

乳化脂质体组合物及其制备方法

相关申请的交叉引用

本申请主张在 2017 年 05 月 23 日在美国提交的美国专利申请号 No. 62/510,216 的优先权，其全部内容通过引用包含于此。

技术领域

本发明是关于一种脂质体溶液，尤其是关于一种乳化脂质体组合物及其制备方法。

背景技术

脂质体 (Liposome) 主要是以磷脂质所制成，是由包括外露的亲水层以及内部的疏水层的脂双层结构所形成的球形囊泡。由于脂质体有着与生物体细胞膜相似的脂质结构，因此具有良好的生物兼容性 (biocompatible) 及生物降解性 (biodegradable)，可广泛用作药物施用、释放或相关成分传递的载体。例如将有效成分包裹在脂质体载体中后施用，不但具有增加活性成分稳定度、减少毒性与适用多种成分运输等优点，也可通过其脂质特性与尺寸大小，减少过敏情形的产生、加速身体的代谢，并加强药物或有效成分的穿透性。

除了应用于药物传递，近年来脂质体已逐渐应用于保养品或化妆品中。特别是保养品部分，由于吸收性直接影响其中有效成分的作用与效果，所以是否容易吸收或渗透的特性一直是各制造商或消费者选择的重要考虑。特别的是，由于保养品或化妆品涂抹在皮肤上，而皮肤是人体对于外来物质重要的第一道屏蔽，无法轻易渗透，因此该些保养相关溶液对于皮肤的渗透性、渗透速率，就会影响其中保养成分对皮肤或更深层组织的作用。因此，若能通过脂质体的特性，让包裹其中的有效成分传递至皮肤深层，将能更有效发挥保养品或化妆品的保养或促进作用。然而一般制备过程中制备出的脂质体，其粒径过于庞大，并不利于皮肤的渗透与吸收；且因为体较较大，在载体的稳定度上较为不足，其成分容易因脂质体破裂而外漏，大幅降低脂质体传递

与作用的效果。

发明内容

本发明的一个目的在于提供一种乳化脂质体组合物，通过乳化后的脂质体溶液中较小粒径的脂质体，促进所包裹有效成分的渗透与吸收。

本发明的另一个目的在于提供一种具有优良保湿效果、抗氧化力的乳化脂质体组合物，通过数种具保湿与抗氧化效果的有效成分，结合脂质体的渗透作用，提升皮肤的保湿能力与抗氧化能力。

本发明的又一个目的在于提供一种具有耐高温灭菌处理特性的脂质体组合物，使其中的脂质体在高温处理后仍能维持稳定的结构，以能适用于各种产品的前处理灭菌流程。

本发明的再一个目的在于提供一种乳化脂质体组合物的制备方法，在高压与适当温度下进行乳化均质作用，制备出含有粒径较小脂质体的乳化脂质体组合物。

在本发明的一个实施例中，该乳化脂质体组合物可包括磷脂质，该磷脂质中所包含的磷脂酰乙醇胺（phosphatidyl ethanol amine）与磷脂酰胆碱（Phosphatidylcholine）的重量比可为 3~6: 1，较佳为 4: 1。

在本发明的一个实施例中，该乳化脂质体组合物形成的脂质体在 95℃ 下处理 30 分钟后仍可维持完整结构。

在本发明的一个实施例中，以该乳化脂质体组合物为 100 重量%计，该磷脂质的含量可为约 0.1 重量%~2 重量%。

在本发明的一个实施例中，该乳化脂质体组合物可包括：由 3 重量%~7 重量%的 1,3-丁二醇（Butane-1,3-diol）、0.4 重量%~0.7 重量%的羟基苯乙酮（Hydroxyacetophenone）与 0.4 重量%~0.7 重量%的己二醇（Hexane-1,6-diol）组成的第一组分群；由 1 重量%~5 重量%的甘油（Glycerol）、0.01 重量%~0.3 重量%的黄原胶（Xantham Gum）与 0.1 重量%~0.3 重量%的水解小核菌胶（Hydrolyzed sclerotium gum）组成的第二组分群；由 0.5 重量%~10 重量%的有效成分与 0.1 重量%~2 重量%的卵磷脂（Lecithin）组成的第三组分群；以及水。

