



(21)申請案號：107124792

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 07 月 18 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/045 (2006.01)**A61K47/30 (2006.01)**A61K47/38 (2006.01)**A61K47/44 (2017.01)**A61K8/34 (2006.01)**A61K8/72 (2006.01)**A61K8/92 (2006.01)*

(71)申請人：高雄醫學大學(中華民國) KAOHSIUNG MEDICAL UNIVERSITY (TW)

高雄市三民區十全一路 100 號

(72)發明人：吳寶珠 WU, PAO-CHU (TW)；張文宇 CHANG, WEN-YU (TW)；柯宏慧 KO, HORNG-HUEY (TW)；陳惠亭 CHEN, HUI-TING (TW)；羅怡卿 LO, YI-CHING (TW)

(74)代理人：葉大慧

(56)參考文獻：

US 2009/0196972A1

余漢謀，植物精油在皮膚美白領域中的研究進展，日用化學工業第 44 卷第 1 期，2014 年 1 月

審查人員：陳瓊如

申請專利範圍項數：3 項 圖式數：5 共 15 頁

(54)名稱

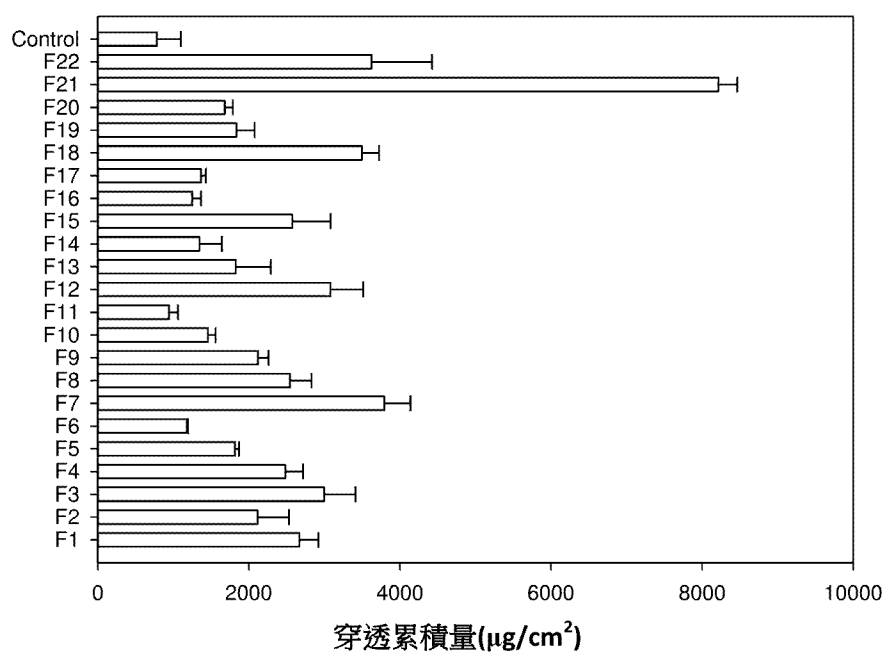
Linalool 乳液製劑

(57)摘要

本發明提供一種提升芳樟醇 (Linalool) 吸收的乳液製劑，包含：Linalool，重量百分比為 1-80%；介面活性劑，重量百分比為 18-25%；短鏈醇，重量百分比為 15-30%；及水相組分，重量百分比為 40-60%。本發明之乳液製劑可提升芳樟醇的經皮穿透效率，增加吸收效率，因此能減少芳樟醇使用量，故而降低對個體的傷害。本發明之芳樟醇乳液製劑具有抗菌、抗發炎、抗癌、抗氧化、抗憂鬱、鎮靜、鎮痛之功效。

The present invention provides an emulsion composition which can increase the linalool absorption, comprising: 1-80 % w/w of Linalool, 18-25% w/w of surfactant, 15-30 % w/w of short chain alcohol, and 40-60% w/w of water phase. The emulsion composition is capable of increasing the transdermal and absorption efficiencies, and hence can reduce the linalool amount and the harm of linalool to a subject. The Linalool emulsion composition of the present invention has the effects of anti-bacteria, anti-inflammatory, anti-cancer, anti-oxidation, anti-melancholy, sedation, and analgesia.

