

(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
2014 年 10 月 23 日 (23.10.2014)



(10) 国际公布号
WO 2014/169403 A1

- (51) 国际专利分类号:
C08G 63/664 (2006.01) C11D 1/66 (2006.01)
C08G 65/48 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2013/000453
- (22) 国际申请日: 2013 年 4 月 19 日 (19.04.2013)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (71) 申请人: 上海珀理玫化学科技有限公司 (POLY-MER CHEMICAL CO. LTD) [CN/CN]; 中国上海市华泾路 1305 弄 18 号 1 栋 501 室, Shanghai 200231 (CN)。
- (72) 发明人: 顾晓军 (GU, Xiaojun); 中国上海市周家嘴路 1220 弄 1 号 2803 室, Shanghai 200080 (CN)。 滕鑫 (TENG, Xin); 中国上海市周家嘴路 1220 弄 1 号 2803 室, Shanghai 200080 (CN)。
- (74) 代理人: 上海宏威知识产权代理有限公司 (HONG-WEI ACTION INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY CO., LTD); 中国上海市普陀区长寿路 587 号沙田大厦 1416 室, Shanghai 200060 (CN)。

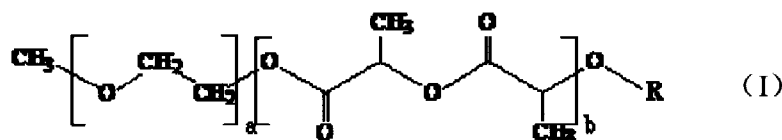
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, 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, 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, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, 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))。

(54) Title: BIODEGRADABLE SURFACTANT, PREPARATION METHOD AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种可生物降解的表面活性剂、其制备方法及其应用



(57) Abstract: Provided is a polyethylene glycol methyl ether-poly(lactide) block copolymer with an amino acid end group as shown in formula (I), wherein R is an amino acid group, a=11-455, b=3-300, the molecular weight of the polyethylene glycol methyl ether block is 500-20000, and the molecular weight of the poly(lactide) block is 500-50000. Also provided is a method for preparing the polyethylene glycol methyl ether-poly(lactide) block copolymer with an amino acid end group as shown in formula (I), and the use thereof.

(57) 摘要: 本发明提供如式 (I) 所示的氨基酸端基的聚乙二醇甲醚-聚丙交酯嵌段共聚物, 其中 R 为氨基酸基, a=11-455, b=3-300, 其中聚乙二醇甲醚嵌段的分子量为 500-20000, 聚丙交酯嵌段的分子量为 500-50000。本发明还提供制备所述式 (I) 所示的氨基酸端基的聚乙二醇甲醚-聚丙交酯嵌段共聚物的方法及其应用。

WO 2014/169403 A1

一种可生物降解的表面活性剂、其制备方法及其应用

技术领域

本发明属于生物可降解材料领域，涉及一种可生物降解的表面活性剂、其制备方法及其用途，尤其涉及氨基酸端基的聚乙二醇甲醚-聚丙交酯嵌段共聚物、其制备方法及其应用。

背景技术

表面活性剂(surfactant)，是指具有固定的亲水亲油基团，在溶液的表面能定向排列，并能使表面张力显著下降的物质。由于其具有润湿或抗粘、乳化或破乳、起泡或消泡以及增溶、分散、洗涤、防腐、抗静电等一系列物理化学作用及相应的实际应用，成为一类灵活多样、用途广泛的精细化工产品。

表面活性剂开发半个多世纪以来，从最初大量用作洗涤剂，到目前其他应用几乎覆盖所有的精细化工领域。其在化妆品行业应用发展迅速，已经是化妆品原料中最重要的一部分，对于化妆品的配方、制备、运输、使用等各个方面都有及其重要的作用。为了化妆品的各个阶段的优秀表现，我们还必须着眼于其流变特性参数的控制，以达到真正使我们满意的感官效果。

但是绝大多数的表面活性剂会对皮肤产生不同程度的刺激作用，甚至会导致皮肤的急性过敏症状。表面活性剂对黏膜的刺激性主要由溶出性、渗入性和反应性所引起，而对皮肤的刺激性，则认为表面活性剂在皮肤上的渗透残留是直接原因。A. Mehling 等人研究了表面活性剂对眼和皮肤的潜在刺激性。通过红血细胞测试、鸡蛋 - 绒毛尿囊膜测试、急性眼刺激性实验和皮肤斑贴实验等方法评估可可葡萄糖苷、月桂基葡萄糖苷、月桂醇葡萄糖羧酸盐、月桂醇聚醚硫酸钠、月桂基硫酸钠、月桂基硫酸铵等表面活性剂都有轻度、中度甚至重度的刺激性。

采用含氯有机物和含酚物质的表面活性剂可对动物造成畸形和致癌，例如十二烷基苯磺酸钠经皮肤吸收后对肝脏有损害和引起脾脏缩小等慢性症状，并有致癌性和致畸性。

非离子表面活性剂中的低聚氧乙烯的致变性已引起人们的关注，例如环氧乙烷加成时因其过量而造成未反应的氧乙烯和低聚氧乙烯，以及二聚氧乙烯环结构的为二恶烷(1, 4)。

除了在接触过程中对人体安全性的潜在危险以外，表面活性剂随着废水排入自然界会对环境生态系统产生不利影响。各类常用的表面活性剂如NPE(壬基酚聚氧乙烯醚)、DEA(二乙醇胺)和LAB / LA S(直链烷基苯 / 直链烷基苯磺酸)等的生物安全性在业内并不是个新问题。目前欧共体已经要求环保型表面活性剂必须具有90%的平均生物降解度和80%的最初生物降解度。

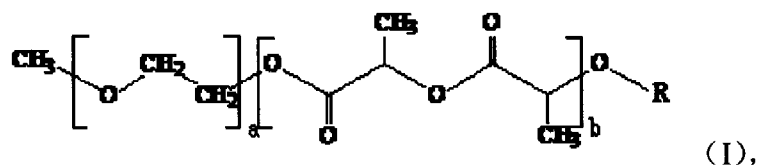
可见，随着环保意识逐渐加强以及生物安全性的要求不断提高，更加要求化妆品行业谨慎选择所用的表面活性剂，法规及环保问题近年来已逐渐限制表面活性剂的发展，对于与人体密切接触的化妆品行业影响更加巨大。

因此有待开发出低皮肤刺激性、无生物毒性——包括无致畸性、无致变性、无致癌性等——同时具有可生物降解性的表面活性剂。

发明内容

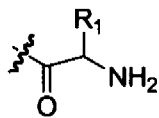
本发明的目的在于提供一种端基为氨基酸的表面活性剂，可广泛用于化妆品替代现有的表面活性剂。

一种如式(I)所示的氨基酸端基的聚乙二醇甲醚-聚丙交酯嵌段共聚物，



在式(I)中，R为氨基酸基，a=11-455，b=3-300，优选为a=20-200，b=5-50；平均分子量为1000-70000，优选平均分子量为2000-20000，其中聚乙二醇甲醚嵌段的分子量为500-20000，优选为1000-5000，聚丙交酯嵌段的分子量为500-50000，优选为1000-10000。

在本发明的一个实施方式中，所述氨基酸基为下式(II)所示：

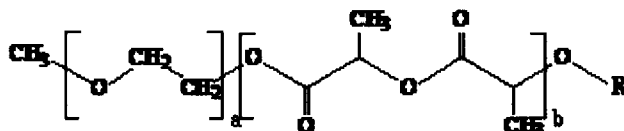


(II),

在式 (II) 中, R_1 为 H、 CH_3 、 $(CH_3)_2CH$ 、 $PhCH_2$ 、 $(CH_2)_3NHC(NH)NH_2$ 中的任意一种。

