

维生素 A 棕榈酸酯凝胶动力黏度测定方法的研究

王林波, 刘蔚, 陈祝康

(上海市食品药品检验所, 上海 201203)

摘要 目的: 使用锥板式流变仪研究维生素 A 棕榈酸酯凝胶的流变学特性并建立该凝胶剂动力黏度的测定方法。方法: 采用 Brookfield R/S CPS 流变仪, C-50-1 转子在剪切率为 $80(\text{s}^{-1})$ 、温度为 20°C 的条件下测定。结果: 动力黏度测定结果的平均值为 $867\text{ mPa}\cdot\text{s}$ ($\text{RSD}=0.29\%$, $n=30$)。结论: 本方法方便、准确、可靠, 适合用于该凝胶剂动力黏度的测定。

关键词: 锥板式流变仪; 维生素 A 棕榈酸酯凝胶; 动力黏度

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 0254-1793(2009)11-1808-04

Research on method for measurement of the dynamic viscosity of vitamin A palm itate gel

WANG Lin-bo, LIU Wei, CHEN Zhu-kang

(Shanghai Institute for Food and Drug Control Shanghai 201203, China)

Abstract Objective To study the rheology behavior of vitamin A palm itate gel and establish a method to measure it(s) dynamic viscosity with a cone-plate rheometer **Method** A Brookfield R/S CPS rheometer was used to develop the method with C-50-1 rotor at the Shear-Rate $80(\text{s}^{-1})$. Temperature when the test was carried out was 20°C . **Results** The average dynamic viscosity of vitamin A palm itate gel is $867\text{ mPa}\cdot\text{s}$ ($\text{RSD}=0.29\%$, $n=30$). **Conclusion** The method is convenient, accurate, reliable and suitable for the determination of the dynamic viscosity of the gel

Key words cone-plate rheometer; vitamin A palm itate gel; dynamic viscosity

凝胶剂系指药物与能形成凝胶剂的辅料制成的均一、混悬或乳状液型的稠厚液体或半固体制剂^[1]。国内外许多药品检验所和药物科研机构已经做了大量凝胶剂质量标准的研究工作, 但关于黏度这一凝胶剂的重要指标非常忽视: 有的没有深入地研究过凝胶剂的流变学特性; 有的甚至因为没有相应的仪器, 根本不把黏度列为质量控制的项目之一。凝胶剂、软膏剂和乳膏剂与其他剂型最大的区别就在于它们可以涂布于皮肤或黏膜表面, 具有流动性和黏附性, 而反映这些流体特性最重要的指标就是流体的黏度。黏度对于这些制剂的处方设计、生产工艺以及质量控制都具有极其重要的意义, 必须引起足够的重视。

维生素 A 棕榈酸酯凝胶 (商品名为诺沛, oculotect gel) 规格为 $10\text{ g}:0.1\text{ g}$ 由瑞士诺华制药有限公司生产, 用于角膜保护的辅助治疗和各种原因引起

的干眼症。由于该药物的进口药品注册标准及复核说明中没有注明动力黏度检查项目所使用的试验仪器及试验条件, 给该药的进口法定检验带来了很大的困难。本文通过研究温度、剪切率等对凝胶剂流变学特性的影响, 重新建立了该药动力黏度的测定方法。结果表明该方法方便、准确、可靠, 重复性好, 为将来该品种的进口药品注册标准的修订提供了依据。也希望能为凝胶剂质量标准中动力黏度的检查方法的制定提供新的思路。

1 仪器与试药

Brookfield R/S CPS 流变仪、C-25-1 转子、C-50-1 转子、C-75-1 转子、Rheo 2000 控制分析软件。

维生素 A 棕榈酸酯凝胶 (批号: 413367) 由瑞士诺华制药有限公司提供。

2 试验条件及测定结果

测定温度 20°C 、剪切率为 $80(\text{s}^{-1})$ 、采用 C-50

— 1 转子连续剪切 30 s 每秒钟记录 1 次黏度值。测得平均动力黏度为 867 mPa·s, RSD 为 0.29% ($n = 30$)。结果见图 1

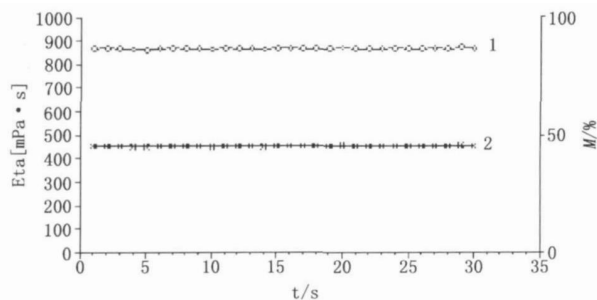


图 1 动力黏度测定结果

Fig 1 Results of the determination of dynamic viscosity

1 动力黏度值 (dynamic viscosity) 2 相对扭矩 (relative torque)

