[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 9/127 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)

[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810228767.4

[43] 公开日 2009 年 4 月 29 日

[11] 公开号 CN 101416943A

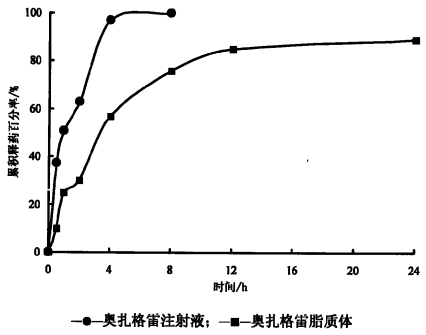
[22] 申请日 2008.11.14
[21] 申请号 200810228767.4
[71] 申请人 沈阳万爱普利德医药科技有限公司
地址 110179 辽宁省沈阳市浑南新区新隆街 10 号 -1 自主知识产权园三楼
[72] 发明人 李淑斌 段鹏杰 刘 丹 鲍 洁
权利要求书 2 页 说明书 7 页 附图 2 页

[54] 发明名称

一种奥扎格雷脂质体及其制备方法

[57] 摘要

本发明提供一种奥扎格雷脂质体及其制备方法。它由活性物质奥扎格雷、制备脂质体用脂质、缓冲液及支撑剂组成。本发明可以提高奥扎格雷的稳定性，具有载药量高，稳定性好的特点。实验表明，本发明制备的奥扎格雷脂质体能延长活性物质奥扎格雷的体内滞留时间，避免首过效应，增强其对血小板与血管内皮细胞的靶向性，提高疗效，增加患者顺应性，并且制备工艺简单，成本低廉，适合工业化大生产。



—●—奥扎格雷注射液；—■—奥扎格雷脂质体

1. 奥扎格雷脂质体，其特征是用下述方法制成的，各组分按重量百分比组成：

奥扎格雷	0.1 %～2%
制备脂质体用脂质	0.5%～50%
缓冲系统用盐	调节 pH4.0～9.0
保护剂	1.0%～30%
注射用水	适量 。

2. 根据权利要求1所述的奥扎格雷脂质体，其特征在于所述的保护剂选自海藻糖，蔗糖，葡萄糖，甘露醇，山梨醇，乳糖，氯化钠、麦芽糖，棉籽糖，果糖，己糖，木糖醇，氨基酸和聚乙烯吡咯烷酮等中的一种或一种以上组合物。

3. 根据权利要求1所述的奥扎格雷脂质体，其特征在于所述的缓冲系统包括磷酸盐缓冲系统，柠檬酸盐缓冲系统，碳酸盐缓冲系统。

4. 根据权利要求1所述的奥扎格雷脂质体，其特征在于所述的制备脂质体用脂质为生理相容的可生物降解的天然或合成脂质，包括大豆卵磷脂、蛋黄卵磷脂、氢化卵磷脂、神经酰胺、二硬脂酰磷脂酰胆碱、二肉豆蔻磷脂酰胆碱、二棕榈酰磷脂酰胆碱、二棕榈酰磷脂酰乙醇胺、二棕榈酰磷脂酰丝氨酸、二棕榈酰磷脂酰甘油、二油酰磷脂酰胆碱、二油酰磷脂酰甘油、二油酰磷脂酰乙醇胺、泊洛沙姆、聚乙二醇660-12-羟基硬脂酸酯和苄泽类非离子型表面活性剂，胆固醇中的一种或一种以上组合物。

