



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 114557978 B

(45) 授权公告日 2023. 03. 03

(21) 申请号 202210065208.6

(22) 申请日 2022.01.20

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 114557978 A

(43) 申请公布日 2022.05.31

(73) 专利权人 澳门科技大学

地址 中国澳门凼仔伟龙马路澳门科技大学

专利权人 依诺科技(香港)有限公司

(72) 发明人 王晓琳 朱依淳 唐桩 孟诗雨

(74) 专利代理机构 银川瑞海陈知识产权代理事务
所(普通合伙) 64104

专利代理师 陈晓庆

(51) Int. Cl.

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 31/216 (2006.01)

A61K 47/46 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 39/06 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61K 9/127 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 106924755 A, 2017.07.07

CN 110151603 A, 2019.08.23

WO 2021098686 A1, 2021.05.27

审查员 沈小春

权利要求书1页 说明书6页 附图5页

(54) 发明名称

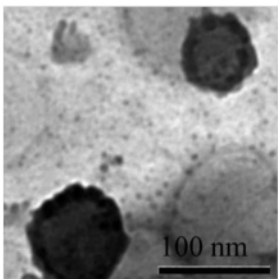
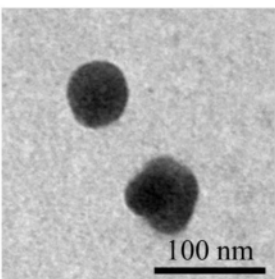
靶向缺血性脑卒中仿生脂质体递药系统、制备方法及应用

(57) 摘要

一种靶向缺血性脑卒中仿生脂质体递药系统、制备方法及应用,本发明是中药有效成分药物制剂领域,公开了一种靶向治疗缺血性卒中脑组织的仿生脂质体递药系统的制备方法。本发明以脂质成分磷脂及胆固醇等为原材料制备纳米脂质体(liposome, Lipo)作为内核并包覆中药有效成分益母草碱(leonurine, Leo),形成脂质体益母草碱(Lipo-leo),与外层激活的中性粒细胞膜通过纳米膜共挤出技术实现仿生融合,制备出活化的中性粒细胞膜包被的仿生纳米脂质体递药系统(M-lip-leo)。经体内外实验表明,该仿生脂质体纳米递药系统能实现穿透血脑屏障,靶向缺血脑组织,同时又具有生物安全性、缓释等的优点,为中药新剂型研发提供新思路,对缺血性脑卒中的治疗具有实用价值。

脂质体(Lipo)

膜修饰脂质体(M-lipo)



1. 一种靶向缺血性脑卒中仿生脂质体递药系统,其特征在于:由包封益母草碱的脂质体纳米载体及活化的中性粒细胞膜构成,脂质体通过薄膜水化法制备,脂质体和中性粒细胞膜通过膜挤出器共挤出实现包覆外膜;中性粒细胞为HL-60细胞系通过DMSO诱导分化得到,经过TNF- α 进一步炎性刺激,使其活化后细胞膜表面过表达相关粘附分子;载药脂质体采用pH梯度法或硫酸铵梯度法制备:称取处方量的磷脂和胆固醇,将其溶于适量有机溶剂并于30~50℃条件下旋转蒸干成膜,加入的缓冲盐水化,超声过膜,即得均匀空白脂质体;再加入的益母草碱溶液后调节pH,30~65℃条件下孵育1~10 min后超滤法离心清洗除去游离药物,即得益母草碱脂质体。

2. 如权利要求1所述的靶向缺血性脑卒中仿生脂质体递药系统,其特征在于:中性粒细胞膜依次经过机械研磨、差速离心提取获得,通过超声处理得到细胞膜囊泡。

3. 如权利要求1所述的靶向缺血性脑卒中仿生脂质体递药系统,其特征在于:相关粘附分子包括CD11b,PECAM,Integrin β 2膜蛋白。

4. 如权利要求1所述的靶向缺血性脑卒中仿生脂质体递药系统,其特征在于:所采用药物为益母草碱的游离碱或其盐。

5. 如权利要求1所述的靶向缺血性脑卒中仿生脂质体递药系统的制备方法,其特征在于:制备脂质体的磷脂为大豆磷脂、氢化大豆磷脂、卵磷脂、二硬脂酰磷脂酰胆碱、二棕榈酰磷脂酰胆碱、二棕榈酰磷脂酰乙醇胺、(2,3-二油酰基-丙基)-三甲胺、二油酰磷脂酰乙醇胺及其衍生物中的一种或几种的混合;所用有机溶剂为甲醇、乙醇、氯仿、二氯甲烷的一种或几种的混合;使用pH梯度法初始pH范围为3~4,调节后pH范围为6~8;使用硫酸铵浓度范围为100~500 mM。

6. 如权利要求5所述的靶向缺血性脑卒中仿生脂质体递药系统的制备方法,其特征在于:该脂质体与中性粒细胞膜通过膜挤出法通过静电作用或疏水作用力进行膜融合,其质量比为1:1~500:1。

