



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 89102592.8

[51]Int.Cl⁶

A61K 9/50

[45]授权公告日 1996年11月27日

[24]颁证日 96.9.7

[21]申请号 89102592.8

[22]申请日 89.3.8

[30]优先权

[32]88.3.9 [33]FR[31]8803066

[73]专利权人 LVMH里尔兹经济利益集团

地址 法国科隆布

[72]发明人 阿兰·米伯卡

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商

A61K 31/35

标事务所

A61K 35/78 A61K 7/02

代理人 吴大健

权利要求书 3 页 说明书 21 页 附图页数 1 页

[54]发明名称 含黄芩素类化合物的脂质体组合物制备方法

[57]摘要

本发明涉及一种以水合片状脂相或脂质体为主要成分的组合物制备。该组合物的特征在于，所述的水合片状脂相或所述脂质体至少含部分黄芩属萃取物或至少含有一种从该萃取物中离析出来或用化学合成得到的活性物质，该活性物质主要有：汉黄芩黄素，2'-羟基-汉黄芩黄素，5, 6, 7-三羟黄酮（贝加因），新5, 6, 7-三羟黄酮，木蝴蝶甙(oxoxidine)和黄芩甙。该组合物用于制取化妆品或药剂组合物，特别是制备对皮肤具有抗过敏、消炎或抗衰老作用的组合物。

权 利 要 求 书

1. 一种对皮肤具有消炎、抗过敏或抗衰老性能的化妆品或药剂组合物的制备方法,其特征在于它包括将至少部分黄芩素萃取物或至少一种从这种萃取物中离析出的、或通过化学合成获得的活性物质包在水合片状脂相或脂质体中,所述活性物质选自:2',5,7-三羟基-8-甲氧基-黄酮,2',5-二羟基-6,6',7,8-四甲氧基-黄酮,2',5,5',7-四羟基-6',8-二甲氧基-黄酮,5-羟基-8-甲氧基-黄酮-7-O-D-葡糖醛酸苷,5-羟基-7,8-二甲氧基-黄酮,5,7-二羟基-6-甲氧基-黄酮,4',5,7-三羟基-8-甲氧基-黄酮,2',5,6'-三羟基-7,8-二甲氧基-黄酮,5,7,8-三羟基-黄酮,5,6,7-三羟基-黄酮,5,8-二羟基-6,7-二甲氧基-黄酮,2',3,5,6',7-五羟基-黄酮,4',5,6-三羟基-黄酮-7-O-D-葡糖醛酸苷,5,6-二羟基-黄酮-7-O-D-葡糖醛酸甲基酯,2',5,7-三羟基-黄酮,5,7-二羟基-8-甲氧基-黄酮,2',5,7-三羟基-6',8-二甲氧基-黄酮,4',5,6,7-四羟基-黄酮,5,6-二羟基-黄酮-7-O-D-葡糖苷,5-羟基-4',6,7-三甲氧基-黄酮,5-羟基-6-甲氧基-黄酮-7-O-D-葡糖醛酸苷,5,6-二羟基-黄酮-7-O-D-葡糖醛酸苷,5-羟基-6-甲氧基-黄酮-7-O-D-葡糖醛酸甲基酯,5,7-二羟基-黄酮;将所得到的组合物制成用于皮肤的化妆品或药剂组合物。

2. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在於,所述的活性物质选自5,7-二羟基-8-甲氧基黄酮、2',5,7-三羟基-8-甲氧基黄酮、5,6,7-三羟基黄酮、2'5-二羟基-6,6',7,8-四甲氧基黄酮、5-羟基-6-甲氧基黄酮-7-O-D-葡糖醛酸甲基酯和5,6-二羟基黄酮-7-O-D-葡糖醛酸苷。

3. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在於,上述萃取物通过极性溶剂和非极性溶剂或二者的结合进行萃取获得。

4. 根据权利要求3所述的制备方法,其中所说的极性溶剂包括: 酒精或稀酒精溶液或含醚溶液;所说的非极性溶剂包括正己烷、苯。

5. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在於,所说的萃取物或所述的从该萃取物中离析出的或由化学合成所得到的活性物质与其他能相容的活性物质混合以后引入到水合片状脂相或脂质体的脂相中。

6. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在於,所说的萃取物或从该萃取物中离析出的或化学合成所得的活性物质,被单独或与其他能相容的活性物质混合以后引入到水合层状脂相或脂质体的水相中。

7. 根据权利要求1至6任一项所述的制备方法,其特征在於,黄芩素选自由贝加尔湖的黄芩、粘毛黄芩或帽形的黄芩中提取的黄芩素。

8. 根据权利要求1至6任一项所述的制备方法,其特征在於,黄芩素萃取物是乔治贝加尔湖的黄芩根的萃取物。

9. 根据权利要求1至6任一项所述的制备方法,其特征在於,

干燥的黄芩萃取物或从该萃取物中离析或化学合成得到的活性物质相对于总的组合物重量为 0.0001 至 2% 之间。

10. 根据权利要求 8 所述的制备方法,其特征在于干燥的黄芩萃取物或从萃取物中离析或化学合成得到的活性物质相对于总的组合物重量为 0.001 至 0.4% 之间。

