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

黄乐乐，马晋隆，王嘉明，徐　驿，徐盛超，朱慧勇，史家骏，倪　睿*，罗华菲*
（中国医药工业研究总院药物制剂国家工程研究中心，上海 201203）

摘要：皮肤局部外用半固体制剂的微观结构决定了制剂的流变学特性，流变行为可能会影响产品的生产制造、外观性状、稳定性、感官特性和体内性能等。通过流变学评价可表征皮肤局部外用半固体制剂的微观结构特征，对制剂处方开发具有较高的应用价值。流变学参数可作为皮肤局部半固体制剂的关键质量属性，并可用于预测产品稳定性和患者顺应性。本研究介绍了皮肤局部外用半固体制剂常用的流变学测试方法，及其在处方工艺开发、提高产品稳定性和改善患者顺应性方面的应用情况。

关键词：局部半固体制剂；流变学特性；稳定性；皮肤感官特性；顺应性
中图分类号：R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)05-0611-10
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.05.003

Progress in Application of Rheological Evaluation in Formulation Development of Semisolid Preparations for Topical Skin Use

HUANG Lele, MA Jinlong, WANG Jiaming, XU Yi, XU Shengchao, ZHU Huiyong, SHI Jiajun, NI Rui*, LUO Huafei*
(*National Pharmaceutical Engineering Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: Rheological properties of semisolid preparations for topical skin use depend on the microstructures. Rheological behaviors may affect the manufacturing, appearance, stability, skin sensory properties, and *in vivo* performance of the semisolid preparations. The microstructure features of topical semisolid preparations can be characterized by rheological evaluation, which has a high application value in formulation development. The rheological parameters can serve as critical quality attributes of semisolid preparations for topical skin use, and can be used to predict storage stability and patient compliance. The general methods used for rheological evaluation are introduced and their applications in terms of formulation development, improvement in stability and patient compliance are reviewed in this paper.

Key Words: topical semisolid preparation; rheological property; stability; skin sensory property; compliance

市售皮肤局部外用半固体制剂以乳膏、软膏和凝胶剂型为主。这些剂型可以是单相体系（如矿物油、蜡质等脂质制成的软膏或高分子聚合物凝胶等），也可以是包含连续相和分散相的多相体系（如含有不溶性液滴或固体颗粒的软膏、乳液型凝胶及各种类型的乳膏和乳剂）。单相体系半固体制剂的微观结构取决于主要组分的分子结构，如凡士林或卡波姆；多相体系的微观结构主要受连续相与分散相相互作用的影响，如相互结合的作用力（氢键、弱范德华力等）、分散相体积、乳滴大小、颗粒粒径和密度等。微观结构的内聚力使制剂得以维持其半固体状态并具有相应的抗变形能力和黏度，通常用流变学方法进行表征。当微观结构发生变化，相应流变行为的变化也可通过流变学测试进行量化，并结合其他物理方法（如偏振光显微镜、差示扫描

收稿日期：2022-03-01
作者简介：黄乐乐(1985—)，女，助理研究员，从事局部外用制剂的研发。
通信作者：倪　睿(1982—)，女，副研究员，软胶囊与局部外用制剂的研发和产业化研究。
E-mail：nirui198210@163.com
罗华菲(1977—)，女，博士，研究员，博士生导师，从事经皮药物递送与新型黏附技术的研究。
E-mail：luohuafei01@sinopharm.com

量热分析等）获知结构变化的程度及原因。近年来出于质量源于设计的理念与仿制药质量和疗效一致性评价的要求，皮肤局部外用半固体制剂的流变学表征日益得到重视，在产品处方工艺开发、质量控制、贮存稳定性、使用时感官特性和患者顺应性等方面得到越来越多的应用。

本研究将介绍皮肤局部外用半固体制剂的流变学研究方法及其在处方工艺开发中的应用。

1　研究方法

流体在较小剪切力作用下即可发生形变而具有流动性，但由于内部结构的相互作用会对流动产生一定阻力，表现为具有一定黏度；根据黏度与所施加剪切速率的关系，可分为牛顿流体和非牛顿流体。牛顿流体的黏度为固定值，与所受到的剪切力无关；非牛顿流体的黏度随剪切速率而变化，根据变化趋势又可分为剪切变稀和剪切变稠流体，前者表现为黏度随剪切速率增加而降低，后者则相反。皮肤外用半固体制剂通常为剪切变稀型非牛顿流体，在不受外力作用（贮存）时保持类固体形态，在外力作用下（使用时）能流动而易于涂布。

流变学研究可确定流体类型及其流变学性质。半固体制剂的流变学研究包括 2 种主要方式（见表 1），一种是通过施加周期性动态作用力来考察半固体的弹性形变，这通常要在半固体结构保持完整的静态下进行；另一种是在一定时间内持续施加作用力以考察半固体从静止到持续流动的行为。对应的测量模式为流动测量和黏弹性测量。

1.1　流动测量（flow measurements）

1.1.1　稳态流动（steady-state flow）

局部半固体制剂通常为非牛顿流体，在剪切速率（$\dot{\gamma}$）恒定时，流变响应即剪切应力（σ）取决于剪切的持续时间，其表观黏度（$\eta=\sigma/\dot{\gamma}$）是时间的函数，因此也称为时间依赖型流体。测量非牛顿流体的黏度需基于稳态假设[1]，如图 1 所示，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（图 1 中虚线所示），可作为相应剪切速率下的黏度。

