

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200610038625.2

[51] Int. Cl.

A61K 31/575 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

C07J 9/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008年1月16日

[11] 授权公告号 CN 100361663C

[22] 申请日 2006.3.6

[21] 申请号 200610038625.2

[73] 专利权人 李海涛

地址 210029 江苏省南京市清凉门大街48号3幢204室

[72] 发明人 李海涛

[56] 参考文献

CN1351487 2002.5.29

审查员 樊 华

[74] 专利代理机构 南京苏高专利事务所

代理人 阙如生

权利要求书1页 说明书6页

[54] 发明名称

一种含有植物甾醇的凝胶剂及其制备方法

[57] 摘要

本发明公开了一种用于治疗烧伤烫伤的植物甾醇凝胶制剂。本发明中的植物甾醇是指一般意义上的既包含植物甾醇游离成分又包含酯成分。该凝胶剂是以植物甾醇为主要成分，羟丙基-β-环糊精、甘油、三乙醇胺、卡波姆、乙醇、吐温、香精、亚硫酸氢钠等成分共同组成。其制备方法是先制备卡波姆凝胶基质，由于植物甾醇在水中溶解性差，需要用羟丙基-β-环糊精包和植物甾醇制成药液；将药液加入基质中搅拌均匀后制成凝胶剂。经植物甾醇处理的细胞变得更强健、更有抵抗力以及能够承受高程度的各种损害，植物甾醇是一种良好的伤口愈合剂，本凝胶剂具有促进伤口愈合的作用。

- 1、一种含有植物甾醇的凝胶剂，由下列重量配比的原料制成：每 1 千克凝胶中含有植物甾醇 5~10g、卡波姆 10~20g、甘油 50~75g、三乙醇胺 15~20g、无水乙醇 150~200g、乳化剂 5~10g、羟丙基- β -环糊精 16~32g、香精 0.5~1g、亚硫酸氢钠 0.5~1g、尼泊金乙酯 0.5~1g 加蒸馏水至 1000g。
- 2、根据权利要求 1 所述的植物甾醇凝胶剂，其特征在于所述的乳化剂为月桂酰基羟甲酸乙磺酸钠、脂肪醇与环氧乙烷缩合物或吐温—80 中的一种。
- 3、植物甾醇凝胶剂的制备方法，其制备步骤如下：
 - (1) 称取卡波姆 10~20g、甘油 50~75g、水 125~150g 放在烧杯中溶胀充分，加数滴三乙醇胺搅拌得透明凝胶基质，备用；
 - (2) 称取羟丙基- β -环糊精 16~32g，植物甾醇 5~10g，无水乙醇 50~80g，水 50~100g 在恒温磁力搅拌器上搅拌 2 小时，加乳化剂 5~10g 搅拌约 2 小时包和完全得药液；
 - (3) 将上述药液慢慢加入凝胶基质中慢加快搅，用适量的水溶解尼泊金乙酯 0.5~1g，亚硫酸氢钠 0.5~1g，加入凝胶基质中，香精 1g 加入无水乙醇 100~120g 中，三乙醇胺 15~18g，加水至 1 千克，制得白色半透明状植物甾醇凝胶剂。

一种含有植物甾醇的凝胶剂及其制备方法

一、技术领域

本发明涉及一种植物甾醇，植物甾醇是一种医药、食品、化妆品常用的添加剂，具体地说是涉及一种含有植物甾醇的凝胶剂及其制备方法，该凝胶剂具有促进伤口愈合的作用。

二、发明背景

中度烫伤是指皮肤表皮层和皮下组织的创伤，伤口的早期变化为：在热损伤下，局部组织出现坏死，立即出现急性炎症反应，以充血、浆液渗出和白细胞游出为主，出现红肿和水泡。修复的病理改变有肉芽组织的形成增生和瘢痕形成以及表皮及其它组织再生。

