糠酸氟替卡松鼻用喷雾剂流变学特性考察

李祥梅[1]，罗华菲[1*]，邵　奇[2]

（1. 中国医药工业研究总院医药先进制造国家工程研究中心，上海 201203；2. 上海上药信谊药厂有限公司，上海 201206）

摘要：糠酸氟替卡松鼻用喷雾剂用于治疗变应性鼻炎，其疗效和使用体验在很大程度上取决于药物的流变学特性，包括屈服值、触变性、线性黏弹区和最大模量值。这些特性不仅影响药物在鼻腔内的分布和滞留时间，还影响生物利用度和治疗效果。该研究旨在深入分析糠酸氟替卡松鼻用喷雾剂的流变学特性，并使用流变仪评估了自制制剂与市售制剂在这些特性上的差异。结果显示，自制制剂的线性黏弹区较市售制剂更宽，表明其具有更好的均匀性和稳定性；自制制剂的最大模量值低于市售制剂，表明自制制剂在鼻腔内更容易形变和分布，并且市售制剂贮存时间越长，最大模量值越大。总体而言，自制制剂与市售制剂在流变学行为上具有一致性，且自制制剂在线性黏弹区范围和均匀性方面表现更优，同时具备更强的抗形变能力。

关键词：糠酸氟替卡松；鼻用喷雾剂；变应性鼻炎；屈服值；流变学

中图分类号：R943；R944.9；R976　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2025)03-0285-08

引用：李祥梅，罗华菲，邵　奇．糠酸氟替卡松鼻用喷雾剂流变学特性考察[J]．中国医药工业杂志，2025, 56(3): 285-292.

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.03.002

Investigation on the Rheological Properties of Fluticasone Furoate Nasal Spray

LI Xiangmei[1], LUO Huafei[1*], SHAO Qi[2]

(*1. National Advanced Medical Engineering Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203; 2. SPH Sine Pharmaceutical Laboratories Co., Ltd., Shanghai 201206*)

ABSTRACT: Fluticasone furoate nasal spray is used to treat allergic rhinitis, and its efficacy and patient experience are significantly influenced by the rheological properties, including yield value, thixotropy, linear viscoelastic region, and maximum modulus. These characteristics not only affect the distribution and retention time of the drug within the nasal cavity, but also impact bioavailability and overall therapeutic effectiveness of the product. This study aimed to conduct an in-depth analysis of the rheological properties of fluticasone furoate nasal spray. Then, the differences in these characteristics between the self-prepared formulation and the commercially available preparation were determined and assessed using a rheometer. The self-prepared formulation exhibited a broader linear viscoelastic region compared with the commercial product, suggesting superior uniformity and stability. The maximum modulus value of the self-prepared formulation was lower than that of the commercial product, indicating that the self-prepared formulation was more easily deformed and better distributed in the nasal cavity. Moreover, the longer the storage time for the commercial product, the greater the maximum modulus value. In summary, the self-prepared formulation was consistent with the commercial product in terms of rheological behavior, and performed better in the linear viscoelastic region and uniformity, as well as possessing stronger resistance to deformation.

Key Words: fluticasone furoate; nasal spray; allergic rhinitis; yield value; rheology

糠酸氟替卡松（fluticasone furoate，**1**）是一种人工合成的三氟化类固醇皮质激素，具有抗炎活性，与糖皮质激素受体的结合能力强。**1** 鼻用喷雾剂可通过经鼻途径给药，改善季节性和常年性变应性鼻炎患者的过敏症状，起效快速、不良反应少、耐受性好、患者依从性好。该鼻用喷雾剂能持续改善鼻部和眼部症状达 24 h，每日仅需用药 1 次。