3 讨论

3.1 转子的选择 Brookfield R/S CPS 流变仪采用的是锥板式转子, 转子的型号有 C-25-1、C-50-1、C-75-1、P-50 等等, 其区别见表 1。试验中, 选择平板转子或锥转子的依据主要是样品的不同。一般认为, 样品为半固体或为含有大填充颗粒 (大于 3.0 mm) 的液体时选板转子。样品为液体且含有一般大小的颗粒 (30 mm 左右), 选锥角为 2° 的锥转子。样品为液体且没有较大颗粒, 一般选锥角为 1° 的锥转子。选择转子直径的依据主要是样品的黏度: 样品的黏度越高, 选择的转子直径应该越小。诺沛是水性凝胶, 流动性较好、没有颗粒且黏度适中。因此, 依据上述原则选择 C-50-1 转子。从图 1 可以看出在整个测定过程中, 相对扭矩 M 均在 4% 以上。而对于该型号的流变仪来说, 相对扭矩 M 大于 1% 就可以认为结果误差在可以合理控制的范围内。

表 1 Brookfield R/S CPS 流变仪锥板式转子的类型

Tab 1 Types of cone-plate rotors of Brookfield R/S CPS rheometer

编号 (No.)	类型 (type)	直径 (diameter)/mm	锥角 (cone-angle) /°
C-25-1	锥转子 (cone-rotor)	25	1
C-50-1	锥转子 (cone-rotor)	50	1
C-75-1	锥转子 (cone-rotor)	75	1
P-50	板转子 (plate-rotor)	50	0

3.2 测定温度的选择

凝胶剂一般具有很强的温度敏感性。为了考察温度对凝胶剂流变特性的影响, 本文分别恒定在不同的温度条件下 (10 15 20 30 40 60 °C), 用 C-50-1 转子测定维生素 A 棕榈酸酯凝胶剂剪切率和剪切应力的关系 (即流变特性曲线)。采用的剪切率速率程序为: 在 0~60 s 内, 剪切率从 0 s⁻¹ 线性增加到 200 s⁻¹, 每隔 1 s 记录 1 次动力黏度值, 试验结果见图 2。按照相关性最佳原则得出了该凝胶在各种温度条件下流体特性与 Herschel-Bulkley 模型相关性最佳的结论。Herschel-Bulkley 模型是指剪切应力 (τ) 与剪切应变 (γ) 之间关系的符合 $\tau = \tau_0 + K \cdot \gamma^m$ 表达式。式中 τ_0 为屈服值 (Pa), K 为黏度系数 (Pa·s ^{m}), m 为流体特征指数。三者共同反应了流体的实际性质, 在屈服值 $\tau_0 = 0$ 的情况下, 由流体特征指数的数值可以判定凝胶剂的流体类型。若 $m = 1$ 是牛顿流体, 当 $m < 1$ 时为假塑性流体, $m > 1$ 时是胀塑性流体。在屈服值 $\tau_0 \neq 0$ 的情况下, 流体首先表现出塑性流体的特征, 即在低剪切应力下, 流体不发生流动, 只有当低剪切应力大于屈服值时流体才开始变形, 变形后流体则体现出上述 3 种相应的流

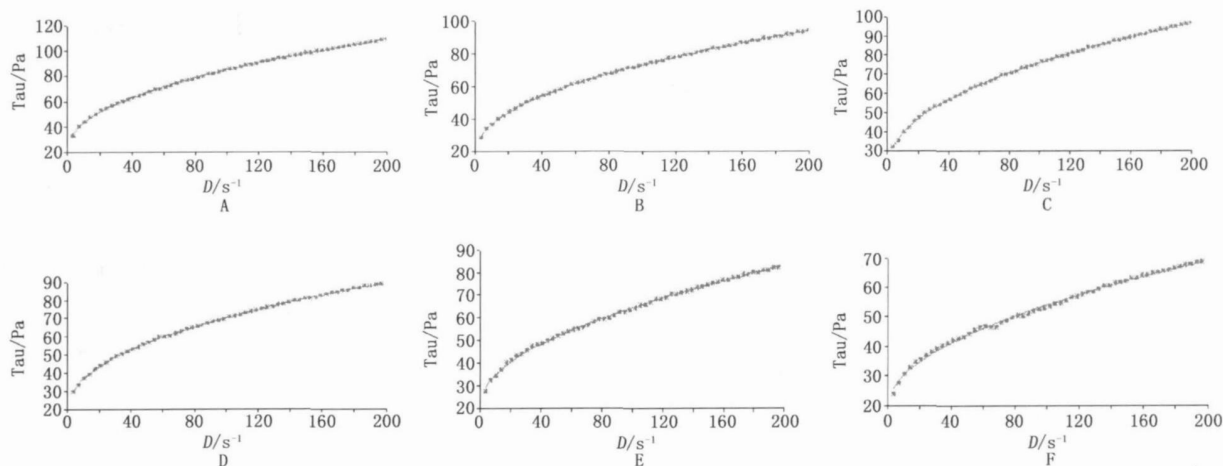


图 2 各种温度条件下流变特性曲线

Fig 2 Relationship between the shear-stress and the shear-rate at different temperature

