

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2024年4月4日 (04.04.2024)



(10) 国际公布号
WO 2024/067849 A1

(51) 国际专利分类号:
A61K 9/127 (2006.01) *A61K 31/5585* (2006.01)
A61K 31/5575 (2006.01) *A61P 11/00* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/122824

(22) 国际申请日: 2023年9月28日 (28.09.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202211216387.5 2022年9月30日 (30.09.2022) CN
202311236761.2 2023年9月22日 (22.09.2023) CN
202311260280.5 2023年9月26日 (26.09.2023) CN

(71) 申请人: 上海济煜医药科技有限公司 (SHANGHAI JEMINCARE PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区环桥路535弄2号1层, Shanghai 201315 (CN)。

(72) 发明人: 姚萌 (YAO, Meng); 中国上海市浦东新区环桥路535弄2号1层, Shanghai 201315 (CN)。石晓晴 (SHI, Xiaoqing); 中国上海市浦东新区环桥路535弄2号1层, Shanghai 201315 (CN)。林一峯 (LIN, Yifong); 中国上海市浦东新区环桥路535弄2号1层, Shanghai 201315 (CN)。

(74) 代理人: 北京知元同创知识产权代理事务所 (普通合伙) (BEIJING ORIGINTELLIGENCE IP LAW FIRM); 中国北京市海淀区上地东路35号院1号楼4层3-509, Beijing 100085 (CN)。

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

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

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

本国际公布:
一 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

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

(54) 发明名称: 一种脂质体药物组合物及其制备方法和应用

(57) Abstract: Provided are a liposome and a composition thereof. When the liposome and the composition thereof serve as a medication carrier, by means of specific drug-loading conditions and processes, 1) a high drug-loading capacity (with the highest drug-loading capacity not lower than 18%) is obtained; and 2) the encapsulation efficiency is not less than 85% when the drug-loading capacity is lower than the highest drug-loading capacity (18%). A medicament liposome-treprostinil liposome combination prepared from said liposome has a good therapeutic effect on the treatment of peripheral arterial occlusive disease or pulmonary arterial hypertension.

(57) 摘要: 一种脂质体及其组合物, 其作为药物载体时, 通过特定载药条件工艺获得1)高载药量(最高载药量不低于18%); 2)当低于最高载药量(18%)时, 包封率不低于85%。所述的脂质体制备的药物脂质体-曲前列尼尔脂质体对治疗外周动脉闭塞性疾病或肺动脉高压具有较好的疗效。

WO 2024/067849 A1

一种脂质体药物组合物及其制备方法和应用

本发明要求享有：

于2022年9月30日向中国国家知识产权局提交的，专利申请号为202211216387.5，名称为“一种脂质体、药物组合物及其制备方法和应用”的在先申请的优先权；

于2023年9月22日向中国国家知识产权局提交的，专利申请号为202311236761.2，名称为“一种脂质体药物组合物及其应用”的在先申请的优先权；

于2023年9月26日向中国国家知识产权局提交的，专利申请号为202311260280.5，名称为“一种脂质体药物组合物及其制备方法和应用”的在先申请的优先权；

所述在先申请的全文通过引用的方式结合于本申请中。

技术领域

本发明属于药物领域，具体涉及一种脂质体药物组合物及其制备方法和应用。

背景技术

脂质体是藉由包含内部水性介质的脂质双层形成的囊泡。脂质体已经用作各种治疗剂的载体，以提供改善的递送特性，例如增强药物在血液内的循环时间、减少细胞毒性、持续释放药物以及将特定药物递送到选定的组织。当利用脂质体进行治疗药物的递送时，需要较高的药物包封率及药含量以降低潜在的磷脂辅料毒性。

US8932627B2及US20190022004A1前案技术，使用醋酸盐或碳酸氢盐将药物以分子形态负载于脂质体中，药物以离子形态贮存在内水相中，并通过调控药物的释放速率来治疗呼吸系统疾病。然而，使用醋酸盐或碳酸氢盐的处方负载药物获得的药物脂质体载药量有限。有研究提出在脂质体制剂中使用碳酸氢盐会导致气体堆积，其会破坏和使脂质体不稳定，并且引起过早的药物释放，由于其对脂质体的破坏性和不稳定作用，而建议应避免以碳酸氢盐作为装载剂。

近年来，许多研究者通过远程装载技术（例如，pH梯度法或者硫酸铵梯度法）将弱碱性药物有效装载入脂质体内水相，并提高其药物的包封率。但弱酸性药物脂质体的研究相对较少。弱酸性药物脂质体制剂的开发仍然存在许多未解决的问题，例如弱酸性药物的装载量不高或包封率不佳等，本发明的技术进一步提高了药物装载量，以期在临床应用中能够提高患者顺应性和治疗效果。

发明内容

为改善上述技术问题，本发明通过如下技术方案实现：

本发明提供一种脂质体药物组合物，包括弱酸性药物和脂质体；所述脂质体为如下中的一种：

- (1) 所述脂质体包括磷脂和内水相；或
- (2) 所述脂质体包括磷脂、内水相和外水相；

其中，所述内水相包括葡甲胺与弱酸；
所述外水相使脂质体悬浮。

根据本发明的实施方案，所述弱酸性药物包裹在脂质体的内水相中，包裹了弱酸性药物的脂质体悬浮在外水相中。

根据本发明的实施方案，所述弱酸性药物的pKa在2~7之间。

根据本发明的实施方案，所述弱酸性药物的载药量不低于18%，例如为18%至40%，还可以为19%-30%，或者20-25%，如20.5%，21%，21.5%，22%，22.5%，23%，23.3%、23.5%或35%。

根据本发明的实施方案，所述药物脂质体的包封率不低于85%，优选不低于90%。根据本发明的实施方案，当所述弱酸性药物的载药量低于18%时，优选药物脂质体的包封率不低于85%，优选不低于90%。更优选地，所述药物脂质体的载药量不低于18%，且所述药物脂质体的包封率不低于85%，优选不低于90%。

根据本发明的实施方案，所述弱酸性药物可以选自：前列腺素类、解热镇痛类、喹啉羧酸抗菌类、干扰素基因刺激因子（STING）受体中的至少一种药物；

根据本发明的实施方案，所述前列腺素类药物如曲前列尼尔、贝前列素、伊洛前列素、卡前列素、利马前列素、依前列醇、前列地尔、乌诺前列酮，或它们的衍生物（如药学上可以接受的盐、酯或前药）；所述解热镇痛类药物如阿司匹林、布洛芬、萘普生、双氯芬酸钠，或它们的衍生物（如药学上可以接受的盐、酯或前药）；所述喹啉羧酸类抗菌药物如萘啶酸、吡咯咪酸、氟喹啉酸、西他沙星、环丙沙星、依诺沙星，或它们的衍生物（如药学上可以接受的盐、酯或前药）；所述STING药物如MSA-2、STING agonist-7、Vadimezan，或它们的衍生物（如药学上可以接受的盐、酯或前药）。

根据本发明的实施方案，所述内水相的pH为4.0~10.5，例如4.5~10.0，6.5~10.5，优选4.97~9.52；

根据本发明的实施方案，所述内水相的pH为4.5、5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5、9.0、9.5，优选为8.5。

根据本发明的实施方案，所述内水相中葡甲胺提供了内水相的阳离子部分，而所述弱酸提供了内水相中的阴离子部分。

根据本发明的实施方案，所述弱酸选自“羧酸”，例如选自甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸、戊酸、异戊酸、乳酸或其组合。优选甲酸、乙酸、丙酸或其组合。

