

Liposomes 在皮膚外用劑及化粧品之應用

台大藥學系教授 余秀瑛

Liposomes 是什麼？

在昂貴的化粧液的標籤上標榜其組成含有 Liposomes。大多數消費者都不知道它是什麼，有什麼功能。

Liposomes，中文譯成「微脂粒」。是由磷脂質構成的微小空心球（圖1）。每一單位磷脂質，其基本化學結構是甘油的相鄰兩個OH分別與脂肪酸結合，形成疏水性的兩隻「腳」，第3個OH與磷酸或其衍生物形成親水性的一個「頭」（圖2）。這種磷脂質分散在水性介質時，自然形成雙面親水、夾層疏水之脂質雙層（lipid bilayers）之球體。水溶性藥物可包在球心的液體中，油溶性藥可夾在脂質雙層中。因此微脂粒可當做水溶性藥及油溶性藥之載體（圖3）。

磷脂質之種類很多，不同的磷脂質構成的微脂粒，其安定性及應用亦不同。

微脂粒之型態種類

微脂粒依型態可分三類（圖4）

1. 多層微脂粒（Multilamellar vesicle，簡稱 MLV）：一顆微脂粒內包多個同心微脂粒。
2. 單層大微脂粒（Large Unilamellar Vesicle，簡稱 LUV）：LUV 之水相包容量較 MLV 大。

3. 單層小微脂粒（Small Unilamellar Vesicle，簡稱 SUV）包容量很小。

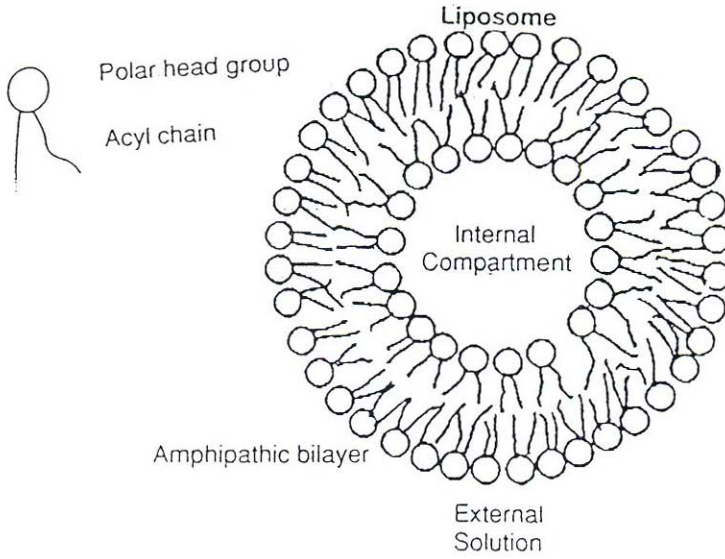
MLV 有持續釋離（Sustained release）之功能，其所包容之藥物，包在最外層者先釋離，包在內層者較緩釋出。LUV 之包容量較大是其優點。MLV 與 LUV 在體內都很容易被網狀內皮系（RES）捕捉，SUV 則較不易被 RES 捕捉。因此要視目的而選擇適當型態之微脂粒。

微脂粒與細胞膜之作用

微脂粒之脂層結構與動物（包括人）之細胞膜結構非常近似。當它與細胞接觸時，可能發生下列狀況。

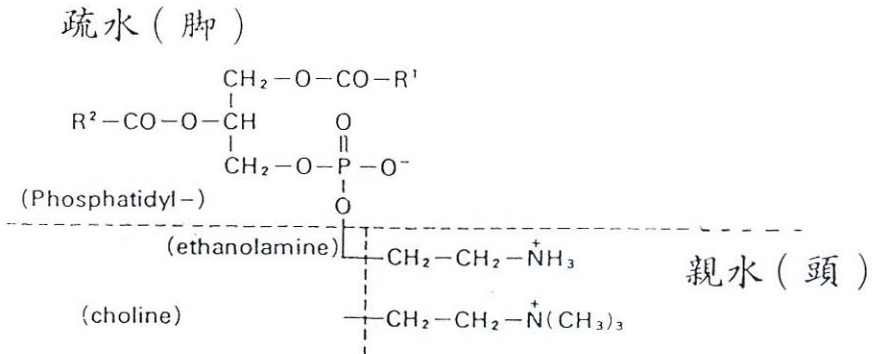
1. 膜轉換：微脂粒膜與細胞膜之脂質交換，而微脂粒內包容之水相物質並不流失。
2. 接觸釋離：接觸之細胞誘導微脂粒釋出包容物。釋離物質隨即進入細胞。
3. 吸附：可能是由於物理性吸引力，或是由於受體。
4. 融合：微脂粒膜與細胞膜融合，微脂粒之包容物即進入細胞內。
5. 噬食：噬食細胞會吞食微脂粒，微脂粒之包容物亦一併進入細胞內。

