

國家科學及技術委員會補助產學合作研究計畫成果精簡 報告

用於頭頸部放射性皮膚炎之功效性植萃凝膠微乳體產品開發與 應用

計畫類別：個別型計畫

計畫編號：MOST 111-2622-E-041-001-

執行期間：111年06月01日至112年05月31日

執行單位：嘉藥學校財團法人嘉南藥理大學化粧品應用與管理系(含化粧品科技碩士班)

計畫主持人：梁家華

計畫參與人員：此計畫無其他參與人員

處理方式：

公開方式：立即公開

中華民國 112 年 07 月 31 日

中文摘要：頭頸部癌目前的治療方式以手術切除為主，或於外科手術後放射線治療與化療兩者合併方式，然而皮膚對放射線極為敏感也易受損，在遭受到治療性的放射線劑量照射後，會引起組織的傷害及一連串的發炎反應，這種因為治療所引起的併發症，對於頭頸癌患者的影響更為明顯，對於病患無異是雪上加霜。針對放射線皮膚炎目前的製劑選擇有限，且大多為類固醇類、抗菌、保濕、銀離子為主的製劑敷料，病患使用後仍常感覺疼痛、皮膚潰爛及留下疤痕的情形，其治療效果有限；另外很多的藥膏價格較高，病患往往無法負擔。本實驗室開發於預防性階段及放射線治療期間可全面性使用之產品，篩選獲得具降低肌膚發炎及提升皮膚保護力之植萃，並進一步探討其提升細胞修護以及促進傷口癒合之效能，並開發含功效性植萃之奈米乳液水凝膠，易乾及形成薄膜之劑型產品，並進一步進行產品於放射線皮膚炎病患之臨床功效測試，期望含功效性植萃之凝膠微乳體產品能更廣泛的應用於皮膚修護及放射線皮膚炎之預防上，協助病患對抗放射線治療引起皮膚炎的併發反應。

中文關鍵詞：頭頸部癌、放射線皮膚炎、奈米乳液水凝膠

英文摘要：Surgery, radiation, chemotherapy and co-therapy after surgery are commonly used for treatment in patients with head and neck cancers, but the skin is sensitive after exposure to radiation. Radiation therapy causes tissue damage and inflammatory reactions, and the complication has obvious implications for patients with head and neck cancer. The appropriate treatment of radiotherapy dermatitis is an important element of current multi-disciplinary treatment. The current preparations for radiation dermatitis are limited, and most of them are steroid-based, antibacterial, moisturizing, and silver ion-based dressings. Patients still suffer from pain, skin ulcers and scarring after use, and the therapeutic effects are limited. Moreover, many ointment prices are expensive, and patients often can't afford it. The laboratory develops products that can be used comprehensively during the preventive phase and during radiation therapy. We screen for a plant extract to reduce inflammation and enhance skin protection, further study to reduce sensitivity and pain, improve cell repair and wound healing on the skin. We are also developing a nanoemulsion-hydrogel containing functional plant extracts that are easy to dry and film and recruiting patients with radiotherapy dermatitis to test the efficacy of the product. We hope that microemulsion gel can be more widely used in skin repair and prevention of radiation dermatitis, helping patients to resist the concomitant reactions of dermatitis caused by radiotherapy treatment.

