

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01818839.7

[51] Int. Cl.

*A61K 31/662 (2006.01)*  
*A61K 31/355 (2006.01)*  
*A61K 8/64 (2006.01)*  
*A61K 8/58 (2006.01)*  
*A61K 8/49 (2006.01)*  
*A61Q 1/00 (2006.01)*

[45] 授权公告日 2006年7月5日

[11] 授权公告号 CN 1262274C

[51] Int. Cl. (续)

*A61Q 5/02 (2006.01)*

*A61Q 11/00 (2006.01)*

*A61Q 19/00 (2006.01)*

*C07F 9/141 (2006.01)*

*A61P 17/16 (2006.01)*

[22] 申请日 2001.11.14 [21] 申请号 01818839.7

[30] 优先权

[32] 2000.11.14 [33] US [31] 60/247,997

[86] 国际申请 PCT/AU2001/001476 2001.11.14

[87] 国际公布 WO2002/040034 英 2002.5.23

[85] 进入国家阶段日期 2003.5.14

[71] 专利权人 生命健康科学有限公司

地址 澳大利亚墨尔本

[72] 发明人 西蒙·迈克尔·韦斯特

罗伯特·J·韦尔迪基奥

戴维·坎纳尔

审查员 王灵茹

[74] 专利代理机构 北京金信立方知识产权代理有限公司

代理人 吴磊

权利要求书 4 页 说明书 33 页

[54] 发明名称

磷酸盐衍生物复合物

[57] 摘要

本发明提供了一种含有以下反应产物的组合物：a) 一个或多个羟基化活性物质的一个或多个磷酸盐衍生物；和 b) 一个或多个配位剂，其选自由两性表面活性剂、阳离子表面活性剂、带有氮官能团的氨基酸和富含这些氨基酸的蛋白质组成的组。

1. 一种含有如下物质的反应产物的组合物：
- (a) 一个或多个羟基化活性物质的一个或多个磷酸盐衍生物；和
- (b) 一个或多个配位剂，其选自由两性表面活性剂、阳离子表面活性剂、带有氮官能团的氨基酸和富含这些氨基酸的蛋白质组成的组。
2. 根据权利要求 1 所述的组合物，其中配位剂选自由硅酮表面活性剂、烷基氨/胺甜菜碱、磺基甜菜碱，磷酸甜菜碱，亚磷酸甜菜碱，咪唑翁盐 (imidazolium) 和直链单羧基和二羧基两性电解质，四铵盐，和阳离子烷氧基单脂肪胺和阳离子烷氧基二脂肪胺。
3. 根据权利要求 1 所述的组合物，其中配位剂是 N-月桂亚氨二-丙酸盐。
4. 根据权利要求 1 所述的组合物，其中配位剂选自根据下式的三取代胺：
- $$\text{NR}^1\text{R}^2\text{R}^3$$
- 其中， $\text{R}^1$  选自包含  $\text{R}^4$  和  $\text{R}^4\text{CO}$  的组，其中  $\text{R}^4$  是直链或者支链的 C6-C22 的混合烷基；
- $\text{R}^2$  和  $\text{R}^3$  者都是  $\text{R}^5$ ，或者一个是  $\text{R}^5$ ，一个是 H，其中  $\text{R}^5$  选自包含  $\text{CH}_2\text{COOX}$ ， $\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{SO}_3\text{X}$ ， $\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{OPO}_3\text{X}$ ， $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOX}$ ， $\text{CH}_2\text{COOX}$ ， $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{SO}_3\text{X}$  或  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{OPO}_3\text{X}$  的组，X 是 H、Na、K 或链烷醇胺；和

当  $R^1$  是  $R^1CO$  时,  $R^2$  可以是  $(CH_3)$ ,  $R^3$  可以是  $(CH_2CH_2)N$   
 $(C_2H_4OH)-H_2CH_2OPO_3Na$ , 或者,  $R^2$  和  $R^3$  都可以是  $N(CH_2)_2N(C_2H_4OH)$   
 $CH_2COOH$ 。

5 5. 根据权利要求 1 所述的组合物, 其中阳离子表面活性剂选自包含以下物质的组:

(a)  $RN+(CH_3)_3 Cl^-$ ; ;

(b)  $[R_2N^+ CH_3]_2 SO_4^{2-}$ ;

(c)  $RCON(CH_3)CH_2CH_2CH_2N^+(CH_3)_2C_2H_4OH]_2 SO_4^{2-}$ ;

10 (d)  $RN[(CH_2CH_2O)_xCH_2OH][(CH_2CH_2O)_y]$ , 其中 X 和 Y 是从 1 到 50  
 的整数; 和

其中 R 是 C8 -C22 的直链或支链烷基或混合烷基。

6. 根据权利要求 1 所述的组合物, 其中配位剂是选自精氨酸、赖氨酸  
 15 或组氨酸的氨基酸。

7. 根据权利要求 1 所述的组合物, 其中一个或多个羟基化活性物质是  
 电子转移剂。

20 8. 根据权利要求 7 所述的组合物, 其中电子转移剂是生育酚。

9. 根据权利要求 1 的组合物, 其中含有一个羟基化活性物质的多于一个的磷酸盐衍生物。

10. 根据权利要求1的组合物，其中含有多于一个羟基化活性物质的多于一个的磷酸盐衍生物。
- 5 11. 一种用于人、动物或植物的治疗配方，其含有：
- (a) 有效量的(i)和(ii)的反应产物：
- (i) 一个或多个羟基化活性物质的一个或多个磷酸衍生物；和
- (ii) 一个或多个配位剂，其选自两性表面活性剂、阳离子表面活性剂、带有氮官能团的氨基酸和富含这些氨基酸的蛋白质组成的组；和
- 10 (b) 可接受的载体。
12. 一种提高羟基化活性物质生物利用率的方法，包括：
- 将(a)一个或多个羟基化活性物质的一个或多个磷酸衍生物，与
- 15 (b)一个或多个配位剂进行反应，配位剂选自由两性表面活性剂、阳离子表面活性剂、带有氮官能团的氨基酸和富含这些氨基酸的蛋白质组成的组。
13. 根据权利要求12的方法，进一步包括添加载体的步骤。
- 20 14. 含有效量的一个或多个羟基化活性物质的治疗配方在制备给予主体的药物上的应用，所述配方包含：
- (a) 有效量的(i)和(ii)的反应产物：

- (i) 一个或多个羟基化活性物质的一个或多个磷酸衍生物；和
  - (ii) 一个或多个配位剂，其选自两性表面活性剂、阳离子表面活性剂、带有氮官能团的氨基酸和富含这些氨基酸的蛋白质组成的组；和
- 5 (b) 可接受的载体。

15. 一种如权利要求 1 所述的组合物，该组合物包括反应物：

- (c) 一个或多个生育酚的磷酸盐衍生物；和
  - (d) 一个或多个配位剂，其选自由两性表面活性剂、阳离子表面活性剂、带有氮官能团的氨基酸和富含这些氨基酸的蛋白质
- 10 组成的组。

16. 一种如权利要求 1 所述的组合物，该组合物包括反应物：

- (a) 一个或多个羟基化活性物质的一个或多个磷酸衍生物；和
  - (b) 一个或多个配位剂，其选自由两性表面活性剂和阳离子表面活性剂组成的组。
- 15

17. 一种如权利要求 1 所述的组合物，其中该组合物是可吸收的，所述组合物含有反应物：

- (a) 一个或多个羟基化活性物质的一个或多个磷酸衍生物；和
  - (b) 一个或多个配位剂，其选自由含有氮官能团的氨基酸和富含这些氨基酸的蛋白质组成组成的组。
- 20

