

# 复方纳米银乳膏的制备及质量控制

俞 发, 马守栋, 张永昕, 粟时颖, 李 雪

**【摘要】 目的** 制备复方纳米银乳膏并建立其质量控制方法。**方法** 以纳米银和氧化锌为主药, 以乳化法制备 O/W 型复方纳米银乳膏; 根据复方纳米银乳膏的特性和乳膏制剂通则的要求, 选择相应的检测指标, 对其质量进行研究和控制。**结果** 乳膏中纳米银的粒径为 15.2 nm, 纳米银的含量为 20.1  $\mu\text{g/g}$ , 氧化锌含量为 50 mg/g, 纳米银乳膏剂质地均匀、细腻、粘稠度适中。**结论** 该制剂处方工艺简单、可行, 所制备复方纳米银乳膏质量可控、性质稳定, 有望成为治疗烧、烫伤等外伤的外用抗感染药物。

**【关键词】** 复方纳米银乳膏; 制备; 质量控制

**【中图分类号】** R 943

**【文献标识码】** A

doi: 10.3969/j.issn.1009-2595.2015.05.002

## Preparation and Quality Control of Silver Nanoparticle Cream

YU Fa, MA Shou-dong. Department of Pharmacy, No.458 Hospital of the the People's Liberation Army, Guangzhou Guangdong 510602, China

Corresponding author: MA Shou-dong, E-mail: leima518@126.com, Tel: 0532-51870386

**【Abstract】 Objective** To prepare compound silver nanoparticle cream and establish quality control method for it. **Methods** The cream was prepared with silver nanoparticle, zinc oxide and cream base. The inductively coupled plasma emission spectrometry method was used to determine the content of silver and zinc. The laser nanoparticle detector was used to detect the size of silver nanoparticle. **Results** The cream exhibited fine consistency and moderate viscosity. The average content Of silver and zinc in the cream was 20.1  $\mu\text{g/g}$  and 50mg/g. The average size of silver nanoparticles was 15.2 nm. **Conclusion** The compound silver nanoparticle cream has good stability, broad antibacterial spectrum, and powerful antibacterial activity. The formulation is rational and the preparation technology is practicable.

**【Key words】** Compound silver nanoparticle cream; Zinc; Preparation; Quality control

目前, 外用抗感染促愈合药是治疗烧烫伤、伤口感染的重要药物。以磺胺嘧啶银为主药的磺胺嘧啶银乳膏、磺胺嘧啶银磺胺嘧啶锌乳膏(银锌霜)是常用的烧烫伤外用抗感染药。但是磺胺嘧啶银经皮吸收后可发生磺胺类药物的全身不良反应, 如过敏反应、中性粒细胞减少或缺乏症、血小板减少症及再生障碍性贫血等。

纳米银是粒径在 1~100 nm 范围内的银单质颗粒。极少量的纳米银就可产生强大的杀菌作用, 可在数分钟内杀死多种细菌, 广谱杀菌且无任何的耐药性; 无毒, 且对皮肤也无刺激, 能够促进伤口愈合、细胞的生长, 修复受损的细胞, 是最新一代的天然抗菌剂。氧化锌是收敛和促进创面愈合的经典药物, 将二者结合制成的乳膏可有效解决磺胺类药物的耐药性、不良反应等问题且具有很好的抗感染促愈合作用<sup>[5]</sup>。本文用

乳化法制备复方纳米银乳膏, 并考察其稳定性, 现报道如下。

## 1 仪器与试药

BSA124S 电子天平(德国赛多利斯); ZS90 型激光纳米粒度测定仪(英国马尔文公司); prodigyxp 型电感耦合等离子体发射光谱仪(美国 Leeman Labs 公司); XP1500 高压消解罐(美国 CEM 公司)。硝酸银(天津市福晨化学试剂厂, 分析纯, 批号 20100822); 镉内标[GBW(E)07160, 浓度为 1000  $\mu\text{gK/L}$ , 国家标准物质研究中心]; 银单元素标准溶液(1000 mg/L, 国家标准物质研究中心); 锌单元素标准溶液(1000 mg/L, 国家标准物质研究中心); 纳米银溶液(解放军 401 医院自制)。

