

一种脂质体递药系统及其制备方法、脂质体制剂、用途、含其的减脂
药物或医美用品

本申请要求申请日为 2023/9/27 的中国专利申请 2023112666525 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本发明涉及医美用品或药物领域，具体涉及一种脂质体递药系统，尤其涉及一种脂质体递药系统及其制备方法、脂质体制剂、用途、含其的减脂药物或医美用品。

背景技术

Kybella 是以脱氧胆酸作为活性成分的水针注射剂，于 2015 年被美国食品药品监督管理局（FDA）批准用于治疗成人的中度及重度的双下巴溶脂。脱氧胆酸主要通过裂解细胞膜的方式造成脂肪细胞大量坏死发挥药理作用，但由于脱氧胆酸的细胞杀伤特异性不强，除了杀伤脂肪细胞外，还会损伤其他正常的非脂肪细胞，引起注射部位的炎症反应，加之 Kybella 本身的 pH 呈弱碱性，大大增加了注射后剧烈疼痛、结节、肿胀、神经麻木等副作用的发病率。

另一类用于局部减脂的可注射药物，以德国的 A .Nattermann GmbH 在 20 世纪 50 年代开发用于治疗肝病的 Essentiale，用于预防及治疗脂肪栓塞的 Lipostabil，及已在韩国经批准作为因肝硬化所致的肝昏迷的辅助医药的 Lipobean 为典型代表。这一类注射剂药物主要组分为多烯磷脂酰胆碱与增溶剂脱氧胆酸混合的组合物，在临床应用过程中被发现能够使患者局部脂肪减少，因此临床上也被超适应症用于局部溶脂。但据研究反馈，这一类注射剂的减脂活性成分实际上为脱氧胆酸，其溶脂效果和副反应都存在很大争议，

并且临床上同样会引起疼痛、红斑、肿胀、硬结等不良反应。专利 CN102970993A 在背景技术中披露了该类制剂用于皮下脂解的缺点主要涉及肿胀、血肿（瘀伤）、治疗区域的疼痛和不适诸如治疗后在注射部位处的烧灼感和瘙痒、细胞坏死等不良反应。

脂质体可以作为很多药物的载体。靶向脂质体通常可以降低药物毒性，脂质体靶向通常包括两种形式：被动靶向和主动靶向。其中，被动靶向的脂质体不带有活性基团，是利用人体各器官的生理特征和差异，而使脂质体选择性地富集在某些器官或病灶，常应用于肿瘤领域。主动靶向较难实现，常需对脂质体进行合适的修饰，包括抗体、寡糖、多肽、蛋白质及维生素，研究重点集中在抗体，其主要是利用单抗具有高亲和力、特异性等特点实现靶向。

但是，要想真正的实现脂质体的治疗优势是不容易的。必须满足以下三点要求：1)药物能够以较高的包封效率和足够的载药量包封在脂质体内；2)在体外，脂质体稳定；3)药物具有良好的靶向性。就目前的脂质体技术看，开发出各项质量指标均满足质量要求的脂质体制剂，并同时实现脂质体药物的靶向性，成为研究的重点和难点，如何有效地控制脂质体药物靶向特定的细胞，是开发脂质体药物时需要解决的一个技术问题。

业内曾尝试研究局部减脂的脂质体药物，中国专利 CN1870977A 披露了一种脱氧胆酸的脂质体系统，包含高纯度大豆磷脂酰胆碱和脱氧胆酸，脂质体直径为 30nm 至 100nm，其具有治疗脂肪瘤和蜂窝织炎的疗效。同时披露了其治疗过程中，患者出现了轻微刺痛感觉、触痛和敏感性以及中度的红斑等不良反应。

针对脱氧胆酸分子来说，具有脂肪细胞靶向能力的脂质体暂无文献报道，如何实现脱氧胆酸脂质体对脂肪细胞的靶向是一大难点，同时其也是实现增效、减毒的关键点。

发明内容

本发明针对现有技术的不足，旨在提供一种具有较佳的包封率、稳定性和脂肪细胞靶向性的脱氧胆酸脂质体，实现增效、减毒的溶脂效果。如上所述，因本品为局部溶脂药，因此需在注射部位释药，确保在所需部位产生药效，否则不能达到治疗预期，同时需对脂肪细胞具有主动靶向性，降低对正常细胞的杀伤性，从而降低毒性。

本发明通过大量的研究发现，中国专利 CN1870977A 中制备得到的脱氧胆酸脂质体不具备脂肪细胞靶向性，不仅杀伤脂肪细胞，对非脂肪细胞也具有很强的杀伤作用，从而存在明显的不良反应。而本申请提供的脱氧胆酸脂质体，未经如抗体、维生素、多肽和糖修饰，依然能够在脂肪细胞和血管内皮细胞杀伤性试验中，表现出良好的脂肪细胞选择性杀伤的效果。

本发明提供的脱氧胆酸脂质体药物组合物具有很好的脂肪细胞选择性，安全性高，同时制剂包封率高、稳定性好，质量优异。

在第一方面，本发明提供了一种脂质体递药系统，包含脱氧胆酸和磷脂；所述磷脂包含第一磷脂并任选地包含第二磷脂；所述脱氧胆酸与磷脂的质量比为 1:2.5~1:35；优选地，所述脱氧胆酸与磷脂的质量比为 1:3.4~1:30.4；更优选地，所述脱氧胆酸与磷脂的质量比为 1:4.4~1:30.4。

本发明一些实施例中，所述脱氧胆酸与磷脂的质量比为 1:4~1:7，优选为 1:4.3~1:6.5，更优选为 1:5~1:6。

本发明提供的脂质体递药系统中，所述磷脂包含维持磷脂双分子层的主要磷脂（又称第一磷脂），并且任选地包含进一步修饰脂质体表面特征的辅助磷脂（又称第二磷脂）。

本发明提供的脂质体递药系统中，所述的第一磷脂选自蛋黄卵磷脂(PC)、大豆卵磷脂(SPC)、氢化大豆卵磷脂(HSPC)、二油酰基磷脂酰胆碱(DOPC)、二芥酰磷脂酰胆碱(DEPC)、二硬酯酰磷脂酰胆碱(DSPC)、1-棕榈酰-2-油酰-磷脂酰胆碱(POPC)、二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱(DMPC)、二棕榈酰磷脂

酰胆碱 (DPPC)、二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺 (DSPE) 和二油酰磷脂酰乙醇胺 (DOPE) 中的一种或多种。

在部分实施方案中, 本发明提供的脂质体递药系统中, 所述的第一磷脂选自大豆卵磷脂 (SPC)、氢化大豆卵磷脂 (HSPC)、二硬脂酰基磷脂酰胆碱 (DSPC)、肉豆蔻酰磷脂酰胆碱 (DMPC)、二棕榈酰磷脂酰胆碱 (DPPC)、二油酰基磷脂酰胆碱 (DOPC)、二芥酰磷脂酰胆碱 (DEPC) 和 1-棕榈酰-2-油酰-磷脂酰胆碱 (POPC); 优选为大豆卵磷脂 (SPC)、二棕榈酰磷脂酰胆碱 (DPPC)、二油酰基磷脂酰胆碱 (DOPC)、二芥酰磷脂酰胆碱 (DEPC) 或 1-棕榈酰-2-油酰-磷脂酰胆碱 (POPC); 更优选为二油酰基磷脂酰胆碱 (DOPC)、二芥酰磷脂酰胆碱 (DEPC) 或 1-棕榈酰-2-油酰-磷脂酰胆碱 (POPC), 例如二油酰基磷脂酰胆碱 (DOPC)。

本发明提供的脂质体递药系统中, 所述的第二磷脂选自二硬脂酰基磷脂酰胆碱 (DSPG)、二油酰基磷脂酰丝氨酸 (DOPS)、二硬脂酰基磷脂酰丝氨酸 (DSPS)、(2-二油酰基羟丙基) 三甲基氯化铵 (DOTAP)、1,2-二油醇-3-二甲基氨基-丙烷 (DODMA)、二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000 (DSPE-PEG2000)、二油酰磷脂酰甘油 (DOPG) 和蛋黄磷脂酰甘油 (EPG) 中的一种或多种; 优选为二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000 (DSPE-PEG2000)、二硬脂酰基磷脂酰胆碱 (DSPG)、二油酰磷脂酰甘油 (DOPG) 或 1,2-二油醇-3-二甲基氨基-丙烷 (DODMA); 优选为二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000 (DSPE-PEG2000) 或二硬脂酰基磷脂酰胆碱 (DSPG); 更优选为二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000 (DSPE-PEG2000)。

本发明提供的脂质体递药系统中, 所述脱氧胆酸与磷脂的质量比为 1:3.4、1:3.6、1:4.4、1:5、1:5.4、1:5.5、1:6、1:6.4 或 1:30.4。

本发明提供的脂质体递药系统中, 所述脱氧胆酸与所述第一磷脂的质量比为 1:3~1:32, 优选为 1:4~1:30, 更优选为 1:4~1:6, 例如 1:4、1:5 或 1:6。

本发明提供的脂质体递药系统中, 所述脱氧胆酸与第一磷脂、第二磷脂

的质量比为 1:(3-32):(0-3)。

在部分实施方案中，本发明提供的脂质体递药系统中，所述脱氧胆酸与第一磷脂、第二磷脂的质量比为 1:(4-30):(0.2-0.6)；优选地，所述脱氧胆酸与第一磷脂、第二磷脂的质量比为 1:(4-30):(0.4-0.5)。

在部分实施方案中，本发明提供的脂质体递药系统中，所述脱氧胆酸与第一磷脂、第二磷脂的质量比为 1:(4-10):(0-0.6)，优选为 1:(4-6):(0.2-0.6)，更优选为 1:(4-6):(0.4-0.5)。

在部分实施方案中，本发明提供的脂质体递药系统中，所述脱氧胆酸与第一磷脂、第二磷脂的质量比为 1:3:0.4、1:4:0.4、1:5:0.4、1:5:0.5、1:6:0.4 或 1:30:0.4；优选地，所述脱氧胆酸与第一磷脂、第二磷脂的质量比为 1:4:0.4、1:5:0.4、1:5:0.5、1:6:0.4 或 1:30:0.4。

在部分实施方案中，本发明提供的脂质体递药系统中，所述第一磷脂和第二磷脂的质量比为(3-32):(0-3)；优选地，所述第一磷脂和第二磷脂的质量比为(4-30):(0.2-0.6)，更优选为 3:0.4、4:0.4、5:0.4、5:0.5、6:0.4 或 30:0.4。

本发明提供的脂质体递药系统中，所述药脂比为 1:(3-32)，优选为 1:(4-30.9)，例如 1:5.9、1:3.9、1:4.0、1:4.9、1:6.9、1:5.5、1:6 或 1:6.1。

本发明提供的脂质体递药系统还任选地包含胆固醇和/或抗氧化剂；优选地，所述抗氧化剂选自维生素 E 和/或维生素 E 醋酸酯。

本发明提供的脂质体递药系统还包含水相；所述水相选自琥珀酸二钠溶液、组氨酸溶液、生理盐水、蔗糖溶液和注射用水中的一种或多种。

在部分实施方案中，本发明提供的脂质体递药系统中，所述水相选自含有 0.5%NaCl 的 0.02-0.04M 的琥珀酸二钠溶液、0.05M 琥珀酸二钠缓冲溶液、0.025M 组氨酸溶液、生理盐水和 8%蔗糖溶液中的一种或多种。其中，8%蔗糖溶液是指质量浓度为 8%的蔗糖水溶液。