5. 根据权利要求1所述的奥扎格雷脂质体，其特征在于所述的活性物质奥扎格雷为奥扎格雷的游离羧酸形式、钠盐形式及盐酸盐形式中的一种或一种以上组合物。

6. 一种奥扎格雷脂质体的制备方法，其特征在于包括以下步骤：

（1）将制备脂质体用脂质和奥扎格雷混合熔融或以适当的有机溶剂溶解，制成脂质溶液；

（2）将脂质溶液与缓冲液通过薄膜分散法或熔融法或注入法或逆向蒸发法制成奥扎格雷脂质体；

（3）将制得的脂质体用超声波分散或用高压匀质；

（4）在制备好的奥扎格雷脂质体中加入适量保护剂，通过真空冷冻干燥或喷雾干燥方法得到固体制剂。

7. 一种奥扎格雷脂质体的制备方法，其特征在于包含以下步骤：

（1）将制备脂质体用脂质熔融或以适当的有机溶剂溶解，制成脂质溶液；

（2）将奥扎格雷溶于适量缓冲液，制成奥扎格雷溶液；

（3）将脂质溶液与奥扎格雷溶液通过pH梯度法或硫酸铵梯度法或醋酸钙梯度法或薄膜分散

法或熔融法或注入法或逆向蒸发法制成奥扎格雷脂质体；

（4）将制得的脂质体用超声波分散或用高压匀质；

（5）在制备好的奥扎格雷脂质体中加入适量保护剂，通过真空冷冻干燥或喷雾干燥方法得到固体制剂。

8. 根据权利要求1所述的奥扎格雷脂质体，其特征在于所述的粒径在20～1000nm，优选为50-250nm，且分布均匀。

9. 根据权利要求1所述的奥扎格雷脂质体，其特征在于奥扎格雷的包封率为60%～100%，优选85%以上，满足临床使用的药物包封率要求。

10. 根据权利要求1所述的奥扎格雷脂质体，其特征在于给药方式包含但不限于静脉输注，腹腔注射肌肉注射，皮下注射，雾化吸入或口服给药。

一种奥扎格雷脂质体及其制备方法

技术领域

本发明涉及医药技术领域，具体地说是涉及一种奥扎格雷脂质体及其制备方法。

背景技术

奥扎格雷是世界上第一个特异性血栓素(TXA2)合成酶抑制剂，其作用部位是血小板与血管内皮细胞。药理研究表明，本品能强效抑制 TXA2 合成酶活性，从而抑制血小板聚集，同时提高前列环素 PGI2 浓度，扩张血管，增加血流量，有效抑制脑血栓形成，并使已经形成的血栓靠血液平衡关系的打破而自行溶解，达到治疗脑梗塞的作用。奥扎格雷常见形式有三种，分别为：游离羧酸形式、钠盐形式及盐酸盐形式。其中后两者溶解性质相近，属于水易溶性药物，而游离羧酸形式则脂、水皆难溶。奥扎格雷的盐酸盐临床上多用于治疗支气管哮喘及其他类型哮喘。其钠盐临床上主要用于治疗急性或进展性脑梗塞及脑梗塞伴随的运动性障碍。预防和治疗蛛网膜下腔出血手术后的脑血管痉挛和并发脑缺血症状。随着药理学及临床研究的不断深入，发现其对肝肾缺血性损伤、心绞痛、冠心病、急性冠脉综合症、慢性肺源性心脏病、肺功能失调与急性肺损伤、肺高血压、脉管炎、急性坏死性胰腺炎、糖尿病性周围神经病变、视网膜动脉栓塞，移植器官存活等都具有较好疗效。奥扎格雷钠临床应用于治疗脑梗塞疗效显著，目前其国内外临床常用剂型只有注射剂，药物动力学研究表明：奥扎格雷钠口服给药时存在显著的肝脏首过效应，导致其口服给药的药-时曲线下面积(AUC)明显小于静注给药的 AUC，同时其代谢物的 AUC 明显大于静注给药的 AUC，因此，奥扎格雷钠及其代谢物的药物动力学依赖于其给药途径。人体静脉滴注后，本品血药浓度-时间曲线符合双室模型，血浆半衰期很短(t1/2(β)=0.764h)，血药浓度仅可测到停药后 3h，停药 24h 后，几乎全部药物经尿排出体外。由于奥扎格雷钠注射液给药后药物从血中消除非常迅速，因此本品临床上只能采用连续静脉滴注给药，造成患者用药顺应性差，另外本品水溶液不稳定，遇光易分解，使其临床应用进一步受到限制。公开号为 CN101019994A 的专利将奥扎格雷酯化为前体药物奥扎格雷酯，解决了奥扎格雷水溶液不稳定的问题，并使其易于制备成多种给药形式；公开号为 CN1847228A 及 CN1872840A 的两个专利分别将奥扎格雷制备成鸟氨酸盐和赖氨酸盐，从而增加其在水中的溶解度并提高稳定性。上述三个专利共同存在形成了新的盐或衍生物等活性物质的存在形式，而这些新的存在形式未见相关的药动学及药效学实验资料，其安全有效性未经充分验证的问题。专利 CN1546021A 公开了一种奥扎格雷钠口服溶液，虽然增加了部分适应症，但未解决奥扎格雷钠水溶液不稳定及口服生物利用度低的问题。专利

