

## (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  
2008年6月26日 (26.06.2008)

PCT

(10) 国际公布号  
WO 2008/074216 A1(51) 国际专利分类号:  
*C07J 9/00* (2006.01)      *A61K 47/34* (2006.01)  
*A61K 47/48* (2006.01)      *A61K 8/86* (2006.01)  
*A61K 47/28* (2006.01)(74) 代理人: 北京北翔知识产权代理有限公司  
(PEKSUNG INTELLECTUAL PROPERTY LTD.);  
中国北京市海淀区学院路35号世宁大厦908室钟守  
期, Beijing 100083 (CN).

(21) 国际申请号: PCT/CN2007/003585

(22) 国际申请日: 2007年12月13日 (13.12.2007)

(25) 申请语言: 中文

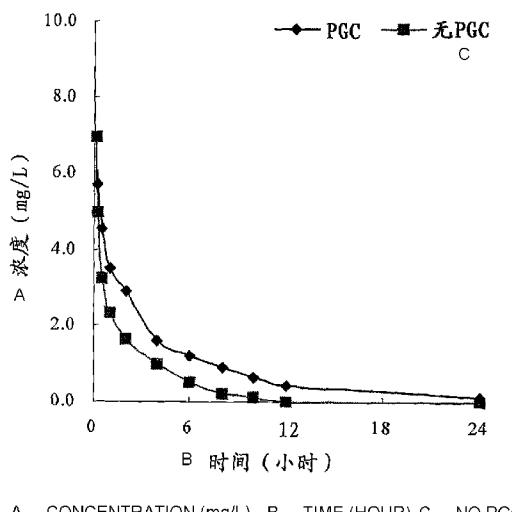
(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:  
200610168130.1  
2006年12月18日 (18.12.2006) 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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,  
BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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, PG, PH, PL, PT, RO,  
RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM,  
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM,  
ZW。(71) 申请人及  
(72) 发明人: 张文芳(ZHANG, Wenfang) [CN/CN]; 中国  
北京市海淀区长智路5号长运财智会馆801室, Beijing  
100089 (CN)。(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, LS, MW, MZ, NA,

[见续页]

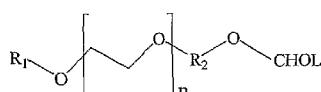
(54) Title: STEROLS MODIFIED BY POLYETHYLENE GLYCOL, THE PREPARATION AND THE USE THEREOF

(54) 发明名称: 聚乙二醇修饰的甾醇、其制法和应用



(57) Abstract: The invention provides sterols modified by polyethylene glycol represented by the following formula, the preparation and the use thereof, wherein each symbol is defined as in the description.

(57) 摘要:



下式的聚乙二醇修饰的甾醇、其制法和应用, 其中各符号意义如说明书所述。



SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, 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。
- 包括经修改的权利要求。

## 聚乙二醇修饰的甾醇、其制法和应用

### 技术领域

5 本发明涉及一类聚乙二醇（PEG）修饰的甾醇类化合物（PGC）、其制法和应用。

### 背景技术

甾醇是一类环戊烷多氢菲的衍生物。甾醇类化合物包括胆固醇、7-脱氢胆  
10 固醇、麦角固醇、维生素D3、维生素D2等。

聚乙二醇为乙二醇的缩合产物，具有良好的两亲性。鉴于其毒性小、无抗原性（其生物相容性已获美国FDA认可），因而常用作修饰剂。例如，聚乙二醇常用来修饰磷脂酰胆碱以及脂肪酸，其产物用作制备乳剂或脂质体的辅料，  
15 聚乙二醇也用来修饰蛋白类（亦称蛋白的PEG化），包括修饰PEG与蛋白质与多肽类药物的物理结合物和化学修饰物。药物的聚乙二醇化增加药物溶解度、降低免疫原性和消除速度、增加蛋白药物的治疗指数以及扩大临床应用等。

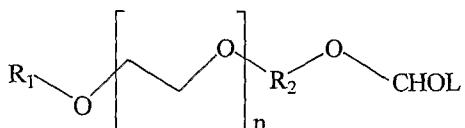
中国发明专利申请 00110157.9 公开了一种聚乙二醇和胆固醇之间用丁二酸以酯键相连的化合物。该化合物注射使用时具有很强的溶血性，不宜作为注射用辅料。

20

### 发明内容

本发明人经过大量研究发现，聚乙二醇和甾醇通过小分子的化合物以醚键连接，所得到的经修饰的甾醇安全性好，可以作为注射用辅料，其载药能力大大提高，同时实现了药物在体内的靶向分布和缓慢释放。

25 因此，本发明提供一种聚乙二醇修饰的甾醇，其结构式为：



其中，

CHOL为一种甾醇类化合物；

R<sub>1</sub>为H、直链或支链烷基、烯基或炔基，或者为直链或支链醇、酮、醚、酯、酸或其盐、胺或酰胺基团；

R<sub>2</sub>为直链或支链烷基、烯基或炔基，或者为酮、醚、酯、胺或酰胺类基团；

n为1-40的整数。

5 本发明还提供一种制备上述聚乙二醇修饰的甾醇的方法，包括

- a) 合成一种对甲苯磺酸甾醇酯；
- b) 将a)得到的对甲苯磺酸甾醇酯与一种OH - R<sub>2</sub> - OH反应；
- c) 将b)的产物与一种聚乙二醇反应；
- d) 任选地，在c)的产物中引入一个R<sub>1</sub>。

10 本发明还提供上述甾醇的应用，上述甾醇用作表面活性剂，用于制备水溶液分散体，例如纳米乳剂、脂质体，也可以作为载体成分之一，用来制备能分散于水的胶束、固体脂质纳米粒，还可以作为长循环纳米载体成分、温度或PH敏感性纳米载体成分之一，也可以作为化妆品的辅料，具有非常优良的保湿效果，也可以用于皮下注射消除皱纹。

15

#### 附图说明

图1为丁二醇与胆固醇缩合产物的质谱图。

图2为本发明的一种聚乙二醇修饰的甾醇的红外光谱图。

图3A和3B为本发明的一种聚乙二醇修饰的甾醇的质谱图。

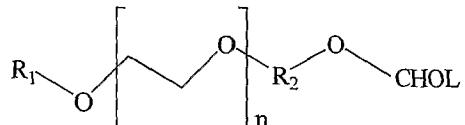
20 图4为本发明另一种聚乙二醇修饰的甾醇的红外光谱图。

图5A和图5B为本发明另一种聚乙二醇修饰的甾醇的质谱图。

图6显示大鼠静脉注射给予两种伏立康唑制剂 36mg/kg 后伏立康唑的平均血药浓度-时间曲线。

#### 25 具体实施方式

本发明提供的聚乙二醇修饰的甾醇结构式如下：



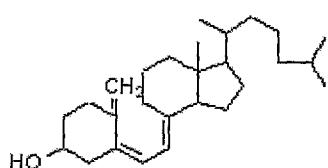
其中，

CHOL为一种甾醇类化合物；

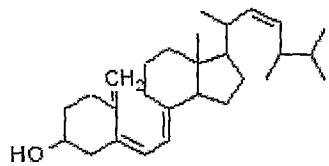
R<sub>1</sub>为H、直链或支链烷基、烯基或炔基，或者为直链或支链醇、酮、醚、酯、酸或其盐、胺或酰胺基团；

5 R<sub>2</sub>为直链或支链烷基、烯基或炔基，或者为酮、醚、酯、胺或酰胺类基团；n为1-40的整数。

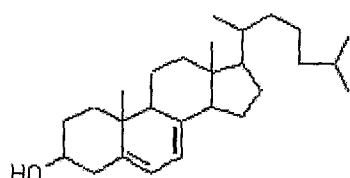
在本发明的一种优选实施方案中，CHOL为胆固醇、7-脱氢胆固醇、麦角固醇、维生素D3或维生素D2。



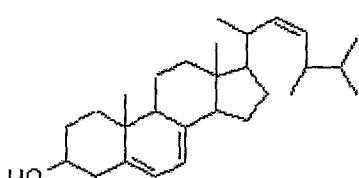
维生素D3



维生素D2



7-脱氢胆固醇



麦角固醇

10 在本发明的一种进一步优选的实施方案中，CHOL为胆固醇。

在本发明的一种优选实施方案中，R<sub>1</sub>为H、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、正或异丙基、正、异、仲或叔丁基、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CH<sub>3</sub>、-CH=CHCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>C=CH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>COOH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>或-COCH<sub>3</sub>，其中m为1-30的整数。

15 在本发明的一种优选实施方案中，R<sub>2</sub>为-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH=CHCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>C=CH-、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>COCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>COOCH<sub>2</sub>-，m为1-30的整数，其中各基团任选被1个或多个氨基取代。

在本发明的一种进一步优选的实施方案中，R<sub>1</sub>为-H、-CH<sub>3</sub>或-COCH<sub>3</sub>。

20 在本发明的一种进一步优选的实施方案中，R<sub>2</sub>为-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-，m为1-12的整数，更优选为1-8，最优选

为1 - 6，其中各基团任选被1个或多个氨基取代。

在本发明的一个优选的实施方案中，聚乙二醇修饰的甾醇结构式中的n为3 - 20，更优选为5 - 20。

本发明的制备上述甾醇的方法，包括

- 5 a) 合成一种对甲苯磺酸甾醇酯；
- b) 将a)得到的对甲苯磺酸甾醇酯与一种OH - R<sub>2</sub> - OH反应；
- c) 将b)的产物与一种聚乙二醇反应；
- d) 任选地，在c)的产物中引入一个R<sub>1</sub>。

在本发明方法的a)步骤中，优选甾醇与对甲苯磺酰卤（其中卤素优选为10 氟、氯或溴，特别优选氯）反应，形成对甲苯磺酸甾醇酯。

当然，也可以直接采用市售的对甲苯磺酸甾醇酯用于本发明方法的步骤b)。

在本发明方法的b)步骤中，所使用的HO-R<sub>2</sub>-OH中，R<sub>2</sub>的定义、优选定义及进一步优选定义如上所述。

15 在本发明方法的c)步骤中，b)的产物优选用对甲苯磺酰卤（其中卤素优选为氟、氯或溴，特别优选氯）活化后，再与聚乙二醇反应，其中溶剂优选为1, 4 - 二氧六环。

