



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102083411 B

(45) 授权公告日 2014. 12. 03

(21) 申请号 200880121274. 9

(22) 申请日 2008. 12. 19

(30) 优先权数据

0724772. 9 2007. 12. 19 GB

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2010. 06. 12

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/GB2008/004233 2008. 12. 19

(87) PCT国际申请的公布数据

W02009/077769 EN 2009. 06. 25

(73) 专利权人 UCL 商业股份有限公司

地址 英国伦敦

(72) 发明人 弗兰斯卡·M·科迪罗

斯蒂芬·莫斯

(74) 专利代理机构 上海信好专利代理事务所

(普通合伙) 31249

代理人 徐雯琼 张妍

(51) Int. Cl.

A61K 9/00 (2006. 01)

A61K 47/22 (2006. 01)

A61B 5/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1129400 A, 1996. 08. 21, 全文.

EP 1464341 A1, 2004. 10. 06, 说明书第 1-2 段和 59-61 段.

CN 1838964 A, 2006. 09. 27, 说明书第 3 页第 17-20 行, 说明书第 4 页第 7-11 行.

姚小莉等. 维生素 E 与眼. 《眼外伤职业眼病杂志》. 1999, 第 21 卷 (第 6 期), 636-637.

审查员 刘启明

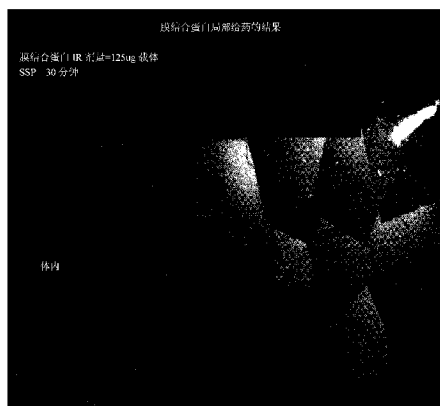
权利要求书1页 说明书6页 附图13页

(54) 发明名称

载体

(57) 摘要

本发明涉及一种将试剂运载到眼睛后部的载体, 所述的载体包含维生素 E 衍生物, 特别是维生素 E。该载体还可以包含细胞死亡标记物, 如膜联蛋白。



1. 一种药物组合物,该药物组合物包含维生素 E 衍生物、细胞死亡标记物;其中,所述的细胞死亡标记物为膜联蛋白或膜联蛋白的功能性片段或膜联蛋白的功能性衍生物;所述的维生素 E 衍生物为母生育酚或生育三烯酚衍生物。

2. 如权利要求 1 的所述的药物组合物,其特征在于,所述的膜联蛋白为膜联蛋白 V。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的药物组合物,其特征在于,所述的维生素 E 衍生物为生育酚或其衍生物。

4. 如权利要求 3 的药物组合物,其特征在于,所述的生育酚为 D- α -生育酚琥珀酸酯化的聚乙二醇 1000。

5. 如权利要求 1 所述的药物组合物,其特征在于,该组合物进一步包含:治疗或生物活性试剂。

6. 维生素 E 衍生物作为载体在用于制备提高至少一种试剂运输到眼后部中的药物的用途,其中,该试剂为细胞死亡标记物,该细胞死亡标记物为膜联蛋白或膜联蛋白的功能性片段或膜联蛋白的功能性衍生物;所述的维生素 E 衍生物为母生育酚或生育三烯酚衍生物。

7. 如权利要求 6 的维生素 E 衍生物的用途,其特征在于,所述的维生素 E 衍生物为生育酚。

8. 如权利要求 7 的维生素 E 衍生物的用途,其特征在于,所述的维生素 E 衍生物为 D- α -生育酚琥珀酸酯化的聚乙二醇 1000。

9. 如权利要求 6 所述的维生素 E 衍生物的用途,其特征在于,所述的维生素 E 衍生物为局部给药。

10. 如权利要求 9 所述的维生素 E 衍生物的用途,其特征在于,所述的载体用于提高视网膜的运输。

11. 一种包含维生素 E 衍生物及细胞死亡标记物的组合物的用途,其特征在于,其作为载体,用于制备将试剂运输到眼后部的药物;其中,所述的细胞死亡标记物为膜联蛋白或膜联蛋白的功能性片段或膜联蛋白的功能性衍生物;所述的维生素 E 衍生物为母生育酚或生育三烯酚衍生物。

12. 如权利要求 11 所述的组合物的用途,其特征在于,所述的维生素 E 衍生物为生育酚。

13. 如权利要求 12 所述的组合物的用途,其特征在于,所述的生育酚为 D- α -生育酚琥珀酸酯化的聚乙二醇 1000。

14. 如权利要求 11 所述的组合物的用途,其特征在于,所述的维生素 E 衍生物为局部给药。

15. 如权利要求 14 所述的组合物的用途,其特征在于,所述的维生素 E 衍生物用于提高视网膜的运输。

16. 如权利要求 15 所述的组合物的用途,其特征在于,所述的被运输到眼后部的试剂包含一种或多种试剂。

载体

技术领域

[0001] 本发明涉及维生素 E 衍生物,例如生育酚的应用,维生素 E 衍生物和相关分子作为载体,运载药物或其他试剂到视网膜,特别是局部用药。

背景技术

[0002] 将分子从局部给药运送到眼睛的后部成为很多眼科药理学家们的研究目标。年龄相关的黄斑变性和糖尿病视网膜病变的抗 VEGF 治疗已经越来越受关注。

[0003] 典型的局部眼部用药是通过眼睛滴入,但是药物在眼睛表面仅有短时间的接触。眼睛滴入后,通常 20-30 分钟后,前房试剂的浓度达到高峰,一般比所用的浓度低两个数量级。试剂从房水很容易达到虹膜,睫状体,晶状体和视网膜。局部给药的一部分药物可以穿过球结膜被巩膜吸收,进一步被眼色素层和眼后部分吸收。试剂通过角膜的路径是非侵入方法,允许药物传递到眼后部。角膜的传递路线不仅有助于治疗,还是很好的诊断方法。

[0004] 比较有趣的是可以将细胞死亡标记物运送到眼睛的后部,特别是达到视网膜,以监测青光眼等退行性疾病相关的细胞死亡。在此之前,有必要通过玻璃体或静脉途径运送细胞死亡标记物,如膜联蛋白。

发明内容

[0005] 发明人惊奇的发现,维生素 E 衍生物,特别是生育酚可以作为载体,提高局部给药后将膜联蛋白等试剂传输到眼后部。

[0006] 本发明还提供了一种由维生素 E 衍生物和一个细胞死亡标记组成的药物组合物。

[0007] 还提供了维生素 E 衍生物作为载体用于将试剂传输到眼后部的方法。

[0008] 进一步提供了一种将试剂传输到眼后部的方法,包括将与维生素 E 衍生物联合的试剂局部给药于眼睛。

[0009] 此处的术语“维生素 E 衍生物”是指与 α -生育酚具有类似生物活性的母生育酚或生育三烯酚衍生物。优选地,该术语为生育酚和生育三烯酚。该维生素 E 衍生物有 8 种维生素 E 异构体;四种生育酚拥有 4',8',12'-三甲基十三烷基植醇侧链,四种生育三烯酚由于在侧链 3',7' 和 11' 位置存在双键而不同。该术语还包括生育酚和生育三烯酚的衍生物分子,或其分子变异体,他们的结构稍有不同,但具有类似的功能。

[0010] 维生素 E 是由生育色原烷醇 (tocochromanols) 的两个同源系列组成,即“生育酚”和“生育三烯酚”。优选地,生育酚为具有维生素 E 活性的单、双或三甲基生育酚。该术语是公众已知的。生育酚的定义还可以包括生育酚的衍生物,特别是功能性衍生物,也就是说他们保留母分子的载体功能。生育酚衍生物的一个例子是 TPGS (D- α -生育酚琥珀酸酯化的聚乙二醇 1000)。生育三烯酚是侧链带有三个双键的母生育酚,即,在植基链上另有三个双键,形成 6-(3',7',11',15'-四甲基-2',6',10',14'-十六碳四烯基萘)-1,4-氢醌或 2-甲基-2-(4,8,12-十三碳三甲基-3,7,11-三烯)苯并二氢吡喃-6-酚基。天然产品可以在色原烷醇 (chromanol) 的 5,7 和 8 位置的一个或多个位点处携带甲基,除了植基样侧

链上的不饱和位置,与生育酚都是一样的。这些类似物环化形成色原烷醇衍生物,氧化可以形成生育三烯酚醌(或色原烯醇 chromenols)。生育三烯酚这个术语用于说明其与母生育酚和生育烯酸(tocoenols)(像维生素E样)的关系,色原烷醇这个术语用于说明其与维生素K和辅酶Q系列的异戊间二烯类化合物的关系。

