

二氧化钛微囊防晒霜的研制

孟 慧, 许 勇 (解放军第 85 医院药剂科, 上海 200052)

[摘要] 目的 制备含纳米二氧化钛的聚电解质微囊防晒霜, 并考察制剂的结构和防晒性能。方法 以碳酸钙粒子为核心, 通过静电吸附原理将聚电解质 4-苯乙烯磺酸钠和纳米二氧化钛交替逐层包裹在核心表面形成微囊, 加入辅料, 按常规方法制备防晒霜。利用扫描电镜和共聚焦显微镜观察微囊结构; 防晒系数分析仪测定制剂的防晒性能。结果 二氧化钛微囊外观圆整, 平均粒径为 $(5.46 \pm 1.05) \mu\text{m}$, 微囊防晒霜防晒 SPF 值为 30.31 ± 2.56 。结论 含纳米二氧化钛的聚电解质微囊防晒霜防晒的效果优于普通二氧化钛防晒霜。

[关键词] 二氧化钛; 微囊; 防晒系数

[中图分类号] R944 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2012)01-0038-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2012.01.010

Preparation of Polyelectrolyte microcapsules of TiO_2 sunscreen cream

MENG Hei, XU Yong (Department of Pharmaceutics, 85th Hospital of PLA, Shanghai 200336, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the preparation method, the structure and the sun protection factor (SPF) of the polyelectrolyte self-assembled microcapsules containing TiO_2 nanoparticles. **Methods** Calcium carbonate was used as the core, and the semipermeable membrane outside the core was made of poly (sodium 4-styrenesulfonate) (PSS) and TiO_2 depositing onto the core surface alternately through electrostatic attraction. The morphology and the structure of the microcapsules were obtained by confocal laser scanning microscopy and scanning electron microscopy. The SPF was tested by SPF-290 analytical system. **Results** The prepared microcapsules were well-shaped with a mean diameter of $(5.46 \pm 1.05) \mu\text{m}$. The SPF was 30.31 ± 2.56 . **Conclusion** It was indicated that in comparison with traditional TiO_2 sunscreen cream, the polyelectrolyte microcapsules containing titania had powerful absorbance of the ultraviolet rays.

[Key words] TiO_2 ; microcapsules; SPF

防晒剂, 也称紫外线屏蔽剂, 通过反射及散射紫外线对皮肤起保护作用。紫外线对细胞 DNA、膜及免疫系统均有负面作用, 加入防晒剂到防晒及护肤产品中能对细胞及免疫系统提供保护, 其中二氧化钛为典型的防晒剂之一。

二氧化钛的强抗紫外线能力是由于其具有高折光性和高光活性, 其抗紫外线能力及其机理与其粒径有关: 当粒径较大时, 对紫外线的阻隔是以反射、散射为主, 且对中波区和长波区紫外线均有效, 防晒机理是简单的遮盖, 属一般的物理防晒, 防晒能力较弱; 随着粒径的减小, 光线能透过二氧化钛的粒子面, 对长波区紫外线的反射、散射性不明显, 而对中波区紫外线的吸收性明显增强, 其防晒机理是吸收紫外线, 主要吸收中波区紫外线。由此可见, 二氧化钛对不同波长紫外线的防晒机理不一样, 对长波区紫外线的阻隔以散射为主, 对中波区紫外线的阻隔

以吸收为主。纳米二氧化钛由于粒径小, 活性大, 既能反射、散射紫外线, 又能吸收紫外线, 从而对紫外线有更强的阻隔能力。

二氧化钛微粒粒径等于或小于光波波长的一半时, 对光的反射、散射量最大, 屏蔽效果最好。紫外线的波长在 190 ~ 400 nm 之间, 因此纳米二氧化钛的粒径不能大于 200 nm, 最好不大于 100 nm。不过, 二氧化钛粒度过小时虽说具有较好的防晒效果, 却容易团聚, 不利于分散, 还易于堵塞皮肤的毛孔, 不利于透气和汗液的排除。所以, 现有防晒霜中二氧化钛的粒径一般在 30 ~ 100 nm 之间^[1,2]。近年来, 聚电解质微囊以其高载药量和囊膜的理化性质多样性而备受人们关注。运用逐层自组装技术, 可使带相反电荷的聚电解质通过静电吸引力在纳米或微米级的内核上交叠吸附, 构建大容积和高比表面积聚电解质微囊。该微囊性质可控, 如可通过改变模板的尺寸来调控微囊的大小, 调节衣膜的层数来改变衣膜的通透性和厚度, 改变囊壁材料来实现微囊的智能响应, 从而达到药物的可控释放, 在生物

