

# (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局

(43) 国际公布日  
2017年9月21日 (21.09.2017)



(10) 国际公布号  
WO 2017/157188 A1

- (51) 国际专利分类号:  
C08G 65/28 (2006.01) A61K 47/60 (2017.01)  
C07C 41/03 (2006.01) A61K 9/06 (2006.01)  
C07C 43/13 (2006.01) A61K 31/4745 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2017/075599
- (22) 国际申请日: 2017年3月3日 (03.03.2017)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:  
201610158368.X 2016年3月18日 (18.03.2016) CN
- (71) 申请人: 北京键凯科技股份有限公司 (JENKEM TECHNOLOGY CO., LTD. (BEIJING)) [CN/CN]; 中国北京市海淀区西小口路66号中关村东升科技园C-1楼三层, Beijing 100192 (CN)。
- (72) 发明人: 魏真 (WEI, Zhen); 中国北京市海淀区西小口路66号中关村东升科技园C-1楼三层, Beijing 100192 (CN)。 林美娜 (LIN, Meina); 中国北京市海淀区西小口路66号中关村东升科技园C-1楼三层, Beijing 100102 (CN)。 朱振刚 (ZHU, Zhengang); 中国北京市海淀区西小口路66号中关村东升科技园C-1楼三层, Beijing 100192 (CN)。 赵宣 (ZHAO,

Xuan); 中国北京市海淀区西小口路66号中关村东升科技园C-1楼三层, Beijing 100192 (CN)。

(74) 代理人: 北京布瑞知识产权代理有限公司 (BRIGHTHEAD INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY CO., LTD.); 中国北京市朝阳区广顺北大街5号院内32号B228, Beijing 100102 (CN)。

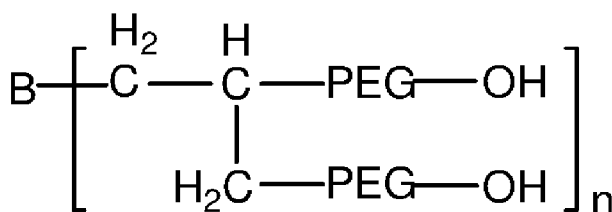
(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO,

[见续页]

(54) Title: MULTI-ARMED POLYETHYLENE GLYCOL AND ACTIVE DERIVATIVE THEREOF

(54) 发明名称: 一种多臂聚乙二醇及其活性衍生物



( II )

(57) Abstract: Provided are a polyol glyceryl ether, and a multi-armed polyethylene glycol and the multi-armed polyethylene glycol active derivative prepared using same. The multi-armed polyethylene glycol is formed by polymerizing ethylene oxide with the polyol glyceryl ether as an initiator, and has the structure of general formula II, wherein B is a polyol group, n is an integer between 3 and 22, PEG is the same or different  $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m-$ , and the average value of m is an integer between 3 and 250. The multi-armed polyethylene glycol has a relatively low poly-dispersity and a relatively high determined molecular weight. Also provided is a conjugate of the multi-armed polyethylene glycol active derivative and pharmaceutical molecules, a pharmaceutical composition comprising the conjugate, and a gel formed by the multi-armed polyethylene glycol active derivative. The gel can be used to prepare a sustained-release drug for prolonging the time of the drug action.

(57) 摘要: 提供一种多元醇甘油醚, 以及由其制成的多臂聚乙二醇和多臂聚乙二醇活性衍生物。所述多臂聚乙二醇由所述多元醇甘油醚作为引发剂聚合环氧乙烷形成, 其具有通式 II 的结构, 其中 B 为多元醇基, n 为 3-22 的整数, PEG 为相同或不同的  $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m-$ , m 的平均值为 3-250 的整数。所述多臂聚乙二醇具有较低的多分散性和较高的确定分子量。还提供所述多臂聚乙二醇活性衍生物与药物分子的结合物, 包含所述结合物的药物组合物, 以及由所述多臂聚乙二醇活性衍生物形成的凝胶。所述凝胶可用于制备缓释药物, 延长药物作用时间。



WO 2017/157188 A1

RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。 **本国际公布:**  
— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

**根据细则 4.17 的声明:**

- 关于申请人有权要求在先申请的优先权(细则 4.17(iii))

## 一种多臂聚乙二醇及其活性衍生物

### 技术领域

本发明属于高分子功能材料技术领域，具体涉及一种以多元醇甘油醚为核的多臂聚乙二醇及其活性官能团衍生物、药物结合物、凝胶材料及其制备方法，以及其在药物载体、医疗器械凝胶中的应用。

### 背景技术

聚乙二醇及其衍生物因其独特的性能在生物医药、农药、医疗材料中有着广泛的用途。聚乙二醇在人体内代谢过程明确，是一种安全、无副作用的合成高分子材料。如蛋白质、多肽或药物与聚乙二醇结合后，可有效延长结合药物的生理半衰期，降低药物免疫原性和毒性。在临床使用中，聚乙二醇及其衍生物作为制作药物制剂的载体已经在很多商业药品中得到应用，而将聚乙二醇直接键合到药物分子中在最近十年里也得到了长足的发展，在一些批准药品中被应用，如  $\alpha$ -干扰素与聚乙二醇结合物(PEGasys(R))，表现出更长的循环半衰期和更好的治疗效果。此外，聚乙二醇作为一种安全、无副作用的合成高分子材料，在制备新型医疗器械中也得到应用。例如 Baxter 的新型医疗器械 CoSeal、Covidien 的 SprayGel 和 DuraSeal，均使用到聚乙二醇材料。

多臂聚乙二醇作为一种结构新颖的聚乙二醇材料，有着广泛应用。与直链型聚乙二醇相比，多臂聚乙二醇结构发散、具有多分枝结构，多臂聚乙二醇一个分子中即有多个可修饰的官能团位点，其应用于药物修饰领域可实现单个分子负载多个药物分子，提高载药率。同时，由于多臂聚乙二醇产品的端位可为异官能团，从而可实现一个分子体系中同时连接两种甚至三种药物，实现一药治多病。此外，异官能团的多臂聚乙二醇还可以应用于抗体偶联药物领域中，与直链型连接子相比，异官能团多臂聚乙二醇连接子能大大提高单个抗体偶联药物分子的载药量。综上，多臂聚乙二醇及其衍生物拥有较为广阔的应用前景。

分子量分布窄、杂质含量低的聚乙二醇产品，是聚乙二醇修饰生物活性药物分子的稳定性的有效保证。作为一种应用于生物医药领域的聚合高分子材料，目前，已有高品质窄分布的直链型聚乙二醇产品，对于如何生产出高品质窄分布的多臂聚乙二醇产品一直是本领域技术人员的追求目标。

目前市场上的多臂聚乙二醇有三臂、四臂、六臂和八臂等。其中，三臂和四臂聚乙二醇是以甘油和季戊四醇为中心分子引发环氧乙烷聚合而成，由于甘油和季戊四醇是高纯度(>99%)的单一小分子，以其引发生产的三臂和四臂聚乙二醇的分子量分布与直链聚乙二醇类似，反映在质量就是多分散系数小于 1.08。

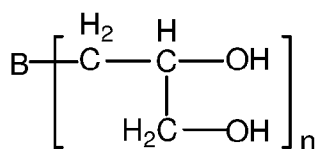
对于六臂和八臂聚乙二醇，最早是以多聚甘油为中心分子引发环氧乙烷聚合而成的。由于多聚甘油为液体混合物，多聚甘油的聚合度越高越难得到纯度高的产品，所以以多聚甘油为中心分子引发剂而合成的多臂聚乙二醇具有比较宽的分子量分布，多分散系数大于 1.08。如合成八臂聚乙二醇所需六聚甘油纯度很难高于 85%，以其为中心分子引发剂合成的八臂聚乙二醇多分散系数远远大于 1.08，甚至超过 1.10。较宽的分子量分布限制了以多聚甘油为中心分子引发剂的多臂聚乙二醇在药物方面的应用。

与多聚甘油相比，寡聚季戊四醇则易得到纯度较高的产品，如二聚季戊四醇和三聚季戊四醇的纯度为 95%左右。以二聚季戊四醇和三聚季戊四醇为中心分子引发剂合成的多臂聚乙二醇产品的多分散系数有所降低，产品质量有所提高。但是，对于二聚和三聚季戊四醇来说，虽然其纯度较聚甘油有大幅提高，但寡聚季戊四醇仍是混合物，其纯度很难再提高。因此，寻求一种新型的单一中心分子来替代多聚甘油和寡聚季戊四醇，一直是医用药用多臂聚乙二醇领域的课题。此外，美国专利 6858736 描述了一种以三梨糖醇为中心分子引发剂的六臂聚乙二醇，但对于多于六臂的需求，糖类分子作为中心分子引发剂有局限性。

本发明目的在于克服现有技术中多臂聚乙二醇纯度不足，分子量分布宽的缺陷，提供一种结构新颖、分子量分布窄、纯度高的多臂聚乙二醇及其制备方法，以及所述多臂聚乙二醇活性衍生物、形成的凝胶及其与药物分子的结合物和应用。

### 发明内容

本发明一方面提供一种多元醇甘油醚，其具有式 I 的结构：

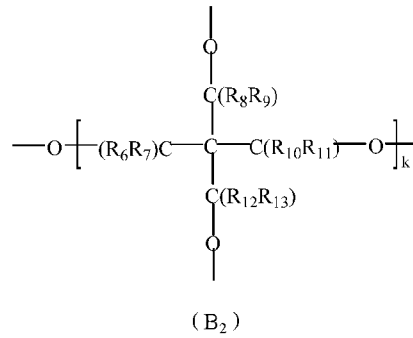
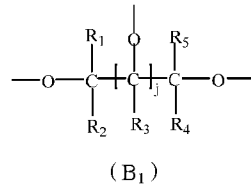


( I )

其中，B 为多元醇基，n 为 3-22 的整数；

优选的，n 选自 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14、16、18、20、22；进一步优选的，n 选自：3、4、5、6、7、8、10、12；再进一步优选的，n 选自：3、4、5、6、8、10；最优选的，n 选自：3、4、5、6、8；

优选的，所述的多元醇基 B 具有式 B<sub>1</sub> 或 B<sub>2</sub> 的结构：

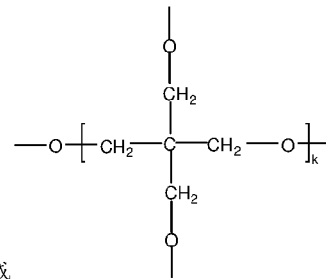


其中，R<sub>1</sub>-R<sub>13</sub> 独立地选自：-H、C1-10 的取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳族或非芳族杂环基；

优选的，R<sub>1</sub>-R<sub>13</sub> 独立地选自：-H、C1-5 的取代或未取代的烷基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的苄基、C3-18 的取代或未取代的芳族或非芳族杂环基；

进一步优选的，R<sub>1</sub>-R<sub>13</sub> 独立地选自：-H、甲基、乙基、取代或未取代的苯基；

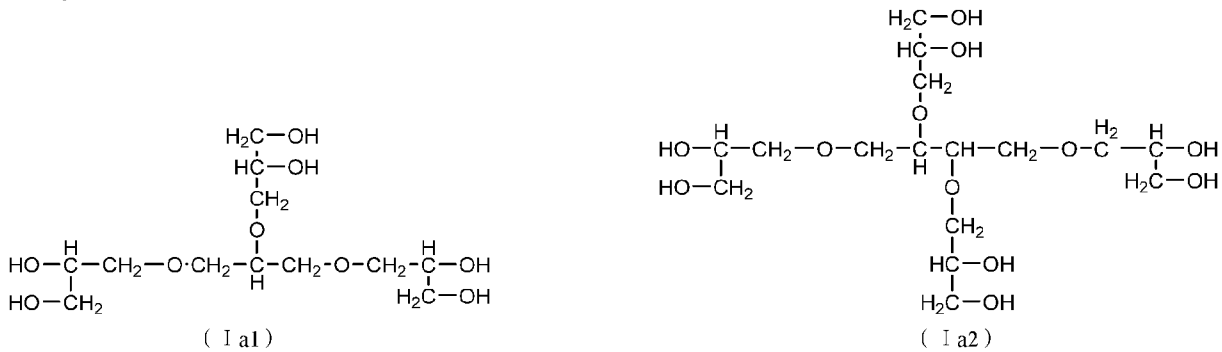
j、k 独立地选自 1-10 的整数即 j、k 独立地选自：1、2、3、4、5、6、7、8、9、10，优选的，j、k 独立地选自 1-5 的整数，即 j、k 独立地选自 1、2、3、4、5；最优的，j、k 独立地选自 1-4 的整数，即 j、k 独立地选自 1、2、3、4。

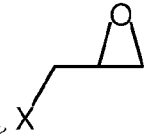
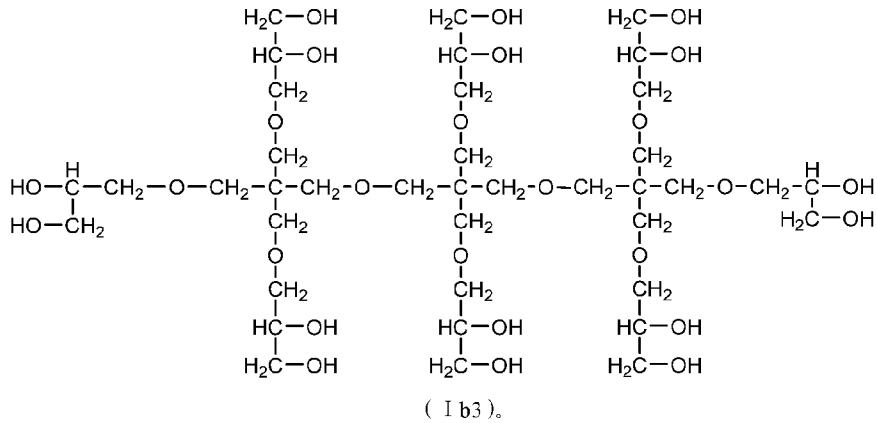
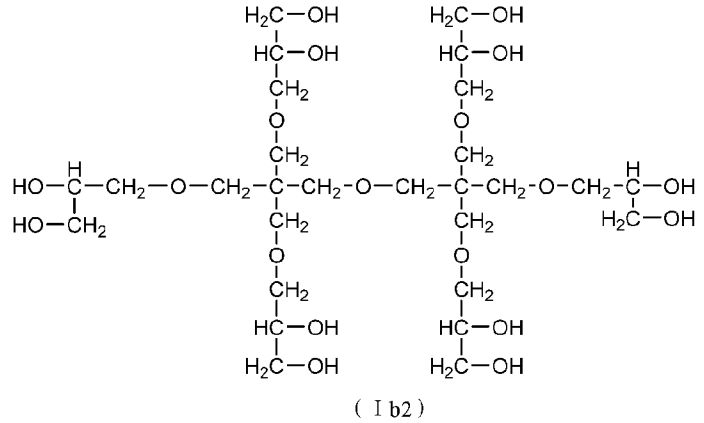
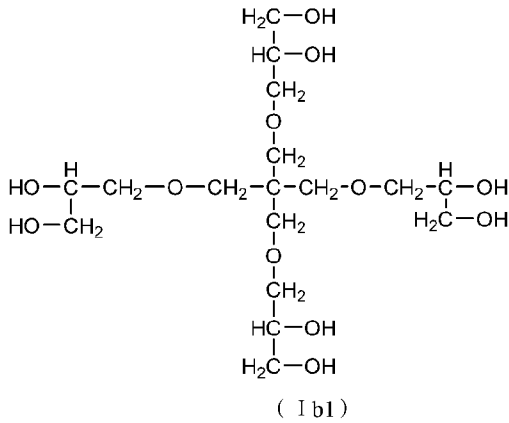
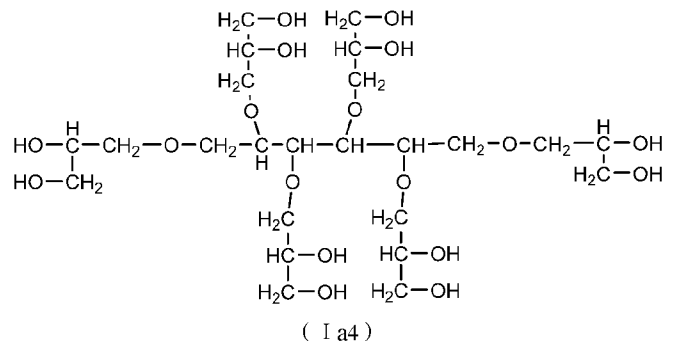
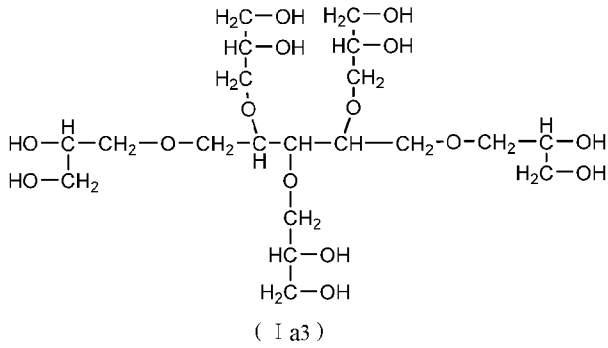


在本发明的一个实施例中，所述的 B 结构为： $-\text{O}-\text{CH}_2-\left[ \text{CH} \right]_j-\text{CH}_2-\text{O}-$  或

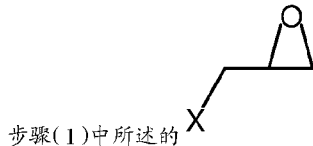
其中，j、k 独立地选自 1-10 的整数即 j、k 独立地选自：1、2、3、4、5、6、7、8、9、10，优选的，j、k 独立地选自 1-5 的整数，即 j、k 独立地选自 1、2、3、4、5；最优的，j、k 独立地选自 1-4 的整数，即 j、k 独立地选自 1、2、3、4。

在本发明的具体实施方式中，所述的多元醇甘油醚包括，但不限于：丙三醇三甘油醚 (I<sub>a1</sub>)、丁四醇四甘油醚 (I<sub>a2</sub>)、戊五醇五甘油醚 (I<sub>a3</sub>)、己六醇六甘油醚 (I<sub>a4</sub>)、季戊四醇四甘油醚 (I<sub>b1</sub>)、二聚季戊四醇十二甘油醚 (I<sub>b2</sub>)、三聚季戊四醇十六甘油醚 (I<sub>b3</sub>)，其具体结构如下：

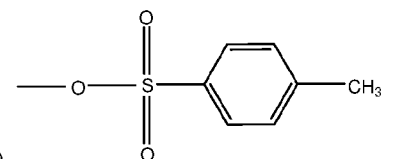
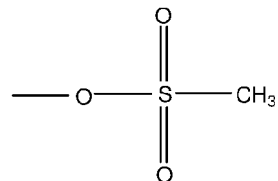




本发明另一方面提供一种高纯度的上述多元醇甘油醚的制备方法,其具体步骤包括:(1)在溶剂中,使用催化剂1催化与多元醇反应,得到多元醇缩水甘油醚;(2)在溶剂中,使用催化剂2催化步骤(1)得到的多元醇缩水甘油醚进行水解反应得到多元醇甘油醚。



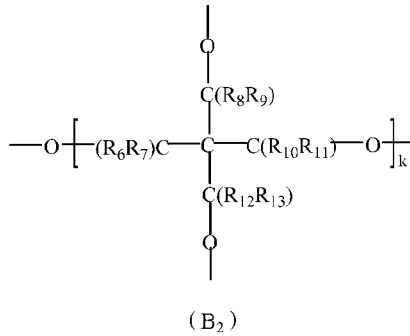
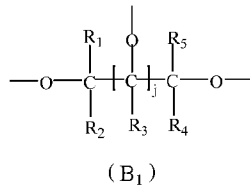
中, X 选自: F、Cl、Br、I、



步骤(1)中所述的多元醇为分子中含有3个至22个羟基的醇类化合物,其结构为  $B-[H]_n$ , 其中, n 为 3-22 的整数, B 为上述多元醇失去羟基氢后形成的多元醇基, H 为羟基氢;

优选的, n选自3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14、16、18、20、22; 进一步优选的, n选自: 3、4、5、6、7、8、10、12; 再进一步优选的, n选自: 3、4、5、6、8、10; 最优的, n选自: 3、4、5、6、8;

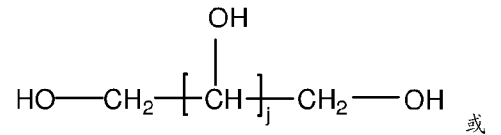
优选的, 所述的B具有式B<sub>1</sub>或B<sub>2</sub>的结构:



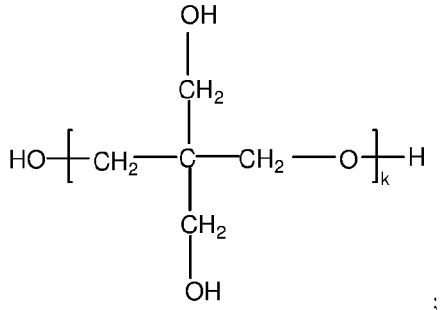
其中, R<sub>1</sub>-R<sub>13</sub>独立地选自: -H、C1-10的取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳族或非芳族杂环基;

优选的, R<sub>1</sub>-R<sub>13</sub>独立地选自: -H、C1-5的取代或未取代的烷基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的苄基、C3-18的取代或未取代的芳族或非芳族杂环基;

进一步优选的, R<sub>1</sub>-R<sub>13</sub>独立地选自: -H、甲基、乙基、取代或未取代的苯基;