[0011] 术语“细胞死亡标记物”是指可以使活细胞与处于死亡状态或已经死亡的细胞相区分的标记。例如,可以是与活细胞特异性结合但不与死亡或正处于死亡状态的细胞结合,或特异性地与死亡或正处于死亡状态的细胞结合而不与活细胞结合的一种化合物或分子。细胞死亡标记物包括,例如膜联蛋白家族成员。膜联蛋白是一类在阳离子存在下,可以与细胞膜可逆结合的蛋白质。本发明中的膜联蛋白可以是天然的或者重组的。蛋白质可以是完整的或功能性片段,也就是说与完整蛋白一样,可以和同一分子特异性结合的膜联蛋白的片段或区域。还包括这些蛋白质的功能性衍生物。特别是,该术语还包括含有“膜联蛋白重复”的分子,也就是无论单个膜联蛋白还是这个家族成员之间保守的约70个氨基酸。各种膜联蛋白都可以利用,例如美国专利申请公开说明书 No. 2006/0134001A 中描述的膜联蛋白。优选的膜联蛋白为公知的膜联蛋白V。其他的膜联蛋白包括2,6和11。细胞死亡,特别是公知的凋亡的其他标记物包括,例如突触结合蛋白和碘化丙啶的C2A区域[Jung(荣格)等,《Bioconjug Chem.》2004年9-10月;15(5):983-7]。

[0012] 细胞死亡标记物可以标记荧光或其他可见的或可鉴别的标记。例如,细胞死亡标记物可以标记红外或红外标记,特别是红外标记。细胞死亡标记物可以采用标准技术进行标记。

[0013] 术语“眼睛的后部”是指眼睛后部的结构,包括例如晶状体、小梁网、眼色素层(包括睫状体),玻璃体和视网膜。特别是,本发明还包括视网膜的改进传输。

[0014] 生育酚还可以作为其他活性试剂和药物使用,例如神经保护剂(如美金刚胺),生长因子和生长因子拮抗剂(包括抗血管形成分子),抗体(如雷珠单抗注射液和阿瓦斯丁),适配体(如哌加他尼钠),类固醇(如去炎松),分子试剂。

[0015] 本发明的组合物至少还可以包括磷酸酰丝氨酸(或磷脂酰乙醇胺等类似分子)和胆固醇,或其氧类固醇等衍生物的一种。

[0016] 本发明所述的组合物可以将其他分子、试剂或组合物传输到眼睛的后部。相应的,该组合物还可以含有一个或多个可以传输的试剂。例如,这些试剂可以包括治疗或生物活性试剂。

[0017] 本发明所述的药物组合物被制成适于服用的剂型。服用的方法是现有技术中公知的,例如可以是静脉注射、腹腔注射、肌肉内注射、玻璃体内注射、腔内注射、皮下注射或局部给药。

[0018] 用于皮内或皮下注射用的溶液或悬浮液至少包括以下组分之一:无菌稀释液,如水、盐水溶液、不挥发油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他合成溶剂;抗菌剂,如苯甲醇或甲基安息香酸酚酯;抗氧化剂,如抗坏血酸或亚硫酸氢钠;螯合剂,如乙二胺四乙酸(EDTA);缓冲液,如乙酸、柠檬酸或磷酸;和张度剂,如氯化钠或葡萄糖。pH值可以用酸或碱校正。这种制剂可以密闭保存在安培瓶、一次性注射器或多剂量小瓶中。

[0019] 用于静脉或玻璃体注射用的溶液或悬浮液可以包括一个载体,如生理盐水、无菌水、活性剂ELT(BASF,帕西帕尼,NJ)、乙醇或多元醇。所有的实施例中,组合物必须是无

菌、易于注射的液体。采用卵磷脂或表面活性剂可以获得合适的流动性。该组合物在生产 和贮存条件下还必须是稳定的。通过使用抗细菌试剂和抗真菌试剂可以阻止微生物,如苯 甲酸酯、氯丁醇、苯酚、抗坏血酸、硫柳汞等。在很多实施例中,该组合物还可以包括等渗剂 (糖)、多元醇(甘露醇和山梨醇)或氯化钠。通过添加可以延长吸收的试剂可以获得长时 间吸收的组合物,如单硬脂酸铝和明胶)。

[0020] 本发明的药物组合物优选局部给药,也就是说,优选在眼球表面以滴液的形式或 其他局部给药形式用药。相应的,该药物组合物还可以包括其他用于注射的载体、运载工具 或辅料,如氯化钠、苯扎氯铵、磷酸二氢钠一水合物、无水磷酸二钠和水。

[0021] 本发明还提供了维生素 E 衍生物作为载体运输至少一种试剂到眼后部的应用。维 生素 E 衍生物可以与细胞死亡标记相连接,例如前述讨论的药物组合物可以作为载体。该 载体可以用于传输治疗、诊断或其他试剂到视网膜和周围区域。本发明还提供了这些试剂 的传输方法。

附图说明

[0022] 以下将参考附图,仅通过实施例详细描述本发明如下:

[0023] 图 1 描述了玻璃体内注射星孢菌素 (SSP) 诱导凋亡后,局部给药膜联蛋白 V, 30 分 钟内在大鼠视网膜形成的 DARC 图像。这个图像清晰地显示: SSP 诱导的视网膜神经节细胞 凋亡被标记后,在视网膜中可以检测到红外膜联蛋白 V。

[0024] 图 2a 玻璃体内注射星孢菌素 (SSP) 诱导凋亡后,局部给药膜联蛋白 V, 2 个小时内 在大鼠视网膜形成的 DARC 图像。这个图像清晰地显示: SSP 诱导的视网膜神经节细胞凋亡 被标记后,在视网膜中可以检测到红外膜联蛋白 V。

[0025] 图 2b 是相关的组织学图像。

[0026] 图 3 局部给药后 1 小时,荧光标记的膜联蛋白 5 (Anx-F) 与不同维生素 E 衍生物联 合作为载体的实施例。

[0027] 图 4 描述了在眼部施用 α -生育酚 Anx-F 后,一系列时间内形成的眼部图像。该 图像是局部给药后在一定时间点拍摄成像。

[0028] 图 5 显示了膜联蛋白 5 的晶体结构(见左侧),该结构是膜联蛋白家族成员的共有 模式。蛋白质的高度 α -螺旋中心含有钙的结合位点,其在膜联蛋白的整个进化过程中都 是保守的。

[0029] 图 6 描述了膜联蛋白 5, 2, 6 和 11 的线性图表。N 端在左边, C 端在右边。每个蛋 白质的中心都用灰色方格表示,每个方格对应公知的“膜联蛋白重复”,其结构为单个膜联 蛋白及这个家族成员之间都保守的约 70 个氨基酸。

[0030] 图 7 描述了局部给药 2 小时后,带有 α -生育酚的荧光标记膜联蛋白 11 施用到同 一眼睛获得的体内成像图像。

[0031] 图 8 描述了维生素 E 衍生物与一个细胞死亡标记物联合的实验结果。

[0032] 图 9 描述了将药品运送到后部的实验结果。

[0033] 图 10 描述了针对视网膜前面的平面,形成的带有 α -生育酚的荧光标记膜联蛋白 施用于同一眼睛基底的结果(左侧),施用 1 小时后的结果(右侧)。

具体实施方式

[0034] 图 1 和图 2 显示,生育酚可以用于眼部的膜联蛋白 V 的传输。

[0035] 在玻璃体内注射星孢菌素 (Staurosporine, SSP) 以诱导细胞凋亡,2 小时后,将混合后的荧光标记的膜联蛋白 V 与生育酚局部给药于眼睛。通过 DARC 成像检测眼睛的细胞死亡。

