

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780044148.3

[51] Int. Cl.

A61K 8/02 (2006.01)

A61K 8/14 (2006.01)

A61K 8/55 (2006.01)

A61K 8/97 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

A61K 9/107 (2006.01)

[43] 公开日 2009年11月18日

[11] 公开号 CN 101583339A

[51] Int. Cl. (续)

G01N 33/68 (2006.01)

A61K 47/48 (2006.01)

[22] 申请日 2007.11.29

[21] 申请号 200780044148.3

[30] 优先权

[32] 2006.11.29 [33] GB [31] 0623838.0

[32] 2006.12.5 [33] GB [31] 0624290.3

[32] 2006.12.8 [33] US [31] 60/873,560

[86] 国际申请 PCT/GB2007/050730 2007.11.29

[87] 国际公布 WO2008/065451 英 2008.6.5

[85] 进入国家阶段日期 2009.5.27

[71] 申请人 莫尔文药用化妆品有限公司

地址 英国伍斯特郡

[72] 发明人 S·汤奇 A·哈珀

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 林柏楠

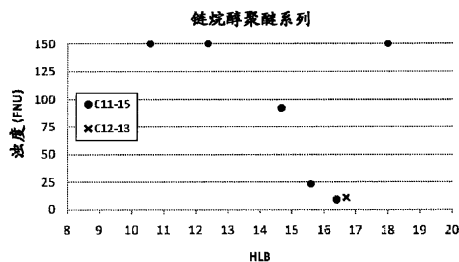
权利要求书 16 页 说明书 127 页 附图 6 页

[54] 发明名称

包含脂质和表面活性剂的大分子组装体的组合物

[57] 摘要

本发明涉及包含脂质和表面活性剂的组合物，特征在于所述脂质和表面活性剂为直径小于 100nm 的大分子组装体的形式。所述表面活性剂 HLB 值小于 20，或者是醚类或酯类表面活性剂，或者是离子型表面活性剂。



1. 包含脂质和表面活性剂的组合物,特征在于表面活性剂的HLB值小于20,并且脂质和表面活性剂为直径小于100 nm的大分子组装体形式。

2. 根据权利要求1的包含脂质和表面活性剂的组合物,特征在于表面活性剂HLB值在大约10.5至大约17.5的范围内,并且脂质和表面活性剂为直径小于100 nm的大分子组装体形式。

3. 包含脂质和表面活性剂的组合物,特征在于表面活性剂为醚类表面活性剂,并且脂质和表面活性剂为直径小于100 nm的大分子组装体形式。

4. 包含脂质和表面活性剂的组合物,特征在于表面活性剂为酯类表面活性剂,并且脂质和表面活性剂为直径小于100 nm的大分子组装体形式。

5. 包含脂质和表面活性剂的组合物,特征在于表面活性剂为离子型表面活性剂,并且脂质和表面活性剂为直径小于100 nm的大分子组装体形式。

6. 根据权利要求1-3中任意一项的组合物,其中所述表面活性剂为醚类表面活性剂,所述醚类表面活性剂为乙氧基化醇表面活性剂。

7. 根据权利要求6的组合物,其中所述乙氧基化醇为乙氧基化芳族醇表面活性剂。

8. 根据权利要求7的组合物,其中所述乙氧基化芳族醇表面活性剂选自辛基酚聚醚-12、壬基醇醚-15、辛基酚聚醚-16、壬基醇醚-20及其混合物。

9. 根据权利要求6的组合物,其中所述乙氧基化醇为乙氧基化非芳族醇表面活性剂。

10. 根据权利要求9的组合物,其中所述乙氧基化非芳族醇表

面活性剂为月桂醇聚醚系列的成员。

11. 根据权利要求 10 的组合物, 其中所述乙氧基化非芳族醇表面活性剂选自月桂醇聚醚-8、月桂醇聚醚-10、月桂醇聚醚-23 及其混合物。

12. 根据权利要求 9 的组合物, 其中所述乙氧基化非芳族醇表面活性剂为鲸蜡醇聚醚系列的成员。

13. 根据权利要求 12 的组合物, 其中乙氧基化非芳族醇表面活性剂选自鲸蜡醇聚醚-10、鲸蜡醇聚醚-15、鲸蜡醇聚醚-20 及其混合物。

14. 根据权利要求 9 的组合物, 其中所述乙氧基化非芳族醇表面活性剂为油醇聚醚系列的成员。

15. 根据权利要求 14 的组合物, 其中所述乙氧基化非芳族醇表面活性剂选自油醇聚醚-15、油醇聚醚-20、油醇聚醚-30 及其混合物。

16. 根据权利要求 9 的组合物, 其中所述乙氧基化非芳族醇表面活性剂为链烷醇聚醚系列的成员。

17. 根据权利要求 16 的组合物, 其中乙氧基化非芳族醇表面活性剂选自 C11-15 链烷醇聚醚-12、C11-15 链烷醇聚醚-15、C11-15 链烷醇聚醚-20、C12-C13 链烷醇聚醚-23 及其混合物。

18. 根据权利要求 9 的组合物, 其中所述乙氧基化非芳族醇表面活性剂为鲸蜡硬脂醇聚醚系列的成员。

19. 根据权利要求 18 的组合物, 其中所述乙氧基化非芳族醇表面活性剂选自鲸蜡硬脂醇聚醚-20、鲸蜡硬脂醇聚醚-25、鲸蜡硬脂醇聚醚-30 及其混合物。

20. 根据权利要求 9 的组合物, 其中所述乙氧基化非芳族醇表面活性剂为异硬脂醇聚醚系列的成员。

21. 根据权利要求 20 的组合物, 其中所述乙氧基化非芳族醇表面活性剂为异硬脂醇聚醚-20。

22. 根据权利要求 9 的组合物,其中所述乙氧基化非芳族醇表面活性剂为椰油醇聚醚系列的成员。

23. 根据权利要求 20 的组合物,其中所述乙氧基化非芳族醇表面活性剂选自椰油醇聚醚-10、椰油醇聚醚-20 及其混合物。

24. 根据权利要求 1、2 和 4 中任意一项的组合物,其中所述表面活性剂为酯类表面活性剂,所述酯类表面活性剂为乙氧基化羧酸表面活性剂。

25. 根据权利要求 24 组合物,其中所述乙氧基化羧酸为硬脂酸酯系列的成员。

26. 根据权利要求 25 的组合物,其中所述乙氧基化芳族醇表面活性剂选自 PEG-20 硬脂酸酯、PEG-40 硬脂酸酯及其混合物。

27. 根据权利要求 1、2 和 4 中任意一项的组合物,其中所述表面活性剂为酯类表面活性剂,所述酯类表面活性剂为糖酯表面活性剂。

28. 根据权利要求 27 的组合物,其中所述糖酯为 PEG 山梨坦酯表面活性剂。

29. 根据权利要求 28 的组合物,其中所述 PEG 山梨坦酯表面活性剂为聚山梨酯 20。

30. 根据权利要求 27 的组合物,其中所述糖酯为非山梨坦糖酯表面活性剂。

31. 根据权利要求 30 的组合物,其中所述非山梨坦糖酯表面活性剂选自蔗糖月桂酸酯、蔗糖肉豆蔻酸酯、癸基葡萄糖苷或者其混合物。

32. 根据权利要求 1、2 和 5 中任意一项的组合物,其中所述表面活性剂为离子型表面活性剂,所述离子型表面活性剂为阳离子型表面活性剂。

33. 根据权利要求 32 的组合物,其中所述阳离子型表面活性剂为 PEG 烷基胺表面活性剂。

34. 根据权利要求 33 的组合物,其中所述 PEG 烷基胺表面活性剂选自 PEG-5 椰油胺、PEG-15 椰油胺及其混合物。

35. 根据权利要求 1、2 和 5 中任意一项的组合物,其中所述表面活性剂为离子型表面活性剂,所述离子型表面活性剂为阴离子型表面活性剂。

36. 根据权利要求 35 的组合物,其中所述阳离子型表面活性剂为氨基酸酰胺表面活性剂。

37. 根据权利要求 36 的组合物,其中所述氨基酸酰胺表面活性剂选自月桂酰谷氨酸钠、椰油酰甘氨酸钠、椰油酰基甲基牛磺酸钠、椰油酰谷氨酸钠、椰油酰谷氨酸二钠、月桂酰小麦氨酸钠、月桂酰小麦氨酸钾、月桂酰燕麦氨酸钠、椰油酰苹果氨酸钠及其混合物。

38. 根据权利要求 35 的组合物,其中所述阴离子型表面活性剂为表面活性素。

39. 根据权利要求 1-38 中任意一项的组合物,其中所述表面活性剂的 HLB 在大约 12 至大约 17 的范围内。

40. 根据权利要求 39 的组合物,其中所述表面活性剂的 HLB 为在大约 13.5 至大约 17 的范围内。

41. 根据权利要求 39 的组合物,其中所述表面活性剂的 HLB 在 12 至小于 13 的范围内。

42. 根据权利要求 39 的组合物,其中所述表面活性剂的 HLB 在 13 至小于 14 的范围内。

43. 根据权利要求 39 的组合物,其中所述表面活性剂的 HLB 在 14 至小于 15 的范围内。

44. 根据权利要求 39 的组合物,其中所述表面活性剂的 HLB 在 15 至小于 16 的范围内。

45. 根据权利要求 39 的组合物,其中所述表面活性剂的 HLB 在 16 至小于 17 的范围内。

46. 根据权利要求 1-45 中任意一项的组合物, 其中所述表面活性剂的分子量小于大约 10000 道尔顿。

47. 根据权利要求 46 的组合物, 其中所述表面活性剂的分子量小于大约 8000 道尔顿。

48. 根据权利要求 47 的组合物, 其中所述表面活性剂的分子量小于大约 5000 道尔顿。

49. 根据权利要求 48 的组合物, 其中所述表面活性剂的分子量小于大约 3000 道尔顿。

50. 根据权利要求 49 的组合物, 其中所述表面活性剂的分子量小于大约 2500 道尔顿。

51. 根据权利要求 50 的组合物, 其中所述表面活性剂的分子量小于大约 1800 道尔顿。

52. 根据权利要求 46 的组合物, 其中所述表面活性剂的分子量在 3000-8000 道尔顿之间。

53. 根据权利要求 1-52 中任意一项的组合物, 其中所述表面活性剂选自辛基酚聚醚-12、壬基醇醚-15、辛基酚聚醚-16、壬基醇醚-20、月桂醇聚醚-8、月桂醇聚醚-10、月桂醇聚醚-23、鲸蜡醇聚醚-10、鲸蜡醇聚醚-15、鲸蜡醇聚醚-20、油醇聚醚-15、油醇聚醚-20、C11-15 链烷醇聚醚-12、C11-15 链烷醇聚醚-15、C11-15 链烷醇聚醚-20、C12-C13 链烷醇聚醚-23、鲸蜡硬脂醇聚醚-20、鲸蜡硬脂醇聚醚-25、鲸蜡硬脂醇聚醚-30、异鲸蜡醇聚醚-20、异硬脂醇聚醚-20、PEG-20 硬脂酸酯、PEG-40 硬脂酸酯、聚山梨酯 20、蔗糖月桂酸酯、蔗糖肉豆蔻酸酯、癸基葡萄糖苷、PEG-5 椰油胺、PEG-15 椰油胺、月桂酰谷氨酸钠、椰油酰甘氨酸钠、椰油酰谷氨酸钠、椰油酰谷氨酸二钠、月桂酰小麦氨基酸钾、月桂酰燕麦氨基酸钠、月桂酰小麦氨基酸钠、椰油酰苹果氨基酸钠、椰油酰基甲基牛磺酸钠和表面活性素。

54. 根据权利要求 53 的组合物, 其中所述表面活性剂选自辛

基酚聚醚-12、壬苯醇醚-15、辛基酚聚醚-16、壬苯醇醚-20、月桂醇聚醚-10、月桂醇聚醚-23、鲸蜡醇聚醚-10、鲸蜡醇聚醚-15、鲸蜡醇聚醚-20、油醇聚醚-15、油醇聚醚-20、C11-15 链烷醇聚醚-12、C11-15 链烷醇聚醚-15、C11-15 链烷醇聚醚-20、C12-C13 链烷醇聚醚-23、鲸蜡硬脂醇聚醚-20、鲸蜡硬脂醇聚醚-25、异鲸蜡醇聚醚-20、异硬脂醇聚醚-20、PEG-20 硬脂酸酯、聚山梨酯 20、蔗糖月桂酸酯、蔗糖肉豆蔻酸酯、癸基葡萄糖苷、PEG-5 椰油胺、PEG-15 椰油胺、月桂酰谷氨酸钠、椰油酰甘氨酸钠、椰油酰谷氨酸钠、椰油酰谷氨酸二钠、月桂酰小麦氨基酸钾、月桂酰燕麦氨基酸钠、月桂酰小麦氨基酸钠、椰油酰苹果氨基酸钠、椰油酰基甲基牛磺酸钠和表面活性素。

55. 根据权利要求 54 的组合物，其中所述表面活性剂选自辛基酚聚醚-12、壬苯醇醚-15、辛基酚聚醚-16、壬苯醇醚-20、月桂醇聚醚-10、月桂醇聚醚-23、鲸蜡醇聚醚-10、鲸蜡醇聚醚-15、鲸蜡醇聚醚-20、油醇聚醚-15、油醇聚醚-20、C11-15 链烷醇聚醚-15、C11-15 链烷醇聚醚-20、C12-C13 链烷醇聚醚-23、鲸蜡硬脂醇聚醚-25、异鲸蜡醇聚醚-20、聚山梨酯 20、蔗糖月桂酸酯、蔗糖肉豆蔻酸酯、癸基葡萄糖苷、PEG-5 椰油胺、PEG-15 椰油胺、月桂酰谷氨酸钠、椰油酰甘氨酸钠、椰油酰谷氨酸钠、月桂酰小麦氨基酸钾、月桂酰小麦氨基酸钠、月桂酰燕麦氨基酸钠和表面活性素。

56. 根据权利要求 1-55 中任意一项的组合物，其中所述脂质为单一纯组分。

57. 根据权利要求 56 的组合物，其中所述单一纯组分为磷脂酰胆碱。

58. 根据权利要求 57 的组合物，其中所述磷脂酰胆碱为 DMPC、DLPC、DPPC 或 DSPC。

59. 根据权利要求 58 的组合物，其中所述磷脂酰胆碱为

DPPC。

60. 根据权利要求 58 的组合物，其中所述磷脂酰胆碱为 DLPC。

61. 根据权利要求 1-55 中任意一项的组合物，其中所述脂质为多种组分的混合物。

62. 根据权利要求 61 的组合物，其中所述脂质为具有保守的酰基链长的脂质混合物。

63. 根据权利要求 62 的组合物，其中所述保守的酰基链长为 12、14、16 或 18 个碳原子的长度。

64. 根据权利要求 63 组合物，其中所述保守的酰基链长为 12-16 个碳原子的长度。

65. 根据权利要求 61 的组合物，其中所述脂质为具有以重量计至少 50%的具有单一首基类型的磷脂的脂质混合物。

66. 根据权利要求 65 的组合物，其中所述脂质为具有以重量计至少 75%的具有单一首基类型的磷脂的脂质混合物。

67. 根据权利要求 66 的组合物，其中所述脂质为具有以重量计至少 90%的具有单一首基类型的磷脂的脂质混合物。

68. 根据权利要求 65-67 中任意一项的组合物，其中所述单一首基类型为磷脂酰胆碱。

69. 根据权利要求 61-68 中任意一项组合物，其中所述脂质为天然来源的脂质提取物。

70. 根据权利要求 69 的组合物，其中所述脂质提取物来源于蛋。

71. 根据权利要求 69 的组合物，其中所述脂质提取物来源于大豆。

72. 根据权利要求 71 的组合物，其中所述脂质提取物以重量计包含至少 92%磷脂酰胆碱、最多 3%溶血磷脂酰胆碱和最多 2%油；其中 14-20%酰基链为棕榈酰基、3-5%硬脂酰基、8-12%油酰

基、62-66%亚油酰基和6-8%亚麻酰基。

73. 根据权利要求71的组合物，其中所述脂质提取物以重量计包含：至少90%氢化磷脂酰胆碱，最多4%氢化溶血磷脂酰胆碱和最多2%油和甘油三酯；其中至少80%酰基链为硬脂酰基，且至少10%为棕榈酰基。

74. 根据权利要求1-73中任意一项的组合物，其为水溶液的形式。

75. 根据权利要求1-73中任意一项的组合物，其为干燥的。

76. 根据权利要求1-75中任意一项的组合物，其中基于重量的表面活性剂与脂质的比率为至少0.5:1。

77. 根据权利要求76的组合物，其中基于重量的表面活性剂与脂质的比率为至少0.75:1。

78. 根据权利要求77的组合物，其中基于重量的表面活性剂与脂质的比率为至少1:1。

79. 根据权利要求78的组合物，其中基于重量的表面活性剂与脂质的比率为至少1.25:1。

80. 根据权利要求79的组合物，其中基于重量的表面活性剂与脂质的比率为至少1.5:1。

81. 根据权利要求80的组合物，其中基于重量的表面活性剂与脂质的比率为至少2.0:1。

82. 根据权利要求1-81中任意一项的组合物，其中基于重量的表面活性剂与脂质的比率为10:1或者更低。

83. 根据权利要求82的组合物，其中基于重量的表面活性剂与脂质的比率为7:1或者更低。

84. 根据权利要求83的组合物，其中基于重量的表面活性剂与脂质的比率为5:1或者更低。

85. 根据权利要求84的组合物，其中基于重量的表面活性剂与脂质的比率为3.5:1或者更低。

86. 根据权利要求 85 的组合物, 其中基于重量的表面活性剂与脂质的比率为 3.0:1 或者更低。

87. 根据权利要求 1-86 中任意一项的组合物, 其还包含辅助表面活性剂。

88. 根据权利要求 87 的组合物, 其中所述辅助表面活性剂的 HLB 在 18-20 范围内。

89. 根据权利要求 87 的组合物, 其包含作为辅助表面活性剂的溶血 PC。

90. 根据权利要求 89 的组合物, 其包含相当于组合物中脂质重量的 0.1-5% 之间的量的作为辅助表面活性剂的溶血 PC。

91. 根据权利要求 90 的组合物, 其包含相当于组合物中脂质重量的 0.75-1.5% 之间的量的作为辅助表面活性剂的溶血 PC。

92. 包含根据权利要求 1-91 中任意一项的组合物和活性剂的配制物。

93. 根据权利要求 92 的配制物, 其中所述活性剂在大分子组装机中。

94. 根据权利要求 92 或 93 的配制物, 其中所述活性剂为油溶性维生素或者水溶性维生素的油溶性衍生物。

95. 根据权利要求 94 的配制物, 其中所述油溶性维生素或者水溶性维生素的油溶性衍生物为维生素 A 家族成员。

96. 根据权利要求 94 的配制物, 其中所述油溶性维生素或者水溶性维生素的油溶性衍生物为维生素 C 的油溶性衍生物。

97. 根据权利要求 94 的配制物, 其中所述油溶性维生素或者水溶性维生素的油溶性衍生物为维生素 D 家族成员。

98. 根据权利要求 94 的配制物, 其中所述油溶性维生素或者水溶性维生素的油溶性衍生物为维生素 E 家族成员。

99. 根据权利要求 94 的配制物, 其中所述油溶性维生素或者水溶性维生素的油溶性衍生物为维生素 K 家族成员。

100. 根据权利要求 92 或 93 的配制物, 其中所述活性剂是基于三萜类结构。

101. 根据权利要求 92 或 93 的配制物, 其中所述活性剂是基于甾体结构。

102. 根据权利要求 92 或 93 的配制物, 其中所述活性剂为抗微生物剂。

103. 根据权利要求 92 或 93 的配制物, 其中所述活性剂具有肽结构。

104. 根据权利要求 92 或 93 的配制物, 其中所述活性剂为遮光剂。

105. 根据权利要求 92 或 93 的配制物, 其中所述活性剂为香料或芳香剂。

106. 根据权利要求 92-105 中任意一项的配制物, 其中所述活性剂以表面活性剂和脂质重量的 0.001-50% 的量存在。

107. 根据权利要求 106 的配制物, 其中所述活性剂以表面活性剂和脂质重量的 0.001-30% 的量存在。

108. 根据权利要求 107 的配制物, 其中所述活性剂以表面活性剂和脂质重量的 1.1-25% 的量存在。

109. 根据权利要求 108 的配制物, 其中所述活性剂以表面活性剂和脂质重量的 1.1% 至少于 5% 的量存在。

110. 根据权利要求 108 的配制物, 其中所述活性剂以表面活性剂和脂质重量的 5% 至少于 10% 的量存在。

111. 根据权利要求 108 的配制物, 其中所述活性剂以表面活性剂和脂质重量的 10% 至少于 20% 的量存在。

112. 根据权利要求 106 或 107 的配制物, 其中所述活性剂以表面活性剂和脂质重量的 20% 或者更多的量存在。

113. 根据权利要求 92-112 中任意一项的配制物, 其中所述活性剂选自 TECA、L-吡咯烷酮肉豆蔻酯、L-吡咯烷酮羧酸月桂酯、

环吡酮胺、硝酸益康唑、红车轴草提取物、积雪草提取物、假叶树提取物、烟酸苜酯、吡罗克酮乙醇胺、乙酰基六角缩氨酸-3、银杏提取物、七叶树提取物、狭叶荨麻提取物、七叶树提取物、育亨宾游离碱、氢化可的松、昔萘酸沙美特罗、黄体酮、魔鬼爪提取物、Gatuline® Expression、欧洲云杉提取物、D-樟脑、桃柁-8,11,13-三烯-13-醇、金纽扣提取物、十一碳烯酰基苯丙氨酸、黑升麻提取物、乳香提取物、川椒提取物和花椒提取物。

114. 根据权利要求 92-112 的配制物，其中所述活性剂选自 7-脱氢胆甾醇、Apricosal、抗坏血酸棕榈酸酯、阿伏苯宗、倍他米松 17-戊酸酯、乳香树属、樟脑、辣椒素、假蒟提取物、硫酸胆固醇、胆固醇、丙酸氯倍他索、克霉唑、Cosmoperine、双氯芬酸、狭叶松果菊、紫松果菊、Edemine、硫酸红霉素、毒扁豆碱、Eusolex 4360、馥奇、高良姜、银杏属、赛菊芋属提取物、蛇麻草酊、丁酸氢化可的松、山椒提取物、酮康唑、酮洛芬、吗咖、松油醇、米诺地尔、萘普生、NDGA、硫酸新霉素、制霉菌素、水杨酸辛酯、PABA、PT-40、P-U、Questice CQ U/A、迷迭香提取物 CG、迷迭香酸(90%)、大豆异黄酮 CG (50%)、金纽扣属超临界 CO₂ 提取物、甘草酸硬脂酯、龙蒿提取物、塔斯马尼亚胡椒提取物、THC CG、超纯 THC、Unisex Bouquet、Unisol S-22、维生素 C 棕榈酸酯、维生素 D₃、维生素 E。

115. 根据权利要求 92-114 中任意一项的配制物，其为干燥的。

116. 根据权利要求 92-114 中任意一项的配制物，其为水溶液的形式。

117. 根据权利要求 116 的配制物，其中所述活性剂的量在总重量的 0.001%-20% 的范围内。

118. 根据权利要求 117 的配制物，其中所述活性剂的量在总重量的 0.001%-15% 的范围内。

119. 根据权利要求 118 的配制物，其中所述活性剂的量在总重量的 0.05% 至小于 0.1% 的范围内。

120. 根据权利要求 117 的配制物，其中所述活性剂的量在总重量的 0.1%-10% 的范围内。

121. 根据权利要求 120 的配制物，其中所述活性剂的量在总重量的 0.1% 至小于 5% 的范围内。

122. 根据权利要求 120 的配制物，其中所述活性剂的量在总重量的 5% 至小于 10% 的范围内。

123. 根据权利要求 117 或 118 的配制物，其中所述活性剂的量是总重量的 10% 或更多。

124. 根据权利要求 116-123 中任意一项的含水配制物，其中所述活性剂以超出活性剂在具有相同量的单独的表面活性剂的水溶液中溶解度水平的量存在。

125. 根据权利要求 1-124 中任意一项的组合物或者配制物，其中所述大分子组装体直径小于 75 nm。

126. 根据权利要求 125 的组合物或者配制物，其中所述大分子组装体直径小于 50 nm。

127. 根据权利要求 126 的组合物或者配制物，其中所述大分子组装体直径小于 30 nm。

128. 根据权利要求 127 的组合物或者配制物，其中所述大分子组装体直径小于 20 nm。

129. 根据权利要求 1-128 中任意一项的组合物或者配制物，其中所述大分子组装体直径为至少 5 nm。

130. 根据权利要求 129 的组合物或者配制物，其中所述大分子组装体直径为至少 6 nm。

131. 根据权利要求 130 的组合物或者配制物，其中所述大分子组装体直径为至少 7 nm。

132. 根据权利要求 131 的组合物或者配制物，其中所述大分

子组装体直径为至少 8 nm。

133. 根据权利要求 132 的组合物或者配制物，其中所述大分子组装体直径为至少 9 nm。

134. 根据权利要求 133 的组合物或者配制物，其中所述大分子组装体直径为至少 10 nm。

135. 根据权利要求 74 或者 76-91 的含水组合物，或者根据权利要求 116-134 中任意一项的含水配制物，其是基本澄清的。

136. 根据权利要求 135 的含水组合物或者配制物，其是基本澄清的且是稳定的。

137. 根据权利要求 135 或者 136 的含水组合物或者配制物，其具有小于 150 FNU 的浊度。

138. 根据权利要求 137 的含水组合物或者配制物，其具有小于 100 FNU 的浊度。

139. 根据权利要求 138 的含水组合物或者配制物，其具有小于 50 FNU 的浊度。

140. 根据权利要求 139 的含水组合物或者配制物，其具有小于 25 FNU 的浊度。

141. 根据权利要求 140 的含水组合物或者配制物，其具有小于 10 FNU 的浊度。

142. 根据权利要求 75 的干燥组合物或者根据权利要求 115 的干燥配制物，当将其重新配制于水中时形成基本澄清的溶液。

143. 根据权利要求 142 的干燥组合物或者配制物，当将其重新配制于水中时形成基本澄清和稳定的溶液。

144. 根据权利要求 142 或 143 的干燥组合物或者配制物，当将其重新配制于水中时具有小于 150 FNU 的浊度。

145. 根据权利要求 144 的干燥组合物或者配制物，当将其重新配制于水中时具有小于 100 FNU 的浊度。

146. 根据权利要求 145 的干燥组合物或者配制物，当将其重

新配制于水中时具有小于 50 FNU 的浊度。

147. 根据权利要求 146 的干燥组合物或者配制物，当将其重新配制于水中时具有小于 25 FNU 的浊度。

148. 根据权利要求 147 的干燥组合物或者配制物，当将其重新配制于水中时具有小于 10 FNU 的浊度。

149. 根据以上权利要求中任意一项的含水组合物或者含水配制物，其包含以重量计至少 60% 的水。

150. 根据权利要求 149 的含水组合物或者含水配制物，其包含以重量计至少 70% 的水。

151. 根据权利要求 150 的含水组合物或者含水配制物，其包含以重量计至少 80% 的水。

152. 根据权利要求 151 的含水组合物或者含水配制物，其包含以重量计至少 90% 的水。

153. 包含根据权利要求 92-152 中任意一项的配制物和化妆品可用的载体或者赋形剂的化妆品制剂。

154. 包含根据权利要求 92-152 中任意一项的配制物和可药用的载体或者赋形剂的药物制剂。

155. 根据权利要求 1-154 中任意一项的组合物、配制物或者制剂，其基本没有短链醇类。

156. 根据权利要求 155 的组合物、配制物或者制剂，其包含以重量计小于 10% 的短链醇类。

157. 根据权利要求 1-156 中任意一项的组合物、配制物或者制剂，其基本没有甾醇类。

158. 根据权利要求 157 的组合物、配制物或者制剂，其包含以重量计小于 10% 的甾醇类。

159. 根据权利要求 1-158 中任意一项的组合物、配制物或者制剂，其基本没有丙二醇或者聚乙二醇。

160. 根据权利要求 159 的组合物、配制物或者制剂，其包含

以重量计小于 10%的丙二醇或者聚乙二醇。

161. 根据权利要求 1-160 中任意一项的组合物、配制物或者制剂，其基本没有甘油三酯。

162. 根据权利要求 161 的组合物、配制物或者制剂，其包含以重量计小于 10%的甘油三酯。

163. 根据权利要求 1-162 中任意一项的组合物、配制物或者制剂，其基本没有多肽。

164. 根据权利要求 163 的组合物，其包含以重量计小于 10%的多肽。

165. 根据权利要求 1-164 中任意一项的组合物、配制物或者制剂，其包含以干重计少于 20%的胆固醇。

166. 根据权利要求 1-166 中任意一项的组合物、配制物或者制剂，其基本没有丙二醇或聚乙二醇。

167. 根据权利要求 1-91、125-152 或者 155-166 中任意一项的组合物作为增溶剂的用途。

168. 根据权利要求 167 的用途，用于活性剂的增溶。

169. 根据权利要求 167 的用途，用于膜蛋白质或肽的增溶。

170. 用于筛选与膜蛋白质或肽相互作用的候选物质的方法，包括如下步骤：

(i) 在根据权利要求 1-91、125-152 或 155-166 中任意一项的组合物中增溶膜蛋白质或肽；

(ii) 检测候选物质以确定它是否与溶解的膜蛋白质或肽相互作用。

171. 用于膜蛋白质或肽的结构研究的方法，包括以下步骤：

(i) 在根据权利要求 1-91、125-152 或 155-166 中任意一项的组合物中增溶膜蛋白质或肽；

(ii) 研究所述膜蛋白质或肽的结构。

172. 用于制备根据权利要求 1-166 中任意一项的组合物方

法，包括以下步骤：

- (i) 制备表面活性剂的水溶液；
 - (ii) 制备脂质的含水乳液；并且
 - (iii) 混合脂质的含水乳液和表面活性剂的水溶液；
- 如此形成了大分子组装体。

173. 用于制备根据权利要求 1-166 中任意一项的组合物的方法，包括以下步骤：

- (i) 制备表面活性剂的水溶液；
- (ii) 制备脂质的含水乳液；
- (iii) 制备活性剂的含水乳液；并且
- (iv) 混合表面活性剂水溶液、脂质的含水乳液和活性剂的含水乳液；

如此形成了大分子组装体。

174. 用于递送活性剂的方法，包括局部施用根据权利要求中任意一项的配制物或制剂。

175. 包含根据权利要求 1-166 中任意一项的组合物、配制物或制剂的水凝胶贴剂。

176. 用于制备包含脂质和表面活性剂的根据权利要求 1-75 中任意一项的组合物的组分包。

177. 用于制备根据权利要求 1-75 中任意一项的组合物的方法，包括以下步骤：

- (i) 在短链醇中混合表面活性剂和脂质；
 - (ii) 除去所述的醇；
- 如此形成了大分子组装体。

包含脂质和表面活性剂的大分子组装体的组合物

本发明尤其涉及用于使疏水性物质增溶、特别是使在化妆品或者药物领域应用的疏水性活性剂增溶、以及使多肽和蛋白质增溶以研究它们的结构和它们与其它物质的相互作用的组合物。

背景

弱水溶性在递送油溶性活性材料至体内位点或身体上局部位点方面显示出基础性问题。已经采取多种配制助剂以克服此局限，旨在制备在功能和/或美感上更可接受的含水配制物。采用的途径包括应用表面活性剂系统、脂质体、类脂质体和环糊精等。然而，所有这些系统具有特定的缺点。例如：脂质体和环糊精可能具有低载荷能力；脂质体制剂静脉给药后可能迅速从体循环中消除；脂质体和类脂质体都缺乏澄清度；以及某些表面活性剂的应用可导致刺激性组合物的形成。

油溶性活性材料常常作为油包水或水包油乳剂的一部分应用于皮肤，通常以霜剂或洗涤剂的形式。通常这些摸上去是油性的，并且可能在美感上是令人不悦的，导致对消费者的吸引力低。此外，它们可能为物理上不稳定的，趋于分离出来或者在静置时“成膏”，限制了贮存期并且有可能造成组合物的不均匀性，其可导致活性剂应用中的不可预见性。

HLB 系统

为了起到表面活性剂的作用，有必要的是化合物必须包含至少一个亲水性部分(极性或带电荷的)和至少一个疏水性/亲油性部分(非极性)。HLB 系统提供了通常指定于表面活性剂的经验参数，以表示其亲水/疏水平衡特征(见 Griffin, WC *Journal of the Society of Cosmetic Chemists* 1949:

1:311-326; Griffin WC *Journal of the Society of Cosmetic Chemists* 1954 5:249-256; Florence AT 等 *Physiochemical Principles of Pharmacy*, Chapman & Hall, 伦敦, 英国, 1982 (特别是 234-235 页); Aulton ME *Pharmaceutics - The Science of Dosage Form Design*, Churchill Livingstone, 2002 (特别是第 6 章 96-97 页, 第 23 章 345-347 页)。具有较高 HLB 值的表面活性剂通常更亲水, 那些具有较低 HLB 值的表面活性剂通常更疏水。

多元醇脂肪酸酯如单硬脂酸甘油酯的 HLB 可以从以下方程获得:

$$\text{HLB} = 20 [1 - (S/A)]$$

其中 S 为酯的皂化值, A 为脂肪酸的酸值。根据此关系, 聚氧乙烯-20 山梨醇酐单月桂酸酯的 HLB 确定为 16.7 (S 为 45.5, A 为 276)。

对于不可能确定其皂化值的材料, HLB 按下式计算:

$$\text{HLB} = (E+P)/5$$

其中 E 为氧化乙烯链的重量百分比, P 为多元醇基(甘油或山梨醇)的重量百分比。如果亲水物仅包含氧化乙烯基, HLB 方程可被简化为:

$$\text{HLB} = (E)/5$$

计算由分子中存在的各种功能基团所做出的贡献可用下述公式:

$$\text{HLB} = [(\text{亲水基团总数}) - (\text{亲油基团总数})] + 7$$

其中与具体基团相关的基团数已被定量测定(见 Davies JT 等 *Interfacial Phenomena*, Academic Press, 纽约 1961)。

虽然开发了 HLB 系统用于非离子型表面活性剂, 但其有可能通过考虑在特定条件下离子基团的亲水性贡献评价离子型表面活性剂的当量数。认为月桂基硫酸钠(也被称为 SDS)是最有效的常用洗涤剂之一 (McCutcheon's 卷 1: *Emulsifiers & Detergents*, 国际版, MC 出版公司, Glen Rock, NJ, USA, 2005)。

包含组分 A 的 f 部分和组分 B 的(1-f)的两个表面活性剂的混合物的 HLB 为两个 HLB 值的代数平均值:

$$\text{HLB}_{\text{混合物}} = f[\text{HLB}_A] + (1-f)[\text{HLB}_B]$$

另外,应当指出的是,许多商业表面活性剂产品不是纯的化合物,而是各化合物的复杂混合物,文献中报道的特定的表面活性剂的 HLB 值可能更准确地代表了其中主要成分是该化合物的商业产品。因此,由于制造上的变化导致其中存在的杂质及其数量不同,当来自不同的供应商时,具有相同主要表面活性剂成分的商业产品可能有略微不同的 HLB 值。在某种程度上,变化还可以存在于从相同供应商获得的不同批次的产品之间(特别是在表面活性剂衍生于天然产物的混合物时,例如,基于蓖麻油或羊毛脂的表面活性剂)。

HLB 理论由 Israelachvili JN (*Intermolecular and Surface Forces*, 第二版,伦敦,英国,1991)应用下式所定义的临界堆积参数理论定量地解释:

$$P=v/(a_0l_c)$$

其中 P 为临界堆积参数(定义表面活性剂组装的“形状”——圆锥体、截椎体、圆柱体或倒截椎体), v 为疏水链的体积, a_0 为极性首基的表面面积, l_c 为表面活性剂疏水尾的临界链长。

一系列表面活性剂的 HLB 值在实施例中提供。

常规载体系统

固体脂质纳米粒(SLN),也被称为纳米结构的脂质载体(NLC),已经由 PharmaSol GmbH 开发,并且在 Müller RH 等人 *Advanced Drug Delivery Reviews* 2002 54(增刊 1):S131-S155 和 US6,770,299 中述及。SLN 由水乳剂中的脂质组成,其中所选择的脂质在体温下为固体(例如在 $>50^{\circ}\text{C}$ 时熔化)。首先将活性化合物溶解、增溶或者分散在熔化的脂质中。然后将此混合物 (i) 当熔化时,分散于热的表面活性剂溶液中,均匀化处理,然后使其冷却来形成固体脂质纳米粒,或者 (ii) 使其冷却、磨成微粒,然后将其分散于冷的表面活性剂溶液中并均化来形成固体脂质纳米粒。固体脂质纳米粒通常在 200-600 nm。SLN 可保护掺入的活性化合物抵抗化学降解,且在调节化合物的释放中还可以表现出灵活性。但是,SLN 在含水配制物中是不溶的,且由于其大尺寸,预期 SLN 有效渗透皮肤的能力会受到限制。

US5,853,755 和 US6,656,499(PharmaDerm Laboratories Ltd)描述了形成乳状溶液的 0.1-100 μm 的大双相脂质囊泡。在此系统中, 磷脂双分子层表现为多室脂质体, 其中存在稳定包含疏水活性剂的乳状液的表面活性剂。

