

## 蛋白多肽类药物脂质体中国专利技术研究进展

雷耀龙, 张珮明, 陈 矛

国家知识产权局 专利局医药生物发明审查部, 北京 100088

**摘要:** 蛋白多肽类药物脂质体是将蛋白多肽类药物用脂质体包封后形成的载药脂质体, 具有靶向、缓释、良好的稳定性等优点。综述了2000年以来中国专利申请中涉及的新型蛋白多肽类药物脂质体, 包括凝胶型脂质体、前体脂质体、长循环脂质体、免疫脂质体、柔性脂质体、pH敏感脂质体、配体修饰脂质体、磁性纳米脂质体、多囊脂质体, 为继续开发新型的蛋白多肽类药物脂质体提供新的思路。

**关键词:** 蛋白多肽类药物; 脂质体; 磷脂; 中国专利

中图分类号: R945 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2021)07-1562-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.07.030

## Research progress of Chinese patent technology of protein polypeptide drug liposome

LEI Yaolong, ZHANG Peiming, CHEN Mao

Pharmaceutical and Biological Invention Examination Department, China National Intellectual Property Administration, Beijing 100088

**Abstract:** Protein polypeptide drug liposome are drug-loaded liposome formed by encapsulating protein polypeptide drug in liposome, which has the advantages of targeting, sustained release and good stability. The novel protein polypeptide drug liposome involved in Chinese patent applications including gel-type liposome, proliposome, long-circulating liposome, immunoliposome, flexible liposome, pH-sensitive liposome, ligand-modified liposome, magnetic nano-liposome, multivesicular liposome since 2000 were reviewed, in order to provide new ideas for the development of protein polypeptide drug liposome.

**Key words:** protein polypeptide drug; liposome; phospholipid; Chinese patent

生物技术被认为是21世纪最具主导地位的高新技术。近20年以来,生物技术的发展十分迅速,特别表现在基因操作技术、转基因技术、基因治疗技术、生命体基因组工程、蛋白质工程技术、生物信息技术和生物芯片技术等方面。生物技术药物即通过生物技术获得的药物,主要包括重组细胞因子药物、重组激素类药物、重组溶栓药物、基因工程疫苗、治疗性抗体、基因药物和反义核苷酸等,其中大多数是蛋白多肽类药物<sup>[1]</sup>。

氨基酸通过肽键连接起来形成的化合物称为肽,蛋白质就是由1条或多条肽链以特定方式组合而成的高分子化合物。一般而论,多肽是指低于50个氨基酸组成的化合物,高于50个氨基酸的化合物通常称为蛋白质。蛋白多肽类药物是一类生物大

分子,其与传统的小分子药物相比,不仅具有用药剂量小、疗效好、毒副作用低等突出优点,同时还具有一些不同于传统药物的新特点,包括<sup>[2]</sup>:(1)蛋白质具有空间结构即二维、三维结构,完整的空间结构往往是其发挥药理活性的基础;(2)蛋白质类药物体内外均不稳定,在体外,环境中的高温、光照、强酸、强碱等因素可使蛋白质变性失活;在体内,易受酶、细菌及体液的破坏,导致其半衰期短、清除率高、非注射给药生物利用度低;(3)蛋白质类药物相对分子质量大,通过生物屏障(如细胞膜)的能力较差,更加影响了其药效的发挥。将蛋白多肽类药物包封于脂质体是解决上述缺点的有效技术手段。进入21世纪以来,越来越多的蛋白多肽类药物脂质体给药体系在国内被开发出来,并且申请了发明专

收稿日期: 2021-01-24

第一作者: 雷耀龙,研究方向为化学药领域发明专利申请的分析和审查。Tel:(010)62412194 E-mail: leiyulong@163.com

利。笔者通过对中国专利文摘数据库(China Patent Abstract Database)2000年至今的中国发明专利申请中涉及的蛋白多肽类药物脂质体进行了检索、分析和总结,以期为业界研究开发更多、更具实用性的蛋白多肽类药物脂质体技术提供新的思路与参考。