英文關鍵詞：head and neck cancer, radiation dermatitis, nanoemulsion-

hydrogel

國家科學及技術委員會補助產學合作研究計畫成果報告

用於頭頸部放射性皮膚炎之功效性植萃凝膠微乳體產品開發與應用

計畫類別： 先導型 開發型 技術及知識應用型

計畫編號：NSTC 111-2622-E-041-001 -

執行期間：111 年 6 月 01 日至 112 年 5 月 31 日

執行單位：嘉南藥理大學化粧品應用與管理系

計畫主持人：梁家華

處理方式：

1. 公開方式：

不予公開

公開(如有企業配合款，須與合作企業商議同意)：

立即公開

1 年後公開

2 年後公開

中 華 民 國 1 1 2 年 7 月 3 1 日

一、中文摘要

頭頸部癌目前的治療方式以手術切除為主，或於外科手術後放射線治療與化療兩者合併方式，然而皮膚對放射線極為敏感也易受損，在遭受到治療性的放射線劑量照射後，會引起組織的傷害及一連串的發炎反應，這種因為治療所引起的併發症，對於頭頸癌患者的影響更為明顯，對於病患無異是雪上加霜。針對放射線皮膚炎目前的製劑選擇有限，且大多為類固醇類、抗菌、保濕、銀離子為主的製劑敷料，病患使用後仍常感覺疼痛、皮膚潰爛及留下疤痕的情形，其治療效果有限；另外很多的藥膏價格較高，病患往往無法負擔。本實驗室開發於預防性階段及放射線治療期間可全面性使用之產品，篩選獲得具降低肌膚發炎及提升皮膚保護力之植萃，並進一步探討其提升細胞修護以及促進傷口癒合之效能，並開發含功效性植萃之奈米乳液水凝膠，易乾及形成薄膜之劑型產品，並進一步進行產品於放射線皮膚炎病患之臨床功效測試，期望含功效性植萃之凝膠微乳體產品能更廣泛的應用於皮膚修護及放射線皮膚炎之預防上，協助病患對抗放射線治療引起皮膚炎的併發反應。

關鍵詞：頭頸部癌、放射線皮膚炎、奈米乳液水凝膠

二、英文摘要

Surgery, radiation, chemotherapy and co-therapy after surgery are commonly used for treatment in patients with head and neck cancers, but the skin is sensitive after exposure to radiation. Radiation therapy causes tissue damage and inflammatory reactions, and the complication has obvious implications for patients with head and neck cancer. The appropriate treatment of radiotherapy dermatitis is an important element of current multi-disciplinary treatment. The current preparations for radiation dermatitis are limited, and most of them are steroid-based, antibacterial, moisturizing, and silver ion-based dressings. Patients still suffer from pain, skin ulcers and scarring after use, and the therapeutic effects are limited. Moreover, many ointment prices are expensive, and patients often can't afford it. The laboratory develops products that can be used comprehensively during the preventive phase and during radiation therapy. We screen for a plant extract to reduce inflammation and enhance skin protection, further study to reduce sensitivity and pain, improve cell repair and wound healing on the skin. We are also developing a nanoemulsion-hydrogel containing functional plant extracts that are easy to dry and film and recruiting patients with radiotherapy dermatitis to test the efficacy of the product. We hope that microemulsion gel can be more widely used in skin repair and prevention of radiation dermatitis, helping patients to resist the concomitant reactions of dermatitis caused by radiotherapy treatment.

Keyword: hand and neck cancer, radiation dermatitis, nanoemulsion-hydrogel

三、前言、研究目的與文獻探討

放射性皮膚炎(radiation dermatitis, RD)是由於皮膚在遭受到治療性的放射線劑量照射後，會引起組織的傷害及一連串的發炎反應，這種因為治療所引起的併發症，對於頭頸癌患者的影響更為明顯(Iacovelli et al., 2018)。放射性皮膚炎大多發生於治療後 2~3 週。尤其照射部位於頭頸部、胸部、會陰以及腹股溝等處，易造成嚴重的皮膚反應。依據 RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) 分類，共分四級，級數越高皮膚損傷越嚴重：第一級，皮膚會出現淺淡性的紅斑或伴有乾性脫屑。第二級，皮膚會出現中度至明顯的紅斑，並會出現局部片狀的濕性脫屑(多在皮膚的皺摺處)及中等程度的水腫，色素沉著。第三級，皮膚出現濕性的脫屑脫皮，皮膚出現紅、腫、水泡，且患部於稍加擦撞時極易引起出血。第四級，纖維化萎縮，皮膚壞死、潰瘍、大面積脫皮、自發性出血、結痂(Cabezón-Gutiérrez et al., 2012；張等、2015)。

目前很多醫院僅採取被動式處理，等到病患的皮膚紅腫，到第二級皮膚產生破皮流水，病患覺得很痛了才開始處理，所以病人往往很害怕進行放射治療。建議採取預防式的皮膚照顧，應可大幅改善放射治療對皮膚的副作用。