在部分实施方案中，本发明提供的脂质体递药系统中，所述水相为含有 0.5%NaCl 的 0.02-0.04M 的琥珀酸二钠溶液；

优选地，所述含有 0.5%NaCl 的 0.02-0.04M 的琥珀酸二钠溶液的 pH 值为 5.0-7.0；更优选 pH 值为 6-6.5。

本发明提供的脂质体递药系统中，每单位制剂由以下组分的物料制备得到，脱氧胆酸 1-5 份、第一磷脂 15-30 份、第二磷脂 0-2 份和水相 100-5000 份；优选地，水相为 500-5000 份。

在部分实施方案中，本发明提供的脂质体递药系统中，每单位制剂由以下组分的物料制备得到，脱氧胆酸 1-5 份、第一磷脂 15-30 份、第二磷脂 0-2 份、水相 500-5000 份、胆固醇 0-2.5 份和维生素 E 醋酸酯 0-0.625 份。

在部分实施方案中，本发明提供的脂质体递药系统中，每单位制剂由以下组分的物料制备得到，脱氧胆酸 5 份、第一磷脂 15-30 份、第二磷脂 0-2 份、水相 500 份、胆固醇 0-2.5 份和维生素 E 醋酸酯 0-0.625 份。

在部分实施方案中，本发明提供的脂质体递药系统中，所述第一磷脂选自大豆卵磷脂（SPC）、二棕榈酰磷脂酰胆碱（DPPC）、二油酰基磷脂酰胆碱（DOPC）、二芥酰磷脂酰胆碱（DEPC）和 1-棕榈酰-2-油酰-磷脂酰胆碱（POPC）中的一种或多种；优选地，所述第一磷脂选自二油酰基磷脂酰胆碱（DOPC）、二芥酰磷脂酰胆碱（DEPC）和 1-棕榈酰-2-油酰-磷脂酰胆碱（POPC）中的一种或多种；更优选为二油酰基磷脂酰胆碱（DOPC）。

在部分实施方案中，本发明提供的脂质体递药系统中，所述第二磷脂选自二硬脂酰磷脂酰胆碱（DSPG）、二油酰基磷脂酰丝氨酸（DOPS）、二硬脂酰基磷脂酰丝氨酸（DSPS）、（2-二油酰基羟丙基）三甲基氯化铵（DOTAP）、1,2-二油醇-3-二甲基氨基-丙烷（DODMA）、二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000（DSPE-PEG2000）和二油酰磷脂酰甘油（DOPG）和蛋黄磷脂酰甘油（EPG）中的一种或多种；优选地，所述第二磷脂选自二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000（DSPE-PEG2000）和二硬脂酰磷脂酰胆碱（DSPG）中的一种或多种；更优选为二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000（DSPE-PEG2000）。

在部分实施方案中，本发明提供的脂质体递药系统中，所述水相选自含有 0.5%NaCl 的 0.02-0.04M 的琥珀酸二钠溶液、0.05M 琥珀酸二钠缓冲溶液、0.025M 组氨酸溶液、生理盐水和 8%蔗糖溶液中的一种或多种；优选地，所述水相选自含有 0.5%NaCl 的 0.02-0.04M 的琥珀酸二钠溶液、0.025M 组氨酸溶液、生理盐水和 8%蔗糖溶液中的一种或多种；更优选地，所述水相为含有 0.5%NaCl 的 0.02-0.04M 的琥珀酸二钠溶液。

更优选地，所述含有 0.5%NaCl 的 0.02-0.04M 的琥珀酸二钠溶液的 pH 值为 5.0-7.0；优选 pH 值为 6-6.5。

在部分实施方案中，本发明提供的脂质体递药系统中，所述第一磷脂和第二磷脂满足下述组合中的任一种：

- (1) 大豆卵磷脂 (SPC) 和二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000 (DSPE-PEG2000)；
- (2) 氢化大豆卵磷脂 (HSPC) 和二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000 (DSPE-PEG2000)；
- (3) 二硬脂酰基磷脂酰胆碱 (DSPC) 和二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000 (DSPE-PEG2000)；
- (4) 二芥酰基磷脂酰胆碱 (DEPC) 和二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000 (DSPE-PEG2000)；
- (5) 1-棕榈酰-2-油酰-磷脂酰胆碱 (POPC) 和二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000 (DSPE-PEG2000)；
- (6) 肉豆蔻酰基磷脂酰胆碱 (DMPC) 和二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000 (DSPE-PEG2000)；
- (7) 二棕榈酰基磷脂酰胆碱 (DPPC) 和二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000 (DSPE-PEG2000)；
- (8) 二油酰基磷脂酰胆碱 (DOPC) 和二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000 (DSPE-PEG2000)；

- (9) 二油酰基磷脂酰胆碱 (DOPC) 和二硬脂酰磷脂酰胆碱 (DSPG);
- (10) 二油酰基磷脂酰胆碱 (DOPC) 和二油酰磷脂酰甘油 (DOPG);
- (11) 二油酰基磷脂酰胆碱 (DOPC) 和 1,2-二油醇-3-二甲基氨基-丙烷 (DODMA)。

在部分实施方案中, 本发明提供的脂质体递药系统中, 所述第一磷脂为二油酰基磷脂酰胆碱 (DOPC), 所述第二磷脂为二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000 (DSPE-PEG2000), 所述第一磷脂和第二磷脂的质量比为 (4-6) : (0.4-0.6); 所述第一磷脂和第二磷脂的质量比优选为 (4-6) : (0.4-0.5), 例如 5:0.4 或 5:0.5。

或者, 所述第一磷脂为二芥酰磷脂酰胆碱 (DEPC), 所述第二磷脂为二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000 (DSPE-PEG2000), 所述第一磷脂和第二磷脂的质量比为 (4-6) : (0.4-0.6); 所述第一磷脂和第二磷脂的质量比优选为 (4-6) : (0.4-0.5), 例如 5:0.4 或 5:0.5。

或者, 所述第一磷脂为 1-棕榈酰-2-油酰-磷脂酰胆碱 (POPC), 所述第二磷脂为二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000 (DSPE-PEG2000), 所述第一磷脂和第二磷脂的质量比为 (4-6) : (0.4-0.6); 所述第一磷脂和第二磷脂的质量比优选为 (4-6) : (0.4-0.5), 例如 5:0.4 或 5:0.5。

在第二方面, 本申请提供一种脂质体制剂, 包含上述脂质体递药系统; 所述制剂为注射液或冻干制剂。

在部分实施方案中, 本申请提供的脂质体制剂, 当为冻干制剂时, 还任选地包含冻干赋形剂, 所述冻干赋形剂选自蔗糖、乳糖、海藻糖和甘露醇中的一种或多种; 优选为蔗糖。

在第三方面, 本发明还提供了前述脂质体递药系统的制备方法。

本发明提供的前述脂质体递药系统的制备方法可为本领域常规的方法, 优选选自注入法、逆向蒸发法、薄膜分散法或主动载药法。

在部分实施方案中, 本申请提供的制备方法, 优选包括如下步骤:

I、按配比取所述脱氧胆酸、第一磷脂、第二磷脂、胆固醇和抗氧化剂（例如，维生素 E 醋酸酯），溶解于有机溶剂中配制成有机相；

II、除去步骤 I 得到的有机相中的有机溶剂，向其中加入水相进行水化得到混悬液粗品；

III、将步骤 II 得到的混悬液粗品进行均质，得到混悬液；

IV、将步骤 III 得到的混悬液，用 $0.45\ \mu\text{m}$ 滤膜或用 $(1.0+0.65)\ \mu\text{m}$ 的双层滤膜过滤，然后用 $0.22\ \mu\text{m}$ 微孔滤膜过滤，得到脂质体。

在部分实施方案中，步骤 I 中所述有机相中总固含量为 20% (w/v)。

在部分实施方案中，步骤 I 中所述有机溶剂选自三氯甲烷、无水乙醇和无水甲醇的一种或多种，优选三氯甲烷和无水甲醇的混合溶液。所述三氯甲烷和无水甲醇的混合溶液中三氯甲烷和无水甲醇的体积比优选为 1:1~30:1，例如 10:1。

在部分实施方案中，步骤 I 中所述有机溶剂的用量一般使得形成的有机相中总固含量达到 20% (w/v) 即可。

在部分实施方案中，步骤 II 中所述水相选自含有 0.5%NaCl 的 0.02-0.04M 的琥珀酸二钠溶液、0.05M 琥珀酸二钠缓冲溶液、0.025M 组氨酸溶液、生理盐水和 8%蔗糖溶液中的一种或多种；优选地，所述水相为含有 0.5%NaCl 的 0.02-0.04M 的琥珀酸二钠溶液；更优选地，所述含有 0.5%NaCl 的 0.02-0.04M 的琥珀酸二钠溶液的 pH 值为 5.0-7.0（例如 6.0-6.5）。

在部分实施方案中，步骤 II 中所述水相的用量基于脱氧胆酸的用量决定，所述水相的用量优选为使得脂质体溶液中脱氧胆酸的质量浓度为 5-20mg/mL，更优选为 10mg/mL。

在部分实施方案中，步骤 II 中所述水相的用量优选为所述脂质体总体积的 80%-95%，例如 90%。

在部分实施方案中，所述步骤 II 中除去有机溶剂的方法为减压蒸馏；所述减压蒸馏优选在 45-60℃ 下进行。所述减压蒸馏的目的在于除去有机溶剂，

形成脂质薄膜。

在部分实施方案中，所述步骤 II 中所述水化的温度为 20-60℃，优选 50-60℃，或者 20-25℃。

在部分实施方案中，所述步骤 II 中所述水化的时间为 60-120min。

在部分实施方案中，所述步骤 III 中的均质条件为 8000~12000psi 均质 3~5 次。

在部分实施方案中，所述步骤 IV 中，将步骤 III 得到的混悬液，用 0.45 μm 滤膜过滤或 (1.0+0.65) μm 双层滤膜过滤除去大的颗粒物，然后用 0.22 μm 微孔滤膜过滤除菌，得到脂质体。

另一方面，本发明还提供了所述脂质体制剂的制备方法，所述脂质体制剂为冻干制剂，其包括所述脂质体递药系统的制备方法，在步骤 III 均质之后，步骤 IV 用滤膜过滤之前，将所述混悬液与冻干赋形剂混合，再加入水相（例如，pH 为 6~6.5 的含 0.5%NaCl 的 0.025M 琥珀酸二钠溶液）；之后用 0.45 μm 滤膜过滤，然后用 0.22 μm 微孔滤膜过滤，得到脂质体，将脂质体冻干。

在部分实施方案中，所述冻干赋形剂完全溶解后，再加入水相。

在部分实施方案中，与冻干赋形剂混合后，再加入水相优选使溶液中冻干赋形剂的重量百分含量达到为 5~8%，例如 6%。

在部分实施方案中，本申请提供的脂质体递药系统或脂质体制剂中，所述脂质体的平均粒径为 50-300 纳米，优选 50-100 纳米；更优选地，所述脂质体的平均粒径为 60-95 纳米，最优选 60-91.5 纳米。