与现有技术公开的内容不同，本发明的实施方案中所述内水相不含碳酸盐或碳酸氢盐，而是通过葡甲胺和弱酸共同实现内水相体系。

根据本发明的实施方案，所述葡甲胺在内水相中的浓度为0.1~0.8M，例如0.2~0.6M，优选0.3~0.4M，如0.3M、0.35M、0.4M；

根据本发明的实施方案，所述弱酸在内水相中的浓度为0.1~0.8M，例如0.2~0.6M，如0.2M、0.211M、0.268M、0.286M、0.3M、0.35M、0.40M、0.5M、0.6M；

根据本发明的实施方案，所述葡甲胺与弱酸为葡甲胺与乙酸；优选地，所述葡甲胺与乙酸在内水相中的浓度为0.30~0.40M。

根据本发明的实施方案，所述磷脂具有双层脂质结构，所述双层脂质由氢化大豆卵磷脂（HSPC）、胆固醇（CHOL）和二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇2000（DSPE-mPEG2000）构成，摩尔比为3:(1-3):(0.025-0.225)，例如3:(2-3):(0.025-0.075)、3:(1.5-2.5):(0.025-0.075)。

根据本发明的实施方案，所述双层脂质由氢化大豆卵磷脂（HSPC）、胆固醇（CHOL）和二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇2000（DSPE-mPEG2000）构成，摩尔比为3:2:(0.025-0.225)，例如3:2:(0.025-0.15)，优选3:2:(0.025-0.075)。

根据本发明的实施方案，所述磷脂在脂质体组合物中的浓度为1~100 mg/mL，例如1~50 mg/mL、1~20 mg/mL，而在本发明的脂质体药物组合物的制备过程中，磷脂的使用浓度还例如1~15mg/mL，1.2~5.0mg/mL，优选为1.3~4.5 mg/mL、1.4~4.18mg/mL。

根据本发明的实施方案，所述脂质体的粒径为50~500 nm，例如100~200 nm，优选为100~150 nm、120~180 nm、130~160 nm、140~190 nm。

根据本发明的实施方案，所述外水相为pH为4.5~6.5的缓冲液。

根据本发明的实施方案，实现外水相相应pH值的缓冲液为本领域公知的，并无特别限定。本领域常用的缓冲液选自HEPES、氯化钠、蔗糖、枸橼酸盐缓冲液、磷酸盐缓冲液、Tris缓冲液中的一种或几种，根据本发明的优选实施方案，所述缓冲液可以选自枸橼酸盐缓冲液；所述缓冲液的浓度为0.05M~0.25M，例如为0.08M~0.2M，优选为0.09~0.12M。

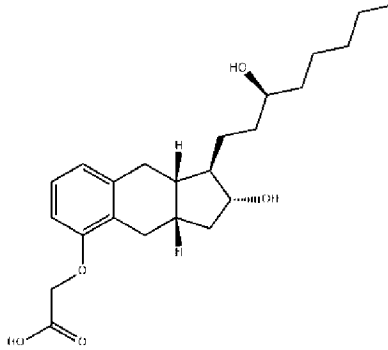
根据本发明的实施方案，所述脂质体具有内水相pH高，外水相pH低的pH梯度特性，其中外水相的pH值高于弱酸药物的pKa。

本发明还提供一种基于所述脂质体药物组合物的曲前列尼尔脂质体，其中，所述脂质体药物组合物中的弱酸性药物为曲前列尼尔或其衍生物，所述曲前列尼尔或其衍生物包裹于所述脂质体的内水相，所述内水相中包含葡甲胺；

根据本发明的实施方案，所述曲前列尼尔的衍生物选自曲前列尼尔的水合物、溶剂合物或络合物；或者选自曲前列尼尔的药学上可接受的盐、酯或其前药等，如曲前列尼尔钠盐、曲前列尼尔钾盐、曲前列尼尔二乙醇胺盐、曲前列尼尔甲酯、曲前列尼尔乙酯、曲前列尼尔的富马酰基二酮哌啶前药。

根据本发明的实施方案，所述曲前列尼尔或其衍生物的载药量不低于18%，当低于最高载药量（18%）时，包封率不低于85%，优选不低于90%。

所述的曲前列尼尔分子结构如下：



本发明还提供所述曲前列尼尔或其衍生物的脂质体在制备药物中的应用。

根据本发明的实施方案，所述药物为治疗肺动脉高压、肺高血压、肺纤维化、间质性肺疾病、慢性阻塞性肺病、哮喘、缺血性疾病、心脏衰竭、动脉硬化、术后抗凝血、视网膜中央静脉阻塞、血栓性微血管病、周围性血管疾病、心肺移植等疾病的药物。

根据本发明的实施方案，所述药物为治疗外周动脉闭塞性疾病或肺动脉高压药物。

本发明还提供所述曲前列尼尔或其衍生物的脂质体在治疗外周动脉闭塞性疾病或肺动脉高压的方法，包括给与患者治疗有效量的曲前列尼尔或其衍生物的脂质体。本发明还提供用于治疗外周动脉闭塞性疾病或肺动脉高压的曲前列尼尔或其衍生物的脂质体。

本发明还提供了一种脂质体药物组合物的制备方法，该方法包括，将脂质体负载至少一种弱酸性药物，优选地，所述弱酸性药物的载药量不低于18%；

根据本发明的实施方案，所述脂质体的制备方法，包括以下步骤：

- (1) 油相制备：按重量份，称取氢化大豆卵磷脂、二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇2000和胆固醇溶于乙醇得到油相；
- (2) 水相制备：将葡甲胺溶于水后，加入乙酸调节pH，得到水相，即内水相；
- (3) 乳化-挤出：将所述油相和水相混合后得到初乳，进一步将初乳经过聚碳酸酯膜挤出，得到所述脂质体。

根据本发明的实施方案，所述氢化大豆卵磷脂（HSPC）、胆固醇（CHOL）和二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇2000（DSPE-mPEG2000）的摩尔比为3:2:(0.025-0.225)，例如3:2:(0.025-0.15)，优选3:2:(0.025-0.075)。

根据本发明的实施方案，所述脂质体的制备方法还包括超滤的步骤：将步骤（3）得到的脂质体用枸橼酸-枸橼酸钠缓冲液进行超滤，置换脂质体外相介质并去除有机溶剂，得到所述脂质体。

根据本发明的实施方案，当所述脂质体包括外水相时，所述脂质体的制备方法还包括将所述脂质体分散于外水相，得到含外水相的脂质体；

根据本发明的实施方案，所述外水相为pH为4.5~6.5的缓冲液；

根据本发明的实施方案，实现外水相相应pH值的缓冲液为本领域公知的，并无特别限定。本领域常用的缓冲液选自HEPES、氯化钠、蔗糖、枸橼酸盐缓冲液、磷酸盐缓冲液、Tris缓冲液中的一种或几种，优

选枸橼酸盐缓冲液；所述缓冲液的浓度为0.05M~0.25M，例如为0.08M~0.2M。

根据本发明的实施方案，所述脂质体药物组合物的制备方法，包括以下步骤：将弱酸性药物溶解在外水相中，与所述脂质体的溶液混合，得到所述脂质体药物组合物；其中所述脂质体的浓度为1.0~20mg/ml，优选1.0~5.0 mg/ml（以磷脂浓度计）。

根据本发明的实施方案，所述脂质体药物组合物的制备方法，包括以下步骤：

- (1) 将所述弱酸性药物溶于枸橼酸钠水溶液中，得到药物溶液；
- (2) 将所述脂质体的溶液与枸橼酸盐缓冲液混合，得到载体溶液；
- (3) 将所述药物溶液加入到所述载体溶液中进行负载，得到所述脂质体药物组合物。

有益效果

本发明提供的药物脂质体的载药量高或者包封率高。其中，该药物脂质体的载药量高（最高载药量不低于18%）；所述药物脂质体当低于最高载药量（18%）时，包封率不低于85%，优选不低于90%。优选地，本发明的药物脂质体还同时具有载药量高（例如不低于18%）和包封率高（例如不低于85%，优选不低于90%）的效果。