任选地（即可以是选择性，而非强制性地），在本发明方法的c)步骤之后，继续实施本发明方法的d)步骤，使c)的产物与R<sub>1</sub>-OH、R<sub>1</sub>-X或R<sub>1</sub>-(C<sub>20</sub>=O)X化合物反应——优选为烃化、酯化等反应之一，其中R<sub>1</sub>的定义、优选定义及进一步优选定义如上所述，X为卤素，优选氟、氯或溴，特别优选氯。

在本发明方法的一种优选实施方案中，甾醇为胆固醇、7-脱氢胆固醇、麦角固醇、维生素D3或维生素D2，特别优选为胆固醇。

在本发明方法的一种优选实施方案中，HO-R<sub>2</sub>-OH优选为HO-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OH、HO-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CH<sub>2</sub>-OH、HO-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OH，其中m为1-30的整数，优选为1 - 12，更优选为1 - 8，最优选为1 - 6，R<sub>2</sub>所代表的基团任选被1个或多个氨基取代。

在本发明方法中，a)和c)步骤中所优选采用的对甲苯磺酰卤可以相同，也可以不同；优选地，在这两个步骤中采用相同的对甲苯磺酰卤，特别是对甲苯磺酰氯。

本发明的方法在低于反应体系的分解温度的温度实施，具体可以根据反应体系的组成作出适当选择。

本发明方法在大气压下实施；但是也可以在升高的压力下实施。

在本发明方法的c) 和d) 步骤中，所得产物中聚乙二醇的重复单元数（即<sup>5</sup>  $(\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O})_n$  中n的值）为1-40，优选为3-20，更优选为5-20。

本领域技术人员可以领会到的是，在本发明方法中，必要时可以采用溶剂，普通技术人员根据本说明书的公开内容可以作出合理的选择。

在一种具体的实施方式中，本发明方法按如下方式实施：

a) 氮气保护下，将甾醇溶解到无水吡啶中，加入对甲苯磺酰氯，室温下搅拌，<sup>10</sup> 反应毕，倒入冰水中，滤集固体，水洗至中性，干燥得白色固体，为对甲苯磺酸甾醇酯；

b) 氮气保护下，对甲苯磺酸甾醇酯溶解于 HO-R<sub>2</sub>-OH 和 1, 4-二氧六环中，加热搅拌反应2-4小时，反应毕，除去二氧六环，残留物加入水中，用乙醚提取<sup>15</sup> 2-3次，再用5%-10%碳酸钠溶液洗涤一次，水洗一次，无水硫酸镁干燥，除去溶剂得粗品，粗品用柱层析得浅黄色固体M1；

c) 氮气保护下，M1溶解到无水吡啶中，将对甲苯磺酰氯加入反应瓶中，室温下搅拌，反应毕，倒入冰水中，滤集固体，水洗至中性，干燥得浅黄色固体M2；氮气保护下，M2溶解于聚乙二醇和1, 4-二氧六环中，<sup>20</sup> 80℃搅拌反应2小时，反应毕，除去二氧六环，残留物加入水中，用乙醚提取两次，再用5%-10%碳酸钠洗涤1-2次，水洗1-2次，无水硫酸镁干燥，除去溶剂得粗品，粗品柱层析得本发明化合物：聚乙二醇修饰的甾醇醚。

d) 进一步，i) 当R<sub>1</sub>是乙酰基时，将上述产物聚乙二醇修饰的甾醇醚溶解于溶剂中，滴加乙酰氯，反应毕，倒入水中，有机相以水洗至中性，无水硫酸镁干燥，除去溶剂得粗品，粗品柱层析得本发明化合物：2-乙酰基聚乙二醇修饰的甾醇醚。<sup>25</sup>

ii) 当R<sub>1</sub>是甲基时，将上述产物聚乙二醇修饰的甾醇醚溶于水中，加入硫酸二甲酯，缓慢滴加碱（例如碱金属或碱土金属氢氧化物，例如氢氧化钠）溶液，反应结束后调节pH2.0，抽滤，所得固体用硅胶柱层析重结晶，即得本发明2-甲基聚乙二醇修饰的甾醇醚。

30 本发明提供的上述聚乙二醇修饰的甾醇的应用，包括将上述甾醇用作疏水

药物的载体或化妆品辅料，或者用于制备用于皮下注射消除皱纹的药物。

具体而言，本发明的甾醇可以作为疏水药物的载体，比如与疏水药物组合成纳米乳剂，脂质体以及能分散于水的胶束或纳米粒，其中药物占总固体物的 0.001 - 30%，粒径分布在 10 ~ 1000nm；也可以作为高级化妆品的辅料，作为 5 化妆品的辅料，具有非常优良的保湿效果，也可以用于皮下注射消除皱纹。

可以使用本发明甾醇的药物包括——但不限于——以下疏水药物：抗菌药、抗病毒药、抗真菌药、抗炎物质、冠脉扩张药、脑血管扩张剂、血管收缩剂、拟精神药物、抗肿瘤药物、兴奋剂、抗组胺药物、抗高血压药物、血管收缩药、抗偏头痛药物、抗血栓药、抗心律失常药、维生素、止泄药、镇痛药、10 神经肌肉药、作用于中枢神经系统的试剂以及溶解性很差的蛋白、多肽、肽等生物药。更具体而言，可以使用本发明甾醇的药物例如紫杉醇、多烯紫杉醇、布洛芬、阿霉素系列、替尼泊昔、依托泊昔、道诺霉素、丝裂霉素、甲氨蝶呤、丝裂霉素 C、茚甲新、环孢菌素、前列地尔、丙泊酚、尼莫地平、异长春花碱、羟基喜树碱、阿糖胞昔、雷替曲塞、克拉霉素、伏立康唑、伊曲康唑、两性霉素 B、卡泊、顺泊、奥沙利泊、奈达泊等。  
15

本发明的聚乙二醇修饰的甾醇与药物制成的制剂，其给药途径包括口服、注射、经皮或粘膜给药。其制备方法例如：

### 一、本发明的聚乙二醇修饰的甾醇与疏水药物组合制备成纳米乳剂的方法

#### 1. 注射用亚纳米乳制剂，其制备方法如下：

20 a) 将药物溶于适量溶剂中，加入脂肪酸甘油酯、甘油三酯、脂肪酸、PGC (即聚乙二醇修饰的甾醇) 和磷脂，加热熔融制成油相，除去挥发性溶剂，甘油适量溶于适量水 (PH10-11) 中，于 50 ~ 90℃ 高速搅拌制成水相，油水两相混合于 50 ~ 90℃ 高速搅拌制成初乳剂，调节 PH 值 4.5 ~ 8.0。

25 b) 取上述 (a) 中初乳剂，用注射用水定容至处方量，转移至高压乳匀机中，反复乳化。至乳滴平均粒径 < 0.5 微米。

C) 取上述 (b) 的乳剂过滤后，充氮气灌装，灭菌即得。

#### 2. 纳米乳制剂，其制备方法如下：

30 a) 将药物用适量溶剂溶解，加入 PGC，加热熔融，再加入处方量的水 (PH10-11)，充分搅拌，加入适量助表面活性剂 (乙醇或丙二醇) 得澄清或半澄清溶液，调节 PH 值 4.0 ~ 9.0。

b) 取上述(a)的微乳制剂除菌过滤后，充氮气灌装，灭菌即得。

口服乳剂中还可以含芳香剂和防腐剂，其中芳香剂包括橘子香精、香蕉香精、草莓香精、奶油香精中的一种或几种，防腐剂包括尼泊金酯类、苯甲酸类中的一种或几种。

## 5 二、PGC与疏水药物组合制备成胶束的制备方法

a) 将疏水药物和PGC、适量稳定剂(如聚乳酸与聚乙二醇的嵌段共聚物或聚氧乙烯-聚氨基酸共聚物)用适量溶剂溶解，减压蒸去溶剂，加入处方量的水溶液，搅拌均匀，高速搅拌至乳滴平均粒径≤0.5微米。

b) 取上述的乳剂过滤后，充氮气灌装，灭菌即得。

## 10 三、PGC与疏水药物组合制备成脂质体的方法

a) 混合药物、PGC和卵磷脂，用适量溶剂溶解，减压蒸去溶剂，加入处方量的磷酸缓冲盐溶液，充分搅拌，形成多室脂质体。

b) 取上述(a)中的多室脂质体，转移至高压乳匀机中，反复乳化至乳滴平均粒径≤0.5微米。

15 c) 取上述(b)的乳剂过滤后，充氮气灌装，灭菌即得。

## 四、PGC与疏水药物组合制备成纳米粒的方法

a) 将处方量的单硬脂酸甘油脂、脂肪酸、卵磷脂、PGC及药物加热熔融制成油相，将冻干支持剂(优选乳糖、蔗糖、麦芽糖、甘露醇以及低分子右旋糖昔中的一种或两种以上)加入处方量的注射用水(PH9-11)中制成水相，油水两相混合高速搅拌制成初乳，调节PH值4.5~8.0，再用高压均质机对初乳体系进行循环高压均质乳化至粒度符合规定。

b) 上述乳剂过滤后，加冷冻干燥充氮气压盖即得。

以下以实施例对本发明作进一步说明。必须说明的是，本发明并不限于下列实施例。

25

### 实施例

#### 制备实施例

在各制备实施例中，聚乙二醇修饰的甾醇的结构式中的 n 值取决于所采用的聚乙二醇；各结构式下方所示的 n 值为基于所用聚乙二醇的计算值。

## 5 制备实施例 1



其中 n 为约 10。

氮气保护下，胆固醇（20 克）溶解到无水吡啶（100 毫升）中，将对甲苯磺酰氯（9.8 克）加入反应瓶中，室温下搅拌 16 小时，TLC 跟踪至反应毕，倒入 200 毫升 0℃ 的冰水中，滤集固体，水洗至中性，干燥得 25 克白色固体即得  
10 对甲苯磺酸胆固醇酯；氮气保护下，对甲苯磺酸胆固醇酯（21.74 克）溶解到 200 毫升 1, 4-丁二醇和 300 毫升 1, 4-二氧六环中，80℃ 搅拌反应 2 小时，TLC 跟踪至反应毕，减压浓缩除去二氧六环，残留物加入 400 毫升水中，用乙醚 200 毫升提取两次，再用 5%-10% 碳酸钠 100 毫升洗涤 1-2 次，水洗（100 毫升）1-2  
15 次，无水硫酸镁干燥，除去溶剂得粗品，粗品用柱层析得纯品，为浅黄色固体 M1 - 1，其质谱图见图 1。