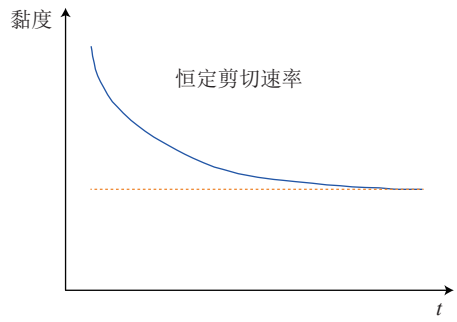


图 1　在恒定剪切速率下黏度对时间的函数曲线

Fig.1　Viscosity as Function of Time at a Constant Shear Rate

通常为了全面考察制剂的流动性质，需在一定的剪切速率范围内测量黏度的变化，将黏度绘制为对剪切速率的曲线，即得到流动曲线（flow curve）。通过在稳态流动状态下逐步增加剪切速率，所得的流动曲线可称为稳态流动曲线。在低或高剪切速率下，黏度的变化幅度很小，流动曲线呈现平台段，出现平台段的流动曲线可被认为是完整反映了制剂的流动行为。在低剪切速率平台处，黏度曲线趋近于零的剪切黏度可看作是制剂在静止状态下（如处于容器内）的黏度，它反映了制剂微观结构的坚固

表 1　皮肤外用半固体制剂流变学研究方法

Tab.1　Rheological Measurement Methods of Semisolid Preparations for Topical Skin Use

方法	测量模式	原理	测量方法	流变学参数
流动测量	稳态流动	持续剪切力下的变形/黏性流动	应变控制/稳态测量	流动曲线（黏度-剪切速率或应力-剪切速率）
	非稳态流动	剪切过程中结构的破坏和恢复	一定时间内剪切速率先增大后减小	触变环（面积）
黏弹性测量	蠕变测试	弹性结构的变形和恢复	恒定应力[线性黏弹区（linear viscoelastic region，LVR）内]	柔量（compliance，*J*）
	振荡测试	周期性应变/应力下结构的变形	应变扫描，频率扫描，温度扫描	储能模量（*G'*），损耗模量（*G''*），复合模量（*G**），LVR，损耗因子（tanδ）

性，是产品稳定性的指标之一。但黏度较小的体系可能在最低可测量剪切速率下也无法观察到平台段，此时可采用控制应力的模式来测量[2]。

在处方开发阶段，可通过稳态流动曲线确定物料静止和使用时的黏度。低至中等剪切速率下的黏度决定了物料能否顺畅地从容器中挤出，中至高剪切速率下的黏度则决定产品是否易于涂布于皮肤。

1.1.2 非稳态流动

流体在剪切作用下，剪切应力或黏度随时间变化的性质称为“触变性”。触变流体受到一定程度的剪切作用时内部结构会被破坏，去除剪切作用后结构则会恢复，但在恢复完成之前有一定的时间滞后。触变性的测量通常是在非稳态流动下控制一段时间内的剪切速率先增大后减小，剪切应力响应时会产生包含上升和下降的流动曲线。上升曲线在下降曲线之上，说明结构的恢复是不完全的；上升曲线和下降曲线重合，说明结构能迅速恢复；上升曲线和下降曲线有交叉，则提示发生了重构。

因上升和下降曲线不重叠而形成的滞后回环被称为“触变环”，它反映了剪切过程中材料结构的破坏和恢复情况。触变环面积通常被认为是触变性的度量[3]，面积越小表明结构可越快恢复，面积越大则表明结构的破坏程度越高，但同时也提示产品具有较好的涂展性。因此，触变环通常被用来评价半固体制剂的稳定性，以及使用时的涂布性能[4]。

1.2 黏弹性测量（viscoelastic measurements）

上述持续剪切作用下的考察通常伴随着结构的破坏或分散，为了更全面地考察半固体制剂的黏弹性，需采用非破坏性的测试方法，即只施加小的作用力、不显著破坏制剂的静态结构，如蠕变和振荡测试。

1.2.1 蠕变测试（creep test）

蠕变描述了半固体制剂在固定应力作用下的缓慢形变。蠕变测试是研究半固体黏弹性的最简单方法之一。测量时，突然对制剂施加一个应力，并在随后一段时间内保持不变，柔量（J= 应变 / 应力）随时间变化的曲线称为蠕变曲线，应力消除后一段时间内的柔量 - 时间曲线称为蠕变恢复曲线。如果应变处于 LVR 范围，则应力与应变的比值仅是时间的函数。典型的蠕变曲线如图 2 所示，曲线可分为 3 个部分，曲线 AB 段表示结构发生瞬时弹性形变，表现为柔量瞬时增大；BC 段代表黏弹性流动，表现为柔量随时间延长而缓慢增加；CD 段为黏性流动，柔量与时间成线性关系，代表结构在该应力下达到稳态[5]。在蠕变恢复过程中，AB 段和 BC 段可完全或部分恢复，CD 段则无法恢复。D 点之后为蠕变恢复曲线。

