

盐酸特比萘芬乳膏流变学性质的研究



陈倩倩^{1,2}, 刘正平^{1,2}, 李硕蕾^{1,2}, 薛松^{1,2}, 李大伟^{1,2,3}

1. 山东省药科学院 (济南 250108)
2. 新型缓控释制剂与药物靶向递送系统山东省工程研究中心 (济南 250108)
3. 国家药品监督管理局药物制剂技术与评价重点实验室 (济南 250108)

【摘要】目的 对盐酸特比萘芬乳膏进行流变学性质的研究, 为该产品的一致性评价提供研究依据。**方法** 采用高级旋转流变仪测定盐酸特比萘芬乳膏稳态和非稳态流变学参数, 对参比制剂与 6 个仿制制剂进行流变曲线、屈服应力、黏度、线性黏弹性、蠕变回复等性质的对比研究。**结果** 盐酸特比萘芬乳膏参比制剂及仿制制剂均为假塑性非牛顿流体; 屈服应力试验中, 3 家仿制制剂与参比制剂大小相当; 3 家仿制制剂的线性黏弹区范围与参比制剂一致, 在 0.01%~1% 范围内, 两者弹性模量均大于黏性模量, 均为黏弹性体; 蠕变回复曲线可知 4 家仿制制剂与参比制剂的蠕变行为相当。**结论** 试验测定的 6 个盐酸特比萘芬乳膏中, 大部分仿制制剂与参比制剂的流变学性质基本一致。

【关键词】 盐酸特比萘芬乳膏; 流变学; 参比制剂; 仿制制剂; 屈服应力; 黏度; 模量; 蠕变回复

Research on the rheological properties of terbinafine hydrochloride cream

CHEN Qianqian^{1,2}, LIU Zhengping^{1,2}, LI Shuolei^{1,2}, XUE Song^{1,2}, LI Dawei^{1,2,3}

1. Shandong Academy of Pharmaceutical Sciences, Jinan 250108, China
 2. Shandong Engineering Research Center of New Sustained and Controlled Release Formulations and Drug Targeted Delivery Systems, Jinan 250108, China
 3. Key Laboratory of Pharmaceutical Preparation Technology Research and Evaluation of National Medical Products Administration, Jinan 250108, China
- Corresponding author: LI Dawei, Email: david9999@126.com

【Abstract】Objective To study the rheological properties of terbinafine hydrochloride cream, and provide a research basis for the consistency of this product. **Methods** The Kinexus rheometer was used to determine the dynamic and steady rheological parameters of terbinafine hydrochloride cream. Comparative studies on the rheological curves, yield stress, viscosity measurement, linear viscoelasticity and creep recovery of original and generic terbinafine hydrochloride cream were carried out. **Results** The original and generic terbinafine hydrochloride cream were both non-Newtonian fluid with shear thinning. The yield stress of three generic were similar to the original. The linear viscoelastic region of three

DOI: 10.12173/j.issn.1008-049X.202402143

基金项目: 山东省重点研发计划 (重大科技创新工程) 资助项目 (2021CXGC010515)

通信作者: 李大伟, 硕士, 主任药师, Email: david9999@126.com

generic were similar to the original, and the ranges of linear viscoelastic were both 0.01%-1%, the elastic moduli were all greater than the viscosity moduli and were viscoelastic materials. It could be seen from the creep recovery curve that the creep behavior of three generic were basically the same with the original. **Conclusion** Among the six terbinafine hydrochloride creams measured experimentally, the rheological properties of most generic drugs are basically the same as the original.