## 磷酸盐衍生物复合物

### 5 发明领域

本发明涉及磷酸盐衍生物的复合物。更具体地，本发明涉及羟基化了的活性化合物的磷酸盐衍生物的复合物。

### 发明背景

10 在本说明书中，在引用或讨论技术文件、行为或物品之处，这种引用或讨论不能被视作是认可该技术文件、行为或物品在优先权日是：

(a) 共有常识的一部分；或者

(b) 已知与解决有关本说明书的任何问题的尝试相关的。

上个世纪，量化结构活性关系（QSAR）已经发展并成为医药化学研  
15 究项目的主导。QSAR 方法产生了数学模型来描述药物制剂的生物学功能。源于对生物学活性的数学描述是以两个假设为特征的，这两个假设是有关化合物的化学结构与生物学效能之间的关系的。假设之一是能够将化合物的化学结构转化为与化合物的生物学活性有关的数字描述符。假设之二是能够在数学描述符和潜在的生物学活性之间建立起定量的  
20 关系。

数学描述符通常或是生理化学的，例如 pKa 或分配系数，或者是亚结构的，例如功能基团（如 CO<sub>2</sub>R 或 SH）的存在或缺失，数学描述符还帮助制剂化学家提高具有生物活性的化合物的可溶性。

这被认为是围绕着旨在增加源于各种剂型的药物的溶解率和分散率的基本策略的。理论上讲，这些策略使药物更利于被吸收，它们还涉及诸如共溶解添加剂、固态处理和前体药物改进的技术。

### 脂类作为载体

5 许多药物是脂溶性而不是水溶性的，因此，脂类被选作这些药物的载体。脂类被选作药物载体是基于其可消化性。表面活性剂和共溶解添加剂能够通过增加肠内的溶解作用而促进消化，通过肠上皮细胞促进乳糜微滴/VLDL 的形成而增进淋巴运输。

基于脂类的剂型，特别是，利用甘油三酯油剂、非表面活性剂和药物的均质混合物的、自身乳化药物递送系统（SEDDS）和自身微乳化药物递送系统（SMEDDS），已经显示出能够克服某些障碍，使被选择的药物产生改良的吸收特征和更好的体内重复性。

SEDDS and SMEDDS 能够被填充入软或硬胶质胶囊，使胶囊内容物释放后暴露于水介质的温和搅动而迅速乳化。乳化作用后，精细的小油滴（直径 $< 5 \mu\text{m}$ ）迅速从胃排空，并促进亲脂药物广泛地分布于整个胃肠道。精细小油滴的分布增加了药物分配入肠道的表面积，理论上讲会促进吸收。

### 衍生化

另一种提高可溶性的策略是将化合物衍生化，又称形成前体药物。许多不符合需要的性质会使潜在的非常有价值的药物不能用于临床。衍生化长期以来就被认为是提高这些药物的效能和生物利用度的重要手段。除非表现出足够的稳定性、可溶性、透过性和一旦被吸收进体循环回复到母体化合物的能力，前体药物可能仅具有有限价值。

例如，较早的解决该问题的尝试涉及与糖或者多元醇形成共价键。然而，由于药物活性再生之前必须去除附加的取代基，这就产生了其它问题。例如，生育酚聚乙二醇琥珀酸盐（TPGS）被作为 $\alpha$ -生育酚的水溶性衍生物而出售。有迹象表明：即使当胆汁分泌减弱时，该衍生物也能被吸收。然而，与琥珀酸酯相连的酯键的水解问题和由此产生的聚乙二醇 1000 的代谢问题似乎并未被解决。酯基是否水解以及何时水解并不确定。如果酯基不水解，那么生育酚就不会释放，也不会体内起作用。如果酯基水解，那么下一个问题是机体是否能够代谢并去除聚乙二醇副产物。如果机体不能代谢副产物，那么副产物就会积聚而导致副作用。TPGS 产品也不便并不易用于临床。

#### 当前药物增溶策略的局限性

现在，QSAR 仍然是帮助发现、定量和评价可能的生物学活性的有用工具。然而，由于不能有效地为三维特征产生描述符，例如疏水性和包括氢键结合的药物相互作用的某些电子效应，QSAR 已经受到指责。还知道在有关各种生物学过程的描述中，包括胃肠吸收、分布、代谢和排泄，QSAR 是不充分的。

脂类剂型策略的发展是有帮助的，但其仅建立在这一假设上，即，重要的有生物活性的物质是被动吸收的，提供溶解梯度会促进吸收。该假设是有缺陷的，而且无法解释主动吸收的可能性。因此，该递送策略仍然是有限的，而且不能解释这样的事实，即使在最佳剂型后，食物中溶解性不好的营养物质的吸收也很高。

当通过形成小的脂性人工乳糜颗粒这一概念，认识到酯衍生作用和 SEDDS 的增溶作用能够促进淋巴运输时，这些方法是效率低下的，而且

可能更重要的，这些方法允许代谢而不是增加能够被运输蛋白识别的、完整的脂性显微结构的运输。因此，使用可选择的以前的剂型策略可能会更加限制 $\alpha$ -生育酚的临床应用，并导致效能降低。

#### QSAR 制剂方法局限性的例子

- 5        生育酚（维生素 E）是吸收差的脂溶性维生素，由于酚基的氧化作用化学上不稳定。天然生育酚中的大部分目前是从大豆油的蒸馏物中提取的，并表现为简单取代的酯—或者是琥珀酸酯或者是醋酸酯的衍生物。这主要被用来阻止酚基氧化并增加稳定性。衍生化还被认为能够促进淋巴运输。已经有很多通过脂类制剂的方法，加强醋酸 $\alpha$ -生育酚淋
- 10      巴运输的尝试。然而，尽管有些改进，追加口服后， $\alpha$ -生育酚酯的吸收度仍然很差并产生大量的患者之间的差异。相反地，饮食摄入维生素 E 可以引起血浆和红细胞中 $\alpha$ -生育酚的含量迅速、线性的增加。

用现有的口服制剂策略，包括苯妥英、维生素 A 和 CoQ<sub>10</sub>，其它的药物和营养品也会产生不佳而且可变的吸收性能，提示是物理化学因素而

15      不是分散、消化和增溶作用控制着它们的生物活性。

#### 运输

近年来，某些有药理活性的化合物例如药品和营养品（维生素 E、泛醌等）穿越生物膜的吸收已经很明显，诸如磷脂这样内生的重要化合物的可能是生物利用度的限制因素。正如所揭示的，这样的生物学过程

20      很难进行数学化描述，因为它们通常是多维的。因此提出：许多有生物活性的化合物的肠胃吸收和运输是依赖于其它运输机制的。

研究表明 $\alpha$ -生育酚是有效的抗氧化剂，能够防止次黄嘌呤/黄嘌呤氧化酶引起的氧化损伤。磷酸 $\alpha$ -生育酚比生育酚或其琥珀酸酯更加易

溶于水。这些研究表明  $\alpha$ -生育酚磷酸盐不仅促进乳糜微滴的形成，而且提高了组织穿过性。

因此，有效的药物递送技术要求药物不仅在含水的生物介质中可溶，而且在合适的形态下，能够允许单个的药物分子或者非常小的药物分子聚合体的运输。该目标对溶于脂、但不明显溶于水的药物可能很难实现。这样的药物分子具有疏水区，在高介电常数、富含水的介质中，那里是传送发生的地方，疏水区形成大的聚合物。结果，已经有研究发现能够增加药物水溶性的药物递送系统。