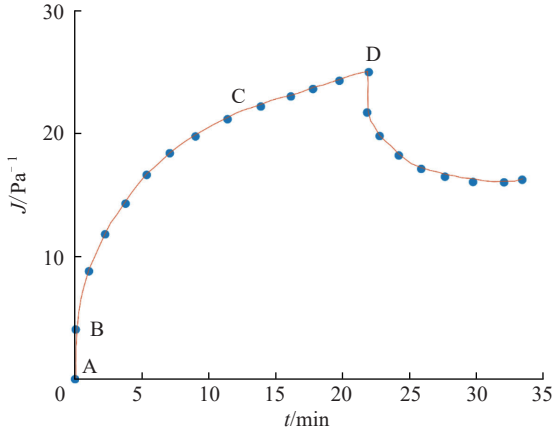


图 2 蠕变 / 恢复曲线

Fig.2 Creep/Recovery Curve

蠕变曲线直接描述了制剂黏弹性与微观结构的关系，J 值增量越小，则结构的弹性越好、结构越稳定。PAL 测定了分散相比例不同的乳剂的蠕变曲线，发现分散相比例越大，J 值越小；在蠕变恢复阶段，J 值恢复比例随分散相比例增加而增加，因此分散相比例在一定范围内增加可增加乳剂的稳定性[6]。

1.2.2 振荡测试（oscillatory test）

振荡试验被广泛应用于黏弹性体系及其内部结构弹性和完整性的表征和量化。振荡测试可采用多种形式进行，如应变或扭矩（应力）扫描、频率扫描、温度扫描和时间扫描。所测定的黏弹性参数见表 2。

在应变扫描（strain sweep）试验中，固定振荡频率（通常为 0.1 或 1 Hz），再测量黏弹性参数作为应变振幅的函数。在临界应变以下，$|\eta^*|$、G' 和 G'' 与时间（或频率）的函数成线性关系。这个区域

表 2　振荡测试的黏弹性参数

Tab.2　Viscoelastic Parameters of Oscillatory Test

黏弹性参数	关系式	物理意义
储能模量（G'）	–	弹性行为的指标，表示材料储存可恢复弹性变形的弹性能量的能力
损耗模量（G''）	–	动态黏性行为的一种度量，表示与不可恢复的黏性损失相关的能量耗散
复合模量（G^*）	$G^* = G' + iG''$，$i=\sqrt{-1}$	表示材料整体抗变形能力的量度
动态黏度（$\lvert\eta^*\rvert$）	$\lvert\eta^*\rvert=\lvert G^*\rvert/\omega$，ω为频率	表示黏弹体系能量耗散的速率
损耗因子（tanδ）	$\tan\delta=\frac{G''}{G'}$	一个形变周期中能量损失与能量存储的比值，表示弹性和黏性对体系的贡献；tanδ 越小表示体系弹性越好

通常被称为 LVR，此区域内对微观结构的任何扰动都可以瞬间恢复（可逆过程）。在 LVR 内，通常 G' 大于 G''，如果 G' 比 G'' 高出 1 个数量级以上，可认为结构的弹性大于黏性[7]。用含有微晶结构的半固体辅料（如白色软石蜡、羊毛醇等）制备的简单软膏在剪切作用下易破碎，因此 LVR 较窄；而用具有较长分子链的交联网状结构辅料（如聚合物）制备的制剂则 LVR 较宽[8]。

频率扫描（frequency sweep）试验是在频率不断增加的情况下考察 G' 的变化，用以表明材料在应力作用下抵抗结构变化的能力，可获得结构稳定性方面的信息[9]。如 ANDRITOIU 等用频率扫描试验考察了以植物油脂为油相的软膏的稳定性，观察到随频率增加（0.01 ～ 100 rad/s），G' 均大于 G''，说明软膏结构较稳定[10]。

温度扫描（temperature sweep）试验是在固定剪切应变（LVR 内）和频率（通常为 1 Hz）的情况下，逐步改变温度以考察黏弹性参数的变化。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。如 SHALVIRI 等通过温度扫描考察了黄原胶凝胶的热稳定性，观察到当温度升高到 50 ℃时，凝胶发生了不可逆的结构变化[11]。LAUTERBACH 等以 tanδ 为响应，采用循环温度扫描考察了处方组成对乳剂和软膏微观结构的影响，观察到表面活性剂比例越高，乳剂弹性受温度的影响越大[12]。

此外，考虑到皮肤外用半固体制剂的实际使用情况，例如在皮肤上揉擦软膏时施加的剪切应变和应力相对较大，对结构的破坏是不可逆的，因此若模拟实际使用时的应变进行测量，此时黏弹性参数的响应是非线性的[8]。如 LVR 临界处，G' 的变化达到 2 个数量级可认为制剂的涂抹性能较好。

1.3　屈服应力（yield stress）

屈服应力是指制剂开始流动的临界应力。在该值以下，制剂主要呈现弹性性质，高于该值时制剂呈塑性流动。屈服应力决定了制剂的贮存稳定性和患者使用时的感官特性。半固体制剂的屈服应力应足够大，以避免因自身质量而流动，但同时也不应过大而难以在皮肤上涂抹均匀；屈服应力值若大于 800 Pa 则会过于黏稠而难以从软管中挤出[13]。屈服应力可通过不同的测量方式或模型拟合计算得到，常见于文献报道的方式见表 3。

