

· 论著 ·

## 以硝化纤维为膜材的伤口敷料的制备及处方优化

张灵娜, 王天宇, 洪婉凤, 陶 春, 宋洪涛 (中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院药剂科, 福建 福州 350025)

**[摘要]** 目的 制备一种以硝化纤维为膜材的创伤敷料, 并对其处方进行优化。方法 对市售产品进行部分分析, 采用硝化纤维作为成膜材料, 以苯甲醇为抑菌剂, 蓖麻油为增塑剂, 棕榈酸异丙酯为皮肤柔润剂, 樟脑作为芳香剂, 以异丙醇、乙酸乙酯、乙酸丁酯为挥发溶剂制备创伤敷料。分别对所成膜的抗张强度、断点伸长百分率、透气防水性能等进行考察评价。结果 所制备液体创伤敷料成膜性能良好, 确定硝化纤维的最终使用量为 6%、蓖麻油的使用量为 4%。结论 研究所制得的液体创伤敷料成膜性好, 有良好的机械性能, 并具备较好的防水能力及一定的透气性能。

**[关键词]** 创伤敷料; 硝化纤维; 处方优化

**[中图分类号]** R943

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1006-0111(2020)04-0301-06

**[DOI]** 10.12206/j.issn.1006-0111.201910082

## Preparation and formulation optimization of wound dressings with nitrocellulose as membrane material

ZHANG Lingna, WANG Tianyu, HONG Wanfeng, TAO Chun, SONG Hongtao (No. 900 Hospital of Joint Logistic Support Forces of the PLA, Fuzhou 350025, China)

**[Abstract]** **Objective** To prepare a wound dressing using nitrocellulose as a membrane and optimize its formulation. **Methods** Partial analysis was performed on commercial available products. The wound dressings were prepared by using nitrocellulose as a film-forming material, benzyl alcohol as a bacteriostatic agent, castor oil as a plasticizer, isopropyl palmitate as a skin emollient, camphor as a fragrance, and isopropyl alcohol, ethyl acetate and butyl acetate as volatile solvent. The tensile strength, breakpoint elongation percentage, breathability and waterproof performance were tested and evaluated. **Results** The film-forming performance of the prepared liquid wound dressing was good. The final use amount of nitrocellulose was determined to be 6%. The use amount of plasticizer castor oil was determined to be 4%. **Conclusion** The prepared liquid wound dressing has good film-forming property, good mechanical property, good waterproof and certain breathability.

**[Key words]** wound dressing; nitrocellulose; , formulation optimization

皮肤是人体最大的器官, 日常生活中难免受到损伤形成伤口, 如轻微的皮肤擦伤、割伤和烧伤等。对于日常的小伤口, 一般可以任其自愈, 但若稍不注意沾水或接触外界细菌, 则容易造成感染, 影响伤口愈合, 甚至造成溃烂。我们常用的创面处理方法有: 使用创可贴覆盖; 双氧水或碘伏消毒处理; 纱布包扎等。这些处理方法存在着防水透气性差、撕除时疼痛和使用不便等问题。20 世纪 60 年

代, Winter 博士的研究证实了湿润的伤口环境有助于上皮组织更快的形成, 并以此为依据提出了“湿性愈合”的概念<sup>[1]</sup>。这一研究提高了人们对伤口护理的认识, 也为研发封闭敷料奠定了基础。由于传统的敷料不能在伤口处使用较长时间, 也不能为伤口愈合提供一个湿润的环境, 因此, 各种高科技的湿性疗法的伤口护理产品层出不穷。在日本及美国等发达国家, 出现以硝化纤维为主要材料的新型创伤敷料<sup>[2-4]</sup>, 可用于密封小型伤口甚至保护烧伤创面。此类创伤敷料在使用前为液体形态, 涂抹在伤口后有机溶剂迅速挥发, 短时间覆盖伤口形成保护膜, 具有防水、杀菌、预防伤口感染等优点<sup>[5-7]</sup>。本研究拟以市售小林液体创可贴为基础, 以硝化纤维为膜材, 优化处方, 制备一种性能更为优良的液体创伤敷料。