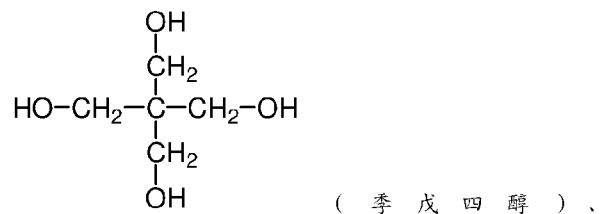
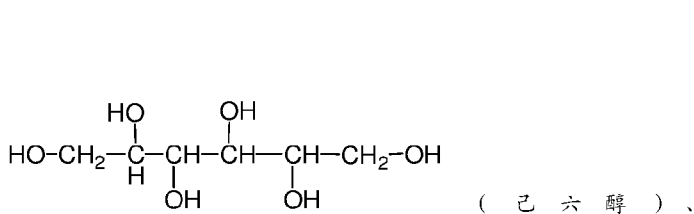
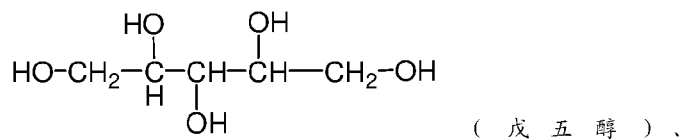
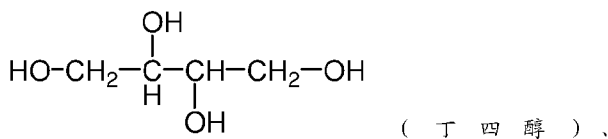
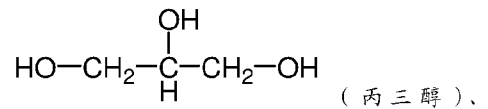


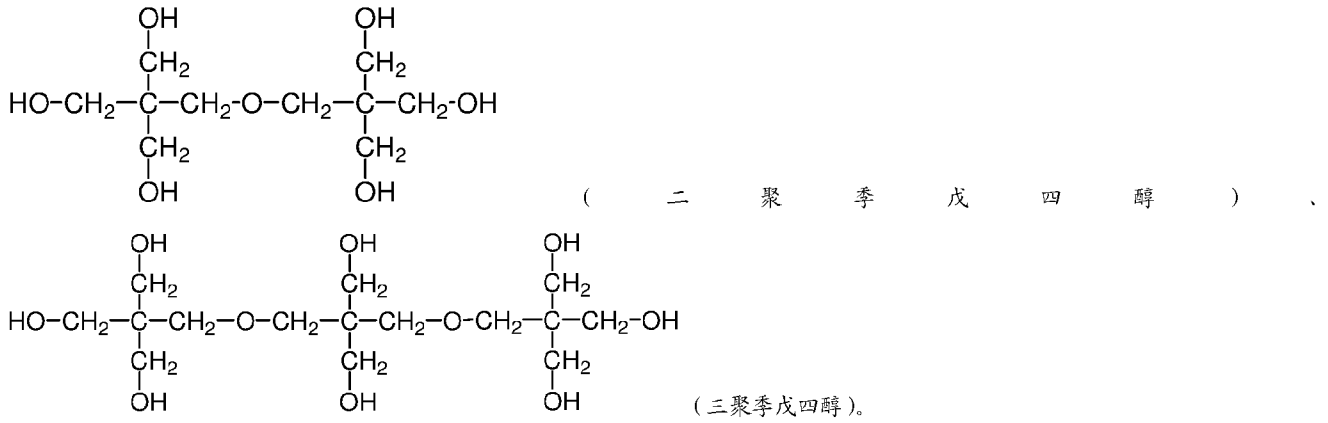
在本发明的一个实施例中, 所述的多元醇结构为:



j、k独立地选自1-10的整数即j、k独立地选自: 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10, 优选的, j、k独立地选自1-5的整数, 即j、k独立地选自1、2、3、4或5; 最优的, j、k独立地选自1-4的整数, 即j、k独立地选自1、2、3、4;

在本发明的具体实施方式中, 所述的多元醇包括, 但不限于:





步骤（1）中所述的催化剂1为碱催化剂，包括有机碱或无机碱，优选但不限于：吡啶、三乙胺、碳酸铯、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾、氢氧化钠、氢氧化钾、醇钠、醇钾；

步骤（2）中所述的催化剂2为酸或碱催化剂，优选但不限于：盐酸、硫酸、磷酸、三氟乙酸、醋酸、吡啶、三乙胺、碳酸铯、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾、氢氧化钠、氢氧化钾、醇钠、醇钾；

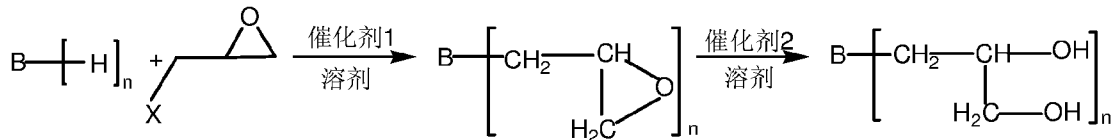
步骤（1）和（2）中所述的溶剂包括但不限于：1,4-二氧六环、四氢呋喃、甲苯、丙酮、乙酸乙酯、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、水；

优选的，上述高纯度的上述多元醇甘油醚的制备方法，其具体步骤包括：（1）向反应容器中加入多元醇、溶剂和催化剂1，搅拌，向上述混合物中滴加卤化或磺酸酯化的环氧丙烷，控制反应温度不超过35℃，反应完成后过滤，洗涤滤渣，并收集滤液并纯化，得到多元醇缩水甘油酯；（2）将步骤（1）得到的多元醇缩水甘油酯溶于溶剂中，加入催化剂2，70-90℃下反应3-7小时，反应完成后旋干溶剂，纯化得到多元醇甘油醚。

优选的，步骤（1）中多元醇中单羟基与环氧丙烷的摩尔比为1:2-4；

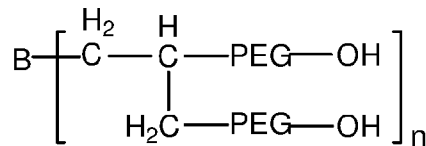
优选的，步骤（1）中所述的纯化步骤包括：旋蒸、洗涤、萃取、分子蒸馏、柱分离；

上述反应通式如下：



采用上述制备方法合成的多元醇甘油醚纯度较高，其纯度可大于99%。高纯度的多元醇甘油醚的制备，为合成高品质、窄分子量分布的多臂聚乙二醇奠定了坚实的基础。

本发明另一方面提供一种新型多臂聚乙二醇，所述的多臂聚乙二醇具有通式II的结构：

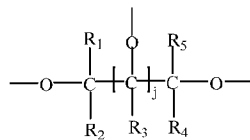


(II)

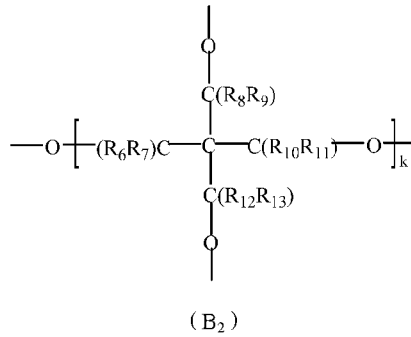
其中，B为多元醇基，n为3-22的整数；PEG为相同或不同的-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>，m的平均值为3-250的整数。

优选的，n选自3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14、16、18、20、22；进一步优选的，n选自：3、4、5、6、7、8、10、12；再进一步优选的，n选自：3、4、5、6、8、10；最优的，n选自：3、4、5、6、8；

优选的，所述的多元醇基B具有式B<sub>1</sub>或B<sub>2</sub>的结构：



(B<sub>1</sub>)



其中，R<sub>1</sub>-R<sub>13</sub> 独立地选自：-H、C1-10 的取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳族或非芳族杂环基；

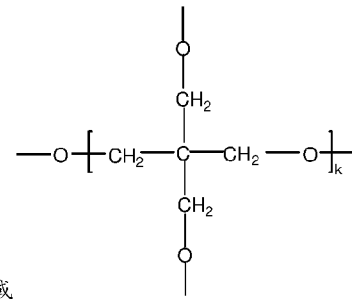
优选的，R<sub>1</sub>-R<sub>13</sub> 独立地选自：-H、C1-5 的取代或未取代的烷基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的苄基、C3-18 的取代或未取代的芳族或非芳族杂环基；

进一步优选的，R<sub>1</sub>-R<sub>13</sub> 独立地选自：-H、甲基、乙基、取代或未取代的苯基；

j、k 独立地选自 1-10 的整数即 j、k 独立地选自：1、2、3、4、5、6、7、8、9、10，优选的，j、k 独立地选自 1-5 的整数，即 j、k 独立地选自 1、2、3、4、5；最优的，j、k 独立地选自 1-4 的整数，即 j、k 独立地选自 1、2、3、4。

优选的，所述的 m 的平均值为 10-200 的整数；进一步优选的，m 的平均值为 20-150 的整数；再进一步优选的，m 的平均值为 20-100 的整数，最优的为 20-80 的整数；

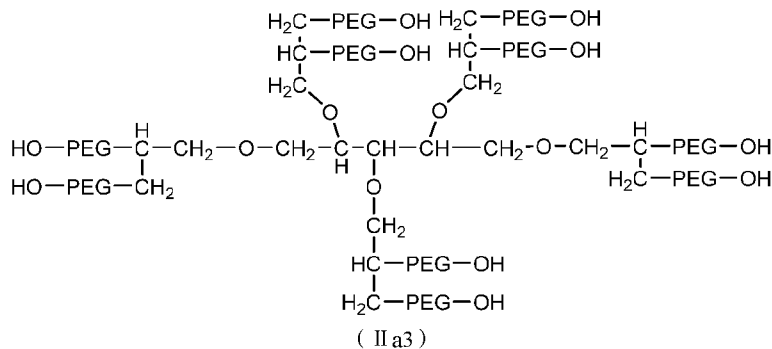
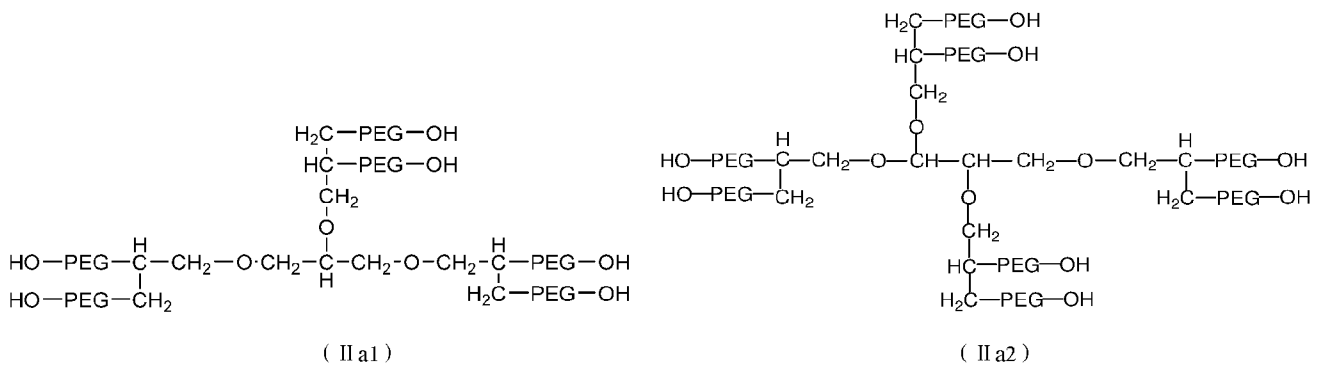
优选的，所述多臂聚乙二醇的数均分子量为 1500-80000，进一步优选为 5000-60000，再进一步优选为 10000-50000，最优的为 10000-30000。



在本发明的一个实施例中，所述的 B 结构为： $\text{---O---CH}_2 \text{---} \left[ \text{---CH} \right]_j \text{---CH}_2 \text{---O---}$  或

其中，j、k 独立地选自 1-10 的整数即 j、k 独立地选自：1、2、3、4、5、6、7、8、9、10，优选的，j、k 独立地选自 1-5 的整数，即 j、k 独立地选自 1、2、3、4、5；最优的，j、k 独立地选自 1-4 的整数，即 j、k 独立地选自 1、2、3、4。

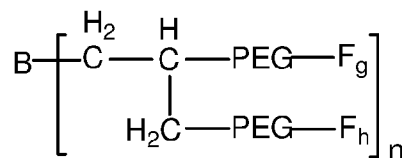
在本发明的具体实施方式中，所述的多臂聚乙二醇包括，但不限于如下结构：





所述的催化剂选自但不限于：氢氧化钾、氢氧化钙、硫酸钙、异丙醇铝。

本发明另一方面还提供上述新型多臂聚乙二醇的活性衍生物，所述的多臂聚乙二醇活性衍生物具有通式 III 的结构：



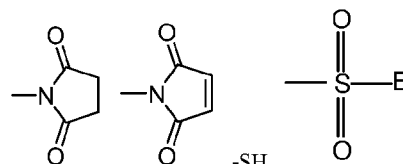
( III )

其中，B 为多元醇基，n 为 3-22 的整数；

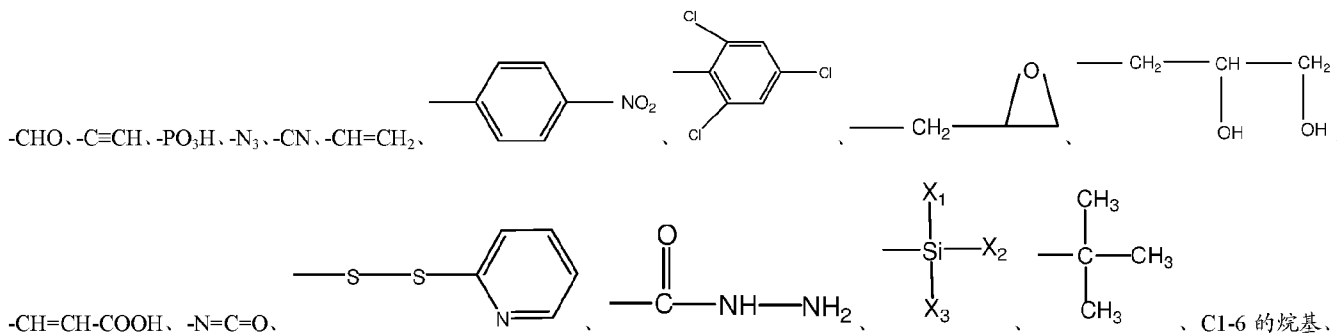
F<sub>g</sub>、F<sub>h</sub> 为相同或不同的-Z-Y 型结构；

g、h 独立地选自 1 至 2n 的整数；

Z 是连接基团，选自由以下基团组成的组：-O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>-、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>NH-、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>OCOO-、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>OCONH-、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>NHCOO-、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>NHCONH-、-OCO(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>COO-、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>COO-和-O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>CONH-、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-；i 为 0-10 的整数即 i 选自 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10，e 为 1-10 的整数即 e 选自 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10；



Y 是端基活性基团，选自由以下基团组成的组：-H、-NH<sub>2</sub>、-COCH=CH<sub>2</sub>、-COC(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>、



C1-6 的烷氧基；

E 为 C1-10 的烷基或含氟原子的 C1-10 的烷基；

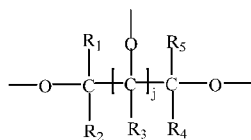
X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub> 为相同或不同的 C1-10 的烷基或 C1-6 的烷氧基；

PEG 为相同或不同的-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>，m 的平均值为 3-250 的整数。

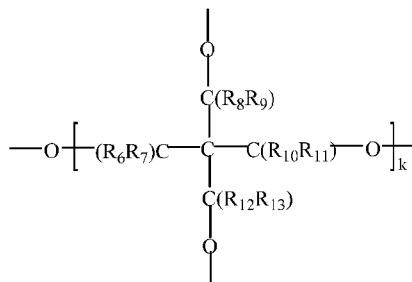
优选的，n 选自 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14、16、18、20、22；进一步优选的，n 选自：3、4、5、6、7、8、10、12；

再进一步优选的，n 选自：3、4、5、6、8、10；最优的，n 选自：3、4、5、6、8；

优选的，所述的多元醇基 B 具有式 B<sub>1</sub> 或 B<sub>2</sub> 的结构：



( B<sub>1</sub> )



( B<sub>2</sub> )

其中，R<sub>1</sub>-R<sub>13</sub> 独立地选自：-H、C1-10 的取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳族或非芳族杂环基；

优选的, R<sub>1</sub>-R<sub>13</sub> 独立地选自: -H、C1-5 的取代或未取代的烷基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的苄基、C3-18 的取代或未取代的芳族或非芳族杂环基;

进一步优选的, R<sub>1</sub>-R<sub>13</sub> 独立地选自: -H、甲基、乙基、取代或未取代的苯基;

j、k 独立地选自 1-10 的整数即 j、k 独立地选自: 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10, 优选的, j、k 独立地选自 1-5 的整数, 即 j、k 独立地选自 1、2、3、4、5; 最优的, j、k 独立地选自 1-4 的整数, 即 j、k 独立地选自 1、2、3、4。

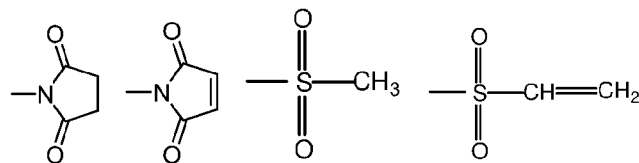
优选的, 所述的 m 的平均值为 10-200 的整数; 进一步优选的, m 的平均值为 20-150 的整数; 再进一步优选的, m 的平均值为 20-100 的整数, 最优的, m 的平均值为 20-80 的整数;

优选的, i 为 0-5 的整数, 即 i 选自 0、1、2、3、4、5; 进一步优选的, i 为 0-3 的整数, 即 i 选自 0、1、2、3;

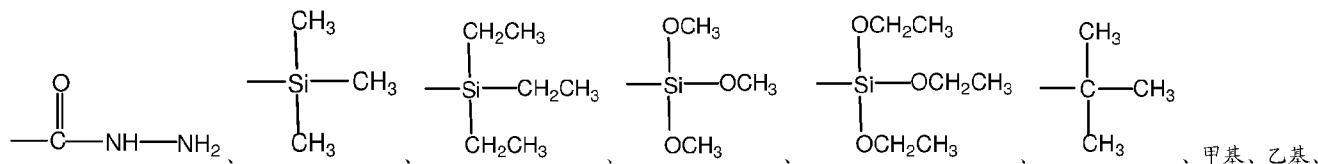
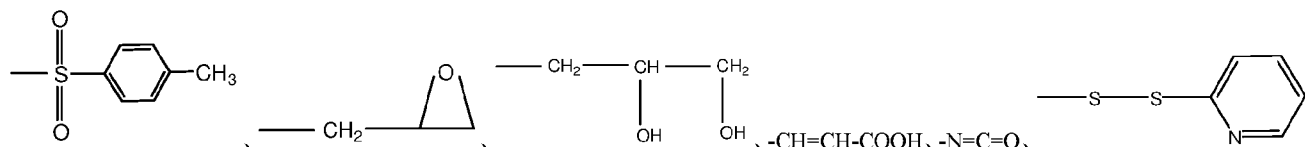
优选的, e 为 1-6 的整数, 即 e 选自 1、2、3、4、5、6; 进一步优选的, e 为 1-3 的整数, 即 e 选自 1、2、3;

优选的, E 选自: 甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、烯基、苯基、苄基、对甲基苯基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-(三氟甲氧基)苯基; 进一步优选的, E 选自: 甲基、乙基、丙基、丁基、乙烯基、苯基、苄基、对甲基苯基、三氟甲基; 再进一步优选的, E 选自: 甲基、乙烯基、对甲基苯基; 最优的, E 为甲基;

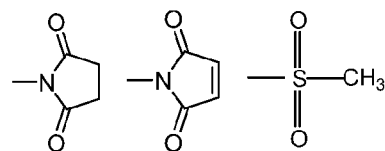
优选的, X 选自: 甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、苯基、苄基、对甲基苯基、甲氧基、乙氧基、丙氧基; 进一步优选的, X 选自: 甲基、乙基、丙基、异丙基、苯基、苄基、甲氧基、乙氧基; 最优的, X 选自: 甲基、乙基、甲氧基、乙氧基;



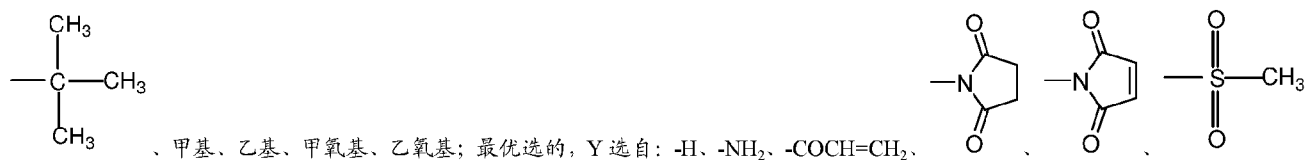
优选的, Y 选自: -H、-NH<sub>2</sub>、-COCH=CH<sub>2</sub>、-COC(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>、



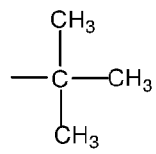
、甲基、乙基、



丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基; 进一步优选的, Y 选自: -H、-NH<sub>2</sub>、-COCH=CH<sub>2</sub>、

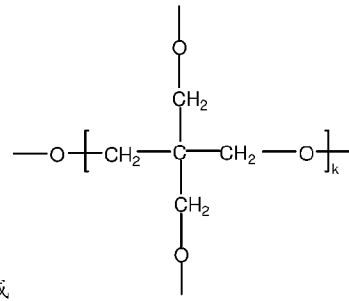


、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基; 最优的, Y 选自: -H、-NH<sub>2</sub>、-COCH=CH<sub>2</sub>、

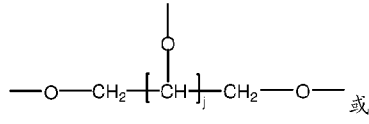


;