流变学表征是评价半固体制剂质量和稳定性的指标，可以提供有关批次可变性、产品感官特性（如一致性、涂抹性和手感）以及患者依从性的额外信息[1]。旋转流变仪依靠夹具的旋转运动产生简单的剪切流动，用以快速检测材料的黏性、弹性等流变性能，并通过聚合物的黏弹特性确定其相对分子质量分布[2]。流变学评价可以综合反映产品中物质的分布、聚集状态等微观结构差别，而物理化学和结构特征是该类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，是评价仿制药质量一致性的重要手段[3]。在药品研发和质量控制中，流变学研究有助于优化制剂的处方和工艺，确保药物在使用过程中的稳定性和有效性。

糠酸氟替卡松鼻用喷雾剂的流变学特性对其疗效和使用体验至关重要。流变学参数，包括屈服值、触变性、线性黏弹区和最大模量值等，不仅影响药物的释放和分布，还影响其在鼻腔内的滞留时间和生物利用度。本研究通过测定市售制剂、自制制剂和自制空白制剂的屈服值、触变性、临界应变和最大模量值等流变学参数，评价自制制剂与市售制剂在流变学上的一致性。

1　仪器与试药

DHR-1 型旋转流变仪（美国 TA 仪器公司，配备基于 Peltier 热电技术的温控单元和基于流体循环的温控单元）。

1 鼻用喷雾剂：市售制剂（英国葛兰素史克公司，规格 27.5 μg×120 喷，批号 E53E、3S7H、HB2K）；自制制剂（批号 2302001、2302002）和自制空白制剂（批号 KB20230823）均由上海上药信谊药厂有限公司提供。

2　方法与结果

2.1　上样方法

所有测定均使用旋转流变仪，采用 40 mm 平行板夹具。使用一次性滴管在测样前混合样品，吸取约 1 mL 制剂置平行板的下板，将平行板的上板下压至 250 μm，用刮板刮去平行板外的制剂，然后将平行上板继续下压至 200 μm，等待温度平衡 60 s 后开始测定。

流动扫描（flow sweep）模式、流动斜坡（flow ramp）模式、振荡振幅（oscillation amplitude）模式和振荡频率（oscillation frequency）模式等测定方法经过系统验证，以 RSD 不低于 15%作为验收标准。

2.2　统计方法

计算拟合参数的平均值及精密度。将 3 批次市售制剂的测定值范围作为自制制剂的参考范围，2 批次自制制剂的测定值范围作为自制空白制剂的参考范围，使用单因素方法考察自制制剂（2 批）与参比制剂（3 批）、自制制剂（2 批）和自制空白制剂（1 批）之间在流变学参数上的差异性。

2.3　流动扫描模式下测定屈服值

屈服应力指使静止的样品发生流动所需施加的最小应力。当施加的力小于屈服应力，样品表现为弹性形变；当施加的力大于屈服应力，样品将像液体一样流动[4]。屈服应力可反映制剂内部微观结构及微粒间的相互作用。屈服值越大，则制剂分散相聚集和沉降的阻力越大，越有利于体系稳定。然而，屈服应力过大也会导致制剂的挤出和倾倒困难，降低依从性。

在流动扫描模式下检测市售制剂和自制制剂，然后对流动曲线进行拟合可获得流体的屈服值。参数设置如下：温度 34、25 ℃；模式 Log；剪切速度 100 ～ 0.1 s^{-1}；每个数量级测样点数 5；平衡时间 9 s；平均时间 20 s；间隙 200 μm。

采用 Herschel-Bulkley 模型对剪切应力（τ）- 剪切速率（$\dot{\gamma}$）曲线进行拟合，得到屈服应力（τ_0）、Herschel-Bulkley 系数（κ_{HB}）和 Herschel-Bulkley 指数

收稿日期：2024-06-29

作者简介：李祥梅（1998—），女，博士研究生，专业方向：药物新剂型。

通信作者：罗华菲（1977—），女，研究员，博士生导师，从事经皮 / 黏膜药物递送与新型黏附技术的研究。

E-mail：luohuafei01@sinopharm.com

(n)。采用 Sisko 模型对黏度 (η)- 剪切速率曲线进行拟合，得到无穷大剪切黏度 (η_∞)、Sisko 系数 (κ_s) 和 Sisko 指数 (n)。