### 1 凝胶型脂质体

与通常先制备成脂质体然后将所述的脂质体分散在凝胶载体中所得脂质体凝胶不同,曾群<sup>[3]</sup>研究开发了一种新型的凝胶型脂质体,形成的原理是:按照常规的方法制备脂质体,其中被包封的内相含有易凝胶的组分,其在包封前为液体状态,待脂质体形成后,采用一定的凝胶方法(如改变温度至胶凝范围内的温度或加入交联剂、辐射交联等方法),使内相形成水凝胶,即得凝胶型脂质体。凝胶型脂质体制备的关键在于含有胶凝组分的内相在包封前保持液态以利于包封。

凝胶型脂质体的特征在于脂质体的内相是凝胶,替代了非凝胶脂质体的内相。一般情况下,凝胶脂质体的内相水凝胶含有:(1)易形成凝胶的高分子物质,(2)水性或亲水性介质。

凝胶型脂质体的优点在于内相形成凝胶后,药物被网络在凝胶的立体结构中,不易被外界物质所破坏。特别是可使得生物活性物质如蛋白多肽类药物的空间构象完整地保持,不易泄漏,稳定性大幅度提高,同时保持生物活性不变,缓释作用更强。

### 2 前体脂质体

前体脂质体系将脂质体组成成分和赋形剂制成脱水形式,其为干燥、具有良好流动性的粉末,应用前与水混合,即可得到分散或溶解成等张的重建脂质体。前体脂质体的特点为:(1)前体脂质体为固体,稳定性极好,解决了脂质体分散体系的物理不稳定性,如药物的渗漏、粒子的聚集以及磷脂在液态下的氧化、水解问题,可长期储存;(2)前体脂质体水化后的粒径达到纳米级,可改善药物对黏膜组织的渗透性,减少对组织的刺激性,增加药物的吸收。

有专利通过研究发现将环孢素A与适当的药用辅料相配合并通过特定的制备方法可得到一种环孢素A前体脂质体,能够实现与脂质体相同的载药和递药效果<sup>[4]</sup>。将环孢素A、脂质膜材(卵磷脂、胆固醇和维生素E)和亲水性基质(多元醇)等通过超声波分散法及逆相蒸发法制备成前体脂质体,遇水分散后即自发形成脂质体。所述的前体脂质体能够提高难溶性药物环孢素A的分散度和口服生

物利用度,稳定性良好,并且相对于普通脂质体更适合于工业化生产。

韩庆惠等<sup>[5]</sup>开发了一种白细胞介素-2前体脂质体,其成分包括白细胞介素-2、磷脂类和胆固醇类脂质体载体、抗氧化剂、水溶性载体和填充剂,通过喷雾干燥法制成的粒径小于900 nm的粉末。该白细胞介素-2前体脂质体具有稳定性好、包封率和活性回收率高、药物吸收性好、适合大规模的工业化生产等特点,特别适用于肺部给药。

有专利提供了一种匹多莫德脂质体固体制剂,通过选用特定质量配比的匹多莫德、氢化大豆磷脂、胆固醇、大豆甾醇和聚山梨酯80,采用减压干燥法制备成匹多莫德脂质体混悬液,然后再将匹多莫德脂质体混悬液以喷雾干燥制成固体制剂<sup>[6]</sup>。该脂质体固体制剂包封率高、粒径均匀、药物在血液循环中保留时间长。

沈阳药科大学申请的专利开发了一种醋酸奥曲肽前体脂质体。该前体脂质体中含有醋酸奥曲肽、负电磷脂、冻干保护剂,可以含有适量其他脂质,包括磷脂酰胆碱、胆固醇,也可以根据需要加入抗氧化剂、pH调节剂等成分<sup>[7]</sup>。醋酸奥曲肽与负电磷脂的物质的量比小于1:1,负电磷脂与冻干保护剂的质量之比为1:1~1:10,采用叔丁醇-水共溶剂冷冻干燥法制备。将冻干品水化后得到的醋酸奥曲肽脂质体/胶束的包封率可达50%以上,并且冻干品和水化所得的脂质体/胶束都具有良好的稳定性,解决了蛋白质多肽类药物在制备成脂质体/胶束制剂时难以包载的问题。