CN1568977A 公开了一种注射用奥扎格雷钠冻干粉针，解决了奥扎格雷钠水溶液不稳定的问题，但未能延长其给药后体内滞留时间。专利 JP2001316265A、JP2004339172A、JP2005120016A、JP2005154415A、JP2006131624A 分别采用添加不同形式的稳定剂，制备预混合物等手段一定程度上提高了奥扎格雷钠水溶液的稳定性，但仍存在给药后血浆半衰期短，连续静滴给药患者顺应性差的问题。因此，如何制备一种无首过效应、给药时间短、稳定性好及患者用药的顺应性高的奥扎格雷钠制剂，使其更充分的发挥治疗作用仍是目前亟待解决的问题。脂质体是由一个或多个被水或缓冲溶液层隔开的脂质双层泡囊所构成，由于结构上类似生物膜，故又被称为人工生物膜或人工细胞。脂质体在作为药物载体时，药物分子既可以被包封于水溶液层中，也可以嵌入脂质双分子层内，还可以存在于界面膜处，因此理论上其既可以包载水溶性药物于脂质体内部的内水相中，又可以包载脂溶性药物或兼型药物于脂质双分子层中的疏水微环境中。鉴于脂质体具有高度的生物相容性、能改变所包封药物的药动参数、提高靶向性、减少毒副作用，提高药物的生物利用度与稳定性等诸多优点，其在药物制剂领域日益得到广泛的关注和应用。为解决奥扎格雷现有制剂存在首过效应、稳定性差、体内滞留时间短、给药时间长、患者顺应性差的问题，本发明将奥扎格雷制备成脂质体，通过控制适宜的粒径大小，使脂质体逃避单核吞噬系统的摄取，提高体循环滞留时间，以使药物在血液中维持较长时间的有效浓度，并最大限度的浓集于靶部位，减少给药时间。脂质体经喷雾干燥或冷冻干燥制成固体制剂，进一步解决了奥扎格雷水溶液不稳定的问题。

发明内容

本发明的目的在于研制和向临床提供一种安全性高，性质稳定，疗效显著，临床应用相对简单，并且适合工业化生产的奥扎格雷脂质体。本发明采用制备脂质体用脂质为材料，将奥扎格雷的水易溶性形式包载于内水相，将其水不溶性形式插入或嵌入脂质双分子层中的疏水微环境中而得，它能提高或改善药物的包封率，具有控制药物释放、靶向定位释放，延长体内滞留时间且稳定性好等优点。既能克服现有制剂的缺陷和不足，提供一种载药量高、稳定性好的制剂，又能提高奥扎格雷的生物利用度及其治疗指数。

本发明的另一目的是提供一种奥扎格雷脂质体的制备方法，该方法均采用常规的工艺设备，可以大规模高效率生产。

本发明的奥扎格雷脂质体，各组分按重量百分比组成为：

奥扎格雷	0.1 %～2%
制备脂质体用脂质	0.5%～50%

缓冲系统用盐	调节 pH4.0～9.0
保护剂	1.0%～30%
注射用水	适量

本发明所述的奥扎格雷包括奥扎格雷的游离羧酸形式、钠盐形式及盐酸盐形式中的一种或一种以上组合物。

本发明所述的制备脂质体用脂质为生理相容的可生物降解的天然或合成脂质，包括大豆卵磷脂、蛋黄卵磷脂、氢化卵磷脂、神经酰胺、二硬脂酰磷脂酰胆碱、二肉豆蔻磷脂酰胆碱、二棕榈酰磷脂酰胆碱、二棕榈酰磷脂酰乙醇胺、二棕榈酰磷脂酰丝氨酸、二棕榈酰磷脂酰甘油、二油酰磷脂酰胆碱、二油酰磷脂酰甘油、二油酰磷脂酰乙醇胺、泊洛沙姆、聚乙二醇 660-12-羟基硬脂酸酯和苄泽类非离子型表面活性剂，胆固醇中的一种或一种以上组合物。

