[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
A61K 9/107
A61K 47/44

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01806187.7

[43] 公开日 2003 年 5 月 7 日

[11] 公开号 CN 1416334A

[22] 申请日 2001.3.5 [21] 申请号 01806187.7
[30] 优先权
[32] 2000. 3. 6 [33] SE [31] 0000730 - 2
[86] 国际申请 PCT/SE01/00461 2001.3.5
[87] 国际公布 WO01/66086 英 2001.9.13
[85] 进入国家阶段日期 2002.9.6
[71] 申请人 利珀克尔集团公司
地址 瑞典斯德哥尔摩
[72] 发明人 A·费希尔 C·阿德
B·赫斯勒夫

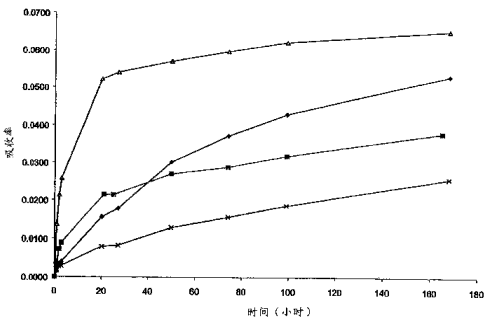
[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 王景朝 杨九昌

权利要求书 2 页 说明书 20 页 附图 2 页

[54] 发明名称 脂质载体

[57] 摘要

本发明涉及控释生物活性物质的脂质载体组合物，该组合物包含至少一种甘油三酯油，和至少一种选自磷脂酰乙醇胺和一己糖基神经酰胺的极性脂质，以及乙醇；其特征在于所述载体组合物具有形成粘附性结构的能力，该结构可保持于含水环境中。 本发明还涉及一种药物组合物，该组合物由所述脂质载体和溶解或分散于该载体中的生物活性物质组成，优选注射组合物。



ISSN1008-4274

1. 一种控释生物活性物质的脂质载体组合物，该组合物包含至少一种甘油三酯油，和至少一种选自磷脂酰乙醇胺和一己糖基神经酰胺的极性脂质，以及乙醇；其特征在于所述载体组合物具有形成粘附性结构的能力，该结构可保持于含水环境中。

2. 权利要求 1 的脂质载体，特征在于极性脂质的酰基可以相同或不同，它们由具有 12－28 个碳原子的不饱和或饱和的脂肪酸或羟基脂肪酸衍生。

3. 权利要求 1 或 2 的脂质载体，特征在于磷脂酰乙醇胺是蛋-PE 或二油酰-PE。

4. 权利要求 1 或 2 的脂质载体，特征在于一己糖基神经酰胺得自牛乳。

5. 权利要求 1－4 中任一项的脂质载体，特征在于甘油三酯油选自豆油、芝麻油、中链甘油三酯油、蓖麻油或其混合物。

6. 权利要求 1－5 中任一项的脂质载体，特征在于其由 60－98%重量的甘油三酯、0.1－40%重量的至少一种选自磷脂酰乙醇胺和一己糖基神经酰胺的极性脂质、以及 0.1－30%重量的乙醇组成。

7. 权利要求 6 的脂质载体，特征在于磷脂酰乙醇胺的含量占载体组合物总重量的 5－40%，优选 10－25%。

8. 权利要求 6 的脂质载体，特征在于一己糖基神经酰胺的含量占载体组合物总重量的 0.1－25%，优选 0.3－10%。

9. 权利要求 1－8 中任一项的脂质载体，它还包含至多占载体组合物总重量的 30%量的一种或多种选自下列的添加剂：甘油、聚乙二醇、丙二醇、脂肪醇、甾醇、单酸甘油酯、四甘醇、碳酸异丙烯酯以及聚环氧乙烷和聚环氧丙烷的共聚物，或者它们的混合物。

10. 权利要求 1－9 中任一项的脂质载体用于制备体内控释生物活性物质的注射用储库式制剂的应用。

11. 权利要求 1－9 中任一项的脂质载体用于制备体内控释生物活性物质的口服制剂的应用。

12. 权利要求 1－9 中任一项的脂质载体用于制备体内控释生物活性物质的眼科、牙科或皮肤制剂的应用。

13. 一种控释生物活性物质的药物组合物，该组合物由 a）脂质载

体，该载体包含至少一种与极性脂质结合的甘油三酯油和乙醇，所述至少一种极性脂质选自磷脂酰乙醇胺和一己糖基神经酰胺，该载体具有形成可保持于含水环境中的粘附性结构的能力；以及 b）溶于或分散于所述载体中的生物活性物质组成。

14. 权利要求 13 的药物组合物，特征在于除所述生物活性物质外，脂质载体由以载体总重量计的 60－98%重量的甘油三酯、0.1－40%重量的磷脂酰乙醇胺和一己糖基神经酰胺中至少一种、以及 0.1－30%重量的乙醇组成。

15. 权利要求 13 或 14 的药物组合物，它还包含一种或多种选自下列的添加剂：甘油、聚乙二醇、丙二醇、脂肪醇、甾醇、单酸甘油酯、四甘醇、碳酸异丙烯酯以及聚环氧乙烷和聚环氧丙烷的共聚物，和它们的混合物。

16. 权利要求 13－15 中任一项的药物组合物，特征在于生物活性物质选自神经抑制药、抗抑郁药、抗精神病药、抗生素、抗微生物剂、抗肿瘤药、和抗震颤麻痹药、激素、矿物质和维生素。

脂质载体

技术领域

本发明涉及一种用于施用生物活性物质、尤其是在体内缓释所述生物活性物质的新的脂质载体组合物。

发明背景

对于许多药物物质，制备体内的储库式制剂是个问题，例如在神经抑制药、抗抑郁药、抗精神病药、抗生素、抗微生物剂、抗糖尿病药和抗震颤麻痹药的情况下。还有许多激素和肽，例如生长激素和胰岛素，以及细胞抑制性药物，它们也缺乏适宜的储库式制剂。

目前，市场上有数种本领域普通专业技术人员众所周知的药物的控制释放、尤其是缓释释放体系。根据聚合物系统，有许多储库式体系的实例，从中活性化合物通过从非生物降解基质中扩散或者通过基质的生物降解而释放；或者在水溶性聚合物的情况下，活性化合物通过聚合物在生物流体中溶解而释放。非生物降解的聚合物在机体中不经历任何明显的变化。它们常用于植入剂中，它们通常需要通过手术除去。生物降解聚合物体系也存在着对植入部位引发刺激的潜在危险；对于水溶性聚合物，在它们在机体中溶解或降解期间也存在这样的危险。除引发刺激外，聚合物体系的普遍缺点还与它们的结合能力有关，在许多情况下，它们的结合能力都较低，因此受限于高效的药物物质。一个实际的问题是，为结合许多不同的药物物质并满足它们各自在结合水平和释放标准上的特殊需求，需要各种类型的聚合物。

脂质油体系，例如甘油三酯类油（即，USP XXIII 所谓的不挥发油）的溶液或悬浮液也用于缓释。所述体系的缺点是仅能结合有限数量的化合物，包括已用脂肪酰基酯化为前药的药物，并且不能影响这类化合物的释放速率。这意味着这些体系作为非胃肠储库式体系的有限价值。其它非分散性脂质载体，即油性载体在药品中的应用也非常有限。这类体系用于口服释放是基于脂质体系的自乳化特性以及活性化合物在胃肠道的立即释放。

