



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103182088 B

(45) 授权公告日 2014. 12. 03

(21) 申请号 201110446700. X

审查员 陈彦闯

(22) 申请日 2011. 12. 28

(73) 专利权人 上海市第六人民医院

地址 200233 上海市徐汇区宜山路 600 号

(72) 发明人 张先龙 彭晓春 程涛 史思峰

郭永园

(74) 专利代理机构 上海新天专利代理有限公司

31213

代理人 王敏杰

(51) Int. Cl.

A61K 48/00(2006. 01)

A61K 49/12(2006. 01)

(56) 对比文件

WO 2011153348 A2, 2011. 12. 08, 第 32-35 段、实施例 2.

陈晓芸 等. 水热法合成 CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 纳米颗粒及其磁性能. 《机械工程材料》. 2011, 第 35 卷 (第 7 期), 88-92.

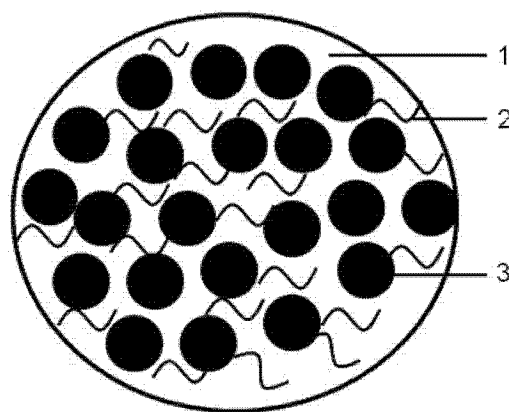
权利要求书1页 说明书6页 附图3页

(54) 发明名称

PLGA 修饰磁性纳米簇及其制备方法和应用

(57) 摘要

一种 PLGA 修饰的磁性纳米簇、及其制备方法和应用 ; 首先制备水相磁性纳米颗粒, 然后与 PLGA (或加入遗传物质的混合物) 与磁性纳米颗粒交联, 制成 PLGA 修饰的磁性纳米簇组成的磁性纳米簇团. 本发明制备的 PLGA 修饰的磁性纳米簇, 解决了纳米粒子容易团聚的问题 ; 可作为基因载体材料用于基因治疗, 具有良好的缓释效果 ; 并且本发明基因载体不涉及病毒载体, 安全性能好.



1. 一种 PLGA 修饰的磁性纳米簇的制备方法,其特征在于,步骤包括:  
步骤 1,制备水相磁性纳米颗粒;  
步骤 2,在  $10 \sim 100^{\circ}\text{C}$ ,所述水相磁性纳米颗粒与 PLGA 和遗传物质混合反应,使磁性纳米颗粒与 PLGA 交联形成团簇将所述遗传物质包裹在所述团簇结构中,收集制备的 PLGA 修饰的磁性纳米簇。
2. 根据权利要求 1 所述的 PLGA 修饰的磁性纳米簇的制备方法,其特征在于,所述 PLGA 分子量为  $3 \times 10^3 \sim 7 \times 10^4$ 。
3. 根据权利要求 1 所述的 PLGA 修饰的磁性纳米簇的制备方法,其特征在于,所述磁性纳米颗粒粒径为  $5 \sim 50\text{nm}$ 。
4. 根据权利要求 1 所述的 PLGA 修饰的磁性纳米簇的制备方法,其特征在于,所述 PLGA、遗传物质、以及所述纳米颗粒摩尔比为  $1 : 0.05 \sim 0.5 : 5 \sim 20$ 。
5. 一种包括用权利要求 1 所述的方法制备 PLGA 修饰的磁性纳米簇的基因载体材料,其特征在于,包括纳米簇团,所述纳米簇团包括  $10 \sim 20$  个 PLGA 修饰的磁性纳米簇,所述 PLGA 与所述磁性纳米颗粒交联结合。
6. 根据权利要求 5 所述的基因载体材料,其特征在于,所述 PLGA 修饰的磁性纳米簇粒径为  $70 \sim 300\text{nm}$ 。
7. 根据权利要求 5 所述的 PLGA 修饰的基因载体材料,其特征在于,所述 PLGA 分子量为  $3 \times 10^3 \sim 7 \times 10^4$ 。
8. 根据权利要求 5 所述的 PLGA 修饰的基因载体材料,其特征在于,所述磁性纳米颗粒粒径为  $5 \sim 50\text{nm}$ 。
9. 根据权利要求 5 所述的 PLGA 修饰的基因载体材料,其特征在于,还包括用于基因治疗的遗传物质。
10. 根据权利要求 9 所述的 PLGA 修饰的基因载体材料,其特征在于,所述 PLGA、遗传物质、以及所述纳米颗粒摩尔比为  $1 : 0.05 \sim 0.5 : 5 \sim 20$ 。

