

# 制备醇乙氧基化物的方法及产品

申请号: [201010196904.8](#)

申请日: 2010-06-10

申请(专利权)人 [克施乐化学工厂两合公司](#)

地址 [德国威斯巴登](#)

发明(设计)人 [赫尔穆特·艾根](#) [阿利·法拉马兹](#)

主分类号 [C07C43/11 \(2006.01\) I](#)

分类号 [C07C43/11 \(2006.01\) I](#) [C07C41/03 \(2006.01\) I](#)  
[C08G65/28 \(2006.01\) I](#) [C08G65/30 \(2006.01\) I](#)  
[A61K31/08 \(2006.01\) I](#) [A61P9/14 \(2006.01\) I](#)  
[A61P15/00 \(2006.01\) I](#) [B01F17/42 \(2006.01\) I](#)  
[A61K8/33 \(2006.01\) I](#) [A61Q5/02 \(2006.01\) I](#)  
[A61Q5/12 \(2006.01\) I](#) [A61Q19/00 \(2006.01\) I](#)

公开(公告)号 [102276428A](#)

公开(公告)日 [2011-12-14](#)

专利代理机构 [北京市柳沈律师事务所](#) [11105](#)

代理人 [封新琴](#)



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102276428 A

(43) 申请公布日 2011. 12. 14

(21) 申请号 201010196904. 8 *A61K 8/33*(2006. 01)

(22) 申请日 2010. 06. 10 *A61Q 5/02*(2006. 01)

(71) 申请人 克施乐化学工厂两合公司 *A61Q 5/12*(2006. 01)

地址 德国威斯巴登 *A61Q 19/00*(2006. 01)

(72) 发明人 赫尔穆特·艾根 阿利·法拉马兹

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所  
11105  
代理人 封新琴

(51) Int. Cl.

*C07C 43/11*(2006. 01)

*C07C 41/03*(2006. 01)

*C08G 65/28*(2006. 01)

*C08G 65/30*(2006. 01)

*A61K 31/08*(2006. 01)

*A61P 9/14*(2006. 01)

*A61P 15/00*(2006. 01)

*B01F 17/42*(2006. 01)

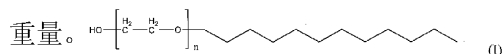
权利要求书 1 页 说明书 19 页 附图 3 页

(54) 发明名称

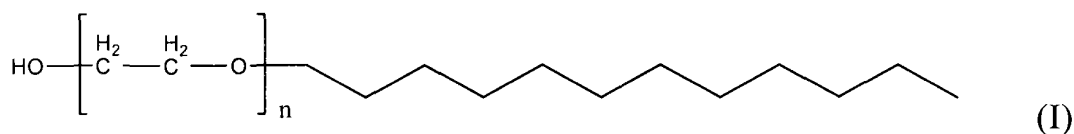
制备醇乙氧基化物的方法及产品

(57) 摘要

本发明涉及制备醇乙氧基化物的方法及产品。该纯化的醇乙氧基化物包括：具有如下结构式 (I) 的化合物，其中 n 为 1 ~ 23 的整数，且平均值为 7.8 至 9.8；其中所述纯化的醇乙氧基化物的平均分子量为约 530 至约 620；所述纯化的醇乙氧基化物在 180 至 1160 的分子量范围内具有单峰分子量分布；分子量为约 620 至约 760 的式 (I) 化合物的总量为约 27.5wt% 至 31wt%，基于式 (I) 化合物的总重量；以及分子量大于约 980 的式 (I) 化合物的总量小于 3wt%，基于式 (I) 化合物的总重量。



1. 一种纯化的醇乙氧基化物,包括:  
具有如下结构式 (I) 的化合物,



其中  $n$  为 1 ~ 23 的整数,且平均值为 7.8 至 9.8 ;

其中所述纯化的醇乙氧基化物的平均分子量为约 530 至约 620 ;

所述纯化的醇乙氧基化物在 180 至 1160 的分子量范围内具有单峰分子量分布 ;

分子量为约 620 至约 760 的式 (I) 化合物的总量为约 27.5wt% 至 31wt%, 基于式 (I) 化合物的总重量 ; 以及

分子量大于约 980 的式 (I) 化合物的总量小于 3wt%, 基于式 (I) 化合物的总重量。

2. 权利要求 1 的纯化的醇乙氧基化物, 其中分子量为约 610 至约 640 的式 (I) 化合物占约 8.0wt% 至约 9.0wt%, 分子量为约 660 至约 690 的式 (I) 化合物占约 7.5wt% 至约 8.5wt%, 和 / 或分子量为约 700 至约 730 的式 (I) 化合物占约 6.5wt% 至约 7.5wt%, 各自基于式 (I) 化合物的总重量。

3. 权利要求 1 或 2 的纯化的醇乙氧基化物, 其中式 (I) 化合物的总量为 96wt% 以上, 基于所述纯化的醇乙氧基化物的总重量。

4. 权利要求 1-3 任一项的纯化的醇乙氧基化物, 其中所述纯化的醇乙氧基化物还包括总量小于 2wt% 的杂质组分, 基于所述纯化的醇乙氧基化物的总重量。

5. 权利要求 4 的纯化的醇乙氧基化物, 其中所述杂质组分包括选自乙二醇、二甘醇、聚乙二醇、甲醛和具有式  $\text{C}_{10}\text{H}_{21}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m\text{OH}$  的化合物的成分, 其中  $m$  为 0 或正整数。

6. 权利要求 4 或 5 的纯化的醇乙氧基化物, 其中所述杂质组分包括量小于 50ppm 的乙二醇, 基于所述纯化的醇乙氧基化物的总重量。

7. 权利要求 4-6 任一项的纯化的醇乙氧基化物, 其中所述杂质组分包括量小于 100ppm 的二甘醇, 基于所述纯化的醇乙氧基化物的总重量。

8. 权利要求 4-7 任一项的纯化的醇乙氧基化物, 其中所述杂质组分包括量小于 1wt% 的聚乙二醇, 基于所述纯化的醇乙氧基化物的总重量。

9. 权利要求 4-8 任一项的纯化的醇乙氧基化物, 其中所述杂质组分包括量小于 5ppm 的甲醛, 基于所述纯化的醇乙氧基化物的总重量。

10. 权利要求 4-9 任一项的纯化的醇乙氧基化物, 其中所述杂质组分包括量小于 1wt% 的具有式  $\text{C}_{10}\text{H}_{21}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m\text{OH}$  的化合物, 基于所述纯化的醇乙氧基化物的总重量。

## 制备醇乙氧基化物的方法及产品

### 技术领域

[0001] 本发明涉及制备醇乙氧基化物 (alcohol ethoxylate, AE) 的方法, 根据本发明方法获得的醇乙氧基化物、包含该醇乙氧基化物的药物组合物以及它们的用途。

### 背景技术

[0002] 醇乙氧基化物是用于一类硬化疗法的广泛使用的药剂。醇乙氧基化物属于烷基多二醇醚, 通常可由醇与环氧乙烷的反应来制备。该反应通常产生具有不同的氧乙烯 (ethylene oxide, EO) 单元数的乙氧基化物的混合物, 而不会得到纯的醇乙氧基化物。

[0003] 但是, 在现有技术已知的制备醇乙氧基化物的方法中, 通常使月桂醇与环氧乙烷反应, 该方法一般产生大量的副产物, 并且这些副产物杂质难于从产物中去除。这些产物中醇乙氧基化物的含量一般为约 95wt%, 且某些不期望的杂质含量较高。因而, 醇乙氧基化物的纯度不能满足制药工业日益严格的要求。

[0004] 因此, 仍然需要提供制备高纯度的醇乙氧基化物的方法, 以及对于其制药用途的尽可能纯的纯化醇乙氧基化物。

### 发明内容

[0005] 本发明的目的是提供制备高纯度以及独特的分子量分布的醇乙氧基化物的方法以及所得产品。由该方法得到的产品具有有利的性质, 使其更适宜用于制药应用。

[0006] 本发明提供了制备醇乙氧基化物的方法, 该方法包括如下步骤:

[0007] 1) 合并 1- 十二烷醇与碱性催化剂, 将 1- 十二烷醇与碱性催化剂的混合物中的水含量控制到小于 0.1wt%, 基于 1- 十二烷醇与碱性催化剂的总重量;

[0008] 2) 使环氧乙烷与该混合物接触, 使环氧乙烷与 1- 十二烷醇在所述碱性催化剂存在下反应, 从而得到反应产物; 和

[0009] 3) 使所述反应产物进行分级结晶, 从而得到所述醇乙氧基化物。

[0010] 在一种实施方式中, 分级结晶步骤包括如下工序: a) 将所述反应产物冷却到不超过约 15°C 的第一温度, 然后再加热到约 20°C 至约 32°C 的第二温度; 和 b) 离心来自工序 a) 的物料。

[0011] 在另一实施方式中, 所述第一温度为约 0°C 至 15°C, 优选为约 5 至约 15°C, 更优选约 5 至约 10°C。在另一实施方式中, 所述第二温度为约 20°C 至 30°C, 优选为约 25 至约 30°C, 更优选约 27 至约 29°C。

[0012] 在一种实施方式中, 离心在 5000 至 30000g 进行。在另一实施方式中, 离心在约 20°C 至约 32°C 的第三温度进行。

[0013] 在一种实施方式中, 水含量控制到约 0.01wt% 至约 0.03wt%, 基于 1- 十二烷醇与碱性催化剂的总重量。

[0014] 在一种实施方式中, 控制水含量包括: 使 1- 十二烷醇与碱性催化剂的混合物在约 70°C 至约 130°C 的温度和小于 10 毫巴的压力保持至少 3 小时。

[0015] 在一种实施方式中,碱性催化剂选自氢氧化钾、氢氧化钠、甲醇钠以及它们的组合。优选地,碱性催化剂为氢氧化钾。

[0016] 在一种实施方式中,氢氧化钾的存在量小于 0.5wt%,基于环氧乙烷、1-十二烷醇和氢氧化钾的总重量。优选地,氢氧化钾的存在量为 0.05wt%至约 0.1wt%,优选为约 0.09wt%,基于环氧乙烷、1-十二烷醇和氢氧化钾的总重量。