目前亦有些醫院會請病患於開始放射線治療時期，使用保濕性製劑；大約於放射線治療第 10 天，皮膚還未有嚴重反應時便局部預防性擦類固醇藥膏，但使用時間必需加以限制；於第 15 天後，針對照射區域除了擦類固醇藥膏，亦可使用含抗菌成分 Chlorhexidine 的霜性製劑加上乾燥膠，以保持患部的乾淨。親水性的敷料，抗發炎的乳化性製劑(例如含 trolamine 或玻尿酸霜性製劑)及氧化鋅糊性製劑等。另外亦可於放射治療後，清潔並乾燥患部後，約在傍晚時分使用磺胺銀(silver sulfadiazine)或 s-葡聚糖(β -glucan cream)，減少發炎，幫助皮膚修復(林、2018；Rosenthal et al., 2019)。

放射性皮膚炎在頭頸癌病患接受放射線治療時是無法避免的毒性反應，現階段對此種副作用，各家醫院都有標準處理守則，尤其是局部製劑的使用，每家醫院各有所不同，但是目前的製劑選擇有限，且大多為類固醇類、抗菌、保濕、銀離子為主的製劑敷料，然而病患使用後仍常感覺疼痛、皮膚潰爛及留下疤痕的情形，其治療效果有限，且並沒有大臨床試驗證明其確實的治療效果；另外很多的藥膏價格較高，病患往往無法負擔。

奈米乳液(nanoemulsion)目前已被證實可包覆藥物、延長包覆藥物活性、增加皮膚水合度(skin hydration)及促進經皮吸收上都有不錯的效果，在經皮傳遞系統選擇上實為有用且方便的劑型(Shah et al., 2010)。然而奈米乳液在實際經皮塗抹應用上，由於其接近牛頓流體不易附著在皮膚表面上。臨床上對這類低黏度分散液會添加增稠劑改善其黏貼性質。已有科學家證實高分子奈米粒子膠化過後會形成奈米乳液-水凝膠(nanoemulsion-hydrogel)，可以延長藥物與皮膚表面接觸時間，改善藥物經皮穿透率(Khurana et al., 2013)。因此，在經皮藥物治療上，為了獲得較長藥物停留時間及較好的藥物釋放，適當的脂質奈米乳液凝膠系統是有其必要的。在生物相容性、經濟效應及臨床可行性的考量下，本計畫預計選用兩種不同結構天然高分子，即直鏈型的透明質酸(hyaluronic acid, HA)和支鏈型的三仙膠(xanthan gum, XG)，作為形成多功能脂質奈米乳液凝膠的膠化劑。

本計畫進行萃植物(HZ)其皮膚細胞保護修復及促傷口癒合等效能評估，獲得安全有效的添加劑量，並以此開發含植萃奈米乳液水凝膠微乳體產品。招募受試者進行產品於放射線皮膚炎病患之功效測試，期望含奈米乳液水凝膠微乳體產品能更廣泛的應用於皮膚修護及放射線皮膚炎預防上。

四、研究方法及結果討論

- 系統化植萃開發程序之建立
- 建立植萃之指標成分依據
- 農藥殘留含量檢測及安全性評估
- 植萃之超氧陰離子($\cdot O_2^-$)含量測定
- 植萃之抗刺激及細胞保護性試驗
- 植萃之促膠原蛋白生成試驗
- 機能性多功能奈米乳液之製備
- 奈米乳液之外觀、粒徑、分散度及界面電位分析
- 奈米乳液-水凝膠之流變行為
- 包覆植萃奈米乳液-水凝膠
- 植萃奈米乳液水凝膠產品之皮膚安全性評估試驗
- 植萃奈米乳液水凝膠產品之皮膚功效性評估試驗

五、參考文獻

- Cabezón-Gutiérrez L, Khosravi-Shahi P, Escobar-Álvarez Y. Management of dermatitis in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck receiving cetuximab and radiotherapy. *Oral Oncol.* 2012 Apr;48(4):293-7.
- Iacovelli NA, Galaverni M, Cavallo A, Naimo S, Facchinetti N, Iotti C, Fallai C, Orlandi E. Prevention and treatment of radiation-induced acute dermatitis in head and neck cancer patients: a systematic review. *Future Oncol.* 2018 Feb;14(3):291-305.
- Khurana S, Jain NK, Bedi PM. Nanoemulsion based gel for transdermal delivery of meloxicam: physico-chemical, mechanistic investigation. *Life Sci.* 2013 Mar 14;92(6-7):383-92.
- Rosenthal A, Israilevich R, Moy R. Management of acute radiation dermatitis: A review of the literature and proposal for treatment algorithm. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Aug;81(2):558-567.
- Shah P, Bhalodia D, Shelat P. Nanoemulsion: A pharmaceutical review. *Systematic Reviews in Pharmacy.* 2010;1(1).
- 林炯森。頭頸癌病患放射線治療後皮膚炎的處理。台灣癌症臨床研究發展基金會，癌症新探，惡性肉瘤治療專輯，2018年7月，第45期。
- 張黎露、周繡玲、邱文姿、謝嘉芬、李佳諭、洪敏瑛、江孟冠、謝忱希、蔡玉真。放射線治療之皮膚炎預防及照護指引，腫瘤護理雜誌，2015年，15，81-98。