前体脂质体一般均是通过常规的制备脂质体的方法制得脂质体悬液,然后再通过减压干燥、喷雾干燥、冷冻干燥等方法制备成脂质体粉末,制得相应前体脂质体。所制备的前体脂质体均具有稳定性高,水化后所形成的脂质体包封率高的优点。

### 3 长循环脂质体

脂质体表面经过适当修饰后,可避免单核吞噬细胞体系吞噬,延长在体内血液循环的时间,因而称为长循环脂质体。蛋白多肽类长循环脂质体主要是聚乙二醇(PEG)修饰的长循环脂质体。在制备脂质体的过程中,聚乙二醇的磷脂衍生物作为膜材的一部分,与形成脂质体膜材的其他成分比如磷脂、胆固醇混合后,按照常规的制备方法包封蛋白多肽类药物<sup>[8]</sup>。主要的PEG磷脂衍生物为:二硬脂酰磷脂酰乙醇胺-PEG(DSPE-PEG)、PEG-二棕榈酰磷脂酰胆碱(PEG-DPPC)、PEG-二棕榈酰磷脂酰乙

醇胺(PEG-DPPE)、PEG-二硬脂酰磷脂酰胆碱(PEG-DSPC),PEG的平均相对分子质量为2 000~6 000。所述脂质体的其他常规成分是磷脂、胆固醇或各种表面活性剂<sup>[9]</sup>。PEG修饰长循环脂质体的极性PEG基增强了脂质体的亲水性,减少血浆蛋白与脂质体膜的相互作用,极大延长了脂质体在血液中的循环时间,从而提高治疗指数和疗效,减轻了不良反应,具有极好的产业化前景<sup>[10]</sup>。

除了将脂质体用PEG的磷脂衍生物修饰制备成循环脂质体外,陈春园等<sup>[11]</sup>利用蛋白多肽类自身的性质制备长循环脂质体。将脂质体中的活性膜材二硬脂酰乙醇胺-聚乙二醇-苯并三唑磷酸酯(DSPE-PEG-BTC)中的活性基团苯并三唑磷酸酯(BTC)或者二硬脂酰乙醇胺-聚乙二醇-琥珀酰亚胺碳酸酯(DSPE-PEG-SC)中的活性基团琥珀酰亚胺碳酸酯(SC)与神经生长因子(NGF)肽链中的 $\alpha$ -氨基反应,或者利用二硬脂酰乙醇胺-聚乙二醇-马来酰亚胺中的活性基团马来酰亚胺(MAL)与NGF肽链中半胱氨酸的-巯基(SH)反应,从而将二者结合起来。脂质体活性膜材与NGF的键合可达到90%以上的高包封率,粒径可以控制在50~1 000 nm范围内,并且体内外稳定性明显提高。

#### 4 免疫脂质体

目前,应用最多的免疫脂质体的配体是单克隆抗体,其具有专一结合细胞表面抗原的生物学活性,不但特异性强,而且亲和力高。免疫脂质体是将单克隆抗体接在脂质体表面,使其对特定细胞和器官具有识别能力,从而将包裹在脂质体内部的药物定向引导至特定的组织或细胞,发挥药效,实现靶向治疗。免疫脂质体通常使用常规的脂质体制备方法将蛋白多肽类药物包封在内相,然后通过化学偶联法将单克隆抗体连接在脂质体表面而得。

有专利研究了基于ANT1基因的靶向型免疫脂质体<sup>[12]</sup>。先将ANT1重组真核表达载体有效地包封在脂质体中形成纳米级颗粒,再与抗SM22 $\alpha$ 单克隆抗体连接,借助抗SM22 $\alpha$ 单克隆抗体与血管平滑肌(VSMC)表面的SM22 $\alpha$ 抗原的特异性结合,使脂质体主动靶向VSMC,进而在VSMC中释放ANT1重组真核表达载体并表达ANT1,诱导VSMC凋亡并抑制其增殖,来发挥抗血管狭窄的作用。该脂质体在冠状动脉粥样硬化等疾病的防治方面具有良好的应用前景。