[0036] 实施例 1:红外标记的膜联蛋白 V 运载到眼部,以进行 DARC(凋亡的视网膜细胞的检测)成像。

[0037] 在大鼠眼部采用玻璃体内注射星孢菌素 (SSP) 以诱导视网膜神经节细胞 (RGC) 的凋亡。2 个小时后,局部给药红外标记的膜联蛋白 V 与生育酚的混合物。应用改造的 cSLO(共焦激光扫描检眼镜)与 DARC(凋亡的视网膜细胞检测)技术[参考文献:Cordeiro MF, Guo L, Luong V, et al. Real-time imaging of single nerve cell apoptosis in retinal neurodegeneration. Proc Natl Acad Sci USA 2004;101;13352-13356. (科迪罗 MF、郭 L、梁 V 等,“视网膜神经退化中的单神经细胞凋亡实时成像”,《美国科学院院刊》2004;101;13352-13356。)]在 790nm 波长下对眼睛进行成像[海德堡视网膜血管造影 2,海德堡工程,达森海姆,德国 (Heidelberg Retina Angiograph 2, Heidelberg Engineering, Dossenheim, German)]。参考文献:1. Cordeiro MF, Guo L, Luong V, et al. Real-time imaging of single nerve cell apoptosis in retinal neurodegeneration. Proc Natl Acad Sci USA 2004;101;13352-13356. (科迪罗 MF、郭 L、梁 V 等,“视网膜神经退化中的单神经细胞凋亡实时成像”,《美国科学院院刊》2004;101;13352-13356。)2. Guo L, Salt TE, Luong V, et al. (Targeting amyloid- β in glaucoma treatment. Proc Natl Acad Sci USA 2007. (郭 L、绍特 TE、梁 V 等,“青光眼治疗中的靶向 β -淀粉样”,《美国科学院院刊》2007)。3. Maass A, Lundt von Leithner P, Luong V, et al. Assessment of rat and mouse RGC apoptosis imaging in-vivo with different scanning laser ophthalmoscopes. Curr Eye Res 2007;[accepted for publication]. (马斯 A、伦特·冯·雷斯纳 P、梁 V 等,“使用不同激光眼底镜对大鼠和小鼠体内细胞凋亡成像的评估”,《Curr Eye Res》2007。)

[0038] 用标准镜头 ($15^\circ \times 15^\circ$ 到 $30^\circ \times 30^\circ$) 和宽场镜头 (55° - 所有的度数都是通过人眼校对)。在不同聚焦背景下,拍摄大鼠视网膜的反射和相应的荧光图像。为提高信噪比和图像的对比度,在眼睛运动校准后,计算一系列单一的图像(多达 100 个)的输出平均值。

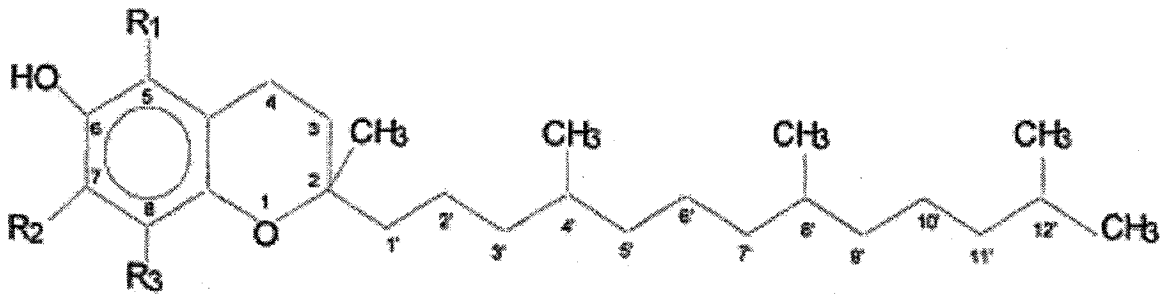
[0039] 在视网膜内可以清晰地观察到红外膜联蛋白 V,并显示出凋亡的细胞。图 2 是在 2 个小时后进一步成像的结果。

[0040] 实施例 2:用于载体的不同维生素 E 衍生物

[0041] 维生素 E 用于所有母生育酚和生育三烯酚衍生物的遗传学描述,所述的维生素 E 与 α -生育酚具有类似的生物学活性,是第一个被特征化的分子 (1)。所述的维生素 E 有 8 种维生素 E 异构体:其中,4 种生育酚拥有 4', 8', 12'-三甲基十三烷基植醇侧链,4 种生育三烯酚由于在侧链 3', 7' 和 11' 位置存在双键而不同。

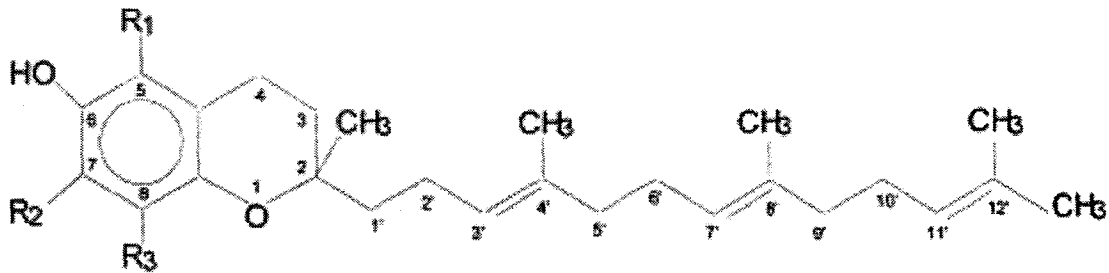
[0042] (a) 母生育酚

[0043]



[0044] (b) 生育三烯酚

[0045]



[0046]

母生育酚/生育三烯酚

α-
β-
γ-
δ-

R₁

CH₃
CH₃
H
H

R₂

CH₃
H
CH₃
H

R₃

CH₃
CH₃
CH₃
CH₃

[0047] 发明人已作出上述评论,图3的图像描述了在局部给药1小时后,荧光标记的膜联蛋白5(Anx-F)与不同维生素E的衍生物联合作为载体的实施例。图像中的白点(细胞中的膜联蛋白5阳性标记)验证了此联合物通过角膜、玻璃体,进入视网膜的路径。

[0048] 图3d中的图表通过与膜联蛋白的水平相应的荧光显示,描述了每个生育酚的活性。PC:PS:Chol:Toc膜含有1%或10%的生育酚。

[0049] 发明人将α-生育酚Anx-F局部给药于眼睛后,一定时间点对眼睛进行成像,建立了如图4所示的时间系列路径。

[0050] 发明人认为2.5小时的图像比较清晰的原因是,玻璃体在这个时间点的荧光已经很清晰或固定。然后更重要的是,早在局部给药后30分钟时,视网膜的活性就很明显。

[0051] 实施例3:用于载体的不同膜联蛋白

[0052] 由于生育酚/生育三烯酚与膜联蛋白5的联合可以调控膜联蛋白从巩膜到视网膜的传输,那么问题就出现了,这种效应是膜联蛋白5特有的,还是遗传性膜联蛋白的特性?发明人采用其他膜联蛋白,如膜联蛋白2,6和11验证这个问题,发现所有用于载体组合物的膜联蛋白都如此(见后)。如图5中所示的膜联蛋白5的三维结构[选自赫勃.R,博恩兹.R,博格.A,施耐德.M,卡西科夫.A,卢克.H,罗密奇.J,培克斯.E(Huber,R.,Berendes,R.,Burger,A.,Schneider,M.,Karshikov,A.,Luecke,H.Romisch,J.,Paques,E.)(1992年)。改进后的人膜联蛋白V的晶体和分子结构。可以看出膜联蛋白家族蛋白质的结构、膜

结合和离子通道的形成。分子生物学杂志 (J. Mol. Biol.) 223 :683-704], 下面是膜联蛋白 2, 6 和 11 的二维结构 (图 6)。

[0053] 这些膜联蛋白与膜联蛋白 5 的不同之处分别在于, 具有一个稍微长的 N 端, 一个四分体重复结构的复制体, 一个更长一点的 N 端。由于所有试验过的膜联蛋白都可以用于载体组合物, 我们认为这种遗传特性在于其保守的“膜联蛋白重复”, 这是所有四个蛋白质共有的分子决定簇。

[0054] 图 7 中的体内图像是通过局部给药后 2 小时, 在同一眼睛施用荧光标记膜联蛋白 11 和 α -生育酚组合物获得。白点表明了膜联蛋白 11 可以用于载体组合物以进行检测体内的细胞凋亡。

[0055] 实施例 4 : 膜联蛋白与维生素 E 联合形成优化的载体

[0056] 发明人的研究已显示, 只有通过滴液方式进入眼睛的膜联蛋白与维生素 E 分子 / 衍生物联合, 才可以透过角膜进行传输。例如, 单独的膜联蛋白 5 或者膜联蛋白 11 都不能通过局部给药进入眼睛。进一步的实施例显示, α -生育酚与卵清蛋白或者 α -生育酚与右旋糖苷都不能进入眼睛。类似地, δ -生育酚和 γ -生育酚都不能进入眼睛, 除非他们与膜联蛋白形成复合物, 如图 8 所示。

[0057] 我们还发现, 磷脂酰丝氨酸和胆固醇可以放大和 / 或调控膜联蛋白与维生素 E 衍生物的结合。通过改变这 4 个分子各自的浓度, 可以显著影响穿过巩膜和角膜的传输效率。

[0058] 实施例 5 : 试剂到眼后部的运输

[0059] 如图 9 所示, 使用本发明所涉及的组合物运输其他试剂到眼后部是可能的。两个实施例都显示, 用药后背景荧光水平有所增加, 验证了试剂运输到眼后部的路径。

