

· 论 著 ·

# 创面用复方喷雾膜剂的制备及其性质研究

王超君<sup>1</sup>, 谷 娜<sup>1</sup>, 孙义峰<sup>1</sup>, 朱羞阳<sup>2</sup>, 陈 博<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的 研制创面用复方喷雾膜剂(compound spraying film, CSF), 并进行质量评价。方法 采用物理混合法制备 CSF, 评价其成膜性能和机械性能; 以 HPLC 法测定其含量和释药行为; 建立大鼠创面模型, 评价其创面愈合效果。结果 CSF 的成膜温度为  $(30 \pm 2)^\circ\text{C}$ , 成膜时间为  $(29 \pm 6)\text{s}$ , 机械性质良好。CSF 含人参皂苷(Gr1)  $(5.82 \pm 0.08)\text{mg/g}$ , 体外释药以骨架溶蚀为主, 释药动力学符合零级方程和 Ritger-Peppas 方程特征。CSF 用于治疗大鼠背部机械创伤, 愈合百分率均显著高于复方水溶液组和空白喷雾膜剂组( $P < 0.05$ )。结论 CSF 使用方便, 性质优良, 促愈效果明显, 具有良好的应用前景。

**[关键词]** 复方喷雾膜剂; 创面治疗; 制备和评价

**[中图分类号]** R917; TQ463 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2013.06.008

## Preparation and valuation of compound spraying film for wound

WANG Chao-jun<sup>1</sup>, GU Na<sup>1</sup>, SUN Yi-feng<sup>1</sup>, ZHU Xiu-yang<sup>2</sup>, CHEN Bo<sup>1</sup>. 1. Hangzhou Sanatorium of Nanjing Military Region, Hangzhou, Zhejiang 310007, China; 2. Air force Hangzhou Aviation Medicine Assessment and Training Center, Hangzhou, Zhejiang 310013, China

**[Abstract]** **Objective** To prepare and evaluate a novel compound spraying film (CSF) for wound. **Methods** CSF was prepared by physical mixing method, and filming ability and mechanical character were evaluated. The content and drug release behavior of CSF were determined by HPLC method. Rat wound model was established to evaluate the therapeutic effect. **Results** Its temperature of filming was  $(30 \pm 2)^\circ\text{C}$ , time of filming was  $(29 \pm 6)\text{s}$  and its mechanical character was fine. The content of Rg1 was  $(5.82 \pm 0.08)\text{mg/g}$ . The drug release mechanism was erosion, and the drug release kinetics fitted zero order and Ritger-Peppas equations. The healing percentage in CSF group was higher than control groups( $P < 0.05$ ). **Conclusion** CSF was user-friendly and effective for wound healing. It has a good application prospect.

**[Key words]** compound spraying film; wound healing; preparation and evaluation

开发小型便携的创面应急处理药物, 发挥“救治前伸”作用, 是提升战场伤病救治能力的重要保障<sup>[1]</sup>。在自然灾害及安全事故的救治中, 采取及时有效的伤口自救措施, 亦可降低伤残率和死亡率。

三七总皂苷(panax notoginseng Saponins, PNS)含人参皂苷(ginsenoside Rg1, GRg1)和三七皂苷 R1 等单体, 具有止血、抗菌、扩血管和抗氧化等药理作用<sup>[2]</sup>。白及多糖(bletilla striata gelatin, BSG)是一种天然杂多糖, 具有抗菌消炎、消肿生肌等效果<sup>[3]</sup>。

本课题将 PNS 和 BSG 与喷雾膜剂相结合, 制备新型创面用复方喷雾膜剂(compound spraying film, CSF), 并对其性质和疗效进行初步分析, 为进一步研究奠定基础。

## 1 材料与仪器

基金项目: 南京军区杭州疗养院院管课题(2011B03)

作者单位: 1. 310007 浙江杭州 南京军区杭州疗养院; 2. 310013 浙江杭州, 空军杭州航空医学鉴定训练中心

通讯作者: 朱羞阳, E-mail: zhuxiuyang2003@yahoo.com.cn

泊洛沙姆 407(poloxamer 407, P407, 德国 BASF 公司); PNS(云南植物药业有限公司, 批号 HB20121106, 纯度 87%); GRg1 对照品(南京泽朗医药科技有限公司, 纯度 98%); BSG(南京泽朗医药科技有限公司, 批号 ZL20121116, 纯度 51%); 乙腈、甲醇为市售色谱纯。

