(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110461307 A
(43)申请公布日 2019.11.15

(21)申请号 201880015153.X

(22)申请日 2018.02.28

(30)优先权数据
102017104277.6 2017.03.01 DE

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2019.08.30

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/DE2018/100177 2018.02.28

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2018/157888 DE 2018.09.07

(71)申请人 LTS勒曼治疗系统股份公司
地址 德国安德纳赫
申请人 桑瑟拉制药(瑞士)股份公司

(72)发明人 M·林 M·米勒 M·鲍尔

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 11038
代理人 邹智弘

(51)Int.Cl.
A61K 9/00(2006.01)
A61K 31/122(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)

权利要求书2页 说明书8页

(54)发明名称

用于艾地苯醌的透粘膜递送系统

(57)摘要

本申请描述了用于艾地苯醌的透粘膜递送系统,用于其制备的方法和其作为药物的用途,所述系统包含含有至少一种亲水性聚合物的外部相以及含有艾地苯醌和至少一种疏水性物质的内部疏水相,其中使内部疏水相以液滴形式在外部相中乳化,其特征在于,使内部疏水相通过至少一种乳化剂在外部相中稳定化。

CN 110461307 A

1.用于艾地苯醌的透粘膜递送系统,其包含含有至少一种亲水性聚合物的外部疏水相以及含有艾地苯醌和至少一种疏水性物质的内部疏水相,其中使内部疏水相以液滴形式在外部相中乳化,其特征在于,使内部疏水相通过至少一种乳化剂在外部相中稳定化。

2.根据权利要求1所述的用于艾地苯醌的透粘膜递送系统,其特征在于,艾地苯醌基本上存在于内部疏水相中。

3.根据权利要求1或2所述的用于艾地苯醌的透粘膜递送系统,其特征在于,艾地苯醌以非结晶形式存在,优选基本上在内部疏水相中,以溶解形式存在。

4.根据前述权利要求任一项所述的用于艾地苯醌的透粘膜递送系统,其特征在于,艾地苯醌以低于其饱和浓度的药学上有效的浓度存在,优选基本上存在于内部疏水相中,优选以相当于艾地苯醌在所述至少一种疏水性物质中的饱和浓度的90%的浓度存在。

5.根据前述权利要求任一项所述的用于艾地苯醌的透粘膜递送系统,其特征在于,所述至少一种亲水性聚合物包括聚乙烯醇、聚乙烯基吡咯烷酮、纤维素衍生物和/或其共聚物。

6.根据前述权利要求任一项所述的用于艾地苯醌的透粘膜递送系统,其特征在于,所述内部疏水相中的所述至少一种疏水性物质具有大于约1的logP值。

7.根据前述权利要求任一项所述的用于艾地苯醌的透粘膜递送系统,其特征在于,所述内部疏水相中的所述至少一种疏水性物质包括水杨酸甲酯、柠檬酸三丁酯、柠檬酸三乙酯、桉叶油醇、1,2-丙二醇、水杨酸甲酯、亚油酸、油酸和/或其混合物。

8.根据前述权利要求任一项所述的用于艾地苯醌的透粘膜递送系统,其特征在于,所述至少一种乳化剂具有3至15的HLB值。

9.根据前述权利要求任一项所述的用于艾地苯醌的透粘膜递送系统,其特征在于,所述至少一种乳化剂包括聚山梨酸酯、失水山梨醇酯、聚氧亚乙基脂肪酸醚和/或其混合物。

10.根据前述权利要求任一项所述的用于艾地苯醌的透粘膜递送系统,其特征在于,所述用于艾地苯醌的透粘膜递送系统另外包含至少一种自由基清除剂。

11.根据权利要求10所述的用于艾地苯醌的透粘膜递送系统,其特征在于,所述至少一种自由基清除剂包括维生素E。

12.根据前述权利要求任一项所述的用于艾地苯醌的透粘膜递送系统,其特征在于,所述外部疏水相占20至70重量%,基于用于艾地苯醌的透粘膜递送系统的总重量计。

13.根据前述权利要求任一项所述的用于艾地苯醌的透粘膜递送系统,其特征在于,所述内部相占30至60重量%,基于用于艾地苯醌的透粘膜递送系统的总重量计。

14.根据前述权利要求任一项所述的用于艾地苯醌的透粘膜递送系统,其特征在于,所述乳化剂占2至7重量%,基于用于艾地苯醌的透粘膜递送系统的总重量计。

15.用于制备根据权利要求1至14任一项所述的用于艾地苯醌的透粘膜递送系统的方法,其包括以下步骤:

a1)制备包含至少一种亲水性聚合物的水溶液;

a2)制备包含艾地苯醌和至少一种疏水性物质的溶液,其中步骤a1)或者a2)的两种溶液的至少一种另外包含至少一种乳化剂;

b)混合来自步骤a1)和a2)的两种溶液,以获得乳液;和

c)涂抹和干燥根据步骤b)获得的乳液,使得经干燥的乳液具有约50至约250g/m2的单

位面积重量。

16.用于艾地苯醌的透粘膜递送系统,其能够按照根据权利要求15所述的方法获得。

17.根据权利要求1至14和16所述的用于艾地苯醌的透粘膜递送系统的用途,其用作药物,尤其是用于治疗弗里德赖希氏共济失调、Duchenne肌营养不良、原发渐进性多发性硬化、莱伯遗传性视神经病。

用于艾地苯醌的透粘膜递送系统

技术领域

[0001] 本发明涉及用于艾地苯醌的透粘膜递送系统，用于其制备的方法和这样的系统作为药物的用途。

背景技术

[0002] 艾地苯醌在经口递送之后在胃肠道中良好地吸收并且非常快速地代谢。可以证实的是，大于98％的艾地苯醌在“首过代谢”中代谢。艾地苯醌在肝脏中的代谢导致艾地苯醌的侧链的氧化、醌环的还原、硫酸盐和葡糖苷酸连接并且导致随后的肾脏排泄。高的肝脏代谢在这种情况下降低了药理学活性的艾地苯醌的潜在的高血浆水平。由于该强的“首过代谢”，艾地苯醌的经口递送需要高的化合物剂量，以在身体中达到药理学有效的血浆水平。这些高的剂量可能导致不期望的副作用如腹泻。

[0003] 这些问题可以通过借助透粘膜递送系统递送艾地苯醌来克服。透粘膜递送系统是薄的含活性成分的基于聚合物的膜，其在施加在粘膜，尤其是口腔粘膜上时，直接将活性成分递送至其中。这些给药系统的有利之处在于，活性成分绝大部分被粘膜吸收并且因此避免了在片剂中的活性成分的常规给药形式的情况下必须注意的“首过代谢”。

[0004] 口服薄膜形式的艾地苯醌地递送是已知的。

[0005] 因此，WO 2013/110442 A1公开了作为基于艾地苯醌在水溶性聚合物中的固溶体的口服薄膜的艾地苯醌的递送。

[0006] WO 2013/107810 A1公开了一种透粘膜递送系统，其具有基于水溶性聚合物或纤维素衍生物的载体材料。

[0007] WO 2008/0197691 A1描述了基于速溶片剂的用于艾地苯醌的透粘膜给药形式。

[0008] 由现有技术已知的基于由水溶液组成的口服薄膜的用于艾地苯醌的给药形式的不利之处在于，艾地苯醌以固溶体或在水溶性聚合物中的悬浮液存在。作为强疏水性化合物，艾地苯醌以化学和/或物理上不稳定的固溶体存在，这可能造成艾地苯醌重结晶。如果艾地苯醌存在于悬浮液中，则不利之处可能在于降低的透粘膜可吸收性。艾地苯醌的含水悬浮液此外由于艾地苯醌的低熔点难于制备，因为它们仅可以在非常低的温度下干燥而不改变活性成分的性质(例如粒度)，这取决于层厚度导致非常长的和不可弥补和经济上不利的干燥时间。

发明内容

[0009] 本发明的目的在于克服前述现有技术的不利之处。本发明的目的尤其在于提供用于艾地苯醌的透粘膜递送系统，其中艾地苯醌以溶解以及化学和物理上稳定的方式存在，这还可以积极地影响透粘膜可吸收性。此外，透粘膜递送系统应当简单和成本低地制备。

