

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.19.010

一种消毒喷膜剂的制备工艺研究*

鞠博¹,唐华²,唐倩^{3,4},张雪^{3,4,△},兰作平^{3,4},谈利红^{3,4}

(1. 国家卫生健康委能力建设和继续教育中心,北京 100044; 2. 重庆市食品药品检验检测研究院,重庆 401121; 3. 重庆医药高等专科学校,重庆 401331; 4. 重庆市药物制剂工程技术研究中心,重庆 401331)

摘要:目的 拟开发一种含植物提取物治疗烧烫伤皮肤的喷膜剂。**方法** 采用单因素设计试验,筛选成膜材料聚乙烯吡咯烷酮(PVP-K30)、羟丙甲纤维素(HPMC)及乙醇体积分数;采用正交试验设计,以PVP-K30、HPMC及乙醇体积分数为考察因素,以喷出状态、流失性及成膜时间为考察指标,优化喷膜剂的制备工艺,通过喷膜剂的性状、成膜时间、酸碱度、透气性、吸湿性等指标对其质量进行评价。**结果** 该喷膜剂最优处方为6% PVP-K30、0.2% HPMC及42%乙醇;性状为无色澄清液体,气味芳香;平均pH为5.87;平均透气性为16.65%;平均吸湿性为14.98%;平均成膜时间为4 min 18 s。**结论** 该制备工艺稳定,方法简单,成膜时间短,喷膜剂呈雾状喷出,同时成膜效果好,其酸碱度、透气性、吸湿性均符合规定。

关键词:烧烫伤;喷膜剂;制备工艺

中图分类号:R932;R283

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)19-0036-04

Preparation Process of a Disinfection Spray Film

JYU Bo¹, TANG Hua², TANG Qian^{3,4}, ZHANG Xue^{3,4}, LAN Zuoping^{3,4}, TAN Lihong^{3,4}

(1. National Health Commission Capacity Building and Continuing Education Center, Beijing, China 100044; 2. Chongqing Institute for Food and Drug Control, Chongqing, China 401121; 3. Chongqing Medical and Pharmaceutical College, Chongqing, China 401331; 4. Chongqing Engineering Research Center of Pharmaceutical Sciences, Chongqing Medical and Pharmaceutical College, Chongqing, China 401331)

Abstract: **Objective** To develop a disinfection spray film containing plant extracts for the treatment of burn and scald skin. **Methods** The concentration of polyvinylpyrrolidone (PVP-K30), hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) and ethanol were selected by single factor design. The orthogonal test design was used to optimize the preparation process of the spray film agent, taking the concentration of PVP-K30, HPMC and ethanol as the investigation factor, the spray state, the loss and the film forming time as the investigation indexes. The quality of the spray film was evaluated by its properties, time of film formation, pH, permeability and hygroscopicity. **Results** The optimal formulation of the spray film was: 6% PVP-K30, 0.2% HPMC and 42% ethanol, the properties of the spray were colorless and clear liquid with fragrant smell, the average pH was 5.87, the average permeability was 16.65%, the average hygroscopicity was 14.98%, the average film forming time was 4 min 18 s. **Conclusion** The preparation process is stable, the method is simple, the film-forming time is short, the film-forming effect is foggy; besides, the film-forming effect number, its pH, permeability and hygroscopicity meet the requirements.

Key words: burn and scald; spray film agent; preparation process

中药治疗烧烫伤的作用机制,与促进组织生长因子分泌及释放、减轻炎症反应、调控胶原的合成及代谢、促进上皮细胞增殖、清除氧自由基、调节纤维结合蛋白及创面微量元素功能等^[1-3]相关。在烧伤治疗中,存在创面疼痛、进行性坏死、易感染、瘢痕愈合等难题,开发新型、高效的烧伤药物是亟待解决的问题。本研究中,以紫草^[4]³⁴⁰、灰毡毛忍冬^[4]³⁰、花椒^[4]¹⁵⁹、冰片^[4]¹⁴⁶、响铃草,以及国家标准《酚类消毒剂卫生要求》(GB27947-2011)中收录的对氯间二甲苯酚,与聚乙烯吡咯烷酮等成膜材料进行配伍,制成喷膜剂,为中药在治疗烧烫伤的临床应用及开发提供参考。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

TYHD-600型超声波清洗器(昆山市超声仪器有

限公司,功率为100 W,频率为20/40 kHz);HH-6D型数显恒温水浴锅(江苏凯航仪器有限公司);JV711-DS-673型称量秤(北京中西远大科技有限公司,量程为3 kg/1 g,1/3 000双量程);Ti-S型倒置荧光显微镜(日本尼康公司);DZF-6020型真空干燥箱(上海今友试验设备有限公司);HY3585型喷雾瓶(广州禄裕包装制品有限公司);其他试验装置如量筒、烧杯等均为实验室常用设备。