在本发明的一个优选实施方式中, 所述式 (II) 的氨基酸基的 R_1 为 $PhCH_2$ 或 $(CH_2)_3NHC(NH)NH_2$ 。

本发明的另一个目的在于提供制备如式 (I) 所示的氨基酸端基的聚乙二醇甲醚-聚丙交酯嵌段共聚物的方法,



(I),

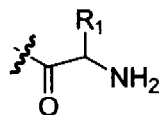
在式 (I) 中, R 为氨基酸基, $a=11-455$, $b=3-300$, 优选为 $a=20-200$, $b=5-50$; 平均分子量为 1000-70000, 优选平均分子量为 2000-20000, 其中聚乙二醇甲醚嵌段的分子量为 500-20000, 优选为 1000-5000, 聚丙交酯嵌段的分子量为 500-50000, 优选为 1000-10000, 包括以下步骤:

将聚乙二醇甲醚-聚丙交酯嵌段共聚物和氨基酸溶解于蒸馏水, 加入缩合剂, 室温反应 4-48 小时后溶液过滤, 用极性有机溶剂萃取后用非极性有机溶剂沉淀, 干燥得目标产物,

其中聚乙二醇甲醚-聚丙交酯嵌段共聚物、氨基酸和 (1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐) 的摩尔比为 1:1-10:0.1-10, 优选为 1:1-3:0.1-1。

在本发明的一个实施方式中, 所述缩合剂为 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (EDC)。

在本发明的一个实施方式中, 所述氨基酸基为下式 (II) 所示:



(II),

在式 (II) 中, R_1 选自 H、 CH_3 、 $(CH_3)_2CH$ 、 $PhCH_2$ 或 $(CH_2)_3NHC(NH)NH_2$ 。

在本发明的一个优选实施方式中, 所述式 (II) 的氨基酸基的 R_1 为 $PhCH_2$ 或 $(CH_2)_3NHC(NH)NH_2$ 。

在本发明的一个实施方式中, 所述聚乙二醇甲醚-聚丙交酯嵌段共聚物可通过以下步骤制备得到:

在氮气保护下, 将摩尔比为 1:1 的聚乙二醇单甲醚和 D, L-丙交酯加入到干燥的聚

合瓶WO,2014/169403;物重量 1/2000-1/500 的 0.1g/mL 的辛酸亚锡的二氯甲烷溶液,加热至 80-100℃使聚乙二醇单甲醚溶解,开启搅拌并抽真空 1 小时以上,期间用氮气置换三次;真空下熔封聚合瓶后,在 130-150℃油浴中聚合 3.5-24 小时,冷却后打破聚合瓶,固体物加二氯甲烷溶解,乙醚沉淀,过滤,干燥得到聚乙二醇甲醚-聚丙交酯嵌段共聚物 (MPEG-PLA)。

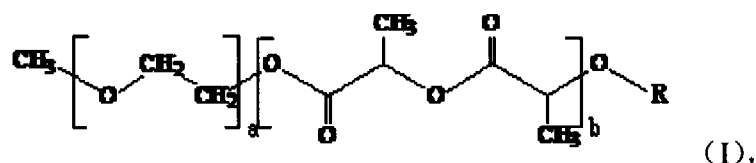
在本发明的一个实施方式中,所述聚乙二醇甲醚-聚丙交酯嵌段共聚物、氨基酸和 [1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐]的摩尔比为 1:3:1。

在本发明的一个实施方式中,所述极性有机溶剂选自二氯甲烷、甲醇、氯仿或四氢呋喃,优选为二氯甲烷。

在本发明的一个实施方式中,所述非极性有机溶剂选自乙醚、石油醚或正己烷,优选为乙醚。

本发明的另一个目的在于提供本发明所述的氨基酸端基的聚乙二醇甲醚-聚丙交酯嵌段共聚物作为表面活性剂的用途。

本发明的另一个目的在于提供一种聚乙二醇甲醚-聚丙交酯嵌段共聚物,其特征在于所述聚乙二醇甲醚-聚丙交酯嵌段共聚物具有如式 (I) 的化学式,



在式 (I) 中, R 为苯丙氨酸基,聚乙二醇甲醚嵌段单元数 $a=11-455$, 优选为 $a=20-200$; 聚丙交酯嵌段单元数 $b=3-300$, 优选为 $b=5-50$; 所述聚乙二醇甲醚-聚丙交酯嵌段共聚物平均分子量为 1000-70000, 优选平均分子量为 2000-20000; 所述聚乙二醇甲醚-聚丙交酯嵌段共聚物测得之 ^1H 核磁共振氢谱数据做出图谱, 所述图谱包含至少三种表征化学位移信号峰分别表示所述聚乙二醇甲醚嵌段、聚丙交酯嵌段和苯丙氨酸基; 其中表示聚乙二醇甲醚嵌段之化学位移信号峰位于: 3.5-4 ppm, 表示聚丙交酯嵌段的 2 个化学位移信号峰分别介于 1-2 ppm 和介于 5-5.5 ppm, 表示苯丙氨酸基结构的 3 个化学位移信号峰分别介于 7-7.5 ppm、介于 3-3.5 ppm、和介于 4.5-5 ppm。

本发明所采用的氨基酸来源没有任何特定的限制, 任何商用的氨基酸皆可作为原料, 级别亦无限制。

本发明采用的试剂、溶剂的来源没有任何限制, 任何商用的试剂、溶剂皆可作为原料, 级别亦无限制。

WO 2014/169403相比,本发明的产品具有如下优点及有益效果:与其PCT/CN2013/000453活性剂相比较,本发明有较好的环境兼容性,无生物毒性且可生物降解,对环境友好。与传统的 MPEG-PLA 化合物相比,本发明的生物兼容性更佳,在高浓度时表现尤其显着,表明本发明更适用于各种与人体密切接触的日化产品。本发明的三嵌段结构较二嵌段结构能接纳更多的包裹成分,可以在日化产品配方中加入更多种类或者更高含量的功效性成分,增强产品的市场竞争力。

附图说明

图 1 为实施例 1 聚合物的凝胶渗透色谱测定的分子量分布曲线(聚合物分子量分布系数=1.05,峰型对称性好,说明聚合物纯度较高);

图 2 为实施例 1 的聚合物的表征化合物结构的核磁共振氢谱;

图 3A 与图 3B 分别为实施例 1 得到的聚合物(图 3A)以及单独的 MPEG-PLA(图 3B)的细胞毒性实验结果示意图;

图 4 为实施例 2 聚合物的凝胶渗透色谱测定的分子量分布曲线(聚合物分子量分布系数=1.05,峰型对称性好,说明聚合物纯度较高);

图 5 为实施例 3 聚合物的凝胶渗透色谱测定的分子量分布曲线(聚合物分子量分布系数=1.05,峰型对称性好,说明聚合物纯度较高)。

下面通过具体的实施方案对本发明作进一步的描述。

具体实施方式

除非另有相反的说明,本发明将采用以下定义的术语。

本发明的术语“氨基酸”是指含有氨基和羧基的一类有机化合物的通称,人体所需的氨基酸约有 20 种,包括但不限于,甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、丝氨酸、苏氨酸、天冬氨酸、天冬酰胺、谷氨酸、谷氨酰胺、精氨酸、赖氨酸、组氨酸、半胱氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸、脯氨酸。氨基酸是生物功能大分子蛋白质的基本组成单位,是构成动物营养所需蛋白质的基本物质,来源易得,具有较高的安全性。