[资助基金] 南京军区医药卫生科研基金(面上课题第 09ma002 号)。

[作者简介] 孟 慧(1970-), 女, 副主任药师。Tel: (021) 81818310, E-mail: mengh1970@163.com。

学和药物传输领域拥有巨大的应用前景^[3-5]。

1 试剂和材料

乙二胺四乙酸二钠 (EDTA)、四氯化钛 (化学纯, 国药集团化学试剂有限公司); 无水氯化钙、无水碳酸钠 (分析纯, 国药集团化学试剂有限公司); 聚 4-苯乙烯磺酸钠 (PSS, 70kD, 美国 Sigma 公司); 若丹明 (RBITC, 美国 Sigma 公司); 尿烷 (含量 99%, 上海至鑫化工有限公司); 羟苯甲酸酯、聚甘油基-4-异硬脂酸、异壬基异壬酸酯、环聚二甲基硅氧烷、鲸蜡基聚二甲基硅氧烷、甲基葡萄糖倍半硬脂酸酯、二辛基苹果酸酯 (含量 98%, 上海日光化学贸易有限公司); CS150NX 超高速离心机 (日本日立公司); 激光共聚焦显微镜 (德国 Leica 公司); TS5136MM 扫描电镜 (捷克 TESCAN 公司); 2010 透射电镜 (日本 JEOL 公司); Zetasizer Nano ZS (英国 Malvern 公司); Mastersizer 2000 (英国 Malvern 公司); SPF-290 分析仪 (美国 Optometrics 公司)。

2 方法和结果

2.1 阳离子 TiO₂ 溶胶的制备^[6] 在冰浴中, 将一定量的 TiCl₄ 逐滴加入 6 mol/L 的盐酸中, 得 0.5 mol/L 的 TiCl₄ 溶液, 然后 80 °C 水浴中恒温搅拌 4 h 后即可得到表面带阳离子的 TiO₂ 溶胶, 120 000 r/min 离心 1 h, 收集, 冻干后备用。如透射电镜图 1 所示, 所制备的 TiO₂ 溶胶颗粒粒径均匀, 用 Zetasizer Nano 粒径仪测得平均粒径为 (4.32 ± 0.79) nm。

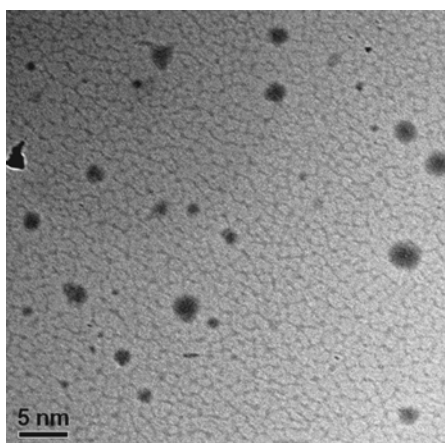


图 1 二氧化钛 (TiO₂) 纳米粒子透射电镜图

2.2 CaCO₃ 粒子的制备^[7,8] 称取 Na₂CO₃ 0.349 8 g 溶于 10 ml 量瓶中, 加入 PSS 0.02 g, 用去离子水稀释至刻度。称取 CaCl₂ 0.366 3 g 溶于 10 ml 量瓶中, 用去离子水稀释至刻度。室温搅拌, 混合两个溶

液, 继续搅拌 10 s, 静置 10 min, 即可得到 CaCO₃ 粒子。离心收集上清液, 碳酸钙粒子用去离子水清洗 3 遍, 备用。Mastersizer 2 000 激光粒度仪测得碳酸钙粒子的粒径为 (3.91 ± 0.62) μm, 表面电位是 (-24.31 ± 1.94) mv。

