

作者姓名、服務單位及職稱、或所屬學校及科系等中英文資料，請另頁書寫。

以環糊精來改善葛根萃取物在纖維素膠體中的相容性

Amelioration of Rhizoma Puerariae extract compatibility in cellulose gum by
different cyclodextrin

尤善臻 中國醫藥大學藥用化妝品學系

Shan-Chen Yu

Department of Cosmeceutics, China Medical University, Taiwan

Tel: 04-22053366 ext 5306; E-mail: scyu@mail.cmu.edu.tw

藉由不同環糊精改善葛根萃取物在纖維素膠體中的相容性

Amelioration of Rhizoma Puerariae extract compatibility in cellulose gum by different cyclodextrin

壹、摘要

環糊精 (cyclodextrin, CD) 是一種中空筒狀化合物，由於它外部親水，並且能將一些難溶解於水的藥物包裹在其親油性空腔中，從而能提高植物萃取物的水溶性，以及掩飾其臭味，和延長其在溶液中釋放的效果。然而，在添加環糊精有時也會導致劑型不相容的現象，如產生沉澱或使乳液或膠體流體化。

本研究將探討添加環糊精以改善植物萃取物(plant extract)，在數種膠體的溶解度情形。結果發現在正確的濃度下添加適合及適量的環糊精可以幫助改善含有植物萃取物(plant extract)的劑型配方的外觀、黏稠度與安定性。

cyclodextrins (CD) are often used to increase the water solubility, to mask the odor, and to prolong the liberation in solutions of nature plant extract. It is due to natural CD arrangement, their toroid shape has hydrophilic exterior and hydrophobic interior allowing complexation with hydrophobic molecules. However, CDs could cause incompatibility such as precipitation or fluidization in cream or gel formulations.

In this study, the solubility amelioration of the plant extract (PE) which was commonly used in Breast Enlargement product, by CD in several cellulose gums will be investigated.

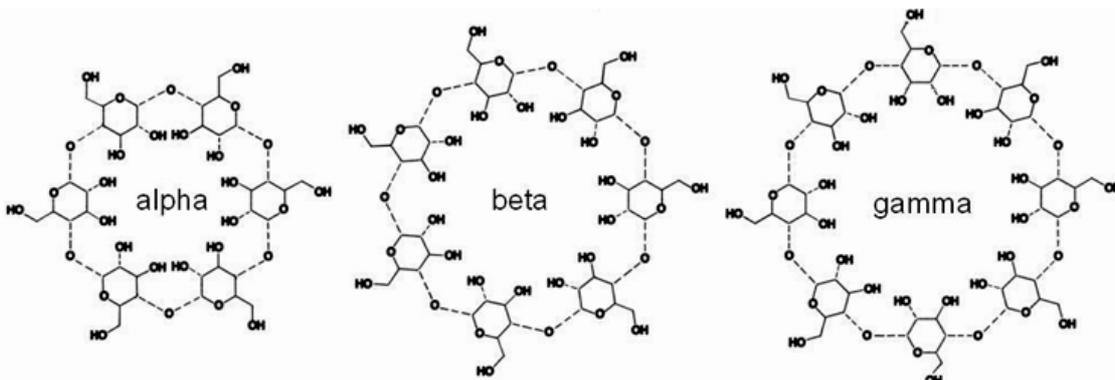
貳、環糊精的基本性質

環糊精 (cyclodextrin, CD) 近年來在發達國家醫藥業的應用面不斷擴大，因為環糊精是一種中空筒狀化合物，它能將一些難溶解於水的藥物包裹在其空腔中，從而提高其水溶性，直接提高難溶藥物的生物利用度[1]，另外也有掩飾臭味並延長中草藥萃取物在溶液中釋放的效果。

本研究所需包覆的難溶性(低水溶性)中草藥萃取物或植物萃取物(plant extract)，例如醇提取物 PE。

環糊精有 α 、 β 、 γ 三種不同構型(圖一)，為一種以 α -1,4 鍵結的環狀寡糖(cyclic oligosaccharides)[2]，中央之空腔呈疏水性，外側則為親水基團。已知有葡萄糖單位數為 6、7 及 8 的物質[1]，分別稱為 α 、 β 及 γ -環糊精，其中以 β 環糊精的用途最多。

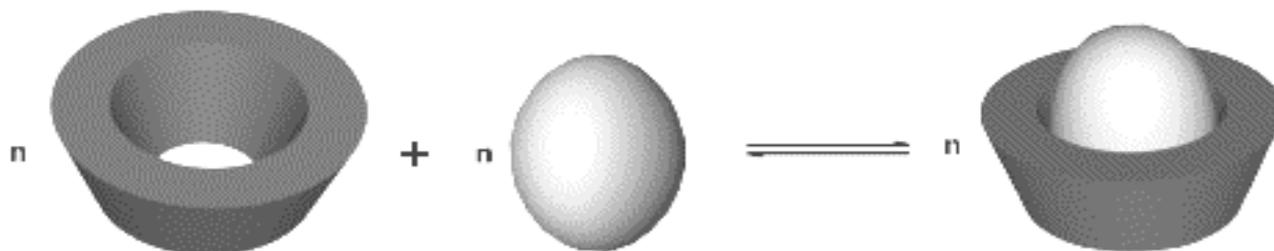
圖一 α 、 β 、 γ 三種不同構型的環糊精[3]