1.2 试药

紫草(亳州市淞源堂药业有限公司,批号为308);灰毡毛忍冬(安康康元医药科技有限公司,批号为30070);响铃草(保定仙德中药销售有限公司,批号为0241);花椒(汉源县康源调味食品厂);冰片(源叶生物公司,CAS号为464437);对氯间二甲苯酚(福建佑齐易

*基金项目:重庆市自然科学基金[cstc2018jcyjAX0816];重庆市教育委员会科学技术研究项目[KJQN201802803];重庆市卫生健康委中医药科技项目[ZY201702129, ZY201802053];重庆市卫生健康委员会“十三五”市级中医药重点学科《中药药剂学》建设项目[渝中区[2018]43号];重庆医药高等专科学校校级科研计划项目[ygz2018307]。

第一作者:鞠博,男,大学本科,主要从事临床药师培训, (电子邮箱)13311032996@163.com。

△通信作者:张雪,女,硕士研究生,副研究员,研究方向为中药制剂, (电子邮箱)181587343@qq.com。

医药贸易有限公司, CAS 号为 88040); 羟丙甲纤维素 (HPMC, 武汉润兴源科技有限公司, 批号为 HPMC400); 聚乙烯吡咯烷酮(PVP-K30, 常州市海拓实验仪器有限公司, CAS 号为 9003398); 其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 药材提取

根据前期试验基础, 对相关药材进行提取, 得相应紫草提取液、灰毡毛忍冬提取液、响铃草提取液, 过滤, 滤液和花椒挥发油作为喷膜剂的组成部分, 备用。

2.2 喷膜剂制备

采用 95% 乙醇溶解对氯间二甲苯酚和冰片, 混合, 将混合液与紫草、灰毡毛忍冬、响铃草药物滤液和花椒挥发油搅拌均匀, 静置 24 h, 滤过, 离心分离, 收集滤液, 调整至 1 000 mL (乙醇体积分数为 40% ~ 45%), 混合, 将 PVP-K30 和 HPMC 在搅拌下加入, 制成喷膜剂, 进一步进行成膜性测试。

2.3 成膜材料选择

PVP-K30 体积分数筛选: 将可变因素进行控制, 将 HPMC 体积分数设为 0.5%, 乙醇体积分数设为 43%, PVP-K30 体积分数分别设为 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 以喷膜剂喷出状态、流失性、成膜时间为评价指标, 筛选 PVP-K30 的较佳体积分数。结果见表 1。可见, PVP-K30 的体积分数为 6% 时, 成膜时间为 4 min 20 s, 喷膜剂以雾状喷出, 相对效果较好; PVP-K30 的体积分数分别为 5% 和 7% 时, 流失性也小, 成膜时间分别为 5 min 13 s 和 4 min 47 s, 呈雾状喷出, 效果也较好, 表明 PVP-K30 体积分数选择范围为 5% ~ 7%。

表 1 不同体积分数 PVP-K30、HPMC、乙醇对喷膜剂喷出状态、流失性及成膜时间的影响

成膜材料	体积分数	喷出状态	流失性	成膜时间	成膜材料	体积分数	喷出状态	流失性	成膜时间
PVP-K30	3%	线状	大	5 min 24 s	HPMC	0.4%	雾状	小	4 min 58 s
	4%	雾状	大	5 min 18 s		0.5%	雾状	小	5 min 32 s
	5%	雾状	小	5 min 13 s		0.6%	线状	大	6 min 3 s
	6%	雾状	小	4 min 20 s	乙醇	40%	线状	大	6 min 3 s
	7%	雾状	小	4 min 47 s		41%	雾状	小	5 min 27 s
	8%	雾状	小	6 min 20 s		42%	雾状	小	4 min 18 s
HPMC	0.1%	雾状	小	5 min 21 s		43%	雾状	小	4 min 37 s
	0.2%	雾状	小	4 min 23 s		44%	雾状	小	5 min 3 s
	0.3%	雾状	小	4 min 12 s		45%	雾状	大	6 min 11 s

HPMC 体积分数筛选: 对可变因素进行控制, 将 PVP-K30 的体积分数设为 6%, 乙醇的体积分数设为 43%, HPMC 的体积分数分别设为 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 以喷膜剂喷出状态、流失性、成膜时间为评价指标, 筛选 HPMC 的较佳体积分数。结果见表 1。可见, HPMC 的体积分数为 0.3% 时, 成膜时间为 4 min 12 s, 喷膜剂以雾状喷出, 相对效果较