**[基金项目]** 2016 年度军队后勤科研项目(CNJ16C015)

**[作者简介]** 张灵娜, 硕士, 主管药师, 研究方向: 药物新剂型与制剂新技术, Email: 13700495910@163.com

**[通讯作者]** 陶 春, 博士, 主管药师, 研究方向: 药物新剂型与制剂新技术, Email: pleciestao@163.com; 宋洪涛, 博士, 主任药师, 博士生导师, 研究方向: 药物新剂型与制剂新技术, Email: sohoto@vip.163.com

## 1 材料

### 1.1 仪器

Agilent 1200 高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司); Shimadzu HS-20 气相色谱仪(日本 Shimadzu 公司); 拉力试验机(上海和晟仪器有限公司); AL204 型电子天平(上海梅特勒-托利多仪器有限公司); D2400 型纯水/超纯水一体机(美国明澈公司); 25 型无极调速电动搅拌机(江苏江阴科技器械厂)。

### 1.2 试剂

小林液体创可贴(日本小林制药株式会社); 硝化纤维(衡水东方化工有限公司); 蓖麻油、樟脑、苯甲醇、乙酸丁酯、异丙醇、N,N-二甲基甲酰胺、甲醇(均为国药集团化学试剂有限公司); 棕榈酸异丙酯(IPP, 青岛优索化学科技有限公司); 乙酸乙酯(上海联试试剂有限公司)。

## 2 方法与结果

### 2.1 市售产品小林液体创可贴中苯甲醇含量及溶剂组成的测定

#### 2.1.1 苯甲醇的含量测定

采用高效液相色谱法测定, 色谱条件: 采用 Agilent 1200 高效液相色谱仪; 色谱柱: ODS-C<sub>18</sub> 色谱柱; 流动相: 甲醇-水(50 : 50 V/V); 流速: 1.0 ml/min; 进样量: 20 μl; 柱温: 40 °C; 检测波长: 257 nm。

标准曲线的绘制: 精密称定苯甲醇对照品 151.3 mg 置于 100 ml 容量瓶中, 用甲醇稀释至刻度; 精密量取上述溶液 1、2、2.5、3、4 ml 于 25 ml 容量瓶中, 用甲醇稀释至刻度。市售产品(供试品)溶液的配制: 精密称定 244.3 mg 市售产品于 50 ml 容量瓶中, 用甲醇稀释至刻度。

实验结果: 色谱图良好, 苯甲醇对照品及市售产品均在 5.87 min 附近有峰且峰型良好。标准曲线回归方程为:  $Y = 13040X + 212.7$  ( $r=0.999$ ); 经计算得市售产品苯甲醇的使用量为 4.0%。

#### 2.1.2 溶剂组成的测定

采用气相色谱法测定, 色谱条件: 采用 HS-20 气相色谱仪; 色谱柱: DB-624 毛细管柱; 载气: H<sub>2</sub> 50 ml/min; 空气 450 ml/min; 进样量: 1 μl; 柱温: 40 °C/min 持续 3 min, 10 °C 程序升温至 200 °C, 持续 1 min; 检测器温度: 250 °C; 气化室温度: 220 °C; FID 检测器。

标准曲线的绘制: 精密称定异丙醇 1.0077 g, 乙酸乙酯 0.9933 g, 乙酸丁酯 1.0014 g 于 100 ml 容

量瓶中, 加入适量 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)混合均匀, 用 DMF 稀释至刻度。分别取上述溶液 0.1、0.25、0.5、0.75、1.0 ml 置于 25 ml 容量瓶中, 用 DMF 稀释至刻度。

市售产品(供试品)溶液的配制: 精密称定 1.186 0 g 市售产品于 100 ml 容量瓶中, 加入适量的 DMF 超声溶解, 用 DMF 稀释至刻度, 精密量取 1 ml 上述液体于 10 ml 容量瓶中, 用 DMF 稀释至刻度。

