

(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
2016 年 8 月 18 日 (18.08.2016)



(10) 国际公布号
WO 2016/127940 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 319/06 (2006.01) C08G 64/30 (2006.01)
A61K 49/04 (2006.01) B82Y 30/00 (2011.01)
A61K 47/34 (2006.01) B82Y 40/00 (2011.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2016/073743

(22) 国际申请日: 2016 年 2 月 12 日 (12.02.2016)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201510077784.2 2015 年 2 月 13 日 (13.02.2015) CN
201510077770.0 2015 年 2 月 13 日 (13.02.2015) CN

(71) 申请人: 苏州大学 (SOOCHOW UNIVERSITY)
[CN/CN]; 中国江苏省苏州苏州工业园区仁爱路 199 号, Jiangsu 215123 (CN)。

(72) 发明人: 钟志远 (ZHONG, Zhiyuan); 中国江苏省苏州苏州工业园区仁爱路 199 号, Jiangsu 215123 (CN)。 邹艳 (ZOU, Yan); 中国江苏省苏州苏州工业园区仁爱路 199 号, Jiangsu 215123 (CN)。 魏耀华 (WEI, Yaohua); 中国江苏省苏州苏州工业园区仁爱路 199 号, Jiangsu 215123 (CN)。 孟凤华 (MENG,

Fenghua); 中国江苏省苏州苏州工业园区仁爱路 199 号, Jiangsu 215123 (CN)。

(74) 代理人: 苏州创元专利商标事务所有限公司 (SUZHOU CREATOR PATENT AND TRADEMARK AGENCY, LTD); 中国江苏省苏州姑苏区干将西路 93 号 5 楼/陶海锋, Jiangsu 215002 (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, 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, KN, KP, KR, 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: CYCLIC CARBONATE MONOMER CONTAINING DOUBLE IODINE, BIODEGRADABLE POLYMER PREPARED THEREBY AND USE

(54) 发明名称: 含双碘环碳酸酯单体、由其制备的生物可降解聚合物及应用

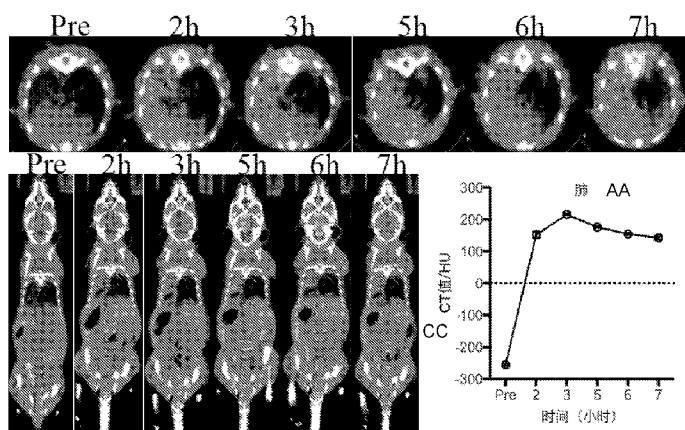


图 21

AA Lung
BB Time (hour)
CC CT value/HU

(57) Abstract: Disclosed are a cyclic carbonate monomer containing double iodine, a biodegradable polymer prepared thereby and a use. The polymer can be obtained by ring-opening polymerization of the cyclic carbonate monomer containing double iodine, without affecting the ring-opening polymerization and without a protection and deprotection process. The polymer which is obtained by ring-opening polymerization of the cyclic carbonate monomer of the present invention can be assembled into a nano-vesicle and a micelle as a drug carrier, a biological tissue scaffold or a CT contrast media.

(57) 摘要: 本发明公开了一种含双碘环碳酸酯单体、由其制备的生物可降解聚合物及应用。聚合物可以通过含双碘的环碳酸酯单体开环聚合得到, 而不影响开环聚合, 并且无需保护和脱保护过程; 利用本发明所述的环碳酸酯单体开环聚合得到的聚合物可组装成纳米囊泡和胶束做为药物载体、生物组织支架或者 CT 造影剂。



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))。

说明书

发明名称: 含双碘环碳酸酯单体、由其制备的生物可降解聚合物及应用

技术领域

[0001] 本发明涉及一种生物可降解聚合物材料及其应用，具体涉及一种侧链含双碘的生物可降解聚合物及其应用，属于医药材料领域。

背景技术

[0002] 生物可降解聚合物具有非常独特的性能，例如它们通常具有良好的生物相容性，能在体内降解，降解产物可被人体吸收或通过人体正常生理途径排出体外，而被广泛应用于生物医学的各个领域，如手术缝合线、骨固定器械、生物组织工程支架材料、和药物控制释放载体等。其中，合成的生物可降解聚合物由于其免疫原性较低、其性能含如降解性能和机械性能等均可方便得到控制等而尤其受到关注。合成的生物可降解聚合物主要有脂肪族聚酯、聚碳酸酯、聚氨基酸、聚磷酸酯、聚酸酐、聚原酸酯等。其中，聚碳酸酯如聚三亚甲基环碳酸酯（PTMC）和脂肪族聚酯如聚乙交酯（PGA）、聚丙交酯（PLA）、丙交酯-乙交酯共聚物（PLGA）、聚己内酯（PCL）等是最常用的生物可降解聚合物，已获得美国食品药物管理部门（FDA）的许可。

[0003] 但是，现有的生物可降解聚合物如PTMC、PGA、PLA、PLGA和PCL等结构比较单一，缺乏可用于修饰的官能团，往往难以满足医学需求，例如，基于这些传统生物可降解聚合物的药物载体或是表面修饰涂层存在稳定性差的致命弱点。

[0004] 近年来，文献报道了许多不同类型的功能性生物可降解聚合物。人们尤其对含有羟基（OH）、羧基（COOH）、氨基（NH₂）、巯基（SH）等功能基团的生物可降解聚合物感兴趣，因为带有这些功能性基团的聚合物可以直接键接一些药物，实现药物的可控持续释放；或者一些具有生物活性的分子通过功能基团连接到聚合物上，就可以改善整个材料的生物相容性和生物活性。功能性生物可降解聚合物通常是通过开环聚合功能性的环状单体，或通过解保护或通过进

一步修饰而得到。聚碳酸酯的生物降解产物主要是二氧化碳和中性的二元醇，不产生酸性降解产物，其中功能性环状碳酸酯单体可以和很多环酯类单体，如乙交酯（GA）、丙交酯（LA）、己内酯（ ϵ -CL）等，以及其它环状碳酸酯单体共聚，得到不同性能的生物可降解聚合物。

技术问题

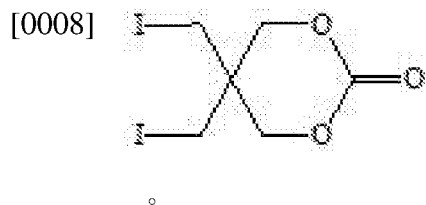
[0005] 现有技术中，由于在开环聚合过程中，环碳酸酯单体结构中存在易于反应的基团，因此在由单体制备功能性环状生物可降解聚合物时，都需要通过保护和脱保护步骤，这导致制备过程繁琐。

问题的解决方案

技术解决方案

[0006] 本发明的目的是，提供一种含双碘环碳酸酯单体及其制备方法。

[0007] 为达到上述目的，本发明具体的技术方案为：一种含双碘环碳酸酯单体，其化学结构式如下：



[0009] 本发明还公开了上述含双碘环碳酸酯单体的制备方法，包括以下步骤：将二溴新戊二醇与金属碘化物在低沸点溶剂中反应得到化合物A；然后在氮气气氛中，在环醚类溶剂中，将化合物A与氯甲酸乙酯、三乙胺反应得到含双碘环碳酸酯化合物。

[0010] 上述技术方案中，二溴新戊二醇与金属碘化物的摩尔比为1:(2~4)；化合物A与氯甲酸乙酯、三乙胺的摩尔比为1:(2~3):(2~3)；碘化物为碘化钾或碘化钠；所述低沸点溶剂一般指沸点不高于80°C的有机溶剂，比如丙酮、甲醇、二氯乙烷、丁酮等，本发明优选为丙酮；环醚类溶剂优选为四氢呋喃。

[0011] 优选的技术方案中，制备含双碘环碳酸酯化合物时，先将化合物A与氯甲酸乙酯溶于环醚类溶剂，再滴加三乙胺。

[0012] 优选的技术方案中，上述制备方法还包括提纯处理，具体为：

[0013] i、化合物A的提纯：反应结束后，抽滤反应物；再旋蒸滤液得到白色固体化合物A；ii、含双碘环碳酸酯化合物的提纯：反应结束后，过滤，滤液经旋转浓缩，再用乙醚进行重结晶，得到白色晶体，即含双碘环碳酸酯化合物。上述抽滤、旋蒸、旋转浓缩以及重结晶都属于现有技术，本领域技术人员可以根据需要自行选择。本发明优选在含双碘环碳酸酯化合物提纯时，用乙醚重结晶3-5次。

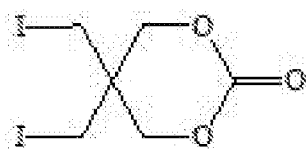
[0014] 本发明还公开了一种侧链含双碘功能基团的生物可降解聚合物，其含有含双碘环碳酸酯单元，由含双碘环碳酸酯单体通过以下方式聚合得到：

[0015] (1) 含双碘环碳酸酯单体均聚；

[0016] (2) 含双碘环碳酸酯单体与其它碳酸酯单体共聚；

[0017] (3) 含双碘环碳酸酯单体与环酯单体共聚；

[0018] 所述含双碘环碳酸酯单体为



；

[0019] 所述侧链含双碘功能基团的生物可降解聚合物的分子量为3~500kDa。

[0020] 以质量计，上述侧链含双碘功能基团的生物可降解聚合物分子链上含碘量为5%~65%。

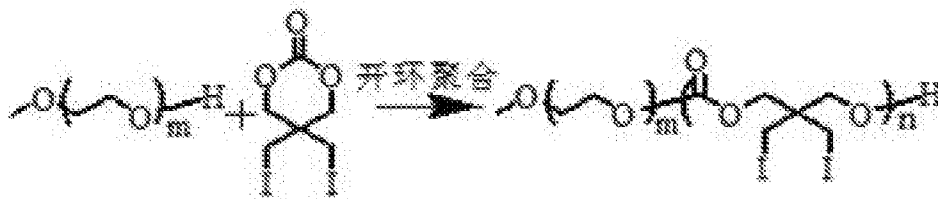
[0021] 上述技术方案中，含双碘环碳酸酯单体聚合时，以聚乙二醇、乙二醇、异丙醇或丙炔醇为引发剂，双（双三甲基硅基）胺锌为催化剂。

[0022] 上述侧链含双碘功能基团的生物可降解聚合物由含双碘环碳酸酯单体开环均聚聚合得到或者以聚乙二醇等为引发剂，含双碘环碳酸酯单体和其他单体进行开环共聚反应得到。所述其他单体包括其他碳酸酯单体，比如含双硫环碳酸酯、2,4,6-三甲氧基苯甲缩醛季戊四醇碳酸酯或者三亚甲基环碳酸酯(TMC)；还包括环酯单体，比如乙交酯、己内酯(ϵ -CL)或丙交酯(LA)。由于碘基团不影响开环聚合，在聚合过程中无需保护和脱保护过程。含双碘环碳酸酯单体聚合时，聚合温度为40°C，聚合时间为24~72小时。

[0023] 本发明中，以聚乙二醇为引发剂，二氯甲烷作溶剂，双（双三甲基硅基）胺锌

为催化剂，引发上述含双碘环碳酸酯单体进行开环聚合反应，形成两嵌段共聚物PEG-*b*-PIC；反应式为：

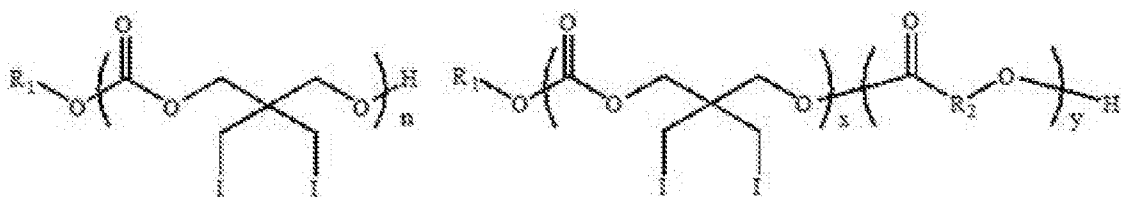
□



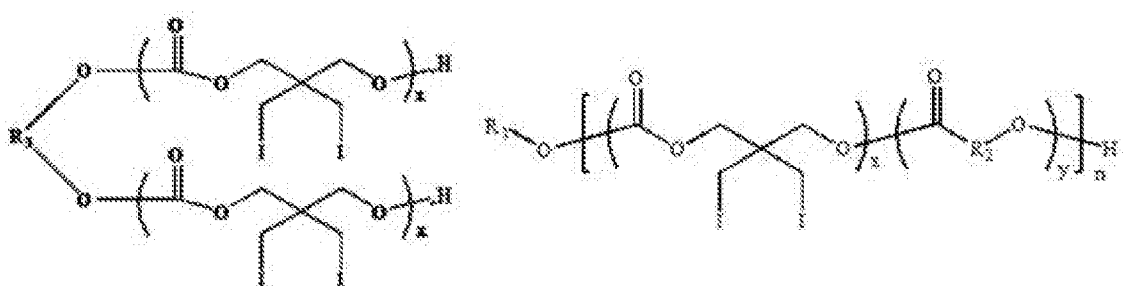
[0024] 还可以二氯甲烷作溶剂，双（双三甲基硅基）胺锌为催化剂，以聚乙二醇、乙二醇、异丙醇或丙炔醇为引发剂，二氯甲烷作溶剂，双（双三甲基硅基）胺锌为催化剂，引发上述含双碘环碳酸酯单体与其余其它碳酸酯单体进行开环共聚合反应，形成共聚物；还可以二氯甲烷作溶剂，双（双三甲基硅基）胺锌为催化剂，以聚乙二醇、乙二醇、异丙醇或丙炔醇为引发剂，引发上述含双碘环碳酸酯单体与环酯单体的开环共聚合反应，形成共聚物。