表 3　屈服应力的测量方式

Tab.3　Measurement Methods of Yield Stress

测量方法	取值方式
稳态流动曲线（黏度-剪切应力）	通过曲线上发生塑性流动时过渡区的交点确定
线性黏弹响应	G'-应力曲线的起始点（onset point）对应的应力 G'-应力曲线和G''-应力曲线的交点对应的应力
剪切速率-剪切应力曲线	曲线的垂直段对应的应力
剪切应力-剪切速率曲线	对曲线做线性回归，所得方程的截距；双对数曲线的切线
Bingham方程	$\tau=\tau_B+\eta_P\dot{\gamma}$（其中，$\tau$ 为剪切应力，τ_B 为 Bingham 屈服应力，η_P 为 Bingham 流动系数，$\dot{\gamma}$为剪切速率）

屈服应力是半固体制剂的一个重要流变学参数，较高时表明产品具有较好的稳定性，结构不易被破坏[14]。PARK 等考察了凡士林及用其制备的软膏和乳膏的屈服应力，观察到由于凡士林具有三维网状结构以及由微晶组成的胶态凝胶型结构，各样品均具有较大的屈服应力，可抵抗剪切[15]。KITAGAWA 等研究了不同工艺过程前后白凡士林的黏度和屈服应力变化，观察到经过不同的搅拌工艺，白凡士林的屈服应力有不同程度降低，且与其

来源有关[16]。

1.4 测量影响因素

通常使用流变仪来测量各流变学参数。测量时，将样品小心置于下方的夹具，调整上下夹具的间距，再进行测试。夹具类型、制样和测定条件等因素都会对测量结果造成影响。

1.4.1 夹具类型

流变仪通常配备不同形状、尺寸和材质的测量夹具。一般有平行板、锥形板和同心圆筒 3 种形状的夹具可供选择。目前测量中多采用平行板和锥形板夹具。一般来说，平行板夹具在使用上具有一些优点，如每次测量后易于清洁；与锥板夹具相比，两板之间的间隙较大，因此间隙误差相对较小；可轻松地改变板间的间隙，并可对同一样品进行一系列试验[15,17]。锥形板夹具则可减少上样量。此外，若测试材料和夹具之间有滑移现象，可采用砂质板面的夹具[15]。

1.4.2 制样和测定条件

加载样品时，需特别注意尽量减少对结构的扰动。每次加载完样品并调整夹具间距至测量间距后，应静置足够的时间，使样品结构充分恢复。对于刚性较强的样品，如凡士林，恢复时间可能长达数十分钟。可通过时间扫描模式施加极小应变以监测样品结构是否达到稳态。但对于具有挥发性的样品应考虑缩短恢复时间，防止挥发造成样品损耗，同时可在夹具上加装防挥发装置；水性样品也可用低黏度硅油封边。夹具间距应根据考察目的设定，间距小代表接近使用时状态，间距大代表接近贮存时状态[10,18—19]。

此外，需考虑新制样品的老化问题，乳剂的老化可能长达数月，老化前后样品的流变学数据相差较大[20]。

1.5 方法学验证

目前流变学测定方法尚无标准化验证程序。SIMÕES 等用 1%氢化可的松乳膏为模型产品，尝试系统性验证试验装置和测量方法，包括精密度、区分力和耐用性[21]。具体如下：①流变仪验证，在 25 和 32 ℃下测定参考标准物（牛顿流体）的黏度分布，RSD 应小于 15%；②日间精密度，每项试验在不同的 3 日内进行 12 次流变测量，RSD 应小于 15%；③区分力，交叉比较含不同比例关键辅料以及不同工艺制备的制剂的流变学性质，如有显著差异，则方法具有区分力；④耐用性，比较不同温度（±2 ℃）、不同上样方式（注射器或刮刀）及不同模具（锥板或平行板）的数据，与标称方法测得的平均值的偏差小于 15%时可认为方法具有耐用性。考虑到流变学测试对结构变化比较敏感，我们认为后两项验证的意义还有待商榷，区分力的问题通常在于过度而不是不足，而耐用性的考察范围不应包括温度这种本身是测定变量的参数，且上样方式和模具也要根据具体样品和测定方法进行选择，不适宜作为耐用性指标。因此，流变学测试可能较难形成通用的方法学验证程序，需针对具体样品来开发具体的测定方法并进行验证。

2 流变学性质考察的具体应用

半固体制剂的流变学性质对微观结构的变化非常敏感。制剂开发过程中，处方和工艺因素对微观结构的影响以及贮存期间微观结构的变化均可通过流变学性质的变化表征出来。此外，制剂在使用时是否易从容器（如软管）中被挤出和涂布到皮肤上也是由其流变性质所决定的。因此，更好地了解影响流变特性的各种因素并加以控制，有助于半固体制剂处方工艺的开发及产品质量性能的提高。

2.1 处方工艺开发

2.1.1 考察辅料属性对制剂的影响

辅料的流变学性质对于半固体制剂的处方开发具有重要的指导意义。应着重考虑对体系黏弹性贡献较大的主要辅料的流变学性质，以及加入其他辅料产生的影响。例如，凡士林是不同碳链长度的液态和微晶态烷烃类组成的混合物，具有三维网状结构，刚性较大，其流变学性质对以其为主要基质或油相组分的软膏或 w/o 型乳膏的结构有很大影响。PENA 等研究了一种由白凡士林、矿物油和微晶蜡组成的模型软膏，观察到软膏的流变学性质主要由白凡士林和矿物油决定，而微晶蜡有助于结构的稳定[22]。BAO 等报道不同来源凡士林的流变学性

