



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105792850 A

(43)申请公布日 2016.07.20

(21)申请号 201480066482.9

(22)申请日 2014.12.05

(30)优先权数据

61/912,228 2013.12.05 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.06.03

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/068798 2014.12.05

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/085173 EN 2015.06.11

(71)申请人 念·吴

地址 美国新泽西州

(72)发明人 念·吴

(74)专利代理机构 南京天华专利代理有限责任
公司 32218

代理人 吕鹏涛 徐冬涛

(51)Int.Cl.

A61K 47/30(2006.01)

C07H 15/00(2006.01)

C08G 81/00(2006.01)

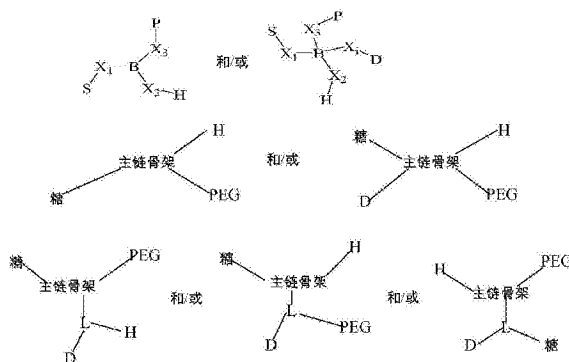
权利要求书3页 说明书35页 附图1页

(54)发明名称

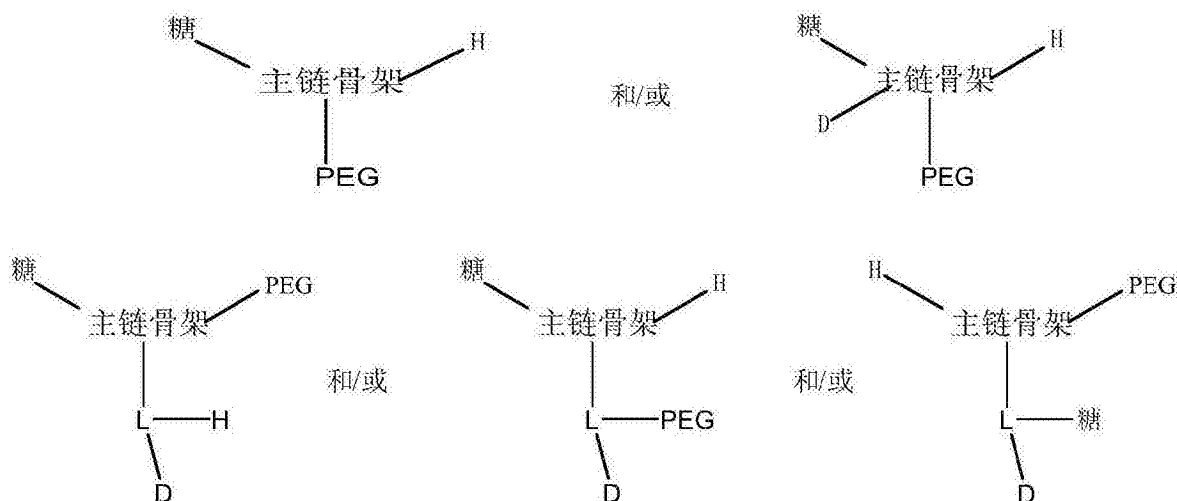
聚合物-碳水化合物的缀合物的药物转递技术

(57)摘要

本发明包括了化合物,制备方法及其使用方法。本发明的化合物为具有线性或环状的中心骨架主链和三或四个附加功能团:一个或两个亲脂性化合物包括甾醇、脂溶性维生素,一个或两个亲水性高分子聚合物,和一个或两个碳水化合物。本发明发表了一类高分子-碳水化合物缀合物具有一个中心骨架主链和三个附加功能团其中亲脂性化合物排除了类固醇酸的使用。缀合物也许会有脂肪酸作为主要的亲脂载体,以及一个亲水性的高分子聚合物和一个碳水化合物。特定的官能团可以选择运用于医药、化妆品、营养品等领域。缀合物的典型偶合反应可经由一种或多种类型的反应或结合多个或串联烷基化反应包括N-烷基化或O-烷基化,醚化,酯化和酰胺化的化学过程来实现。各种介于中心骨架主链和载体之间的链接基团也可以选择来修饰中心骨架主链以帮助其偶联反应和优化缀合物的性能。



1. 一种用于改善治疗剂的生物相容性和在水中增加的疏水性和亲脂性的溶解度的化学化合物载体,所述的载体含有的分子结构可由以下结构表示:



其中:

H是亲脂性的非类固醇酸和脂肪酸的载体,选自由胆固醇、具有单羟基的甾醇、饱和甾醇、维生素D、维生素D3、维生素D2、维生素A、类维生素A、胡萝卜素、生育酚和生育三烯酚组成的组;

糖是一种碳水化合物包括糖化物;

PEG是聚乙二醇的聚合物;

D是第二个甾醇或亲脂性维生素或PEG或碳水化合物;

主链骨架是一个分子具有三或四个可供键结(结合)位置而且不含有药物作用成分,所述的骨架主链至少选自甘油,含有三个键结合位置的甘油类似物,双胺、三胺,四胺、双胺醇类、氨基醇类、氨基二醇类,氨基三醇类、氨基酸类、三元醇、四元醇、三酸、四酸、含卤素二元醇,含卤胺、含二醇和多胺的羧基化合物中的一种;以及

L是一个链结基至少选自甘油或含有三个键结合位置的甘油类似物、双胺、三胺、双胺醇类、氨基醇类、氨基二醇类、氨基三醇类、含有三个键结合位置的氨基酸中的一种。

2. 根据权利要求1所述的化学化合物载体,其中:

所述的主链骨架包含用于缀合第一载体、第二载体和第三载体的至少三个可利用的结合位置和结合部位,每个所述的可利用的结合位置或结合部位包括可用的氨基、羟基或羧基;

所述的第一载体包括所述脂质和可用的氨基、羟基或羧基;

所述的第二载体包括所述聚合物和可用的氨基、羟基或羧基;

所述的第三载体包括所述碳水化合物和可用的氨基、羟基或羧基。

3. 根据权利要求1所述的化学化合物载体,其中所述的主链骨架包含用于缀合第一载体、第二载体、第三载体和第四载体的至少三个可利用的结合位置和结合部位,每个所述的可利用的结合位置或结合部位包括可用的氨基、羟基或羧基。

4. 根据权利要求1所述的化学化合物载体,其中所述的主链骨架包含用于缀合第一载体、第二载体和第三载体的至少三个可利用的结合位置和结合部位,每个所述的可利用的结合位置或结合部位包括可用的氨基、羟基或羧基:

所述第一载体为亲脂分子且与主链骨架键链；

所述第二载体为高分子聚合物且与中心骨架键链；

所述高分子聚合物带有一个终端(末端)(R)基团；和

所述第三载体为碳水化合物且与中心骨架键链。

5. 根据权利要求1所述的化学化合物载体,其中所述的主链骨架a)到d)中的一种:

a)选自由甘油或甘油类似物、多胺、二胺、三胺、四胺、氨基二醇、氨基三醇、氨基醇、具有三个可利用的结合位置或结合部位的氨基酸、三元醇、四元醇,赤藓糖醇,三元酸,四元酸、四乙酸和酒石酸组成的组;

b)选自由乙二胺、丙二胺、丁二胺、戊二胺、己二胺、二乙烯三胺、双(3-氨基丙基)胺、双(3-氨基丙基)-1,3-丙二胺或N,N'-双(3-氨基丙基、三亚乙基四胺、1,2-双(3-氨基丙基氨基)乙烷、精胺、三(2-氨基乙基)胺、亚精胺、去甲精胺(去甲精咪)、双(六亚甲基)三胺、三(羟甲基)氨基甲烷、二氨基联苯胺、三氮杂环壬烷、四氮杂环十二烷、苏糖醇、赤藓糖醇、二硫苏糖醇、三甲基环己烷-1,3,5-三酸、1,3,5-环己烷三酸、三甲基二(六亚甲基)三胺、精氨酸、具有三个或四个可利用的结合位置或结合的3-[(羧羰基)氨基]丙氨酸(或草酸双胺丙酸)、三元醇、三元酸、葡庚糖、酒石酸组成的组;

c)选自由3-氨基-1,2-丙二醇、3-溴-1,2-丙二醇、3-氯-1,2-丙二醇、3-氟-1,2-丙二醇、DL-甘油酸、二氨基丙酸、酒石酸、葡庚糖酸、2,4-丁三醇、2,2-双(羟基甲基)丁酸、1,3-二氨基-2-丙醇和2-(3-氨基丙氨)乙醇和3((3-氨基丙基)氨基)丙醇组成的组;以及

d)选自由天冬氨酸、谷氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、赖氨酸、鸟氨酸、丝氨酸、苏氨酸组成的组。

6. 根据权利要求1所述的化学化合物载体,其中两个所述可利用的结合位置或结合部位选自由氨基醇、双胺、乙二胺、二氨基丙烷、乙醇胺、氨基丙醇、氨基丁醇,氨基戊醇、氨基己醇组成的组;所述化合物通过化学方法来延长或修饰以提供第三个或第四个可利用的结合位置或结合部位。

7. 根据权利要求1所述的化学化合物载体,其中三个所述可利用的结合位置或结合部位选自由甘油或甘油类似物、双胺、三胺、三醇、三元酸、氨基酸组成的组;所述化合物通过化学方法来延长或修饰以提供第四个可利用的结合位置或结合部位。

8. 根据权利要求1所述的化学化合物载体,其中所述的PEG包括具有在5-45个之间的亚单元的PEG单链或具有2个或更多个子链的支链PEG,其中每个所述子链具有在5-45个之间的亚单元,以及末端基团(R)包括甲氧基、羟基或维生素。

9. 根据权利要求1所述的化学化合物载体,其中所述的亲脂性载体选自由胆甾醇、豆甾醇、麦角甾醇、藿烷类化合物、植物甾醇、谷甾醇、菜油甾醇、菜子甾醇、燕麦甾醇、碘甾醇、甾烷醇、视黄醇、视黄醇、视黄醛、视黄酸、维A酸、类胡萝卜素、β胡萝卜素、生育酚、生育三烯酚、胆钙化醇、维生素D3和维生素D2组成的组。)

10. 根据权利要求1所述的化学化合物载体,其中所述的碳水化合物选自由单糖、双糖、三糖、四糖、低聚果糖、低聚半乳糖、甘露寡糖、多糖、碳水化合物的类似物或衍生物组成的组。

11. 根据权利要求10所述的化学化合物载体,其中所述的碳水化合物的类似物或衍生物至少选自坏血酸、纤维二糖、半乳糖、半乳糖醛酸、龙胆糖、龙胆二糖葡萄糖二酸、葡萄糖、葡糖

醛酸、葡庚糖酸、甘草酸、菊糖、异麦芽糖、蔗果三糖、曲二糖、乳糖醇、乳果糖、乳糖、乳糖酸、昆布、麦芽糖醇、麦芽糖、麦芽三糖、麦芽四糖、蜜二糖、松三糖、甘露二糖、罗汉果甙、黑曲霉菌糖、黑曲霉三糖、Osladin、帕拉金糖、棉子糖、芸香糖、6-O-(α -L-吡喃鼠李糖基)-D-吡喃葡萄糖、槐、甜菊糖苷(甙A)、蔗糖、三氯蔗糖、海藻糖、松二糖和木二糖中的一种。

12. 根据权利要求1所述的化学化合物载体, 其中所述的D包括由5至22个碳原子的脂肪酸作为主要的亲脂性载体。

13. 根据根据权利要求1所述的化学化合物选自胆固酳丙二胺-单甲氧基聚乙二醇-异麦芽三糖酰胺、^eN-乳糖酸-^aN-胆固酳单甲氧基聚乙二醇-赖氨酸酰胺、胆固酳丙二胺-单甲氧基聚乙二醇-乳糖酰胺、 α -生育酚三亚乙基四胺-双(单甲氧基聚乙二醇)醚-乳糖酰胺、胆固酳三亚乙基四胺-乳糖酸酯-单甲氧基聚乙二醇、胆固酳-丙二胺-单甲氧基聚乙二醇-昆布多糖酰胺、胆固酳-丙二胺-单甲氧基聚乙二醇-葡萄糖酰胺、胆固酳-丙二胺-单甲氧基聚乙二醇-抗坏血酸酯、生育酚丙二胺-单甲氧基聚乙二醇-乳糖酰胺、生育酚丙二胺-单甲氧基聚乙二醇-异麦芽三糖酰胺、视黄酸丙二胺-单甲氧基聚乙二醇-乳糖酰胺、视黄酸二乙基三胺-单甲氧基聚乙二醇-异麦芽三糖酰胺、胆钙化醇-二乙基三胺-单甲氧基聚乙二醇-异麦芽三糖酰胺、胆固酳二乙基三胺-单甲氧基聚乙二醇醚-乳糖酰胺、胆固酳-丙二胺-单甲氧基聚乙二醇-乳糖酰胺、胆固酳-丙二胺-单甲氧基聚乙二醇醚-葡萄糖酰胺、乳糖酰基胆固酳-单甲氧基聚乙二醇醚-赖氨酸、胆固酳二乙基三胺-单甲氧基聚乙二醇醚-葡萄糖酰胺、生育酚二乙基三胺-单甲氧基聚乙二醇醚-乳糖酰胺、生育酚乙基-二胺-单甲氧基聚乙二醇醚-抗坏血酸酯、抗坏血酸-生育酚乙基三胺-单甲氧基聚乙二醇醚-对氨基水杨酸酯、胆钙化醇-抗坏血酸-二乙基三胺-单甲氧基聚乙二醇醚-乳糖酰胺、胆钙化醇-二乙基三胺-单甲氧基聚乙二醇醚-乳糖酰胺、胆固酳-二乙基三胺-色氨酸-聚乙二醇醚-乳糖酰胺、胆固酳-单甲氧基聚乙二醇-丙二胺-乳糖酰胺、胆固酳-单甲氧基聚乙二醇-丙二胺-抗坏血酸、胆固酳-抗坏血酸-单甲氧基聚乙二醇-乳糖酰胺、胆固酳-油酸-二乙基三胺-单甲氧基聚乙二醇-乳糖酰胺、胆固酳-视黄酸-二乙基三胺-单甲氧基聚乙二醇-乳糖酰胺、胆固酳-三乙炔四胺-双(单甲氧基聚乙二醇)醚-乳糖酰胺、乳糖酰基-生育酚-单甲氧基聚乙二醇醚-赖氨酸、胆固酳-三乙炔四胺-双(单甲氧基聚乙二醇)醚-乳糖酰胺、胆固酳抗坏血酸-二乙基三胺-单甲氧基聚乙二醇醚-乳糖酰胺、N-双(单甲氧基聚乙二醇)醚-丝氨酸-N-胆固酳-N'乳糖酰基-丙二胺、N,N-1,3-双乳糖酰基二胺-2-丙醇-胆固酳-单甲氧基聚乙二醇醚-丙二胺和胆钙化醇二乙基三胺-单甲氧基聚乙二醇-异麦芽三糖酯组成的组。

14. 权利要求1所述的化学化合物载体在制备用于治疗哺乳动物疾病中的应用, 该应用包括以下步骤:

1) 提供一种水溶液或混合溶液;

2) 在水溶液或混合溶液中加入作为溶解度或生物有效性的增强剂的权利要求1所述地化学化合物载体; 而后

3) 在该水溶液或混合溶液中加入一种药物活性成分; 所制备的制剂即可用于治疗哺乳动物。

聚合物-碳水化合物的缀合物的药物转递技术

[0001] 本申请要求对由吴念于2013年12月5号提交的名称为Polymer-Carbohydrate Conjugates for Drug Delivery Technology(聚合物、碳水化合物和脂质的缀合物的药物转递技术)美国临时专利申请第61/912,228号以及2014年12月5号由吴念提交的名称为Polymer-Carbohydrate Conjugates for Drug Delivery Technology(聚合物、碳水化合物和脂质的缀合物的药物转递技术)美国专利申请第14/561,219号所享有的优先权。

技术领域

[0002] 本发明涉及聚合物-碳水化合物缀合物,详而具体的公开了合成聚乙二醇-碳水化合物缀合物与甾醇或被称为“脂溶性”维生素(脂类维生素)作为亲脂性载体,不含两个类固醇和脂肪酸作为缀合物的主要亲脂性成分,如果用于静脉药物给药优选具有基本单分散的PEG链。更具体地说,本发明涉及一类聚合物-碳水化合物缀合物含有甾醇或甾醇类或亲脂性维生素结构成分以增加该聚合物-碳水化合物缀合物中疏水部分的亲脂特性及其应用于药物输送、化妆品和其它使用目的。

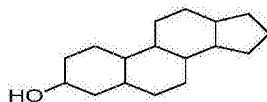
背景技术

[0003] 在安全和生物相容性的药物传递系统的设计中,几个重要因素可以考虑,包括载体的高溶解性质和保持力(retaining power),以及允许与潜在的靶向组织部位相互作用或细胞膜渗透的适当的表面特征。

[0004] 糖在许多生命系统中具有公认的重要性。大分子量的载体,如蛋白质或脂质体可以用糖来修饰以用于特定的药物递送[Monsigny M,Roche AC,Midou P and Mayer R., Adv Drug Delivery Rev.,14(1994):1-24;Palomino E.Adv Drug Delivery Rev.,13(1994)311-323].在大鼠试验中,脂质-糖颗粒可通过坐骨神经注射给药传递送到大脑从而达到时间延长性的局部麻醉作用[Kohane DS,Lipp M,Kinney R.,Lotan N,Langer R., Pharm.Res.17(2000)1243-1249].其在控制释放和生物相容性方面的优势是其它的聚合物无法相比地[Kohane DS,Lipp M,Kinney R,Anthony D,Lotan N,Langer R., J.Biomed.Mat.Res.59(2002)450-459;Menei P,Daniel V,Montero-Menei C,Brouillard M,Pouplard-Barthelaix A,Benoit JP.,Biomaterials,14(1993)470-478]。体外和体内的研究结果都显示出脂-糖具有良好的生物相容性[Kohane DS,Lipp M,Kinney R,Anthony D,Lotan N,Langer R.,J.Biomed.Mat.Res.59(2002)450-459]。

[0005] 固醇被归类为在8种脂质类之一[Fahy E,Subramaniam S,Brown HA,et al.(2005).“A comprehensive classification system for lipids”.J.Lipid Res.46(5): 839-61]。脂质分类方法是综合化学和脂质中不同的疏水和亲水组分构成而定。固醇和相关化合物在真核生物的胜利发挥重要作用的是类固醇的子群。甾醇及相关化合物在真核生物的生理发挥重要作用的类固醇的子群。它们在植物,动物和真菌自然成在,最熟悉的一类动物甾醇是胆固醇。胆固醇对动物细胞膜的结构和功能非常重要包括在动物细胞膜形成的组份同时会影响到细胞膜的流动性并作为辅助信号的发育过程标识[Alberts B,Johnson A,

Lewis J, Raff M, Roberts K, and Walter P (2002). *Molecular biology of the cell*. 4th Edition, New York: Garland Science. 1874]. 为区分和鉴别本发明中所用甾醇为通式1中所标明的甾醇, 而非水溶性溶的类固醇酸类如胆酸或其它胆汁酸, 非水溶性溶类固醇与水溶性溶的类固醇酸是二种不同的化学化合物。



[0006] 通式1: 本发明中所使用的甾醇的基本结构

[0007] 本发明由三种载体协同至少包含一个固醇或甾醇类或“脂溶性”维生素组分, 其中包括但不限于胆固醇, 豆甾, 麦角甾醇, 藿烷类化合物, 植物甾醇, 谷甾醇, campesterol, brassicasterol, 燕麦甾醇, adosterol, 饱和类固醇(饱和醇类固醇或氢化固醇)。甾醇的高度生物相容性对于药物递送十分重要, 例如胆固醇在天然细胞膜中的总脂质含量的约为10-50%, 含甾醇或脂溶性维生素的缀合物可能会增加对细胞靶向转递药物地渗透。