【Keywords】 Terbinafine hydrochloride cream; Rheology; Original drug; Generic drug; Yield stress; Viscosity; Modulus; Creep recovery

盐酸特比萘芬为高效、低毒丙烯胺类抗真菌药物，具有广谱抗真菌活性。能够选择性地作用于真菌细胞麦角固醇合成过程中的角鲨烯环氧化酶，阻止麦角固醇的生成，破坏细胞膜中的脂质部分，使真菌死亡，达到抑制真菌生长的目的，对癣和皮肤念珠菌感染均有良好的临床疗效^[1]。盐酸特比萘芬乳膏商品名为兰美抒（规格：0.1%），于 1994 年在中国上市，之后 20 多年间有 34 个国产仿制制剂陆续被批准上市。兰美抒具有快速止痒、疗程短和防止复发三大特点，是全球抗真菌领域的重大突破。盐酸特比萘芬乳膏具有较为广阔的市场空间，仿制制剂数量繁多，针对这些仿制制剂质量水平参差不齐的情况，开展皮肤外用化学仿制药一致性评价可有效地提高仿制制剂的质量。

流变学是研究材料流动与变形的一门学科，主要研究稳态流变学和动态流变学性质。在药学领域，流变学研究越来越受到重视，不仅可以应用流变学理论对皮肤外用制剂的剂型设计、处方工艺参数、储存运输稳定性、从容器中被挤出、涂抹等进行评价，还对药物质量控制具有一定的指导作用^[2-5]。2021 年国家药品监督管理局药品审评中心发布了《皮肤外用化学仿制药研究技术指导原则（试行）》，其中对仿制药关键质量属性中的流变特性进行了明确且详细的要求：应对仿制品与参比制剂的流变特性（包括完整流变曲线、屈服应力和蠕变试验、线性黏弹性响应）进行对比研究，这足以说明国家对流变学性质研究的重视程度。根据以上指导原则以及《中国药典（2020 年版）》四部通则 0633 黏度测定法，本研究采用高级旋转流变仪对盐酸特比萘芬乳膏仿制制剂与参比制剂的流变学性质进行了对比研究，并为盐酸特比萘芬乳膏高品质仿制药的开发和质量控制提供了参考依据。

1 材料

1.1 主要仪器

Kinexus 型高级旋转流变仪，包括锥板测试系统：CP2/40 转子（德国耐驰公司，直径：40 mm，锥角 2°）。

1.2 主要药品与试剂

盐酸特比萘芬乳膏参比制剂（Novartis Consumer Health Schweiz AG，批号：854C，规格：1%）；盐酸特比萘芬乳膏（A 制药厂，批号：210801）；盐酸特比萘芬乳膏（B 制药厂，批号：1B036N16）；盐酸特比萘芬乳膏（C 制药厂，批号：210908）；盐酸特比萘芬乳膏（D 制药厂，批号：20211004）；盐酸特比萘芬乳膏（E 制药厂，批号：211103）；盐酸特比萘芬乳膏（F 制药厂，批号：210708）。

2 方法与结果

2.1 稳态流变学研究

2.1.1 流变曲线

采用高级旋转流变仪，测试系统为锥板 CP2/40，温度为（25 ± 0.1）℃，设置剪切速率范围 0.1~500 /s，对数取点，对盐酸特比萘芬乳膏参比制剂和仿制制剂进行黏度扫描，记录流变曲线，见图 1。采用幂律方程： $\sigma = K \cdot \gamma^n$ （ σ ：剪切应力，K：流体的黏度系数， γ ：剪切速率， n ：流动指数）对上述乳膏的流变曲线进行拟合，结果见表 1。幂律方程中，当 $n < 1$ 时，为剪切变稀的非牛顿流体，即假塑性流体；当 $n > 1$ 时，为剪切增稠的非牛顿流体，即涨塑性流体；当 $n=1$ 时，为牛顿流体。由图可知，盐酸特比萘芬乳膏参比制剂与仿制制剂的黏度均随剪切速率的增加而降低，呈现剪切变稀现象，为假塑性流体^[6-10]。由表可知，乳膏参比制剂与仿制制剂的流动指数 n 均 < 1 ，