環糊精是澱粉通過為降解而生成，它是多糖化合物，空腔外部和入口處富有親水性，空腔內部呈疏水性，可通過

微弱的凡德瓦力將其他分子結合成複合物[2]。一些分子大小適宜的分子可進入空腔內，形成複合物(圖二)，可明顯降低其蒸氣壓，從而起到緩釋的作用[4]。另外，複合物的形成受到反應時間、反應溫度、反應物濃度、攪拌或超聲波震盪時間等外在條件的影響。

圖二 環糊精包覆形成複合物[1]



參、實驗材料與儀器

一、實驗藥品

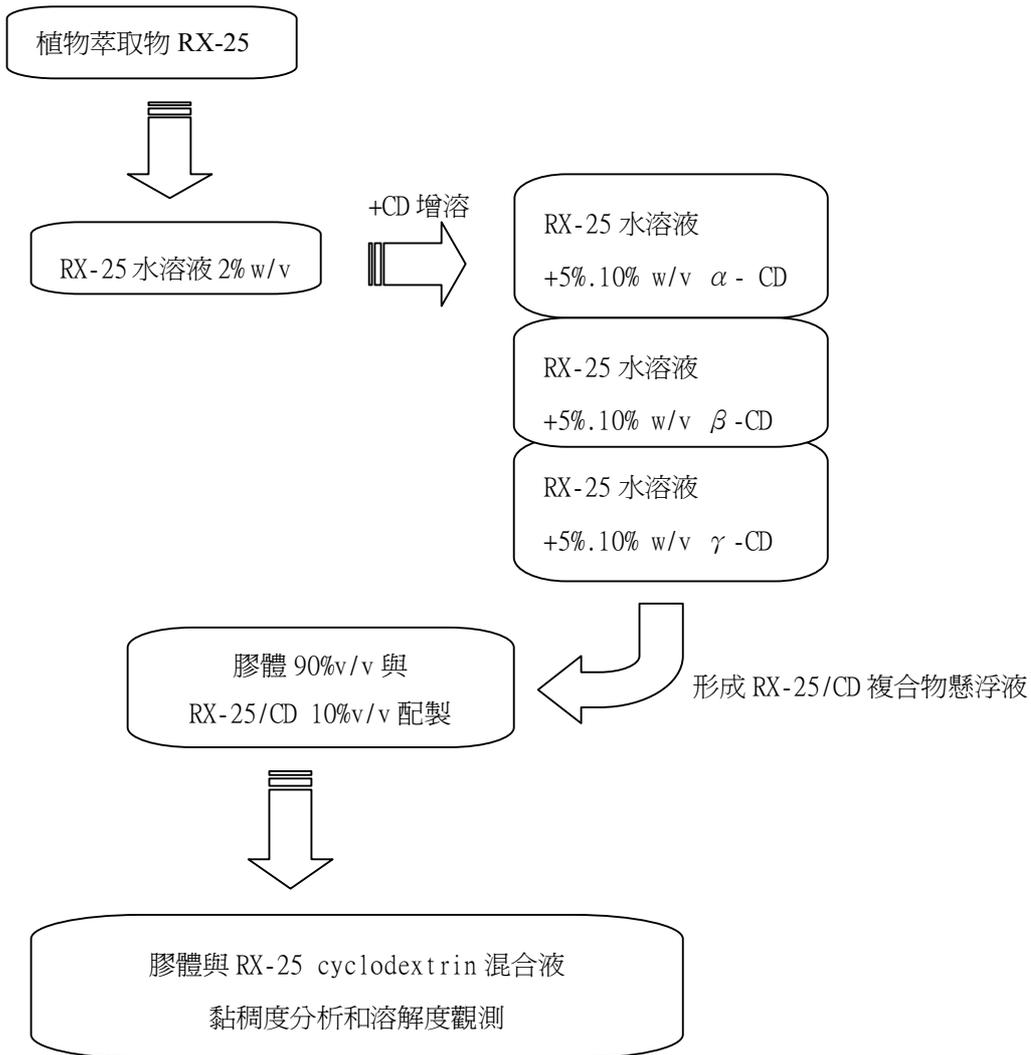
- (一) 葛根萃取物 Rhizoma Puerariae extract (RX-25) (Supported by Dr. Jin-Bin WU, CMU)
- (二) α - cyclodextrin(α -CD) (Essence Plus CO., LTD., Taiwan)
- (三) β - cyclodextrin (β -CD) (Essence Plus CO., LTD., Taiwan)
- (四) γ - cyclodextrin (γ -CD) (Essence Plus CO., LTD., Taiwan)
- (五) Methyl Cellulose(MC) (Nihon Shiyaku, Japan)
- (六) Hydroxyethyl Cellulose(HEC) (Polysciences, INC., USA)
- (七) Carboxymethyl Cellulose (CMC) (Showa chemicals INC., Japan)
- (八) Xanthan Gum (Showa chemicals INC., Japan)
- (九) Carbopol 940 (Showa chemicals INC., Japan)

二、實驗儀器

- (一)黏度計 DV-E Viscometer (Brookfield engineering laboratories,INC., USA)
- (二)電子天平 (Precisa instruments Ltd.,Switzerland)
- (三)超音波洗淨機 Ultrasonic steri-cleaner (Tawain)
- (四)Vorter-mixer VM-2000 (D.S. Instruments, INC., Tawian,R.O.C)
- (五)水浴器 Water bath incubator (Masuda, Funai, Eifert & Mitchell, Ltd., Japan)