[0008] 人体有保持稳定平衡状态的自然趋势, 并且可以从现有食物中, 有选择性地摄取维生素, 矿物质, 必需的氨基酸和必需的脂肪酸包括多不饱和脂肪酸其在预防人类心血管疾病有显著的作用。维生素E包括所有生育酚和生育三烯酚, 其中 α -生育酚是天然的和最具有生物活性形式的总称。维生素E的抗氧化功能被认为是用于预防组织的氧化的关键。既然这些分子是人体必需的, 它们作为更安全的成分可用来设计的一种理想的碳水化合物-脂质缀合物。

[0009] 本发明的三种载体之一是包括固醇或脂溶性维生素, 另一载体是碳水化合物分子或水溶性维生素如抗坏血酸或硫胺或生物素。第三个载体是水溶性聚合物如聚乙二醇。三个载体通过共价键链接到含有至少三个键合位置或可供键合点的中央骨架主链。缀合可由一种或多种类型的反应或烷基化的组合, 包括N-烷基化或氧-烷基化, 醚化, 酯化和酰胺化来实现。

[0010] 有机分子的溶解度往往由“相似则相溶”的短语概括。这意味着, 许多极性基团的分子多溶于极性溶剂中, 并且很少或没有极性基团的分子(即, 非极性分子)是溶在非极性溶剂中的[R. Casiday and R. Frey, “Maintaining the Body’s Chemistry: Dialysis in the Kidneys,” <http://www.chemistry.wustl.edu/~edudev/LabTutorials/Dialysis/Kidneys.html>, Department of Chemistry, Washington University, St. Louis, MO, accessed on December 3, 2013]。

[0011] 维生素可以是水溶性或脂溶性(可溶于脂质和非极性的化合物), 这取决于它们的分子结构。水溶性维生素有许多极性基团, 并因此可溶于极性溶剂, 例如水。相比之下脂溶性维生素主要为非极性, 因此可溶于非极性溶剂如存于身体中的脂肪(非极性的)组织。溶解度是一个复杂的现象, 它取决于该过程的自由能(ΔG)的变化。在一个过程中, 如维生素溶解于一个溶剂中, 若是自发性地, 其自由能的变化可能是为负数的(即 $\Delta G < 0$) [M. Traverso, “Vitamin Solubility,” <http://www.chemistry.wustl.edu/~edudev/LabTutorials/CourseTutorials/Tutorials/Vitamins/molecularbasis.htm>, Washington University, St. Louis, MO, accessed on December 3, 2013]。

[0012] 不同于类固醇酸类, 固醇类的化学结构在水中具有可忽略的溶解度, 但可溶于非极性溶剂如己烷。含有双键固醇的极性比固醇醇稍微高一些, 其原因有两个: π 键的电子更

极化,从而产生瞬时偶极矩,乙烯基键的微极性的趋向促进了永久性的偶极矩。以对称的反式双取代的双键为例,偶极矩之和是零。在类似双取代的顺式双键化合物中,因两个偶极子的矢量和在垂直于双键定向而将产生非零分子偶极子。永久偶极可导致增加的该化合物沸腾温度和熔点下降。一般而言,亲脂性维生素含有共轭双键将增加其与疏水性分子之间的非极性相互作用。

发明内容

[0013] 本发明包括如图1所示的,具有一中心骨架结构为主链和三个或四个附加官能团的化合物:一个或两个脂溶性维生素、甾醇、甾醇类,一个或两个亲水性高分子聚合物,一个或两个碳水化合物其可被水溶性维生素取代。可选择特定官能团作为在配制药剂,化妆品,营养药等的特定应用。也可以选择以优化性能为目标的各种中心骨架和官能团之间的链接方法。缀合反应可以是一种或多种组合的反应或一系列的烷基化,酯化,醚化和酰胺化的化学反应过程。

附图说明

[0014] 图1为本发明的高分子糖脂质缀合物的示意图

[0015] 图2显示了含有多西紫杉醇制剂在小鼠体内的药物(代谢)动力学特征,其中(a)为市售商

业化的产品:(b)是多西紫杉醇水溶液含有2%PEG-碳水化合物-固醇缀合物。

具体实施方式

[0016] 本发明的实施方案仅就在与各种聚乙二醇糖脂质缀合物相关的化合物以及用于药物传递的运用范围内进行描述。本领域的普通技术人员将认识到本发明的以下详述部分仅是说明性的且没有以任何方式进行限制。其它实施方案对从该项公开中受益的技术人员来说不言自明。本发明实施的详细阐述将仅作为参考。

[0017] 为明确保障权益起见,本发明的公开发表,并不是对所有的实施例常规特征都进行了描述。将理解,在这样的实际实施的发展中,众多特定的实施细节必须被确定以便实现开发者的特定目标,且这些特定目标将改变。

[0018] 美国专利公开2012/202979和2012/202890,在此引用并入为参考,这些已发表地文献演示了通如何采用某些高分子碳水化合物脂类(PCL)缀合物用于水溶性差化合物的水溶性制剂。该专利中描述了如何制备高分子-碳水化合物脂质缀合物及其应用;通过简单地添加缀合物而制成的水溶液以及它证明PCLs可以增溶疏水性药物的水溶性而无需通过形成脂质体或微乳化的制剂过程。

[0019] 为区别与已发表的US2012/202979和US2012/202890所不同,本发明与以前的发明区分为本发明中缀合物的亲脂性部分是不含类固醇酸或脂肪酸的聚合物碳水化合物缀合物,虽然这些缀合物仍具有主链和三个或四个附属官能团地基本结构:一个或两个脂溶性维生素或甾醇,一种或两种亲水性高分子聚合物,以及一个或二个碳水化合物其一可被水溶性维生素取代之。通过结合这些功能而形成一种化合物,它能够实现改进的许多活性成分的制剂。这一类化合物的总体结构显示为图1或三维的化学结构1中,其中B表示主链,P表

示高分子聚合物,H表示亲脂性维生素或甾醇或类似物和S表示碳水化合物。在水溶液中,新的共轭物是为药物的水溶性增强剂其结果为一种真溶液或与这些活性成分形成的一种非常稳定的乳化悬浮液。在某些情况下,该碳水化合物可以由一种水溶性维生素取代,如抗坏血酸,其也被归类为醛糖酸,糖酸。

[0020] 在另一个方面,本发明包括具有主链和三个或通过可延伸的官能团而产生地第四个载体:一个或两个甾醇,一种或两种亲水性高分子聚合物,以及一个或二个碳水化合物其一可被水溶性维生素取代之。通过倍增这三个功能(官能团)中的一个所形成一种化合物,它能够实现改进或增强许多水溶性较差或渗透性差的活性成分的制剂。这一类化合物的总体结构显示为图1(该化合物家族的一般结构如图1所示)或三维的化学结构1中,其中B表示主链,P表示高分子聚合物,H表示亲脂性维生素或甾醇或类似物和S表示碳水化合物,D为三种载体中的重复的一种或水溶性维生素。

[0021] 与我们以前发表的US2012/202979和US2012/202890的发明的另一个区分为,本发明包括甾醇或甾醇样化合物以显著减少可能由脂肪酸产生的溶血作用[Mimura,T."Fatty acids and sterols of the tunicate, *Salpa thompsoni*, from the Antarctic Ocean: chemical composition and hemolytic activity". *Chemical & pharmaceutical bulletin*, 34(1986)4562]。固醇和脂肪酸的组合也可降低单独使用脂肪酸的溶血作用,从而在需要时有可能包括一个脂肪酸作为第四载体。不同于甾醇,水溶性甾酸(胆汁酸等)更可能诱发溶血性贫血[Ilani,A."The pH dependence of the hemolytic potency of bile salts". *Biochimica et biophysica acta*, 1027(1990)199]。基于这个特殊的原因,本发明使用不含类固醇的酸或在有两个亲脂性载体前提下,脂肪酸将被选择为在本发明中第二个亲脂性载体,第一个亲脂性载体可以是胆固醇或非溶血固醇或“脂溶性”维生素。

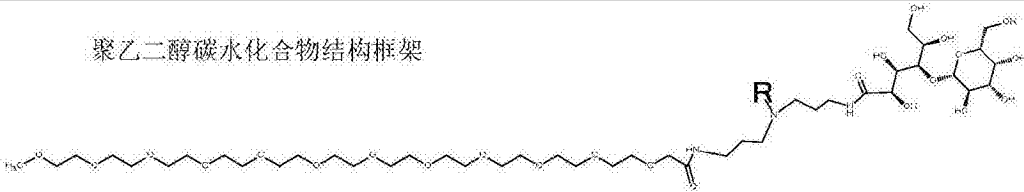
[0022] 另一个方面,本发明通过含有甾醇或甾醇类化合物以显著减少潜在的溶血活性,相比较于市售的PEG-脂质包括聚乙二醇山梨酸酯包括非脂酸和非类固醇酸的亲脂性组分,聚氧乙烯蓖麻油(聚氧乙烯蓖麻油)和单/辛酸甘油酯/癸酸甘油(Capmul[®])聚乙二醇化甘油酯(Labrafac[®]),PEG-6甘油基单油酸酯或PEG-6甘油基亚油酸酯(Labrafil[®]),PEG8甘油基辛酸酯/癸酸酯(Labrasol[®]),尽管这些脂肪酸脂基聚合物可一定程度地提高药物的水溶性,但该类脂质体药物制剂诱发溶血的比率较高[G.D.Noudeh,P.Khazaeli and P.Rahmani."Study of the Effects of Polyethylene Glycol Sorbitan Esters Surfactants Group on Biological Membranes." *International Journal of Pharmacology*, 4(2008)27-33; A.O.Nornooa,D.W.Osborneb,D.S.L.Chow"Cremophor-free intravenous microemulsions for paclitaxel:I:Formulation,cytotoxicity and hemolysis." *International Journal of Pharmaceutics*.349(2008)108-116]。

[0023] 本发明与我们以前发表的US2012/202979和US2012/202890的不同之处在于,本发明包括固醇或生育酚载体,所述固醇和生育酚载体是缀合物结构中的刚性部分,没有相应的缀合物的脂肪酸尾链所具有的运动自由度。相邻的载体基团,即与例如固醇分子相邻的聚合物,可能会在整个聚合物链长度的运动自由方面受到部分限制。然而,由于固醇或生育酚组分具有一定的在双层的均匀疏水形态创造空间的作用,邻接区域下面的聚合物链部分的运动自由度将会提高。这种空间障碍对其他非相邻的载体基团可以忽略。

[0024] 本发明与我们以前发表的US2012/202979和US2012/202890的另一不同之处在于,

本发明包括亲脂性更强的固醇或“脂溶性”维生素载体。如表1所示,在相同的中心主链、聚合物、碳水化合物以及在中心主链和亲脂基团之间采用相同的链接方法的前提条件下,本发明使用固醇或“脂溶性”维生素合成的缀合物与以前的发明使用类固醇酸或脂肪酸合成的缀合物所具有的油/水分配系数(LogP)或油/水分布系数(LogD)存在很大差别,其中LogP和LogD使用Marvin Sketch程序(ChemAxon Kft,Budapest,Hungary)测定。正值表示更亲油,负值表示更亲水。因此,仅基于烃基载体基团的固有特征的水溶性或亲脂性,这表明PEG-碳水化合物-类固醇缀合物和PEG-碳水化合物-类固醇酸缀合物之间或类固醇和类固醇酸之间亲脂或亲水的强度差别。类固醇酸和固醇的进一步化学区别在于,固醇只包含一个单一的羟基,而类固醇酸含有羧基和多个羟基,水溶性或溶血性更强。脂肪酸和固醇之间的LogP值差别虽小,但它们是化学结构和溶血敏感性不同的分子。

[0025] 表1即于相同结构框架设计不同类型的载体之间的水溶性对比:

聚乙二醇碳水化合物结构框架		
		
	亲脂性载体类型 (R)	Log P
1	胆固醇 (Cholesterol)	7.11
	聚乙二醇(11)-碳水化合物-胆固醇(亲脂性载体) PEG ₁₁ -Carbohydrate-Cholesterol (R)	0.29
2	胆酸 (Cholic Acid)	2.48
	聚乙二醇(11)-碳水化合物-胆酸(亲脂性载体) PEG ₁₁ -Carbohydrate-Cholate (R)	-4.98
3	油酸 (Oleic Acid)	6.78
	聚乙二醇(11)-碳水化合物-油酸(亲脂性载体) PEG ₁₁ -Carbohydrate-Oleate (R)	-1.06
4	α-生育酚 (α-Tocopherol)	8.94
5	聚乙二醇(11)-碳水化合物-生育酚(亲脂性载体) PEG ₁₁ -Carbohydrate-Tocopherol (R)	2.12
6	胆钙化醇 (Cholecalciferol)	7.13
	聚乙二醇(11)-碳水化合物-胆钙化醇(亲脂性载体) PEG ₁₁ -Carbohydrate-Cholecalciferol (R)	0.54
7	维甲酸 (Retinoic acid)	5.01
	聚乙二醇(11)-碳水化合物-维甲酸(亲脂性载体) PEG ₁₁ -Carbohydrate-Retinoate (R)	-2.83

[0026] 如表1中显示,即使结构框架相同的缀合物,其油/水相分配系数(LogP)而因类固醇或类固醇酸的不同而显著不同,所述的LogP可因为聚乙二醇链的延长而改变。但是类固醇缀合物中的聚乙二醇链需要延长相当的程度才能达到与类固醇酸缀合物等同的油/水相分配系数(LogP)值。例如,根据计算,碳水化合物-胆固醇聚乙二醇缀合物中聚乙二醇链长需要107个亚基单位才能达到LogP等于-4.79。作为对比,碳水化合物-胆酸聚乙二醇缀合物中聚乙二醇链长仅需要11个亚基单位,其LogP值就能达到4.98,后者比前者的聚乙二醇链长短了近10倍,这表明了固醇类和类固醇酸的化学和物理性质的显著不同。

[0027] 本发明表明的一个方面,是利用与带有环状的亲脂性基团甾醇结合,可以显著提

高聚乙二醇-碳水化合物-缀合物的疏水性相互作用,水溶解度的改善是通过增强缀合物的固醇载体对亲脂性分子包裹作用。为区分已发表的专利所描述的聚乙二醇-脂肪酸-碳水化合物-缀合物不同之处,本发明通过采用具有更强的亲脂性和较强疏水相互作用功能的带环结构的固醇类载体。由于类固醇酸上的羟基会造成很大干扰作用,与固醇类载体相反,若采用类固醇酸为载体是无法实现等同于固醇类载体所具有的疏水性相互作用功能。如一般式1表明,甾醇如胆固醇与中心骨架键合后就不再有任何游离羟基的存在。

[0028] 本发明表明的一个方面是采用带有单羟基的固醇或甾醇类分子作为缀合物的亲脂性载体以减小由于脂性载体上(多个)游离羟基与疏水性溶质之间相互疏水作用时的潜在干扰。

[0029] 在含水溶液条件下,聚乙二醇-碳水化合物-缀合物的内核部分基本上是非极性的,在确定烃类化合物的溶解度时所利用的原理是“相似相溶”。大多数水溶性差的化合物含有至少一个环状环,例如苯基类;因此,缀合物中作为首端的疏水甾醇类脂或生育酚与亲脂性溶质相互包容一起“相似相溶”在缀合物外端的聚乙二醇和碳水化合物均为强极性基团能够与极性的水分子相互作用,从而作为整个聚乙二醇-碳水化合物-甾醇类缀合物将亲脂性的溶质包裹在其中成为水溶性的一体。

[0030] 在该类新颖的聚合物碳水化合物缀合物中,中心骨架与有两个极性基团和一个非极性基团的结合可形成一很好的溶解性增强剂。它们可以帮助亲脂性药剂成分形成稳定的水溶液或乳剂或水和亲脂性药剂的悬混物。这些高分子缀合物通过吸收液-液界面的能量而减少疏水性分子和水之间的界面张力。

[0031] 本发明的一个方面所表述是甾醇或生育酚或类似含有的具有双键化合物为合成该类高分子碳水化合物缀合物的优选组份。当两个分子结合到一起,电荷变化可能会造成分子的一个端部略带阴性和该分子的另一端稍微阳极的情况。这将更多地增加的两个分子之间的吸引力。从化学性质上的考量,环状结构和线性化合物有很大的不同。该环结构与并含双键可以被认作为是一个“分子的手柄”其具有增加在液体状态下将一些分子凝聚在一起的内在作用。该环状结构和线性化合物之间的内在分子间作用力量的差别将取决于一个特定的分子的可极化性。

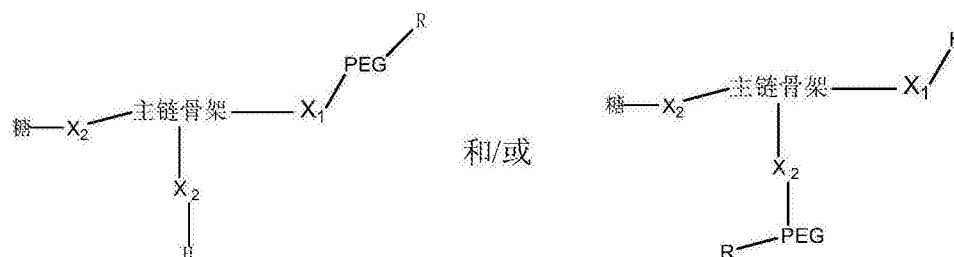
[0032] 疏水性的相互作用被定义为一个熵效应由于液体水分子之间的氢键高度动态平衡被疏水性溶质破坏而产生[T.P.Silverstein,“The Real Reason Why Oil and Water Don't Mix”.Journal of Chemical Education.75(1998)116-346]。当疏水性溶质混合于水性介质中,因为水分子不与疏水性溶质发生反应,水分子之间的氢键将被打破,以腾出空间给疏水溶质。这样的疏水效果可通过测定水和非极性溶剂之间的非极性分子的分配系数进行量化。此分配系数可以被变换为自由能(ΔG),其包括焓(ΔH)和熵(ΔS)二个分量。在室温下,疏水作用取决于熵(ΔS)是因为水分子在该非极性溶质的溶剂化壳中的运行减低。在系统的焓(ΔH)变化可能是零,负值或正值因为形成地新的氢键可能会部分地,完全地,或通过由加入疏水性溶质的补偿而打破了。在测定混合疏水性分子和水自发性时,焓的变化与熵(ΔS)的变化相比是微不足道的,因后者有非常大的变化。根据吉布斯自由能方程, $\Delta G = \Delta H - T \Delta S$,与 ΔH 的一个小的未知量和较大的 ΔS 负值, ΔG 的值将为正值。正的 ΔG 表示疏水和水分子的混合是不自发这导致了二相的分离或沉淀。

[0033] 在本发明的另一个方面,本聚合物-碳水化合物-固醇缀合物的亲水性-亲脂性相

相互作用具有最佳的平衡[Griffin WC."Calculation of HLB Values of Non-Ionic Surfactants,"Journal of the Society of Cosmetic Chemists.5(1954)259]。例如,亲水亲油平衡数量保持大于12由于偶联物的大的聚合物部分以自发形成半透明微乳液。与通过表面活性剂或脂质聚合物,共表面活性剂和/或助溶剂的混合物不同,其表面活性剂或脂质聚合物浓度高出数倍其大大超过分散相的浓度或需要专门机械设备来制作半透明微乳液或微乳液。本发明中的聚合物碳水化合物固醇/亲脂维生素缀合物能够由单个聚合物-碳水化合物-固醇或聚合物-碳水化合物-生育酚,聚合物-碳水化合物视黄醇的缀合物,通常不需要共溶剂和任何外部高能量而自发地形成透明溶液或纳米乳剂[Mason TG,Wilking JN,Meleson K,Chang CB,Graves SM."Nanoemulsions:formation,structure,and physical properties,"Journal of Physics:Condensed Matter,18(2006)R635-R666]。

[0034] 在本发明的一个方面,稳定的水溶液或悬乳液可以用最小量的聚合物碳水化合物缀合物而形成,其具有很大的优越,是因为传统上使用增溶剂或脂质聚合物或其他脂质可能引起许多不期望的副作用,因此在许多应用中,使用相对高浓度的增溶剂或脂质聚合物中是不利的或禁止的。此外,在稀释,加热或改变pH值的过程中,通过微乳化或机械方式形成地纳米乳剂的稳定性往往容易失去。