本发明的术语“氨基酸基”是指氨基酸分子去掉羟基后的基团,具有如下式(II)所示:



在式WO.2014/169403 为 H、CH₃、(CH₃)₂CH、PhCH₂、(CH₂)₃NHC(NH)PCT/CN2013/000453中。

其中，如果 R₁ 为 H，其对应之氨基酸基是甘氨酸基，其结构源自甘氨酸（Glycine，简称 Gly 或 G）；如果 R₁ 为 CH₃，其对应之氨基酸基是丙氨酸基，其结构源自丙氨酸（Alanine，简称 Ala 或 A）；如果 R₁ 为 (CH₃)₂CH，其对应之氨基酸基是缬氨酸基，其结构源自缬氨酸（Valine，简称 Val 或 V）；如果 R₁ 为 PhCH₂，其对应之氨基酸基是苯丙氨酸基，其结构源自苯丙氨酸（Phenylalanine，简称 Phe 或 F）；如果 R₁ 为 (CH₂)₃NHC(NH)NH₂，其对应之氨基酸基是精氨酸基，其结构源自精氨酸（Arginine，简称 Arg 或 R）。

本发明的术语“嵌段共聚物”（block copolymer），又称嵌段聚合物或镶嵌共聚物，是指由两种或两种以上重复单元，各自组成序列链段而彼此经共价键连接的共聚物。这类型高分子可以将多种聚合物的优良性质结合，得到性能更优越的功能聚合物材料。这种聚合物具有的特质包含有：分子量可受控制、分子量分布较窄、分子结构与组成可设计；此外，特定结构的嵌段聚合物会表现出与简单线形聚合物，以及许多无规共聚物甚至均聚物的混合物不同的性质，因而可广泛地应用于生物医药、建筑、化工各领域。

本发明的术语“极性有机溶剂”是指分子间有极性的溶剂，包括二氯甲烷、乙酸乙酯、氯仿、四氢呋喃等，但不限于此。本发明的术语“非极性有机溶剂”是指分子间无极性的有机溶剂，包括乙醚、正己烷、环己烷等，但不限于此。

本发明的术语“缩合剂”是指酯化反应催化剂（能提供酯化反应活性的一类催化剂），包括环己基碳二亚胺，（1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐），浓硫酸，浓盐酸，对甲基苯磺酸，氯化亚砷等，但不限于此。

本发明的术语“室温”是指 25℃（室温也称为常温或者一般温度，一般定义为 25 摄氏度。有时会设为 300K (约 27℃)，以利于使用绝对温度的计算）。

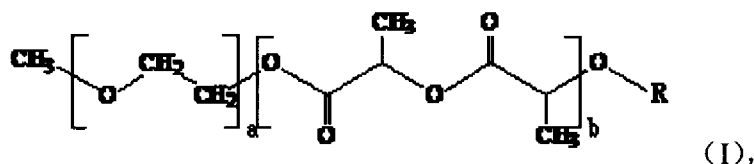
实验或实施例中所用到的试剂、材料，除特别注明外，均来自于普通市场渠道。

本发明实施例所采用的材料中，聚乙二醇单甲醚具有良好的水溶性、润湿性、润滑性、生理惰性、人体无刺激性。其温和的特性，使聚乙二醇单甲醚在化妆品和制药工业中应用广泛。可藉由采取不同分子质量级分的产品来改变制品的粘度、吸湿性和组织结构。相对分子量低的产品（例如，分子量小于 2000）适于作润湿剂和稠度调节剂，用于膏霜、乳液、牙膏和剃须膏等。相对分子量高的产品适用于唇膏、除臭棒、香皂、剃须皂、粉底和美容化妆品等。在清洗剂中，也用做悬浮剂和增稠剂。在制药工业中，用作油膏、乳剂、软膏、洗剂和栓剂的基质。

本发明实施例所采用的材料中，聚丙交酯（PLA）又称聚乳酸，是以乳酸为主要原料聚合得到的聚合物，原料来源充分而且可以再生。聚丙交酯的生产过程无污染，而且产

品可以生物降解，除此之外，其生物兼容性、光泽度、透明性、手感、耐热性、与实现在自然界中的循环，因此是理想的绿色高分子材料。兼容性与可降解性良好。聚丙交酯在医药领域应用也相当广泛，如可生产一次性输液用具、免拆型手术缝合线或者使用低分子聚乳酸作药物缓释剂型等。

本发明提出一种如式 (I) 所示的氨基酸端基的聚乙二醇甲醚-聚丙交酯嵌段共聚物，



式 (I) 中所表示的聚乙二醇甲醚-聚丙交酯嵌段共聚物具有的特征结构包含有：R 为氨基酸基；a 结构表示乙二醇甲醚嵌段的结构，a 结构单元数范围介于 11-455，a 结构优选单元数范围介于 20-200；b 结构表示聚丙交酯嵌段的结构，b 结构单元数范围介于 3-300，b 结构优选单元数范围介于 5-50；而本发明的聚乙二醇甲醚-聚丙交酯嵌段共聚物的平均分子量为 1000-70000，优选平均分子量为 2000-20000。本发明的聚乙二醇甲醚-聚丙交酯嵌段共聚物其中聚乙二醇甲醚嵌段的分子量为 500-20000，优选为 1000-5000；聚丙交酯嵌段的分子量为 500-50000，优选为 1000-10000。其中所述氨基酸基 R 之优选结构为下式 (II) 所示：



在式 (II) 中，较优选的 R₁ 为 H、CH₃、(CH₃)₂CH、PhCH₂、(CH₂)₃NHC(NH)NH₂。其分别源自不同性质的氨基酸，例如非极性氨基酸（甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、苯丙氨酸）以及碱性氨基酸（精氨酸）。

【实施例 1】氨基酸端基的聚乙二醇甲醚-聚丙交酯嵌段共聚物 (MPEG-PLA-Phe) 的制备，其中氨基酸基为苯丙氨酸基。苯丙氨酸基结构源自苯丙氨酸 (Phenylalanine, 简称 Phe 或 F)。

10g 分子量为 2000 的聚乙二醇单甲醚 (MPEG) 和 15g D,L-丙交酯 (又称乳酸)，0.15 mL 辛酸亚锡/二氯甲烷溶液 (0.1g/mL) 加入到充分干燥的聚合瓶中，80℃ 下真空干燥 5 小时后熔封聚合瓶，130℃ 聚合 15 小时，打破聚合瓶，二氯甲烷溶解聚合物，乙醚沉淀，反复前述溶解和沉淀步骤三次得聚乙二醇甲醚-聚丙交酯 (简称 MPEG-PLA) (分子量为 2000-20000)。

WO 2014/169403-PLA、0.495g L-苯丙氨酸、0.19g 缩合剂 EDC (PCT/CN2013/000453溶解于 50mL 蒸馏水, 用盐酸调节 pH 值为 5.0, 室温反应 36 小时, 用 50mL 二氯甲烷萃取三次, 合并有机相, 除去部分溶剂后用乙醚沉淀, 得白色固体为目标产物(4.02g, 产率 96.5%)。

目标产物经过核磁共振波谱法 (NMR), 红外光谱法 (IR), 凝胶渗透色谱 (GPC) 等方法鉴定其结构, 以及确定其分子量, 多分散系数 (polydispersity) 等多项物理表征。结构表征结果如图 1、2 所示。其中, 凝胶渗透色谱鉴定结果显示, 目标产物的聚合物分子量分布系数=1.05, 峰型对称性好, 说明聚合物纯度较高。