7. 如权利要求6所述的靶向缺血性脑卒中仿生脂质体递药系统的制备方法,其特征在于:所述脂质体平均粒径为60~180 nm,包覆中性粒细胞膜的仿生脂质体粒径在80~200 nm。

8. 如权利要求1至4任一项所述的靶向缺血性脑卒中仿生脂质体递药系统在制备靶向缺血性脑卒中药物的应用,其特征在于:靶向缺血性脑卒中的仿生脂质体递药系统可应用于靶向治疗缺血性卒中药物的制备。

靶向缺血性脑卒中仿生脂质体递药系统、制备方法及应用

技术领域

[0001] 本发明涉及药物制剂技术领域,具体地,涉及一种靶向缺血性脑卒中仿生脂质体递药系统、制备方法及应用。

背景技术

[0002] 脑卒中是一种进展迅速的神经系统疾病,造成严重的神经功能障碍。由于治疗时间窗有限和急诊药物较少,脑卒中成为全球人口死亡和残疾的主要原因,其中缺血性脑卒中占87%。而目前用于缺血性卒中的临床药物由于难以跨越血脑屏障,对缺血脑组织保护作用有限。同时,再灌注引起的继发性损伤会导致血脑屏障破坏、炎症和缺血后神经元损伤等更为严重的后果。缺血性脑卒中再灌注损伤出现在血管再通后24-48小时,大量的MMP9表达和激活侵袭紧密连接蛋白,破坏血脑屏障的完整性,进一步损伤脑组织。研究发现,益母草碱可以下调MMP9的表达提高TJs水平,从而保护血脑屏障的完整性。益母草碱治疗后MDA显著降低,SOD活性升高,对氧化应激有较好的抑制作用。

[0003] 在《中国药典》中有记载,益母草是一种促进血液循环、调节月经的妇科药物。目前已从中分离出两百多种化合物,其中益母草碱是最重要的生物活性化合物,益母草碱具有广泛的生物活性,包括抗炎、抗氧化、抗血小板聚集、心血管保护作用 and 脑保护作用。然而,益母草碱的结构导致其水溶性和脂溶性较差,跨膜能力弱,生物利用度低,这使得益母草碱在临床中的广泛应用受到了阻碍。脂质体是具有磷脂双分子层结构的微小囊泡,可包封诸多药物成分,且可生物降解,免疫原性小、安全无毒,药物包载后使药物缓慢释放,脂质体通过细胞的内吞和融合作用,直接将药物送入细胞内,因此脂质体是理想的递药载体。由于益母草碱不同pH下溶解度差异,利用pH梯度法,脂质体可有效包载益母草碱。

[0004] 未经修饰的脂质体虽有一定被动靶向能力,但由于血脑屏障的作用,仅有极少量药物可被递送至缺血脑组织发挥药理作用,靶向性不足,且脂质体进入体内容易被内皮系统吞噬。而缺血性脑卒中后坏死的脑组织引起炎症因子的释放,吸引中性粒细胞等快速聚集,通过细胞膜表面的黏附分子相互作用,穿透血脑屏障。由于炎症因子的再灌注的作用,缺血性脑卒中部位血脑屏障发生改变,以中性粒细胞膜包覆脂质体药物,不仅可以减少内皮系统的识别、吞噬,还可以通过中性粒细胞膜表面粘附分子主动靶向至缺血性脑卒中部位血脑屏障,发挥益母草碱的药理作用,保护受损血脑屏障,减少再灌注性损伤的进一步进展。中性粒细胞膜表面的粘附分子引导中性粒细胞膜包覆的仿生脂质体递药系统穿透血脑屏障,进入缺血性脑卒中病灶,抑制脑组织的氧化应激,保护脑组织。因此,中性粒细胞膜包覆的仿生脂质体递药系统具有广泛的临床应用价值。

发明内容

[0005] 本发明的目的在于构建一种中性粒细胞膜包覆的靶向缺血性脑卒中仿生脂质体递药系统及其制备方法,增加抗缺血性脑卒中治疗中药制剂的脑靶向性。

[0006] 一种靶向缺血性脑卒中仿生脂质体递药系统,由包封益母草碱的脂质体纳米载体

及活化的中性粒细胞膜构成,脂质体通过薄膜水化法制备,脂质体和中性粒细胞膜通过膜挤出器共挤出实现包覆外膜。

[0007] 优选的,中性粒细胞为HL-60细胞系通过DMSO诱导分化得到,经过进一步炎性刺激,使其活化后细胞膜表面过表达相关粘附分子。

[0008] 优选的,中性粒细胞膜依次经过机械研磨、差速离心提取获得,通过超声处理得到细胞膜囊泡。

[0009] 优选的,相关粘附分子包括CD11b,PECAM,Integrin β 2等膜蛋白。

[0010] 优选的,所采用药物为益母草碱的游离碱或其盐。

[0011] 一种靶向缺血性脑卒中仿生脂质体递药系统的制备方法,其特征在于:载药脂质体采用pH梯度法或硫酸铵梯度法制备:称取处方量的磷脂和胆固醇,将其溶于适量有机溶剂并于30~50℃条件下旋转蒸干成膜,加入一定浓度的缓冲盐水化,超声过膜,即得均匀空白脂质体;再加入一定浓度的益母草碱溶液后调节pH,30~65℃条件下孵育1~10min后超滤法离心清洗除去游离药物,即得益母草碱脂质体。