优选的, 所述多臂聚乙二醇的活性衍生物的数均分子量为 1500-80000, 进一步优选为 5000-60000, 再进一步优选为 10000-50000, 最优的, 为 10000-30000。

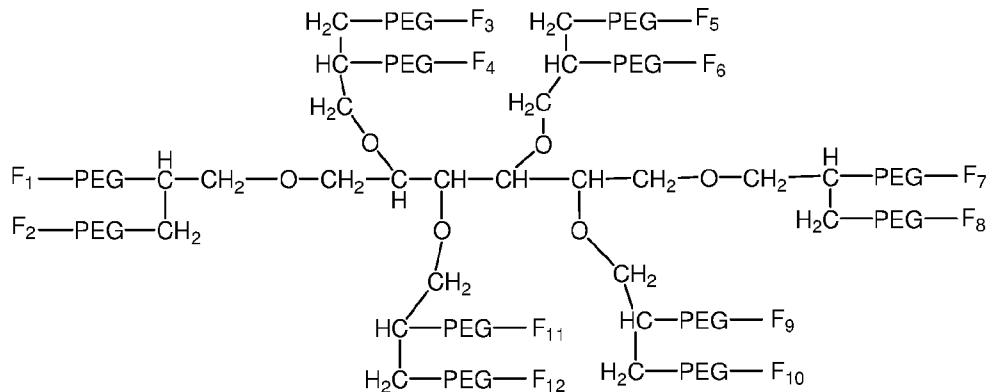
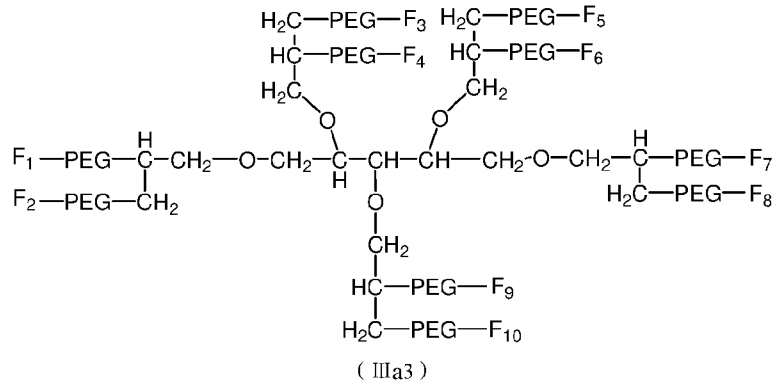
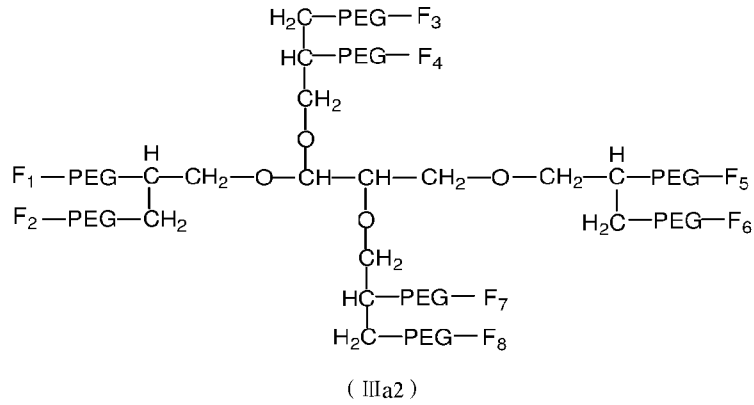
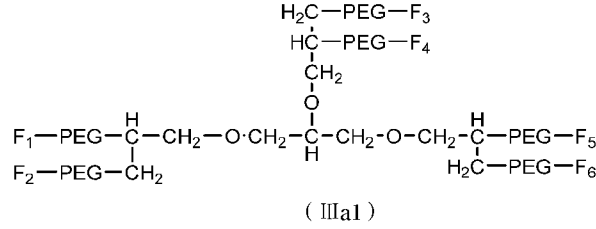


在本发明的一个实施例中，所述的B结构为：

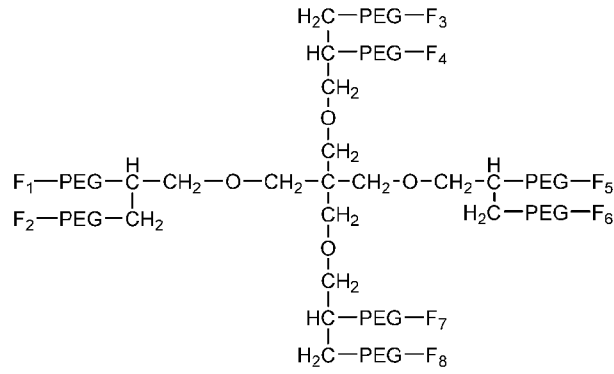


其中，j、k独立地选自1-10的整数即j、k独立地选自：1、2、3、4、5、6、7、8、9、10，优选的，j、k独立地选自1-5的整数，即j、k独立地选自1、2、3、4或5；最优的，j、k独立地选自1-4的整数，即j、k独立地选自1、2、3、4。

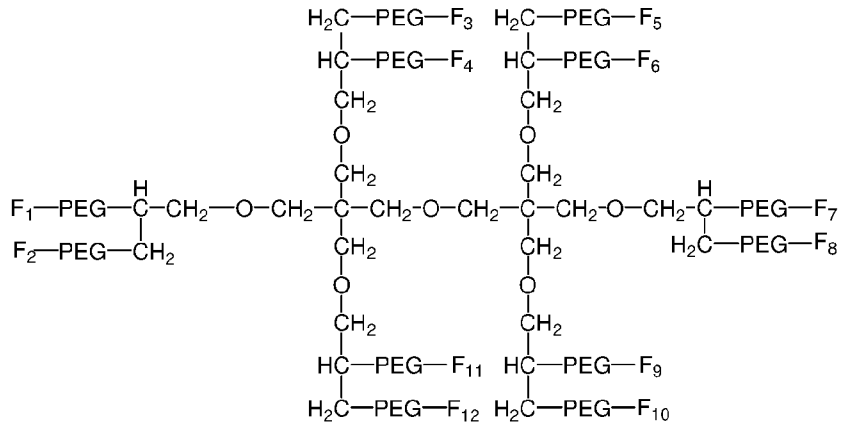
在本发明的具体实施方式中，所述的多臂聚乙二醇包括，但不限于如下结构：



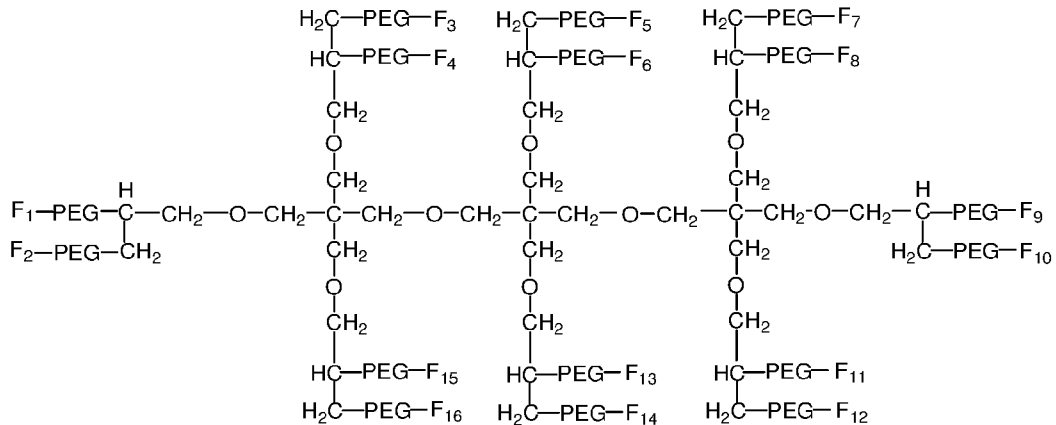
( IIIa4 )



( IIIb1 )



( IIIb2 )



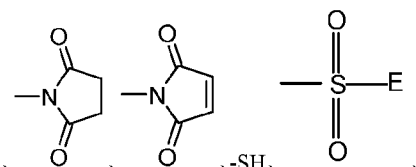
( IIIb3 )

其中，

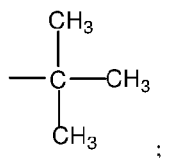
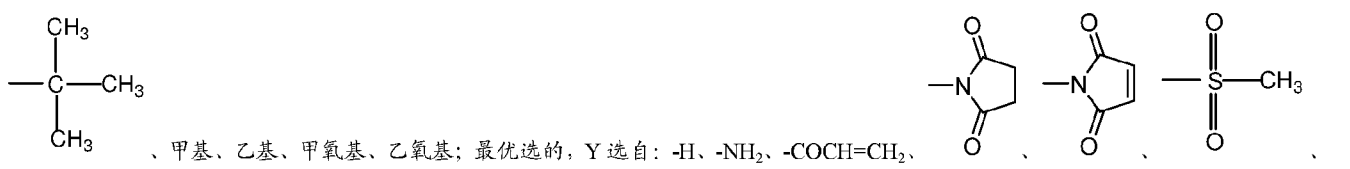
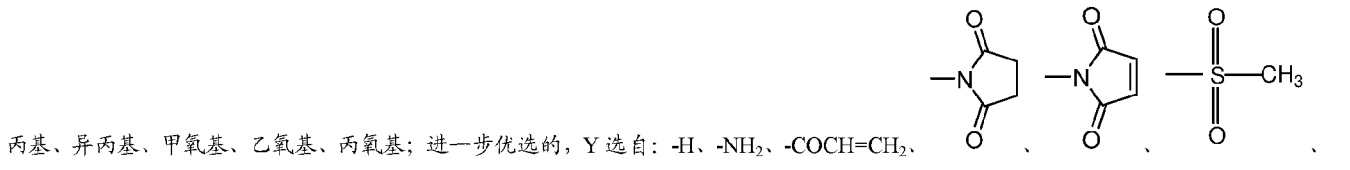
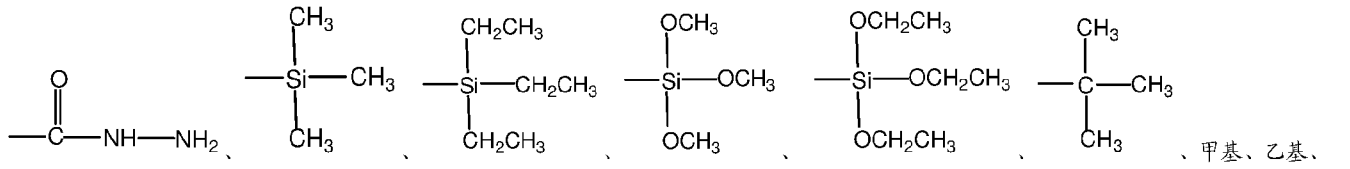
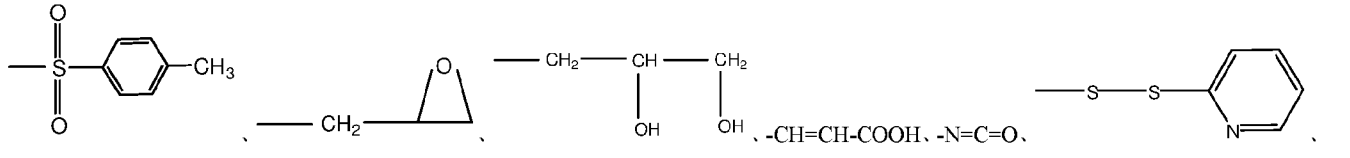
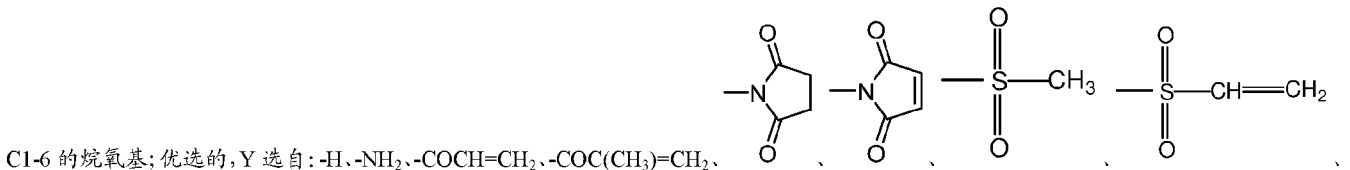
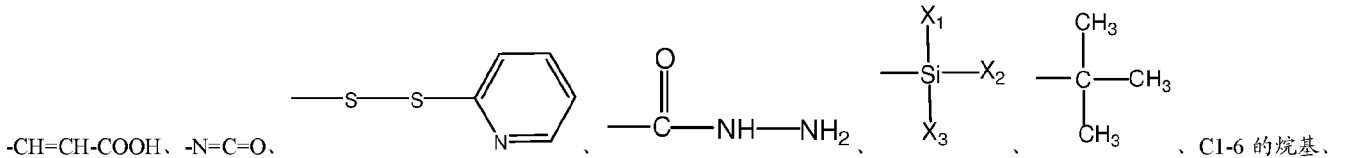
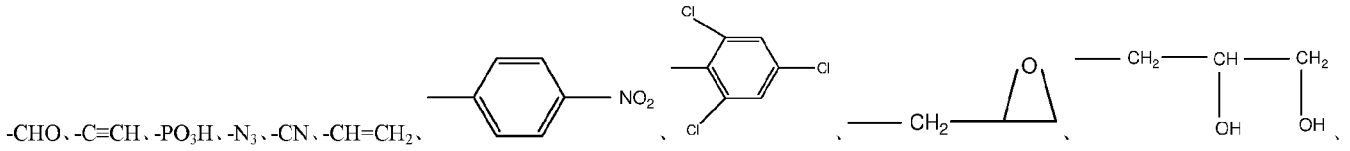
F<sub>g</sub>、F<sub>h</sub>为相同或不同的-Z-Y型结构；

g、h独立地选自1至2n的整数；

Z是连接基团，选自由以下基团组成的组：-O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>-、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>NH-、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>OCO-、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>OCONH-、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>NHCOO-、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>NHCONH-、-OCO(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>COO-、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>COO-和-O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>CONH-、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-；i为0-10的整数即i选自0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10；优选的，i为0-5的整数，即i选自0、1、2、3、4、5；进一步优选的，i为0-3的整数，即i选自0、1、2、3；e为1-10的整数即e选自1、2、3、4、5、6、7、8、9、10；优选的，e为1-6的整数，即e选自1、2、3、4、5、6；进一步优选的，e为1-3的整数，即e选自1、2、3；



Y是端基活性基团，选自由以下基团组成组：-H、-NH<sub>2</sub>、-COCH=CH<sub>2</sub>、-COC(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>、



E 为 C1-10 的烷基或含氟原子的 C1-10 的烷基; 优选的, E 选自: 甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、乙烯基、苯基、苄基、对甲基苯基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-(三氟甲氧基)苯基; 进一步优选的, E 选自: 甲基、乙基、丙基、丁基、乙烯基、苯基、苄基、对甲基苯基、三氟甲基; 再进一步优选的, E 选自: 甲基、乙烯基、对甲基苯基; 最优的, E 为甲基;

X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub> 为相同或不同的 C1-10 的烷基或 C1-6 的烷氧基; 优选的, X 选自: 甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、苯基、苄基、对甲基苯基、甲氧基、乙氧基、丙氧基; 进一步优选的, X 选自: 甲基、乙基、丙基、异丙基、苯基、苄基、甲氧基、乙氧基; 最优的, X 选自: 甲基、乙基、甲氧基、乙氧基;

PEG 为相同或不同的 -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, m 的平均值为 3-250 的整数, 优选的, 所述的 m 的平均值为 10-200 的整数; 进一步优选的, m 的平均值为 20-150 的整数; 再进一步优选的, m 的平均值为 20-100 的整数, 最优为 20-80 的整数。

在本发明的一个实施方式中, 上述多臂聚乙二醇的活性衍生物中, 所述的 F<sub>g</sub>、F<sub>h</sub> 为不同的 -Z-Y 型结构,

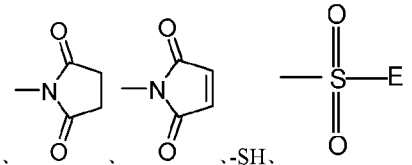
F<sub>1</sub>-F<sub>1</sub> 为 -Z<sub>1</sub>-Y 型结构;

F<sub>1+1</sub>-F<sub>2n</sub> 为 -Z<sub>2</sub>-Y 型结构;

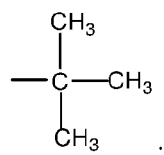
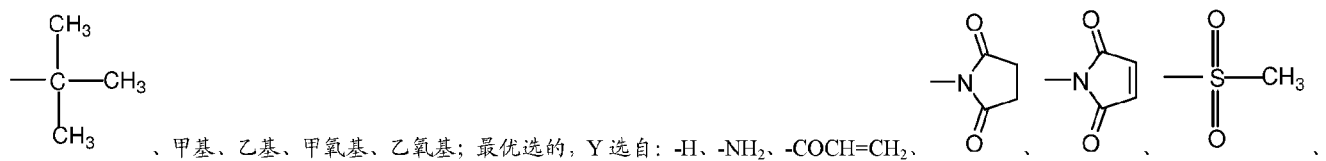
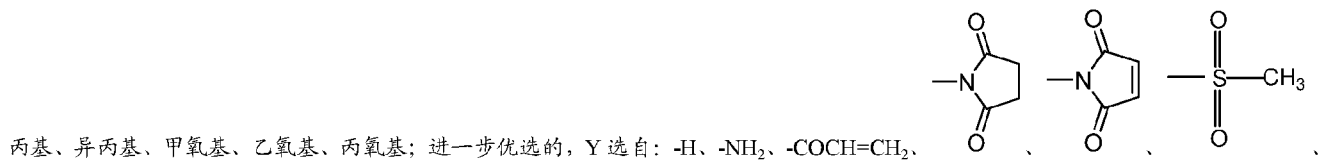
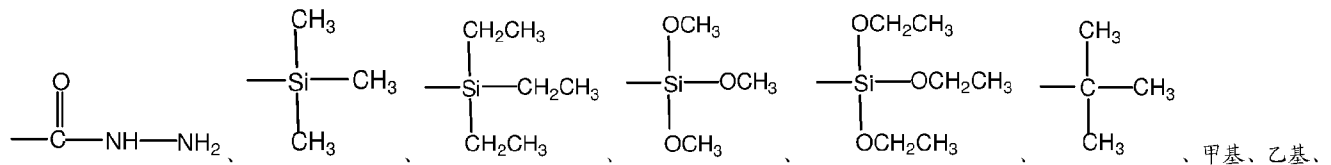
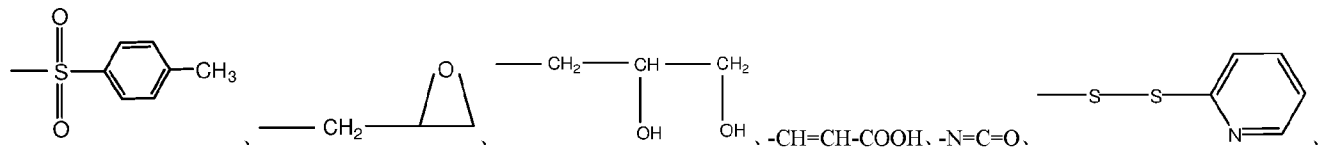
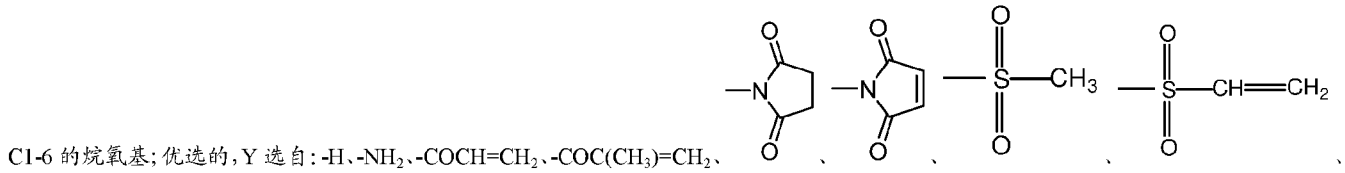
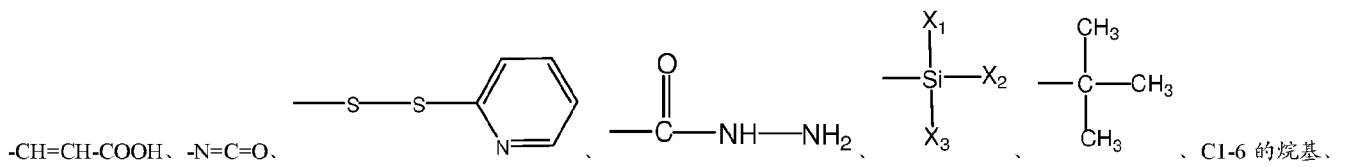
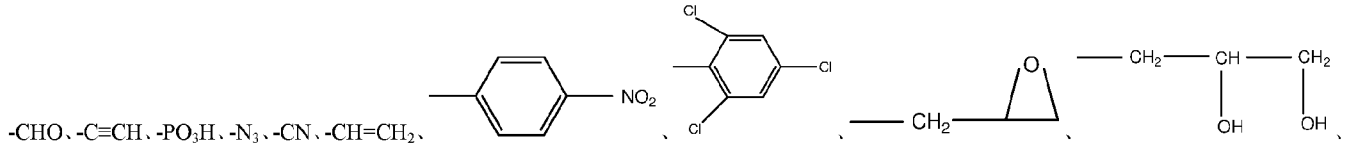
t 为整数且 1 ≤ t ≤ 2n-1; 优选的, t 为 1-5 的整数, 即 t 选自 1、2、3、4、5; 进一步优选的, t 为 1-3 的整数, 即 t 选自 1、2、3; 最优的, t 为 1 或 2;

