



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101773465 B

(45) 授权公告日 2012. 11. 07

(21) 申请号 201010001047. 1

(22) 申请日 2010. 01. 19

(73) 专利权人 南京泛太化工医药研究所

地址 210008 江苏省南京市福建路华富大厦
1908 室

(72) 发明人 吴建梅

(74) 专利代理机构 北京华科联合专利事务所

11130

代理人 王为

(51) Int. Cl.

A61K 9/00 (2006. 01)

A61K 47/32 (2006. 01)

A61K 47/34 (2006. 01)

A61P 3/10 (2006. 01)

A61P 9/00 (2006. 01)

A61P 29/00 (2006. 01)

A61P 31/00 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 2004/0197408 A1, 2004. 10. 07, 实施例

审查员 张朝磊

1, 图 1, 摘要, 说明书第 2 页第 38 段至 39 段, 第 44 段, 第 5 页第 108 段, 第 8 页第 139 段, 第 9 页第 145 段至第 10 页第 149 段, 第 13 页第 165 段。

权利要求书 1 页 说明书 8 页

(54) 发明名称

以氨基酸为稳定剂的聚合物胶束载药系统

(57) 摘要

本发明涉及以氨基酸为稳定剂的聚合物胶束载药系统及其制备方法, 该载药系统可以作为一种药物载体组合物, 该药物载体组合物由两亲性嵌段共聚物和氨基酸组成, 其中的两亲性嵌段共聚物包括二嵌段物和三嵌段物, 其中的氨基酸选自 20 种常见氨基酸, 两亲性嵌段共聚物与氨基酸的配比 (w/w) 是 100/0. 01 — 1. 00/99. 99。

1. 一种聚合物胶束的药物组合物,其特征在于,该组合物含有药物,两亲性嵌段共聚物和氨基酸,该组合物在水中自发形成聚合物胶束,其中两亲性嵌段共聚物和氨基酸重量配比为 100 : 0.5-30,其中所述药物选自:多西他赛或者奥沙利铂,其中所述两亲性嵌段共聚物选自:单甲基聚乙二醇-b-聚 D, L-丙交酯共聚物,其中所述氨基酸选自:精氨酸或天冬氨酸。

2. 权利要求 1 的药物组合物,其特征在于,其中两亲性嵌段共聚物和氨基酸重量配比为 100 : 1-15。

3. 权利要求 1 的药物组合物,其特征在于,根据需要还含有药物可接受的载体。

以氨基酸为稳定剂的聚合物胶束载药系统

技术领域：

[0001] 本发明涉及以氨基酸为稳定剂的聚合物胶束载药系统及其制备。

背景技术：

[0002] 聚合物胶束是近年来发展起来的针对难溶性药物的载药系统,是有两亲性嵌段聚合物组成,临界胶束浓度 (CMC) 低 ($< 100 \mu\text{g/ml}$),具有核-壳状结构,其中核为疏水性部分,壳为亲水性部分。聚合物胶束可以将难溶性药物包裹于核部分达到对难溶性药物的增溶。载药聚合物胶束往往选择生物降解性两亲高分子为材料,这类两亲性聚合物可以是二嵌段物 A-B 型或三嵌段物 A-B-A、B-A-B 型,其结构见参考文献 Torchilin, V. P., Structure and design of polymeric surfactant-based drug delivery systems. *J Control Release*, 2001. 73 (2-3) :p. 137-72. 嵌段共聚物具有临界胶束浓度 (CMC) 较低、载药量较高的特点,其中亲水部分 (壳) 往往是聚乙二醇、聚维酮等,亲脂部分往往是聚酯,如氧丙烯、乳酸、L-赖氨酸、天冬氨酸、 β -苯甲酰-L-天冬氨酸酯、 γ -苄基-L-谷氨酸酯、己内酮、精胺的聚合物。

