

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

C08G 63/08

C08J 3/12



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200510016822. X

[43] 公开日 2005 年 11 月 9 日

[11] 公开号 CN 1693333A

[22] 申请日 2005. 5. 26

[21] 申请号 200510016822. X

[71] 申请人 中国科学院长春应用化学研究所

地址 130022 吉林省长春市人民大街 5625 号

[72] 发明人 陈学思 胡俊丽 汤朝晖 邱雪宇

杨永坤 庄秀丽 景遐斌

[74] 专利代理机构 长春科宇专利代理有限责任公司

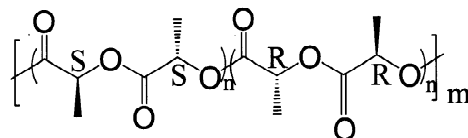
代理人 马守忠

权利要求书 2 页 说明书 13 页 附图 1 页

[54] 发明名称 生物可降解聚酯微粒及其制备方法和用途

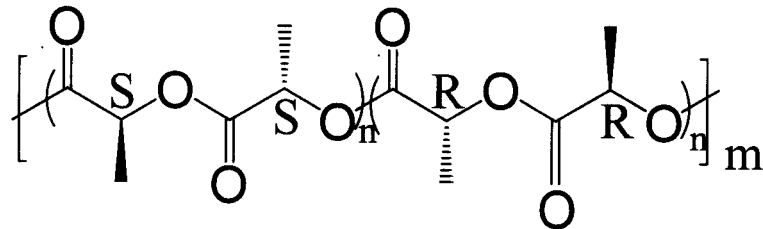
[57] 摘要

本发明属于聚酯微粒制备技术领域，具体地提供了一种粒径均匀的生物可降解聚酯的微粒或微球及其制备方法和其在药物控制释放方面的应用。该微粒以左旋和右旋的立体多嵌段聚丙交酯为材料。采用本发明包括的三种不同的方法，即降温法、溶剂挥发法和非溶剂沉淀法，使聚合物从其溶剂/非溶剂混和体系的临界饱和溶液中沉淀出来，从而制得粒径为 200nm ~ 10 μ m 的聚合物的微粒或微球。该方法不需加入其它的表面活性剂。得到的微粒大小均匀，粒径可通过聚合物分子量得到有效调控。该微粒具有良好的药物担载能力，适用于药物控制释放体系。



I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1、一种左旋和右旋的立体多嵌段聚丙交酯的生物可降解聚酯的微粒，其结构式如下：



$n = 8.2 \sim 2$ ，数均分子量是  $2,800 \sim 80,000$ ，其特征是该微粒是粒径为  $200\text{nm} \sim 10\mu\text{m}$  的微粒或微球。

2. 一种如权利要求 1 所述的生物可降解聚酯微粒或微球的制备方法，其特征在于，采用降温法使立体旋光多嵌段聚丙交酯从其溶剂/非溶剂混和体系的饱和溶液中沉淀出来，包括四步：

(a) 室温时将立体旋光多嵌段聚丙交酯溶于其良溶剂，如二氯甲烷、三氯甲烷、四氢呋喃或二氧六环，得到浓度为  $0.1 \sim 10\text{mg/mL}$  的聚合物溶液；

(b) 向其中加入立体旋光多嵌段聚丙交酯的不良溶剂，如乙醇或甲醇，使非溶剂/溶剂比为此温度下的聚合物饱和时的非溶剂/溶剂临界比  $N/S_c$ ；

(c) 将此体系降温至  $-5 \sim -25^\circ\text{C}$ ，使立体旋光多嵌段聚丙交酯沉淀出来；

(d) 将得到的悬浮液在  $-5 \sim -25^\circ\text{C}$  离心，弃清液，真空干燥，获得立体旋光多嵌段聚丙交酯微粒或微球。

3、一种如权利要求 1 所述的生物可降解聚酯微粒或微球的制备方法，采用溶剂挥发法使立体旋光多嵌段聚丙交酯从其溶剂/非溶剂混和体系的饱和溶液中沉淀出来，它包括四步，其中步骤 (a)，(b) 同权利要求 2，其特征在于还有以下步骤：

