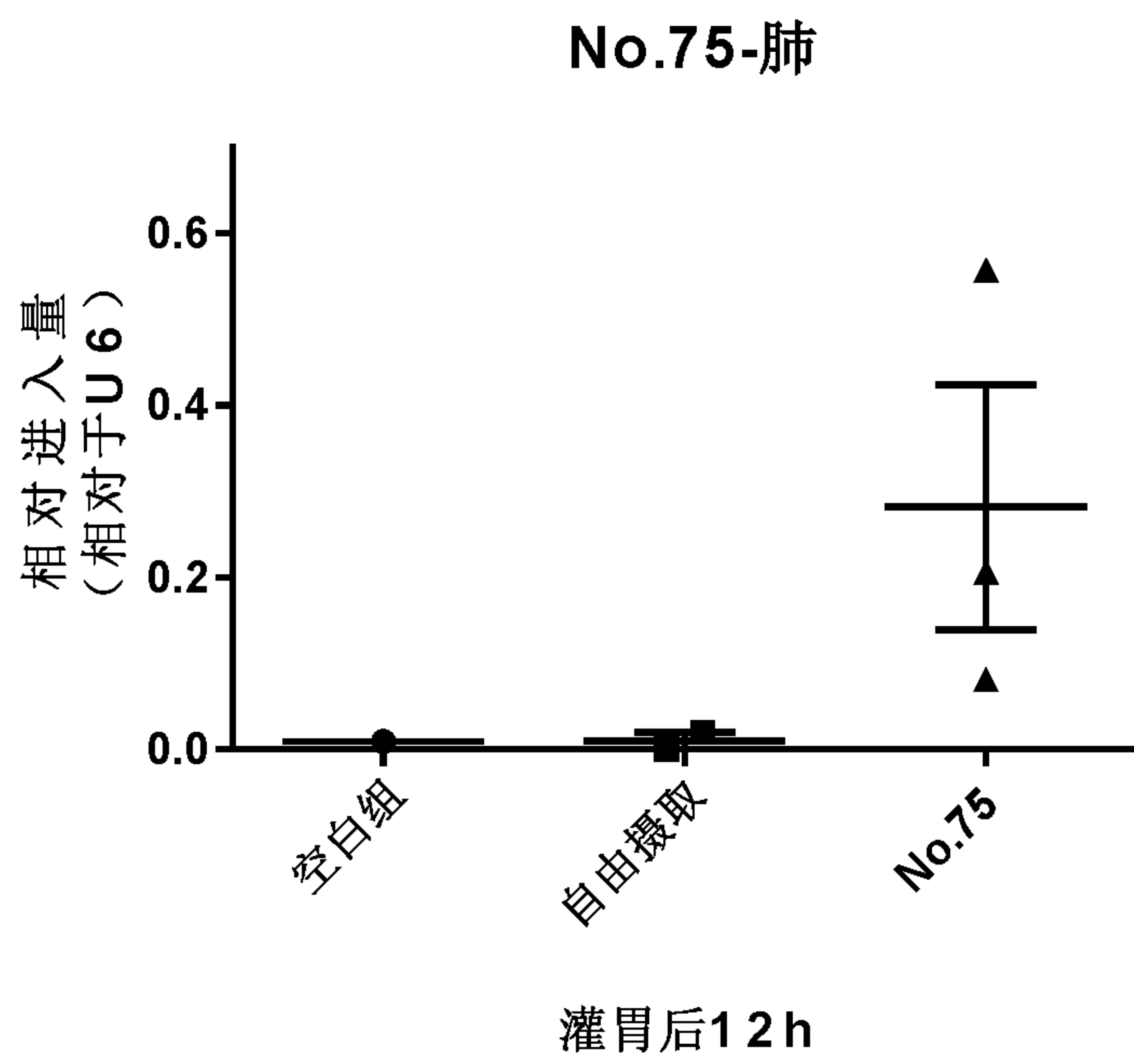


图 4b

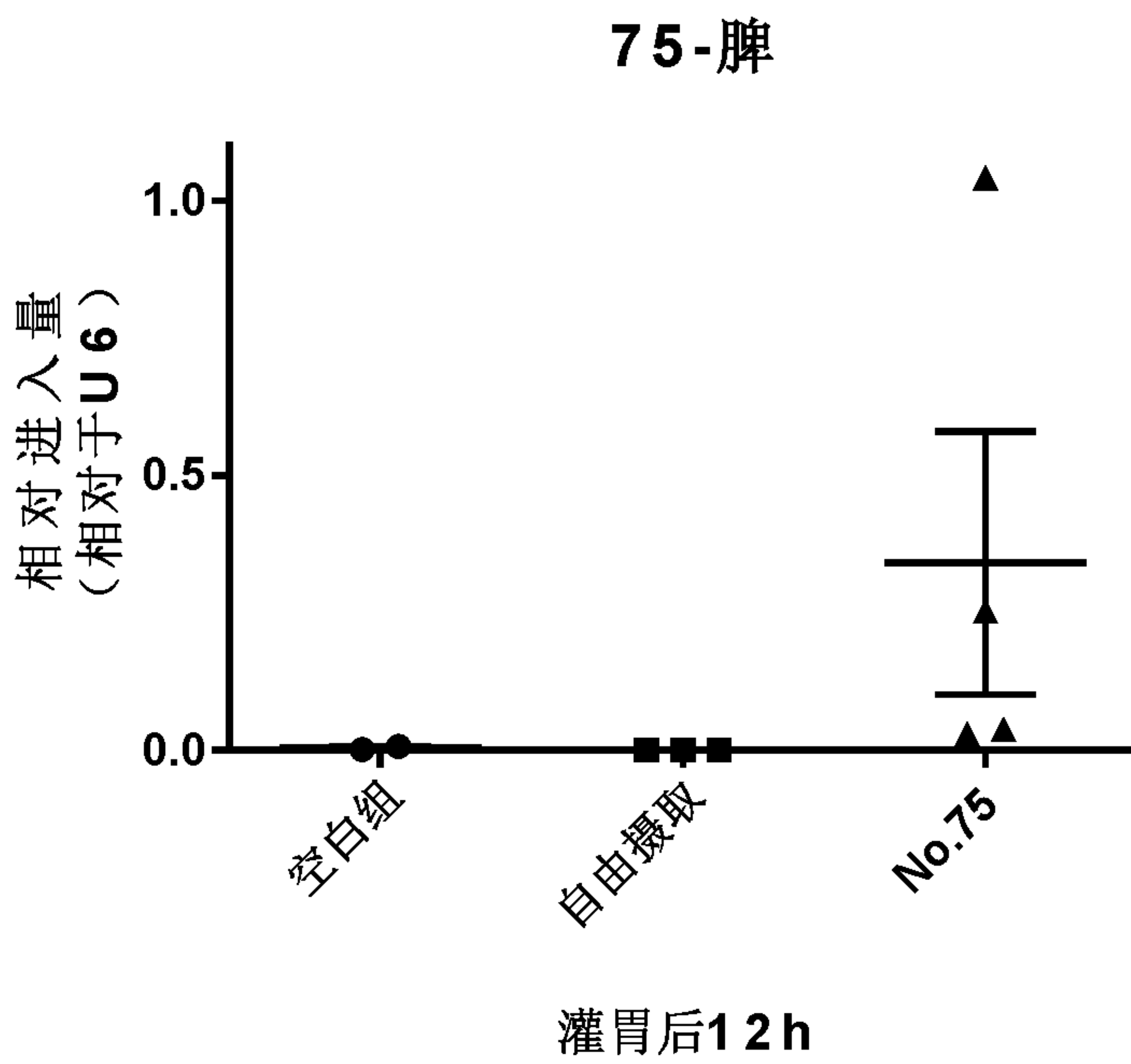


图 4c

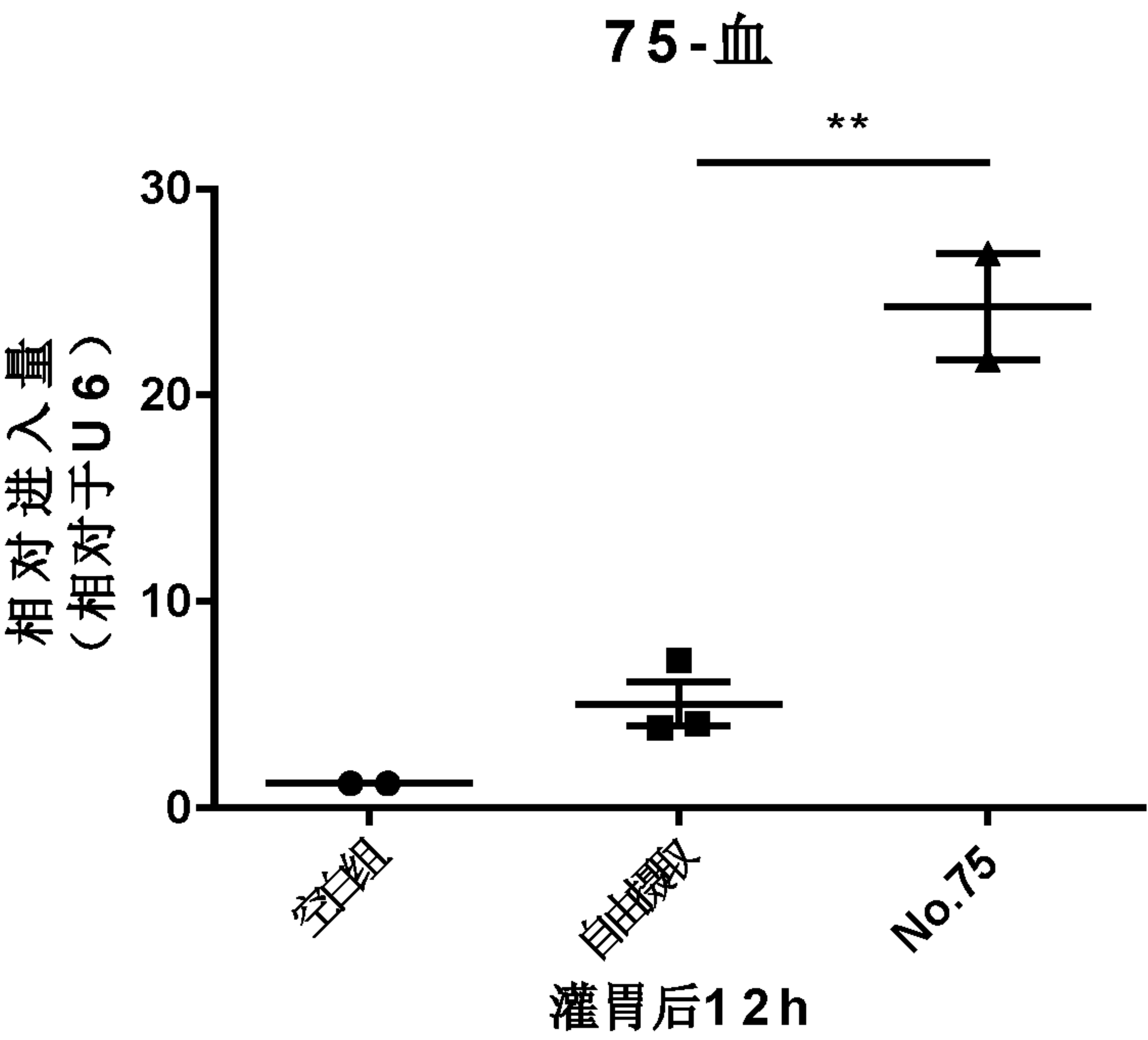


图 4d

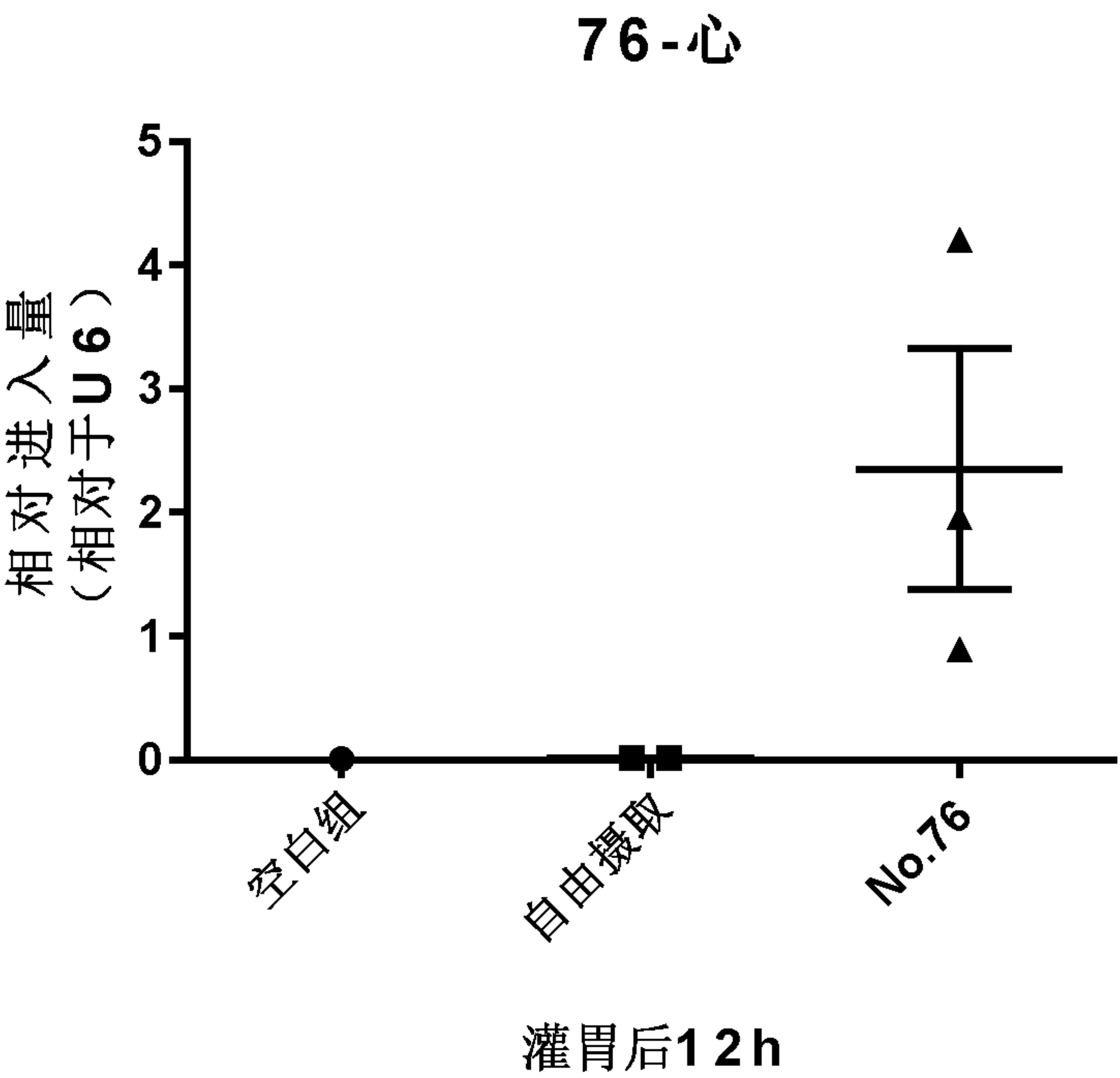


图 5a

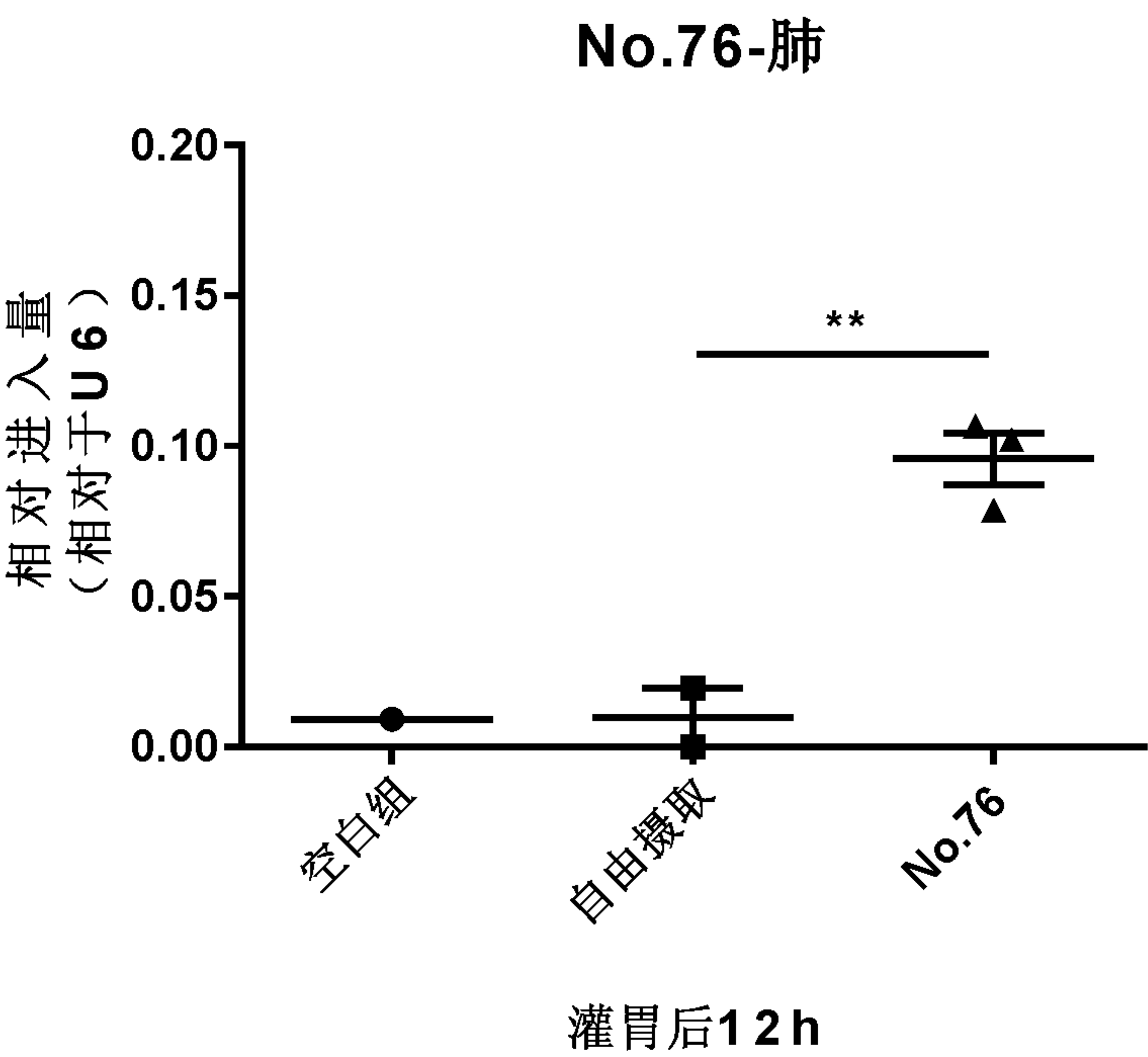


图 5b

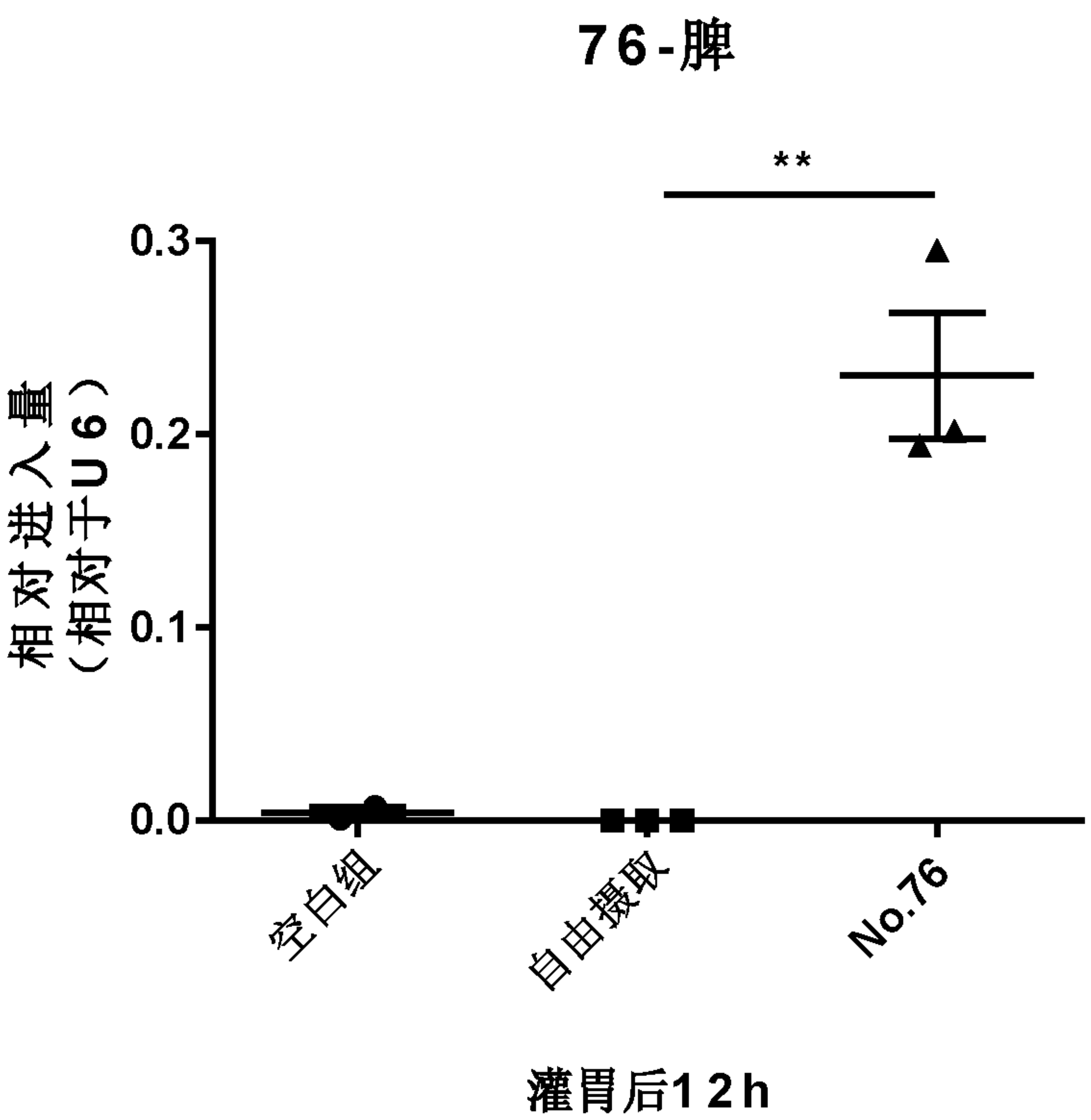


图 5c

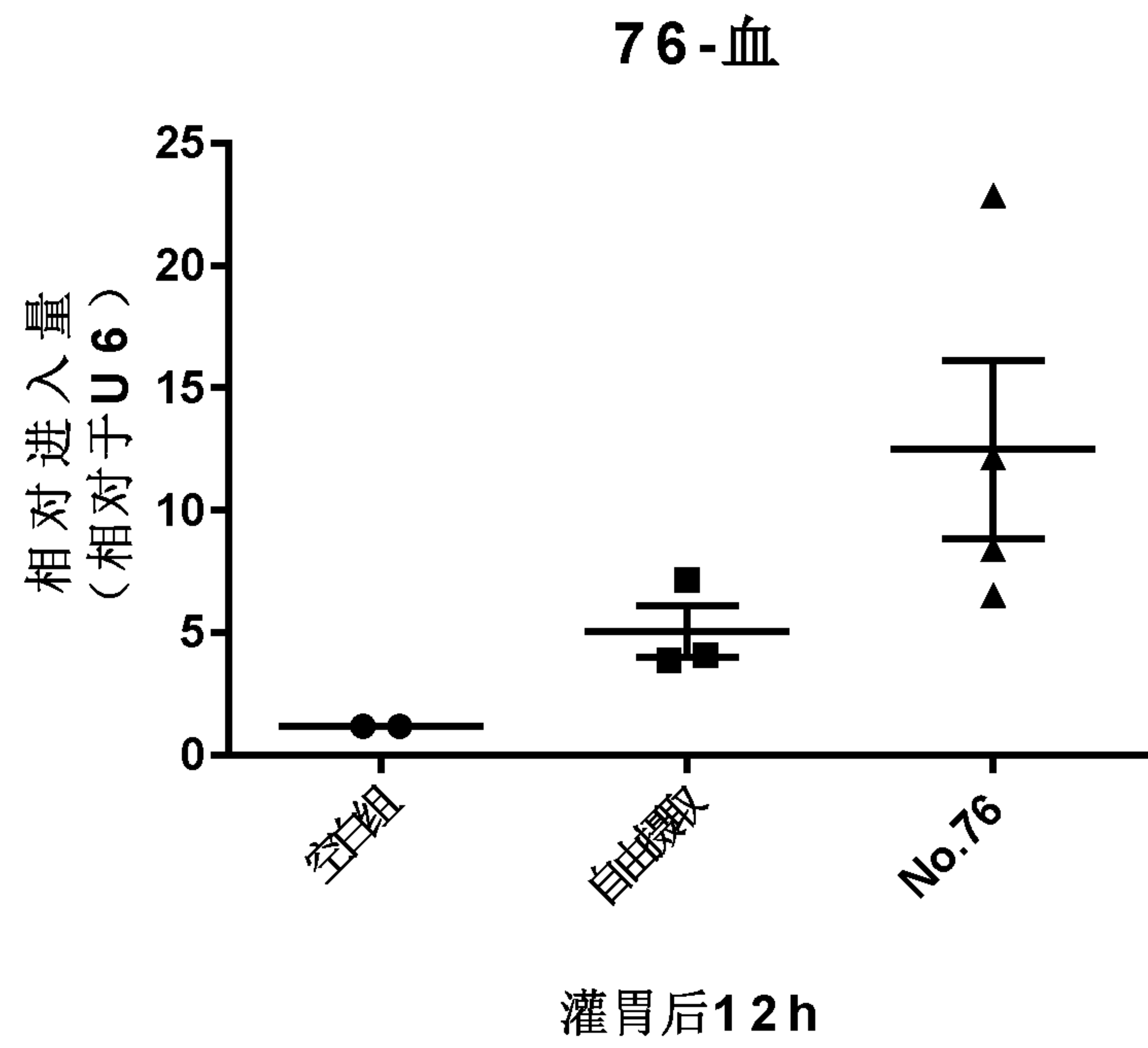


图 5d

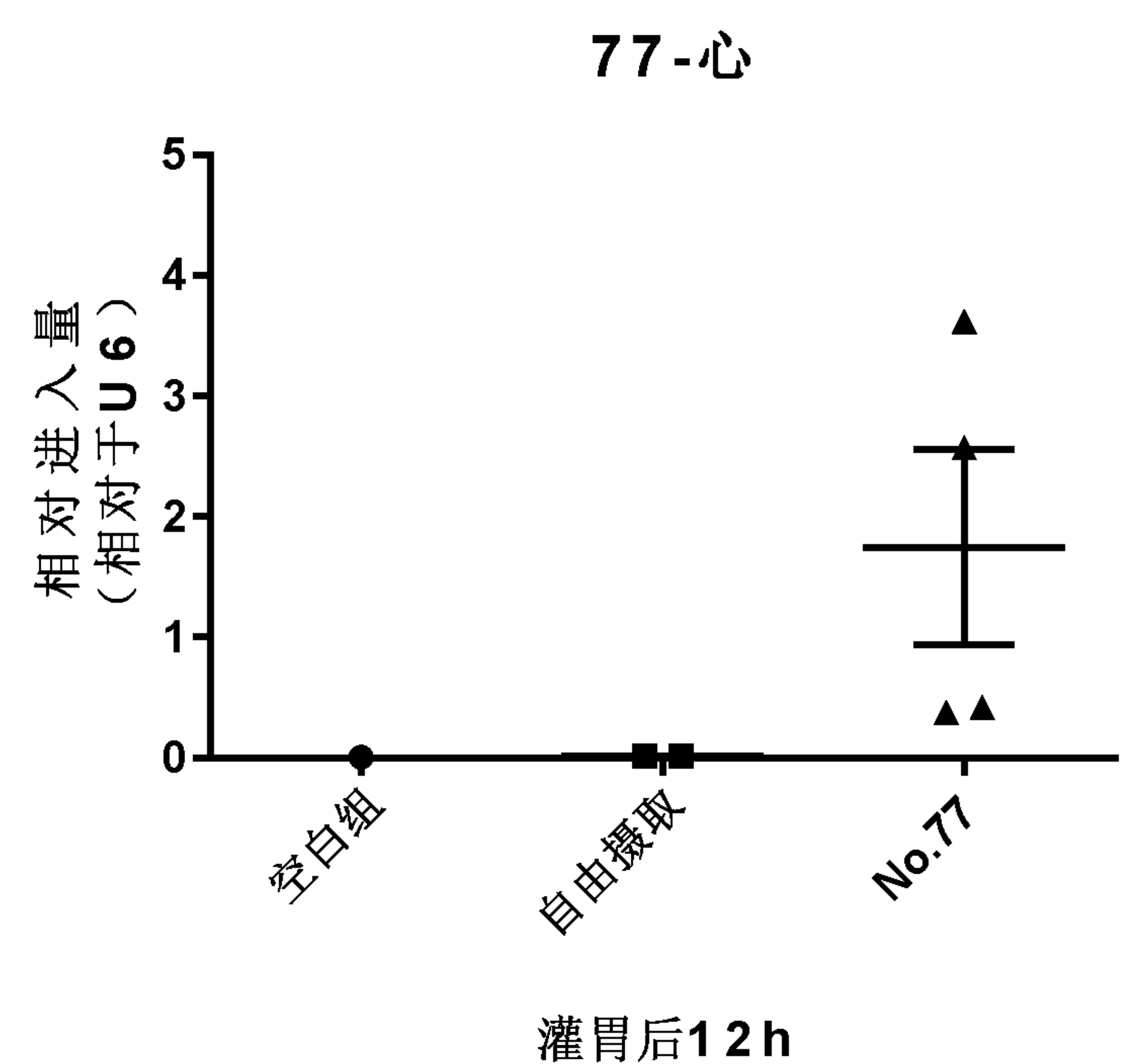


图 6a

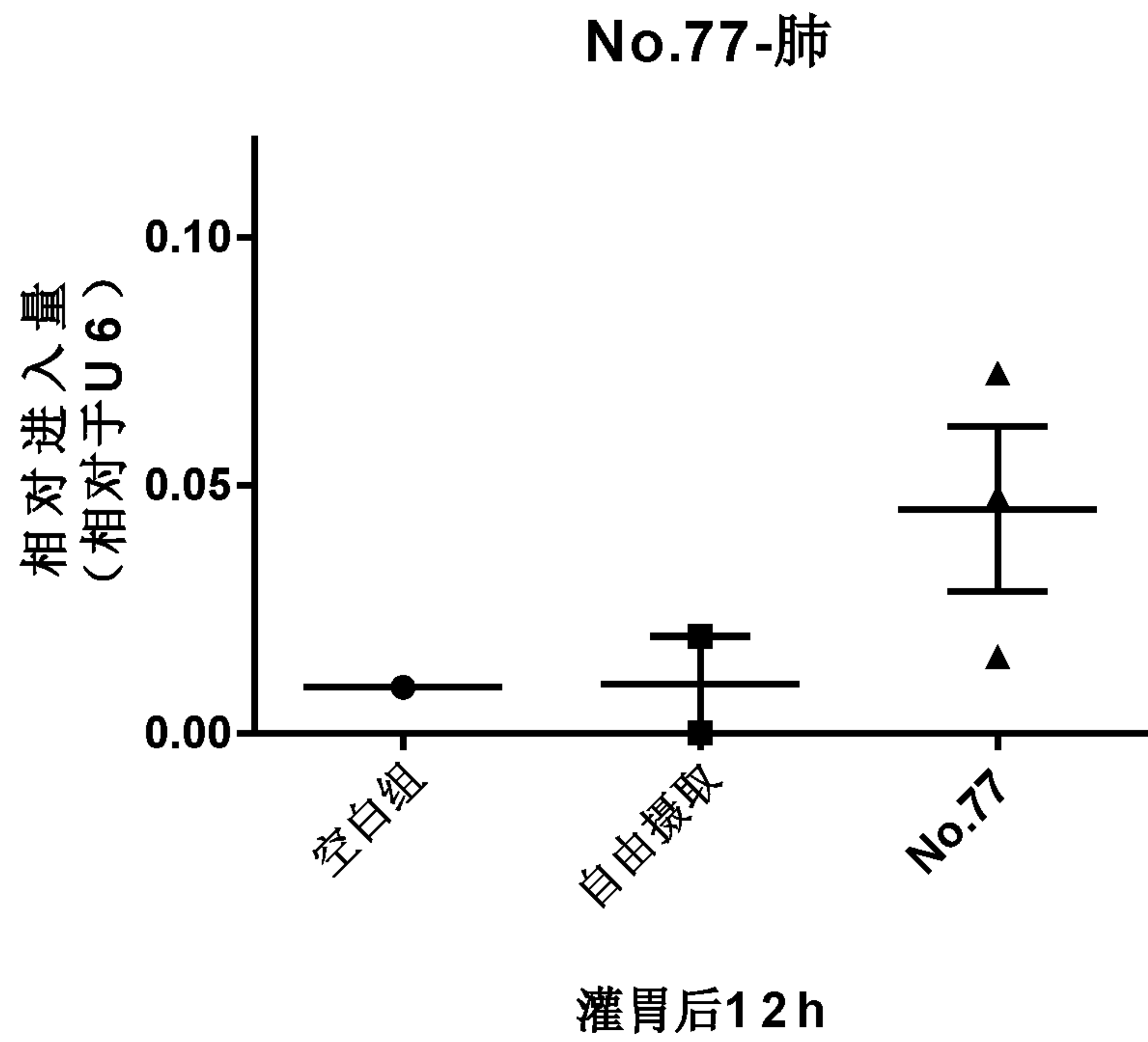


图 6b

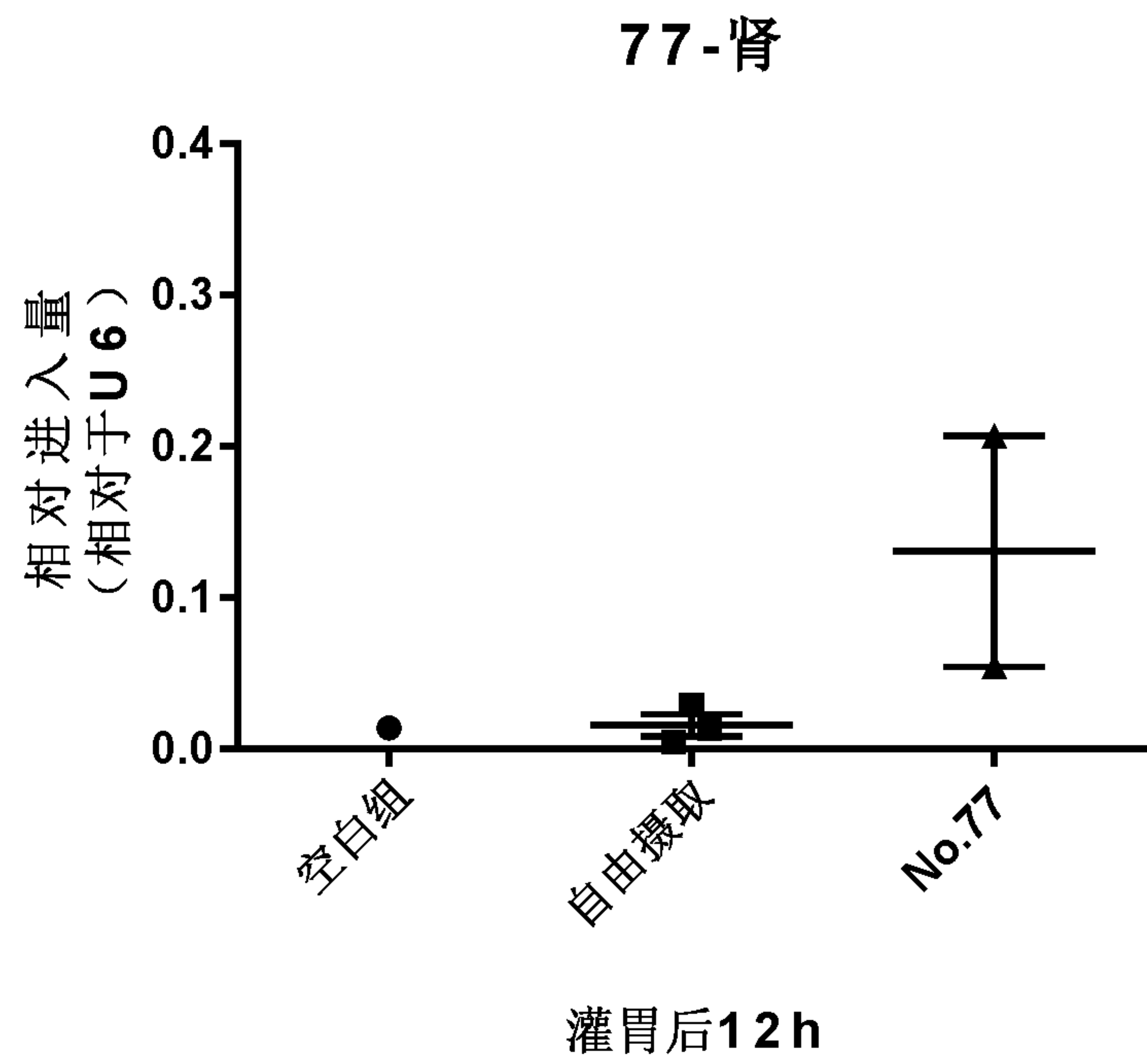


图 6c

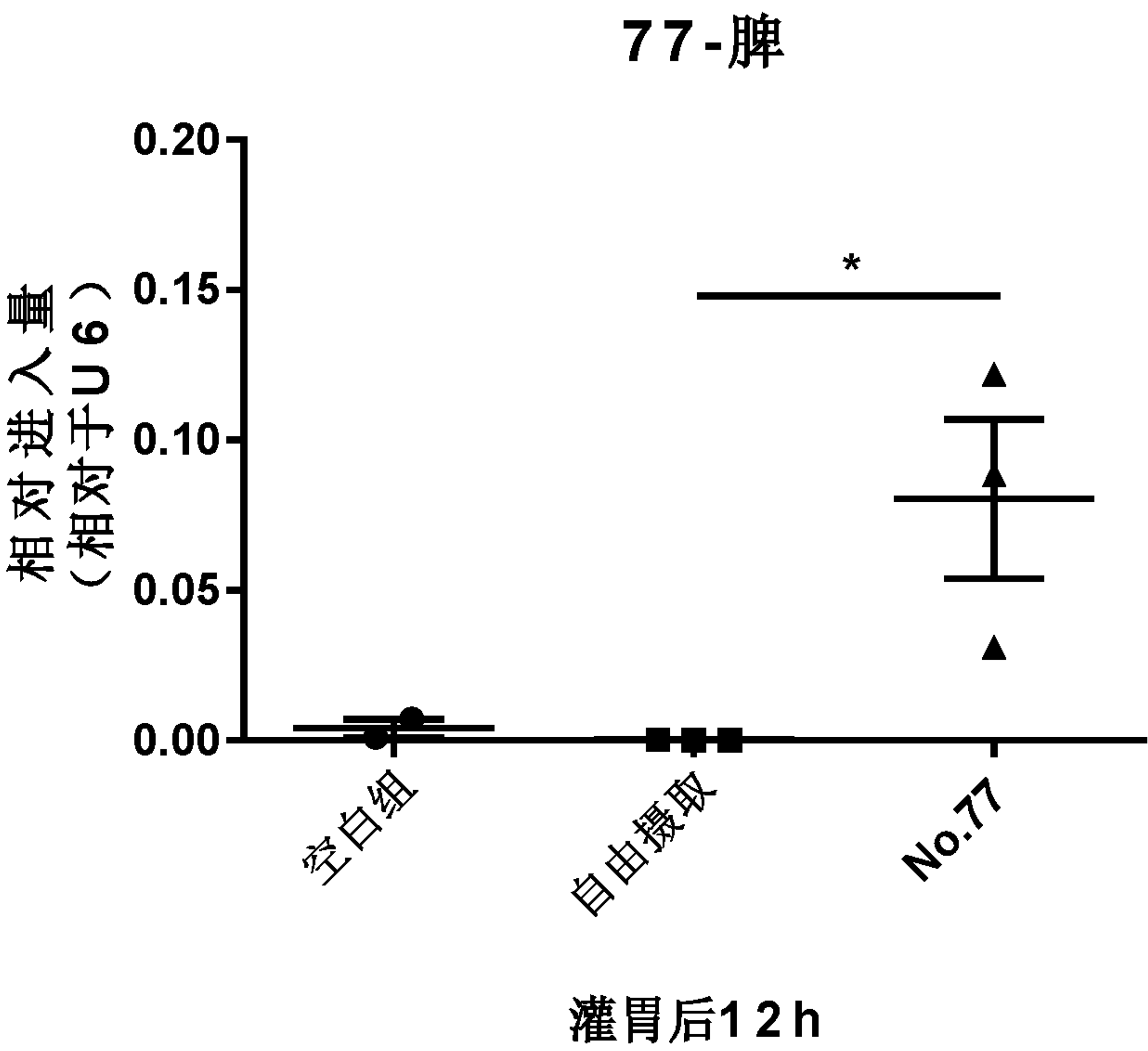


图 6d

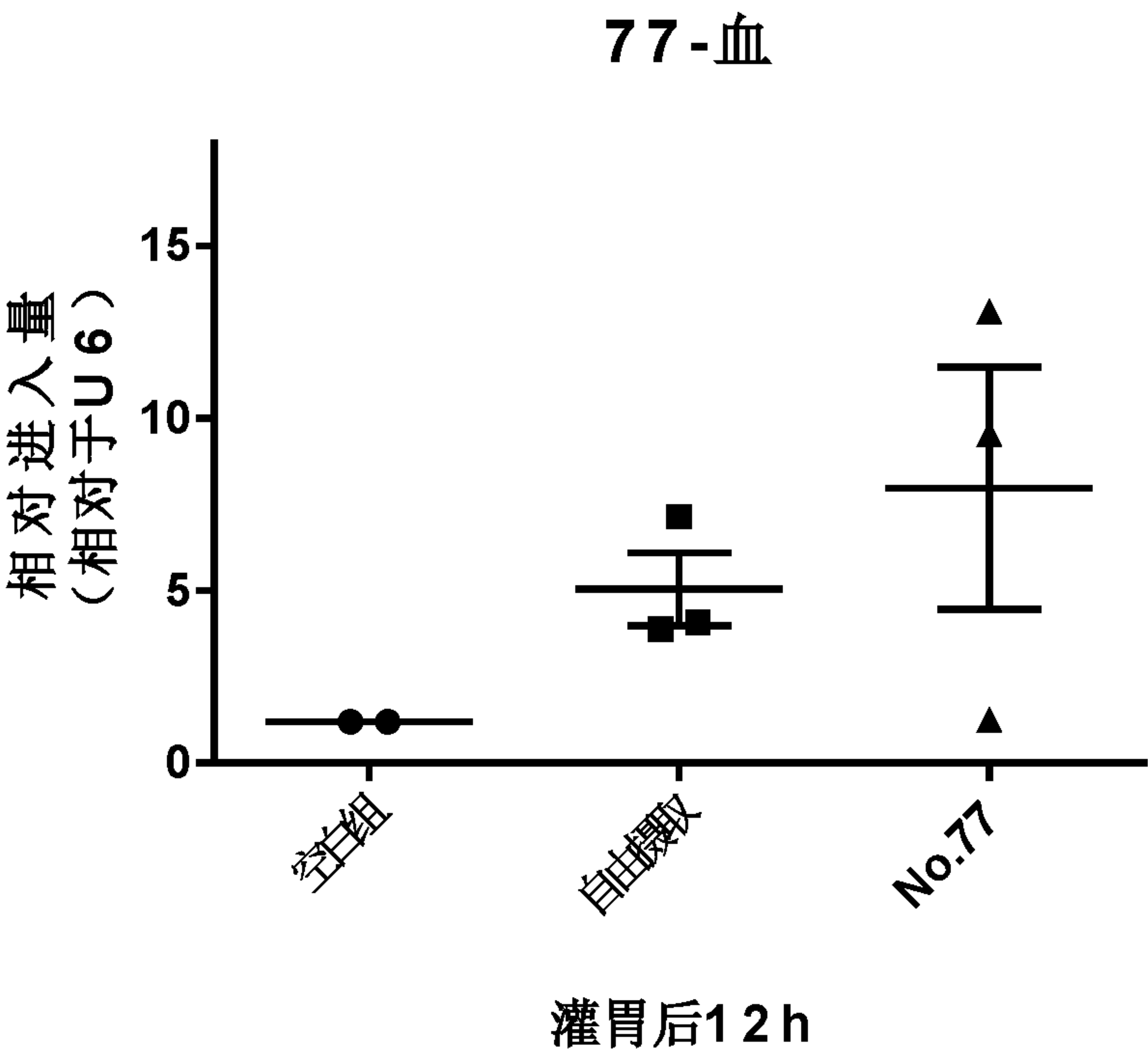


图 6e

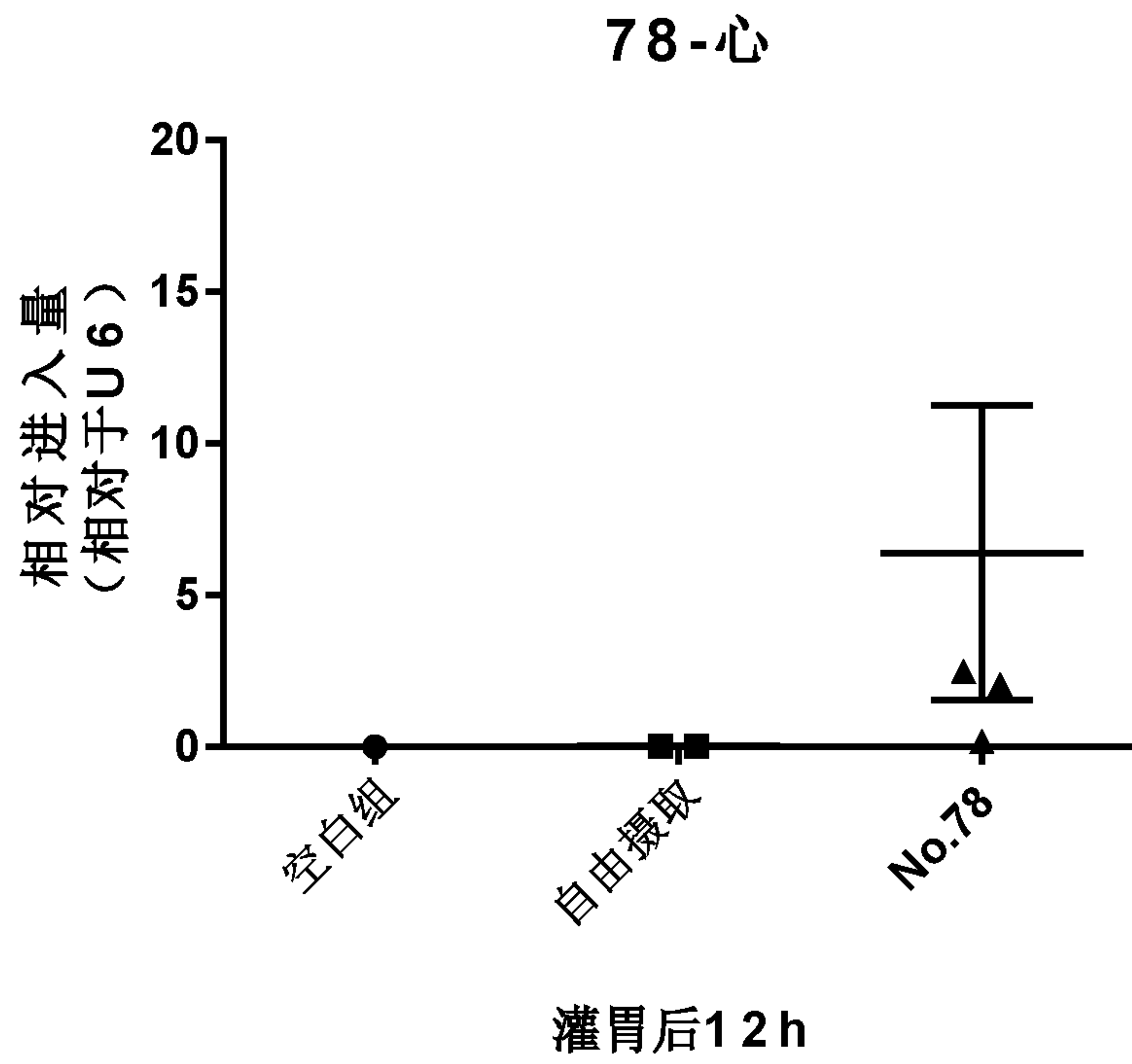


图 7a

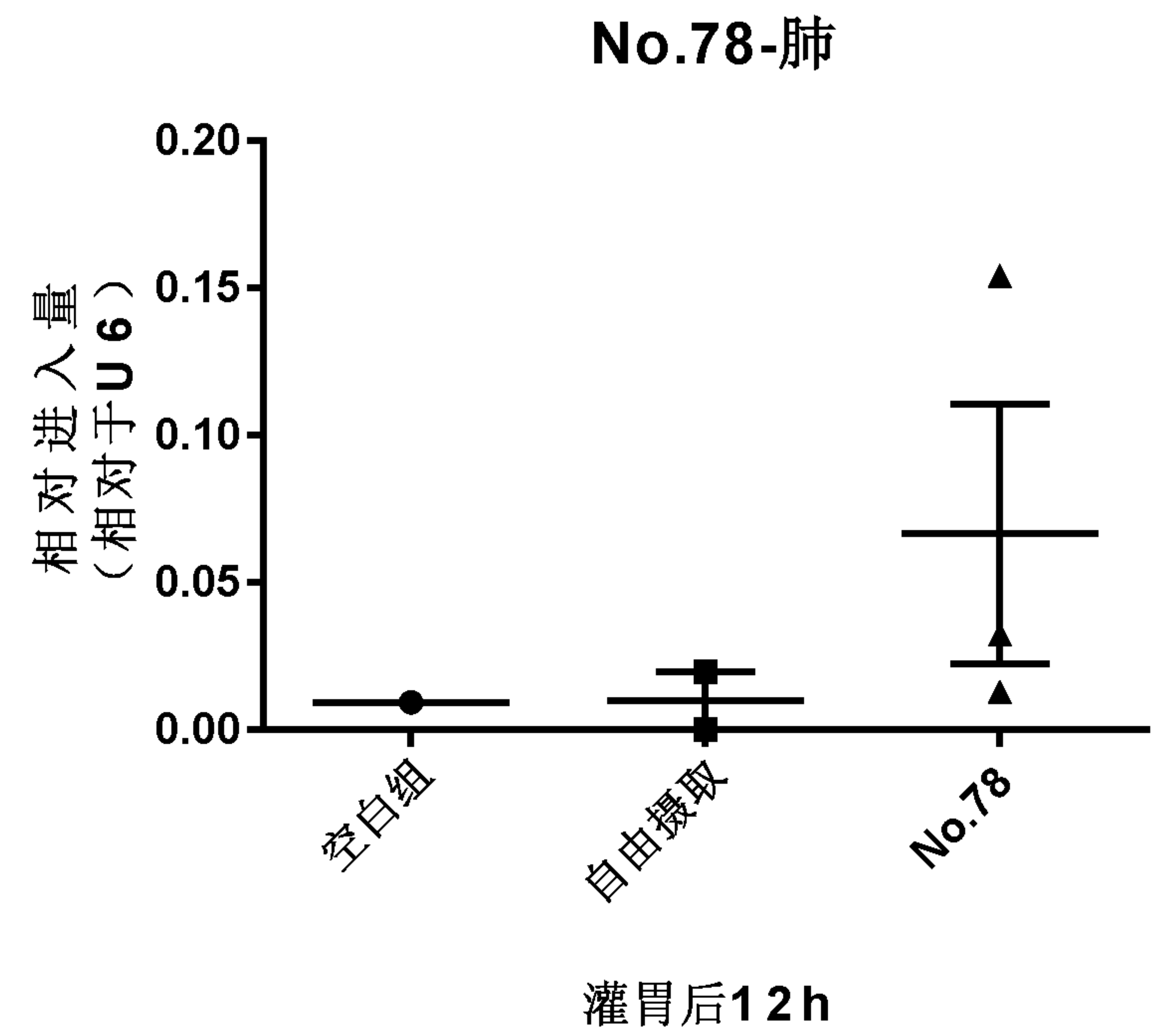


图 7b

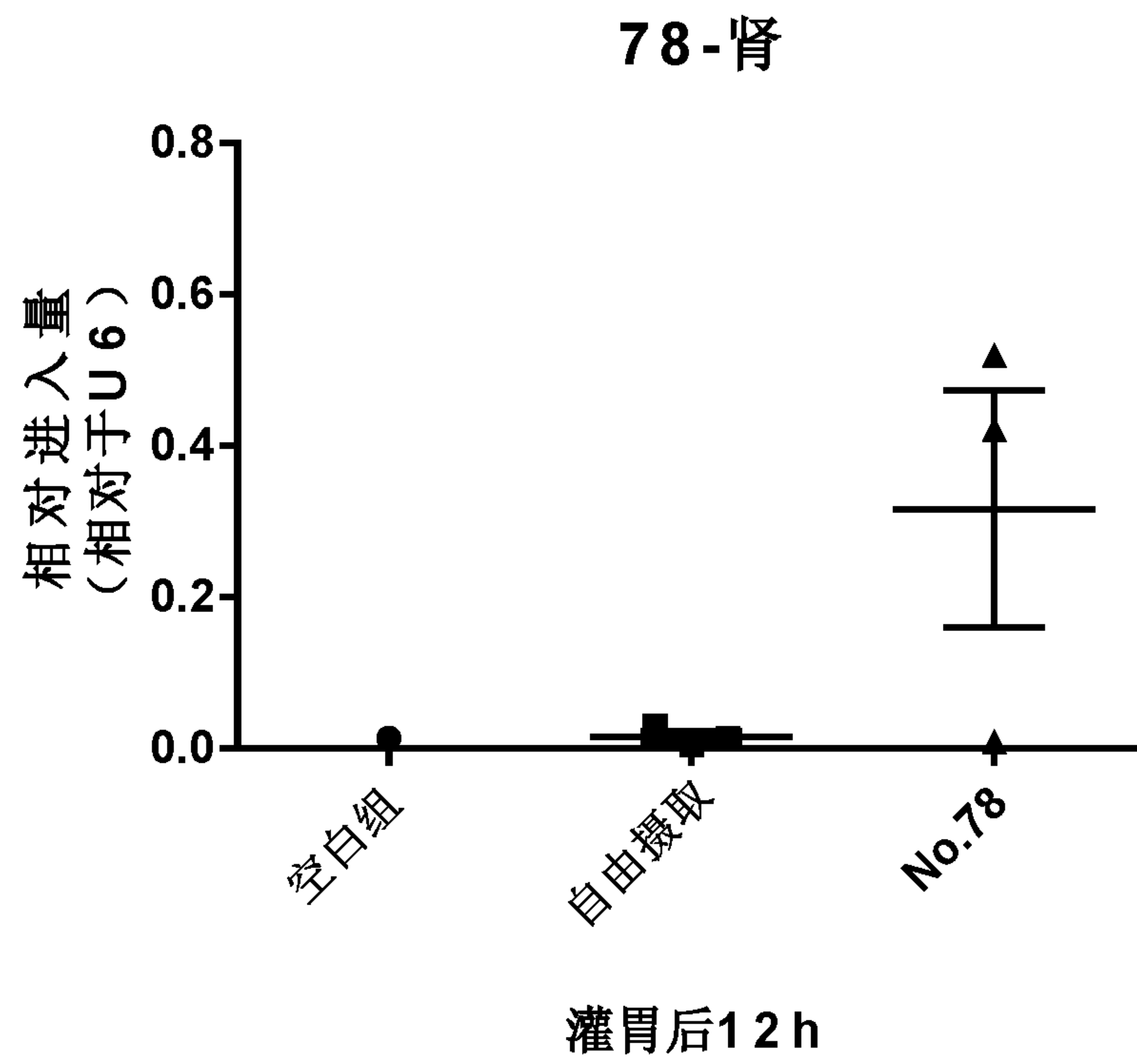


图 7c

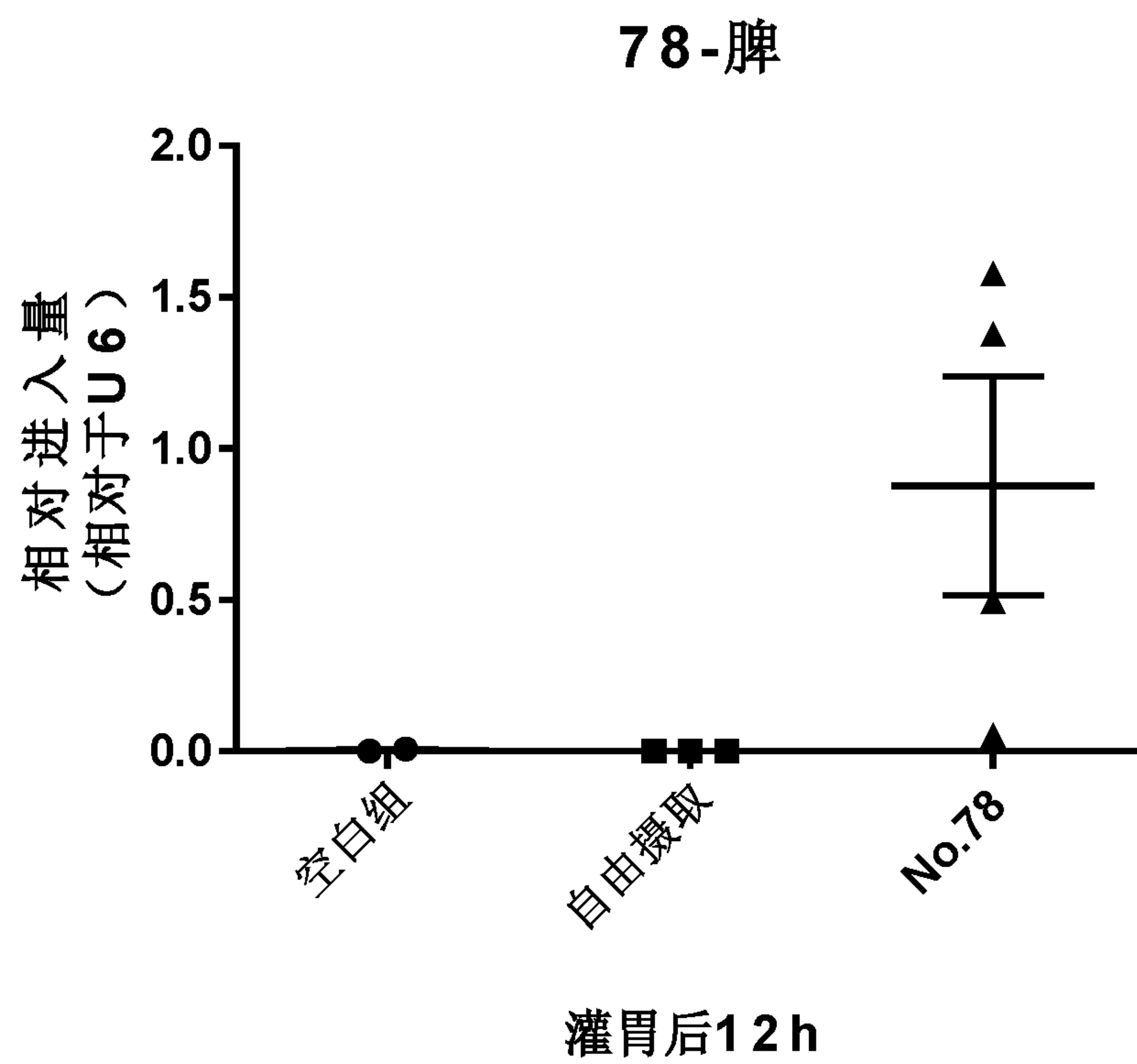


图 7d

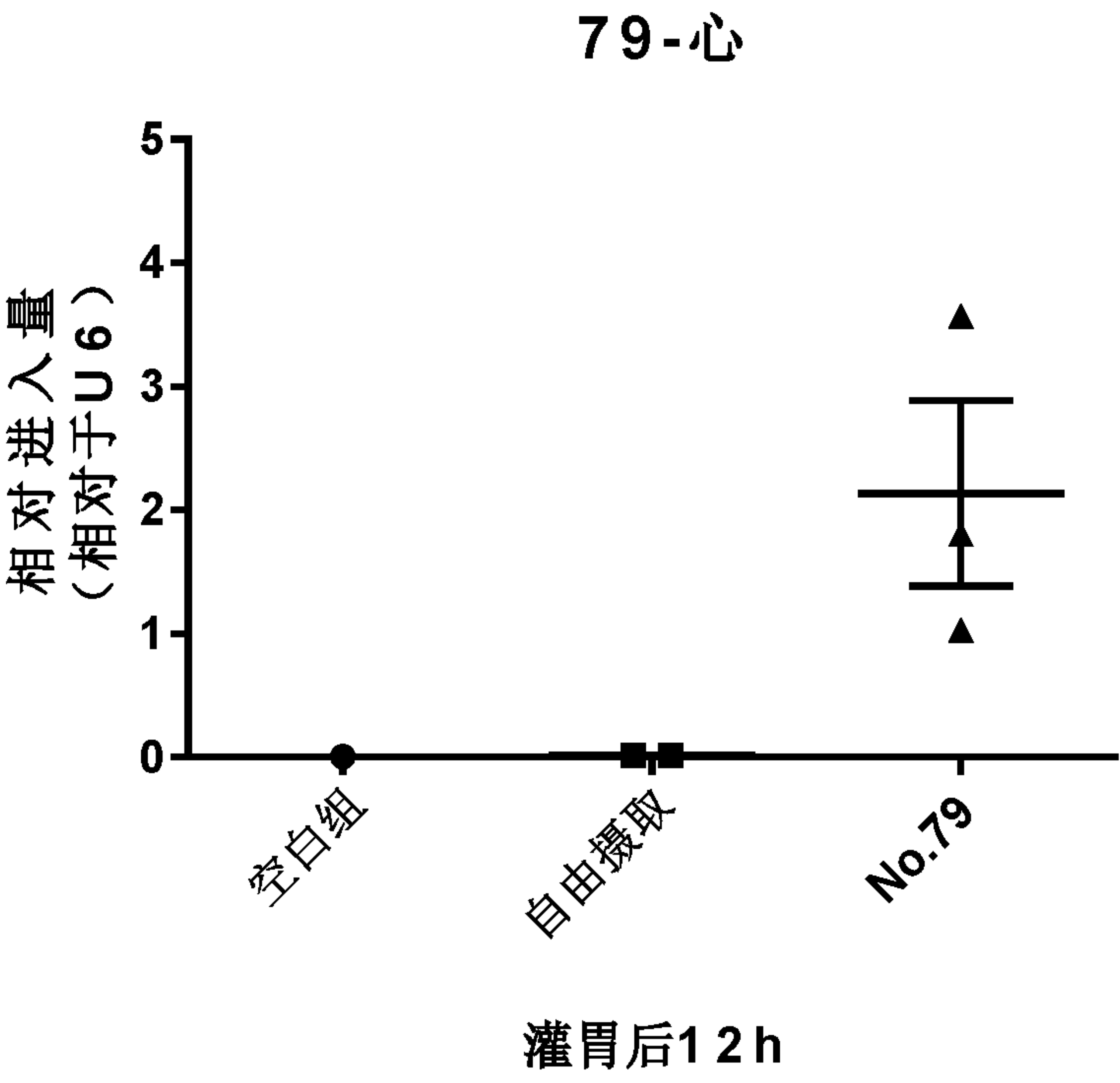


图 8a

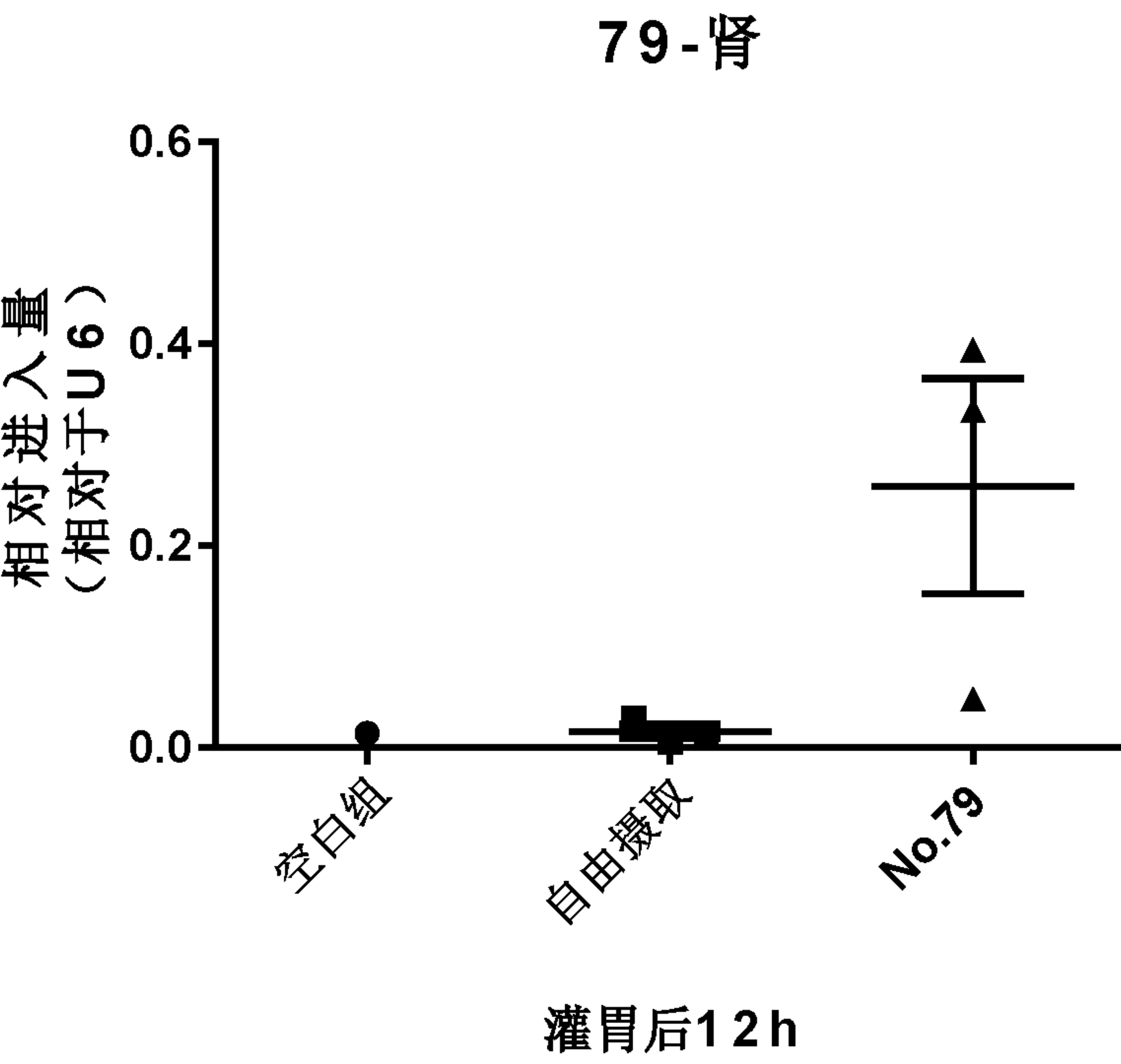


图 8b

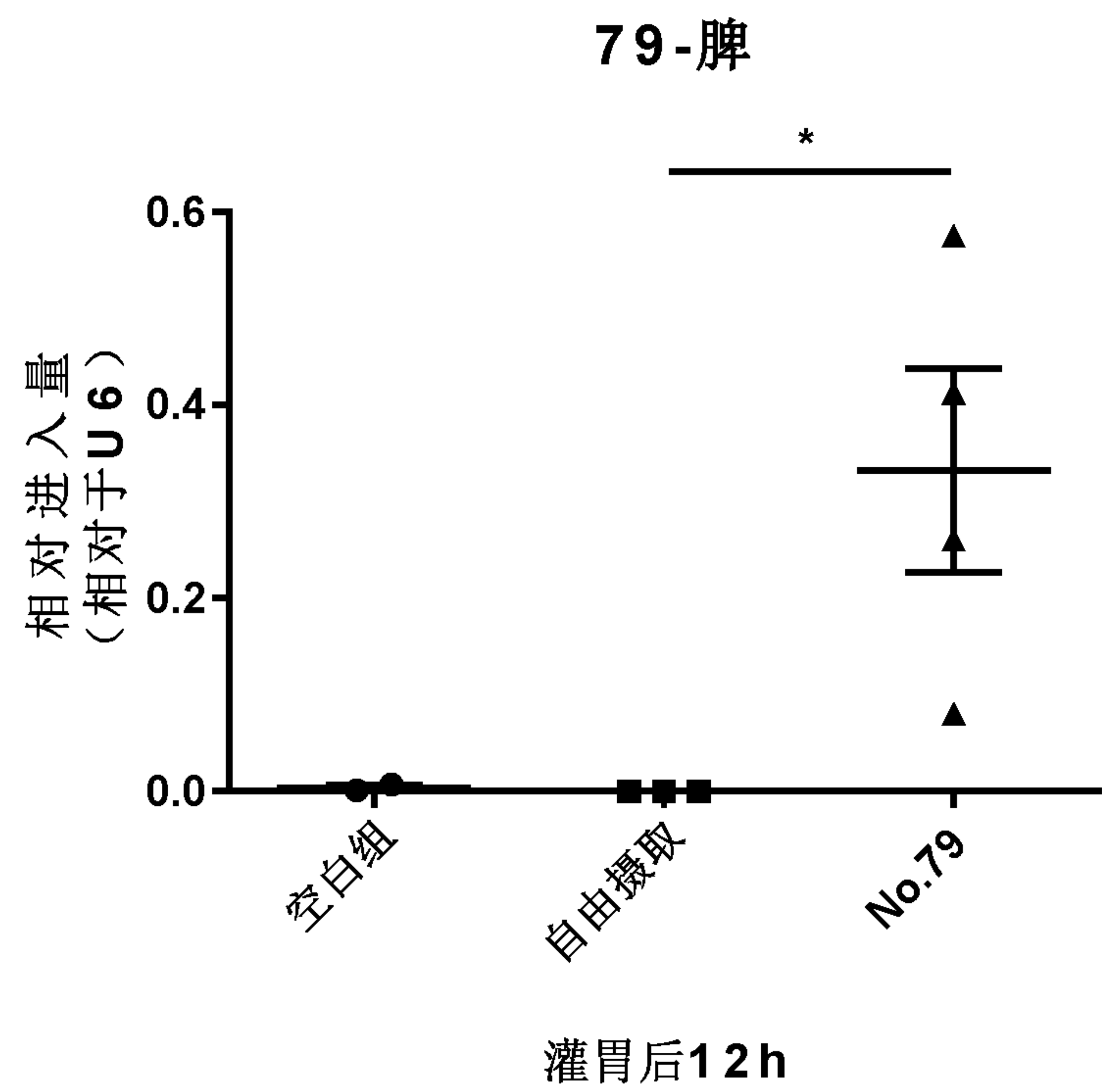


图 8c

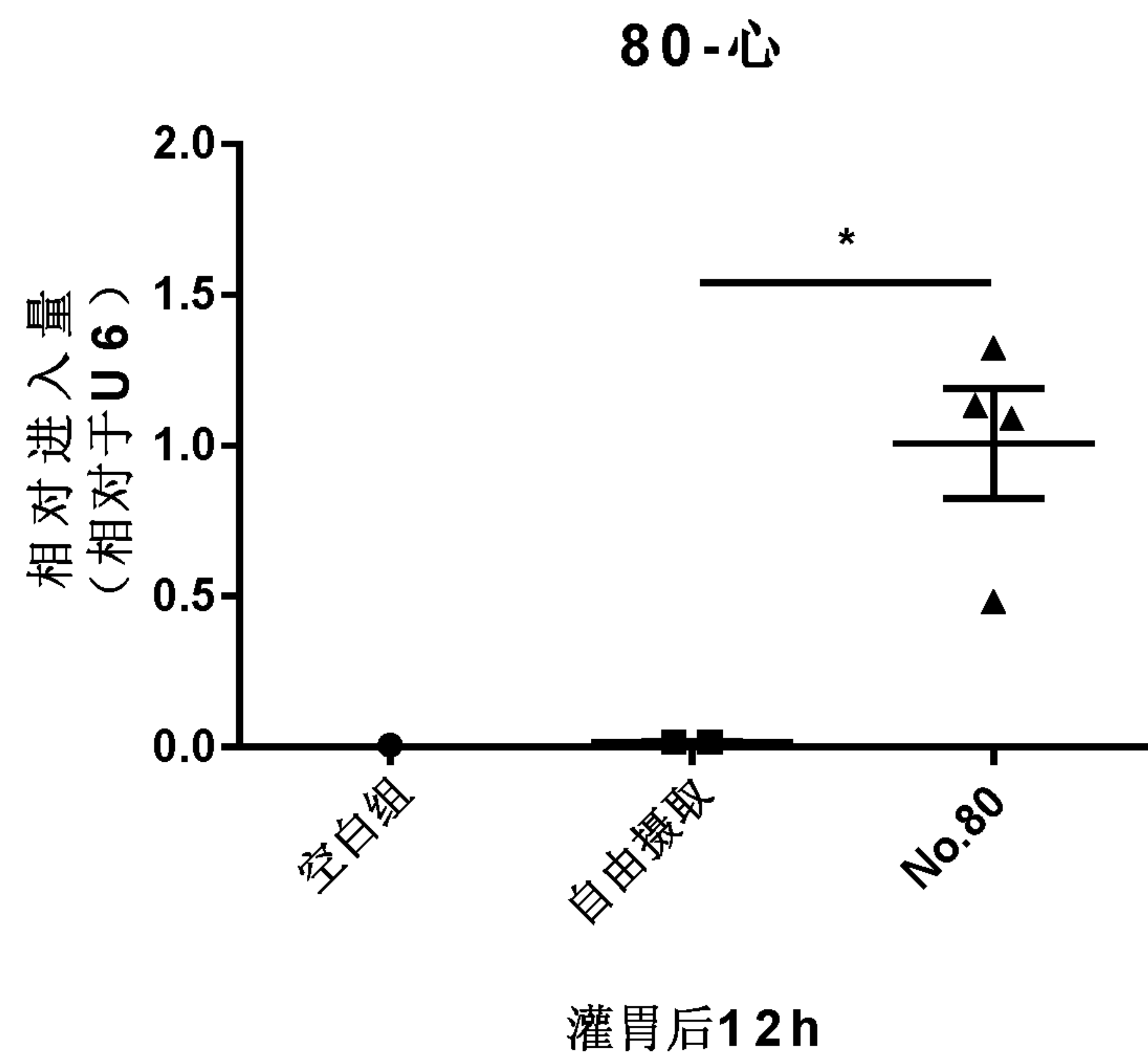


图 9a

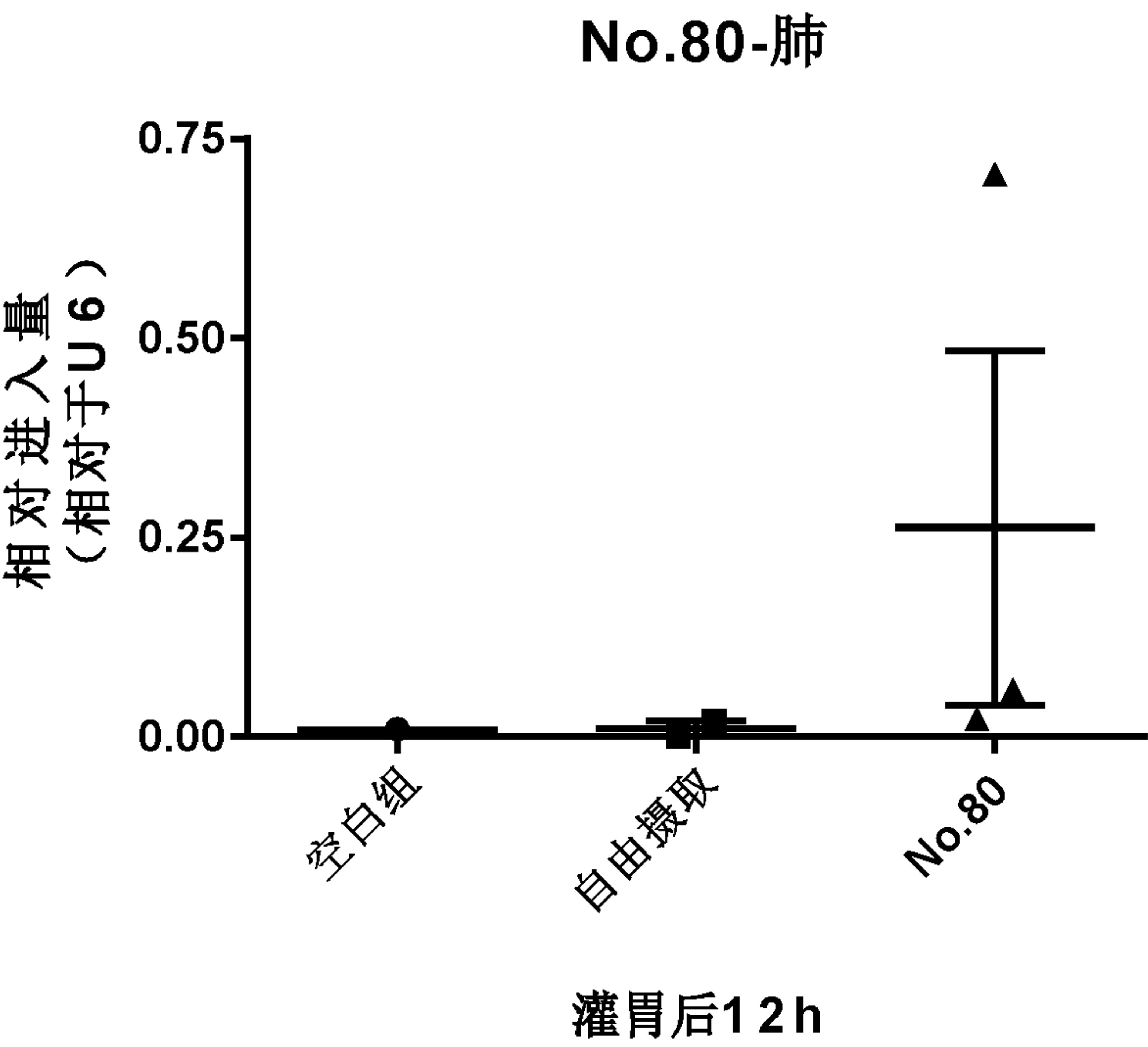


