

权 利 要 求 书

1. 一种基于脂质的药物递送系统，其包括活性成分依达拉奉或其可药用盐，以及脂质。

5

2. 权利要求 1 的基于脂质的药物递送系统，其中脂质为甘油三酯，包括长链甘油三酯（LCT）、中链甘油三酯（MCT）和短链甘油三酯（SCT），其中长链甘油三酯选自氢化大豆油、氢化植物油、玉米油、橄榄油、豆油、花生油和芝麻油，中链甘油三酯选自来自可可油或棕榈籽油的辛酸/癸酸甘油三酯。

10

3. 权利要求 1 或 2 的基于脂质的药物递送系统，其中脂质选自玉米油、棉籽油、Captex 355、油酸甘油酯（peceol）、花生油、辛酸甘油三酯、蓖麻油、芝麻油、Miglyol 812、葵花油、Capmul MCM 和 Capryol PGMC。

15

4. 权利要求 1 或 2 的基于脂质的药物递送系统，其中所述脂质选自 Caproyl 90、Capmul MCM 和 CaproylTM PGMC 中的一种或多种。

20

5. 权利要求 1 或 2 的基于脂质的药物递送系统，其还包括水溶性有机溶剂、表面活性剂、辅助表面活性剂、聚合物增溶剂、磷脂、酸化剂、缓冲剂、稳定剂、抗氧化剂、防腐剂和/或固相吸附剂。

6. 权利要求 5 的基于脂质的药物递送系统，其中水溶性有机溶剂选自 PEG 200-10,000、聚乙烯己内酰胺（PCL）、聚乙酸乙烯酯（PVA）或其共聚物、水溶性形式的维生素 E 和乙醇；表面活性剂是其中脂肪酸为不饱和或饱和的膳食油的衍生物，通过 PEG 与水解植物油反应、醇与氧化乙烯反应生成烷基醚乙氧基化物、或者基于聚山梨醇酯的植物油与氧化乙烯反应而合成；辅助表面活性剂基于聚乙二醇、聚丙二醇、乙醇和甘油；聚合物增溶剂选自 Soluplus、壳聚糖、聚乙烯吡咯烷

25

30

酮（PVP）、PVP/VA、HPC、HPMC、HPMCAS、eudragit E100、基于甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯、甲基丙烯酸丁酯和甲基丙烯酸甲酯的阳离子共聚物。

5 7. 权利要求 6 的基于脂质的药物递送系统，其中 PEG 200-10,000 选自 PEG 300, PEG 400, PEG 1,000 和 PEG 6,000; 表面活性剂选自 Cremophor RH 40、Labrasol、TPGS 1000、Tween 20、Cremophor E1 和 Tween 80; 以及辅助表面活性剂选自 PEG 300、PEG 400、丙二醇、甘油、乙醇、Transcutol HP 和 Transcutol P。

10

8. 权利要求 1 或 2 的基于脂质的药物递送系统，其还包括赋形剂和/或添加剂。

15 9. 权利要求 8 的基于脂质的药物递送系统，其中赋形剂为化学甘油三酯、部分甘油三酯、半合成油性酯和半合成非离子表面活性剂酯。

10. 权利要求 8 的基于脂质的药物递送系统，其中赋形剂选自水不可溶的蜂蜡、油酸、大豆脂肪酸、维生素 E、玉米油单-二-甘油三酯、中链（C8/C10）甘油单酯和甘油二酯和脂肪酸的丙二醇酯。

20

25 11. 权利要求 8 的基于脂质的药物递送系统，其中添加剂包括固相吸附剂、水溶性和脂溶性抗氧化剂、酸化剂、螯合剂和缓冲剂，其中固相吸附剂包括硅基吸附剂和非硅基吸附剂，硅基吸附剂选自 Aerosil 200 和偏硅酸镁铝，非硅基吸附剂选自微晶纤维素、滑石、无水磷酸氢二钙（DCPA）、由烷基纤维素、羟烷基纤维素、羟烷基烷基纤维素糖等基团组成的水溶性聚合物；螯合剂为选自乙二胺、乙二胺四乙酸二钠钙和乙二胺四乙酸二钠的至少一种；酸化剂选自柠檬酸、乙酸、富马酸、盐酸和硝酸；缓冲剂选自偏磷酸钾、磷酸二氢钾、醋酸钠、柠檬酸钠；水溶性或脂溶性抗氧化剂选自抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、丁基羟基茴香醚、丁基羟基甲苯、次磷酸、硫代甘油、没

