

# 基于流变学研究外用半固体制剂质量等同性的应用进展



王经纬<sup>1, 2, 3</sup>, 陈晓颀<sup>2, 3</sup>, 袁 怡<sup>2, 3</sup>, 刘晨曦<sup>2, 3</sup>, 胡 敏<sup>1, 2, 3</sup>

1. 湖北中医药大学药学院 (武汉 430065)
2. 湖北省药品监督检验研究院 (武汉 430075)
3. 湖北省药品质量检测与控制工程技术研究中心 (武汉 430075)

**【摘要】**皮肤外用半固体制剂包括乳膏剂、软膏剂、凝胶剂等剂型，含乳化剂、防腐剂、增稠剂或软化剂等多种辅料，可以是单相体系，也可以是包含连续相和分散相的多相体系，其处方设计、生产工艺复杂。流变学可以综合反映产品中物质分布、聚集状态等微观结构差别，是该剂型的关键质量属性，且与体外释放、体外渗透、稳定性、感官感受等其他项目存在关联性，是评价仿制药与原研药质量一致性最有效的手段之一。本文通过查阅国内外文献以及相应的政策法规要求，介绍流变学研究现状和测试方法，分析影响流变学特性的相关因素，探讨流变学参数所体现出的质量差别，指导制药厂家对处方和工艺进行改进，以期为该类制剂的开发和质量等同性研究提供帮助。

**【关键词】**流变学；外用半固体制剂；处方设计；生产工艺；质量评价；流动曲线；屈服应力

**【中图分类号】** R943      **【文献标识码】** A

## Progress in the application of rheological study for the quality equivalence evaluation of topical semi-solid preparations

WANG Jingwei<sup>1,2,3</sup>, CHEN Xiaoyong<sup>2,3</sup>, YUAN Yi<sup>2,3</sup>, LIU Chenxi<sup>2,3</sup>, HU Min<sup>1,2,3</sup>

1. School of Pharmacy, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China
  2. Hubei Institute for Drug Control, Wuhan 430075, China
  3. Hubei Engineering Research Center for Drug Quality Control, Wuhan 430075, China
- Corresponding author: HU Min, Email: humin@hubys.org.cn

**【Abstract】** Topical semi-solid preparations include creams, ointments, gels and other dosage forms, which contain various excipients such as emulsifiers, preservatives, thickeners or emollient agents, etc. They can be single-phase system, or multiple system consisting of continuous phase and disperse phase thanks to its complex design of formulation and manufacturing process. Rheology properties are critical quality attributes of topical semi-solid preparations, which can comprehensively reflect the difference in microstructure such as the substance distribution and aggregation state of the product, and is related to other attributes such as in vitro release, in vitro penetration, stability and cutaneous sense. It is one of the most

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202406156

基金项目：国家药品标准制定、修订研究课题项目（2023Y20）；湖北省药品监督检验研究院中青年科研基金项目（2022YN007）  
通信作者：胡敏，硕士，主任药师，硕士研究生导师，Email: humin@hubys.org.cn

effective means to evaluate the quality equivalence between generic drugs and innovator drugs. After reviewing domestic, foreign literature and relative policies, this paper described the research status and test methods of rheology, analyzed the possible factors affecting rheological properties, discussed the quality differences reflected in rheological data, in order to guide pharmaceutical manufacturers to improve their formulations and processes and provide help for the development and quality equivalence research of such preparations.

**【Keywords】** Rheology; Topical semi-solid preparations; Design of formulation; Manufacturing process; Quality evaluation; Flow curve; Yield stress

皮肤外用半固体制剂包括乳膏剂、软膏剂、凝胶剂和乳胶剂等，该类制剂按其起效方式主要可分为两类，一类是将药物涂抹在皮肤或黏膜表面，药物在其表面局部起效；另一类是药物渗透进皮肤进入血液循环后全身起效。因其使用方便、见效快的特性，广泛受到大众的欢迎。

皮肤外用半固体制剂生产厂家众多，不同生产厂家的处方、生产工艺、辅料用量和辅料厂家等也大不相同<sup>[1]</sup>。因此在进行仿制药开发或处方变更时，需对其产品与原研药的一致性进行评价<sup>[2]</sup>，而传统的药品检查项如有关物质等往往难以区分其质量差别。因此近年来不少国家均颁布了相关法规，采用流变学、体外释放、体外渗透、药动学等方法作为考察一致性的手段<sup>[3]</sup>。皮肤外用半固体制剂的流变学特性是处方和生产工艺共同作用的结构，对药物的释放、渗透乃至稳定性以及患者用药依从性均有重要影响。本文就皮肤外用半固体制剂的流变特性及其影响因素的研究进展进行阐述，以期能为半固体制剂的厂家以及从业人员提供一些参考。

## 1 外用半固体制剂的研究现状

### 1.1 研究方法

以 CNKI 为文献来源，对我国近 20 年以来的相关文献进行分析。检索式为 SU= ('乳膏 '+' 软膏 '+' 凝胶 '+' 半固体制剂') AND SU= ('质量 '+' 一致性')，学科为药学和中药学，文献类型为综述和研究论文。文献排除标准为：①非皮肤局部外用半固体制剂的相关文献；②与皮肤局部外用半固体制剂质量、一致性不相关的文献；③重复文献。总共获取能够达到标准的文献 160 篇。采用 CiteSpace 6.2 R6 软件，时间范围设定为 2000 年 1 月—2024 年 5 月，时间分割设置为 1 年，对

关键词进行分析，并对结果进行可视化处理，绘制相关图谱。

### 1.2 关键词共现分析

关键词共现图谱（图 1）体现了外用半固体制剂领域的研究现状，图中每个节点均代表 1 个关键词，节点的大小代表该关键词的出现频次，每个关键词之间的连线代表着关键词之间的联系与密切程度。其中“体外释放”“流变学”“制备工艺”“含量测定”“处方优化”等关键词出现频率最高，是国内目前的重点研究内容，这与国内外最近的相关指导原则、政策的颁布也有关。