[0010] 上述目的通过根据权利要求1的用于艾地苯醌的透粘膜递送系统得以解决，其包含含有至少一种亲水性聚合物的外部亲水相以及含有艾地苯醌和至少一种疏水性物质的内部疏水相，其中使内部疏水相以液滴形式在外部亲水相中乳化，和其中透粘膜递送系统

的特征在于，使内部疏水相通过至少一种乳化剂在外部亲水相中稳定化。

[0011] 根据本发明的用于艾地苯醌的透粘膜递送系统优选以固包液(flüssig-in-fest)分散体的形式存在。

[0012] 活性成分优选溶于内部疏水相中，所述内部疏水相含有艾地苯醌和至少一种疏水性物质，所述疏水性物质优选以液滴形式分散于基于水溶性聚合物的外部固相中。为了乳液的稳定化，透粘膜递送系统含有至少一种乳化剂，其使两个相关于相分离而稳定化。

[0013] 这样的系统的有利之处在于，艾地苯醌可以优选以低于其饱和浓度的浓度优选溶解在疏水性物质中，这防止活性成分结晶出来。尽管这样的系统的制备优选以水基方式进行，但是也可以与所述系统相反，在其中艾地苯醌以固溶体或悬浮液形式存在，选择更高的干燥温度，因为活性成分存在于溶液中并且不是以固态的能够熔化的形式存在。因此达到可接受的干燥时间，其使得商业的经济上可接受的生产这样的系统成为可能。

[0014] 将“艾地苯醌”理解为2-(10-羟基癸基)-5,6--二甲氧基-3-甲基-环己-2,5-二烯-1,4-二酮，其例如以商品名**Raxone®**由Santhera Pharmaceuticals销售。

[0015] 在根据本发明的透粘膜递送系统的优选实施方案中，艾地苯醌基本上存在于内部疏水相中。将“基本上”理解为基于系统中的艾地苯醌的总量计，艾地苯醌以大于80重量%，优选大于85重量%并且特别优选大于90重量%存在于内部疏水相中。

[0016] 这样的有利之处在于，艾地苯醌因此基本上以溶解并且因此化学和/或物理上稳定地存在。如果艾地苯醌以小于80重量%存在于内部疏水相中，则这样的不利之处在于，过多的艾地苯醌以固溶体或悬浮液形式存在于外部亲水相中，这可能明显损害系统和活性成分的透粘膜可吸收性和稳定性。

[0017] 在根据本发明的透粘膜递送系统的优选实施方案中，艾地苯醌基本上以非结晶形式，优选基本上在内部疏水相中，以溶解形式存在。

[0018] 将“基本上”理解为艾地苯醌以大于80重量%，优选大于85重量%并且特别优选大于90重量%以非结晶形式存在，和该非结晶的艾地苯醌以大于80重量%，优选大于85重量%并且特别优选大于90重量%(基于艾地苯醌的总量计)存在于系统的内部疏水相中。

[0019] 这样的有利之处在于，艾地苯醌因此基本上以非结晶形式以溶解的方式存在，这可以导致更好的透粘膜可吸收性。

[0020] 如果艾地苯醌以小于80重量%以非结晶形式存在，则这样的不利之处在于，明显损害系统和活性成分的透粘膜可吸收性和稳定性。

[0021] 在根据本发明的透粘膜递送系统的另一优选实施方案中，艾地苯醌以低于其饱和浓度的药学上有效的浓度存在，优选基本上存在于内部疏水相中，优选以相当于艾地苯醌在内部疏水相中的饱和浓度的90%，优选95%的浓度存在。表述“基本上”在此如前文所定义进行理解。

[0022] 艾地苯醌在内部疏水相中的饱和浓度取决于内部疏水相的组成，然而在一个特别优选的实施方案中，在4℃时为约80g/l至约110g/l，优选在4℃时为约90g/l至约105g/l，和在室温时为约120g/l至约155g/l，优选在室温时为约130g/l至约150g/l。在这种情况下如下测定饱和浓度：

[0023] 将艾地苯醌以过量添加至内部疏水相，从而即使在长时间搅拌之后仍然存在活性成分的固体沉淀物。然后通过离心去除沉淀物。所获得的上清液含有饱和浓度的艾地苯醌。

这以分析方式例如借助HPLC进行测定。

[0024] 如果艾地苯醌以低于其饱和浓度的浓度存在，则这样的有利之处在于，可以很大程度上防止艾地苯醌的重结晶，这可以导致明显更好的透粘膜可吸收性以及活性成分和系统的改进的稳定性。