实验结果: 色谱图良好, 异丙醇对照品及市售产品均在 6.84 min 附近有峰且峰型良好, 乙酸乙酯对照品及市售产品均在 9.25 min 附近有峰且峰型良好, 乙酸丁酯对照品及市售产品均在 14.07 min 附近有峰且峰型良好; 苯甲醇标准曲线、乙酸乙酯标准曲线和乙酸丁酯标准曲线的回归方程分别为:

$$Y = 20152X + 2.692, r=1.000$$

$$Y = 15311X + 33.45, r=0.999$$

$$Y = 24428X - 17.33, r=0.999$$

经计算得市售产品中异丙醇的使用量为 35.1%, 乙酸乙酯的使用量为 21.4%, 乙酸丁酯的使用量为 5.3%。即三者使用比例为: 6.6 : 4 : 1。

### 2.2 液体创伤敷料及敷料薄膜的制备

#### 2.2.1 液体创伤敷料的制备方法

采用硝化纤维(4%~8%)作为成膜材料, 蓖麻油(1%~9%)为增塑剂, 苯甲醇(4%)为抑菌剂, 棕榈酸异丙酯(IPP, 2%)为皮肤柔润剂, 樟脑(0.3%)为芳香剂, 以异丙醇、乙酸乙酯、乙酸丁酯(三者比例为 6.6 : 4 : 1)作为溶剂制备创伤敷料。制备方法如下: 于 50 ml 烧杯中精密称定处方量蓖麻油、苯甲醇、IPP、樟脑, 加入上述 3 种混合溶剂使混合均匀, 加入处方量硝化纤维, 密封静置过夜待硝化纤维充分溶解, 过夜后搅拌使硝化纤维混合均匀, 超声除气泡即得。

#### 2.2.2 敷料薄膜的制备方法

精密称定 2 g 按“2.2.1”项制备的液体创伤敷料, 加入 20 ml 乙酸乙酯稀释使之混合均匀、黏度下降并充分溶解。将此液体置于 90 mm 培养皿中待溶剂挥干后可见均一透明无色薄膜。所制薄膜外观如图 1 所示。

### 2.3 评价指标的确立

按照中华人民共和国医药行业标准 YY/T 0471-2004 对直接接触类创伤敷料, 进行舒适性、防水性、透气性的考察。舒适性考察主要为考察敷料薄膜的抗张强度及断点伸长百分率<sup>[8-9]</sup>; 防水性考察薄膜的防水能力; 透气性考察薄膜的水蒸气透过率(MVTR)<sup>[10]</sup>。抗张强度及断点伸长百分率的考

察运用拉伸试验机, 并采用公式 1、公式 2 进行计算; 防水性的考察采用倒杯法, 记录 24 h 后的重量差异, 如图 2 所示, 以公式 3 进行计算; MVTR 的考察方法: 在西林瓶中加入蒸馏水, 用薄膜覆盖密封, 使水液面距薄膜(5±1)mm, 置干燥器中, 记录 24 h 后的重量差异, 以公式 4 进行计算。



图 1 薄膜外观图

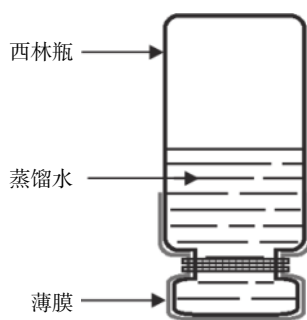


图 2 防水性测试方法

$$\text{抗张强度} = F/S \quad (1)$$

$$\text{断点伸长百分率} = L_{\max}/L_0 \times 100\% \quad (2)$$

$$\text{水分损失率} = (M_0 - M_{24h})/M_W \quad (3)$$

$$\text{水蒸气透过率} = (M_0 - M_{24h})/(s \times t) \quad (4)$$

式中,  $F$  为拉伸力;  $S$  为薄膜面积;  $L_{\max}$  为拉伸最大距离;  $L_0$  为初始膜长;  $M_0$  为初始西林瓶重量;  $M_{24h}$  为 24 h 后西林瓶重量;  $M_W$  为西林瓶内水重量;  $s$  为瓶口面积;  $t$  为时间 24 h。

#### 2.4 硝化纤维用量的考察

分别采用 4%、6%、8% 的硝化纤维制备液体创伤敷料, 对所制的薄膜进行评价, 其断点伸长百分率、防水性能考察的水透过率及 MVTR 值随着硝化纤维用量的增加呈下降趋势, 抗张强度随着硝化纤维用量的增加呈上升趋势。其考察结果如图 3~图 6 所示:

由图 3、图 4 可知, 硝化纤维的用量为 4%、6% 时, 断点伸长百分率在 170% 以上, 可认为薄膜

韧性较好, 在伤口表面有较好的舒适性, 而硝化纤维用量为 8% 时, 其断点伸长百分率较低, 不足 150%; 在硝化纤维用量为 4% 时, 所制薄膜过薄, 导致其抗张强度较差, 不及 2.0 MPa。从图 5 可知, MVTR 值在 0.3~0.6 mg/(cm<sup>2</sup>·h) 之间, 随硝化纤维用量增加而减小, 但均具有一定的透气性; 由图 6 可知, 三个不同梯度的硝化纤维在 24 h 内其水损

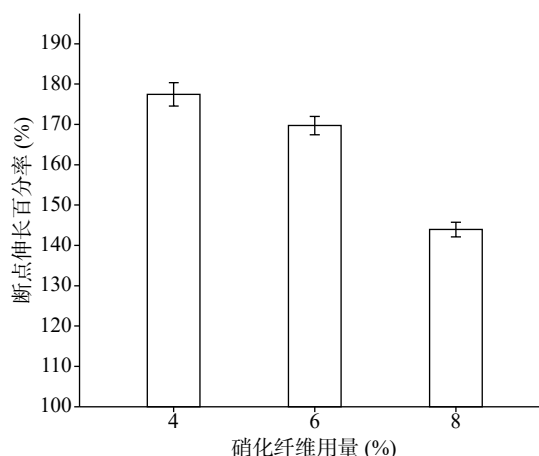


图 3 不同用量硝化纤维的伸长率

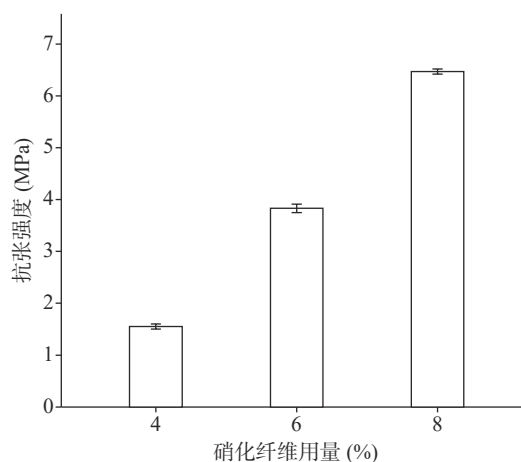


图 4 不同用量硝化纤维的抗张强度

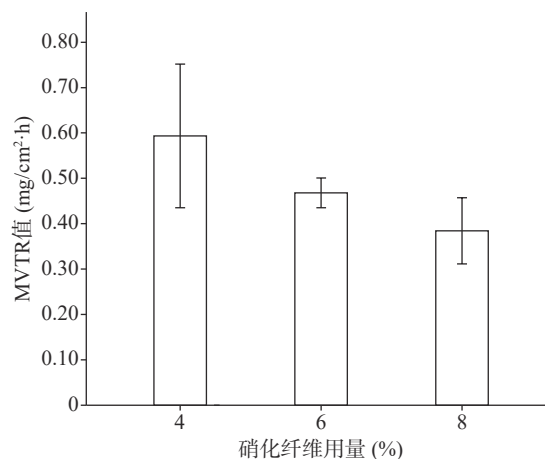


图 5 不同用量硝化纤维的 MVTR 值

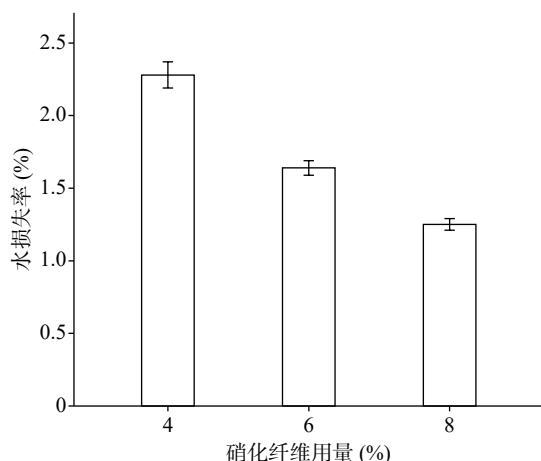


图6 不同用量硝化纤维的水损失率

失率均在 2.5% 以下,可认为防水性良好。综上考察结果,本次采用的硝化纤维用量为 6%。