肆、實驗架構與方法

一、實驗架構流程



二、實驗方法

(一)植物萃取物 RX-25 與 MC 和 HEC 膠體的相容性試驗

取已配製好之 1.5% methyl cellulose、hydroxyethyl cellulose 膠體與植物萃取物 RX-25 混合，配為 2%(w/v) Rhizoma Puerariae extract 的膠體。將此離心試管均勻搖晃後，用 Vortex-mixer 震盪。再利用超音波洗淨機震盪試管以去除氣泡，即完成。

(二)植物萃取物 RX-25 於水溶液中溶解度測試 (附錄 A 圖一)

取植物萃取物 RX-25 添加於水溶液中，為 2%(w/v)RX-25 的水溶液。並置於 Vortex-mixer 調強度為 10，分別振動 2 分鐘，將之混合。靜置 3 天觀察其溶解度及沉澱情況。

(三)植物萃取物 RX-25 添加 α -CD、 β -CD、 γ -CD 於水溶液 (附錄 A 圖一)

植物萃取物 RX-25(0.4g)與 α -CD、 β -CD、 γ -CD 各 1.0g 分別添加於 20mL 去離子水中，是為 2%w/v Rhizoma Puerariae extract(1.87%w/w)及 5%w/v CD (4.67%w/w)的水溶液。另一組以相同量的植物萃取物 RX-25(0.4g)與 α -CD、 β -CD、 γ -CD 各 2.0g 分別添加於 20mL 去離子水中，是為 2%w/v(1.79%w/w)的 RX-25 及 10%w/v CD(8.92%w/w)

的水溶液。並置於 Vorter-mixer 調強度為 10，分別振動 2 分鐘，將之混合均勻。將樣品置於 water bath incubator (功率 700w) 上振盪 7 天。

(四)添加 RX-25/CD 複合物之膠體

取已配製好之 1.5% xanthan、CMC、carbopol 940、methyl cellulose、hydroxyethyl cellulose 膠體取 9ml，再將 RX-25 與 β 、 γ -CD 之混合物(2%w/v Rhizoma Puerariae extract,及 5%w/v CD 或 10%w/v CD)均勻搖晃後各取其液 1mL 加到膠體中，是為 0.2%w/v Rhizoma Puerariae extract 及 0.1%或 0.2%w/v CD 膠體。將離心試管均勻搖晃並以 Vortex-mixer 震盪離心試管。並利用超音波洗淨機震盪試管去除氣泡。

(五)利用黏度計測量放置 3 天與 6 個月的黏稠度

使用型號 S64 探測桿，以 30rpm 測量不同純膠體與含植物萃取物 RX-25 之膠體，以及有無添加 β -CD、 γ -CD 之膠體的黏稠度。統計平均黏度及比較 3 天與 6 個月的黏稠度改變。

伍、實驗結果與討論

一、RX-25 與膠體相容性試驗

先以 2 種 methyl cellulose 膠體和 hydroxyl ethyl cellulose 膠體與植物萃取物 RX-25 混合，發現皆有少量結塊不溶，並有黏度變稀現象(表一)，黏度分別下降 1.7%與 0.3%，所以考慮以 CD 來解決 RX-25 在膠中所產生的以上兩種，膠體黏度變化與溶解度不佳的不相容現象。

表一 MC 與 HEC 分別和 RX-25 混合的黏稠度—3 天後

	Methyl cellulose	Hydroxyl ethyl cellulose
原膠體黏度	12280	6140
添加 RX-25 黏度	12070	6120
溶解情況	>5%	>5%
註：目測物質之量<1.0%:極微量，1.0%~2.5%:微量，2.5%~5%:少量；>5%:大量,並有塊狀不溶物		

二、以 CD 增加 RX-25 之水溶性效果

本實驗欲以 CD 來做 RX-25 在膠體中的增溶，所以先以 CD 做 RX-25 在水溶液的溶解度觀察(參見附錄 A 圖一)。結果發現，只有 β -或 γ -cyclodextrin 可以改善植物萃取物 RX-25 的溶解度，但 α -CD 無改善效果(表二)。

表二 Rhizoma Puerariae extract 與 α -、 β -、 γ -CD 混合的水溶性比較(參見附錄 A 圖一)

	RX-25 不含 CD	α -CD (5%)	β -CD (5%)	γ -CD (5%)
水溶液透明度	半透明	透明	不透明	半透明
水溶液顏色	淡棕色	略帶棕色	乳黃色	乳棕色
複合物沉澱物量	X	X	3%	3%
RX-25 殘餘量	>5%	>5%	1.5%	1.5%
註：目測物質之量<1.0%:極微量，1.0%~2.5%:微量，2.5%~5%:少量，>5%:大量				

三、RX-25/CD 複合物與膠體的相容性試驗

在不同環糊精對於植物萃取物 RX-25 溶解在各種膠體中的懸浮增溶作用探討(表三)。由表可知，相容性最佳的配方，包含有 10% β -CD(0.47%w/w)於 MC 膠中僅含有極微量沉澱物及具有透明外觀。

表三 各種膠體與 RX-25/CD 複合物 6 個月後觀察(見附錄 A 圖二及圖三)