[0003] 许多药物为疏水性药物,其成药性需要增加其溶解度得以解决。以表面活性剂胶束增溶而增加药物溶解度的办法为常见的手段,在抗癌药物的制剂中常见,如聚山梨酯 80 用于多西他赛和聚氧乙烯蓖麻油用于紫杉醇等。然而,该类增溶办法存在诸多不足,包括 (1) 高过敏发生率,大多数表面活性剂具有一定的过敏性,聚山梨酯 80 中的油酸和聚氧乙烯蓖麻油中的蓖麻油均具有一定的过敏性,患者在使用含表面活性剂的制剂前往往需要进行脱敏处理,例如现在紫杉醇和多西他赛的市售制剂;(2) 药物在肿瘤特异分布程度低,因而,对正常组织的毒性较大,最大耐受量 (MTD) 较低,导致化疗时不能在肿瘤部位分布足够的药物,使肿瘤耐药;(3) 市售制剂不稳定,在复配注射液时,操作复杂,易产生沉淀。

[0004] 与常用的表面活性剂增溶剂、助溶剂 (如环糊精类) 和潜溶剂相比,由于聚合物胶束载药系统选择生物降解性材料为材料,其安全性较高,无明显过敏性、溶血性和刺激性。更重要的是,聚合物胶束具有较大的高通透性和高滞留性 (enhanced permeation and retention, EPR),可以实现对肿瘤组织和炎症组织的被动靶向,即 (1) 聚合物胶束中亲水的壳部分具有较高的亲水性,特别是当亲水部分为高比例的聚乙二醇时 (例如我们申请的专利 CN03105348, CN200610145383 中的聚合物 PEG 均超过 10%,一般为 40%),可以躲避网状内皮系统 RES 和单核巨噬细胞系统 MPS 的清除,赋予聚合物胶束的长循环性能;(2) 聚合物胶束具有粒径小的特点,我们申请的专利 CN03105348, CN200610145383 中的聚合物胶束粒径约 20nm,低粒径 (一般小于 100nm) 可以增强聚合物胶束对血管渗透供应癌症的脉管系统并导致物质更容易滞留肿瘤,即 EPR 效应较强。聚合物胶束的安全性和肿瘤被动靶向性,使其成为一种新型靶向给药系统,对抗肿瘤药和治疗炎症等具有较大的前景。目前,注射用紫杉醇聚合物胶束已经进入临床研究,在韩国已经上市。载药聚合物胶束的制备方法一般有物理包埋法、化学结合法、静电作用法、凝胶-复溶法、乳化-溶剂蒸发法,聚合物胶束分散于水溶液后经冷冻干燥得到聚合物胶束冻干品,也可以通过一定的吸收剂吸收、

固化后使用。聚合物胶束通常用于注射给药,应进行过滤灭菌或热压灭菌,以保证制剂的无菌符合要求。

[0005] 甲基聚乙二醇-聚乳酸嵌段共聚物(mPEG-PDLLA)胶束最早由加拿大 X. Zhang 报道(见参考文献 Zhang, X., et al., *Anti-tumor efficacy and biodistribution of intravenous polymeric micellar paclitaxel*. *Anticancer Drugs*, 1997. 8(7) : p. 696-701.), 由于其理想的增溶特性和 EPR 行为吸引了广泛关注,并申请专利 US5877205 和 US5922754。见参考文献 Yamamoto, Y., et al., *Long-circulating poly(ethylene glycol)-poly(D,L-lactide) block copolymer micelles with modulated surface charge*. *J Control Release*, 2001. 77(1-2) : p. 27-38. Samyang 公司的 Genexol PM 是以 mPEG-PDLLA 为材料的紫杉醇聚合物,体外和动物体内的生物相容性较好,未见明显毒性,紫杉醇同位素体内分布实验表明,胶束进入体内后迅速解离,释放药物,聚合物在体内可以在 15 小时内降解。见参考文献 Kim, S. C., D. W. Kim, et al. (2001). *In vivo evaluation of polymeric micellar paclitaxel formulation: toxicity and efficacy*. *J Control Release* 72(1-3) : 191-202。然而,现有载药聚合物胶束的稳定性不高,影响其进一步推广 Carstens, M. G., P. H. de Jong, et al. (2008). *The effect of core composition in biodegradable oligomeric micelles as taxane formulations*. *Eur J Pharm Biopharm* 68(3) : 596-606。

