



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118591370 A

(43) 申请公布日 2024.09.03

(21) 申请号 202280089548.0	A01N 37/10 (2006.01)
(22) 申请日 2022.11.17	A01N 43/16 (2006.01)
(30) 优先权数据	A01N 47/44 (2006.01)
2022-008676 2022.01.24 JP	A01P 1/00 (2006.01)
(85) PCT国际申请进入国家阶段日	A23D 7/00 (2006.01)
2024.07.19	A23L 29/10 (2016.01)
(86) PCT国际申请的申请数据	A23L 33/10 (2016.01)
PCT/JP2022/042729 2022.11.17	A23L 33/115 (2016.01)
(87) PCT国际申请的公布数据	A61K 8/06 (2006.01)
W02023/139907 JA 2023.07.27	A61K 8/36 (2006.01)
(71) 申请人 株式会社MORESCO	A61K 8/39 (2006.01)
地址 日本兵库县	A61K 31/122 (2006.01)
(72) 发明人 木下祐介 丸山真吾	A61K 31/575 (2006.01)
(74) 专利代理机构 北京信诺创成知识产权代理 有限公司 11728	A61K 47/10 (2017.01)
专利代理师 郝文婷 王庆云	A61K 47/12 (2006.01)
(51) Int. Cl.	A61K 47/22 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)	A61K 47/26 (2006.01)
A01N 25/04 (2006.01)	A61K 47/34 (2017.01)
A01N 37/06 (2006.01)	A61K 47/44 (2017.01)
	A61Q 1/00 (2006.01)
	A61Q 19/00 (2006.01)

权利要求书1页 说明书21页

(54) 发明名称

被赋予防腐效果的纳米乳液

(57) 摘要

本发明提供一种在细菌污染环境中具有稳定性且被赋予了防腐性效果的纳米乳液。通过如下的纳米乳液来解决上述课题：该纳米乳液的平均粒径为30nm以下，粒度分布指数为0.14以下，且不含100nm以上的粒子，作为防腐剂，含有选自有机酸(盐)及双胍系化合物中的至少一种。

1. 一种纳米乳液,其乳化粒子的平均粒径为30nm以下,粒度分布指数为0.14以下,且不含100nm以上的乳化粒子,

所述纳米乳液的特征在于,

含有表面活性剂成分、油、难水溶性功能性成分、水性介质以及防腐剂,

作为所述防腐剂,含有选自有机酸(盐)及双胍系化合物中的至少一种。

2. 根据权利要求1所述的纳米乳液,其中,作为所述有机酸(盐),含有选自山梨酸及其盐、苯甲酸及其盐以及脱氢乙酸及其盐中的至少一种,还含有pH调节剂。

3. 根据权利要求1所述的纳米乳液,其中,作为所述有机酸(盐),含有选自山梨酸钾、苯甲酸钠以及脱氢乙酸钠中的至少任意一种,所述山梨酸钾的含量相对于纳米乳液的总重量为0.05重量%~0.50重量%,苯甲酸钠的含量相对于纳米乳液的总重量为0.10重量%~0.80重量%,脱氢乙酸钠的含量相对于纳米乳液的总重量为0.10重量%~0.60重量%,pH为6.0以下。

4. 根据权利要求1所述的纳米乳液,其中,作为所述有机酸(盐),含有相对于纳米乳液的总重量为0.36重量%~0.60重量%的苯甲酸钠。

5. 根据权利要求1所述的纳米乳液,其中,作为所述双胍系化合物,含有聚氨丙基双胍。

6. 根据权利要求1所述的纳米乳液,其中,作为所述双胍系化合物,含有相对于纳米乳液的总重量为0.002重量%~1.00重量%的聚氨丙基双胍。

7. 根据权利要求1所述的纳米乳液,其中,所述表面活性剂成分相对于所述油的重量比为2.80以上且240以下,而所述表面活性剂成分相对于所述油与难水溶性功能性成分的合计重量的重量比为2.60以上且200以下。

8. 根据权利要求1所述的纳米乳液,其中,所述表面活性剂成分包括选自聚氧化烯烷基醚、聚氧化烯烯基醚、聚氧乙烯蓖麻油、山梨糖醇酐脂肪酸酯的氧化烯加合物以及链烷酸聚氧乙烯固化蓖麻油中的至少任意一种。

9. 一种医药品、功能性食品、化妆品、涂层剂或杀虫剂,其含有权利要求1至8中任一项所述的纳米乳液。

## 被赋予防腐效果的纳米乳液

### 技术领域

[0001] 本发明涉及被赋予防腐效果的纳米乳液。

### 背景技术

[0002] 作为用于使医药品、化妆品及食品等中所用的难水溶性物质水溶化的方法,已知有乳剂(乳液)化。经由乳剂化工序,难水溶性物质的经口及经皮吸收效率得到提高,特别是在乳化粒子的粒径较小的纳米乳液中,其作用显著。

[0003] 目前为止,本发明人等已开发出一种提供微乳液的技术,该微乳液的已乳剂化粒子的粒径较小(例如,参见专利文献1)。

[0004] 现有技术文献

[0005] 专利文献

[0006] 专利文献1:国际公开第2021/005676号

[0007] 专利文献2:日本公开专利公报特开2020-183427号公报

### 发明内容

[0008] 发明所要解决的课题

[0009] 然而,从防腐的观点出发,上述技术还存在进一步改善的余地。

[0010] 根据本发明的一个方面,其目的在于提供一种由细菌污染引起的腐败得到抑制且具有稳定性的纳米乳液。

[0011] 用于解决课题的手段

[0012] 本发明的一个实施方式涉及一种纳米乳液,其乳化粒子的平均粒径为30nm以下,粒度分布指数为0.14以下,且不含100nm以上的乳化粒子,该纳米乳液的特征在于,含有表面活性剂成分、油、难水溶性功能性成分、水性介质以及防腐剂,作为所述防腐剂,含有选自有机酸(盐)及双胍系化合物中的至少一种。

[0013] 发明的效果

[0014] 根据本发明的一个方面,能够提供一种由细菌污染引起的腐败得到抑制且具有稳定性的纳米乳液。

### 具体实施方式

[0015] 本发明人等尝试通过将防腐剂添加到本发明人等开发出的已乳剂化粒子的粒径为纳米级的纳米乳液中来解决上述课题。一般情况下,经常将对羟基苯甲酸酯类、链烷二醇(丙二醇)等防腐剂用于乳液中(参见专利文献2等)。然而,当将这些防腐剂添加到纳米乳液中时,发现存在乳液的稳定性无法维持的问题。可以认为这是由于纳米乳液的已乳剂化粒子的粒径非常小而导致的。因此,本发明人等进行了深入研究,结果发现通过使用特定的防腐剂能够解决上述课题,并完成了本发明。

[0016] 即,本发明的一个实施方式涉及一种纳米乳液,其乳化粒子的平均粒径为30nm以

下,粒度分布指数为0.14以下,且不含100nm以上的乳化粒子,该纳米乳液含有表面活性剂成分、油、难水溶性功能性成分、水性介质以及防腐剂,作为所述防腐剂,含有选自有机酸(盐)及双胍系化合物中的至少一种。

[0017] 下面,将对本发明的实施方式进行详细说明。但本发明并不局限于此,可以在所述的范围内以施加了各种变形的实施方式实施。另外,本说明书中记载的学术文献及专利文献全部作为参考引用于本说明书中。此外,在本说明书中,只要没有特别说明,表示数值范围的“A~B”是指“A以上且B以下”。

[0018] (1. 纳米乳液)

[0019] 在本说明书中,“纳米乳液”是指由水、油及表面活性剂制成的、粒径为数纳米至数十纳米左右的光学上透明或半透明的微滴分散体系。所述微滴相当于下文所述的胶束(Micelles),是纳米乳液的乳化粒子(已乳剂化粒子)。根据本发明的一个实施方式所涉及的纳米乳液,在微滴分散体系中,还含有难水溶性功能性成分及防腐剂。即,根据本发明的一个实施方式所涉及的纳米乳液,其含有表面活性剂成分、油、难水溶性功能性成分、水性介质以及防腐剂。

[0020] 根据本发明的一个实施方式所涉及的纳米乳液,其平均粒径为30nm以下,粒度分布指数为0.14以下,且不含100nm以上的粒子,作为防腐剂,含有选自有机酸(盐)及双胍系化合物中的至少一种。

[0021] (表面活性剂成分)

[0022] 根据本说明书的一个实施方式所涉及的纳米乳液,其含有表面活性剂成分。作为所述表面活性剂成分,包括但不限于此,优选为例如:聚氧化烯烷基醚(Polyoxyalkylene Alkyl Ether)、聚氧化烯烯基醚(Polyoxyalkylene Alkenyl Ether)、聚氧化烯烷基苯基醚(Polyoxyalkylene Alkylphenyl Ether)、聚氧乙烯蓖麻油(Polyoxyethylene Castor Oil)、山梨糖醇酐脂肪酸酯(Sorbitan Fatty Acid Ester)及其氧化烯加合物(Alkylene Oxide Adduct)、聚氧化烯脂肪酸酯(Polyoxyalkylene Fatty Acid Ester)、聚氧乙烯固化蓖麻油(Polyoxyethylene Cured Castor Oil)、链烷酸聚氧乙烯固化蓖麻油(Alkanoic Acid Polyoxyethylene Cured Castor Oil)等非离子性表面活性剂。