在本发明的一个实施例中，该乳化脂质体组合物中的有效成分可选自由红藜萃取物、椰子油、抗敏感植物复合物、锁水磁石、糖基海藻糖（Glycosyl trehalose）以及它们的组合组成的组。

在本发明的另一个实施例中，该有效成分可由 0.1 重量%~2 重量%的红藜萃取物、0.1 重量%~2 重量%的椰子油、0.1 重量%~2 重量%的抗敏感植物复合物、0.1 重量%~2 重量%的锁水磁石与 0.1 重量%~2 重量%的糖基海藻糖组成。

在本发明的再一个实施例中，该乳化脂质体组合物中所形成的脂质体的粒径可为 10 nm~1000 nm，较佳为 300 nm~400 nm，更佳为约 350 nm。

在本发明的另一实施例中，提供一种乳化脂质体组合物的制备方法，包括以下步骤：制备第一溶液，提供 3 重量%~7 重量%的 1,3-丁二醇、0.4 重量%~0.7 重量%的羟基苯乙酮以及 0.4 重量%~0.7 重量%的己二醇，将其均匀混合分散后，可在 60℃~80℃下进行加热，直到溶液变成透明状且无未溶解颗粒，降温至 25℃~30℃；制备第二溶液，提供 1 重量%~5 重量%的甘油、0.01 重量%~0.3 重量%的黄原胶以及 0.1 重量%~0.3 重量%的水解小核菌胶，均匀混合分散后，加入 74 重量%~94.4 重量%水。之后可在 60℃~80℃下进行加热，直到胶体无结块现象，降温至 25℃~30℃备用；制备第三溶液，提供 0.5 重量%~10 重量%的有效成分以及 0.1 重量%~2 重量%的卵磷脂，加入该第二溶液中后，搅拌均匀。搅拌时可在 1500 rpm~3500 rpm 的转速下进行 5 分钟~15 分钟；制备第四溶液，将该第三溶液在 300 bar~600 bar 的压力以及 25℃~30℃的温度下进行均质化处理；以及将该第四溶液加入该第一溶液中，搅拌均匀。搅拌时可以在 1500 rpm~3500 rpm 的转速下进行 5 分钟~15 分钟。

在本发明的一个实施例中，该乳化脂质体组合物的制备方法中该有效成分可选自由红藜萃取物、椰子油、抗敏感植物复合物、锁水磁石、糖基海藻糖以及它们的组合组成的组，但并不仅限于此。

在本发明的另一个实施例中，该乳化脂质体组合物的制备方法中该有效成分可由 0.1 重量%~2 重量%的红藜萃取物、0.1 重量%~2 重量%的椰子油、0.1 重量%~2 重量%的抗敏感植物复合物、0.1 重量%~2 重量%的锁水磁石与 0.1 重量%~2 重量%的糖基海藻糖组成。

在本发明的再一个实施例中，通过前述制备方法制备的乳化脂质体组合中所形成的脂质体的粒径可为 10 nm~1000 nm，较佳为 300 nm~400 nm，更佳为约 350 nm。