[0006] 以紫杉醇为例当采用 mPEG-PDLLA 55/45 (X/Y, X 为 PEG 的质量, Y 为聚丙交酯的质量) 制备紫杉醇聚合物胶束时,其水分散液的稳定性只有 24 小时,至 72 小时时,超过 30% 的药物泄露,见专利 US20030143184。目前解决载药聚合物胶束稳定性的方法主要是从聚合物上进行选择 (Du, Chen et al. 2006)。我们在中国专利 CN03105348.3 中申请了一种新的聚合物胶束,采用 mPEG、PDLLA 质量比小于 50/50 的嵌段共聚物制备聚合物胶束,这种聚合物胶束由于增加了核的亲脂性可以提高载药量和胶束的稳定性。但我们发现通过设计和合成新聚合物的方式解决聚合物胶束的稳定性研究成本高、安全性挑战大、解决效果不理想。US2007003625 申请了一种以聚乳酸为疏水嵌段的聚合物载药系统,然而,该类专利关注的增溶能力,对于聚合物胶束的稳定性无明显改善。

[0007] 我们考察了不同的添加剂对聚合物胶束稳定性的影响。我们发现脂质对聚合物胶束的稳定性有一定提高,见 CN200610145383。然而,该技术的稳定性对于某些药物仍然难以满足临床需求,例如多西他赛等药物,聚合物胶束的物理稳定性只数分钟或数小时。在试验中我们意外发现,添加某些小分子氨基酸可以提高载药胶束的物理稳定性,例如多西他赛聚合物胶束的稳定性在加入精氨酸后稳定性大大提高,可以稳定 5 天以上。氨基酸 (amino acid) 是含有氨基和羧基的一类有机化合物的通称,人体所需的氨基酸约有 20 种。氨基酸是生物功能大分子蛋白质的基本组成单位,是构成动物营养所需蛋白质的基本物质,来源易得,具有较高的安全性。

[0008] 实验发现氨基酸能提高载药胶束的物理稳定性,至今尚未见有相关研究的报道。为此,本发明提供一种以氨基酸为稳定剂的药物载体,所述药物载体为两亲性嵌段共聚物和氨基酸混合组成,这种药物载体具有稳定性高的特点。

发明内容:

[0009] 本发明的目的在于提供一种药物组合物,该组合物含有药物,两亲性嵌段共聚物和氨基酸。

[0010] 本发明的药物组合物,根据需要还可含有其他药物可接受的载体。

[0011] 本发明的药物组合物,其中两亲性嵌段共聚物和氨基酸可以以任何重量比例配比。优选的两者的重量配比为 1-100 : 0.01-100,特别优选的重量配比为 100 : 0.5-30,最优选的重量配比为 100 : 1-15。

[0012] 本发明的药物组合物,其中的两亲性嵌段共聚物属于现有技术,可以包括二嵌段物和三嵌段物,构成两亲性嵌段共聚物亲水区包括但不限于聚乙二醇 (PEG)、单甲基聚乙二醇 (mPEG)、聚维酮、壳聚糖、聚甲基丙烯酸等及其衍生物。疏水区包括但不限于聚氧丙烯、聚苯乙烯、聚氨基酸(如聚 β -苯甲酰-L-天冬氨酸、聚 γ -苄基-L-谷氨酸和聚天冬氨酸等)、聚酯(聚己内酯),可用生物降解型高分子材料(如聚乳酸、聚羟基乙酸及其衍生物等)作为共聚物的疏水嵌段。其中优选的两亲性嵌段共聚物是:单甲基聚乙二醇-b-聚 D,L-丙交酯共聚物 (mPEG-PDLLA)。

[0013] 本发明的药物组合物,其中的氨基酸包括任何一种或多种氨基酸,常见的 20 种氨基酸,具体如甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、丝氨酸、苏氨酸、天冬氨酸、天冬酰胺、谷氨酸、谷氨酰胺、精氨酸、赖氨酸、组氨酸、半胱氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸、脯氨酸。