## PLGA 修饰磁性纳米簇及其制备方法和应用

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种医用药物治疗材料和功能材料、及其制备方法,尤其涉及一种具有缓释功能的 PLGA 修饰的磁性纳米簇、及其制备方法和应用。

### 背景技术

[0002] 基因治疗是将外源基因导入靶细胞,以纠正或补偿基因缺陷和异常引起的疾病,从而达到治疗目的,也就是将外源基因通过基因转移技术将其整合到病人的适当的受体细胞中,使外源基因表达的遗传产物能治疗某种疾病;广义概念的基因治疗,指的是将某些遗传物质转移到患者体内,使其在体内表达,最终达到治疗疾病的目的。

[0003] 早在 1991 年,中国科学家首先进行了世界首例血友病的基因治疗临床实验,随后,我国科学家利用胸腺激酶基因治疗恶性脑胶质瘤基因治疗方案获准进入 I 期临床试验,初步的观察表明:生存期超过 1 年以上者占 55%,其中 1 例已超过三年半,至今仍未见肿瘤复发。此外,采用血管内皮生长因子基因治疗外周闭塞性下肢血管病基因治疗方案也已获准进入临床试验。

[0004] 基因治疗技术需要将遗传物质组装在基因载体上,一般采用病毒介导基因转移,即以病毒为载体,将遗传物质通过基因重组等技术组装于病毒上,然后使重组病毒感染受体宿主细胞。

[0005] 其中,反转录病毒载体具有穿透细胞的能力,可使近 100% 的受体细胞被感染,转化细胞效率高;其次,它能感染广谱动物物种和细胞类型而无严格的组织特异性;再者随机整合的病毒可长期存留,一般无害于细胞;如崔媛媛等(《西安交通大学学报(医学版)》,2007 年第 6 期,第 624~625 页)公开了源于 moloney 小鼠白血病病毒的 pLSXN 反转录病毒载体,制备出介导  $\beta$ -分泌酶底物肽基因表达的反转录病毒载体;专利 W001/90390A1 公开了一种杆状病毒载体,可用于血管病的基因治疗;专利 US20020064520A1 还公开了一种用于基因治疗的组合物,以重组病毒颗粒为核心,制成基因导入载体。但反转录病毒载体也存在诸多缺点:这种载体只能把其 DNA 整合到能旺盛分裂细胞的染色体,而不适合于那些不能正常分裂的细胞,如神经元;最严重的问题是由于病毒自身含有病毒蛋白及癌基因,就有使宿主细胞感染病毒和致癌的危险性,加上病毒载体在宿主细胞基因组随机插上,人们更是担心其临床应用的安全性。

[0006] 此外广义的基因载体包括腺病毒、SV40、牛乳头瘤病毒、疱疹病毒等病毒载体,同样地,该类病毒载体也存在毒副作用,并且一般认为难以改造成缺陷型病毒,以除去病毒基因和癌基因。

[0007] 并且,用于基因治疗的遗传物质都在在体外和体内不稳定,非常容易被酶等降解,理想的载体系统除了具备安全性外,还应当具有如下特征:可提供长期可控制的持续基因表达,并且能够大规模工业化生产。

[0008] 目前来看,充分发挥基因治疗巨大潜力的障碍仍然是缺乏理想的载体系统,因此,如何制备安全性高、缓释效果好的基因载体一直是基因治疗领域的研究热点。

## 发明内容

[0009] 本发明的目的是提供一种可以缓释遗传物质的 PLGA 修饰的磁性纳米簇, PLGA 于磁性纳米粒子交联, 将遗传物质包裹, 形成的复合结构既能保护遗传物质, 又能实现缓释目的, 并解决了磁性纳米粒子容易团聚的问题, 为基因治疗提供了一种可工业化的基因载体。

[0010] 本发明的第一个目的是提供一种 PLGA 修饰的磁性纳米簇, 包括乳酸 / 羟基乙酸共聚物 (PLGA, Polylactide-co-glycolide) 和能够与所述 PLGA 交联的磁性纳米颗粒; 所述 PLGA 与所述磁性纳米颗粒交联结合。

[0011] 本发明第二个目的是提供一种所述 PLGA 修饰的磁性纳米簇组成的纳米簇团, 优选地, 所述每个纳米簇团由  $10 \sim 20$  个所述纳米簇组成。