[0023] 更优选地,所述纳米乳液含有选自上述非离子性表面活性剂中的至少任意一种作为表面活性剂成分的主要成分。这里,在本说明书中,“作为主要成分”是指相对于所述纳米乳液中所含的表面活性剂成分的总重量,优选为80重量%以上,更优选为85重量%以上,进一步优选为90重量%以上,特别优选为95重量%以上,最优选为100重量%。进一步优选地,所述纳米乳液含有选自聚氧化烯烷基醚、聚氧化烯烯基醚、聚氧乙烯蓖麻油、山梨糖醇酐脂肪酸酯的氧化烯加成物以及链烷酸聚氧乙烯固化蓖麻油中的至少任意一种作为表面活性剂成分的主要成分。

[0024] 作为聚氧化烯烷基醚,例如可举出:聚氧乙烯月桂基醚(Polyoxyethylene Lauryl Ether)、聚氧乙烯鲸蜡基醚(Polyoxyethylene Cetyl Ether)、聚氧乙烯硬脂基醚(Polyoxyethylene Stearyl Ether)、聚氧乙烯聚氧丙烯月桂基醚(Polyoxyethylene Polyoxypropylene Lauryl Ether)、聚氧丙烯鲸蜡基醚(Polyoxypropylene Cetyl Ether)、聚氧丙烯异鲸蜡基醚(Polyoxypropylene Isocetyl ether)、聚氧丙烯硬脂基醚(Polyoxypropylene Stearyl Ether)、聚氧乙烯二十二烷基醚(Polyoxyethylene Behenyl

Ether) 等。

[0025] 作为聚氧化烯烯基醚,例如可举出:聚氧乙烯油基醚(Polyoxyethylene Oleyl Ether)、聚氧丙烯油基醚(Polyoxypropylene Oleyl Ether)等。

[0026] 作为聚氧化烯烷基苯基醚,例如可举出:聚氧乙烯辛基苯基醚(polyoxyethylene octylphenyl ether)等。

[0027] 聚氧乙烯蓖麻油是蓖麻油与氧化乙烯加成聚合所得的化合物。作为氧化乙烯的平均加成摩尔数,并无特别限制,但优选为2~100,更优选为10~50。作为所述聚氧乙烯蓖麻油,例如可举出:NIKKOL C0-3、NIKKOL C0-10、NIKKOL C0-35(日光化学制);EMALEX C-20、EMALEX C-30、EMALEX C-40、EMALEX C-50(日本Emulsion制);Kolliphor EL(BASF制)等。

[0028] 作为山梨糖醇酐脂肪酸酯,例如可举出:山梨糖醇酐单油酸酯、山梨糖醇酐单硬脂酸酯、山梨糖醇酐单异硬脂酸酯、山梨糖醇酐单棕榈酸酯、山梨糖醇酐单月桂酸酯、山梨糖醇酐三油酸酯、山梨糖醇酐三硬脂酸酯、山梨糖醇酐倍半硬脂酸酯、山梨糖醇酐倍半油酸酯、山梨糖醇酐倍半异硬脂酸酯、山梨糖醇酐椰子油脂肪酸酯等。另外,作为山梨糖醇酐脂肪酸酯的氧化烯加成物,例如可举出:单月桂酸聚氧乙烯山梨糖醇酐、单棕榈酸聚氧乙烯山梨糖醇酐、单硬脂酸聚氧乙烯山梨糖醇酐、单油酸聚氧乙烯山梨糖醇酐、单异硬脂酸聚氧乙烯山梨糖醇酐、单椰子油脂肪酸聚氧乙烯山梨糖醇酐、三硬脂酸聚氧乙烯山梨糖醇酐、三油酸聚氧乙烯山梨糖醇酐等。

[0029] 作为聚氧化烯脂肪酸酯,例如包括聚氧化烯单脂肪酸酯和聚氧化烯二脂肪酸酯中的任意一种。作为聚氧化烯单脂肪酸酯,例如可举出:单油酸聚乙二醇酯、单硬脂酸聚乙二醇酯、单月桂酸聚乙二醇酯等聚乙二醇单脂肪酸酯;单硬脂酸丙二醇酯、单月桂酸丙二醇酯、单油酸丙二醇酯等丙二醇单脂肪酸酯等。

[0030] 作为链烷酸聚氧乙烯固化蓖麻油,例如可举出:异硬脂酸聚氧乙烯氢化蓖麻油、硬脂酸聚氧乙烯固化蓖麻油、月桂酸聚氧乙烯固化蓖麻油等。

[0031] 根据本发明的一个实施方式所涉及的纳米乳液,只要含有至少一种所述表面活性剂即可,其也可以含有两种以上所述表面活性剂。

[0032] 通过含有所述表面活性剂,能够提供具有稳定性的纳米乳液。

[0033] 根据本发明的一个实施方式所涉及的纳米乳液,作为其所含的所述表面活性剂成分的含量,只要是能形成纳米乳液的量即可,并无特别限制,但相对于纳米乳液的总重量来说,优选为10.0~49.9重量%,更优选为12.0~35.0重量%,进一步优选为20.0~29.0重量%。

[0034] 若纳米乳液中所含的所述表面活性剂成分的含量为12.0重量%以上,则平均粒径将变得足够小,因此是优选的。另外,若纳米乳液中所含的所述表面活性剂成分的含量为29.0重量%以下,则纳米乳液的粘度将变小,因此是优选的。

[0035] (油)

[0036] 根据本发明的一个实施方式所涉及的纳米乳液,其含有油。作为所述油,一般情况下,只要是可用于食用、医药用、化妆品用的油即可,并无特别限制,例如可举出:鳄梨油、橄榄油、芝麻油、杏仁油、香柠檬油、山茶油、月见草油、澳洲坚果油、玉米油、菜籽油、桃仁油、小麦胚芽油、茶梅油、蓖麻油、亚麻仁油、红花籽油(サフラワー油)、棉籽油、苏子油、大豆油、花生油、茶籽油、香榧油(カヤ油)、米糠油、桐油、芥花籽油、红花油、夏威夷核果油(クク

イナツ油)、葡萄籽油、榛子油、向日葵油、玫瑰果油、开心果油、椰子油(椰果油)、以及植物性角鲨烷等天然来源油;中链脂肪酸甘油三酯、三异辛酸甘油酯(Triethylhexanoin)、肉豆蔻酸异丙酯、肉豆蔻酸辛基十二烷基酯、己基癸醇、辛基十二烷醇及液状石蜡等合成油。其中,由于所述天然来源油为植物油,故更加优选。另外,关于所述油,从生物体对其的吸收性及药物等功能性成分的溶解性的观点出发,更优选为大豆油、中链脂肪酸甘油三酯、角鲨烷、三异辛酸甘油酯、椰子油(椰果油)、香柠檬油、玫瑰果油及杏仁油,进一步优选为角鲨烷及中链脂肪酸甘油三酯。所述油可以只使用一种,也可以并用两种以上。此外,所述油更优选为凝固点为25°C以下的油。关于在室温(25°C)下存在固化情况的棕榈油或霍霍巴油等含有大量蜡成分的植物油或牛油、猪油等,有时会破坏乳液的稳定性,因此并不理想。

[0037] 通过使用所述油,可得到具有稳定性的纳米乳液,因此是优选的。

[0038] 根据本发明的一个实施方式所涉及的纳米乳液,作为其所含的所述油的含量,只要是能形成纳米乳液的量即可,并无特别限制,但相对于纳米乳液的总重量来说,优选为0.5~5.4重量%,更优选为1.5~5.0重量%,进一步优选为2.0~3.5重量%。

[0039] 若纳米乳液中所含的所述油的含量为0.5重量%以上,则可稳定地溶解难水溶性功能性成分,因此是优选的。另外,若纳米乳液中所含的所述油的含量为5.4重量%以下,则纳米乳液的平均粒径将变得足够小,因此是优选的。

[0040] (难水溶性功能性成分)

[0041] 根据本发明的一个实施方式所涉及的纳米乳液,其含有难水溶性功能性成分。根据本发明的一个实施方式所涉及的纳米乳液,其也可以组合使用多种难水溶性成分。

[0042] 在本说明书中,“难水溶性”是指日本药典中规定的“难溶”、“极其难溶”和“几乎不溶”,是指20°C水中的溶解度为10mg/ml以下。更优选地,“难水溶性”是指日本药典中规定的“极其难溶”和“几乎不溶”,是指20°C水中的溶解度为1mg/ml以下。关于所述难水溶性功能性成分,由于其水中溶解度较低,因此通过将其溶解于所述油中并制成纳米乳液,可使其分散于水性介质中。所述难水溶性功能性成分优选为难水溶性且具有脂溶性。