[0017] 在一种实施方式中,反应温度为约 130°C至约 180°C,优选为 155°C至约 170°C。

[0018] 在一种实施方式中,碱性催化剂为氢氧化钾,其量为约 0.09wt%,基于环氧乙烷、1-十二烷醇和氢氧化钾的总重量;水含量为 0.01wt%至约 0.02wt%,基于 1-十二烷醇和氢氧化钾的总重量;反应温度为约 155°C至约 170°C;反应压力为 1 至 4 巴(100kPa 至 400kPa)。

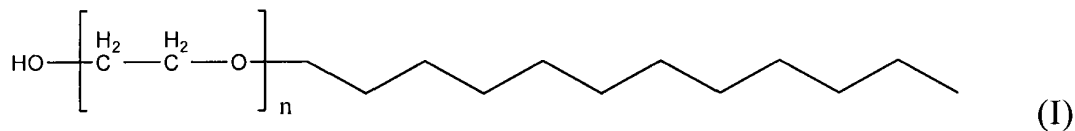
[0019] 在一种实施方式中,本发明的方法还包括另外的纯化步骤。优选地,该另外的纯化步骤在分级结晶步骤之后进行。

[0020] 在一种实施方式中,所述另外的纯化步骤包括:用气体冲洗来自分级结晶步骤的物料超过 30 分钟,然后在 50°C至 100°C的温度和小于 20 毫巴的压力保持 5 小时以上。

[0021] 本发明还提供了通过本发明方法制备的纯化的醇乙氧基化物,其包括:

[0022] 具有如下结构式 (I) 的化合物,

[0023]



[0024] 其中 n 为 1 ~ 23 的整数,且平均值为 7.8 至 9.8;

[0025] 其中所述纯化的醇乙氧基化物的平均分子量为约 530 至约 620;

[0026] 所述纯化的醇乙氧基化物在 180 至 1160 的分子量范围内具有单峰分子量分布;

[0027] 分子量为约 620 至约 760 的式 (I) 化合物的总量为约 27.5wt%至 31wt%,基于所述纯化的醇乙氧基化物中式 (I) 化合物的总重量;以及

[0028] 分子量大于约 980 的式 (I) 化合物的总量小于 3wt%,基于所述纯化的醇乙氧基化物中式 (I) 化合物的总重量;期望地,该纯化的醇乙氧基化物是通过本发明的方法制备的。

[0029] 在一种实施方式中,在本发明纯化的醇乙氧基化物中,分子量为约 610 至约 640 的式 (I) 化合物占约 8.0wt%至约 9.0wt%,分子量为约 660 至约 690 的式 (I) 化合物占约 7.5wt%至约 8.5wt%,和 / 或分子量为约 700 至约 730 的式 (I) 化合物占约 6.5wt%至约 7.5wt%,各自基于式 (I) 化合物的总重量。

[0030] 在一种实施方式中,式 (I) 化合物的总量大于 96wt%,优选高于 98wt%,基于所述纯化的醇乙氧基化物的总重量。

[0031] 在另一实施方式中,纯化的醇乙氧基化物还包括总量小于 2wt%的杂质组分,基于所述纯化的醇乙氧基化物的总重量。

[0032] 在一种实施方式中,杂质组分包括选自乙二醇、二甘醇、聚乙二醇、甲醛和具有式  $\text{C}_{10}\text{H}_{21}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m\text{OH}$  的化合物的成分,其中 m 为 0 或正整数。

[0033] 在另一实施方式中,杂质组分包括量小于 50ppm 的乙二醇,基于所述纯化的醇乙氧基化物的总重量。

[0034] 在另一实施方式中,杂质组分包括量小于 100ppm 的二甘醇,基于所述纯化的醇乙氧基化物的总重量。

[0035] 在另一实施方式中,杂质组分包括量小于 1wt% 的聚乙二醇,基于所述纯化的醇乙氧基化物的总重量。

[0036] 在另一实施方式中,杂质组分包括量小于 5ppm 的甲醛,基于所述纯化的醇乙氧基化物的总重量。

[0037] 在另一实施方式中,杂质组分包括量小于 1wt% 的具有式  $C_{10}H_{21}(CH_2CH_2O)_mOH$  的化合物,基于所述纯化的醇乙氧基化物的总重量。

[0038] 在另一实施方式中,本发明的纯化的醇乙氧基化物具有至少一种以下性质:折射率为约 1.4 至约 1.5;皂化值为约 0.05% 至约 0.5%,特别是 0.05% 至约 0.3%;过氧化值为约 0.01% 至约 0.3%;pH 值为约 6.5 至约 7.1;在水中的浊点为约 80 至 90°C;含水量小于 1wt%;羟值为约 90 至 100。

[0039] 在另一实施方式中,所述纯化的醇乙氧基化物具有如下性质:

[0040] 酸值小于 0.2;皂化值小于 0.5%;过氧化值小于 0.5%;以及含水量小于 1wt%。

[0041] 本发明还提供了一种药物组合物,其包含本发明的纯化的醇乙氧基化物。

[0042] 在一种实施方式中,该药物组合物还包括可药用的稀释剂和/或赋形剂。

[0043] 本发明提供了本发明的纯化的醇乙氧基化物或药物组合物在制备治疗静脉曲张的药物中的应用。

[0044] 本发明提供了本发明的纯化的醇乙氧基化物或药物组合物在制备治疗雌性动物(包括人)的子宫和/或输卵管疾病的药物中的应用。

[0045] 本发明提供了本发明纯化的醇乙氧基化物作为非离子型乳化剂和/或助表面活性剂的用途。

[0046] 本发明提供了本发明纯化的醇乙氧基化物作为人护理产品的添加剂的用途。在一种实施方式中,人护理产品包括护发素产品,例如洗发剂、头发护理剂,面霜和体霜。

#### 附图说明

[0047] 图 1 示出了本发明方法的流程图。本申请中使用的术语“IPC”表示“工艺控制”,其代表本发明方法的控制条件。术语“IPC1”表示“控制水含量到低于 0.1wt% 的水平(特别是为约 0.01wt% 至 0.03wt%),基于 1-十二烷醇和碱性催化剂的总重量”。术语“IPC2”表示工艺控制 2,其中 pH 值为 6.5~7.5、浊点为 78°C~86°C 且 1-十二烷醇含量小于 1.50wt%。术语“IPC3”表示工艺控制 3,如下文所还。

[0048] 图 2 示出了实施例 1-3 所得到的产品中具有不同氧乙烯单元数 n 的式 (I) 化合物的百分含量曲线。

[0049] 图 3 示出了根据实施例 1 制备的产品的分子量分布曲线,其通过 HPLC 来测定。

[0050] 图 4 示出了纯化的醇乙氧基化物在血浆中的浓度与施用药物后的时间的关系曲线。在图 4 中,AETH 1% (R) 表示 1wt% 的来自实施例 1 的纯化的醇乙氧基化物的溶液,其用于 (R) 网状静脉曲张 (reticular varicose veins);AETH 0.5% (S) 表示 0.5wt% 的来自实施例 1 的纯化的醇乙氧基化物的溶液,其用于 (S) 蜘蛛丝状静脉曲张 (spider varicose veins)。

## 具体实施方式

[0051] 本发明的制备醇乙氧基化物的方法

[0052] 本发明提供了制备醇乙氧基化物的方法,该方法包括如下步骤:

[0053] 1) 合并 1- 十二烷醇与碱性催化剂,将 1- 十二烷醇与碱性催化剂的混合物中的水含量控制到小于 0.1wt%,基于 1- 十二烷醇与碱性催化剂的总重量;

[0054] 2) 使环氧乙烷与该混合物接触,使环氧乙烷与 1- 十二烷醇在所述碱性催化剂存在下反应,从而得到反应产物;和

[0055] 3) 使所述反应产物进行分级结晶,从而得到所述醇乙氧基化物。

[0056] 以下详细描述本发明方法的条件和步骤。

[0057] 1. 反应

[0058] 本发明的方法是先将 1- 十二烷醇与碱性催化剂合并,控制混合物中的水含量到期望的水平,然后再加入环氧乙烷进行反应,从而生成醇乙氧基化物。

[0059] 根据本发明,重要的是,在环氧乙烷与 1- 十二烷醇反应之前控制 1- 十二烷醇与碱性催化剂的混合物中的水含量,因为如果该混合物中的水含量较高,会产生一些诸如聚乙二醇的杂质。在将环氧乙烷加入到 1- 十二烷醇与碱性催化剂的混合物之前应该尽可能地除去该混合物中的水。

[0060] 预料不到地,本发明发明人发现当混合物中的水含量控制到低于 0.1wt% (基于 1- 十二烷醇与碱性催化剂的总重量) 的水平时,可以极大地降低反应所产生的聚乙二醇以及其他杂质的量,例如,产品中 PEG、乙二醇以及二甘醇的量小于 0.5wt%,从而可以显著提高产物的纯度。换言之,通过本发明的方法可以获得具有相对于常规方法所制备的那些产品纯度较高的产品。因而,混合物中的水含量应该尽可能低。

[0061] 不过,控制混合物中的水含量到太低的水平是不经济的。在本发明的优选实施方式中,在将环氧乙烷加入到 1- 十二烷醇与碱性催化剂的混合物中开始反应之前,混合物中的水含量控制到约 0.01wt%~0.03wt% 的水平,基于 1- 十二烷醇与碱性催化剂的总重量。在上述范围内,水含量控制到低于 0.02wt% 的水平。

[0062] 为了降低该水含量,应该使用含水量尽量低的反应试剂。此外,在投入反应组分之前,可将反应容器干燥,以尽可能地除去水。

[0063] 当加入环氧乙烷之前混合物中的水含量没有达到期望水平时,控制水含量的步骤包括:使 1- 十二烷醇与碱性催化剂的混合物在约 70°C 至约 130°C 的温度 (优选 100°C) 和小于 10 毫巴的压力保持至少 3 小时。然后,取混合物样品,测量水含量。如果水含量没有达到所期望的水平,即低于 0.1wt%,重复该控制水含量的步骤直到满足要求。