附图说明

图 1 是本发明实施例制备的脂质体溶液的粒径分布分析的比较结果图，其中（A）为实施例 1 制备的乳化脂质体组合物，（B）为实施例 2 制备的一般脂质体溶液。

图 2 是本发明实施例 1 制备的乳化脂质体组合物在原子力显微镜下所观察的脂质体的图像。

图 3 是本发明实施例 1（试验组）与实施例 2（对照组）制备的脂质体溶液在手臂皮肤保湿性测试中的比较结果图。

图 4 是本发明实施例 1（试验组）与利用不同卵磷脂（比较组）制备的脂质体溶液的脂质体结构稳定性测试的比较结果图。

图 5 是制备本发明实施例 1（试验组）使用的卵磷脂所含成分（A 与 B）以及试验组（C）与比较组（D）的卵磷脂所含成分的分析图。

图 6 是本发明实施例 1（试验组）与实施例 2（对照组）制备的脂质体溶液在脸部皮肤保湿性测试中的比较结果图。

图 7 是本发明实施例 1（试验组）与实施例 2（对照组）制备的脂质体溶液对在黑色素指数影响中的比较结果图。

图 8 是本发明实施例 1（试验组）与实施例 2（对照组）制备的脂质体溶液在紫外线斑点数影响中的比较结果图。

图 9 是本发明实施例 1（试验组）与实施例 2（对照组）制备的脂质体溶液在皮肤发红程度影响中的比较结果图。

图 10 是本发明实施例 1（试验组）与实施例 2（对照组）制备的脂质体溶液在皱纹减少比例的影响中的比较结果图。

具体实施方式

以下将进一步说明本发明的实施方式，下述所列举的实施例是用于阐明

本发明，而非用以限定本发明的范围，对于本领域普通技术人员来说，在不脱离本发明的精神和范围内，应当可做若干改进与润饰，因此本发明的保护范围应当以权利要求书所界定的范围为准。

首先准备适当量的用于制备乳化脂质体组合物所需的组分，其中，羟基苯乙酮（商品名：SymSave）购自富莉萨有限公司；黄原胶（商品名：Rhodicare T）购自顶韵实业有限公司；水解小核菌胶（商品名：BioNest-Chcogum HG）购自嘉诚化学股份有限公司；红藜萃取物购自大江生医股份有限公司；椰子油购自博丹有限公司；抗敏感植物复合物（商品名：BIOPHYTEXTM LS 9832）购自百贸股份有限公司；锁水磁石购自迦威实业股份有限公司；糖基海藻糖（商品名：Tornare）购自香林企业股份有限公司；以及卵磷脂（商品名：SOLEC）购自美国 Solae, LLC 公司，其可为大豆卵磷脂等。前述组分并不限于所购买的来源，具有相同或近似的组分均可使用。其余用于制备的化合物或溶液也不限于所购买的来源，只要组分相同即可。

实施例 1 乳化脂质体组合物的制备

请参照以下表 1 所列组分，以乳化脂质体组合物为 100%重量计，准备 3 重量%~7 重量%的 1,3-丁二醇、0.4 重量%~0.7 重量%的羟基苯乙酮以及 0.4 重量%~0.7 重量%的己二醇组成的第一组分群的各组分，将它们均匀混合分散后，在 60℃~80℃下进行加热，直到溶液变成透明状且无未溶解颗粒，降温至 25℃~30℃备用，此时制备的溶液被称为第一溶液。另外准备由 1 重量%~5 重量%的甘油、0.01 重量%~0.3 重量%的黄原胶以及 0.1 重量%~0.3 重量%的水解小核菌胶组成的第二组分群的各组分，同样先均匀混合分散，后加入 74 重量%~94.4 重量%的去离子水，在 60℃~80℃下进行加热，直到胶体无结块现象，降温至 25℃~30℃备用，此时制备的溶液被称为第二溶液。接着，将由 0.1 重量%~2 重量%的红藜萃取物、0.1 重量%~2 重量%的椰子油、0.1 重量%~2 重量%的抗敏感植物复合物、0.1 重量%~2 重量%的锁水磁石、0.1 重量%~2 重量%的糖基海藻糖以及 0.1 重量%~2 重量%的卵磷脂组成的第三组分群的各组分，依序加入第二溶液中，再以 1500 rpm~3500 rpm 的转速搅拌 5 分钟~15 分钟，直到均匀为止，此时制备的溶液被称为第三溶液。之后，用高压均质乳化机将第三溶液在 300 bar~600 bar 的压力以及 25℃~30℃温度下