[0060] 实施例 6 : 运输到眼的其他部位

[0061] 我们目前的研究已经显示, 当一个膜联蛋白与维生素 E 衍生物联合局部给药后, 在视网膜可以检测到荧光标记的膜联蛋白 (或其他荧光分子)。

[0062] 关于载体 Anx-F 从眼睛外部进入到视网膜, 它穿过角膜, 进入前房和后方的房水 (在这里, 与虹膜、睫状体、小梁网 (TM) 和晶状体相接触), 然后进入玻璃体, 从这里进入视网膜。

[0063] 如图 10 的体内图像所示, 图 10 描述了针对视网膜前面的平面, 形成的带有 α -生育酚的荧光标记膜联蛋白施用于同一眼睛基底的结果 (左侧), 及施用 1 小时后的结果 (右侧)。由于玻璃体荧光的存在, 可以获得明亮的荧光信号。

[0064] 因此, 与适当的诊断或治疗试剂相结合的载体可以靶向于上述的任一组织, 可以应用于例如青光眼、白内障、葡萄膜炎、糖尿病视网膜病变 (DR)、视网膜脱离 (RD) 和 AMD (老年黄斑病变) 等疾病。我们认为, 这种联合载体将应用于如 AMD 和 DR 等疾病的治疗, 目前这些病的抗 VEGF 治疗是通过玻璃体注射方式用药的。

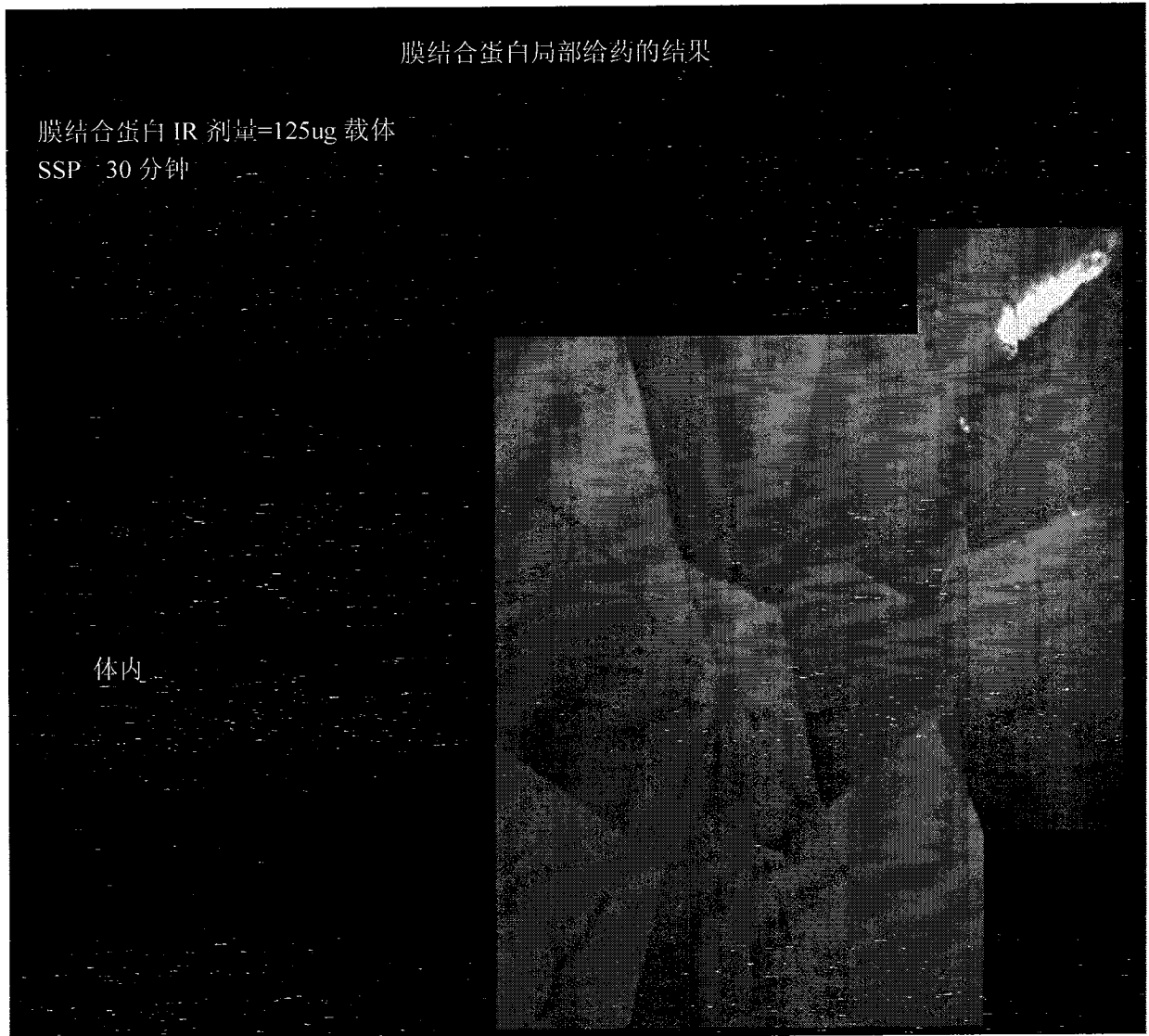


图 1

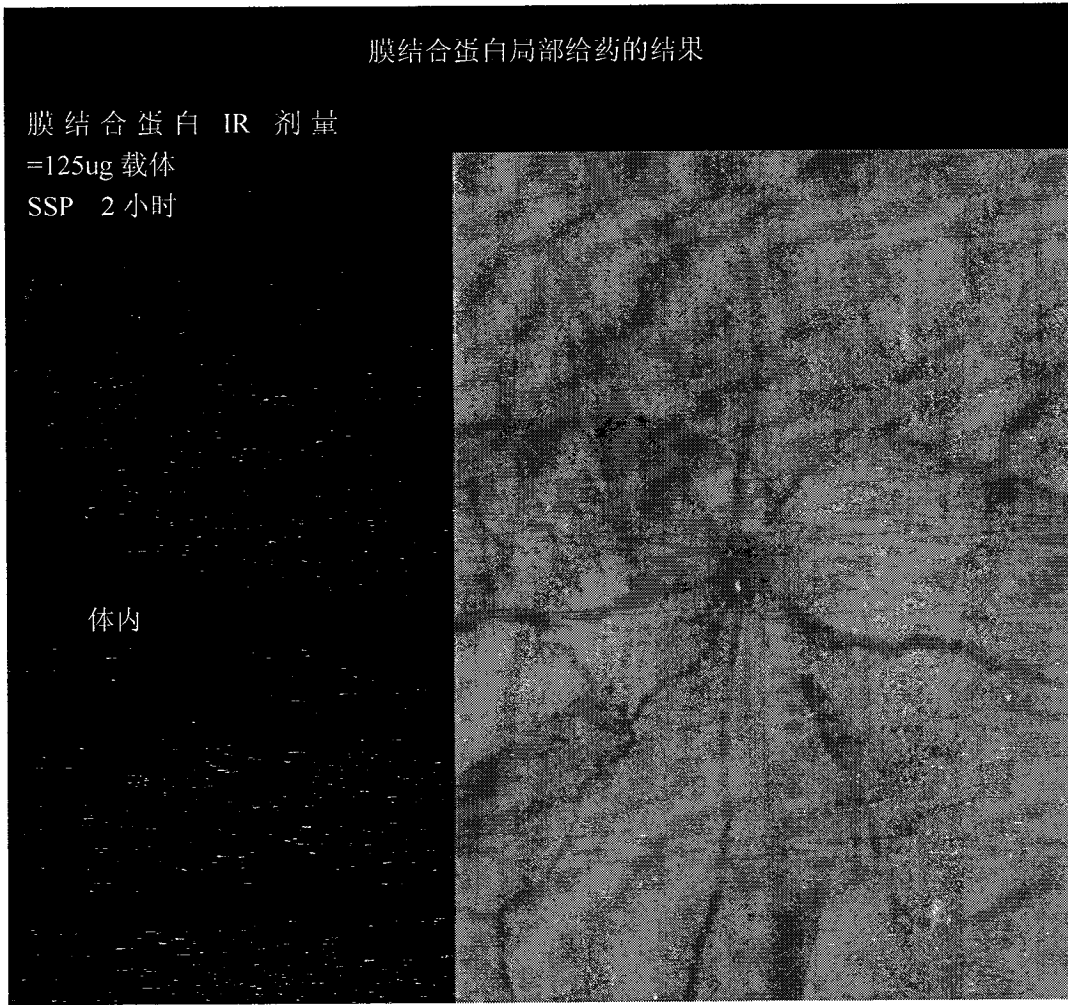


图 2(a)