### 2.5 蓖麻油用量的考察

确定硝化纤维使用量为 6% 后,分别采用 1%、5%、9% 用量的蓖麻油制备液体创伤敷料,对所制的薄膜进行评价,由图 7、图 8 可知,其断点伸长百分率随蓖麻油用量增加呈上升趋势,在蓖麻油使用量为 1% 时断点伸长百分率较差,不及 150%,在 5%~9% 上升趋势明显且在蓖麻油用量为 9% 时达到 190%,断点伸长百分率数值数据较为理想;抗张强度随蓖麻油用量未呈明显下降趋势,反而是在蓖麻油使用量为 5% 时具有最大的抗张强度,而伸长率较好的 9% 用量蓖麻油处方抗张强度明显较小,在 2.5 MPa 左右,故蓖麻油用量选用浓度为 5%。

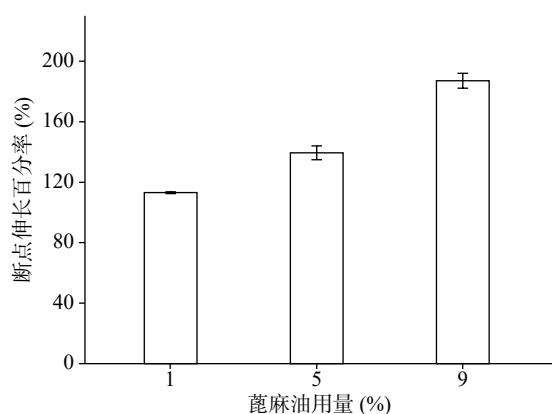


图7 不同用量蓖麻油的伸长率

关于蓖麻油对防水性能和透气性能的影响如图 9、图 10 所示,蓖麻油用量为 1% 时其 MVTR 值明显高于 5% 和 9% 时,且其水损失率也高于 5% 和 9% 时,由于 5% 与 9% 的防水性没有太大的差异。由此可以得出的结论是,随着蓖麻油的加入,创伤敷料的透气性变差,同时其防水性能却有所增

强,1% 用量蓖麻油透气性能极佳,但机械性能及防水性相对较差,又因其水损失率 24 h 也没有达到 5%,也可以认为其防水性能良好。所以下一步的考察尽量满足透气性的需求。

