

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07F 9/655

A61K 7/00

G01N 33/82 G01N 30/88

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 96191815.2

[45] 授权公告日 2001 年 8 月 8 日

[11] 授权公告号 CN 1069320C

[22] 申请日 1996. 10. 17 [24] 颁证日 2001. 5. 2

[21] 申请号 96191815.2

[30] 优先权

[32] 1995. 10. 17 [33] JP [31] 268798/1995

[32] 1995. 11. 14 [33] JP [31] 319500/1995

[86] 国际申请 PCT/JP96/03015 1996. 10. 17

[87] 国际公布 WO97/14705 日 1997. 4. 24

[85] 进入国家阶段日期 1997. 8. 7

[73] 专利权人 昭和电工株式会社

地址 日本东京都

[72] 发明人 大西丰 能沢勉 大江孝美

间野启资 三须直明 仓田洋平

伊东忍 小方英二

[56] 参考文献

WO9302661 1993. 2. 18 C07F9/655

审查员 张轶东

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 钟守期 杨九昌

权利要求书 2 页 说明书 36 页 附图页数 2 页

[54] 发明名称 高纯度生育酚磷酸酯,其生产方法和含有该化合物的化妆品

[57] 摘要

高纯度生育酚磷酸酯和/或其盐,各自具有 3% (重量)或更低的 P,P' - 二生育酚二磷酸酯和/或其盐的含量。一种制备高纯度生育酚磷酸酯的方法,该方法使生育酚与三卤氧化磷反应,用酸性或碱性水溶液处理该产物以形成生育酚磷酸酯(i),和在酸性条件下水解作为副产物形成的 P,P' - 二生育酚二磷酸酯(ii)。一种使用填充有具有键联其上的长链烷基基团的聚甲基丙烯酸酯的高效液相色谱柱的生育酚磷酸酯分析方法。高纯度主生育酚磷酸酯具有抗氧化活性,极好的水溶性,由于它们的粉末性而具有极好的操作性能,以及高的皮肤安全性,因此高纯度生育酚磷酸酯作为化妆品原材料是有用的。上面的定量分析方法使更准确和更容易地测定组分(i)和(ii)的量成为可能。

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 一种高纯度生育酚基磷酸酯和/或其盐, 其中含有的 p, p' - 二生育酚基二磷酸酯和/或其盐的比例不高于按重量计的 3% (重量)。

5 2. 如在权利要求 1 中要求保护的高纯度生育酚基磷酸酯和/或其盐, 其中所含的 p, p' - 二生育酚基二磷酸酯和/或其盐的比例不高于 0.5% (重量)。

3. 一种高纯度生育酚基磷酸酯和/或其盐, 其中由高纯度生育酚基磷酸酯和/或其盐形成的其浓度为 3% (重量)、pH 值为 8.5 的水溶液是澄清的或基本上是澄清的。

4. 如在权利要求 1~3 的任意一项权利要求中要求保护的高纯度生育酚基磷酸酯和/或其盐, 其中所包含的生育酚基磷酸酯盐是以一种钠盐/或钾盐的形式存在。

5. 一种生产高纯度生育酚基磷酸酯和/或其盐的方法, 该方法包括在酸性条件下水解一种下列的混合物:

一种生育酚基磷酸酯和/或其盐(i)和

一种 p, p' - 二生育酚基二磷酸酯和/或其盐(ii)。

6. 一种生产高纯度生育酚基磷酸酯和/或其盐的方法, 该方法包括以下步骤:

20 使一种生育酚与一种三卤氧磷反应并且在酸性或碱性水溶液中处理反应混合物, 由此形成生育酚基磷酸酯和/或其盐, 其中, 所形成的 p, p' - 二生育酚基二磷酸酯和/或其盐作为一种副产物而包含在内,

25 在酸性条件下水解此 p, p' - 二生育酚基二磷酸酯和/或其盐, 和, 任选地, 在碱性条件下使水解产物成中性或碱性。

7. 一种含有高纯度生育酚基磷酸酯和/或它的一种盐的化妆品, 其中所含有的 p, p' - 二生育酚基二磷酸酯和/或其盐的比例按重量计不高于 3% (重量)。

8. 一种含有高纯度生育酚基磷酸酯和/或它的一种盐的化妆品，其中由生育酚基磷酸酯和/或它的一种盐形成的其浓度为 3%（重量）、pH 值为 8.5 的水溶液是澄清的或基本上是澄清的。

5 9. 根据权利要求 7 或 8 的化妆品，其中该化妆品还包含抗坏血酸衍生物和/或它的一种盐。

10. 根据权利要求 7 至 9 的任一项权利要求的化妆品，其中含于高纯度生育酚基磷酸酯和/或其盐中的生育酚基磷酸酯的盐是以一种钠盐或钾盐的形式存在的。

说明书

高纯度生育酚磷酸酯，其生产方法和含有该化合物的化妆品

技术领域

5 本发明涉及在约为中性的水中可溶的高纯化生育酚磷酸酯、其生产方法和生育酚磷酸酯的分析方法。本发明还涉及含有以上生育酚磷酸酯的化妆品。

背景技术

10 通常生育酚作为维生素E而被公知。生育酚大多包含于植物油如花生油和大豆油中。

维生素E即生育酚的研究是为了阐明其抗不育作用。在研究中引起最大兴趣的是生育酚的抗氧化剂作用。此外，近来已认识到包括生育酚和其盐在内的生育酚广泛的生物作用。

15 生育酚的这些作用已经公知，并且现在生育酚用于大范围的应用领域，如不但用于药物制剂、化妆品成分和家畜饲料添加剂，而且还用于食品、健身食品和塑料添加剂。

但是，虽然可溶于脂肪和油及有机溶剂如丙酮和乙醇中，生育酚的缺点在于它们在水中不溶解，并且是粘性和油状的，因此其处理受到了限制，并且在空气中由于光、热、碱等的作用它们容易被氧化。

20 因此，最近几年，大量的研究是例如把生育酚转化为衍生物以提高其亲水性。这种提高生育酚亲水性尝试的实例包括生育甘油磷二酯和其盐的合成(参见日本专利公开出版号6(1994)-87875)、生育酚葡萄糖苷的合成(参见，例如，日本专利公开出版号69(1985)-56994)和生育酚磷酸酯的乙二醇衍生物的合成(参见 Yakuquaku Zasshi, 75, 1332 (1955) 和化学药物公报, (Chem. Pharm. Bull.) 19, 687, (1971))。此外，以上尝试的实例包括L-抗坏血酸/dl-生育酚磷二酯的合成(参见日本专利公开出版号59(1984)-219295, 62(1987)-205091 和 02(1990)-111722)。

但是，所有公开于以上文献中的生育酚衍生物必须通过多步反应来合成，因此遇到了产品陷于困境和成本高的问题。

30 此外，已在日本专利公开号7(1995)-037381中提出了含有高浓度生育酚的水乳液组合物，该组合物具体地含有生育酚半琥珀酸酯的碱金属盐，但是不含有溶解辅助剂和乳化剂。此外，已提出了生育烟酸酯(参

见,例如,日本专利公开出版号 55(1980) - 049074)。

但是,描述于这些文献中的化合物,如描述于上面文献中的那些,必须通过多步反应来合成,因此遇到了产品陷于困境和成本高的问题。此外,它们几乎不溶于水,因此遇到了其难于加入到多种化妆品制剂中的问题。

已经有报道说生育磷酸酯钠盐是亲水性生育酚衍生物,其合成相对容易(参见 Yakuqaku Zasshi, 75, 1332(1955), 日本专利公开号 37(1062) - 1737 和 03(1991) - 32558 和 Khim. - Fram. Zh., 17(7), 840(1983))。

但是, Nakagawa 等人已经在药物杂志 (Yakuqaku Zasshi, 75(11), 1332(1955)) 中描述到,通过生育酚和三氯氧磷反应得到的生育磷酸酯水溶液,当达到大约中性时,该水溶液被乳化或形成沉淀该沉淀不易溶于水。

E. E. Zhukova 等人已经在杂志 (Khim. - Fram. Zh., 17(7), 840(1983)) 中描述到,可通过使被保护性基团取代的三氯氧磷与生育酚反应并去除保护性基团而得到生育磷酸酯,但产率低并且仅有二钠盐溶于水,即生育磷酸酯仅在碱度至少为 pH10 时是可溶的。

为了解决以上问题,本发明者已经作了大量的研究。结果发现由于以下原因,在约中性时,生育磷酸酯碱金属盐被乳化或沉淀。

即已经发现当三卤氧磷与生育酚在脱酸化试剂如吡啶的存在下反应并且反应产物的磷—卤键水解时,不但得到生育磷酸酯而且能形成作为副产物的杂质 P,P' - 二生育基二磷酸酯。还发现此 P,P' - 二生育基二磷酸酯在中性水溶液中具有低的溶解度,因此固体从含有一定含量的 P,P' - 二生育基二磷酸酯的水溶液中沉淀出来,由此引起浑浊和沉淀。

在以上发现的基础上本发明者还做了大量的研究。结果发现通过对以上生育磷酸酯和 P,P' - 二生育基二磷酸酯的混合物在特定的条件下进行特定的处理,由此进行 P,P' - 二生育基二磷酸酯的选择分解而得到在中性时是澄清的生育磷酸酯水溶液,或者通过使生育酚与三卤氧磷反应,并且反应后通过特定的方法处理反应混合物使生育磷酸酯在没有 P,P' - 二生育基二磷酸酯形成或其形成量最小的条件下得到。基于该发现完成了本发明。

关于化妆品,含有生育磷酸酯的常规制剂和其生产方法包括以下问

题。

即通过常规合成方法生产的生育磷酸酯和/或其盐加入到化妆品中产生的问题是生育磷酸酯或其盐在碱性水溶剂中溶解达到相当满意的程度,但是其在 pH5~9 的近中性水溶剂中几乎不溶解,此 pH 范围在化妆品中是常用的,因此其加入到多种化妆品制剂中是困难的。尤其是,通过常规合成方法生产的生育磷酸酯加入到具有高水含量的化妆品如为现今化妆品主流的花露水中产生的问题是发生如随着时间的推移粘度的改变、乳化作用的破坏和制剂中不溶物质的沉淀的缺点,由此严重地降低了化妆品的质量。

如上所述,其中例如将非离子表面活性剂加入到生育磷酸酯中由此使其乳化和分散的方法(参见日本专利公开号 03(1991)-3255)已知可作为解决以上问题的方法。但是,这种方法的缺点是必须提供附加的乳化步骤由此使方法复杂化,和乳状液型化妆品导致引起重感觉和不能生产出为近来化妆品主流的透明花露水产品。此外,遇到的问题是不能得到其时间稳定性从在室温下、超过长达三年时间的在约中性条件下的稳定性试验和在 40℃ 下的加速试验的角度来看是令人满意的化妆品,此稳定性试验是化妆品应通过的。