2.3 (TiO₂/PSS)₃ 包衣的 CaCO₃ 粒子的制备 精密称取 2.1 项下冻干后的 TiO₂ 纳米粒子一定量后, 溶于蒸馏水中配成 1 mg/ml (含 0.5 M NaCl) 的溶液。称取适量的 CaCO₃ 粒子置于 TiO₂ 溶液中, 保持 CaCO₃ 粒子悬浮, 80 w 功率超声吸附 15 min 后, 离心去除上层多余的 TiO₂ 溶胶液体, 并用去离子水清洗 3 遍。再加入 1 mg/ml 的 PSS 水溶液 (含 0.5 M NaCl), 同样方法超声吸附, 离心, 洗涤后, 得到 (TiO₂/PSS) 包裹的 CaCO₃ 微囊。重复上述操作 2 次, 即可得到 (TiO₂/PSS)₃ 包衣的 CaCO₃ 粒子。

2.4 空心 (TiO₂/PSS)₃ 微囊的制备 配制 0.2 mol/L 的 EDTA 溶液 15 ml, 将上述制备的 (TiO₂/PSS)₃ 包衣的 CaCO₃ 粒子稀释至 10 ml, 在磁力搅拌下将 EDTA 溶液缓慢滴加到 (TiO₂/PSS)₃ 包衣的 CaCO₃ 混悬液中, 待反应完全后, 离心除去上清液, 去离子水清洗 3 遍, 冷冻干燥可得到二氧化钛纳米粒子包裹的空心微囊, 测得平均粒径是 (5.46 ± 1.05) μm, 并且分布均匀, 见图 2。

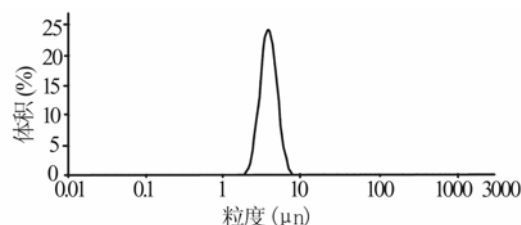


图 2 空心 (TiO₂/PSS)₃ 微囊粒径分布图

2.5 微囊中 TiO₂ 载药量的测定 在 TiO₂ 纳米粒子包裹 CaCO₃ 核心的 3 次包衣过程中, 收集所有超声吸附后的多余 TiO₂ 液体和去离子水洗液, 120 000 r/min 离心 1 h, 冻干, 精密称量, 得到未吸附于 CaCO₃ 粒子表面上的 TiO₂ 的质量。微囊中 TiO₂ 的载药量用以下公式计算:

$$\text{微囊中 TiO}_2 \text{ 载药量} \% = \frac{\text{3 次包衣过程中 TiO}_2 \text{ 总投药量} - \text{未吸附在 CaCO}_3 \text{ 粒子上的 TiO}_2 \text{ 的量}}{\text{所得 (TiO}_2 \text{/PSS)}_3 \text{ 微囊的质量}} \times 100\%$$

本研究中 3 次包衣过程中 TiO₂ 纳米粒子总投药量为 10 g, 未吸附在 CaCO₃ 粒子上的 TiO₂ 的残余量 3.6 g, 所得二氧化钛聚电解质微囊 21.33 g, 即微囊中 TiO₂ 载药量为 30%。

2.6 (TiO₂/PSS)₃ 微囊形态及电位变化 在逐层

包衣过程中,跟踪测定粒子表面电位,如图3所示粒子表面电位呈正负交替变化。在扫描电镜下观察碳酸钙粒子(TiO_2/PSS)₃包衣后,表面粗糙(图4A)。除核后由于扫描电镜的高真空状态,使中空微囊褶皱、凹陷(图4B)。用RBITC标记PSS后,同样方法制备($\text{TiO}_2/\text{PSS-RBITC}$)₃微囊,均匀分散于去离子水中,在共聚焦显微镜下观察,如图5所示,可见红色衣层的微囊,形态圆整,囊层均匀。