Agilent 1200 型高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司); Agilent SB-C<sub>18</sub> 分离柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm); BS224S 电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司); 85-2 型数显恒温磁力搅拌器(杭州仪表电机有限公司); SORVALL ST 16R 离心机(美国 Thermo Scientific 公司)。

SD 大鼠 8 只, 体重 200 ~ 230 g, 雌性[浙江医科院, 许可证号 SCXK(浙)20080033]。

## 2 实验方法

**2.1 CSF 的制备** 分别称取 15 g, 18 g, 20 g, 25 g, 29 g P407, 各加蒸馏水至 100 ml 充分搅拌, 得不同浓度的空白胶体溶液。称取 1g BSG 以蒸馏水 100ml 加热溶解, 得 1% BSG 溶液(g/v)。取 10 ml

BSG 溶液,加入 100 ml 空白胶体溶液,搅拌均匀,再加入 2 g PNS 搅拌均匀,灌装于喷瓶中,2~8℃ 冰箱保存备用。

**2.2 成膜性能** 取 2.5 ml CSF 于 10 ml 试管中,置于 10℃ 水浴锅中,每 1 min 升高 1℃,当试管内容物倒置 30 s 不流动时,该温度即为成膜温度。另取 2.5 ml CSF 于 10 ml 试管中,置于 37℃ 水浴锅中,当试管内容物倒置不流动时,所需时间即为成膜时间。

**2.3 机械性能** 取 15 ml CSF 加入自制药膜强度测定装置(图 1)的圆筒内,37℃ 水浴成膜。砝码重 100 g,圆筒直径为 22 mm,探头小圆孔直径为 4 mm。将砝码置探头上,以探头受压下降 2 cm 所需的时间为破碎时间,用以评价药膜的强度<sup>[24]</sup>

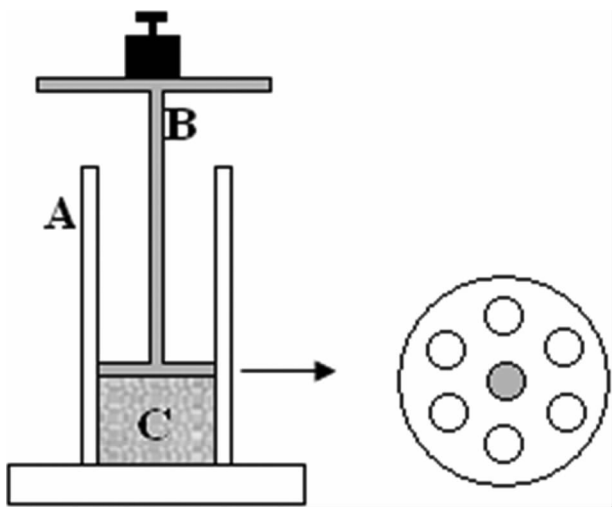


图 1 药膜强度测定装置  
A:圆筒;B:探头;C:药膜

**2.4 含量测定** 用 HPLC 法进行含量测定,流动相为水(A)-乙腈(B)溶液。时间:0~30 min;A: 80%→50%, B: 20%→50%;流速:1.0 ml/min;进样量:10 μl;检测波长:203 nm;柱温:35℃。

精密称取 GRg1 对照品 9.0 mg 置于 10 ml 容量瓶中,加 20% 乙腈溶液稀释定容,得对照品溶液。量取对照品溶液 0.2、0.4、0.8、1.2、1.6、2.0 ml 分置于 5 ml 的容量瓶,用 20% 乙腈溶液稀释定容,用 HPLC 法进行含量测定,进样并记录色谱峰面积。以浓度(mg/ml)为横坐标,以峰面积为纵坐标,用 Excel 软件进行线性回归计算标准曲线。

精密称取 1.2 g CSF 于 25 ml 容量瓶,加入 20% 乙腈溶液溶解定容,3000 r/min,离心半径 9 cm,离心 10 min,取上清液,过滤进样。将峰面积代入标准曲线,得溶液浓度,计算 CSF 中 GRg1 的平均含量。