脂质体是封闭的磷脂双分子层系统, 且以两种主要的形式存在——单室脂质体(ULV)或者多室脂质体(MLV), 其中双分子层以“洋葱状”同心排列。双分子层结构的两亲特征使其能够在双分子层的脂肪酰链之间捕获疏水性剂, 以及在双分子层间和核心内的水性区域内捕获亲水性剂。囊泡的尺寸可从大约 20 nm 至大约 3 μm (20-50 nm, Jamil H 等人 *Modern Drug Discovery* 2004 7:37-39; 40-180 nm, Zumbuehl O 和 Weder H *Biochem. Biophys. ACTA* 1981 640:252-262; 100-500 nm, 第 5 章, 第 5.2.1 节 — Liposomes, *Transdermal Drug Delivery*, Williams A (编), Pharmaceutical Press (伦敦) 2003)。脂质体主要的缺点是缺乏稳定性和储存的问题, 其已经限制了它们应用。已提出了将脂质体用于化妆品, 如在 US4,508,703 中所述, 其中所述这种粒子形成粒度小于 33 μm 的乳色悬浮液。还描述了较大的磷脂双分子层微粒结构, 如双层膜微胞(bicelles)。

US6,165,500 (Idea AG)描述包含与膜软化剂(edge activators)(包括醇类和表面活性剂, 例如胆酸盐或聚氧乙烯醚)结合的磷脂的可变型的双分子层囊泡。这些柔性粒子被称为 Transferosomes®, 并且适合通过皮肤中的亲水性孔递送亲水性和亲脂性剂。示例性的 Transferosomes®尺寸在 200-600 nm, 物理形态表现为乳白色乳状液的形式。对于于皮肤递送应用而言, 给出的优选的粒度在 100-200 nm。

Cevc G *Advanced Drug Delivery Reviews* 2004 56:675-711 (由 US6,165,500 的发明人所撰写)提供了脂质囊泡和其它胶体作为药物载体应用于皮肤的综述, 较详细地讨论了皮肤的结构和对有效递送系统的要求。作者提到变形性差的系统如多数脂质/表面活性剂/油混合物需要输入高能量将其转换成小粒子, 意味着它们在长期贮存中很少稳定。而且, 相对或绝对表面活性剂/磷脂/水/油浓度的变化常触发相变, 其可导致所述系统的崩溃。作者认为, 由于混合的脂质胶束等局限于皮肤表面, 只有在水中的

脂质/表面活性剂混合物的囊泡形式对胶体介导的透皮药物递送是有实际意义的。

WO00/50007 (Lipocine Inc)公开了包含有亲水性表面活性剂、疏水性表面活性剂和疏水性治疗剂的药物组合物,当其在含水介质中稀释时形成澄清的分散体。该组合物主要针对口服给药应用。粒度分析显示示例性组合物当稀释时包含直径为大约 6-15 nm 的粒子。发明人描述所述粒子为亚稳态,并说明此粒子在相应的吸收时限没有沉淀的问题(经 6 小时测试)。此系统的增溶能力通过使用黄体酮作为活性剂得到证实—水分散体用最大浓度 1.76 mg/ml 的黄体酮、用 198 mg 载体(即以干重计大约 1.0%活性荷载)来制备。尽管没有列举包含磷脂的组合物,但描述了大量的可能的组合物。

US6,267,985 (Lipocine Inc) 描述了用于局部应用的包含甘油三酯、亲水性表面活性剂、疏水性表面活性剂和其中可溶的治疗剂的基于甘油三酯的系统的系统的应用。该系统在稀释时在含水溶剂中明显形成澄清的分散体,在进一步稀释时保持稳定。

对磷脂酰胆碱(PC)含量不同的磷脂囊泡的研究(Hofland HEJ 等人 *British Journal of Dermatology* 1995 132:853-856)提示具有高磷脂酰胆碱含量和高溶血磷脂酰胆碱(溶血 PC)含量的那些能够渗透入角质层,可能是由于溶血 PC 起到膜软化剂的作用并增加了囊泡的弹性。因此,液态弹性囊泡能比凝胶态的囊泡更易于穿透皮肤,这可增加药物渗透。如 van den Bergh BAI 等人 *Biochemica et Biophysica Acta* 1999 1461:155-173 所述,已从聚氧乙烯月桂酸酯 PEG-8 月桂酸酯(HLB 值为 7)和蛋黄磷脂酰胆碱制备直径为 100-150 nm 的弹性囊泡。

Bouwstra JA 等人 *Advanced Drug Delivery Reviews* 2002 54(增刊 1):S41-S55 提供了关于皮肤结构和在皮肤给药应用中囊泡的作用方式的综述文章,引用了 du Plessis J 等人 *International Journal of Pharmaceutics* 1994 103:277-282,指出由于囊泡不穿透完好的皮肤,囊泡的尺寸不影响药物沉积。而且,指出刚性的囊泡和胶束仅穿透进入表面的角质层。

基于脂质体的类脂质体或非离子型表面活性剂为在脂质体中发现的双分子层结构的类似物，由非离子型表面活性剂和其它膜添加剂(如胆固醇)的无磷脂混合物组成。类脂质体的优点为改善了稳定性和使用了比较廉价的原料。类脂质体在 US4,217,344 (L'Oreal)中首次描述，其建议使用直径为 100-1000 nm 的囊泡。实例包括油醇聚醚-10 和油醇聚醚-2 连同甘油的混合物(其形成“乳状分散体”)的使用。随后，发现更易于得到的 HLB 为 4-8 的脂肪酸山梨坦酯与类脂质体囊泡结构相容——这些材料为可生物降解、廉价和无毒的，且已经广泛应用于化妆品和药物领域(Uchegbu IF 等人 *Advances in Colloid and Interface Science* 1995 58:1-55; Uchegbu IF 等人 *International Journal of Pharmaceutics* 1998 172:33-70)。表面活性剂混合物形成双分子层膜的能力对类脂质体的形成似乎是必要的，例如：当聚山梨酯 20 与胆固醇联合应用时，尽管其 HLB 值 16.7 比较高，也能形成类脂质体(Santucci E 等人 *STP Pharma Sciences* 1996 6:29-32)。大盘形非离子型表面活性剂的结构，例如 discomes (约 15-100 μm)，也已描述。

微乳代表另一种形式的水包油系统(Krielgaard M *Advanced Drug Delivery Reviews* 2002 54(增刊 1):S41-S55)。微乳已在化妆品应用中用于增溶和递送油性活性剂至皮肤(国际化妆品化学家学会联盟 7 号专题论著, *Microemulsions in Cosmetics*, Micelle Press, Dorset, 英国, 2001 - ISBN 1-870228-20-0)。

微乳在存在的组分之间呈现出热力学平衡，因此通常不稳定。从磷脂/醇/水形成的微乳可被认为是双连续系统，其仅在精确的浓度条件下起作用(Cevc G *Advanced Drug Delivery Reviews* 2004 56:675-711)，对稀释敏感。这种微乳通常以高粘度有机凝胶存在。双连续微乳系统与可被认为是纳米级的水包油乳剂的微乳不同(Krielgaard M *Advanced Drug Delivery Reviews* 2002 54(增刊 1):S41-S55)。通常认为微乳颗粒的尺寸在 10-100 nm 之间(Gattefosse Technical Brochure, 第 1 版, 1998)。

US6,004,580 (Leiras Oy)描述了微乳用于药物递送的应用，该微乳包含亲水性组分、亲脂性组分、表面活性剂和药物。作为表面活性剂的实例提

及了磷脂。值得注意的是，作者指出卵磷脂为疏水性过强的表面活性剂，以致单独在水中不能促进稳定微乳的形成，并且提出使用低级醇(例如乙醇)作为共溶剂。所有应用卵磷脂作为表面活性剂的示例性配制物包含至少18%的乙醇。

稳定某些微乳所需的大量的表面活性剂能证明具有刺激性，且水相中共溶剂的存在能引起皮肤干燥(Krielgaard M *Advanced Drug Delivery Reviews* 2002 54(增刊 1):S41-S55)。

适合用作可注射物的微乳在 US6,245,349 (Elan)中描述。这些组合物包含磷酸酯、丙二醇和表面活性剂(具有至少 12 的 HLB, 优选至少 15), 水为任选组分。发现丙二醇或者 PEG 的存在是必需的, 因为没有这些组分, 组合物不能产生澄清的乳剂, 并发生相分离。

与 US20020146375A1 相应的 WO00/37042 (Beiersdorf AG)公开了包含磷脂和表面活性剂的透明微乳; 所有示例性组合物包含至少 5%甘油和 2.5%油, 存在的油的量至少是存在的磷脂量的 1.25 倍。与 US20050124705A1 相应的 WO03/082222 (Beiersdorf AG)公开了包含磷脂和表面活性剂的低粘度乳剂; 所有示例性组合物包含最小量为 5%甘油和 7%油, 存在的油的量至少是存在的磷脂量的 1.75 倍。

与微乳不同, 纳米囊(US20030152635A1)是动力学稳定的, 已被报道作为载体用于药物的递送(Malzert-Fréon A 等人 *International Journal of Pharmaceutics* 2006 320(1-2):157-164), 例如用于释放 tripartone 细胞毒剂。纳米囊材料直径为 25-100 nm (平均小于 50 nm), 对稀释是稳定的, 包含液态脂质核心, 被在室温下是固体的脂质壳包围。这些纳米囊可被认为是多聚体纳米囊和脂质体之间的混合物。其他作者已使用相同的系统递送多西他赛(Gaucher G 等人, 通过自组装纳米结构递送疏水性药物(*Delivery of Hydrophobic Drugs through Self-Assembling Nanostructures*), 2004 International Conference on MEMS, NANO and Smart Systems 的会议论文集)。

WO2006/013369 (Camurus AB)提供了形成非层状分散体的微粒组合

物, 包含单酰基脂类、二酰基甘油和破碎剂(fragmentation agent)。示例性组合物的粒度在 100 nm 或者更大的区域, 意味着溶液不会澄清。WO2006/077362 (Camurus AB)提供了包含磷脂酰胆碱、二酰基甘油成分和非离子型稳定的两亲性化合物的微粒组合物。示例性组合物也在 100 nm 或者更大的区域, 意味着溶液不会澄清。

常规膜增溶作用和双分子层盘(bilayer discs)

大量文献描述了表面活性剂如非离子型表面活性剂用于增溶磷脂、尤其是用于生物膜蛋白质类的研究的应用。

Egan RW 等人 *Journal of Biological Chemistry* 1976 251:4442-4447 研究了亲水-亲脂平衡和临界胶束浓度作为影响膜破坏的因素, 注意到当膜结合酶从其保护性疏水环境中移出时经常失活。由于磷脂提取水平模仿了蛋白质提取水平, 作者得出结论, 至少一部分溶解的膜蛋白质可为脂质-蛋白复合物、小的膜片或重新密封的囊泡的形式。发现蛋白质和脂质提取物的最佳 HLB 值为在 12.5-13.5 之间。

Goni FM 等人 *European Journal of Biochemistry* 1986 160:659-665 讨论了形成膜的磷脂以多室脂质体的形式与 Triton™ X-100 (HLB 值 13.4)的相互作用。作者使用多种实验技术来研究多室脂质体和胶束溶液之间的转变, 注意到各状态之间的清晰的转变。

Walter 等人 *Biophysics Journal* 1991 60:1315-1325 讨论了由胆酸钠表面活性剂的量的增加导致的囊泡-胶束转变中中间结构的存在。作者指出虽然没有明确观察到这种结构, 但该领域内先前提出过双分子层盘状中间体。Cryo-EM 研究用具有当样品澄清时出现的形状的常规胶束(约 5-7 nm)显示了存在伸展的柔性胶束管状结构(长度约 100-300 nm, 直径 3-5 nm, 与之前用小角度中子散射观察到的 16 nm 相比具有“有效粒度”), 作为囊泡和胶束之间的中间相。

Almgren M *Biochimica et Biophysica Acta* 2000 1508:146-163 提供了胶束和膜增溶作用领域的综述, 提到有时可观察到作为胶束/囊泡之间转变

(其有时已被发现)的中间状态的平面和圆盘的存在。

Funari SS 等人 *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2001 98(16):8938-8943 公开了包含非离子型洗涤剂八乙二醇-单正十二烷基醚和 DMPC 或 DPPC 的混合胶束。八乙二醇-单正十二烷基醚(也称为 C₁₂E₈ 或者月桂醇聚醚-8)的 HLB 值为 13.1。快速冷却组分混合物后形成混合胶束,指出在包含 DPPC 的混合胶束的情况下这种预处理是尤其重要的。采用动态光散射分析粒度显示包含 DMPC 的混合胶束在低于 20°C 时平均粒度大约为 7 nm,在高于 30 °C 时平均粒度大于 200 nm。据称作者用于 NMR 分析的样品已半透明。发现混合胶束是不稳定的:包含 DPPC 的混合胶束 24 小时后聚集并沉淀;包含 DMPC 的混合胶束一星期后明显聚集并沉淀。作者指出,混合胶束表现出动力学捕获状态,其稳定性取决于磷脂的凝胶状态自由能。提出了混合胶束模型,由环形洗涤剂环围绕的盘状磷脂聚集物组成。混合胶束仅在生物膜中部分有序微区的洗涤剂增溶作用中论述。

Partearroyo MA 等人 *Journal of Colloid and Interface Science* 1996 178:156-159 论述 Triton X 系列表面活性剂对磷脂双分子层的增溶作用。Triton™ X-102 (HLB 值 14.6)就其溶解和亚溶解效果而言被确认为此系列中最有效的成员。

尽管高浓度导致其增溶作用,PEG 脂类用于在立体上稳定脂质体。Edwards K 等人 *Biophysical Journal* 1997 73:258-266 在研究 PEG(2000)-二硬脂酰磷脂酰乙醇胺对包含二硬脂酰磷脂酰胆碱脂质体和二棕榈酰磷脂酰胆碱脂质体结构的胆固醇的作用期间(2000 在此表示 PEG 的分子量,通常其在表面活性剂领域中不是常规使用的),采用 cryo-EM 表明小双分子层盘的存在。没有胆固醇时,PEG(2000)-DSPE 诱导丝状而不是盘状结构的形成。作者推断 PEG(2000)-DSPE 的存在稳定了中间结构,而胆固醇对于优选盘状中间体超过丝状中间体而言是需要的。

Elisabet Boija (Uppsalla University 2006, 以 ISBN 91-554-6628-1 出版)的博士论文提供了 PEG-脂类稳定的双分子层盘领域的工作概述,并且讨论了 PEG(5000)-DSPE 或 PEG(5000)-神经酰胺表面活性剂与 DSPC 和胆固

醇在盘状结构形成中的应用。Johnsson M 等人 *Biophysics Journal* 2003 85:3839-3847 使用 PEG 脂类制备包含 DSPC 和 DPPC 的盘, 注意到脂质组合物中的细微不同对系统的特性可以有巨大的影响。Johansson E 等人 *Biophysical Chemistry* 2005 113:183-192 显示精心优化 DSPC、胆固醇和 PEG(5000)-DSPE 混合物能提供稳定的扁平双分子层盘的分散体, 其可以应用于蛋白质结构和蛋白质/肽和亲水性药物递送的研究。

疏水缔合聚合物(由于它们的两亲性质, 也称为两亲聚合物(amphipols)或超卷曲聚合物)可与磷脂缔合以形成扁平的盘状分子组装体。例如已显示乙基丙烯酸的均聚物(即聚[2-乙基丙烯酸], 也称为 PEAA)与纯 DLPC、DMPC、DPPC、DSPC(分别为二月桂酰基、二肉豆蔻酰基、二棕榈酰基和二硬脂酰基磷脂酰胆碱)和 DPPG(二棕榈酰基磷脂酰甘油), 以及 DPPC/DPPA(二棕榈酰基磷脂酸)的混合物相互作用, 导致光学透明水溶液的形成(Seki, K 和 Tirrell, D *Macromolecules* 1983 17:1692-1698; Tirrell, D, Takigawa, D 和 Seki, K *Ann. New York Acad. Sci.* 1985 446:237-248; Thomas, JL, Devlin BP 和 Tirrell, DA *Biochimica et Biophysica Acta* 1996 1278:73-78)。这个效果是在低 pH 下, 从聚电解质典型伸展链通过无规线团的中间态向紧密超卷曲状态的构象转变的结果。

还已知其他疏水缔合聚合与磷脂相互作用以形成大分子组装体(macromolecular assemblies), 例如含亲水和疏水单体组分的共聚物。国际专利申请 WO 99/009955(相当于已授权专利 EP 1007002 和 US 6426905)公开了马来酐(在其水解的马来酸形式中有阴离子、是亲水性的)与苯乙烯或烷基乙烯基醚(疏水性的)的水解的交替共聚物的用途。直径在 10-40nm 范围内的结构是使用马来酸酐与苯乙烯的水解的交替聚合物连同纯 DLPC 或 DPPC 来制备(其他信息见综述- Tonge, SR 和 Tighe, BJ *Advanced Drug Delivery Reviews* 2001 53:109-122)。

已提出了将这种聚合物/脂质大分子复合物作为增溶弱水溶性活性剂的手段。然而, 这些聚合物体系都具有大量缺点。PEAA 不是市售的, 并且它用于化妆品和药物的适合性尚未确定。此外, 这些合成聚合物仅在接近或低于它们各自的 pK_a 值的 PH 水平时(对于 PEAA 该值为 6.5)与磷脂相

互作用以形成大分子组装体(Fichtner, F 和 Schonert, H *Colloid & Polymer Sci.* 1977 255:230-232; Thomas, JL, Devlin BP 和 Tirrell DA *Biochimica et Biophysica Acta* 1996 1278:73-78)。

苯乙烯与马来酸的交替共聚物(即水解的苯乙烯/马来酐聚合物)的 pK_a 在 3.75-4.0 范围内(Sugai, S 和 Ohno, N *Biophys. Chem.* 1980 11:387-395), 各个酸官能团的 pK_a 为约 1.97 和 6.24。制备澄清溶液并因而制备大分子组装体要求将 pH 降低至 3-5 之间。这种 pH 水平通常不适合于施用于身体的敏感表面的组合物。尽管这些交替共聚物配制物的 pH 在形成聚合物/脂类复合物后可能提高, 但这种调整导致不稳定性, 可观察到其随大分子组装体的降解透明度随时间而丧失。

仍然需要可选择的配制助剂使得油溶性剂能以高浓度混合于含水介质中, 而同时形成足够小而不破坏光透过得到的溶液的大分子复合物, 即保持基本澄清。

与本领域技术人员的预期相反, 并且与 WO99/009955 的教导相反, 苯乙烯/马来酐的水解嵌段共聚物(即苯乙烯/马来酸的嵌段共聚物)可以用于制备大分子聚合物/脂质复合物, 这种聚合物/脂质复合物用于例如油溶性活性剂和膜蛋白质的增溶。国际专利申请号 PCT/GB2006/050134, 公开号 WO2006129127, 公开了包含脂质和苯乙烯与马来酸共聚物的组合物, 其中苯乙烯与马来酸单体单元的比率大于 1:1, 且其中聚合物和脂质为大分子组装体的形式。

令人惊讶地是本发明人发现可将某些其它表面活性剂与脂质结合起来形成大分子组装体。

与现有技术的增溶途径相比, 本发明组合物可以有一种或多种如下优点:

- (i) 更稳定和/或具有受控制的稳定性;
- (ii) 当在药物/化妆品中应用时产生更少刺激;
- (iii) 允许更高的活性剂负载(以干重或以绝对重量计);
- (iv) 使油溶性活性剂能配制成基本澄清的水溶液;

- (v) 易于增强经皮肤的渗透;
- (vi) 对 pH 不敏感;
- (vii) 更容易或更经济地制备(即使用较少的组分和/或更廉价的组分);
- (viii) 仅包含化妆品/药物可用的组分;
- (ix) 仅包含天然的和/或非动物来源的组分;
- (x) 由于可能预期用于特定的用途, 而利用低分子量表面活性剂组分或高分子量表面活性剂组分;
- (xi) 能使膜蛋白质和/或肽在非常近似天然膜的环境中增溶。

与本领域技术人员的预期相反, 表面活性剂增溶疏水性活性剂的能力可通过添加脂质而增强。

发明概述

本发明提供了包含脂质和表面活性剂的组合物, 其特征是所述表面活性剂 HLB 值小于 20, 且脂质和表面活性剂为直径小于 100 nm 的大分子组装体的形式。

还提供了包含脂质和表面活性剂的组合物, 其特征是所述表面活性剂 HLB 值在大约 10.5 至大约 17.5 的范围内, 且脂质和表面活性剂为直径小于 100 nm 的大分子组装体的形式。

进一步提供了包含脂质和表面活性剂的组合物, 其特征是所述表面活性剂为醚类表面活性剂, 且脂质和表面活性剂为直径小于 100 nm 的大分子组装体的形式。

另外, 提供了包含脂质和表面活性剂的组合物, 其特征是所述表面活性剂为酯类表面活性剂, 且脂质和表面活性剂为直径小于 100 nm 的大分子组装体的形式。

还提供了包含脂质和表面活性剂的组合物, 其特征是所述表面活性剂为离子型表面活性剂, 且脂质和表面活性剂为直径小于 100 nm 的大分子组装体的形式。

这些组合物在本文可称作为本发明组合物。

本发明还提供包含本发明组合物和活性剂的配制物。特别是提供了包含本发明组合物和活性剂的配制物，其中活性剂在大分子组装体中。

提供了包含本发明配制物和化妆品可用的载体或赋形剂的化妆品制剂。

还提供了包含本发明配制物和可药用的载体或赋形剂的药物制剂。

在本发明的另一方面，提供了作为增溶剂的本发明组合物用途。

附图简要说明

图 1 提供了实施例 1 中应用 HLB 值高至 20 的表面活性剂制备的样品的浊度的说明。

图 2 提供了实施例 1 中应用乙氧基烷基化芳族醇醚表面活性剂制备的样品的浊度说明。

图 3 提供了实施例 1 中应用乙氧基烷基化 PEG 链烷醇聚醚(pareth ether)表面活性剂制备的样品的浊度说明。

图 4 提供了实施例 1 中应用乙氧基烷基化 PEG 油醇聚醚表面活性剂制备的样品的浊度说明。

图 5 为本发明含水组合物粒度分析，该组合物包含表面活性剂聚山梨酯 20 (2.5% w/w)、脂质 90H (0.45% w/w)和辅助表面活性剂溶血 PC (约 0.01% w/w，以 SL80-3 的形式为 0.05% w/w) - 主要粒度 16.98 nm，多分散性 0.363。

图 6 为本发明含水组合物粒度分析，该组合物包含表面活性剂异鲸蜡醇聚醚-20 (2.5% w/w)、脂质 90H (0.45% w/w)和辅助表面活性剂溶血 PC (约 0.01% w/w，以 SL80-3 的形式为 0.05% w/w) - 主要粒度 13.44 nm，多分散性 0.211。

图 7 为本发明水控组合物粒度分析，该组合物包含表面活性剂聚山梨酯 80 (2.5% w/w)、脂质 90H (0.45% w/w)和辅助表面活性剂溶血 PC (约 0.01% w/w，以 SL80-3 的形式为 0.05% w/w) - 主要粒度 1107 nm，多分

散性 0.853。

图 8 为本发明含水组合物粒度分析，该组合物包含表面活性剂月桂醇聚醚-23 (2.5% w/w)、脂质 90H (0.45% w/w)、辅助表面活性剂溶血 PC (约 0.01% w/w, 以 SL80-3 的形式为 0.05% w/w) 和活性剂 TECA (0.5% w/w) – 主要粒度 46.76 nm, 多分散性 0.216。

发明详述

本发明涉及包含脂质和表面活性剂的组合物，其中脂质和表面活性剂为大分子组装体的形式。

表面活性剂

本文所用的术语表面活性剂意指能与脂质组分相互作用形成本发明大分子组装体的表面活性组分。

尽管表面活性剂通常为各组分的混合物(虽然不是必要的,但所述各组分通常具有相似的化学结构),但表面活性剂也可由单个组分构成。

通常,本发明中使用的表面活性剂具有的 HLB 值在大约 10.5 至大约 17.5 范围内,适合地是大约 12 至大约 17,更适合地是大约 13.5 至大约 17。在本发明的一个实施方案中,表面活性剂具有的 HLB 值为在 12 至小于 13 之间。在本发明第二个实施方案中,表面活性剂具有的 HLB 值在 13 至小于 14 之间。在本发明第三个实施方案中,表面活性剂具有的 HLB 值在 14 至小于 15 之间。在本发明第四个实施方案中,表面活性剂具有的 HLB 值在 15 至小于 16 之间。在本发明第五个实施方案中,表面活性剂具有的 HLB 值在 16 至小于 17 之间。在本发明第六个实施方案中,表面活性剂具有的 HLB 值在 17 至小于 18 之间。

通常表面活性剂具有的分子量小于大约 10000 道尔顿,适合地是小于大约 8000 道尔顿,尤其是小于大约 5000 道尔顿,特别是小于大约 3000 道尔顿,例如小于大约 2500 (例如小于大约 1800 道尔顿)。在某些实施方案中,表面活性剂具有的分子量在 3000-8000 道尔顿之间。

对于药物和化妆品应用而言,所需的是:所选的表面活性剂分别适合于药物或化妆品使用(例如已被适当的主管机构批准用于药物或化妆品)。对某些应用而言,所需的是:表面活性剂是可生物降解的(例如用于可注射的配制物)。在某些应用中,所需的是:表面活性剂为天然来源和/或来自于非动物来源(例如天然来源和来自于非动物来源,例如来自于植物)。

本发明中应用的表面活性剂可以为离子型(例如如下所述的阴离子型、阳离子型和两性表面活性剂类)或非离子型(例如如下所述的醚和酯类表面活性剂)。

许多标准文本可用来提供更多常见的类型的表面活性剂的详细的汇总: *McCutcheon's* 卷 1: *Emulsifiers & Detergents*, 国际版, MC 出版公司, Glen Rock, NJ, USA, 2005; *Handbook of Industrial Surfactants*, M Ash & I Ash, Gower 出版公司, Aldershot, 英国, 1993; *Surfactant Encyclopaedia, Cosmetics & Toiletries Resource Series*, 第 2 版, MM Rieger, Allured Publishing Corporation, Carol Stream, USA, 1996。

表面活性剂通常不是基于硅酮。

醚类

在本发明的一个实施方案中,表面活性剂为醚类表面活性剂。

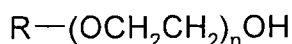
种类广泛的醚类表面活性剂可分成多种亚类,包括:

- 乙氧基化的醇类
- 丙氧基化/乙氧基化的醚类
- 聚甘油基醚类
- 糖醚类

在本发明的一个尤其感兴趣的实施方案中,醚类表面活性剂是乙氧基化醇。在本发明第二个实施方案中,醚类表面活性剂是丙氧基化/乙氧基化醚。在本发明第三个实施方案中,醚类表面活性剂是聚甘油基醚。在本发明第四个实施方案中,醚类表面活性剂是糖醚。

乙氧基化醇表面活性剂是醇的环氧乙烷衍生物,尽管其他醇衍生物也可用(例如甾醇衍生物),但一般是单官能团伯醇或芳族醇(其常具有烷基取

代基)。乙氧基化醇有通式:

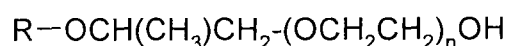


其中 R 基是来自原始的醇的部分。本文为方便起见,将乙氧基化醇表面活性剂分为具有芳族醇的(乙氧基化芳族醇表面活性剂)那些和没有芳族醇的(乙氧基化非芳族醇表面活性剂)那些。

关于乙氧基化芳族醇表面活性剂,适合的表面活性剂 HLB 值是在从大约 14.0 至大约 17.0 的范围,特别是从大约 14.5 至大约 16.5 (例如从 14.5 至小于 15.5, 或者在 15.5 和 16.5 之间)。尤其感兴趣的乙氧基化芳族醇表面活性剂是从带有 6-12 个碳原子的烷基取代基(所述取代基通常无支链)的苯酚衍生的那些,例如那些衍生自辛基苯酚和壬基苯酚(尤其壬基苯酚)的表面活性剂。本发明中应用的乙氧基化芳族醇表面活性剂通常包含 5-150 个 PEG 单元,适合地是 5-40 个 PEG 单元,尤其是 10-25 个 PEG 单元,特别是 12-20 个 PEG 单元。示例性的感兴趣的辛基酚聚醚表面活性剂具有 11-29 个 PEG 单元,例如 12-25 个 PEG 单元,尤其是 15-20 个 PEG 单元。示例性的感兴趣的壬基醇醚表面活性剂具有 10-29 个 PEG 单元,例如 10-25 个 PEG 单元,尤其是 12-20 个 PEG 单元(例如 12-16 个 PEG 单元)。本发明中应用的乙氧基化芳族醇表面活性剂的具体实例是辛基酚聚醚-12、壬基醇醚-15、辛基酚聚醚-16 和壬基醇醚-20。

关于乙氧基化非芳族醇表面活性剂,适合的表面活性剂 HLB 值是在从大约 12.5 至大约 17.5 的范围,尤其是大约 13.0 至大约 17.0。

乙氧基化非芳族醇表面活性剂包括称之为丙二醇 POE 醚类(例如烷基或链烯基醚类,特别是烷基)的各组表面活性剂,其通式为:



尤其感兴趣的乙氧基化非芳族醇表面活性剂衍生自具有 10-24 个碳原子(其通常是无支链且可以任选包含 1 个或 2 个双键,例如 1 个双键)的烷基或链烯基醇(通常为单官能团醇类,例如伯醇),例如月桂醇聚醚、十三烷醇聚醚(trideceth)、十四烷醇聚醚(myristeth)、鲸蜡醇聚醚、异鲸蜡醇聚醚、硬脂醇聚醚、异硬脂醇聚醚、油醇聚醚和山萘醇聚醚(beheneth), 或

者混合物例如链烷醇聚醚与鲸蜡硬脂醇聚醚(特别是月桂醇聚醚、鲸蜡醇聚醚、异鲸蜡醇聚醚、异硬脂醇聚醚、油醇聚醚、C11-15 链烷醇聚醚、C12-13 链烷醇聚醚和鲸蜡硬脂醇聚醚)。另一组特别感兴趣的乙氧基化非芳族醇表面活性剂衍生自椰油醇聚醚。本发明中使用的乙氧基化非芳族醇表面活性剂通常包含 5-150 个 PEG 单元, 适合地是 5-50 个 PEG 单元, 尤其是 5-40 个 PEG 单元, 特别是 8-30 个 PEG 单元。

本发明中使用的一组乙氧基化非芳族醇表面活性剂是具有 5-150 个 PEG 单元的月桂醇聚醚系列, 例如 8-50 个 PEG 单元, 例如 8-23 个 PEG 单元(HLB 值为 13.1 或者更高, 例如 13.5 或者更高的那些是尤其感兴趣的, 例如那些 HLB 值为 13.1-17.5, 尤其是 13.5-17.0)。示例性的感兴趣的月桂醇聚醚系列乙氧基化非芳族醇表面活性剂具有 10-40 个 PEG 单元, 尤其是 10-25 个 PEG 单元。本发明中使用的月桂醇聚醚系列乙氧基化非芳族醇表面活性剂的具体实例是月桂醇聚醚-8、月桂醇聚醚-10 和月桂醇聚醚-23 (尤其是月桂醇聚醚-10 和月桂醇聚醚-23)。

本发明使用的乙氧基化非芳族醇表面活性剂的另一个特定的组是具有 5-150 个 PEG 单元的鲸蜡醇聚醚系列, 例如 10-50 个 PEG 单元, 例如 15-20 个 PEG 单元(HLB 值为 13.0 或者更高, 例如 15.5 或者更高的那些是特别感兴趣的, 例如那些 HLB 为 14.0-17.5, 尤其是 15.0-16.0)。示例性的感兴趣的鲸蜡醇聚醚系列乙氧基化非芳族醇表面活性剂具有 10-40 个 PEG 单元, 例如 10-24 个 PEG 单元, 尤其是 10-20 个 PEG 单元。本发明中使用的鲸蜡醇聚醚系列乙氧基化非芳族醇表面活性剂的具体实例是鲸蜡醇聚醚-10、鲸蜡醇聚醚-15 和鲸蜡醇聚醚-20 (尤其是鲸蜡醇聚醚-15 和鲸蜡醇聚醚-20)。

本发明使用的乙氧基化非芳族醇表面活性剂的另一个特定的组是具有 5-150 个 PEG 单元的油醇聚醚系列, 例如 10-50 个 PEG 单元, 例如 15-20 个 PEG 单元(HLB 值为 12.5 或者更高, 例如 14.2 或者更高的那些是特别感兴趣的, 例如那些 HLB 为 13.0-17.0, 尤其是 14.2-16.0)。示例性的感兴趣的油醇聚醚系列乙氧基化非芳族醇表面活性剂具有 12-50 个 PEG 单元,

例如 12-40 个 PEG 单元, 尤其是 15-30 个 PEG 单元。本发明中使用的油醇聚醚系列乙氧基化非芳族醇表面活性剂的具体实例是油醇聚醚-15、油醇聚醚-20 和油醇聚醚-30 (尤其是油醇聚醚-15 和油醇聚醚-20)。

感兴趣的还有乙氧基化非芳族醇表面活性剂链烷醇聚醚系列(例如 C11-15 链烷醇聚醚或者 C12-13 链烷醇聚醚), 例如那些具有 5-50 个 PEG 单元, 例如 10-35 个 PEG 单元, 例如 12-23 个 PEG 单元(HLB 值为 14.0-17.5, 例如那些 14.7-16.7 的那些是特别感兴趣的)。示例性的感兴趣的链烷醇聚醚系列乙氧基化非芳族醇表面活性剂具有 12-30 个 PEG 单元。本发明中使用的链烷醇聚醚系列乙氧基化非芳族醇表面活性剂的具体实例是 C11-15 链烷醇聚醚-12、C11-15 链烷醇聚醚-15、C11-15 链烷醇聚醚-20 和 C12-C13 链烷醇聚醚-23 (尤其是 C11-15 链烷醇聚醚-15、C11-15 链烷醇聚醚-20 和 C12-C13 链烷醇聚醚-23)。

本发明使用的乙氧基化非芳族醇表面活性剂的另一个特定的组是具有 5-150 个 PEG 单元的鲸蜡硬脂醇聚醚系列, 例如 10-50 个 PEG 单元, 例如 20-30 个 PEG 单元, 尤其是 22-28 个 PEG 单元(HLB 值为 15.5-17.0, 例如那些 15.7-16.7 的那些是特别感兴趣的)。本发明中使用的鲸蜡硬脂醇聚醚系列乙氧基化非芳族醇表面活性剂的具体实例是鲸蜡硬脂醇聚醚-20、鲸蜡硬脂醇聚醚-25 和鲸蜡硬脂醇聚醚-30 (尤其是鲸蜡硬脂醇聚醚-25)。

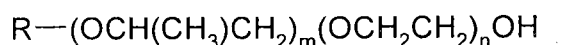
另一组本发明使用的乙氧基化非芳族醇表面活性剂包括具有 5-150 个 PEG 单元的异鲸蜡醇聚醚系列, 例如 10-50 个 PEG 单元, 例如 15-25 个 PEG 单元(HLB 值为 14.0-17.0, 例如那些 15.2-16.2 的那些是特别感兴趣的)。本发明中使用的异鲸蜡醇聚醚系列乙氧基化非芳族醇表面活性剂的具体实例是异鲸蜡醇聚醚-20。

另一组本发明使用的乙氧基化非芳族醇表面活性剂包括具有 5-150 个 PEG 单元的异硬脂醇聚醚系列, 例如 10-50 个 PEG 单元, 例如 15-25 个 PEG 单元(HLB 值为 14.0-17.0, 例如那些 14.5-15.5 的那些是特别感兴趣的)。本发明中使用的异硬脂醇聚醚系列乙氧基化非芳族醇表面活性剂的具体实例是异硬脂醇聚醚-20。

本发明使用的乙氧基化非芳族醇表面活性剂的另一个特定的组包括具有 5-150 个 PEG 单元的椰油醇聚醚系列, 例如 5-50 个 PEG 单元, 尤其是 8-30 个 PEG 单元, 例如 10-20 个 PEG 单元(HLB 值为 13.0-17.0, 例如那些 13.5-16.5, 尤其是 14-16 的那些是特别感兴趣的)。本发明中使用的椰油醇聚醚系列乙氧基化非芳族醇表面活性剂的具体实例是椰油醇聚醚-10 和椰油醇聚醚-20。

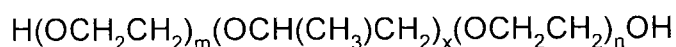
丙氧基化/乙氧基化醚涵盖了多组表面活性剂, 包括乙氧基化 PPG 烷基醚类、乙氧基化 PPG 醚类和丙氧基化 POE 醚类。

乙氧基化 PPG 烷基醚具有通式:

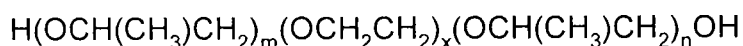


其中 R 表示烷基或链烯基链。通常 R 基是长度为 10-22 个碳原子的无支链烷基。

乙氧基化 PPG 醚具有通式:



丙氧基化 POE 醚具有通式:



聚甘油基醚可通过将醇(例如单官能团的)与聚甘油反应制备。适合的聚甘油基链长度将是 2-50 个单元。适合的醇为具有 10-24 个碳原子的(通常是无支链的且可以任选地包含 1 个或 2 个双键, 例如 1 个双键)烷基或链烯基醇(例如伯醇), 例如月桂醇聚醚、十三烷醇聚醚、十四烷醇聚醚、鲸蜡醇聚醚、异鲸蜡醇聚醚、硬脂醇聚醚、异硬脂醇聚醚、油醇聚醚和山箭醇聚醚, 或者混合物例如链烷醇聚醚与鲸蜡硬脂醇聚醚(特别是月桂醇聚醚、鲸蜡醇聚醚、异鲸蜡醇聚醚、异硬脂醇聚醚、油醇聚醚、C11-15 链烷醇聚醚、C12-13 链烷醇聚醚和鲸蜡硬脂醇聚醚)。另外的实例是从椰油醇聚醚衍生的那些。聚甘油基醚可以是单醚或聚醚。

糖醚是一类从醇(例如单官能团醇)与单糖或多糖衍生化制备的表面活性剂。适合的醇是具有 10-24 个碳原子的伯醇(通常是无支链的且可以任选地包含 1 个或 2 个双键, 例如 1 个双键), 例如月桂醇聚醚、十三烷醇聚醚、

十四烷醇聚醚、鲸蜡醇聚醚、异鲸蜡醇聚醚、硬脂醇聚醚、异硬脂醇聚醚、油醇聚醚和山萘醇聚醚，或者混合物例如链烷醇聚醚与鲸蜡硬脂醇聚醚(特别是月桂醇聚醚、鲸蜡醇聚醚、异鲸蜡醇聚醚、异硬脂醇聚醚、油醇聚醚、C11-15 链烷醇聚醚、C12-13 链烷醇聚醚和鲸蜡硬脂醇聚醚)。另外的实例是从椰油醇聚醚衍生的那些。适合的糖残基数目是 1-10 个(例如 1 个糖残基)。适合的单糖或多糖是糖苷。

酯类

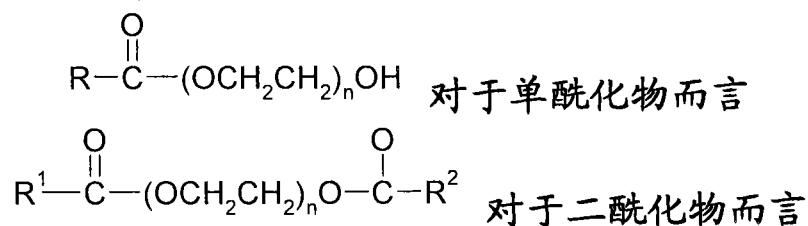
在本发明的一个实施方案中表面活性剂是酯类表面活性剂。

种类广泛的酯类表面活性剂可以分为多种亚类，包括：

- 乙氧基化羧酸类
- 乙氧基化甘油酯类
- 聚甘油酯类
- 糖酯类

在本发明的一个实施方案中，酯类表面活性剂是乙氧基化羧酸。在本发明第二个实施方案中，酯类表面活性剂是乙氧基化甘油酯。在本发明第三个实施方案中，酯类表面活性剂是聚甘油酯。在本发明第四个实施方案中，酯类表面活性剂是糖酯。

乙氧基化羧酸表面活性剂是羧酸的环氧乙烷衍生物，通常是单官能团伯烷基或链烯基酸。乙氧基化羧酸表面活性剂具有通式：



其中 R 基是来自原始酸的部分(在二酰化物中，R¹ 和 R² 通常都表示同样的部分)。

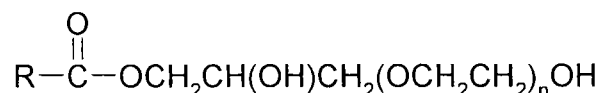
对乙氧基化羧酸表面活性剂而言，适合的表面活性剂 HLB 值是在大约 12.5 至大约 17.5 的范围，特别是大约 13.0 至大约 17.0。特别感兴趣的乙氧基化羧酸表面活性剂是从具有 10-24 个碳原子的(通常是无支链的且可

以任选地包含 1 个或 2 个双键, 例如 1 个双键)烷基或链烯基酸(通常为单官能团酸, 例如伯酸)衍生的那些, 例如月桂酸酯、肉豆蔻酸酯、棕榈酸酯、硬脂酸酯和油酸酯(特别是硬脂酸酯), 或者其混合物。本发明中使用的乙氧基化羧酸表面活性剂通常包含 5-150 个 PEG 单元, 适合地是 5-50 个 PEG 单元, 尤其是 10-45 个 PEG 单元, 特别是 20-40 个 PEG 单元。

在本发明的一个实施方案中, 乙氧基化羧酸表面活性剂是基本上单酰化的。在本发明的第二个实施方案中, 乙氧基化羧酸表面活性剂是基本上二酰化的。在本发明的第三个实施方案中, 乙氧基化羧酸表面活性剂是不同程度酰基化的(例如平均 1.5 个酰基单元)乙氧基化羧酸表面活性剂的混合物。

本发明中使用的一组乙氧基化羧酸表面活性剂是具有 5-150 个 PEG 单元的硬脂酸酯系列, 例如 10-50 个 PEG 单元, 例如 20-40 个 PEG 单元(HLB 值为 15.5-17.5, 例如 16.0-16.9 的是特别感兴趣的那些)。本发明中使用的硬脂酸酯系列乙氧基化羧酸表面活性剂的具体实例是 PEG-20 硬脂酸酯和 PEG-40 硬脂酸酯。

乙氧基化甘油酯具有通式:



其中 R 是来自羧酸的部分。特别感兴趣的乙氧基化甘油酯表面活性剂是从具有 10-24 个碳原子的(通常是无支链的且可以任选地包含 1 个或 2 个双键, 例如 1 个双键)烷基或链烯基酸(通常为单官能团酸, 例如伯酸)衍生的那些, 例如月桂酸酯、肉豆蔻酸酯、棕榈酸酯、硬脂酸酯和油酸酯, 或者其混合物。本发明中使用的乙氧基化甘油酯表面活性剂通常包含 5-150 个 PEG 单元, 适合地是 5-50 个 PEG 单元, 尤其是 10-45 个 PEG 单元。

聚甘油酯可通过羧酸与聚甘油的反应制备。适合的聚甘油基链长度将是 2-50 个单元。适合的羧酸是具有 10-24 个碳原子的(通常是无支链的且可以任选地包含 1 个或 2 个双键, 例如 1 个双键)烷基或链烯基酸(通常为单官能团酸, 例如伯酸), 例如月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸和油酸,

或者其混合物。聚甘油酯可以是单酯或聚酯。

糖酯可以被分成两个主要的组：山梨坦酯和非山梨坦酯。

山梨坦/山梨醇酯是基于通过与羧酸反应衍生的山梨坦/山梨醇核心。最简单的山梨坦酯是酰化的，通常平均上是单酰化，仅包含亲水性的山梨坦环和来自烷基或链烯基酸的疏水性部分。通常烷基或链烯基酸(通常为单官能团酸，例如伯酸)有 10-24 个碳原子(通常是无支链的且可以任选地包含 1 个或 2 个双键，例如 1 个双键)，例如月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸和油酸，或者其混合物(特别是月桂酸和油酸，尤其是月桂酸)。这样的酰化山梨坦酯一般具有非常低的 HLB 值，阻碍了它们在本发明中的应用。然而，酰化山梨坦酯可以进一步通过乙氧基化衍生得到更亲水和具有更高 HLB 值的 PEG 山梨坦酯。

PEG 山梨坦酯通常含有 5-150 个 PEG 单元，例如 10-50 个 PEG 单元，尤其是 10-30 个 PEG 单元，特别是 15-25 个 PEG 单元，例如 20 个 PEG 单元(HLB 值为 15.7-17.5，例如 16.2-17.2 的那些是特别感兴趣的)。示例性的感兴趣的油酸酯和月桂酸酯系列 PEG 山梨坦酯具有 10-30 个 PEG 单元，例如 15-25 个 PEG 单元。本发明中使用的 PEG 山梨坦酯的具体实例是聚山梨酯 20。

非山梨坦糖酯形成与山梨坦酯类似的组，具有通过与羧酸反应衍生的糖核心(例如蔗糖、葡萄糖或者甲基葡萄糖，特别是蔗糖或葡萄糖，尤其是蔗糖)。通常羧酸为具有 6-22 个碳原子的(通常是无支链的且可以任选地包含 1 个或 2 个双键，例如 1 个双键)烷基或链烯基酸(通常为单官能团酸，例如伯酸)，例如辛酸、癸酸、月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸和油酸(特别是癸酸、月桂酸和肉豆蔻酸)，或者其混合物。糖酯表面活性剂可以是单或多酰化的(或者其混合物)，通常平均上单酰化或者二酰化的那些是特别感兴趣的，尤其是单酰化的。本发明中使用的糖酯表面活性剂的具体实例包括蔗糖月桂酸酯、蔗糖肉豆蔻酸酯和癸基葡萄糖苷。

非山梨坦糖酯能被进一步衍生化得到 PEG 非山梨坦糖酯表面活性剂，通常包含 5-150 个 PEG 单元，例如 10-50 个 PEG 单元。

当表面活性剂是糖酯时，适合的糖酯是 PEG 山梨坦酯或非山梨坦糖酯。

离子型表面活性剂

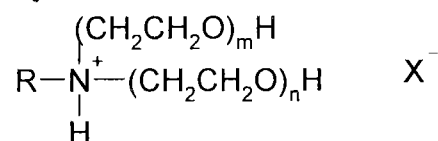
离子型表面活性剂是本发明中可以使用的另一个种类广泛的表面活性剂。

离子型表面活性剂包括：

- 阳离子型表面活性剂
- 阴离子型表面活性剂
- 两性表面活性剂

阳离子型表面活性剂是在中性 pH 水溶液中有正电荷的那些。尤其感兴趣的一系列阳离子型表面活性剂是 PEG 烷基胺类。

PEG 烷基胺有以下通式：



其中 R 通常是烷基或链烯基(X⁻是抗衡阴离子(通常是卤化物，例如氯化物))。感兴趣的 PEG 烷基胺具有 6-22 个碳原子(其通常是无支链的且可以任选地包含 1 个或 2 个双键，例如 1 个双键)，例如衍生于癸胺、月桂胺、肉豆蔻胺、十六烷胺、硬脂基胺和油胺，或者混合物例如椰油胺。PEG 单元的总数(即 m+n)通常是 2-50，例如 2-30，特别是 2-15。示例性的感兴趣的椰油胺系列 PEG 烷基胺具有 2-30 个 PEG 单元，例如 2-25 个 PEG 单元，例如 5-10 个 PEG 单元。本发明中使用的 PEG 烷基胺的具体实例包括 PEG-5 椰油胺和 PEG-15 椰油胺。

阴离子型表面活性剂是在中性 pH 水溶液中有负电荷的那些。阴离子型表面活性剂包括，例如，烷基和链烯基酸类、氨基酸酰胺类、 α -羟基羧酸的酯类和一系列其他的材料如基于硫酸酯或者磷酸酯的表面活性剂。对在本发明中使用而言，通常预期烷基和链烯基酸的亲水性可能不足。特别感兴趣的是氨基酸酰胺类的阴离子型表面活性剂。

氨基酸酰胺类表面活性剂是通过与羧酸反应被酰化的氨基酸(即非碱

性氨基酸)。尽管可得到多种基于植物来源的氨基酸混合物(例如小麦和燕麦)的商品表面活性剂,适合的氨基酸是谷氨酸或者甘氨酸。通常羧酸是有6-22个碳原子(其通常是无支链的且可以任选地包含1个或2个双键,例如1个双键)的烷基或链烯基酸(通常为单官能团酸,例如伯酸),例如月桂酸和硬脂酸,或混合物例如椰油酸(特别是月桂酸和椰油酸)。本发明中使用的氨基酸酰胺表面活性剂的具体实施例包括月桂酰谷氨酸钠、椰油酰甘氨酸钠、椰油酰基甲基牛磺酸钠、椰油酰谷氨酸钠、椰油酰谷氨酸二钠、月桂酰小麦氨基酸钠、月桂酰小麦氨基酸钾、月桂酰燕麦氨基酸钠和椰油酰苹果氨基酸钠(尤其是月桂酰谷氨酸钠、椰油酰甘氨酸钠、椰油酰谷氨酸钠、月桂酰小麦氨基酸钾和月桂酰燕麦氨基酸钠)。

另一种阴离子型氨基酸衍生的表面活性剂是表面活性素(surfactin)(Aminofect)。

α -羟基羧酸酯类是 α -羟基羧酸(例如乳酸)的羟基官能团经羧酸酯化的材料,通常羧酸是有6-22个碳原子(其通常是无支链的且可以任选地包含1个或2个双键,例如1个双键)的烷基或链烯基酸(通常为单官能团酸,例如伯酸),例如月桂酸。这种材料通常有比较低的HLB值,因此通常预期不能用于本发明。

基于磷酸酯的表面活性剂包括例如磷酸烷基和链烯基酯(例如鲸蜡醇磷酸酯等)组。其它基于磷酸酯的表面活性剂是PPG乙氧基化烷基磷酸酯(例如PPG-5鲸蜡醇聚醚-10磷酸酯),其中PPG单元的数量将通常为2-20,PEG单元的数量通常为5-50,脂肪醚衍生于有10-24个碳原子(其通常是无支链的且可以任选地包含1个或2个双键,例如1个双键)的烷基或链烯基醇(通常为单官能团醇,例如伯醇),例如鲸蜡醇聚醚。

基于硫酸酯的表面活性剂包括胆酸钠和脱氧胆酸钠。另一个基于硫酸酯的表面活性剂是月桂基硫酸钠。基于硫酸酯的表面活性剂例如胆酸钠、脱氧胆酸钠和月桂基硫酸钠是高效的表面活性剂并被确认有刺激性。

两性离子或者两性表面活性剂是在中性pH水溶液中有正和负电荷的那些表面活性剂。两性表面活性剂包括氨基酸酰胺表面活性剂,其中氨基

酸是碱性氨基酸，并通过与羧酸反应被酰化。通常羧酸是有 6-22 个碳原子(其通常是无支链的且可以任选地包含 1 个或 2 个双键，例如 1 个双键)的烷基或链烯基酸(通常为单官能团酸，例如伯酸)。

另外的两性表面活性剂包括例如椰油酰胺基丙基甜菜碱的材料，其中亲水性的甜菜碱连接到含有酰胺键的疏水链上。

两性聚合表面活性剂包括两亲聚合物 A8-35 (见 Gohon Y 等人 *Analytical Biochemistry* 2004 334:318-334; Pocanschi CL 等人 *Biochemistry* 2006 45:13954-13961)。

其它表面活性剂

除上述表面活性剂之外，对本领域技术人员而言显然也能想到具有适合的亲水/疏水嵌段平衡(即有适合的 HLB 值)的聚合物或者共聚物，其适合作为表面活性剂用于本发明。

可用于本发明中的非可生物降解的聚合表面活性剂包括水解的马来酐和烷基乙烯基醚的非交替共聚物，其中单体单元的比率使得聚合物凭借在使用条件下(例如 pH 5.5-8.5)羧酸基团上的电荷与存在的疏水基团的比例(基于过量的疏水基团，例如大约 2:1、3:1 或者 4:1)和类型(例如丙基或者丁基)具有恰当的 HLB 值。

可生物降解的聚合表面活性剂包括扁桃酸和苹果酸聚酯共聚物，其中单体单元的比率使得聚合物凭借在使用条件下(例如 pH 5.5-8.5)苹果酸单元的羧酸基团上的电荷和由扁桃酸单元提供的疏水基团的比例(基于过量的疏水基团，例如大约 2:1、3:1 或者 4:1)具有恰当的 HLB 值。

特别适合的表面活性剂

适合的表面活性剂是乙氧基化醇醚表面活性剂、乙氧基化羧酸表面活性剂、糖酯表面活性剂、PEG 烷基胺表面活性剂、阴离子氨基酸酰胺表面活性剂或者表面活性素。

本发明中使用的表面活性剂的具体实例包括辛基酚聚醚-12、壬基醇醚-15、辛基酚聚醚-16、壬基醇醚-20、月桂醇聚醚-8、月桂醇聚醚-10、月桂醇聚醚-23、鲸蜡醇聚醚-10、鲸蜡醇聚醚-15、鲸蜡醇聚醚-20、油醇聚醚-15、

油醇聚醚-20、C11-15 链烷醇聚醚-12、C11-15 链烷醇聚醚-15、C11-15 链烷醇聚醚-20、C11-15 链烷醇聚醚-20、C12-C13 链烷醇聚醚-23、鲸蜡硬脂醇聚醚-20、鲸蜡硬脂醇聚醚-25、鲸蜡硬脂醇聚醚-30、异鲸蜡醇聚醚-20、异硬脂醇聚醚-20、PEG-20 硬脂酸酯、PEG-40 硬脂酸酯、聚山梨酯 20、蔗糖月桂酸酯、蔗糖肉豆蔻酸酯、癸基葡萄糖苷、PEG-5 椰油胺、PEG-15 椰油胺、月桂酰谷氨酸钠、椰油酰甘氨酸钠、椰油酰谷氨酸钠、椰油酰谷氨酸二钠、月桂酰小麦氨基酸钾、月桂酰燕麦氨基酸钠、月桂酰小麦氨基酸钠、椰油酰苹果氨基酸钠、椰油酰基甲基牛磺酸钠和表面活性素；尤其辛基酚聚醚-12、壬苯醇醚-15、辛基酚聚醚-16、壬苯醇醚-20、月桂醇聚醚-10、月桂醇聚醚-23、鲸蜡醇聚醚-10、鲸蜡醇聚醚-15、鲸蜡醇聚醚-20、油醇聚醚-15、油醇聚醚-20、C11-15 链烷醇聚醚-12、C11-15 链烷醇聚醚-15、C11-15 链烷醇聚醚-20、C11-15 链烷醇聚醚-20、C12-C13 链烷醇聚醚-23、鲸蜡硬脂醇聚醚-20、鲸蜡硬脂醇聚醚-25、异鲸蜡醇聚醚-20、异硬脂醇聚醚-20、PEG-20 硬脂酸酯、聚山梨酯 20、蔗糖月桂酸酯、蔗糖肉豆蔻酸酯、癸基葡萄糖苷、PEG-5 椰油胺、PEG-15 椰油胺、月桂酰谷氨酸钠、椰油酰甘氨酸钠、椰油酰谷氨酸钠、椰油酰谷氨酸二钠、月桂酰小麦氨基酸钾、月桂酰燕麦氨基酸钠、月桂酰小麦氨基酸钠、椰油酰苹果氨基酸钠、椰油酰基甲基牛磺酸钠和表面活性素；特别是辛基酚聚醚-12、壬苯醇醚-15、辛基酚聚醚-16、壬苯醇醚-20、月桂醇聚醚-10、月桂醇聚醚-23、鲸蜡醇聚醚-10、鲸蜡醇聚醚-15、鲸蜡醇聚醚-20、油醇聚醚-15、油醇聚醚-20、C11-15 链烷醇聚醚-15、C11-15 链烷醇聚醚-20、C11-15 链烷醇聚醚-20、C12-C13 链烷醇聚醚-23、鲸蜡硬脂醇聚醚-25、异鲸蜡醇聚醚-20、聚山梨酯 20、蔗糖月桂酸酯、蔗糖肉豆蔻酸酯、癸基葡萄糖苷、PEG-5 椰油胺、PEG-15 椰油胺、月桂酰谷氨酸钠、椰油酰甘氨酸钠、椰油酰谷氨酸钠、月桂酰小麦氨基酸钾、月桂酰小麦氨基酸钠、月桂酰燕麦氨基酸钠和表面活性素。另外的实例包括椰油醇聚醚-10 和椰油醇聚醚-20。

特定表面活性剂或者表面活性剂混合物对本发明应用的适用性可由本领域技术人员通过基于本文提供的指导的常规实验来确定。

脂质

术语脂质在本领域是众所周知的。本发明中应用的脂质将通常选自磷脂类、神经酰胺类、鞘磷脂类、磷脂酸类、心磷脂类、溶血磷脂类、缩醛磷脂类、磷酸鞘脂类及其混合物。

磷脂(例如磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰甘油、磷脂酰肌醇、磷脂酰丝氨酸及其混合物)有极性的首基(其在膜中朝水相排列)和两个疏水尾基(其在双分子层膜中缔合以形成疏水性核心)。疏水尾基通常为酰基酯的形式,其可以在它们的长度(例如 8-26 个碳原子,尤其是 10-20 个碳原子)和它们的不饱和度(例如 1、2 或 3 个双键,尤其是 1 个双键)上变化。通常,两个疏水尾基是相同的,尽管它们并不必须如此。

本发明中应用的磷脂可以是天然或者合成来源的,且可以是:单一纯组分(例如基于重量至少 80%纯,尤其是至少 90%纯,特别是至少 95%纯,适合地至少 99%纯);单一类别的脂质组分(例如磷脂酰胆碱的混合物,或作为选择地,具有保守的酰基链类型的脂质的混合物)或可以为多种不同脂质类型的混合物。

在本发明的一个实施方案中,脂质为单一纯组分。

纯脂质通常为合成或半合成来源。本发明使用的纯脂质的实例包括纯磷脂酰胆碱(例如 DMPC、DLPC、DPPC 和 DSPC,特别是 DLPC 和 DPPC,尤其是 DLPC)和磷脂酰甘油(例如 DPPG),适合地是磷脂酰胆碱。由于它们的清楚确定的组成,使用纯脂质是理想的,然而,对许多商业应用而言,它们通常极度昂贵。

在本发明的第二个实施方案中,脂质为多种组分的混合物。

本发明中使用的脂质混合物可以为天然来源,通过本领域技术人员已知的方法提取和纯化而得到。天然来源的脂质混合物通常明显比纯的合成脂质便宜。天然来源的脂质包括来自蛋或者大豆的脂质提取物,所述提取物将通常包含具有酰基链长、不饱和度和首基类型的混合物的脂质。通常预期植物来源的脂质提取物比动物来源的那些显示更高的不饱和度。应注意的是,由于来源的不同,脂质提取物的组合物的各批之间可能不同。

由于不存在不饱和，氢化脂质较不易于过氧化，通常具有更浅的颜色且具有更小气味。

脂质混合物也可以通过纯脂质的组合或者通过一种脂质提取物与其他脂质提取物或者与纯脂质的组合而制备。通过脂质提取物和/或纯脂质组合制备脂质混合物与用于分析膜蛋白质/肽及它们与其他活性剂的相互作用的组合物特别相关，其中控制脂质组分以与天然环境非常近似是非常需要的。

适合地，本发明中使用的脂质提取物包含以重量计至少 50%磷脂(例如磷脂酰胆碱和磷脂酰乙醇胺)，尤其是以重量计至少 55%磷脂，特别是以重量计至少 60%磷脂(例如 75%或 90%)。

在本发明的一个实施方案中，脂质混合物为包含以重量计至少 50%、例如至少 60%、尤其是至少 75%、适合地是至少 90%的单一首基类型的磷脂(例如磷脂酰胆碱)的脂质提取物。在本发明的第二个实施方案中，特定的脂质提取物由于它们的相对便宜的成本可以是特别感兴趣的。在本发明的第三个实施方案中，特别感兴趣的脂质提取物为产生具有最高透明度的溶液的那些。在本发明的第四个实施方案中，脂质为具有保守的酰基链长的(例如以重量计至少 50%，例如至少 60%，尤其是至少 75%，适合地是至少 90%)脂质混合物，例如链长为具有 12 (例如月桂酰)、14 (例如肉豆蔻酰)、16 (例如棕榈酰)或者 18 (例如硬脂酰或者油酰)个碳原子，尤其是 12-16 个碳原子(这种酰基链可任选地具有 1 个、2 个或者 3 个双键，虽然适合地为完全饱和的)。在本发明的另一个实施方案中，脂质为氢化的(即酰基链为完全饱和的)脂质混合物。在本发明的另一个实施方案中，脂质混合物为植物来源的(例如大豆)脂质提取物。在本发明的另一个实施方案中，脂质混合物为动物来源的(例如蛋)脂质提取物。

本发明中使用的示例性脂质提取物包括：可由 Degussa Texturant Systems UK Ltd 得到的 Epikuron 200、Epikuron 145V、Epikuron 130P、Emulmetik 950、Emulmetik 900 和 Emulmetik 300；可由 Lipoid GmbH 得到的 S 75、S 100、S PC 和 SL 80；可由 Phospholipid GmbH 得到的

Phospholipon[®] 90 H、Phospholipon[®] 80 H 和 Phospholipon[®] 90 NG; 可由 Lucas Meyer (Degussa Texturant Systems UK Ltd)得到的 EMULTOP[®] IP 和 EMULPUR[®] IP。

一种适合的脂质提取物衍生于大豆且包含: 至少 92%磷脂酰胆碱、最多 3%溶血磷脂酰胆碱和最多 2%油; 其中 14-20%的酰基链为棕榈酰基, 3-5%为硬脂酰基, 8-12%为油酰基, 62-66%为亚油酰基, 6-8%为亚麻酰基。第二种适合的脂质提取物衍生于大豆且包含: 至少 90%氢化磷脂酰胆碱、最多 4%氢化溶血磷脂酰胆碱和最多 2%油和甘油三酯; 其中至少 80%酰基链为硬脂酰, 至少 10%为棕榈酰。

本发明中使用的脂质或者脂质混合物将通常成膜。

本领域技术人员会认识到本发明中使用的脂质混合物可包含非成膜脂质组分(例如胆固醇)。在某些情况中本发明中使用的脂质混合物可以仅为非成膜脂质的混合物, 所述非成膜脂质在组合时显示成膜能力。

对于化妆品和药物应用而言, 在适当的情况下, 脂质(例如纯脂质或者脂质混合物)通常为已批准用于化妆品和/或药物应用的脂质。

适合的脂质是纯脂质、植物来源的脂质提取物或者蛋来源的脂质提取物(尤其是纯脂质或者植物来源的脂质提取物)。

用于本发明的特定纯脂质或脂质混合物的适合性可由本领域技术人员通过通过基于本文提供的指导的常规实验来确定。

大分子组装体

大分子组装体(不通过共价键维持的大分子结构内各个表面活性剂和脂质分子的缔合), 在此也称作大分子复合物的存在, 可通过本领域技术人员可用的测量粒度的多种方法确定, 例如电子显微镜(例如 Tonge, SR 和 Tighe, BJ *Advanced Drug Delivery Reviews* 2001 53:109-122 中对包含苯乙烯/马来酸交替共聚物的大分子组装体所使用的)、激光衍射技术等。用于确定粒径的特别适合的方法是动态光散射, 仪器可由 Malvern Instruments, 英国(例如 Malvern Zetasizer Nano ZS)得到。

如实施例所示，本发明的组合物为本领域之前描述的那些提供了可选择的增溶系统。不受理论限制，认为本发明的大分子组装体为双分子层盘(与丝/管状微粒或者常规的混合胶束不同)，双分子层盘为处于囊泡和混合胶束之间的稳定的中间状态。认为本发明中使用的表面活性剂起“脂质伴侣”的作用，排列脂质双分子层进入确定尺寸的纳米结构组装体中。

尽管本发明的大分子组装体的精确结构引起学术兴趣，但本发明的组合物展示出的令人惊讶的有益的特性引起更加普遍的关注(例如表面活性剂和存在的脂质组分的协同相互作用导致的对疏水剂高度增溶的能力)。出乎意料的是，使用本发明组合物与温和表面活性剂(例如乙氧基化醇表面活性剂、糖酯类表面活性剂、阴离子型氨基酸酰胺表面活性剂等)可达到高的增溶水平，其比得上那些使用强效的刺激性的表面活性剂例如 SDS (例如 HLB 值大于 17.6、尤其是那些 HLB 值为 18 或者更大、特别是那些 HLB 值为 20 或者更大的表面活性剂在此被认为是刺激性的)可达到的水平。与本领域技术人员的预期相反，表面活性剂增溶弱水溶性活性剂的能力可以通过加入脂质增强。

本发明的大分子组装体通常直径为小于 100 nm，例如直径为小于 75 nm，尤其是直径为小于 50 nm，例如直径为小于 30 nm(例如小于 20 nm)。本发明的大分子组装体的直径可通过本领域技术人员已知的方法容易地测定。适合地，至少 50%、例如至少 60%、尤其是至少 70%、特别是至少 80%和最适合地是至少 90% (例如至少 95%)的大分子组装体有特定的直径。适合地，本发明的大分子组装体的直径为至少 5 nm，例如直径为至少 6 nm，尤其是直径为至少 7 nm，特别是直径为至少 8 nm (例如至少 9 nm，或者至少 10 nm)。适合地，本发明大分子组装体的直径为 6-75 nm，特别是直径为 7-60 nm，例如直径为 8-50 nm。

应当理解上述通常的尺寸指的是有或者没有活性剂的大分子组装体(即不管大分子组装体内有或没有活性剂)。

本领域技术人员应理解，术语直径能用于非球形粒子。对于双分子层盘术语直径指的是盘的直径。对于丝/管状胶束，当应用的测定尺寸的技术

不能区分不同的形态时，术语直径用于指“有效直径”（见例如 Walter 等人 *Biophysics Journal* 1991 60:1315-1325，此处，长度为约 100-300 nm，直径为 3-5 nm 的管状胶束据称较好地对照于大约 16 nm 的“有效粒度”）。在本发明的一个实施方案中，使用激光衍射确定粒度。在本发明第二个实施方案中，使用电子显微镜确定粒度。在本发明第三个实施方案中，通过中子散射确定粒度。

当通过激光衍射(例如通过动态光散射)确定大分子组装体的粒度时，适合地是使用 Malvern Zetasizer 进行。在这种情况下，本发明的组合物中检测的主要的粒度通常为直径小于 100 nm，例如直径小于 75 nm，尤其是直径小于 50 nm，例如直径小于 30 nm(例如小于 20 nm)。适合地，主要的粒度为直径至少 5 nm，例如直径至少 6 nm，尤其是直径至少 7 nm，特别是直径至少 8 nm (例如至少 9 nm，或者至少 10 nm)。适合地，主要粒度的强度为至少 50%，例如至少 60%，尤其是至少 70%，特别是至少 80%，最适合地是至少 90% (例如至少 95%)。多分散指数适合地是小于 0.7，尤其是小于 0.6，特别是小于 0.5，例如小于 0.4。适合地，主要的粒度为直径 6-75 nm，特别是直径 7-60 nm，例如直径 8-50 nm。

透明度和稳定性

透明度为测定包含一般具有小粒度和低粒度分散的粒子溶液提供了方便和快捷的方法。透明度随时间的改变能提供粒度不稳定性的指标。

溶液的透明度可通过那些本领域技术人员已知的方法测定，例如通过使用浊度仪如 Orbeco-Helling 或者 Hach-Lange 所提供的那些来测定。浊度可以基于许多标准单位，例如散射浊度单位(NTU)，其其可以直接与福尔马胨浊度单位(FNU)互换。

当在本文使用涉及溶液时术语“澄清”意指浊度读数为小于 150 FNU，尤其是小于 100 FNU，特别是小于 75 FNU，适合地是小于 50 FNU，更适合地是小于 25 FNU (例如小于 15 FNU，如小于 5 FNU)的溶液。透明度小于 75 FNU 通常表示粒度小于 100 nm。

无色溶液为无任何特定可见波长吸收的透光的那些溶液。澄清溶液可

以为有色的，其中它们包含吸收可见范围内的光的组分(例如某种活性剂，或着色剂)。

当在本文用于溶液时，术语“稳定”以及在适当的情况下的“稳定性”指溶液保持恒定透明度的能力或者保持在正如对特定应用而言可能需要的所选的透明度限度内的能力。

本发明的一个实施方案中，当在恒温(例如，在 4°C，适合地是在 25°C)下储存时，稳定溶液的透明度经过一段时间(例如，至少一小时，例如至少 1 天，尤其是至少一星期，特别是至少一个月，适合地是至少六个月)基本保持不变(例如，改变小于 100 FNU，尤其是小于 50 FNU，特别是小于 25 FNU，适合地是小于 5 FNU)。

在本发明第二个实施方案中，经过给定的一段时间，稳定溶液的透明度尽管显示一些程度的变化，仍然在所需浊度限度内。在这种情况下，当在恒温(例如，在 4°C，适合地是在 25°C)储存时，经过一段时间(例如，至少 1 小时，如至少 1 天，尤其是至少 1 星期，特别是至少 1 个月，适合地是至少 6 个月)通常溶液将维持浊度读数小于 150 FNU，尤其是小于 100 FNU，特别是小于 75 FNU，适合地是小于 50 FNU，更适合地是小于 25 FNU (例如小于 15 FNU，如小于 5 FNU)。

关于本发明的无水的组合物，适合地，它们可以以干重大约 0.1-10% (根据表面活性剂、脂质和活性成分)例如大约 4%重新配制到水中形成澄清且稳定的溶液。

本领域技术人员会认识到稳定性也可以根据粒度的一致性确定。照这样，稳定的溶液为其中：当在恒温(例如，在 4°C，适合地是在 25°C)储存时，经过一段时间(例如，至少 1 小时，如至少 1 天，尤其是至少 1 星期，特别是至少 1 个月，适合地是至少 6 个月)，粒度保持在正如对特定应用而言可能需要的确定的粒度限度范围内，例如：检测的主要的粒度保持直径小于 100 nm，例如直径小于 75 nm，尤其是直径小于 50 nm，例如直径小于 30 nm(例如小于 20 nm)；主要的粒度强度一致地为至少 50%，例如至少 60%，尤其是至少 70%，特别是至少 80%，最适合地是至少 90% (例

如至少 95%); 且多分散指数适合地保持小于 0.7, 尤其是小于 0.6, 特别是小于 0.5, 例如小于 0.4。

表面活性剂/脂质比率

表面活性剂量不足可由于破坏光线通过的较大的粒子的存在产生具有欠佳透明度的溶液。通常的, 在本发明的组合物中表面活性剂与脂质的比率将为以重量计至少 0.5:1 (例如至少 0.75:1), 尤其是至少 1:1, 适合地是至少 1.25:1, 更适合地是至少 1.5:1 (例如至少 2.0:1, 如大约 2.5:1)。

过量的表面活性剂可能不会提供实质性益处(例如对透明度而言), 且它们的使用会因此成为不必要的浪费并且在药物(或者化妆品)应用中是不期望的, 其中大用量的表面活性剂可能是刺激性的。适合地, 本发明的组合物中表面活性剂与脂质的比以重量计将为 10:1 或者更低, 尤其是 7:1 或者更低, 特别是 5:1 或者更低, 例如 3.5:1 或者更低(例如 3:1 或者更低)。

适合地, 表面活性剂与脂质的比率在 10:1-1:1 范围内, 尤其是在 10:1-1.25:1 范围内, 特别是在 10:1-1.5:1 范围内(例如 10:1-2:1)。

为溶液提供所需的透明度水平的表面活性剂与脂质精确的最小比率可在不同的表面活性剂/脂质组合物之间在一定程度上变化。适合地, 表面活性剂与脂质的比率足以提供小于 150 FNU, 尤其是小于 100 FNU, 特别是小于 50 FNU (例如小于 25 FNU)的溶液。

辅助表面活性剂和/或活性剂(还有其存在的特性和实际数量)的存在也可能影响为获得所需的透明度水平所必需的表面活性剂与脂质的比率。

辅助表面活性剂

少量辅助表面活性剂材料的存在可以增强主要的表面活性剂增溶脂质(特别是脂质混合物)的能力。这种辅助表面活性剂能采取低分子量材料的形式, 例如溶血(即单酰化的)磷脂, 包括可从 Lipoid GmbH 可得到的商品名为 S LPC 的天然产生的溶血磷脂酰胆碱(溶血 PC)。或者, 辅助表面活性剂可以为聚合表面活性剂材料的形式, 例如被称为泊洛沙姆且由 BASF 公司提供(例如已知的具体等级的商品名 Lutrol[®] F127)的合成的聚氧乙烯/聚氧丙烯嵌段共聚物。辅助表面活性剂也可以为多于一种表面活性剂的组

合物。辅助表面活性剂相对于主要的表面活性剂通常具有较高的 HLB 值(例如 18-20)。

适合地,辅助表面活性剂以等于脂质重量的 0.1-5%、尤其是 0.5-2.5%、特别是 0.75-1.5% (例如大约 1%)的量加入组合物中。

在本发明的一个实施方案中,辅助表面活性剂为聚氧乙烯/聚氧丙烯的嵌段共聚物(例如,分子量为 5000-15000 道尔顿,特别是 10000-13000 道尔顿,例如大约 12700 道尔顿,正如在 Lutrol® F127 中所发现的)。在本发明的第二个实施方案中,辅助表面活性剂为溶血 PC。

需要注意的是,某些脂质提取物可能已经包含溶血 PC,然而,这不排除辅助表面活性剂的加入(尽管高溶血 PC 脂类可能不会在同样程度上像低溶血 PC 脂类受益于加入辅助表面活性剂)。

作为辅助表面活性剂溶血 PC 可以以它的纯的形式(例如来自 Lipoid GmbH 的 S LPC),或者作为脂质混合物的一种组分(例如,高溶血 PC 含量的卵磷脂,例如溶血 PC 含量为以重量计至少 10%,尤其是至少 15%的那些)加入。示例性的高溶血 PC 含量的卵磷脂为来自 Lipoid GmbH 的 SL 80-3。由于纯材料的成本相对较高,加入溶血 PC 辅助表面活性剂作为高溶血 PC 含量磷脂混合物的组分是合乎需要的。

物理形式

本发明的组合物可以为水溶液,尤其是澄清的水溶液(例如稳定澄清的水溶液),适合地是澄清且无色的水溶液(例如稳定澄清且无色的水溶液)。然而,为了易于运输和处理,一旦制备,可将组合物干燥(例如通过冷冻干燥、旋转蒸发或者诸如此类的方法)形成具有体积和重量均更小的优点的固体。

