



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107468549 A

(43)申请公布日 2017.12.15

(21)申请号 201710949617.1

A61Q 17/02(2006.01)

(22)申请日 2017.10.13

A61P 29/00(2006.01)

(71)申请人 武汉百思凯瑞纳米科技有限公司

地址 430000 湖北省武汉市东湖新技术开发
区高新大道818号B区7号楼6层1生
产孵化器

(72)发明人 刘卫 石丛姣 许琦 闻庆

陈家铃 杨达峰

(74)专利代理机构 北京高沃律师事务所 11569

代理人 刘奇

(51)Int.Cl.

A61K 8/92(2006.01)

A61K 8/34(2006.01)

A61K 8/06(2006.01)

A61Q 17/00(2006.01)

权利要求书1页 说明书10页

(54)发明名称

一种苦油楝树油纳米组合物及其制备方法和应用

(57)摘要

本发明提供了一种苦油楝树油纳米组合物,属于化妆品领域,包括以下重量百分含量的组分:苦油楝树油1.0%~30.0%,乳化剂25.0%~75.0%,助乳化剂0.8%~17.0%,多元醇1.0%~65.0%,抗氧化剂0.01%~2.0%,防腐剂0.01%~4.0%。本发明用苦油楝树油、乳化剂、助乳化剂、多元醇形成热力学稳定的均相分散体系,水溶性好,稳定性高,没有浮油、聚集现象,具有良好的驱蚊、抗菌、消炎、镇痛的作用。本发明提供的苦油楝树油纳米组合物载药量大,苦油楝树油纳米组合物可透过皮肤角质层进入皮肤深层组织,持续释放苦油楝树油,更好地发挥驱蚊、抗菌、消炎、镇痛等功效。

1. 一种苦油楝树油纳米组合物,包括以下重量百分含量的组分:

苦油楝树油1.0%~30.0%,乳化剂25.0%~75.0%,助乳化剂0.8%~17.0%,多元醇1.0%~65.0%,抗氧化剂0.01%~2.0%,防腐剂0.01%~4.0%。

2. 根据权利要求1所述的苦油楝树油纳米组合物,其特征在于,包括以下重量百分含量的组分:

苦油楝树油5.0%~25.0%,乳化剂30.0%~65.0%,助乳化剂2.0%~15.0%,多元醇5.0%~55.0%,抗氧化剂0.05%~1.5%,防腐剂0.05%~4.0%。

3. 根据权利要求1或2所述的苦油楝树油纳米组合物,其特征在于,所述苦油楝树油纳米组合物的粒径为20~150nm。

4. 根据权利要求1所述的苦油楝树油纳米组合物,其特征在于,所述乳化剂包括聚山梨酯类乳化剂、聚氧乙烯蓖麻油类乳化剂、聚乙二醇脂肪酸酯类乳化剂和鲸蜡硬脂醇聚醚类乳化剂中的一种或几种的混合物。

5. 根据权利要求1所述的苦油楝树油纳米组合物,其特征在于,所述助乳化剂为包括二乙二醇单乙基醚、丁醇聚醚-9、丁醇聚醚-12、丁醇聚醚-26、丁醇聚醚-35、PPG-26-丁醇聚醚-26和泊洛沙姆中的一种或几种的混合物。

6. 根据权利要求1所述的苦油楝树油纳米组合物,其特征在于,所述多元醇包括聚乙二醇、丙二醇、二丙二醇、甘油、1,2-己二醇、1,3-丁二醇、1,2-戊二醇、辛基十二醇、山梨醇和辛甘醇中的一种或几种的混合物。

7. 根据权利要求1所述的苦油楝树油纳米组合物,其特征在于,所述抗氧化剂包括维生素C、维生素C乙基醚、维生素E、维生素E醋酸酯、没食子酸、丁基羟基茴香醚、二丁基羟基甲苯、特丁基对苯二酚、植酸、迷迭香酸和茶多酚中的一种或几种的混合物。

8. 根据权利要求1所述的苦油楝树油纳米组合物,其特征在于,所述防腐剂包括苯氧乙醇、甲基异噻唑啉酮、山梨酸钾、DMDM乙内酰脲、咪唑烷基脲和乙基己基甘油中的一种或几种的混合物。

9. 权利要求1~8任意一项所述苦油楝树油纳米组合物的制备方法,包括以下步骤:

将乳化剂、助乳化剂、多元醇、抗氧化剂和防腐剂混合,得到初混料;