[0012] 优选的,制备脂质体的磷脂为大豆磷脂、氢化大豆磷脂、卵磷脂、二硬脂酰磷脂酰胆碱、二棕榈酰磷脂酰胆碱、二棕榈酰磷脂酰乙醇胺、(2,3-二油酰基-丙基)-三甲胺、二油酰磷脂酰乙醇胺及其衍生物中的一种或几种的混合;所用有机溶剂为为甲醇、乙醇、氯仿、二氯甲烷的一种或几种的混合;使用pH梯度法初始pH范围为3~4,调节后pH范围为6~8;使用硫酸铵浓度范围为100~500mM。

[0013] 优选的,所述脂质体与中性粒细胞膜通过膜挤出法通过静电作用或疏水作用力进行膜融合,其质量比为1:1~500:1。

[0014] 优选的,所述脂质体平均粒径为60~180nm,包覆中性粒细胞膜的仿生脂质体粒径在80~200nm。

[0015] 靶向缺血性脑卒中的仿生脂质体递药系统可靶向治疗缺血性卒中。

[0016] 本发明以磷脂、胆固醇为原料制备纳米脂质体作为内核并包载中药益母草碱,将HL-60细胞以DMSO诱导分化为中性粒细胞后给予进行TNF- α 刺激,提取该细胞膜包覆脂质体益母草碱,构建中性粒细胞膜包覆的仿生脂质体递药系统。该仿生脂质体递药系统中既能利用中性粒细胞膜表面分子增加该系统生物相容性,减少内皮系统的吞噬,吸附炎症因子发挥炎症中和作用,又能利用中性粒细胞主动趋向炎性血管部位并能穿透血脑屏障的原理,靶向缺血性卒中的血脑屏障,将脑保护药物有效成分递送至脑缺血病灶,还能发挥脂质体缓慢释放药物的作用,延长药物作用时间。

[0017] 本发明中,采用的药物为中草药益母草有效成分益母草碱,已有研究表明益母草碱具有抗炎、抗氧化、心血管保护作用 and 脑保护作用。将益母草碱包载入脂质体并以中性粒细胞膜包覆,增加脑部病灶的药物聚集并持续释放药物,提高脑保护药物疗效。

[0018] 本发明中,所述中性粒细胞膜为HL-60细胞通过DMSO诱导分化后给予炎性刺激,使其细胞膜表面相关粘附分子过表达,机械研磨后采用差速离心法提取获得。

[0019] 本发明中,所述中性粒细胞膜相关粘附分子中,TNF- α 刺激诱导分化后的HL-60细胞膜上CD11b,PECAM,Integrin β 2等膜蛋白表达上调。

[0020] 本发明通过下述方法构建中性粒细胞膜包覆的仿生脂质体递药系统:

[0021] HL-60细胞以DMSO诱导分化并给予TNF- α 刺激以上调相关粘附分子的表达,机械研

磨并差速离心提取的细胞膜分散在双蒸水中超生分散；

[0022] 以磷脂、胆固醇等为原材料用薄膜水化法制备脂质体，并利用pH梯度法或硫酸铵梯度法包载益母草碱药物，制备成脂质体益母草碱。

[0023] 将预先制备的脂质体益母草碱和中性粒细胞膜共孵育并以膜挤出器反复过膜挤压。

[0024] 本发明中，所述仿生脂质体递药系统的内核为脂质体益母草碱，与外层细胞膜以静电力或疏水作用力相互作用而融合成中性粒细胞膜包覆的仿生脂质体递药系统。

[0025] 本发明中，所述脂质体平均粒径为60~180nm，包载益母草碱和包覆中性粒细胞膜后最终平均粒径为80~200nm，细胞膜分散于仿生脂质体表面，有利于发挥膜表面相关蛋白分子的作用。

[0026] 本发明采用大鼠脑毛细血管内皮细胞 (BCEC) 在Transwell上室中构建血脑屏障模型，下室以PC12细胞模拟神经细胞，此两种细胞均为本领域公认且熟知。

[0027] 本发明通过插线法构建大鼠短暂性脑缺血模型，评价该中性粒细胞膜包覆的仿生脂质体递药系统的体内药效，该方法为本领域常见且公认。

[0028] 本发明所制的中性粒细胞膜包覆的仿生脂质体递药系统给药方式为静脉注射。

[0029] 本发明的优点在于：

[0030] 制的中性粒细胞膜包覆的仿生脂质体递药系统不同于其他单种分子或多种分子修饰的靶向纳米载体，该仿生脂质体递药系统在治疗缺血性脑卒中方面具有独特优势：

[0031] 利用分化和炎性刺激后的中性粒细胞膜表面分子能主动靶向缺血性卒中的血脑屏障并能穿透血脑屏障；

[0032] 该脂质体能通过pH梯度法或硫酸铵梯度法有效包载益母草碱，载药量高、泄漏率低，且具有缓释效果，可延长药物作用时间；

[0033] 该脂质体益母草碱通过中性粒细胞膜的包覆，增加该系统生物相容性，减少内皮系统的吞噬，生物安全性高，且能减少内皮系统的吞噬。

附图说明

[0034] 图1为本发明中不同细胞膜和脂质体质量比的仿生递药系统的粒径和电位表征图，图中A,B分别为脂质体和中性粒细胞膜包覆的仿生脂质体的平均粒径和Zeta电位。

