

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200610043053.7

*A61K 31/375 (2006.01)*

*A61K 31/355 (2006.01)*

*A61K 47/30 (2006.01)*

*A61K 47/14 (2006.01)*

*A61P 39/06 (2006.01)*

*A61P 37/02 (2006.01)*

[43] 公开日 2006 年 12 月 13 日

[11] 公开号 CN 1875965A

[22] 申请日 2006.6.29

[21] 申请号 200610043053.7

[71] 申请人 西北农林科技大学

地址 712100 陕西省杨凌示范区邠城路 3 号

西北农林科技大学动科学院

[72] 发明人 欧阳五庆 董红宾

[74] 专利代理机构 西安西达专利代理有限公司

代理人 李文义

权利要求书 2 页 说明书 12 页

[54] 发明名称

一种含有维生素 C 和维生素 E 的微乳液及其制备方法

[57] 摘要

本发明公开了一种含有维生素 C 和维生素 E 的微乳液,该微乳液的连续相(外相)中含有维生素 C,其在整个微乳液中的含量为 0.1%~25.0%;该微乳液的分散相(内相)中含有维生素 E,其在整个微乳液中的含量为 0.1%~2.0%;该微乳液的基质是由表面活性剂 9.0%~48.0%、油 1.0%~20.0%、水 40.0%~89.0%组成的。该微乳液同时含有维生素 C 和维生素 E,不仅能协同利用这两种优良的抗氧化剂,还可以此为基础,在该微乳液中加入其他功能性成分,广泛应用于化妆品、药物等领域。同时,该微乳液具有更好的皮肤渗透性和皮肤铺展性,安全性好,生物利用度高,是一种前景广阔的发明。

1、一种含有维生素 C 和维生素 E 的微乳液，主要由下列组份的原料组成：  
维生素 C 0.1%~25.0%、维生素 E 0.1%~2.0%、表面活性剂 9.0%~48.0%、油 1.0%~20.0%、水 40.0%~89.0%组成的；

上述表面活性剂是指烷基酚聚氧乙烯醚、蓖麻油聚氧乙烯醚、聚氧乙烯氢化蓖麻油、Span-80 等的一种或几种的复配，或者是以上几种表面活性剂与甘油、1,3-丁二醇等助表面活性剂的复配；

上述油是指肉豆蔻酸异丙酯、霍霍巴油、白矿油、棕榈酸异辛酯、棕榈酸异丙酯、辛酸/癸酸甘油三酯、水貂油、蛇油、杏仁油、小麦胚芽油等的一种或者几种的复配；

所说水是指蒸馏水。

2、权利要求 1 所述的一种含有维生素 C 和维生素 E 的微乳液在化妆品和药物中的应用。

3、权利要求 1 所述微乳液中加入其它功能性成分组成新的微乳液及其在化妆品和药物中的应用。

4、一种含有维生素 C 和维生素 E 微乳液的制备方法，其特征在于，包括以下步骤：

1) 称取各组分维生素 C、维生素 E、表面活性剂、油、蒸馏水备用；

2) 表面活性剂相的配制：将所述重量的表面活性剂，单独使用或与别的表面活性剂或助表面活性剂复配，计算该体系的亲水亲油平衡 HLB 值，充分搅拌均匀；

3) 油相的配制：根据表面活性剂相的 HLB 值，选择一种或几种油和维生素 E 复配，调其比例，使其被乳化时所需乳化剂的 HLB 值与表面活性剂相的 HLB 相

近；

3) 水相的配制：根据需要，配制一定浓度的维生素 C 水溶液；

4) 按 9:1~1:9 的规律改变表面活性剂相和油相的比例，固定其总质量，室温下缓慢加维生素 C 的水溶液，充分搅拌，直至形成澄清透明、粘度与水溶液相似的 O/W 型微乳状液。

## 一种含有维生素 C 和维生素 E 的微乳液及其制备方法

### 技术领域

本发明属于医药和化妆品领域，涉及一种既可以直接用作化妆品和药品，也可以在此基础上添加其它活性成份形成新的产品的微乳液，具体涉及一种含有维生素 C 和维生素 E 的微乳液及其制备方法。

