

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 9/51 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200380107729.9

[45] 授权公告日 2008 年 7 月 16 日

[11] 授权公告号 CN 100402019C

[22] 申请日 2003.12.24

[21] 申请号 200380107729.9

[30] 优先权

[32] 2002.12.26 [33] FR [31] 02/16723

[86] 国际申请 PCT/FR2003/003900 2003.12.24

[87] 国际公布 WO2004/060358 法 2004.7.22

[85] 进入国家阶段日期 2005.6.27

[73] 专利权人 考斯尼森斯公司

地址 法国格林内

[72] 发明人 L·朱戈拉

[56] 参考文献

WO0164328A1 2001.9.7

CN1116519A 1996.2.14

审查员 李风云

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司
代理人 陈文青

权利要求书 1 页 说明书 8 页

[54] 发明名称

用制备 PIT 乳液包胶活性脂溶性物质的方法及
制得的乳液

[57] 摘要

本发明涉及通过制备乳液的方法将活性脂溶性物质包胶在纳米胶囊中的方法。本发明方法的特征是，其中包括：(a) 制备水相和油相；(b) 将两相温度升高到转相温度以上；(c) 混合两相；(d) 将活性脂溶性物质混入脂溶性相中；(e) 使温度降低至转相温度；(f) 发生转相之后，乳液存在于连续水相中，使所制得乳液骤冷，降低其温度。本发明还涉及采用本发明方法可制得的乳液，所述乳液的特征是其纳米胶囊平均尺寸小于 300 纳米。

1. 一种通过制备乳液而将脂溶性活性组分包胶在纳米胶囊中的方法，其特征在于：

a) 提供水相和脂肪相，包括 5%到 30%的脂肪物质构成的脂肪相和 45%到 92%的水构成的水相，其亲脂性表面活性剂/亲水性表面活性剂之比在 1/1 和 1/50 之间，水溶性表面活性剂的百分比在 2%和 10%之间，亲脂性表面活性剂的百分比在 1%和 5%之间，所选择的脂肪相组分具有以下功能：

-与转相乳化技术匹配，

-能够提供最低的可能转相温度；

b) 将两相升温至转相温度以上，

c) 将两相混合在一起，

d) 将脂溶性活性组分混入步骤 c) 所得的混合物中，

e) 降温至转相温度，

f) 发生转相之后，乳液存在于连续水相中，使所制得的乳液骤冷，降低其温度。

2. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于进行步骤 c')，其包括在混入活性组分之前，降温至比转相温度高 1 或 2℃。

3. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于步骤 c) 在步骤 b) 之前进行。

4. 如权利要求 1—3 中任一项所述的方法，其特征在于然后分离部分水相，对所制得的乳液进行浓缩。

5. 如权利要求 1—3 中任一项所述的方法，其特征在于通过添加温度低于转相温度的额外量的水相来实施步骤 e)。

6. 如权利要求 1—3 中任一项所述的方法，其特征在于在被混入体系之前，活性组分溶解在额外量的脂肪相中。

7. 如权利要求 1—3 中任一项所述的方法，其特征在于活性组分选自脂溶性维生素，多酚和香料组分。

8. 如权利要求 7 所述的方法，其特征在于脂溶性维生素选自视黄醇，维生素 A 类，维生素 E 和类胡萝卜素。

9. 通过如权利要求 1—8 中任一项所述的方法获得的乳液，其特征在于纳米胶囊的平均尺寸小于 300 纳米。

用制备 PIT 乳液包胶活性脂溶性物质 的方法及制得的乳液

本发明涉及用媒介物处理(vectorize)活性组分领域。

药物和化妆品中的配方功效取决于活性组分，也取决于其释放体系，在化妆品或药物领域中已经对许多用媒介物处理方式进行了研究。

其中值得一提的是纳米颗粒。纳米颗粒是尺寸为 1 到 1000 纳米的胶状颗粒。它们是溶解，捕集或包胶有活性组分的大分子。这些纳米颗粒涉及非常不同的体系，比如纳米球体和纳米胶囊，分别是纳米球体的基体体系和纳米胶囊的储备体系。