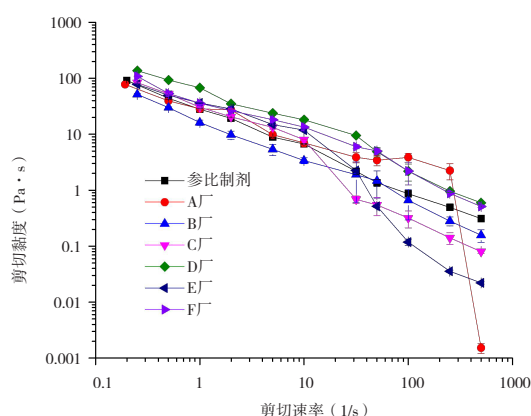


图1 盐酸特比萘芬乳膏流变曲线

Figure 1. The rheological curve of terbinafine hydrochloride cream

表1 幂律方程拟合参数

Table 1. Power-law equation fitting parameters

样品	流体的黏度系数	流动指数	相关系数
参比制剂	28.68	0.208 3	0.992 9
A	2.94	0.402 2	0.958 7
B	17.60	0.458 7	0.983 4
C	33.42	0.400 2	0.988 2
D	63.72	0.430 5	0.988 2
E	38.31	0.493 5	0.989 2
F	43.67	0.409 4	0.966 8

即进一步确认了两者的流体性质。从流变曲线变化趋势以及 n 值大小可以看出，参比制剂的黏度随剪切速率增大而减小得更快，即参比制剂剪切变稀的能力更强。

2.1.2 黏度测定

采用高级旋转流变仪，温度为 $(25 \pm 0.1) ^\circ\text{C}$ ，剪切速率为 1 /s ，选用 CP2/40 转子，将盐酸特比萘芬乳膏参比制剂和仿制制剂连续剪切 5 min，每隔 10 s 记录 1 次黏度值，计算黏度的平均值，对比剪切速率为 1、10、100 /s（低、中、高剪切速率）时的黏度，结果见表 2。由表可知，在不同的剪切速率条件下，仿制制剂 A 和 C 与参比制剂的剪切黏度值较接近；仿制制剂 B、D、E、F 与参比制剂的剪切黏度大小相差较大；参比制剂和仿制制剂的剪切黏度均随剪切速率增大而减小，这与“2.1.1”项下测定结果得出的结论一致。

2.1.3 屈服应力测定

采用高级旋转流变仪，测试系统为锥板 CP2/40，温度为 $(25 \pm 0.1) ^\circ\text{C}$ ，随着剪切应力

的增大，观察参比制剂和仿制制剂黏度的变化情况，并得到屈服应力值^[11-12]，结果见表 3。由表可知，仿制制剂 A 和 F 的屈服应力值低于参比制剂；仿制制剂 B、C、D 与参比制剂的屈服应力值相似，这表明仿制制剂 A 和 F 均需要施加较小的剪切应力（小于使参比制剂发生流动所需要的力）即可发生流动；而仿制制剂 E 的屈服应力值较大，这表明与参比制剂相比，仿制制剂 E 较难发生形变或流动。

表2 不同剪切速率下样品的剪切黏度 ($\text{Pa} \cdot \text{s}$)

Table 2. Shear viscosity of samples with different shear rates ($\text{Pa} \cdot \text{s}$)

样品	剪切速率 ($1/\text{s}$)		
	1	10	100
参比制剂	28.04	6.72	0.87
A	28.52	7.03	3.86
B	16.22	3.40	0.66
C	30.50	8.01	0.32
D	68.03	18.16	2.20
E	36.28	11.87	0.12
F	35.95	13.47	2.20

表3 屈服应力测定结果 (Pa)

Table 3. Results of yield stress (Pa)