图 9b

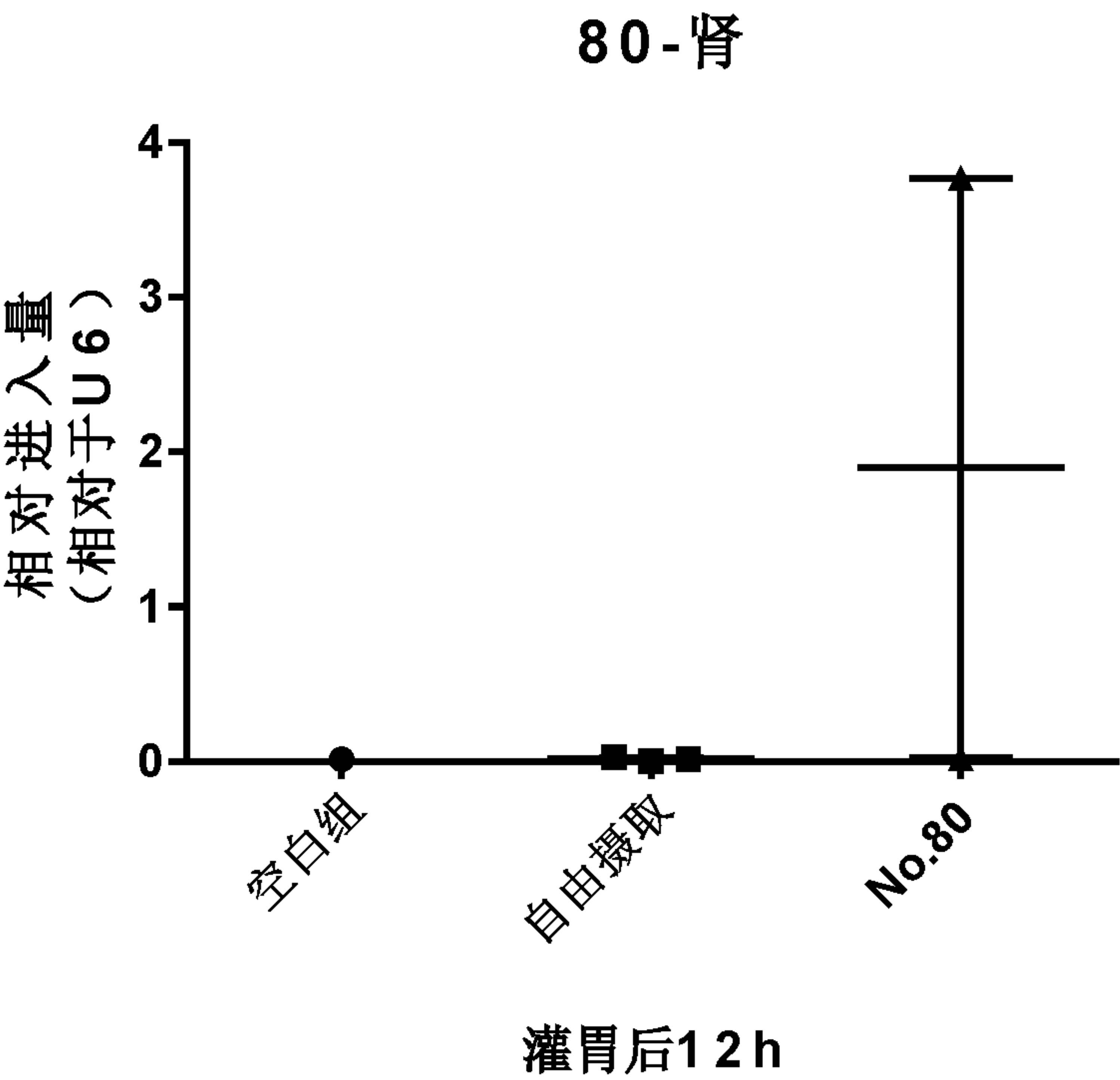


图 9c

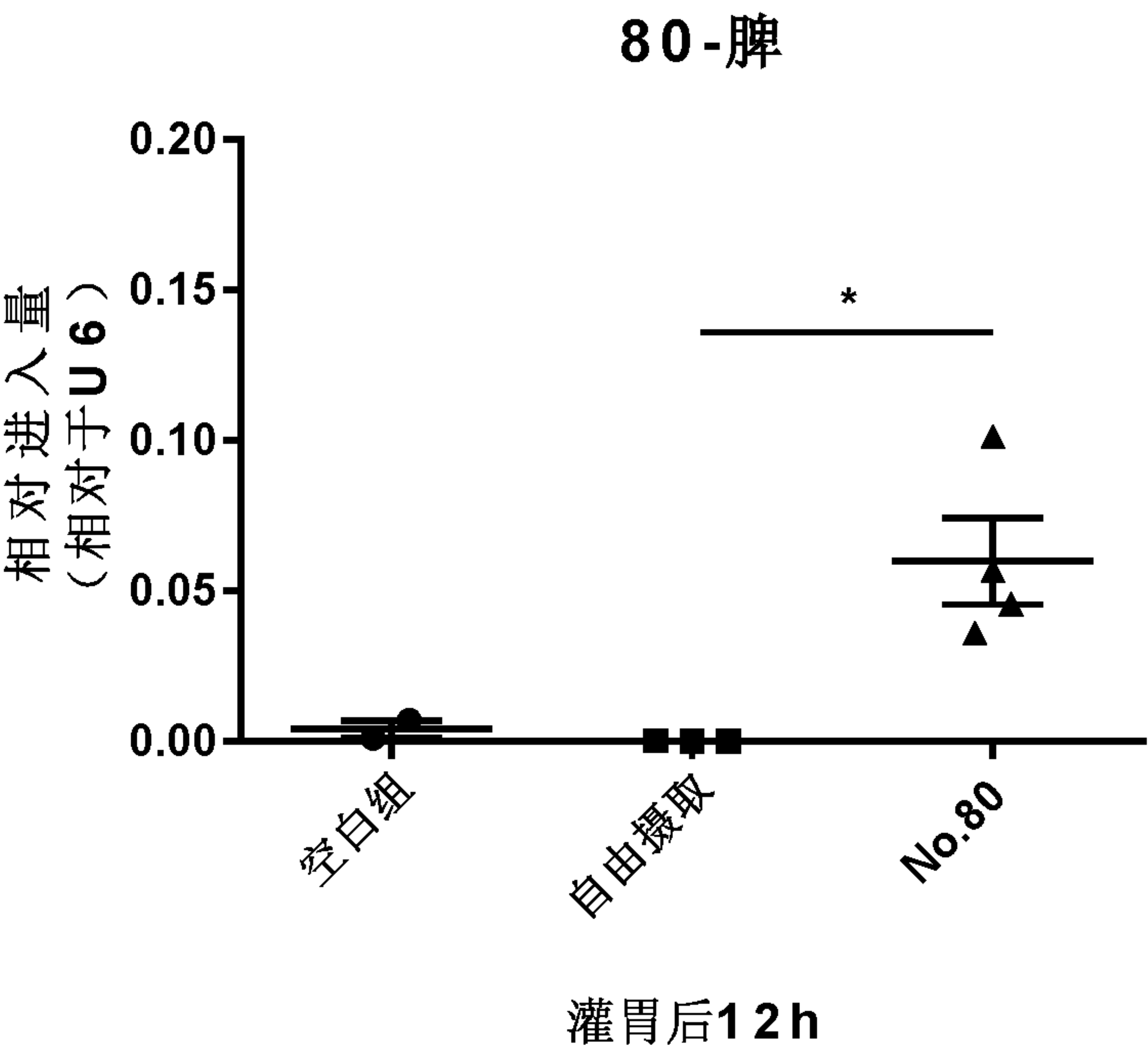


图 9d

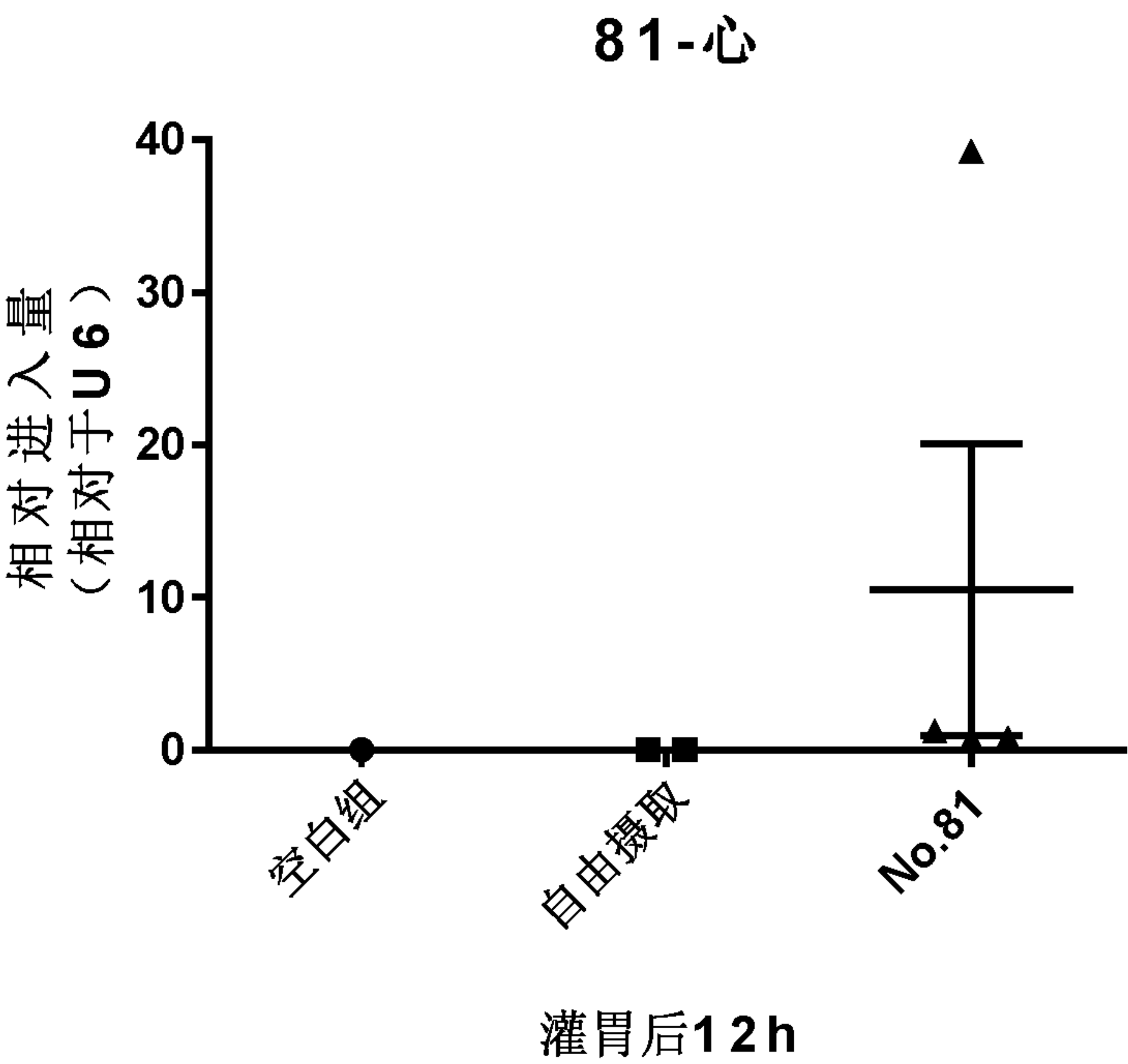


图 10a

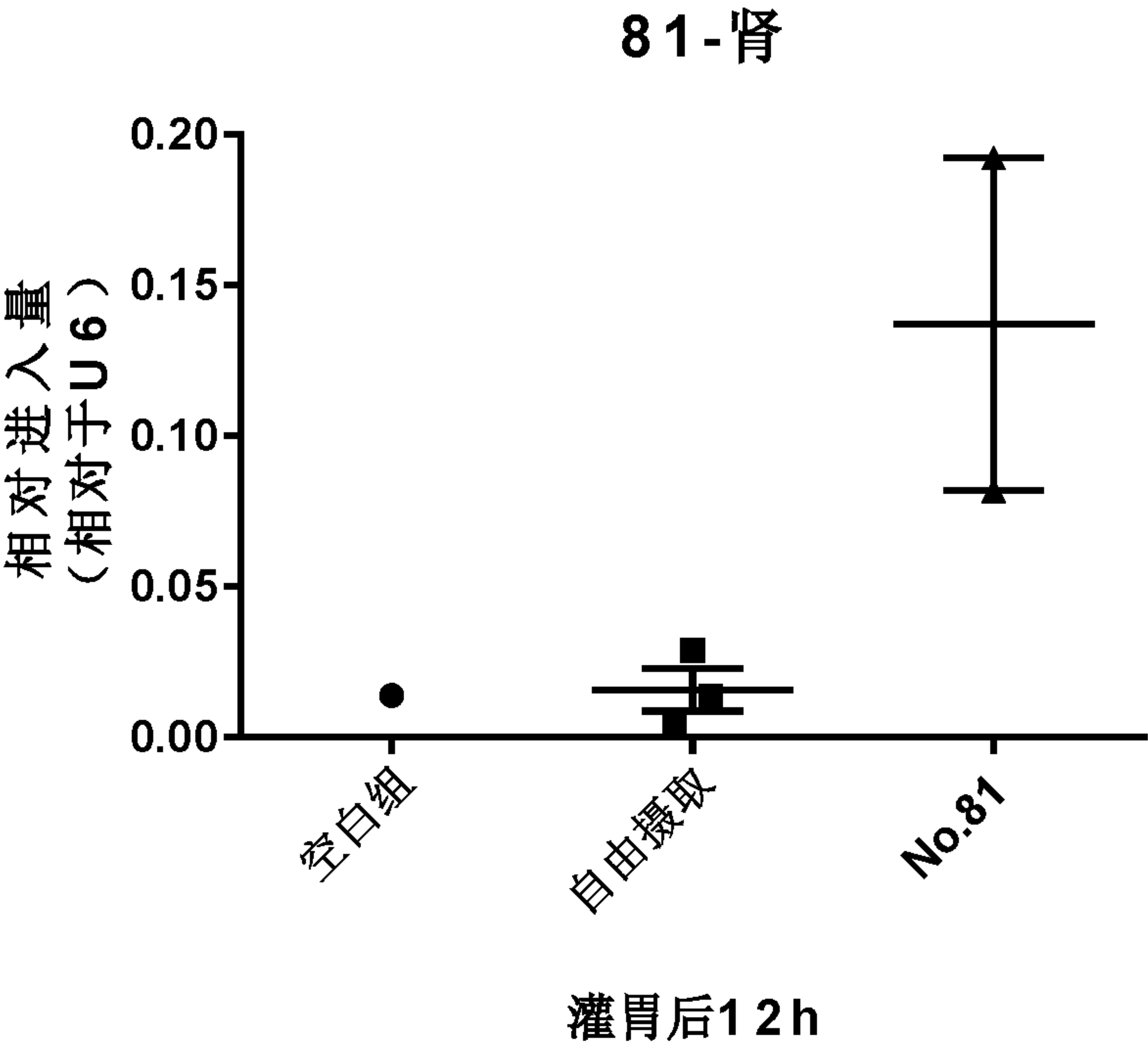


图 10b

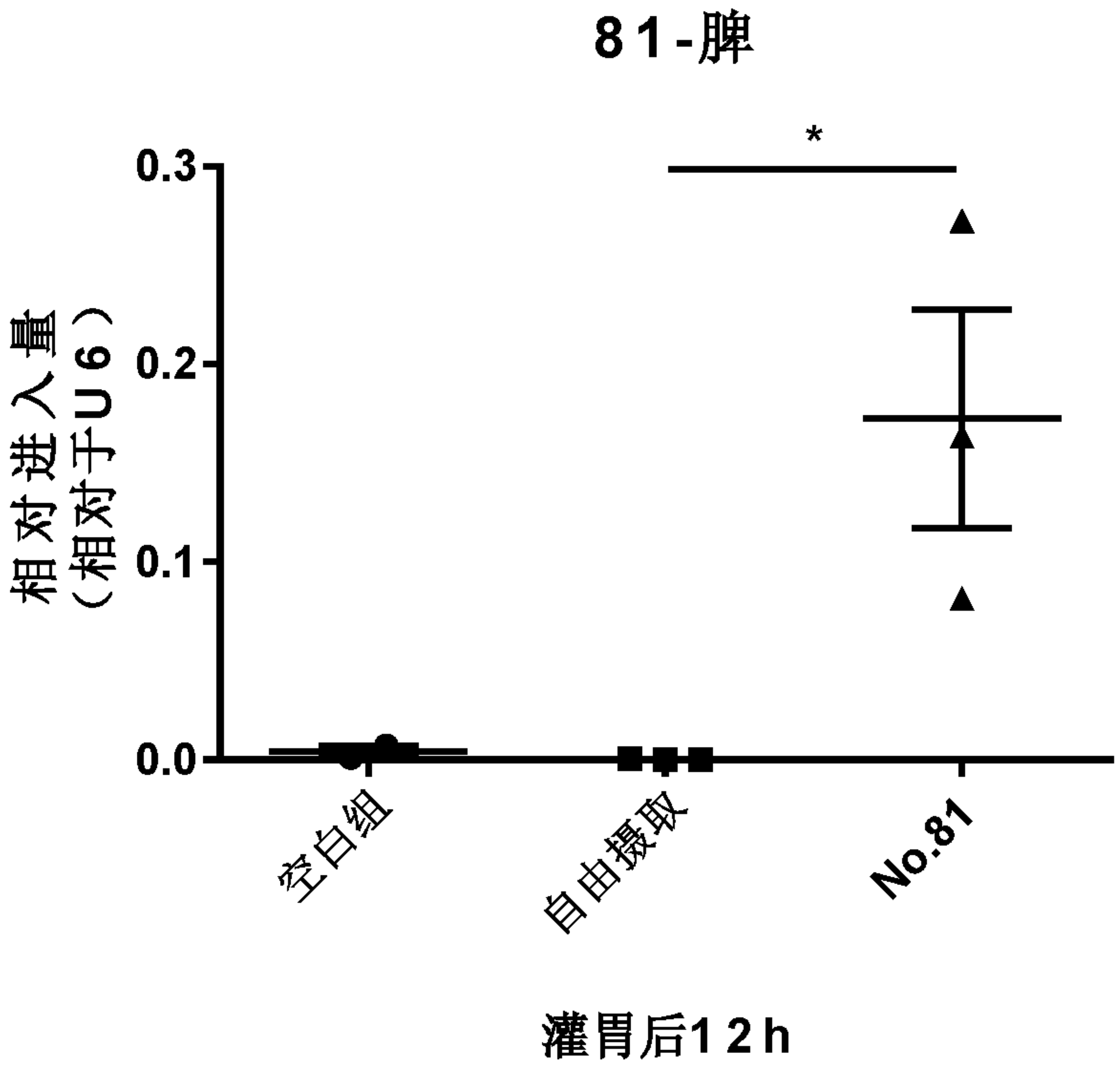


图 10c

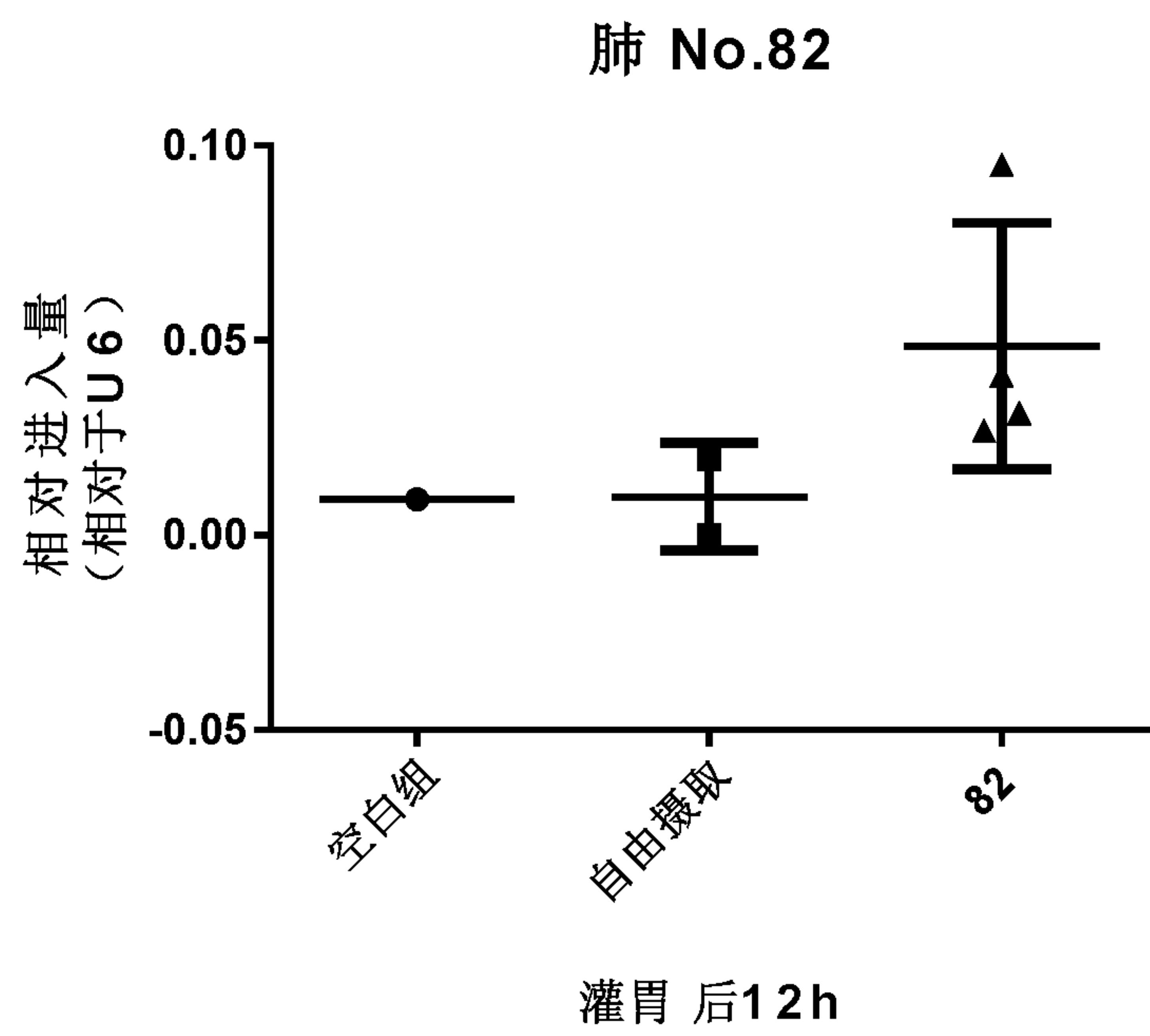


图 11a

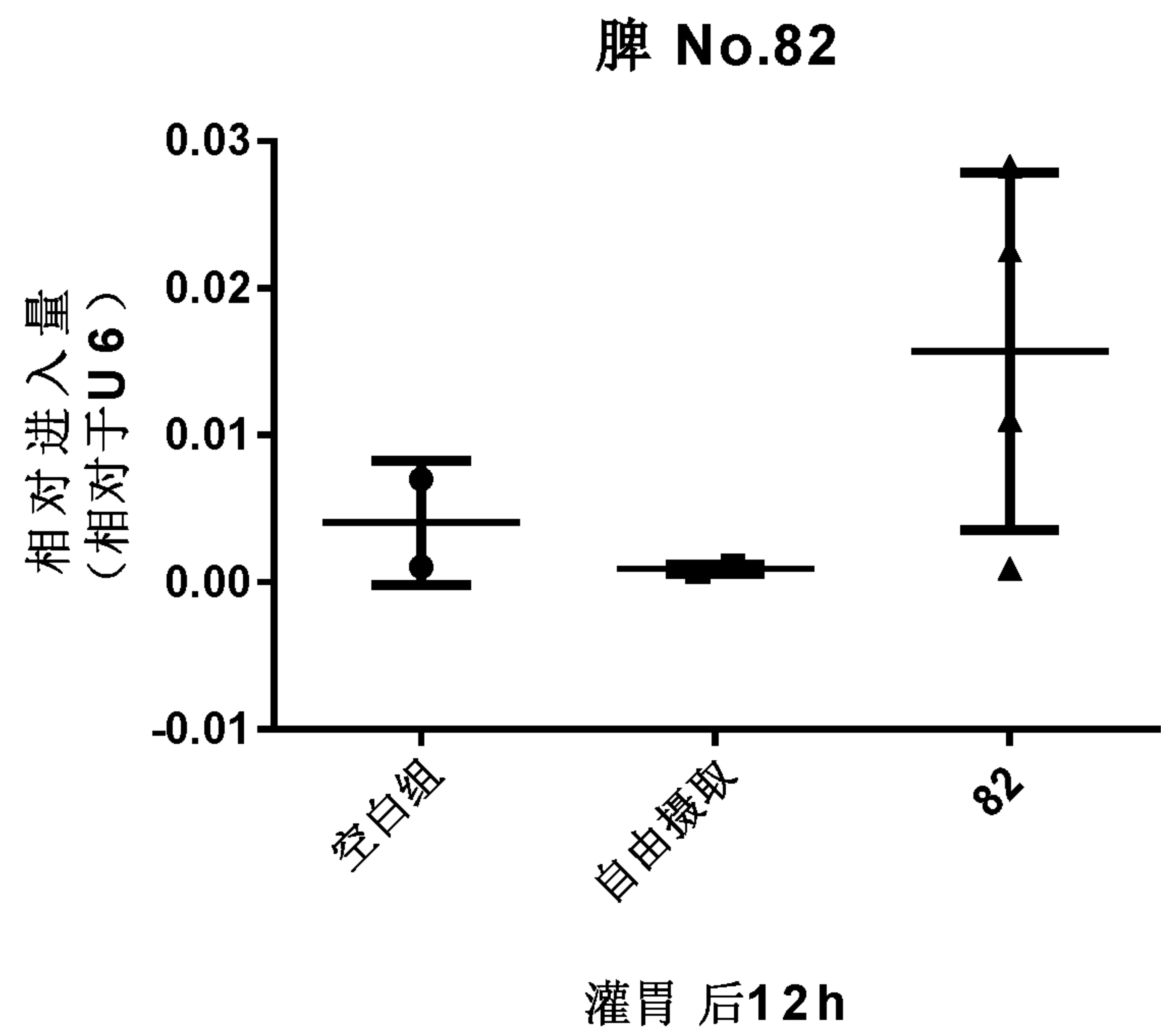


图 11b

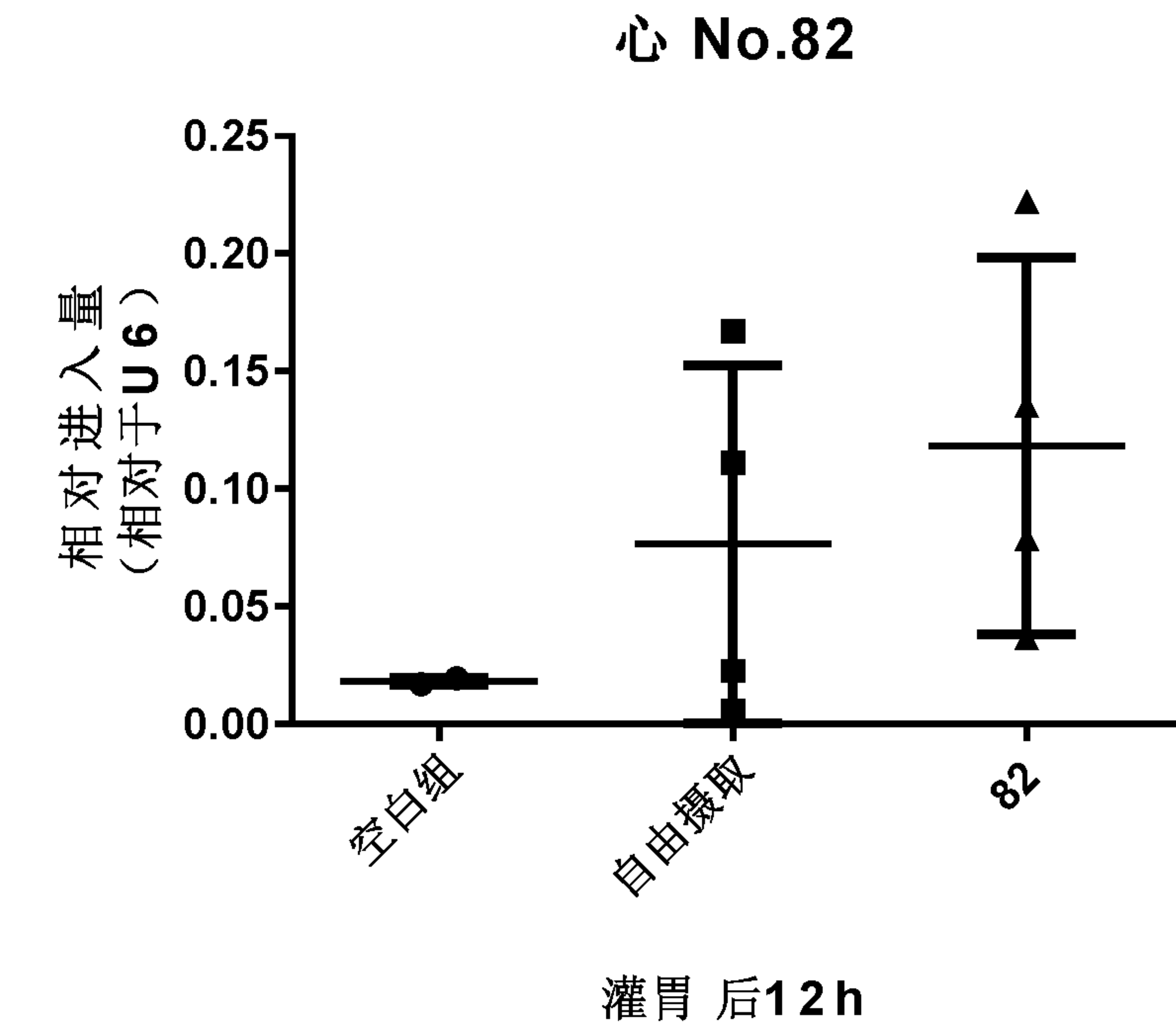


图 11c

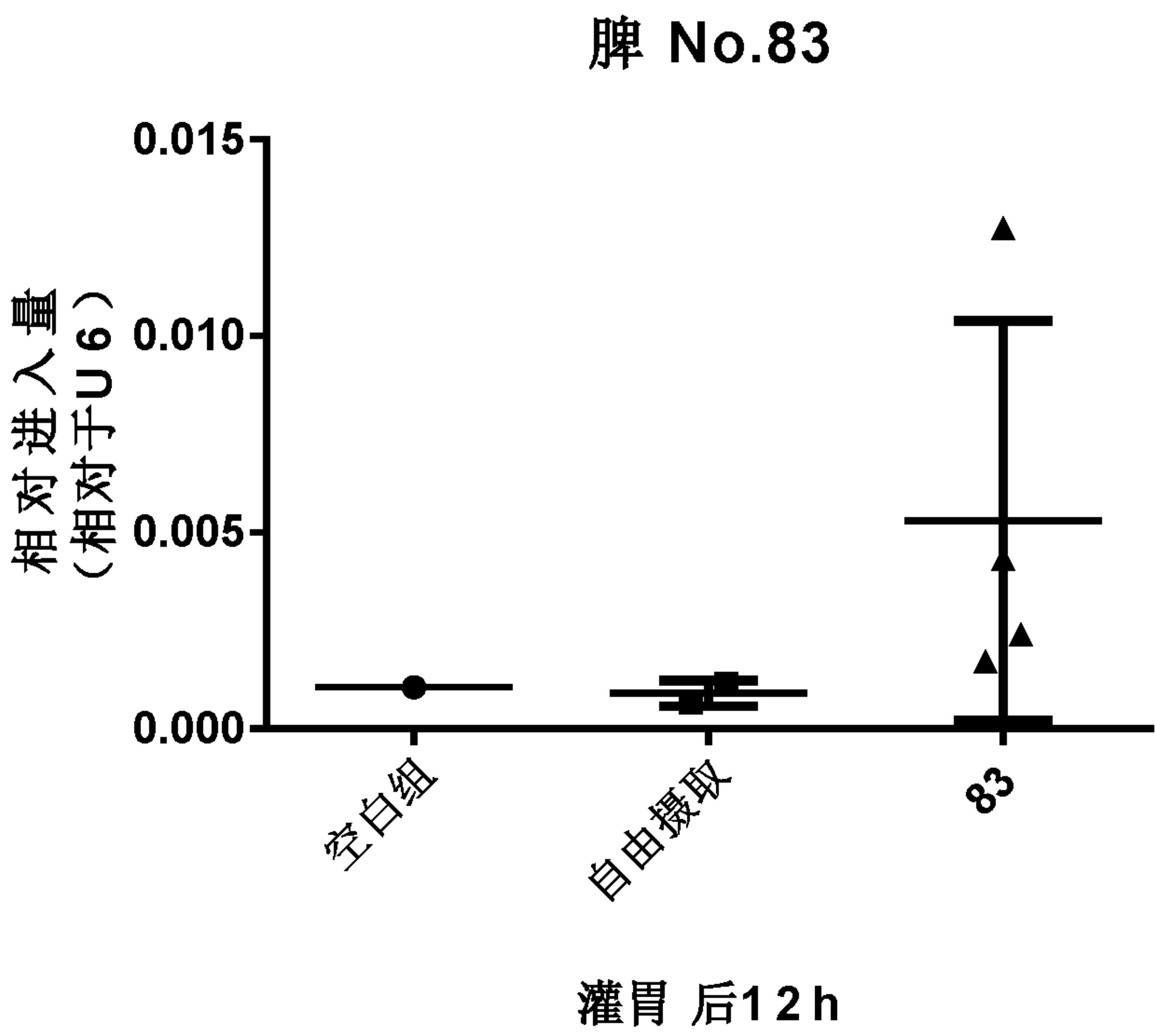


图 12a

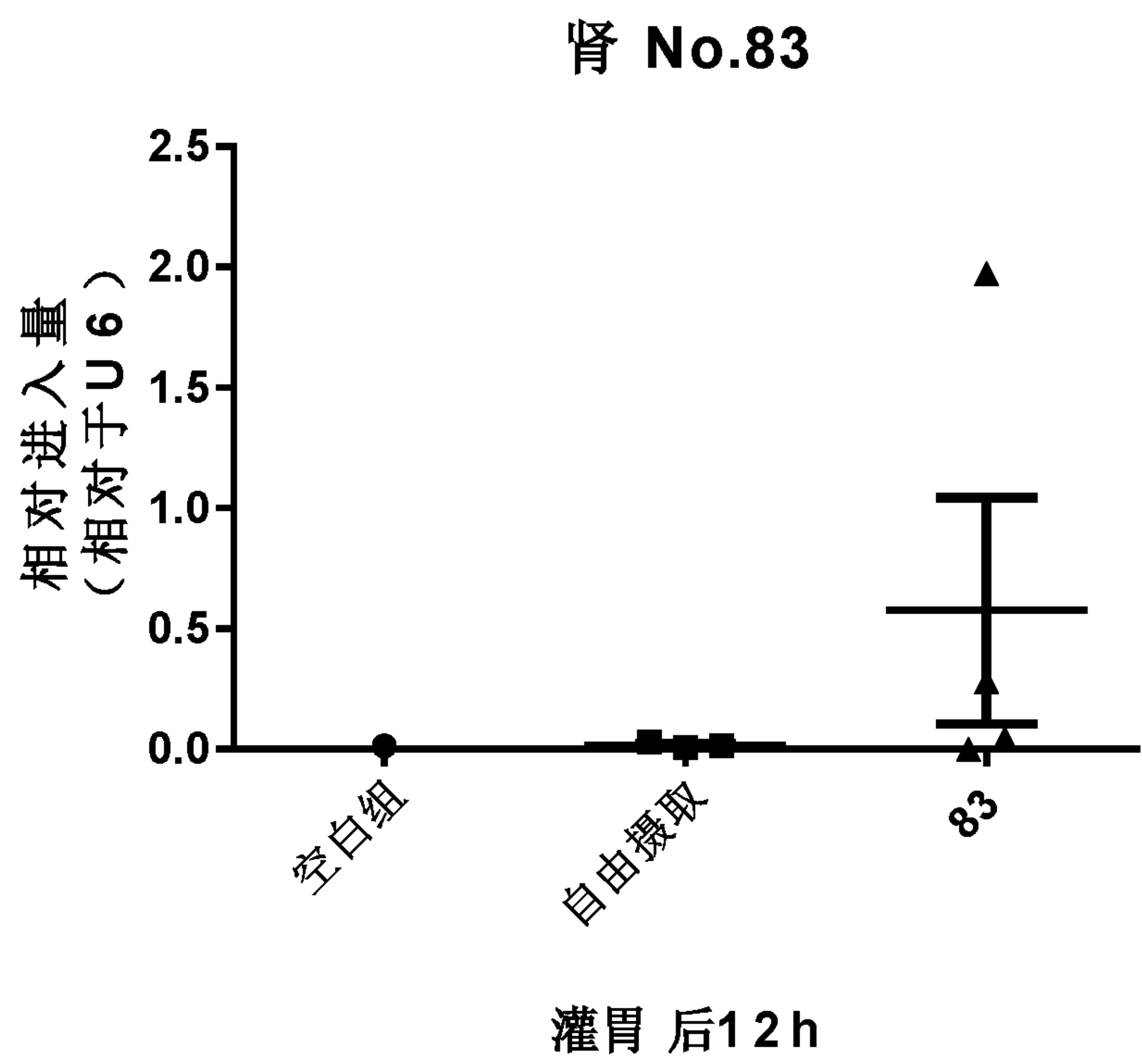


图 12b

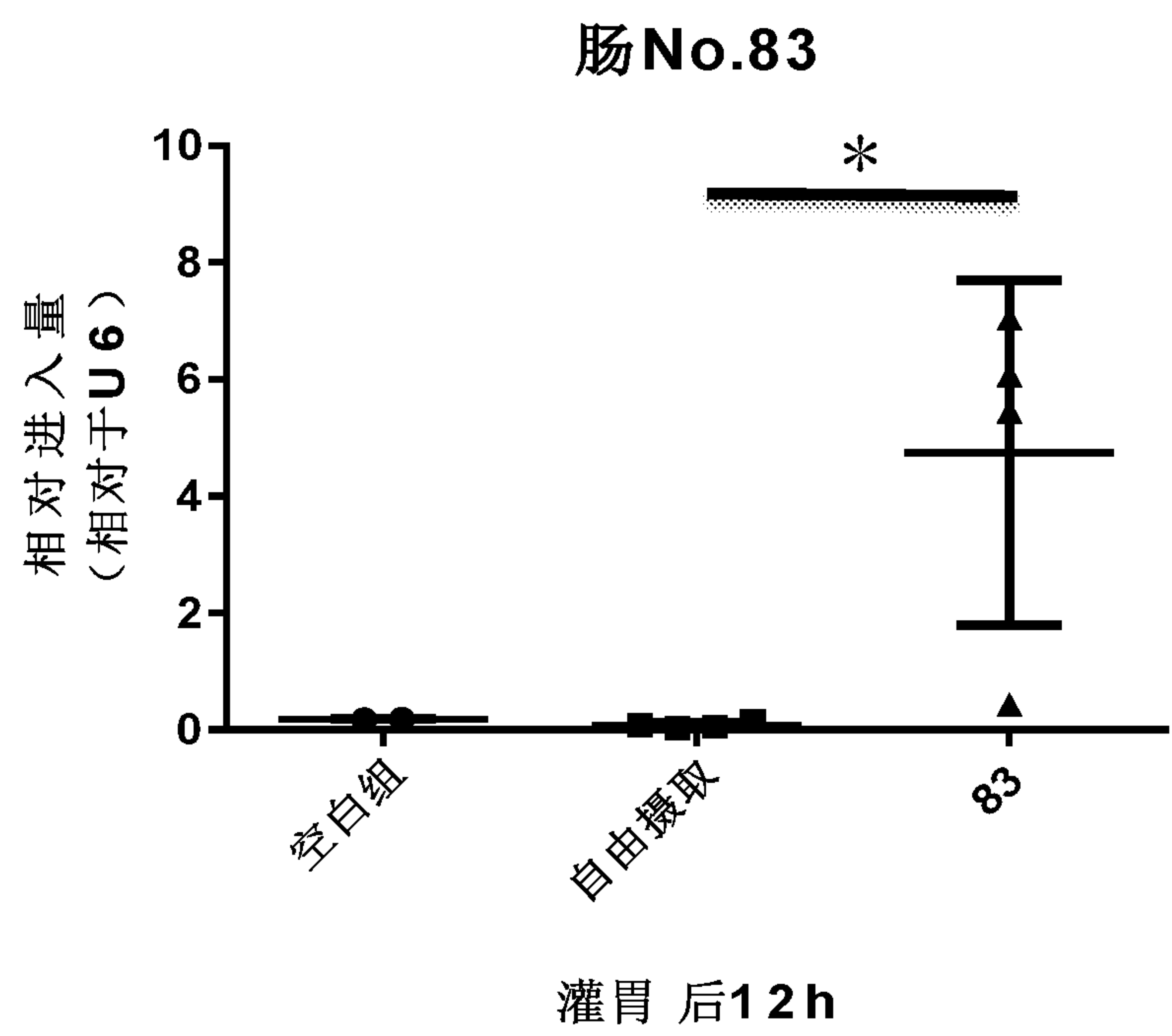


图 12c

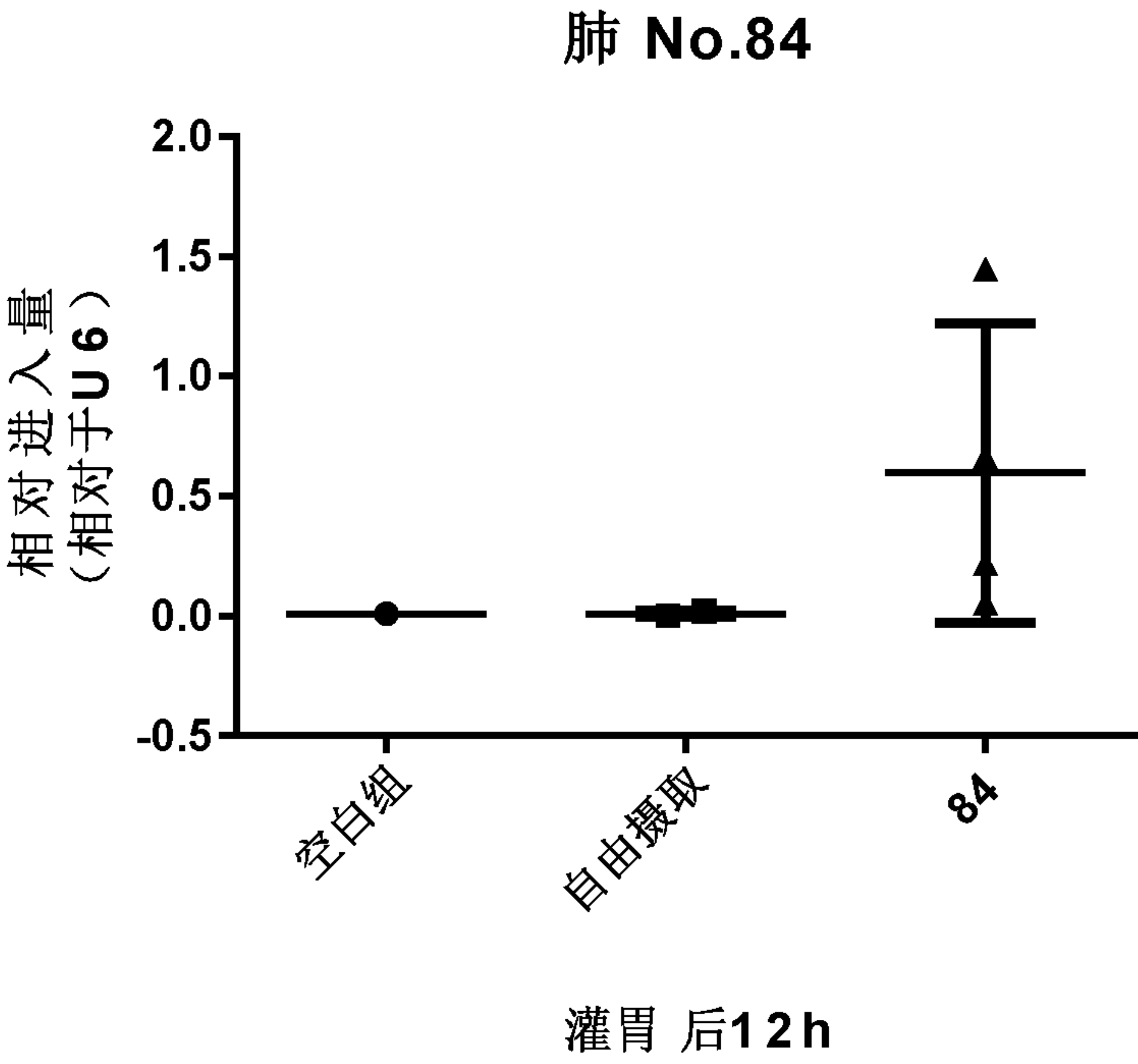


图 13a

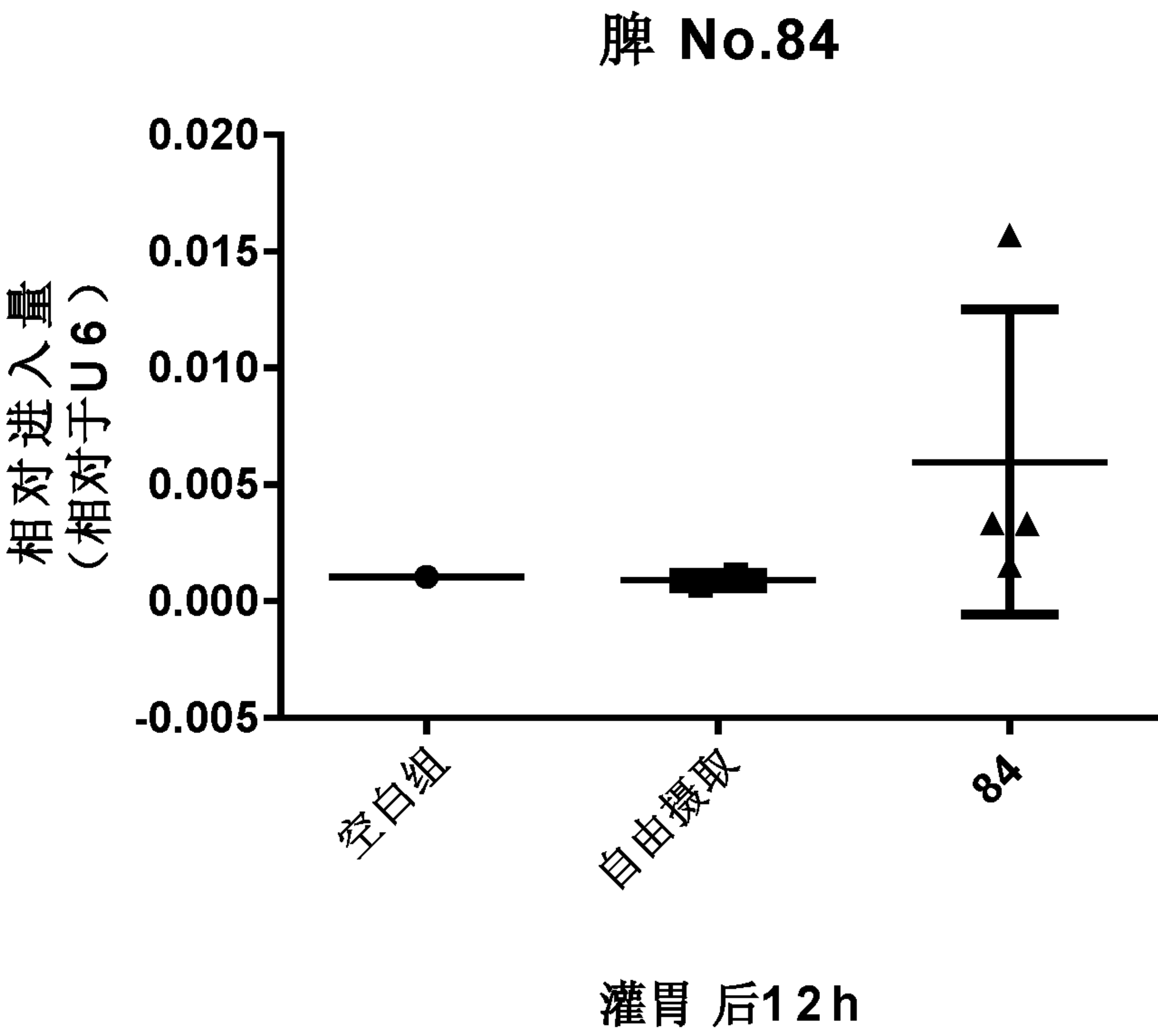


图 13b

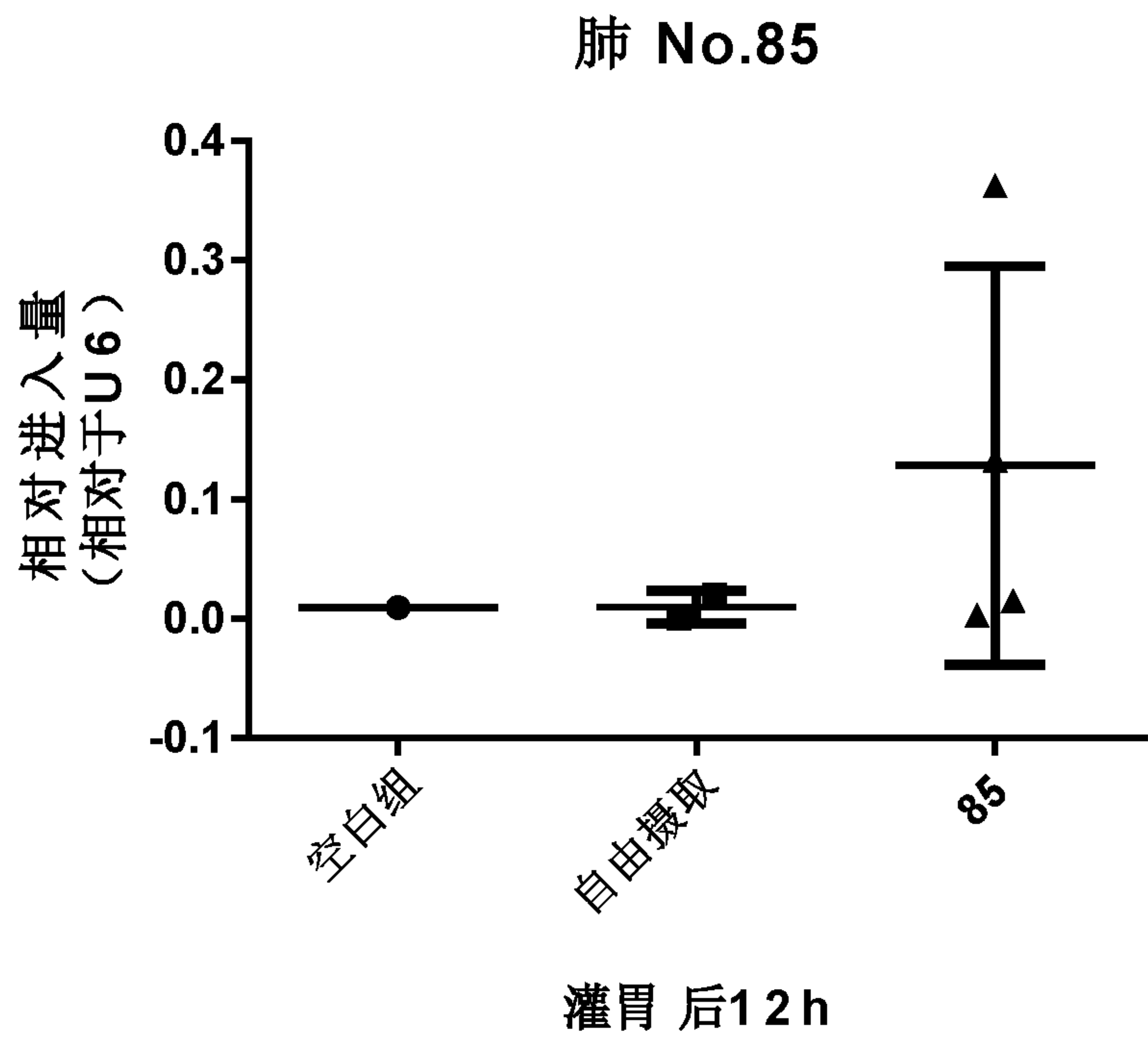


图 14a

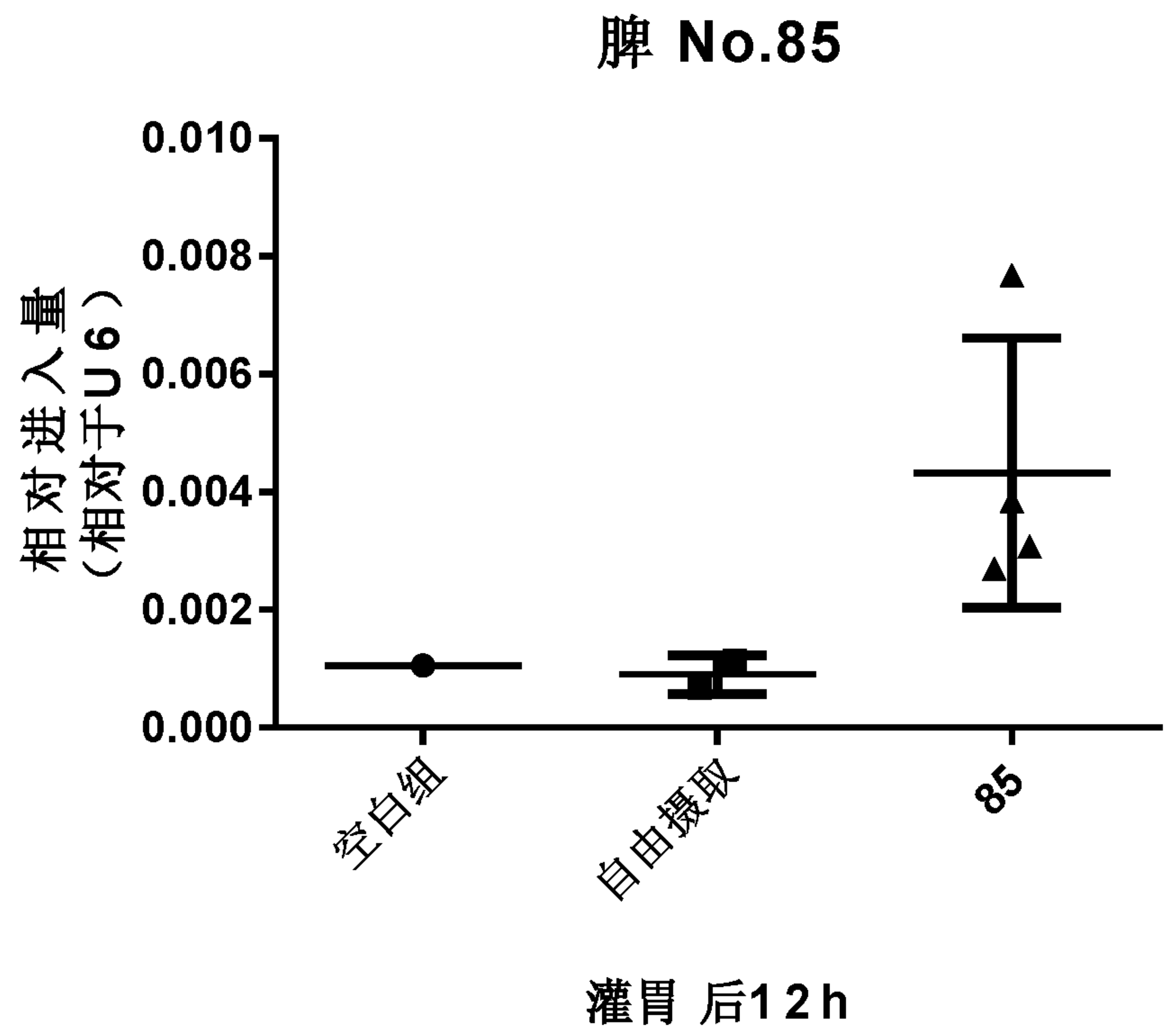


图 14b

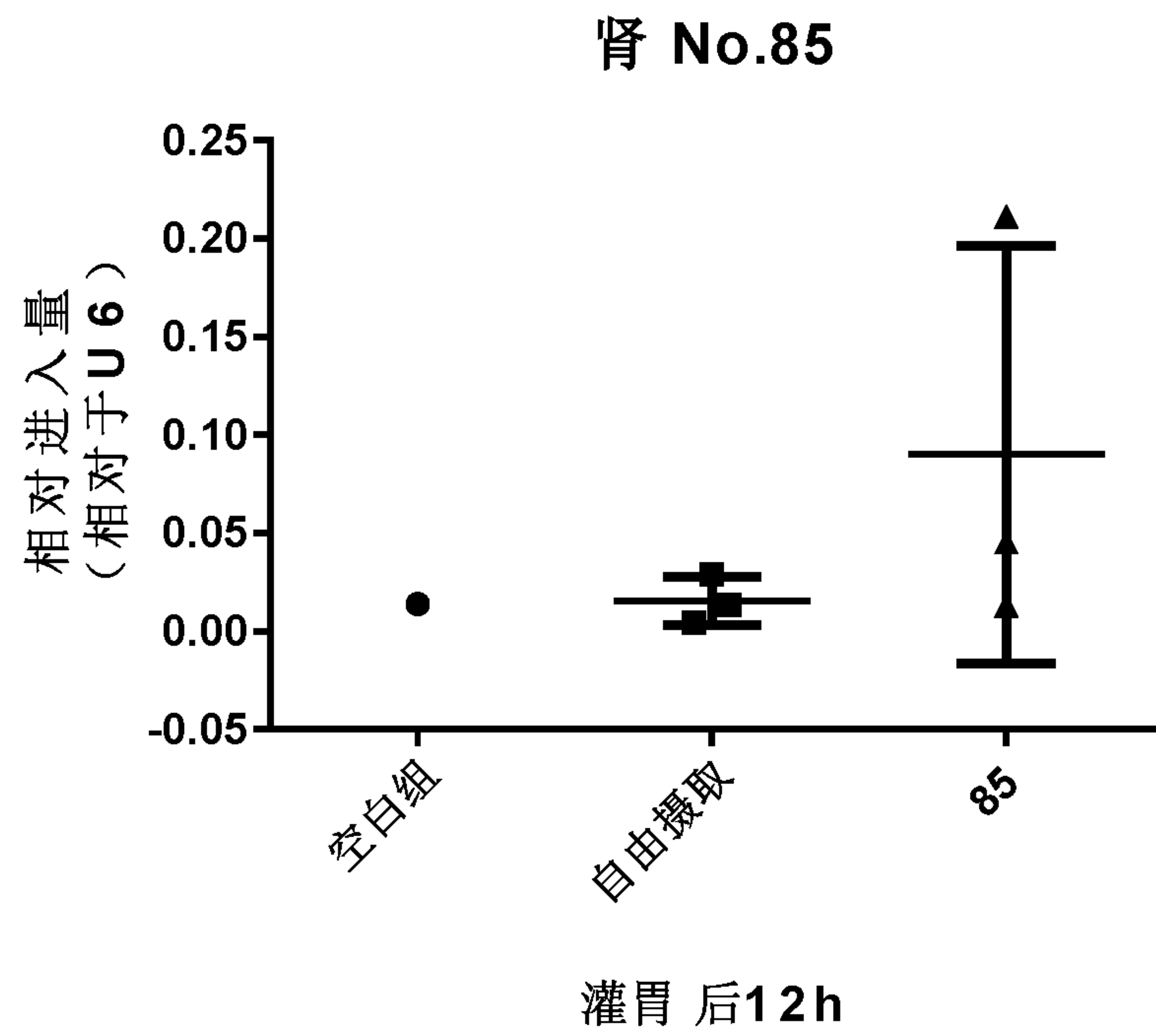


图 14c

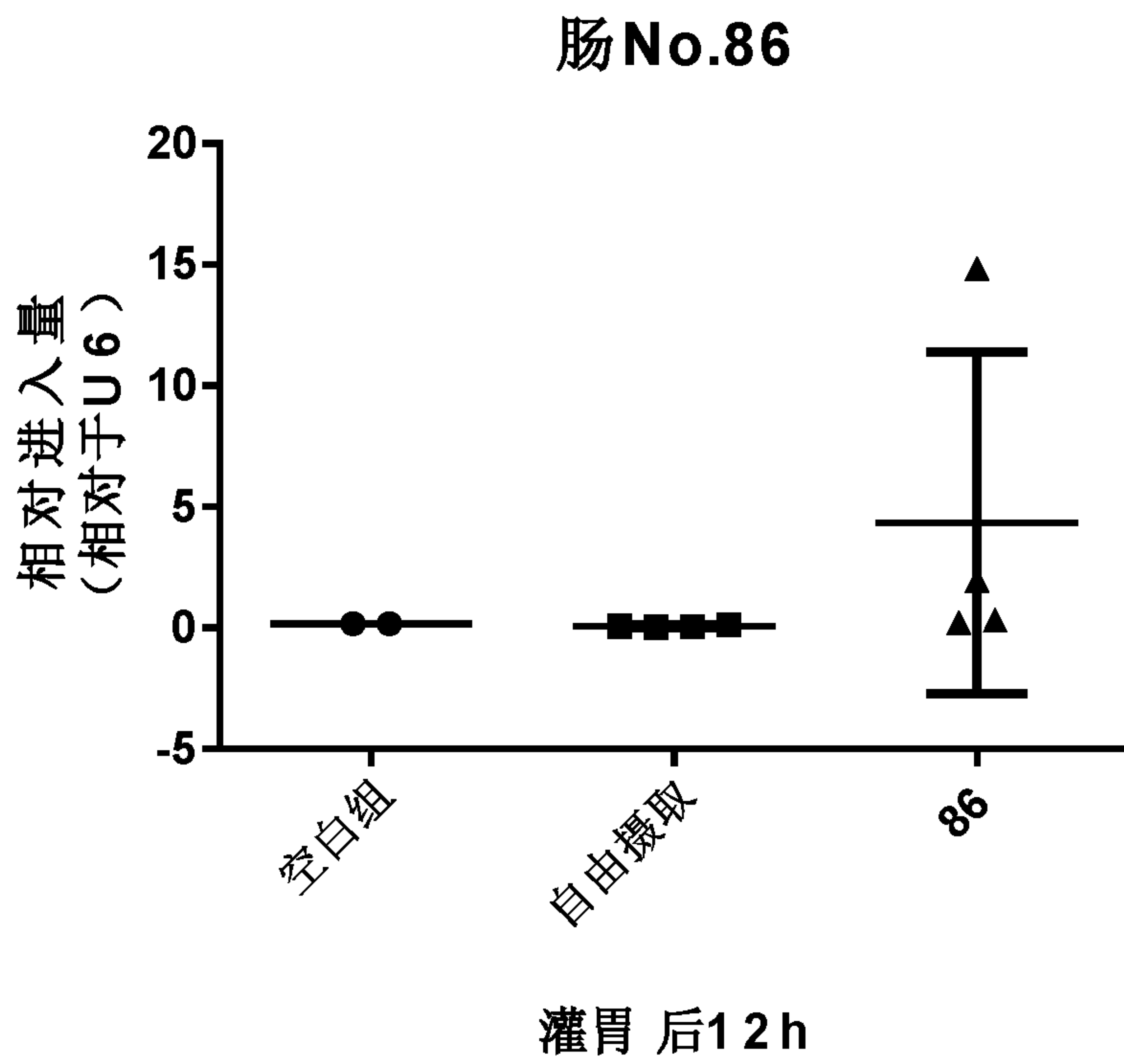


图 15a

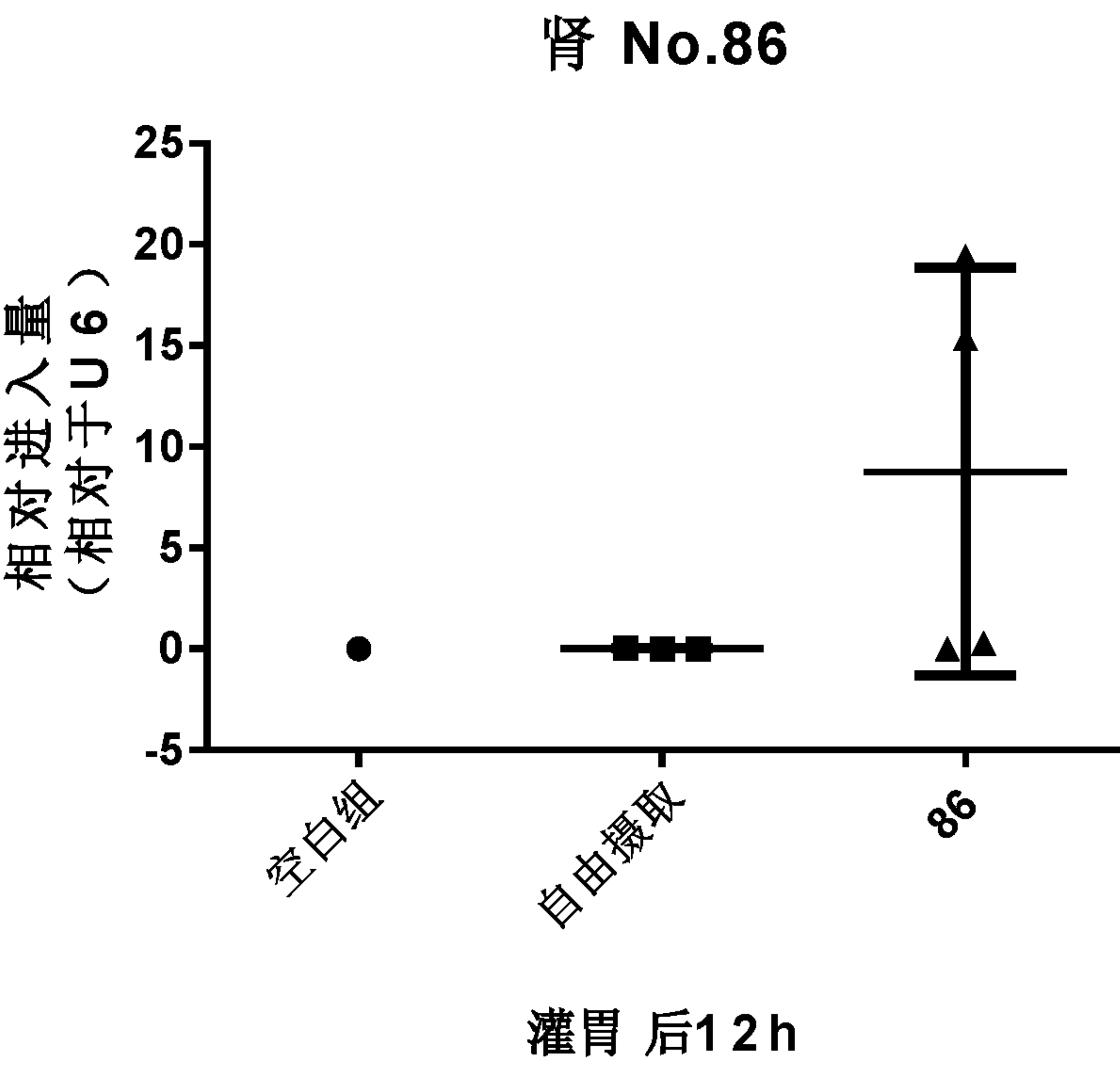


图 15b

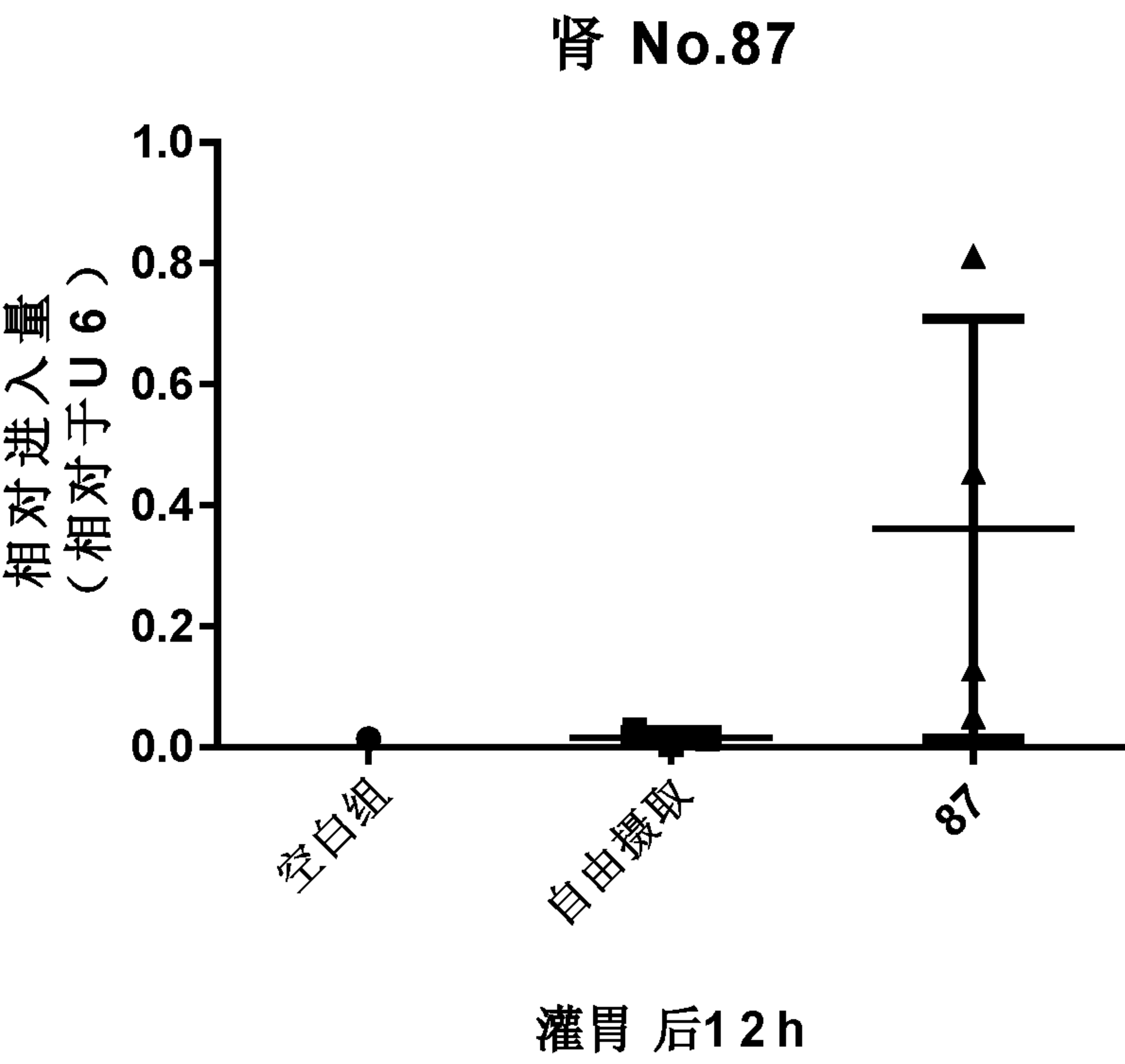


图 16a

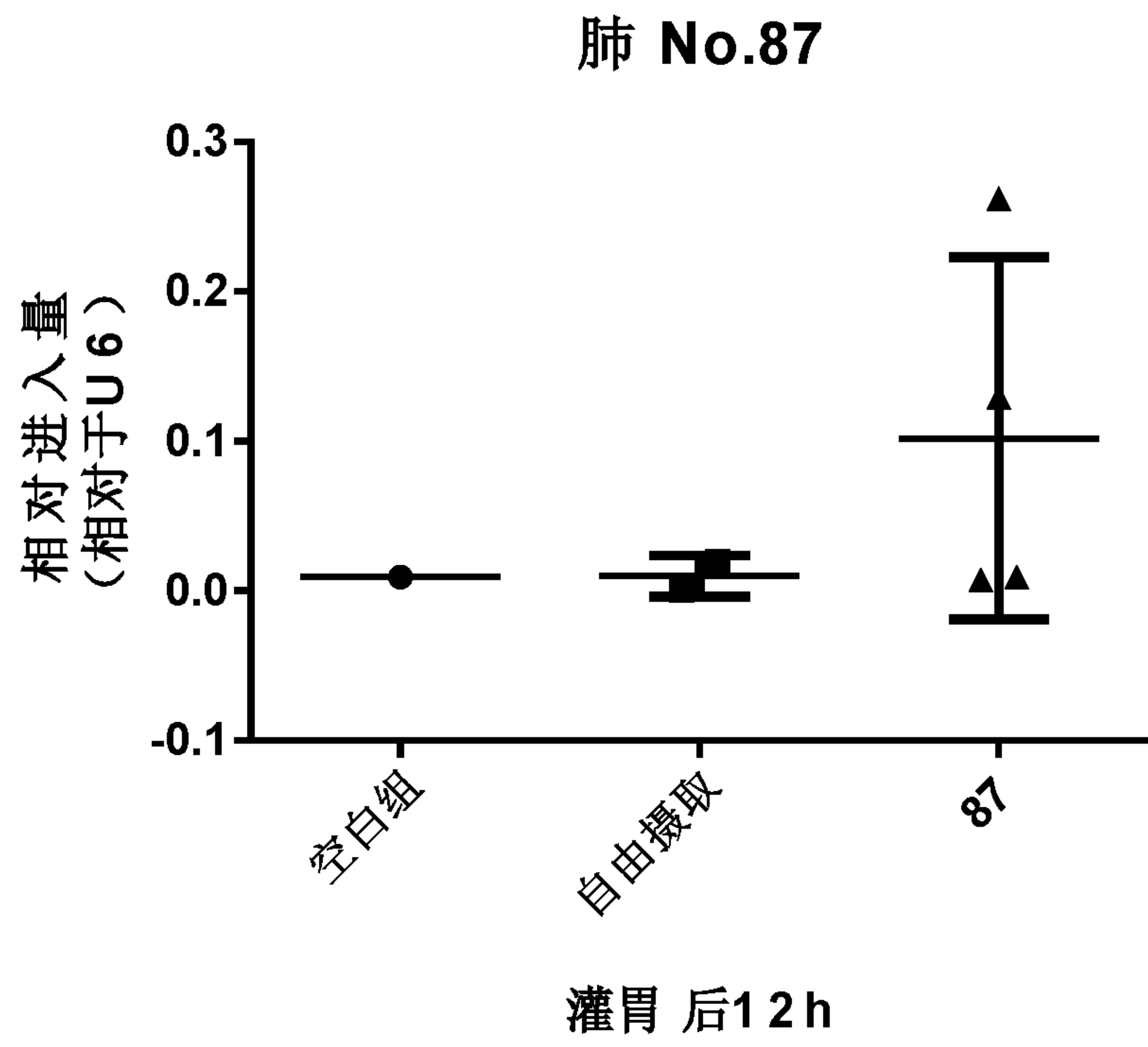


图 16b