[0035] 虽然在实施本发明中,可以使用各种亲水性高分子聚合物,优选聚乙二醇(PEG),因为它的有效性的长期历史以及它被普遍认为是安全性的(GRAS)状况。键合PEG,该类新颖的聚合物-碳水化合物-固醇缀合物如一般结构图1所示:



[0036] 一般结构图1

[0037] 在一般结构图1中,中心骨架主链可以从一类化合物中选择其包含至少三个可用的结合位点,即提供与第一载体,第二载体和第三载体的缀合位点,每一个可用的结合位置或位点包括可延伸的氨基,羟基,或羧酸基团。该骨架可以选自甘油或甘油状类似物,聚胺,二胺,三胺,四胺,氨基二醇,氨基三醇,具有三个可用的结合位置或位点的氨基醇及氨基酸,三醇,四醇,赤藓醇,三元酸,四元酸类化合物中选择,四乙酸,葡庚糖酸,和酒石酸,包括但不限于乙二胺(1,2-二氨基乙烷),1,3-二氨基丙烷(丙烷-1,3-二胺),4-氨基-3-羟基丁酸,N-(2-羟乙基)乙二胺,4-氨基-2-羟基丁酸,2-羟基-4-氨基丁酸,L-丝氨酸,L-苏氨酸,N-氨基乙基甘氨酸,腐胺(丁烷-1,4-二胺),尸胺(戊烷-1,5-二胺),六亚甲基二胺(己烷-1,6-二胺),1,2-二氨基丙烷,二苯基乙二胺,二氨基环己烷。二亚乙基,双(3-氨基丙基)胺,三亚乙基四胺,三(2-氨基乙基)胺,精胺,亚精胺,北亚精胺,双(3-氨基丙基)-1,3-丙二胺,1,2-双(3-氨基丙基氨基)-乙烷,N,N'-双(3-氨基丙基)-1,3-丙二胺,三(羟甲基)-氨基甲烷,二氨基联苯胺,N-乙基-N'-(3-二甲氨基丙基)碳化二亚胺,内消旋-赤藓醇,氮杂环壬烷,四氮杂,苏糖醇,二硫苏糖醇,三甲基-环己烷-1,3,5-三羧酸,三甲基双(六亚甲基)三胺,双(六亚甲基)三胺,精氨酸,草羧氨基丙酸,3-氨基-1,2-丙二醇,3-溴-1,2-丙二醇,3-氯-1,

2-丙二醇,3-氟-1,2-丙二醇,DL-甘油酸,二氨基丙酸,葡庚糖酸和,1,2,4-丁三醇,2,2-双(羟甲基)丁酸,1,3-二氨基-2-丙醇和2-(3-氨基丙基氨基)乙醇,和3-((3-氨基丙基)氨基)丙醇;天冬氨酸,谷氨酸,天冬酰胺,谷氨酰胺,赖氨酸,鸟氨酸,丝氨酸和苏氨酸或苯三醇或氨基羟基酸或苯三酚,二羟基苯甲酸,氨基苯甲酸,二氨基苯酚,二氨基苯甲酸,氨基羟基苯甲酸,氨基水杨酸,羟基-2-氨基苯甲酸,羟基间苯二甲酸,氨基间酸,4-(羟基甲基)环戊烷-1,3-二醇,脱氧岩藻野尻霉素(deoxyfuconojirimycin),脱氧野尻霉素,前列腺素,羟甲基呱啶,二羟基(羟甲基)氨基环戊烷,氨基苯酚,苯四羧酸,苯三甲酸,氨基酸苯二酚,二羟基苯甲酸,氨基羟基苯甲酸,三羟基苯胺,苯三酚,二甲基苯二氨,三羟基苯酚,二氨基苯氧苯二胺和氨溴苯酚。碳水化合物是包括单糖或二糖或寡糖或氨基糖或糖酸的糖。所述H是一个亲脂性化合物或它们的双酯,包括但不限于甾醇或甾醇样化合物或脂维生素,X₁、X₂和X₃为碳-氮键,酯或醚或酰胺载体组和中心骨架主链之间的相同或不同的链接。每个链接可以是简单的如氧或氮或其它单个原子以形成载体和中心骨架主链之间的酯或醚或酰胺键。或者,每个链接可以是单一或重复链接并可从表1或表2中选择。在某些情况下,链接基或所述地链接体可以是该链长的共同延伸部分或用于合成此缀合物的骨架或官能团成分的一部分。

[0038] 用于合成缀合物的典型偶合反应包括与一种或多种或系列地组合反应其中烷基化反应包括N-烷基化或O-烷基化,醚化,酯化和酰胺化的化学反应过程。所述一般性结构是指包括该结构的所有光学异构体或结构异构体,因为它们在功能上可以是等效的。所述的PEG链优选为由约5至45亚基组成。其中R是PEG链的末端基团,并可以选自各类的化学基团。R的分子量优选小于约650,优选单一大小的亚基分子。市售的聚乙二醇-脂质单酯亦可以使用来制定多种化合物,例如,将新的基团直接链接到中心骨架可缀合的位置上。

[0039] 在本发明中,中心骨架主链将不选择药物或多肽或生物分子。与修饰过且具有生物活性的前药不同,本发明的主要应用之一是用于药物输送,因此其缀合物本身作为递送载体具有化学稳定性并且对身体较少或无毒性。

[0040] PEG链的末端基团可以选自多种化学部分。这些部分优选地具有小于650的分子量。这些部分包括-OH, -OCH₃, -NH₂, -COOH, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OH, -COCH=CH₂, -OCH₂CH₂NH₂, -OSO₂CH₃, -OCH₂C₆H₅, -OCH₂COCH₂CH₂COONC₄H₉, -CH₂CH₂=CH₂, C₁₀H₁₆N₂O₃S和-OC₆H₅。末端基团可以是有利于治疗剂或靶向剂连接到脂质囊泡聚集体的表面的官能团。氨基酸,氨基烷基酯,生物素,马来酰亚胺,二缩水甘油基醚,马来酰亚胺丙酸酯,甲基氨基,甲苯磺酰脲盐,叠氮化物,炔丙基胺,炔丙基醇,琥珀酰亚胺(NHS)酯(例如,炔丙基NHS酯,NHS-生物素,磺基-NHS-LC生物素或NHS酯),酰肼,琥珀酰亚胺酯,琥珀酰亚胺酒石酸盐,琥珀酰亚胺琥珀酸酯和甲苯磺酸盐可用于这样的链接。相连的治疗和靶向剂可以包括Fab片段,细胞表面结合剂以及类似物。此外,末端基团可以包括功能性细胞靶向配体如叶酸,转铁蛋白和例如单克隆抗体分子,配体的细胞受体或特定肽序列可以连接到脂质体表面,以提供特异性结合位点。末端基团可以是中性的或包括任一负电或带正电的末端基团,例如,四癸醇胺,癸胺,环辛醇胺,辛醇胺,丁醇胺,十六烷醇胺,己醇胺,十四醇胺,油胺,癸三甲基铵,辛醇三甲基铵,丁醇三甲基铵,十二烷醇三甲基铵,己醇铵,十四烷醇三甲基铵,十六烷醇三甲基铵,油酸三甲基铵。其他有用的R基团包括脂肪酸或烷基,如烷氧基部分,氨基酸,以及包括单糖,二糖,三糖和含有1,2,3,4或更多个糖单元或寡糖。此外,靶向

部分如抗体片段和维生素也可以用作R基团。R基团的分子量优选小于约650以下,在大多数应用中R基优选于容易极化的基团,以增加其与蛋白质相互作用和目标靶点。然而,离子平衡R基团将有利于用于某些施用模式,如针对口腔或喉咙的给药的局部凝胶和口服溶液。

[0041] 本发明包括链接化学基团,链接化学基团可以被选择来优化和改进基于PEG-碳水化合物-亲脂质的制剂。在选择脂基部分或PEG或碳水化合物和中心骨架之间的适当链接体上,有如下所述地的几个重要的原因。

[0042] 通常认为,药物或化合物作为一种外源异体生物,是正常人体所不需要地。理想情况下,药物将顺利达到其作用的靶位,治愈疾病,而且在完成治疗作用后离开身体。然而,药物开发者经常面临的困境,尤其是正在开发的药物中70~90%具有水溶性或渗透性的问题[Thayer,AM.Chemical&Engineering News.88(2010)13-18],从而使药物可能达不到其作用位靶点和起到治疗的效果,或者过慢,使得药物在身体停留很长一段时间而引发副作用。本发明的一个目的是开发具有独特链接基团的高分子糖脂类缀合物,以帮助药物达到其治疗的目的。

[0043] 外源异体生物跟随代谢过程以从体内被排除。该过程通常涉及细胞色素P450酶的作用。这类酶作为一种蛋白质的超家族存在所有生物中。在人类中,以及所有其它哺乳动物物种,这种酶系统主要发现于肝脏,但同时存在于所有其它器官和组织。这些酶催化以下反应:芳族羟基化;脂肪族羟基化;N-,O-和S-脱烷基化;N-的羟基化;N-的氧化;磺化和脱氨化。本发明特别重要特是由新的脂质形成的囊泡以及新的脂质本身预期经历的分解过程。比如,甲氧基和甲胺基预期经历脱甲基化,胺预期经历N-氧化或脱氨化。硫键预期经历S-氧化。酯和酰胺预期经历水解过程。由于不同的器官和组织具有执行这些不同的反应的不同的能力,所以本发明的另一个目的是提供一种具有最佳的降解性能的链接体。

[0044] 体内不同的微环境有利于不同的分解过程。例如,酸性胃液有利于巯基键的破裂。因此,本发明的另一个目的是提供一种为适用于多种生理微环境而设计的新化合物,作为药物传递制剂以帮助和改善设计药物的生物相容性。

[0045] 三个链接PEG,碳水化合物和亲脂性组分中,碳水化合物和固醇或脂维生素是人类可消化的,而PEG是不可消化的。打断三个载体组分之间的链接可能增加其从体内的消除。因此,本发明的目的是使用不同的可生物降解的链接基团以达到在运用于药物传递时对其所形成的脂质囊泡和脂质体的最佳清除率。

[0046] 当链连到聚合物中后,分子的任何原有属性可能存在非活性的状态。因此本发明的一个目的是使用具有生物可降解性低的链接体,从而稳定中心骨架和载体之间的键合,尤其是缀合物的中某一组分单独存在时,可能会相对有毒性。

[0047] 作为本发明的一个方面,其涉及的缀合反应是一个或多个或组合或系列的烷基化过程,包括N-烷基化或O-烷基化,醚化,酯化和酰胺化化学过程。为了实践和经济的原因,应优选那些制作工艺简单的缀合反应以尽可能地降低生产成本。

[0048] 脂质的保持力的重要性在于药物制剂和防止药物在稀释时或体液循环中沉淀。本发明提供了通过包括含有更加疏水性的载体而组成的高分子碳水化合物缀合物来增强保持力。此外在增加缀合物质的保持力的同时,用此缀合物制成的注射剂型可以采用无菌过滤而无需使用防腐剂,因为用缀合物的制剂通常在低浓度下可形成真溶液产物。

[0049] 在本发明的缀合物中,糖基团具有比高分子聚合物链或亲脂性载体更大的表面极

性。从而这些PEG-碳水化合物缀合物提供了其在纳米悬浮颗粒或纳米颗粒的更好地应用，特别是对一些具有亲、疏水二性的药物或其他化合物药物起到更好地在溶液中分散的作用，以提供药物或其他化合物在脂类囊泡中的亲脂双层中达到更好的分布和平衡。

[0050] 当使用现有的PEG脂质如Capmul[®]，Centrophase[®]，Cremophor[®]，Labrafac[®]，Labrafil[®]，Labrasol[®]和Myverol[®]用于口服液体制剂时，必须使用掩味剂。使用掩味剂可能会造成生产过程中的附加问题和成本。PEG-碳水化合物缀合物的味道一般优于PEG-脂质缀合物，且可消除对掩味剂的需求。

[0051] PEG-碳水化合物-脂质缀合物可配制成不含糖的可注射制剂，糖常用来稳定用于注射剂的冻干的蛋白质和肽。由PEG-碳水化合物-脂质缀合物制成单位注射剂即使在高温和/或高湿度条件下也是非常稳定的。减少或消除在药物制剂中糖的使用对糖尿病患者特别有益。

[0052] 本发明的缀合物中的聚合物链优选为单分散的聚乙二醇。合成这样的单分散PEG链的材料和方法已在美国专利申请12/802197中公开，在此将其整体作为参考。在特定的聚合物中优选含30%以上的具有相同的分子量的PEG链。更优选地为含50%以上的具有相同分子量的PEG链。最优选地为80%以上的具有相同分子量的PEG链。

[0053] 通常，本发明包括载体组分和用于合成PEG-碳水化合物-固醇/(或亲脂性维生素)缀合物方法，其包含有一个PEG链和一种碳水化合物以及一类亲脂性基团并结合到主链骨架。共轭结合是经过烷基化包括N-烷基化或O-烷基化，醚化，酯化和酰胺化的化学过程。选择的链接体可以用于形成中心骨架主链与聚乙二醇链或碳水化合物或亲脂性基团之间的链接，或在与中心骨架主链共轭结合之前，链接体与载体可形成的酯或醚或酰胺键。所述中心骨架主链包含甘油或具有三个可供结合的位点的甘油类似物有或二胺，三胺，四胺和多胺或双胺醇类或具有三个可供结合的位点的氨基酸类。亲脂载体组份包括胆固醇、类胆固醇其具有单一羟基或生育酚或生育三烯酚或胆钙化甾醇或视黄醇，视黄醛和视黄酸。

[0054] 本发明的可变性包括采用各种可用作为中心骨架的化合物，其具有至少三个可供结合的位点，对于具有两个可用于结合位点的化合物，例如二胺，氨基醇或氨基酸分子可以通过化学方法延伸扩展到三个结合位点。

[0055] 虽然在合成聚合物-碳水化合物-脂质缀合物的合成过程中可能产生位置异构体，这类异构体可以具有等效的功能。然而，异构体的选择可能对各种特定的递送方法如亲脂性分子的细胞内运输以及它们作为药物传递使用时产生影响。例如，不同的异构体对一个化合物的增溶过程和增加贮存期稳定性的能力不同。

[0056] 虽然在制备聚合物-碳水化合物缀合物中可以使用各种中心骨架，而采用直链或环状中心骨架主链在实施本发明中被证明是非常有效地，因为类固醇或生育酚或胆骨化醇可能在很大程度上增加“相似相溶”作用的能力。在一般结构图1中，主链可以选自甘油或甘油类似化合物，聚胺(二或三或四或五胺)，具有三个可选择性结合位点的氨基酸，和三元醇和三元酸，三元酸如葡庚糖酸和酒石酸。亲脂组分可以选自但不限于胆固醇，豆麦角甾醇，藿烷类化合物，植物甾醇，谷甾醇，菜油，菜子甾醇，燕麦甾醇，碘甾醇，烷醇(饱和甾醇或氢化固醇)，类视黄醇，视黄醛，视黄酸，维A酸，类胡萝卜素，β胡萝卜素，α生育酚，生育三烯酚，胆骨化醇，麦角钙化醇，虾青素，金黄素，辣椒红素，辣椒玉红素，菊黄质，隐黄素，岩藻黄质，叶黄素，新叶黄素，玉红黄质，紫黄质，玉米黄质组成的组。碳水化合物是糖，选自单糖或二糖或

寡糖或氨基糖或糖酸。 X_1 , X_2 和 X_3 为相同或不同的链接基团,选自碳-氮键或载体和中心骨架之间的酯或醚或酰胺。每个链接可以是氧或其他简单原子或者可以是单个或复制的氨基酸链接基团或线性分子碳链。在一些情况下,链接也可以是中心骨架组成的部分或与载体的共同延伸。虽然图中未显示出,本发明还涉及以碳水化合物作为中心骨架的化合物。然而,由于化学合成实施的可行性和简易性,碳水化合物更实际地运用为末端载体,而不是中心骨架。所述一般性结构是指包括该结构的所有光学异构体或结构异构体,因为它们的功能上可以是等效的。PEG链优选为由约5至45亚基组成,并且优选分子量分散密度较单一的PEG链。其中R是PEG链的末端基团,并可以选自各类的化学基团。R的分子量优选小于约650。

[0057] 优选的氨基酸链接基团是脯氨酸,甘氨酸,丙氨酸,赖氨酸,半胱氨酸,缬氨酸,异亮氨酸,亮氨酸,蛋氨酸,苯丙氨酸,组氨酸,色氨酸,酪氨酸,硒代半胱氨酸,和精氨酸,更优选的是脯氨酸,甘氨酸,丙氨酸,赖氨酸,半胱氨酸,缬氨酸,异亮氨酸,亮氨酸,蛋氨酸,最优选的是脯氨酸,甘氨酸和丙氨酸。

[0058] 在本发明的另一方面,在一般的结构体1中,X可能包括一个或多个碳原子,除了链接体形成的载体和中心骨架之间的N-烷基化或O-烷基化,酯或醚或酰胺键。在考虑合成路线上,应当首先考虑简单和低成本的键合方法,尽可能的避免多个链接比如形成一个多肽,优选那种最易使主链和载体键合的基团。

[0059] 本发明实施可采用多种非药物化合物作为中心骨架。所优选主链具有至少三个可供或两个可延伸的键合位点并可以通过烷基化,酯化,醚化或酰胺化与碳水化合物或脂质或PEG载体相键合。适合作为中心骨架的分子包括但不限于乙二胺,丙二胺,丁二胺,戊二胺,乙二胺,1,3-二氨基丙烷(丙烷-1,3-二胺),腐胺(丁烷-1-基,4-二胺),尸胺(戊烷-1,5-二胺),六亚甲基二胺(己烷-1,6-二胺)乙二胺,1,3-二氨基丙烷,1,2-二氨基丙烷,1,4-二氨基丁烷,二苯基乙二胺,二氨基环己烷,3-氨基-1,2-丙二醇,3-溴-1,2-丙二醇,3-氯-1,2-丙二醇,3-氟-1,2-丙二醇,DL甘油酸,二氨基丙酸,酒石酸,葡庚糖酸和1,2,4-丁三醇,2,2-双(羟甲基)-丁酸,1,3-二氨基-2-丙醇和2-(3-氨基丙基氨基)乙醇,3-((3-氨基丙基)氨基)丙醇,二亚乙基,亚精胺,三亚乙基四胺,精胺,去甲精胺,双(3-氨基丙基)-1,3-丙二胺,双(六亚甲基)三胺,天冬氨酸,谷氨酸,天冬酰胺,谷氨酰胺,鸟氨酸,丝氨酸和苏氨酸,苄基三醇或氨基羟基酸或苯酚类似物,具有羧基或胺的苯二酚和具有羟基或羧基的二胺基,氨基苯甲酸,氨基羟基苯甲酸,氨基水杨酸,羟基-2-氨基苯甲酸,羟基间苯二甲酸,氨基间酸。例如,合适的中心骨架主链选自4-(羟基甲基)环戊烷-1,3-二醇,脱氧野尻霉素,前列腺素,羟甲基呱啶,二羟基(羟甲基)氨基环戊烷,二氨基苯酚,苯四羧酸,苯三酸,氨基苯二酚,二羟基苯甲酸,氨基羟基苯甲酸,三羟基苯胺,苯三酚,苯二甲,三羟基酚,双苯二胺醚或溴胺苯酚中。

[0060] 在本发明中,用于聚合物碳水化合物缀合物合适的碳水化合物包括单糖或二糖或低聚糖,除了表2中列出的碳水化合物,其他糖的类似物或衍生物也适用于制备缀合物包括但不限于糖醇,糖酸(具有羧基的糖类),抗坏血酸,蛇菊糖甙(莱鲍迪甙A),三氯蔗糖,乳糖醇,麦芽糖醇,异麦芽糖醇,麦芽三糖,麦芽四糖,罗汉果甙,甘草甜,菊粉,葡庚糖酸和Osladin。