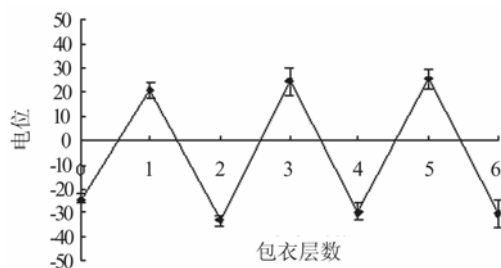


图3 TiO_2/PSS 包衣过程中,粒子表面电位变化图

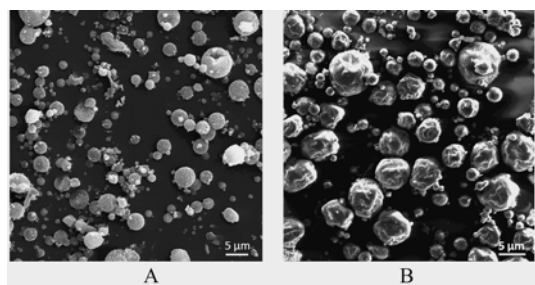


图4 扫描电镜图

A-(TiO_2/PSS)₃包衣的 CaCO_3 微囊;
B-去除 CaCO_3 核心的(TiO_2/PSS)₃空心微囊

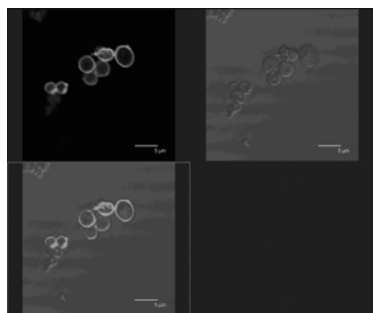


图5 空心(TiO_2/PSS)₃微囊的激光共聚焦显微镜图

2.7 防晒霜的制备

2.7.1 空白防晒霜基质的制备 ①室温条件下将尿烷2.5 g加入水51.07 g中溶解得A备用;②将氯化钠0.5 g、羟苯甲酸酯0.6 g预混后加入A得B备用;③取霜剂辅料聚甘油基-4-异硬脂酸酯5 g、异壬基异壬酸酯6 g、环聚二甲基硅氧烷7.5 g、鲸蜡基聚二甲基硅氧烷3 g、甲基葡萄糖倍半硬脂酸酯0.5 g

和二辛基苹果酸酯2 g,混匀,加热至75℃后冷却至65℃匀化得C;④将②制得的B加入C中,即得。

2.7.2 普通 TiO_2 防晒霜的制备 ①室温条件下将尿烷2.5 g加入水51.07 g中溶解得A备用;②将氯化钠0.5 g、羟苯甲酸酯0.6 g预混后加入A得B备用;③取霜剂辅料聚甘油基-4-异硬脂酸酯5 g、异壬基异壬酸酯6 g、环聚二甲基硅氧烷7.5 g、鲸蜡基聚二甲基硅氧烷3 g、甲基葡萄糖倍半硬脂酸酯0.5 g和二辛基苹果酸酯2 g,混匀,加热至75℃后冷却至65℃;④取2.1项下 TiO_2 纳米粒子6.40 g,加入③中匀化得C;⑤将②制得的B加入C中,即得。

2.7.3 含 TiO_2 微囊防晒霜的制备 ①室温条件下将尿烷2.5 g加入水51.07 g中溶解得A备用;②将氯化钠0.5 g、羟苯甲酸酯0.6 g预混后加入A得B备用;③取霜剂辅料聚甘油基-4-异硬脂酸酯5 g、异壬基异壬酸酯6 g、环聚二甲基硅氧烷7.5 g、鲸蜡基聚二甲基硅氧烷3 g、甲基葡萄糖倍半硬脂酸酯0.5 g和二辛基苹果酸酯2 g,混匀,加热至75℃后冷却至65℃;④取2.4中的二氧化钛聚电解质微囊21.33 g(微囊中 TiO_2 载药量为30%,即含有6.40 g TiO_2),加入③中匀化得C;⑤将②制得的B加入C中,即得。