相反,已被发明者完成的以上高纯化生育磷酸酯的生产方法和通过此方法生产的高纯化生育磷酸酯与现有的技术相比优势在于杂质量很少并且生育磷酸酯具有高的溶解度,在中性条件下随着时间的推移不形成沉淀并且能够适当地加到化妆品中。

如上所述,在现有技术方法中;生育磷酸酯是通过三卤氧磷与生育酚在吡啶存在下反应,并且在碱性条件下水解反应产物的磷—卤键而制备。在该现有技术方法中,不可避免的是不但形成生育磷酸酯而且形成杂质 P,P'-二生育基二磷酸酯,这已通过杂质分析方法被本发明人证实。

作为本发明者的一个研究结果,已发现 P,P'-二生育基二磷酸酯在水中具有差的溶解度,尤其是在 pH5~9 的中性水中溶解度低,因此其加入到化妆品中将导致 P,P'-二生育基二磷酸酯在制剂中随着时间的推移而结晶,由此形成沉淀。

因此,需要控制 P,P'-二生育基二磷酸酯的含量和,从而需建立测量其量的方法和开发有选择性地分解和去除 P,P'-二生育基二磷酸酯的

方法，从而得到在中性条件下稳定的生育磷酸酯化妆品制剂。

在多数情况下，一般是应用紫外/可见照射光谱或³¹P-NMR（参见，例如，生物活性分子(Bioact. Mol.), 3, 235(1987))进行生育磷酸酯的分析。但是，当包含在样品中的P,P'-二生育基二磷酸酯的量少到仅有约几个百分数时，应用这样的分析方法测定生育磷酸酯与P,P'-二生育基二磷酸酯的含量比率是困难的。此外，作为原材料的不含有磷原子的化合物例如生育酚的含量不能通过此分析方法测量，并且存在的问题是分析样品的制备和其测量耗掉了相对大量的工作量和时间。因此，在这样的杂质含量精确测量的基础上得到高纯化生育磷酸酯的方法是不存在的。应用在现有技术中得到的生育磷酸酯使杂质混入化妆品中，由此不但威胁化妆品的安全而且有导致化妆品制剂质量下降的危险，尤其是，随着时间的推移产生沉积物。因此，应用生育磷酸酯作为化妆品成分受到了巨大的限制。

发明者已经解决了这些问题并且还完善了分析方法，其使高精密度地检测生育磷酸酯和测量其含量容易进行。

发明目的

本发明意欲解决现有技术的以上问题，并且本发明的一个目的是提供能溶解在约中性的水中并且高度稳定的高纯化生育磷酸酯和/或其盐（下文也统称为“生育磷酸酯”）以及其生产方法。

本发明的另一个目的是提供含有生育磷酸酯的化妆品，其不含有固体沉淀物质如杂质，并且保证高的水溶解度和高的制剂稳定性。

本发明的另外一个目的是提供一种简单的分析方法，其能够测量化妆品和各种样品中每一成分的含量，并且能够测定含有生育磷酸酯的颗粒纯度，所述化妆品和样品不但含有生育磷酸酯而且含有杂质P,P'-二生育基二磷酸酯和/或其盐（下文也统称为“P,P'-二生育基二磷酸酯”）。

发明概述

在本发明的一个方面中，提供一种高纯化的生育磷酸酯和/或其盐（高纯化生育磷酸酯），其中p,p'-二生育基二磷酸酯和/或其盐含量比例不高于3%（重量），优选不高于2%（重量）和，更优选不高于0.5%

(重量)。

本发明的高纯化生育磷酸酯，其中由其形成的浓度为 3% (重量)、pH 值 8.5 的水溶液是澄清的或基本澄清的。

5 在本发明的高纯化生育磷酸酯中，包含于其中的以钠盐或钾盐的形式存在生育磷酸酯是优选的。

在本发明的另一方面中，提供生产高纯化生育磷酸酯的方法，其包括在酸性条件下水解混合物：

一种生育磷酸酯和/或其盐(i)和

一种 P, P' - 二生育基二磷酸酯和/或其盐(ii)。

10 在本发明的另外的方面中，提供制备高纯化生育磷酸酯的方法，其包括下述步骤：

使生育酚与三卤氧磷反应并用酸性或碱性水溶液处理反应混合物，由此形成生育磷酸酯和/或其盐，其中含有作为副产物而形成的 P, P' - 二生育基二磷酸酯和/或其盐，

15 在酸性条件下水解 P, P' - 二生育基二磷酸酯和/或其盐，和，任选地，在碱性条件下（碱性水溶液）使水解产物成中性或碱性。

本发明的化妆品包含以上高纯化生育磷酸酯。此化妆品可另外包含抗坏血酸衍生物和/或其盐。在此化妆品中，包含于高纯化生育磷酸酯中的生育磷酸酯盐优选以钠盐或钾盐的形式存在于高纯化生育磷酸酯中。

20

在本发明的另外的方面中，提供生育磷酸酯的分析方法，该方法包括应用填充了具有键合的长链烷基基团，优选十八烷基基团的聚甲基丙烯酸酯凝胶的高效液相色谱分析含有：

一种生育磷酸酯和/或其盐(i)和

25 一种 P, P' - 二生育基二磷酸酯和/或其盐(ii) 的样品。

在本发明的方法中，优选柱温为 38 ~ 42 °C 和应用含有 0.04 ~ 0.06M (摩尔/升) 乙酸钠的 100 / 0.9 ~ 100 / 1.1 (体积比) 甲醇/水混合物作为洗脱液和应用紫外和可见光区分光光度计作为检测器进行分析。

30 没有或仅有特别少量 P, P' - 二生育基二磷酸酯的包含在以上根据本发明的高纯化生育磷酸酯和/或其盐（高纯化生育磷酸酯）中。高纯化生育磷酸酯显示了抗氧化剂和血液循环促进作用并且具有极好的水溶性。浓度为 3% (重量)、pH 值为 8.5 的高纯化生育磷酸酯的水溶液是澄清

或基本澄清的。而且，高纯化生育磷酸酯是粉末状的从而其处理特别容易，没有皮肤刺激性和过敏性并保证皮肤安全。因此，高纯化生育磷酸酯可用作化妆品成分。

在本发明中，术语“澄清或基本澄清”是指根据标准估计的透明度，此标准被描述在第 1312-1313 页中，一般规则，注释 II，“日本化妆品成分标准”第二版，由日本药典协会编辑和 Yakuji Nippo, Ltd. 在 1984 年出版。

在本发明中，使用的是如以上所述的填充含有键合的长链烷基基团，优选十八烷基基团的聚甲基丙烯酸酯凝胶的柱子，应用此柱子，与常规分析方法相比，能更简单和更准确地测量样品中的 P, P' - 二生育基二磷酸酯的含量。

附图简述

图 1 是表示本发明的分析器结构的装置图；
图 2 是表示分析实施例 1 结果的色谱图；和
图 3 是表示分析实施例 2 结果的色谱图。

发明详述

首先，根据本发明的高纯化生育磷酸酯和 / 或其盐（高纯化生育磷酸酯）和其生产方法将在下面描述。

高纯化生育磷酸酯和 / 或其盐

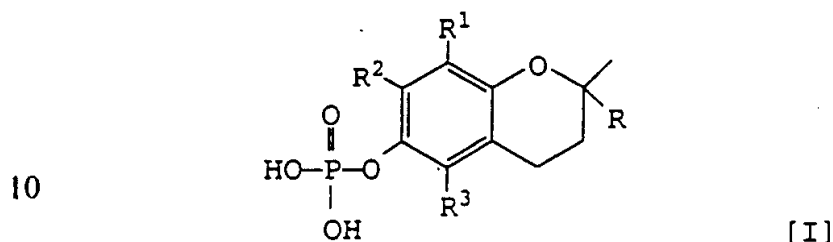
本发明的高纯化生育磷酸酯包含至少 97%（重量），优选至少 98%（重量），和更优选至少 99.5%（重量）例如由下面所示的化学式[I]表示的生育磷酸酯和/或其盐(i)。例如由下面所示的化学式[II]表示的 P, P' - 二生育基二磷酸酯和/或其盐(ii) (P, P' - 二生育基二磷酸酯)的含量越低，则越理想。如果生育磷酸酯(i)和 P, P' - 二生育基二磷酸酯(ii)的总量是 100%（重量），则在高纯化生育磷酸酯中 P, P' - 二生育基二磷酸酯的含量为 3%（重量）或更低，优选 2%（重量）或更低，更优选 0.5%（重量）或更低。

当作为杂质的 P, P' - 二生育基二磷酸酯在含有生育磷酸酯的材料中的含量超过 3%（重量）时，材料在 pH 值为大约 5 ~ 9 的水溶剂中的溶解度差并且随着时间的推移出现浑浊和生成沉淀，由此导致材料加入到

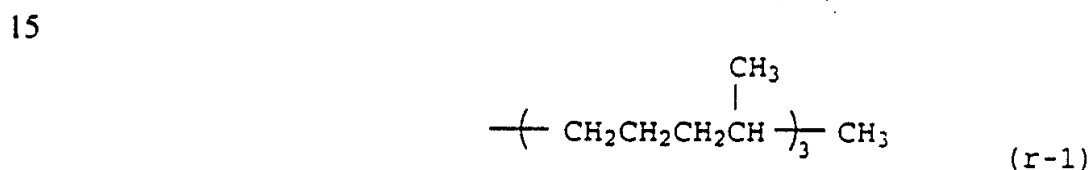
多种化妆品中是困难的。

例如，从能够方便地应用到多种化妆品、药物、家畜饲料添加剂、食品（包括保健食品）的角度出发，澄清或基本澄清的高纯化生育磷酸酯和/或其盐的水溶液是优选的。

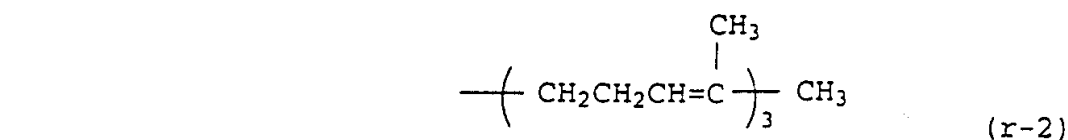
5 上面的生育磷酸酯例如由下式表示：



在式[I]中，每一个 $R^1 \sim R^3$ 独立地代表一个甲基基团或一个氢原子，和 R 代表 $C_{16}H_{33}$ 或 $C_{16}H_{27}$ 。当 R 是 $C_{16}H_{33}$ 时（生育酚型），它由例如下式表示：



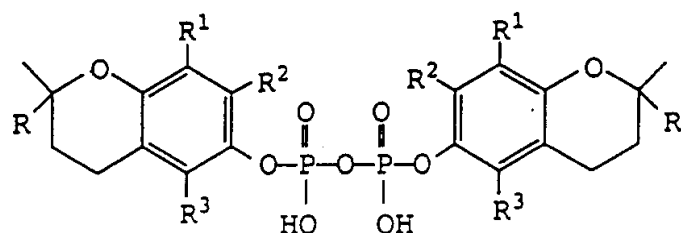
20 另一方面，当 R 是 $C_{16}H_{27}$ 时（生育三烯甘油酯型），例如它由下式表示：