具体实施方式

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

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

本发明所述的载药量（LE）用质量百分数来表示。包封率（EE）和载药量（LE）的定义及解释如下：

包封率

$$EE\% = (1 - W_f/W_t) \times 100\% \quad (\text{公式1})$$

式中 W_f 表示在外部介质中的游离药物的量； W_t 表示脂质体悬液中药物的总量。

使用以下公式2计算脂质体药物组合物的载药量：

$$LE\% = [W_e / W_m] \times 100\% = [(W_t \times EE\%) / (W_t + W_t \times EE\%)] \times 100\% \quad (\text{公式2})$$

式中LE表示脂质体中药物的载药量百分数； W_e 表示包封于脂质体内的药物量； W_m 表示载药脂质体的总重量（包含脂质体载体和包载药物的量）。其中， W_t 为脂质体悬液中总药物量；EE%为包封率； W_f 为脂质体载体的总脂质含量。

实验设备：pH计（梅特勒，S220K）；集热式恒温加热磁力搅拌器（上海豫康科教仪器设备有限公司，DF-101S）；小试脂质体挤出器（ATS EX200，氮气源动力）；超速离心机（Backman，MAX-XP）；

HPLC (Agilent1260, USA); 纳米激光粒度仪 (malvern, ZS90); 切向流超滤设备 (Millipore Pellicon);

实验物料: 曲前列尼尔钠 (Porton); 氢化大豆磷脂酰胆碱 (HSPC) (Lipoid); 二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇2000 (DSPE-mPEG2000) (Lipoid); 胆固醇 (CHOL) (日本精化); 碳酸氢钠 (NaHCO_3), 醋酸钠 (NaAc), 葡甲胺 (MEG) (merck); 其他物料均为常用注射级辅料。

一般实验程序

1. 曲前列尼尔脂质体组合物的制备

实施例 1: 曲前列尼尔脂质体的制备

(1) 空白脂质体的制备: 首先, 称取HSPC 2.367g, CHOL 0.78g和DSPE-mPEG2000 0.21g (HSPC / CHOL / DSPE-mPEG2000=3 / 2 / 0.075 (摩尔比)), 加入到洁净干燥的容器中, 加入11.3g无水乙醇, 密封, 于60~65°C下溶解, 得到脂质溶液。然后, 将上述脂质溶液注入至内水相 (如葡甲胺溶液或碳酸氢钠溶液, 以0.3M, pH=8.5的碳酸氢钠溶液作为内水相为例, 为注入至86.7g碳酸氢钠溶液), 在60~65°C下搅拌水合20min; 乳化结束后, 于60~65°C下, 将初乳经过小试脂质体挤出器进行挤出, 0.6~1.0 MPa压力下, 经200nm和/或100nm的聚碳酸酯膜多次挤出, 使样品粒径为100~200nm, PDI小于0.2。然后, 将样品冷却至常温, 使用切向流TFF过滤设备将脂质体外相介质替换成pH5.5的0.05M枸橼酸-枸橼酸钠缓冲液, 超滤后的空白脂质体于2~8°C保存备用。

(2) 曲前列尼尔脂质体的制备: 将曲前列尼尔钠溶解在0.05M枸橼酸钠溶液中, 然后按照一定的理论投药量 (例如, 理论载药量为22% (w/w)), 将曲前列尼尔钠溶液投入到上述空白脂质体中, 加入适量枸橼酸-枸橼酸钠缓冲液使脂质体外相中枸橼酸-枸橼酸钠浓度调整至0.09~0.12M, 并在35~45°C下孵育30~60min, 得到曲前列尼尔脂质体组合物。

一般分析方法

1. 曲前列尼尔脂质体组合物的定量表征

a. 对照品溶液配制:

精密称取约 10 mg 曲前列尼尔钠原料药置于 50 ml 量瓶中, 加 2.5 ml 纯化水溶解, 并用甲醇稀释至刻度, 摇匀, 作为曲前列尼尔钠对照品溶液。

b. 游离和总曲前列尼尔浓度:

精密量取脂质体药物组合物溶液 1 ml 置 20 ml 量瓶中, 加入甲醇约 3 ml 轻轻摇晃, 除去产生的气泡后, 用甲醇稀释至刻度, 摇匀, 即得。取样进 HPLC 分析, 测定组合物中曲前列尼尔总含量。

游离曲前列尼尔测定: 取曲前列尼尔脂质体 1ml 至超速离心管中, 在参数为 (温度: 4°C, 转速: 100000 rpm, 时间: 30 min) 超速离心机中离心, 30 min 后取出样品, 取上清液进 HPLC 分析;

HPLC 具体色谱条件如下:

名称	色谱条件
色谱柱	Kromasil 10-5-C ₁₈ (250×4.6, 5 μm)

柱温	35°C		
波长	271 nm		
流速	1.0 ml/min		
进样量	20 μ l		
进样室温度	20°C		
流动相 A	0.1%三氟乙酸水溶液		
流动相 B	0.1%三氟乙酸乙腈溶液		
等度洗脱	时间 (分钟)	流动相 A (%)	流动相 B (%)
	0	45	55
	15	45	55

c.包封率 (EE) 和载药量 (LE) :

本发明所述的包封率 (EE) 和载药量 (LE) 的定义及解释已在上文描述, 结合具体的分析方法, 公式补充如下:

包封率

$$EE\% = (1 - C_f/C_t) \times 100\% = \left(1 - \frac{A_b}{(A_c \times a)}\right) \times 100\% \quad (\text{公式 1-1})$$

式中 C_f 表示外部介质中的游离药物的量; C_t 表示脂质体悬液中药物的总量; A_c 为药物总含量的峰面积; A_b 为游离药物的峰面积; a 为总药物含量的稀释倍数, 20。

使用以下公式3计算脂质体药物组合物的浓度:

$$C = \frac{W_{std} \times T \times A_{sample} \times a}{D \times A_{std}} \quad (\text{公式3})$$

C 为脂质体组合物的浓度, mg/ml; W_{std} 为对照品的称样量, mg; A_{std} 为对照品溶液的峰面积平均峰面积; T 为对照品中主药的含量, %; D 为对照品溶液的稀释体积; A_{sample} 为脂质体药物总含量溶液的峰面积; a 为脂质体药物总含量溶液的稀释体积。

d.平均粒径和多分散性指数 (PdI) :

取 30 μ l 曲前列尼尔脂质体组合物, 用纯化水稀释至 2ml, 混匀, 通过动态光散射原理, 利用马尔文纳米激光粒度仪, 进样检测 (参数: 温度 25°C, 折射系数 1.33, 平衡时间 120s, 循环 3 次) 组合物的粒径分布和多分散系数。

实施例中所称阳离子和阴离子表示提供相应离子的物料浓度并非物料电离后的离子浓度。

实施例 1. 不同载药盐种类的不同投料比的曲前列尼尔脂质体组合物

为了研究不同载药盐种类对曲前列尼尔脂质体载药的影响, 根据如前段标题“一般实验程序”的“1. 曲前列尼尔脂质体组合物的制备”中所述的程序制备了包含不同内水相 (碳酸氢钠 (NaHCO_3))、醋酸钠 (NaAc)、葡甲胺-乙酸 (MEG-HAc), pH 约 8.5) 和不同载药量的曲前列尼尔脂质体组合物, 其具有如表 1 中所示的特定曲前列尼尔脂质体。

曲前列尼尔脂质体组合物的定量表征，包括曲前列尼尔脂质体的理论投料比（即理论载药量）、包封率和载药量，其根据如前段标题为“一般分析方法”的“1.曲前列尼尔脂质体组合物的定量表征”所述的程序进行。

