

基于流变学指标的后交联祖师麻凝胶贴膏剂混合工艺研究

万玲娟, 李真真, 魏舒畅*, 刘晓霞, 王继龙, 石盘棋, 孙晓燕

甘肃中医药大学 甘肃省中药制药工艺工程研究中心, 甘肃 兰州 730000

摘要:目的 以流变学参数弹性模量 (G')、黏性模量 (G'')、屈服应力 (τ_0)、蠕变柔量 [$J(t)$] 及损耗系数 ($\tan\delta$) 作为评价指标, 优化祖师麻凝胶贴膏剂 (*Daphnes Giraldii Cortex gel plaster*, DGCGP) 混合工艺。**方法** 采用正交设计, 选用 $L_9(3^4)$ 正交试验表, 以物料混合时的温度、转速以及混合时间为考察因素, 以混合后含药胶料的各项流变学参数为评价指标, 筛选出 DGCGP 最佳的混合工艺, 并预测适合的涂布条件。**结果** 优选的 DGCGP 混合工艺为混合温度 70 °C, 转速 10 r/min, 时间 2 h, 在此条件下, 混合胶料的黏弹性、耐温耐剪切性、抗变形能力以及稳定性均良好。**结论** 采用优化工艺条件制备的 DGCGP 外观良好, 且质地柔软, 黏弹性好, 质量较佳。

关键词: 祖师麻; 凝胶贴膏; 混合工艺; 流变学特性; 黏弹性; 耐温耐剪切性; 抗变形能力; 稳定性; 弹性模量; 黏性模量; 屈服应力; 蠕变柔量; 损耗系数

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2020)12-3187-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.12.010

Study on mixing technology of post-crosslinking *Daphnes Giraldii Cortex gel plaster* based on rheological indexes

WAN Ling-juan, LI Zhen-zhen, WEI Shu-chang, LIU Xiao-xia, WANG Ji-long, SHI Pan-qi, SUN Xiao-yan

Gansu Research Center of Traditional Chinese Medicine Pharmaceutical Technology and Engineering, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

Abstract: objective To optimize the mixing technology of *Daphnes Giraldii Cortex gel plaster* (DGCGP) by using rheological parameters elastic modulus (G'), viscous modulus (G''), yield stress (τ_0), creep compliance [$J(t)$] and loss coefficient ($\tan\delta$) as evaluation indexes. **Methods** Using orthogonal design, $L_9(3^4)$ orthogonal design was used to screen out the best mixing technology of DGCGP and predict the suitable coating conditions by taking the temperature, rotating speed and mixing time of the mixed materials as influencing factors and the rheological parameters of the medicated compound as evaluating indexes. **Results** The optimum DGCGP mixing process was as following: 70 °C at 10 r/min for 2 h. Under this condition, the viscoelasticity, temperature and shear resistance, deformation resistance and stability of the mixture were all good. **Conclusion** DGCGP prepared by this optimized process had good appearance, soft texture, good adhesion with skin, good viscoelasticity and better quality.

Key words: *Daphnes Giraldii Cortex*; gel plaster; mixing technology; rheological properties; viscoelasticity; temperature and shear resistance; deformation resistance; stabilization; elastic modulus; viscous modulus; yield stress; creep compliance; loss coefficient

祖师麻 *Daphnes Giraldii Cortex* (DGC) 始载于《陕西中药志》, 具有祛风除湿、活血止痛的功效, 俗语有云“打得地上爬, 离不开祖师麻”, 被民间广泛用于治疗疼痛、跌打损伤、风湿痹痛、四肢麻木、支气管炎以及风湿性关节炎等症^[1-4]。

凝胶贴膏 (gel plaster, GP), 原巴布膏剂或凝胶膏剂) 系指原料药物与适宜的亲水性基质制成的

膏状物, 涂布于背衬材料上供皮肤贴敷, 可产生全身性或局部作用的一种薄片状制剂^[5-6]。GP 具有载药量大, 贴敷性、透气性好, 易于透皮吸收等优点, 加之其对皮肤无刺激过敏反应, 可反复贴敷, 应用方便, 是外用制剂开发研究的热点^[7-8]。鉴于目前市售祖师麻关节止痛膏存在载药量小及透气性差、皮肤过敏的弊端^[9]。本实验选用一种后交联亲水性贴

收稿日期: 2020-01-19

基金项目: 甘肃省基础研究创新群体项目 (1506RJIA034)