本发明所述的保护剂选自海藻糖，蔗糖，葡萄糖，甘露醇，山梨醇，乳糖，氯化钠，麦芽糖，棉籽糖，果糖，己糖，木糖醇，氨基酸和聚乙烯吡咯烷酮等中的一种或一种以上组合物。

本发明所述的缓冲系统包括磷酸盐缓冲系统，柠檬酸盐缓冲系统，碳酸盐缓冲系统。

本发明所述的奥扎格雷脂质体，其奥扎格雷的包封率为 60%～100%，优选 85%以上，满足临床使用的药物包封率要求。

本发明所述的奥扎格雷脂质体，粒径在 20～1000nm，优选为 50-250nm，且分布均匀。

本发明所述的奥扎格雷脂质体，可通过以下方法制备：

方法一：（1）将制备脂质体用脂质和奥扎格雷混合熔融或以适当的有机溶剂溶解，制成脂质溶液；（2）将脂质溶液与缓冲液通过薄膜分散法或熔融法或注入法或逆向蒸发法制成奥扎格雷脂质体；（3）将制得的脂质体用超声波分散或用高压匀质；（4）在制备好的奥扎格雷脂质体溶液中加入适量保护剂，通过真空冷冻干燥或喷雾干燥方法得到固体制剂。

方法二：（1）将制备脂质体用脂质熔融或以适当的有机溶剂溶解，制成脂质溶液；（2）将奥扎格雷钠盐或盐酸盐溶于适量缓冲液，制成奥扎格雷溶液；（3）将脂质溶液与奥扎格雷溶液通过 pH 梯度法或硫酸铵梯度法或醋酸钙梯度法或薄膜分散法或熔融法或注入法或逆向蒸发法制成奥扎格雷脂质体；（4）将制得的脂质体用超声波分散或用高压匀质；（5）在制备好的奥扎格雷脂质体溶液中加入适量保护剂，通过真空冷冻干燥或喷雾干燥方法得到固体制剂。

本发明所述的奥扎格雷脂质体的制备方法中，步骤（1）中的有机溶剂为二氯甲烷、三氯甲烷、乙醚和乙醇。

本发明所述的奥扎格雷脂质体的制备方法中，高压乳匀压力为 100～2500bar，乳匀次数在 1 次以上。超声分散功率为 100～1000W，累积超声时间在 1 分钟以上。

本发明的奥扎格雷脂质体，经冷冻干燥或喷雾干燥得到固体制剂，该固体制剂在使用前用生理盐水，葡萄糖溶液或林格溶液进行稀释后，在 100 秒内即可溶解。

本发明研制的奥扎格雷脂质体体具有以下优点：

1. 该奥扎格雷脂质体可注射给药，避免了奥扎格雷口服给药时严重的首过效应。

2. 将奥扎格雷与脂质体相结合，使本发明的奥扎格雷脂质体具有改善药物释放性质，可控制药物释放，延长体内滞留时间，具有靶向性，可提高药物的生物利用度和治疗指数等优势。

3. 该奥扎格雷脂质体通过冷冻干燥或喷雾干燥工艺得到固体产品，解决了奥扎格雷在水溶液中不稳定的问题，同时也克服了普通脂质体的易于聚集、沉降、融合及渗漏等缺陷，保证了产品在贮存及运输过程中的稳定性。

4. 该奥扎格雷脂质体制备工艺简单，成熟，便于工业化生产。

附图说明

图 1 是奥扎格雷脂质体粒度测定图

图 2 是奥扎格雷脂质体冻干制剂复溶后的粒度测定图

图 3 是奥扎格雷脂质体喷雾干燥制剂复溶后的粒径测定图

图 4 是正相动态透析法测定奥扎格雷脂质体与市售奥扎格雷注射液体外释放曲线

图 5 是反相动态透析法测定奥扎格雷脂质体与市售奥扎格雷注射液体外释放曲线

具体实施方式

本发明不受下面实施例的限制。

实施例 1：

取奥扎格雷 5g，大豆卵磷脂 30g，胆固醇 30g，氯仿 200mL，pH7.4 磷酸盐缓冲液加至 1000mL。将上述奥扎格雷、大豆卵磷脂、胆固醇置于圆底烧瓶中用氯仿充分溶解，置 20-40℃恒温水浴中减压旋蒸，使脂质在烧瓶底部均匀成膜。用 pH7.4 磷酸盐缓冲液倾入上述烧瓶中，水合，振荡，再以 pH7.4 磷酸盐缓冲液定容至 1000mL，经 750bar 高压乳匀 6 次，得到脂质体混悬液；或在上述奥扎格雷脂质体混悬液中加入葡萄糖 200g，经冷冻干燥即得奥扎格雷脂质体固

