

填充剂对凝胶贴膏基质流变学特性的影响

王剑^{1,2}, 李伟¹, 田景振^{1*}, 沈腾²

(1. 山东中医药大学药学院, 济南 250355; 2. 复旦大学药学院, 上海 201203)

[摘要] 目的:粘弹性是凝胶贴膏基质的一个基本性质,粘弹性可通过测量凝胶贴膏的流变特性来确定。通过研究不同填充剂对凝胶贴膏基质的流变学特性的影响,为筛选基质处方提供参考。**方法:**利用旋转流变仪测定不同填充剂基质配方的流变学性质,包括复数模量(G^*),弹性模量(G')和粘性模量(G''),研究不同填充剂对基质流变学特性的影响,同时对比不同填充剂基质的黏附性,建立用流变学筛选填充剂基质的方法。**结果:**不同填充剂随着质量分数的增加, G' 和 G'' 均增加,尤其是微粉硅胶,其质量分数由1%增加到5%时, G' 和 G'' 分别增加了99%和130%。**结论:**凝胶贴膏基质的流变学可为凝胶贴膏处方的筛选提供借鉴。

[关键词] 凝胶贴膏; 流变学; 粘弹性; 黏附性; 复数模量; 微粉硅胶

[中图分类号] R283.6;037;0648.17 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)23-0024-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2016230024

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160920.0910.008.html>

[网络出版时间] 2016-09-20 9:10

Effect of Fillers on Rheological Characterization of Gel Plaster Matrix

WANG Jian^{1,2}, LI Wei¹, TIAN Jing-zhen^{1*}, SHEN Teng²

(1. School of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250355, China;

2. School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 201203, China)

[Abstract] **Objective:** Viscoelasticity is one of the fundamental properties of gel plaster matrix, it can be determined by measuring the rheological properties of gel plaster matrix. To investigate effects of various fillers on the rheological characteristics of gel plaster matrix. **Method:** Rotary rheometer was employed to determine rheological properties of matrix containing various fillers, including the complex modulus (G^*), the elastic modulus (G') and the viscous modulus (G''). The influence of fillers on rheological properties of matrix was investigated, the adhesion performances of matrix were considered, and a method for screening fillers with the rheological properties of matrix was established. **Result:** Both of G' and G'' increased with increasing of fillers concent, especially for micropowder silica gel. When the concent of micropowder silica gel increased from 1% to 5%, G' and G'' increased 99% and 130%, respectively. **Conclusion:** Rheological properties of gel plaster matrix can serve as guidelines for optimization of formulations of gel plaster.

[Key words] gel plaster; rheology; viscoelasticity; adhesion; complex modulus; micropowder silica gel

凝胶贴膏,原称巴布膏或凝胶膏剂,系指原料药物与适宜的亲水性基质混匀后涂布于背衬材料上制成的贴膏剂。同传统中药贴膏剂相比,凝胶贴膏具有很多优点,例如对皮肤无过敏性和刺激性、载药量

大、保湿性好;特别适合中药多组分、多剂量的用药特点,且给药量准确,含水量可达60%,能促使皮肤角质层细胞水化膨胀,有利于有效成分的透皮吸收^[1]。

[收稿日期] 20160107(008)

[第一作者] 王剑,在读博士,从事中药新药及炮制原理研究,Tel:15098739715,E-mail:15098739715@163.com

[通讯作者] *田景振,博士,教授,从事中药新药及炮制原理研究,Tel:0531-89628597,E-mail:tianjingzhen@163.com

凝胶贴膏包括含药物的基质层、无纺布和隔离膜 3 部分组成,其中基质层由高分子骨架材料、交联剂、交联调节剂、增粘剂、填充剂、透皮促进剂、保湿剂和水等组成。凝胶贴膏的基质层在确定其附着、释放和经皮的特性上起着至关重要的作用。通常凝胶贴膏基质的黏附性是筛选凝胶贴膏基质处方工艺的主要标准^[2]。黏附性主要通过初黏力、剥离力和胶强度来反映,上述 3 个指标仅仅是考察基质表现性质,并没有真正反映基质本身,存在一定的缺陷,包括个体差异大、影响因素较多、指标客观性不强等问题,如果遇到黏附力差别不大的基质更是难以区分。

