

阿达帕林凝胶原研药与仿制药的流变学特性一致性考察



王经纬¹, 陈晓颀^{2,3}, 袁怡^{2,3}, 刘晨曦^{2,3}, 胡敏^{1,2,3}

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】目的 建立阿达帕林凝胶合理、有效的流变学评价方法, 并考察原研药与国内几家不同企业生产的阿达帕林凝胶仿制药之间的流变学特性一致性。**方法** 采用流变仪对阿达帕林凝胶原研药与仿制药进行流动曲线、固定剪切速率测定黏度、应变振幅扫描、频率振幅扫描、三阶段触变性测试等检测, 并对其差异进行分析比较。**结果** 阿达帕林凝胶原研药与仿制药均为假塑性流体(剪切变稀的非牛顿流体), 并具有一定的屈服应力, 应变振幅扫描显示所测样品弹性模量均大于黏性模量, 具有一定的抗形变能力。其中仿制药 4 与原研药以及其他仿制药之间差距较大, 黏度最低, 抗形变能力较差。**结论** 建立的方法重复性良好, 可用于比较阿达帕林凝胶原研药与仿制药的流变学差异。不同厂家生产的阿达帕林凝胶仿制药与原研药流变学特性存在一定差异。

【关键词】 阿达帕林凝胶; 流变学; 假塑性流体; 仿制药; 原研药; 一致性评价; 黏度

【中图分类号】 R943

【文献标识码】 A

Consistency investigation on rheological properties of adapalene gel original drug and generic drugs

WANG Jingwei¹, CHEN Xiaoyong^{2,3}, YUAN Yi^{2,3}, LIU Chenxi^{2,3}, HU Min^{1,2,3}

1. College 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】Objective To establish reasonable and effective rheological methods for evaluating adapalene gel, and to investigate the consistency of rheological properties between the original drug and domestic generic drugs from several different domestic enterprises. **Methods** A rheometer was used to conduct shear flow test, viscosity test, strain sweep test, frequency sweep test, 3 interval thixotropy test, etc, and the differences between the original drug and generic drugs were analyzed. **Results** The original drug and the generic drugs were all pseudoplastic fluids (shear-thinning non-Newtonian fluids). All of them had certain yield stress, and all strain sweep tests showed that the elastic modulus of the samples was higher than the viscous modulus, and could resist deformation to some extent. Among all samples, there was a large gap between generic drug 4 and the original drug and

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202407152

基金项目: 国家药品标准制修订研究课题(2023Y20); 中青年科研基金项目(2022YN007); 国家药品标准制修订研究课题(2024Y02)

通信作者: 胡敏, 主任药师, 硕士研究生导师, Email: humin@hubys.org.cn

other generic drugs, with the lowest viscosity and poor deformation resistance. **Conclusion** The established method has good reproducibility and can be used to compare the rheological difference between the original drug and generic drugs. There are certain differences in the rheological properties of adapalene gel generic drugs produced by different manufacturers and the original drug.

【Keywords】 Adapalene gel; Rheology; Pseudoplastic fluids; Generic drugs; Original drug; Consistency evaluation; Viscosity

阿达帕林凝胶是第三代维 A 酸类药物，自 1996 年上市以来，已经成为了治疗青春痘、角质堆积、粉刺的主要药物之一，在青少年人群中尤为受欢迎^[1-2]。根据国家药品监督管理局网站数据查询结果显示，目前阿达帕林凝胶共有 9 个批准文号，同时在 2023—2024 年另有 3 家企业提交了仿制药 4 类注册申请。凝胶剂作为一种半固体制剂，与注射剂、片剂等制剂不同，除常规的化学类检查项外，其物理特性——流变学特征也是反映其原研药与仿制药差异的关键属性。流变学意为“流动的科学”，旨在探索流体的形变及其背后的原因。流变学手段已在食品、材料、冶金、石油等领域得到了广泛应用^[3]，药品领域则主要集中在乳膏剂、软膏剂、凝胶剂、贴剂等方面。

近年来，国家药品监督管理局陆续发布了《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）》^[4]及《皮肤外用化学仿制药研究技术指导原则（试行）》^[5]，其中提到应将流变学作为半固体制剂的重要属性加以研究，《皮肤外用化学仿制药研究技术指导原则（试行）》中对流变学的要求为“应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”。

