

喷膜剂制备工艺与质量控制研究进展

张世川¹, 国大亮¹, 刘岩¹, 赵宇², 刘玉璇^{1*}

1. 天津中医药大学 中药学院, 天津 300193

2. 天津达仁堂京万红药业有限公司, 天津 300112

摘要: 喷膜剂是制剂领域中一种结合膜剂、喷雾剂优点的新型透皮制剂, 作为一种制备简单、应用方便且疗效显著的外用制剂, 喷膜剂在抑菌、消炎、止血止痛及促进伤口愈合方面具有广阔的应用与开发前景。通过查阅国内外相关文献, 对喷膜剂成膜材料筛选、透皮促进剂筛选及质量控制进行归纳总结, 为喷膜剂的研究与质量控制提供参考。

关键词: 喷膜剂; 制备工艺; 质量标准; 研究进展

中图分类号: R943 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2015)04-0435-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2015.04.019

Research progress on preparation process and quality control of film spraying agent

ZHANG Shi-chuan¹, GUO Da-liang¹, LIU Yan¹, ZHAO Yu², LIU Yu-xuan¹

1. College of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Tianjin Darentang Jingwanhong Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300112, China

Abstract: Film spraying agent is a new transdermal delivery system with the advantages of film and sprays. As a kind of topical preparations with simple preparing technology, convenience, and significant effect, film spraying agent has broad development prospect in antibacteria, anti-inflammation, hemostasis, pain relief and wound healing. By collecting the relative literature at home and abroad, the pellicular materials screening, penetration enhancers screening, and quality control of film spraying agent were summarized, so as to provide basis for the future research and quality control of film spraying agent.

Key words: film spraying agent; preparation process; quality control; research progress

喷膜剂也称喷雾成膜剂, 是制剂领域中一种结合膜剂、喷雾剂优点的新型透皮制剂, 其以溶液状态储存, 并能以雾状喷出后快速形成透气性良好的可溶性生物膜。溶剂挥发后形成的隔离薄膜对创面具有物理和生化双重抗菌消炎作用, 同时所含药物被逐渐释放而发挥持续治疗效果, 在外用制剂方面有广阔的发展空间。20世纪90年代即有喷膜剂的临床使用报道^[1], 可直接喷于患处, 避免在外涂时产生的创口疼痛, 在某些皮肤病、口腔病及各种外伤康复等的治疗中发挥着显著作用。常见文献报道的该类制剂有祛敏通鼻喷膜剂^[2]、壳聚糖抗菌成膜剂^[3]及用于促进伤口愈合的Haruan喷膜剂^[4]等, 均

有较好的疗效。笔者根据近年来国内外相关文献, 对喷膜剂的制备工艺及质量控制的研究进行综述, 以期对喷膜剂的深入研究提供参考。

1 制备工艺研究进展

制备工艺的好坏直接关系到喷膜剂的质量, 进行喷膜剂制备工艺的优化研究是制备出好的喷膜剂的关键。喷膜剂的制备过程较简单, 只需将溶解好的基质与药物充分混合后装瓶即可。可溶性化学药物溶解后直接与膜材溶液混合, 难溶性化学药物可通过制备成包合物或脂质体等进行增溶, 也可通过微粉化制备成混悬型喷膜剂。中药一般根据药材主要药效成分的性质而采用适当的方法进行提取、纯

收稿日期: 2015-03-04

基金项目: 科技型中小企业发展专项资金(xqk2010-008)

作者简介: 张世川(1989—), 男, 硕士研究生, 研究方向为中药制药工程。E-mail: zhangchuan-abc@163.com

*通信作者 刘玉璇(1969—), 男, 教授, 博士, 研究方向为中药制剂、制药工程。E-mail: lsrlxy2008@126.com

网络出版时间: 2015-07-15 14:01:52

网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/12.1409.R.20150715.1401.008.html>

化及浓缩,然后与膜材溶液进行混合制备成中药喷膜剂。此外,如果是用于口腔黏膜给药的喷膜剂,还需要考虑药物的味觉以及口腔代谢酶的作用等。目前,喷膜剂的制备工艺研究主要集中在对成膜材料和透皮促进剂的种类及用量的筛选两个方面。