(c) 在室温下搅拌该立体旋光多嵌段聚丙交酯的混合溶剂体系的饱和溶液，使良溶剂挥发掉，非溶剂/溶剂比大于  $N/S_c$ ，聚合物沉淀出来；

(d) 将得到的悬浮液在室温下离心，弃清液，真空干燥，获得立体旋光

多嵌段聚丙交酯微粒或微球。

4、一种如权利要求 1 所述的生物可降解聚酯微粒或微球的制备方法，采用非溶剂沉淀法使立体旋光多嵌段聚丙交酯从其溶剂/非溶剂混和体系的饱和溶液中沉淀出来，包括四步，其中步骤 (a)，(b) 同权利要求 2，其特征在于，还有以下步骤：

(c) 向该立体旋光多嵌段聚丙交酯的混合溶剂体系的饱和溶液中再加入大量的非溶剂，使非溶剂/溶剂比大于  $N/S_c$ ，聚合物则沉淀出来；

(d) 将得到的悬浮液在室温下离心，弃清液，真空干燥，获得立体旋光多嵌段聚丙交酯微粒或微球。

5、一种如权利要求 1 所述的生物可降解聚酯微粒或微球，其特征在于它可以在制备微粒控制释放药物中用作药物载体，所述的药物为胰岛素或干扰素。

## 生物可降解聚酯微粒及其制备方法和用途

### 技术领域

本发明属于聚酯微粒制备技术领域，具体地涉及生物可降解聚酯的微粒或微球及其制备方法和用途。

### 背景技术

近十年来，高分子微粒，包括微囊、微球，在药物控制释放领域得到了广泛的关注。将其用作小分子药物的载体可以达到提高药物利用率，减少毒副作用的效果。用作蛋白质和多肽类药物的载体可以克服蛋白质和多肽类药物半衰期短，在体内易被水解的缺点。利用微粒的尺寸不同，还可以使药物释放具有靶向性。同时，通过药物的缓慢释放，载药的高分子微粒可以减少给药次数，提高病人顺应性。

目前用于药物控制释放的高分子微粒的材料有很多种。按来源可分为：

- (1) 天然高分子材料。包括壳聚糖、海藻酸钠、明胶、环糊精、纤维素等。
- (2) 合成高分子材料。其中又分为两类，一类是非生物可降解材料，包括聚丙烯酸酯类、聚醋酸乙烯酯等。另一类是生物可降解材料，包括聚丙交酯、聚乙交酯、聚己内酯、聚原酸酯、聚酸酐、聚碳酸酯、它们的共聚物，及它们与聚乙二醇的嵌段共聚物等。

其中合成的生物可降解材料由于来源广泛，成本低，种类多，可以通过材料的分子量和共聚物的组成满足不同的要求如微粒的大小，需要降解的时间等，受到了研究者的青睐。其中聚丙交酯及丙交酯与乙交酯的共聚物由于具有良好的生物相容性和生物降解性得到了最为广泛的应用。

目前制备高分子微粒（主要是微球）的方法有很多种。包括乳液法（Advanced Drug Delivery Reviews 1997, 28, 85-96），纳米沉淀法（Drug Development Research 1998, 43, 98-104），共凝聚法（Journal of Pharmaceutical Sciences 1998, 87, 259-268），喷雾法（European Journal of Pharmaceutical Sciences 2002, 16, 305-312），超临界二氧化碳法等。乳液法又包括单乳液法和双乳液法。前者适用于油性药物，后者适用于水性药物，主要是蛋白