[0064] 测量混合物中水含量可以使用本领域已知的方法进行,例如干燥法 (例如,常压干燥法、真空干燥法和红外干燥法)、蒸馏法、卡尔-费歇尔法等。在本发明中,通常可以使用卡尔-费歇尔法来测量该水含量。

[0065] 将 1- 十二烷醇与碱性催化剂的混合物中的水含量控制到期望的水平之后,将环氧乙烷加入到该混合物中。然后,环氧乙烷可以在碱性催化剂存在下与 1- 十二烷醇反应。

[0066] 该反应通常在惰性气氛下进行。因而,在反应开始之前,将诸如氮气、氩气等的惰性气体注入到反应器中。

[0067] 环氧乙烷在酸性催化剂存在下与 1-十二烷醇的反应遵循  $S_{N1}$ -机理,且反应在比使用碱性催化剂时的反应低得多的温度下开始。但是,酸性催化剂的缺点是产生很多副产物。因此,没有工业重要性。因而,在本申请中,优选碱性催化剂。

[0068] 环氧乙烷在碱性催化剂存在下与 1-十二烷醇的反应遵循  $S_{N2}$ -机理。通常,本领域已知的碱性催化剂可以用于本发明。在本发明的一种实施方式中,碱性催化剂可以选自氢氧化钾、氢氧化钠、甲醇钠以及它们的组合。

[0069] 如上所述,优选使用固体形式的碱性催化剂,以控制 1-十二烷醇与碱性催化剂的混合物中的水含量。

[0070] 在这些诸如氢氧化钾、氢氧化钠、甲醇钠的碱性催化剂中,甲醇钠会产生少量的诸如甲基化聚乙二醇的杂质。

[0071] 在这些诸如氢氧化钾、氢氧化钠、甲醇钠等碱性催化剂中,氢氧化钾与氢氧化钠的化学性质非常相似。但是,氢氧化钾显示出较高的碱度,从而其醇化物的亲核性更好。此外,钾离子比钠离子易溶解于聚乙二醇中,因而钾的醇化物更解离。因此,在本发明优选的实施方式中,碱性催化剂优选氢氧化钾。在一种实施方式中,使用固体形式的氢氧化钾。

[0072] 在本发明的一种实施方式中,碱性催化剂的量足以使得反应以可接受的速率进行。如果碱性催化剂的量太大,反应较快,但是产物会变黄,这是不期望的。如果碱性催化剂的用量太小,反应速率会较低,这不是经济有效的。

[0073] 在碱性催化剂为氢氧化钾的情形中,其量小于 0.5wt%,基于环氧乙烷、1-十二烷醇和氢氧化钾的总重量。在本发明的另一实施方式中,氢氧化钾的量为约 0.05wt% 至约 0.1wt%,优选约 0.09wt%,基于环氧乙烷、1-十二烷醇和氢氧化钾的总重量。或者,氢氧化钾的量通常选择为相对于 1-十二烷醇的量的 0.1-1.0wt%。

[0074] 在本发明的一种实施方式中,环氧乙烷与 1-十二烷醇的摩尔比为 7.8 : 1 ~ 9.8 : 1。

[0075] 环氧乙烷与 1-十二烷醇的反应是放热的 ( $\Delta h = -94\text{kJ/摩尔环氧乙烷}$ )。反应可以在较高温度进行,例如约 130-180°C,优选约 155°C -170°C。在温度低于 150°C 时,反应太慢。在太高的反应温度时,产物会变黄。聚氧乙烯链分布不受温度的影响。

[0076] 压力对于聚氧乙烯链分布也没有影响。环氧乙烷与 1-十二烷醇的反应可以在中等压力进行,例如 1-3 巴 (100kPa ~ 300kPa)。应该避免在高于 3 巴的压力保持长时间(数小时),因为可能产生环氧乙烷的自聚合。

[0077] 在优选的实施方式中,可以选择以下参数:碱性催化剂为氢氧化钾,其量为约 0.09wt%,基于环氧乙烷、1-十二烷醇和氢氧化钾的总重量;水含量为 0.01wt% 至约 0.02wt%,基于 1-十二烷醇和氢氧化钾的总重量;环氧乙烷与 1-十二烷醇的摩尔比为约 8.8 : 1;反应温度为约 155°C 至约 170°C;反应压力为 1 至 4 巴 (100kPa 至 400kPa)。

[0078] 在一种实施方式中,在全部环氧乙烷加入到 1-十二烷醇与碱性催化剂的混合物之后,可以使反应再进行约 10 分钟至 50 小时,例如约 30 分钟至 24 小时。

[0079] 通过加入酸例如乙酸可以使反应终止,从而获得反应产物。在反应进行一段时间后,取样,测定 pH 值、浊点以及 1-十二烷醇含量。当 pH 值为 6.5 ~ 7.5、浊点为 78°C ~ 86°C 且 1-十二烷醇含量小于 1.50wt% 时,可以认为反应完全。此时,可以加入乙酸来终止反应。

[0080] 2. 纯化反应产物



[0081] 通常,反应产物包含所期望的产物醇乙氧基化物,一些杂质例如未反应的 1-十二烷醇,以及反应的副产物如聚乙二醇、甲醛、乙醛、1,4-二氧杂环己烷、乙二醇、二甘醇等。

[0082] 为了获得本发明纯度较高以及独特分子量分布的最终产物醇乙氧基化物,本发明的方法包括分级结晶步骤。该分级结晶步骤可以主要从反应产物中除去聚乙二醇(PEG)等。如上所述,PEG 是乙氧基化过程的副产物,由环氧乙烷与残留水的反应形成。该分级结晶步骤是本发明方法的关键步骤。该步骤可以极大地提高产物醇乙氧基化物的纯度,降低诸如现有技术难于除去的 PEG 等的杂质的含量。

[0083] 在该分级结晶步骤中,首先使反应产物冷冻,然后退火到这样的温度:高于醇乙氧基化物的熔点,且低于 PEG 的熔点。因而,PEG 即可以通过沉淀等方法从反应产物中除去。在一种实施方式中,该退火温度为 15 至 50°C,优选 20 至 32°C。

[0084] 有多种方法可以除去沉淀的 PEG,例如过滤、离心等。在一种实施方式中,高速冷冻离心可以作为一种用于从反应产物中除去沉淀的 PEG 的快速方法而使用。优选速度为 2000 至 40000rpm(5000 ~ 30000g) 的高速冷冻离心。

[0085] 在一种实施方式中,分级结晶步骤包括如下工序:

[0086] a) 将所述反应产物冷却到不超过约 15°C 的第一温度,然后加热到约 20°C 至约 32°C 的第二温度;和

[0087] b) 离心来自工序 a) 的物料。

[0088] 在工序 a) 中,第一温度不能太高,否则该方法的收率会降低。在一种实施方式中,第一温度可为约 0°C 至 15°C,例如约 5 至 15°C,约 5 至 12°C,约 5 至 10°C。物料在第一温度保持的时间可以为约 10 分钟至 30 小时,例如 0.5 小时、1 小时、2 小时、5 小时、10 小时、15 小时、24 小时等。

[0089] 在工序 a) 中,第二温度不能太高或太低,否则该方法的效率会受到影响。在另一实施方式中,第二温度可为约 20°C 至 30°C,例如约 25 至 30°C,约 27 至 29°C。物料在第二温度保持的时间可以为约 10 分钟至 30 小时,例如 0.5 小时、1 小时、2 小时、5 小时、10 小时、15 小时、24 小时等。在加热到第二温度时,需要注意防止产物部分过热而超过最终温度。

[0090] 然后,对来自工序 a) 的物料进行离心。在一种实施方式中,离心在高速下进行,例如在 2000 至 40000rpm(对应于 5000 至 30000g 的离心力)进行。在另一实施方式中,为了不使离心所产生的热影响分级结晶的效果,离心在 20 至 32°C、优选 20 至 30°C 的第三温度进行。

[0091] 离心后,目标产物醇乙氧基化物存在于上清液中。可以通过倾倒的方式将上清液分离出来。

[0092] 为了进一步提高醇乙氧基化物的纯度等,本发明的方法还包括另外的纯化步骤。本申请使用的术语“另外的纯化步骤”不包括如上所述的分级结晶步骤。

[0093] 该另外的纯化步骤可以在分级结晶步骤之前或之后进行。在一种实施方式中,该另外的纯化步骤在分级结晶步骤之后进行。

[0094] 在一种实施方式中,该另外的纯化步骤包括:用气体冲洗(rinsing)来自分级结晶步骤的物料超过 30 分钟,然后在 50°C 至 100°C 的温度和小于 20 毫巴的压力保持 5 小时以上。

[0095] 具体地,可以如下进行该另外的纯化步骤:用氮气冲洗来自分级结晶步骤的物料

超过 30 分钟,然后加热至  $80 \pm 10^\circ\text{C}$  并在低于 20 毫巴的压力抽真空超过 5 小时。

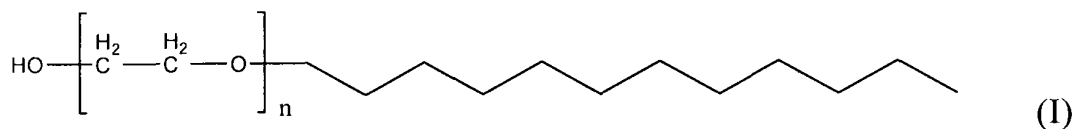
[0096] 本发明发明人意料不到地发现,根据本发明方法得到的纯化的醇乙氧基化物不仅具有较高的纯度,而且还具有独特的分子量分布,以下将详细描述该纯化的醇乙氧基化物。

[0097] 纯化的醇乙氧基化物

[0098] 本发明还提供了纯化的醇乙氧基化物,其包括:

[0099] 具有如下结构式 (I) 的化合物,

[0100]



[0101] 其中  $n$  为 1 ~ 23 的整数,且平均值为 7.8 至 9.8;

[0102] 其中所述纯化的醇乙氧基化物的平均分子量为约 530 至约 620;

[0103] 所述纯化的醇乙氧基化物在 180 至 1160 的分子量范围内具有单峰分子量分布;