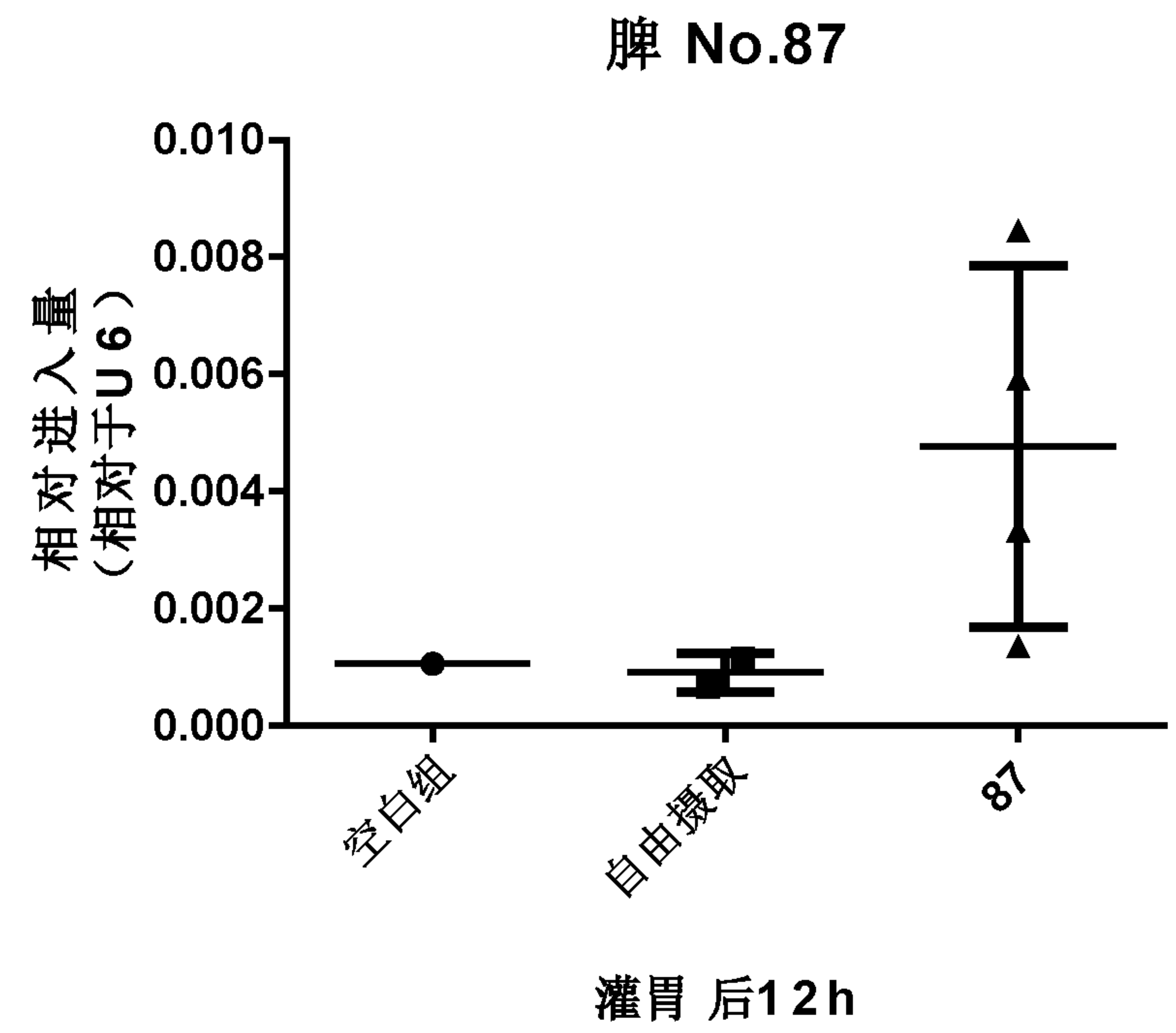


图 16c

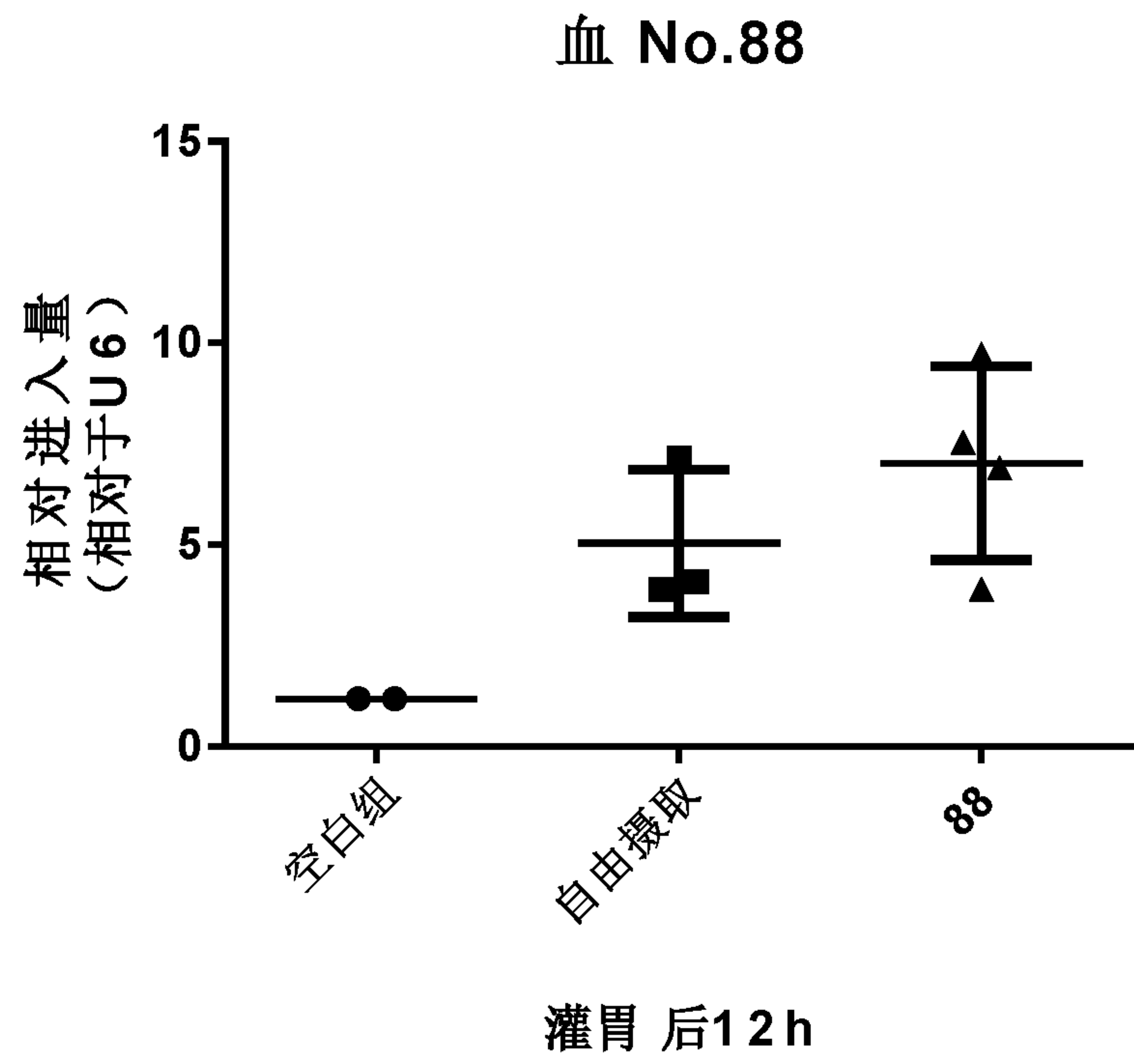


图 17a

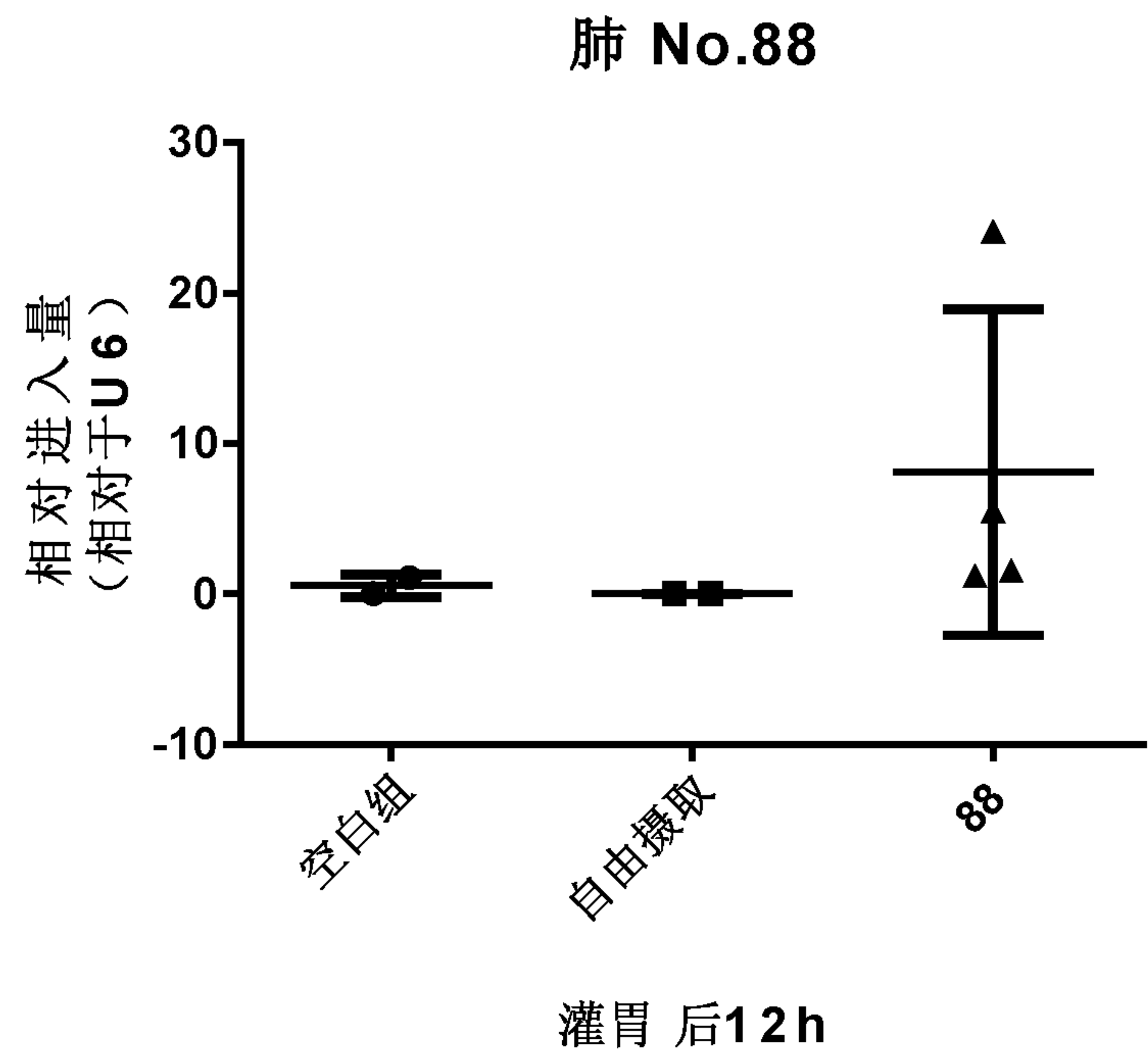


图 17b

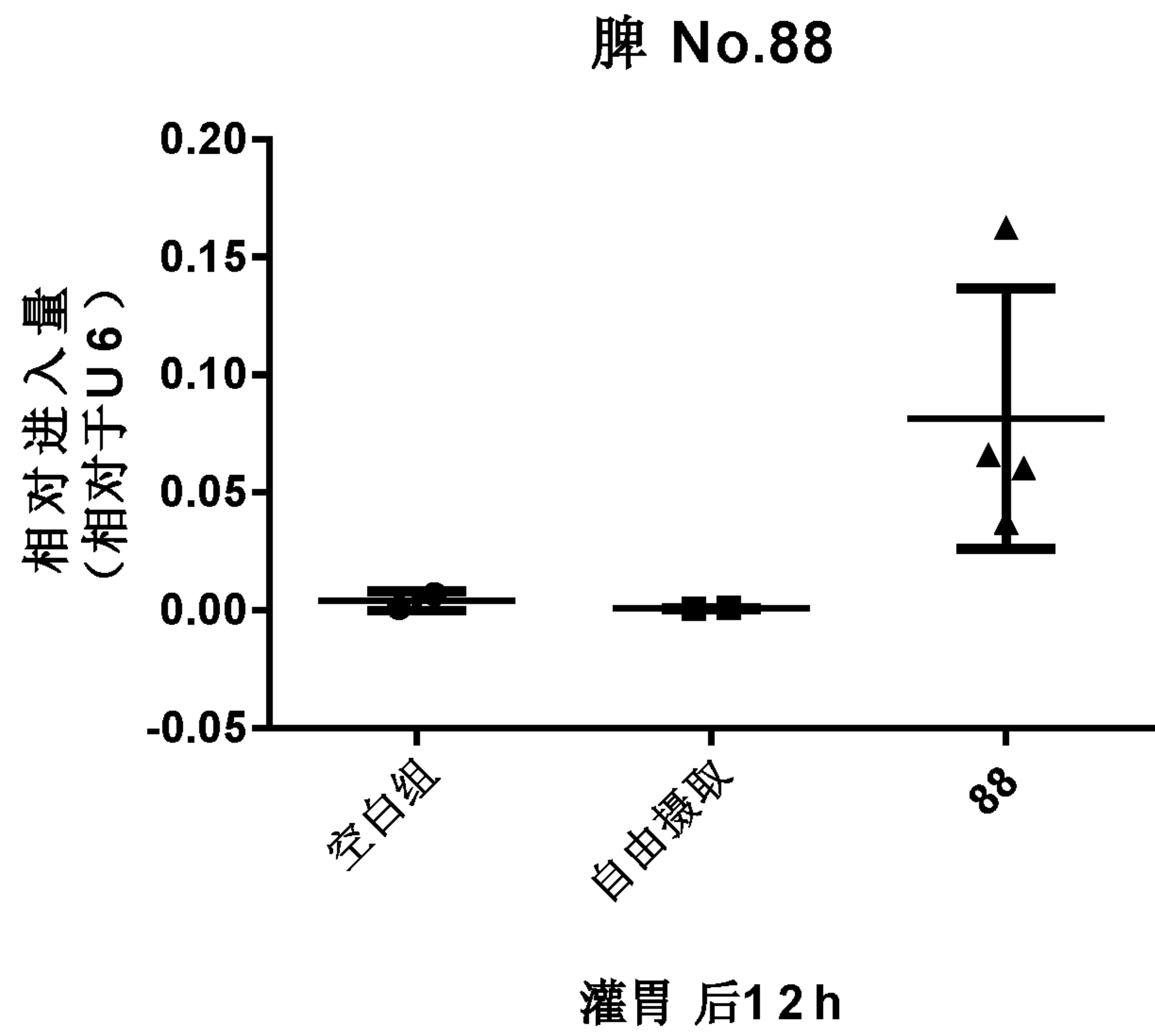


图 17c

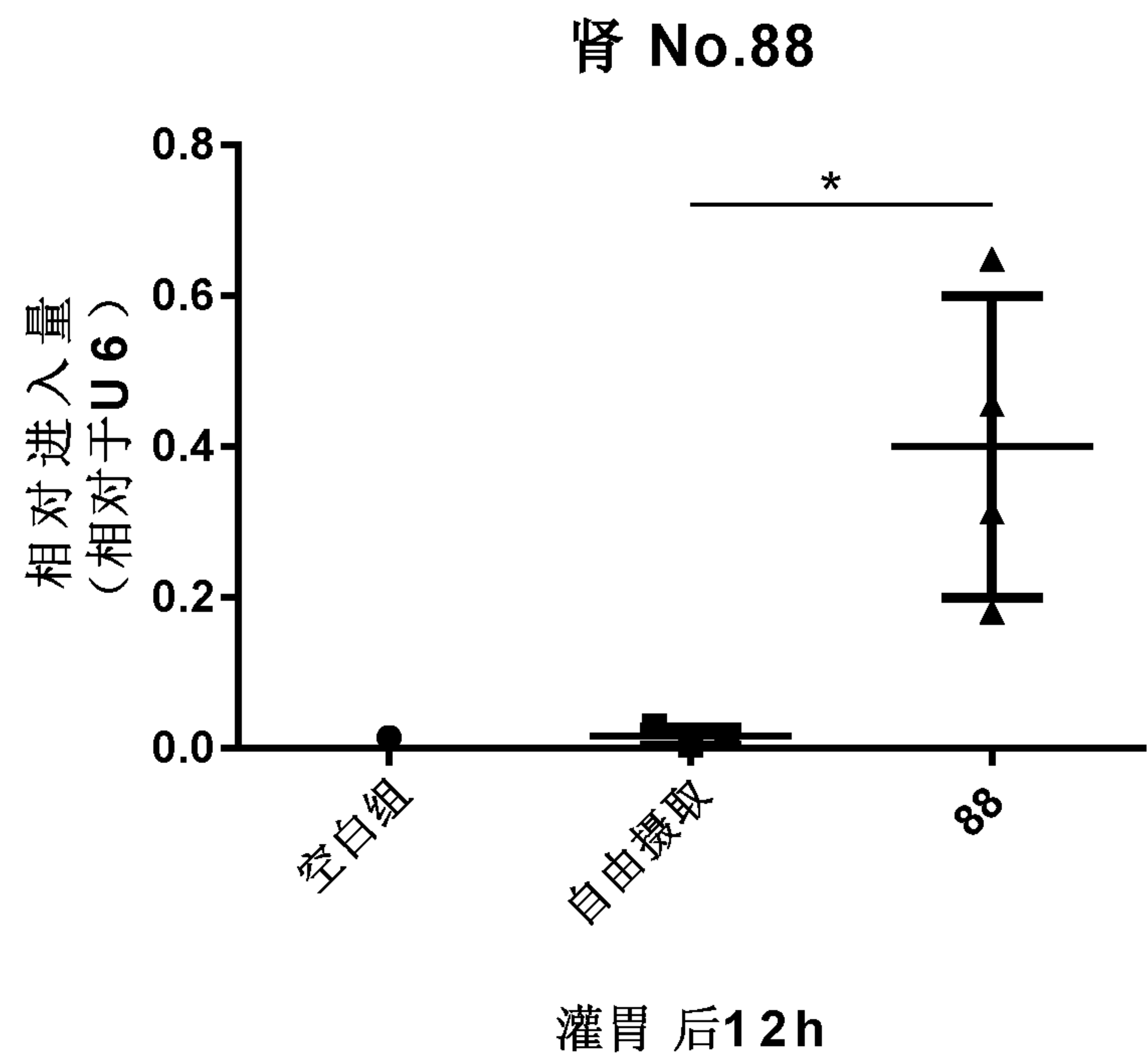


图 17d

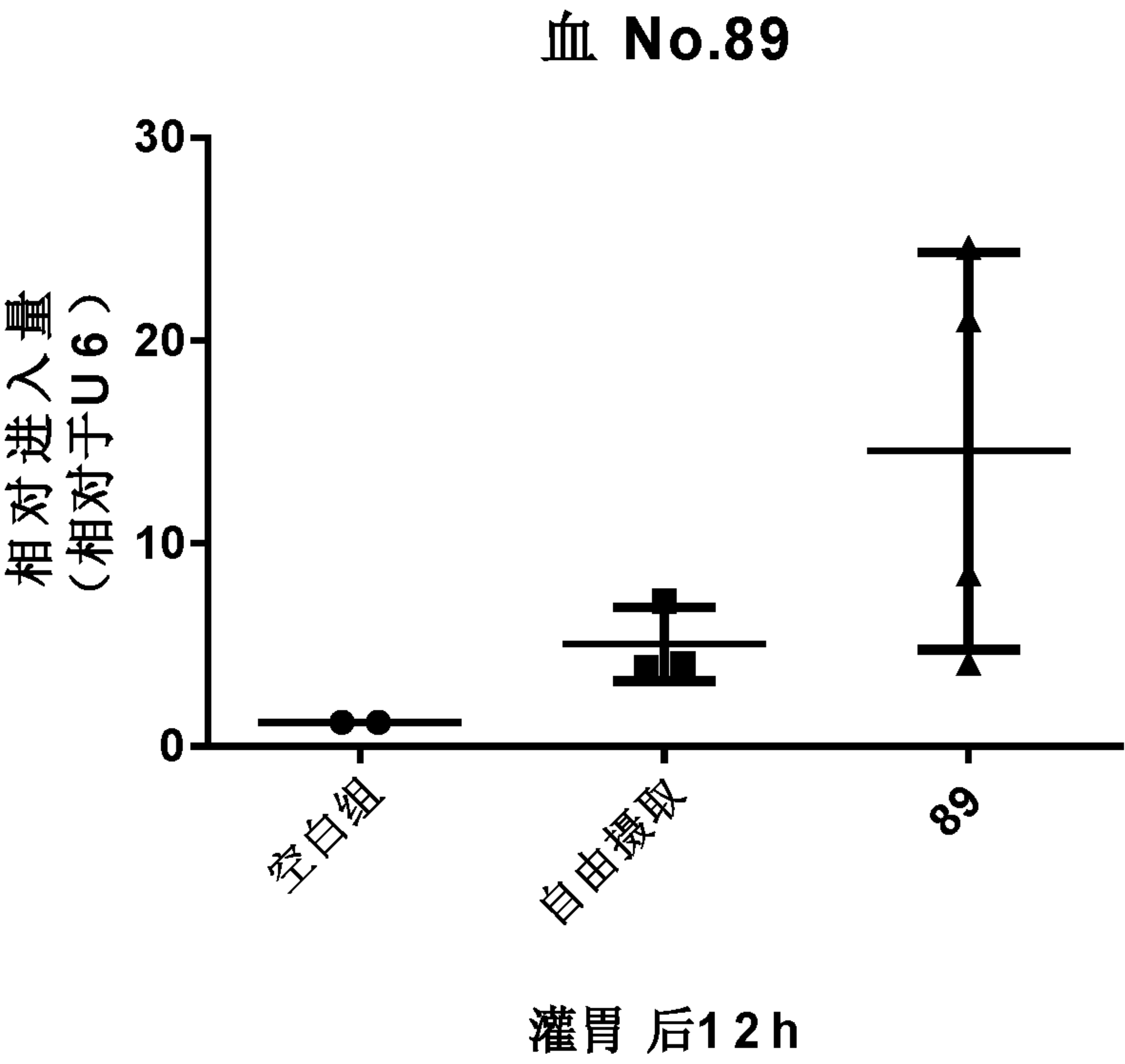


图 18a

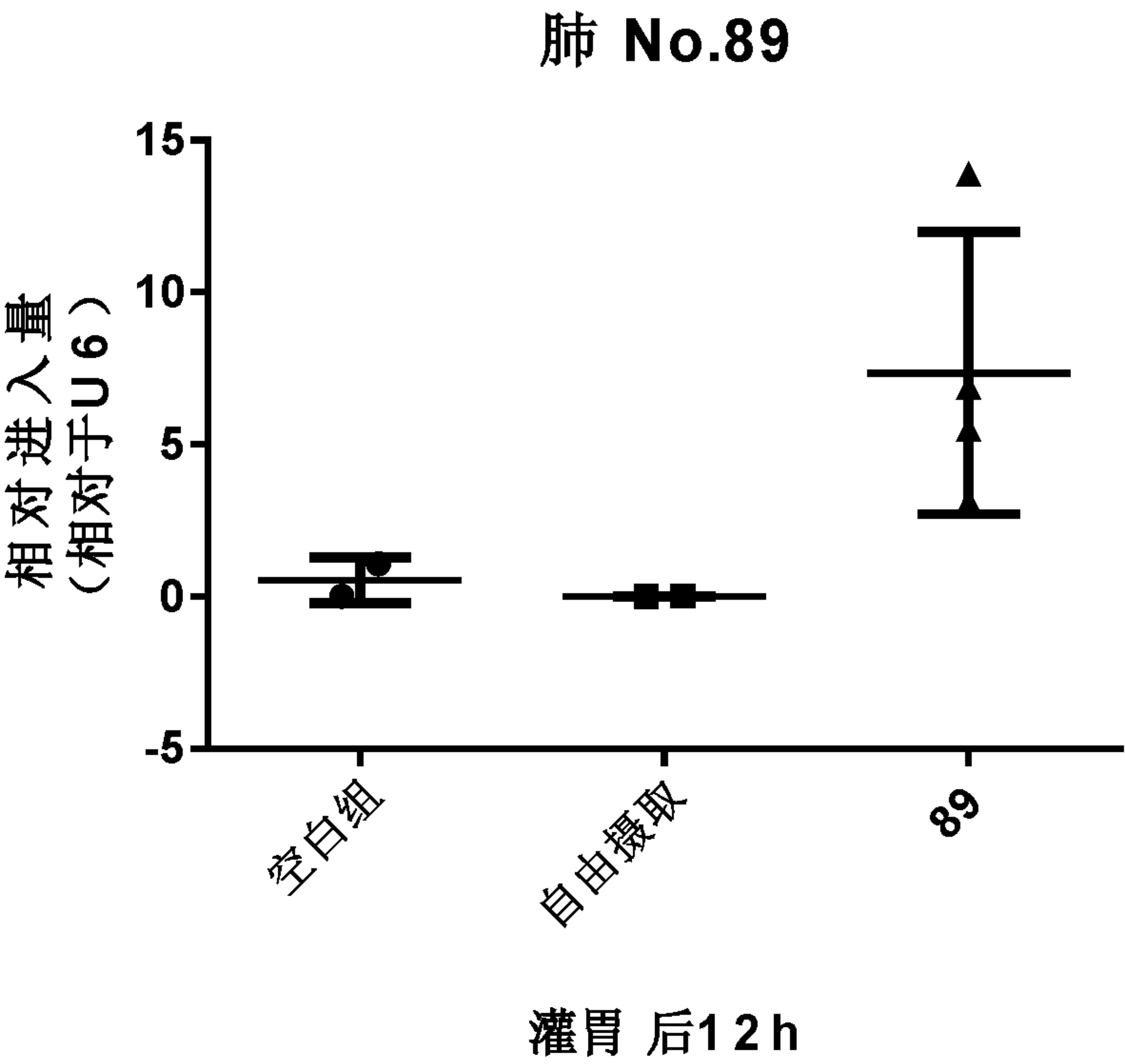


图 18b

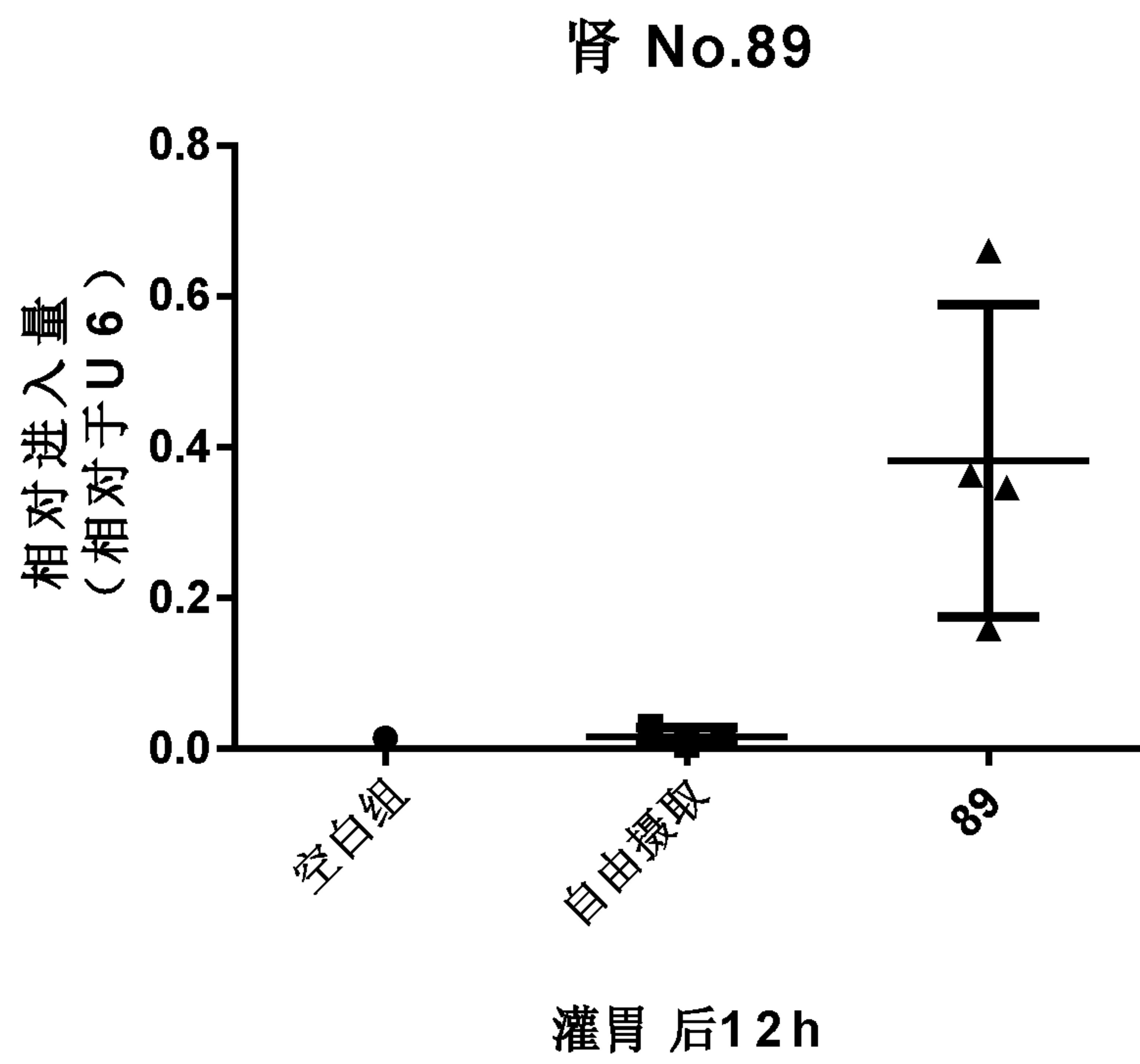


图 18c

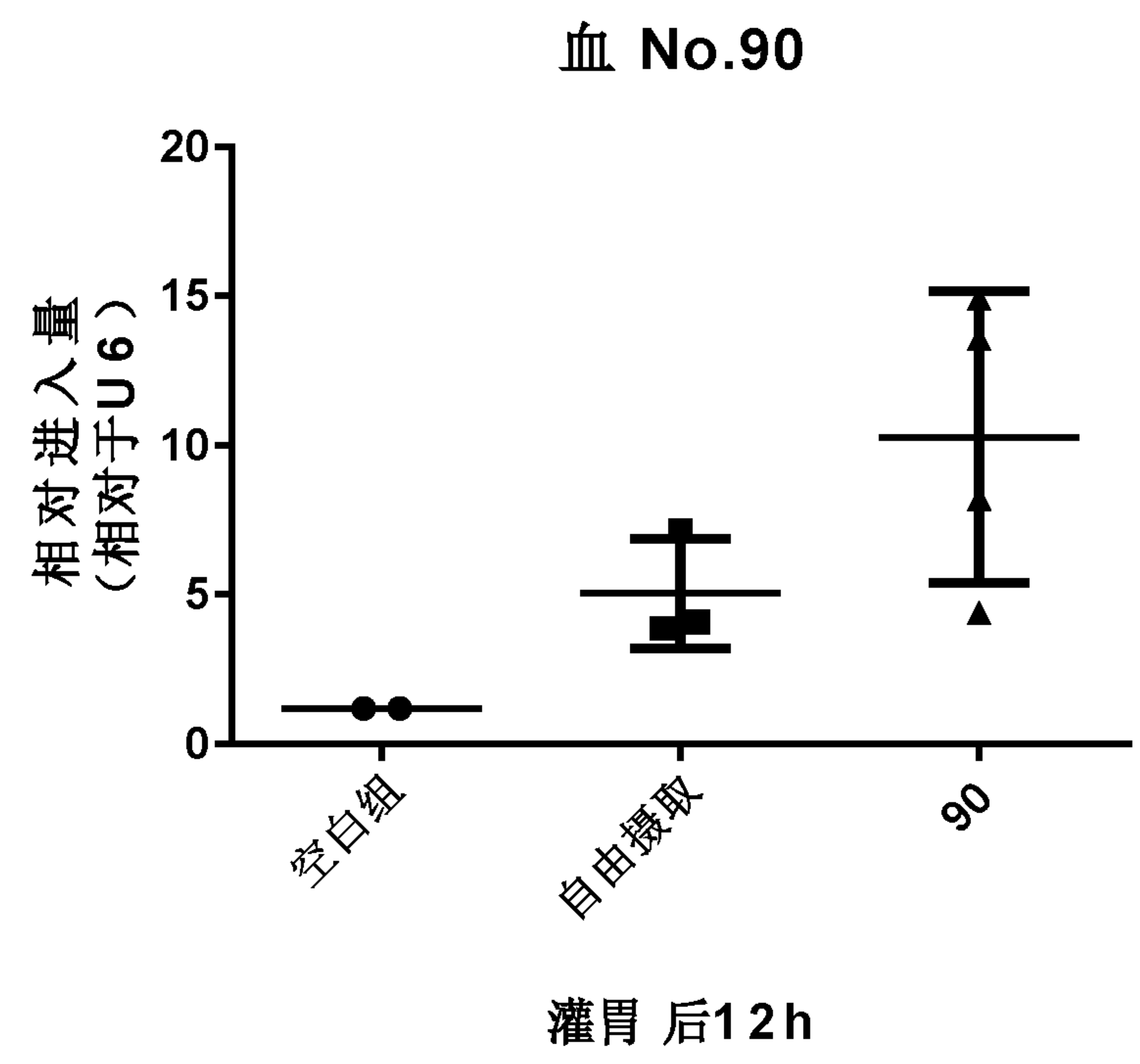


图 19a

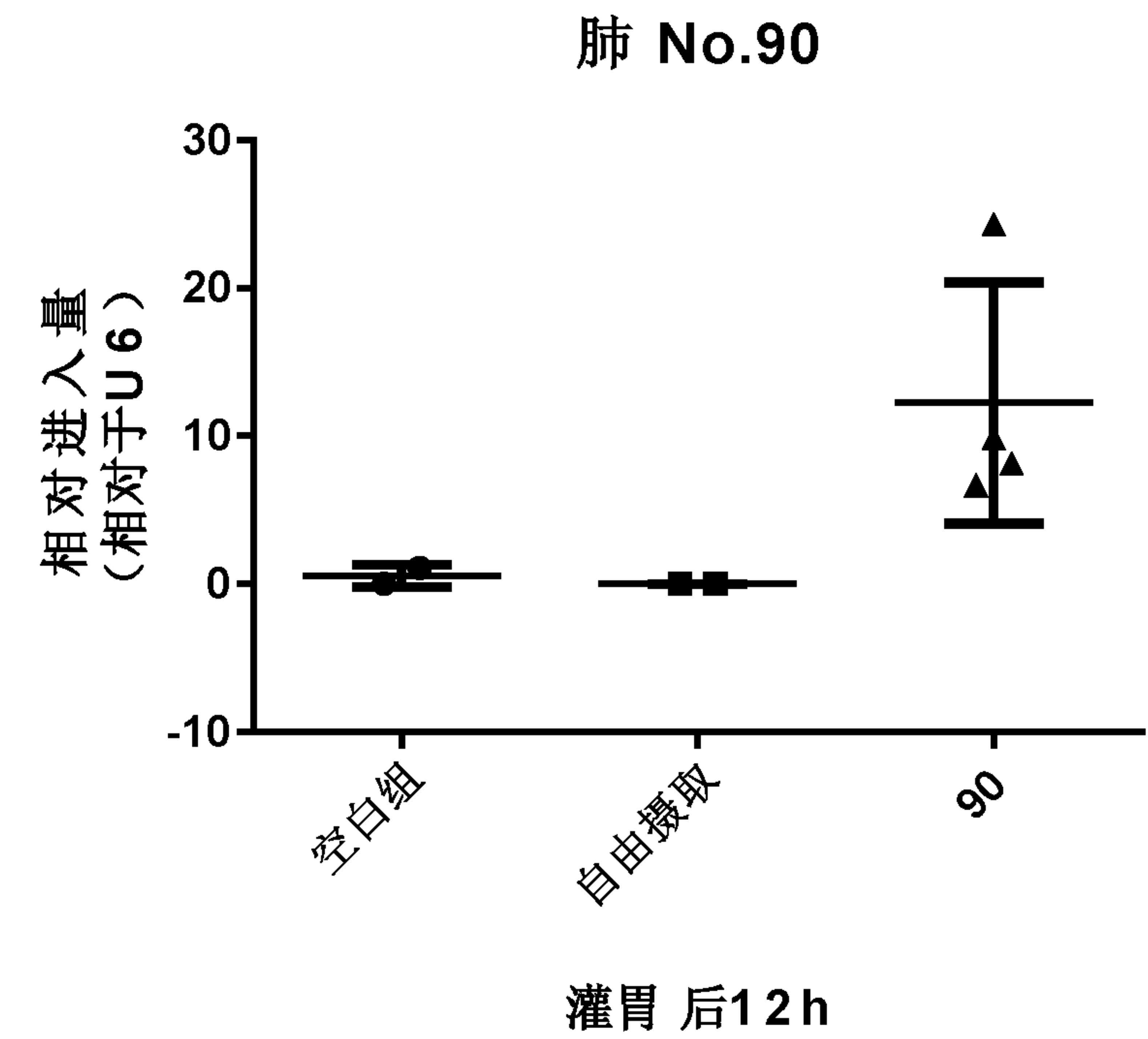


图 19b

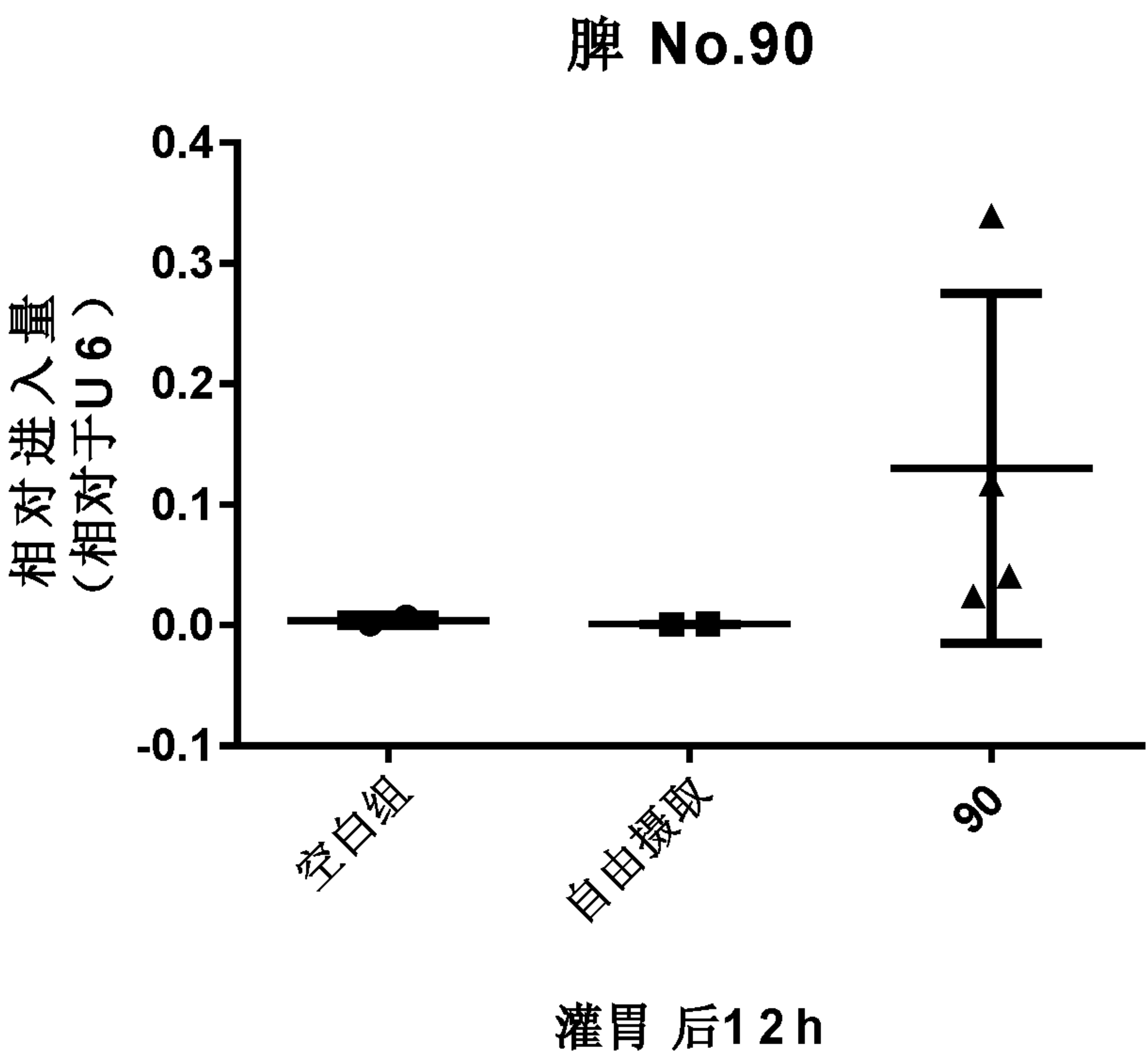


图 19c

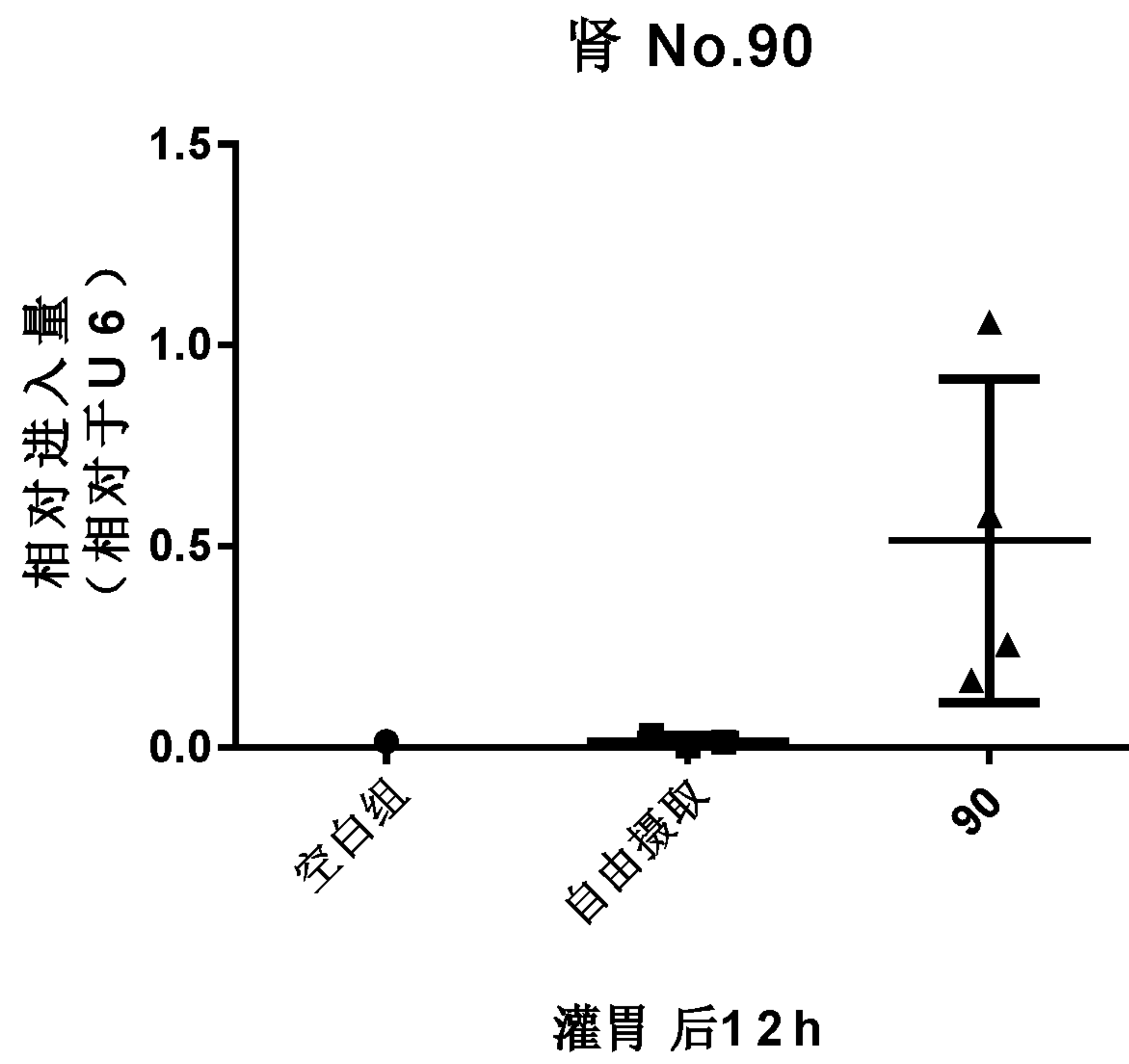


图 19d

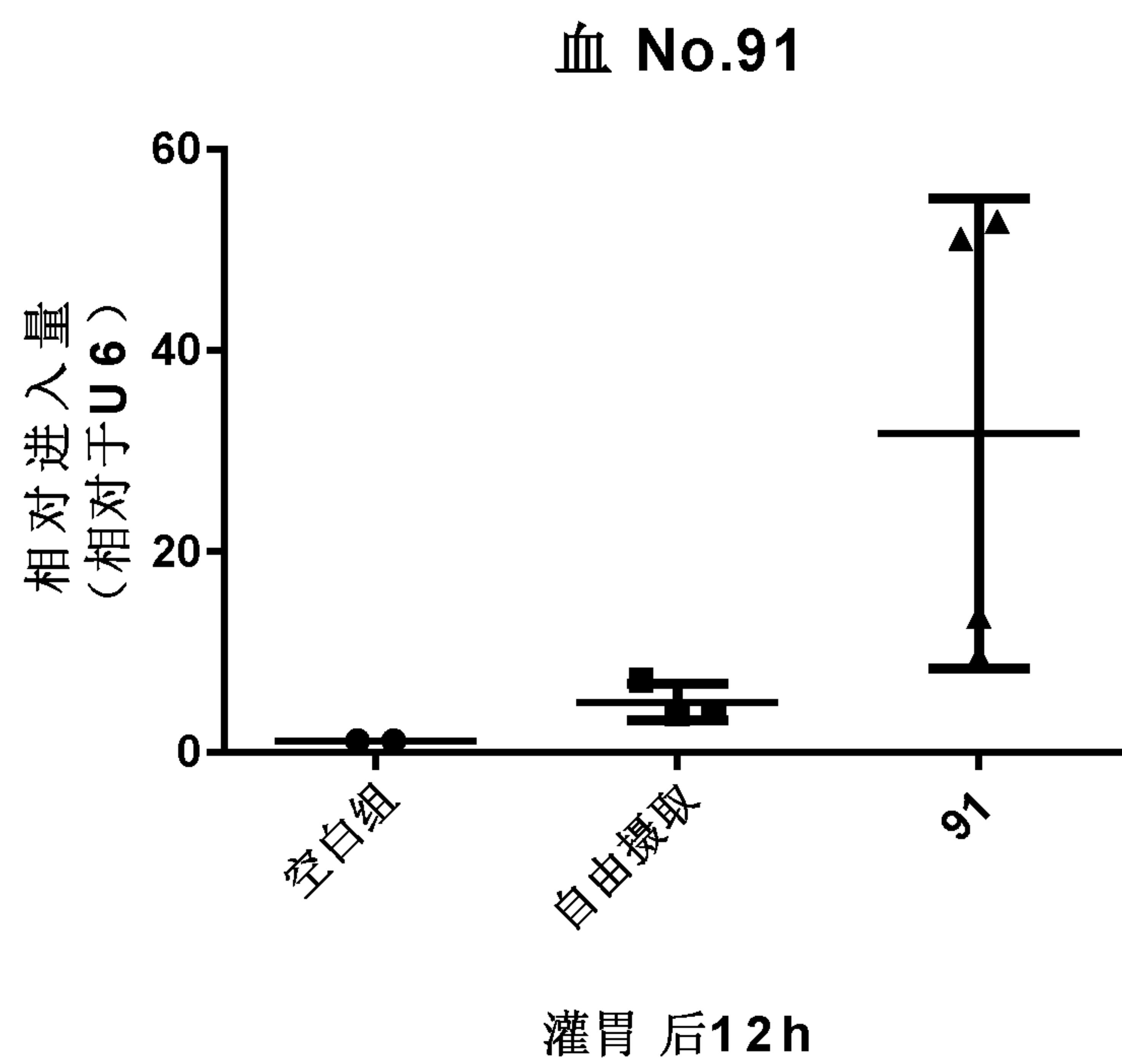


图 20a

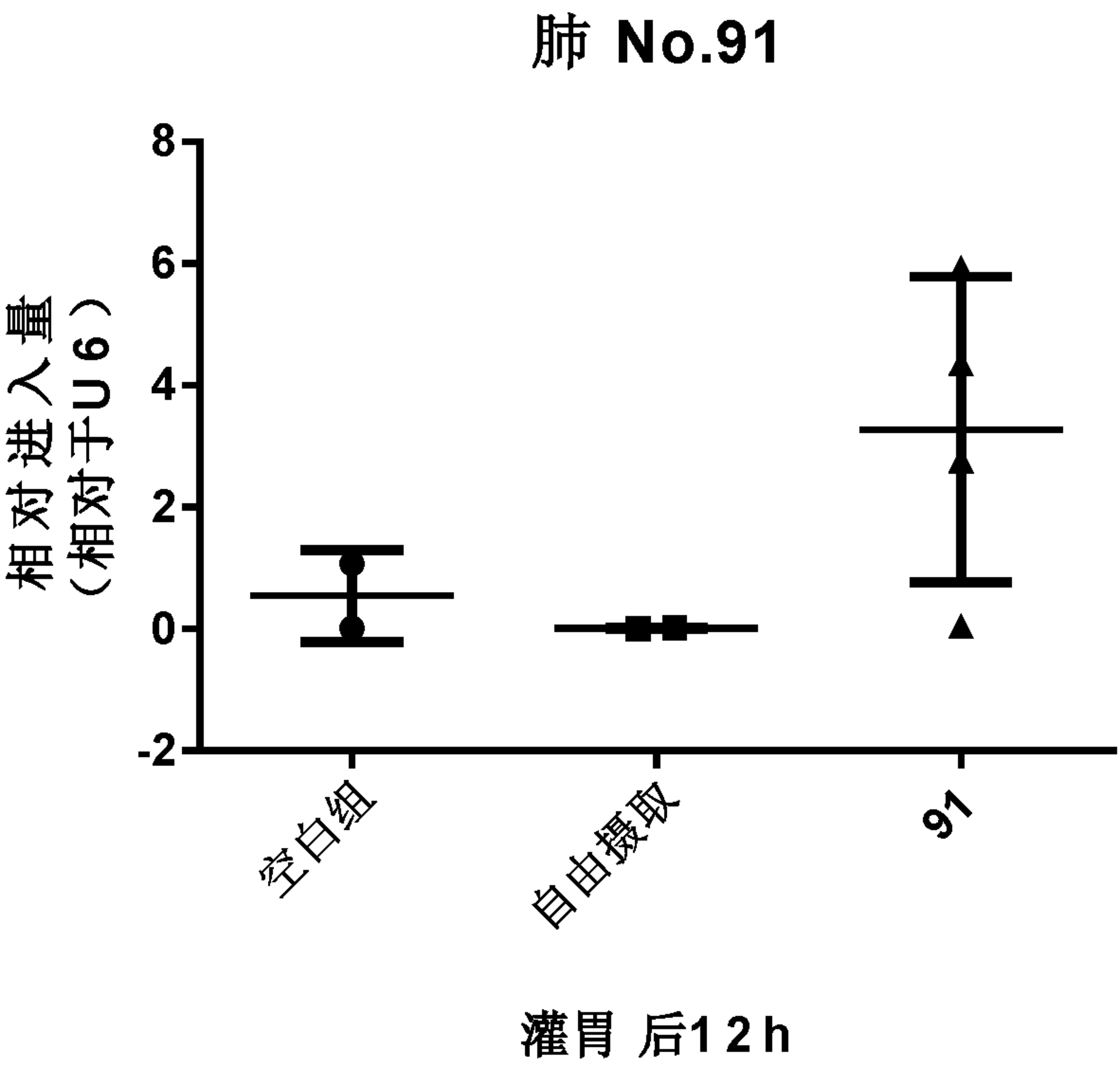


图 20b

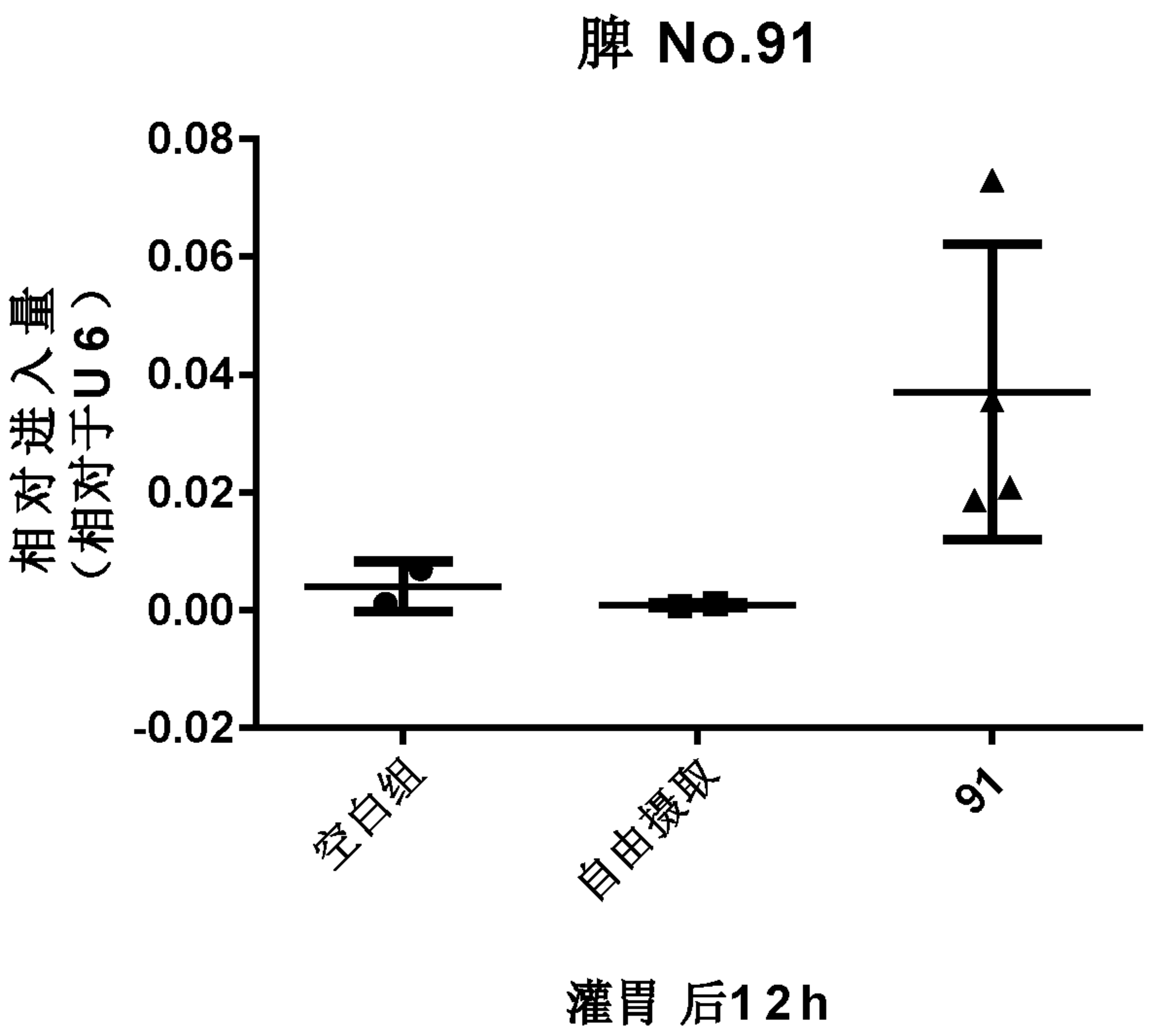


图 20c

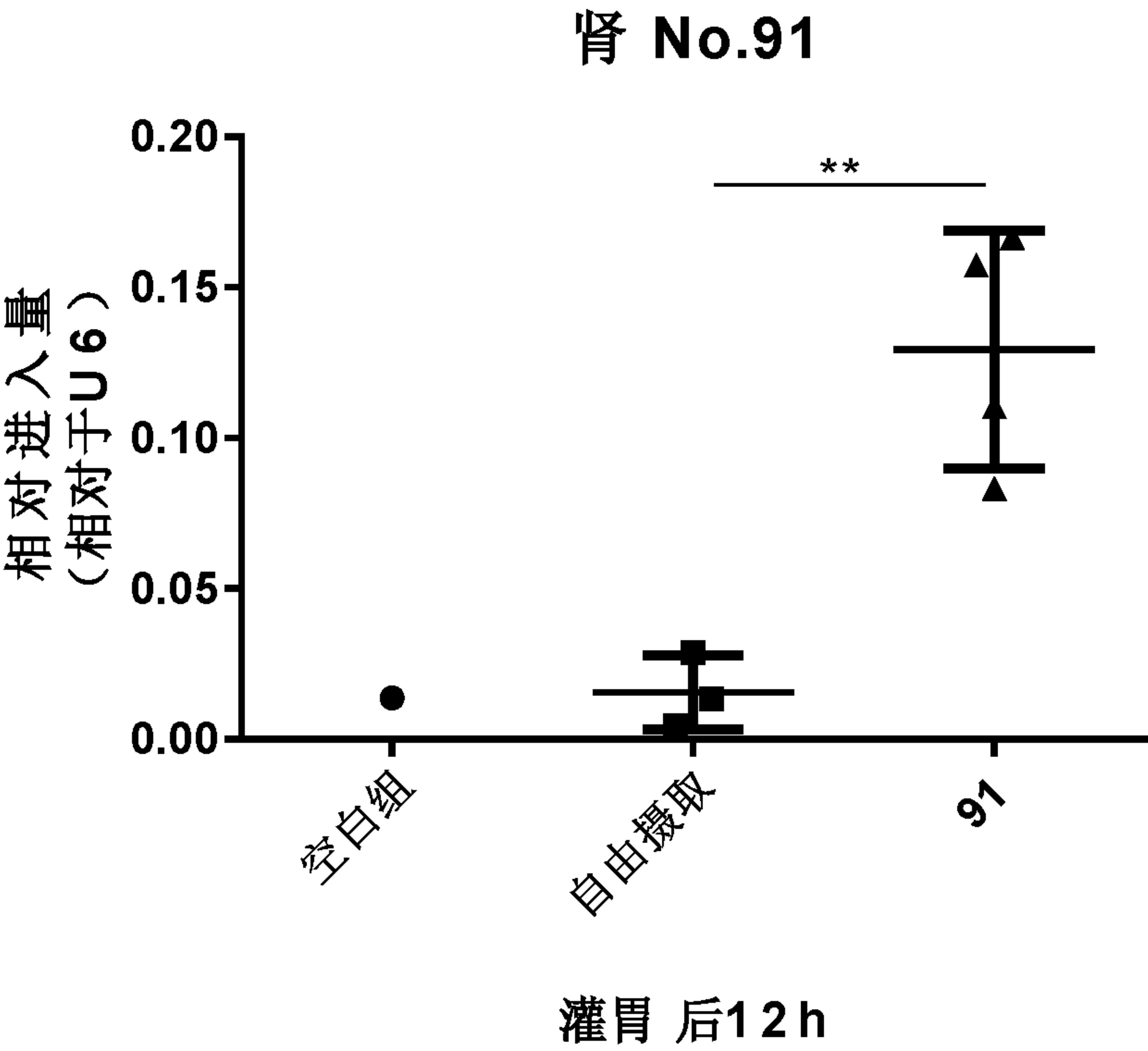


图 20d

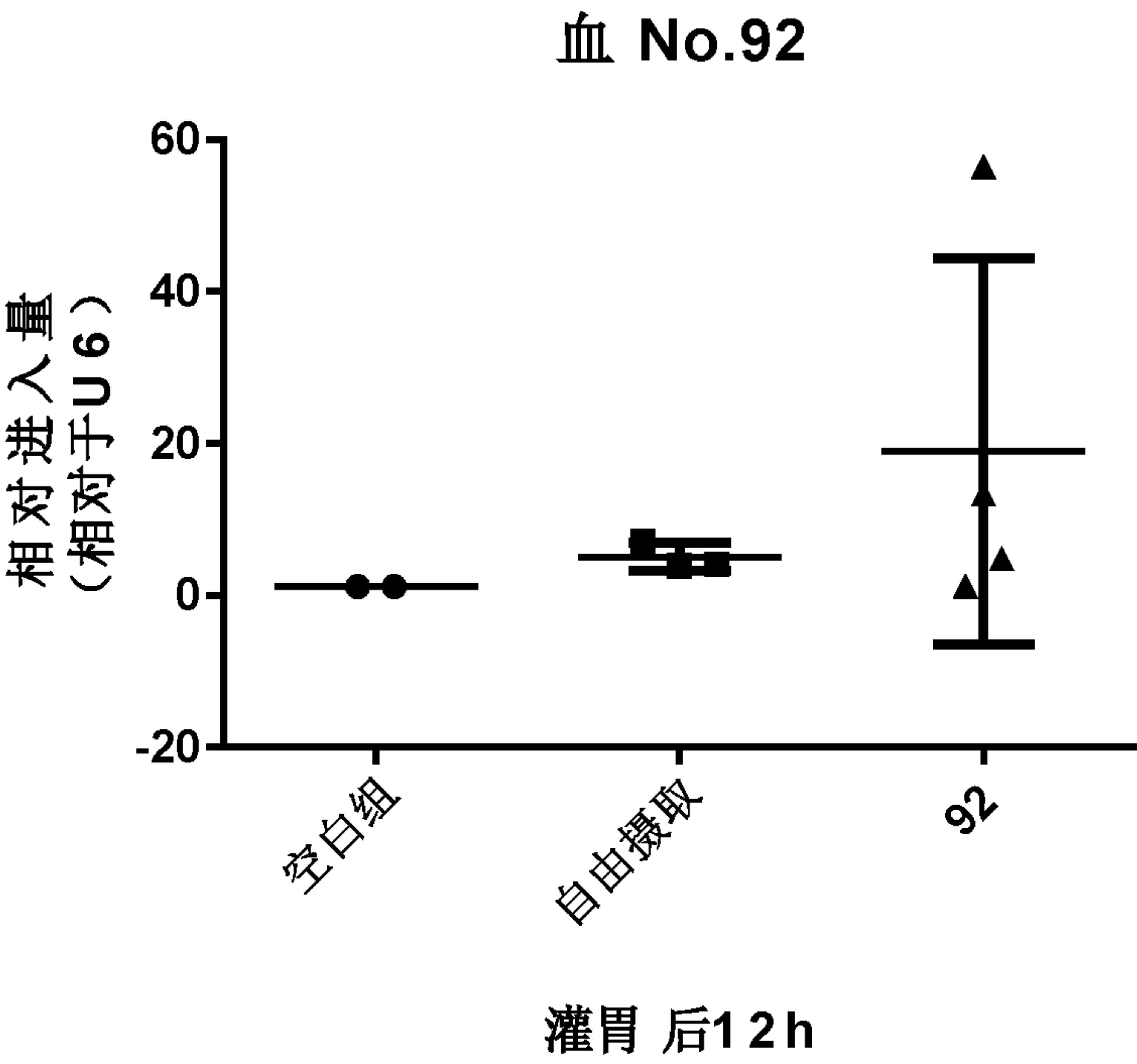


图 21a

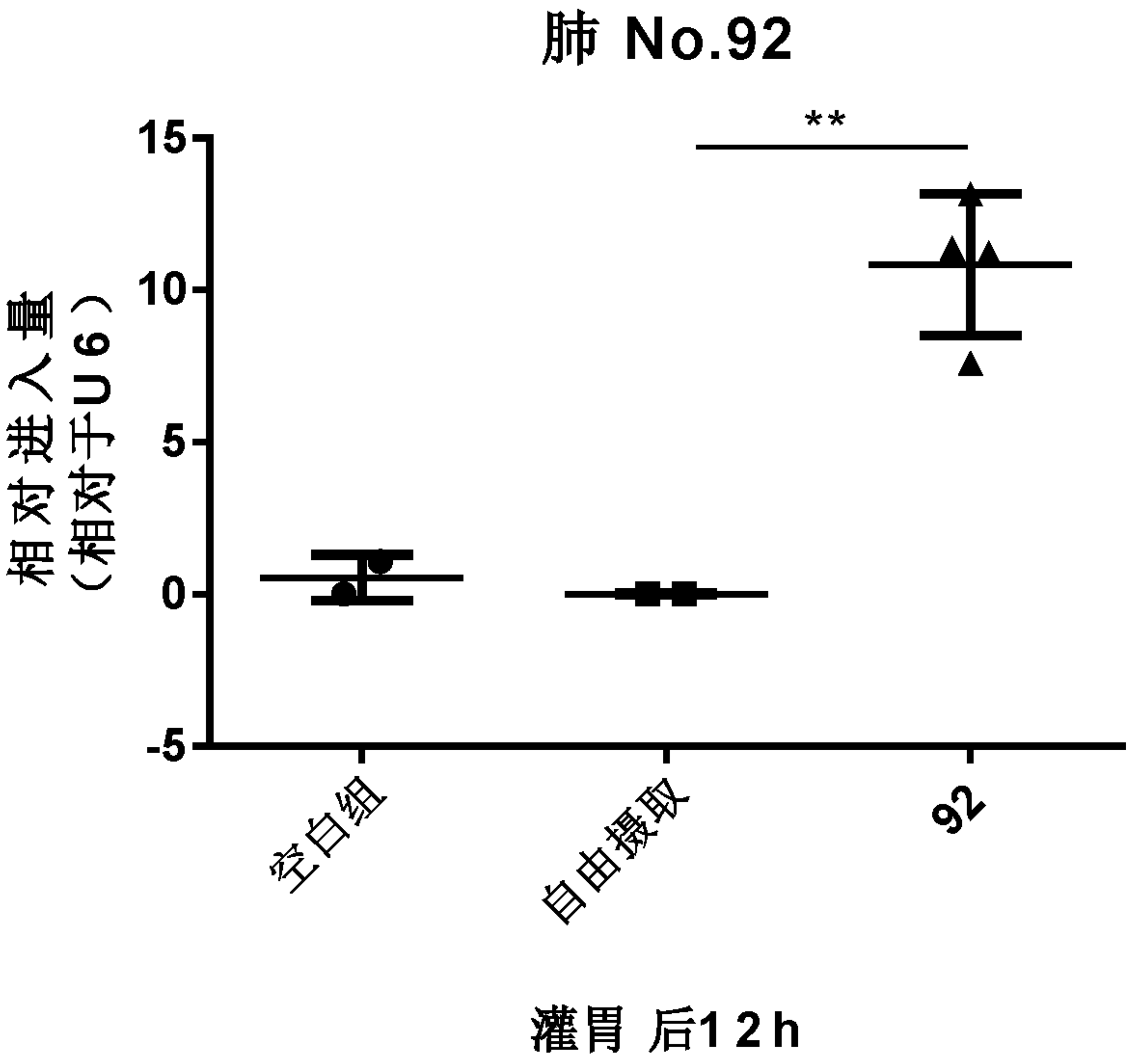


图 21b

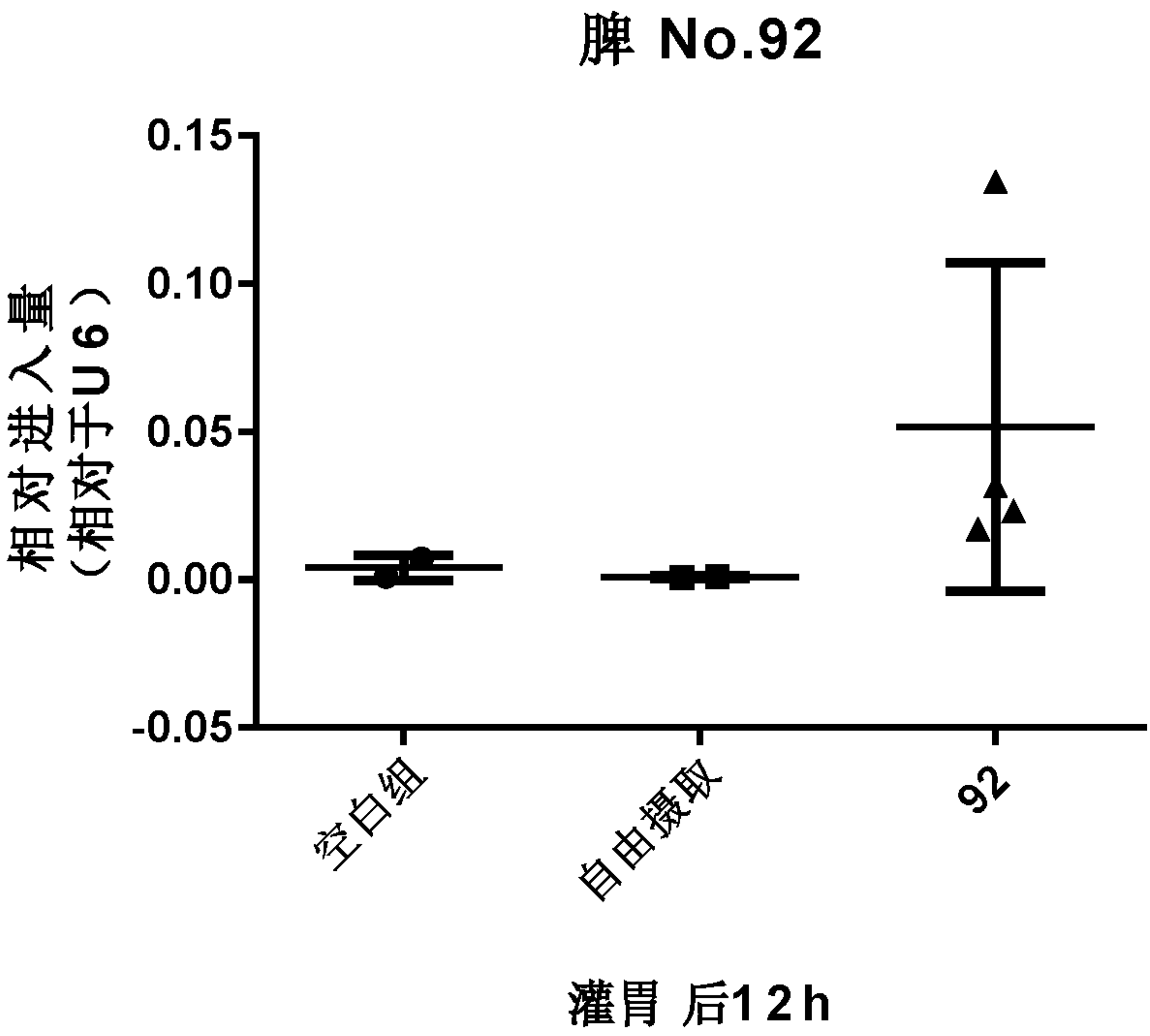
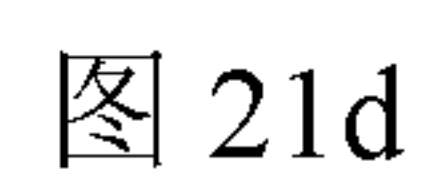
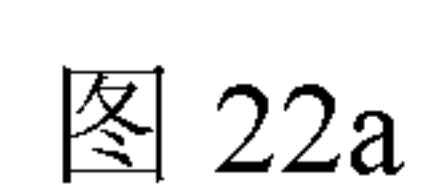