A. 10 °C B. 15 °C C. 20 °C D. 30 °C E. 40 °C F. 60 °C

体流变类型。此时若 $m = 1$ 则是著名的宾汉姆流体, 可以看成塑性流体(有屈服值)和牛顿流体(剪切应力和剪切率呈线性关系)的组合; 当 $m < 1$ 时则表现为克服屈服值后黏度随剪切率的增加而减小; 当 $m > 1$ 时则表现为克服屈服值后黏度随剪切率的增加而增加。6 种不同温度条件下流变特征曲线 Herschel- Bulkley 模型数据见表 2。

表 2 维生素 A 棕榈酸酯凝胶在 6 种不同温度条件下 Herschel- Bulkley 模型数据

Tab 2 Herschel- Bulkley model values of vitamin A palm ite eye gel at different temperature

温度 (temperature T) /°C	屈服值 (yield- stress τ_0) /Pa	黏度系数 (viscosity coefficient K) /Pa $\cdot$ s n	流变指数 (rheological index m)	r
10	21.893	7.5316	0.46167	0.9993
15	19.033	6.9632	0.45264	0.9996
20	19.937	6.9809	0.45215	0.9995
30	19.053	6.1787	0.45923	0.9996
40	21.777	3.9089	0.51868	0.9984
60	23.204	1.9945	0.53125	0.9959

根据表 2 采用点线图描述 3 个参数与温度的关系见图 3。从图 3 可以看出, 该凝胶在 15~ 30 °C 范围内屈服值、黏度系数、流变指数均有一个相对稳定的平台区。表明在这个温度范围内凝胶剂的流体特性较为稳定; 超出这个范围流体特性变化较大。因此, 选择这个温度范围的中值 20 °C 作为测定温度。

3.3 触变性的考察

对于凝胶剂来说, 触变性是指凝胶基质受到连续剪切作用时黏度下降发生软化, 而当剪切作用力停止后黏度会逐步恢复的特性。触变性对于黏度测定的意义是凝胶是否能在连续剪切的条件下测定动力黏度。凝胶基质在受到剪切作用时, 构成凝胶连续骨架的个别纤维之间的接触部分开始滑动至脱离, 使体系从变形到流动。甚至在长期或高剪切力作用下, 纤维本身也会遭到破坏而被剪断, 表现为黏度下降。剪切作用停止后, 结构骨架又开始恢复。但纤维的重新排列要一定时间, 所以黏度恢复是一个缓慢过程, 重新形成的骨架也与原来的有差别。反应在流变模型中表现为剪切率上升和下降的过程中流变特性曲线并不重合, 从而形成触变环。触变环面积越大则触变性越大, 反之亦然。本试验中采

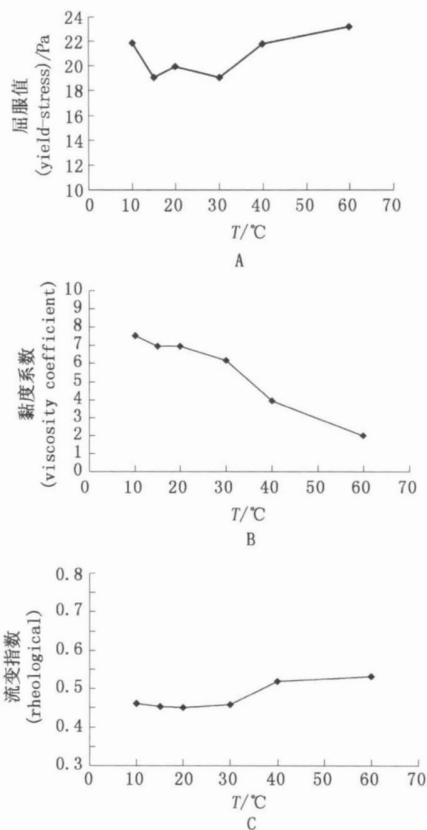


图 3 屈服值 (A)、黏度系数 (B)、流变指数 (C) 与温度的关系

Fig 3 The relationship between yield- stress(A), viscosity- coefficient (B), rheological index(C) and the temperature