质有较大差异，当凡士林在软膏中所占比例足够大（>98%）时，软膏的流变学参数与其同步变化[23]。因此凡士林的流变学性质被认为是相关产品开发中最重要的参数之一，应作为关键物料属性进行控制。

LARREA-WACHTENDORFF 等观察到相同工艺条件下，2 种淀粉（玉米淀粉和大米淀粉）形成的凝胶黏度和黏弹性参数不同，且甘油对其影响程度也不同：随甘油比例增加，玉米淀粉凝胶的黏度降低，而大米淀粉凝胶的黏度变化不明显，但 2 种凝胶黏弹性的变化均较小[24]。

2.1.2 处方设计

半固体制剂通常为多相体系，分散相的性质及其在连续相中的状态是流变学性质的主要影响因素。

2.1.2.1 不溶性固体或液滴的影响

当活性药物成分以固体颗粒形式混悬或以液滴形式分散于基质中时，其粒径大小和处方比例对基质的流变学性质将产生一定影响。XU 等报道在凡士林中加入的石蜡和不溶性药物颗粒的比例与软膏的 G' 呈负相关[25]。SIEMIRADZKA 等研制了一种促肾上腺皮质激素的皮肤外用软膏以代替注射给药，观察到水相的加入及加入比例对软膏的流变学性质均有影响[26]。药物溶于少量水相并通过乳化分散于亲脂性软膏基质时，能降低软膏的黏度和弹性，但同时能提高涂抹性。

将黏度较低的载体如乳剂、醇质体、传递体、囊泡或脂质纳米粒加入到黏度较高的基质如凝胶或软膏中，可提高前者的局部给药性能，通过流变性测试可评估体系间的相容性。SOUTO 等通过流变学测试评估了水凝胶在加入固体脂质纳米粒（SLN）或纳米结构脂质载体（NLC）前后的理化性质，结果表明与加入 NLC 相比，含有脂质含量较高的 SLN 的水凝胶 G' 值较高，黏度也较高，且不同凝胶基质（黄原胶、羟乙基纤维素、卡波姆和壳聚糖）制品均出现此现象[7]。CRISTIANO 等测定了泊洛沙姆 407 水凝胶在加入不同类型载体时的流变学特性和凝胶化温度的变化，结果表明醇质体等载体的加入对泊洛沙姆 407 水凝胶的三维网络结构和流变学特性没有不利影响，二者实现了协同作用，增加了这些载体在皮肤上的持续时间[27]。

2.1.2.2 多相体系中乳化剂和分散相的影响

乳膏和乳剂的流变学性能主要受乳化剂的性质和浓度影响，此外与分散相的体积分数、液滴的尺寸和分布、连续相的流变学性能、乳化剂膜的界面流变性等因素也有关。KORHONEN 等考察了 4 种山梨醇酐单酯乳化剂（Span-20、Span-40、Span-60 和 Span-80）的分子结构对简单三组分 o/w 型乳膏形成的影响，观察到乳化剂的饱和烃链越长，形成的乳膏黏弹性越好；临界胶束浓度小及烃链比油相烃链长的乳化剂均可增加黏弹性[28]。RIBEIRO 等考察了在脂肪醇和非离子乳化剂形成的 o/w 乳膏中加入阳离子聚合物（聚季铵盐）和阿拉伯胶后制品流变学性质的变化，观察到前者的加入使乳膏中的液滴粒径增大、黏度降低、弹性变差（J 值增大、G' 值降低），而阿拉伯胶则可增加乳膏的稳定性，2 种物质分别通过削弱和加强乳化剂的双分子层网络结构而改变乳膏的流变性质[29]。THORGEIRSDÓTTIR 等研究了油相比例对卡波姆处方流变性能的影响，观察到增加油相比例可提高卡波姆乳膏的结构稳定性[9]。LAUTERBACH 等制备了一系列含不同浓度表面活性剂（聚氧乙烯脂肪醇醚 Brij）的乳剂及不同比例液体和固体石蜡的软膏，测定其经历数个温度扫描循环（25 ℃→ 40 ℃→ 25 ℃→ 5 ℃→ 25 ℃）的流变学参数（tanδ 及其极值的跨度），通过多元数据分析方法中的主成分分析确定了这些乳剂和软膏的关键物料属性分别是 Brij 的浓度和液体石蜡的比例[12]。

2.1.3 工艺因素

半固体制剂的制备工艺参数（如搅拌方式、搅拌速率、加热温度和时间、冷却温度和速率等）对制剂的微观结构有决定性影响，通过流变学考察有助于确定关键工艺参数及其范围。

TAMBURIC 等考察了加热过程对凡士林结构的影响，观察到白凡士林在不经搅拌的情况下加热至 70 ℃再自然冷却，其黏度（τ=50 Pa）和屈服应力均有较大程度增加，触变环变小，说明单纯的熔融