[0043] 另外,在本说明书中,所谓“功能性成分”,只要是具有某种功能的成分即可,并无特别限制,例如可举出:通过被生物体内吸收而产生各种功能性效果的成分以及包含在涂层剂中而产生各种功能性效果的成分等。作为“功能性成分”,在常温下未必是固体,液体也可用。作为在常温下为液体的“功能性成分”,例如可举出:霍霍巴油、角鲨烷等。当“功能性成分”与油也相符时,纳米乳液中可能含有多种油。在这种情况下,功能性高的油相当于“功能性成分”。另外,有时作为“功能性成分”及作为“油”,含有的是一种油。这种情况下,下文所述的“所述表面活性剂成分相对于油的重量比”以及“所述表面活性剂成分相对于油与难水溶性功能性成分的合计重量的重量比”均是指“所述表面活性剂成分相对于该油的重量比”。

[0044] 在所述通过被生物体内吸收而产生各种功能性效果的成分中,例如包含用于疾病或病症的抑制、诊断、缓和、治疗、治愈或预防的具有药理活性的成分、对生物体提供规定的营养性或健康性益处的成分等。特别是在其本身的生物体吸收性不佳的难水溶性功能性成分中,制成本发明的组合物,效果显著。

[0045] 所述具有药理活性的功能性成分是用在医药品等中的成分。作为具有药理活性的难水溶性功能性成分,并无特别限制,例如可举出:紫杉醇(paclitaxel)、环孢菌素

(cyclosporin)、吲哚美辛(indomethacin)、特非那定(terfenadine)、速尿(furosemide)、乙酰唑胺(acetazolamide)、粘菌素(colistin)、甲苯咪唑(mebendazole)、阿苯哒唑(albendazole)、尼洛替尼(nilotinib)、氯甲西洋(lormetazepam)、布洛芬(ibuprofen)、甲芬那酸(mefenamic acid)、酮洛芬(ketoprofen)及溴西洋(bromazepam)等。

[0046] 作为所述提供营养性或健康性益处的成分,例如可举出:用于特殊用途食品、保健功能食品(特定保健用食品、营养功能食品)、功能性食品、营养辅助食品、健康辅助食品、营养强化食品、营养调节食品、营养补充剂等的成分。作为这种难水溶性功能性成分,例如可举出:辅酶Q10(下面在本说明书中有时称为CoQ10)、 $\gamma$ -谷维素、姜黄素、生育三烯酚、甾酮、薄荷脑、类胡萝卜素( $\alpha$ -胡萝卜素、 $\beta$ -胡萝卜素、黄体素(Lutein)、番茄红素、虾青素、玉米黄质、隐黄素、岩藻黄质及叶黄素(Xanthophyll)等)、白藜芦醇、二十二碳六烯酸(DHA)、二十碳五烯酸(EPA)、脂溶性维生素(维生素A、维生素D、维生素E(生育酚)、维生素K)、芝麻素、 $\alpha$ -硫辛酸、锯叶棕提取物(油酸、月桂酸、肉豆蔻酸、亚麻油酸、棕榈酸)、贯叶连翘(金丝桃素)、蜂王浆(癸酸)、橙皮苷、川皮苷、槲皮苷、山奈酚、杨梅素(Myricitrin)、儿茶素、黄豆苷原、大豆黄素、染料木黄酮、杨梅黄酮及二苯乙烯等、以及这些成分中两种以上的组合。

[0047] 或者,作为所述提供营养性或健康性益处的成分,例如可举出:皮肤改善成分、保湿成分、抗衰老成分、养发成分及生发成分等用于化妆品等中的成分。作为难水溶性的该功能性成分,例如可举出:辅酶Q10、 $\gamma$ -谷维素、姜黄素、生育三烯酚、类胡萝卜素( $\alpha$ -胡萝卜素、 $\beta$ -胡萝卜素、黄体素、番茄红素、虾青素、玉米黄质、隐黄素、岩藻黄质及叶黄素等)、白藜芦醇、二十二碳六烯酸(DHA)、二十碳五烯酸(EPA)、脂溶性维生素(维生素A、维生素D、维生素E(生育酚)、维生素K)、抗坏血酸四异棕榈酸酯(Ascorbyl Tetraisopalmitate)、甲氧基肉桂酸乙基己酯(Ethylhexyl Methoxycinnamate)、芝麻素及 $\alpha$ -硫辛酸、以及这些成分中两种以上的组合。

[0048] 另外,所述功能性成分中还含有显色成分等在印刷等工业领域中用作涂层剂的成分。作为难水溶性的该功能性成分,例如可举出:辅酶Q10、姜黄素及类胡萝卜素( $\alpha$ -胡萝卜素、 $\beta$ -胡萝卜素、黄体素、番茄红素、虾青素、玉米黄质、隐黄素、岩藻黄质及叶黄素等)等、以及这些成分中两种以上的组合。

[0049] 另外,所述功能性成分中还含有DDT(二氯二苯三氯乙烷)、吡螨胺(Tebufenpyrad)及苯氧威(Fenoxycarb)等用作杀虫剂的成分。

[0050] 根据本发明的一个实施方式所涉及的纳米乳液,作为其所含的所述难水溶性功能性成分的含量,并无特别限制,但相对于纳米乳液的总重量来说,优选为0.1~5.0重量%,更优选为0.2~4.5重量%,进一步优选为0.20~3.5重量%。

[0051] 若纳米乳液中所含的所述难水溶性功能性成分的含量为0.1重量%以上,则难水溶性成分浓度不会降低,且可以发挥效果,因此是优选的。另外,若纳米乳液中所含的所述难水溶性功能性成分的含量为4.5重量%以下,则难水溶性成分的析出、分离不易发生,因此是优选的。

[0052] (防腐剂)

[0053] 根据本发明的一个实施方式所涉及的纳米乳液,作为防腐剂,含有选自有机酸(盐)和双胍系化合物中的至少一种防腐剂。在本发明中,“防腐剂”是指用于抑制微生物繁殖并防止纳米乳液腐败的药剂。另外,在本说明书中,“有机酸(盐)”是指有机酸及/或其盐,

即有机酸、其盐以及它们的混合物中的至少任意一种。

[0054] 作为所述有机酸(盐),只要是具有防腐效果的有机酸(盐)即可,并无特别限制。作为这样的有机酸(盐)中的有机酸,例如可举出:山梨酸、丙酸、苯甲酸、乙酸、乳酸、柠檬酸、琥珀酸、富马酸、脱氢乙酸等。另外,作为有机酸的盐,例如可举出:所述有机酸的钠盐、钾盐、铝盐、钙盐等。作为所述有机酸(盐),这些有机酸或其盐可以单独使用,也可以并用两种以上。

[0055] 作为所述有机酸(盐),更优选为选自山梨酸及其盐和苯甲酸及其盐中的至少一种,进一步优选为选自山梨酸钠、山梨酸钾、苯甲酸钠及苯甲酸钾中的至少一种,最优选为选自山梨酸钾和苯甲酸钠中的至少一种。

[0056] 所述有机酸(盐)的pH越低,防腐效果越强,因此含有有机酸(盐)作为防腐剂的纳米乳液更优选为酸性。作为所述纳米乳液的pH,优选为7.0以下,更优选为6.5以下,进一步优选为6.0以下。

[0057] 当本发明的一个实施方式所涉及的纳米乳液含有有机酸(盐)作为防腐剂时,更优选地,所述纳米乳液还含有pH调节剂以将pH调节至所述范围内。作为该pH调节剂,同样没有特别限制,例如可举出:柠檬酸、磷酸等酸。从对纳米乳液赋予缓冲能力的观点出发,还优选为以柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液、磷酸缓冲液生理盐水等pH缓冲剂的形式含有所述pH调节剂。

[0058] 在本发明的一个实施方式中,作为所述有机酸(盐)的含量,相对于纳米乳液的总重量来说,优选为0.05重量%~1.3重量%,更优选为0.10重量%~1.3重量%,还优选为0.20重量%~1.0重量%,进一步优选为0.35重量%~0.50重量%。若所述有机酸(盐)的含量为0.05重量%以上,则纳米乳液的防腐性能将会提高,因此是优选的。若所述有机酸(盐)的含量为1.3重量%以下,则有机酸(盐)不会析出,且纳米乳液的稳定性不会受损,因此是优选的。

[0059] 在本发明的一个实施方式中,当所述有机酸(盐)为选自山梨酸钾、脱氢乙酸钠(sodium dehydroacetate)及苯甲酸钠中的至少任意一种时,作为所述山梨酸钾的含量,相对于纳米乳液的总重量来说,优选为0.05重量%~0.50重量%,更优选为0.10重量%~0.50重量%,进一步优选为0.10重量%~0.30重量%,特别优选为0.20重量%~0.30重量%;作为脱氢乙酸钠的含量,相对于纳米乳液的总重量来说,优选为0.10重量%~0.60重量%,更优选为0.25重量%~0.60重量%,进一步优选为0.25重量%~0.50重量%;而作为苯甲酸钠的含量,相对于纳米乳液的总重量来说,优选为0.10重量%~0.80重量%,更优选为0.20重量%~0.70重量%,进一步优选为0.24重量%~0.60重量%,特别优选为0.36重量%~0.60重量%。