[0035] 图2为本发明中不同条件下脂质体对益母草碱的包封率。

[0036] 图3为本发明中空白脂质体和仿生脂质体递药系统的透射电镜图。

[0037] 图4为本发明中纳米递药系统表面粘附分子的定性检测结果。

[0038] 图5为本发明中纳米递药系统中益母草碱的体外释放图。

[0039] 图6的图中A为本发明中纳米递药系统在炎性刺激后血脑屏障的吸附能力共聚焦图，图6B为ImageJ定量分析图。

[0040] 图7为本发明中荧光标记的纳米递药系统穿透血脑屏障到对侧的荧光。

[0041] 图8为本发明中荧光标记的纳米递药系统在MCAO大鼠模型中的治疗作用图，A为治疗后脑组织TTC染色图，B为梗死脑组织占比定量图。

具体实施方式

[0042] 为了使本发明技术方案更容易理解,现结合附图采用具体实施例的方式,对本发明的技术方案进行清晰、完整的描述。

[0043] 实施例1

[0044] 中性粒细胞膜的提取与制备:

[0045] HL-60细胞以IMDM培养基+20%FBS+1%PS在37℃,5%CO₂的细胞培养箱中传代扩增,在细胞培养液中添加1%DMSO诱导细胞分化并给予10ng/ml TNF- α 刺激细胞72h,以1000rpm/min离心5min去除上清后,用PBS洗涤3次(4℃,1000rpm/min,5min)。用配制好的膜提取缓冲液(225mM甘露醇,75mM蔗糖,0.5%BSA,0.5mM EDTA,30mM Tris-HCl,1%蛋白酶抑制剂)重悬细胞,冰上机械匀浆,离心(4℃,800g,10min),去除细胞核等结构,上清再次离心(4℃,10000g,20min),去除线粒体等结构,上清离心(4℃,100000g,60min),离心后以蒸馏水重悬细胞膜,冻干后-80℃储存备用。

[0046] 实施例2

[0047] 脂质体的制备:

[0048] 按照DOTAP:胆固醇:DPPC:DSPE-PEG2000摩尔比为20:30:70:5.4精确称量并溶于氯仿,按照薄膜水化法制备空白脂质体:置于旋蒸仪,55℃旋蒸30min至形成均匀薄膜,加入pH 4.0的柠檬酸盐水化,水浴超声10min,55℃条件下在挤出器中依次经过400nm,200nm,100nm聚碳酸酯膜挤出,粒度仪测定该脂质体平均粒径约为80nm,zeta电位结果见图1。

[0049] 实施例3

[0050] 脂质体益母草碱的制备:

[0051] 益母草碱溶于pH 4.0的柠檬酸盐,并加入脂质体(制备如前所述),在常温(RT)/37℃/50℃下调整至脂质体外水相pH 6.0/7.0/8.0,孵育1min/5min/10min,立即取出,置于冰上冷却。冷却后将离心管内的液体全部转移至超滤离心管中,离心(5000rpm,10min),过滤去除游离益母草碱,重复操作离心三次后,得到超滤离心管上层为益母草碱纳米脂质体。将离心后的游离益母草碱收集定量,紫外分光光度计测定游离益母草碱,根据公式:

[0052] 包封率 = (总益母草碱 - 游离益母草碱) / 总益母草碱 $\times$ 100%

[0053] 计算益母草碱的包封率,可见图2,脂质体对益母草碱的包封率主要受外水相pH值的影响,pH值为8时,益母草碱的包封率明显升高,达到80%。而包封温度和包封时间的变化对包封率影响不大,根据实验结果,选出50℃,pH 8.0条件下包封5min为最终包封条件。

[0054] 实施例4

[0055] 中性粒细胞膜包覆的仿生脂质体递药系统的制备:

[0056] 将细胞膜与脂质体益母草碱或空白脂质体(如前所述)按照1:1,1:10,1:100,1:500混合后,超声处理5min并在膜挤出器中经过400nm、200nm、100nm聚碳酸酯膜挤出,得到规整的中性粒细胞膜包覆的仿生脂质体递药系统,如图1,通过粒度仪测定该脂质体平均粒径约为90nm,而不同比例的中性粒细胞包覆脂质体后粒径均有增大,约为100~120nm,该脂质体原始约30mV电势在带有负电荷的中性粒细胞膜包覆后发生明显变化,随细胞膜比例的增多,Zeta电势逐渐变小直至变为负值。用透射电镜表征其形态见图3,可观察到该仿生脂质体递药系统具有规整球形结构,大小均一,粒径在100nm左右。将游离脂质体,中性粒细胞膜及仿生脂质体递药系统进行凝胶电泳并考马斯亮蓝染色,如图4,可以观察到该仿生脂质