氮气保护下，M1 - 1（20 克）溶解到 100 毫升无水吡啶中，将对甲苯磺酰氯（8.3 克）加入反应瓶中，室温下搅拌 16 小时，TLC 跟踪至反应毕，倒入 200 毫升 0℃ 的冰水中，滤集固体，水洗至中性，干燥得 24 克浅黄色固体 M2 - 1；  
20 氮气保护下，M2 - 1（20 克）溶解到 400 克 PEG - 600（即分子量为 600 的聚乙二醇，以下类似）和 300 毫升 1, 4-二氧六环中，80℃ 搅拌反应 2 小时，TLC 跟踪至反应毕，减压浓缩除去二氧六环，残留物加入 400 毫升水中，用乙醚 200 毫升提取两次，再用 5%-10% 碳酸钠 100 毫升洗涤 1-2 次，水洗（100 毫升）1-2 次，无水硫酸镁干燥，除去溶剂得粗品，粗品柱层析得结构式所示聚乙二醇修饰的胆甾醇醚，其红外图谱如图 2 所示，质谱图如图 3A 和图 3B 所示（3A 和 3B 构成完整的质谱图）。  
25

## 实施例 2



其中 n 为约 5。

氮气保护下，胆固醇（20克）溶解到100毫升无水吡啶中，将对甲苯磺酰氯（9.8克）加入反应瓶中，室温下搅拌16小时，TLC跟踪至反应毕，倒入200毫升0℃的冰水中，滤集固体，水洗至中性，干燥得25克白色固体即得对甲苯磺酸胆固醇酯；  
5 氮气保护下，对甲苯磺酸胆固醇酯（21.74克）溶解到200毫升1,4-丁二醇和300毫升1,4-二氧六环中，80℃搅拌反应2小时，TLC跟踪至反应毕，减压浓缩除去二氧六环，残留物加入400毫升水中，用乙醚200毫升提取两次，再用5%-10%碳酸钠100毫升洗涤1-2次，水洗（100毫升）1-2  
10 次，无水硫酸镁干燥，除去溶剂得粗品，粗品用柱层析得纯品，为浅黄色固体M1-2。

氮气保护下，M1-2（20克）溶解到100毫升无水吡啶中，将对甲苯磺酰氯（8.3克）加入反应瓶中，室温下搅拌16小时，TLC跟踪至反应毕，倒入200毫升0℃的冰水中，滤集固体，水洗至中性，干燥得24克浅黄色固体M2-2；  
15 氮气保护下，M2-2（20克）溶解到200克PEG-300和300毫升1,4-二氧六环中，80℃搅拌反应2小时，TLC跟踪至反应毕，减压浓缩除去二氧六环，残留物加入400毫升水中，用乙醚200毫升提取两次，再用5%-10%碳酸钠100毫升洗涤1-2次，水洗（100毫升）1-2次，无水硫酸镁干燥，除去溶剂得粗品，粗品柱层析得结构式所示的聚乙二醇修饰的胆甾醇醚。  
该化合物为浅黄色半固体油状物，易溶于氯仿、乙酸乙酯和乙醇，极微溶于水，其红外光谱见图4，质谱图见图5A和5B（图5A和5B构成完整的质谱图）。

### 制备实施例 3

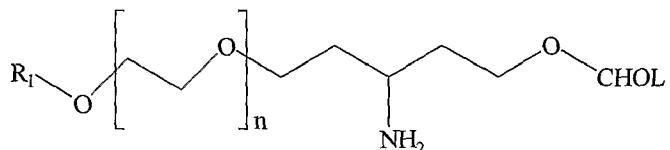


其中 R<sub>1</sub> 为氢，n 为约 16。

5 氮气保护下，胆固醇（20克）溶解到100毫升无水吡啶中，将对甲苯磺酰氯（9.8克）加入反应瓶中，室温下搅拌16小时，TLC跟踪至反应毕，倒入200毫升0℃的冰水中，滤集固体，水洗至中性，干燥得25克白色固体即得对甲苯磺酸胆固醇酯；氮气保护下，对甲苯磺酸胆固醇酯（21.74克）溶解到200毫升2,2-二甲基-1,8-辛二醇和300毫升1,4-二氧六环中，80℃搅拌反应2小时，TLC跟踪至反应毕，减压浓缩除去二氧六环，残留物加入400毫升水中，用乙醚200毫升提取两次，再用5%-10%碳酸钠100毫升洗涤1-2次，水洗（100毫升）1-2次，无水硫酸镁干燥，除去溶剂得粗品，粗品用柱层析得纯品，为浅黄色固体M1-3。

10 氮气保护下，M1-3（20克）溶解到100毫升无水吡啶中，将对甲苯磺酰氯（8.3克）加入反应瓶中，室温下搅拌16小时，TLC跟踪至反应毕，倒入200毫升0℃的冰水中，滤集固体，水洗至中性，干燥得24克浅黄色固体M2-3；氮气保护下，M2-3（20克）溶解到500克PEG-1000和300毫升1,4-二氧六环中，80℃搅拌反应2小时，TLC跟踪至反应毕，减压浓缩除去二氧六环，残留物加入400毫升水中，用乙醚200毫升提取两次，再用5%-10%碳酸钠100毫升洗涤1-2次，水洗（100毫升）1-2次，无水硫酸镁干燥，除去溶剂得粗品，粗品柱层析得聚乙二醇修饰的胆甾醇醚。

#### 20 制备实施例 4



其中 R<sub>1</sub> 为氢，n 为约 6.5。

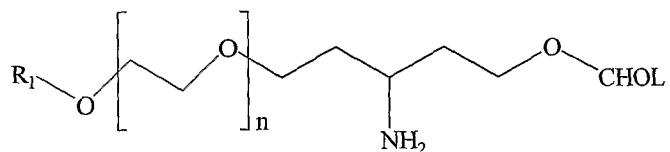
25 氮气保护下，胆固醇（20克）溶解到100毫升无水吡啶中，将对甲苯磺酰氯（9.8克）加入反应瓶中，室温下搅拌16小时，TLC跟踪至反应毕，倒入200毫升0℃的冰水中，滤集固体，水洗至中性，干燥得25克白色固体，即得对甲苯磺酸胆固醇酯；氮气保护下，对甲苯磺酸胆固醇酯（21.74克）溶解到200毫升3-氨基-1,5-戊二醇和300毫升1,4-二氧六环中，80℃搅拌反应2小时，TLC跟踪至反应毕，减压浓缩除去二氧六环，残留物加入400毫升水中，

用乙醚 200 毫升提取两次，再用 5%-10% 碳酸钠 100 毫升洗涤 1-2 次，水洗（100 毫升）1-2 次，无水硫酸镁干燥，除去溶剂得粗品，粗品用柱层析得纯品，为浅黄色固体 M1 - 4。

5 氮气保护下，M1 - 4（20 克）溶解到 100 毫升无水吡啶中，将对甲苯磺酰氯（8.3 克）加入反应瓶中，室温下搅拌 16 小时，TLC 跟踪至反应毕，倒入 200 毫升 0℃ 的冰水中，滤集固体，水洗至中性，干燥得 24 克浅黄色固体 M2 - 4；  
氮气保护下，M2 - 4（20 克）溶解到 360 克 PEG - 400 和 300 毫升 1, 4-二氧六环中，80℃ 搅拌反应 2 小时，TLC 跟踪至反应毕，减压浓缩除去二氧六环，残  
留物加入 400 毫升水中，用乙醚 200 毫升提取两次，再用 5%-10% 碳酸钠 100  
10 毫升洗涤 1-2 次，水洗（100 毫升）1-2 次，无水硫酸镁干燥，除去溶剂得粗  
品，粗品柱层析得结构式所示聚乙二醇修饰的胆甾醇醚。

### 制备实施例 5

15

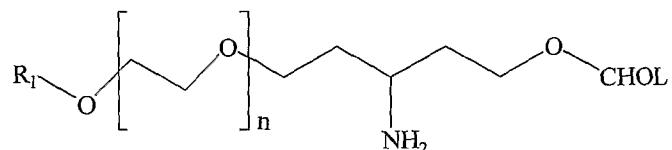


其中， $R_1$  = 乙酰基， $n$  为约 6.5。

将制备实施例 4 的产物 20 克溶解到 100 毫升二氯甲烷中，冰水控温 10℃ 以下，滴加 5 毫升乙酰氯，滴毕，搅拌 10 分钟后，再控温 5℃ 以下，滴加 4 毫升吡啶，之后搅拌 20 分钟，然后倒入 100 毫升水中，有机相以水洗至中性，无  
20 水硫酸镁干燥，除去溶剂得粗品，粗品柱层析得题述化合物 2 - 乙酰基聚乙二  
醇修饰的胆甾醇醚。

25

### 制备实施例 6



其中 R<sub>1</sub> = 甲基，n 为约 6.5。

将制备实施例 4 的产物以 0.5mmol/L 溶于 10 ml 水中，加入 1mmol 的硫酸二甲酯，冰浴下搅拌，缓慢滴加 1mol/L 氢氧化钠溶液 2ml，反应 12h（小时），  
5 TLC 跟踪反应进程，反应结束后滴加硫酸调节 pH2.0，抽滤，所得固体用硅胶柱层析，得题述 2-甲基聚乙二醇修饰的胆甾醇醚。

### 应用实施例

#### 10 应用实施例 1（亚纳米乳剂型）

组方 1：紫杉醇 0.01%~3.0%、共溶剂 0.01%~5.0%、磷脂 0.5%~6.0%、PGC（即前述实施例产品，下同）0.1%~2.0%、甘油三酯 5%~30%、甘油 1.0%~6.0%、油酸 1.0%~6.0%，注射用水添至 100ml。

将紫杉醇 100~500mg 溶于适量共溶剂（无水乙醇），将制备实施例 1 的产品（即用聚乙二醇 600 修饰的产物）PGC 1.0 g 溶入 15g 甘油三酯和 0.5g 油酸中，于 50℃~80℃ 高速搅拌使它们混合均匀，制成油相；蒸发除去乙醇。称取蛋黄卵磷脂 1.0g、甘油 3g，加入处方量的水于 50℃~80℃ 高速搅拌，充分分散，制成水相。油水两相混合，于 50℃~80℃ 高速搅拌制成初乳剂，取初乳剂，用注射用水定容至处方量，调节 pH 值为 5.0~7.0，转移至高压乳匀机中，反复乳化至乳滴平均粒径 < 0.5 微米，除菌过滤，充氮气灌装，灭菌即得。  
20