非油和油性载体的其它脂质体系是分散体，例如脂质乳液和脂质体，它们在静脉施用后仅有限地缓释被结合的药物物质。也有文献报

道以缓释释放体系形式工作的肌内或皮下注射脂质体，但认识到的困难是低包封率和较差的贮存稳定性。

为避免分散体的缺点，开发了许多热动学稳定的脂质体系。但是，它们是基于水与两亲性脂质的相互作用形成稳定的液晶相。至今为止发现，这类体系在药物应用领域中的用途十分有限。

现有技术

Fluidcarbon International 名下的 WO 84/02076 公开了一种控释组合物，该组合物由当与水或含水体系接触时、能形成立方体液晶相的两亲物质，例如单酸甘油酯、蛋黄磷脂和半乳糖脂组成。

GS Development AB 名下的 WO 95/34287 公开了基于二酰基甘油、磷脂和极性液体的缓释生物活性物质的组合物，所述二酰基甘油、磷脂和极性液体一起形成限定的胶束或液晶体系。

Kabi Pharmacia AB 名下的 WO 92/05771 公开了一种脂质颗粒形成基质，该基质可用作生物活性物质的载体，当与含水系统相互作用时，由所述基质自发形成脂质颗粒。所述基质由至少两种脂质成分组成，一种是极性且两亲的成分，另一种是非极性成分。脂质成分之一还应形成双层。在所有实施例中，使用磷脂酰胆碱作为极性脂质。该体系在水中自分散，因此更快速地释放所结合的生物活性化合物。

Liposom Company, Inc. 名下的 US 4610868 涉及脂质基体载体，LMCs，该载体在体内或体外缓释生物活性剂。据描述，LMCs 是直径为约 500 - 约 100,000 nm 的球形结构，它由疏水性化合物和两性化合物组成。这些球形结构以繁琐的方法制得，该方法包括在有机溶剂中溶解脂质混合物，在水相中搅拌该有机溶液并蒸发该有机溶液。

Astra AB 名下的 US 5912271 涉及一种新的局部给药用的药物制剂，该制剂包含一种或多种局麻剂、极性脂质、三酰基甘油和任选的水。极性脂质优选是鞘脂或半乳糖脂，例如牛乳或蛋黄鞘脂，实施例中使用了它们。

Karlshamns Lipidteknik AB 名下的 WO 95/20945 涉及一种亲脂性载体制品，该制品具有连续脂质相并且包含极性脂质材料，该材料包含与非极性脂质混合的至少 50%双半乳糖基-二酰基甘油和任选的极性溶剂。

仍需要药物载体体系，该体系不具有聚合体系或者含水脂质体系

各自的缺点，但它能缓释各种具有不同化学和物理性质的药物物质，同时具有足够的药物物质结合力。

附图说明

附图 1 表示用溴百里酚蓝作为指示剂，由本发明的载体体系得出的溶解曲线。

附图 2 表示用藏红 O 作为指示剂，由本发明的载体体系得出的溶解曲线。

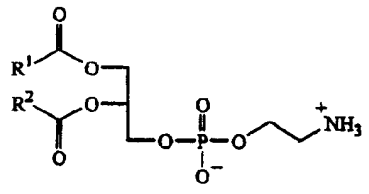
发明描述

现在出人意料地发现下述组成的脂质载体在含水环境中具有保持其与结合化合物的粘附性结构的能力，因此可用于控释，例如缓释所结合的生物活性物质。本发明的脂质载体的脂质以脂质成分为基础，所述脂质成分是人的细胞和膜的普通成分，或者是以显著量存在于人的饮食中。这意味着所述脂质与人的组织是生物相容的并且以与相应的内源性脂质的相同的方式代谢。

本发明涉及用于控释生物活性物质的脂质载体组合物，该组合物包含至少一种甘油三酯油、至少一种选自磷脂酰乙醇胺和一己糖基神经酰胺（monohexosylceramide）的极性脂质和乙醇，特征在于该载体组合物具有形成可保持于含水环境中的粘附性结构的能力。

根据本发明的一个优选方案，极性脂质的酰基可以相同或不同，它们优选由具有 12－28 个碳原子的不饱和的或饱和的脂肪酸或者羟基脂肪酸衍生。

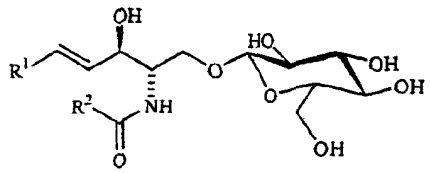
磷脂酰乙醇胺可得自所有的植物油卵磷脂原料，例如大豆卵磷脂、葡萄籽卵磷脂、葵花卵磷脂、玉米卵磷脂、棉籽卵磷脂，但也可来自动物源，例如蛋黄、牛乳（或其它乳制品）和动物器官或材料（脑、脾脏、肝脏、肾脏、红细胞）或者本领域普通专业技术人员显而易见的其它任何来源，但考虑到实用原因，磷脂酰乙醇胺优选得自大豆卵磷脂和蛋黄。磷脂酰乙醇胺（PE）的化学结构可如下所示：



其中 R^1 和 R^2 独立地表示任意取代的脂肪酸残基。

根据本发明的一个优选方面，磷脂酰乙醇胺是蛋-PE 或二油基-PE。

一己糖基神经酰胺，CMH，有时也称为一糖基神经酰胺（monoglycosylceramide）或脑苷脂，可以是合成的或者得自牛乳（或其它乳制品）、动物器官或材料（脑、脾脏、肝脏、肾脏、红细胞）和植物来源。出于实用原因，一己糖基神经酰胺优选得自牛乳或其它乳制品来源。对于由乳清浓缩物得到的 CMH，大多数与酰胺氮原子连接的脂肪酰基链的构成为 22:0、23:0 和 24:0。对于植物来源的 CMH，大多数与酰胺氮原子连接的脂肪酰基链是 2-羟基脂肪酸。一己糖基神经酰胺，CMH，的化学结构可如下所示：



其中 R^1 和 R^2 独立地表示任意取代的脂肪酸残基。

在本发明的脂质载体组合物中，非极性甘油三酯油或称三酰基甘油优选是甘油三酯油，其中的酰基由具有 8－22 个碳原子的不饱和的或饱和的脂肪酸或羟基脂肪酸衍生。甘油三酯油可选自天然植物油，它们包括，但不限于豆油、芝麻油、棕榈油（或分馏的棕榈油）、红花油、月见草油、葵花油、葡萄籽油、亚麻籽油、玉米油、棉籽油、花生油、橄榄油、蓖麻油（或分馏的蓖麻油，如三蓖麻精（triricinedin））；或者选自半合成油，它们包括，但不限于中链甘油三酯油（也称为分馏的椰子油）、乙酰化单酸甘油酯油；或者选自动物油，包括，但不限于黄油、鱼油；或者由这三组的任何油得到的任何混合物。按照常规的观点，甘油三酯油优选选自豆油、芝麻油、中链甘油三酯油、蓖麻油或它们的混合物。

本发明的脂质载体体系的缓释特性取决于脂质组成，因此可通过选自脂质成分的比例来控制。也可选择所述比例以最优结合特异性生物活性物质，或者控制混合物的粘度。为获得脂质载体组合物，可选择如下比例的脂质成分：非极性脂质 60－98%，极性脂质 0.1－40%，