说明书

含黄芩素类化合物的脂质体组合物制备方法

本发明主要涉及一种以水合片状脂相或脂质体为主要成分的组合物，其中含有黄芩萃取物、或含萃取物中的一种组分，以及化妆品或药剂的，尤其是对皮肤具有抗过敏、消炎或抗衰老性能的组合物。

唇形科黄芩植物种类包括贝加尔湖的黄芩，粘毛黄芩或帽形的黄芩。

最熟知的黄芩萃取物为乔治贝加尔湖的 (Baicalensis Georgi) 黄芩根 (黄芩) 的萃取物，它们还被起名为“OGON”或“OUGON”。

如上定义的ogon萃取物已在有关化妆品、药剂和园艺的文章中进行过大量描述。

申请号为JP—57—209895，公开号为JP—A—59—101412的日本专利申请中叙述了一种含ogon萃取物的护发化妆品的组合物 (贝加尔湖的黄芩的根)。

同样，申请号为JP—57—183419、公开号为JP—A—59—73509的日本专利申请也描述了一种含有重量为0.005—2%粉末ogon或其萃取物作为主要成分的化妆品组合物、这种组合物对改善皮肤干燥、斑点、皱纹等具有杰出的效果，在该申请中已明确指出ogon是由干燥的乔治贝加尔湖的黄芩根或类似植物的干燥根所构成。

为制备防止皮肤斑点的化妆品组合物，在申请号为JP—59—241641、公开号为JP—A—61—122209的日本专利申请中还描述了黄芩(Scutellaria Radix)提取物与其他活性组分进行混合的使用情况。

作为对皮肤能构成重活化作用的多组分萃取物的一种组分，在申请号为JP—54—172382、公开号为JP—A—56—92821的日本专利申请中还描述过黄芩素的使用情况。

申请号为JP—54—34771、公开号为JP—A—55—127309的日本专利申请中还叙述了含有用来防硬化、防太阳晒和防皮炎的乔治贝加尔湖的黄芩素萃取物的化妆品组合物。化妆品可以做成洗剂、霜膏、清洗乳剂和肥皂的形状进行使用。

含有Ogon的药剂组合物分别在如下的公开文献中进行过描述：JP—A—62—26229 (Radix黄芩素，区分神经细胞促进剂)；JP—A—61—167623 (Ougon，贝加尔湖的黄芩根，作为血小板凝固抑制剂)，JP—A—61—161219 (乔治贝加尔湖的黄芩素或Buxge Viscidula 黄芩素，用于处理特应性皮炎)；JP—A—61—109733 (Ougon，贝加尔湖的黄芩根，防癌扩散剂)；JP—A—61—263923 (含有在草木植物提取物中的Ogon萃取物的微量毒性的干涉白氨酸—2诱发剂)；JP—A—58—121218 (其中含有贝加尔湖的黄芩素的控制牙齦的组合物)；GB—A—1096708 (其中含有乔治贝加尔湖的黄芩根(5%)的抗麻醉药)；JP—A—62—033125 (改善其中含有粉末黄芩素的氟四氢咪喃基密啶二酮(Tégafur)抗癌性能的药)。

Ogon 萃取物同样也可在农业中用于制造植物生长促进剂 (JP—A—61—115009); 例如杀真菌剂 (JP—A—56—022709); 或植物病害控制剂 (JP—A—62—129209)。

同样, 某些活化剂也是 Ogon 的萃取物, 例如作为处理过敏性疾病组分的黄芩甙 (baicaline) (见 JP—A—61—50921), 还可以作为抗过敏疾病的黄芩甙或贝加因 (JP—A—61—50918) 也可用作植物的药剂, J. Medici, Plant Research 1981, Vol 43, 194—201页。黄芩甙或贝加因 (JP—A—61—268259); 也可作为除臭剂组分, 贝加因的块状以及半脂状可以作为消炎或抗哮喘的组分, 均已在 JP—A—70—25716=US—3549662 中进行了描述, 沃贡宁 (wogonine, 也称汉黄芩素) 以及黄芩甙 (baicaline) 的使用均已在用于处理动脉硬化、中风和血胆固醇过多症的 JP—A—48—68717 中作了描述。