未公开的国际专利申请 PCT/AU00/00452 教导了在保持醇类复合物的条件下，磷酸化醇类复合物的形成。这些醇类复合物包括激素、植物甾醇、生育酚（苯并二氢吡喃）、维生素 K1 和其它可溶于油的维生素和饮食补充剂，还有羟氨苄青霉素这样的药物复合物。这些磷酸化的醇类复合物比醇类复合物自身更易溶于水，但是，希望得到更高水平的生物利用率。

总之，水溶性差的化合物的有效递送不仅需要向肠壁的输送，还需要促进穿过肠壁的输送。需要一种包含这些概念的药物递送系统。

当以下讨论涉及生育酚时，也应当理解同样的原理适用于任何药物的羟基化合物。

### 生育酚

维生素 E（生育酚）是皮肤动力学必需的部件，已知它对皮肤健康非常重要，缺乏时表现为角质化、鳞状脆弱皮肤、表皮增厚、剥落、损伤、慢性感染、炎症和红斑。维生素 E 是主要的天然产生的保护皮肤免受压力的脂溶剂，还是主要的保护细胞膜脂类免于过氧化的脂溶剂。

由于暴露于日常元素—阳光，风和水，皮肤经受持续的压力。结果，许多化妆品，例如洗液、滋润霜、洗发精和护发剂，普遍含有各种形式的维生素 E 以帮助维持皮肤健康，和/或减轻和/或保护毛发和皮肤免受来自紫外辐射和其它环境中产生的自由基的损伤。为了帮助维持皮肤的健康，非常有必要使维生素 E 到达真皮的靶区域。达到该目标的最直接的方法是局部配方用于受影响的区域。然而，用现有配方将维生素 E 局部用于皮肤成效不稳定，因为皮肤能够建立难以透过的屏障阻碍许多外部因素。提供方法使维生素 E 穿过表皮到达真皮非常关键。

相信使用醋酸生育酚的局部配方不能够在表皮层之上传送足够的生育酚，因此益处很小。因为醋酸生育酚酯是一种脂类物质，需要水包油的乳剂剂型，从这种剂型进行吸收远非理想。

更多的磷酸生育酚有生物活性的盐开始被化妆品设计师所使用。由已知的磷酸化过程制备的产品是磷酸单生育酚 (TP)、磷酸双生育酚 (T2P)、二磷酸单生育酚 (TP2) 和二磷酸双生育酚的混合物 (T2P2)。TP 是已知的磷酸化过程的理想产物，因为它是亲水性的。当 T2P、TP2 和 T2P2 被水解而产生更多想要的亲水性组分 TP 时，一些未反应的生育酚 (T) 也形成了。

在混合物能够被用于化妆品之前，必须增加水溶性。T2P 水溶性差，因此在现有技术中被去除或改进。除非选择合适的溶剂，这会耗费时间而且价格高昂，还会产生不想要的溶剂残渣。

### 配方的特性

化妆品必须有美感而且令人乐于使用。当然，产品必须适于眼、皮肤和口部粘膜，而且整体的毒性应适合局部使用。为口部粘膜和/或唇

部护理而设计的使用还必须具有可接受的气味。如果醋酸生育酚在起泡和清洁产品中被用作维生素 E 的来源，那么需要去除或改进疏水物质，以减缓它们的泡沫抑制性能。消费者开始青睐将透明的软膏、洗液和凝胶载体用在皮肤和毛发上，尤其是对婴儿护理而言，因为这是纯净与温和的标志。现有的磷酸生育酚不能用在透明产品中，因为它们的水溶性有限而形成不透明的乳剂。

最后，用现有磷酸生育酚混合物制成的不透明的软膏和洗液，在温度升高和低于冰点的温度下还有相当大的稳定性问题，因为磷酸生育酚的水溶性有限。

因此，需要一种能够提供增强的生物利用率和/或配方特性的药物递送系统。

### 发明概述

本说明书中，术语“羟基化活性物质”是指的是具有羟基的化学物质，可以被磷酸化，并且（在非磷酸化形式下）具有理想的活性。术语“羟基化活性物质”包括，但不限于：药物、维生素、植物化学物、化妆品、营养品 和其他健康补充物。羟基化活性物质可以通过口头的、局部的、吸入的、眼内的（ophthalmic）、静脉内的、肠内的、肠道外的或其他适当的表现方式包括商业上使用的方式，来进行使用。

本发明涉及一项发现，即，羟基化活性物质的一个或多个磷酸盐衍生物与配位剂的反应产物具有有用的性能，配位剂选自两性表面活性剂、阳离子表面活性剂、带有氮官能团的氨基酸和富含这些氨基酸的蛋白质。

根据本发明，提供了一种含有以下反应产物的组合物：

(a) 一个或多个羟基化活性物质的一个或多个磷酸盐衍生物；和

(b) 一个或多个配位剂，配位剂选自：由两性表面活性剂、阳离子表面活性剂、带有氮官能团的氨基酸和富含这些氨基酸的蛋白质组成的组。

优选地，一个或多个羟基化活性物质的磷酸盐衍生物与配位剂的摩尔比在 1: 10 到 10: 1 的范围内。优选地，一个或多个羟基化活性物质的磷酸盐衍生物与配位剂的摩尔比在 1: 2 到 2: 1 范围内。本领域的熟练人员能够理解：产生的组合物是由使用的配位剂数量决定的、羟基化活性物质的络合和非络合的磷酸盐衍生物的混合物。

在一个优选实施方案中，提供了一种治疗配方，含有：(i) (a) 和 (b) 的反应产物；和 (ii) 可接受的载体。

根据本发明的第二个方面，提供了一种提高羟基化活性物质生物利用率的方法，包括：

将 (a) 一个或多个羟基化活性物质的一个或多个磷酸盐衍生物，与 (b) 一个或多个配位剂进行反应，配位剂选自：由两性表面活性剂、阳离子表面活性剂、带有氮官能团的氨基酸和富含这些氨基酸的蛋白质组成的组。

优选的，进一步包括添加合适的载体的步骤。

还提供了以有效量的一个或多个羟基化活性物质将治疗配方用于主体的方法，包括将含有以下物质的治疗配方用于主体：

(a) 有效量的 (i) 和 (ii) 的反应产物：

(i) 一个或多个羟基化活性物质的一个或多个磷酸衍生物；和

(ii) 一个或多个配位剂，配位剂选自：由两性表面活性剂、阳离子表面活性剂、带有氮官能团的氨基酸和富含这些氨基酸的蛋白质组成的组；和

(b) 可接受的载体。

- 5 配位剂将羟基化活性物质上的亲水区域增加到具有相对高的电荷、还吸引水分子（更强的水溶性）的区域，这会使产生的复合物比母体羟基化活性物质具有更好的生物利用率。这可能是由于复合物的输送，在接近肠壁处以衍生物的形式进行，产生有效的运输和较高的组织通过性。此外，新复合物被水轻微分解为原来的复合物组分，因而释放药物，
- 10 该过程不需要酶的作用或者任何其他反应来释放羟基化活性物质。

复合作用行使将脂类转化到表面活性剂的作用，使活性化合物更好的乳化。在许多情形下，复合作用对药品工业极有价值。复合作用通过增加溶解性，将某些只能用于注射的剂型转变为可以口服的产品。复合作用还可以减少注射时间，增加对生物利用率的可知性，还能够进一步

15 发展那些以前临床使用被低下的生物利用率所限的化合物。

在一个优选实施方案中，一个或多个羟基化活性物质是电子转移剂。优选地，电子转移剂之一是生育酚。已经发现，比母体磷酸生育酚更好地溶解于水的磷酸生育酚复合物能够形成。此外，在形成这些复合物之前，必须去除所有的 T2P。因为这些磷酸生育酚复合物更加亲水，