各制剂的屈服值测定结果如图 1 所示。可见，2 批自制制剂的屈服值与 3 批市售制剂的屈服值无显著差异，但其 η_∞ 较市售制剂低 (P<0.000 1)。自制空白制剂的屈服值与 2 批自制制剂的屈服值和 η_∞ 无显著差异。所得的流动曲线（图 2）显示，各制剂都存在剪切变稀现象。

一般情况下，温度升高会加剧分子的热运动，减弱分子间的相互作用力，从而降低剪切黏度。不过与 25 ℃条件下的检测结果相比，该制剂在 34 ℃下测得的 η_∞ 更大、屈服值更高，即需要更大的力才能使制剂发生流动，说明当制剂抵达鼻腔时体系黏度更大，有利于停留在给药部位发挥药效。而在室温（25 ℃）下，体系黏度稍低，更有利于制剂的喷出。

2.4 流动斜坡模式下测定触变性

触变性可以反映产品经搅拌、旋转之后的流体稳定性。在触变性测定过程中，当剪切速率在逐渐增大和减小过程中所对应的曲线不重合时，便会形成一个滞后环，此现象称为滞后现象[5]。滞后环（即触变环）的出现表明样品内部结构的破坏速率大于恢复速率，滞后环面积的大小可反映流体去除作用力后体系结构恢复的速率[6]。

本研究采用流动斜坡模式评估制剂的触变性，参数设置如表 1 所示，并计算 2 条曲线形成的触变环面积。

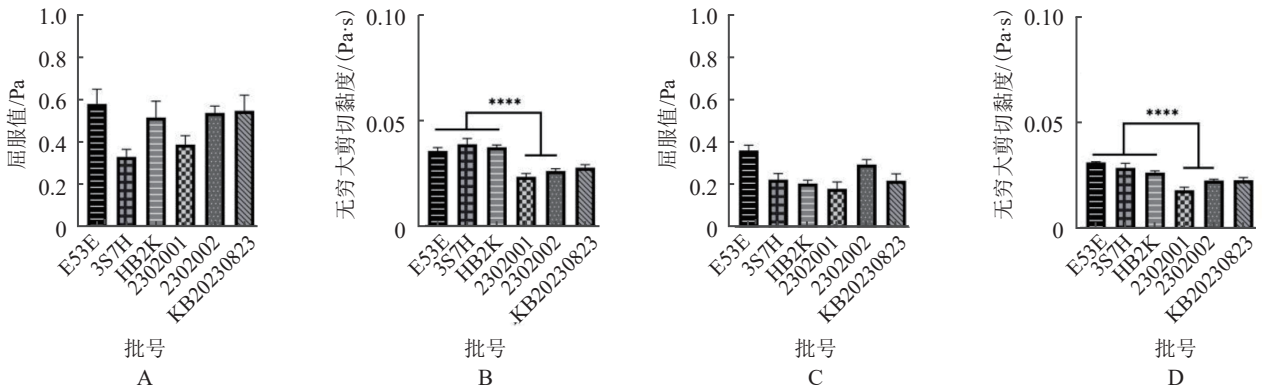
表 1 流动斜坡模式的测定参数设置

Tab.1 Measurement Parameter Settings in Flow Ramp Mode

参数	步骤	
	1	2
温度 /℃	34/25	34/25
模式	Log	Log
每个数量级测样点数	5	5
平均时间 /s	180	180
剪切速率 /s^{-1}	0.01 ～ 100	100 ～ 0.01
间隙 /μm	200	200

各制剂触变性和流动曲线的测定结果如图 3、4 所示。可见，在 2 种温度下自制制剂与市售制剂的触变环面积无显著差异，自制空白制剂与自制制剂的触变环面积也无显著差异，说明载药后制剂的触变能力未发生较大变化，自制制剂与市售制剂的触变行为基本一致。