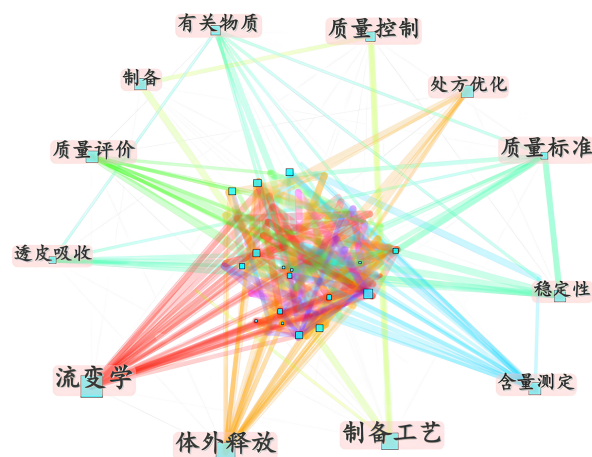


图1 皮肤外用半固体制剂的关键词共现图谱  
Figure 1. Co-occurrence map of key words in topical semi-solid preparations

### 1.3 关键词聚类分析

关键词聚类分析是将关键词之间的关系通过统计学的方法简化成聚类的过程<sup>[4]</sup>，其中聚类序号越小，表明该聚类中的关键词越多<sup>[5]</sup>。图 2 为外用半固体制剂的关键词聚类分析图，其中排名前 5 的聚类分别为：“流变学”“体外释放”“制备工艺”“质量评价”“质量标准”，“体外释放”“凝

胶”“体外透皮”这三大聚类中关键词的重叠频率较高，而“质量标准”和“制备工艺”以及“质量评价”和“含量测定”聚类中的关键词重叠度较高，这与生产企业在研发、生产过程中考虑的重点以及监管部门所考察、检测的重点有关。

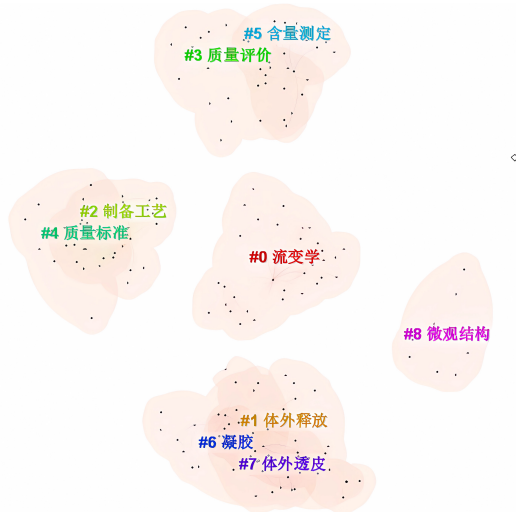


图2 皮肤外用半固体制剂的关键词聚类图谱

Figure 2. Cluster diagram of key words in topical semi-solid preparations

## 2 流变学常用测试方法

流变学测试方法在材料、食品和农业产品等领域已经获得成功应用；在药品领域，尤其是在半固体制剂领域，流变学评价的理论和实际应用仍需要进一步深入开发和研究。

我国药品监督管理局所发布的《新注册分类的皮肤外用仿制药的技术评价要求（征求意见稿）》及《皮肤外用化学仿制药研究技术指导原则（试行）》多次提到要将流变学作为半固体制剂的重要属性加以研究，要求对仿制品与参比制剂的流变特性（包括剪切应力与剪切速率的完整流动曲线、屈服应力和蠕变试验、线性黏弹性响应）进行对比研究<sup>[6-7]</sup>。美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）要求采用合适的流变仪测试流体和半固体制剂的流变性，在可行的情况下提供一条完整的流动曲线，其中应包含从低剪切速率平台到高剪切速率平台的多个数据点，至少应对低、中、高剪切速率下的表观黏度进行表征；若呈现塑性流动特性，应提供屈服应力值；若有必要，应测试并提供线性黏弹性范围 [用频率扫描测定弹性模量 ( $G'$ ) 与黏性模量 ( $G''$ )]<sup>[8]</sup>。FDA 在 2016 年颁布的《阿昔洛韦（乳膏）指南草案》中也有同样的

要求<sup>[9]</sup>。欧洲药品管理局颁布文件中说明，应使用合适的绝对流变仪表征半固体制剂的非牛顿流变行为，包括剪切应力与剪切速率的完整流动曲线、屈服应力和蠕变测试、线性黏弹性区（用频率扫描测定  $G'$  与  $G''$ ）<sup>[10]</sup>。

### 2.1 利用流动曲线测定动力黏度

流动曲线是指通过控制剪切速率，以测定黏度与剪切速率、剪切应力与剪切速率的关系。若三者之间服从关系式  $\tau = \mu\gamma$ ，其中  $\tau$  为剪切应力，单位为 Pa 或 mPa； $\mu$  为黏度，单位为  $\text{Pa} \cdot \text{s}$  或  $\text{mPa} \cdot \text{s}$ ； $\gamma$  为剪切速率，单位为  $\text{s}^{-1}$ ，则该流体为牛顿流体<sup>[11]</sup>。而非牛顿流体流动曲线的分析要复杂得多，常用的分析模型主要有 Herschel-Bulkley 模型和 Bingham 模型等，其中最常用的分析模型为 Herschel-Bulkley 模型： $\tau = K \cdot \gamma^n + \tau_0$ ，其中  $K$  为稠度系数； $n$  为流动指数，当  $n > 1$  时，流体为胀塑性流体，黏度随剪切速率加快而增大，当  $n < 1$  时，流体为假塑性流体，黏度随剪切速率减慢而变小； $\tau_0$  为屈服应力，单位为 Pa 或 mPa，屈服应力是指使流体发生形变所需要施加的最小应力<sup>[12-14]</sup>。典型 Newtonian、H-B、Bingham 模型函数图见图 3。