20 它们对化妆品制剂非常有用。具有三胺的磷酸生育酚复合物既可以作为表面活性剂，又可以作为维生素 E 的活性源，由于其较高的水溶性和形成较好的乳剂、以及如果用在口服或注射剂型中最终形成乳糜颗粒的能力，它通过迅速达到限制 CMC 的速率而获得较高的生物利用率。

## 发明详述

以下术语用于本说明书始终，其具有如下含义：

术语“羟基化活性物质”如上文所限定。羟基化活性物质的例子包

5 括但不限于：

1. 电子转移剂（如下文所定义）
2. 麻醉镇痛剂，如吗啡和利富吩（羟甲左吗南），
3. 非麻醉镇痛剂，如可待因和醋氨酚，
4. 皮质甾类，如可的松，
- 10 5. 麻醉剂，如异丙酚，
6. 抗呕剂，如东莨菪碱，
7. 类交感神经药物，如肾上腺素和多巴胺，
8. 抗癫痫药物，如磷苯妥英，
9. 抗炎症药物，如布洛芬，
- 15 10. 甲状腺激素和抗甲状腺药物，包括甲状腺素，
11. 植物化学药，包括 $\alpha$ -红没药醇、丁香酚、水飞蓟素、大豆异黄酮，
12. 环烯醚萜苷，包括桃叶珊瑚苷和梓醇，
13. 倍半萜烯内酯，包括由山金车花 (*Arnica chamissonis*) 产生
- 20 的假愈创内酯，
14. 萜烯，包括迷迭香酸和迷迭香酚，
15. 苯酚苷，包括水杨酸水杨甙、水杨醇和水杨酸，
16. 三萜单甾醇或 $\alpha$ -山萮苣醇，和异山萮苣醇，

17. 间- 羟基苯乙酸衍生物 taraxacoside,
18. 氢醌衍生物, 包括熊果苷,
19. phenylalkanones, 包括姜醇和 shagaols,
20. Hypercin, 和
- 5 21. acylphloroglucides 包括黄腐酚、蛇麻酮、律草酮和  
2-methylbut-3-en-2-ol。

本文使用的术语“电子转移剂”是指一类羟基活性物质, 其在非磷酸化形态能够接受一个电子而产生相对稳定的分子自由基、或者接受两个电子而使化合物参与可逆的氧化还原体系。能够被磷酸化的电子转移剂类别的例子包括羟基苯并二氢吡喃, 包括光学异构形式和消旋形式的  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  型母育酚 (如生育酚) 和生育三烯酚; 醌醇 (作为维生素 K1 还原形态) 和泛醌; 包括视黄醇的羟基类胡萝卜素; 和维生素 C 酸。

本文使用的术语“有效量”是指以能够测量的、在减缓一种或多种症状中有效的数量, 到达人或动物靶部位的量。

15 本文使用的术语“可接受的载体”是指当以肠胃外或肠内剂型用于治疗人、动物或植物时, 被药品、食品或化妆品领域中的熟练人员认为是无毒的载体。例如, 可吸收的组合物可以包括磷脂, 例如卵磷脂、脑磷脂及相关的化合物。

“羟基化活性物质的磷酸盐衍生物”包括通过氧原子与磷酸盐基团上的磷原子共价连接的化合物。代表性地, 氧原子来自电子转移剂上的羟基基团。磷酸盐衍生物可以游离磷酸及其盐的形式存在, 因而二磷酸酯包含两个分子的电子转移剂, 混合酯包含两个不同的化合物, 其选自电子转移剂, 磷脂酰化合物 (其中游离磷酸盐的氧原子与烷基或取代烷

基形成价键)。例如, 可以与磷酸抗坏血酸相混合或者以磷酸抗坏血酸/生育酚的形式提供磷酸生育酚。类似地, 磷酸抗坏血酸可以与磷酸生育三烯酚和/或磷酸泛醌结合。类似地, 磷酸视黄基可以与磷酸生育酚和/或磷酸抗坏血酸结合。

- 5 可以通过任何适宜的方法完成磷酸化作用。优选地, 根据国际专利申请号 PCT/AU00/00452 中的方法, 用  $P_4O_{10}$  将羟基化活性物质中的羟基基团磷酸化。可以用本领域熟练人员已知的方法水解过多的二磷酸盐衍生物。

配位剂可以选自烷基氨/胺甜菜碱, 磺基甜菜碱, 磷基甜菜碱, 亚磷酸甜菜碱, 咪唑翁盐(imidazolium)和直链氨基和二羧基两性电解质, 四铵盐, 和阳离子烷氧基化单和双脂肪胺, 和具有氮官能团的氨基酸和富含这些氨基酸的蛋白质。优选的配位剂是 N-十二烷基亚氨二丙酸酯。

具有氮官能团的氨基酸包括谷氨酸、精氨酸、赖氨酸和组氨酸。富含这些氨基酸的蛋白质也可以用作配位剂, 例如酪蛋白。当组合物需要  
15 被吸收时, 使用这些配位剂

两性表面活性剂可以是两性表面活性剂, 即, 在特定的 pH 范围内它们显示出明确的等电点; 或者是两性离子表面活性剂, 即, 在整个 pH 范围内, 它们是阳离子性的, 通常不表现出确定的等电点。这些两性表面活性剂的例子有三取代胺类, 例如那些根据下式的三取代胺:



其中,  $R^1$  选自包含  $R^4$  或  $R^4CO$  的组, 其中  $R^4$  是直链或支链的从 C6 到 C22 的混合烷基。

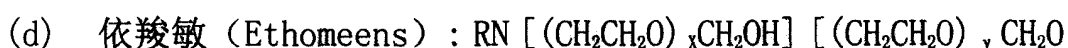
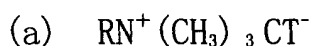
$R^2$  和  $R^3$  两者都是  $R^5$ , 或者一个是  $R^5$ , 一个是 H, 其中  $R^5$  选自包

含  $\text{CH}_2\text{COOX}$ ,  $\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{SO}_3\text{X}$ 、 $\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{OPO}_3\text{X}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOX}$ 、 $\text{CH}_2\text{COOX}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{SO}_3\text{X}$  或  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{OPO}_3\text{X}$  的组, X 是 H、Na、K 或链烷醇胺。

此外, 当  $\text{R}^1$  是  $\text{RCO}$  时,  $\text{R}^2$  可以是  $(\text{CH}_3)$ ,  $\text{R}^3$  可以是  $(\text{CH}_2\text{CH}_2)\text{N}(\text{C}_2\text{H}_4\text{OH})-\text{H}_2\text{CH}_2\text{OPO}_3\text{Na}$ , 或者,  $\text{R}^2$  和  $\text{R}^3$  都可以是  $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_4\text{OH})\text{CH}_2\text{COOH}$ 。

商业上的例子是 Henkel/Cognis 出售的 DERIPHAT, Henkel/Cognis 出售的 DEHYTON, Goldschmidt 出售的 TEGOBETAINE 和 Rhone Poulenc 出售的 MIRANOL。

10 阳离子表面活性剂, 例如四铵化合物, 也会与磷酸生育酚这样的药物羟基化合物的磷酸化衍生物形成络合体。阳离子表面活性剂的例子包括:



H], 其中 X 和 Y 是从 1 至 50 的整数。

其中, R 是 C8 至 C22 的直链或支链烷基或混合烷基。

也可以使用包括亲水或疏水官能度的硅酮表面活性剂, 例如, 二甲聚硅氧烷 PG 甜菜碱, 氨基二甲硅油 (amodimethicone) 或者三甲硅烷基氨基二甲硅油 (trimethylsilylamodimethicone)。例如, Goldschmidt 化学公司 (Goldschmidt Chemical Co.) 的 ABILE9950。疏水物可以是 C6-C22 直链或支链烷基或混合烷基, 包括氟化烷基、氟硅氧烷和/或其

混合。亲水部分可以是羧烷基团或硫氧烷基团的碱金属、碱土、或链烷醇胺的盐。即磺基甜菜碱，亚磷酸甜菜碱或磷酸甜菜碱或其混合物。

5 这些复合物可以通过将一个或多个羟基化活性物质的一个或多个磷酸盐衍生物，与一个或多个配位剂反应而形成，配位剂选自两性表面活性剂和阳离子表面活性剂组成的组。羟基化活性物质磷酸盐衍生物的复合物，可以通过在生产过程中直接中和游离的磷酸酯作为适于络合的原料来制备，或者通过在完成化妆品制剂的过程中，将混合钠盐与配位剂原位混合来制备。

10 根据本发明的配方可以含有占组合物总重量约 0.5%-30%（重量百分比）的羟基化活性物质磷酸盐衍生物复合物，优选地，约 1%-20%（重量百分比），最优选地，约 3%-12%（重量百分比）。最最优选的羟基化活性物质磷酸盐衍生物复合物的含量是 5-10%（重量百分比）。

15 特别优选的，磷酸生育酚复合物是在本发明中很有用的电子转移剂磷酸盐复合物。由已知的磷酸化过程制备的磷酸生育酚产物是磷酸单生育酚 (TP)、磷酸双生育酚 (T2P)、二磷酸单生育酚 (TP2) 和二磷酸二生育酚 (T2P2) 的混合物。优选的产物通常是约 70:30 的 TP: T2P 的混合物，但其导致有限的水溶性。在混合物用于化妆品之前，根据本发明的起泡复合物的水溶性必须增加。

20 消费者开始青睐将透明的软膏、洗液和凝胶载体用在皮肤和毛发上，尤其是对婴儿护理而言，因为这是纯净与温和的标志。在本发明之前，可以得到的磷酸生育酚不能用在这种透明产品中，因为它们的水溶性有限而且形成不透明的乳剂。最后，由于磷酸生育酚有限的水溶性，用以前的磷酸生育酚混合物制备的不透明软膏和洗液，在温度升高和低

于冰点的温度下还有相当大的稳定性问题。

羟基化活性物质磷酸盐衍生物复合物是水溶性的，因而促进羟基化活性物质结合入以水为基础的药物和化妆品配方。复合物的水溶性也促进配方在很宽的温度范围内保持稳定，使得能够生产清澈透明的溶液。

5 还发现配位剂具有增强的表面活性，表现出很好的起泡特性。这使复合物可用于化妆品，如清洁剂和洗发剂。复合物提供了稳定的化妆品，用现在的羟基化活性物质配方在将问题最小化的同时，化妆品还能够被消费者接受。

羟基化活性物质磷酸盐衍生物复合物可用于各种产品，包括止汗  
10 棒、除臭棒、遮光剂、面部清洁剂、化妆品去除剂、润发剂、面部凝胶、水包油的滋润霜、洗液、护发剂、洗发剂、洗发护发香波、牙膏和起泡沫的身体洗涤剂。

本发明的配方或方法也可用于适用于皮肤的任何药物递送系统，包括片剂、凝胶剂、长效药剂、硬膏剂、气雾剂和其它为改变吸收动力学  
15 而设计的缓释或延迟释放系统。

本领域的熟练人员能够理解何种组分能够用作本发明组合物的合适载体。这些可以包括赋形剂，例如溶剂、表面活性剂、软化剂、防腐剂、着色剂、芳香剂等等。

本发明还提供了一种增加磷酸生育酚衍生物水溶性和/或清洁特性的  
20 的方法，包括将磷酸化的生育酚与一个或多个配位剂反应的步骤，配位剂选自由两性表面活性剂和阳离子表面活性剂组成的组。

## 实施例

现参照以下非限制性的例子进一步说明和解释本发明。

本实施例使用了以下组分。

Brij 72	POE2 硬脂酰醚, 得自 Unichema Americas
Brij 721	POE21 硬脂酰醚, 得自 ICI 或 Uniquema Americas
Carbopol 934 25%	得自 BF Goodrich
Cetiol LC	得自 henkel/Cognis
Cetiol V	得自 Henkel/Cognis
Cetiol 3600	得自 Henkel/Cognis
柠檬酸	得自 Henkel/Cognis
椰子酸-乙醇酰胺	得自 Croda
椰子油酰丙基甜菜碱	35% 称作 Velvetex BA 35 的商业制剂
Depyquart F	阳离子调节剂, 得自 Henkel/Cogines
Deriphat 160	97%的月桂-亚氨-二丙酸的自由流动粉末 得自 Henkel/Cognis
二钠-N-月桂 $\beta$ -亚氨 二丙酸盐	得自 Henkel/Cognis
Drakeol 9	LT 矿物油, 得自 Penreco
Emerest 132	硬脂酸, 得自 Cognis
Emerest 2400	得自 Henhel/Cognis
Emerest 2314	得自 Henhel/Cognis
Emulgin B2	得自 Henhel/Cognis
Germaben II	防腐剂, 得自 Sutton Labs
甘油	得自 henkel/Cognis
异硬脂酰咪唑啉	Miranol BM, 得自 Phone Poulenc
Kathon CG	得自 Rohm & Haas
Lanette 0	得自 Henkel/Cognis
月桂酸单乙醇酰胺	100%的称作 tandamide mea 的商业制剂 得自 Henkel/Cognis
微粒硅胶 (TiO <sub>2</sub> )	得自 Tayca Corp
混合蜡	Carnube, 石蜡, 蜂蜡, 得自 Crode
Natrasol 250 HHR	得自 Hercules
润滑油	得自 Croda
Pelemol PDD	丙稀乙二醇二辛酸盐/二癸酸盐, 得自 Phoenix
薄荷油	得自 Firmenich
P <sub>4</sub> O <sub>10</sub>	得自 China

红色氧化铁	得自 Warner Jenkinson
硅酮	聚二甲基硅氧烷聚合物
月桂醇钠-2-醚硫酸	得自 Dow Corning
月桂醇钠-3-醚硫酸	50%的称作 Standapol ES 250 的商业制剂
硬脂酰醇	得自 Henkel/Cognis
生育酚	得自 Henkel/Cognis
三乙醇胺	得自 Croda
	得自 Hoffman La-Roche
	得自 Henkel/Cognis

### 实施例 1

用两性表面活性剂制备磷酸生育酚复合物（复合物 A）

如 PCT/AU00/00452 所述，用  $P_4O_{10}$  处理生育酚，随后用  $T_2P_2$  水解。

- 5 产生的磷酸生育酚与等摩尔的二-钠-N-十二烷醇  $\beta$  亚氨二丙酸盐反应。调节水的含量以形成占固体总重约 30%-70% 的粘稠浆液。用柠檬酸或者额外的  $\beta$  亚氨表面活性剂调节 pH 至 6.0-6.5。可以通过任何常规的干燥方法，如炉盘干燥器，将浆液干燥为含有理想的活性物质浓度的浆液或粉末，用 fitzmill 研磨成理想大小的颗粒。终产物是自由流动的白
- 10 色至米色的粉末或含水浆液，二者都可以分散在水中。