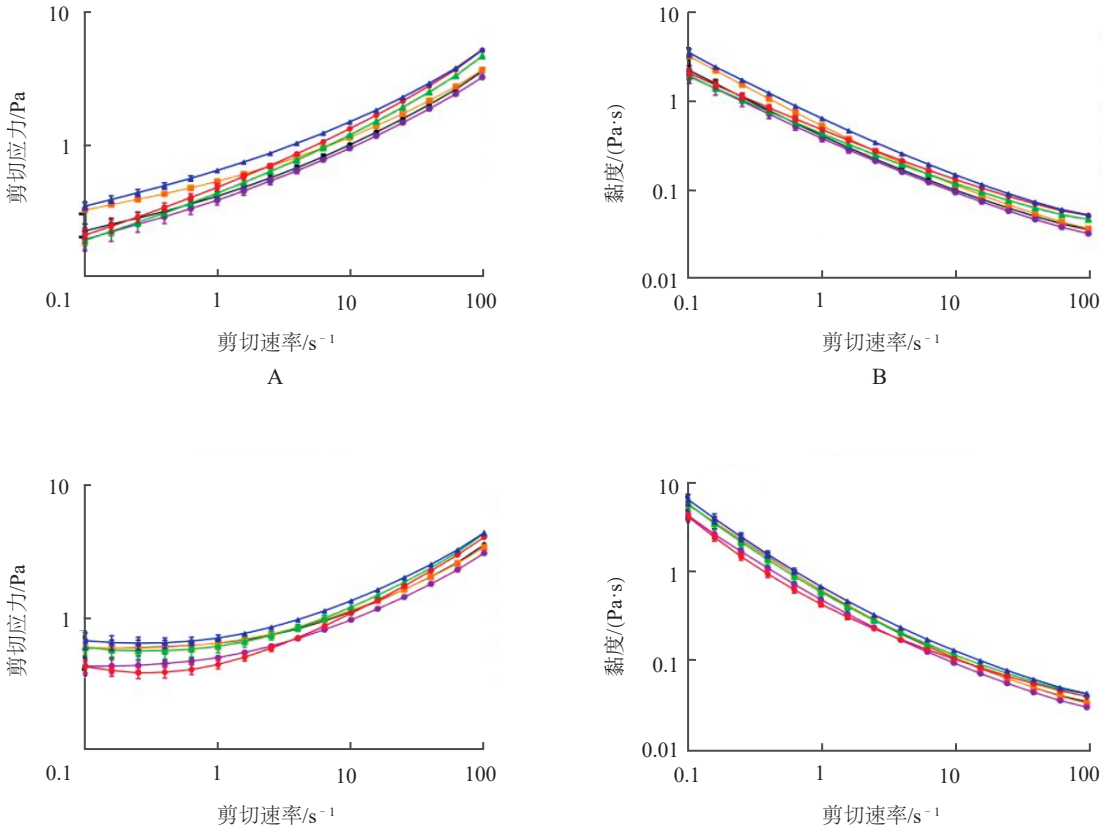
在该模式下，不仅要比较触变环的面积是不足的，更重要的是比较触变环的轮廓。由图 4 可见，自制制剂与市售制触变流动曲线的趋势无显著差异，自制空白样品与自制制剂的触变流动曲线趋势也无



A—34 ℃下各样品的屈服值；B—34 ℃下各样品的无穷大剪切黏度；C—25 ℃下各样品的屈服值；D—25 ℃下各样品的无穷大剪切黏度。

图 1 不同温度下不同样品的屈服值和无穷大剪切黏度（n=3；**** 表示 P<0.000 1）

Fig.1 Yield Values and Infinite Shear Viscosities of Different Samples under Different Temperatures (n=3; ****Represents P<0.000 1)