和乙醇 0.1－30%；所述组合物适于皮下、肌内或真皮内注射，或者用于口服或眼科、牙科或皮肤给药。为获得可注射制剂，甘油三酯优选在室温下是液体。

本发明还涉及一种脂质载体，该载体由 60－98%重量的与 0.1－40%重量的至少一种极性脂质结合的甘油三酯和 0.1－30%重量的乙醇组成，所述极性脂质选自磷脂酰乙醇胺和一己糖基神经酰胺。

根据脂质载体所期望的特殊性质，可调整极性脂质的含量。脂质载体在含水环境中的特性也取决于甘油三酯的选择、乙醇的含量和可能的添加剂的存在。在具有高含量乙醇的脂质载体组合物中，极性脂质的含量也必须很高，以使载体在水溶液中保持粘附性。

本发明尤其涉及一种脂质载体，其中磷脂酰乙醇胺 PE 的含量占载体组合物总重量的 5－40%，优选 10－25%。

根据另一优选方面，本发明涉及一种脂质载体，其中一己糖基神经酰胺 CMH 的含量占载体组合物总重量的 0.1－25%，优选 0.3－10%。与 PE 相比，CMH 的含量通常较低，这是因为在水溶液中 CMH 有较高的能力赋予脂质载体以粘附性结构。

一种或多种添加剂，例如甘油、聚乙二醇、丙二醇、脂肪醇、甾醇、单酸甘油酯、四甘醇、碳酸异丙烯酯以及聚环氧乙烷和聚环氧丙烷的共聚物，或者它们的混合物可以以至多约占载体组合物总重量的约 30%的量掺入载体中。所述添加剂可改善溶解性并改变载体的物理性质。通过改变物理性质，例如极性和粘度，可调整载体的释放特性。也可使用任何可掺入载体中并且不会对活性物质或其释放产生负面影响的其它的添加剂。

本发明的不同脂质组合物的共性是，当使其与不同的含水介质接触时，该载体组合物具有粘附性外观。在许多不同的含水介质中都观察到了这种共性，例如在蒸馏水，0.1 M HCl（pH 1），0.1 M NaOH（pH 13），模拟人血液和组织液的盐浓度和 pH 的缓冲液（20 mM Hepes，150 mM NaCl，0.01%重量/重量 NaN_3，pH 7.4），模拟人胃液的盐浓度、pH 和胃蛋白酶浓度的缓冲液（2.0 g NaCl，3.2 g 胃蛋白酶，80 ml 1M HCl，蒸馏水加至 1000 ml），和酸性盐水（70 mM NaCl，pH 1.0）中。当将本发明的载体组合物加入或者放入上述不同水相中时，它们保持其粘附性、通常是凝胶状外观或结构的事实使得在许多不同应用

中，可使用该载体组合物进行控释。

本发明涉及所述脂质载体用于制备体内控释生物活性物质的注射用储库式制剂的用途。优选的给药方式是皮下、肌内或者真皮内注射。

对于本领域普通专业技术人员而言，本发明对于非胃肠储库的应用用途是显而易见的，但其它用途也是显而易见的。例如，该载体可用于口服释放药物物质。因为在水溶液中的粘附性外观模拟了人胃液，可方便地进一步想到其中载体在胃环境中保护药物物质的应用。本发明的脂质载体的其它可能的应用是用于掩蔽口服产品中的药物。因此，本发明的一个特殊方面是本发明的脂质载体用于制备体内控释生物活性物质的口服制剂的用途。

对于本领域普通专业技术人员而言，可能的应用显然还有缓释的眼科和牙科制剂、和其它局部制剂，如皮肤用凝胶和软膏、以及局部施用到粘膜的制剂和其中药物组合物中使用油的其它应用。本发明还涉及所述脂质载体用于制备体内控释生物活性物质的眼科、牙科或皮肤制剂的用途。

储库式制剂是制药工业普遍关注的问题。本发明还涉及控释生物活性物质的药物组合物，该组合物组成为 a）脂质载体，该载体包含至少一种与至少一种极性脂质结合的甘油三酯油和乙醇，所述至少一种极性脂质选自磷脂酰乙醇胺和一己糖基神经酰胺，所述载体具有形成可保持于含水环境中的粘附性结构的能力；和 b）溶于或分散于所述载体中的生物活性物质。

特别地，本发明的药物组合物的特征在于除生物活性物质外，脂质载体由占载体总重量的 60－98%重量的甘油三酯、0.1－40%重量的磷脂酰乙醇胺和一己糖基神经酰胺中至少一种，以及 0.1－30%重量的乙醇组成。

此外，本发明的药物组合物可包含一种或多种添加剂，它们选自甘油、聚乙二醇、丙二醇、脂肪醇、甾醇、单酸甘油酯、四甘醇、碳酸异丙烯酯以及聚环氧乙烷和聚环氧丙烷的共聚物，和它们的混合物。

本发明载体的应用决不仅限于载体溶解生物活性物质的能力。由于可获得半固体稠度的载体，因此可将固体结晶和非晶结构均匀地分散和悬浮于载体中并防止在贮存期间沉淀。

生物活性物质可定义为在生物学上具有活性的物质，它们可用于人药或兽药、化妆品、食品和农业领域。

本发明尤其涉及一种药物组合物，其中的生物活性物质选自神经抑制药、抗抑郁药、抗精神病药、抗生素、抗微生物剂、抗肿瘤药和抗震颤麻痹药、激素、矿物质和维生素。

组合物实施例

在下列实施例中，举例说明了在脂质载体组合物中可使用不同的磷脂酰乙醇胺和鞘脂物质，以及为获得粘附性结构，载体中必需包括乙醇。还举例说明了药物组合物。

在实施例中使用下列物质:

乙醇，99.5%，得自瑞典 Kemetyl AB;

缓冲液，pH 7.4，由 20 mM Hepes、150 mM NaCl、0.01%重量/重量 NaN_3 组成。

MCT 油（中链甘油三酯油），得自英国 Croda Oleochemicals（用于载体组合物实施例中）。

含磷脂酰乙醇胺的载体组合物实施例

对于每种组合物，载体组分 MCT 油/PE/乙醇的相对比例 RP 以%重量/重量给出。在实施例中使用下列 PE 化合物:

二棕榈酰-PE，得自意大利 CHEMI S.p.A.;

二硬脂酰-PE，得自意大利 CHEMI S.p.A.;

二油酰-PE，得自意大利 CHEMI S.p.A.;

蛋-PE，由蛋黄通过色谱分馏得到，纯度为 95%（瑞典 Scotia LipidTeknik AB）。

实施例 1. 二棕榈酰-PE（比较例）

在密封的 10 ml 玻璃瓶中，将 1.7372 g MCT 油与 0.1990 g DPPE 和 0.0620 g 乙醇混合。将该混合物在 80℃搅拌 10 分钟（无需成为均匀混合物）。当使其回至室温时，形成包含 DPPE 可见聚集体的不均匀乳状油相。RP: 86.9/10.0/3.1。

实施例 2. 二硬脂酰-PE（比较例）

在密封的 10 ml 玻璃瓶中，将 1.6357 g MCT 油与 0.2944 g DSPE 和 0.0418 g 乙醇混合。将该混合物在 80℃搅拌 10 分钟（无需成为均

匀混合物）。当使其回至室温时，形成包含DSPE可见聚集体的不均匀乳状油相。RP: 83.0/14.9/2.1。

实施例3. 二油酰-PE

在密封的10 ml玻璃瓶中，将1.6180 g MCT油与0.1862 g DOPE和0.0545 g乙醇混合。将该混合物在80℃搅拌10分钟形成均匀的油相。当使其回至室温时，最终形成半固体稠度的肉眼观察均匀的混浊油相。当加到缓冲液中时，该油相保持粘附性。RP: 87.1/10.0/2.9。