1.1 成膜材料筛选

成膜材料的筛选是喷膜剂制备工艺研究中的关键步骤,起到药物载体作用,且成膜后能保护患处、减少水分蒸发,其性能、质量直接影响成膜工艺,对喷膜剂的质量和疗效影响也很大。根据药物性质筛选出合适的成膜材料,然后采用适当的实验方法筛选出最佳成膜材料及其用量配比。

喷膜剂常用成膜材料根据来源可分为合成成膜材料和天然成膜材料两大类。聚乙烯吡咯烷酮(PVP)是喷膜剂常用的水溶性成膜材料,对皮肤有较强黏性、无毒无刺激。PVP K30为喷膜剂常用成膜材料,成膜性好且具有较好黏附性,但膜的韧性和强度较差,常选择浓度在3%~10%的PVP K30作为成膜材料,并加入适当的辅助成膜材料。聚乙烯醇(PVA)为常用的水溶性高分子成膜材料,喷膜剂常用PVA1788和PVA124两种类型,具有成膜性好、膜强度高,且有较好韧性和附着性的特点^[5]。

纤维素衍生物多作为喷膜剂的辅助成膜材料使用,可增加药膜在用药部位的黏附性和黏着时间,常用的有羧甲基纤维素钠(CMC-Na)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、甲基纤维素(MC)以及乙基纤维素(EC)等^[6]。壳聚糖又名甲壳胺,是甲壳素的脱乙酰产物,有良好的成膜、生物相容、可生物降解和无毒等特性,且具有止血^[7]、抗菌、抗癌、抗病毒等药理作用,是一种天然阳离子型高分子聚合物^[8],现已广泛作为喷膜剂的成膜材料和药效成分。

因喷膜剂成型的特殊要求,单一成膜材料具有一定局限性,一般采用多种材料按适当比例联合使用,以取长补短。Febriyenti等^[8]以膜外观、膜厚度以及水蒸气通透性为筛选指标对消伤喷膜剂成膜材料进行筛选,得到的最佳制备工艺为使用20%的乙醇溶液溶解 α -维生素E、2% HPMC、2% PEG 400后加入20%的生鱼提取物,充分混合溶解后再加入2%的夫西地酸,得到消伤喷膜剂。Mukesh等^[9]采用32全因子设计法,以药物首次通过0.22 μm 滤膜和50%药物通过滤膜所需要的时间为考察指标对氟康唑喷膜剂处方中乙基纤维素和丙烯酸树脂RS100的用量进行考察。结果,通过重叠等高线分析得出

乙基纤维素和丙烯酸树脂RS100的最佳用量分别为5.25%和10.6%。Kim等^[10]以溶液黏度和膜的柔软性、黏附性以及唾液溶解性为指标,对曲安奈德口腔黏膜喷膜剂的基质比例进行筛选。结果,曲安奈德、Eudragit L100、PEG 400、乙醇质量的最佳比例为1:6:3:100,且发现PEG 400可以增加药膜在唾液中的稳定性。叶玉杰等^[11]采用星点设计-效应面法,以成膜时间、制剂的稳定性及土贝母苷甲含量为评价指标对贝马喷膜剂的制剂处方进行优化,筛选出最佳工艺为溶剂乙醇、PVP和药液的质量分数分别为74.8%、15%、8.2%,在试验中还发现加入甘油虽能增加PVP的柔韧性,但会略微延长成膜时间。樊荣丹^[12]采用四因素三水平的正交试验,以成膜时间、喷射效果和外观为评价指标,确定复方消伤喷膜剂的最佳处方为:壳聚糖盐酸盐、HPMC、PVPK30、乙醇的质量分数分别为3%、0.3%、3%、30%。朱小凤^[13]研究了双柏喷膜剂的最佳制备工艺为:用8、5、5倍的75%乙醇液分别提取3次,每次1 h,80 $^{\circ}\text{C}$ 浓缩至相对密度0.92后直接加入5%的PVP K30和0.4%的HPMC,得成膜边缘平整、质地均匀致密的产品。陈曦等^[14]以2%~4%的PVP和0.5%~2%的PVA为主要成膜材料,以0.5%~2%的MC和0.5%~2%的EC为辅助成膜材料,使用蒸馏水充分溶胀,再与含龙血竭和冰片的乙醇溶液混合,搅拌均匀,得一种应用于浅表性创伤的龙血竭喷雾膜剂。

