

触变胶型口服混悬液的流变学测定样品处理方法研究与盐酸鲁拉西酮口服混悬液流变学特征评价

白明月^{1,2}, 杨俊^{1,2}, 胡秀云¹, 臧可昕^{1,2}, 米楠^{1,2*}

1. 天津药物研究院有限公司 药物成药性评价与系统转化全国重点实验室, 天津 300301

2. 天津药物研究院有限公司 生物技术中心, 天津 300301

摘要: **目的** 以盐酸鲁拉西酮(LH)为模型药制备触变胶型口服混悬液, 考察其流变学测定样品处理方法, 评价 LH 口服混悬液流变学特征。**方法** 以盐酸鲁拉西酮(LH)为模型药, 以微晶纤维素-羧甲基纤维素钠(MCC/CMC-Na)为助悬剂, 制备触变胶型口服混悬液。采用药典方法进行沉降体积比和粒度分布测定。采用流变仪, 以黏度-时间曲线和触变环面积为指标, 进行样品处理方法考察, 包括取样工具考察、振摇时间考察、静置恢复时间考察、取样部位考察。采用流变仪对盐酸鲁拉西酮口服混悬液进行流变学性质评价表征, 包括流动曲线与黏度曲线、线性黏弹区、触变性测定、频率扫描、黏度温度扫描。**结果** LH 口服混悬液沉降体积比为 0.96 ± 0.01 , 稳定性良好; 粒径 $0.190 \sim 117.100 \mu\text{m}$, 符合混悬剂要求。选择样品处理方法为充分振摇 2 min 再静置 24 h 后, 用直径 2 mm 塑料滴管移取中部位置的 LH 口服混悬液进行流变测定, 该样品处理方法精密度良好。流变学表征测试结果表明 LH 口服混悬液具有假塑性, 有剪切变稀的性质, 其 24 h 样品的屈服应力为 1.77 Pa; 线性黏弹区应变范围在 $0.01\% \sim 0.70\%$, 线性黏弹区较宽; 具有较强触变性; 在 $0 \sim 60^\circ\text{C}$ 条件下, 温度变化基本上不会对 LH 口服混悬液稳定性造成明显影响, 样品在常温储存即可。**结论** 建立的样品处理方法精密度良好, 且具有一定区分力; LH 口服混悬液的流变学性质既有利于静止状态下样品的储存稳定性, 也有助于生产过程中灌装、使用过程中倾倒。

关键词: 触变胶型口服混悬液; 微晶纤维素-羧甲基纤维素钠; 助悬剂; 流变学; 黏度; 稳定性

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2025)06-1587-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.06.018

Study on sample processing methods for rheological measurement of thixotropic colloidal oral suspension and evaluation of rheological characteristics of lurasidone hydrochloride oral suspension

BAI Mingyue^{1,2}, YANG Jun^{1,2}, HU Xiuyun¹, ZANG Kexin^{1,2}, MI Nan^{1,2}

1. State Key Laboratory of Drug Ability Evaluation and Systematic Translational Medicine, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research Co., Ltd., Tianjin 300301, China

2. Center of Biotechnology, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research Co., Ltd., Tianjin 300301, China

Abstract: **Objective** A thixotropic gel type oral suspension of lurasidone hydrochloride (LH) was prepared as a model drug, and the sample processing methods for rheological determination were investigated to evaluate the rheological characteristics of the LH oral suspension. **Methods** The LH oral suspension was prepared with microcrystalline cellulose-carboxymethyl cellulose sodium (MCC/CMC-Na) as the suspending agent. The sedimentation volume ratio and particle size distribution were determined by the pharmacopoeia method. The rheometer was used to investigate the sample processing methods, including the examination of sampling tools, shaking time, static recovery time, and sampling position, with the viscosity-time curve and thixotropic ring area as the indicators. The rheological properties of the LH oral suspension were evaluated and characterized by the rheometer, including flow curve and viscosity curve, linear viscoelastic region, thixotropy determination, frequency sweep, and viscosity-temperature scan. **Results** The sedimentation volume ratio of the LH oral suspension was 0.96 ± 0.01 , indicating good stability; the particle size was $0.190 \sim 117.100 \mu\text{m}$, meeting the requirements of suspensions. The sample processing method was selected as shaking

收稿日期: 2024-11-10

作者简介: 白明月, 女, 硕士研究生, 研究方向为药物制剂及质量。E-mail: baimyue@126.com

*通信作者: 米楠, 女, 副高级研究员, 研究方向为药物制剂及质量。E-mail: min@tipr.com.cn

thoroughly for 2 min and then standing for 24 h, followed by taking the LH oral suspension from the middle position with a 2 mm diameter plastic dropper for rheological determination. This sample processing method had good precision. The rheological characterization test results showed that the LH oral suspension had pseudoplasticity and shear thinning properties, with a yield stress of 1.77 Pa for the 24 h sample; the strain range of the linear viscoelastic region was 0.01%—0.70%, indicating a wide linear viscoelastic region; it had strong thixotropy; under the conditions of 0—60 °C, the temperature change basically had no significant impact on the stability of the LH oral suspension, and the sample could be stored at room temperature. **Conclusion** The established sample processing method had good precision and certain discrimination; the rheological properties of the LH oral suspension were beneficial to the storage stability of the sample in the static state and also facilitated filling during production and pouring during use.