## 2 复方纳米银乳膏的制备

称取硬脂酸、液状石蜡, 置水浴上加热使熔化, 保持温度 80~85  $^{\circ}\text{C}$ ; 另取乙二胺四醋酸二钠、甘油、纳米银液混合、搅拌, 加热至约 80  $^{\circ}\text{C}$ , 加至上述油相中, 随

**【基金项目】** 国家重大新药创制科技重大专项军队特需药品保密专项课题(2008ZXJ09004-045)

**【作者单位】** 510602 广东广州, 解放军 458 医院药剂科(俞 发); 解放军 401 医院药剂科(马守栋)

**【通讯作者】** 马守栋, E-mail: leima518@126.com; Tel: 0532-51870386,

加随搅拌,至乳化完全,再加入氧化锌细粉,搅拌均匀,放冷至凝,分装即得。

3 质量控制

3.1 性状

本品为质地均匀、细腻淡黄色乳膏制剂。

3.2 鉴别<sup>[6-7]</sup>

3.2.1 化学鉴别 取本品 1 g 于离心管中,加稀硝酸破坏乳膏,并使水层形成灰黑色悬液,离心,留取下部灰黑色沉淀,弃去沉淀以外的成分;沉淀加入蒸馏水振荡洗涤,离心,弃上液,留沉淀;同法将沉淀再洗涤一遍;向沉淀中加入硝酸使其溶解,将该液体 60 ℃ 蒸至近干,加水 10 ml,溶液显银盐的鉴别反应。

取本品 1 g 加入酒精,过滤,沉淀以酒精洗涤 2 次,将沉淀以稀盐酸溶解,溶液显锌盐的鉴别反应。

3.2.2 纳米粒度鉴别 取本品 5 g 于锥形瓶中,加入乙醇适量,振摇至乳膏结构完全破坏,即得测定用样品。以马尔文纳米粒度测定仪测定样品的粒径及分布。结果见图 1。大部分纳米银粒子的数均粒径分布在 15.2 nm,且分布较窄。

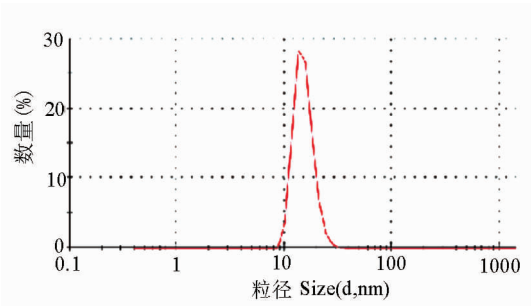


图 1 纳米银的粒径及分布测定结果

Figure 1 Particle diameter and distribution of silver nanoparticles

3.3 检查

装量、无菌检查应符合《中国药典》2010 年版二部附录 I F 乳膏剂项下的有关规定。

3.4 含量测定<sup>[8-9]</sup>

3.4.1 仪器条件 电感耦合等离子体发射光谱仪,采用分级光栅和电荷注射装置的固态检测计进行元素分析。优化后仪器工作条件和参数为:波长范围 175~900 nm;高频发生器频率 40.68 MHz;射频(radio frequency, RF)功率 1100 W;分析泵速 50 r/min;泵稳定时间 5 s;冷却气流量 20 L/min;辅助气流量 0.2 L/min;垂直观测高度 15 mm;积分时间 5 s;提升量 1.1 ml/min。

3.4.2 混合标准液的制备 分别精密吸取银单元素标准溶液、锌单元素标准溶液适量,以 1 mol/L 硝酸稀

释成含银、锌均为 50 μg/ml 的溶液。

3.4.3 供试品液的制备 精密称取纳米银乳膏适量于高压消解罐中,加入硝酸适量,90 ℃ 消解 1.5 h,以 1 mol/L 硝酸将坩埚中的样品定量转移至 20 ml 容量瓶中,摇匀,得 A 样品(用于测定银)。精密量取 A 样品 0.1 ml 于 25 ml 容量瓶中,以 1 mol/L 硝酸稀释至刻度摇匀,得 B 样品(用于测定锌)。