将所述初混料与苦油楝树油混合,得到苦油楝树油纳米组合物。

10. 权利要求1~8任意一项所述苦油楝树油纳米组合物或权利要求9所述制备方法得到的苦油楝树油纳米组合物在化妆品中的应用。

一种苦油楝树油纳米组合物及其制备方法和应用

技术领域

[0001] 本发明涉及化妆品领域,尤其涉及一种苦油楝树油纳米组合物及其制备方法和应用。

背景技术

[0002] 苦油楝树是热带雨林中常见的一种高树种,能长到40米高,树上产一种类似于栗子的棕色四方形坚果,约3~4英寸宽。苦油楝树油由这种坚果的果仁榨取而得,具有消炎、抗菌、抗风湿关节炎、驱蚊等功效。

[0003] 苦油楝树油主要由油酸、棕榈酸、硬脂酸、亚油酸等组成,具有易氧化变质、稳定性差、难分散于水的缺点,导致其生物有效利用度低,很难直接添加到化妆品、保健品、药品中。因此如何提高苦油楝树油在水相介质中的溶解性和储藏稳定性,成为其在生产和使用过程中的关键技术问题。

发明内容

[0004] 有鉴于此,本发明的目的在于提供一种苦油楝树油纳米组合物,提高苦油楝树油纳米组合物的水溶性和稳定性。

[0005] 为了实现上述发明目的,本发明提供以下技术方案:

[0006] 本发明提供了一种苦油楝树油纳米组合物,包括以下重量百分含量的组分:

[0007] 苦油楝树油1.0%~30.0%,乳化剂25.0%~75.0%,助乳化剂0.8%~17.0%,多元醇1.0%~65.0%,抗氧化剂0.01%~2.0%,防腐剂0.01%~4.0%。

[0008] 优选地,所述苦油楝树油纳米组合物包括以下重量百分含量的组分:

[0009] 苦油楝树油5.0%~25.0%,乳化剂30.0%~65.0%,助乳化剂2.0%~15.0%,多元醇5.0%~55.0%,抗氧化剂0.05%~1.5%,防腐剂0.05%~4.0%。

[0010] 优选地,所述苦油楝树油纳米组合物的粒径为20~150nm。

[0011] 优选地,所述乳化剂包括聚山梨酯类乳化剂、聚氧乙烯蓖麻油类乳化剂、聚乙二醇脂肪酸酯类乳化剂和鲸蜡硬脂醇聚醚类乳化剂中的一种或几种的混合物。

[0012] 优选地,所述助乳化剂为包括二乙二醇单乙基醚、丁醇聚醚-9、丁醇聚醚-12、丁醇聚醚-26、丁醇聚醚-35、PPG-26-丁醇聚醚-26和泊洛沙姆中的一种或几种的混合物。

[0013] 优选地,所述多元醇包括聚乙二醇、丙二醇、二丙二醇、甘油、1,2-己二醇、1,3-丁二醇、1,2-戊二醇、辛基十二醇、山梨醇和辛甘醇中的一种或几种的混合物。

[0014] 优选地,所述抗氧化剂包括维生素C、维生素C乙基醚、维生素E、维生素E醋酸酯、没食子酸、丁基羟基茴香醚、二丁基羟基甲苯、特丁基对苯二酚、植酸、迷迭香酸和茶多酚中的一种或几种的混合物。

[0015] 优选地,所述防腐剂包括苯氧乙醇、甲基异噻唑啉酮、山梨酸钾、DMDM乙内酰脲、咪唑烷基脲和乙基己基甘油中的一种或几种的混合物。

[0016] 本发明还提供了上述技术方案所述苦油楝树油纳米组合物的制备方法,包括以下

步骤:

[0017] 将乳化剂、助乳化剂、多元醇、抗氧化剂和防腐剂混合,得到初混料;

[0018] 将所述初混料与苦油楝树油混合,得到苦油楝树油纳米组合物。

[0019] 本发明还提供了上述技术方案所述苦油楝树油纳米组合物或上述制备方法得到的苦油楝树油纳米组合物在化妆品中的应用。

[0020] 本发明提供了一种苦油楝树油纳米组合物,包括以下重量百分含量的组分:苦油楝树油1.0%~30.0%,乳化剂25.0%~75.0%,助乳化剂0.8%~17.0%,多元醇1.0%~65.0%,抗氧化剂0.01%~2.0%,防腐剂0.01%~4.0%。本发明用苦油楝树油、乳化剂、助乳化剂、多元醇形成热力学稳定的均相分散体系,水溶性好,稳定性高,没有浮油、聚集现象,具有良好的驱蚊、抗菌、消炎、镇痛的作用。本发明提供的苦油楝树油纳米组合物实现了较大的载药量,活性成分苦油楝树油的质量浓度可达30.0%;苦油楝树油纳米组合物可透过皮肤角质层进入皮肤深层组织,持续释放苦油楝树油,长时间维持在有效浓度,更好地发挥驱蚊、抗菌、消炎、镇痛等功效。稳定性实验结果表明,本发明提供的苦油楝树油纳米组合物放置30天后,性状及粒径未发生显著性变化。驱蚊实验、抑菌实验、消炎镇痛实验的结果表明,本发明提供的苦油楝树油纳米组合物具有十分显著的驱蚊、抑菌、消炎、镇痛的功效。因此,本发明提供的苦油楝树油纳米组合物稳定性高、载药量大、皮肤刺激性小、生物有效利用度高,可以广泛的应用于化妆品领域中。