[0025] 根据本发明的方法得到的侧链含双碘功能基团的生物可降解聚合物的化学结构式可以如下所示：

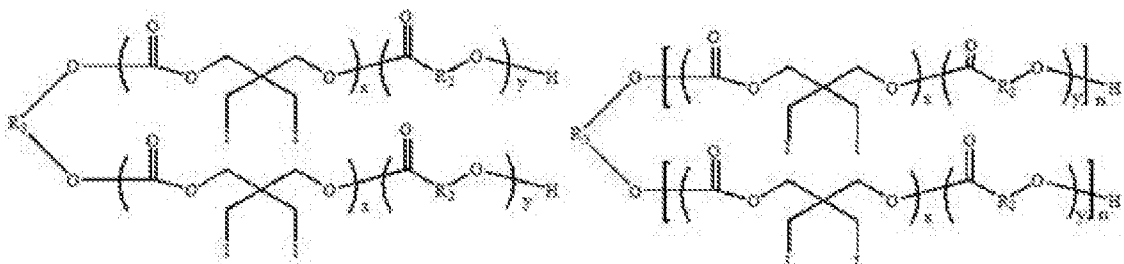
□



□

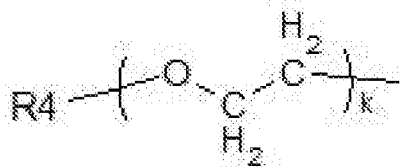


□



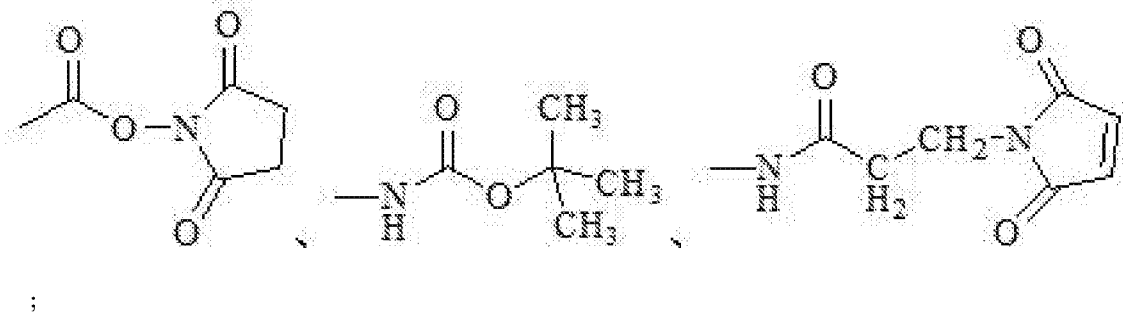
[0026] 其中, R1选自以下基团中的一种: $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}^\circ\text{CH}$ 、

[0027]



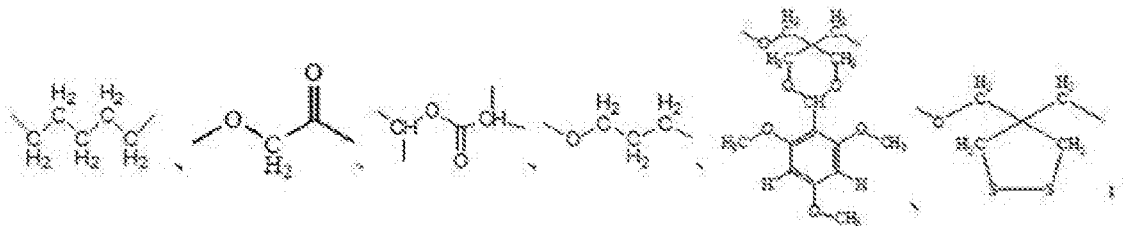
, 式中 $k = 20 \sim 250$, R4选自以下基团中的一种:

[0028] $-\text{CH}_3$ 、



[0029] R2选自以下基团中的一种:

[0030]



R3为基团:



或



；式中 $a = 2、3、4$ ； $b = 20 \sim 250$ 。

[0031] 由本发明的环碳酸酯单体与侧链含双硫五元环功能基团碳酸酯单体开环聚合得到的含有碘的聚合物，具有良好的生物可降解性，可以在催化量的还原剂如二巯代苏糖醇或谷胱甘肽催化下形成稳定的化学交联，但在细胞内还原环境下会快速解交联；可以用于制备药物载体。并且含有碘的功能生物可降解聚合物由于其具有特殊的显影效果，可用于CT显影剂或者生物组织工程支架。上述侧链含双碘功能基团的生物可降解聚合物可以作为造影剂，在生物体诊断过程中发挥作用。

[0032] 所以本发明请求保护上述侧链含双碘功能基团的生物可降解聚合物在制备药物载体中的应用；所述侧链含双碘功能基团的生物可降解聚合物的分子量为 $3 \sim 50$ kDa；所述侧链含双碘功能基团的生物可降解聚合物分子链上含碘量为 $5\% \sim 65\%$ 。

[0033] 本发明请求保护上述侧链含双碘功能基团的生物可降解聚合物在制备生物组织工程支架中的应用；所述侧链含双碘功能基团的生物可降解聚合物的分子量为 $5 \sim 500$ kDa；所述侧链含双碘功能基团的生物可降解聚合物分子链上含碘量为 $35\% \sim 65\%$ 。

[0034] 本发明请求保护上述侧链含双碘功能基团的生物可降解聚合物在制备CT造影剂中的应用；所述侧链含双碘功能基团的生物可降解聚合物的分子量为 $100 \sim 500$ kDa；所述侧链含双碘功能基团的生物可降解聚合物分子链上含碘量为 $35\% \sim 65\%$ 。

发明的有益效果

有益效果

[0035] 由于上述方案的实施，本发明与现有技术相比，具有以下优点：

[0036] 1. 本发明首次利用含双碘功能基团的环状碳酸酯单体通过活性可控开环均聚合或与其他碳酸酯单体、环酯单体的共聚合得到分子量可控、分子量分布较窄的生物可降解聚合物，由于碘基团不影响环碳酸酯单体的开环聚合，因此聚合过

程无需现有技术中的保护和脱保护过程，简化了操作步骤，克服了现有技术中环碳酸酯聚合需要保护与脱保护的技术偏见。

- [0037] 2. 本发明公开的环碳酸酯单体制备简单，由其可以方便的开环聚合得到生物相容性好的包含碳酸酯链段的聚合物；该聚合物可进一步进行自组装用于控制药物释放体系、组织工程和CT造影剂，在生物材料方面，具有良好的应用价值。

对附图的简要说明

附图说明

- [0038] 图1为实施例一中含双碘环碳酸酯单体的核磁谱图；
- [0039] 图2为实施例三中侧链含双碘基团的生物可降解聚合物的核磁图；
- [0040] 图3为实施例五中侧链含双碘基团的生物可降解聚合物的核磁图；
- [0041] 图4为实施例十三中侧链含双碘基团的生物可降解共聚物纳米粒子粒径分布图；
- [0042] 图5为实施例十三中侧链含双碘基团的生物可降解共聚物纳米粒子细胞毒性结果图；
- [0043] 图6为实施例十四中生物可降解聚合物纳米粒子的透射电子显微镜（TEM）图；
- [0044] 图7为实施例十五中侧链含双碘基团的生物可降解聚合物的细胞毒性结果图；
- [0045] 图8为实施例十九中侧链含双碘基团的生物可降解聚合物形成的靶向纳米粒子的CT造影；
- [0046] 图9为实施例二十中侧链含双碘基团的生物可降解聚合物纳米粒子通过尾静脉注射在小鼠体内循环的CT图；
- [0047] 图10为实施例二十中侧链含双碘基团的生物可降解聚合物纳米粒子通过尾静脉注射在小鼠体内循环的CT值图；
- [0048] 图11为实施例二十中侧链含双碘基团的生物可降解聚合物纳米粒子通过尾静脉注射在小鼠体膀胱内的CT图；
- [0049] 图12为实施例二十中侧链含双碘基团的生物可降解聚合物纳米粒子通过尾静脉注射在小鼠体内的CT造影图；
- [0050] 图13为实施例二十一中侧链含双碘基团的生物可降解聚合物PEG- *b*-PIC的CT图

片；

[0051] 图14为实施例二十二中侧链含双碘基团的生物可降解聚合物PEG-*b*-PIC纳米粒子体外的X射线衰减系数和体外的CT效果图；

[0052] 图15为实施例二十三中侧链含双碘基团的生物可降解聚合物PEG-*b*-PIC纳米粒子的体外渗透压结果；

[0053] 图16为实施例二十四中侧链含双碘基团的生物可降解聚合物PEG-*b*-PIC纳米粒子的体内急毒性实验中的血常规测试；

[0054] 图17为实施例二十四中侧链含双碘基团的生物可降解聚合物PEG-*b*-PIC纳米粒子的体内急毒性实验室中的血液生化测试；

[0055] 图18为实施例二十五中侧链含双碘基团的生物可降解聚合物PEG-*b*-PIC纳米粒子作为血池造影的CT图像；

[0056] 图19为实施例二十六中侧链含双碘基团的带有新生血管靶向分子cRGD的cRGD-PEG-*b*-PIC纳米粒子对于U87MG脑胶质瘤的CT成像；

[0057] 图20为实施例二十六中侧链含双碘基团的带有新生血管靶向分子cRGD的cRGD-PEG-*b*-PIC纳米粒子对于MCF-7人乳腺癌的CT成像；

[0058] 图21为实施例二十七中侧链含双碘基团的带有新生血管靶向分子cRGD的cRGD-PEG-*b*-PIC纳米粒子对于A549原位肺癌的CT成像；

[0059] 图22为实施例二十八中侧链含双碘基团的PEG-*b*-PIC纳米粒子对于SMMC-7721原位肝癌的CT成像。

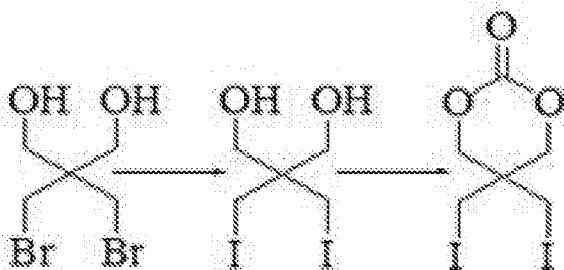
发明实施例

本发明的实施方式

[0060] 下面结合实施例和附图对本发明作进一步描述：

[0061] 实施例一 含双碘环碳酸酯单体（IC）的合成：

□



[0062] 1、二溴新戊二醇 (20g, 76.4 mmol) 溶在300mL 丙酮中完全溶解, 加入碘化钾 (25.3 g, 152.4 mmol), 避光冷凝回流反应24小时。反应物抽滤除去生成的溴化钾, 然后旋转蒸发得白色固体为化合物A, 产率: 97.5%;

[0063] 2、在氮气保护下, 化合物A (5 g, 14.0mmol) 溶于干燥过的THF (150mL) 中, 搅拌至完全溶解。接着冷却到0°C, 加入氯甲酸乙酯 (2.81 mL, 29.5 mmol), 然后逐滴加入Et₃N (4.1 mL, 29.5 mmol)。待滴加完毕后, 该体系在冰水浴条件下继续反应4h。反应结束后, 过滤掉产生的Et₃N·HCl, 滤液经旋转浓缩, 最后用乙醚进行重结晶, 得到白色晶体, 即含双碘环碳酸酯单体 (IC), 产率: 32%。附图1为上述产物IC的 ¹H NMR核磁图谱 (400MHz, CDCl₃): δ 3.62 (s, 4H), 4.43 (s, 4H)。IC的元素分析为: C: 18.43 %, H: 2.05 %, O: 12.62 % (理论: C: 18.85 %, H: 2.09 %, O: 12.56 %, I: 66.49%), 质谱: MS: 381.2 (理论分子量: 382)。

[0064] 实施例二 含双碘环碳酸酯单体 (IC) 的合成:

[0065] 二溴新戊二醇 (20g, 76.4 mmol) 溶在300mL 四氢呋喃中完全溶解, 加入碘化钠 (25.3 g, 152.4 mmol), 避光冷凝回流反应24小时。反应物抽滤除去生成的溴化钠, 然后旋转蒸发得白色固体为化合物A, 产率: 95.5%; 在氮气保护下, 化合物A (5 g, 14.0mmol) 溶于干燥过的1,4-环氧六环 (150mL) 中, 搅拌至完全溶解。接着冷却到0°C, 加入氯甲酸乙酯 (2.81 mL, 29.5 mmol), 然后逐滴加入Et₃N (4.1 mL, 29.5 mmol)。待滴加完毕后, 该体系在冰水浴条件下继续反应4 h。反应结束后, 过滤掉产生的Et₃N·HCl, 滤液经旋转浓缩, 最后用乙醚进行重结晶, 得到白色晶体, 即含双碘碳酸酯单体 (IC), 产率: 23%。

[0066] 实施例三 两嵌段聚合物PEG5k-*b*-PIC22.7k的合成

[0067] 在手套箱里, 0.6 g (1.57 mmol) IC单体和0.1 g (0.02 mmol) 聚乙二醇溶在3 mL二氯甲烷中, 加入密封反应器里, 然后加入双(双三甲基硅基)胺锌的二氯甲烷溶液 (0.1 mol/L), 密封反应器, 放入40°C油浴中反应3天后, 用2滴冰乙酸终止反应, 在冰乙醚中进行沉淀, 最终经过过滤、真空干燥得到产物PEG5k-*b*-PIC22.7k。附图2为上述侧链含双碘功能基团的生物可降解聚合物的核磁图谱。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 3.30 (-OC H₃-), 3.63 (-CCH₂-), 3.74 (-C H₂C H₂-),

4.38 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)。GPC测的分子量: 32.4 kDa, 分子量分布: 1.42。

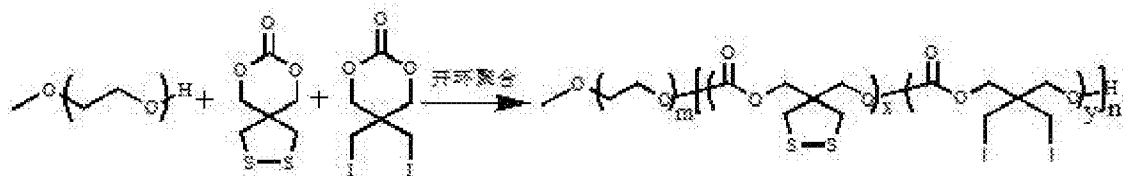
[0068] 实施例四 两嵌段聚合物 PEG5k-*b*-PIC50k的合成

[0069] 将实施例三中IC单体的用量改为1g (2.61mmol), 最终经过反应得到产物PEG 5k-*b*-PIC50k, 称为侧链含双碘的聚合物, 属于生物可降解聚合物。

[0070] 实施例五 侧链含双碘的生物可降解聚合物PEG5k-P(CDC5.6k-*co*-IC27.2k)的合成

[0071] 在氮气环境下, 0.026 g (0.14 mmol) 双硫五元环碳酸酯单体 (CDC) 和0.13 g (0.34 mmol) 的侧链含双碘碳酸酯单体 (IC) 溶在1 mL二氯甲烷中, 加入密封反应器里, 然后加入分子量5000的聚乙二醇 0.022 g (0.0043 mmol) 和0.1 mol/L的催化剂双(双三甲基硅基)胺锌的二氯甲烷溶液 (0.1 mol/L), 密封反应器, 放入40°C油浴中反应2天后, 用冰乙酸终止反应, 在冰乙醚中沉淀, 最终经过过滤、真空干燥得到两嵌段侧链含双碘基团的生物可降解聚合物PEG5k-P(CDC5.6k-*co*-IC27.2k)。附图3为上述聚合物的核磁图谱, ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 3.08 (s, $-\text{CCH}_2$), 3.64 (s, $-\text{CCH}_2$), 3.30 (m, $-\text{OCH}_3$), 3.65 (t, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 4.25 (m, $-\text{CCH}_2$), 4.38 (m, $-\text{CCH}_2$); 核磁计算得到 $m=113.6$, $x=29.2$, $y=71.2$, $n=100.4$) GPC测的分子量: 53.2 kDa, 分子量分布: 1.42。

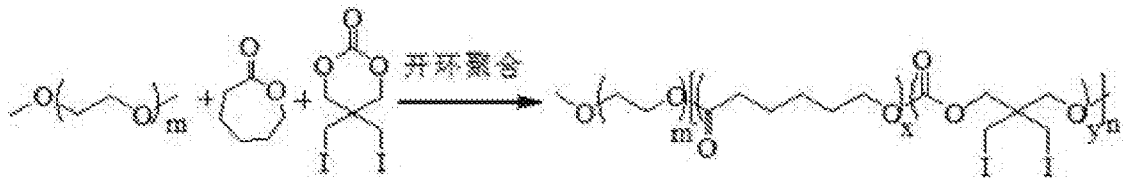
[]