“流变特性”作为该类制剂的关键质量属性，与剂型设计、处方组成及工艺参数直接相关，标准缺失直接影响到企业的产品开发进度，同时也加大了监管难度。对患者而言，该类制剂的“流变特性”能够间接影响患者的用药依从性，患者在选择不同生产企业的产品时往往会选择质地更加清爽、易涂抹、不易脱落的产品。对于生产企业而言，良好的流变学性能有利于生产成本的控制。除此之外，其流变学特性还与药物活性成分的释放和渗透有着密不可分的关系^[6-7]，这会直接影响到药物的起效快慢和疗效持续时长。尽管国内外已经有不少学者对该方面展开了研究，但

半固体制剂品种众多，处方基质配比复杂，不同品种间性质差异较大，很难设计出适合所有品种的通用型方法，因而可能需要针对不同的半固体制剂设计与之相适应的流变学测试方法。

目前有关阿达帕林凝胶的研究大多集中在药效学方面，流变学特征一致性评价方法的研究较少。本研究通过采用流变仪建立了一套科学、有效的流变学测试方法，对阿达帕林凝胶原研药与仿制药的流变学一致性展开了对比研究。结果显示，该方法能够有效区分出不同仿制药与原研药之间的流变学差异。

1 材料

1.1 仪器

MCR 102 流变仪、CP25-2 锥板转子、PP25 平板转子和 PP25/S 平板磨砂转子均购自奥地利安东帕公司。

1.2 主要药品与试剂

阿达帕林凝胶原研药 1~3（批号分别为 2051251、2051236、2051253）；阿达帕林凝胶仿制药 1~6（批号分别为 20221107、20230620、20230706、211039、21100402、20211010），其中仿制药 1~3 来自于同一家企业，仿制药 4~6 分别来自不同企业；原研药和仿制药的规格均为 0.1%。

2 方法与结果

2.1 流动曲线测试

流动曲线测试是指控制剪切速率逐渐增大（一般为从 0.1~100.0 1/s），观察样品的黏度变化情况。通过流动曲线测试，可以看到样品在低、中、高不同剪切速率下的黏度情况，对样品整体性质作出初步评价。具体测试方法如下：取阿达帕林凝胶样品适量置于测试底板上，进行刮边处理，采用 CP25-2 锥板转子、在 25 °C 下进行流动曲线测试，剪切速率变化设置为 0.1~100.0 1/s。移至测试位置确保转子边缘无多余样品溢出，考

察样品的动力黏度值随剪切速率的变化情况。

结果如图 1 所示，采用 Herschel-Bulkley 模型 ($\tau=K \cdot \gamma_n + \tau_0$) 对所得数据进行拟合，其中 K 为稠度系数， γ_n 为流动指数， τ_0 为屈服应力^[8]。随着剪切速率的增大，不同样品之间的差异也随之明显，其中 3 批原研样品呈现出了良好的批间一致性。所有样品的流动指数均在 0.2~0.4 之间 (表 1)，表现出假塑性流体 (即黏度随着剪切速率增大而减小) 的性质，且具有一定的稠度。这意味着所有企业所生产的阿达帕林凝胶在皮肤表面涂抹时均会逐渐变稀，易于黏附在皮肤表面而不易掉落。需要注意的是，采用 Herschel-Bulkley 模型得出的数值为拟合得出，即使拟合较好 ($R^2 > 0.96$)，也可能与真实值存在一定的差异，因此样品的屈服应力仍需采用应变振幅扫描或者应力扫描等方法获得。

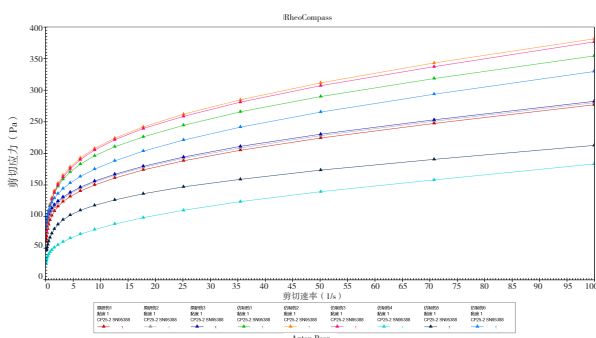


图 1 流动曲线测试图

Figure 1. The flow curve test chart

表 1 Herschel-Bulkley模型拟合参数

Table 1. The fitting parameters of the Herschel-Bulkley model

样品	屈服应力	稠度系数	流动指数
原研药1	12.500 0	84.125	0.237 01
原研药2	47.914 0	52.272	0.294 18
原研药3	62.922 0	42.126	0.346 33
仿制药1	19.039 0	104.090	0.246 46
仿制药2	10.305 0	115.400	0.247 23
仿制药3	3.132 8	119.880	0.240 01
仿制药4	16.964 0	28.150	0.376 03
仿制药5	10.108 0	60.877	0.256 76
仿制药6	67.616 0	50.910	0.348 68