[0014] 本发明的药物组合物,可通过以下方法制备:药物,氨基酸,两亲性嵌段共聚物用有机溶剂溶解。除去有机溶剂后即得到凝胶状混合聚合物胶束。其中所述有机溶剂是指非水溶剂,选自但不限于:乙腈、短链脂肪醇、丙酮、乙醚等。

[0015] 本发明的药物组合物,其制备可以采用物理包埋法、化学结合法、静电作用法、凝胶-复溶法、乳化-溶剂蒸发法等制备,凝胶-复溶法,其中优选凝胶-复溶法。

[0016] 聚合物胶束分散于水溶液后经冷冻干燥得到聚合物胶束冻干品,也可以通过一定的吸收剂吸收、固化后使用。

[0017] 聚合物胶束复溶可以得到低于 100nm 的混合聚合物胶束(如果粒径过大可以通过高速均质化或高压乳匀化达到低于 100nm 的状态),该聚合物胶束可通过一定的工艺,如冷冻干燥、喷雾干燥、旋转蒸发、减压蒸发、薄膜蒸发等进一步制备成适宜制剂,如注射剂、滴眼剂、外用制剂、口服制剂、气雾剂、粉雾剂等。

[0018] 聚合物胶束用于注射给药时,可进行过滤灭菌或热压灭菌,以保证制剂的无菌符合要求。本发明的药物组合物,其中所述药物包括各种疏水性药物和亲水性药物,优选的是疏水性药物,更优选的是以下药物:

[0019] 紫杉醇、多西他赛、顺铂、卡铂、奥沙利铂、5-氟尿嘧啶、依托泊苷、苯丙氨酸氮芥、苯丁酸氮芥、六甲三聚氰胺、甲氨蝶呤、甲环亚硝脲、去甲长春花碱、替尼泊苷、高三尖杉酯碱、羟喜树碱以及抗 VEGF 药物等;

[0020] 抗生素药物:如氯霉素、红霉素、依托红霉素、琥乙红霉素、麦迪霉素、交沙霉素、克拉霉素、罗他霉素、磺胺嘧啶、甲氧苄氨嘧啶、呋喃妥因、利副平、利福昔明、异丁呱利福霉素、氨苯砜、醋氨苯砜、咪康唑、伊曲康唑、喹诺酮类抗生素等;

[0021] 心血管药物:如硝苯地平、尼卡地平、尼群地平、尼伐地平、桂利嗪、哌克昔林、吗多明、洋地黄毒甙、地高辛、毛花甙丙、去乙酰毛花甙、普罗帕酮、胺碘酮、硝酸甘油、戊四硝酯、

环扁桃酯、烟酸生育酚酯等；

[0022] 抗糖尿病药物：如甲苯黄丁脲、格列本脲、格列吡嗪等；

[0023] 非甾体抗炎药物：如氯马斯汀、赛庚啶、苯噻啶、酮替芬、曲尼司等。

[0024] 本发明的药物组合物，在制备成注射剂、滴眼剂、外用制剂、口服制剂、气雾剂、粉雾剂等不同制剂时，根据需要可加入适宜的药物可接受的载体，诸如粘合剂、填充剂、稀释剂、润滑剂、崩解剂、着色剂、调味剂和湿润剂等，这些制剂的制备都属于现有技术，可根据现有技术的方法制备。

[0025] 所述药物可接受的载体选自：甘露醇、山梨醇、焦亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、硫代硫酸钠、盐酸半胱氨酸、巯基乙酸、蛋氨酸、维生素 C、EDTA 二钠、EDTA 钙钠，一价碱金属的碳酸盐、醋酸盐、磷酸盐或其水溶液、盐酸、醋酸、硫酸、磷酸、氨基酸、氯化钠、氯化钾、乳酸钠、木糖醇、麦芽糖、葡萄糖、果糖、右旋糖苷、甘氨酸、淀粉、蔗糖、乳糖、甘露糖醇、硅衍生物、纤维素及其衍生物、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、甘油、土温 80、琼脂、碳酸钙、碳酸氢钙、表面活性剂、聚乙二醇、环糊精、 β -环糊精、磷脂类材料、高岭土、滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁等。