[0012] 本发明的第三个目的是提供一种上述 PLGA 修饰的磁性纳米簇制备的基因载体材料。

[0013] 其中, 所述 PLGA 修饰的磁性纳米簇粒径优选为  $70 \sim 300\text{nm}$ , 进一步优选为  $100 \sim 250\text{nm}$ , 更优选为  $100 \sim 200\text{nm}$ 。

[0014] 其中, 所述 PLGA 与所述纳米颗粒摩尔比优选为  $1:5 \sim 20$ , 进一步优选为  $1:5 \sim 15$ ; 更优选为  $1:10 \sim 15$ 。

[0015] 其中, 所述 PLGA 优选为医学上可用的 PLGA 材料, 并且分子量优选为  $3 \times 10^3 \sim 7 \times 10^4$ , 进一步优选为  $4 \times 10^3 \sim 6 \times 10^4$ , 更优选为  $4 \times 10^3 \sim 5.5 \times 10^4$ 。

[0016] 所述磁性纳米颗粒可以是任意与所述 PLGA 交联的磁性纳米颗粒或其组合, 如铁、钴、镍、及其氧化物, 优选为铁氧体 ( $\text{CoFe}_2\text{O}_3$  和 / 或  $\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}$ )、氧化铬 ( $\text{CrO}_2$ )、四氧化三铁 ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ )、二氧化钴 ( $\text{CoO}_2$ )、或上述物质的任意组合。所述磁性纳米颗粒粒径优选为  $5 \sim 50\text{nm}$ , 进一步优选为  $10 \sim 35\text{nm}$ , 更优选为  $20 \sim 25\text{nm}$ 。

[0017] 根据本发明所述 PLGA 修饰的磁性纳米簇, 其中, 还可以包括用于基因治疗的遗传物质, 包括 DNA 和 / 或 RNA, 并优选为 siRNA (short interference RNA, 小干扰 RNA)。所述遗传物质可以负载于载体中。

[0018] 其中, 所述遗传物质与 PLGA 摩尔比优选为  $1:0.05 \sim 0.5$ , 进一步优选为  $1:0.1 \sim 0.5$ ; 更优选为  $1:0.1 \sim 0.2$ 。

[0019] 本发明第四个目的是提供一种上述 PLGA 修饰的磁性纳米簇的制备方法, 步骤包括:

[0020] 步骤 1, 制备水相磁性纳米颗粒;

[0021] 步骤 2, 所述水相磁性纳米颗粒与 PLGA 和遗传物质混合反应, 使磁性纳米颗粒与 PLGA 交联形成团簇将所述遗传物质包裹在所述团簇结果中, 收集制备的 PLGA 修饰的磁性纳米簇。

[0022] 其中, 所述磁性纳米颗粒可以是任意与所述 PLGA 交联的磁性纳米颗粒或其组合, 如铁、钴、镍、及其氧化物, 优选为铁氧体 ( $\text{CoFe}_2\text{O}_3$  和 / 或  $\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}$ )、氧化铬 ( $\text{CrO}_2$ )、四氧化三铁 ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ )、二氧化钴 ( $\text{CoO}_2$ )、或上述物质的任意组合。所述磁性纳米颗粒粒径优选为  $5 \sim 50\text{nm}$ , 进一步优选为  $10 \sim 35\text{nm}$ , 更优选为  $20 \sim 25\text{nm}$ 。

[0023] 其中, 所述 PLGA 优选为医用级 PLGA 材料, 分子量优选为  $3 \times 10^3 \sim 7 \times 10^4$ , 进一步优选为  $4 \times 10^3 \sim 6 \times 10^4$ , 更优选为  $4 \times 10^3 \sim 5.5 \times 10^4$ 。

[0024] 所述遗传物质包括 DNA 和 / 或 RNA, 并优选为 siRNA (short interference RNA, 小干扰 RNA)。所述遗传物质可以负载于载体中。

[0025] 所述 PLGA、遗传物质、以及所述纳米颗粒摩尔比优选为 1:0.05~0.5:5~20, 进一步优选为 1:0.1~0.5:5~15; 更优选为 1:0.1~0.2:10~15。

[0026] 根据本发明所述 PLGA 修饰的磁性纳米簇的制备方法的一种优选实施方式, 步骤 2 中, PLGA 与所述遗传物质混合匀化制成初乳, 然后与到所述水相磁性纳米颗粒混合反应。

[0027] 本发明上述的 PLGA 修饰的磁性纳米簇的制备方法, PLGA 与磁性纳米颗粒交联时的反应温度优选控制在 10~150℃, 进一步优选为 20~100℃, 更优选为 25℃~80℃。