### 实施例 2

- 用两性离子表面活性剂，由磷酸生育酚的钠盐制备磷酸生育酚复合物（复合物 B）。用手部泡沫试验测试磷酸生育酚钠盐、两性离子表面活性剂和复合物 B 的起泡特性。
- 15

#### A 部分：磷酸生育酚钠盐的制备

如 PCT/AU00/00452 所述，用  $P_4O_{10}$  处理生育酚，随后用  $T_2P_2$  水解。

水解后，磷酸生育酚与单钠和二钠盐中和。得到的产物是棕褐色粘稠，加德纳显色 (Gardiner color) 8-10，pH 8.0-8.5。

2% (重量百分比) 这种糊剂的水溶液形成乳剂，粒子大小至少 10 微米的 (乳状)，在每次手部泡沫试验时，其产生很少或不产生泡沫。

5 在 50°C 放置两天、在室温放置一周后，乳剂变得不稳定。

### B 部分：复合物 B 的制备

用 Waring 混合器，将 40 份 A 部分形成的磷酸生育酚浆糊，与 60 份含有足够水分的椰子油酰丙基甜菜碱混合，以形成 40% (重量百分比) 的稀浆。甜菜碱与磷酸生育酚的重量比是 1.5: 1，用柠檬酸调节 pH 至 6.0-6.5。

含有 40% 磷酸生育酚 (相当于 2% (重量百分比) A 部分制备的溶液) 的 5% 活性溶液形成透明乳剂，粒子小于 2 微米，经手部泡沫试验，其能够产生大量的泡沫。这种泡沫比 A 部分单独的椰子油酰丙基甜菜碱或磷酸生育酚产生的泡沫浓厚。手部泡沫试验表明剩余的产物产生了皮肤触觉感—粘附于皮肤和角蛋白纤维的标志。

性质	
外观	透明乳剂
pH 值	6.0-6.5
泡沫	大量泡沫
50°C 的稳定性	稳定、澄清至少一周

### 实施例 3

20 本实施例中，混合物被干混。在形成浆液或原位复合之前，某些复

合物也可以被干混。

40 份磷酸生育酚的混合钠盐经冻干被研磨成粉，在 Waring 混合器中与 60 份 Deriphathat 160（97%的自由流动粉末）混合 20 分钟，以形成由二钠十二烷基亚氨基二丙酸的磷酸生育酚复合物组成的均质的自由流动粉末。

#### 实施例 4

在本实施例中，用实施例 1 的复合物 A 配制洗手液和身体浴液。

用水加热磷酸生育酚盐，直至清澈、均一。加入月桂铵硫酸酯，混合直至清澈澄明。加入椰子酸一乙醇酰胺，用柠檬酸调节 pH 至 5.5-6.0。溶液冷却至 35℃，加入 Kathon CG 并混合 10 分钟。加入去离子水使终产物的重量达到 100%，加入氯化钠调节粘度至 4000-5000 厘泊。

成份	% 重量百分比
实施例 1 的复合物 A	10
30%的硫酸月桂铵	40
椰子酸一乙醇酰胺	2
Kathon cg	0.05
氯化钠，柠檬酸，去离子水	补足 100%
特性	
25℃下的粘性	4000-5000
pH 值	5.5- 6.0

#### 实施例 5

用实施例 2 的复合物 B 配制用于运动和清除氯气的、皮肤/毛发的泡沫沐浴凝胶。

15 份实施例 2 制备的 40%复合物 B 与 50 份水混合，加热至 50℃，

混合直至清澈均一。加入 30 份 30%有活性的钠月桂-3-醚硫酸并混合，直至溶液清澈、均一。加入 3 份椰子酸一乙醇酰胺，用乳酸调节 pH 至 6-6.5。随后冷却至 35℃，加入 0.1 份 kathon cg 0.2，随后加入离子水使终产物的重量达到 100%，配方如下：

5

成份	% 重量百分比
实施例 2 的复合物 B (40%)	15
月桂钠-3-醚硫酸酯	35
椰子酸一乙醇酰胺	3
防腐剂，色素，香精，去离子水	补足 100%
属性	
粘性	25,000 cps
25℃下的 pH 值	6.0-6.5

也可以在络合最终的化妆品时，原位制备复合物。

### 实施例 6

用原位形成的磷酸生育酚复合物制备运动用洗发剂和沐浴凝胶。

- 10 将 60 份去离子水加热至 60-70℃，随后加入 7 份 35%的椰子油酰丙基甜菜碱进行混合，直至清澈澄明。加入 2 份磷酸生育酚混合钠盐进行混合，直至清澈均一。加入 25 份 50%月桂钠二醚硫酸酯，混合直至溶液清澈澄明。加入 3 份椰子酸一乙醇酰胺，混合直至溶液澄明。用柠檬酸调节 pH 至 5.0-5.5，冷却至 35℃。加入防腐剂、色素和芳香剂，用去
- 15 离子水调节终产物重量至 100%，配方如下：

成份	% 重量百分比
月桂钠 2 醚硫酸酯	25
椰子油酰丙基甜菜碱	7
磷酸生育酚钠盐	2
月桂酸单乙醇酰胺	3

柠檬酸	适量
防腐剂和去离子水	补足 100%
<b>属性</b>	
外观	澄清的粘性凝胶
粘性	25,000 cps
pH 值	5.0-6.0
泡沫	丰富, 光滑
50°C下的稳定性	两周内稳定而且澄清
冻融: 两个循环	稳定

这类凝胶通常需要用半合成的聚合物进行液流学改造, 例如用纤维素橡胶。

### 实施例 7

- 5 用实施例 6 的配方制备一种经济型护发洗发剂。

以 25: 75 (重量比) 的水: 实施例 6 的产物的比例, 用去离子水稀释实施例 6 的产物, 以产生 25°C 下粘度为 3000cps 的洗发剂。产物如实施例 6 中所描述的稳定而澄清。该产品具有很高的起泡沫/清洁能力, 此外还能提供触觉感和头发的丰度感。

- 10 为无泡沫领域, 例如护发素、体霜和面霜、防晒用品、剃须用品和唇膏等产品而设计的复合物盐的应用, 可以通过以较高的烷基链作为复合物两性部分的疏水基团, 和/或者使用如在护发素中使用的阳离子盐来生产。可以用上述任何制备复合物的方法制造这些产品。

### 15 实施例 8

用磷酸生育酚和阳离子表面活性剂形成复合物, 制备洗发护发剂。

成份	% 重量百分比
Dehyquart F	2
磷酸生育酚	2
硬脂酰醇	1
Brij 721	2
Natrasol 250 HHR	1
柠檬酸	0.5
防腐剂, 染料和去离子水	补足 100%
<b>属性</b>	
外观	澄清的粘性凝胶
粘性	5000cps
pH 值	4-5
泡沫	丰富, 光滑
50°C 的稳定性	两周内稳定
冻融-两个循环	稳定

### 实施例 9

用咪唑啉（两性表面活性剂）的异硬脂酰类似物制备抗衰老面霜。

成份	% 重量百分比
<b>A 部分</b>	
异硬脂酰咪唑啉	1.0
Emulgin B2	1.4
Emerest 2400	2.0
Lanette 0	2.0
Emerest 2314	5.0
Cetiol LC	3.5
Cetiol V	3.5
Cetiol 3600	3.0
<b>B 部分</b>	
聚羧乙烯 934 (25%)	10.0
磷酸生育酚	2.0
去离子水	57.6
甘油	5.0
<b>C 部分</b>	
三乙醇胺	0.5
<b>D 部分</b>	