[0060] 作为所述双胍系化合物,只要是具有双胍骨架(N-C(=N)-N-C(=N)-N)的防腐剂即可,例如可举出:聚氨丙基双胍(polyaminopropyl biguanide)、氯己定(chlorhexidine)等。作为所述双胍系化合物,这些双胍系化合物可以单独使用,也可以并用两种以上。

[0061] 在本发明的一个实施方式中,当所述双胍系化合物为聚氨丙基双胍时,作为聚氨丙基双胍的含量,相对于纳米乳液的总重量来说,优选为0.002重量%~1.00重量%,更优选为0.003重量%~0.10重量%,进一步优选为0.005重量%~0.05重量%,特别优选为0.005重量%~0.01重量%。若聚氨丙基双胍的含量为0.002重量%以上,则纳米乳液的防腐性能将会提高,因此是优选的。若聚氨丙基双胍的含量为1.00重量%以下,则纳米乳液的

色调变化将会变小,因此是优选的。

[0062] (水性介质)

[0063] 根据本发明的一个实施方式所涉及的纳米乳液,其含有水性介质。作为所述水性介质,只要是含水的介质即可,并无特别限制,例如可举出:水、汽泡水、果汁、蔬菜汁、软饮料、牛奶、酸奶饮料、豆浆、茶饮料、运动饮料及营养饮料等。在本说明书中,关于所述“水”,例如可以是如超纯水(MilliQ(注册商标)水)、蒸馏水、离子交换水等所谓的水,也包括磷酸缓冲溶液等各种缓冲液、生理盐水、5%葡萄糖水溶液。所述水性介质可以只使用一种,也可以并用两种以上。

[0064] 根据本发明的一个实施方式所涉及的纳米乳液,作为其所含的所述水性介质的含量,只要是能形成纳米乳液的量即可,并无特别限制,但相对于纳米乳液的总重量来说,优选为50~89.3重量%,更优选为60~83.5重量%,进一步优选为70~80.0重量%。

[0065] 若纳米乳液中所含的所述水性介质的含量为50重量%以上,则能很好地形成纳米乳液,因此是优选的。另外,若纳米乳液中所含的所述水性介质的含量为89.3重量%以下,则难水溶性功能性成分的浓度不会过低,因此是优选的。

[0066] (其他成分)

[0067] 只要在不损害本发明的效果的范围内,所述纳米乳液根据需要还可以含有除上述成分以外的添加物。作为这样的添加剂,例如可举出:抗氧化剂、着色剂、香料、增稠剂及消泡剂等。

[0068] (各成分的重量比)

[0069] 根据本发明的一个实施方式所涉及的纳米乳液,作为所述表面活性剂成分相对于所述油的重量比(表面活性剂成分/油),优选为2.80以上且240以下,更优选为4.50以上且240以下,进一步优选为6.50以上且240以下。另外,作为所述表面活性剂成分相对于所述油与所述难水溶性功能性成分的合计重量的重量比(表面活性剂成分/(油+难水溶性功能性成分)),优选为2.60以上且200以下,更优选为4.00以上且200以下,进一步优选为5.20以上且200以下。由此,可以得到乳化粒子的粒径小、粒径分布窄、且乳化粒子的粒径均匀性得到提高的纳米乳液。

[0070] 通过使(表面活性剂成分/油)为2.80以上,且(表面活性剂成分/(油+难水溶性功能性成分))为2.60以上,可以得到乳化粒子的粒径小、粒径分布窄、且乳化粒子的粒径均匀性得到提高的纳米乳液。通过使(表面活性剂成分/油)为6.50以上,且(表面活性剂成分/(油+难水溶性功能性成分))为5.20以上,可以得到乳化粒子的粒径更小、粒径分布窄、且乳化粒子的粒径均匀性得到提高的纳米乳液。另外,通过使(表面活性剂成分/油)为9.60以上、且(表面活性剂成分/(油+难水溶性功能性成分))为5.20以上,除了上述效果之外,还可以使乳化粒子的粒径更小,因此是优选的。

[0071] 另外,当所述难水溶性功能性成分的LogP为4.2以上时,作为所述油相对于所述难水溶性功能性成分的重量比(油/难水溶性功能性成分),优选为 $[-0.38 \times (\text{难水溶性功能性成分的LogP}) + 5.169]$ 以上且2000以下。作为所述油相对于所述难水溶性功能性成分的重量比(油/难水溶性功能性成分)的下限值,更优选为 $[-0.38 \times (\text{难水溶性功能性成分的LogP}) + 5.9]$ 以上,进一步优选为 $[-0.38 \times (\text{难水溶性功能性成分的LogP}) + 6.7]$ 以上。当所述难水溶性功能性成分的LogP为4.2以上时,若所述油相对于所述难水溶性功能性成分的重量比

(油/难水溶性功能性成分)的下限值为 $[-0.38 \times (\text{难水溶性功能性成分的LogP}) + 5.169]$ 以上,则用于稳定地溶解所述难水溶性功能性成分的油量将变得充分,并可以实现稳定性优异的纳米乳液,因此是优选的。

[0072] 这里,本说明书中的“LogP”是化学物质的1-辛醇/水或缓冲液分配系数的常用对数值,是指根据OECD GUIDELINE FOR THE TESTING OF CHEMICALS(经合组织化学品测试指南)中“Partition Coefficient(n-octanol/water):Shake Flask Method”所述的摇瓶法所测定的值。“LogP”的值越大,该化学物质的亲油性越高。换言之,“LogP”的值越大,该化学物质的脂溶性越高。

[0073] 另外,当所述难水溶性功能性成分的LogP不足4.2时,作为所述油相对于所述难水溶性功能性成分的重量比(油/难水溶性功能性成分),优选为 $[-4.955 \times (\text{难水溶性功能性成分的LogP}) + 23.56]$ 以上且2000以下。作为所述油相对于所述难水溶性功能性成分的重量比(油/难水溶性功能性成分)的下限值,更优选为 $[-4.955 \times (\text{难水溶性功能性成分的LogP}) + 26]$ 以上,进一步优选为 $[-4.955 \times (\text{难水溶性功能性成分的LogP}) + 29]$ 以上。当所述难水溶性功能性成分的LogP不足4.2时,若所述油相对于所述难水溶性功能性成分的重量比(油/难水溶性功能性成分)的下限值为 $[-4.955 \times (\text{难水溶性功能性成分的LogP}) + 23.56]$ 以上,则用于稳定地溶解所述难水溶性功能性成分的油量将变得充分,并可以实现稳定性优异的纳米乳液,因此是优选的。

[0074] (乳化粒子的粒径)

[0075] 在本发明的一个实施方式所涉及的纳米乳液中,所述表面活性剂成分与所述油形成胶束。即,所述表面活性剂成分以疏水基为内侧将溶解于所述油中的所述难水溶性功能性成分的四周围住,从而形成胶束。该胶束为纳米乳液的乳化粒子。

[0076] 作为所述乳化粒子的平均粒径,优选为30nm以下,更优选为18nm以下。若所述乳化粒子的平均粒径为30nm以下,则能改善生物体对所述难水溶性功能性成分的吸收效率,因此是优选的。另外,通过使所述乳化粒子的平均粒径较小,能够得到透明的纳米乳液。此外,这里,本说明书中的“乳化粒子的平均粒径”是指使用Zetasizer Nano ZS(Malvern Institutes公司制)并按照测定模式“size-small-vol-cell $\times$ 1.SOP”所测定的值。

[0077] 另外,所述乳化粒子的PDI(粒度分布指标)优选为0.14以下。若所述乳化粒子的PDI(粒度分布指标)为0.14以下,则包含大量平均粒径为30nm以下的乳化粒子,且生物体对该乳化粒子的吸收性优异,并可以实现稳定性优异的纳米乳液,因此是优选的。这里,本说明书中的“所述乳化粒子的PDI(粒度分布指标)”是指使用Zetasizer Nano ZS(Malvern Institutes公司制)并按照“size-small-vol-cell $\times$ 1.SOP”所测定的值。此外,PDI(Polydispersity Index)也可以表示为粒度分布指标、粒度分布指数、多分散度或多分散指数。

[0078] 另外,所述纳米乳液优选为不含100nm以上的粒子(亚峰)的单分散的分散体。若所述纳米乳液为不含100nm以上的粒子(亚峰)的、乳化粒子的粒径均匀性得到提高的单分散的分散体,则可以实现透明、生物体对其的吸收性优异且稳定性优异的纳米乳液,因此是优选的。

[0079] (2. 纳米乳液的制造方法)

[0080] 作为本发明的一个实施方式所涉及的纳米乳液的制造方法,并无特别限制,例如

可通过如下的制造方法来制造,该制造方法包括:混合工序,该工序用于将所述表面活性剂成分、所述油、所述难水溶性功能性成分混合;水性介质添加工序,该工序用于将由所述混合工序得到的组合物与水性介质混合;以及防腐剂添加工序,该工序用于将防腐剂添加到由所述水性介质添加工序得到的组合物中。