Key words: thixotropic colloidal oral suspension; microcrystalline cellulose-carboxymethyl cellulose sodium; suspending agent; rheology; viscosity; stability

口服混悬剂系指难溶性固体原料药分散在液体介质中制成的供口服的混悬液体制剂^[1]。它具有吸收快、起效迅速、生物利用度较高、服用方便、易准确控制剂量等特点,特别适用于吞咽困难以及经常需调整剂量的老年、儿童患者服用。然而,口服混悬液属于多相复合体系,易发生絮凝、聚集、上浮或沉淀等现象,影响药品的稳定性,进而对其质量产生不利影响^[2]。当所加的助悬剂具有触变性时,混悬剂在静置时可形成高黏度凝胶,而一经振摇即可从凝胶变成溶胶,实现可逆转换。这种特性可有效地阻止微粒沉降,并方便混悬剂的取用^[3]。因此,使混悬液具有触变胶性质是保证产品质量和疗效的关键措施。微晶纤维素-羧甲基纤维素钠(MCC/CMC-Na)复合物是一种新型的高触变性的触变胶型助悬剂,在提升口服混悬液稳定性方面具有应用价值。

流变学主要是研究物质流动和变形的一门学科,广泛应用于石化、聚合物、材料、油漆涂料、食品、制药等领域^[4-8]。通过流变学性质的研究不仅可以控制制剂质量,还能为制剂的处方设计、制备工艺及设备选择、贮存稳定性、包装材料选择等提供有关依据^[9]。

触变胶型口服混悬液的物理稳定性与黏度密切相关,通常黏度越大,物理稳定性越好。然而,黏度过高也会带来诸多弊端,不仅会影响混悬液的倾倒与使用,致使剂量难以准确把握,还会延长不良味道在味蕾上的残留时间。鉴于此,深入研究混悬剂的流变性质,对于改进混悬剂质量具有重大意义^[3]。触变胶型口服混悬液为复杂的多分散体系,其流变性质较复杂,测量数据时不同的仪器、配件乃至实验手法对结果影响很大,因此选择合适统一的测量方法和参数至关重要。就对照药而言,其初始时刻($t=0$)的流变学参数难以获取,并且得到

对照药后测试的流变学参数一般不是一个固定值,随着批号、温湿度、储存时间的不同而在一定范围内波动。因此,针对触变胶型口服混悬液开展样品处理方法考察,选择合适统一的测量方法和参数,使样品达到相同的初始状态,是流变学性质研究的前提。例如,始终在完全剪切破坏的溶胶状态下测定样品或是按照一个严格的时间程序进行实验^[10]。触变胶型口服混悬液流变测定初始状态的确定除了平行比较外,还要求所采取的确定初始状态的方法具备区分出不同情况的能力,以便对方剂进行筛选与一致性评价。

盐酸鲁拉西酮(LH)是一种新型有双重作用的抗精神病药物,用于治疗精神分裂症^[11]和儿科双向情感障碍^[12]。目前上市的鲁拉西酮仅有口服普通片,针对精神分裂症患者这种特殊的群体,口服混悬液具有药效发挥快、便于分剂量、提高患者顺应性的优点,更有利于疾病的治疗^[13]。本研究以难溶性的 LH 为模型药、MCC/CMC-Na 为助悬剂,制备触变胶型口服混悬液,运用流变仪对该混悬液进行了样品处理方法考察以及流变学性质的表征研究,提供了触变胶型口服混悬液流变学性质测定方法,为口服混悬液的制剂设计和制备以及质量控制提供参考依据。

1 材料

1.1 主要仪器

HAAKE MARS IQ AIR 型流变仪、HPS RT2 型加热磁力搅拌器,赛默飞世尔科技有限公司; BT-9300LD 型激光粒度分布仪,丹东百特仪器有限公司; FA25 型高剪切分散乳化机,上海弗鲁克流体机械制造公司; JJ-1AS 型数显增力电动搅拌器,上海梅香仪器有限公司; T1000 型电子天平、JJ500 型电子天平,常熟市双杰测试仪器厂; PIP9.1 型颗粒图像处理仪,珠海欧美克仪器有限公司; ZWY-200D

型恒温培养振荡器, 上海智城分析仪器制造有限公司。

1.2 药物与主要试剂

LH 原料药(批号 Lura1309090401, 质量分数 99.2%) 实验室自研; RC-591 MCC/CMC-Na(批号 DN19833862) 美国杜邦公司; 水(批号 20220606) 娃哈哈食品有限公司; 木糖醇(批号 TF54210301) 湖南九典制药股份有限公司; 甘油(批号 F113C201201)、枸橼酸(批号 F301C210101)、枸橼酸钠(批号 F323C200401) 湖北葛店人福药用辅料有限责任公司; 丙二醇(批号 20210304) 南京威尔药业股份有限公司; 苯甲酸(批号 201201) 四川金山制药有限公司; 氯化钠(批号 20201101) 中盐云虹湖北制药股份有限公司; 柠檬香精(批号 0003958803) 意大利 Kerry Ingredients Flavours 股份公司。

2 方法与结果

2.1 LH 口服混悬液的制备^[14]

以 LH 为模型药, MCC/CMC-Na 为助悬剂, 制备触变胶型口服混悬液。制备方法为: ①将苯甲酸加入丙二醇中, 加热搅拌溶解; ②将 MCC/CMC-Na 加入水中, 分散均匀; ③将木糖醇、甘油、LH 原料药、步骤①制得防腐剂溶液与步骤②所得的混悬体系混合均匀; ④将枸橼酸、枸橼酸钠、氯化钠和柠檬香精加入步骤③得到的混合物中, 采用高剪切乳化机充分剪切搅拌, 即得 LH 口服混悬液。

2.2 物理稳定性指标考察

2.2.1 沉降体积比 依据《中国药典》2020 年版四部通则 0123^[1]“口服溶液剂-口服混悬剂-口服乳剂-沉降体积比”进行测定。根据口服混悬液的评价标准^[15], 沉降体积比应不低于 0.90, 沉降体积比越接近 1, 则药物分散越均匀稳定。LH 口服混悬液 24、48、72 h 时沉降体积比均为 0.96 ± 0.01 , 表明制备得到的 LH 口服混悬液稳定性良好。

2.2.2 粒度分布 依据《中国药典》2020 年版四部通则 0982^[1]中“粒度和粒度分布测定法-第三法(光散射法)-湿法”, 对 LH 口服混悬液进行粒度分布测定。通常情况下, 为确保混悬剂具备良好的物理稳定性和生物利用度, 其粒径需控制在 $100 \text{ nm} \sim 100 \text{ }\mu\text{m}$ ^[9], LH 口服混悬液粒度分布结果如表 1 所示, LH 口服混悬液的粒径为 $0.190 \sim 117.100 \text{ }\mu\text{m}$, 符合混悬剂的粒径要求。

表 1 粒度分布结果 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Table 1 Results of particle size distribution ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

参数	粒径/ μm
D_{10}	1.88 ± 0.02
D_{50}	8.55 ± 0.09
D_{90}	40.11 ± 0.89
D_{97}	65.21 ± 0.89

D_{10} 、 D_{50} 、 D_{90} 、 D_{97} -累积分布百分数达到 10%、50%、90%、97% 时对应的粒径值。

D_{10} 、 D_{50} 、 D_{90} 、 D_{97} -Particle size values corresponding to cumulative distribution percentages of 10%, 50%, 90%, and 97%.