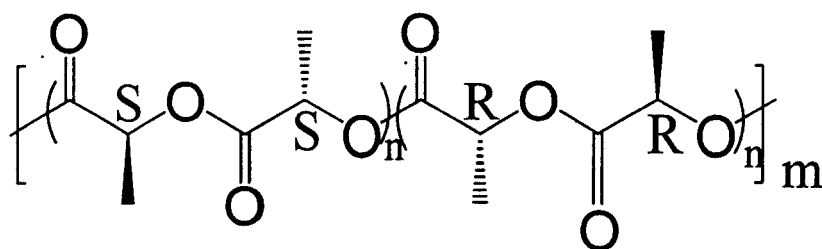
类药物。由于乳液法工艺简单，对不同溶解性的药物均可适用，因此应用最广。但是由于乳液法主要依靠物理的分散作用，得到的微粒往往大小不一，水溶性的药物的载药量不高。近几年日本的Ise化学有限公司发展了一种膜乳化法（*Journal of Membrane Science* 2000, 169, 107-117），可以制备大小均一的高分子微球，但是这种方法效率较低，且需要严格控制实验条件，对使用的材料也有一定的限制。目前主要用于制备聚苯乙烯，聚甲基丙烯酸甲酯，及它们的共聚物的微球，用作色谱柱的填料，用于制作药物载体微球的很少。而且，对于蛋白和多肽类药物，双乳液中的油水界面易使药物失活且包裹效率不高。乳液法还有一个缺点就是需要加入各种表面活性剂，这些表面活性剂对人体有或多或少的危害，对于载体在人体的应用是很不利的。

与本发明最近的文献（*Macromolecules* 1992, 25, 2940-2946）报道，聚左旋丙交酯和聚右旋丙交酯的等量混合物，在乙腈中重结晶形成熔点高于其相应的均聚物（聚左旋丙交酯或聚右旋丙交酯）的聚丙交酯立体复合物，得到球或铁饼形状的微粒。由于这种微粒的原材料需要分别聚合左旋丙交酯和右旋丙交酯，聚合过程相对繁琐。同时，因为右旋丙交酯的价格比左旋丙交酯和消旋丙交酯的价格都要高很多，所以材料的成本也相对较高。

### 发明内容

为解决上述已有技术的缺点，本发明的目的是提供一种生物可降解的粒径为 200nm~10 $\mu$ m 的聚酯微粒或微球及其制备方法和其作为控制释放药物载体的应用。

本发明是采用立体选择性的单乙基铝席夫碱配合物催化剂，通过一步聚合消旋丙交酯得到的左旋与右旋丙交酯的立体旋光多嵌段聚丙交酯（本专利申请文件简称为立体旋光多嵌段聚丙交酯）（*Biomacromolecules* 2004, 5, 965-970），其结构式如下：



其中 n 值是一个统计平均值，它表示分子链中每个立体规整的嵌段中的

丙交酯单元的个数。 $n$  值的大小与所用的催化剂的立体选择性直接相关，可以通过聚合物的同核去偶核磁氢谱计算出来（Journal of American Chemical Society 2001, 123, 3229-3238; Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry 1997, 35, 1651-1658）。 $n$  值越大，表示该聚丙交酯材料的立体规整度越高。本发明中  $n$  值为 8.2~2，材料的数均分子量是 2,800~80,000。材料的立体规整度足够高时，立体旋光多嵌段丙交酯中也能形成熔点高于其相应的均聚物（聚左旋丙交酯或聚右旋丙交酯）的聚丙交酯立体复合物。相比聚左旋丙交酯和聚右旋丙交酯的等量混和物形成的立体复合物，立体旋光多嵌段丙交酯的聚合单体是消旋丙交酯，成本较低，而且聚合一步完成，过程简单，条件温和。立体旋光多嵌段聚丙交酯同其相应的普通聚左旋丙交酯和聚消旋丙交酯的生物相容性、毒性、生物降解性等性质基本相同。因此，具有广泛的应用价值。

本发明的制备方法如下：

在一定的溶剂体系尤其是不良溶剂体系中，聚合物的溶解度与温度有关，温度足够低时，聚合物会沉淀出来。同时，在一定的温度下，聚合物的溶剂/非溶剂体系中，聚合物在一定的溶剂/非溶剂比下达到饱和临界值（称此时的非溶剂/溶剂临界比为 Non-solvent / Solvent<sub>critical</sub>，在本专利申请文件中简称作 N/S<sub>C</sub>），当非溶剂/溶剂比大于这个临界比值时聚合物就将沉淀出来。据此本发明采用了三种技术方法将立体旋光多嵌段聚丙交酯从其溶剂/非溶剂混和体系的饱和溶液中沉淀出来，得到其微粒或微球。