本申请提供的脂质体递药系统或脂质体制剂中，所述脂质体的包封率可达 75%以上，优选 85%以上，更优选 90%以上，最优选 95%以上。

本申请提供的脂质体递药系统或脂质体制剂中，所述脂质体的多分散系数可为 0.1-0.4，优选 0.1-0.35，更优选 0.1-0.25，最优选 0.1-0.2。

本申请提供的脂质体递药系统或脂质体制剂中，所述脂质体的 Zeta 电

位可达-65mV ~ -5mV，优选-45mV ~ -20mV，更优选-45mV ~ -35mV。

在第四方面，本申请提供脂质体递药系统或脂质体制剂在制备减脂药物或医美用品中的用途；优选地，所述减脂药物或医美用品为局部减脂药物或局部医美用品。

在部分实施方案中，本申请提供的用途中，所述减脂药物或医美用品裂解脂肪细胞的细胞膜和/或促进脂肪细胞凋亡；优选地，所述减脂药物或医美用品被脂肪细胞摄取。

在第五方面，本申请提供一种减脂药物或医美用品，含有上述脂质体递药系统或脂质体制剂，以及减脂药物或医美用品中可接受的辅料或辅助性成分。

在部分实施方案中，本申请提供的减脂药物或医美用品中，所述辅料或辅助性成分选自 VC、苯甲酸和利多卡因中的一种或多种。

在部分实施方案中，本申请提供的减脂药物或医美用品中，所述减脂药物或医美用品为脂肪组织局部注射给药的脂质体制剂。

本申请提供的脱氧胆酸脂质体递药系统以及包含其的脂质体制剂或医美用品具有较好的减脂作用，通过优化脂质体中磷脂的组成，能提高对脂肪细胞的选择性，达到溶解脂肪组织的效果，且副作用小安全性高，具有很好的市场应用前景。

本发明提供的脂肪组织局部注射给药脂质体，能够高效溶解脂肪组织，减少脂肪堆积，同时减少对其他非脂肪细胞（如血管细胞等）的杀伤，治疗效果及不良反应远优于市面上的溶脂针剂。

附图说明

图 1 电镜下脱氧胆酸脂质体的形态；

图 2 对脂肪细胞和 HUVEC（人脐静脉内皮细胞）的杀伤能力比较；

图 3 对大鼠尾部脂肪组织的体内溶脂效果以及不良反应的比较。

具体实施方式

缩略语含义：

PC: 蛋黄卵磷脂

SPC: 大豆卵磷脂

DOPC: 二油酰基磷脂酰胆碱，或又名：二油酰基卵磷脂

DSPC: 二硬脂酰基磷脂酰胆碱

HSPC: 氢化大豆卵磷脂

DEPC: 二芥酰磷脂酰胆碱

DMPC: 二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱

DPPC: 二棕榈酰磷脂酰胆碱

POPC: 1-棕榈酰-2-油酰-磷脂酰胆碱

DSPG: 二硬脂酰磷脂酰甘油

DOPG: 二油酰磷脂酰甘油

DSPE-PEG2000: 二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000

DPPC: 二棕榈酰磷脂酰胆碱

DSPE: 二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺

DOPE: 二油酰磷脂酰乙醇胺

DOPS: 二油酰基磷脂酰丝氨酸

DSPS: 二硬脂酰基磷脂酰丝氨酸

DOTAP: (2-二油酰基羟丙基) 三甲基氯化铵

DODMA: 1,2-二油醇-3-二甲基氨基-丙烷

EPG: 蛋黄磷脂酰甘油

PS: 磷脂酰丝氨酸

定义及术语：

包封率(encapsulation efficiency, EE)，指脂质体内包载药物与载药时投

药量的比；

计算公式： $EE = W \text{ inside of liposome} / W \text{ total of input} \times 100\%$

载药量(Drug loading, DL), 指脂质体内包载药物的质量占脂质体制剂总质量的比；

计算公式： $DL = W \text{ inside of liposome} / W \text{ total} \times 100\%$

药脂比(Drug: Lipid, D: L), 指药物与总脂质成分(磷脂和胆固醇)质量的比。

本申请中, 当描述为“……溶液”时, 若没有特别说明, 均指某种物质的水溶液; 例如: “琥珀酸二钠溶液、组氨酸溶液、蔗糖溶液”分别是指溶质为琥珀酸二钠的水溶液、溶质为组氨酸的水溶液、溶质为蔗糖的水溶液。

本申请中, 当描述为“任选地包含……”是指可以包含, 也可以不包含所述的物质。

水相: 所述的水相是指在水化步骤时加入的水性溶液, 或者, 脂质体制备时不同于有机相的水性溶液。

固含量: 指在某一溶液或混合物中固体原料所占溶剂的质量体积比, g/mL。如本申请实施例 2 中所述, “称取……配制成总固含量为 20% (w/v) 的有机相”是指有机相中脱氧胆酸、大豆卵磷脂 (SPC)、二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000 (DSPE-PEG2000)、胆固醇、以及维生素 E 醋酸酯的总质量在无水乙醇中的质量体积百分比 (w/v) 为 20% (g/mL)。

本申请中所述的“含有 0.5%NaCl 的 0.02-0.04M 的琥珀酸二钠溶液”是指: 含琥珀酸二钠 0.02-0.04mol/L 的水溶液, 其中加入 NaCl 使其在该溶液中的质量百分含量为 0.5%; 该溶液可进一步采用 pH 调节剂调节 pH 值至 5-7, 可采用的 pH 调节剂包括但不限于 1M 氢氧化钠溶液、1M 盐酸溶液。

本申请中所述的生理盐水表示与动物或人体血浆的渗透压基本相等的氯化钠溶液, 例如质量浓度为 0.9%的氯化钠水溶液。

本申请中所述的“脂质体递药系统”或者“脂质体”是指经均质、过滤

步骤后制备得到的脱氧胆酸脂质体溶液或混悬液，其可进一步制备成注射液或冻干制剂等。

显然，根据本发明的上述内容，按照本领域的普通技术知识和惯用手段，在不脱离本发明上述基本技术思想前提下，还可以做出其它多种形式的修改、替换或变更。

以下通过实施例形式的具体实施方式，对本发明的上述内容再作进一步的详细说明。但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下的实例。凡基于本发明上述内容所实现的技术均属于本发明的范围。

实施例 1（对比实施例）

按照专利 CN1870977A 实施例 1 以大豆卵磷脂为膜材制备脱氧胆酸脂质体。

将 12.5g 的高纯度大豆卵磷脂（磷脂酰胆碱含量大于 95%）和 6.325g 的脱氧胆酸溶解于 50ml 乙醇中，随后将所得的溶液减压蒸干，得到的残留物分散于 250ml 水中，再通过均质化使得平均的脂质体粒径为 30nm 至 100nm，然后将所得到的脂质体系统在无菌条件下通过 0.2 μ m 的过滤器过滤，检测封装率、粒径以及多分散系数（PDI）、Zeta 电位。结果见表 1。

实施例 2

脱氧胆酸脂质体的制备（第一磷脂为 SPC）：脱氧胆酸、第一磷脂和第二磷脂的质量比为 1：5：0.4。

称取脱氧胆酸 5g、大豆卵磷脂（SPC）25g、二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000（DSPE-PEG2000）2g，然后再称取胆固醇 2.5g、维生素 E 醋酸酯 0.625g 混合，溶解于无水乙醇中，配制成总固含量为 20%（w/v）的有机相，在 45~60℃ 条件下减压蒸发除去有机溶剂，形成脂质薄膜。然后在上述制备的薄膜中加入 450ml 生理盐水（0.9%NaCl）进行水化，水化温度为 20~25℃，水化时间为 60-120min，水化完成后在 8000~12000psi 均质条件下均质三次，用生理盐水（0.9%NaCl）定容至 500ml，将所得样品先用 0.45 μ

m 滤膜除去大的颗粒物，然后用 0.22 μ m 微孔滤膜过滤除菌，得到脂质体，检测包封率、粒径以及多分散系数（PDI）、Zeta 电位。结果见表 1。

实施例 3

脱氧胆酸脂质体的制备（第一磷脂为 HSPC）；脱氧胆酸、第一磷脂和第二磷脂的质量比为 1：5：0.4。

称取脱氧胆酸 5g、氢化大豆卵磷脂（HSPC）25g、二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000（DSPE-PEG2000）2g，然后再称取胆固醇 2.5g、维生素 E 醋酸酯 0.625g 混合，溶解于三氯甲烷和无水甲醇（v/v = 10:1）的混合有机溶剂中，配制成总固含量为 20%（w/v）的有机相，在 45~60°C 条件下减压蒸发除去有机溶剂，形成脂质薄膜。然后在上述制备的薄膜中加入 pH 为 6~6.5 的含 0.5%NaCl 的 0.025M 琥珀酸二钠溶液 450ml 进行水化，水化温度为 50~60°C，水化时间为 60-120min，水化完成后在 8000~12000psi 均质条件下均质三次，用含 pH 为 6~6.5 的 0.5%NaCl 的 0.025M 琥珀酸二钠溶液定容至 500ml，将所得样品先用 0.45 μ m 滤膜除去大的颗粒物，然后用 0.22 μ m 微孔滤膜过滤除菌，得到脂质体，检测包封率、粒径以及多分散系数（PDI）、Zeta 电位。结果见表 1。

实施例 4

脱氧胆酸脂质体的制备（第一磷脂为 DSPC）；脱氧胆酸、第一磷脂和第二磷脂的质量比为 1：5：0.4。

称取脱氧胆酸 5g、二硬酯酰磷脂酰胆碱（DSPC）25g、二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000（DSPE-PEG2000）2g，然后再称取胆固醇 2.5g、维生素 E 醋酸酯 0.625g 混合，溶解于三氯甲烷和无水甲醇（v/v = 10:1）的混合有机溶剂中，配制成总固含量为 20%（w/v）的有机相，在 45~60°C 条件下减压蒸发除去有机溶剂，形成脂质薄膜。然后在上述制备的薄膜中加入 pH 为 6~6.5 的含 0.5%NaCl 的 0.025M 琥珀酸二钠溶液 450ml 进行水化，水化温度为 50~60°C，水化时间为 60-120min，水化完成后在 8000~12000psi 均质条

件下均质三次，用 pH 为 6~6.5 的含 0.5%NaCl 的 0.025M 琥珀酸二钠溶液定容至 500ml，将所得样品先用 0.45 μ m 滤膜除去大的颗粒物，然后用 0.22 μ m 微孔滤膜过滤除菌，得到脂质体，检测包封率、粒径以及多分散系数（PDI）、Zeta 电位。结果见表 1。

实施例 5

脱氧胆酸脂质体的制备（第一磷脂为 DEPC）；脱氧胆酸、第一磷脂和第二磷脂的质量比为 1：5：0.4。

称取脱氧胆酸 5g、二芥酰磷脂酰胆碱（DEPC）25g、二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000（DSPE-PEG2000）2g，然后再称取胆固醇 2.5g、维生素 E 醋酸酯 0.625g 混合，溶解于三氯甲烷和无水甲醇（v/v = 10:1）的混合有机溶剂中，配制成总固含量为 20%（w/v）的有机相，在 45~60°C 条件下减压蒸发除去有机溶剂，形成脂质薄膜。然后在上述制备的薄膜中加入 pH 为 6~6.5 的含 0.5%NaCl 的 0.025M 琥珀酸二钠溶液 450ml 进行水化，水化温度为 20~25°C，水化时间为 60-120min，水化完成后在 8000~12000psi 均质条件下均质三次，用 pH 为 6~6.5 的含 0.5%NaCl 的 0.025M 琥珀酸二钠溶液定容至 500ml，将所得样品先用 0.45 μ m 滤膜除去大的颗粒物，然后用 0.22 μ m 微孔滤膜过滤除菌，得到脂质体，检测包封率、粒径以及多分散系数（PDI）、Zeta 电位。结果见表 1。