在 JP—A—55—13711 中描述了将黄芩甙、沃贡宁等用于制备花色素类的物质。

最后, 关于将黄芩素用于保持皮肤水分的化妆品组合物已在 JP—A—60—258104 中作了描述。

因此可以看到, 黄芩素的使用, 尤其是 Ogon 萃取物或该萃取物的各种组分的使用已在化妆品领域或制药领域作过大量的报导。

另外, 也已知道在药剂组合物或化妆品组合物中水合层状脂相或脂质体的应用, 在上面的组合物中加进了各种活性成分 (FR—A—2540381)。

现在, 非常惊奇和意外地发现, 精确地加入黄芩素萃取物, 特别

是 Ogon 萃取物或从 Ogon 这样的萃取物离析或化学合成方法获得的活性物质，这些物质主要从以下的物质中选择：2', 5, 7—三羟基—8—甲氧基—黄酮(或 2'—羟基—沃贡宁)，2', 5—二羟基—6, 6', 7, 8—四甲氧基—黄酮(或美黄芩 (Skullcap) 黄酮 II 或新贝加因 (néobaicaléine))，2', 5, 5', 7—四羟基—6', 8—二甲氧基—黄酮，5—羟基—8—甲氧基—黄酮—7—O—D—葡萄糖醛酸苷 (glucuronide) (或沃贡宁—7—O—D—葡萄糖醛酸苷或木蝴蝶甙 (oroxindine))，5—羟基—7, 8—二甲氧基—黄酮(或 7—O—甲基—沃贡宁)，5, 7—二羟基—6—甲氧基—黄酮(或干层纸黄素 A (oroxyline) 或 6—O—甲基—贝加因)，4', 5, 7—三羟基—8—甲氧基—黄酮(或 4'—羟基—沃贡宁)，2', 5, 6'—三羟基—7, 8—二甲氧基—黄酮，5, 7, 8—三羟基—黄酮(或去沃贡宁 (norwogonine))，5, 6, 7—三羟基—黄酮(或贝加因)，5, 8—二羟基—6, 7—二甲氧基—黄酮，2', 3, 5, 6', 7—五羟基—黄酮，4', 5, 6—三羟基—黄酮—7—O—D—葡萄糖醛酸苷(或 4'—羟基—黄芩甙)，5, 6—二羟基—黄酮—7—O—D—葡萄糖醛酸甲基酯(或贝加因甲基酯)，2', 5, 7—三羟基—黄酮(2'—羟基柯因)，5, 7—二羟基—8—甲氧基—黄酮(或沃贡宁)，2', 5, 7—三羟基—6', 8—二甲氧基—黄酮(或 2'—羟基—6'—甲氧基—沃贡宁)，4', 5, 6, 7—四羟基—黄酮(或 4'—羟基—贝加因)，5, 6—二羟基—黄酮—7—O—D—葡萄糖苷(贝加因—7—O—D—葡萄糖苷)，5—羟基—4', 6, 7—三甲氧基—黄酮(或 Salvigénine)，5—羟基—6—甲氧基—黄酮—7—O—

D—葡萄糖醛酸苷（或干层低黄素 A—7—O—D—葡萄糖醛酸苷），5，6—二羟基—黄酮—7—O—D—葡萄糖醛酸苷（或黄芩甙），5—羟基—6—甲氧基—黄酮—7—O—D—葡萄糖醛酸甲基酯（或木蝴蝶甙甲基酯），5，7—二羟基—黄酮（或柯因）。最好由以下的物质中选择：沃贡宁、2'—羟基—沃贡宁、贝加因、新贝加因、木蝴蝶甙、黄芩甙。至少有一部分处于水合层状脂相中或处于脂质体中以使该萃取物或该物质产生激烈的活性。这就与 Ogon 萃取物或从该萃取物中离析出来的物质，例如上述物质的所有已知作用有关，所观察到的能进一步改善的作用有：消炎作用、抗过敏作用、和抗衰老作用。

所以可以推断出将黄芩素萃取物，特别是 Ogon 萃取物或从这种作为上述物质的萃取物中离析出的活性物加入水合层状脂相内或脂质体内就具有药物的协和作用。

因而，本发明的目的在于克服提供新的黄芩素，特别是提供 Ogon 萃取物或从这种萃取物中离析出或用化学合成法获得的活性物质时遇到的新的技术问题，这可以增强这些物质用于化妆品或药剂的组合物中，特别是用于对皮肤具有消炎、抗过敏或抗衰老性能的组合物中的使用效果。

本发明首先圆满地解决了这个新的技术问题。

因而，第一方面本发明提供了以水合片状脂相或脂质体为主要成分的组合物，其特征在于所述水合片状脂相或所述的脂质体至少部分含有黄芩素萃取物，或至少含有从该萃取物中离析出或由化学合成法获得的一种活性物质，这种活性物质从下述物质中选择：2'，5，7—三羟基—8—甲氧基—黄酮（或2'—羟基—沃贡宁），2'，5—二羟基—6，6'，7，8—四甲氧基—黄酮（或美黄芩黄酮 II