肿瘤严重威胁人类健康,目前在肿瘤治疗和诊断中广泛应用的药物多数为非选择性药物,有些药

物在常规治疗剂量下会对正常组织器官产生显著的毒副作用。提高抗肿瘤药物疗效的关键是提高药物的肿瘤选择性,减少其在非靶向部位的聚集。在肿瘤靶向治疗领域,靶向抗肿瘤免疫脂质体的研究正日益受到人们的普遍关注和重视。有专利开发了人源化修饰的包裹毒素蛋白的PEG化曲妥珠单抗免疫脂质体,在脂质体表面通过连接基团巯基或N-琥珀酰亚胺基-4-对马来酰亚胺苯基丁酸盐连接人源化曲妥珠单抗<sup>[13]</sup>。该脂质体可与肿瘤细胞表面人表皮生长因子受体2(HER2)抗原结合并发生细胞内吞;毒素蛋白包裹于脂质体中,可降低毒素蛋白非特异性毒性和免疫原性的敏感性。经体外杀伤肿瘤细胞实验,结果证明其生物靶向性良好,体外杀伤靶肿瘤细胞作用显著,同时对正常细胞毒性作用很小。

免疫毒素是一种蛋白毒素,其杀伤肿瘤细胞的机制是通过靶向性配体特异结合细胞上的受体,被细胞内吞后,通过抑制蛋白合成促使肿瘤细胞凋亡。在制备免疫毒素药物时,如何降低蛋白毒素非特异性毒性、以及降低其免疫原性的敏感性是临床上需要迫切解决的问题。有专利进行了大量的实验,利用脂质体纳米技术和抗体偶联技术制备了一种内包裹蓖麻毒素外连接抗表皮生长因子受体(EGFR)抗体的PEG免疫脂质体<sup>[14]</sup>。其生物靶向性良好,可比较精准的杀伤靶肿瘤细胞,还可以保持蛋白毒素在制备过程中结构不受破坏、活性不会丧失。

#### 5 柔性脂质体

纳米柔性脂质体(也称传递体)是在制备普通脂质体的过程,向常规的脂质体膜材中加入胆酸钠、胆酸钾、脱氧胆酸钠、脱氧胆酸钾和聚山梨酯等表面活性剂制得的脂质体。由于在脂质体膜中掺入了上述表面活性剂,使得其类脂质膜具有了高度的形变能力,能高效穿过比其自身小数倍的孔道。传递体的这种高度形变能力使其可作为一种重要的透皮给药系统,传递各种形式的药物。有专利在传统的脂质体基础上经处方改进提供了一种新型柔性脂质体,其通过在脂质体的磷脂成分中加入表面活性物质如脱氧胆酸钠、聚山梨醇酯80或其衍生物等,使所形成的类脂膜具有高度变形能力,同时加入能加强透皮效果的穿膜肽,提高其透皮渗透能力<sup>[15]</sup>。该柔性脂质体包裹胰岛素、胰高血糖素样肽-1(GLP-1)、促红细胞生成素(EPO)、白细胞介素类蛋白药物后,能够快速的穿透皮肤,透皮效果非

常好。

金属硫蛋白作为一个无细胞膜跨膜传递序列(MTS)以及细胞核定位序列(NLS)的非膜蛋白大分子,在单独裸露使用、或与金属离子螯合使用、或与其他物质复合体(如普通纳米脂质体)使用时,难以自由穿过细胞膜或细胞核膜而发挥其功效。汪志友<sup>[16]</sup>将金属硫蛋白制成柔性纳米脂质体,表面活性剂分子嵌入金属硫蛋白柔性纳米脂质体包膜层,能在高压部位蓄积而产生形变,形成较大的高曲度结构,从而提高其稳定性、尤其是细胞膜透过性的能力。