[0081] 这里,优选将所述表面活性剂成分、所述油、所述难水溶性功能性成分进行混合,以使所述表面活性剂成分相对于所述油的重量比为2.80以上且240以下,且所述表面活性剂成分相对于所述油与难水溶性功能性成分的合计重量的重量比为2.60以上且200以下。

[0082] 作为所述混合工序中所述表面活性剂成分、所述油、所述难水溶性功能性成分的混合顺序,并无特别限制,可以全部同时混合,也可以将所述表面活性剂成分与所述油混合之后再混合所述难水溶性功能性成分,也可以将所述表面活性剂成分与所述难水溶性功能性成分混合之后再混合所述油,还可以将所述油与所述难水溶性功能性成分混合之后再混合所述表面活性剂成分。

[0083] 作为将上述各成分混合的方法,只要是能使所述表面活性剂成分、所述油、所述难水溶性功能性成分均匀溶解的方法即可,并无特别限制。例如可举出将各成分混合后进行搅拌的方法。在本发明中,即使不施加特别强劲的剪切力,也可以均匀溶解各成分。例如,通过用磁性搅拌器(Magnetic stirrer)进行搅拌,可以均匀溶解各成分。

[0084] 另外,作为将各成分混合时的温度,同样没有特别限制,但液温更优选为20°C以上且90°C以下,进一步优选为30°C以上且75°C以下。

[0085] 将由所述混合工序得到的组合物与水性介质混合的工序是将所述水性介质添加到由所述混合工序得到的组合物中的工序。在本工序中,所述水性介质可以一次全部加入,也可以分几次边搅拌边加入。

[0086] 作为将由所述混合工序得到的组合物与所述水性介质混合的方法,只要是能够使所述组合物作为乳化粒子分散在所述水性介质中的方法即可,并无特别限制。例如可举出将所述组合物与所述水性介质混合后进行搅拌的方法。同样地,在本工序中,即使不施加特别强劲的剪切力,也可以使所述组合物作为乳化粒子分散在所述水性介质中。例如,可以使用磁性搅拌器对所述组合物与所述水性介质进行搅拌。

[0087] 另外,作为将所述组合物与所述水性介质混合时的温度,同样没有特别限制,但液温更优选为20°C以上且90°C以下,进一步优选为30°C以上且75°C以下。

[0088] 所述防腐剂添加工序是将防腐剂添加到由水性介质添加工序得到的组合物中的工序。在本工序中,所述水性介质可以一次全部加入,也可以分几次边搅拌边加入。

[0089] 作为将防腐剂添加到由所述水性介质添加工序得到的组合物中的方法,并无特别限制,例如可举出将所述组合物与所述防腐剂混合后进行搅拌的方法。例如,可以使用磁性搅拌器对所述组合物与所述防腐剂进行搅拌。

[0090] 另外,作为将所述组合物与所述防腐剂混合时的温度,同样没有特别限制,但液温优选为5°C以上且55°C以下,更优选为10°C以上且50°C以下。

[0091] 此外,关于所述防腐剂添加工序,未必在水性介质添加工序之后进行,也可以在混合工序或水性介质添加工序中添加所述防腐剂,其中,所述混合工序用于将所述油与所述难水溶性功能性成分混合,所述水性介质添加工序用于将由所述混合工序得到的组合物与水性介质混合。

[0092] (4. 纳米乳液的应用)

[0093] 本发明还包括一种医药品、功能性食品、化妆品、涂层剂或杀虫剂,其含有本发明的一个实施方式所涉及的纳米乳液。

[0094] 本发明并不局限于上述的各实施方式,在权利要求所示的范围内可以进行各种变更,通过适当地组合分别在不同的实施方式中公开的技术手段而获得的实施方式也包括在本发明的技术范围内。

[0095] (综述)

[0096] 本发明的一个实施方式包括如下的构成。

[0097] (1)一种纳米乳液,其乳化粒子的平均粒径为30nm以下,粒度分布指数为0.14以下,且不含100nm以上的乳化粒子,该纳米乳液含有表面活性剂成分、油、难水溶性功能性成分、水性介质以及防腐剂,作为所述防腐剂,含有选自有机酸(盐)及双胍系化合物中的至少一种

[0098] (2)根据上述(1)所述的纳米乳液,其中,作为所述有机酸(盐),含有选自山梨酸及其盐、苯甲酸及其盐以及脱氢乙酸及其盐中的至少一种,还含有pH调节剂。

[0099] (3)根据上述(1)或(2)所述的纳米乳液,其中,作为所述有机酸(盐),含有选自山梨酸钾、苯甲酸钠以及脱氢乙酸钠中的至少任意一种,所述山梨酸钾的含量相对于纳米乳液的总重量为0.05重量%~0.50重量%,苯甲酸钠的含量相对于纳米乳液的总重量为0.10重量%~0.80重量%,脱氢乙酸钠的含量相对于纳米乳液的总重量为0.10重量%~0.60重量%,pH为6.0以下。

[0100] (4)根据上述(1)至(3)中任一项所述的纳米乳液,其中,作为所述有机酸(盐),含有相对于纳米乳液的总重量为0.36重量%~0.60重量%的苯甲酸钠。

[0101] (5)根据上述(1)至(4)中任一项所述的纳米乳液,其中,作为所述双胍系化合物,含有聚氨丙基双胍。

[0102] (6)根据上述(1)至(5)中任一项所述的纳米乳液,其中,作为所述双胍系化合物,含有相对于纳米乳液的总重量为0.002重量%~1.00重量%的聚氨丙基双胍。

[0103] (7)根据上述(1)至(6)中任一项所述的纳米乳液,其中,所述表面活性剂成分相对于所述油的重量比为2.80以上且240以下,而所述表面活性剂成分相对于所述油与难水溶性功能性成分的合计重量的重量比为2.60以上且200以下。

[0104] (8)根据上述(1)至(7)中任一项所述的纳米乳液,其中,所述表面活性剂成分包括选自聚氧化烯烷基醚、聚氧化烯烯基醚、聚氧乙烯蓖麻油、山梨糖醇酐脂肪酸酯的氧化烯加合物以及链烷酸聚氧乙烯固化蓖麻油中的至少任意一种。

[0105] (9)一种医药品、功能性食品、化妆品、涂层剂或杀虫剂,其含有上述(1)至(8)中任一项所述的纳米乳液。

[0106] 实施例

[0107] 下面,将通过实施例对本发明进行具体说明,但本发明并不局限于这些实施例。

[0108] (评价方法)

[0109] 通过下述方法对由实施例及比较例得到的纳米乳液进行评价。

[0110] (对纳米乳液中乳化粒子的平均粒径、PDI、粒径分布(有无亚峰)的测定)

[0111] 将由实施例及比较例得到的纳米乳液用离子交换水稀释至50~100倍,制备出测

定用样品。使用Zetasizer Nano ZS (Malvern Panalytical公司制) 测定出PDI。进而,基于Z-average值测定出乳化粒子的粒径。

[0112] 根据作为上述测定结果得到的粒度分布图判断出有无亚峰。另外,当存在亚峰时,将自动输出测定结果以作为Peak-2、Peak-3等。

[0113] (纳米乳液的防腐性)

[0114] 根据方法A,取20g纳米乳液放于灭菌小瓶中,并接种0.2mL试验菌液(厨房排水液)。将接种了试验菌液的样品在30°C下保存,并测定第21天活菌数。评价标准如下。

[0115] ◎:第21天活菌数不足播种后活菌数的0.01%。

[0116] ○:第21天活菌数为播种后活菌数的0.01%以上且不足100%。

[0117] ×:第21天活菌数为播种后活菌数的100%以上。

[0118] 根据方法B,取20g纳米乳液放于灭菌小瓶中,作为试验菌液,分别接种0.15mL大肠菌、绿脓杆菌、金黄色葡萄球菌、念珠菌及黑曲霉5种。将得到的5个样品在22.5°C下保存,并测定第28天活菌数。评价标准如下。

[0119] ◎:5种试验菌中,所有试验菌的第28天活菌数均不足播种后活菌数的0.01%。

[0120] ○:5种试验菌中,至少一种试验菌的第28天活菌数为播种后活菌数的0.01%以上且不足100%,且不存在第28天活菌数为播种后活菌数的100%以上的试验菌。

[0121] ×:5种试验菌中,至少一种试验菌的第28天活菌数为播种后活菌数的100%以上。

[0122] (纳米乳液的稳定性)

[0123] 将由实施例及比较例得到的纳米乳液密封在无色透明的玻璃瓶中,在4°C、室温及40°C的条件下静置,从静置开始时起21天后进行目测观察。评价标准如下。

[0124] ○:在4°C、室温及40°C的所有条件下都均匀且透明。

[0125] ×:在4°C、室温及40°C的至少任一条件下,观察到液层的双层分离、析出物的浮游、沉淀或亚峰。

[0126] (纳米乳液的制造)

[0127] (各成分)

[0128] 作为构成纳米乳液的各成分,使用的是以下材料。

[0129] (表面活性剂)