2.3 样品处理方法考察

2.3.1 评价指标 开展触变胶型口服混悬液的流变学性质研究, 需要综合分析各种因素, 筛选出适宜且统一的测量方法及精准参数, 让每一个样品都能处于相同的初始状态。

混悬液取用、振摇与倾倒时会产生剪切应力, 破坏样品结构, 静置一段时间, 样品结构会进行恢复。通过绘制黏度-时间(η - t)曲线判断其触变性的强弱以及在不同时间点的流动状态; 测量拟合触变环面积, 反映流体内部结构在受力和恢复过程中的变化情况, 以此共同达到评价处理方法的目的。

(1) η - t 曲线: 基于稳态假设^[16], 施加恒定剪切速率一定时间后材料的流动行为不再随时间变化, 即材料结构的变化达到动态平衡, 此时黏度可达到一个常数值, 可作为相应剪切速率下的黏度^[17]。本研究采用 HAAKE MARS IQ AIR 流变仪, 搭配 P35/Ti/SB-01210824 平板转子(间距 1 mm), 取“2.1”项下样品 1 mL , 在 $25 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 、 50 s^{-1} 剪切速率下测定各个时间点样品黏度, 并用 Excel 绘制 η - t 曲线。

(2) 触变环: 在三段法测试触变性的研究中, 由于体系恢复后结构可能与初始不同, 流变学曲线中, 剪切速率升降时, 曲线不重合, 形成触变环。其面积大小代表着材料触变性的大小, 其面积越大, 表明触变性越强^[17]。本研究采用 HAAKE MARS IQ AIR 流变仪, 搭配 P35/Ti/SB-01210824 平板转子(间距 1 mm), 取“2.1”项下样品 1 mL , 在 $25 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 下, 先以剪切速率 $0.0001 \sim 100 \text{ s}^{-1}$ 剪切 60 s , 再在剪切速率 100 s^{-1} 剪切 30 s , 最后 $100 \sim 0.0001 \text{ s}^{-1}$ 剪切 60 s , 绘制触变环。通过分析其面积、形状等特征, 评估混悬剂的触变性及触变行为特点。

2.3.2 取样工具考察 以“2.1”项下制备的振摇 2 min 后静置 24 h 的 LH 口服混悬液样品为对象, 分别采用药匙、塑料滴管、注射器、移液枪 4 种工

具,从样品容器中间位置进行取样,考察不同取样方式对样品黏度(装样后第 60 秒数据)测定结果的影响。

比较不同取样方式对样品黏度测定的影响,测得的平均值的偏差小于 15%^[17]时可认为黏度受取样方式影响较小。LH 口服混悬液振摇 2 min 后静置 24 h,在 50 s⁻¹ 剪切速率下,不同取样方式对其黏度测定的结果见表 2,表明不同取样方式对 LH 口服混悬液黏度测定有影响。取样工具的直径与所产生的切应力以及测得的黏度之间存在明确关联,取样工具直径越小,取样过程中产生的切应力越大,黏度越小。各取样工具所对应测得的黏度,按照从大到小的顺序依次为:药匙(宽 13 mm、长 20 mm) > 滴管(直径 6 mm) > 无针头注射器(直径 2 mm) > 滴管(直径 2 mm) > 移液枪头(直径 1 mm)。

表 2 不同取样方式黏度测定结果 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)
Table 2 Results of viscosity for different sampling methods ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

取样工具	黏度/(mPa·s)
药匙(宽 13 mm、长 20 mm)	192.9±8.2
滴管(直径 6 mm)	138.5±1.4
无针头注射器(直径 2 mm)	78.5±3.2
滴管(直径 2 mm)	72.7±1.7
移液枪头(直径 1 mm)	64.6±1.5

因取样时力、速度等因素会影响流变测定,因此需固定取样方式,缓慢操作。装样调距后,应立即检测;否则需保证各次样品静置时间一致,以确保测定平行性。针对挥发性样品,需缩短静置恢复时间,防止挥发损耗^[17]。综合考量取样便捷性、准确性、防挥发及节省时间等因素,本研究选定直径 2 mm 的滴管,装样后立即测定。

2.3.3 振摇时间考察 取“2.1”项下样品静置 1 个月,采用恒温培养振荡器,转速 150 r·min⁻¹,分别振摇 0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0 min,不静息,用直径 2 mm 塑料滴管从样品容器中间位置进行取样,考察 LH 口服混悬液振摇时间对其黏度与触变环测定的影响。考察混悬剂的振摇特性,对降低因振摇不充分、药物分布不均匀导致给药剂量错误的风险至关重要^[18]。

根据图 1、2 所示的测定结果,LH 口服混悬液的黏度和触变环面积均随振摇时间的增加而减小。当振摇时长达到 2.0、2.5、3.0 min 时,黏度趋于稳

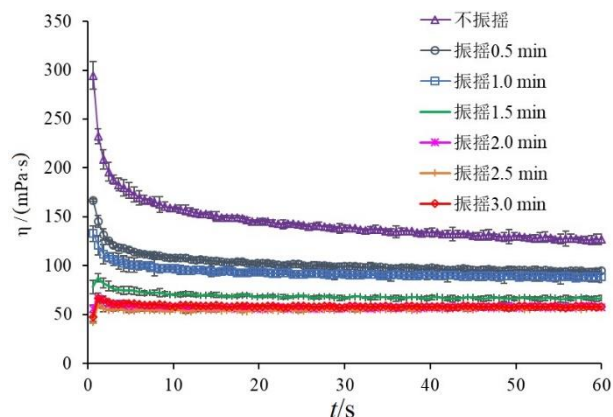


图 1 不同振摇时间的 η - t 曲线 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)
Fig. 1 η - t curve for different sharking time ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