冷却过程使白凡士林建立了更紧密的微观结构[30]。通过适宜的搅拌可降低白凡士林结构的刚性，有助于形成柔软、延展性好的膏体；但如果搅拌过于剧烈则会增大对网络结构的破坏。他们还考察了工艺过程中的加热温度对以白凡士林为油相的乳膏结构的影响，观察到低温（25 ℃）下制备的乳膏的黏弹性参数优于高温（70 ℃）下的制品，因此在以凡士林为油相的乳膏制备中温度是关键工艺参数。BAO等考察了室温直接搅拌与熔融搅拌再冷却工艺的影响[23]。由于室温下凡士林仍处于半固体状态，直接搅拌工艺中需施加较大的剪切力才能混匀，对微观结构的破坏较大，与熔融搅拌再冷却法制备的软膏相比，G'值和屈服应力显著降低，说明熔融混合对微观结构的影响较小。VAN HEUGTEN等在对混悬型软膏制备工艺的筛选中观察到，冷却时的混合速率和灌装时的温度对软膏屈服应力的影响较大[13]。NISHIKAWA等采用湿式气流粉碎工艺制备亲水性软膏，观察到软膏黏度随压力的增大而增大，触变环面积和屈服应力也相应增加，推测可能由于该工艺方式使油滴粒径减小、密度增大，其分子间的范德华力增强，因而膏体结构更稳固[3]。

在凝胶的制备过程中，高分子聚合物胶凝剂需进行充分溶胀，普通的溶胀需较长时间，效率较慢，采用高速剪切或高压处理可加快溶胀过程，但条件较为剧烈；通过流变学参数确定处理的强度和时间，可避免对结构产生负面影响。LARREA-WACHTENDORFF等考察了高压处理过程（high pressure process，HPP）对淀粉基水凝胶流变学性质的影响，观察到颗粒小的淀粉比表面积较大，在高压作用下形成的水凝胶黏度较高，结构更稳定。随HPP压力和处理时间的增加，G'值增大，淀粉溶液中分子间的相互作用增强，得到了更强的水凝胶结构[24]。

2.2 贮存稳定性

由于流变学性质对微观结构的变化较敏感，因此适用于预测和评价半固体制剂在不同贮存条件和时间下的稳定性。多相体系由于结构复杂，易受环境条件影响而产生稳定性问题，如o/w型乳剂由于黏度较低，贮存期间易出现分散相的沉降或凝聚从而影响产品质量。TADROS对乳剂的沉降、絮凝和凝聚进行了流变学表征，观察到用蠕变和振荡测试来预测稳定性较有效，而由于乳剂黏度本身偏低，黏度测试对乳剂稳定性变化不够敏感[31]。KRISHNAIAH等考察了阿昔洛韦乳膏的热流变特性，观察到G'在30 ℃以上时会发生不可逆变化，因此应避免贮存温度超过30 ℃[32]。LAUTERBACH等观察到乳剂的流变测试温度扫描参数与40 ℃下贮存12周后经激光衍射法测得的液滴粒径具有良好相关性，即温度扫描参数数值变化幅度越大，40 ℃贮存的乳剂粒径增加越大，因此温度扫描可以预测乳液体系的稳定性趋势[12]。

2.3 使用性能与患者的顺应性

对患者来说，皮肤外用半固体制剂的感官特性尤为重要。易于挤出和涂抹、具有柔滑的质感可提高患者的顺应性，尤其是用于治疗慢性皮肤病的产品。虽然挤出和涂抹过程对应制剂在剪切力作用下的形变能力，但将具体流变参数与使用感官直接联系起来仍具有一定挑战性。有学者尝试将流变学参数与感官评价相结合，如BRUMMER等测定了具有良好和较差皮肤触感的乳膏的流变学参数，用以确定与使用时肤感相关的流变学参数范围[33]。首先，一组试用者对乳膏产品肤感进行评分，再测定高分值产品的非稳态流动曲线上最大黏度和其对应的应力，得到数值范围；再通过测定低分值产品的相同参数验证该范围的合理性。该研究认为在剪切速率为500 s^{-1}下，良好肤感对应的黏度和应力范围分别是1 350～3 500 Pa·s和8.5～15 Pa，可为同类乳膏的开发提供参考。BEKKER等采用相同方法确定了凡士林的上述流变学参数范围，分别为35 000～80 000 Pa·s和16～41 Pa[34]。ALI等采用了流变学和其他方法（如猪皮触觉摩擦法和皮肤水分测量）来评价外用o/w型乳膏的使用性能[4]。结果显示，流变学测试可用于确定相关的使用性能，如涂抹性与屈服应力呈负相关，即具有高屈服应力值（129 P a）的膏体较难涂抹；湿润感与G'、G''和黏度呈负相关，即低黏度［剪切速率为0.25 s^{-1}时

黏度为 (288.7±50.3) Pa·s］的柔软膏体会让受试者感觉更湿润。GEH 等制备了一种以羧甲纤维素钠（CMC）为胶凝剂的免疫球蛋白可喷雾凝胶，要求凝胶使用时易于喷射，喷洒至皮肤后可恢复黏性状态。他们考察了不同浓度 CMC 凝胶的触变性，结果显示当 CMC 浓度在 0.5%～ 1.5%时触变环面积随浓度增加而增大，高于 1.5%时触变环面积则变小且出现交叉，说明高于此浓度的凝胶由于黏度较大而触变性降低，不利于喷射，因此 1.5%是较适宜的浓度 [35]。