用的条件是采用 C- 50- 1 转子, 在 20 °C 时经过以下 2 个程序剪切观察触变环: 程序 1 在 0~ 60 s 内, 剪切率从 0 s $^{-1}$ 线性增加到 200 s $^{-1}$, 每隔 1 s 记录一次动力黏度值; 程序 2 在 60~ 120 s 内, 剪切率从 200 s $^{-1}$ 线性减小到 0 s $^{-1}$, 每隔 1 s 记录一次动力黏度。试验结果见图 4 通过对试验结果进行数学拟合得到程序 1(0~ 60 s) 程序 2(60~ 120 s) 流变特性曲线方程分别为:

$$Y = 19.937 + 6.9809 X^{0.452153} \quad r = 0.9995$$

$$Y = 16.793 + 7.9485 X^{0.43518} \quad r = 0.9996$$

触变环面积(程序 1- 程序 2) 为 67.036 Pa $\cdot$ s $^{-1}$ 。式中 Y 为剪切应力 τ (Pa), X 为剪切率 D (s $^{-1}$)。

在本次试验中, 可以看出剪切率上升和下降的过程的流变特性曲线基本重合(图 4- A), 剪切率上升和下降过程的数学拟合方程很接近, 流变特性曲线以 60 s(即以剪切率的极大点) 为轴镜面对称, 触变环面积也较小(67.036 Pa $\cdot$ s $^{-1}$, 图 4- B)。说明了该凝胶的无触变性。对于质量控制来说, 表明在连续剪切的情况下流体特性不会发生太大变化。

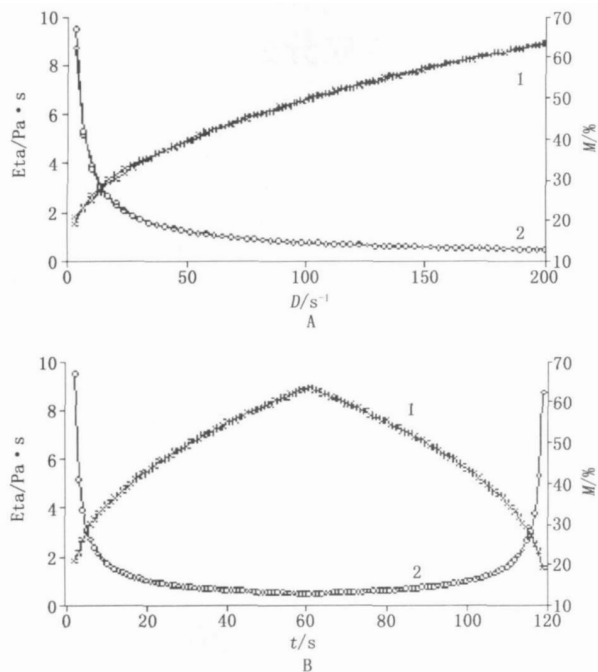


图 4 触变性考察图谱

Fig 4 The figure to study the thixotropy

A. 剪切率 $D (\text{s}^{-1})$ 和黏度 $\eta (\text{Pa} \cdot \text{s})$ 、相对扭矩 $M (\%)$ 的关系 (relationship between dynamic viscosity, relative torque and shear rate)

B. 剪切时间 $t (\text{s})$ 和黏度 $\eta (\text{Pa} \cdot \text{s})$ 、剪切应力 $\tau (\text{Pa})$ 的关系 (relationship between shear time and dynamic viscosity, relative torque)

1 黏度值 (dynamic viscosity) 2 相对扭矩 (relative torque)

可以采用固定剪切率连续测定取平均值的方法得到平均动力黏度值。考虑到模拟患者涂抹凝胶剂时剪切速度不会太快, 所以选择了固定剪切率在 80 s^{-1} 的条件下测定动力黏度。另外, 触变性较小的现实意义是, 该凝胶在涂布之后可以在很短的时间内恢复原凝胶基质的骨架特性, 这时的凝胶黏度较高, 不易于脱落。

4 结论

维生素 A 棕榈酸酯凝胶在 $15 \sim 30^\circ\text{C}$ 温度范围内流体特性较为稳定, 触变性较小。因此, 在试验条件不完备的情况下, 可以选择锥板式黏度计、 20°C , 在较低剪切率条件下连续测定取平均值的方法测定其动力黏度。该方法方便、准确、可靠, 适合用于该凝胶剂动力黏度的质量控制。

参考文献

1 ChP(中国药典). 2005. Vol II (二部): Appendix(附录) 19

(本文于 2008 年 10 月 29 日收到)

本刊获 2006 年、2007 年、2008 年中国科协精品科技期刊工程 C 类项目资助

本刊获 2009 年中国科协精品科技期刊示范项目证书