对于实施例 1 所述的方法制备得到的聚乙二醇甲醚-聚丙交酯嵌段共聚物进行结构表征分析, 采用的方法是核磁共振波谱分析方法, 鉴定产物的结构表征结果如图 2 所示。采用的核磁共振波谱分析为核磁共振氢谱分析, 其详细的技术实施方法为所属技术领域的技术人员熟知, 故不在此细述。简单言之, 表征核磁共振氢谱的主要参数是化学位移和耦合常数。化学位移反映原子核周边的化学环境, 导致共振信号频率位置的变化则反映在图谱中产生不同的共振信号峰, 其大小可依定义公式来反映, 常以 ppm 为单位 (part per million 的缩写)。而耦合常数对于图谱的峰型有重大影响 (例如多重峰的现象常是因为基团之间的相互作用引起) 耦合常数是表征自旋耦合的特征量, 可藉其推测出分子结构中各原子之间的连接关系, 耦合常数常用 J 表示 (单位为赫兹)。对于核磁共振氢谱分析而言, 峰值信号强度显得相对重要, 因此, 处于相同化学环境的原子核在核磁共振谱中会显示为同一个信号峰, 信号峰的强度 (主要依据信号峰的曲线下面积积分) 经解析后可推知这些原子核的数量, 进而解析分子结构。

参见图 2, 显示了本实施例所获得的目标产物的结构表征分析结果, 其所包含的各主要表征基团所对应的信号峰以相同符号 (a、b、c、d、e、f) 表示, 现以化学位移 (ppm) 描述: 表示聚乙二醇甲醚嵌段的信号峰 a 介于 3.5-4; 表示聚丙交酯嵌段的信号峰 e、f 分别介于 1-2 以及 5-5.5; 表示苯丙氨酸基结构的信号峰 (b、c、d) 中 b 介于 7-7.5、c 介于 3-3.5、d 介于 4.5-5 之间。然而在本发明其他实施方式中, 随着聚乙二醇甲醚嵌段的结构单元数、聚丙交酯嵌段的结构单元数、以及氨基酸基的不同, 对应的化学位移信号峰与峰型也会随之产生对应的变化, 均可用来表征本发明聚乙二醇甲醚-聚丙交酯嵌段共聚物在不同实施方式下所获得的目标产物。

取直径 12cm 的培养皿, 在其中加入 60mL 水和 8mL 正十六烷, 正十六烷在水面形成油膜, 将通过本实施例获得的目标产物溶于水中, 将本实施例所得到的目标产物白色固体溶解于水中, 形成 30%浓度的水溶液。将此水溶液滴入油膜中心, 可观察到中间的正十六烷被挤向四周形成排油圈。说明本实施例所得到的目标产物具有表面活性。

WO 2014/169403步骤得到的目标产物，对苯丙氨酸基端基的聚乙二醇-聚丙交酯嵌段共聚物（也就是：苯丙氨酸封端聚乙二醇-聚丙交酯嵌段共聚物）进行其对于细胞毒性的测试，测试方法选用 MTT[3-(4, 5-二甲基噻唑-2)-2, 5-二苯基四氮唑溴盐]方法（MTT 商品名：噻唑蓝），是一种常用来检测细胞存活和生长的方法。主要有用途包括：刺激原（包括药物、放射线照射）对体外培养的细胞毒性的测定；细胞增殖及细胞活性测定。检测原理是：活细胞线粒体中的琥珀酸脱氢酶能使外源性 MTT 还原为水不溶性的蓝紫色结晶甲瓚（Formazan）并沉积在细胞中，而死细胞无此功能。二甲基亚砜（DMSO）能溶解细胞中的甲瓚，用酶标仪在特定波长处测定其光吸收值。在一定细胞数范围内，MTT 结晶形成的量与细胞数成正比。因此，根据测得的吸亮度值（OD 值）可以判断活细胞数量，OD 值越大，细胞活性越强（如果是测刺激原或药物毒性，则表示刺激原或药物毒性越小）。具体操作步骤如下：

首先，在含有 10%胎牛血清的贝科改良 Eagle 培养基(DMEM)中对 L-02（人类正常肝细胞）细胞株进行培养，然后将 L-02 细胞接种于 96 孔板，继续培养 24h 后，将分散于含有 10%胎牛血清之 DMEM 细胞培养基中的含有不同浓度(10-1000 μ g/mL)的苯丙氨酸基端基的聚乙二醇甲醚-聚丙交酯嵌段共聚物加入到上述孔板中，继续培养 24 小时。之后，采用 MTT 法评估聚乙二醇甲醚-聚丙交酯嵌段共聚物的细胞毒性，步骤是：每孔先加入 180 μ L DMEM 培养基，再加入 20 μ L 的 MTT 溶液，轻轻摇匀，继续孵育 4 小时，吸走含有 MTT 的培养基，每孔加入 200 μ L 二甲基亚砜，于 37 $^{\circ}$ C 摇床中 100 转/分孵育 10 分钟。最后，利用酶标仪测定在 570nm 处的吸亮度。每个实验结果重复六次，100%的细胞可见性（对照组）采用未经处理的细胞确定。单独的 MPEG-PLA 的实验方法同前，对于 MPEG-PLA-Phe 聚合物和 MPEG-PLA 聚合物对细胞存活的影响效果进行比较，结果如下表 1、图 3A 和图 3B 所示，所得之吸亮度数据经计算转换后，代表了各实验的细胞存活率%。

表 1

MPEG-PLA-Phe 聚合物浓度 (μ g/mL)	细胞存活率 %	误差 %	MPEG-PLA 聚 合物浓度 (μ g/mL)	细胞存 活率 %	误差 %
0	100	3.23	0	96	4.22
10	99.72	6.53	10	91.24	3.25
100	98.95	2.32	100	93.41	4.77
250	97.23	3.51	250	90.07	3.34
500	97.16	2.53	500	85.45	5.72
1000	96.31	2.34	1000	76.28	5.28

上述结果显示：苯丙氨酸封端聚乙二醇-聚丙交酯嵌段共聚物的生物兼容性优于单独

的 WO/2014/169403 嵌段共聚物，尤其在高浓度下具有显著差异，且该聚 PCT/CN2013/000453 中的任何一种表面活性剂，可见藉由采用氨基酸封端的技术方案，使本发明的表面活性剂具有低毒性和高生物降解性的优势。

【实施例 2】氨基酸端基的聚乙二醇甲醚-聚丙交酯嵌段共聚物的制备 (MPEG-PLA-Arg)，其中氨基酸基为精氨酸基。精氨酸基结构源自精氨酸基 (Arginine)。

MPEG-PLA 合成同实施实例 1。

取 4g MPEG-PLA、1.394g L-精氨酸、0.19g 缩合剂 EDC (摩尔比为 1:3:1)，溶解于 50mL 蒸馏水，用盐酸调节 pH 值为 5.0，室温反应 24 小时，用 50mL 乙酸乙酯萃取三次，合并有机相，除去部分溶剂后用乙醚沉淀，得白色固体为目标产物 (4.06g，产率 90.9%)。

目标产物经过核磁共振波谱法 (NMR)，红外光谱法 (IR)，凝胶渗透色谱 (GPC) 等方法鉴定其结构，以及确定其分子量，多分散系数等多项物理表征。结果参见例如图 4。其中，凝胶渗透色谱鉴定结果显示，目标产物的聚合物分子量分布系数=1.05，峰型对称性好，说明聚合物纯度较高。

接着，取直径 12cm 的培养皿，在其中加入 60mL 水和 8mL 正十六烷，正十六烷在水面形成油膜，将通过本实施例获得的目标产物溶于水中，将本实施例所得到的目标产物白色固体溶解于水中，形成 20%浓度的水溶液。将此水溶液滴入油膜中心，可观察到中间的正十六烷被挤向四周形成排油圈。说明本实施例所得到的产物具有表面活性。

