

# 嘉南藥理科技大學專題研究計畫成果報告

中草藥化妝品開發子計畫(15)—化妝品有效成分之奈米包覆

計畫類別：個別型計畫 整合型計畫

計畫編號：CNIC93-01

執行期間：93年1月1日至93年12月31日

計畫總主持人：陳榮秀

子計畫主持人：李佳芬 教授

共同主持人：

計畫參與人員：

執行單位：化粧品應用與管理系

中華民國94年02月24日

## 一、摘要：

本研究主要為合成具溫度感應性之乳膠顆粒，以作為化妝品有效成分之載體，此載體具有溫度感應性，其在某一溫度以上會收縮將內部之化妝品有效成分釋放出來，而在某一溫度以下則不會有收縮的現象而可將化妝品有效成分儲存在其內部，在此研究中我們主要是以氮-異丙基丙烯醯胺(*N*-isopropylacrylamide)-幾丁聚醣(Chitosan)交連共聚物為核層，甲基丙醯酸甲酯(methyl methacrylate)-甲基丙醯酸(methacrylic acid)共聚物為殼層，來製造出化妝品有效成分之載體，並對其合成、性質及應用做一探討。

## 二、前言：

藥物控制釋放(drug controlled-release)技術從西元1960年開始受到重視，其目的在於使藥物在使用時，能夠依所需的速率施用於目標物(target)。由於藥物控制釋放系統可控制藥物進入人體內的釋放速率，因此可減少投藥的頻率、避免夜間投藥，且可減少藥物在血液中濃度的變動程度，使藥效更均勻。此外，由於藥物可針對目標物發揮療效，故可減少藥物的使用過量或浪費，同時避免對腸胃道的刺激。且對於一些毒性較強的藥物而言(例如：惡性腫瘤的化療藥物)，有其局部投藥的必要性，以減少身體其他部位受到傷害。

有些材料的結構、性質會隨外在化學或物理性刺激(例如：PH、

light、temperature...) 而改變，這類材料稱為智慧型材料 (intelligent materials)，在近年來被廣泛應用於藥物控制上。在本研究中我們預計將其應用於作為化妝品有效成分之載體。

### 三、 材料與方法：

#### 2.1 藥品

氮-異丙基丙烯醯胺(*N*-isopropylacrylamide, NIPAAAM)、幾丁聚醣 (Chitosan)、甲基丙醯酸甲酯(methyl methacrylate, MMA)、甲基丙醯酸 (methacrylic acid, MAA)、交聯劑 *N,N'*-methylenebisacrylamide(MBA)、起始劑 ammonium persulfate(APS)、醋酸 (acetic acid)、咖啡因 (Caffeine)。

#### 2.2 合成核殼型共聚乳膠顆粒

於反應瓶中依比例加入去離子水、醋酸、Chitosan、NIPAAAM 單體、MBA 交聯劑，在室溫下攪拌。待攪拌溶解均勻後，升溫至 50°C，轉速 300rpm，通氮氣，加入起始劑，反應 2 小時。再依比例加入 MAA、MMA 繼續反應 1 小時。將反應後之乳液樣品以透析袋進行透析(約一個禮拜)，以進行後續之測試分析。本研究所列之樣品代號，例如：2/10-3%-1/5 表示核層組成 chitosan/NIPAAAM 重量比為 2/10,交連劑濃度為 3%,殼層組成重量比為 1/5。

## 2.3 藥物釋放測試

首先，測定各種不同濃度之 Caffeine solution 在波長 272nm 之 UV 吸收值，建立 Caffeine 之 Calibration curve。

取 0.15g 乳膠顆粒，將其置於 caffeine 之磷酸鹽緩衝溶液中 (0.012g Caffeine 溶於 5g 磷酸鹽緩衝溶液)，並以超音波震盪 10 分鐘，再置於 4°C 環境下進行膨潤 3 小時。之後將之冷凍乾燥成包覆 Caffeine 的乳膠顆粒粉末。

取約 0.05g 凍乾後的粉末以模具及壓片機壓成直徑約 1 公分的圓片，並將之置於 100g 37°C 的 PH7.4 之磷酸鹽緩衝溶液中進行 Caffeine 的釋放實驗，於不同時間取樣以 UV 分光光度計量測緩衝溶液中 Caffeine 濃度。

## 四、結果與討論：

### 3.1 合成核殼型共聚乳膠顆粒

在核殼型複合乳膠顆粒的合成中，我們改變 Chitosan / NIPAAm 重量比例、交聯劑濃度、MAA/MMA 重量比例，探討這些變因對於核層的轉化率及其總轉化率的影響。