甾醇(sterol)是广泛存在于自然界中的一类甾族化合物(steroid)，因其呈固态又称固醇。它属于大分子醇类。主要是以游离形式和脂肪酸酯形式存在于动物体或植物体的组织中。它是油脂中不皂化物的主要成分。根据来源的不同，可以将甾醇分为三大类，即动物甾醇、植物甾醇和菌甾醇。植物甾醇广泛分布于植物界，它代表了植物代谢的一个终产物。其种类繁多，比如代表性的有存在于玉米油中的谷甾醇，大豆油中的豆甾醇、菜油甾醇，菜籽油中的菜籽甾醇等，另外还有燕麦甾醇，菠菜甾醇，环木菠萝烯醇等等。它是植物体内构成细胞膜的成分之一，也是多种激素、维生素D及甾族化合物生物合成的前体。

植物甾醇具有保持生物内环境稳定，控制糖原和矿物质的代谢，调节应激反应等生理功能。在将胆固醇、预防心血管疾病等方面表现出良好的效果、在50年前已被人们所认识。同时FDA根据研究报告作出声明，每天至少摄入1.3g植物甾醇酯或3.4g植物甾醇酯始可起到降低胆固醇功效。

植物甾醇在食品、药品中的应用外，也广泛用于化妆品。如美国宝洁公司CN1351487A专利所公开的是一种植物甾醇乳液，植物甾醇对于哺乳动物角质组织状况的调节作用明显：植物甾醇能稳定角质组织和细胞和细胞外的组分，以及外细胞膜和各种细胞膜。局部使用植物甾醇能使细胞更有抵抗力以及能够承受高程度的各种损害。调节皮肤毛孔的大小，防止或阻碍晒黑和色素的过度沉着。植物甾醇是一种W/O性的乳化剂，具有调节和控制反相膜流动的能力。常被用作头发和皮肤调节剂、皮肤再生细胞促进剂与头发生长促进剂，也可作为皮脂腺调节剂、抗老化因子、和非离子乳化剂。

三、发明内容

1、发明目的：本发明的目的在于提供一种促进伤口愈合的含有植物甾醇的凝胶剂及其制备方法。

本发明涉及制备植物甾醇凝胶剂工艺的方法，以及质量控制的研究方法。通过加入

羟丙基-β-环糊精来增加植物甾醇的水溶性,突破制剂难关,通过局部使用安全有效量的:β-谷甾醇、豆甾醇、菜油甾醇、菜籽甾醇使其更容易透皮吸收发挥药效。

2、技术方案

植物甾醇凝胶剂由下列重量配比的原料制成:每1千克凝胶中含有植物甾醇5~10g、卡波姆10~20g、甘油50~75g、三乙醇胺15~20g、无水乙醇150~200g、乳化剂5~10g、羟丙基-β-环糊精16~32g、香精0.5~1g、亚硫酸氢钠0.5~1g、尼泊金乙酯0.5~1g、加蒸馏水至1000g。

植物甾醇凝胶剂的制备方法,其制备步骤如下:

(1)称取卡波姆10~20g、甘油50~75g、水125~150g放在烧杯中溶胀充分,加数滴三乙醇胺搅拌得透明凝胶基质,备用;

(2)称取羟丙基-β-环糊精16~32g,植物甾醇5~10g,无水乙醇50~80g,水50~100g在恒温磁力搅拌器上搅拌2小时,加乳化剂5~10g搅拌约2小时包和完全得药液;

(3)将上述药液慢慢加入凝胶基质中慢加快搅,用适量的水溶解尼泊金乙酯0.5~1g,亚硫酸氢钠0.5~1g,加入凝胶基质中,香精0.5~1g加入无水乙醇100~120g中,三乙醇胺15~18g,加水至1千克,制得白色半透明状植物甾醇凝胶剂。

上述的乳化剂为月桂酰基羟乙磺酸钠、椰油酰基胺基甜菜碱、脂肪醇与环氧乙烷缩合物、吐温-80。

为了使植物甾醇能很好地分散在凝胶基质中,由于包和物能适当增加其水溶性,制备羟丙基-β-环糊精包和植物甾醇时,首先按适量的配比称取羟丙基-β-环糊精和植物甾醇,加入等量的无水乙醇和水。磁力搅拌器搅拌2小时左右加适量乳化剂继续搅拌至乳化完全,包和物分散均匀不见颗粒状物。