[0072] 实施例六 侧链含双碘的生物可降解聚合物PEG5k-P(IC4.8k-*co*-CL14.2k)的合成

[0073] 在氮气环境下, 0.5 g (1.3 mmol) IC单体和1.5 g (13.2 mmol) 的己内酯 (ϵ -CL) 溶在10mL二氯甲烷中, 加入密封反应器里, 然后加入分子量5000的聚乙二醇 0.5 g (0.1 mmol) 和1 mL的催化剂双(双三甲基硅基)胺锌的二氯甲烷溶液 (0.1 mol/L), 接着把反应器密封好, 转移出手套箱, 放入40°C油浴中反应1天后, 用冰乙酸终止反应, 在冰乙醚中沉淀, 最终经过过滤、真空干燥得到产物PEG5k-P(IC4.8k-*co*-CL14.2k), 核磁计算得到 $m=113.6$, $x=122.8$, $y=13.1$, $n=135.9$; GPC测的分子量: 31.3 kDa, 分子量分布: 1.42。

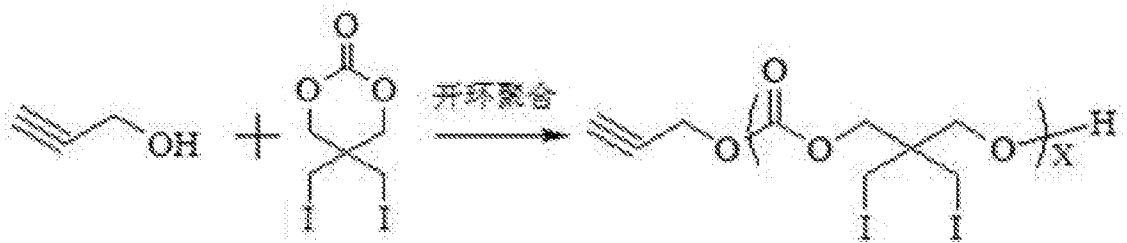
□



[0074] 实施例七 侧链含双碘的碳酸酯均聚物Alk-PIC3.8k的合成

[0075] 在氮气环境下, 0.5 g (1.3 mmol) IC单体溶在1 mL二氯甲烷中, 加入密封反应器里, 然后加入精制的丙炔醇1 mmol/L 和1 mL的催化剂双(双三甲基硅基)胺锌的二氯甲烷溶液(0.1 mol/L), 密封反应器, 放入40°C油浴中反应1天后, 用冰乙酸终止反应, 在冰乙醚中沉淀, 最终过滤、真空干燥得到产物侧链含双碘基团的碳酸酯均聚物Alk-PIC4.8k, 核磁计算得到 $x=12.6$, GPC测的分子量: 0.62 kDa, 分子量分布: 1.28。

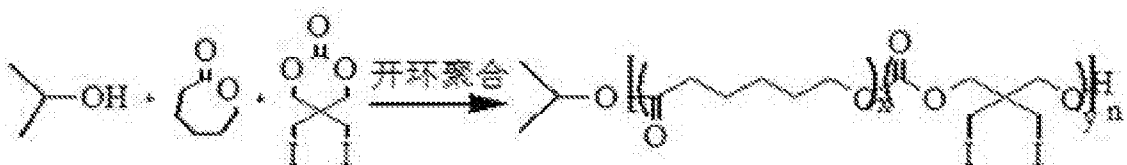
□



[0076] 实施例八 侧链含双碘的生物可降解聚合物iPr-P(IC0.7k - co-CL90k)的合成

[0077] 在氮气环境下, 0.1 g (0.26 mmol) IC单体和10g (87.7 mmol) 的己内酯单体 (CL) 溶在10mL二氯甲烷中, 加入密封反应器里, 然后加入异丙醇6 mg (0.1 mmol) 和1mL的催化剂双(双三甲基硅基)胺锌的二氯甲烷溶液(0.1 mol/L), 接着把反应器密封好, 转移出手套箱, 放入40°C油浴中反应2天后, 用冰乙酸终止反应, 在冰乙醚中沉淀, 最终经过过滤、真空干燥得到产物iPr-P(IC0.7k - co-CL90k), 核磁计算得到 $x=1.8$, $y=78.9$, $n=80.7$; GPC测的分子量: 111.3 kDa, 分子量分布: 1.53。

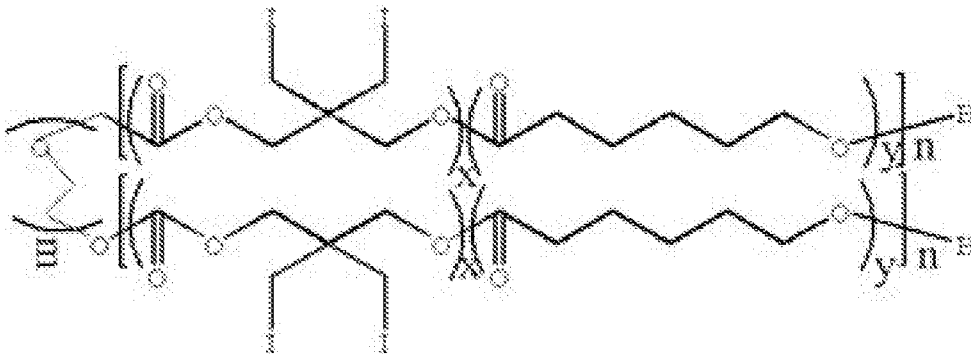
□



[0078] 实施例九 侧链含双碘聚合物P(IC-co-CL)(6.21k)-PEG(0.5k)-P(IC-co-CL)(6.21k)的合成

[0079] 在氮气环境下, 1.5 g (13.2 mmol) ϵ -CL和0.0625 g (0.164 mmol) IC单体溶在8 mL二氯甲烷中, 加入密封反应器里, 后加入0.05 g的PEG500 (0.01 mmol) 和1 mL的催化剂双(双三甲基硅基)胺锌的二氯甲烷溶液(0.1 mol/L), 40°C油浴中反应一天后, 用冰乙酸终止反应, 在冰乙醚中沉淀, 最终经过过滤、真空干燥得到聚合物P(IC-*co*-CL)(6.21k)-PEG(0.5k)-P(IC-*co*-CL)(6.21k)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 1.40 (m, -COCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-), 1.65 (m, -COCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-), 2.30 (t, -COCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-), 3.63 (s, -CCH₂), 4.03 (t, -COCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂O-), 4.05 (s, -CH₂OCOCHCH₂-), 4.07 (s, -OCH₂CCH₂O-), 4.38 (m, -CCH₂); 核磁计算得到 m=11.4, x=6.3, y=43.9, n=51.2; GPC测的分子量: 14.6 kDa, 分子量分布: 1.38。

[]



[0080] 实施例十 两嵌段侧链含双碘聚合物NHS-PEG6.5k-PIC50k的合成

[0081] 在氮气环境下, 1 g (2.61mmol) IC 溶在3 mL二氯甲烷中, 加入密封反应器里, 然后加入0.065 g (0.01mmol) NHS-PEG6500和0.5 mL的催化剂双(双三甲基硅基)胺锌的二氯甲烷溶液(0.1 mol/L), 接着把反应器密封好, 转移出手套箱, 40°C油浴反应2天后, 冰乙酸终止反应, 冰乙醚中沉淀, 最终经过过滤、真空干燥得到NHS-PEG6.5k-PIC50k。

[0082] 实施例十一 两嵌段侧链含双碘聚合物Mal-PEG6k-PIC50k的合成

[0083] 在氮气环境下, 1 g (2.61 mmol) IC溶在3 mL二氯甲烷中, 加入密封反应器里, 然后加入0.06 g (0.01 mmol) Mal-PEG6000 和0.1 mol/L的催化剂双(双三甲基硅基)胺锌的二氯甲烷溶液(0.1 mL) 40°C油浴反应2天, 后处理同实施例二, 得到Mal-PEG6k-PIC50k。

[0084] 实施例十二 靶向两嵌段聚合物cNGQ-PEG6.5k-PIC50k的合成

[0085] 环状多肽cNGQGEQc (cNGQ) 偶联的聚合物cNGQ-PEG6.5k-PIC50k的合成分为两步, 第一步如实施例四制备NHS-PEG6.5k-PIC50k; 第二步为cNGQ 的氨基与其通过酰胺化反应键合。先将上述聚合物NHS-PEG6.5k-P溶在DMF中, 加入两倍摩尔量的cNGQ, 30°C反应两天后, 透析除去游离cNGQ, 冷冻干燥得到cNGQ-PEG6.5k-P, 通过核磁和BCA蛋白试剂盒计算cNGQ接枝率为92%。

[0086] 采用上述类似的制备方法可以制备多种侧链含双碘的生物可降解双亲性聚合物, 原料比例以及表征见表1。

[0087] 表1 各个聚合物制备条件、产物的核磁及GPC表征结果

□

聚合物	制备投料量(mmol)			重复单元数(核磁)			产物分子量和分子量分布	
	引发剂(PEG)	IC	第二单体: CDC/TMC/LA/ TMBPEC或 CL	m	x (IC)	y	分子量 (kg/mol) 核磁	PDI
PEG5k- <i>b</i> -PIC100k	0.01	2.61	-	114	262.8		105.4	1.40
PEG1.9k- <i>b</i> -PIC100k	0.01	2.61	-	43	264.7		103	1.37
PEG6.5k- <i>b</i> -PIC100k	0.02	5.23	-	148	264.1		107.4	1.34
PEG5k- <i>b</i> -PIC12.3k	0.02	0.79	-	114	33		17.6	1.36
PEG5k- <i>b</i> -PIC7.6k	0.02	0.52	-	114	21.5		13.2	1.32
PEG5k- <i>b</i> -PIC2.8k	0.02	0.26	-	114	7.3		7.8	1.34
PEG1.9k-P(IC3.7k-co-CL3.8k)	0.21	1	0.4	43	10	32	9.6	1.32
PEG5k-P(CL3.8k-PIC0.7k)	0.31	0.26	0.35	114	2	33	9.5	1.33
PEG1.9k-P(CL1.8k-PIC0.7k)	0.1	0.42	1.76	43	2	16	4.4	1.32
PEG1.9k- <i>b</i> -PIC0.8k	1	2.6		43	2.1		2.7	1.30
PEG5k-P(IC2.8k-co-TMBPEC3.2k)	0.1	0.08	1.2	114	7.3	10	11.6	1.53
PEG5k-P(IC4.9k-co-TMC19k)	0.02	0.26	3.85	114	12.8	186	29.2	1.48
PEG5k-PLA7.8k-PIC1.7k	0.05	0.26	2.78	114	8.9	122	14.7	1.47
PEG5k-P(CDC5k-co-IC50k)	0.02	2.61	0.52	114	126.4	24	57.9	1.31
PEG10k- <i>b</i> -PIC50K	0.01	2.61		227	125.7		58	1.33
NHS-PEG6.5k-P(CDC5k-co-IC50k)	0.01	2.61	0.52	114	131.1	24	61.2	1.32
Mal-PEG6k-P(CDC5k-co-IC50k)	0.01	2.61	0.52	114	131.4	24	60.8	1.33

[0088] 实施例十三 MTT 测试PEG5k-P(CDC5.6k-co-IC27.2k)囊泡的细胞毒性

[0089] 聚合物PEG5k-P(CDC5.6k-co-IC27.2k)纳米囊泡通过透析方法制备。具体过程是: 将5 mg聚合物PEG5k-P(CDC5.6k-co-IC27.2k)溶在1 mL N,N二甲基甲酰胺中, 在25°C搅拌条件下, 向其中滴加4.0mL磷酸盐缓冲溶液(10mM, pH 7.4)。得

到的溶液搅拌1 h后，装入预先准备好的透析袋中（SPECTRA/POR, MWCO: 3500），用磷酸盐缓冲溶液（10mM, pH 7.4）透析24 h得到交联的纳米囊泡。由图4可知，动态激光光散射（DLS）测试结果显示该纳米囊泡的水合直径115nm，粒径分布0.11。

[0090] 采用MTT法对PEG5k-P(CDC5.6k- co-IC27.2k)纳米囊泡的细胞毒性进行测试。使用到的细胞为B16（鼠黑色素瘤细胞）和L929（人成纤维细胞）。在37°C，5%二氧化碳条件下，在含有10%血清的Dulbecco's modified Eagle培养基（DMEM）中培养，细胞密度为 1×10^4 个/孔。24小时后，培养基用90 μ L含有10%血清的DMEM和10 μ L不同浓度的PEG5k-P(CDC5.6k- co-IC27.2k)纳米囊泡（浓度分别为0.3、0.6、0.9、1.2和1.5 mg/mL）替换，细胞继续培养24小时；接着培养基用100 μ L新鲜的DMEM替换，并加入10 μ L MTT溶液（5 mg/mL）。继续培养4小时，加入100 μ L DMSO溶解生成的结晶子。样品的光学密度用BioTek微盘测量仪在570nm处测定。细胞单独在10%血清的DMEM培养基中培养的结果作为标准，记为100%存活。附图5为B16细胞（A）和L929细胞（B）存活率图；从图中可以看出，发现B16细胞和L929细胞存活率在纳米囊泡浓度达到1.2 mg/mL时仍然大于83%，说明聚合物生物相容性很好。

[0091] 实施例十四侧链含双碘的生物可降解聚合物PEG- *b*-PIC纳米囊泡的制备

[0092] 聚合物PEG- *b*

-PIC纳米囊泡通过透析方法制备。具体过程是：将5mg聚合物PEG- *b*-PIC (PIC分子量分别为12.3 kg/mol和22.7 kg/mol)溶在1mL N,N二甲基甲酰胺中，在25°C搅拌条件下，向其中滴加4.0mL磷酸盐缓冲溶液（10mM, pH 7.4）。得到的溶液搅拌1h后，装入预先准备好的透析袋中（SPECTRA/POR, MWCO: 3500），用磷酸盐缓冲溶液（10mM, pH 7.4）透析24 除去有机溶剂。附图6A, B分别为上述环生物可降解聚合物PEG5k- *b*-PIC12.3k、PEG5k- *b*-PIC22.7k自组装形成纳米粒子的透射电子显微镜（TEM）图，可以看出该纳米粒子为中空囊泡结构。

[0093] 实施例十五 侧链含双碘聚合物PEG- *b*-PIC制备的胶束和囊泡的细胞毒性测试

[0094] 采用MTT法对PEG5k-*b*-PIC12.3k纳米囊泡、PEG5k-*b*-PIC7.6k纳米胶束的细胞毒性进行测试，使用的细胞为MCF-7（人乳腺癌细胞），HepG2（人肝癌细胞）和L929（人成纤维细胞）。在37℃，5%二氧化碳条件下，在含有10%血清的Dulbecco's modified Eagle培养基（DMEM）中培养，细胞密度为 1×10^4 个/孔。24小时后，培养基用90 μ L含有10%血清的DMEM和10 μ L不同浓度的PEG-*b*-PIC纳米粒子溶液（浓度分别为0.3、0.6、0.9、1.2和1.5mg/mL）替换，细胞继续培养24小时；接着培养基用100 μ L新鲜的DMEM替换，并加入10 μ L MTT溶液（5mg/mL）。继续培养4小时，加入100 μ L DMSO溶解生成的结晶子。样品的光学密度用BioTek微盘测量仪在570nm处测定。细胞单独在10%血清的DMEM培养基中培养的结果作为标准，记为100%存活。附图7为MCF-7细胞（A），HepG2细胞（B）和L929细胞（C）存活率图；从图中可以看出，发现细胞存活率大于82%，说明聚合物PEG-*b*-PIC材料生物相容性很好。