[0021] 并且,本发明提供的苦油楝树油纳米组合物的制备方法简单,不发生化学变化,不改变苦油楝树油的化学结构,工艺易于控制,适宜工业化、规模化生产,且整个过程中未使用有机溶剂,绿色环保、低能耗,安全性高。

具体实施方式

[0022] 本发明提供了一种苦油楝树油纳米组合物,包括以下重量百分含量的组分:

[0023] 苦油楝树油1.0%~30.0%,乳化剂25.0%~75.0%,助乳化剂0.8%~17.0%,多元醇1.0%~65.0%,抗氧化剂0.01%~2.0%,防腐剂0.01%~4.0%。

[0024] 本发明提供的苦油楝树油纳米组合物包括1.0%~30.0%重量百分含量的苦油楝树油,优选为5.0%~25.0%,更优选为10.0%~20.0%。本发明中,所述苦油楝树油富含人体必需的脂肪酸,如油酸、棕榈酸、硬脂酸和亚油酸,还含有天然的柠檬苦素,不仅可以作为一种天然保湿因子帮助保持表皮细胞结构的完整性,还能够有效对抗细菌,促进皮肤更新,加快伤口愈合,减少皮肤和肌肉的炎症。本发明对所述苦油楝树油的来源没有限定,采用市售苦油楝树油商品即可。

[0025] 本发明提供的苦油楝树油纳米组合物包括25.0%~75.0%重量百分含量的乳化剂,优选为30.0%~65.0%,更优选为45.0%~60.0%。在本发明中,所述乳化剂优选包括聚山梨酯类乳化剂、聚氧乙烯蓖麻油类乳化剂、聚乙二醇脂肪酸酯类乳化剂和鲸蜡硬脂醇聚醚类乳化剂中的一种或几种的混合物,更优选为2~4种乳化剂的混合物,最优选为2~3种乳化剂的混合物。在本发明中,所述聚山梨酯类乳化剂优选包括吐温80、吐温60、吐温40和吐温20中的一种或几种。在本发明中,所述聚氧乙烯蓖麻油类乳化剂优选包括聚氧乙烯蓖麻油-20、聚氧乙烯蓖麻油-30、聚氧乙烯蓖麻油-35、聚氧乙烯蓖麻油-40、PEG40氢化蓖麻油、PEG30氢化蓖麻油、PEG20氢化蓖麻油和PEG10氢化蓖麻油中的一种或几种。在本发明中,

所述聚乙二醇脂肪酸酯类乳化剂优选包括聚乙二醇400单硬脂酸酯、聚乙二醇400双硬脂酸酯和聚乙二醇400双油酸酯中的一种或几种。在本发明中,所述鲸蜡硬脂醇聚醚类乳化剂优选包括鲸蜡硬脂醇聚醚-20和/或鲸蜡硬脂醇聚醚-25。在本发明实施例中,所述乳化剂优选为吐温80与聚氧乙烯蓖麻油醚-40的混合物,或者聚氧乙烯蓖麻油醚-40、PEG10氢化蓖麻油和鲸蜡硬脂醇聚醚-25的混合物。本发明对混合物中各种乳化剂的质量比没有限制,本领域技术人员可以根据实际需要采用任意质量比的乳化剂的混合物。

[0026] 本发明提供的苦油楝树油纳米组合物包括0.8%~17.0%重量百分含量的助乳化剂,优选为2.0%~15.0%,更优选为5.0%~12.0%。在本发明中,所述助乳化剂优选包括二乙二醇单乙基醚、丁醇聚醚-9、丁醇聚醚-12、丁醇聚醚-26、丁醇聚醚-35、PPG-26-丁醇聚醚-26和泊洛沙姆中的一种或几种的混合物,更优选为2~3种助乳化剂的混合物,最优选为二乙二醇单乙基醚与丁醇聚醚-26与PPG-26-丁醇聚醚-26的混合物。本发明对所述混合物中各助乳化剂的质量比没有限制,本领域技术人员可以根据实际需要采用任意质量比的助乳化剂的混合物。在本发明中,所述乳化剂与助乳化剂相互协同作用,起到稳定活性物质苦油楝树油的作用,使得提供的苦油楝树油纳米组合物载药量大,能包载更多的活性物质,组合物中活性成分苦油楝树油的质量浓度可达30.0%,苦油楝树油纳米组合物作为透过皮肤的储库,可持续释放苦油楝树油,能够长时间维持在有效浓度,更好地发挥驱蚊、抗菌、消炎、镇痛等功效。