2.2 固定剪切速率测定黏度

固定剪切速率与传统液体制剂的黏度测定方式相同，即设置 1 个固定剪切速率，取剪切终点时的黏度值或某一段的平均值作为结果。但由于半固体制剂均为非牛顿流体，不同剪切速率下得到的黏度值不同，该方法只能清晰地反映出某一

剪切速率下仿制药与原研药之间的差异。具体测试方法如下：取阿达帕林凝胶样品适量置于测试底板上，进行刮边处理，采用 CP25-2 锥板转子在 25 °C 下进行固定剪切速率黏度测定。剪切速率设置为 3 1/s，剪切 35 s，每 0.5 s 读数 1 次，取 30~35 s 时间段内的黏度平均值作为阿达帕林凝胶黏度。同时以仿制药 1 为试验对象，按上述方法重复测试 6 次，考察该方法的重复性。

所测样品的黏度值均在 15~60 Pa·s 之间 (表 2)。原研药的黏度值适中，3 批不同批号的黏度值分别为 39.502、41.417、38.525 Pa·s，RSD 为 3.695%，这表明原研药不同批次产品的黏度重复性良好。其中仿制药 1~3 均来自同一家生产企业，在测试样品中黏度最高，RSD 为 6.313%，与原研药相比不同批次之间的重现性较差。仿制药 4 黏度最低，仅为原研药黏度的 50%，仿制药 5 和 6 与原研药黏度结果较为相近。黏度测定图见图 2。

表 2 黏度值测定结果 (Pa·s)

Table 2. The measurement results of viscosity values (Pa·s)

样品	黏度
原研药1	39.502
原研药2	41.417
原研药3	38.525
仿制药1	52.683
仿制药2	48.213
仿制药3	54.587
仿制药4	19.639
仿制药5	33.378
仿制药6	46.886

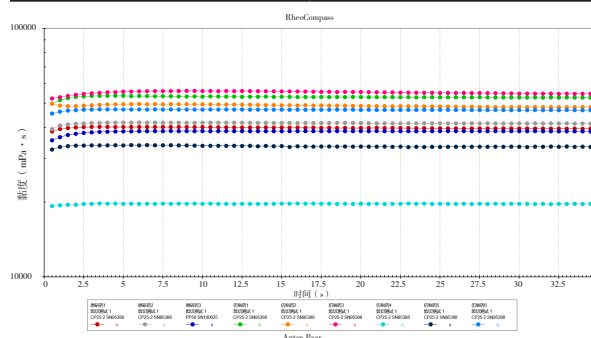


图 2 黏度测定图

Figure 2. Chart of viscosity measurement

2.3 应变振幅扫描

应变振幅扫描是固定扫描频率不变 (一般设定为 1 Hz)，使应变以正弦函数的方式变化，范围通常设置在 0.01%~100.00% 之间，测量不同应变下的弹性模量 (或称储存模量) 和黏性模量

(或称损耗模量)值以及屈服应力值^[9]。具体测试方法如下:取阿达帕林凝胶样品适量置于测试底板上,进行刮边处理,采用CP25-2锥板转子,在25℃下进行应变振幅扫描测试。频率设置为1 Hz,应变范围设置为0.1%~100.0%。

在剪切应变为0.1%~10.0%之间,所有样品均呈现出偏弹性体的性质,即弹性模量均大于黏性模量(图3),这表明样品在贮存、运输的过程中性质更加偏向于固体而非液体,这一特性有助于药品的稳定性。在线性黏弹区结束后,阿达帕林凝胶的内部结构开始发生改变,主要表现为弹性模量减小,黏性模量增大,整体由弹性流体向黏性流体转变,在弹性模量减小到低于黏性模量后,阿达帕林凝胶由以弹性流体为主变为以黏性流体为主^[10]。从应变来看,原研药与仿制药的线性黏弹区终点均在4%~7%之间,这表明仿制药与原研药之间具有一定的一致性,能在一定范围内抵御外力,保持稳定(表3)。但仿制药4的弹性模量与黏性模量值均与原研药相差较大,屈服应力值仅为9.759 Pa,为原研药屈服应力值的50%,这与固定剪切速率下的黏度测定结果相一致。这意味着该仿制药凝胶结构相对较弱,更容易从管中挤出,但也相对容易从皮肤上脱落。