进行均质化处理, 经此处理的溶液被称为第四溶液。最后, 将第四溶液加入前述制备的第一溶液中, 在 1500 rpm~3500 rpm 的转速下搅拌 5 分钟~15 分钟, 即完成乳化脂质体组合物的制备。

表 1

组分群	组分	重量比 (%)
-	水	74-94.4
第一组分群	1,3-丁二醇	3-7
	羟基苯乙酮	0.4-0.7
	己二醇	0.4-0.7
第二组分群	甘油	1-5
	黄原胶	0.1-0.3
	水解小核菌胶	0.1-0.3
第三组分群	红藜萃取物	0.1-2
	椰子油	0.1-2
	抗敏感植物复合物	0.1-2
	锁水磁石	0.1-2
	糖基海藻糖	0.1-2
	卵磷脂	0.1-2

实施例 2 一般精华液溶液的制备

本实施例中, 制备一般精华液溶液所需的组分来源可与前述实施例 1 相同。制备时请参照以下表 2 所列组分, 以脂质体组合物为 100%重量计, 准备 3 重量%~7 重量%的 1,3-丁二醇、0.4 重量%~0.7 重量%的羟基苯乙酮以及 0.4 重量%~0.7 重量%的己二醇组成的第一组分群的各组分, 将其均匀混合分散后, 在 60℃~80℃下进行加热, 直到溶液变成透明状且无未溶解颗粒, 降温至 25℃~30℃备用, 此时制备的溶液被称为第一溶液。另外准备由 1 重量%~5 重量%的甘油、0.01 重量%~0.3 重量%的黄原胶以及 0.1 重量%~0.3 重量%的水解小核菌胶组成的第二组分群的各组分, 同样先均匀混合分散, 后加入 76 重量%~94.5 重量%的去离子水, 在 60℃~80℃下进行加热, 直到胶体无结块现

象，降温至 25℃~30℃备用，此时制备的溶液被称为第二溶液。接着，将由 0.1 重量%~2 重量%的红藜萃取物、0.1 重量%~2 重量%的椰子油、0.1 重量%~2 重量%的抗敏感植物复合物、0.1 重量%~2 重量%的锁水磁石以及 0.1 重量%~2 重量%的糖基海藻糖组成的对比第三组分群的各组分，依序加入第二溶液中，再以 1500~3500 rpm 的转速搅拌 5 分钟~15 分钟，直到均匀为止，此时制备的溶液被称为对比第三溶液。之后，将对比第三溶液加入前述制备的第一溶液中，在 1500 rpm~3500 rpm 的转速下搅拌 5 分钟~15 分钟，即完成一般脂质体溶液的制备。

表 2

组分群	组分	重量比 (%)
-	水	76-94.5
第一组分群	1,3-丁二醇	3-7
	羟基苯乙酮	0.4-0.7
	己二醇	0.4-0.7
第二组分群	甘油	1-5
	黄原胶	0.1-0.3
	水解小核菌胶	0.1-0.3
第三组分群	红藜萃取物	0.1-2
	椰子油	0.1-2
	抗敏感植物复合物	0.1-2
	锁水磁石	0.1-2
	糖基海藻糖	0.1-2

实施例 3 脂质体组合物中脂质体的粒径分布分析

将实施例 1 制备的乳化脂质体组合物作为试验组，而以实施例 2 制备的一般脂质体组合物作为对照组，进行以下粒径分布的分析。首先，取 2 ml 实施例 1 制备的乳化脂质体组合物，以 1:1 (v/v) 的去离子水稀释，同样地，也取出 2 ml 实施例 2 制备的脂质体组合物，以 1:1 (v/v) 的去离子水稀释。再分别取出 2 ml 稀释后的溶液以动态光散射法 (Dynamic light scattering ,