人才培育成果說明：

參與人員對於萃取開發、成分分析、效能測試、細胞培養及配方製備之技術會更熟練，生命科學的實驗技術將更趨純熟。可從研究中學到以萃取物進行的生物活性篩選。了解化學與生物活性之相互配合之重要性。可獲得製備方法及奈米乳液水凝膠的實驗分析方法，包括粒徑與界面電位分佈的量測與穿透式電子顯微鏡樣品製備的訓練等。奈米乳液水凝膠製備與物化性質的知識未來亦可做為開發其他奈米劑型的基礎。了解奈米乳液水凝膠保養品配方設計及製造的流程訓練，及遇到困難時如何著手思考和尋求解決的方法。

技術研發成果說明：

本計畫以植萃為研發主體，計畫產出植萃原料與相關保養產品。近年來受到綠色風潮、健康生活及環境意識等影響，天然、安全、有效成分已躍居市場需求及產業發展主流，天然具功能性保養品亦受到消費者的青睞。本計畫藉由萃取有效成分，添加保養品中以達到預期之效果。在國內公司有現行之行銷通路為銷售主軸，在國外的行銷重點則放在中國大陸與東南亞，目前仍對台灣生產的產品深具信心，本計畫即是希望藉由嚴謹與科學的驗證過程，持續維持台灣產品令人信賴的觀感，創造商機。此計畫所產生精萃液，亦可作為一般保養產品以及醫藥外用品及保健品之添加物，除此之外，開發奈米乳液水凝膠劑型的保養品可供消費者另一種選擇，且可大幅提升產品的附加價值。

技術特點說明：

研發可量產式的植萃及具抗刺激、細胞保護、促膠原蛋白生成及促傷口癒合等功效之保養配方產品。

可利用之產業及可開發之產品：

開發具安全及功效之植萃及其奈米乳液水凝膠劑型配方。創造本土特有品牌的保養產品。

推廣及運用的價值：如增加產值、增加附加價值或營利、增加投資/設廠、增加就業人數…等。

本研究成果無嚴重損及公共利益之發現。

藉由此產品之開發，建立植萃之功效性評估與產品之穩定性測試技術，與行政院及工研院所推動之產業提升相符，此計畫將可提升上下游產業之化粧品品質、效能測試及提供相關之技術服務。

藉由此計畫之進行，提升參與人員對於原料及產品安全性與功效性之認知，對於細胞培養的技術更熟練，生命科學的實驗技術更趨純熟，使參與人員進入職場技術面及知識面大幅提升，加強其開發能力及職場競爭力。關於植萃於功效性部分之相關研究成果已申請專利中，之後可進行技術轉移，且此部分的結果無論是製程或配方都可當作專利及論文發表。藉由此計畫之執行，協助輔導廠商申請獲得優良化粧品製造規範 GMP 廠。