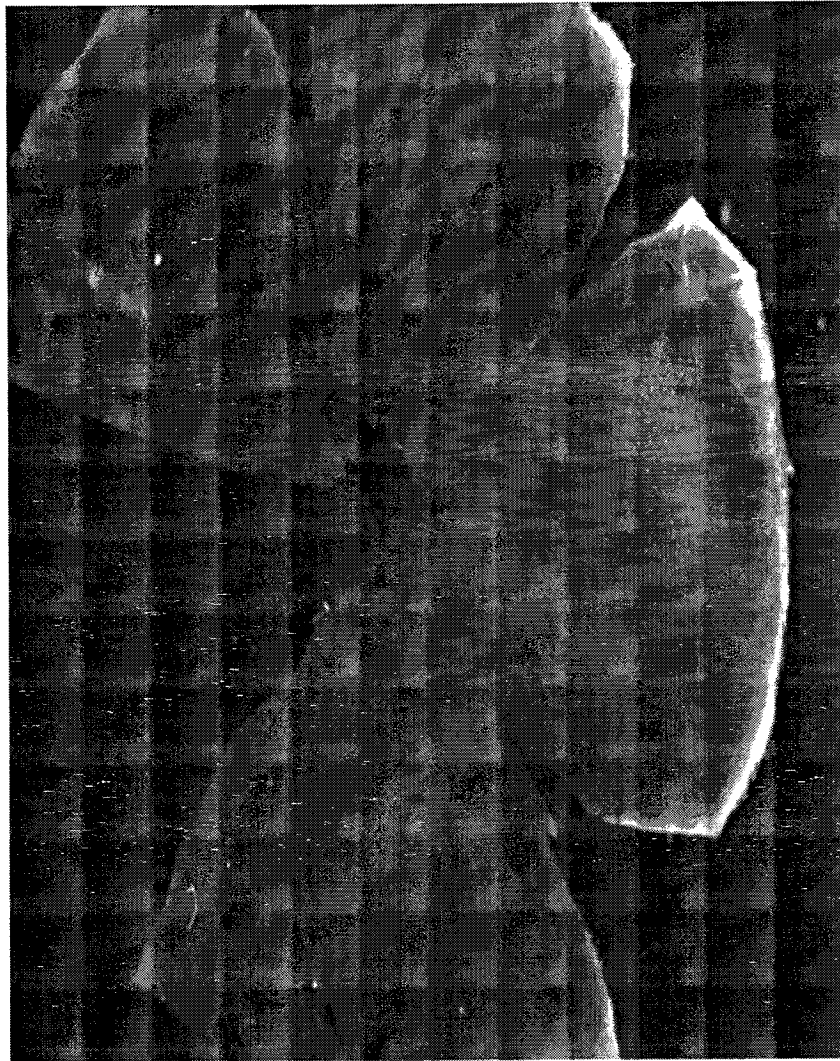
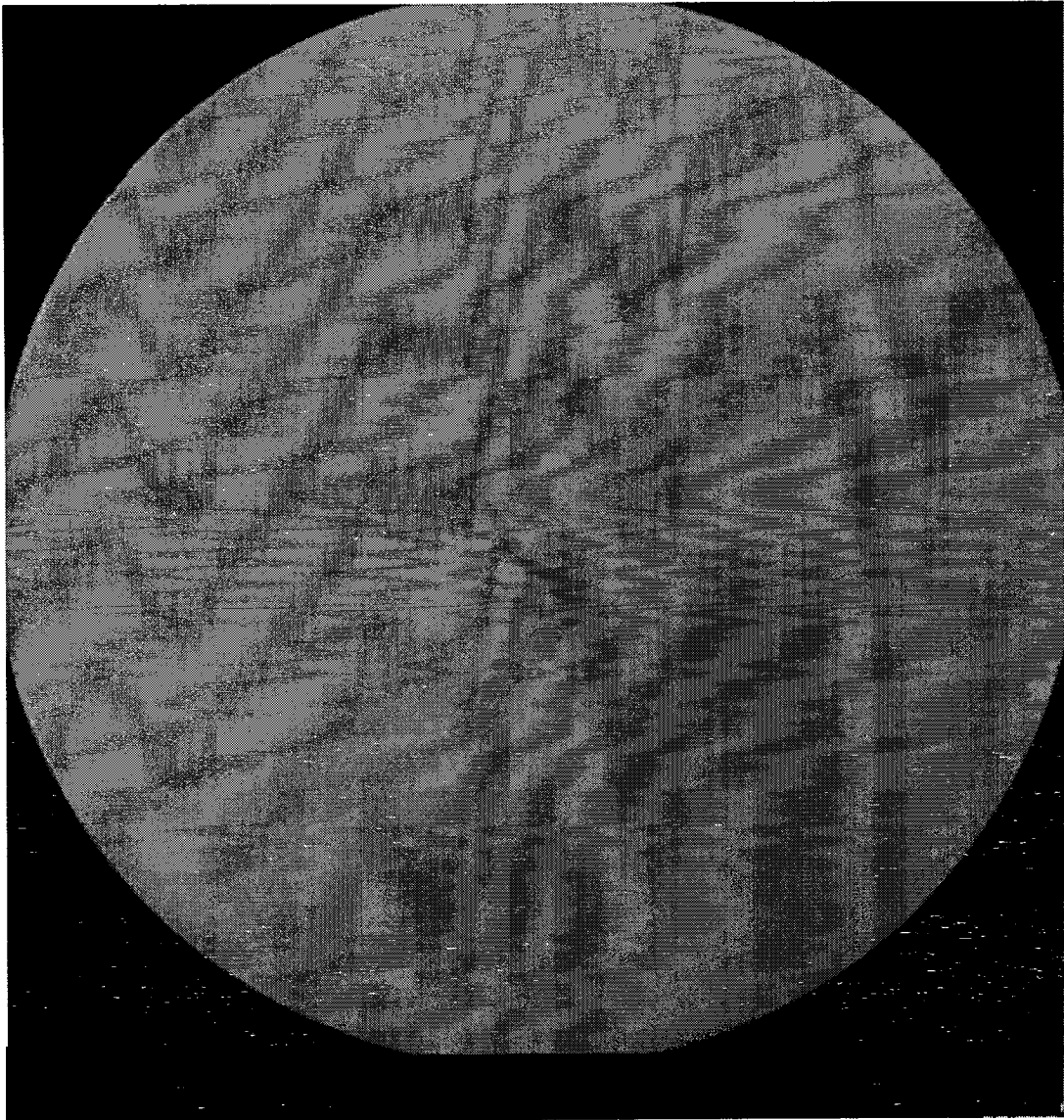
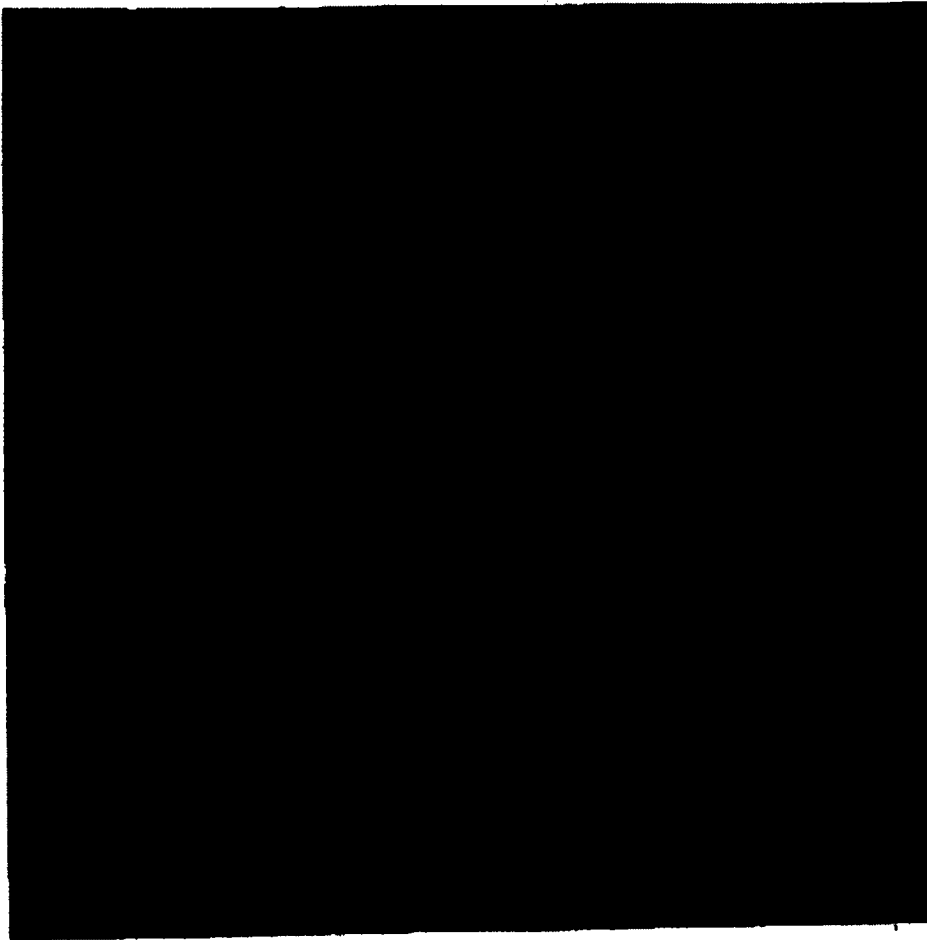