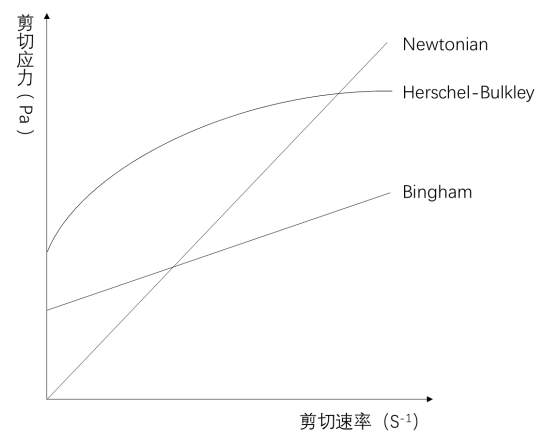


图3 典型Newtonian、H-B、Bingham模型函数图

Figure 3. Function plot of the typical Newtonian, H-B and Bingham model

### 2.2 触变性

触变性是指流体在受到剪切时黏度逐渐变小，在停止剪切后黏度缓慢恢复变大，或剪切时黏度变大，停止剪切后黏度变小的性质<sup>[15]</sup>。评价半固体制剂的触变性主要有两种方式，即测定触变环面积和 3ITT 测试。触变环是指控制剪切速率由低至高，

再由高至低（通常范围为  $0.01\sim 1\ 001\ \text{s}^{-1}$ ）得到的两条流动曲线形成的闭环。因为这类制剂具有非牛顿流体性质，故这两条流动曲线并不重合，而是会形成一个闭环，这个闭环称为“触变环”<sup>[16]</sup>。

3ITT 测试的全称为 three interval thixotropy test，是指控制剪切速率变化测定黏度，根据黏度变化、恢复程度来判断触变性大小。测试分为 3 步：第 1 步采用恒定较小的剪切速率，模拟药物在管内储存过程中的状态；第 2 步施加恒定高剪切速率，这一步是为了模拟药膏被挤出后在皮肤表面涂抹的状态；最后施加与第 1 步相同的恒定低剪切速率，模拟在涂抹完成后药物停留在皮肤表面的状态<sup>[17]</sup>。触变性大小可以用来评估半固体制剂被均匀涂抹在皮肤表面后的状态，若在涂抹后黏度变低且无法恢复到原始黏度，则药物易从皮肤表面滴落，影响疗效。

### 2.3 振幅扫描

振幅扫描有两种，分别为固定扫描频率不变，控制应变以正弦函数的方式变化；另外一种为固定应变不变，控制扫描频率以正弦函数的方式变化。应变振幅扫描是固定扫描频率不变（一般设定在  $0.1\sim 100\ \text{Hz}$  之间），使应变以正弦函数（类似振幅）的方式变化，范围通常设置在  $0.01\%\sim 100\%$  之间，测量不同应变下的  $G'$  和  $G''$  以及屈服应力值<sup>[18]</sup>。通过屈服应力值可以判断半固体制剂从管中挤出的难易程度，以及患者将药物涂抹均匀的难易程度。如果屈服应力过大，药物将难以从管中挤出或涂抹；如果屈服应力过小，又不利于药物的长期储存，因此半固体制剂应具有一定的屈服应力。频率振幅扫描的原理与应变振幅扫描类似，是指控制应变保持在一固定值，使频率以正弦函数（类似振幅）的方式变化，变化范围通常设置在  $0.1\sim 100\ \text{Hz}$  之间<sup>[19]</sup>。频率振幅扫描同样可以得到  $G'$  和  $G''$ ，还可以用  $\tan \delta$  来判断  $G'$  与  $G''$  之间的关系，以及流体状态的变化， $\tan \delta$  的定义为  $\tan \delta = G''/G'$ <sup>[20]</sup>。

### 2.4 蠕变测试

蠕变是指对流体施加一较小的应力（此应力值应在线性黏弹区范围内），流体会随着时间展现出一定的形变或延展的特性<sup>[21]</sup>。测试步骤分两步，首先对流体施加较小的力，在一段时间内保持不变，再撤去该力，观察流体的恢复情况。蠕变曲线是指柔量（柔量 = 应变 / 应力）对时间的

曲线。蠕变曲线一般分为 4 段：第 1 段是流体结构被破坏，此时柔量几乎呈直线上升；第 2 段是流体结构重叠，柔量会随着时间慢慢增加；第 3 段趋于稳态，柔量与时间几乎呈线性关系；第 4 段则为撤去应力后的恢复段<sup>[22]</sup>。蠕变测试主要评价半固体制剂被涂抹在皮肤上后因重力等影响会发生的形变。将蠕变测试与其他测试结合，可以更清楚地看到处方差异、辅料区别、工艺之间的区别。

## 3 影响半固体制剂流变特性的因素

外用半固体制剂的处方复杂，生产工艺影响因素众多，其微观结构又相对较为脆弱，极易受到外界因素如受力、温度等影响而发生变化<sup>[23]</sup>，即使是同一厂家在不同日期生产的药品，流变特性也会不尽相同，FDA 已将其列入复杂制剂。影响其流变特性的因素有很多，直至今日，也未能彻底理清其流变特性的变化是具体如何发生的，但主要可归结为 3 个方面，即处方设计、生产工艺和贮存条件。影响半固体制剂流变特性的因素见表 1。

表 1 影响半固体制剂流变特性的因素

Table 1. Factors affecting the rheological properties of topical semi-solid preparations

关键环节	影响因素
处方设计	基质、油相/水相比例、辅料
生产工艺	投料顺序、搅拌时间、混合温度
贮存条件	温度、湿度、光照

### 3.1 处方设计

处方设计是半固体制剂整个研发过程中最为重要的一环。半固体制剂通常有着复杂的化学组成，药物活性成分以液滴或晶体的方式分散在其中，形成了复杂的微观结构<sup>[24]</sup>。生产厂家在设计处方时通常会加入各种作用不一的辅料，例如能增大黏度、使得药物涂抹在皮肤表面后不会像水一样轻易滴落的增稠剂，或是能降低黏度，使得药物能从塑封包装管中更易挤出的软化剂，以及抗氧化剂、能促进药物渗透的渗透促进剂等。不同的基质、基质的颗粒大小、基质的百分比含量、油相和水相的比例、不同的辅料、辅料的浓度甚至辅料的生产厂家不同，均有可能对半固体制剂流变特性产生影响。