[0028] 本发明上述的 PLGA 修饰的磁性纳米簇的制备方法, PLGA 与磁性纳米颗粒交联时的反应 pH 值优选控制在 4~14, 进一步优选为 5~13, 更优选为 5.5~7。

[0029] 本发明上述的 PLGA 修饰的磁性纳米簇的制备方法, 其中, PLGA 与所述遗传物质混合匀化时间优选控制在 0.5~10h, 进一步优选为 1~8h, 更优选为 2~6h。

[0030] 根据本发明所述 PLGA 修饰的磁性纳米簇的制备方法的进一步优选实施方式, 所述 PLGA 与所述遗传物质混合匀在搅拌下进行, 搅拌速度优选控制在 400~15000r/m, 进一步优选为 500~1300r/m, 更优选为 600~1200r/m。

[0031] 更优选地, 所述混合匀在漩涡混合设备中进行, 并且漩涡混合速度优选为中速。

[0032] 本发明 PLGA 修饰的磁性纳米簇表面光滑, 颗粒规则无粘连; 并且包封率高, 遗传物质缓释期可达 2 周; 具有水溶性, 和良好的稳定性、生物相容性。

[0033] 本发明 PLGA 修饰的磁性纳米簇, 可用作 MRI 造影剂和基因载体材料, 体内稳定, 降解期可调控。

[0034] 本发明制备方法操作简单, 条件温和, 成本低, 并且对环境友好。

## 附图说明

[0035] 图 1 为本发明 PLGA 修饰的磁性纳米簇团结构示意图;

[0036] 图 2 和图 3 为本发明制备的 PLGA 修饰磁性纳米簇电镜照片;

[0037] 图 4 本发明 PLGA 修饰磁性纳米簇组成的磁性纳米簇团电镜照片;

[0038] 图 5 为本发明 PLGA 修饰磁性纳米簇遗传物质缓释曲线。

## 具体实施方式

[0039] 本发明提供了一种 PLGA 修饰的磁性纳米簇、所述纳米簇构成的纳米簇团、基因载体材料、以及制备方法, 首先制备水相磁性纳米颗粒, 然后与 PLGA (或加入遗传物质的混合物) 与磁性纳米颗粒交联, 制成 PLGA 修饰的磁性纳米簇组成的磁性纳米簇团。

[0040] 其中, PLGA 优选为医用级 PLGA 材料, 为了更好的控制降解和遗传物质缓释速度、以及加工性能, 分子量优选为  $3 \times 10^3 \sim 7 \times 10^4$ , 进一步优选为  $4 \times 10^3 \sim 6 \times 10^4$ , 更优选为  $4 \times 10^3 \sim 5.5 \times 10^4$ 。

[0041] 所述遗传物质可以是任意用于基因治疗的遗传物质, 如 DNA 和 RNA 等。

[0042] 所述磁性纳米颗粒可以是任意与所述 PLGA 交联的磁性纳米颗粒或其组合, 如铁、钴、镍、及其氧化物, 优选为铁氧体 ( $\text{CoFe}_2\text{O}_3$  和 / 或  $\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}$ )、氧化铬 ( $\text{CrO}_2$ )、四氧化三铁 ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ )、二氧化钴 ( $\text{CoO}_2$ ) 或上述物质的任意组合。为了更好的控制制备的 PLGA 修饰

的磁性纳米簇的稳定性和缓解周期,所述磁性纳米颗粒粒径优选为 5~50nm,进一步优选为 10~35nm,更优选为 20~25nm。

[0043] 为了安全、有效的使用,遗传物质浓度不宜过低或过高,所述 PLGA、遗传物质、以及所述纳米颗粒摩尔比优选为 1:0.05~0.5:5~20,进一步优选为 1:0.1~0.5:5~15;更优选为 1:0.1~0.2:10~15。

[0044] 为了更快的进行交联反应,交联反应温度一般控制在 10~150℃,进一步优选为 20~100℃,更优选为 25℃~80℃。交联反应体系 pH 值不宜酸性过强,一般在  $\geq 4$ ,进一步优选为 5~13,更优选为 5.5~7。

[0045] 当 PLGA 与遗传物质混合后再与磁性纳米颗粒反应的情况下,混合应当尽可能均匀,一般在 400~15000r/m (进一步优选为 500~1300r/m,更优选为 600~1200r/m) 搅拌速度下,混合匀化 0.5~10h (进一步优选为 1~8h,更优选为 2~6h) 即可。