体粉末。

实施例 2：

取奥扎格雷 10g，蛋黄卵磷脂 50g，胆固醇 50g，pH7.4 磷酸盐缓冲液加至 1000mL。

将上述奥扎格雷、蛋黄卵磷脂、胆固醇加入适量乙醇溶解，缓慢注入 800mL pH7.4 的磷酸盐缓冲液中，减压除去残留的乙醇，以缓冲液定容至 1000mL，经 700bar 高压乳匀 7 次，即得奥扎格雷脂质体混悬液；或在上述奥扎格雷脂质体混悬液中加入乳糖 200g，经冷冻干燥即得奥扎格雷脂质体固体粉末。

实施例 3：

取奥扎格雷 7.5g，二棕榈酰磷脂酰胆碱 60g，泊洛沙姆 F6850g，胆固醇 50g，pH7.4 磷酸盐缓冲液加至 1000mL。

取奥扎格雷、二棕榈酰磷脂酰胆碱、泊洛沙姆 F68、胆固醇熔融混匀至澄明，搅拌下滴入加热至 65℃的 pH7.4 磷酸盐缓冲液中，保温，经 500w，累计 5 分钟超声分散，制得奥扎格雷脂质体混悬液；或将上述奥扎格雷脂质体混悬液中加入海藻糖 100g，经喷雾干燥即得奥扎格雷脂质体固体粉末。喷雾干燥条件：入口温度 160℃，出口温度 91℃，风量 100%，流速 0.01%，产率 40.8%。

实施例 4：

取奥扎格雷钠 15g，神经酰胺 50g，蛋黄卵磷脂 40g，胆固醇 60g，泊洛沙姆 F68 40g，pH7.4 磷酸盐缓冲液加至 1000mL。

将上述神经酰胺、蛋黄卵磷脂、胆固醇、泊洛沙姆以 200mL 乙醚溶解并混合均匀，作为有机相；将奥扎格雷钠溶于适量 pH7.4 磷酸盐缓冲液中，作为水相；搅拌下将水相加入有机相中，冰水浴下超声 20 分钟，得反胶束溶液；将此反胶束溶液旋蒸除去乙醚，以 pH7.4 磷酸盐缓冲液定容至 1000mL，经 1200bar 高压乳匀 7 次，即得奥扎格雷脂质体混悬液；或在上述奥扎格雷脂质体混悬液中加入甘露醇 200g，经冷冻干燥即得奥扎格雷脂质体固体粉末。

实施例 5：

取盐酸奥扎格雷 10g，大豆卵磷脂 50g，胆固醇 5g，醋酸钙 22g，注射用水加至 1000mL。

说 明 书 第 4/5 页

将上述大豆卵磷脂、胆固醇以适量乙醇溶解，置于圆底烧瓶中，将烧瓶置 20-40℃恒温水浴中减压旋蒸，使脂质在烧瓶底部均匀成膜；将醋酸钙以注射用水配制成 120mmol/L 的溶液，将该溶液加入上述烧瓶中，水合，振荡，经 400w，累计 5 分钟的超声分散，得空白脂质体；以

适量5%蔗糖水溶液室温下透析3次，共计24小时；55℃温水浴下向其中加入盐酸奥扎格雷水溶液，孵育15分钟，冷却至室温即得奥扎格雷脂质体混悬液；或在上述奥扎格雷脂质体混悬液中加入山梨醇200g，经喷雾干燥即得奥扎格雷脂质体固体粉末。喷雾干燥条件：入口温度170℃，出口温度100℃，风量100%，流速0.01%, 产率36.4%。

实施例6：

取奥扎格雷脂质体混悬液或其冷冻干燥、喷雾干燥制剂，测定药物含量和包封率。

药物含量测定：将奥扎格雷脂质体混悬液或其固体粉末冻干制剂加水复溶后，精密量取奥扎格雷脂质体混悬液0.5mL，置于10mL容量瓶中，加甲醇-1%冰醋酸（10:90）定容至刻度，摇匀，超声后，3500r• min-1离心3min，取上清液，进高效液相色谱仪分析，结果见表1所示。