**2.5 体外溶蚀行为和释药行为** 称取 1.2 g CSF 于 25 ml 量筒中,称总重为 M<sub>0</sub>。置于 37℃ 水浴成膜,采用无膜溶出法<sup>[5]</sup>进行体外溶蚀和释药行为考察。以 5 ml 蒸馏水为溶出介质,37℃ 水浴静置,定时取出全部介质,称剩余重量为 M,补液。按公式 1 计算累积溶蚀百分率(Q<sub>e</sub>)。按 2.4 方法测定各时间取样中 GRg1 的浓度(C<sub>t</sub>),按公式 2 计算累积释放百分率(Q<sub>m</sub>)<sup>[6]</sup>。以时间为横坐标,以 Q<sub>e</sub> 和 Q<sub>m</sub> 为纵坐标,绘制体外经时溶蚀曲线和体外经时释药曲线。

$$Q_e(\%) = \frac{M_0 - M}{1.2} \times 100\%$$

公式 1

$$Q_m(\%) = \frac{5 \times C_t + 5 \times \sum_{n=1}^{t-1} C}{1.2 \times \bar{C}} \times 100\%$$

公式 2

**2.6 体外释药机理** 采用 Excel 软件对 Q<sub>e</sub> 和 Q<sub>m</sub> 进行相关性分析,由相关系数(r)判断关联程度。将经时释药曲线分别用零级方程、一级方程、Higuchi 方程、Ritger-Peppas 方程等进行拟合<sup>[7]</sup>,由 r 判断最佳模型,分析释药机理。

**2.7 实验大鼠药效学评价** 8 只大鼠以乙醚麻醉,8% 硫化钠背部净毛,采用机械切割法在大鼠背部脊柱两侧,制备 4 个圆形创面(直径约 1.8 cm),共制备机械创面 30 个。随机分为 3 组:实验组(给予 CSF)、对照组一(给予复方水溶液)和对照组二(给予空白胶体溶液);每组 10 个创面。各组每天给药一次,每次 1.2 g,无菌凡士林医用纱布包扎,单笼喂养。定时用透明膜沿创缘描记,称重换算面积,计算愈合百分率。

3 实验结果

**3.1 成膜性能和机械性能** 空白胶体溶液的浓度对其成膜温度和成膜时间有明显影响(表 1),随着浓度的增大,成膜温度下降,成膜时间变短。考虑到人体皮肤温度为 30℃ 左右,载药亦可能使体系的成膜温度略有升高,优选浓度为 20% 的空白胶体溶液(成膜温度为 25℃ 左右)进一步制备 CSF。

与 20% 空白胶体溶液相比,实际制备的 CSF 的成膜温度(30±2)℃ 略有升高,成膜时间略有延长(29±6)s,但仍具备临床使用的可行性。破碎时间实测为(125±12)s,提示强度符合使用要求。

表1 空白胶体溶液浓度对CSF成膜性能的影响( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

浓度(% ,g/g)	成膜温度(℃)	成膜时间(s)
15	>40	
18	33 ± 3	100 ± 5
20	25 ± 2	27 ± 5
25	20 ± 2	18 ± 1
29	18 ± 6	<5

3.2 含量测定 GRgl 出峰时间约 10 min,分离度良好(图 2)。标准曲线为: $y = 3312.1x + 5.1187, r = 0.9999$ ,说明在 0.018 ~ 0.360 mg/ml 的浓度范围内,线性良好。实测 CSF 中 GRgl 的含量为(5.82 ± 0.08)mg/g( $n=3$ )。

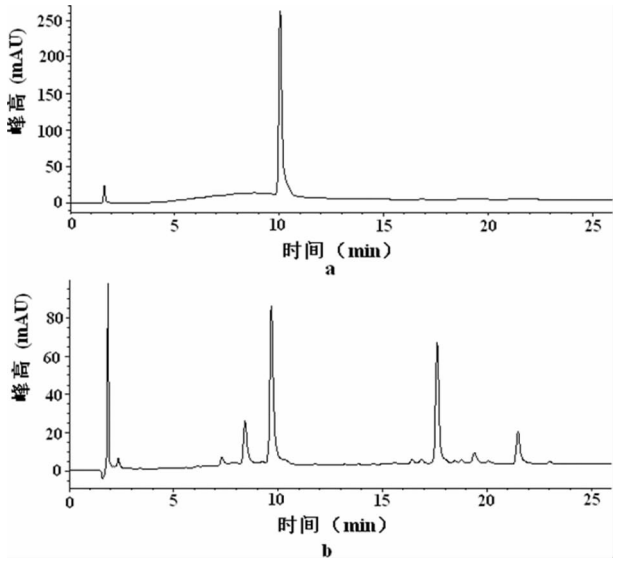


图2 高效液相色谱图  
a:GRgl 对照品;b:CSF

3.3 体外溶蚀行为和释药行为 CSF 的体外经时溶蚀曲线如图 3 所示,12 h 溶蚀超过 30%,溶蚀百分率与时间线性相关。CSF 的体外经时释药曲线如图 4 所示,12 h 释药超过 30%,释药百分率与时间线性相关。