样品	屈服应力值
参比制剂	39.84
A	16.12
B	38.20
C	40.15
D	38.35
E	49.90
F	11.81

2.2 非稳态流变学研究

2.2.1 振幅扫描

将盐酸特比萘芬乳膏在温度为 $(25.0 \pm 0.1) ^\circ\text{C}$ ，剪切频率为 1 Hz ，应变范围为 $0.01\% \sim 10\%$ 进行振幅扫描，见图 2。由图可知，参比制剂与仿制制剂振幅扫描曲线的变化趋势基本一致。在应变范围为 $0.01\% \sim 0.1\%$ 时，盐酸特比萘芬乳膏的弹性模量曲线平稳，为线性黏弹区。线性黏弹区内，弹性模量随应变增大不变时，可认为材料的结构未被破坏，即使用弹性模量来表征本品的稳定性，线性黏弹区越宽，表明样品在振荡应力下结构越稳定，则体系越稳定。仿制制剂 B、C 和 E 的线性黏弹区与参比制剂基本一致，线性黏弹区范围为 $0.01\% \sim 1\%$ ；仿制制剂 A、D、F 的

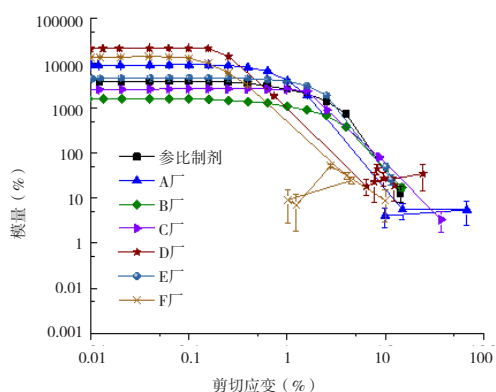


图2 盐酸特比萘芬乳膏振幅扫描曲线

Figure 2. The amplitude sweep curves of terbinafine hydrochloride cream

线性黏弹区范围为 0.01%~0.1%，线性黏弹区范围较窄，说明仿制制剂 A、D、F 在稍大的振幅下易于产生微观结构的改变，其稳定性不如参比

制剂良好。综上可看出，仿制制剂与参比制剂的体系稳定性存在一定差异。

2.2.2 频率扫描

采用高级旋转流变仪，测试夹具为 CP2/40，温度为 $(25 \pm 0.1)^\circ\text{C}$ ，固定剪切应变为 0.1%，在 0.1~100 Hz 内进行频率扫描，见图 3。由图可知，乳膏的弹性模量 (G') 和黏性模量 (G'') 均随着剪切频率的增大而增大，且 G' 始终大于 G'' ，无论低频区还是高频区，盐酸特比萘芬乳膏的弹性均大于黏性，弹性占主导地位，为黏弹性固体。说明该乳膏可抵抗涂抹运动期间剪切力的破坏，从而保持结构完整性，延长乳膏的保留时间。虽然仿制制剂和参比制剂频率扫描图谱趋势一致，但同一频率下，仿制制剂的 G' 和 G'' 与参比制剂有差距。说明相同规格的制剂，仿制制剂与参比制剂的线性黏弹性有一定差异。