#### 应用实施例 2（纳米微乳剂型）

组方 1：阿霉素 0.01%~2.0%、阿霉素共溶剂 0.01%~5.0%、PGC 0.1%~3.0%、助表面活性剂（无水乙醇、丙二醇）适量，注射用水添至 100ml。

称取阿霉素 100~500mg 溶于阿霉素共溶剂（无水乙醇）中，加入制备实施例 2 的产品（即用聚乙二醇 300 修饰的产物）2.0g、丙二醇 1.0g 及适量水，于 20℃~80℃ 搅拌使它们混合均匀，持续搅拌，加适量无水乙醇滴定至呈半透明溶液，调节 pH 值为 5.0~7.0，除菌过滤充氮气灌装，灭菌即得。  
25

#### 应用实施例 3（胶束）

组方 1：尼莫地平 0.01%~2.0%、尼莫地平共溶剂 0.01%~5.0%、PGC 0.1%~

1. 0%、聚氧乙烯-聚氨基酸共聚物适量，注射用水添至 100ml。

尼莫地平、制备实施例 2 的产品（即用聚乙二醇 300 修饰的产物）PGC 和聚乳酸-赖氨酸共聚物（PLAL）用适量溶剂（无水乙醇）溶解，减压蒸去溶剂，加入处方量的水溶液，搅拌均匀，高速搅拌至乳滴平均粒径≤0.5 微米，乳剂过滤后，充氮气灌装，灭菌即得。  
5

#### 应用实施例 4（脂质体）

组方 1：异长春花碱 0.01%~2.0%、PGC 0.1%~2.0%、卵磷脂 2.0%~6.0%，甘露醇 5.0%~15.0%，用注射用水添至 100ml。

称取异长春花碱 100mg、制备实施例 1 的产品 PGC 2.0g、卵磷脂 4.0 g，  
10 溶于适量有机溶剂（氯仿）中，减压蒸去溶剂，加入处方量的溶有蔗糖的磷酸缓冲盐溶液，充分搅拌，形成多室脂质体，转移至高压乳匀机中，反复乳化至乳滴平均粒径≤0.5 微米，乳剂过滤后，充氮气灌装，灭菌即得。

#### 应用实施例 5（固体脂质纳米粒）

组方 1：羟基喜树碱 0.01%~2.0%、PGC 0.1%~3.0%、单硬脂酸甘油酯  
15 1.0%~6.0%、脂肪酸 1.0%~6.0%、卵磷脂 2.0%~6.0%、蔗糖 5~20%、甘露醇  
2.0%~6.0%，注射用水添至 30ml。

a) 将处方量的单硬脂酸甘油酯 2.0g、脂肪酸 1.0g、卵磷脂 2.0g、制备实施例 4 的产品 PGC 1.5g 及羟基喜树碱 100mg 加热熔融制成油相，蔗糖 15g 加入处方量的注射用水（PH9~11）充分溶解制成水相，两相混合高速搅拌制成初乳，调节 PH 值 4.5~8.0，再用高压均质机对初乳体系进行循环高压均质乳化至粒度符合规定。  
20

b) 上述乳剂过滤后，冷冻干燥，充氮气压盖即得。

#### 应用实施例 6（口服自乳化载药系统）

组方 1：醋酸甲地孕酮 0.1%~10.0%、PGC 2.0%~10.0%、癸酸 20.0%~  
25 40.0%、Fluronic F68 5.0%~20.0%、聚氧乙烯蓖麻油 10.0%~20.0%。

将处方量的醋酸甲地孕酮、制备实施例 3 的产品 PGC、癸酸、Fluronic F68、聚氧乙烯蓖麻油反复研磨混合均匀，加热熔融即得口服自乳化载药体系统。

将该系统按照常规方法可以稀释成口服乳液，也可压制成软胶囊或罐装成

液体硬胶囊。

### 应用实施例 7 (血管刺激性试验)

试验药物：按照应用实施例 1、2、4 和 5 提供方法制备，共 4 种；羟基喜树碱注射液（从市场购得），试验时用 0.9% 氯化钠注射液稀释制成 5% 溶液。

5 试验动物：健康家兔，体重 2.3~2.4kg。

试验方法：取健康家兔 10 只，雌雄各半。按体重及性别分为 0.9% 氯化钠注射液对照组、羟基喜树碱注射液组和应用实施例（1、2、4 和 5）组，每组 2 只，于家兔左耳耳缘按临床给药浓度静脉滴注 10ml/kg，滴注速度 1ml/分，每日 1 次，连续 7 日。对照组同法静脉滴注 0.9% 氯化钠注射液。除每次给药时及 10 给药后观察给药局部表现外，于末次静脉滴注后剪下药侧耳廓，常规固定后，在距静脉滴注入针近心端 1cm 处，每隔 1cm 切取 0.5cm 宽标本，共取 3 块标本。切片染色，进行镜下病理观察，结果见下表：

血管刺激性试验

项目	兔耳廓血管扩张	红肿	有无炎细胞浸润
0.9%氯化钠注射液对照组	-	-	-
羟基喜树碱注射液	++	++	+
应用实施例 1	-	-	-
应用实施例 2	-	-	-
应用实施例 4	-	-	-
应用实施例 5	-	-	-

备注：“++”严重、“+”少许、“-”无

15 以上试验结果表明，本发明制备的制剂具有刺激性小的优点。

### 应用实施例 8 (PGC 用于制备伏立康唑纳米制剂的初步药代动力学研究)

健康 SD 大鼠 12 只，雌雄各半，体重 220g 左右，随机分为 2 组，自由进食与饮水。一组以 36 mg/kg 的剂量经大鼠尾静脉缓慢注射给予采用实施例 2 的 PGC（即以 PEG-300 修饰的甾醇），按乳剂制备的常规工艺制得作为辅料的伏立康唑纳米制剂溶液（给药体积 9 mL/kg）；另一组以 36 mg/kg 的剂量经大 20

鼠尾静脉缓慢注射给予未采用 PGC 作为辅料的按高压乳匀法制备的伏立康唑亚纳米制剂（按照乳剂常规工艺制备）（给药体积 9 mL/kg）。分别于药前及给药后 5、10、30、60 分钟，2、4、6、8、10、12、24 小时采集血浆，高压液相色谱法测定。

5 大鼠静脉注射给予两种伏立康唑制剂 36mg/kg 后伏立康唑的平均血药浓度-时间曲线见图 6，其中“PGC”代表采用 PGC 作为辅料的伏立康唑纳米制剂制剂，“无 PGC”代表未采用 PGC 作为辅料制备的伏立康唑亚纳米制剂。

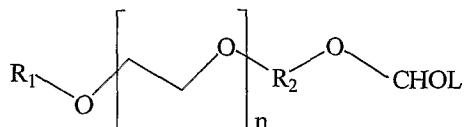
10 由图可知：采用 PGC 作为辅料的伏立康唑纳米制剂制剂给药后，血浆药物浓度缓慢下降，24 小时后仍能检测到伏立康唑的存在，表明本制剂具有一定的缓释特征，如采用静脉滴注方式，可达到一天给药一次缓慢释放的效果，从而减少了给药次数，增加了病人的顺应性；而未采用 PGC 作为辅料的按高压乳匀法制备的伏立康唑亚纳米制剂制剂给药后，血浆浓度快速下降，12 小时已经接近定量限的浓度，基本检测不到伏立康唑，表明其药代动力学性质较差。

15 发明人认为，伏立康唑具有较大的分子空间结构，包括 3 个大的环状结构，因而很难被完全包封于纳米级的磷脂小球中而不泄漏或析出。而发明采用新型辅料 PGC 则能有效包裹药物，包封率高达 98% 以上，于是药物在动物体内延缓消除，达到较长的循环起效时间，缓释效果明显，具有较好的药动学特征。同时，制剂性状为白色半透明液体，有蓝色乳光，性状良好。

20 总之，采用 PGC 制备的纳米制剂在各方面均优于普通的乳剂和注射液、冻干粉针，具有广阔的市场前景和竞争力。

## 权利要求书

1. 一种聚乙二醇修饰的甾醇，其结构式为：



5 其中，

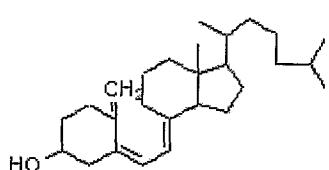
CHOL为一种甾醇类化合物；

R<sub>1</sub>为H、直链或支链烷基、烯基或炔基，或者为直链或支链醇、酮、醚、酯、酸或其盐、胺或酰胺基团；

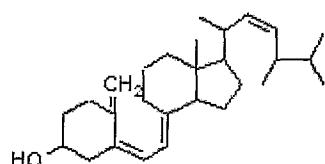
R<sub>2</sub>为直链或支链烷基、烯基或炔基，或者为酮、醚、酯、胺或酰胺类基团；

10 n为1-40的整数。

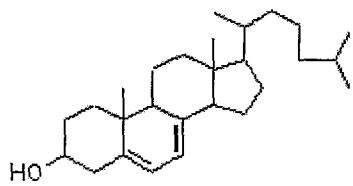
2. 权利要求1的聚乙二醇修饰的甾醇，其中CHOL为胆固醇、7-脱氢胆固醇、麦角固醇、维生素D3或维生素D2；优选CHOL为胆固醇。



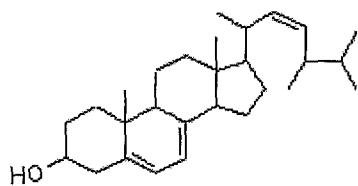
维生素D3



维生素D2



7-脱氢胆固醇



麦角固醇

3. 权利要求1的聚乙二醇修饰的甾醇，其中R<sub>1</sub>为H、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、正15 或异丙基、正、异、仲或叔丁基、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CH<sub>3</sub>、-CH=CHCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>C=CH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>COOH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>或-COCH<sub>3</sub>，其中m为1-30的整数；优选R<sub>1</sub>为-H、-CH<sub>3</sub>或-COCH<sub>3</sub>。

4. 权利要求1的聚乙二醇修饰的甾醇，其中R<sub>2</sub>为-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-