体递药系统具有中性粒细胞膜一致的相关蛋白。

[0057] 实施例5

[0058] 中性粒细胞膜包覆的仿生脂质体递药系统的体外释放：

[0059] 包载益母草碱的中性粒细胞膜包覆的仿生脂质体递药系统制备方式同上，通过透析法考察游离益母草碱，益母草碱脂质体及中性粒细胞膜包覆的仿生脂质体递药系统的体外释放行为，以pH 7.4的PBS为释放液，将益母草碱，益母草碱脂质体及中性粒细胞膜包覆的仿生脂质体递药系统分别封装入1ml透析袋(MWC0=8000-14000Da)，在50ml离心管中浸没于释放液中，将离心管置于37℃水浴摇床，定点取出500ul释放液待测定释放的益母草碱，同时补充500ul新鲜释放液。在紫外分光光度计下测定277nm的吸光度值，根据标准曲线测定药物释放百分比。如图5，游离益母草碱在2h释放量已接近80%，而脂质体益母草碱和中性粒细胞膜包覆的仿生脂质体递药系统持续释放至12h，释放曲线才趋于平缓，可见脂质体益母草碱及仿生脂质体递药系统均有缓释效果，能够持续药物输送的目的。

[0060] 实施例6

[0061] 中性粒细胞膜包覆的仿生脂质体递药系统的靶向和血脑屏障穿透性研究

[0062] 在24孔Transwell细胞培养板上室接种 5×10^3 个BCEC细胞，培养基为DMDM培养基+10%FBS+1%PS，并给予10ng/ml的TNF- α 刺激血管内皮细胞，下室接种 1×10^4 个PC12细胞，培养基为RPMI 1640培养基+10%马血清+5%FBS+1%PS，置于5%CO₂的细胞培养箱中培养，PC12细胞以100ng/ml NGF诱导分化，5天后将上室BCEC细胞嵌入PC12细胞的24孔板，构建体外血脑屏障模型，在上室培养基中添加1 μ M的DiD标记的仿生脂质体(中性粒细胞膜与脂质体质量比分别为0:1, 1:1, 1:10, 1:100, 1:500)，2h后将细胞置于激光共聚焦荧光显微镜下观察，如图6，相较于未修饰的脂质体，中性粒细胞膜包覆的仿生脂质体能够更多聚集到受炎性刺激的血脑屏障，且随着细胞膜含量增多，聚集于血脑屏障的纳米载体越多。同时取下室培养基100ul于96孔板，用酶标仪检测培养基中纳米载体的荧光强度，如图7，中性粒细胞膜的包覆能够明显增强脂质体穿透血脑屏障的能力，且其穿透能力与中性粒细胞膜与脂质体质量密切相关，说明中性粒细胞膜在穿透血脑屏障中具有重要价值。

[0063] 实施例7

[0064] 中性粒细胞膜包覆的仿生脂质体递药系统对缺血性卒中的治疗作用

[0065] 建立大鼠缺血性脑卒中模型：

[0066] 取250g大鼠，按照2ml/kg的2%戊巴比妥钠腹腔注射麻醉；

[0067] 大鼠麻醉后，呈仰卧位固定。常规酒精消毒皮肤。

[0068] 做颈部右侧旁正中2cm切口，切开皮肤、钝性分离皮下组织。充分暴露右侧颈总动脉、并向上暴露分离颈外和颈内动脉。

[0069] 结扎颈外动脉近头端，微动脉夹夹闭颈总动脉和颈内动脉。颈外动脉结扎近心侧离断，颈外动脉近心端剪一“V”型小口，将线栓经颈外动脉残端插入颈内动脉的颅内段，进线长度约距颈总动脉分叉处18mm，线栓插至颅内的大脑前动脉，阻塞大脑中动脉的开口处，结扎并剪断线栓尾部，留有短头，松开颈总、颈内动脉的微动脉夹，缝合伤口。1.5h后拔出线栓，再灌注0.5h后静脉注射药物(不含药PBS，不载药的仿生脂质体M-lipo，游离益母草碱Leo，脂质体益母草碱Lipo-leo，膜脂比为1:100的中性粒细胞膜包覆的仿生脂质体益母草碱M-lipo-leo L，膜脂比为1:10的中性粒细胞膜包覆的仿生脂质体益母草碱M-lipo-leo

H), 按益母草碱10mg/kg/天的剂量给药。同时以不插线栓且不给药的假手术组做对照(Sham)。

[0070] 3天后所有大鼠进行安乐死,取出脑组织,用生理盐水冲洗三次,脑组织切成5片2mm厚的切片。将脑组织放入含2%TTC的PBS中,37℃孵育20min。TTC染色后,脑组织放入4%多聚甲醛溶液中固定并拍照定量分析(相对梗死体积=梗死区总面积/脑切片总面积×100%)。