作者简介: 万玲娟, 女, 硕士研究生, 从事中药制剂工艺研究。Tel: 18298419389 E-mail: 2207395753@qq.com

*通信作者 魏舒畅 (1969—), 男, 教授, 从事中药制剂工艺研究。Tel: 13893467387 E-mail: wshch006@163.com

膏基质来制备祖师麻凝胶贴膏剂 (*Daphnes Giralddi* Cortex gel plaster, DGCGP), 该基质与原巴布膏剂的不同在于不含水分, 交联反应在制剂贴于患者皮肤之后进行, 能克服 GP 生产过程中交联速度难以控制的缺点, 降低生产难度、提高生产效率^[10]。

由于混合工艺严重影响 GP 的制剂性能, 混合过程中肉眼观察及感官评价又不能准确判断含药胶料的性能, 因此本实验采用可定量反映 GP 胶料性能的相关流变学指标弹性模量 (storage modulus, G')、黏性模量 (loss modulus, G'')、屈服应力 (yield stress, τ_0)、蠕变柔量 [creep compliance, $J(t)$] 及损耗系数 (loss coefficient, $\tan\delta$) 作为混合工艺的评价指标, 使混合工艺的优化更加科学合理, 以期制备出性能良好的 DGCGP。

1 仪器与材料

1.1 仪器

LC-XTG-1000 连续式热熔胶涂布贴合试验机, 上海立岑机械设备有限公司; NH-1D 实验用捏合机, 南通福斯特机械制造有限公司; 安东帕 MCR302 高级流变仪, 奥地利安东帕有限公司; YP1002N 电子天平, 上海精密科学仪器有限公司。

1.2 材料

卡波姆 940 (批号 20190502), 广州康乔汉普药业有限公司; 聚维酮 K90 (PVP K90), 批号 40705556P0, 德国巴斯夫化工集团有限公司; 丙三醇 (批号 20180901), 天津市大茂化学试剂厂; 聚乙二醇 400 (PEG400, 批号 20180601)、丙二醇 (批号 20180510), 江西益普生药业有限公司; 祖师麻流浸膏 (批号 20180301), 甘肃泰康制药有限责任公司; 薄荷脑 (批号 20190528), 南京绿意生物科技有限公司; 冰片 (批号 20181201), 云南林缘香料有限公司; 弹性布 (中国台湾); 防黏纸。

2 方法与结果

2.1 DGCGP 胶料的制备方法

准确称取处方量的 PVP K90 和卡波姆 940 等以等量递增法混合均匀, 得到固体组分; 准确称取处方量的 PEG400、丙二醇、丙三醇、薄荷脑、冰片和祖师麻流浸膏混合均匀, 得到液体组分。设定捏合机温度, 将液体组分加入捏合机中, 启动搅拌桨调至相应转速, 再加入固体组分进行混合。混合至设定时间后将混合好的胶料取样密封, 取一部分胶料在流变仪上进行流变学测试, 其余胶料在涂布机上涂成具有一定厚度的贴膏, 并按一定的比例进行

裁剪, 制成特定的规格, 密封, 室温下放置备用。

2.2 工艺评价所用流变学指标的选择^[11-12]

2.2.1 G' 也称储能模量, 描述了材料的“固体状”特征, 较高的 G' 值能够使胶料表现出更大的黏合力, 使其能够轻易从皮肤剥离而不残留, 还能避免贴膏在贮存过程中的“冷流动”现象^[13]。

2.2.2 G'' 也称损耗模量, 描述了材料的流体特性, 较高的 G'' 值可让胶料产生一定程度的流动, 从而促进与皮肤的紧密接触。

2.2.3 G' 的比值 ($G, G=G'_{\omega=100}/G'_{\omega=0.1}$) 贴膏与皮肤的黏接是一种低速过程, 在此过程中, 贴膏应具有适当的初黏性, 以促进自身与皮肤的紧密接触, G 值中 $G'_{\omega=0.1}$ 与胶料的初黏力有关, $G'_{\omega=0.1}$ 越大初黏力越小; 剥离或脱落是一种高速过程, 要求贴膏应具有一定的内部强度, $G'_{\omega=100}$ 值与胶料的内聚力及刚性正相关, G 值与剥离强度呈负相关^[14-15], 比值越小, 剥离强度越大, 胶料的黏接力越强, 可用 G 值评价胶料的剥离强度和黏接性能。