在本发明的一个实施方案中,组合物为水溶液形式。水溶液包括含水的半固体,例如凝胶。在本发明的另一个实施方案中,组合物为干燥形式(例如作为粉末、树脂或薄片)。适合地,干燥形式的本发明的组合物能再配制到水溶液中以提供水溶液。

适合地,本发明的组合物水溶液包含以重量计至少 60%水,例如至

少 70%，尤其是至少 80%，特别是至少 90%(例如至少 95%，或者至少 99%)。

适合地，本发明的干燥的组合物的基本上无水，例如包含以重量计少于 5%的水，尤其是少于 2.5%，特别是少于 1.0%，例如少于 0.25%。

本发明的组合物的水溶液可以以相对高的浓度制备，例如由包含活性剂 TECA 的重新配制的冷冻干燥组合物制备了以总重量计超过 30%的浓度。高浓度的含水组合物可显示增加的粘度。在本发明的一个实施方案中，提供了包含以重量计大于 0.001 且小于 10%的本发明组合物的水溶液，例如少于 5%或少于 2.5% (百分数通过本发明组合物的干重与含水组合物的总重量相比而确定)。在本发明的第二个实施方案中，提供了包含以重量计 10-20%的本发明组合物的水溶液。在本发明的第三个实施方案中，提供了包含以重量计大于 20%的本发明组合物的水溶液，例如以重量计高至 30%。

本发明组合物的示例性的水溶液可包含以重量计 0.001-1%、1-15%(例如 1-2.5%、2.5-5%、5-10%或者 10-15%)或者 15-25%(例如 15-20%或者 20-25%)的本发明组合物(即表面活性剂、脂质、辅助表面活性剂和活性剂的总重量)。

制备

在实施例中描述了用于制备本发明的组合物的方法。

本发明的组合物可以适合地通过将表面活性剂的水溶液与包含脂质的含水乳液混合而制备(适合地，在升高的温度下，例如大约 50°C)。

表面活性剂溶液可以通过将表面活性剂溶于水而制备，任选进行搅拌和加热(例如至大于 50°C)。脂质乳液可通过将干的脂质与水混合来制备，适合地伴随搅拌和加热(适合地至脂质组分的相变温度以上的温度，例如约 50°C)，随后均化处理。适合地，表面活性剂溶液和脂质乳液通过将脂质乳液加入(例如缓慢加入)表面活性剂溶液中来混合。

如果表面活性剂的性质是 pH 依赖的，酌情可使用酸或碱调节溶液的 pH。用于化妆品或药物领域的组合物通常使用生理上可接受的酸和/或碱。

生理上可接受的酸包括盐酸。生理上可接受的碱包括氢氧化钠或氢氧化钾。

辅助表面活性剂，特别是当作为溶血 PC 脂质提取物的组分存在时，将通常在加入脂质组分之前混合形成细分散的含水乳液。然后将得到的乳液加入表面活性剂水溶液中。当作为纯辅助表面活性剂加入时，通常在其水溶液形成之前将其与表面活性剂混合。

在本发明的另一方面，提供了用于制备包含脂质和表面活性剂的组合物的方法，其中表面活性剂和脂质为大分子组装体的形式，包括如下步骤：

- (i) 制备表面活性剂的水溶液；
- (ii) 制备脂质的含水乳液；
- (iii) 将脂质的含水乳液与表面活性剂的水溶液混合；

如此形成了大分子组装体。

任选地，在(i)的水溶液中或者(ii)的含水乳液中包含辅助表面活性剂。

如果需要的话，可进行除去水的另外的任选的步骤以提供本发明的干燥组合物。

可以使本发明的水溶液形式的组合物干燥(例如通过冷冻干燥，或者，通过旋转蒸发)以产生本发明的干燥形式的组合物。本发明的干燥组合物可易于通过在搅拌下和适合地在加热下加入水而重新配制成水溶液。

还提供了用于制备包含脂质和表面活性剂的组合物的方法，其中表面活性剂和脂质为大分子组装体的形式，包括以下步骤：在短链醇(例如乙醇或者异丙醇，尤其是异丙醇)中混合表面活性剂和脂质，适合地是在升高的温度下(大约 50°C)进行，以及随后除去醇(例如通过旋转蒸发)以形成干燥的大分子组装体。组合物的水溶液随后可以通过在水中增溶来制备，适合地是在伴随加热下进行。在组合物干燥之前将辅助表面活性剂(如果存在的话)与表面活性剂和脂质在醇中混合。

配制物

本发明组合物的一种应用是作为增溶剂。

增溶剂可作为配制助剂使用，增溶具有弱水溶性的活性剂(例如在 pH

7 和室温下, 例如 22°C 时, 水溶解度小于 1% w/w, 适合地是小于 0.1% w/w, 例如小于 0.01% w/w 或者 0.001% w/w)。

术语“活性剂”指具有预期的化妆品或者治疗活性的材料。在本发明的一个实施方案中活性剂是美容剂(cosmetic agent)。在本发明的第二个实施方案中, 活性剂是药用活性剂。或者, 活性剂具有传入感觉器的活性(例如香料或者芳香剂)。

具有弱水溶性的活性剂包括油溶性维生素(包括维生素 A、D、E 和 K)和水溶性维生素(包括维生素 C)的油溶性衍生物, 所述材料经常作为油包水或者水包油乳液的一部分作为抗氧化剂、去色斑剂、保湿剂、胶原刺激剂、抗衰老剂、抗皱剂、抗炎剂、抗银屑病剂和抗脆性剂用于皮肤。

维生素 A 家族包括视黄醇、棕榈酸视黄醇酯、乙酸视黄醇酯和相关维甲类, 以及维生素 A 原, 例如 β -胡萝卜素。维生素 C 的油溶性衍生物包括抗坏血酸棕榈酸酯、抗坏血酸二棕榈酸酯和抗坏血酸四异棕榈酸酯(特别是抗坏血酸棕榈酸酯和抗坏血酸二棕榈酸酯)。维生素 D 及其衍生物包括胆钙化醇/骨化三醇(维生素 D₃)、钙泊三醇和他卡西醇(特别是胆钙化醇), 其可用于银屑病的治疗。维生素 K 系列, 包括 K₁(植物甲萘醌), 可用于损伤皮肤的治疗和毛细血管损伤的修复。7-脱氢胆甾醇是维生素 D 的前体。另一种油溶性维生素是维生素 E。

显示弱水溶性的大量活性剂基于三萜或甾体的核心。这些活性剂中的许多都具有强的生物活性, 并广泛用于化妆品和药物。

基于三萜类结构的油溶性活性剂包括天然提取物(例如来自积雪草(*Centella asiatica*) (Hydrocotyl), 如 TECA、积雪草苷、亚细亚酸和羟基亚细亚酸(特别是 TECA, 可选择的积雪草苷), 其用于调节和活化胶原合成; 或者洋甘草(*Glycyrrhiza glabra*)提取物例如光甘草定(例如 PT-40), 其用作抗酪氨酸酶和抗微生物剂, 以及甘草查尔酮 A, 其用作 5- α -还原酶的抑制物和抗微生物剂。另外的三萜活性剂包括来自七叶树属(*Aesculus*) (七叶树属(Horse chestnut))的提取物, 包括七叶素和香豆素七叶苷(七叶苷)。其他三萜活性剂包括来自假叶树属(*Ruscus*) (假叶树属(Butcher's broom))的

提取物, 包括鲁斯可皂苷元和神经鲁斯可皂苷元(neuroruscogenin)。包括来自 Sabinsa Corporation USA 的 Boswellin CG[®]的乳香树属(*Boswellia*) (乳香)的提取物也是这类活性剂的实例。甘草酸硬脂酯用来作为抗炎剂。胀果甘草(*Glycyrrhiza inflata*)提取物例如甘草查尔酮 A (例如如同 P-U)用作 5- α -还原酶的抑制剂和作为抗微生物剂。包括四氢姜黄素类的来自姜黄(*Curcuma longa*)的包含多酚的提取物用作抗炎剂。

也可将油溶性的发红剂(rubrefacients)、冷却活性剂和静脉保护(venoprotective)剂混合到本发明的复合物中。增加皮肤血流的示例性活性剂包括: 烟酸苄酯和烟酸己酯, 以及辣椒素; 诱导皮肤降温的活性剂包括薄荷基 PCA (Questice CQ U/A, Quest International (英国)); 而七叶素/卵磷脂的组合(Edemine, Vama FarmaCosmetica Srl (意大利))可用作静脉保护剂并用来治疗蜘蛛状血管病。

其他基于甾体结构的油溶性活性剂包括用来治疗炎症状态的那些(例如氢化可的松、丁氯倍他松、戊酸倍他米松、氢化可的松丁酸酯、丙酸氯倍他索、丙酸氟替卡松和地塞米松)和激素(例如睾酮、黄体酮和雌激素)。其他甾体化合物包括乙酸地塞米松酐、乙酸氢化可的松和乙酸可的松。类甾体化合物包括胆固醇和硫酸胆固醇, 例如其可用于保湿(胆固醇(当存在时)被认为是作为脂质组分的一部分)。特别感兴趣的基于甾体的活性剂为氢化可的松、戊酸倍他米松、氢化可的松丁酸酯、丙酸氯倍他索。还感兴趣的是黄体酮。

非甾体类抗炎剂的实例包括酮洛芬、双氯芬酸和萘普生。

其他活性剂包括大豆异黄酮类; 甘草提取物, 例如来自美国 Sabinsa 公司的 Licorice CG[®], 来自日本 Maruzen Pharmaceuticals Co. Ltd.的 P-U 和 PT-40。

内源性皮肤脂质包括神经酰胺类(例如神经酰胺 IIIa)具有弱水溶性, 并用作皮肤保湿剂和增白剂。其他神经酰胺类包括神经酰胺 IIIb 和合成的神经酰胺类, 例如来自 Sederma (法国)的神经酰胺 HO3。神经酰胺类(当存在时)被认为是作为脂质组分的一部分而存在。

其他相对油溶性活性剂包括可作用于头发的散沫花素(2-羟基-1,4-萘醌)、来自散沫花(*Lawsonia alba*)的天然散沫花提取物和米诺地尔。

抗微生物活性剂包括: 抗菌剂, 例如红霉素、新霉素(例如作为硫酸盐); 抗真菌剂, 例如环吡酮胺、吡罗克酮乙醇胺、克霉唑、益康唑(作为硝酸盐)、酮康唑和制霉菌素(例如克霉唑、酮康唑和制霉菌素)。

具有肽结构的油溶性的衍生物包括 Matrixyl™ (棕榈酰-KTTKS, 其下调胶原酶并因此增加胶原产生)和 Argireline® (乙酰基六角缩氨酸-3, 其抑制乙酰胆碱结合, 减少神经肌肉信号的强度并因此减少肌肉收缩)。

另一种油溶性活性植物提取物包括例如来自美国 Sabinsa 公司的可用来作为抗氧化剂的迷迭香酸和绿茶提取物。油溶性抗氧化剂为例如来自英国 Whyte Chemicals 的 NDGA (去甲二氢愈创木酸)。

来自美国 Sabinsa 公司的 Cosmoperine® 为油溶性渗透增强剂。

另一类活性剂包括遮光剂。示例性的遮光剂包括辛基-甲基肉桂酸酯、二苯甲酮 3、3-苯亚甲基樟脑、阿伏苯宗(avobenzene)、对氨基苯甲酸(PABA)和高良姜(*Galanga*) (乙基己基对甲氧基肉桂酸酯, 其可从山奈(*Kaempferia Galanga*)中提取)。

其他对皮肤有益的植物活性剂包括: 油溶性植物提取物; 来自互叶白千层(*Melaleuca alternifolia*)的松油醇(melaleucol) (萜品-4-醇, SNP Natural Products Pty Ltd. (澳大利亚))提取物, 来自迷迭香(*Rosmarinus officinalis*)的迷迭香提取物, 来自香蜂花(*Melissa officinalis*)的迷迭香酸提取物, 大豆异黄酮 CG (来自野大豆(*Glycine soja*)的 50%提取物, Sabinsa Corp (美国))和作为油溶性渗透增强剂的来自胡椒(*Piper nigrum*) (Sabinsa 公司(美国))的 Cosmoperine® 包含四氢胡椒碱的提取物。

香料和芳香活性剂可包含在所述复合物中来添加传入感觉器的活性。芳香剂包括 Apricosal、馥奇(Fougere)和 Unisex Bouquet (Arriva Fragrances (英国))。

香料可包括例如在嘴里产生麻刺感或者麻木或者麻醉效果的有麻刺感的化合物的活性剂, 通常烷酰胺类(alkamides)具有这种特性在嘴里出现刺

激味并引起麻木感,例如 Ley P. 2005. 丹麦洛斯基尔德第 11 届 Weurmann 香料研究会(Weurmann Flavour Research Symposium)所综述。这种效果是刺激受体例如 TRVP 来激活嘴或鼻中、特别是在三叉神经系统中的传入神经的结果,并且据报道其发生于辣椒素和异丁酰胺类; 千日菊酰胺和山椒素类。

许多天然产生的烷酰胺类在所述的复合物中可以为用于递送的有用的活性剂,原因是这些材料通常经历一段延长的时期(可预期与本发明组合物所经历的相同的环境)在含水条件下不稳定,但是在烃类溶剂中稳定。

化学分类学的综述表明烷酰胺类为主要分布于:金纽扣属(*Spilanthes*),特别是千日菊(*S. oleracea*) (印度金纽扣(*Acmella oleracea*)或者金纽扣(*S. acmella*))也被称为牙痛草(toothache plant)、akarkara、jambu、六神草(paracress)、mafane; 紫松果菊属(*Echinacea*)特别狭叶松果菊(*E. angustifolia*)和紫松果菊(*E. purpurea*); 尤其是赛菊芋属(*Heliopsis*),例如赛菊芋变种 scabra (*H. helianthoides* var. scabra)。

另外千日菊酰胺, (2E,6Z,8E)-十-2,6,8-三烯酸 N-异丁基酰胺,能经合成制备,但是产率低因而从植物中提取为优选的选择。活性的镇痛或者抗炎剂千日菊酰胺(也称为假向日葵酰胺)能从千日菊的花中提取。金纽扣属的提取物从 Robertet, Grasse (法国)以商品名 Jambu Oleoresine 商购可得,或者由 Gattefossé, Saint-Priest (法国)以商品名 Gatuline® Expression 商购可得。金纽扣属醇提取物包括由 A.Vogel (瑞士)供应的那些。提取物通常可利用溶剂例如己烷、石油醚、乙醇或者利用例如由 Stashenko E 等人 *J. Chromatog. A.* 1996 752: 223-232 所述的超临界 CO₂ 提取方法来制备。常规的方法包括通过应用超临界 CO₂ 使用 60 Kg CO₂ 在 30 Mpa 和 60°C 以 6 kg·h⁻¹ 的流速提取大约 200 g 干燥的金纽扣属花头。除了镇痛(止痛)和抗炎特性的之外金纽扣属提取物还有抗真菌、抗原虫、杀虫和杀软体动物的效果。

另外的活性剂 heliopsin 和 scabrin 可以从赛菊芋变种 scabra 的根中提取。

另外的烷酰胺类存在于胡椒科(*Piperaceae*)植物中,并且适于混合到本发明复合物中,尤其是来自于胡椒属(*Piper*)包括假蒟(*P. samentosum*)(也被称为 Cha Plu)的包含烷酰胺 sarmentine 的那些物质。

另外的止痛的烷酰胺类包括例如从辣椒属(*Capsicum*)例如辣椒(*Capsicum annum*)中提取的辣椒素(8-甲基-N-香草基-6-壬烯酰胺)和相关的辣椒碱类,例如包含>55%辣椒素(Sabinsa Europe GmbH)或者100%辣椒碱类(Sigma Co. Ltd.)或者经合成衍生的相同物质。

另一个活性剂的实例是樟脑,从樟(*Cinnamomum camphora*)中提取的萜类化合物或者经合成衍生的相同物质,例如D(+)-樟脑 Ph Eur、BP、USP. (Merck KGaA.)。

抗感受伤害的倍半萜类和倍半萜内酯类也可用于本文所述的复合物中,例如塔斯马尼亚胡椒(tasmanian pepper)(塔斯马尼亚胡椒(*Tasmania laceolata*))和来自啤酒花(*Humulus lupulus*)(蛇麻草)的葑草烯和蛇麻酮。

可与本发明组合物组合并在其中被增溶的活性剂的量将通常为表面活性剂和脂质重量的0.001-50%,适合地是在0.001-30%,尤其是1.1-25%,例如2-20%(例如1.1%至少于5%;5%至少于10%;或者10%至少于20%)。

对含水配制物而言,活性剂的量通常为总重量的0.001-20%,适合地是0.001-15%,例如0.01-10%,尤其是0.1-10%(例如0.05%至少于0.1%;0.1%至少于5%;或者5%至少于10%)。

在本发明的另一方面,提供了包含本发明组合物和活性剂的配制物。特别是,提供了包含本发明组合物和活性剂的配制物,其中活性剂在大分子组装体内。

在本发明的一个实施方案中,活性剂为油溶性维生素或者油溶性维生素衍生物(例如抗坏血酸棕榈酸酯、抗坏血酸二棕榈酸酯和抗坏血酸四异棕榈酸酯)。在本发明第二个实施方案中,活性剂具有三萜(例如TECA)或者甾体核心(例如氢化可的松或者黄体酮)。在本发明第三个实施方案中,活性剂为油溶性肽(例如棕榈酰-KTTKS 或者乙酰基六角缩氨酸-3)。在本发

明第四个实施方案中活性剂为遮光剂。在本发明第五个实施方案中活性剂为抗微生物剂。感兴趣的具体的活性剂为在实施例中分别列出的那些。

相关的异丁基酰胺类或者烷基酰胺类为存在于花椒属(*Xanthoxylum*)中植物中的山椒素类,也称为花椒属(*Zanthoxylum*)如山椒(花椒(*Xanthoxylum piperitum*))、川椒(花椒(*Xanthoxylum bungeanum*))或者花椒(*Prickly ash*) (南方的) (*Xanthoxylum clavia-herculis*)。这些山椒素类包括 α -、 β -、 γ -和 δ -山椒素与 α -和 β -羟基山椒素,以及棒状花椒酰胺和新棒状花椒酰胺。

适合地,本发明中使用的活性剂具有的分子量小于1500道尔顿,如小于1000道尔顿,特别是小于500道尔顿。

在某些实施方案中,活性剂不是多肽(特别是活性剂不是膜肽或蛋白质)。

在制备脂质的含水乳液前,通过将活性剂加入脂质中(以及在适当的情况下加入脂质和辅助表面活性剂中),可将活性剂方便地混合于本发明组合物中,然后将含水乳液和表面活性剂水溶液混合。当以这种方式制备时,将活性剂混合到大分子组装体中。

当在醇中制备配制物的情况下,在除去醇之前,将活性剂方便地加入混合物中。

以类似于本发明组合物的方式,通常可将本发明含水配制物干燥并根据需要再重新配制。

本发明配制物可以为水溶液的形式,尤其是澄清的水溶液(例如稳定澄清的水溶液),适合地是澄清且无色的水溶液(例如稳定澄清且无色的水溶液)。然而,为了易于运输和处理,一旦制备,可将配制物干燥(例如通过冷冻干燥、旋转蒸发或者诸如此类的方法)形成具有体积和重量均更小的优点的固体。

在本发明的一个实施方案中,配制物为水溶液形式。水溶液包括含水的半固体,例如凝胶。在本发明的另一个实施方案中,配制物为干燥形式(例如作为粉末、树脂或薄片)。适合地,干燥形式的本发明配制物能再配制到

水溶液中以提供水溶液。

适合地，本发明配制物的水溶液包含以重量计至少 60% 水，例如至少 70%，尤其是至少 80%，特别是至少 90% (例如至少 95% 或者至少 99%)。

适合地，本发明的干燥配制物为基本上无水，例如包含以重量计少于 5% 水，尤其是少于 2.5%，特别是少于 1.0%，例如少于 0.25%。

适合地，含水配制物包含超出活性剂在具有相同量的单独的表面活性剂的水溶液中的溶解度水平的量的活性剂(例如至少 1.25 倍的水溶解度，尤其是至少 1.5 倍，例如至少 2 倍)。适合地，当本发明的干燥配制物以相当于干燥重量在约 0.1-10% (基于表面活性剂、脂质和活性组分的重量)的范围内例如大约 4% 的浓度再配制于水中时，所述本发明的干燥配制物包含超出活性剂在具有相同量的单独的表面活性剂的水溶液中溶解度水平的量的活性剂(例如至少 1.25 倍的溶解度，尤其是至少 1.5 倍，例如至少 2 倍)。

在本发明的另一方面，提供了用于制备包含脂质、表面活性剂和活性剂的组合物的方法，其中表面活性剂和脂质为大分子组装体的形式，包括以下步骤：

- (i) 制备表面活性剂的水溶液；
- (ii) 制备脂质和活性剂的含水乳液；
- (iii) 混合脂质和活性剂的含水乳液与表面活性剂的水溶液；

如此形成了大分子组装体。

任选地在(i)的水溶液或者含水乳液(ii)中包含辅助表面活性剂。

如果需要的话，可进行除去水的另外的任选的步骤以提供本发明的干燥配制物。

或者，提供了用于制备包含脂质、表面活性剂和活性剂的组合物的方法，其中脂质、表面活性剂和活性剂为大分子组装体的形式，包括以下步骤：

- (i) 制备表面活性剂的水溶液；
- (ii) 制备脂质的含水乳液；
- (iii) 制备活性剂的含水乳液；

(iv) 混合表面活性剂的水溶液、脂质的含水乳液和活性剂的含水乳液;

如此形成了大分子组装体。

适合地, 步骤(iv)包括混合来自(ii)和(iii)的乳液, 随后将所述混合物加入来自(i)的溶液中。任选地, 步骤(iv)包括将来自(ii)的乳液加入来自(iii)的乳液和来自(i)的溶液的混合物中。任选地, 在(i)的水溶液中或者(ii)或(iii)的含水乳液中包含辅助表面活性剂。如果需要的话, 可进行除去水的另外的任选的步骤以提供本发明的干燥配制物。

本发明还提供了用于制备包含脂质、表面活性剂和活性剂的组合物的方法, 其中表面活性剂、脂质和活性剂为大分子组装体的形式, 包括以下步骤: 在短链醇(例如乙醇或者异丙醇, 尤其是异丙醇)中混合表面活性剂、脂质和活性剂, 适合地是在升高的温度下(大约 50°C)进行, 随后去除醇(例如通过旋转蒸发)以形成干燥的大分子组装体。配制物的水溶液然后通过在水中增溶来制备, 适合地是在伴随加热下进行。在组合物干燥之前将辅助表面活性剂(如果存在的话)与表面活性剂、脂质和活性剂在醇中混合。

特别感兴趣的活性剂包括: TECA、L-吡咯烷酮肉豆蔻酯、L-吡咯烷酮羧酸月桂酯、环吡酮胺、硝酸益康唑、红车轴草(Red clover)提取物、积雪草(Centella)提取物、假叶树(Butcher's broom)提取物、烟酸苜蓿、吡罗克酮乙醇胺、乙酰基六角缩氨酸-3、银杏(*Ginkgo biloba*)提取物、七叶树(Horse chestnut)提取物、狭叶荨麻(Nettle)提取物、七叶树(*Aesculus*)提取物、育亨宾游离碱、氢化可的松、昔萘酸沙美特罗、黄体酮、魔鬼爪(Devil's claw)提取物、Gatuline® Expression、欧洲云杉(*Picea abies*)提取物、D-樟脑、桃柁-8,11,13-三烯-13-醇(Totara-8,11,13-trien-13-ol)、金纽扣(*Spilanthes acmella*)提取物、十一碳烯酰基苯丙氨酸、黑升麻(*Cimicifuga racemosa*)提取物、乳香(*Boswellia serrata*)提取物、川椒(Sichuan Pepper)提取物和花椒(Prickly Ash)提取物。

其他感兴趣的活性剂包括 7-脱氢胆甾醇、Apricosal、抗坏血酸棕榈酸

酯、阿伏苯宗、倍他米松 17-戊酸酯、乳香树属、樟脑、辣椒素、假蒟(*Cha-Plu*)提取物、硫酸胆固醇、胆固醇、丙酸氯倍他索、克霉唑、*Cosmoperine*、双氯芬酸、狭叶松果菊、紫松果菊、*Edemine*、硫酸红霉素、毒扁豆碱、*Eusolex 4360*、馥奇、高良姜(*Galanga*)、银杏属(*Ginkgo*)、赛菊芋属(*Heliopsis*)提取物、蛇麻草酊、氢化可的松 17-丁酸酯、山椒提取物、酮康唑、酮洛芬、吗咖(*maca*)、松油醇、米诺地尔、萘普生、*NDGA*、新霉素硫酸盐、制霉菌素、水杨酸辛酯、*PABA*、*PT-40*、*P-U*、*Questice CQ U/A*、迷迭香(*rosemary*)提取物 *CG*、迷迭香酸(90%)、大豆异黄酮 *CG* (50%)、金纽扣属(*Spilanthes*)超临界 CO_2 提取物、甘草酸硬脂酯、龙蒿(*tarragon*)提取物、塔斯马尼亚胡椒(*tasmanian pepper*)提取物、*THC CG*、超纯 *THC*、*Unisex Bouquet*、*Unisol S-22*、维生素 C 棕榈酸酯、维生素 D_3 、维生素 E。

本领域技术人员会意识到天然提取物中的活性剂可能被进一步纯化或分离，或者作为选择地通过合成的方法来制备。

适合地，本发明的配制物基本上包含的表面活性剂、脂质和活性剂，任选地以及辅助表面活性剂(即干燥的配制物适合地为包含以表面活性剂、脂质和活性剂的组合的重量计少于 10% 的其他组分，适合地是少于 5%，尤其是少于 2%；含水配制物适合地为包含以水、表面活性剂、脂质和活性剂的组合的重量计少于 10% 的除了水之外的其他组分，适合地是少于 5%，尤其是少于 2%)。

制剂

通常将本发明配制物混合成化妆品或者药物制剂，调整所述妆品或者药物制剂以适合特定目的、使用方式和给药方式。

可将配制物(或者所需的组合物)与一种或者多种化妆品或药物可用的载体或赋形剂(抗氧化剂、防腐剂、粘度调节剂、着色剂、调味剂、香料、缓冲剂、酸度调节剂、螯合剂，或者其他赋形剂)混合，并且如果需要的话任选地与其他治疗成分混合。所述制剂可通过本领域已知的任何方法制备，可以例如设计为用于吸入、局部、胃肠外(包括静脉内、关节内、肌肉内、

皮内和皮下)给药或者口服给药。

适合地,使用可药物用的组分、尤其是可生物降解的组分制备全身递送的制剂。本申请中所述的一些磷脂可用于胃肠外营养并且因此可非常容易地在体内完全分解而不引起严重的问题。许多本文所描述的表面活性剂可以制药等级获得。适合地,胃肠外递送制剂为无菌的。

认为本发明组合物特别适合于促进活性剂局部递送(例如局部用于局部作用,或作为选择地,局部用于全身作用),特别是对哺乳动物(例如人类)局部递送。例如,可通过粘膜表面局部递送。可通常通过皮肤表面局部递送。认为本发明组合物特别适合于将活性剂递送至(或者通过)皮肤,特别是至(或者通过)人类的皮肤。

当活性剂递送至皮肤时,通常重要的是粒度小于在皮肤外层内的角质化细胞之间发现的脂质间隙,这是为了使材料充分吸收至角质层中。角质化细胞间间隙厚度相对较小,因此应使粒子为需要的尺寸以有效吸收。本申请中所描述的大分子组装体可很好地适合于渗透角质化细胞间脂质层,因此能递送油性材料例如已描述的活性剂。由于大分子组装体可被截留在角质层内,它们可以充当活性剂的贮库以使其能够持续地释放至皮肤更深层,并由此提供独特的治疗特性。有利的是,这可以改善产品的功效,降低施用次数和所需活性剂的量,并将更方便消费者或者患者。

尽管重复施用于皮肤的配制物可以为弱酸性,通常是在 pH 5.0-7.5 的范围内,特别是 pH 5.5-7.5,施用于其他部位或者用于体内给药的配制物应通常保持在大约 pH 6.5-7.5。特定用于眼睛的配制物理想的为 pH 7.1-7.8,更特别为 pH 7.3-7.6 (Carney, LG 和 Hill, RM *Arch. Ophthalmol.* 1976 94(5):821-824)。

局部施用的制剂可包括,例如,抗氧化剂(例如 α -生育酚、丁羟茴醚(BHA)或者丁羟甲苯(BHT))、防腐剂(例如 2-苯氧基乙醇、山梨酸或者对羟基苯甲酸酯类)、粘度调节剂(例如水溶性胶和树脂,例如黄原胶、羧甲基纤维素或者微交联的合成聚合物如卡波姆类,例如卡波普(Carbopol)类)、着色剂、调味剂、香料、缓冲剂、酸度调节剂、螯合剂(例如 EDTA、乙二

胺四乙酸钠、乙二胺四乙酸二钠或者乙二胺四乙酸钙二钠)、渗透增强剂和抗粘剂。适合的卡波姆类包括 Carbopol® 980 和 Ultrez® 20。其他适合的胶凝剂包括卡波姆类: Carbopol® Ultrez 10、Carbopol® Ultrez 21、Carbopol® Aqua-SF1、Stabileze® QM、Natrasol® 250 和 Blanose® 7HF。其他适合的防腐剂包括 Nipaguard PDU (例如以重量计在大约 0.5%)、Nipaguard DMDMH (例如以重量计在大约 0.2%)、Germaben® II-E (例如以重量计在大约 1%)、Suttocide® A (例如以重量计在大约 0.5%)和 Euxyl® K500 (例如以重量计在大约 1.5%)。

局部应用的制剂可混合成水凝胶贴剂(即固定结构的三维凝胶,例如由 Telic S.A. (西班牙)可得到的那些)。其他生物相容性水凝胶贴剂为由 Allmi-Care Limited (诺丁汉,英国)提供的那些。利用水凝胶的应用有利之处在于:(i)水凝胶贴剂可充当长期给药的便利贮库和/或(ii)水凝胶贴剂可提供可定量的剂量形式,使得能够有效控制活性剂的给药量。另外,水凝胶贴剂可通过确保皮肤完全水合来帮助吸收。

应用水凝胶贴剂递送活性剂可通过应用电刺激技术例如经皮电刺激神经(TENS)得到增强。可选择的电刺激神经技术为干扰 TENS。

本发明提供了存在于水凝胶贴剂中的本发明的组合物(适合地,作为包含活性剂的配制物,或者作为包含活性剂和载体或赋形剂的制剂)。水凝胶贴剂可任选地适用于作为电极使用(例如适合在 TENS 或干扰 TENS 中使用)。

因此,本发明提供了包含本发明配制物和化妆品可用的载体或赋形剂的化妆品制剂。

本发明还提供了包含本发明配制物和可药用的载体或赋形剂的药物制剂。

相应地,本发明还提供了用于治疗的本发明配制物。

在本发明的另一方面,提供了本发明组合物作为增溶剂(例如非刺激性增溶剂)的应用,例如在活性剂的增溶中(例如先前所述的那些)的应用。

弱水溶性的活性剂经胃肠道的生物吸收差是对配制物而言的常见问题

题。由于本发明的组合物便捷地从干燥状态被增溶的能力，因此它们可有益于改善口服疏水性活性剂的吸收(例如摄取速率或绝对生物利用度)。本发明的干燥配制物可因此应用于用于口服的药物组合物的制备。

因此，本发明提供了用于改善口服施用活性剂的方法，其包括制备包含所述活性剂的本发明配制物。适合地，本发明配制物为干燥形式。适合地，干燥配制物以单位剂量的形式存在(例如片剂、胶囊剂或者诸如此类)。

膜蛋白质/肽的增溶

如前所述，认为本发明的大分子组装体形态为盘状，拟似生物膜的圆形片段。本发明组合物其他潜在的用途包括用来作为增溶膜肽或蛋白质的方法以研究它们的结构和/或与其他物质的相互作用。

已确定的是：需要以保持其天然构象(例如维持他们的天然活性)并由此能研究它们的结构(例如通过 NMR 波谱法，还有其他适合的本领域技术人员熟知的技术，包括 X 射线晶体学、红外光谱和圆二色谱)的方式用于在磷脂膜内使膜肽和蛋白质(包括整体、膜束缚或者膜连结蛋白质，例如药物受体蛋白质)增溶的增溶剂。

除结构研究之外，还可以用于研究膜蛋白质和肽与其他物质的相互作用。所述其他物质也可以为肽和蛋白质(例如其他膜肽和蛋白质)。就膜受体而言，所述其他物质包括配体和配体片段(例如激动剂和拮抗剂)。就酶而言，所述其他物质可以为配体和配体片段(例如底物和抑配制物)。

国际专利申请号 PCT/GB2006/050134，公开号 WO2006129127，举例说明了包含脂质与苯乙烯和马来酸的共聚物的组合物增溶示例性膜蛋白质例如菌紫红质用于结构研究的应用，其中苯乙烯与马来酸单体单元的比率为大于 1:1，并且其中聚合物和脂质为大分子组装体的形式。

当本发明组合物包含膜蛋白质时，适合地，所述组合物通过渗析包含(i)没有膜蛋白质的本发明的大分子复合物和(ii)洗涤剂增溶的膜蛋白质的溶液来制备，由此，膜蛋白质进入本发明的大分子复合物中。或者，包含膜蛋白质的本发明组合物可通过直接增溶生物膜来形成大分子组装体，随

后从其他存在的材料中分离包含所需蛋白质的大分子组装体(例如通过亲和层析, 例如使用镍螯合柱)而制备。

因此, 本发明提供了本发明组合物用于增溶膜肽或者蛋白质的应用。还提供的是进一步包含膜肽或者蛋白质的本发明组合物(例如以干燥或者含水的形式)。

还提供了用于增溶膜肽或者蛋白质的方法, 其包括形成包含所述膜肽或者蛋白质(即膜肽或蛋白质在大分子组装体中)的本发明组合物。

另外, 提供了包括以下步骤的用于筛选用于与膜肽或蛋白质相互作用的候选物质的方法:

- (i) 在本发明组合物中增溶膜蛋白质或者肽;
- (ii) 检测候选物质来确定其是否与溶解的膜蛋白质或肽相互作用。

可以用本领域技术人员已知的任何适合的技术确定靶蛋白质或者肽与候选物质之间的相互作用, 例如通过检测候选物质的环境或者位置(例如通过 NMR 谱、放射性标记), 或者作为选择地, 通过检测靶标的环境或者活性(例如观察靶标内的结构变化, 或者通过试验测定酶活性或受体的活性状态的变化)。

另外, 提供了包括以下步骤的用于膜蛋白质或者肽的结构研究的方法:

- (i) 在本发明组合物中增溶膜蛋白质或者肽。
- (ii) 研究所述膜蛋白质或肽的结构。

结构研究可以使用本领域技术人员已知的任何适合的技术, 例如通过 NMR 谱、X 射线晶体学、红外光谱和圆二色谱)。

候选物质可以为推定的配体或者配体片段(例如激动剂、拮抗剂、抑配制物等)。

术语膜肽的意思是具有少于 50 个残基的多肽(例如少于 40 个残基或者少于 30 个残基), 其经常部分或全部存在于生物膜内。术语膜蛋白质意思是具有至少 50 个残基的多肽, 例如至少 100 个残基, 其通常部分或者全部存在于生物膜中。

其他应用

可意识到的是，本发明组合物可用于增溶本质上为免疫原性的膜肽或蛋白质(例如抗原)，其能够随后用于疫苗。或者，本发明组合物可用作颗粒性疫苗辅助剂以增强免疫原性和改善疫苗中抗原的免疫反应。由于本发明组合物增溶疏水性物质的能力，该组合物也可用于增溶作为非特异性免疫反应增强剂的活性剂(如脂多糖类，例如单磷酸脂质 A 和 3-脱氧酰化单磷酸脂质 A；皂苷类，例如 QS-21)。

此外，有治疗累及粘膜表面的医学病症的需要，例如用于眼科使用治疗称之为“干眼”综合征的病症，以及用于润滑生物膜(例如滑膜)。泪膜具有磷脂层，其对于稳定泪膜的形成是必需的。泪膜缺陷的疾病可能通过加入磷脂水溶液如本发明组合物水溶液来治疗。在这一点上本发明组合物是有利的，因为它们为澄清且无色的，与可能不透明的常规的磷脂的含水制剂不同。

本发明组合物提供了用于制备水不溶性药物例如类固醇的更加可眼用的配制物的方法。

还需要润滑性磷脂以治疗与关节炎疾病有关的关节连接表面或润滑安装在身体内或身体上的医疗装置和假体例如人工关节和接触透镜的表面，或防止组织之间的粘着斑如在外科手术过程中发生的那些。就此而言本发明组合物可能是有用的(例如通过关节内注射)。除了润滑潜能之外所述组合物可同时递送活性剂以减少炎症或者止痛。

本发明组合物还可具有将活性剂局部递送至肺或经由列于肺深处的高度可渗透的膜递送至体循环中的能力。本发明磷脂组合物与列于肺的内部肺泡和支气管表面的表面活性剂液体之间的相似性可确保本发明组合物适合于将活性剂递送至肺，尤其是肺深处，或充当将磷脂递送至肺以治疗新生儿或成人呼吸窘迫综合征的手段，疾病的特征在于天然肺表面活性剂或磷脂的不足水平。递送至肺可通过气溶胶或通过喷雾。