$\text{CH}_2(\text{CH}_2)_m\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2)_m\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{COCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_m\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{COOCH}_2-$ ，<sup>5</sup> m为1-30的整数，其中各基团任选被1个或多个氨基取代；优选R<sub>2</sub>为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_m\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_m-$ ，<sup>10</sup> m为1-12的整数，优选1-8，最优选1-6，其中各基团任选被1个或多个氨基取代。

5. 权利要求1的聚乙二醇修饰的甾醇，其中n为3-20，优选5-20。

6. 一种制备权利要求1的聚乙二醇修饰的甾醇的方法，包括

- a) 合成一种对甲苯磺酸甾醇酯；
- b) 将a)得到的对甲苯磺酸甾醇酯与一种OH-R<sub>2</sub>-OH反应；
- c) 将b)的产物与一种聚乙二醇反应；
- d) 任选地，在c)的产物中引入一个R<sub>1</sub>。

7. 权利要求6的方法，其中b)的产物优选用对甲苯磺酰卤活化后，再与聚乙二醇反应，其中溶剂优选为1,4-二氧六环。

15 8. 权利要求6的方法，其中在a)步骤中，使甾醇与对甲苯磺酰卤（其中卤素优选为氟、氯或溴，特别优选氯）反应，形成对甲苯磺酸甾醇酯。

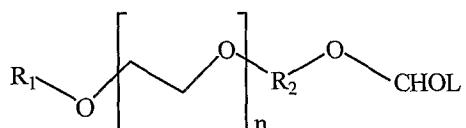
9. 权利要求6的方法，其中在b)步骤中使用的HO-R<sub>2</sub>-OH为HO-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OH、HO-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CH<sub>2</sub>-OH、HO-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OH，其中m为1-30的整数，优选为1-12，更优选为1-8，最优选1-6，其中R<sub>2</sub>代表的基团任选被1个或多个氨基取代。

20 10. 权利要求1的甾醇的应用，用作表面活性剂，用于制备水溶液分散体，例如纳米乳剂、脂质体；用作载体成分之一，用来制备能分散于水的胶束、固体脂质纳米粒；用作长循环纳米载体成分、温度或PH敏感性纳米载体成分之一；用作化妆品的辅料；用于皮下注射消除皱纹。

## 经修改的权利要求

国际局收到日：2008年5月8日（08.05.2008）

1. 一种聚乙二醇修饰的甾醇，其结构式为：



其中，

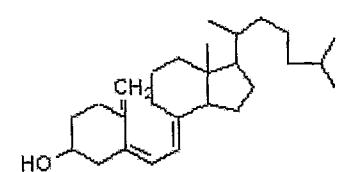
CHOL为一种甾醇类化合物；

R<sub>1</sub>为H、直链或支链烷基、烯基或炔基，或者为直链或支链醇、酮、醚、酯、酸或其盐、胺或酰胺基团；

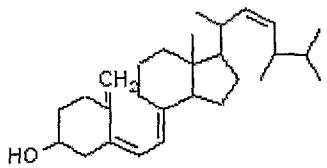
R<sub>2</sub>为直链或支链烷基、烯基或炔基，或者为酮、醚、酯、胺或酰胺类基团，但是R<sub>2</sub>不代表-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-；

n为1-40的整数。

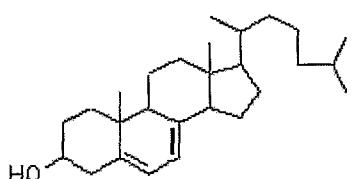
2. 权利要求1的聚乙二醇修饰的甾醇，其中CHOL为胆固醇、7-脱氢胆固醇、麦角固醇、维生素D3或维生素D2；优选CHOL为胆固醇。



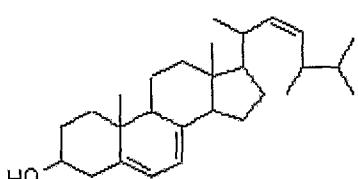
维生素D3



维生素D2



7-脱氢胆固醇



麦角固醇

3. 权利要求1的聚乙二醇修饰的甾醇，其中R<sub>1</sub>为H、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、正或异丙基、正、异、仲或叔丁基、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CH<sub>3</sub>、-CH=CHCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>C=CH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>COOH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>或-COCH<sub>3</sub>，  
5 其中m为1-30的整数；优选R<sub>1</sub>为-H、-CH<sub>3</sub>或-COCH<sub>3</sub>。

4. 权利要求1的聚乙二醇修饰的甾醇，其中R<sub>2</sub>为-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH=CHCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>C=CH-、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>COCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>COOCH<sub>2</sub>-，m为1-30的整数，其中各基团任选被1个或多个氨基取代；优选R<sub>2</sub>为-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-，m为1-12的整数，优选1-8，最优先1-6，其中各基团任选被1个或多个氨基取代。

5. 权利要求1的聚乙二醇修饰的甾醇，其中n为3-20。

6. 一种制备权利要求1的聚乙二醇修饰的甾醇的方法，包括

- a) 合成一种对甲苯磺酸甾醇酯；
- b) 将a)得到的对甲苯磺酸甾醇酯与一种OH-R<sub>2</sub>-OH反应；
- c) 将b)的产物与一种聚乙二醇反应；
- d) 任选地，在c)的产物中引入一个R<sub>1</sub>。

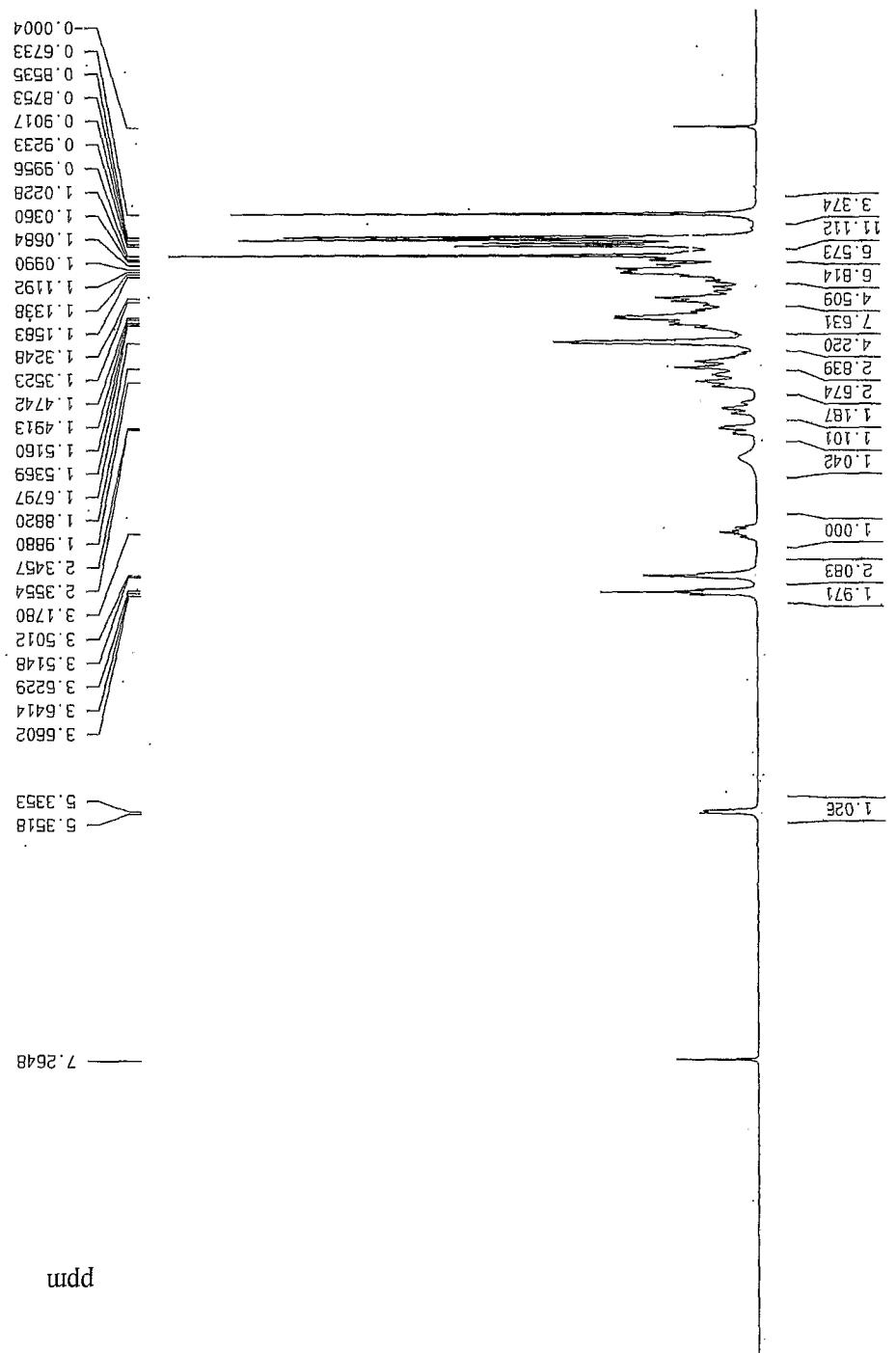
7. 权利要求6的方法，其中b)的产物优先用对甲苯磺酰卤活化后，再与聚乙二醇反应，其中溶剂优选为1,4-二氧六环。

20 8. 权利要求6的方法，其中在a)步骤中，使甾醇与对甲苯磺酰卤（其

中卤素优选为氟、氯或溴，特别优选氯）反应，形成对甲苯磺酸甾醇酯。

9. 权利要求 6 的方法，其中在 b) 步骤中使用的  $\text{HO}-\text{R}_2-\text{OH}$  为  $\text{HO}-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_m\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $\text{HO}-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ ，其中  $m$  为 1-30 的整数，优选为 1-12，更优选为 1-8，最优选 1-6，其中  $\text{R}_2$  代表的基团任选被 1 个或多个氨基取代。

10. 权利要求 1 的甾醇的应用，用作表面活性剂，用于制备水溶液分散体，例如纳米乳剂、脂质体；用作载体成分之一，用来制备能分散于水的胶束、固体脂质纳米粒；用作长循环纳米载体成分、温度或 PH 敏感性纳米载体成分之一；用作化妆品的辅料；用于皮下注射消除皱纹。