[0071] 如图8,脂质体益母草碱治疗组优于游离益母草碱治疗组,这可能是由于脂质体益母草碱的被动靶向作用,而中性粒细胞膜包覆的仿生脂质体益母草碱组对缺血性脑卒中的治疗作用明显优于游离益母草碱组和脂质体益母草碱组,且相较于膜脂比为1:100,膜脂比为1:10的仿生脂质体益母草碱组修复了更多的脑组织,说明中性粒细胞膜包覆的仿生脂质体递药系统更具有脑靶向治疗作用。

[0072] 应当注意,在此所述的实施例仅为本发明的部分实施例,而非本发明的全部实现方式,所述实施例只有示例性,其作用只在于提供理解本发明内容更为直观明了的方式,而不是对本发明所述技术方案的限制。在不脱离本发明构思的前提下,所有本领域普通技术人员没有做出创造性劳动就能想到的其它实施方式,及其它对本发明技术方案的简单替换和各种变化,都属于本发明的保护范围。

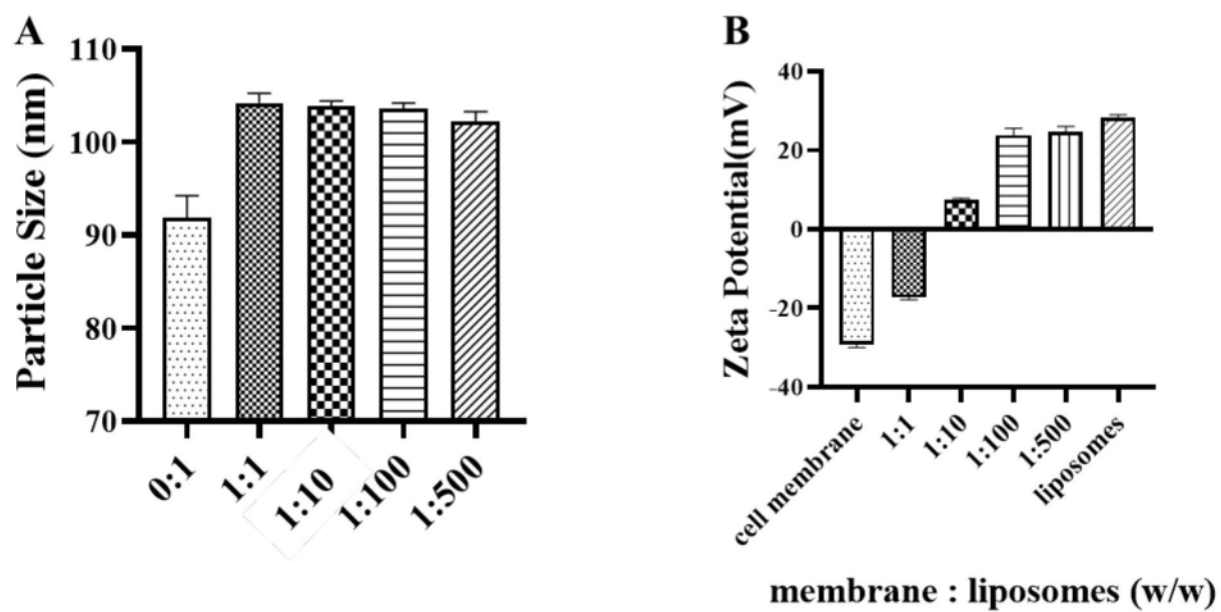


图1

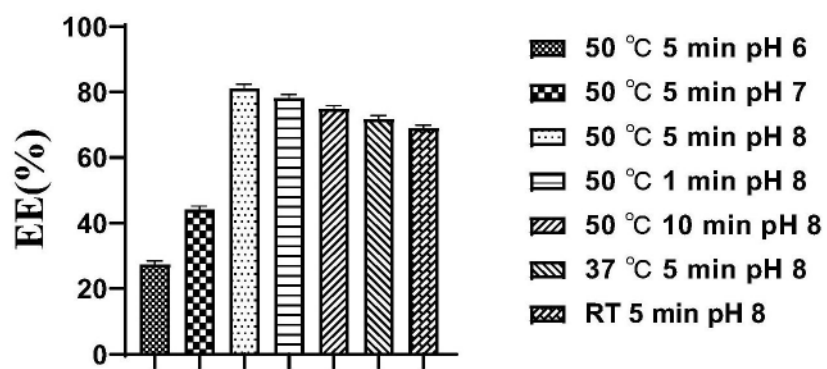


图2

脂质体 (Lipo)

膜修饰脂质体 (M-lipo)