实施例 6

脱氧胆酸脂质体的制备（第一磷脂 POPC）；脱氧胆酸、第一磷脂和第二磷脂的质量比为 1：5：0.4。

称取脱氧胆酸 5g、1-棕榈酰-2-油酰-磷脂酰胆碱（POPC）25g、二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000（DSPE-PEG2000）2g，然后再称取胆固醇 2.5g、维生素 E 醋酸酯 0.625g 混合，溶解于三氯甲烷和无水甲醇（v/v = 10:1）的混合有机溶剂中，配制成总固含量为 20%（w/v）的有机相，在 45~60°C 条件下减压蒸发除去有机溶剂，形成脂质薄膜。然后在上述制备的薄膜中加入

含 pH 为 6~6.5 的 0.5%NaCl 的 0.025M 琥珀酸二钠溶液 450ml 进行水化，水化温度为 20~25℃，水化时间为 60-120min，水化完成后在 8000~12000psi 均质条件下均质三次，用含 pH 为 6~6.5 的 0.5%NaCl 的 0.025M 琥珀酸二钠溶液定容至 500ml，将所得样品先用 0.45 μ m 滤膜除去大的颗粒物，然后用 0.22 μ m 微孔滤膜过滤除菌，得到脂质体，检测包封率、粒径以及多分散系数 (PDI)、Zeta 电位。结果见表 1

实施例 7

脱氧胆酸脂质体的制备（第一磷脂 DMPC）：脱氧胆酸、第一磷脂和第二磷脂的质量比为 1：5：0.4。

称取脱氧胆酸 5g、二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱（DMPC）25g、二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000(DSPE-PEG2000)2g，然后再称取胆固醇 2.5g、维生素 E 醋酸酯 0.625g 混合，溶解于三氯甲烷和无水甲醇（v/v = 10:1）的混合有机溶剂中，配制成总固含量为 20%（w/v）的有机相，在 45~60℃条件下减压蒸发除去有机溶剂，形成脂质薄膜。然后在上述制备的薄膜中加入含 pH 为 6~6.5 的 0.5%NaCl 的 0.025M 琥珀酸二钠溶液 450ml 进行水化，水化温度为 20~25℃，水化时间为 60-120min，水化完成后在 8000~12000psi 均质条件下均质三次，用 pH 为 6~6.5 的 0.5%NaCl 的 0.025M 琥珀酸二钠溶液定容至 500ml，将所得样品先用 0.45 μ m 滤膜除去大的颗粒物，然后用 0.22 μ m 微孔滤膜过滤除菌，得到脂质体，检测包封率、粒径以及多分散系数 (PDI)、Zeta 电位。结果见表 1。

实施例 8

脱氧胆酸脂质体的制备（第一磷脂 DPPC）：脱氧胆酸、第一磷脂和第二磷脂的质量比为 1：5：0.4。

称取脱氧胆酸 5g、二棕榈酰磷脂酰胆碱（DPPC）25g、二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000（DSPE-PEG2000）2g，然后再称取胆固醇 2.5g、维生素 E 醋酸酯 0.625g 混合，溶解于三氯甲烷和无水甲醇（v/v = 10:1）的混

合有机溶剂中，配制成总固含量为 20% (w/v) 的有机相，在 45~60°C 条件下减压蒸发除去有机溶剂，形成脂质薄膜。然后在上述制备的薄膜中加入含 pH 为 6~6.5 的 0.5%NaCl 的 0.025M 琥珀酸二钠溶液 450ml 进行水化，水化温度为 20~25°C，水化时间为 60-120min，水化完成后在 8000~12000psi 均质条件下均质三次，用 pH 为 6~6.5 的 0.5%NaCl 的 0.025M 琥珀酸二钠溶液定容至 500ml，将所得样品先用 0.45 μ m 滤膜除去大的颗粒物，然后用 0.22 μ m 微孔滤膜过滤除菌，得到脂质体，检测包封率、粒径以及多分散系数 (PDI)、Zeta 电位。结果见表 1。

实施例 9

脱氧胆酸脂质体的制备 (第一磷脂 DOPC)；脱氧胆酸、第一磷脂和第二磷脂的质量比为 1：5：0.4。

称取脱氧胆酸 5g、二油酰基磷脂酰胆碱 (DOPC) 25g、二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000 (DSPE-PEG2000) 2g，然后再称取胆固醇 2.5g、维生素 E 醋酸酯 0.625g 混合，溶解于三氯甲烷和无水甲醇 (v/v = 10:1) 的混合有机溶剂中，配制成总固含量为 20% (w/v) 的有机相，在 45~60°C 条件下减压蒸发除去有机溶剂，形成脂质薄膜。然后在上述制备的薄膜中加入 pH 为 6~6.5 的含 0.5%NaCl 的 0.025M 琥珀酸二钠溶液 450ml 进行水化，水化温度为 20~25°C，水化时间为 60-120min，水化完成后在 8000~12000psi 均质条件下均质三次，用 pH 为 6~6.5 的含 0.5%NaCl 的 0.025M 琥珀酸二钠溶液定容至 500ml，将所得样品先用 0.45 μ m 滤膜除去大的颗粒物，然后用 0.22 μ m 微孔滤膜过滤除菌，得到脂质体，检测包封率、粒径以及多分散系数 (PDI)、Zeta 电位。结果见表 1。

实施例 10

脱氧胆酸脂质体冻干品的制备

在实施例 9 均质步骤后得到的样品中加入蔗糖溶解完全，用 pH 为 6~6.5 的含 0.5%NaCl 的 0.025M 琥珀酸二钠溶液定容至 500ml，使该溶液中蔗糖的

含量为 6% (w/w)，先用 0.45 μ m 滤膜除去大的颗粒物，然后用 0.22 μ m 微孔滤膜过滤除菌，得到脂质体；将该脂质体分装在 6ml 西林瓶中，灌装量为 2ml/瓶，冷冻干燥，得到脱氧胆酸脂质体冻干品。将该冻干品用 2ml 注射用水复溶，检测包封率、粒径以及多分散系数 (PDI)、Zeta 电位。结果见表 1。

实施例 11

空白脂质体的制备（第一磷脂为 DOPC 的空白脂质体）

称取二油酰基磷脂酰胆碱 (DOPC) 25g、二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000 (DSPE-PEG2000) 2g、胆固醇 2.5g、维生素 E 醋酸酯 0.625g 混合，溶解于三氯甲烷和无水甲醇 (v/v = 10:1) 的混合有机溶剂中，配制成总固含量为 20% (w/v) 的有机相，在 45~60°C 条件下减压蒸发除去有机溶剂，形成脂质薄膜。然后在上述制备的薄膜中加入 pH 为 6~6.5 的含 0.5%NaCl 的 0.025M 琥珀酸二钠溶液 450ml 进行水化，水化温度为 20~25°C，水化时间为 60-120min，水化完成后在 8000~12000psi 均质条件下均质三次，用 pH 为 6~6.5 的含 0.5%NaCl 的 0.025M 琥珀酸二钠溶液定容至 500ml，将所得样品先用 0.45 μ m 滤膜除去大的颗粒物，然后用 0.22 μ m 微孔滤膜过滤除菌，得到空白脂质体，检测粒径、多分散系数 (PDI)、Zeta 电位。结果见表 1。

实施例 12

脱氧胆酸脂质体的制备：脱氧胆酸、第一磷脂和第二磷脂的质量比为 1:3: 0.4。

称取脱氧胆酸 5g、二油酰基磷脂酰胆碱 (DOPC) 15g、二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000 (DSPE-PEG2000) 2g、胆固醇 2.5g、维生素 E 醋酸酯 0.625g 混合，溶解于三氯甲烷和无水甲醇 (v/v = 10:1) 的混合有机溶剂中，配制成总固含量为 20% (w/v) 的有机相，在 45~60°C 条件下减压蒸发除去有机溶剂，形成脂质薄膜。然后在上述制备的薄膜中加入 pH 为 6~6.5 的含 0.5%NaCl 的 0.025M 琥珀酸二钠溶液 450ml 进行水化，水化温度为 20~25°C，水化时间为 60-120min，水化完成后在 8000~12000psi 均质条件下

均质三次，用 pH 为 6~6.5 的含 0.5%NaCl 的 0.025M 琥珀酸二钠溶液定容至 500ml，将所得样品先用 0.45 μ m 滤膜除去大的颗粒物，然后用 0.22 μ m 微孔滤膜过滤除菌，得到脂质体，观察性状，检测包封率、粒径以及多分散系数（PDI）、Zeta 电位。结果见表 2。

实施例 13

脱氧胆酸脂质体的制备；脱氧胆酸、第一磷脂和第二磷脂的质量比为 1: 4: 0.4。

称取脱氧胆酸 5g、二油酰基磷脂酰胆碱（DOPC）20g、二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000（DSPE-PEG2000）2g、胆固醇 2.5g，维生素 E 醋酸酯 0.625g，混合，溶解于三氯甲烷和无水甲醇（v/v = 10:1）的混合有机溶剂中，配制成总固含量为 20%（w/v）的有机相，在 45~60°C 条件下减压蒸发除去有机溶剂，形成脂质薄膜。然后在上述制备的薄膜中加入 pH 为 6~6.5 的含 0.5%NaCl 的 0.025M 琥珀酸二钠溶液 450ml 进行水化，水化温度为 20~25°C，水化时间为 60-120min，水化完成后在 8000~12000psi 均质条件下均质三次，用 pH 为 6~6.5 的含 0.5%NaCl 的 0.025M 琥珀酸二钠溶液定容至 500ml，将所得样品先用 0.45 μ m 滤膜除去大的颗粒物，然后用 0.22 μ m 微孔滤膜过滤除菌，得到脂质体，观察性状，检测包封率、粒径以及多分散系数（PDI）、Zeta 电位。结果见表 2。

实施例 14

脱氧胆酸脂质体的制备；脱氧胆酸、第一磷脂和第二磷脂的质量比为 1: 6: 0.4。

称取脱氧胆酸 5g、二油酰基磷脂酰胆碱（DOPC）30g、二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000（DSPE-PEG2000）2g、胆固醇 2.5g、维生素 E 醋酸酯 0.625g，混合，溶解于三氯甲烷和无水甲醇（v/v = 10:1）的混合有机溶剂中，配制成总固含量为 20%（w/v）的有机相，在 45~60°C 条件下减压蒸发除去有机溶剂，形成脂质薄膜。然后在上述制备的薄膜中加入 pH 为 6~6.5 的

含 0.5%NaCl 的 0.025M 琥珀酸二钠溶液 450ml 进行水化, 水化温度为 20~25°C, 水化时间为 60-120min, 水化完成后在 8000~12000psi 均质条件下均质三次, 用 pH 为 6~6.5 的含 0.5%NaCl 的 0.025M 琥珀酸二钠溶液定容至 500ml, 将所得样品先用 0.45 μ m 滤膜除去大的颗粒物, 然后用 0.22 μ m 微孔滤膜过滤除菌, 得到脂质体, 观察性状, 检测包封率、粒径以及多分散系数 (PDI)、Zeta 电位。结果见表 2。