Z<sub>1</sub>是连接基团,选自由以下基团组成的组: -O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>OCOO-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>OCONH-, -OCO(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>COO-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>COO-和-O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>CONH-; i为0-10的整数; 优选的, i为0-5的整数, 即i选自0、1、2、3、4、5; 进一步优选的, i为0-3的整数, 即i选自0、1、2、3;

Z<sub>2</sub>是连接基团, 选自由以下基团组成的组: -O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>-、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>NH-、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>NHCOO-、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>NHCONH-和-O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-; i为0-10的整数; 优选的, i为0-5的整数, 即i选自0、1、2、3、4、5; 进一步优选的, i为0-3的整数, 即i选自0、1、2、3; e为1-10的整数即e选自1、2、3、4、5、6、7、8、9、10; 优选的, e为1-6的整数, 即e选自1、2、3、4、5、6; 进一步优选的, e为1-3的整数, 即e选自1、2、3;



Y是端基活性基团,选自由以下基团组成组: -H、-NH<sub>2</sub>、-COCH=CH<sub>2</sub>、-COC(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>、

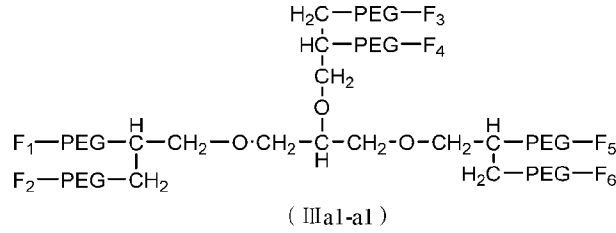


E为Cl-10的烃基或含氟原子的Cl-10的烃基; 优选的, E选自: 甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基、己基、庚

基、辛基、壬基、癸基、乙烯基、苯基、苄基、对甲基苯基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-(三氟甲氧基)苯基; 进一步优选的, E 选自: 甲基、乙基、丙基、丁基、乙烯基、苯基、苄基、对甲基苯基、三氟甲基; 再进一步优选的, E 选自: 甲基、乙基、对甲基苯基; 最优的, E 为甲基;

X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>为相同或不同的 C1-10 的烷基或 C1-6 的烷氧基; 优选的, X 选自: 甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、苯基、苄基、对甲基苯基、甲氧基、乙氧基、丙氧基; 进一步优选的, X 选自: 甲基、乙基、丙基、异丙基、苯基、苄基、甲氧基、乙氧基; 最优的, X 选自: 甲基、乙基、甲氧基、乙氧基。

在本发明的一个具体实施方式中, 所述多臂聚乙二醇的活性衍生物是具有以下通式 IIIa1-a1 结构的六臂聚乙二醇-单酸衍生物:



其中, F<sub>1</sub>和 F<sub>2</sub>, F<sub>3</sub>, F<sub>4</sub>, F<sub>5</sub>, F<sub>6</sub>为不同的-Z-Y 型结构;

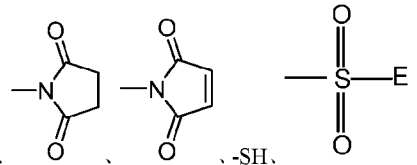
F<sub>1</sub>为-Z<sub>1</sub>-Y 型结构;

F<sub>2</sub>, F<sub>3</sub>, F<sub>4</sub>, F<sub>5</sub>, F<sub>6</sub>为-Z<sub>2</sub>-Y 型结构;

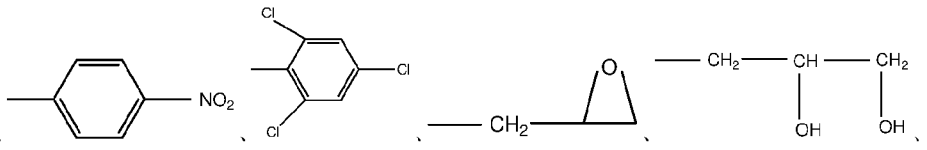
Z<sub>1</sub>是连接基团, 选自由以下基团组成的组: -O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>OCOO-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>OCONH-, -OCO(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>COO-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>COO-和-O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>CONH-; i 为 0-10 的整数; 优选的, i 为 0-5 的整数, 即 i 选自 0、1、2、3、4、5; 进一步优选的, i 为 0-3 的整数, 即 i 选自 0、1、2、3;

Z<sub>2</sub>是连接基团, 选自由以下基团组成的组: -O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>-、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>NH-、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>NHCOO-、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>NHCONH-和 -O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-; i' 为 0-10 的整数; 优选的, i' 为 0-5 的整数, 即 i' 选自 0、1、2、3、4、5; 进一步优选的, i' 为 0-3 的整数, 即 i' 选自 0、1、2、3; e 为 1-10 的整数即 e 选自 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10; 优选的, e 为 1-6 的整数, 即 e 选自 1、2、3、4、5、6; 进一步优选的, e 为 1-3 的整数, 即 e 选自 1、2、3;

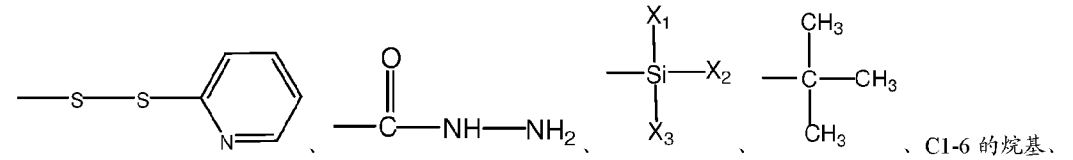
Y 是端基活性基团, 选自由以下基团组成组: -H、-NH<sub>2</sub>、-COCH=CH<sub>2</sub>、-COC(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>、



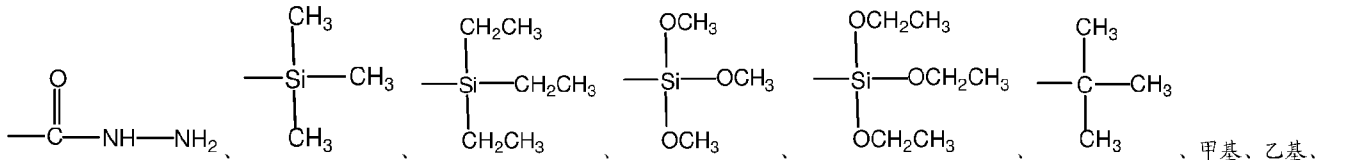
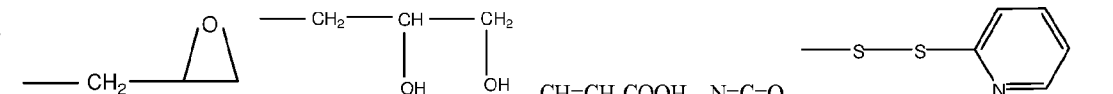
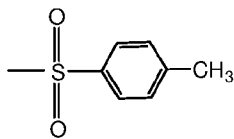
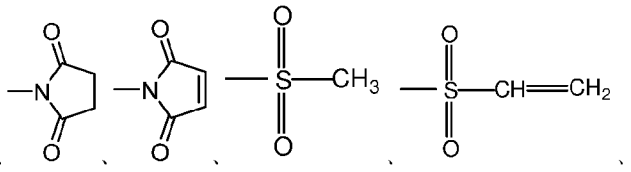
-CHO、-C≡CH、-PO<sub>3</sub>H、-N<sub>3</sub>、-CN、-CH=CH<sub>2</sub>、



-CH=CH-COOH、-N=C=O、

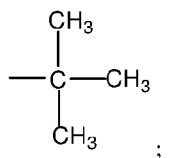
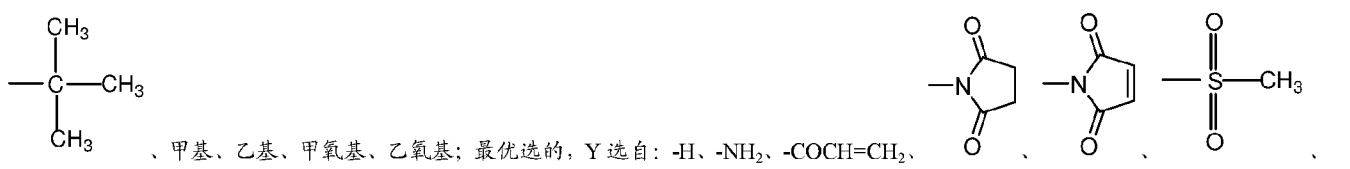
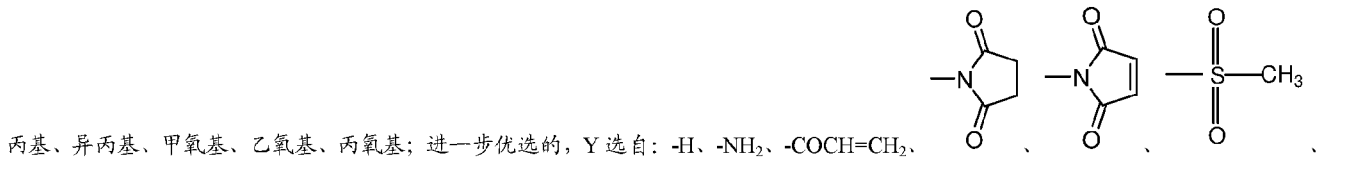
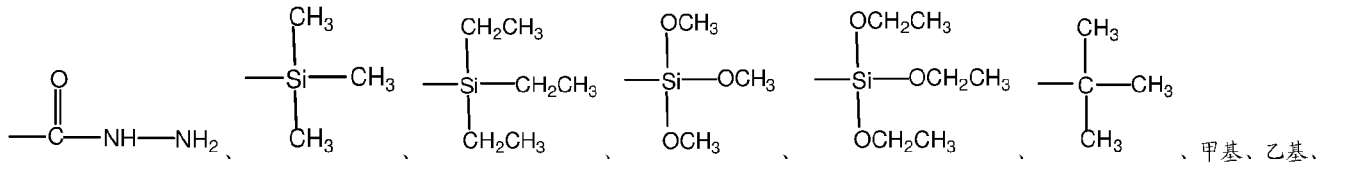
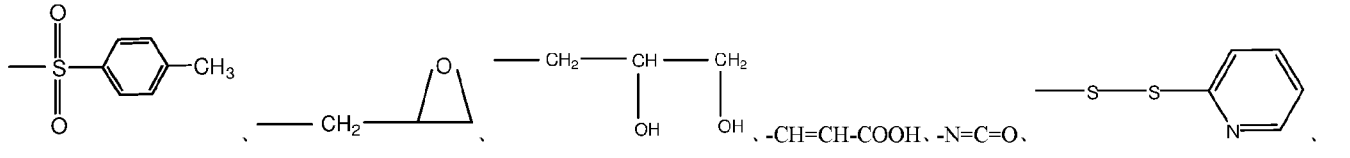
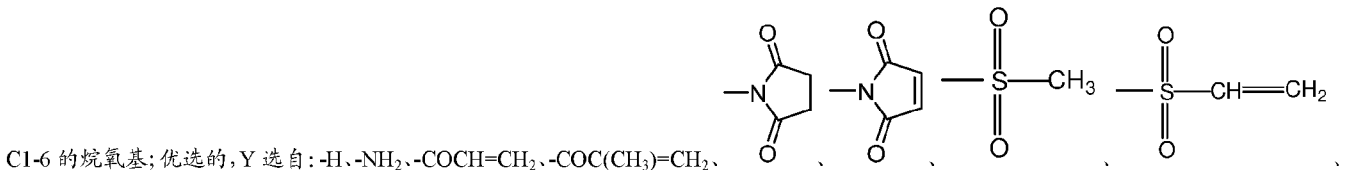
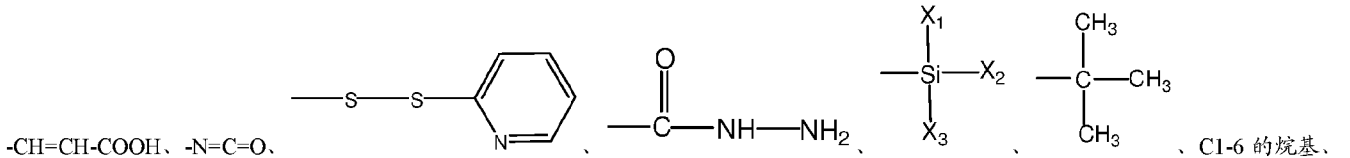
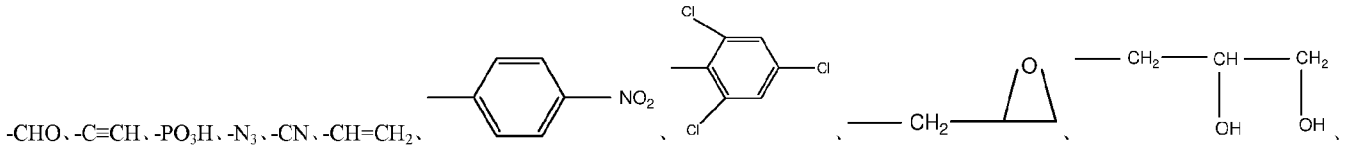


C1-6 的烷氧基; 优选的, Y 选自: -H、-NH<sub>2</sub>、-COCH=CH<sub>2</sub>、-COC(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>、



、甲基、乙基、



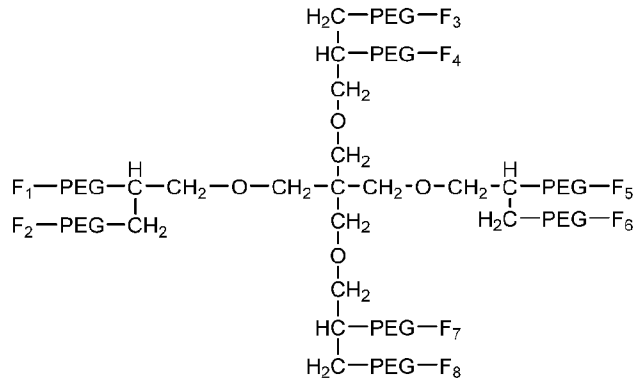


E 为 C1-10 的烷基或含氟原子的 C1-10 的烷基; 优选的, E 选自: 甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、乙烯基、苯基、苄基、对甲基苯基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-(三氟甲氧基)苯基; 进一步优选的, E 选自: 甲基、乙基、丙基、丁基、乙烯基、苯基、苄基、对甲基苯基、三氟甲基; 再进一步优选的, E 选自: 甲基、乙基、对甲基苯基; 最优选的, E 为甲基;

X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub> 为相同或不同的 C1-10 的烷基或 C1-6 的烷氧基; 优选的, X 选自: 甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、苯基、苄基、对甲基苯基、甲氧基、乙氧基、丙氧基; 进一步优选的, X 选自: 甲基、乙基、丙基、异丙基、苯基、苄基、甲氧基、乙氧基; 最优选的, X 选自: 甲基、乙基、甲氧基、乙氧基;

PEG 为相同或不同的-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, m 的平均值为 3-250 的整数, 优选的, 所述的 m 的平均值为 10-200 的整数; 进一步优选的, m 的平均值为 20-150 的整数; 再进一步优选的, m 的平均值为 20-100 的整数, 最优选为 20-80 的整数。

在本发明的一个具体实施方式中, 所述多臂聚乙二醇的活性衍生物是具有以下通式 IIIb1-a2 结构的八臂聚乙二醇-双酸衍生物:



( IIIb1-a2 )

其中, F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub>和 F<sub>3</sub>, F<sub>4</sub>, F<sub>5</sub>, F<sub>6</sub>, F<sub>7</sub>, F<sub>8</sub>为不同的-Z-Y型结构;

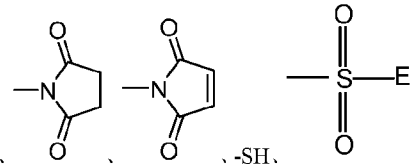
F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub>为-Z<sub>1</sub>-Y型结构;

F<sub>3</sub>, F<sub>4</sub>, F<sub>5</sub>, F<sub>6</sub>, F<sub>7</sub>, F<sub>8</sub>为-Z<sub>2</sub>-Y型结构;

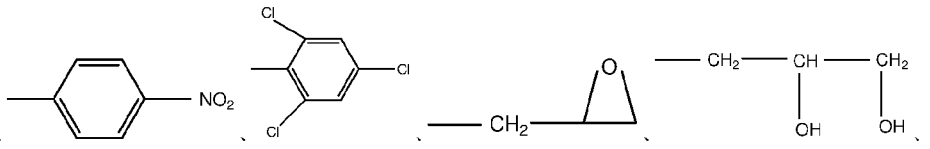
Z<sub>1</sub>是连接基团,选自由以下基团组成的组: -O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>OCOO-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>OCONH-, -OCO(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>COO-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>COO-和-O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>CONH-; i为0-10的整数;优选的, i为0-5的整数,即i选自0、1、2、3、4、5;进一步优选的, i为0-3的整数,即i选自0、1、2、3;

Z<sub>2</sub>是连接基团,选自由以下基团组成的组: -O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>NH-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>NHCOO-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>NHCONH-和-O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-; i为0-10的整数;优选的, i为0-5的整数,即i选自0、1、2、3、4、5;进一步优选的, i为0-3的整数,即i选自0、1、2、3; e为1-10的整数即e选自1、2、3、4、5、6、7、8、9、10;优选的, e为1-6的整数,即e选自1、2、3、4、5、6;进一步优选的, e为1-3的整数,即e选自1、2、3;

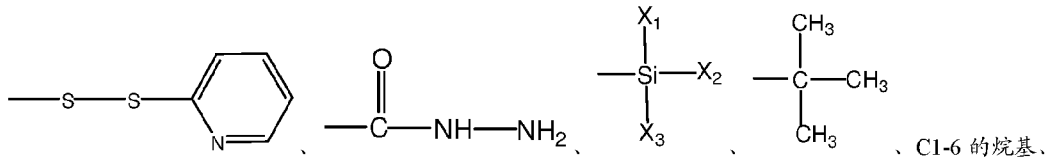
Y是端基活性基团,选自由以下基团组成组: -H、-NH<sub>2</sub>、-COCH=CH<sub>2</sub>、-COC(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>、



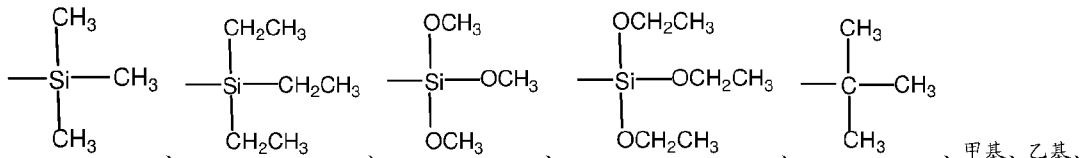
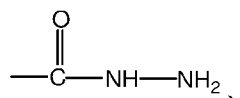
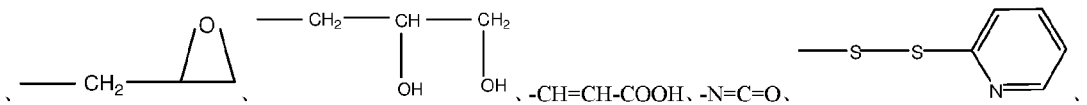
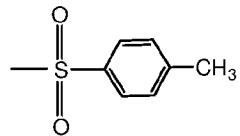
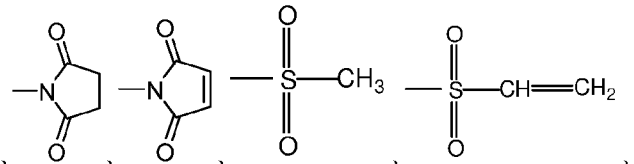
-CHO、-C≡CH、-PO<sub>3</sub>H、-N<sub>3</sub>、-CN、-CH=CH<sub>2</sub>、



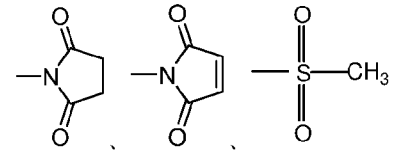
-CH=CH-COOH、-N=C=O、



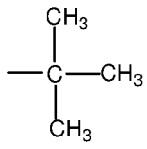
C1-6的烷氧基;优选的, Y选自: -H、-NH<sub>2</sub>、-COCH=CH<sub>2</sub>、-COC(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>、



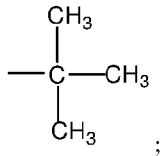
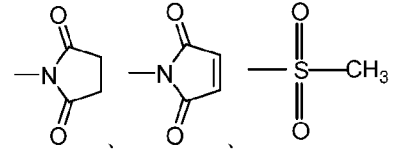
、甲基、乙基、



丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基；进一步优选的，Y选自：-H、-NH<sub>2</sub>、-COCH=CH<sub>2</sub>、



、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基；最优选的，Y选自：-H、-NH<sub>2</sub>、-COCH=CH<sub>2</sub>、

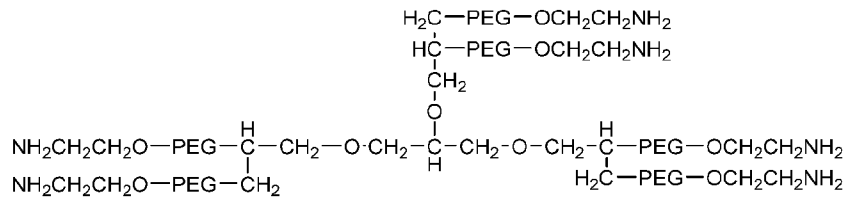


E为C1-10的烃基或含氟原子的C1-10的烃基；优选的，E选自：甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、乙烯基、苯基、苄基、对甲基苯基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-(三氟甲氧基)苯基；进一步优选的，E选自：甲基、乙基、丙基、丁基、乙烯基、苯基、苄基、对甲基苯基、三氟甲基；再进一步优选的，E选自：甲基、乙烯基、对甲基苯基；最优选的，E为甲基；