由下表的结果可见：由于脂质体内水相容积有限，随着投料量的增加，药物的载药量呈现先增大（从 8.22% 增加至 19.72%），后基本维持不变的趋势，故投料量为 21% 时，包封率为 87.55%，载药量为 19.72%，但后续投料量再增加，而载药量基本保持不变，故会导致包封率显著下降。其二，高投料量时，葡甲胺处方的曲前列尼尔脂质体的最大载药量为 19.72%，而其他处方（如碳酸氢钠或者醋酸钠等）均无法突破 18%；低投料量时，葡甲胺处方的包封率也能够不低于 85%，甚至不低于 90%，以实施例 C001 为例，其载药量仅为 8.22%，但包封率可以达到 97.86%。而其他处方即便在载药量为 17.39% 时，包封率也仅为 75.65%，且大部分比较例中的包封率都显著低于 60%。

从下表还可以看出，C003 相较于比较例 A001 或者 B001，均为相同的投料比 21%，但葡甲胺处方的包封率 87.55%，高于碳酸氢钠或者醋酸钠的 75.65% 或 79.59%，而载药量更是 19.72%，也是明显高于 17.39% 或者 17.84%。同样的，其他相同投料比的条件下，也均是本发明的葡甲胺处方优于碳酸氢钠或者醋酸钠处方。

表 1 不同载药盐制备的曲前列尼尔脂质体组合物

	编号	载药盐类		理论投料比* (%)	EE (%)	载药量 (%)
		阳离子	阴离子			
比较例	比较例 A001	Na+ (0.4M)	HCO ₃ ⁻ (0.4M)	21	75.65	17.39
	比较例 A002			27	53.82	16.66
	比较例 A003			32	37.49	14.75
	比较例 A004			36	32.70	15.53
	比较例 B001	Na+ (0.3M)	Ac- (0.3M)	21	79.59	17.84
	比较例 B002			27	57.02	17.52
	比较例 B003			32	45.37	17.53
	比较例 B004			36	36.41	16.87
实施例	实施例 C001	MEG (0.3M)	HAc (0.29M)	8	97.86	8.22
	实施例 C002			15	96.54	14.79
	实施例 C003			21	87.55	19.72
	实施例 C004			27	64.30	18.84
	实施例 C005			32	52.26	19.14
	实施例 C006			36	42.99	18.83

备注：*理论投料比表示理论载药量（误差±5%以内）。脂质体的粒径范围是 100~150nm 之间；

实施例 2. 不同粒径的葡甲胺-乙酸载药盐的曲前列尼尔脂质体组合物

按照上述“一般实验程序”制备包含不同粒径（100~150nm，150~200nm）的曲前列尼尔脂质体组合物。并按照上述的一般分析方法对脂质体组合物进行分析。

结果：具有不同粒径的曲前列尼尔脂质体组合物的包封率和载药量见下表 2。从表中可以看出，在 140~190nm 的粒径范围内，曲前列尼尔脂质体的包封率和载药量相当。

表 2 不同粒径的曲前列尼尔组合物

	编号	Size (nm)	EE (%)	载药量 (%)
实施例	实施例 C007	127.5	79.58	18.28
	实施例 C008	135.0	84.36	18.44
	实施例 C003	141.9	87.55	19.72
	实施例 C009	149.1	86.69	19.25
	实施例 C010	189.4	86.69	19.76

备注：载药盐阳离子为 MEG (0.30M)；载药盐阴离子为 HAc (0.29M)；理论投料比为 21% (误差±5%以内)；

实施例 3 不同内水相浓度的曲前列尼尔脂质体组合物

按照上述“一般实验程序”制备包含不同浓度的葡甲胺-乙酸 (葡甲胺浓度为 0.20 ~ 0.60M, pH 为 8.5) 的曲前列尼尔脂质体组合物。并按照上述的一般分析方法对脂质体组合物进行分析。

结果：从表中可以看出，当理论投料比较高为 21% 时，水相浓度为 0.30~0.40M 时制备的曲前列尼尔脂质体具有高载药量 (不低于 18%)；当理论投料比低于 18% 时，水相浓度在 0.30~0.40M 之间制得的曲前列尼尔脂质体可获得高包封率 (包封率不低于 90%)。

表 3-1 高理论投料比-不同内水相 (葡甲胺) 浓度的曲前列尼尔脂质体组合物

	编号	载药盐阳离子 MEG 浓度 (M)	EE (%)	载药量 (%)
实施例	实施例 C003	0.30	87.55	19.72
	实施例 C011	0.35	82.49	18.92
	实施例 C012	0.40	78.37	18.32
比较例	比较例 C013	0.20	52.76	13.04
	比较例 C014	0.25	72.87	17.13

备注：载药盐阴离子为 HAc；理论投料比为 21% (误差±5%以内)；脂质体的粒径范围是 100~150nm 之间；

表 3-2 低理论投料比 -不同内水相 (葡甲胺) 浓度的曲前列尼尔脂质体组合物

	编号	载药盐阳离子浓度(M)	EE (%)	载药量 (%)
实施例	实施例 C015	0.30	96.54	14.79
	实施例 C016	0.35	95.82	15.28
	实施例 C017	0.40	95.69	15.05

备注：载药盐阴离子为 HAc，；理论投料比为 15% (误差±5%以内)；脂质体的粒径范围是 100~150nm 之间；

实施例 4 不同磷脂处方的曲前列尼尔脂质体组合物

按照上述“一般实验程序”制备包含不同磷脂处方的曲前列尼尔脂质体组合物。并按照上述的一般分析方法对脂质体组合物进行分析。

结果：从表中可以看出，在高理论投料比时，HSPC、CHOL和DSPE-mPEG2000的摩尔比为3 / 2 / (0.025-0.150)时，制备的曲前列尼尔脂质体具有高载药量（不低于18%）；HSPC、CHOL和DSPE-mPEG2000的摩尔比为3 / (2~3) / 0.075时，制备的曲前列尼尔脂质体具有高载药量（不低于18%）和高包封率（不低于85%）。

表 4-1 不同磷脂处方的曲前列尼尔脂质体组合物

	编号	磷脂处方及组成摩尔比 (HSPC/CHOL/DSPE-mPEG2000)	EE (%)	载药量 (%)
实施例	实施例 C018	3 / 2 / 0.025	79.44	19.02
	实施例 C019	3 / 2 / 0.050	82.68	19.45
	实施例 C003	3 / 2 / 0.075	87.55	19.72
	实施例 C020	3 / 2 / 0.150	81.71	18.32
比较例	比较例 C021	3 / 2 / 0.225	82.41	16.94

备注：载药盐阳离子为 MEG（0.30M）；载药盐阴离子为 HAc（0.29M）；理论投料比为 21%（误差±5%以内）；脂质体的粒径范围是 100~150nm 之间。

表 4-2 不同磷脂处方的曲前列尼尔脂质体组合物

	编号	磷脂处方及组成摩尔比 (HSPC/CHOL/DSPE-mPEG2000)	EE (%)	载药量 (%)
比较例	比较例 C022	3 / 1 / 0.075	63.26	16.29
	比较例 C023	3 / 1.5 / 0.075	58.46	14.93
实施例	实施例 C003	3 / 2 / 0.075	87.55	19.72
	实施例 C024	3 / 2.5 / 0.075	87.96	18.51
	实施例 C025	3 / 3 / 0.075	88.72	18.50

备注：载药盐阳离子为 MEG；载药盐阴离子为 HAc；理论投料比为 21%（误差±5%以内）。上述脂质体的粒径范围是 100~150nm 之间。

实施例 5 不同内水相 pH 的曲前列尼尔脂质体组合物

按照上述“一般实验程序”，调整内水相乙酸的用量（0.21~0.40M），制备不同内水相 pH 处方的曲前列尼尔脂质体组合物。并按照上述一般分析方法对脂质体组合物进行分析。

结果：从表中可以看出，内水相溶液中的乙酸浓度在0.21~0.40M，对应的内水相溶液pH为9.52~4.97时，制备的曲前列尼尔脂质体具有高载药量（不低于18%）。