[0095] 实施例十六 PEG5k-*b*-PIC7.6k纳米粒子胶束对疏水抗癌药物阿霉素的装载

[0096] 采用溶剂交换法制备侧链含双碘的生物可降解聚合物PEG-*b*-PIC7.6k载药纳米胶束。4 mL 磷酸缓冲溶液（10mM，pH 7.4）逐滴加入到1mL PEG5k-*b*-PIC7.6k的DMF溶液（5 mg/mL）和100 μ L 阿霉素（DOX，10%，5mg/mL）的二甲亚砜溶液的混合液中，超声1小时后装入透析袋（Spectra/Pore[®]，MWCO 3500）中，在PB（10mM，pH 7.4）中透析12小时。将100 μ L纳米粒子溶液冷冻干燥，然后溶解于3.0mL的DMF溶液中，利用荧光分光光谱仪测试，结合阿霉素的标准曲线计算包封率。从荧光测得结果可算出，该纳米胶束载疏水药物阿霉素理论载药量为10%时，载药效率为82%，载药量为8.07%，由以上结果可知，侧链含双碘基团的生物可降解聚合物PEG5k-*b*-PIC7.6k纳米粒子对抗癌药物阿霉素有很高的包裹效率。用同样的方法可以装载其他的疏水药物到聚合物胶束中。

[0097] 由本发明的得到的含有碘的生物可降解生物可降解聚合物对细胞毒性小，对抗癌药物有很高的包裹效率，可以作为相容性好的药物载体。

[0098] 实施例十七 合成二嵌段聚合物PEG5k-P(CDC5.6k-*co*-IC46.2k)

[0099] 在氮气环境下，0.026 g（0.14 mmol）CDC和0.22 g（0.68 mmol）IC溶在1 mL

二氯甲烷中，加入密封反应器里，然后加入分子量5000的甲氧基聚乙二醇 0.022 g (0.0043 mmol) 和0.1 mol/L的催化剂双(双三甲基硅基)胺锌的二氯甲烷溶液(0.1 mol/L)，反应器密封好后转移出手套箱，放入40°C油浴中反应2天后，用冰乙酸终止反应，在冰乙醚中沉淀，最终经过过滤、真空干燥得到两嵌段生物可降解聚合物PEG5k-P(CDC5.6k-*co*-IC46.2k)。GPC测的分子量：72.2 kDa，分子量分布：1.42。

[0100] 实施例十八 制备两嵌段聚合物PEG5k-P(CDC5.6k-*co*-IC46.2k)交联纳米囊泡

[0101] 取1000 μ L的PEG5k-P(CDC5.6k-*co*-IC46.2k)聚合物的DMF溶液(5 mg/mL)，向其中逐滴加入4 mL磷酸盐缓冲溶液(PB, pH 7.4, 10mM)，后放置2小时，然后在PB中透析(MWCO 3500) 24小时，除去有机溶剂同时囊泡膜内含有的双硫五元环可以通过巯基-双硫交换反应而自行交联，得到交联聚合物囊泡，标记为CLPs。DLS测试结果显示该交联纳米囊泡CLPs的水合直径123 nm，粒径分布0.13。

[0102] 实施例十九 靶向聚合物的制备及其与PEG5k-P(CDC5.6k-*co*-IC46.2k)制备的靶向纳米囊泡(cRGD20/CLPs)用于CT造影

[0103] 在氮气环境下，0.026 g (0.14 mmol) CDC和0.22 g (0.68 mmol) 的IC溶在1 mL二氯甲烷中，加入密封反应器里，然后加入分子量6000的末端用N,N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)活化的聚乙二醇 0.026 g (0.0043 mmol) 和0.1 mol/L的催化剂双(双三甲基硅基)胺锌的二氯甲烷溶液(0.1 mol/L)，接着把反应器密封好，转移出手套箱，放入40°C油浴中反应2天后，用冰乙酸终止反应，在冰乙醚中沉淀，最终经过过滤、真空干燥得到两嵌段聚合物NHS-PEG6k-P(CDC5.6k-*co*-IC46.2k)。该聚合物和短肽cRGD的氨基发生的酰胺化反应在30°C进行，该聚合物0.2 g (0.00035 mmol) 和cRGD 5.61 mg (0.0007 mmol) 在氮气保护下反应48小时后，水中透析两天，得到最终靶向聚合物cRGD-PEG6k-P(CDC5.6k-*co*-IC46.2k)。

[0104] 取800 μ L 的PEG5k-P(CDC5.6k-*co*-IC46.2k)聚合物的DMF溶液(5 mg/mL) 和200 μ L cRGD-PEG6k-P(CDC5.6k-*co*-IC46.2k)聚合物的DMF溶液(5 mg/mL) 混合均匀后，向其中逐滴加入4 mL磷酸盐缓冲溶液(PB, pH 7.4,

10mM)，后放置2小时，然后在PB中透析（MWCO 3500）24小时除去有机溶剂，同时囊泡膜内含有的双硫五元环可以通过巯基-双硫交换反应而自行交联，得到含有20%cRGD的交联靶向囊泡，标记为cRGD20/CLPs。附图8为上述纳米囊泡的CT图，可以看出，随着囊泡浓度的增大，CT值随之增大；并且囊泡浓度与CT值之间有很好的线性关系。所以，基于该含碘聚合的聚合物囊泡可以作为显影物质。

[0105] 实施例二十 靶向纳米囊泡cRGD20/CLPs在体外和小鼠体内的CT造影

[0106] 配置三组溶液，显示其在小鼠体内的CT造影效果：第一组为靶向交联纳米囊泡cRGD20/CLPs（实施例十九）、第二组为没有靶向的纳米囊泡CLPs（实施例十八）、第三组为对照组碘海醇(Iohexol)溶液；三组注射的碘的含量一致。通过尾静脉注射溶液到小鼠体内，观察不同时间点得CT造影图，从图9中可以观察到，cRGD20/CLPs在小鼠体内经过4个小时的循环，CT图显示有明显的显影效果，说明cRGD20/CLPs可以有效在肿瘤部位积累，CLPs在肿瘤部位聚集稍弱，而对照组碘海醇却没有显影现象。通过图10中CT值的变化可以看出，经过4小时的循环，cRGD20/CLPs的CT变化值最高，CLPs其次，对照组最低，经过7小时的循环，cRGD20/CLPs的CT是其他两组的2倍和10倍。从图11中可看出，循环40分钟后，碘海醇对照组在膀胱里有很强的造影信号，而cRGD20/CLPs组则很弱，可知cRGD20/CLPs在小鼠体内循环相对于小分子碘海醇造影剂更不容易被体内清除，并且有很长的循环时间。图12为直接在小鼠肿瘤部位注射cRGD20/CLPs，经过1小时的循环，相对于未注射前有很强的造影信号。

[0107] 实施例二十一 侧链含双碘的生物可降解PEG-*b*-PIC纳米粒子的CT造影

[0108] 生物可降解聚合物PEG-*b*-PIC纳米粒（PEG5k-*b*-PIC7.6k胶束、PEG5k-*b*-PIC12.3k囊泡和PEG5k-*b*-PIC22.7k囊泡）的CT图如附图13所示。可以看出，随着聚合物中PIC分子量的增大，显影强度随之增大；同时，和水相比，PEG5k-*b*-PIC22.7k纳米囊泡具有最明显的显影效果；所以，该侧链含双碘基团的生物可降解聚合物纳米囊泡和纳米胶束可以作为显影物质。

[0109] 实施例二十二 PEG5k-*b*-PIC50k纳米囊泡的体外X射线衰减系数的测试

[0110] 不同含碘量的PEG-*b*-PIC纳米囊泡浓缩后得到含碘量分别为50，20，10，5，2。

5 mg/mL的纳米囊泡溶液。附图14中分别为PEG-b-PIC和碘海醇的体外X射线衰减系数的CT图。如图所示，在相同碘量下，PEG-b-PIC纳米囊泡与碘海醇有相同的体外衰减系数，且HU值和浓度呈线性关系。因此，由PEG-b-PIC所形成的纳米囊泡具有很好的X射线衰减系数，可以用来作为CT成像的显影剂。

[0111] 实施例二十三 PEG5k- *b*-PIC50k纳米囊泡的体外渗透压测试

[0112] 不同含碘量的PEG-b-PIC纳米囊泡浓缩得到含碘量分别为80, 50, 40, 30, 20 mg/mL的纳米囊泡溶液。附图15中分别为PEG-b-PIC、碘海醇、碘克沙醇通过露点渗透压仪（WESCOR Vapro 5600）测得的在PBS（7.4, 10mM）缓冲溶液中的渗透压。可知，PEG-b-PIC纳米囊泡的渗透压不随浓度的增加而增加，都和血液的渗透压相当。比起传统的小分子造影剂，本发明的PEG-b-PIC纳米囊泡不会产生渗透压带来的副作用的问题。

[0113] 实施例二十四 PEG5k- *b*-PIC50k纳米囊泡的体内急毒性实验

[0114] 50mgI/mL聚合物纳米囊泡通过尾静脉注射（200 μ L）到小鼠体内24小时后，采集血液后将小鼠牺牲。测定的血常规和血生化的数据如附图16, 17。数据显示，该造影剂在给药剂量为500mgI/mL的时候在体内并没有显示出急毒性，而且对肝脏和肾脏的功能并没有产生影响。

[0115] 实施例二十五 PEG5k-*b*-PIC50k纳米囊泡作为血池造影剂的体内成像

[0116] 50mgI/mL聚合物纳米囊泡通过尾静脉注射（200 μ L）到C57/BL6小鼠体内，收集不同时间间隔的CT图像，分别选取0小时、15分钟、60分钟、80分钟、和100分钟来观测PEG-*b*-PIC纳米作为血池造影的效果。如附图18所示，在0小时从冠状面可以看出，主动脉和下腔静脉有明显的增强，从矢状面观察，60分钟时，可以从CT图像上看到明显且清晰的血管图像。经过计算，CT值增强有220，并且持续到100分钟时，CT值增强大于200。由此结果说明，该纳米囊泡可以用于血池的长时间和高效造影。

[0117] 实施例二十六 cRGD靶向的cRGD-PEG5k- *b*-PIC50k纳米囊泡作为肿瘤新生血管靶向的纳米造影剂

[0118] 50mgI/mL混有cRGD-PEG- *b*-PIC纳米囊泡通过尾静脉注射（200 μ L）到荷瘤裸鼠体内，U87MG脑胶质瘤和MCF-7人乳腺癌两种恶性肿瘤的皮下模型被选用作

为新生血管靶向的模型的CT成像。不同时间点的CT图像被收集用来证明肿瘤新生血管的靶向能力。由附图19可知，U87MG荷瘤小鼠在心脏部位的CT值增强在两小时达到150HU，并且在10小时时候仍然有100HU的增强。在肝脏部位的CT值增强在两小时达到75HU，并且随着时间的增加逐步的增加，在10小时的时候达到100HU的增强。在脾脏部位的增强10小时达到270HU。在肿瘤部位，6小时CT值增强达到50HU。说明该纳米囊泡可以很好靶向到U87MG脑胶质瘤部位的新生血管。由附图20可知，MCF-7荷瘤小鼠在心脏部位的CT值增强8小时时候仍有150HU，而肿瘤部位的CT值增强达到65HU。说明该纳米囊泡可以很好的靶向到MCF-7人乳腺癌的新生血管。

[0119] 实施例二十七 带有cRGDNGQ靶向的cNGQRGD-PEG5k-*b*-PIC50k纳米粒子囊泡作为原位肺癌新生血管靶向诊断的纳米靶向造影剂

[0120] 50mgI/mL混有cNGQRGD-PEG-*b*-PIC纳米囊泡通过尾静脉注射（200 μ L）到荷瘤A549非小细胞肺癌的原位肿瘤模型的裸鼠体内。收集不同时间点的CT图像被收集用来证明原位肿瘤的靶向能力。由附图21可知，A549荷瘤小鼠在2小时CT的增强达到400HU并且到7小时时候仍有大于400HU的增强。可以说明，用cNGQ修饰的纳米囊泡可以用来作为靶向A549原位肺癌的造影剂。

[0121] 实施例二十八 PEG5k-*b*-PIC50k纳米囊泡作为原位肝癌的纳米造影剂

[0122] 50mgI/mL的PEG-*b*-PIC纳米囊泡用过尾静脉注射（200 μ L）到荷SMMC-7721原位肝癌的裸鼠体内。不同时间点的CT图像被收集用来证明该纳米囊泡的作为原位肝癌造影剂。8小时肝脏部位深色部位是肿瘤部位。相比于正常的肝细胞，癌症细胞会吞噬较少的没有经过修饰的纳米囊泡，所以在CT成像中肿瘤部位相比周围的正常细胞较暗。由此可以说明，PEG-*b*-PIC纳米囊泡可以用来作为SMMC-7721原位肝癌的纳米造影剂，用于肝癌的诊断。

[0123] 实施例二十九

靶向交联纳米囊泡cRGD20/CLPs装载亲水药盐酸多柔比星（DOX·HCl）及体外释放

[0124] 采用溶剂置换法制备聚合物囊泡，DOX·HCl的装载采用pH梯度法，利用囊泡

内外pH的不同来包裹亲水药物DOX·HCl。取800 μ L的PEG5k-P(CDC5.6k-co-IC46.2k)聚合物的DMF溶液(5 mg/mL)和200 μ L cRGD-PEG6k-P(CDC5.6k-co-IC46.2k)聚合物的DMF溶液(5 mg/mL)混合均匀后,滴加到4000 μ L柠檬酸钠/柠檬酸缓冲溶液(10mM, pH 4.0)中,在37°C(200rpm)摇床中放置5小时形成囊泡,然后加入0.05 mL的PB(4 M, pH 8.1)建立pH梯度,随后立即加入DOX·HCl的PB溶液,摇床中放置5-10小时允许药物进入囊泡中。最后装入透析袋(MWCO 7000)中对PB(10mM, pH 7.4)透析24小时,出去有机溶剂和自由药同时囊泡自动交联,换五次水,得到载DOX·HCl的cRGD20-CLPs。载不同比例的药(10%-30%)的囊泡的粒径在105-124 nm,粒径分布在0.10-0.15。荧光光谱仪测定DOX·HCl的包裹效率为63%-77%。同此法可以高效装载亲水抗癌药盐酸表阿霉素、盐酸伊利替康和盐酸米托蒽醌,效率在50-80%。

[0125] DOX·HCl的体外释放实验是在37°C恒温摇床中震荡(200rpm)进行,每组各有三个平行样。第一组,载DOX·HCl的自交联囊泡在加入10mM GSH模拟细胞内还原环境PB(10mM, pH 7.4)中;第二组,载DOX·HCl的自交联囊泡在PB(10mM, pH 7.4);载药自交联囊泡的浓度为30mg/L,取0.6 mL放入透析袋(MWCO: 12,000)中,每个试管中加入相应的透析溶剂25 mL,在预定的时间间隔,取出5.0mL透析袋外部介质用作测试,同时向试管中补加5.0mL相应介质。使用荧光仪测定溶液中药物浓度。DOX·HCl累积释放量与时间的关系图可以看出,加入模拟肿瘤细胞内GSH后,其释放明显要快于没加GSH的样本,说明载药自交联囊泡在10mM的GSH的存在下,能有效释放药物。