由式[I]表示的生育磷酸酯的实例包括 α -、 β -、 γ -和 δ -生育磷酸酯和 α -、 β -、 γ -和 δ -生育三烯磷酸酯。

30 以上生育磷酸酯的盐是例如生育磷酸酯的碱金属、碱土金属和铵盐。其具体实例包括 α -、 β -、 γ -和 δ -生育磷酸酯的碱金属、碱土金属和铵盐以及 α -、 β -、 γ -和 δ -生育三烯磷酸酯的碱金属、碱土金属和铵盐。

例如，上面的 P, P' -二生育基二磷酸酯由下式表示：



[II]

在式[II]中，如上面所述，每一个 $R^1 \sim R^3$ 独立地代表一个甲基基团或一个氢原子，和 R 代表 $C_{16}H_{33}$ 或 $C_{16}H_{27}$ 。

式[II]表示的 P, P' -二生育基二磷酸酯的实例包括 p, p' -二- α -、 β -、 γ -和 δ -生育磷酸酯和 P, P' -二- α -、 β -、 γ -和 δ -生育三烯磷酸酯。

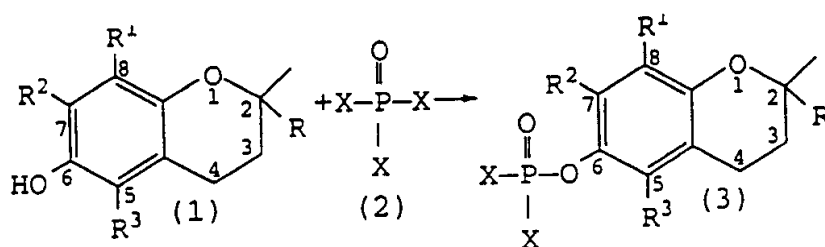
例如，以上 P, P' -二生育基二磷酸酯的盐是生育磷酸酯的碱金属、碱土金属和铵盐。其具体实例包括 P, P' -二- α -、 β -、 γ -和 δ -生育磷酸酯的碱金属、碱土金属和铵盐以及 P, P' -二- α -、 β -、 γ -和 δ -生育三烯磷酸酯的碱金属、碱土金属和铵盐。

在根据本发明的以上高纯化生育磷酸酯中，没有或者如果有的话，仅含有极少量（在高纯化生育磷酸酯中为 3%（重量）或更低，优选 2%（重量）或更低，和更优选 0.5%（重量）或更低）的 P, P' -二生育基二磷酸酯。高纯化生育磷酸酯显示了抗氧化剂和血液循环促进作用并且具有极好的水溶性。而且，高纯化生育磷酸酯是粉末状的从而其处理相当容易，以及如下面所述，没有皮肤刺激性和过敏性并保证皮肤安全。因此，高纯化生育磷酸酯可用作化妆品成分。

现在，生产以上高纯化生育磷酸酯的方法将按其各个步骤的顺序描述。

高纯化生育磷酸酯的生产

在本发明方法的实施方式中，参考下式，使生育酚(1)首先与三卤氧磷(2)反应，由此得到生育酚的二卤氧磷化合物(3)：



5

其中 $R^1 \sim R^3$ 和 R 如上面所定义, 和 X 代表一个卤素原子。

< 生育酚 >

例如, 生育酚由上面的化学式(1)表示, 并且其具体实例包括 α -生育酚、 β -生育酚、 γ -生育酚和 δ -生育酚以及 α -、 β -、 γ -和 δ -生育三烯甘油酯。在这些当中, 优选使用 α -生育酚。

当 R 是 $C_{16}H_{27}$ 时, 例如它可由上面的化学式(r-1)表示。另一方面, 当 R 是 $C_{16}H_{27}$ 时, 例如它可由上面的化学式(r-2)表示。不但合成的生育酚而且天然生育酚(光学活性)都是公知的。在本发明中, 可使用任何 d-, l-和 dl-异构体。

< 三卤氧磷 >

三卤氧磷(2)不特别受到限制, 并且卤素原子 X 可以是氯、溴、氟和碘中的任何一个。例如, 可以使用三氯氧磷。

此三卤氧磷(2)的优选用量是每摩尔生育酚使用 1 ~ 5 摩尔当量, 更优选 1 ~ 1.3 摩尔当量。

在上面的反应中可使用一种溶剂。适宜溶剂的实例包括有机非活性溶剂如苯、甲苯、二乙醚、异丙基醚和甲基叔丁基醚。

生育酚(1)与三卤氧磷(2)的反应一般在 $-20 \sim 50^\circ\text{C}$, 优选 $0 \sim 30^\circ\text{C}$ 下进行。

可以将一种碱如吡啶、三乙胺、碳酸钠或碳酸钾作为一种脱酸剂加入从而捕捉(捕获、中和)由此反应产生的卤化氢。可加到反应体系中的碱的量优选为每摩尔生育酚使用 1 ~ 5 摩尔当量, 更优选 1 ~ 2 摩尔当量的碱。

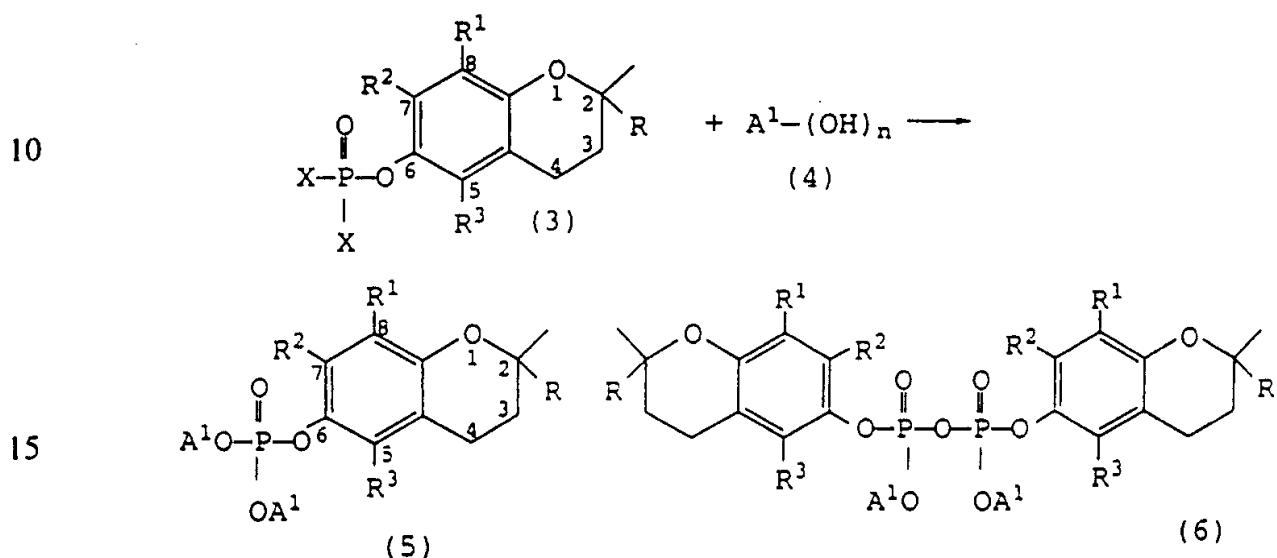
如上所述, 例如, 由上面的化学式(3)表示的生育酚的二卤氧磷可在以上优选的条件下通过生育酚与三卤氧磷反应而得到。

在本发明中, 生育磷酸酯和/或其盐(生育磷酸酯)可通过在酸性或碱性水溶液中水解生育酚(3)的二卤氧磷化合物而得到。在该水解中, 形

成副产物 P, P' - 二生育基二磷酸酯和/或其盐 (P, P' - 二生育基二磷酸酯)。

首先, 将描述生育酚(3)的二卤氧磷化合物在碱性条件下(式(4)表示一种碱或水, 此适用于下文)的水解, 例如, 如下式所示。

5 < 在碱性条件下, 然后在酸性条件下通过生育酚的二卤氧磷化合物的水解而生产高纯化生育磷酸酯 >



20 其中, 如上面所定义, 每一个 $R^1 \sim R^3$ 独立地代表一个甲基基团或一个氢原子和 R 代表 $C_{16}H_{33}$ 或 $C_{16}H_{27}$, 并且其中 A^1 代表氢原子、碱金属、碱土金属或铵, X 代表一个卤素原子和 n 是与 A^1 的化合价对应的数值, 条件是 A^1 的化合价是 1 时, 化学式(5)和(6)表示得到的结构。

在本发明中, 由上面的化学式(3)表示的生育酚的二卤氧磷的磷-卤键(P-X)通过例如化学式(4)的化合物水解。

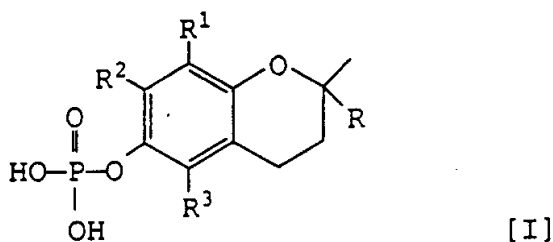
25 碱不受特别的限制, 并且是例如任何一种由上面化学式 $A^1 - (OH)_n$ (4)表示的碱金属、碱土金属和铵的氢氧化物。其适宜的实例是氢氧化钠和氢氧化钾。

30 当碱以水溶液的形式使用时, 碱的浓度为 0.5 ~ 10 N, 优选 1 ~ 3 N。每使用 1 摩尔的生育酚, 碱的用量为 1 ~ 7 摩尔当量, 优选 2 ~ 4 摩尔当量。在此反应中通常使用溶剂, 该溶剂可与在上面的生育酚与三卤氧磷反应中使用的溶剂相同。水解反应通常在 0 ~ 50 °C, 优选 15 ~ 35 °C 持续进行 30 分钟 ~ 10 小时, 优选 1 ~ 5 小时。

应用碱（例如，化学式(4)的化合物）通过上面生育酚(3)的二卤氧磷化合物的磷-卤键(P-X)的水解，不但生产出上面化学式(5)的生育磷酸酯即由下面所示的化学式[I]表示的生育磷酸酯和/或其盐，而且例如形成了作为副产物的上面化学式(6)的 P, P' - 二生育基二磷酸酯即由下面所示的