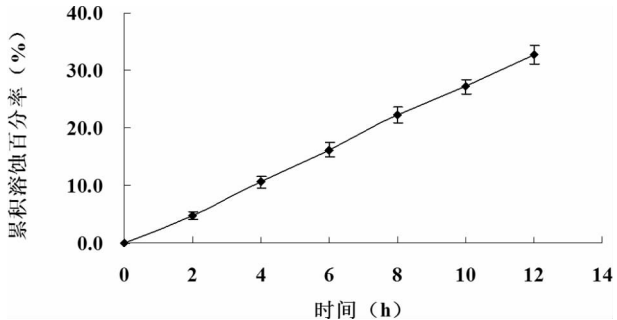


图3 CSF 经时溶蚀曲线( $n=3$ )

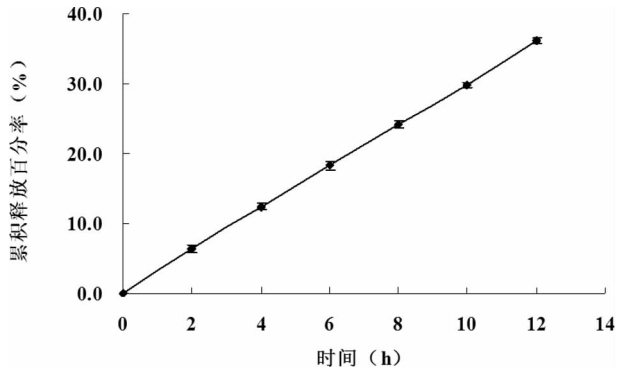


图4 CSF 经时释药曲线( $n=3$ )

3.4 释药行为及机理研究  $Q_e$  和  $Q_m$  的线性方程为  $y = 1.0822x + 0.617, r = 0.9995$ ,说明溶蚀行为和累积释放行为显著相关,CSF 的释放机理主要是溶蚀方式。

将经时释药曲线进行数学模型拟合,结果见表 2。零级方程和 Ritger-Peppas 方程拟合最好, $r$  均达 0.9999。其中 Ritger-Peppas 方程的  $K$  值为 0.966,大于临界值 0.89,证明 PNS 在 CSF 中的释放机理以骨架溶蚀方式为主。

表2 CSF 经时释药曲线的模型拟合

模型	方程	$r$
零级方程	$Q = 0.0299t + 0.0026$	0.9999
一级方程	$\ln(1 - Q) = -0.0161t + 0.0044$	0.9982
Higuchi 方程	$Q = -0.1041t^{1/2} - 0.0459$	0.9584
Ritger-Peppas 方程	$\ln Q = 0.966 \ln t - 1.4878$	0.9999

3.5 药效学评价 各实验组创面愈合百分率的结果见图 5。实验组在各时间的创面愈合率均显著高于两个对照组( $P < 0.05$ ),说明 CSF 对创面治疗效果优于复方药物和空白辅料本身。复方药物水溶液治疗效果不佳的原因是:水溶液易流失,且无缓释效果。

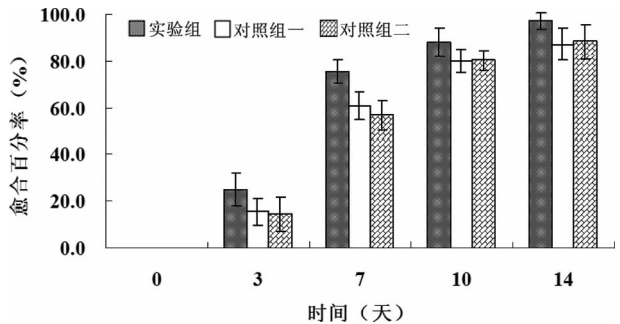


图5 各实验组创面愈合率比较

4 讨论

本课题选用 BSG 和 PNS 为主药制备 CSF,可

明显促进大鼠机械创面的愈合。PNS 的促愈机理可能与 GRg1 等成分促进血管新生和修复组织有关<sup>[8]</sup>。BSG 的促愈机理可能与其促进炎症细胞浸润、成纤维细胞增殖和胶原合成有关<sup>[9]</sup>。本研究结果进一步证明复方成分具有多靶点效应,对创面治疗有独特的优势,与已有研究结果<sup>[10]</sup>吻合。战场环境恶劣,创面易感染各种致病菌,虽然 PNS 和 BSG 本身具有抗菌作用<sup>[11-12]</sup>,但所制 CSF 的抗菌效果能否抵御恶劣环境还有待考证,必要时可添加五倍子、黄连等抗菌成分<sup>[13]</sup>,以适应战时的需要。