实施例4. 蛋-PE

在密封的10 ml玻璃瓶中，将2.5633 g MCT油与0.4632 g蛋-PE和0.0656 g乙醇混合。将该混合物在80℃搅拌10分钟形成均匀的透明油相。当使其回至室温时，最终形成半固体稠度的肉眼观察均匀的混浊油相。当加到缓冲液中时，该油相保持粘附性。RP: 82.9/15.0/2.1。

实施例5. 不加乙醇的蛋-PE（比较例）

在密封的10 ml玻璃瓶中，将2.6177 g MCT油与0.4620 g蛋-PE混合。将该混合物在80℃搅拌5分钟形成均匀的油相。当使其回至室温时，形成两相体系。一相是半固体稠度的，一相是液体油。RP: 85.0/15.0/0。

现出人意料地发现，经肉眼即裸眼观察，当载体加到水溶液中时，并不是试验的所有磷脂酰乙醇胺（PE）都具有均匀的外观和粘附行为。到目前为止，仅观察到包含蛋-PE和合成二油酰-PE的混合物具有均匀的外观和粘附行为。

含鞘脂物质的载体组合物实施例

在下列实施例中，说明当包含在载体中时，与其它鞘脂物质相比，一己糖基神经酰胺CMH具有独特的性质。

对于每种组合物，载体组分MCT油/鞘脂/乙醇的相对比例RP以%重量/重量给出。在实施例中使用下列鞘脂化合物:

CMH(一己糖基神经酰胺)，由乳清浓缩物通过色谱分馏制得，纯度>98%（Scotia LipidTeknik AB）;

CDH(二己糖基神经酰胺)，由乳清浓缩物通过色谱分馏制得，纯度>98%（Scotia LipidTeknik AB）;

m-SL，包含约70%鞘磷脂、10% CMH和10% CDH的牛乳鞘脂，由乳清

浓缩物通过色谱分馏制得（Scotia LipidTeknik AB）；
鞘磷脂，由乳清浓缩物通过色谱分馏制得，纯度>99%（Scotia LipidTeknik AB）。

实施例 6. CMH

在密封的 10 ml 玻璃瓶中，将 1.8496 g MCT 油与 0.0600 g CMH 和 0.1045 g 乙醇混合。将该混合物在 80℃搅拌 10 分钟形成均匀的油相。当使其回至室温时，最终形成半固体稠度的肉眼观察均匀的混浊油相。当加到缓冲液中时，该油相保持粘附性。RP: 91.8/3.0/5.2。

实施例 7. 不含乙醇的 CMH（比较例）

在密封的 10 ml 玻璃瓶中，将 1.9579 g MCT 油与 0.0604 g CMH 混合。将该混合物在 80℃搅拌 10 分钟形成均匀的油相。当使其回至室温时，形成两相体系。一相是半固体稠度的，一相是液体油。RP: 97.0/3.0/0。

实施例 8. CDH（比较例）

在密封的 10 ml 玻璃瓶中，将 1.8025 g MCT 油与 0.0589 g CDH 和 0.0985 g 乙醇混合。将该混合物在 80℃搅拌 10 分钟形成均匀的油相。当使其回至室温时，形成两相体系。一相是半固体稠度的，一相是液体油。RP: 92.0/3.0/5.0。

实施例 9. m-SL（比较例）

在密封的 10 ml 玻璃瓶中，将 2.0280 g MCT 油与 0.0662 g 乳鞘脂和 0.1185 g 乙醇混合。将该混合物在 80℃搅拌 10 分钟形成均匀透明的油相。当使其回至室温时，形成乳鞘脂在 MCT 油中沉淀的不均匀油相。RP: 91.7/3.0/5.4。

实施例 10. 鞘磷脂（比较例）

在密封的 10 ml 玻璃瓶中，将 2.0606 g MCT 油与 0.0671 g 鞘磷脂和 0.1098 g 乙醇混合。将该混合物在 80℃搅拌 10 分钟形成均匀透明的油相。当使其回至室温时，形成鞘磷脂在 MCT 油中沉淀的不均匀油相。RP: 92.1/3.0/4.9。

含一己糖基神经酰胺和不同添加剂的载体组合物实施例

在下列实施例中，说明本发明的载体中可掺入添加剂的能力。在密封的 10 ml 玻璃瓶中，将不同的添加剂加到不同甘油三酯油、CMH 和乙醇的混合物中。CMH 与实施例 6 中的相同。对于每种组合物，载体

组分甘油三酯油/CMH/乙醇/添加剂的相对比例 RP 以%重量/重量给出。在下列实施例中使用下列油和添加剂:

蓖麻油，得自瑞典 Apoteksbolaget;

蓖麻油，提取的，（三蓖麻精），RRR，由 Scotia LipidTeknik AB 用得自瑞典 Karlshamns AB 的蓖麻油制得;

芝麻油，得自英国 Croda Oleochemicals;

甘油，99.8%，得自瑞典 Apoteksbolaget;

聚乙二醇 400，用于合成，得自瑞典 Kebo Lab AB;

聚乙二醇 1000，用于合成，得自瑞典 Kebo Lab AB;

聚乙二醇 3000，用于合成，得自瑞典 Kebo Lab AB;

丙二醇，>99.5%，得自瑞典 Kebo Lab AB;

硬脂醇，>96%，得自瑞典 Kebo Lab AB;

胆固醇，得自英国 Genzyme;

单酸甘油酯，分馏的 Akoline MCM，由 Scotia LipidTeknik AB 用得自瑞典 Karlshamns AB 的 Akoline MCM 制得;

四甘醇，得自 Sigma-Aldrich Sweden AB;

碳酸异丙烯酯，99%，购自 Sigma-Aldrich Sweden AB;

Lutrol F68（泊洛沙姆 188），购自德国 BASF。

实施例 11. 甘油

将 1.8907 g MCT 油与 0.0735 g CMH、0.1274 g 乙醇和 0.3931 g 甘油混合。RP: 76.1/3.0/5.1/15.8。

实施例 12. 甘油

将 1.7984 g 三蓖麻精与 0.0697 g CMH、0.1254 g 乙醇和 0.4413 g 甘油混合。RP: 73.9/2.9/5.2/18.1。

实施例 13. PEG 400

将 2.3015 g 三蓖麻精与 0.0893 g CMH、0.2979 g 乙醇和 0.2981 g 聚乙二醇 400 混合。RP: 77.1/3.0/10.0/10.0。

实施例 14. PEG 1000

将 1.5480 g 三蓖麻精与 0.0599 g CMH、0.1992 g 乙醇和 0.1975 g 聚乙二醇 1000 混合。RP: 77.2/3.0/9.9/9.9。

实施例 15. PEG 3000

将 1.4735 g 三蓖麻精与 0.0534 g CMH、0.0955 g 乙醇和 0.1834

g 聚乙二醇 3000 混合。RP: 81.6/3.0/5.3/10.2。

实施例 16. 丙二醇

将 1.5014 g 三蓖麻精与 0.0542 g CMH、0.0906 g 乙醇和 0.1756 g 丙二醇混合。RP: 82.4/3.0/5.0/9.6。

实施例 17. 硬脂醇

将 1.6449 g 三蓖麻精与 0.0593 g CMH、0.1068 g 乙醇和 0.1965 g 硬脂醇混合。RP: 81.9/3.0/5.3/9.8。

实施例 18. 硬脂醇

将 1.6752 g 芝麻油与 0.0613 g CMH、0.0995 g 乙醇和 0.2038 g 硬脂醇混合。RP: 82.1/3.0/4.9/10.0。

实施例 19. 胆固醇

将 2.6898 g MCT 油与 0.1194 g CMH、0.1467 g 乙醇和 0.0309 g 胆固醇混合。RP: 90.1/4. 0/4.9/1.0。