包封率测定：将用蒸馏水平衡好的 Sephadex G-50 装入 3mL 固相萃取柱的针筒中(5.2cm×0.9cm)，底部放一略小于其内径的圆形筛板，1000 r• min-1 离心 1min，除去多余的水分，制成 Sephadex G-50 的微型柱。精密吸取奥扎格雷脂质体混悬液 0.5mL，缓缓加于柱顶部，1000r • min-1 离心 1min。由柱顶部加入 1.0mL 的注射用水，1000r• min-1 离心 1min，收集滤过液，再于柱顶部加入相同体积注射用水，重复以上操作，合并 1～9 管滤过液，加注射用水稀释并定容至 10mL，摇匀，精密吸取 20μL 溶液，进样，测定峰面积，用外标一点法计算奥扎格雷的含量，记为 M1 ；另吸取 0.5mL 奥扎格雷脂质体混悬液，按含量测定方法处理进样，计为 M0；包封率(%)=(M1 / M0)× 100%，M1 为脂质体中包封的奥扎格雷的量；M0 为脂质体中包封的奥扎格雷的总量，结果见表 1 所示。

实施例编号	含量/%	包封率/%
1	100.56±1.96	96.58±1.03
2	99.85±0.28	98.62±0.56
3	100.03±1.02	98.17±0.56
4	101.23±1.56	92.42±1.12
5	99.36±0.63	97.35±1.14

表 1 实施例 1～5 中奥扎格雷脂质体混悬液中奥扎格雷的含量

实施例7：

取奥扎格雷脂质体混悬液或其冷冻干燥、喷雾干燥制剂，测定其体外释放曲线，并对其与奥扎格雷注射液相同条件下的体外释放曲线进行比较。采用正相动态透析法，以 pH7.4 磷酸盐缓冲液 200mL 为释放介质，转速 50r• min-1，温度（37±0.5）℃。将装有 2mL 奥扎格雷脂质体混悬液的透析袋和装有 2mL 奥扎格雷注射液的透析袋（截留分子量 12000～14000），分

别浸入释放介质中。于 0.5，1.0，2.0，4.0，8.0，12.0，24.0 吸取释放介质 2mL，同时补入等量同温释放介质，样品过滤后进高效液相色谱仪分析。结果表明，在该释放条件下，前 8 小时释放速度较快，随后释放速度减慢，体外释放持续时间较注射液延长约 16 小时。结果如图 4 所示。

实施例 8：

取奥扎格雷脂质体混悬液或其冷冻干燥、喷雾干燥制剂，测定其体外释放曲线，并对其与奥扎格雷注射液相同条件下的体外释放曲线进行比较。采用反相动态透析法，以 pH7.4 磷酸盐缓冲液 200mL 为释放介质，转速 50r• min-1，温度（37±0.5）℃。分别将 12 个大小一致，装有 2mL 释放介质的透析袋（截留分子量 12000～14000），浸入奥扎格雷脂质体混悬液或奥扎格雷注射液中。分别于 0.5，1.0，2.0，4.0，8.0，12.0，24.0 各取出一个透析袋，吸取袋内适量溶液，同时补入等量同温释放介质，样品过滤后进样。结果表明，在释放条件下，前 8 小时释放速度较快，随后释放速度减慢，体外释放持续时间较注射液延长约 16 小时。结果如图 5 所示。