2.8 防晒霜系数分析仪测定二氧化钛微囊防晒霜的 SPF 值 在 SPF-290 分析系统上先描绘出一条载体的空白本底曲线。然后用点样器在透明膜上均匀点上 $2 \text{ mg}/\text{cm}^2$ 的样品,晾干后由 SPF-290 分析系统随机选择透明膜上5点测试,描绘出5条光波长,即单色光防护指数曲线,计算测试结果,得出 SPF 值及标准差,每个样品重复分析5次,分别得到普通 TiO_2 防晒霜、微囊防晒霜、空白防晒霜基质的 SPF 值,如表1所示。结果显示,含 TiO_2 微囊防晒霜的防晒性能明显优于普通 TiO_2 防晒霜($P < 0.05$)。

表1 不同防晒霜 SPF 值的测定结果($n=5$)

样品	SPF 实测值
普通 TiO_2 防晒霜	18.44 ± 3.79
微囊防晒霜	$30.31 \pm 2.56^{1)}$
空白防晒霜基质	2.27 ± 0.26

¹⁾ $P < 0.05$,与普通 TiO_2 防晒霜相比。

3 讨论

本文制备了一种含有纳米二氧化钛的微囊防晒霜,二氧化钛作为聚电解质微囊的囊壁,使纳米二氧化钛的粒径减小至5 nm以下,远远小于现有应用中的30~100 nm,对紫外线的反射、散射量以及可见光的透过率都大大增加。聚电解质逐层组装成囊方法,操作简单,条件温和,所得微囊大小及囊壁厚度可以根据各种需要灵活调控,在药物传递系统、组织

工程、保护大分子活性等各个方面有着突出的贡献, 将这一技术利用在化妆品行业中, 必将能发挥其重要的作用。

本文中纳米二氧化钛颗粒是以聚电解质微囊的形式存在的, 分散效果好, 无团聚现象, 透气效果好, 不会堵塞毛孔, 实验证明相比传统防晒霜防晒效果要好的多; 同时小粒径的二氧化钛颗粒也具有很好的美白效果, 所以二氧化钛微囊防晒霜是一种性能优良的新型防晒霜, 有望得到进一步的开发和应用。