或新贝加因), 2', 5, 5', 7—四羟基—6', 8—二甲氧基—黄酮, 5—羟基—8—甲氧基—黄酮—7—O—D—葡萄糖醛酸苷 (或沃贡宁—7—O—D—葡萄糖醛酸苷或木蝴蝶甙, 5—羟基—7, 8—二甲氧基—黄酮 (或7—O—甲基—沃贡宁), 5, 7—二羟基—6—甲氧基—黄酮 (干层纸黄素 A 或 6—O—甲基—贝加因), 4', 5, 7—三羟基—8—甲氧基—黄酮 (或 4'—羟基—沃贡宁), 2', 5, 6'—三羟基—7, 8—二甲氧基—黄酮, 5, 7, 8—三羟基—黄酮 (或去沃贡宁), 5, 6, 7—三羟基—黄酮 (或贝加因), 5, 8—三羟基—6, 7—二甲氧基—黄酮, 2', 3, 5, 6', 7—五羟基—黄酮, 4', 5, 6—三羟基—黄酮—7—O—D—葡萄糖醛酸苷 (或 4'—羟基黄芩甙), 5, 6—二羟基—黄酮—7—O—D—葡萄糖醛酸甲基酯 (或黄芩甙甲基酯), 2', 5, 7—三羟基—黄酮 (2'—羟基柯因), 5, 7—二羟基—8—甲氧基—黄酮 (或沃贡宁), 2', 5, 7—三羟基—6', 8—二甲氧基—黄酮 (或 2—羟基—6'—甲氧基—沃贡宁), 4', 5, 6, 7—四羟基—黄酮 (或 4'—羟基—贝加因), 5, 6—二羟基—黄酮—7—O—D—葡萄糖苷 (贝加因—7—O—D—葡萄糖苷), 5—羟基—4', 6, 7—三甲氧基—黄酮 (或 Salvigénine), 5—羟基—6—甲氧基—黄酮—7—O—D—葡萄糖醛酸苷 (或干层纸黄素 A—7—O—D—葡萄糖醛酸苷), 5, 6—二羟基—黄酮—7—O—D—葡萄糖醛酸苷 (或黄芩甙), 5—羟基—6—甲氧基—黄酮—7—O—D—葡萄糖醛酸甲基酯 (或木蝴蝶甙甲基酯), 5, 7—二羟基—黄酮 (或柯因)。

为了对高析出的物质作出确切的描述, 可以参照上述已有技术的描述, 主要有: *Planta Medica*, *Journal of Medicinal*

Plant Research (1981), Vol. 43, 第194—201页, 还可参考文献 Chem. Pharm. Bull., (1984), Vol. 32, 第5051页—5054页以及 Chem. Pharm. Bull. (1988). Vol. 36 n°2, 第654—661页。

按照实施该组合物的最佳方案, 所述的活性物质在由沃贡宁、2'-羟基-沃贡宁, 贝加因, 新贝加因, 木蝴蝶甙和黄芩甙中进行选择。

根据本组合物的主要特征, 该组合物含有由溶剂提取获得的黄芩素萃取物, 该溶剂最好由有极性的溶剂和无极有机溶剂中进行选择, 极性溶剂主要为酒精或稀酒精溶液或含醚溶液, 无极有机溶剂例如有 n-正己烷、苯或它们两个的混合物。

根据另一个实施例, 首先用极性有机溶剂进行萃取, 然后用无极有机溶剂再萃取, 以便在无极溶剂中收集不溶解部分, 这正如 *Planta Medica*, *Journal of Medicinal Plant Research*, 1981, Vol. 43, 第194—201中所述的那样。

根据该组合物的又一个实施例, 该组合物的特征在于上述单一黄芩或与其它能相容的活性物质进行混合以后的黄芩萃取物被引入到水合层状脂相或脂质体的脂相中。

根据该组合物的再一个实施例, 该组合物的特征在于, 上述单一黄芩或与其他能相容的活性物进行混合以后的黄芩素萃取物被引入到水合层状脂相或脂质体的水相中。

根据特定的实施方案, 黄芩素萃取物是从这样的一组物质中进行选择的, 该组包括贝加尔湖的黄芩、*Viscidula* 黄芩或帽形的黄芩, 按照最佳的实施方案, 上述的黄芩素萃取物是乔治贝加尔湖的

(Georgi, Baicalensis) 黄芩根的萃取物, 它还被命名为 Ogon 萃取物。

第二方面, 本发明还涉及化妆品或药剂的组合物, 主要是对皮肤具有消炎、抗过敏或抗衰老作用的组合物, 其特征在于该组合物含有一种以水合片状脂相或脂质体为主要成分的组合物, 例如上述所定义的那样。

干的黄芩素提取物或由化学合成法或从该提取物得到的整个活性物质的重量相对于总的组合物重量来讲, 其比例最好为 0.0001 至 2%, 比例在 0.001 至 0.4% 为最佳。

实际上也可用市场供应的粗制 Ogon 萃取物, 它主要在浓度为 50% 的稀酒精溶液中使用, 该萃取物可以按总组合物重量的 0.005 至 50% 进行使用, 最好是 0.05 至 20%。