生育磷酸酯：

10

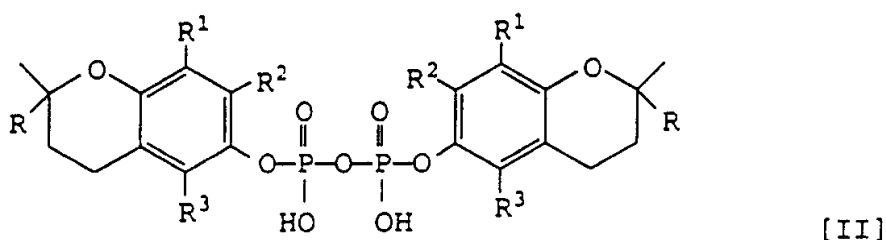


其中 $R^1 \sim R^3$ 和 R 如上面所定义。

15

P, P' - 二生育基二磷酸酯：

20



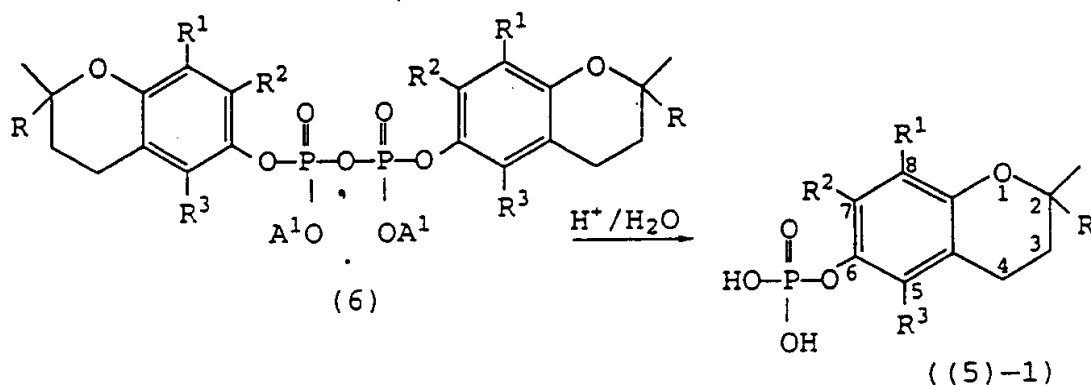
其中 $R^1 \sim R^3$ 和 R 如上面所定义。

25

当将例如包含上式[I]化合物的上式(5)生育磷酸酯和含有上式[II]化合物的上式(6)的 P, P' - 二生育基二磷酸酯分散在中性水中(例如，pH 5 ~ 9)时，溶解包含上式[II]化合物的上式(6)P, P' - 二生育基二磷酸酯是困难的，其形成沉淀。

但是，当由式(5)表示的生育磷酸酯和由式(6)表示的 P, P' - 二生育基二磷酸酯的混合物在酸性下条件发生根据下式的水解反应时：

30



10 其中 $R^1 \sim R^3$, R 和 A^1 如上面所定义, 仅能得到式(5)-1(式[I])的生育磷酸酯。

即当含有生育磷酸酯(5)单体和二代形成的 P, P' -二生育基二磷酸酯(6)二聚物的反应混合物在酸性条件下进行水解处理时, 包含于反应混合物中的上式(6) P, P' -二生育基二磷酸酯和/或其盐 (P, P' -二生育基二磷酸酯)在酸性条件下水解, 由此 P, P' -二生育基二磷酸酯转变成由(5)-1表示的生育磷酸酯(单体)。生育磷酸酯(5)在 P, P' -二生育基二磷酸酯的水解过程中是稳定的。

15

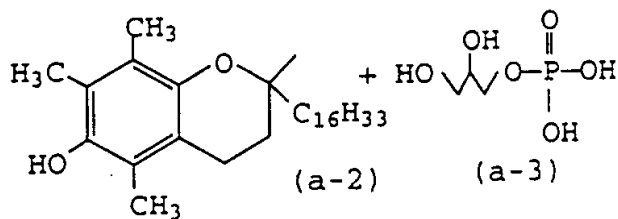
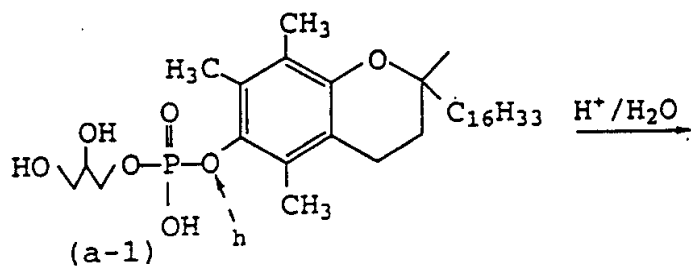
在以上 P, P' -二生育基二磷酸酯的水解中使用的酸不特别受限制。它是例如硫酸、盐酸或磷酸。优选使用硫酸或磷酸。

20 以上酸在使用前可用水稀释。虽然酸水溶液的酸浓度不特别受限制, 但是从后续纯化步骤方便的角度出发, 较大程度的稀释是优选的。优选酸水溶液的酸浓度是 0.5 ~ 1.1 N。在此反应中, 可使用溶剂。适宜溶剂的实例包括有机溶剂如苯、甲苯、二乙醚、异丙醚、甲基叔丁基醚和正丙醇。此反应一般是在 50 °C ~ 反应混合物的加热回流温度下进行, 优选 70 ~ 110 °C 下持续反应 30 分钟到 3 小时, 优选 1 ~ 2 小时。

25

另外, 应用以上酸, 关于化合物(5)和(6)的水解, 一般磷酸酯键(P-O)相对容易水解和断裂是公知的。例如, 发明者已证实当下式(a-1)的生育磷酸酯在酸性条件下被加热时, 发生下式的反应使生育酚(a-2)和磷酸基在标记" h"部分通过水解而快速地断裂由此形成生育酚(a-2)和甘油磷酸(a-3):

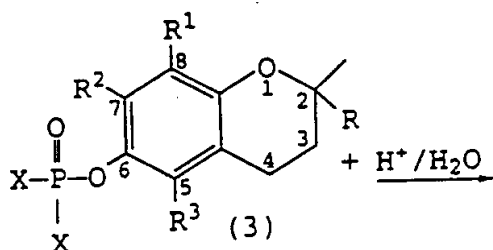
30



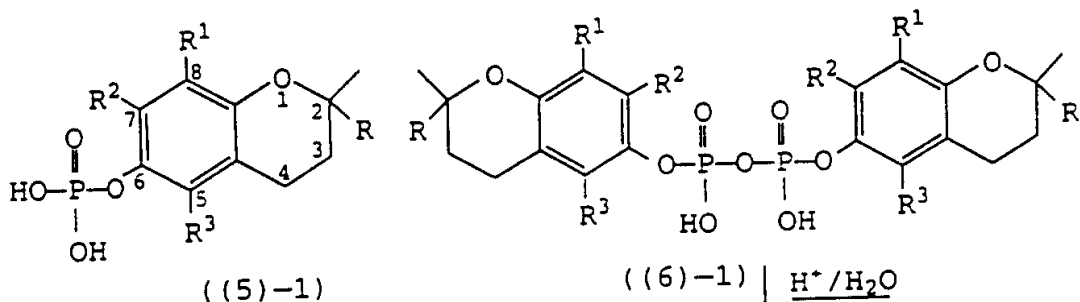
但是，发明者已经发现甚至当应用与上面相同的方式在酸性条件下于 100 °C 加热时，如在本发明不含甘油部分的生育磷酸酯中，生育酚-磷酸键(C-O-P)的水解根本不发生，并且同时式(6)的 P, P' - 二生育基二磷酸酯水解因此可得到所需的生育磷酸酯。 < 在酸性条件下通过生育酚的二卤氧磷化合物的水解而生产高纯化生育磷酸酯 >

应用一种酸（包括酸的水溶液，此应用于下面），根据例如以下的反应式，上面的生育酚的二卤氧磷化合物(3)的水解将在下面说明：

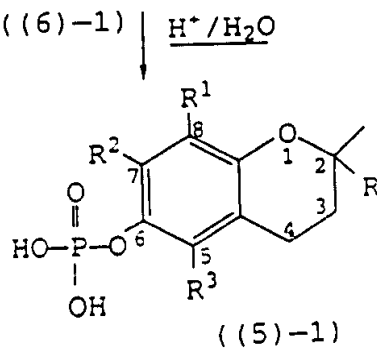
5



10



15



其中 $R^1 \sim R^3$ 和 R 如上面所定义。

20 以上含有生育基的二卤氧磷化合物(3)在酸性条件下的水解通过水的作用分裂此化合物(3)的磷-卤键(P-X), 因此不但形成上式(5)-1的生育磷酸酯而且形成上式(6)-1的副产物 P, P'-二生育基二磷酸酯。

但是在此酸性条件下, 进一步加热使上式(6)-1的 p, p'-二生育基二磷酸酯的 P-O-P 键水解. 结果, 在酸性条件下通过反应仅形成化学式(5)-1的生育磷酸酯。

25 即使生育酚(1)与三卤氧磷(2)反应并使反应混合物在酸性条件下水解可使生育磷酸酯(5)-1的生产比上面包括用碱使化合物(3)水解并进一步在酸性条件下水解的方法, 用较少的步骤而却具有较高的效率。

用于上面反应中的酸不特别受限制。它是例如硫酸、盐酸或磷酸。

30 上面的酸在使用前可用水稀释。酸水溶液的酸浓度是 0.5 ~ 10 N, 优选 3 ~ 9 N。酸的用量为每使用 1 摩尔碱作为脱酸剂, 使用 0.5 ~ 5 摩尔当量, 优选 1 ~ 3 摩尔当量的酸。另外, 在此反应中可使用溶剂。可使用与用于生育酚和三卤氧磷的反应中相同的溶剂。此反应一般是在 50

℃ ~ 反应混合物的加热和回流温度下进行, 优选在 70 ~ 110 ℃ 下持续反应 1 ~ 5 小时, 优选 2 ~ 4 小时。

在本发明中, 如此得到的生育磷酸酯可任选地应用上面的碱水溶液进行中和或碱化。

- 5 虽然通过以上方法制得的式[I](式(5)-1)的高纯化生育磷酸酯和/或其盐显示出了低的毒性和实际上可以用作化妆品成分, 但是, 式[I]的生育磷酸酯可任选地与碱在有机溶剂或水与有机溶剂的混合溶剂中反应从而使生育磷酸酯转变成成为药物上可接受的生育磷酸酯盐。

- 10 生育磷酸酯可以是以盐的形式, 例如, 一种无机盐如钠、钾、镁或铝盐或一种胺盐如己胺盐。具有高水溶性的碱金属盐如钠和钾盐是优选的。

在生育酚磷酸盐的形成过程中, 生育磷酸酯一般在溶剂中与例如能形成以上盐的碱金属氢氧化物反应。

- 15 在此反应中, 由化学式[I]表示的生育磷酸酯优选溶解于有机溶剂中。适宜有机溶剂的实例包括醇如甲醇、乙醇、1-丙醇和2-丙醇。溶剂的优选用量是生育磷酸酯重量的 1/4 ~ 5 倍。