柔性脂质体优良的透皮能力在化妆品领域也有应用。柔性脂质体包裹蛋白多肽类功能性成分(例如木瓜蛋白酶或谷胱甘肽),能够极大地促进所述蛋白多肽类功能性成分的吸附和渗透,显著地提高美容功效<sup>[17-18]</sup>。

## 6 pH敏感脂质体

pH敏感脂质体是使用对pH值(特别是低pH值)敏感脂质作为膜材并按照常规制备方法与胆固醇以及其他膜材混合后制备而成的脂质体。当pH值<6.0时,脂质体释放内容物。可作为pH敏感脂质体的膜材有磷脂酰乙醇胺- $\beta$ -油酰基- $\gamma$ -棕榈酰(POPE)、胆甾醇半琥珀酸酯(CHOH)、磷脂酰乙醇胺(PE),或者二油酰磷脂酰乙醇胺(DOPE)<sup>[19-20]</sup>。

## 7 配体修饰脂质体

配体修饰脂质体是将非免疫原性的生物活性物质与脂质成分偶联,然后按照常规的脂质体制备方法得到的脂质体。该脂质体对一些器官具有特定的靶向作用,可作为配体的非免疫原性的生物活性物质例如有甘草次酸、配体多肽等。

为了提高基因蛋白等大分子药物的包封率,有专利提供了一种全新的以甘草次酸修饰的脂质为膜材制得的脂质体<sup>[21]</sup>。修饰脂质膜材是以甘草次酸与磷脂或胆固醇为原料,在含有缩合剂的溶剂中反应而得。甘草次酸作为肝靶向介导物质,使制得的脂质体具有肝靶向性,降低了正常组织的毒性,提高药物的肝病防治效果。

螯甲肽(氨基酸序列为HGRFG)属于寡肽类物质,具有抗肝纤维化作用,但作为肽类物质口服较易降解、稳定性差,需要频繁给药,因此,寻找在肝脏局部富集并发挥抗肝纤维化作用的递药系统尤为重要。表面含配基的脂质体可通过配体-受体相互作用靶向特定组织与细胞。RGD序列由精氨酸、甘氨酸和天冬氨酸组成,是绝大多数整合素最常见

的识别位点,而诸多慢性肝病的肝纤维化进程具有一致的整合素过表达现象。张永生等<sup>[22]</sup>采用粒径及RGD修饰双重控制的肝靶向脂质体包封螯甲肽,得到一种RGD修饰的螯甲肽长循环脂质体,从而提高了局部生物学效应及循环半衰期,减少给药频次,显著提高了螯甲肽治疗肝纤维化等肝脏疾病的疗效。

## 8 磁性纳米脂质体

磁性纳米脂质体作为一种磁导向新型药物传递系统,可利用外加磁场的引导来改变药物在体内的分布,提高治疗部位的药物浓度,增强药物吸收,并降低其他非治疗部位的药物浓度,达到靶向治疗的效果<sup>[23]</sup>。

重组人表皮生长因子(rhEGF)作为多肽类药物,存在相对分子质量大,溶解度小,稳定性差,生物半衰期短,对pH、酶、温度等外界环境敏感等缺点。为了改善上述缺点和进一步增强rhEGF对创伤救治、伤口愈合等的靶向性,有专利采用蛋黄卵磷脂与胆固醇作为磁性脂质体的膜材,同时加入油酸改性纳米四氧化三铁,制成rhEGF磁敏纳米脂质体,使其不但具有磁导向特性,同时还具有声敏的特性,在提高rhEGF生物利用度的同时,还能增强rhEGF的靶向治疗作用<sup>[23]</sup>。

有学者采用薄膜法把完整肽聚糖和磁性纳米颗粒包埋在脂质体中,制备得到完整肽聚糖磁性脂质体体系,降低了对外界环境对完整肽聚糖的影响,同时具有良好的磁响应性<sup>[24]</sup>。

