

透明质酸在化妆品中的应用

山东医科大学生化药物研究室 凌沛学 张天民

透明质酸 (Hyaluronic Acid, HA) 是酸性粘多糖类物质之一, 由 Meyer 和 Palmer⁽¹⁾ 1934 年从牛眼玻璃体中首次制得并命名的。目前人们对其分布、化学结构、生理功能及临床应用有了较深入的研究。在眼科领域中透明质酸钠制剂已被作为“粘性手术” (Viscosurgery) 的必备辅助剂⁽²⁾, 应用于白内障摘出术、人工晶体植入术和角膜移植术等手术中; 在骨科中 HA 对治疗外伤性关节炎、风湿性关节炎和抑制术后骨滑膜增生等收到了良好效果⁽³⁾。近年来 HA 作为理想的天然保湿因子 (Natural Moisturizing Factor, NMF)⁽⁴⁾ 广泛地应用于化妆品中, 本文即结合 HA 的性质和生理功能介绍作为保湿剂的应用。

一、皮肤中透明质酸的分布

在皮肤由外向内的表皮、真皮及皮下组织三部分中, 角质层是表皮的最外部分, 它是角蛋白细胞分化的最后阶段, 是一种无生物活性的保护层。正常角质层含水量为 10~20%, 当外界相对湿度低于 60% 时, 其含水量可降到 10% 以下, 于是导致皮肤发干或破裂。此时外用任何天然油类以阻止水分蒸发, 均不能明显改变其干燥现象。皮肤角质层的水分与皮肤健康的维持和对外界刺激的防御机能密切相关, 对皮肤老化的防止, 皮肤的触感、皮肤的外观都具有重大的作用⁽⁴⁾。真皮是由各种纤维蛋白及基质组成的; 基质的化学成分主要为粘多糖, 其中最重要的为不含硫酸基的 HA 与含硫酸基的硫酸软骨素。如人腿部皮肤真皮层的一组数据为: HA 69%、硫酸软骨素 25%、肝素 6%。

野田⁽⁵⁾ 曾报告人体表皮中粘多糖的含量比真皮中高, 且 HA 占的比率也比真皮高。

二、透明质酸的特性及生理功能

HA 是由 (1 → 3) — 2 — 乙酰氨基 — 2 — 脱氧 — β — D — 葡萄糖 — (1 → 4) — O — β — D — 葡萄糖醛酸的双糖重复单位所组成的一种高聚物⁽⁶⁾。它具有许多粘多糖共有的性质, 白色固体, 无臭无味, 具有引湿性, 易溶于水, 不溶于有机溶剂, 其水溶液的比旋光度为 -70 ~ -80°, 分子量为 20 ~ 720 万, 分子带负电。等空间距离的葡萄糖醛酸残基上的羧基使它具有特殊的性质。由于具有较长的可折叠链和羧基上负电荷的相互排斥作用, HA 分子的空间伸展特别大, 即使在低浓度下, 分子间也有强烈的相互作用, 因此具有较高的特性粘度。其特性粘度值随分子量的不同而改变, 同时也受 pH 和离子强度的影响。HA 疏松的、膨胀的分子形状使它在溶液中占据较大的空间, 能够结合大量的水。

HA 具有许多重要的生理功能⁽⁷⁾。

1. 润滑作用 在滑液囊中 HA 溶液的非牛顿效应及对膜压的稳定性, 使其成为两相对关节面的理想润滑剂。关节炎和其它关节疾病患者的关节滑液粘度明显降低, 可能是 HA 浓度和聚合度发生变化所致。

2. 对扩散速率的影响 HA 可以改变物质在皮肤中的扩散速率, 参与水和电解质等的运输。动脉壁中的 HA 能维持动脉壁的正常通透性, 降解后动脉壁的通透性即明显增加。