111年度專題研究計畫成果彙整表

計畫主持人：梁家華		計畫編號：111-2622-E-041-001-					
計畫名稱：用於頭頸部放射性皮膚炎之功效性植萃凝膠微乳體產品開發與應用							
成果項目		量化	單位	質化 (說明：各成果項目請附佐證資料或細項說明，如期刊名稱、年份、卷期、起訖頁數、證號...等)			
國內	學術性論文	期刊論文	0	篇	The 16th School of Pharmacology Teachers and Students' Research Results Presentation. The mechanism of Asian tropical plants for skin repair and the development of external products.		
		研討會論文	1				
		專書	0			本	
		專書論文	0			章	
		技術報告	1			篇	功效性植萃凝膠微乳體產品開發與應用技術報告。
		其他	0			篇	
國外	學術性論文	期刊論文	0	篇			
		研討會論文	0				
		專書	0			本	
		專書論文	0			章	
		技術報告	0			篇	
		其他	0			篇	
參與計畫人力	本國籍	大專生	4	人次	嘉南藥理大學/化粧品應用與管理系專題學生蕭婕妤、修業恩、蕭名晏、謝雅如。		
		碩士生	2		嘉南藥理大學/化粧品科技研究所，碩士班學生孫靖雅、鄭雯文。		
		博士生	0				
		博士級研究人員	0				
		專任人員	0				
	非本國籍	大專生	0				
		碩士生	0				
		博士生	0				
		博士級研究人員	0				
		專任人員	0				
其他成果 (無法以量化表達之成果如辦理學術活動、獲得獎項、重要國際合作、研究成果國際影響力及其他協助產業技術發展之具體		(1)開發獲得功效性植萃以及奈米乳液水凝膠產品，共2項。 (2)進行產品試量產，預計研發完成一年內能成為公司量產之新品，並增加公司營收。					

效益事項等，請以文字敘述填列。)

- (3) 2022年第四屆綠點子國際發明暨設計競賽，獲得狀元金獎。OMAGIC PRETTY REPAIR PROTECTION CREAM。梁家華、曾良鵬、陳品儒。
- (4) 2022『SMILE UP嘉誠微笑盃』/創新實驗室配方設計競賽/社會組，獲得銀牌。時光魔力極致撫皺三效精萃。梁家華。
- (5) 計畫完成，相關成果提出專利申請，並擬撰寫發表期刊論文。

本產學合作計畫研發成果及績效達成情形自評表

成果項目		本產學合作計畫預估研究成果及績效指標 (作為本計畫後續管考之參據)	計畫達成情形
技術移轉		預計技轉授權 1 項	完成技轉授權 1 項
專利	國內	預估 2 件	提出申請 2 件，獲得 0 件
	國外	預估 0 件	提出申請 0 件，獲得 0 件
人才培育		博士 1 人，畢業任職於業界 0 人	博士 0 人，畢業任職於業界 0 人
		碩士 3 人，畢業任職於業界 2 人	碩士 3 人，畢業任職於業界 2 人
		其他 2 人，畢業任職於業界 2 人	其他 4 人，畢業任職於業界 4 人
論文著作	國內	期刊論文 0 件	發表期刊論文 0 件
		研討會論文 2 件	發表研討會論文 1 件
		SCI論文 0 件	發表SCI論文 0 件
		專書 0 件	完成專書 0 件
		技術報告 1 件	完成技術報告 1 件
	國外	期刊論文 2 件	發表期刊論文 0 件
		學術論文 0 件	發表學術論文 0 件
		研討會論文 0 件	發表研討會論文 0 件
		SCI/SSCI論文 2 件	發表SCI/SSCI論文 0 件
		專書 0 件	完成專書 0 件
		技術報告 0 件	完成技術報告 0 件
其他協助產業發展之具體績效		新公司或衍生公司 0 家	設立新公司或衍生公司(名稱)：
計畫產出成果簡述： 請以文字敘述計畫非量化產出之技術應用具體效益。 (限600字以內)		(1)開發獲得功效性植萃以及奈米乳液水凝膠產品，共2項。 (2)進行產品試量產，預計研發完成一年內能成為公司量產之新品，並增加公司營收。 (3) 2022年第四屆綠點子國際發明暨設計競賽，獲得肽金獎。OMAGIC PRETTY REPAIR PROTECTION CREAM。梁家華、曾良鵬、陳品儒。 (4)2022『SMILE UP嘉誠微笑盃』/創新實驗室配方設計競賽/社會組，獲得銀牌。時光魔力極致撫皺三效精萃。梁家華。 (5)計畫完成，相關成果提出專利申請，並擬撰寫發表期刊論文。	
請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況作一綜合評估		<input checked="" type="checkbox"/> 達成目標 <input type="checkbox"/> 未達成目標 (請說明，以100字為限) <input type="checkbox"/> 實驗失敗 <input type="checkbox"/> 因故實驗中斷 <input type="checkbox"/> 其他原因 說明：	

本研究具有政策應用參考價值	<input checked="" type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 是，建議提供機關 (勾選「是」者，請列舉建議可提供施政參考之業務主管機關)
本研究具影響公共利益之重大發現	<input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 是 說明：(以150字為限)