通过设计不同的处方，制备不同的样品，在

对不同样品的流变学性质进行考察,可以清晰地观察到不同处方之间的差异,或是考察单一因素对样品流变特性的影响。早在上个世纪国内就有不少学者在这方面进行了研究。1985年,侯景孝等<sup>[25]</sup>对凡士林基质的流变学性质与液体石蜡含量之间的关系进行了研究。其团队采用 Rheotest 黏度计,以及圆柱测量器对不同液体石蜡含量的水杨酸软膏黏度进行了测量,并采用“琼脂凝胶半透膜扩散法”对体外释放度进行了测试。试验结果表明,凡士林基质具有触变性,在加入液体石蜡后,黏度明显下降,且黏度与液体石蜡含量间的变化符合线性函数关系;同时软膏的体外释放速度也有显著提高。Miron 等<sup>[26]</sup>研究了 5% 阿昔洛韦乳膏中丙二醇含量以及鲸蜡硬脂醇或白软石蜡等惰性赋形剂对流变行为和体外释放的影响。发现乳膏的屈服应力值与乳膏的体外释放速率呈负相关:随着丙二醇含量的上升,乳膏的屈服应力值也会上升,体外释放速率随之下降。

除增稠剂和软化剂外,渗透促进剂和乳化剂也能较大程度地改变药物流变特性。添加渗透促进剂是一种用于改善药物透皮吸收的有效方法,其能可逆地改变皮肤角质层屏障功能,避免物理方法对人体皮肤造成的损失,且其类型较多,设计灵活,目前应用最为广泛<sup>[27]</sup>。Li 等<sup>[28]</sup>研究了不同的配方,包括 4 种不同卡波姆基质(包括卡波姆 934NF、卡波姆 974P、卡波姆 971P 和卡波姆 980NF)以及 3 种渗透促进剂[二甘醇单乙醚(Transcutol P)、N-甲基吡咯烷酮(N-methylpyrrolidone, NMP)和油酸山梨坦(Span 80)]对延胡索乙素流变特性、体外释放与渗透的影响。结果显示,不同卡波姆基质制得样品的黏度大小为:934NF > 974P > 980NF > 971P; 3 种渗透促进剂对黏度的影响却不太相同,渗透促进剂 Transcutol P 能使乳胶黏度降低,而渗透剂 NMP 或 Span 80 会使乳胶黏度有不同程度上的增加。乳化剂能改变药物主成分在多相体系中的分散方式,其成分和浓度在一定程度上会影响半固体制剂的流变学特性<sup>[29]</sup>。李荣苗等<sup>[30]</sup>考察了 3 种不同烷基糖苷类乳化剂以及其复配对乳膏微观结构和稳定性的影响,发现在复配中随着十六十八烷基葡萄糖苷含量的减少,乳膏的微观结构会变弱,最大黏度、最小黏度以及屈服应力值均会有一定的下降。Pénzes 等<sup>[31]</sup>对单硬脂酸甘油

酯乳化剂和椰子油等有机凝胶对半固体制剂的黏度和药物释放的影响作了细致的研究,结果发现在样品的活性成分含量、乳化剂类型等变量均一致的情况下,乳化剂的用量不同会产生不同的黏度值。

### 3.2 生产工艺

半固体制剂的生产工艺通常分为多个步骤,主成分往往是与某一基质或辅料混合,然后加入其余辅料进行混合、搅匀,最后进行冷却、封装。生产厂家不仅需要考虑到主成分、每种辅料的特性,加入的顺序、时间、批次、油相和水相的搅拌时间均会对其流变特性造成影响。灌装时的温度也需进行仔细考察,因为温度是影响半固体制剂流变特性的重要因素。温度太高有可能会致主成分药物的分散形式不均匀,或是塑封的外包装无法承受过高温,温度过低时样品黏度较大,较难灌装,或是主成分药物出现沉底情况等。此外,在实验室中制得的样品可能与在实际生产车间中制得的样品性质相差较大,生产厂家应考虑工艺放大的问题。

Dong 等<sup>[32]</sup>分析了基质与辅料的混合时间、混合温度、混合方法以及玉米油含量对药物黏度造成的影响。生产条件和处方会对其流变特性造成影响,相对而言,玉米油的含量对样品流变特性的影响比生产条件的影响更大。Bao 等<sup>[33]</sup>使用了两种不同来源的白凡士林以及不同的制备工艺,即热熔和非热熔两种不同条件来制备碳酸氯替泼诺眼用软膏,相对于在室温条件下混合制得的样品而言,在 60 °C 下制得的样品微观结构更加致密,屈服应力和黏度更高。

除温度外,基质与辅料的混合可能对药物液滴粒径造成一定影响,而不同的分散相粒径往往对应着不同的流变特性。范冉冉等<sup>[34]</sup>制备了不同粒径的紫杉醇温敏凝胶,发现随粒径的增大,凝胶的黏度与结构强度也会随之增大;而减小粒径大小能显著提高紫杉醇的体外释放速率。

### 3.3 贮存条件

药品的贮存条件对其物理和化学性质有明显影响,半固体制剂相较于其他剂型,其流变特性对温度变化更为敏感。适度的流变学性有助于保持制剂在贮存期间的形态稳定性和结构完整性,减少结晶、沉淀或分解的可能性。若贮存条件不当,可能会导致药物降解和氧化,进而影响药效。

若药品黏度过低, 内部微观结构不够致密, 可能会导致在贮存期间药物出现分层、内部结构破坏、化学键断裂等情况。药品黏度过高, 可能会出现硬化、断裂、沉淀等现象。陈丽梅等<sup>[35]</sup>研究了冷却速率对新生皂类乳膏基质流变学特性的影响, 发现在快速冷却条件下制得的乳膏黏度比缓慢冷却条件下制得的乳膏黏度更大, 冷却速度最快的乳膏结构强度最大。