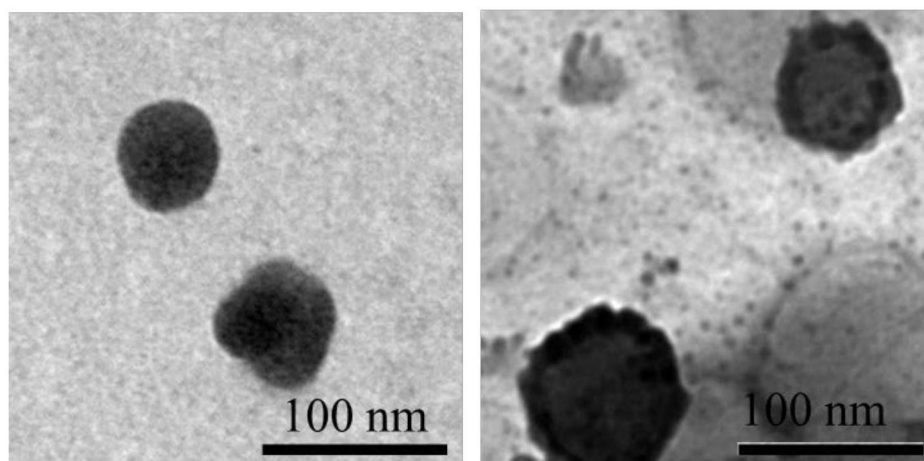


图3

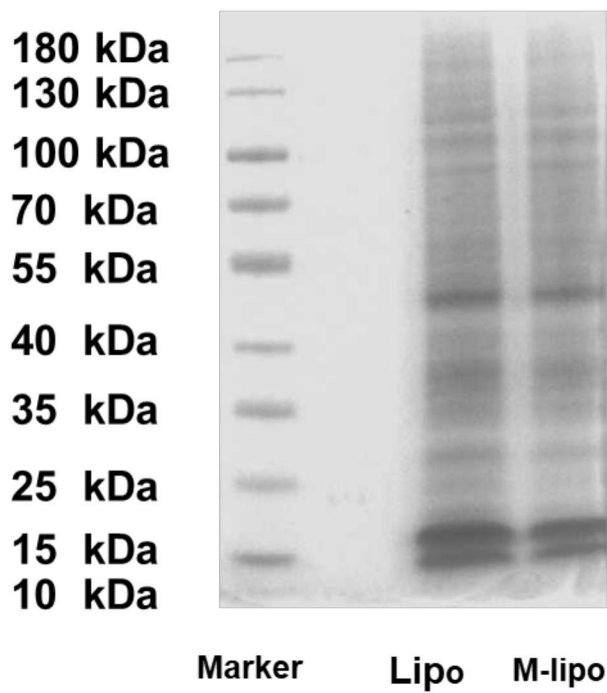


图4

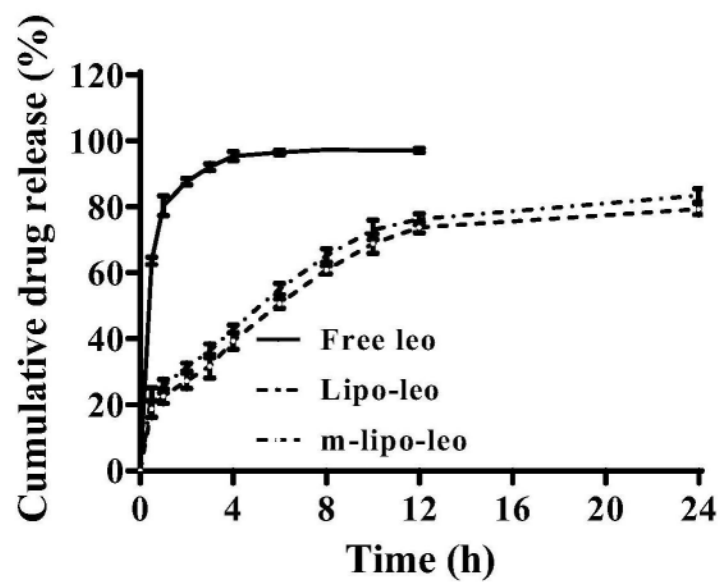


图5

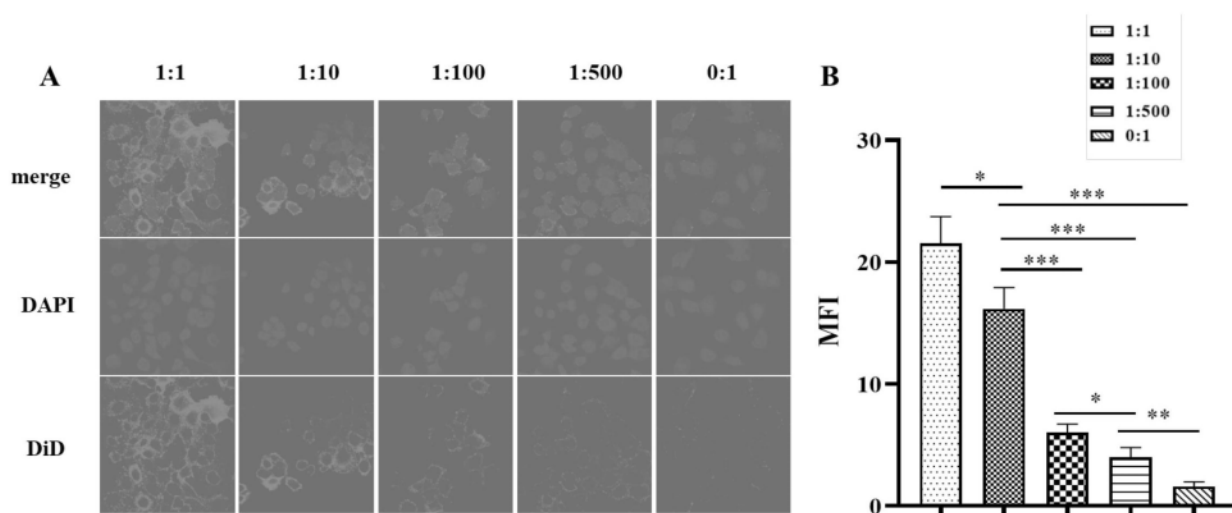