2.2.4 τ_0 τ_0 与贴剂的外形保持能力有关, τ_0 值大, 则胶料的塑形性、稳定性好, 抗变形能力强, 所制贴膏在贮存和使用过程中越不容易发生形变。

2.2.5 $J(t)$ 及蠕变回复率 [$J(t)\%$] 蠕变是一个随时间变化的形变, $J(t)$ 表征胶料的变形程度, $J(t)$ 越大变形程度越大, $J(t)$ 越小小型性越好; $J(t)\%$ 反映胶料变形后的回复程度, 其值等于回复的应变与最大应变的比值, 具有较高的抗蠕变性能和蠕变回复性能对于贴膏的应用来说至关重要, 胶料的形变越小, 形变回复率越大, 则贴膏的皮肤追随性越好, 在使用过程中越稳定。

2.2.6 $\tan\delta$ ($\tan\delta=G''/G'$) $\tan\delta$ 也是表征胶料黏弹性的重要参数, $\tan\delta>1$, 以黏性为主; $\tan\delta<1$, 以弹性为主; $\tan\delta=1$ 时为凝胶-溶胶的转化点, 在温度扫描测试中, 随着温度的升高, 分子热运动速率加快, 胶料结构强度减弱, 流动阻力下降, $\tan\delta$ 值增大, 可根据 $\tan\delta$ 值来判断胶料的温度依赖性, 进而判定胶料在适宜涂布温度下的涂布性能。

2.3 层次分析法 (AHP) 确定各指标权重^[16]

2.3.1 建立优先矩阵 GP 的黏附性能通常通过初黏力、持黏力和剥离强度来反映。贴膏在使用过程中首先要求有一定的初黏力来保证其在轻度按压时能与皮肤有良好的贴合性, 这可通过 $G'_{\omega=0.1}$ 来反映; 其次要有一定的抗变形、抗剪切能力来确保其能长时间黏附于皮肤上, 可通过 $J(t)$ 、 $J(t)\%$ 和 τ_0 来评价

这一性能；最后要有一定的剥离强度来保证其在剥离或脱落时不残留于皮肤，不污染衣物，这一性能可通过 $G'_{\omega=100}$ 和 G 值来反映， G' 能反映贴膏黏合力大小， $\tan\delta$ 能反映贴膏的状态（“液态”或“固态”）。本实验选取 G 、 G' 、 τ_0 、 $J(t)\%$ 及 $\tan\delta$ 为权重指标，通过 G 值能更全面地了解贴膏的性能，故认为 G 比 $\tan\delta$ 稍微重要， τ_0 和 $J(t)\%$ 同等重要，且在 G 和 $\tan\delta$ 二者之间， G' 和 $\tan\delta$ 同等重要，规定各指标的先行顺序： $G > \tau_0 = J(t)\% > G' = \tan\delta$ ，构建成对比较的判断优先矩阵（表 1）。

表 1 指标成对比较优先判断矩阵

Table 1 Priority judgment matrix for paired comparison of indicators

指标	G	G'	τ_0	$J(t)\%$	$\tan\delta$
G	1	3	2	2	3
G'	1/3	1	1/2	1/2	1
τ_0	1/2	3	1	1	2
$J(t)\%$	1/2	2	1	1	3
$\tan\delta$	1/3	1	1/3	1/3	1

表 2 DGC GP 制备工艺的正交试验设计因素水平及结果

Table 2 Design factors level and results of orthogonal DGC GP preparation process

序号	A/℃	B/(r·min ⁻¹)	C/h	D (空白)	1/ G	G'	τ_0	$J(t)\%$	$\tan\delta$	综合评分
1	50 (1)	10 (1)	2 (1)	(1)	0.089	8 048.4	100.0	49.77	1.16	0.680 6
2	50 (1)	20 (2)	4 (2)	(2)	0.035	8 209.9	51.9	16.13	1.57	0.368 1
3	50 (3)	30 (3)	6 (3)	(3)	0.030	6 691.6	52.0	10.95	2.15	0.340 3
4	60 (2)	10 (1)	4 (2)	(3)	0.104	9 476.3	159.0	51.72	1.06	0.581 2
5	60 (2)	20 (2)	6 (3)	(1)	0.064	7 199.5	63.5	27.22	1.47	0.494 3
6	60 (2)	30 (3)	2 (1)	(2)	0.070	8 085.4	98.9	34.48	1.37	0.571 5
7	70 (3)	10 (1)	6 (3)	(2)	0.114	8 615.8	310.0	58.53	0.97	0.940 1
8	70 (3)	20 (2)	2 (1)	(3)	0.113	8 113.6	261.0	45.68	0.93	0.846 5
9	70 (3)	30 (3)	4 (2)	(1)	0.082	8 431.8	92.5	39.27	1.40	0.628 2
K_1	1.389 0	2.202 0	2.098 6	1.803 1						
K_2	1.647 0	1.708 9	1.577 5	1.879 7						
K_3	2.414 9	1.540 0	1.774 7	1.768 0						
R	1.025 9	0.662 0	0.521 1	0.111 7						