指定代表圖：



【圖1】



I674892

【發明摘要】

【中文發明名稱】 Linalool乳液製劑

【英文發明名稱】 Linalool Emulsion Composition

【中文】本發明提供一種提升芳樟醇（Linalool）吸收的乳液製劑，包含：Linalool，重量百分比為1-80%；介面活性劑，重量百分比為18-25%；短鏈醇，重量百分比為15-30%；及水相組分，重量百分比為40-60%。本發明之乳液製劑可提升芳樟醇的經皮穿透效率，增加吸收效率，因此能減少芳樟醇使用量，故而降低對個體的傷害。本發明之芳樟醇乳液製劑具有抗菌、抗發炎、抗癌、抗氧化、抗憂鬱、鎮靜、鎮痛之功效。

【英文】The present invention provides an emulsion composition which can increase the linalool absorption, comprising: 1-80 % w/w of Linalool, 18-25% w/w of surfactant, 15-30 % w/w of short chain alcohol, and 40-60% w/w of water phase. The emulsion composition is capable of increasing the transdermal and absorption efficiencies, and hence can reduce the linalool amount and the harm of linalool to a subject. The Linalool emulsion composition of the present invention has the effects of anti-bacteria, anti-inflammatory, anti-cancer, anti-oxidation, anti-melancholy, sedation, and analgesia.

【指定代表圖】圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

【發明說明書】

【中文發明名稱】 Linalool乳液製劑

【英文發明名稱】 Linalool Emulsion Composition

【技術領域】

【0001】 本發明關於一種乳液製劑的領域，特別是關於一種具有促進醫療效果的乳液製劑的領域。

【先前技術】

【0002】 芳樟醇 (Linalool) 是一種無色油狀液體，具有許多功效，也是一種很重要的香料，常用於香水、香皂等芳香工業。

【0003】 Linalool目前也知具有抗菌、抗發炎、抗癌、抗氧化、抗憂鬱等功效，而自古以來就將含有芳樟醇的揮發油或植物作為催眠和鎮靜劑。

【0004】 然而linalool親脂性高，不易穿透皮膚，且具皮膚刺激性，因此在利用上較為不易。故本申請案利用為乳劑或微乳劑凝膠來增加活性成分linalool的經皮穿透量。

【發明內容】

【0005】 本發明提供一種以Linalool作為有效成分之乳液製劑，其特徵在於該乳液製劑具有奈米載體（顆粒大小為40-300 nm）來促進有效成分經皮吸收之功效。該乳液製劑具有抗菌、抗發炎、抗癌、抗氧化、抗憂鬱、鎮靜、鎮痛之功效。

【0006】 該乳液製劑包含有效成分芳樟醇 (Linalool)、介面活性劑、短鏈醇、及水相組分。介面活性劑包括但不限於十六醇聚氧乙烯醚蓖麻油 (Cremophor

EL)、Tween 80、Tween 40、Span 20。短鏈醇包含乙醇(etOH)、1,2-丙二醇(Dipropyl glycol)、三丙烯乙二醇(Tripropyl Glycol)、1,3-丙二醇(1,3 propyldiol)、1,3-丁二醇(1,3 butanediol)。

【0007】本發明之乳液另可包含高分子，其中該高分子包括但不限於為羧甲基纖維素(Carboxymethyl Cellulose, CMC)或Carbopol 934。

【0008】本發明之乳液另可包含油相組分。油相分子包括但不限於長鏈脂肪酸或中鏈脂肪酸。

【0009】本發明所提供的乳液製劑或微乳劑凝膠，可增加linalool的經皮穿透量及累積量。

【0010】一般而言Linalool是作為協助其他有效成分的吸收，而本發明則是以Linalool作為有效成分。本發明所請的乳液製劑可以提升linalool的吸收能力，因此可降低使用量、減少刺激。

【0011】本發明之linalool乳液製劑另可包含添加劑，如防腐劑、增稠劑、中和劑、或其混合。

【圖式簡單說明】

【0012】

圖1為實施例1-22及對照組的穿透累積量。

圖2為含5% Linalool組合物及對照組之時穿透累積曲線。

圖3為實施例23-34(M1-M12)及對照組的累積穿透量。

圖4為Linalool(LNL)及linalool乳液製劑(LNLF)的鎮痛作用比較。

圖5為Linalool(LNL)及linalool乳液製劑(LNLF)的鎮靜作用比較。

【實施方式】

【0013】 為讓本發明上述及/或其他目的、功效、特徵更明顯易懂，下文特舉較佳實施方式，並配合所附圖式，作詳細說明如下：

配方

【0014】 本發明之第一實施方式提出一種乳液製劑，其可經皮遞送藥物至生物體內，更具體地說，其可有效地經皮遞送linalool至生物體內，並提高linalool被皮膚吸收的速率，以解決linalool不易穿透皮膚的問題。所述乳液製劑包含Linalool、介面活性劑、短鏈醇、及水相組分。