[0046] 总所周知,磁性纳米材料随着粒径的增加,体外稳定性越差,越容易发生团聚现象,不宜长时间保存,本发明制备的 PLGA 修饰的磁性纳米簇很好的解决了这一问题,通过形成团簇结构,不仅保留了磁性纳米粒子的特性,同时对团簇大小可进行调节控制,从而更好的控制磁力材料的稳定性和体内降解周期。

[0047] 下面参照附图,对本发明 PLGA 修饰的磁性纳米簇、所述纳米簇构成的纳米簇团、基因载体材料、以及制备方法进行详细的介绍和描述,以使更好地理解本发明,但是应当理解的是,下述实施例并不限制本发明范围。

[0048] 实施例 1

[0049] 传统水热法制备得到  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  水相磁性纳米粒子。

[0050] 将 1ml 0.001M 浓度的 siRNA 与 1ml 0.05M 浓度的 PLGA 在磁力搅拌下混匀,滴加到 1ml 0.5M 浓度的  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  水相磁性纳米粒子中, pH 值调节至 8。在 25℃ 下磁力搅拌反应 3 小时,将获得的悬浮液中的纳米簇离心收集,并用无 RNA 酶的 DEPC 水洗涤数次后,常规冷冻干燥保存,得到直径 100-200nm 的缓释 siRNA 的 PLGA 修饰的磁性纳米簇。

[0051] 12 天 siRNA 释放 98.9%,缓释周期在两周左右。

[0052] 实施例 2

[0053] 传统水热法制备得到  $\text{CoO}_2$  水相磁性纳米粒子。

[0054] 将 1ml 0.001M 的 siRNA 与 1ml 0.05M 的 PLGA 在磁力搅拌下混匀,然后加入 1ml 0.5M 浓度的传统水热法得到的  $\text{CoO}_2$  磁性纳米粒子, pH 值调节至 7。在 60 摄氏度下磁力搅拌反应 2 小时,将获得的悬浮液中的纳米簇离心收集,并用无 RNA 酶的 DEPC 水洗涤数次后,常规冷冻干燥保存,得到直径 100-200nm 的缓释 siRNA 的 PLGA 修饰的磁性纳米簇。

[0055] 12 天 siRNA 释放 98% 以上,缓释周期在两周左右。

[0056] 实施例 3

[0057] 传统水热法制备得到  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  水相磁性纳米粒子。

[0058] 将 1ml 0.001M 浓度的 siRNA 与 1ml 0.05M 浓度的 PLGA 在磁力搅拌下混匀,然后加入 1ml 0.5M 浓度的传统水热法得到的  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  磁性纳米粒子, pH 值调节至 5.5。在 60 摄氏度下漩涡搅拌反应 3 小时,将获得的悬浮液中的纳米簇离心收集,并用无 RNA 酶的 DEPC 水洗涤数次后,常规冷冻干燥保存,得到直径 100-200nm 的缓释 siRNA 的 PLGA 修饰的磁性纳米簇。

[0059] 12 天 siRNA 释放 99% 左右, 缓释周期在两周左右。

[0060] 实施例 4

[0061] 传统水热法制备得到  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  水相磁性纳米粒子。

[0062] 将 1ml 0.005M 浓度的 siRNA 与 1ml 0.01M 浓度的 PLGA 在磁力搅拌下混匀, 然后加入 1ml 0.1M 浓度传统水热法得到的  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  磁性纳米粒子, pH 值调节至 10。在 60 摄氏度下漩涡搅拌反应 3 小时, 将获得的悬浮液中的纳米簇离心收集, 并用无 RNA 酶的 DEPC 水洗涤数次后, 常规冷冻干燥保存, 得到直径 50-100nm 的缓释 siRNA 的 PLGA 修饰的磁性纳米簇。

[0063] 12 天 siRNA 释放 99% 左右, 缓释周期在两周左右。

[0064] 实施例 5

[0065] 传统水热法制备得到  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  水相磁性纳米粒子。

[0066] 将 1ml 0.005M 浓度的 siRNA 与 1ml 0.01M 浓度的 PLGA 在磁力搅拌下混匀, 然后加入 1ml 0.1M 浓度传统水热法得到的  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  磁性纳米粒子。在 50 摄氏度、pH 值为 10 的条件下, 漩涡搅拌反应 6 小时, 将获得的悬浮液中的纳米簇离心收集, 并用无 RNA 酶的 DEPC 水洗涤数次后, 常规冷冻干燥保存, 得到直径 80-150nm 的缓释 siRNA 的 PLGA 修饰的磁性纳米簇。