[0130] • 聚氧乙烯(9)油基醚(青木油脂工业株式会社制,Blauon EN-909)

[0131] • 聚氧乙烯(7)月桂基醚(青木油脂工业株式会社制,Blauon EL-1507)

[0132] • 聚氧乙烯(35)蓖麻油(日光化学株式会社制,NIKKOLCO-35)

[0133] • 聚山梨酯80(花王株式会社制,LeodorTW-0120V)

[0134] • 异硬脂酸PEG-50氢化蓖麻油(日本Emulsion株式会社制,EMALEXRWIS-150EX)

[0135] (油)

[0136] • 角鲨烷(Oryza油化株式会社制,Oryza角鲨烷)

[0137] • 中链脂肪酸甘油三酯(花王株式会社制,Coconade MT)

[0138] • 三异辛酸甘油酯(日清奥利友集团株式会社制,T.I.O)

[0139] • 米糠油(Oryza油化株式会社制,米糠油)

[0140] (难水溶性功能性成分)

[0141] •  $\gamma$ -谷维素(Oryza油化株式会社制, $\gamma$ -谷维素)

- [0142] • 辅酶Q10(富士胶片和光株式会社制,泛醌10)
- [0143] • 甘草酸硬脂酯(stearyl glycyrrhetinate)(丸善制药株式会社制,シーオーグ レチノール(注册商标))
- [0144] • 白藜芦醇(东京化成工业株式会社制,Resveratrol)
- [0145] (防腐剂)
- [0146] • 苯甲酸钠(东京化成工业株式会社制,Sodium Benzoate)
- [0147] • 山梨酸钾(东京化成工业株式会社制,Potassium Sorbate)
- [0148] • 脱氢乙酸钠(东京化成工业株式会社制,Sodium Dehydroacetate Monohydrate)
- [0149] • 聚氨基丙基双胍(日光化学株式会社制,COSMOCIL CQ)
- [0150] • 对羟基苯甲酸甲酯(东京化成工业株式会社制,Methyl 4-Hydroxybenzoate)
- [0151] • 对羟基苯甲酸丁酯(东京化成工业株式会社制,Butyl 4-Hydroxybenzoate)
- [0152] • 苯氧乙醇(Nacalai Tesque株式会社制,乙二醇单苯醚)
- [0153] • 1,2-丙二醇(Nacalai Tesque株式会社制,丙二醇)
- [0154] • 1,3-丁二醇(Nacalai Tesque株式会社制,1,3-丁二醇)
- [0155] • 乙基己基甘油(Seiwa Supply株式会社制,sensiva SC 50JP)
- [0156] (pH调节剂)
- [0157] • 柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液(pH=4.8)
- [0158] 其通过将柠檬酸一水合物和柠檬酸三钠二水合物(均由富士胶片和光纯药株式会社制造)与离子交换水混合以使pH值为4.8且柠檬酸与柠檬酸钠的浓度之和为0.1mol/L而制成。
- [0159] • 柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液(pH=5.6)
- [0160] 其通过将柠檬酸一水合物和柠檬酸三钠二水合物与离子交换水混合以使pH为5.6且柠檬酸与柠檬酸钠的浓度之和为0.1mol/L而制成。
- [0161] (实施例1)
- [0162] 在烧杯中称量作为表面活性剂的聚氧乙烯(9)油基醚及聚氧乙烯(7)月桂基醚、作为油的角鲨烷、作为难水溶性成分的 $\gamma$ -谷维素,以达到表1记载的重量比。使用磁性搅拌器在70°C下通过磁力搅拌棒对称量好的烧杯内混合物进行搅拌,直到难水溶性功能性成分全部均匀溶解,由此得到具有粘性的液体即纳米乳液制备用组合物。在所述纳米乳液制备用组合物中,加入作为pH调节剂且作为纳米乳液中的水性介质的柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液(pH=4.8),以达到表1记载的重量比,在70°C下再搅拌1~3分钟,目测确认没有不均匀的溶解残渣或结块后,在冰水槽中冷却至室温,由此得到纳米乳液。进而,将以表1记载的重量比混合苯甲酸钠与离子交换水所得到的防腐剂水溶液添加到所述纳米乳液中,由此得到添加了防腐剂的纳米乳液。对所述添加了防腐剂的纳米乳液的防腐性、纳米乳液中乳化粒子的平均粒径及PDI进行了评价。结果如表1所示。
- [0163] [表1]

[0164]

分类	成分名	实施例1	实施例2	实施例3	实施例4	实施例5	实施例6	实施例7	实施例8	实施例9
pH调节剂	柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液 (pH=4.8)	73.80	72.60	70.21			75.22	74.20	73.20	
	柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液 (pH=5.6)				73.66	70.20				75.10
表面活性剂	聚氧乙烯(9)油基醚	10.00	10.00	10.00	10.01	10.00	9.99	10.00	10.00	10.00
	聚氧乙烯(7)月桂基醚	10.00	10.00	10.00	10.01	10.00	9.99	10.00	10.00	10.00
油	角鲨烷	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
	$\gamma$ -谷维素	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80
难水溶性功能性成分	苯甲酸钠	0.24	0.36	0.59	0.36	0.60				
	山梨酸钾						0.10	0.20	0.30	0.20
防腐剂水溶液	脱氢乙酸钠									
	离子交换水	2.16	3.24	5.40	2.16	5.40	0.90	1.80	2.70	0.90
	pH	5.1	5.1	5.5	5.8	5.9	4.9	5.1	5.4	5.9
	粒径 (nm)	10.90	11.18	10.90	11.11	11.01	11.93	11.44	10.93	11.23
	粒度分布指标PDI	0.059	0.055	0.024	0.002	0.063	0.099	0.090	0.055	0.059
	平均粒径为100 nm以上的亚峰 (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	表面活性剂/(油+难水溶性成分)	5.26	5.26	5.26	5.27	5.26	5.26	5.26	5.26	5.26
	难水溶性成分的LogP	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	$-0.38 \times [\text{LogP}] + 5.169$	0.609	0.609	0.609	0.609	0.609	0.609	0.609	0.609	0.989
	播种后 (个/g)	140,000	140,000	360,000	360,000	360,000	140,000	140,000	360,000	360,000
防腐性试验	方法A	8,000	<10	<10	172,000	64,000	3,300	<10	<10	67,000
	防腐性结果	○	◎	◎	○	○	○	◎	◎	○
	方法B	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	防腐性结果	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	21天后的稳定性	○	○	○	○	○	○	○	○	○

[0165]

续表1

分类	成分名	实施例10	实施例11	实施例12	实施例13	实施例14	实施例15	比较例1
pH调节剂	柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液 (pH=4.8)		72.80	73.70	71.20			76.19
	柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液 (pH=5.6)	73.20				73.70	71.20	
表面活性剂	聚氧乙烯(9)油基醚	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
	聚氧乙烯(7)月桂基醚	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
油	角鲨烷	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.01
难水溶性功能性成分	$\gamma$ -谷维素	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80
	苯甲酸钠		0.24					
防腐剂水溶液	山梨酸钾	0.30	0.10					
	脱氢乙酸钠			0.25	0.50	0.25	0.50	
	离子交换水	2.70	3.06	2.25	4.50	2.25	4.50	
	pH	5.9	5.2	5.3	5.3	5.8	5.9	5.4
	粒径 (nm)	11.07	11.56	10.63	10.74	11.88	11.80	11.44
平均粒径为100 nm以上的亚峰 (%)	粒度分布指标PDI	0.033	0.033	0.055	0.086	0.035	0.047	0.015
	表面活性剂/(油+难水溶性成分)	0	0	0	0	0	0	0
难水溶性成分的LogP	表面活性剂/(油+难水溶性成分)	5.26	5.26	5.26	5.26	5.26	5.26	5.25
	$-0.38 \times [\text{LogP}] + 5.169$	12	12	12	12	12	12	12
防腐性试验	播种后 (个/g)	0.609	0.609	0.609	0.609	0.609	0.609	0.609
	21天后 (个/g)	360,000	140,000	360,000	360,000	360,000	360,000	260,000
防腐性结果	方法A	23,000	<10	<10	<10	<10	<10	<10
	方法B	○	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
21天后的稳定性	防腐性结果	○	○	○	○	○	○	○
	防腐性结果	○	○	○	○	○	○	○

[0166] (实施例2~5)

[0167] 使用柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液 (pH=4.8或pH=5.6) 作为pH调节剂,并将各成分的重量比变更为表1记载的重量比,除此之外,通过与实施例1相同的方式制备出纳米乳液。对得到的纳米乳液进行了评价。结果如表1所示。

[0168] (实施例6~10)

[0169] 使用山梨酸钾代替苯甲酸钠作为防腐剂,使用柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液 (pH=4.8或pH=5.6) 作为pH调节剂,并将各成分的重量比变更为表1记载的重量比,除此之外,通过与实施例1相同的方式制备出纳米乳液。对得到的纳米乳液进行了评价。结果如表1所示。

[0170] (实施例11)