2.4 体外透皮行为

局部外用制剂应用于皮肤上时，经涂抹形成较薄的制剂层与皮肤紧密接触，此时制剂的微观结构通常不是药物向皮肤渗透的限速因素，因此制剂的流变学性质与其所载药物的透皮行为相关性不明显。但是对于需要在皮肤表面持续发挥作用的制剂，如烧伤治疗药物、局部麻醉类药物或局部镇痛类药物的外用半固体制剂，应用时剂量较大，流变学性质会对体外透皮行为产生影响。ILIĆ 等比较了使用不同乳化剂制备的醋氯芬酸乳膏的理化性质和体外透皮行为（猪耳皮肤，给药量 0.5 g/cm^2），观察到黏度较大的乳膏药物透皮释放量较低，原因可能是黏稠膏体阻滞了混悬于其中的药物与皮肤的接触 [36]。WELIN-BERGER 等考察了一种局部麻醉药物不同剂型（o/w 型乳剂、由 o/w 型乳剂和增稠剂卡波姆组成的乳膏和 w/o 型乳剂）的流变学性质、体外释放和透皮行为，以及在体疗效。结果显示，2 种乳剂的黏度和屈服应力值接近；而乳膏的黏度和屈服应力值较高，体外释放和透皮速率较低，从而导致其疗效（豚鼠针刺法）较低，原因在于聚合物网络阻碍了乳剂液滴的运动，进而对制剂中药物的迁移产生不利影响 [37]。

3 总结与展望

皮肤局部外用半固体制剂由于微观结构的复杂性，通常处方工艺开发难度较大，且半固体的物理形态易受外力和环境的影响，从而产生稳定性问题。理想的半固体制剂应当在贮存时保持稳定，使用时具有良好的涂抹性和黏附性。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，并且可作为预测患者顺应性的手段，在皮肤局部外用半固体制剂开发中具有较高的应用价值。此外，流变学测试还可与其他评价方法（如体外释放、体外透皮等）相关联，从而构建整体质量评价体系，以用于皮肤局部给药系统的设计与开发。

参考文献：

［1］ WELTMANN R N. Breakdown of thixotropic structure as function of time［J］. *J Appl Phys*, 1943, **14**(7): 343-350.

［2］ ISLAM M T, RODRÍGUEZ-HORNEDO N, CIOTTI S, *et al*. Rheological characterization of topical carbomer gels neutralized to different pH［J］. *Pharm Res*, 2004, **21**(7): 1192-1199.

［3］ NISHIKAWA M, ONUKI Y, OKUNO Y, *et al*. Improving rheological characteristics of hydrophilic ointment base by treatment with a high-pressure wet-type jet mill［J］. *Drug Dev Ind Pharm*, 2010, **36**(6): 625-631.

［4］ ALI A, SKEDUNG L, BURLEIGH S, *et al*. Relationship between sensorial and physical characteristics of topical creams: a comparative study on effects of excipients［J］. *Int J Pharm*, 2022, **613**: 121370.

［5］ DAVIS S S. Viscoelastic properties of pharmaceutical semisolids. I. Ointment bases［J］. *J Pharm Sci*, 1969, **58**(4): 412-418.

［6］ PAL R. Yield stress and viscoelastic properties of high internal phase ratio emulsions［J］. *Colloid Polym Sci*, 1999, **277**: 583-588.

［7］ SOUTO E B, WISSING S A, BARBOSA C M, *et al*. Evaluation of the physical stability of SLN and NLC before and after incorporation into hydrogel formulations［J］. *Eur J Pharm Biopharm*, 2004, **58**(1): 83-90.

［8］ DAVIS S S. Viscoelastic properties of pharmaceutical semisolids. IV. Destructive oscillatory testing［J］. *J Pharm Sci*, 1971, **60**(9): 1356-1360.

［9］ THORGEIRSDÓTTIR T O, THORMAR H, KRISTMUNDSDÓTTIR T. Viscoelastic properties of a virucidal cream containing the monoglyceride monocaprin: effects of formulation variables: a technical note［J］. *AAPS PharmSciTech*, 2006, **7**(2): E44.

［10］ ANDRITOIU C V, ANDRIESCU C E, IBANESCU C, *et*

al. Effects and characterization of some topical ointments based on vegetal extracts on incision, excision, and thermal wound models [J]. *Molecules*, 2020, **25**(22): 5356.

[11] SHALVIRI A, SHARMA A C, PATEL D, *et al*. Low-surfactant microemulsions for enhanced topical delivery of poorly soluble drugs [J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2011, **14**(3): 315-324.

[12] LAUTERBACH A, EKELUND K. Rheological temperature sweeping in a quality by design approach for formulation development and optimization [J]. *Int J Pharm*, 2019, **568**: 118533.

[13] VAN HEUGTEN A J, BRAAL C L, VERSLUIJS-HELDER M, *et al*. The influence of cetomacrogol ointment processing on structure: A definitive screening design [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2017, **99**: 279-284.

[14] NUNES A, GONÇALVES L, MARTO J, *et al*. Investigations of olive oil industry by-products extracts with potential skin benefits in topical formulations [J]. *Pharmaceutics*, 2021, **13**(4): 465.

[15] PARK E K, SONG K W. Rheological evaluation of petroleum jelly as a base material in ointment and cream formulations: steady shear flow behavior [J]. *Arch Pharm Res*, 2010, **33**(1): 141-150.