1) 生物可降解聚酯微粒或微球的制备方法包括降温法，其包括以下四步：

- (a) 室温时将立体旋光多嵌段聚丙交酯溶于其良溶剂，如二氯甲烷、三氯甲烷、四氢呋喃或二氧六环，得到浓度为 0.1~10mg/mL 的聚合物溶液；
- (b) 向其中加入立体旋光多嵌段聚丙交酯的不良溶剂，如乙醇或甲醇，使非溶剂/溶剂比为此温度下的聚合物饱和时的 N/S<sub>C</sub>；
- (c) 将此体系降温至 -5~-25°C，使立体旋光多嵌段聚丙交酯沉淀出来；
- (d) 将得到的悬浮液在 -5~-25°C 离心，弃清液，真空干燥，获得立体旋光多嵌段聚丙交酯微粒或微球。

2) 生物可降解聚酯微粒或微球的制备方法包括溶剂挥发法, 其包括四步, 其中步骤 (a), (b) 同前述的降温法 1), 还有以下步骤:

- (c) 在室温下搅拌该立体旋光多嵌段聚丙交酯的混合溶剂体系的饱和溶液, 使良溶剂挥发掉, 非溶剂/溶剂比大于  $N/S_c$ , 聚合物沉淀出来;
- (d) 将得到的悬浮液在室温下离心, 弃清液, 真空干燥, 获得立体旋光多嵌段聚丙交酯微粒或微球。

3) 生物可降解聚酯微粒或微球的制备方法包括非溶剂沉淀法, 其包括四步, 其中步骤 (a), (b) 同前述的降温法 1), 还有以下步骤:

- (c) 向该立体旋光多嵌段聚丙交酯的混合溶剂体系的饱和溶液中再加入大量的非溶剂, 使非溶剂/溶剂比大于  $N/S_c$ , 聚合物则沉淀出来。
- (d) 将得到的悬浮液在室温下离心, 弃清液, 真空干燥, 获得立体旋光多嵌段聚丙交酯微粒或微球。

根据所用的立体旋光多嵌段聚丙交酯的立体规整度不同, 得到不同形状的微粒, 包括蛋糕形、球形等。高立体规整度的立体旋光多嵌段聚丙交酯同聚左旋丙交酯和聚右旋丙交酯的等量混合物具有类似的性质, 能形成聚丙交酯立体复合物, 通过使其从其溶剂/非溶剂混和体系的临界饱和溶液中沉淀出来的方法, 得到的微粒呈蛋糕形。但是, 其结晶性和熔点相对比混合物的低。纯的聚左旋丙交酯或聚右旋丙交酯由于生成片状晶体, 不能得到大小均一的微粒。低立体规整度的立体旋光多嵌段聚丙交酯, 由于结晶性能差或不具结晶性能, 受到表面张力的作用通过此法可得到球形微粒。

由于本发明的方法制备的所有聚合物是在超过临界饱和状态后同时沉淀, 因此沉淀出来的聚合物形成大小非常均匀的高分子微粒。使用不同立体规整度和不同分子量的立体旋光多嵌段聚丙交酯, 采用上述的三种制备方法, 可以制备从 200 纳米到 10 微米不同尺寸的微粒或微球。通过调节聚合物的分子量, 可以在上述尺寸范围内调节微粒或微球的尺寸, 获得预想大小的微粒或微球。

本发明提供的粒径均匀的生物可降解聚酯微粒或微球可以在制备微粒控制释放药物中用作药物载体。将其用于承载药物时, 先将 10mg/mL 的药物的丙二醇溶液加入到高分子的溶液中, 得到药物分散于聚合物溶液的均匀

体系,再加入聚合物的非溶剂,用本发明的方法使聚合物包裹药物一起沉淀,得到包裹药物的微粒或微球剂型。

由于本发明提供的方法直接使高分子在其溶剂/非溶剂混和体系的饱和溶液中沉淀出来,得到的微粒或微球粒径十分均匀,尺寸从纳米到微米可调。而且工艺简单,不需采用任何的表面活性剂,避免引入对人体有害的物质。将其用于担载药物时,通过调节药物的量,达到较高的载药量(1~25wt.%),可以实现药物的靶向给药和控制释放,有良好的应用前景。所述的担载药物为胰岛素或干扰素。