2.5 相关流变学指标测定^[17-19]

采用安东帕 MCR302 流变仪，在接近人体体表温度（32±0.1）℃ 下进行测试。转子采用直径为 25 mm 的平行板夹具，夹具的间距设定为 1 mm。

2.5.1 胶料线性黏弹区（linear viscoelastic region, LVR）的确定 LVR 即动态模量不随应力或应变的变化而变化的区域，LVR 的大小表明了胶料在一定

2.3.2 归一化权重系数(w_i) 按公式 $w_i'=(a_1a_2a_3\cdots a_m)^{1/m}$ 计算初始权重系数 w_i' ，并按公式进行归一化权重，计算上述指标权重系数分别为 0.361 5、0.107 4、0.219 9、0.219 9、0.091 3。

$$w_i = w_i' / \sum_{i=1}^m w_i'$$

2.3.3 一致性比率（CR） 用 $CR=CI/RI$ ，来衡量权重系数是否合理，经计算 $CR=0.016<0.1$ ，满足一致性要求，表明指标合理可行。

CR 为随机一致比例因子，RI 为相应的平均随机一致性指标， $CI'=(\lambda_{\max}-m)/(m-1)$ ，最大特征根（ $\lambda_{\max}$ ）， i 为判断优先矩阵中的列， j 为判断优先矩阵中的行， m 为指标个数。

$$\lambda_{\max} = \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^m (a_{ij}w_j/w_i)/m$$

2.4 正交试验设计因素水平选择

以物料混合时的温度（A）、搅拌速度（B）和搅拌时间（C）为考察因素，考察 DGC GP 的最佳制备工艺，每个因素设定 3 个水平，试验因素及水平设计见表 2。

范围内的抗流动能力和稳定性。振荡试验都需要在 LVR 内进行，故需先进行振幅扫描（amplitude sweep）以确定胶料的 LVR，以便为其他的振荡试验提供合适的应力或应变。

在频率为 1 Hz，应变 1%~500% 内，对胶料进行振幅扫描，得到胶料的 G' 和 G'' 随应力的变化曲线（图 1）。用正交实验制备所得的 9 种胶料 LVR

的最大剪切应力值见表 3。在 LVR 内, 胶料的 G' 均大于 G'' , 说明在该区域内胶料均表现出明显的弹性特征, G' 越大, 内聚力越大, 胶料越稳定 (具体 G' 值见表 2), 超出 LVR 范围时, G' 和 G'' 开始下降, 说明胶料的结构遭到了破坏, 稳定性下降, 应力继续增大时, G' 和 G'' 相交, 此时胶料的结构已完全被破坏, 胶料由凝胶转化为溶胶, 产生流动, $G'=G''$ 时的交点为流动点, 此点所对应的应力为流动应力 (flow stress), 流动应力的具体数据如下表 3 所示。另外从图中还可以看出, 不同的工艺制备条件主要影响胶料的 G' , 对 G'' 的影响不太大。

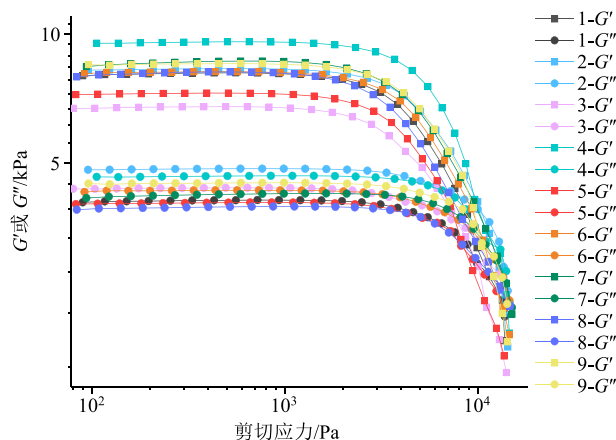


图 1 振幅扫描曲线

Fig. 1 Amplitude sweep curve

表 3 9 种胶料的 LVR

Table 3 LVR of nine rubber compounds

序号	剪切应力/Pa	流动应力/Pa
1	904	11 284
2	958	10 516
3	803	7 862
4	1 062	12 484
5	829	8 570
6	919	10 851
7	959	13 941
8	902	15 134
9	959	10 286