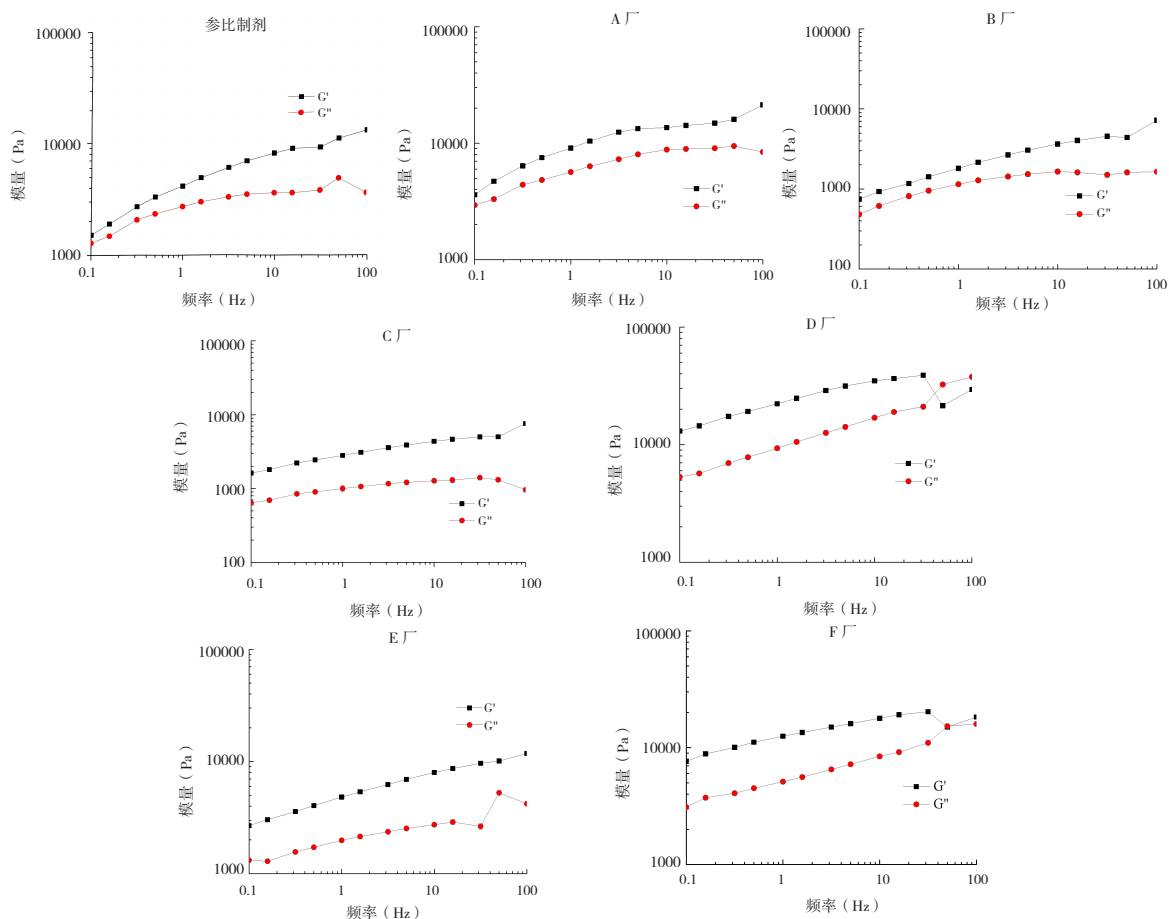


图3 盐酸布替萘芬乳膏频率扫描曲线

Figure 3. The frequency sweep curves of terbinafine hydrochloride cream

2.2.3 蠕变试验

取盐酸特比萘芬乳膏参比制剂和仿制制剂各约 1 mL，采用高级旋转流变仪，夹具为 CP2/40，

温度为 $(25 \pm 0.1)^\circ\text{C}$ ，进行蠕变回复试验，在一个长的时间尺度下应用恒定的应力，监测由此产生的应变或柔量（应变 / 应力）随时间的变化，

以及撤销此应力后观察材料的形变回复过程, 见图 4。由此次试验的蠕变回复曲线可以看出盐酸特比萘芬乳膏仿制制剂和参比制剂均为典型的黏弹性体, 即黏性与弹性效应的结合体。在蠕变阶段, 施加恒定应力后, 参比制剂与仿制制剂产生相应的应变, 应变最大为仿制制剂 B, 其次为参比制剂; 在回复阶段, 撤消恒定应力后, 仿制制剂与参比制剂回复性能相当。因此可认为仿制制剂与参比制剂在蠕变回复性能方面大体一致, 均具有一定的抗滑移变形的能力。