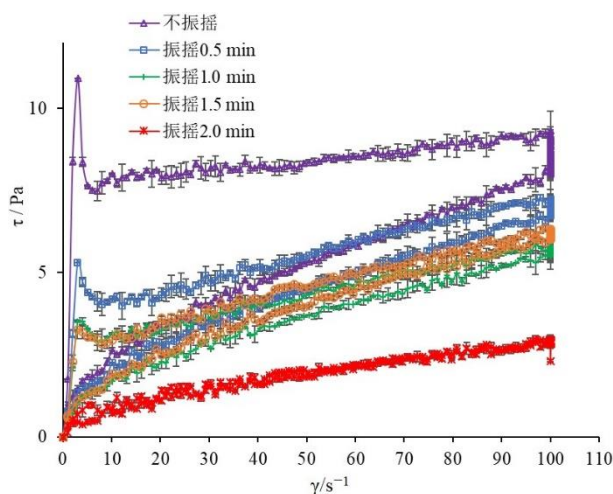


图 2 不同振摇时间的触变环面积 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)
Fig. 2 Thixotropic loop area at different sharking time ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

定;振摇 2 min 时,触变环面积为 6.618 Pa·s⁻¹,接近 0 Pa·s⁻¹。且振摇 2 min 以上 LH 口服混悬液能完全剪切变稀。基于上述结果,确定最佳振摇时间为 2 min。

2.3.4 静置恢复时间考察 取“2.1”项下样品,振摇 2 min 至完全剪切变稀,分别于静置 1、2、4、8、24、48、72 h,用直径 2 mm 的塑料滴管从样品容器中间位置进行取样,考察 LH 口服混悬液静置时间对其黏度与触变环面积的影响。

结果见表 3、4,LH 口服混悬液随着静置时间的增加,黏度增大,触变环面积也随之增大。当静置 8、24、48 h 时,在 50 s⁻¹ 剪切速率下,样品黏度有一个相对稳定的平台区。当静置 24、48 h 时,样品触变环面积分别为 89.3、92.1 Pa·s⁻¹。静置 24 h 与静置 48 h 相比,样品黏度与触变环面积无明显差异。

表 3 不同静置恢复时间黏度测定结果($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 3 Results of viscosity at different static recovery times ($\bar{x} \pm s, n=3$)

静置恢复时间/h	黏度/(mPa·s)
0	57.4±0.8
1	59.4±1.4
2	61.3±0.5
4	64.8±0.9
8	73.9±0.7
24	73.5±1.1
48	70.7±0.8
72	88.3±1.3

表 4 不同静置恢复时间的触变环面积($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 4 Thixotropic loop area with different static recovery times ($\bar{x} \pm s, n=3$)

静置时间/h	触变环面积/(Pa·s ⁻¹)
0	6.6±0.4
24	89.3±2.9
48	92.1±3.2
72	118.7±4.9

对于触变胶型口服混悬液,对照药与自制样品的流变测定需保证相同初始状态。由于生产时间、储存时间等因素,不振摇或短时间振摇样品的初始状态存在差异,且药物颗粒分布不均匀。若每次均在完全剪切变稀后测定流变,黏度较小,触变环接近 0 Pa·s⁻¹,区分力不足。相较之下,静置恢复一定时间后测定流变,区分力更强。但静置时间过长不利于实际测定。考虑到流变多种模式测定需要一定的时间以及 LH 口服混悬液每天服药时需进行一定程度振摇。最终选择样品处理方法为振摇 2 min 再静置 24 h 后进行测定。

2.3.5 取样部位考察 取“2.1”项下制备的振摇 2 min 后静置 24 h 的 LH 口服混悬液,用直径 2 mm 塑料滴管分别从样品容器上、中、下位置取样,考察取样位置对其黏度测定的影响。

LH 口服混悬液取样部位对其黏度和触变环面积测定的结果见图 3 和表 5,从测定结果可以看出,该混悬液上、中、下层的黏度与触变环面积呈现出一定差异,且数值关系为上层<中层<下层。上层样品的 η - t 曲线异常,推测这可能与上层存在较多气泡有关。对中层同一位置连续进行 3 次取样并测定触变环,发现随着取样次数增加,触变环面积呈减小趋势。结果表明,LH 口服混悬液在静置恢复阶段,不同层样品的流变性质确实存在细微差别。鉴

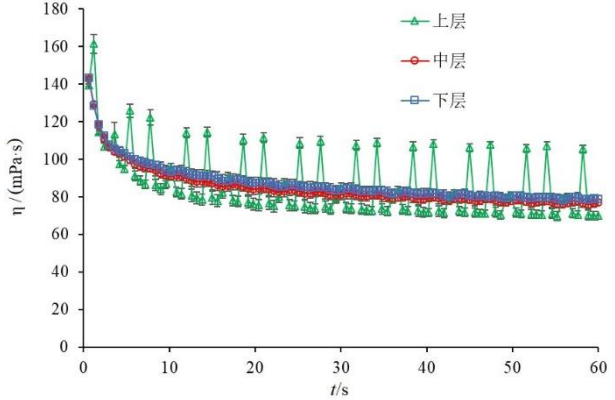


图 3 不同取样位置的 η - t 曲线($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 3 η - t curve at different sampling site ($\bar{x} \pm s, n=3$)

表 5 不同取样位置的触变环面积($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 5 Thixotropic loop area at different sampling site ($\bar{x} \pm s, n=3$)