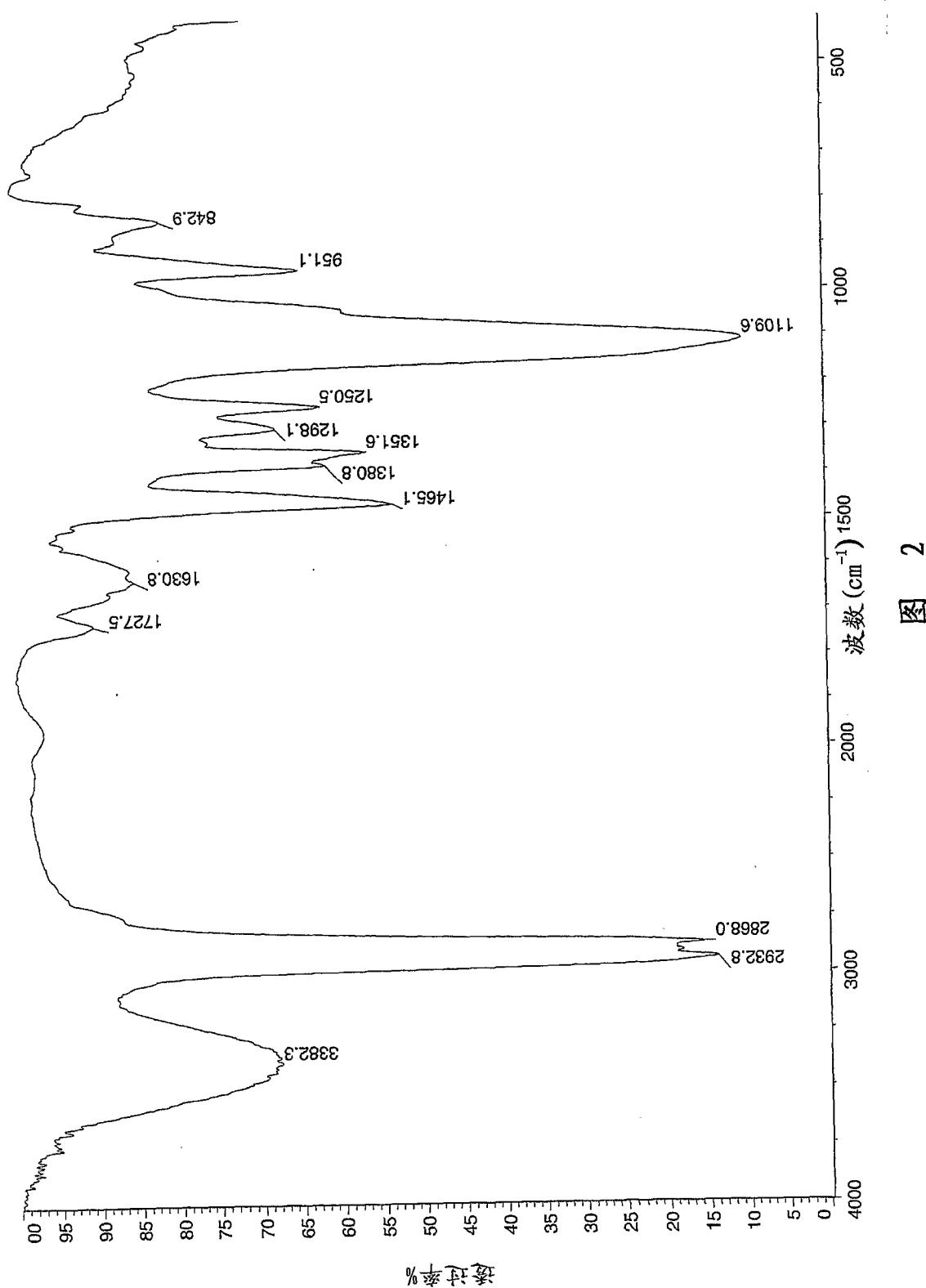
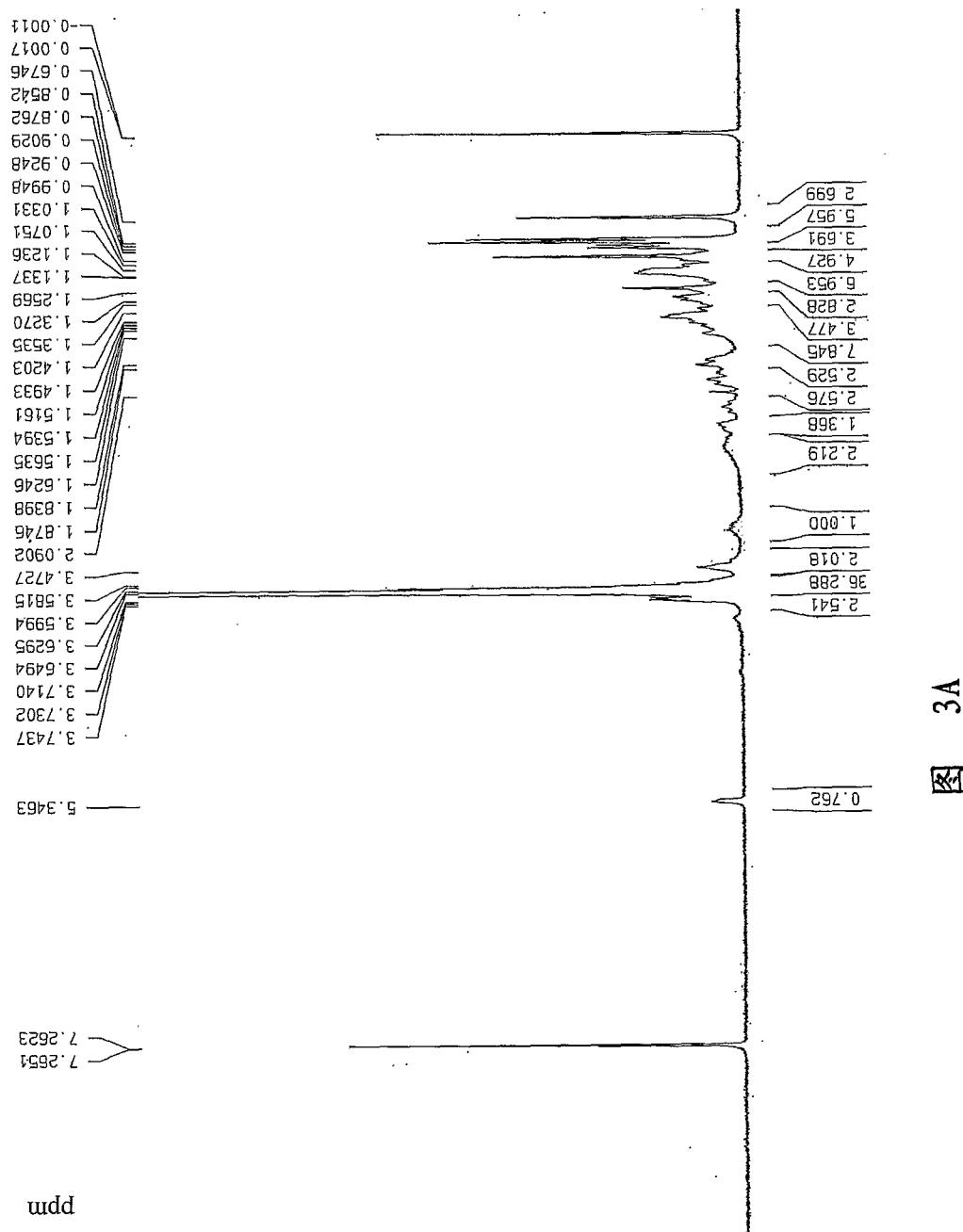