[0025] 根据本发明的透粘膜递送系统的外部亲水相包含至少一种亲水性聚合物。亲水性聚合物为含有使得聚合物具有水溶性的极性和/或带电荷的基团的聚合物。

[0026] 这些亲水性聚合物可以选自淀粉及其衍生物、琼脂、明胶和其它形成凝胶的蛋白质、纤维素及其衍生物、藻酸、半乳甘露聚糖、角叉菜胶和其它植物胶、普鲁兰糖、黄原胶、果胶和其它葡聚糖、右旋糖酐、聚乙烯基吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚(甲基)丙烯酸酯、聚亚烷基二醇、羧基乙烯基聚合物和/或其共聚物。

[0027] 在一个优选的实施方案中，至少一种亲水性聚合物包括聚乙烯醇、聚乙烯基吡咯烷酮、纤维素衍生物和/或其共聚物。

[0028] 这些亲水性聚合物的有利之处在于，它们以干燥方式形成薄的稳定的膜，所述膜在施加在粘膜上的情况下在药学上可接受的时间段解体并且因此释放活性成分。这样的有利之处在于相对快的活性成分的可得性以及活性成分的无残留的给药。

[0029] 根据本发明的透粘膜递送系统的内部疏水相包含至少一种疏水性物质。有利的是，疏水性物质选自药学上可接受的疏水性物质，如肉豆蔻酸异丙酯，棕榈酸异丙酯，硬脂酸异丙酯，油酸异丙酯，硬脂酸正丁酯，月桂酸正己酯，油酸正癸酯，硬脂酸异辛酯，硬脂酸异壬酯，异壬酸异壬酯，棕榈酸2-乙基己酯，月桂酸2-乙基己酯，硬脂酸2-己基癸酯，二烷基醚，醇，脂肪酸甘油三酯，如饱和的和/或不饱和的链烷羧酸的三甘油酯，合成、半合成和天然油，如橄榄油，杏仁油，鳄梨油，葵花籽油，大豆油，花生油，油菜籽油，棕榈油，椰子油，棕榈仁油，2-辛基十二烷基棕榈酸酯，油酸乙酯，油酸油烯酯，芥酸油烯酯(Oleylecurat)，瓢儿菜醇油酸酯，以及这些酯的合成、半合成和天然混合物，石蜡油，角鲨烯或角鲨烷，在直链中具有6至18个碳原子的脂肪醇和/或酸，其来自月桂酸、棕榈酸、肉豆蔻酸、花生油酸(Aradidon)、油酸、亚麻酸和亚油酸，水杨酸甲酯，柠檬酸三丁酯，柠檬酸三乙酯，桉叶油醇，1,2-丙二醇和/或水杨酸甲酯。

[0030] 在一个优选的实施方案中，内部疏水相中的至少一种疏水性物质具有大于1，优选大于1.5，特别优选大于2的logP值。

[0031] 正辛醇-水分配系数K_{ow}(写法如“辛醇/水分配系数”也是常规和正确的)是本领域技术人员已知的无量纲分配系数，其给出化学品在正辛醇与水的两相体系中的浓度的比例，并且因此是物质的疏水性或者亲水性的量度。logP值是正辛醇-水分配系数K_{ow}的常用对数。在此适用：

[0032] $$K_{ow} = P = \frac{c_o^{Si}}{c_w^{Si}} \text{ 和 } \log P = \log \frac{c_o^{Si}}{c_w^{Si}} = \log c_o^{Si} - c_w^{Si}$$

[0033] 其中C_o^{Si}＝化学品在富含辛醇的相中的浓度，和

[0034] C_w^{Si}＝化学品在富含水的相中的浓度。

[0035] 如果物质更好地溶于类脂肪的溶剂如正辛醇，则K_{ow}越大；如果其更好地溶于水中，则K_{ow}越小。相应地，对于亲脂性物质，logP为正；对于亲水性物质，logP为负。因为艾地苯醌是非常疏水的物质，所以艾地苯醌优选溶于具有大于1，优选大于1.5，特别优选大于2的

logP值的疏水性物质。在具有负的logP值的物质中，艾地苯醌仅以悬浮液的形式或以结晶形式存在，这如上文所述不是优选的。

[0036] 在一个优选的实施方案中，内部疏水相中的至少一种疏水性物质包括柠檬酸三丁酯、柠檬酸三乙酯、桉叶油醇、1,2-丙二醇、水杨酸甲酯、亚油酸、油酸和/或其混合物，然而不限于这些。