## 9 多囊脂质体

多囊脂质体也被称为多泡脂质体或多室脂质体,是含有多个非同腔室的脂质体颗粒,多囊脂质体具有非同腔室的拓扑结构,使其在注射部位形成药物“储库”,随着磷脂双分子层的不断代谢,包封在囊泡中的药物逐步释放至血液或病变部位,发挥很好的延迟释放作用<sup>[25]</sup>。

多囊脂质体不同于传统脂质体的同心囊结构,其具有不连续的药物溶液囊泡,这些囊泡被连续的非同心类脂双分子磷脂膜所分隔,具有更多的包封容积和较大粒径,特别是当某个囊泡破裂时,活性物质从破裂的囊泡释出,而完整的囊泡仍然可以保持原状,因此具有很好的缓释效果<sup>[26]</sup>。蛋白多肽类药物多囊脂质体的囊材中一般包含三酸甘油酯,其是形成多囊脂质体拓扑结构的决定性因素之一,在脂质体中主要起支架作用,分布于非同腔室水性腔室磷脂双分子层节点处,支撑起多囊脂质体的拓扑结

构,所制成的蛋白多肽类多囊类脂质体载药量大,药物包封率高,稳定性好,释药速度缓慢平稳,无突释现象,显著提高了药物的生物利用度<sup>[27]</sup>。

## 10 结语

蛋白多肽类药物是一类生物大分子,其透膜性差、性质不稳定,但是制成脂质体后具有靶向、缓释、良好的稳定性等优点。通过对2000年以来涉及蛋白多肽类药物脂质体给药体系的相关中国专利申请进行分析后发现,20年来国内对蛋白多肽类脂质体药物研究进行了有益的尝试,取得了一定进展。将蛋白多肽类药物包封于脂质体中可以解决蛋白多肽类药物透膜性差和不稳定的问题。因为脂质体的主要成分是磷脂或其衍生物,其具有良好的生物相容性,从而有助于蛋白质多肽类药物透过细胞膜,并在细胞内发挥药效。脂质体还可保护蛋白质和多肽免受外界环境因素及体内酶的破坏,提高了药物稳定性。

为了获得稳定、缓释和靶向性好的蛋白多肽类药物脂质体给药体系,相关的中国专利申请对常规的脂质体结构进行了改造或者对脂质体膜材进行了修饰。首先,在提高稳定性和缓释性方面,采用了可以使脂质体包封的内相凝胶化,制备前体脂质体(即制备成干燥脂质体粉末)和对脂质体膜材进行聚乙二醇修饰等技术手段。其次,在提高靶向性方面,采用了化学偶联法将单克隆抗体或非免疫原性的生物活性物质(例如甘草次酸和配体多肽)连接在脂质体表面,将磁性纳米颗粒包埋在脂质体中以及采用对pH敏感的脂质体膜材等技术手段。最后,为了提高渗透性,相关中国专利申请中采用了向常规的脂质体膜材中加入胆酸钠、胆酸钾、脱氧胆酸钠、脱氧胆酸钾或聚山梨酯等表面活性剂制备成纳米柔性脂质体。