Germaben II 防腐剂	1.0
-----------------	-----

在不同的容器中将 A 部分和 B 部分混合，并加热到 80°C。将 A 加入 B，在 80°C 混合 10 分钟。冷却至 60°C，然后加入 C。冷却至 60°C 然后加入 D。

## 属性

外观	稳定的白色软霜，有愉悦的皮肤触觉感
50°C 的稳定性	1 个月内稳定
冻融-2 个循环	稳定

5

## 实施例 10

用实施例 9 的复合物制备不含羊毛酯的唇膏。

成份	% 重量百分比
异硬脂酰咪唑啉磷酸生育酚	3
混合蜡	30
润滑油	45
红色氧化铁	5
微细的 TiO <sub>2</sub>	5
硅酮	补足 100%

唇膏稳定，具有良好的出油性和令人愉悦的气味。

## 10 实施例 11

洗液制备如下，将以下成份混合。

成份	% 重量百分比
十六烷醇	0.75
C12-15 苯甲酸乙醇	5
丁化羟基茴香醚	0.1
聚乙二醇-100 硬脂酸	0.25
去离子水或蒸馏水	70.4
丙二醇	3.0
磷酸生育酚复合物 (Ex 2 的 TPC)	10.5

丙酮	10.0
----	------

### 实施例 12

通过混合以下成份制备面霜：

成份	% 重量百分比
十六烷基硬脂酰乙醇	1.25
C12-15 苯甲酸乙醇	5
丁化羟基茴香醚	0.01
聚乙二醇-100 硬脂酸	0.85
去离子水或蒸馏水	69.1
丙二醇	3
磷酸生育酚复合物 (Ex 1 的 TPC)	10.5
丙酮	10

### 5 实施例 13

通过将以下组分进行结合，制备根据本发明的凝胶。

成分	% 重量百分比
去离子水或蒸馏水	50.65
Veegum. RTM (R. T. Vanderbilt 公司)	1.5
羧乙烯聚合物 (酸)	1
二异丙醇胺	0.75
酒精, 200°	30.1
磷酸生育酚复合物 (Ex. 1 的 TPC)	15

### 实施例 14

15 毫克 Carbomer (卡波姆) 在搅拌的同时加入 495 毫克蒸馏水水中。

持续搅拌 45 分钟。加入氢氧化钠溶液 (4.09 毫克的氢氧化钠溶于 4.9 毫升的去离子水)，继续搅拌 10 分钟。再将 150 毫升酒精和 1 毫克

水杨酸甲酯加入搅拌的溶液，随后加入 400 毫克磷酸生育酚复合物（实施例 1 中 50%的 TP 复合物，50%的水），加入 80 毫升蒸馏水。继续搅拌混合物，直至得到平滑的凝胶。

### 5 实施例 15

按照实施例 15 描述的步骤制备以下凝胶制剂。

成份	% 重量百分比
磷酸生育酚复合物	20
四环素	2
普通酒精	20
聚乙二醇-8 癸酸盐	6
硅酸铝镁胶体	2.5
羟乙基甲基纤维素	0.75
柠檬酸	0.05
水	适量

### 实施例 16

按照以下配方制备含水的凝胶组合物：

成份	% 重量百分比
磷酸生育酚复合物	15
Retin A	0.5
Carbomer. RTM. 940	1
用氢氧化钠调节至理想的 pH 值	
水	适量

10

### 实施例 17

防晒洗液的制备如下：

	成份	% 重量百分比
A	Brij 72 (POE 2 硬脂酰醚)	05.
	Emerest 132 (硬脂酸)	2.0

	Pelemol PDD (二辛酸/二癸酸乙二醇丙二醇酯)	10.0
	Drakelo 9 (LT 矿物油)	9.0
	Brij 721 (POE 21 硬脂酰醚)	1.0
	辛基甲氧基肉桂酸	7.0
	Benzophenane-3	2.0
	Dicorning 200 Fluid (二甲聚硅氧烷)	1.0
	对羟基苯甲酸丙酯(Propyl Paraben)	0.1
B	3%的 Cabople Ultrez 10 浆液	5.0
	水	10.0
C	99% TEA	1.2
	去离子水	10.0
	对羟基苯甲酸甲酯(Methyl Paraben )	0.25
	月桂亚氨二丙酸生育酚	7.5
	40%磷酸盐-和 DMDMH	
	去离子水适量	33.45

分别加热 A、C 至 80℃。将 A 加入 C，边加边使用高速搅拌器搅拌 2-3 分钟。从搅拌器中取出混合物，加入 B（已经被加热到 70℃），然后冷却至室温。

5

### 实施例 18

牙膏的制备如下。

	成份	% 重量百分比
A	Sorbitol USP	15.0
	40%月桂亚氨二丙酸 磷酸生育酚	7.5
B	96% 甘油 USP	10.0
	Triclosan	0.3
	糖精钠 USP 40/60 目	0.2
	Veegum D-粒状	2.0
	薄荷油	1.1
	Stepanol WA/100(硫酸月桂酯钠)	2.2

C	Veegum HF-6% (硅酸镁/铝)	16.64
	Blue #1 FD=C (0.6%)	0.06
D	Na-CMC 羧甲纤维素钠 7H 5%	45.0

将 A 中各组分混合，加入所有的 B 组分，混合至均一。加入成份 C 混合至均一，最后缓慢加入 D，混合至均一。

### 5 实施例 19

磷酸生育酚两性复合物配方的制备如下：

成份	% 重量百分比
$\alpha$ -磷酸生育酚二钠 N-月桂亚胺二丙酸盐复合物	30%
水	67%
羊毛脂软膏	3%

### 实施例 20

$\alpha$ -磷酸生育酚二钠 N-月桂醇亚胺二丙酸盐复合物 (N-月桂酸亚胺二丙酸盐与混合磷酸盐的重量比为 60: 40) 实验分析如下：

#### $^{31}\text{P}$ NMR

使用 Bruker DPX300 在环境温度下进行  $^{31}\text{P}$  核磁共振扫描。复合混合物溶于  $\text{CDCl}_3$ 。色谱在 -2.9ppm 和 -7.9ppm 有单峰。在 1.0ppm 处也有无机磷酸盐的小峰。

15 纯净的磷酸单生育酚二钠 (溶于 THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (2:1)) 的色谱在 1.1ppm 处有单峰。纯净的磷酸双生育酚钠 (溶于 THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (2:1)) 色谱在 -7.5 处有单峰。

从以上信息可以得出结论：磷酸单生育酚 N-月桂亚胺二丙酸盐复

合物形成，并对应着-2.9ppm的峰。

### 电子喷雾质谱

用 Micromass Platform II 质谱仪，在 40 伏电压下通过电喷雾质谱分析复合产物。色谱显示在 328 处有一个 N-月桂亚氨二丙酸盐的峰，  
5 在 509 处有磷酸单生育酚的峰，在 838 处有磷酸单生育酚 N-月桂酸亚氨二丙酸盐复合物的峰，在 992 处有磷酸双生育酚的峰。

磷酸单生育酚 N-月桂酸亚氨二丙酸盐复合物可以通过强加速场。典型的盐在这样的电子场中将会离解，因此，很明显磷酸单生育酚 N-月桂亚氨二丙酸盐复合物不是典型的盐。

### 10 渗透压测定法

用蒸汽压渗透压仪测量磷酸 a 维生素 E 二钠 N-月桂亚胺二丙酸盐复合物的分离。其原理是比较平衡温度的下降来给出一个完全相同的纯水和不同摩尔溶质的溶液液滴周边局部水蒸气压力。该设备并不会输出一个绝对温度，而是给出一个绝对的范围，该范围直接对应氯化钠为溶质  
15 质的浓度，例如对应 0.1 摩尔氯化钠输出为 29 个单位。