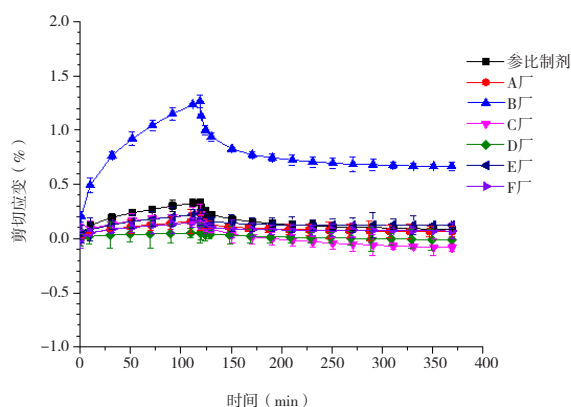


图4 盐酸布替萘芬乳膏蠕变回复曲线

Figure 4. The creep and recovery curves of terbinafine hydrochloride cream

3 讨论

3.1 流动曲线

由流动曲线可知, 随着剪切速率的增加, 盐酸特比萘芬乳膏参比制剂与仿制制剂的黏度降低, 为假塑性非牛顿流体。在低剪切速率时黏度较大、不易变形, 有利于保持包装的形状, 提高储存运输稳定性; 在高剪切速率时黏度急剧变小, 易于在皮肤上的涂抹及延展。

3.2 屈服应力

屈服应力是使材料发生流动所需的临界应力。试验结果表明, 盐酸特比萘芬乳膏为屈服性流体, 具有屈服应力; 其中有 3 家仿制制剂与参比制剂的屈服值相近。当剪切应力低于屈服应力时, 盐酸特比萘芬乳膏仅发生弹性变形, 不发生流动, 易于运输和存储; 当剪切应力高于屈服应力时才开始变形体现出相应的流动性, 易于涂布和铺展^[13]。

3.3 线性黏弹性

振幅扫描是固定剪切频率, 进行剪切应变扫

描, 其目的在于确定样品的线性黏弹区, 因为只有在线性黏弹区内测量才能获得样品的流变学常数^[14-15], 线性黏弹区越大, 体系越稳定。试验结果表明, 参比制剂和仿制制剂在线性黏弹区为 0.01%~0.1% 的应变范围内, 两者 G' 均大于 G'' , 有些仿制制剂的线性黏弹区范围与参比制剂相似, 但有些仿制制剂的线性黏弹区明显较窄, 说明体系稳定性存在差异; 频率扫描是在线性黏弹区内, 固定剪切应变, 进行振荡频率扫描^[16-19], 主要测试研究样品的黏弹性。试验结果表明, 在线性黏弹区范围内, 无论低频区还是高频区, 盐酸特比萘芬乳膏的弹性均大于黏性, 弹性占主导地位, 为黏弹性固体。

3.4 蠕变回复

蠕变是指应力恒定不变时, 应变随时间改变, 是材料的缓慢变形; 回复是指撤消应力后, 观察材料的形变回复过程。蠕变回复同样是材料黏弹性的体现。蠕变回复测试反应了低速下样品的黏弹性特征。试验结果表明, 仿制制剂与参比制剂蠕变回复性能大体一致。

本研究采用高级旋转流变仪测定了盐酸特比萘芬乳膏的各项流变学参数, 该仪器测量范围广、操作方便快捷。通过试验可知, 盐酸特比萘芬乳膏仿制制剂和参比制剂的流变学性质基本一致, 但某些方面的流变学参数具有一定的差异, 分析其原因可能是原辅料种类不同、处方和工艺的差异性。通过本次研究, 可在一定程度上反映不同厂家生产的盐酸特比萘芬乳膏的流变特性, 可作为其进行一致性评价的基础。本研究为盐酸特比萘芬乳膏仿制药一致性评价的关键质量属性提供了参考, 并为皮肤外用仿制制剂的研发提供技术支持, 对于皮肤外用仿制制剂质量与疗效一致性评价具有一定的指导意义。