30

食子酸丙酯、抗坏血酸钠、亚硫酸氢钠、甲醛次硫酸氢钠、次硫酸盐、焦亚硫酸钠。

5 12. 权利要求 1 的基于脂质的药物递送系统，除依达拉奉之外，
其还包括 Capryol™ PGM C、Cremophor® RH 40、Labrasol、TPGS 1000、
Transcutol P 和/或 Aerosil 200。

10 13. 权利要求 1 的基于脂质的药物递送系统，其还包括聚合物载体，其中所述聚合物载体选自 Soluplus、羟丙基甲基纤维素（HPMC）、
聚乙二醇（PEG）、壳聚糖、PVP、PVP/VA、HPC、羟丙基甲基纤维素乙酸酯（HPMCAS）、eudragit E100、基于甲基丙烯酸二甲基氨基乙
酯、甲基丙烯酸丁酯和甲基丙烯酸甲酯的阳离子共聚物。

15 14. 权利要求 1 的基于脂质的药物递送系统，其选自脂质溶液、
脂质悬浮液、表面活性剂或聚合物-脂质混合的胶束、自微乳化药物递
送系统（SMEDDS）和纳米乳液制剂。

20 15. 权利要求 14 的基于脂质的药物递送系统，其中 SMEDDS 为
固相，还包括固相吸附剂。

16. 权利要求 15 的基于脂质的药物递送系统，其中所述固相吸附
剂为 Aerosil 200。

25 17. 权利要求 14 的基于脂质的药物递送系统，其中纳米乳液制剂
还包括水/缓冲剂。

18. 权利要求 1-17 任一项的基于脂质的药物递送系统的制备方法，
包括下列步骤：

30 将活性成分依达拉奉或其可药用盐溶解在脂质、表面活性剂，或
脂质与表面活性剂的混合物中。

19. 一种固相分散体制剂，其包括活性成分依达拉奉或其可药用盐，以及聚合物载体。

5 20. 权利要求 19 的固相分散体制剂，其中所述聚合物载体为水溶性聚合物，选自 N-乙烯基内酰胺均聚物、N-乙烯基内酰胺共聚物、纤维素酯、纤维素醚、聚亚烷基氧化物、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯、丙烯酸的均聚物和共聚物、甲基丙烯酸的均聚物和共聚物、聚丙烯酰胺、聚乙烯醇、乙酸乙烯酯聚合物、乙酸乙烯酯共聚物、羧乙烯基聚合物、寡糖、多糖及其混合物。

10

 21. 权利要求 19 的固相分散体，其中所述聚合物载体选自烷基纤维素、羟烷基纤维素、羟烷基烷基纤维素、甲基纤维素（MC）、乙基纤维素（EC）、羟乙基纤维素（HEC）、羟丙基纤维素（HPC）、羟丙基甲基纤维素（HPMC）、羟乙基甲基纤维素（HEMC）、羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯、羧甲基乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钾、纤维素乙酸琥珀酸酯、纤维素乙酸邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、聚丙烯酸共聚物、聚（甲基）丙烯酸聚合物、聚（羟烷基丙烯酸酯）、聚（羟烷基甲基丙烯酸酯）、聚乙烯吡咯烷酮（PVP）、乙烯基吡咯烷酮均聚物、乙烯基吡咯烷酮共聚物、聚维酮、乙烯基吡咯烷酮-乙烯基乙酸酯共聚物（共聚维酮）、乙酸乙烯酯的共聚物、丙酸乙烯酯的共聚物、乙酸乙烯酯和巴豆酸的共聚物、聚乙二醇、聚乙烯醇、部分水解的聚乙酸乙烯酯、明胶、藻酸钠、可溶性淀粉、阿拉伯胶、糊精、透明质酸、软骨素硫酸钠、藻酸丙二醇酯、琼脂、黄芪胶、黄原胶、氨基烷基甲基丙烯酸酯共聚物、聚乙酸乙烯酯-二乙基氨基乙酸酯、甲基丙烯酸酯共聚物、甲基丙烯酸共聚物 L、甲基丙烯酸共聚物 LD、甲基丙烯酸共聚物 S、聚乙二醇（macrogol）、聚氧乙烯、聚氧丙烯、环氧乙烷（EO）和环氧丙烷（PO）的共聚物、卡拉胶、半乳甘露聚糖及其组合