[0104] 分子量为约 620 至约 760 的式 (I) 化合物的总量为约 27.5wt% 至 31wt%,基于所述纯化的醇乙氧基化物中式 (I) 化合物的总重量;以及

[0105] 分子量大于约 980 的式 (I) 化合物的总量小于 3wt%,基于所述纯化的醇乙氧基化物中式 (I) 化合物的总重量。

[0106] 该式 (I) 化合物的分子式为  $\text{C}_{12}\text{H}_{25}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 。

[0107] 在一种实施方式中,在本发明的纯化的醇乙氧基化物中,分子量为约 610 至约 640 的式 (I) 化合物占约 8.0wt% 至约 9.0wt%,分子量为约 660 至约 690 的式 (I) 化合物占约 7.5wt% 至约 8.5wt%,和 / 或分子量为约 700 至约 730 的式 (I) 化合物占约 6.5wt% 至约 7.5wt%,各自基于式 (I) 化合物的总重量。

[0108] 本申请使用的术语“纯化的醇乙氧基化物”是指直接根据本发明方法获得的物质,其不含有有意添加的任何其它物质。本发明的纯化的醇乙氧基化物可以用作各种应用的原料。或者,该纯化的醇乙氧基化物可以与其他需要的物质组合使用。

[0109] 该纯化的醇乙氧基化物可以由本发明的方法制备。根据本发明方法得到的纯化的醇乙氧基化物具有独特的分子量分布以及较高的纯度。

[0110] 聚合物的分子量分布通常可以具有单峰的、双峰的或多峰的分子量分布。这些术语是指这些术语是指在  $x$ -轴分子量方向(即分子量递增方向)而  $y$ -轴为出现次数(frequency)的曲线中局部最大值的数目。因而,单峰分子量分布具有一个局部最大值。本申请使用的术语“峰值分子量”定义为在分子量分布中最通常出现的分子量。在统计学术语中,峰值分子量是分子量分布的众数(mode)。

[0111] 本发明的纯化的醇乙氧基化物具有独特的分子量分布。在一种实施方式中,该纯化的醇乙氧基化物在 180 至 1160 的分子量范围内具有单峰分子量分布;分子量为约 620 至约 760 的式 (I) 化合物的总量为约 27.5wt% 至 31wt%,基于所述纯化的醇乙氧基化物中式 (I) 化合物的总重量;以及分子量大于约 980 的式 (I) 化合物的总量小于 3wt%,基于所述纯化的醇乙氧基化物中式 (I) 化合物的总重量。在另一实施方式中,本发明纯化的醇乙氧基化物的峰值分子量为约 550 ~ 600。

[0112] 本发明纯化的醇乙氧基化物还具有较高的纯度。换言之,在本发明的纯化的醇乙

氧基化物中,式(I)化合物的总量高于现有技术的产品。在一种实施方式中,式(I)化合物的总量大于96wt%,优选高于98wt%,基于所述纯化的醇乙氧基化物的总重量。

[0113] 在另一实施方式中,纯化的醇乙氧基化物还包括总量小于2wt%的杂质组分,基于所述纯化的醇乙氧基化物的总重量。

[0114] 本申请使用的术语“杂质组分”是指不属于式(I)化合物的物质。在一种实施方式中,杂质组分包括选自乙二醇、二甘醇、聚乙二醇、甲醛和具有式 $C_{10}H_{21}(CH_2CH_2O)_mOH$ 的化合物的成分,其中m为0或正整数。

[0115] 在另一实施方式中,杂质组分包括量小于50ppm的乙二醇,基于所述纯化的醇乙氧基化物的总重量。

[0116] 在另一实施方式中,杂质组分包括量小于100ppm的二甘醇,基于所述纯化的醇乙氧基化物的总重量。

[0117] 在另一实施方式中,杂质组分包括量小于1wt%的聚乙二醇,基于所述纯化的醇乙氧基化物的总重量。

[0118] 在另一实施方式中,杂质组分包括量小于5ppm的甲醛,基于所述纯化的醇乙氧基化物的总重量。

[0119] 在另一实施方式中,杂质组分包括量小于1wt%的具有式 $C_{10}H_{21}(CH_2CH_2O)_mOH$ 的化合物,基于所述纯化的醇乙氧基化物的总重量。

[0120] 在另一实施方式中,本发明的纯化的醇乙氧基化物具有至少一种以下性质:折射率为约1.4至约1.5;皂化值为约0.05%至约0.5%,特别是0.05%至约0.3%;过氧化值为约0.01%至约0.3%;pH值为约6.5至约7.1;在水中的浊点为约80至90°C;含水量小于1wt%;羟值为约90至100。

[0121] 在另一实施方式中,所述纯化的醇乙氧基化物具有如下性质:酸值小于0.2;皂化值小于0.5%;过氧化值小于0.5%;以及含水量小于1wt%。

[0122] 本发明发明人意料不到地发现,本发明的具有独特分子量分布以及高纯度的纯化的醇乙氧基化物当用于治疗静脉曲张时,在安全性和有效性上具有意料不到的优点。如前所述,在本发明方法中,1-十二烷醇和碱性催化剂的混合物中水含量较低,使得反应所产生的杂质就较低;并且采用的分级结晶步骤可以除去某些杂质以及提高纯度。更重要的是,该分级结晶步骤还可以改变产物分子量的分布,使得高分子量(例如大于约980)的式(I)化合物的总量较低,而具有中等分子量(例如分子量为约620至约760,对应于EO单元数n为10~13)的式(I)化合物的总量可以提高。本发明发明人还推测,可能是由于EO单元数n为10~13的式(I)化合物的亲水性适中,其总量提高,使得本发明的纯化的醇乙氧基化物可以更加容易地和有效地为患者所利用。因而,本发明的纯化的醇乙氧基化物在治疗静脉曲张上更为安全和有效。

[0123] 药物组合物

[0124] 本发明还提供包含本发明的纯化的醇乙氧基化物的药物组合物。

[0125] 在一种实施方式中,该药物组合物还包括可药用的稀释剂和/或赋形剂等。

[0126] 本领域技术人员公知的那些可药用的稀释剂和/或赋形剂可以用于本发明。在一种实施方式中,作为稀释剂和/或赋形剂可以使用乳糖、淀粉、蔗糖、纤维素、硬脂酸镁、磷酸二钙、硫酸钙、滑石、甘露糖、乙醇等。

[0127] 本发明的用途

[0128] 式 (I) 化合物可以用于内镜下食管曲张静脉出血的急诊止血以及曲张静脉的硬化治疗。因而,本发明涉及本发明的纯化的醇乙氧基化物或药物组合物在制备治疗静脉曲张的药物中的应用。

[0129] 式 (I) 化合物可以用于子宫和输卵管的非手术性治疗。因而,本发明还涉及本发明的纯化的醇乙氧基化物或药物组合物在制备治疗雌性动物(包括人)的子宫和/或输卵管疾病的药物中的应用。

[0130] 本发明还涉及本发明纯化的醇乙氧基化物作为非离子型乳化剂和/或助表面活性剂的用途。

[0131] 本发明还涉及本发明纯化的醇乙氧基化物作为人护理产品的添加剂的用途。在一种实施方式中,人护理产品包括护发素产品,例如洗发剂、头发护理剂,面霜和体霜。

[0132] 测试方法

[0133] 本发明使用的测试方法是来自 Ph. Eur (即,欧洲药典, European Pharmacopeia) 和 USP/NF (即,美国药典-国家处方集, United States Pharmacopeia-National Formulary) 的标准方法,描述如下:

[0134] 1. 折射率

[0135] 根据 Ph. Eur. 2. 2. 6, 在 30°C 测量澄清熔融样品的折射率。

[0136] 2. pH 值

[0137] 根据 Ph. Eur. 2. 2. 3, 在 25±2°C 电位滴定测量 10% (w/w) 溶液的 pH 值。

[0138] 3. 水含量

[0139] 根据 Ph. Eur. 2. 5. 12, 方法 A, 采用卡尔-费歇尔滴定测量 5g 样品的水含量。

[0140] 4. 酸值 (acid value)

[0141] 根据 Ph. Eur. 2. 5. 1, 测定酸值。

[0142] 5. 羟值 (N) 和平均分子量 (M)

[0143] 根据 Ph. Eur. 2. 5. 3, 方法 A, 使用 5. 0mL 乙酰化混合物 R1 (acetylation mixture R1) 对 2g 样品测定羟值 (N)。乙酰化混合物 R1 如下制备: 将 25. 0ml 乙酸酐 R 溶解在无水吡啶中, 用相同溶剂稀释至 100. 0ml。由羟值 (N), 根据下式计算平均分子量 (M) 和平均氧乙烯单元数 (AEN):

$$[0144] \quad M = 56110/N \qquad \qquad \qquad AEN = (M-186.34)/44.05$$

[0145] 6. 皂化值

[0146] 根据 Ph. Eur. 2. 5. 6, 使用 10g 样品测量皂化值。

[0147] 7. 过氧化值

[0148] 根据 Ph. Eur. 2. 5. 5 方法 A, 测量过氧化值。

[0149] 8. 浊点

[0150] 浊点是任何乙氧基化聚合物的特征, 与氧乙烯单元数有关。测定浊点可用于控制聚合度。

[0151] 方法:

[0152] 将约 5mL 的 10% (w/w) 样品溶液置于测试管 (直径 16mm) 中。将该管置于水浴中 (1000mL 烧杯), 缓慢加热到约 75°C。然后, 以 1°C / 分钟的速度继续加热。将热电偶温度

计插入到离该管的底部约 5mm 的位置。当样品溶液变白和混浊时读出该温度。

[0153] 9. 甲醛含量

[0154] 使用 HPLC 测量纯化的醇乙氧基化物中的甲醛含量。

[0155] 色谱条件

[0156] 色谱柱 带有预柱 (长度:5mm) 的 Lichrospher-100, C-18, 5  $\mu$  m

[0157] (长度:125mm, 内径:4mm), Merck, 或等同柱

[0158] 流动相 水 / 乙腈 45 : 55 (v/v)