DLS) 进行粒径分析, 其粒径分布情形的结果以检测强度显示, 如图 1 所示。

由图 1 中 (A) 的结果可知, 通过本发明特殊组分与制备方法制备的乳化脂质体组合物 (试验组), 粒径大小范围在 100 nm~1000 nm 之间, 而在 40 nm~200 nm 以及 200 nm~1000 nm 之间有较多的分布, 其平均粒径大小为 350 nm, 而由图 1 (B) 以一般制备方式所获得的脂质体溶液 (对照组), 其平均粒径大小则为 4716 nm, 粒径显然比试验组大出很多。因此, 通过本发明实施例的组分以及制备方法制备的乳化脂质体组合物, 因为具有较小的粒径分布, 可有效帮助皮肤的渗透与吸收。

进一步, 将本发明实施例 1 制备的乳化脂质体组合物置于云母基片上, 利用原子力显微镜 (Atomic Force Microscope System with ScanAsyst, Dimension Icon 公司) 进行观察, 其结果如图 2 所示。由图 2 的结果可发现, 通过本发明制备的乳化脂质体组合物, 可使脂质体具有双层结构。基本上, 所述第三组分群的成分会包裹在脂质体所形成的双层膜上, 而在脂质体核心空腔中则会包裹第一组分群、二组分群与稍许第三组分群的成分。

实施例 4 乳化脂质体组合物的经皮吸收测试

同样准备前述实施例 1 与 2 制备的脂质体溶液分别作为试验组与对照组。取适量脂质体组合物与 0.1 μg ~1 μg 的 Dil 荧光染料 (DiTC₁₈ (3)) 均匀混合后, 涂抹在处理后的猪耳朵皮肤上, 分别在施用后 0 分钟、5 分钟、15 分钟以及 8 小时后, 利用共轭双焦显微镜观察并拍摄结果。

由观察结果可知, 试验组在 5 分钟内即可观察到皮下有明显红色荧光渗透, 并在施用 15 分钟后, 渗透深度即已达约 200 μm 。相较之下, 对照组在施用 15 分钟后, 渗透深度仅约 30 μm , 显示出: 通过本发明制备的乳化脂质体组合物, 具有极佳的渗透力, 并能迅速渗透至皮肤内。

实施例 5 脂质体组合物的手臂皮肤保湿性测试

同样准备前述实施例 1 与 2 制备的脂质体组合物分别作为试验组与对照组。分别取适量脂质体组合物涂抹在受测者手臂内侧, 在施用后第 0 小时、0.5 小时、1 小时、2 小时、3 小时、4 小时、5 小时、6 小时、7 小时与 8 小时, 以肌肤含水率测量探头 (Courage+Khazaka electronic GmbH 公司) 进行肌肤含水率的测定, 其结果如图 3 所示。由图 3 结果可知, 施用试验组的乳

化脂质体组合物时，在任何测量时间点处，其平均肌肤含水量均比对照组高出约 14%~20%，且经过 8 小时后，试验组的平均肌肤含水量仍然较使用前高出 26%，显示出：通过本发明制备的乳化脂质体组合物不但具有优异的保湿效果，且具有持久保湿的特性。

实施例 6 脂质体组合物中脂质体的结构完整性测试

准备前述实施例 1 制备的脂质体组合物作为试验组，同样以实施例 1 相同的组分以及方法，但将卵磷脂替换以其他市售的卵磷脂（EMULMETIK 900, Lucas Neyer Cosmetics 公司）制备的脂质体组合物作为比较组。分别将试验组与比较组以相当于灭菌的加热条件下，在 95℃ 下加热 30 分钟，而后测量其粒径、浓度，并观察其脂质体的结构，其结果如图 4 所示。由图 4 结果可知，通过本发明制备的乳化脂质体组合物在高温加热后其结构依然完整，即其结构稳定性比较组高。有耐高温的特性，则用于须灭菌的产品中，将可大幅提升产品的稳定度。

实施例 7 脂质体组合物中卵磷脂的差异性比对

将前述实施例 1 所使用的卵磷脂以及前述实施例 6 所使用的卵磷脂进行 NMR 光谱比对，其结果分别如图 5 中的 (C) 与 (D) 所示。图 5 中的 (A) 与 (B) 分别是卵磷脂中所含磷脂酰胆碱以及磷脂酰乙醇胺的化学结构式，由 (C) 可知，实施例 1 试验组中所使用卵磷脂中所含磷脂酰乙醇胺与磷脂酰胆碱的比例大约为 4:1，而 (D) 则显示比较组的比例约为 1:1。经推测，可能是因为磷脂酰胆碱的胺基较多，造成比较组中脂质体结构的不稳定。