本课题选用 P407 为成膜材料制备 CSF,具有缓释长效作用,大鼠药效学实验结果明显优于复方水溶液对照组。借助 P407 的反向温敏特性<sup>[14]</sup>,自制 CSF 的成膜温度为 30 ℃。即在 25 ℃ 常温呈液态,可喷雾给药,浸润创口深部;体表温度 30 ℃ 即可使溶液迅速固化成膜,避免流失。自制 CSF 的成膜不依赖有机溶剂挥发,无刺激,且生物相容性好。美国已开发的喷雾膜剂 Costasis syringe,内含牛结缔组织胶原蛋白和凝血酶,喷于创面自动形成胶膜,具有凝血、包扎、促愈合等功能<sup>[15]</sup>。我国应结合中药优势,加强此类新剂型开发,以更好地平战结合为军民服务。

【参考文献】

[1] 蒋建新,李 磊.战伤创伤救治新进展与展望[J].解放军医学杂志,2010,35(7):781-784.  
[2] 刘 辰,郑 惠.三七总皂苷的研究进展[J].中国医药指南,2012,16(10):71-74.  
[3] 赵文昌,宋丽军,许健煌.天然高分子白芨多糖在药物制备中

的应用[J].今日药学,2010,20(3):2-3.  
[4] 徐玉红,李 东,王蔓琳,等.壳聚糖对温敏性原位凝胶基质体外流变学特性的影响[J].中国药业,2007,16(13):4-5.  
[5] 徐亚静,胡容峰,尹 辉,等.加替沙星 pH 敏感眼用原位凝胶体外释放的研究[J].中国生化药物杂志,2010,31(2):107-110.  
[6] 何练芹,朱 亮,杨 毅.尿酸偶联 5-氟尿嘧啶壳聚糖纳米粒的制备及其体外性质研究[J].广东药学院学报,2008,24(6):565-568.  
[7] 陈盛君,朱家壁.盐酸地尔硫革缓释微丸组合胶囊体外释药特性的研究[J].中国药学杂志,2005,40(15):1152-1155.  
[8] Kimura Y,Sumiyoshi M,Kawahira K,et al. Effects of ginseng saponins isolated from Red Ginseng roots on burn wound healing in mice[J]. Brit J pharmacol,2006,148(6):860-870.  
[9] 俞林花,聂绪强,潘会君.白及多糖对糖尿病溃疡创面愈合的作用研究[J].中国中药杂志,2011,36(11):1487-1491.  
[10] 李泳焱,叶胜捷.重组人表皮生长因子和创愈宁合用治疗热水袋烫伤[J].东南国防医药,2007,9(6):437-438.  
[11] 黄 欣,姜 森,沈亮亮,等.三七总皂昔和人参茎叶皂普抗念珠菌作用的实验研究[A].全国中西医结合皮肤性病学术会议论文汇编[C].2012:129.  
[12] 张鹏威,李海龙,谭银峰,等.白芨贴膜初步药效学研究[J].海南医学院学报,2011,17(1):21-23.  
[13] 戴海华,海恒林,华云飞,等.五黄 1 号和 SD-Ag 霜及紫草油治疗Ⅱ度烧伤的疗效比较[J].东南国防医药,2004,6(5):343-345.  
[14] 孙海燕,唐 星.利巴韦林体温敏感眼用凝胶的制备[J].中国医院药学杂志,2009(10):811-814.  
[15] 李先如,刘 峰,蔡 隼,等.CoStasis 在 SD 大鼠脑出血模型中的止血效果研究[J].现代医药卫生,2010,26(3):324-325.  
(收稿日期:2013-08-05;修回日期:2013-09-26)  
(本文编辑:张仲书; 英文编辑:王建东)

本刊从 2013 年 9 月 1 日起正式启用文稿采编系统

为适应数字编辑出版形势发展的需要,方便广大读作者投稿、查稿和文献浏览等,进一步提高编辑工作质量和工作效率,本刊从 2013 年 9 月 1 日起,正式启用文稿采编系统并开设网站(网址: dngfyy. paperopen. com)。欢迎广大作者和读者,通过本采编系统和网站,积极向本刊投稿、浏览文献、查阅稿件,并与编辑沟通交流,向本刊提出宝贵意见建议。