[0159] 流速 1mL/min

[0160] 柱温 40°C

[0161] 检测器 UV- 检测器, 350nm

[0162] 注入体积 20  $\mu$  L

[0163] 10. 乙二醇和二甘醇的含量

[0164] 使用毛细管气相色谱法同时测量纯化的醇乙氧基化物中的乙二醇和二甘醇的含量, 并用外标法进行评价。

[0165] 色谱条件:

[0166] 色谱柱 熔凝硅石毛细管柱, 聚(氰基丙基)苯基硅氧烷

[0167] (6%) 和聚二甲基硅氧烷 (94%), 长度 30m, ID

[0168] 0.32mm, 膜厚 1.8  $\mu$  m, Restek, 或等同柱

[0169] 载气 氦气, 入口压力:125kpa

[0170] 流速 20mL/min

[0171] 注入体积 1  $\mu$  L

[0172] 注射器温度 200°C

[0173] 检测器温度 280°C

[0174] 检测器范围 1

[0175] 温度程序:

[0176]	速度(°C/min)	温度 (°C)	保持时间 (min)
开始	-	85	4
1	3	95	0
2	10	155	0
3	25	235	70

[0177]

[0178] 11. 聚乙二醇含量

[0179] 根据用于聚氧乙烯 (10) 油基醚的 USP/NF 测试法, 进行聚乙二醇的测量, 不同之处在于样品量不同。过程简述如下。

[0180] 氯化钠溶液 (29%): 在 1000mL 烧瓶中将 290g 氯化钠溶解于水中, 加水至体积线。

[0181] 过程: 将 25g 精确称量的样品转移到含有 50mL 乙酸乙酯的 250mL 分离器中。加入 50mL 氯化钠溶液 (29%)。剧烈晃动 2 分钟。静置分离器 15 分钟。将下层水相排入到第二

个 250mL 分离器中。再用 50mL 氯化钠溶液 (29%) 萃取上层。将水相合并,加入 50mL 乙酸乙酯,剧烈晃动 2 分钟,如前静置分离。将下层水相排入到第三个 250mL 分离器中。用 50mL 氯仿萃取两次,每次晃动 2 分钟。在蒸气浴并辅以氮气流,在 250mL 烧杯中将合并的氯仿萃取物蒸干。用约 15mL 氯仿溶解残留物,转移到过滤器中,在 100mL 称重过的烧杯 (该重量记为 M1) 中收集过滤物。用氯仿冲洗漏斗几次,如上所述蒸发合并的过滤物和冲洗,直到没有氯仿或乙酸乙酯的气味。在干燥器中冷却,并称重 (记为 M2)。

[0182] 如下计算纯化的醇乙氧基化物中以%计的聚乙二醇的量 (m) :

$$[0183] \quad m(\%) = (M2-M1) \times 100/W$$

[0184] 其中 :

[0185] W 样品重量, g

[0186] M1 100mL 烧杯的重量, g

[0187] M2 干燥过滤物 + 烧杯的重量, g

[0188] 12. 测定相关的乙氧基化的脂肪醇 ( $C_{10}H_{21}(EO)_nOH$ )

[0189] 使用折射率检测器采用反相 HPLC,测定相关的乙氧基化的脂肪醇。

[0190] 色谱条件

[0191] 色谱柱 带有预柱 (长度 :5mm) 的 Nucleosil 120, C-18, 5  $\mu$  m

[0192] (长度 :250mm, 内径 :4mm), Knauer, 或等同柱

[0193] 流动相 甲醇 / 乙腈 / 水 68 : 20 : 12 (v/v)

[0194] 流速 1mL/min

[0195] 柱温 35°C

[0196] 检测器 RI- 检测器

[0197] 检测器温度 35°C

[0198] 注入体积 30  $\mu$  L

[0199] 13. 醇乙氧基化物的测定

[0200] 使用折射率检测器采用反相 HPLC,测定醇乙氧基化物。

[0201] 内标溶液 :将精确称量的约 1000mg 1- 十四烷醇溶解于 100. 0mL 异丙醇。

[0202] 样品溶液 :将精确称量的约 1000mg 样品溶解于 5mL 乙醇中,用水稀释至 100. 0mL。

用异丙醇将 2. 0mL 该样品溶液和 2. 0mL 内标溶液稀释至 10. 0mL。

[0203] 色谱条件

[0204] 色谱柱 带有预柱 (长度 :5mm) 的 Nucleosil 120, C-18, 5  $\mu$  m (长度 :

[0205] 250mm, 内径 :4mm), Knauer, 或等同柱

[0206] 流动相 甲醇 / 乙腈 / 水 68 : 20 : 12 (v/v)

[0207] 流速 1mL/min

[0208] 柱温 35°C

[0209] 检测器 RI- 检测器

[0210] 检测器温度 35°C

[0211] 注入体积 20  $\mu$  L

## 实施例

[0212] 通过以下非限制性实施例进一步说明本发明。

[0213] 实施例 1 本发明纯化的醇乙氧化物的制备

[0214] 参照图 1 详细描述本发明的方法。图 1 示出了本发明方法的流程图。

[0215] 1. 反应

[0216] 将洁净干燥的反应器抽真空到低于 10 毫巴的压力,然后加热到约 135°C。2 小时后,将反应器冷却到约 40°C,并调节到常压。

[0217] 将 9.0kg 1-十二烷醇与 25.0g 氢氧化钾投入到该反应器中,在 100±10°C 的温度抽真空 3 小时。在此过程中,反应器中的压力小于 10 毫巴。通入氮气,并在工艺控制 1 (IPC1) 中控制反应器中的水含量。取混合物的样品,采用卡尔-费歇尔法测定样品的水含量。该水含量要低于 0.02wt%;否则,需要将该混合物再干燥 2 小时,再次控制水含量。将反应器中的水含量控制到低于 0.02wt% 之后,将反应器抽真空。

[0218] 同样地,将用于环氧乙烷的容器抽真空。然后,将 22.5 升环氧乙烷投入到该容器中,用氮气使压力升高到 7 巴。

[0219] 对于反应,将反应器内的压力用氮气调整到 1 巴,并在搅拌下将 1-十二烷醇/氢氧化钾混合物加热到至少 135°C。在达到该温度之后,在搅拌下将环氧乙烷加入到该反应器中,并使得反应器内的压力升高到 1.8 巴。连续地将环氧乙烷加入到反应器中,进料速度使得反应器内的压力在 1~3 巴的范围内,温度在 155 至 170°C 的范围内。优选的温度为 163 至 168°C。如果温度超过 170°C,则需要将反应器冷却。

[0220] 在全部环氧乙烷加入完成之后,使反应在无搅拌下进行过夜。

[0221] 2. 中和

[0222] 此时,将反应器中的混合物冷却到 40~60°C,搅拌下在最少 1 小时内加入 22.0g 98~100% 的乙酸,来中和反应器中的混合物。

[0223] 此后,用氮气冲洗反应器 30 分钟,然后在 100±10°C 抽真空 3 小时。

[0224] 从反应器中取样进行工艺控制 2 (IPC2)。IPC2 的要求列于表 1。此后,将产物倾倒入不锈钢容器中,并称重。

[0225] 3. 分级结晶步骤

[0226] 称重之后,将产物冷却到 8°C 的温度(其中最小冷却时间:24 小时);然后再加热到 28±1.0°C 的温度(最小升温时间:24 小时)。注意需要防止产物部分过热。

[0227] 然后,将产物倒入离心筒中。将产物在离心机中(购自 Eppendorf, Heraeus uso.) 在 9000rpm、20 至 30°C 的温度之间离心 20 分钟。离心后,将上清液倒入干净的不锈钢容器中。固体粒料保留在离心筒中。

[0228] 重复该过程,直到所有的物料离心完成。

[0229] 4. 另外的纯化步骤

[0230] 将来自离心步骤的合并上清液转移到纯化装置中,在 40±10°C 用氮气冲洗 40±10 分钟,然后在 80±10°C 的温度以及小于 20 毫巴的温度抽真空 5 小时以上。取样进行工艺控制 3 (IPC3)。IPC3 的要求如下表 1。

[0231] 表 1

[0232]

IPC 2	
特征	说明
外观	无色或淡黄色澄清液体或者白色油状或蜡状物质
鉴定	样品溶液的色谱图上的醇乙氧基化物峰的相对保留时间与标样溶液相同
折射率 (30°C, D)	1.4520 – 1.4580
pH	5.0 – 7.0
含水量 (% w/w)	不超过 2.0
1-十二烷醇 (% w/w)	不超过 1.50
式 I 化合物的总含量	96.0 – 100.0%，基于无水基准计算
IPC 3	
特征	说明
环氧乙烷	不超过 1ppm
1,4-二氧杂环己烷	不超过 10ppm

[0233]

[0234] 对实施例 1 所获得的产品 - 纯化的醇乙氧基化物进行分析。结果列于表 2。

[0235] 实施例 2-4

[0236] 重复实施例 1 的步骤。对实施例 2-4 所获得的产品 - 纯化的醇乙氧基化物进行分析。结果列于表 2。

[0237] 表 2

[0238]



特征	测试结果					测试方法
	CE 1	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	
甲醛(ppm)	49.1	< 5.0	< 5.0	5.4	< 5.0	HPLC
聚乙二醇(%)	1.26	0.22	0.21	0.28	0.18	USP/NF
C <sub>10</sub> (EO) <sub>n</sub> OH (% 面积)	1.233	0.627	0.619	0.616	0.620	HPLC
乙二醇(ppm)	242	< 50	< 50	< 50	< 50	GC
二甘醇(ppm)	195	< 100	< 50	< 50	< 50	GC
折射率	1.4561	1.4561	1.4575	1.4572	1.4573	Ph. Eur. 2.2.6
pH	5.5	7.0	6.8	6.7	7.0	Ph. Eur. 2.2.3
水 (%)	1.1	< 0.1	< 0.1	0.1	0.1	Ph. Eur. 2.5.12 A
浊点(°C)		83	84	83	84	10%, 水中
酸值	0.3	0.1	0.1	0.1	< 0.1	Ph. Eur. 2.5.1
羟值	97	97	94	96	97	Ph. Eur. 2.5.3 A
平均分子量	579	579	597	585	579	
皂化值	1.4	0.1	0.3	0.3	0.3	Ph. Eur. 2.5.6
过氧化值	4.7	0.2	0.1	0.2	< 0.1	Ph. Eur. 2.5.5 A
式(I)化合物的总量		97.5 %	96.9 %	98.2 %	96.6 %	HPLC