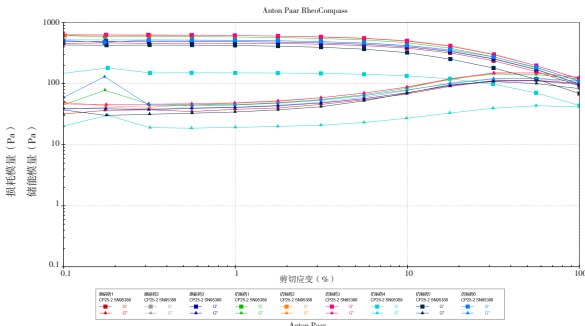


图3 应变振幅扫描图

Figure 3. The scanning chart of the strain amplitude

表3 线性黏弹区间

Table 3. The linear viscoelastic interval

样品	屈服应力 (Pa)	线性黏弹区终点 (%)
原研药1	23.340	5.483
原研药2	23.790	5.079
原研药3	24.970	5.574
仿制药1	29.260	5.534
仿制药2	32.100	5.731
仿制药3	29.830	5.318
仿制药4	9.759	6.878
仿制药5	17.030	4.442
仿制药6	22.460	4.718

2.4 频率振幅扫描

频率振幅扫描的原理与应变振幅扫描测试,即保持应变大小不变,使频率以正弦函数的方式变化,测量不同频率下的弹性模量(或称储存模量)和黏性模量(或称损耗模量)值以及两者的比值。具体测试方法如下:取阿达帕林凝胶样品适量置于测试底板上,进行刮边处理,采用CP25-2锥板转子,在25℃下进行频率振幅扫描测试。应变设置为1%,频率范围设置为100.0~0.1 Hz。

在0.1~20.0 Hz的范围内,所有样品均表现出弹性模量大于黏性模量的性质(图4),弹性模量均在100~1 000 Pa之间,黏性模量在10~100 Pa之间。在这段区间内,弹性模量与黏性模量的比值损耗因子tanδ均维持在0~1之间^[11],这表明阿达帕林凝胶在这段区间内性质较为稳定(图5)。在这段区间结束之后,样品的弹性模量开始降低,黏性模量开始上升,这表明样品的性质开始发生改变,逐渐从以弹性流体为主转变为以黏性流体为主。从一致性的角度来看,仿制药1~3、5、6与原研药有着一定的一致性,但仿制药4与原研药之间性质相差较大。这主要体现在在0.1~20.0 Hz的范围内仿制药4的复数黏度、弹性模量及黏性模量都远低于原研药以及其他仿制药。

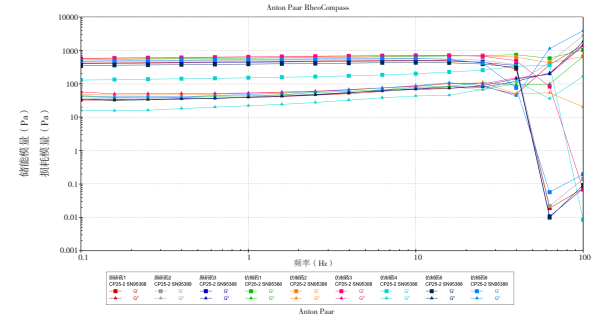


图4 频率振幅扫描模量曲线图

Figure 4. The curve graph of frequency amplitude scanning modulus

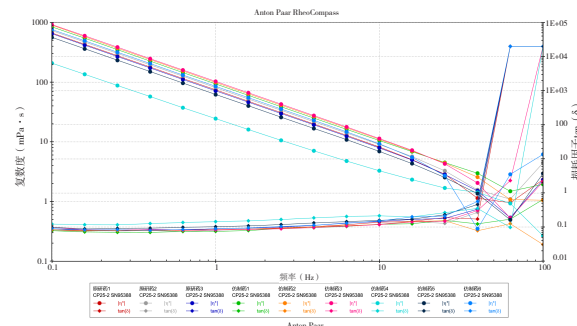


图5 频率振幅扫描损耗因子与复数黏度曲线图

Figure 5. The curve graph of frequency amplitude scanning loss factor and complex viscosity