### 背景技术

维生素 C 又名抗坏血酸，是人体营养、生长所必需的微量有机化合物，对机体的新陈代谢、生长发育、健康有极为重要的作用，如长期缺乏，就会引起生理机能障碍而发生某些疾病。其生理作用有：维生素 C 可以促进胶原的形成，增强免疫功能，促进钙、铁的吸收，促进胆固醇排泄，防止动脉粥样硬化，降低毛细血管脆性，分解组织胺，使血管收缩、渗透性降低，促进肝细胞再生，肝糖原合成，增强肝脏解毒功能，抗氧自由基和抗氧化，维生素 C 也是最具代表性的黑色素生成抑制剂，其作用过程有两个：一是在酪氨酸酶催化反应时，可还原黑色素的中间体多巴醌而抑制了黑色素的生成；另一作用是使深色的氧化型黑色素还原成淡色的还原型黑色素。抗坏血酸能美白皮肤，治疗、改善黑皮症、肝斑等，在化妆品和药物中广泛应用。

维生素 E 的功能有：自由基的清除剂，抗氧化活性，维生素 E 对正常免疫功能特别是对 T 淋巴细胞的功能很重要，可增加血清胰岛素水平及其分泌储备，并对胰岛细胞具有一定的保护作用，可抑制铁过载引起的肝纤维化，在化妆品中的应用一方面是利用其抗氧化活性清除自由基，另一方面，维生素 E 为不饱和脂肪酸的衍生物，有加强皮肤吸收其他油脂的功能，能促进皮肤的新陈代谢。如缺少维生素 E，会使皮肤枯干、粗糙。

维生素 E 和维生素 C 都是抗氧化剂, 单独使用时都能起到抗氧化损伤, 增强机体免疫功能等作用, 但当两种维生素结合使用时能增强他们的抗氧化效果。但是由于各自理化性质的不同, 维生素 C 为水溶性, 而维生素 E 为油溶性, 二者的结合使用尚有一定困难, 特别是涂抹使用时二者很难结合在一起, 只能勉强制成普通乳状液, 但普通乳状液具有以下缺点: (1) 普通乳状液的形成一般需要外界提供能量, 如经过搅拌、超声粉碎、胶体磨处理等才能形成, 生产成本低; (2) 普通乳状液是热力学不稳定体系, 在存放过程中将发生聚结而最终分成油/水两相; (3) 普通乳状液的粒径一般都大于 400nm, 不易吸收。所以, 发明一种制备工艺更加简单, 更加稳定, 更容易扩散和渗透进入皮肤, 能显著提高二者的利用率的新型基质已成当前面临的问题。

### 发明内容

本发明目的是针对上述现有技术的缺点和不足, 提供一种对人体刺激性小的, 对环境没有污染的, 更能有效发挥维生素 C 和维生素 E 功效的一种微乳液, 该微乳液具有更好的皮肤渗透性, 能增强有效成分的溶解度, 提高二者在皮肤上的可铺展性。

实现上述发明目的的技术方案是一种含有维生素 C 和维生素 E 的微乳液, 其特征在于, 该微乳液的连续相(外相)中含有维生素 C, 该微乳液的分散相(内相)中含有维生素 E; 主要由下列组份的原料组成: 维生素 C 0.1%~25.0%、维生素 E 0.1%~2.0%、表面活性剂 9.0%~48.0%、油 1.0%~20.0%、水 40.0%~89.0%组成的。

本发明为一种 O/W 型微乳液, 主要用作化妆品和药物用途。

在表面活性剂的选择上, 本发明选用低毒性和生物相容性好的非离子型表面活性剂。非离子型表面活性剂的毒性相对较小, 在溶液中比较稳定, 不易受

强电解质、无机盐类的影响，也不易受酸碱的影响，并且与其他表面活性剂的相容性好，溶血作用较小。可选用的表面活性剂有：聚氧乙烯氢化蓖麻油（如 RH-40）、蓖麻油聚氧乙烯醚系列（如 EL-40）和烷基酚聚氧乙烯醚系列（如 TX-8、10 等）、司班-80。司班-80 与以上几类表面活性剂复配使用时，它在总的表面活性剂中所占的比例（质量比）仅为 10.0%~30.0%。