粘弹性是凝胶贴膏基质的基本性质,可通过测量凝胶贴膏的流变特性而确定。其不仅影响基质的制备过程,如混合、搅拌、涂布及药物在载体上的释放性能^[3],同时还可以控制凝胶贴膏黏附到皮肤表面的程度及持续时间。相比表现黏附力测定,流变学特性可迅速和精确地反映材料的内部行为^[4],而且样品制备简单、测试时间短、标准统一、参数灵敏。流变学特性可通过各种流变参数,包括复数模量(G^*),弹性模量(G')和粘性模量(G'')等来表征。一般凝胶贴膏基质同时拥有固、液体两方面的特性,固体特性与 G' 有关,可让凝胶贴膏拥有更大的内聚力,使凝胶贴膏揭去不留残留,不污染衣物,并且有效避免“冷流”现象的发生;液体特性与 G'' 有关,可让基质与皮肤紧密接触,提高透皮速率增强疗效,并且黏附在皮肤上,不滑移,不脱落^[5]; G^* 则可用来表示凝胶贴膏基质的整体粘弹性情况。

目前对凝胶贴膏的流变学研究的文献报道较少,本课题组前期已初步探究了凝胶贴膏基质的基础配方,包括聚丙烯酸钠 NP 系列的型号和质量分数、甘羟铝的质量分数等参数对凝胶贴膏基质的流变学特性的影响,并测定了不同基础配方的黏附性中的胶强度参数^[5]。凝胶贴膏基质处方复杂,是影响凝胶贴膏基质体系粘弹性的重要因素。填充剂是凝胶贴膏成型的关键因素,常用的填充剂包括微粉硅胶、高岭土、硅藻土和氧化锌。本实验拟考察凝胶贴膏填充剂对流变学特性的影响,同时对比基质的黏附性,为凝胶贴膏的处方优化提供借鉴。

1 材料

BP221S 型电子分析天平(德国赛多利斯公司),PL2002 型电子精密天平[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司],TB-061213 型巴布剂涂布机和多功能贴膏剂测力仪(上海锆凯科技贸易有限公司),

FGP-100 型精密测力仪(日本新宝公司),Bohlin Gemini™ 型旋转流变仪(英国马尔文公司)。聚丙烯酸钠 NP-700(上海汇翔生化科技有限公司),甘羟铝(美国国际特品公司),酒石酸、硅藻土、氧化锌和乙二胺四乙酸(EDTA)均购自国药集团化学试剂有限公司,甘油(上海运佳黄埔制药有限公司),微粉硅胶(德国赛化学试剂有限公司),高岭土(上海奉贤路口精细化工厂),水为蒸馏水,试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 凝胶贴膏基质的制备 将聚丙烯酸钠 NP-700,甘羟铝,EDTA 和填充剂分散在甘油中,搅拌均匀,作为 A 相;将酒石酸加入水中,使充分溶解,作为 B 相;将 B 相倒入 A 相中,迅速搅拌均匀,置于涂布机中,涂布,切割成合适的尺寸,包装,得凝胶贴膏。在常温下放置 4 d,用于流变学特性的测定。考察的填充剂有高岭土、微粉硅胶、硅藻土、氧化锌。

2.2 凝胶贴膏基质流变学特性考察 采用直径 20 mm 平板夹具,夹具的间距设定 1 mm。振幅扫描和频率扫描在 oscillation 模式下进行测试。

2.2.1 振幅扫描 动态振荡试验都需要在线性粘弹区(linear viscoelastic region, LVR)内进行,故须确定样品的 LVR。LVR 是指在预设的剪切应力范围内,复数模量不依赖剪切应力的变化而变化的区域。即在 LVR 内,材料的结构未被破坏。LVR 的确定是在一定频率下的动态测试,根据样品 LVR 的范围可确定下一步试验中所设定的剪切应力的大小。设定剪切应力 0 ~ 500 Pa,频率 1 Hz,温度 25 °C(室温)。

2.2.2 频率扫描 在 LVR 内,选取 1 个固定值为剪切应力。频率 0.016 ~ 16 Hz(凝胶贴膏使用过程处于低频范围),剪切应力 50 Pa,平板直径 20 mm,间距 1 mm,温度 25 °C,确定样品的各类流变参数[复数模量(G^*),弹性模量(G')和粘性模量(G'')]。由频率扫描所得频率谱考察频率变化对 G' 和 G'' 的影响。

2.3 凝胶贴膏基质黏附性考察 初黏力、剥离力和胶强度的测试采用多功能贴膏剂测力仪,与 2015 年版《中国药典》^[6] 记载的方法相比,工作参数显示液晶屏数字化,提供了全面的测试力变化图谱和参数,准确度高、稳定性好、操作简便。

2.3.1 初黏力的测定 取凝胶贴膏(4 cm × 4 cm)除去防粘层,用 200 g 砝码和测力仪探头压住凝胶贴膏 10 s,测力仪以 300 mm · min⁻¹ 速度向下移动,数据采集软件记录探头瞬间离开凝胶贴膏的拉力。连续测定 5 次,取平均值。