【实施例 3】氨基酸端基的聚乙二醇甲醚-聚丙交酯嵌段共聚物的制备 (MPEG-PLA-Ala)，其中氨基酸基为丙氨酸基。丙氨酸基结构源自丙氨酸 (Alanine)。

MPEG-PLA 合成同实施实例 1。

取 4g MPEG-PLA、0.24g 丙氨酸、0.19g 缩合剂 EDC (摩尔比为 1:3:1)，溶解于 50mL 蒸馏水，用盐酸调节 pH 值为 5.0，室温反应 24 小时，用 50mL 氯仿萃取三次，合并有机相，除去部分溶剂后用乙醚沉淀，得白色固体为目标产物 (3.95g，产率 96.8%)。

产品经过核磁共振波谱法 (NMR)，红外光谱法 (IR)，凝胶渗透色谱 (GPC) 等方法鉴定其结构，以及确定其分子量，多分散系数等多项物理表征。结果参见例如图 5。其中，凝胶渗透色谱鉴定结果显示，目标产物的聚合物分子量分布系数=1.05，峰型对称性好，说明聚合物纯度较高。

取直径 12cm 的培养皿，在其中加入 60mL 水和 8mL 正十六烷，正十六烷在水面形成油膜，将通过本实施例获得的目标产物溶于水中，将本实施例所得到的目标产物白色固

体溶于WO 2014/169403成 15%浓度的水溶液。将此水溶液滴入油膜中心，PCT/CN2013/000453正十六烷被挤向四周形成排油圈。说明本实施例所得到的产物具有表面活性。

【实施例 4】洗面奶配方

组分名称	重量百分比 (%)
MPEG-PLA-Phe ①	4.70%
水	84.50%
乙醇	4.50%
乙二醇	2%
芦荟提取物 ②	2%
聚乙二醇,6-辛酸癸酸甘油酯 ③	2%
尿囊素	0.30%

①MPEG-PLA-Phe 合成同实施实例 1。

②英文名称: Aloe barbadensis extract, CAS: 85507-69-3

③CAS: 361459-38-3/8, 生产商德国赢创德固赛-高施米特 (EVONIK-DEGUSSA), 牌号 TEGOSOFT GMC 6。

【实施例 5】洗发液配方

组分名称	重量百分比 (%)
MPEG-PLA-Arg ④	28%
椰子油酰二乙醇胺	6%
羟苯甲酯	0.2%
羟苯丙酯	0.1%
油性香料	0.5%
维生素 E	0.1%
维生素 C	0.1%
水	65%

④MPEG-PLA-Arg 合成同实施实例 2。

【实施例 6】沐浴乳配方

组分名称	重量百分比 (%)
MPEG-PLA-Ala ⑤	17%
磺基琥珀酸单月桂酯二钠盐	14%
月桂基葡糖苷⑥	17%
聚乙二醇-7 甘油椰油酸酯⑦	5%
氯化钠	3%
香料	1%
水	43%

⑤MPEG-PLA-Ala 合成同实施实例 3。

⑥CAS: 110615-47-9, 供应商: 上海发凯化工有限公司。

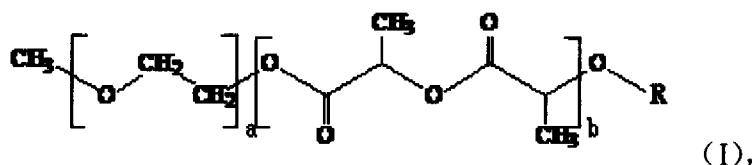
⑦供应商: 嘉法狮公司(GATTEFOSSE), 型号: GELUCIRE 44/14

以上为给出的本发明的聚合物作为表面活性剂用于洗涤料的组合物的配方例, 经过对实施例 4-6 的组合物 100 人次以上的试用表明, 所得的组合物的清洁能力和使用后皮肤的舒适程度不逊于潘婷、蜂花、丁家宜等知名品牌产品。显示本发明的聚合物除了前述的优越特性例如: 低毒性和高生物降解性, 作为表面活性剂可广泛适用于各种洗涤料, 使试用者获得良好的使用满意度, 具有广泛的应用前景。

上述实施例为本发明较佳的实施方式, 但本发明的实施方式并不受上述实施例的限制, 其他的任何未背离本发明的精神实质与原理下所作的改变、修饰、替代、组合、简化, 均应为等效的置换方式, 都包含在本发明的保护范围之内。

权 利 要 求 书

1、如式 (I) 所示的氨基酸端基的聚乙二醇甲醚-聚丙交酯嵌段共聚物，



在式 (I) 中，R 为氨基酸基， $a=11-455$ ， $b=3-300$ ，优选为 $a=20-200$ ， $b=5-50$ ；平均分子量为 1000-70000，优选平均分子量为 2000-20000，其中聚乙二醇甲醚嵌段的分子量为 500-20000，优选为 1000-5000，聚丙交酯嵌段的分子量为 500-50000，优选为 1000-10000。

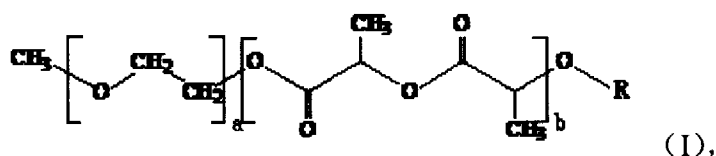
2、如权利要求 1 所述的氨基酸端基的聚乙二醇甲醚-聚丙交酯嵌段共聚物，其中所述氨基酸基为下式 (II) 所示：



在式 (II) 中， R_1 为 H、 CH_3 、 $(CH_3)_2CH$ 、 $PhCH_2$ 、 $(CH_2)_3NHC(NH)NH_2$ 中的任意一种。

3、如权利要求 1 所述的氨基酸端基的聚乙二醇甲醚-聚丙交酯嵌段共聚物，其中所述式 (II) 的氨基酸基的 R_1 为 $PhCH_2$ 或 $(CH_2)_3NHC(NH)NH_2$ 。

4、制备如权利要求 1 至 3 任一项所述的式 (I) 所示的氨基酸端基的聚乙二醇甲醚-聚丙交酯嵌段共聚物的方法，



在式 (I) 中，R 为氨基酸基， $a=11-455$ ， $b=3-300$ ，优选为 $a=20-200$ ， $b=5-50$ ；平均分子量为 1000-70000，优选平均分子量为 2000-20000，其中聚乙二醇甲醚嵌段的分子量为 500-20000，优选为 1000-5000，聚丙交酯嵌段的分子量为 500-50000，优选为 1000-10000，

包括以下步骤：

将聚乙二醇甲醚-聚丙交酯嵌段共聚物和氨基酸溶解于蒸馏水，加入缩合剂，室温反应 4-48 小时后溶液过滤，用极性有机溶剂萃取后用非极性有机溶剂沉淀，干燥得目标产物，

其中聚乙二醇甲醚-聚丙交酯嵌段共聚物、氨基酸和缩合剂的摩尔比为 1:1-10:0.1-10，优选为 1:1-3:0.1-1。

5、如权利要求 4 所述的方法，其中所述缩合剂为 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚

胺盐酸盐。

6、如权利要求 4 所述的方法，其中所述氨基酸基为下式 (II) 所示：



在式 (II) 中， R_1 为 H、 CH_3 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ 、 PhCH_2 、 $(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$ 中的任意一种。

7、如权利要求 6 所述的方法，其中所述式 (II) 的氨基酸基的 R_1 为 PhCH_2 或 $(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$ 。