[0061] 表2.用于本发明的碳水化合物

单糖类	丙糖	酮丙糖（二羟丙酮），丙醛糖（甘油醛）
	丁糖	酮丁糖（赤藓），丁醛糖（赤藓糖，苏糖）
	戊糖	戊酮糖（核酮糖，木酮糖），戊醛糖（核糖，阿拉伯糖，木糖，来苏糖），脱氧碳水化合物（脱氧核糖）
	己糖	己酮糖（阿洛酮糖，果糖，山梨糖，塔格糖），己醛糖（阿洛糖，阿卓糖，葡萄糖，甘露糖，古洛糖，艾杜糖，半乳糖，塔罗糖），脱氧糖（岩藻糖，墨角藻糖，鼠李糖）
	其他	庚糖（景天庚酮），辛糖，壬糖（神经氨酸）
多糖类	二糖	蔗糖，乳糖，麦芽糖，海藻糖，松二糖，纤维二糖
	三糖	棉子糖，松三糖，麦芽三糖
	四糖	阿卡波糖，水苏糖
	其他低聚糖	低聚果糖，低聚半乳糖，甘露寡糖
	多聚糖	氢化葡萄糖，N-乙酰氨基葡萄糖，甲壳质

[0062] 本发明的聚合物-碳水化合物-缀合物应用广泛。除了如前所述可作为制剂以及药物和美容传递外。本发明中聚合物碳水化合物缀合物的含脂质的可水溶性脂质优点可运用于诸如工业和食品加工方面。

[0063] PEG链的末端基团可以选自多种化学部分。这些部分优选具有分子量小于650包括-NH₂，-COOH，-OCH₂CH₃，-OCH₂CH₂OH，-COCH=CH₂，-OCH₂CH₂NH₂，-OSO₂CH₃，-OCH₂C₆H₆，-OCH₂COCH₂CH₂COONC₄H₉，-CH₂CH₂=CH₂，C₁₀H₁₆N₂O₃S及-OC₆H₆。末端集团可以是有利于治疗剂或靶向剂连接到脂质囊泡聚集体的表面的官能团。这种有利于链接的基团包括氨基酸，氨基烷基酯，生物素，马来酰亚胺，二缩水甘油基醚，马来酰亚胺丙酸酯，甲基氨基，对甲苯磺酰脲，叠氮化物，炔丙基胺，炔丙基醇，琥珀酰亚胺(NHS)酯(例如，炔丙基NHS酯)，NHS-生物素，磺基-NHS-LC生物素或NHS酯)，酰肼，琥珀酰亚胺酯，琥珀酰亚胺酒石酸盐，琥珀酰亚胺琥珀酸酯，和甲苯磺酸盐。相连的治疗和靶向剂可以包括Fab片段，细胞表面结合剂和类似物。此外，末端基团可以包括功能性细胞靶向配体如叶酸，转铁蛋白和例如单克隆抗体分子，配体的细胞受体或特定肽序列可以链接到脂质体表面，以提供特异性结合位点。末端基团可以是中性的或包括任一负电或带正电的末端基团，例如，四癸醇胺，癸胺，环辛醇胺，辛醇胺，丁醇胺，十六烷醇胺，己醇胺，十四醇胺，油胺，癸三甲基铵，辛醇三甲基铵，丁醇三甲基铵，十二烷醇三甲基铵，己醇铵，十四烷醇三甲基铵，十六烷醇三甲基铵，油酸三甲基铵。其他有用的R基团包括脂肪酸或烷基，如烷氧基部分，氨基酸，以及包括单糖，二糖，三糖和含有1,2,3,4或更多个糖单元或寡糖。此外，靶向部分如抗体片段和维生素也可以用作R基团。R基团的分子量优选小于约650以下，在大多数应用中R基优选于容易极化的基团，以增加其与蛋白质相互作用和目标靶点。然而，离子平衡R基团将有利于用于某些施用模式，如靶向口腔或喉咙的局部凝胶和口服溶液。

[0064] 本发明特指一类PEG-碳水化合物的缀合物具有三个载体和以下一般性的结构：

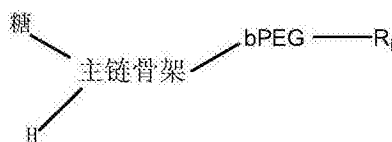
模式	结构
一般结构 2	
一般结构 3	
一般结构 4	
一般结构 5	
一般结构 6	
一般结构 7	

[0065] 概括性结构2

[0066] 以上一般性结构中,所述主链选自甘油或甘油类似物或线性胺类(二或三或四胺)或骨架具有三个可用的结合位点氨基酸包括但不限于双(3-氨基丙基)胺或双(3-氨基丙基)-1,3-丙二胺或N,N'-双(3-氨基丙基)-1,3-丙二胺、三亚乙基四胺或1,2-双(3-氨基丙基)乙烷、精胺、三(2-氨基乙基)胺、亚精胺、双(3-氨基丙基)胺(去甲精胺)、双(六亚甲基)三胺、三(羟甲基)氨基甲烷、二氨基联苯胺、氮杂环壬烷、四氮杂(四氮杂环十二烷)、蔗糖醇、内消旋赤藓醇、二硫蔗糖醇、三甲基-1,3,5-三羧酸或1,3,5-环己烷三羧酸、三甲基二(六亚甲基)三胺、精氨酸、具有三个或四个可利用的结合位置或结合部位的3-[(羧羰基)氨基]丙氨酸,三元醇,四元酸(三元酸)、葡庚糖酸,酒石酸组成的组;其中所述的H(H₁或H₂)可以是相同或不同的亲脂基团)是固醇或脂溶性维生素或类似物选自一组的亲脂性化合物或它们的双脂包括而限于胆固醇,豆,麦角甾醇,藿烷类化合物,植物甾醇,谷甾醇选,菜油,菜子甾醇,燕麦甾醇,碘甾醇,烷醇(饱和甾醇或氢化固醇),类视黄醇,视黄醛,视黄酸,维A酸,类胡萝卜素,β胡萝卜素,生育酚,生育三烯酚,胆钙化醇,麦角钙化醇,虾青素,金黄素,辣椒红素,辣椒玉红素,菊黄质,隐黄素,岩藻黄质,叶黄素,新叶黄素,玉红黄质,紫黄质,玉米黄质;糖是包括单糖抗坏血酸,葡糖酸,葡糖二酸,葡糖醛酸,半乳糖醛酸或二糖或寡糖碳水化合物;其中三类载体基团与主链通过醚化或酯化或酰胺化或类似的取代反应共价结合。所

述一般性结构是指包括该结构的所有光学异构体或结构异构体,因为它们的功能上可以是等效的。所述的PEG链(PEG1,PEG2,PEG3可以是相同或不同)优选为由约5至45亚基组成。其中R(或R_i)是PEG链的末端基团,并可以选自各类的化学基团。R的分子量优选小于约650。PEG-碳水化合物缀合物可用于除了脂质体之外的应用,比如作为在水溶液中的溶解度增强剂。即使在一般性结构中没有显示出链接基团,在进行载体组份与中心骨架键链反应前,载体或中心骨架可能需要通过链接基团的修饰以利于载体组份与中心骨架之间的烷基化,醚化,酯化或酰胺化的化学反应过程。理想的载体或可用于直接与中心骨架之间进行偶联反应而无须修饰。其中X(X₁,X₂或X₃可以是相同或不同的链接基)可是从表2或表3中选择一个或多个链接基或选自氧基,氨基酸,氨基,琥珀酰氨基,乙酰氨基,氨基戊酰氨基,氨基乙酰基,硫代丙酰基,N-(巯基甲基)丙酰氨基,巯基丙硫基)-丙酰基,(1,2-二羟基-巯基丙硫代)丙酰基,琥珀酰基,乙酰基,氧代戊酰基,氨基甲酰基,氨基烷基,戊二酰胺,氨基乙硫醇,巯基丙醇,(羟基丙硫基)丙醇,3-((2-丙-酰氨基乙基)二硫基)丙醇,(((乙酰氨基-乙基)二硫基)丙酰戊二酰胺,氨基乙烷硫代酸酯和2-羟基丙酸酐。

[0067] 在另一方面,本发明还包括含有由下述一般结构8所代表的一类化合物:



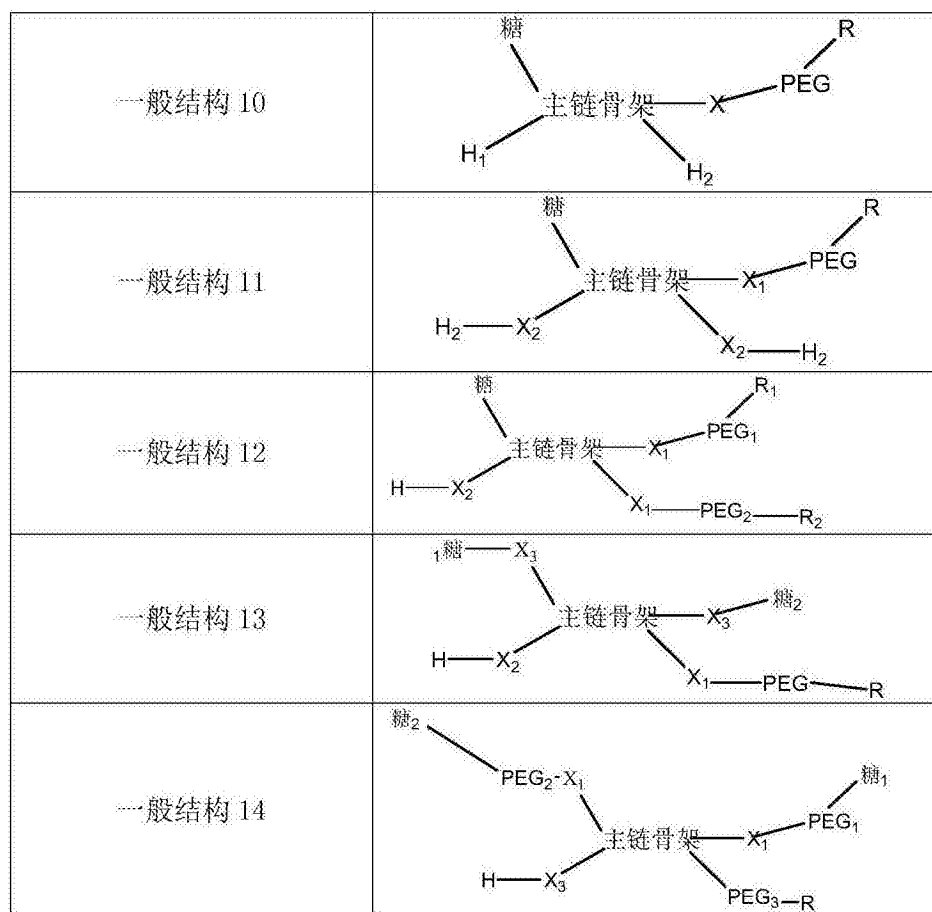
[0068] 一般结构8

[0069] 所述主链选自甘油或甘油类似物或线性胺类(二或三或四胺)或骨架具有三个可用的结合位点氨基酸包括但不限于甘油或甘油状类似物,聚胺,三胺,四胺,氨基二醇,氨基醇类,氨基和具有三个可用的结合点的氨基酸,三醇,四醇,赤藓醇,三元酸,四元酸,四乙酸,葡庚糖酸,和酒石酸,其包括但不限于丙二胺,丁二胺,戊二胺,己二胺,二亚乙基乙二胺,1,2-二氨基乙烷,1,3-二氨基丙烷(丙烷-1,3-二胺),4-氨基-3-羟基丁酸,N-(2-羟基乙基)-乙二胺,4-氨基-2-羟基丁酸,2-羟基-4-氨基丁酸,L-β-丝氨酸,L-苏氨酸,N-β-氨基乙基甘氨酸,腐胺(丁烷-1,4-二胺),尸胺(戊烷-1,5-二胺),六亚甲基二胺(己烷-1,6-二胺),乙二胺,1,3-二氨基丙烷,1,2-二氨基丙烷,1,4-二氨基丁烷,二苯基乙二胺,二氨基环己烷。二亚乙基,双(3-氨基丙基)胺,三亚乙基四胺,三(2-氨基乙基)胺,精胺,亚精胺,去甲精胺,双(3-氨基丙基)-1,3-丙二胺,1,2-双(3-氨基丙基氨基)乙烷,N,N'-双(3-氨基丙基)-1,3-丙二胺,3-氨基-1,2-丙二醇,氨基醇,三(羟甲基)氨基甲烷,二氨基联苯胺,N-乙基-N'-(3-二甲基-氨基丙基)碳二亚胺,中赤藓糖醇,氮杂环壬烷,四氮杂,苏糖醇,二硫苏糖醇,三甲基-1,3,5-三羧酸,三甲基双(六亚甲基)三胺,三甲基双(六亚乙基)三胺,精氨酸,草双氨丙酸,3-溴-1,2-丙二醇,3-氯-1,2-丙二醇,3-氟-1,2-丙二醇,DL-甘油酸,二氨基丙酸,葡庚糖酸和,1,2,4-丁三醇,2,2-双(羟甲基)丁酸,1,3-二氨基-2-丙醇和2-(3-氨基丙基氨基)乙醇,和3-((3-氨基丙基)氨基)丙醇;天冬氨酸,谷氨酸,天冬酰胺,谷氨酰胺,赖氨酸,鸟氨酸,丝氨酸和苏氨酸或苯三醇或氨基羟基酸或苯三酚,二羟基苯甲酸,5Z,7E-十二二烯-1-醇,氨基苯甲酸,二氨基苯酚,二氨基苯甲酸,氨基羟基苯甲酸,氨基水杨酸,羟基-2-氨基苯甲酸,羟基间苯二甲酸,氨基间酸,4-(羟甲基)环戊烷-1,3-二醇,脱氧岩藻黄素野尻霉素(deoxyfuconojirimycin),脱氧野尻霉素,前列腺素,羟甲基呱啶醇,二羟基(羟甲基)环戊胺,二氨基苯酚,苯四羧酸,苯三甲酸,氨基苯二酚,二羟基苯甲酸,氨基羟基苯甲酸,三羟基

苯胺,苯三酚,二甲氧基苯二胺,三羟基苯酚,(二氨基苯氧基)苯二胺和溴氨苯酚;所述的H选自一组的亲脂性化合物或它们的双酯,包括但不限于胆固醇,豆,麦角甾醇,藿烷类化合物,植物甾醇,谷甾醇,菜油,菜子甾醇,燕麦甾醇(燕麦甾醇),碘甾醇,烷醇(饱和甾醇或氢化固醇),类视黄醇的选,视黄酸,维A酸,类胡萝卜素, β 胡萝卜素, α 生育酚,生育三烯酚,胆骨化醇,钙化醇,虾青素,金黄素,辣椒红素,辣椒玉红素,菊黄质,隐黄素,岩藻黄质,叶黄素,新叶黄素,玉红黄质,紫黄质,玉米黄质;糖是包括单糖或二糖或寡糖或氨基糖或糖酸,包括但不限于抗坏血酸,葡糖酸,葡糖二酸,葡糖醛酸,半乳糖醛酸碳水化合物;其中三类载体基团与主链通过醚化或酯化或酰胺化或类似的取代反应共价结合。所述一般性结构是指包括该结构的所有光学异构体或结构异构体,因为它们在功能上可以是等效的。所述的PEG链(PEG1,PEG2,PEG3可以是相同或不同)优选为由约5至45亚基组成。其中bPEG是具有两个或多个PEG链的支链PEG,且每个PEG链优选为约5至45亚基组成。例如,支链的PEG包含一个所谓的“Y形的”中央核心和两个线性甲氧基PEG链。而2分支的PEG较常见,3分支和4支链也有市售。其中R_i是PEG链的末端基团,并可以选自各类的化学基团。R_i的分子量优选小于约650。PEG-碳水化合物缀合物可用于除了脂质体之外的应用,比如作为在水溶液中的溶解度增强剂。R的分子量优选小于约650。PEG-碳水化合物缀合物可用于除了脂质体之外的应用,比如作为在水溶液中的溶解度增强剂。

[0070] 本发明同时还包括具有下列四个载体的PEG-碳水化合物共轭物的一般性结构:

模式	结构
一般结构 9	

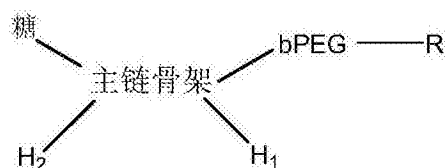


[0071] 一般结构9-14

[0072] 其中,所述的H(H₁和H₂可以是相同或不同的亲脂性载体)是甾醇类或脂溶性维生素或类似物,可选自亲脂性化合物或它们的双酯化合物,其中包括而不是限胆固醇,豆,麦角甾醇,藿烷类化合物,植物甾醇,谷甾醇,菜油,菜子甾醇,燕麦甾醇,碘甾醇,烷甾醇(饱和甾醇或氢化固醇),视黄醛,视黄醇,视黄酸,维A酸,类胡萝卜素,β胡萝卜素,生育酚,生育三烯酚,胆钙化醇,麦角钙化醇,虾青素,金黄素,辣椒红素,辣椒玉红素,菊黄质,隐黄素,岩藻黄质,叶黄素,新叶黄素,玉红黄质,紫黄质,玉米黄质;如果H₁和H₂为不同载体而且不全是甾醇或脂溶性维生素,其中之一(第四个载体)可以选自饱和或不饱脂肪酸或聚不饱和脂肪酸或聚不饱和脂肪醇包括天然聚不饱和醇如金合欢醇茄尼醇和十二异戊烯醇。然而,脂肪酸仅可以被选择为次级亲脂性载体并且必须在固醇的存在,并作为主亲脂性载体前提下,并严格避免将其作为主亲脂性载体,是因为脂肪酸具有潜在的溶血属性;其中中心骨架链接选自二胺,三胺,四胺或多胺或含有四个可供选择的结合位点的化合物;第四载体还可选自双酯包括并不仅限于固醇-酰基甘油或双固醇甘油;糖载体选自单糖,抗坏血酸,葡萄糖酸,葡萄糖二酸,葡萄糖醛酸,半乳糖醛酸或二糖或寡糖或氨基糖和糖酸的碳水化合物;其中三类载体基团与主链通过醚化或酯化或酰胺化或类似的取代反应共价结合。所述一般性结构是指包括该结构的所有光学异构体或结构异构体,因为它们在功能上可以是等效的。且每个PEG链(PEG₁,PEG₂,PEG₃可以是相同或不同)优选为由约5至45亚基组成。其中R(R₁和R₂可以不同)是PEG链的末端基团,并可以选自各类的化学基团。R的分子量优选小于约650。PEG-碳水化合物缀合物可用于除了脂质体之外的应用,比如作为在水溶液中的溶解度增强剂。

[0073] 类似于三个载的缀合物,新缀合物的合成是可加以控制的,至此在每个PEG碳水化合物缀合物中仅使用单个链接基。当然在某些更为有利的情况下,单个缀合物分子中,它亦可能是的同一链接基的多个拷贝或不同的链接基的组合。在一般性结构中, X_1 和 X_2 是由一个或多个相同或不同的链接基或组合,选自氧基,氨基,琥珀酰氨基,乙酰氨基,氨基戊酰氨基,氨基乙酰基,丙烯酰基,硫代丙酰基,N-(巯基甲基)丙酰氨基,巯基丙巯基丙酰基,(1,2-二羟基-3-巯基丙巯基)丙酰基,琥珀酰基,乙酰基,氧代戊酰基,氨基甲酰基,氨基烷基,戊二酰氨基,氨基乙硫醇,巯基丙醇,(羟丙巯基)-丙酰基,3-((2-丙酰氨基乙基)-二磺酰氨基)丙酰基,(((乙酰氨基乙基)二磺酰氨基)-丙酰氧基)戊二酰氨基,氨基乙烷硫代酸酯和2-羟基乙酸丙酸酐组成的组。更优选地PEG链的末端基团R(R_1 和 R_2 可以相同或不同)为分子量小于约650。 H_1 和 H_2 可以是相同的或不同的。作为次级H可选择于饱和脂肪酸或不饱和脂肪酸和聚不饱和脂肪酸或聚不饱和脂肪醇包括天然聚不饱和醇类如金合欢醇,茄尼醇和十二异戊烯醇等。总而言之脂肪酸类不可以被选择为第一或主要的亲脂载体组分。糖可以优选自表2中糖类化合物,比如含醛糖基团,酮糖,比喃糖,呋喃糖,丙糖,丁糖,戊糖,己糖,蔗糖,乳糖,麦芽糖,海藻糖,松二糖,纤维二糖,棉子糖,松三糖,麦芽三糖,阿卡波糖,水苏糖和糖酸类。PEG链长介于约6和45亚基之间。更优选PEG链长约为8到25个亚单位组成。最优选的PEG链长约为12到25亚基组成。