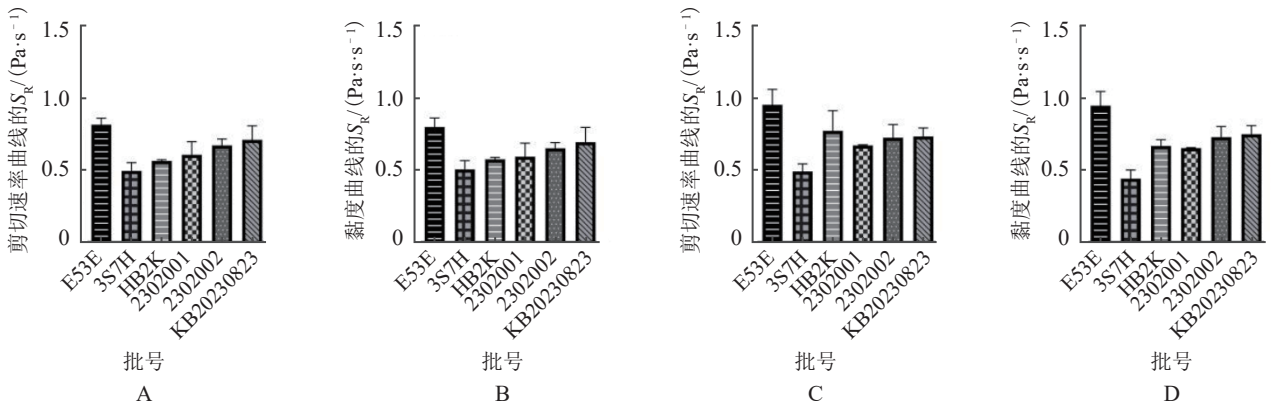


A—25 ℃下的剪切应力 - 剪切速率曲线；B—25 ℃下的黏度 - 剪切速率曲线；C—34 ℃的剪切应力 - 剪切速率曲线；D—34 ℃下的黏度 - 剪切速率曲线。

▲—批号 E53E；●—批号 3S7H；▲—批号 HB2K；●—批号 2302001；■—批号 2302002；●—批号 KB20230823。

图 2　不同样品的流动曲线（*n*=3）

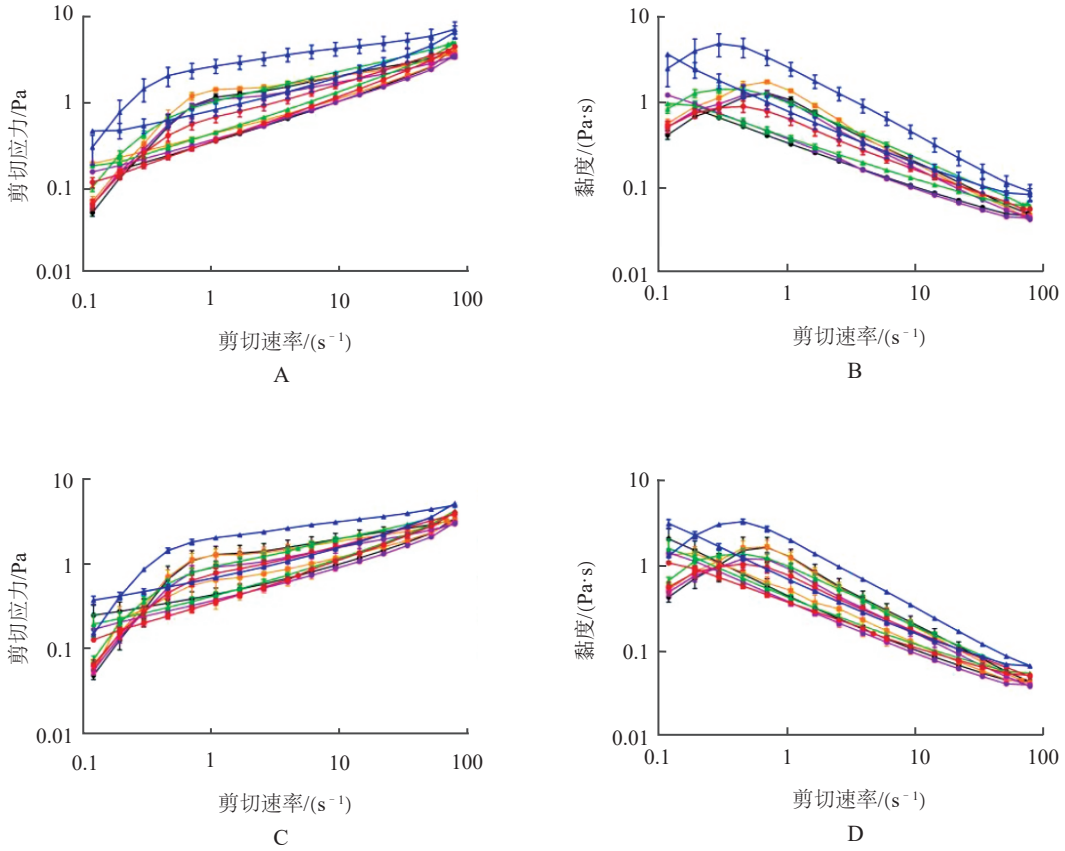
Fig.2　Flow Curves of Different Samples (*n*=3)