3.4.4 标准曲线的制备 分别精密量取银锌混合标准液适量,以 1 mol/L 硝酸稀释成含银、锌均为 2、4、6、8、10 μg · m/L 的溶液。以铟作为内标,仪器的内标进样管在仪器分析过程中始终插入内标溶液中,依次将仪器的样品管插入不同浓度的混合标准品溶液中进行测定(浓度依次递增);以每一浓度测得的三次谱线强度与内标谱线强度比值的平均值为纵坐标,相应浓度为横坐标,作标准曲线。银标准曲线为  $Y = 0.16X - 0.12, r = 0.9992$ ;锌标准曲线为  $Y = 0.23X - 0.12, r = 0.9993$ 。

3.4.5 精密度试验 取 3.4.4 项下一定浓度的银锌混合标准液,连续测定 5 次,银、锌测定结果的相对标准差分别为 0.7%、1.1% ( $n = 5$ )。说明仪器性能良好。

3.4.6 回收率试验 取已知含量的复方纳米银乳膏 9 份,每份约 1 g,分别定量加入银、锌标准溶液适量,按 3.4.3 项下供试品液的制备方法制样,分别测定其中银、锌的含量,计算回收率,结果见表 1。

表 1 回收率试验结果

Table 1 Results of recovery test

银/锌加入量(μg)	银/锌测得量(μg)	银/锌回收率(%)	银/锌平均回收率(%)	相对标准差(%)
30/30	29.37/29.79	97.9/99.3		
30/30	29.46/29.23	98.2/97.4		
30/30	29.40/29.45	98.0/98.2		
40/40	39.16/39.11	97.9/97.8		
40/40	39.20/39.91	98.0/99.8	98.0/98.5	0.15/0.21
40/40	39.16/38.89	97.9/97.2		
50/50	49.15/48.87	98.3/97.7		
50/50	49.05/49.67	98.1/99.3		
50/50	48.95/49.91	97.9/99.8		

3.4.7 稳定性试验 取复方纳米银乳膏 1 份,约 1 g,按 3.4.3 项下供试品液的制备方法制样,分别于 0、2、4、6、24 h 内进行测定,测得银、锌含量的相对标准差分别为 1.5%、1.8% 表明供试品溶液在 24 小时内稳定性良好。

3.4.8 样品含量测定 取三批样品按“3.4.3”项下供试品液的制备方法制样,以电感耦合等离子体发射光谱仪测定其中银、锌的含量。3 批复方纳米银乳膏

的银含量分别为标示量(20  $\mu\text{g/g}$ )的 100.5%、99.3%、99.1%; 锌含量分别为标示量(50  $\text{mg/g}$ )的 99.2%、99.8%、98.6%。

3.5 制剂稳定性试验

3.5.1 离心试验<sup>[10-12]</sup> 取样品 10 g,置于玻璃离心管中,以 2500 r/min 转速离心 30 min,乳膏未见分层现象。

3.5.2 耐热、耐寒试验 取本品 10 g,装于密闭小瓶中,分别置于 55  $^{\circ}\text{C}$  恒温水浴箱中恒温 6 h、置于冰箱(-15  $^{\circ}\text{C}$ )中放置 24 h。乳膏均未见分层现象。

3.5.3 影响因素试验 高温试验。将供试品在 60  $^{\circ}\text{C}$

放置 10 d,于第 5 天和第 10 天取样,按稳定性重点考察项目考察。结果,性状、均匀性、粒度均无明显变化,未见分层现象。强光照射试验。将样品在照度 4500 Lx 条件下放置 10 d,于第 5 天和第 10 天取样,按稳定性重点考察项目考察。性状、均匀性、粒度均无明显变化,未见分层现象。

3.5.4 加速稳定性试验 将样品在 40  $^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 75%条件下放置 6 个月,分别在 1 个月、2 个月、3 个月、6 个月时取样,按稳定性重点考察项目考察。性状、均匀性、粒度均无明显变化,未见分层现象。