二聚作用

由于某些受体以功能性二聚体的形式存在，特别是 GPCR，例如肾上腺素受体，已经显示如果两个药物配体分子同时结合到受体二聚体，或者如果两个药物分子的活性位点连接成二价配体类似物，其被间隔基团分开以致活性位点之间的距离优化了与二聚化受体的相互作用(例如 Angers S 等人 *Proceedings of the National Academy of Science USA* 2000 97(7):3684-3689 中的肾上腺素受体；Portoghese PS 等人 *Journal of Medicinal Chemistry* 2001 44 (14):2259-2269 中的阿片受体)，则药物配体具有更高的效能。

以这种途径开发潜在新药的不利之处在于需要合成新的化学实体以及相关毒性和调节障碍。然而，本文所述的大分子组装体提供了作为运载药物分子的平台的潜在优势，尤其是活性位点与分子的疏水部分是分离的，所述疏水部分可用于锚定到双分子层膜中而暴露其活性位点的那些活性剂。通过调整药物分子、脂质和表面活性剂的浓度，包含在每个双分子层中的分子的数量可以变化，因此使活性位点之间的平均距离改变以准确地匹配二聚的药物受体的结合位点。以这种方式，现存的药物在刺激药物受体的效力和/或选择性能大大地增强，而不需要开发新的化学实体，大大降低开发的毒性风险和花费。

适合的二聚化的靶受体包括肾上腺素受体(AR)尤其是 β_2 -AR (Angers 2000)和 α_2 -AR (Lalchandani SH 等人 *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2002 303(3):979-984)，及其适合的配体：分别由 Natco Pharma Ltd. (印度)提供的微粉化级别的沙美特罗(昔萘酸沙美特罗) Ph.Eur，和由 International Lab Inc. (印度)提供的盐酸育亨宾 USP(育亨(Pausinystalia yohimbe)的提取物)。在实施例中给出了这两种活性剂的示例性配制物，作为在此描述的颗粒的一部分。预期选择性 α_2 -AR 拮抗剂特别适合于治疗雷诺病。所述配制物旨在仅举例说明这种技术的应用，其同样也可很好地应用于通过二聚化受体配体起作用的其他两亲药物分子。这种高效力和/或选择性药物脂质/表面活性剂组装体能在比未缔合药物低的剂量下应用，并预期将在体内降解(尤其是如果通过肺应用)成具有常规的

效力或选择性的单独药物分子，因此大大降低了药物组装体的副作用。其他潜在的活性剂包括通过二聚阿片受体起作用的两亲药剂(Portoghese PS 等人 *Journal of Medicinal Chemistry* 2001 44 (14):2259-2269)例如芬太尼(及衍生物例如舒芬太尼和瑞芬太尼)、洛芬太尼和地芬诺酯。还有其他以相似的方式作为药物缔合的脂质:表面活性剂颗粒的靶点的受体亚型包括多巴胺、褪黑激素和 5-羟色胺。

杂项

在某些实施方案中表面活性剂不是单月桂酰赖氨酸。

当表面活性剂为月桂醇聚醚-23 (例如 Brij 35), 适合地本发明组合物不包含以重量计表面活性剂与磷脂酰乙醇胺-N-荧光黄的比率为 60:1 的磷脂酰乙醇胺-N-荧光黄。当表面活性剂为月桂醇聚醚-23 (例如 Brij 35)时, 适合地是本发明组合物不包含表面活性剂与磷脂酰乙醇胺-N-荧光黄为 1 mg 表面活性剂:1kBq 的比率的 ³H 标记的赤霉素(giberellin) A4。适合地, 表面活性剂不是月桂醇聚醚-23。

适合地, 活性剂不是磷脂酰乙醇胺-N-荧光黄。适合地, 活性剂不是 ³H 标记的赤霉素 A4 (例如任何赤霉素)。适合地, 活性剂以大于表面活性剂和脂质的重量的 1% 存在。

适合地, 表面活性剂不是油醇聚醚-10。适合地, 表面活性剂不是鲸蜡醇聚醚-10。适合地, 表面活性剂不是鲸蜡醇聚醚-20。适合地, 表面活性剂不是癸醇的 PEG-7 醚。适合地, 表面活性剂不是 PEG-20 硬脂酸酯。适合地, 表面活性剂不是辛基酚聚醚-9。适合地, 表面活性剂不是聚山梨酯 80。适合地, 表面活性剂不是胆酸钠或脱氧胆酸钠。适合地, 表面活性剂不是辛基葡萄糖苷。适合地, 表面活性剂不是 SDS。

适合地, 本发明组合物的水溶液为基本不包含短链醇(例如乙醇、丙醇或者甘油, 特别是乙醇), 其含量以重量计少于 10%, 尤其是少于 5%, 特别是少于 1% (例如少于 0.5% 或者少于 0.25%)。

适合地, 本发明组合物的水溶液为基本不包含丙二醇或者聚乙二醇,

其含量以重量计少于 10%，尤其是少于 5%，特别是少于 3% (例如少于 1%或者少于 0.25%)。

适合地，包含膜蛋白质的本发明的含水组合物不是通过使用表面活性剂直接增溶生物膜来制备的。

适合地，当本发明组合物包含膜蛋白质时，所述组合物通过渗析包含(i)没有膜蛋白质的本发明的大分子复合物和(ii)由常规洗涤剂增溶的膜蛋白质的溶液来制备，由此膜蛋白质进入本发明的大分子复合物中。或者，包含膜蛋白质的本发明组合物可通过直接增溶生物膜来形成大分子组装体，随后从其他存在的材料中分离包含所需的蛋白质的大分子组装体(例如通过亲和层析，例如使用镍螯合柱)而制备。

适合地，本发明的含水组合物不包含膜蛋白质(即通常存在于生物膜内并具有分子量至少 2000 道尔顿，例如至少 5000 道尔顿或至少 25000 道尔顿的多肽)。

适合地，当本发明组合物包含七乙氧基亚乙基化辛氧基苯酚、辛基酚聚醚-9、辛基酚聚醚-9.5、辛基酚聚醚-12、辛基酚聚醚-12.5、辛基酚聚醚-16、辛基酚聚醚-30、鲸蜡醇聚醚-10 或者鲸蜡醇聚醚-20 时，表面活性剂在水溶液中的浓度为以重量计至少 0.7%。

适合地，当本发明组合物包含膜蛋白质时，表面活性剂不是七乙氧基亚乙基化辛氧基苯酚。适合地，当本发明组合物包含膜蛋白质时，表面活性剂不是辛基酚聚醚-9。适合地，当本发明组合物包含膜蛋白质时，表面活性剂不是辛基酚聚醚-9.5。适合地，当本发明组合物包含膜蛋白质时，表面活性剂不是辛基酚聚醚-12。适合地，当本发明组合物包含膜蛋白质时，表面活性剂不是辛基酚聚醚-12.5。适合地，当本发明组合物包含膜蛋白质时，表面活性剂不是辛基酚聚醚-16。适合地，当本发明组合物包含膜蛋白质时表面活性剂不是辛基酚聚醚-30。适合地，当本发明组合物包含膜蛋白质时表面活性剂不是鲸蜡醇聚醚-10。适合地，当本发明组合物包含膜蛋白质时表面活性剂不是鲸蜡醇聚醚-20。

适合地，表面活性剂不是具有 7.5、9.5、12.5、15 或者 30 个 PEG 单

元的聚氧乙烯化辛氧基苯酚醚。

适合地，当在膜蛋白质溶解于本发明组合物中时，所述膜蛋白质不是大鼠细胞色素氧化酶、大鼠甘油磷酸脱氢酶、大鼠苹果酸脱氢酶、大鼠单胺氧化酶、大鼠琥珀酸脱氢酶或者大鼠线粒体蛋白质的混合物。

在某些实施方案中，本发明组合物基本不包含多肽材料，例如其含量以重量计少于10%，尤其是少于5%，特别是少于1%（例如少于0.25%，少于0.1%或少于0.01%，例如少于0.001%）。当本发明组合物确实包含多肽材料时，适合地，该组合物不是通过直接增溶天然膜来制备的。

适合地，本发明组合物为基本不包含甘油三酯，其含量以干重计少于10%，尤其是少于5%，特别是少于1%（例如少于0.5%或少于0.25%）。适合地，本发明的含水组合物为基本不包含甘油三酯，其含量以重量计少于10%，尤其是少于5%，特别是少于1%（例如少于0.5%或少于0.25%）。

适合地，表面活性剂不是蔗糖月桂酸酯。适合地，表面活性剂不是PEG-8月桂酸酯。

适合地，本发明的含水组合物不包含水包油或者油包水乳液。

适合地，本发明组合物为基本没有在化妆品和药物中习惯作为乳液油相的油和脂肪，例如通常具有：如醚类（二辛基醚）、甘油三酯类（辛酸癸酸甘油三酯）、醇类（辛基十二醇）、酯油类（鲸蜡硬脂醇异壬酸酯）、烃类（二辛基环己烷）、石蜡类、硅酮油类（环甲基硅酮）的油相，以及这些油相的混合物。适合地，本发明组合物包含少于5%，尤其是少于2.5%，特别是少于1.0%（例如少于0.25%，或少于0.01%）的这些材料。

适合地，组合物为基本无甾醇（特别是基本无胆固醇）包含以干重计少于20%甾醇，如少于10%，例如少于5%甾醇（例如以干重计少于2%甾醇）。

适合地，表面活性剂不是聚乙氧基乙基化脂质，特别是当本发明组合物包含胆固醇（例如当组合物包含以干重计至少20%，例如至少10%，例如至少5%胆固醇）时。适合地，表面活性剂不是PEG(2000)-DSPE、PEG(5000)-DSPE、PEG(2000)-DPPE、PEG(5000)-DPPE、PEG(2000)-DPOE、PEG(5000)-DPOE、PEG(2000)-神经酰胺或者

PEG(5000)-神经酰胺(特别是当组合物包含以干重计至少 20%，例如至少 10%，例如至少 5%胆固醇时)。

适合地，表面活性剂不是月桂醇聚醚-8。

适合地，表面活性剂不是两亲聚合物 A8-35(amphipol A8-35)。

适合地，表面活性剂不是乙基丙烯酸的均聚物。适合地，表面活性剂不是马来酐与苯乙烯或者烷基乙烯基醚的水解交替共聚物。适合地，表面活性剂不是马来酐与苯乙烯的水解共聚物。适合地，表面活性剂不是苯乙烯/马来酸的共聚物(即包含完全和部分水解的苯乙烯/马来酐的共聚物)或者苯乙烯/马来酸共聚物的酯或部分酯化的苯乙烯/马来酸的共聚物。

适合地，表面活性剂不是乙氧基化 PPG 酰基醚。适合地，表面活性剂不是乙氧基化 PPG 醚。适合地，表面活性剂不是丙氧基化 POE 醚。适合地，表面活性剂不是乙氧基化甘油酯。适合地，表面活性剂不是聚甘油酯。适合地，表面活性剂不是酰化山梨坦酯。适合地，表面活性剂不是 PEG 非山梨坦糖酯。适合地，表面活性剂不是合成的磷脂。适合地，表面活性剂不是脂肪酸。适合地，表面活性剂不是 α 羟基羧酸的酯。适合地，表面活性剂不是基于阴离子磷酸盐/酯的表面活性剂。适合地，表面活性剂不是椰油酰胺基丙基甜菜碱。适合地，表面活性剂不是胆酸钠、脱氧胆酸钠、月桂醇聚醚硫酸钠或月桂基硫酸钠。

除了本文提到的作为商业产品并因此可具有各种结构和相应的 HLB 值的表面活性剂之外，本发明中使用的单分散表面活性剂也可以应用，其非常适合用于涉及为了确定蛋白质结构维持膜蛋白质存在于磷脂膜中的应用。在这种情况下，高纯度的表面活性剂例如可来自 Anatrace Inc. (Maumee, OH, 美国) 商品名为 Anapoe®-35、Anapoe®-20 和 Anapoe®-X-100 的那些物为所举的实例。

下面的实施例为非限制性的，并且提供它们来用于说明本发明的组合物的制备和应用，因此，本领域技术人员可更易于领会本发明的实质，并把本发明转化为实际效果。

比较例

比较例 1 – 常见表面活性剂增溶脂质的能力

检测了四种常用表面活性剂增溶几种脂质混合物的能力以便与本发明增溶组合物比较。

方法

将适量脂质和表面活性剂加入水中，然后加热至大约 50 °C 并搅拌直至形成均匀乳液。然后将混合物均化 10 分钟。

在此实验中指定的百分比值指作为组合物总重量的一定比例的所述组分的重量。

一旦制备了混合物，则可目测它们以确定表面活性剂组分是否使脂质组分在含水介质中增溶。如果没有明显肉眼可见的不透明，则混合物的透明度归类为澄清，而如果对于光通过有明显可见的破坏，则混合物的透明度归类为浑浊。

表面活性剂

十二烷基硫酸钠(CAS 号 151-21-3)，也称为月桂基硫酸钠，通常缩写为 SDS，为最广泛使用的阴离子表面活性剂之一，例如它用于许多通用的清洁剂。SDS 作为实验室试剂级粉末使用。

Mackanate DC30 由 McIntyre Group Ltd (美国) (CAS 号 68784-08-7) 生产，并且其通用名为聚醚改性聚二甲基硅氧烷磺基琥珀酸酯二钠。Mackanate 为用于个人护理清洁剂的温和阴离子表面活性剂。Mackanate 作为 30%浓度的澄清液体而应用。

以通用名泊罗沙姆 407 已知的 Lutrol® F127 (CAS 号 9003-11-6)由 BASF 生产，为聚氧乙烯/聚氧丙烯嵌段共聚物表面活性剂。F127 为非离子聚合表面活性剂，具有 70%的聚氧化乙烯含量，平均分子量为 12,700 作为粉末供应。由于皮肤和眼睛刺激性低，F127 广泛用于个人护理应用。

溶血磷脂酰胆碱(CAS 号 9008-30-4)，可以以商品名 S LPC 由 Lipoid

GmbH 得到。结构上与磷脂酰胆碱类相关，区别在于它仅含一个脂肪酸链，导致高得多的表面活性。S LPC 在个人护理应用中用作温和乳化剂。本文所用的 S LPC 纯度为 93.9%，作为粉末供应。

脂质

可由 Phospholipid GmbH(德国)得到的 Phospholipon[®] 90H，这里简称 90H，为至少 90%磷脂酰胆碱含量的氢化大豆卵磷脂提取物，已批准用于药物和化妆品。它通常作为乳化剂使用并且已知用于形成脂质体。

结果

下表 1 汇总了该实验的结果。

表 1—普通表面活性剂增溶脂质的能力

表面活性剂	表面活性剂 % w/w	脂质	脂质 % w/w	透明度
SDS	5.0	90H	1.0	澄清
	2.5	90H	1.0	浑浊
Mackanate	5.0	90H	1.0	浑浊
	2.5	90H	1.0	浑浊
F127	5.0	90H	1.0	浑浊
	2.5	90H	1.0	浑浊
S LPC	5.0	90H	1.0	浑浊
	2.5	90H	1.0	浑浊

如由表 1 的数据可见，常规的表面活性剂在浓度为 2.5% w/w 不能增溶浓度为 1.0% w/w 的脂质来形成澄清且无色的溶液。甚至在 5.0% w/w 表面活性剂通常也不能增溶脂质，除外的是以其作为表面活性剂的能力和其刺激性而公认的 SDS。

比较例 2—普通表面活性剂增溶活性剂的能力

检测 5 种常用表面活性剂增溶具有弱水溶性的示例性的活性剂的能力以便与本发明增溶组合物比较。

方法

将适量表面活性剂和活性剂加入水中，然后加热至约 50℃并搅拌。然后将混合物均化 10 分钟。

在此实验中指定的百分比值指作为组合物总重量的一定比例的所述组分的重量。

一旦制备了混合物，则可目测它们以确定表面活性剂组分是否使活性剂在含水介质中增溶。如果没有明显肉眼可见的不透明，则混合物的透明度归类为澄清，而如果对于光通过有明显可见的破坏，则混合物的透明度归类为浑浊。

为了定量分析表面活性剂和活性剂的水溶液的透明度，使用浊度计检测(Nephla, 来自 Hach-Lange)某些样品。浊度计在使用之前用两个已知的标准品(0 和 40 FNU)校定。

表面活性剂

4 种表面活性剂 SDS、Mackanate、F127 和 S LPC 如以上比较例 1 中所述。

Brij 35P (月桂醇聚醚-23)由 Uniqema/ICI (CAS 号 9002-92-0)提供。Brij 35P 为药用级的聚氧乙烯甘油醇-23 月桂基醚，其最初作为增溶剂销售。

活性剂

积雪草(*Centella asiatica*)的滴定提取物，这里称作 TECA，可由 Bayer Santé Familiale 得到。TECA 为 60%自由配基(亚细亚酸和羟基亚细亚酸)和 40%积雪草苷的混合物，用于调节胶原合成、伤口愈合、抗皱、调肤色和抗蜂窝组织的治疗。使用药用级(纯度 95%)，作为粉末供应。

结果

下表 2 汇总了该实验结果。

表 2—普通表面活性剂增溶活性剂的能力

表面活性剂	表面活性剂 % w/w	活性剂	活性剂 % w/w	透明度	浊度 (FNU)
SDS	5	TECA	0.5	浑浊	-
MACCANATE	5	TECA	0.5	浑浊	-
F127	5	TECA	0.5	浑浊	-
S LPC	5	TECA	0.5	浑浊	-
Brij 35P	2.5	TECA	0.5	浑浊	>150
	3.5	TECA	0.5	浑浊	>150

在检测浓度下，示例性的常规的表面活性剂不能增溶具有弱水溶性的示例性活性剂。

比较例 3—脂质增溶活性剂的能力

测试脂质组合物增溶具有弱水溶性的示例性活性剂的能力以便与本发明增溶组合物比较。

方法

将适量脂质和活性剂加入水中，然后加热至约 50℃ 并搅拌直至形成均匀乳液。然后将乳液均化 10 分钟。

在此实验中指定的百分比值指作为组合物总重量的一定比例的所述组分的重量。

一旦制备了混合物，则可目测它们以确定脂质组分是否使活性剂在含水介质中增溶。如果没有明显肉眼可见的不透明，则混合物的透明度归类为澄清，而如果对于光通过有明显可见的破坏，则混合物的透明度归类为浑浊。

为了定量分析脂质和活性剂的水溶液的透明度，使用浊度计检测

(Nephla, 来自 Hach-Lange)某些样品。浊度计在使用之前用两个已知的标准品(0 和 40 FNU)校定。

脂质

90H 如上面比较例 1 中所述。

Emulmetik 930 (Em930)为用于化妆品工业的纯化的大豆来源的磷脂酰胆碱(包含至少 92%磷脂酰胆碱)。Em930 可由 Lucas Meyer Cosmetics SA 得到。

活性剂

示例性活性剂 TECA 如比较例 2 所述。

结果

下表 3 汇总了实验结果。

表 3-脂质增溶活性剂的能力

脂质	脂质 % w/w	活性剂	活性剂 % w/w	透明度	浊度 (FNU)
90H	1.0	TECA	0.5	浑浊	>150
90H	2.0	TECA	0.5	浑浊	-
90H	3.5	TECA	0.5	浑浊	>150
Em930	1.0	TECA	0.5	浑浊	-

正如预期的, 在检测浓度下示例性的脂质组合物没有与 TECA 相互作用形成澄清且无色的水溶液。

本发明实施例

实施例 1-表面活性剂和脂质在本发明大分子复合物形成中的应用

测试一系列表面活性剂以确定它们用于本发明的适用性, 如同它们通

过形成大分子复合物增溶脂质混合物的能力所示。

方法

每种表面活性剂使用包含 1% 90H 和约 0.01% S LPC 辅助表面活性剂(以 0.05% SL 80-3 的形式被混合)的标准脂质乳液进行检测。

储备的脂质乳液以双倍所需最终浓度(即包含 2% 90H 和 0.1% SL 80-3)制备。简言之,将 SL 80-3 加入适量体积的热水中(约 60 °C)。维持加热并搅拌大约 15 分钟,随后将混合物在 13,000 RPM (POLYTRON PT 3100 均质机)均化大约 1 分钟。随后逐渐加入 90H,始终维持加热和搅拌并在加入完成后再加热和搅拌 45 分钟。然后在 15,000 RPM 均化混合物大约 3 分钟,随后在 26,000 RPM 均化 1 分钟。

每种表面活性剂储备液通过将表面活性剂与适量体积的水混合以双倍所需最终浓度(即 5% 储备液,用于 2.5% 最终浓度)制备。混合后搅拌并加热溶液至大约 60-70°C。

将需要量的热脂质乳液缓慢加入到热表面活性剂溶液中,同时在维持温度搅拌。

然后使样品在分析之前冷却至室温。为了定量分析表面活性剂和脂质的水溶液的透明度,使用浊度计(Nephla, 来自 Hach-Lange)检测样品。浊度计在使用之前用两种已知的标准品(0 和 40 FNU)校定。

表面活性剂

下表中的 HLB 值为基于制造商对于商业产品报告的值和在文献中给出的那些值(例如 *McCutcheon's* 卷 1: *Emulsifiers & Detergents*, 国际版, MC 出版公司, Glen Rock, NJ, USA, 2005; *Handbook of Industrial Surfactants*, M Ash & I Ash, Gower 出版公司, Aldershot, 英国, 1993)的结合。给出了所报告值的粗略的平均值。在某些情况下,得不到具体的 HLB。

该实验中使用的表面活性剂为:

- 435473 (聚(丙二醇)-嵌段-聚(乙二醇)-嵌段-聚(丙二醇))由

Sigma-Aldrich Ltd. (英国)提供, CAS: 9003-11-6

- **460141 (聚乙二醇 400 单月桂酸酯)由 Sigma-Aldrich Ltd. (英国)提供, 9004-81-3**
- **460176 (单油酸聚乙二醇酯)由 Sigma-Aldrich Ltd. (英国)提供, 9004-96-0**
- **74680 (月桂醇聚醚-8)由 Sigma-Aldrich Ltd. (英国)提供, CAS: 3055-98-9**
- **Akyporox CO 400 (PEG-40 氢化蓖麻油)由 Kao Chemicals GmbH. (德国)提供, CAS: 61788-85-0**
- **Amilite® GCS-11 (椰油酰甘氨酸钠)由 Ajinamto Co. Inc. (日本)提供,**
- **Aminofect® (表面活性素肽-酰胺/酯)由 Showa Denko Co. Ltd. (日本)提供,**
- **Aminofoam WOR (月桂酰小麦氨基酸钾)由 Croda Chemicals Ltd. (英国)提供, CAS: 162353-60-8**
- **Amisoft® CS-11(F) (椰油酰谷氨酸钠)由 Ajinamto Co. Inc. (日本)提供,**
- **Amisoft® GS-11P(F) (硬脂酰谷氨酸钠/椰油酰谷氨酸钠(混合)) 由 Ajinamto Co. Inc. (日本)提供,**
- **Amisoft® HS-11P(F) (硬脂酰谷氨酸钠)由 Ajinamto Co. Inc. (日本)提供,**
- **Amisoft® LS-11(F) (月桂酰谷氨酸钠)由 Ajinamto Co. Inc. (日本)提供,**
- **Amisoft® MS-11(F) (肉豆蔻酰谷氨酸钠)由 Ajinamto Co. Inc. (日本)提供,**
- **Arlasilk™ EFA (磷脂 EFA)由 Uniqema/ICI (Imperial Chemical Industries PLC)提供,**
- **Arlasilk™ PTC (磷脂 PTC)由 Uniqema/ICI (Imperial**

Chemical Industries PLC)提供,

- Arlasolve™ 200N (异鲸蜡醇聚醚-20)由 Uniqema/ICI (Imperial Chemical Industries PLC)提供,
- BB-20 (山萘醇聚醚-20)由 Nikko Chemicals Co. Ltd. (日本)提供, CAS: 26636-40-8
- BB-30 (山萘醇聚醚-30)由 Nikko Chemicals Co. Ltd. (日本)提供, CAS: 26636-40-8
- BC-15TX (鲸蜡醇聚醚-15)由 Nikko Chemicals Co. Ltd. (日本)提供, CAS: 9004-95-9
- BC-20TX (鲸蜡醇聚醚-20)由 Nikko Chemicals Co. Ltd. (日本)提供, CAS: 9004-95-9
- 苯甲酸由 Sigma-Aldrich Ltd. (英国)提供, CAS: 65-85-0
- BO-15V (油醇聚醚-15)由 Nikko Chemicals Co. Ltd. (日本)提供, CAS: 9004-98-2
- Brij 35 (月桂醇聚醚-23)由 Sigma-Aldrich Ltd. (英国)提供, CAS: 9002-92-0
- Brij 35P (月桂醇聚醚-23)由 Uniqema/ICI (Imperial Chemical Industries PLC)提供, CAS: 9002-92-0
- Brij 56 (鲸蜡醇聚醚-10)由 Sigma-Aldrich Ltd. (英国)提供, CAS: 9004-95-9
- Brij 58 (鲸蜡醇聚醚-20)由 Sigma-Aldrich Ltd. (英国)提供, CAS: 9004-95-9
- Brij 58P (鲸蜡醇聚醚-20)由 Uniqema/ICI (Imperial Chemical Industries PLC)提供, CAS: 9002-95-9
- Brij 76 (硬脂醇聚醚-10)由 Uniqema/ICI (Imperial Chemical Industries PLC)提供,
- 癸酸由 A&E Connock (Perfumery & Cosmetics) Ltd. (英国)提供, CAS: 334-48-5

- 己酸由 A&E Connock (Perfumery & Cosmetics) Ltd. (英国) 提供, CAS: 142-62-1
- 辛酸由 A&E Connock (Perfumery & Cosmetics) Ltd. (英国) 提供, CAS: 124-07-2
- Cithrol 10MS (PEG-20 硬脂酸酯)由 Croda Chemicals Ltd. (英国)提供, CAS: 9004-99-3
- Crodafos MCA (鲸蜡醇磷酸酯)由 Croda Chemicals Ltd. (英国)提供, CAS: 3539-43-3
- Crodafos SG (PPG-5 鲸蜡醇聚醚-10)由 Croda Chemicals Ltd. (英国)提供, CAS: 73361-29-2
- Crodet S40LD (PEG-40 硬脂酸酯)由 Croda Chemicals Ltd. (英国)提供, CAS: 9004-99-3
- Cromul EM1207 (硬脂醇聚醚-21)由 Croda Chemicals Ltd. (英国)提供, CAS: 9005-00-9
- Decaglyn 1-L (聚甘油-10 月桂酸酯)由 Nikko Chemicals Co. Ltd. (日本)提供,
- 癸酸由 Sigma-Aldrich Ltd. (英国)提供, CAS: 334-48-5
- Dermofeel G 10L (聚甘油-10 月桂酸酯)由 Gemro Products Ltd (英国)提供,
- Dermofeel G 6CY (聚甘油-6 辛酸酯)由 Gemro Products Ltd (英国)提供,
- DHC-30 (二氢胆甾醇聚醚-30 (Dihydrocholeth-30))由 Nikko Chemicals Co. Ltd. (日本)提供,
- 十二烷酸(月桂酸)由 Sigma-Aldrich Ltd. (英国)提供, CAS: 143-07-7
- Empilan® NP20 (壬苯醇醚-20)由 Uniqema/ICI (Imperial Chemical Industries PLC)提供,
- Empilan® NP30 (壬苯醇醚-30)由 Uniqema/ICI (Imperial

Chemical Industries PLC)提供,

- Emulgin BA 25 (山箭醇聚醚-25)由 Cognis Iberia s.l. (西班牙)提供,

- Emulgin CS-50 (鲸蜡硬脂醇聚醚-50)由 Cognis Iberia s.l. (西班牙)提供, CAS: 68439-49-6

- Genapol C100 (椰油醇聚醚-10)由 Clariant International Ltd. 提供, CAS: 61791-13-7

- Genapol C200 (椰油醇聚醚-20)由 Clariant International Ltd. 提供, CAS: 61791-13-7

- Genapol LA030 (月桂醇聚醚-3)由 Clariant International Ltd. 提供, CAS: 68551-12-2

- Genapol LA070 (月桂醇聚醚-7)由 Clariant International Ltd. 提供, CAS: 68551-12-2

- Genapol T800 (鲸蜡硬脂醇聚醚-80)由 Clariant International Ltd. 提供, CAS: 68439-49-6

- Glucamate™ DOE-120 (PEG-120 甲基葡糖苷二油酸酯)由 Chemron Corp. (比利时)提供,

- Glucamate™ SSE-20 (PEG-20 甲基葡糖苷倍半硬脂酸酯)由 Chemron Corp. (比利时)提供, CAS: 68389-70-8

- 己酸由 Sigma-Aldrich Ltd. (英国)提供, CAS: 142-62-1

- Hostacerin DGMS (聚甘油-2-硬脂酸酯)由 Clariant International Ltd.提供, CAS: 12694-22-3

- Igepal CA-720 (辛基酚聚醚-12)由 Sigma-Aldrich Ltd. (英国)提供, CAS: 9002-93-1

- Igepal CO-890 (辛基酚聚醚-40)由 Sigma-Aldrich Ltd. (英国)提供, CAS: 9002-93-1

- Incronam 30 (椰油酰胺基丙基甜菜碱)由 Croda Chemicals Ltd. (英国)提供,

- L.A.S. (PEG-8 辛酸/癸酸甘油酯)由 Gattefossé SAS (法国)提供,
- Lincol ORH 40/S (PEG-40 氢化蓖麻油)由 Eigenmann & Veronelli SPA (意大利)提供,
- Lutrol® F127 (泊罗沙姆 407)由 BASF(德国)提供, CAS: 106392-12-5
- Mackanate DC-50 (聚醚改性聚二甲基硅氧烷磺基琥珀酸酯)由 McIntyre Group Ltd. (美国)提供,
- 扁桃酸由 Sigma-Aldrich Ltd. (英国)提供, CAS: 90-64-2
- Marilpal 1618/11 (鲸蜡硬脂醇聚醚-11)由 Sasol UK Ltd.提供, CAS: 68439-49-6
- Monasil PCA (聚硅氧基羧酸)由 Mona Industries (美国)提供,
- Monasil PLN (聚硅氧基亚油基磷脂)由 Mona Industries (美国)提供,
- Myrj 52S (PEG-40 硬脂酸酯)由 Uniqema/ICI (Imperial Chemical Industries PLC)提供, CAS: 9004-99-3
- 辛酸由 Sigma-Aldrich Ltd. (英国)提供, CAS: 124-07-2
- 油酸(十八碳烯酸)由 Sigma-Aldrich Ltd. (英国)提供, CAS: 112-80-1
- Oramix CG 110 (辛酰/辛基葡萄糖苷)由 Seppic S.A. (法国)提供,
- Oramix NS-10 (癸基葡萄糖苷)由 Seppic S.A. (法国)提供,
- P2393 (十三烷醇聚醚-10 (Trideceth-10))由 Sigma-Aldrich Ltd. (英国)提供, CAS: 24938-91-8
- P9641 (月桂醇聚醚-9)由 Sigma-Aldrich Ltd. (英国)提供, CAS: 3055-99-0
- P9769 (月桂醇聚醚-10) 由 Sigma-Aldrich Ltd. (英国)提供, CAS: 6540-99-4

- 棕榈酸(十六烷酸)由 Sigma-Aldrich Ltd. (英国)提供, CAS: 57-10-3
- Pationic 138C (月桂酰乳酸钠)由 Rita Corporation (美国)提供, CAS: 13557-75-0
- PBC-34 (PPG-4 鲸蜡醇聚醚-20)由 Nikko Chemicals Co. Ltd. (日本)提供, CAS: 9087-53-0
- Pecosil® PS-100 (聚二甲基硅氧烷 PEG-7 磷酸酯)由 Phoenix Chemical Inc. (美国)提供, CAS: 132207-31-9
- Plantacare® 1200UP (C8-16 主要是 C12 葡萄糖苷/月桂基葡萄糖苷)由 Cognis Iberia s.l. (西班牙)提供, CAS: 110615-47-9
- Plantacare® 2000UP (C8-16 主要是 C8 葡萄糖苷/癸基葡萄糖苷)由 Cognis Iberia s.l. (西班牙)提供, CAS: 68515-73-1
- Plantacare® 810UP (C8-16 主要是 C8 葡萄糖苷/辛基葡萄糖苷)由 Cognis Iberia s.l. (西班牙)提供, CAS: 68515-73-1
- Plantacare® 818UP (C8-16 主要是 C12 葡萄糖苷/椰油基葡萄糖苷)由 Cognis Iberia s.l. (西班牙)提供, CAS: 141464-42-8
- Plantapon® ACG 35 (椰油酰谷氨酸二钠)由 Cognis Iberia s.l. (西班牙)提供, CAS: 68187-30-4
- Plantapon® ACG 50 (椰油酰谷氨酸钠)由 Cognis Iberia s.l. (西班牙)提供, CAS: 68187-32-6
- Plantapon® S (椰油酰水解小麦蛋白谷氨酸钠)由 Cognis Iberia s.l. (西班牙)提供, CAS: 68188-38-5
- 油酸钾由 A&E Connock (英国)提供, CAS: 143-18-0
- Procol CS-20 (鲸蜡硬脂醇聚醚-20)由 Protameen Chemicals Inc. (美国)提供, CAS: 68439-49-6
- Procol CS-30 (鲸蜡硬脂醇聚醚-30)由 Protameen Chemicals Inc. (美国)提供, CAS: 9004-95-9
- Procol IS-20 (异硬脂醇聚醚-20)由 Protameen Chemicals Inc.