[0027] 本发明提供的苦油楝树油纳米组合物包括1.0%~65.0%重量百分含量的多元醇,优选为5.0%~55.0%,更优选为10.0%~50.0%。在本发明中,所述多元醇优选包括聚乙二醇、丙二醇、二丙二醇、甘油、1,2-己二醇、1,3-丁二醇、1,2-戊二醇、辛基十二醇、山梨醇和辛甘醇中的一种或几种的混合物,更优选为2~3种多元醇的混合物,最优选为丙二醇和甘油与1,2-己二醇、1,3-丁二醇和1,2-戊二醇与山梨醇的混合物。本发明对所述混合物中各多元醇的质量比没有限制,本领域技术人员可以根据实际需要采用任意质量比的多元醇的混合物。在本发明中,所述多元醇能够增强苦油楝树油纳米组合物的溶解性,进一步提高苦油楝树油纳米组合物的稳定性。

[0028] 本发明提供的苦油楝树油纳米组合物包括0.01%~2.0%重量百分含量的抗氧化剂,优选为0.05%~1.5%,更优选为0.1%~1.0%。在本发明中,所述抗氧化剂优选包括维生素C、维生素C乙基醚、维生素E、维生素E醋酸酯、没食子酸、丁基羟基茴香醚、二丁基羟基甲苯、特丁基对苯二酚、植酸、迷迭香酸和茶多酚中的一种或几种的混合物,更优选为2~3种抗氧化剂的混合物,最优选为没食子酸与丁基羟基茴香醚、二丁基羟基甲苯与特丁基对苯二酚和迷迭香酸的混合物。本发明对所述混合物中各抗氧化剂的质量比没有限制,本领域技术人员可以根据实际需要采用任意质量比的抗氧化剂的混合物。在本发明中,所述抗氧化剂能够防止苦油楝树油纳米组合物被氧化,进一步提高苦油楝树油纳米组合物的稳定性。

[0029] 本发明提供的苦油楝树油纳米组合物包括0.01%~4.0%重量百分含量的防腐剂,优选为0.05%~4.0%,更优选为0.1%~2.0%。在本发明中,所述防腐剂优选包括苯氧乙醇、甲基异噻唑啉酮、山梨酸钾、DMDM乙内酰脲、咪唑烷基脲和乙基己基甘油中的一种或几种的混合物,更优选为2种防腐剂的混合物,最优选为苯氧乙醇与山梨酸钾、乙基己基甘油与DMDM乙内酰脲的混合物。本发明对所述混合物中各防腐剂的质量比没有限制,本领域

技术人员可以根据实际需要采用任意质量比的防腐剂的混合物。在本发明中,所述防腐剂能够防止苦油楝树油纳米组合物腐败变质,进一步提高苦油楝树油纳米组合物的稳定性。

[0030] 本发明提供的苦油楝树油纳米组合物的粒径优选为20~150nm,更优选为30~120nm,最优选为40~80nm,进一步优选为60nm。在本发明中,所述苦油楝树油纳米组合物的粒径优选为20~150nm,渗透性好,更有利于皮肤吸收。

[0031] 本发明还提供了上述技术方案所述苦油楝树油纳米组合物的制备方法,包括以下步骤:

[0032] 将乳化剂、助乳化剂、多元醇、抗氧化剂和防腐剂混合,得到初混料;

[0033] 将所述初混料与苦油楝树油混合,得到苦油楝树油纳米组合物。

[0034] 本发明将乳化剂、助乳化剂、多元醇、抗氧化剂和防腐剂混合,得到初混料。本发明对所述乳化剂、助乳化剂、多元醇、抗氧化剂和防腐剂的加料顺序没有任何特殊的限定,采用本领域技术人员熟知的加料顺序即可,在本发明中,优选逐一加入乳化剂、助乳化剂、多元醇、抗氧化剂和防腐剂。本发明对所述混合的具体方式没有特殊的限定,采用本领域技术人员熟知的混合方式即可,具体的如磁力搅拌。在本发明中,所述混合优选在加热的条件下进行,所述加热的温度优选为45~75℃,更优选为50~70℃,最优选为55~65℃;所述混合的时间优选为10~30min,更优选为12~25min,最优选为15~20min。在本发明中,优选采用夹层锅水浴加热的方式达到所述加热的温度。