[0067] 12 天 siRNA 释放 99% 左右, 缓释周期在两周左右。

[0068] 实施例 6

[0069] 传统水热法制备得到铁氧体水相磁性纳米粒子。

[0070] 将 1ml 0.005M 浓度的 siRNA 与 1ml 0.01M 浓度的 PLGA 在磁力搅拌下混匀, 然后加入 1ml 0.1M 浓度传统水热法得到的铁氧体磁性纳米粒子。在 100 摄氏度、pH 值为 6 的条件下, 漩涡搅拌反应 4 小时, 将获得的悬浮液中的纳米簇离心收集, 并用无 RNA 酶的 DEPC 水洗涤数次后, 常规冷冻干燥保存, 得到直径 50-150nm 的缓释 siRNA 的 PLGA 修饰的磁性纳米簇。

[0071] 12 天 siRNA 释放 99% 左右, 缓释周期在两周左右。

[0072] 实施例 7

[0073] 传统水热法制备得到  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  水相磁性纳米粒子。

[0074] 将 1ml 0.001M 浓度的 siRNA 与 1ml 0.01M 浓度的 PLGA 在磁力搅拌下混匀, 然后加入 1ml 0.5M 浓度传统水热法得到的  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  磁性纳米粒子。在 15 摄氏度、pH 值为 13 的条件下, 漩涡搅拌反应 8 小时, 将获得的悬浮液中的纳米簇离心收集, 并用无 RNA 酶的 DEPC 水洗涤数次后, 常规冷冻干燥保存, 得到直径 100-150nm 的缓释 siRNA 的 PLGA 修饰的磁性纳米簇。

[0075] 12 天 siRNA 释放 99% 左右, 缓释周期在两周左右。

[0076] 图 2 和图 3 给出了本发明上述实施例制备的 PLGA 修饰的磁性纳米簇外观电镜照片, 从图中可以看出, 本发明上述实施例制备的 PLGA 修饰的磁性纳米簇表面光滑、无粘结。

[0077] 图 1 给出了本发明上述实施例中制备的 PLGA 修饰的磁性纳米簇图的结构示意图, 其中, 空白处为 PLGA 材料 1, 曲线代表遗传物质 2, 黑色圆形代表磁性纳米颗粒 3。图 4 给出了本发明上述实施例制备的 PLGA 修饰的磁性纳米簇组成的纳米簇团的电镜照片, 从图中可以看出, 所述纳米簇团由  $10 \sim 20$  个纳米簇组成, 并很好的解决了纳米颗粒的团聚问题。

[0078] 图 5 为本发明实施例 1 制备的 PLGA 修饰的磁性纳米簇进行缓释效果实验得到的结果,从图中可以看出,实施例 1 制备的纳米簇缓释期在 2 周左右,12 天后释放 99% 左右;同样地,其它实施例中制备的 PLGA 修饰的磁性纳米簇缓释效果相似(图中未画出)。

[0079] 以上对本发明的具体实施例进行了详细描述,但其只是作为范例,本发明并不局限于以上描述的具体实施例。对于本领域技术人员而言,任何对本发明进行的等同修改和替代也都在本发明的范畴之中。因此,在不脱离本发明的精神和范围下所作的均等变换和修改,都应涵盖在本发明的范围内。