好; HPMC 的体积分数分别为 0.2% 和 0.4% 时, 流失性也小, 成膜时间分别为 4 min 23 s 和 4 min 58 s, 也呈雾状喷出, 效果也较好, 表明 HPMC 体积分数选择范围为 0.2% ~ 0.4%。

乙醇体积分数筛选: 对可变因素进行控制, 将 PVP-K30 的体积分数设为 6%, HPMC 的体积分数设为 0.3%, 乙醇的体积分数分别设为 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 以喷膜剂喷出状态、流失性、成膜时间为评价指标, 筛选乙醇的较佳体积分数。结果见表 1。可见, 乙醇的体积分数为 42% 时, 成膜时间为 4 min 18 s, 喷膜剂以雾状喷出, 效果相对较好; 乙醇的体积分数分别为 43% 和 44% 时, 流失性也小, 成膜时间分别为 4 min 37 s 和 5 min 3 s, 呈雾状喷出, 效果也较好, 表明乙醇体积分数选择范围为 42% ~ 44%。

2.4 喷膜剂制备工艺的正交试验

试验设计: 在单因素试验基础上, 考察影响较大的 PVP-K30 体积分数 (因素 A)、HPMC 体积分数 (因素 B)、乙醇体积分数 (因素 C) 3 个因素的水平, 选择 PVP-K30 体积分数分别为 5%, 6%, 7%, HPMC 体积分数分别为 0.2%, 0.3%, 0.4%, 乙醇体积分数分别为 42%, 43%, 44%。采用 3 因素 3 水平正交试验, 对上述 3 个因素进行优化。详见表 2。

表 2 正交试验因素水平表 (%)

水平	因素 A	因素 B	因素 C
-1	5	0.2	42
0	6	0.3	43
1	7	0.4	44

试验结果: 采用 Design-Expert 8.0.6 软件对试验数据进行回归分析, 并以喷出状态、流失性、成膜时间为考察指标, 优化喷膜剂的制备工艺。结果见表 3 和表 4。

结果分析: 因素 A 的差异有统计学意义; 因素 B 无差异; 因素 C 有影响, 但差异无统计学意义。即影响喷膜剂的因素主次为因素 A > 因素 C > 因素 B。因此, 得出最佳制剂组成为 6% PVP、0.2% HPMC、42% 乙醇。

2.5 质量评价

根据正交试验优化得出的最佳工艺处方制备 3 批样品 (批号分别为 CKSF1, CKSF2, CKSF3) 进行重复验证试验, 考察样品的性状、成膜时间、酸碱度、透气性、吸湿性等, 对样品进行质量评价。

性状: 本品为无色澄清液体, 气味芳香。

酸碱度: 参照 2015 年版《中国药典 (一部)》规定 pH 测定方法^[4], 分别测定 3 批样品 (批号分别为 CKSF1, CKSF2, CKSF3) 的 pH。结果见表 5。样品的药液 pH 的平均值为 5.87, 而人体的正常皮肤表面 pH 为 5.0 ~ 7.0, pH 平均值为 5.87, 因此药液不会因自己本身的酸碱度导致皮肤刺激。

表3 喷膜剂的正交试验结果

序号	因素A	因素B	因素C	喷出状态	流失性	成膜时间
1	1	0	1	雾状	小	4 min 42 s
2	-1	1	0	雾状	小	4 min 54 s
3	0	1	1	雾状	小	4 min 38 s
4	1	-1	0	雾状	小	4 min 32 s
5	0	0	0	雾状	小	4 min 22 s
6	1	1	0	雾状	小	4 min 43 s
7	0	1	-1	雾状	小	4 min 31 s
8	0	-1	-1	雾状	小	4 min 10 s
9	0	0	0	雾状	小	4 min 17 s
10	-1	-1	0	雾状	小	5 min 12 s
11	-1	0	-1	雾状	小	5 min 01 s
12	0	-1	1	雾状	小	4 min 44 s
13	0	0	0	雾状	小	4 min 15 s
14	-1	0	1	雾状	小	4 min 56 s
15	0	0	0	雾状	小	4 min 26 s
16	0	0	0	雾状	小	4 min 18 s
17	1	0	-1	雾状	小	4 min 29 s

表4 正交试验方差分析结果

因素	离差平方和	自由度	F比	F临界值	P值
模型	1.250	6	0.210	4.05	0.025 5
A	0.500	2	0.500	9.71	0.010 9*
B	0.093	2	1.630	1.63	0.150 2
C	0.245	2	0.245	4.66	0.052 1
误差	0.080	2			