本发明根据乳化油相所需的表面活性剂的 HLB 值与表面活性剂的 HLB 值相近时容易形成微乳的这一规律，选用的油脂有：肉豆蔻酸异丙酯（IPM）、棕榈酸异丙酯（IPP）、棕榈酸异辛酯、霍霍巴油、白矿油、辛酸/癸酸甘油三酯（GTCC）、水貂油、蛇油、杏仁油、小麦胚芽油等的一种或者几种的复配。这些油脂对皮肤刺激性小、常温下呈液态、无不良气味、具有很好的乳化性和润湿性，容易渗透被皮肤吸收，使皮肤润滑有光泽。

本发明选择刺激性小的助表面活性剂，主要有甘油、正丁醇、1,3-丁二醇等，在表面活性剂项中占 0~25.0%。助表面活性剂可以调整表面活性剂的亲水亲油平衡值（HLB），能进一步降低界面张力，增大膜的柔顺性和刚性，插到界面膜中，促进曲率半径很小的膜的形成，扩大微乳形成区域。

本发明所用的水为蒸馏水。

本发明某些组分的配比合适时可以自发形成一种透明稳定的微乳，并且加入适量的助表面活性剂可以避免凝胶或液晶等粘稠态的出现；有些表面活性剂的乳化性很好，当与油相的比例合适时，不需要加入助表面活性剂也不会出现黏稠态，最终形成透明均匀的稳定微乳体系。

本发明的另一目的是提供一种含有维生素 C、维生素 E 纳米乳制剂的制备方法，包括以下步骤：

1) 称取各组分维生素 C、维生素 E、表面活性剂、油、蒸馏水备用；

2) 表面活性剂相的配制: 将所述重量的表面活性剂单独使用或与所述重量的助表面活性剂复配, 计算该体系的亲水亲油平衡 (HLB) 值, 充分搅拌均匀; 常见乳化剂的 HLB 值可以查到, 由于表面活性剂的亲水亲油平衡 (HLB) 值具有加合性, 可用质量平均法求出表面活性剂的 HLB 值。例如, 两种表面活性剂 A、B 混合后, 其混合表面活性剂的亲水亲油平衡  $HLB_{AB}$  值为

$$HLB_{AB} = (W_A HLB_A + W_B HLB_B) / (W_A + W_B)$$

式中  $W_A$ ,  $W_B$ ——混合物表面活性剂 A、B 的质量;

$HLB_A$ ,  $HLB_B$ ——表面活性剂 A、B 的 HLB 值。

3) 油相的配制: 根据表面活性剂相的 HLB 值, 选择一种或几种油和维生素 E 复配, 调其比例, 使其被乳化时所需乳化剂的 HLB 值与表面活性剂相的 HLB 相近。计算方法与 2) 同, 即乳化某种油所需要的 HLB 值也具有加合性, 可用质量平均法求得混合油被乳化时所需的 HLB 值。

4) 水相的配制: 根据需要, 配制一定浓度的维生素 C 水溶液。

5) 按 9: 1~1: 9 的规律改变表面活性剂相和油相的比例, 固定其总质量。室温下缓慢加维生素 C 的水溶液, 充分搅拌, 直至形成澄清透明、粘度与水溶液相似的 O/W 型微乳液。直观观察体系的透明度以判断是否是微乳液。记录体系由混浊变澄清时的临界水量。

本发明所制备的微乳的粒径在 10~100nm 之间, 长时间放置或经 4000rpm  $\times$  30min 仍能保持透明、不分层。不同温度下静置观察一个月, 各处方微乳的稳定温度范围为 10~60℃。

为了说明本发明的效果, 发明人作了对比试验, 考察了 Vit.C、Vit.E、Vit.C + Vit.E (Vit.C 和 Vit.E 的简单共用) 和本发明的 Vit.C - Vit.E 微乳液对  $H_2O_2$  损伤皮肤成纤维细胞中 MTT、蛋白质及 MDA 含量的影响。

## 1 材料与方法

1.1 材料与试剂 小鼠皮肤成纤维细胞来自西北农林科技大学动科学院细胞生物学实验室。胰蛋白酶购自 Gibco 公司, 新生胎牛血清购自 Hyclone 公司, 30%  $\text{H}_2\text{O}_2$  购自上海哈勃化学技术有限公司, MTT、二甲基亚砜 (DMSO)、考马斯亮兰购自 Sigma 公司, 丙二醛 (MDA) 含量测定试剂盒购自南京建成生物工程研究所, Vit.C 购自陕西科盛生物科技有限公司 (批号 060408)、Vit.E 购自上海力明工贸有限公司 (批号 VX05312001)。