基於上述性質，微脂粒被認為可應用於將物質送入細胞內。

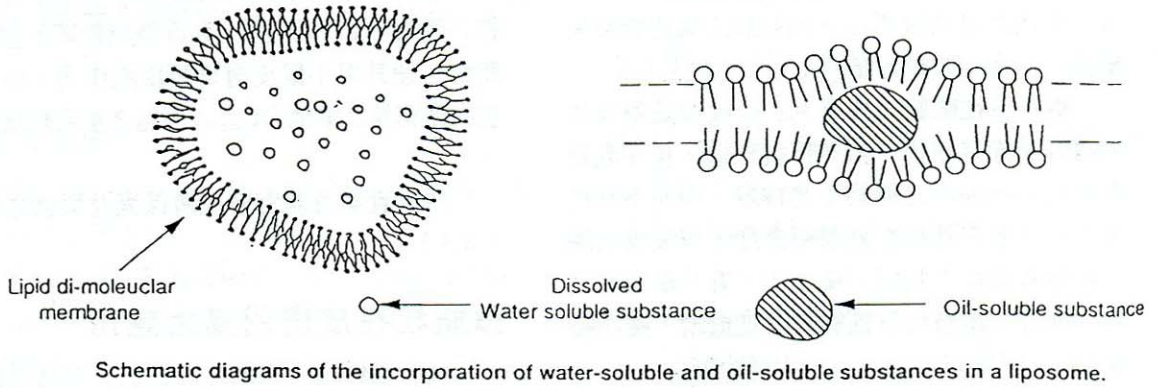


Structures of liposome components.

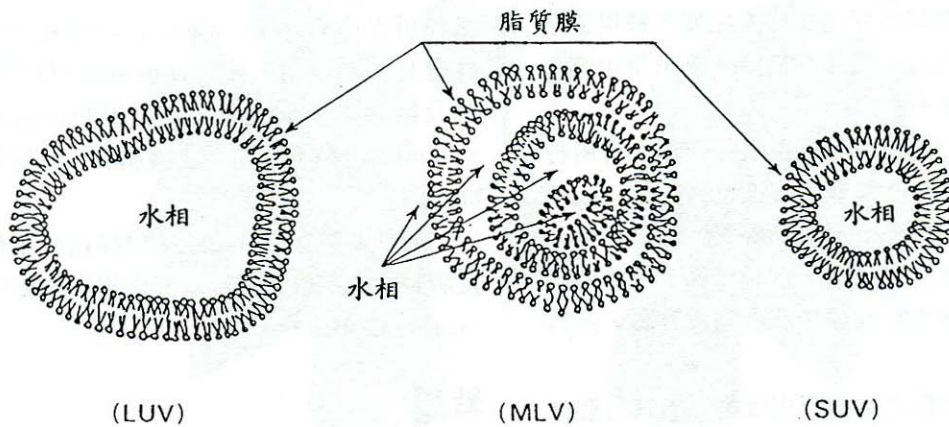
圖一：微脂粒之組成 (Hayward & Smith, 1990)



圖二：磷脂質之化學構造式



圖三：微脂粒可包容水溶性藥物及油溶性藥物 (Suguki & Sakon, 1990)



圖四：微脂粒之型態種類 (瀨崎, 1986)

含藥微脂粒與皮膚之作用

皮膚角質層之角質細胞已無細胞核及小器官，而代之以角質蛋白。細胞膜之磷脂質喪失殆盡，非極性脂質佔着相當大的比例。

藥物包在微脂粒內有利於吸收或妨礙吸收，兩方面皆有報告。依照傳統理論，包在乳劑內相或micelle內之藥物不易釋離，因而不利於吸收。分散在外相之游離藥濃度才與吸收有關。含藥微脂粒之脂質／藥物比，有一最有利吸收之比值，超過此值則脂質濃度愈增，藥物吸收愈降。此點已經有in vitro 實驗證明。