A—34 ℃下各样品剪切速率曲线的触变环相对面积（S_R）；B—34 ℃下各样品黏度曲线的 S_R；C—25 ℃下各样品剪切速率曲线的 S_R；D—25 ℃下各样品黏度曲线的 S_R。

图 3　不同样品的触变环面积（*n*=3）

Fig.3　Thixotropic Ring Areas of Different Samples (*n*=3)



A—25 ℃下的剪切应力 - 剪切速率曲线；B—25 ℃下的黏度 - 剪切速率曲线；C—34 ℃下的剪切应力 - 剪切速率曲线；D—34 ℃下的黏度 - 剪切速率曲线。

▲—批号 E53E；●—批号 3S7H；▲—批号 HB2K；●—批号 2302001；■—批号 2302002；●—批号 KB20230823。

图 4 不同样品的触变流动曲线（*n*=3）

Fig.4 Thixotropic Flow Curves of Different Samples (*n*=3)

显著差异。此外，该测量方法只能对触变性进行半定量分析，难以用于产品具体工艺的性能评估。

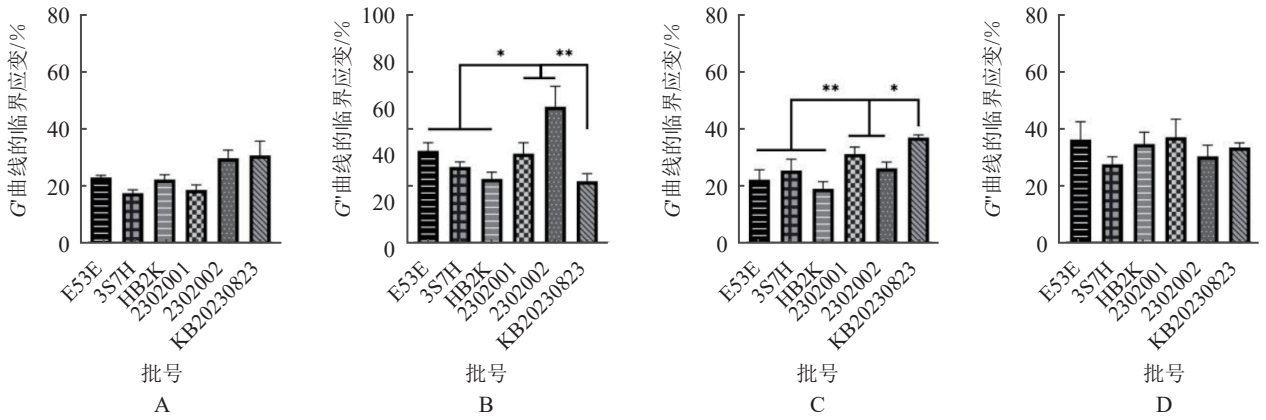
2.5 振荡振幅模式下测定线性黏弹区