【0015】 介面活性劑可以但不限為Cremophor EL、Tween 80、Tween 40、及/或Span 20。

【0016】 短鏈醇為C2至C6醇類，其可以但不限為乙醇、Dipropyl glycol、Tripropyl glycol、1,3 propyldiol、1,3 butanediol、carbitol (transcutol)、及/或1,3 propandiol。水相組分包含水。

【0017】 本發明之第二實施方式提出一種乳液製劑，其可經皮遞送藥物至生物體內，更具體地說，其可有效地經皮遞送linalool至生物體內，並提高linalool被皮膚吸收的速率，以解決linalool不易穿透皮膚的問題。所述乳液製劑包含Linalool、介面活性劑、短鏈醇、水相組分、及油相分子。

【0018】 介面活性劑可以但不限為Cremophor EL、Tween 80、Tween 40、及/或Span 20。

【0019】短鏈醇為C2至C6醇類，其可以但不限為乙醇、Dipropyl glycol、Tripropyl glycol、1,3 propyldiol、1,3 butanediol、carbitol (transcutol)、及/或1,3 propandiol。水相組分包含水。

【0020】該油相組分可以但不限為肉豆蔻酸異丙酯 (Isopropyl myristate, IPM)、Caproyl 90、Linalool、及/或油酸。

【0021】本發明之第三實施方式提出一種乳液製劑，其可經皮遞送藥物至生物體內，更具體地說，其可有效地經皮遞送linalool至生物體內，並提高linalool被皮膚吸收的速率，以解決linalool不易穿透皮膚的問題。所述乳液製劑包含Linalool、介面活性劑、短鏈醇、水相組分、及高分子。介面活性劑可以但不限為Cremophor EL、Tween 80、Tween 40、及/或Span 20。短鏈醇為C2至C6醇類，其可以但不限為乙醇、Dipropyl glycol、Tripropyl glycol、1,3 propyldiol、1,3 butanediol、carbitol (transcutol)、及/或1,3 propandiol。水相組分包含水。高分子可以但不限為CMC、及/或Carbopol 934。

【0022】本發明之第四實施方式提出一種乳液製劑，其可經皮遞送藥物至生物體內，更具體地說，其可有效地經皮遞送linalool至生物體內，並提高linalool被皮膚吸收的速率，以解決linalool不易穿透皮膚的問題。所述醫藥組合物包含Linalool、介面活性劑、短鏈醇、水相組分、油相組分、及高分子。介面活性劑可以但不限為Cremophor EL、Tween 80、Tween 40、Span 20。短鏈醇為C2至C6醇類，其可以但不限為乙醇、Dipropyl glycol、Tripropyl glycol、1,3 propyldiol、1,3 butanediol、carbitol (transcutol)、1,3 propandiol。水相組分包含水。油相組分可以但不限為肉豆蔻酸異丙酯 (Isopropyl myristate, IPM)、Caproyl 90、或油酸。高分子可以但不限為CMC、Carbopol 934。

【0023】 茲以下述實施例，以詳細說明本發明的上述實施方式：

【0024】 實施例1-22 (F1-F22)

【0025】 將乳劑配方依表1之比例依序將Linalool、可添加或不添加油相、界面活性劑、短鏈醇混合均勻後，再加入水，以vortex 或均質機使之混合均勻後，再加入事先水合的高分子成分，遂得到Linalool微乳劑配方。各成分之比例如表1所示。

表1、實施例F1至F22及對照組之乳劑的成分及其比例，C：對照組

	C	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11	F12	F13	F14	F15	F16	F17	F18	F19	F20	F21	F22
Linalool	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	2.5	2.5	5	5	5	80	50
Capryol																	2.5						
IPM																		2.5					
Tween40 (HLB=15.6)		20																				15	40
Cremophor EL (HLB= 12-14)			20																				
T40:S20=1:0.094 (HLB=15)				20		20	20	20	20	20									20				
T80 (HLB=15)					20						20	20	20	20	20	20	20	20		20	20		
EtOH	38	30	30	30	30																	2	4
Dipropyl glycol						30					30												
Tripropyl glycol							30					30											
1,3 propyldiol								30					30										
1,3 butanediol									30					30									
Carbitol										30					30								
1,3 propandiol																30	30	30	20	20	20		
water	57	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	55	55	55	3	6
Total	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
CMC																					3		
Carbopol 934																						3	