8、如权利要求 4 所述的方法，其中所述聚乙二醇甲醚-聚丙交酯嵌段共聚物可通过以下步骤制备得到：

在氮气保护下，将重量比为 1:1 的聚乙二醇单甲醚和 D,L-丙交酯加入到干燥的聚合瓶中，加入反应物重量 1/2000-1/500 的 0.1g/mL 的辛酸亚锡的二氯甲烷溶液，加热至 80-100℃使聚乙二醇单甲醚溶解，开启搅拌并抽真空 1 小时以上，期间用氮气置换三次；真空下熔封聚合瓶后，在 130-150℃油浴中聚合 3.5-24 小时，冷却后打破聚合瓶，固体物加二氯甲烷溶解，乙醚沉淀，过滤，干燥得到聚乙二醇甲醚-聚丙交酯嵌段共聚物。

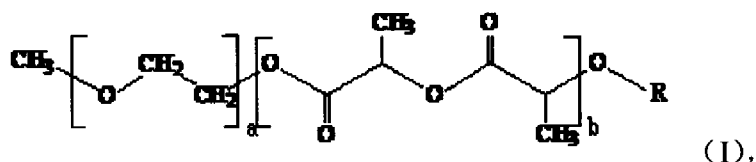
9、如权利要求 4 所述的方法，其中所述聚乙二醇甲醚-聚丙交酯嵌段共聚物、氨基酸和缩合剂的摩尔比为 1:3:1。

10、如权利要求 4 所述的方法，其中所述极性有机溶剂选自二氯甲烷、甲醇、氯仿或四氢呋喃，优选为二氯甲烷。

11、如权利要求 4 所述的方法，其中所述非极性有机溶剂选自乙醚、石油醚或正己烷，优选为乙醚。

12、如权利要求 1 至 3 任一项所述的氨基酸端基的聚乙二醇甲醚-聚丙交酯嵌段共聚物作为表面活性剂的用途。

13、一种聚乙二醇甲醚-聚丙交酯嵌段共聚物，其特征在于所述聚乙二醇甲醚-聚丙交酯嵌段共聚物具有如式 (I) 的化学式，



在式 (I) 中， R 为苯丙氨酸基，聚乙二醇甲醚嵌段单元数 $a=11-455$ ，优选为 $a=20-200$ ；聚丙交酯嵌段单元数 $b=3-300$ ，优选为 $b=5-50$ ；所述聚乙二醇甲醚-聚丙交酯嵌段共聚物平均分子量为 1000-70000，优选平均分子量为 2000-20000；所述聚乙二醇甲醚-聚丙交酯嵌段共聚物测得之 ^1H 核磁共振氢谱数据做出图谱，所述图谱包含至少三种表征化学位移信

号峰分别表示所述聚乙二醇甲醚嵌段、聚丙交酯嵌段和苯丙氨酸基；其中表示聚乙二醇甲醚嵌段之化学位移信号峰位于：3.5-4 ppm，表示聚丙交酯嵌段的 2 个化学位移信号峰分别介于 1-2 ppm 和介于 5-5.5 ppm，表示苯丙氨酸基结构的 3 个化学位移信号峰分别介于 7-7.5 ppm、介于 3-3.5 ppm、和介于 4.5-5 ppm。