[0126] 实施例三十 载药的交联囊泡CLPs和靶向交联囊泡cRGD20/CLPs的血液循环

[0127] 如实施例二十九制备的载DOX·HCl的cRGD20/CLPs、无靶向装DOX·HCl的交联囊泡CLP、以及不交联的囊泡PEG5k-PIC46.2k和自由的DOX·HCl通过尾静脉注入Balb/C裸鼠中(DOX药量为10mg/kg),在0、0.25、0.5、1、2、4、8、12和24小时定点取血约10 μ L,通过差量法准确计算血液重量,再加如100 μ L浓度为1%的曲拉通和500 μ L DMF萃取(其中含有20mM的DTT, 1 M的HCl);然后离心(20000转/分钟, 20分钟)后,取上层清液,通过荧光测得每个时间点DOX·HCl

的量。由计算可知，靶向载药交联囊泡、载药交联囊泡和载药不交联囊泡在小鼠体内的消除半衰期分别为6.84、6.46和3.73小时，而DOX·HCl的仅为0.13小时，所以靶向载药自交联囊泡在小鼠体内稳定，有较长循环时间。其他载药靶向自交联囊泡、载药自交联囊泡的血液循环实验的操作和计算方法相同。

[0128] 实施例三十一 交联囊泡CLPs和靶向交联囊泡cRGD20/CLPs在荷B16黑色素瘤小鼠的活体成像

[0129] 活体成像实验选用体重为18~20克左右，4~6周龄的Balb/C裸鼠，在皮下注射 5×10^6 个B16黑色素瘤细胞，大约3~4周后，肿瘤大小为100~200mm³时开始实验。以如实施例二十九制备的载DOX·HCl的cRGD20/CLPs、无靶向载DOX·HCl的自交联囊泡CLP和自由的DOX·HCl为例。将荧光物质cy-7标记的cRGD20/CLPs和无靶向的CLPs通过尾静脉注射小鼠体内，然后在不同时间点1、2、4、6、8、12、24、48小时用小动物活体成像仪来追踪囊泡的去向。实验结果可知，cRGD20-CLPs在肿瘤部位很快积累，且在48小时后荧光仍然很强。说明cRGD20-CLPs能主动靶向及富集到肿瘤部位。其他靶向交联囊泡、交联囊泡的活体成像实验的操作和计算方法相同。

[0130] 实施例三十二 载药交联囊泡CLPs和靶向交联囊泡cRGD20/CLPs在荷SKOV3卵巢癌小鼠的体内生物分布

[0131] 体内生物分布实验中肿瘤的接种以及尾静脉给药同实施例三十一。如实施例二十九制备的载DOX·HCl的cRGD20/CLPs、无靶向载DOX·HCl的交联囊泡CLP和自由DOX·HCl通过尾静脉注射小鼠体内（DOX·HCl：10mg/kg），12小时后处死老鼠，将肿瘤及心，肝，脾，肺和肾组织取出，清洗称重后加入500μL 1%的曲拉通通过匀浆机磨碎，再加入900μL DMF萃取（其中含有20mM的DTT，1M的HCl）。离心（20000转/分钟，20分钟）后，取上层清液，通过荧光测得每个时间点DOX·HCl的量。结果得出，cRGD20/CLPs、CLPs和DOX·HCl注射12小时在肿瘤积累的DOX·HCl量分别为6.68、2.81和0.61 ID%/g（每克肿瘤或组织中的DOX·HCl占总DOX·HCl注射量），cRGD20/CLPs是CLPs和DOX·HCl的2.4和11倍，说明载药cRGD20/CLPs通过主动靶向在肿瘤部位积累较多。

[0132] 实施例三十三 载药靶向交联囊泡cRGD20/CLPs和空靶向交联囊泡对Balb/C小

鼠的最大耐受剂量 (MTD)

[0133] 实验选用体重为18~20克左右, 4~6周龄的Balb/C裸鼠。单剂量注射载药cRGD20/CLPs (阿霉素的浓度为60和80mg/kg)、空的cRGD20/CLPs (聚合物300和400 mg/kg) 和自由阿霉素 (5和10mg/kg), 每组小鼠五只, 最后的10天, 每天观察小鼠的精神状态及测量体重。MTD的标准为小鼠非意外性死亡及小鼠体重低于15%。结果可知, 载药靶向交联囊泡的MTD大于80mg/kg, 空cRGD20-CLPs的MTD大于400mg/kg, 而DOX的MTD小于10mg/kg, 由此可知, 载药靶向交联囊泡对小鼠有很高的耐受能力, 大大的提高了治疗窗。

[0134] 实施例三十四 载药靶向交联囊泡cRGD20-CLPs和交联囊泡CLPs在荷B16瘤的小鼠中的抑瘤效果、体重变化

[0135] 实验选用体重为18~20克左右, 4~6周龄的Balb/C裸鼠, 在皮下注射 5×10^6 个B16细胞, 大约两周后, 肿瘤大小为30~50mm³时开始实验。如实施例二十九制备的载DOX·HCl的cRGD20/CLPs、无靶向载DOX·HCl的交联囊泡CLP、自由DOX·HCl以及PBS分别在0、4、8和12天通过尾静脉注射小鼠体内 (DOX药量为10mg/kg)。在0~18天, 每两天称量小鼠的体重, 游标卡尺测量肿瘤体积, 肿瘤体积计算方法为: $V = (L \times W \times H) / 2$, (其中L为肿瘤的长度, W为肿瘤的宽度, H为肿瘤的厚度)。持续观察小鼠的生存到45天。cRGD20-CLPs治疗组19天时, 肿瘤得到明显抑制, 而CLPs组肿瘤有一定的增长。DOX·HCl虽然也能抑制肿瘤的增长, 但其小鼠体重在7天时降低了20%, 说明对小鼠的毒副作用很大。相比之下cRGD20/CLPs和CLPs组的小鼠体重几乎没有改变, 说明载药交联囊泡对小鼠没有毒副作用。因此, 本发明的靶向交联囊泡载药后可有效抑制肿瘤的增长, 对小鼠没有毒副作用。

[0136] 实施例三十五 载药靶向交联囊泡cRGD20/CLPs在荷B16瘤小鼠中的CT成像

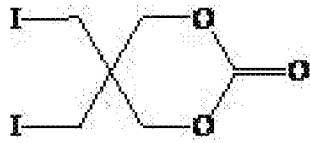
[0137] 如实施例二十六, 将含50mgI/m的如实施例三十四中的样品通过尾静脉注射 (200μL) 到荷B16瘤小鼠中。不同时间点的CT图像被收集用来证明肿瘤靶向能力。结果可知, 在B16荷瘤小鼠的肿瘤部位, 6小时CT值增强达到140HU; 在心脏的CT值增强在两小时达到200HU, 并且在12小时仍然有120HU的增强。在肝脏的CT值增强在两小时达到85HU, 并且随着时间的增加逐步增加, 在10小时达到

100HU的增强。在脾脏部位的增强10小时达到270HU。说明该纳米囊泡既可以用于治疗，也可以很好靶向肿瘤成像。该载药靶向纳米囊泡还可以用于原位肺癌的诊断和治疗。

[0138] 以上这些结果均说明本发明的含碘聚合物形成的靶向纳米囊泡可以在体内造影，用于制备显影剂，在肿瘤及其他疾病的诊断方面有广泛的应用前景。

权利要求书

[权利要求 1] 一种含双碘环碳酸酯单体，其特征在于：所述含双碘环碳酸酯单体的化学结构式如下：



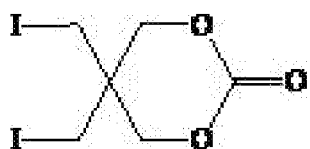
。

[权利要求 2] 权利要求1所述含双碘环碳酸酯单体的制备方法，其特征在于，包括以下步骤：将二溴新戊二醇与金属碘化物在低沸点溶剂中反应得到化合物A；然后在氮气气氛中，在环醚类溶剂中，将化合物A与氯甲酸乙酯、三乙胺反应得到含双碘环碳酸酯单体。

[权利要求 3] 一种侧链含双碘功能基团的生物可降解聚合物，其含有含双碘环碳酸酯单元，其特征在于：所述侧链含双碘功能基团的生物可降解聚合物由含双碘环碳酸酯单体通过以下方式聚合得到：

- (1) 含双碘环碳酸酯单体均聚；
- (2) 含双碘环碳酸酯单体与其它碳酸酯单体共聚；
- (3) 含双碘环碳酸酯单体与环酯单体共聚；

所述含双碘环碳酸酯单体为



；

所述侧链含双碘功能基团的生物可降解聚合物的分子量为3~500 kDa

。

[权利要求 4] 根据权利要求3所述侧链含双碘功能基团的生物可降解聚合物，其特征在于：所述侧链含双碘功能基团的生物可降解聚合物分子链上含碘量为5%~65%。

[权利要求 5] 根据权利要求3所述侧链含双碘功能基团的生物可降解聚合物，其特

征在于：所述环酯单体为己内酯、丙交酯或者乙交酯；所述其它碳酸酯单体为含双硫环碳酸酯、2,4,6-三甲氧基苯甲缩醛季戊四醇碳酸酯或者三亚甲基环碳酸酯。

- [权利要求 6] 根据权利要求3所述侧链含双碘功能基团的生物可降解聚合物，其特征在于：含双碘环碳酸酯单体聚合时，以聚乙二醇、乙二醇、异丙醇或丙炔醇为引发剂，双（双三甲基硅基）胺锌为催化剂。
- [权利要求 7] 根据权利要求3所述侧链含双碘功能基团的生物可降解聚合物，其特征在于：含双碘环碳酸酯单体聚合时，聚合温度为40℃，聚合时间为24～72小时。
- [权利要求 8] 权利要求3所述侧链含双碘功能基团的生物可降解聚合物在制备药物载体中的应用；所述侧链含双碘功能基团的生物可降解聚合物的分子量为3～50 kDa；所述侧链含双碘功能基团的生物可降解聚合物分子链上含碘量为5%～65%。
- [权利要求 9] 权利要求3所述侧链含双碘功能基团的生物可降解聚合物在制备生物组织工程支架中的应用；所述侧链含双碘功能基团的生物可降解聚合物的分子量为5～500 kDa；所述侧链含双碘功能基团的生物可降解聚合物分子链上含碘量为35%～65%。
- [权利要求 10] 权利要求3所述侧链含双碘功能基团的生物可降解聚合物在制备CT造影剂中的应用；所述侧链含双碘功能基团的生物可降解聚合物的分子量为100～500 kDa；所述侧链含双碘功能基团的生物可降解聚合物分子链上含碘量为35%～65%。