[0035] 得到初混料后,本发明将所述初混料与苦油楝树油混合,得到苦油楝树油纳米组合物。在本发明中,所述初混料与苦油楝树油混合的温度优选为45~75℃,更优选为50~70℃,最优选为55~65℃;所述混合的时间优选为20~60min,更优选为30~50min,最优选为40min。在本发明中,优选采用夹层锅水浴加热的方式达到所述混合的温度。本发明对所述混合的方式没有特殊的限定,采用本领域技术人员熟知的混合方式即可,在本发明中,优选为搅拌,本发明对所述搅拌的转速没有特殊的限定,采用本领域技术人员熟知的、能够使各原料混合均匀即可。

[0036] 本发明还提供了上述技术方案所述苦油楝树油纳米组合物或上述技术方案任意一项所述制备方法得到的苦油楝树油纳米组合物在化妆品中的应用。

[0037] 在本发明中,所述苦油楝树油纳米组合物在化妆品中的质量分数优选为1~30%,更优选为5~20%。

[0038] 在本发明中,所述苦油楝树油纳米组合物的产品形式包括:霜剂、水剂、乳剂、喷剂、凝胶剂。

[0039] 下面结合实施例对本发明提供的苦油楝树油纳米组合物及其制备方法和应用进行详细的说明,但是不能把它们理解为对本发明保护范围的限定。

[0040] 实施例1

[0041] 将5%吐温80、15%聚氧乙烯蓖麻油醚-40、3%聚乙二醇400单硬脂酸酯、2%鲸蜡硬脂醇聚醚-25、20%丙二醇、40%1,3-丁二醇、5%1,2-戊二醇、5%二乙二醇单乙基醚、1%丁醇聚醚-9、1%维生素C乙基醚、1%维生素E醋酸酯、1%苯氧乙醇于45℃水浴条件下以200rpm的转速搅拌10min,混合均匀后,再加入1%苦油楝树油,继续搅拌20min使整个体系均一透明,冷却至室温后即得到苦油楝树油纳米组合物。

[0042] 对苦油楝树油纳米组合物的粒径进行检测,可得该苦油楝树油纳米组合物粒径为

149.9nm。

[0043] 实施例2

[0044] 将20%吐温20、12%PEG30氢化蓖麻油、3%鲸蜡硬脂醇聚醚-20、29.5%甘油、20%1,3-丁二醇、7%山梨醇、2%丁醇聚醚-35、1%维生素E、0.5%咪唑烷基脲于50℃水浴条件下以400rpm的转速搅拌15min,混合均匀后,再加入5%苦油楝树油,继续搅拌30min使整个体系均一透明,冷却至室温后即得到苦油楝树油纳米组合物。

[0045] 对苦油楝树油纳米组合物的粒径进行检测,可得该苦油楝树油纳米组合物粒径为121.6nm。

[0046] 实施例3

[0047] 将12%吐温60、18%聚氧乙烯蓖麻油-40、15%PEG10氢化蓖麻油、5%鲸蜡硬脂醇聚醚-25、15%丙二醇、10%二丙二醇、5%1,2-己二醇、2%二乙二醇单乙基醚、3%丁醇聚醚-26、1%维生素C、4%山梨酸钾于60℃水浴条件下以500rpm的转速搅拌20min,混合均匀后,再加入10%苦油楝树油,继续搅拌40min使整个体系均一透明,冷却至室温后即得到苦油楝树油纳米组合物。

[0048] 对苦油楝树油纳米组合物的粒径进行检测,可得该苦油楝树油纳米组合物粒径为80.3nm。

[0049] 实施例4

[0050] 将30%聚氧乙烯蓖麻油-20、20%PEG20氢化蓖麻油、10%PEG10氢化蓖麻油、5%聚乙二醇400双硬脂酸酯、5%1,2-己二醇、2%辛基十二醇、4%山梨醇、3%二乙二醇单乙基醚、3%丁醇聚醚-12、1%泊洛沙姆、1%没食子酸、1%苯氧乙醇于65℃水浴条件下以600rpm的转速搅拌20min,混合均匀后,再加入15%苦油楝树油,继续搅拌45min使整个体系均一透明,冷却至室温后即得到苦油楝树油纳米组合物。

[0051] 对苦油楝树油纳米组合物的粒径进行检测,可得该苦油楝树油纳米组合物粒径为56.7nm。

[0052] 实施例5

[0053] 将40%吐温80、20%PEG40氢化蓖麻油、10%PEG20氢化蓖麻油、4.5%聚乙二醇400双油酸酯、1%辛甘醇、3.98%PPG-26-丁醇聚醚-26、0.02%丁基羟基茴香醚、0.5%DMDM乙内酰脲于70℃水浴条件下以700rpm的转速搅拌25min,混合均匀后,再加入20%苦油楝树油,继续搅拌50min使整个体系均一透明,冷却至室温后即得到苦油楝树油纳米组合物。