2.5.2 胶料 G' 值的测定 频率扫描可得到胶料的 G' 值, G' 与剥离强度负相关, 则与 $1/G'$ 正相关, $1/G'$ 值见表 2。在应变 $\gamma=1\%$ 、角频率 ω 范围在 $100\sim 0.1$ rad/s 的条件下, 对胶料进行频率扫描 (图 2)。随着频率的减小, 胶料的 G' 和 G'' 均不断下降, 除 3 号外, 在整个频率范围内胶料的 $G'>G''$, 说明在较长的受力作用时间内, 胶料没有产生流动, 表现出

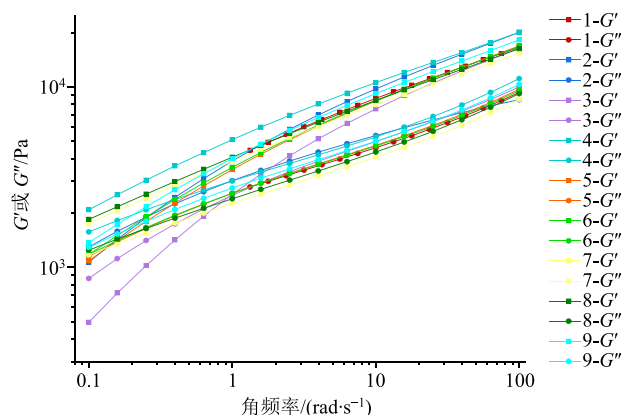


图 2 9 种胶料的频率扫描曲线

Fig. 2 Frequency sweep curve of nine rubber compounds

胶体性质, 3 号胶料在低频下的 $G'<G''$, 可能系胶料在长时间的搅拌过程中, 分子链断裂, 结构破坏所致。

2.5.3 旋转模式下胶料屈服应力测定 黏度 (viscosity) 反映的是流体发生变形时流体内部的流动阻力, 黏度增大时胶料的交联结构增强, 可提高对剪切的阻抗, 黏度下降, 分子间作用力减弱, 抗剪切强度下降。设定应力 τ 范围为 $1\sim 1\,000$ Pa, 测定屈服应力 τ_0 , 对实验数据绘图得到图 3 所示的曲线, 胶料的黏度均随着剪切应力的增大呈现出先升高后下降的趋势, 胶料黏度开始下降时对应的应力为屈服应力, 胶料的 τ_0 值见表 2。

2.5.4 蠕变测试 (creep test) 根据胶料的 LVR 设定测试应力为 200 Pa, 施加应力时间为 300 s, 回复时间 600 s, 得到形变关于时间的函数 (图 4)。由图可知, 随着时间的延长, 胶料的形变不断增大, 撤去应力后形变开始回复, 回复率 $J(t)\%$ 值见表 2, 如图 5 所示, 胶料的 $J(t)$ 均随着时间的延长而增大。