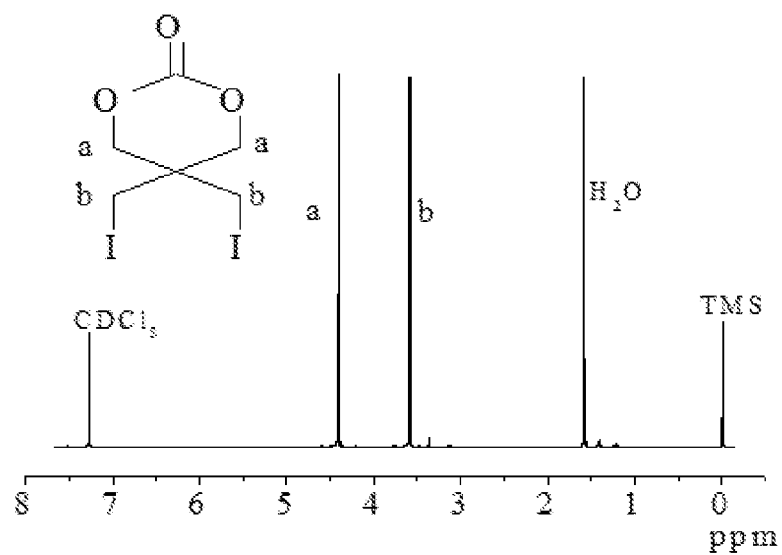


图 1

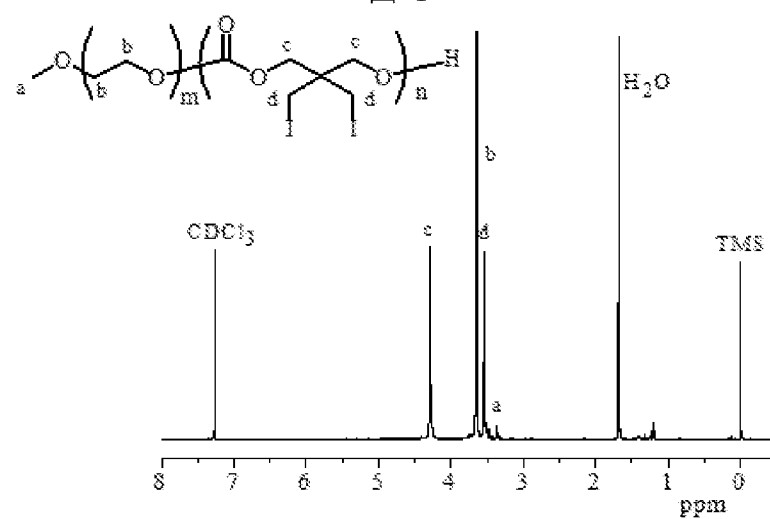


图 2

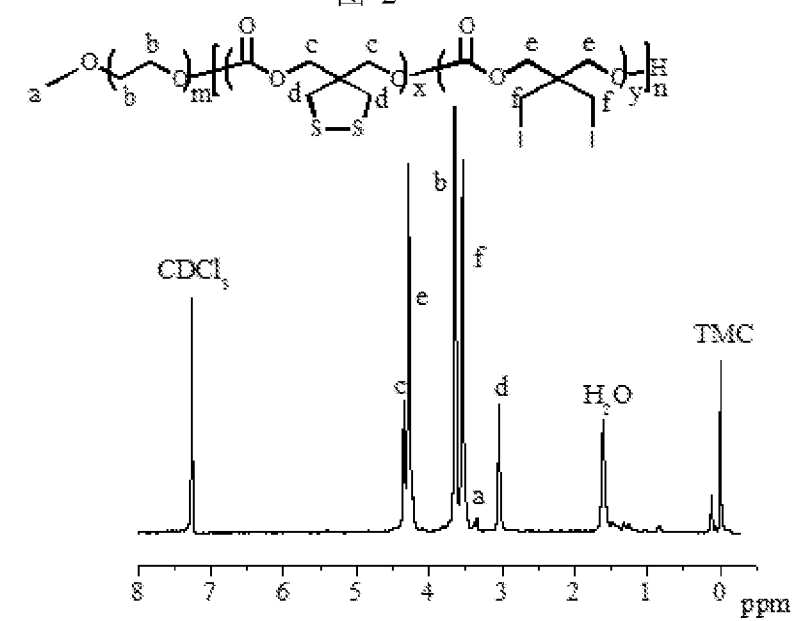


图 3

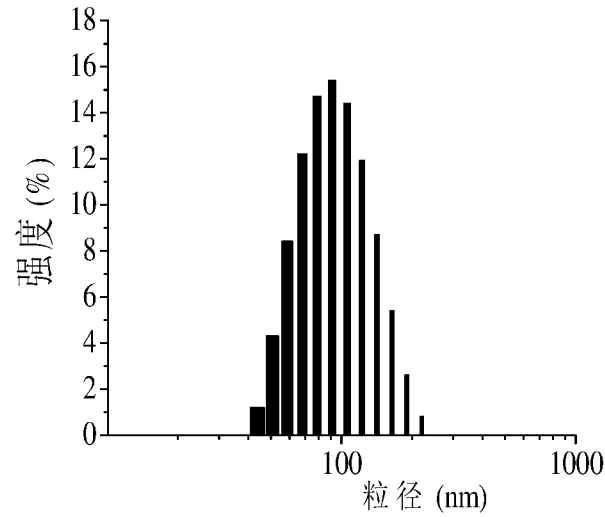


图 4

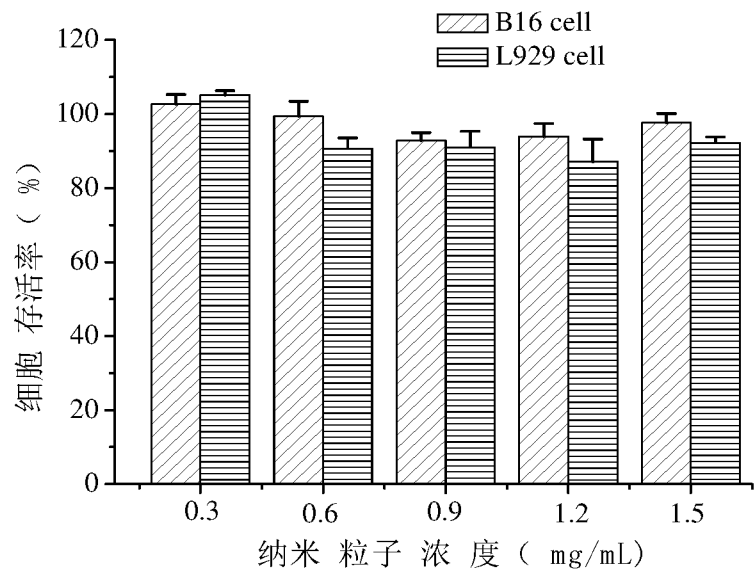


图 5

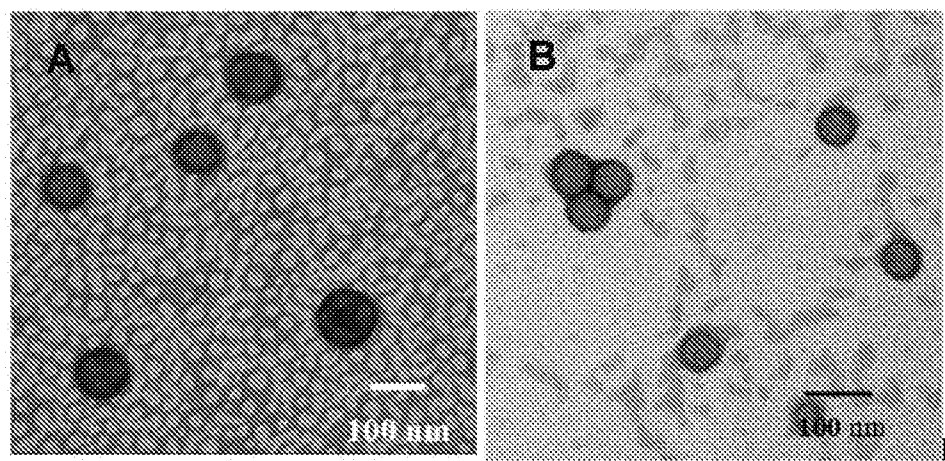


图 6

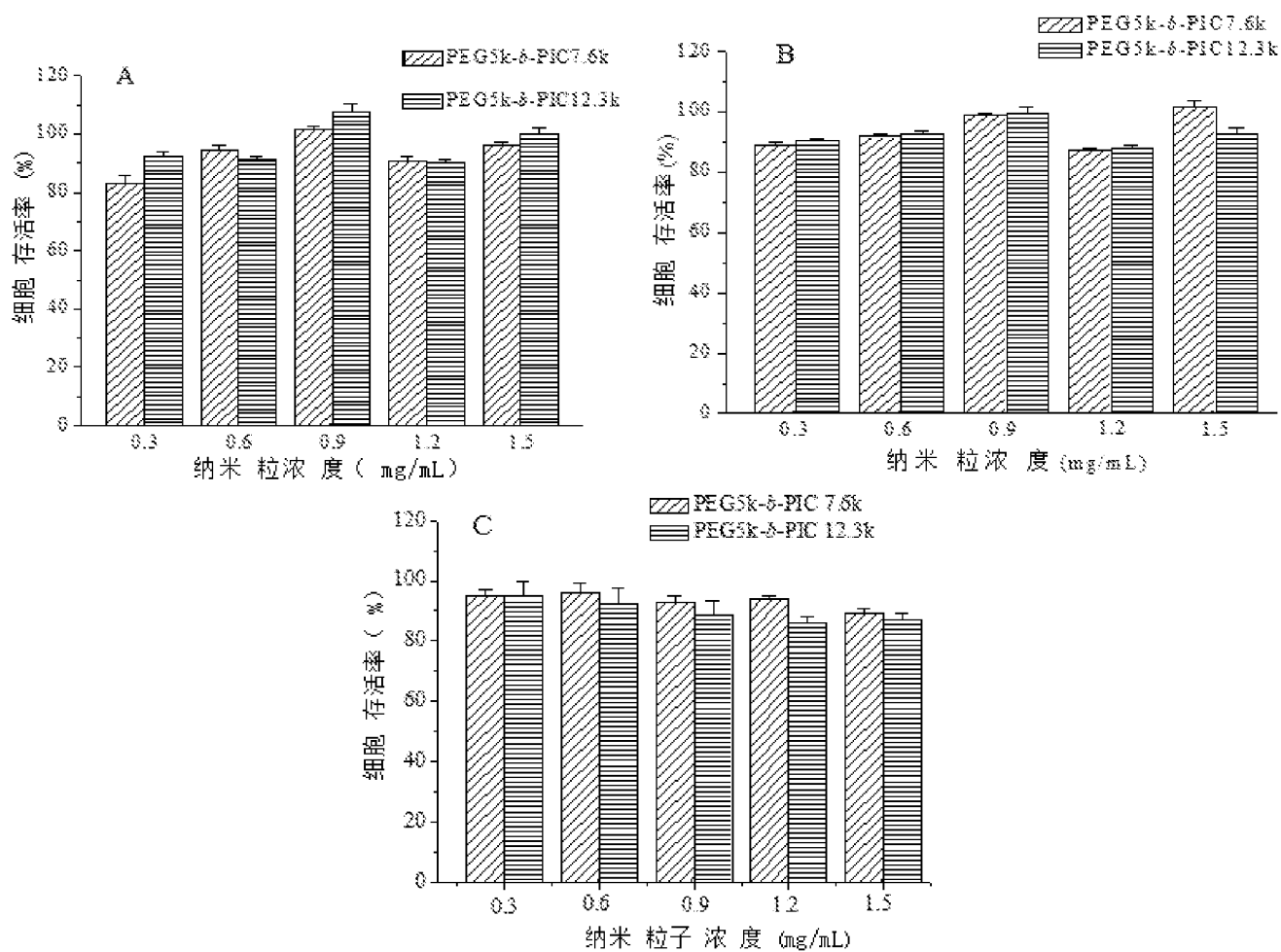


图 7

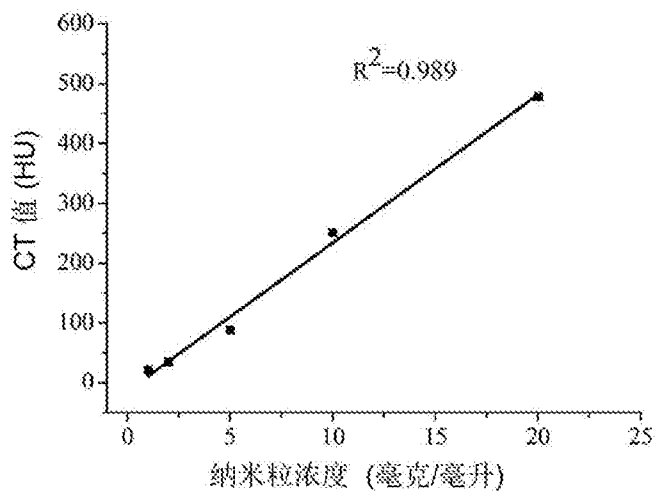
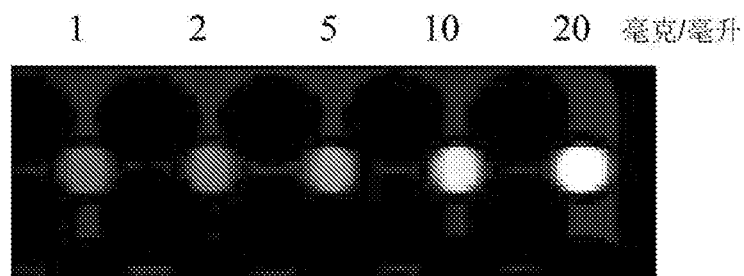