同样, 药剂组合物, 特别是用于皮肤或化妆品的组合物, 根据第一种实施例其特征可以是: 上述黄芩素的萃取物、或由萃取物提取的单一或与其他相容活性物质混合的活性物质被引入水合片状脂相或脂质体的脂相中, 而根据另一个实施例, 这种引入可以在水合片状脂相或脂质体的水相中进行。

在本说明书和权利要求书中, 在“层状脂相”术语中所用的词“脂”, 包括所有含所述油脂的碳链的物质, 该碳链通常有多于 5 个的碳原子。

按照本发明, 采用双亲合性脂 (amphiphiles), 也就是说由具有惰性的离子或非离子亲水基团和亲脂基团的分子所构成的双亲合性脂, 这类双亲合性脂可以形成具有水相的层状脂相。实际上, 在这类双亲合性脂中可以列举有: 磷脂、磷氨基类脂、糖脂、聚氧化乙

烯油脂醇、包括有聚氧化乙烯的多元醇脂。这些物质可以由蛋的卵磷脂或大豆卵磷脂、磷脂酰丝氨酸、神经鞘磷脂、脑苷脂或氧化乙烯聚甘油的硬脂酸酯所组成。

本发明的其他目的、特征和优点、将很清楚地根据具体的描述体现出来，该描述将结合几个实施例进行，而且这种描述绝不限定本发明的范围。在这些实施例中，除有相反说明以外，均以重量百分比表示。

本发明的实施例 1

A—制备均匀性很好的脂质体的悬浮状组合物

用日本 Ichimaru Pharmos Co. 股份公司出售的乔治贝加尔湖的黄芩根得到的 Ogon 萃取物作为 Ogon 萃取物，该萃取物是由 n°IT 134 组，名称为“woogon 萃取物—E”所构成。它存在于稀酒精溶液中，在乙醇中体积比为 50%，其密度为 0.931，蒸发余量为 1.38%（重量/体积），黄芩甙含量为 0.16%（重量/体积）和微量的贝加因。

这种 Ogon 萃取物（在专著中还命名为 Ougon 或 Woogon）可以进行蒸发干燥。通常，把这种萃取物用于制备脂质体悬浮状的组合物，制备方法如下：

成分

— Ogon 萃取物

(n°IT 134 woogon 萃取物，乙醇的 50% 稀酒精液)	-----	0.5 g
重蒸馏水	-----	47.5 g
大豆卵磷脂	-----	2.0 g

该组合物制备方法如下:

首先在搅拌下把 Ogon 萃取物加入重蒸馏水中,然后将大豆卵磷脂分散在该水溶液中。

连续进行搅拌约 2 小时后则可得到均匀的溶液。

在 100 W 下用超声波进行声处理 10 分钟,以制取均匀溶液,这就可以得到平均大小为 $106.7 \text{ nm} \pm 0.5 \text{ nm}$ 数量级的脂质体。

不用超声均匀化,则可用加压法进行均匀化,例如根据文献 FR—A—2534487 中所描述的那样。

可以看到,当改变初时添加的萃取物数量或增加分散溶液的体积时,则可获得不同的稀释液,这就构成了制备各种萃取物浓度的简易方法。

当无稀释时,步骤 A 以后可以得到 50 g 均匀悬浮物,它约为 50 ml。

B—制备凝胶体状的均匀胶体组合物

该均匀悬浮物可以通过与凝胶体进行混合而被胶化,例如用乙烯聚合物的凝胶体进行混合,特别是 Carbopol[®] 940 的商品凝胶体。

因此,为用常规方式制备这种凝胶体,例如可把 0.5 g Carbopol[®] 940 分散在 50 g 具有防腐剂和常用螯合剂的水中,在溶胀以后,最好用三乙醇胺将其中和到 $\text{pH} = 7.5$ 。