[0054] 对苦油楝树油纳米组合物的粒径进行检测,可得该苦油楝树油纳米组合物粒径为21.0nm。

[0055] 实施例6

[0056] 将20%吐温40、30%聚氧乙烯蓖麻油-30、10%PEG30氢化蓖麻油、4%1,2-戊二醇、4.99%PPG-26-丁醇聚醚-26、0.99%泊洛沙姆、0.01%特丁基对苯二酚、0.01%甲基异噻唑啉酮于75℃水浴条件下以800rpm的转速搅拌30min,混合均匀后,再加入30%苦油楝树油,继续搅拌60min使整个体系均一透明,冷却至室温后即得到苦油楝树油纳米组合物。

[0057] 对苦油楝树油纳米组合物的粒径进行检测,可得该苦油楝树油纳米组合物粒径为76.8nm。

[0058] 实施例7

[0059] 将10%吐温60、35%PEG40氢化蓖麻油、4%聚乙二醇400双油酸酯、1%鲸蜡硬脂醇聚醚-20、6.5%甘油、5%二乙二醇单乙基醚、10%丁醇聚醚-26、2%PPG-26-丁醇聚醚-26、0.1%维生素C、0.1%维生素E、0.3%二丁基羟基甲苯、0.7%苯氧乙醇、0.3%乙基己基甘油于60℃水浴条件下以500rpm的转速搅拌20min,混合均匀后,再加入25%苦油楝树油,继续搅拌40min使整个体系均一透明,冷却至室温后即得到苦油楝树油纳米组合物。

[0060] 对苦油楝树油纳米组合物的粒径进行检测,可得该苦油楝树油纳米组合物粒径为65.6nm。

[0061] 实施例8

[0062] 将10%吐温80、10%吐温20、35%聚氧乙烯蓖麻油-35、1.9%二丙二醇、12%辛基十二醇、3%丁醇聚醚-9、0.1%迷迭香酸、3%山梨酸钾于60℃水浴条件下以500rpm的转速搅拌20min,混合均匀后,再加入25%苦油楝树油,继续搅拌40min使整个体系均一透明,冷却至室温后即得到苦油楝树油纳米组合物。

[0063] 对苦油楝树油纳米组合物的粒径进行检测,可得该苦油楝树油纳米组合物粒径为50.4nm。

[0064] 实施例9

[0065] 将20%吐温40、15%聚氧乙烯蓖麻油-35、25%PEG30氢化蓖麻油、10%1,3-丁二醇、3%山梨醇、0.8%二乙二醇单乙基醚、0.2%植酸、1%苯氧乙醇于60℃水浴条件下以500rpm的转速搅拌20min,混合均匀后,再加入25%苦油楝树油,继续搅拌40min使整个体系均一透明,冷却至室温后即得到苦油楝树油纳米组合物。

[0066] 对苦油楝树油纳米组合物的粒径进行检测,可得该苦油楝树油纳米组合物粒径为47.3nm。

[0067] 实施例10

[0068] 将50%PEG40氢化蓖麻油、2%聚乙二醇400单硬脂酸酯、3%鲸蜡硬脂醇聚醚-25、8%聚乙二醇、5%甘油、2%二乙二醇单乙基醚、3.1%丁醇聚醚-26、0.5%维生素E、0.4%茶多酚、0.5%苯氧乙醇、0.5%乙基己基甘油于60℃水浴条件下以500rpm的转速搅拌20min,混合均匀后,再加入25%苦油楝树油,继续搅拌40min使整个体系均一透明,冷却至室温后即得到苦油楝树油纳米组合物;

[0069] 对苦油楝树油纳米组合物的粒径进行检测,可得该苦油楝树油纳米组合物粒径为53.8nm。

[0070] 实施例11

[0071] 将实施例1~10得到的苦油楝树油纳米组合物在密闭容器、室温条件下放置30天,检查样品的性状及粒径,实验结果如表1所示。

[0072] 表1实施例1~10苦油楝树油纳米组合物稳定性试验结果

[0073]

样品名称	性状		粒径 (nm)	
	0 天	30 天	0 天	30 天
实施例 1	无团聚、分层	无团聚、分层	149.9	150.0
实施例 2	无团聚、分层	无团聚、分层	121.6	122.2
实施例 3	无团聚、分层	无团聚、分层	80.3	80.8
实施例 4	无团聚、分层	无团聚、分层	56.7	57.0
实施例 5	无团聚、分层	无团聚、分层	21.0	21.5
实施例 6	无团聚、分层	无团聚、分层	76.8	77.1
实施例 7	无团聚、分层	无团聚、分层	65.6	65.8
实施例 8	无团聚、分层	无团聚、分层	50.4	50.6
实施例 9	无团聚、分层	无团聚、分层	47.3	47.6
实施例 10	无团聚、分层	无团聚、分层	53.8	54.2