图 8

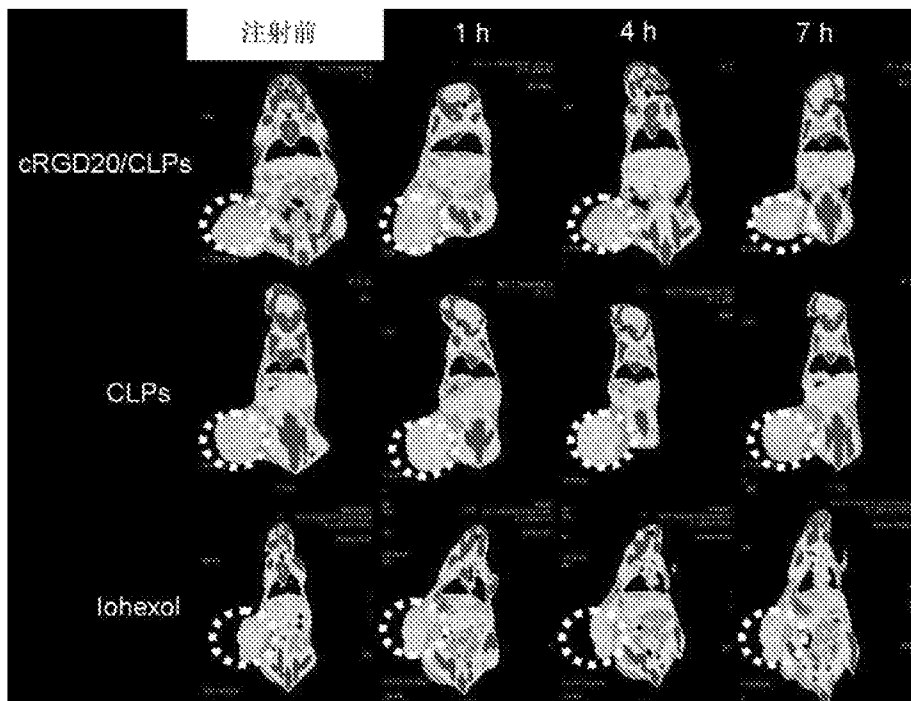


图 9

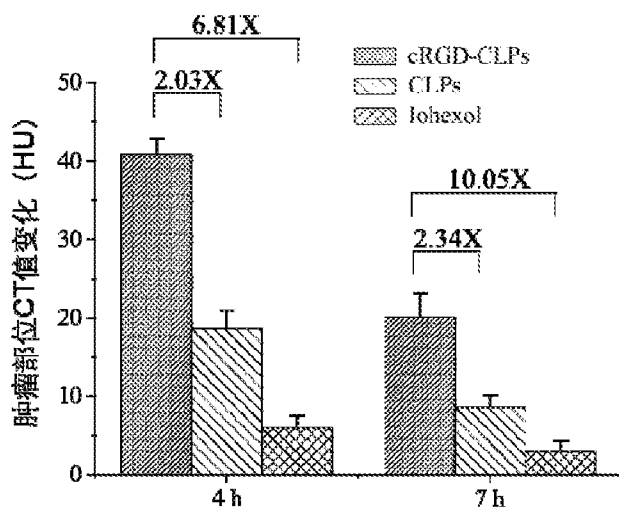


图 10

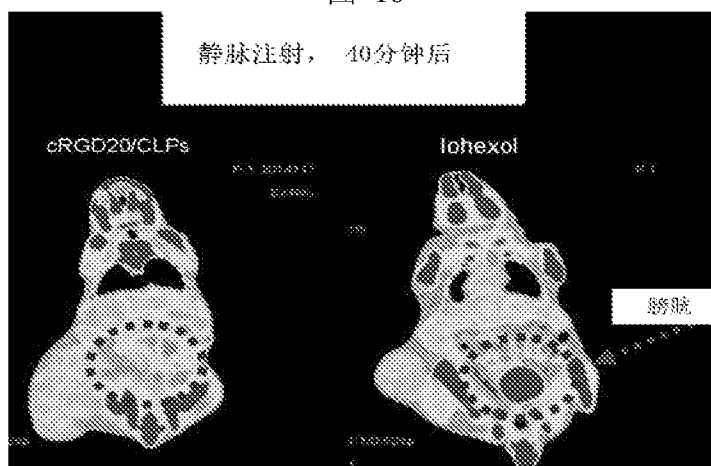


图 11

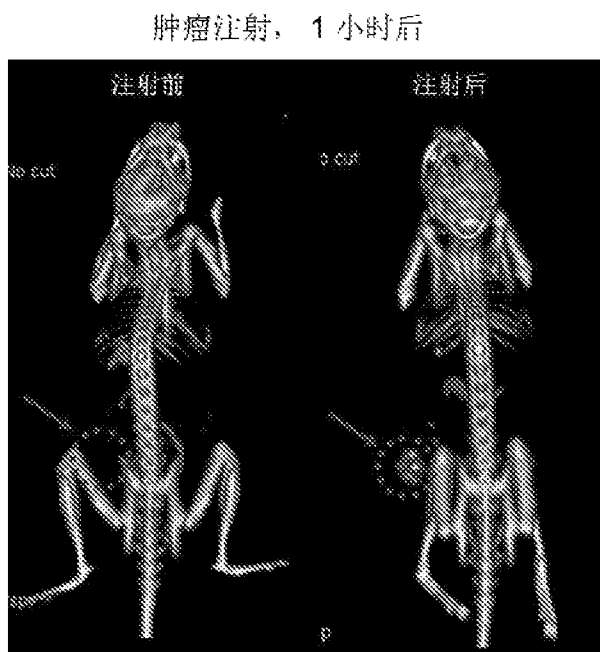


图 12

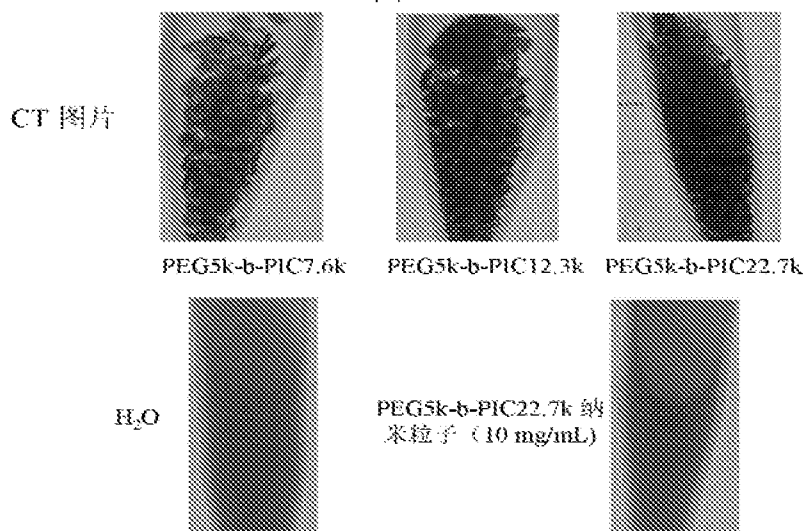


图 13

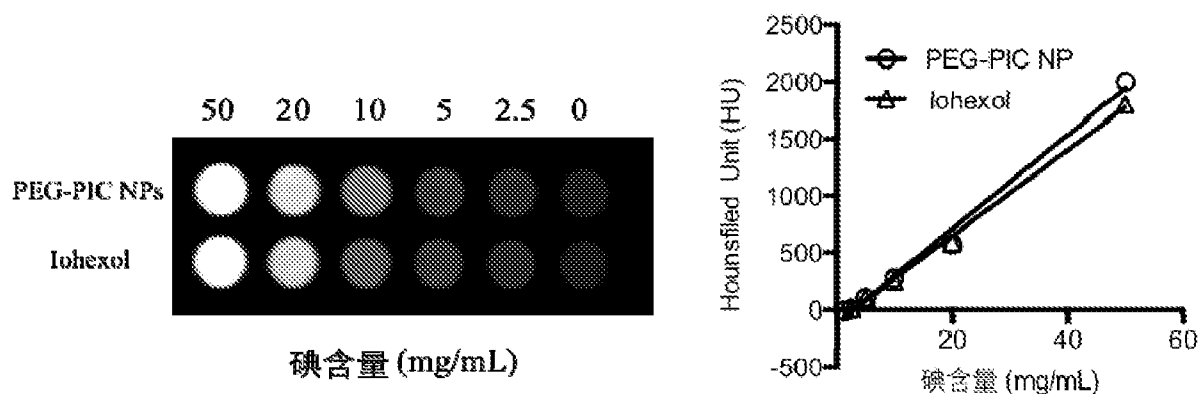


图 14

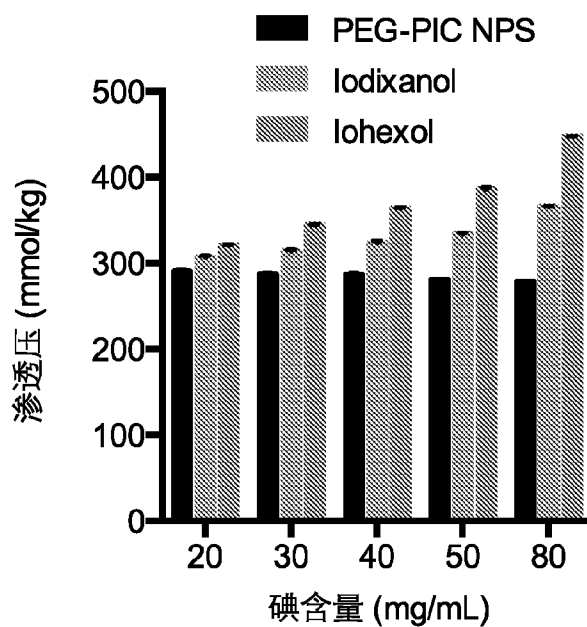


图 15

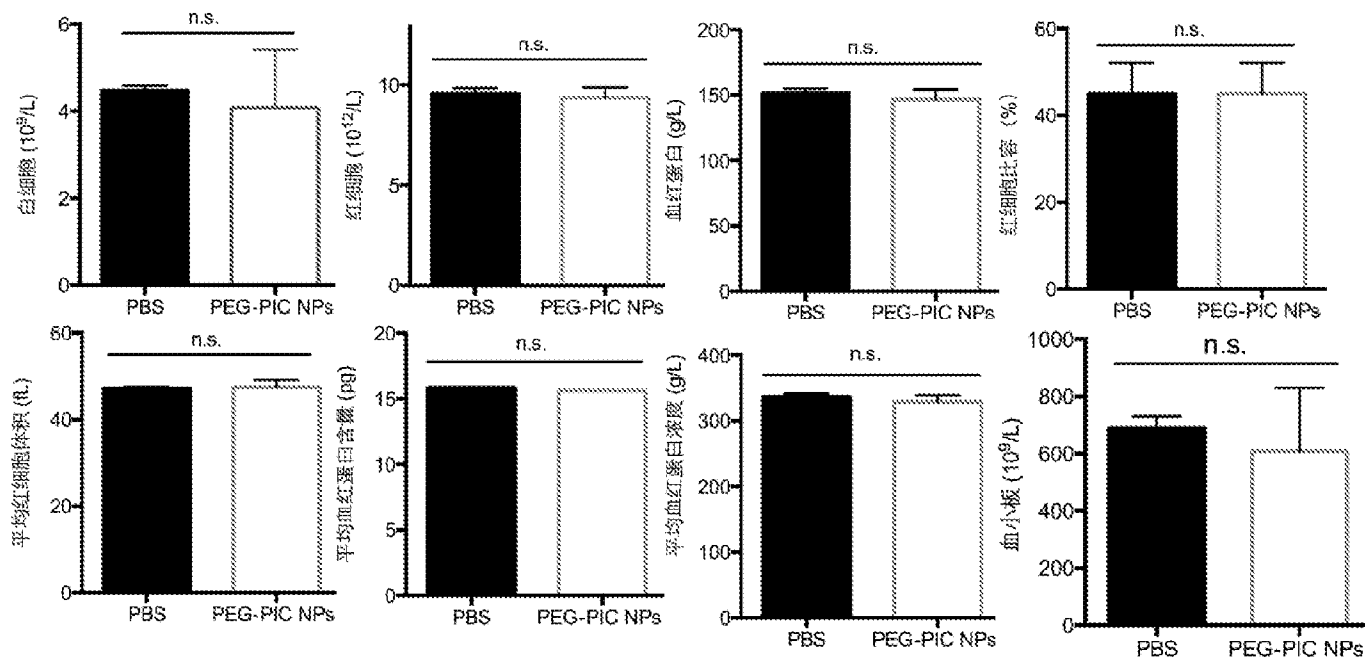


图 16

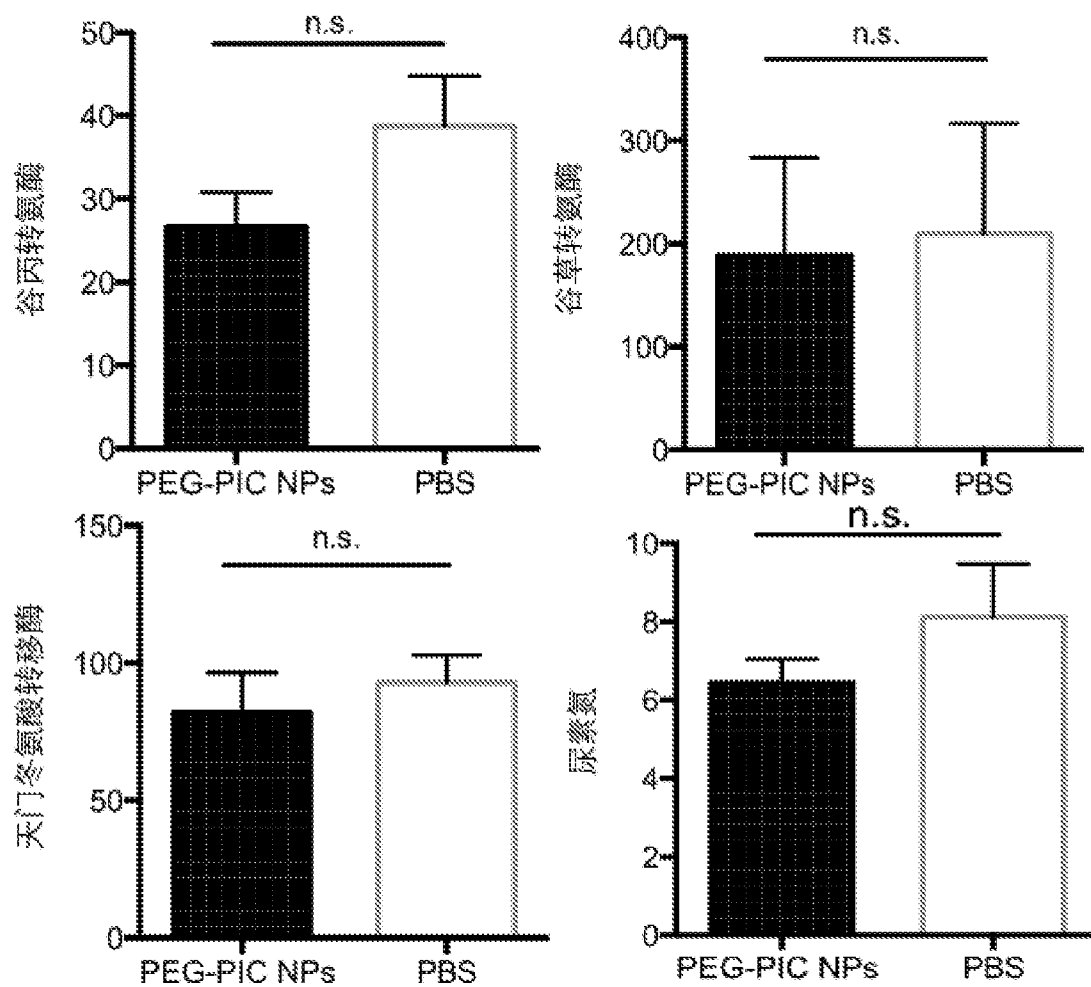


图 17

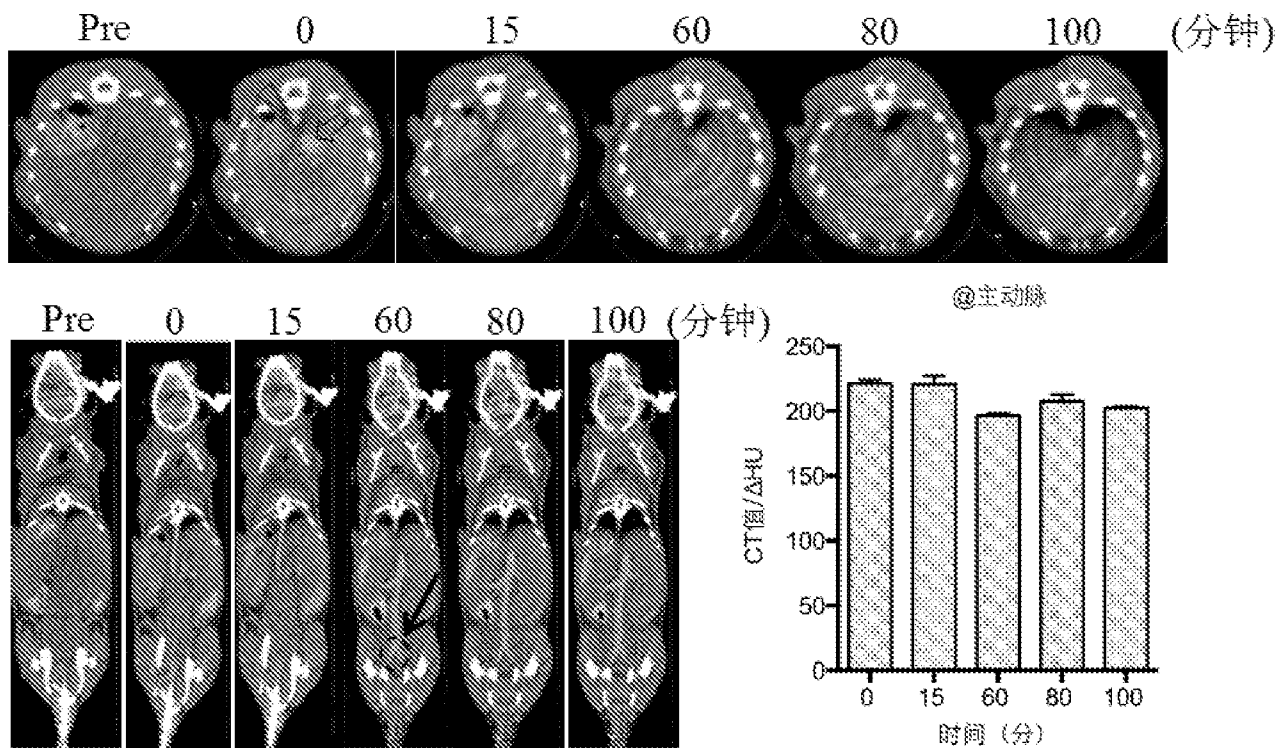


图 18

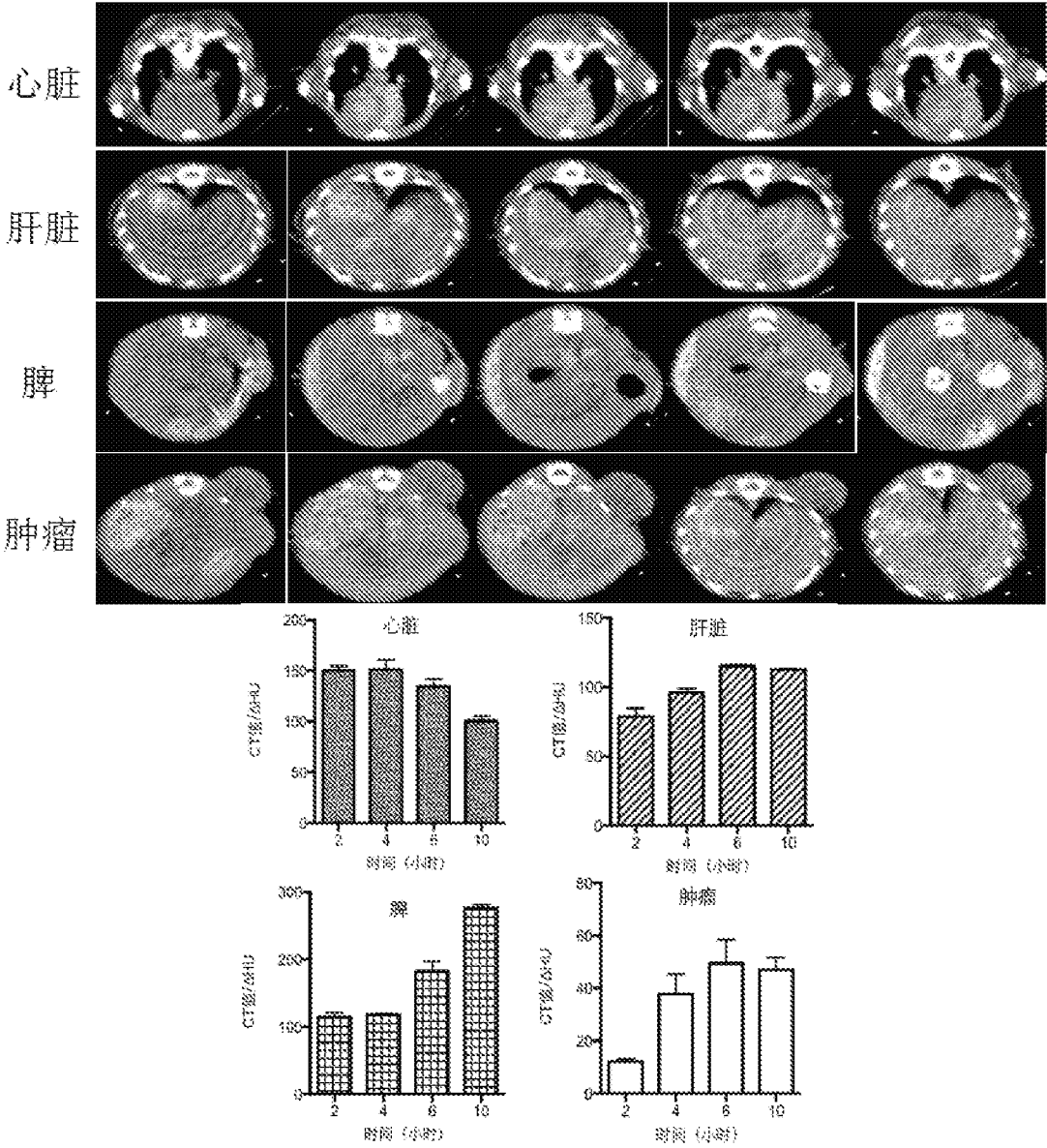


图 19

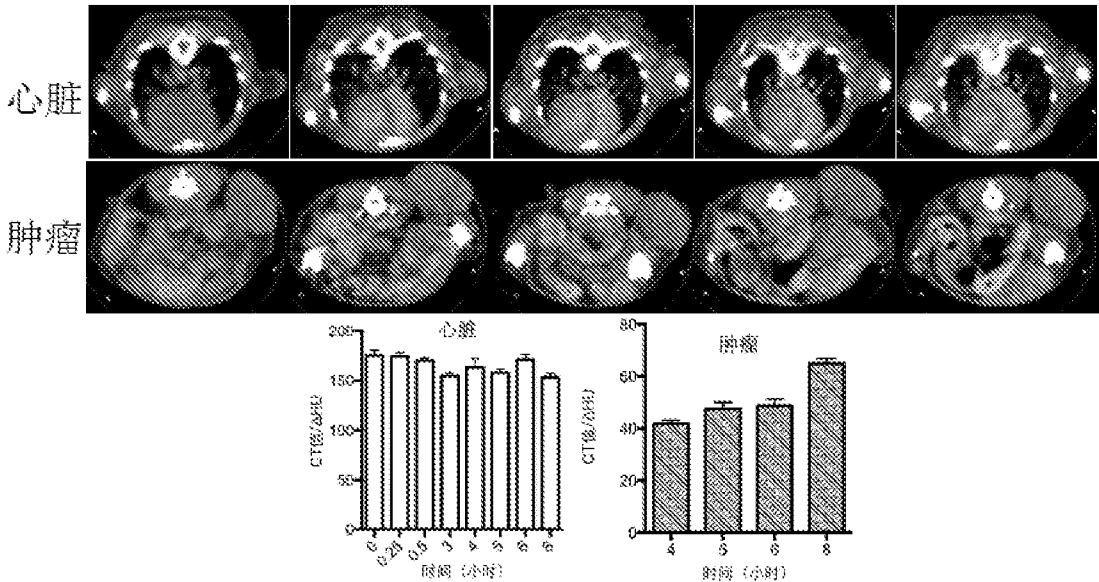


图 20

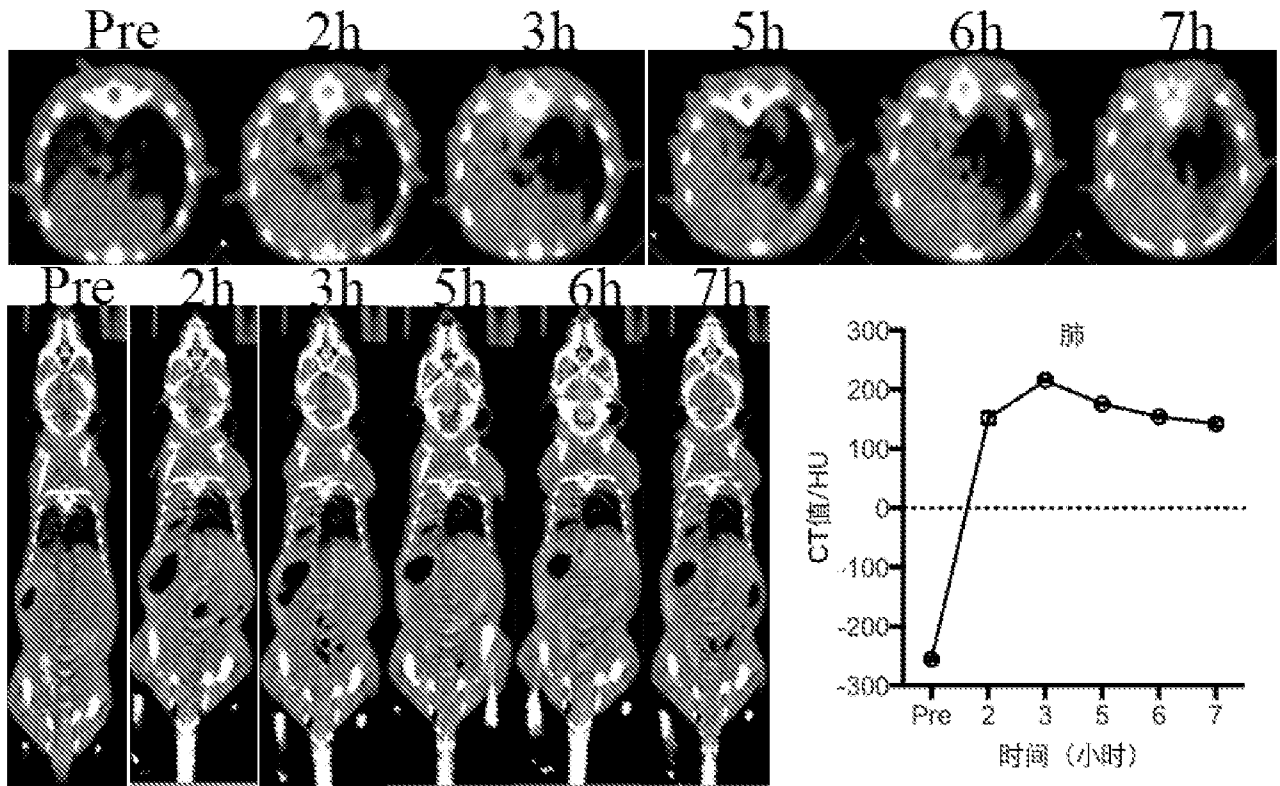


图 21



图 22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2016/073743

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 319/06 (2006.01) i; A61K 49/04 (2006.01) i; A61K 47/34 (2006.01) i; C08G 64/30 (2006.01) i; B82Y 30/00 (2011.01) i; B82Y 40/00 (2011.01) 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)

C07D 319/-, C08G 64/-, A61K 47/-, A61K 49/-, B82Y 30/-, B82Y 40/-

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)

CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, REGISTRY, CAPLUS: chemical structural formula of dihalogen cyclic carbonate, CAS registry number of double-iodine cyclic carbonate, cyclic+, carbonate?, +trimethylene, +iodin+, I, +chlor+, Cl, +bromo+, Br, +halo+

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 104672199 A (SOOCHOW UNIVERSITY), 03 June 2015 (03.06.2015), claims 1-2	1-2
PX	CN 104610538 A (SOOCHOW UNIVERSITY), 13 May 2015 (13.05.2015), claims 1-9	3-10
X	CN 102090392 A (ZHEJIANG UNIVERSITY), 15 June 2011 (15.06.2011), embodiments 1-4	1, 3-10
Y	CN 102090392 A (ZHEJIANG UNIVERSITY), 15 June 2011 (15.06.2011), embodiments 1-4	2
X	WANG, Ying et al., "Reductively and Hydrolytically Dual Degradable Nanoparticles by "Click" Crosslinking of a Multifunctional Diblock Copolymer", POLYM. CHEM., vol. 4, no. 5, 31 December 2013 (31.12.2013), pages 1657-1663	1, 3-10
Y	WANG, Ying et al., "Reductively and Hydrolytically Dual Degradable Nanoparticles by "Click" Crosslinking of a Multifunctional Diblock Copolymer", POLYM. CHEM., vol. 4, no. 5, 31 December 2013 (31.12.2013), pages 1657-1663	2

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 20 April 2016 (20.04.2016)	Date of mailing of the international search report 13 May 2016 (13.05.2016)
Name and mailing address of the ISA/CN: State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451	Authorized officer TANG, Dongmei Telephone No.: (86-10) 62084436

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2016/073743

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Zhang, Qiujin et al., "Synthesis and Characterization of Biodegradable Amphiphilic PEG-Grafted Poly (DTC-co-CL)", CHINESE CHEMICAL LETTERS, no. 21, 31 December 2010 (31.12.2010), pages 1255-1258	1, 3-10
Y	Zhang, Qiujin et al., "Synthesis and Characterization of Biodegradable Amphiphilic PEG-Grafted Poly (DTC-co-CL)", CHINESE CHEMICAL LETTERS, no. 21, 31 December 2010 (31.12.2010), pages 1255-1258	2
X	SHI, Quan et al., "Synthesis and Characterization of Azido- and Amino-bearing Aliphatic Polyesters", CHEMICAL JOURNAL OF CHINESE UNIVERSITIES, vol. 29, no. 7, 31 July 2008 (31.07.2008), pages 1492-1494	1, 3-5, 7-10
Y	SHI, Quan et al., "Synthesis and Characterization of Azido- and Amino-bearing Aliphatic Polyesters", CHEMICAL JOURNAL OF CHINESE UNIVERSITIES, vol. 29, no. 7, 31 July 2008 (31.07.2008), pages 1492-1494	2
X	GOU, Pengfei et al., "Drug-Grafted Seven-Arm Amphiphilic Star Poly(Caprolactone-co-tonerbonate)-B-Poly (Ethylene Glycol)s Based on a Cyclodextrin Core: Synthesis and Self-Assembly Behavior in Water", POLYM.CHEM., vol. 1, no. 8, 31 December 2010 (31.12.2010), pages 1205-1214	1
Y	GOU, Pengfei et al., "Drug-Grafted Seven-Arm Amphiphilic Star Poly(Caprolactone-co-tonerbonate)-B-Poly (Ethylene Glycol)s Based on a Cyclodextrin Core: Synthesis and Self-Assembly Behavior in Water", POLYM. CHEM., vol. 1, no. 8, 31 December 2010 (31.12.2010), pages 1205-1214	2