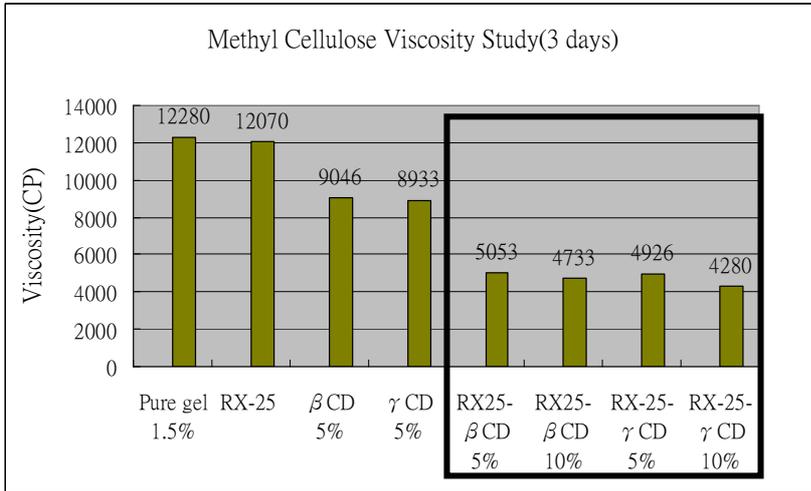
	MC		HEC		Carbpol 940		CMC		Xanthan gum	
	沉澱(%)	外觀	沉澱(%)	外觀	沉澱(%)	外觀	沉澱(%)	外觀	沉澱(%)	外觀
Only Rhizoma Puerariae extract	1%	不溶 顆粒	1%	不溶 顆粒	1%	不溶 顆粒	1%	不溶 顆粒	1%	不溶 顆粒
5% β -CD (0.47%w/w)	4%	渾濁	16%	稍渾 濁	-	稍渾 濁	-	混濁 膠體 下沉 分層 75%	-	渾濁
10%β-CD (0.89%w/w)	0.8%	透明	3%	半渾 濁	-	稍渾 濁	-	混濁 膠體 下沉 分層 75%	4%	稍渾 濁
5% γ -CD (0.47%w/w)	14%	渾濁	8%	渾濁	-	渾濁	-	混濁 膠體 下沉 分層 75%	0.5%	渾濁
10% γ -CD (0.89%w/w)	2%	透明	2%	透明	-	渾濁	-	混濁 膠體 下沉 分層 75%	0.5%	渾濁

註：目測物質之量
<1.0%:極微量，1.0%~2.5%:微量，2.5%~5%:少量，>5%:大量

四、RX-25/CD 複合物對膠體的黏稠度影響

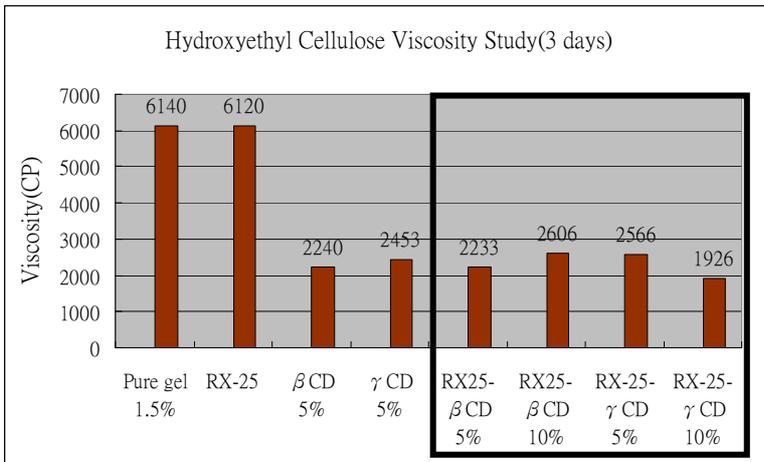
在 methyl cellulose 膠體中，可以在 3 天後觀察到只含 RX-25 的膠體黏度為 12070 CP(圖三)。而結果在添加 RX-25/ β -CD, Rhizoma Puerariae extract/ γ -CD 5%混合液後黏稠度分別下降 58%和 61%，添加 RX-25/ β -CD, Rhizoma Puerariae extract/ γ -CD 10%混合液後分別下降 59%和 65%。

圖三 添加 RX-25、CD、或其複合物之 Methyl Cellulose 膠體濃度黏稠度比較—3 天後(整合自附錄 B 及表一)



在 hydroxyl ethyl cellulose 膠體中，可以在 3 天後觀察到只含 RX-25 的膠體黏度為 6120 CP。而結果在添加 RX-25/ β -CD, Rhizoma Puerariae extract/ γ -CD 5%混合液後黏稠度分別下降 63%和 57%，添加 RX-25/ β -CD, Rhizoma Puerariae extract/ γ -CD 10%混合液後黏稠度分別下降 58%和 68%（圖四）。所以 RX-25/CD 複合物對於剛做好 3 天後 MC 及 HEC 膠體的黏稠度都有減少過半的傾向。但是 MC 膠體仍可維持約 5000CP 的黏稠度，仍屬於一般常用劑型黏稠度範圍。

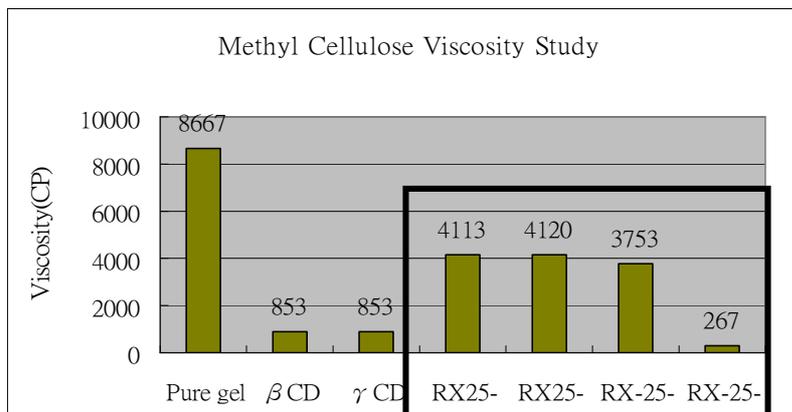
圖四 添加 RX-25、CD、或其複合物之 Hydroxyl ethyl cellulose 膠體濃度黏稠度比較—3 天後(整合自附錄 B 及表一)