图 2



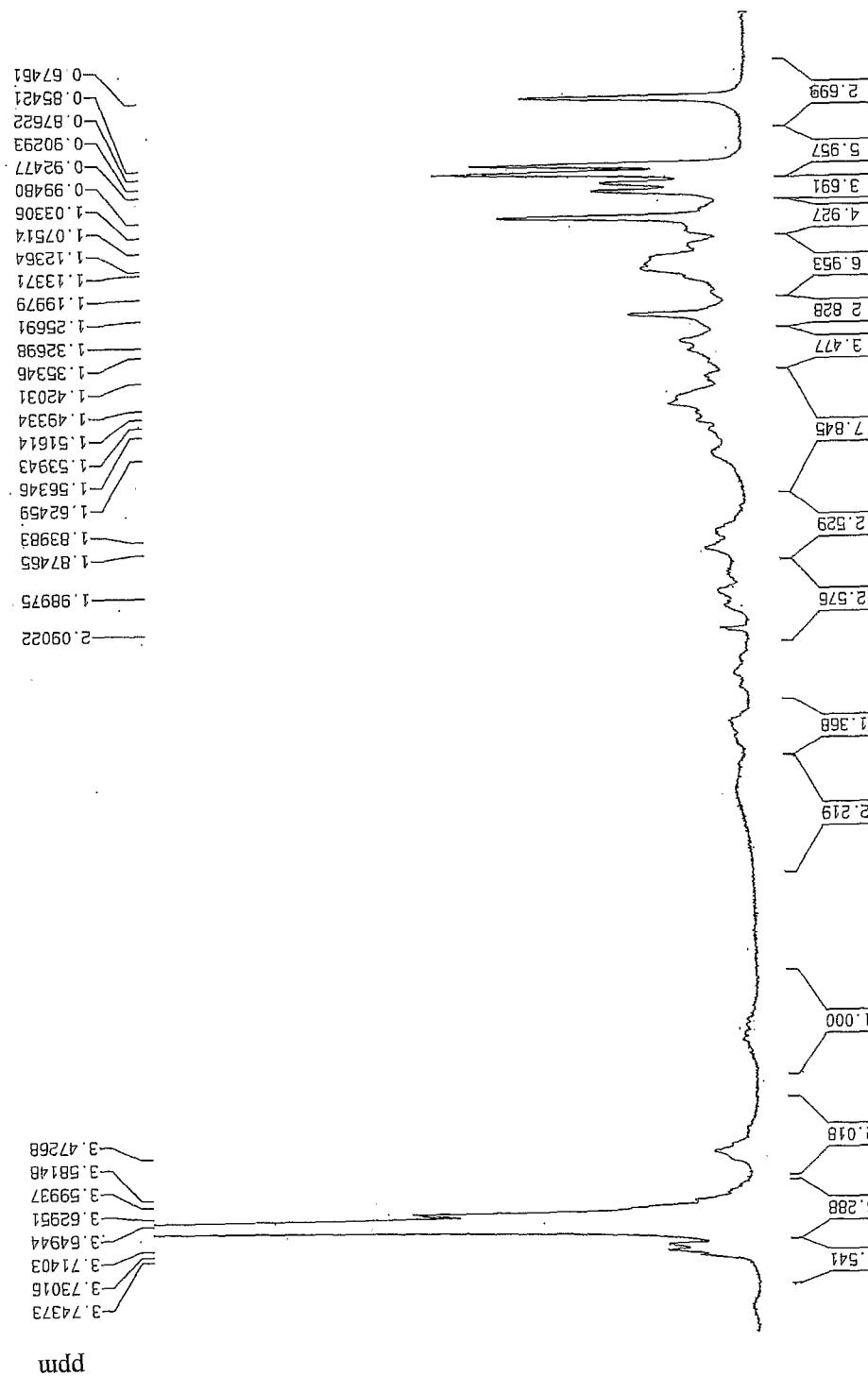


图 3B

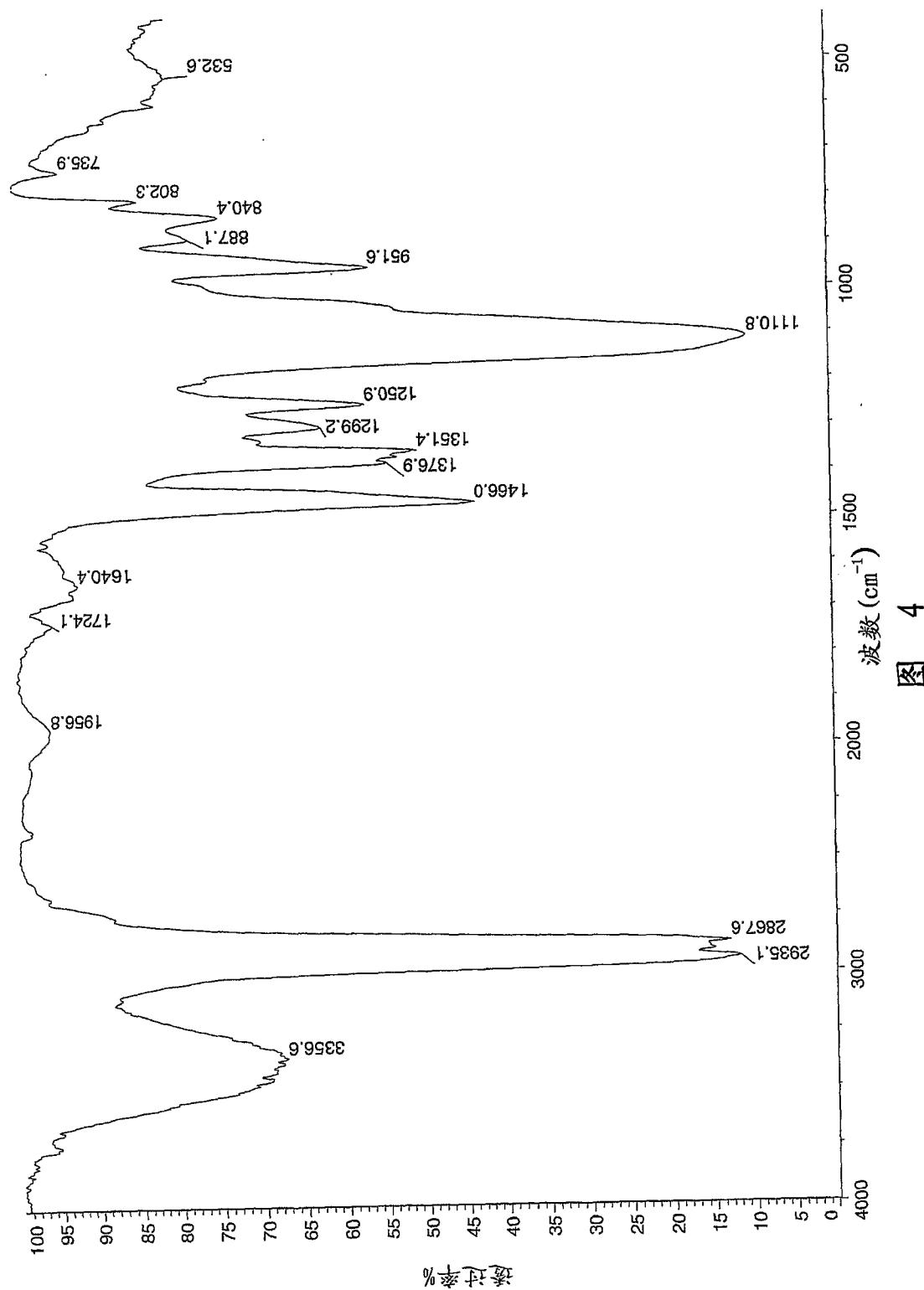
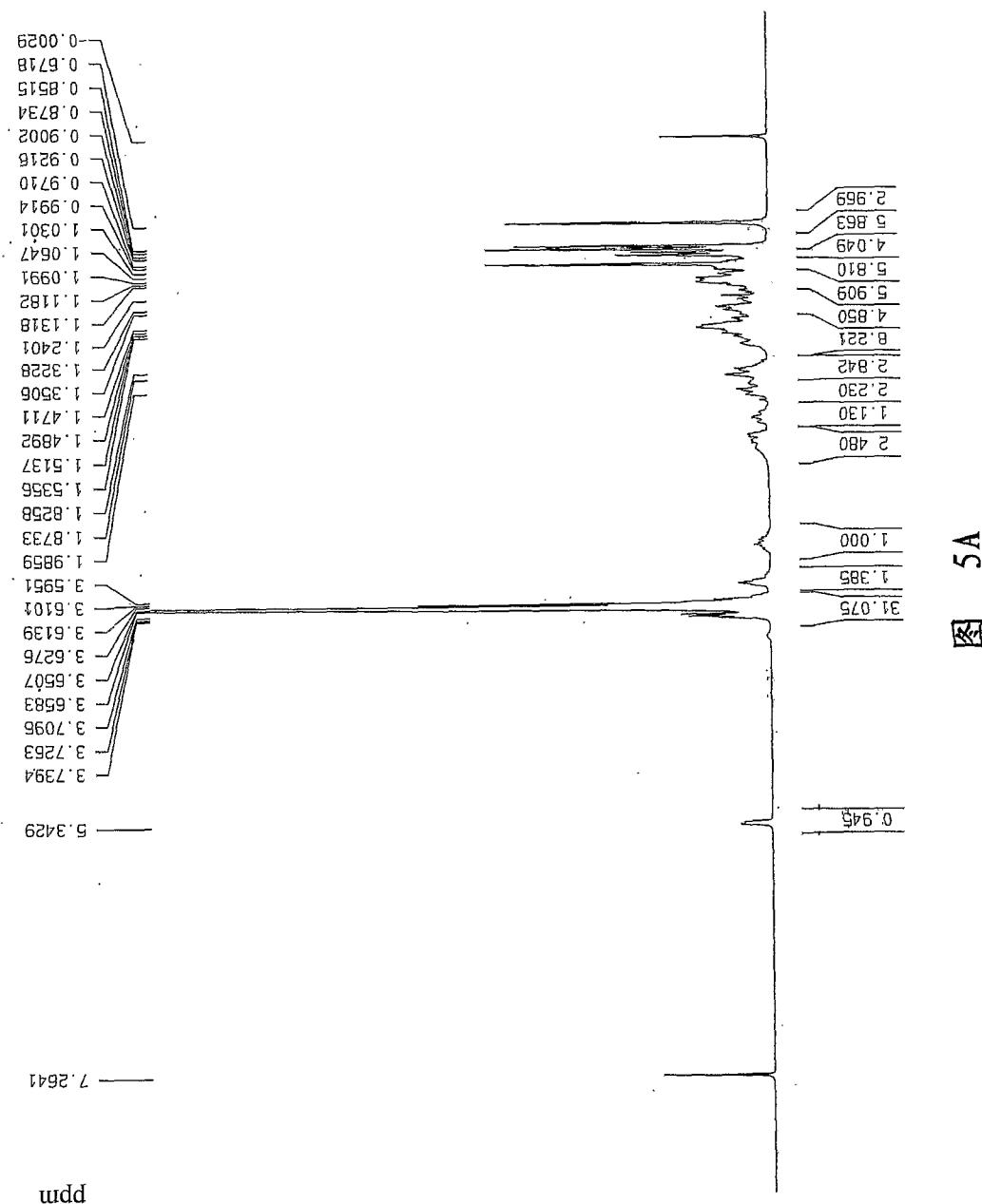
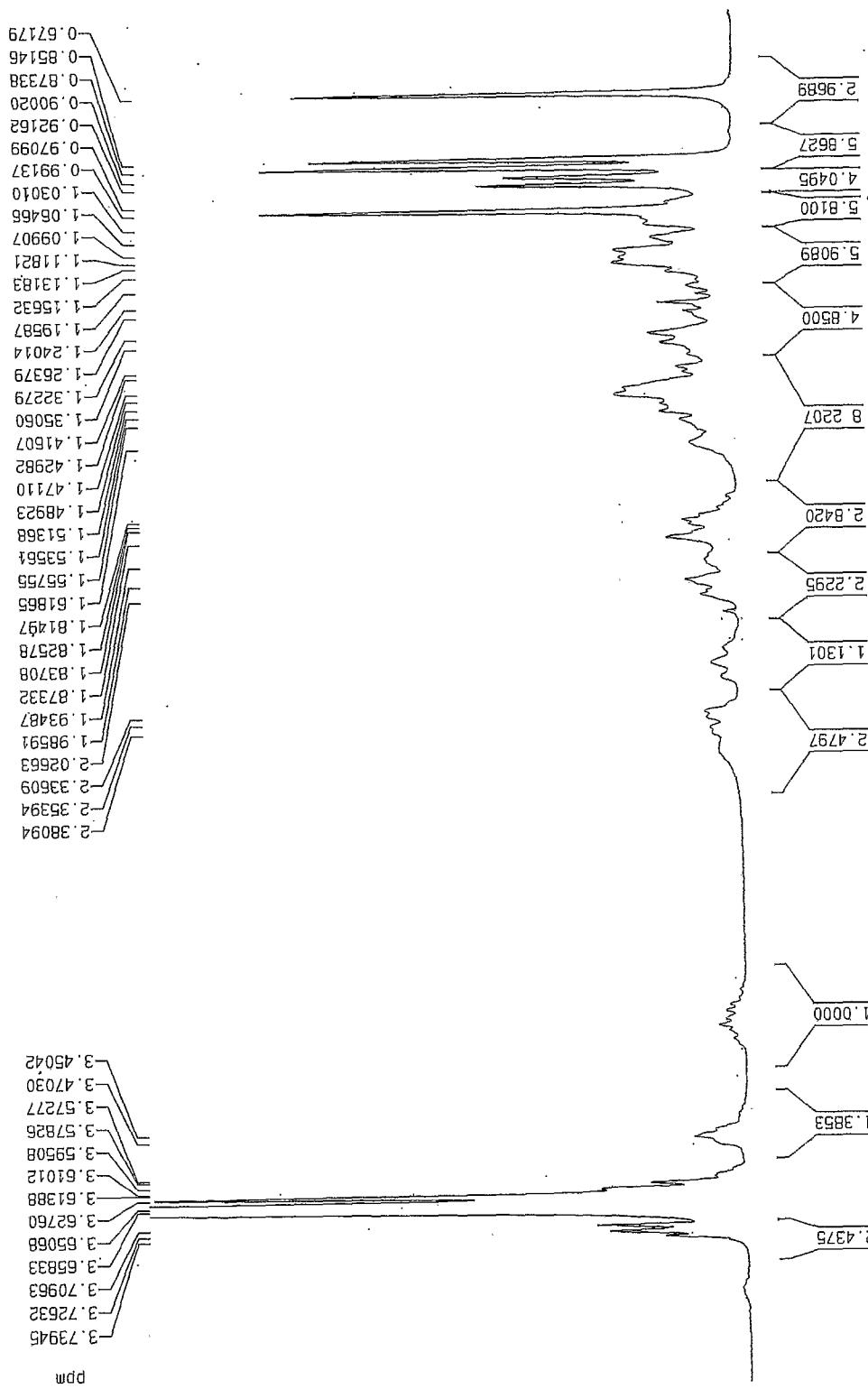