2.5 三阶段触变性测试

三阶段触变性测试 (3 interval thixotropy test, 3ITT) 通过低剪切速率 (药物在管内的状态) - 高剪切速率 (药物被涂抹时的状态) - 低剪切速率 (涂抹完成后药物黏附在皮肤上时的状态) 这三段式来模拟药物被涂抹在人体皮肤上时的真实情况, 根据样品的黏度的变化情况来判断样品的触变性^[12]。具体测试方法如下: 取阿达帕林凝胶样品适量置于测试底板上, 进行刮边处理, 采用 CP25-2 锥板转子, 在 25 °C 下进行频率振幅扫描测试。依次在 0.1 1/s 的剪切速率下剪切 60 s, 在 100 1/s 的剪切速率下剪切 10 s, 最后将剪切速率恢复到 0.1 1/s 剪切 120 s, 观察其动力黏度恢复情况。

3ITT 测试结果如图 6 所示, 在第 1 段剪切速率为 0.1 1/s, 样品的黏度值较为稳定, 在 100 1/s 的剪切速率下, 样品黏度值急剧下降, 在黏度值再次恢复到 0.1 1/s 后, 样品黏度值开始恢复, 样品在 30 s 后的恢复情况见表 4。所有的样品在第 3 段恢复段 30 s 后均能恢复到起始黏度值的 95% 以上, 这意味着阿达帕林凝胶的触变性较强, 患者在将药物从管中挤出并且涂抹在皮肤上后, 阿达帕林凝胶很快就能恢复到涂抹前的状态。在一致性方面, 原研药与仿制药的 30 s 恢复量一致性较好, 无明显差异。

2.6 蠕变测试

蠕变测试是指对样品施加一个较小的恒定应力 (通常小于屈服应力), 在持续一段时间后将力撤去, 通过柔量 (应变 / 应力) 观察样品在这段时间内的形变。具体测试方法如下: 取阿达帕林凝胶样品适量置于测试底板上, 进行刮边处理, 采用 CP25-2 锥板转子, 在 25 °C 下进行频率振幅扫描测试。蠕变阶段应力设置为 6 Pa, 时间为 60 s, 恢复段时间也为 60 s。

蠕变测试结果分别见图 7 (应变 - 时间变化图) 和图 8 (柔量 - 时间变化图)。从图中可以看出, 在施加一定的应力后, 所有的样品都发生了一定的形变, 其中仿制药 4 的形变量最大, 这与屈服应力结果一致, 在撤去应力后, 仿制药 4 也未能恢复到施加应力之前的状态。从柔量变化来看, 所有样品均能在线性黏弹区内保持一定时间的稳定。这意味着样品在被涂抹于皮肤上后不会因为重力原因而发生较大的形变。

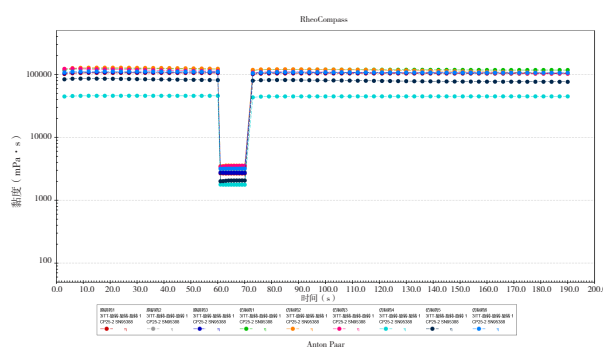


图6 3ITT测试结果

Figure 6. The 3ITT test results

表4 恢复段30 s恢复量 (%)

Table 4. The recovery amount after 30 seconds (%)

样品	30 s恢复量
原研药1	98.4
原研药2	99.1
原研药3	98.6
仿制药1	98.3
仿制药2	97.0
仿制药3	96.7
仿制药4	97.9
仿制药5	99.3
仿制药6	98.4