(美国)提供, CAS: 52292-17-8

- Procol LA-4 (月桂醇聚醚-4)由 Protameen Chemicals Inc. (美国)提供, CAS: 5274-68-0

- Procol OA-20 (油醇聚醚-20)由 Protameen Chemicals Inc. (美国)提供, CAS: 9004-98-2

- Procol OA-20SP (油醇聚醚-20 专用)由 Protameen Chemicals Inc. (美国)提供, CAS: 9004-98-2

- Procol OA-5 (油醇聚醚-5) 由 Protameen Chemicals Inc. (美国)提供, CAS: 9004-98-2

- Procol OA-5SP (油醇聚醚-5 专用)由 Protameen Chemicals Inc. (美国)提供, CAS: 9004-98-2

- Procol SA-20 (硬脂醇聚醚-20) 由 Protameen Chemicals Inc. (美国)提供, CAS: 9005-00-9

- Protachem AWS-100 (PPG-5 鲸蜡醇聚醚-20) 由 Protameen Chemicals Inc. (美国)提供, CAS: 9087-53-0

- Protachem DGS (PEG-2 硬脂酸酯)由 Protameen Chemicals Inc. (美国)提供, CAS: 111-60-4

- Protachem SMO (油酸山梨坦)由 Protameen Chemicals Inc. (美国)提供, CAS: 1338-43-8

- Protachem SMP (棕榈山梨坦)由 Protameen Chemicals Inc. (美国)提供, CAS:26266-57-9

- Protachem SMS (硬脂山梨坦)由 Protameen Chemicals Inc. (美国)提供, CAS: 1338-41-6

- Protamate 1000 DPS (PEG-20 硬脂酸酯)由 Protameen Chemicals Inc. (美国)提供, CAS: 9004-99-3

- Protamate 1540-DPS (PEG-40 硬脂酸酯)由 Protameen Chemicals Inc. (美国)提供, CAS: 9004-99-3

- Protamate 200 DPS (PEG-4 硬脂酸酯)由 Protameen

Chemicals Inc. (美国)提供, CAS: 9004-99-3

- Protamate 200-OC (PEG-4 油酸酯)由 Protameen Chemicals Inc. (美国)提供, CAS: 9004-96-0

- Protamate 300 DPS (PEG-6 硬脂酸酯)由 Protameen Chemicals Inc. (美国)提供,

- Protamate 400-DO (PEG-8 二油酸酯)由 Protameen Chemicals Inc. (美国)提供, CAS: 9005-07-6

- Protamate 4400-DPS (PEG-100 硬脂酸酯)由 Protameen Chemicals Inc. (美国)提供, CAS: 9004-97-3

- Protamate 6000-DS (PEG-150 双硬脂酸酯)由 Protameen Chemicals Inc. (美国)提供, CAS: 9005-08-7

- Protasorb L-20 (聚山梨酯-20)由 Protameen Chemicals Inc. (美国)提供, CAS: 68154-33-6

- Protasorb O-20 (聚山梨酯-80)由 Protameen Chemicals Inc. (美国)提供, CAS: 9005-65-6

- Protasorb P-20 (聚山梨酯-40)由 Protameen Chemicals Inc. (美国)提供, CAS: 9005-66-7

- Protasorb S-20 (聚山梨酯-60)由 Protameen Chemicals Inc. (美国)提供, CAS: 9005-67-8

- Proteol™ LW 30 (月桂酰小麦氨基酸钠)由 Seppic S.A. (法国)提供,

- Proteol™ O.A.T. (月桂酰燕麦氨基酸钠)由 Seppic S.A. (法国)提供,

- Proteol™ APL (椰油酰苹果氨基酸钠)由 Seppic S.A. (法国)提供,

- Protox C-15 (PEG-15 椰油胺)由 Protameen Chemicals Inc. (美国)提供, CAS: 61791-14-8

- Protox C-5 (PEG-5 椰油胺)由 Protameen Chemicals Inc. (美

国)提供, CAS: 68439-72-5

- 水杨酸由 Sigma-Aldrich Ltd. (英国)提供, CAS: 69-72-7
- Sisterna SP01-C (蔗糖双硬脂酸酯)由 Sisterna C.V. (荷兰)提供, CAS: 27195-16-0
- Sisterna SP30-C (蔗糖双硬脂酸酯)由 Sisterna C.V. (荷兰)提供, CAS: 27195-16-0
- Sisterna SP50-C (蔗糖硬脂酸酯)由 Sisterna C.V. (荷兰)提供, CAS: 25168-73-4
- Sisterna SP70-C (蔗糖硬脂酸酯)由 Sisterna C.V. (荷兰)提供, CAS: 25168-73-4
- 胆酸钠由 Sigma-Aldrich Ltd. (英国)提供,
- 脱氧胆酸钠由 Sigma-Aldrich Ltd. (英国)提供,
- 十二烷基硫酸钠(SDS)如比较例 1 中所述
- 月桂醇聚醚硫酸钠 (EMAL® 228 D/JM)由 Kao Chemicals GmbH, Emmerich (德国)提供,
- Solan E50 (PEG-75 羊毛脂)由 Croda Chemicals Ltd. (英国)提供, CAS: 61790-81-6
- Somepan T25 (椰油酰基甲基牛磺酸钠)由 Seppic S.A. (法国)提供,
- Surfachem OP5 (辛基酚聚醚-5)由 Surfachem Ltd. (英国)提供, CAS: 9002-93-1
- Surfachem OP30 (辛基酚聚醚-30)由 Surfachem Ltd. (英国)提供, CAS: 9002-93-1
- Surfhope C-1215L (蔗糖月桂酸酯)由 Mitsubishi Corporation (日本)提供, CAS: 37266-93-6
- Surfhope C-1216 (蔗糖肉豆蔻酸酯)由 Mitsubishi Corporation (日本)提供, CAS: 37266-93-6
- Surfhope C-1416 (蔗糖肉豆蔻酸酯)由 Mitsubishi

Corporation (日本)提供, CAS: 9042-71-1

- Surfhope C-1615 (蔗糖棕榈酸酯)由 Mitsubishi Corporation (日本)提供, CAS: 39300-95-3

- Surfhope C-1616 (蔗糖棕榈酸酯)由 Mitsubishi Corporation (日本)提供, CAS: 39300-95-3

- Surfhope C-1715 (蔗糖油酸酯)由 Mitsubishi Corporation (日本)提供, CAS: 52683-61-1

- Surfhope C-1715L (蔗糖油酸酯)由 Mitsubishi Corporation (日本)提供, CAS: 52683-61-1

- Surfhope C-1815 (蔗糖硬脂酸酯)由 Mitsubishi Corporation (日本)提供, CAS: 37318-31-3

- Surfhope C-1816 (蔗糖硬脂酸酯)由 Mitsubishi Corporation (日本)提供, CAS: 37318-31-3

- Sympatens-AIC/200 (异鲸蜡醇聚醚-20)由 Kolb Distribution Ltd. (瑞士)提供, CAS: 9004-95-9

- Sympatens-AS/1000G (硬脂醇聚醚-100)由 Kolb Distribution Ltd. (瑞士)提供, CAS: 9005-00-9

- Sympatens-BS/300G (PEG-30 硬脂酸酯)由 Kolb Distribution Ltd. (瑞士)提供, CAS: 9004-99-3

- Sympatens-BS/500G (PEG-50 硬脂酸酯)由 Kolb Distribution Ltd. (瑞士)提供, CAS: 9004-99-3

- Sympatens-NP/090 (壬苯醇醚-9)由 Kolb Distribution Ltd. (瑞士)提供, CAS: 9016-45-9

- Sympatens-NP/150 (壬苯醇醚-15)由 Kolb Distribution Ltd. (瑞士)提供, CAS: 9016-45-9

- Symperonic PE/L44 (泊罗沙姆 124)由 Uniqema/ICI (Imperial Chemical Industries PLC)提供,

- Synperonic PE/F68 (泊罗沙姆 188)由 Uniqema/ICI (Imperial

Chemical Industries PLC)提供,

- Synperonic PE/F87 (泊罗沙姆 237)由 Uniqema/ICI (Imperial Chemical Industries PLC)提供,

- Synperonic PE/L64 (泊罗沙姆 184)由 Uniqema/ICI (Imperial Chemical Industries PLC)提供,

- Tergitol® 15-S-5 (C11-15 链烷醇聚醚-5)由 Surfachem Ltd. (英国)提供, CAS: 068131-40-8

- Tergitol® 15-S-7 (C11-15 链烷醇聚醚-7)由 Surfachem Ltd. (英国)提供, CAS: 068131-40-8

- Tergitol® 15-S-12 (C11-15 链烷醇聚醚-12)由 The Dow Chemical Company (US)提供, CAS: 84133-50-6

- Tergitol® 15-S-15 (C11-15 链烷醇聚醚-15)由 The Dow Chemical Company (US)提供, CAS: 84133-50-6

- Tergitol® 15-S-20 (C11-15 链烷醇聚醚-20)由 The Dow Chemical Company (US)提供, CAS: 84133-50-6

- Tergitol® 15-S-20(80%) (C11-15 链烷醇聚醚-20)由 The Dow Chemical Company (US)提供, CAS: 84133-50-6

- Tergitol® 15-S-40 (C11-15 链烷醇聚醚-40)由 The Dow Chemical Company (US)提供, CAS: 68131-40-8

- Tergitol® NP-10 (壬苯醇醚-10)由 Sigma-Aldrich Ltd. (英国)提供, CAS: 127087-87-0

- Triton X-100 (辛基酚聚醚-9)由 Sigma-Aldrich Ltd. (英国)提供, CAS: 9002-93-1

- Triton X-165 (辛基酚聚醚-16)由 Sigma-Aldrich Ltd. (英国)提供, CAS: 9002-93-1

- Triton X-405 (辛基酚聚醚-40)由 Sigma-Aldrich Ltd. (英国)提供, CAS: 9002-93-1

- Volpo CS20 (鲸蜡硬脂醇聚醚-20)由 Croda Chemicals Ltd.

(英国)提供, CAS: 68439-49-6

- Volpo CS25 (鲸蜡硬脂醇聚醚-25)由 Croda Chemicals Ltd.

(英国)提供, CAS: 68439-49-6

- Volpo L23 (C12-13 链烷醇聚醚-23)由 Croda Chemicals Ltd.

(英国)提供, CAS: 66455-14-9

- Volpo N10 (油醇聚醚-10)由 Croda Chemicals Ltd. (英国)提供, CAS: 9004-98-2

脂质

90H 如比较例 1 中所述。

SL 80-3 尽管因其相对高的溶血磷脂酰胆碱(S LPC)含量而知名, 它是包含 54%磷脂酰胆碱的纯化的大豆提取物。它可以从 Lipoid GmbH 得到。

结果

下表 4a-4v 汇总了实验结果

表 4a-醚类表面活性剂(乙氧基化非芳族醇)在形成大分子复合物中的应用

表面活性剂	商品名	供应商	平均 HLB	样品数量	平均浊度 (FNU)
月桂醇聚醚-4	Procol LA4	Protameen	9.4	3	>150
油醇聚醚-5	Procol OA-5	Protameen	12.0	3	>150
	Procol OA-5SP	Protameen	12.0	3	>150
硬脂醇聚醚-10	Brij 76	Uniqema	12.4	3	>150
油醇聚醚-10	Volpo N10	Croda	12.4	3	>150
鲸蜡醇聚醚-10	Brij 56	Sigma	12.9	3	>150
月桂醇聚醚-8	74680	Sigma	13.1	2	131
月桂醇聚醚-9	P9641	Sigma	13.3	2	>150
月桂醇聚醚-10	P9769	Sigma	13.5	3	14.02

表面活性剂	商品名	供应商	平均 HLB	样品 数量	平均 浊度 (FNU)
十三烷醇聚醚-10	P2393	Sigma	13.7	3	>150
油醇聚醚-15	BO-15V	Nikko	14.2	3	41.07
C11-15 链烷醇聚 醚-12	Tergitol 15-S-12	Dow	14.7	2	91.9
异硬脂醇聚醚-20	Procol IS-20	Protameen	15.0	3	88.7
硬脂醇聚醚-20	Procol SA-20	Protameen	15.2	3	>150
油醇聚醚-20	Procol OA-20	Protameen	15.3	2	>150
	Procol OA-20SP	Protameen	15.3	3	37.77*
鲸蜡醇聚醚-15	BC-15TX	Nikko	15.5	2	101.9
硬脂醇聚醚-21	Cromul EM1207	Croda	15.5	3	>150
C11-15 链烷醇聚 醚-15	Tergitol 15-S-15	Dow	15.6	1	23.6
鲸蜡硬脂醇聚醚 -20	Volpo CS20	Croda	15.7	2	>150
	Procol CS-20	Protameen	15.7	1	76.8
鲸蜡醇聚醚-20	BC-20TX	Nikko	15.7	3	36.75
	Brij 58	Sigma	15.7	2	47.25
	Brij 58P	Uniqema	15.7	3	17.87
异鲸蜡醇聚醚-20	Sympatens-AIC/200	Kolb	15.7	3	9.63
	Arlasolve 200N	Uniqema	15.7	3	8.06
鲸蜡硬脂醇聚醚 -25	Volpo CS25	Croda	16.2	3	48.5
C11-15 链烷醇聚 醚-20	Tergitol 15-S-20	Dow	16.4	1	8.19
	Tergitol 15-S-20 (80%)	Dow	16.4	1	13.42

表面活性剂	商品名	供应商	平均 HLB	样品 数量	平均 浊度 (FNU)
山箭醇聚醚-20	BB-20	Nikko	16.5	3	>150
C12-C13 链烷醇 聚醚-23	Volpo L23	Croda	16.7	3	10.8
鲸蜡硬脂醇聚醚 -30	Procol CS-30	Protameen	16.7	3	141
月桂醇聚醚-23	Brij 35	Sigma	16.9	3	4.39
	Brij 35P	Uniqema	16.9	3	8.92
山箭醇聚醚-25	Eumulgin BA 25	Cognis	17.0	3	>150
二氢胆甾醇聚醚 -30	DHC-30	Nikko	17.0	1	>150
山箭醇聚醚-30	BB-30	Nikko	18.0	3	>150
C11-15 链烷醇聚 醚-40	Tergitol 15-S-40	Dow	18.0	3	>150
硬脂醇聚醚-100	Sympatens-AS/1000 G	Kolb	18.8	2	>150

* Procol OA-20SP 比 Procol OA-20 包含更高量的不饱和材料, 并因此可预期是油醇聚醚-20 的纯化形式。

表 4a(补充)-醚类表面活性剂(乙氧基化非芳族醇)在形成大分子复合物中的应用

表面活性剂	商品名	供应商	平均 HLB	样品 数量	平均浊度 (FNU)
月桂醇聚醚-3	Genapol LA030	Clariant	8.1	1	>150
C11-15 链烷醇聚醚 -5	Tergitol 15-S-5	Surfchem	10.6	1	>150

表面活性剂	商品名	供应商	平均 HLB	样品 数量	平均浊度 (FNU)
月桂醇聚醚-7	Genapol LA070	Clariant	12.3	1	>150
C11-15 链烷醇聚醚 -7	Tergitol 15-S-7	Surfachem	12.4	1	>150
鲸蜡硬脂醇聚醚-11	Marilpal 1618/11	Sasol	13.1	1	>150
椰油醇聚醚-10	Genapol C100	Clariant	14	1	14.40
椰油醇聚醚-20	Genapol C200	Clariant	16	1	7.50
鲸蜡硬脂醇聚醚-80	Genapol T800	Clariant	17.5	1	>150
鲸蜡硬脂醇聚醚-50	Emulgin CS-50	Cognis	17.9	1	>150

表 4b-醚类表面活性剂(乙氧基化芳族醇)在形成大分子复合物中的应用

表面活性剂	商品名	供应商	平均 HLB	样品 数量	平均浊度 (FNU)
壬苯醇醚-9	Sympatens NP/090	Kolb	12.9	3	>150
辛基酚聚醚-9	Triton X-100	Sigma	13.5	3	>150
壬苯醇醚-10	Tergitol NP-10	Sigma	13.6	3	>150
辛基酚聚醚-12	Igepal CA-720	Sigma	14.5	1	21.50
壬苯醇醚-15	Sympatens NP/150	Kolb	15.0	3	6.46
辛基酚聚醚-16	Triton X-165	Sigma	15.8	3	13.73
壬苯醇醚-20	Empilan NP20	Uniqema	16.0	1	21.50
壬苯醇醚-30	Empilan NP30	Uniqema	17.1	1	>150
壬苯醇醚-40	Igepal CO-890	Sigma	17.8	3	>150
辛苯昔醇-40	Triton X-405	Sigma	17.9	3	>150

表 4b (补充)-醚类表面活性剂(乙氧基化芳族醇)在形成大分子复合物中的应用

表面活性剂	商品名	供应商	平均 HLB	样品数量	平均浊度 (FNU)
辛基酚聚醚-5	Surfac OP5	Surfachem	10.4	1	>150
辛基酚聚醚-30	Surfac OP30	Surfachem	17.3	1	>150

表 4c-醚类表面活性剂(乙氧基化 PPG 酰基醚)在形成大分子复合物中的应用

表面活性剂	商品名	供应商	平均 HLB	样品数量	平均浊度 (FNU)
PPG-5 鲸蜡醇聚醚-20	Protachem AWS-100	Protameen	14.4	3	>150
PPG-4 鲸蜡醇聚醚-20	PBC-34	Nikko	16.5	3	>150

表 4d-醚类表面活性剂(乙氧基化 PPG 醚)在形成大分子复合物中的应用

表面活性剂	商品名	供应商	平均 HLB	样品数量	平均浊度 (FNU)
泊罗沙姆 124	Synperonic PE/L44	Uniqema	15	1	>150
泊罗沙姆 184	Synperonic PE/L64	Uniqema	20	1	>150
泊罗沙姆 407	Lutrol® F127	BASF	20	1	>150
泊罗沙姆 188	Synperonic PE/F68	Uniqema	24	1	>150
泊罗沙姆 237	Synperonic PE/F87	Uniqema	24	1	>150

表 4e-醚类表面活性剂(丙氧基化 POE 醚)在形成大分子复合物中的应用

表面活性剂	商品名	供应商	平均 HLB	样品数量	平均浊度(FNU)
PO-EO-PO	435473	Sigma	15	1	>150

表 4f-酯类表面活性剂(乙氧基化羧酸)在形成大分子复合物中的应用

表面活性剂	商品名	供应商	平均 HLB	样品 数量	平均 浊度 (FNU)
PEG-2 硬脂酸酯	Protachem DGS	Protameen	4.5	1	>150
PEG-4 硬脂酸酯	Protamate 200 DPS	Protameen	7.5	1	>150
PEG-4 油酸酯	Protamate 200-OC	Protameen	8.0	1	>150
PEG-8 二油酸酯	Protamate 400-DO	Protameen	8.3	1	>150
PEG-6 硬脂酸酯	Protamate 300 DPS	Protameen	10.0	3	>150
PEG-9 月桂酸酯	P460141	Sigma	13.1	3	>150
PEG-14 油酸酯	P460176	Sigma	13.5	3	>150
PEG-20 硬脂酸 酯	Protamate 1000 DPS	Protameen	16.0	1	>150
	Cithrol 10MS	Croda	16.0	3	75.06
PEG-75 羊毛脂	Solan E50	Croda	16.2	1	>150
PEG-150 双硬脂 酸酯	Protamate 6000-DS	Protameen	16.5	3	>150
PEG-30 硬脂酸 酯	Sympatens-BS/300G	Kolb	16.5	1	>150
PEG-40 硬脂酸 酯	Crodet S40LD	Croda	16.9	3	118.93
	Protamate 1540-DPS	Protameen	16.9	3	>150
	Myrj 52S	Uniqema	16.9	1	>150
PEG-50 硬脂酸 酯	Sympatens-BS/500G	Kolb	18.8	1	>150
PEG-100 硬脂酸 酯	Protamate 4400-DPS	Protameen	18.8	1	>150

表 4g-酯类表面活性剂(乙氧基化甘油酯)在形成大分子复合物中的应用

表面活性剂	商品名	供应商	平均 HLB	样品 数量	平均浊度 (FNU)
PEG-40 氢化蓖麻油	Lincol ORH 40/S	Eigenmann & V	12.9	1	>150
PEG-40 氢化蓖麻油	Akyporox CO400	Kao	12.9	1	>150
PEG-8 甘油基-辛酸酯/癸酸酯	L.A.S.	Gattefosse	14.0	1	>150

表 4h-酯类表面活性剂(聚甘油酯)在形成大分子复合物中的应用

表面活性剂	商品名	供应商	平均 HLB	样品 数量	平均浊度 (FNU)
聚甘油-6-辛酸酯	Dermofeel G 6CY	Gemro/Dr Streat	15.0	1	>150
聚甘油-10-月桂酸酯	Dermofeel G 10L	Gemro/Dr Streat	16.0	1	>150
聚甘油-10月桂酸酯	Decaglyn 1-L	Nikko	16.0	1	>150

表 4h(补充)-酯类表面活性剂(聚甘油酯)在形成大分子复合物中的应用

表面活性剂	商品名	供应商	平均 HLB	样品 数量	平均浊度 (FNU)
聚甘油-2-硬脂酸酯	Hostacerin DGMS	Clariant	5**	1	>150

**未得到已公开的 HLB 数据, 根据其他相关表面活性剂 HLB 值估计

表 4i-山梨坦酯表面活性剂(酰化山梨坦酯)在形成大分子复合物中的应用

表面活性剂	商品名	供应商	平均 HLB	样品 数量	平均浊度 (FNU)
油酸山梨坦	Protachem SMO	Protameen	4.3	1	>150
硬脂山梨坦	Protachem SMS	Protameen	4.7	1	>150
棕榈山梨坦	Protachem SMP	Protameen	6.7	1	>150

表 4j-山梨坦酯表面活性剂(PEG 山梨坦酯)在形成大分子复合物中的应用

表面活性剂	商品名	供应商	平均 HLB	样品 数量	平均浊度 (FNU)
聚山梨酯 60	Protasorb S-20	Protameen	14.9	1	>150
聚山梨酯 80	Protasorb O-20	Protameen	15.0	1	>150
聚山梨酯 40	Protasorb P-20	Protameen	15.6	1	>150
聚山梨酯 20	Protasorb L-20	Protameen	16.7	1	3.25

表 4k-糖酯表面活性剂(非山梨坦糖酯)在形成大分子复合物中的应用

表面活性剂	商品名	供应商	平均 HLB	样品 数量	平均浊度 (FNU)
蔗糖双硬脂酸酯	Sisterna SP01-C	Sisterna	1.0	1	>150
蔗糖双硬脂酸酯	Sisterna SP30-C	Sisterna	6.0	1	>150
蔗糖硬脂酸酯	Sisterna SP50-C	Sisterna	11.0	1	>150
蔗糖月桂酸酯	Surfhope C-1215L	Mitsubishi	15.0	1	14.5
蔗糖棕榈酸酯	Surfhope C-1615	Mitsubishi	15.0	1	>150
蔗糖油酸酯	Surfhope C-1715	Mitsubishi	15.0	1	>150
蔗糖油酸酯	Surfhope C-1715L	Mitsubishi	15.0	1	>150
蔗糖硬脂酸酯	Surfhope C-1815	Mitsubishi	15.0	1	>150
蔗糖硬脂酸酯	Sisterna SP70-C	Sisterna	15.0	1	>150
蔗糖肉豆蔻酸酯	Surfhope C-1216	Mitsubishi	16.0	1	35.0

表面活性剂	商品名	供应商	平均 HLB	样品 数量	平均浊度 (FNU)
蔗糖肉豆蔻酸酯	Surfhope C-1416	Mitsubishi	16.0	1	45.2
蔗糖棕榈酸酯	Surfhope C-1616	Mitsubishi	16.0	1	>150
蔗糖硬脂酸酯	Surfhope C-1816	Mitsubishi	16.0	1	>150
十二烷基葡萄糖 苷(C8-C16, 主要 是 C12)	Plantacare® 1200UP	Cognis	-	1	>150
癸基葡萄糖苷 (C8-C16, 主要是 C8)	Plantacare® 2000UP	Cognis	-	1	100.6
癸基葡萄糖苷	Oramix NS-10	Seppic	-	1	26.4
辛酰/辛基葡萄糖 苷(C8-C16)	Plantacare® 810UP	Cognis	-	1	>150
辛酰/辛基葡萄糖 苷	Oramix CG 110	Seppic	-	1	>150
椰油基-葡萄糖苷 (C8-C16, 主要 C12)	Plantacare® 818UP	Cognis	-	1	>150

表 41-糖酯表面活性剂(PEG 非山梨坦糖酯)在形成大分子复合物中的应用

表面活性剂	商品名	供应商	平均 HLB	样品 数量	平均浊度 (FNU)
PEG-20 甲基葡糖苷 倍半硬脂酸酯	Glucamate SSE-20	Uniqema	15.0	3	>150
PEG-120 甲基葡糖 苷二油酸酯	Glucamate™ DOE-120	Uniqema	-	1	>150

表 4m-阳离子型表面活性剂(合成的磷脂类)在形成大分子复合物中的应用

表面活性剂	商品名	供应商	平均 HLB	样品 数量	平均浊度 (FNU)
亚油酰胺丙基 PG-二甲基 氯化铵磷酸酯 (Linoleamidopropyl PG-dimonium chloride phosphate)	Arlasilk™ EFA	Uniqema	18.0	1	>150
椰油酰胺丙基 PG-二甲基 氯化铵磷酸酯 (Cocamidopropyl PG-dimonium chloride phosphate)	Arlasilk™ PTC	Uniqema	18.0	1	>150

表 4n-阳离子型表面活性剂(PEG 烷基胺)在形成大分子复合物中的应用

表面活性剂	商品名	供应商	平均 HLB	样品 数量	平均浊度 (FNU)
PEG-5 椰油胺	Protox C-5	Protameen	11.0	3	5.26
PEG-15 椰油胺	Protox C-15	Protameen	15.4	1	4.42

表 4o-阴离子型表面活性剂(脂肪酸)在形成大分子复合物中的应用

表面活性剂	通用名	供应商	平均 HLB	样品 数量	平均浊度 (FNU)
癸酸	癸酸	Sigma	-	1	>150
己酸	己酸	Sigma	-	1	>150
十二烷酸	月桂酸	Sigma	-	1	>150
辛酸	辛酸	Sigma	-	1	>150
2-羟基苯甲酸	水杨酸	Sigma	-	1	>150

表面活性剂	通用名	供应商	平均 HLB	样品 数量	平均浊度 (FNU)
十八烷酸	油酸	Breckland	-	1	>150
十六烷酸	棕榈酸	Sigma	-	1	>150
DL-扁桃酸	扁桃酸	Sigma	-	1	>150
苯甲酸	苯甲酸	Sigma	-	1	>150
癸酸	癸酸	A&E Connock	-	1	>150
辛酸	辛酸	A&E Connock	-	1	>150
己酸	己酸	A&E Connock	-	1	>150
油酸钾	油酸钾	A&E Connock	-	1	>150

表 4p-阴离子型表面活性剂(氨基酸酰胺)在形成大分子复合物中的应用

表面活性剂	商品名	供应商	平均 HLB	样品 数量	平均浊度 (FNU)
硬脂酰谷氨酸钠/椰 油酰谷氨酸钠(混合 物)	Amisoft® GS-11P(F)	Ajinamoto	-	2	>150
硬脂酰谷氨酸钠	Amisoft® HS-11P(F)	Ajinamoto	-	2	>150
月桂酰谷氨酸钠	Amisoft® LS-11(F)	Ajinamoto	-	2	26.10
肉豆蔻酰谷氨酸钠	Amisoft® MS-11(F)	Ajinamoto	-	2	>150
椰油酰甘氨酸钠	Amilite® GCS-11	Ajinamoto	-	2	40.50

表面活性剂	商品名	供应商	平均 HLB	样品 数量	平均浊度 (FNU)
椰油酰谷氨酸钠	Amisoft® CS-11(F)	Ajinamoto	-	2	28.50
椰油酰基甲基牛磺 酸钠	Somepan T25	Seppic	-	1	50.9
月桂酰小麦氨基酸 钾	Aminofoam® WOR	Croda	-	3	11.45
月桂酰小麦氨基酸 钠	Proteol® LW 30	Seppic	-	1	49.1
月桂酰燕麦氨基酸 钠	Proteol® OAT	Seppic	-	3	15.48
椰油酰谷氨酸二钠	Plantapon® ACG 35	Cognis	-	1	54.50
椰油酰谷氨酸钠	Plantapon® ACG 50	Cognis	-	1	16.63
椰油酰水解小麦蛋 白谷氨酸钠	Plantapon® S	Cognis	-	1	>150
椰油酰苹果氨基酸 钠	Proteol™ APL	Seppic	-	1	82.3

表 4q-阴离子型表面活性剂(表面活性素)在形成大分子复合物中的应用

表面活性剂	商品名	供应商	平均 HLB	样品 数量	平均浊度 (FNU)
表面活性素	Aminofect	Showa Denko	-	1	13.16

表 4r-阴离子型表面活性剂(α -羟基羧酸的酯)在形成大分子复合物中的应用

表面活性剂	商品名	供应商	平均 HLB	样品数 量	平均浊度 (FNU)
月桂酰乳酸钠	Pationic 138C	Rita	14.4	1	>150

表 4s-阴离子型表面活性剂(基于磷酸酯的)在形成大分子复合物中的应用

表面活性剂	商品名	供应 商	平均 HLB	样品 数量	平均浊度 (FNU)
鲸蜡醇磷酸酯	Crodafos MCA	Croda	-	1	>150
PPG-5-鲸蜡醇聚醚-10 磷酸酯	Crodafos SG	Croda	-	1	>150

表 4t-两性表面活性剂在形成大分子复合物中的应用

表面活性剂	商品名	供应 商	平均 HLB	样品 数量	平均浊度 (FNU)
椰油酰胺基丙基甜菜 碱	Incronam 30	Croda	-	1	>150

表 4u-硅氧烷表面活性剂在形成大分子复合物中的应用

表面活性剂	商品名	供应商	平均 HLB	样品 数量	平均浊度 (FNU)
聚硅氧基亚油基 磷脂	Monasil PLN	Mona	-	1	>150
聚硅氧基羧酸	Monasil PCA	Mona	-	1	>150
聚醚改性聚二甲 基硅氧烷磷酸酯	Pecosil PS-100	Phoenix	-	1	>150

表面活性剂	商品名	供应商	平均 HLB	样品 数量	平均浊度 (FNU)
聚醚改性聚二甲 基硅氧烷磺基琥 珀酸酯	Mackanate DC-50	McIntyre	-	1	>150

表 4v-基于非氨基酸的阴离子型表面活性剂在形成大分子复合物中的应用

表面活性剂	商品名	供应 商	平均 HLB	样品 数量	平均浊度 (FNU)
胆酸钠	-	Sigma	-	1	23.3
脱氧胆酸钠	-	Sigma	24	1	32.6
月桂醇聚醚硫酸 钠	EMAL® 228 D/JM	Kao	18	1	>150
月桂基硫酸钠	-	Sigma	40	1	26.2

讨论

可以推论低浊度的组合物形成了足够小不破坏光线通过(即尺寸为少于 100 nm)的大分子组装体。

图 1 显示了小于 20 的 HLB 值对样品透明度的图。正如从该图中所见的,具有从大约 12.5 至大约 17.5 的 HLB 值的明显区域的表面活性剂用于制备本发明大分子复合物。

发现仅有一种 HLB 值落在从大约 12.5 至大约 17.5 范围之外的表面活性剂形成大分子组装体(PEG-5 椰油胺,报道 HLB 为 11.0)。然而,需注意的是,它是阳离子组分的混合物,并具有特殊的结构(PEG 单元被分成连接到叔胺的两个部分),因此它并不太适合通过 HLB 系统归类,对于该表面活性剂所报道的 HLB 值比实际的疏水/亲脂平衡低。PEG-5 椰油胺主要的酰基链组分为 PEG-5 月桂胺,其 HLB 值为大约 12.4 (根据 Aulton *ME Pharmaceutics - The Science of Dosage Form Design*, Churchill

Livingstone, 2002 中描述的 HLB 测定方法)。将同样的计算方法用于 PEG-15 椰油胺得到 HLB 值为 15.7 (报导为 HLB 15.4)。

有一部分 HLB 值在从大约 12.5 至大约 17.5 范围内的表面活性剂在检测条件下不形成大分子复合物。首先, 由于在该实验中的每种表面活性剂为仅与单一脂质组分被检测, 这些材料可能能够与其他的脂质形成大分子复合物。其次, 通过 HLB 系统指定的数值是对表面活性剂特性的估计, 并且此系统最适合相似结构的表面活性剂的比较。支持本发明的原理通过参考单个各组的各表面活性剂(即具有相同化学结构的那些)得到了最好的说明。考虑到这一点, 图 2 以烷基酚乙氧化物表面活性剂的 HLB 值对样品透明度作图, 图 3 以 PEG 链烷醇聚醚表面活性的 HLB 值对样品透明度作图。图 4 提供了用乙氧基烷基化 PEG 油醇聚醚表面活性剂制备的样品的浊度说明。图 2-4 证明存在明确确定的用于每种具体表面活性剂类型的 HLB 范围, 通过这些能够制备大分子复合物。

总之, 与本领域技术人员的预期相反, 可以得出的结论是在不存在另外的稳定组分例如胆固醇的情况下, 以各种类型的表面活性剂制造大分子复合物在原则上是可能的。给定的合适的类型中的适合的表面活性剂可以通过从所述具有多种不同 HLB 值的类型中检测示例性表面活性剂而容易地识别。

实施例 2-示例性表面活性剂与一系列天然脂质混合物在形成本发明大分子复合物中的应用

根据实施例 1 的结果和某些表面活性剂能够形成本发明大分子复合物的知识, 检测了一系列天然脂质提取物用于本发明中的适合性。分析了一些来源于大豆的可商购的脂质组合物。

方法

样品通过与在实施例 1 中所述的类似的步骤在水中制备。制备了一系列包含 2.5%表面活性剂和 1%脂质的水溶液(注意在这种情况下没有辅助

表面活性剂)。另一个样品使用各自 1.25%的两种表面活性剂(即总表面活性剂 2.5%)与 1%脂质的混合物来制备。

为了定量分析表面活性剂和脂质混合物的水溶液的透明度,使用浊度计(Nephla, 来自 Hach-Lange)检测样品。浊度计在使用之前用两种已知的标准品(0 和 40 FNU)校定。

表面活性剂

表面活性剂如前述实施例 1 中所述。

脂质

90H 如实施例 1 中所述。

由 Phospholipid GmbH (德国)可得的 Phospholipon® 80 H(本文简称 80H)为磷脂酰胆碱含量至少 60%的氢化大豆卵磷脂提取物,并且用作乳化剂使用并形成脂质体。它可用于化妆品而出售。

SL 80 为纯化的包含 69%磷脂酰胆碱的大豆提取物。它可从 Lipoid GmbH 得到。

Emulmetik 900 (Em900)为富含磷脂酰胆碱至至少 45%纯度的脱油的纯化的大豆提取物。它用作乳化剂使用并形成脂质体。Em900 可从 Lucas Meyer Cosmetics SA 得到。

Emulmetik 300 (Em300)为包含至少 97%磷脂和糖脂类的脱油的纯化的大豆提取物。它作为辅助乳化剂使用。Em300 可从 Lucas Meyer Cosmetics SA 得到。

Epikuron 130P (Ep130P)为富含磷脂酰胆碱至至少 30%纯度的脱油的大豆卵磷脂组分。它作为乳化剂使用,并被批准用于药用。Ep130P 可从 Degussa Texturant Systems UK Ltd 得到。

Emulmetik 950 (Em950)为包含至少 94%磷脂酰胆碱的纯化的、氢化大豆提取物。它作为乳化剂使用并形成脂质体。Em950 可从 Lucas Meyer Cosmetics SA 得到。

EMULTOP® IP (EMT IP)为脱油、酶水解的大豆卵磷脂，其富含溶血磷脂用于食品工业。可从 Lucas Meyer (Degussa Texturant Systems UK Ltd)得到。所述脂质混合物包含>95%丙酮不溶物、少于 3%油、少于 5%溶血 PC 和大于 12%磷脂酰胆碱。

EMULPUR® IP (EMP IP)为脱油、粉末状的大豆卵磷脂用于食品工业。它可从 Lucas Meyer (Degussa Texturant Systems UK Ltd)得到。所述脂质混合物包含>96.5%丙酮不溶物、少于 2%油并且主要为磷脂和糖脂类。

可从 Phospholipid GmbH (德国)得到的 Phospholipon® 90 NG(本文简称 90NG)为磷脂酰胆碱含量至少 90%的大豆卵磷脂提取物。它作为乳化剂使用并形成脂质体，并出售用于药物和化妆品。

S 75 为包含 68-73%磷脂酰胆碱的纯化的大豆提取物。它可从 Lipoid GmbH 得到。

S 100 为包含至少 94%磷脂酰胆碱的纯化的大豆提取物。它可从 Lipoid GmbH 得到。

S PC 为包含 98%磷脂酰胆碱的纯化大豆提取物。它可从 Lipoid GmbH 得到。

Epikuron 145V (Ep145V)为富含磷脂酰胆碱至至少 45%的纯度的脱油大豆卵磷脂组分。Ep145V 可从 Degussa Texturant Systems UK Ltd 得到。

结果

下表 5 汇总了基于干重(当可得到时)的脂质提取物的组合物。

表 5-示例性大豆脂质提取物的组合物

脂质组分	脂质组合物				
	%				
	PC	LPC	PE	其他 PL	游离脂肪酸
Ep145V	>45	<4	>10	PI <3	未知
Em950 †	>94	<1	未知	<3	未知

脂质组分	脂质组合物				
	%				
	PC	LPC	PE	其他 PL	游离脂肪酸
Em930	>92	<3	未知	<2	未知
Em900	>45	未知	<10	PA <3.0	未知
Em300	PL + GL >97				
Ep130P	30-33	未知	16-19	PI 9-12	未知
S 75	68-73	<3.0	7-10	未知	
S 100	>94	<3.0	<0.1	PI <0.1	非-PLR <3.0
S PC	98	0.20	<0.1	<0.1	<0.05
SL 80	69	15.60	未知		
SL 80-3	54	21.70	未知		
90H †	>90	<4.0	未知		
80H †	>60	<10	未知		
90 NG	>90%	<6.0	未知		

注释: PC=磷脂酰胆碱

LPC=溶血磷脂酰胆碱

PE=磷脂酰乙醇胺

PI=磷脂酰肌醇

PL=磷脂

PA=磷脂酸

GL=糖脂

PLR=极性脂质

†=氢化的

下表 6 汇总了该实验的结果。

表 6-各种脂质提取物在制备大分子复合物中的应用

行	脂质	表面活性剂
---	----	-------

		Brij 56 (HLB=12.9)	Symp. AIC 200 (HLB=15.7)	Triton X-165 (HLB=16)	Brij 35P (HLB=16.9)
1	90H	>150	9.63	14.37	9.36
2	80H	30.85	10.02	10.59	50.55
3	SL 80	139.70	13.59	10.63	18.38
4	Em900	>150	78.30	34.75	118.20
5	Em300	>150	10.67	10.47	76.08
6	Ep130P	>150	13.05	3.67	108.10
7	Em950	>150	38.90	92.00	>150
8	EMT IP	>150	21.40	13.88	>150
9	EMP IP	>150	74.10	93.00	>150
10	90 NG	>150	>150	3.48	6.04
11	S 75	>150	>150	5.76	65.40
12	S 100	>150	>150	9.00	17.13
13	S PC	>150	>150	3.63	42.30
14	Ep200	>150	>150	4.60	15.92
15	Ep145V	>150	>150	88.45	125.2
16	S 75	-	4.37		-

讨论

实施例 2 的结果证实之前确定的可与脂质形成大分子组装体的表面活性剂 90H (即 Sympatens-AIC/200、Triton X-165 和 Brij 35P)也能用于与一系列其他脂质提取物形成本发明大分子组装体。

确定了在表 6 的 1-6 行中使用的脂质适合于所有三种 Sympatens-AIC/200、Triton X-165 和 Brij 35P 表面活性剂(HLB 15.7、16.0 和 16.9)。在表 6 的 7-9 行中使用的脂质适合用于与 Sympatens-AIC/200 和 Triton X-165 (HLB 15.7 和 16.0)一起使用。发现在表 6 的 10-15 行中使用

的脂质适合用于与 Triton X-165 和 Brij 35P (HLB 16.0 和 16.9)一起使用。因此,可以得出结论,每种脂质组合物具有特定范围的表面活性剂 HLB 值,与其将形成本发明大分子复合物。

还值得注意的是,发现不与 90H 脂质形成大分子复合物的 Brij 56 与其他脂质提取物形成大分子复合物。

表面活性剂的混合物(1.25% Sympatens-AIC/200 和 1.25% Triton X-165)能增溶 1% S 75 脂质,而这两种表面活性剂中,仅 Triton X-165 能独立增溶 1% S 75 脂质。

以上所示脂质提取物为非常复杂的天然产物,其在天然存在的磷脂首基和它们相关的酰基链(链长度和不饱和程度)两个方面的含量不同。因此这个实验证明了本发明在增溶范围广泛的脂质混合物形成基本上澄清且无色的水溶液中的多种用途。

实施例 3—辅助表面活性剂在本发明组合物中的应用

如上所述,表面活性剂能够与脂质相互作用形成大分子表面活性剂/脂质复合物。尽管对光在本发明组合物中通过的破坏通常为较弱的水平,但检测了加入辅助表面活性剂作为保证溶液完全澄清的方法。