15

20

25

30

22. 权利要求 19 的固相分散体制剂，其中所述聚合物载体选自 Soluplus、羟丙基甲基纤维素（HPMC）、聚乙二醇（PEG）、壳聚糖、PVP、PVP/VA、HPC、羟丙基甲基纤维素乙酸酯（HPMCAS）、eudragit E100、基于甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯、甲基丙烯酸丁酯和甲基丙烯酸甲酯的阳离子共聚物。

23. 权利要求 19-22 任一项的固相分散体制剂，其还包括表面活性剂。

24. 根据权利要求 23 的固相分散体制剂，其中表面活性剂包括阴性、阳性或两性表面活性剂，并且选自十二烷基磺酸钠、十二烷基硫酸钠（SDS），月桂基硫酸钠（SLS）、聚氧乙烯山梨醇酐长链脂肪酸酯、维生素 E-TPGS、胆盐、脱氧胆酸钠、甘胆酸钠、聚氧乙烯聚氧丙烯二醇及其组合。

25. 权利要求 23 的固相分散体制剂，其中所述表面活性剂为 TPGS 1000。

26. 权利要求 19 的固相分散体制剂，其包括依达拉奉、Soluplus 以及任选的 TPGS 1000。

27. 权利要求 19-22 任一项的固相分散体制剂，其还包括可药用赋形剂，所述赋形剂选自崩解剂、润滑剂、助流剂、抗粘附剂、惰性填料、润湿剂、pH 改性剂、粘合剂、溶解度改性剂、重结晶抑制剂、稀释剂及其组合。

28. 权利要求 19-22 任一项的固相分散体制剂，其被制成片剂、环、贴剂、胶囊、丸剂、粒剂、细颗粒或粉末。

29. 权利要求 19-28 任一项的固相分散体制剂的制备方法，包括下列步骤：

将活性成分依达拉奉或其可药用盐分散在聚合物载体和任选的表面活性剂中。

5

30. 权利要求 29 的制备方法，进一步包括选自下列的步骤：融冰浴搅拌、薄膜冷却、液氮、喷雾凝结、热熔挤出、MeltrexTM、熔融凝聚、或溶剂蒸发（烘干、真空干燥、旋转蒸发、热板加热、喷雾干燥、冷冻干燥、超临界抗溶剂、共沉淀、静电纺丝、喷雾冷干、超快冷干、流体床涂布）和溶剂熔融。

10

31. 一种基于胶束的制剂，其包括活性成分依达拉奉或可药用盐、聚合物载体和水/缓冲剂，其中有效量的依达拉奉被包含在胶束中。

15

32. 权利要求 31 的基于胶束的制剂，其中所述聚合物载体选自 Soluplus、羟丙基甲基纤维素（HPMC）、聚乙二醇（PEG）、壳聚糖、PVP、PVP/VA、HPC、羟丙基甲基纤维素乙酸酯（HPMCAS）、eudragit E100、基于甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯、甲基丙烯酸丁酯和甲基丙烯酸甲酯的阳离子共聚物。

20

33. 权利要求 31 的基于胶束的制剂，其还包括表面活性剂、固相吸附剂、酸化剂和/或抗氧化剂。

34. 权利要求 31 的基于胶束的制剂，其包括依达拉奉、Soluplus、TPGS 1000 和 PBS。

25

35. 权利要求 31-34 任一项的基于胶束的制剂的制备方法，包括下列步骤：

将活性成分依达拉奉或其可药用盐、聚合物载体和任选的表面活性剂溶解在乙醇中，旋转蒸发去除有机溶剂，形成的膜真空干燥后，

30

加入缓冲剂水合，超声处理。

36. 一种保护治疗剂依达拉奉的方法，包括将该治疗剂封装在基于权利要求 31-34 任一项的胶束的制剂中。

5

37. 一种基于助溶剂的制剂，其包括活性成分依达拉奉或其可药用盐以及 1-99% (v/v) 的水溶性有机溶剂和/或表面活性剂或辅助表面活性剂。

10

38. 权利要求 37 的基于助溶剂的制剂，其中水溶性有机溶剂选自 PEG 200-10,000、丙二醇、甘油、Transcutol HP、Transcutol P、Cremophor RH 40、Cremophor EL、Labrasol、TPGS 1000、Tween 20、Tween 80、水溶性形式的维生素 E 和乙醇。