Y	CHOPIN, S. et al., "[60]Fullerene Diol Issued from Pentaerythritol Derivatives", TETRAHEDRON LETTERS, vol. 46, 31 December 2005 (31.12.2005), pages 373-376	2

International application No.
PCT/CN2016/073743

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2009)

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2016/073743

A. 主题的分类

C07D 319/06(2006.01)i; A61K 49/04(2006.01)i; A61K 47/34(2006.01)i; C08G 64/30(2006.01)i; B82Y 30/00(2011.01)i; B82Y 40/00(2011.01)i

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

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D319/-, C08G64/-, A61K47/-, A61K49/-, B82Y30/-, B82Y40/-

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

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))

CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, REGISTRY, CAPLUS: 环, 碳酸酯, 三亚甲基, 碘, 溴, 氯, 卤代, 卤素 双卤素环碳酸酯化学结构式, 双碘环碳酸酯的CAS登记号, cyclic+, carbonate?, +trimethylene, +iodin+, I, +chlor+, Cl, +bromo+, Br, +halo+

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
PX	CN 104672199 A (苏州大学) 2015年 6月 3日 (2015 - 06 - 03) 权利要求1-2	1-2
PX	CN 104610538 A (苏州大学) 2015年 5月 13日 (2015 - 05 - 13) 权利要求1-9	3-10
X	CN 102090392 A (浙江大学) 2011年 6月 15日 (2011 - 06 - 15) 实施例1-4	1, 3-10
Y	CN 102090392 A (浙江大学) 2011年 6月 15日 (2011 - 06 - 15) 实施例1-4	2
X	YING WANG等. "Reductively and hydrolytically dual degradable nanoparticles by "click" crosslinking of a multifunctional diblock copolymer" Polym. Chem., 第4卷, 第5期, 2013年 12月 31日 (2013 - 12 - 31), 1657-1663页	1, 3-10
Y	YING WANG等. "Reductively and hydrolytically dual degradable nanoparticles by "click" crosslinking of a multifunctional diblock copolymer" Polym. Chem., 第4卷, 第5期, 2013年 12月 31日 (2013 - 12 - 31), 1657-1663页	2

☒ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“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)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“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

“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

“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

“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

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2016年 4月 20日

国际检索报告邮寄日期

2016年 5月 13日

ISA/CN的名称和邮寄地址

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

传真号 (86-10)62019451

授权官员

汤冬梅

电话号码 (86-10)62084436

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	QIU JINZHANG等. "Synthesis and characterization of biodegradable amphiphilic PEG-grafted poly(DTC-co-CL)" Chinese chemical letters, 第21期, 2010年 12月 31日 (2010 - 12 - 31), 1255-1258页	1, 3-10
Y	QIU JINZHANG等. "Synthesis and characterization of biodegradable amphiphilic PEG-grafted poly(DTC-co-CL)" Chinese chemical letters, 第21期, 2010年 12月 31日 (2010 - 12 - 31), 1255-1258页	2
X	石全等. "携带叠氮和氨侧基的脂肪族聚酯的合成和表征" 高等学校化学学报, 第29卷, 第7期, 2008年 7月 31日 (2008 - 07 - 31), 1492-1494页	1, 3-5, 7-10
Y	石全等. "携带叠氮和氨侧基的脂肪族聚酯的合成和表征" 高等学校化学学报, 第29卷, 第7期, 2008年 7月 31日 (2008 - 07 - 31), 1492-1494页	2
X	PENG-FEI GOU等. "Drug -grafted seven-arm amphiphilic star poly(caprolactone-co-carbonate)-b-poly(ethylene glycol)s based on a cyclodextrin core:synthesis and self-assembly behavior in water" Polym.Chem., 第1卷, 第8期, 2010年 12月 31日 (2010 - 12 - 31), 1205-1214页	1
Y	PENG-FEI GOU等. "Drug-grafted seven-arm amphiphilic star poly(caprolactone-co-carbonate)-b-poly(ethylene glycol)s based on a cyclodextrin core:synthesis and self-assembly behavior in water" Polym.Chem., 第1卷, 第8期, 2010年 12月 31日 (2010 - 12 - 31), 1205-1214页	2
Y	S.CHOPIN等. "[60]Fullerene diol issued from pentaerythritol derivatives" Tetrahedron Letters, 第46卷, 2005年 12月 31日 (2005 - 12 - 31), 373-376页	2

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2016/073743

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	104672199	A	2015年 6月 3日	无	
CN	104610538	A	2015年 5月 13日	无	
CN	102090392	A	2011年 6月 15日	CN 102090392	B 2013年 6月 12日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)