[0026] 本发明的组合物在使用时根据病人的情况确定用法用量，可每日，周，月服 1-3 次，每次 1-20 剂，如：1-20 支或粒或片。

[0027] 本发明的药物组合物，其中的两亲性嵌段共聚物的亲水区包括但不限于聚乙二醇 (PEG)、单甲基聚乙二醇 (mPEG)、聚维酮、壳聚糖、聚甲基丙烯酸等及其衍生物。其中嵌段共聚物亲水区的衍生物是指对亲水区末端采用对某些器官、组织、细胞、细胞器、分子有特异亲和性的分子修饰得到的衍生物，包括具有组织或细胞特异性的蛋白质或多肽、生长因子、维生素及其类似物（如叶酸）、多糖、糖肽或糖蛋白、甾体及其类似物、激素、辅助因子、遗传分子、某些药物分子。如对脑特异的含有 CNSRLHLRC, CENWWGDVC, WRCVLREGPAGGCAWFNRHRL, 和 CLSSRLDAC 片段的多肽、蛋白质；对肾特异的含有 CLPVASC 和 CGAREMC 片段的多肽、蛋白质；对肺特异的含有 CGFECVRQCPCER, CGFELETC, CTRLDRNC 和 CIGEVEVC 片段的多肽、蛋白质；对皮肤特异的含有 CVALCREACGEGC 片段的多肽、蛋白质；对脾特异的含有 SWCEPGWCR 片段的多肽、蛋白质；对小肠特异的含有 YSGKWW 片段的多肽、蛋白质，对子宫特异的含有 GLSGGRS 片段的多肽、蛋白质；对肾上腺特异的含有 LMLPRAD 片段的多肽、蛋白质；对视网膜组织特异的含有 CRDVSVIC 和 CSCFRDVCC 片段的多肽、蛋白质；具有抑制整合蛋白表达细胞与细胞外基质蛋白结合作用的多肽、蛋白质，这类蛋白质或多肽含有 CRGDC, CRGDCL, NGR(AHA), DGR(AHA), CRGDCA, RCDVVV, SLIDIP, TIRSVD, KRGD, RRGF 和 RGD 片段；具有肿瘤特异性的抗体；对实体瘤血管内膜特异的含有 CDCRGDCFC 和 CNGRCVSGCAGRC 片段的多肽、蛋白质；以及其他对肿瘤细胞有特异亲和力的分子。

[0028] 以下通过试验数据说明本发明的有益效果：

[0029] 1、加氨基酸和不加氨基酸的比较数据：

[0030] 移取 2ml 50mg/ml 聚合物乙腈溶液至茄型瓶中，加入 2ml 5mg/ml 多西他赛乙腈溶液，将茄型瓶置于旋转蒸发仪上，减压 (-0.1MPa)，水浴温度 50℃，转速 20 转 / 分，旋转蒸发 30 分钟，加入 10ml 注射用水，取下茄型瓶，至涡旋仪涡旋 1 分钟，所得溶液经 0.22 μ m 滤膜过滤，取滤液装于 10ml 西林瓶中；同法制备聚合物胶束，以 0.2mg/ml 精氨酸水溶液代替注射用水，得精氨酸-聚合物胶束。分别观察两种胶束的稳定性。

[0031] 结果发现：精氨酸-聚合物胶束的物理外观可以稳定5天以上，而无精氨酸的聚合物胶束只能稳定30分钟。

[0032] 以上试验表明：

[0033] 加入精氨酸的聚合物胶束的稳定性更佳。

[0034] 2、不同共聚物和氨基酸配比的比较数据：

[0035] 多西他赛药物组合物的制备及稳定性考察

[0036] 2.1 药物组合物的制备：

[0037] 移取10ml 50mg/ml 聚合物乙腈溶液至茄型瓶中，加入10ml 5mg/ml 多西他赛乙腈溶液，将茄型瓶置于旋转蒸发仪上，减压(-0.1MPa)，水浴温度50℃，转速20转/分，旋转蒸发30分钟，加入50ml 0.2mg/ml 精氨酸水溶液旋转水化1分钟，取下茄型瓶，至涡旋仪涡旋1分钟，所得溶液经0.22μm滤膜过滤，取滤液装于10ml西林瓶中，每瓶2ml，立即冻干得白色固体。固体加0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液5ml复配制备得澄清透明略带淡蓝色乳光的多西他赛聚合物胶束溶液。