[0037] 根据本发明的透粘膜递送系统包含至少一种乳化剂。乳化剂是用于制备和用于稳定乳液的助剂的名称，其在狭义上也可以被称为表面活性物质或者表面活性剂并且通常作为油状至蜡状但也以粉末状物质存在。为了长时间稳定乳液，需要助剂，其防止两个相(油和水)离析至热动力学稳定的最终状态或者延迟该过程直至乳液完成其预定目的。这可以通过稳定剂和/或乳化剂来实现。

[0038] 乳化剂的实例为皂，金属皂，有机皂，如乙醇胺油酸盐或硬脂酸盐，硫酸化的化合物，如十二烷基硫酸钠，季铵化合物，脂肪醇，如月桂醇、鲸蜡醇、硬脂醇或棕榈醇，多元醇与饱和脂肪酸的脂肪酸偏酯，如甘油单硬脂酸酯、季戊四醇单硬脂酸酯，乙二醇单硬脂酸酯、丙二醇单硬脂酸酯，多元醇与不饱和脂肪酸的脂肪酸偏酯，如甘油单油酸酯、季戊四醇单油酸酯，另外的脂肪酸的聚氧亚乙基酯，如聚氧亚乙基硬脂酸酯，氧化乙烯和氧化丙烯与脂肪醇的聚合产物，如脂肪醇聚二醇醚，或脂肪酸，如脂肪酸乙氧基化物，聚山梨酸酯，失水山梨醇酯，甘油单酯或甘油二酯和/或聚氧亚乙基脂肪酸酯。

[0039] 乳化剂可以通过HLB值来表征(HLB＝亲水-亲脂平衡＝亲水-亲脂比)。HLB值是主要的非离子表面活性剂的水溶性或者油溶性以及乳液的稳定性的量度。

[0040] 可以如下计算非离子表面活性剂的HLB值

[0041] $$HLB = 20\,x\left(1 - \frac{M_l}{M}\right),$$

[0042] 其中，M_l为分子的亲脂性部分的摩尔质量并且M为整个分子的摩尔质量。因子20是自由选择的缩放因子。因此给出从0至20的缩放。HLB值为1表示亲脂性化合物，HLB值为20的化合物具有高的亲水性部分。介于3至8之间的值列入油包水乳化剂并且介于8至18之间的值列入水包油乳化剂。

[0043] 在一个优选的实施方案中，透粘膜递送系统的特征在于，至少一种乳化剂具有3至15的HLB值。具有在该范围内的HLB值的乳化剂特别好地适合于使含有艾地苯醌的内部疏水相在含有至少一种亲水性聚合物的外部亲水相中稳定化。具有大于15或小于3的HLB值的乳化剂的不利之处在于，它们不形成稳定的乳液并且因此导致不稳定的用于艾地苯醌的透粘膜递送系统。

[0044] 在一个优选的实施方案中，至少一种乳化剂包括聚山梨酸酯，失水山梨醇酯和/或聚氧亚乙基脂肪酸醚或其混合物，如例如以商品名Polysorbat 80、Span 83或者85以及Brij S2已知的那些，然而不限于此。

[0045] 此外优选的是，根据本发明的透粘膜递送系统另外包括至少一种自由基清除剂和/或抗氧化剂。至少一种自由基清除剂和/或抗氧化剂是这样的化合物，其防止或减少其它物质、特别是活性成分的不希望的氧化，并且因此抵抗透粘膜递送系统的老化。特别是，自由基清除剂和/或抗氧化剂的优异之处在于，它们防止敏感分子(在此特别是所含有的活性成分)的由于空气氧引起的氧化降解。

[0046] 特别优选的是，至少一种自由基清除剂为维生素E。

[0047] 至少一种自由基清除剂和/或抗氧化剂优选以基于透粘膜递送系统的总重量计约0.05至约0.2重量％并且优选约0.1至约0.2重量％的量包含于透粘膜递送系统中。