《中国药典(2020年版)》四部规定: 除另有规定外, 软膏剂应避光密封贮存。乳膏剂应避光密封置 25℃ 以下贮存, 不得冷冻。凝胶剂应避光、密闭贮存, 并应防冻<sup>[36]</sup>。贮存温度偏高可能会导致基质的变性, 从而使药物的黏度降低, 难以附着在皮肤或黏膜表面。而贮存条件过低则可能导致药品的屈服应力增加, 使其难以挤出, 并且还可能引起药物晶型变化和基质沉降等问题。除了温度之外, 贮存时的光照和湿度也会对药物的流变特性产生一定的影响<sup>[37-38]</sup>。因此此类药品需格外关注贮存条件, 以确保药品的质量和稳定。

## 4 对半固体制剂进行流变学评价的意义

FDA 规定各生产商必须确定其仿制药与原研药之间具有一定的生物等效性和药学等效性, 其中药学等效性包括 3 个部分, 即 Q1 (处方组分相同)、Q2 (处方组分相同且含量相同)、Q3 (处方组分相同且含量相同, 且具有具有相同的微观结构, 相同体外释放特性)<sup>[3, 39]</sup>。流变学评价作为 Q3 评价的一部分, 是其他微观属性, 如晶形、粒度、水分等的表观体现, 对仿制药与原研药之间的一致性评价具有重要意义。除此之外, 流变学属性还会对制剂的体外释放、渗透行为、患者用药体验、生产成本造成一定的影响。

### 4.1 半固体制剂流变学特性与体外释放、渗透的关系

物质的黏度分为宏观黏度和微观黏度, 宏观黏度影响药物的流动性和形变能力, 而微观黏度则主要影响分子之间的扩散和运动<sup>[40]</sup>。流变仪和黏度计通常用于测量的黏度属于宏观黏度。一般而言, 宏观黏度越大, 药物在液滴中的扩散受到的阻碍就越大, 因此这类制剂往往对应着较低的扩散和渗透速度。在制剂内部液滴的扩散速率受宏观黏度大小的影响, 而分子的扩散则主要受微观黏度的影响<sup>[41-42]</sup>。因此, 深入了解并研究半固

体制剂的流变特性与体外释放、渗透之间的关系, 有助于优化药物的制剂设计和贮存条件, 提高药物的治疗效果和稳定性。

Dong 等<sup>[43]</sup>选用澳大利亚茶树油的主要成分松油烯-4-醇为模型药物, 设计了不同处方组成的乳胶剂, 研究其流变特性与体外释放、体外渗透三者之间的关系。结果显示, 药物黏度的增加与药物的体外释放之间有着密切的联系, 且无论加入哪种亲水性聚合物辅料 (Sepigel305、Simulgel INS100、Sepiplus 400、Simulgel EG), 黏度的增加均会降低药物的体外释放能力。这主要是因为随着黏度的增大, 制剂中液滴的扩散受到了阻碍, 从而影响了其释放能力。Dewan 等<sup>[44]</sup>测试了不同分子量大小的甲基纤维素对酮咯酸氨丁三醇凝胶流变特性及体外释放的影响, 同样发现黏度最低的样品释放速率最快, 黏度最高的样品释放最慢<sup>[45]</sup>。

### 4.2 流变特性与用药依从性之间的联系

用药依从性是指患者对药物方案的执行程度<sup>[46]</sup>, 良好的用药依从性对于治疗效果至关重要。患者的用药依从性常常受到多种因素的影响, 提升患者用药依从性的方式有两种, 第一种是提升疗效, 从而增强患者用药意愿; 第二种是确保在使用时不会感到不适或不方便, 从而自觉遵守医嘱用药。这两种方式均与半固体制剂的流变特性之间有着密切联系。半固体制剂的流变特性与其释放、渗透息息相关。软膏、乳膏和凝胶等的使用更加主观, 患者在使用过程中会遇到各种各样的问题, 例如: 药物较难从塑封管中挤出, 难以涂抹开来; 药物太稀导致无法黏附在皮肤表面, 时常掉落; 药物有可能被包裹受伤部位的纱布或其他物品吸附从而脱离皮肤表面; 药物在开封时与开封一段时间后板结或析出油相, 其流变学特性甚至外观已发生变化, 导致患者不愿继续用药等。这就需要生产厂家对流变学特性进行深入研究, 而非仅仅把目光聚焦在含量、有关物质等常规质量控制项目方面。

### 4.3 流变特性对生产成本的影响

药物良好的流变学特性对生产厂家而言, 有利于控制和减少生产成本, 主要体现在 4 个方面: 原材料成本、人力成本、生产设备成本以及废品率成本。例如适当的流变学特性可以使制剂在混合、充填和成型过程中更加顺利, 而若制剂的流

变特性不适宜,则需要添加更多的辅料来改变其性质,这会大大增加原材料的成本。确保制剂在充填过程中流动性良好,不会出现堵塞或溢出的问题,能够减少生产过程中需要的人工干预,降低人力成本。与此相反,流变学特性不佳可能会导致充填过程中不稳定,生产线的停机时间和生产设备的维护次数可能会因此增加,进而导致生产成本上升。制剂的流变学特性还会影响制剂的成型和包装工艺。适当的流变学特性有助于制剂在成型过程中保持形态稳定,避免出现断裂、变形或黏连等问题,从而提高制剂的成型效率和产品质量。不适宜的流变学特性可能会导致制剂成型困难,增加废品率和重新加工的成本。制剂的包装和贮存过程也会受到一定的影响。适当的流变学特性可以使制剂在包装过程中易于充填和密封,保证产品的包装质量和密封性。不适宜的流变学特性则可能会导致包装过程中的液体溢出或气泡产生,增加包装的复杂度和成本。