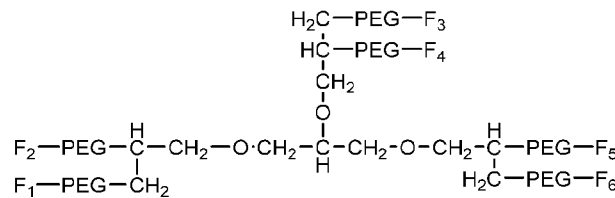
X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>为相同或不同的C1-10的烃基或C1-6的烷氧基；优选的，X选自：甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、苯基、苄基、对甲基苯基、甲氧基、乙氧基、丙氧基；进一步优选的，X选自：甲基、乙基、丙基、异丙基、苯基、苄基、甲氧基、乙氧基；最优选的，X选自：甲基、乙基、甲氧基、乙氧基；

PEG为相同或不同的-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-，m的平均值为3-250的整数，优选的，所述的m的平均值为10-200的整数；进一步优选的，m的平均值为20-150的整数；再进一步优选的，m的平均值为20-100的整数，最优选为20-80的整数。

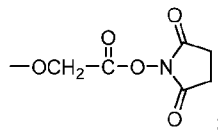
在本发明的具体实施方式中，所述的多臂聚乙二醇的衍生物具有III-1-III的结构：



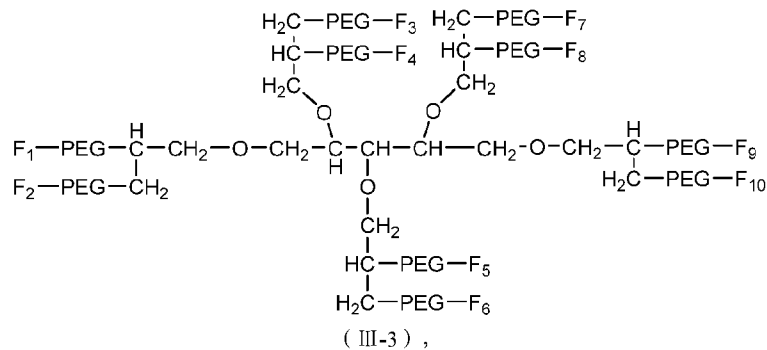
(III-1)；



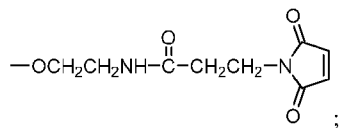
(III-2)；



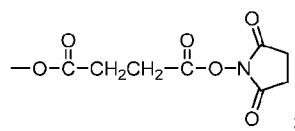
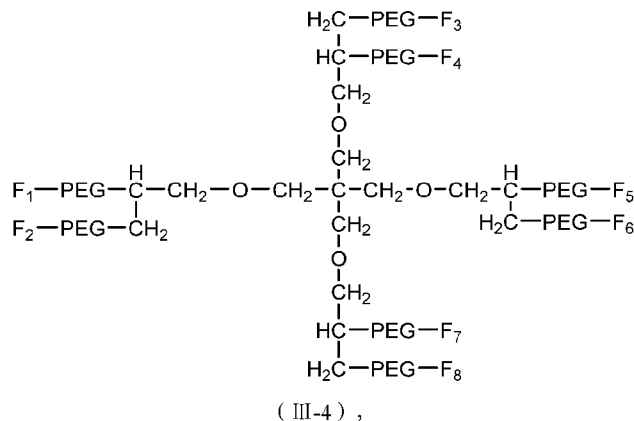
其中，F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>、F<sub>3</sub>、F<sub>4</sub>、F<sub>5</sub>、F<sub>6</sub>均为：



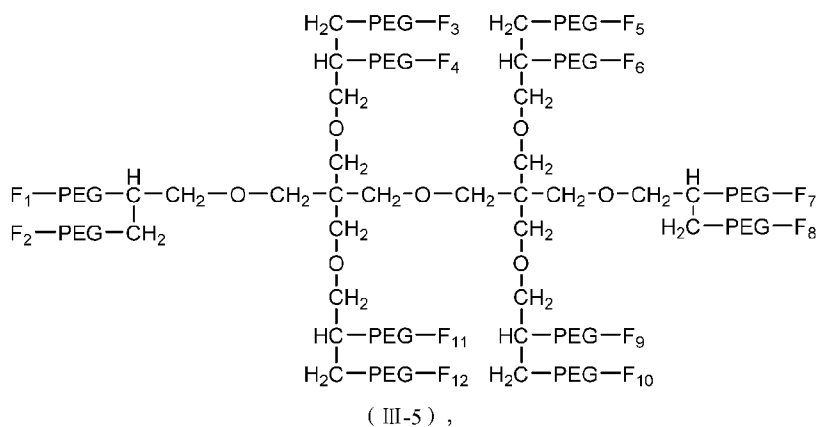
(III-3)；



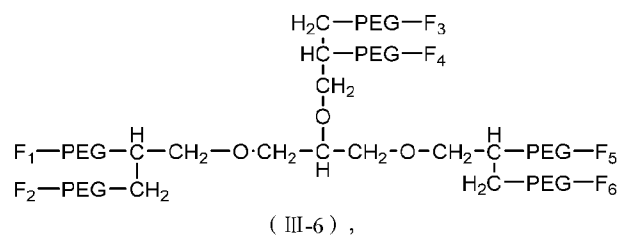
其中，F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>、F<sub>3</sub>、F<sub>4</sub>、F<sub>5</sub>、F<sub>6</sub>、F<sub>7</sub>、F<sub>8</sub>、F<sub>9</sub>、F<sub>10</sub> 均为：



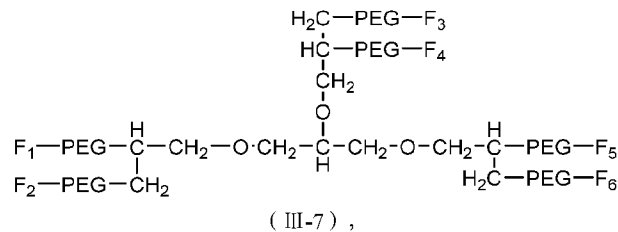
其中，F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>、F<sub>3</sub>、F<sub>4</sub>、F<sub>5</sub>、F<sub>6</sub>、F<sub>7</sub>、F<sub>8</sub> 均为：



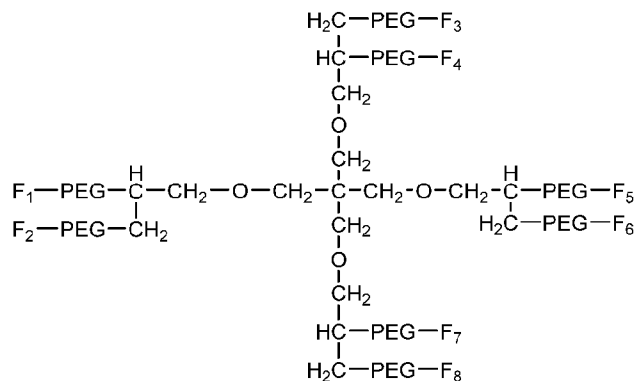
其中，F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>、F<sub>3</sub>、F<sub>4</sub>、F<sub>5</sub>、F<sub>6</sub>、F<sub>7</sub>、F<sub>8</sub>、F<sub>9</sub>、F<sub>10</sub>、F<sub>11</sub>、F<sub>12</sub>、均为： $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}=\text{CH}_2$ ；



其中，F<sub>1</sub> 为 -OCH<sub>2</sub>COOH，F<sub>2</sub>、F<sub>3</sub>、F<sub>4</sub>、F<sub>5</sub>、F<sub>6</sub> 均为 -OH；

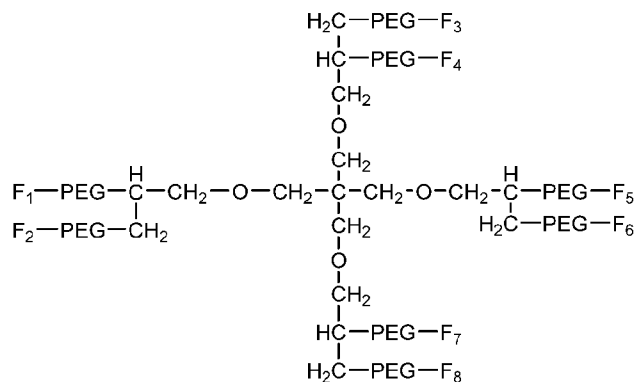


其中，F<sub>1</sub> 为 -OCH<sub>2</sub>COOH，F<sub>2</sub>、F<sub>3</sub>、F<sub>4</sub>、F<sub>5</sub>、F<sub>6</sub> 均为 -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>；



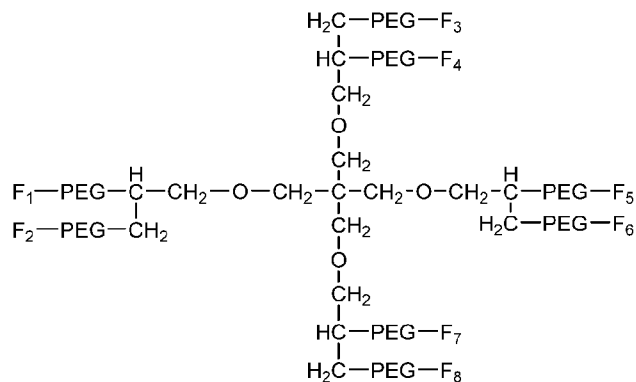
( III-8 ) ,

其中, F<sub>1</sub> 为 -OCH<sub>2</sub>COOH, F<sub>2</sub>, F<sub>3</sub>, F<sub>4</sub>, F<sub>5</sub>, F<sub>6</sub>, F<sub>7</sub>, F<sub>8</sub> 均为 -OH;



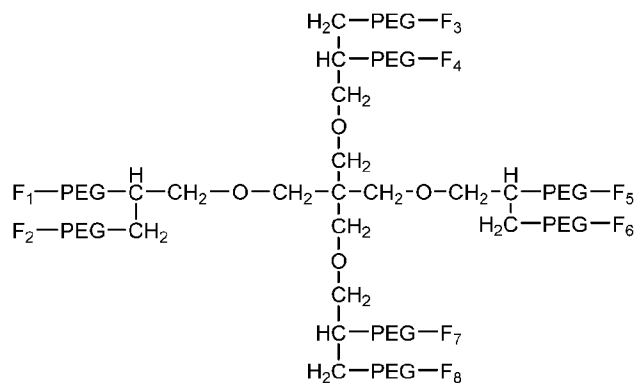
( III-9 ) ,

其中, F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub> 为 -OCH<sub>2</sub>COOH, F<sub>3</sub>, F<sub>4</sub>, F<sub>5</sub>, F<sub>6</sub>, F<sub>7</sub>, F<sub>8</sub> 均为 -OH;

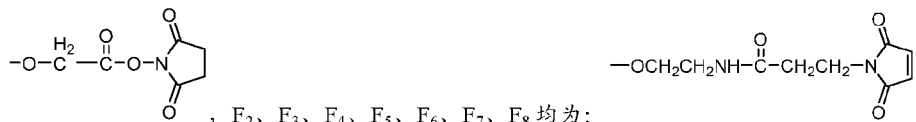


( III-10 ) ,

其中, F<sub>1</sub> 为 -OCH<sub>2</sub>COOH, F<sub>2</sub>, F<sub>3</sub>, F<sub>4</sub>, F<sub>5</sub>, F<sub>6</sub>, F<sub>7</sub>, F<sub>8</sub> 均为 -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>;



(III-11),

其中, F<sub>1</sub>为:, F<sub>2</sub>、F<sub>3</sub>、F<sub>4</sub>、F<sub>5</sub>、F<sub>6</sub>、F<sub>7</sub>、F<sub>8</sub>均为:

本发明另一个目的是提供上述多臂聚乙二醇活性衍生物与药物分子的结合物。

所述的多臂聚乙二醇活性衍生物通过其端基F与药物分子形成结合物。

所述药物分子选自以下药物分子组成的组: 氨基酸、多肽、蛋白质、核苷、糖类、有机酸、黄酮类、醌类、萜类、苯丙素酚类、甾体及其苷类、生物碱及其组合。

优选的, 所述的药物分子选自: 苯丁酸氮芥、顺铂、5-氟脲嘧啶、紫杉醇、阿霉素、甲氨蝶呤、干扰素、白介素、肿瘤坏死因子、生长因子、集落刺激因子、促红细胞生成素、超氧化物歧化酶、依诺替康、多西紫杉醇;

更优选的, 所述的药物分子为依诺替康、多西紫杉醇;

最优的, 所述的药物分子为依诺替康。

优选地, 本发明所述的结合物为八臂聚乙二醇乙酸与依诺替康或多西紫杉醇形成的结合物。

本发明的另一个目的是提供包含上述多臂聚乙二醇活性衍生物与药物分子所形成的结合物以及其与药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物。

所述的药物组合物为片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂、散剂、栓剂、注射剂、溶液剂、混悬剂、膏剂、贴剂、洗剂、滴剂、擦剂、喷雾剂等剂型。

本发明的另一个目的是提供上述多臂聚乙二醇活性衍生物形成的凝胶。

本发明进一步提供了上述多臂聚乙二醇、多臂聚乙二醇的活性衍生物、及其药物结合物、凝胶材料在制备药物中的应用。

本发明制备的多臂聚乙二醇具有低的多分散性和相对较高的确定分子量, 即具有窄分布高纯度的特点, 其中多分散性和分子量分别由GPC和MALDI确定, 低的多分散性指小于1.1的多分散性。本发明提供的多臂聚乙二醇及其活性衍生物可用于药物的修饰, 用于改善药物的溶解性、稳定性和免疫原性, 改善药物的体内吸收, 延长药物的半衰期, 可提高药物的生物利用度, 增强疗效, 降低毒副作用。本发明提供的多臂聚乙二醇活性衍生物形成的凝胶可用于制备缓控释药物, 延长药物作用时间, 减少给药次数, 提高病人依从性。

#### 具体实施方式

下面将对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述, 显然, 所描述的实施例仅是本发明一部分实施例, 而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例, 本领域普通技术人员在没有作出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例, 都属于本发明保护的范围。

在本文中, 除非特别说明, “多元醇”为分子中含有三个或三个以上羟基的醇类化合物, 如甘油(丙三醇)、季戊四醇、多聚季戊四醇、三羟甲基乙烷、木糖醇(1,2,3,4,5-五羟基戊烷)、山梨醇(1,2,3,4,5,6-六羟基己烷)等及其衍生物, “多元醇基”为上述“多元醇”失去羟基氢后形成的自由基。

在本文中, “多臂聚乙二醇”也称作“多臂PEG”, 是指其中分支(“臂”)被羟基封端的变化聚乙二醇。

在本文中, “多臂聚乙二醇”与“星形聚乙二醇”同义, 为具有中心分支点的多臂聚乙二醇, 该中心分支点可以是单原子或化学基团, 从其发散发出线性臂。

本发明所涉及的多臂聚乙二醇是由多元醇甘油醚作为引发剂聚合环氧乙烷所形成的多臂聚乙二醇。本发明还涉及多元醇甘油醚的合成工艺改进。

对聚乙二醇而言, 一般采用分子量予以表示。由于通常由其平均分子量而非重复单元限定的起始PEG化合物的潜在不均一性, 优选用量表表征聚乙二醇的聚合度, 而不是用整数m表示PEG聚合物中的重复单元。

在本文中, “烷基”指的是只含碳、氢两种原子的官能团, 可分为芳香烃基和脂肪烃基, 前者如苯基、苄基等, 后者可分为烷基、烯基、炔基, 如甲基、乙基、乙烯基、乙炔基等。C1-10的烷基为含有1至10个碳原子的烷基。烷基可被一个或多个取代基任意取代, 如氟可任意取代烷基中的氢。

在本文中, “烷基”指的是直链或支链的且不含不饱和键的烷链自由基, 且该烷链自由基以单键与分子其它部分连接。C1-6的烷基是含有1至6个碳原子的烷基, 如甲基、乙基、(正)丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、正己基等。烷基自由基可被一个或多个取代基任意取代, 如被氧取代后成为烷氧基。

活性基团:

针对本发明多臂聚乙二醇活性衍生物的应用, 端基功能基团F的不同决定衍生物具有不同的用途。这些功能基团的引入, 将决定该活性衍生物的应用领域和适用结构。最常用的功能基团是N-羟基丁二酰亚胺酯(NHS)。NHS酯结构的活性衍生物可与具有胺基的基团连接。

同样, 根据本说明书的描述, 本领域技术人员能够获得氨基功能基团的多臂聚乙二醇的活性衍生物。

同样, 本领域技术人员能够获得羧基功能基团的多臂聚乙二醇的活性衍生物。

同样, 本领域技术人员能够获得马来酰亚胺功能基团(MAL)的多臂聚乙二醇的活性衍生物。MAL结构的活性衍生物可与具有巯基的基团连接。

同样, 本发明还得到了多臂异官能团聚乙二醇聚合物, 多臂异官能团聚乙二醇为聚乙二醇的应用拓宽了渠道。

在本文中, “凝胶”是指由通过共价键或非共价交联键结合在一起的大分子的三维网络构成的水可溶胀聚合基质, 其可以吸收显著量的水以形成弹性凝胶。

许多药物成分中都含有活性的氨基、羧基、巯基等官能团, 它们在生物体内通常都与单糖、多糖、核苷、多聚核苷、磷酸酯等成分结合, 以形成生物体中有活性的药理结构。

官能团修饰后聚乙二醇活性衍生物也可与药物中的氨基、羧基、巯基等官能团反应形成连接体, 替代生物有机分子进行给

药。从而可以有效克服生物有机分子在生物体内生理半衰期短、药效持续时间短缺点。

本发明的多臂聚乙二醇活性衍生物使用适当的端基官能团(F)可与药物分子结合,所述的端基官能团使蛋白质、多肽或其他天然药物中的游离氨基、羧基、羟基、巯基等与 PEG 衍生物连接起来。对于小分子药物,每个多臂聚乙二醇分子可以键合多个药物分子。此类 PEG 衍生物有较高的药物负载率,以保证适当的药物浓度和增强缓释功能,改善药物分子在体内的生理作用。

以上各种应用领域只是对该 PEG 衍生物的医药应用提供一个可能参考的模式,具体的使用 and 选择需要根据药理、毒理和临床实验等予以确认。

在本发明的结合物中,药物分子部分优选氨基酸、多肽、蛋白质、核苷、糖类、有机酸、黄酮类、醌类、萜类、苯丙素酚类、甾体及其苷类、生物碱等。蛋白质药物分子部分还优选干扰素类药物、EPO 类药物、生长素类药物、抗体类药物,等等。

本发明的结合物可以纯化合物形式或适宜的药物组合物进行给药,可采用任何可接受的给药方式或用于类似用途的试剂进行。因此,采用的给药方式可选用通过口、鼻内、直肠、透皮或注射给药方式,其形式为固体、半固体、冻干粉或液体药剂形式给药,例如,片剂、栓剂、丸剂、软和硬明胶胶囊剂、散剂、溶液剂、混悬剂或气雾剂等,优选采用适用于精确剂量的简单给药的单元剂量形式。组合物可包含常规药用载体或赋形剂和作为活性成分(一种或多种)的本发明的结合物,此外,还包含其它药剂、载体、辅料等。

通常,根据所需给药方式,药学上可接受的组合物将包含 1 至约 99 重量%的本发明结合物,以及 99 至 1 重量%的适宜的药用赋形剂。优选组合物包含约 5 至 75 重量%的本发明结合物,其余为适宜的药用赋形剂。

优选的给药途径是注射给药,采用常规日剂量方案,该方案可根据疾病的严重程度进行调整。本发明的结合物或药学上可接受的盐也可配制成注射剂,例如使用约 0.5 至约 50%的活性成分分散于可采用液体形式给药的药用辅料中,实例为水、盐水、含水葡萄糖、甘油、乙醇等,从而形成溶液剂或混悬剂。

如果需要的话,本发明的药物组合物还可包含少量的辅助物质,如润湿剂或乳化剂、pH 缓冲剂、抗氧化剂等,例如:柠檬酸、脱水山梨醇单月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、丁基化羟基甲苯等。

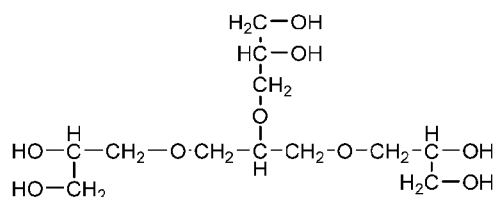
#### 实施例

下面结合实例描述本发明的多元醇甘油醚、多臂聚乙二醇及其活性衍生物、及其活性衍生物与药物分子的结合物及其制备方法,它不限制本发明,本发明的范围由权利要求限定。

除非另有说明,如下实施例中所使用的试剂均购买于北京化学试剂公司或其它类似大众化学品销售公司。

实施例 1: 合成丙三醇三甘油醚

合成如下结构的丙三醇三甘油醚:



( I a1 )。

向三口瓶中加入丙三醇(0.1 mol)、二甲基亚砷(100 mL)和氢氧化钾(0.6 mol),水浴搅拌,然后向反应体系中滴加环氧氯丙烷(0.9 mol),控制反应温度不超过 35 °C,室温反应过夜。反应完后过滤反应液,并用二氯甲烷洗涤滤渣,然后收集滤液,旋蒸除去二氯甲烷,最后用饱和食盐水洗涤,乙酸乙酯萃取,旋蒸得到粗品。粗品经分子蒸馏后得到纯品丙三醇缩水甘油醚。

将得到的丙三醇缩水甘油醚(1 g)溶于 10 mL 纯净水中,然后加入氢氧化钾调反应液的 pH 值为 9-10,80 °C 反应 5 小时。反应完后,将水相旋干,然后加入乙腈溶解产物,经过滤、旋蒸后得到丙三醇三甘油醚纯品。