纳米球体是聚合物基体中细分散有活性组分的固态基体颗粒。

纳米胶囊是由涂有室温下为固态的薄膜室温下为液态或半液态内核（其含有活性组分）组成的颗粒。

本发明更具体地涉及在纳米胶囊型储备体系中用媒介物处理脂溶性活性组分的领域。纳米胶囊是小囊泡（通常在 100 和 400 纳米之间）的水悬浮体，其刚性薄壁由天然，合成或半合成来源的大分子组成。这些体系能在亲脂性内核中包胶较多的活性组分，这些活性组分通常是亲脂性的，可以通过聚合反应或从预制聚合物获得。已经公开了通过乳化作用配制纳米胶囊的许多方法，以及包括专利 US5079322 或 EP0717989 中所述方法的实施例，都能获得混有脂溶性活性组分的乳液。术语“脂溶性活性组分”特指能溶于化妆品，食物组分，药物或兽药组分所用油性物质中的任何化合物或混合物，或者由于其性质而具有优点的任何化合物。某些脂溶性活性组分对置于高于 50℃ 的温度是很敏感的，对光和氧化反应也是敏感的。目前用媒介物处理这些活性组分所用的一种解决方法是将其配制成乳液。但是，由于它们的不稳定性，在乳化体系中使用这些脂溶性活性组分时，在过程的最后将它们加入温度低于 50℃ 的水包油乳化体系中，然后随意分散，特别是在水相中，因此会被周围介质部分破坏。

因此这些方法并不完全令人满意，这是因为混入的活性组分量不足以达到要求的活性，或者是因为稳定性不合适，或者是因为制造方法很难实现工业化。

为了改进这些配方，提出了通过转相而进行乳化的方法，被称为“PIT（转

相温度)乳化”，比如用于制得含有活性组分的水包油乳液的专利 W020011975, EP1093795 或 W0200071676 中所述的方法。这些方法包括将活性组分混入油相中，将部分水相加入制得的混合物中，在搅拌条件下加热至转相温度之上，加入剩余的水相并冷却。比如，W0200164328 公开了一种通过多个升温 and 降温循环基于油/水乳液转相而制备脂类纳米胶囊的方法。所制得的乳液是非常细微的，不需要均化步骤。这些方法能够制造非常细微（0.1 到 0.3 微米）而且非常稳定的乳液分散体，因为在转相过程中，界面张力是最低的，能够制得非常细微的液滴。但是，温度任选反复升高到发生转相的相与由于过多经受 50℃ 以上温度而易于发生物理或化学降解的活性组分配方是不相容的。

在本发明中，脂类纳米胶囊是通过将乳液升温至转相温度之上从而引起转相的乳化方法而配制的，但是该方法通过将活性组分混入连续油相而能够保留活性组分，从而不使其在转相温度之上接触水相。

具体地说，在高于转相温度时将脂溶性活性组分混入配方中，即当乳液处于连续油相状态时（油包水乳液），能够使活性组分很好地分散在油相中，限制其与水相的接触，并且令人吃惊地发现，虽然温度很高，但是由于混合之后马上使乳液骤冷，因而在该温度的停留时间非常短，所以降解现象是有限或者是不会出现的。