[0048] 此外，根据本发明的透粘膜递送系统可以含有另外的本领域技术人员已知的添加剂。这些添加剂包括矫味剂，着色剂，掩蔽味道的物质，渗透促进剂，甜味剂，填充剂，液态、优选亲脂的助剂和/或pH稳定剂。

[0049] 此外优选的是，根据本发明的透粘膜递送系统的内部疏水相占约30至约60重量％并且优选约40至约50重量％，基于透粘膜递送系统的总重量计。

[0050] 如果超过约60重量％的量，则不利之处在于，不再能够制备均匀的乳液。如果低于约30重量％的量，则不再能够将必要量的活性成分布置在根据本发明的透粘膜递送系统中。

[0051] 此外优选的是，根据本发明的透粘膜递送系统的外部亲水相占约20至约70重量％，优选约30至约40重量％，基于透粘膜递送系统的总重量计。

[0052] 如果超过约70重量％的量，则不利之处在于，不再能够制备均匀的乳液。

[0053] 如果低于约20重量％的量，则不利之处在于，不再能够将必要量的活性成分布置在根据本发明的透粘膜递送系统中。

[0054] 此外优选的是，乳化剂占约2至约7重量％并且优选约3至约6.5重量％，基于根据本发明的透粘膜递送系统的总重量计。

[0055] 如果超过约7重量％的量，则不利之处在于，乳液在物理上发生变化。

[0056] 如果低于约2重量％的量，则不利之处在于，不能够将疏水相稳定在亲水相中。

[0057] 根据本发明的用于艾地苯醌的透粘膜递送系统具有约0.5cm^2至约10cm^2，优选约2cm^2至约8cm^2的表面积。

[0058] 在这种情况下，根据本发明的透粘膜递送系统具有约50g/m^2至约250g/m^2，优选约75g/m^2至约225g/m^2的单位面积重量。

[0059] 这相当于约20μm至约500μm，优选约50μm至约300μm的层厚度。

[0060] 根据本发明的用于艾地苯醌的透粘膜递送系统在口腔中优选在少于约30min的时间段内，更优选在少于约15min的时间段内，并且非常特别优选在少于约10min的时间段内溶解。

[0061] 本发明还涉及用于制备根据本发明的用于艾地苯醌的透粘膜递送系统的方法。所述方法包括以下步骤：

[0062] a1)制备包含至少一种亲水性聚合物的水溶液；

[0063] a2)制备包含艾地苯醌和至少一种疏水性物质的第二溶液，其中步骤a1)或者a2)的两种溶液的至少一种另外包含至少一种乳化剂；

[0064] b)混合来自步骤a1)和a2)的两种溶液，以获得乳液；和

[0065] c)涂抹和干燥根据步骤b)获得的乳液，使得经干燥的乳液具有约50至约250g/m^2的单位面积重量。

[0066] 本发明还涉及根据上述方法能够获得的用于艾地苯醌的透粘膜递送系统。

[0067] 最后，本发明涉及作为药物的上文详细描述的用于艾地苯醌的透粘膜递送系统以及根据上述方法能够获得的用于艾地苯醌的透粘膜递送系统。

[0068] 此外，本发明涉及用于艾地苯醌的透粘膜递送系统，其用于治疗弗里德赖希氏共济失调(Friedreichscher-Ataxie)、Duchenne肌营养不良、原发渐进性多发性硬化、莱伯遗传性视神经病。

[0069] 在下文借助于非限制性实施例阐述本发明。

[0070]