实施例 8 脂质体组合物的脸部临床测试

准备前述实施例 1 与 2 制备的脂质体组合物在适当稀释后分别作为试验组与对照组。之后，将干燥未添加任何成分的面膜切割分成左右二片备用。其中一片以 10 ml 试验组的稀释液浸湿，另一片则以 10 ml 对照组的稀释液浸湿，之后，将此左右二片面膜铺覆在 10 位受试者的左右脸上作用约 15 分钟。每周施用 3 次，并分别在第 0、1、2、4 周，观察或测试以下脸部皮肤保湿性、黑色素指数、紫外线斑点数、皮肤发红程度与皱纹减少比例等效果，其结果如图 6~图 10 所示。关于脸部肌肤保湿性的测试，可利用前述实施例 5 的测试方法。黑色素指数则可以黑色素侦测探头（Courage+Khazaka electronic

GmbH 公司)进行检测,其余则以影像统计进行量化分析。

请参阅图 6,图 6 是关于本发明实施例 1(试验组)与实施例 2(对照组)制备的脂质体组合物在脸部皮肤保湿性测试中的比较结果图。由图 6 结果可知,施用试验组的乳化脂质体组合物时,在施用第 4 周后,脸部肌肤含水量已比对照组高出约 22.4%,显示出:通过本发明制备的乳化脂质体组合物不但在手臂上,对于脸部肌肤也具有优异的保湿效果。

请参阅图 7,图 7 是关于本发明实施例 1(试验组)与实施例 2(对照组)制备的脂质体组合物在黑色素指数影响中的比较结果图。由图 7 结果可知,施用试验组的乳化脂质体组合物时,在施用第 4 周后,可将黑色素指数显著降低 5.9%,显示出:通过本发明制备的乳化脂质体组合物具有优秀的美白效果。

请参阅图 8,图 8 是关于本发明实施例 1(试验组)与实施例 2(对照组)制备的脂质体组合物在紫外线斑点数影响中的比较结果图。由图 8 结果可知,施用试验组的乳化脂质体组合物时,在施用第 4 周后,同样也可将紫外线斑点显著降低 6.3%,显示出:通过本发明制备的乳化脂质体组合物对于晒伤后的皮肤修复具有不错的效果。

请参阅图 9,图 9 是关于本发明实施例 1(试验组)与实施例 2(对照组)制备的脂质体组合物在皮肤发红比例影响中的比较结果图。由图 9 结果可知,施用试验组的乳化脂质体组合物时,在施用第 4 周后,对于皮肤的发红、发炎现象可显著降低 5.9%,显示出:通过本发明制备的乳化脂质体组合物对于皮肤的消炎具有不错效果。

请参阅图 10,图 10 是关于本发明实施例 1(试验组)与实施例 2(对照组)制备的脂质体组合物在皱纹减少比例的影响中的比较结果图。由图 10 结果可知,施用试验组的乳化脂质体组合物时,在施用第 4 周后,对于皱纹的减少可高达 23%显示通过本发明制备的乳化脂质体组合物对于皮肤皱纹的抚平具有极佳的效果。

通过上述试验可知,本发明实施例的乳化脂质体组合物,由于粒径小,有较佳渗透力以及渗透速率,能将所包裹的有效成分迅速传递皮肤深层,因此能有效发挥该些有效成分的作用。

因此，本发明实施例的乳化脂质体组合物，也可进一步应用于保湿霜、润肤霜、精华液、化妆水、卸妆液、须后水、睫毛膏或眼线液、隔离霜，甚至是洗发精和护发乳，以及防晒产品、抗老化或抗皱、美白等护理产品中。