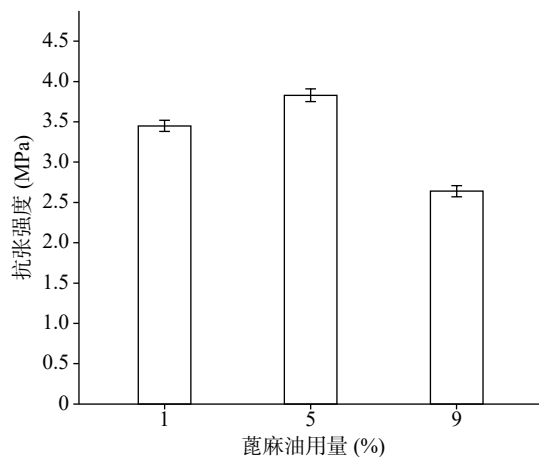


图8 不同用量蓖麻油的抗张强度

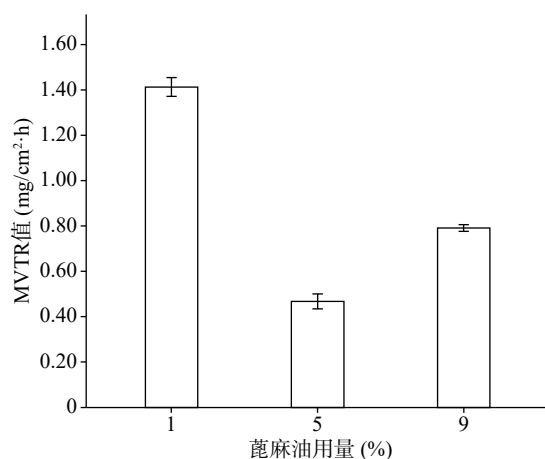


图9 不同用量蓖麻油的 MVTR 值

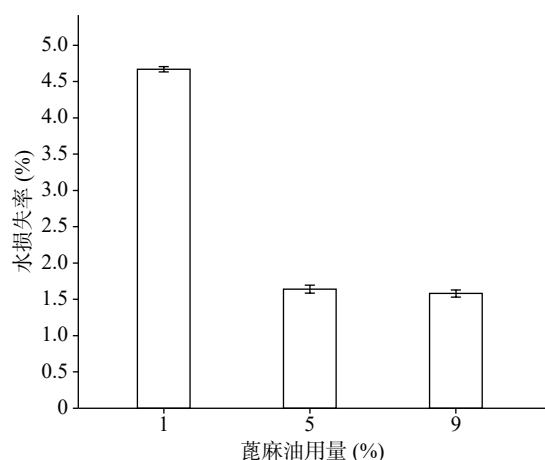


图10 不同用量蓖麻油的水损失率

综合断点伸长百分率、抗张强度、MVTR 值、水损失率,在保证机械强度的同时尽量满足其透气

性的要求。拟在1%~5%之间再另设梯度进行考察。拟定蓖麻油使用量为2%、3%、4%时对上述指标再行考察。

由图11、图12可知处方断点伸长百分率及抗张强度在1%~5%范围内随蓖麻油用量的增加总体上均有一定的上升趋势。断点伸长百分率在蓖麻油用量为1%、2%时相差不大,在2%~5%时有明显的上升趋势;抗张强度在蓖麻油用量1%、2%时和4%、5%时相差不大,在蓖麻油用量从2%~4%时有明显的上升趋势。

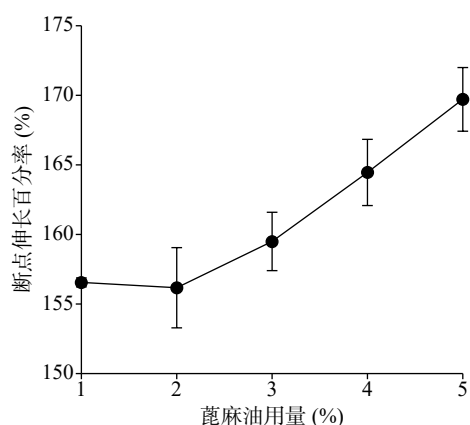


图11 不同用量蓖麻油的伸长率

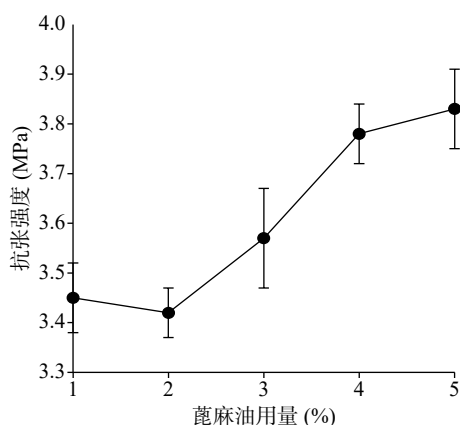


图12 不同用量蓖麻油的抗张强度

由图13、图14可知在蓖麻油用量为1%~5%范围内MVTR值及水损失率随处方中蓖麻油用量的增加而呈下降趋势。

综合以上几个因素对处方中的蓖麻油用量进行考察,从所制薄膜的机械性能来看,在蓖麻油用量为1%~3%时,断点伸长百分率不及160%,抗张强度较差,不及3.60 MPa,故此用量不予考虑,从所制薄膜的防水透气效果来看,4%、5%用量均有一定的透气效果,且防水性测试结果显示二者水损失率均不超过2.50%。综上考虑,确定蓖麻油的使用量为4%。