本发明涉及通过制备乳液而将脂溶性活性组分包胶在纳米胶囊中的方法，其特征在于：

- a) 提供水相和脂肪相，
- b) 将两相升温至高于转相温度，
- c) 将两相混合在一起，
- d) 将脂溶性活性组分混入脂溶性相中，
- e) 降温至转相温度，

f) 在发生转相以后，乳液存在于连续水相中，使制得的乳液骤冷，降低其温度。

一种变化方法是，在步骤 c) 之后进行步骤 c')，其包括在混入活性组分之前，降温至略高于转相温度。

该降温可以是被引起的或者是自然发生的。

在一种变化方法中，可以任其自然降温或者通过骤冷操作使温度降至要求值。

本发明还涉及如权利要求中所述的方法，其特征是，步骤 c) 在步骤 b) 之前进行。在该变化方法中，在升温之前或在升温过程之中，但是在达到转相温度之前，将两相混合。然后使制得的乳液升温至转相温度以上，并混入活性组分。

在本发明的一种变化方法中，然后通过分离部分水相对制得的乳液进行浓缩。

优选通过切向超滤作用进行该浓缩步骤。

在本发明中，“骤冷”步骤 f) 是通过添加温度至少低于转相温度，任选低于室温的额外量的水相而进行的。这种突然而迅速的冷却步骤能够降低乳液温度，缩短活性组分暴露于升高温度的时间。

还可以使用热交换冷却系统或者通过添加液化气体，比如氮气，来进行骤冷步骤。

术语“略高于转相温度”是指比转相温度高几度，实际上高 1 或 2℃，事先通过监控体系的电导率用实验方法或通过目视观察确定该体系的转相温度。

通过这种方法被包胶的活性组分中，更值得一提是“不稳定”脂溶性活性组分，即置于 40℃ 以上温度超过 30 分钟会发生降解的活性组分，或者因为配方中水的存在而对氧化反应很敏感的活性组分，或者因为 pH 变化，UV 辐射或存在容易导致与其发生副反应的物质而被降解的活性组分。

能够采用该方法进行包胶的脂溶性活性组分实例包括：

- 脂溶性维生素及其衍生物，比如维生素 A 类系列（视黄醇，视醛和视黄酸），类胡萝卜素系列，和生育酚及其衍生物，

- 多酚，比如黄酮类（比如：类异黄酮，栲精），芪（比如：白藜芦醇），儿茶素（比如：表儿茶素 3-棓酸酯，表棓儿茶素 3-棓酸酯），

- 香料组分，比如香兰素，吲哚，和更常用的精油，比如柑橘类水果或熏衣草的精油，

- 脂溶性药物活性组分，比如：氟伐他汀，酮洛芬，维拉帕米，阿替洛尔，灰黄霉素，雷尼替丁。

在本发明的方法中，乳液包括构成脂肪相的 5%到 30%的脂肪物质，和构成水相的 45%到 92%的水。脂肪相相对水相的比例取决于待包胶活性组分的量和乳液的种类。脂肪相的比例对所制得纳米胶囊的尺寸也有影响。

脂肪相组分选自石蜡衍生物或者有些复杂的甘油三酸酯。对于这些组分的

选择取决于待包胶亲脂性活性组分的性质，也取决于它们对转相温度的潜在影响，或者甚至取决于它们对所制得纳米胶囊尺寸的影响。

待包胶活性组分的性质会对脂肪相组分的选择产生影响，因为所选择的组分应当具有以下功能：

- 活性组分在该相中具有可能的溶解度，

- 它们对活性组分是中性的，即它们对于活性组分必须不具有氧化性，即它们必须具有低酸值，必须是非酸性的，必须具有低碘值，

- 适合于转相乳化技术，

- 能够提供最低的可能转相温度。

转相温度太高时，可以向介质中添加能降低该转相温度的组分。

具体地说，某些由于能溶解活性组分而容易被选中组分的更明显亲脂性质会导致提高转相温度，因为表面活性剂和油之间疏水键的加强会增加使体系反转所需要的能量。脂肪相组分的极性对转相温度也有影响：组分极性越大，则转相温度越高。另一方面，具有最低可能碘值的饱和组分能够降低转相温度。