表 5 不同内水相 pH 的曲前列尼尔脂质体组合物

	编号	阴离子及其 pH		EE (%)	载药量 (%)
		乙酸 (M)	pH		
实施例	实施例 C026	0.40	4.97	81.17	19.87
	实施例 C027	0.35	5.26	80.23	19.63
	实施例 C028	0.30	6.50	81.40	19.52

	实施例 C029	0.29	8.55	86.91	19.36
	实施例 C030	0.27	9.01	85.22	19.19
	实施例 C031	0.21	9.52	85.42	19.08

备注：载药盐阳离子为 MEG (0.30M)；理论投料比为 22.3% (误差±5%以内)；粒径范围为 100~200nm；

实施例 6 不同内水相阴离子的曲前列尼尔脂质体组合物

按照上述“一般实验程序”制备不同内水相阴离子处方的曲前列尼尔脂质体组合物。并按照上述的一般分析方法对脂质体组合物进行分析。

结果：从表中可以看出，保持内水相 pH 为 8.5，乙酸作为内水相阴离子，制备的曲前列尼尔脂质体具有高载药量（不低于 18%）；戊酸和乳酸作为内水相阴离子，在理论投料比低于 18%时，制得的曲前列尼尔脂质体可获得高包封率（包封率不低于 85%）。葡萄糖酸、苹果酸、柠檬酸、磷酸在本组合物中不适宜作为提供梯度的阴离子。

表 6 不同内水相酸的种类的曲前列尼尔脂质体组合物

	编号	阴离子	理论投料比 (%)	EE (%)	载药量 (%)
实施例	实施例 C003	乙酸	21.9	87.55	19.72
	实施例 C032	戊酸	13.9	94.06	13.18
	实施例 C033	乳酸	14.2	87.25	12.63
比较例	比较例 C034	葡萄糖酸	1.1	14.91	0.17
	比较例 C035	苹果酸	1.1	25.22	0.29
	比较例 C036	柠檬酸	1.1	20.99	0.23
	比较例 C037	磷酸	5.3	41.39	2.28

备注：载药盐阳离子为 MEG (0.30M)；上述脂质体的粒径范围是 100~150nm 之间。

实施例 7 不同弱酸性药物种类的脂质体药物组合物

按照上述“一般实验程序”制备的脂质体组合物，分别负载不同药物，并按照上述的一般分析方法对脂质体组合物进行分析。

结果：从表中可以看出，负载不同药物的脂质体组合物均具有高载药量（不低于 18%）。

表 7 不同弱酸性药物的脂质体药物组合物

	编号	药物	EE (%)	载药量 (%)
实施例	实施例 C003	曲前列尼尔钠	87.55	19.72
	实施例 C038	贝前列素钠	81.42	18.72

备注：载药盐阳离子为 MEG (0.30M)；载药盐阴离子为 HAc (0.29M)；理论投料比为 22% (误差±5%以内)；脂质体的粒径范围是 100~150nm 之间。

实施例 8 曲前列尼尔脂质体药物组合物

按照上述“一般实验程序”制备的脂质体组合物，负载曲前列尼尔钠，并按照上述的一般分析方法对脂质体组合物进行分析。

结果：从表中可以看出，负载曲前列尼尔的脂质体组合物具有高载药量和高包封率。

表 8 曲前列尼尔脂质体药物组合物

	编号	理论投料比 (%)	粒径 (nm)	EE (%)	载药量 (%)
实施例	实施例 C003	21	141.9	87.55	19.72
	实施例 C039	22	136.3	91.13	20.37
	实施例 C040	29	182.8	72.63	23.32
	实施例 C041	20	138.6	90.50	18.00

备注：载药盐阳离子为 MEG (0.30M)；载药盐阴离子为 HAc (0.29M)；

实施例 9. 不同磷脂浓度的曲前列尼尔脂质体组合物

按照上述“一般实验程序”，保持投料比一致，按照不同磷脂浓度投料制备曲前列尼尔脂质体组合物。并按照上述的一般分析方法对脂质体组合物进行分析。

结果：从表中可以看出，当理论投料比为 22%时，载药时的组合物，其磷脂浓度 1.4~4.18mg/ml 范围内制备的曲前列尼尔脂质体具有高载药量（不低于 18%）。

表 9 不同磷脂浓度的曲前列尼尔脂质体组合物

	编号	投料磷脂 (mg/ml)	EE (%)	载药量 (%)
实施例	实施例 C042	4.18	76.57	18.05
	实施例 C003	2.09	87.55	19.72
	实施例 C043	1.40	82.32	18.88
比较例	比较例 C044	8.35	59.04	14.38
	比较例 C045	6.26	66.12	15.51
	比较例 C046	1.04	76.71	17.66

备注：载药盐阳离子为 MEG (0.30M)；载药盐阴离子为 HAc (0.29M)；理论投料比为 22%（误差±5%以内）；脂质体的粒径范围是 100~150nm 之间。

以上对本发明技术方案的实施方式进行了示例性的说明。应当理解，本发明的保护范围不拘囿于上述实施方式。凡在本发明的精神和原则之内，本领域技术人员所做的任何修改、等同替换、改进等，均应包含在本申请权利要求书的保护范围之内。

权 利 要 求

1. 一种脂质体药物组合物，包括弱酸性药物和脂质体；

所述脂质体为如下中的一种：

(1) 所述脂质体包括磷脂和内水相；

(2) 所述脂质体包括磷脂、内水相和外水相；

其中，所述内水相包括葡甲胺与弱酸，所述内水相的pH为4.0~10.5，例如4.5~10.0，6.5~10.5，优选4.97~9.52；

所述外水相使脂质体悬浮；

所述弱酸性药物包裹在脂质体的内水相中，包裹了弱酸性药物的脂质体悬浮在外水相中。

2. 根据权利要求1所述的脂质体药物组合物，其特征在于，所述弱酸性药物的pKa在2~7之间；

优选地，所述弱酸性药物选自：前列腺素类、解热镇痛类、喹啉羧酸抗菌类、干扰素基因刺激因子（STING）受体，或它们的衍生物（如药学上可以接受的盐、酯或前药）中的至少一种药物；

优选地，所述前列腺素类药物选自曲前列尼尔、贝前列素、伊洛前列素、卡前列素、利马前列素、依前列醇、前列地尔、乌诺前列酮，或它们的衍生物；所述解热镇痛类药物选自阿司匹林、布洛芬、萘普生、双氯芬酸钠，或它们的衍生物；所述喹啉羧酸类抗菌药物选自萘啶酸、吡咯嘧酸、氟喹啉酸、西他沙星、环丙沙星、依诺沙星，或它们的衍生物；所述STING药物选自MSA-2、STING agonist-7、Vadimezan，或它们的衍生物；

优选地，所述药物脂质体的载药量低于18%，其包封率不低于85%，优选不低于90%；

优选地，当所述弱酸性药物的载药量不低于18%，不高于40%。

3. 根据权利要求1或2所述的脂质体药物组合物，其特征在于，所述弱酸选自羧酸，例如选自甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸、戊酸、异戊酸、乳酸或其组合；优选甲酸、乙酸、丙酸或其组合；

优选地，所述葡甲胺在内水相中的浓度为0.1~0.8M，例如0.2~0.6M，优选0.3~0.4M；

优选地，所述弱酸在内水相中的浓度为0.1~0.8M，例如0.2~0.6M。

4. 根据权利要求1-3任一项所述的脂质体药物组合物，其特征在于，所述葡甲胺与弱酸为葡甲胺与乙酸；优选地，所述葡甲胺与乙酸在内水相中的浓度为0.30~0.40M。

5. 根据权利要求1-4任一项所述的脂质体药物组合物，其特征在于，所述磷脂具有双层脂质结构，所述双层脂质由氢化大豆卵磷脂（HSPC）、胆固醇（CHOL）和二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇2000（DSPE-mPEG2000）构成，摩尔比为3:(1-3):(0.025-0.225)，优选3:2:(0.025-0.150)；