位置	触变环面积/(Pa·s ⁻¹)
上层	123.5±4.1
中层	133.3±4.5
	127.4±5.6
	119.8±4.3
下层	136.3±5.2

于上层气泡多会对流变测定产生不利影响,为确保测定结果的准确性,在后续实验取样时,应将取样层位固定为中、下层。

此外,在同一部位多次取样会干扰 LH 口服混悬液流变的测定。因此,在进行精密度测定时,应尽量采用同层多位点单次取样的方式,以减少因多次取样造成的误差,提高实验的精密度与可靠性。

2.4 精密度

取“2.1”项下制备的振摇 2 min 后静置 24 h 的 LH 口服混悬液,用直径 2 mm 塑料滴管移取中部位置的 LH 口服混悬液,通过绘制 η - t 曲线与触变环评价取样方法的精密度。在 50 s⁻¹ 剪切速率下,黏度均值(69.7±2.3) mPa·s, RSD 为 3.26%;触变环面积(138.0±6.4) Pa·s⁻¹, RSD 为 4.65%,表明该方法精密度良好。

2.5 LH 口服混悬液流变学表征

取“2.1”项下制备的振摇 2 min 后静置 24 h 的 LH 口服混悬液,用直径 2 mm 塑料滴管移取中部位置的 LH 口服混悬液,通过流变学评价表征其微观结构。

2.5.1 流动曲线/黏度曲线 设置测试温度 25 ℃,剪切速率 0.1~1 000.0 s⁻¹,呈线性分布,绘制样品静置 24 h 的剪切应力-黏度-剪切速率(τ - η - $\dot{\gamma}$)曲线。

并应用 Herschel-Bulkley (H-B) 模型拟合方程获取参数。在 H-B 模型方程 $\tau = \tau_0 + K\dot{\gamma}^n$ 中, τ 表示剪切应力、 τ_0 为屈服应力、 K 为流动系数、 $\dot{\gamma}$ 为剪切速率、 n 为流动指数, $n=1$, 为宾汉流体; $n<1$, 为假塑性流体, 有剪切变稀的性质; $n>1$, 为胀塑性流体, 有剪切增稠的性质^[19]。

拟合流动曲线方程为: $\tau = 1.77 + 0.1212\dot{\gamma}^{0.7328}$, $r = 0.9989$ 。方程中流动指数 $n<1$, 说明 LH 口服混悬液为假塑性流体, 有剪切变稀的性质。其 24 h 样品的屈服应力 τ_0 为 1.77 Pa, 较小的屈服应力, 使振摇后剪切变稀迅速分散, 易于倾倒与服用。

从图 4 可以看出, 样品黏度随剪切速率的增加而减小, 再次验证其剪切变稀的性质。低剪切 (0.1 s^{-1})、中剪切 (60 s^{-1})、高剪切 (1000 s^{-1}) 时, LH 口服混悬液的黏度分别为 9348、70.48、20.99 mPa·s。低剪切评估静态及沉降行为; 中剪切评估运输、摇晃、搅拌过程中的稳定性; 高剪切评估高剪切制备过程中的黏度值。该流体性质使 LH 口服混悬液在

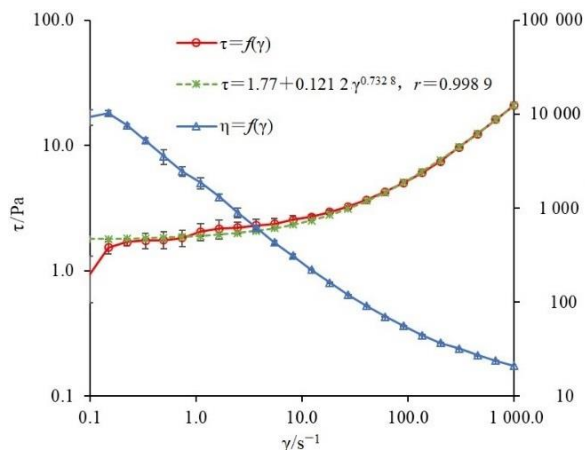


图 4 τ - η - $\dot{\gamma}$ 曲线 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)
Fig. 4 τ - η - $\dot{\gamma}$ curve ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

低剪切下维持高黏度防沉降, 高剪切时黏度降低, 利于倾倒与吞咽。

2.5.2 线性黏弹区 线性黏弹区是指在黏弹性流体表现为弹性的区间, 在此区间内, 随着剪切应力的增加, 剪切应变线性的增加, 表现为弹性, 流体的内部结构在此区间内发生可逆的弹性改变。对于分散体系, 线性黏弹性区域越宽, 分散性越好, 样品越稳定, 分散体系越不容易沉降或者分层。

通过流变仪的震荡扫描可获得弹性模量 (又称储能模量) G' , 既能反映材料的抗形变能力, 又可用于评估制剂通过弹性储存能量的能力; 黏性模量 (又称损耗模量) G'' 用于评估制剂通过热耗

散能量的能力。观察 G' 和 G'' 在不同应变条件下的变化情况, 可以确定样品的线性黏弹区范围、屈服应力和流动点^[20]。了解不同工艺或配方对产品黏弹性模量的影响差异, 就能为产品质控或配方研发提供方向。

在测试温度 25°C , 对数分布, 振荡频率 1 Hz , 应变由 0.01% 扫描至 10% 条件下, 绘制 LH 口服混悬液静置 24 h 样品的储存模量 G' 、损耗模量 G'' 随剪切应变的变化曲线。

从图 5 可以看出, 当应变处于 $0.01\% \sim 0.70\%$, LH 口服混悬液的 G' 和 G'' 均不随剪切应变的改变而显著变化, 说明此区域为 LH 口服混悬液的线性黏弹区, 且在该范围内, 样品的 G' 大于 G'' , 说明样品在小振幅应变范围内不易流动。当剪切应变逐渐增大, 样品开始发生屈服, 内部结构发生变化, G' 开始减小, G'' 的优势逐步体现, 在应变扫描的曲线上 G' 和 G'' 会出现一个交点, 即流动点。LH 口服混悬