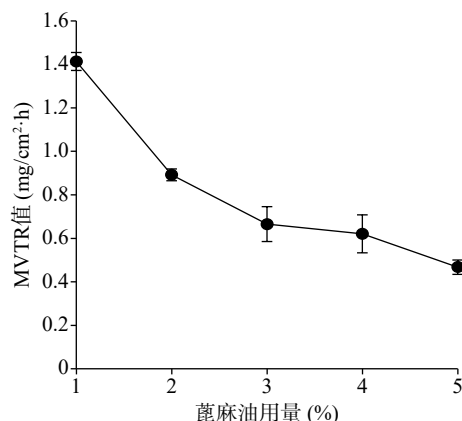


图13 不同用量蓖麻油的MVTR值

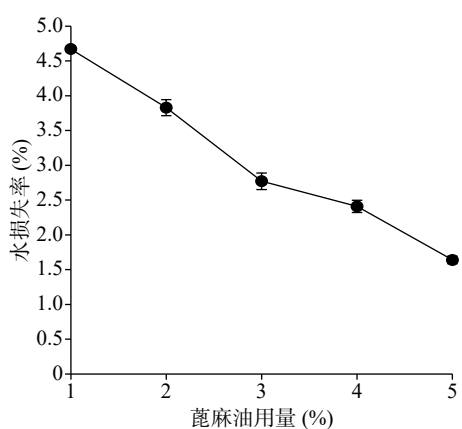


图14 不同用量蓖麻油的水损失率

### 3 讨论

本文对市售产品的抑菌剂含量及溶剂组成进行了分析,以此作为基础对自制的液体创伤敷料进行单因素考察,确定了硝化纤维的最终用量为6%,蓖麻油的使用量为4%,所成薄膜具有良好的机械性能,具有透气性的同时又有着良好的防水效果。硝化纤维为主要的成膜材料,其用量对几个评价指标均有影响,其主要原因是其使用量的不同可造成所成薄膜的厚度不同,即创伤敷料薄膜厚度与硝化纤维用量成正比,其膜的厚度必然影响各项指标性能。蓖麻油作为增塑剂,对方剂的影响主要在于:蓖麻油的加入能改变硝化纤维聚合物链之间的结构,使链与链之间的作用力产生变化从而在一定程度上影响薄膜的塑性。其次,蓖麻油的加入,可能堵塞了硝化纤维薄膜的纳米孔道,故呈现出其用量增加透气性能下降的趋势。

皮肤创伤,在临床和日常生活中都较为常见,伤口愈合的速度一定程度上取决于创伤表面环境,创伤表面环境需保持一定的潮湿性,即湿润表面可以加速伤口愈合,因此良好的创伤敷料,应具有一

定的透气性,对于日常伤口来说,由于伤口表面的复杂,使用在创伤表面的敷料也应具有一定的机械性能。本实验主要探讨了硝化纤维和蓖麻油的用量对创伤敷料性能的影响,为下一步制备性能更加优良的创伤敷料提供研究基础。

### 【参考文献】

[1] WINTER G D. Formation of the scab and the rate of epithelisation of superficial wounds in the skin of the young domestic pig. 1962[J]. *J Wound Care*, 1995, 4(8): 366-371.

[2] EAGLSTEIN W H, SULLIVAN T P, GIORDANO P A, et al. A liquid adhesive bandage for the treatment of minor cuts and abrasions[J]. *Dermatol Surg*, 2002, 28(3): 263-267.

[3] CASPER K A. OTC product: band-aid liquid bandage[J]. *J Am Pharm Assoc*, 2006, 46(6): 768.

[4] GREIG, LY NN. First aid for minor burns, cuts and grazes[J]. *Australian Pharmacist*, 2012, 31(6): 464-465.

[5] ZHANG D, ZHOU W, WEI B, et al. Carboxyl-modified poly(vinyl alcohol)-crosslinked chitosan hydrogel films for po-

tential wound dressing[J]. *Carbohydr Polym*, 2015, 125: 189-199.