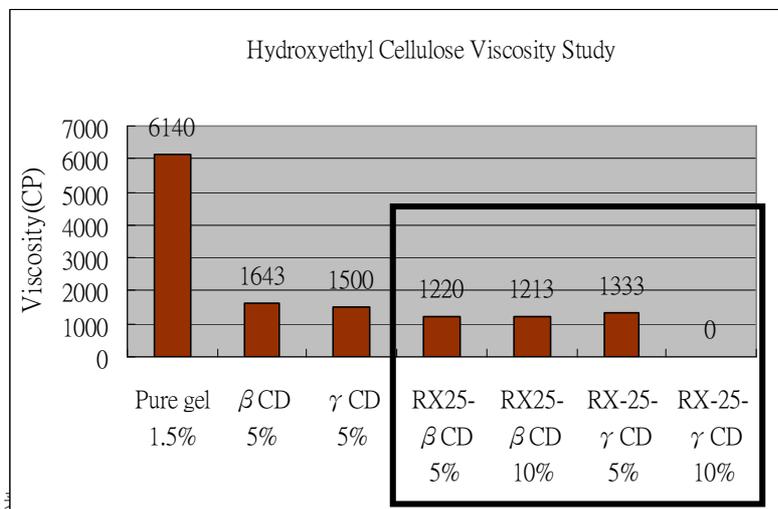
五、RX-25/CD 複合物對膠體的安定性影響

結合 4.3 及 4.4，只做 2 種膠(methyl cellulose gum 與 hydroxyl ethyl cellulose gum)的安定性探討(圖五、圖六)，也就是從 3 天到 6 個月後的 RX-25/CD 複合物黏稠度下降的情形。

圖五 Methyl cellulose 膠體 6 個月後與不同 CD 濃度的 RX-25/CD 複合物黏稠度比較



圖六 Hydroxyethyl cellulose 膠體 6 個月後與不同 CD 濃度的 RX-25/CD 複合物黏稠度比較



	添加之複合物懸浮液	3 天	6 個月	黏稠度下降%
Methyl cellulose	RX-25 2%/β-CD 5%	5053	→ 4113	18%
	RX-25 2%/β-CD 10%	4733	→ 4120	13%
	RX-25 2%/ γ -CD 5%	4926	→ 1753	64%
	RX-25 2%/ γ -CD 10%	4280	→ 267	93%
Hydroxyethyl cellulose	RX-25 2%/ β -CD 5%	2233	→ 1220	45%
	RX-25 2%/ β -CD 10%	2606	→ 1213	53%
	RX-25 2%/ γ -CD 5%	2566	→ 1333	48%
	RX-25 2%/ γ -CD 10%	1926	→ 0	100%

在 9ml 膠體添加 1ml 的複合物懸浮液 RX-25(2%w/v) / β -CD(5%或 10%w/v)，及 RX-25(2%w/v) / γ -CD(5%或 10%w/v) 後，是為 0.2%w/v 的 RX-25 及 0.1%或 0.2%w/v CD 膠體。

僅 Methyl cellulose 膠體含 **RX-25 2%/ β -CD 5%**及 **RX-25 2%/ β -CD 10%**複合物懸浮液者，其 3 天後的黏稠度(分別為 5053CP、4733CP) 與 6 個月後的黏稠度(分別為 4113 CP、4120 CP)較接近。

因此，在添加 RX-25/CD 的膠體配方中後，Methyl cellulose 膠體黏稠度維持較佳，仍有約 4000CP 的黏稠度，相容性較好。

陸、結論

本研究所需包覆的難溶性(低水溶性)中草藥萃取物，是為常被使用於豐胸產品的成分葛根(Rhizoma Puerariae)的醇提取物 RX-25。在**適合的濃度**下添加**正確的環糊精 cyclodextrin** 可以幫助改善含有中草藥萃取物的劑型配方的外觀、黏稠度與安定性。在此研究中，我們歸納出在含 0.2%w/v 的 RX-25 中草藥葛根萃取物的膠體配方中，以含有添加 0.2%w/v β -CD(原 10%w/v β -CD 水溶液)於 0.15%w/v 於 methyl cellulose 膠體中，是為最理想最穩定的配方，黏稠度保持性高、透明度高、沉澱物極少。