参考文献

- 1 邓红, 张蜀, 林华庆, 等. 2 种盐酸特比萘芬乳膏体外透皮扩散试验研究 [J]. 中国药房, 2011, 22(29): 2723-2725. [Deng H, Zhang S, Lin HQ, et al. Study of transdermal diffusion experiment of 2 kinds of terbinafine hydrochloride cream in vitro[J]. China Pharmacy, 2011, 22(29): 2723-2725.] DOI: CNKI:SUN:ZGYA.0.2011-29-018.
- 2 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 ZH, Heng WL, Qian S, et al. Advances in rheological study of topical preparations for skin[J]. Journal of China Pharmaceutical University, 2022, 53(1): 105–112.] DOI: [10.11665/j.issn.1000-5048.20220116](https://doi.org/10.11665/j.issn.1000-5048.20220116).
- 3 陈倩倩, 刘杰, 徐鑫, 等. 卡波姆 980 与卡波姆 981 不同加入比例对双唑泰凝胶流变学性质的影响[J]. 中国药师, 2019, 22(1): 57–60. [Chen QQ, Liu J, Xu X, et al. Effect of carbomer 980 and carbomer 981 with different addition proportions on the rheological property of metronidazole, clotrimazole and chlorhexidine acetate gel[J]. China Pharmacist, 2019, 22(1): 57–60.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-049X.2019.01.014](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-049X.2019.01.014).
 - 4 Simões A, Miranda M, Cardoso C, et al. Rheology by design: a regulatory tutorial for analytical method validation[J]. Pharmaceutics, 2020, 12(9): 820. DOI: [10.3390/pharmaceutics12090820](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12090820).
 - 5 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 LL, Ma JL, Wang JM, et al. Progress in application of rheological evaluation in formulation development of semisolid preparations for topical skin use[J]. Chinese Journal of Pharmaceutics, 2022, 53(5): 611–620.] DOI: [10.16522/j.cnki.cjph.2022.05.003](https://doi.org/10.16522/j.cnki.cjph.2022.05.003).
 - 6 高旋, 刘超逸, 王林波, 等. 夫西地酸乳膏流变学性质的一致性评价研究[J]. 药品评价, 2023, 20(2): 135–138. [Gao X, Lin CY, Wang LB, et al. Research on consistency evaluation of fusidic acid cream's rheological property[J]. Drug Evaluation, 2023, 20(2): 135–138.] DOI: [10.19939/j.cnki.1672-2809.2023.02.02](https://doi.org/10.19939/j.cnki.1672-2809.2023.02.02).
 - 7 吴晓鸾, 马建芳, 范宵宇, 等. 四类眼用制剂流变学性质的研究[J]. 药学学报, 2017, 52(1): 146–152. [Wu XL, Ma JF, Fan XY, et al. Research in rheological properties of four types of ophthalmic preparations[J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2017, 52(1): 146–152.] DOI: [10.16438/j.0513-4870.2016-0986](https://doi.org/10.16438/j.0513-4870.2016-0986).
 - 8 王林波, 刘蔚, 陈祝康. 维生素 A 棕榈酸酯凝胶动力黏度测定方法的研究[J]. 药物分析杂志, 2009, 29(11): 1808–1811. [Wang LB, Liu W, chen ZK. Research on method for measurement of the dynamic viscosity of vitamin A palmitate gel[J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis, 2009, 29(11): 1808–1811.] DOI: [CNKI:SUN:YWFX.0.2009-11-009](https://doi.org/CNKI:SUN:YWFX.0.2009-11-009).
 - 9 杨美成, 陆明, 陈桂良, 等. 聚丙烯酸树脂 IV 动力黏度测定方法的研究[J]. 中国药事, 2013, 27(10): 1084–1087. [Yang MC, Lu M, Chen GL, et al. Method development for measuring the dynamic viscosity of polyacrylic resin IV[J]. Chinese Pharmaceutical Affairs, 2013, 27(10): 1084–1087.] DOI: [10.3969/j.issn.1002-7777.2013.10.020](https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-7777.2013.10.020).
 - 10 郑英, 付再林, 陶蓉, 等. 纳米银温敏原位凝胶的制备及流变学考察[J]. 中国药房, 2013, 24(21): 1983–1985. [Zheng Y, Fu ZL, Tao L, et al. Preparation and rheological study of silver nanoparticles thermosensitive situ gel[J]. China Pharmacy, 2013, 24(21): 1983–1985.] DOI: [CNKI:SUN:ZGYA.0.2013-21-027](https://doi.org/CNKI:SUN:ZGYA.0.2013-21-027).
 - 11 Yazdanpanah G, Jiang Y, Rabiee B, et al. Fabrication, rheological, and compositional characterization of thermoresponsive hydrogel from cornein[J]. Tissue Eng Part C Methods, 2021, 27(5): 307. DOI: [10.1089/ten.tec.2021.0011](https://doi.org/10.1089/ten.tec.2021.0011).
 - 12 Mendichi R, Schieroni AG, Piovani D, et al. Comparative study of chemical composition, molecular and rheological properties of silicone oil medical devices[J]. Transl Vis Sci Technol, 2019, 8(5): 9. DOI: [10.1167/tvst.8.5.9](https://doi.org/10.1167/tvst.8.5.9).
 - 13 杨锐, 许凯, 李盼盼, 等. 药用辅料白蜂蜡流变学构效关系研究[J]. 药物分析杂志, 2021, 41(10): 1775–1781. [Yang R, Xu K, Li PP, et al. Study on structure–rheological activity relationship of pharmaceutical excipients white beeswax[J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis, 2021, 41(10): 1775–1781.] DOI: [10.16155/j.0254-1793.2021.10.15](https://doi.org/10.16155/j.0254-1793.2021.10.15).
 - 14 Jens C, Annick L. Optimisation of carbomer viscous eye drops: an in vitro experimental design approach using rheological techniques[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2002, 54: 41–50. DOI: [10.1016/S0939-6411\(02\)00036-X](https://doi.org/10.1016/S0939-6411(02)00036-X).
 - 15 刘茜. 流变学研究对超分子凝胶领域发展的意义[J]. 当代化工, 2021, 50(3): 716–719. [Liu Q. Significance of rheological research on the development of supramolecular gels[J]. Contemporary Chemical Industry, 2021, 50(3): 716–719.] DOI: [10.3969/j.issn.1671-0460.2021.03.050](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-0460.2021.03.050).
 - 16 罗海英, 郭敬. 卡波姆凝胶的流变学性质研究[J]. 广州化工, 2022, 50(10): 48–50. [Luo HY, Guo J. Study on Rheological Properties of Carbomer[J]. Guangzhou Chemical Industry, 2022, 50(10): 48–50.] DOI: [10.3969/](https://doi.org/10.3969/)