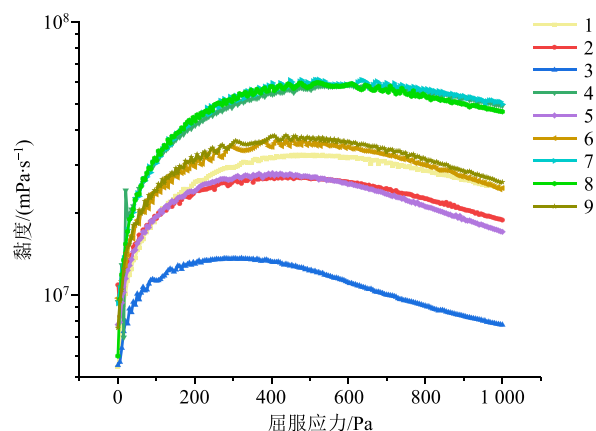


图 3 屈服应力测试曲线

Fig. 3 Yield stress test curve

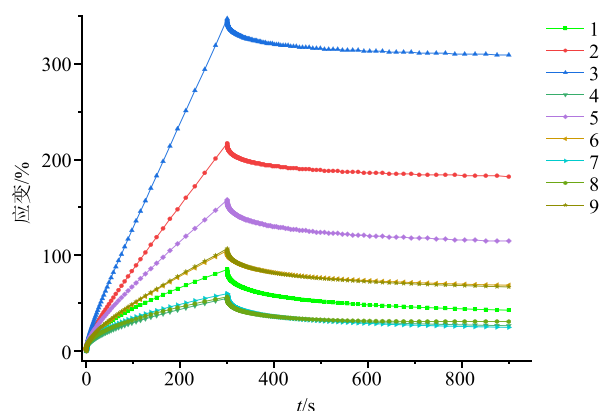


图 4 应变随时间的变化图

Fig. 4 Variation of strain with time

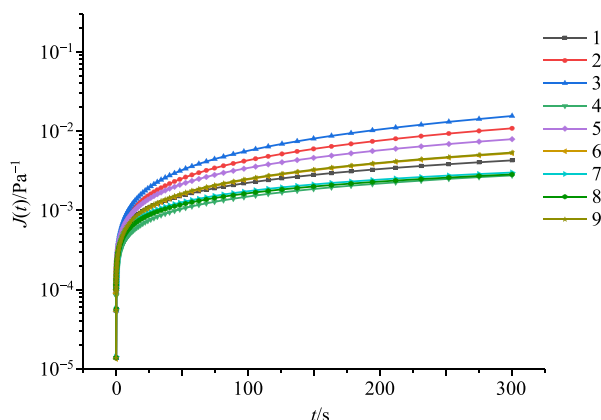


图 5 蠕变柔量随时间的变化图

Fig. 5 Variation of creep compliance with time

2.5.5 不同温度下胶料 $\tan\delta$ 值的测定 动态模式下, 在固定频率 1 Hz, 应变 1%, 温度 25~85 °C 的条件下, 进行温度扫描 (图 6), 9 种胶料的 G' 和 G'' 均随温度的升高而降低, 且 G' 的下降幅度大于 G'' , 说明温度对 G' 的影响较大。除 8 号胶料外, 其余胶料随着温度的升高 $\tan\delta$ 值呈现出不断升高并逐渐稳定的趋势, 以 70 °C 时的 $\tan\delta$ 为评价指标, $\tan\delta$ 越大, 涂布时的阻力越小, 越有利于涂布, $\tan\delta$ 具体值见表 2。

2.6 加权法综合评价制备工艺

按照正交试验 $L_9(3^4)$ 进行试验, 用流变仪测定各参数, 以“2.3.2”项确定的权重分别计算出 9 组胶料的综合评分 (Y), 并进行方差分析, 结果见表 2、4。

$$Y_i = 1/G \text{ 值} \times 0.361 \quad 5/9 \quad 476.3 + G' \text{ 值} \times 0.107 \quad 4/0.114 + \tau_0 \text{ 值} \times 0.219 \quad 9/614 + J(t)\% \text{ 值} \times 0.219 \quad 9/58.53 + \tan\delta \text{ 值} \times 0.091 \quad 3/2.092$$

2.7 混合条件优化结果

对表 4 数据进行直观分析, 根据 R 值大小确定各因素对混合工艺的影响顺序为 $A > B > C$, 即温度对混合工艺的影响最大, 实验结果表明, 温度越高, 混合效果越好; 其次是转速与时间, 二者越小, 混合效果越好, 但不宜过小, 否则会使胶料混合不均匀。根据 K 值大小最终确定最佳的混合工艺为