15

39. 权利要求 38 的基于助溶剂的制剂，其中 PEG 200-10,000 选自 PEG 300、PEG 400、PEG 1,000 和 PEG 6,000。

20

40. 权利要求 37 或 38 的基于助溶剂的制剂，其还包括表面活性剂、磷脂、维生素 E、抗氧化剂、防腐剂、固相吸附剂和/或水/缓冲剂，旨在助溶、提高通透性和稳定性。

25

41. 权利要求 37 的基于助溶剂的制剂，除活性成分依达拉奉之外，其还包括 PEG 300、Labrasol、Transcutol P、TPGS 1000 和 Cremophor RH 40 中的一种或多种。

30

42. 权利要求 37-41 任一项的基于助溶剂的制剂的制备方法，包括下列步骤：

将活性成分依达拉奉或其可药用盐溶解在水溶性有机溶剂和/表面活性剂中。

43. 权利要求 1-17 任一项的基于脂质的药物递送系统、权利要求 19-28 任一项的固相分散体制剂、权利要求 31-34 任一项的基于胶束的制剂以及权利要求 37-41 任一项的基于助溶剂的制剂, 其中在液体制剂中, 依达拉奉的含量为 0.001-1000 mg/ml, 或者 0.1-100 mg/ml, 或者 10-20 mg/ml, 而在固体制剂中, 依达拉奉的剂量为 0.001-1000mg/单位, 或者 0.1-100 mg/单位, 或者 10-20 mg/单位。

44. 权利要求 1-17 任一项的基于脂质的药物递送系统、权利要求 19-28 任一项的固相分散体制剂或者权利要求 31-34 任一项的基于胶束的制剂, 其为固体剂型, 所述固体剂型选自片剂、胶囊、粉末或条(strip), 通过口服、肠胃外、吸入、局部或经皮、鼻内、眼内、内耳、直肠、阴道内途径给药。

45. 权利要求 1-17 任一项的基于脂质的药物递送系统、权利要求 19-28 任一项的固相分散体制剂、权利要求 31-34 任一项的基于胶束的制剂或者权利要求 37-41 任一项的基于助溶剂的制剂, 其为液体剂型, 所述液体剂型选自溶液、悬浮液、乳液、基于共溶剂的系统、气溶胶, 通过口服、肠胃外、吸入、局部或经皮、鼻内、眼内、内耳、直肠、阴道内途径给药。

46. 权利要求 1-17 任一项的基于脂质的药物递送系统、权利要求 19-28 任一项的固相分散体制剂、权利要求 31-34 任一项的基于胶束的制剂或者权利要求 37-41 任一项的基于助溶剂的制剂, 其为半固体剂型, 所述半固体剂型选自药膏、霜剂、凝胶、糊剂, 通过外用或经皮途径为局部或全身目的而给药。

47. 权利要求 1-17 任一项的基于脂质的药物递送系统、权利要求 19-28 任一项的固相分散体制剂、权利要求 31-34 任一项的基于胶束的制剂或者权利要求 37-41 任一项的基于助溶剂的制剂在制备用于治疗氧化性应激相关疾病的药物中的应用。

48. 权利要求 47 的应用，其中所述氧化性应激相关疾病为衰老性
疾病、心血管病、癌症、神经变性疾病、肝病、肺病、消化道疾病、
肾衰和肾透、感染性疾病和免疫病、皮肤病、五官科疾病、妊娠、哺
5 乳和分娩相关疾病、运动性疾病、男科疾病、女性不孕症、关节病或
慢性炎症。

49. 权利要求 47 或 48 的应用，其中所述氧化性应激相关疾病选
自老年痴呆症、ALS、帕金森氏病、缺血性心脏病、脑梗/中风、COPD、
10 HIV/AIDS 和糖尿病。