实施例 15

脱氧胆酸脂质体的制备 (不含 DSPE-PEG2000); 脱氧胆酸、第一磷脂和第二磷脂的质量比为 1: 5: 0。

称取脱氧胆酸 5g、二油酰基磷脂酰胆碱 (DOPC)、称取胆固醇 2.5g、维生素 E 醋酸酯 0.625g, 混合, 溶解于三氯甲烷和无水甲醇 (v/v = 10:1) 的混合有机溶剂中, 配制成总固含量为 20% (w/v) 的有机相, 在 45~60°C 条件下减压蒸发除去有机溶剂, 形成脂质薄膜。然后在上述制备的薄膜中加入 pH 为 6~6.5 的含 0.5%NaCl 的 0.025M 琥珀酸二钠溶液 450ml 进行水化, 水化温度为 20~25°C, 水化时间为 60-120min, 水化完成后在 8000~12000psi 均质条件下均质三次, 用 pH 为 6~6.5 的含 0.5%NaCl 的 0.025M 琥珀酸二钠溶液定容至 500ml, 将所得样品先用 0.45 μ m 滤膜除去大的颗粒物, 然后用 0.22 μ m 微孔滤膜过滤除菌, 得到脂质体, 观察性状, 检测包封率、粒径以及多分散系数 (PDI)、Zeta 电位。结果见表 2。

实施例 16

脱氧胆酸脂质体的制备; 脱氧胆酸、第一磷脂和第二磷脂的质量比为 1: 5: 0.4。

称取脱氧胆酸 5g、二油酰基磷脂酰胆碱 (DOPC) 25g、二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000 (DSPE-PEG2000) 2g、然后再称取胆固醇 2.5g、维生素 E 醋酸酯 0.625g, 混合, 溶解于三氯甲烷和无水甲醇 (v/v = 10:1) 的混合有机溶剂中, 配制成总固含量为 20% (w/v) 的有机相, 在 45~60°C 条件下

减压蒸发除去有机溶剂，形成脂质薄膜。然后在上述制备的薄膜中加入含 0.025M 组氨酸溶液 450ml 进行水化，水化温度为 20~25℃，水化时间为 60-120min，水化完成后在 8000~12000psi 均质条件下均质三次，用含 0.025 M 组氨酸溶液定容至 500ml，将所得样品先用 0.45 μ m 滤膜除去大的颗粒物，然后用 0.22 μ m 微孔滤膜过滤除菌，得到脂质体，观察性状，检测包封率、粒径以及多分散系数（PDI）、Zeta 电位。结果见表 2。

实施例 17

脱氧胆酸脂质体的制备；脱氧胆酸、第一磷脂和第二磷脂的质量比为 1:5: 0.4。

称取脱氧胆酸 5g、二油酰基磷脂酰胆碱（DOPC）25g、二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000（DSPE-PEG2000）2g、然后再称取胆固醇 2.5g、维生素 E 醋酸酯 0.625g 混合，溶解于三氯甲烷和无水甲醇（v/v = 10:1）的混合有机溶剂中，配制成总固含量为 20%（w/v）的有机相，在 45~60℃条件下减压蒸发除去有机溶剂，形成脂质薄膜。然后在上述制备的薄膜中加入 0.05M 琥珀酸二钠缓冲溶液 450ml 进行水化，水化温度为 20~25℃，水化时间为 60-120min，水化完成后在 8000~12000psi 均质条件下均质三次，用 0.05M 琥珀酸二钠缓冲溶液定容至 500ml，将所得样品先用 0.45 μ m 滤膜除去大的颗粒物，然后用 0.22 μ m 微孔滤膜过滤除菌，得到脂质体，观察性状，检测包封率、粒径以及多分散系数（PDI）、Zeta 电位。结果见表 2。

实施例 18 参比制剂（Kybella）的配制（100ml）

称取苯甲醇 900mg、脱氧胆酸 1000mg、磷酸二氢钠 142mg、氢氧化钠 143mg、氯化钠 438mg，充分溶解于 80ml 注射用水中，然后用 1M 氢氧化钠溶液调节 pH 至 8.3，最后用注射用水定容至 100ml，0.2 μ m 滤器过滤除菌后即得参比制剂。所得脱氧胆酸溶液的活性成分浓度为 10 mg/mL。

实施例 19

脱氧胆酸脂质体的制备；脱氧胆酸、第一磷脂和第二磷脂的质量比为 1:

30: 0.4。

称取脱氧胆酸 1g、二油酰基磷脂酰胆碱 (DOPC) 30g、二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000 (DSPE-PEG2000) 0.4g、然后再称取胆固醇 0.5g、维生素 E 醋酸酯 0.125g 混合，溶解于三氯甲烷和无水甲醇 ($v/v = 10:1$) 的混合有机溶剂中，配制成总固含量为 20% (w/v) 的有机相，在 45~60℃ 条件下减压蒸发除去有机溶剂，形成脂质薄膜。然后在上述制备的薄膜中加入 pH 为 6~6.5 的含 0.5%NaCl 的 0.025M 琥珀酸二钠溶液 450ml 进行水化，水化温度为 20~25℃，水化时间为 60-120min，水化完成后在 8000~12000psi 均质条件下均质三次，用 pH 为 6~6.5 的含 0.5%NaCl 的 0.025M 琥珀酸二钠溶液定容至 100ml，将所得样品先用 1.0+0.65 μm 双层滤膜除去大的颗粒物，然后用 0.22 μm 微孔滤膜过滤除菌，得到脂质体，观察性状，检测包封率、粒径以及多分散系数 (PDI)、Zeta 电位。结果见表 2。

实施例 20

脱氧胆酸脂质体的制备 (第二磷脂 DSPG)；脱氧胆酸、第一磷脂和第二磷脂的质量比为 1: 5: 0.4。

称取脱氧胆酸 5g、二油酰基磷脂酰胆碱 (DOPC) 25g、二硬脂酰基磷脂酰胆碱 (DSPG) 2g、然后再称取胆固醇 2.5g、维生素 E 醋酸酯 0.625g 混合，溶解于三氯甲烷和无水甲醇 ($v/v = 10:1$) 的混合有机溶剂中，配制成总固含量为 20% (w/v) 的有机相，在 45~60℃ 条件下减压蒸发除去有机溶剂，形成脂质薄膜。然后在上述制备的薄膜中加入 pH 为 6~6.5 的含 0.5%NaCl 的 0.025M 琥珀酸二钠溶液 450ml 进行水化，水化温度为 20~25℃，水化时间为 60-120min，水化完成后在 8000~12000psi 均质条件下均质三次，用 pH 为 6~6.5 的含 0.5%NaCl 的 0.025M 琥珀酸二钠溶液定容至 500ml，将所得样品先用 (1.0+0.65) μm 双层滤膜除去大的颗粒物，然后用 0.22 μm 微孔滤膜过滤除菌，得到脂质体，观察性状，检测包封率、粒径以及多分散系数 (PDI)、Zeta 电位。结果见表 2。

实施例 21

脱氧胆酸脂质体的制备（第二磷脂 DSPE-PEG2000）；脱氧胆酸、第一磷脂和第二磷脂的质量比为 1：5：0.5。

称取脱氧胆酸 5g、二油酰基磷脂酰胆碱（DOPC）25g、二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000（DSPE-PEG2000）2.5g、然后再称取胆固醇 2.5g、维生素 E 醋酸酯 0.625g 混合，溶解于三氯甲烷和无水甲醇（v/v = 10:1）的混合有机溶剂中，配制成总固含量为 20%（w/v）的有机相，在 45~60℃条件下减压蒸发除去有机溶剂，形成脂质薄膜。然后在上述制备的薄膜中加入 pH 为 6~6.5 的含 0.5%NaCl 的 0.025M 琥珀酸二钠溶液 450ml 进行水化，水化温度为 20~25℃，水化时间为 60-120min，水化完成后在 8000~12000psi 均质条件下均质三次，用 pH 为 6~6.5 的含 0.5%NaCl 的 0.025M 琥珀酸二钠溶液定容至 500ml，将所得样品先用 1.0+0.65 μ m 双层滤膜除去大的颗粒物，然后用 0.22 μ m 微孔滤膜过滤除菌，得到脂质体，观察性状，检测包封率、粒径以及多分散系数（PDI）、Zeta 电位。结果见表 2。

实施例 22

脱氧胆酸脂质体的制备（不含胆固醇）；脱氧胆酸、第一磷脂和第二磷脂的质量比为 1：5：0.4。

称取脱氧胆酸 5g、二油酰基磷脂酰胆碱（DOPC）25g、二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000（DSPE-PEG2000）2g、然后再称取维生素 E 醋酸酯 0.625g 混合，溶解于三氯甲烷和无水甲醇（v/v = 10:1）的混合有机溶剂中，配制成总固含量为 20%（w/v）的有机相，在 45~60℃条件下减压蒸发除去有机溶剂，形成脂质薄膜。然后在上述制备的薄膜中加入 pH 为 6~6.5 的含 0.5%NaCl 的 0.025M 琥珀酸二钠溶液 450ml 进行水化，水化温度为 20~25℃，水化时间为 60-120min，水化完成后在 8000~12000psi 均质条件下均质三次，用 pH 为 6~6.5 的含 0.5%NaCl 的 0.025M 琥珀酸二钠溶液定容至 500ml，将所得样品先用 1.0+0.65 μ m 双层滤膜除去大的颗粒物，然后用 0.22 μ m 微孔

滤膜过滤除菌，得到脂质体，观察性状，检测包封率、粒径以及多分散系数（PDI）、Zeta 电位。结果见表 2。

实施例 23

脱氧胆酸脂质体的制备（不含维生素 E 醋酸酯）；脱氧胆酸、第一磷脂和第二磷脂的质量比为 1：5：0.4。

称取脱氧胆酸 5g、二油酰基磷脂酰胆碱（DOPC）25g、二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000（DSPE-PEG2000）2g、然后再称取胆固醇 2.5g 混合，溶解于三氯甲烷和无水甲醇（v/v=10:1）的混合有机溶剂中，配制成总固含量为 20%（w/v）的有机相，在 45~60℃条件下减压蒸发除去有机溶剂，形成脂质薄膜。然后在上述制备的薄膜中加入 pH 为 6~6.5 的含 0.5%NaCl 的 0.025M 琥珀酸二钠溶液 450ml 进行水化，水化温度为 20~25℃，水化时间为 60-120min，水化完成后在 8000~12000psi 均质条件下均质三次，用 pH 为 6~6.5 的含 0.5%NaCl 的 0.025M 琥珀酸二钠溶液定容至 500ml，将所得样品先用 1.0+0.65 μ m 双层滤膜除去大的颗粒物，然后用 0.22 μ m 微孔滤膜过滤除菌，得到脂质体，观察性状，检测包封率、粒径以及多分散系数（PDI）、Zeta 电位。结果见表 2。

虽然以上描述了本发明的具体实施方式，但是本领域的技术人员应当理解，这些仅是举例说明，在不背离本发明的原理和实质的前提下，可以对这些实施方式做出多种变更或修改。因此，本发明的保护范围由所附权利要求书限定。