- 20 在本发明中, 形成盐的反应是通过滴加一种溶液到如此制备的生育磷酸酯溶液中而完成, 此溶液通过在水或一种有机溶剂优选醇如甲醇或乙醇中, 对于每摩尔生育磷酸酯, 溶解 0.5 ~ 1.5 摩尔当量, 优选 0.9 ~ 1.1 摩尔当量的碱金属氢氧化物如氢氧化钠或氢氧化钾而得到。

从能够阻止生育磷酸酯分解的角度出发, 在滴加溶液中, 低浓度的碱金属氢氧化物是优选的。特别优选的浓度是 1 ~ 5 N。在上面碱金属溶液的滴加过程中, 反应体系优选置于 0 ~ 50 ℃, 特别是 10 ~ 30 ℃ 温度下。

- 25 如此合成的化学式[I]的高纯化生育磷酸酯和/或其碱金属盐(高纯化生育磷酸酯)很少含有或根本不含有 P, P' - 二生育基二磷酸酯[II], 因此提供以下澄清溶液。

- 30 即通过使生育磷酸酯(生育磷酸酯)的含量是 3% (重量), 加入水使此溶液的 pH 值变为 8.5 并且任选地通过加入氢氧化钠或磷酸调节 pH 值而提供一种澄清的水溶液。

含有通过上面方法得到的材料的生育磷酸酯是高度纯净的并且很少含有或根本不含有 P, P' - 二生育基二磷酸酯。P, P' - 二生育基二磷酸酯

盐的含量仅高达占每 100% 的生育磷酸酯(i)和 P, P' - 二生育基二磷酸酯(i i) 总重的 3% (重量) (即生育磷酸酯(i)的重量百分比为 97 ~ 100%), 优选仅高达占 0.5% (重量) (即生育磷酸酯(i)的重量百分比为 99.5 ~ 100%)。

5 本发明的化妆品将在下面详细描述。

化妆品

本发明的化妆品含有上面的生育磷酸酯和 / 或其盐 (生育磷酸酯酯)。

10 在本发明中, 当化妆品是 pH 值为 5 ~ 9 的液体化妆品时, 特别是水溶液型的透明花露水时, 生育磷酸酯优选的是具有高的水溶性的钠或钾盐的形式。当生育磷酸酯盐加到化妆品而不是花露水中时, 只要其杂质含量低并且在作为化妆品使用时其毒性是生理可接受的, 可应用任何盐。盐可以是一种无机盐如镁盐或铝盐或一种胺盐如己胺盐。

15 在本发明的高纯化生育磷酸酯中, 杂质 P, P' - 二生育基二磷酸酯(i i)(下面可称为"双衍生物")的含量仅高达 3% (重量) 并且生育磷酸酯(i)的含量(纯品)是至少占每 100% 的生育磷酸酯(i)和 P, P' - 二生育基二磷酸酯(i i)总重的 97% (重量)。优选地, 双衍生物的含量高达 2% (重量) 而上面组分的纯度(组分(i)的含量)至少是 98% (重量)。更优选地, 双衍生物的含量高达 0.5% (重量) 而上面组分的纯度是 99.5 ~ 100% (重量)。

20 在以上情况下, 双衍生物的含量和纯度是通过应用填充了具有键合的十八烷基基团的聚甲基丙烯酸酯凝胶的高效液相色谱柱测量的。分析条件是柱温为 38 ~ 42 °C 并且应用含有 0.04 ~ 0.06M 乙酸钠的 100/0.9 ~ 100/1.1 甲醇/水混合物作为洗脱液以及应用紫外和可见区分光光度计作为检测器进行分析。检测波长为 287nm。

25 当依照下面描述的标准进行测量时, 将用于本发明的高纯化生育磷酸酯调配形成 3% (重量) pH 值为 5 ~ 9, 优选 8.5 的水溶液, 其是澄清的或基本上澄清的。尽管时间的推移, 其仍保持高的水溶性并且其制剂加入到化妆品中不引起沉淀或混浊。

30 这里, 有时使用的简单表示"%"意思是"重量百分比", 除非它与本文相冲突。

高纯化生育磷酸酯和/或其水溶性盐, 如根据本发明的其碱金属盐或

铝盐具有水溶性，与常规产品的水溶性显著不同，其水溶性极好。因此，甚至当没有高效液相色谱时，材料能否加到本发明的化妆品中可在溶解度不同的基础上用一定水平的适当性进行判断。

即如果生育磷酸酯溶解于 pH 值优选为 8.5 的水中，使其浓度为 3%
5 (重量) 由此提供澄清溶液，它们就能用于本发明的化妆品中。

虽然所加量不特别受限制，但是根据本发明的生育磷酸酯和 / 或其盐 (生育磷酸酯) 通常加入到化妆品中的量可使其总浓度至少为每 100g 化妆品 0.0001 摩尔以使其预期发挥作用。虽然没有关于生育磷酸酯毒性的具体报道发表，但是由于需要警惕与维生素 E 相关的维生素过多症，
10 在日用化妆品制剂中其浓度优选不超过上限 50% (重量)。但是，这种限制不必适用于剂量型式如粉末化妆品中，所述剂量型式各自以稀稀的形式应用。

只要本发明的生育磷酸酯能够加到本发明的化妆品中，本发明的化妆品可以具有任何所有的剂量型式，剂量型式包括膏、香精、花露水、
15 奶液、粉末、乳脂冻、修手、唇膏、填充牙粉、洗喉液(a throat washing)、片剂、浴药(bath medicine)、香波、漂洗液、生发油、头发生长刺激剂、头发生长剂(a hair grower)和头皮药(a scalp medicine)。

常规乳化剂可以以一般浓度加入到本发明的化妆品中，这是为了溶解除本发明的生育磷酸酯以外的成分和为了增加保湿和清洗能力，这是
20 化妆品的基本目的。

把任何 L - 抗坏血酸磷酸酯和其盐如 L - (抗坏血酸) - 2 - 磷酸酯的镁盐和 L - (抗坏血酸) - 2 - 磷酸酯的钠盐以及 L - 抗坏血酸衍生物和其盐如 L - 抗坏血酸葡萄糖苷、L - 抗坏血酸棕榈酸酯和 L - 抗坏血酸硬脂酸酯加入到含有本发明化妆品的生育磷酸酯中可协同提高每一种组分的
25 的自由基捕获作用，因此在化妆品中它作为防范措施抵抗例如老化与紫外线和头发生长剂等是特别有效的。

稳定剂可加到本发明的化妆品中，其为例如抗氧化物质。抗氧化物质的实例包括维生素 A、维生素 B、维生素 C、维生素 E、维生素 E 烟酸酯、维生素 E 乙酸酯和泛醌，另外，还有维生素衍生物和其盐；类
30 胡萝卜素如虾青素；和其他抗氧化物质如半胱氨酸、谷胱甘肽、谷胱甘肽过氧化物、SOD、柠檬酸、磷酸、多酚、核酸、中草药、海草和无机物。

作为不同于以上其他稳定剂的紫外线吸收剂如对氨基酸(paraamino acid)、羟基二苯酮、苯并呋喃、水杨酸、香豆素和偶氮紫外线吸收剂可以加入到本发明的化妆品中，其阻止生育磷酸酯由于紫外线而降解。

5 用于普通化妆品中的漂白化妆品成分可与以上成分一起加到本发明的化妆品中。能够加入(使用)的漂白成分包括曲酸、胎盘提取物和对苯二酚葡萄糖苷。

另外，可以将常规的抗发炎(antiinflammatory)或抗炎(antiphlogistic)成分加入到本发明化妆品中，该成分与生育磷酸酯的结合使用或混合导致协同作用，从而促进消炎作用。

10 可加入到本发明化妆品中的抗发炎成分的实例包括水杨酸衍生物型抗发炎剂、苯胺衍生物型抗发炎剂、解痉药、吡唑啉酮衍生物型抗发炎剂、消炎痛型抗发炎剂、甲灭酸型抗发炎剂、抗组织剂、抗过敏剂和抗发炎酶剂，其决不是限制可应用的抗发炎成分的范围。

此外，为了通常的目的，在化妆品添加剂说明书如非标准化妆品成分说明书 1993 增补版(Yakuji Nippo, Ltd.)中所述的公知添加剂能够加入到本发明的化妆品中。

根据本发明的生育磷酸酯、其盐或其混合物能够根据需要以用涂料如动物胶、油、脂肪等包覆的形式或以用微胶囊、糊精等包覆的形式加入到本发明的化妆品中。

20 与用普通生育磷酸酯复合的化妆品的物理稳定性相比，用本发明的高纯化生育磷酸酯复合的化妆品的物理稳定性极好。这是因为在普通生育磷酸酯中存在不溶性 P, P' - 二生育基二磷酸酯杂质，由此显示了不同于原始纯生育磷酸酯和/或其盐的性质。

25 在添加到本发明化妆品中的化学式[I]生育磷酸酯和/或其盐(例如碱金属盐)(i)中，没有或如果有的话仅含有极少量(每100%的全部组分(i)和(ii)总重的3%(重量百分比)或以下，优选2%(重量百分比)或以下和更优选0.5%(重量百分比)或以下)的 P, P' - 二生育基二磷酸酯。因此，生育磷酸酯和/或其盐能够溶解于中性水中从而提供一种溶液，从而由此得到稳定的化妆品制剂。

30 生育磷酸酯是一种其中生育酚与磷酸键合并施加生育酚的固有作用即抗氧化和血液循环促进作用的物质。另外，生育磷酸酯具有改进的水溶性。此外，还提供低吸湿性粉末，使其处理相当容易。生育磷酸酯

不具有皮肤刺激性和过敏性并且保证皮肤安全。因此，生育酚磷酸可用作一种化妆品成分。

生育磷酸酯的分析

现在，以下将描述根据本发明的生育磷酸酯的分析方法。

- 5 在根据本发明的生育磷酸酯和 / 或其碱金属盐[I]含量的测量中，应用填充具有键合的长链烷基的聚(甲基)丙烯酸酯凝胶的高效液相色谱柱，由此进行有效的分析。

10 本发明的分析方法能够应用例如图 1 所示的分析仪器进行。说明性地，洗脱液 1 通过液体进料泵 2 送进填充具有键合的长链烷基的聚甲基丙烯酸酯凝胶的高效液相色谱柱 5 中。同时，分析样品 3 通过进样器部分 4 注入到洗脱液中。样品分离在上面的柱 5 中进行。洗脱液从此柱子进入具有紫外 - 可见区的分光光度检测器 6 中，通过它进行分析和检测。根据需要，应用记录仪（没有表示出来）进行记录。

- 15 用于本发明分析方法中的分析柱优选的是填充具有键合的长链烷基的聚甲基丙烯酸酯凝胶的柱。在填充凝胶柱中，上面的长链烷基基团优选的是直链或支链烷基基团，其各自含有 6 ~ 60 个碳原子，特别是含有 8 ~ 28 个碳原子。填充了具有键合的十八烷基基团的聚甲基丙烯酸酯凝胶柱（例如 Shodex RS pak D18-613 和 DE 413，由 Showa Denko K.K. 制造）是最适宜的。