2.3.2 剥离力的测定 取凝胶贴膏(10 cm × 1.5 cm)除去防粘层,贴于测力仪上洁净的酚醛树脂板上,用 200 g 砝码滚压。凝胶贴膏一端用夹子固定于测力仪探头上,按 300 mm·min⁻¹的速度以 180 度反方向水平剥离,数据采集软件记录剥离过程的拉力变化,取中间一段较为平缓的部分求算平均值,作为剥离力的测定值。

2.3.3 胶强度的测定 凝胶贴膏基质置于测力仪探头正下方,移动探头至与基质平面相齐(当移动到测力仪读数出现了微小变化时则表明测力仪探头已与基质平面平齐)。探测深度 15 mm,反复测定 5 次,取平均值。

2.4 数据分析

2.4.1 填充剂对 G* 的影响 在 LVR 内,材料的结构未被破坏,G* 平稳,当剪切应力超过 LVR 的范围时,G* 均明显下降,表明此时体系结构已被破坏,稳定性下降。由图 1 可知,凝胶贴膏基质的 LVR 均在 0~150 Pa,当剪切应力高于 LVR 时,微粉硅胶、高岭土、硅藻土和氧化锌组的 G* 均明显下降,表明此时体系结构已被破坏,稳定性下降。频率扫描所选剪切应力应在 LVR 内,后续频率扫描试验选取剪切应力 50 Pa。填充剂质量分数为 1% 时 G* 按顺序排列为微粉硅胶 > 硅藻土 > 高岭土 > 氧化锌。

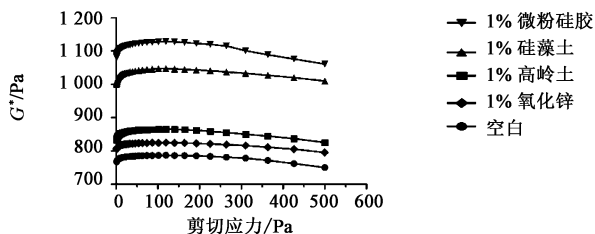


图 1 不同填充剂的剪切应力与 G* 的关系(n=3)

Fig. 1 Relation between G* and shear stress of various fillers(n=3)

2.4.2 填充剂对 G' 和 G'' 的影响 见表 1。结果表明微粉硅胶、高岭土、硅藻土和氧化锌 4 种填充剂均不同程度地增加了基质的 G'; 在相同质量分数下,排序为微粉硅胶 > 硅藻土 > 高岭土 > 氧化锌。同种填充剂随着质量分数的提高,其 G' 相应增加,其中微粉硅胶增加最为显著。与空白组相比,微粉硅胶、硅藻土、高岭土质量分数为 5% 时,G' 分别增加了 99%,75%,28%,而氧化锌随着质量分数的增加,G' 增加幅度较小。

G' 表征凝胶贴膏基质的固体化特性,其大小反映了凝胶贴膏基质的交联程度。G' 越高表明凝胶贴膏基质内聚力越高,能够承载更多的药物,还可避免在凝胶贴膏基质的存储过程中发生“冷流”现象。

表 1 不同种类填充剂对基质粘弹性和表面黏附性的影响(n=3, f=1 Hz)

Table 1 Effect of various fillers on viscoelasticity and adhesion of gel plaster matrix(n=3, f=1 Hz)

组别	G' /Pa	G'' /Pa	初黏力 /N	剥离力 /N	胶强度 /N
空白	741	70	0.065	0.045	1.21
1% 微粉硅胶	1 019	95	0.077	0.060	2.24
3% 微粉硅胶	1 156	126	0.086	0.070	2.46
5% 微粉硅胶	1 478	161	0.085	0.082	3.24
1% 高岭土	767	73	0.062	0.047	1.77
3% 高岭土	901	83	0.070	0.048	1.95
5% 高岭土	949	84	0.076	0.053	2.37
1% 硅藻土	962	94	0.063	0.050	1.83
3% 硅藻土	1 069	106	0.073	0.055	2.26
5% 硅藻土	1 300	110	0.079	0.067	2.43
1% 氧化锌	762	75	0.063	0.050	1.40
3% 氧化锌	782	83	0.066	0.049	1.41
5% 氧化锌	810	89	0.068	0.045	1.42

通过对填充剂的研究发现,除了氧化锌增加幅度较小外,其他 3 种填充剂显著增加了凝胶贴膏基质的 G', 说明填充剂在一定程度上参与了凝胶贴膏弹性体的形成。

凝胶贴膏与皮肤的黏合过程属于低频,故选取低频(1 Hz)的 G'' 进行比较,在填充剂含量相同的情况下,排序为微粉硅胶 > 硅藻土 > 氧化锌 > 高岭土。同种填充剂随着质量分数的增加,G'' 相应增加,其中微粉硅胶增加最显著。与空白组相比,微粉硅胶质量分数增加到 3% 时 G'' 增加 80%,而增加到 5% 时 G'' 增加 130%,其次为硅藻土;而不同质量分数高岭土和氧化锌对 G'' 的增加均影响较小,表明二者对 G'' 贡献有限。