體外經皮穿透速率試驗

【0026】 利用Franz 擴散器 (diffusion cell) 進行試驗，試驗時使用循環水槽來控制溫度。本實施例以鼠皮為穿透障壁層。首先以手術剪刀將穿透障壁層裁切成適當大小後，架於供給端 (donor chamber) 和接受端 (receptor chamber) 之間的平面上，將供給端與接受端緊密貼合，以夾子夾緊後，將磷酸緩衝液

(pH=7.4，含有20% ethanol) 經由採樣口 (sampling port) 填入接受端。每個擴散器的接受端中均須置入一枚攪拌子。於donor chamber中供給1 mL上述乳劑配

方，以parafilm密封供給端上開口。於供給後的特定時間點取樣，取樣時間為0.5、1、2、3、4、5、6、8、12、24小時等點，每次取0.5 mL樣品，並於取樣完後馬上加入0.5 mL新鮮緩衝液。樣品以HPLC進行分析。

【0027】其結果請參照圖1。Linalool乳液製劑（配方F1至F22）及對照組（5% Linalool溶於40%酒精）在24小時時間點之穿透累積曲線（Cumulative amount）。依本發明所述之乳劑配方配製而成的linalool乳劑相較於對照組，具有更高的經皮穿透量。

【0028】參照圖2，圖2為含5% Linalool Formula（配方F7）及對照組（5% Linalool溶於40%酒精）之穿透累積曲線。對照組的linalool在大約12小時後便無法再增加累積量，而本案之F7配方則是可持續使linalool穿透皮膚累積於皮下長達一天。

【0029】實施例23-34（M1-M12）

【0030】將乳劑配方依表2之比例依序將Linalool、界面活性劑、短鏈醇混合均勻後，再加入水，以vortex 或均質機使之混合均勻後，得到Linalool微乳劑配方。各成分之比例如表2所示。

表2、實施例23至34及對照組之乳劑的成分及其比例

Mix	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12
Linalool 1-5%	2.8	3.6	2.8	5	1	5	5	1	1	2.8	1	5
T40/S20 18-25%	25	18.4	21.1	21.4	25	18	25	23.8	22.9	21.1	18	25
1,3 Propandiol 15-30%	23.5	30	16.2	23.5	15	17	15	20.4	30	16.2	22.8	30
water 40-60%	48.7	48	59.9	50	59	60	55	54.8	46.1	59.9	58.2	40
total	100	100	100	99.9	100	100	100	100	100	100	100	100

【0031】其結果請參照圖3。含1-5%Linalool乳劑配方M1-M12及對照組（5% Linalool溶於40%酒精）在24小時時間點之穿透累積曲線。依本發明所述之

乳劑配方配製而成的linalool乳劑相較於對照組，具有更高的累積穿透量。

鎮痛鎮靜效果測試

【0032】鎮痛效果是利用醋酸扭體實驗（acetic acid-induced writhing response）進行評估，紀錄小鼠於60分鐘內出現總扭體次數，以扭體的次數為痛反應指標進行評估，扭體次數減少代表藥物有鎮痛效果。控制組係先將ICR小鼠腹腔注射0.6%醋酸溶液（10 mL/kg），觀察60分鐘內的總扭體次數。實驗組則是先腹腔注射linalool（LNL）或linalool formula（LNLF，50 mg/kg），30分鐘後再注射0.6%醋酸溶液並觀察60分鐘的總扭體次數。 $*p < 0.05$ 表示與控制組有顯著差異。 $\#p < 0.05$ 表示與LNL組別有顯著差異。本實驗所得結果以SigmaStat (SPSS)軟體之one-way analysis of variance 配合Tukey's multiple comparison 分析檢測實驗結果。實驗數據以mean \pm SEM 呈現，當 $P < 0.05$ 時表具有顯著差異。

【0033】結果請參照圖4，控制組為投與醋酸組（A.C.組）造成小鼠疼痛而扭體，投與未含乳液製劑配方之藥物Linalool（LNL組）小鼠扭體次數明顯下降顯示Linalool具減少疼痛之效果，LNLF組顯示較A.C.組及LNL組更顯著地減少扭體次數，顯示LNLF組較控制組及LNL組更具顯著的鎮痛作用。