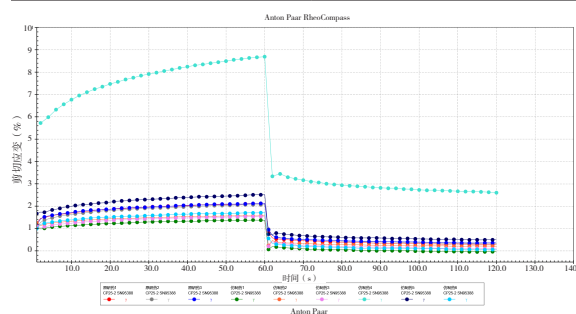


图7 应变-时间曲线

Figure 7. The strain-time curve

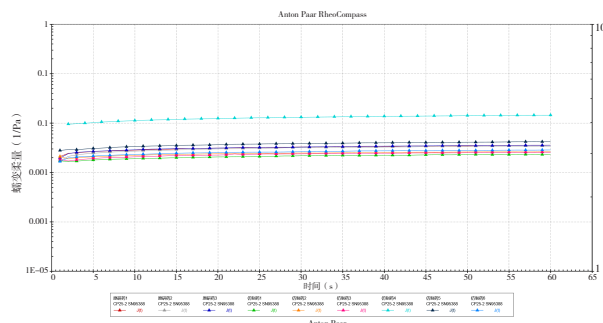


图8 柔量-时间曲线

Figure 8. The compliance-time curve

2.7 重复性试验

以阿达帕林凝胶仿制药 1 为样品, 采用固定剪切速率测定黏度的方法考察本次实验的重复性及中间精密性。同一实验人员在同一时间的

6次测试结果分别为 52.605、51.296、52.820、53.290、51.139、52.799 Pa·s, *RSD* 为 1.698%; 不同实验人员在不同时间进行 3 次测试的结果见表 5, 结果表明该方法重复性良好。

表5 不同实验人员精密度测试结果
Table 5. The precision test results of different experimenters

实验人员	黏度值 (Pa·s)	<i>RSD</i> (%)
1	53.605	1.159
	53.859	
	52.683	
2	53.656	2.394
	51.147	
	52.427	

3 讨论

3.1 转子的选择

本研究共考察了 3 种不同的转子, 包括 PP25 平板转子、PP25/S 平板磨砂转子、CP25-2 锥板转子。阿达帕林凝胶原研药属于水性凝胶, 流动性较好, 无明显颗粒, 且黏度适中, 易展开铺匀, 适合采用锥板型转子^[13]。以仿制药 1 为样品, 采用流动曲线的方法, 重复试验 3 次, 使用 Herschel-Bulkley 模型对所得数据进行拟合, 按屈服应力、稠度系数、黏度指数计算 *RSD* 值, 发现锥板转子重复性最好, 因此采用 CP25-2 锥板转子进行实验。

3.2 试验温度的选择

一般而言, 半固体制剂流变学测试会在两种温度条件下进行测试: 一种是模拟室温条件, 在 25 °C 下进行测试, 另外一种为模拟人体表温度, 在 32 °C 条件下进行测试。后者多为考察半固体制剂在人体皮肤表面的黏着性, 偏实际应用情况, 而本试验研究重点为仿制药与原研药之间一致性的考察, 因此选用室温 25 °C 条件进行测试。

3.3 一致性评价方法的建立与选择

本研究从 5 个方面展开, 其中流动曲线、固定剪切速率测定黏度、应变和频率振幅扫描测试结果均能较清楚地显示出不同仿制药与原研药之间的差异, 且不同测试方法的结果可以相互佐证, 试验方法重复性良好 (固定剪切速率测定黏度)。但由于阿达帕林凝胶属于水性凝胶, 质地偏稀, 测试的所有样品在经过挤压后都能重回至挤压前的状态, 因此 3ITT 测试结果未见明显差异。对于质地较硬的其他半固体品种, 3ITT 测试仍能显示出不同产品之间的差异。

目前欧美等国已经出台了多项草案以及流变学指导原则, 包括阿昔洛韦乳膏、二十二醇乳膏等品种^[14]。尽管我国目前已有一定数量的相关研究, 却大多是基于单一品种的研究, 或是企业内部进行的研究, 仍然缺乏关于外用半固体制剂流变学特性一致性评价的通用标准。本研究建立了一套适合有效的阿达帕林凝胶流变学测试方法, 并对国内外 5 家生产企业、9 批次产品进行了流变学一致性考察。结果显示该方法的区分度、专属性良好, 希望该方法能为同类制剂的流变学测试方法提供一定的研究思路。