虽然在转相温度以上的停留时间非常短，但是仍然设法配制转相温度尽可能低的乳液。

因此，脂肪相组分优选选自矿物油或矿物油取代物，比如异十六烷，硅氧烷，特别是环甲基硅酮或聚二甲基硅氧烷，C8 到 C12 甘油三酸酯，比如癸酸和辛酸甘油三酯，及其混合物。

乳化体系的选择也是一个重要标准，对所制得乳液的稳定性以及粒度都会产生影响。两个数值能够表征一种乳化体系，亲脂性表面活性剂/亲水性表面活性剂之比（LS/HS 比）以及表面活性剂总百分比。

本发明所用乳化体系选自 LS/HS 比在 1/1 和 1/50 之间的体系。水溶性表面活性剂的百分比优选在 2%和 10%之间，亲脂性表面活性剂的百分比优选在 1%和 5%之间。

水溶性表面活性剂特别选自乙二醇酯，丙三醇酯，糖醇酯，脱水山梨糖醇酯和聚乙二醇酯。对于聚乙二醇酯，特别选择碳链为 10 到 22 个碳原子，而且聚乙二醇单体数为 5 到 30 个的物质。这些水溶性表面活性剂还可以选自聚乙二醇的脂肪族烷基醚，其脂肪醇选自含有 10 到 22 个碳原子，单体数在 5 和 30 之间的醇。

还可以向混合物中添加亲脂性表面活性剂；这些表面活性剂的特征是，作

为单独或主要的乳化剂时，能够形成 W/O 乳液。在这些乳化剂中，值得一提的是脂肪酸的单甘油酯和多甘油酯，硅氧烷乳化剂，比如鲸蜡基二甲基硅酮共聚醇，以及聚乙二醇的多羟基硬脂酸酯。

在本发明的一个实例中，可以向水相中加入盐。已经证明，添加盐能够减少极性基团与水之间的相互作用，使表面活性剂亲水性下降，并因此降低 CMC。另外，它们产生的屏蔽效应有助于极性基团之间的靠近。

而且，研究揭示，改变盐浓度会使转相区域位移。盐浓度越高，则转相温度越低。

可以在一种或另一种相中加入其它组分；值得一提的例子包括防止水相中某些微生物生长的防腐剂。

向体系中添加抗氧化剂能防止损害脂类相中的某些可容易氧化的化合物。它们选自，比如丁羟基茴香醚（BHA），丁基羟基甲苯（BHT），棕榈酸丙酯， α -生育酚和 EDTA。这些抗氧化剂的使用浓度是 0.01%到 3%；比如，BHT 的使用浓度是 0.01%到 1%， α -生育酚的浓度是 0.1%到 3%，EDTA 的浓度是 0.05%到 2%。

在本发明的方法中，搅拌速度在 100 和 3000 转/分之间。具体地说，在乳化过程中，破裂（高剪切区域）和聚结（低剪切区域）之间存在动态平衡。搅拌速度影响破裂和聚结，因此该搅拌速度对乳液的尺寸分布和稳定性都产生影响。

在本发明的方法中，按照以下方法检测转相：

-目视观察制剂：产生纳米颗粒形式的体系通过初始体系外观的变化由目视观察得到反映，其外观从不透明的白色变成半透明的白色。对于分散很差的乳液，转相时其外观有时候会变成略带蓝色，

-或者测量电导率，当乳液从油包水体系变成水包油体系时，电导率会增加。

具体地说，当乳液从油包水体系变成水包油体系时，电导率会增加。富含电解质的连续水相具有高电导率的特征。PIT 区被定义为其中的介质电导率从零（表示连续油相）变成几微西门子/厘米的区域。这种变化在称为 PIT 区的温度范围内发生。

通过称为光散射的光学测量方法测量粒径，该方法基于各种物理和数学定律则，包括 PCS（光子相关光谱学）。测量原理基于对布朗运动颗粒速度的研究，小颗粒振动明显而且运动迅速，而粒径较大的颗粒几乎不振动，而且运动