优选地，所述磷脂在脂质体组合物中的浓度为1~100 mg/mL，例如1~50 mg/mL、1~20 mg/mL。

6. 根据权利要求1-5任一项所述的脂质体药物组合物，其特征在于，所述脂质体的粒径为50~500 nm，例如100~200 nm；

优选地，所述脂质体具有内水相pH高，外水相pH低的pH梯度特性。

7. 根据权利要求1-6任一项所述的脂质体药物组合物，其特征在于，所述外水相为pH为4.5~6.5的缓冲液；

优选地，所述缓冲液选自HEPES、氯化钠、蔗糖、枸橼酸盐缓冲液、磷酸盐缓冲液、Tris缓冲液中的一种或几种，优选枸橼酸盐缓冲液；所述缓冲液的浓度为0.05M~0.25M，例如为0.08M~0.2M，优选为0.09~0.12M。

8. 一种基于权利要求1-7任一项所述脂质体药物组合物的曲前列尼尔脂质体，其中，所述脂质体药物组合物中的弱酸性药物为曲前列尼尔或其衍生物，所述曲前列尼尔或其衍生物包裹于所述脂质体的内水相；

优选地，所述曲前列尼尔的衍生物选自曲前列尼尔的水合物、溶剂合物或络合物，或者选自曲前列尼尔的药学上可接受的盐、酯或其前药等，如曲前列尼尔钠盐、曲前列尼尔钾盐、曲前列尼尔二乙醇胺盐、曲前列尼尔甲酯、曲前列尼尔乙酯、曲前列尼尔的富马酰基二酮哌啶前药。

9. 权利要求8所述曲前列尼尔脂质体或其衍生物在制备药物中的应用；

优选地，所述药物为治疗肺动脉高压、肺高血压、肺纤维化、间质性肺疾病、慢性阻塞性肺病、哮喘、缺血性疾病、心脏衰竭、动脉硬化、术后抗凝血、视网膜中央静脉阻塞、血栓性微血管病、周围性血管疾病、心肺移植等疾病的药物；

优选地，所述药物为治疗外周动脉闭塞性疾病或肺动脉高压药物。

10. 权利要求1-7任一项脂质体药物组合物的制备方法，该方法包括，将脂质体负载至少一种弱酸性药物；

优选地，所述弱酸性药物的载药量不低于18%；

优选地，所述脂质体药物组合物的制备方法，包括以下步骤：将弱酸性药物溶解在外水相中，与所述脂质体的溶液混合，得到所述脂质体药物组合物；其中所述脂质体的浓度为1.0~20mg/ml，优选1.0~5.0 mg/ml（以磷脂浓度计）；

优选地，所述脂质体药物组合物的制备方法，包括以下步骤：

- (1) 将所述弱酸性药物溶于枸橼酸钠水溶液中，得到药物溶液；
- (2) 将所述脂质体的溶液与枸橼酸盐缓冲液混合，得到载体溶液；
- (3) 将所述药物溶液加入到所述载体溶液中进行负载，得到所述脂质体药物组合物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/122824

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 9/127(2006.01)i; A61K 31/5575(2006.01)i; A61K 31/5585(2006.01)i; A61P 11/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K,A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNXTX, CNABS, CNKI, ENTXTC, ENTXT, VEN, PUBMED: 上海济煜医药, 姚萌, 石晓晴, 林一峯, 脂质体, 葡甲胺, 羧酸, 乙酸, 醋酸, 内水相, 外水相, 曲前列尼尔, 前列腺素, 前列地尔, pH值梯度, 缓冲液, 肺动脉高压, 肺纤维化, liposome, methylglucamine, meglumine, carboxylic acid, acetic acid, ph gradient, buffer, prostaglandin, alprostadil, pulmonary hypertension, pulmonary fibrosis

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 111372580 A (PHARMOSA BIOPHARM INC.; PHARMOSA THERAPEUTICS INC.) 03 July 2020 (2020-07-03) description, paragraphs [0008]-[0021], [0030]-[0034], [0043]-[0047], [0049]-[0051], and [0067], and embodiment 1	1-10
Y	CN 101795671 A (ALZA CORP.) 04 August 2010 (2010-08-04) description, paragraphs [0060] and [0064]	1-10
Y	CN 112384224 A (PHARMOSA BIOPHARM INC.) 19 February 2021 (2021-02-19) claims 1-24, and description, paragraphs [0023]-[0024], [0042]-[0044], and [0052]-[0056]	1-10
Y	CN 113811307 A (PHARMOSA BIOPHARM INC.) 17 December 2021 (2021-12-17) description, paragraphs [0008]-[0009], [0027]-[0029], [0046]-[0050], [0058]-[0060], and [0065]-[0068]	1-10
Y	US 5939096 A (YISSUM RESEARCH DEVELOPMENT COMPANY OF THE HEBREW UNIVERSITY OF JERUSALEM) 17 August 1999 (1999-08-17) description, column 3, lines 5-60, and column 7, line 5-column 12, line 4	1-10

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

02 November 2023

Date of mailing of the international search report

28 November 2023

Name and mailing address of the ISA/CN

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

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/122824

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 1717221 A (GILEAD SCIENCES, INC.) 04 January 2006 (2006-01-04) entire description	1-10
A	CN 106999419 A (ZONEONE PHARMA INC.) 01 August 2017 (2017-08-01) entire description	1-10
A	CN 112004527 A (TLC BIOPHARMACEUTICALS, INC.; TAIWAN LIPOSOME CO., LTD.) 27 November 2020 (2020-11-27) entire description	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/122824

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)				
CN	111372580	A	03 July 2020	CA	3070951	A1	31 January 2019				
				CA	3070951	C	21 March 2023				
				EP	3658134	A1	03 June 2020				
				EP	3658134	A4	05 May 2021				
				SG	11202000593	TA	27 February 2020				
				RU	2020102279	A	24 August 2021				
				RU	2020102279	A3	23 September 2021				
				JP	2020528432	A	24 September 2020				
				JP	6974670	B2	01 December 2021				
				BR	112020001411	A2	28 July 2020				
				US	2019022004	A1	24 January 2019				
				ZA	202000439	B	27 July 2022				
				TW	201907908	A	01 March 2019				
				TWI	728255	B	21 May 2021				
				WO	2019023092	A1	31 January 2019				
				AU	2018307509	A1	13 February 2020				
				AU	2018307509	B2	29 April 2021				
				KR	20200016976	A	17 February 2020				
				KR	102337566	B1	14 December 2021				
				IL	272187	A	31 March 2020				
IL	272187	B	01 August 2022								
CN	101795671	A	04 August 2010	CA	2697042	A1	26 February 2009				
				EA	201070296	A1	30 August 2010				
				WO	2009026427	A2	26 February 2009				
				WO	2009026427	A3	24 September 2009				
				ECSP	109981	A	30 April 2010				
				US	2009092661	A1	09 April 2009				
				BRPI	0815613	A2	24 March 2015				
				KR	20100095507	A	31 August 2010				
				CO	6260056	A2	22 March 2011				
				JP	2010536874	A	02 December 2010				
				EP	2190411	A2	02 June 2010				
				MX	2010002100	A	26 March 2010				
				AU	2008288917	A1	26 February 2009				
				CN	112384224	A	19 February 2021	US	2019336461	A1	07 November 2019
								US	11229616	B2	25 January 2022
IL	278513	A	31 December 2020								
IL	278513	B	01 September 2022								
EP	3790554	A1	17 March 2021								
EP	3790554	A4	30 March 2022								
MX	2020011323	A	18 November 2020								
CA	3099411	A1	14 November 2019								
SG	11202011045	VA	30 December 2020								
AU	2019266171	A1	26 November 2020								
AU	2019266171	B2	28 October 2021								
US	2022047537	A1	17 February 2022								
TW	201946614	A	16 December 2019								
TWI	696471	B	21 June 2020								
BR	112020020127	A2	05 January 2021								
WO	2019217271	A1	14 November 2019								