3.4 小结

本研究成功建立了阿达帕林凝胶的流变学特性一致性评价方法, 建立的方法重复性良好, 能够有效分辨出不同仿制药与原研药之间的区别。

从试验结果来看, 大部分仿制药与原研药流变学性质较为相近, 但仍有少数品种与原研药流变学性质存在差异。其异同点主要体现在:

- ①原研药与仿制药均属于假塑性流体, 且流动指数都集中在 0.2~0.4 之间。
- ②原研药与仿制药的线性黏弹区范围较为接近, 具有一致性。
- ③原研药与仿制药的触变性都较强, 很快就能恢复到高剪切速率前的水平。
- ④仿制药 1~3、5、6 的黏度、屈服应力等与原研药相比较为一致, 但仿制药 4 与原研药以及其他仿制药的性质相差较大, 其黏度和屈服应力都更小, 凝胶内部结构较弱。

参考文献

- 1 陶春, 杨慧丹, 黄爱文, 等. 复方阿达帕林软膏的制备与稳定性研究 [J]. 药学实践杂志, 2019, 37(1): 46-50, 68. [Tao C, Yang HD, Huang AW, et al. Development and stability test of compound adapalene ointment[J]. Journal of Pharmaceutical and Service, 2019, 37(1): 46-50, 68.] DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.01.011.
- 2 任书杉, 付琳, 李东泽, 等. 6 种阿达帕林脂质体的制备及透皮性能比较研究 [J]. 广东药科大学学报, 2023, 3(6): 85-91. [Ren SH, Fu B, Li DZ, et al. Study on the preparation and transdermal permeation of six adapalene liposomes[J]. Journal of Guangdong Pharmaceutical University, 2023, 39(6): 85-91.] DOI: 10.16809/j.cnki.2096-3653.2023070403.
- 3 谢元彦, 杨海林, 阮建明. 流变学的研究及其在应用 [J]. 粉末冶金材料科学与工程, 2010, 15(1): 1-7. [Xie YY, Yang HL, Ruan JM. Study and applications of rheology[J]. Materials Science and Engineering of Powder Metallurgy, 2010, 15(1): 1-7.] DOI: 10.3969/j.issn.1673-0224.2010.01.001.
- 4 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](https://www.cde.org.cn/zdylz/domesticinfopage?zdylzIdCODE=d54a8e1825219f083ce47ae116f88d34).
- 5 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/zdylz/domesticinfopage?zdylzIdCODE=d54a8e1825219f083ce47ae116f88d34>.
 - 6 Miron DS, Rădulescu FŞ, Voicu VA, et al. Rheological and in vitro release measurements of manufactured acyclovir 5% creams: Confirming sensitivity of the in vitro release[J]. *Pharm Dev Technol*, 2021, 26(7): 779-787. DOI: [10.1080/10837450.2021.1945625](https://doi.org/10.1080/10837450.2021.1945625).
 - 7 Li C, Liu C, Liu J, et al. Correlation between rheological properties, in vitro release, and percutaneous permeation of tetrahydropalmatine[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2011, 12(3): 1002-1010. DOI: [10.1208/s12249-011-9664-4](https://doi.org/10.1208/s12249-011-9664-4).
 - 8 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. 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).
 - 9 Mezger TC. *The Rheology Handbook*. 4th ed[M]. Hanover, Germany: Vincentz Network GmbH & Co. KG, 2010: 124-130.
 - 10 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, Liu CY, Wang LB, et al. Research on consistency evaluation of fusidic acid cream[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).
 - 11 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 Pharmaceuticals*, 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).
 - 12 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 Res Int*, 2015, 70: 125-133. DOI: [10.1016/j.foodres.2015.02.002](https://doi.org/10.1016/j.foodres.2015.02.002).
 - 13 王林波, 金薇, 乐健, 等. 阿达帕林凝胶剂动力黏度测定方法的研究[J]. *药物分析杂志*, 2008, 28(12): 2040-2043. [Wang LB, Jin W, Le J, et al. Research of method to measure the dynamic viscosity of adapalene gel[J]. *Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis*, 2008, 28(12): 2040-2043.] DOI: [CNKI:SUN:YWFX.0.2008-12-020](https://doi.org/CNKI:SUN:YWFX.0.2008-12-020).
 - 14 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).

收稿日期: 2024 年 07 月 23 日 修回日期: 2024 年 08 月 24 日
本文编辑: 钟巧妮 李 阳