[6] SIRITIENTONG T, RATANAVARAPORN J, SRICHANA T, et al. Preliminary characterization of genipin-cross-linked silk sericin/poly(vinyl alcohol) films as two-dimensional wound dressings for the healing of superficial wounds[J]. *Biomed Res Int*, 2013, 19(6): 235-246.

[7] ROBINS P, GOLDBERG L, MOY R, et al. The effectiveness of liquid bandage as an adhesive and antimicrobial agent[J]. *J Drugs Dermatol*, 2008, 7(8): 764-766.

[8] WOO K Y, CHAKRAVARTHY D. A laboratory comparison between two liquid skin barrier products[J]. *Int Wound J*, 2014, 11(5): 561-566.

[9] DU L N, TONG L, JIN Y G, et al. A multifunctional in situ-forming hydrogel for wound healing[J]. *Wound Repair Regen*, 2012, 20(6): 904-910.

[10] HUANG Y C, CHU H W, HUANG C C, et al. Alkali-treated konjac glucomannan film as a novel wound dressing[J]. *Carbohydr Polym*, 2015, 117: 778-787.

[收稿日期] 2019-10-25 [修回日期] 2020-03-16

[本文编辑] 陈盛新

(上接第 300 页)

[8] DENG F, ZHANG P, FENG J, et al. Effect of leflunomide on inflammatory factors and immune function in rats with chronic glomerulonephritis[J]. *J Sichuan Univ Med Sci Ed*, 2016, 47(2): 217-221.

[9] PATEL A, ZHANG S J, PARAMAHAMSA M, et al. Leflunomide induces pulmonary and hepatic CYP1A enzymes via aryl hydrocarbon receptor[J]. *Drug Metab Dispos*, 2015, 43(12): 1966-1970.

[10] SCOTT D L. Interstitial lung disease and disease modifying anti-rheumatic drugs[J]. *Lancet*, 2004, 363(9416): 1239-1240.

[11] SAKAI F, NOMA S, KURIHARA Y, et al. Leflunomide-related lung injury in patients with rheumatoid arthritis: imaging features[J]. *Mod Rheumatol*, 2005, 15(3): 173-179.

[12] RYU C, SUN H X, GULATI M, et al. Extracellular mitochondrial DNA is generated by fibroblasts and predicts death in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 196(12): 1571-1581.

[13] ISHIDA Y, KIMURA A, NOSAKA M, et al. Essential involvement of the CX3CL1-CX3CR1 axis in bleomycin-induced pulmonary fibrosis via regulation of fibrocyte and M2 macrophage migration[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 16833-16837.

[14] LIANG L, HUIJUAN L, LIANJIANG D, et al. MiR-449a suppresses LDHA-mediated glycolysis to enhance the sensitivity of

non-small cell lung cancer cells to ionizing radiation[J]. *Oncol Res Feat Preclin Clin Cancer Therap*, 2017, 26(4): 547-556.

[15] WU D D, LIU J, CHEN J L, et al. MiR-449a suppresses tumor growth, migration, and invasion in non-small cell lung cancer by targeting a HMGB1-mediated NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. *Oncol Res*, 2019, 27(2): 227-235.

[16] ZHANG J, GAO F D, NI T J, et al. Linc-POU3F3 is overexpressed in in-stent restenosis patients and induces VSMC phenotypic transformation via POU3F3/miR-449a/KLF4 signaling pathway[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(7): 4481-4490.

[17] SATO-MATSUBARA M, MATSUBARA T, DAIKOKU A, et al. Fibroblast growth factor 2(FGF2) regulates cytoglobin expression and activation of human hepatic stellate cells via JNK signaling[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(46): 18961-18972.

[18] YANG Y L, YE Y J, QIU Q, et al. Triptolide inhibits the migration and invasion of rheumatoid fibroblast-like synoviocytes by blocking the activation of the JNK MAPK pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 41: 8-16.

[19] SHINGYOCHI Y, KANAZAWA S, TAJIMA S, et al. A low-level carbon dioxide laser promotes fibroblast proliferation and migration through activation of akt, ERK, and JNK[J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0168937-e0168937.

[收稿日期] 2019-10-22 [修回日期] 2020-03-09

[本文编辑] 陈盛新