### 附图说明

图1是左旋和右旋的立体多嵌段聚丙交酯(立体旋光多嵌段聚丙交酯)的结构式。其中n值为8.2~2,材料的数均分子量是2,800~80,000。图1也是本发明说明书摘要附图。

图2是立体旋光聚丙交酯担载胰岛素的微粒在PBS(0.1M, pH7.4), 37°C中的体外释放行为。A, B, C, D分别是n值分别为8.2, 5.5, 4.0, 2.0, 数均分子量分别为8700, 9450, 9000, 6400Da的立体旋光多嵌段聚丙交酯担载胰岛素的微粒的体外释放曲线。

### 具体实施方式

下面通过实例进一步说明本发明,但本发明并不限于此。

实施例1:以不同分子量的高立体规整度的立体旋光多嵌段聚丙交酯(n=8.2)为材料,采用本发明的方法包括的降温法制备微粒或微球。

分为四步:

1) 分别称取数均分子量分别为2800, 8700, 13600, 23200, 79800Da的立体旋光多嵌段聚丙交酯(n=8.2) 50mg 溶于二氯甲烷溶剂中,溶液至50mL;

2) 将聚合物溶液移至250mL圆底烧瓶中,各向其中缓慢滴加无水乙醇至溶液开始变得略有浑浊;

3) 分别将上述聚合物的混和溶剂体系置于-20°C保存24h,使聚合物沉淀出来;

4) 在-20°C将悬浮液离心10min,弃清液,沉淀物在室温下真空干燥



24h。

得到的微粒呈蛋糕形(定义蛋糕形微粒的宽度方向直径为 D, 高度为 H), 所得各不同聚合物分子量的粒径结果如表 1。

表 1:

数均分子量 ( $M_n$ )	D (nm)	H (nm)
2800	320 ± 50	180 ± 40
8700	680 ± 50	320 ± 40
13600	2500 ± 200	1200 ± 160
23200	3600 ± 400	2400 ± 300
79800	9700 ± 900	5700 ± 800

实施例 2: 以不同分子量的高立体规整度的立体旋光多嵌段聚丙交酯 ( $n=8.2$ ) 为材料, 采用本发明的方法包括的溶剂挥发法制备微粒或微球。

分为四步, 其中步骤 1) 和 2) 同实施例 1, 还有以下步骤:

3) 分别将上述聚合物的混和溶剂体系置于室温下搅拌 12h, 使二氯甲烷挥发完全, 聚合物沉淀;

4) 室温离心所得悬浮液 10min, 弃清液, 沉淀物室温下真空干燥 24h。

得到的微粒呈蛋糕形, 粒径如表 2。

表 2:

数均分子量 ( $M_n$ )	D (nm)	H (nm)
2800	340 ± 50	210 ± 50
8700	800 ± 70	460 ± 60
13600	2600 ± 300	1300 ± 250
23200	3800 ± 500	2500 ± 400
79800	10600 ± 900	6300 ± 800

实施例 3: 以不同分子量的高立体规整度的立体旋光多嵌段聚丙交酯 ( $n$

=8.2) 为材料, 采用本发明的方法包括的非溶剂沉淀法制备微粒或微球。

分为四步, 其中步骤 1) 和 2) 同实施例 1, 还有以下步骤:

3) 再向上述聚合物的混和溶剂体系中缓慢加入大量无水乙醇 (50~5000mL) 使聚合物沉淀;

4) 室温下离心所得悬浮液 10min, 弃清液, 沉淀物在室温下真空干燥 24h。

得到的微粒呈蛋糕形, 粒径如表 3。

表 3:

数均分子量 ( $M_n$ )	D (nm)	H (nm)
2800	330 ± 50	190 ± 50
8700	670 ± 60	420 ± 60
13600	2500 ± 300	1200 ± 200
23200	3500 ± 700	2300 ± 400
79800	9800 ± 900	5800 ± 800