[0171] 使用苯甲酸钠及山梨酸钾作为防腐剂,并将各成分的重量比变更为表1记载的重量比,除此之外,通过与实施例1相同的方式制备出纳米乳液。对得到的纳米乳液进行了评

价。结果如表1所示。

[0172] (实施例12~15)

[0173] 使用脱氢乙酸钠代替苯甲酸钠作为防腐剂,使用柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液(pH=4.8或pH=5.6)作为pH调节剂,并将各成分的重量比变更为表1记载的重量比,除此之外,通过与实施例1相同的方式制备出纳米乳液。对得到的纳米乳液进行了评价。结果如表1所示。

[0174] (比较例1)

[0175] 不添加防腐剂,并将各成分的重量比变更为表1记载的重量比,除此之外,通过与实施例1相同的方式制备出纳米乳液。对得到的纳米乳液进行了评价。结果如表1所示。

[0176] (结果1)

[0177] 如表1所示,当使用有机酸(盐)作为防腐剂时,根据方法A,第21天活菌数不足播种后活菌数的100%。另外,根据方法B,5种试验菌中,至少一种试验菌的第28天活菌数为播种后活菌数的0.01%以上且不足100%,且不存在第28天活菌数为播种后活菌数的100%以上的试验菌。

[0178] 特别地,当使用苯甲酸钠且其重量比为0.36重量%以上且0.59重量%以下,或者使用山梨酸钾且其重量比为0.20重量%以上且0.30重量%以下,并且pH为5.5以下时,或者当使用脱氢乙酸钠且其重量比为0.25重量%以上且0.50重量%以下,并且pH为6.0以下时,根据方法A,第21天活菌数不足播种后活菌数的0.01%。

[0179] 当并用苯甲酸钠及山梨酸钾时,根据方法A,第21天活菌数不足播种后活菌数的0.01%,而根据方法B,5种试验菌中,至少一种试验菌的第28天活菌数为播种后活菌数的0.01%~100%,且不存在第28天活菌数为播种后活菌数的100%以上的试验菌。

[0180] 另外,在对第21天纳米乳液的目测观察中,液状是均匀且透明的。

[0181] 换句话说,可知当作为有机酸(盐),含有选自所述苯甲酸钠、所述山梨酸钾及所述脱氢乙酸钠中的至少任意一种时,可以得到具有防腐效果的稳定的纳米乳液,其中有机酸(盐)可以使用一种,也可以使用两种以上。

[0182] (实施例16)

[0183] 使用聚山梨酯80代替聚氧乙烯(9)油基醚及聚氧乙烯(7)月桂基醚作为表面活性剂,使用中链脂肪酸甘油三酯代替角鲨烷作为油,使用辅酶Q10代替 $\gamma$ -谷维素作为难水溶性功能性成分,并将各成分的重量比变更为表2记载的重量比,除此之外,通过与实施例1相同的方式制备出纳米乳液。对得到的纳米乳液进行了评价。结果如表2所示。

[0184] [表2]

[0185]

分类	成分名	实施例16	比较例2
pH调节剂	柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液 (pH=4.8)	68.69	72.29
表面活性剂	聚山梨酯80	25.01	25.01
油	中链脂肪酸甘油三酯	2.50	2.50
难水溶性功能性成分	辅酶Q10	0.20	0.20
防腐剂水溶液	苯甲酸钠	0.36	
	离子交换水	3.24	
	pH	5.3	5.3
	粒径 (nm)	11.05	10.67
	粒度分布指标PDI	0.016	0.059
	平均粒径为100 nm以上的亚峰 (%)	0	0
	表面活性剂/(油+难水溶性成分)	9.26	9.26
	难水溶性成分的LogP	11	11
	$-0.38 \times [\text{LogP}] + 5.169$	0.989	0.989
防腐性试验	播种后 (个/g)	260,000	260,000
	21天后 (个/g)	100	2,400,000
防腐性结果	方法A	○	×
	方法B	○	×
21天后的稳定性		○	○

[0186] (比较例2)

[0187] 不添加防腐剂,并将各成分的重量比变更为表2记载的重量比,除此之外,通过与实施例16相同的方式制备出纳米乳液。对得到的纳米乳液进行了评价。结果如表2所示。

[0188] (结果2)

[0189] 如表2所示,当使用有机酸(盐)作为防腐剂时,即使改变表面活性剂和油的种类,根据方法A,第21天活菌数同样为播种后活菌数的0.01%以上且不足100%,而根据方法B,5种试验菌中,同样至少一种试验菌的第28天活菌数为播种后活菌数的0.01%以上且不足100%,且不存在第28天活菌数为播种后活菌数的100%以上的试验菌。可知即使表面活性剂和油的种类有所改变,当纳米乳液含有所述防腐剂时,仍可以得到具有防腐效果的稳定的纳米乳液。另外可知所述不含防腐剂的纳米乳液与含有防腐剂的纳米乳液相比不具有防腐效果。

[0190] (实施例17~18)

[0191] 使用聚氨丙基双胍代替苯甲酸钠作为防腐剂,使用离子交换水代替柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液 (pH=4.8),并将各成分的重量比变更为表3记载的重量比,除此之外,通过与实施例1相同的方式制备出纳米乳液。对得到的纳米乳液进行了评价。结果如表3所示。

[0192] [表3]

分类	成分名	实施例17	实施例18	实施例19	实施例20	比较例3		
	离子交换水①	76.10	75.90	71.94	71.90	72.00		
表面活性剂	聚氧乙烯(9)油基醚	10.00	10.00					
	聚氧乙烯(7)月桂基醚	10.00	10.00					
	聚氧乙烯(35)蓖麻油			25.00	24.99	25.00		
油	角鲨烷	3.00	3.00					
	中链脂肪酸甘油三酯			2.51	2.51	2.50		
难水溶性功能性成分	$\gamma$ -谷维素	0.80	0.80					
	辅酶Q10			0.50	0.50	0.50		
防腐剂水溶液	聚氨丙基双胍	0.010	0.030	0.005	0.010			
	离子交换水②	0.09	0.27	0.045	0.09			
[0193]	Ph		6.5	6.5	6.5	6.5	6.6	
	粒径 (nm)		10.94	11.01	16.44	16.56	15.55	
	粒度分布指标PDI		0.039	0.075	0.029	0.06	0.014	
	平均粒径为100 nm以上的亚峰 (%)		0	0	0	0	0	
	表面活性剂/(油+难水溶性成分)		5.26	5.26	8.31	8.30	8.33	
	难水溶性成分的LogP		12	12	11	11	11	
	$-0.38 \times [\text{LogP}] + 5.169$		0.609	0.609	0.989	0.989	0.989	
	防腐性试验	方法A	播种后 (个/g)	140,000	360,000	460,000	460,000	260,000
			21天后 (个/g)	< 10	< 10	< 10	< 10	2,800,000
		方法B	防腐性结果	○	○	○	○	×
防腐性结果			○	○	○	○	×	
21天后 稳定性		○	○	○	○	○		

[0194] (实施例19~20)

[0195] 使用聚氨丙基双胍作为防腐剂,使用聚氧乙烯(35)蓖麻油代替聚氧乙烯(9)油基醚和聚氧乙烯(7)月桂基醚作为表面活性剂,使用辅酶Q10代替 $\gamma$ -谷维素作为难水溶性功能性成分,并将各成分的重量比变更为表3记载的重量比,除此之外,通过与实施例17相同的方式制备出纳米乳液。对得到的纳米乳液进行了评价。结果如表3所示。

[0196] (比较例3)

[0197] 不添加防腐剂,并将各成分的重量比变更为表3记载的重量比,除此之外,通过与实施例19相同的方式制备出纳米乳液。对得到的纳米乳液进行了评价。结果如表3所示。

[0198] (结果3)

[0199] 如表3所示,当使用双胍系化合物作为防腐剂时,与表面活性剂、油及难水溶性功能性成分无关,根据方法A,第21天活菌数同样不足播种后活菌数的0.01%,而根据方法B,5种试验菌中,同样至少一种试验菌的第28天活菌数为播种后活菌数的0.01%以上且不足100%,且不存在第28天活菌数为播种后活菌数的100%以上的试验菌。

[0200] 另外,在对第21天纳米乳液的观察中,液状是均匀且透明的。

[0201] 进而,可知当含有聚氨丙基双胍作为所述双胍系化合物,且优选为含有相对于纳米乳液的总重量为0.005重量%~0.03重量%的聚氨丙基双胍时,可以得到具有防腐效果的稳定的纳米乳液。

[0202] (比较例4~14)

[0203] 使用离子交换水代替柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液(pH=4.8),并将表面活性剂、油、难水溶性功能性成分及防腐剂变更为表4记载的成分及重量比,除此之外,通过与实施例1相同的方式制备出纳米乳液。对得到的纳米乳液进行了评价。结果如表4所示。

[0204] [表4]

[0205]