然而，環糊精的添加不必然有助於中草藥萃取物的溶解，相反的例子之一為添加 5% 及 10% γ -CD 的 CMC 膠體，

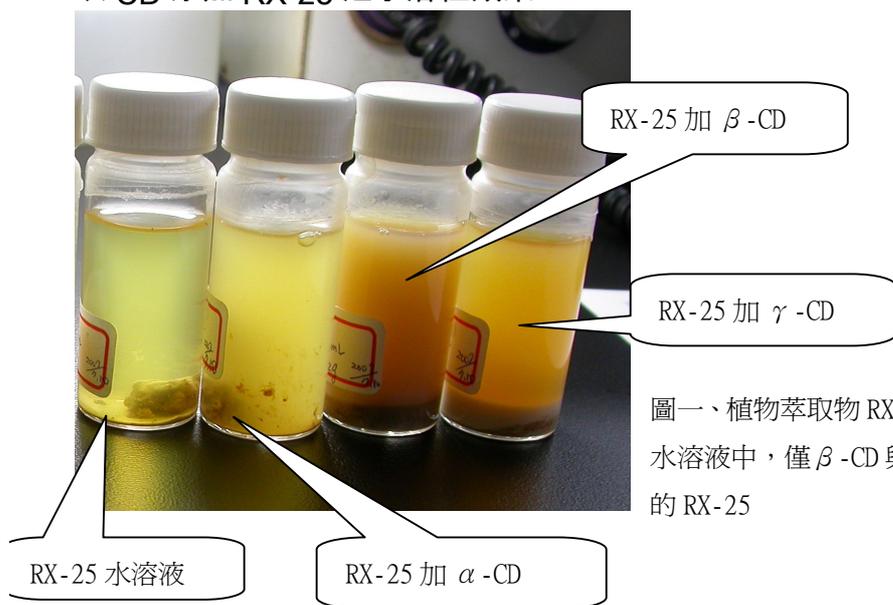
比起不含 CD 的 CMC 膠體表現出較多的沉澱物，有可能是因為 γ -CD/RX-25 複合物溶解度太低導致較多沉澱的結果。

柒、參考文獻

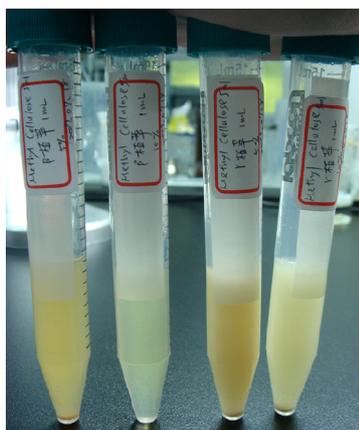
1. Helmut Ritter, Monir Tabatabai; *Cyclodextrin in polymer synthesis: a green way to polymers*; Prog. Polym. Sci. 27 (2002) 1713–1720
2. E.M. Martin Del Valle; *Cyclodextrins and their uses: a review*; Process Biochemistry 39 (2004) 1033–1046
3. Bom A, Bradley M, Cameron K, et al.; *A novel concept of reversing neuromuscular block: Chemical encapsulation of rocuronium bromide by a cyclodextrin-based synthetic host*. Angew. Chem. Int. Ed. (2002); 41:265-70.
4. 紡織全球資訊網 <http://tff.textiles.org.tw/Textile/TTFroot/a043w.htm>
8. Szejtli J. Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry. Chem Rev (1998);98:1743–53.
9. Douhal, Abderrazzak; *Introduction: Photochemistry and photophysics of cyclodextrin inclusion complexes*; Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry 173 (2005) 229
10. Matsuoka, K.; Takahashi, H.; Saito, Y.; Terunuma, D.; Kuzuhara, H. *Carbohydrate Polymers* (2002),47, 373-376.
11. Yang, J. Y.; Jung, B. T.; Suh, D. H. *Polymer* (2001), 42, 8349-8354.
12. Loftsson, T. ; et al. *International Journal of Pharmaceutics* (1998), 163, 115-12

附錄 A

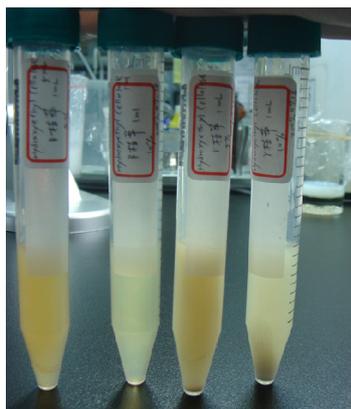
以 CD 添加 RX-25 之水溶性效果



圖一、植物萃取物 RX-25 添加 α -CD、 β -CD 與 γ -CD 於水溶液中，僅 β -CD 與 γ -CD 有助於溶解及分散團塊狀的 RX-25



圖二、Methyl Cellulose 與 RX-25 添加不同 CD 濃度，以含 RX-25 2% / β -CD 10% 之膠體外觀最為清透均勻無沉澱物

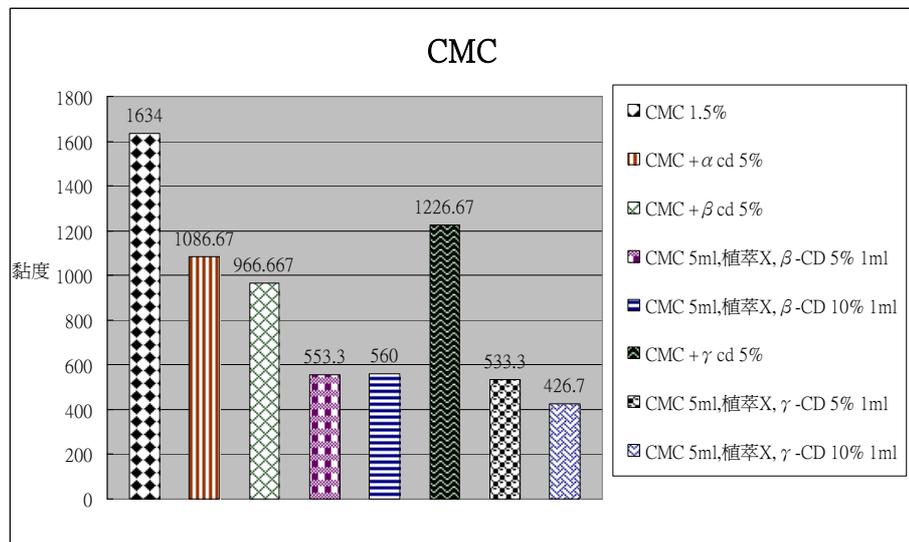


圖三、Hydroxyethyl Cellulose 與 RX-25 添加不同 CD 濃度，以含 RX-25 2% / β -CD 10% 之膠體外觀最為清透均勻無沉澱物