[0038] 所得胶束溶液于25摄氏度静止24h，目检结果：溶液澄清透明，无混浊无沉淀，西林瓶底部无药物结晶析出。

[0039] 制备了不同配比的多西他赛聚合物胶束，见下表：

[0040] 表1

[0041]

处方编号	mPEG2000-PDLLA 40/60 克	精氨酸 克	多西他赛 克	粒径 μm
1	5	0.2	1	20
2	10	0.2	1	18
3	5	1	1	22
4	10	1	1	20
5	7.5	0.6	1	23

[0042] 2.2 药物组合物中多西他赛的含量测定方法：

[0043] 取复配的多西他赛聚合物溶液立即取样1ml，立即加入1ml 4℃的乙腈，混匀，注入液相色谱仪，记录色谱图，以外标法计算多西他赛含量。

[0044] HPLC条件：

[0045] HPLC: DIONEX with Ultimate3000 Pump, Ultimate3000 Autosampler, Ultimate3000 Column compartment, Ultimate3000 Variable Wavelength Detector, Chromeleon™ 工作站。

[0046] 色谱柱: Acclaim® 120, C18, 5μm, 120 Å, 4.6×250mm, DIONEX

[0047] 柱温: 35℃

[0048] 波长 :230nm

[0049] 流动相 :乙腈 :水 50 : 50

[0050] 流速 :1ml/min

[0051] 进样量 :5 μ l

[0052] 2.3 药物组合物的物理稳定性 :

[0053] 取上述注射用多西他赛聚合物胶束,加生理盐水(0.9%氯化钠溶液)复配至多西他赛浓度为4mg/mL。放置,观察不同时刻聚合物胶束的外观、性状,测定粒径、多西他赛包封率。

[0054] 包封率的测定:制备完成的多西他赛聚合物溶液立即取样1ml,立即加入1ml 4℃的乙腈,混匀,注入液相色谱仪,记录色谱图,以外标法计算多西他赛含量,多西他赛的包封率照下式计算:

[0055] 包封率=测得的胶束中多西他赛量 / 加入量 \times 100%

[0056] 结果见下表

[0057] 表 2

[0058]

处方编号	mPEG2000-PDLLA 40/60 克	精氨酸 克	多西他赛 克	包封率%	粒径 μ m
1	5	0.2	1	94.69	21
2	10	0.2	1	96.44	17
3	5	1	1	88.27	22
4	10	1	1	91.17	22
5	7.5	0.6	1	90.05	20

[0059] 2.4 药物组合物的化学稳定性研究

[0060] 取上述注射用多西他赛聚合物胶束,加生理盐水(0.9%氯化钠溶液)复配至多西他赛浓度为4mg/mL。放置,于不同时间取样,测定多西他赛的含量和有关物质。

[0061] 制备完成的多西他赛聚合物溶液于25℃静置24h,取样1ml,立即加入1ml 4℃的乙腈,混匀,以外标法计算多西他赛含量,结果见下表。

[0062] 表 3

[0063]

处方编号	mPEG2000-PDLLA 40/60 克	精氨酸 克	多西他赛 克	含量%
1	5	0.2	1	55.35
2	10	0.2	1	95.42
3	5	1	1	63.09
4	10	1	1	81.65
5	7.5	0.6	1	81.34

[0064] 色谱峰所有杂质峰占总面积（扣除溶剂峰）的百分比如下表。

[0065] 表 4

[0066]

处方编号	mPEG2000-PDLLA 40/60 克	精氨酸 克	多西他赛 克	有关物质%
1	5	0.2	1	2.40
2	10	0.2	1	0.81
3	5	1	1	27.91
4	10	1	1	9.78
5	7.5	0.6	1	10.14