[0074] 在另一方面,本发明包括一种由以下一般结构15代表的化合物分子:



[0075] 一般结构15来表示

[0076] 其中所述的 H_1 和 H_2 可选自相同或不同的亲脂性化合物,亲脂化合物包括但不限于胆固醇,豆,麦角甾醇,藿烷类化合物,植物甾醇,谷甾醇,菜油,菜子甾醇,燕麦甾醇,阿多甾醇,碘甾醇,烷甾醇(饱和甾醇或氢化固醇),视黄醛,视黄醇,视黄酸,维A酸,类胡萝卜素, β 胡萝卜素,生育酚,生育三烯酚,胆钙化醇,麦角钙化醇,虾青素,金黄素,辣椒红素,辣椒玉红素,菊黄质,隐黄素,岩藻黄质,叶黄素,新叶黄素,玉红黄质,紫黄质,玉米黄质;如果 H_1 和 H_2 是不相同的,那么第四载体可以是一类碳氢化合物,选自脂肪酸或不饱和的或环状化合物以及其双酯化合物,其中包括但不限于饱和脂肪酸和不饱和脂肪酸或聚不饱和脂肪酸或聚不饱和脂肪醇包括天然聚不饱和醇类如金合欢醇,茄尼醇和十二异戊烯醇等;其中所述的骨架链接选自多胺或含有四个可供结合的位点的一类化合物;糖是碳水化合物选自单糖或二糖或寡糖或氨基糖或糖酸包括但不限于抗坏血酸,葡萄糖酸,葡萄糖二酸,葡萄糖醛酸,半乳糖醛酸;其中四类载体基团与主链通过醚化或酯化或酰胺化或类似的取代反应共价结合。所述一般性结构是指包括该结构的所有光学异构体或结构异构体,因为它们在功能上可以是等效的。其中bPEG是具有两个或多个PEG链的支链PEG,且每个PEG链优选为约5至45亚基组成。其中R是PEG链的末端基团,并可以选自各类的化学基团。R的分子量优选小于约650。PEG-碳水化合物缀合物可用于除了脂质体之外的应用,例如作为在水溶液中的溶解度增强剂。

[0077] 本发明的另一个方面,在一般结构16中,所述地载体和中心骨架之间的烷基化,醚

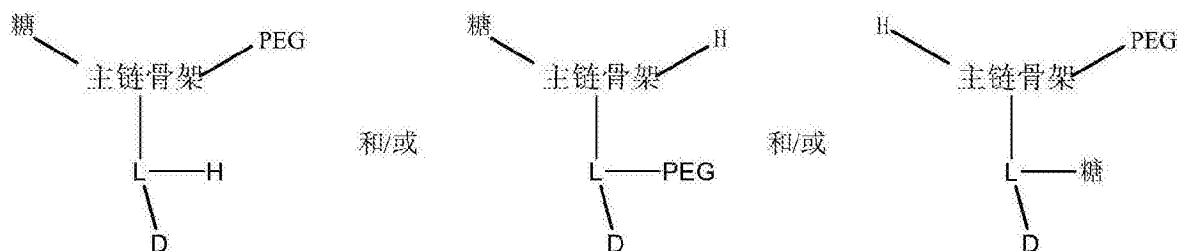
化,酯化或酰胺化的偶联反应过程尤其是对链接基团的需求也取决于特定缀合物的中心骨架和载体的组合:



[0078] 一般结构16

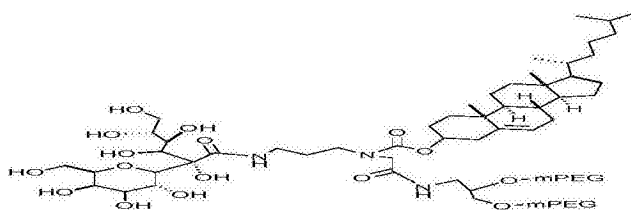
[0079] 其中H是非类固醇酸或非脂肪酸的亲脂性载体。H可以选自由胆固醇或具有单个羟基的类固醇或生育酚或胆钙化醇或视黄醇甾醇组成的组;糖是一类碳水化合物;PEG是乙二醇的聚合物,D是第二个类固醇或亲脂性维生素或PEG或碳水化合物或脂肪酸。中心骨架为非药物分子,选自由具有至少三个可供的结合位点的甘油或甘油类似或多胺或二胺,三胺,四胺或双氨基醇或氨基醇或氨基二醇或氨基三醇或具有至少三个可供的结合位点的氨基酸和聚胺。

[0080] 本发明进一步地描述,可将碳水化合物-高分子缀合物中作为第三和第四载体通过链接偶联形成为一般结构17所呈现的缀合物。



[0081] 一般结构17

其中,所述的D是类固醇或亲脂性维生素或PEG或碳水化合物或脂肪酸;L为偶联体任选自由具有至少三个可供结合位置的甘油或甘油类似或二胺,三胺,四胺或双氨基醇或氨基醇或氨基二醇或氨基三醇或具有至少三个可供的结合位置的氨基酸组成的组。如化学结构式1中N-双-单甲氧基-PEG-醚-丝氨酸-N-胆固醇-N'-乳糖酰基-丙二胺所示,偶联体是3-氨基-1,2-丙二醇(丝氨酸)和“D”是第二个mPEG。



[0082] 化学结构式1

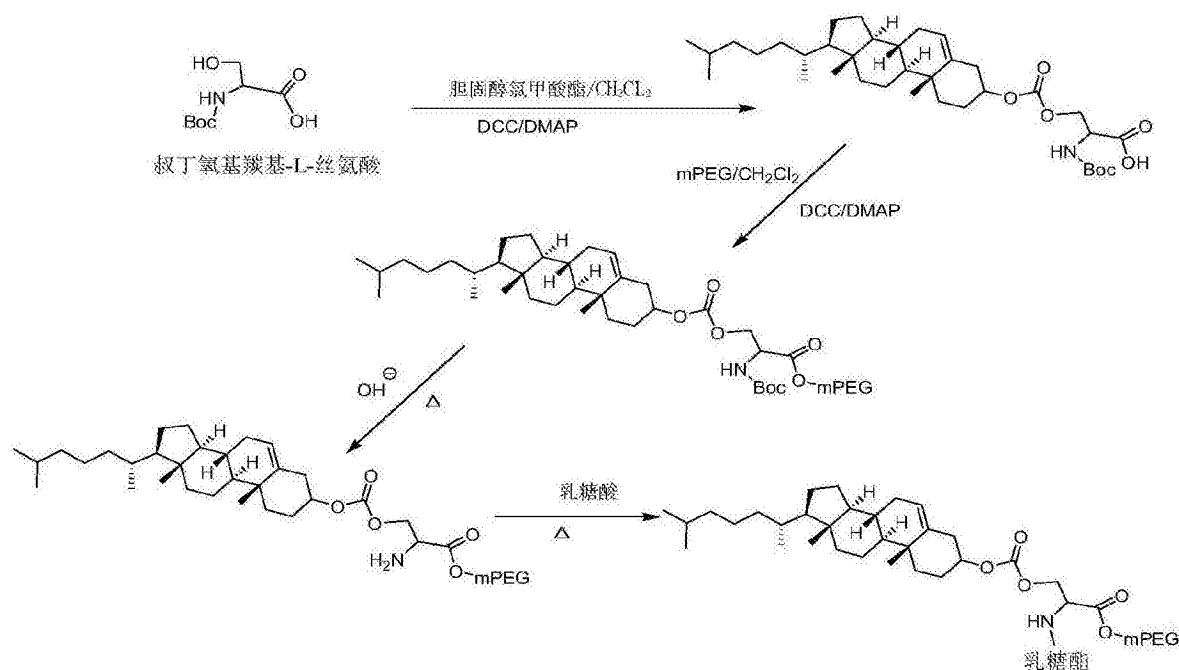
[0083] 本发明的另一个方面是有关递送化合物方法,其中方法包括制备PEG碳水化合物缀合物并运用于制剂方面,当选用PEG-碳水化合物缀合物为制剂方法时,这一类PEG碳水化合物缀合物可含有氨基酸链接基以及可能的第二链接体,第二链接体选自氨基,琥珀酰氨基,乙酰氨基,氨基戊酰氨基,氨基乙酰基,丙烯酰基,丙硫醇基,N-(巯基甲基)丙酰氨基,硫丙基巯基丙酰基,(1,2-二羟基-3-巯基丙硫基)丙酰基,琥珀酰基,乙酰基,氧代戊酰基,氨基甲酰基,氨基烷基,戊二酰胺,氨基乙硫醇,巯基丙醇,(羟基丙硫基)丙羧基,3-((2-乙丙酰)二巯基)丙羧基,(((乙酰氨基乙基)二巯基)丙酰)戊二酰胺,氨基硫代乙酸酯,和2-羟基

乙酸丙酸酐;以及提供释放剂,其中释放剂是链接体降解。其中释放剂可以是酸,光,过氧化或催化剂。

[0084] 在一个方面,本发明是通过经氨基酸键(烷基化或酰胺化过程)将中心骨架链接到三个载体基团中的任一个的方法。载体中的羟基可以通过与双琥珀酰亚氨基碳酸酯(disuccimidylcarbonate,DCS)或甲磺酸酯或甲苯磺酸酯或强碱(醚化或酯化)反应而活化。

[0085] 下面的反应方案1中示出了通过氨基酸合成PEG-碳水化合物缀合物。此反应方案适用于具有各种烃基载体和含有三个可供的结合位置的氨基酸之间的缀合,如反应流程展示在反应方案2中,其中的中心骨架为丝氨酸。

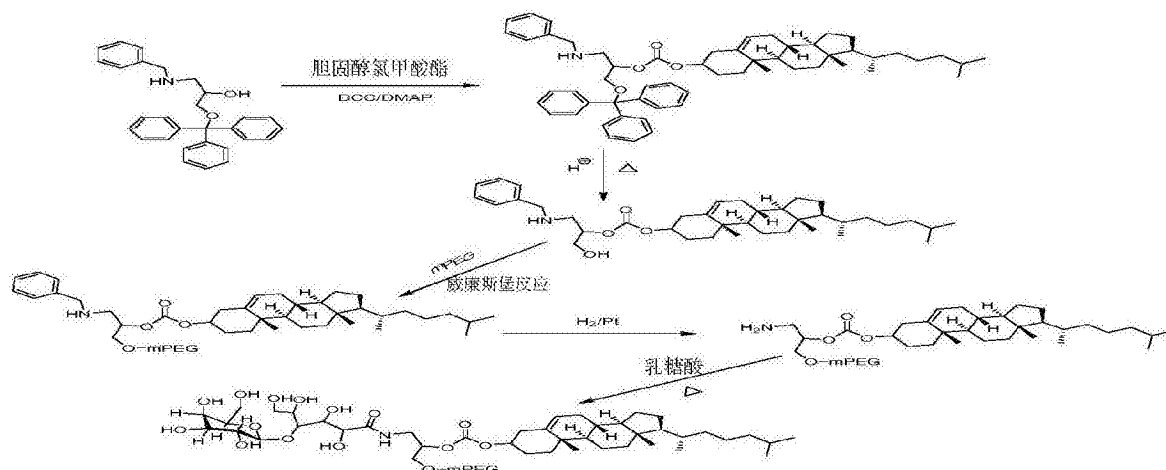
[0086] 市售的胆固醇氯甲酸酯可直接使用,其可与氨基酸(AA)中的羟基反应以产生共轭酯键。甾醇胆固醇氨基酸中的羧基可与的mPEG末端的羟基反应,然后除去氨基上的保护基并与活化的碳水化合物结合形成PEG碳水化合物甾醇结合物,其中所述甾醇可以是胆固醇。该反应方案适合于各种亲脂性化合物的载体或PEG链。申请中所示的一般性结构包括该结构的所有外消旋体或结构异构体,因为它们可以在功能上可以是等效的。



[0087] 反应方案1

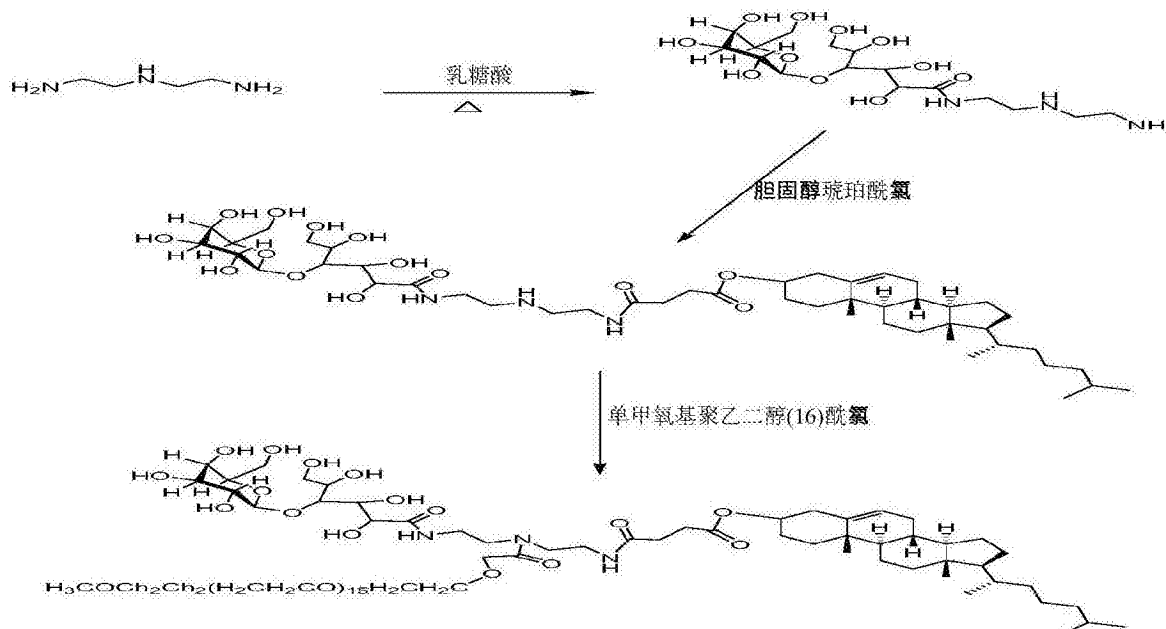
[0088] 下面的反应方案2中示出了从甘油或甘油样中心主链合成PEG-碳水化合物-固醇缀合物的例子。

该反应方案适用于具有各种亲脂性化合物或PEG链的载体基团。



[0089] 反应方案2

[0090] 下面的反应方案3中示出了从直链多胺中心主链合成PEG-碳水化合物-固醇缀合物的例子。



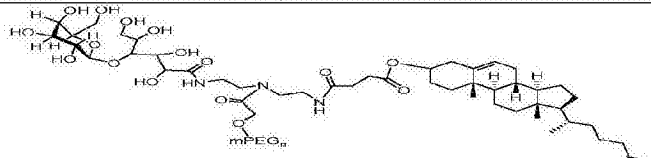
[0091] 反应方案3

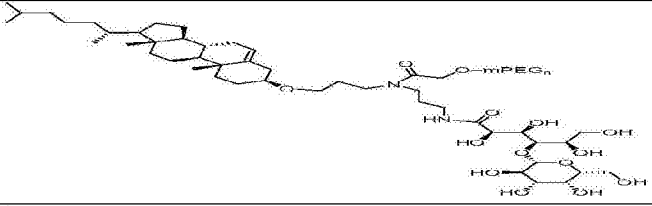
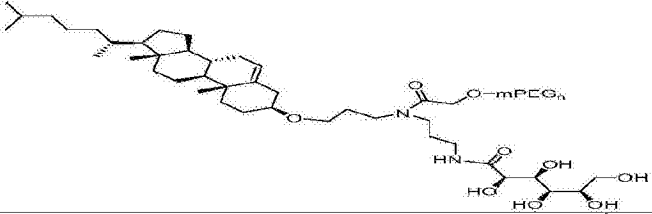
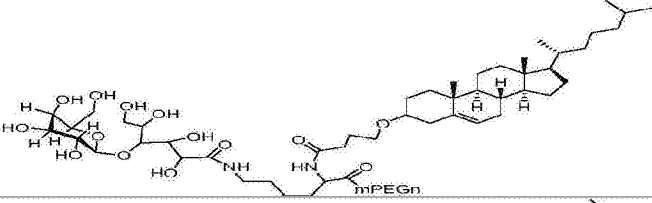
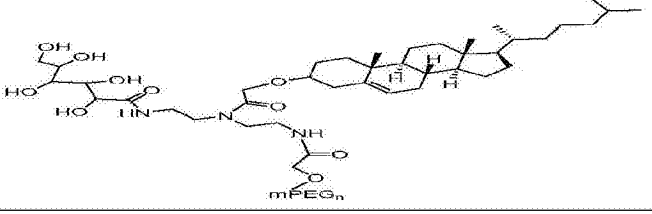
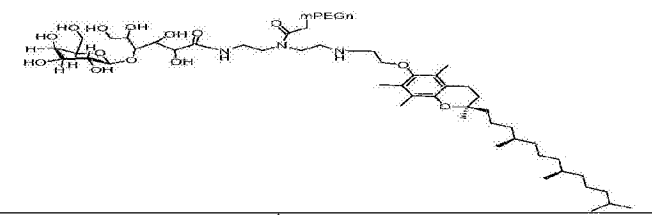
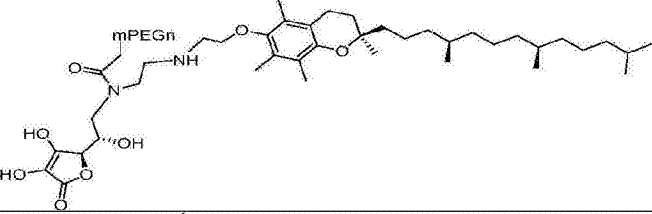
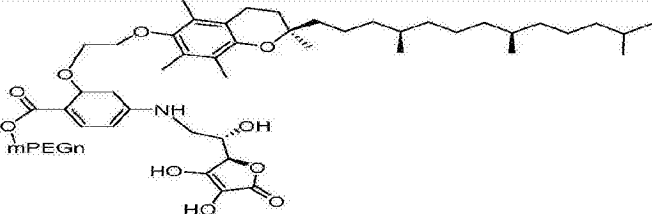
[0092] 类似的其它市售或自己制备的碳水化合物衍生物可以用于合成聚合物-碳水化合物递送载体[JianGuo and Xin-Shan Ye, "Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry: Influence on Stereoselectivity of Glycosylations." *Molecules*.15(2010) 7235-7265]。含有各种亲脂性化合物或PEG链或主链的碳水化合物或糖载体基团适合使用定制的(或市售的)三糖烯丙基衍生物作为缀合物的糖载体。