实施例 1：

样品	PVA 4-88 [%]	乳化剂 [%]	乳化剂的 HLB 值	内部疏水相				其它 [%]	评价
				MS [%] LogP = 2.24	DMI [%] LogP = -0.6	TBC [%] LogP = 4.7	EUC [%] LogP = 2.8		
38	39.90	---		---	25.00	25.00	---	0.10 维生素 E	没有乳液
45	38.80	4.74 PS80	15.0	47.46	---	---	---	0.11 维生素 E	良好
46	39.77	---		5.05	25.08	---	---	0.11 维生素 E	物理上改变
47	38.32	4.19 PS80	15.0	23.86	---	---	23.93	0.14 维生素 E	良好
48	37.92	5.31 PS80	15.0	23.86	---	23.58	---	0.12 维生素 E	良好
49	39.95	---		---	49.93	---	---	0.13 维生素 E	不均匀
50	39.59	---		---	24.73	---	24.65	0.12 维生素 E	物理上改变
51	39.89	---		---	27.97	25.02	---	0.11 维生素 E	物理上改变
52	39.55	1.97 PS80	15.0	---	---	---	48.56	0.15 维生素 E	稍微不均匀
53	39.42	5.45 PS80	15.0	---	---	22.92	22.94	0.10 维生素 E	良好
54	37.34	6.79 PS80	15.0	---	---	46.43	---	0.11 维生素 E	不均匀
55	37.50	5.00 PS80	15.0	47.40	---	---	---	0.10 维生素 E	良好
56	36.40	8.00 PS80	15.0	---	---	45.50	---	0.10 维生素 E	物理上改变
57	39.50	1.00 PS80	15.0	---	49.40	---	---	0.10 维生素 E	不均匀
58	36.90	5.00 PS80	15.0	24.00	---	---	24.00	0.10 维生素 E	良好
59	35.90	6.00 PS80	15.0	24.00	---	24.00	---	0.10 维生素 E	良好
60	39.60	6.00 PS80	15.0	14.00	---	19.00	14.00	0.10 维生素 E	良好
61	35.90	6.00 PS80	15.0	14.00	5.00	15.00	14.00	0.10 维生素 E	良好

[0071]

64	32.10	6.00 Atmos 300 6.00 PS80	2.5 15.0	13.00	---	10.00	13.00	0.10 维生素 E 0.10 vit. E. TPGS 4.50 三氯蔗糖 0.20 专利蓝	不均匀
75	36.90	6.00 PS80	15.0	10.00	---	19.00	18.00	0.10 维生素 E	良好
76	36.90	6.00 Brij S2	4.90	10.00	---	19.00	18.00	0.10 维生素 E	良好
77	36.90	4.00 PS80 2.00 Brij S2	15.0 4.9	10.00	---	19.00	18.00	0.10 维生素 E	良好
78	37.40	3.50 PS80 1.50 Brij S2	15.0 4.90	9.00	---	17.00	16.00	0.10 维生素 E 1.00 柠檬 3.00 薄荷 1.50 三氯蔗糖	良好
79	37.00	3.50 PS80 1.50 Brij S2	15.0 4.90	9.00	---	15.00	14.40	0.10 维生素 E 5.00 留兰香油 3.00 掩蔽矫味剂 1.50 三氯蔗糖	良好

[0072] PVA 4-88:聚乙烯醇(外部亲水相)

[0073] PS80:聚山梨酸酯80

[0074] MS:水杨酸甲酯

[0075] TBC:柠檬酸三丁酯

[0076] EUC:桉叶油醇

[0077] DMI:二甲基异山梨醇(Dimethylisosorbid)

[0078] Atmos 300:单甘油酯和二甘油酯

[0079] 根据本发明的实施例45、47、48、53、58至61以及75至78全部形成物理和化学上稳定的乳液。不含有乳化剂并且不含有疏水性物质的对比实施例38没有形成乳液。不含有乳化剂的对比实施例49至51不均匀或者显示出物理上的改变。对比实施例52显示出稍微不均匀,因为其不含有足够的乳化剂。对比实施例54、56和57是不均匀的,因为它们不含有疏水性物质。对比实施例64含有非根据本发明的乳化剂ATMOS300,使用其导致不均匀的乳液。

实施例2:

[0080] 如下测定用于示例性根据本发明的组合物的艾地苯醌的饱和浓度。

[0081] 将艾地苯醌以过量添加至内部疏水相,从而即使在长时间搅拌之后仍然存在活性成分的固体沉淀物。然后通过离心去除沉淀物。获得的上清液含有饱和浓度的艾地苯醌。这以分析方式例如借助HPLC进行测定。

[0082]

量[重量%]	成分
0.17	维生素E
6.74	聚山梨酸酯80
19.29	水杨酸甲酯
34.46	桉叶油醇
36.44	柠檬酸三丁酯
2.89	Brij S2

[0083] 在上述组合物中,艾地苯醌在室温时具有145g/l的饱和浓度以及在4℃时具有103g/l的饱和浓度。