[0067] 以上试验表明：

[0068] 两亲性嵌段共聚物和氨基酸重量配比为 100 : 1-15 效果最佳。

[0069] 本发明的药物载体与现有技术相比其优点在于，载药量大和稳定性高，通过实施例中胶束粒径的测定和药物含量的测定可得到证明。

具体实施方式：

[0070] 下面为本专利的实施例，但下述实施例并不限制本专利的权利范围。

[0071] 实施例 1 两亲性嵌段共聚物 mPEG-PDLLA 的合成

[0072] 称取甲基聚乙二醇 16g 和丙交酯 24g，置于密闭的反应器中，加入辛酸亚锡 50mg，在氮气气流下升温至 120-140℃ 使固体熔化，升高温度至 150-180℃ 反应 6 小时。冷却，得白色固体粗品。粗品以二氯甲烷 1ml 溶解后，在搅拌下加入 100ml 乙醚中，滤过，乙醚洗涤三次，产品真空干燥 24 小时，即可。

[0073] 产物的 NMR (D-氯仿为溶剂) 图谱以 5.2ppm (PLA) 和 3.6ppm (PEG) 峰面积比确认聚合物中的甲基聚乙二醇与聚乳酸的质量比及分子量。

[0074] 实施例 2 多西他赛聚合物胶束的制备

[0075] 移取 10ml 50mg/ml 聚合物乙腈溶液至茄型瓶中，加入 10ml 5mg/ml 多西他赛乙腈溶液，将茄型瓶置于旋转蒸发仪上，减压 (-0.1MPa)，水浴温度 50℃，转速 20 转 / 分，旋转蒸

发 30 分钟,加入 50ml 0.2mg/ml 精氨酸水溶液旋转水化 1 分钟,取下茄型瓶,至涡旋仪涡旋 1 分钟,所得溶液经 0.22 μ m 滤膜过滤,取滤液装于 10ml 西林瓶中,每瓶 2ml,立即冻干得白色固体。

[0076] 实施例 3 紫杉醇聚合物胶束的制备及稳定性考察

[0077] 移取 6ml 50mg/ml 聚合物乙腈溶液至茄型瓶中,加入 6ml 10mg/ml 紫杉醇乙腈溶液,将茄型瓶置于旋转蒸发仪上,减压 (-0.1MPa),水浴温度 50 $^{\circ}$ C,转速 20 转 / 分,旋转蒸发 30 分钟,加入 25ml 0.2mg/ml 天冬氨酸水溶液旋转水化 1 分钟,取下茄型瓶,至涡旋仪涡旋 1 分钟,所得溶液经 0.22 μ m 滤膜过滤,装于 10ml 西林瓶中,每瓶 2.5ml,立即冻干得白色固体。固体加 0.9%氯化钠注射液或 5%葡萄糖注射液 5ml 复配制备得澄清透明略带淡蓝色乳光的紫杉醇聚合物胶束溶液。所得胶束溶液于 25 摄氏度静止 24h,目检结果:溶液澄清透明,无混浊无沉淀,西林瓶底部无药物结晶析出。粒径测定为 15nm.

[0078] 实施例 4 奥沙利铂聚合物胶束的制备及稳定性考察

[0079] 移取 25ml 50mg/ml 聚合物乙腈溶液至茄型瓶中,加入 5ml 50mg/ml 奥沙利铂乙腈溶液,将茄型瓶置于旋转蒸发仪上,减压 (-0.1MPa),水浴温度 50 $^{\circ}$ C,转速 20 转 / 分,旋转蒸发 30 分钟,加入 25ml 0.2mg/ml 天冬氨酸水溶液旋转水化 1 分钟,取下茄型瓶,至涡旋仪涡旋 1 分钟,所得溶液经 0.22 μ m 滤膜过滤,装于 10ml 西林瓶中,每瓶 2.5ml,立即冻干得白色固体。固体加 0.9%氯化钠注射液或 5%葡萄糖注射液 5ml 复配制备得澄清透明略带淡蓝色乳光的奥沙利铂聚合物胶束溶液。所得胶束溶液于 25 摄氏度静止 24h,目检结果:溶液澄清透明,无混浊无沉淀,西林瓶底部无药物结晶析出。粒径测定为 30nm.