- 20 在本发明中，只要应用上面的填充材料，构成分析仪器的元件没有特别的限制。可以使用习惯上用于高效液相色谱的普通液体进料泵、进样器、检测器和记录仪。

用以上填充材料填充的柱子的材料、形状和尺寸不特别受限制。例如，不锈钢柱是适宜应用的。

- 25 虽然只要洗脱液能够从杂质中分离出生育磷酸酯，洗脱液就不特别受限制，但是优选洗脱液由甲醇(MeOH)和水(包含乙酸钠)组成。在本发明中，从分离效果极好的角度出发，MeOH 与 H₂O 的体积比优选 100/0.9 ~ 100/1.1，特别是 100/1(每升 MeOH 与 H₂O 全部溶液中含有 0.05mol CH₃COONa)。

- 30 在如化妆品的样品中，本发明的分析方法使测量生育磷酸酯和 / 或其盐(例如碱金属盐)的纯度(换句话说，杂质含量)比常规分析方法更简单并具有更高的精度（更准确）。

因此，能使测量化妆品制剂中生育磷酸酯的量能够容易一些。

发明效果

5 没有或仅有极少量的 P, P' - 二生育基二磷酸酯包含于在本发明的高纯化生育磷酸酯中。高纯化生育磷酸酯显示抗氧化和血液循环促进作用，并且与含有材料的常规生育磷酸酯相比，具有明显提高的水溶性。

高纯化生育磷酸酯是粉末状的，因此其处理相当容易，其不具有皮肤刺激性和过敏性并且保证皮肤安全。因此，高纯化生育磷酸酯可用作一种化妆品成分。

10 包含以上高纯化生育磷酸酯的化妆品具有上面的特性。

甚至如果本发明的化妆品是含水的并且经过了长时间推移而被消耗，在本发明的化妆品中，包含的生育磷酸酯不形成任何不溶性沉淀。因此，本发明化妆品的质量时间（贮藏）稳定性极好。

15 常规分析方法不能够令人满意地分析包含于生育磷酸酯的化妆品在长时间贮藏后发生沉淀的原因。

相反，通过利用使用填充具有键合的长链烷基基团（优选十八烷基）的聚（甲基）丙烯酸酯凝胶柱的高效液相色谱，发明者已发现的生育磷酸酯的分析方法证实，以上原因是由于混入了杂质 P, P' - 二生育基二磷酸酯。通过根据以上本发明方法生产生育磷酸酯，这种杂质的含量能基本上降低到零或能基本上降低到极低的含量。使用在化妆品中不含有或仅含有极少量此杂质的本发明的高纯化生育磷酸酯，能够提供稳定性极好，尤其是时间稳定性极好的化妆品，并且该化妆品不含有不溶性物质的沉淀。

25 在本发明的分析方法中，使用填充了具有键合的长链烷基基团（优选十八烷基基团）的聚甲基丙烯酸酯凝胶的高效液相色谱柱，从而能比常规分析方法更准确和更简单地测量生育磷酸酯和 P, P' - 二生育基二磷酸酯的含量。

实施例

30 参考以下实施例，将对本发明作进一步说明，其决不限制本发明的范围。

下面使用的术语“%”意思是“重量百分比”，和在每一制剂中其所有成

分的各自的百分数，总数为 100%，除非这与本文相抵触。

实施例 A-1

在 75mL 含有 9.3g 吡啶的甲苯中溶解 25.0 g (0.05 mol)dl- α -生育酚。

在室温（大约 15 $^{\circ}\text{C}$ ）~ 50 $^{\circ}\text{C}$ 下，在搅拌下，滴加 9.8g (0.064 mol)

5 三氯氧磷到此溶液中。

滴加完成后，在室温下持续 3 小时进行进一步的反应。然后，加入 100 mL 10%的硫酸水溶液从而溶解任何沉淀的盐。通过分液漏斗，将混合物分离成有机层和水层。

10 100 mL 10%的硫酸水溶液加到分离的有机层中并且加热回流混合物 4 小时从而完成反应。

然后，将 5 mL 甲醇加到反应混合物中，并分离有机层。用 100 mL 5% 的硫酸水溶液洗涤有机层，浓缩并干燥。将 100 mL 2-丙醇加到获得的干燥浓缩物中。

15 将 25mL 溶解了 2.4g 氢氧化钠的甲醇滴加到混合物中并保持恒定温度反应 1 小时。分离形成的沉淀，把沉淀溶解到 1 升甲醇中并浓缩至 150 mL。然后，滴加 200 mL 丙酮到浓缩物中，由此形成白色沉淀。将沉淀用丙酮洗涤并真空干燥，由此得到 18.2g 高纯化 dl- α -生育磷酸酯钠盐的白色粉末。

31p-NMR (CD_3OD , δ 值, 单位: ppm 参比: 85%磷酸)

20 2.9

红外吸收光谱(FT-IR, KBr, cm^{-1})

1030

1111

1169

25 1250

2500 ~ 3200

元素分析

计算(%，注释 1)

测量(%)

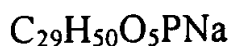
C: 65.39

65.80

30 H: 9.46

9.13

注释 1: 计算假定的化学式为



实施例 A-2

在 75 mL 含有 9.3g 吡啶的甲苯中溶解 25.0 g(0.058 mol)dl- α -生育酚，并在冰浴中冷却至 0 °C。

在搅拌下，滴加 9.8 g(0.064mol)三氯氧磷到冷却溶液中，其持续时间
5 超过 5 分钟。

滴加完成后，移走冰浴并进行进一步反应 3 小时。然后，加入 50 mL
6 N 的硫酸水溶液并加热回流 3 小时。通过分液漏斗，将混合物分离成
有机层和水层。用 1 N 盐酸水溶液洗涤有机层并经无水硫酸钠干燥。浓
缩有机层并通过蒸发器干燥。将 100mL 1-丙醇加入到获得的干燥浓缩物
10 中。

将 25 mL 溶解了 2.40g 氢氧化钠的甲醇滴加到混合物中，加热至
35 - 40 °C 并在此温度反应 1 小时。分离形成的沉淀，把沉淀溶解到 1
升甲醇中并浓缩至 150mL。然后，滴加 20 mL 丙酮到浓缩物中，由此形
成白色沉淀。将沉淀用丙酮洗涤并真空干燥，由此得到 18.9g 白色粉末。

15 将如此得到的高纯化 dl- α -生育磷酸酯钠盐用与实施例 A-1 相同的方式
进行分析。所有 ^{31}P -NMR 化学位移和红外吸收光谱的峰位置与在实施
例 A-1 中描述的那些一致，和元素分析值在误差范围内也一致。

实施例 A-3

在 75mL 含有 9.3g 吡啶的叔丁基醚中溶解 25.0 g(0.05 mol)dl- α -生育
20 酚并在冰浴中冷却至 0 °C。

在搅拌下，滴加 9.8g (0.064m ol)三氯氧磷到冷却的反应体系中，持
续时间超过 5 分钟。

滴加完成后，移走冰浴并进行进一步反应 3 小时。然后，加入 95 mL
2N 的氢氧化钠水溶液并搅拌 10 分钟。另外，加入 100 mL 10% 的硫酸水
25 溶液并通过分液漏斗将混合物分离成有机层和水层。

分离的有机层用 1N 盐酸水溶液洗涤并经无水硫酸钠干燥。浓缩有机
层并通过蒸发器干燥。将 100 mL 甲苯和 100mL 1N 硫酸水溶液加入到获
得的干燥浓缩物中并加热回流 2 小时从而完成反应。

分离有机层，浓缩并干燥。得到的干燥浓缩物在 150 mL 正己烷中重
30 结晶，从而得到 19.8g dl- α -生育磷酸酯。

实施例 A-4

把通过溶解 10 mg ($\pm$)-DL-生育磷酸酯(Sigma 生产)于洗脱液中而得到

的 20 μ L 溶液注入分析仪器中, 该分析仪器包括填充具有键合的十八烷基基团的聚甲基丙烯酸酯凝胶柱(直径 6 mm 和长度 150 mm 的 Shodex RS pak D18-163)和紫外与可见光区分光光度检测器, 如图 1 所示, 并进行分析。这样, 得到色谱图 2。

- 5 在图 2 中由 ^{31}P -NMR 的结果显然看出, 峰 A 对应生育磷酸酯和峰 B 对应 p, p' - 二生育基二磷酸酯。在以下条件下进行分析:

洗脱液: 体积比为 100/1 的 MeOH/H₂O

(每升全部 MeOH 和 H₂O 中含有 0.05mol CH₃COONa),

洗脱速率: 0.5 mL/min,

- 10 紫外和可见区分光光度计: 875-UV, Japan Spectroscopic Co., Ltd.
生产

检测波长: 287nm, 和

柱温: 40 $^{\circ}\text{C}$

实施例 A-5

- 15 在实施例 A-1 中得到的高纯化 dl- α -生育磷酸酯钠盐在与实施例 3 相同的条件下进行分析, 由此得到色谱图 3。峰 C 与实施例 3 中的峰 A 具有相同的保留时间。因此, 显而易见的是化合物给出了峰 C, 即通过在实施例 A-1 中描述的操作而得到的白色粉末是生育磷酸酯。P, P' - 二生育基二磷酸酯的量在检测极限以下。

实施例 A-6

- 20 在实施例 A-1 中得到的高纯化 dl- α -生育磷酸酯钠盐在室温(25 $^{\circ}\text{C}$)下溶解于 87mL 水中, 并且往其中逐渐滴加 1N 盐酸以调节水溶液的 pH 值。这样, 得到 pH 值为 8.5 的水溶液。在此过程中, 使用 pH 计(pH 计 D-12, 由 Horiba Seisakusho Co., Ltd. 生产)。

- 25 把水加到水溶液中使其全部重量为 100g。水溶液是澄清的或基本澄清的。

- 30 将在实施例 A-3 中得到的高纯化 dl- α -生育磷酸酯在室温(25 $^{\circ}\text{C}$)下悬浮于 77 mL 水中, 并且逐渐滴加 12 mL 1N 氢氧化钠水溶液由此溶解 dl- α -生育磷酸酯。随后, 往其中逐渐滴加 1N 的盐酸水溶液从而调节水溶液的 pH 值。这样, 得到 pH 值 8.5 的水溶液。在此过程中, 使用 pH 计(pH 计 D-12, 由 Horiba Seisakusho Co., Ltd. 生产)。

把水加到水溶液中使其全部重量为 100g。水溶液是澄清的或基本澄

清的。

“澄清或基本澄清”的评价标准

这里，评价“澄清或基本澄清”是以在第 1312-1313 页上阐述的标准为基础进行的，一般规则，注释 II，“化妆品成分的日本标准”，第二版，由日本药典协会编辑和由 Yakuji Nippo, Ltd. 在 1984 年出版。