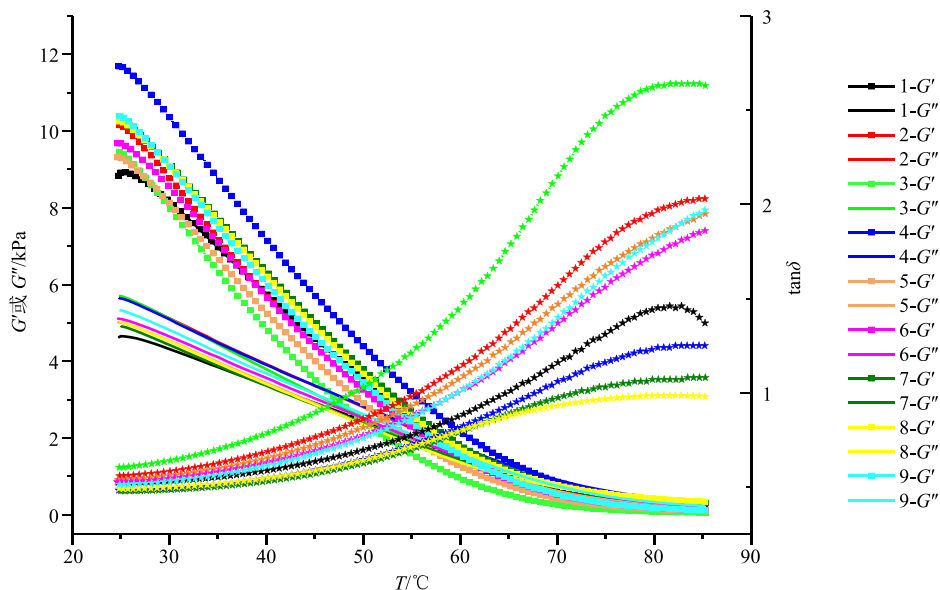


图 6 黏温曲线

Fig. 6 Viscosity-temperature curve

$A_3B_1C_1$, 即混合温度为 70 °C, 转速为 10 r/min, 时间为 2 h; 对正交实验结果进行方差分析 (表 4),

方差分析结果显示 A、B 和 C 因素的 $P < 0.05$, 表明温度、转速及时间对实验结果均有显著性影响。

2.8 最佳工艺验证实验

按优选出的混合工艺制备 3 批平行胶料, 分别测定各流变学指标, 3 批胶料 LVR 应力最大值分别为 1 026、997、1 020 Pa, 说明该胶料稳定性强, 流动应力分别为 9 982、10 134、10 156 Pa, 涂布时受到的阻力较小, 各评价指标值如表 5 所示。经分析可知, 各指标 RSD 值均小于 3%, 表明该工艺稳定可靠、重复性好、可行性高。

表 4 方差分析

Table 4 Analysis of variance

误差来源	离差平方和	自由度	F 值	显著性
A	0.189 8	2	87.265 3	$P < 0.05$
B	0.078 8	2	36.252 1	$P < 0.05$
C	0.046 1	2	21.216 5	$P < 0.05$
D(误差)	0.002 2	2		

表 5 最佳混合工艺验证结果

Table 5 Verification results of best mixing technology

序号	1/G	G'	τ_0	J(t)/%	$\tan\delta$	Y
1	0.112	8 213.1	197	38.51	1.19	0.966 4
2	0.108	7 955.4	203	40.80	1.17	0.968 8
3	0.114	8 404.8	206	39.27	1.21	0.991 8
RSD/%	2.74	2.75	2.27	2.95	1.68	

3 讨论

混合工艺会对胶料性能产生严重影响, 主要是因为混合工艺会影响组成基质的高分子材料与其他成分混合的均匀程度、高分子材料的机械降解和高分子材料在基质中的存在状态。影响这些情况的主要因素是胶料黏度、混合时的剪切强度和混合时间。胶料黏度在配方一定时只与温度有关, 剪切强度与搅拌转速和搅拌桨类型直接相关, 本实验为防止混合过程中高分子的机械降解, 采用了对高分子剪切降解作用最小的 Z 桨, 因此确定混合时温度、搅拌速度和搅拌时间为影响因素。

含药胶料在混合过程中温度过高会造成胶料中液体组分的挥发, 使胶料变硬, 黏度下降, 本实验设定的温度最高水平(70 ℃)低于液体组分的沸点, 有效地防止了该现象的发生; 转速过大会使分子链断裂破坏胶料的内部结构, 且容易产生气泡。混合时间也不宜过长, 否则过度搅拌也可能会破坏胶料的结构, 因此在实验设计中转速和时间的最大值分别设定为 30 r/min 与 6 h。

胶料在低频下的 $G' < G''$, 这可能会造成贴膏在

长时间的使用过程中发生漏膏现象, 3 号胶料即存在这一问题; 胶料应具有一定的流动性来确保涂布时的均匀性, 此时要求 $\tan\delta > 1$, 且 $\tan\delta = 1$ 时的温度不能过高, 否则会使液体组分挥发, 产生干膏现象。8 号胶料在整个温度范围内 $\tan\delta$ 均小于 1, 没有表现出流动性, 这种情况在涂布时可能会出现涂布困难的问题。