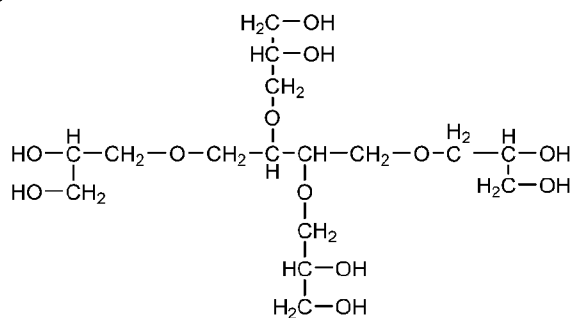
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 3.33-3.48 (m, 16H), 3.47-3.48(m, 1H), 3.52-3.58 (m, 3H), 4.43(t, 3H), 4.54 (d, 3H);

ESI (337.2, M+Na);

HPLC 检测: 产品纯度为 99.3%。

实施例 2: 合成丁四醇四甘油醚

合成如下结构的丁四醇四甘油醚:



( I a2 )。

向三口瓶中加入丁四醇(0.1 mol)、二甲基亚砷(100 mL)和氢氧化钾(0.8 mol),水浴搅拌,然后向反应体系中滴加环氧氯丙烷(1.2 mol),控制反应温度不超过 35 °C,室温反应过夜。反应完后过滤反应液,并用二氯甲烷洗涤滤渣,然后收集滤液,旋蒸除去二氯甲烷,最后用饱和食盐水洗涤,乙酸乙酯萃取,旋蒸得到粗品。粗品经分子蒸馏后得到纯品丁四醇缩水甘油醚。

将得到的丁四醇缩水甘油醚(1 g)溶于 10 mL 纯净水中,然后加入氢氧化钾调反应液的 pH 值为 9-10,80 °C 反应 5 小时。反应完后,将水相旋干,然后加入乙腈溶解产物,经过滤、旋蒸后得到丁四醇四甘油醚纯品。

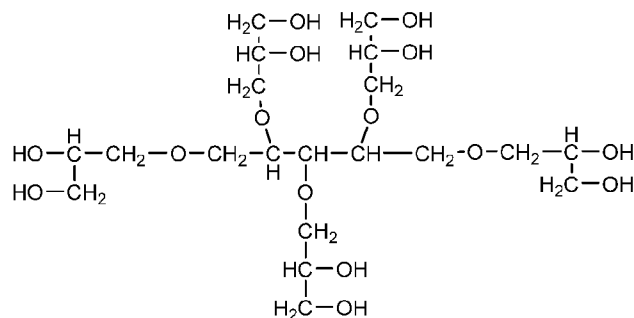
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 3.33-3.40 (m, 20H), 3.42-3.45(m, 2H), 3.53-3.57 (m, 4H); 4.41(t, 4H), 4.52 (d, 4H);

ESI (441.3, M+Na);

HPLC 检测: 产品纯度为 99.5%。

实施例 3: 合成戊五醇五甘油醚

合成如下结构的戊五醇五甘油醚:



( Ia3 )。

向三口瓶中加入戊五醇(0.1 mol)、二甲基亚砷(100 mL)和氢氧化钾(1.0 mol), 水浴搅拌, 然后向反应体系中滴加环氧氯丙烷(1.5 mol), 控制反应温度不超过 35 °C, 室温反应过夜。反应完后过滤反应液, 并用二氯甲烷洗涤滤渣, 然后收集滤液, 旋蒸除去二氯甲烷, 最后用饱和食盐水洗涤, 乙酸乙酯萃取, 旋蒸得到粗品。粗品经分子蒸馏后得到纯品戊五醇缩水甘油醚。

将得到的戊五醇缩水甘油醚(1 g)溶于 10 mL 纯净水中, 然后加入氢氧化钾调反应液的 pH 值为 9-10, 80 °C 反应 5 小时。反应完后, 将水相旋干, 然后加入乙腈溶解产物, 经过滤、旋蒸后得到戊五醇五甘油醚纯品。

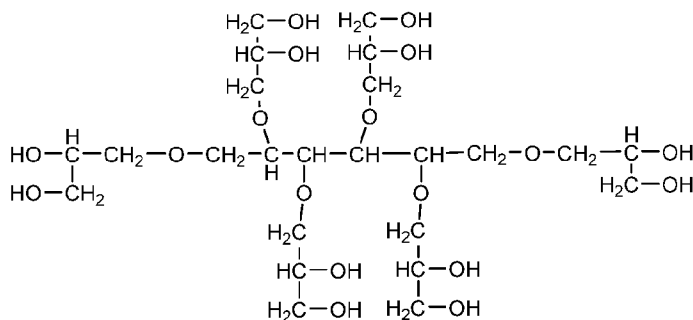
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 3.33-3.40 (m, 24H), 3.43-3.46(m, 3H), 3.54-3.56 (m, 5H), 4.43(t, 5H), 4.54(d, 5H);

ESI (541.4, M+Na);

HPLC 检测: 产品纯度为 99.4%。

实施例 4: 合成己六醇六甘油醚

合成如下结构的己六醇六甘油醚:



( Ia4 )。

向三口瓶中加入己六醇(0.1 mol)、二甲基亚砷(100 mL)和氢氧化钾(1.2 mol), 水浴搅拌, 然后向反应体系中滴加环氧氯丙烷(1.8 mol), 控制反应温度不超过 35 °C, 室温反应过夜。反应完后过滤反应液, 并用二氯甲烷洗涤滤渣, 然后收集滤液, 旋蒸除去二氯甲烷, 最后用饱和食盐水洗涤, 乙酸乙酯萃取, 旋蒸得到粗品。粗品经分子蒸馏后得到纯品己六醇缩水甘油醚。

将得到的己六醇缩水甘油醚(1 g)溶于 10 mL 纯净水中, 然后加入氢氧化钾调反应液的 pH 值为 9-10, 80 °C 反应 5 小时。反应完后, 将水相旋干, 然后加入乙腈溶解产物, 经过滤、旋蒸后得到己六醇六甘油醚纯品。

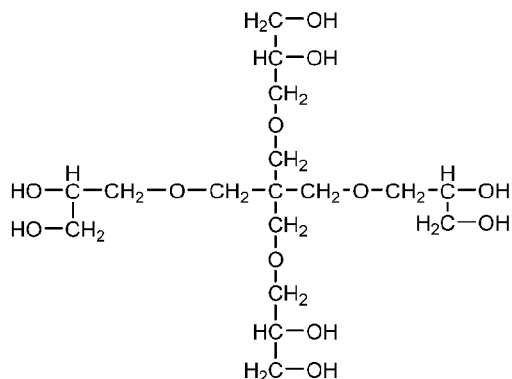
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 3.32-3.40 (m, 28H), 3.43-3.46(m, 4H), 3.53-3.56 (m, 6H), 4.44(t, 6H), 4.53(d, 6H);

ESI (649.5, M+Na);

HPLC 检测: 产品纯度为 99.6%。

实施例 5: 合成季戊四醇甘油醚

合成如下结构的季戊四醇甘油醚:



( I b1 ).

向三口瓶中加入季戊四醇(0.1 mol)、二甲基亚砜(100 mL)和氢氧化钾(0.8 mol),水浴搅拌,然后向反应体系中滴加环氧氯丙烷(1.2 mol),控制反应温度不超过 35 ℃,室温反应过夜。反应完后过滤反应液,并用二氯甲烷洗涤滤渣,然后收集滤液,旋蒸除去二氯甲烷,最后用饱和食盐水洗涤,乙酸乙酯萃取、旋蒸得到粗品。粗品经分子蒸馏后得到纯品季戊四醇缩水甘油醚。

将得到的季戊四醇缩水甘油醚(1 g)溶于 10 mL 纯净水中,然后加入氢氧化钾调反应液的 pH 值至 9-10,80 ℃ 反应 5 小时。反应完后,将水相旋干,然后加入乙腈溶解产物,经过滤、旋蒸后得到季戊四醇甘油醚纯品。

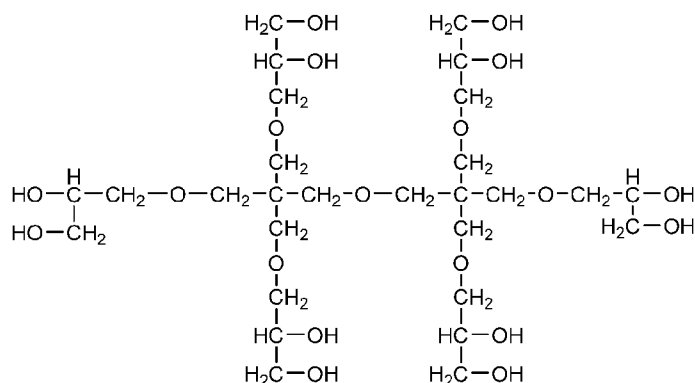
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 3.22-3.40 (m, 24H), 3.52-3.59 (m, 4H), 4.45 (t, 4H), 4.55 (d, 4H);

ESI (455.3, M+Na);

HPLC 检测: 产品纯度为 99.4%。

实施例 6: 合成二聚季戊四醇甘油醚

合成如下结构的二聚季戊四醇甘油醚:



( I b2 ).

向三口瓶中加入二聚季戊四醇(0.1 mol)、二甲基亚砜(100 mL)和氢氧化钾(1.2 mol),水浴搅拌,然后向反应体系中滴加环氧氯丙烷(1.8 mol),控制反应温度不超过 35 ℃,室温反应过夜。反应完后过滤反应液,并用二氯甲烷洗涤滤渣,然后收集滤液,旋蒸除去二氯甲烷,最后用饱和食盐水洗涤,乙酸乙酯萃取、旋蒸得到粗品。粗品经柱分离得到纯品二聚季戊四醇缩水甘油醚。

将得到的二聚季戊四醇缩水甘油醚(1 g)溶于 10 mL 纯净水中,然后加入氢氧化钾调反应液的 pH 值至 9-10,80 ℃ 反应 5 小时。反应完后,将水相旋干,然后加入乙腈溶解产物,经过滤、旋蒸后得到二聚季戊四醇甘油醚纯品。

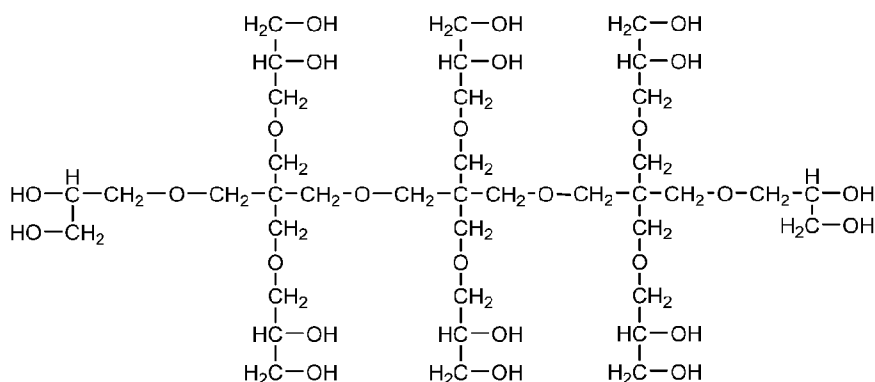
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 3.25-3.42 (m, 40H), 3.52-3.57 (m, 6H), 4.47 (t, 6H), 4.56 (d, 6H);

ESI (721.5, M+Na);

HPLC 检测: 产品纯度为 99.2%。

实施例 7: 合成三聚季戊四醇甘油醚

合成如下结构的三聚季戊四醇甘油醚:



( I b3 )

向三口瓶中加入三聚季戊四醇(0.1 mol)、二甲基亚砜(100 mL)和氢氧化钾(1.6 mol),水浴搅拌,然后向反应体系中滴加环氧氯丙烷(2.4 mol),控制反应温度不超过 35 °C,室温反应过夜。反应完后过滤反应液,并用二氯甲烷洗涤滤渣,然后收集滤液,旋蒸除去二氯甲烷,最后用饱和食盐水洗涤,乙酸乙酯萃取、旋蒸得到粗品。粗品经柱分后得到纯品三聚季戊四醇缩水甘油醚。

将得到的三聚季戊四醇缩水甘油醚(1 g)溶于 10 mL 纯净水中,然后加入氢氧化钾调反应液的 pH 值至 9-10,80 °C 反应 5 小时。反应完后,将水相旋干,然后加入乙腈溶解产物,经过滤、旋蒸后得到三聚季戊四醇甘油醚纯品。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 3.22-3.40 (m, 56H), 3.50-3.54 (m, 8H), 4.45 (t, 8H), 4.56 (d, 8H);

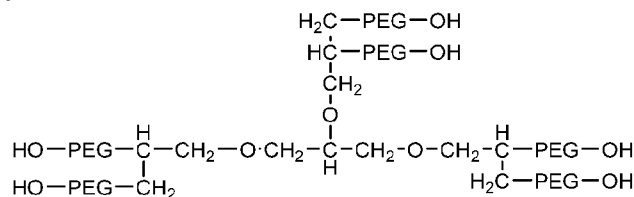
ESI (988.1, M+Na);

HPLC 检测: 产品纯度为 99.3%。

实施例 8:

合成以丙三醇三甘油醚为核的六臂聚乙二醇

合成如下结构的六臂聚乙二醇:



( IIa1 )。

将实施例 1 制备的丙三醇三甘油醚(31.4 g)和适量催化剂共同放入反应釜中,加热至 110 °C。真空两小时,通入环氧乙烷 2 公斤,直至反应完毕。产物由 MALDI 确定分子量,数均分子量为 20000。

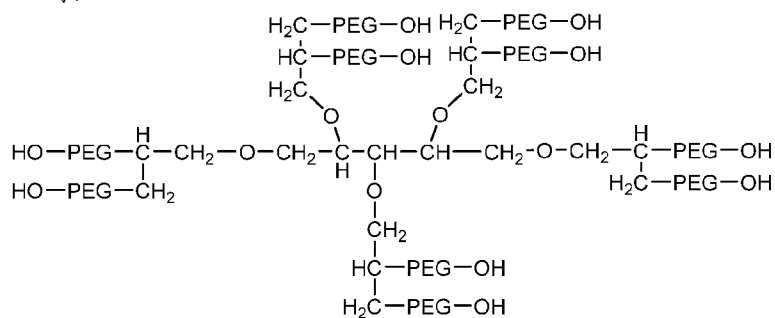
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 3.50 (m, -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)-中的氢), 4.57 (t, 6H);

GPC 检测: 多分散度为 1.03。

实施例 9:

合成以戊五醇五甘油醚为核的十臂聚乙二醇

合成如下结构的十臂聚乙二醇:



( IIa3 )。

将实施例 3 制备的戊五醇五甘油醚(52.2 g)和适量催化剂共同放入反应釜中,加热至 110 °C。真空两小时,通入环氧乙烷 2 公斤,直至反应完毕。产物由 MALDI 确定分子量,数均分子量为 20000。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 3.50 (m, -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)-中的氢), 4.53 (t, 10 H);

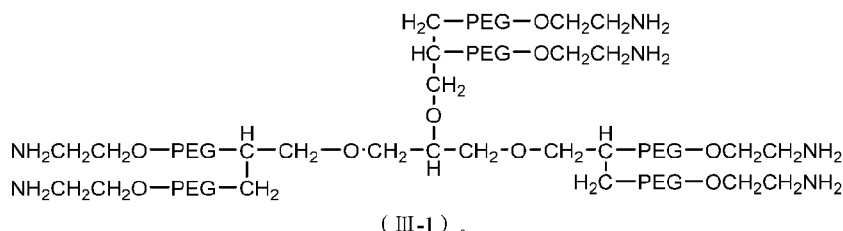
GPC 检测: 多分散度为 1.03。

实施例 10:

合成以己六醇六甘油醚为核的十二臂聚乙二醇

合成如下结构的十二臂聚乙二醇:





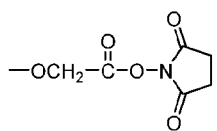
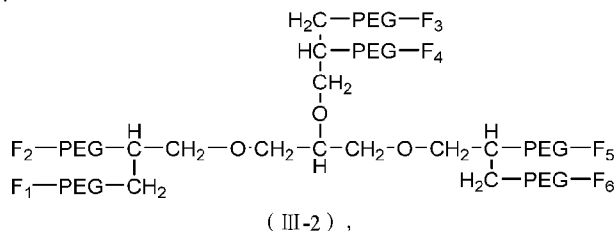
将 20 g 数均分子量为 20000 的六臂聚乙二醇(实施例 8 中制得)在氮气气氛下与甲苯共沸两小时除水, 然后降至室温。向其中加入 200 mL 干燥的二氯甲烷和 1.2 mL 的三乙胺。在冰浴条件下滴加入干燥的甲磺酰氯, 氮气气氛中搅拌过夜后, 加入 3 mL 无水乙醇使反应骤停。溶剂用旋转蒸发浓缩, 重结晶后收集沉淀物并真空干燥, 得到数均分子量为 20000 的六臂聚乙二醇-甲基磺酰酯, 产率为 95%。

将 10 g 数均分子量为 20000 的六臂聚乙二醇-甲基磺酰酯(上步制得)溶于 100 mL 含 5%氯化铵的氨水溶液中, 溶液在室温下反应 72 小时结束反应。结束反应后, 二氯甲烷萃取三次, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 旋蒸除溶剂, 重结晶后收集沉淀物并真空干燥, 得到六臂聚乙二醇胺, 产率为 70%。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.61(t, 6x2H), 3.50 (m, -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)-中的氢)。

实施例 14: 合成以丙三醇甘油醚为核的六臂聚乙二醇乙酸-NHS 酯

合成如下结构的六臂聚乙二醇乙酸-NHS 酯:



其中, F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>、F<sub>3</sub>、F<sub>4</sub>、F<sub>5</sub>、F<sub>6</sub> 均为:

将 20 g 数均分子量为 20000 的六臂聚乙二醇(实施例 8 中制得)在氮气气氛下与甲苯共沸两小时除水, 然后降至 50 °C 后加入 2 g 叔丁醇钾, 50 °C 反应 2 小时后, 降至室温, 加入 2 mL 溴乙酸叔丁酯, 氮气保护下室温反应过夜。反应完后旋蒸浓缩, 加入 200 mL 异丙醇沉淀, 过滤, 收集滤饼, 真空干燥后得六臂聚乙二醇-乙酸叔丁酯。

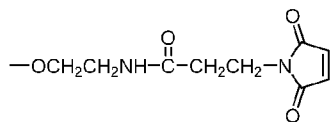
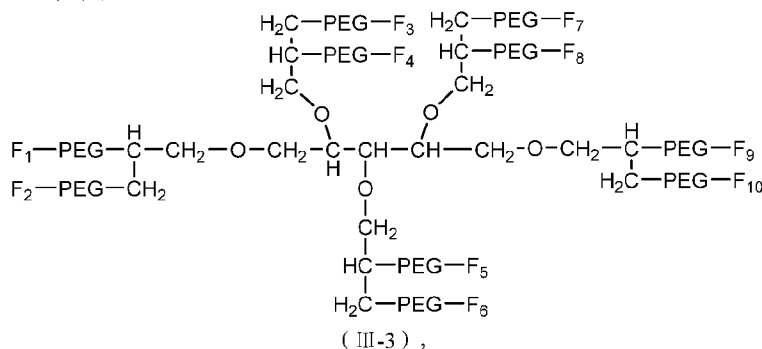
配制 pH=12 的 NaOH 溶液 200 mL, 将上步得到的六臂聚乙二醇-乙酸叔丁酯水解过夜。水解过夜后, 用浓盐酸将反应液 pH 值调为 2, 并加入 20 g 氯化钠搅拌溶解, 二氯甲烷萃取三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 有机相浓缩, 用 300 mL 异丙醇沉淀, 洗涤, 真空干燥, 得到六臂聚乙二醇乙酸, 产率为 78%。

将上步得到的六臂聚乙二醇乙酸溶于 150 mL 二氯甲烷, 向溶液中加入 0.8 g N-羧基丁二酰亚胺和 1.6 g 二环己基碳二亚胺, 室温下搅拌 5 小时, 旋蒸蒸干然后加入 150 mL 异丙醇沉淀, 过滤收集滤饼, 干燥后得产品六臂聚乙二醇乙酸-NHS 酯, 产率为 92%。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.81 (s, 6x4H), 3.50 (m, -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)-中的氢), 4.58 (s, 6x2H)。

实施例 15: 合成以戊五醇五甘油醚为核的十臂聚乙二醇马来酰亚胺

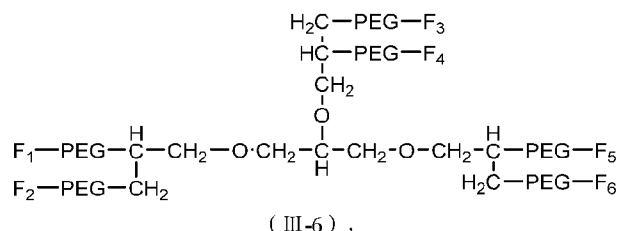
合成如下结构的十臂聚乙二醇马来酰亚胺:



其中, F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>、F<sub>3</sub>、F<sub>4</sub>、F<sub>5</sub>、F<sub>6</sub>、F<sub>7</sub>、F<sub>8</sub>、F<sub>9</sub>、F<sub>10</sub> 均为:

将 20 g 数均分子量为 20000 的十臂聚乙二醇(实施例 9 中制得)在氮气气氛下与甲苯共沸两小时除水, 然后降至室温。向其中加入 200 mL 干燥的二氯甲烷和 2.0 mL 的三乙胺。在冰浴条件下滴加入干燥的甲磺酰氯, 氮气气氛中搅拌过夜后, 加入 3