方法

根据实施例 1 中所述的常规方法制备了包含辅助表面活性剂的样品。

储备的脂质乳液以双倍所需最终浓度(即包含 2% 90H 和 0.1% SL 80-3)制备。简言之,将 SL 80-3 加入适量体积的热水中(约 60 °C)。维持加热并搅拌大约 15 分钟,随后将混合物在 13,000 RPM (POLYTRON PT 3100 均质机)均化大约 1 分钟。随后逐渐加入 90H,始终维持加热和搅拌并在加入完成后再加热和搅拌另外 45 分钟。然后在 15,000 RPM 均化混合物大约 3 分钟,随后在 26,000 RPM 均化 1 分钟。

表面活性剂的储备液通过将表面活性剂与适量体积的水混合以双倍所需最终浓度(即 5%储备液,用于 2.5%最终浓度)制备。混合后搅拌并加热

溶液至大约 60-70°C。

将需要量的热脂质乳液缓慢加入到热表面活性剂溶液中，同时在维持温度搅拌。

然后使样品在分析之前冷却至室温。

不包含任何辅助表面活性剂的样品通过类似步骤制备，基于包含 1% 90H 的标准脂质乳液。储备的脂质乳液以双倍所需最终浓度(即包含 2% 90H)制备。简言之，将 90H 逐渐加入适量体积的热水中(约 60 °C)，始终维持加热和搅拌并在加入完成后再加热和搅拌 45 分钟。然后在 15,000 RPM 均化混合物大约 3 分钟，随后在 26,000 RPM 均化 1 分钟。

表面活性剂的储备液通过将表面活性剂与适量体积的水混合以双倍所需最终浓度(即 5%储备液，用于 2.5%最终浓度)制备。混合后搅拌并加热溶液至大约 60-70°C。

将需要量的热脂质乳液缓慢加入到热表面活性剂溶液中，同时在维持温度搅拌。

然后使样品在分析之前冷却至室温。

为了定量分析表面活性剂、脂质和辅助表面活性剂的水溶液的透明度，使用浊度计(Nephla，来自 Hach-Lange)检测样品。浊度计在使用之前用两种已知的标准品(0 和 40 FNU)校定。

表面活性剂

Brij 35P 如实施例 1 中所述。

脂质

90H 如实施例 1 中所述。

S 75 如实施例 2 中所述。

辅助表面活性剂

S LPC 作为 SL 80-3 的组分(在实施例 2 中描述)加入。

结果

下表 7 汇总了该实验的结果。

表 7-辅助表面活性剂在本发明组合物中的应用

表面活性剂	表面活性剂 % w/w	脂质	脂质 % w/w	助-表面活性剂	助-表面活性剂 % w/w	透明度	浊度 (FNU)
Brij 35P	2.5	90H	1.0	-	-	澄清	17.36
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05%)	澄清	9.36
Brij 35P	2.5	S 75	1.0	-	-	澄清	65.40
Brij 35P	2.5	S 75	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05%)	澄清	13.64

讨论

使用小量辅助表面活性剂(相当于总脂质组分大约仅 1%)为溶液的透明度提供了显著的改善。

实施例 4-本发明组合物增溶示例性活性剂的应用

如上所述,某些表面活性剂能与一系列脂质相互作用以形成大分子复合物。这种大分子复合物预期可用于增溶具有弱水溶性的活性剂。因此,检测了本发明的组合物与一系列弱水溶性示例性活性剂以阐明所述组合物在化妆品和药物领域的潜在应用。

方法

储备的辅助表面活性剂、脂质和活性剂乳液以双倍所需最终浓度制备。

将辅助表面活性剂溶解于水中同时加热(大约 60°C)并搅拌,在该条件再维持约 15 分钟,然后将混合物均化(在 13,000 RPM 大约 1 分钟, POLYTRON PT3100 均质机)。随后逐渐加入脂质,随后继续搅拌和加热直至形成均匀的乳液。大约 45 分钟以后,均化混合物(在 15,000 RPM 大约 3 分钟)。然后,使温度达到大约 50°C,随后在搅拌下缓慢加入活性组分直至出现均匀的乳液。然后,均化最终的乳液(大约 1 分钟, ULTRA-TURRAX® - Janke & Kunkel)。

表面活性剂的储备液通过将表面活性剂与适量体积的水混合以双倍(即 5%)所需 2.5%的最终浓度制备。

然后在搅拌并在 50°C 加热的同时通过将热含脂质乳液逐滴加入等体积的表面活性剂溶液中制备混合有活性剂的大分子复合物。

然后使样品在分析之前冷却至室温。

为了定量分析表面活性剂、脂质和活性剂的水溶液的透明度,使用浊度计(Nephla, 来自 Hach-Lange)检测样品。浊度计在使用之前用两种已知的校准品(0 和 40 FNU)标定。

表面活性剂

Tergitol 15-S-20 如实施例 1 中所述。

Aminofoam WOR 如实施例 1 中所述。

Protasorb L-20 如实施例 1 中所述。

Amisoft MS11-F 如实施例 1 中所述。

Amisoft CS11-F 如实施例 1 中所述。

Amisoft LS11-F 如实施例 1 中所述。

Surfhopec C-1216 如实施例 1 中所述。

Volpo L23 如实施例 1 中所述。

Brij 35P 如实施例 1 中所述。

Proteol OAT 如实施例 1 中所述。

对照组合物胆酸钠、脱氧胆酸钠、月桂基硫酸钠如实施例 1 中所述。

脂质

脂质 90H 如实施例 1 中所述。

脂质 80H 如实施例 2 中所述。

脂质 S75 如实施例 2 中所述。

脂质 SL 80-3 如实施例 1 中所述。

活性剂

- TECA (积雪草的滴定提取物)由 Bayer Santé Familiale (法国)提供, CAS: 84696-21-9
- D&C Red 27 号由 Sun Chemical Corporation (美国)提供, CAS: 84473-86-9
- Myristidone® (L-吡咯烷酮肉豆蔻酯)由 UCIB, Solabia Group (法国)提供, CAS: 37673-27-1
- Laurydone® (L-吡咯烷酮羧酸月桂酯)由 UCIB, Solabia Group (法国) CAS:22794-26-9 提供,
- 环吡酮胺由 Sigma-Aldrich Ltd. (英国)提供, CAS: 41621-49-2
- 硝酸益康唑由 Sigma-Aldrich Ltd. (英国)提供, CAS: 24169-02-6
- 溴甲酚绿(四溴间甲苯酚磺酞)由 Merck KGaA. (德国)提供, CAS: 76-60-8
- Herbalia® Red Clover 为红车轴草(*Trifolium pretense*)提取物, 由 Cognis Iberia s.l. (西班牙)提供,
- Herbalia® Centella 为包含 10%活性组分(羟基亚细亚酸、亚细亚酸、积雪草苷)的积雪草提取物, 由 Cognis Iberia s.l. (西班牙)提供,
- Herbailia® Butcher's Broom 为假叶树(*Ruscus aculeatus*)提取物由 Cognis Iberia s.l. (西班牙)提供,

- 烟酸苄酯由 Fluka Chemie GmbH. (德国)提供, CAS: 94-44-0
- Octopirox® (吡罗克酮乙醇胺)由 Clariant UK Ltd. (英国)提供, CAS: 68890-66-4
- Plantactiv® Centella 为包含 100%活性组分(羟基亚细亚酸、亚细亚酸、积雪草苷)的积雪草提取物, 由 Cognis Iberia s.l. (西班牙)提供,
- Argireline® (乙酰基六角缩氨酸-3)由 Lipotec S.A. (西班牙)提供,
- Ginkgo (Herbalia Ginkgo CG)为银杏提取物, 由 Cognis Iberia s.l. (西班牙)提供,
- Ginkgo G38 (银杏提取物 G328)为银杏提取物, 由 Linnea S.A. (瑞士)提供,
- Ginkgo GSF(银杏提取物 G320)为银杏提取物, 由 Linnea S.A. (瑞士)提供,
- Herbalia®Horse Chestnut 为欧洲七叶树 (*Aesculus hippocastanum*)的提取物, 由 Cognis Iberia s.l. (西班牙)提供,
- Herbalia®Nettle 为狭叶荨麻(*Urtica dioica*)提取物, 由 Cognis Iberia s.l. (西班牙)提供,
- Plantactiv®Aesculus 为包含 98%活性组分(β -七叶素)的欧洲七叶树提取物, 由 Cognis Iberia s.l. (西班牙)提供,
- 盐酸育亨宾结晶为育亨提取物, 由 International Laboratory Inc. (美国)提供, 以游离碱形式使用
- 盐酸育亨宾 USP 为育亨提取物, 由 Chemical Resources Ltd. (印度)提供, 以游离碱形式使用
- 育亨宾 10%提取物为育亨提取物, 由 Chemical Resources Ltd. (印度)提供,
- 盐酸育亨宾 USP H.O. #031 为育亨提取物, 由 Alchem International (印度)提供, 以游离碱形式使用

- 氢化可的松 Ph.Eur./USP/JP 级由 Sanofi Aventis Pharma S.A. (法国)提供, CAS: 50-23-7
- 沙美特罗(作为昔萘酸沙美特罗)Ph.Eur 微粉级由 Natco Pharma Ltd. (印度)提供,
 - 黄体酮 USP 级由 Sigma-Aldrich Ltd. (英国)提供,
 - 魔鬼爪提取物为南非钩麻(*Harpagophytum procumben*)提取物, 由 Advanced Phyto-Trading (南非)提供,
 - Gatuline®Expression 包含印度金纽扣提取物, 由 Gattefossé SAS (法国)提供, 此活性剂在除去作为溶媒的醇(其在醇中被提供)后使用。
 - 欧洲云杉提取物,
 - 樟脑(D-樟脑) Ph Eur/BP/USP 级由 Merck KGaA. (德国)提供,
 - Totarol®(桃柁 -8,11,13- 三烯 -13- 醇)为新西兰罗汉松(*Podocarpus totara*)提取物, 由 Mende-Biotech Ltd. (新西兰)提供,
 - Jambu -金纽扣的 Jambu 油树脂(oleoresine)提取物包含 30% 千日菊酰胺, 由 Robertet S.A. (法国)提供,
 - SepiWhite™ MSH (十一碳烯酰基苯丙氨酸)由 Seppic S.A. (法国)提供,
 - Phyto-Age™ 为黑升麻提取物, 由 Seppic S.A. (法国)提供,
 - Boswellin® CG 为乳香提取物(β-乳香酸类), 由 Sabinsa Corp. (美国)提供, CAS: 97952-72-2
 - 川椒提取物-从川椒制备, 由 Incense Magic Ltd. (英国)提供,
 - 花椒酊(Prickly Ash Tincture)为 *Zanthoxylum clava herculi* 提取物, 由 G.Baldwin & Co. (英国)提供,
 - 7-脱氢胆甾醇, 维生素 D3 原, 由 MMP Inc. (美国)提供, CAS 000434-16-2
 - Apricosal (AFL-3607/E)由 Arriva Fragrances (英国)提供,

- 抗坏血酸棕榈酸酯为维生素 C 单棕榈酸酯衍生物, 由 DSM N.V. (荷兰)提供, CAS 137-66-6
- 阿伏苯宗由 Unifect (英国)提供, CAS 70356-09-1
- 乳香的 Boswellin CG 提取物(β -乳香酸类)由 Sabinsa Corp. (美国)提供, CAS 97952-72-2
- 使用的胆固醇是>95% Ph Eur, BP 级由 Merck KGaA (德国)提供, CAS 57-88-5
- 硫酸胆固醇由 MMP Inc. (美国)提供, CAS 6614-96-6
- 丙酸氯倍他索微粉化的 BP/USP 级由 Farmabios SpA (意大利)提供, CAS 25122-46-7
- 克霉唑 USP/Ph.Eur 级由 Farchemia Srl (意大利)提供, CAS 23593-75-1
- 胡椒的 Cosmoperine®提取物(四氢胡椒碱)由 Sabinsa Corp. (美国)提供,
- 硫酸红霉素由 SM Biomed Sdn. Bhd. (Malaysia)提供, CAS 114-07-8
- Eusolex 4360(二苯甲酮-3)由 Merck KGaA (德国)提供, CAS 131-57-7
- 馥奇(AFL-3607/D)由 Arriva Fragrances (英国)提供,
- 山奈的 Galanga 提取物(对甲氧基肉桂酸乙酯 98%)由 Sabinsa Corp. (美国)提供, CAS 99880-64-5
- 氢化可的松 17-丁酸酯由 Sigma-Aldrich Ltd (英国)提供, CAS 13609-67-1
- 酮康唑 Ph. Eur 级由 Nicholas Piramal India Ltd. (印度)提供, CAS 65277-42-1
- 松油醇(萜品-4-醇)由 SNP Natural Products Pty Ltd. (澳大利亚)提供, CAS 562-74-3
- 米诺地尔由 Flamma SpA (意大利)提供, CAS 38304-91-5

- NDGA(去甲二氢愈创木酸)由 Whyte Chemicals Ltd. (英国)提供, CAS 500-38-9
- 硫酸新霉素由乐山三九长征药业股份有限公司(中国)提供, CAS 1405-10-3
- 制霉菌素 Eur.Ph., BP 级由 Antibiotice SA (罗马尼亚)提供, CAS 1400-61-9
- PABA (4-氨基苯甲酸, 超纯) USP 由 Merck KGaA (德国)提供, CAS 150-13-0
- 洋甘草的 PT-40 多元醇可溶的甘草提取物由 Maruzen Pharmaceuticals Co. Ltd. (日本)提供, CAS 84775-66-6
- 胀果甘草的 P-U 多元醇可溶的甘草提取物由 Maruzen Pharmaceuticals Co. Ltd. (日本)提供,
- Questice CQ U/A (薄荷基 PCA)由 Quest International (英国)提供, CAS 68127-22-0
- 香蜂花的迷迭香酸(90%)提取物由 Sabinsa Corp. (美国)提供, CAS 84604-14-8
- 野大豆的大豆异黄酮 CG (50%)提取物由 Sabinsa Corp. (美国)提供,
- Unisex Bouquet (AFL-3607/A)由 Arriva Fragrances (英国)提供,
- Unisol S-22 (3-苯亚甲基樟脑)由 Induchem AG (瑞士)提供, CAS 15087-24-8
- 维生素 D3 (胆钙化醇)晶体 Ph. Eur., BP, USP 由 Merck KGaA (德国)提供, CAS 67-97-0
- V-CP 维生素 C 二棕榈酸酯衍生物由 Nikko Chemicals Co. Ltd. (日本)提供, CAS 28474-90-0
- 酮洛芬由 Sigma-Aldrich Ltd. (英国)提供, CAS 22071-15-4
- 双氯芬酸由 Sigma-Aldrich Ltd. (英国)提供, CAS 15307-79-6

- 茶普生由 Sigma-Aldrich Ltd. (英国)提供, CAS 22204-53-1
- 倍他米松 17-戊酸酯 Ph. Eur., USP 由 Farmabios Spa (意大利)提供, CAS 2152-44-5
- 迷迭香提取物 CG (迷迭香提取物)由 Sabinsa Corp. (美国)提供,
- 洋甘草的甘草酸硬脂酯提取物由 Maruzen Pharmaceuticals Co. Ltd. (日本)提供,
- 姜黄的 THC CG (四氢姜黄素类)提取物由 Sabinsa Corp. (美国)提供, CAS 36062-04-1
- 姜黄的 THC 超纯(四氢姜黄素类)提取物由 Sabinsa Corp. (美国)提供, CAS 36062-04-1
- Edemine (卵磷脂和七叶素(来自欧洲七叶树的三萜皂苷))由 Vama FarmaCosmetica Srl (意大利)提供, CAS 6805-41-0
- 辣椒素(Sigma)是辣椒属的 8-甲基-N-香草基-反式-6-壬烯酰胺(最少 65%辣椒素)提取物, 由 Sigma-Aldrich Ltd. (英国)提供, CAS 404-86-4
- 辣椒素(Sabinsa)是辣椒的辣椒碱类 USP(最少 55%辣椒素)提取物, 由 Sabinsa Corp. (美国)提供, CAS 404-86-4
- 樟脑 D (+)-樟脑 Ph. Eur., BP, USP 由 Merck KGaA 提供, CAS 464-49-3
- Spilanthes CO₂ 提取物(千日菊的超临界 CO₂ 提取物)原料由 Aayurved Biotech Pvt. Ltd. (印度)提供,
- 维生素 E (DL- α 生育酚 Ph. Eur., BP, USP, E307)由 Merck KGaA (德国)提供, CAS 10191-41-0
- Cha-Plu 叶甲醇提取物(假蒟叶的甲醇索氏提取物)由 Mr.Green Company (泰国)提供,
- Maca IPA 提取物(玛咖(Maca)(吗咖(*Lepidium meyenii*))的异丙醇索氏提取物-Maca 由 Plant Spirit Ltd. (英国)提供,

- **Tas. Pepper (Oshadhi)塔斯马尼亚胡椒(*Tasmannia lanceolata*)**由 Oshadhi Ltd. (英国)提供,
 - 蛇麻草酞(啤酒花的酞剂)由 Hambleton Herbs (英国)提供,
 - 水杨酸辛酯由 Surfachem Ltd. (英国)提供, CAS 118-60-5
 - **Ginkgo (EUK)** (银杏的干燥提取物)由 E.U.K. Ltd. (英国)提供, CAS 90045-36-6
 - 紫松果菊草和根的 *Echinacea* (A.Vogel)酞剂由 Bioforce AG (瑞士)提供,
 - 紫松果菊 IPA 提取物(紫松果菊异丙醇索氏提取物)原料由 G. Baldwin & Co. (英国)提供,
 - 龙蒿提取物(龙蒿(*Artemisia dracunculus*)的乙醇:水(50:50)索氏提取物)。原料由 McCormick (英国) Ltd.提供,
 - 狭叶松果菊的 *Echinacea* Angust. IPA 索氏提取物。原料由 Naturally Green Ltd. (英国)提供,
 - 乳香的 *Boswellia* (EUK)干燥提取物由 E.U.K. Ltd. (英国)提供, CAS 97952-72-2
 - 山椒提取物(花椒(*Xanthoxylum piperitum*)的己烷索氏提取物)。原料由 S&B Foods Inc. (日本)提供,
 - *Heliopsis* 提取物: 赛菊芋变种 *scabra* 的己烷索氏提取物,
 - 毒扁豆碱: (-)-毒扁豆碱由 Sigma-Aldrich Ltd. (英国)提供, CAS 57-47-6。

结果

下表 8 汇总了该实验的结果。

表 8—本发明组合物增溶活性剂的能力

表面活性剂	表面活性剂%	脂质	脂质%	辅助表面活性剂	辅助表面活性剂%	活性剂	活性剂%	以干重计活性剂%	浊度 (FNU)
Tergitol 15-S-20	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	TECA	0.40	10.1	14.17
Aminofoam WOR	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	TECA	0.80	18.4	10.53
Protasorb L-20	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	TECA	0.80	18.4	19.71
Amisoft MS11-F	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	TECA	0.80	18.4	40.50
Volpo L23	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	D&C Red 27 号	0.10	2.7	21.85
Volpo L23	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	Myristidone®	0.25	6.6	58.60
Volpo L23	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	Laurydone®	0.25	6.6	61.70
Volpo L23	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	环吡酮胺	0.25	6.6	10.85
Volpo L23	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	硝酸益康唑	0.25	6.6	71.50
Volpo L23	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	溴甲酚绿	0.25	6.6	19.40
Volpo L23	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	Red Clover	0.25	6.6	21.80
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	TECA	0.50	12.3	12.56
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	TECA	0.80	18.4	26.16#
Brij 35P	2.5	S75	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	TECA	0.5	12.3	12.56
Brij 35P	2.5	80H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	TECA	0.5	12.3	34.10
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	D&C Red 27 号	0.10	2.7	16.44

表面活性剂	表面活性剂%	脂质	脂质%	辅助表面活性剂	辅助表面活性剂%	活性剂	活性剂%	以干重计活性剂%	浊度 (FNU)
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	Centella (Herballia)	0.25	6.6	44.40
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	Herballia Butchers Broom	0.25	6.6	78.60
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	烟酸苄酯	0.25	6.6	18.84
Brij 35P	2.50	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	Octopirox®	0.25	6.6	9.10
Brij 35P	2.50	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	Octopirox®	0.80	18.4	6.91
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	Centella (Plantactiv)	0.50	12.3	33.60
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	Argireline®	0.10	2.7	7.82
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	Ginkgo	0.25	6.6	33.80
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	GinkgoG38	0.25	6.6	47.40
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	GinkgoGSF	0.25	6.6	59.60
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	Horse Chestnut	0.25	6.6	31.40
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	Herballia Nettle	0.25	6.6	18.54
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	Plantactiv Aesculus	0.25	6.6	26.80
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	盐酸育亨宾结 晶	0.25	6.6	9.85
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	盐酸育亨宾 USP	0.25	6.6	13.42

表面活性剂	表面活性剂%	脂质	脂质%	辅助表面活性剂	辅助表面活性剂%	活性剂	活性剂%	以干重计活性剂%	浊度 (FNU)
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	育亨宾 10%提取物	0.25	6.6	68.90
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	盐酸育亨宾 USP HO	0.20	5.3	22.78
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	氢化可的松	0.25	6.6	10.00
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	昔茶酸沙美特 罗	0.25	6.6	5.49
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	黄体酮	0.10	2.7	34.20†
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	魔鬼爪提取物	0.25	6.6	10.49
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	Gatuline® Expression	0.25	6.6	15.11
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	欧洲云杉提取 物	0.80	*	*
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	Red Clover	0.40	10.1	59.20
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	樟脑	0.25	6.6	26.80
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	Totarol®	0.25	6.6	12.89
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	Jambu 提取物	0.25	6.6	45.00
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	SepiWhite MSH	0.25	6.6	10.43
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	Phyto-Age	0.25	6.6	15.48
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	花椒酊	0.25	6.6	15.46
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	花椒酊	1.00	22.0	60.95

表面活性剂	表面活性剂%	脂质	脂质%	辅助表面活性剂	辅助表面活性剂%	活性剂	活性剂%	以干重计活性剂%	浊度 (FNU)
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	Boswellin® CG	0.20	5.3	54.00
Proteol OAT	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	川椒提取物	0.25	6.6	21.65
Proteol OAT	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	花椒酞	0.25	6.6	18.76
月桂基硫酸钠	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	TECA	0.2	5.3	18.07
月桂基硫酸钠	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	TECA	0.5	12.3	24.2
月桂基硫酸钠	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	TECA	0.8	18.4	84.9
胆酸钠	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	TECA	0.2	5.3	49.9
胆酸钠	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	TECA	0.5	12.3	47.8
胆酸钠	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	TECA	0.8	18.4	>150
脱氧胆酸钠	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	TECA	0.2	5.3	49.8
脱氧胆酸钠	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	TECA	0.5	12.3	>150
脱氧胆酸钠	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	TECA	0.8	18.4	>150

随后将该配制物冷冻干燥。

† 随后将该配制物通过旋转蒸发干燥。

* 未公开。

表 8 (补充)-本发明组合物增溶活性剂的能力

表面活性剂	表面活性剂%	脂质	脂质%	辅助表面活性剂	辅助表面活性剂%	活性剂	活性剂%	以干重计活性剂%	浊度 (FNU)
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	辣椒素 (Sigma)	0.1	2.7	14.55
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	辣椒素 (Sabinsa)	0.1	2.7	8.41
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (作为 SL 80-3)	ca.0.01 (0.05)	7-脱氢胆甾醇	0.10	2.7	58.4
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (作为 SL 80-3)	ca.0.01 (0.05)	Apricosal	0.25	6.6	11.49
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (作为 SL 80-3)	ca.0.01 (0.05)	抗坏血酸棕榈酸酯	0.10	2.7	72.4
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (作为 SL 80-3)	ca.0.01 (0.05)	阿伏苯宗	0.10	2.7	52.9
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (作为 SL 80-3)	ca.0.01 (0.05)	Boswellin CG	0.10	2.7	54.0
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (作为 SL 80-3)	ca.0.01 (0.05)	咖啡因	0.25	6.6	14.96
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (作为 SL 80-3)	ca.0.01 (0.05)	胆固醇	0.10	2.7	10.91
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (作为 SL 80-3)	ca.0.01 (0.05)	硫酸胆固醇	0.10	2.7	9.48
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (作为 SL 80-3)	ca.0.01 (0.05)	丙酸氯倍他索	0.10	2.7	23.3
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (作为 SL 80-3)	ca.0.01 (0.05)	克霉唑	0.10	2.7	10.4
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (作为 SL 80-3)	ca.0.01 (0.05)	Cosmoperine	0.10	2.7	6.38
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (作为 SL 80-3)	ca.0.01 (0.05)	硫酸红霉素	0.10	2.7	8.56

表面活性剂	表面活性剂%	脂质	脂质%	辅助表面活性剂	辅助表面活性剂%	活性剂	活性剂%	以干重计活性剂%	浊度 (FNU)
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (作为 SL 80-3)	ca.0.01 (0.05)	Eusolex 4360	0.10	2.7	10.02
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (作为 SL 80-3)	ca.0.01 (0.05)	馥奇	0.25	6.6	5.44
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (作为 SL 80-3)	ca.0.01 (0.05)	Galanga 提取物	0.10	2.7	8.18
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (作为 SL 80-3)	ca.0.01 (0.05)	氢化可的松 17-丁酸酯	0.10	2.7	55.9
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (作为 SL 80-3)	ca.0.01 (0.05)	酮康唑	0.40	10.1	11.12
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (作为 SL 80-3)	ca.0.01 (0.05)	松油醇	0.10	2.7	19.4
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (作为 SL 80-3)	ca.0.01 (0.05)	米诺地尔	0.10	2.7	13.67
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (作为 SL 80-3)	ca.0.01 (0.05)	NDGA	0.10	2.7	40.5
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (作为 SL 80-3)	ca.0.01 (0.05)	硫酸新霉素	0.10	2.7	19.76
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (作为 SL 80-3)	ca.0.01 (0.05)	制霉菌素	0.10	2.7	21.3
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (作为 SL 80-3)	ca.0.01 (0.05)	PABA	0.10	2.7	8.81
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (作为 SL 80-3)	ca.0.01 (0.05)	PT-40	0.25	6.6	21.5
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (作为 SL 80-3)	ca.0.01 (0.05)	P-U	0.10	2.7	18.45
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (作为 SL 80-3)	ca.0.01 (0.05)	Questice CQ U/A	0.25	6.6	46.81
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (作为 SL 80-3)	ca.0.01 (0.05)	迷迭香酸 (90%)	0.10	2.7	31.5
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (作为 SL 80-3)	ca.0.01 (0.05)	大豆异黄酮 (50%) CG	0.10	2.7	7.01

表面活性剂	表面活性剂%	脂质	脂质%	辅助表面活性剂	辅助表面活性剂%	活性剂	活性剂%	以干重计活性剂%	浊度 (FNU)
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (作为 SL 80-3)	ca.0.01 (0.05)	Unisex Bouquet	0.10	2.7	56.6
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (作为 SL 80-3)	ca.0.01 (0.05)	Unisol S-22	0.15	4.05	14.59
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (作为 SL 80-3)	ca.0.01 (0.05)	维生素 D ₃	0.25	6.6	11.62
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (作为 SL 80-3)	ca.0.01 (0.05)	V-CP	0.10	2.7	29.8
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (作为 SL 80-3)	ca.0.01 (0.05)	酮洛芬	0.10	2.7	8.05
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (作为 SL 80-3)	ca.0.01 (0.05)	双氯芬酸	0.10	2.7	14.39
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (作为 SL 80-3)	ca.0.01 (0.05)	萘普生	0.10	2.7	14.99
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (作为 SL 80-3)	ca.0.01 (0.05)	倍他米松 17- 戊酸酯	0.10	2.7	19.24
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (作为 SL 80-3)	ca.0.01 (0.05)	迷迭香提取物 CG	0.10	2.7	29.1
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (作为 SL 80-3)	ca.0.01 (0.05)	甘草酸硬脂酯	0.10	2.7	88.9
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (作为 SL 80-3)	ca.0.01 (0.05)	THC CG	0.10	2.7	16.42
Brij 35P	2.5	90H	1	S LPC (作为 SL 80-3)	ca.0.01 (0.05)	超纯 THC	0.10	2.7	14.89
Brij 35P	2.5	-	-	-	-	Edemine◇	2.0	44.44	10.30
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	辣椒素 (Sigma)	0.10	2.7	14.55
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	辣椒素 (Sabinsa)	0.10	2.7	8.41
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	樟脑 (S-Black)	0.10	2.7	29.70

表面活性剂	表面活性剂%	脂质	脂质%	辅助表面活性剂	辅助表面活性剂%	活性剂	活性剂%	以干重计活性剂%	浊度 (FNU)
Protasorb L-20	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	Spilanthes CO ₂ 提取物	0.25	6.6	27.1
Protasorb L-20	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	Spilanthes CO ₂ 提取物	0.50	12.3	49.3
Amisoft LS-11F	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	Spilanthes CO ₂ 提取物	0.25	6.6	16.77
Surfhope C-1216	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	Spilanthes CO ₂ 提取物	0.25	6.6	66.7
Protasorb L-20	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	维生素 E	0.10	2.7	29.60
Amisoft CS-11F	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	Cha-Plu 甲醇提取物	0.20	5.3	>150*
Amisoft CS-11F	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	Maca IPA 提 取物	0.25	6.6	58.2
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	Tas. Pepper (Oshandi)	0.25	6.6	107.1
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	蛇麻草酊	(0.60) eqv 0.30	8.1	23.5
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	水杨酸辛酯	0.10	2.7	65.6
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	Ginkgo (EUK)	0.25	6.6	10.79
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	Echinacea (A.Vogel)	0.25	6.6	9.53
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	紫松果菊 IPA 提取物	0.25	6.6	32.4
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	龙蒿提取物 (乙醇:水)	0.25	6.6	18.65
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	狭叶松果菊 IPA 提取物	0.25	6.6	75.0

表面活性剂	表面活性剂%	脂质	脂质%	辅助表面活性剂	辅助表面活性剂%	活性剂	活性剂%	以干重计活性剂%	浊度 (FNU)
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	Boswellia (EUK)	0.10	2.7	17.66
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	山椒提取物	0.25	6.6	59.9
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	赛菊芋变种 <i>scabra</i>	0.20	5.3	37.4
Brij 35P	2.5	90H	1.0	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	毒扁豆碱*	0.10	2.7	120.54 **

◇ Edemine 为卵磷脂和七叶素组合的产物，所含的七叶素最小浓度为 12%。

* 注意到 Cha-Plu 样品目视检查具有高透明度，这是由于深绿色溶液的浊度检测记录了高于正常情况下应与该透明度水平相关的值。

** 毒扁豆碱目视检查具有非常高的透明度，这是由于深红色溶液的浊度检测记录了高于正常情况下应与该透明度水平相关的值。

基于一系列表面活性剂和脂质组分的本发明组合物显示出增溶已知的弱水溶性活性剂形成澄清且无色水溶液的强大能力。例如，示例性活性剂 TECA 增溶 0.8%，相当于大约总干重的 18.5% (脂质重量的 80%)。不管这些表面活性剂可具有其他任何潜在的问题，比较例 2 表明四种常见表面活性剂 SDS、Mackanate、F127、S LPC 没有一种能使 TECA 增溶总干重的 9.1%。

比较例 2 也显示 Brij 35P (3.5%) 不能使 TECA 增溶总干重的 12.5%，而比较例 3 显示脂质 90H (3.5%) 能使 TECA 增溶总干重的 12.5%。因此，很明显，表面活性剂和脂质组分之间的协同作用导致形成具有超出在分离的情况下等量的任何一种单独组分的增溶能力的大分子复合物。非常令人惊讶的是：弱水溶性的活性剂的水溶解度竟然可通过加入另外的具有弱水溶性的材料(即脂质)而增加。

所有那些干燥的样品都易于以与干燥之前相同的浓度重新配制于水

中。这种操作上的稳定性在商业应用上具有价值，其中转换成干燥配制物可显著降低运输和处理的成本。

上述增溶水平可不受限制，且仅是对本发明无需不希望的赋形剂在水介质中增溶疏水剂的令人惊讶的效力的说明。因此，本发明组合物可以比所指出的那些更高的水平的增溶活性剂的可能性是存在的。

在以干重计 32.4%的浓度(即在最终水溶液中 6%活性剂的总浓度)成功地重新配制了在上表中用#指示的包含 Brij 35P (2.5%)、90H (1%)、SL 80-3 (0.05%)和 TECA (0.8%)的冷冻干燥组合物。这个发现表明，不同浓度的配制物可以从单个冷冻干燥的储备物制备，并表明在溶液中可以存在较高量的本发明组合物。

将在上表中用†指示的包含 Brij 35P (2.5%)、90H (1%)、SL 80-3 (0.05%)和 黄体酮(0.1%)的旋转蒸发的组合物重新配制于水中，得到了黄体酮浓度为 0.25%(即 2500 µg/ml，以干重计 2.7%黄体酮)的澄清并无色的溶液。例如，这可以与 WO00/50007 (Lipocine Inc)中所述的递送系统形成对照，其中黄体酮的最高浓度 1760 µg/ml 在显著较高的载体浓度下获得(见 WO00/50007 中实施例 47)。

可以指出，本发明组合物提供了可以比得上包含高效力和刺激性的表面活性剂月桂基硫酸钠的相应组合物的增溶潜能。本发明组合物超出包含高效力和刺激性的表面活性剂胆酸钠和脱氧胆酸钠的相应组合物的增溶潜能，两者都不能制备干重为 18.4%的 TECA 的澄清溶液(脱氧胆酸钠在干重为 12.3%时同样不能制备)。

实施例 5 – 最佳表面活性剂/脂质比率

研究了本发明组合物中改变表面活性剂的相对量的效果。

方法

以与前述相似的方法在水中制备了一系列包含脂质(90H)、表面活性剂(Brij 35P)、辅助表面活性剂(间接地，以 SL 80-3 的形式)和活性剂(TECA)

的本发明组合物水溶液。

为了定量分析表面活性剂和脂质水溶液透明度，使用浊度计(Nephla, 来自 Hach-Lange)检测样品。浊度计在使用之前用两个已知的标准品(0 和 40 FNU)校订。

结果

实验结果在表 9 中汇总。

表 9-表面活性剂/脂质比率的变化对浊度的影响

活性剂 (TECA) % w/w	表面活性剂 (Brij 35P) % w/w	脂质			表面活性剂/ 脂质比率	浊度 FNU
		90H % w/w	SL 80-3 % w/w	总% w/w		
0.8	2.5	0	0	0	-	>150
0.8	7.5	0.95	0.05	1.0	7.5:1.0	30.7
0.8	5.0	0.95	0.05	1.0	5.0:1.0	35.8
0.8	3.0	0.95	0.05	1.0	3.0:1.0	38.9
0.8	2.5	0.95	0.05	1.0	2.5:1.0	32.0
0.8	2.0	0.95	0.05	1.0	2.0:1.0	40.0
0.8	1.8	0.95	0.05	1.0	1.8:1.0	47.8
0.8	1.5	0.95	0.05	1.0	1.5:1.0	42.3
0.8	1.25	0.95	0.05	1.0	1.25:1.0	88.1
0.8	1.0	0.95	0.05	1.0	1.0:1.0	88.6
0.8	0.75	0.95	0.05	1.0	0.75:1.0	>150
0.8	2.5	0.570	0.030	0.6	2.5:0.6	38.0
0.8	2.5	0.665	0.035	0.7	2.5:0.7	38.6
0.8	2.5	0.760	0.040	0.8	2.5:0.8	32.4
0.8	2.5	0.855	0.045	0.9	2.5:0.9	41.4
0.8	2.5	0.95	0.050	1.0	2.5:1.0	32.0

0.8	2.5	1.045	0.055	1.1	2.5:1.1	40.9
0.8	2.5	1.140	0.060	1.2	2.5:1.2	38.0
0.8	2.5	1.425	0.075	1.2	2.5:1.5	38.5
0.8	2.5	2.85	0.15	1.2	2.5:3.0	>150
0.9	2.5	0.57	0.03	0.6	2.5:0.6	36.2
0.9	2.0	0.57	0.03	0.6	2:0.6	41.0
0.9	1.875	0.57	0.03	0.6	1.875:0.6	105.2
0.9	1.75	0.57	0.03	0.6	1.75:0.6	>150

讨论

如从表 9 数据中所见, 包含本发明组合物的溶液的透明度通过增加相对存在的脂质的量的表面活性剂的量而改善。

在固定地具有 0.8%TECA 和 1.0%脂质的溶液情况下, 在表面活性剂/脂质比率为 1:1 时得到了好的透明度水平的溶液(即<100 FNU), 在表面活性剂/脂质比 1.5:1 时得到了高透明度水平(即<50 FNU)溶液。存在超过 1.5:1 的水平额外的表面活性剂时没有得到显著改善的结果。

在固定地具有 0.8%TECA 和 2.5%表面活性剂的溶液情况下, 在表面活性剂/脂质比率为 1.25:1 时得到了高透明度水平(即<50 FNU), 而存在超过这个水平的额外的表面活性剂时没有得到显著改善的结果。

在固定地具有 0.9% TECA 和 0.6%脂质的溶液情况下, 在表面活性剂/脂质比率为 3.3:1 时得到了高透明度水平, 而存在超过这个水平的额外的表面活性剂时几乎没有改善。可以指出, 这种组合物包含以干重计约 25% TECA, 接近在本发明组合物中 TECA 的溶解度极限, 其可解释相对于包含较小量 TECA 的样品而言需要增加表面活性剂的比例以形成大分子组装体的原因。