通过对蛋白多肽类药物脂质体给药体系相关的中国专利申请进行分析,建议未来研发可以从以下几方面进行深入探讨:(1)采用更多的新材料配体以对脂质体表面进行更具针对性的修饰,从而制备出精准靶向特定器官的靶向性脂质体;(2)通过发现新型的、复合的以及更温和的方法制备出更高包封率、更稳定的脂质体;(3)通过发现更多的适合作为脂质体膜材的磷脂衍生物以更好地包封蛋白多肽类药物。此外,由于口服给药固有的缺点,如首过效应、不适用于对吞咽困难的老人和儿童给药等,可局部给药的蛋白多肽类药物脂质体也具有广阔的应用前景。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] 陆彬. 药物新剂型与新技术 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 758.  
Lu B. *New techniques and New Dosage Forms of Drugs* [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2005: 758.
- [2] 王桂云, 王桂兰, 柳明珠. 生物化学 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2009: 10.  
Wang G Y, Wang G L, Liu M Z. *Biochemistry* [M]. Beijing: People's Military Medical Publishing House, 2009: 10.
- [3] 曾群. 组凝胶型脂质体及其组合物与应用: 中国, 1280824 [P]. 2001-01-24.  
Zeng Q. Group gel type liposome and its composition and application: China, 1280824 [P]. 2001-01-24.
- [4] 深圳海王药业有限公司. 环孢素A前体脂质体、药物组合物及其制备方法: 中国, 102008713 [P]. 2011-04-13.  
Shezhen Neptunus Pharmaceutical Co., Ltd. Cyclosporin A proliposome, pharmaceutical composition and preparation method: China, 102008713 [P]. 2011-04-13.
- [5] 上海新药研究开发中心, 韩庆惠. 白细胞介素-2前体脂质体及其制备方法: 中国, 1762487 [P]. 2006-04-26.  
Shanghai New Medicine Res & Dev Cent, Han Q H. IL-2 precursor liposome and its preparation method: China, 1762487 [P]. 2006-04-26.
- [6] 海南灵康制药有限公司. 一种匹多莫德脂质体固体制剂: 中国, 102440959 [P]. 2012-05-09.  
Hainan Lingkang Pharmaceutical Co., Ltd. Pidotimod liposome solid preparation: China, 102440959 [P]. 2012-05-09.
- [7] 沈阳药科大学. 一种醋酸奥曲肽制剂及制备方法: 中国, 102525927 [P]. 2012-07-04.  
Shenyang Pharmaceutical University. Octreotide acetate preparation and preparation method: China, 102525927 [P]. 2012-07-04.
- [8] 湖北大学. 一种血栓靶向长循环缓释脂质体及其制备方法: 中国, 109157513 [P]. 2019-01-08.  
Hubei University. Thrombus-targeted long-cycle sustained release liposome and preparation method: China, 109157513 [P]. 2019-01-08.
- [9] 浙江大学. 一种增敏肿瘤放疗的纳米脂质体及应用: 中国, 109045284 [P]. 2018-12-21.  
Zhejiang University. Nano lipidosome for sensitizing tumor radiotherapy and application: China, 109045284 [P]. 2018-12-21.
- [10] 西南大学. 基于蓖麻毒素的靶向抗肿瘤复合物及其制备方法和应用: 中国, 107693800 [P]. 2018-02-16.