试验例 1 实施例样品质量检测

性状检测：取上述实施例制备得到的样品，观察性状，测试结果如下表 1 和表 2 所示。

粒径以及多分散系数的检测：取实施例制备得到的脂质体样品 25 μ L 用 0.9%NaCl 稀释至 5ml，取样检测粒径、多分散系数，测试结果如下表 1 和表 2 所示。

检测 Zeta 电位：取实施例制备得到的脂质体样品 25 μL 用注射用水稀释至 5ml，取样检测 Zeta 电位，测试结果如下表 1 和表 2 所示。

表 1 脂质体的质量检测结果

实施例	包封率 (%)	粒径	多分散系数 (PDI)	Zeta 电位
实施例 1 (对比实施例)	59.62%	96.05nm	0.225	-25.6mV
实施例 2 (第一磷脂 SPC)	78.96%	91.30 nm	0.198	-28.4 mV
实施例 3 (第一磷脂 HSPC)	75.62%	294.33 nm	0.616	-29.5 mV
实施例 4 (第一磷脂 DSPC)	72.60%	132.12 nm	0.205	-28.2 mV
实施例 5 (第一磷脂 DEPC)	94.23%	90.71 nm	0.173	-39.8 mV
实施例 6 (第一磷脂 POPC)	93.57%	94.42 nm	0.184	-39.2 mV
实施例 7 (第一磷脂 DMPC)	72.65%	134.6 nm	0.321	-32.6 mV
实施例 8 (第一磷脂 DPPC)	79.62%	141.2 nm	0.264	-31.2 mV
实施例 9 (第一磷脂 DOPC)	98.99%	62.45 nm	0.189	-40.3 mV
实施例 10*	98.86%	68.46 nm	0.185	-40.4 mV
实施例 11*	N/A	90.23 nm	0.182	-30.6 mV

*注：实施例 10 是脱氧胆酸脂质体的冻干制剂，用注射用水 2ml 复溶后进行上述质量考察；实施例 11 是第一磷脂为 DOPC 的空白脂质体。N/A 表示不适用。

上述表 1 的考察结果显示，实施例 1 (对比实施例) 制得的脂质体包封率非常低；实施例 2、实施例 3、实施例 4、实施例 7、实施例 8 所制备的脂质体包封率低于 80%，另外，实施例 3-4、7-8 所制备的脂质体的粒径均大于 100nm；实施例 5、实施例 6、实施例 9、实施例 10 这四个处方所制备的脂质体包封率都大于 90%，且粒径均小于 100nm，分散特性良好，具有均匀溶脂的潜力，而且具有更高的 Zeta 电位，稳定性较好。

表 2 脂质体的质量检测结果

实施例	性状	包封率 (%)	粒径	多分散系数 (PDI)	Zeta 电位
实施例 12	白色混悬液	75.18%	142.78 nm	0.326	-39.5 mV
实施例 13	半透明白色混悬液	88.32%	70.76 nm	0.199	-39.7 mV
实施例 9	半透明白色混	98.99%	62.45 nm	0.189	-40.3 mV

	悬液				
实施例 14	半透明白色混悬液	98.89%	62.35 nm	0.191	-40.1 mV
实施例 15 (不加 DSPE-PEG2000)	半透明白色混悬液	90.68%	65.35 nm	0.189	-8.6 mV
实施例 16 (水相为组氨酸溶液)	半透明白色混悬液	85.62%	89.56 nm	0.215	-38.7 mV
实施例 17 (水相为琥珀酸二钠缓冲液)	半透明白色混悬液	87.35%	86.27 nm	0.226	-39.2 mV
实施例 18 (参比制剂)	均匀透明液体	N/A	N/A	N/A	N/A
实施例 19	半透明白色混悬液	92.10%	67.50nm	0.196	-39.5mV
实施例 20 (第二磷脂 DSPG)	半透明白色混悬液	94.30%	86.89nm	0.187	-38.6mV
实施例 21	半透明白色混悬液	98.0%	90.94nm	0.281	-45.3mV
实施例 22 (不含胆固醇)	半透明白色混悬液	95.5%	95.54nm	0.330	-37.8mV
实施例 23 (不含维生素 E 醋酸酯)	半透明白色混悬液	90.3%	93.25nm	0.310	-38.8mV

表 2 的考察结果显示，实施例 12（脱氧胆酸与第一磷脂的质量比为 1：3）、实施例 9（1：5）、实施例 13（1：4）、实施例 14（1：6）中，当脱氧胆酸与 DOPC 的质量比为 1:3（实施例 12）时，混悬液性状较差未显乳光，同时包封率低于 80%，脂质体的质量较差，且粒径以及多分散系数（PDI）也较大，产品分散特性也较差。实施例 9、实施例 13、实施例 14 的脂质体样品质量差异较小，即脱氧胆酸与 DOPC 质量比为 1:4、1:5、1:6 时，脂质体具有较高的包封率，且粒径以及多分散系数（PDI）也较小，更有利于该产品在体内的释放。当脱氧胆酸与 DOPC 质量比为大于 1:6 时，即实施例 19（1:30）所制备的脂质体，包封率较高、粒径和多分散系数（PDI）均较小，脂质体质量优异。当进一步增加第一磷脂 DOPC 的用量时，脂质体的包封率、粒径和多分散系数（PDI）并不会发生显著变化，从经济成本和辅料给患者带来的安全风险因素考虑，磷脂的用量比例不建议进一步增加。

从表 2 的考察结果进一步看出，当处方中不含第二磷脂 DSPE-PEG2000（实施例 15）时，虽然脂质体混悬液的性状、包封率、粒径以及多分散系数（PDI）均与含有第二磷脂的无明显差异，但 Zeta 电位低于-10mV，表明产

品的稳定性较差。实施例 9、实施例 13、实施例 14 制得的脂质体，Zeta 电位可以维持在 -40mV 左右，表明脂质体稳定性较好。与实施例 9 相比，当第二磷脂 DSPE-PEG2000（实施例 21）用量增加时，Zeta 电位的绝对值增大，有利于脂质体保持稳定。

从表 2 的考察结果进一步看出，当处方组成含有第二磷脂 DSPG（实施例 20）时，包封率较高，粒径以及多分散系数（PDI）较小，有利于该产品的分散稳定。

表 2 的考察结果还可以看出，采用 0.025M 组氨酸溶液（实施例 16）、0.05M 琥珀酸二钠缓冲液（实施例 17）和 pH 为 6~6.5 的含 0.5%NaCl 的 0.025M 琥珀酸二钠溶液作为水相，所制备的脂质体样品包封率均较高，尤其是实施例 9 制备的脂质体，粒径以及多分散系数（PDI）较小，更有利于保持良好的分散性。

表 2 的考察进一步可以看出，当处方中不含胆固醇（实施例 22）、不含维生素 E 醋酸酯（实施例 23）时，所制备的脂质体的包封率、粒径以及多分散系数（PDI）等质量属性无明显差异。

试验例 2 考察对脂肪细胞的杀伤能力

试验方案：提前接种 3T3-L1（小鼠胚胎成纤维细胞）至 96 孔板，诱导分化为成熟脂肪细胞后用于后续细胞评价，将成熟的脂肪细胞、HUVEC（人脐静脉内皮细胞），按照每孔 10000 个数目加至 96 孔板中，每孔体积 100 μ L，放入二氧化碳培养箱中培养，细胞培养 24 h 后分别用于细胞评价。用完全培养基分别将实施例 18 和实施例 1-10 的样品用注射用水稀释成含脱氧胆酸浓度分别为 1mg/ml、0.5mg/ml、0.25mg/ml、0.125 mg/ml，其中实施例 10 的冻干样品先用注射用水复溶后，再用注射用水稀释成上述各浓度；实施例 11（空白脂质体）样品参照对应的载药脂质体进行相同比例的稀释，得到空白脂质体溶液。将上述含不同浓度脱氧胆酸的载药脂质体、参比制剂和空白脂质体溶液分别加入到成熟脂肪细胞、HUVEC 的细胞孔板中（n=4），每孔

100 μ L。给药完成后分别于二氧化碳培养箱中继续培养 24 h，每孔吸弃 100 μ L 上清，各加入 50 μ L 细胞活性检测试剂（Cell Counting-Lite 3D Luminescent Cell Viability Assay），室温振荡混匀 5 min 至细胞团完全裂解，孵育 30 min 后转移至不透光 96 孔板中，每孔 50 μ L，在荧光酶标仪下检测荧光强度（FI），按照如下公式计算细胞存活率；根据细胞存活率通过 Graphpad 软件拟合统计细胞杀伤效果并计算 IC50。细胞存活率实验结果见图 2，细胞杀伤能力实验结果见表 3。

细胞存活率（%）=（FI 样品 - FI 空白）/（FI 对照 - FI 空白）×100%

FI 空白：表示无细胞存在，也不加样品处理后的平均荧光强度值

FI 对照：表示有细胞存在，但不加样品处理后的平均荧光强度值

表 3 对不同细胞的杀伤能力（IC50）（单位 mg/mL）

样品组别	脂肪细胞	HUVEC
实施例 18（参比制剂）	0.13	0.28
实施例 1（对比实施例）样品	0.13	0.27
实施例 2 样品	0.13	0.30
实施例 3 样品	0.14	0.43
实施例 4 样品	0.14	0.41
实施例 5 样品	0.12	0.56
实施例 6 样品	0.13	0.58
实施例 7 样品	0.12	0.49
实施例 8 样品	0.13	0.52
实施例 9 样品	0.13	0.86
实施例 10 样品	0.13	0.84

从表 3 可以看出，在给药 24 h 后，实施例 11（空白脂质体）对大鼠脂肪细胞和非脂肪细胞 HUVEC（人脐静脉内皮细胞）没有杀伤。其他各组待测样品对大鼠脂肪细胞的杀伤能力（IC50）基本相当，但实施例 9 以及实施例 10 的脂质体对非脂肪细胞 HUVEC（人脐静脉内皮细胞）的杀伤能力（IC50）明显弱于参比制剂（实施例 18）以及实施例 1（对比实施例），并且也弱于

实施例 2-8, 可见实施例 9 以及实施例 10 的脂质体具有更优异的脂肪细胞选择性。

从上表还可以看出, 实施例 9 制备的脂质体以及实施例 10 所制备的脂质体冻干样品对大鼠脂肪细胞的杀伤能力和对 HUVEC 细胞的杀伤能力几乎无差别, 可见将脱氧胆酸脂质体制备成冻干品后, 不会对产品质量以及治疗效果带来不利影响, 因此, 可进一步制备成冻干制剂。

从图 2 可以看出, 随着脱氧胆酸给药浓度的增加, 脂肪细胞以及非脂肪细胞 HUVEC 各试验组的细胞存活率进一步降低。当脱氧胆酸给药浓度为 0.125 mg/mL 和 0.25 mg/mL 时, 各试验组中非脂肪细胞 HUVEC 的存活率均高于同等给药浓度下脂肪细胞的存活率。当脱氧胆酸给药浓度为 0.5 mg/mL 时, 实施例 1 (对比实施例)、实施例 2 以及参比制剂 (实施例 18) 处理组的脂肪细胞和非脂肪细胞 HUVEC 存活率均已下降到 10% 以下, 而实施例 5、实施例 6、实施例 9 和实施例 10 组的非脂肪细胞存活率能保持在 50% 以上, 尤其是实施例 9 和实施例 10 组的非脂肪细胞存活率几乎达到 80%; 当脱氧胆酸给药浓度为 1.0 mg/mL 时, 实施例 5、实施例 6、实施例 9 和实施例 10 相较于实施例 1 (对比实施例)、实施例 2 以及参比制剂 (实施例 18), 同样表现出更弱的非脂肪细胞杀伤性。可见实施例 5、实施例 6、实施例 9 和实施例 10 具有非常优异的脂肪细胞选择性。