为防止植物甾醇凝胶剂的霉变和微生物生长应在凝胶剂的制备过程中加入一定量的无水乙醇用于防腐,同时还需加入尼泊金乙酯用于防腐。

为确保凝胶剂的粘稠度和控制凝胶剂在适当的酸碱范围内应加入适量的碱,本品工艺中选用的是三乙醇胺。由于强碱只能增加粘稠度,但是在本发明中,遇见含有植物甾醇的凝胶基质时会使卡波姆变性,导致基质不均匀。

本发明的有益效果:通过药效实验表明,该凝胶剂对烫伤的创面愈合有很好的修复作用,并可明显缩短烫伤创面的愈合时间。

四、具体实施方式

实施例1:

一种含植物甾醇的凝胶剂,由下列重量配比的原料制成:

按每1000克凝胶剂中的含量计算:

植物甾醇 8g、卡波姆 15g、甘油 60g、三乙醇胺 16g、无水乙醇 180g、月桂酰基羟乙磺酸钠 8g、羟丙基-β-环糊精 26g、香精 0.8g、亚硫酸氢钠 0.8g、尼泊金乙酯 0.8g、加蒸馏水至 1000g。

实施例 2

一种含植物甾醇的凝胶剂，由下列重量配比的原料制成：

按每 1000 克凝胶剂中的含量计算：

植物甾醇 10g、卡波姆 20g、甘油 75g、三乙醇胺 20g、无水乙醇 200g、月桂酰基羟乙磺酸钠 10g、羟丙基-β-环糊精 32g、香精 1g、亚硫酸氢钠 1g、尼泊金乙酯 1g、加蒸馏水至 1000g。

实施例 3

用以下组分制备防晒的植物甾醇凝胶剂：

成分	重量%
卡波姆	1
三乙醇胺	2
甘油	7.5
植物甾醇	1
羟丙基-β-环糊精	3.2
无水乙醇	20
亚硫酸氢钠	0.1
尼泊金乙酯	0.1
月桂酰基羟乙磺酸钠	1
香精	0.1
纯化水	加至 100%

制法：称取卡波姆、甘油、水适量放在烧杯中溶胀充分，加数滴三乙醇胺搅拌得透明凝胶基质；

再按上述表格中的重量称取羟丙基-β-环糊精、植物甾醇、无水乙醇与水约（1：1）适量在恒温磁力搅拌器上搅拌 2 小时，加月桂酰基羟乙磺酸钠搅拌约 2 小时包和完全得药液；

将上述药液慢慢加入基质中慢加快搅，用适量的水溶解尼泊金乙酯，亚硫酸氢钠，加入凝胶中，香精加入无水乙醇中，加三乙醇胺，加水补充至 100%，得白色半透明状凝胶剂。将该凝胶剂涂于皮肤可以防止皮肤晒伤。

实施例 4

用以下组分按制备植物甾醇凝胶剂：

成分	重量%
卡波姆	1
三乙醇胺	1.0
甘油	7.5
植物甾醇	1
羟丙基-β-环糊精	1
无水乙醇	15
亚硫酸氢钠	0.1
尼泊金乙酯	0.1
香精	0.2
纯化水	加至 100%

制法：称取卡波姆、甘油、水适量放在烧杯中溶胀充分，加数滴三乙醇胺搅拌得透明凝胶基质；

再按上述表格中的重量称取羟丙基-β-环糊精、植物甾醇、无水乙醇与水约（1：1）适量在恒温磁力搅拌器上搅拌 2 小时包和完全得药液；

将上述药液慢慢加入基质中慢加快搅，用适量的水溶解尼泊金乙酯，亚硫酸氢钠加入凝胶中，香料加入无水乙醇中，加三乙醇胺，加水补充至 100%，得白色半透明状植物甾醇凝胶剂。