[0074] 稳定性试验结果表明:本发明提供的苦油楝树油纳米组合物在无团聚、分层现象,且粒径在20~150nm之间,满足实际应用要求,样品在放置30天后也未出现团聚分层现象,样品粒径未发生显著性变化,仍然满足实际应用需求,尤其在药物浓度高的情况下体系仍然均一透明,未发现浮油、聚集现象,因此,本发明提供的苦油楝树油纳米组合物具有良好的稳定性。

[0075] 对比例1

[0076] 按照常规霜剂制备方法制备苦油楝树油霜剂:将2.5%苦油楝树油、3.0%硬脂酸、4.5%单硬脂酸甘油酯、5.0%十六十八醇、6.0%聚二甲基硅氧烷于75℃水浴中熔融,得到油相;将10.0%甘油、5.0%丙二醇、0.3%三乙醇胺和63.7%纯化水于75℃水浴中溶解,得到水相;将油相和水相搅拌混合,并乳化,冷却,即得含量为2.5%的苦油楝树油霜剂。

[0077] 对比例2

[0078] 按对比例1中的配方及方法制备不含有苦油楝树油的空白霜剂,与实施例2制备的苦油楝树油浓度为5.0%的苦油楝树油纳米组合物,按照质量比1:1进行复配,得到含2.5%的苦油楝树油纳米组合物的霜剂,作为霜剂对照。

[0079] 实施例12

[0080] 取实施例2~5制备的苦油楝树油纳米组合物样品,分别与对比例1中的空白霜剂按照质量比1:1进行复配,进行皮肤刺激性试验:

[0081] 取健康家兔18只,体重(2.0±0.2)kg,随机分为6组,每组动物3只,于实验前24h将家兔背部皮肤两侧去毛,去毛后24h检查去毛皮肤是否受伤,受伤皮肤不宜做皮肤刺激性试验。每天涂抹使用实施例2~5制备的含有苦油楝树油纳米组合物的霜剂3次,连续涂抹7天,同时涂抹空白霜剂(不给予任何药物)进行对照,观察试验结果,将试验结果列于表2中。

[0082] 根据表2中的试验结果可以看出,使用实施例2~5制备的含有苦油楝树油纳米组合物的霜剂及空白霜剂涂抹于家兔皮肤后均无充血、红肿现象,说明本发明提供的苦油楝树油纳米组合物对皮肤没有刺激性。

[0083] 表2实施例2~5纳米组合物及空白组皮肤刺激性观察结果

[0084]

组别	时间/天							
	0	1	2	3	4	5	6	7
空白组	—	—	—	—	—	—	—	—
实施例2	—	—	—	—	—	—	—	—
实施例3	—	—	—	—	—	—	—	—
实施例4	—	—	—	—	—	—	—	—

[0085]

实施例5	—	—	—	—	—	—	—	—
------	---	---	---	---	---	---	---	---

[0086] “+”家兔皮肤充血、红肿;“++”表示充血、红肿现象仍在,但有增加趋势;“—”表示无充血、红肿现象。

[0087] 实施例13

[0088] 在20cm×20cm×30cm蚊笼内放入600只白纹伊蚊蛹,待其羽化后5~10d内进行驱蚊试验,考察对比例1、对比例2、实施例2、实施例3的驱蚊效果。实验室温度25~27℃,相对湿度60%~70%。

[0089] 在攻击力试验合格者的双手背上各暴露5cm×6cm的皮肤,其余部分严密遮盖。其中1只手作为空白对照,另一只手背暴露皮肤均匀涂抹1.5mg/cm²试验样品,5min后将手伸入攻击力合格的蚊笼中测试,观察2min内有无蚊虫前来栖落刺叮并记录栖落蚊次。以后每30min试验1次。记录2h、4h、6h、12h内每次试验2min蚊虫栖落刺叮蚊次。每中样品重复3次试验,效果考核根据栖落刺叮数计算出有效保护率,其公式如下:

$$[0090] \quad \text{有效保护率} = \frac{\text{对照组平均刺叮数} - \text{试验组平均刺叮数}}{\text{对照组平均刺叮数}} \times 100\%$$

[0091] 根据表3中的试验结果可以看出,对比例1具有驱蚊效果,但驱避时间不持久,而对比例2、实施例2、实施例3在12h之内的有效保护率均在95%以上。说明本发明提供的苦油楝树油纳米组合物具有很好的驱蚊效果,并延长了苦油楝树油对蚊虫的驱避时间。

[0092] 表3不同样品的有效保护率比较

[0093]