## 5 总结与展望

作为皮肤外用半固体制剂的一项关键质量评价指标,流变学方法能评估、比较各大仿制药与原研药之间的一致性,反映各大产商的处方设计与生产工艺差异,目前已经在药物制剂领域获得了广泛的关注与应用。随着研究技术的不断发展和完善,流变仪与红外光谱仪、拉曼光谱仪等技术的联用也正在不断涌现<sup>[47]</sup>。可以预见未来流变学评价在半固体制剂领域的应用将会得到进一步加强和拓展。通过不断改进流变学测试方法、扩大其适用范围,加强流变学与其他分析方法的联合应用,可以更好地理解和评价半固体制剂的流变学特性,为制剂设计、质量控制、成本控制、贮存条件和临床应用提供更加科学和可靠的依据,人民群众的用药疗效以及安全性也会更加有保障。

## 参考文献

- 1 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).
- 2 罗婷婷,庾莉菊,宁保明,等.外用半固体制剂质量研究与体外评价技术进展[J].*药物分析杂志*, 2022, 42(5): 748–760. [Luo TT, Yu LJ, Ning BM, et al. Progress in applications of quality research and in vitro evaluation technology in topical semi-solid preparations[J]. *Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis*, 2022, 42(5): 748–760.] DOI: [10.16155/j.0254-1793.2022.05.02](https://doi.org/10.16155/j.0254-1793.2022.05.02).
- 3 武余波,黄乐乐,卢望丁,等.皮肤局部外用制剂Q3等同性研究技术要点解析[J].*中国医药工业杂志*, 2022, 53(5): 601–610. [Wu YB, Huang LL, Lu WD, et al. Analysis of technical points on topical dermatologic drugs for Q3 equivalence study[J]. *Chinese Journal of Pharmaceuticals*, 2022, 53(5): 601–610. ] DOI: [10.16522/j.cnki.cjph.2022.05.002](https://doi.org/10.16522/j.cnki.cjph.2022.05.002).
- 4 李克,毕宏煜,蔡沅璇,等.基于CiteSpace的国内外亚硫酸盐及其添加剂安全性研究文献计量分析[J].*医药导报*, 2024, 43(5): 735–744. [Li K, Bi HY, Cai YX, et al. Bibliometric analysis of domestic and foreign literature on safety of sulfite and its additives based on CiteSpace[J]. *Herald of Medicine*, 2024, 43(5): 735–744. ] DOI: [10.3870/j.issn.1004-0781.2024.05.011](https://doi.org/10.3870/j.issn.1004-0781.2024.05.011).
- 5 伍清芳,刘可欣,杨诗雯,等.基于CiteSpace的国内外家庭药师实践进展[J].*医药导报*, 2024, 43(1): 68–77. [Wu QF, Liu KX, Yang SW, et al. Practice advances of family pharmacist in domestic and abroad based on CiteSpace [J]. *Herald of Medicine*, 2024, 43(1): 68–77.] DOI: [10.3870/j.issn.1004-0781.2024.01.012](https://doi.org/10.3870/j.issn.1004-0781.2024.01.012).
- 6 新注册分类的皮肤外用仿制药的技术评价要求(征求意见稿)[EB/OL]. (2018–07–11) [2024–06–15]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/bec4520b9d49718ce022c1e96fb6a450>.
- 7 皮肤外用化学仿制药研究技术指导原则(试行)[EB/OL]. (2021–03–16)[2024–06–15]. <https://www.cde.org.cn/zdyyz/domesticinfopage?zdyyzIdCODE=d54a8e1825219f083ce47ae116f88d34>.
- 8 Physicochemical and Structural Characterization of Topical Drug Products Submitted in ANDAs[EB/OL]. (2022–10) [2024–06–15]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/physicochemical-and-structural-q3-characterization-topical-drug-products-submitted-andas>.
- 9 Draft Guidance on Acyclovir[EB/OL]. (2020–10–24) [2024–06–15]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/Acyclovir\\_topical%20cream\\_RLD%2021478\\_RV12-16.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Acyclovir_topical%20cream_RLD%2021478_RV12-16.pdf).
- 10 European Medicines Agency. Draft Guideline on Quality