图 21c

灌胃 后12h



灌胃 后12h



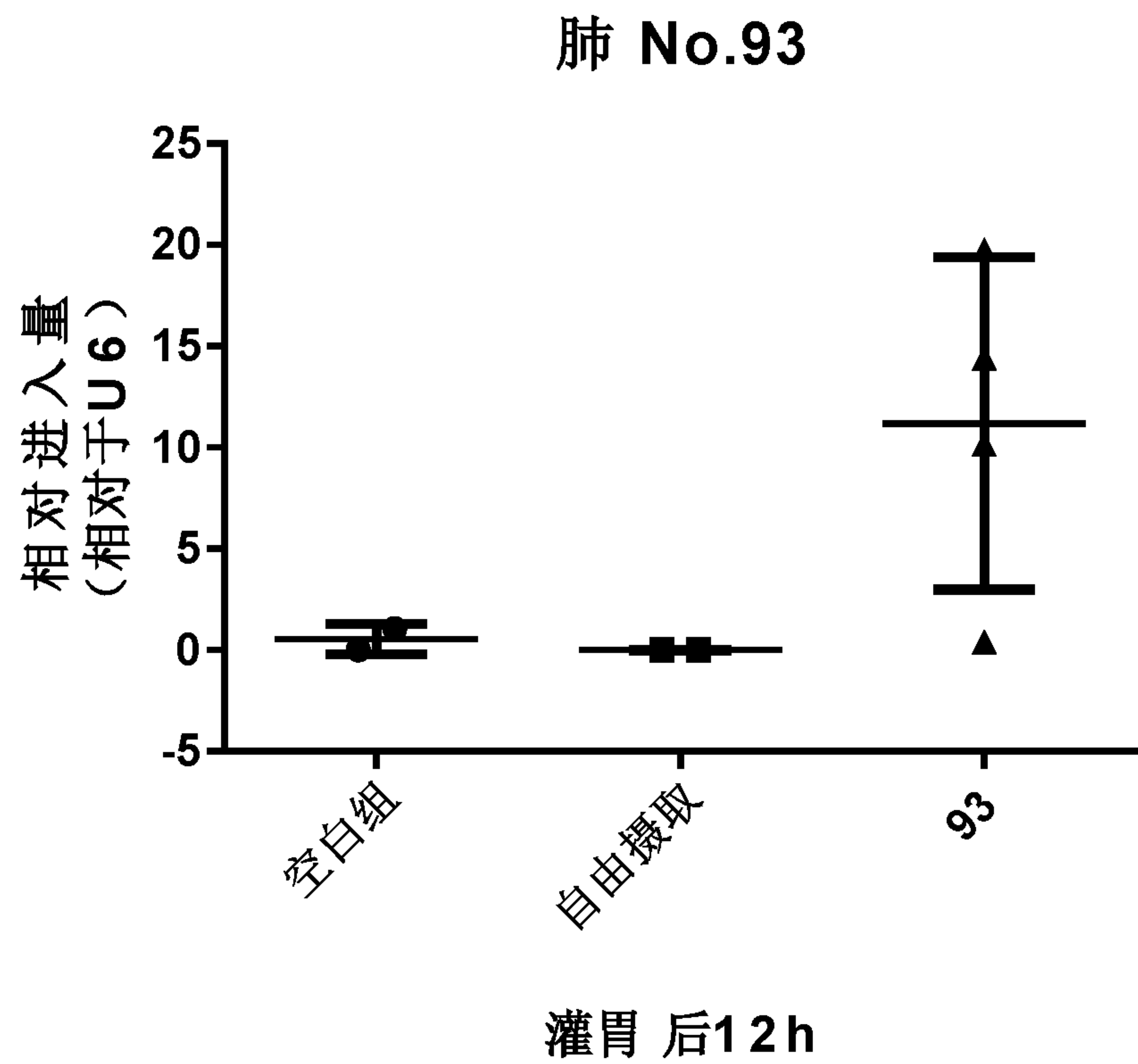


图 22b

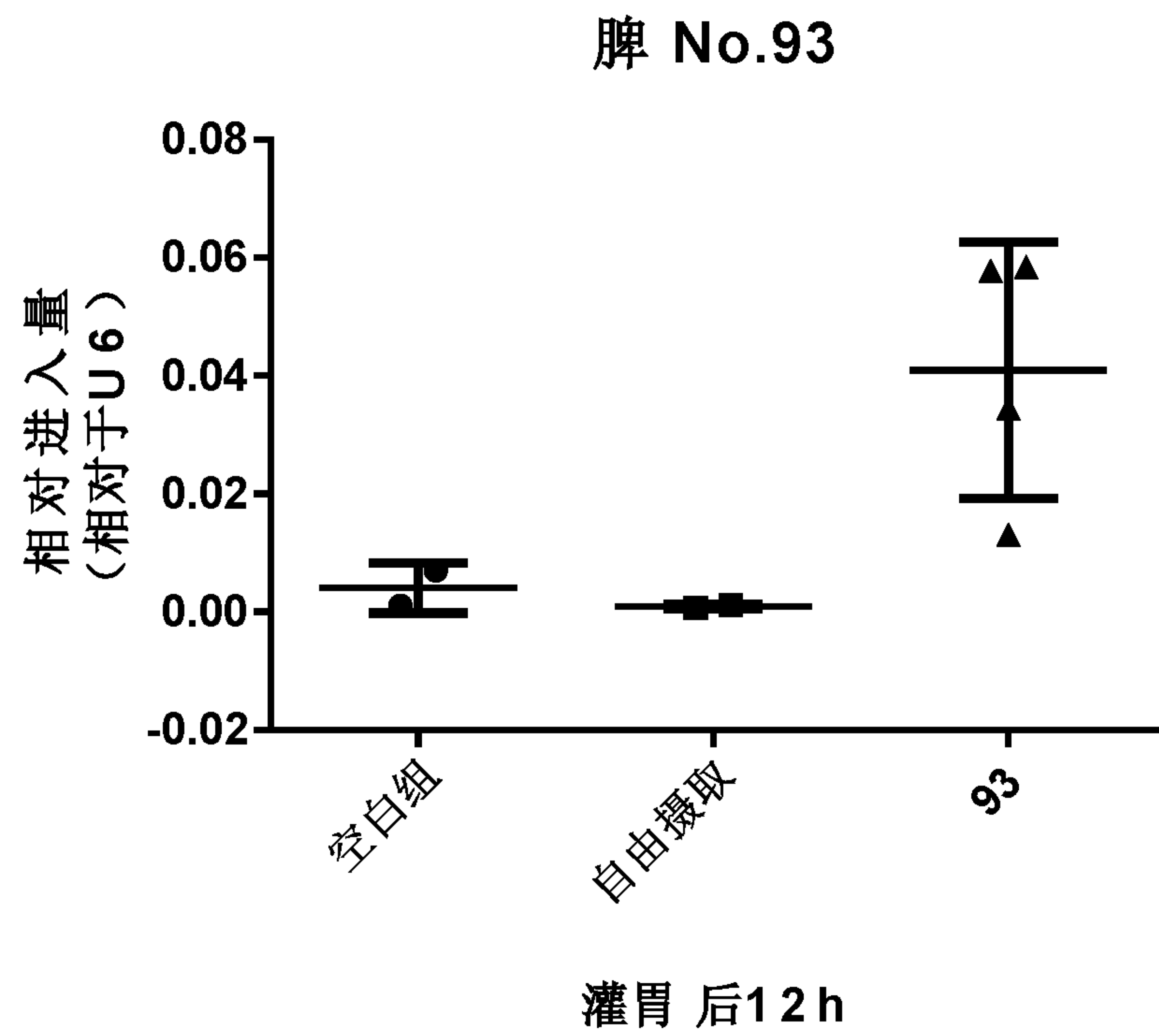


图 22c

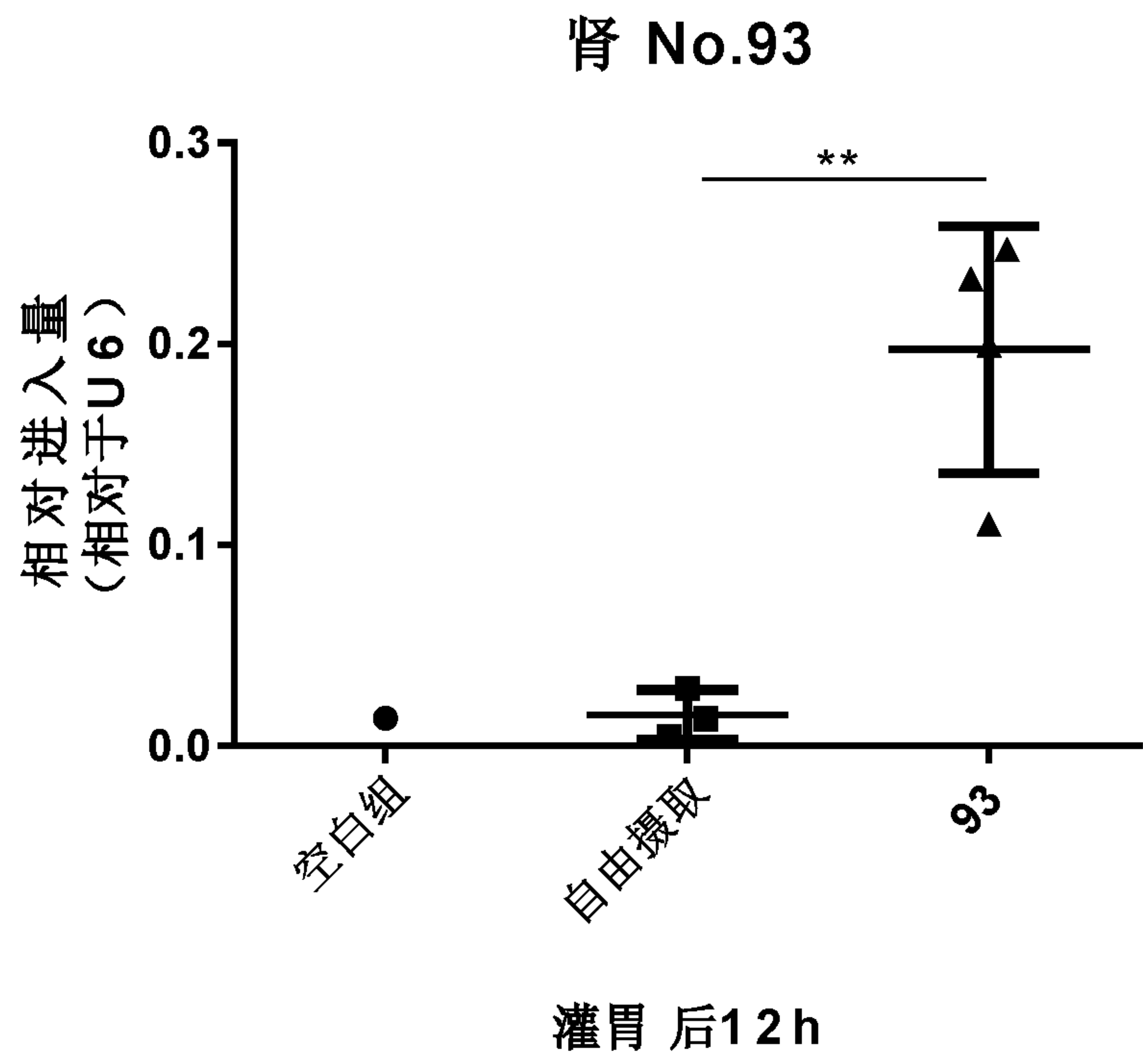


图 22d

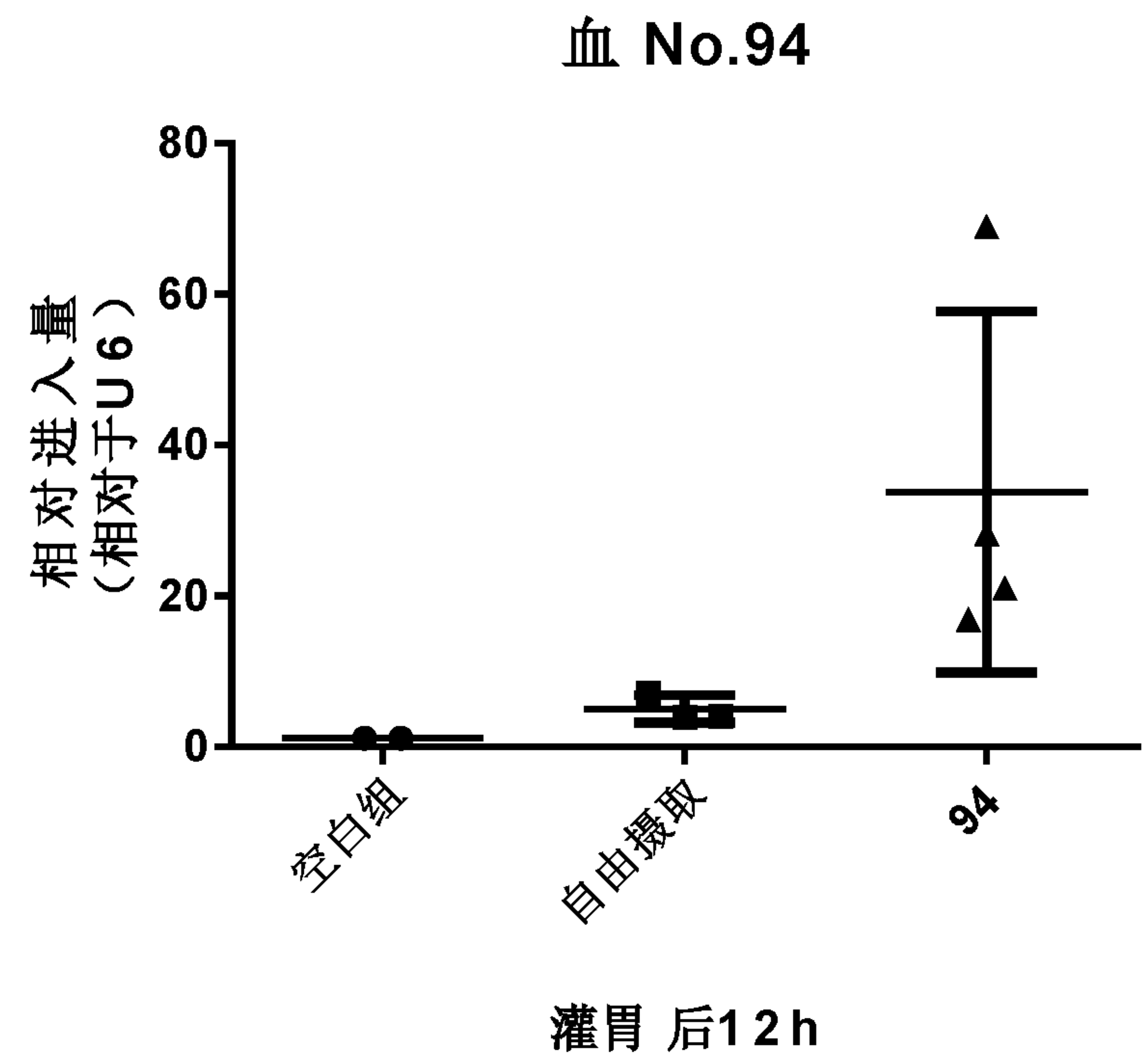


图 23a

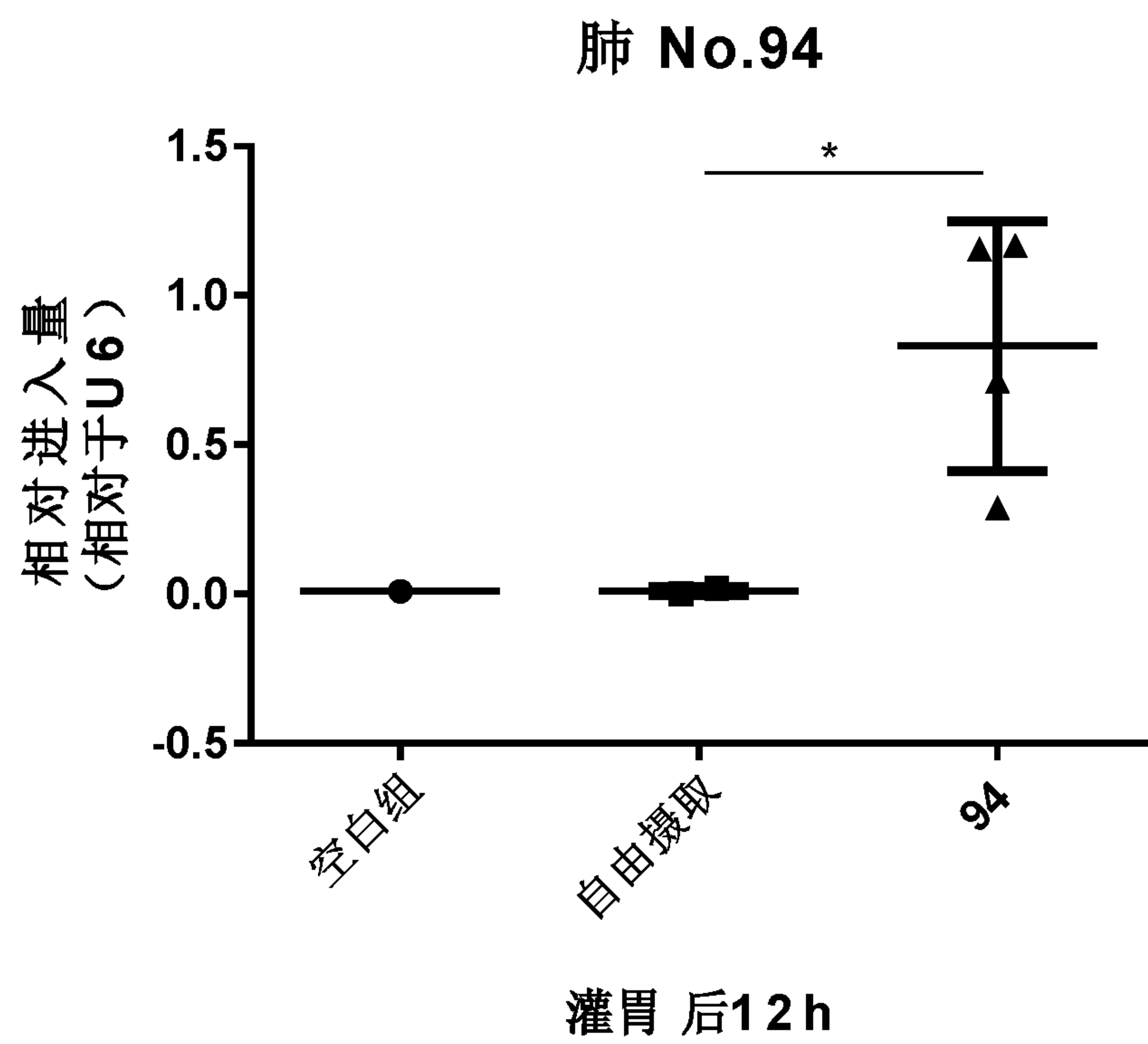


图 23b

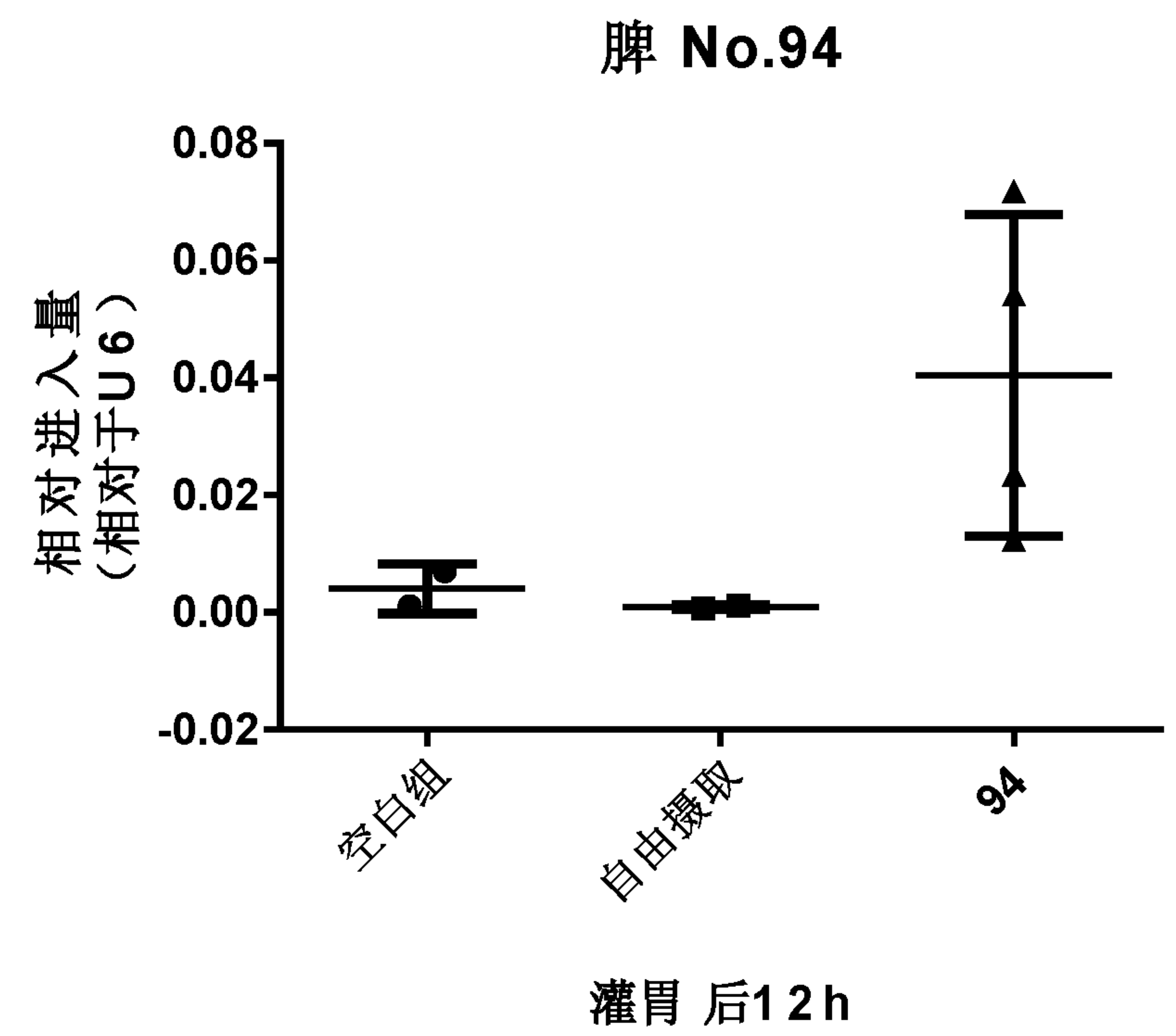


图 23c

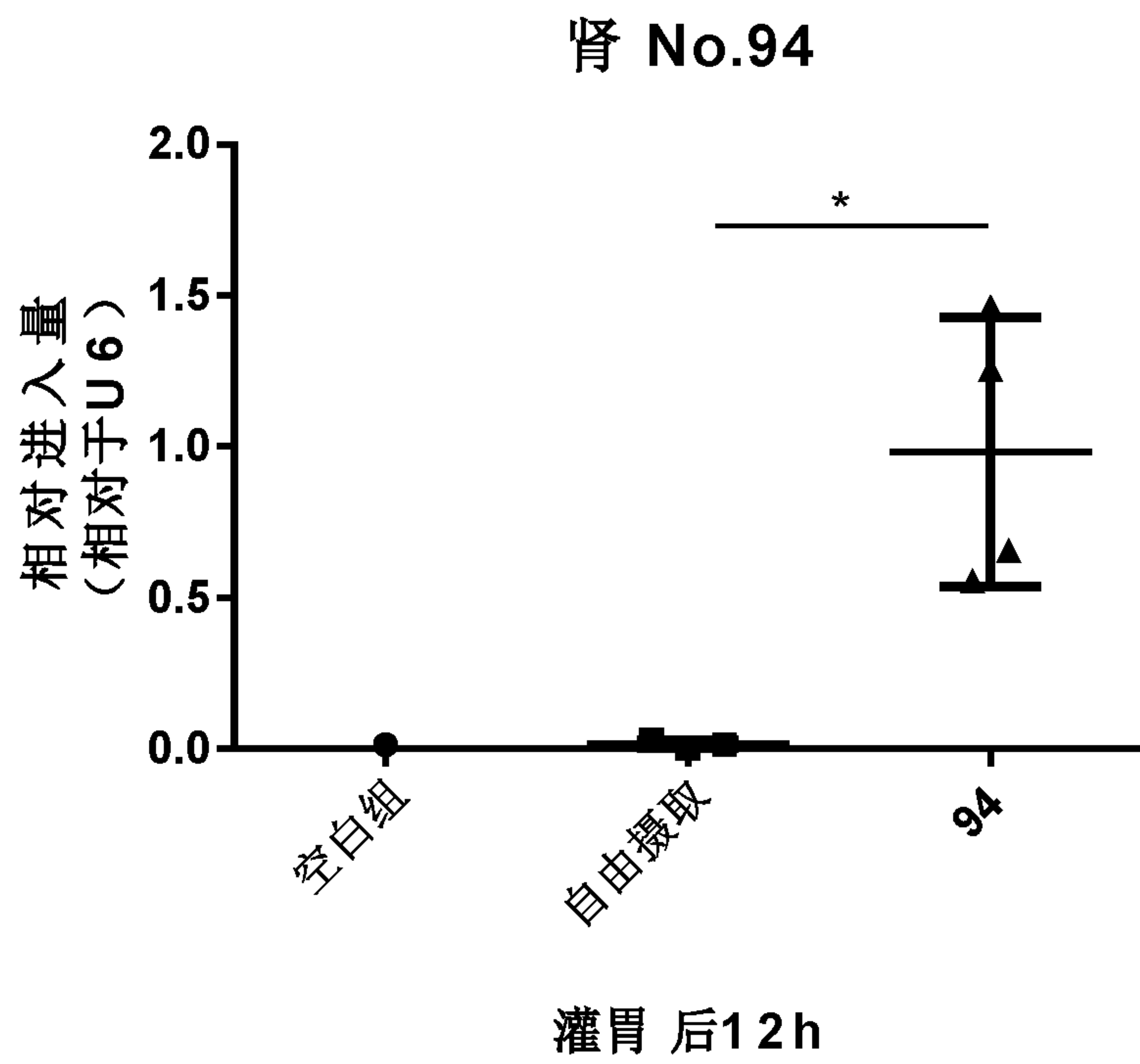


图 23d

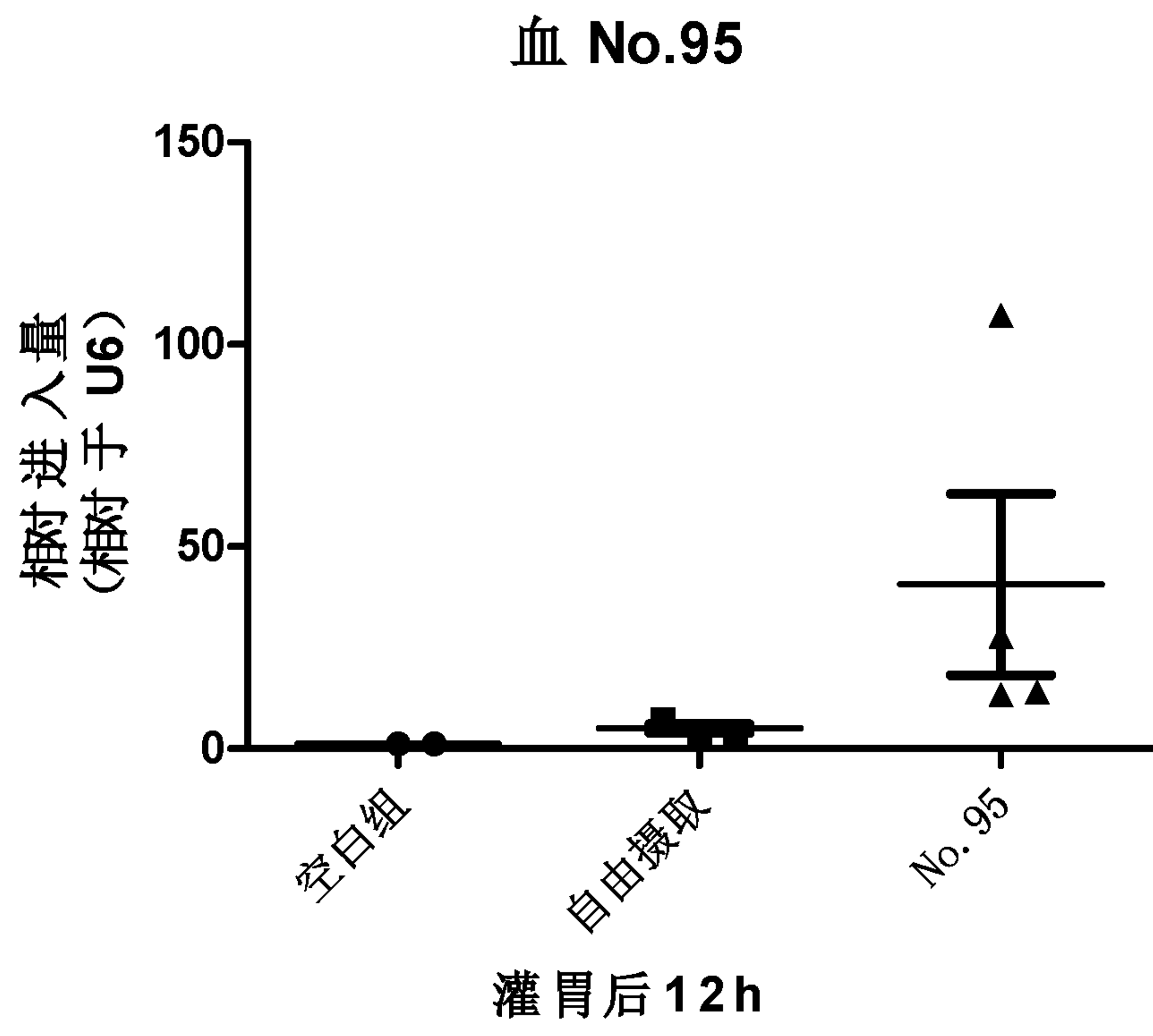


图 24a

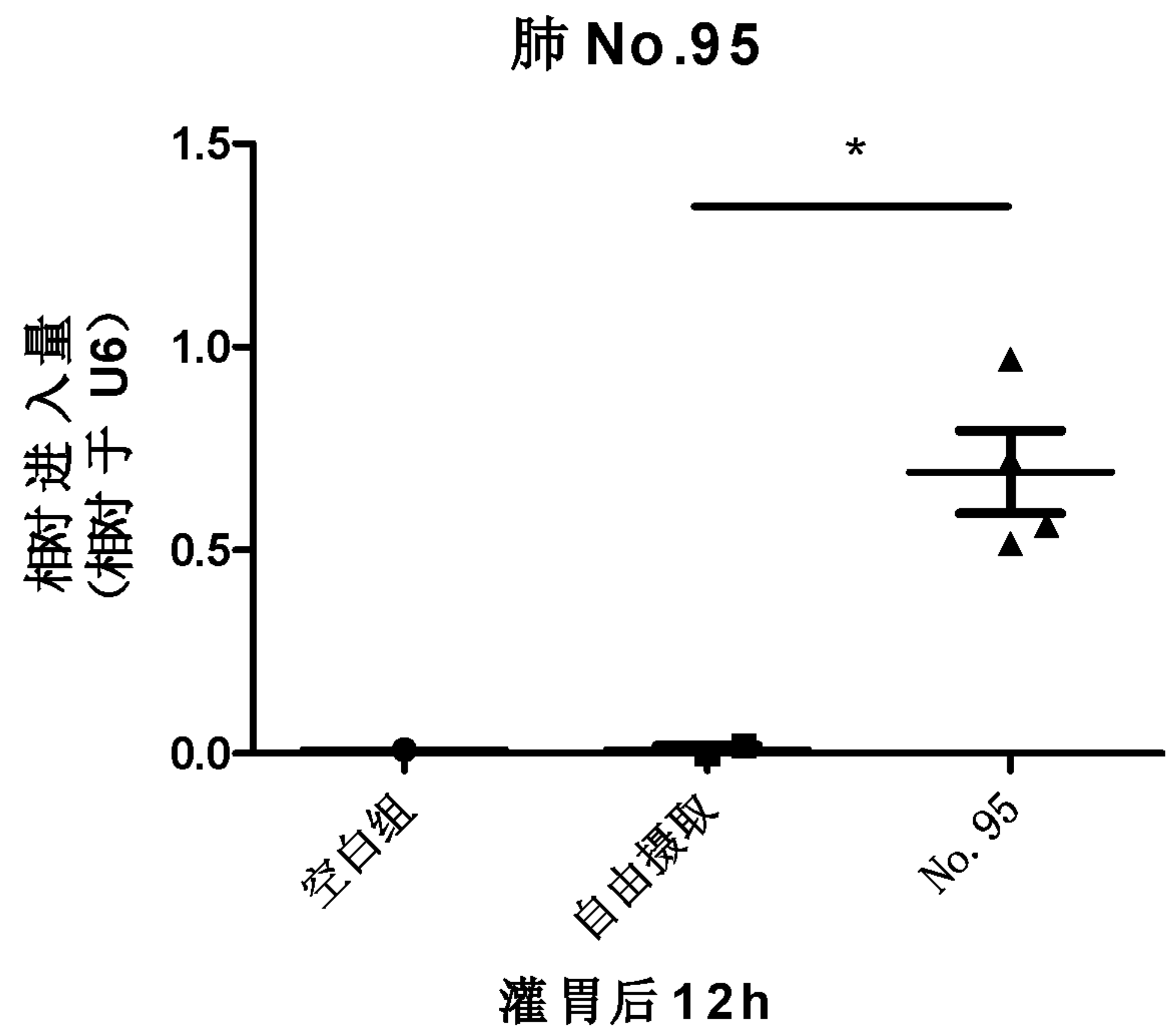


图 24b

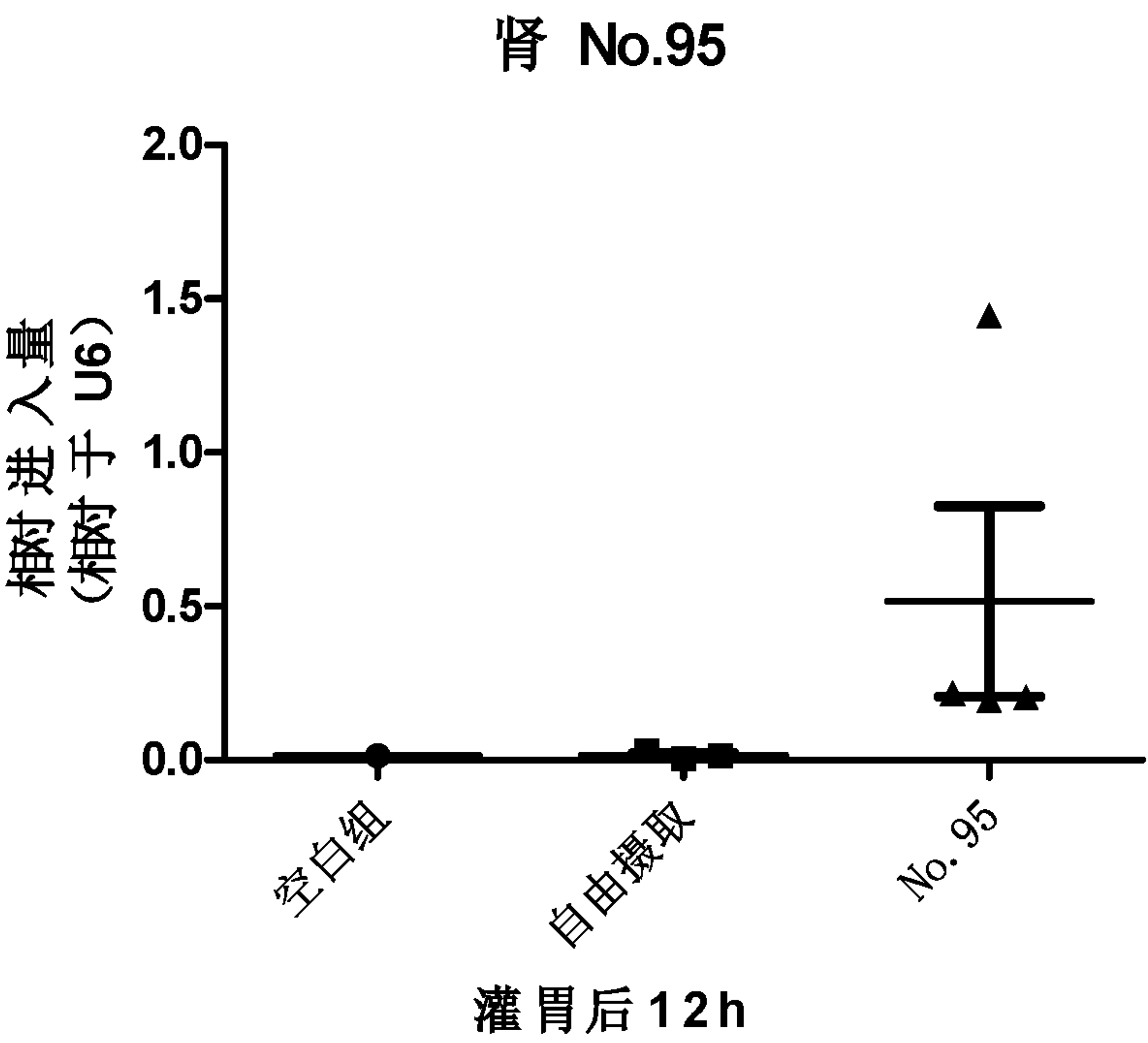


图 24c

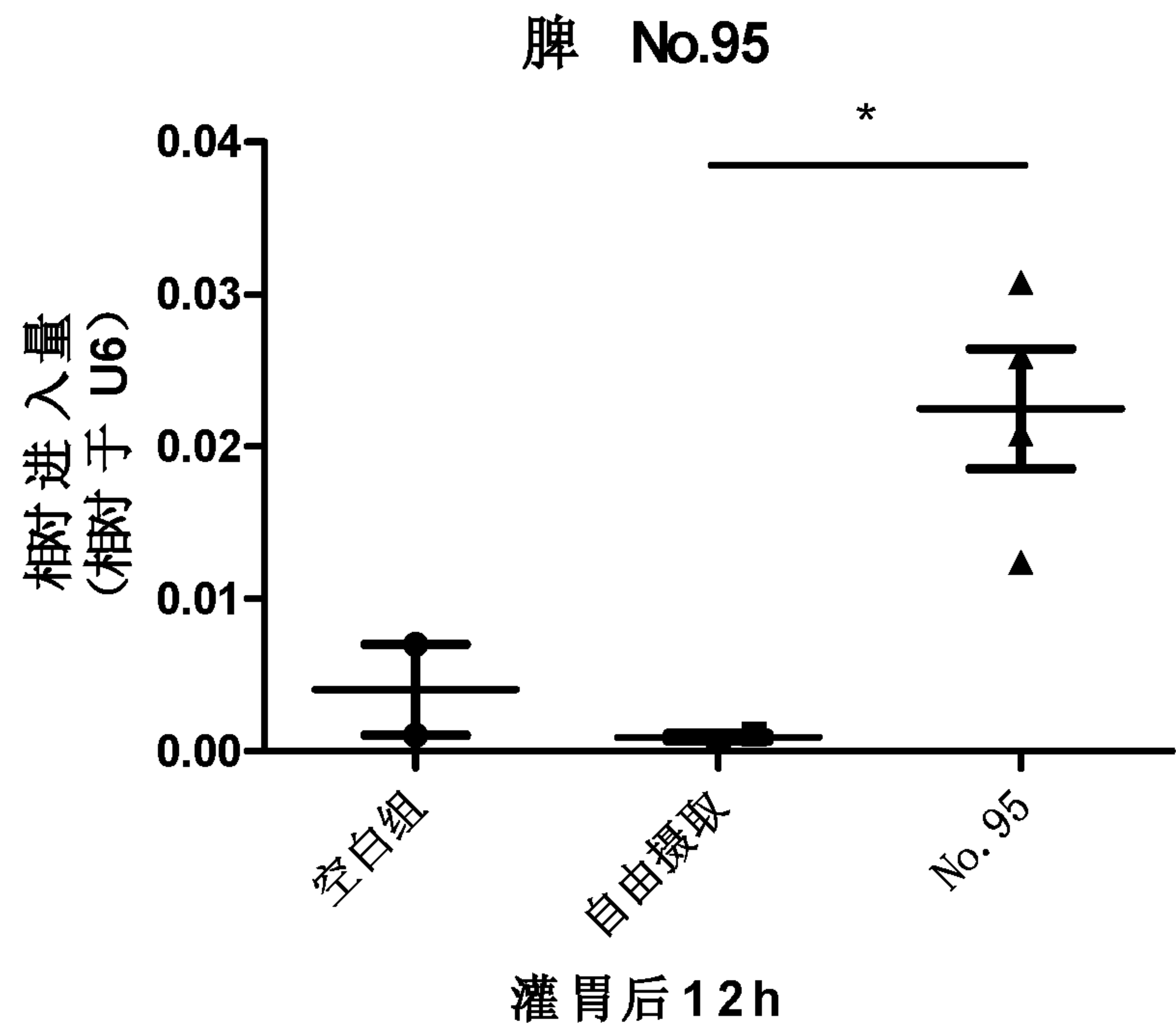


图 24d

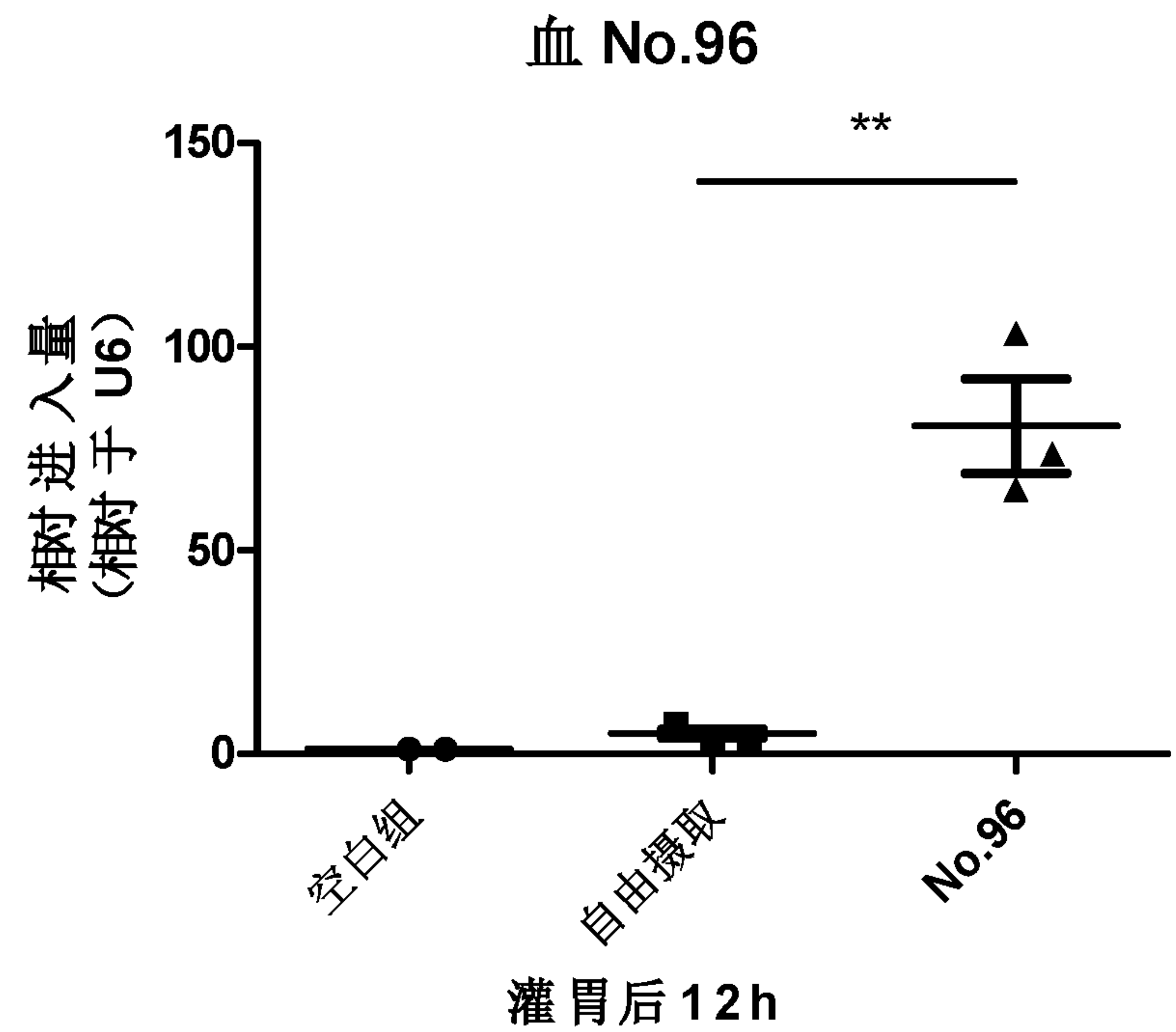


图 25a

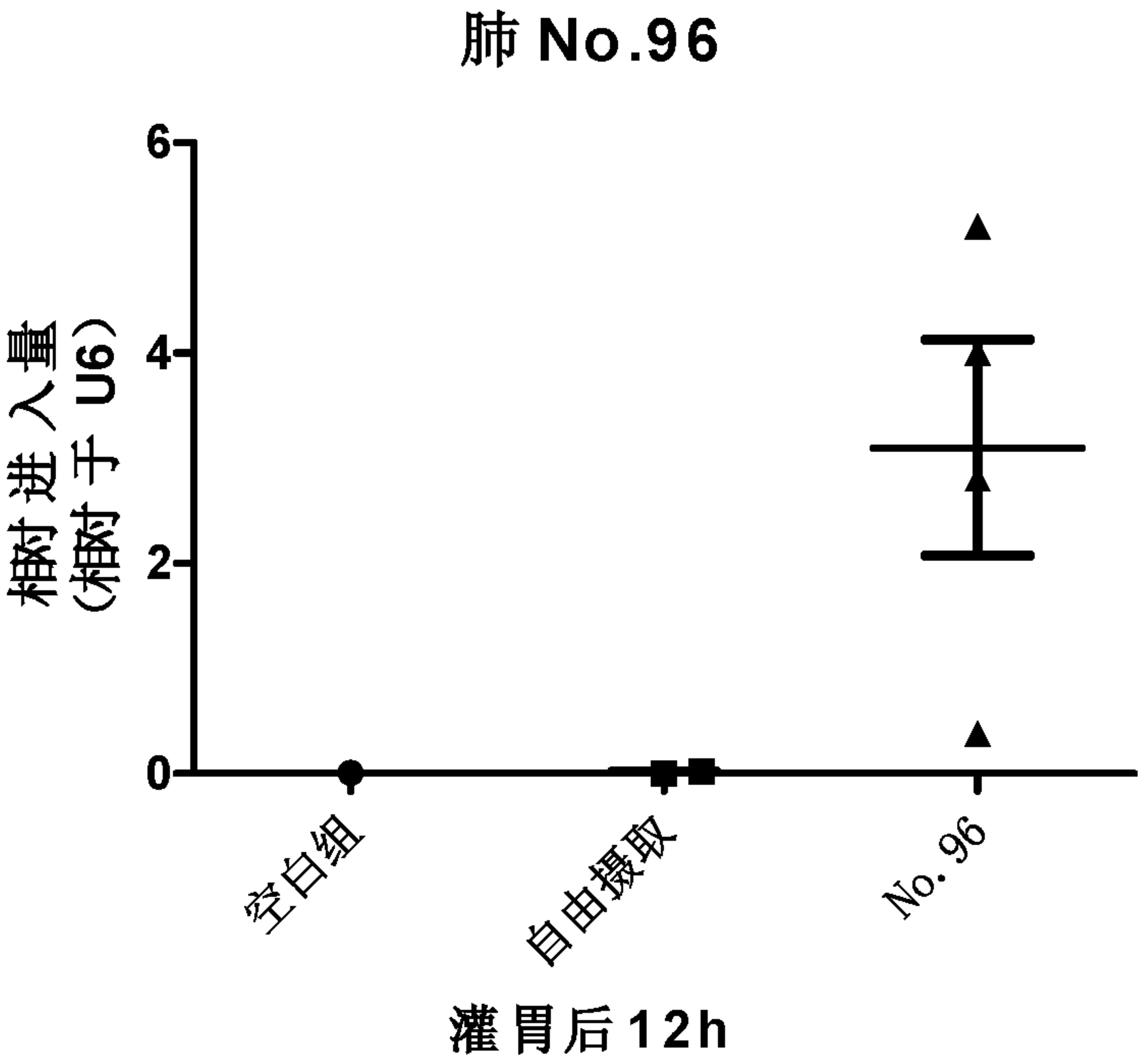


图 25b

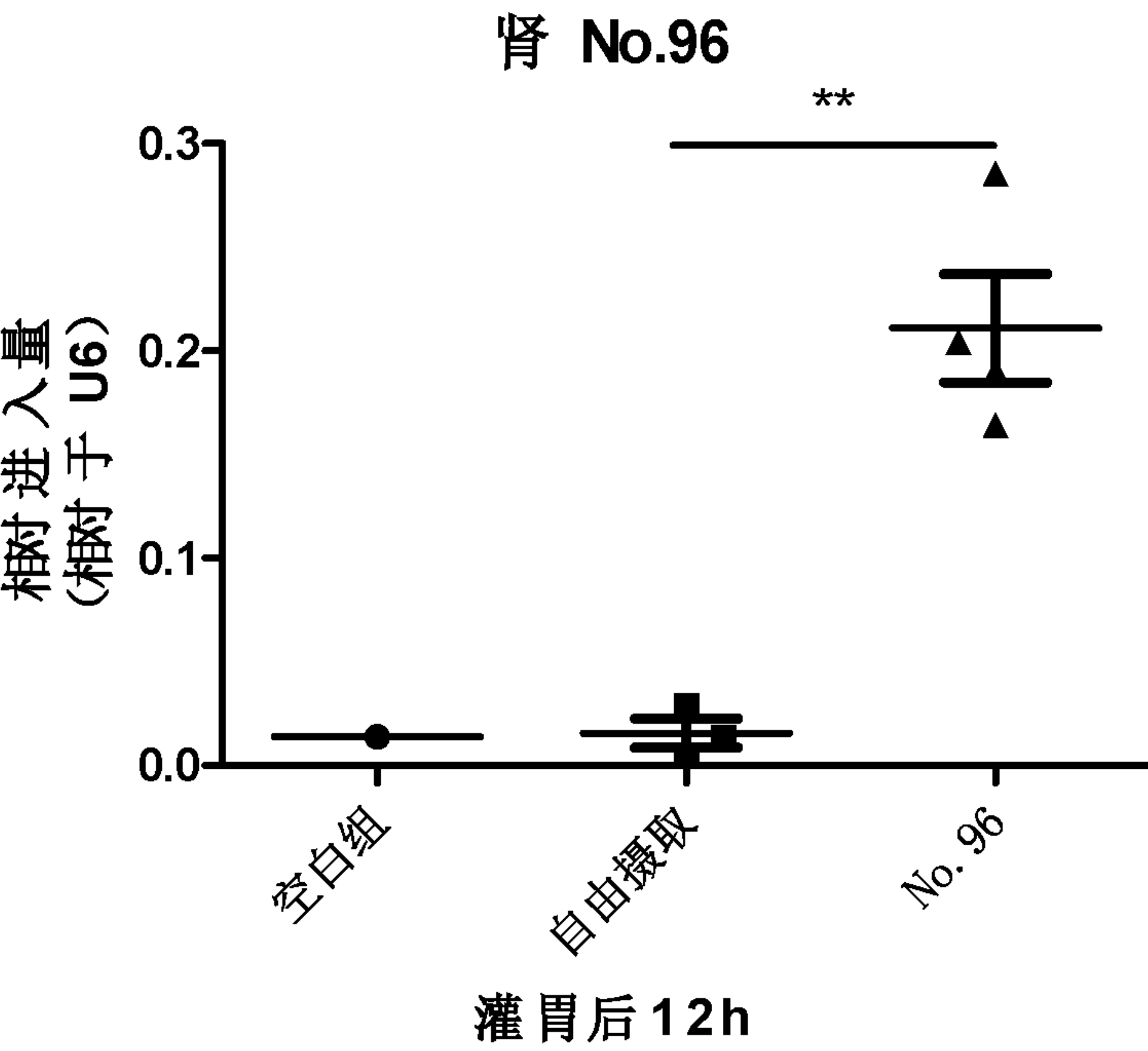


图 25c

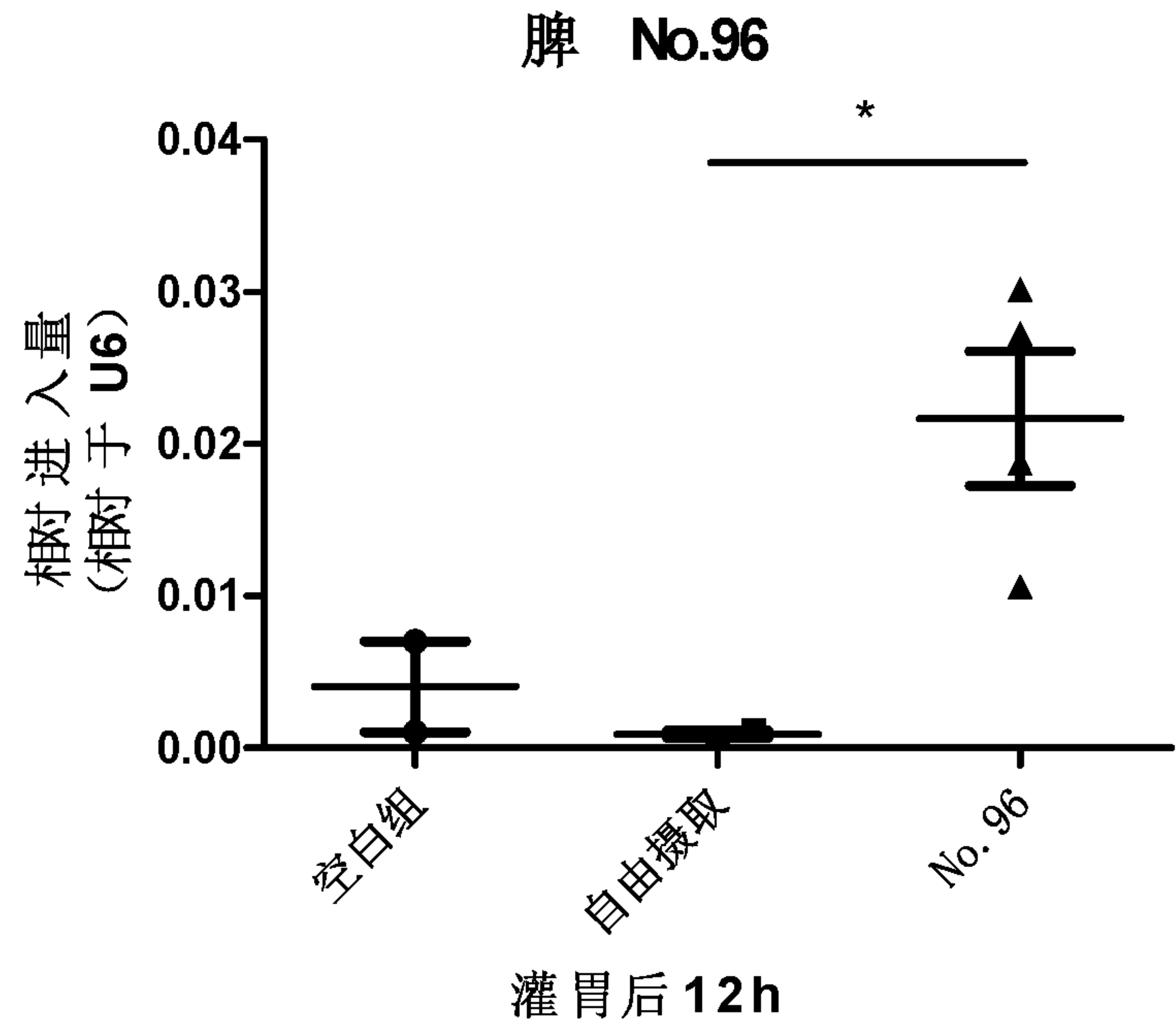


图 25d

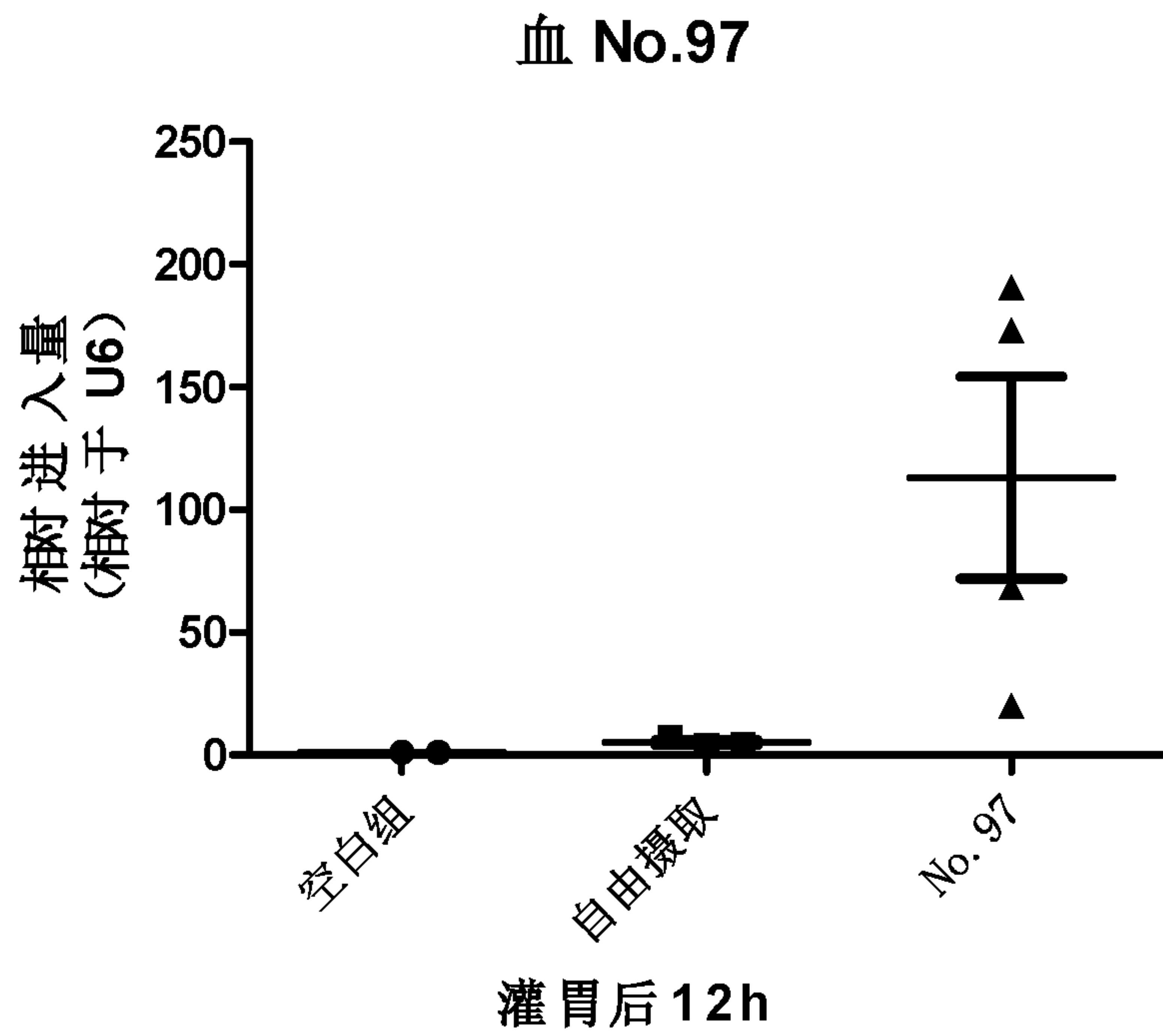


图 26a

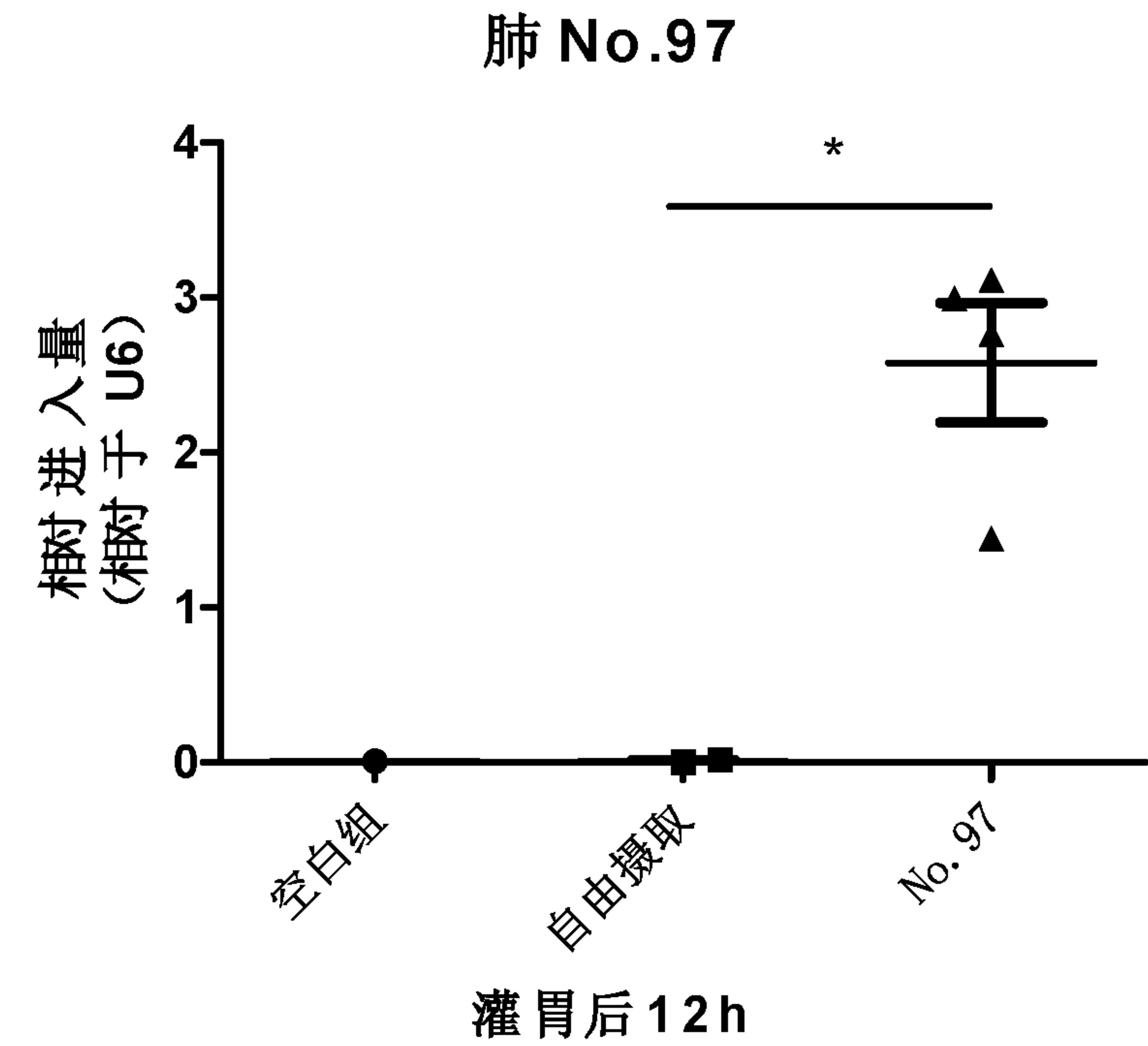


图 26b

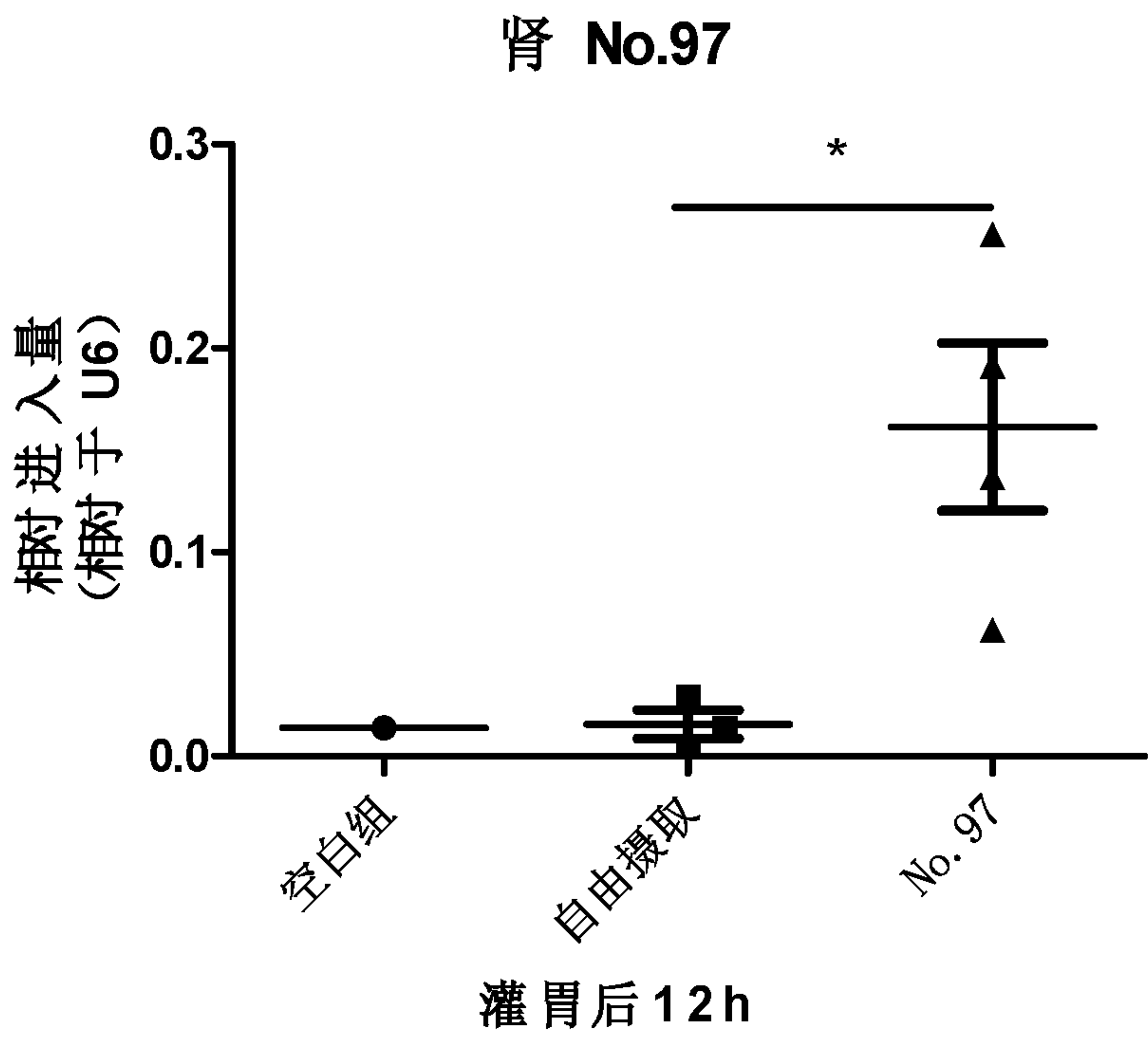


图 26c

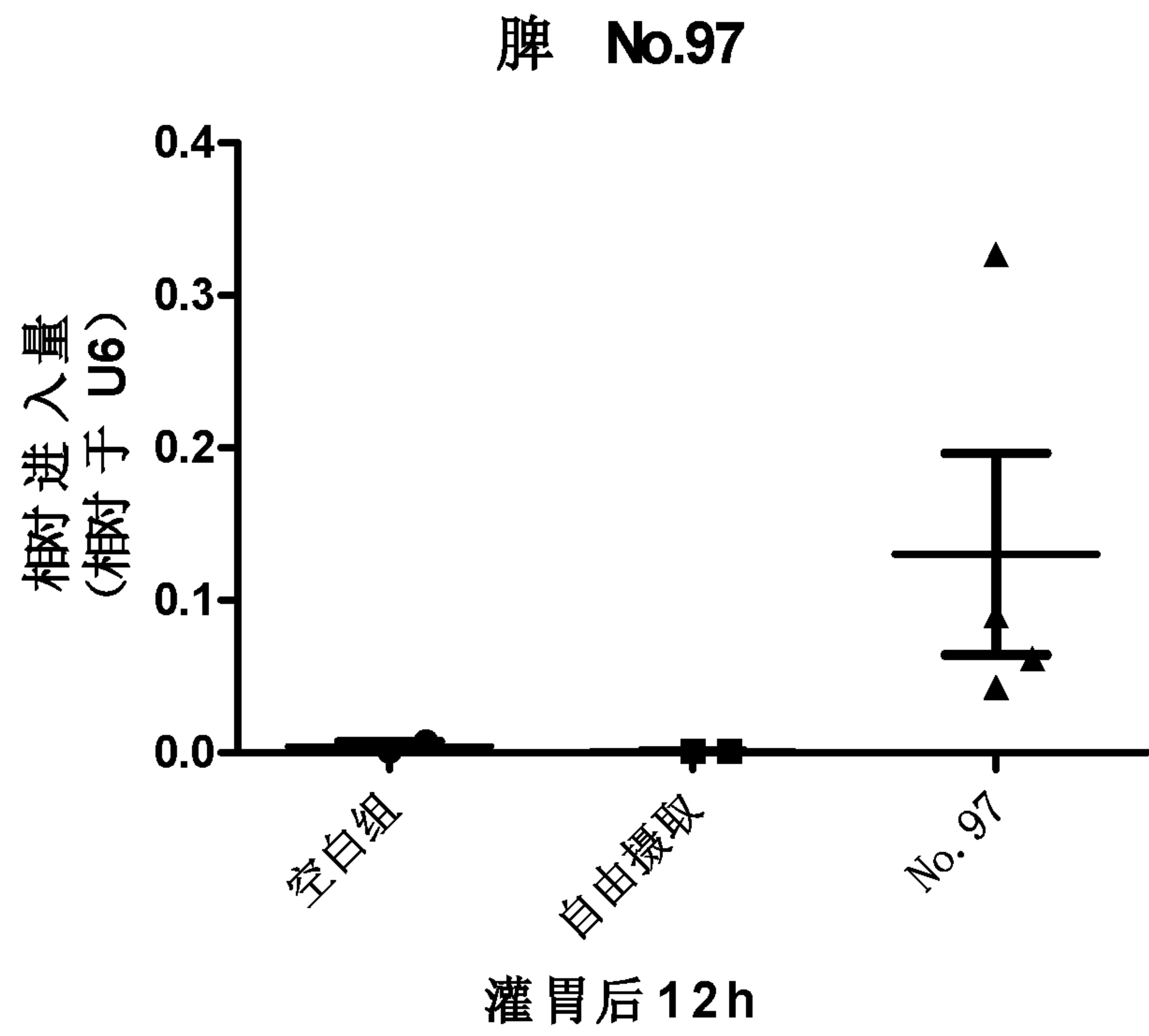


图 26d

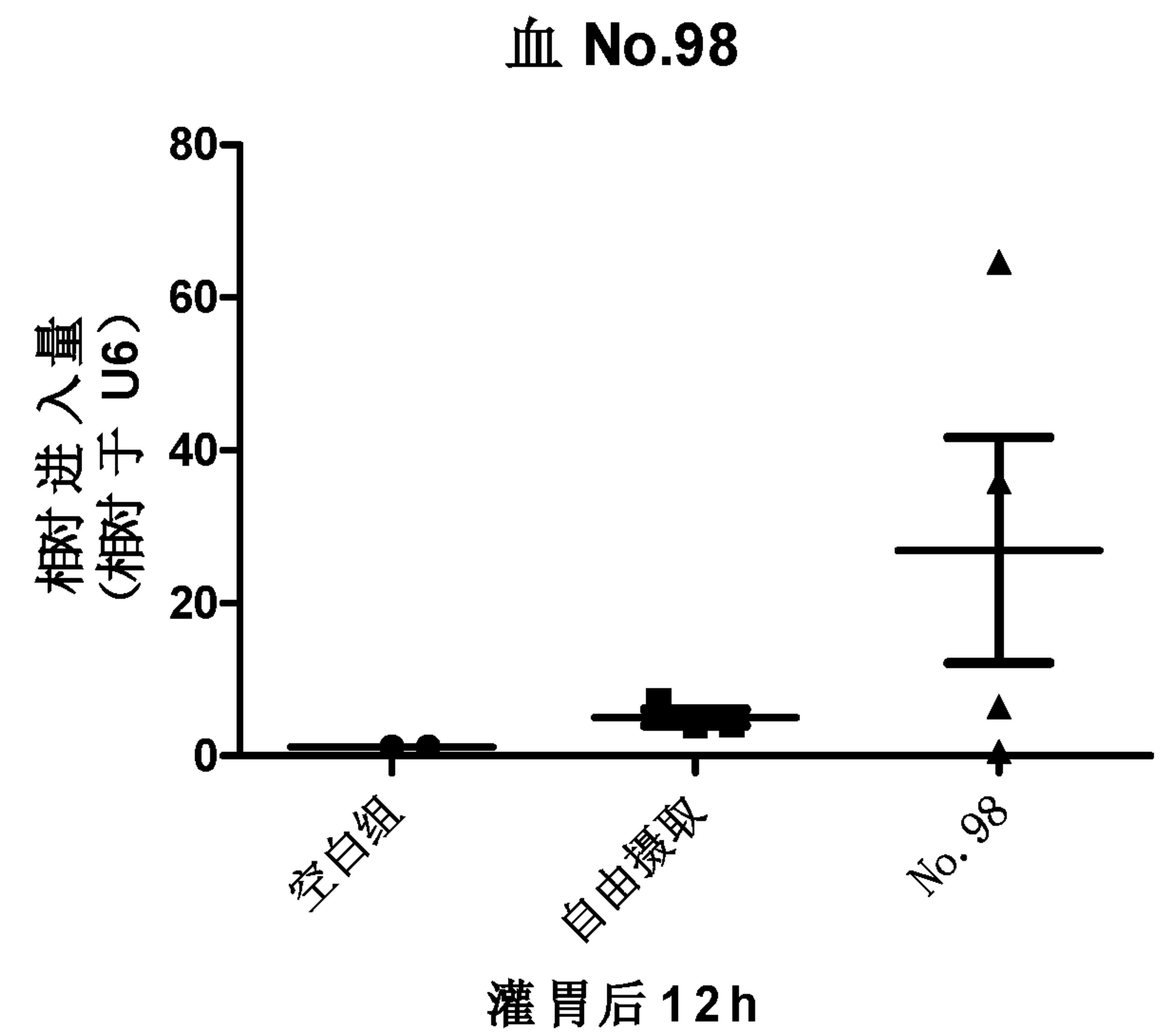


图 27a

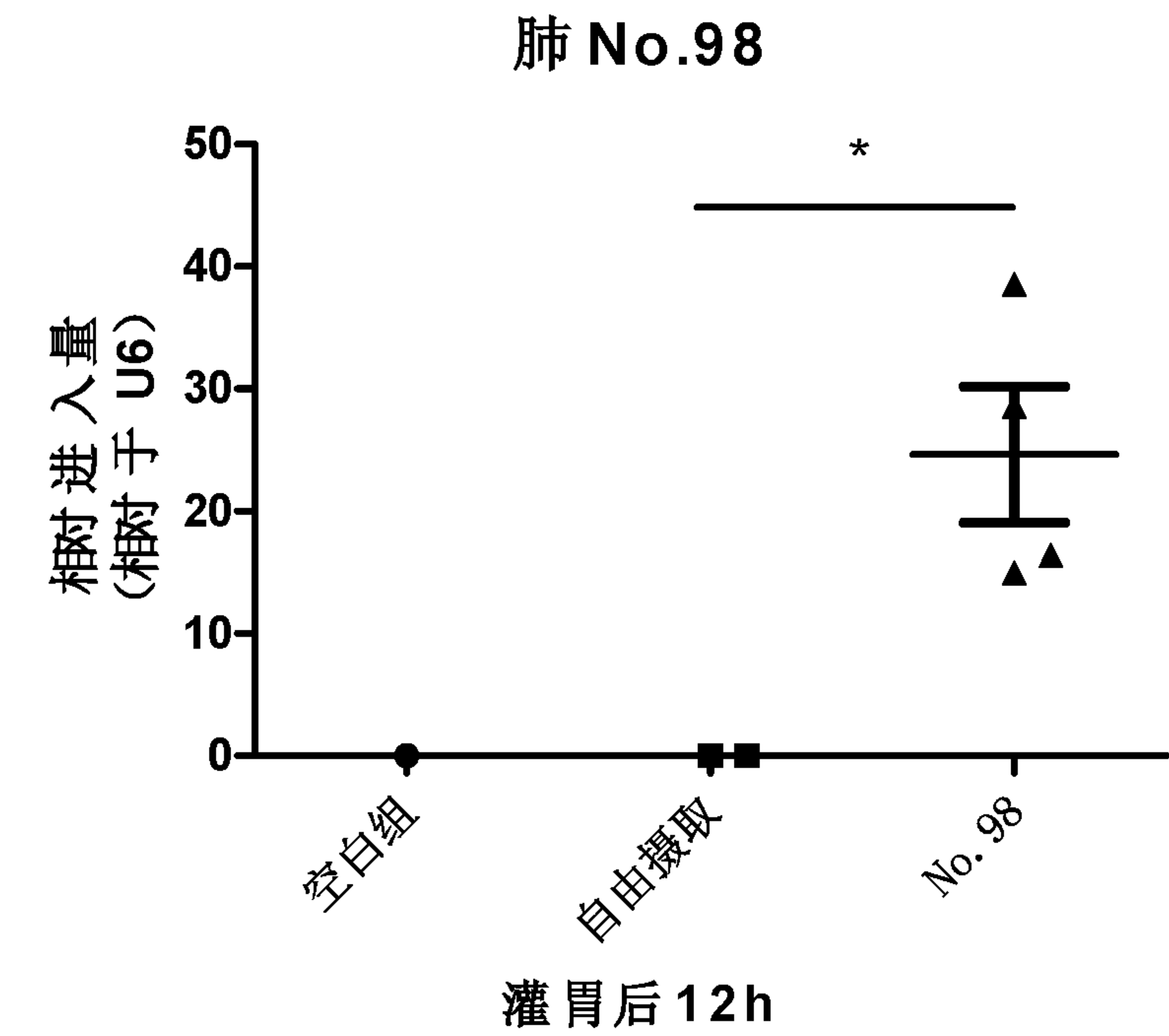


图 27b

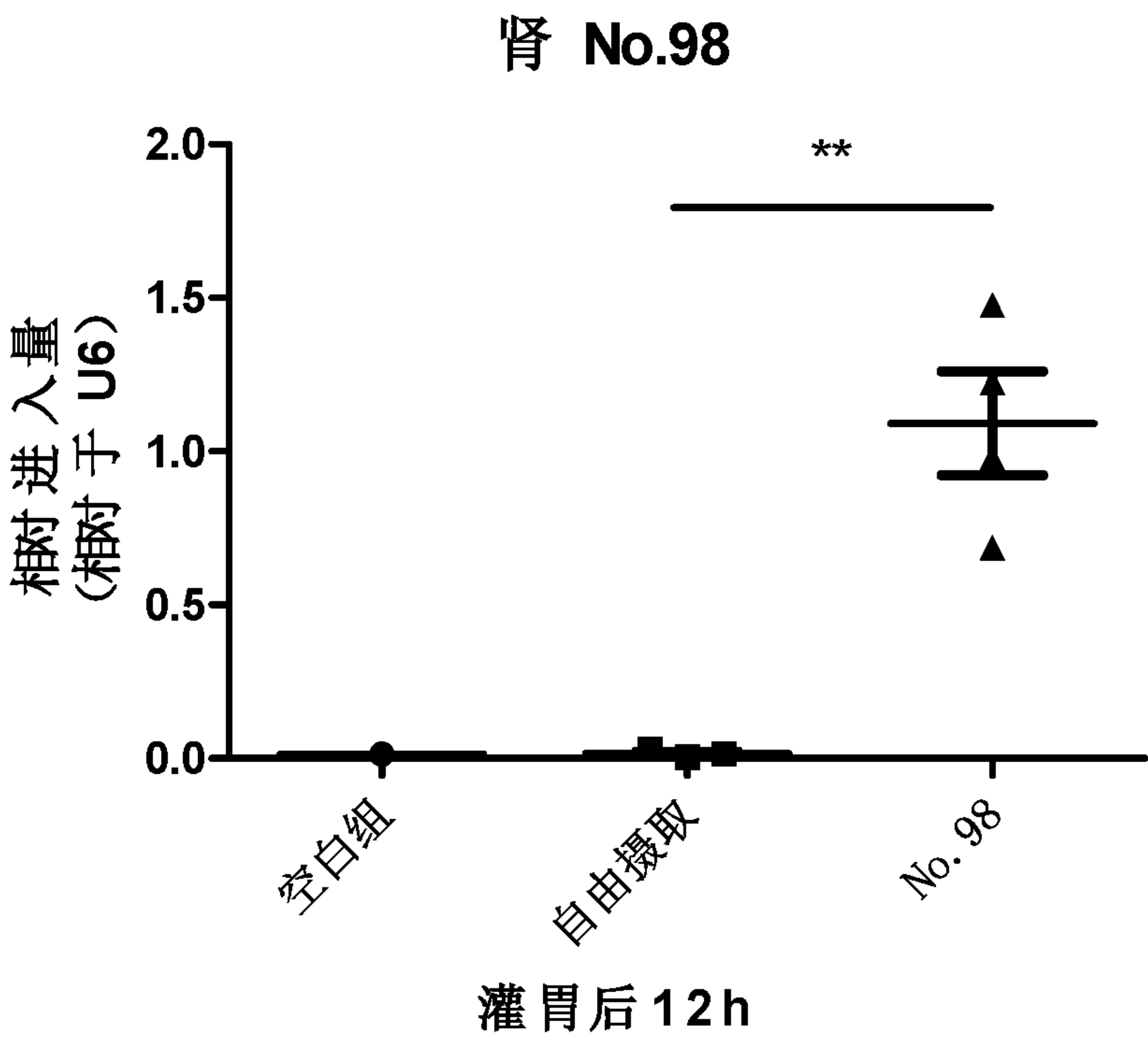


图 27c

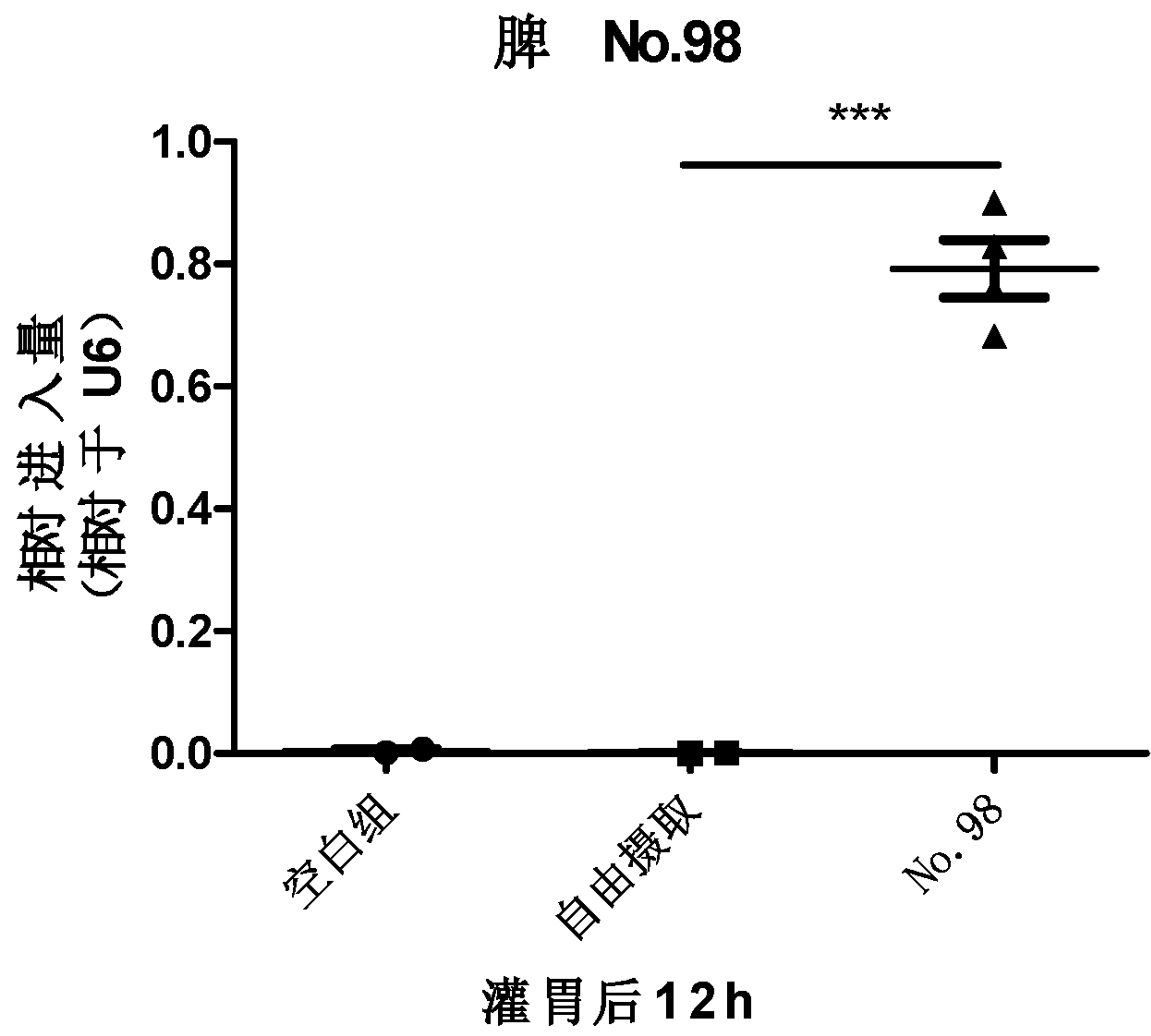


图 27d

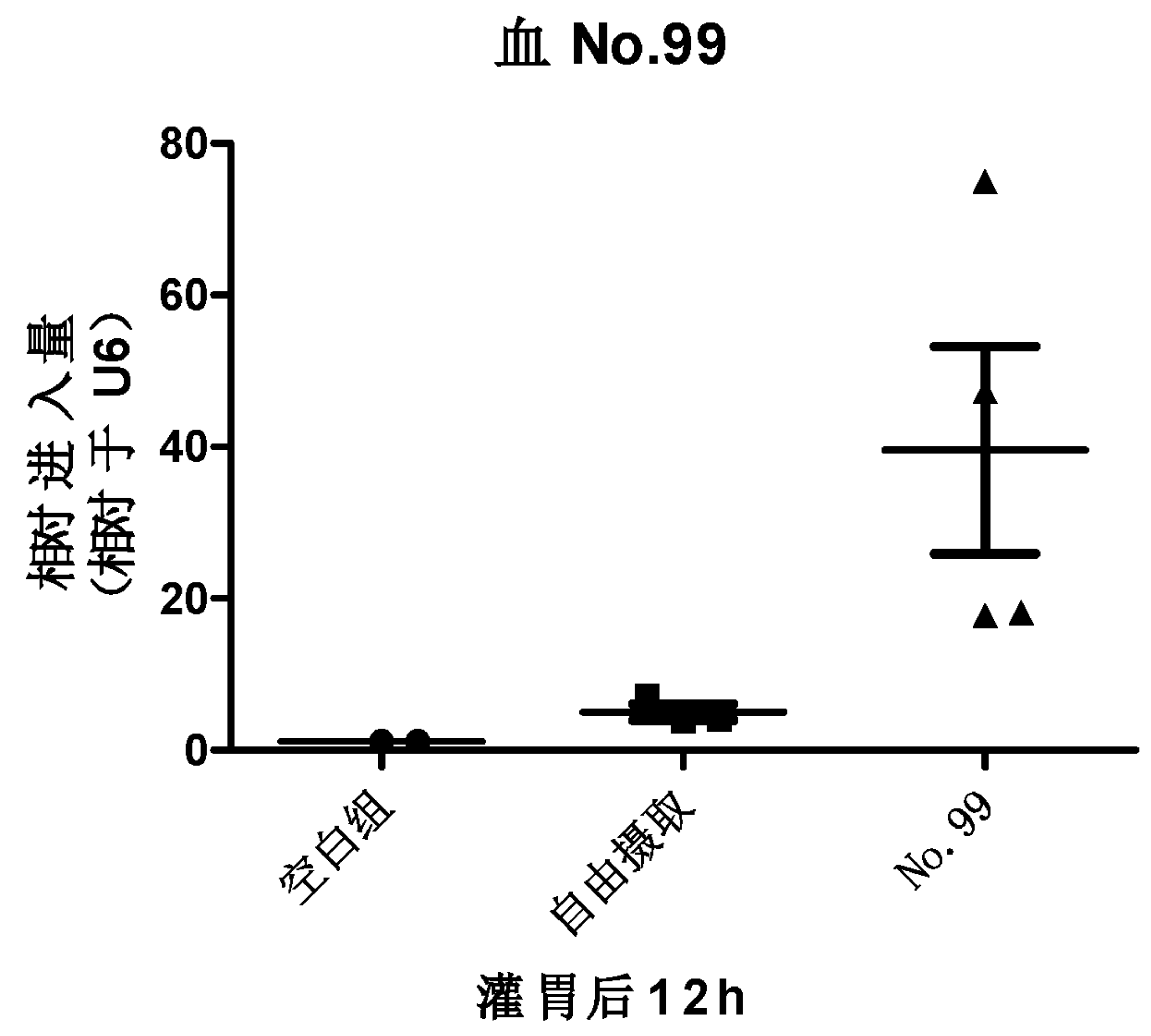


图 28a

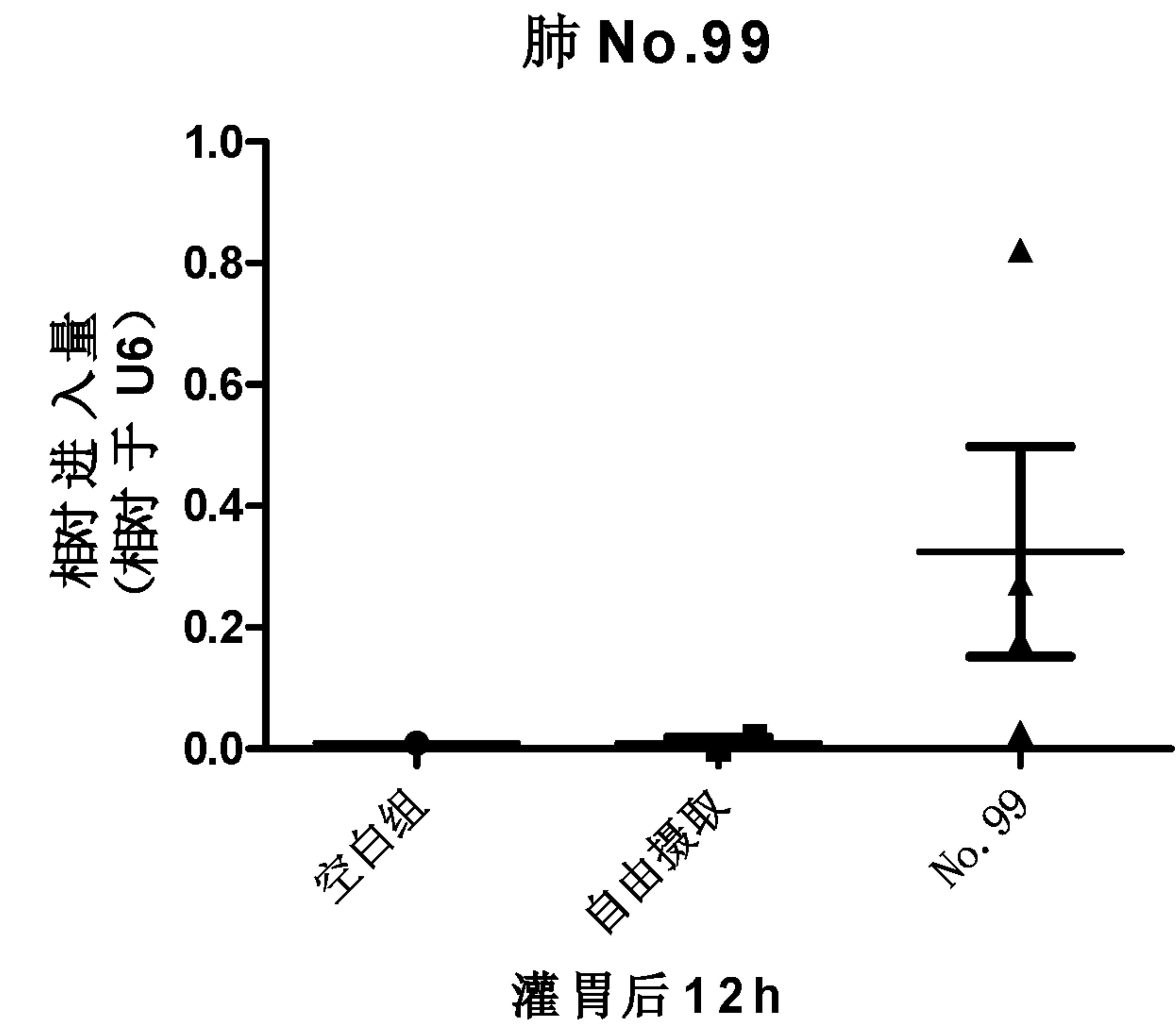


图 28b

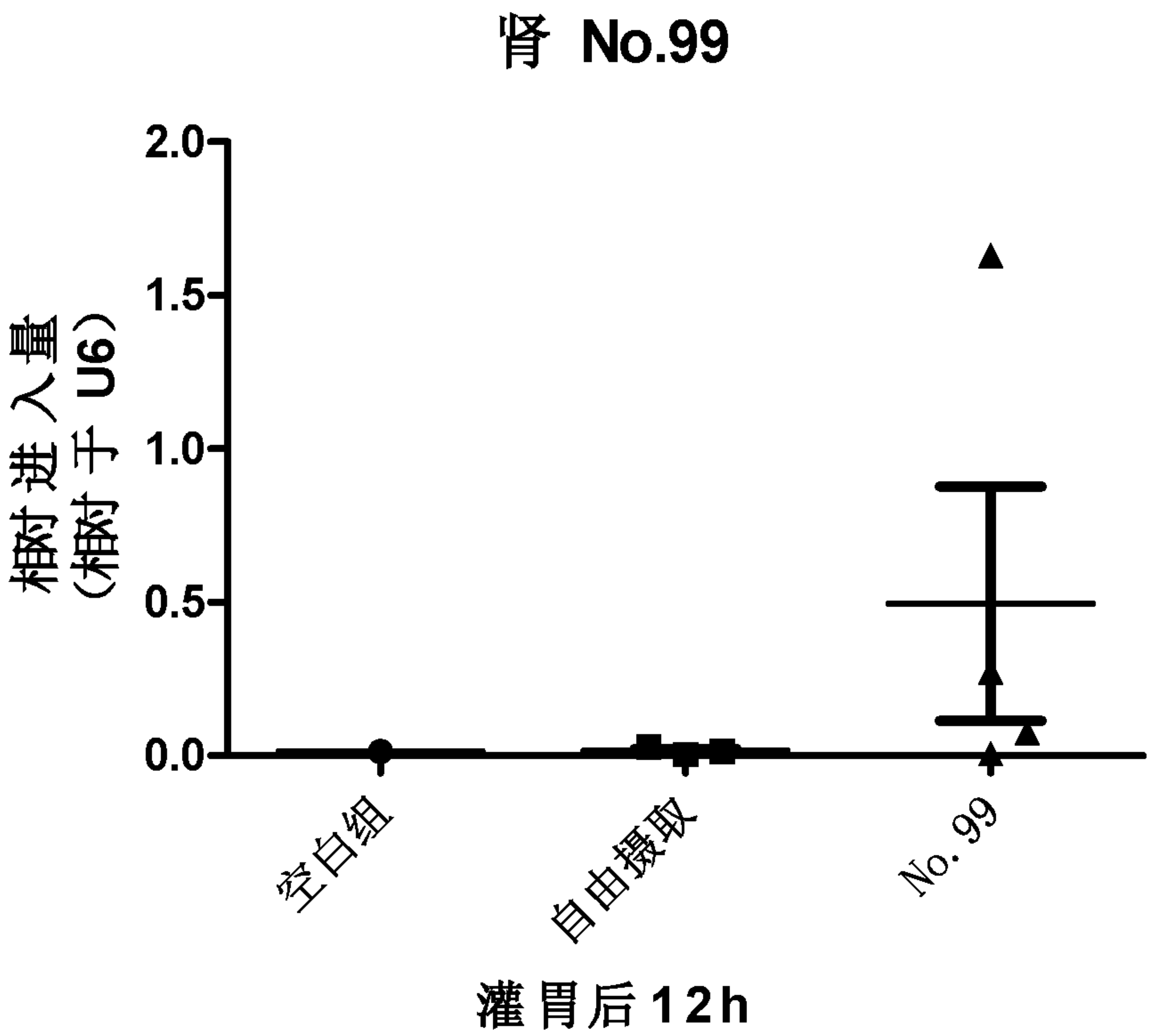


图 28c

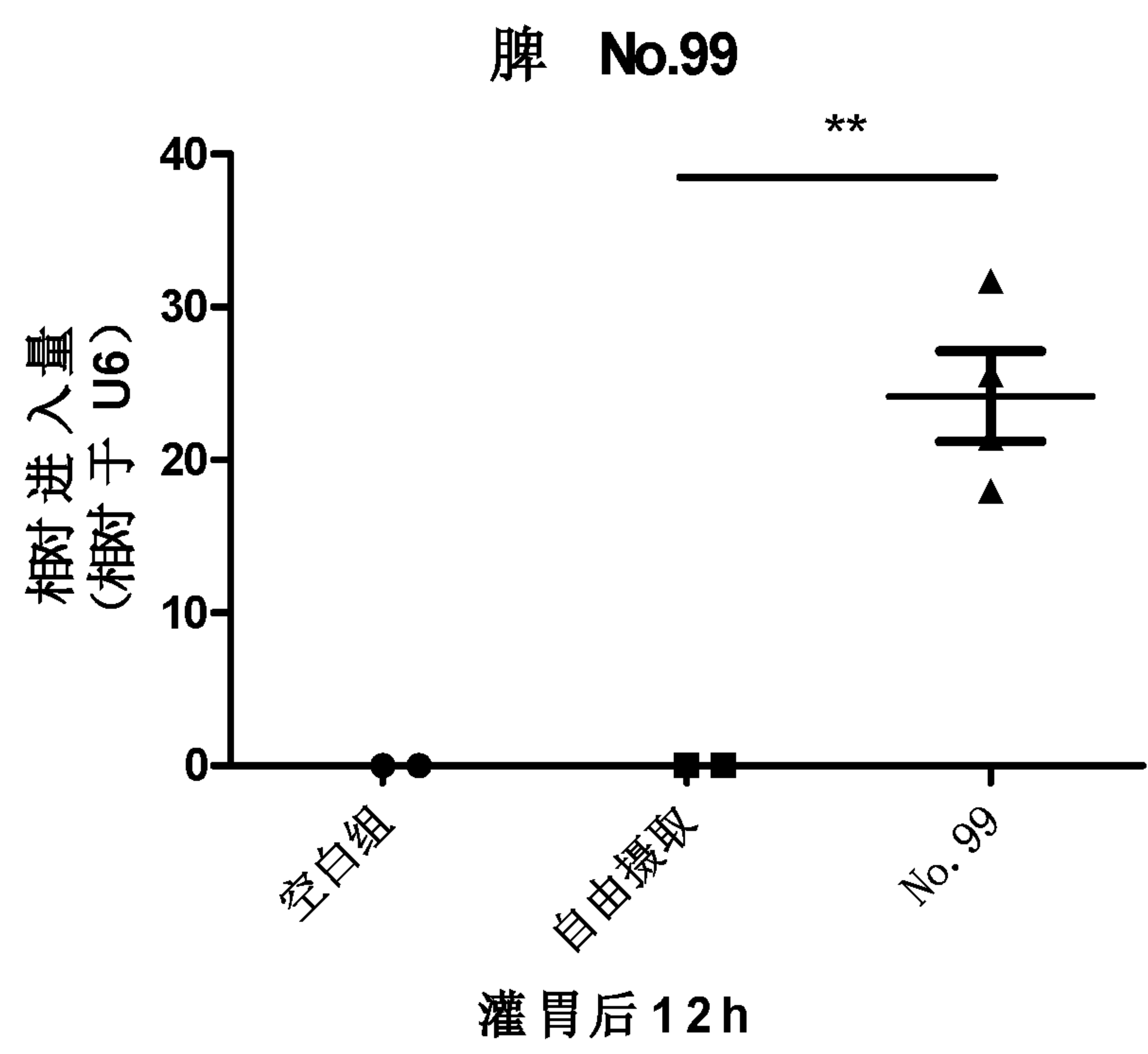


图 28d

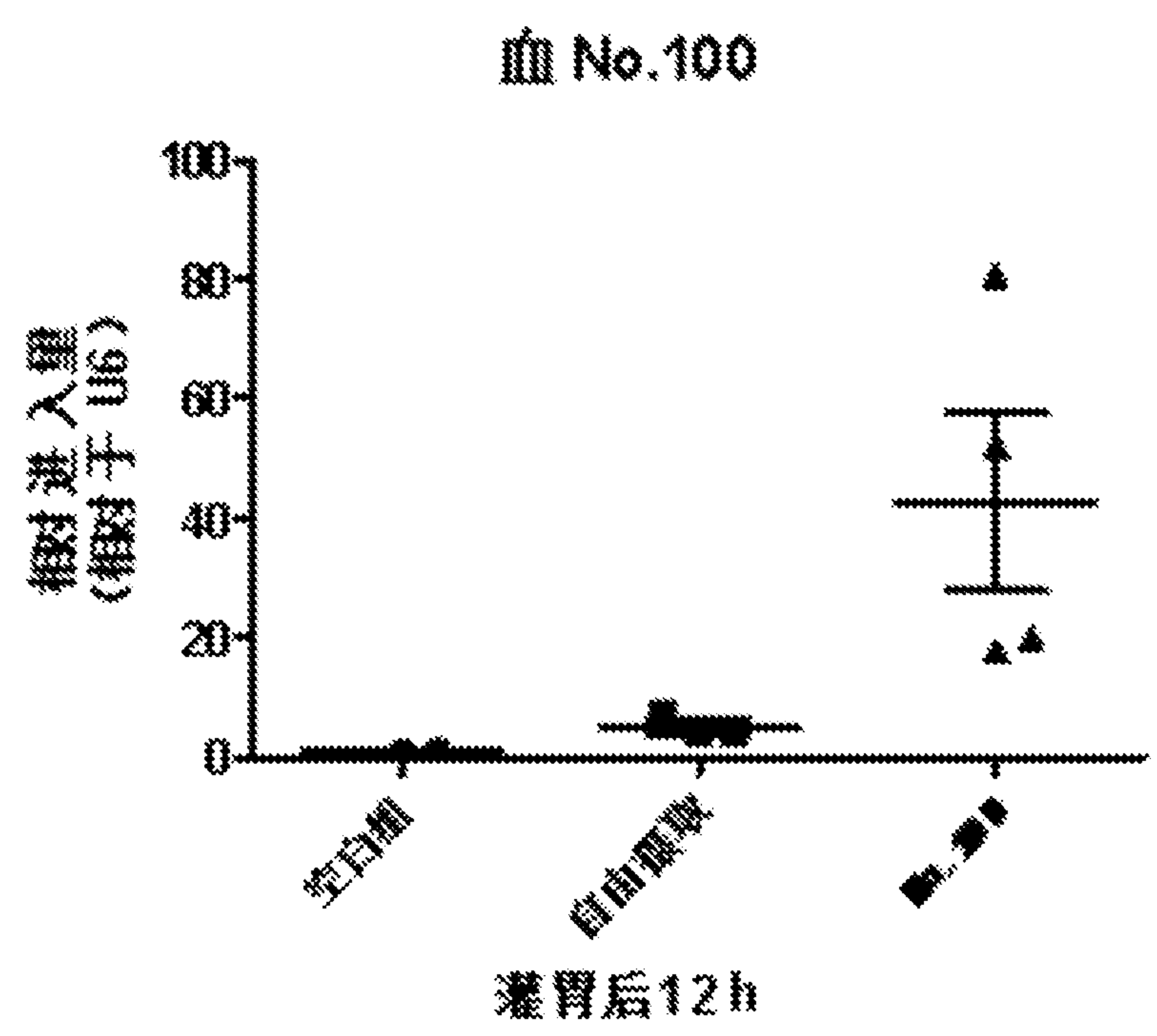


图 29a

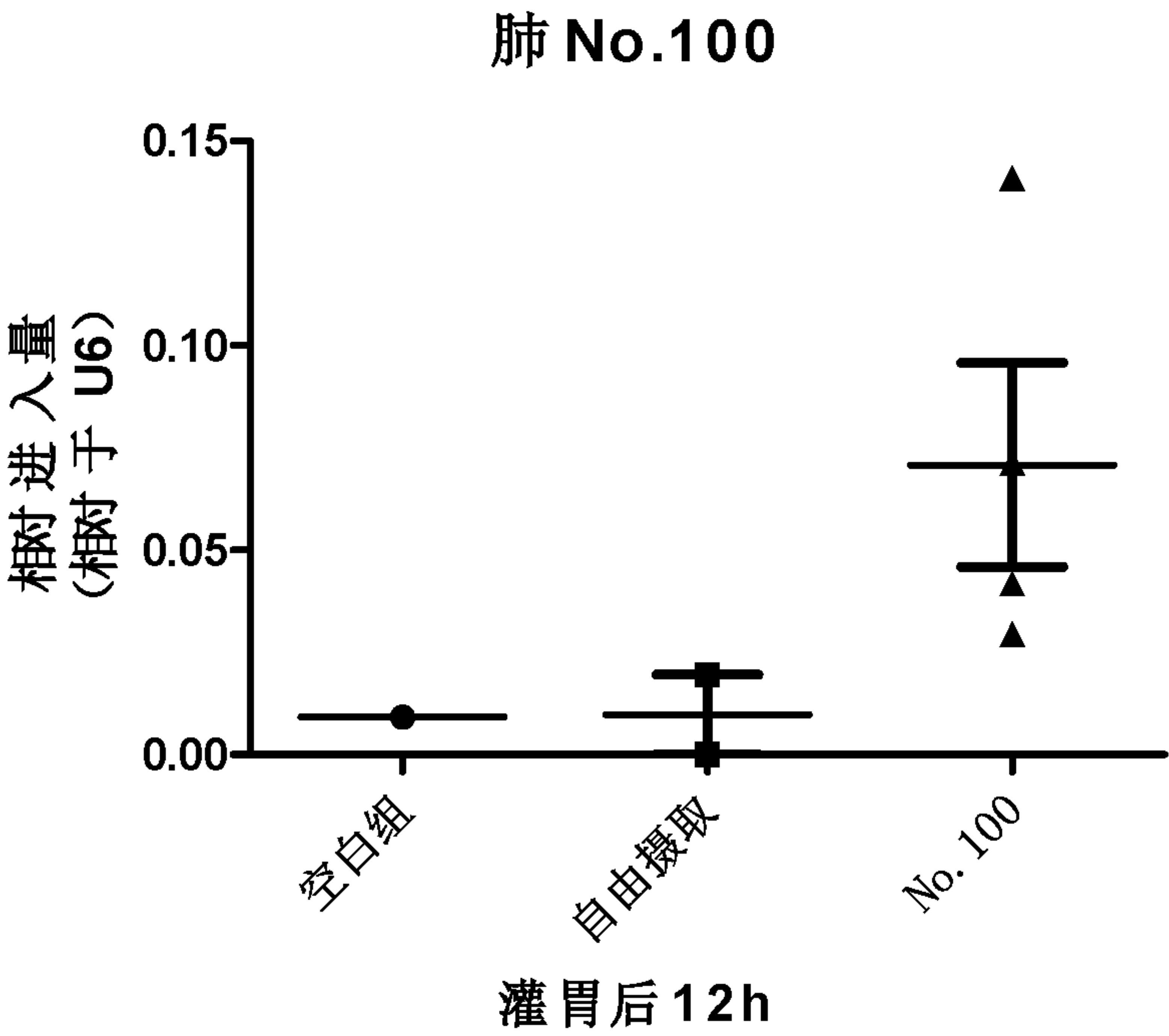


图 29b