G'' 是表征凝胶贴膏基质的液化特性,合适的 G'' 可让基质和皮肤紧密接触,提高透皮速率、增强疗效,还可黏附在皮肤上,不滑移,不脱落。由表 1 可知,凝胶贴膏基质的 G' 远大于 G'', 说明凝胶贴膏基质主要表现出了固体化特性,弹性特征占了主导地位。这表明样品已经形成了 1 个连续的网状结构,表现出强凝胶的特性^[7]。

2.4.3 填充剂对凝胶贴膏表面黏附性的影响 4 种填充剂对凝胶贴膏黏附性的影响见表 1。结果相较于氧化锌,微粉硅胶、高岭土和硅藻土 3 种填充剂均显著增加了基质的胶强度,在相同质量分数下,排序为微粉硅胶 > 硅藻土 > 高岭土,与 G*, G' 和 G'' 的

排序相同;而3种质量分数下氧化锌的胶强度差别不大。微粉硅胶显著地增加了凝胶贴膏基质的初黏力和剥离力;而氧化锌在3种质量分数下对凝胶贴膏的黏附性基本无影响。

3 讨论

测试凝胶贴膏基质的流变学特性,首先要确定LVR范围,以选择合适的剪切应力。一般来说,LVR范围越小,说明凝胶贴膏基质越容易断裂,越不稳定^[4]。通过研究填充剂对凝胶贴膏表面黏附性的影响,除了微粉硅胶以外,其他3种填充剂对初黏力和剥离力影响不明显,尤其是氧化锌在3种质量分数下数值相近,差别不大,区分度低;而通过粘弹性试验发现,随着填充剂质量分数的增加, G' 和 G'' 增加,而且与空白组相比, G'' 增加幅度较为显著。

不同填充剂对于凝胶贴膏基质的粘弹性的影响,同传统测力仪建立方法学所测得数据趋势相同,凝胶贴膏的粘弹性不仅影响基质的制备全过程,同时能够控制凝胶贴膏黏附到皮肤表面的程度及持续时间,从而有可能影响凝胶贴膏内含药物的释放。通过测量凝胶贴膏的流变特性来确定基质的粘弹性,对于科学地筛选凝胶贴膏辅料具有重要的指导价值。而且流变学方法有很多不可比拟的优点,包括样品制备简单,测试时间短,在聚合物的生产、存储和使用的过程中都可以直接进行研究^[8]。相比表观黏附力测定,流变学方法结果的精确度和可信度更高,实验参数更容易调节和控制,重复性良好,这些优势符合将来透皮制剂发展的需要^[9-10],但是国内外对凝胶贴膏基质的流变学研究还比较少。凝胶贴膏基质的流变学特性不仅对于快速、准确及科学地筛选凝胶贴膏辅料具有极大的指导价值,同时对于建立更为规范可行的测量指标和评价体系也具有十分重要的意义。

[参考文献]

- [1] 宋立华,刘淑芝. 中药凝胶膏剂的研究进展分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(22):133-136.
- [2] 潘卫三,李华,李嘉煜. 中药巴布剂研究的技术难点及解决方案[J]. 中医外治杂志,2004,13(3):3-4.
- [3] Michailova V, Titeva S, Kotsilkova R, et al. Influence of aqueous medium on viscoelastic properties of carboxymethylcellulose sodium, hydroxypropylmethyl cellulose, and thermally pre-gelatinized starch gels[J]. Colloids Surf A Physicochem Eng Asp, 1999, 149 (1/3):515-520.
- [4] Ho K Y, Dodou K. Rheological studies on pressure-sensitive silicone adhesives and drug-in-adhesive layers as a means to characterize adhesive performance[J]. Int J Pharmaceut, 2007, 333(1/2):24-33.
- [5] Wang J, Zhang H, An D, et al. Rheological characterization of cataplast bases composed of cross-linked partially neutralized polyacrylate hydrogel[J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2014, 15(5):1149-1154.
- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 四部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2015:130-132.
- [7] Li C M, Liu C, Liu J, et al. Correlation between rheological properties, *in vitro* release, and percutaneous permeation of tetrahydropalmatine[J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2011, 12(3):1002-1010.
- [8] Fu S, Thacker A, Sperger D M, et al. Rheological evaluation of inter-grade and inter-batch variability of sodium alginate[J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2010, 11(4):1662-1674.
- [9] 朱春赞,张娣丹,张永太,等. 雷公藤多苷凝胶膏剂的处方优化[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(12):16-18.
- [10] 侯雪梅. 水凝胶贴剂基质的机理和应用研究[D]. 上海:第二军医大学,2010.

[责任编辑 刘德文]