【0034】鎮靜效果是利用曠野實驗（Open field test，OFT）裡，小鼠在5分鐘內移動之總距離進行評估。移動距離減少視為藥物具鎮定作用。先將C57BL/6小鼠放入一底面積為50 cm x 50 cm之白色壓克力盒中，觀察並記錄5分鐘內小鼠移動的總距離。結束後將小鼠腹腔注射linalool(LNL)或linalool formula（LNLF，50 mg/kg），三十分鐘後放入白色壓克力盒中再分析一次，觀察並記錄5分鐘內小鼠移動的總距離。 $*p < 0.05$ 表示與給藥前有顯著差異。 $\#p < 0.05$ 表示與LNL組別有顯著差異。本實驗所得結果以SigmaStat (SPSS) 軟體之one-way

analysis of variance 配合Tukey's multiple comparison 分析檢測實驗結果。實驗數據以mean ± SEM 呈現，當 $p < 0.05$ 時表具有顯著差異。

【0035】 其結果請參照圖5。控制組為未投藥組，LNL組的小鼠之移動距離明顯減少，顯示Linalool具鎮定作用，LNLF組顯示較控制組及LNL組更顯著地減少移動距離，顯示LNLF組較控制組及LNL組更具顯著的鎮定作用。

【0036】 綜上所述，本發明所提供的促進有效成分經皮吸收之乳液製劑，可提升有效成分對皮膚的穿透性、提高穿透量，增加吸收速率，使得本發明之有效成分Linalool在使用量上可以降低，因此減低對皮膚的刺激。