N-月桂亚氨二丙酸盐本身只给出 3 个离子，在 0.05M 浓度结果是 38 个单位。如果复合物已经解离，那么增加的磷酸生育酚将会作为阳离子和磷酸氢生育酚阴离子，通过增加带电荷的氨基基团，以 3:5 的比例增加结果数值。然而，在 0.05M 的 N-月桂亚氨二丙酸盐中加入 0.05M 的磷酸生育酚，溶液的结果为 36 单位。  
20

结果表明，复合物并没有在水中电离，因此复合物不是典型的盐，在典型的盐中，那样在中离子键容易被水这样的高电介质溶剂断裂。复合物的这种行为类似于铁氰化钾，铁氰化离子并不被视为盐，因为铁氰

键不会被作为溶剂的水断裂，这种离子称为复合物。

### 实施例 21

磷酸生育酚二钠(1.3克)溶于2毫升水中。加入精氨酸盐酸盐(0.5  
5 克)并混合1小时。混合物粘度增加，直至凝胶形成，表明反应已经发生。

用 Micromass Platform II 质谱仪，在40伏电压下对混合物使进行电子喷雾质谱分析。色谱显示在510(磷酸生育酚)和683(磷酸生育酚精氨酸复合物)质量单位处出现峰值。683的峰值表明精氨酸与磷  
10 酸生育酚在强加速场下仍然成键结合。典型的盐无法经受得住这种场。

### 实施例 22

如 PCT/AU00/00452 所述的，用  $P_4O_{10}$  处理羟氨苄青霉素来制备其磷酸盐衍生物。445.4克(1摩尔)羟氨苄青霉素磷酸分散在2升水中，  
15 加入327.6克 Deriphat，混合10分钟以产生复合物。溶液经过干燥后获得复合物。复合物显示出易溶于水的特性。

### 实施例 23

噻吗洛尔用来降低睫状上皮的水分泌和减轻开放式青光眼的症状。  
20 无菌接触液滴含有2.5mg/ml的噻吗洛尔，可混合3mg/ml的羟丙甲纤维素溶液来减少“刺痛”感和提高产物的吸收。

当30毫克噻吗洛尔与磷酸和过量的脂肪酸在无菌水中混合后，形成磷酸噻吗洛尔。加入与磷酸噻吗洛尔等分子数量的 Deriphat，并混合

10 分钟，则形成复合物，该复合物比羟丙甲纤维素噻吗洛尔溶液有更好的水溶性。

#### 实施例 24

- 5       磷酸泛醌二钠（0.3 克）溶于 2 毫升水中。Deriphat（0.14g）溶于 2 毫升水中，随后加入磷酸泛醌混合物中并混合 1 小时。混合物的粘性增加，直到凝胶形成，表明反应已经发生。

产物用电喷雾质谱 Micromass Platform II 质谱仪在 40 伏电压条件下分析。色谱在 945（磷酸泛醌）和 1273（磷酸泛醌 N-月桂亚氨二丙酸盐复合物）显示峰值。在 1273 的峰值显示磷酸泛醌与 N-月桂亚氨二丙酸盐结合力强，可以通过强烈的加速场。典型的盐是无法通过该场。

#### 实施例 25

- 15       复合和非复合的磷酸生育酚（非复合的（钠盐））的透皮特性与醋酸生育酚进行比较。

#### 测试配方

- 测试物质基于在由 95: 5 的去离子水：乙醇构成的媒介中，5%的混合活性物质生育酚（T），磷酸生育酚（TP）和二磷酸生育酚（T2P）或醋酸生育酚构成，pH 值经调节（如果必要，用柠檬酸和稀释的氢氧化钠调节至 6.5-7.0）。

#### 磷酸生育酚复合物（TPC）

使用的 TPC 是磷酸生育酚月桂亚氨二丙酸，一种有表面活性的两性

磷酸酯复合物，由十二烷基亚氨基丙酸（Deriphat 160）和磷酸生育酚组成。

活性	TPC (微克/使用剂量)
磷酸生育酚	188
磷酸双生育酚酯	713
生育酚	20

- 5 TPC 溶液基于 40%混合活性磷酸盐，因为该磷酸盐是以 60: 40 的两性磷酸盐：混合磷酸盐的重量比（1.9: 1 摩尔比），进行反应结合的。12.5%（重量百分比）的 TPC 溶于 87.5%（重量百分比）95/5 的水/乙醇混合物中。

#### 10 磷酸单和双生育酚的二钠盐（DDS）

DDS 与 TP 和 T2P 的成份相似，然而，不同与 TPC，DDS 以混合钠盐的形式存在。制备 6.25%（重量百分比）的 80%DDS 溶解在 93.75%的 95/5 的水/乙醇混合物中的浆液。

活性	DDS (微克/使用剂量)
磷酸生育酚	252
磷酸双生育酚酯	1194
生育酚	24

#### 15 醋酸生育酚（TA）

醋酸生育酚由 Roche/BASF 公司获得，以 5%（重量百分比）TA 分散于 95%（重量百分比）的 95/5 的水/乙醇混合物中。

## 方法

用在体外进行的人皮肤透过研究评价测试配方。通过高性能液相色谱 (HPLC) 分析磷酸单和双生育酚、游离的  $\alpha$  生育酚和醋酸生育酚。测试由 DermTech International (圣迭戈, 加利福尼亚州加) 完成。获取并制备人尸体皮肤样本。以局部使用  $5 \mu\text{L}/\text{cm}^2$  的剂量, 在每个供体的三块皮肤上进行每个配方的评价。48 小时之内, 以预先选择的时间间隔收集受体溶液。48 小时后, 用异丙醇清洗皮肤表面, 收集皮肤并分割表皮和真皮。用异丙醇提取皮肤块。处理所有收集到的样品, 进行生育酚、醋酸生育酚、磷酸生育酚和磷酸双生育酚的检测。

样品的质量平衡在使用剂量的 80-120% 之间。

接受器溶液中没有观察到生育酚。这可能是生育酚的量在检测限度以下的结果, 或者是各种生育酚降解成其他特征不明显的化合物。

15

表 1: 皮肤透过研究

回收的生育酚分布的百分数 (重量百分比)

DDS	T	TP	T2P
表面清洗	65.05	41.40	56.05
表皮	26.74	47.06	37.31
真皮	8.24	11.42	6.62
真皮与表皮的比率	0.31	0.24	0.18
TPC	T	TP	T2P
表面清洗	50.00	48.82	70.92
表皮	35.99	24.55	16.67
真皮	14.07	26.62	12.36
真皮与表皮的比率	0.39	1.08	0.74
TA	醋酸生育酚		

表面清洗	91.48
表皮	7.13
真皮	1.39
真皮与表皮的比率	0.20

### 结果总结

- (a) 在 DDS, TPC 配方中的 T、TP 和 T2P 比 TA 有更好的透皮效果。
- (b) 从更高的 TP 穿透表皮/真皮的比率看, TPC 比 DDS 是更好的输
- 5 送系统。
- (c) 磷酸生育酚从 TPC 的增强的穿透很可能是 TPC 表面活化特性造成的。与 DDS 和 TA 相比, TPC 能够更有效地降低液体与皮肤交界处的表面张力。TA 是三种被检测地物质中最疏水的, 在水/乙醇介质中分散不佳。

10

本说明书和权利要求书中使用的“含有”和“含有”的其它表述不能将各种改变或添加排除在本发明所要求保护的范围之外。

本发明的各种改变和改进对本领域的技术人员而言是十分明显的。这些改变和改进包含在本发明的范围之内。