实施例 20. 胆固醇

将 2.4572 g MCT 油与 0.2315 g CMH、0.1480 g 乙醇和 0.0587 g 胆固醇混合。RP: 84.9/8.0/5.1/2.0。

实施例 21. 单酸甘油酯

将 1.7013 g 三蓖麻精与 0.0615 g CMH、0.2067 g 乙醇和 0.1076 g 单酸甘油酯混合。RP: 81.9/3.0/10.0/5.2。

实施例 22. 四甘醇

将 1.5517 g 三蓖麻精与 0.0600 g CMH、0.1948 g 乙醇和 0.1988 g 四甘醇混合。RP: 77.4/3.0/9.7/9.9。

实施例 23. 碳酸异丙烯酯

将 1.5410 g 三蓖麻精与 0.0591 g CMH、0.2003 g 乙醇和 0.2067 g 碳酸异丙烯酯混合。RP: 76.8/2.9/10.0/10.3。

实施例 24. Lutrol F68

将 1.6665 g 蓖麻油与 0.0552 g CMH、0.0920 g 乙醇和 0.1246 g Lutrol F68 混合。RP: 86.0/2.8/4.7/6.4。

将混合物在 75－85℃搅拌 10 分钟，形成均匀的油相。当使该混合物回至室温时，在各种情况下均形成半固体稠度的肉眼观察均匀的、混浊油相。当加到缓冲液中时，所有的油相均保持粘附性。对于试验的其它鞘脂物质，当加到水溶液中时，没有观察到该载体的肉眼观察

均匀的外观和粘附行为，所述载体包含 CMH、甘油三酯油、乙醇和任选的添加剂。

药物组合物实施例

在下列药物实施例中，除前面提及的那些外，还使用下列物质：

豆油，得自瑞典 Karlshamns AB;

MCT-油（中链甘油三酯油），得自瑞典 Karlshamns AB;

蓖麻油，得自瑞典 Karlshamns AB;

二丙酸倍他米松，USP XXIII; 提供商：瑞典 Jucker Pharma;

环孢菌素 A，USP XXIII; 提供商：瑞士 Medial AG;

乙酸甲羟孕酮，批号 ACL 973131 PL5; Apoteket Draken，Stockholm，瑞典;

菌绿素，SQN 400，批号 CAR/99/00086; Scotia Pharmaceuticals，Stirling，苏格兰;

牛胰岛素，得自 Sigma-Aldrich Sweden AB;

维生素 B12，99%，得自 Sigma-Aldrich Sweden AB。

实施例 25. 倍他米松

CMH/豆油/乙醇/二丙酸倍他米松的相对比例：3.0/81.7/10.1/5.2%重量/重量。

在 10 ml 密封的玻璃瓶中，将 1.7164 g 豆油与 0.0625 g CMH、0.1088 g 二丙酸倍他米松和 0.2133 g 乙醇混合。将该混合物在 80℃搅拌 15 分钟形成均匀透明的油相。当该制剂回至室温时，二丙酸倍他米松不发生沉淀。

实施例 26. 环孢菌素

CMH/豆油/乙醇/环孢菌素相对比例：3.0/81.6/10.3/5.2%重量/重量。

在 10 ml 密封的玻璃瓶中，将 1.6014 g 豆油与 0.0582 g CMH、0.1012 g 环孢菌素和 0.2013 g 乙醇混合。将该混合物在 80℃搅拌 15 分钟形成均匀透明的油相。当该制剂回至室温时，环孢菌素不发生沉淀。

实施例 27. 甲羟孕酮

CMH/MCT 油/乙醇/乙酸甲羟孕酮相对比例：3.0/82.4/10.4/4.2%重量/重量。

在密封的 10 ml 玻璃瓶中，将 1.7644 g MCT 油与 0.0645 g CMH、0.0900 g 乙酸甲羟孕酮和 0.2227 g 乙醇混合。将该混合物在 80℃搅拌 15 分钟形成均匀透明的油相。当该制剂回至室温时，乙酸甲羟孕酮不发生沉淀。

实施例 28. SQN 400

MCT 油/SQN 400/蛋-PE/乙醇相对比例：51.1/6.0/28.7/14.2%重量/重量。

将 0.1058 g SQN 400 与 0.900 g MCT 油在 70℃搅拌 15 分钟。在室温混合 0.5045 g 蛋-PE 与 0.250 g 乙醇。将两种混合物在密封的 10 ml 玻璃瓶中混合。该混合物在 80℃搅拌 15 分钟后，形成均匀透明的油相。当该制剂回至室温时，SQN 400 不发生沉淀。

实施例 29. 结晶胰岛素

三蓖麻精/CMH/乙醇/胰岛素的相对比例：82.8/3.1/9.3/4.8%重量/重量。

在密封的 10 ml 玻璃瓶中，将 0.8520 g 三蓖麻精与 0.0318 g CMH、0.0962 g 乙醇和 0.0493 g 牛胰岛素混合。将该混合物在 80℃搅拌 10 分钟，形成均匀油相。当回至室温时，形成半固体稠度的肉眼观察均匀的浑浊油相。使用光学显微镜（Olympus CHS）对样品进行的测定揭示了结晶胰岛素均匀地分布于整个载体中。

将该混合物放入室温下的玻璃瓶中。超过 17 周后，观测该混合物，仍观察到均匀的、浑浊的、凝胶样的油相外观，没有沉淀或者组分分配的迹象。使用光学显微镜的检测表明与观察前具有同样均匀的分布。

实施例 30. 与硬明胶胶囊的相容性

在该实施例中，说明药物组合物与硬明胶胶囊的相容性。除前面提及的那些组分外，还使用下列物质：

MCT 油（中链甘油三酯油），得自英国 Croda Oleochemicals;

硬明胶胶囊，Coni-Snap 尺寸 0，透明，得自比利时 Capsugel;

在密封的 10 ml 玻璃瓶中，将 1.8495 g 三蓖麻精与 0.1022 g CMH 和含 0.1%重量/重量维生素 B12 的 0.1079 g 乙醇混合。将该混合物在 80℃搅拌 10 分钟，形成均匀的粉色油相。当回至室温时，形成半固体稠度的肉眼观察均匀的、粉色的、浑浊的油相。然后将该混合物填充

到硬明胶胶囊中，将其密封并放入54%相对湿度的玻璃瓶中。在室温放置胶囊。超过15周后，观测胶囊，未显示出相容性问题。

缓释实施例

第一实验

在下列实施例中，通过分别作为指示剂的亚甲基蓝和溴百里酚蓝的结合和释放，说明本发明的脂质体系的缓释特性。非极性脂质是豆油（得自瑞典 Karlshamns AB）、MCT-油（中链甘油三酯油，得自瑞典 Karlshamns AB）或者蓖麻油（得自瑞典 Karlshamns AB），极性脂质是 CMH（得自乳清浓缩物的一己糖基神经酰胺，瑞典 Scotia LipidTeknik AB）或者 PE（得自蛋黄的磷脂酰乙醇胺，瑞典 Scotia LipidTeknik AB）。