[0239] CE1 为对比例,是购自欧洲的标准市售产品。

[0240] 如表 2 所示,本发明发明人意料不到地发现,与 CE1 相比,实施例 1-4 纯化的醇乙氧基化物中一些杂质的含量显著降低。例如,与 CE 1 相比,实施例 1-4 纯化的醇乙氧基化物中聚乙二醇的含量从 1.26%降低到 0.2%。同样地,甲醛、乙二醇以及二甘醇的含量也显著降低。这表明,根据本发明方法所得到的纯化的醇乙氧基化物具有显著低的杂质含量。换言之,本发明纯化的醇乙氧基化物具有显著高的纯度。

[0241] 得到上述结果是因为这样的事实:在预混合物中水含量较低。并且,在本发明的制备方法过程中,进行了降低 1- 十二烷醇和氢氧化钾的混合物中水含量的步骤以及分级结晶和离心的步骤。

[0242] 浊点直接对应于醇乙氧基化物的链长分布。

[0243] 通过现有技术方法制备的产品的浊点通常为 65-70°C。从表 2 可以看出,实施例 1-4 纯化的醇乙氧基化物的浊点为约 83-84°C或 80-84°C,显著高于现有技术产品。该结果表明,在实施例 1-4 纯化的醇乙氧基化物中具有较长链长的式 (I) 化合物的比率比现有技术产品要高。

[0244] 图 2 和 3 可以进一步证实该结果。

[0245] 图 2 示出了实施例 1-3 所得到的产品中具有不同氧乙烯单元数 n 的式 (I) 化合物

的重量百分含量曲线。图 2 中,纵坐标为具有不同氧乙烯单元 (EO) 数  $n$  的式 (I) 化合物占式 (I) 化合物总量的重量百分数。该重量百分数可以使用本领域已知的技术 HPLC 来测定。

[0246] 图 3 示出了根据实施例 1 制备的产品的分子量分布曲线。其通过 HPLC 来测定。

[0247] 从图 2 和图 3 可以看出,本发明纯化的醇乙氧基化物具有独特的分子量分布。实施例 1 的纯化的醇乙氧基化物在 180 至 1160 的分子量范围内具有单峰分子量分布;分子量为约 620 至约 760 的式 (I) 化合物的总量为约 28.5wt%,基于式 (I) 化合物的总重量;分子量大于约 980 的式 (I) 化合物的总量小于 3wt%,基于式 (I) 化合物的总重量。实施例 1 的纯化的醇乙氧基化物的峰值分子量为约 583。进一步地,分子量为约 610 至 640 的式 (I) 化合物占约 8.4%,分子量为约 660 至 690 的式 (I) 化合物占约 7.7%,分子量为约 700 至 730 的式 (I) 化合物占约 6.8%,基于式 (I) 化合物的总重量。

[0248] 表 2 以及图 2 和 3 的结果进一步说明,本发明的方法可以提供杂质含量低、浊点高以及具有特定分子量分布等的产品。这些性质使得本发明的纯化的醇乙氧基化物有利地应用。这一点可以在以下实施例中进一步得到证实。

[0249] 实施例 5 本发明纯化的醇乙氧基化物的应用

[0250] 部分 I 表发明纯化的醇乙氧基化物的安全性和功效

[0251] 进行本研究以说明在网状静脉 (reticular vein) 和蜘蛛丝状静脉 (spidervein) 的患者中,本发明纯化的醇乙氧基化物相对于 **Sotradecol**<sup>®</sup> (十四烷基硫酸钠) 和安慰剂 (0.9% NaCl 溶液) 的功效和耐受性。在本研究中,对总计 338 名患者进行治疗,其中 53 名患者接受安慰剂,180 名患者接受实施例 1 的醇乙氧基化物,105 名患者接受 **Sotradecol**<sup>®</sup>。

[0252] 在本研究中,实施例 1 的醇乙氧基化物、**Sotradecol**<sup>®</sup> 以及安慰剂的剂量分别为: 0.5% 和 1% 实施例 1 的醇乙氧基化物,1% **Sotradecol**<sup>®</sup> 和 0.9% NaCl。

[0253] 初步统计分析显示,在根据 5 级评分的静脉改善的评价中,相对于安慰剂,用实施例 1 纯化的醇乙氧基化物进行治疗是统计上显著优异的 ( $p < 0.0001$ )。

[0254] 进一步的统计分析证实,实施例 1 纯化的醇乙氧基化物在如下方面是统计上显著优于安慰剂的 ( $p < 0.0001$ ):

[0255] 1) 在治疗 12( $\pm 2$ ) 周后患者的满意度;

[0256] 2) 在最后一次注射之后 12( $\pm 2$ ) 周,评价治疗成功率;

[0257] 3) 在最后一次注射之后 26( $\pm 4$ ) 周,评价静脉的改善情况;

[0258] 4) 在治疗 26( $\pm 4$ ) 周后患者的满意度;以及

[0259] 5) 在最后一次注射之后 26( $\pm 4$ ) 周,评价治疗成功率。

[0260] 对于大多数以实施例 1 纯化的醇乙氧基化物 (96%) 或 **Sotradecol**<sup>®</sup> (93%) 治疗的患者,在最后一次注射之后 3 个月 (Visit 4) 观察到静脉的良好改善或者完全治疗成功。在最后一次注射之后 6 个月 (Visit 5) 观察到类似结果。

[0261] 实施例 1 纯化的醇乙氧基化物在 Visit 4 的治疗成功率为 96%,在 Visit 5 为 95%,显著高于安慰剂。而 **Sotradecol**<sup>®</sup> 在 Visit 4 或 5 的治疗成功率分别为 92% 或 91%,略微低于实施例 1 纯化的醇乙氧基化物。

[0262] 大多数接受实施例 1 纯化的醇乙氧基化物治疗的患者对于治疗满意或非常满意,在 Visit 4 为 88% 和 Visit 5 为 84%。对于 **Sotradecol**<sup>®</sup> (在 Visit 4 为 64%,在 Visit

5 为 63% ; $p < 0.0001$ ) 和安慰剂 (在 Visit 4 为 13%, 在 Visit 5 为 11% ; $p < 0.0001$ ), 对治疗满意或非常满意的患者数显著较低。与用 Sotradecol<sup>®</sup> 治疗的患者相比, 用实施例 1 纯化的醇乙氧基化物治疗的患者满意度较高, 可能是因为纯化的醇乙氧基化物较好的安全性。

[0263] 在本研究中所观察到的最常见的相关不良事件是一般性障碍 (general disorder) 和施用位置不适, 其在 73% 的患者中发生 ; 其次是血管障碍 (vascular disorder, 52%), 以及皮肤和皮下组织障碍 (skin and subcutaneous tissue disorder, 23%)。与用实施例 1 纯化的醇乙氧基化物 (70% R 和 73% S) 治疗的患者相比, 接受 Sotradecol<sup>®</sup> (93% R 和 96% S) 的患者出现一般性障碍和施用位置不适 (主要是刺激、变色以及注射位置疼痛) 的百分数较高。与用 Sotradecol<sup>®</sup> 治疗的患者相比 (67% (R) 和 78% (S)), 用实施例 1 纯化的醇乙氧基化物治疗的患者, 仅 52% (R) 和 44% (S) 的患者出现血管障碍 (主要是注射位置血肿和新血管形成 (neovascularization))。在用实施例 1 纯化的醇乙氧基化物治疗的患者中, 21% (R) 和 20% (S) 的患者出现皮肤和皮下组织障碍 (例如在注射位置瘙痒和出现瘢痕 (scar)) ; 而在接受 Sotradecol<sup>®</sup> 治疗的患者中, 26% (R) 和 47% (S) 的患者出现皮肤和皮下组织障碍 (例如在注射位置瘙痒和出现瘢痕 (scar))。

[0264] 注 : “R” 是指用于网状静脉曲张, “S” 是指用于蜘蛛丝状静脉曲张。

[0265] 与在接受 Sotradecol<sup>®</sup> 治疗的患者相比, 在用实施例 1 纯化的醇乙氧基化物治疗的患者中, 较少观察到在治疗区域上的局部反应性色素沉着过度 (local reactions hyperpigmentation)、血肿和新血管形成。

[0266] 此外, 与在接受 Sotradecol<sup>®</sup> 治疗的患者相比, 在用实施例 1 纯化的醇乙氧基化物治疗的患者中, 在注射位置出现瘙痒、疼痛或灼痛 (burning) 的患者百分数较少。

#### [0267] 部分 II 药物动力学研究

[0268] 从参与本研究的 22 名患者中, 抽取外血样品 (extra blood sample), 用于评价实施例 1 纯化的醇乙氧基化物的血浆浓度。

[0269] 图 4 示出了纯化的醇乙氧基化物在血浆中的浓度与施用药物后的时间的关系曲线。

[0270] 由图 4 可以看出, 在施用 5 分钟后在所有患者中, 可以检测到实施例 1 纯化的醇乙氧基化物在血浆中的最大值, 且与实施例 1 纯化的醇乙氧基化物的注射体积和浓度有关。在施用后 30 分钟至 3 小时, 该值一直下降, 并回复到其初始值, 或者在施用后 6 小时略微高于初始值。

[0271] 因此, 在治疗网状静脉 (reticular vein) 和蜘蛛丝状静脉 (spider vein) 的患者时, 本发明纯化的醇乙氧基化物在浓度为 0.5% 和 1%, 且剂量为至多 24mg 时显示出与对照品 (Sotradecol<sup>®</sup>) 一样有效, 但是具有更好的安全性。与安慰剂相比, 本发明纯化的醇乙氧基化物显示出在功效方面的显著优异性, 且更为安全以及可良好地耐受, 而不在注射位置出现局部不良症状。

[0272] 本发明包括 :

[0273] 1. 一种制备醇乙氧基化物的方法, 包括如下步骤 :