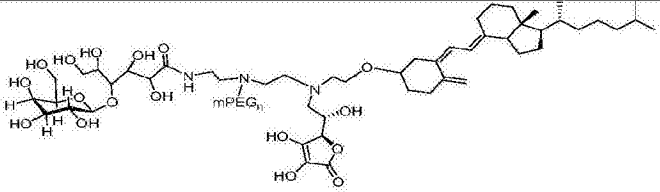
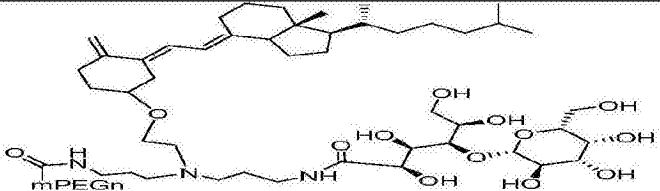
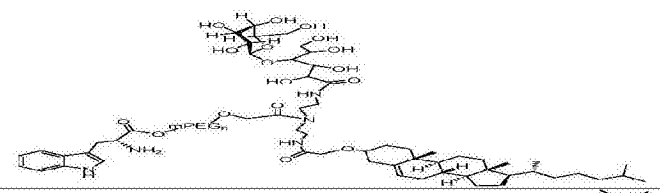
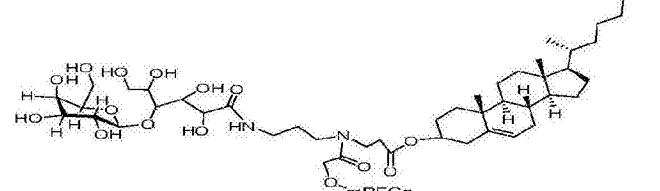
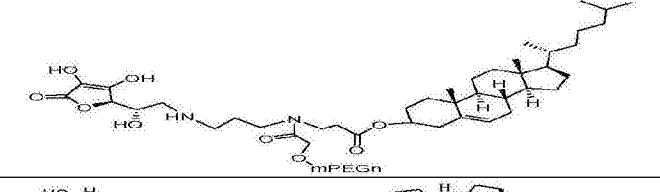
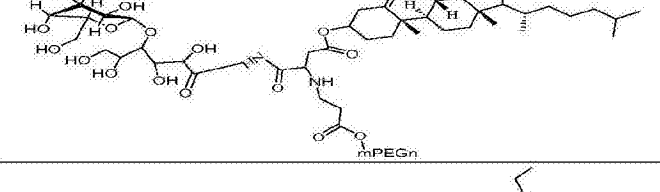
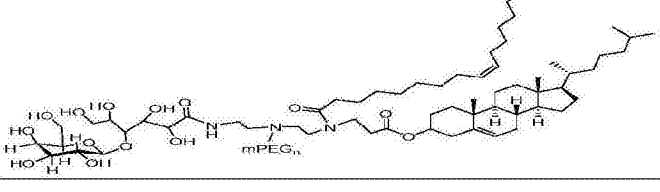
[0093] 在另一方面,本发明包括PEG-碳水化合物缀合物,其包括三个载体基团和具有至少三个可用于结合的位置的中心主链、以及在载体基团中的一个和中心主链之间的一个或多个链接体。这样的PEG-碳水化合物缀合物由结构通式1至15代表,其中X可以包括选自以下组成的组的链接体:氨基、琥珀酰氨基、乙酰氨基、氨基戊酰氨基、氨基乙酰基、丙烯酰基、硫代丙酰基、N-(巯基甲基)丙酰氨基、巯基丙硫基丙酰基、(1,2-二羟基-3-巯基丙硫基)丙酰基、琥珀酰基、乙酰基、氧代戊酰基、氨基甲酰基、氨基烷基、戊二酰氨基、氨基乙硫

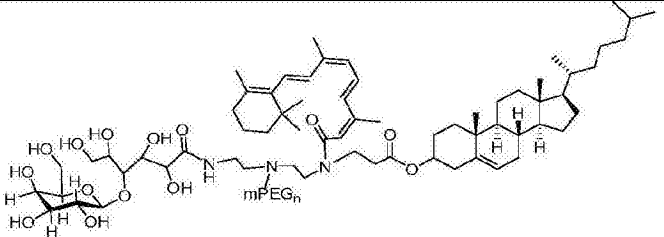
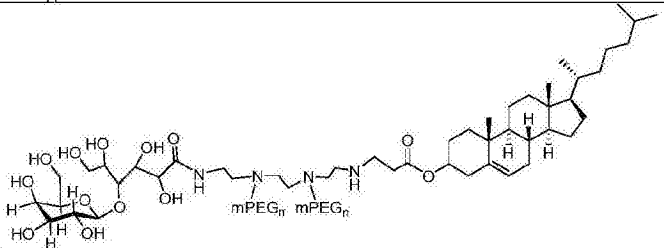
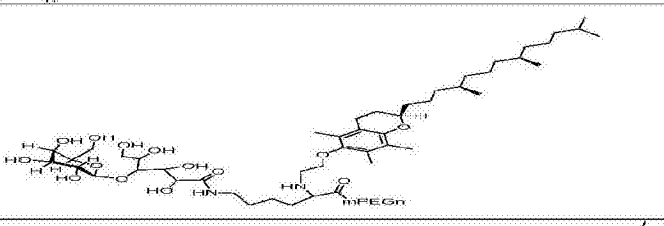
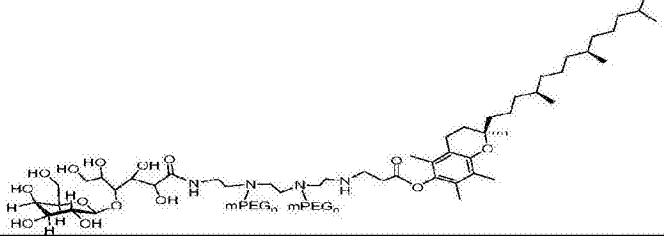
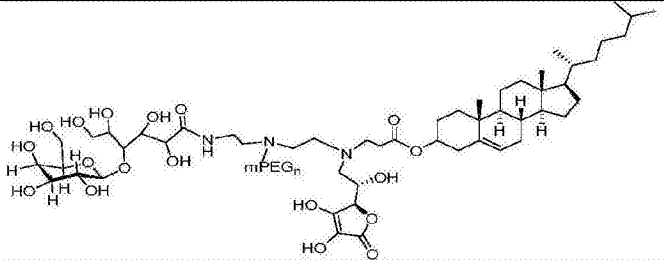
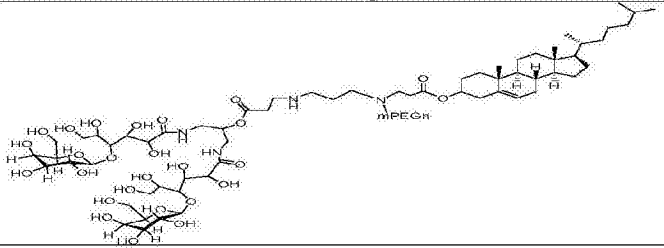
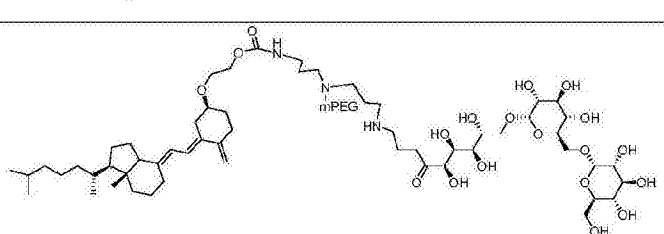
醇、巯基丙醇、(羟丙巯基)-丙酰基、3-((2-丙酰氨基乙基)-二磺酰氨基)丙酰基、(((乙酰氨基乙基)二磺酰氨基)-丙酰氧基)戊二酰氨基、氨基乙烷硫代酸酯和2-羟基乙酸丙酸酐。表3示出了几个PEG-碳水化合物-固醇缀合物的例子,并且在化学名称偏差的情况下,意图以示出的结构为准。

[0094] 表3:PEG-碳水化合物-固醇缀合物的例子

名称	化学结构
CDL-mPEG: 胆固醇二乙基三胺单甲氧基聚乙二醇乳糖酰胺; n=6 至 45。偶联通过: 烷基化, 酯化, 醚化和酰胺化反应。	

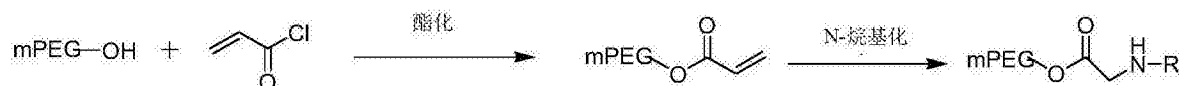
CPL-mPEG: 胆固醇丙二胺单甲氧基聚乙二醇乳糖酰胺; $n=6$ 至 45。偶联通过: 烷基化, 酯化, 醚化和酰胺化反应。	
CPG-mPEG: 胆固醇丙二胺单甲氧基聚乙二醇葡萄糖酰胺; $n=6$ 至 45。偶联通过: 烷基化, 酯化, 醚化和酰胺化反应。	
CLL-mPEG: <i>N</i>-乳糖酸-<i>N</i>-胆固醇单甲氧基聚乙二醇醚赖氨酸酰胺; $n=6$ 至 45。偶联通过: 烷基化, 酯化, 醚化和酰胺化反应。	
CDG-mPEG: 胆固醇二乙三胺单甲氧基聚乙二醇葡萄糖酰胺; $n=6$ 至 45。偶联通过: 烷基化, 酯化, 醚化和酰胺化反应。	
TDL-mPEG: α-生育酚二乙基三胺单甲氧基聚乙二醇醚乳糖酰胺; $n=6$ 至 45。偶联通过: 烷基化, 酯化, 醚化和酰胺化反应。	
TEL-mPEG: α-生育酚乙基二胺单甲氧基聚乙二醇醚抗坏血酸酰胺; $n=6$ 至 45。偶联通过: 烷基化, 酯化, 醚化和酰胺化反应。	
ATES-mPEG: <i>N</i>-抗坏血酸-α-生育酚乙基二胺单甲氧基聚乙二醇醚对氨基水杨酸酯; $n=6$ 至 45。偶联通过: 烷基化, 酯化, 醚化和酰胺化反应。	

CFADL-mPEG: 胆钙化醇抗坏血酸二乙基三胺单甲氧基聚乙二醇醚乳糖酰胺; $n=6$ 至 45。偶联通过: 烷基化, 酯化, 醚化和酰胺化反应。	
CFDL-mPEG: 胆钙化醇二乙基三胺单甲氧基聚乙二醇醚乳糖酰胺; $n=6$ 至 45。偶联通过: 烷基化, 酯化, 醚化和酰胺化反应。	
CDL-TrpPEG: 胆固醇二乙基三胺色氨酸聚乙二醇醚乳糖酰胺; $n=6$ 至 45。偶联通过: 烷基化, 酯化, 醚化和酰胺化反应。	
CPDL-mPEG: 胆固醇单甲氧基聚乙二醇醚丙二胺乳糖酰胺; $n=6$ 至 45。偶联通过: 烷基化, 酯化, 醚化和酰胺化反应。	
CPDA-mPEG: 胆固醇单甲氧基聚乙二醇醚丙二胺抗坏血酸酰胺; $n=6$ 至 45。偶联通过: 烷基化, 酯化, 醚化和酰胺化反应。	
CASPL-mPEG: N-胆固醇天冬氨酸单甲氧基聚乙二醇醚乳糖酰胺; $n=6$ 至 45。偶联通过: 烷基化, 酯化, 醚化和酰胺化反应。	
CODL-mPEG: 胆固醇油酸二乙基三胺单甲氧基聚乙二醇醚乳糖酰胺; $n=6$ 至 45。偶联通过: 烷基化, 酯化, 醚化和酰胺化反应。	

CODL-mPEG: 胆固醇视黄酸二乙基三胺单甲氧基聚乙二醇乳糖酰胺; $n=6$ 至 45。偶联通过: 烷基化, 酯化, 醚化和酰胺化反应。	
CTL-bisPEG: 胆固醇三乙烯四胺双(单甲氧基聚乙二醇)乳糖酰胺; $n=6$ 至 45。偶联通过: 烷基化, 酯化, 醚化和酰胺化反应。	
LTL-mPEG: 6N-乳糖酰基-6N-生育酚单甲氧基聚乙二醇赖氨酸; $n=6$ 至 45。偶联通过: 烷基化, 酯化, 醚化和酰胺化反应。	
TTL-bisPEG: α-生育酚三乙烯四胺双(单甲氧基聚乙二醇)乳糖酰胺; $n=6$ 至 45。偶联通过: 烷基化, 酯化, 醚化和酰胺化反应。	
CADTL-mPEG: 胆固醇抗坏血酸二乙基三胺单甲氧基聚乙二醇乳糖酰胺; $n=6$ 至 45。偶联通过: 烷基化, 酯化, 醚化和酰胺化反应。	
BLDPCP-mPEG: N,N-1,3-双乳糖酰基二胺-2-丙醇-胆固醇单甲氧基聚乙二醇醚-丙二胺; $n=6$ 至 45。偶联通过: 烷基化, 酯化, 醚化和酰胺化反应。	
胆钙化醇二乙基三胺单甲氧基聚乙二醇异麦芽三糖酰胺; $n=6$ 至 45。偶联通过: 烷基化, 酯化, 醚化和酰胺化反应。	

[0095] 在表3中,载体和中心主链之间进行偶联反应的类型,以及偶联之前载体或中心主链的任何化学修饰的反应类型为:烷基化反应包括N-烷基化或O-烷基化,酯化,醚化和酰胺化反应。例如,单甲氧基聚乙二醇可先用丙烯酰氯进行修饰,然后再与中心主链反应,因此

涉及到两种类型的反应：酯化和N-烷基化反应，如下所示(反应方案4)：



[0096] 反应方案4(R为中心主链)

[0097] 本发明的实施方案在本文中在药物组合物的制备的上下文被描述，药物组合物包括聚合物-碳水化合物缀合物或者聚合物-碳水化合物-脂质缀合物，用于增加活性剂的溶解度和增强其递送。配制的药物产品的大致优选的组合物在本文中大体描述，但不同的药物通常具有不同的最佳配方。

[0098] 对于静脉注射溶液而言，优选的药物浓度是0.1%-30%。0.5%-10%更优选。0.5%-5%则最优选。在最终的用于注射的药物溶液中，PEG-碳水化合物缀合物(PC)与药物的优选重量比例(PC/药物)是1到30，w/v(重量/体积)。更优选的是1(药物)到25(PC)。最优选的是1到10。

[0099] 优选具有单分散的PEG链的PEG-碳水化合物缀合物用于药物制剂的静脉给药。单分散的PEG链可以由一种或多种PEG低聚物组成，其中来自各低聚物的总低聚物纯度可高达80%。例如，单分散的PEG链可以含有40%的PEG-12和40%的PEG-15。优选具有含有少数低聚物的单分散的PEG链。低聚物的优选数目是1到20，更优选为1到10，最优选的是1到5。

[0100] 对于口服溶液而言，优选的药物浓度是1%-40%。更优选的是2.5%-30%。最优选的是5%-30%。PEG-碳水化合物缀合物(PC)与药物的优选重量比例(PC/药物)是0.5到25，w/v。更优选的是1(药物)到20(PC)。最优选的是1比10。

[0101] 对于眼用制剂而言，优选的药物浓度是0.01%-5%。0.05%-2%更优选。0.1%-2%则最优选。PEG-碳水化合物缀合物(PC)与药物的优选重量比例(PC/药物)是1到30，w/w(重量/重量)。3(药物)到20(PC)更优选。

[0102] 对于局部用溶液而言，优选的药物浓度是0.05%-5%。0.1%-5%更优选。0.1%-2%则最优选。PEG-碳水化合物缀合物(PC)与药物的优选重量比例(PC/药物)是1到30，w/v。3(药物)到20(PC)更优选。3到10则最优选。

[0103] 对于口服胶囊而言，优选的药物胶囊容量是2mg-500mg。2mg-200mg更优选。2mg-100mg则最优选。PEG-碳水化合物缀合物(PC)与药物的优选重量比例(PC/药物)是1到50，w/w。1(药物)到15(PC)更优选。1到5则最优选。

[0104] 对于局部制品而言，优选的药物浓度是0.5%-5%。0.5%-2%更优选。1%-2%则最优选。PEG-碳水化合物缀合物(PC)与药物的优选重量比例(PC/药物)是1到30，w/w。1(药物)到20(PC)更优选。3到10则最优选。

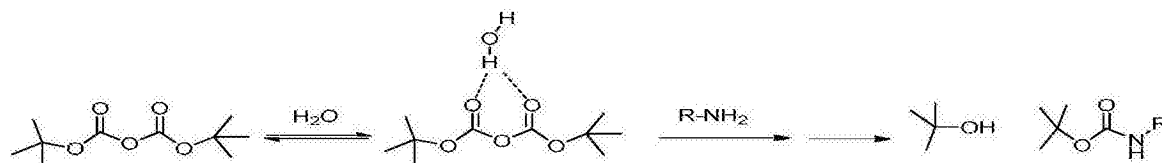
实施例

[0105] 化学品和试剂：N,N'-二环己基脲，N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC)，抗坏血酸，乳糖酸，胆钙化醇，胆固醇氯甲酸酯，胆固醇，葡萄糖醛酸，聚乙二醇(PEG)，视黄酸，α-生育酚和其他化学品获得于Sigma-Aldrich(St.Louis,美国密苏里州)或Alfa Aesar(Ward Hill,美国马萨诸塞州)。活化的PEG或生物素化的PEG，获得于Quanta BioDesign(Powell,美国俄亥俄州)或Thermo Fisher Scientific(Rockford,美国伊利诺州)。

[0106] 实施例1. 制备受叔丁基氨基甲酸酯(Boc)保护的氨基

[0107] 在无催化剂和室温条件下的高产量的且有效的合成方法之前已有报道

[Chankeshwara,SV and Chakraborti,AK,Org.Lett.,(2006);8,3259],且稍加修改而被使用。向含氨基苯甲酸酯的起始化合物的MeOH溶液中,以摩尔比1:1加入二叔丁基二碳酸酯。将得到的混合物在室温下搅拌过夜。当反应完成后,在真空下除去溶剂,将残余物溶解在乙酸乙酯中,并用饱和氯化铵水溶液洗涤一次,然后用Na₂SO₄干燥并浓缩,得到预期的产物(>90%)。本反应的例子在反应方案5中阐明,其中R为中心主链的主要结构。该方法化学选择性地产生N-t-Boc衍生物,而无任何副产物(如异氰酸酯、脲、N,N-二-t-Boc)。



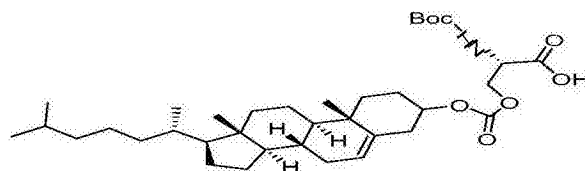
[0108] 反应方案5

[0109] 实施例2.受Boc保护的氨基的脱保护

[0110] 有效的用于叔丁基氨基甲酸酯或叔丁基酯的脱保护的试剂包括磷酸和三氟乙酸。反应收率高,且非常方便[Li,B.Berliner,M.etc,J.Org.Chem.,2006;71,9045]。在Boc-氨基甲酸酯(10%粗产物)于CH₂Cl₂的溶液中加入等体积的三氟乙酸。将得到的溶液在室温下搅拌过夜,然后蒸发除去溶剂,并将残余物再溶解到CH₂Cl₂中,然后用饱和NaHCO₃洗涤,并用MgSO₄干燥。溶剂被蒸发,并且无需进一步纯化而直接用于下一步骤。

[0111] 实施例3.制备N-Boc-胆固醇丝氨酸酯

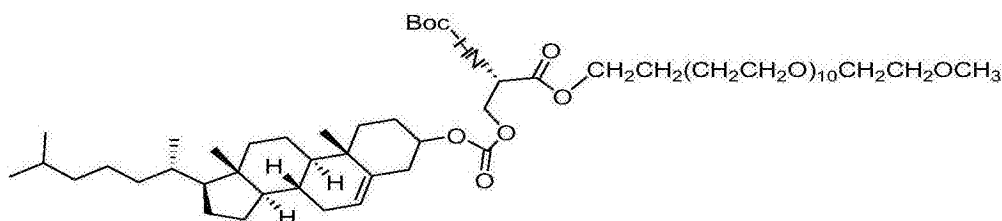
[0112] 将0.03摩尔的N-Boc-丝氨酸溶于100mL氯仿中在氮气下不断搅拌。将0.03摩尔的胆固醇氯甲酸酯溶于100mL氯仿后加入到N-Boc-丝氨酸的该非均相混合物中,然后加入10mL无水吡啶。在室温下不断搅拌该反应液30分钟,混合物变成均相的,且当在该混合物中不存在可检测的胆固醇氯甲酸酯时,反应完成。在真空下除去溶剂,粗产物无需进一步纯化而直接用于下一步骤。所得到的产物(产率70-80%)在化学结构2中示出:



[0113] 化学结构2

[0114] 实施例4.制备N-Boc-胆固醇单甲氧基十二亚乙基二醇醚丝氨酸酯

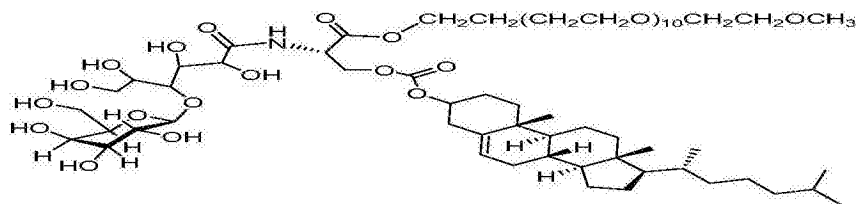
[0115] 0.01摩尔的单甲氧基十二亚乙基二醇醚溶于50mL无水CH₂Cl₂中,加入0.01摩尔的二环己基碳二亚胺(DCC)和N-Boc胆固醇丝氨酸酯。将得到的混合物在0℃下搅拌2小时,然后温热至室温并继续搅拌48小时。当反应完成后,将白色的沉淀物用硅藻土过滤除去。用少量二氯甲烷将残余物漂洗两次,用饱和氯化铵洗涤,然后用MgSO₄干燥。真空蒸发溶剂,得到浅黄色油状物,如化学结构3所示。粗产物的纯度通过¹H NMR和UPLC-MS、ESI-MS确定(>70%)。



[0116] 化学结构3

[0117] 实施例5. 制备胆固醇丝氨酸单甲氧基十二亚乙基二醇乳糖酰胺

[0118] 氨基上的氨基甲酸叔丁酯保护基将根据实施例2中描述的方法除去。0.01摩尔的来自从实施例4中得到的N-Boc-胆固醇单甲氧基十二亚乙基二醇醚丝氨酸酯(0.01摩尔)用50mL无水N-甲基-2-吡咯烷酮溶解,加入0.01摩尔的乳糖酸内酯,将得到的混合物在50-60℃下搅拌过夜,然后使其冷却至室温。反应溶液沉淀入异丙醇(IPA)中并加入甲基叔丁基醚(MTBE)以最大化沉淀物的分离产率。将粗产物用50/50(体积/体积)IPA/MTBE充分洗涤,并在真空和30-40℃下干燥。最终产品(化学结构4)的纯度通过¹H NMR和UPLC-MS确定(>90%)。



[0119] 化学结构4

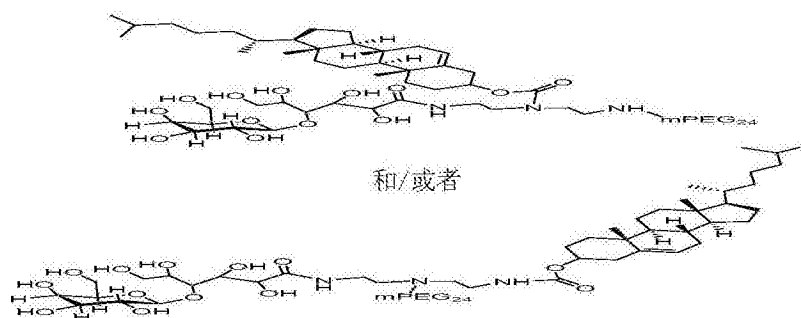
[0120] 实施例6. 制备乳糖酰基二亚乙基三胺

[0121] 将二亚乙基三胺(0.01摩尔)溶解在50mL干燥的(分子筛)N-甲基-2-吡咯烷酮溶液中,并加入乳糖酸内酯(0.005摩尔)。将得到的混合物在50-60℃下搅拌6小时,在反应完成后使之冷却至室温。反应溶液沉淀入异丙醇(IPA)中并加入甲基叔丁基醚(MTBE)以最大化沉淀物的分离产率。将滤饼用50/50(体积/体积)IPA/MTBE充分洗涤并在真空下在30-40℃下干燥。粗产物无需进一步纯化而用于下一步骤中。

[0122] 实施例7. 制备乳糖酰基胆固醇二亚乙基三胺-mPEG

[0123] 将0.01摩尔来自实施例6的起始材料,乳糖酰基二亚乙基三胺,在20至30℃下溶解于

20mL的二甲基甲酰胺(DMF)中。将稍微过量的活性的油酸N-羟基琥珀酰亚胺酯(0.011摩尔)溶解在20mL四氢呋喃(THF)中。然后与乳糖酰基二亚乙基三胺混合并加入三乙胺(TEA, 3%, 体积/体积)作为碱,在室温下搅拌2小时。进行测定以验证收率,且没有纯化就进入到下一步骤。将活性的mPEG₂₄-NHS(0.01摩尔)溶解于DMF,然后与上述反应物混合,在室温下搅拌过夜。反应完成后,真空除去溶剂,向粗产品中加入50mL丙酮并过滤,再用30mL丙酮洗涤三次。反应溶液沉淀入异丙醇(IPA)中并加入甲基叔丁基醚(MTBE)以最大化沉淀物的分离产率。将粗产品用50/50(体积/体积)IPA/MTBE充分洗涤并在真空下在30-40℃下干燥。最终产品(化学结构5)的纯度通过¹H NMR和UPLC-MS确定(>95%)。



[0124] 化学结构5

[0125] 实施例8. 制备乳糖酰基三亚乙基四胺

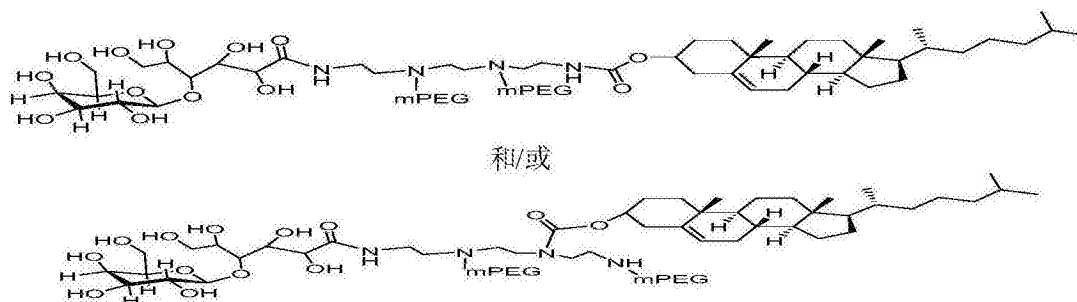
[0126] 将三亚乙基四胺(0.01摩尔)溶解在50mL干燥的(分子筛)N,N-二甲基甲酰胺(DMF)中,并加入乳糖酸(0.01摩尔)。将得到的混合物在50–60℃下搅拌6小时,在反应完成时使之冷却至室温。反应溶液沉淀入异丙醇(IPA)中并加入甲基叔丁基醚(MTBE)以最大化沉淀物的分离产率。将滤饼用丙酮、然后50/50(体积/体积)IPA/MTBE充分洗涤并在真空下在30–40℃下干燥。粗产品无需进一步纯化而用于下一步骤中。

[0127] 实施例9. 制备乳糖酰基胆固醇三亚乙基四胺

[0128] 将0.01摩尔来自实施例8的乳糖酰基三亚乙基四胺(0.012毫摩尔),溶解于50mL的无水N-甲基-2-吡咯烷酮中,并加入0.01摩尔的胆固醇氯甲酸酯。将得到的混合物在45–50℃下搅拌过夜,在反应完成时使之冷却至室温。反应溶液沉淀入异丙醇(IPA)中并加入甲基叔丁基醚(MTBE)以最大化沉淀物的分离产率。将粗产品用50/50(体积/体积)IPA/MTBE充分洗涤并在真空下在30–40℃下干燥。最终产品的纯度通过¹H NMR和UPLC-MS确定(>80%)。

[0129] 实施例10. 制备乳糖酰基胆固醇三亚乙基四胺-mPEG

[0130] 在20至30℃下,将0.01摩尔来自实施例9的起始材料,乳糖酰基胆固醇三亚乙基四胺,溶解于20mL的二甲基甲酰胺(DMF)中,加入稍微过量的活性的mPEG₂₄-NHS(0.021摩尔溶于10mLDMF中),并在室温下搅拌过夜。在反应结束后加入300mL的丙酮,并真空除去溶剂。将粗产物用丙酮洗涤并过滤。湿产物(60–65%)进一步冷冻干燥成如化学结构6中所显示的蜡状物。



[0131] 化学结构6

[0132] 实施例11. 制备胆固醇乙二醇醚

[0133] 溶于四氢呋喃(100mL)的胆固醇对甲苯磺酸酯(0.1摩尔)与乙二醇(1摩尔)在装有机械搅拌器和加热罩的圆底烧瓶中混合。将反应混合物在氮气的保护下搅拌回流12小时,然后真空除去溶剂。将粗产物再溶解于200mL二氯甲烷中,并用200mL水洗涤三次。真空干燥二氯甲烷中的粗产物,得到固体(>90%)。

[0134] 实施例12. 制备胆固醇乙二醇乙酸

[0135] 将溶于四氢呋喃(100mL)的来自实施例11的胆固醇乙二醇醚(0.02摩尔),放入带有机机械搅拌器和加热罩的圆底烧瓶中。用氮气(50–100psi)吹扫该溶液,并在室温条件下缓慢加入钠片(0.05g)。加钠完成后,将反应混合物逐步加热到60℃,持续搅拌6小时。将氯乙酸钠(0.03摩尔)和碘化钠(0.005摩尔)加入到反应烧瓶中,反应继续在55–60℃持续搅拌过夜。将反应用氢氧化钠溶液(100mL, 5%, w/v)猝灭,真空除去四氢呋喃浓缩,然后用二氯甲烷(50mL)萃取。水层用HCl(36%)酸化至pH 3–4。水相用二氯甲烷(25mL)萃取两次。合并的有机层用硫酸钠干燥1小时。滤纸过滤除去盐后真空除去溶剂,得到油状物产物(45–73%)。

[0136] 实施例13. 制备乳糖酰基丙二胺

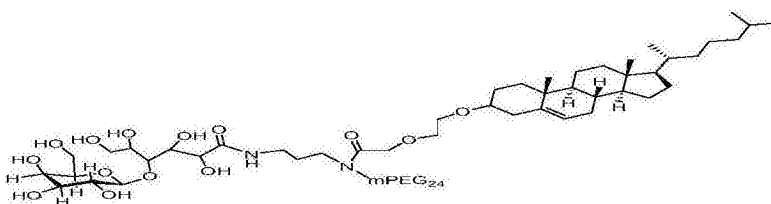
[0137] 将1,3-丙二胺(0.01摩尔)溶解在50mL干燥的(分子筛)N-甲基-2-吡咯烷酮溶液中,并加入乳糖酸内酯(0.005摩尔)。将得到的混合物在50-60℃下搅拌6小时,反应完成后使之冷却至室温。反应溶液沉淀入异丙醇(IPA)中并加入甲基叔丁基醚(MTBE)以最大化沉淀物的分离产率。将滤饼用50/50(体积/体积)IPA/MTBE充分洗涤并在真空下在30-40℃下干燥。粗产物无需进一步纯化而用于下一步骤中。

[0138] 实施例14. 制备乳糖酰基丙二胺-mPEG

[0139] 在20至30℃下,将0.01摩尔来自实施例13的起始材料,乳糖酰基丙二胺,溶解于20mL的二甲基甲酰胺(DMF)中。将活性的mPEG₂₄-NHS(0.01摩尔)溶解于DMF,然后与上述反应物混合,在室温下搅拌过夜。反应完成后,真空除去溶剂,向粗产品中加入50mL丙酮并过滤,再用30mL丙酮洗涤三次。湿产物(60-70%)无需进一步纯化而用于下一步骤中。

[0140] 实施例15. 制备乳糖酰基胆固醇丙二胺-mPEG

[0141] 将0.01摩尔来自实施例14的乳糖酰基丙二胺-mPEG(0.01摩尔)溶解于50mL的无水N-甲基-2-吡咯烷酮。溶于四氢呋喃(50mL)的来自实施例13的胆固醇乙二醇乙酸(0.01摩尔)和溶于20mL四氢呋喃(THF)中的稍微过量的活性的N-羟基琥珀酰亚胺酯(0.011摩尔)与上述乳糖酰基丙二胺-mPEG混合,并加入三乙胺(TEA,3%,体积/体积)作为碱,在室温下搅拌2小时。进行测定以验证收率。将得到的混合物在45-50℃下搅拌过夜,在反应完成时使之冷却至室温。反应溶液沉淀入异丙醇(IPA)中并加入甲基叔丁基醚(MTBE)以最大化沉淀物的分离产率。将粗产品用50/50(体积/体积)IPA/MTBE充分洗涤并在真空下在30-40℃下干燥。最终产品(化学结构7)的纯度通过¹H NMR和UPLC-MS确定(>93%)。



[0142] 化学结构7

[0143] 实施例16. 制备N^ε-叔丁氧羰基(Boc)-胆固醇赖氨酸酰胺

将N^ε-叔丁氧羰基(Boc)-赖氨酸(0.2摩尔)溶于150mL二氯甲烷,并转移到装有机机械搅拌器的圆底烧瓶中。加入三乙胺(0.4摩尔),将反应混合物冰水浴冷至0-10℃,并不断搅拌。将胆固醇氯甲酸酯(0.18摩尔)溶于100mL二氯甲烷之中,滴入反应液。胆固醇氯甲酸酯加毕后,继续持续搅拌2小时。将反应液浓缩,得到N^ε-叔丁氧羰基(Boc)-N^α-胆固醇赖氨酸酰胺粗产物(收率~60%),直接用于下一步骤。

[0144] 实施例17. 制备N^ε-Boc-胆固醇赖氨酸酰胺-mPEG

[0145] 等量的聚乙二醇单甲醚和N^ε-Boc-N^α-胆固醇赖氨酸酰胺(来自实施例16)溶于200mL的THF/DCM(四氢呋喃/二氯甲烷,1/1,体积/体积),加入等量的催化剂DCC后反应开始,室温搅拌过夜。通过TLC或HPLC监测反应。反应完成后,将固体滤出并减压浓缩滤液。粗产物通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂:己烷/乙酸乙酯),产率50%或50%以上,直接用于下一步骤。

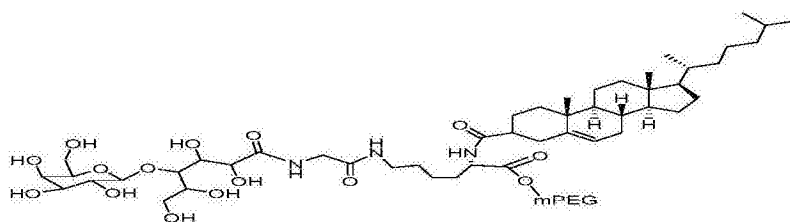
[0146] 实施例18. 制备N^ε-赖氨酸-N^α-胆固醇-mPEG

[0147] 将三氟乙酸(10倍等当量)加入到溶有N^ε-Boc-胆固醇赖氨酸酰胺-mPEG(来自实施

例17)中间体的二氯甲烷溶液中,反应混合物搅拌2小时。加入碳酸氢钠溶液小心淬灭反应,有机层用硫酸钠干燥,除去盐后浓缩,可定量得到中间体N^ε-赖氨酸-胆固醇-mPEG,将其直接用于下一步骤。

[0148] 实施例19.制备N^ε-乳糖酰基-N^α-胆固醇-单甲氧基聚乙二醇-赖氨酸酰胺。

[0149] 乳糖酸在甲苯中脱水转化为分子内酯,将其与等摩尔量的N^ε-赖氨酸-N^α-胆固醇-mPEG在甲醇中室温下反应得到N^ε-乳糖酰基-N^α-胆固醇-单甲氧基聚乙二醇-赖氨酸酰胺(化学结构8)。将反应混合物装载于硅胶上并空气干燥。用玻璃漏斗制备柱体积约1L的硅胶柱。将预干燥的反应混合物放置于硅胶柱的顶部,然后用丙酮/己烷200mL的丙酮/异丙醇的(1/5)和500mL100%丙酮洗脱硅胶柱。在真空下浓缩得到N^ε-乳糖酰基-N^α-胆固醇-单甲氧基聚乙二醇-赖氨酸酰胺(收率~80%)。



[0150] 化学结构8

[0151] 可以利用类似实施例1到19合成方法制备其他的PEG-碳水化合物-脂质缀合物。进一步表明,所选分子可以是经过化学扩展和修饰的,以提供所述第三或第四可用结合位置或位点,适当的分子包括但不限于氨基醇与二胺,选自乙二胺,二氨基丙烷,乙醇胺,和氨基丙醇,氨基丁醇,氨基戊醇,氨基己醇。表3示出了一些这样的PEG-碳水化合物缀合物。

[0152] 在另一方面,聚合物链可由其他聚合物替代,例如聚乙二醇或聚丙二醇,或乙二醇、乙二醇和丙二醇的重复单元的混合物。可用于形成本发明的聚合物-脂质缀合物的亲水性聚合物包括聚乙二醇(PEG)和其它聚烯烃氧化物聚合物,聚氧乙烯烷基醚,聚乙基吡咯烷酮,聚(烯丙基胺),聚(1-甘油甲基丙烯酸酯),聚(2-乙基-2-噁唑啉),聚(甲基丙烯酸-2-羟基乙酯/甲基丙烯酸)/聚(甲基丙烯酸-2-羟基乙酯),聚(2-乙基吡啶),聚(丙烯酰胺/丙烯酸),聚(丙烯酸),聚(丁二烯/马来酸),聚(丙烯酸乙酯/丙烯酸),聚(环氧乙烷-嵌段-环氧丙烷),聚(乙烯/丙烯酸),聚(甲基丙烯酸),聚(马来酸),聚(N-异丙基丙烯酰胺),聚(N-乙基吡咯烷酮/醋酸乙烯酯),聚(苯乙烯磺酸),聚(苯乙烯磺酸/马来酸),聚(醋酸乙酯),聚(乙基磷酸),聚(乙基胺),聚丙烯酰胺,聚丙烯酸,聚苯胺,聚乙烯亚胺,支链淀粉,聚甲基丙烯酰胺。也可以使用基于以上列表的共聚物和嵌段共聚物。游离聚合物在室温下是水溶性的以及无毒的。它们在哺乳动物中不会引起明显的免疫原性反应。具有窄的分子量分布的亲水性聚合物是优选的。由于在药物行业中已存在接受,PEG为优选的亲水性聚合物。

[0153] 实施例20.注射溶液组合物

[0154] 所有产品接触到的设备必须是清洁的并被消毒。在设置有混合螺旋桨的容器中加入预先溶解好的PEG-碳水化合物缀合物(约总体积的四分之一)。将固体药物预溶于少量稀酸或稀碱之中(液态药物无需此预溶步骤),然后加入容器中不断搅拌。混合持续,直到溶液在视觉上是均匀的。向容器中缓慢加入预先溶解的赋形剂并充分混合。混合持续,直到得到完全均匀溶液。需使用不锈钢外壳以维持预混合容器的氮气覆盖层,使用至少两个带夹套

的可加压不锈钢罐,该罐配有搅拌并能够氮气覆盖。在氮气覆盖和搅拌的罐中的混合物保持1小时以减少在产物中的溶解氧含量。罐叶轮混合速度为约45-50RPM,至混合器的压缩空气供应压力为10-13psig。混合速率可以根据需要进行调整以防止产品起泡。使用无菌技术,取5mL的样品进行pH测量。如果有必要,使用10%的氢氧化钠溶液或6N的盐酸溶液将产物的pH调节至6.0-8.0。在无菌过滤过的氮气环境下将产物填充入已清洗和消毒的5mL 1型玻璃小瓶中,且每个小瓶采用消毒的13毫米制药级橡胶溶液塞密封并用消毒的13毫米制药级拉盖封闭式铝封卷边。如果有必要,最后可以使用热压灭菌工序。样品配方描述于表4中。