使用下列指示剂物质:

亚甲基蓝，“显微镜染色”级，得自瑞典KEBO Lab AB。

溴百里酚蓝，“指示剂”级，得自瑞典KEBO Lab AB。

实施例1（A）

在密封的10 ml玻璃瓶中，将1.9708 g豆油与0.0644 g CMH和含0.1%重量/体积亚甲基蓝的0.1029 g乙醇混合。将该混合物在80℃搅拌10分钟，形成均匀的蓝色油相。

实施例2（B）

在密封的10 ml玻璃瓶中，将1.5441 g豆油与0.4118 g PE和含0.1%重量/体积亚甲基蓝的0.1004 g乙醇混合。将该混合物在80℃搅拌5分钟，形成均匀的蓝色油相。

实施例3（C）

在密封的10 ml玻璃瓶中，将2.1246 g豆油与含0.1%重量/体积亚甲基蓝的0.1124 g乙醇混合。将该混合物在80℃搅拌5分钟，形成均匀的蓝色油相。

实施例4（D）

在密封的10 ml玻璃瓶中，将2.1846 g MCT油与含0.1%重量/体积亚甲基蓝的0.1138 g乙醇混合。将该混合物在室温搅拌10分钟，形成均匀的蓝色油相。

实施例5（E）

在密封的10 ml玻璃瓶中，将1.8601 g分馏的蓖麻油与0.0600 g

CMH 和含 0.1%重量/体积亚甲基蓝的 0.0966 乙醇混合。将该混合物在 80℃搅拌 20 分钟，形成均匀的灰色油相。

实施例 6（F）

在密封的 10 ml 玻璃瓶中，将 1.8668 g MCT 油与 0.0607 g CMH 和含 0.1%重量/体积亚甲基蓝的 0.1075 乙醇混合。将该混合物在 80℃搅拌 10 分钟后，形成均匀的蓝色油相。

实施例 7（G）

在密封的 10 ml 玻璃瓶中，将 2.8418 g 豆油与 0.0090 g CMH 和含 0.1%重量/体积亚甲基蓝的 0.1445 乙醇混合。将该混合物在 80℃搅拌 10 分钟，形成均匀的蓝色油相。

实施例 8（H; 参照溶液）

将含 0.1%重量/体积亚甲基蓝的 0.024 g 乙醇溶于 15 ml 缓冲液中并用作参照溶液，与此相对照比较由混合物 A－G 释放的亚甲基蓝。

实施例 9（I）

在密封的 10 ml 玻璃瓶中，将 2.0302 g 豆油与 0.0661 g CMH 和含 0.1%重量/体积溴百里酚蓝的 0.1214 g 乙醇混合。将该混合物在 80℃搅拌 10 分钟，形成均匀的黄色油相。

实施例 10（J）

在密封的 10 ml 玻璃瓶中，将 1.4468 g 豆油与 0.3835 g PE 和含 0.1%重量/体积溴百里酚蓝的 0.0944 g 乙醇混合。将该混合物在 80℃搅拌 5 分钟，形成均匀的黄色油相。

实施例 11（K）

在密封的 10 ml 玻璃瓶中，将 2.1227 g 豆油与含 0.1%重量/体积溴百里酚蓝的 0.1115 g 乙醇混合。将该混合物在 80℃搅拌 5 分钟，形成均匀的黄色油相。

实施例 12（L）

在密封的 10 ml 玻璃瓶中，将 2.1242 g MCT 油与含 0.1%重量/体积溴百里酚蓝的 0.1107 g 乙醇混合。将该混合物在 80℃搅拌 5 分钟，形成均匀的黄色油相。

实施例 13（M）

在密封的 10 ml 玻璃瓶中，将 1.7859 g 分馏的蓖麻油与 0.0583 g CMH 和含 0.1%重量/体积溴百里酚蓝的 0.0990 g 乙醇混合。将该混合

物在80℃搅拌20分钟，形成均匀的黄色油相。

实施例14（N）

在密封的10 ml玻璃瓶中，将2.0176 g MCT油与0.0611 g CMH和含0.1%重量/体积溴百里酚蓝的0.1014 g乙醇混合。将该混合物在80℃搅拌10分钟，形成均匀的黄色油相。

实施例15（O）

在密封的10 ml玻璃瓶中，将2.7904 g豆油与0.0088 g CMH和含0.1%重量/体积溴百里酚蓝的0.1544 g乙醇混合。将该混合物在80℃搅拌10分钟，形成均匀的黄色油相。

实施例16（P；参照溶液）

将含0.1%重量/体积溴百里酚蓝的0.028 g乙醇溶于15 ml缓冲液中并用作参照溶液，与此相对照比较由混合物I－O释放的溴百里酚蓝。

释放研究

在37℃的温度下，分别将1 ml混合物A－H，以及分别将混合物I－O加到盛有15 ml缓冲液的25 ml玻璃烧杯中。在整个释放期间，用磁力搅拌内容物并分别在0.5、1、2、3、4和20小时后取1 ml样品测定其在664 nm（A-H）和617 nm（I-P）的吸光度。每份样品体积立即用同样体积的缓冲液代替。

这些释放实验的结果分别示于表1（亚甲基蓝作为指示剂物质）和表2（溴百里酚蓝作为指示剂物质）。

表1. 使用亚甲基蓝的释放研究

时间(h) 混合物	0.5	1	2	3	4	20	参照物 H
A	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001	.016	
B	0.020	0.013	0.014	0.020	0.025	0.038	
C	0.057	0.059	0.076	0.079	0.080	0.150	
D	0.071	0.077	0.088	0.096	0.103	0.157	0.441
E	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	
F	0.005	0.006	0.010	0.012	0.012	0.29	
G	0.000	0.000	0.002	0.003	0.002	0.012	

A: CMH/豆油/含 0.1%亚甲基蓝的乙醇: 3.0/92.2/4.8%重量/重量

B: PE/豆油/含 0.1%亚甲基蓝的乙醇: 20.0/75.1/4.9%重量/重量

C: 豆油/含 0.1%亚甲基蓝的乙醇: 95.0/5.0%重量/重量

D: MCT 油/含 0.1%亚甲基蓝的乙醇: 95.0/5.0%重量/重量

E: CMH/蓖麻油/含 0.1%亚甲基蓝的乙醇: 3.0/92.2/4.8%重量/重量

F: CMH/MCT 油/含 0.1%亚甲基蓝的乙醇: 3.0/91.7/5.3%重量/重量

G: CMH/豆油/含 0.1%亚甲基蓝的乙醇: 0.30/94.88/4.82%重量/重量

表 2. 使用溴百里酚蓝的释放研究

时间 (h) 混合物	0.5	1	2	3	4	20	参照物 P
I	0.000	0.004	0.004	0.003	0.001	0.006	
J	0.002	0.003	0.001	0.000	0.002	0.002	
K	0.021	0.029	0.046	0.062	0.052	0.070	
L	0.040	0.053	0.061	0.060	0.052	0.064	0.113
M	0.004	0.008	0.011	0.012	0.012	0.025	
N	0.008	0.012	0.016	0.024	0.026	0.042	
O	0.010	0.011	0.021	0.025	0.031	0.058	