与实施例 1 相比，例 4 所得的凝胶剂中有细小颗粒状物明显，其他外观性状均良好，因此制备包和药液时可加适量的乳化剂。

实施例 5

用以下组分制备植物甾醇凝胶剂：

成分	重量%
卡波姆	1
三乙醇胺	1.0
甘油	7.5
植物甾醇	5
羟丙基-β-环糊精	5
无水乙醇	15
亚硫酸氢钠	0.1
吐温-80	1
尼泊金乙酯	0.1
香精	0.2
纯化水	加至 100%

制法：称取卡波姆、甘油、水适量放在烧杯中溶胀充分，加数滴三乙醇胺搅拌得透明凝胶基质；

再按上述表格中的重量称取羟丙基-β-环糊精、植物甾醇、无水乙醇与水约（1：1）适量在恒温磁力搅拌器上搅拌2小时；加入吐温-80继续搅拌1.5小时包和完全得药液。

将上述药液慢慢加入基质中慢加快搅，用适量的水溶解尼泊金乙酯，亚硫酸氢钠，加入凝胶中，香料加入无水乙醇中，加三乙醇胺，加水补充至100%，得白色半透明状植物甾醇凝胶剂。

实施例6

植物甾醇的药理试验如下：

实验动物：健康ICR小鼠，雌雄不限，体重25~30g。来源于南京中医药大学动物实验中心

实验药物：京万红软膏（天津达仁堂制药二厂提供）

本发明制剂（南京中医药大学药理学实验室提供）

实验方法：ICR小鼠40只，随机分为4组：植物甾醇高剂量组（5%）、植物甾醇低剂量（1%）治疗组、京万红对照组和空白对照组，于实验前24h用脱毛剂10%硫化钠脱去小鼠背部的毛，腹腔注射2.5%戊巴比妥钠，麻醉后将动物置于有2×3cm小孔的木板上，并使脱毛部位正对小孔。然后将木板放置在电热恒温水浴锅上，利用水浴锅沸腾产生的水蒸气灼烫小鼠背部两秒钟，造成III°烫伤。

烫伤后，肉眼观：早期皮肤外观苍白混浊。真皮全层及皮下组织均坏死，明显炎性细胞浸润，偶有皮肤附件轮廓。

各组动物在烫伤后30min涂抹给药，第一天每2小时一次，从第二天开始每天给药两次，观察创面愈合及脱痂时间，并分别在给药后第5天、10、15天测定伤口愈合情况，以创面愈合率及时间评价药物疗效。创面愈合率=愈合面积/原创面积。

植物甾醇对小鼠实验性烫伤的影响 ($\bar{x} \pm s$; n=10)

组别	脱痂时间 (天)	涂药后不同时间(天)脱痂动物数(只)		
		10	15	20
空白基质组	20.1±3.1	0	2	5
京万红组	16.1±3.3*	3	4	3
5%植物甾醇组	15.1±5.8**	4	3	3
1%植物甾醇组	17.4±2.9***	2	4	4

与对照组比较: *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001

植物甾醇对小鼠Ⅲ°烫伤脱落面积的影响 ($\bar{x} \pm s$; n=7)

组别	创面愈合率 (%)		
	10	15	20
空白基质组	25.2±7.1	49.6±5.2	61.6±2.7
京万红组	44.9±9.4*	79.7±6.3	96.5±7.8
5%植物甾醇组	48.9±12.9**	81.3±5.6	98.2±4.3
1%植物甾醇组	42.2±11.8***	77.2±10.7	93.6±2.4

与对照组比较: *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001

上表可见, 植物甾醇凝胶不同浓度均可明显缩短烫伤后小鼠创面的愈合时间, 与空白组比较有显著差异, 其中高浓度组愈合速度优于阳性药对照组, 提示植物甾醇凝胶能促进创面愈合。同时, 在给药第 15 天取材, 以愈合程度、炎性程度等比较给药组与对照组病理组织形态的愈合情况。病理检查结果表明: 治疗组皮肤损害基本恢复, 皮脂腺和毛囊均增生, 几无炎症和疤痕。