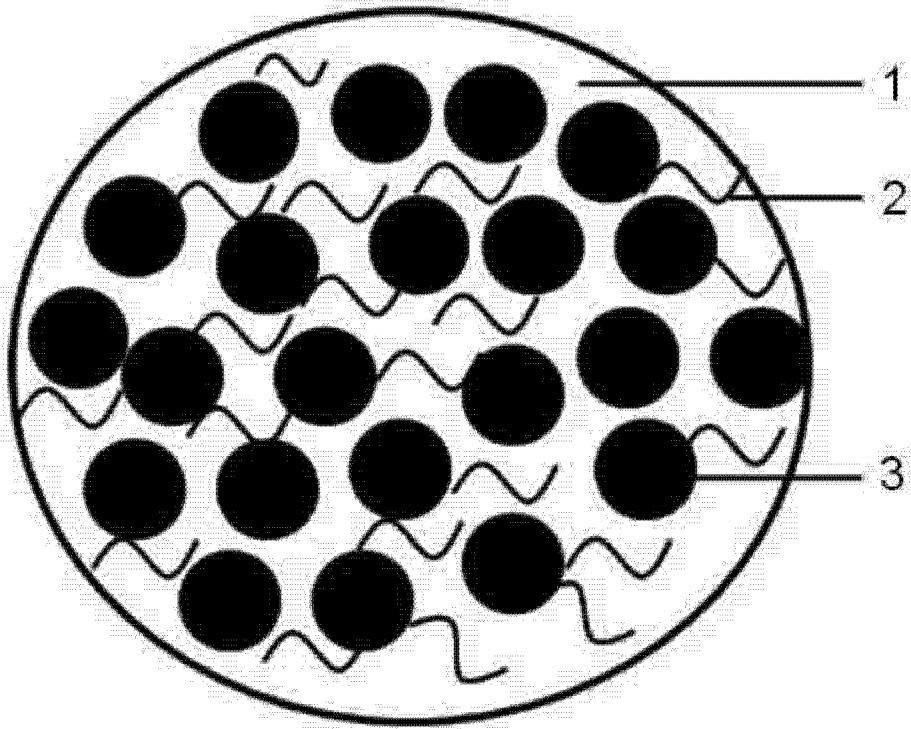


图 1

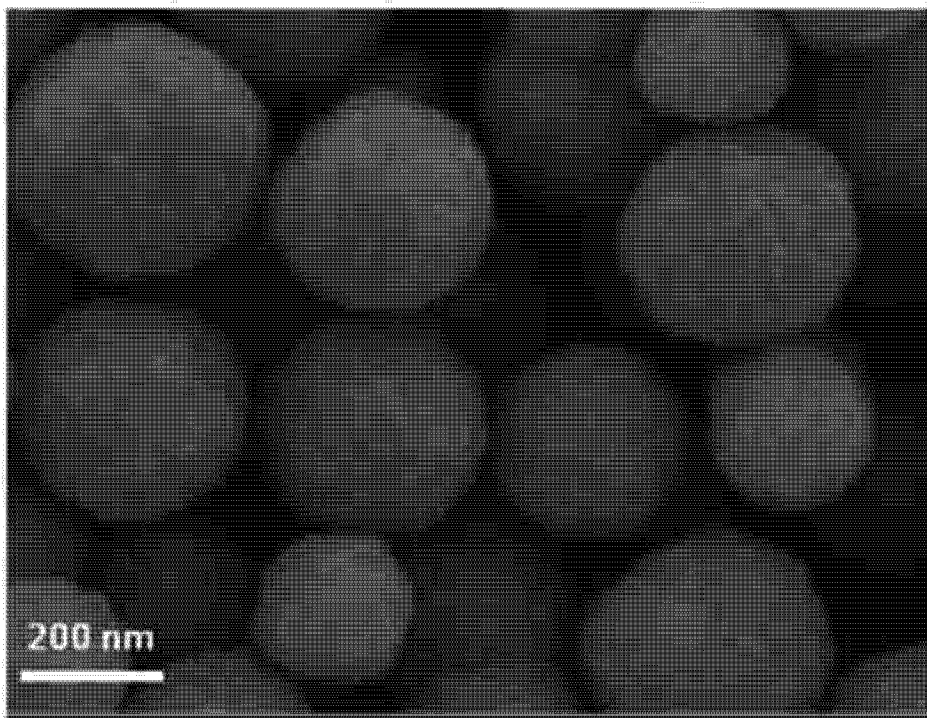


图 2

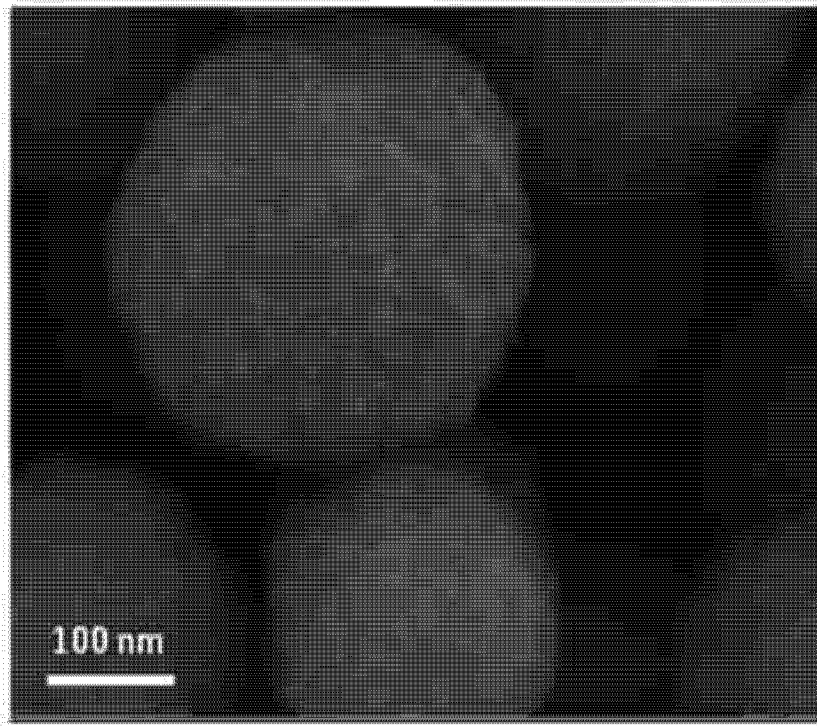