表 2 纳米银乳膏加速稳定性实验结果  
Table 2 Results of accelerated stability test of samples

项目	标准规定	实 验 结 果			
		1 个月	2 个月	3 个月	6 个月
性状	淡黄色、均匀、细腻乳膏;无异味。	淡黄色、均匀、细腻乳膏;无异味。	淡黄色、均匀、细腻乳膏;无异味。	淡黄色、均匀、细腻乳膏;无异味。	淡黄色、均匀、细腻乳膏;无异味。
鉴别	1.化学鉴别:应符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
	2.纳米粒径鉴别:应符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
检查	装量:应符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
	无菌检查:应符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
含量测定	应为标示量的 90%~110% (18~22 $\mu\text{g/g}$ )	20.11 $\mu\text{g/g}$	20.94 $\mu\text{g/g}$	20.89 $\mu\text{g/g}$	20.64 $\mu\text{g/g}$

4 讨论

4.1 银的鉴别

所制备的复方纳米银乳膏是 O/W 型淡黄色乳膏。在进行银的化学鉴别时,先加入稀硝酸破坏乳膏结构,同时纳米银粒子由于表面带负电荷,在稀硝酸的作用下,表面电荷被抵消,变成灰黑色的大粒子,离心分离后加硝酸使其溶解成硝酸银,即可进行银的鉴别试验。

4.2 纳米粒度鉴别

复方纳米银乳膏加入适量的乙醇后,O/W 型乳剂结构立即破坏,且基质材料均溶解于乙醇中,形成透明溶液,应尽快测定此溶液中纳米银的粒度,因为时间一长乙醇对纳米银的测定有影响。

4.3 复方纳米银乳膏的优点

纳米银是由银原子组成的粒径在 1~100 nm 的银单质颗粒,其抗菌谱广、抗菌作用强、细菌对其不产生耐药性<sup>[5]</sup>,复方纳米银乳膏中的银含量仅为 20  $\mu\text{g/g}$ ,而磺胺嘧啶银乳膏中的银含量约为 3000  $\mu\text{g/g}$ ,相比之下可知复方纳米银乳膏银的经皮吸收量要小得多,由

此引起的不良反应也小得多,另外由于复方纳米银乳膏不含磺胺嘧啶成分,因而也没有与此相关的不良反应存在;氧化锌具有收敛和促进创面愈合的作用,因而将纳米银与氧化锌制成复方乳膏,在细菌耐药性问题日益严重的形势下,对烧烫伤的治疗具有重要的现实意义。

参 考 文 献

[1] 孔祥伟,王惠兰.1%磺胺嘧啶银混悬液致烧伤创面加深 3 例[J].滨州医学院学报,1999,22(5):438

[2] 曾秀育,宋知仁,谭雄进,等.复方磺胺嘧啶锌涂膜与湿润烧伤膏在不同烧伤创面的应用策略[J].华南国防医学杂志,2008,22(3):67-69

[3] 冯俊明,肖光夏,夏培元,等.烧伤创面的细菌分离及其耐药性的初步分析[J].华南国防医学杂志,2011,25(1):32-34+47

[4] 吴晓华,严明忠.三种烧伤感染创面抑菌药物效果比较[J].华南国防医学杂志,2008,22(5):81-82

[5] 熊雪蓉,邝红芬,梁顺兴,等.纳米银医用抗菌敷料在烧伤患者治疗中的应用及护理[J].护士进修杂志,2012,27(12):1134-1136

[6] 廖学红,朱俊杰,赵小宁,等.纳米银的电化学合成[J].高等学校化学学报,2000,21(12):1837-1839

[7] 梁桂勇,翟学良.微乳液法制备纳米银粒子[J].功能材料,1999,30(5):484-485

- [8] 顾大明,高 农,程谨宁. 次磷酸盐液相还原法快速制备纳米银粉[J]. 精细化工,2002,19(11):634-635,674
- [9] 司民真,武荣国,张鹏翔. 负电性纳米银的制备及性质研究[J]. 化学物理学报,2001,14(4):465-468
- [10] 屠锡德,张均寿,朱家壁.药剂学[M].第 3 版.北京:人民卫生出版社,2002:847
- [11] 马彬昌. 联苯苄唑软膏基质的选择及稳定性试验[J]. 华西药学报,2005,20(5):451-452
- [12] 张顺国,李 方,唐跃年. 阿昔洛韦软膏的稳定性研究[J]. 中国药房,2003,14(3):47-48
- (2015-02-02 收稿 2015-04-10 修回)