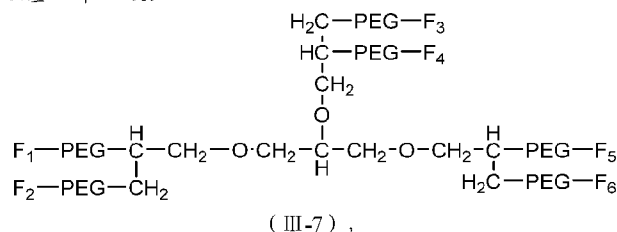
其中,  $\text{F}_1$  为  $-\text{OCH}_2\text{COOH}$ ,  $\text{F}_2, \text{F}_3, \text{F}_4, \text{F}_5, \text{F}_6$  均为羟基。

取 20 g 数均分子量为 20000 的六臂聚乙二醇, 用 100 mL 甲苯除水, 然后蒸出剩余甲苯, 加入 200 mL 四氢呋喃, 加入 0.14 g 叔丁醇钾, 室温下反应 2 小时, 然后滴加 0.25 g 溴乙酸叔丁酯, 室温反应过夜, 然后过滤, 旋蒸浓缩滤液, 然后加入 100 mL 的 NaOH 溶液 (1 mol/L), 80 度碱解 2 小时, 然后用 2N 盐酸调节 pH 为 2-3, 然后加入 10 g NaCl, 用二氯甲烷萃取三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋蒸浓缩, 加入乙醚沉淀, 真空干燥。将粗品用 DEAE 阴离子交换树脂柱分离, 分别收集不同馏分, 可分别得到六臂聚乙二醇羟基-单乙酸馏分, 产品结构通过  $^1\text{H-NMR}$  确定。

六臂聚乙二醇羟基-单乙酸  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 3.50 (m,  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})$ -中的氢), 4.01 (t, 1x2H);

实施例 19: 合成以丙三醇甘油醚为核的六臂聚乙二醇胺基-单乙酸

合成如下结构的六臂聚乙二醇胺基-单乙酸:



其中,  $\text{F}_1$  为  $-\text{OCH}_2\text{COOH}$ ,  $\text{F}_2, \text{F}_3, \text{F}_4, \text{F}_5, \text{F}_6$  均为  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-\text{NH}_2$ 。

取 20 g 数均分子量为 20000 的六臂聚乙二醇羟基-单乙酸(实施例 18 中制得的), 用 200 mL 无水甲醇溶解, 冰水浴, 滴加 10 mL 浓盐酸, 室温下反应 3 小时, 反应完后用 8% 碳酸氢钠水溶液调 pH 值为 7.0, 用二氯甲烷萃取三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋蒸浓缩得到粗品, 用乙醚沉淀得到六臂聚乙二醇羟基-单乙酸甲酯。

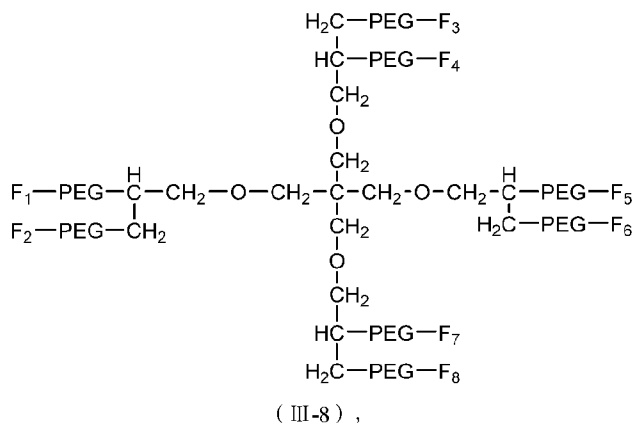
将上步合成的六臂聚乙二醇羟基-单乙酸甲酯, 加入 100 mL 甲苯旋蒸除水, 并将甲苯旋干, 加入 200 mL 二氯甲烷溶解, 然后加入 1.0 mL 三乙胺, 冰水浴下搅拌 10 分钟后滴入 0.69 g 甲基磺酰氯, 冰水浴 1 小时后室温反应过夜。反应完后加入 200 mL 蒸馏水, 二氯甲烷萃取两次, 合成有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋蒸得到六臂聚乙二醇磺酸酯-单乙酸甲酯粗品。

取上步合成的六臂聚乙二醇磺酸酯-单乙酸甲酯粗品溶解在 45 mL 脱气水中, 用 2N 氢氧化钠水溶液将反应液 pH 调为 12.0, 室温下反应 2-3 小时, 然后加入 100 mL 溶有 5.2 g 氯化铵的氨水溶液加入反应, 室温反应 72 小时, 反应完毕后, 加入饱和食盐水, 用二氯甲烷萃取三次, 合并有机相, 旋蒸浓缩。然后加入 100 mL 水溶解, 用 2N 盐酸调节溶液 pH 为 2-3, 加入氯化钠, 再用二氯甲烷萃取三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋蒸浓缩后, 乙醚重结晶可得到六臂聚乙二醇胺基-单乙酸, 产率为 86%。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 2.96 (t, 5x2H), 3.50 (m,  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})$ -中的氢), 4.00 (t, 1x2H)。

实施例 20: 合成八臂聚乙二醇羟基-单乙酸和八臂聚乙二醇羟基-二乙酸

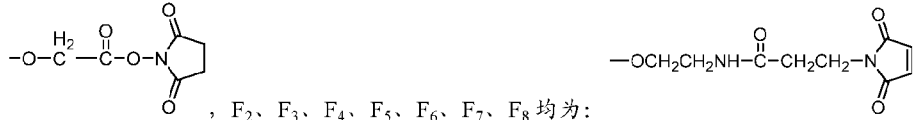
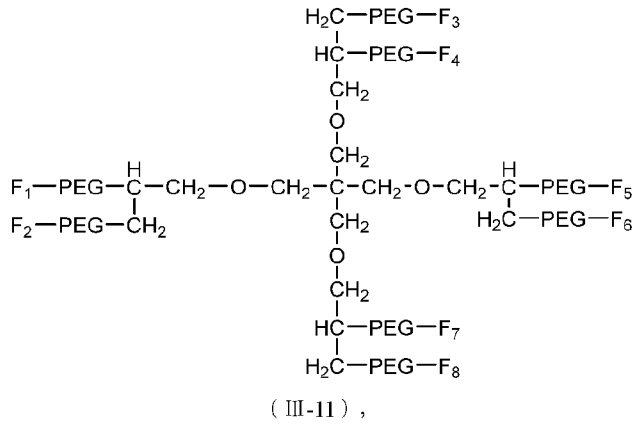
合成如下结构的八臂聚乙二醇羟基-单乙酸:



其中,  $\text{F}_1$  为  $-\text{OCH}_2\text{COOH}$ ,  $\text{F}_2, \text{F}_3, \text{F}_4, \text{F}_5, \text{F}_6, \text{F}_7, \text{F}_8$  均为羟基;

和如下结构的八臂聚乙二醇羟基-二乙酸:





取 20 g 数均分子量为 20000 的八臂聚乙二醇胺基—单乙酸溶于 200 mL 二氯甲烷中, 通氮气, 加入 1.1 mL 三乙胺, 搅拌 5 分钟, 然后再加入 2.4 g 马来酰亚胺丙酸-N-丁二酰亚胺酯, 避光反应过夜, 反应完后浓缩蒸干, 用 200 mL 异丙醇冰水浴沉淀, 过滤, 干燥后得到八臂聚乙二醇马来酰亚胺—单乙酸。

取上步得到的八臂聚乙二醇—七马来酰亚胺—单乙酸粗品 10g, 溶于 100 mL 二氯甲烷, 然后加入 0.075 g N-羟基丁二酰亚胺, 搅拌 10 分钟后加入 0.15 g 二环己基碳二亚胺, 室温反应过夜, 反应完后, 过滤, 旋蒸浓缩, 用 75 mL 异丙醇热融冰水浴沉淀, 过滤, 真空干燥后得到八臂聚乙二醇马来酰亚胺-单 NHS 酯, 产率为 81%。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.83 (s, 1x4H), 3.50 (m, -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)-中的氢), 4.60 (s, 1x2H), 7.00 (s, 7x2H)。

实施例 23: 八臂聚乙二醇马来酰亚胺-单乙酸与依诺替康衍生物的结合物

将 2 g 数均分子量为 20000 的八臂聚乙二醇马来酰亚胺-单乙酸(实施例 22 中制得的)溶在 20 mL 二氯甲烷中, 再加入 0.12 g 依诺替康甘氨酸酯(Glycine-Irrinotecan), 50 mg 的二甲氨基吡啶和 95 mg 二环己基碳二亚胺。室温反应 6 小时, 旋蒸浓缩, 然后用 30 mL 二氧六环溶解, 过滤, 旋蒸浓缩滤液, 然后加入 30 mL 乙醚沉淀, 真空干燥后得到产品。产率为 90%。

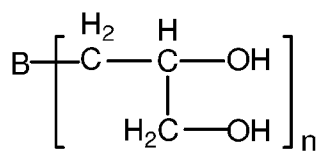
实施例 24: 合成稳定八臂聚乙二醇带药凝胶

将 0.5 g 数均分子量为 20000 的八臂聚乙二醇马来酰亚胺-单乙酸与依诺替康衍生物的结合物(实施例 23 中制得)溶于 10 mL 磷酸盐缓冲液中(pH=7.4)。将 0.4 g 数均分子量为 5000 的四臂聚乙二醇 SH(北京健凯科技有限公司提供, 产品型号为 4ARM-5000-SH)溶于 10 mL 磷酸盐缓冲液中(pH=7.4)。迅速将二者混合, 静置, 八臂聚乙二醇凝胶在 2 分钟内形成。将所形成的凝胶放入 100 mL 磷酸盐缓冲液(pH=7.4)中, 在 37 °C 下保存, 凝胶在 360 天内稳定, 不降解不溶化, 凝胶中的依诺替康缓慢释放。

以上所述仅为本发明的较佳实施例而已, 并不用以限制本发明, 凡在本发明的精神和原则之内, 所作的任何修改、等同替换等, 均应包含在本发明的保护范围之内。

权 利 要 求 书

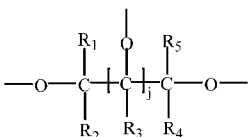
1、一种多元醇甘油醚，其特征在于，所述的多元醇甘油醚具有通式 I 的结构：



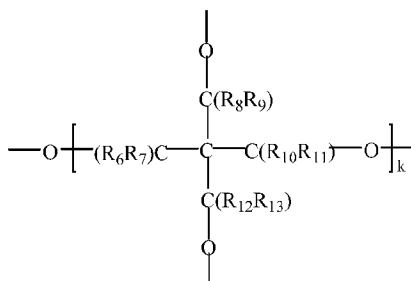
( I )

其中，B 为多元醇基，n 为 3-22 的整数。

2、如权利要求 1 所述的多元醇甘油醚，其特征在于，所述的多元醇基 B 具有式 B<sub>1</sub> 或 B<sub>2</sub> 的结构：



( B<sub>1</sub> )

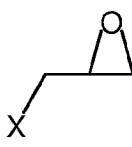


( B<sub>2</sub> )

其中，R<sub>1</sub>-R<sub>13</sub> 独立地选自：-H、C1-10 的取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳族或非芳族杂环基；

j、k 独立地选自 1-10 的整数。

3、一种如权利要求 1 或 2 任一项所述的多元醇甘油醚的制备方法，其具体步骤包括：(1) 在溶剂中，使用催化剂 1 催化与多元醇反应，得到多元醇缩水甘油醚；(2) 在溶剂中，使用催化剂 2 催化步骤 (1) 得到的多元醇缩水甘油醚进行水解反应得到多元醇甘油醚；



步骤 (1) 中所述的 中，X 选自：F、Cl、Br、I、

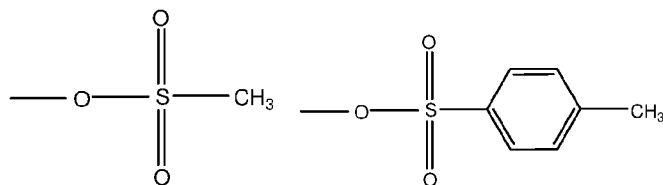
步骤 (1) 中所述的多元醇为分子中含有 3 个至 22 个羟基的醇类化合物。

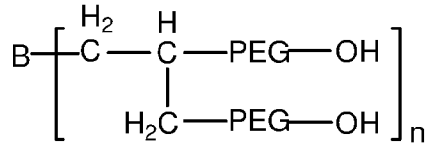
4、如权利要求 3 所述的多元醇甘油醚的制备方法，其特征在于，步骤 (1) 中所述的催化剂 1 为碱催化剂，选自：吡啶、三乙胺、碳酸铯、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾、氢氧化钠、氢氧化钾、醇钠、醇钾；和/或，

步骤 (2) 中所述的催化剂 2 为酸或碱催化剂，选自：盐酸、硫酸、磷酸、三氟乙酸、醋酸、吡啶、三乙胺、碳酸铯、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾、氢氧化钠、氢氧化钾、醇钠、醇钾；和/或，

步骤 (1) 和 (2) 中所述的溶剂选自：1,4-二氧六环、四氢呋喃、甲苯、丙酮、乙酸乙酯、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、水。

5、一种多臂聚乙二醇，其特征在于，所述的多臂聚乙二醇具有通式 II 的结构：

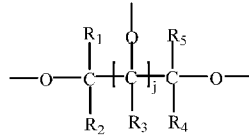




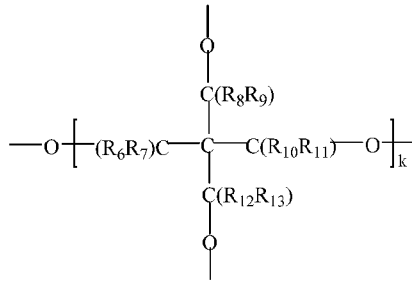
(II)

其中，B 为多元醇基，n 为 3-22 的整数；PEG 为相同或不同的  $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m-$ ，m 的平均值为 3-250 的整数。

6、如权利要求 5 所述的多臂聚乙二醇，其特征在于，所述的多元醇基 B 具有式 B<sub>1</sub> 或 B<sub>2</sub> 的结构：



(B<sub>1</sub>)



(B<sub>2</sub>)

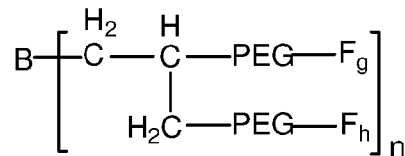
其中，R<sub>1</sub>-R<sub>13</sub> 独立地选自：-H、C1-10 的取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳族或非芳族杂环基；

j、k 独立地选自 1-10 的整数。

7、如权利要求 5 所述的多臂聚乙二醇，其特征在于，所述多臂聚乙二醇的数均分子量为 1500-80000。

8、一种如权利要求 5-7 任一项所述的多臂聚乙二醇的制备方法，其特征在于，所述的制备方法包括由权利要求 1 或 2 任一项所述的多元醇甘油醚作为引发剂聚合环氧乙烷的步骤。

9、一种多臂聚乙二醇的活性衍生物，其特征在于，所述的多臂聚乙二醇活性衍生物具有通式 III 的结构：



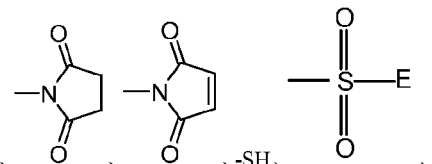
(III)

其中，B 为多元醇基，n 为 3-22 的整数；

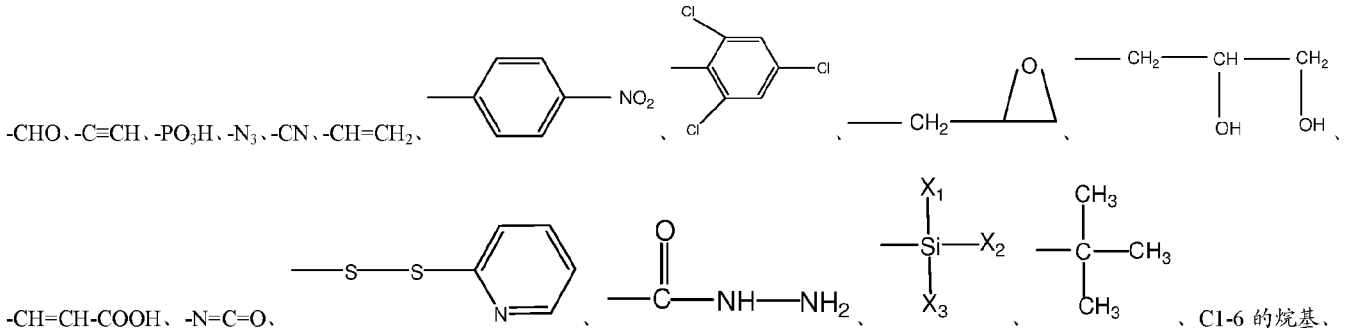
F<sub>g</sub>、F<sub>h</sub> 为相同或不同的 -Z-Y 型结构；

g、h 独立地选自 1 至 2n 的整数；

Z 是连接基团，选自由以下基团组成的组：-O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>-、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>NH-、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>OCOO-、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>OCONH-、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>NHCOO-、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>NHCONH-、-OCO(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>COO-、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>COO-和 -O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>CONH-、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-；i 为 0-10 的整数，e 为 1-10 的整数；



Y 是端基活性基团，选自由以下基团组成的组：-H、-NH<sub>2</sub>、-COCH=CH<sub>2</sub>、-COC(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>、-SH、



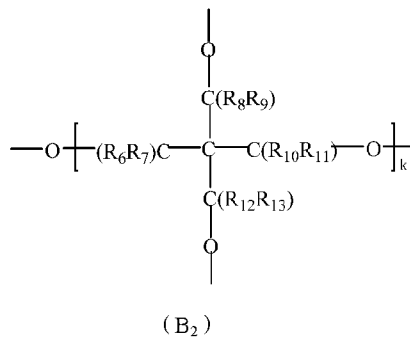
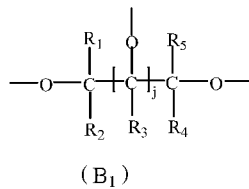
C1-6 的烷氧基;

E 为 C1-10 的烷基或含氟原子的 C1-10 的烷基;

X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub> 为相同或不同的 C1-10 的烷基或 C1-6 的烷氧基;

PEG 为相同或不同的-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, m 的平均值为 3-250 的整数。

10、如权利要求 9 所述的多臂聚乙二醇的活性衍生物, 其特征在于, 所述的多臂醇基 B 具有式 B<sub>1</sub> 或 B<sub>2</sub> 的结构:



其中, R<sub>1</sub>-R<sub>13</sub> 独立地选自: -H、C1-10 的取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳族或非芳族杂环基;

j、k 独立地选自 1-10 的整数。

11、如权利要求 9 所述的多臂聚乙二醇的活性衍生物, 其特征在于, 所述多臂聚乙二醇的活性衍生物的数均分子量为 1500-80000。

12、如权利要求 9 所述的多臂聚乙二醇的活性衍生物, 其特征在于, 所述的 F<sub>g</sub>、F<sub>h</sub> 为不同的 -Z-Y 型结构,

F<sub>1</sub>-F<sub>1</sub> 为 -Z<sub>1</sub>-Y 型结构;

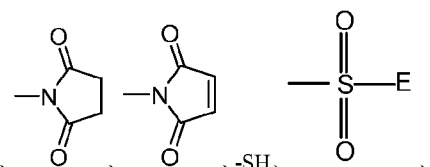
F<sub>t+1</sub>-F<sub>2n</sub> 为 -Z<sub>2</sub>-Y 型结构;

t 为整数且 1 ≤ t ≤ 2n-1;

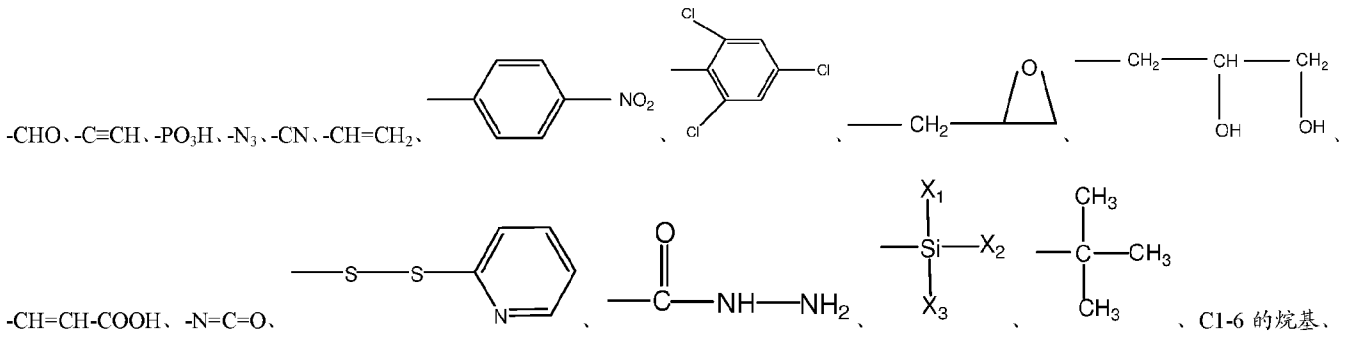
Z<sub>1</sub> 是连接基团, 选自由以下基团组成的组: -O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>OCOO-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>OCONH-, -OCO(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>COO-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>COO-和 -O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>CONH-;

i 为 0-10 的整数;

Z<sub>2</sub> 是连接基团, 选自由以下基团组成的组: -O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>NH-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>NHCOO-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>NHCONH-和 -O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-; i' 为 0-10 的整数, e 为 1-10 的整数;



Y 是端基活性基团, 选自由以下基团组成的组: -H、-NH<sub>2</sub>、-COCH=CH<sub>2</sub>、-COC(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>、  
、-SH、  
、