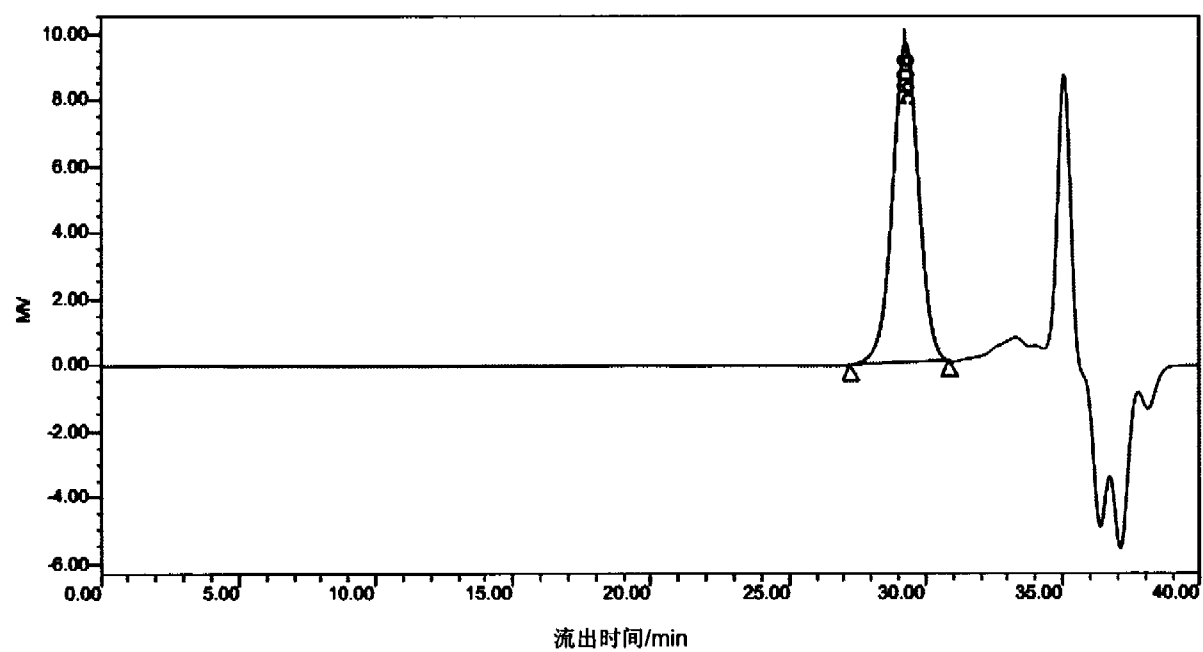


图 1 实施例 1 聚合物凝胶渗透色谱测定的分子量分布曲线

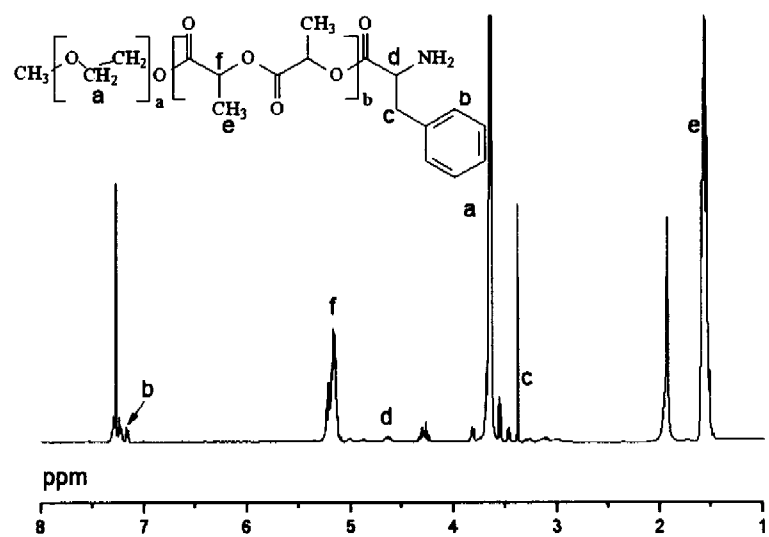


图 2 实施例 1 聚合物的表征化合物结构的核磁共振图谱

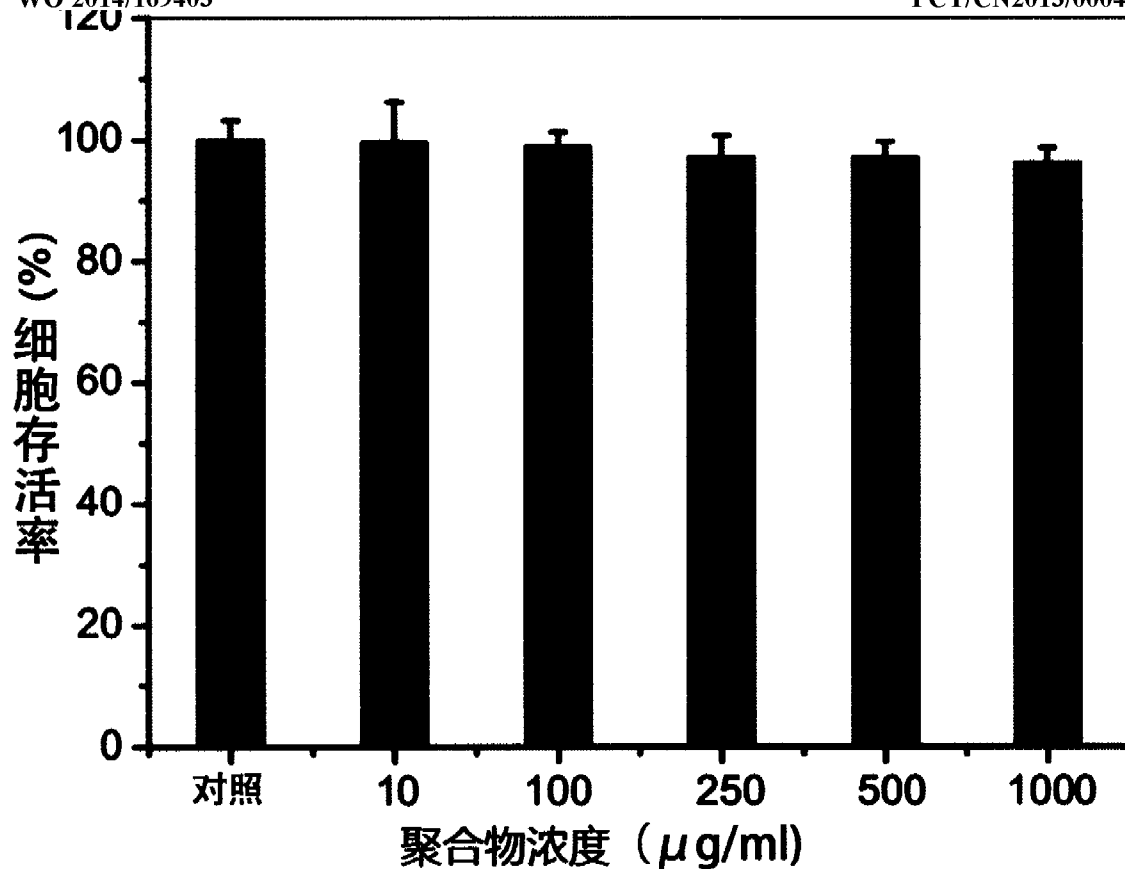


图 3A 苯丙氨酸封端聚乙二醇-聚丙交酯嵌段共聚物的生物兼容性结果

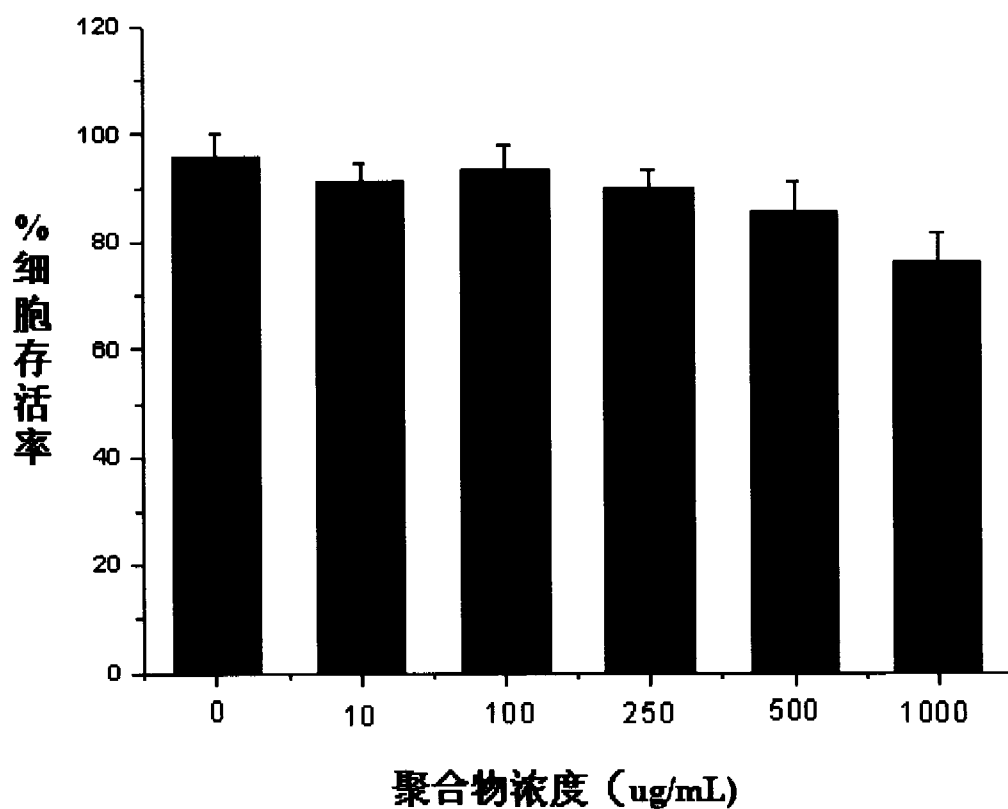


图 3B MPEG-PLA 嵌段共聚物的生物兼容性结果

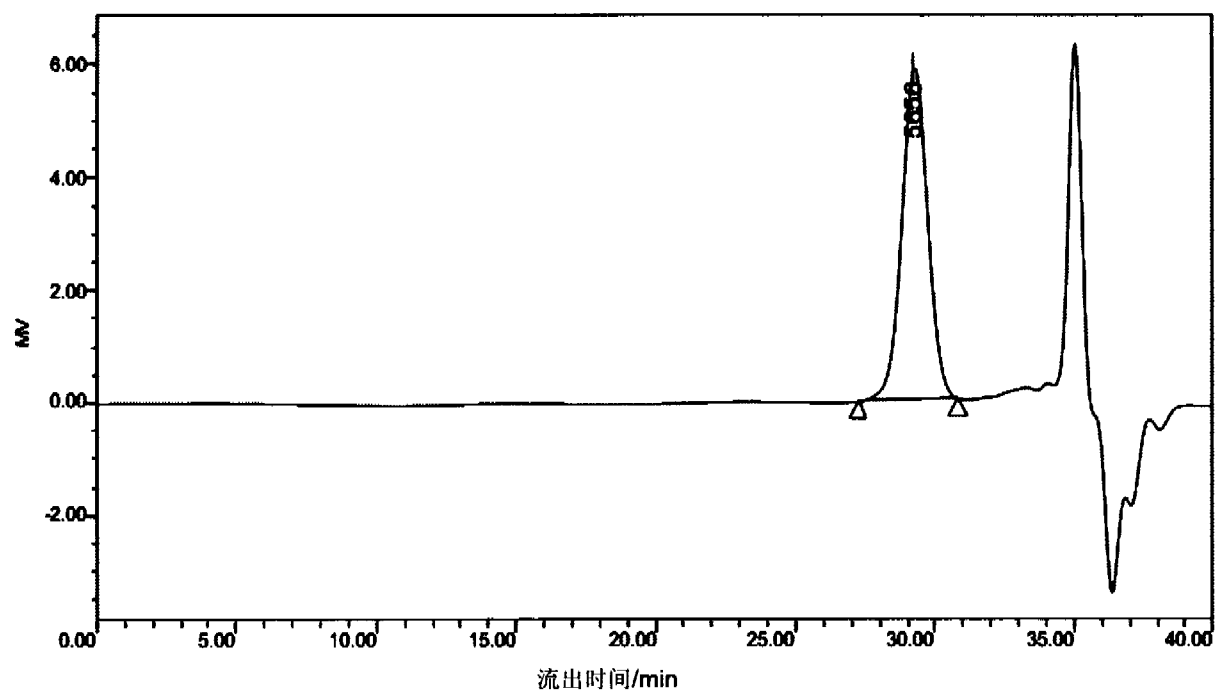


图 4 实施例 2 聚合物凝胶渗透色谱测定的分子量分布曲线

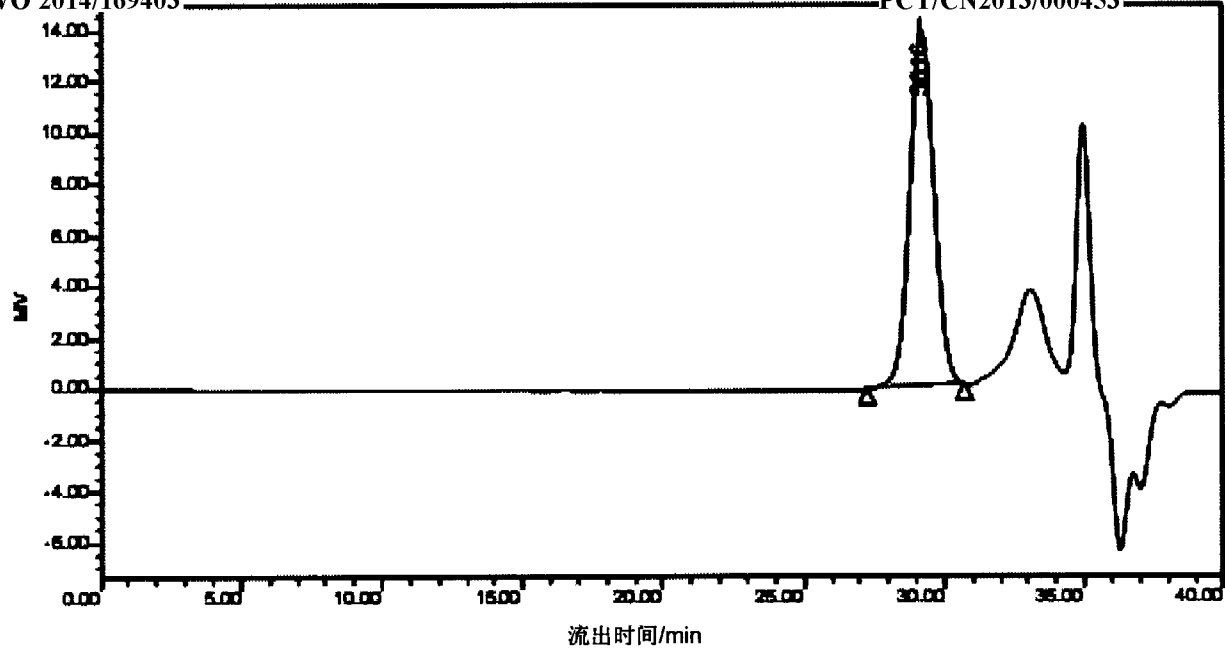


图5 实施例3聚合物的凝胶渗透色谱测定的分子量分布曲线

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/000453

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See the extra sheet

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)

IPC: C08G 63/-; C08 G 65/-; C11D 1/-

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)

CNABS, CNTXT, CNKI, DWPI, SIPOABS: polyethylene glycol, PEG, +lactic, +lactide?, mono, +methoxy+, amino acid?, +phenylalanine, glycine?, aminoacetic, +alanine, aminopropanoic, +arginine?, +valine?, surface, surfactant?

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2011011978 A1 (XI'AN LIBANG MEDICAL TECHNOLOGY CO., LTD.), 03 February 2011 (03.02.2011), embodiment 13, and description, page 2, line 28 to page 3, line 20, and page 7, lines 15-17	1-11, 13
Y		12
X	CN 102219892 A (SHANGHAI YIZHONG BIOTECHNOLOGY CO., LTD.), 19 October 2011 (19.10.2011), claims 1-7	1-11, 13
Y		12
Y	HAN, Tao et al., Preparation of PLA-mPEG Block Copolymer Micelle and Their Surface Tension, CHINESE JOURNAL OF APPLIED CHEMISTRY, April 2005, vol. 22, no. 5, pages 403-406	12

☐ 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	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"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
"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	"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 13 January 2014 (13.01.2014)	Date of mailing of the international search report 30 January 2014 (30.01.2014)
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
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2013/000453