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/122824

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
				JP	2021523157	A	02 September 2021
				JP	7140418	B2	21 September 2022
				KR	20200140329	A	15 December 2020
CN	113811307	A	17 December 2021	TW	202108145	A	01 March 2021
				TWI	757739	B	11 March 2022
				SG	11202112530	VA	30 December 2021
				KR	20210149157	A	08 December 2021
				AU	2020274094	A1	11 November 2021
				AU	2020274094	B2	31 August 2023
				US	2020360320	A1	19 November 2020
				WO	2020232046	A1	19 November 2020
				MX	2021013842	A	18 January 2022
				JP	2022532207	A	13 July 2022
				EP	3969002	A1	23 March 2022
				EP	3969002	A4	11 January 2023
				IL	287912	A	01 January 2022
				CA	3139136	A1	19 November 2020
US	5939096	A	17 August 1999	AU	5557796	A	07 November 1996
				DE	69632859	D1	12 August 2004
				DE	69632859	T2	14 July 2005
				EP	0825852	A1	04 March 1998
				EP	0825852	B1	07 July 2004
				WO	9632930	A1	24 October 1996
CN	1717221	A	04 January 2006	US	2004156888	A1	12 August 2004
				CA	2506746	A1	10 June 2004
				US	2004156889	A1	12 August 2004
				WO	2004047802	A2	10 June 2004
				WO	2004047802	A3	23 September 2004
				WO	2004047801	A2	10 June 2004
				WO	2004047801	A3	19 August 2004
				CA	2507263	A1	10 June 2004
				AU	2003298738	A1	18 June 2004
				JP	2006515578	A	01 June 2006
				JP	4874547	B2	15 February 2012
				JP	2006514016	A	27 April 2006
				WO	2004047800	A2	10 June 2004
				WO	2004047800	A3	12 August 2004
				CA	2506749	A1	10 June 2004
				AU	2003295954	A8	18 June 2004
				AU	2003293140	A8	18 June 2004
				US	2010119590	A1	13 May 2010
				JP	2010235634	A	21 October 2010
				EP	1599183	A2	30 November 2005
				EP	1567130	A2	31 August 2005
				EP	1565165	A2	24 August 2005
				US	2004170677	A1	02 September 2004
				JP	2006509769	A	23 March 2006
				JP	4874548	B2	15 February 2012
CN	106999419	A	01 August 2017	EP	3177269	A1	14 June 2017
				EP	3177269	A4	28 February 2018

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/122824

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
				CA	2962709	A1	11 February 2016
				CA	2962709	C	19 September 2023
				US	2021008091	A1	14 January 2021
				US	11583544	B2	21 February 2023
				WO	2016022549	A1	11 February 2016
				US	2017224715	A1	10 August 2017
				US	10004759	B2	26 June 2018
				AU	2015301234	A1	15 June 2017
				US	2019105339	A1	11 April 2019
				ZA	201702070	B	29 March 2023
<hr/>							
CN	112004527	A	27 November 2020	AU	2019261329	A1	12 November 2020
				TW	202011941	A	01 April 2020
				US	2023088661	A1	23 March 2023
				WO	2019209787	A1	31 October 2019
				CA	3101102	A1	31 October 2019
				IL	278079	A	30 November 2020
				EP	3784213	A1	03 March 2021
				EP	3784213	B1	06 September 2023
				BR	112020021412	A2	19 January 2021
				BR	112020021412	A8	05 July 2022
				KR	20210003197	A	11 January 2021
				JP	2021522163	A	30 August 2021
				US	2021145740	A1	20 May 2021
				US	11534399	B2	27 December 2022
<hr/>							

<p>A. 主题的分类</p> <p>A61K 9/127(2006.01)i; A61K 31/5575(2006.01)i; A61K 31/5585(2006.01)i; A61P 11/00(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																				
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>A61K,A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNTEXT, CNABS, CNKI, ENTXTTC, ENTXT, VEN, PUBMED, 上海济煜医药, 姚萌, 石晓晴, 林一峯, 脂质体, 葡甲胺, 羧酸, 乙酸, 醋酸, 内水相, 外水相, 曲前列尼尔, 前列腺素, 前列地尔, pH值梯度, 缓冲液, 肺动脉高压, 肺纤维化, liposome, methylglucamine, meglumine, carboxylic acid, acetic acid, ph gradient, buffer, prostaglandin, alprostadil, pulmonary hypertension, pulmonary fibrosis</p>																				
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>CN 111372580 A (国邑药品科技股份有限公司, 国邑药品科技(美国)股份有限公司) 2020年7月3日 (2020 - 07 - 03) 说明书第[0008]-[0021]段, 第[0030]-[0034]段, 第[0043]-[0047]段, 第[0049]-[0051]段, 第[0067]段, 实施例1</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 101795671 A (阿尔扎公司) 2010年8月4日 (2010 - 08 - 04) 说明书第[0060]和[0064]段</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 112384224 A (国邑药品科技股份有限公司) 2021年2月19日 (2021 - 02 - 19) 权利要求1-24, 说明书第[0023]-[0024]段, 第[0042]-[0044]段, 第[0052]-[0056]段</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 113811307 A (国邑药品科技股份有限公司) 2021年12月17日 (2021 - 12 - 17) 说明书第[0008]-[0009]段, 第[0027]-[0029]段, 第[0046]-[0050]段, 第[0058]-[0060]段, 第[0065]-[0068]段</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 5939096 A (YISSUM RESEARCH DEVELOPMENT COMPANY OF THE HEBREW UNIVERSITY OF JERUSALEM) 1999年8月17日 (1999 - 08 - 17) 说明书第3栏第5-60行, 第7栏第5行-第12栏第4行</td> <td>1-10</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	Y	CN 111372580 A (国邑药品科技股份有限公司, 国邑药品科技(美国)股份有限公司) 2020年7月3日 (2020 - 07 - 03) 说明书第[0008]-[0021]段, 第[0030]-[0034]段, 第[0043]-[0047]段, 第[0049]-[0051]段, 第[0067]段, 实施例1	1-10	Y	CN 101795671 A (阿尔扎公司) 2010年8月4日 (2010 - 08 - 04) 说明书第[0060]和[0064]段	1-10	Y	CN 112384224 A (国邑药品科技股份有限公司) 2021年2月19日 (2021 - 02 - 19) 权利要求1-24, 说明书第[0023]-[0024]段, 第[0042]-[0044]段, 第[0052]-[0056]段	1-10	Y	CN 113811307 A (国邑药品科技股份有限公司) 2021年12月17日 (2021 - 12 - 17) 说明书第[0008]-[0009]段, 第[0027]-[0029]段, 第[0046]-[0050]段, 第[0058]-[0060]段, 第[0065]-[0068]段	1-10	Y	US 5939096 A (YISSUM RESEARCH DEVELOPMENT COMPANY OF THE HEBREW UNIVERSITY OF JERUSALEM) 1999年8月17日 (1999 - 08 - 17) 说明书第3栏第5-60行, 第7栏第5行-第12栏第4行	1-10
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
Y	CN 111372580 A (国邑药品科技股份有限公司, 国邑药品科技(美国)股份有限公司) 2020年7月3日 (2020 - 07 - 03) 说明书第[0008]-[0021]段, 第[0030]-[0034]段, 第[0043]-[0047]段, 第[0049]-[0051]段, 第[0067]段, 实施例1	1-10																		
Y	CN 101795671 A (阿尔扎公司) 2010年8月4日 (2010 - 08 - 04) 说明书第[0060]和[0064]段	1-10																		
Y	CN 112384224 A (国邑药品科技股份有限公司) 2021年2月19日 (2021 - 02 - 19) 权利要求1-24, 说明书第[0023]-[0024]段, 第[0042]-[0044]段, 第[0052]-[0056]段	1-10																		
Y	CN 113811307 A (国邑药品科技股份有限公司) 2021年12月17日 (2021 - 12 - 17) 说明书第[0008]-[0009]段, 第[0027]-[0029]段, 第[0046]-[0050]段, 第[0058]-[0060]段, 第[0065]-[0068]段	1-10																		
Y	US 5939096 A (YISSUM RESEARCH DEVELOPMENT COMPANY OF THE HEBREW UNIVERSITY OF JERUSALEM) 1999年8月17日 (1999 - 08 - 17) 说明书第3栏第5-60行, 第7栏第5行-第12栏第4行	1-10																		
<p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																				
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“D” 申请人在国际申请中引证的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>																				
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2023年11月2日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2023年11月28日</p>																		
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p>		<p>授权官员</p> <p>于莉</p> <p>电话号码 (+86) 010-53961883</p>																		