- and Equivalence of Topical Products[EB/OL]. (2020–10–24) [2024–06–15]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-quality-and-equivalence-topical-products\\_en.pdf#](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-quality-and-equivalence-topical-products_en.pdf#).
- 11 Ili T, Panteli I, Savi S. The implications of regulatory framework for topical semisolid drug products: from critical quality and performance attributes towards establishing bioequivalence[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(5): 710. DOI: [10.3390/pharmaceutics13050710](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13050710).
  - 12 USP 44[S]. 2021: 1911.
  - 13 Mihaela G, Mircea H, Dumitru L, et al. Flow and thixotropic parameters for rheological characterization of hydrogels[J]. *Molecules*, 2016, 21(6): 786. DOI: [10.3390/molecules21060786](https://doi.org/10.3390/molecules21060786).
  - 14 Nunes A, Marto J, Martins AM, et al. Investigations of olive oil industry by-products extracts with potential skin benefits in topical formulations[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(4): 465. DOI: [10.3390/pharmaceutics13040465](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13040465).
  - 15 胡国和, 虎晓东, 徐自冲, 等. 触变性及触变剂研究进展 [J]. *应用化工*, 2023, 52(10): 2940–2944. [Hu GH, Hu XD, Xu ZC, et al. Research progress of thixotropy and thixotropic agent[J]. *Applied Chemical Industry*, 2023, 52(10): 2940–2944.] DOI: [10.3969/j.issn.1671-3206.2023.10.041](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-3206.2023.10.041).
  - 16 Inoue Y, Furuya K, Matumoto M, et al. A comparison of the physicochemical properties and a sensory test of Acyclovir creams[J]. *Int J Pharm*, 2012, 436(1–2): 265–271. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2012.06.023](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.06.023).
  - 17 Toker OS, Karasu S, Yilmaz MT, et al. Three interval thixotropy test (3ITT) in food applications: a novel technique to determine structural regeneration of mayonnaise under different shear conditions[J]. *Food Research International*, 2015, 70: 125–133. DOI: [10.1016/j.foodres.2015.02.002](https://doi.org/10.1016/j.foodres.2015.02.002).
  - 18 Mezger TG. *The Rheology Handbook*. 4th ed[M]. Vincentz Network GmbH & Co. KG: Hanover, Germany, 2010: 59.
  - 19 Cristiano MC, Froiio F, Mancuso A, et al. The rheolaser master and kinexus rotational rheometer to evaluate the influence of topical drug delivery systems on rheological features of topical poloxamer gel[J]. *Molecules*, 2020, 25(8): 1979. DOI: [10.3390/molecules25081979](https://doi.org/10.3390/molecules25081979).
  - 20 Víctor MS, María PV, Matilde MS, et al. Assessment of the inter-batch variability of microstructure parameters in topical semisolids and impact on the demonstration of equivalence[J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(10): 503. DOI: [10.3390/pharmaceutics11100503](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11100503).
  - 21 Eccleston GM. Structure and rheology of cetomacrogol creams: the influence of alcohol chain length and homologue composition[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2011, 29(1): 157–162. DOI: [10.1111/j.2042-7158.1977.tb11274.x](https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1977.tb11274.x).
  - 22 Sanz T, Salvador A, Hernández MJ. Creep-recovery and oscillatory rheology of flour-based systems[J]. *Advances in Food Rheology and Its Applications*, 2017: 277–295. DOI: [10.1016/B978-0-08-100431-9.00011-5](https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100431-9.00011-5).
  - 23 Shah VP, Yacobi A, Flavian ŞR, et al. A science based approach to topical drug classification system (TCS)[J]. *Int J Pharm*, 2015, 491(1–2): 21–25. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2015.06.011](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.06.011).
  - 24 田洁. 皮肤外用半固体制剂体外透皮吸收对比试验常见问题分析 [J]. *中国新药杂志*, 2016, 25(18): 2113–2115. [Tian J. Main problems and analysis of the in vitro transdermal absorption comparative test of skin's external semisolid preparations[J]. *Chinese Journal of New Drugs*, 2016, 25(18): 2113–2115.] <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/ChlQZXJpb2RpY2FsQ0hJTMV3UzlwMjQwNzA0Eg96Z3h5enoyMDE2MTgwMTYyY2F5aCDV5Z21xZnhz>.
  - 25 侯景孝, 隋万林. 凡士林基质的流变学性质对水杨酸体外释放的影响 [J]. *中国药学杂志*, 1985, (10): 600–602. [Hou JX, Sui WL. Effect of the rheological properties of petroleum jelly matrix on the in vitro release of salicylic acid[J]. *Chinese Pharmaceutical Journal*, 1985, (10): 600–602.] [http://journal11.magtechjournal.com/Jwk\\_zgyxzz/CN/Y1985/V20/I10/600](http://journal11.magtechjournal.com/Jwk_zgyxzz/CN/Y1985/V20/I10/600).
  - 26 Miron DS, Rădulescu FS, Voicu VA, et al. Rheological and invitro release measurements of manufactured acyclovir 5% creams: confirming sensitivity of the invitro release[J]. *Pharm Dev Technol*, 2021, 26(7): 779–787. DOI: [10.1080/10837450.2021.1945625](https://doi.org/10.1080/10837450.2021.1945625).
  - 27 刘琳琳, 严佳, 周欣. 自制复方特比萘酚软膏渗透促进剂的研究 [J]. *药学实践杂志*, 2021, 39(1): 58–61, 72. [Liu LL, Yan J, Zhou X. Penetration enhancer for pharmacy prepared compound terbinafine ointment[J]. *Journal of Pharmaceutical Practice*, 2021, 39(1): 58–61, 72.] DOI: [10.12206/j.issn.1006-0111.202008062](https://doi.org/10.12206/j.issn.1006-0111.202008062).
  - 28 Li C, Liu C, Liu J, et al. Correlation between rheological properties, in vitro release, and percutaneous permeation of