【0037】 雖然本發明已揭露如上，然其並非用於限定本發明；任何熟習此技藝者，在不脫離本發明之精神及範圍內，可作各種更動與潤飾。

【符號說明】

【0038】 無

【生物材料寄存】

【0039】

【發明申請專利範圍】

【第1項】一種促進芳樟醇（Linalool）吸收的乳液製劑，包含：

Linalool，重量百分比為1-5%；

介面活性劑，包含Tween/Span組合物=1：0.094，重量百分比為18-25%，其中該介面活性劑得以為Tween40及Span20；

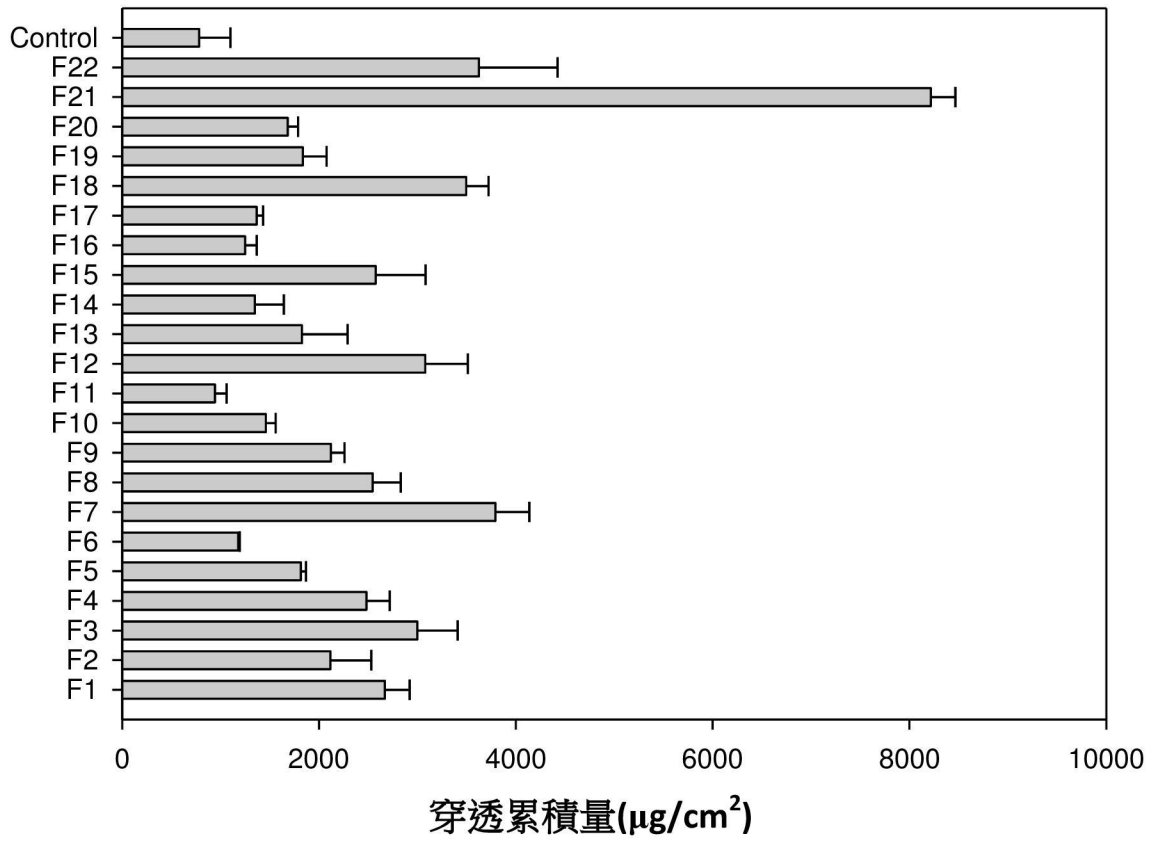
1,3-丙二醇，重量百分比為15-30%；及

水相組分，重量百分比為40-60%。

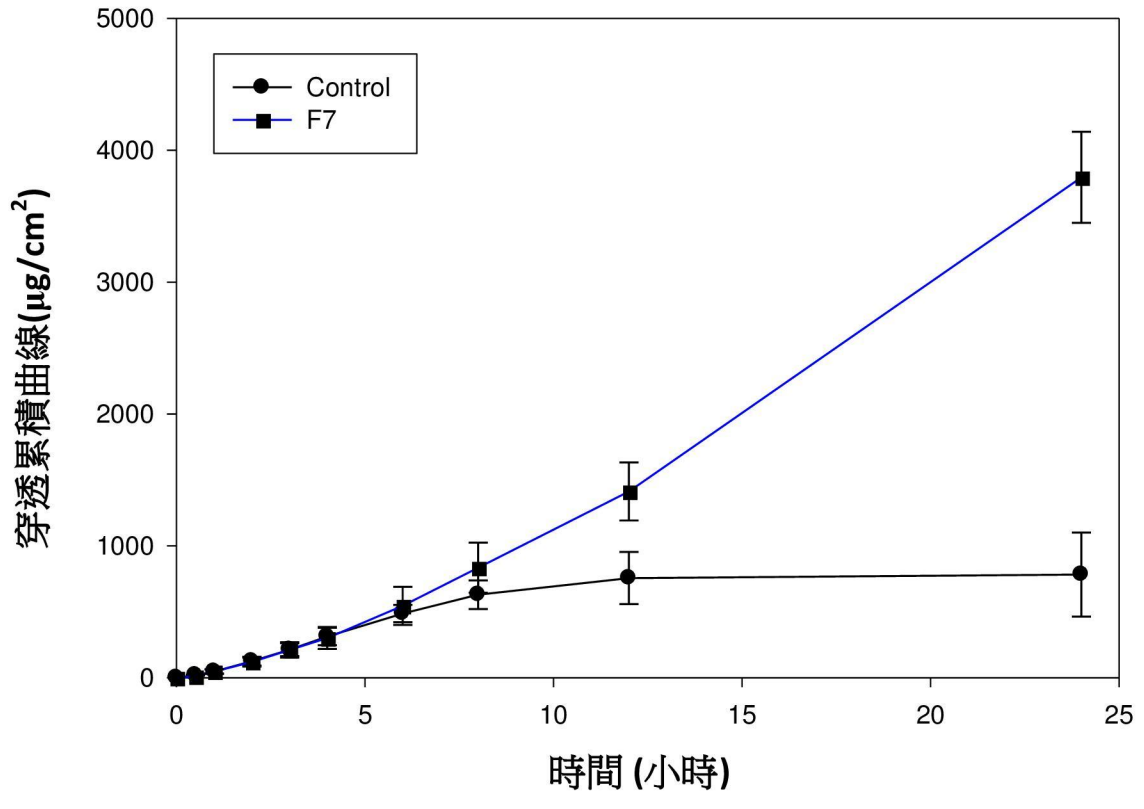
【第2項】如申請專利範圍第1項之乳液製劑，另包含一高分子組分。

【第3項】如申請專利範圍第2項之乳液製劑，其中該高分子組分為羧甲基纖維素（Carboxymethyl Cellulose，CMC）及/或Carbopol 934。