试验例 3 脂质体形态测试

取实施例 10 制备的脂质体冻干样品, 加 2ml 注射用水进行复溶, 通过冷冻透射电镜观察脂质体的形态, 精密量取 5 μ l 脂质体置于 R1.2/1.3 100 孔碳膜栅 (Cu 200 目) 上, 快速吸去多余脂质体悬浮液并将碳膜栅冷冻于液态乙烷和甲烷的混合物中。使用 FEI Talos F200C 电子显微镜在 200kV 的操作电压下获得数据, 使用 SerialEM 软件对收集的数据进行处理。

通过冷冻透射电镜观察到脂质体冻干样品为具有完整囊泡结构的脂质体, 而非脂质复合物, 同时在电镜下观察到该脂质体大多呈现双室构象, 少

数呈现多室构象，如附图 1 所示。

试验例 4 脱氧胆酸脂质体稳定性考察

取实施例 10 制备的脂质体冻干样品，放置在 2~8℃稳定性箱中，分别在 0 月、1 月、2 月、3 月、6 月取样检测包封率、粒径以及 PDI，其中各检测方法与试验例 1 相同。结果见表 4。

表 4 脂质体稳定性考察数据

放置时间	包封率	粒径	PDI
0 月	98.86%	68.46nm	0.185
1 月	98.92%	70.72nm	0.186
3 月	98.93%	72.26nm	0.176
6 月	99.32%	73.86nm	0.182

上述考察结果显示，实施例 10 制得的脂质体冻干制剂，在放置 6 个月
后，包封率基本保持不变（数据变化在检测误差 2%范围内），粒径未发生明显
变化，可见稳定性好，质量优异。

试验例 5 考察脂质体在 ZDF 大鼠尾部脂肪上的溶脂效果

选择 12 只 330~350 g 的雄性 ZDF 大鼠，随机分为 3 个组别：生理盐水
组、DC-LIP（实施例 10 所制备样品）、参比制剂（实施例 18），每组 4 只。
使用异氟烷麻醉动物，在给药前采用 Micro-CT 检测尾部脂肪体积，并进行
重构，计算初始尾部脂肪体积。随后在 ZDF 大鼠左右两侧尾部脂肪组织中
分别注射 2.5 mL 待测样品，其中，实施例 10 的样品为冻干制剂，采用 2ml
注射用水复溶，其中脱氧胆酸浓度为 10 mg/mL，参比制剂药物浓度为 10
mg/mL。在给药 2 周后再次 Micro-CT 检测尾部脂肪组织，计算给药后的体
积。在末次 CT 检测后，取尾部脂肪称重，比较各组的重量。

待测样品的溶脂药效通过给药前后脂肪体积变化率和脂肪重量减少来
体现，脂肪体积变化率（%）=[(给药后的脂肪体积-给药前的脂肪体积)/给药
前的脂肪体积]*100%；实验结果见图 3。

从图 3 可以看出,给药 2 周后,生理盐水组尾部脂肪体积增加了 13.8%,DC-LIP 组(实施例 10)尾部脂肪体积减少了 9%,参比制剂组尾部脂肪体积增加了 20.5%。在尾部脂肪重量上,相较于生理盐水和参比制剂组,DC-LIP 组(实施例 10)的 ZDF 大鼠尾部脂肪重量显著减少。相比生理盐水组,参比制剂组的脂肪体积和重量均有增加,解剖时也在注射部位的脂肪组织有明显的组织坏死外观,如脂肪组织颜色呈灰褐色,这表明参比制剂已在注射部位发挥了裂解脂肪组织的药理作用,但由于参比制剂的无差别裂解细胞膜的杀伤方式,在注射部位引起较为严重的炎症反应等,造成脂肪体积和重量有所增加。

在评价体内溶脂效果的同时,观察了注射部位的不良反应,见表 5。在不良反应监测中,在给药后第 1 天,各组别均未观察到肿胀、硬结、溃烂现象发生;给药后 7 天,DC-LIP 组(实施例 10)仅见极轻微肿胀(+),未见硬结、皮肤溃烂,参比制剂组均可见肿胀、硬结、皮肤溃烂;给药后 14 天,DC-LIP 组(实施例 10)肿胀消失,参比制剂组肿胀、硬结、溃烂仍然存在。生理盐水对照组均未观察到肿胀、硬结、皮肤溃烂的发生。可见 DC-LIP 组的不良反应较轻。

表 5 注射部位不良反应发生情况

给 药 时间	肿胀		硬结		溃烂	
	实施例 9	参比制剂	实施例 9	参比制剂	实施例 9	参比制剂
1 天	0% (0 个/8 个)	100% (8 个/8 个) ++	0% (0 个/8 个)	0% (0 个/8 个)	0% (0 个/8 个)	0% (0 个/8 个)
7 天	100% (8 个/8 个) +	100% (8 个/8 个) +++	0% (0 个/8 个)	100% (8 个/8 个) +++	0% (0 个/8 点个)	100% (8 个/8 个)
14 天	0% (0 个/8 个)	100% (6 个/8 个) +++	0% (0 个/8 个)	100% (8 个/8 个) +++	0% (0 个/8 个)	100% (8 个/8 个)

注：①百分发生率（%），括号里面数据为出现不良反应例数与总例数；
②肿胀程度采用五分法进行半定量描述，如 0 级、1 级（+）、2 级（++）、3 级（+++）、4 级（++++），级数越大说明不良反应程度越严重；③0 个/8 个表

示每组 4 只动物的 8 个尾部脂肪垫中发生肿胀、硬结或溃烂的个数（每只动物有 2 个尾部脂肪垫）。

上述尾部溶脂和局部不良反应的结果显示，实施例 10 的载药脂质体不仅能够更快的发挥溶脂效果，而且减轻了参比制剂的局部不良反应。

权利要求

1、一种脂质体递药系统，其特征在于，包含脱氧胆酸和磷脂；所述磷脂包含第一磷脂并任选地包含第二磷脂；所述脱氧胆酸与磷脂的质量比为1:2.5-1:35。

2、根据权利要求1所述的脂质体递药系统，其特征在于，所述脱氧胆酸与磷脂的质量比为1:3.4-1:30.4，例如为1:3.4、1:3.6、1:4.4、1:5、1:5.4、1:5.5、1:6、1:6.4或1:30.4，优选为1:4.4-1:30.4。

3、根据权利要求1-2至少一项所述的脂质体递药系统，其特征在于，所述的第一磷脂选自蛋黄卵磷脂（PC）、大豆卵磷脂（SPC）、氢化大豆卵磷脂（HSPC）、二油酰基磷脂酰胆碱（DOPC）、二芥酰磷脂酰胆碱（DEPC）、二硬酯酰磷脂酰胆碱（DSPC）、1-棕榈酰-2-油酰-磷脂酰胆碱（POPC）、二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱（DMPC）、二棕榈酰磷脂酰胆碱（DPPC）、二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺（DSPE）和二油酰磷脂酰乙醇胺（DOPE）中的一种或多种；优选为大豆卵磷脂（SPC）、氢化大豆卵磷脂（HSPC）、二硬酯酰磷脂酰胆碱（DSPC）、肉豆蔻酰磷脂酰胆碱（DMPC）、二棕榈酰磷脂酰胆碱（DPPC）、二油酰基磷脂酰胆碱（DOPC）、二芥酰磷脂酰胆碱（DEPC）或1-棕榈酰-2-油酰-磷脂酰胆碱（POPC）；更优选为大豆卵磷脂（SPC）、二棕榈酰磷脂酰胆碱（DPPC）、二油酰基磷脂酰胆碱（DOPC）、二芥酰磷脂酰胆碱（DEPC）或1-棕榈酰-2-油酰-磷脂酰胆碱（POPC）；更优选为二油酰基磷脂酰胆碱（DOPC）、二芥酰磷脂酰胆碱（DEPC）或1-棕榈酰-2-油酰-磷脂酰胆碱（POPC），例如二油酰基磷脂酰胆碱（DOPC）；

和/或，所述的第二磷脂选自二硬脂酰磷脂酰胆碱（DSPG）、二油酰基磷脂酰丝氨酸（DOPS）、二硬脂酰基磷脂酰丝氨酸（DSPS）、（2-二油酰基羟丙基）三甲基氯化铵（DOTAP）、1,2-二油醇-3-二甲基氨基-丙烷（DODMA）、二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇2000（DSPE-PEG2000）、二油酰磷脂酰甘油（DOPG）和蛋黄磷脂酰甘油（EPG）中的一种或多种；优选为二硬脂酰

基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000 (DSPE-PEG2000)、二硬脂酰磷脂酰胆碱 (DSPG)、二油酰磷脂酰甘油 (DOPG) 或 1,2-二油醇-3-二甲基氨基-丙烷 (DODMA); 优选为二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000 (DSPE-PEG2000) 或二硬脂酰磷脂酰胆碱 (DSPG); 更优选为二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000 (DSPE-PEG2000)。

4、根据权利要求 1-3 中至少一项所述的脂质体递药系统, 其特征在于, 所述脱氧胆酸与所述第一磷脂的质量比为 1:3-1:32, 优选为 1:4-1:30, 更优选为 1:4-1:6, 例如 1:4、1:5 或 1:6;

和/或, 所述脱氧胆酸与第一磷脂、第二磷脂的质量比为 1:(3-32):(0-3); 优选地, 所述脱氧胆酸与第一磷脂、第二磷脂的质量比为 1:(4-30):(0.2-0.6); 更优选为 1:3:0.4、1:4:0.4、1:5:0.4、1:5:0.5、1:6:0.4 或 1:30:0.4;

和/或, 所述第一磷脂和第二磷脂的质量比为(3-32):(0-3); 优选地, 所述第一磷脂和第二磷脂的质量比为(4-30):(0.2-0.6), 更优选为 3:0.4、4:0.4、5:0.4、5:0.5、6:0.4 或 30:0.4;

和/或, 药脂比为 1:(3-32), 优选为 1:(4-30.9), 例如 1:5.9、1:3.9、1:4.0、1:4.9、1:6.9、1:5.5、1:6 或 1:6.1。

5、根据权利要求 1-4 中至少一项所述的脂质体递药系统, 其特征在于, 所述脱氧胆酸与磷脂的质量比为 1:4-1:7, 优选为 1:4.3-1:6.5; 更优选为 1:(5-6);

和/或, 所述脱氧胆酸与第一磷脂、第二磷脂的质量比为 1:(4-10):(0-0.6), 优选为 1:(4-6):(0.2-0.6), 更优选为 1:(4-6):(0.4-0.5)。

6、根据权利要求 1-5 中至少一项所述的脂质体递药系统, 其特征在于, 还任选地包含胆固醇和/或抗氧化剂; 优选地, 所述抗氧化剂选自维生素 E 和/或维生素 E 醋酸酯。