即“澄清”定义为当将水加到以下描述的 0.2 mL 浊度标准溶液中从而使总体积变为 20 mL，并且把 1mL 稀硝酸（通过把水加到 1 体积硝酸中从而使总体积变为 3 体积；描述为“1→3”；此应用于下文）、0.2mL 糊精溶液（把水加入到 1g 糊精中从而使总体积变为 50mL；描述为“1→50”；此应用于下文）和 1mL 硝酸银试剂溶液加入到里面并且静止保持 15 分钟时，不超过显示浊度的状态，条件是基本上看不到异物混合物如漂浮物。

“基本上澄清”定义为当将水加到 0.5 mL 浊度标准溶液中从而使总体积变为 20 mL，并且把 1 mL 稀硝酸（1→3）、0.2mL 糊精溶液（1→50）和 1mL 硝酸银试剂溶液加入到里面并且静止保持 15 分钟时，不超过显示浊度的状态，基本上看不到异物混合物如漂浮物。

上面的浊度标准溶液是通过把水加入到 14.1 mL 0.1N 盐酸中从而使总体积准确地变为 50 mL，从其中取 10.0 mL 并且把水加入到里面从而使总体积变为 1000 mL 而制备的。

20 化妆品

虽然本发明的化妆品将在下面更详细地说明，但是应用于本发明化妆品中的生育磷酸酯和 / 或其盐的制剂决不局限于以下实施例中。

表 1 列举了应用于以下实施例（化妆品）中的成分的缩写。

表 1

25	<u>成分描述</u>	<u>缩写</u>
	dl- α -生育磷酸酯	VEP-1
	dl- α -生育磷酸酯钠盐	VEP-2
	d- α -生育磷酸酯	VEP-3
	d- α -生育磷酸酯钠盐	VEP-4
30	dl- α -生育磷酸酯钾盐	VEP-5
	dl- α -生育磷酸酯镁盐	VEP-6

在表 1 中列举的生育磷酸酯中，dl- α -生育磷酸酯（VEP-1）是通过上面实施例 A-3 的方法制备的，而 dl- α -生育磷酸酯钠盐(VEP-2)是通过上面实施例 A-1 的方法制备的。表 1 中的其他每一种生育磷酸酯是通过与实施例 A-1 ~ A-3 的方法类似的方法制备的。

5

实施例 B-1

根据下面的配方通过常规方法制备花露水:

	乙醇	39.6%
	1,3 - 丁二醇	9.5%
10	蓖麻油	4.9%
	VEP-2	1.0%
	(抗坏血酸)-2-磷酸酯镁盐	1.0%
	(抗坏血酸)-2-磷酸酯钠盐	1.0%
	羟苯甲酸甲酯	0.2%
15	净化水	余量

实施例 B-2

根据下面的配方通过常规方法制备奶液:

	鳄梨油	11.0%
	山萘醇	0.6%
20	硬脂酸	0.4%
	脂肪酸甘油酯	0.9%
	聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯	1.1%
	聚氧乙烯烷基醚	0.4%
	VEP-2	1.0%
25	(抗坏血酸)-2-磷酸酯镁盐	1.0%
	(抗坏血酸)-2-磷酸酯钠盐	1.0%
	1,3 - 丁二醇	10.1%
	羟苯甲酸甲酯	0.2%
	香料	0.4%
30	净化水	余量

实施例 B-3

根据下面的配方通过常规方法制备膏:

	角鲨烷	11.1%
	硬脂酸	7.8%
	十八烷醇	6.0%
	蜂蜡	1.9%
5	单硬脂酸丙二醇酯	3.1%
	聚氧乙烯十六烷基醚	1.1%
	VEP-2	1.0%
	(抗坏血酸)-2-磷酸酯镁盐	1.0%
	(抗坏血酸)-2-磷酸酯钠盐	1.0%
10	1,3 - 丁二醇	11.9%
	羟苯甲酸甲酯	0.2%
	香料	0.4%
	净化水	余量
	<u>实施例 B-4</u>	
15	根据下面的配方通过常规方法制备填充物(Pack):	
	聚乙烯醇	14.5%
	羧甲基纤维素钠盐	4.8%
	1,3-丁二醇	2.9%
	VEP-2	1.0%
	(抗坏血酸)-2-磷酸酯镁盐	1.0%
20	(抗坏血酸)-2-磷酸酯钠盐	1.0%
	乙醇	10.0%
	羟苯甲酸甲酯	0.1%
	净化水	余量
25	<u>实施例 B-5</u>	
	根据下面的配方通过常规方法制备唇膏:	
	蓖麻油	45.3%
	十六烷基醇	25.2%
	羊毛脂	3.9%
30	蜂蜡	4.8%
	地蜡	3.4%
	小烛树蜡	6.2%

	加洛巴蜡	2.1%
	羟苯甲酸甲酯	0.1%
	VEP-2	1.0%
	(抗坏血酸)-2-磷酸酯镁盐	1.0%
5	(抗坏血酸)-2-磷酸酯钠盐	1.0%
	二氧化钛	2.1%
	红颜料	4.8%
	香料	0.1%
	水	余量
10	<u>实施例 B-6</u>	
	根据下面的配方通过常规方法制备粉底:	
	液体石蜡	23.5%
	棕榈酸异丙酯	14.3%
	羊毛脂醇	1.8%
15	羊毛脂乙酸酯	2.9%
	微晶蜡	6.5%
	地腊	7.7%
	小烛树蜡	0.4%
	羟苯甲酸甲酯	0.1%
20	VEP-2	1.0%
	(抗坏血酸)-2-磷酸酯镁盐	1.0%
	(抗坏血酸)-2-磷酸酯钠盐	1.0%
	二氧化钛	14.5%
	高岭土	13.9%
25	滑石	5.7%
	色颜料	3.9%
	香料	0.5%
	水	余量
30	<u>实施例 B-7</u>	
	根据下面的配方通过常规方法制备牙膏:	
	二代磷酸钙二水合物	45.5%
	羧甲基纤维素钠盐	0.5%

	角叉胶	0.5%
	甘油	9.8%
	山梨醇	9.7%
	糖精钠	0.1%
5	十二烷基硫酸钠	2.3%
	氯化钠	2.1%
	α -生育酚	0.4%
	VEP-2	1.0%
	(抗坏血酸)-2-磷酸酯镁盐	1.0%
10	(抗坏血酸)-2-磷酸酯钠盐	1.0%
	防腐剂	0.1%
	香料	0.5%
	净化水	余量
	<u>实施例 B-8</u>	
15	根据下面的配方通过常规方法制备含漱剂:	
	乙醇	34.6%
	甘油	14.5%
	α -生育酚	0.4%
	VEP-2	1.0%
	(抗坏血酸)-2-磷酸酯镁盐	1.0%
20	(抗坏血酸)-2-磷酸酯钠盐	1.0%
	香料	0.1%
	净化水	余量
	<u>实施例 B-9</u>	
25	根据下面的配方通过常规方法制备头发生长剂:	
	乙醇	60.0%
	蓖麻油	4.3%
	间苯二酚	0.7%
	羟苯甲酸甲酯	0.1%
	辣椒染料	0.4 %
30	α -生育酚	0.5%
	VEP-2	1.5%

(抗坏血酸)-2-磷酸酯镁盐	1.0%
(抗坏血酸)-2-磷酸酯钠盐	1.0%
净化水	余量

实施例 B-10

5 根据下面的配方通过常规方法制备香波:

月桂酸三乙醇胺	15.0%
月桂酸二乙醇胺	3.3%
聚丙烯酸三乙醇胺盐	0.3%
锌苯基偶氮二氨基吡啶(Zinc pyridium)-1-巯基-N-氧化物	1.1%
10 VEP-2	1.0%
(抗坏血酸)-2-磷酸酯镁盐	1.0%
(抗坏血酸)-2-磷酸酯钠盐	1.0%
颜料	微量
香料	0.5%
15 净化水	余量

实施例 B-11

根据下面的配方通过常规方法制备漂洗液:

硬脂酰二甲基苄基氯化铵	1.4%
十八烷醇	0.6%
20 单硬脂酸甘油酯	1.5%
氯化钠	0.2%
VEP-2	1.0%
(抗坏血酸)-2-磷酸酯镁盐	1.0%
(抗坏血酸)-2-磷酸酯钠盐	1.0%
25 净化水	余量

实施例 B-12

根据下面的配方通过常规方法制备浴药:

碳酸氢钠	35.5%
柠檬酸	37.1%
30 聚乙二醇	2.1%
氧化镁	1.1%
α -生育酚	0.5%

	VEP-2	23.0%
	(抗坏血酸)-2-磷酸酯镁盐	1.0%
	(抗坏血酸)-2-磷酸酯钠盐	1.0%
	颜料	微量
5	香料	2.0%

实施例 B-13

根据下面的配方通过常规方法制备花露水:

	乙醇	39.6%
	1,3-丁二醇	9.5%
10	蓖麻油	4.9%
	VEP-2	1.0%
	抗坏血酸葡糖苷	1.0%
	曲酸	1.0%
	胎盘提取物	1.0%
15	对苯二酚葡糖苷	1.0%
	羟苯甲酸甲酯	0.2%
	净化水	余量

实施例 B-14

根据下面的配方通过常规方法制备花露水:

20	乙醇	39.6%
	1,3-丁二醇	9.6%
	蓖麻油	4.9%
	VEP-5	3.0%
	羟苯甲酸甲酯	0.2%
25	净化水	余量

实施例 B-15

根据下面的配方通过常规方法制备奶液:

	鳄梨油	11.0%
	山萘醇	0.6%
30	硬脂酸	0.4%
	脂肪酸甘油酯	0.9%
	聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯	1.1%

	聚氧乙烯烷基醚	0.4%
	VEP-5	3.0%
	1,3-丁二醇	10.1%
	羟苯甲酸甲酯	0.2%
5	香料	0.4%
	净化水	余量

实施例 B-16

根据下面的配方通过常规方法制备膏:

	角鲨烷	11.1%
10	硬脂酸	7.8%
	十八烷醇	6.0%
	蜂蜡	1.9%
	单硬脂酸丙二醇酯	3.1%
	聚氧乙烯十六烷基醚	1.1%
15	VEP-1	1.0%
	VEP-2	2.0%
	1,3-丁二醇	11.9%
	羟苯甲酸甲酯	0.2%
	香料	0.4%
20	净化水	余量

实施例 B-17

根据下面的配方通过常规方法制备填充物(pack):

	聚乙烯醇	14.5%
	羧甲基纤维素钠盐	4.8%
25	1,3-丁二醇	2.9%
	VEP-1	3.0%
	乙醇	10.0%
	羟苯甲酸甲酯	0.1%
	净化水	余量

实施例 B-18

根据下面的配方通过常规方法制备唇膏:

	蓖麻油	45.3%
--	-----	-------

	十六烷基醇	25.2%
	羊毛脂	3.9%
	蜂蜡	4.8%
	地蜡	3.4%
5	小烛树蜡	6.2%
	加洛巴蜡	2.1%
	羟苯甲酸甲酯	0.1%
	VEP-1	2.0%
	VEP-2	1.0%
10	二氧化钛	2.1%
	红颜料	4.8%
	香料	0.1%
	水	余量

实施例 B-19

15	根据下面的配方通过常规方法制备粉底:	
	液体石蜡	23.5 %
	棕榈酸异丙酯	14.3%
	羊毛脂醇	1.8%
	羊毛脂乙酸酯	2.9%
20	微晶蜡	6.5%
	地蜡	7.7%
	小烛树蜡	0.4%
	羟苯甲酸甲酯	0.1%
	VEP-4	3.0%
25	二氧化钛	14.5%
	高岭土	13.9%
	滑石	5.7%
	色颜料	3.9%
	香料	0.5%
30	水	余量

实施例 B-20

根据下面的配方通过常规方法制备牙膏:

	二代磷酸钙二水合物	45.5%
	羧甲基纤维素钠盐	0.5%
	角叉胶	0.5%
	甘油	9.8%
5	山梨醇	9.7%
	糖精钠	0.1%
	十二烷基硫酸钠	2.3%
	氯化钠	2.1%
	α -生育酚	0.4%
10	VEP-3	1.0%
	防腐剂	0.1%
	香料	0.5%
	净化水	余量
	<u>实施例 B-21</u>	
15	根据下面的配方通过常规方法制备含漱剂:	
	乙醇	34.6%
	甘油	14.5%
	α -生育酚	0.4%
	VEP-3	1.0%
20	香料	0.1%
	净化水	余量
	<u>实施例 B-22</u>	
	根据下面的配方通过常规方法制备头发生长剂:	
	乙醇	60.0%
25	蓖麻油	4.3%
	间苯二酚	0.7%
	羟苯甲酸甲酯	0.1%
	辣椒染料	0.4%
	α -生育酚	0.5%
30	VEP-4	0.5%
	净化水	余量
	<u>实施例 B-23</u>	

根据下面的配方通过常规方法制备香波:

	月桂酸三乙醇胺	15.0%
	月桂酸二乙醇酰胺	3.3%
	聚丙烯酸三乙醇胺盐	0.3%
5	5 锌苯基偶氮二氨基吡啶-1-巯基-N-氧化物	1.1%
	VEP-6	0.1%
	VEP-1	0.4%
	颜料	微量
	香料	0.5%
10	10 净化水	余量

实施例 B-24

根据下面的配方通过常规方法制备漂洗液:

	硬脂酰二甲基苄基氯化铵	1.4%
	十八烷醇	0.6%
15	15 单硬脂酸甘油酯	1.5%
	氯化钠	0.2%
	VEP-5	1.0%
	净化水	余量

实施例 B-25

20 根据下面的配方通过常规方法制备浴药:

	碳酸氢钠	35.5%
	柠檬酸	37.1%
	聚乙二醇	2.1%
	氧化镁	1.1%
25	25 α -生育酚	0.5%
	VEP-4	25.0%
	颜料	微量
	香料	2.0%

对比实施例 B-1 ~ B-3

30 通过以下的对比实施例说明本发明的效果。

对每一化妆品即包含 VEP - 2 的实施例 B-1 ~ B-3 的用于确定本发明效果的化妆品制剂和对应的对照制剂(对比实施例)在 40 °C 下进行六个

月稳定性检验，在对照制剂中，通过现有技术方法生产的试剂即(±)-DL-生育磷酸酯 (Sigma 生产，含有重量百分比 19% 的 P, P'-二生育基二磷酸酯)用于代替本发明的 VEP-2，这些制剂含有加入到其中的 0.3% 的非离子表面活性剂 POE(20)脱水山梨糖醇单油酸酯。

5 根据下面的标准评价结果。即当产生沉淀由此使制剂的实际应用发生困难时给 1 分；当产生轻微沉淀但制剂仍能符合实际应用时给 2 分；当几乎没有沉淀产生时给 3 分；和当根本不产生沉淀时给 4 分。20 名观察者参与评估并且把他们的分数相加并平均由此得到简单的平均值，其列于表 2 中。

10 这些对比试验结果表明，如从下表中清楚地看到的，与对照制剂(对比实施例)相比，含有本发明 VEP-2(dl-α-生育磷酸酯 钠盐)的化妆品制剂实现了沉淀的巨大抑制，由此提供含有生育磷酸酯的化妆品，甚至当长期贮藏时，此化妆品仍没有沉淀。

15

表 2	
已试验的化妆品	沉淀试验评分 (20 名观察者分数的平均值)
实施例 B - 1	3.2
对应的对比实施例	0.7
实施例 B - 2	3.7
对应的对比实施例	0.6
实施例 B - 3	3.1
对应的对比实施例	0.5

20 分析实施例 1

把通过在洗脱液中溶解 20 mg 花露水而得到的 20μL 溶液注入分析仪器中并进行分析，花露水的配方除了仅去除 VEP-2 外与实施例 B - 1 的配方相同并且往该配方中加入 1% 的(±)-DL-生育磷酸酯 (Sigma 生产)，分析仪器包括填充了具有键合的十八烷基基团的聚甲基丙烯酸酯凝胶的柱(直径为 6mm 和长度为 150mm 的 Shodex RS pak D18-613)和紫外和可见区分光光度检测器。发现能得到清楚的分离峰，一个属于生

25

育磷酸酯和另一个属于 P, P' - 二生育基二磷酸酯, 因此能够测量它们的含量。结果色谱图示于图 2 中。

在图 2 中, 通过应用由 ^{31}P -NMR 鉴定的生育磷酸酯和 P, P' - 二生育基二磷酸酯, 已经证实峰 A 属于生育磷酸酯和峰 B 属于 P, P' - 二生育基二磷酸酯。

生育磷酸酯和 P, P' - 二生育基二磷酸酯的浓度分别为 0.8% 和 0.2%。

色谱分析在下面的条件下进行:

洗脱液: MeOH(甲醇)/H₂O, 体积比为 100/1 (每升总的甲醇和水含有 0.05

mol CH₃COONa),

洗脱速率: 0.5 mL/min,

紫外可见区分光光度计: 875-UV, Japan Spectroscopic Co., Ltd. 生产,

检测波长: 287nm, 和

柱温: 40 °C

分析实施例 2

在与上面的分析实施例 1 相同的条件下分析在实施例 A-1 中得到的高纯化 dl- α -生育磷酸酯钠盐, 由此得到色谱图图 3。

在图 3 中, 峰 C 属于生育磷酸酯钠盐。p, p' - 二生育基二磷酸酯的量低于检测极限。

分析实施例 3

在与上面分析实施例 1 相同的条件下分析 20mg 实施例 B-1 的花露水, 该花露水含有 1% 根据本发明的高纯化 dl- α -生育磷酸酯钠盐(VEP-2)。仅观察到如在上面分析实施例 1 中属于生育磷酸酯的峰。P, P' - 二生育基二磷酸酯的量低于检测极限。

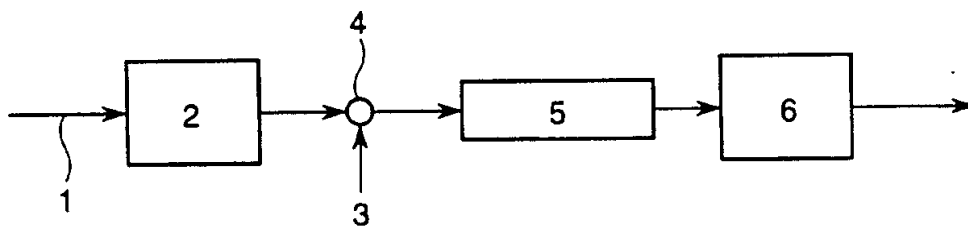


图 1

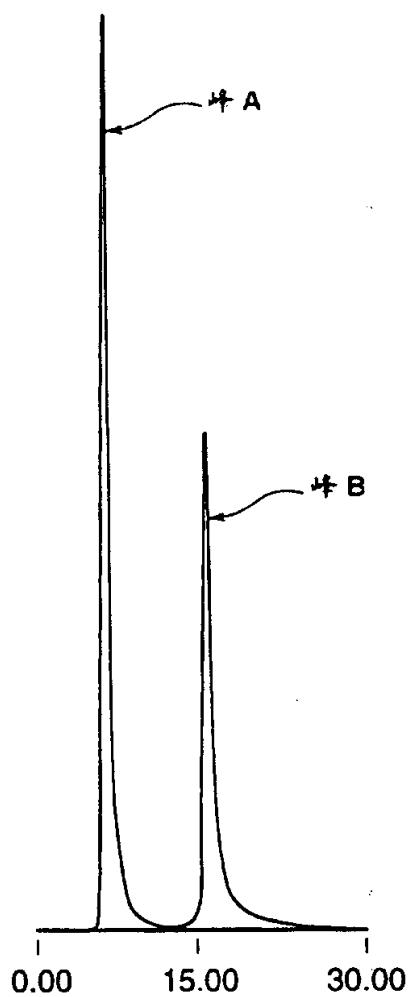


图 2

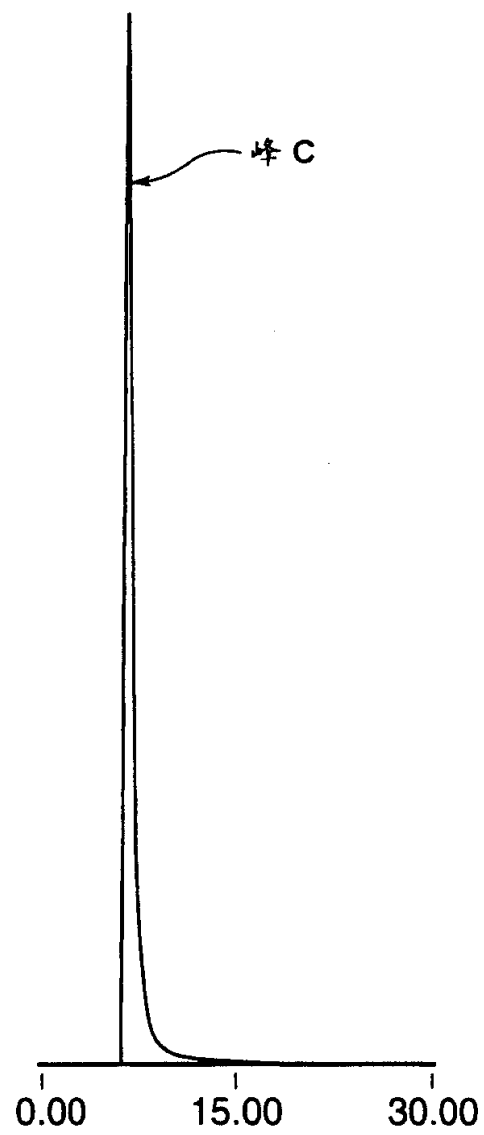


图 3