图 2(b)



α -生育酚

图 3(a)



δ -生育酚

图 3(b)

γ -生育酚

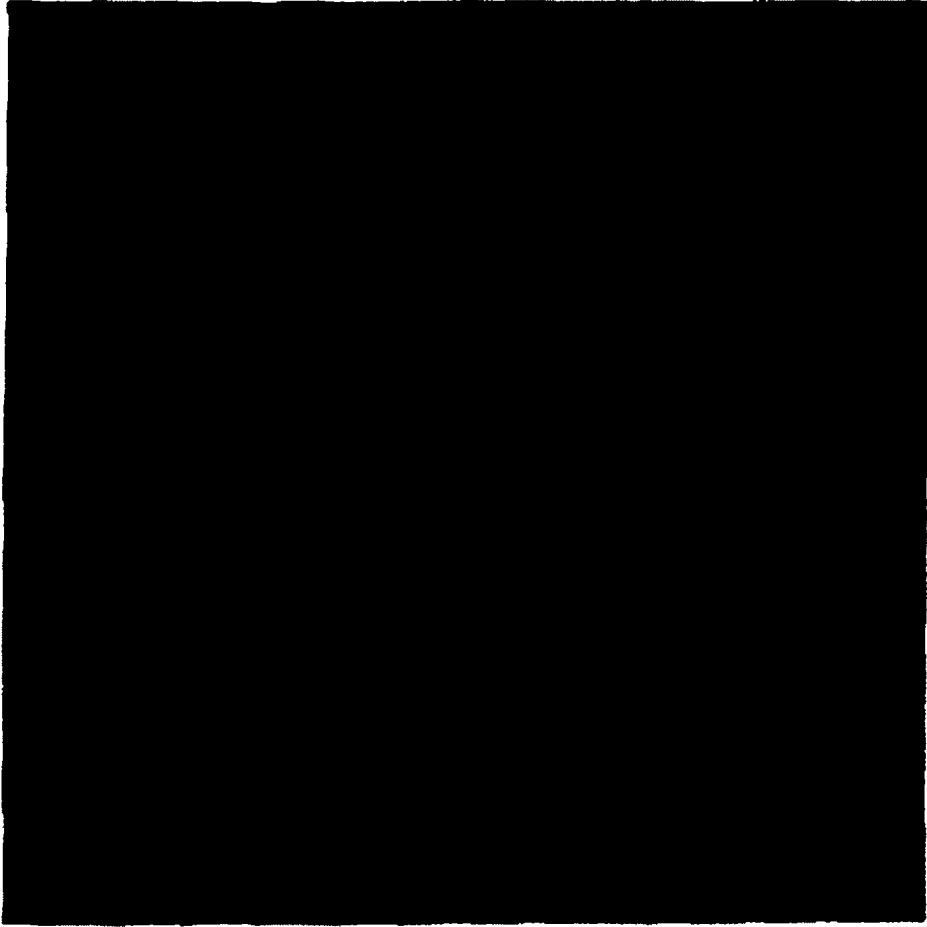


图 3(c)

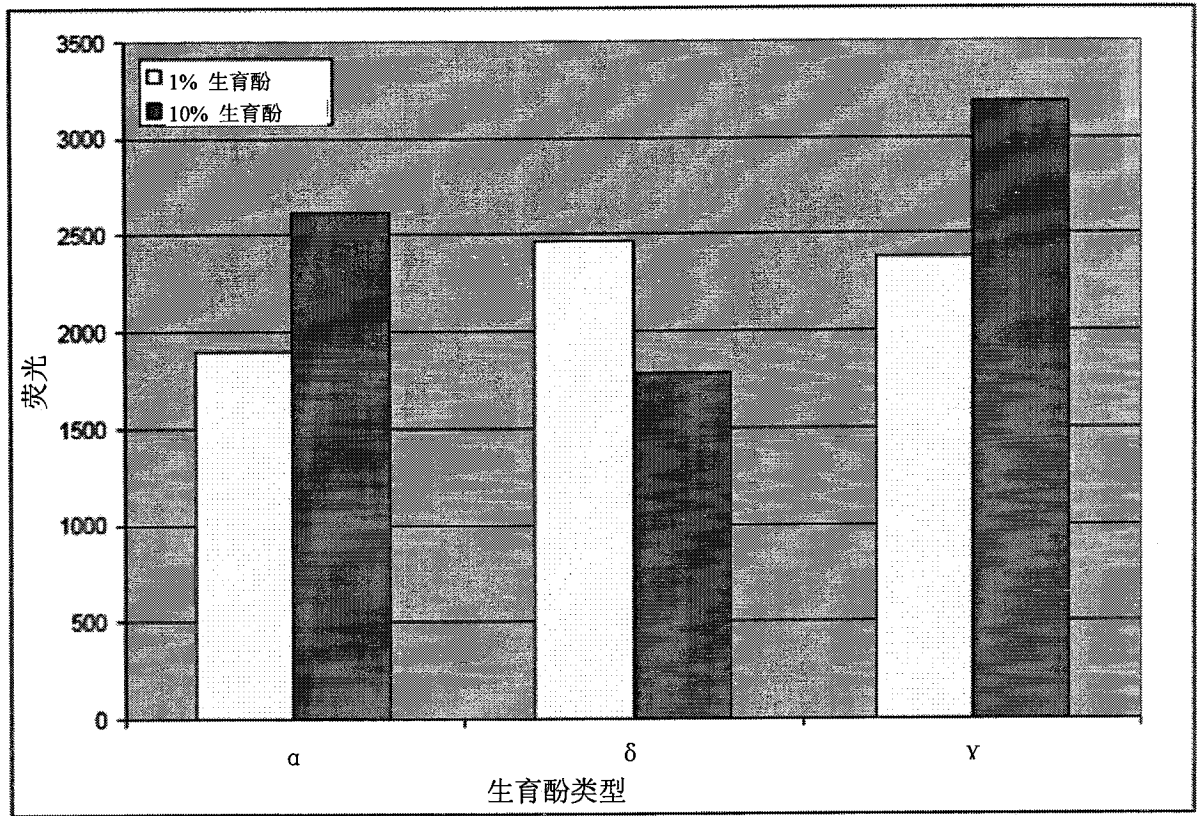


图 3(d)