[0274] 1) 合并 1- 十二烷醇与碱性催化剂, 将 1- 十二烷醇与碱性催化剂的混合物中的水

含量控制到小于 0.1wt%，基于 1- 十二烷醇与碱性催化剂的总重量；

[0275] 2) 使环氧乙烷与该混合物接触，使环氧乙烷与 1- 十二烷醇在所述碱性催化剂存在下反应，从而得到反应产物；和

[0276] 3) 使所述反应产物进行分级结晶，从而得到所述醇乙氧基化物。

[0277] 2. 项 1 的方法，其中所述分级结晶步骤包括如下工序：

[0278] a) 将所述反应产物冷却到不超过约 15°C 的第一温度，然后再加热到约 20°C 至约 32°C 的第二温度；和

[0279] b) 离心来自工序 a) 的物料。

[0280] 3. 项 2 的方法，其中所述第一温度为约 0°C 至 15°C，优选为约 5 至约 15°C，更优选约 5 至约 10°C。

[0281] 4. 项 2 或 3 的方法，其中所述第二温度为约 20°C 至 30°C，优选为约 25 至约 30°C，更优选约 27 至约 29°C。

[0282] 5. 项 2-4 中任一项的方法，其中在工序 a) 中，将反应产物冷却到第一温度的降温速度小于约 10°C / 小时，优选小于约 5°C / 小时，更优选小于约 1°C / 小时。

[0283] 6. 项 2-5 中任一项的方法，其中在工序 a) 中，将反应产物再加热到第二温度的升温速度小于约 5°C / 小时，优选小于约 1°C / 小时，更优选小于约 0.5°C / 小时。

[0284] 7. 项 2-6 中任一项的方法，其中离心在 5000 至 30000g 进行。

[0285] 8. 项 2-7 中任一项的方法，其中离心在约 20°C 至约 32°C 的第三温度进行。

[0286] 9. 项 1-8 中任一项的方法，其中水含量控制到约 0.01wt% 至约 0.03wt%，基于 1- 十二烷醇与碱性催化剂的总重量。

[0287] 10. 项 1-9 中任一项的方法，其中控制水含量包括：使 1- 十二烷醇与碱性催化剂的混合物在约 70°C 至约 130°C 的温度和小于 10 毫巴的压力保持至少 3 小时。

[0288] 11. 项 1-10 中任一项的方法，其中所述碱性催化剂选自氢氧化钾、氢氧化钠、甲醇钠以及它们的组合。

[0289] 12. 项 1-10 中任一项的方法，其中所述碱性催化剂为氢氧化钾。

[0290] 13. 项 11-12 中任一项的方法，其中氢氧化钾的存在量小于 0.5wt%，基于环氧乙烷、1- 十二烷醇和氢氧化钾的总重量。

[0291] 14. 项 11-13 中任一项的方法，其中氢氧化钾的存在量为 0.05wt% 至约 0.1wt%，优选为约 0.09wt%，基于环氧乙烷、1- 十二烷醇和氢氧化钾的总重量。

[0292] 15. 项 1-14 中任一项的方法，其中反应温度为约 130°C 至约 180°C，优选为 155°C 至约 170°C。

[0293] 16. 项 1-15 中任一项的方法，其中所述碱性催化剂为氢氧化钾，其量为约 0.09wt%，基于环氧乙烷、1- 十二烷醇和氢氧化钾的总重量；水含量为 0.01wt% 至约 0.02wt%，基于 1- 十二烷醇和氢氧化钾的总重量；反应温度为约 155°C 至约 170°C；反应压力为 1 至 4 巴 (100kPa 至 400kPa)。

[0294] 17. 项 1-16 中任一项的方法，还包括另外的纯化步骤。

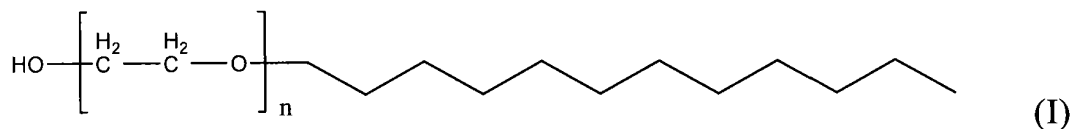
[0295] 18. 项 17 的方法，其中所述另外的纯化步骤包括：

[0296] 用气体冲洗来自分级结晶的物料超过 30 分钟，然后在 50°C 至 100°C 的温度和小于 20 毫巴的压力保持 5 小时以上。

[0297] 19. 一种纯化的醇乙氧基化物,包括:

[0298] 具有如下结构式 (I) 的化合物,

[0299]



[0300] 其中  $n$  为 1 ~ 23 的整数,且平均值为 7.8 至 9.8;

[0301] 其中所述纯化的醇乙氧基化物的平均分子量为约 530 至约 620;

[0302] 所述纯化的醇乙氧基化物在 180 至 1160 的分子量范围内具有单峰分子量分布;

[0303] 分子量为约 620 至约 760 的式 (I) 化合物的总量为约 27.5wt% 至 31wt%, 基于式 (I) 化合物的总重量; 以及

[0304] 分子量大于约 980 的式 (I) 化合物的总量小于 3wt%, 基于式 (I) 化合物的总重量。期望地, 该纯化的醇乙氧基化物是通过项 1 的方法制备的。优选地, 项 1 的方法进一步包括项 2-18 中任一特征。

[0305] 20. 项 19 的纯化的醇乙氧基化物, 其中分子量为约 610 至约 640 的式 (I) 化合物占约 8.0wt% 至约 9.0wt%, 分子量为约 660 至约 690 的式 (I) 化合物占约 7.5wt% 至约 8.5wt%, 和 / 或分子量为约 700 至约 730 的式 (I) 化合物占约 6.5wt% 至约 7.5wt%, 各自基于式 (I) 化合物的总重量。

[0306] 21. 项 19 或 20 的纯化的醇乙氧基化物, 其中式 (I) 化合物的总量为 96wt% 以上, 基于所述纯化的醇乙氧基化物的总重量。

[0307] 22. 项 19-21 任一特征的纯化的醇乙氧基化物, 其中所述纯化的醇乙氧基化物还包括总量小于 2wt% 的杂质组分, 基于所述纯化的醇乙氧基化物的总重量。

[0308] 23. 项 22 的纯化的醇乙氧基化物, 其中所述杂质组分包括选自乙二醇、二甘醇、聚乙二醇、甲醛和具有式  $\text{C}_{10}\text{H}_{21}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m\text{OH}$  的化合物的成分, 其中  $m$  为 0 或正整数。

[0309] 24. 项 22 或 23 的纯化的醇乙氧基化物, 其中所述杂质组分包括量小于 50ppm 的乙二醇, 基于所述纯化的醇乙氧基化物的总重量。

[0310] 25. 项 22-24 任一特征的纯化的醇乙氧基化物, 其中所述杂质组分包括量小于 100ppm 的二甘醇, 基于所述纯化的醇乙氧基化物的总重量。

[0311] 26. 项 22-25 任一特征的纯化的醇乙氧基化物, 其中所述杂质组分包括量小于 1wt% 的聚乙二醇, 基于所述纯化的醇乙氧基化物的总重量。

[0312] 27. 项 22-26 任一特征的纯化的醇乙氧基化物, 其中所述杂质组分包括量小于 5ppm 的甲醛, 基于所述纯化的醇乙氧基化物的总重量。

[0313] 28. 项 22-27 任一特征的纯化的醇乙氧基化物, 其中所述杂质组分包括量小于 1wt% 的具有式  $\text{C}_{10}\text{H}_{21}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m\text{OH}$  的化合物, 基于所述纯化的醇乙氧基化物的总重量。

[0314] 29. 项 19-28 任一特征的纯化的醇乙氧基化物, 其中所述纯化的醇乙氧基化物具有至少一种以下性质: 折射率为约 1.4 至约 1.5; 皂化值为约 0.05% 至约 0.5%, 特别是 0.05% 至约 0.3%; 过氧化值为约 0.01% 至约 0.3%; pH 值为约 6.5 至约 7.1; 在水中的浊点为约 80 至 90°C; 含水量小于 1wt%; 羟值为约 90 至 100。

[0315] 30. 项 19-29 任一特征的纯化的醇乙氧基化物, 其中所述纯化的醇乙氧基化物具有

如下性质：

[0316] 酸值小于 0.2；

[0317] 皂化值小于 0.5%；

[0318] 过氧化值小于 0.5%；以及

[0319] 含水量小于 1wt%。

[0320] 31. 一种药物组合物，其包含项 19-30 任一项所述纯化的醇乙氧基化物。

[0321] 32. 项 31 的药物组合物，还包括可药用的稀释剂和 / 或赋形剂。

[0322] 33. 项 19-30 任一项所述纯化的醇乙氧基化物或项 31 或 32 的药物组合物在制备治疗静脉曲张的药物中的应用。

[0323] 34. 项 19-30 任一项所述纯化的醇乙氧基化物或项 31 或 32 的药物组合物在制备治疗雌性动物（包括人）的子宫和 / 或输卵管疾病的药物中的应用。

[0324] 35. 项 19-30 任一项所述纯化的醇乙氧基化物作为非离子型乳化剂和 / 或助表面活性剂的用途。

[0325] 36. 项 19-30 任一项所述纯化的醇乙氧基化物作为人护理产品的添加剂的用途。

[0326] 37. 项 36 的用途，其中人护理产品包括护发素产品，例如洗发剂、头发护理剂，面霜和体霜。

[0327] 虽然参照示例性的实施方式描述了本发明，但是本领域技术人员将理解的是，在不背离本发明的范围的情况下可以进行各种改变以及可以用等价物代替其要素。另外，在不背离本发明的实质范围的情况下，可以进行多种改进，以使特定情形或材料适应于本发明的教导。因此，这意指本发明并不限于作为预期实施本发明的最佳方式而公开的特定实施方式，而是本发明将包括落入所附权利要求范围内的全部实施方式。