实施例 9：

将奥扎格雷脂质体混悬液或其冷冻干燥、喷雾干燥所得固体粉末用缓冲液稀释至适当倍数，采用激光粒度分布仪测定脂质体的粒径大小及分布，结果见图 1～3 所示。

实施例 10

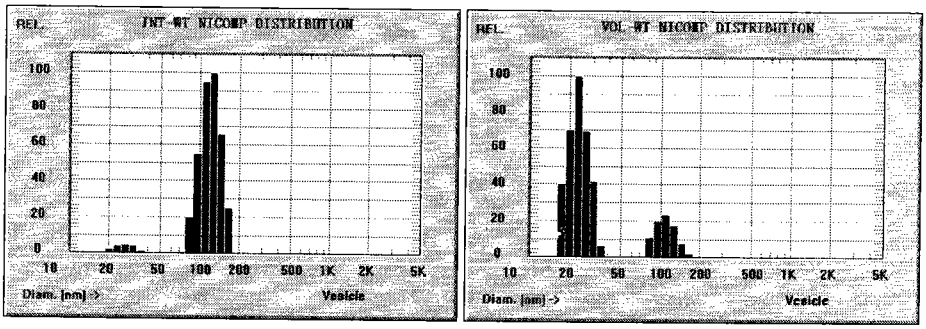
安全性实验

奥扎格雷脂质体腹腔注射给予豚鼠 8.0 mg/kg，隔日一次，共三次，给药后第 14 天及第 21 天分别股静脉注射该药 16.0 mg/kg，结果均未见豚鼠有过敏反应。给予 1%蛋清的豚鼠在给予蛋清后第 14 天及第 21 天分别股静脉注射蛋清后均出现过敏反应，且皆于 15 min 内死亡。

奥扎格雷脂质体在体外试验条件下，在加样 0.25～4.0 小时内对家兔红细胞无溶血作用和红细胞凝集反应。放置 24 小时后也无溶血及红细胞凝集现象。将注射用奥扎格雷脂质体溶于 0.9%氯化钠注射液中，制成 160 g/mL 的供试品溶液。给小鼠静脉注射该溶液，剂量为 0.5 mL/只，观察 48 小时，结果 48 小时内小鼠无死亡，其异常毒性检查符合规定。

注射用奥扎格雷脂质体家兔耳静脉注射给药，剂量为 3.5 mg/kg，每日一次，连续三日。结果：家兔耳静脉给药部位肉眼观察无明显变化；病理切片显微镜检显示距注射部位 1 cm 处血管、5 cm 处血管内皮组织及周围组织未见异常。

上述试验结果表明，注射用奥扎格雷脂质体安全性良好，可用于静脉注射给药。



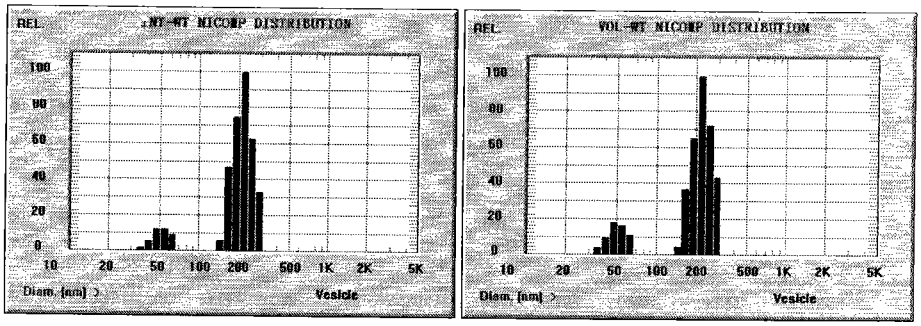
Intensity Weighting:

	Peak 1	Peak 2	Peak 3
Mean Diam.(nm)	26.7	124.1	—
Stnd Dev. (nm)	4.0	19.7	—
C. V.(%)	14.98	15.86	—
Percent (%)	4.51	95.49	—

Volume Weighting:

	Peak 1	Peak 2	Peak 3
Mean Diam.(nm)	23.7	110.3	—
Stnd Dev. (nm)	4.9	18.1	—
C. V.(%)	20.70	16.42	—
Percent (%)	80.99	19.01	—

图 1



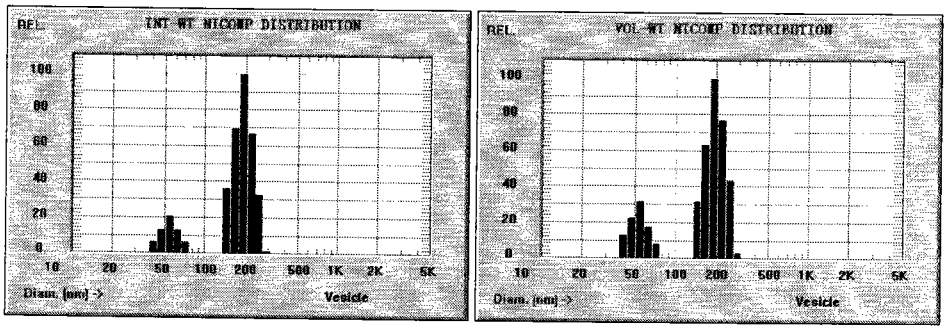
Intensity Weighting:

	Peak 1	Peak 2	Peak 3
Mean Diam.(nm)	52.3	222.8	—
Stnd Dev. (nm)	7.1	34.1	—
C. V.(%)	13.63	15.30	—
Percent (%)	10.92	89.08	—

Volume Weighting:

	Peak 1	Peak 2	Peak 3
Mean Diam.(nm)	50.3	228.9	—
Stnd Dev. (nm)	7.2	41.2	—
C. V.(%)	14.38	17.98	—
Percent (%)	15.65	84.35	—

图 2



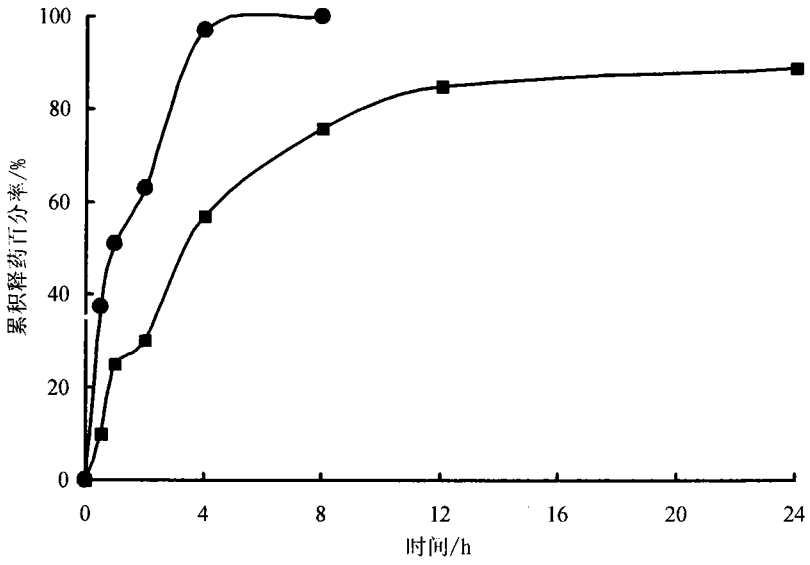
Intensity Weighting:

	Peak 1	Peak 2	Peak 3
Mean Diam.(nm)	55.3	195.9	—
Stnd Dev. (nm)	10.2	38.4	—
C. V.(%)	18.43	19.58	—
Percent (%)	17.34	82.66	—

Volume Weighting:

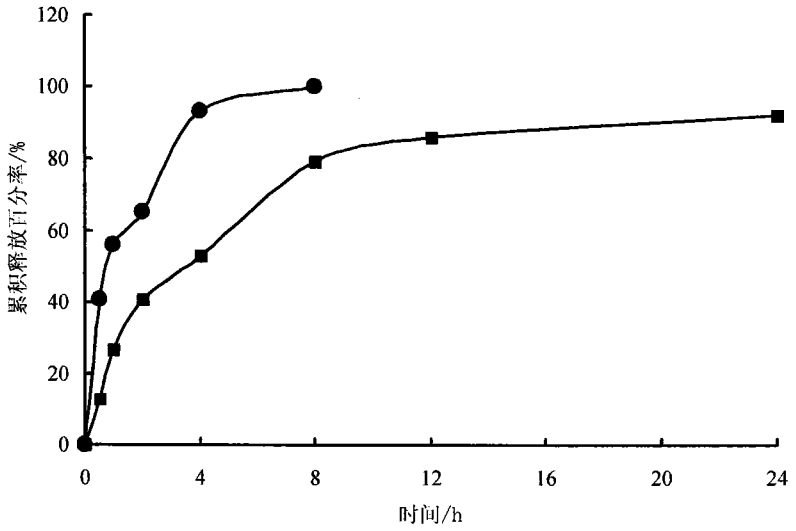
	Peak 1	Peak 2	Peak 3
Mean Diam.(nm)	54.0	200.1	—
Stnd Dev. (nm)	7.6	35.8	—
C. V.(%)	14.14	17.90	—
Percent (%)	24.41	75.59	—

图 3



—●—奥扎格雷注射液；—■—奥扎格雷脂质体

图 4



—●—奥扎格雷注射液；—■—奥扎格雷脂质体

图5