- Southwest University. A targeted antitumor complex based on ricin, a preparing method thereof and applications of the complex: China, 107693800 [P]. 2018-02-16.
- [11] 陈春园, 李晓为. 高包封率长效神经生长因子脂质体及其制备方法: 中国, 102485214 [P]. 2012-06-06.  
Chen C Y, Li X W. High-entrapment efficiency long-acting nerve growth factor liposome and preparation method: China, 102485214 [P]. 2012-06-06.
- [12] 中国人民解放军第三军医大学第二附属医院. 基于ANT1基因的靶向型免疫脂质体及其制备方法和应用: 中国, 102657875 [P]. 2012-09-12.  
The Second Affiliated Hospital of PLA Third Military Medical University. ANT1 gene-based targeted immunoliposome, preparation method thereof and application: China, 102657875 [P]. 2012-09-12.
- [13] 中国人民解放军第二军医大学. Trastuzumab修饰的包裹毒素蛋白的PEG化免疫脂质体及其制备与应用: 中国, 101536982 [P]. 2009-09-23.  
Second Military Medical University. Trastuzumab-modified toxin protein-coated PEG immune liposome and preparation and application: China, 101536982 [P]. 2009-09-23.
- [14] 上海抗体药物国家工程研究中心有限公司. 一种免疫脂质体、其制备方法和用途: 中国, 102100669 [P]. 2011-06-22.  
Shanghai Antibodies National Engineering Research Center Co., Ltd. Immunity liposome, and preparation method and application: China, 102100669 [P]. 2011-06-22.
- [15] 四川大学. 包含药物的柔性脂质体及其制备方法: 中国, 109998994 [P]. 2019-07-12.  
Si Chuan University. Flexible liposome containing drugs and preparation method: China, 109998994 [P]. 2019-07-12.
- [16] 汪志友. 一种金属硫蛋白柔性纳米脂质体的生产工艺: 中国, 102512368 [P]. 2012-06-27.  
Wang Z Y. Production technology of metallothionein flexible nano-liposomes: China, 102512368 [P]. 2012-06-27.
- [17] 上海微纳科技有限公司. 木瓜蛋白酶纳米脂质体制备及其形态控制方法: 中国, 1957925 [P]. 2007-05-09.  
Weina Tech Co., Ltd., Shanghai. Preparing Nano liposome of papain, and configuration control method: China, 1957925 [P]. 2007-05-09.
- [18] 广东药科大学. 一种带正电荷的防脱复合柔性脂质体及其制备方法: 中国, 106075390 [P]. 2016-11-09.  
Guangdong Pharmaceutical University. Anti-releasing compound flexible liposome with positive charges and preparation method: China, 106075390 [P]. 2016-11-09.
- [19] 牧岩生命工学研究所. 含有来自乙肝病毒X蛋白的肽抗原的脂质体: 中国, 1286696 [P]. 2001-03-07.  
Mogam biotechnology Research Inst. Liposomes comprising peptide antigens derived from X protein of hepatitis B virus: China, 1286696 [P]. 2001-03-07.
- [20] 联合治疗公司. 病毒感染的脂质体治疗: 中国, 101557813 [P]. 2009-10-14.  
United Therapeutics Corp. Liposome treatment of viral infections: China, 101557813 [P]. 2009-10-14.
- [21] 四川大学. 甘草次酸修饰脂质、肝靶向脂质体、胶束及复合物和制法: 中国, 102336802 [P]. 2012-02-01.  
Sichuan University. Glycyrrhetic acid-modified lipid, liver targeting liposome, micelle and compound, and their preparation method: China, 102336802 [P]. 2012-02-01.
- [22] 浙江中医药大学. 一种包封整甲肽的RGDSSL脂质体及其制备方法: 中国, 106310220 [P]. 2017-01-11.  
Zhejiang Chinese Medical University. RGD-SSL liposome for packaging turtle shell peptide and preparation method: China, 106310220 [P]. 2017-01-11.
- [23] 中国人民解放军第三〇五医院. 一种重组人表皮生长因子声敏纳米脂质体及其制备方法: 中国, 107362145 [P]. 2017-11-21.  
The 305 Hospital of People's Liberation Army. Recombinant human epidermal growth factor acoustic sensitive nano-liposome and preparation method: China, 107362145 [P]. 2017-11-21.
- [24] 东北农业大学. 一种完整肽聚糖磁性脂质体的制备方法: 中国, 101843585 [P]. 2010-09-29.  
Northeast Agricultural University. Method for preparing whole peptidoglycan magnetic liposome: China, 101843585 [P]. 2010-09-29.
- [25] 烟台大学. 一种载有囊泡的多囊脂质体的制备方法: 中国, 106924185 [P]. 2017-07-07.  
Yantai University. Preparation method of vesicle-loaded multivesicular liposome: China, 106924185 [P]. 2017-07-07.
- [26] 沈阳药科大学. 一种利拉鲁肽多囊脂质体及其制备方法和应用: 中国, 110339166 [P]. 2019-10-18.  
Shenyang Pharmaceutical University. Liraglutide multivesicular liposome and preparation method and application: China, 110339166 [P]. 2019-10-18.
- [27] 深圳翰宇药业股份有限公司. 一种醋酸格拉替雷多囊脂质体及其制备方法: 中国, 110624099 [P]. 2019-12-31.  
Hybio Pharmaceutical Co., Ltd. Glatiramer acetate multivesicular liposome and preparation method: China, 110624099 [P]. 2019-12-31.

[责任编辑 李红珠]