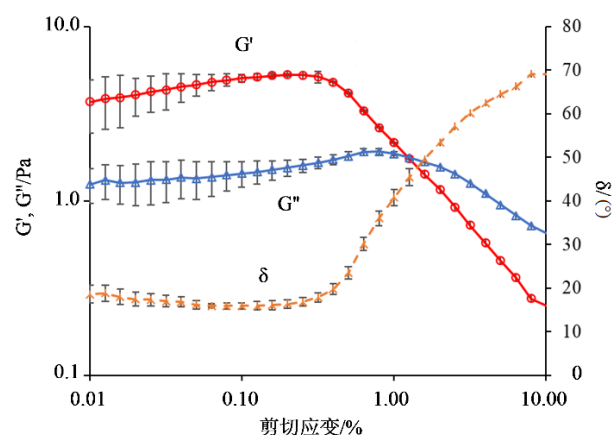


图 5 LH 口服混悬液的线性黏弹区 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)
Fig. 5 linear viscoelastic of LH oral suspension ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

液的流动点应力为 1.784 Pa。测定屈服应力有多种模式, 线性黏弹区测定中损耗角 (δ) 曲线的双切线的交点为屈服应力值。LH 口服混悬液静置 24 h 样品的屈服应力为 1.748 Pa。

2.5.3 触变与恢复 触变-恢复测试可评价具有触变性的样品受到破坏后结构的恢复情况。对于制剂体系, 触变性越大, 表明样品从半固体变为流体后, 恢复成原状态的能力越大, 其阻止沉淀发生的能力越强, 制剂就越稳定, 但如果混悬剂体系触变性过大, 在使用过程中, 倾倒性会降低, 不利于使用和灌装。

设置测试温度 25°C , 剪切速率 0.08 s^{-1} 剪切

80 s, 剪切速率 100 s^{-1} 剪切 30 s, 剪切速率 0.08 s^{-1} 剪切 200 s, 线性分布条件下, 分析 LH 口服混悬液静置 24 h 样品的黏度随着剪切速率的变化情况。

从图 6 可以看出, LH 口服混悬液样品具有较强触变性, 在低剪切速率 (0.08 s^{-1}) 剪切时具有较高黏度, 升高剪切速率 (100 s^{-1}) 剪切后黏度迅速降低, 再恢复低剪切速率 (0.08 s^{-1}) 时, 剪切 120 s 后黏度能恢复 66.27%。这种流变学性质既有利于静止状态下样品的储存稳定性, 也有助于倾倒过程中产品的使用与灌装。

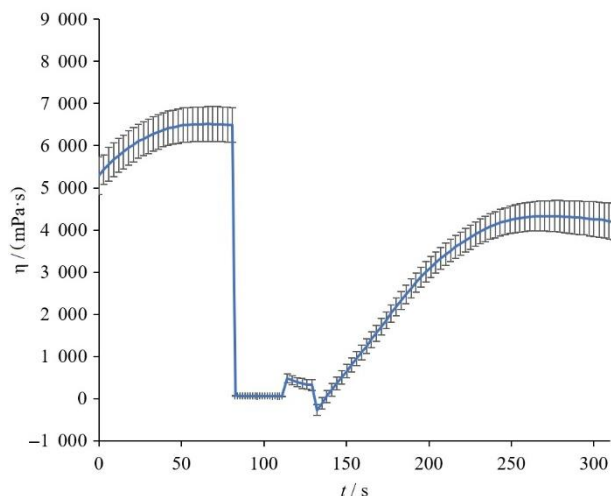


图 6 LH 口服混悬液触变及恢复图 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Fig. 6 Touch and recovery of LH oral suspension ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

2.5.4 频率扫描 频率扫描是一种能够有效表征聚合物特性、内部结构信息以及分散体长期稳定性信息的重要手段。高频率可模拟短时间内样品使用状态, 而低频率可模拟样品长期的储存稳定性。当 $G' > G''$ 时, 表明材料呈现固体结构特性, 是满足物理分散稳定性的前提。相反, 若 $G'' > G'$, 则表明材料表现出流体特性, 在这种情形下, 样品易产生分离, 进而可能引发沉降或上浮等不良效应。

用直径 35 mm 的平板转子, 在 $25 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 、0.1% 剪切应变, 0.01~20.00 Hz 频率条件下, 测试 LH 口服混悬液静置 24 h 样品 G' 、 G'' 和复合黏度 (η^*) 与频率的关系结果见图 7。该混悬液样品随频率增加, G' 和 G'' 均呈上升趋势, G' 均大于 G'' , 说明 LH 口服混悬液结构较稳定。随着振荡频率的增大, LH 口服混悬液样品 η^* 呈下降趋势, 这与“2.5.1”项流动曲线/黏度曲线实验中制剂剪切变稀的性质相一致。

2.5.5 黏度温度扫描 温度变化不仅能改变药物的溶解度和化学稳定性, 还能改变微粒的沉降速

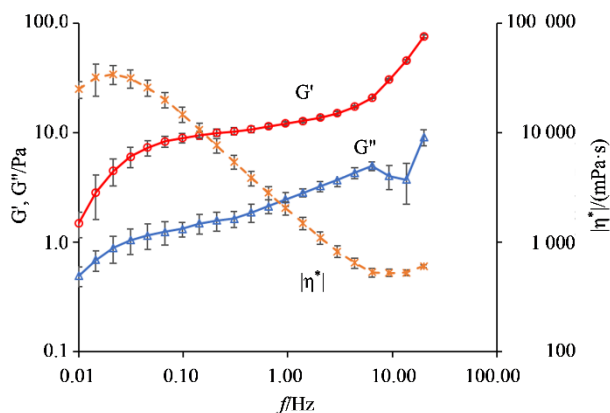


图 7 LH 口服混悬液频率扫描图 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Fig. 7 Frequency scan of LH oral suspension ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