由表 1. 可看出，隨著 Chitosan / NIPAAm 重量比例增加，核層反應速率有增加的趨勢。而當交聯劑濃度愈高，核層反應速率愈慢。原因是當 Chitosan 愈多，界面保護的效果愈好，形成的顆粒愈小、愈多，

因此反應速率較快。而當交聯劑存在時，會限制單體的擴散作用，而使得反應速率變慢。

然而由總體轉化率的部分發現不論隨著 Chitosan / NIPAAM 重量比例增加或交聯劑濃度愈高，總體轉化率皆呈上升的趨勢，因此我們推斷在殼層的成分中應有 Chitosan 及 polyNIPAAM 存在，而且其在殼層中所佔比例應隨 Chitosan / NIPAAM 重量比例的增加或交聯劑濃度的增加而增加。

此外，我們亦發現增加殼層單體的進料比例亦會使總體的轉化率增加。

表 1. 不同組成比例與轉化率的關係

核層 Chitosan/NIPAAM 重量比例	核層 交聯劑 濃度	殼層 MAA/MMA 重量比例	核層轉化率 (%)	總體轉化率 (%)
2/10	3%	1/5	82.02	85.63
3/10			82.98	87.38
5/10			85.91	88.59
2/10	3%	1/5	82.02	85.63
	5%		81.25	86.84
	10%		81.02	88.42
2/10	3%	1/5	82.02	85.63

		2/5		86.79
		3/5		88.34
2/10	3%	0.5/2.5	82.02	84.93
		1/5		85.63
		2/10		90.95

### 3.2 藥物釋放測試

我們以 caffeine 為模型藥物進行藥物釋放測試，並對照單純將 caffeine 與乳膠顆粒混摻的樣品，圖 25~28. 為其結果。

由圖中可發現，前 30 分鐘約 70% 藥物釋放量的圖形與混摻的樣品相近，因而推斷此部分的 caffeine 應為未被包覆或吸附在顆粒表面的 caffeine。所以由實驗證實經由乳膠顆粒膨潤作用後，藥物可進入乳膠顆粒內部，且在 37°C PBS 中有部分藥物可以有效的被保護住而不釋放出來。

此外可發現當 Chitosan/NIPAAm 重量比例越高、交聯劑濃度越大、MAA/MMA 重量比例越高、殼層越薄時，所保存的 caffeine 越少。由膨潤性質的測試結果亦發現，這些較不易保存 caffeine 的樣品於 pH7.4 的磷酸鹽緩衝溶液中，不論在 20°C 及 37°C 均較為膨潤。因此推論這些樣品雖然於包覆藥物時因膨潤性較好而能包覆較多藥物，但在藥物釋放時亦因膨潤性較好而不易將藥物留在顆粒中。在 2/10-3%-3/5 及 2/10-3%-0.5/2.5 的樣品中，前 30 分鐘的釋放曲線與混

摻樣品明顯不同，這是因為 2/10-3%-3/5 的殼層中含有較多的 MAA，因此在 pH7.4 的環境中，殼層較軟化，使得 caffeine 較容易 swelling 進入乳膠顆粒中，因而釋放時皆需由乳膠顆粒的內部釋放出來，因此，前 30 分鐘的釋放曲線與混摻樣品明顯不同是因為所釋放出來的 caffeine 是包覆在乳膠顆粒內部的 caffeine，而不是吸附在顆粒表面的 caffeine。2/10-3%-0.5/2.5 的樣品由於殼層很薄，使得 caffeine 較易被包覆在乳膠顆粒的內部，因而釋放時皆由乳膠顆粒的內部釋放出來，使得釋放曲線與混摻樣品明顯不同。

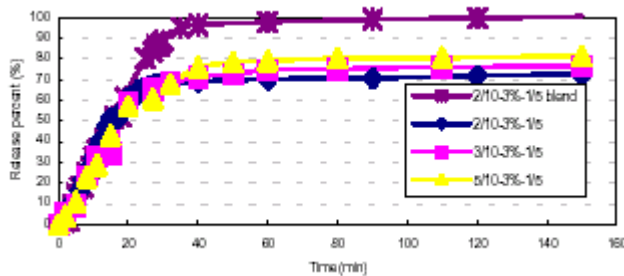
#### 4、結論

本研究以陰離子型起始劑 APS 合成以 Chitosan 及 polyNIPAAm 為核層，以 PMAA 及 PMMA 為殼層的共聚乳膠顆粒。發現加入 PMAA 及 PMMA 的殼層後，顆粒在 pH 大於 7 的緩衝溶液中，均能維持很好的穩定性。而在吸水性測試方面，因 polyNIPAAm 受到殼層的限制，使得在 pH4 時的吸水性主要由 Chitosan 控制，在 pH9 時的吸水性主要由 PMAA 控制，而當殼層較薄時，polyNIPAAm 對吸水性的影響才會增加。並且由轉化率、吸水性、表面電位的實驗結果歸納得知，當 Chitosan/NIPAAm 重量比例增加或交聯劑濃度增加，不只會使殼層反應較完全，亦會使殼層的 Chitosan 及 polyNIPAAm 的量增