实施例 4: 以数均分子量为 8700Da 的高立体规整度的立体旋光多嵌段聚丙交酯 ( $n=8.2$ ) 为材料, 改变初始高分子溶液浓度, 采用本发明的方法包括的降温法制备微粒或微球。

分为四步:

1) 分别称取数均分子量为 8700Da 的立体旋光多嵌段聚丙交酯 ( $n=8.2$ ) 5mg, 25mg, 50mg, 100mg, 500mg 溶于二氯甲烷溶剂中, 溶液至 50mL;

2) 将不同浓度的聚合物溶液分别移至 250mL 圆底烧瓶中, 各向其中缓慢滴加入无水乙醇至溶液开始变得略有浑浊;

步骤 3) 和 4) 同实施例 1。

得到的微粒呈蛋糕形, 粒径如表 4。

表 4:

初始高分子溶液浓度 (mg/mL)	D (nm)	H (nm)
0.1	920 ± 50	540 ± 50
0.5	790 ± 60	440 ± 50
1	680 ± 50	320 ± 40
2	610 ± 40	280 ± 40
10	470 ± 60	210 ± 50

实施例 5: 以数均分子量为 8700Da 的高立体规整度的立体旋光多嵌段聚丙交酯 ( $n=8.2$ ) 为材料, 改变初始高分子溶液浓度, 采用本发明的方法包括的溶剂挥发法制备微粒或微球。

分为四步, 其中 1) 和 2) 同实施例 4, 步骤 3) 和 4) 同实施例 2。

得到的微粒呈蛋糕形, 粒径如表 5。

表 5:

初始高分子溶液浓度 (mg/mL)	D (nm)	H (nm)
0.1	980 ± 50	570 ± 50
0.5	870 ± 60	520 ± 50
1	800 ± 70	460 ± 60
2	650 ± 50	310 ± 50
10	490 ± 70	230 ± 60

实施例 6: 以数均分子量为 8700Da 的高立体规整度的立体旋光多嵌段聚丙交酯 ( $n=8.2$ ) 为材料, 改变初始高分子溶液浓度, 采用本发明的方法包括的非溶剂沉淀法制备微粒或微球。

分为四步, 其中步骤 1) 和 2) 同实施例 4, 步骤 3) 和 4) 同实施例 3。

得到的微粒呈蛋糕形, 粒径如表 6。

表 6:

初始高分子溶液浓度 (mg/mL)	D (nm)	H (nm)
0.1	950 ± 50	550 ± 50
0.5	800 ± 60	460 ± 50
1	670 ± 60	420 ± 60
2	630 ± 50	290 ± 50
10	480 ± 70	220 ± 60

实施例 7: 以数均分子量分别为 8700Da 的高立体规整度的立体旋光多嵌段聚丙交酯 ( $n=8.2$ ) 为材料, 以不同的有机溶剂为高分子的良溶剂, 采用本发明的方法包括的降温法制备各种微粒或微球。

分为四步:

1) 分别称取数均分子量为 8700Da 的立体旋光多嵌段聚丙交酯 ( $n=8.2$ ) 各 50mg, 分别溶于二氯甲烷, 三氯甲烷, 四氢呋喃, 二氧六环溶剂中, 溶液至 50mL;

步骤 2) 至 4) 同实施例 1。

得到的微粒呈蛋糕形, 粒径如表 7。

表 7:

良溶剂	D (nm)	H (nm)
二氯甲烷	680 ± 50	320 ± 40
三氯甲烷	760 ± 70	380 ± 50
四氢呋喃	400 ± 40	280 ± 30
二氧六环	350 ± 30	250 ± 30

实施例 8: 以数均分子量分别为 8700Da 的高立体规整度的立体旋光多嵌段聚丙交酯 ( $n=8.2$ ) 为材料, 以不同的有机溶剂为高分子的非溶剂, 采用本发明的方法包括的降温法制备各种大小不同微粒或微球。

分为四步:

1) 分别称取数均分子量为 8700Da 的立体旋光多嵌段聚丙交酯 ( $n=8.2$ )

各 50mg，分别溶于二氯甲烷中，溶液至 50mL；

2) 将聚合物溶液移至 250mL 圆底烧瓶中，各向其中分别缓慢滴加入无水乙醇和甲醇至溶液开始变得略有浑浊；

步骤 3) 和 4) 同实施例 1。

得到的微粒呈蛋糕形，粒径如表 8。

表 8:

非溶剂	D (nm)	H (nm)
无水乙醇	680 ± 50	320 ± 40
甲醇	600 ± 50	290 ± 40

实施例 9: 以各种不同的立体规整度 (以立体规整的嵌段中的丙交酯单元的个数  $n$  来衡量,  $n$  值越大, 立体规整度越高), 分子量略有差异的立体旋光多嵌段聚丙交酯为材料, 采用本发明的方法包括的降温法制备微粒或微球。

分为四步:

1) 分别称取各种不同的立体规整度 ( $n$  值分别为 8.2, 5.5, 4.0, 2.0), 数均分子量分别为 8700, 9450, 9000, 6400Da 的立体旋光多嵌段聚丙交酯 (材料编号分别为 P8.2, P5.5, P4.0, P2.0) 50mg 溶于二氯甲烷溶剂中, 溶液至 50mL;

步骤 2) 至 4) 同实施例 1。

得到的微粒形貌不同, 粒径 (如果是蛋糕形,  $D$  值和  $H$  值不相等; 如果是球形,  $D$  值和  $H$  值相等, 表示微球直径。) 也不同, 如表 9。

表 9:

材料	P8.2	P5.5	P4.0	P2.0
$n$	8.2	5.5	4.0	2.0
$M_n$ (Da)	8700	9450	9000	3700
$D$ (nm)	680±50	3000±100	2700±300	700±300
$H$ (nm)	320±40	3000±100	2700±300	700±300

实施例 10: 以各种不同的立体规整度, 分子量略有差异的立体旋光多嵌段聚丙交酯为材料, 采用本发明的方法包括的溶剂挥发法制备微粒或微球。

分为四步:

步骤 1) 和 2) 同实施例 9, 步骤 3) 和 4) 同实施例 2。

得到的微粒粒径(如果是蛋糕形, D 值和 H 值不相等; 如果是球形, D 值和 H 值相等, 表示微球直径。)如表 10。

表 10:

材料	P8.2	P5.5	P4.0	P2.0
D (nm)	800±70	3200±120	2860±350	820±310
H (nm)	460±60	3200±120	2860±350	820±310

实施例 11: 以各种不同的立体规整度, 分子量略有差异的立体旋光多嵌段聚丙交酯为材料, 采用本发明的方法包括的非溶剂沉淀法制备的微粒或微球。

分为四步:

步骤 1) 和 2) 同实施例 9, 步骤 3) 和 4) 同实施例 3。

得到的微粒粒径(如果是蛋糕形, D 值和 H 值不相等; 如果是球形, D 值和 H 值相等, 表示微球直径。)如表 11。

表 11:

材料	P8.2	P5.5	P4.0	P2.0
D (nm)	670±60	2800±100	2600±292	660±290
H (nm)	420±60	2800±100	2600±292	660±290

实施例 12: 以各种不同的立体规整度, 分子量略有差异的立体旋光多嵌段聚丙交酯为材料, 采用本发明的方法包括的降温法制备担载胰岛素(载药量 3%~15%)微粒或微球剂型。

分为五步:

- 1) 分别称取 100mg 四种立体旋光多嵌段聚丙交酯 P8.2, P5.5, P4.0, P2.0 溶于二氯甲烷溶剂中, 溶液至 100mL
- 2) 将聚合物移至 500mL 圆底烧瓶中, 将胰岛素的丙二醇溶液(10mg/mL, 2mL) 缓慢滴加入上述聚合物溶液;
- 3) 向上述聚合物与药物的混合体系中缓慢滴加入无水乙醇至溶液开始变得略有浑浊;
- 4) 将所得溶液置于-20°C 保存 24h;
- 5) 在-20°C 离心步骤 4) 所得悬浮液 10min, 弃清液, 沉淀物依次用乙醇, 二次去离子水洗涤两遍, 冷冻干燥 24h。