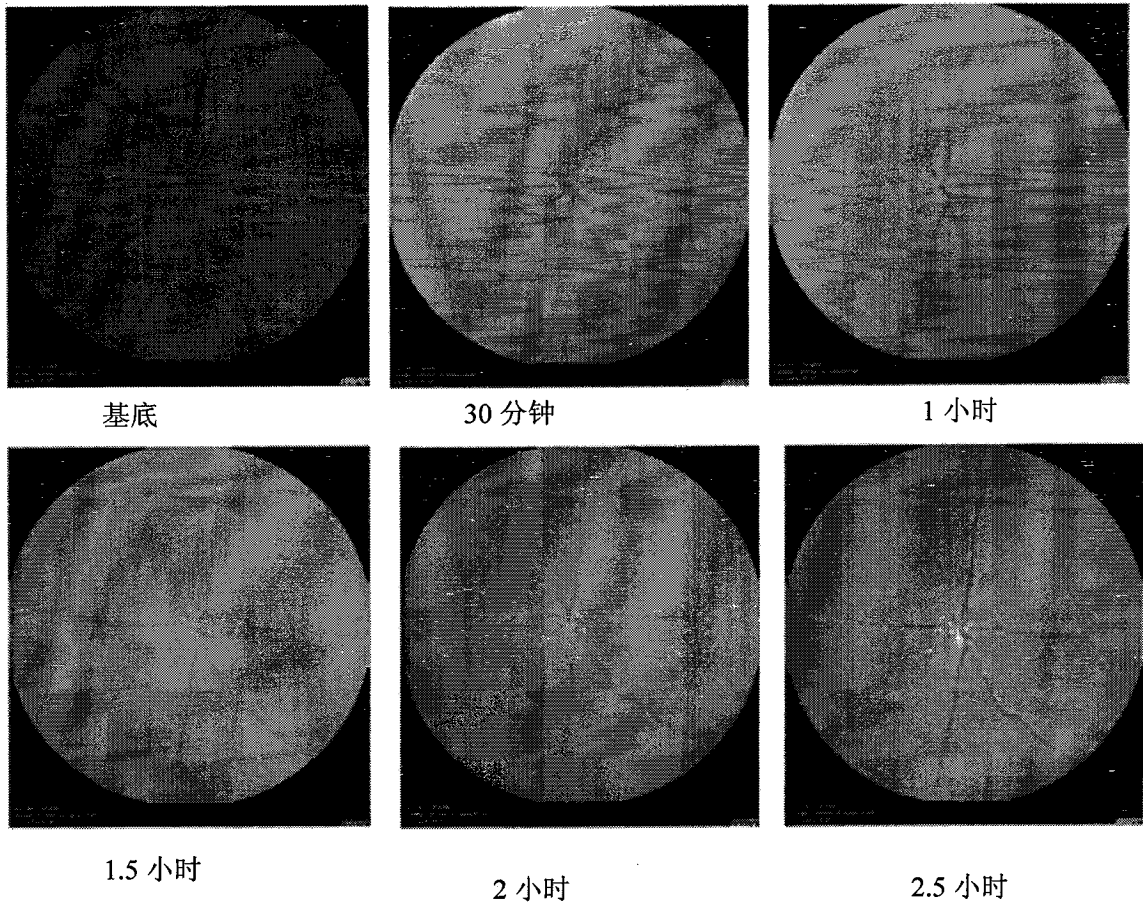


图 4



图 5

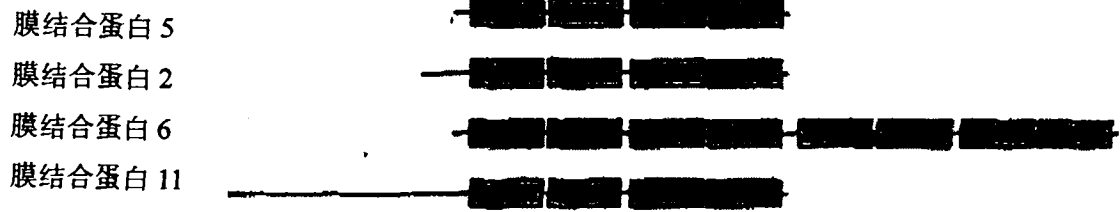


图 6

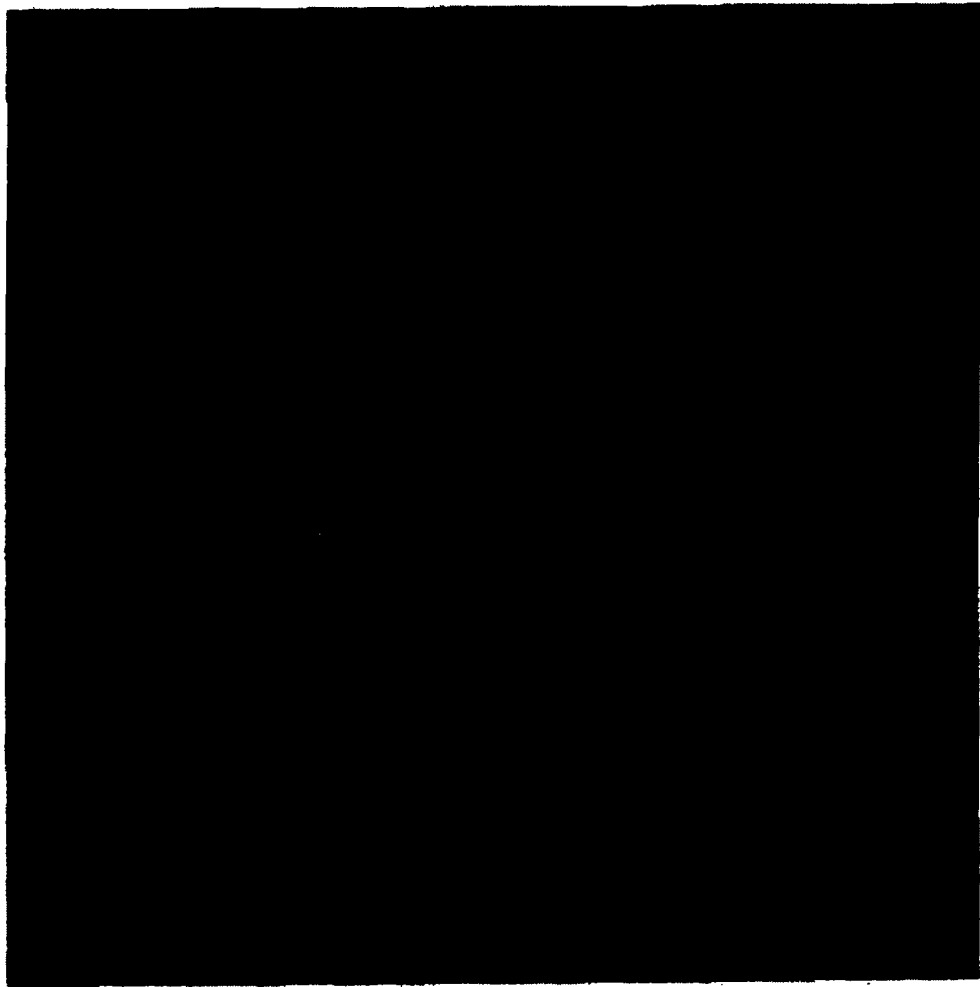
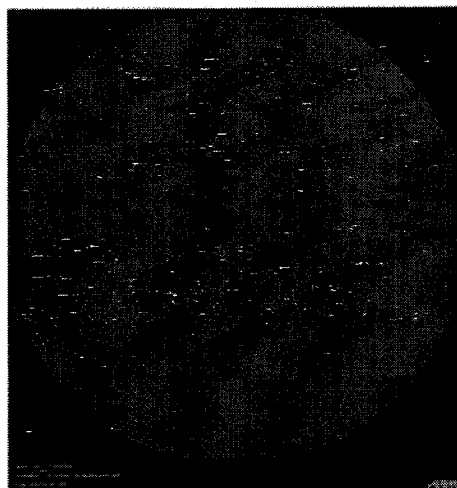
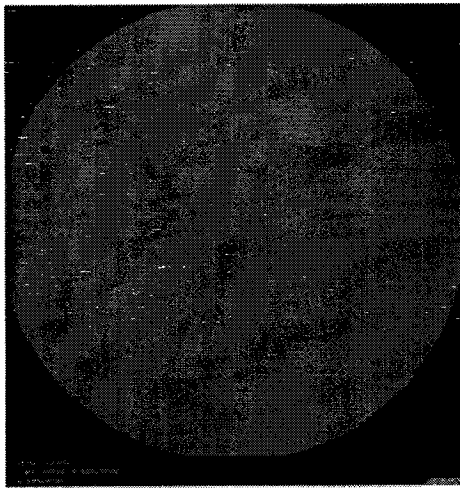


图 7



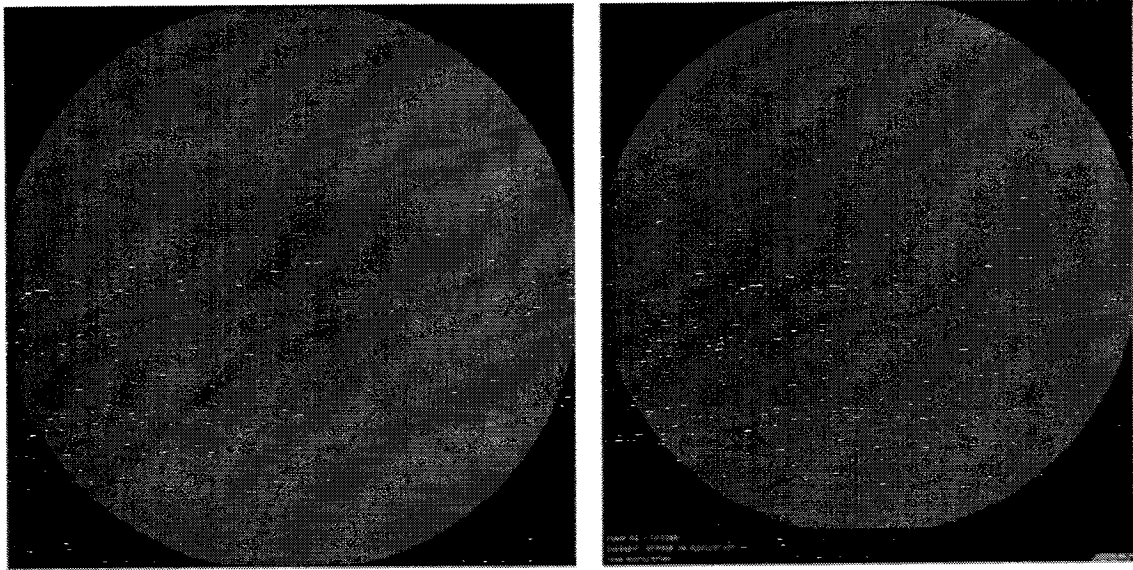
α -生育酚与
Anx-F 联合
(左) 及 α -
生育酚 (右)