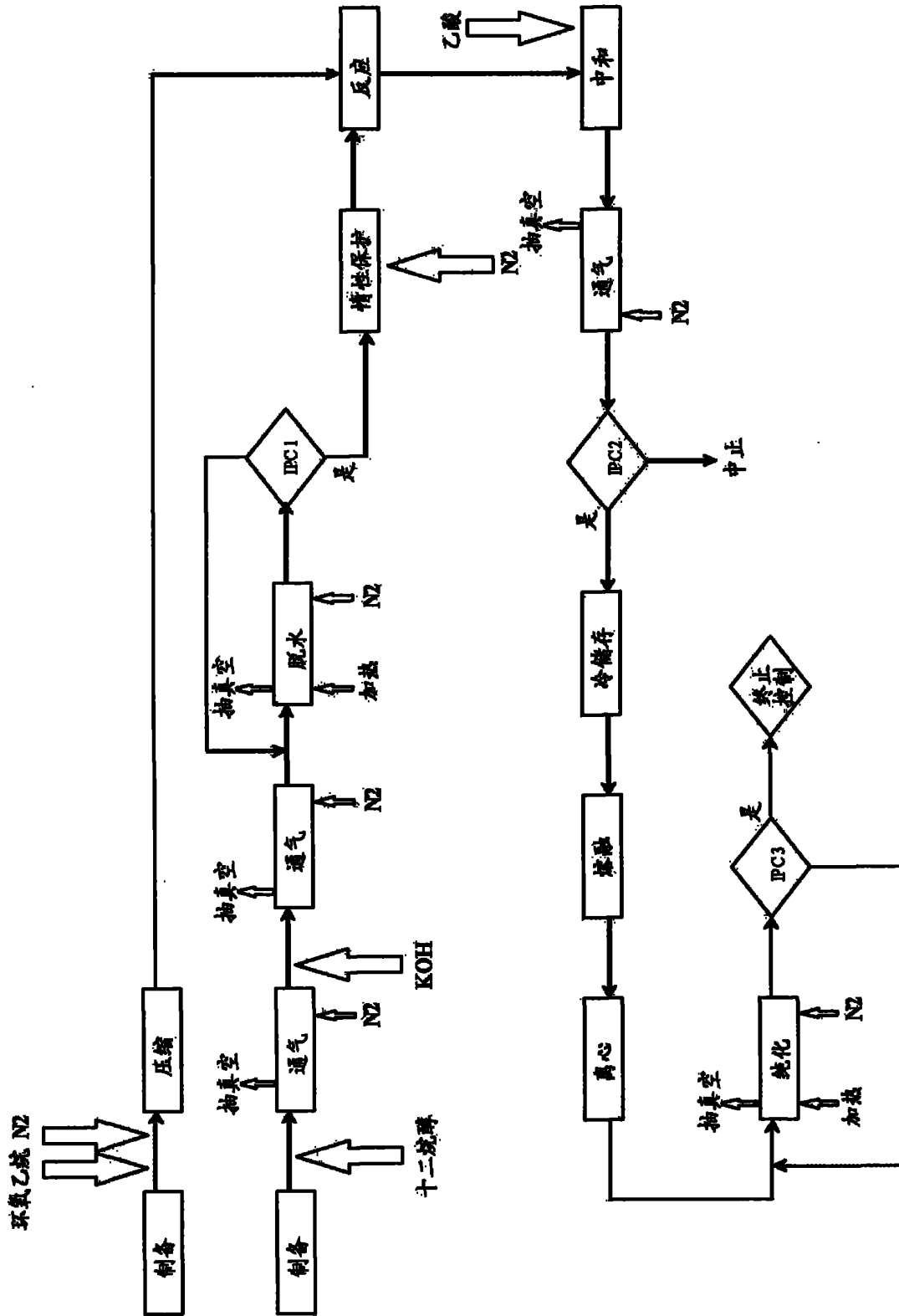


图 1

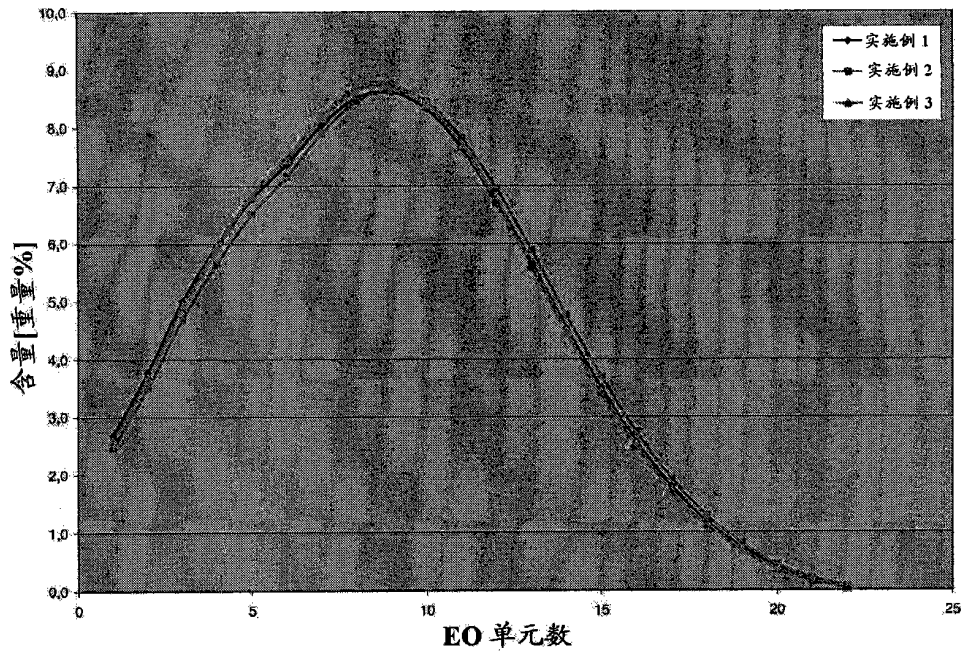


图 2

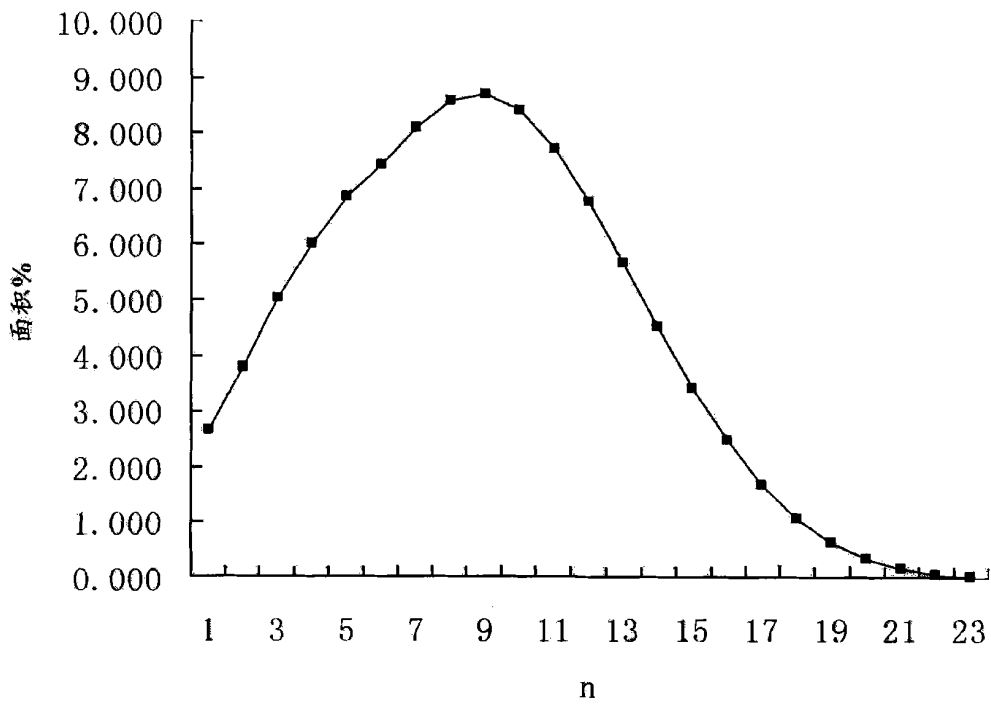


图 3



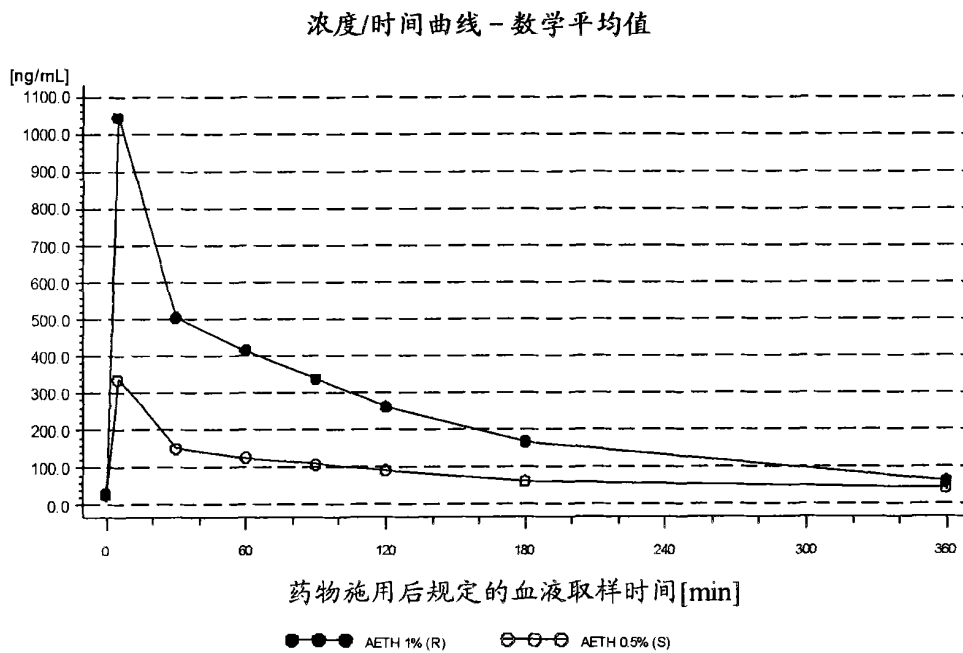


图 4