【参考文献】

- [1] Toutou E, Godin B. Skin nonpenetrating sunscreens for cosmetic and pharmaceutical formulations[J]. Clin Dermatol, 2008, 26(4):375.
- [2] Sadrieh N, Wokovich AM, Gopee NV, et al. Lack of significant dermal penetration of titanium dioxide from sunscreen formulations containing nano-and submicron-size TiO₂ particles[J]. Toxicol Sci, 2010, 115(1):156.
- [3] Ai H. Layer-by-layer capsules for magnetic resonance imaging and drug delivery[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2011, 63(9):772.
- [4] Detzel CJ, Larkin AL, Rajagopalan P. Polyelectrolyte multilayers in tissue engineering[J]. Tissue Eng Part B Rev, 2011, 17(2):101.
- [5] Boudou T, Crouzier T, Ren K, et al. Multiple functionalities of polyelectrolyte multilayer films: new biomedical applications[J]. Adv Mater, 2010, 22(4):441.
- [6] 张晟卯, 张治军, 党鸿辛, 等. 磺化聚苯乙烯/二氧化钛有序交替纳米复合多层膜的制备、结构表征及其微观摩擦学行为[J]. 河南大学学报, 2003, 3(1):38.
- [7] Sukhorukov GB, Volodkin DV, Gunther AM, et al. Porous calcium carbonate microparticles as templates for encapsulation of bioactive compounds[J]. J Mater Chem, 2004, 14(14):2073.
- [8] Wang CY, He CY, Tong Z, et al. Combination of adsorption by porous CaCO₃ microparticles and encapsulation by polyelectrolyte multilayer films for sustained drug delivery[J]. Int J Pharm, 2006, 308(1-2):160.
- [收稿日期]2011-08-22
[修回日期]2011-11-01
-
- (上接第24页)
- [13] Saha S, Seth S, Moorthy JN. Functionalized proline with double hydrogen bonding potential: highly enantioselective michael addition of carbonyl compounds to b-nitrostyrenes in brine[J]. Tetrahedron Lett, 2010, 51: 5281.
- [14] Yang H, Mahapatra S, Cheong PHY, et al. Highly stereoselective and scalable anti-aldol reactions using N-(p-Dodecylphenyl-sulfonyl)-2-pyrrolidincarboxamide: scope and rigins of stereoselectivities[J]. J Org Chem, 2010, 75:7279.
- [15] Wei SW, Yalalov DA, Tsogoeva SB, et al. New highly enantioselective thiourea-based bifunctional organocatalysts for nitro-michael addition reactions[J]. Catalysis Today, 2007, 121: 151.
- [16] Demir AS, Eymur S. Self-assembly of organocatalysts for the enantioselective michael addition of aldehydes to nitroalkenes[J]. Tetrahedron: Asymmetry, 2010, 21: 112.
- [17] Lu AD, Gao P, Wu Y, et al. Highly enantio-and diastereoselective michael addition of cyclohexanone to nitroolefins catalyzed by a chiral glucose-based bifunctional secondary amine-thiourea catalyst[J]. Org Biomol Chem, 2009, 7: 3141.
- [18] Tsogoeva SB, Jagtap SB, Ardemasova ZA, et al. Ardemasovab 4-trans-Amino-proline based di-and tetrapeptides as organic catalysts for asymmetric C-C bond formation reactions[J]. Tetrahedron: Asymmetry, 2006, 17: 989.
- [19] Chen FB, Huang S, Zhang H, et al. Proline-based dipeptides with two amide units as organocatalyst for the asymmetric aldol reaction of cyclohexanone with aldehydes[J]. Tetrahedron, 2008, 64: 9585.
- [20] Wu FC, Da CS, Du ZX, et al. N-Primary-Amine-Terminal γ -Turn tetrapeptides as organocatalysts for highly enantioselective aldol reaction[J]. J Org Chem, 2009, 74: 4812.
- [21] Agarwal J, Peddinti RK. Asymmetric michael addition catalysed by sugar-based prolinamides in solvent-free conditions[J]. Tetrahedron Lett, 2011, 52: 117.
- [22] Dinér P, Amedjkouh M. Aminophosphonates as organocatalysts in the direct asymmetric aldol reaction: towards syn selectivity in the presence of Lewis bases[J]. Org Biomol Chem, 2006, 4: 2091.
- [23] Tan B, Zeng XF, Lu Y, et al. Rational design of organocatalyst: highly stereoselective michael addition of cyclic ketones to nitroolefins[J]. Org Lett, 2009, 11: 1927.
- [24] Xu DZ, Liu YJ, Hui Li, et al. A new kind of organophosphorus compounds as an efficient catalyst for asymmetric C-C bond formation reactions[J]. Tetrahedron, 2010, 66: 8899.
- [25] Luo S, Mi X, Zhang L, et al. Functionalized chiral Ionic Liquids as highly efficient asymmetric organocatalysts for michael addition to nitroolefins[J]. Angew Chem Int Ed, 2006, 45: 3093.
- [26] Xu DZ, Liu YJ, Shi S, et al. Chiral quaternary alkylammonium ionic liquid [Pro-dabco][BF₄]: as a recyclable and highly efficient organocatalyst for asymmetric michael addition reactions[J]. Tetrahedron: Asymmetry, 2010, 21: 2530.
- [27] Fu YQ, An YJ, Liu WM, et al. Highly diastereo-and enantioselective direct aldol reaction catalyzed by simple amphiphilic proline derivatives[J]. Catal Lett, 2008, 124: 397.
- [28] Kristensen TE, Kristian V, Jakobsen MG, et al. A general approach for preparation of polymer-supported chiral organocatalysts via acrylic copolymerization[J]. J Org Chem, 2010, 75: 1620.
- [29] Prasetyanto EA, Khan NH, Seo HU, et al. Asymmetric epoxidation of α , β -unsaturated ketones over heterogenized chiral proline diamide complex catalyst in the solvent-free condition[J]. Top Catal, 2010, 53: 1381.
- [收稿日期]2011-01-20
[修回日期]2011-05-20