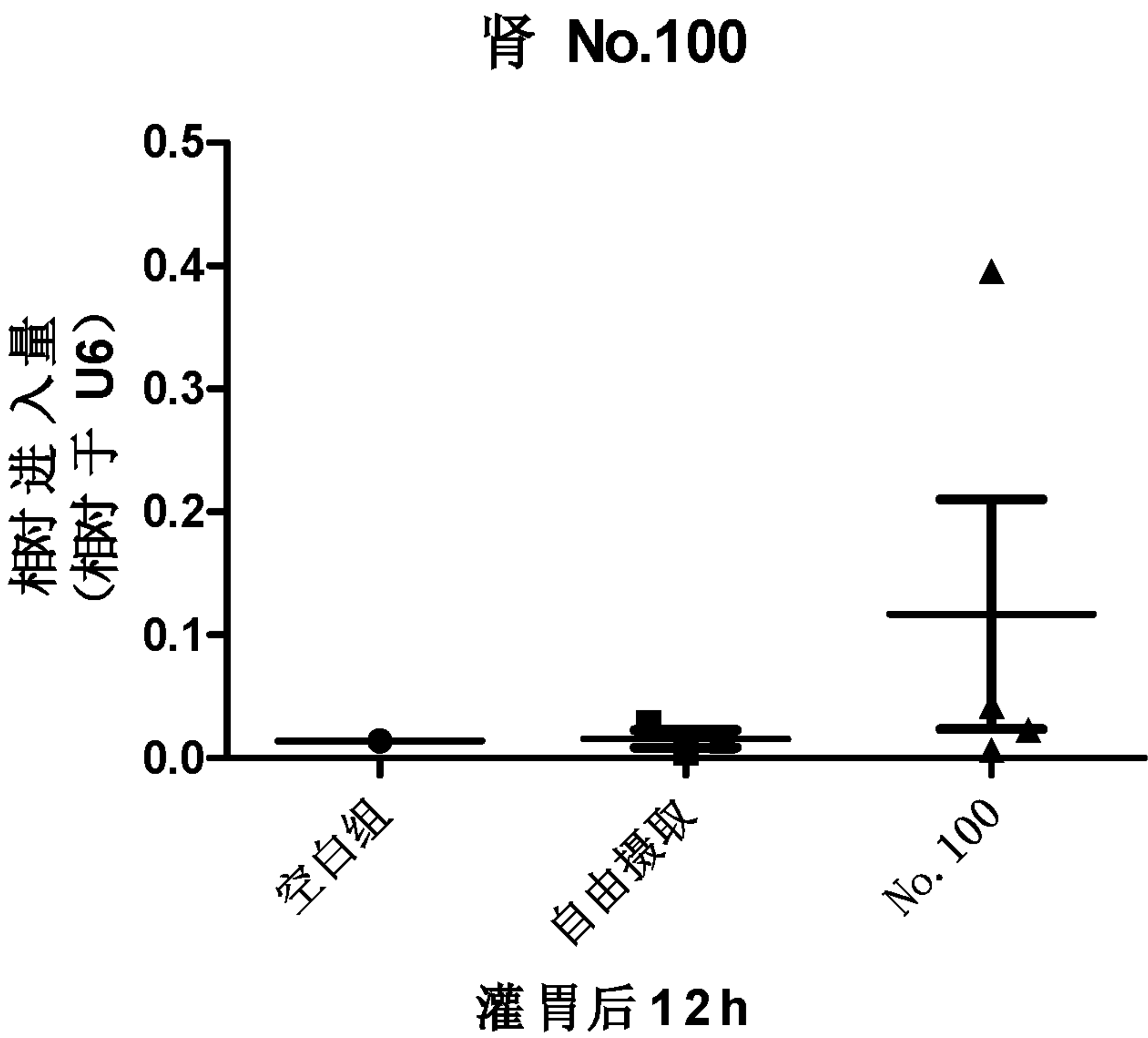


图 29c

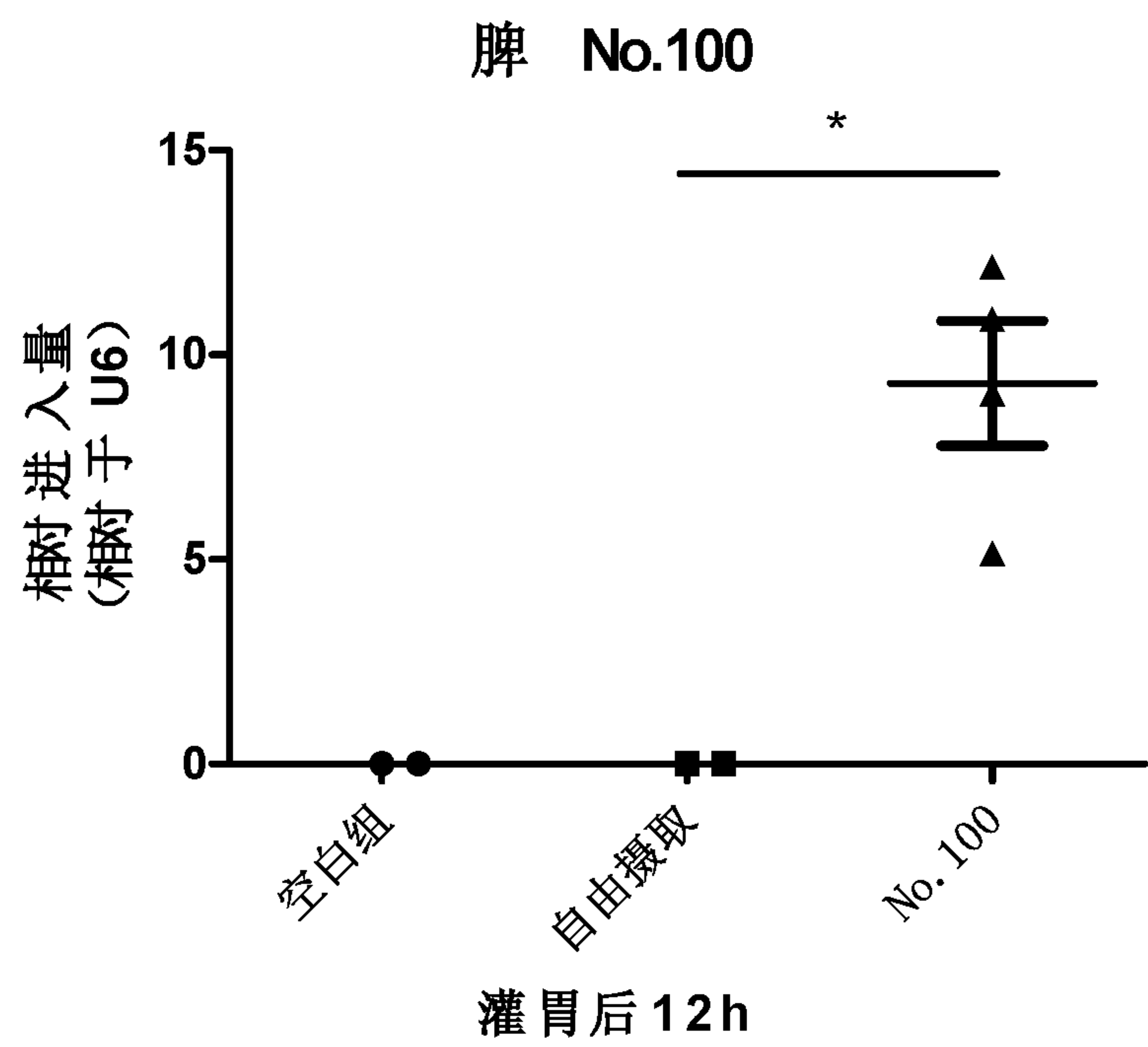


图 29d

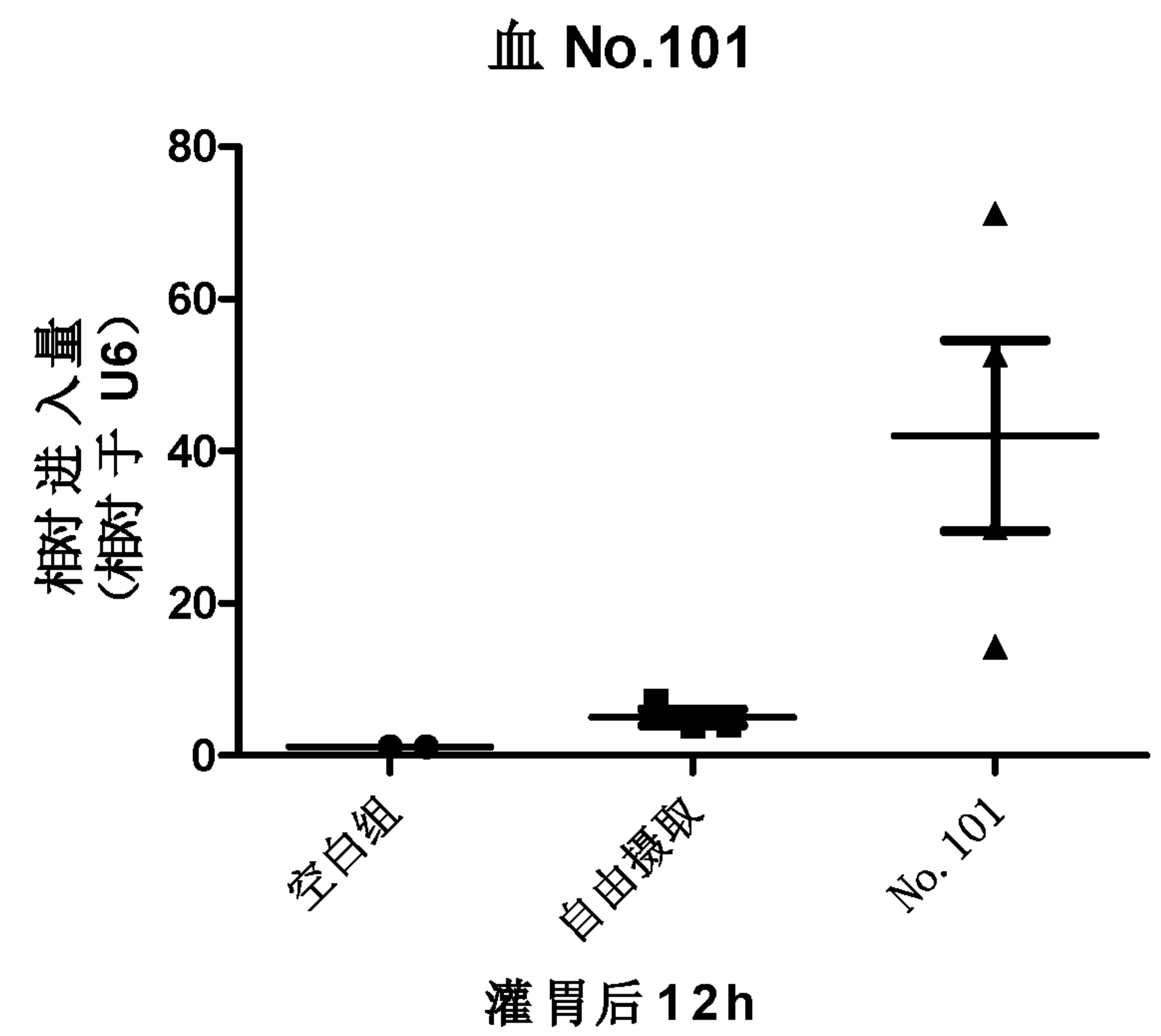


图 30a

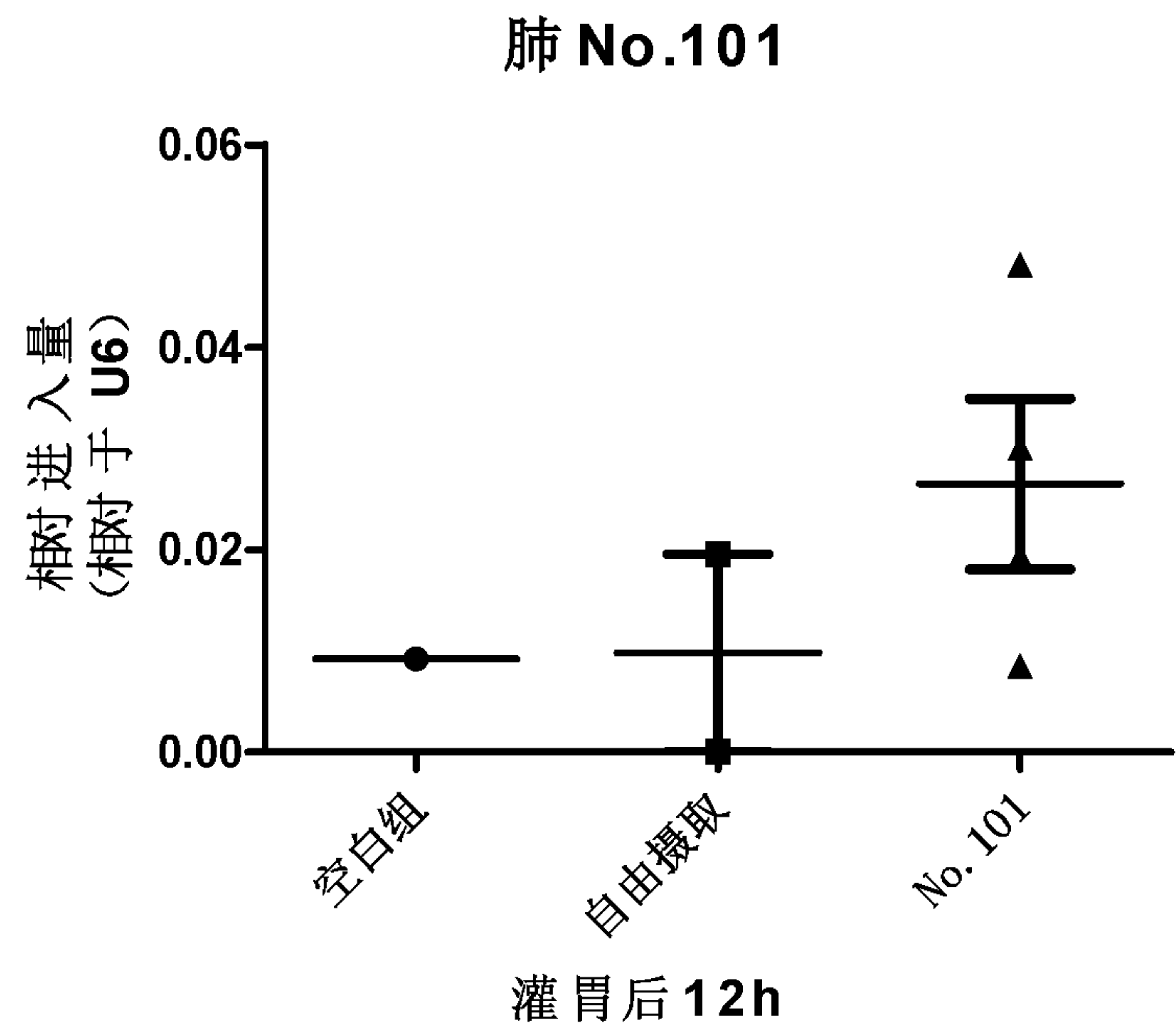


图 30b

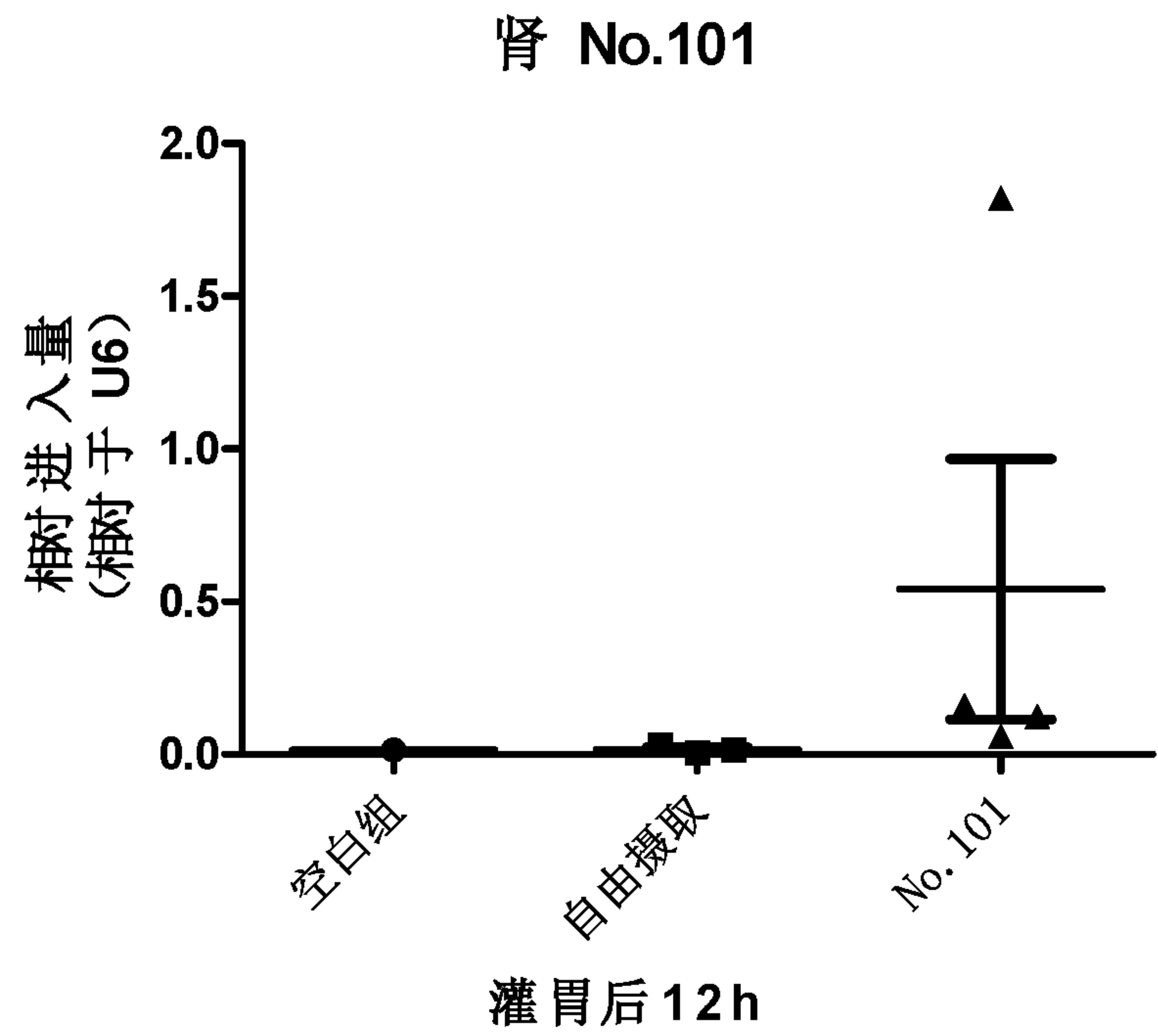


图 30c

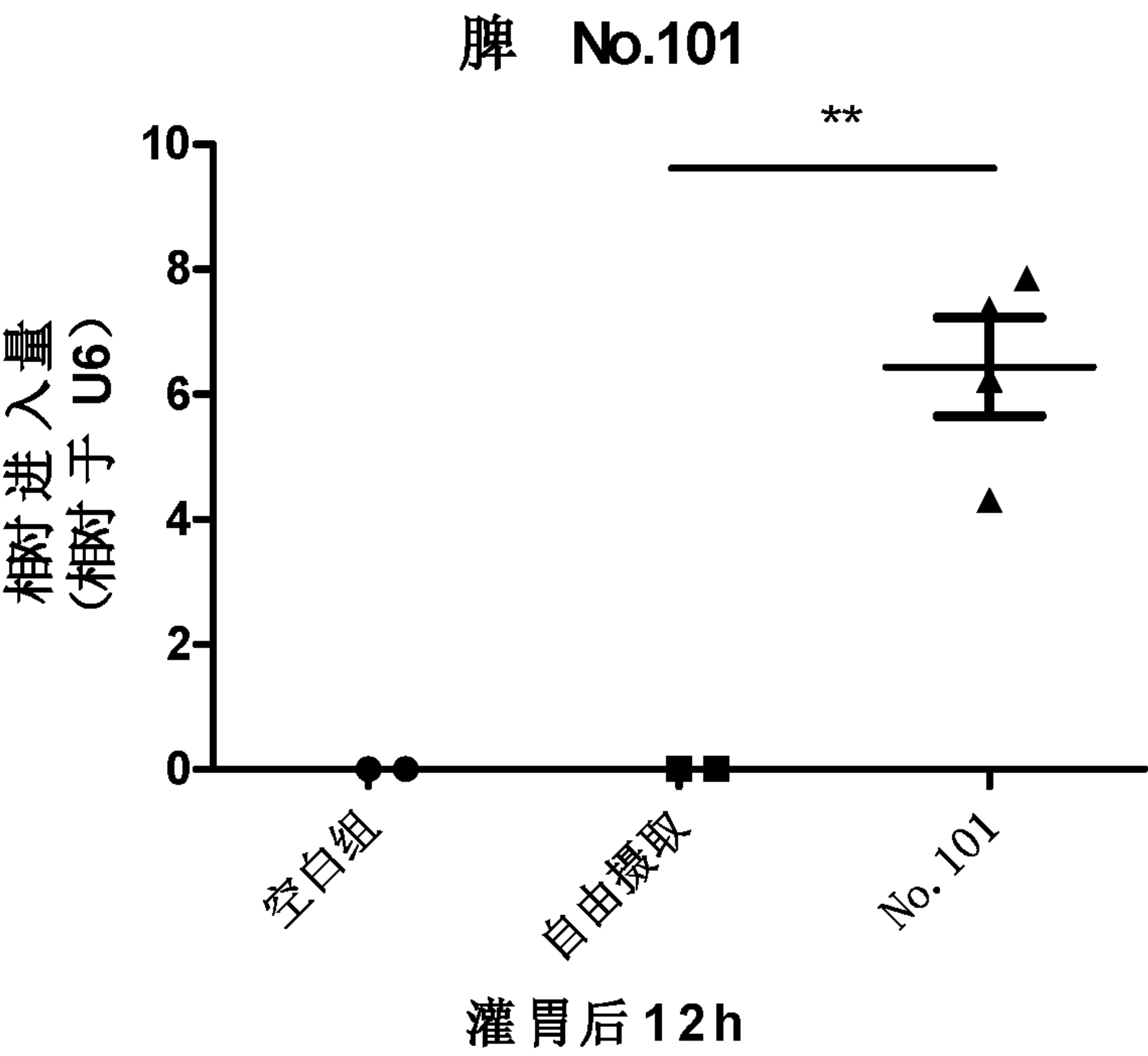


图 30d

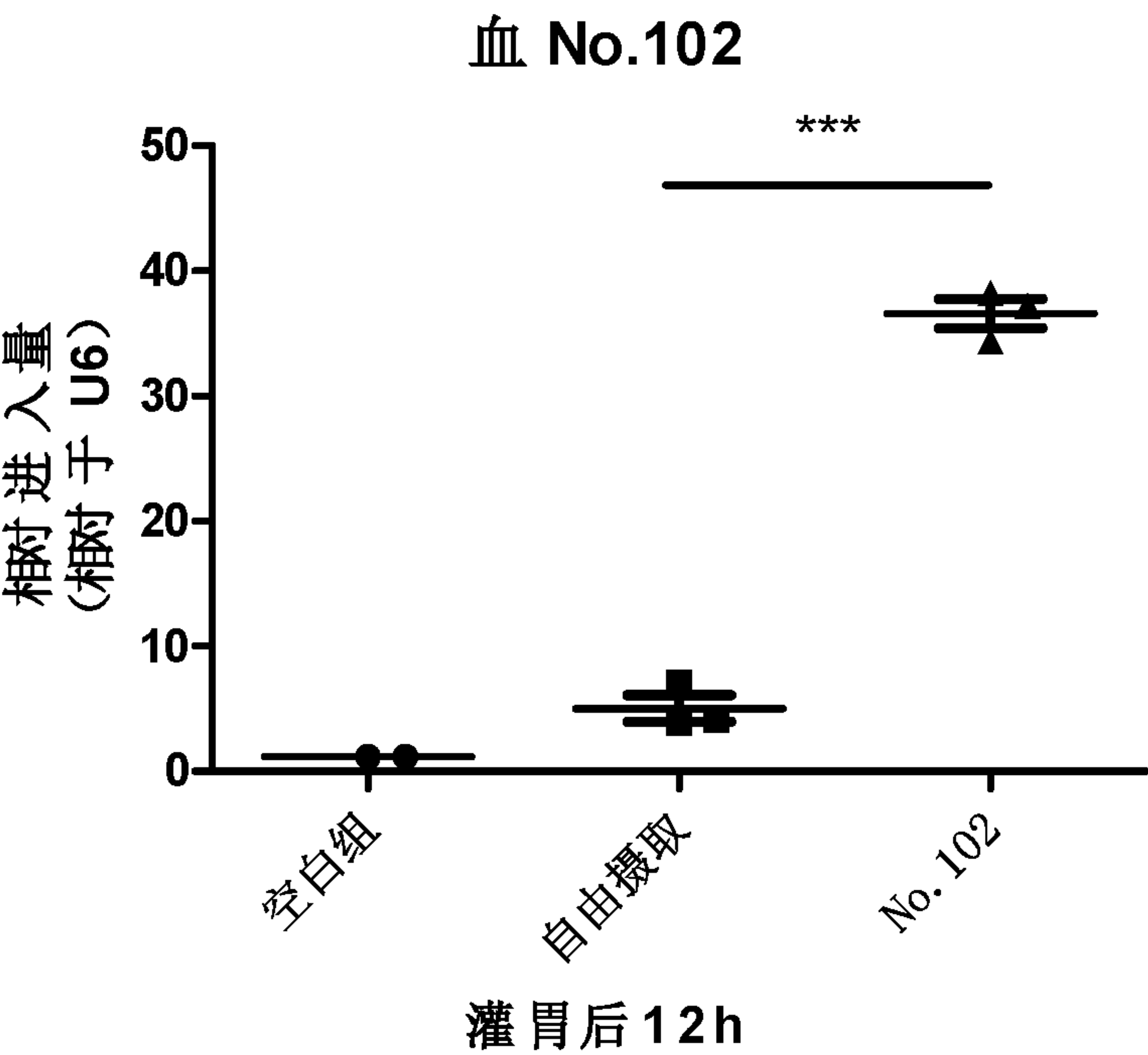


图 31a

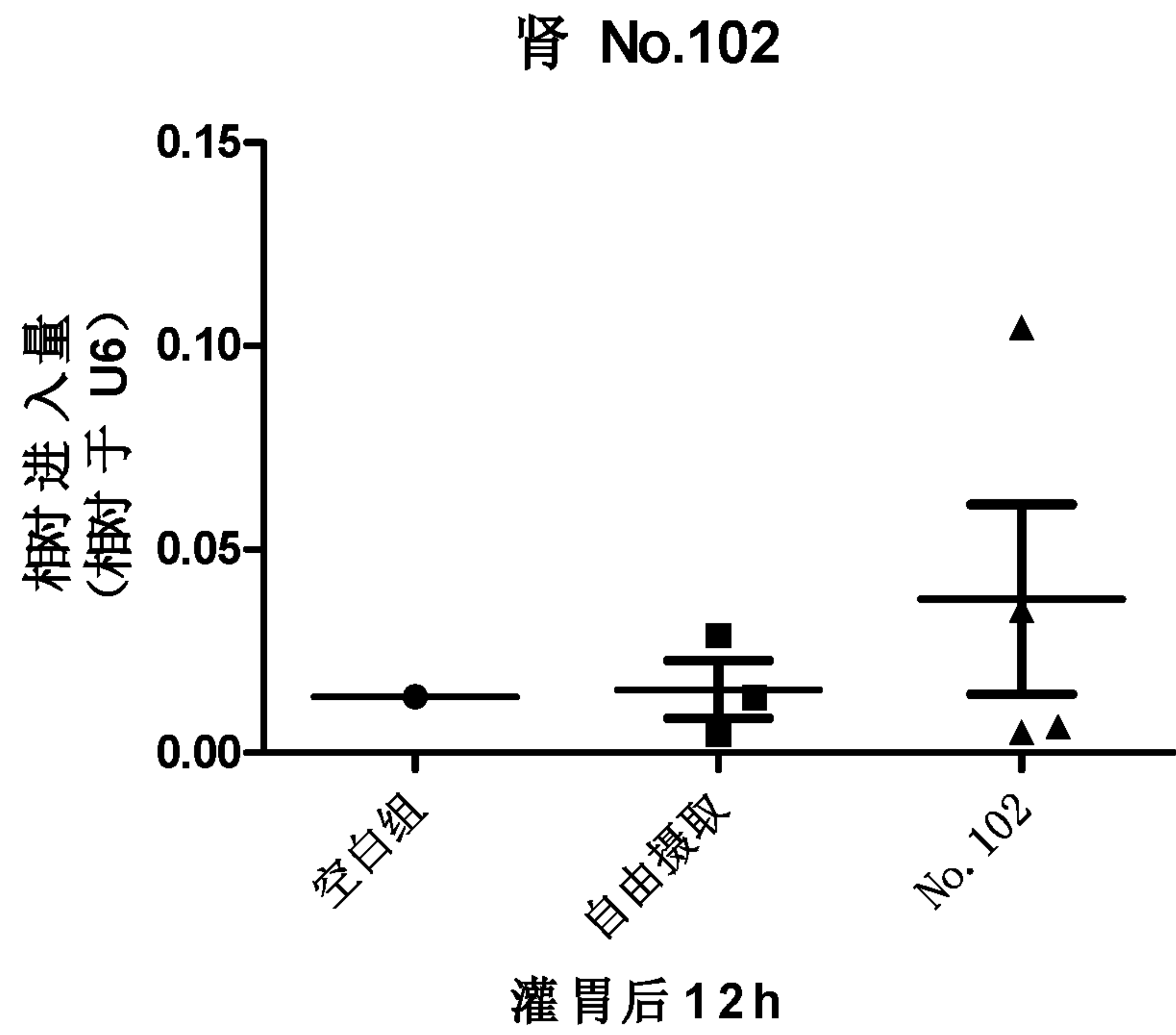


图 31b

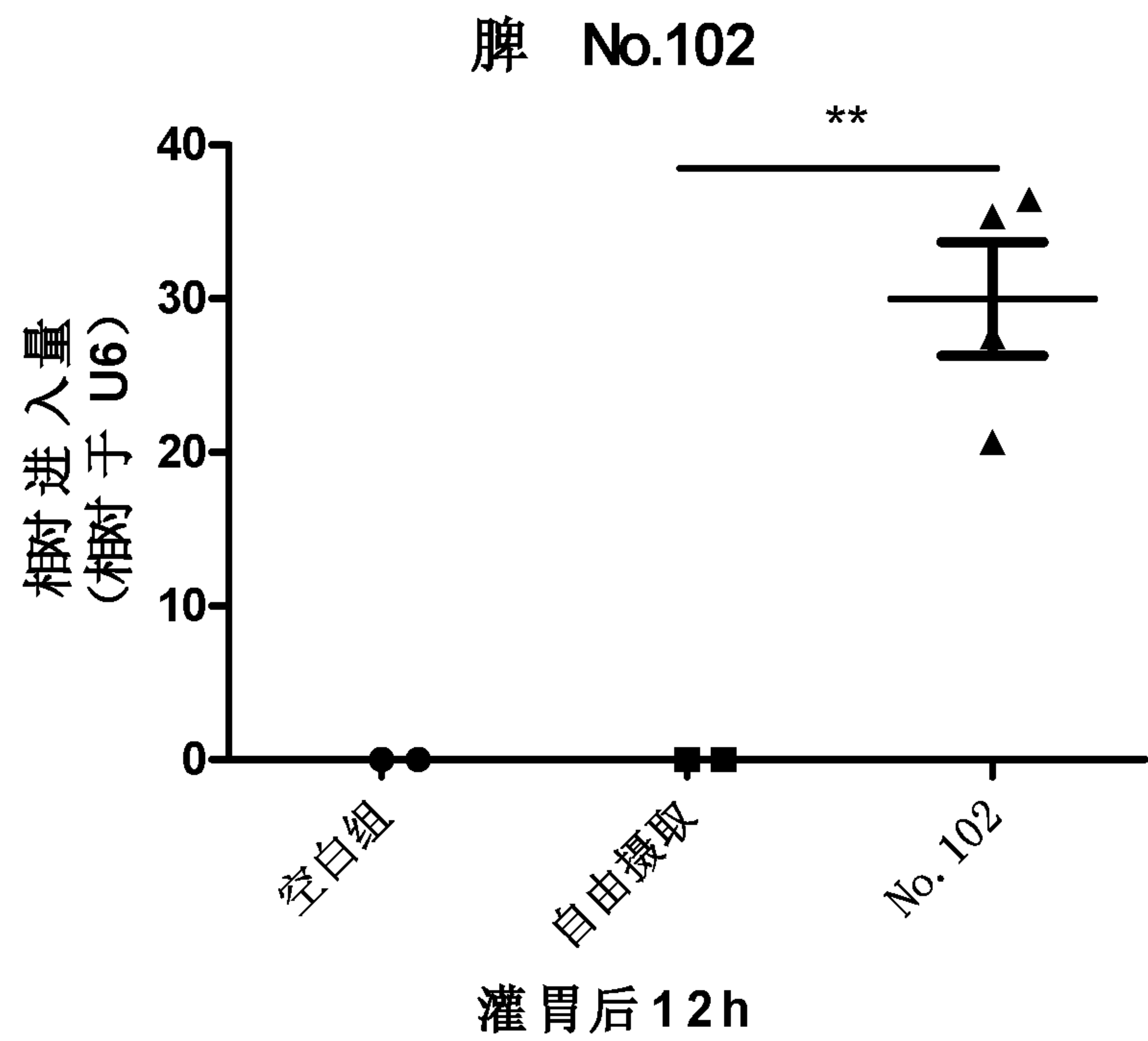


图 31c

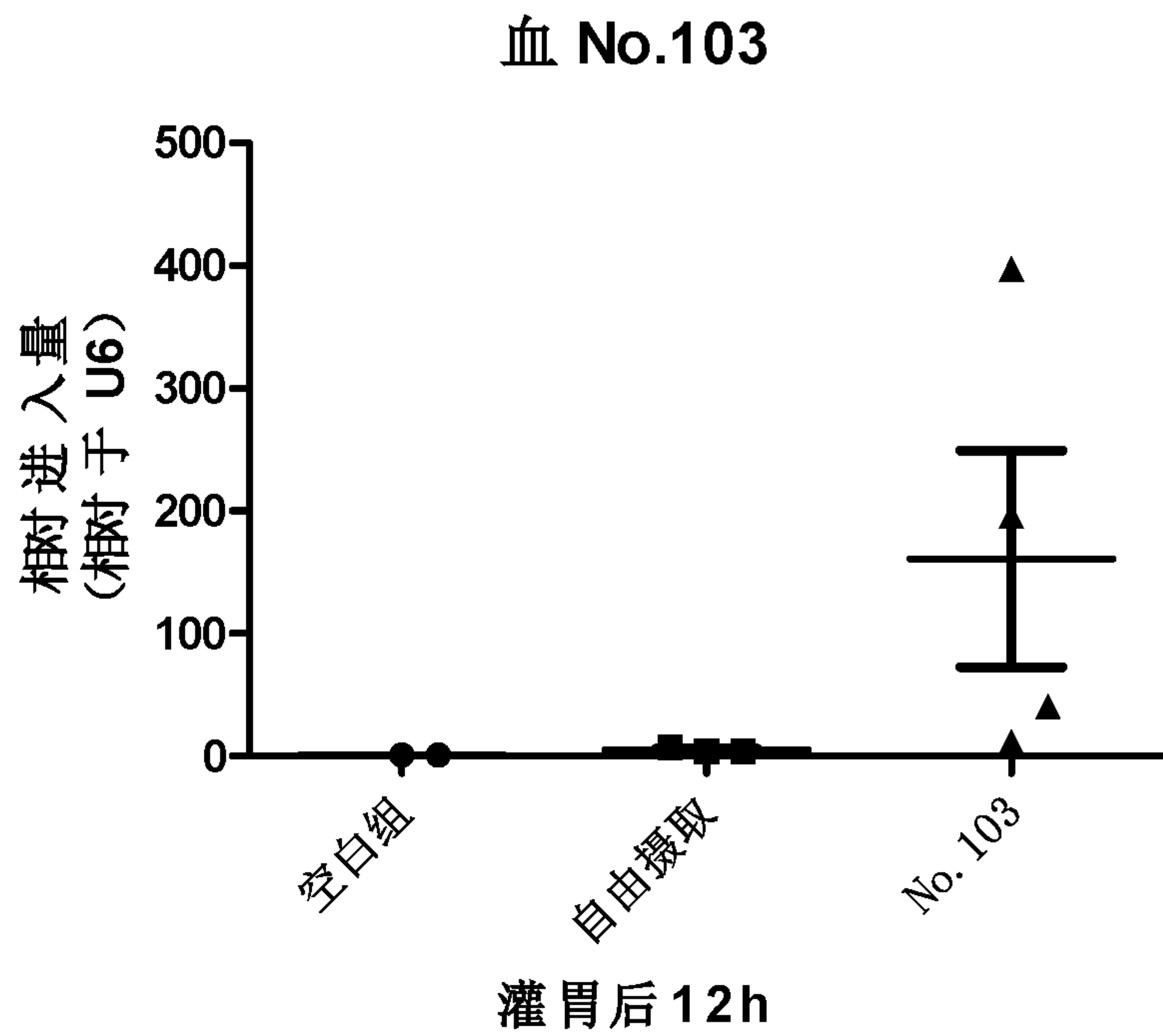


图 32a

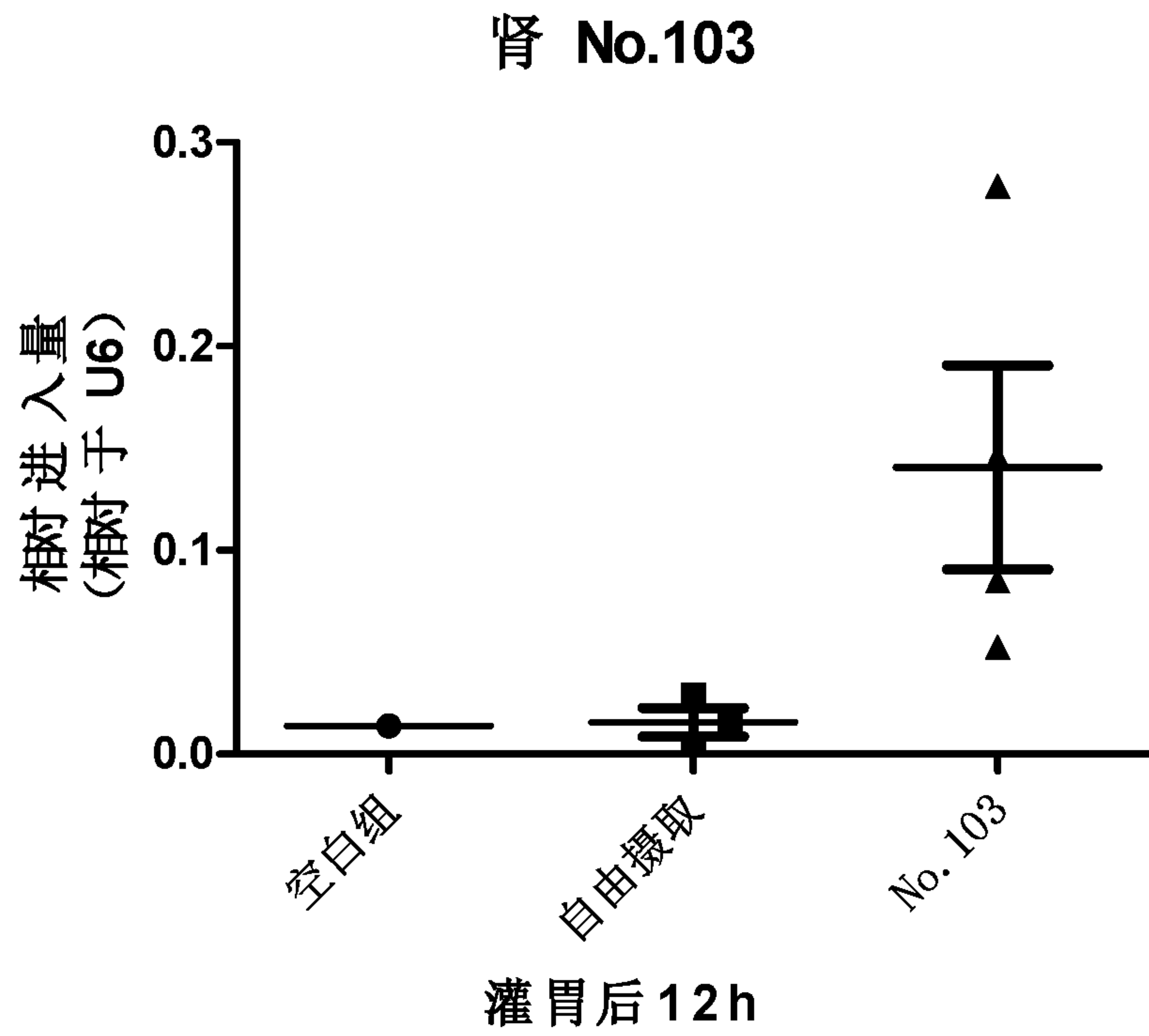


图 32b

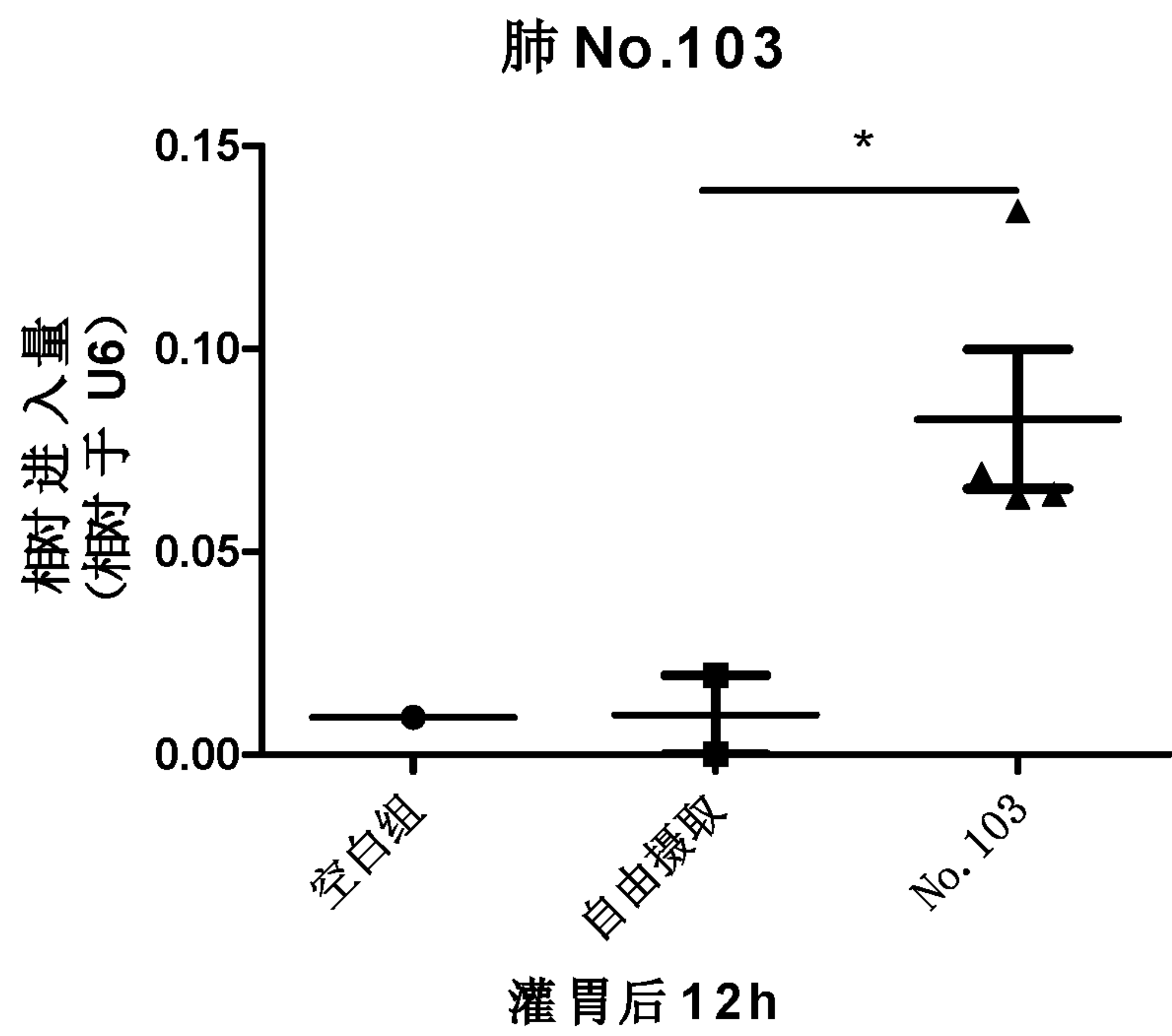


图 32c

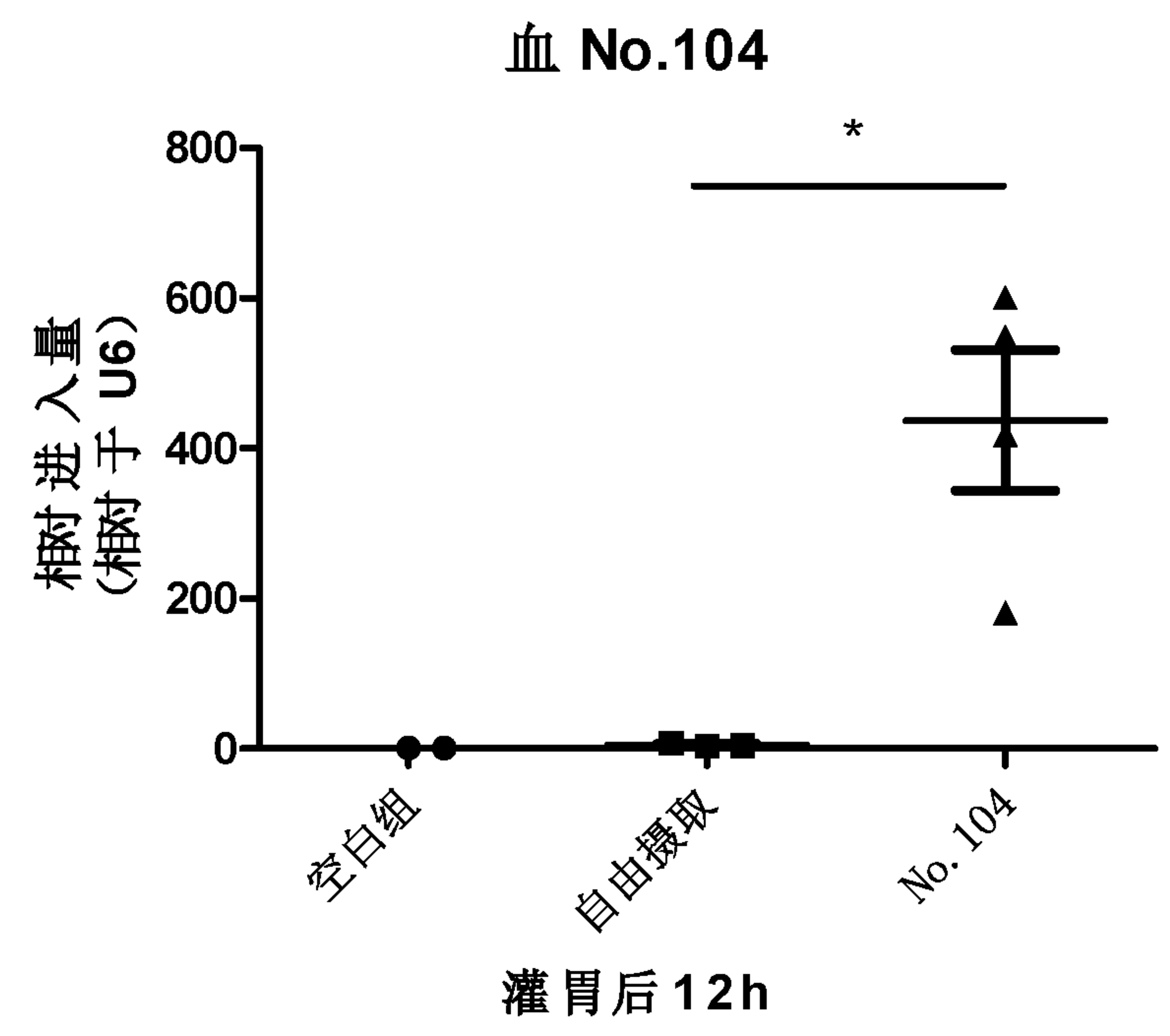


图 33a

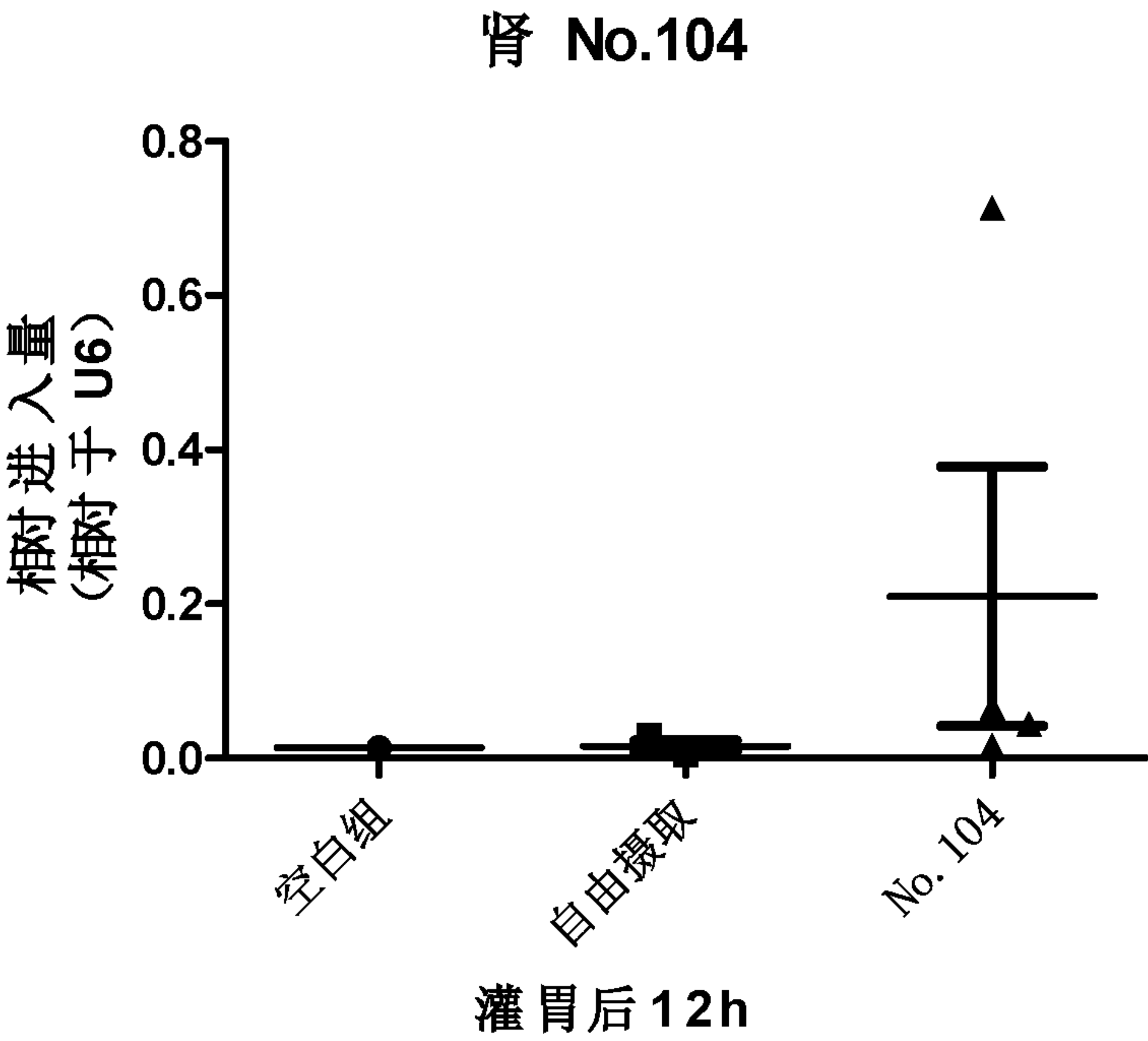


图 33b

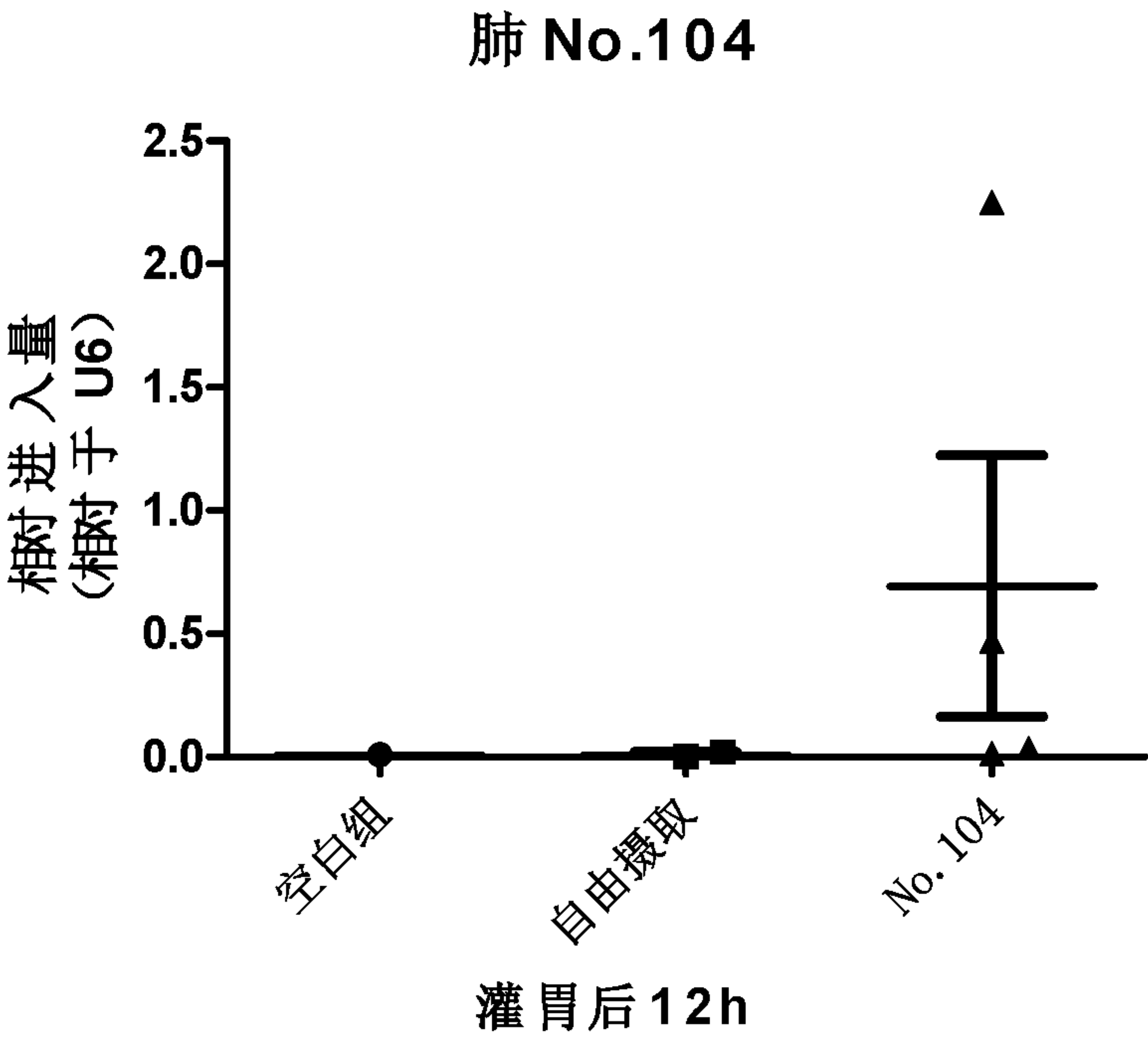


图 33c

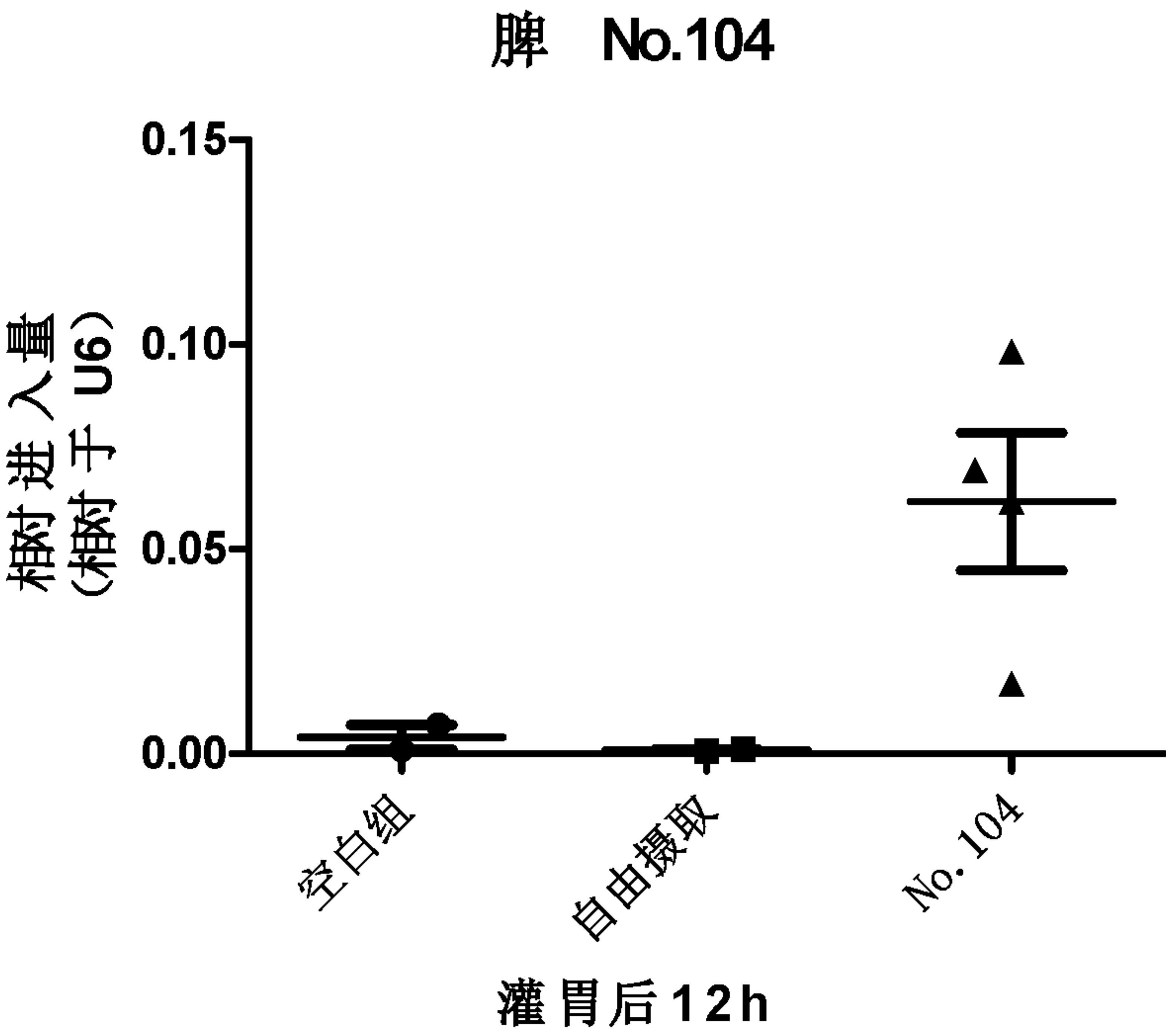


图 33d

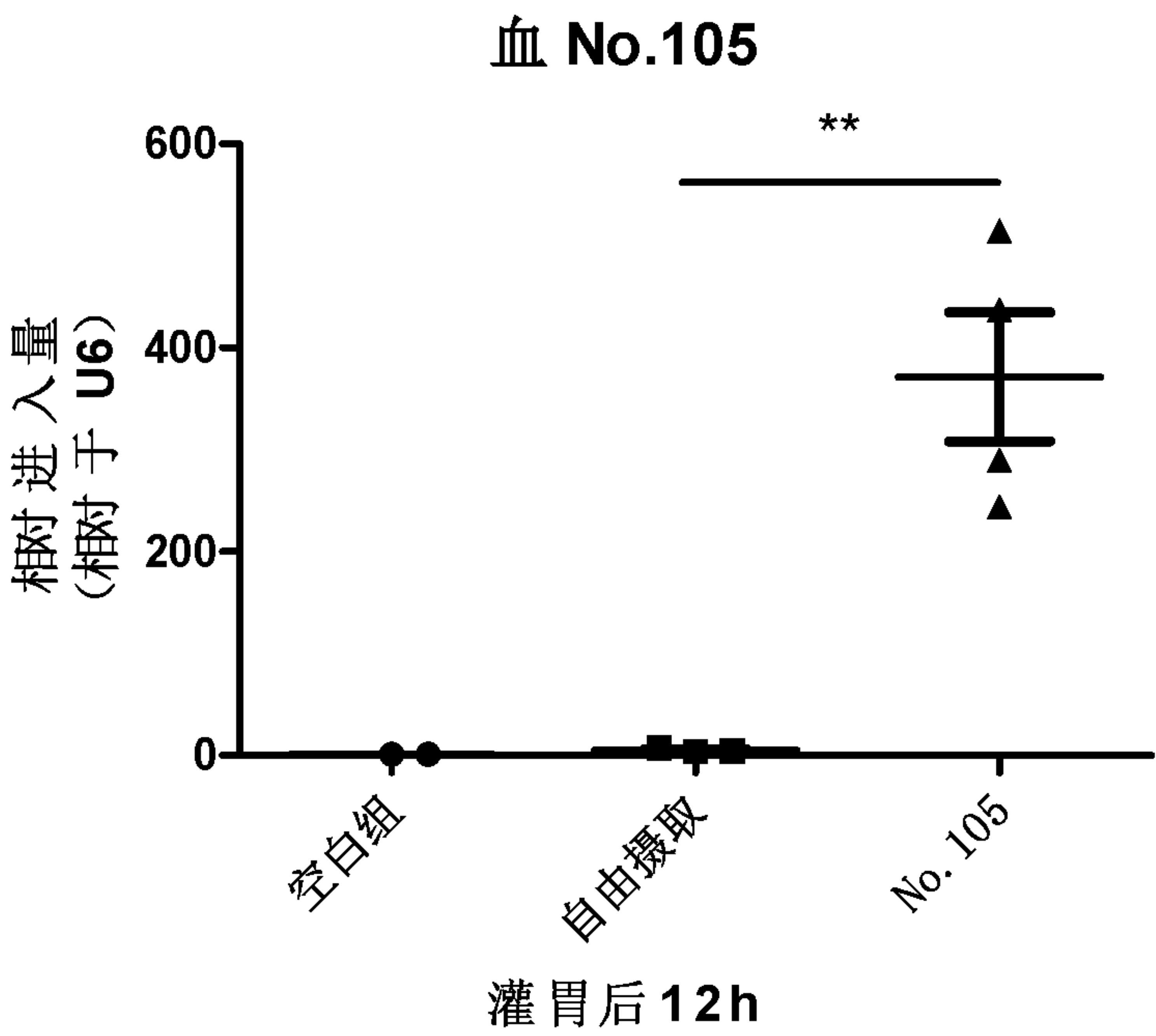


图 34a

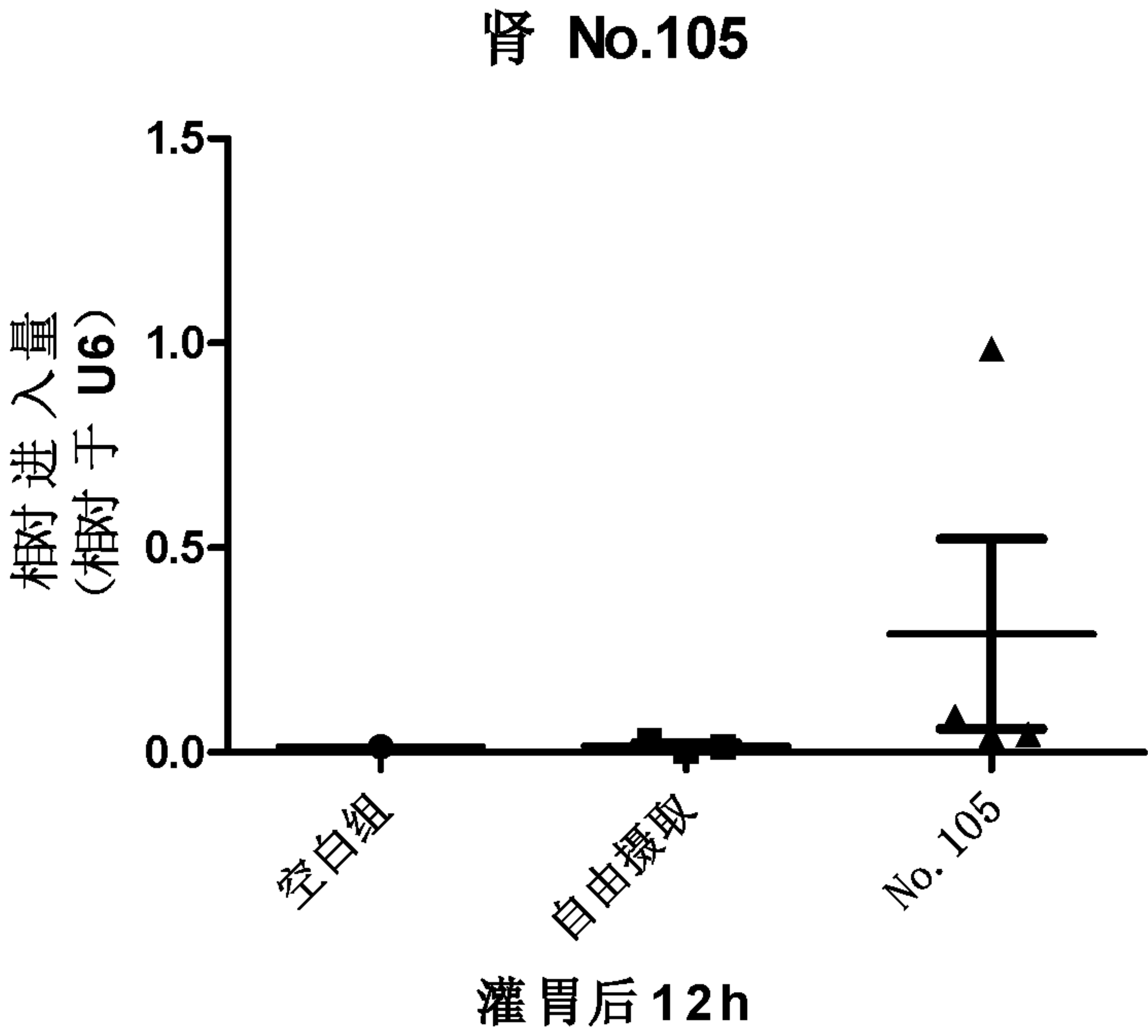


图 34b

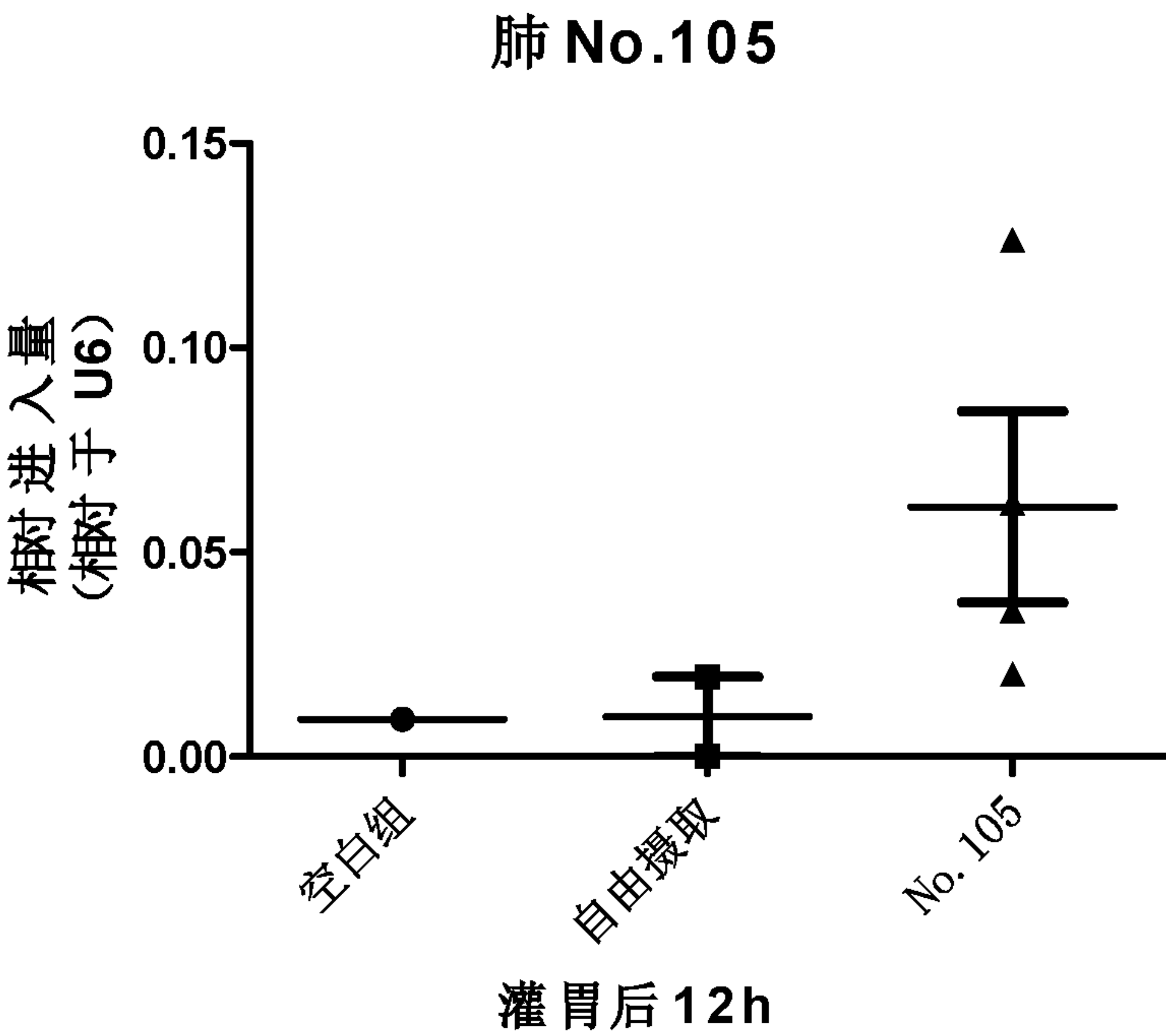


图 34c

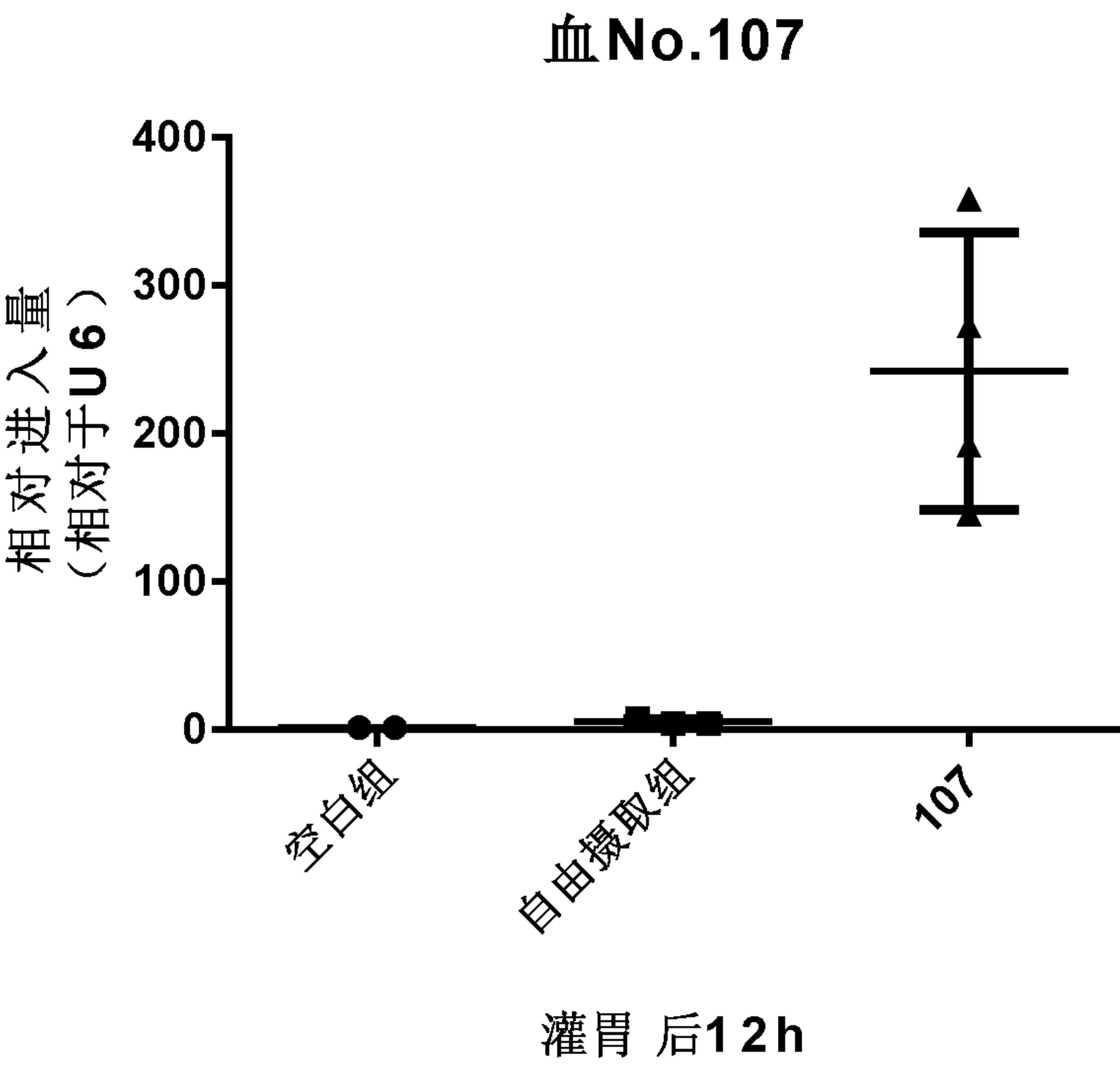


图 35a

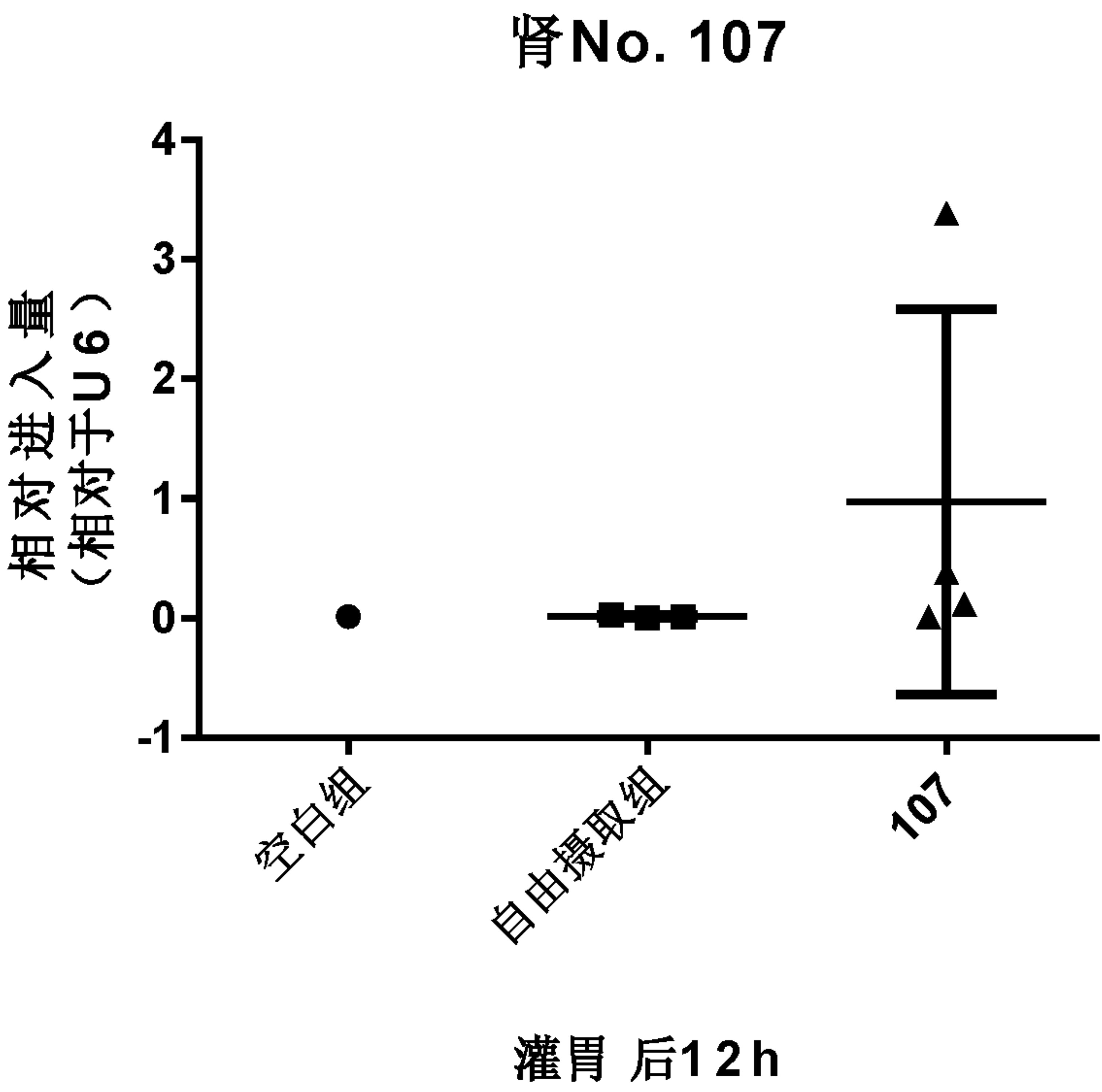


图 35b

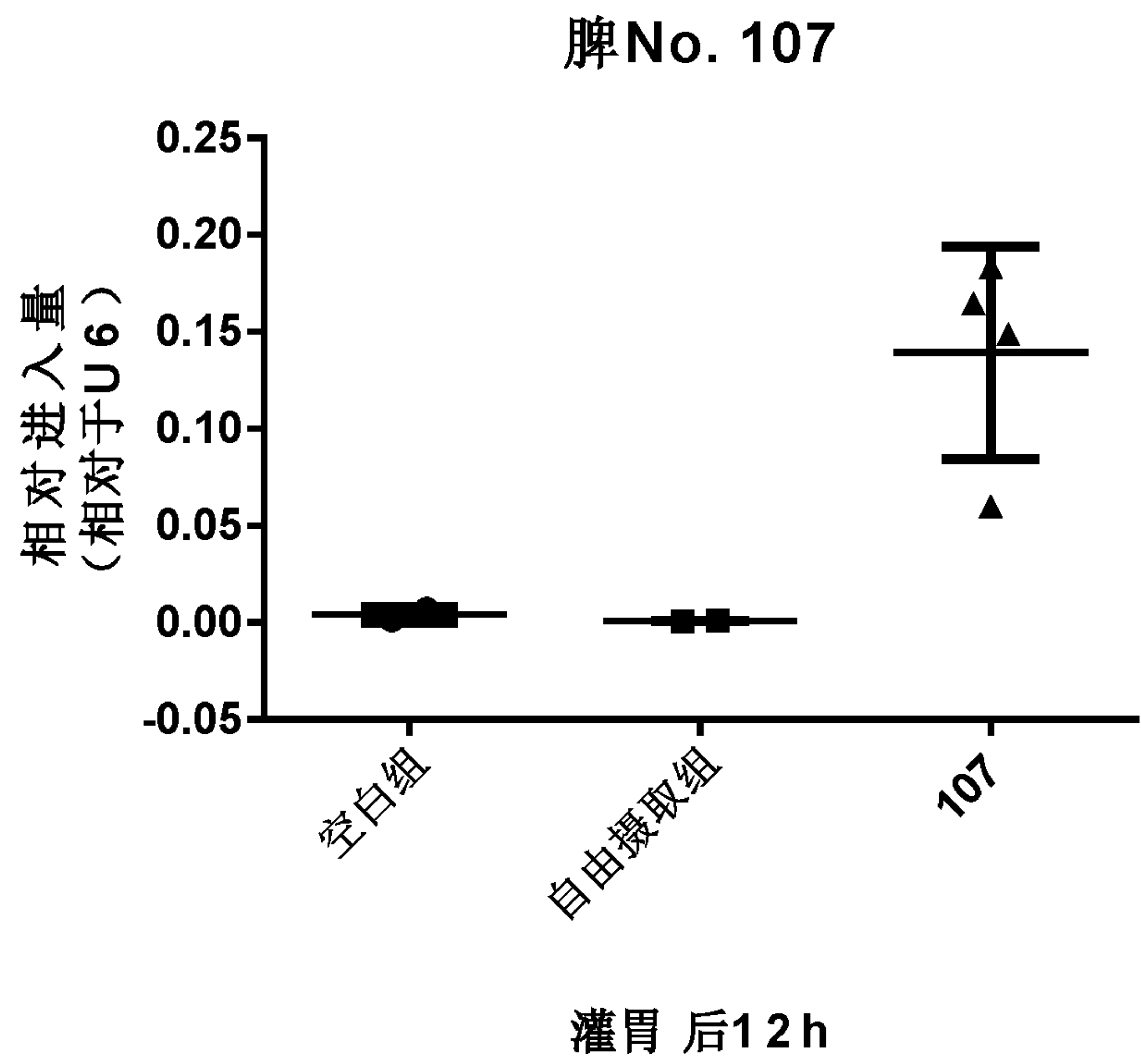


图 35c

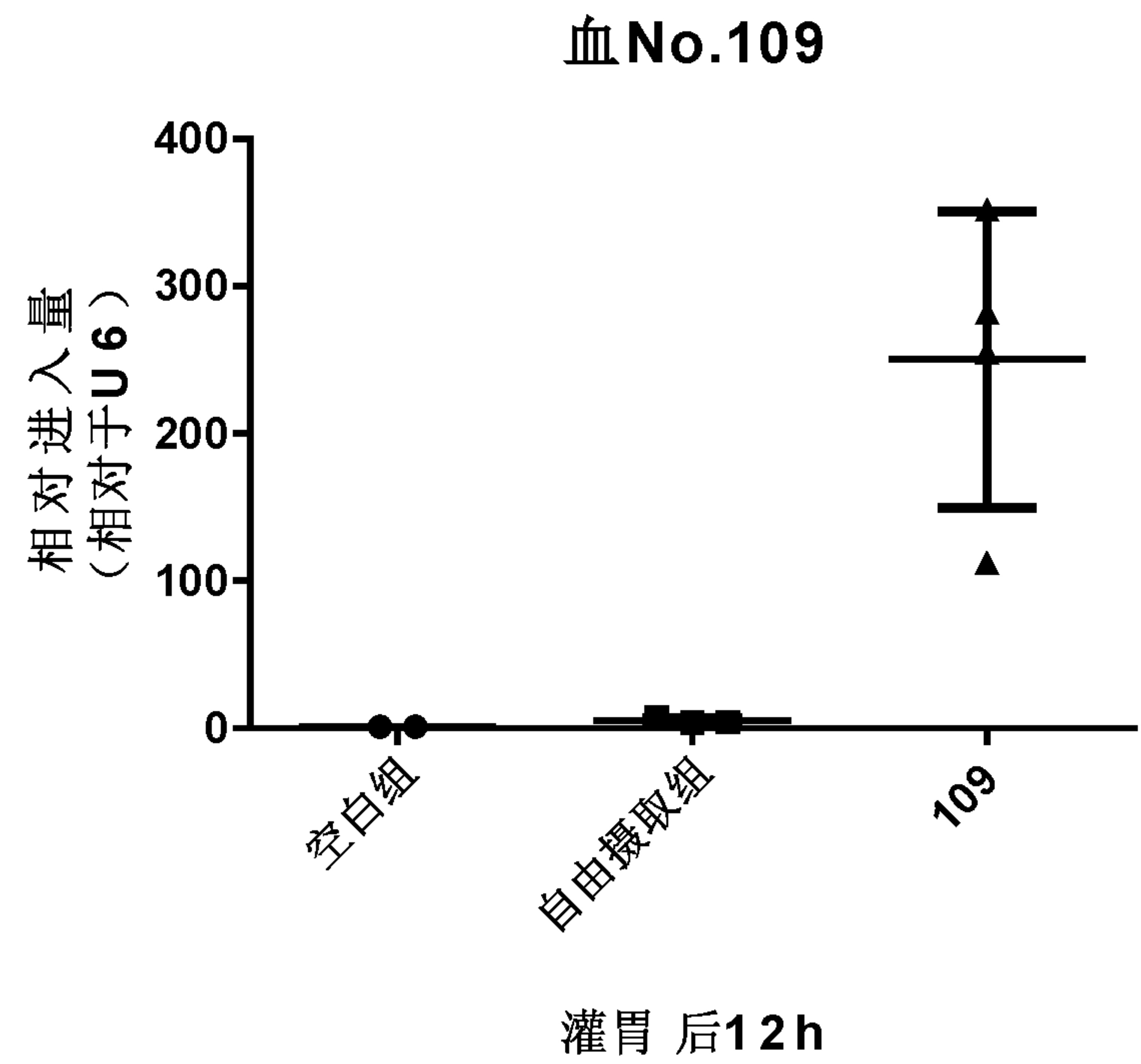


图 36a

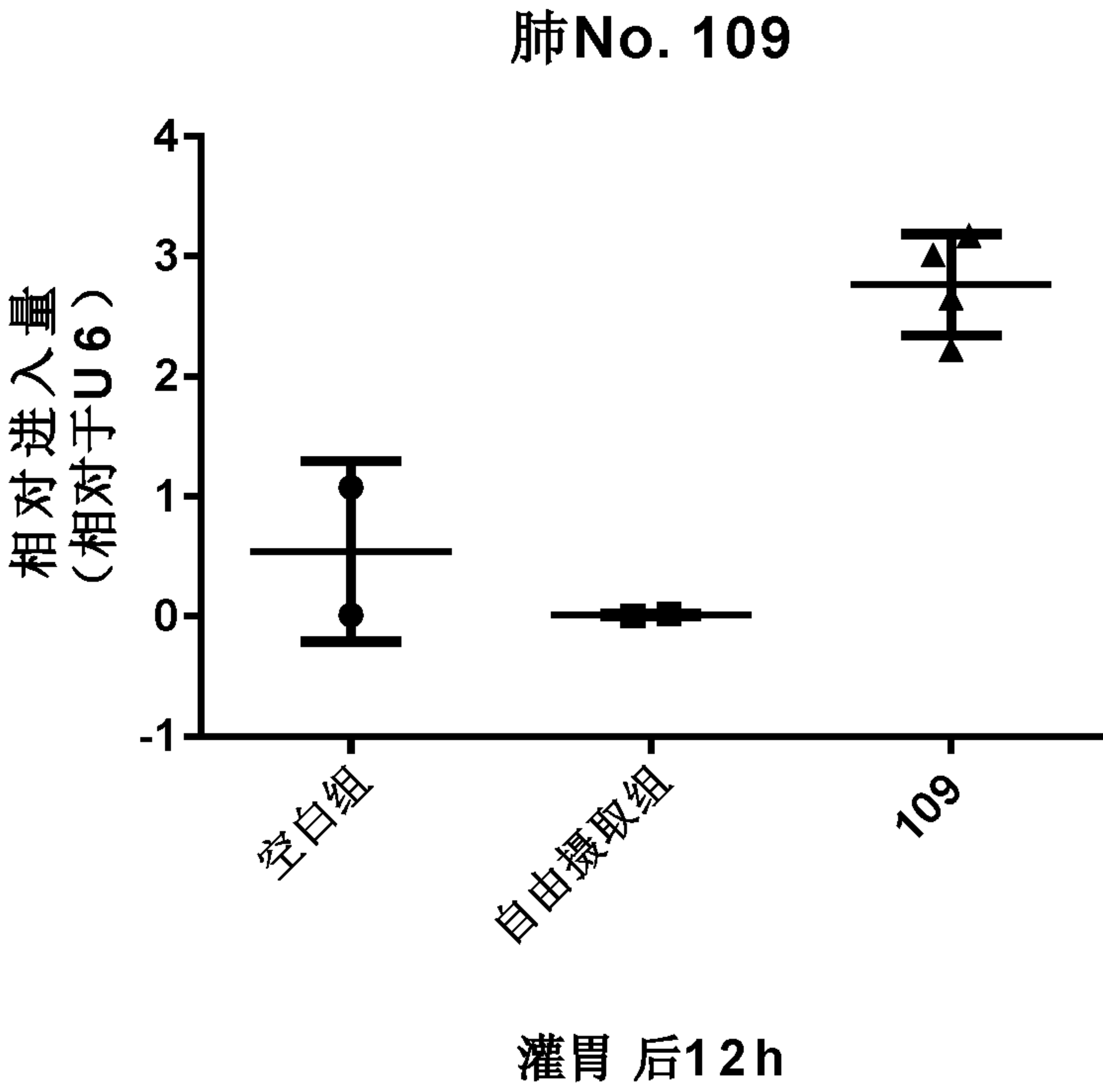


图 36b

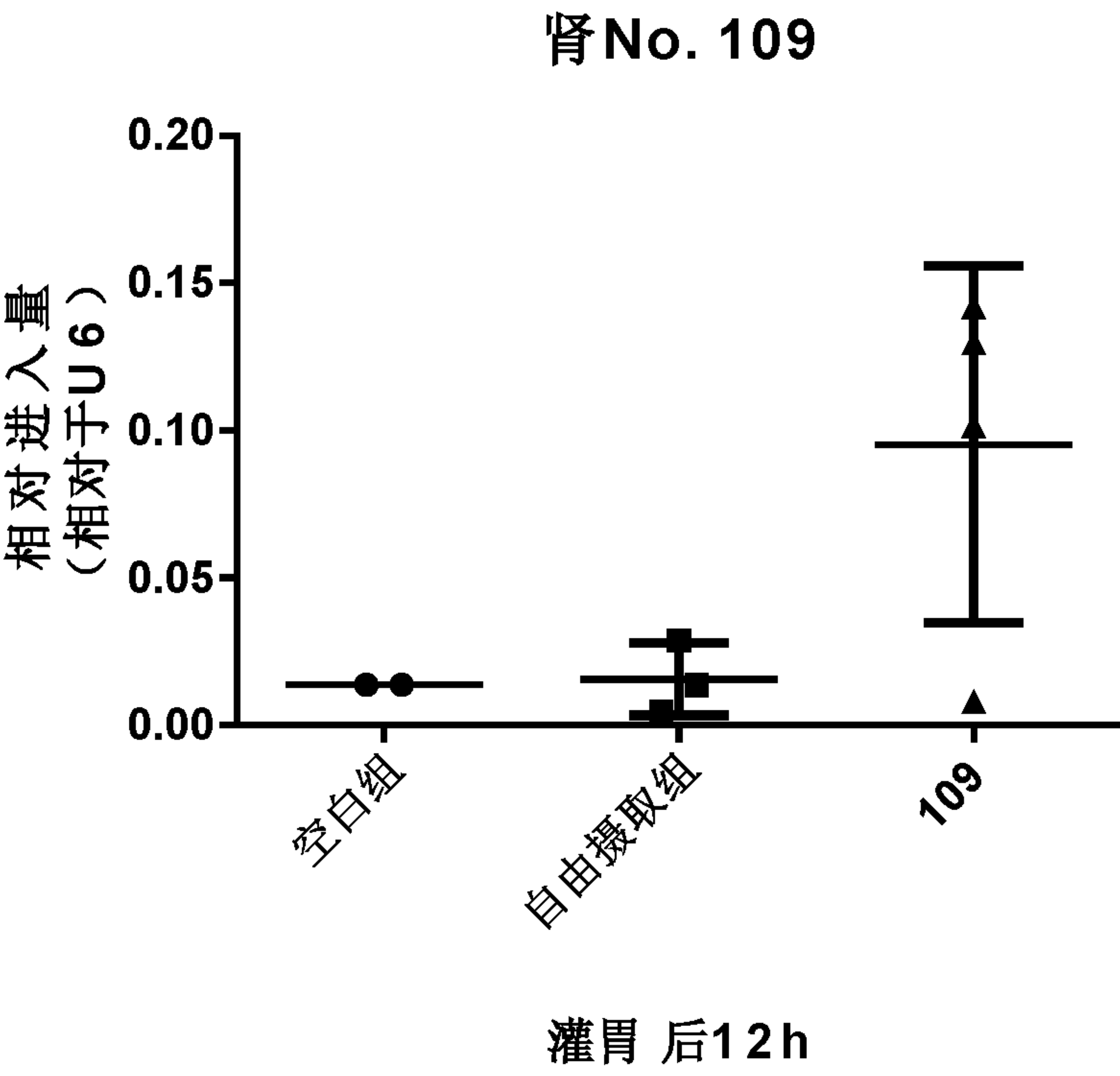


图 36c

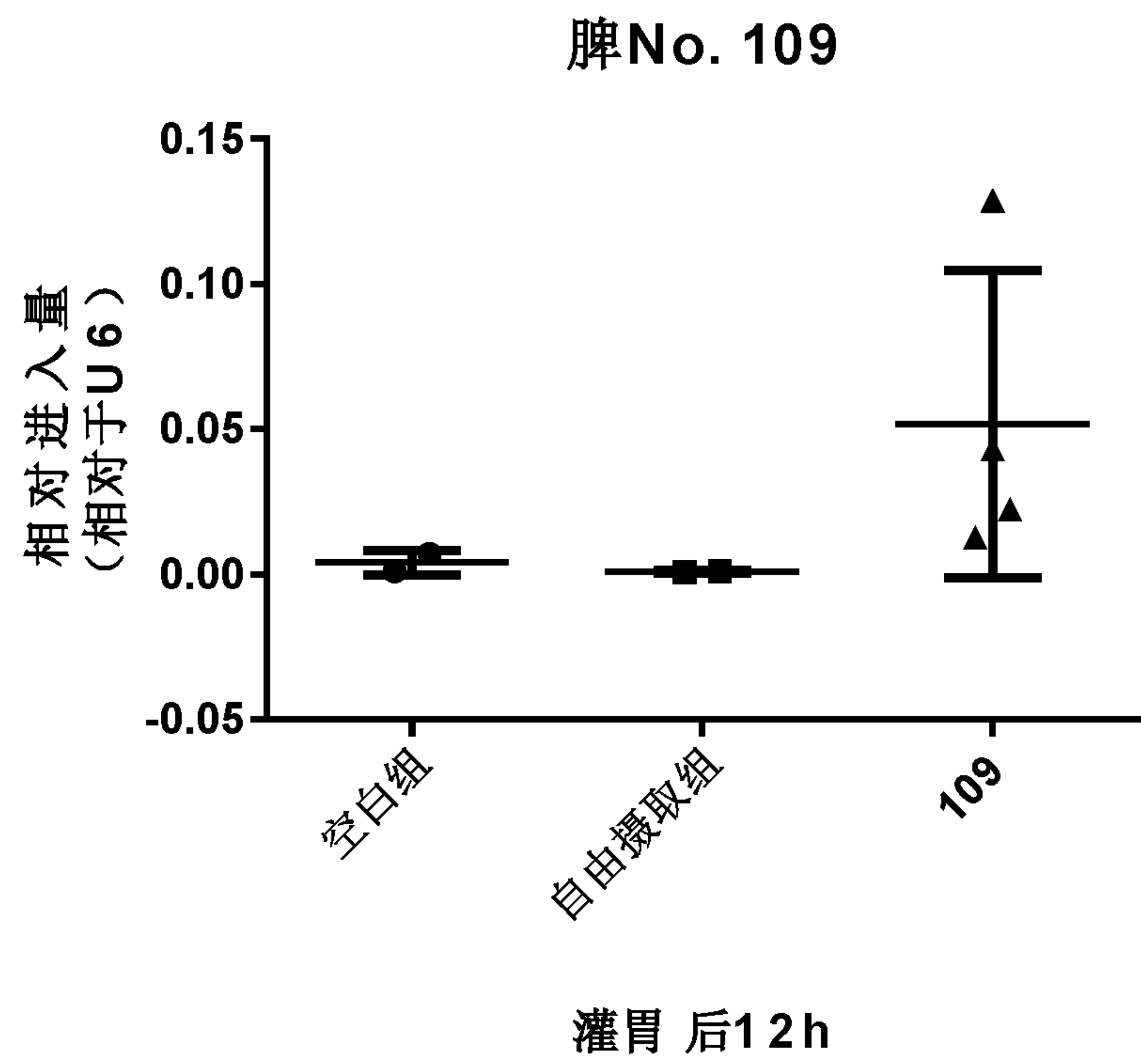


图 36d

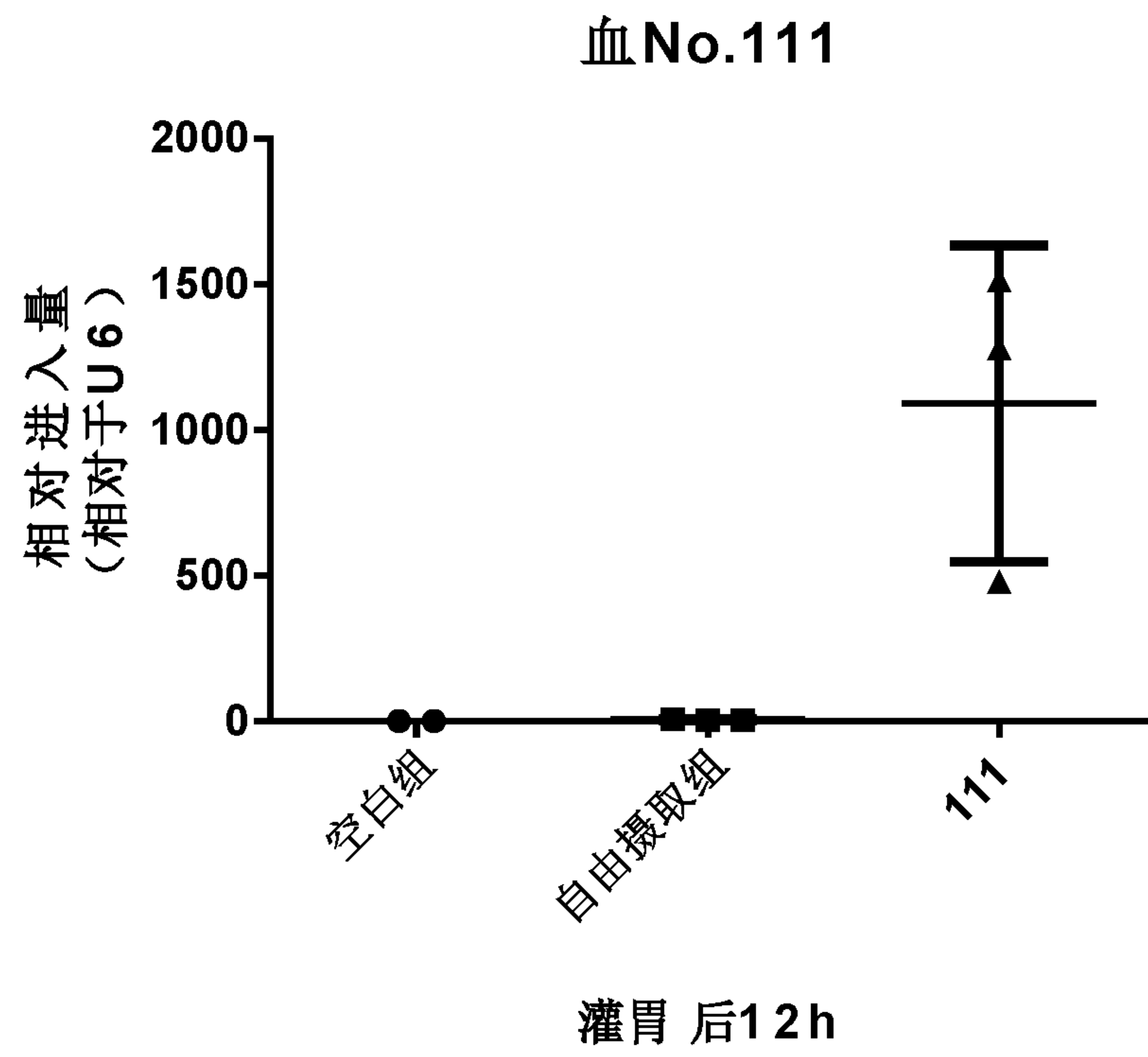


图 37a

Group	Relative Intake (relative to U6)
空白组	0
自由摄取组	0
111	~1.7

图 37b

Group	Relative Intake (Relative to U6)
Blank Group (空白组)	~0
Free Intake Group (自由摄取组)	~0
112	~31