由此,将 50 ml 所述的凝胶体加入到上面步骤 A 得到的 50 g 或 50 毫升的均匀悬浮物中,以便得到约为 100 ml 的总容积。

在这种胶化组合物中, Ogon 的干萃取物浓度约为 0.089%,

卵磷脂浓度为 2 %。

这种将用记号 C I. 1 表示的胶化组合物将用于本说明书后面给出的活性试验中去。

本发明的实施例 2

含有脂相中 Ogon 萃取物，胶化的脂质体组合物

将 1.0 g 实例 1 中的 Ogon 萃取物溶解在 50 cm³ 的氯仿中。

在温度约为 56 °C 的旋转蒸发器中进行低压蒸发干燥。

将沉淀出的滤物重新放入具有 10 ml 甲醇的烧杯内壁上。

加入 2 g 大豆卵磷脂以及 50 ml 氯仿。

在温度约为 56 °C 的相同旋转烧杯中将全部溶液在低压下进行蒸发，用以获得沉淀在旋转烧杯壁上的膜。

然后用 48.0 g 水将该膜进行回收。

再用磁搅拌器搅拌 3 小时，以得到含有 Ogon 萃取物的脂质体悬浮物，萃取物至少有部分为脂相。

通过 10 分钟的 100 W 的声处理可以使脂质体在冰浴中进行均匀化，以获得均匀的脂质体悬浮物。

用与实施例 1 相同的方法，可以使该溶液进行胶化，以便获得于 Ogon 萃取物浓度（重量/体积）约为 0.138 %、卵磷脂浓度为 2 % 的胶化组合物。

实施例 3

脂质体贝加因

除了用 0.1 g 贝加因代替 Ogon 萃取物外，就如实施例 2 那样进行。

实施例 4

比较组合物

4—A, 取 0.5 g 实施例 1 中的 Ogon 萃取物, 将其加入到 49.5 g 重蒸馏水中, 并在搅拌中混合几分钟。

然后加入 5 g 如实施例 1 B 所制备的含 1% Carbopol[®] 940 凝胶体, 以便得到比较记号为 C. P n° 1 的胶化组合物。

4—B, 还可以将 50 g 重蒸馏水和 50 g 按实施例 1 所制备的含 1% Carbopol[®] 940 凝胶体进行混合后, 来制备比较对照记号为 C. P n° 2 的组合物。

4—C, 如果只是不放入 Ogon 萃取物, 还可以制备没有实施例 1 所述的那种活性物质的脂的比较组合物, 这种组合物先用 2 g 大豆卵磷脂和 47.5 g 重蒸馏水形成, 然后将已用实施例 1 A 所述超声法作了均匀化处理的悬浮物象实施例 1 B 那样进行胶化, 以便获得比较记号为 C. P n° 3 的组合物。

实施例 5

本发明的组合物所具有的抗过敏和消炎作用

在进行如下活体试验时证实实施例 1 的组合物可用作药剂、特别是用作皮肤科或用作化妆品的组合物:

1—具有抗过敏作用

根据对豚鼠作的 DNCB (氯基—1—二硝基—2, 4—苯) 试验进行消炎作用的试验。

为此, 将重量基本相同, 又无任何疾病的豚鼠分成 5 组, 每组 10 只。

这 50 只豚鼠通过皮内注射 0.2% DNCB (重量) 后对 DNCB 具有强烈的反应。一个星期以后, 这些豚鼠再局部使用 0.2% DNCB

溶液。

将这些豚鼠放置 1 2 天。

过了这一周期以后，重新用 0.02% DN CB 溶液在新斑上用
药，以作新的过敏反应。

为了试验本发明实施例 n° 1 (第一组) 组合物的抗过敏作用以便
与以下别的比较标记 (第二组至第五组) 组合物作比较，这些豚鼠在斑
上用药 1 小时以前，分别用药：

—对于第一组：1 ml 脂质体 Ogon 萃取物 (实例 1 的 C I. 1)
(凝胶体内脂质体中的 Ogon)

—对于第二组：1 ml 0.5% 的凝胶体 Ogon 萃取物 (实例 4—
A 的 C P n° 1) (凝胶体中的 Ogon)

—对于第三组：1 ml 凝胶体 (实例 4—B 的 C. P n° 2) (凝胶
体)

—对于第四组：1 ml “无”脂质体的凝胶体 (实施例 4—C
C. P n° 3)

对于第五组：任意使用 (对照组)

动物过敏反应的程度用 0—5 表示，符号 5 表示观察到的最强的
反应。

下面的表 I 说明了每一标有记号的动物的数据。

表 I

	0	1	2	3	4	5	总数
第一组: C. I 1: 凝胶 体内脂质体中的 Ogon	1	5	2	1	1	—	16
第二组: C P 1: 凝胶 体中的 Ogon	—	4	2	1	3	—	23
第三组 C P 2: 凝胶 体	1	4	1	2	1	1	21
第四组: C P 3: 在凝 胶体中“无”脂质体	2	2	2	2	2	—	20
第五组: 对照	—	—	—	2	6	2	40

编在表 I 中的结果很清楚地表明: 用含有 Ogon (第一组) 萃取物的脂质体悬浮物处理过的豚鼠的平均皮肤反应相对于第二至第五组动物所观察到的反应来看就小得多, 第二至第五组动物用了为比较用的组合物 (第二至第四组) 或一点也未施用 (第五组)。

另外, 还可以观察到脂质体 Ogon 萃取物相对于凝胶体游离态 Ogon 萃取物来讲, 具有更加明显的作用。

由此, 该试验无可争辩地证明, 将 Ogon 萃取物加入到本发明的水合层状脂相中或脂质体中可得到强有力的抗过敏作用。

2——具有消炎作用

用巴豆油试验观测本发明组合物的消炎作用。该试验依据1965年第77卷“内分泌”期刊(第624至634页)解释的TONELLI法进行的。并根据下面的编号对患白化病的小白鼠做实验。

小鼠分成七个组, 每组有8个小鼠, 处理各试验组白鼠的药品有:

第一组用脂质体中的Ogon

第二组用无脂质体的凝胶体

第三组用凝胶体中的Ogon

第四组用凝胶体

第五组用 Dectancy1

第六组只用巴豆油, 以进行比较组实验

第七组另一个比较组, 该组未用任意措施, 因此也无巴豆油处理。

在用0.05 ml 具有0.2%巴豆油的丙酮处理以前3小时、2小时和1小时, 先在小鼠右耳上施用0.1 ml 试验药品。

为防止吸收药品时出现虚假现象, 在该试验中不用油赋形剂。

5小时30分钟以后, 杀死试验动物。

将处理过的耳朵取下来并用精密天秤称其重量(mettler)。

测得每组的平均重量。

用其它各组得到的结果把比较组的平均重量减去, 用于得到比正常动物所增加的耳朵重量。

设使用巴豆油的组为100%时, 则可以测得试验药品的防护百分比。

表II显示了各个结果。

表III为用试验(Student)七作的统计分析。

用表II的结果画出附图1的矩形统计图, 矩形图的高度表示按上

述编号用了巴豆油之后引起的炎症反应的大小。

由这些结果可以看到，除了加入本发明的脂质体中的 Ogon 萃取物和 Dectancy1 外，由巴豆油引起的浮肿（通过称耳朵测得）并不因使用试验药品而减少。

有意思的是：Dectancy1 的作用比其它药品的作用都大。

凝胶中 Ogon，以及只用凝胶体或无脂质体的凝胶体都没有起到任何的抗炎症作用。

另外，还可以看到本发明的脂质体 Ogon 萃取物具有 69.6% 的消炎作用。这对于本领域的普通技术人员来讲是值得引起重视，并完全出乎意料之外的。

下面给出用于皮肤科和皮肤化妆品组合物的不同实施例。

表 II

试验用的组合物	脂质体中的 Ogon (实例 1CI1)	无脂质体的凝胶体 (实例 3-C) (CP ₃)	凝胶体中的 Ogon (CP ₁) (实例 3-A)	只有凝胶体 (CP ₂) (实例 3-B)	DectancyL	比较试验 (只有巴豆油)	比较试验 (无巴豆油)
1	138	161	209	278	121	183	134
2	147	167	194	195	126	192	140
3	146	255	187	190	123	224	130
4	160	190	210	240	121	170	122
5	157	166	208	172	100	188	140
6	165	172	214	202	108	216	135
7	167	175	190	185	133	200	133
8	156	160	194	181		238	138

续表 II

试验用的组合物	脂质体中的 Ogon (实例 1 CI 1)	无脂质体的凝胶体 (实例 3 - C) (CP ₃)	凝胶体中的 Ogon (CP ₁) (实例 3-A)	只有凝胶体 (CP ₂) (实例 3-B)	Dectancy 1	比较试验 (只有巴豆油)	比较试验 (无巴豆油)
平均值	154.5	180.7	200.7	205.3	118.8	201.4	134
均方根偏差	10.04	31.4	10.5	35.7	11.2	22.8	5.9
平均 (药剂)	20.5	46.7	66.7	71.3	-15.2	67.4	
平均 (比较)	15.9	36.3	16.4	41.6	17.1	28.7	
均方根偏差	30.4	69.3	98.9	105.7	-22.5	100	
换算为 100% 的 H.C.	69.6%	30.7%	0%	-5.7%	122.5		
保护作用							

表 Ⅲ

	凝胶体中脂质体内的 Ogon (C11) (实例 1)	无脂质体的凝胶体 (CP ₃) (实例 3-C)	凝胶体中的 Ogon (CP ₁) (实例 3-A)	只有凝胶体 (CP ₂) (实例 3-B)	Dectanoyl	比较试验 (无巴豆油)
凝胶体中脂质体的 Ogon (C11) (实例 1)		> *	> ***	> ***	> ***	> ***
无脂质体的凝胶体 (CP ₃) (实例 3-C)			NS	NS	> ***	NS
凝胶体中的 Ogon (CP ₁) (实例 3-A)				NS	> ***	NS
只有凝胶体 (CP ₂) (实例 3-B)					> ***	NS
DECTANOYL						> ***