度、絮凝速度、沉降容积, 从而改变混悬剂的稳定性。温度扫描通常用于考察生产、贮存、运输或使用过程中可能遇到的温度变化对结构的影响。

剪切速率 50 s^{-1} , 测试温度先从 $0 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 升温至 $60 \text{ }^{\circ}\text{C}$, 再从 $60 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 降温至 $0 \text{ }^{\circ}\text{C}$, 线性分布。测试 LH 口服混悬液静置 24 h 样品黏度随温度的变化情况。

由图 8 可知, LH 口服混悬液的黏度随着温度的升高而降低, 当温度从 $20 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 上升到 $60 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 时, 体系黏度变化不大; 当温度降低时, 黏度逐渐变大; 相同温度下, 温度下降阶段黏度比温度上升阶段黏度略大一些, 但温度上升阶段和下降阶段的黏温曲线整体变化趋势基本一致, 即负相关。在温度 $0 \sim 60 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 条件下, 温度变化基本上不会对 LH 口服混悬液稳定性造成显著影响, 样品在常温储存即可。

3 讨论

流变仪通常配备不同形状、尺寸、表面、材质的转子系统测量流体黏度, 一般有平行板、锥形板

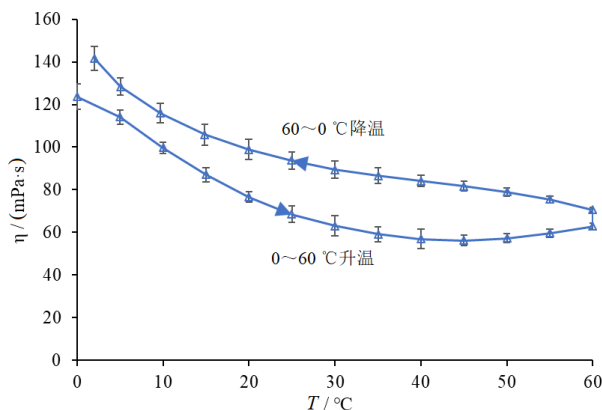


图 8 LH 口服混悬液黏度温度扫描图 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Fig. 8 Viscosity temperature scan of LH oral suspension ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

和同心圆筒 3 种形状的转子可供选择^[13]。同心圆筒转子主要用于测量低黏度且易清洗的均匀液体样品,一般不适用于高黏度样品和含有大颗粒的悬浮液。锥形板转子主要用于测量高黏度样品,但不适于测试含固体颗粒的样品,会在顶端发生聚集,产生不真实的结果。平行板转子由上板和下板组成,用于难清洗或中、高黏度样品,适用于测试含有一定颗粒物的样品。LH 口服混悬液为有小气泡的白色均匀口服混悬液,根据 LH 口服混悬液的性状选择平行板转子系统。平行板转子系统间距可调节的范围为 0.3~3.0 mm,间隙选择至少比样品最大颗粒大 3 倍,可避免对样品的过度挤压(保护屈服应力)。LH 口服混悬液最大颗粒粒径约为 117 μm ,转子间隙至少为 0.4 mm,确定间距为 1 mm。

触变胶型口服混悬液的触变性具有时间相关性,流变学参数的测定受剪切强度和恢复时间的影响。触变胶型口服混悬液流变学测定受多种因素影响,振摇与静置状态、取样方式与部位等都会影响混悬液流变的测定。通过对触变胶型口服混悬液进行样品处理方法考察,选择合适统一的测量方法和参数,使样品达到相同的初始状态,是流变学性质研究的前提。保证样品测定的平行性与区分力是触变胶型口服混悬液流变测定的关键。本研究选取样品处理方法为充分振摇 2 min 再静置 24 h 后,用直径 2 mm 塑料滴管移取中部位置的 LH 口服混悬液进行流变测定。该样品处理方法精密度良好且具有一定区分力。

由于流变学性质与微观结构的关联性,流变学表征已被证明是有效的质量和稳定性评价手段^[15],在制剂开发中具有较高的应用价值。触变胶型口服混悬液的流变性质主要有剪切变稀特性、剪切屈服应力、触变性及黏弹性等,利用流变学测试中的多种模式,可对混悬液的各种流变学性质进行量化。综合评价表征并获得合适的流变学性质可在较大程度上保证混悬液具有较好的物理稳定性、剂量准确性和顺应性。本研究采用流变仪对 LH 口服混悬液进行流变学性质评价表征,结果表明 LH 口服混悬液具有假塑性,其 24 h 样品有一定的屈服应力,屈服应力为 1.77 Pa;线性黏弹区应变范围在 0.01%~0.70%,线性黏弹区较宽;具有较强触变性;在温度 0~60 $^{\circ}\text{C}$ 条件下,温度变化基本上不会对 LH 口服混悬液稳定性造成明显影响,样品在常温储存即可。这种流变学性质既有利于静止状态下样品的储存稳定

性,也有助于生产过程中灌装、使用过程中倾倒。

触变胶型口服混悬液因其微观结构的复杂性,流变学特性较复杂,通常研发技术难度较大,研究其流变学性质对改进混悬液的质量有很大意义。流变学可以判断混悬液的流体类型,描述产品的流动特性和力学性能,反映制剂内部结构,评价不同处方工艺的差异,评价混悬液储存运输稳定性、模拟样品吞咽、振摇、倾倒等情况,是产品物理稳定性和贮存稳定性的重要指标。本研究中的 LH 口服混悬液流变学性质既有利于静止状态下样品的储存稳定性,也有助于生产过程中灌装、使用过程中倾倒。