微脂粒是否帶着其所包容之藥物整粒穿過皮膚？此點經筆者實驗室之in vitro 鼠皮實驗否定。有文獻報告in vivo 塗敷Butyl paraben 微脂粒（Butyl paraben與脂質分別標幟同位素），然後用同位素自動掃描，發現Butyl paraben 分佈在皮膚內，而脂質留在表皮，亦與筆者之實驗結果吻合(1)。

既然微脂粒不能整粒穿過皮膚，則包容在其內部之藥物如何穿透皮膚？根據各種現象推測，微脂粒之磷脂質親和皮膚，釋出所包容之藥物進入皮膚。

微脂粒對皮膚有無促進吸收作用？有兩種不同的結論，微脂粒並不促進Butyl paraben之經皮吸收，但Indomethacin等藥添加磷脂質，卻顯示出促進皮膚吸收。此種差異，可能與磷脂質濃度，藥物特性或磷脂質組成有關，尚待研究。

含藥微脂粒之藥物經皮吸收，與其所懸浮之水相pH亦有關。例如Indomethacin 懸浮在pH3.5之緩衝液比在pH5.5之經皮吸收大4倍。

微脂粒在化粧品上之應用

將作用成分包容在微脂粒加入化粧品中，比不包容在微脂粒直接加入化粧品中有效。

有研究顯示將天然潤膚因素，例如氨基酸、醣類等包在微脂粒，調入乳霜中，其潤膚效果（在乾燥環境中保持皮膚水分）比不含微脂粒之乳霜好(2)。維他命C包在微脂粒與不包在微脂粒，使其與小鼠皮膚單離細胞作用，結果，包在微脂粒之維他命C進入細胞之量明顯增加(3)。

磷脂質本身即有使皮膚保濕及柔軟之效果（4,5）。

微脂粒在皮膚用藥之應用

微脂粒做為外用藥劑，目前大多僅是研究性質。副腎皮質素軟膏之使用相當普遍，但很少人考慮到塗抹副腎皮質素可能經由皮膚吸收進入循環，因而可能引起全身性副作用之問題。研究報告指出Triamcinolone acetonide包在微脂粒塗抹在實驗動物（紐西蘭白兔），與塗抹Triamcinolone acetonide 軟膏比較。前者留在塗抹部位皮膚之藥量較後者多，而分佈到皮下組織、血液、視丘則顯然較少(6)。此表示微脂粒可提高Triamcinolone 之局部效力，減少其全身性副作用。Hydrocortisone亦有類似研究及結果(7)。筆者之研究發現Triamcinolone acetonide包在不同脂質之微脂粒，其穿皮效果亦不同。

局部麻醉劑Tetracaine 包容在微脂粒塗抹皮膚對塗抹部位之局部麻醉作用遠優於用Tetracaine 軟膏(8)。

結語

微脂粒在皮膚科及化粧品方面之應用很有潛力，可是有些技術上的問題待克服。

1. 成本高：磷脂質之價格比一般軟膏基劑貴。
2. 包容率：微脂粒之包容率小，亦即要很多磷脂質而僅能包少量藥。
3. 安定性：微脂粒之安定性不若一般軟膏基劑

4. 影響微脂粒之物理化學性質之因素很多，而微脂粒之物理化學性質及脂質組成，水相組成等影響藥物經皮吸收之因素亦很多，必須——研究。

參考資料

1. H.Komatsu et al, Chem, Pharm, Bull, 34; 3415 (1986)。
2. M.Togawa, K.Shinozaki, Y. Kurata ,K.Matsumoto , Y.Tabata,14th IFSCC.1 (1986) P335.

3. K.Suzuki , K. Sakon. Cosmetice & Toiletries 105 (1990) P.65。
4. I.F.Gaul, J.Invest. Dermatol, 19, 9 (1962)。
5. I.H.Blank, J.Invest. Dermatol, 18, 133 (1952)。
6. M.Mezei, V.Gulasekharam. Life Su, 26, 1473 , (1980)。
7. W.Wohlah, J.Lasch. Dermatologica 174 ; 18 , (1987)。
8. A. Geszter, M. Mezei, Anesth, Analg . 67; 1079 (1988)。



◎ 輕易的將一個人歸類，是非常不智而且不公平的行為。

(傑克森·布朗 / 5歲~95歲的生活智慧)