[16] KITAGAWA S, FUJIWARA M, OKINAKA Y, *et al*. Effects of mixing procedure itself on the structure, viscosity, and spreadability of white petrolatum and salicylic acid ointment and the skin permeation of salicylic acid [J]. *Chem Pharm Bull* (Tokyo), 2015, **63**(1): 43-48.

[17] DAVIS S S. Viscoelastic properties of pharmaceutical semisolids. 3. Nondestructive oscillatory testing [J]. *J Pharm Sci*, 1971, **60**(9): 1351-1356.

[18] BAO Q, JOG R, SHEN J, *et al*. Physicochemical attributes and dissolution testing of ophthalmic ointments [J]. *Int J Pharm*, 2017, **523**(1): 310-319.

[19] CIUTARA C O, ZASADZINSKI J A. Bilayer aggregate microstructure determines viscoelasticity of lung surfactant suspensions [J]. *Soft Matter*, 2021, **17**(20): 5170-5182.

[20] NAVARRO-PUJOL F, BULUT S, HESSMAN C, *et al*. Pilot equivalence study comparing different batches of topical 0.025% capsaicin emulsion: product microstructure, release, and permeation evaluation [J]. *Pharmaceutics*, 2021, **13**(12): 2083.

[21] SIMÕES A, MIRANDA M, CARDOSO C, *et al*. Rheology by design: a regulatory tutorial for analytical method validation [J]. *Pharmaceutics*, 2020, **12**(9): 820.

[22] PENA L E, LEE B L, STEARNS J F. Structural rheology of a model ointment [J]. *Pharm Res*, 1994, **11**(6): 875-881.

[23] BAO Q, MORALES-ACOSTA M D, BURGESS D J. Physicochemical attributes of white petrolatum from various sources used for ophthalmic ointment formulations [J]. *Int J Pharm*, 2020, **583**: 119381.

[24] LARREA-WACHTENDORFF D, DI NOBILE G, FERRARI G. Effects of processing conditions and glycerol concentration on rheological and texture properties of starch-based hydrogels produced by high pressure processing (HPP) [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, **159**: 590-597.

[25] XU X, AL-GHABEISH M, RAHMAN Z, *et al*. Formulation and process factors influencing product quality and *in vitro* performance of ophthalmic ointments [J]. *Int J Pharm*, 2015, **493**(1/2): 412-425.

[26] SIEMIRADZKA W, DOLIŃSKA B, RYSZKA F. Development and study of semi-solid preparations containing the model substance corticotropin (ACTH): Convenience application in neurodegenerative diseases [J]. *Molecules*, 2020, **25**(8): 1824.

[27] CRISTIANO M C, 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.

[28] KORHONEN M, LEHTONEN J, HELLEN L, *et al*. Rheological properties of three component creams containing sorbitan monoesters as surfactants [J]. *Int J Pharm*, 2002, **247**(1/2): 103-114.

[29] RIBEIRO H M, MORAIS J A, ECCLESTON G M. Structure and rheology of semisolid o/w creams containing cetyl alcohol/non-ionic surfactant mixed emulsifier and different polymers [J]. *Int J Cosmet Sci*, 2004, **26**(2): 47-59.

[30] TAMBURIC S, CRAIG D Q, VULETA G, *et al*. An investigation into the use of thermorheology and texture analysis in the evaluation of W/O creams stabilized with a silicone emulsifier [J]. *Pharm Dev Technol*, 1996, **1**(3): 299-306.

[31] TADROS T. Application of rheology for assessment and prediction of the long-term physical stability of emulsions

[J]. *Adv Colloid Interface Sci*, 2004, **108-109**: 227-258.

[32] KRISHNAIAH Y S, XU X, RAHMAN Z, *et al*. Development of performance matrix for generic product equivalence of acyclovir topical creams [J]. *Int J Pharm*, 2014, **475**(1/2): 110-122.

[33] BRUMMER R, GODERSKY S. Rheological studies to objectify sensations occurring when cosmetic emulsions are applied to the skin [J]. *Colloids Surf A: Physicochem Eng Asp*, 1999, **152**(1/2): 89-94.

[34] BEKKER M, WEBBER G V, LOUW N R. Relating rheological measurements to primary and secondary skin feeling when mineral-based and Fischer-Tropsch wax-based cosmetic emulsions and jellies are applied to the skin [J]. *Int J Cosmet Sci*, 2013, **35**(4): 354-361.

[35] GEH K J, STELZL A, GRÖNE A, *et al*. Development of a sprayable hydrogel formulation for the skin application of therapeutic antibodies [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2019, **142**: 123-132.

[36] ILIĆ T, PANTELIĆ I, LUNTER D, *et al*. Critical quality attributes, *in vitro* release and correlated *in vitro* skin permeation-*in vivo* tape stripping collective data for demonstrating therapeutic (non)equivalence of topical semisolids: a case study of "ready-to-use" vehicles [J]. *Int J Pharm*, 2017, **528**(1/2): 253-267.

[37] WELIN-BERGER K, NEELISSEN J, BERGENSTÅHL B. *In vitro* permeation profile of a local anaesthetic compound from topical formulations with different rheological behaviour--verified by *in vivo* efficacy data [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2001, **14**(3): 229-236.