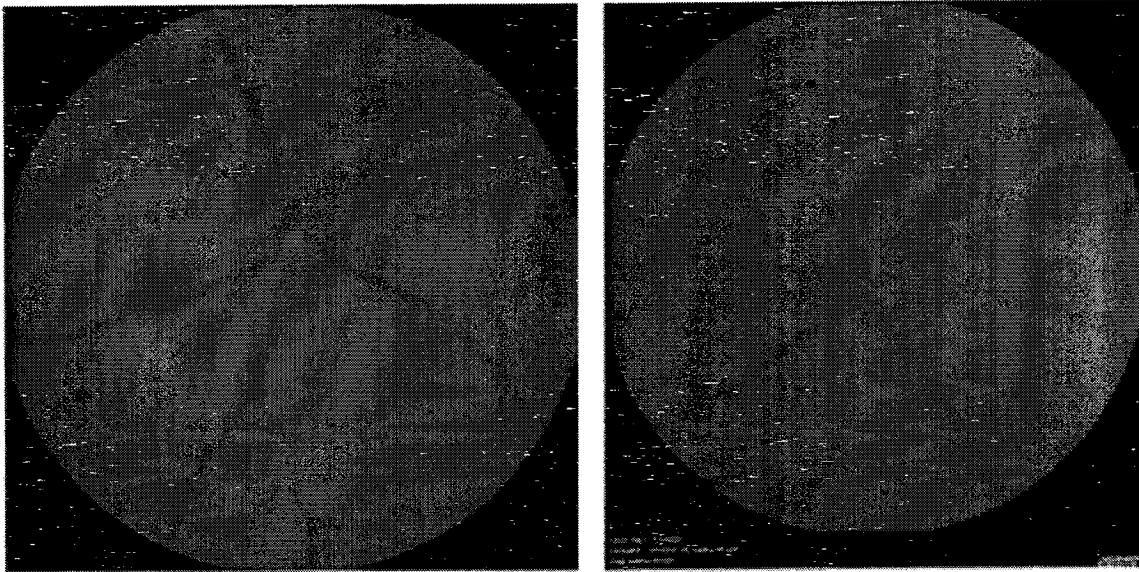
α -生育酚与荧光
素钠、膜结合蛋
白 5 (左)
 α -生育酚与荧光
素钠 (右)

注意在含有膜结合蛋白 5 的眼部具有高水平的荧光

图 8

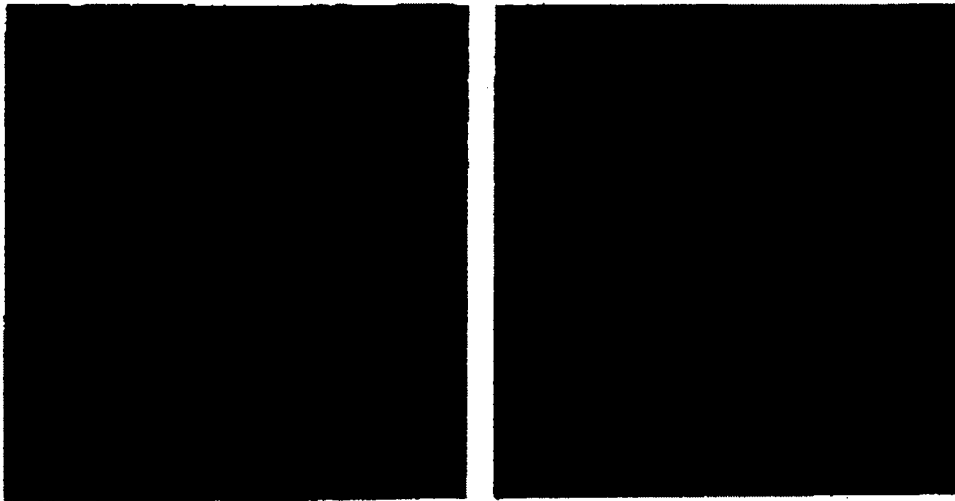


δ -生育酚与 Anx-F (左) 及 δ -生育酚 (右)

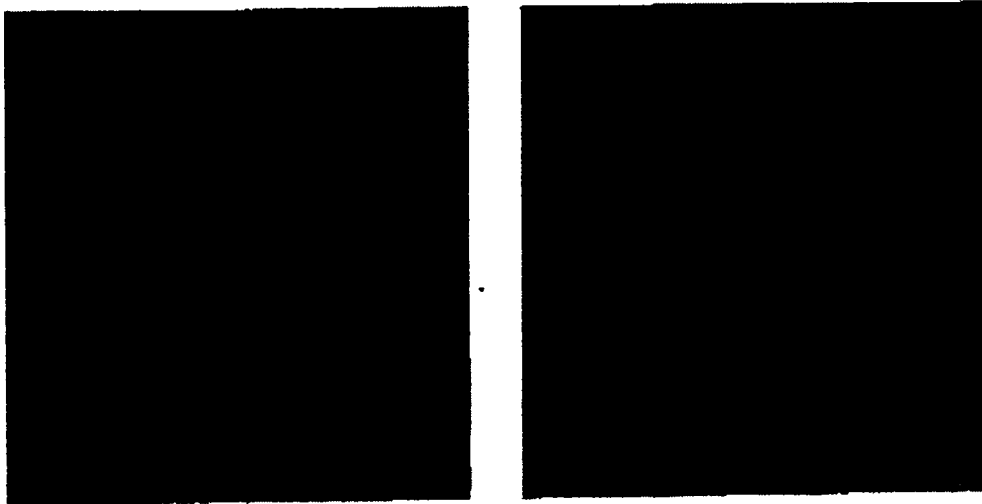


γ -生育酚与 Anx-F (左) 及 γ -生育酚 (右)

图 8 续



荧光素钠：基底成像（左）与膜结合蛋白与维生素 E 衍生物联合给药后 2 个小时成像



YoPro：基底成像（左）与膜结合蛋白与维生素 E 衍生物联合给药后 2 个小时成像

图 9

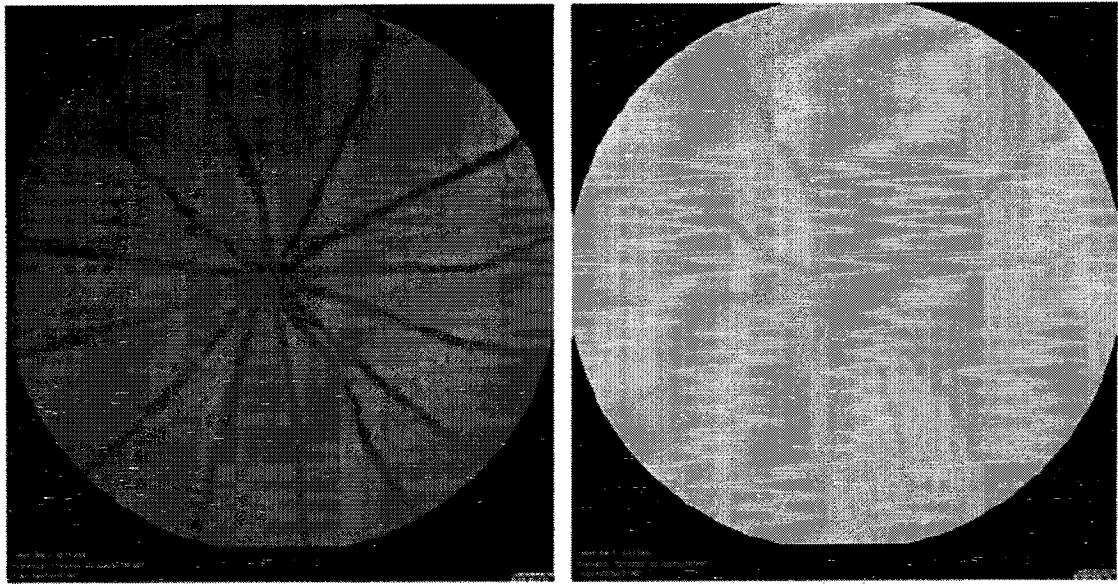


图 10