图 38a

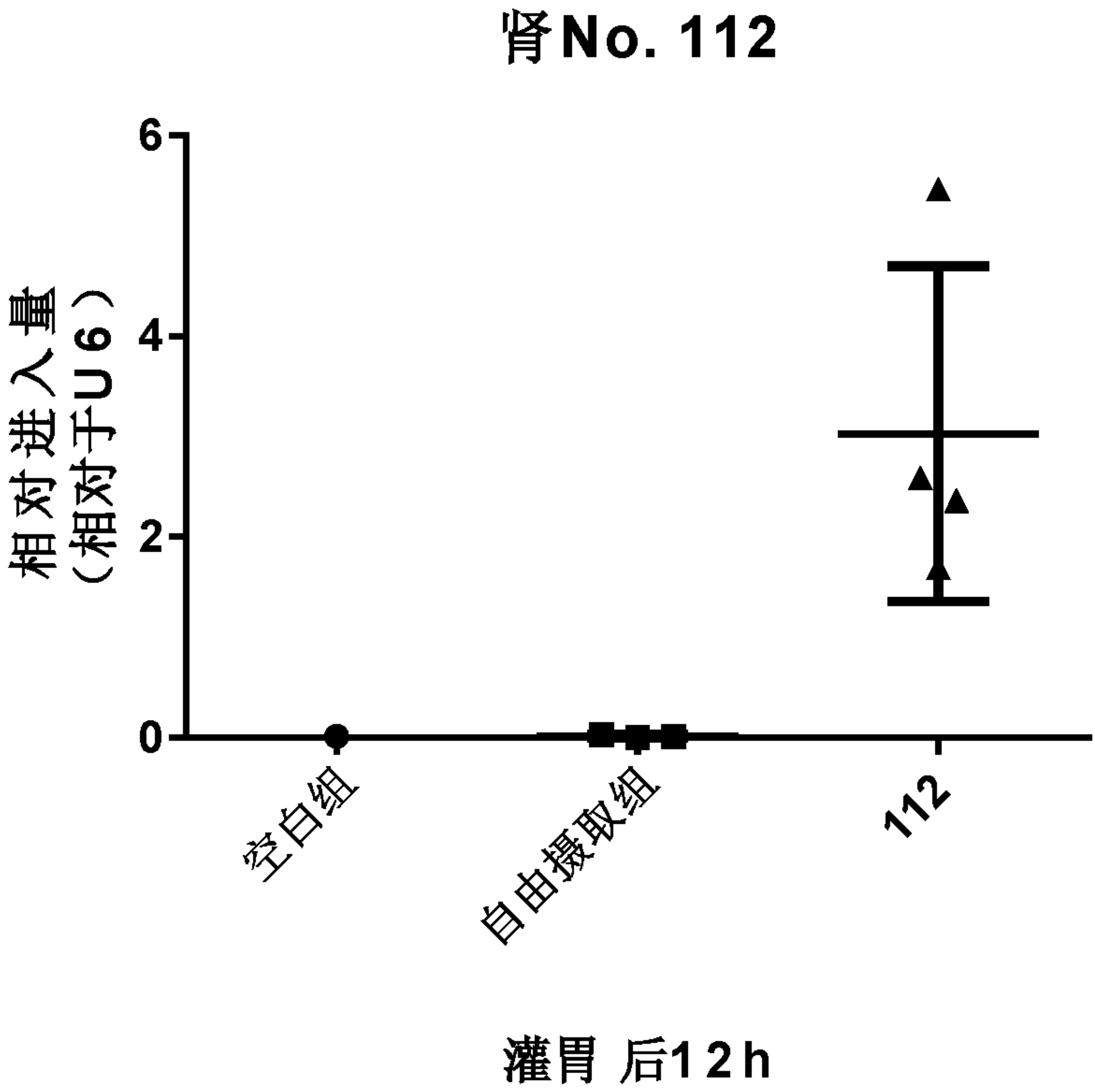


图 38b

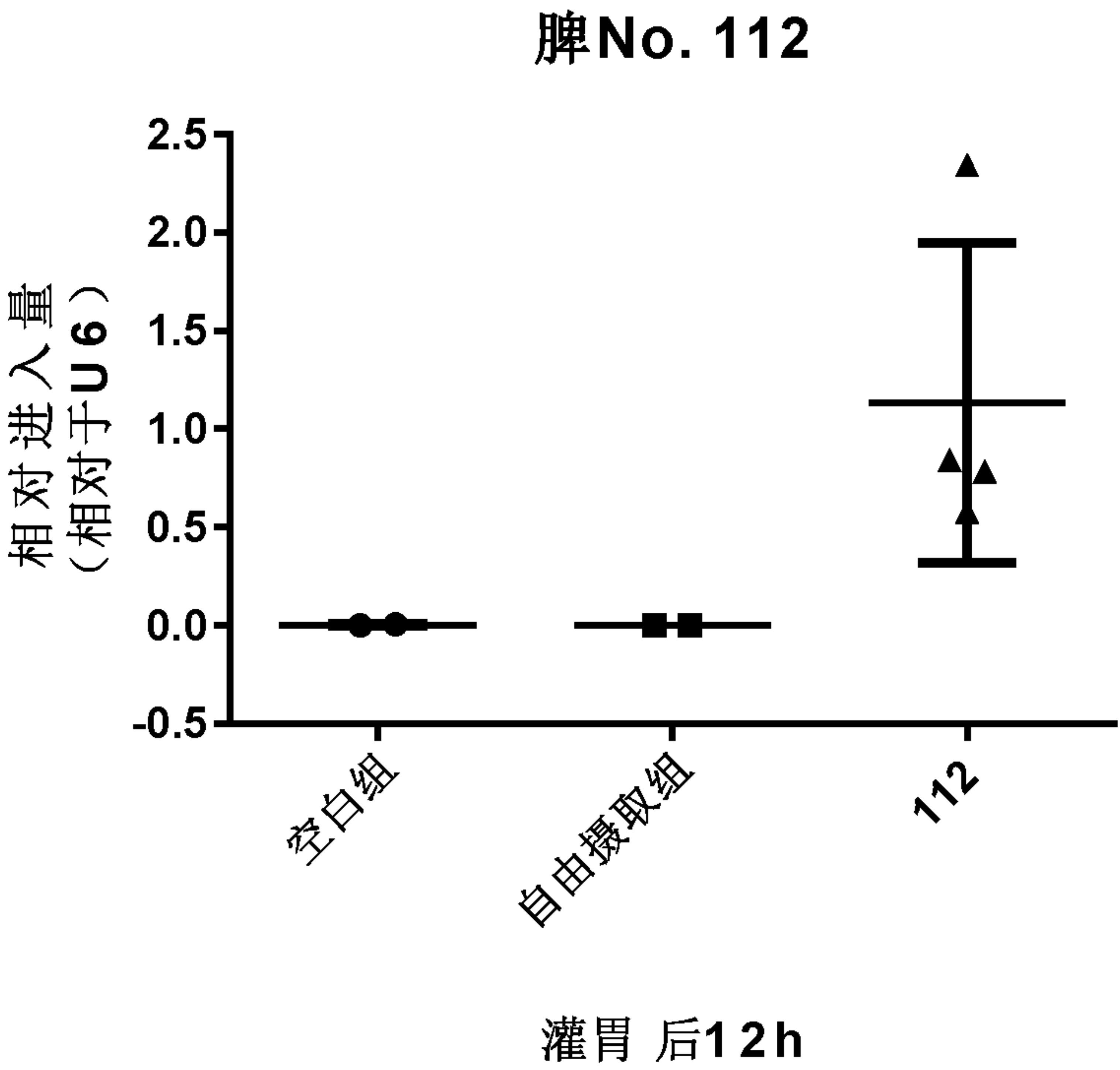


图 38c

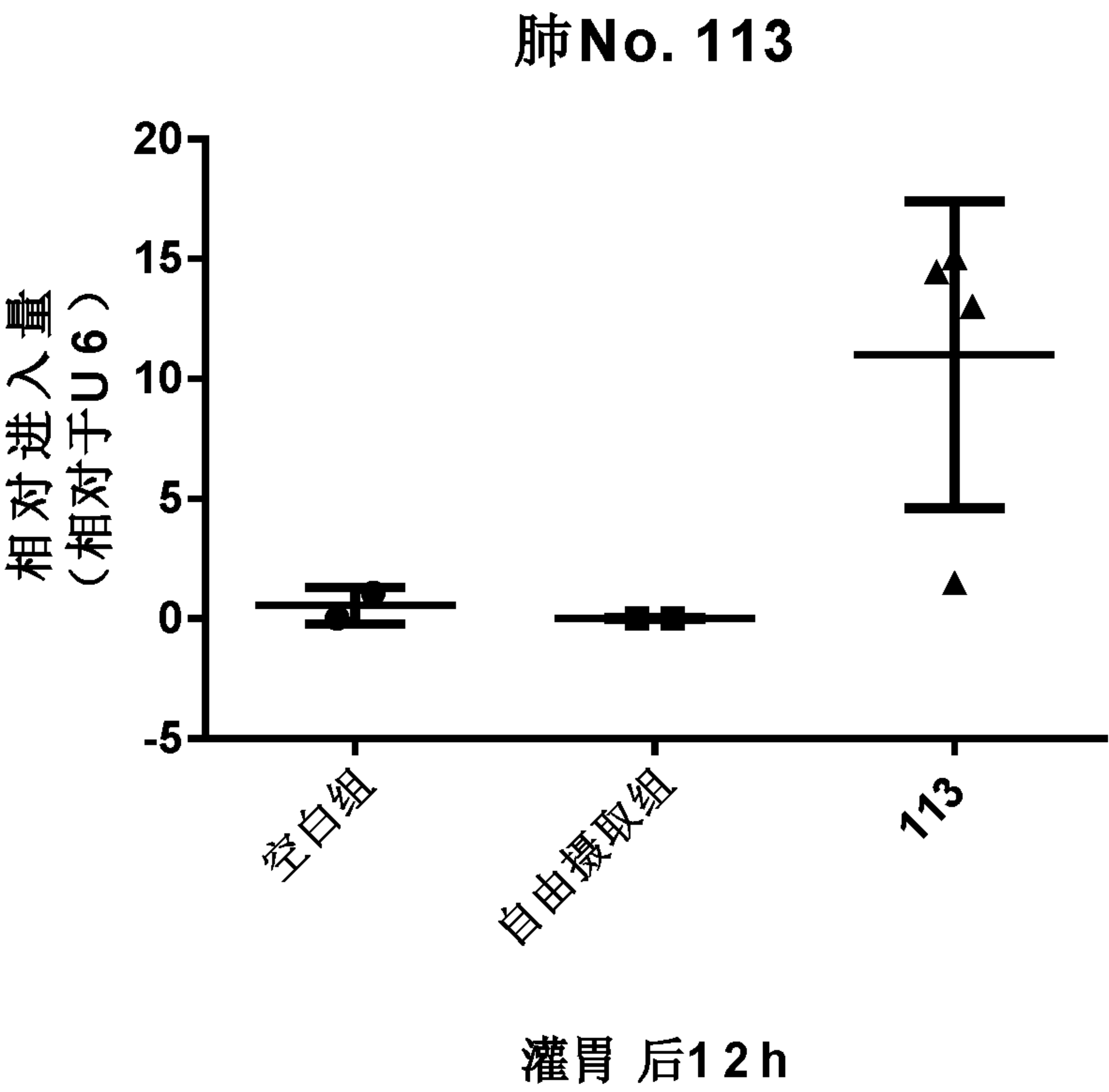


图 39a

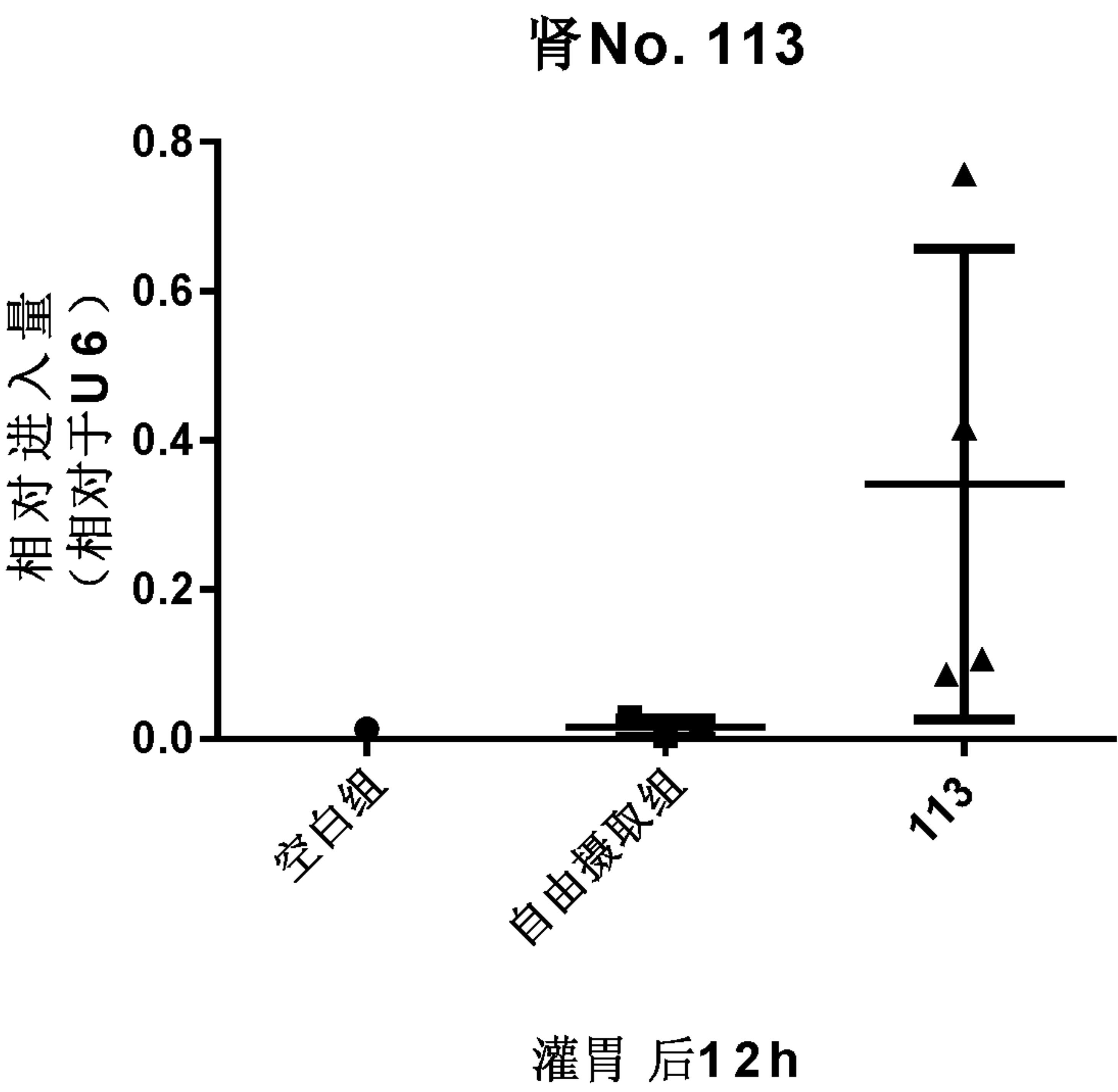


图 39b

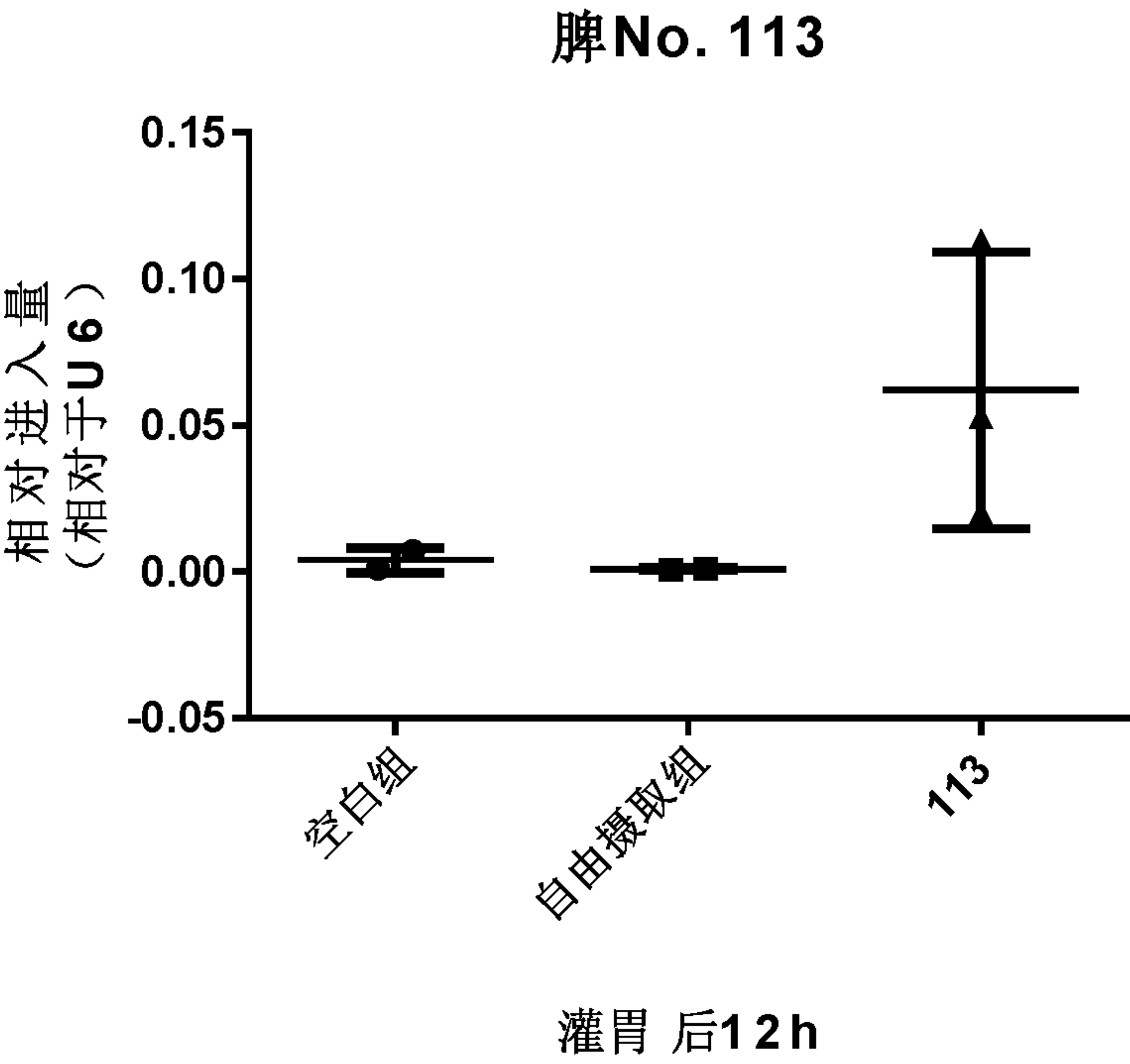


图 39c

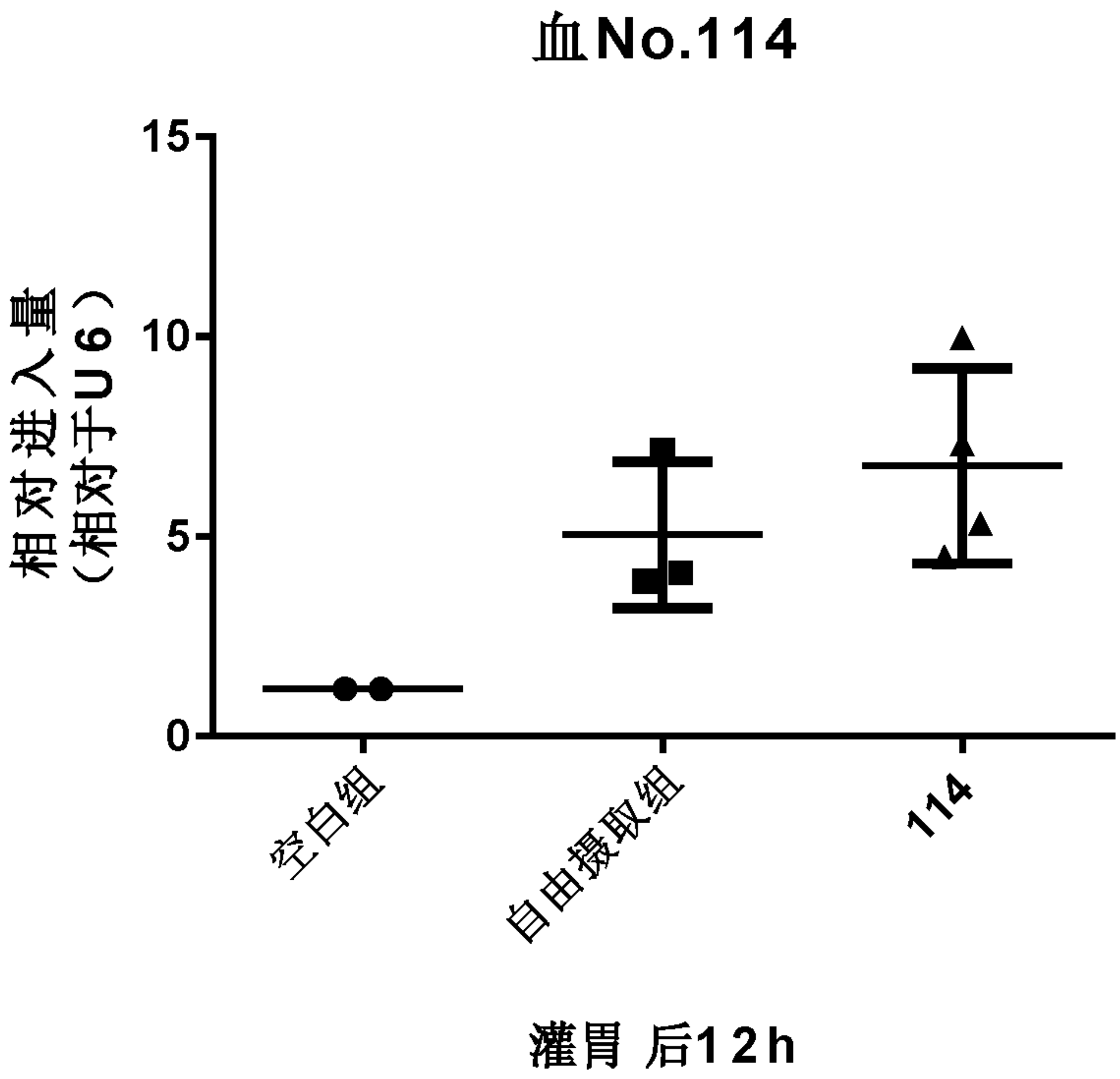


图 40a

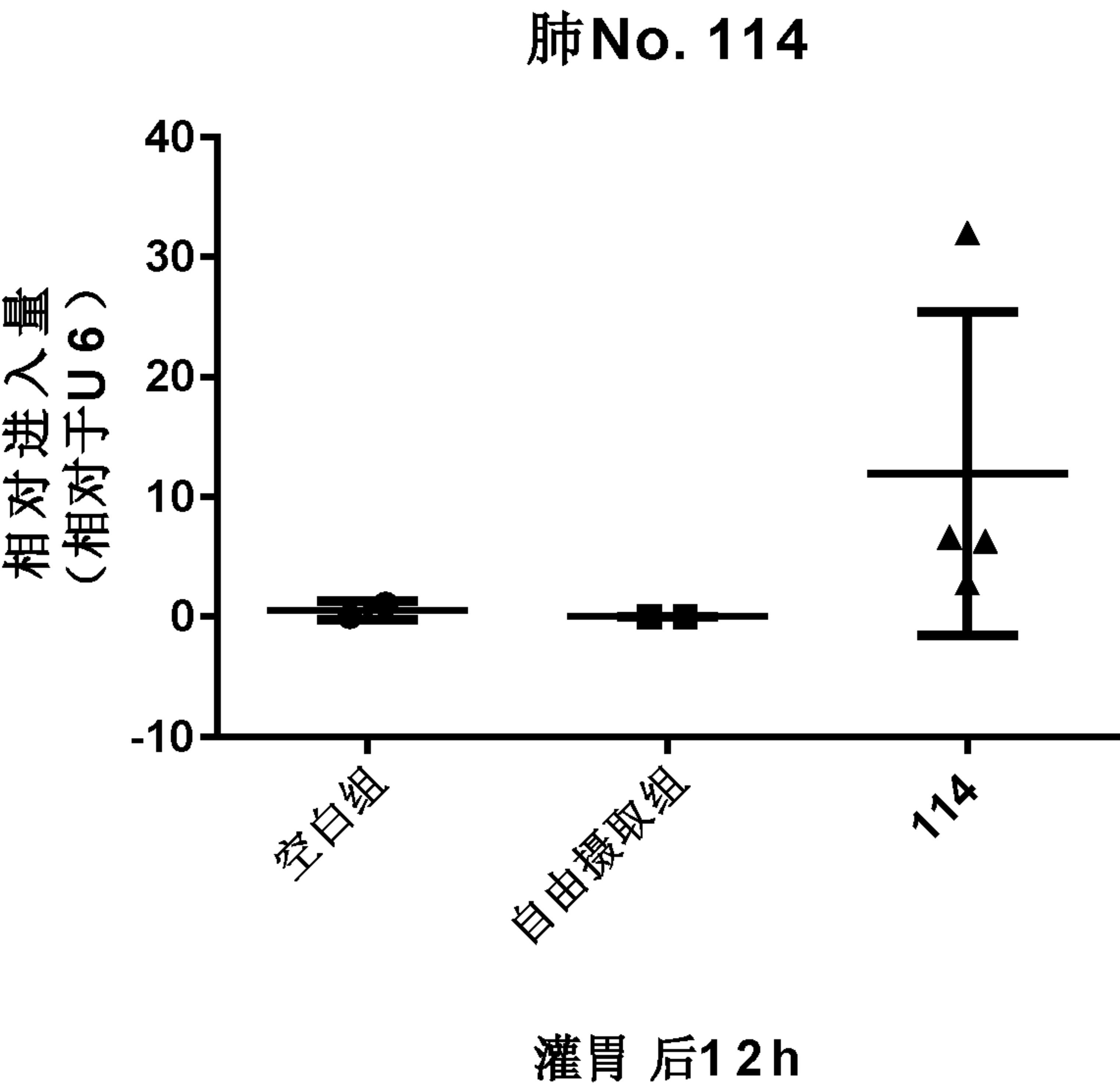


图 40b

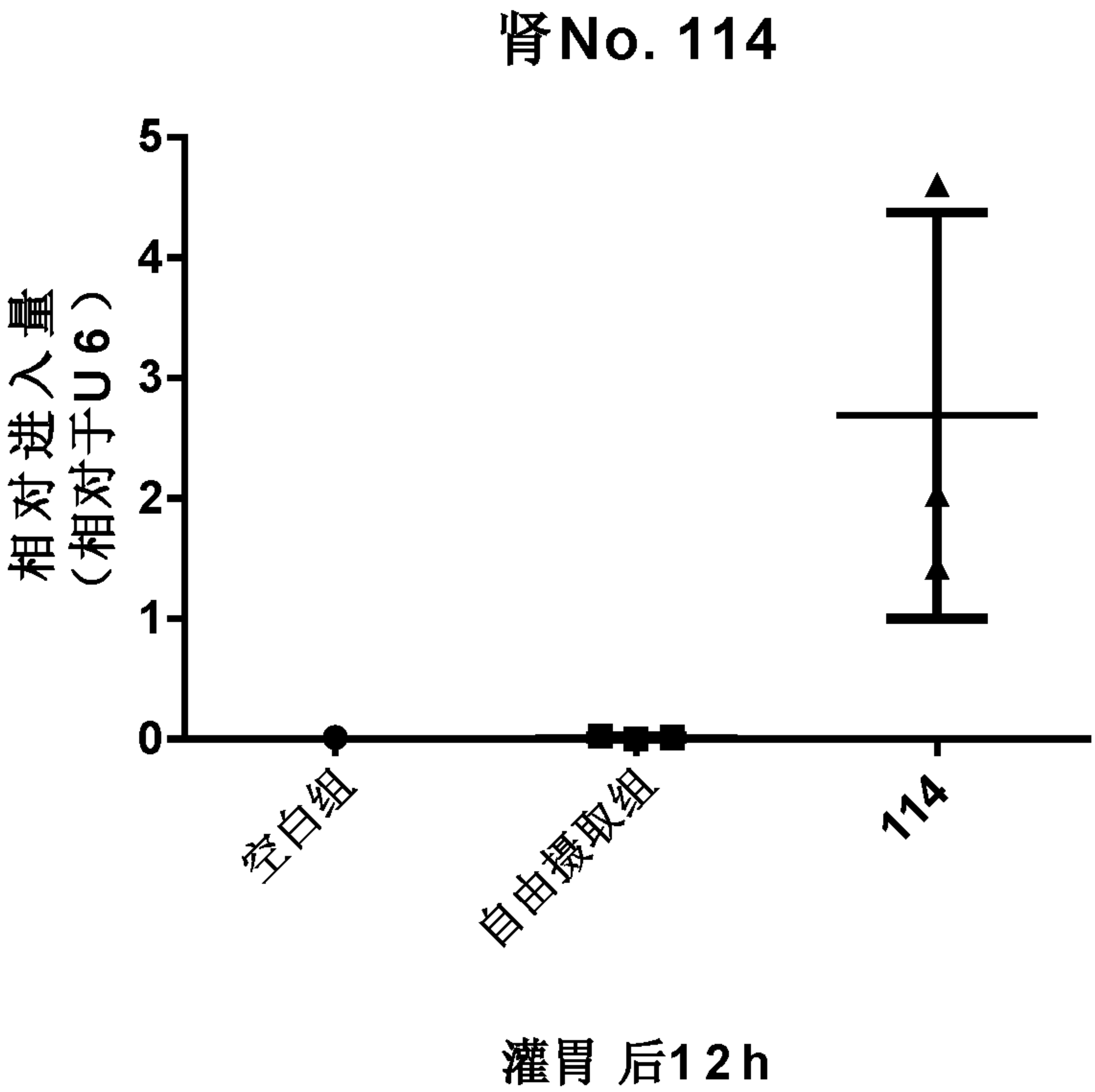


图 40c

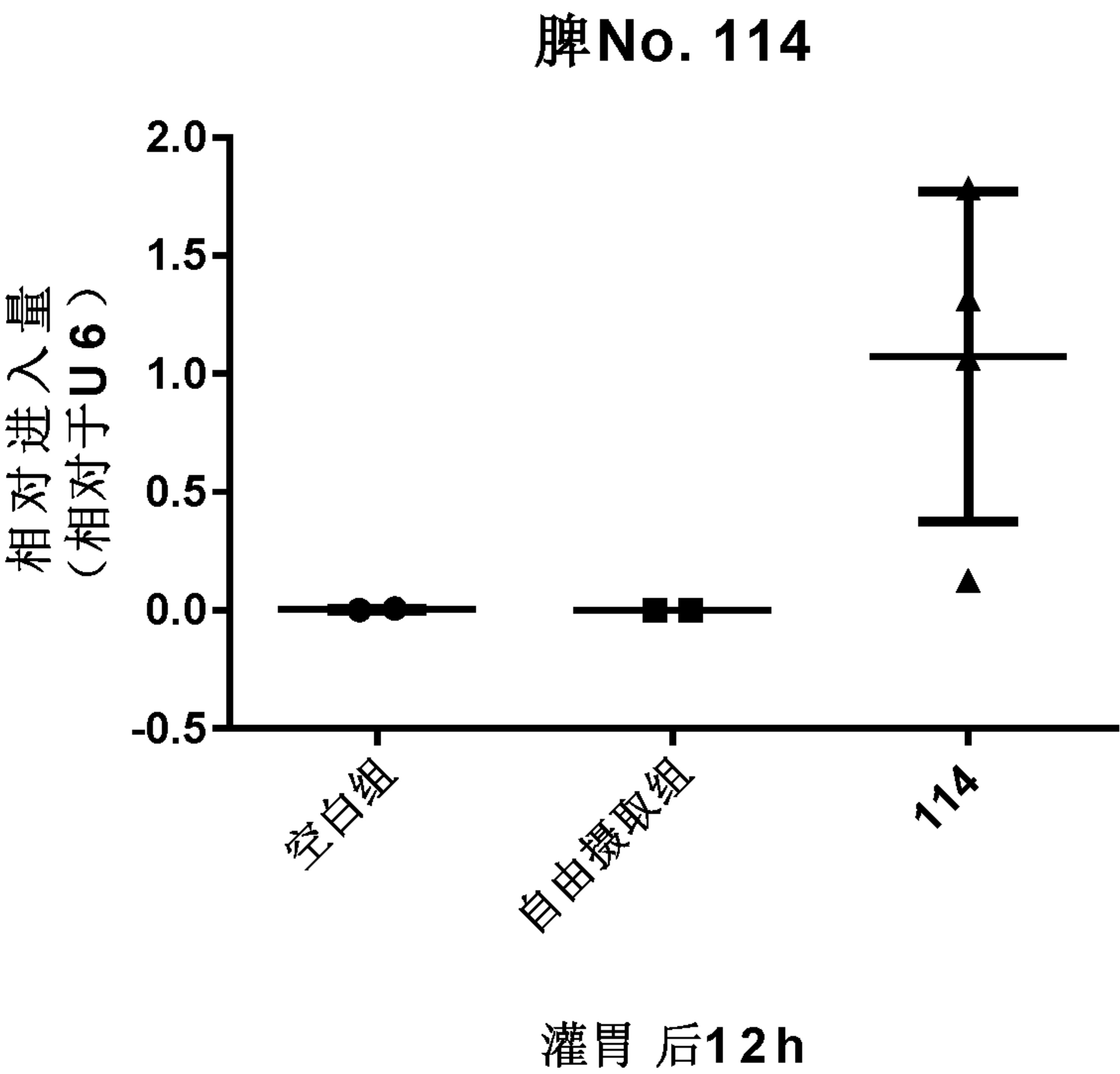


图 40d

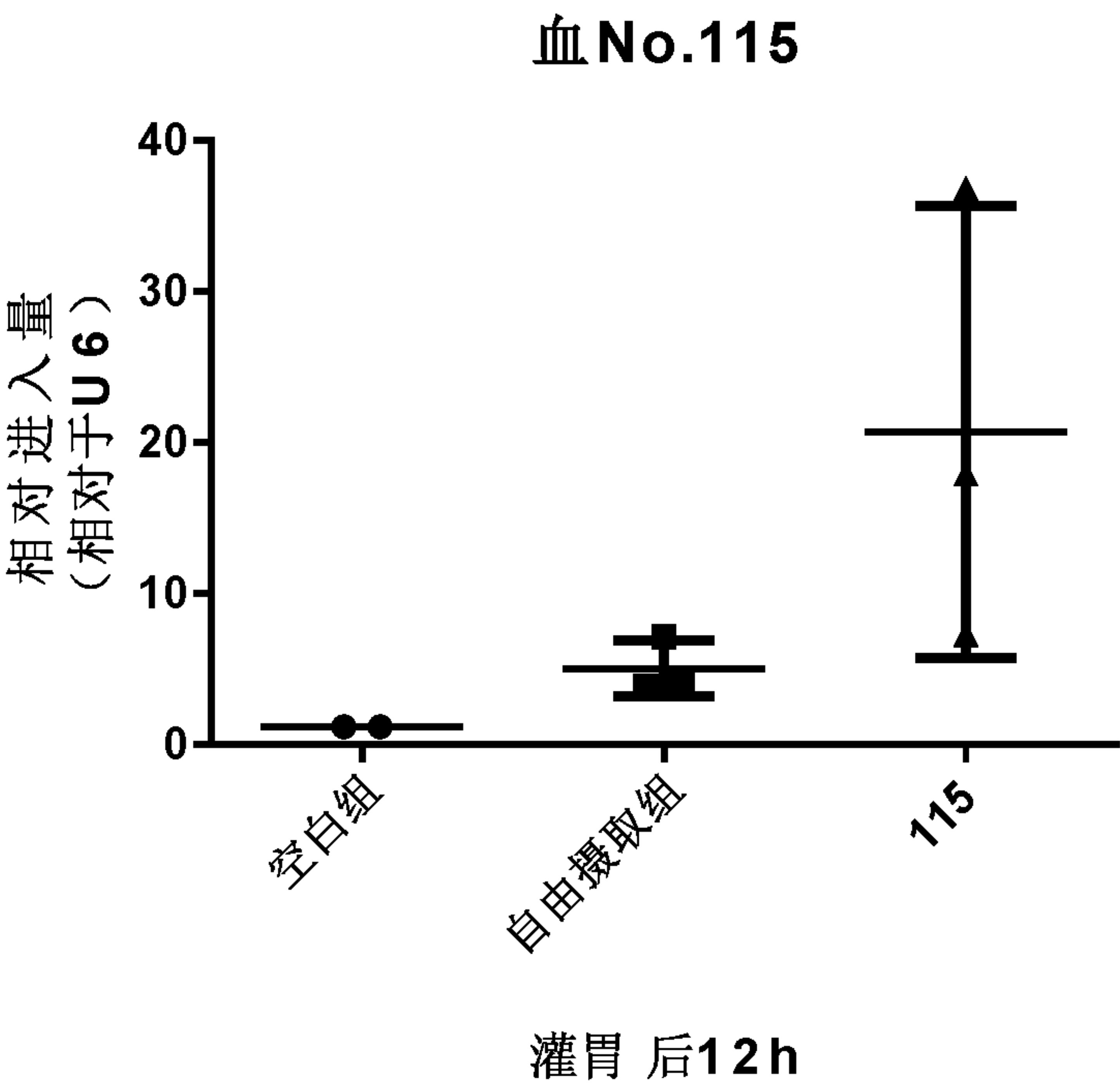


图 41a

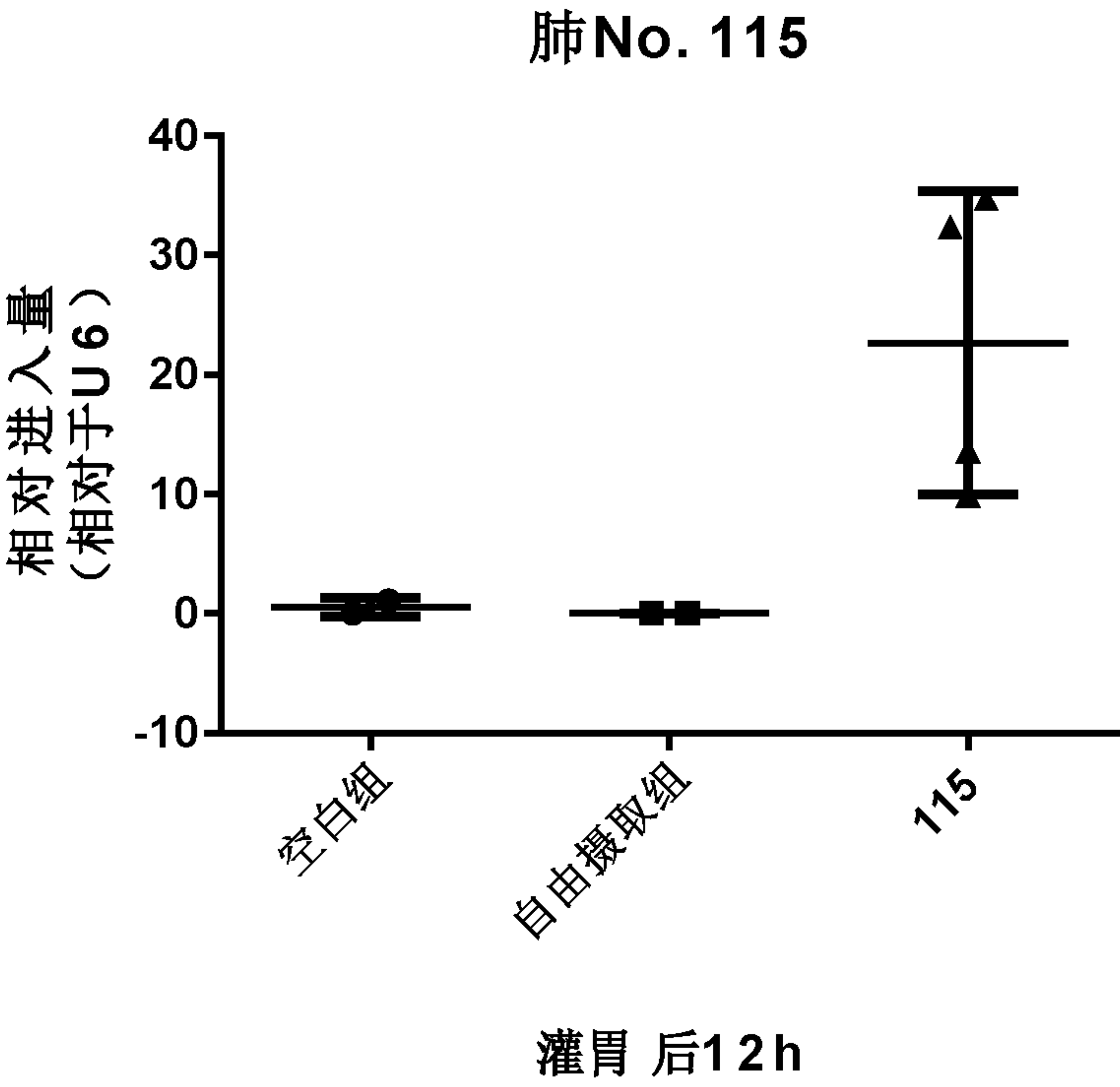


图 41b

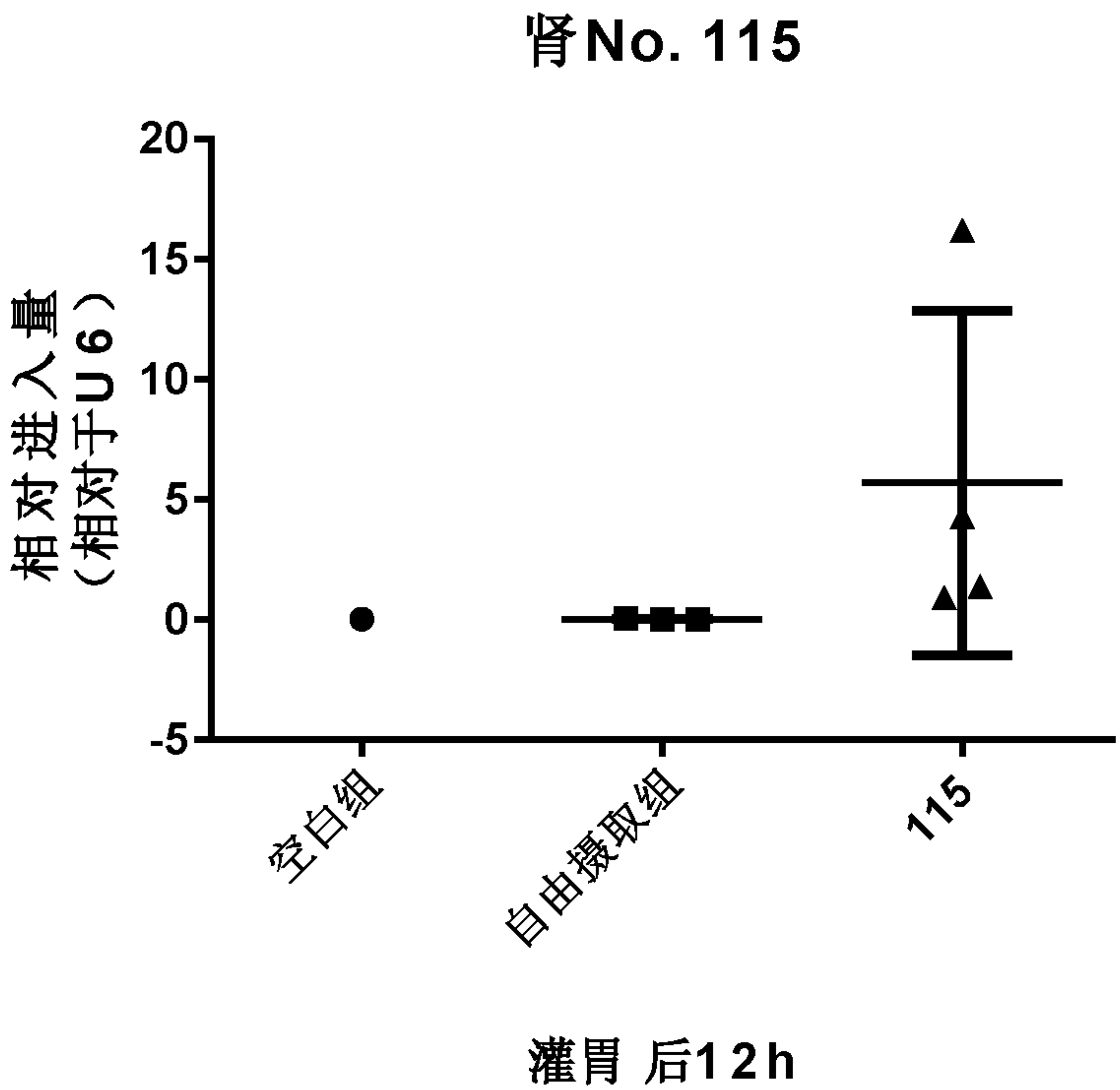


图 41c

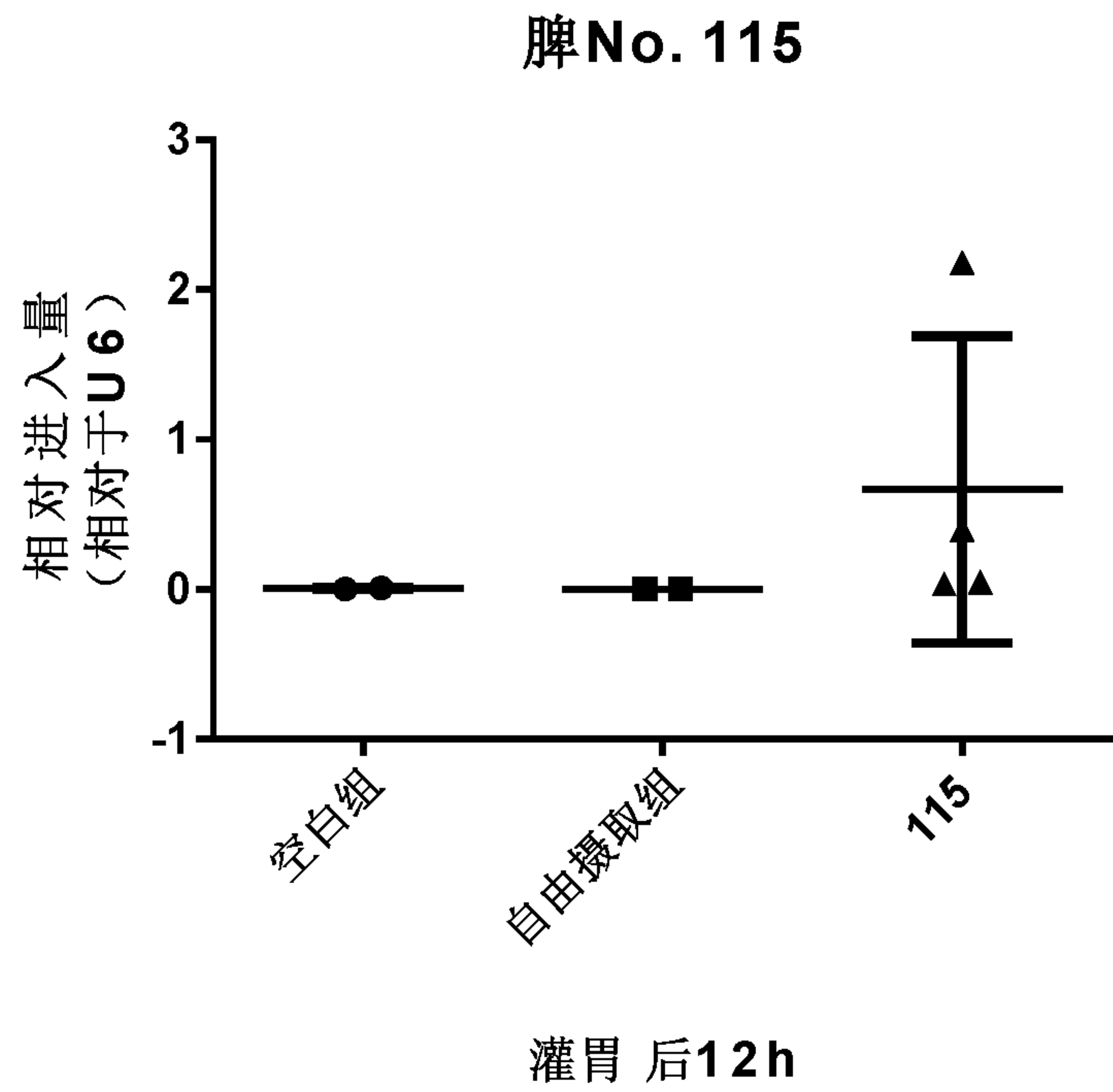


图 41d

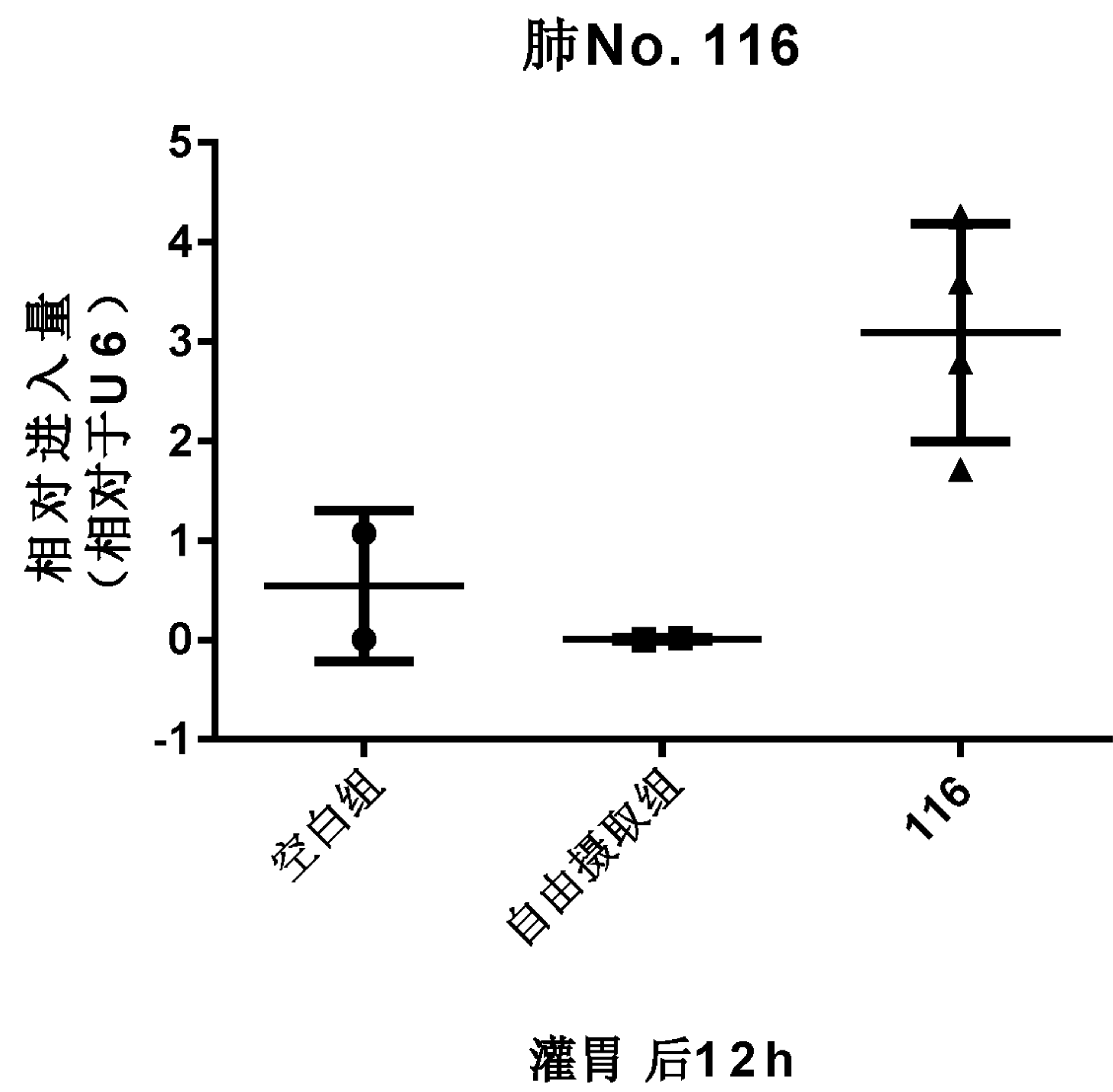


图 42a

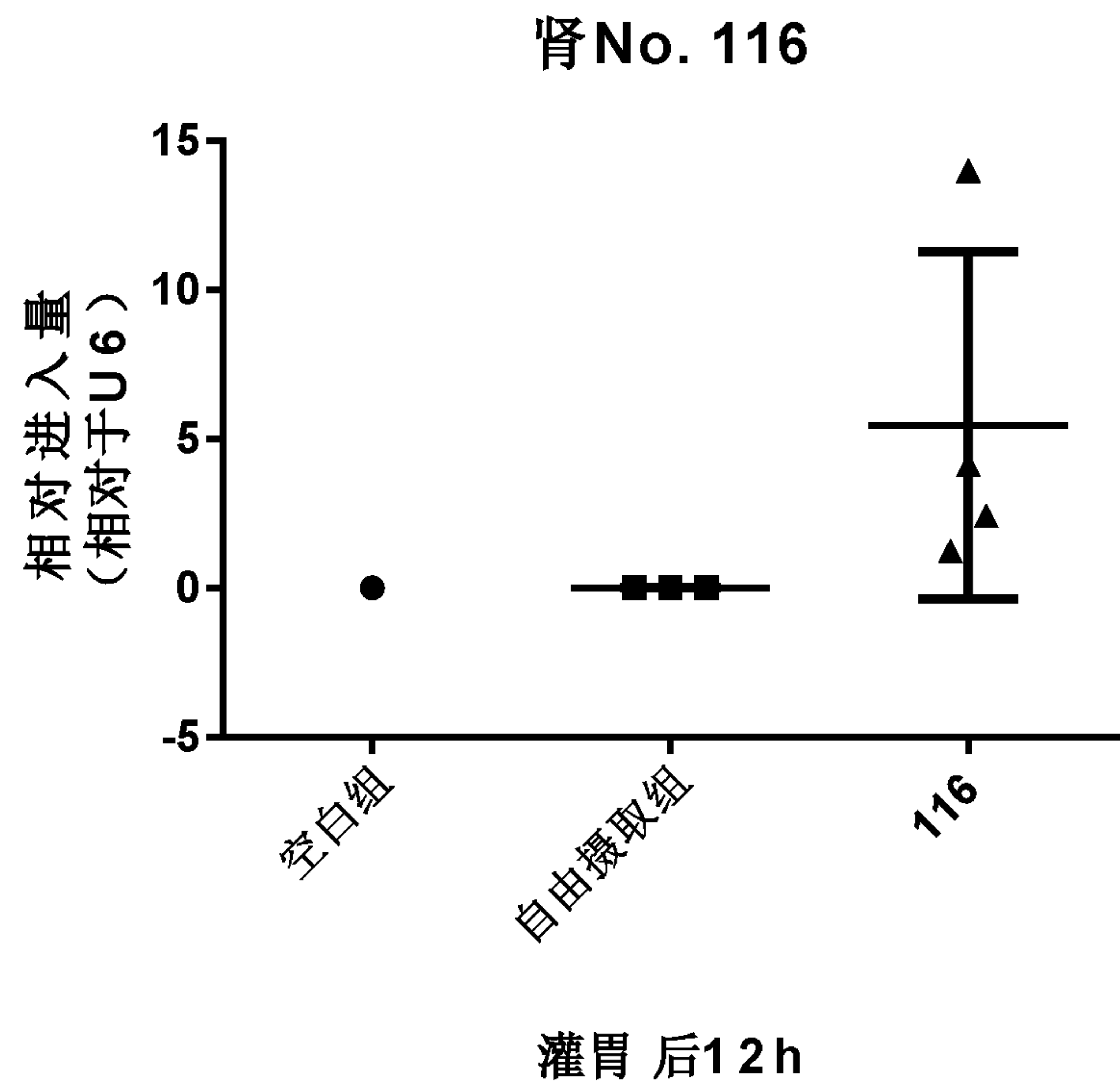


图 42b

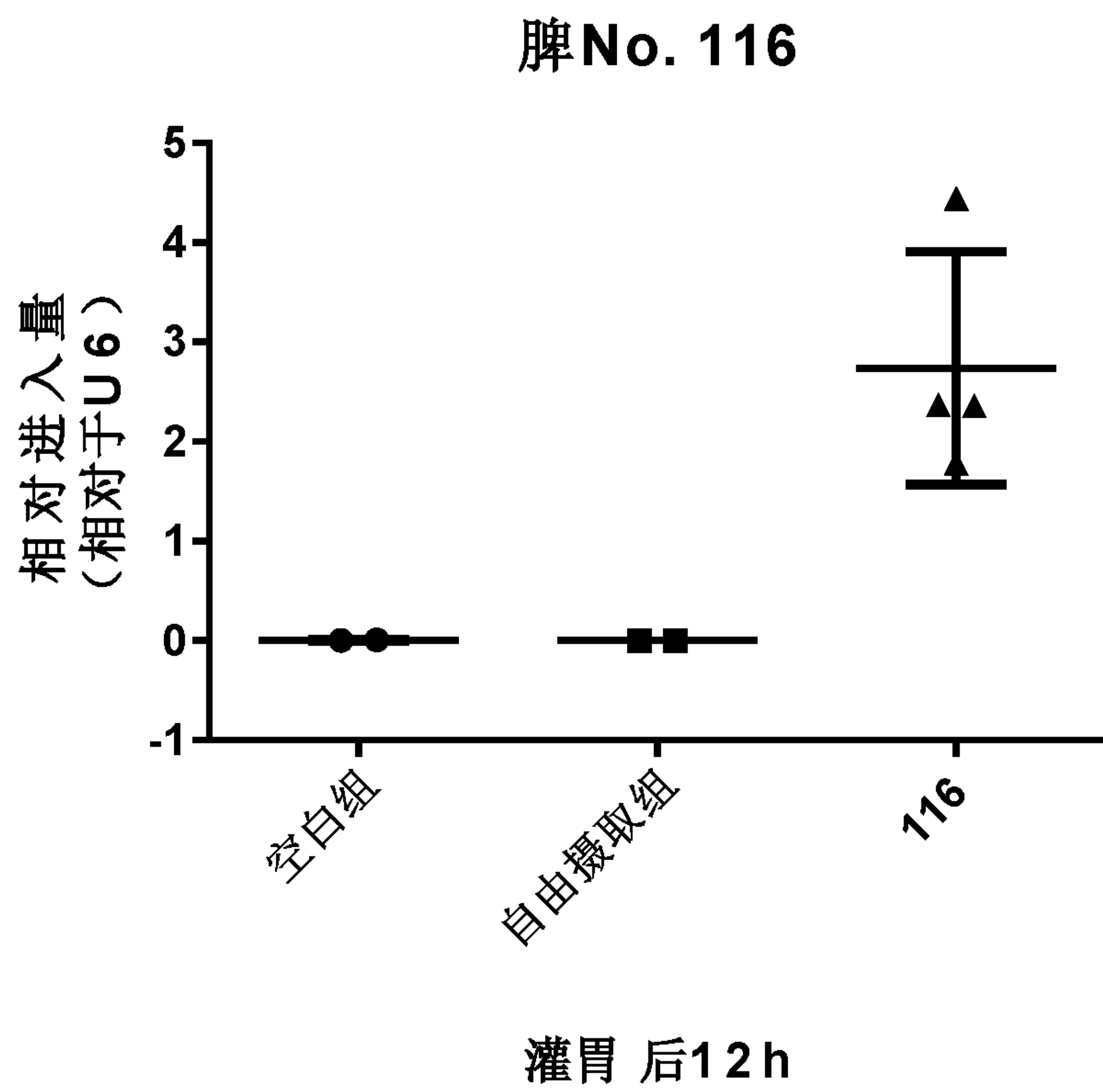


图 42c

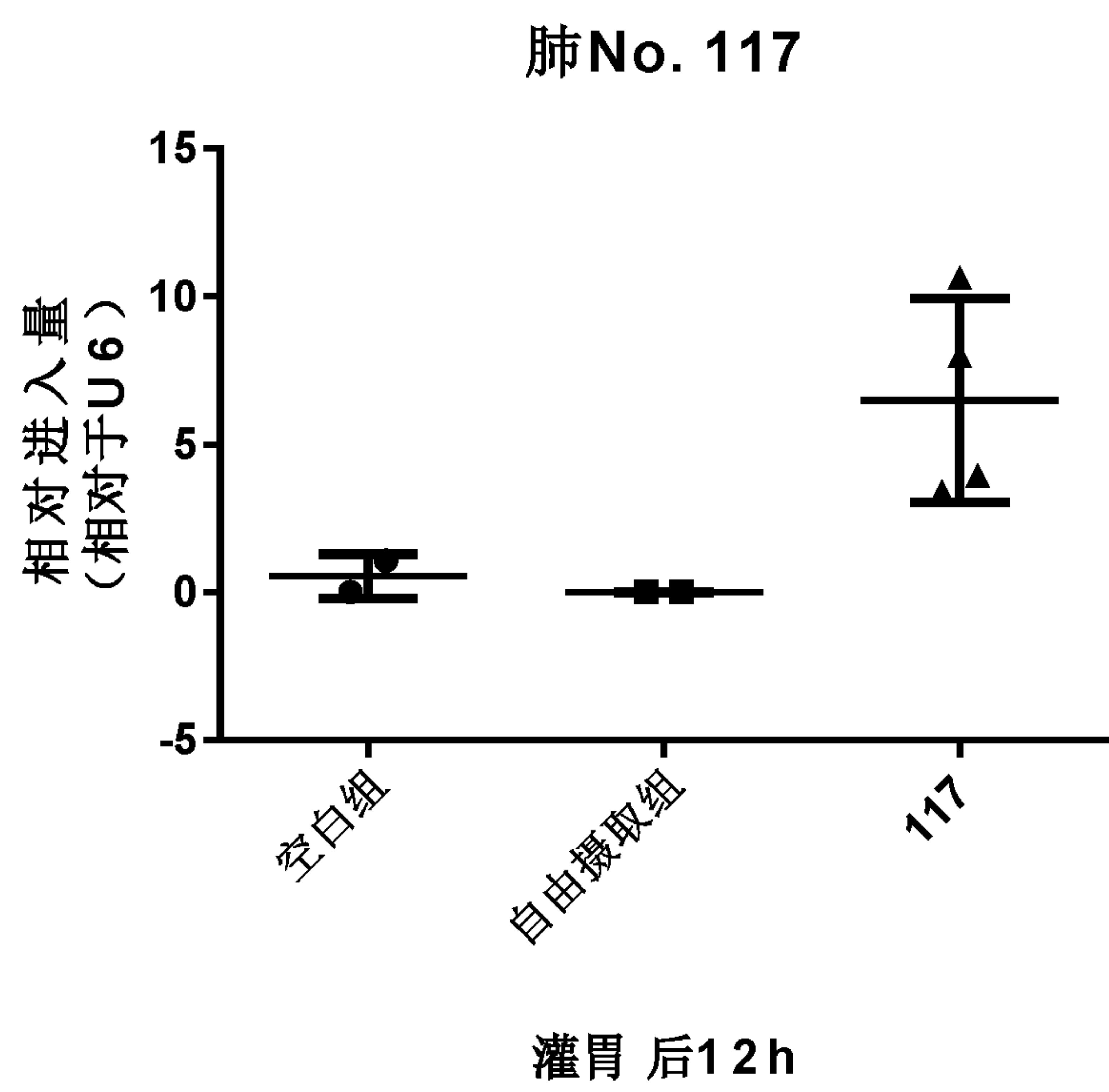


图 43a

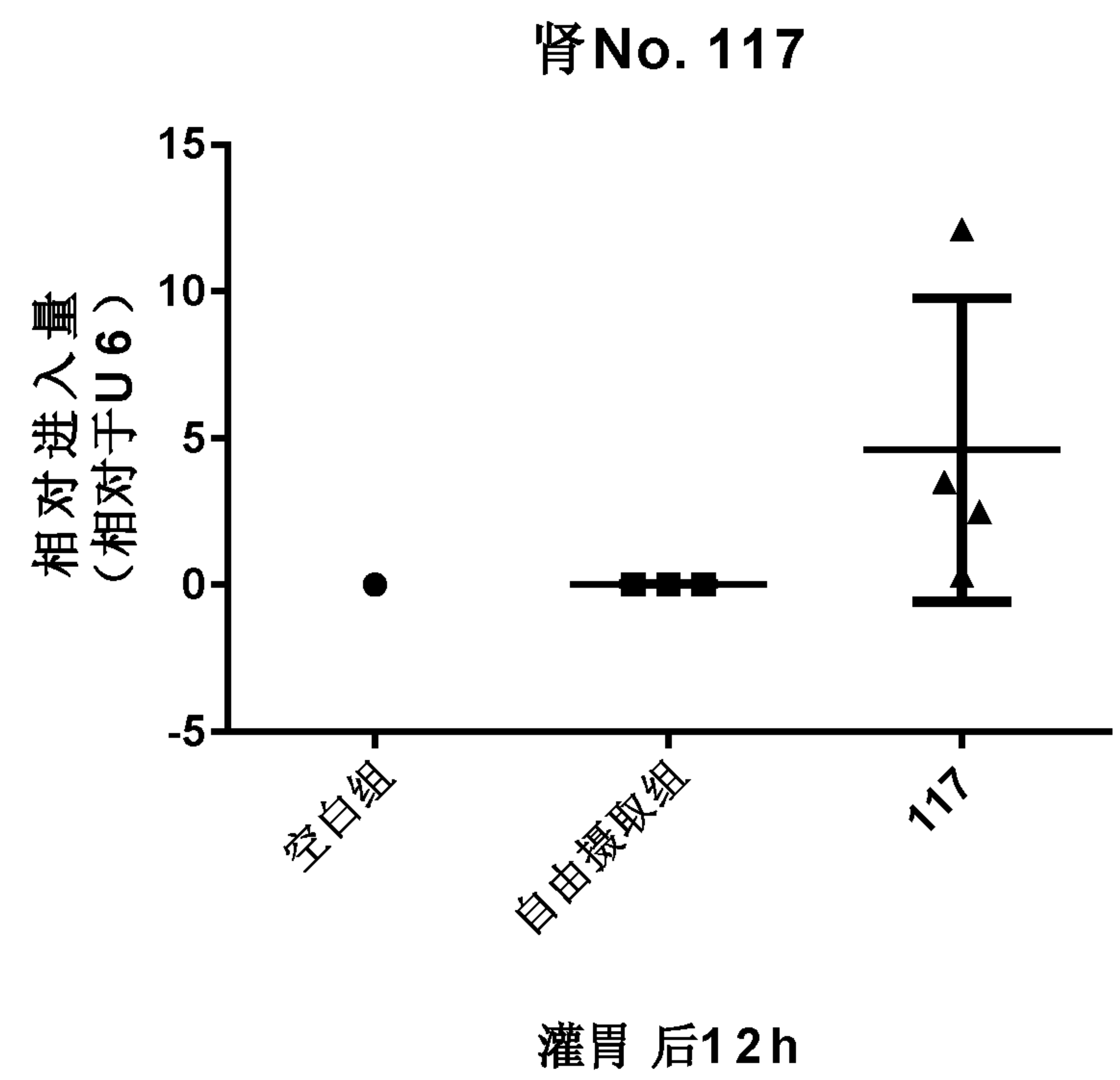


图 43b

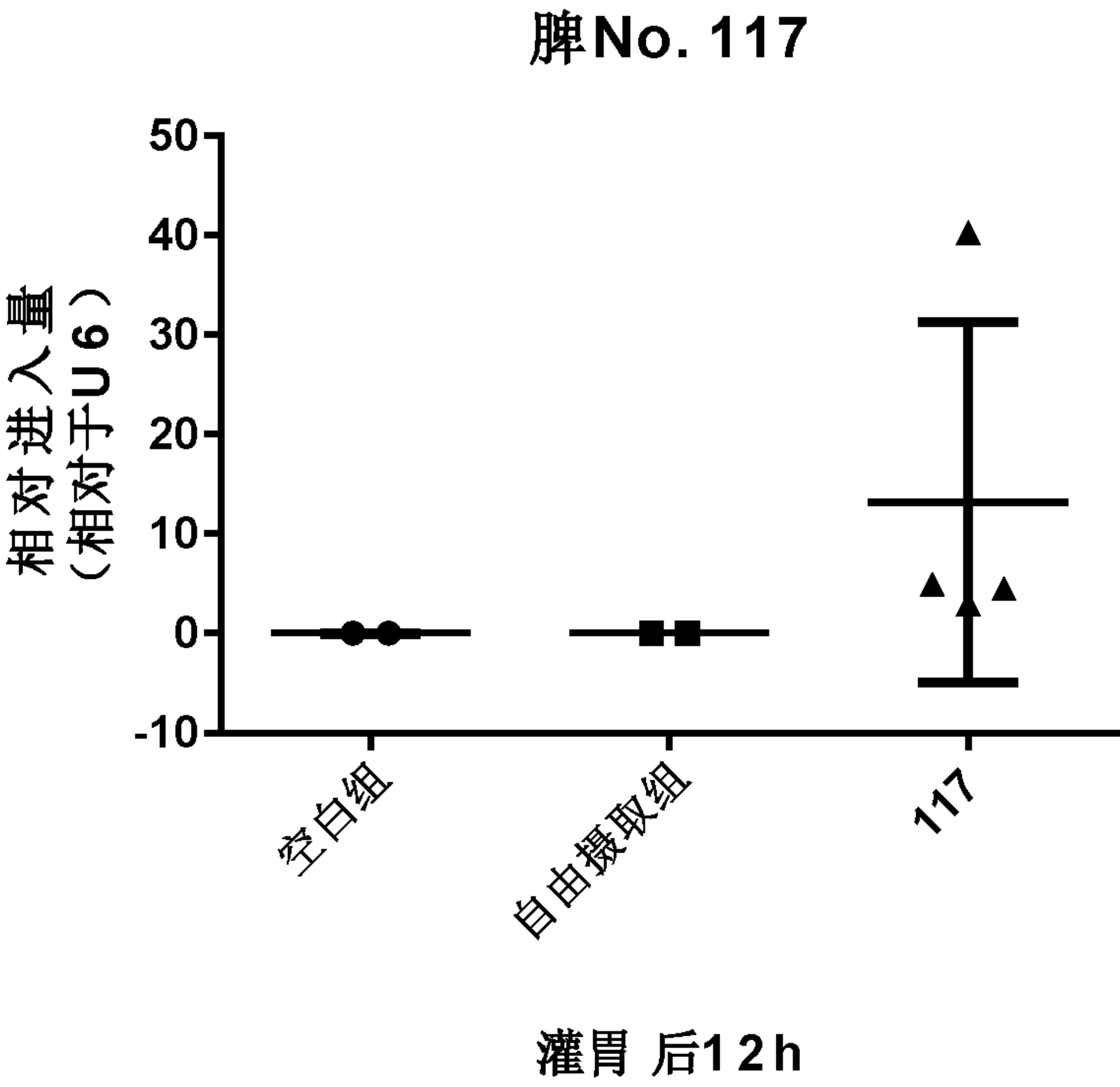


图 43c

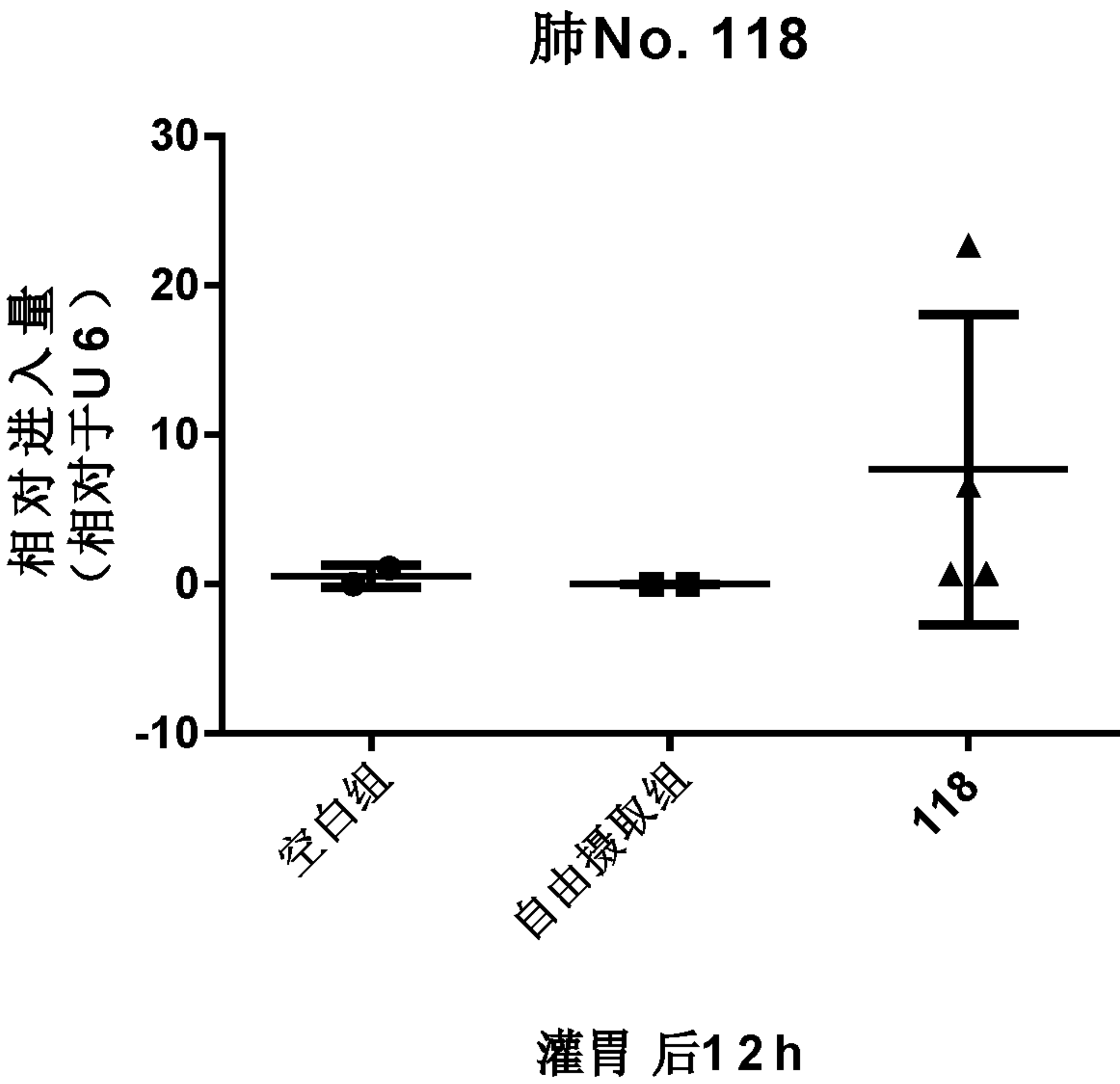


图 44a

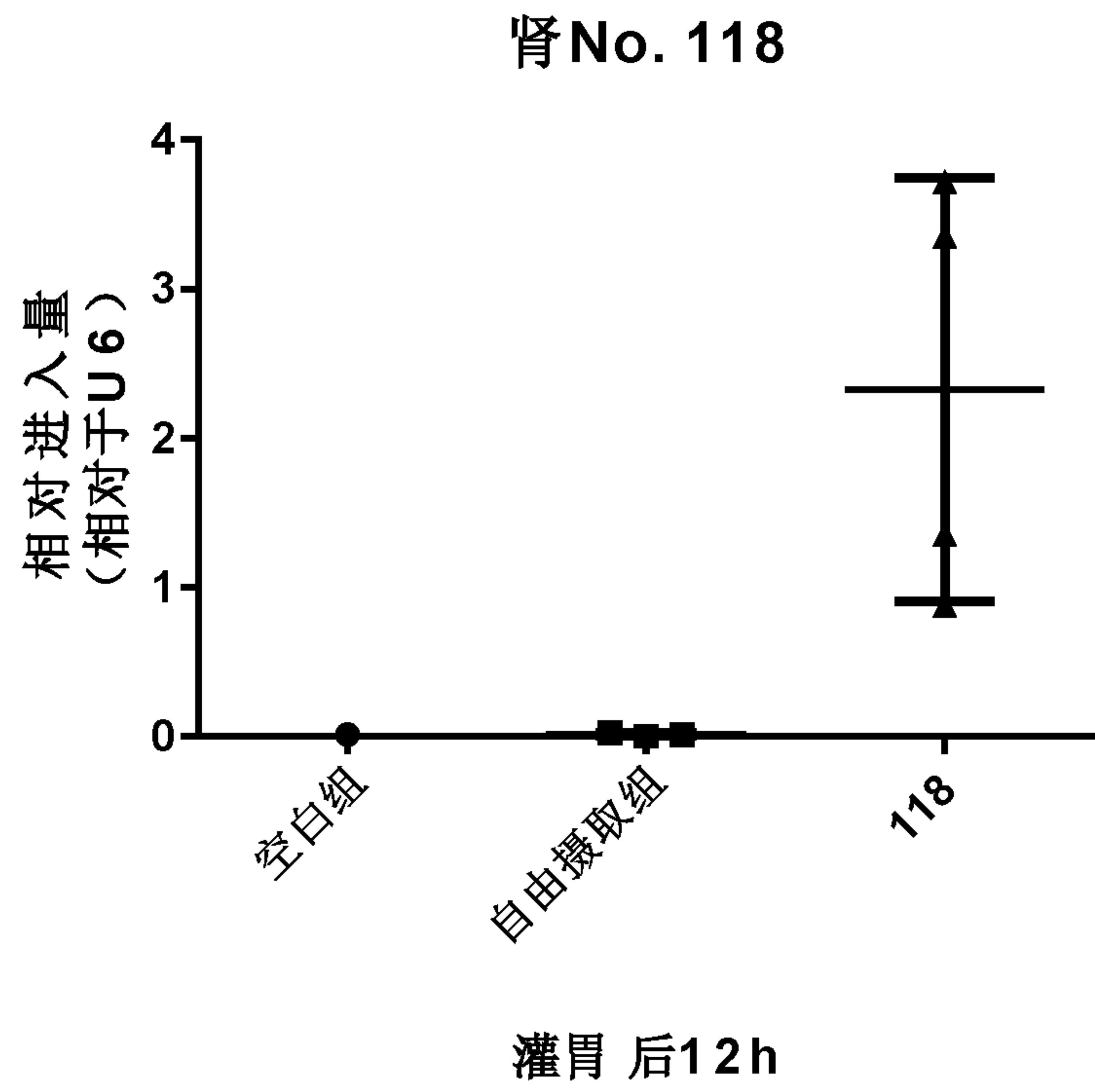


图 44b

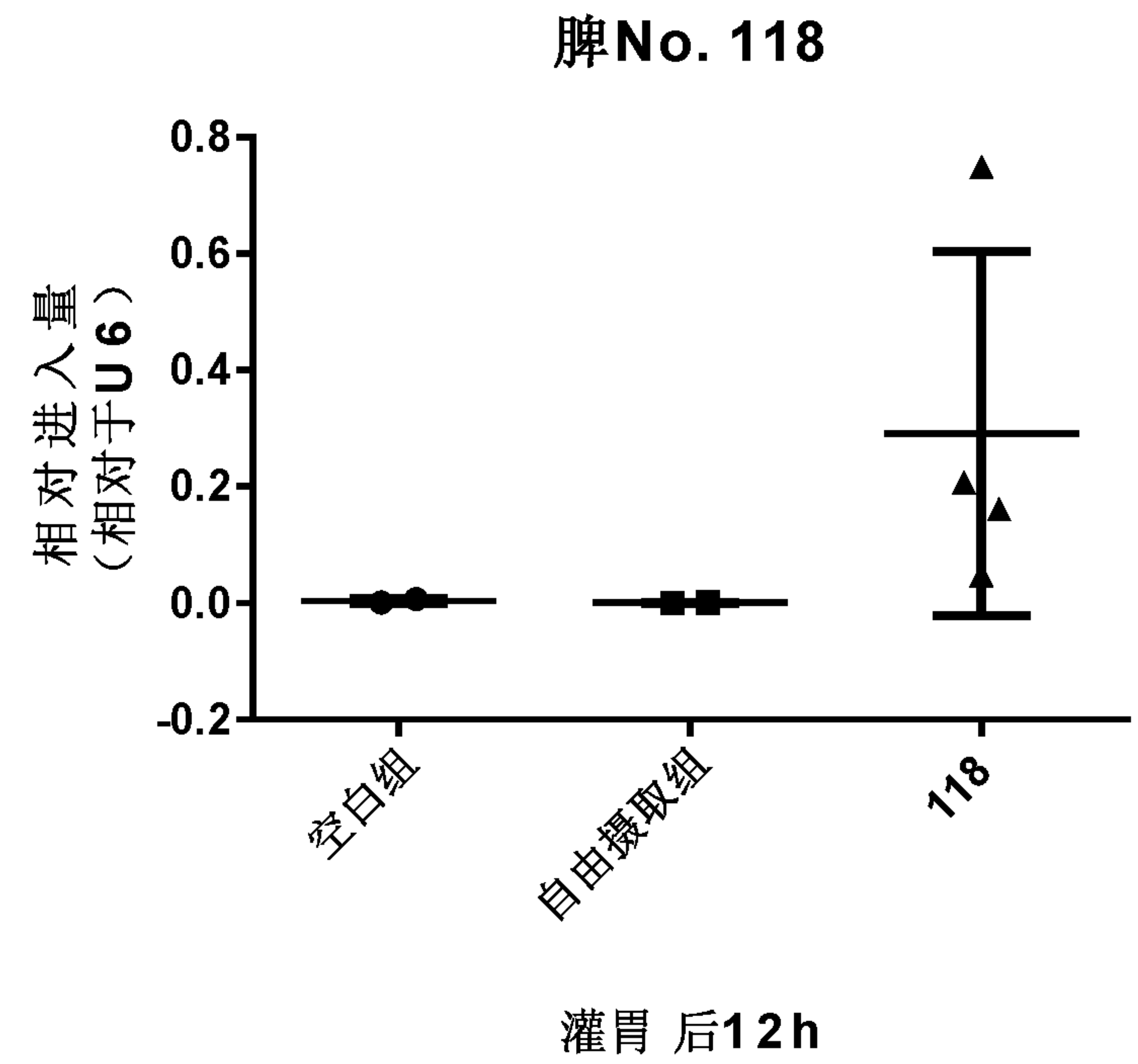


图 44c

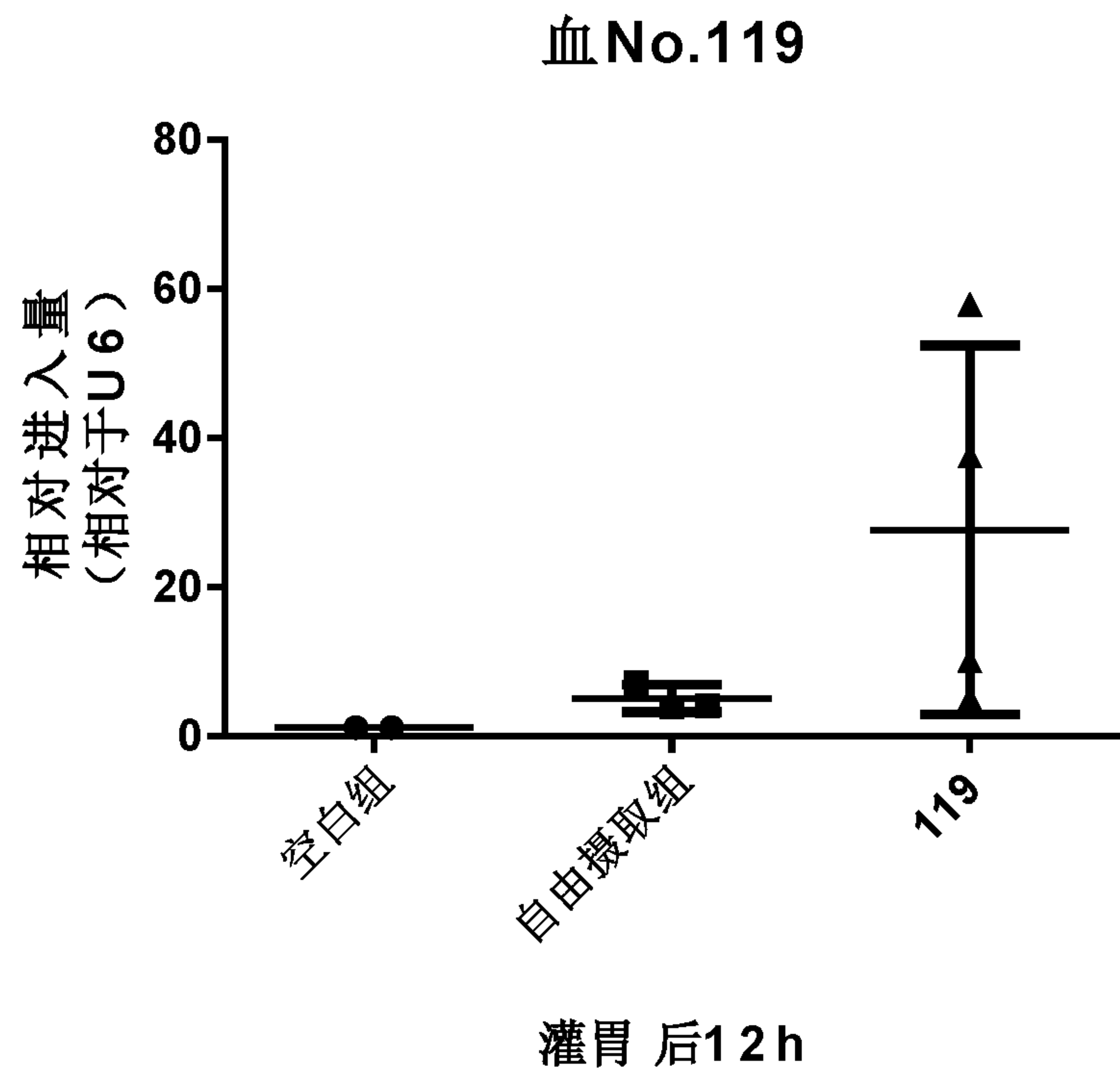


图 45a

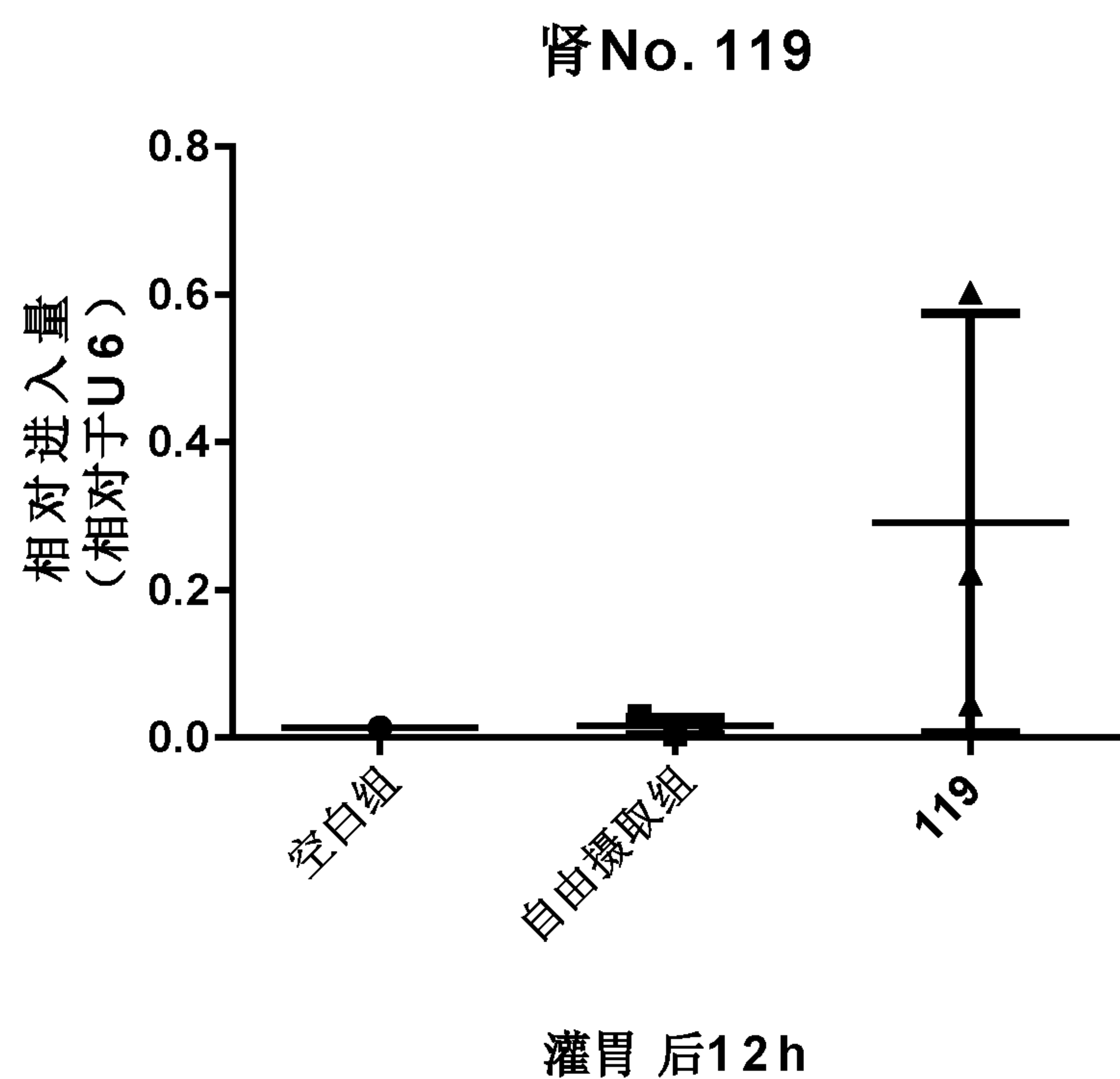


图 45b

脑 No.93

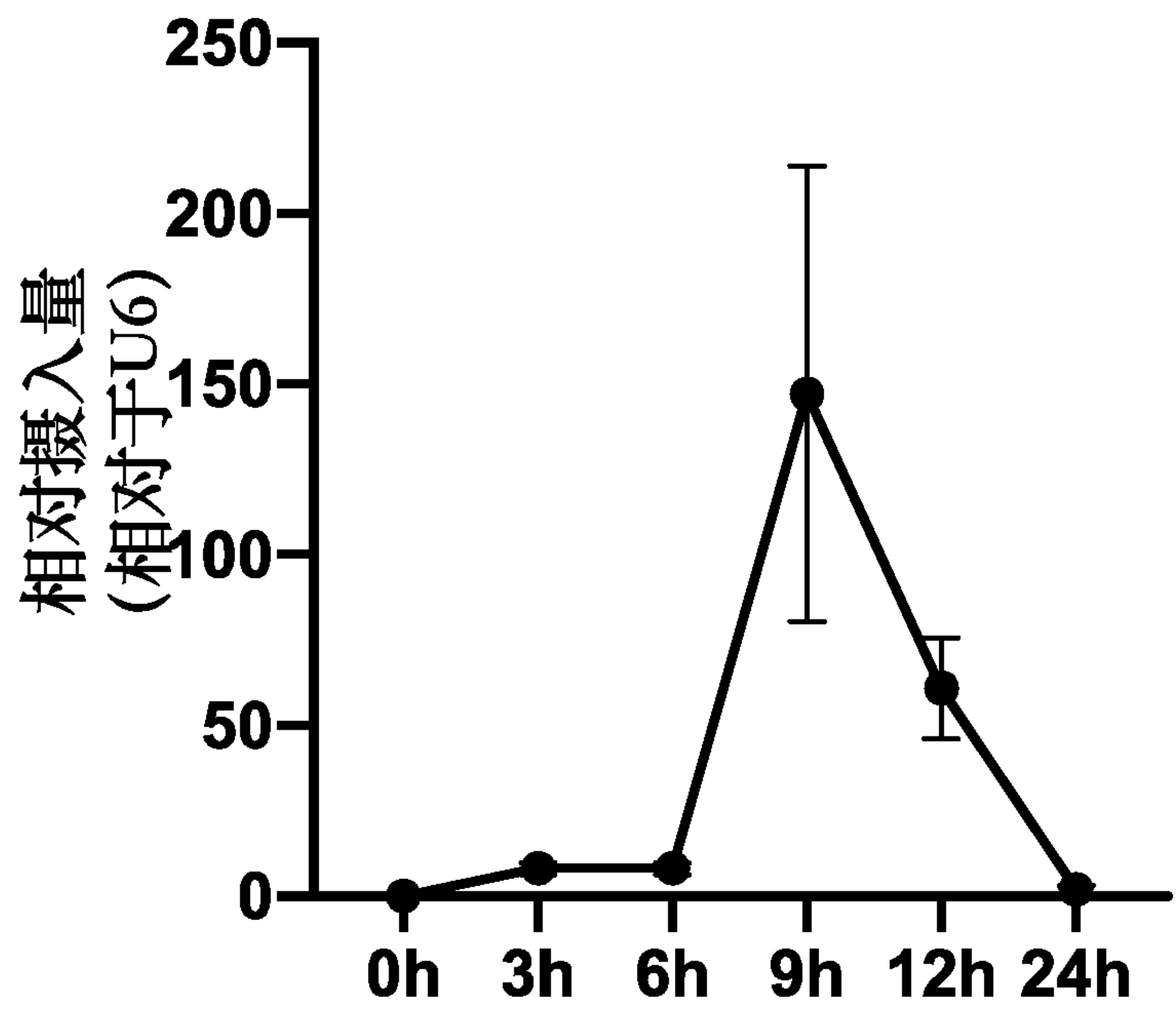


图 46a

胃 No.93

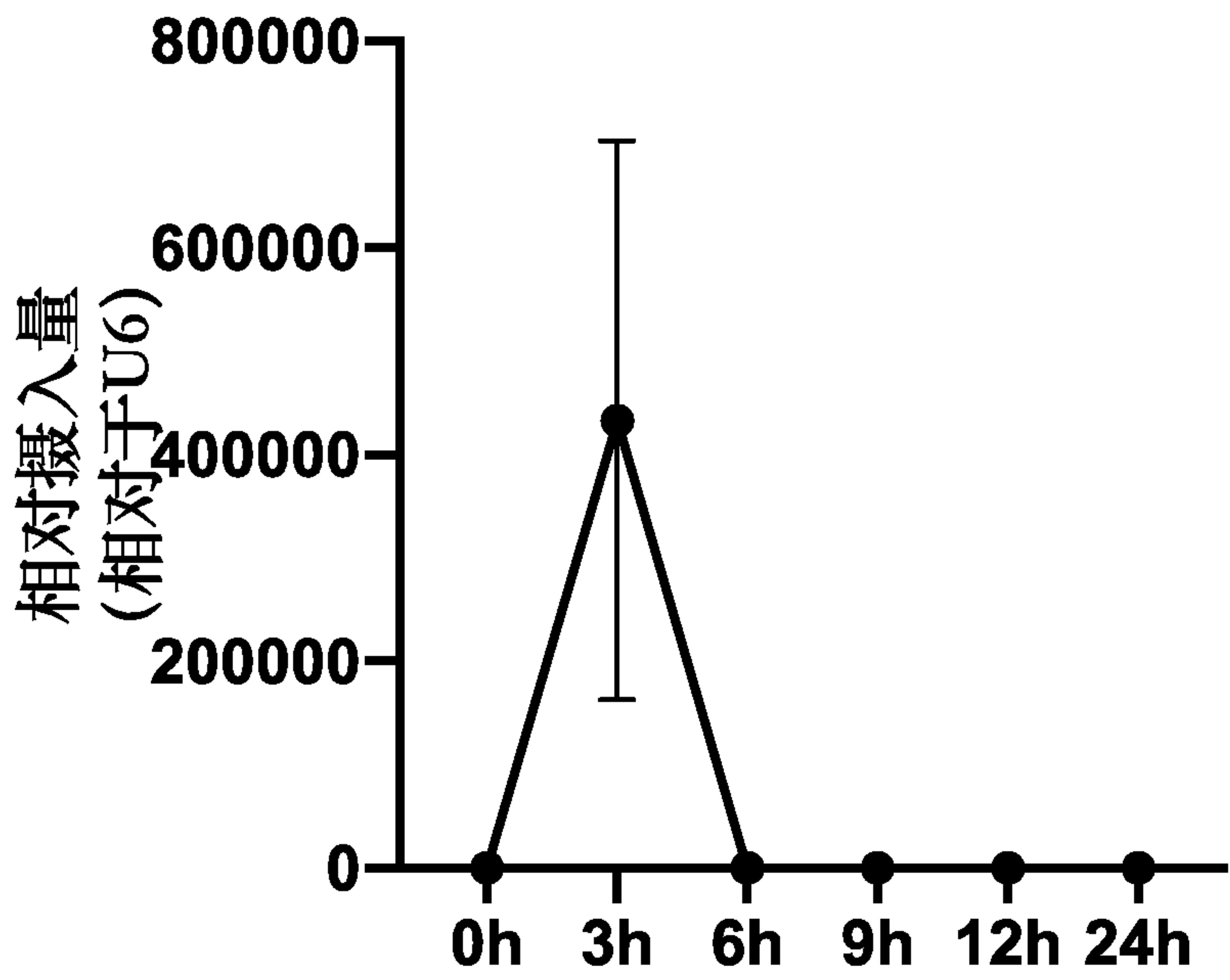


图 46b

肠 No.93

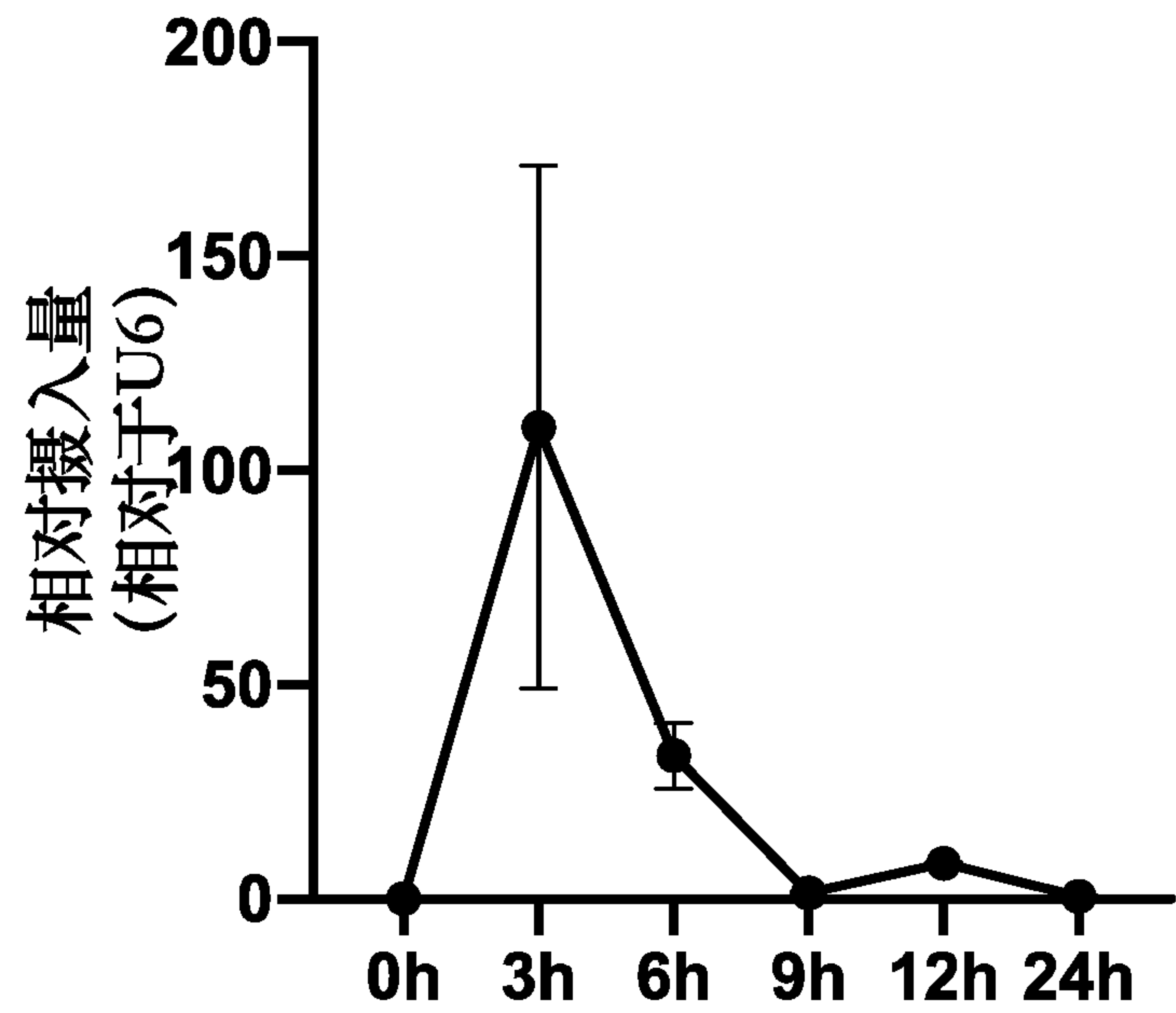


图 46c

肾 No.93

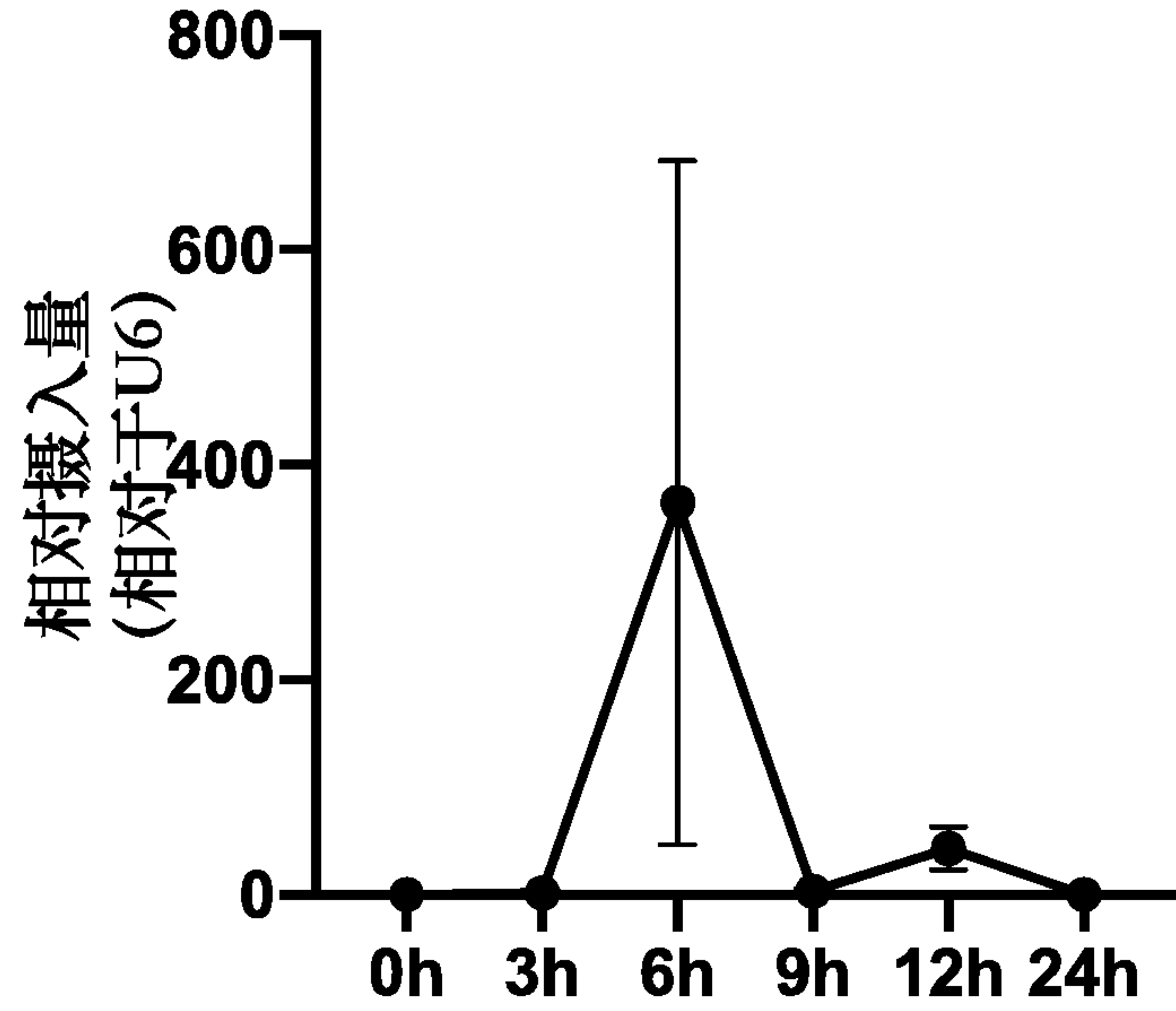


图 46d

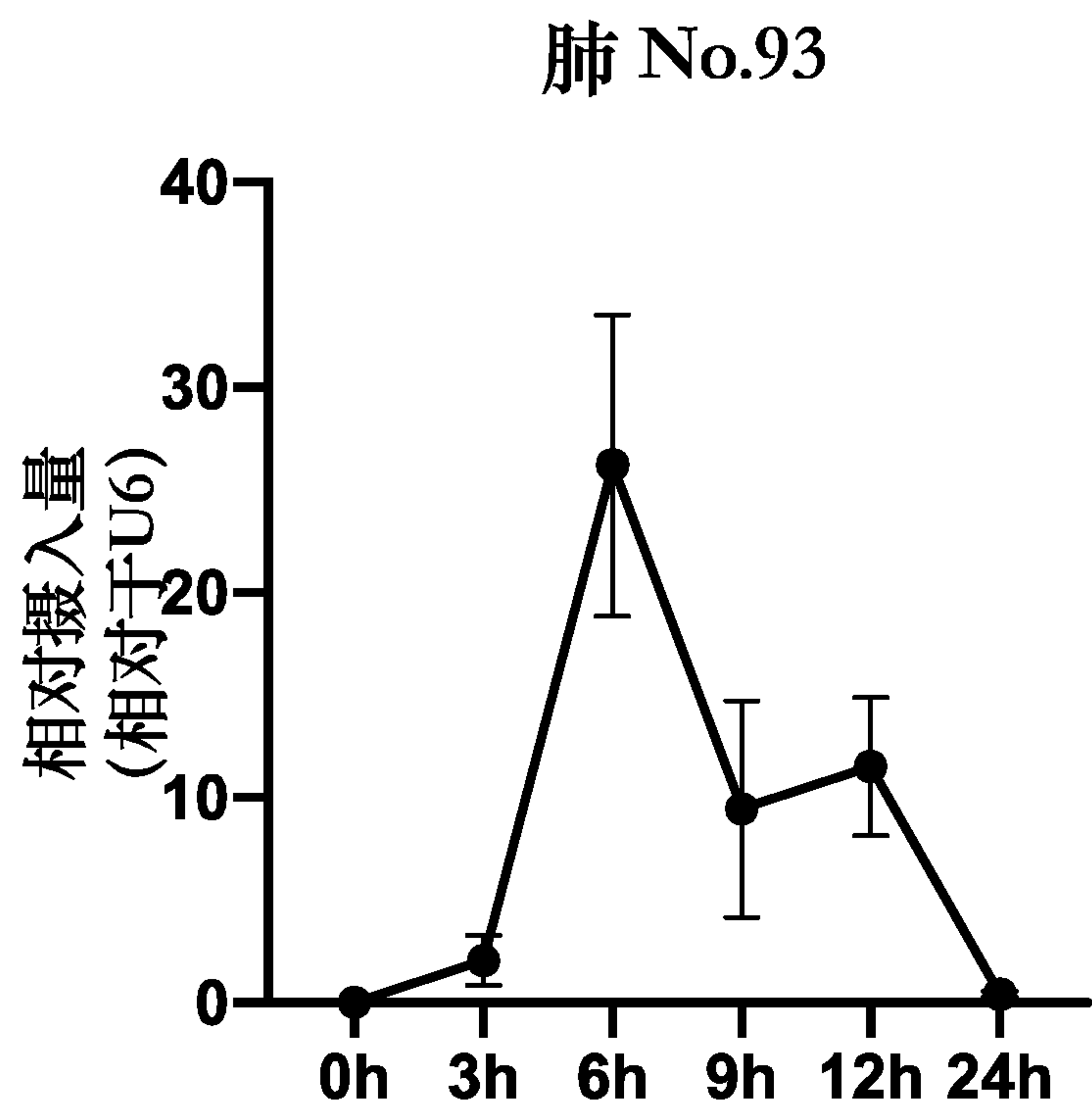


图 46e

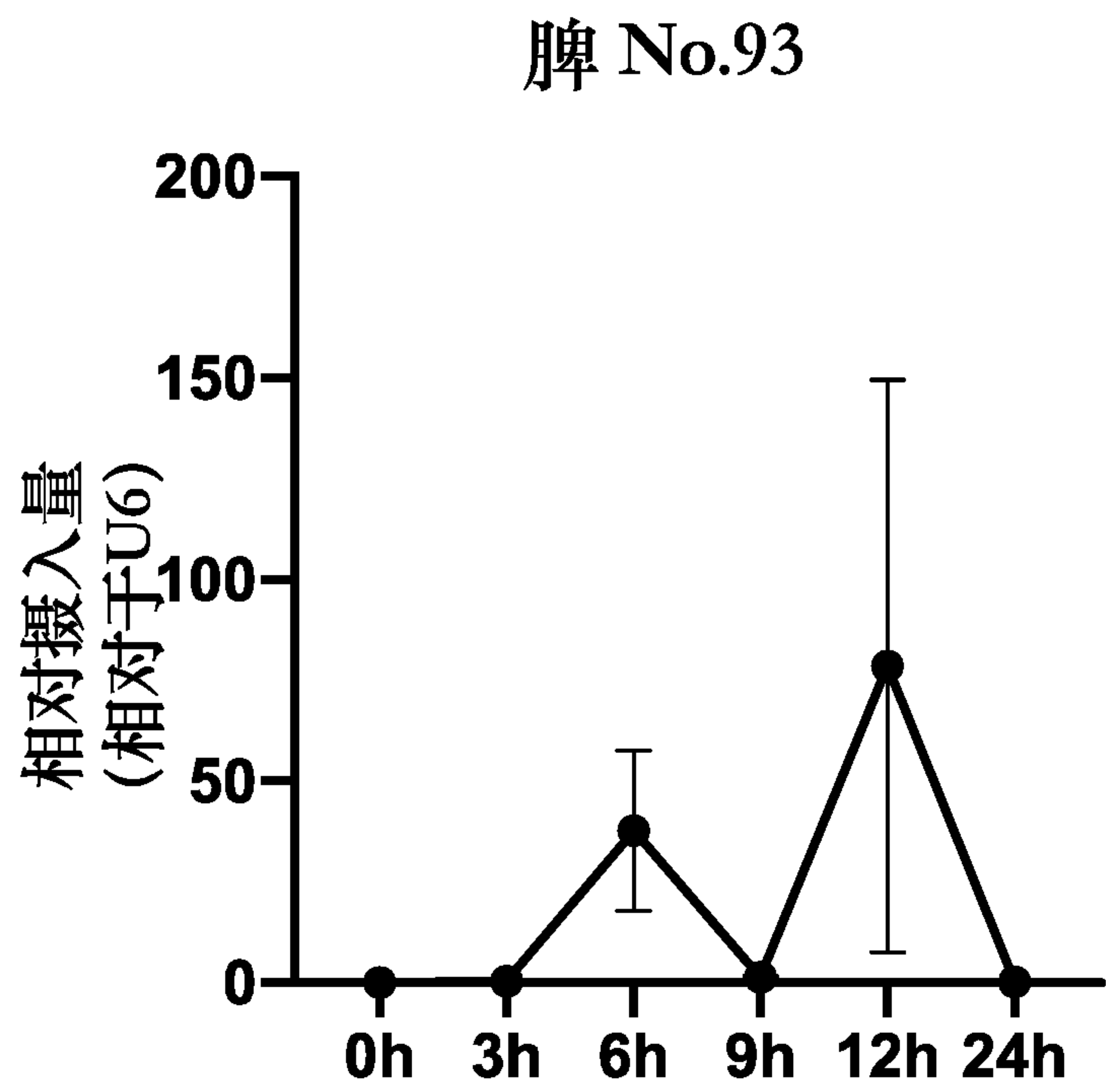


图 46f

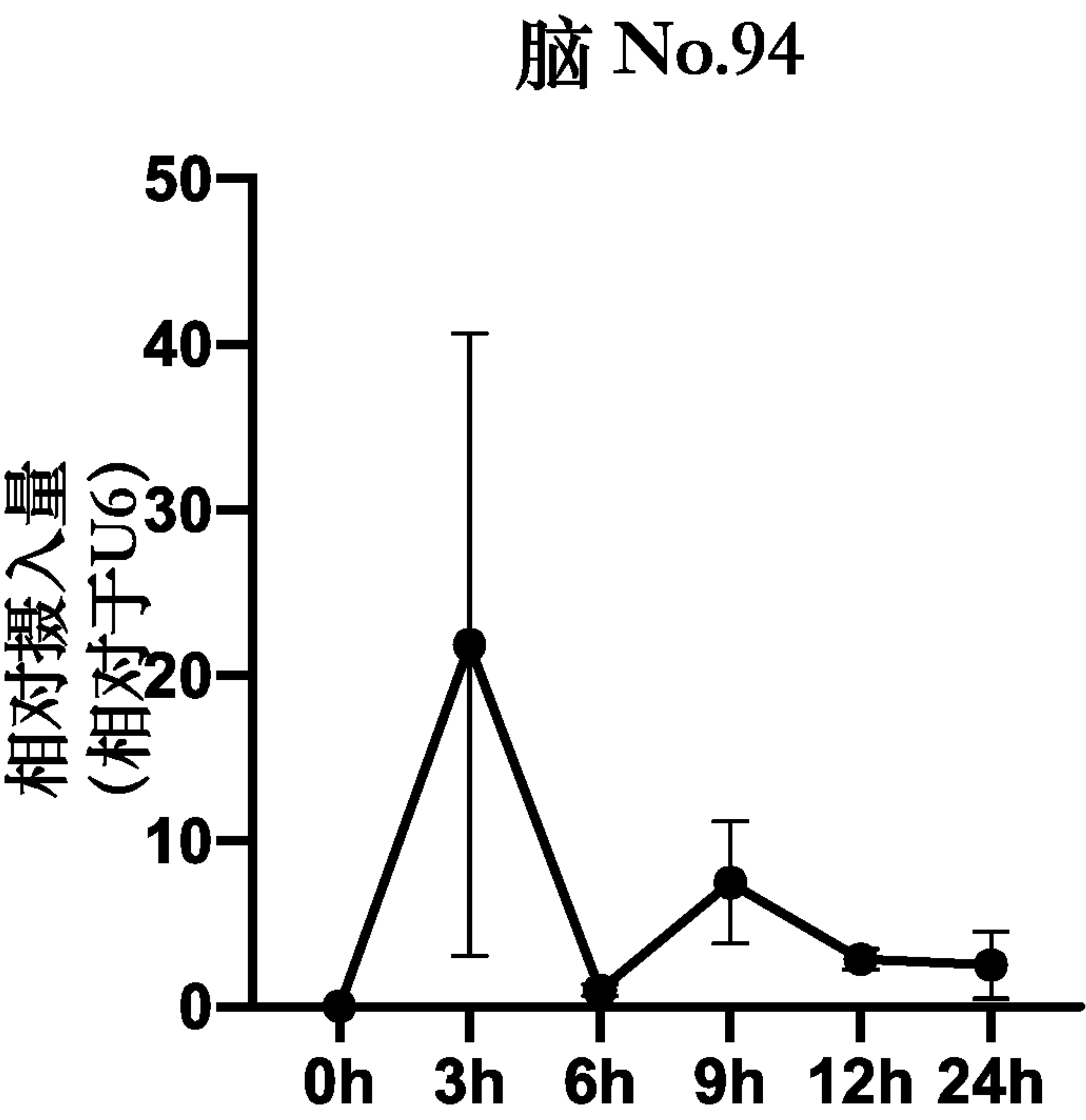


图 47a

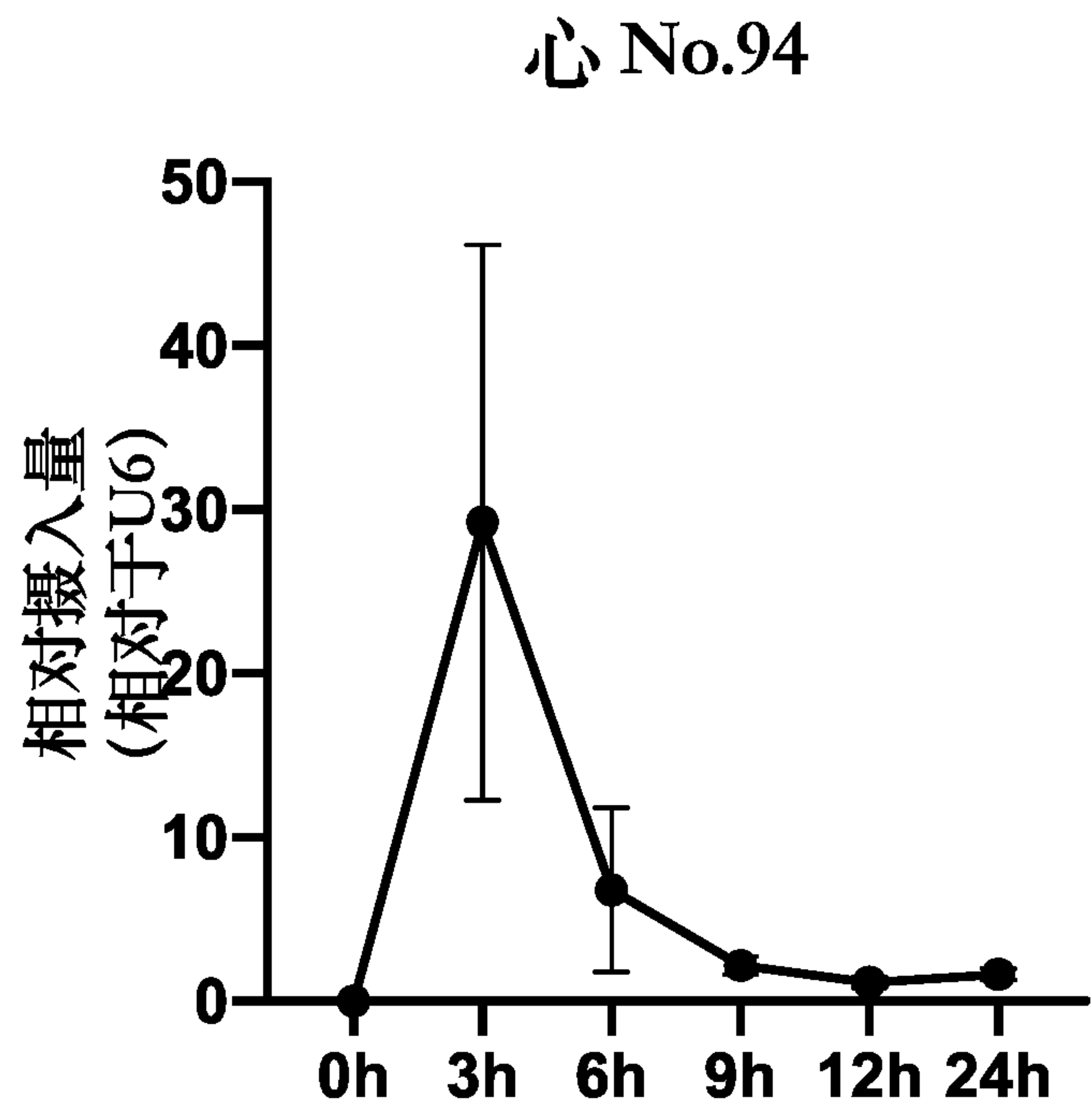


图 47b

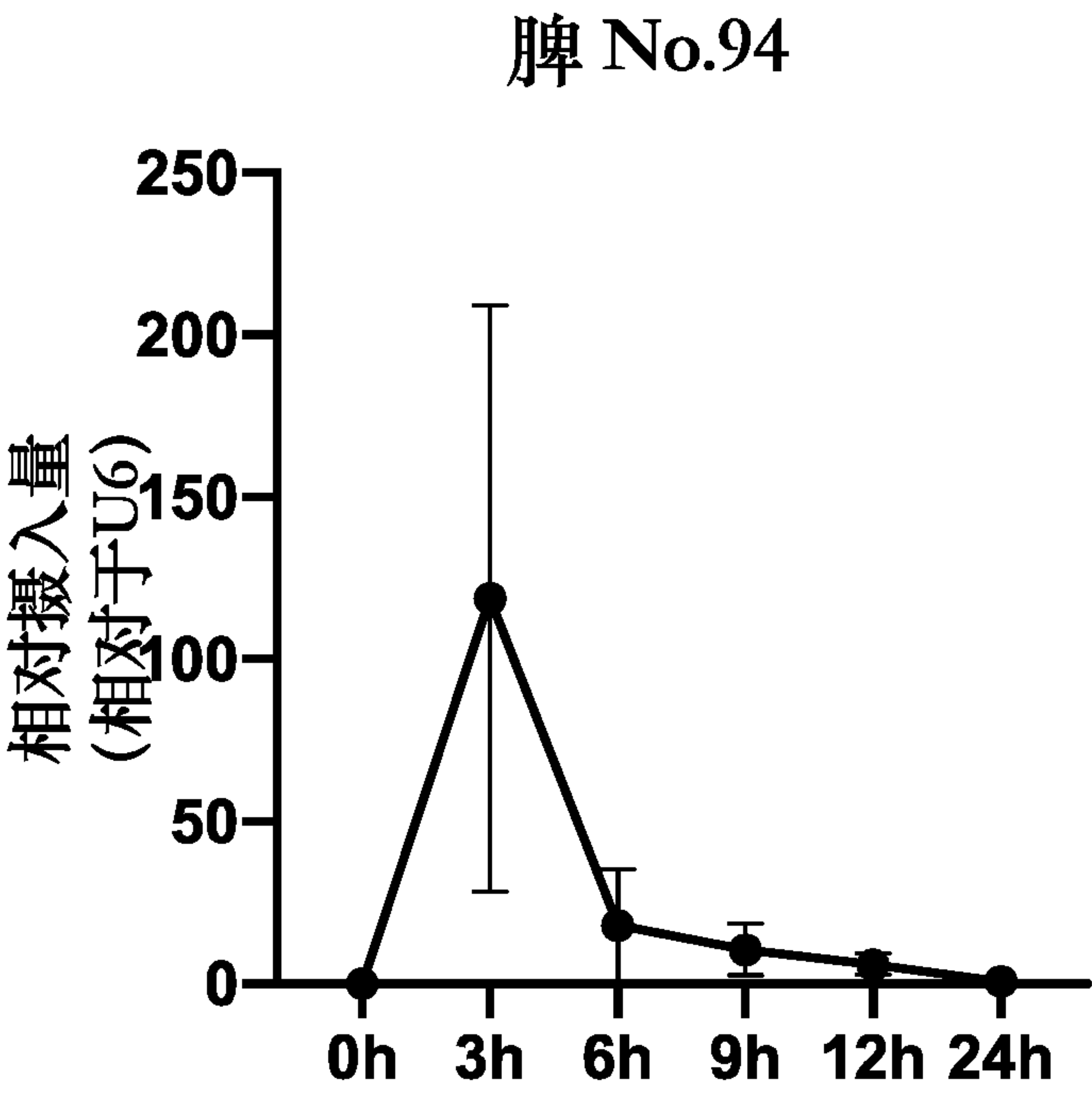


图 47c

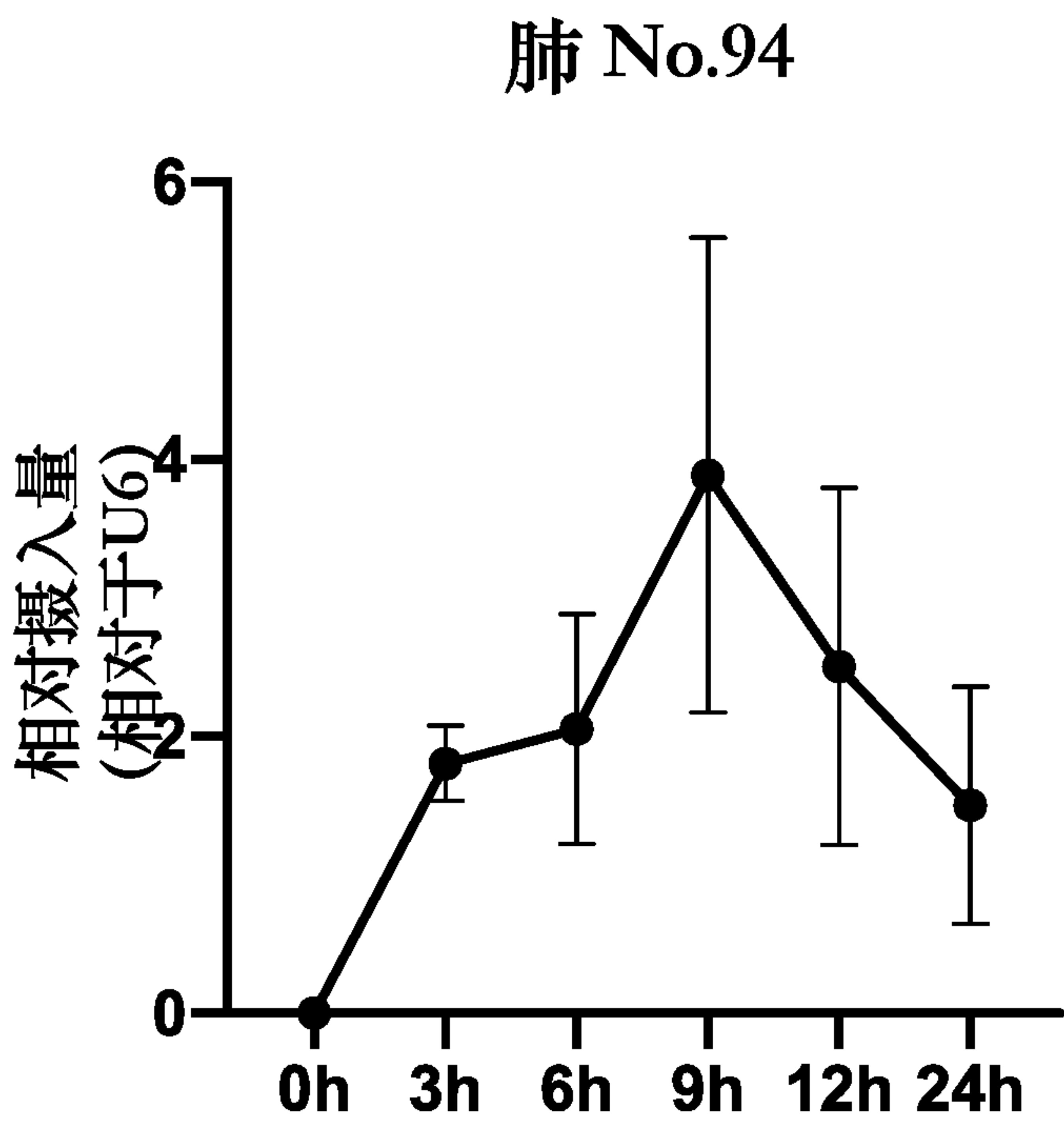


图 47d

肾 No.94

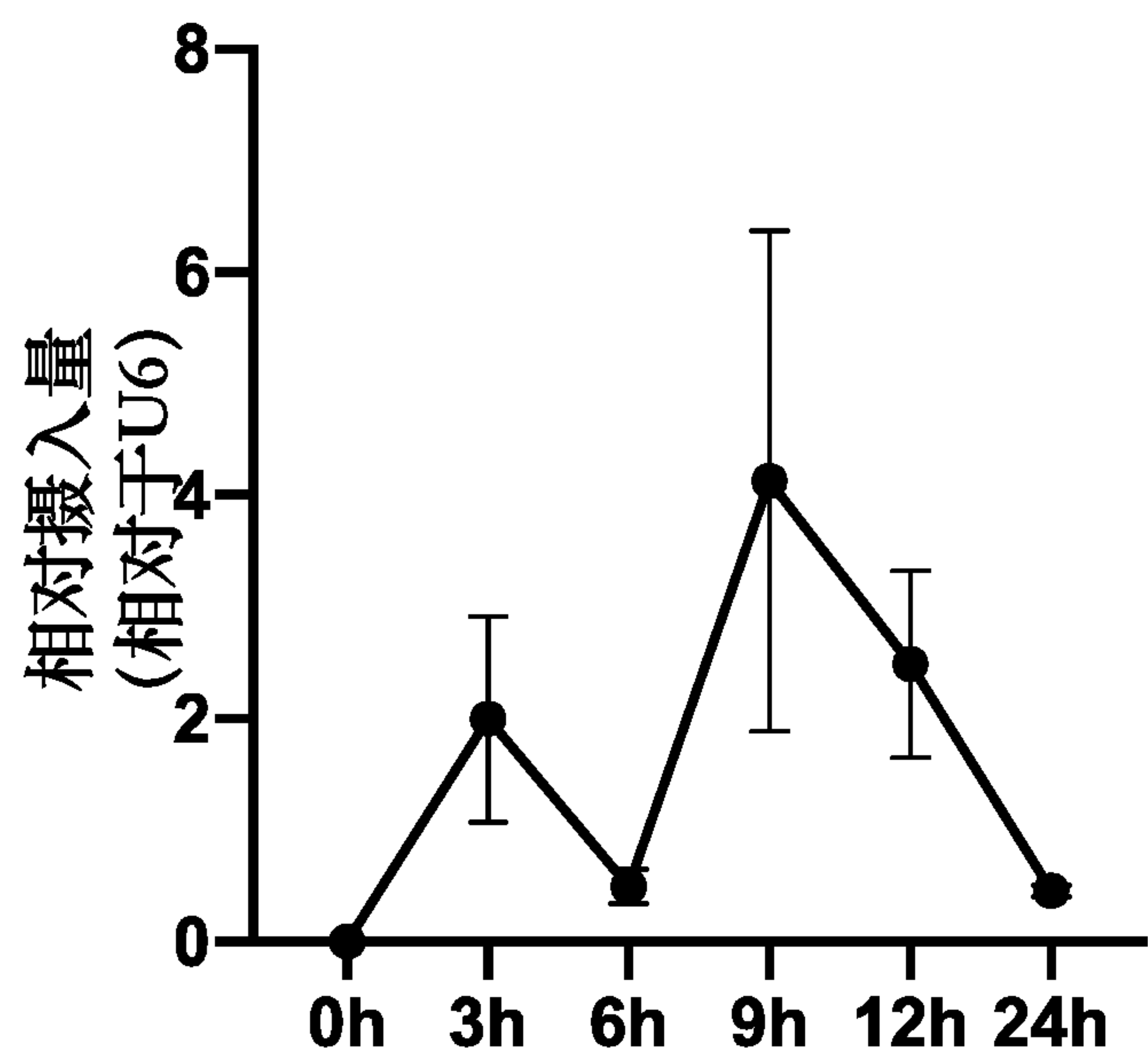


图 47e

肠 No.94

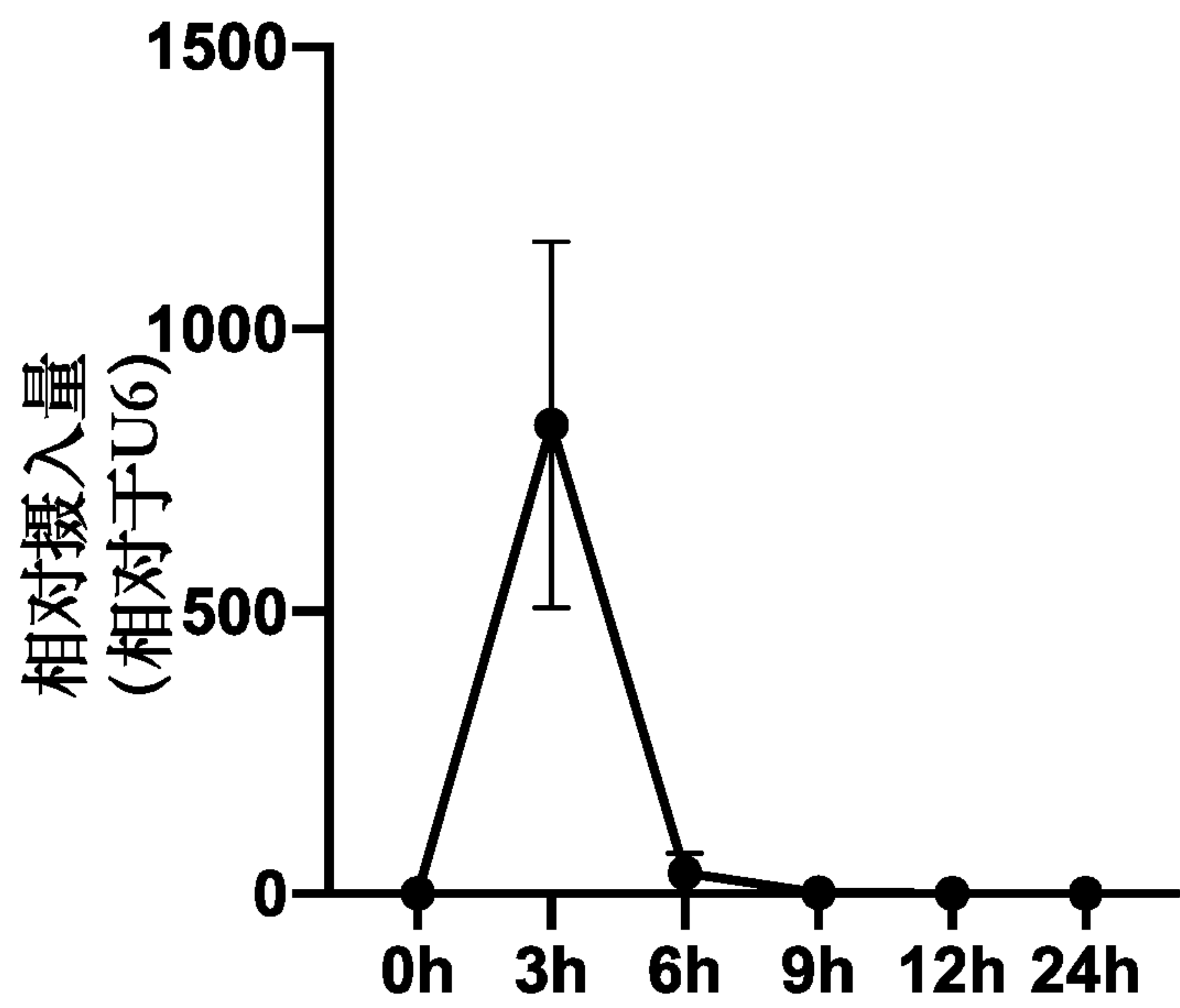


图 47f

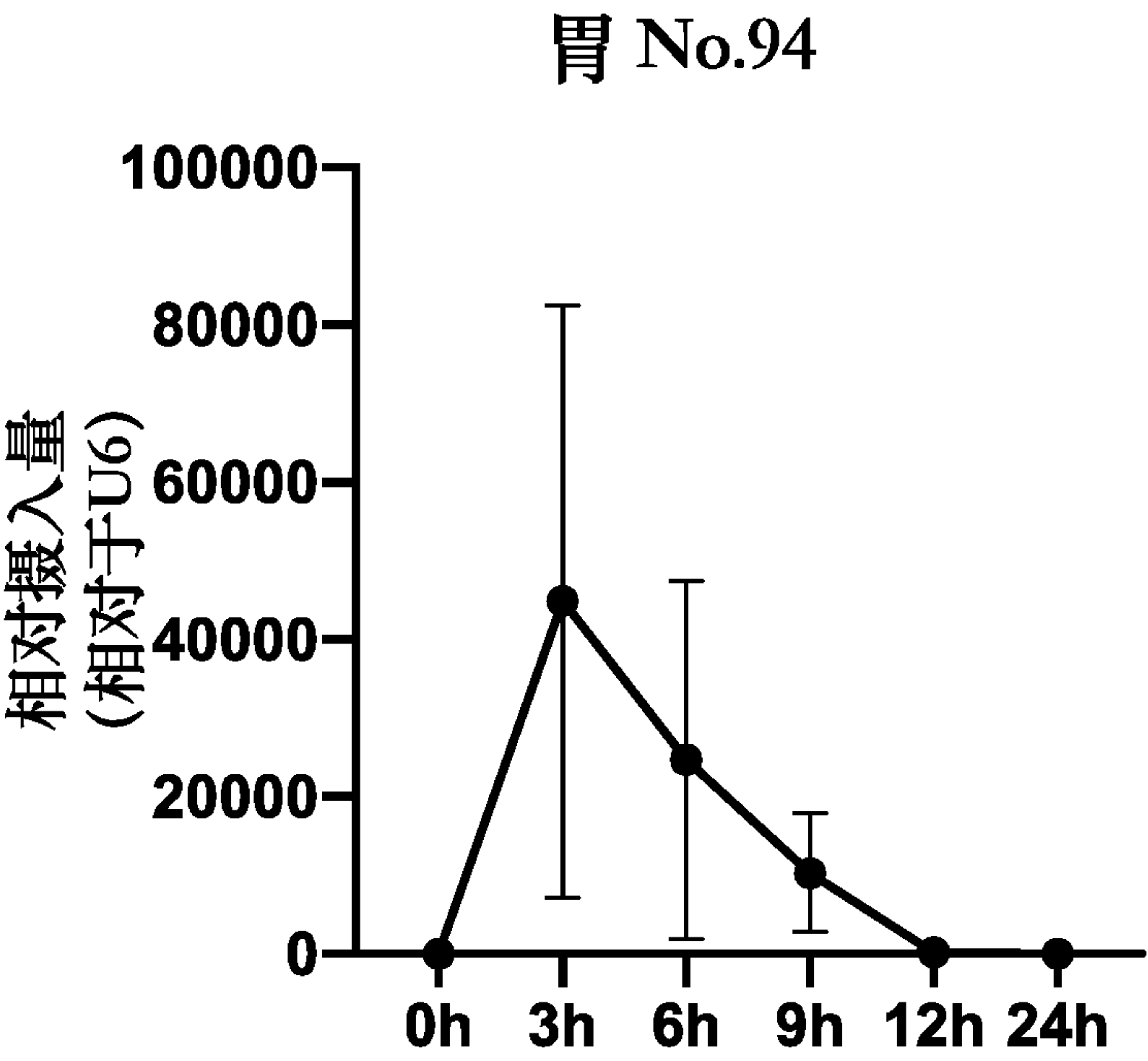


图 47g

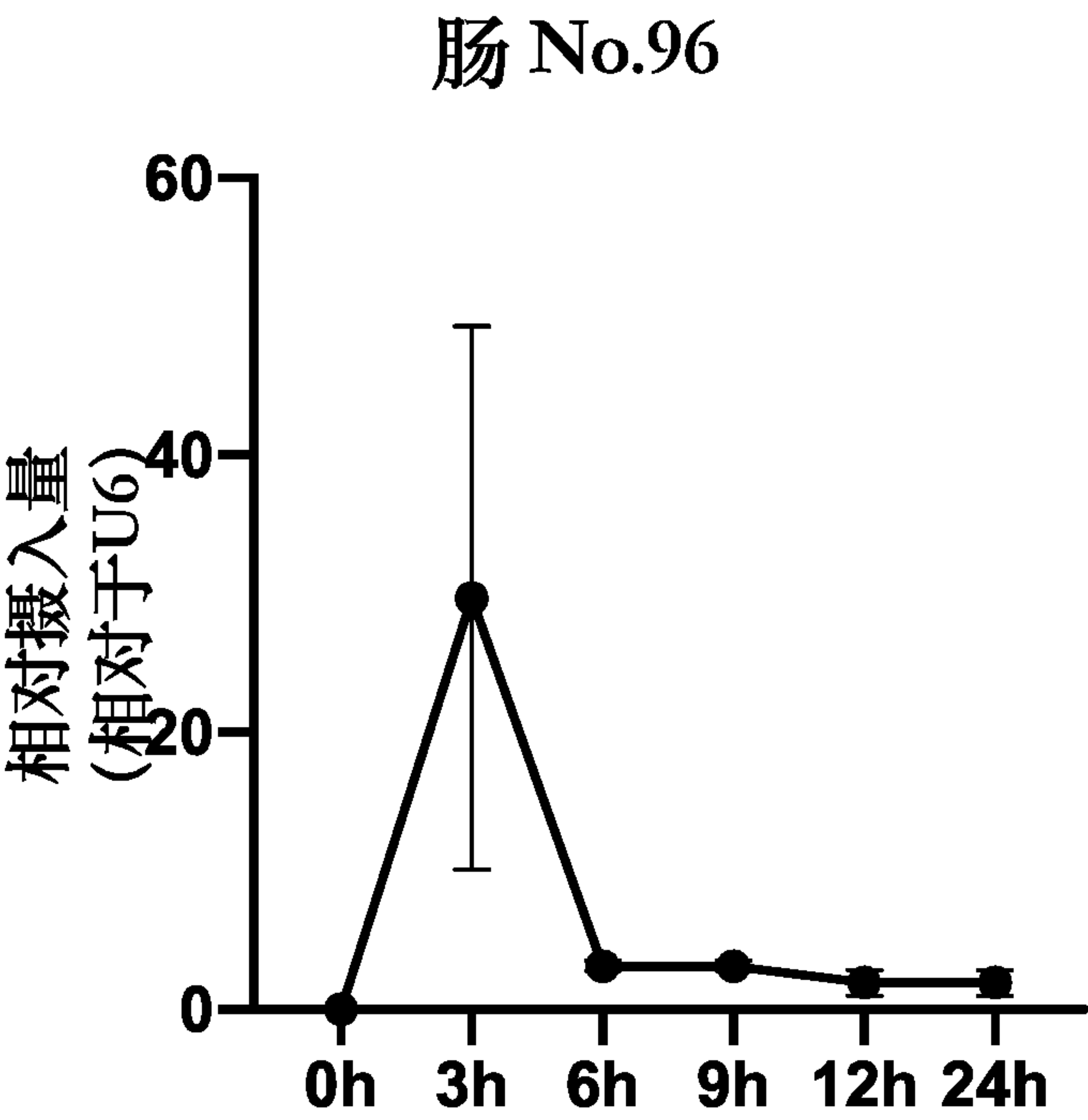


图 48a

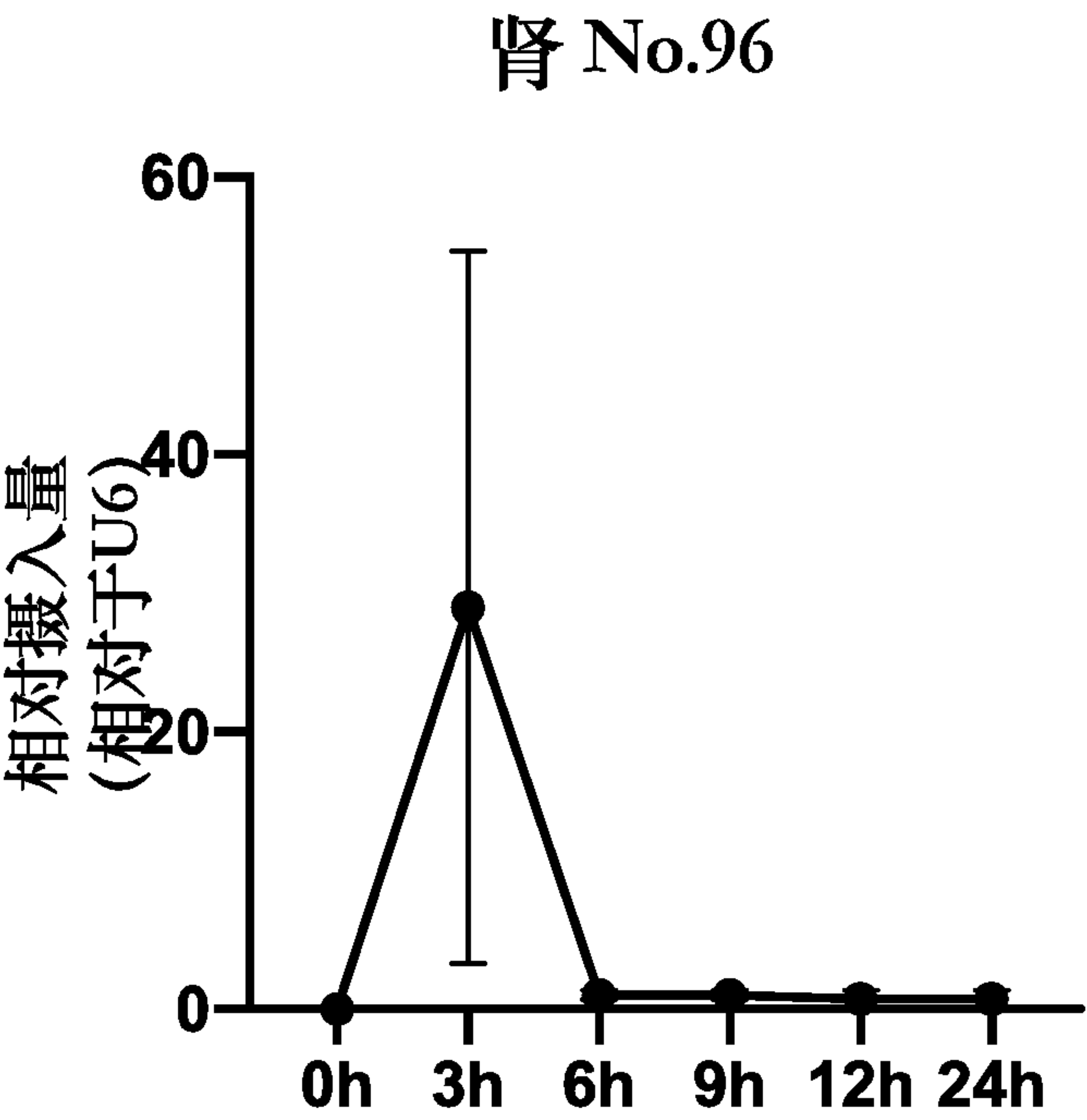


图 48b

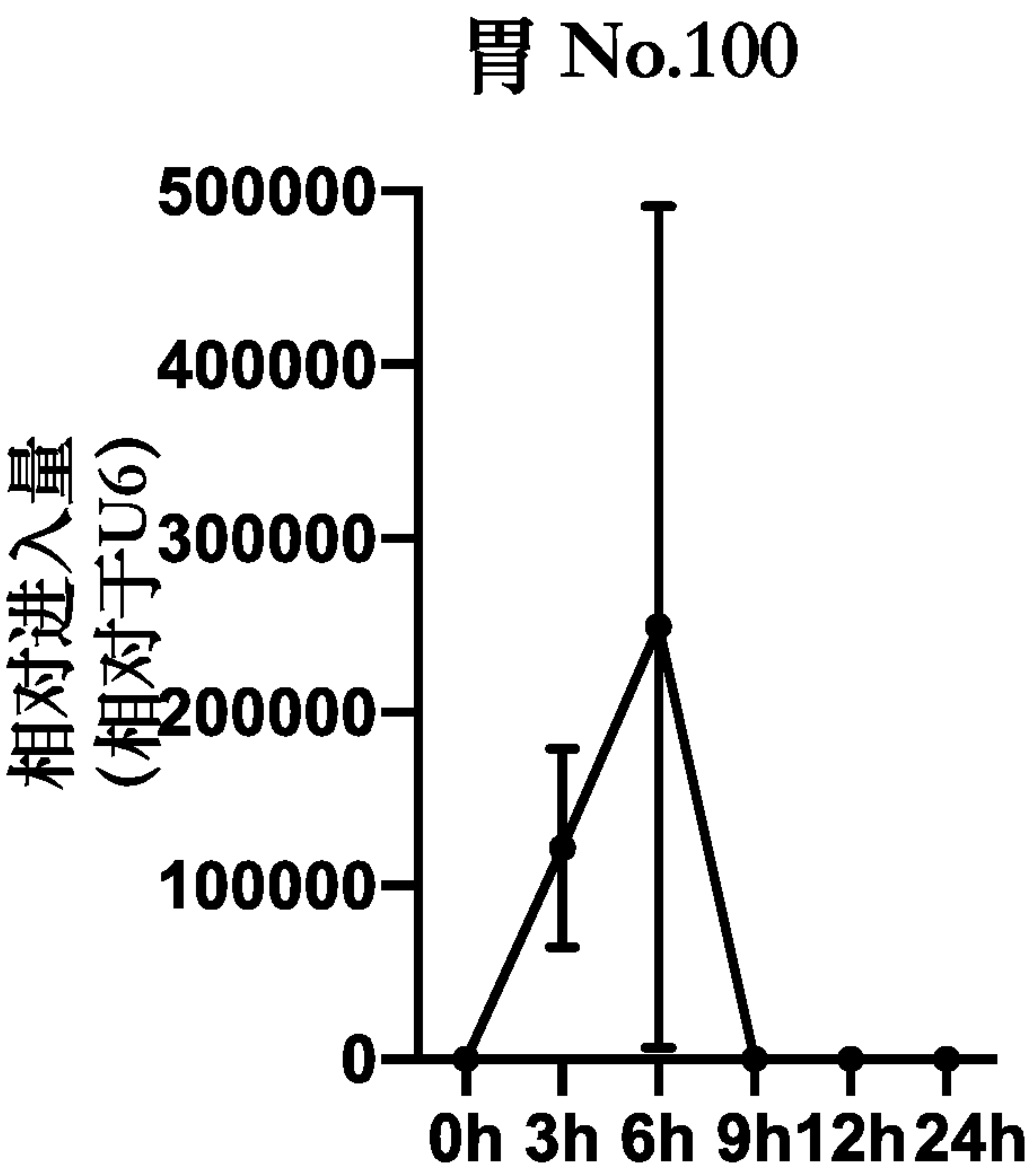


图 49a

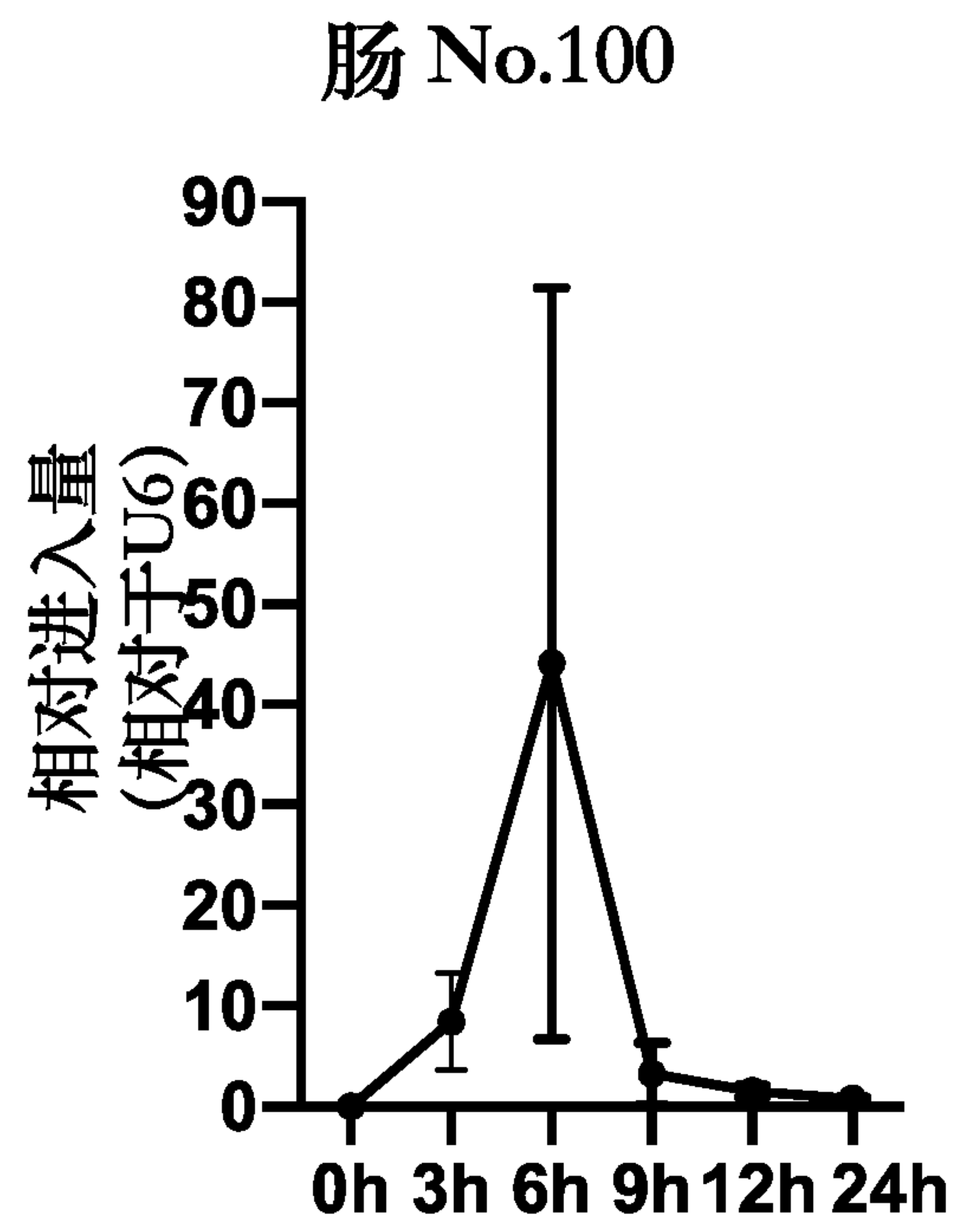


图 49b

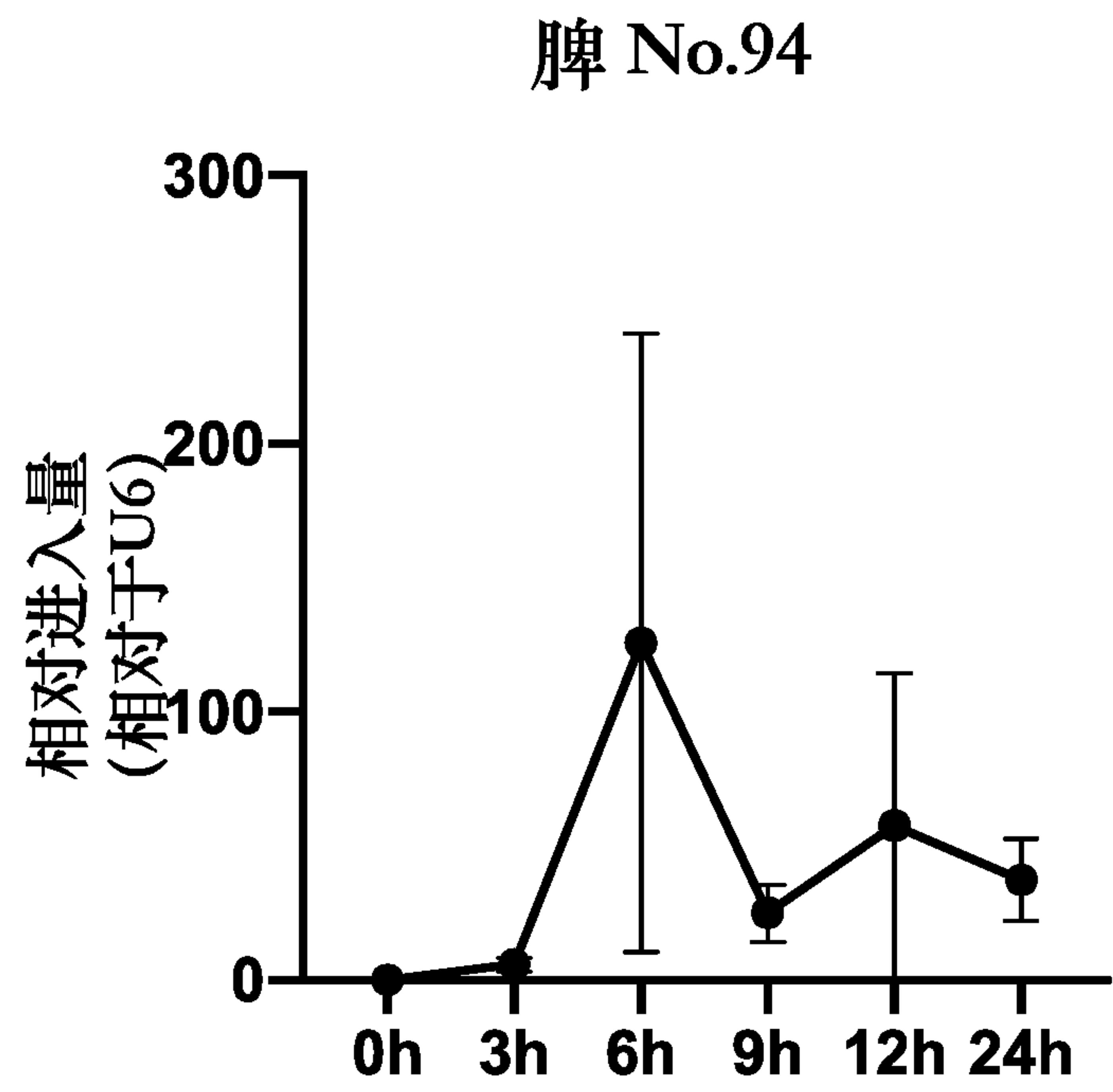


图 50a

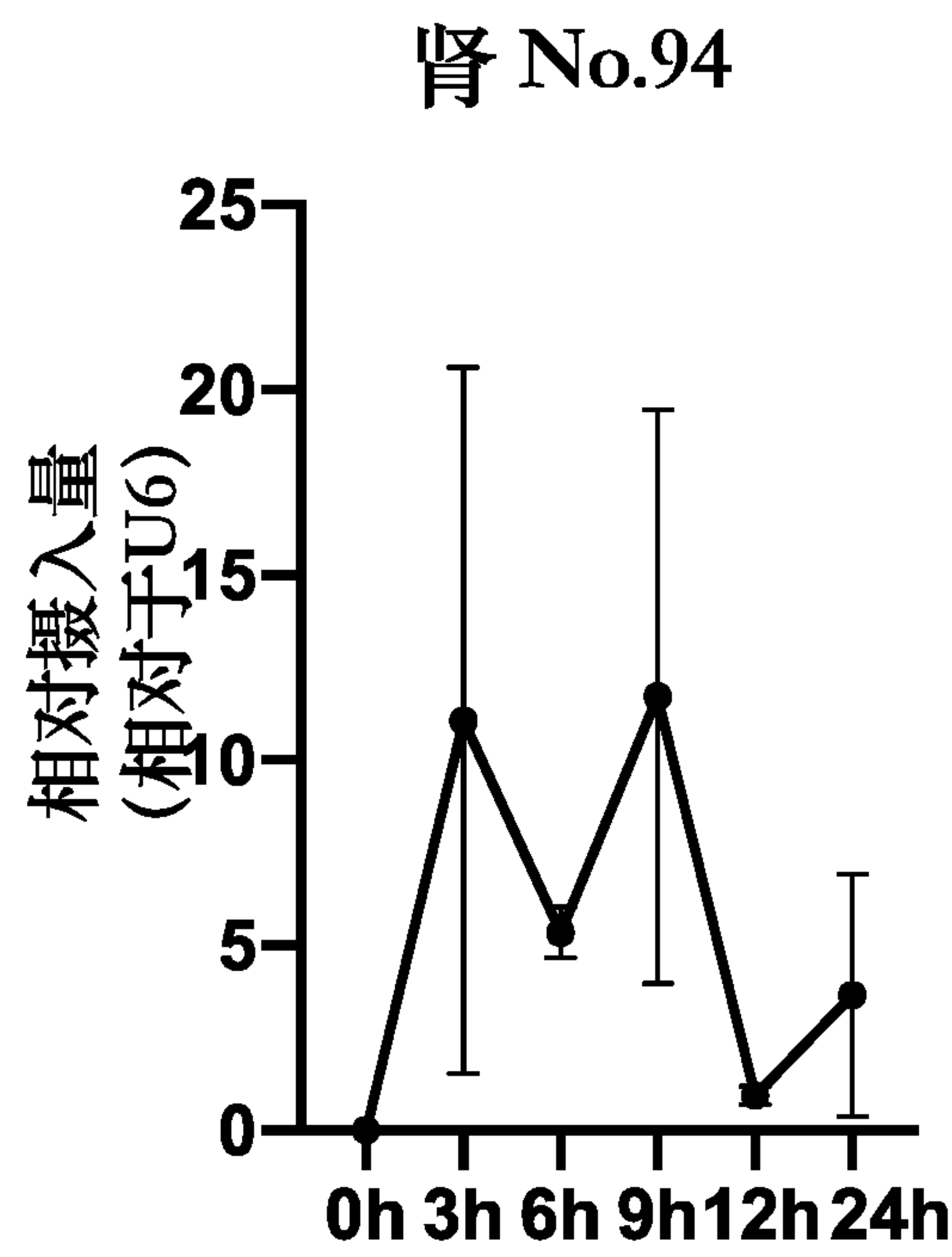


图 50b

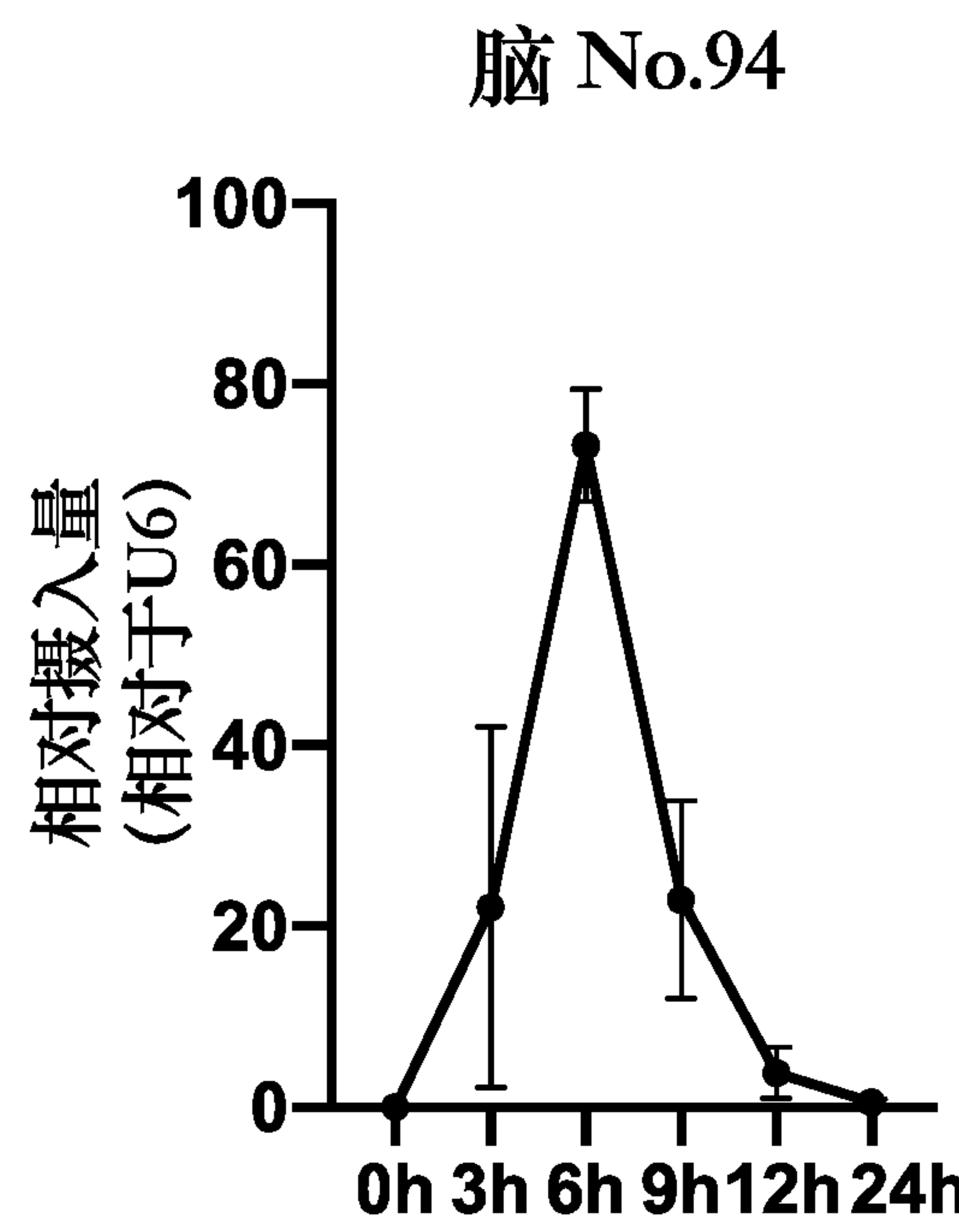


图 50c

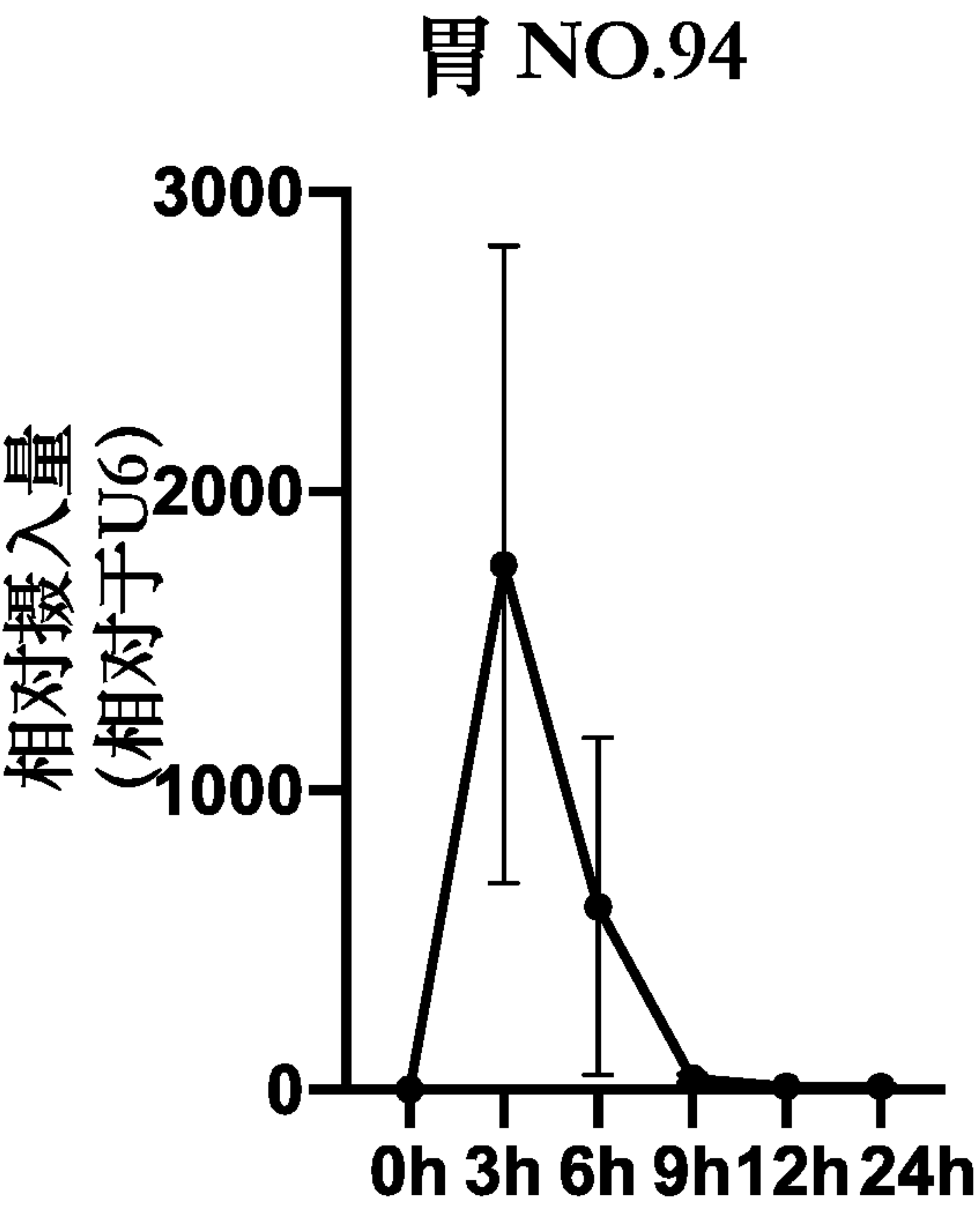


图 50d

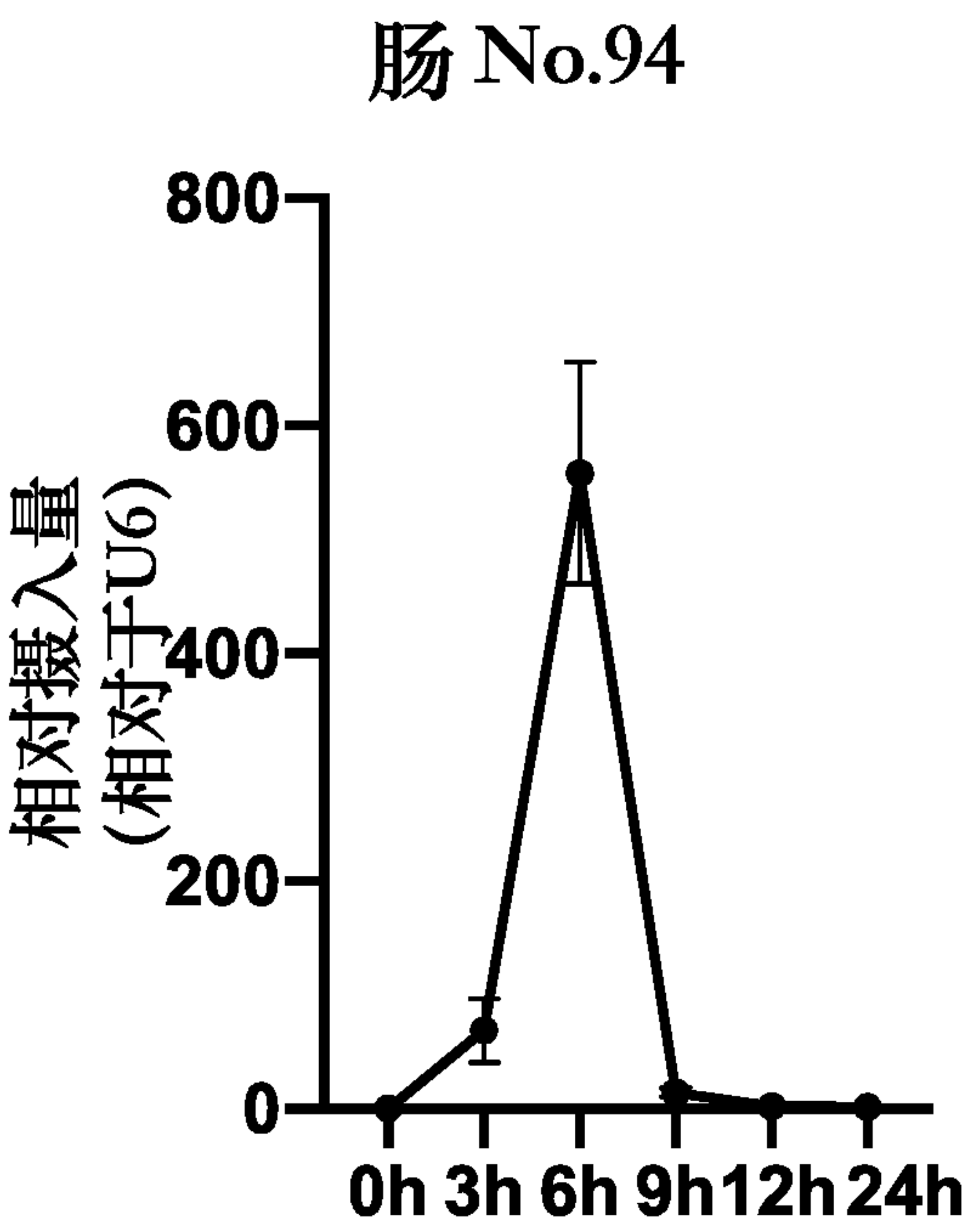


图 50e

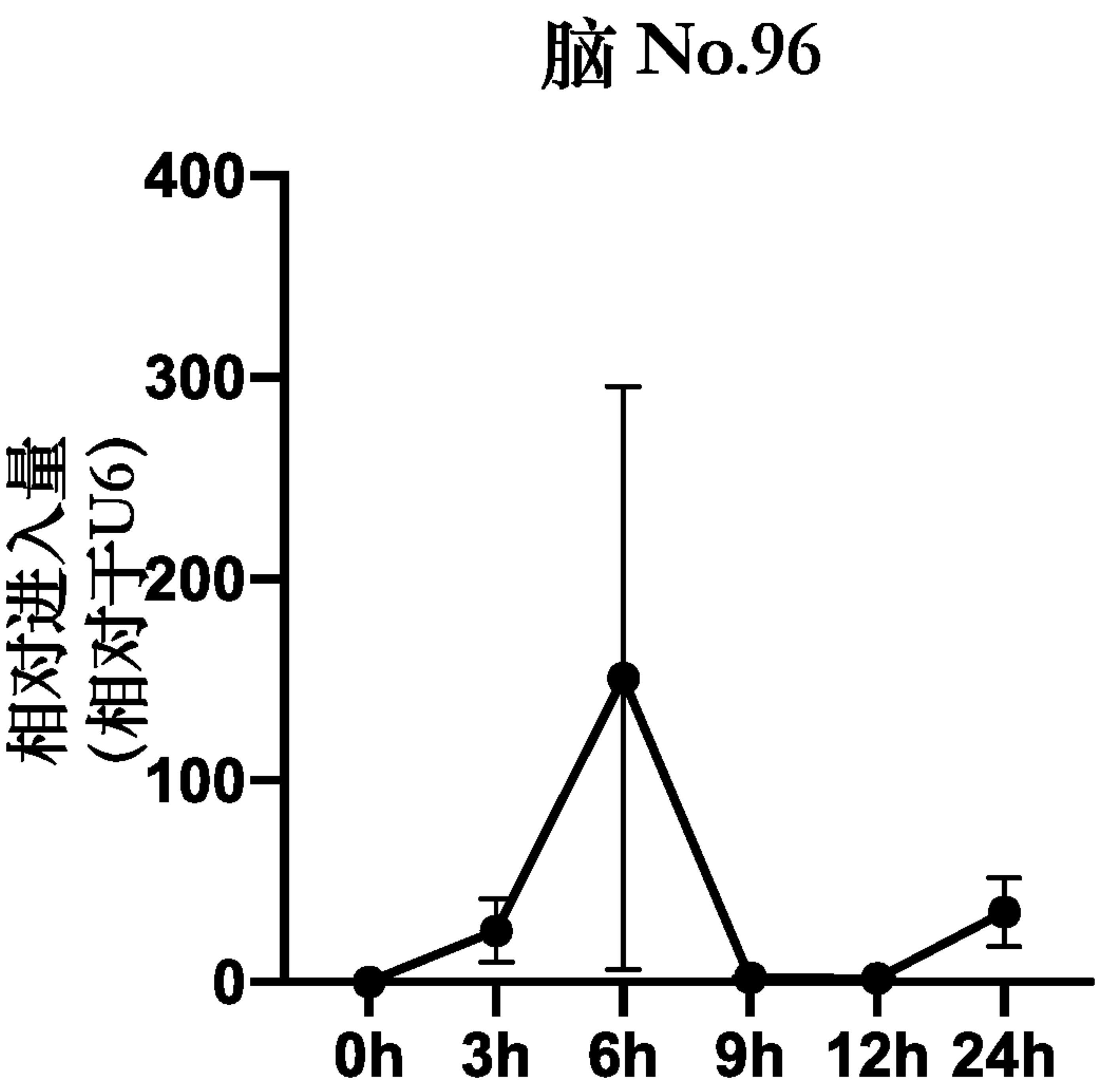


图 51a

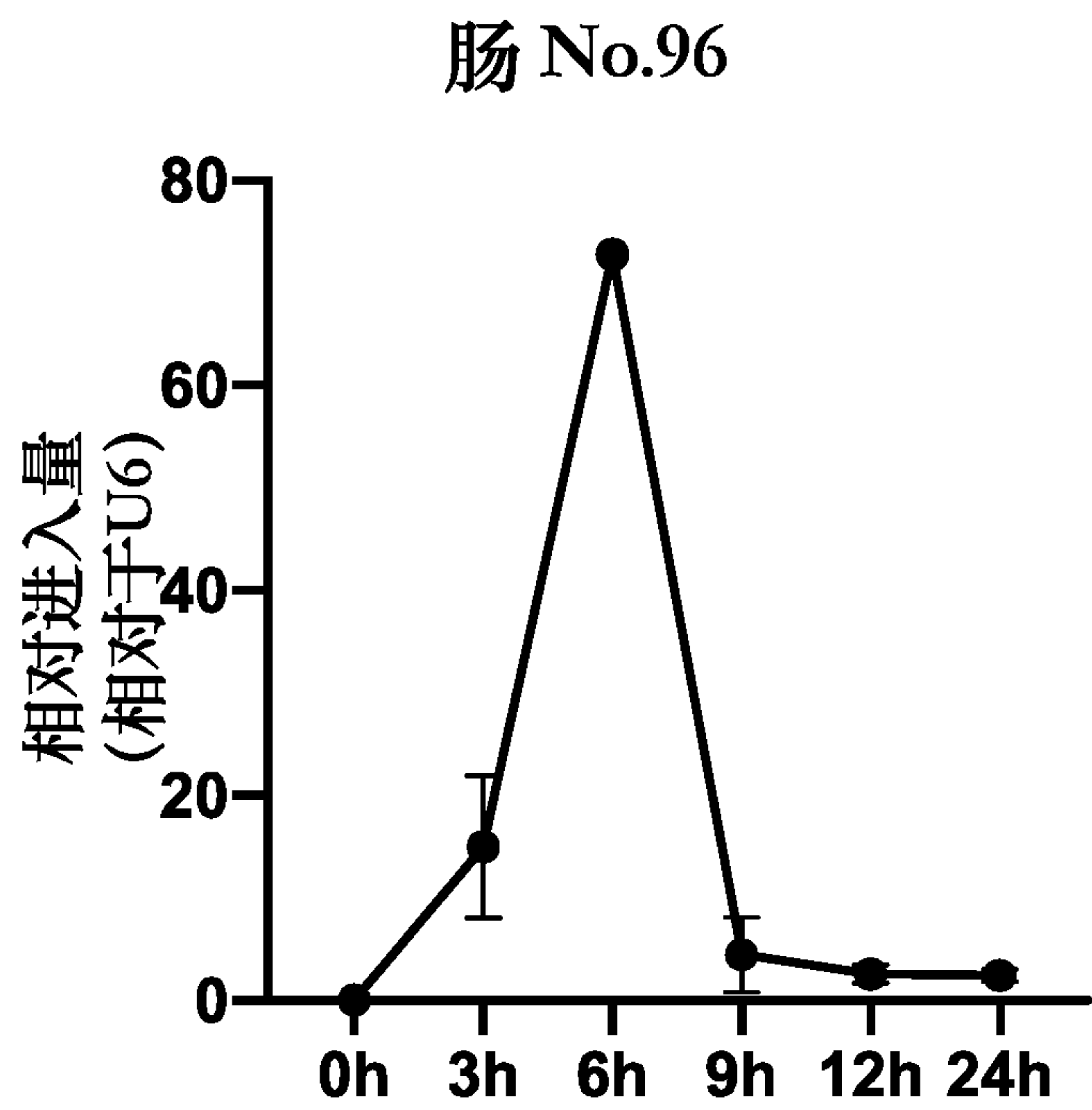


图 51b

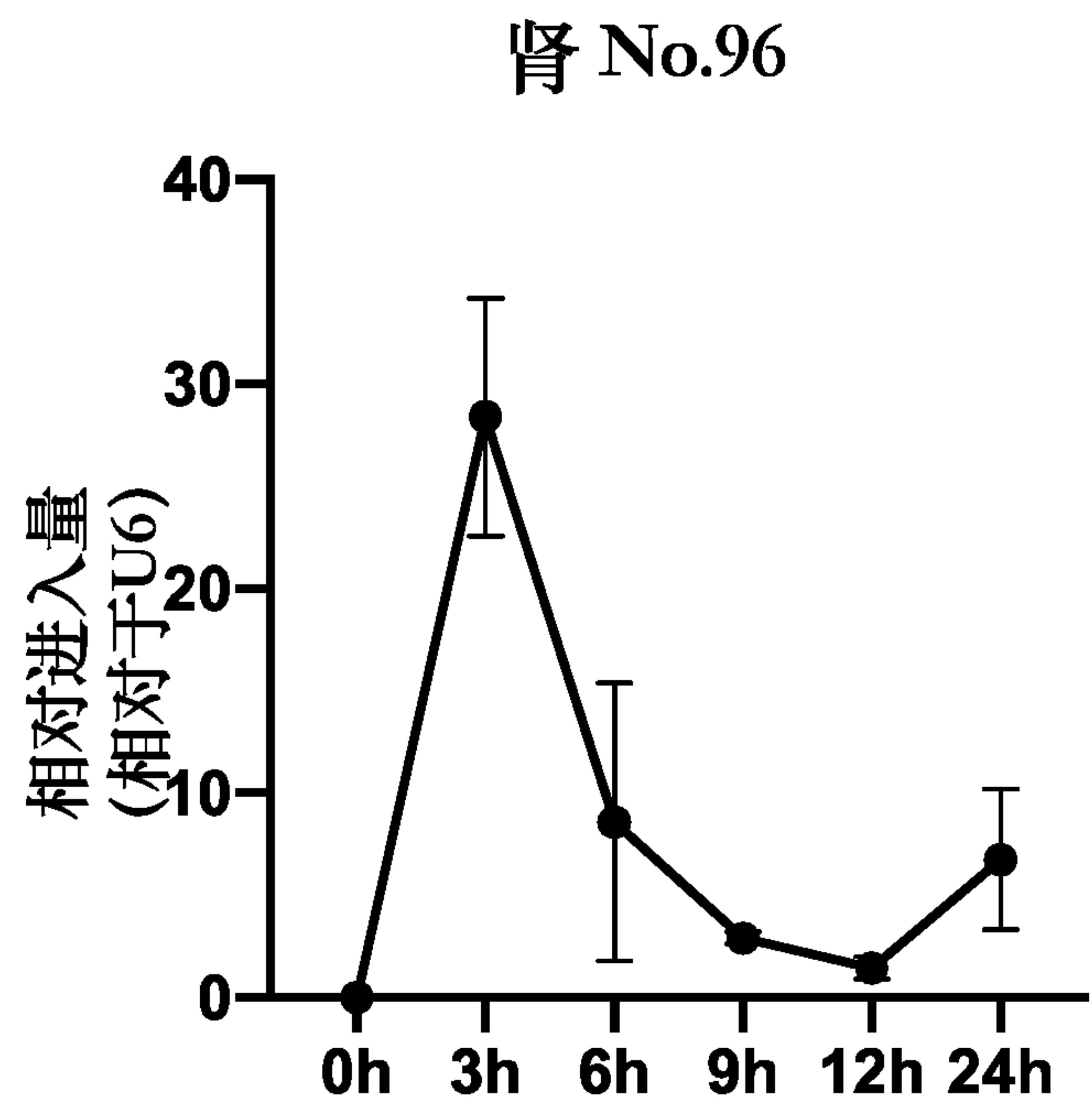


图 51c

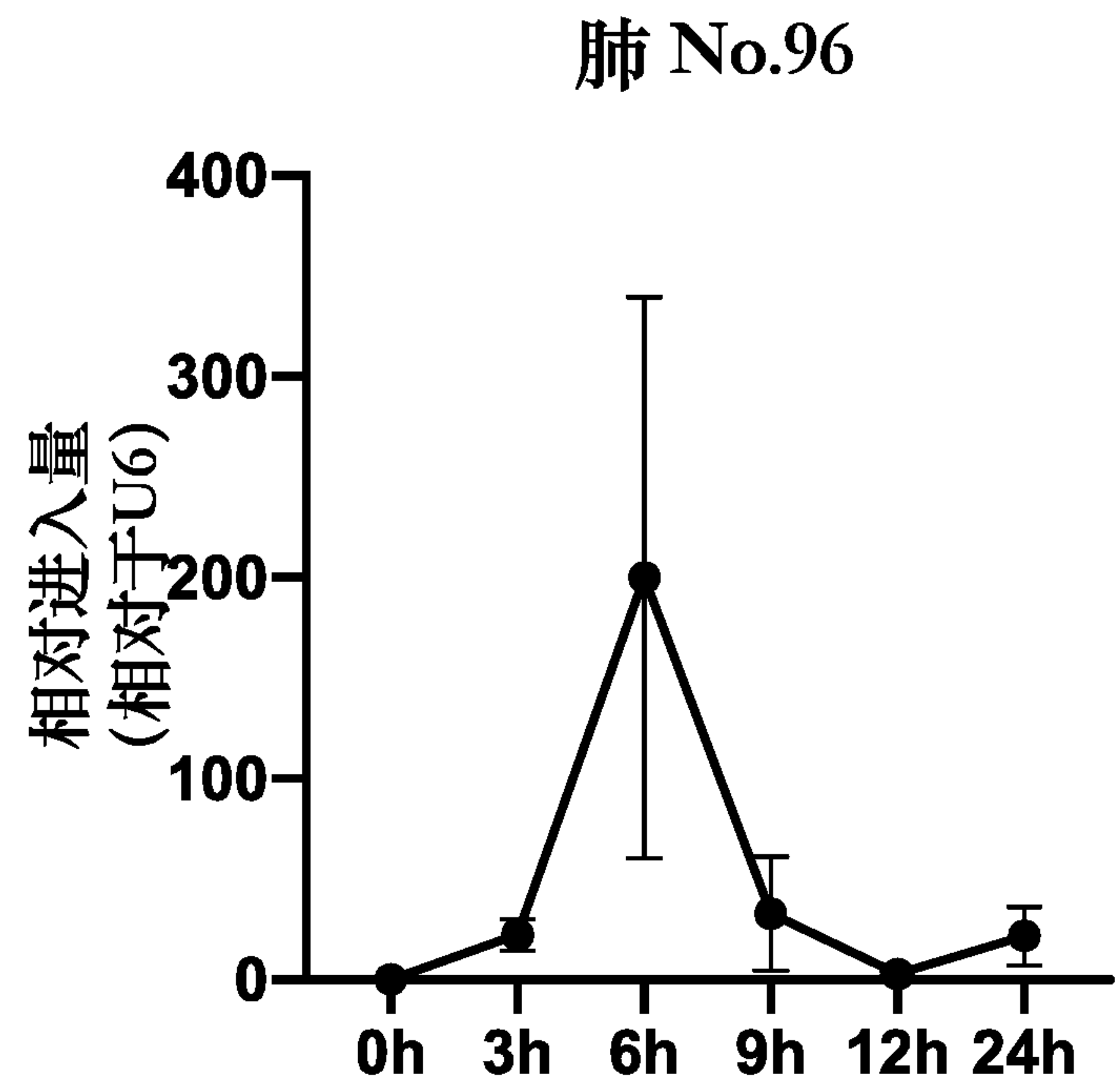


图 51d

肝 No.96

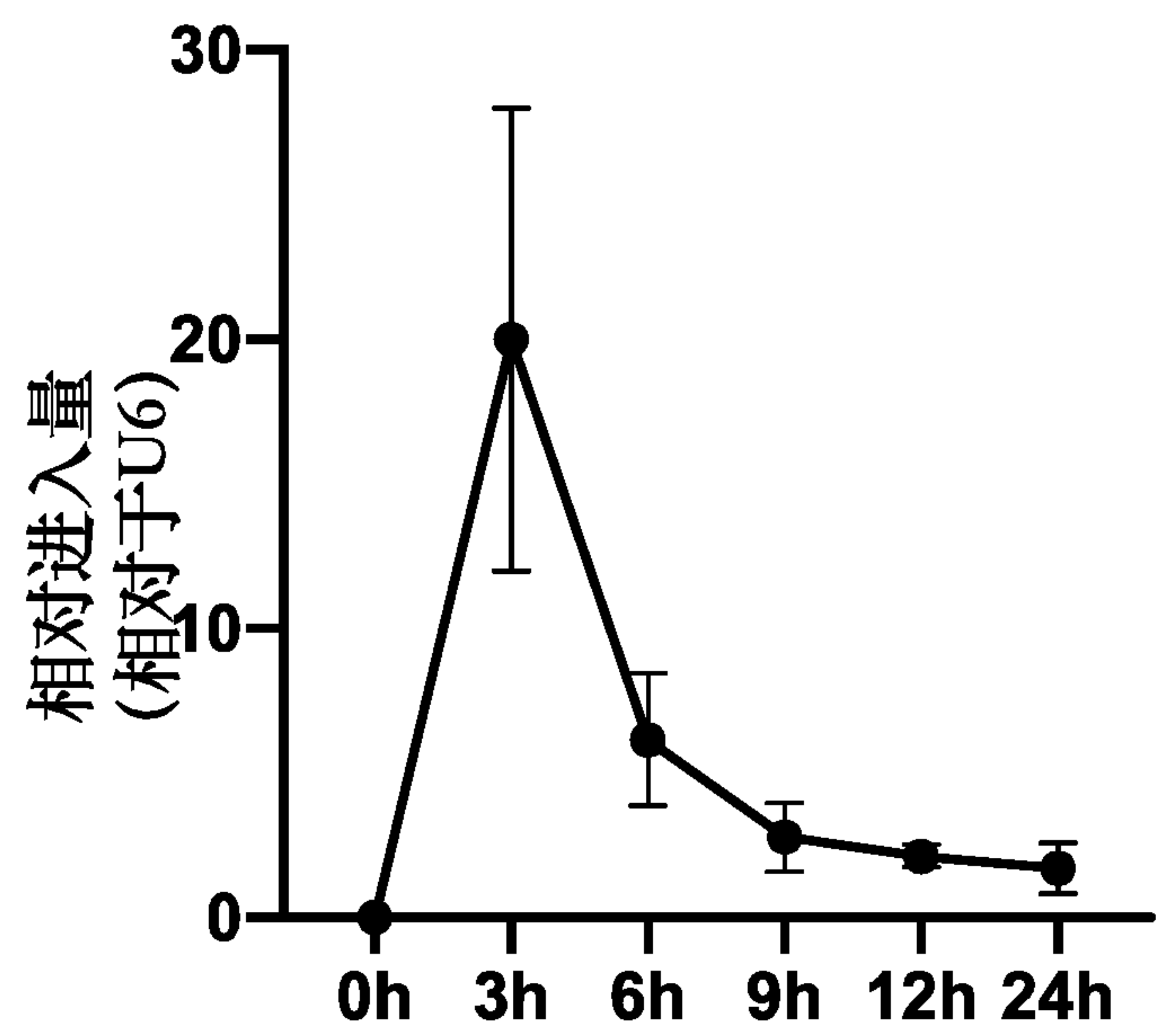


图 51e

心 No.96

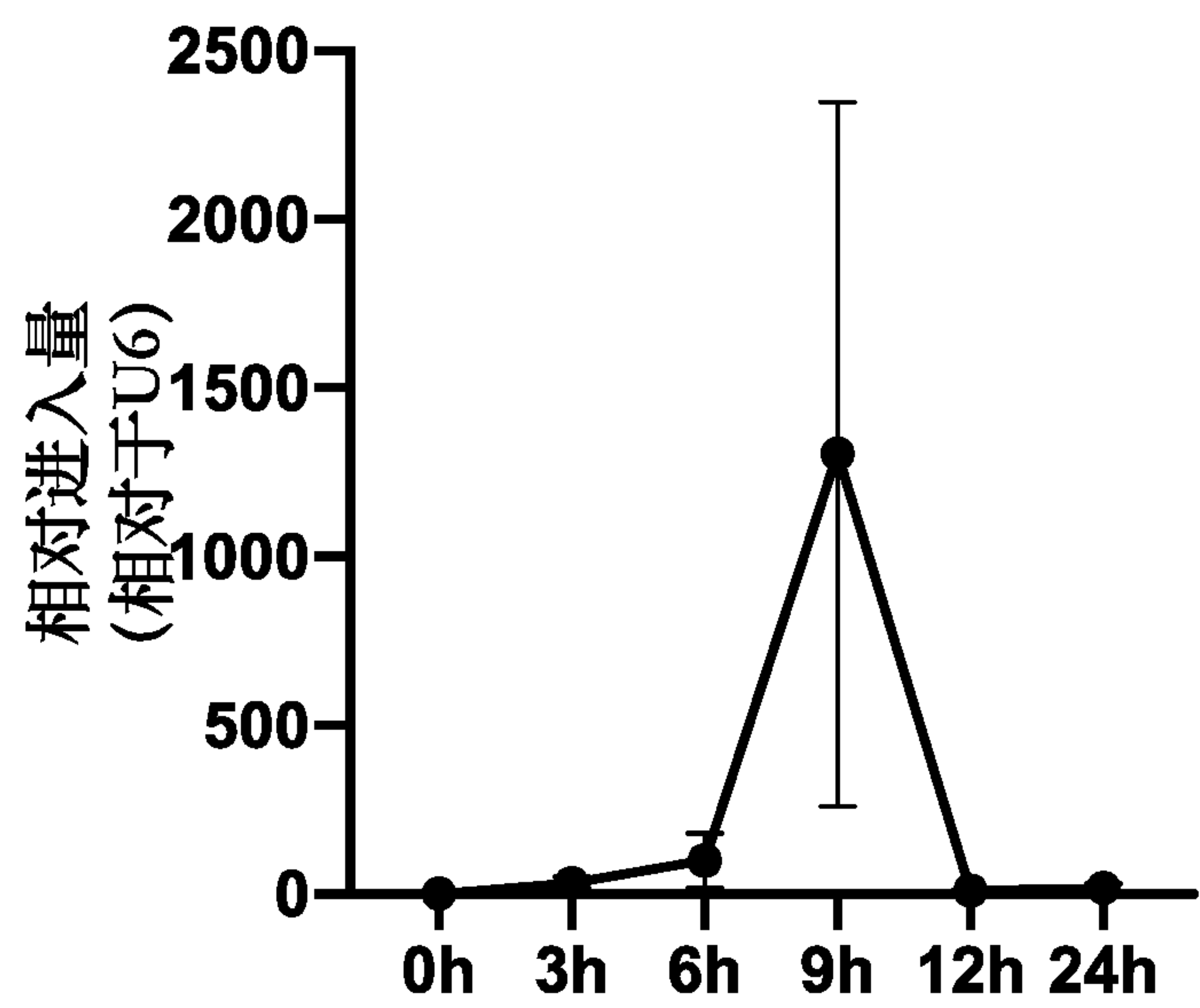


图 51f

肾 No.98

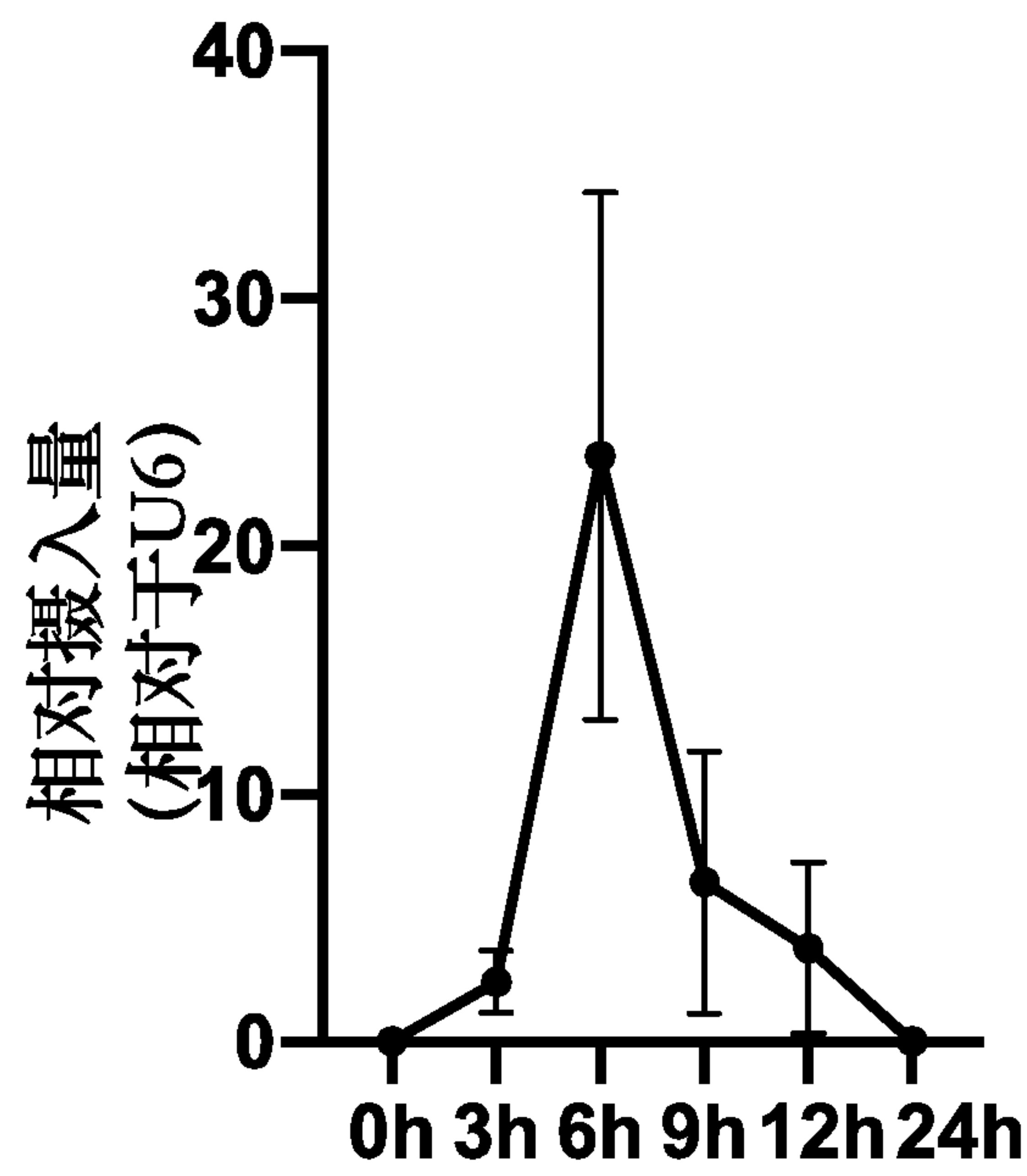


图 52a

肠 No.98

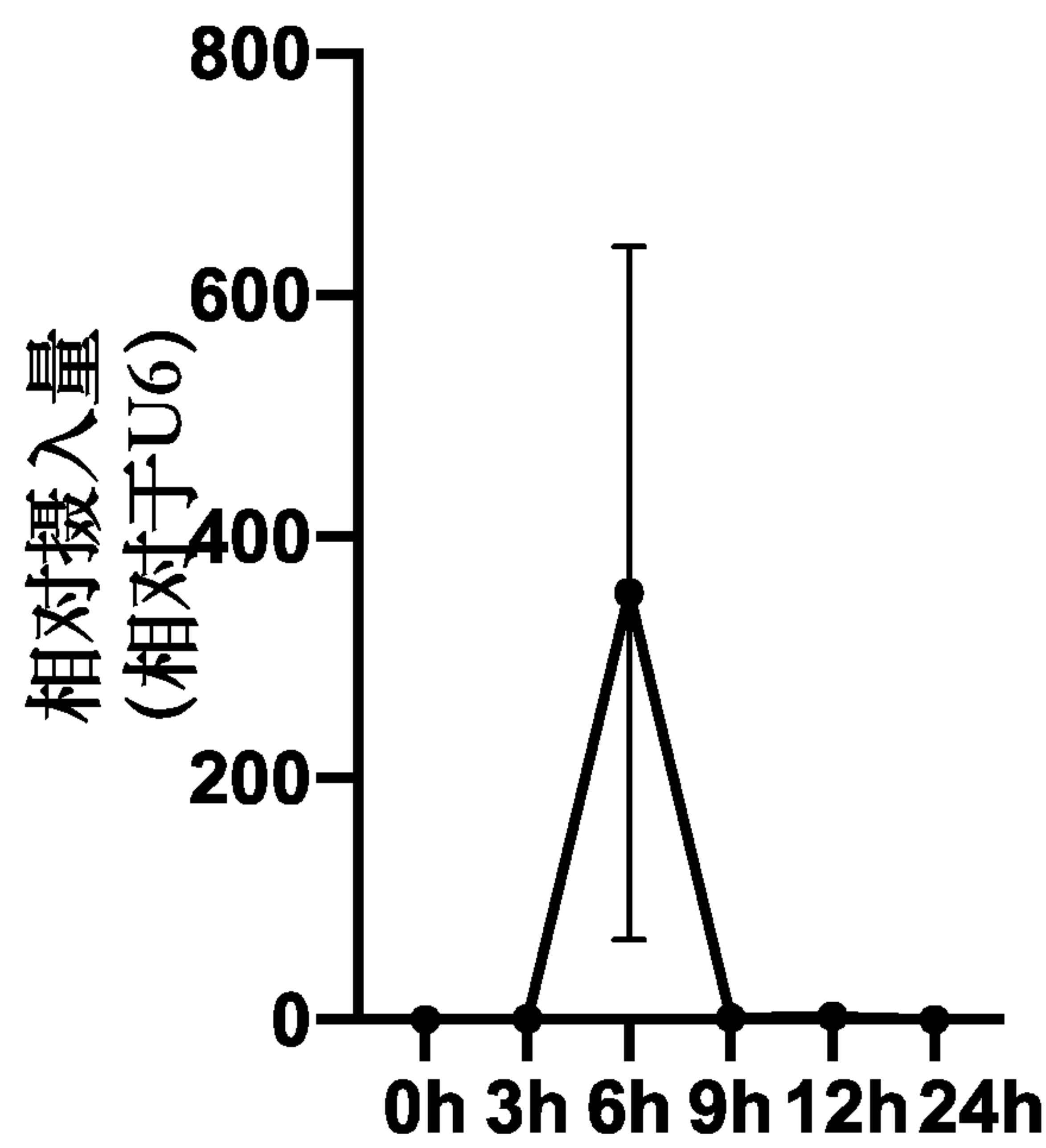


图 52b

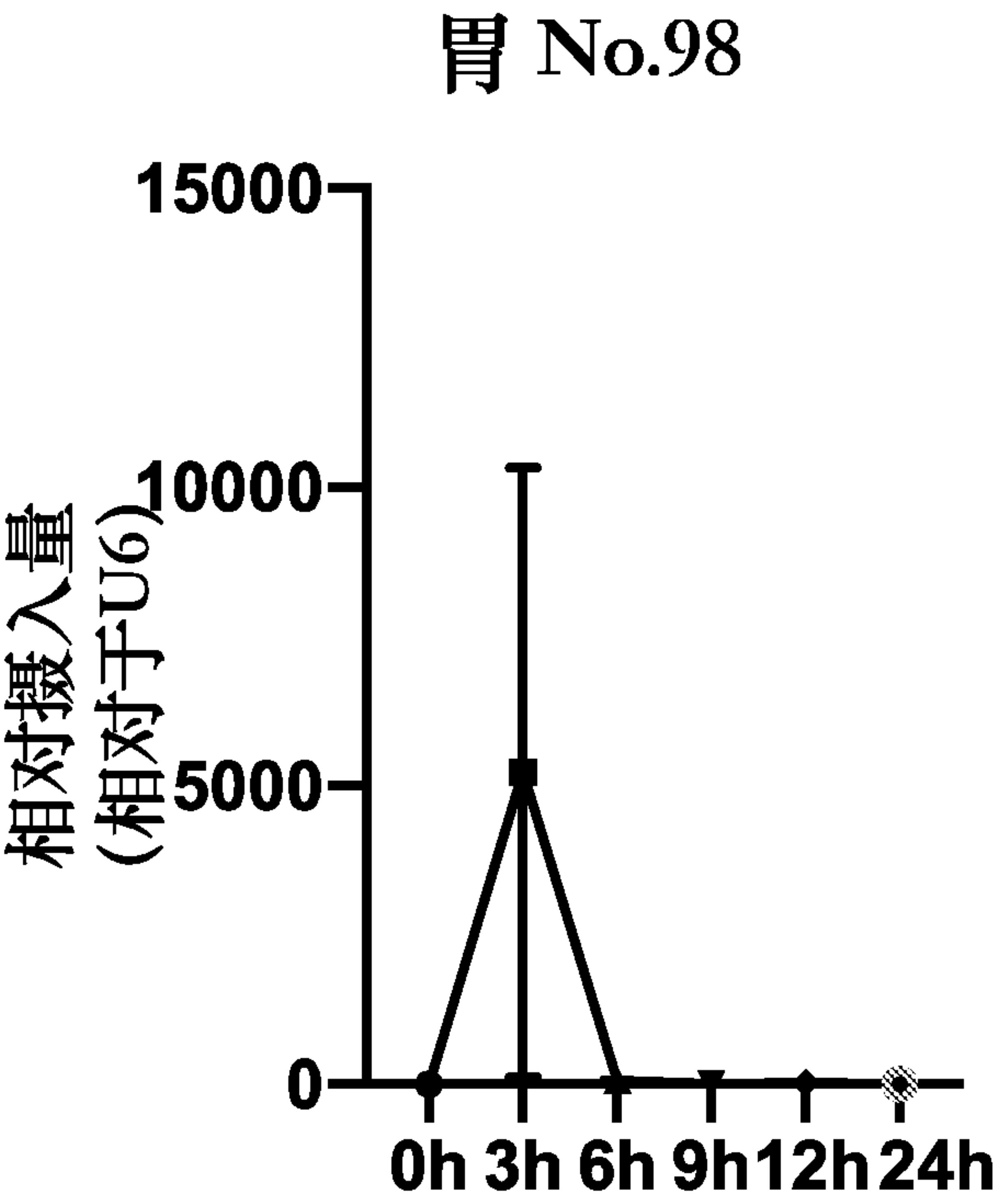


图 52c

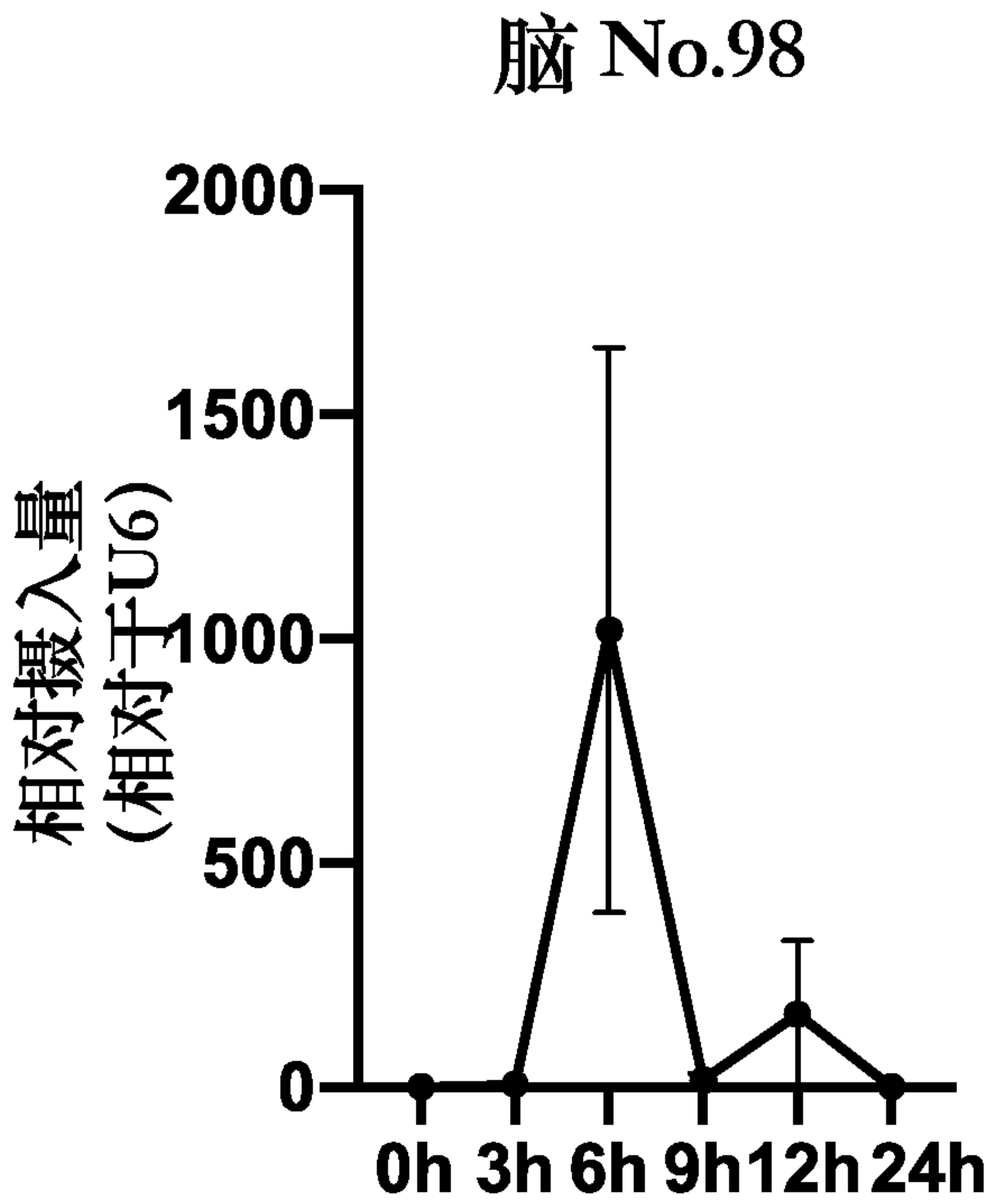


图 52d

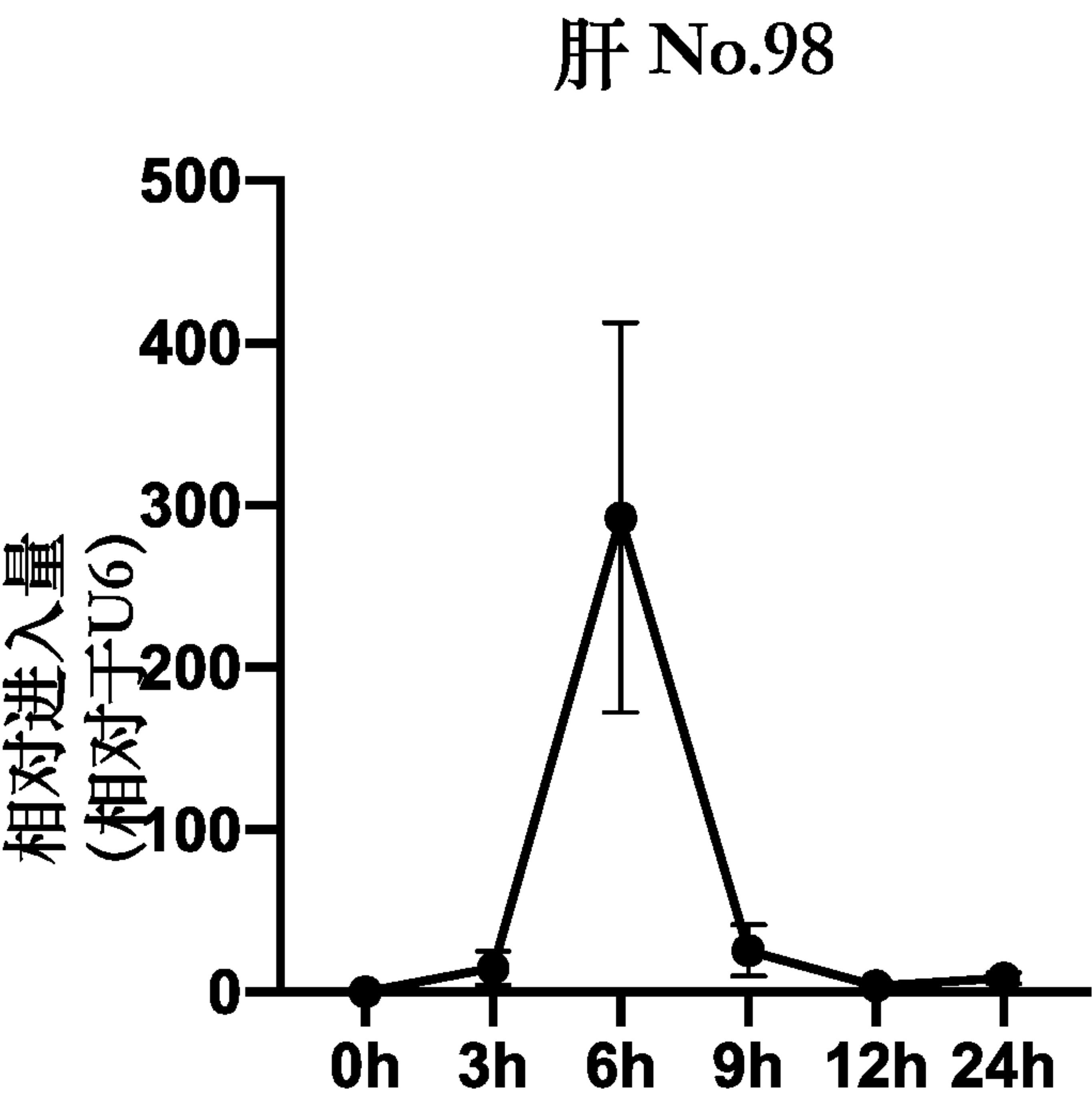


图 52e

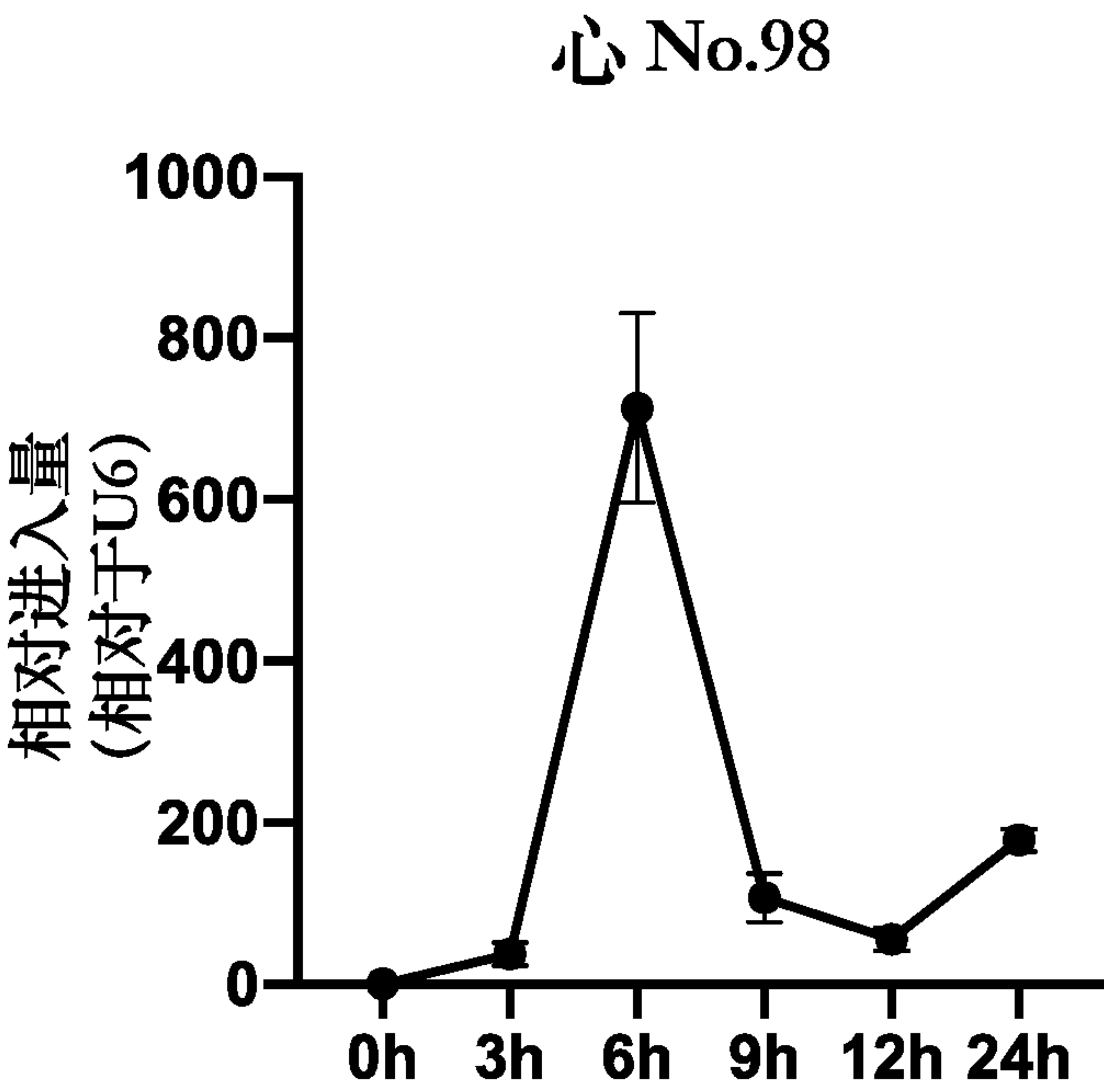


图 52f

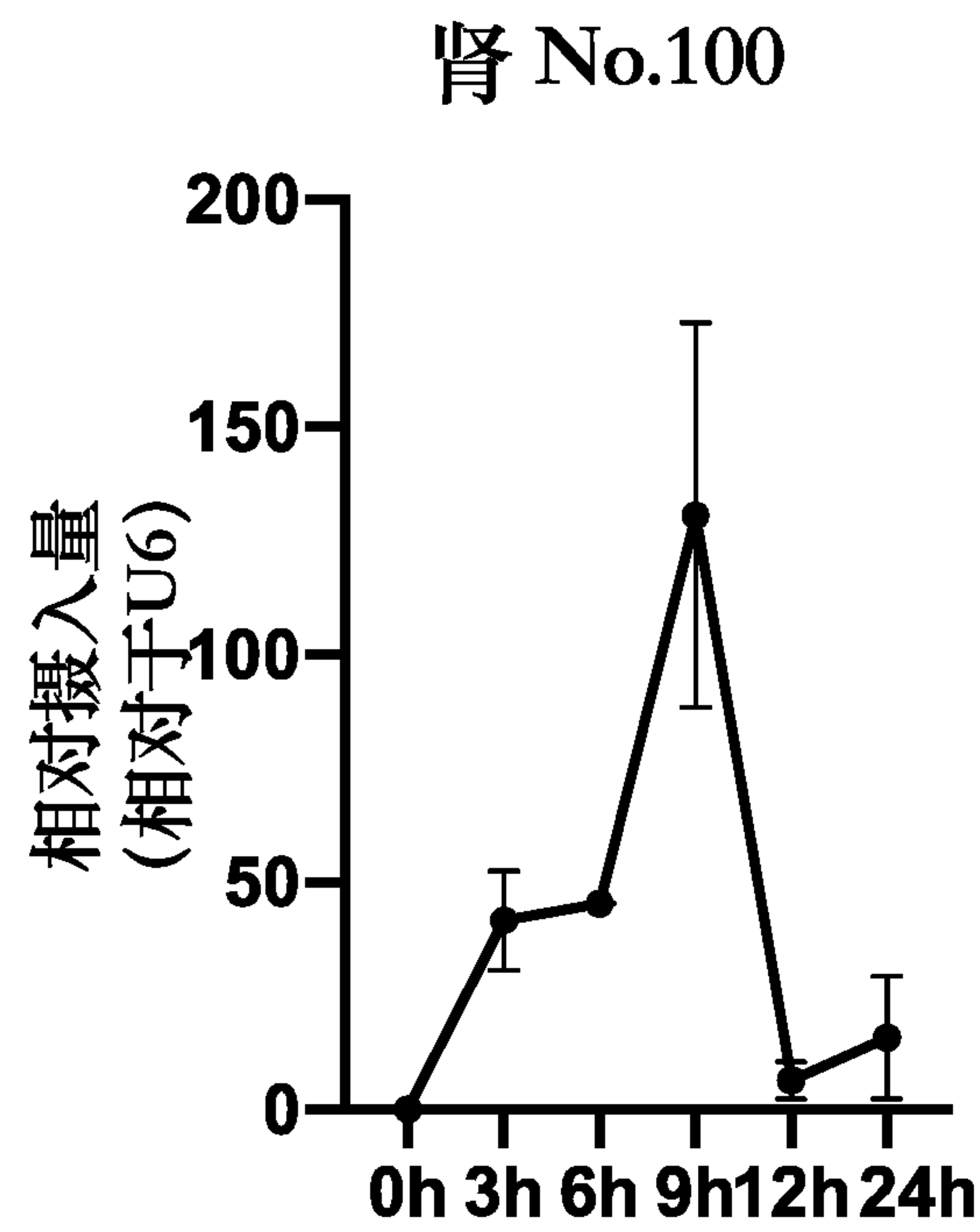


图 53a

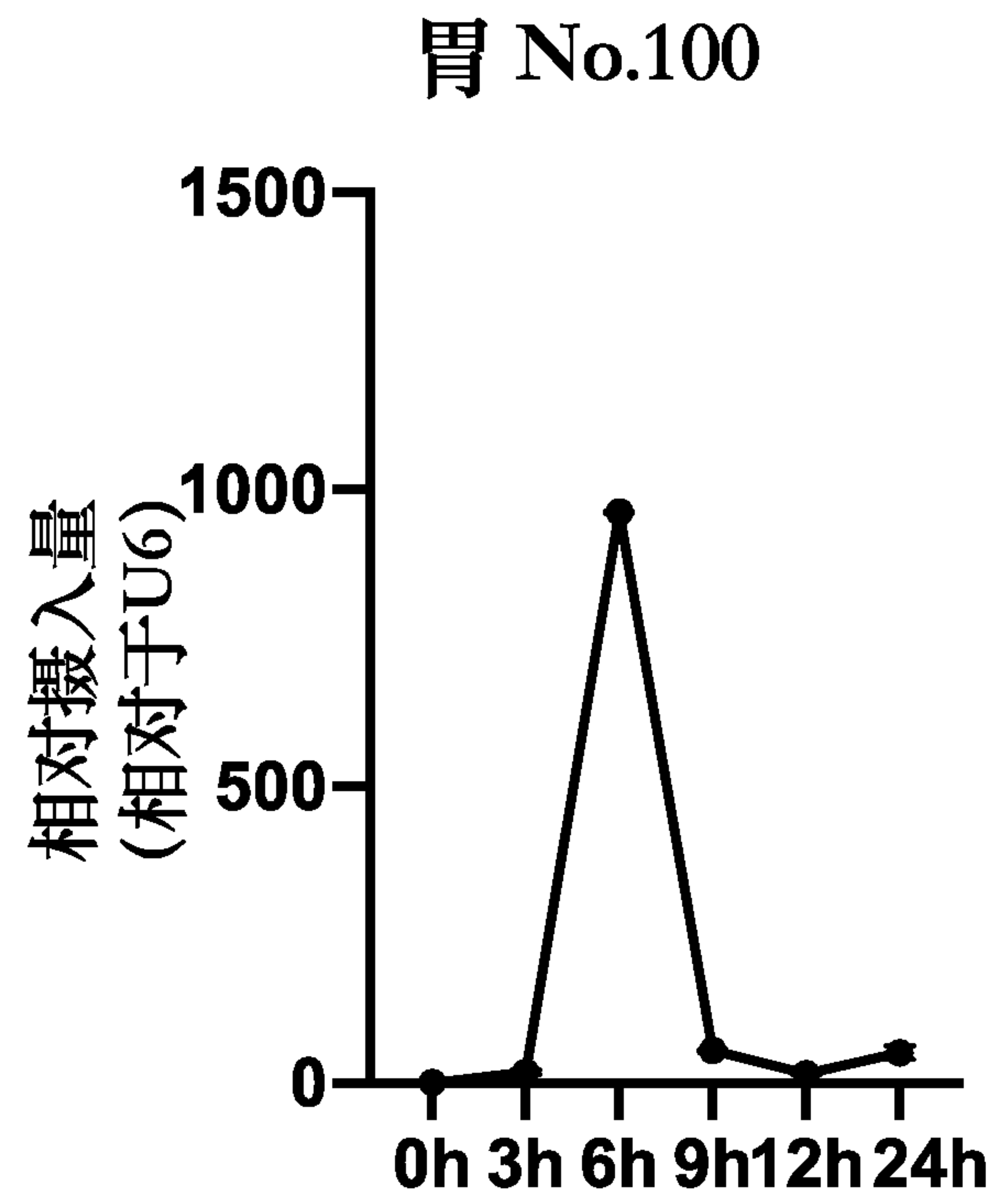


图 53b

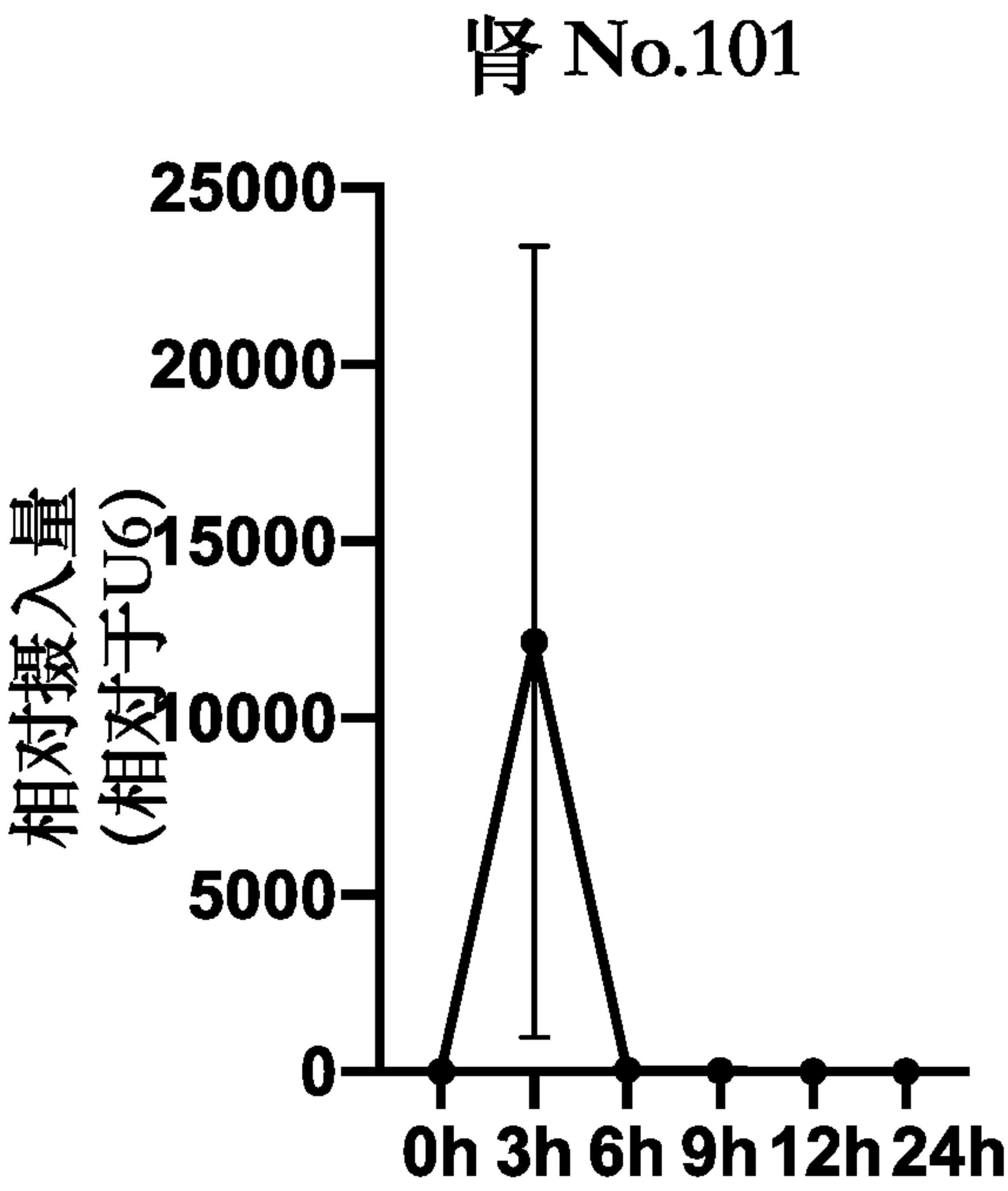


图 54a

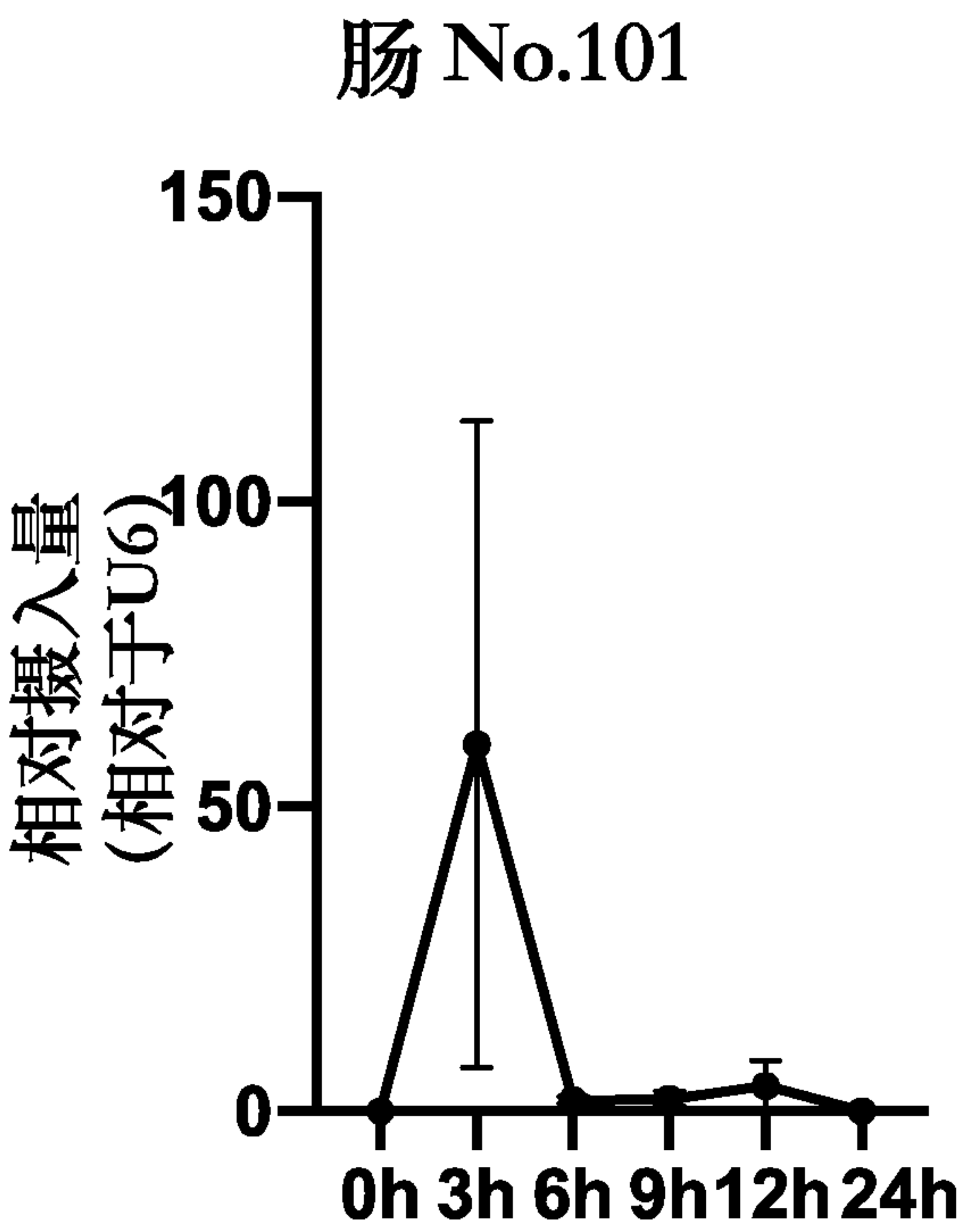


图 54b

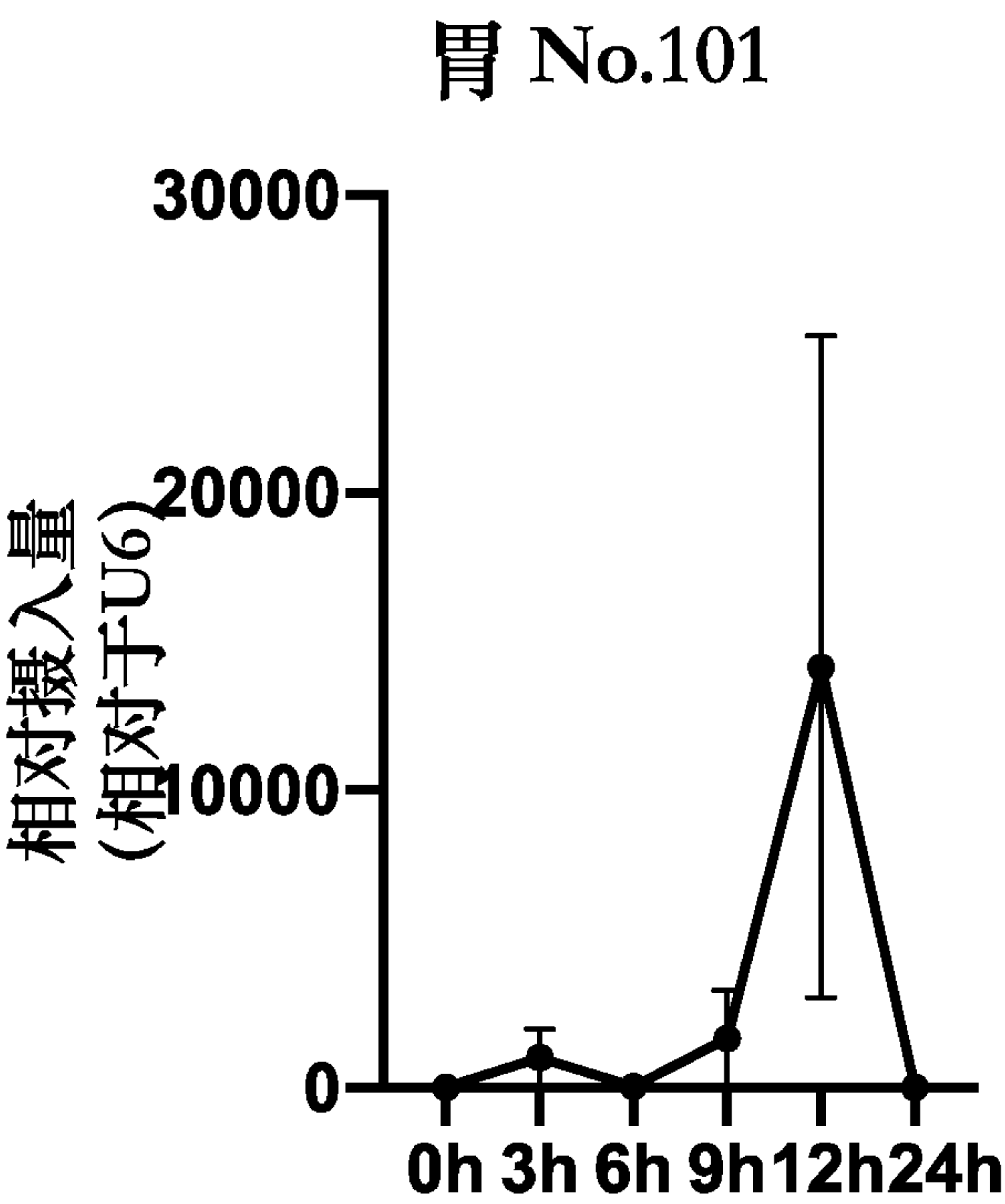


图 54c

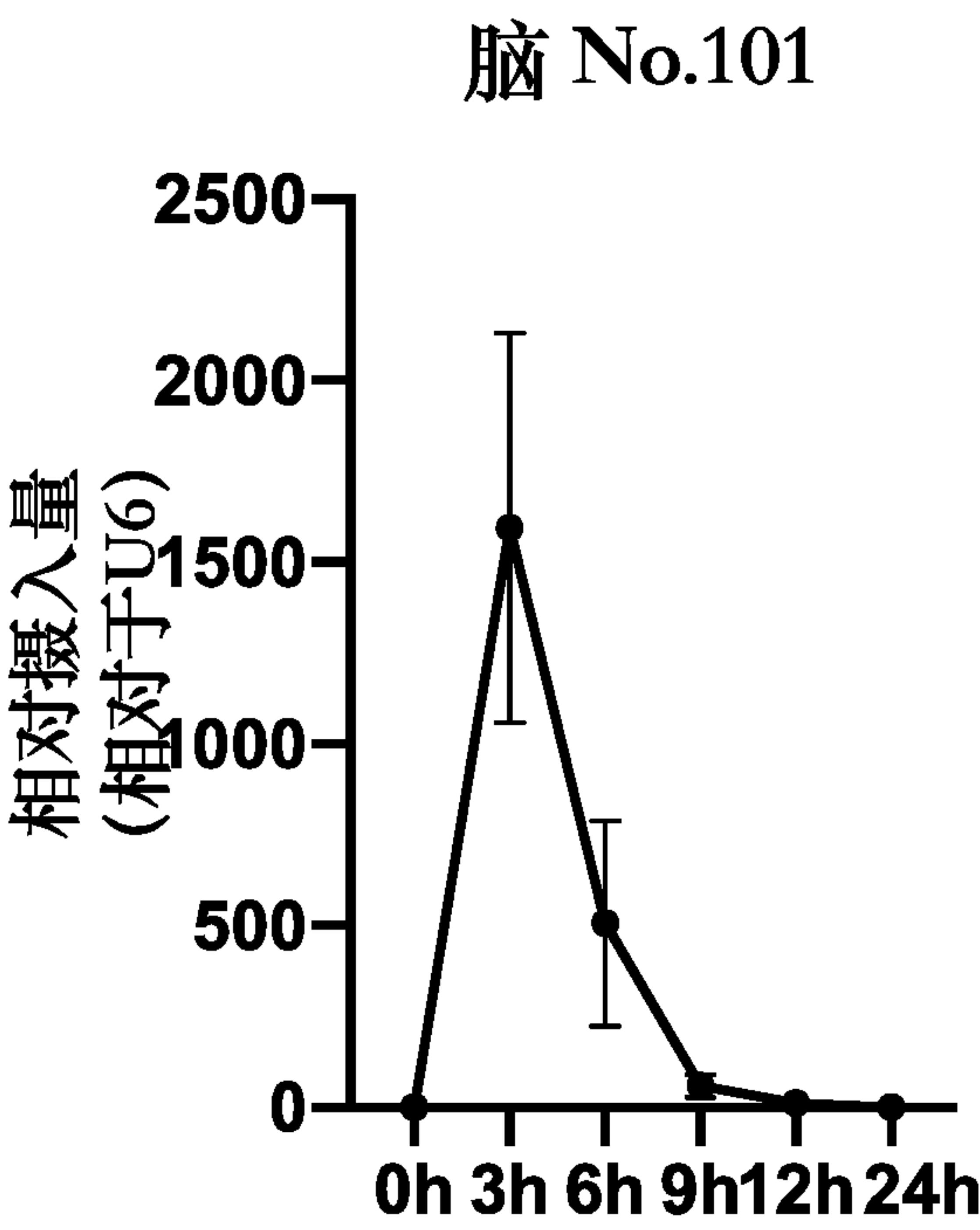


图 54d

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/127393

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C 219/00(2006.01)i; C07C 229/00(2006.01)i; C07C 233/00(2006.01)i; C07F 9/09(2006.01)i; A61K 48/00(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)

C07C; C07F; 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)