样品	有效保护率 (%)			
	2h	4h	6h	12h
对比例1	99.8	79.7	44.2	25.6
对比例2	100.0	99.6	97.2	96.5
实施例2	100.0	100.0	100.0	98.3
实施例3	100.0	100.0	100.0	99.1

[0094] 实施例14

[0095] 选择对比例1、对比例2、实施例2、实施例3作体外抗菌实验。

[0096] 菌种:金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、白色念珠菌。

[0097] 菌液的制备:将试验菌种接种于普通琼脂平板37℃18小时,培养物用生理盐水配成菌悬液,经比浊法判定菌量,配制两种菌浓度:(1)每毫升相当于9亿个细菌的浊浓度菌液;(2)每毫升相当于3亿个细菌的浊浓度菌液。

[0098] 样品溶液的制备:将对比例1、对比例2、实施例2、实施例3用超纯水稀释10倍,制成浓度为10%的样品溶液。

[0099] 抑菌效果的测定:采用琼脂平板扩散法,用无菌棉签沾取9亿/ml的菌液在厚度5mm的琼脂平板上作均匀密集划线,6mm孔径打孔器打孔,每孔加满一种样品溶液,每种样品溶液对每种菌加两个孔,37℃温箱作用24h,测量抑菌圈直径,以完全不长菌作为测量标准,记录每种样品对每种菌两孔抑菌圈直径的平均值。

[0100] 从表4中的结果可以看出,4中样品的抑菌圈直径均在15mm以上,其中含有苦油楝树油纳米组合物的样品比含有游离苦油楝树油的样品的抑菌效果要强很多,特别是实施例2、实施例3的抑菌圈达35~40mm,抑菌效果十分显著。说明本发明提供的苦油楝树油纳米组合物具有很好的抗菌、消炎功效。

[0101] 表4不同样品对3种细菌的抑菌作用

[0102]

样品	抑菌圈直径 (mm)		
	金黄色葡萄球菌	大肠杆菌	白色念珠菌
对比例1	20	16	17
对比例2	31	34	28
实施例2	33	37	31
实施例3	35	40	32

[0103] 实施例15

[0104] 选择对比例1、对比例2、实施例2做外用消炎镇痛的实验研究。

[0105] 取体重 28 ± 3.5 g的昆明雄性小鼠52只,均分4组。先用微量吸管吸取80 μ L巴豆油致炎液涂于各鼠右耳正反两面,致炎后半小时,依组别精确吸取试验样品(对比例1、对比例2、

实施例2、生理盐水) 50uL涂于小鼠右耳正反两面(不加揉擦),致炎后4小时处死小鼠,剪下左、右耳,用9mm打孔器打取相同部位的耳片,称重。以左右两耳片重量差为肿胀程度,计算各样品的肿胀抑制率,结果见于表5。

$$[0106] \quad \text{肿胀率} = \frac{\text{右耳片重量} - \text{左耳片重量}}{\text{左耳片重量}} \times 100\%$$

$$[0107] \quad \text{肿胀抑制率} = \frac{\text{空白组肿胀率} - \text{给药组肿胀率}}{\text{空白组肿胀率}} \times 100\%$$

[0108] 由表5的试验结果可知,对比例1、对比例2、实施例2的肿胀抑制率分别为28.9%、54.1%、71.3%,本发明提供的苦油楝树油纳米组合物的消炎、镇痛效果大大优于游离的苦油楝树油,说明本发明提供的苦油楝树油纳米组合物显著提高了苦油楝树油的消炎、镇痛功效。

[0109] 表5不同样品外用对鼠耳肿胀形成的抑制作用

[0110]

组别	动物数 (只)	右耳重量 (mg)	左耳重量 (mg)	肿胀程度 (mg)	肿胀抑制率 (%)
对比例1	13	31.8 ± 5.3	18.6 ± 2.9	13.2 ± 6.1	28.9
对比例2	13	25.1 ± 4.1	16.2 ± 2.2	8.5 ± 4.8	54.1
实施例2	13	22.7 ± 3.7	17.2 ± 3.1	5.1 ± 3.4	71.3
对照组	13	35.2 ± 5.0	16.5 ± 1.5	18.8 ± 5.8	0

[0111] 由以上实施例可知,本发明提供的苦油楝树油纳米组合物载药量大、水溶性好、稳定性高、生物有效利用度高、对皮肤刺激性小、具有良好的驱蚊、抗菌、消炎、镇痛等作用,且制备方法简单,不发生化学变化,不改变苦油楝树油的化学结构,工艺易于控制,适宜工业化、规模化生产,整个制备过程中未使用有机溶剂,绿色环保、低能耗,安全性高。

[0112] 以上所述仅是本发明的优选实施方式,应当指出,对于本技术领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明原理的前提下,还可以做出若干改进和润饰,这些改进和润饰也应视为本发明的保护范围。