1.2 皮肤成纤维细胞的传代与培养 将冻存的皮肤成纤维细胞复苏后, 传至培养瓶中, 置于  $37^\circ\text{C}$ 、5% $\text{CO}_2$ 、95%空气饱和湿度培养箱中, 用含 10%胎牛血清的 DMEM 人工培养基培养。当细胞单层汇集达 80%时, 用 0.25%的胰蛋白酶加等量的 EDTA 消化, 将消化液吸出, 移入离心管, 加入 DMEM 培养液、离心、弃去上清液, 加入新的培养基, 反复吹打后将细胞均匀接种于培养板。

1.3 Vit.C、Vit.E、Vit.C-Vit.E 微乳和  $\text{H}_2\text{O}_2$  的制备 Vit.C、Vit.E、Vit.C-Vit.E 微乳和 30% $\text{H}_2\text{O}_2$  用含血清的培养液稀释成相应浓度进行试验。

1.4 试验方法和剂量分组 将培养至融合状态的皮肤成纤维细胞分为 6 组进行试验。正常对照组、损伤对照组 (终浓度为  $10\text{mmol/L}$ )、Vit.C 组 (Vit.C +  $\text{H}_2\text{O}_2$ )、Vit.E 组 (Vit.E +  $\text{H}_2\text{O}_2$ )、Vit.C+Vit.E 组 (Vit.C+Vit.E +  $\text{H}_2\text{O}_2$ )、Vit.C-Vit.E 微乳组 (Vit.C-Vit.E 微乳 +  $\text{H}_2\text{O}_2$ )。Vit.C、Vit.E 的终浓度分别为  $100\mu\text{mol/L}$ 、 $50\mu\text{mol/L}$ , Vit.C-Vit.E 微乳中 Vit.C 和 Vit.E 的终浓度分别为  $100\mu\text{mol/L}$ 、 $50\mu\text{mol/L}$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$  的终浓度同损伤对照组。在损伤前, Vit.C 和 Vit.E 组分别加入含有 Vit.C 和 Vit.E 的培养液孵育 24h,  $\text{H}_2\text{O}_2$  诱导损伤, 再培养 4h, 终止培养, 然后检测细胞活力、蛋白质和 MDA 的含量。

## 2 观察指标与测定方法



2.1 细胞活力测定 采用 MTT 光吸收测定法。

2.2 细胞蛋白质测定 采用考马斯亮兰法。取细胞裂解液，用牛血清白蛋白（BSA）为标准系列，595nm 处测吸光度，计算蛋白质含量。

2.3 细胞内 MDA 含量测定 采用硫代巴比妥酸（TBA）法，按南京建成生物制品公司生产的 MDA 试剂盒进行测定。

2.4 统计学处理 所得实验数据均采用 SPSS10.0 统计软件包进行相关分析。

### 3 结果

Vit.C、Vit.E、Vit.C+Vit.E 和 Vit.C-Vit.E 微乳液对  $H_2O_2$  损伤皮肤成纤维细胞中 MTT、蛋白质及 MDA 含量的影响见下表。

Vit.C、Vit.E、Vit.C+Vit.E 和 Vit.C-Vit.E 微乳液对  $H_2O_2$  损伤皮肤成纤维细胞中 MTT、蛋白质及 MDA 含量的影响

分组	n	MTT (OD)	蛋白质含量 (mg/ml)	MDA (mmol/mg Pro)
正常对照组	5	0.65±0.05	0.32±0.03	12.64±0.96
损伤对照组	5	0.31±0.01	0.13±0.02	20.83±0.85
Vit.C 组	5	0.41±0.02	0.33±0.02	12.83±1.46
Vit.E 组	5	0.43±0.01	0.35±0.02	11.63±1.05
Vit.C+Vit.E 组	5	0.84±0.03	0.70±0.02	24.63±0.67
Vit.C-Vit.E 微乳组	5	0.96±0.04	0.78±0.02	27.89±1.32

由上表可见，正常对照组、Vit.C 组和 Vit.E 组细胞活力、蛋白质含量均高于损伤对照组，差异有显著性 ( $p<0.01$ )；对  $H_2O_2$  对成纤维细胞所致的氧化损伤均有保护作用，Vit.C 和 Vit.E 的简单共用其效果略强于相同浓度的 Vit.C 和 Vit.E 效果之和，显示二者有协同作用，但 Vit.C-Vit.E 微乳组的保护作用强于 Vit.C+Vit.E 组，显示本发明能更加充分地发挥 Vit.C 和 Vit.E 的协同利用，其原因是微乳液的双亲特性能使有效成分更容易地进入细胞从而发挥。