t = 2.19 5% = 2.14 * = 5% ** = 1% *** = 0.1%

实施例 6：敏感皮肤用的霜膏

按照下面的比例制取含 Ogon 的脂质体悬浮物与水包油类乳剂的混合物：

按实施例 1 制备的具有 0.2% 干

Ogon 萃取物的脂质体组合物 _____ 25 g

水包油乳赋形剂 _____ 适量至 100

根据阴冷和干燥气候情况每日用一次或每日用两次。

实施例 7：修饰眼睛边缘的霜膏

按照下面的比例制取含有 Ogon 脂质体的悬浮物与水包油类乳剂的混合物：

根据实例 2 制备的具有 0.15% 干

Ogon 萃取物的脂质体组合物 _____ 30 g

水包油乳化的赋形剂 _____ 适量至 100

每日在下眼睑或上眼睑用一次。

实施例 8：防晒乳

按照下面的比例制取含有 Ogon 脂质体的悬浮物与水包油乳剂的混合物：

根据实例 2 制备的具有 0.15% 干

Ogon 萃取物的脂质体组合物 _____ 30 g

具有滤光剂的水包油

乳剂的赋形剂 _____ 适量至 100

实施例 9：易过敏皮肤的防护凝胶体

按照实例 1 制备的具有 0.2% 干

Ogon 萃取物的脂质体组合物 _____ 50 g

胶化的赋形剂 _____ 适量至 100

为防止过敏反应或不使反应扩大，每日一次进行局部用药。

实施例 10：敏感眼睑的睫毛油

按照实例 2 制备的具有 0.15% 干

Ogon 萃取物的脂质体组合物 _____ 20g

胶化的装有色素的水包

油乳浊液 _____ 适量至 100

实施例 11：解除敏感皮肤青痕的组合物

按照实例 1 制备的具有 0.2% 干

Ogon 萃取物的脂质体组合物 _____ 10g

装有色素的水包油乳液 _____ 适量至 100

实施例 12：敏感皮肤的染色色底

按实例 1 制备的具有 0.1% 干

Ogon 萃取物的脂质体组合物 _____ 20g

装有色素的水包

油乳浊液 _____ 适量至 100

实施例 13：防过敏和消炎的组合物

按照实例 3 制备的含有 0.1%

贝加因的脂质体组合物 _____ 20g

水包油乳浊液 _____ 适量至 100

实施例 14：延缓皮肤衰老的防晒霜膏

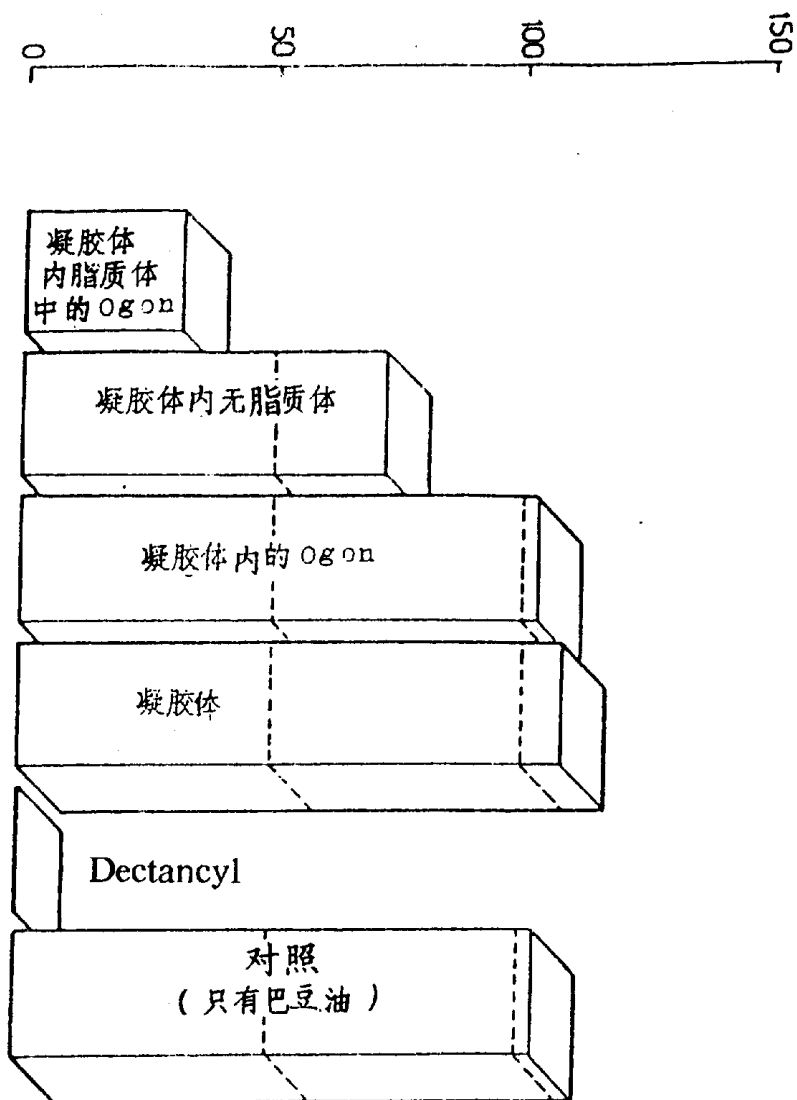
按照实例 1 制备的具有 0.3% 干

Ogon 萃取物的脂质体组合物 _____ 20g

水包油乳化的赋形剂 _____ 适量至 100

每天早晨在阳光晒到的部位涂用一次。

说明书附图



消炎作用