表5 3批样品pH测试结果

批号	pH(1)	pH(2)	pH(3)	$\bar{X}$
CKSF1	5.87	5.85	5.88	5.87
CKSF2	5.86	5.87	5.86	5.86
CKSF3	5.87	5.88	5.85	5.88

透气性:要保证皮肤毛孔正常运转,就要保证样品的透气性。参照文献[5],分别取10 mL试管2个,烘干(标记为1号和2号),分别向2个试管中各加入1.0 g无水 Na_2SO_4 ,同时称定总质量。将样品喷撒后形成的膜裁剪为适宜大小,对1号试管进行封口,置饱和NaCl溶液中,室温下静置过夜,24 h后取出,除掉封口的药膜,然后进行称量,记录。平行3次,取平均值。以只加无水 Na_2SO_4 的2号试管作为空白对照。 $\text{透气性}(\%) = (M_2 - M_1) / (M_4 - M_3) \times 100\%$ 。其中, M_1 为1号试管与无水 Na_2SO_4 的质量, M_2 为透气24 h后1号试管与无水 Na_2SO_4 的质量, M_3 为2号试管与无水 Na_2SO_4 的质量, M_4 为透气24 h后2号试管与无水 Na_2SO_4 的质量。结果见表6。可见,膜的平均透气性为16.65%。

吸湿性:喷膜剂的吸湿有利于膜中药物的释放,因此,要考察药品的吸湿性。取10 mL试管,烘干,称定质

表6 透气性测试结果

编号	$M_1(\text{g})$	$M_2(\text{g})$	$M_3(\text{g})$	$M_4(\text{g})$	透气性(%)	$\bar{X}(\%)$
1	5.807 1	5.810 2	6.424 1	6.443 4	16.13	
2	5.234 6	5.238 7	5.807 3	5.832 7	16.18	16.65
3	5.687 2	5.692 1	6.253 4	6.281 3	17.65	

量。将样品喷撒后形成的膜裁剪为边长(d)为1 cm的正方形,置试管口,在40℃恒温干燥箱中干燥至恒重,记录其总质量。将其放入饱和NaCl溶液中,室温静置过夜,24 h后取出,称定质量。平行测3组数据,取平均值。 $\text{吸湿性}(\%) = (M_2 - M_1) / (M_1 - M) \times 100\%$ 。其中, M 为空试管质量, M_1 为干燥至恒重的膜与试管的质量, M_2 为24 h后试管与膜的质量。结果见表7。可见,膜的平均吸湿性为14.98%。

表7 吸湿性测试结果

编号	$M(\text{g})$	$M_1(\text{g})$	$M_2(\text{g})$	吸湿性(%)	$\bar{X}(\%)$
1	5.591 3	5.620 1	5.624 3	14.66	
2	5.634 1	5.664 7	5.668 9	13.72	14.98
3	6.248 9	6.272 5	6.276 4	16.57	

成膜时间:在温度保持在37℃条件下,将3份喷膜剂喷涂在载玻片上(76 mm×26 mm),当药膜不在沾手时停止观察,记录3份喷膜剂喷涂的成膜时间。结果见表8。可见,喷膜剂的平均成膜时间为4 min 18 s。

表8 成膜时间测试结果

批号	成膜时间	$\bar{X}$
CKSF1	4 min 17 s	
CKSF2	4 min 23 s	4 min 18 s
CKSF3	4 min 15 s	

3 讨论

目前,对于烧烫伤的治疗,均以西药为主,其在烧烫伤治疗过程中运用广泛,也有一定的疗效,但不良反应明显^[1]。磺胺嘧啶银虽有抗菌效果,但长期使用易导致全身并发症(如肾毒性等)^[6]。中药对轻、中度烧烫伤都有一定治疗效果,不仅药源丰富、配制简单、价格低廉、疗效显著,同时还有丰富的剂型^[7],如湿润烧伤膏、愈宁舒烧烫伤膏等,但存在炎症反应、伤口细菌滋生、患处疼痛异常等问题。

喷膜剂是结合膜剂与喷雾剂等新型给药剂型优点的一种透皮制剂,以液体形式存在,使用时,喷在伤口表面,在伤口表面快速形成一层透气性良好的药膜,不仅可延长药物在伤口的作用时间,提高药效;同时,还对伤口有抑菌、抗炎及保护作用^[8]。吕翠叶等^[9]报道,壳聚糖生物膜护伤喷膜剂在促进伤口愈合方面疗效较好。中药喷膜剂的制备方法是采用适当的方法提取及纯化得到主要药效成分,再加入适当的成膜材料及辅料混合制备而成,制备过程较简单,但对于喷膜剂的质量评价无统