本发明所制备的微乳液工艺简单、稳定性好、可用水无限稀释以调整浓度。另外，本发明所制备的微乳液还可以作为一种基质，既可以再增溶脂溶性药物，

如维生素 A、维生素 D、维生素 K、从中药中提取的挥发油等；又可以方便地加入水溶性的药物，如熊果苷、甘草酸、果酸嫩肤剂等，可广泛地应用于化妆品和药物等领域(如实施例 12)，是一种应用广泛、前景广阔的发明。

### 具体实施方式

下面通过实施例的方式进一步说明本发明，但并不将本发明限制在所述的实施例范围中。

#### 实施例 1

组分	质量/g
EL-40	23.08
IPM	2.05
维生素 E	0.51
维生素 C	18.59
蒸馏水	加至 100.00

制备方法：1) 称取各组分 EL-40 23.08g、IPM 2.05 g、维生素 E 0.51 g、维生素 C 18.59 g、蒸馏水 55.05 g，备用；2) 将所述重量的 EL-40 于一容器中，再将 IPM:维生素 E=4: 1 的复配油与 EL-40 混匀；3) 往容器中缓慢滴加 25.0%的维生素 C 的水溶液，充分搅拌，刚开始体系无色透明，随着水的增多，体系先后出现气泡增多、粘度增加、透明度下降、粘度减小等现象，当加至 9.93g 时体系突然变得稀透，水包油型纳米乳形成。

#### 实施例 2

组分	单位/ g
EL-40	21.43
IPM: 霍霍巴油=3: 1	2.09

---

维生素 E	0.60
维生素 C	16.62
蒸馏水	加至 100.00
制备方法同实施例 1。	

## 实施例 3

组分	单位/ g
RH-40	22.66
IPM	2.01
维生素 E	0.50
维生素 C	15.70
蒸馏水	加至 100.00
制备方法同实施例 1。	

## 实施例 4

组 分	单位/ g
RH-40	18.07
IPM	3.61
维生素 E	0.92
维生素 C	10.35
蒸馏水	加至 100.00
制备方法同实施例 1。	

## 实施例 5

---

组分	单位/ g
TX-8	22.32
IPM	1.98
维生素 E	0.50
维生素 C	12.80
蒸馏水	加至 100.00

制备方法同实施例 1。

#### 实施例 6

组分	单位/ g
TX-8	20.43
IPM	4.09
维生素 E	1.02
维生素 C	8.62
蒸馏水	加至 100.00

制备方法同实施例 1。

#### 实施例 7

组分	单位/ g
EL-40:甘油=2: 1	20.43
IPM	1.30
维生素 E	1.02
维生素 C	10.52

---

蒸馏水	加至 100.00
-----	-----------

制备方法同实施例 1。

### 实施例 8

组分	单位/ g
EL-40：司班-80=13：7	34.1
白矿油	2.80
维生素 E	1.02
维生素 C	15.62
蒸馏水	加至 100.00

制备方法同实施例 1。

### 实施例 9

组分	单位/ g
EL-40	13.79
IPM	0.92
小麦胚芽油	0.18
杏仁油	0.16
水貂油	0.20
蛇油	0.15
维生素 E	0.12
维生素 C	8.01
蒸馏水	加至 100.00

制备方法同实施例 1。

#### 实施例 10

组分	单位/ g
Tx-8	8.53
1, 3-丁二醇	4.26
IPM	0.95
小麦胚芽油	0.18
杏仁油	0.16
维生素 E	0.12
维生素 C	6.08
蒸馏水	加至 100.00

制备方法同实施例 1。

#### 实施例 11

组分	单位/ g
EL-40	13.79
IPM	0.92
小麦胚芽油	0.18
杏仁油	0.16
水貂油	0.20
蛇油	0.15
维生素 E	0.12

---

氨基酸保湿剂	1.35
熊果苷	2.53
海洋多糖润肤剂	2.76
果酸嫩肤剂	3.06
香精	适量
防腐剂	适量
维生素 C 的水溶液 (25.0%)	加至 100.00

制备方法同实施例 1。