3. 大离子功能 HA 分子上带有较多的负电荷使它可能具有类似离子交换剂的作用, 调节细胞膜表面及细胞周围的正离子的流动和变化。

4. 保水作用 HA 在组织中的保水作

用可能是其最重要的功能之一。HA的理论保水值可高达500ml/g以上⁽⁴⁾，结缔组织中的实际保水值约为80ml/g。据认为HA低浓度时，其分子是以线状链的形式存在，但在高浓度时则以交织网的形式存在，故其有高的粘弹性；加之与水的氢键结合，从而起到很强的保水作用。在皮肤基质中，HA可与蛋白质结合以蛋白复合物的形式存在于细胞间隙，形成凝胶细胞粘合在一起，发挥正常的细胞代谢作用及组织保水作用，能保护细胞不受病原菌的侵害，防止感染及肿瘤细胞等的蔓延，并使皮肤具有一定的坚韧性、弹性和反回性。充足的水分可使皮肤光滑细嫩。

随着年龄的增长，皮肤中HA的含量降低，皮肤的弹性及光泽减小，使其变为粗糙或皴裂。

三、化妆品用透明质酸的来源

目前HA一般从其含量较丰富的牛眼玻璃体、人脐带、公鸡冠和猪、兔皮等原料提取制备。

Balazs⁽⁸⁾用公鸡冠为原料制备出了适于化妆品应用的HA。其过程是将鸡冠匀浆后加水提取，经过滤或离心得到提取液，提取液加乙醇或丙酮沉淀即可得到产品。此产品中含有HA及蛋白质。

欧洲专利报道⁽⁹⁾，采用人脐带或公鸡冠原料，经水提取，酶水解、减压浓缩可得到具有抗皱、美容作用的化妆品成分。

由于HA分子量大，在皮肤表面可成膜，从而起到保水作用，而其分子量较小者则可渗入真皮层，扩张毛细血管，增加血液循环，改善皮肤营养。因此把牛眼玻璃体HA或猪眼玻璃体HA与人脐带HA混合使用，既可保持皮肤湿润，又可使皮肤营养丰富和细嫩。

含HA的化妆品可做多种剂型，如化妆水、霜剂、乳脂、洗发液等。如果在其中加入少量尿囊素则除抗皱、美容外，还可加

速皮肤创伤的愈合⁽¹⁰⁾。

四、透明质酸作为化妆品成分的效果

HA化妆品的效果可采用下述方法进行实验⁽¹¹⁾。

1. 吸湿性实验 取山梨醇、羧酸吡咯烷酮、甘油作对照，用HA干燥品做实验。在温度20℃、相对湿度81%和43%下，放置48小时，分别测出放置前后的重量百分增加率并与对照组比较。

2. 保湿性实验 样品及对照品与10%的水混合作为试样。在20℃、43%相对湿度下放置，测出其放置前后的重量百分减少率。

3. 膜特性实验 分别测定HA及对照品聚乙烯醇、明胶、羧甲基纤维素的膜强度和弹性。

4. 表皮平滑实验 采用滑力阻抗测定器测定试料涂布处表面的滑力阻抗值。

5. 电镜扫描实验 作小白鼠背部皮肤电镜切片，自身对照，分别观察HA组及生理盐水对照组皮肤表面光滑程度⁽⁸⁾。

6. 应用试验 选用适当的化妆品剂型，给一定数量的成年女子涂用。时间以12月至次年3月份为佳，分别观察用后皮肤的润湿感、平滑感、粘着性及触感等指标。

现已证明，当含HA化妆品涂于皮肤后，可形成一层薄膜而具有很强的保湿性、弹性及表皮平滑性。在低湿条件下，因HA吸湿性很强，也可产生很好的润湿感及平滑感。分子量较小的HA渗入皮肤真皮层后，可改善中间代谢，促进皮肤营养的供给和废物的排泄⁽¹⁰⁾，从而使皮肤老化，具有抗皱和去皱、美容作用⁽⁹⁾。据此可以认为HA是一种理想的天然保湿因子。