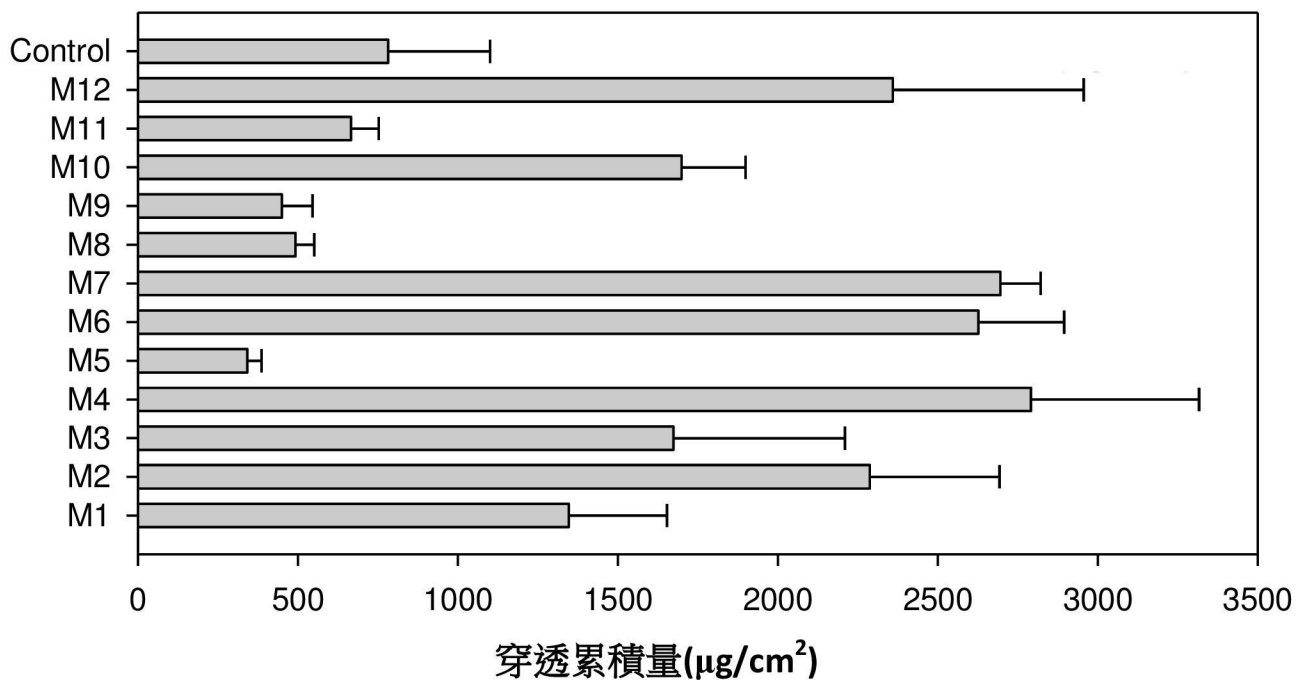
【發明圖式】



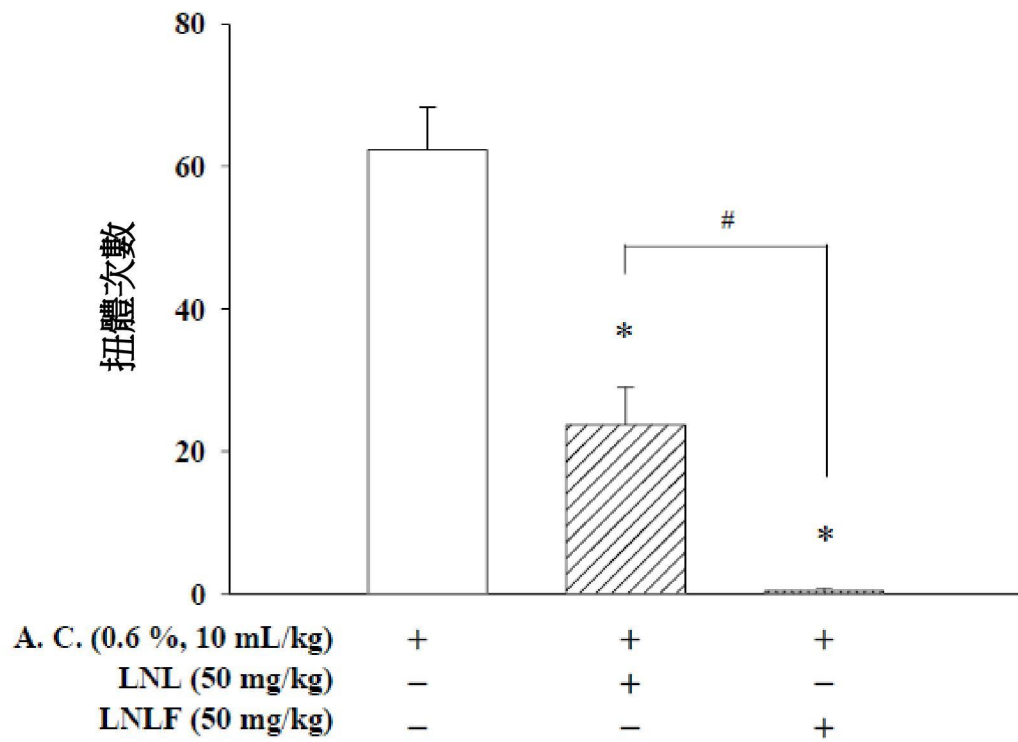