实施例 6—本发明大分子复合物在醇中的形成

对商业应用而言，希望制备大量干燥组合物，对便于运输和储存而言，希望使用比水更容易除去的溶剂。

方法

将以 SL 80-3 (0.05 g)形式的辅助表面活性剂加入乙醇(30 g)中，并在搅拌下加热至大约 30°C 大约 5 分钟。然后加入脂质(90H, 1.0 g)，再维持加热并搅拌 5 分钟。随后，加入示例性活性剂 TECA (0.5 g)，再维持加热并搅拌 5 分钟。最后将表面活性剂(Brij 35P, 2.5 g)加入脂质/TECA 醇溶液中，在加热下再搅拌该溶液 5 分钟。

通过旋转蒸发(BÜCHI 旋转蒸发仪 RE111)从样品中去除乙醇。

结果

将干燥材料在所需浓度下重新溶解于水中。

讨论

改进的制备方法有益于干燥样品的制备。而且，如果需要；所有的组分可一起加入溶剂中。

为确保当重新配制于水中时大分子复合物为稳定的，有必要使用适合于制备本发明大分子组装体水溶液的组分比率，而不是在所选择的溶剂系统中可溶的组分比率。

实施例 7- Octopirox® (吡罗克酮乙醇胺)的增溶

为了证明本发明组合物在制备疏水性活性剂水溶液中的潜能，制备了使用吡罗克酮乙醇胺的制剂。

方法

使用与在实施例 6 中相似的方法(其使用乙醇溶剂)在异丙醇中制备了混合有吡罗克酮乙醇胺的本发明大分子组装体，随后通过旋转蒸发干燥。

干燥的材料具有以下组成:

表面活性剂—15 g Brij 35P

脂质—6 g 90H

辅助表面活性剂(间接地)—0.3 g SL 80-3

活性剂—4.8 g 吡罗克酮乙醇胺

即以重量计总吡罗克酮乙醇胺= 18.4%。

然后, 将干燥材料重新溶解于 50 g 水中以提供浓溶液(即使用本发明使能够制备包含以重量计至少 9.6%吡罗克酮乙醇胺的含水配制物)。

随后, 稀释浓溶液以提供包含以重量计 15%表面活性剂(即以重量计 4.8%吡罗克酮乙醇胺)的最终溶液。

讨论

吡罗克酮乙醇胺以商品名 Octopirox®从 Clariant 可得到。在 2005 年出版的宣传册‘照顾你的客户的头发’中, 制造商汇总了在多种溶剂系统中吡罗克酮乙醇胺的溶解度:

水	0.05%
甘油	1.7%
PEG-400	1.9%
异丙醇	5.0%
乙醇	10.0%
1,2-丙二醇	16.0%

已公开的溶解度与本发明能够得到溶解度的相比说明本发明组合物的潜能。如同使用纯乙醇作为溶剂所获得的浓度, 可使用本发明的系统在水溶液中获得相似浓度的吡罗克酮乙醇胺。

Octopirox®制造者的宣传册还描述了使用多种表面活性剂的吡罗克酮乙醇胺的水溶性。例如, 在 15% SDS 浓度, pH 7 和室温下, 可溶的吡罗克酮乙醇胺约为 2.8%。在本发明组合物的 15%的相等的表面活性剂浓度时能够制备具有以重量计至少 4.8%吡罗克酮乙醇胺的澄清水溶液。

实施例 8—本发明组合物的长期稳定性

在现有技术中所述的双分子层盘具有不稳定性或者需要存在特定的物质的来确保稳定性。为了进行比较，检测了本发明含水组合物的长期稳定性。

方法

在这个实验中使用的样品是在以上实施例中所述的实验过程中制备的。在最初浊度检测之后，将样品在室温存放于暗处，直到测定终浊度。

使用浊度计(Nephla, 来自 Hach-Lange)检测样品。浊度计在使用之前用两个已知的标准品(0 和 40 FNU)校定。

结果

长期稳定性数据在下表 10 中显示。

表 10—本发明大分子组装体水溶液的长期稳定性

表面活性剂	表面活性剂%	脂质	脂质%	辅助表面活性剂	辅助表面活性剂%	活性剂	活性剂%	最初浊度(FNU)	终浊度(FNU)	储存时间
Volpo L23	2.5	90H	1.0	SLPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	环吡酮胺	0.25	10.86	11.58	>8 个月

讨论

令人惊讶地并与本领域技术人员所预期的不同，本发明组合物的含水配制物显示出好的长期稳定性，至少历经在 8 个月的时期样品浊度没有显著地改变。

尽管这里没有显示，也储存了包含其他活性剂的多种样品。其他样品不包含任何防腐剂并且在这些其他样品中有显著的生长物，其能够改变长期浊度结果的意义。环吡酮胺为抗真菌/抗细菌药，在这个样品中没有观察到生长物。

由于化妆品或者药物产品期望具有长贮存期，这个发现对许多实际应

用具有重要意义。

实施例 9-粒度分析

检测了一系列本发明含水组合物以确定存在的大分子组装体的尺寸。

方法

所有检测样品如实施例 1-5 中所述在水中制备。

使用 10mm 一次性粒度样品池和 Malvern Zetasizer Nano ZS 进行了粒度检测。

设定仪器以寻找最佳衰减器和测量位置。测量持续时间设定为自动，并且在 25°C 做 5 次重复测量。

使用的样品粘度为 0.8896 cP(相当于水);采用的分散剂折射率为 1.330(相当于水)。

主要粒度

主要粒度为相应于所检测的主要粒度的峰的强度均值。

多分散指数

多分散指数(PDI)如 ISO 13321 所述从累积量分析计算。它是分布宽度的无因次评价并且对其进行度量以使除了乳液标准外中几乎没有小于 0.05 的值。大于 0.7 的值提示该样品具有非常宽的粒度分布，并且可能不适合该技术。最大值任意地接近 1.0。

结果

粒度实验结果在下表中显示。

表 11a-包含表面活性剂、脂质和辅助表面活性剂的示例性含水组合物，其中表面活性剂和脂质是变化的

表面活性剂	表面活性剂%	脂质	脂质%	辅助表面活性剂	辅助表面活性剂%	HLB	浊度 (FNU)	粒度 (nm)	PDI
Brij 58	2.5	90H	0.95	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	15.7	19.45	10.59	0.359
Symp. AIC 200N	2.5	90H	0.95	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	15.7	6.58	13.44	0.211
Brij 35P	2.5	90H	0.95	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	16.9	14.74	11.0	0.452
Protasorb O-20	2.5	90H	0.95	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	15.0	>150	1107	0.853
Protasorb L-20	2.5	90H	0.95	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	16.7	21.2	16.98* 1	0.363
Triton X-165	2.5	90H	0.95	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	15.8	15.15	12.23	0.301
Protachem DGS	2.5	90H	0.95	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	4.5	115	471.9	1.0
Symp. AIC 200N	2.5	S-75	0.95	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	15.7	>150	644.6	0.616
Protasorb L-20	2.5	S-75	0.95	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	16.7	>150	804.8	0.809
Brij 35P	2.5	S-75	0.95	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	16.9	6.47	54.38	0.319
Protasorb L-20	2.5	SL80	0.95	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	16.7	>150	90.26	0.808
Brij 35P	2.5	SL80	0.95	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	16.9	10.37	7.86	0.533
Symp. AIC 200N	2.5	EM 970	0.95	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	15.7	>150	195.7	0.466
Triton X-165	2.5	EM 970	0.95	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	15.8	>150	150.3	0.387
Protasorb L-20	2.5	EM 970	0.95	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	16.7	>150	349	0.333
Brij 35P	2.5	EM 970	0.95	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	16.9	>150	279	0.606

表面活性剂	表面活性剂%	脂质	脂质%	辅助表面活性剂	辅助表面活性剂%	HLB	浊度 (FNU)	粒度 (nm)	PDI
Symp. AIC 200N	2.5	EP 145V	0.95	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	15.7	79.5	9.105	0.718
Triton X-165	2.5	EP 145V	0.95	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	15.8	71.4	31.01	0.557
Protasorb L-20	2.5	EP 145V	0.95	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	16.7	>150	307	0.677
Brij 35P	2.5	EP 145V	0.95	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	16.9	88.1	813.1	0.713

*

表 11b-包含表面活性剂、脂质和辅助表面活性剂的示例性含水组合物，其中表面活性剂与脂质的比率是变化的

表面活性剂	表面活性剂%	脂质	脂质%	辅助表面活性剂	辅助表面活性剂%	比率	浊度 (FNU)	粒度 (nm)	PDI
Brij 35P	3.5	90H	0.95	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	3.5	7.08	9.99	0.320
Brij 35P	2.5	90H	0.76	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.008 (0.04)	3.125	7.15	10.62	0.261
Brij 35P	2.5	90H	0.95	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	2.5	14.74	11.0	0.452
Brij 35P	1.0	90H	0.95	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	1	42.2	20.53	0.324
Brij 35P	0.5	90H	0.95	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	0.5	>150	1734	0.876

表 11c-包含表面活性剂、脂质、辅助表面活性剂和一系列活性剂的示例性含水组合物

表面活性剂	表面活性剂%	脂质	脂质%	辅助表面活性剂	辅助表面活性剂%	活性剂	活性剂%	浊度 (FNU)	粒度 (nm)	PDI
Brij 35P	2.5	90H	0.85	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	TECA	0.1	62.0	57.11	0.337

表面活性剂	表面活性剂%	脂质	脂质%	辅助表面活性剂	辅助表面活性剂%	活性剂	活性剂%	浊度 (FNU)	粒度 (nm)	PDI
Brij 35P	2.5	90H	0.65	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	TECA	0.3	32.4	49.47	0.260
Brij 35P	2.5	90H	0.45	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	TECA	1.0	42.4	46.76	0.216
Brij 35P	2.5	90H	0.7	S LPC (作为 SL 80-3)	约 0.01 (0.05)	氢化可 的松	0.5	8.41	10.36	0.356

讨论

作为近似范围的提示，浊度对粒度数据分析提示浊度值小于 75 FNU 一般以粒度小于 50 nm 为特征，而浊度值小于 25 FNU 一般以粒度小于 17 nm 为特征。

实施例 10—用于胶原刺激的水凝胶制剂

方法

溶液 A:

表面活性剂、辅助表面活性剂、脂质和活性剂的储存溶液首先以双倍所需终浓度在水中制备。简言之，将辅助表面活性剂、脂质和活性剂溶于乙醇中，同时加热(大约 30°C)并搅拌。然后加入表面活性剂材料，同时维持加热和搅拌条件。随后通过旋转蒸发去除乙醇，然后，伴随加热(约 50 °C)将得到的干燥材料以双倍所需的终浓度重新溶解于水中。将得到的溶液称为溶液 A，并将它的组合物汇总在表 12 中。

表 12—溶液 A 组合物

组分	质量 g	浓度%
Brij 35P	1.5625	6.25
90H	0.59375	2.375
SL 80-3	0.03125	0.1325
TECA	0.5	2

组分	质量 g	浓度%
水	22.3125	89.25

溶液 B:

以双倍所需终浓度制备包含防腐剂的凝胶溶液。将 Nipaguard PDU 溶解于水中，同时加热(大约 30°C)并搅拌。然后，加入 Blanose® 7HF 直至形成均匀的凝胶。将得到的溶液称为溶液 B，并将它的组合物汇总在表 13 中。

表 13-溶液 B 组合物

组分	质量 g	浓度%
Blanose® 7HF	1.0	4
Nipaguard PDU	0.5	2
水	23.5	94

然后，以等体积混合溶液 A 与溶液 B 来产生最终的制剂。

表面活性剂

Brij 35P 如实施例 1 中所述。

脂质

90H 如比较例 1 中所述。

辅助表面活性剂

SL 80-3 如实施例 1 所述。

活性剂

TECA 如比较例 2 中所述。

防腐剂

Nipaguard PDU (二偶氮烷基脲、羟苯甲酸甲酯、羟苯甲酸丙酯)由

NIPA Biocides, Clariant UK Ltd. Leeds (英国)提供。

粘度调节剂

Blanose® 7HF 由 Aqualon (美国)提供。

结果

成功地制备了具有弱水溶性的活性剂 TECA 的化妆品制剂澄清且无色的水凝胶。

实施例 11—用于胶原刺激和抗氧化剂/皮肤增白剂的水凝胶制剂

方法

溶液 A:

首先制备表面活性剂、辅助表面活性剂、脂质和活性剂的储备液。简言之，将辅助表面活性剂、脂质和活性剂溶于乙醇中，同时加热(大约 30 °C)并搅拌。然后加入表面活性剂材料，同时维持加热和搅拌条件。随后通过旋转蒸发去除乙醇，然后，伴随加热(约 50 °C)将得到的干燥材料以四倍所需的终浓度重新溶解于水中。将得到的溶液称为溶液 A，并将它的组合物汇总在表 14 中。

表 14—溶液 A 组合物终重量 12.5 g

组分	质量 g	浓度%
Brij 35P	1.5625	12.5
90H	0.59375	4.75
SL80-3	0.03125	0.25
TECA	0.5	4
水	9.8125	78.5

溶液 B:

首先制备表面活性剂、辅助表面活性剂、脂质和活性剂的储备液。简言之，将辅助表面活性剂、脂质和活性剂溶于乙醇中，同时加热(大约 30 °C)

并搅拌。然后加入表面活性剂材料，同时维持加热和搅拌条件。随后通过旋转蒸发去除乙醇，然后，伴随加热(约 50 °C)将得到的干燥材料以四倍所需的终浓度重新溶解于水中。将得到的溶液称为溶液 B，并将它的组合物汇总在表 15 中。

表 15-溶液 B 组合物终重量 12.5 g

组分	质量 g	浓度%
Brij 35P	1.5625	12.5
90H	0.59375	4.75
SL 80-3	0.03125	0.25
VC-P	0.3125	2.5
水	10.0	80

溶液 C:

以双倍所需终浓度制备包含防腐剂的凝胶溶液。将 Nipaguard DMDMH 溶解于水中，同时加热(大约 30°C)并搅拌。然后加入 Blanose® 7HF 直至形成均匀凝胶。将得到的溶液称为溶液 C，并将它的组合物汇总在表 16 中。

表 16-溶液 C 组合物终重量 25 g

组分	质量 g	浓度%
Blanose® 7HF	1.0	4
Nipaguard DMDMH	0.2	0.8
水	23.8	95.2

然后，混合溶液 A (12.5 g)、溶液 B (12.5 g)和溶液 C (25 g)。

表面活性剂

Brij 35P 如实施例 1 中所述。

脂质

90H 如比较例 1 中所述。

辅助表面活性剂

SL 80-3 如实施例 1 中所述。

活性剂

TECA 如比较例 2 中所述。

VC-P 为维生素 C 二棕榈酸酯, 从 Nikko Chemicals Co. Ltd. (日本) 可得到, CAS 28474-90-0。

防腐剂

Nipaguard DMDMH (DMDM 乙内酰脲) 由 NIPA Biocides, Clariant UK Ltd. Leeds (英国) 提供。

粘度调节剂

Blanose® 7HF 由 Aqualon (美国) 提供。

结果

成功地制备了具有弱水溶性的活性剂 TECA(胶原刺激剂)和 VC-P (抗氧化剂/皮肤增白剂)的化妆品制剂的澄清且无色的水凝胶。

实施例 12-皮肤渗透性的定量测定

将 1 ml 包含表面活性剂(Brij 35P, 2.5%)、脂质(90H, 1%)、辅助表面活性剂(SL 80-30, 0.05%)和具有弱水溶性的染料(D&C Red 27, 0.25%)的本发明溶液配制在 25x25 mm 交联胶粘的水凝胶贴片上, 随后使其吸收 1 小时。

使凝胶与前臂皮肤接触 30 分钟。然后简单清洗皮肤表面。

清洗后, 通过在检测区域紧紧地贴上一片 2 cm 宽的 Scotch™压敏胶带并且随后从皮肤移除胶带来去除角质层。

然后，将该片胶带放在透明乙酸酯薄片上，并使用白光看片灯检查，以评价由染料渗透导致的染色的存在。然后重复贴胶带直至观察不到进一步的染料渗透。

实施例 13—使用 TENS 定量测定皮肤渗透性

将 1 ml 包含表面活性剂(Brij 35P, 2.5%)、脂质(90H, 1%)、辅助表面活性剂(SL 80-30, 0.05%)和具有弱水溶性染料(D&C Red 27, 0.25%)的本发明溶液配制在在 25x25 mm 交联胶粘的水凝胶电极贴片，随后使其吸收 1 小时。

使凝胶与前臂皮肤接触 30 分钟，在此期间将凝胶连接至设定在 10 mA、35 Hz 和脉冲宽度为 300 μ s 的 TENS 刺激仪。然后简单清洗皮肤表面。

清洗后，通过在检测区域紧紧地贴上一片 2 cm 宽的 Scotch™ 压敏胶粘带并且随后从皮肤移除胶带来去除角质层。

然后，将该片胶带放在透明乙酸酯薄片上，并使用白光看片灯或者 Mexameter MX18 (Courage+Khazaka Electronic US Ltd.)检测，以评价由染料渗透导致的染色的存在。然后重复贴胶带直至观察不到进一步的染料渗透。

实施例 14—具有活性剂的水凝胶贴剂制剂

将 1 ml 包含表面活性剂(Protasorb L20, 2.5% w/w)、脂质(90H, 1% w/w)、辅助表面活性剂(溶血 PC 0.01%，在 0.05% w/w 以 SL 80-3 形式提供)和活性剂(Spilanthes CO₂ 提取物, 0.25% w/w)的本发明组合物的水溶液用吸管滴加到被裁剪成大约 40 mm × 90 mm 大小的水凝胶贴片 (Allmi-Care Ltd., 产品号: S0242)表面。然后，使该溶液历经 1 小时吸收到凝胶中。

将该贴剂贴在志愿者毗邻眼睛的面部皮肤上 30 分钟。

报道了在去除该贴剂后治疗区域有麻木的感觉。

所有本申请中所涉及的所有文献包括专利和专利申请在此尽可能最全

面地引入作为参考。

在整个说明书和所附的权利要求中，除非文中另有要求，术语“包括”和变式例如“包含”和“含有”将应理解为意思是包括规定的数字、步骤、整数的组或步骤的组但不排除任何其他数字、步骤、整数的组或步骤的组。

除非专门另外说明，所有的比率和比例以重量比重量给出。

由说明书和权利要求构成其一部分的本申请可以用作其后的任何申请要求优先权的基础。所述在后申请的权利要求可以指向本文所描述的任何特征或特征的组合。它们可以是产品、组合物、方法，或用途权利要求的形式，且可通过举例且不受限制地包括如下权利要求。

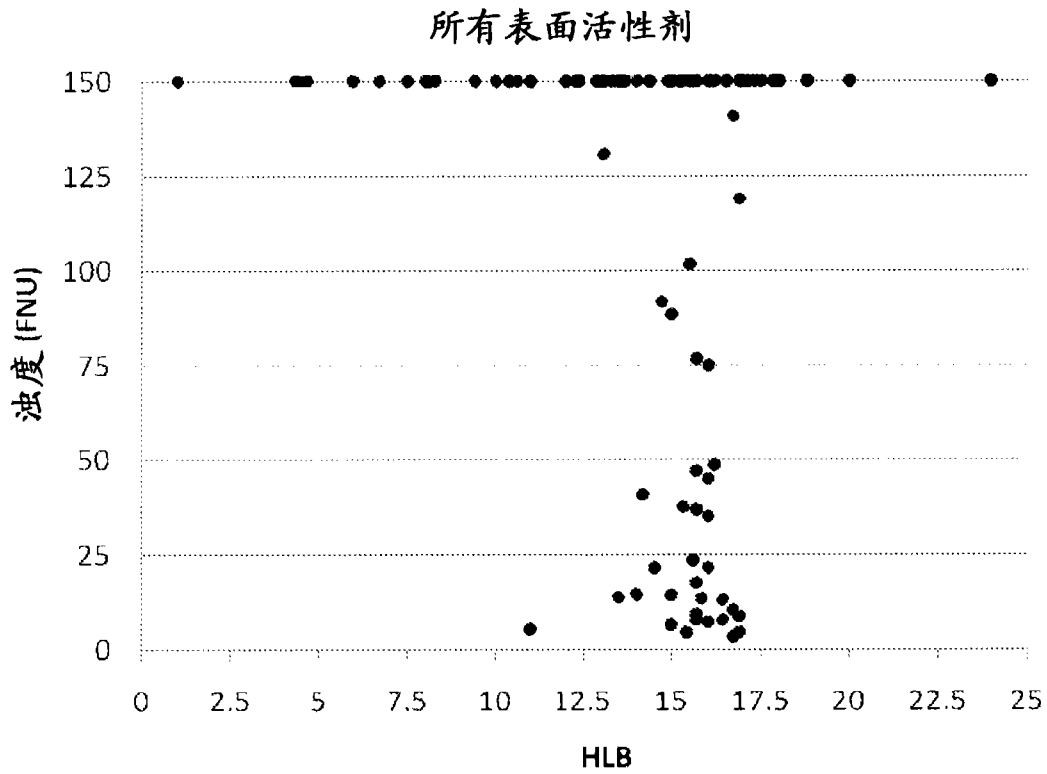


图 1

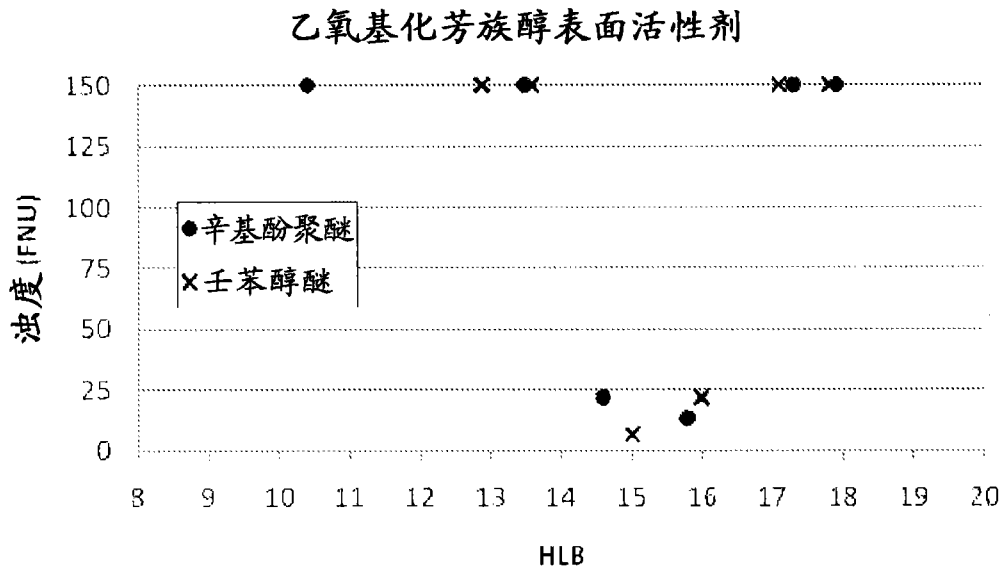


图 2

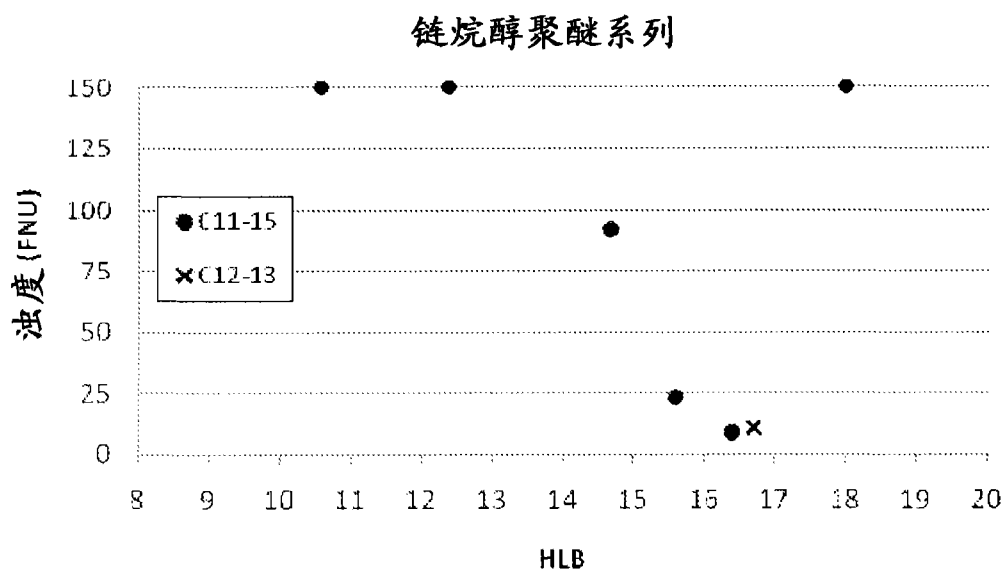


图 3

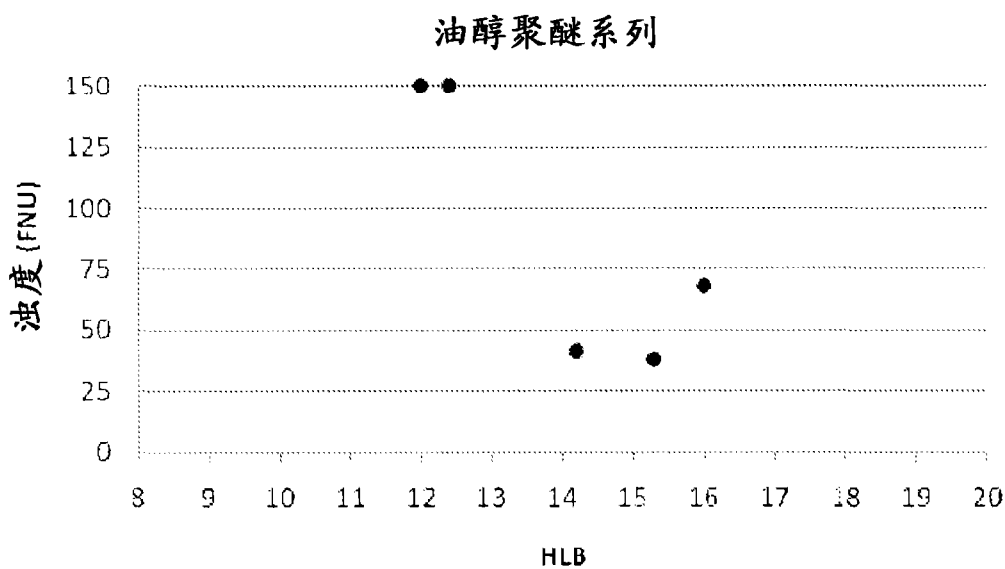


图 4



以强度计的粒度分布报告

样品详述

样品名称: 样品平均 A2 重复 1
 SOP 名称: mansettings.dat
 一般说明: 平均结果产生于记录号: 14 15 16 17 18

文件名称: PCL-07-211.dts	分散剂名称: 水
记录号: 97	分散剂折射率: 1.330
材料折射率: 1.52	粘度 (cP): 0.8872
材料吸收: 0.10	检测日期和时间: 2007 年 11 月 16 日 17:46:41

系统

温度 (°C): 25.0	使用期 (s): 60
计数速率 (kcps): 371.1	测量位置 (mm): 4.65
元件描述: 一次性粒度样品池	衰减器: 7

结果

	直径 (nm)	% 强度	宽度 (nm)
Z-平均 (d.nm): 266.4	峰 1: 16.98	91.3	5.938
Pdl: 0.363	峰 2: 803.3	7.1	179.2
截距: 0.974	峰 3: 330.1	1.2	53.98

结果质量: 参见质量报告

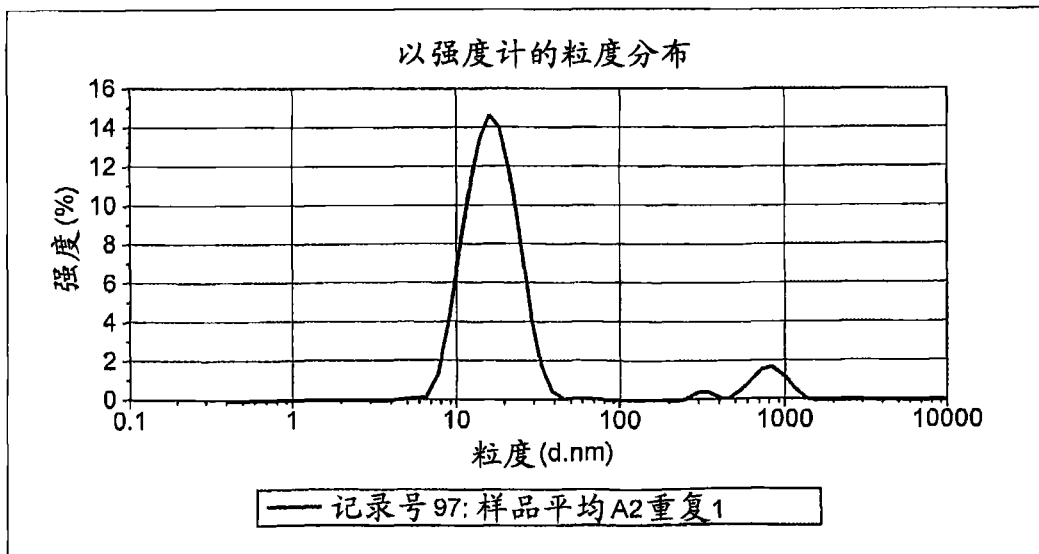


图 5



以强度计的粒度分布报告

样品详述

样品名称: 样品平均 A4 重复 1
 SOP 名称: mansettings.dat
 一般说明: 平均结果产生于记录号: 38 39 40 41 42

文件名称: PCL-07-211.dts	分散剂名称: 水
记录号: 99	分散剂折射率: 1.330
材料折射率: 1.52	粘度(cP): 0.8872
材料吸收: 0.10	检测日期和时间: 2007年11月16日 17:47:21

系统

温度(°C): 25.0	使用期(s): 50
计数速率(kcps): 471.8	测量位置(mm): 4.65
元件描述: 一次性粒度样品池	衰减器: 8

结果

	直径(nm)	%强度	宽度(nm)
Z-平均(d.nm): 47.35	峰 1: 13.44	93.1	4.290
Pdl: 0.211	峰 2: 371.5	4.1	132.7
截距: 0.917	峰 3: 5258	2.8	441.1

结果质量: 参见质量报告

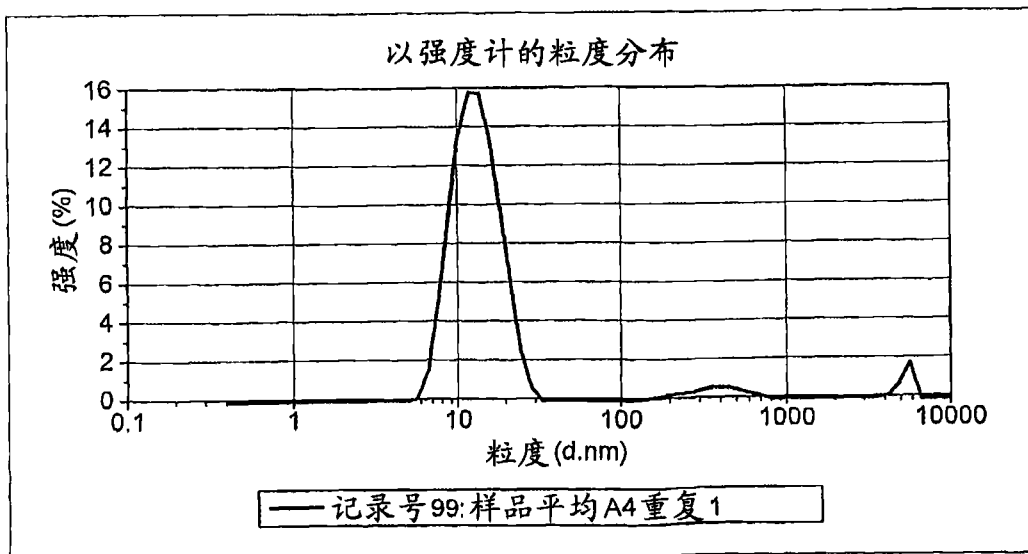


图 6



以强度计的粒度分布报告

样品详述

样品名称: 样品平均 A7 重复 1
 SOP 名称: mansettings.dat
 一般说明: 平均结果产生于记录号: 73 74 75 76 77

文件名称: PCL-07-211.dts	分散剂名称: 水
记录号: 102	分散剂折射率: 1.330
材料折射率: 1.52	粘度 (cP): 0.8872
材料吸收: 0.10	检测日期和时间: 2007年11月16日17:48:31

系统

温度 (°C): 25.0	使用期 (s): 50
计数速率 (kcps): 293.3	测量位置 (mm): 4.65
元件描述: 一次性粒度样品池	衰减器: 6

结果

	直径 (nm)	% 强度	宽度 (nm)
Z-平均 (d.nm): 581.4	峰 1: 1107	65.0	381.8
Pdl: 0.853	峰 2: 151.4	22.2	45.42
截距: 0.990	峰 3: 20.99	8.9	6.834

结果质量: 参见质量报告

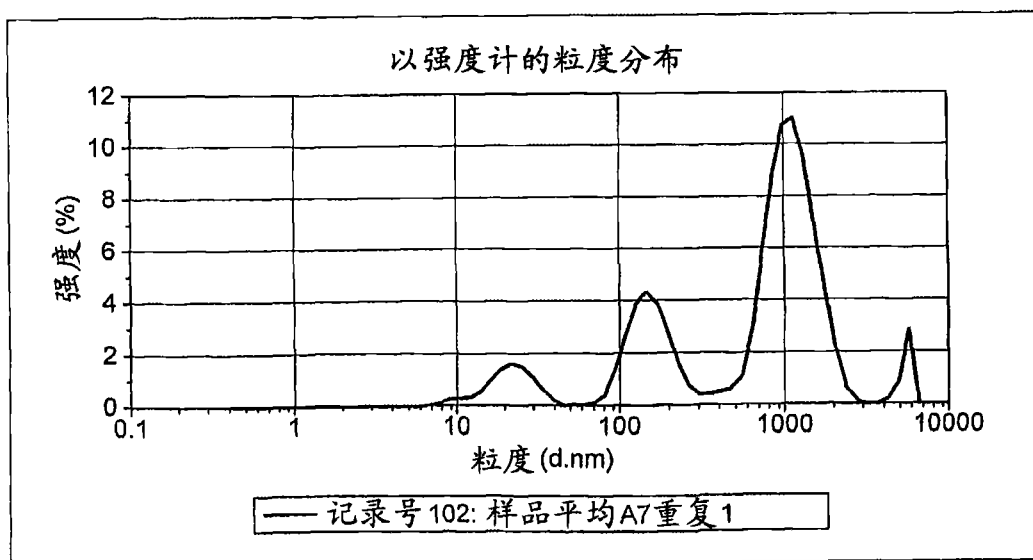


图 7



以强度计的粒度分布报告

样品详述

样品名称: 样品平均 C3 运行 1
 SOP 名称: mansettings.dat
 一般说明: 平均结果产生于记录号: 183 184 185 186 187

文件名称: PCL-07-211.dts 分散剂名称: 水
 记录号: 321 分散剂折射率: 1.330
 材料折射率: 1.52 粘度 (cP): 0.8872
 材料吸收: 0.10 检测日期和时间: 2007 年 11 月 16 日 16:32:11

系统

温度 (°C): 25.0 使用期 (s): 50
 计数速率 (kcps): 296.5 测量位置 (mm): 4.65
 元件描述: 一次性粒度样品池 衰减器: 6

结果

	直径 (nm)	% 强度	宽度 (nm)
Z-平均 (d.nm): 38.82	峰 1: 46.76	99.5	19.92
Pdl: 0.216	峰 2: 4743	0.5	761.3
截距: 0.953	峰 3: 0.000	0.0	0.000
结果质量: 好			

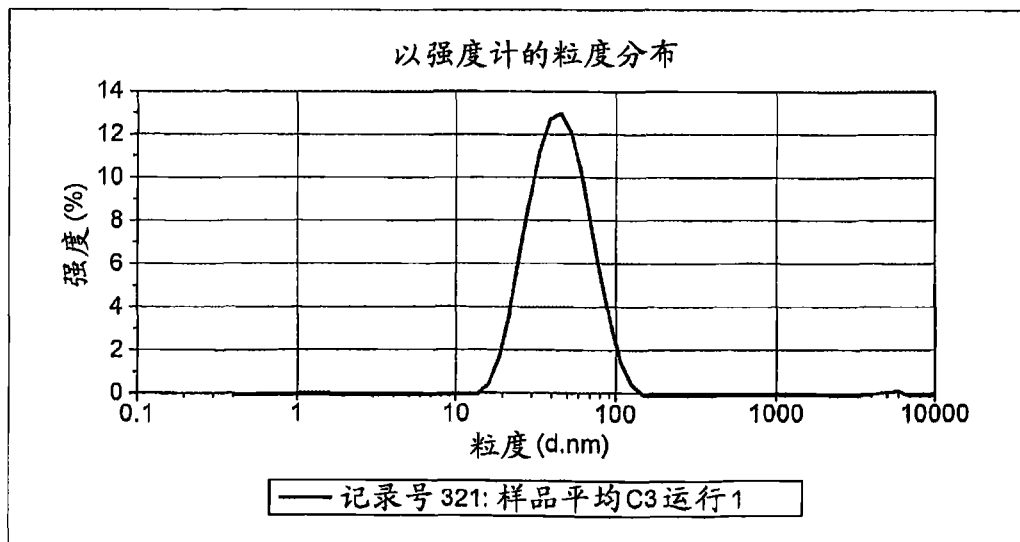


图 8