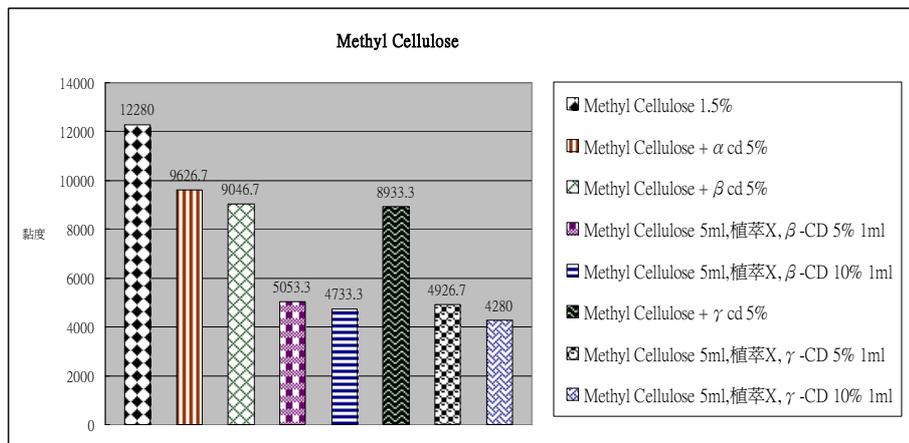
附錄 B

添加 CD 及 RX-25/CD 複合物之不同膠體黏稠度變化 - 3 天後

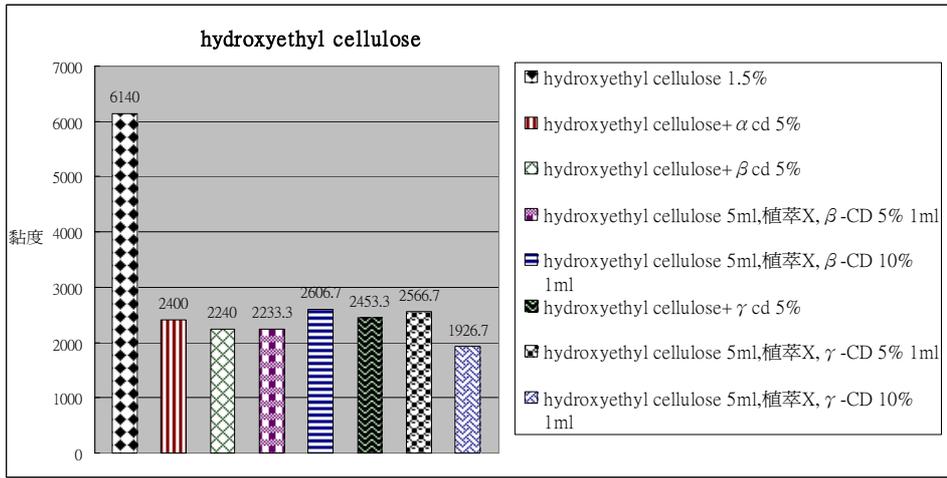
圖一、CMC 膠體在 3 天後的黏稠度



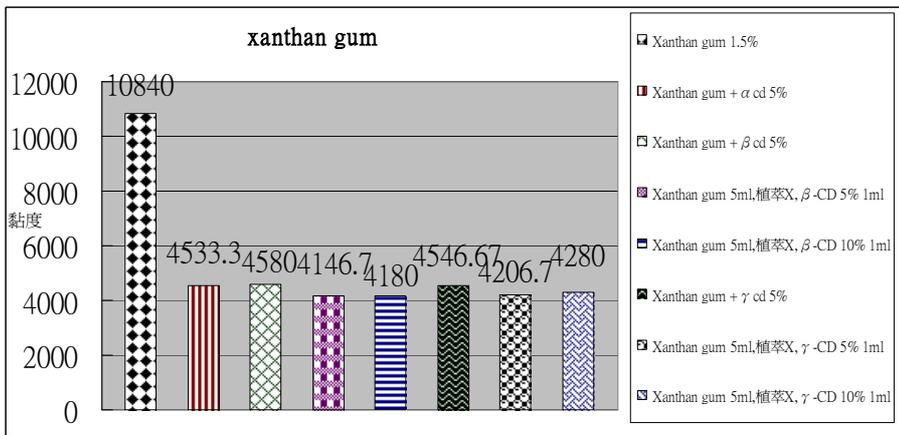
圖二、Methyl cellulose 膠體在 3 天後的黏稠度



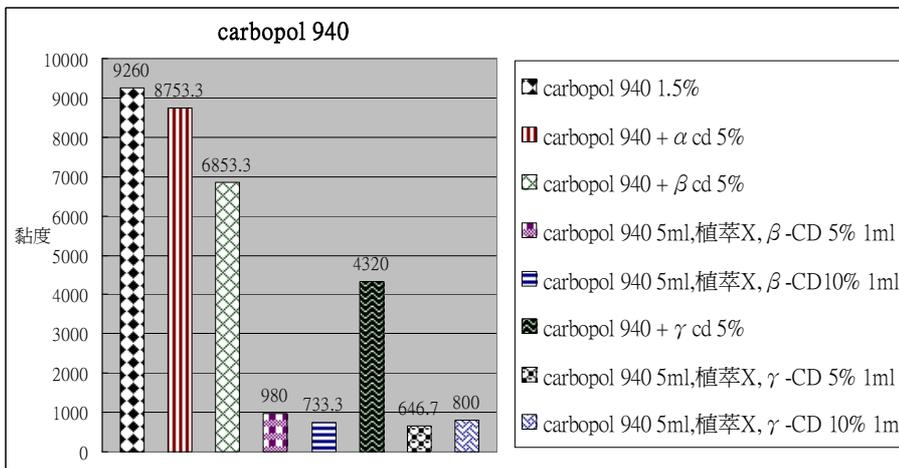
圖三、Hydroxyethyl cellulose 膠體在 3 天後的黏稠度



圖四、Xanthan 膠體在 3 天後的黏稠度



圖五 Carbopol 940 膠體在 3 天後的黏稠度



附錄 C

CD 對膠體的黏稠度影響

表一 膠體在 3 天後的黏稠度

膠體	原膠體黏度	添加 5%CD 黏稠度		黏稠度下降%
CMC	1634	α -CD	1086*	33%*
		β -CD	966	40%
		γ -CD	1226**	24%**
Hydroxyl ethyl cellulose	6140	α -CD	2400*	61%*
		β -CD	2240	63%
		γ -CD	2453	60%
Methyl cellulose	12280	α -CD	9626*	21%*
		β -CD	9046	26%
		γ -CD	8933*	27%*
Xanthan	10840	α -CD	4533*	58%*
		β -CD	4580	57%
		γ -CD	4546	58%