7、根据权利要求 1-6 中至少一项所述的脂质体递药系统, 其特征在于, 还包含水相; 所述水相优选选自琥珀酸二钠溶液、组氨酸溶液、生理盐水、

蔗糖溶液和注射用水中的一种或多种；

优选地，所述水相选自含有 0.5%NaCl 的 0.02-0.04M 的琥珀酸二钠溶液、0.05M 琥珀酸二钠缓冲溶液、0.025M 组氨酸溶液、生理盐水和 8%蔗糖溶液中的一种或多种；更优选地，所述水相为含有 0.5%NaCl 的 0.02-0.04M 的琥珀酸二钠溶液；

更优选地，所述含有 0.5%NaCl 的 0.02-0.04M 的琥珀酸二钠溶液的 pH 值为 5.0-7.0；优选 pH 值为 6-6.5。

8、根据权利要求 1-7 中至少一项所述的脂质体递药系统，其特征在于，

每单位制剂由以下组分的物料制备得到，脱氧胆酸 1-5 份、第一磷脂 15-30 份、第二磷脂 0-2 份和水相 100-5000 份；优选地，水相为 500-5000 份；

或者，每单位制剂由以下组分的物料制备得到，脱氧胆酸 1-5 份、第一磷脂 15-30 份、第二磷脂 0-2 份、水相 500-5000 份、胆固醇 0-2.5 份和维生素 E 醋酸酯 0-0.625 份；

优选地，每单位制剂由以下组分的物料制备得到，脱氧胆酸 5 份、第一磷脂 15-30 份、第二磷脂 0-2 份、水相 500 份、胆固醇 0-2.5 份和维生素 E 醋酸酯 0-0.625 份。

9、根据权利要求 1-8 中至少一项所述的脂质体递药系统，其特征在于，所述第一磷脂选自大豆卵磷脂（SPC）、二棕榈酰磷脂酰胆碱（DPPC）、二油酰基磷脂酰胆碱（DOPC）、二芥酰磷脂酰胆碱（DEPC）和 1-棕榈酰-2-油酰-磷脂酰胆碱（POPC）中的一种或多种；优选地，所述第一磷脂选自二油酰基磷脂酰胆碱（DOPC）、二芥酰磷脂酰胆碱（DEPC）和 1-棕榈酰-2-油酰-磷脂酰胆碱（POPC）中的一种或多种；更优选为二油酰基磷脂酰胆碱（DOPC）；

所述第二磷脂选自二硬脂酰磷脂酰胆碱（DSPG）、二油酰基磷脂酰丝氨酸（DOPS）、二硬脂酰基磷脂酰丝氨酸（DSPS）、（2-二油酰基羟丙基）三甲基氯化铵（DOTAP）、1,2-二油醇-3-二甲基氨基-丙烷（DODMA）、二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000（DSPE-PEG2000）和二油酰磷脂酰甘油

(DOPG)和蛋黄磷脂酰甘油(EPG)中的一种或多种;优选地,所述第二磷脂选自二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000(DSPE-PEG2000)和二硬脂酰磷脂酰胆碱(DSPG)中的一种或多种;更优选为二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000(DSPE-PEG2000);

所述水相选自含有 0.5%NaCl 的 0.02~0.04M 的琥珀酸二钠溶液、0.05M 琥珀酸二钠缓冲溶液、0.025M 组氨酸溶液、生理盐水和 8%蔗糖溶液中的一种或多种;优选地,所述水相选自含有 0.5%NaCl 的 0.02-0.04M 的琥珀酸二钠溶液、0.025M 组氨酸溶液、生理盐水和 8%蔗糖溶液中的一种或多种;更优选地,所述水相为含 0.5%NaCl 的 0.02~0.04M 的琥珀酸二钠溶液。

10、根据权利要求 1-9 中至少一项所述的脂质体递药系统,其特征在于,所述第一磷脂和第二磷脂满足下述组合中的任一种:

(1) 大豆卵磷脂(SPC)和二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000(DSPE-PEG2000);

(2) 氢化大豆卵磷脂(HSPC)和二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000(DSPE-PEG2000);

(3) 二硬脂酰磷脂酰胆碱(DSPC)和二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000(DSPE-PEG2000);

(4) 二芥酰磷脂酰胆碱(DEPC)和二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000(DSPE-PEG2000);

(5) 1-棕榈酰-2-油酰-磷脂酰胆碱(POPC)和二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000(DSPE-PEG2000);

(6) 肉豆蔻酰磷脂酰胆碱(DMPC)和二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000(DSPE-PEG2000);

(7) 二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC)和二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000(DSPE-PEG2000);

(8) 二油酰基磷脂酰胆碱(DOPC)和二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二

醇 2000 (DSPE-PEG2000);

(9) 二油酰基磷脂酰胆碱 (DOPC) 和二硬脂酰磷脂酰胆碱 (DSPG);

(10) 二油酰基磷脂酰胆碱 (DOPC) 和二油酰磷脂酰甘油 (DOPG);

(11) 二油酰基磷脂酰胆碱 (DOPC) 和 1,2-二油醇-3-二甲基氨基-丙烷 (DODMA)。

11、根据权利要求 1-10 中至少一项所述的脂质体递药系统，其特征在于，所述第一磷脂为二油酰基磷脂酰胆碱 (DOPC)，所述第二磷脂为二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000 (DSPE-PEG2000)，所述第一磷脂和第二磷脂的质量比为 (4-6): (0.4-0.6)；所述第一磷脂和第二磷脂的质量比优选为 (4-6): (0.4-0.5)，例如 5:0.4 或 5:0.5；

或者，所述第一磷脂为二芥酰磷脂酰胆碱 (DEPC)，所述第二磷脂为二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000 (DSPE-PEG2000)，所述第一磷脂和第二磷脂的质量比为 (4-6): (0.4-0.6)；所述第一磷脂和第二磷脂的质量比优选为 (4-6): (0.4-0.5)，例如 5:0.4 或 5:0.5；

或者，所述第一磷脂为 1-棕榈酰-2-油酰-磷脂酰胆碱 (POPC)，所述第二磷脂为二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000 (DSPE-PEG2000)，所述第一磷脂和第二磷脂的质量比为 (4-6): (0.4-0.6)；所述第一磷脂和第二磷脂的质量比优选为 (4-6): (0.4-0.5)，例如 5:0.4 或 5:0.5。

12、权利要求 1-11 中至少一项所述的脂质体递药系统的制备方法，其特征在于，包括如下步骤：

I、按配比取所述脱氧胆酸、第一磷脂、第二磷脂、胆固醇和抗氧化剂，溶解于有机溶剂中配制成有机相；

II、除去步骤I得到的有机相中的有机溶剂，向其中加入水相进行水化得到混悬液粗品；

III、将步骤II得到的混悬液粗品进行均质，得到混悬液 a；

IV、将步骤III得到的混悬液 a，用 0.45 μ m 滤膜或用 (1.0 $\pm$ 0.65) μ m 的

双层滤膜过滤，然后用 0.22 μ m 微孔滤膜过滤除菌，得到脂质体；所述抗氧化剂优选为维生素 E 醋酸酯。

13、根据权利要求 12 所述的制备方法，其特征在于，步骤 I 中所述有机相中总固含量为 20% (w/v)；

和/或，步骤 I 中所述有机溶剂选自三氯甲烷、无水乙醇和无水甲醇的一种或多种，优选三氯甲烷和无水甲醇的混合溶液；所述三氯甲烷和无水甲醇的混合溶液中，三氯甲烷和无水乙醇的体积比优选为 1:1~30:1，例如 10:1；

和/或，步骤 II 中所述水相选自含有 0.5%NaCl 的 0.02~0.04M 的琥珀酸二钠溶液、0.05M 琥珀酸二钠缓冲溶液、0.025M 组氨酸溶液、生理盐水和 8% 蔗糖溶液中的一种或多种；更优选地，所述水相为含有 0.5%NaCl 的 0.02~0.04M 的琥珀酸二钠溶液；更优选地，所述含有 0.5%NaCl 的 0.02~0.05M 的琥珀酸二钠溶液的 pH 值为 5.0-7.0，例如 6.0-6.5；

和/或，所述步骤 II 中除去有机溶剂的方法为减压蒸馏；所述减压蒸馏优选在 45-60℃ 下进行；

和/或，所述步骤 II 中所述水化的温度为 20-60℃，优选为 50-60℃ 或者 20-25℃；

和/或，所述步骤 II 中所述水化的时间为 60-120min；

和/或，所述步骤 III 中的均质条件为 8000~12000psi 均质 3~5 次。

14、一种脂质体制剂，其特征在于，包含权利要求 1-11 任一项所述的脂质体递药系统；所述制剂为注射液或冻干制剂。

15、根据权利要求 14 所述的脂质体制剂，其特征在于，当为冻干制剂时，还任选地包含冻干赋形剂，所述冻干赋形剂选自蔗糖、乳糖、海藻糖和甘露醇中的一种或多种；优选为蔗糖。

16、根据权利要求 14-15 中至少一项所述的脂质体制剂，其特征在于，当所述脂质体制剂为冻干制剂时，所述冻干制剂的制备方法包括如权利要求 12-13 至少一项所述的脂质体递药系统的制备方法，且在步骤 III 均质之后，

步骤 IV 用滤膜过滤之前,将所述混悬液 a 与冻干赋形剂混合,再加入水相;之后用 0.45 μm 滤膜过滤,然后用 0.22 μm 微孔滤膜过滤,得到脂质体,将脂质体冻干;

所述水相优选为 pH 为 6~6.5 的含 0.5%NaCl 的 0.025M 琥珀酸二钠溶液;

所述加入水相优选使溶液中冻干赋形剂的重量百分含量达到 5%-8%,优选为 6%。

17、根据权利要求 1-11 中至少一项所述的脂质体递药系统或权利要求 14-16 中至少一项所述的脂质体制剂,其特征在于,所述脂质体的平均粒径为 50-300 纳米,优选为 50-100 纳米;更优选地,所述脂质体的平均粒径为 60-95 纳米,最优选为 60-91.5 纳米;

和/或,所述脂质体系统或脂质体制剂中,所述脂质体的包封率为 75%以上,优选为 85%以上,更优选为 90%以上,进一步更优选为 95%以上;

和/或,所述脂质体系统或脂质体制剂中,所述脂质体的多分散系数为 0.1-0.4,优选 0.1-0.35,更优选 0.1-0.25,最优选 0.1-0.2;

和/或,所述脂质体系统或脂质体制剂中,所述脂质体的 Zeta 电位达-65mV~-5mV,优选-45mV~-20mV,更优选-45mV~-35mV。

18、权利要求 1-11 中至少一项所述脂质体递药系统或权利要求 14-16 中至少一项所述的脂质体制剂在制备减脂药物或医美用品中的用途;优选地,所述减脂药物或医美用品为局部减脂药物或局部医美用品。

19、减脂药物或医美用品,其特征在于,含有权利要求 1-11 中至少一项所述脂质体递药系统或权利要求 14-16 中至少一项所述的脂质体制剂,以及减脂药物或医美用品中可接受的辅料或辅助性成分;

优选地,所述辅料或辅助性成分选自抗坏血酸 (VC)、苯甲酸和利多卡因中的一种或多种。

20、根据权利要求 19 所述的减脂药物或医美用品,其特征在于,所述

减脂药物或医美用品为脂肪组织局部注射给药的脂质体制剂。