- tetrahydropalmatine[J]. *AAPS PharmSciTech*, 12(3): 1002–1010. DOI: [10.1208/s12249-011-9664-4](https://doi.org/10.1208/s12249-011-9664-4).
- 29 秦云, 涂家生, 孙春萌. 乳化剂乳化性能及其关键质量属性研究进展 [J]. *药学研究*, 2022, 41(4): 236–241. [Qin Y, Tu JS, Sun CM. Research progress on emulsifying properties and critical quality attributes of emulsifiers[J]. *Journal of Pharmaceutical Research*, 2022, 41(4): 236–241.] DOI: [10.13506/j.cnki.jpr.2022.04.007](https://doi.org/10.13506/j.cnki.jpr.2022.04.007).
- 30 李荣苗, 管咏梅, 王森, 等. 烷基糖苷类乳化剂及其复配对乳膏微观结构与物理稳定性的影响 [J]. *中成药*, 2016, 38(1): 62–67. [Li RM, Guan YM, Wang S, et al. Effects of alkyl polyglycoside emulsifier and complex formulation on cream microstructure and physical stability[J]. *Chinese Traditional Patent Medicine*, 2016, 38(1): 62–67.] DOI: [10.3969/j.issn.1001-1528.2016.01.013](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-1528.2016.01.013).
- 31 Péntzes T, Csóka I, Erős I. Rheological analysis of the structural properties effecting the percutaneous absorption and stability in pharmaceutical organogels[J]. *Rheol Acta*, 2004, 43: 457–463. DOI: [10.1007/s00397-004-0396-1](https://doi.org/10.1007/s00397-004-0396-1).
- 32 Dong YX, Qu HO, Pavurala N, et al. Formulation characteristics and in vitro release testing of cyclosporine ophthalmic ointments [J]. *Int J Pharm*, 2018, 544(1): 254–264. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2018.04.042](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.04.042).
- 33 Bao QY, Newman B, Wang Y, et al. *In vitro* and *ex vivo* correlation of drug release from ophthalmic ointments[J]. *J Control Release*, 2018, 276: 93–101. DOI: [10.1016/j.jconrel.2018.03.003](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.03.003).
- 34 范冉冉, 王增明, 张慧, 等. 紫杉醇温敏凝胶的制备、体外表征及其药代动力学研究 [J]. *药学学报*, 2022, 57(7): 2197–2205. [Fan RR, Wang ZM, Zhang H, et al. Preparation, in vitro characterization and pharmacokinetics of paclitaxel thermosensitive gel[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2022, 57(7): 2197–2205.] DOI: [10.16438/j.0513-4870.2021-1578](https://doi.org/10.16438/j.0513-4870.2021-1578).
- 35 陈丽梅, 王森, 朱卫丰, 等. 冷却速率对新生皂类乳膏基质流变学特性和物理稳定性的影响 [J]. *江西中医药大学学报*, 2016, 28(2): 74–77. [Chen LM, Wang S, Zhu WF, et al. The effect of cooling rate on newborn soaps cream base rheological properties and physical stability[J]. *Journal of Jiangxi College of Traditional Chinese Medicine*, 2016, 28(2): 74–77.] DOI: [CNKI:SUN:XYXB.0.2016-02-030](https://doi.org/CNKI:SUN:XYXB.0.2016-02-030).
- 36 中国药典 2020 年版. 四部 [S]. 2020: 11.
- 37 王英舟, 余瑞锋, 肖晶晶, 等. 黄芩苷微乳凝胶的稳定性和流变学考察 [J]. *中国现代应用药学*, 2022, 39(15): 1967–1973. [Wang YZ, Yu RF, Xiao JJ, et al. Stability and rheological characteristics of baicalin loaded in microemulsion-based gel[J]. *Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy*, 2022, 39(15): 1967–1973. ] DOI: [10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.15.008](https://doi.org/10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.15.008).
- 38 孙婉婷, 钟欣, 任元海, 等. 高温、高湿和光照对特殊医用配方食品流变特性的影响 [J]. *食品科技*, 2020, 45(2): 98–103. [Sun WT, Zhong X, Ren YH, et al. Influence of high temperature, high humidity and light on rheological properties of special medical formula foods[J]. *Food Science and Technology*, 2020, 45(2): 98–103.] DOI: [10.13684/j.cnki.spkj.2020.02.017](https://doi.org/10.13684/j.cnki.spkj.2020.02.017).
- 39 郭涤亮, 徐萍蔚, 王亚敏. 皮肤局部外用仿制药质量等同性评价的一般考虑 [J]. *中国新药杂志*, 2018, 27(18): 2116–2120. [Guo DL, Xu PW, Wang YM. Considerations on quality equivalence evaluation of generic topical dermatologic drugs[J]. *Chinese Journal of New Drugs*, 2018, 27(18): 2116–2120.] DOI: [CNKI:SUN:ZXYZ.0.2018-18-006](https://doi.org/CNKI:SUN:ZXYZ.0.2018-18-006).
- 40 Hirose R, Sugano K. Effect of food viscosity on drug dissolution[J]. *Pharm Res*, 2024, 41(1): 105–112. DOI: [10.1007/s11095-023-03620-y](https://doi.org/10.1007/s11095-023-03620-y).
- 41 Al-Khamis K, Davis SS, Hadgraft J, et al. The determination of thermodynamic activity by gas chromatography head space analysis and its use in studying release rates of drugs from topical preparations[J]. *Int J Pharm*, 1982, 10(1): 25–28. DOI: [10.1016/0378-5173\(82\)90059-X](https://doi.org/10.1016/0378-5173(82)90059-X).
- 42 Davis SS, Khanderia M. Viscoelastic properties of pharmaceutical semi-solids: characterization of the plastibases for bioavailability studies[J]. *J Pharm Pharmacol*, 1972, 24(Suppl): 176–177. DOI: [10.1002/jps.2600580404](https://doi.org/10.1002/jps.2600580404).
- 43 Dong L, Liu C, Cun D, et al. The effect of rheological behavior and microstructure of the emulgels on the release and permeation profiles of Terpinen-4-ol[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2015, 78: 140–150. DOI: [10.1016/j.ejps.2015.07.003](https://doi.org/10.1016/j.ejps.2015.07.003).
- 44 Dewan M, Bhowmick B, Sarkar G, et al. Effect of methyl cellulose on gelation behavior and drug release from poloxamer based ophthalmic formulations[J]. *Int J Biol Macromol*, 2015, 72: 706–710. DOI: [10.1016/j.ijbiomac.2014.09.021](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2014.09.021).
- 45 Bain MK, Bhowmik M, Maity D, et al. Control of thermo reversible gelation of methylcellulose using polyethylene glycol and sodium chloride for sustained delivery of

- ophthalmic drug[J]. *J Appl Polym Sci*, 2010, 118(2): 631–637. DOI: [10.1002/app.32350](https://doi.org/10.1002/app.32350).
- 46 楼观涛, 王楷峰, 马权, 等. 普乐安治疗良性前列腺增生症用药依从性对疗效的影响 [J]. *浙江医学*, 2024, 46(1): 20–23. [Lou GT, Wang KF, Ma Q, et al. Influence of medication compliance on curative effect of Pule'an in the treatment of benign prostatic hyperplasia[J]. *Zhejiang Medical Journal*, 2024, 46(1): 20–23.] DOI: [10.12056/j.is](https://doi.org/10.12056/j.is)
- 47 Radebe NW, Fengler C, Klein CO, et al. Rheo-IR: a combined setup for correlating chemical changes via FTIR spectroscopy and rheological properties in a strain-controlled rheometer[J]. *J Rheol*, 2021, 65(4): 681–693. DOI: [10.1122/8.0000251](https://doi.org/10.1122/8.0000251).

收稿日期: 2024 年 06 月 29 日 修回日期: 2024 年 08 月 24 日  
本文编辑: 钟巧妮 李 阳