[0155] 表4

成分	mg/mL
药物(活性)	10.0
PEG-碳水化合物缀合物	30
氯化钠	9
氢氧化钠(NaOH)	pH调节用
盐酸(HCl)	pH调节用
注射用水	适量1mL

[0156] PEG-碳水化合物缀合物可以是本发明所述的具有由约10个和45个之间的亚单元组成的PEG链的PEG-碳水化合物缀合物中的任一种。氢氧化钠用于制备在纯水中的10%(w/w)溶液。目标的pH值在4.0和7.5的范围内。如果必要的话,使用氢氧化钠调节pH。药物可以是莫达非尼或硝苯地平或埃索美拉唑或雷帕霉素或杀真菌剂或抗肿瘤剂或麻醉剂或其他活性剂。

[0157] 实施例21.注射用的多西紫杉醇溶液的制备

[0158] 适用于静脉内递送的多西紫杉醇溶液如下制备。向设置有混合螺旋桨的容器中加入4%(w/v)的CDL-mPEG₁₇(见表5)盐水,将1.5%(w/v)的多西紫杉醇预溶解在乙醇之中(浓度为总体积的1%,v/v),并加入该容器在室温下不断搅拌。混合持续,直到溶液在视觉上是均匀的。在充分混合下向容器中加入等体积的盐水。混合持续另外30分钟或直至形成均匀的溶液。样品配方描述于表5中。

[0159] 表5

成分	mg/mL
多西紫杉醇	0.75
乙醇	10.0
CDL-mPEG ₁₇	20.0
氯化钠	9.0
氢氧化钠	见下文
盐酸	见下文
纯水	适量 1 mL

[0160] PEG-碳水化合物缀合物可以是本发明所述的具有由约10个和45个之间的亚单元组成的PEG链的PEG-碳水化合物缀合物中的任一种。氢氧化钠用于制备在纯水中的10%(w/w)溶液。目标的pH值在4.0和7.5的范围内。如果必要的话,使用稀释的氢氧化钠或盐酸调节pH。

[0161] 实施例22.多西紫杉醇制剂的药代动力学特征

[0162] 研究采用三只雄性小鼠(B6D2F1),4周龄及体重在25至32克的组。通常通过多西紫杉醇的弹丸式静脉推注后在5,15,45分钟和1,2,3,6,12及24小时后获得的加肝素保存的小鼠血浆样本上进行药代动力学(PK)。使用HPLC-MS方法分析样品。为了确定药物水平,首先需通过样品的预处理将药物与血浆分离。使用乙腈将样品中的蛋白质去除。然后使用等梯度HPLC-MS/MS将药物与任何可能存在的干扰物质分离。药物水平由质谱检测使用多反应监测(MRM)模式测量。PK数据使用WinNonlin程序(版本6.3,Pharsight)非房室模型分析。

[0163] 图2显示了含有以下的多西紫杉醇制剂的小鼠PK曲线:(a)市售的0.74mg/mL的多西紫杉醇,其盐水溶液中含有2.5%的吐温80(polysorbate 80)和1.5%的乙醇;(b)0.74mg/mL的多西紫杉醇,其制剂由含有2%的CDL-mPEG₁₇和1%的乙醇的盐水溶液组成。使用静脉注射给药,注射剂量为10mg/kg。根据非房室模型计算,分别的,对于市售的多西紫杉醇溶液(a),药物-时间曲线下的面积(AUC)为1707.5ng·min/mL,半衰期为9.8小时。对于CDL-mPEG₁₇中的多西紫杉醇溶液(b),AUC为1739.4ng·min/mL,半衰期为14.3小时。

[0164] PEG-脂质可以是本发明所述的具有由约10个和45个之间的亚单元组成的PEG链的PEG-碳水化合物缀合物中的任一种。氢氧化钠用于制备在纯水中的10%(w/w)溶液。目标的pH值在4.0和7.5的范围内。如果必要的话,可以使用稀释的氢氧化钠或盐酸调节pH。

[0165] 实施例23.PEG-碳水化合物缀合物的溶解性

[0166] PEG-碳水化合物缀合物的水溶性可以通过计算LogP来估计。整体的亲水-亲油平衡将依赖于每个载体基团。表6列出了缀合物的例子。虽然三糖作为糖载体溶解度增高,但其生产成本增加更多。单糖载体缀合物的溶解度较低。因此,二糖是很好的平衡,既能增加水溶性,又适于规模化生产和经济成本考虑。

[0167] 表6

糖单元	缀合物	LogP
3	胆固醇丙二胺-单甲氧基十一亚乙基二醇-异麦芽糖酸酰胺	-0.69
2	胆固醇丙二胺-单甲氧基十一亚乙基二醇-乳糖酰胺	0.44
2	胆固醇三乙基四胺-双(单甲氧基十一亚乙基二醇)-乳糖酰胺	-1.94
2	胆固醇丙二胺-单甲氧基十一亚乙基二醇-昆布多糖酸酰胺	1.82
2	油酸丙二胺-单甲氧基十一亚乙基二醇-乳糖酰胺	-0.03
1	胆固醇丙二胺-单甲氧基十一亚乙基二醇-葡萄糖酰胺	2.27
1	胆固醇丙二胺-单甲氧基十一亚乙基二醇-抗坏血酸酰胺	2.86
2	生育酚丙二胺-单甲氧基十一亚乙基二醇-乳糖酰胺	3.39
3	生育酚丙二胺-单甲氧基十一亚乙基二醇-异麦芽三糖酸酰胺	2.57
2	视黄酸丙二胺-单甲氧基十一亚乙基二醇-异麦芽三糖酸酰胺	-1.80
3	视黄酸二乙基三胺-单甲氧基十一亚乙基二醇-异麦芽三糖酸酰胺	-3.71
3	胆固醇二乙基三胺-单甲氧基十一亚乙基二醇-异麦芽三糖酸酰胺	-0.73

[0168] 如反应方案1-3以及实施例1-19中所示,单糖,双糖包括但不限于蔗糖、乳果糖、半乳糖、乳糖、麦芽糖、海藻糖、纤维二糖、曲二糖、黑曲霉糖、异麦芽糖、槐糖、昆布二糖、龙胆二糖、松二糖、麦芽酮糖、帕拉金糖、龙胆二糖、甘露二糖、蜜二糖、车前二糖、芸香糖、6-O-(α -L-吡喃鼠李糖基)-D-吡喃葡萄糖(rutinulose)和木二糖,三糖包括但不限于异麦芽三

糖、黑曲霉三糖、麦芽三糖、松三糖、麦芽三纤维素、棉子糖和蔗果三糖,都适于合成聚合物-碳水化合物缀合物。如实施例23中所示,由于单糖水溶性增加较少,三糖生产成本太高,二糖如乳糖酸最适于化工发展战略,可开发一个合理的合成路线得到适当的物理/化学性质并且适合临床应用的药物制剂。

[0169] 实施例24. 丙泊酚的溶解度研究

[0170] 1%的丙泊酚(重量/体积)用于制备不同的PEG-脂质水溶液。表7列出了能够溶解丙泊酚的所需糖脂质的最低浓度,作为溶解度试验的参考。其中,生育酚丙二胺-单甲氧基十一亚乙基二醇-乳糖酰胺溶解丙泊酚所需要的摩尔浓度最低,胆固醇丙二胺-单甲氧基十一亚乙基二醇-葡萄糖酰胺需要的脂质浓度很高,硬脂酸丙二胺-单甲氧基十一亚乙基二醇-乳糖酰胺形成乳化液与脂质的浓度无关。

[0171] 表7

缀合物	浓度 (% 重量/体积)
胆固醇丙二胺-单甲氧基十一亚乙基二醇-葡萄糖酰胺	5.3
胆固醇丙二胺-单甲氧基十一亚乙基二醇-抗坏血酸酰胺	4.6
胆固醇丙二胺-单甲氧基十一亚乙基二醇-乳糖酰胺	3.2
生育酚丙二胺-单甲氧基十一亚乙基二醇-乳糖酰胺	3.3
视黄醇丙二胺-单甲氧基十一亚乙基二醇-乳糖酰胺	2.9
胆钙化醇二乙基三胺-单甲氧基十一亚乙基二醇-异麦芽三糖酸酰胺	2.2
胆固醇丙二胺-单甲氧基十一亚乙基二醇-异麦芽三糖酸酰胺	2.0
胆固醇三乙基四胺-双单甲氧基十一亚乙基二醇-乳糖酰胺	1.6
硬脂酸丙二胺-单甲氧基十一亚乙基二醇-乳糖酰胺	3 to 10 (乳化液)

[0172] 在另一方面,本发明包括增强水不溶性的)药剂即药物化合物的溶解性的方法,所述药物化合物由于在水中的溶解度低,通常需要采用药学上可接受的载体以有效地递送到预期的作用部位的制剂。这种递送可以是静脉内,口服,局部,皮下,舌下,或任何其他药物递送模式。本发明还包括用于这样的递送的组合物。涉及递送水不溶性的药剂的方法和组合物均采用本发明的PEG-碳水化合物缀合物和以上描述的方法和材料。

[0173] 实施例25. 伏立康唑的溶解度研究

[0174] 1%的伏立康唑(重量/体积)用于制备不同的PEG-碳水化合物缀合物生理盐水溶液。表8列出了能够溶解伏立康唑的缀合物的最低浓度,作为溶解度试验的参考。其中,N,N,N-胆固醇丙二胺乳糖酰胺-mPEG(12)溶解伏立康唑的聚合物药物浓度比最低,而需要很高浓度的N,N,N-油酸丙二胺乳糖酰胺-mPEG(12)来溶解同样含量的伏立康唑溶液。这主要是由于胆固醇与溶质之间的疏水相互作用比油酸相对较强。此实施例进一步表明,固醇(具有环状结构)和脂肪酸(线性化合物)作为亲脂性载体来溶解疏水化合物时存在重大差异,即使含脂肪酸的缀合物具有更负的LogP值,但HLB值上很小的差异也可能对亲脂性化合物的增溶作用带来很大的影响。

[0175] 表8

聚合物	LogP	HLB ¹	伏立康唑溶解度 (最低聚合物/药物浓度比)
N,N,N-胆固醇丙二胺乳糖酰胺-mPEG(19)	-0.81	14.9	15
N,N,N-胆固醇丙二胺乳糖酰胺-mPEG(12)	-0.44	15.0	10
N,N,N-油酸丙二胺乳糖酰胺-mPEG(12)	-1.94	16.0	20

¹亲水亲油平衡值

[0176] 在另一方面,本发明包括增强水不溶性的剂即药物化合物的溶解性的方法,所述药物化合物由于在水中的溶解度低,通常需要采用药学上可接受的载体以有效地递送到预期的作用部位的制剂。这种递送可以是静脉内,口服,局部,皮下,舌下,或任何其他药物递送模式。本发明还包括用于这样的递送的组合物。涉及递送水不溶性的药剂的方法和组合物均采用本发明的PEG-碳水化合物缀合物和以上描述的方法和材料。

[0177] 不同于天然存在的脂质如磷脂,本发明的缀合物不具有临界胶束浓度(CMC)。仅在表面活性剂的浓度大于CMC,并且系统的温度大于临界胶束温度时才形成胶束。本发明的聚合物-碳水化合物-固醇缀合物可能在任何给定的浓度下自发地形成聚集体。

[0178] 本发明公开了一种新型的具有至少一个碳水化合物部分的聚合物-碳水化合物缀合物系统,其可以用作安全的且生物相容的药物或分子递送载体。治疗药剂、诊断试剂或美容剂可以溶解或包裹在这些聚合物-碳水化合物缀合物中而形成的溶液或微悬浮液。

[0179] 一般来说,本发明包括合成聚合物-碳水化合物缀合物的组合物和方法,该缀合物包括甘油主链或多胺或氨基酸、且含有键合到主链的糖(碳水化合物)、聚合物(PEG)链和固醇或脂溶性维生素或相似的基团。包括氨基酸的间隔基或链接体基团可以包括在主链和PEG链、碳水化合物或亲脂基团之间。此外,PEG链的末端可以是带电荷的或极性的部分。

[0180] 本发明的化合物有效配制活性剂的组合物,例如吉西他滨或铂等药物,由此减少与治疗方法相关联的副作用和毒性。

[0181] 在本发明中,PEG-碳水化合物缀合物的渗透增强性能可以增加药物的体内靶向递送,降低毒性和提高各种药物的口服生物利用度。

[0182] 本发明包括的缀合物和其溶解活性药剂的溶液,包括与许多活性药剂结合,包括但不限于丙泊酚、顺铂、多西紫杉醇、伏立康唑和阿法沙龙。

[0183] 在申请这项专利时,实施方式的一个特征或方面在化合物或者用公式表示的化合物的制备方法方面存在更广泛的应用。

[0184] 在申请这项专利时,实施方式的另一个特征或方面在化合物或者化合物的制备方法方面存在更广泛的应用,其中治疗剂为麻醉剂或中枢神经系统(CNS)剂,PEG-碳水化合物缀合物和药物化合物的重量比例约在1至20之间。

[0185] 在申请这项专利时,实施方式的另一个特征或方面在一种化合物的递送方法方面存在更广泛的应用,这种递送方法包括制备一种聚合物-碳水化合物缀合物,该缀合物可以由包含两个可供结合位置或位点的主链合成,所述主链选自氨基醇、双胺、乙二胺、丙二胺、乙醇胺、氨基丁醇,氨基戊醇,氨基己醇,中心主链可经过化学扩展和修饰以提供第三或第四可用结合位置或位点,类似的偶合过程如通式结构17所示。

[0186] 在申请这项专利时,实施方式的另一个特征或方面在化合物或者化合物的制备方法方面存在更广泛的应用,其中治疗剂为抗真菌剂或免疫抑制剂或抗肿瘤剂或麻醉剂,

PEG-碳水化合物缀合物和药物化合物的重量比例约在1至30之间。

[0187] 实施方式的另一个特征或方面是为了区分本发明在化学和物理上均不同于以前的已发表的专利申请US2012/202979和US2012/202890；本发明中，选用的固醇化合物仅含单一的羟基而排除其他水溶性酸类固醇。如表1、一般结构15和16示出的这些能够增加亲脂性的结构在之前的发明中没有提到或利用过。例如，PEG-碳水化合物-固醇缀合物和PEG-碳水化合物-脂肪-维生素缀合物均为首次公开。

[0188] 虽然已经描述了本发明的优选实施方案，但本领域技术人员将能认识到，可以进行其他和另外的改变和修改，而不偏离本发明的精神，且所有这些变化和修改应当被理解为属于本发明的范畴。

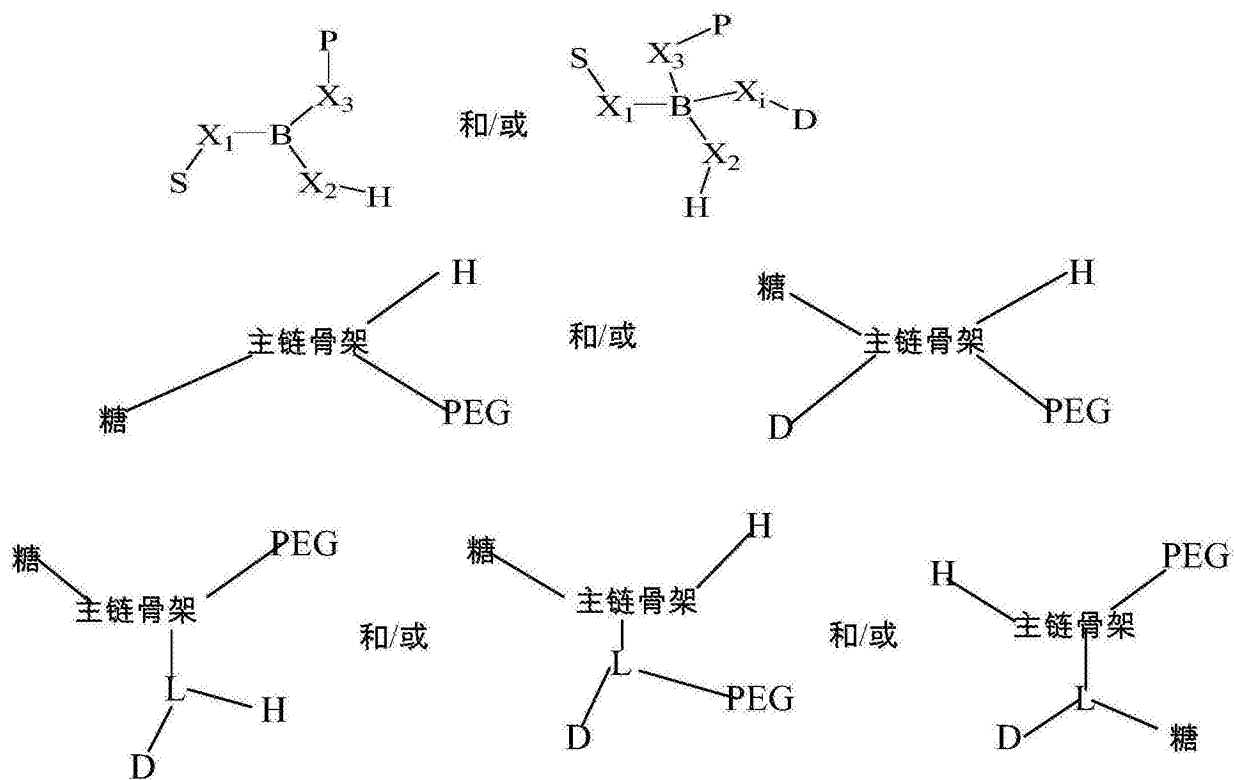


图 1

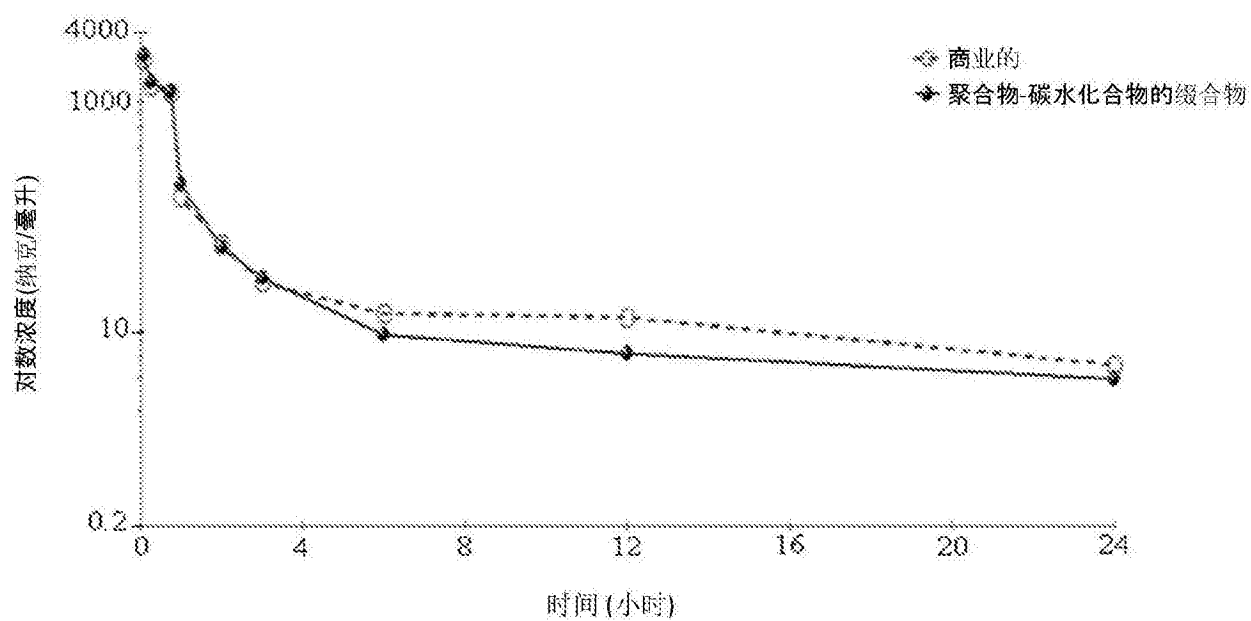


图 2