贴膏使用时应保持附着在皮肤上而不溢边, 这就要求胶料的蠕变柔量应足够低, 但也应该有一定限度, 以保持其黏性, 本实验中胶料的 $J(t)$ 值均大于 10^{-5} Pa^{-1} , 符合 Dahlquist 的黏性标准^[15]。

本实验还对胶料的流动应力进行了测量, 以期推测出胶料涂布时的流动性和铺展性, 在胶料的 LVR 变化不大的情况下, 流动应力越小, 越有利于涂布。

用传统的感官及黏附性测定方法评价 GP 的性能在客观性、准确性和科学性方面有一定欠缺。用流变学参数评价 GP 的相关性能客观性更强, 评价方法也可量化。流变学技术可通过流变学参数精准迅速地反映材料的黏弹性并研究被测材料的内部结构, 现已成为 GP 剂开发研究的一种有价值的工具^[20]。该技术有助于高效筛选 GP 的制备条件并预测成品贴膏剂的性能。

参考文献

- [1] 白 玮, 张 娇, 叶 潇, 等. 祖师麻的研究进展 [J]. 现代中医药, 2017, 37(5): 113-116.
- [2] 陈志清, 刘 智, 田永刚, 等. 祖师麻片联合尼美舒利治疗骨关节炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(5): 1454-1457.
- [3] 李希珍, 张庆贺, 董 刚, 等. 祖师麻凝胶膏剂的制备工艺及含量测定 [J]. 特产研究, 2015, 37(2): 18-22.
- [4] 彭琳秀, 单进军, 钱文娟, 等. 基于 UPLC-Q-Exactive Orbitrap MS 的类风湿性关节炎大鼠脂质代谢紊乱及祖师麻片的干预作用研究 [J]. 中草药, 2018, 49(18): 4356-4365.
- [5] 范 彬, 石晓峰. 祖师麻凝胶膏剂提取工艺研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21(8): 73-75.
- [6] 管咏梅, 宋昕祁, 刘 佳, 等. 解郁安神凝胶贴膏剂的处方优选与质量评价 [J]. 中草药, 2019, 50(23): 5731-5738.
- [7] 中国药典 [S]. 四部. 2015.
- [8] 许润春, 贺亚男, 裴 瑾, 等. 川乌-花椒挥发油凝胶贴膏的成型工艺及配伍增效机制研究 [J]. 中草药, 2020, 51(6): 1517-1529.
- [9] 韩 霜, 冯松浩, 马旭伟, 等. 中药凝胶贴膏剂的研究

- 进展及在产品开发中的应用 [J]. 中草药, 2018, 49(21): 5197-5204.
- [10] 魏舒畅. 一种后交联凝胶贴膏基质及其制备含药物贴膏剂的方法: 中国, 201610930431.7 [P]. 2016-10-31.
- [11] Lippacher A, Müller R H, Mäder K. Liquid and semisolid SLNTM dispersions for topical application: Rheological characterization [J]. *Eur J Pharm Bio*, 2004, 58(3): 561-567.
- [12] Zhao G H, Kapur N, Carlin B, *et al.* Characterisation of the interactive properties of microcrystalline cellulose-carboxymethyl cellulose hydrogels [J]. *Int J Pharm*, 2011, 415(1/2): 95-101.
- [13] Wang J, Zhang H, An D, *et al.* Rheological characterization of cataplasms bases composed of cross-linked partially neutralized polyacrylate hydrogel [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2014, 15(5): 1149-1154.
- [14] 侯雪梅. 凝胶贴剂基质的机理和应用研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2010.
- [15] Ho K Y, Dodou K. Rheological studies on pressure-sensitive silicone adhesives and drug-in-adhesive layers as a means to characterise adhesive performance [J]. *Int J Pharm*, 2006, 333(1/2): 24-33.
- [16] 高 畅, 吴振起, 杨 璐, 等. 层次分析法多指标正交试验优选养阴清肺汤加味醇提工艺 [J]. 现代中药研究与实践, 2019, 33(3): 50-53.
- [17] 郭慧玲, 骆云霞, 胡律江, 等. 基于流变学特性的凝胶贴膏剂基质处方筛选研究 [J]. 江西中医药大学学报, 2016, 28(6): 81-85.
- [18] 王逸飞. 中药凝胶贴膏成型工艺参数筛选和质量属性评价研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [19] 王 剑. 巴布剂基质的流变学研究及应用 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2014.
- [20] Li C, 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.