I: CMH/豆油/含 0.1%溴百里酚蓝的乙醇: 3.0/91.5/5.5%重量/重量

J: PE/豆油/含 0.1%溴百里酚蓝的乙醇: 19.9/75.1/4.9%重量/重量

K: 豆油/含 0.1%溴百里酚蓝的乙醇: 95.0/5.0%重量/重量

L: MCT 油/含 0.1%溴百里酚蓝的乙醇: 95.0/5.0%重量/重量

M: CMH/蓖麻油/含 0.1%溴百里酚蓝的乙醇: 3.0/91.9/5.1%重量/重量

N: CMH/MCT 油/含 0.1%溴百里酚蓝的乙醇: 2.8/92.5/4.7%重量/重量

O: CMH/豆油/含 0.1%溴百里酚蓝的乙醇: 0.30/94.47/5.23%重量/重量

由上面的试验出人意料地发现，通过将甘油三酯油与极性脂质混合可大大改良指示剂物质的缓释。20 小时后，比较由不包含极性脂质的表 1 中的 C 和表 2 中的 K 与由包含极性脂质的载体的指示剂物质的

释放。下表 3 通过计算由 C 和 K 分别释放的百分数概括结果。

表 3. 20 小时后 C 和 K 的释放百分数

C	A (C + 3% CMH)	B (C + 20% PE)	G (C + 0.3% CMH)
100	11	25	8
K	I (K + 3% CMH)	J (K + 20% PE)	O (K + 0.3% CMH)
100	9	3	83

附加实验

对 CMH-体系进行附加实验，以突出该体系的潜在价值。为显示通过改变甘油三酯油、极性脂质的量如何控制该体系的行为以及结合的指示剂物质对该体系的影响，设计了实验方案和影响因素方案。甘油三酯油是芝麻籽油、MCT 油（中链甘油三酯油）和提取的蓖麻油，极性脂质是 0.5、1.6 和 5.0%重量/重量三种不同水平的 CMH（一己糖基神经酰胺）。每种样品中乙醇的量为 10%重量/重量并且余量是油。指示剂物质是溴百里酚蓝，该指示剂微溶于水；和藏红 O，该指示剂溶于水。实验的次数是 18。

使用下列物质：

芝麻籽油，得自英国 Croda Oleochemicals；

MCT 油（中链甘油三酯油）得自英国 Croda Oleochemicals；

蓖麻油，提取的，（三蓖麻精），RRR，由 Scotia LipidTeknik AB 用得自瑞典 Karlshamns AB 的蓖麻油制得；

CMH（一己糖基神经酰胺），由瑞典 Scotia LipidTeknik AB 用乳清浓缩物通过色谱分馏制得，纯度>98%；

溴百里酚蓝，BTB，“指示剂”级，购自瑞典 KEBO Lab AB；

藏红 O，SafO，Basic Red 2，[477-73-6]，购自瑞典 Labora Chemicals；

Spectra/Por®; Membrane MWCO 6000-8000（加重封闭的），瑞典 KEBO Lab AB。

溶出装置

修改常规的USP溶出浴PTWS，以使其可用于较小的体积。修改原始容器的盖，以使 50 ml 的园底烧瓶可放入该容器中。将原始的桨改制得更小，以使其适合这些新容器，使该容器悬垂在充满水的原始容器内。水浴温度设定为 38.5℃，其相当于 50 ml 容器内的温度为37.2-37.3℃。

制剂的制备

对于每种制剂，在密封的 10 ml 玻璃瓶中混合油与 CMH 和含 0.3%重量/重量溴百里酚蓝（BTB）的或者含 0.1%藏红 O（SafO）的乙醇。将该混合物在 80℃搅拌 10 分钟，形成均匀的黄色（BTB）或深红色（SafO）油相。将油相转移到 2 ml 注射器中后，使其回至室温。释放研究结果下讨论的制剂组合物示于表 4。

表 4. 制剂组分

制剂	CMH %(重量/重量)	油 %(重量/重量)	EtOH %(重量/重量)	指示剂物质
Q	1.6	MCT, 88.4	10.0	BTB
R	1.6	RRR, 88.4	10.0	BTB
S	1.6	芝麻 , 88.4	10.0	BTB
T	5.0	芝麻 , 85.0	10.0	BTB
U	1.6	RRR, 88.4	10.0	SafO
V	5.0	RRR, 85.0	10.0	SafO
W	1.6	MCT, 88.4	10.0	SafO
X	1.6	芝麻 , 88.4	10.0	SafO

释放研究

在实验开始前，将 25 ml 溶出介质加到 50 ml 的内部容器中并使其达到正好的温度，大约 37.3℃。搅拌速率为 80 转/分。使用前，应将 Spectra/Por® Membrane 在蒸馏水中浸泡至少 30 分钟。在一片 Spectra/Por® Membrane 中称重大约 0.4g 脂质混合物。膜的两端用加重封闭锁定。将膜中的制剂放入介质中。一定时间后，取样。在 UV-光谱光度计上用溶出介质作为空白对照。使用蠕动泵采样，该蠕动泵附着于 UV-光谱光度计的流动比色杯系统。在 521 nm（SafO）和 617 nm（BTB）测定吸光度。使样液充满流动比色杯并测定吸光度，之后使泵反向工作，使样品返回到内部容器中。然后用溶出介质，即缓冲液彻

底清洗比色杯系统。

释放研究的结果

由表 4 所述实验得到的溶出曲线示于附图 1 和附图 2。

所选择的实例表明溶出曲线如何随着油、CMH 的量以及指示剂物质的改变而变化。用 MLR（多重线性回归）对所有实验得到的溶出曲线进行评价，显示出油的选择、CMH 的量和指示剂物质均对将要得到的溶出曲线产生明显影响。

实验结论

－实验 25－30 清楚地证明了脂质载体结合药物物质的能力，其中成功地结合了约 4-6%重量的六种结构十分不同的药物物质。在所有的情况下，得到的组合物均可注射。

－实验清楚地证实了意想不到的观测结果，即当将非极性脂质与极性脂质结合时，观察到脂质载体中指示剂物质的缓释作用大大改善了。

－第一实验还清楚地证明了脂质载体中极性脂质与非极性脂质的组成是具体结合的物质的释放率的决定性因素。由表 3 可清楚地知道，释放率随着脂质载体的组成的改变而改变。作为极性脂质的 PE 导致与 CMH 不同的释放率。不同浓度的 CMH 也产生不同的释放率，这意味着释放率可由组成来预测。附加实验表明脂质载体的组成是具体结合物质的释放曲线的决定性因素。

－从实验可清楚地知道，两种指示剂物质从相同的脂质载体中以不同的速率释放，以及这两种指示剂物质可分别被两种不同的脂质载体最有效地保留。在附加实验中，由两种研究体系，BTB 和 SafO，得到的结果表明，可调整体系的组成，以适合所结合的物质和体系所需的行为。

由上面概括的实验、观测和结论，可清楚地知道，本发明的特征使其特别适于作为缓释所结合的生物活性化合物的药物载体。可调整载体中脂质的组成和比例，以便于结合不同的生物活性化合物并控制它们由载体的释放率。