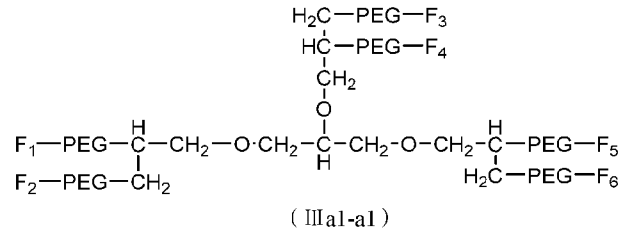


C1-6 的烷氧基；

E 为 C1-10 的烃基或含氟原子的 C1-10 的烃基；

X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub> 为相同或不同的 C1-10 的烃基或 C1-6 的烷氧基。

13、如权利要求 9 所述的多臂聚乙二醇的活性衍生物，其特征在于，所述多臂聚乙二醇的活性衍生物具有通式 IIIa1-a1 的结构：



其中，F<sub>1</sub> 和 F<sub>2</sub>，F<sub>3</sub>，F<sub>4</sub>，F<sub>5</sub>，F<sub>6</sub> 为不同的 -Z-Y 型结构；

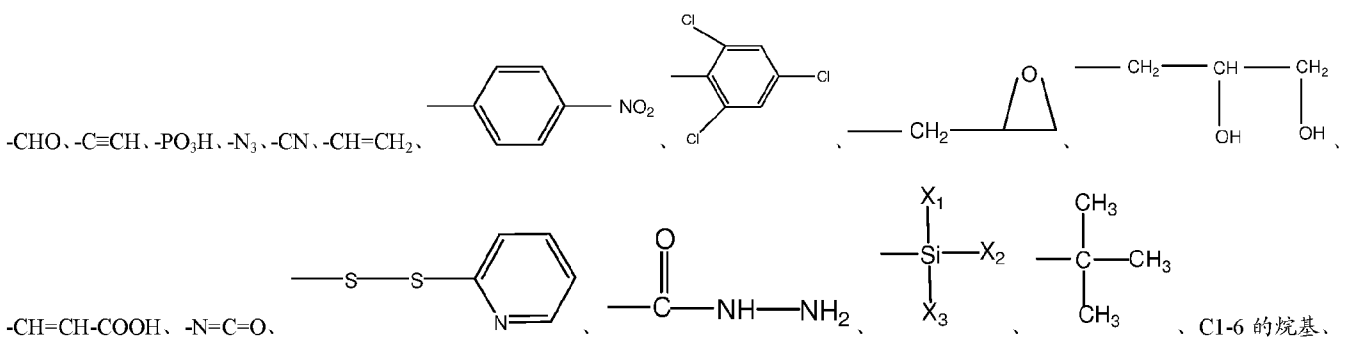
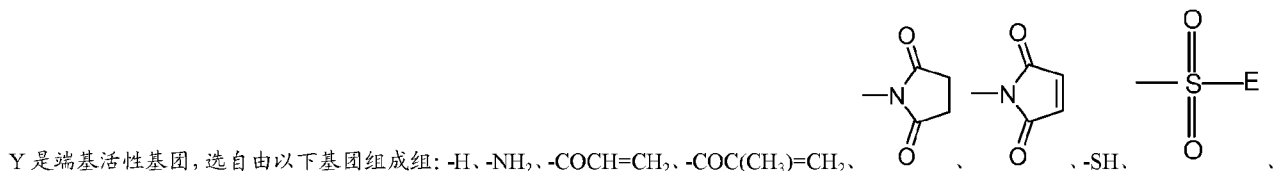
F<sub>1</sub> 为 -Z<sub>1</sub>-Y 型结构；

F<sub>2</sub>，F<sub>3</sub>，F<sub>4</sub>，F<sub>5</sub>，F<sub>6</sub> 为 -Z<sub>2</sub>-Y 型结构；

Z<sub>1</sub> 是连接基团，选自由以下基团组成的组：-O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>OCOO-、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>OCONH-、-OCO(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>COO-、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>COO-和 -O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>CONH-；

i 为 0-10 的整数；

Z<sub>2</sub> 是连接基团，选自由以下基团组成的组：-O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>-、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>NH-、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>NHCOO-、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>NHCONH-和 -O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-；i' 为 0-10 的整数；e 为 1-10 的整数；



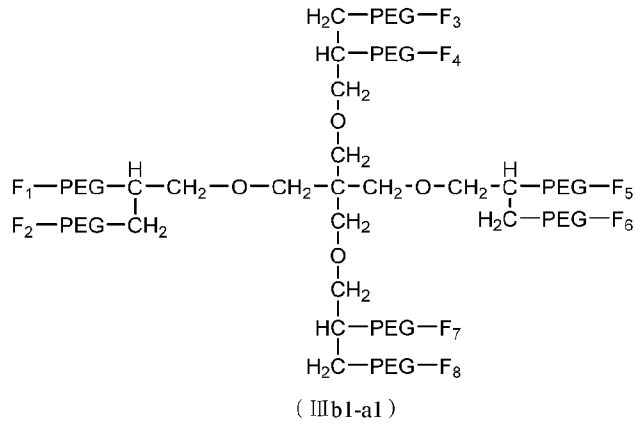
C1-6 的烷氧基；

E 为 C1-10 的烃基或含氟原子的 C1-10 的烃基；

X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub> 为相同或不同的 C1-10 的烃基或 C1-6 的烷氧基；

PEG 为相同或不同的 -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-，m 的平均值为 3-250 的整数。

14、如权利要求 9 所述的多臂聚乙二醇的活性衍生物，其特征在于，所述多臂聚乙二醇的活性衍生物具有通式 IIIb1-a1 的结构：



其中, F<sub>1</sub>和F<sub>2</sub>, F<sub>3</sub>, F<sub>4</sub>, F<sub>5</sub>, F<sub>6</sub>, F<sub>7</sub>, F<sub>8</sub>为不同的-Z-Y型结构;

F<sub>1</sub>为-Z<sub>1</sub>-Y型结构;

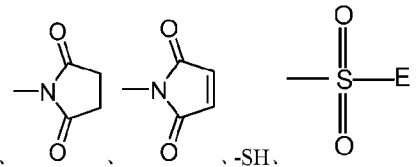
F<sub>2</sub>, F<sub>3</sub>, F<sub>4</sub>, F<sub>5</sub>, F<sub>6</sub>, F<sub>7</sub>, F<sub>8</sub>为-Z<sub>2</sub>-Y型结构;

Z<sub>1</sub>是连接基团,选自由以下基团组成的组: -O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>OCOO-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>OCONH-, -OCO(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>COO-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>COO-和-O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>CONH-;

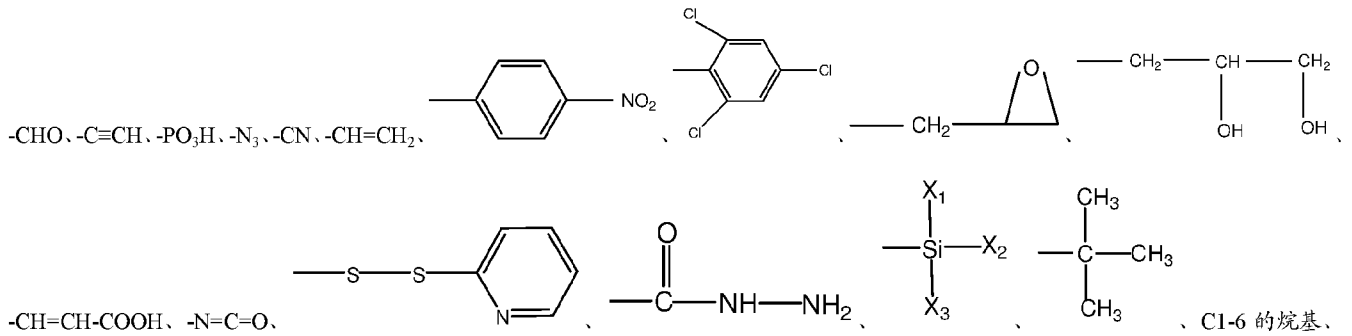
i为0-10的整数;

Z<sub>2</sub>是连接基团,选自由以下基团组成的组: -O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>NH-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>NHCOO-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>NHCONH-和

-O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-; i'为0-10的整数; e为1-10的整数;



Y是端基活性基团,选自由以下基团组成组: -H, -NH<sub>2</sub>, -COCH=CH<sub>2</sub>, -COC(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>,



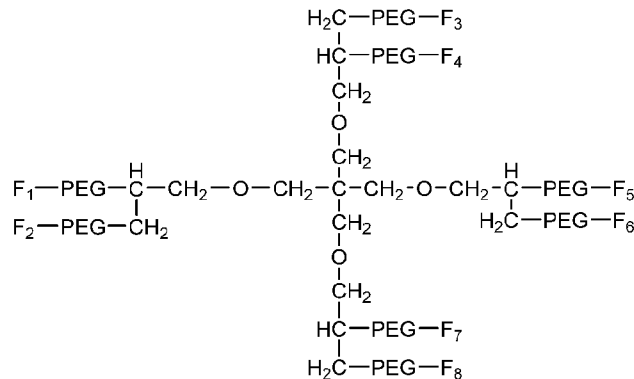
C1-6的烷氧基;

E为C1-10的烷基或含氟原子的C1-10的烷基;

X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>为相同或不同的C1-10的烷基或C1-6的烷氧基;

PEG为相同或不同的-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, m的平均值为3-250的整数。

15、如权利要求9所述的多臂聚乙二醇的活性衍生物,其特征在于,所述多臂聚乙二醇的活性衍生物具有通式IIIb1-a2的结构:



(IIIb1-a2)

其中, F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub>和 F<sub>3</sub>, F<sub>4</sub>, F<sub>5</sub>, F<sub>6</sub>, F<sub>7</sub>, F<sub>8</sub>为不同的-Z-Y型结构;

F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub>为-Z<sub>1</sub>-Y型结构;

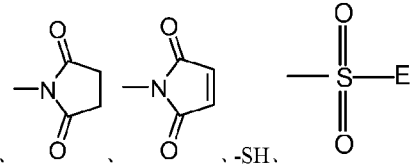
F<sub>3</sub>, F<sub>4</sub>, F<sub>5</sub>, F<sub>6</sub>, F<sub>7</sub>, F<sub>8</sub>为-Z<sub>2</sub>-Y型结构;

Z<sub>1</sub>是连接基团,选自由以下基团组成的组: -O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>OCOO-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>OCONH-, -OCO(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>COO-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>COO-和-O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>CONH-;

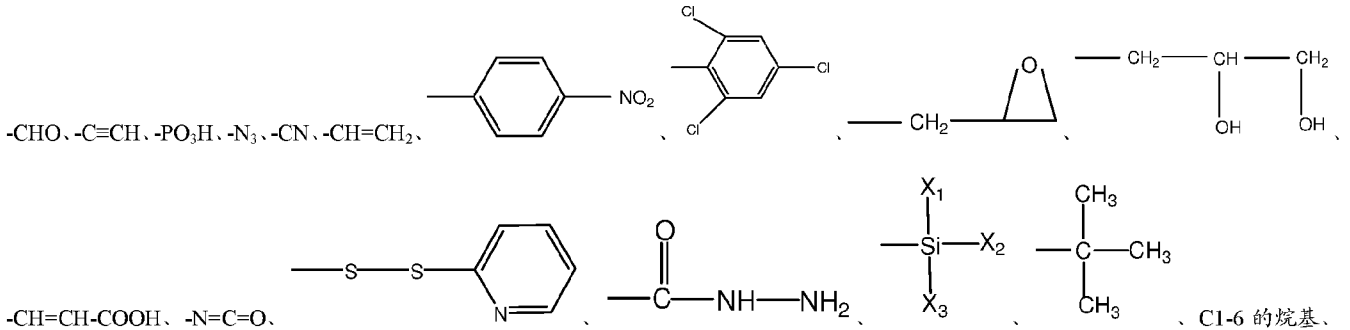
i为0-10的整数;

Z<sub>2</sub>是连接基团,选自由以下基团组成的组: -O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>NH-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>NHCOO-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>NHCONH-和

-O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-; i为0-10的整数; e为1-10的整数;



Y是端基活性基团,选自由以下基团组成组: -H-, -NH<sub>2</sub>-, -COCH=CH<sub>2</sub>-, -COC(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>-,



-CH=CH-COOH-, -N=C=O-,

C1-6的烷氧基;

E为C1-10的烃基或含氟原子的C1-10的烃基;

X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>为相同或不同的C1-10的烃基或C1-6的烷氧基;

PEG为相同或不同的-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, m的平均值为3-250的整数。

16、一种如权利要求10-15任一项所述的多臂聚乙二醇活性衍生物与药物分子的结合物。

17、一种包含权利要求16所述的多臂聚乙二醇活性衍生物与药物分子的结合物以及其药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物。

18、一种包含权利要求10-15任一项所述的多臂聚乙二醇活性衍生物形成的凝胶。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/CN2017/075599**

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C08G 65/28 (2006.01) i; C07C 41/03 (2006.01) i; C07C 43/13 (2006.01) i; A61K 47/60 (2017.01) i; A61K 9/06 (2006.01) i; A61K 31/4745 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C08G 65; C07C 41; C07C 43; A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNKI, CNPAT, WPI, EPODOC, STN: PEG, glycerin?, glycerol, propanetriol, polyol?, polyhydroxy+, multihydroxy+, polyethylene 1w glycol

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 104877127 A (XIAMEN SINOPEG BIOTECH CO., LTD.), 02 September 2015 (02.09.2015), description, paragraphs 0329-0354, 0700-0747, 0889-0900 and 0902-0919	1-18
X	JP 29.12.2016 (TAIYO KAGAKU CO., LTD.), 05 September 2000 (05.09.2000), description, paragraphs 0010-0018 and embodiment 1	1-2
X	GB 1285373 A (SCHERING AG), 16 August 1972 (16.08.1972), description, embodiment 6	1-2
X	JP 2003246835 A (NIPPON STEEL CHEMICAL CO., LTD.), 05 September 2003 (05.09.2003), description, embodiment 1	1-2
A	CN 102108119 A (JENKEM TECHNOLOGY CO., LTD.), 29 June 2011 (29.06.2011), description, embodiment	1-18
A	CN 101724144 A (JENKEM TECHNOLOGY CO., LTD.), 09 June 2010 (09.06.2010), description, embodiment	1-18
A	CN 104497303 A (JENKEM TECHNOLOGY CO., LTD.), 08 April 2015 (08.04.2015), description, embodiment	1-18

Further documents are listed in the continuation of Box C.       See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&amp;”document member of the same patent family</p>
---	--

<p>Date of the actual completion of the international search</p> <p style="text-align: center;">08 May 2017 (08.05.2017)</p>	<p>Date of mailing of the international search report</p> <p style="text-align: center;"><b>27 May 2017 (27.05.2017)</b></p>
<p>Name and mailing address of the ISA/CN:</p> <p>State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451</p>	<p>Authorized officer</p> <p style="text-align: center;"><b>FENG, Gang</b></p> <p>Telephone No.:(86-10) <b>82246813</b></p>

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

**PCT/CN2017/075599**

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 104877127 A	02 September 2015	WO 2016206540 A1	29 December 2016
JP 29.12.2016	05 September 2000	JP 3691678 B2	07 September 2005
		CA 2356474 A1	05 September 2000
GB 1285373 A	16 August 1972	US 3697458 A	10 October 1972
		US 3734871 A	22 May 1973
		JP S5212169 B2	05 April 1977
		JP S5210848 B2	26 March 1977
		DE 1793201 B2	22 December 1976
		CH 527238 A	13 October 1972
JP 2003246835 A	05 September 2003	JP 3905772 B2	18 April 2007
CN 102108119 A	29 June 2011	US 9555123 B2	31 January 2017
		US 2014135486 A1	15 May 2014
		WO 2011075953 A1	30 June 2011
		EP 2518098 A1	31 October 2012
		US 2012282671 A1	08 November 2012
		JP 2013515791 A	09 May 2013
		US 9254335 B2	09 February 2016
CN 101724144 A	09 June 2010	WO 2010060260 A1	03 June 2010
		US 2011286956 A1	24 November 2011
		EP 2360203 A1	24 August 2011
CN 104497303 A	08 April 2015	None	

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2017/075599

<p>A. 主题的分类</p> <p>C08G 65/28(2006.01)i; C07C 41/03(2006.01)i; C07C 43/13(2006.01)i; A61K 47/60(2017.01)i; A61K 9/06(2006.01)i; A61K 31/4745(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																										
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C08G65; C07C41; C07C43; A61K</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNKI, CNPAT, WPI, EPODOC, STN: 甘油, 丙三醇, 多元醇, 多羟基, 聚乙二醇, PEG, glycerin?, glycerol, propanetriol, polyol?, polyhydroxy+, multihydroxy+, polyethylene 1w glycol</p>																										
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>CN 104877127 A (厦门赛诺邦格生物科技有限公司) 2015年 9月 2日 (2015 - 09 - 02) 说明书第0329-0354、0700-0747、0889-0900、0902-0919段</td> <td>1-18</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>JP 2016-12-29 (太阳化学株式会社) 2000年 9月 5日 (2000 - 09 - 05) 说明书第0010-0018段, 实施例1</td> <td>1-2</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>GB 1285373 A (SCHERING AG) 1972年 8月 16日 (1972 - 08 - 16) 说明书实施例6</td> <td>1-2</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>JP 2003246835 A (新日铁化学株式会社) 2003年 9月 5日 (2003 - 09 - 05) 说明书实施例1</td> <td>1-2</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 102108119 A (北京键凯科技股份有限公司) 2011年 6月 29日 (2011 - 06 - 29) 说明书实施例</td> <td>1-18</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 101724144 A (北京键凯科技股份有限公司) 2010年 6月 9日 (2010 - 06 - 09) 说明书实施例</td> <td>1-18</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 104497303 A (北京键凯科技股份有限公司) 2015年 4月 8日 (2015 - 04 - 08) 说明书实施例</td> <td>1-18</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	CN 104877127 A (厦门赛诺邦格生物科技有限公司) 2015年 9月 2日 (2015 - 09 - 02) 说明书第0329-0354、0700-0747、0889-0900、0902-0919段	1-18	X	JP 2016-12-29 (太阳化学株式会社) 2000年 9月 5日 (2000 - 09 - 05) 说明书第0010-0018段, 实施例1	1-2	X	GB 1285373 A (SCHERING AG) 1972年 8月 16日 (1972 - 08 - 16) 说明书实施例6	1-2	X	JP 2003246835 A (新日铁化学株式会社) 2003年 9月 5日 (2003 - 09 - 05) 说明书实施例1	1-2	A	CN 102108119 A (北京键凯科技股份有限公司) 2011年 6月 29日 (2011 - 06 - 29) 说明书实施例	1-18	A	CN 101724144 A (北京键凯科技股份有限公司) 2010年 6月 9日 (2010 - 06 - 09) 说明书实施例	1-18	A	CN 104497303 A (北京键凯科技股份有限公司) 2015年 4月 8日 (2015 - 04 - 08) 说明书实施例	1-18
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																								
X	CN 104877127 A (厦门赛诺邦格生物科技有限公司) 2015年 9月 2日 (2015 - 09 - 02) 说明书第0329-0354、0700-0747、0889-0900、0902-0919段	1-18																								
X	JP 2016-12-29 (太阳化学株式会社) 2000年 9月 5日 (2000 - 09 - 05) 说明书第0010-0018段, 实施例1	1-2																								
X	GB 1285373 A (SCHERING AG) 1972年 8月 16日 (1972 - 08 - 16) 说明书实施例6	1-2																								
X	JP 2003246835 A (新日铁化学株式会社) 2003年 9月 5日 (2003 - 09 - 05) 说明书实施例1	1-2																								
A	CN 102108119 A (北京键凯科技股份有限公司) 2011年 6月 29日 (2011 - 06 - 29) 说明书实施例	1-18																								
A	CN 101724144 A (北京键凯科技股份有限公司) 2010年 6月 9日 (2010 - 06 - 09) 说明书实施例	1-18																								
A	CN 104497303 A (北京键凯科技股份有限公司) 2015年 4月 8日 (2015 - 04 - 08) 说明书实施例	1-18																								
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																										
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 (如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&amp;” 同族专利的文件</p>																										
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2017年 5月 8日</p>	<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2017年 5月 27日</p>																									
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中华人民共和国国家知识产权局 (ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10) 62019451</p>	<p>受权官员</p> <p>冯刚</p> <p>电话号码 (86-10) 82246813</p>																									

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/075599

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	104877127	A	2015年 9月 2日	WO	2016206540	A1	2016年 12月 29日
JP	2016-12-29		2000年 9月 5日	JP	3691678	B2	2005年 9月 7日
				CA	2356474	A1	2000年 9月 5日
GB	1285373	A	1972年 8月 16日	US	3697458	A	1972年 10月 10日
				US	3734871	A	1973年 5月 22日
				JP	S5212169	B2	1977年 4月 5日
				JP	S5210848	B2	1977年 3月 26日
				DE	1793201	B2	1976年 12月 22日
				CH	527238	A	1972年 10月 13日
JP	2003246835	A	2003年 9月 5日	JP	3905772	B2	2007年 4月 18日
CN	102108119	A	2011年 6月 29日	US	9555123	B2	2017年 1月 31日
				US	2014135486	A1	2014年 5月 15日
				WO	2011075953	A1	2011年 6月 30日
				EP	2518098	A1	2012年 10月 31日
				US	2012282671	A1	2012年 11月 8日
				JP	2013515791	A	2013年 5月 9日
				US	9254335	B2	2016年 2月 9日
CN	101724144	A	2010年 6月 9日	WO	2010060260	A1	2010年 6月 3日
				US	2011286956	A1	2011年 11月 24日
				EP	2360203	A1	2011年 8月 24日
CN	104497303	A	2015年 4月 8日		无		

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)