展望：我国动物资源非常丰富，HA含量高的牛、猪、羊眼球、公鸡冠、人脐带等尚未得到充分地开发和利用，随着人民生活水平的不断提高，群众希望能用上确有抗皱、美容作用的新型化妆品。因此综合利用现有资源，深入研究某些成本低、周期短、

收率高的HA生产工艺和HA化妆品剂型, 满足市场需要, 将具有良好的经济效益和社会效益。

参 考 文 献

- [1] Meyer K et al: J Biol Chem, 107: 629, 1934
- [2] Miller D et al: Int Ophthalmol Clinics, 22(2): 177, 1982
- [3] 井木修: 整形外科, 29: 553, 1978
- [4] 清水桂等: Fragrance J, (56): 19, 1982

- [5] 野田三千磨: 日皮会志, 75: 609, 1965
- [6] 沈渤江等: 生化药物杂志, 2: 23, 1985
- [7] Rogers HJ: Biochem Soc Symp, (20): 51, 1961
- [8] Us 4, 303, 676, 1981
- [9] EP 84157, 1982
- [10] 日本公开特许公报, 昭57—183707, 1982
- [11] 铃木守: Fragrance J, (56): 26, 1982

过氧化氢注射液的制备方法 与 讨论

第二军医大学长海医院药械科 戴飞龙 罗国平

过氧化氢水溶液俗称双氧水, 在临床医疗中有着多方面的应用^(1,2)。近年来国内用作心脏声学造影剂也取得了较好的超声诊断效果^(3,4)。过氧化氢水溶液极不稳定, 给制剂工作带来了一定的困难。有文献推荐采用无菌分装法, 避免了灭菌的受热过程, 但需要一定的设备和条件^(2,5); 采用其它方法分装, 制备的成品灭菌方法, 各家看法也不一致⁽⁵⁾。我们自1981年以来, 自制了数十批过氧化氢注射液供临床应用, 经过留样试验和临床观察, 认为制剂质量稳定, 应用效果良好。现将制备方法和体会介绍如下。

一、制备方法

取3%过氧化氢溶液(药用), 根据《中国药典》(1985年版)过氧化氢项下质量要求检验合格后, 按制备灭菌制剂的要求操作, 经3号垂熔滤球过滤, 分装于2ml安瓿内, 熔封, 100℃30分钟流通蒸汽灭菌, 澄明度检查合格后, 包装于冷暗处避光保存备用。

二、讨 论

1. 过氧化氢溶液极不稳定, 光、热及氧化物等因素都可加速其分解, 在可见光中, 一般认为此分解反应属热化学反应。在

开放性的容器内, 3%过氧化氢溶液在90°、80°、70°和60℃的降解为假零级反应, 而在常温下(22℃、19℃)呈假一级反应⁽⁶⁾。因此在制备过程中应着重对温度进行控制, 避免剧烈搅拌。我们在制备时发现, 采用机械分装机分装, 通常会使得药液浓度降低2~3%(±), 而采用手工分装的药液则浓度几无影响。因而如能在分装前适当控制药液含量, 则使用机械分装机即可进行批量生产。

2. 一般认为过氧化氢溶液不能采用加热法灭菌⁽⁵⁾, 以免安瓿爆破。实验也表明, 在密闭性容器(如熔封后的安瓿内)置37℃以上放置时, 3%过氧化氢注射液的浓度合格(79%), 期限不超过4天⁽⁷⁾。但我们的经验和实验表明, 3%过氧化氢注射液在熔封后, 可以采用100℃30分钟流通蒸汽灭菌, 灭菌后的过氧化氢注射液放置自然冷至室温后, 含量不受影响, 也无安瓿爆破现象, 因而不必采用无菌法分装, 同时也可以保证制剂的无菌要求。如果采取灭菌后制剂于冷暗处存放的措施, 则合格的药液浓度通常可在6个月以上。