分类	成分名	比较例4	比较例5	比较例6	比较例7	比较例8	比较例9	比较例10	比较例11	比较例12	比较例13	比较例14	
表面活性剂	离子交换水①	66.27	63.32	66.29	63.41	64.50	66.00	64.50	66.00	63.80	65.49	64.99	
	聚氧乙烯(35)蓖麻油	24.97	24.95										
	聚山梨酯80			24.99	24.99	28.00	28.00	28.00	28.00	28.00			
油	聚氧乙烯(9)油基醚										10.01	10.00	
	聚氧乙烯(7)月桂基醚										10.01	10.00	
	中链脂肪酸甘油三酯	2.54	2.53	2.51	2.51	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	2.99		
难水溶性功能成分	角鲨烷											3.01	
	辅酶Q10	0.50	0.50	0.50	0.50								
	甘草酸硬脂酯										0.30		
防腐剂或防腐剂水溶液	$\gamma$ -谷维素											0.80	
	对羟基苯甲酸甲酯	0.20	0.21	0.20	0.20	0.15			0.20	0.13			
	对羟基苯甲酸丁酯		0.10		0.15	0.15	0.15	0.15					
	苯氧乙醇	0.10	0.15	0.10	0.10	0.15	0.15	0.22	0.10	0.39	1.20	1.20	
	1,2-丙二醇	2.71	4.12	2.70	4.07								
	1,3-丁二醇												
	乙基己基甘油					4.06	2.70	4.06	2.71	4.68			
	离子交换水②	2.71	4.12	2.70	4.07								
	防腐性试验	pH	7.1	7.0	7.0	7.0	6.9	7.0	7.0	6.9	6.9	6.9	7.0
		粒径 (nm)	15.97	15.67	11.01	11.20	9.333	9.510	10.01	10.01	10.20	9.293	11.43
粒度分布指标PDI		0.039	0.016	0.056	0.03	0.038	0.068	0.042	0.042	0.037	0.072	0.025	
平均粒径为100 nm以上的亚峰 (%)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
表面活性剂/(油+难水溶性成分)		8.23	8.23	8.30	8.30	9.34	9.34	9.34	9.34	9.34	9.34	6.64	
难水溶性成分的LogP		11	11	11	11	-	-	-	-	-	-	16	
-0.38×[LogP]+5.169		0.989	0.989	0.989	0.989	-	-	-	-	-	-	-0.911	
播种后 (个/g)		220,000	220,000	220,000	220,000	200,000	200,000	200,000	200,000	200,000	200,000	460,000	
21天后 (个/g)		<10	40,000	520,000	<10	510,000	990,000	620,000	620,000	830,000	1,000,000	<10	
防腐性结果		◎	○	×	◎	×	×	×	×	×	×	◎	
防腐性结果	○	○	×	○	×	×	×	×	×	×	○		
21天后的稳定性	×	×	×	×	○	○	○	○	○	○	×		

[0206] (结果4)

[0207] 如表4所示,在比较例4、5、7、13及14中,防腐性得到确认,但稳定性未得到确认。可以认为这是因为要想表现比较例所用的防腐剂的防腐性,必须添加大量的防腐剂,由于添加大量的防腐剂,破坏了纳米乳液的平衡,因此纳米乳液的稳定性降低。在比较例6中,防腐性及稳定性均未得到确认。在比较例8~12中,稳定性得到确认,但防腐性未得到确认。虽然

比较例中存在不含难水溶性功能性成分的纳米乳液,但没有难水溶性功能性成分并不影响防腐性的评价,因此无论有没有难水溶性功能性成分,都可以对防腐性进行评价。

[0208] 换句话说,可知当使用对羟基苯甲酸酯类、链烷二醇类及苯氧乙醇作为防腐剂时,无法得到具有稳定性及防腐性的纳米乳液。可知对乳化粒径较小的纳米乳液的稳定性没有影响且能发挥防腐性的防腐剂是有限的,而使用有机酸(盐)及双胍系化合物是有效的。

[0209] (实施例21)

[0210] 使用山梨酸钾代替苯甲酸钠作为防腐剂,使用异硬脂酸PEG-50氢化蓖麻油代替聚氧乙烯(9)油基醚及聚氧乙烯(7)月桂基醚作为表面活性剂,使用三异辛酸甘油酯代替角鲨烷作为油,并将各成分的重量比变更为表5记载的重量比,除此之外,通过与实施例1相同的方式制备出纳米乳液。对得到的纳米乳液进行了评价。结果如表5所示。

[0211] [表5]

[0212]

分类	成分名	实施例21	实施例22	实施例23	实施例24	实施例25	实施例26
pH调节剂	柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液 (pH=4.8)	71.00	71.00				
	柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液 (pH=5.6)			70.20	70.20	70.50	71.00
表面活性性	异硬脂酸PEG-50氯化蓖麻油	24.00	24.00	24.00	24.00	20.00	20.00
	三异辛酸甘油酯	2.50		3.00			
油	米糠油		2.50		3.00	7.00	7.00
	$\gamma$ -谷维素	0.50	0.50				
难水溶性功能性成分	辅酶Q10			0.80	0.80		
	白藜芦醇					0.50	
防腐剂水溶液	苯甲酸钠						
	山梨酸钾	0.30	0.30		0.30	0.30	0.30
pH	离子交换水	1.70	1.70	1.70	1.70	1.70	1.70
		5.6	5.6	5.8	5.9	5.5	5.5
粒度分布指标:PDI	平均粒度为100 nm以上的亚峰 (%)	20.54	20.16	21.61	21.34	26.54	28.12
	表面活性剂/ (油+难水溶性成分)	0.020	0.047	0.065	0.071	0.048	0.055
难水溶性成分的LogP	平均粒度为100 nm以上的亚峰 (%)	0	0	0	0	0	0
	表面活性剂/ (油+难水溶性成分)	8.89	8.89	6.32	6.32	2.67	-
防腐性试验	播种后 (个/g)	12	12	11	11	2.57	-
	21天后 (个/g)	0.609	0.609	0.989	0.989	4.192	-
防腐性结果	方法A	140,000	140,000	140,000	140,000	140,000	140,000
	方法B	<10	<10	46,000	62,000	<10	<10
21天后的稳定性	防腐性结果	○	○	○	○	○	○
	防腐性结果	○	○	○	○	○	○

[0213] (实施例22)

[0214] 使用米糠油代替三异辛酸甘油酯作为油,并将重量比变更为表5记载的重量比,除此之外,通过与实施例21相同的方式制备出纳米乳液。对得到的纳米乳液进行了评价。结果如表5所示。

[0215] (实施例23)

[0216] 使用苯甲酸钠代替山梨酸钾作为防腐剂,使用柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液 (pH=5.6) 代替柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液 (pH=4.8) 作为pH调节剂,使用辅酶Q10代替  $\gamma$ -谷维素作为难水溶性功能性成分,并将各成分的重量比变更为表5记载的重量比,除此之外,通过与实施例21相同的方式制备出纳米乳液。对得到的纳米乳液进行了评价。结果如表5所示。

[0217] (实施例24)

[0218] 使用山梨酸钾代替苯甲酸钠作为防腐剂,使用米糠油代替三异辛酸甘油酯作为油,并将重量比变更为表5记载的重量比,除此之外,通过与实施例23相同的方式制备出纳米乳液。对得到的纳米乳液进行了评价。结果如表5所示。

[0219] (实施例25)

[0220] 使用山梨酸钾作为防腐剂,使用白藜芦醇代替辅酶Q10作为难水溶性功能性成分,并将各成分的重量比变更为表5记载的重量比,除此之外,通过与实施例24相同的方式制备出纳米乳液。对得到的纳米乳液进行了评价。结果如表5所示。

[0221] (实施例26)

[0222] 不添加难水溶性功能性成分,除此之外,通过与实施例25相同的方式制备出纳米乳液。对得到的纳米乳液进行了评价。结果如表5所示。

[0223] (结果5)

[0224] 如表5所示,当使用有机酸(盐)作为防腐剂时,与表面活性剂、油及难水溶性功能性成分的种类无关,根据方法A,第21天活菌数同样不足播种后活菌数的100%,而根据方法B,5种试验菌中,同样至少一种试验菌的第28天活菌数不足播种后活菌数的100%,且不存在第28天活菌数为播种后活菌数的100%以上的试验菌。此外,虽然实施例26中不含难水溶性功能性成分,但有没有难水溶性功能性成分并不影响防腐性的效果,因此无论有没有难水溶性功能性成分,都可以对防腐性进行评价。

[0225] 另外,在对第21天纳米乳液的目测观察中,液状是均匀且透明的。

[0226] 换句话说,可知当作为有机酸(盐)含有选自所述苯甲酸钠及所述山梨酸钾中的至少任意一种,且所述苯甲酸钠或所述山梨酸钾的含量相对于纳米乳液的总重量为0.30重量%,且pH为6.0以下时,可以得到具有防腐效果的稳定的纳米乳液。

[0227] 产业上的可利用性

[0228] 作为用于制备本发明的一个实施方式所涉及的纳米乳液的组合物以及纳米乳液,通过具有上述构成,从而具有防腐性,且稳定性优异。因此,可以很好地用于化妆品、医药品、食品、工业领域等中的纳米乳液的产品化及销售。