Carbopol 940	9260	α -CD	8753*	5%*
		β -CD	6853**	25%**
		γ -CD	4320	53%

註 1: * α -CD 在之前的研究顯示無法增溶 RX-25，所以無法改善 RX-25 與膠體的不相容現象。

註 2: **六個月後有大量沉澱物產生，呈現膠體/CD 不相容現象。

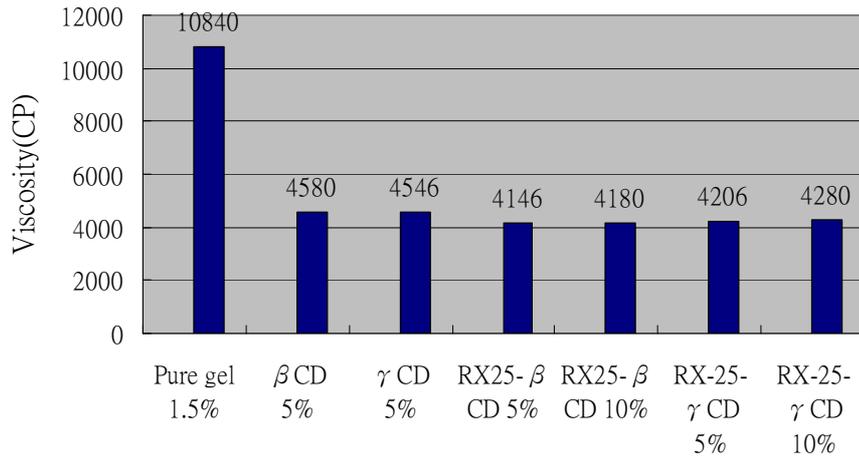
各種膠體在 3 天後的黏稠度比較中， β -CD 最不影響 MC 的黏稠度，此外，綜合在文中圖三、四與圖五、六，可見膠體在 3 天與 6 個月後的黏稠度改變(表二)

表二 膠體在 3 天與 6 個月後的黏稠度改變

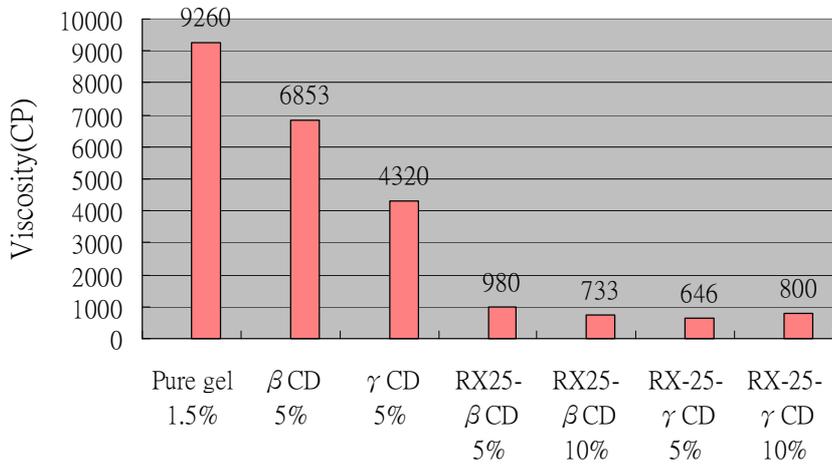
	添加之 CD	3 天	6 個月	黏稠度下降%
Methyl cellulose	β -CD 5%(0.47%w/w)	9046	853	90%
	γ -CD 5%(0.47%w/w)	8933	853	90%
Hydroxyl ethyl cellulose	β -CD 5%(0.47%w/w)	2240	1643	26%
	γ -CD 5%(0.47%w/w)	2453	1500	38%

HEC 中只添加 β -， γ -CD(0.47%w/w)時，比 MC 有更好的穩定度。但從結論可知，如果添加的是 RX-25/CD 複合物，還是 MC 的黏度安定性較佳。

Xanthan gum Viscosity Study(3 days)



Carbopol 940 Viscosity Study(3 days)



CMC Viscosity Study(3 days)