图 4





5B  
图

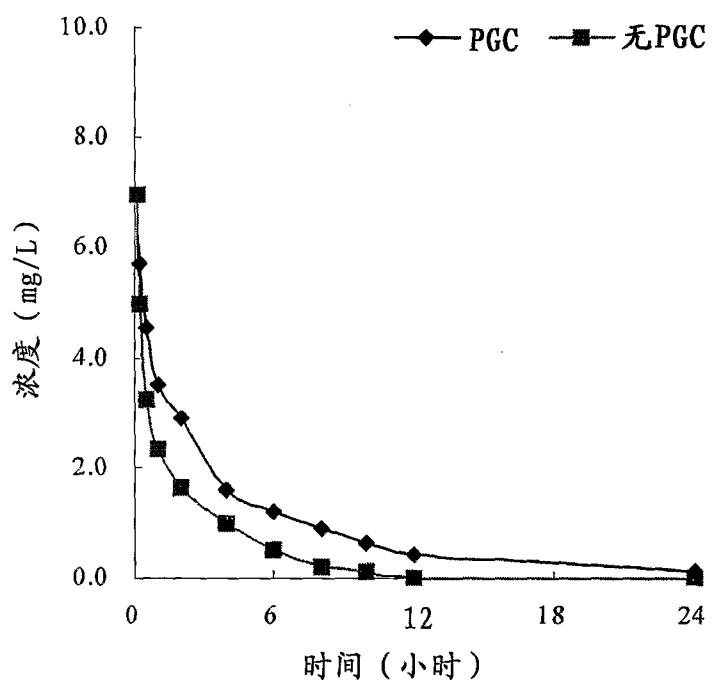


图 6

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2007/003585

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See 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: C07J9/-, C08G65/-, A61k47/-, A61K8/-

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, PAJ, REG, CAPLUS, +ETHYLENE W GLYCOL

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 1962683A (ZHANG Wenfang) 16 May 2007 (16.05.2007) See the whole document	1-10
X	WO 9611023A (NYCOMED SALUTAR INC) 18 Apr. 1996 (18.04.1996) See the whole document, especially examples 7 and 8	1-5, 10
Y	US 4971803A (MING, P. Li et al.) 20 Nov. 1990 (20.11.1990)	6-9
X	See the formulae II, VII and VIII in the column 6 of the description	1-5, 10
X	CORNFORTH, J. W. et al., Preparation of antituberculous poly(oxyethylene ethers) of homogeneous structure, Tetrahedron, 1973, Vol. 29, No. 11, pages 1659-67, compound 12	1-5, 10

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"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	"&" document member of the same patent family
"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 <b>05 Mar. 2008 (05.03.2008)</b>	Date of mailing of the international search report <b>27 Mar. 2008 (27.03.2008)</b>
Name and mailing address of the ISA/CN The State Intellectual Property Office, the P.R.China 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China 100088 Facsimile No. 86-10-62019451	Authorized officer <b>XU Chi</b> Telephone No. (86-10)62086336

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/CN2007/003585

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ZINGONI, Jesmael et al., Preparation of passive bilayer liposomes, Chemistry and Physics of Lipids, 1988, Vol. 46, No. 1, pages 73-7, especially materials section	1-4, 10
X	PEDERSEN, Henriette Lodberg et al., Ligand effects on the diastereoselectivities of samarium diiodide promoted pinacol coupling, European Journal of Organic Chemistry, 1999, No. 3, pages 565-572, compound 14	1-5
X	MENGER, Fredric M. et al., Cytomimetic Modeling in Which One Phospholipid Liposome Chemically Attacks Another, Journal of the American Chemical Society, 2000, Vol. 122, No. 27, pages 6492-6493, hydrolysis products of compounds 2a-2c	1-4
X	Hai, Li et al., Synthesis of amphiphilic hepatocyte targeting cholesterylated thiogalactosides, Chinese Chemical Letters, 2005, Vol. 16, No. 8, pages 1021-1023, compounds 6a-6c	1-5
Y		6-9
X	YIN, Hai-Qing et al., Progress in the Temperature-controlled Transition of Self Assemblies in Surfactant Solutions, Nov. 2005, Vol. 21, No. 11, pages 1324-1330, Solulan C24	1-5, 10
PX	WU, Xiaochun et al., Synthesis of cholesterylated carboxylic acids with oligo(polyethylene, Letters in Organic Chemistry, Dec. 2006, Vol. 3, No. 12, pages 911-914, compounds 3e and L2-L6	1-5

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2007/003585

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 1962683A	2007-05-16	NONE	
WO 9611023A	1996-04-18	EP 0785804A JP 10507172T KR 977006023A US 6045821A CN 1168636A	1997-07-30 1998-07-14 1997-11-03 2000-04-04 1997-12-24
US 4971803A	1990-11-20	NONE	

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/CN2007/003585

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

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

C07J9/00 (2006.01) i

A61K47/48 (2006.01) i

A61K47/28 (2006.01) i

A61K47/34 (2006.01) i

A61K8/86 (2006.01) i

**A. 主题的分类**

参见附加页

按照国际专利分类表(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: C07J9/-, C08G65/-, A61k47/-, A61K8/-

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, PAJ, REG, CAPLUS, 乙二醇, +ETHYLENE W GLYCOL

**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 1962683A (张文芳) 16.5 月 2007 (16.05.2007) 见全文	1-10
X	WO 9611023A (NYCOMED SALUTAR INC) 18.4 月 1996 (18.04.1996) 参见全文, 尤其是实施例 7 和 8	1-5, 10
Y		6-9
X	US 4971803A (MING, P. Li 等) 20.11 月 1990 (20.11.1990) 参见说明书第 6 栏式 II、VII 和 VIII	1-5, 10
X	CORNFORTH, J. W. 等, Preparation of antituberculous poly(oxyethylene ethers) of homogeneous structure, Tetrahedron, 1973 年, 第 29 卷, 第 11 期, 第 1659-67 页, 化合物 12	1-5, 10

 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

“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

“&amp;” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期 05.3 月 2008 (05.03.2008)	国际检索报告邮寄日期 27.3 月 2008 (27.03.2008)
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	受权官员 徐赤 电话号码: (86-10) 62086336

## C(续). 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	ZINGONI, Jesmael 等, Preparation of passive bilayer liposomes, Chemistry and Physics of Lipids, 1988 年, 第 46 卷, 第 1 期, 第 73-7 页, 尤其是材料部分	1-4, 10
X	PEDERSEN, Henriette Lodberg 等, Ligand effects on the diastereoselectivities of samarium diiodide promoted pinacol coupling, European Journal of Organic Chemistry, 1999 年, 第 3 期, 第 565-572 页, 化合物 14	1-5
X	MENGER, Fredric M. 等, Cytomimetic Modeling in Which One Phospholipid Liposome Chemically Attacks Another, Journal of the American Chemical Society, 2000 年, 第 122 卷, 第 27 期, 第 6492-6493 页, 化合物 2a-2c 的水解产物	1-4
X	Hai, Li 等, Synthesis of amphiphilic hepatocyte targeting cholesterylated thiogalactosides, Chinese Chemical Letters, 2005 年, 第 16 卷, 第 8 期, 第 1021-1023 页, 化合物 6a-6c	1-5
Y		6-9
X	尹海清等, 温度调控表面活性剂溶液有序结构转变研究新进展, 2005 年 11 月, 第 21 卷, 第 11 期, 第 1324-1330 页, Solulan C24	1-5,10
PX	WU, Xiaochun 等, Synthesis of cholesterylated carboxylic acids with oligo(polyethylene, Letters in Organic Chemistry, 2006 年 12 月, 第 3 卷, 第 12 期, 第 911-914 页, 化合物 3e, L2-L6	1-5

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号  
**PCT/CN2007/003585**

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 1962683A	2007-05-16	无	
WO 9611023A	1996-04-18	EP 0785804A JP 10507172T KR 977006023A US 6045821A CN 1168636A	1997-07-30 1998-07-14 1997-11-03 2000-04-04 1997-12-24
US 4971803A	1990-11-20	无	

**A. 主题的分类**

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

C07J9/00 (2006.01) i

A61K47/48 (2006.01) i

A61K47/28 (2006.01) i

A61K47/34 (2006.01) i

A61K8/86 (2006.01) i