[j.issn.1001-9677.2022.10.014](https://doi.org/10.1001/j.issn.1001-9677.2022.10.014).

- 17 王祺玥, 沈雁, 徐家生. 可注射更昔洛韦温敏型原位凝胶剂的研究 [J]. 药学进展, 2014, 38(8): 754-760. [Wang QY, Shen Y, Xu JS. Study on injectable thermosensitive in-situ hydrogel as ganciclovir delivery system, 2014, 38(8): 754-760.] DOI: [CNKI: SUN:YXJZ.0.2014-10-009](https://doi.org/10.1001/cnki:sun:yxjz.0.2014-10-009).
- 18 敦洁宁, 冉勇, 何晓明, 等. 秦皮温敏眼用即型凝胶的制备与体内外研究 [J]. 中国药学杂志, 2016, 51(19): 1671-1677. [Dun JN, Ran Y, He XM, et al. Preparation, *in vitro* and *in vivo* studies of fraxini cortex thermosensitive in-situ-forming eye gel[J]. Chinese Pharmaceutical Journal, 2016, 51(19): 1671-1677.] DOI: [CNKI:SUN:ZGYX.0.2016-19-008](https://doi.org/10.1001/cnki:sun:zgyx.0.2016-19-008).
- 19 陈燕平, 王林波, 邵泓, 等. 甲基纤维素动力黏度测定方法的研究 [J]. 中国药学杂志, 2013, 48(5): 385-387. [Chen YP, Wang LB, Shao H, et al. Determination method of dynamic viscosity of methylcellulose[J]. Chinese Pharmaceutical Journal, 2013, 48(5): 385-387.] DOI: [10.11669/cpj.2013.05.013](https://doi.org/10.11669/cpj.2013.05.013).

收稿日期: 2024年02月29日 修回日期: 2024年05月16日
本文编辑: 钟巧妮 李 阳