【圖1】



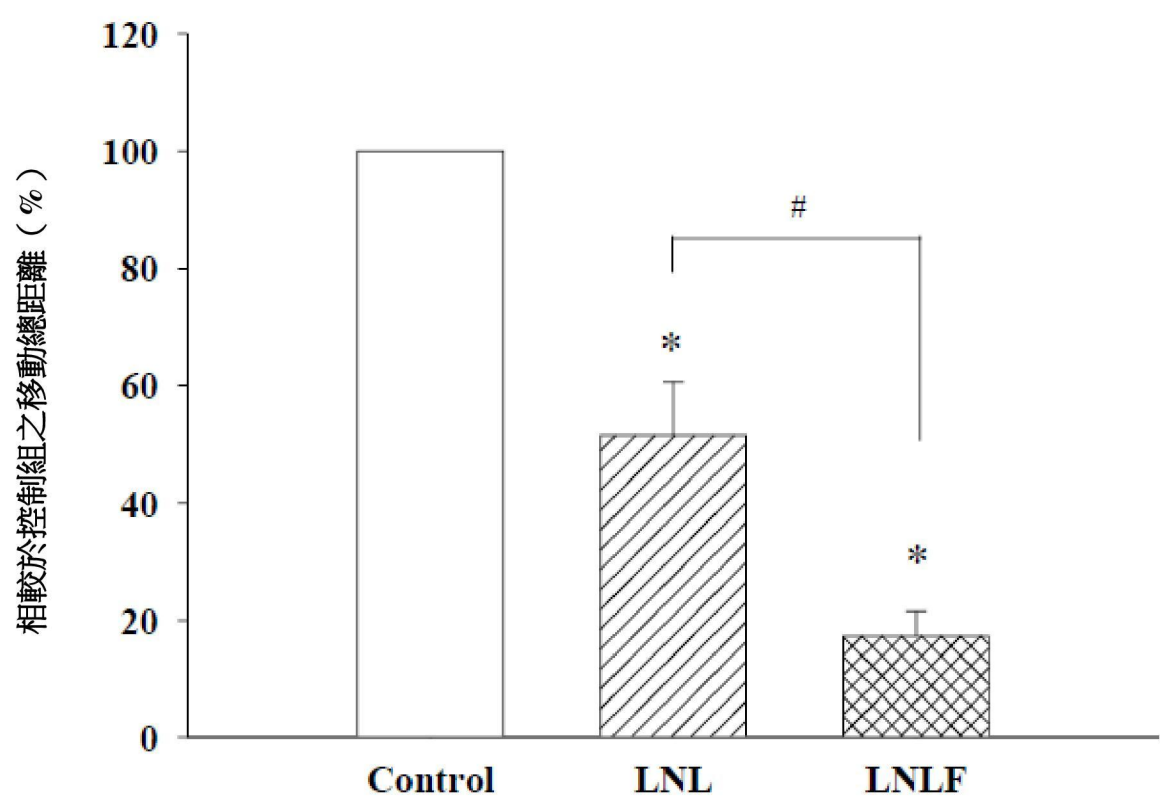
【圖2】



【圖3】



【圖4】



【圖5】