更慢。在建立数学模型之后，能够通过光束与颗粒的相互作用来测定粒径。

本发明还涉及通过该方法获得的脂类纳米胶囊，其平均粒度小于 300 纳米，优选平均为 150 纳米。

本发明的乳液说明如下。

实施例 1:

配制含有以下组分的脂肪相:

-乙酸生育酚酯 (乙酸维生素 E 酯)	0.5%
-硬脂酸甘油酯和十六/十八醇聚氧乙烯(12)醚和十六/十八醇聚氧乙烯(20)醚和十六/十八醇 (Emulgade SEV)	3%
-cetareth-20 (Eumulgin B2)	2%
-异十六烷 (Arlamol HD)	6%
-环甲基硅酮 (Dow Corning 345)	3%
-丁基羟基甲苯 (BHT)	0.1%

配制含有以下组分的水相:

-EDTA 的钠盐 (BASF (EDTA 二钠))	0.5%
-去矿化水	25%

将以上配制的两相加热至 85°C。

在 700 转/分的前切搅拌条件下将水相加入脂肪相中，将两相混合。

在 81°C 搅拌两相形成乳液，然后将活性组分视黄醇的 7%辛酸甘油三酯溶液混入该乳液中。

转相在 73°C 发生，通过电导率增加超过 1 微西门子/厘米检测到生转相。

将含有防腐剂，Glydant Plus Liquid (DMDM 乙内酰脲和丁基氨基甲酸碘丙炔酯) (Lonza Inc. 出售) (0.5%) 和水 51.9% 的附加水相迅速混入以上制得的含视黄醇的乳液中。

然后通过切向超滤方法浓缩乳液。

实施例 2:

按照与实施例 1 相同的方法，用以下相为原料制备乳液:

脂肪相:

-PEG-30 二聚羟基硬脂酸酯	2%
------------------	----

-PEG-6 硬脂酸酯和十六烷基聚氧乙烯(12)

醚和硬脂基聚氧乙烯(20)醚 6%

-异十六烷 6%

-环甲基硅酮 3%

-乙酸生育酚酯 0.5%

-丁基羟基甲苯 0.1%

水相:

-EDTA 二钠 0.2%

-去矿化水 25%

活性组分:

视黄醇, 7%的辛酸甘油三酯溶液

转相在 71°C 发生。

附加水相:

-二葡萄糖酸双氯苯双胍己酯 0.5%

-水 49.7%

实施例 3:

按照与实施例 1 相同的方法, 用以下相制备乳液:

脂肪相:

-PEG-30 二聚羟基硬脂酸酯 2%

-PEG-6 硬脂酸酯和 ceteth-12 和 steareth-20 6%

-异十六烷 6%

-环甲基硅酮 3%

-乙酸生育酚酯 0.5%

-丁基羟基甲苯 0.1%

-辛酸/癸酸甘油三酯 6%

水相:

-EDTA 二钠 0.2%

-去矿化水 25%

活性组分:

视黄醇, 0.33%的辛酸甘油三酯溶液

转相在 80°C 发生。

附加水相：

-二葡萄糖酸双氯苯双胍己酯	0.5%
-对羟基苯甲酸甲酯钠	0.2%
-水	50.17%

在本发明方法的优点中，值得一提的是制得液滴的尺寸，小于 300 纳米，其具有如下优点：

-所混入活性组分的生物利用率提高，因为包胶活性组分的颗粒尺寸小能促进乳液的渗透作用，所混入活性组分的生物利用率提高使产物中的最终浓度能低于标准包胶体系，减少可能的副作用，

-成品的物理稳定性更好；具体地说，粒度较小，由于不会发生陈化和聚结现象，则该体系的物理稳定性更大，

-产生单分散性体系（多分散性指数 <0.25 ）：由于纳米胶囊的尺寸均一致，所以限制了 Oswald 陈化现象，

-由于需要的能量减少，所以该制造方法比标准乳化方法更快而且更经济。