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	CN 1717221 A (吉里德科学公司) 2006年1月4日 (2006 - 01 - 04) 说明书全文	1-10
A	CN 106999419 A (佐尼奥尼制药股份有限公司) 2017年8月1日 (2017 - 08 - 01) 说明书全文	1-10
A	CN 112004527 A (美商TLC生物医药公司, 台湾微脂体股份有限公司) 2020年11月27日 (2020 - 11 - 27) 说明书全文	1-10

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/122824

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	111372580	A	2020年7月3日	CA	3070951	A1	2019年1月31日
				CA	3070951	C	2023年3月21日
				EP	3658134	A1	2020年6月3日
				EP	3658134	A4	2021年5月5日
				SG	11202000593	TA	2020年2月27日
				RU	2020102279	A	2021年8月24日
				RU	2020102279	A3	2021年9月23日
				JP	2020528432	A	2020年9月24日
				JP	6974670	B2	2021年12月1日
				BR	112020001411	A2	2020年7月28日
				US	2019022004	A1	2019年1月24日
				ZA	202000439	B	2022年7月27日
				TW	201907908	A	2019年3月1日
				TWI	728255	B	2021年5月21日
				WO	2019023092	A1	2019年1月31日
				AU	2018307509	A1	2020年2月13日
				AU	2018307509	B2	2021年4月29日
				KR	20200016976	A	2020年2月17日
				KR	102337566	B1	2021年12月14日
				IL	272187	A	2020年3月31日
IL	272187	B	2022年8月1日				
CN	101795671	A	2010年8月4日	CA	2697042	A1	2009年2月26日
				EA	201070296	A1	2010年8月30日
				WO	2009026427	A2	2009年2月26日
				WO	2009026427	A3	2009年9月24日
				ECSP	109981	A	2010年4月30日
				US	2009092661	A1	2009年4月9日
				BR-	0815613	A2	2015年3月24日
				PI			
				KR	20100095507	A	2010年8月31日
				CO	6260056	A2	2011年3月22日
				JP	2010536874	A	2010年12月2日
				EP	2190411	A2	2010年6月2日
				MX	2010002100	A	2010年3月26日
				AU	2008288917	A1	2009年2月26日
CN	112384224	A	2021年2月19日	US	2019336461	A1	2019年11月7日
				US	11229616	B2	2022年1月25日
				IL	278513	A	2020年12月31日
				IL	278513	B	2022年9月1日
				EP	3790554	A1	2021年3月17日
				EP	3790554	A4	2022年3月30日
				MX	2020011323	A	2020年11月18日
				CA	3099411	A1	2019年11月14日
				SG	11202011045	VA	2020年12月30日
				AU	2019266171	A1	2020年11月26日
				AU	2019266171	B2	2021年10月28日
				US	2022047537	A1	2022年2月17日
				TW	201946614	A	2019年12月16日
				TWI	696471	B	2020年6月21日
BR	112020020127	A2	2021年1月5日				

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/122824

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
				WO	2019217271	A1	2019年11月14日
				JP	2021523157	A	2021年9月2日
				JP	7140418	B2	2022年9月21日
				KR	20200140329	A	2020年12月15日
CN	113811307	A	2021年12月17日	TW	202108145	A	2021年3月1日
				TWI	757739	B	2022年3月11日
				SG	11202112530	VA	2021年12月30日
				KR	20210149157	A	2021年12月8日
				AU	2020274094	A1	2021年11月11日
				AU	2020274094	B2	2023年8月31日
				US	2020360320	A1	2020年11月19日
				WO	2020232046	A1	2020年11月19日
				MX	2021013842	A	2022年1月18日
				JP	2022532207	A	2022年7月13日
				EP	3969002	A1	2022年3月23日
				EP	3969002	A4	2023年1月11日
				IL	287912	A	2022年1月1日
				CA	3139136	A1	2020年11月19日
US	5939096	A	1999年8月17日	AU	5557796	A	1996年11月7日
				DE	69632859	D1	2004年8月12日
				DE	69632859	T2	2005年7月14日
				EP	0825852	A1	1998年3月4日
				EP	0825852	B1	2004年7月7日
				WO	9632930	A1	1996年10月24日
CN	1717221	A	2006年1月4日	US	2004156888	A1	2004年8月12日
				CA	2506746	A1	2004年6月10日
				US	2004156889	A1	2004年8月12日
				WO	2004047802	A2	2004年6月10日
				WO	2004047802	A3	2004年9月23日
				WO	2004047801	A2	2004年6月10日
				WO	2004047801	A3	2004年8月19日
				CA	2507263	A1	2004年6月10日
				AU	2003298738	A1	2004年6月18日
				JP	2006515578	A	2006年6月1日
				JP	4874547	B2	2012年2月15日
				JP	2006514016	A	2006年4月27日
				WO	2004047800	A2	2004年6月10日
				WO	2004047800	A3	2004年8月12日
				CA	2506749	A1	2004年6月10日
				AU	2003295954	A8	2004年6月18日
				AU	2003293140	A8	2004年6月18日
				US	2010119590	A1	2010年5月13日
				JP	2010235634	A	2010年10月21日
				EP	1599183	A2	2005年11月30日
				EP	1567130	A2	2005年8月31日
				EP	1565165	A2	2005年8月24日
				US	2004170677	A1	2004年9月2日
				JP	2006509769	A	2006年3月23日
				JP	4874548	B2	2012年2月15日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/122824

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)				
CN	106999419	A	2017年8月1日	EP	3177269	A1	2017年6月14日				
				EP	3177269	A4	2018年2月28日				
				CA	2962709	A1	2016年2月11日				
				CA	2962709	C	2023年9月19日				
				US	2021008091	A1	2021年1月14日				
				US	11583544	B2	2023年2月21日				
				WO	2016022549	A1	2016年2月11日				
				US	2017224715	A1	2017年8月10日				
				US	10004759	B2	2018年6月26日				
				AU	2015301234	A1	2017年6月15日				
				US	2019105339	A1	2019年4月11日				
				ZA	201702070	B	2023年3月29日				
				CN	112004527	A	2020年11月27日	AU	2019261329	A1	2020年11月12日
								TW	202011941	A	2020年4月1日
US	2023088661	A1	2023年3月23日								
WO	2019209787	A1	2019年10月31日								
CA	3101102	A1	2019年10月31日								
IL	278079	A	2020年11月30日								
EP	3784213	A1	2021年3月3日								
EP	3784213	B1	2023年9月6日								
BR	112020021412	A2	2021年1月19日								
BR	112020021412	A8	2022年7月5日								
KR	20210003197	A	2021年1月11日								
JP	2021522163	A	2021年8月30日								
US	2021145740	A1	2021年5月20日								
US	11534399	B2	2022年12月27日								