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 102219892 A	19.10.2011	CN 102219892 B	24.04.2013
WO 2011011978 A1	03.02.2011	EP 2460539 A1	06.06.2012
		CN 102348468 A	08.02.2012
		JP 2013500944 A	10.01.2013
		US 20130280330 A9	24.10.2013
		AU 2010278601 A1	23.02.2012
		US 2012121711 A1	17.05.2012

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/000453

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C08G 63/664 (2006.01) i

C08G 65/48 (2006.01) i

C11D 1/66 (2006.01) i

A. 主题的分类

参见附加页

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)

IPC: C08G63/-; C08G65/-; C11D1/-

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))

CNABS,CNTXT, CNKIDWPI,SIPOABS 聚乙二醇, 乳酸, 丙交酯, 单, 甲氧基, 氨基酸, 苯丙氨酸, 甘氨酸, 氨基乙酸, 丙氨酸, 氨基丙酸, 缬氨酸, 精氨酸, 表面活性, polyethylene glycol, PEG, +lactic,+lactide?, mono, +methoxy+, amino acid?, +phenylalanine, glycine?, aminoacetic, +alanine, aminopropanoic, +arginine?, +valine?, surface,surfactant?

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	WO 2011011978 A1 (西安力邦医药科技有限责任公司) 03.2 月 2011 (03.02.2011) 实施例 13, 说明书第 2 页第 28 行至说明书第 3 页第 20 行, 第 7 页 15 至 17 行	1-11, 13
Y		12
X	CN 102219892 A (上海谊众生物技术有限公司) 19.10 月 2011(19.10.2011) 权利要求 1-7	1-11, 13
Y		12
Y	韩涛等, PLA-mPEG 嵌段共聚物胶团的制备及其表面张力, 应用化学, 2005 年 4 月, 第 22 卷, 第 5 期, 第 403-406 页	12

☐ 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

13.1 月 2014 (13.01.2014)

国际检索报告邮寄日期

30.1 月 2014 (30.01.2014)

ISA/CN 的名称和邮寄地址:

中华人民共和国国家知识产权局

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088

传真号: (86-10)62019451

受权官员

汤冬梅

电话号码: (86-10) 62084436

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2013/000453

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN 102219892 A	19.10.2011	CN 102219892 B	24.04.2013
WO 2011011978 A1	03.02.2011	EP 2460539 A1	06.06.2012
		CN 102348468 A	08.02.2012
		JP 2013500944 A	10.01.2013
		US 20130280330 A9	24.10.2013
		AU 2010278601 A1	23.02.2012
		US 2012121711 A1	17.05.2012

A. 主题的分类

C08G 63/664 (2006.01) i

C08G 65/48 (2006.01) i

C11D 1/66 (2006.01) i