图 3

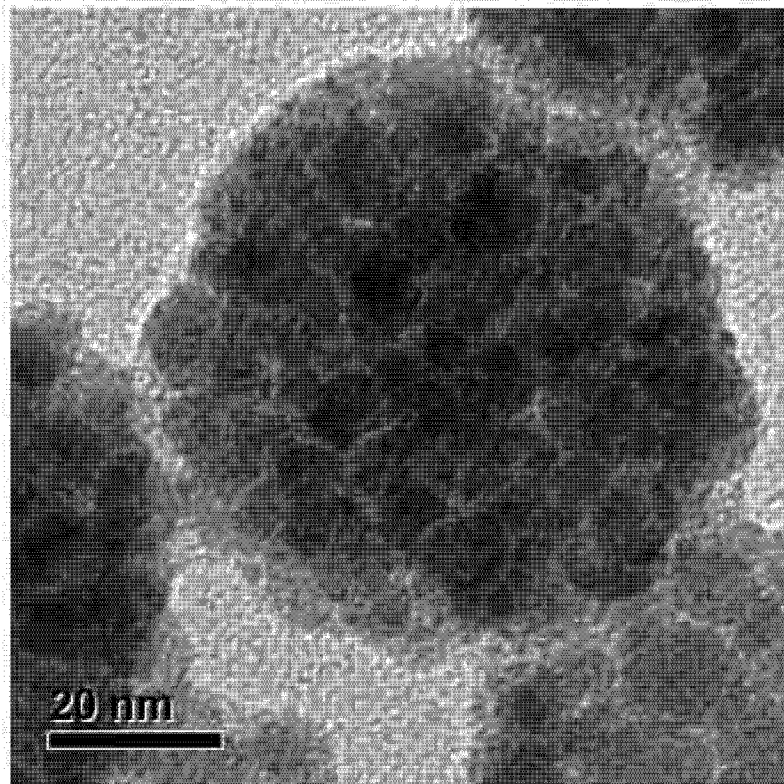


图 4

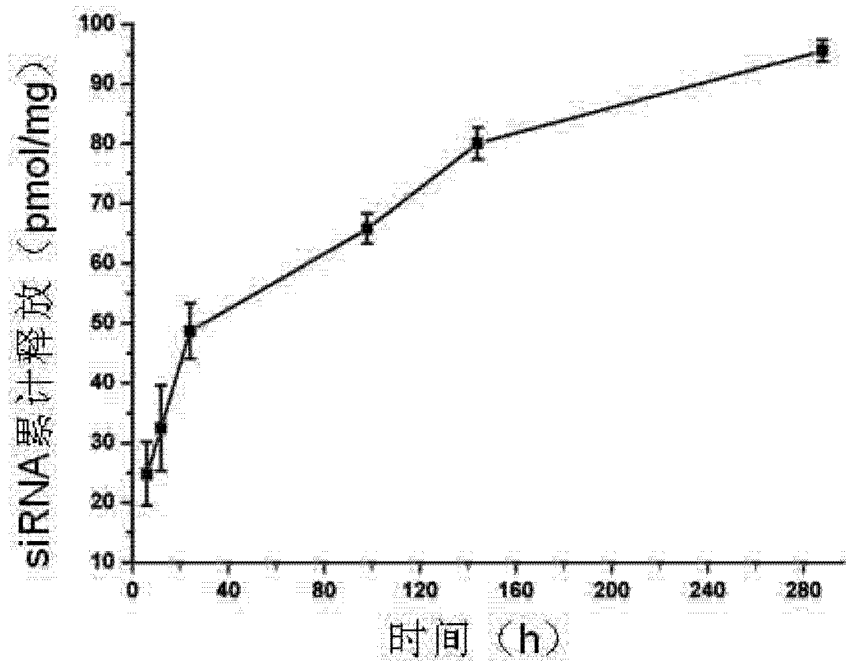


图 5