图6

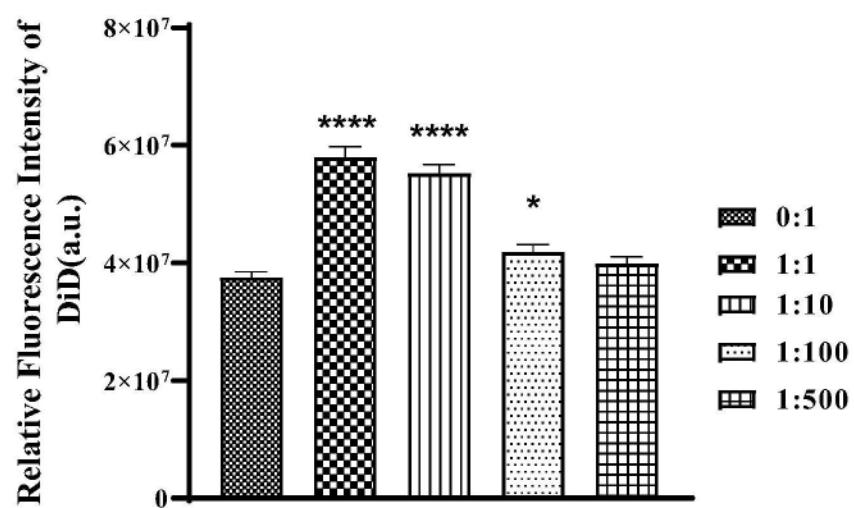


图7

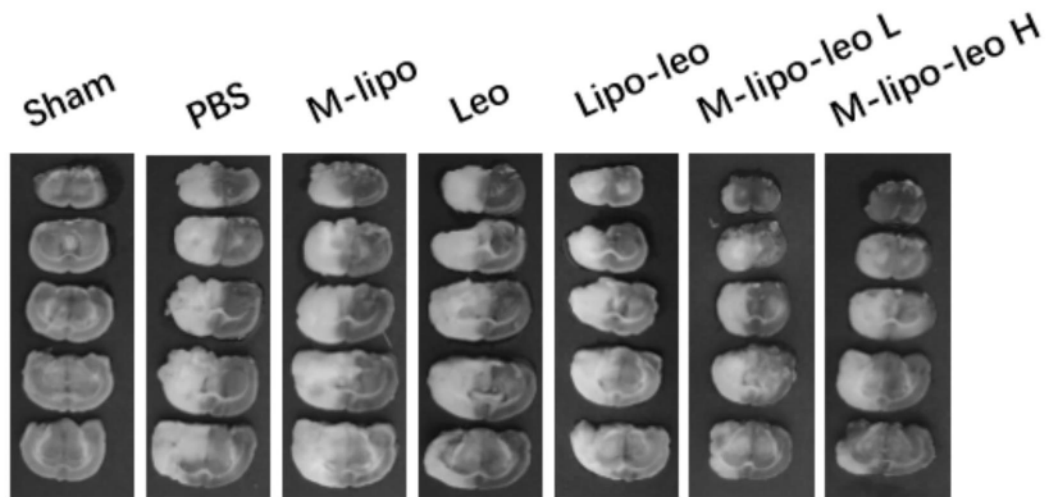
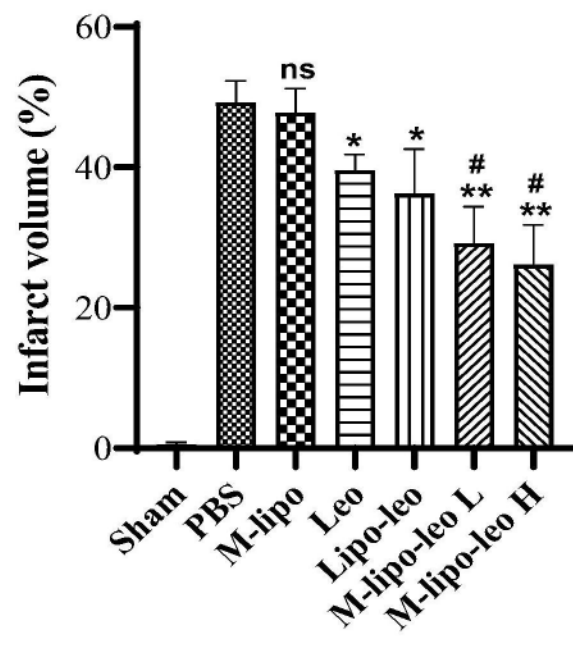
A**B**

图8