本研究以难溶性的 LH 为模型药、MCC/CMC-Na 为助悬剂,制备触变胶型口服混悬液,考察样品处理方法,确定了精密度良好且具有一定区分力的方案:充分振摇 2 min 再静置 24 h 后,用直径 2 mm 塑料滴管移取中部位置的 LH 口服混悬液进行流变测定;流变特性表征测试结果表明 LH 口服混悬液有一定的屈服应力,线性黏弹区较宽,既具有假塑性,又具有较强触变性,其触变胶结构稳定性良好。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 四部. 2020.
Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume IV. 2020.
- [2] 刘哲. 药物混悬液的稳定性研究 [D]. 天津: 天津大学, 2014.
Liu Z. Studies on the stability of drug suspensions. [D]. Tianjin: Tianjin University, 2014.
- [3] 潘卫三. 工业药剂学 [M]. 北京: 高等教育出版社, 2006.
Pan W S. *Industrial Pharmaceutics* [M]. Beijing: Higher Education Press, 2006.
- [4] 娄立娟, 陈商涛, 王艳芳, 等. 高流动抗冲聚丙烯专用料尺寸稳定性的流变学判定 [J]. 石油化工, 2017, 46(6): 678-684.
Lou L J, Chen S T, Wang Y F, et al. Rheological determination of dimensional stability for high flow impact polypropylene special materials [J]. *Petrochem Technol*, 2017, 46(6): 678-684.
- [5] 陈鹏, 王宏, 王海波. 流变学在聚合物导电银浆中的应用 [J]. 轻工标准与质量, 2019(1): 79-85.
Chen P, Wang H, Wang H B. Application of rheology in polymer conductive silver paste [J]. *Stand Qual Light Ind*, 2019(1): 79-85.

- [6] 龚家乐. 有机无机杂化水性涂料的流变学研究 [D]. 上海: 华东理工大学, 2013.
Gong J L. Rheological study of Organic-inorganic Hybrid Waterborne coatings [D]. Shanghai: East China University of Science and Technology, 2013.
- [7] 蒋雁, 于卉, 刘超, 等. 薏米—小麦混合粉面团流变特性分析及其面条加工品质预测 [J]. 现代面粉工业, 2022, 36(6): 28-33.
Jiang Y, Yu H, Liu C, et al. Analysis of rheological properties of barley-wheat mixed flour dough and prediction of noodle processing quality [J]. Mod Flour Milling Ind, 2022, 36(6): 28-33.
- [8] 刘宇灵, 张晓莉, 王艳萍, 等. 丹葛眼用即型凝胶及其普通凝胶的流变学特性评价 [J]. 中草药, 2014, 45(10): 1388-1392.
Liu Y L, Zhang X L, Wang Y P, et al. Evaluation on rheological properties of Dange ophthalmic in situ gel and its common gel [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2014, 45(10): 1388-1392.
- [9] 崔福德. 药剂学 [M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
Cui D F. *Pharmaceutics* [M]. 7th Ed. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2011.
- [10] Gebhard Schramm (著), 朱怀江 (译). 实用流变测量学 [M]. 第 2 版. 北京: 石油工业出版社, 2009.
Gebhard S (Author), Zhu H J (Translator). *A Practical Approach to Rheology and Rheometry* [M]. 2th Ed. Beijing: Petroleum Industry Press, 2009.
- [11] 封宇飞. 抗精神病新药鲁拉西酮的药理与临床研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2011, 20(10): 853-856.
Feng Y F. Progress in pharmacological and clinical studies of antipsychotic drug: Lurasidone [J]. Chin J New Drugs, 2011, 20(10): 853-856.
- [12] .Latuda 获美国 FDA 批准治疗儿科双相情感障碍 [J]. 中国处方药, 2018, 16(3): 2.
Latuda was approved by FDA to treat pediatric bipolar disorder [J]. J China Prescr Drug, 2018, 16(3): 2.
- [13] 石娟, 刁媛媛, 马苏峰. 鲁拉西酮口服混悬液及其制备方法: CN104606133A [P]. 2015-05-13.
Shi J, Diao Y Y, Ma S F. Lurasidone oral suspension and preparation method thereof: China, CN104606133A [P]. 2015-05-13.
- [14] 唐晓, 辛妮. 一种熊去氧胆酸口服混悬液及其制备方法: CN118436600A [P]. 2024-08-06.
Tang X, Xin N. Ursodeoxycholic acid oral suspension and preparation method thereof: China, CN118436600A [P]. 2024-08-06.
- [15] 陆炜洪, 覃钧全, 贺艳兰. 布洛芬口服混悬液及其制备方法: CN106727303A [P]. 2017-05-31.
Lu W H, Tan Y Q, He Y L. Ibuprofen oral suspension and preparation method thereof: China, CN106727303A [P]. 2017-05-31.
- [16] Weltmann R N. Breakdown of thixotropic structure as function of time [J]. J Appl Phys, 1943, 14(7): 343-350.
- [17] 黄乐乐, 马晋隆, 王嘉明, 等. 流变学评价在皮肤局部外用半固体制剂处方开发中的应用进展 [J]. 中国医药工业杂志, 2022, 53(5): 611-620.
Huang L L, Ma J L, Wang J M, et al. Progress in application of rheological evaluation in formulation development of semisolid preparations for topical skin use [J]. Chin J Pharm, 2022, 53(5): 611-620.
- [18] 国家药品监督管理局药品审评中心. 儿童用药(化学药品)药学开发指导原则(试行)[EB/OL]. (2020-12-31). [2025-03-14]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/95102a5facaf8fd4430d0916a24eab53>.
Center for Drug Evaluation. Guiding Principles for the development of pharmaceutical drugs (chemicals) for children (trial)[EB/OL]. (2020-12-31). [2025-03-14]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/95102a5facaf8fd4430d0916a24eab53>.
- [19] 吴晓鸾, 马建芳, 任飞亮, 等. 普罗雌烯乳膏流变学性质质量控制方法的建立 [J]. 中国医药工业杂志, 2019, 50(2): 220-225.
Wu X L, Ma J F, Ren F L, et al. Establishment of quality control method for rheological properties of promestriene cream [J]. Chin J Pharm, 2019, 50(2): 220-225.
- [20] 刘智豪, 衡伟利, 钱帅, 等. 皮肤外用制剂的流变学研究进展 [J]. 中国药科大学学报, 2022, 53(1): 105-112.
Liu Z H, Heng W L, Qian S, et al. Advances in rheological study of topical preparations for skin [J]. J China Pharm Univ, 2022, 53(1): 105-112.

[责任编辑 兰新新]