1.2 透皮吸收促进剂筛选

透皮吸收促进剂的筛选是喷膜剂制备工艺研究的重要环节,决定制剂的透皮性能。透皮吸收促进剂的作用机制可分为3类^[15]:(1)增加皮肤角质层脂质的流动性,从而扩大角质层细胞间通道的通透性;(2)与角质细胞内的蛋白作用而提高细胞内通道的通透性;(3)促进药物分配进入角质层。

氮酮为常用化学合成类透皮促进剂,对水溶性药物有不同程度的促渗作用,但对脂溶性药物的促渗作用却不明显,甚至可能有负效应。与氮酮作用性质相反,天然透皮促进剂冰片和薄荷醇对脂溶性药物作用明显优于水溶性药物^[16]。二者在结构和性质上较相似,既可以作为喷膜剂的药用成分发挥抑菌消炎功效,又可以起到促透作用,陈曦等^[14]研制的用于浅表性创伤的龙血竭喷雾膜剂就是例证。

近年研究发现某些生物碱也可作为透皮促进剂,如吴茱萸总生物碱、芥子碱硫酸盐、盐酸小

槲碱均能明显促进阿魏酸^[17]和芍药苷^[18]的透皮吸收。在透皮促进剂选择时需要与药物性质相结合,俞振伟等^[19]在雌二醇透皮喷雾膜剂研制中发现:促渗剂油酸、肉豆蔻酸异丙酯和薄荷醇使雌二醇的透皮速率降低,月桂氮酮使雌二醇的透皮速率增加。

结合药物性质,可筛选出合适促进剂进行协同联合,提高药物透皮率。冰片和薄荷醇均可加倍提高癸酸酯和氮酮对水难溶性药物的促透作用^[20],且冰片与薄荷醇之间也具有协同促渗效果^[21]。陈万里等^[22]通过皮肤减量法测定,证实相同时间内同等浓度下薄荷醇与氮酮联合组对乌头碱的透皮促进率仅为薄荷醇与丁香挥发油组的60%。

2 喷膜剂质量控制

目前喷膜剂尚无统一的质量标准,而成膜质量不但对药物疗效有影响,同时对皮肤功能的发挥也有影响,故对其质量控制的研究必须加强。随着分析检测方法的快速发展,喷膜剂的质量控制标准,除了外观性状、pH值及黏度等一些常规项目外,在定性鉴别、定量测定和安全性评价上也有了一些新的研究成果。

2.1 成膜性能评价

成膜性能评价主要是在喷膜剂研发初期,以成膜时间、成膜温度以及成膜状态等为指标筛选出合适的成膜材料。将待测喷膜剂以同样次数均匀地喷于同样大小载玻片上,以不粘手所需时间即为成膜时间^[11]。王超君等^[23]在研制创面用复方喷雾膜剂时,取适量喷膜剂于试管中,置于水浴锅中逐渐升高温度,待试管内容物倒置30 s不流动时,该温度即为成膜温度,发现成膜温度随着泊洛沙姆407空白胶体溶液的浓度上升而下降。此外,还可以通过显微镜对成膜结构进行观察,进一步还可采用差示扫描量热法观察药物在膜中的存在状态^[19],为成膜材料的选择提供微观依据。

2.2 载药量及体外释放评价

喷膜剂主要采用薄层色谱(TLC)法进行定性,采用高效液相色谱(HPLC)、超高效液相色谱、紫外分光光度法等进行定量测定。喷膜剂的载药量和体外释放情况决定着制剂的最后疗效,是质量控制重点。叶玉杰等^[24]采用TLC法对贝马喷膜剂中的马鞭草进行定性鉴别,采用HPLC法对土贝母苷甲进行定量测定,该法操作简便、准确可控。俞振伟等^[19]在开发雌二醇透皮喷雾成膜剂时,采用TK-12型透皮扩散仪,以乳猪皮肤为模型,通过HPLC-