DWPI, SIPOABS, WOTXT, EPTXT, USTXT, CNTXT, CATXT, GBTXT, JPTXT, KRABS, CNABS, CNKI, STNext, ISI Web of Science: 脂质, 甘油酯, 甘油磷脂, 磷酸甘油酯, 递送, 核酸, 中国医学科学院基础医学研究所, 蒋澄宇, lipid, glyceride, phosphoglyceride, glycerophospholipid, RNA, siRNA, miRNA, nucleotide acid, nucleic acid, deliver, BASIC MEDICAL SCIENCES CHINESE ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES, JIANG, Chengyu

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2019184991 A1 (INSTITUTE OF BASIC MEDICAL SCIENCES OF CHINESE ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES) 03 October 2019 (2019-10-03) claims 1, 22-24, 32-35, 37 and 38, and description, page 24, lipid 59; page 25, lipid 63; page 120	1-104
X	WO 2018177383 A1 (INSTITUTE OF BASIC MEDICAL SCIENCES OF CHINESE ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES) 04 October 2018 (2018-10-04) claims 1-63	1-104
X	WO 2008103276 A2 (MERCK & CO., INC.) 28 August 2008 (2008-08-28) the abstract, and description, page 274	1, 12-55, 70, 84
X	DU, Jianchao et al. "Plant-Derived Phosphocholine Facilitates Cellular Uptake of Anti-Pulmonary Fibrotic HJT-sRNA-m7." <i>Science China Life Sciences</i> , Vol. 62, No. 3, 31 March 2017 (2017-03-31), the abstract, and pages 309-320	1, 12-55, 70, 84
A	WO 9951206 A1 (MEGABIOS CORP.) 14 October 1999 (1999-10-14) entire document	1-104

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date
“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 January 2021

Date of mailing of the international search report

07 February 2021

Name and mailing address of the ISA/CN

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

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	LI, Xiaoyun et al. "Herbal Decoctosome Is a Novel Form of Medicine." <i>Science China Life Sciences</i> , Vol. 62, No. 3, 21 March 2019 (2019-03-21), pp. 333-348	1-104
A	JI, Chao et al. "From Herbal Small RNAs to One Medicine" <i>Science China Life Sciences</i> , Vol. 62, No. 3, 01 March 2019 (2019-03-01), pp. 285-287	1-104

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/127393

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
- a. ☒ forming part of the international application as filed:
- ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- ☐ on paper or in the form of an image file.
- b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
- ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).
- ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **98-104**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

[1] Claim 98 sets forth a method for delivering nucleic acid into a target cell. Claims 99-104 set forth a method for delivering nucleic acid in vivo to an object in need. Therefore, claims 98-104 do not comply with PCT Rule 39.1(iv). The search with respect to claims 98-104 is made on the basis of the pharmaceutical use of the pharmaceutical composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2020/127393

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2019184991	A1	03 October 2019	WO	2019184663	A1	03 October 2019
				CA	3095501	A1	03 October 2019
				WO	2019185038	A1	03 October 2019
WO	2018177383	A1	04 October 2018	EP	3604269	A1	05 February 2020
				CN	110520408	A	29 November 2019
				CA	3095701	A1	03 October 2019
				KR	20200002866	A	08 January 2020
				CA	3095753	A1	03 October 2019
				CA	3058231	A1	04 October 2018
				JP	2020515616	A	28 May 2020
				WO	2018177383	A9	28 November 2019
WO	2008103276	A2	28 August 2008	AU	2008219165	A1	28 August 2008
				WO	2008103276	A3	31 December 2008
				US	2010015218	A1	21 January 2010
				EP	2131848	A2	16 December 2009
				CA	2689042	A1	28 August 2008
				JP	2010519203	A	03 June 2010
				EP	2131848	A4	27 June 2012
WO	9951206	A1	14 October 1999	AU	754563	B2	21 November 2002
				US	2001008772	A1	19 July 2001
				EP	1067909	A1	17 January 2001