储能模量（*G'*）可反映样品的弹性性能，即固态性质；损耗模量（*G"*）一般反映样品的黏性性能，即液态性质[7]。当应变值较小时，*G'* 和 *G"* 均呈现平台值，此区域称为线性黏弹区（linear viscoelastic region，LVER）[4]。在 LVER 范围内，*G'* 和 *G"* 几乎保持恒定值[8]。LVER 范围大，表示体系可以承受更大的形变而不发生破坏。

在振荡振幅模式测定不同制剂的 LVER，获得其临界应变或临界应力。参数设置如下：温度 34、25 ℃；模式 Log；频率 1 Hz；应变 0.01%～1 000%；每个数量级测样点数 5；间隙 200 μm。通过流变数据处理软件中 Onset Point 模式对流变曲线的拐点进行处理，得到曲线的拐点值，即得临界应变或临界应力。

各制剂临界应变的测定结果如图 5 和 6 所示，在 34 ℃条件下，自制制剂 *G"* 曲线的临界应变显著大于市售制剂（*P*=0.011 2）；在 25 ℃条件下，自制制剂 *G'* 曲线的临界应变值也显著大于市售制剂（*P*=0.009 3）。这表明自制制剂的 LVER 更大，提示其均匀性可能比市售制剂好，能承受更大的形变。

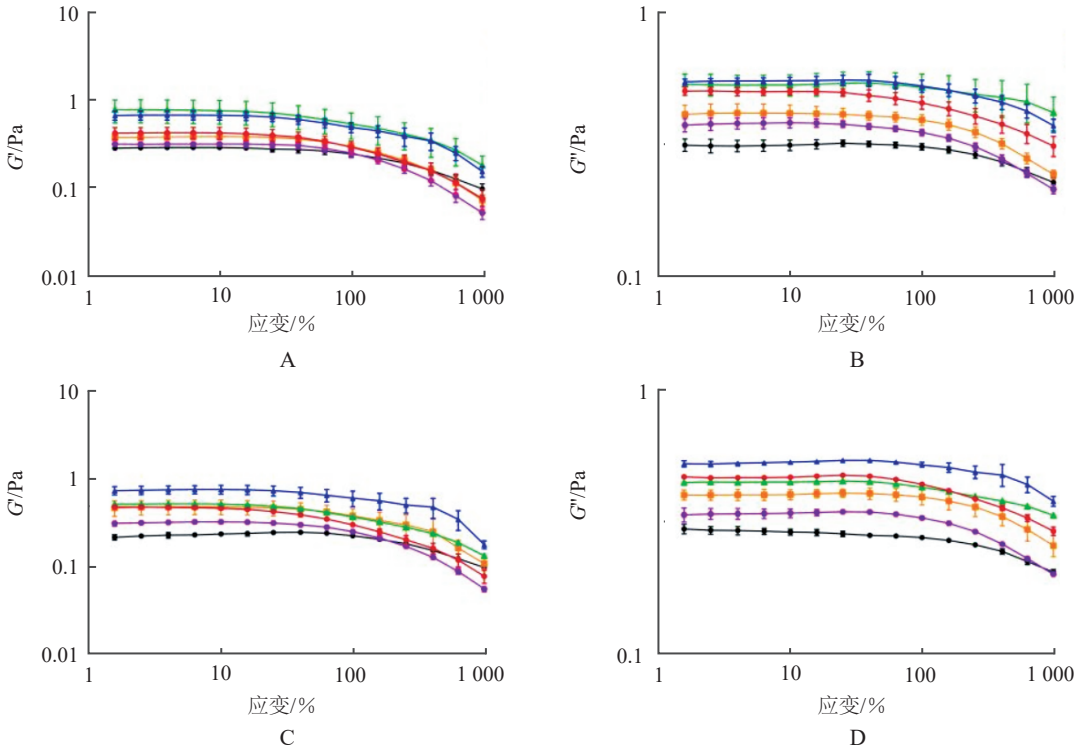
在 25 ℃时，自制空白制剂 *G'* 的临界应变值大于自制制剂（*P*=0.012 6），说明 25 ℃下空白制剂的均匀性优于自制制剂。温度升高，LVER 会缩小，