荧光法测定考察药物的经皮渗透速率,筛选出最佳聚合物、增塑剂和促渗剂。金玲等^[25]采用改良Franz扩散池,以半透膜为体外渗透屏障,没食子酸为考察指标来筛选五倍子提取物喷雾膜剂的透皮促进剂,发现制备的五倍子提取物喷雾膜剂体外释放良好,具有一级动力学特征,不使用促渗剂即可达到较好的释放效果。此外,Bakshi等^[26]采用Franz扩散池装置,以家兔耳皮肤为体外渗透模型,通过HPLC法对奥昔布宁喷膜剂进行体外释放考察,结果显示加入泊洛沙姆-F127能促进药物释放,具零级动力学特征。

2.3 生物安全性评价

对于喷膜剂的生物安全性评价已由活体动物水平发展到细胞水平的全面评价。段海龙等^[27]对其研制的鱼腥草烫伤喷膜剂进行生物安全性考察,豚鼠皮肤过敏实验显示无红斑及红肿出现,且对家兔完整、破损皮肤均无急性毒性反应,符合生物安全性要求。杨美玲等^[28]通过体外L-929细胞毒性试验、新西兰家兔阴道黏膜刺激试验及豚鼠迟发型超敏反应试验对其研发的壳聚糖抗菌喷膜剂进行了生物安全性评价,研究表明该制剂对细胞生长和增殖无明显抑制作用,对豚鼠完整皮肤无致敏性,但对西兰家兔阴道黏膜有极轻微刺激,生物安全性较好。

3 结语

喷膜剂作为一种新型外用透皮制剂,具有安全无痛、使用方便及制备工艺简单等优点。与普通喷雾剂相比较,喷膜剂能在短时间成膜,不仅减少了流失率,且药物可以在透皮促进剂的帮助下缓慢进入机体,持续发挥药效^[29]。

尽管喷膜剂出现时间较早,但开发上市的种类并不多。首先,喷膜剂质量标准尚不规范,控制指标较少,不同研究者的试验结果缺乏可比性,为了用药安全性和合理性,还需结合现代分析技术不断的探索与总结。其次,喷膜剂需要以溶液形式保存,并以雾状喷出后短时间内成膜,单种材料很难符合要求,应结合各成膜材料特点,取长补短。天然高分子成膜材料(如壳聚糖、白芨胶、海藻酸钠等),有很好的自身药效、生物降解性和相容性,可加大其开发力度为喷膜剂服务。包装储存过程中对喷膜剂有效成分稳定的影响也不容忽视^[30]。再次,皮肤角质层对药物透皮吸收的限制是喷膜剂需要解决的另一个难题,中药联合促渗剂具有安全、协同促渗效果,是一个很好的研究方向。

一些传统中药外用制剂存在工艺落后、药物利用率低和使用不便等缺陷。今后可发挥喷膜剂优势,以其为切入点,进行剂型改革,增加传统中药外用制剂的疗效和临床使用范围,传统中药与现代制剂技术有机地结合起来,为现代社会服务。