				JP	2002510615	A	09 April 2002
				CA	2326130	A1	14 October 1999
				US	6271209	B1	07 August 2001
				AU	3381599	A	25 October 1999

国际检索报告		国际申请号 PCT/CN2020/127393
A. 主题的分类 C07C 219/00(2006.01)i; C07C 229/00(2006.01)i; C07C 233/00(2006.01)i; C07F 9/09(2006.01)i; A61K 48/00(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07C; C07F; A61K; A61P 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) DWPI, SIPOABS, WOTXT, EPTXT, USTXT, CNTXT, CATXT, GBTXT, JPTXT, KRABS, CNABS, CNKI, STNnext, ISI Web of Science:脂质, 甘油酯, 甘油磷脂, 磷酸甘油酯, 递送, 核酸, 中国医学科学院基础医学研究所, 蒋澄宇, lipid, glyceride, phosphoglyceride, glycerophospholipid, RNA, siRNA, miRNA, nucleotide acid. nucleic acid, deliver, BASIC MEDICAL SCIENCES CHINESE ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES, JIANG, Chengyu		
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	W0 2019184991 A1 (中国医学科学院基础医学研究所) 2019年 10月 3日 (2019 - 10 - 03) 权利要求1, 22-24, 32-35, 37-38; 说明书第24页脂质59; 说明书第25页脂质63; 说明书第120页	1-104
X	W0 2018177383 A1 (中国医学科学院基础医学研究所) 2018年 10月 4日 (2018 - 10 - 04) 权利要求1-63	1-104
X	W0 2008103276 A2 (MERCK & CO., INC.) 2008年 8月 28日 (2008 - 08 - 28) 摘要, 说明书第274页	1, 12-55, 70, 84
X	DU , Jianchao 等. "Plant-derived phosphocholine facilitates cellular uptake of anti-pulmonary fibrotic HJT-sRNA-m7." Science China Life Sciences., 第62卷, 第3期, 2017年 3月 31日 (2017 - 03 - 31), 摘要; 第309-320页	1, 12-55, 70, 84
☒ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 2021年 1月 27日		国际检索报告邮寄日期 2021年 2月 7日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		授权官员 崔义文 电话号码 (86-10)53961855

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 9951206 A1 (MEGABIOS CORP.) 1999年 10月 14日 (1999 - 10 - 14) 全文	1-104
A	LI, Xiaoyun等. "Herbal decoctosome is a novel form of medicine." Science China Life Sciences., 第62卷, 第3期, 2019年 3月 21日 (2019 - 03 - 21), 第333 - 348页	1-104
A	Jl, Chao等. "From herbal small RNAs to one medicine." Science China Life Sciences., 第62卷, 第3期, 2019年 3月 1日 (2019 - 03 - 01), 第285-287页	1-104

第I栏 核苷酸和/或氨基酸序列(续第1页第1.c项)

1. 关于国际申请中所公开的任何核苷酸和/或氨基酸序列, 国际检索是基于下列序列表进行的:
- a. ☒ 作为国际申请的一部分提交的:

☒ 附件C/ST. 25文本文件形式

☐ 纸件或图形文件形式
- b. ☐ 根据细则13之三. 1(a) 仅为国际检索目的以附件C/ST. 25文本文件形式与国际申请同时提交的:
- c. ☐ 仅为国际检索目的在国际申请日之后提交的:

☐ 附件C/ST. 25文本文件形式 (细则13之三. 1(a))

☐ 纸件或图形文件形式 (细则13之三. 1(b) 和行政规程第713段)
2. ☐ 另外, 在提交/提供了多个版本或副本的序列表的情况下, 提供了关于随后提交的或附加的副本中的信息与申请时提交的作为申请一部分的序列表的信息相同或未超出申请时提交的申请中的信息范围 (如适用) 的所需声明。
3. 补充意见:

第II栏

某些权利要求被认为是不能检索的意见 (续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求： 98-104
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求98请求保护一种将核酸递送至靶细胞中的方法。权利要求99-104请求保护一种将核酸体内递送至有此需要的对象中的方法。因此，权利要求98-104不符合PCT细则39.1 (iv)的规定。对于权利要求98-104的检索是基于所述药物组合物的制药用途所作出的。
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告 关于同族专利的信息				国际申请号 PCT/CN2020/127393			
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)
W0	2019184991	A1	2019年 10月 3日	W0	2019184663	A1	2019年 10月 3日
				CA	3095501	A1	2019年 10月 3日
				W0	2019185038	A1	2019年 10月 3日
W0	2018177383	A1	2018年 10月 4日	EP	3604269	A1	2020年 2月 5日
				CN	110520408	A	2019年 11月 29日
				CA	3095701	A1	2019年 10月 3日
				KR	20200002866	A	2020年 1月 8日
				CA	3095753	A1	2019年 10月 3日
				CA	3058231	A1	2018年 10月 4日
				JP	2020515616	A	2020年 5月 28日
				W0	2018177383	A9	2019年 11月 28日
W0	2008103276	A2	2008年 8月 28日	AU	2008219165	A1	2008年 8月 28日
				W0	2008103276	A3	2008年 12月 31日
				US	2010015218	A1	2010年 1月 21日
				EP	2131848	A2	2009年 12月 16日
				CA	2689042	A1	2008年 8月 28日
				JP	2010519203	A	2010年 6月 3日
				EP	2131848	A4	2012年 6月 27日
W0	9951206	A1	1999年 10月 14日	AU	754563	B2	2002年 11月 21日
				US	2001008772	A1	2001年 7月 19日
				EP	1067909	A1	2001年 1月 17日
				JP	2002510615	A	2002年 4月 9日
				CA	2326130	A1	1999年 10月 14日
				US	6271209	B1	2001年 8月 7日
				AU	3381599	A	1999年 10月 25日