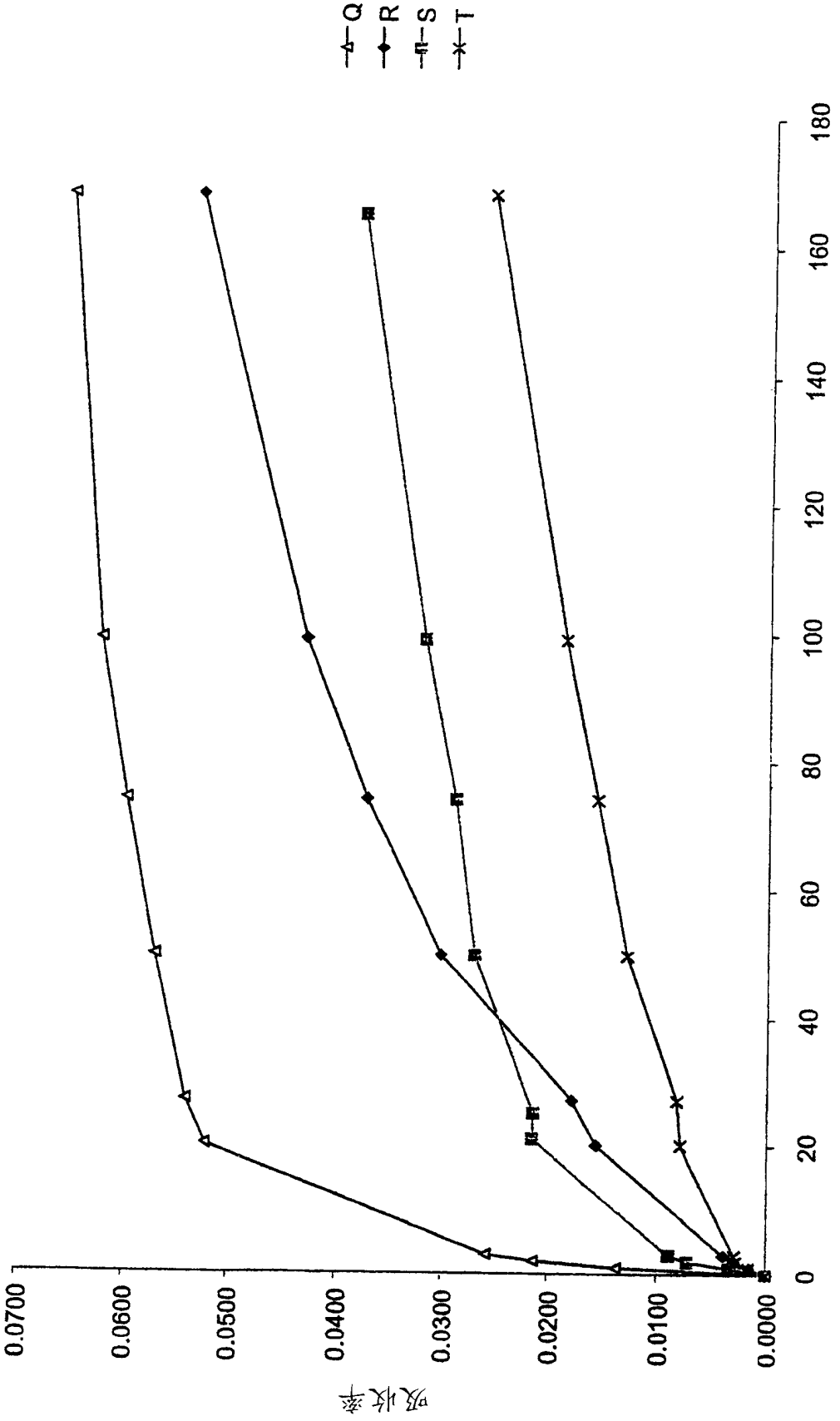

Q
R
S
T
0.0700
0.0600
0.0500
0.0400
0.0300
0.0200
0.0100
0.0000
吸收率
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
时间（小时）

图 1

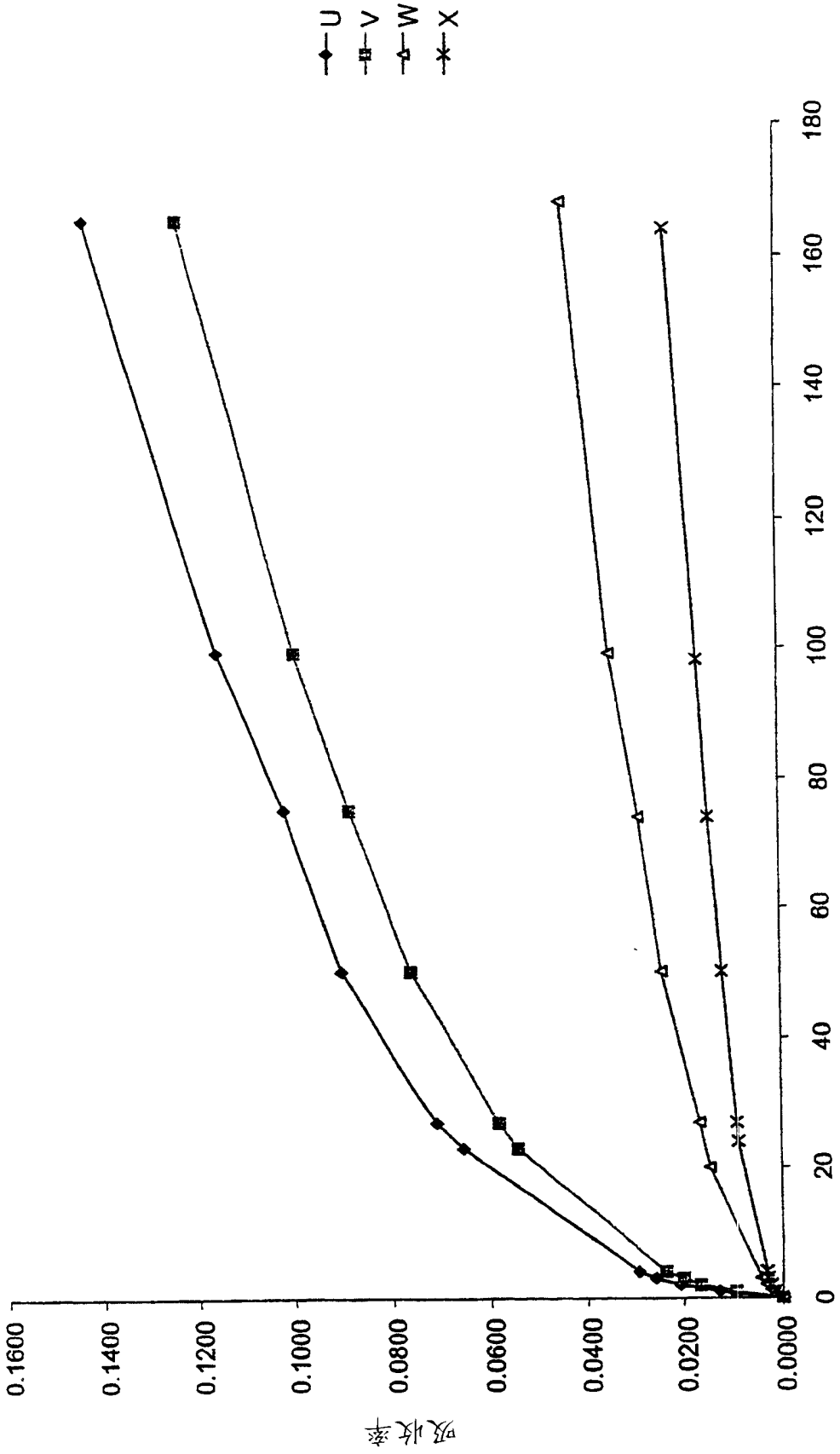

U
V
W
X
0.1600
0.1400
0.1200
0.1000
0.0800
0.0600
0.0400
0.0200
0.0000
效收率
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
时间（小时）

图 2