参考文献

- [1] 张 红, 李 俊. 烧烫伤喷膜剂的研制和应用 [J]. 中国医院药学杂志, 1997, 17(4): 182-183.
- [2] 陈欣欣, 符绩雄, 黄 健. 祛敏通鼻喷膜剂治疗常年性变应性鼻炎临床观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(5): 643-646.
- [3] 赵 林. 壳聚糖抗菌成膜喷剂治疗皮肤挫擦伤的临床观察 [J]. 医学理论与实践, 2012, 25(22): 2831-2832.
- [4] Laila L, Febriyenti F, Salhimi S M, *et al.* Wound healing effect of Haruan (*Channa striatus*) spray [J]. *Int Wound J*, 2011, 8(5): 484-491.
- [5] 潘晓娟, 沈 立, 阮 佳, 等. 几种水溶液型涂膜剂成膜材料的性质研究及筛选 [J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(12): 973-976.
- [6] 樊荣丹, 陈 晨, 张樱子, 等. 喷膜剂中成膜材料的研究进展 [J]. 中国药师, 2014, 17(3): 492-495.
- [7] Lee S, Jung I, Yu S, *et al.* Effect of recombinant human epidermal growth factor impregnated chitosan film on hemostasis and healing of blood vessels [J]. *Archives Plastic Surgery*, 2014, 41(5): 466-471.
- [8] Febriyenti F, Azmin M N, Saringat B B. Mechanical properties and water vapour permeability of film from Harun (*Channa striatus*) and fusidic acid spray for wound dressing and wound healing [J]. *Pakistan J Biol Sci*, 2010, 23(2): 155-159.
- [9] Mukesh C G, Stavan A N. Fabrication of modified transport Fluconazole transdermal spray containing ethyl cellulose and Eudragit RS100 as film formers [J]. *Am Assoc Pharmac Sci*, 2009, 10(2): 694-691.
- [10] Kim D W, Kim Y I, Ud Din F, *et al.* Development of a novel triamcinolone acetonide-loaded spray solution for the treatment of stomatitis [J]. *Pharmazie*, 2014, 69(7): 512-517.
- [11] 叶玉杰, 舒 翔, 刘 敏, 等. 星点设计-效应面法优选贝马喷膜剂的制剂处方 [J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(11): 878-880.
- [12] 樊荣丹. 复方消伤痛膜剂的研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2014.
- [13] 朱小凤. 双柏喷膜剂药学研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2012.
- [14] 陈 曦, 李 光, 李宜航, 等. 一种应用于浅表性创伤的龙血竭喷雾膜剂及其制备工艺 [P]. 中国专利: CN103191284A, 2013-07-10.
- [15] Parhi R, Suresh P, Mondal S, *et al.* Novel penetration enhancers for skin applications [J]. *Curr Drug Deliv*, 2012, 9(2): 219-230.
- [16] 宇克莉, 孙建华. 几种透皮吸收促进剂的作用机理探讨 [J]. 山东医药, 2007, 47(11): 30-31.
- [17] 刘永琦, 闫治攀, 李 芸, 等. 3种生物碱透皮促进剂对阿魏酸体外经皮渗透的影响 [J]. 中成药, 2013, 35(11): 2403-2406.
- [18] 李 芸, 魏舒畅, 刘永琦, 等. 不同生物碱透皮吸收促进剂对芍药苷透皮吸收的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2014, 37(6): 410-413.
- [19] 俞振伟, 梁 漪, 梁文权. 雌二醇透皮喷雾成膜剂的研制及其体外评价 [J]. 药学学报, 2013, 48(5): 746-751.
- [20] Huang L, Bai J, Yang H, *et al.* Combined use of borneol or menthol with labrasol promotes penetration of baicalin through rabbit cornea *in vitro* [J]. *Pakistan J Pharmac Sci*, 2015, 28(1): 1-7.
- [21] Liu J J, Fu S Y, Wei N, *et al.* The effects of combined menthol and borneol on fluconazole permeation through the cornea *ex vivo* [J]. *Mol Cell Pharmacol*, 2012, 686: 1-5.
- [22] 陈万里, 王 坤, 刘 健. 两种中药透皮促进剂联合促透的研究 [J]. 首都医药, 2013, 16: 77-78.
- [23] 王超君, 谷 娜, 孙义峰, 等. 创面用复方喷雾膜剂的制备及其性质研究 [J]. 东南国防医药, 2013, 15(6): 577-580.
- [24] 叶玉杰, 舒 翔, 刘 敏, 等. 贝马喷膜剂的质量控制 [J]. 医药导报, 2013, 32(7): 939-941.
- [25] 金 玲, 王锦玉, 全 燕, 等. 五倍子提取物喷雾膜剂体外释放评价 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(6): 27-29.
- [26] Bakshi A, Bajaj A, Malhotra G, *et al.* A novel metered dose transdermal spray formulation for Oxybutynin [J]. *Indian J Pharmac Sci*, 2008, 70(6): 733-739.
- [27] 段海龙, 余晓东, 刘 刚, 等. 鱼腥草烫伤喷膜剂的制备及其对实验性烫伤的治疗作用 [J]. 时珍国医国药, 2014, 25(12): 2914-2915.
- [28] 杨美玲, 张紫虹, 刘 宇, 等. 一种壳聚糖抗菌喷膜剂的生物安全性评价 [J]. 中国消毒学杂志, 2012, 29(10): 882-884.
- [29] 朱小凤, 魏 刚, 何 坦, 等. 双柏喷雾剂与双柏喷膜剂制备工艺比较 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(24): 4-6.
- [30] 欧斯健, 朱小凤, 何 坦, 等. 双柏喷膜剂塑料包材吸附性研究 [J]. 中草药, 2013, 44(18): 2537-2541.