得到的载药微粒各项性质如表 12, PBS (0.1M, pH7.4), 37°C 下的释放行为(采用紫外检测 280nm 的吸收) 见图 2。

表 12:

材料	P8.2	P5.5	P4.0	P2.0
D (nm)	1000±80	1500±80	990±70	1000-5000
H (nm)	420±70	770±60	620±60	1000-5000
包裹率 (%)	82.8	80.0	66.0	18.9
载药量 (%)	14.2	13.8	11.7	3.6

实施例 13: 以各种不同的立体规整度, 分子量略有差异的立体旋光多嵌段聚丙交酯为材料, 采用本发明的方法包括的降温法制备担载干扰素(载药量 8%~20%) 微粒或微球剂型。

用干扰素的丙二醇溶液(10mg/mL, 3mL) 替换胰岛素的丙二醇溶液(10mg/mL, 2mL), 其余的实验步骤和方法与实施例 12 相同。得到的载药微粒各项性质如表 13。

表 13:

材料	P8.2	P5.5	P4.0	P2.0
D (nm)	1050±70	1500±20	1200±30	1000-6000
H (nm)	430±20	790±20	660±20	1000-6000
包裹率(%)	85.0	82.0	70.0	31.0
载药量(%)	20.3	19.7	17.4	8.5



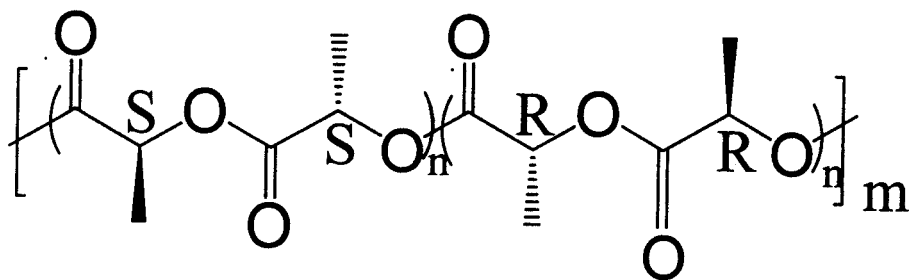


图 1

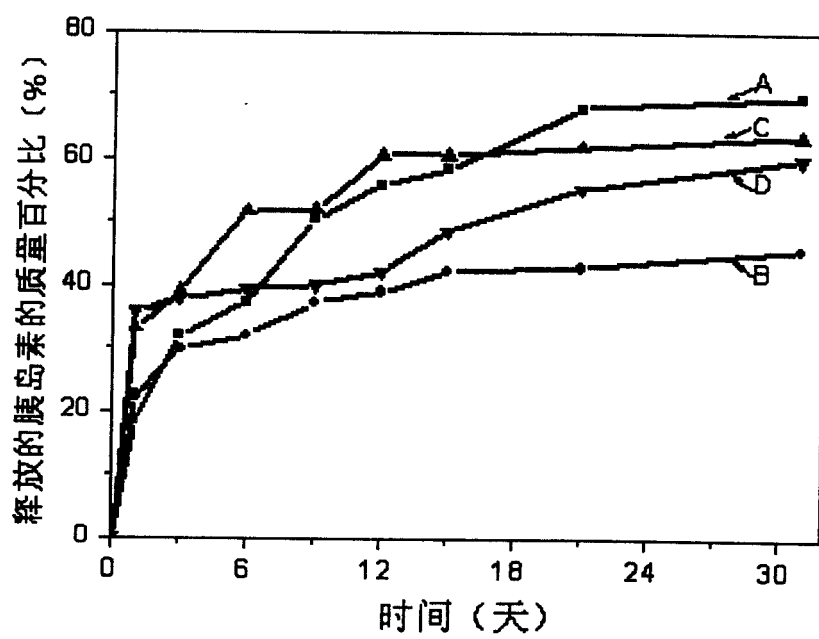


图 2