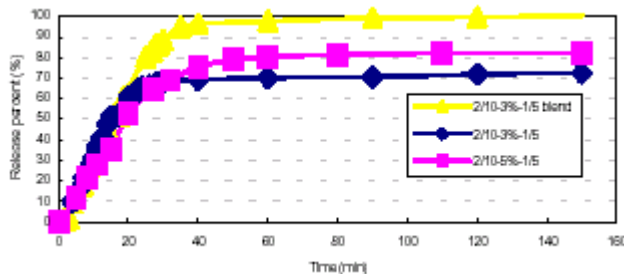
加。

在藥物的包覆及釋放上，證實經由乳膠顆粒膨潤作用後，藥物可確實進入乳膠顆粒內部，且在 37°C PBS 中有部分藥物可以有效的被保護住而不釋放出來。並且膨潤性越好的樣品雖然因膨潤性較好而能包覆較多藥物，但在藥物釋放時亦因膨潤性較好而不易將藥物留在顆粒中。

在蛋白質的接枝實驗方面，當表面 PMAA 所佔比例較多時或因反應溫度較低時，都會使得有較多的蛋白質接在乳膠顆粒上，所以推斷蛋白質的鍵結不但與乳膠顆粒表面的官能基數量有關，亦受到乳膠顆粒的膨潤程度影響。

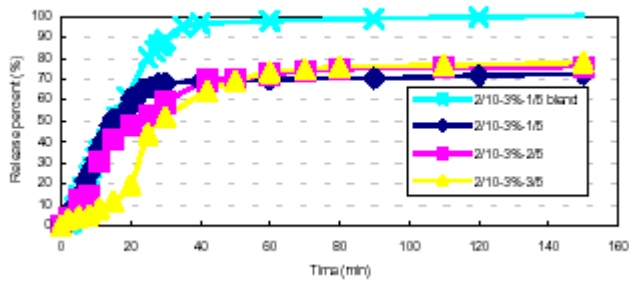


圖一.不同 chitosan/NIPAAm 重量比率對藥物釋放的影響

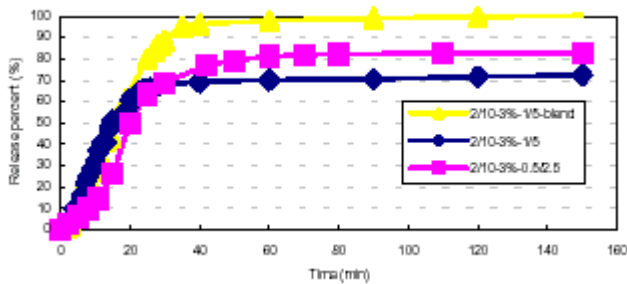


圖二.不同交連劑濃度對藥物釋放的影響





圖三.不同 MAA/MMA 重量比率對藥物釋放的影響



圖四.不同殼層厚度對藥物釋放的影響

### 五、參考文獻：

1. T.L. Lowe, H. Tenhu, H. Tylli, J. Appl. Polym. Sci. 73 (1999) 1031-1039.
2. W.F. Lee, Y.J. Chen, J. Appl. Polym. Sci. 82 (2001) 2487-2496.
3. K. Kono, A. Henmi, H. Yamashita, H. Hayashi, T. Takagishi, J. Control. Rel.59 (1999) 63-75.
4. S.Y. Kim, S.M. Cho, Y.M. Lee, S.J. Kim, J. Appl. Polym. Sci. 78 (2000) 1381-1391.
5. T. Kidchob, S. Kimura, Y. Imanishi, J. Control. Rel. 50 (1998) 205-214.
6. J.E. Chung, M. Yokoyama, M. Yamato, T. Aoyagi, Y. Sakurai, T. Okano, J. Control. Rel. 62 (1999) 115-127.
7. B.R. Saunders, B. Vincent, Adv. Colloid Interface Sci. 80 (1999) 1-25.

8. C. Ganorkar, F. Liu, M. Baudys, S.W. Kim, Polymer Preprints-Papers  
Presented of the Meeting 38 (1997) 560-561.

9. 國科會專題計畫 NSC 89-2216-E-041-004