A—34 ℃下各样品 *G'* 曲线的临界应变；B—34 ℃下各样品 *G"* 曲线的临界应变；C—25 ℃下各样品 *G'* 曲线的临界应变；D—25 ℃下各样品 *G"* 曲线的临界应变。

图 5　不同样品的临界应变（*n*=3；* 表示 *P*<0.05，** 表示 *P*<0.001）

Fig.5　Critical Strain of the Flow Curves of Different Samples (*n*=3; *Represents *P*<0.05, **Represents *P*<0.001)



A—25 ℃下的 *G'*- 应变曲线；B—25 ℃下的 *G"*- 应变曲线；C—34 ℃下的 *G'*- 应变曲线；D—34 ℃下的 *G"*- 应变曲线。

▲—批号 E53E；●—批号 3S7H；▲—批号 HB2K；●—批号 2302001；■—批号 2302002；●—批号 KB20230823。

图 6　不同温度下不同样品的模量曲线（*n*=3）

Fig.6　Modulus Curves of Different Samples at Different temperatures (*n*=3)

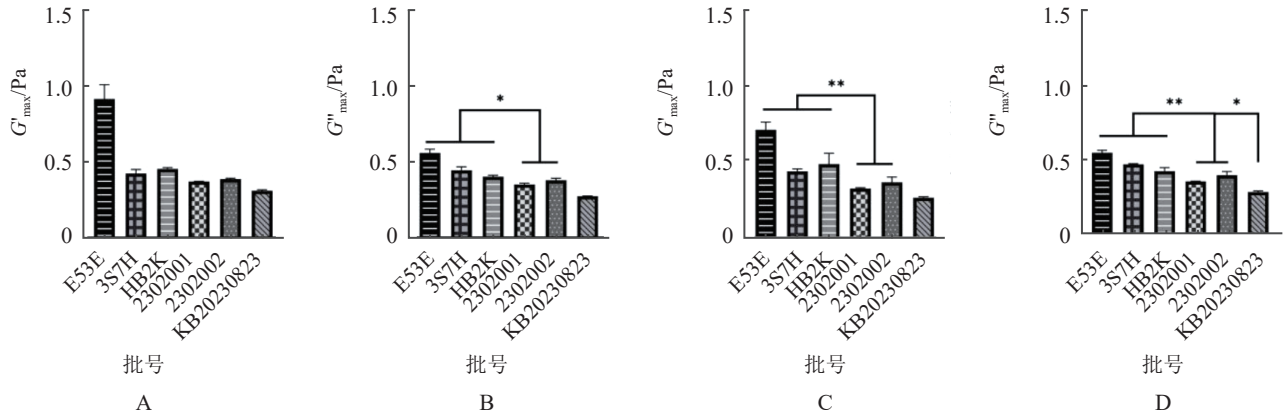
但在 34 ℃下，自制空白制剂 *G"* 曲线的临界应变值却小于自制制剂（*P*=0.006 7），可能是由于药物的存在影响了制剂微观结构，增大了其临界应变值。

2.6　振荡频率模式下测定最大模量值

采用振荡频率模式检测制剂的弹性模量，在 5 rad/s 时获得制剂的 G'_{max} 和 G''_{max}。参数设置：温度

34、25 ℃；模式 Log；压强 0.1 Pa；角速度 0.1～5 rad/s；每个数量级测样点数 5；间隙 200 μm。

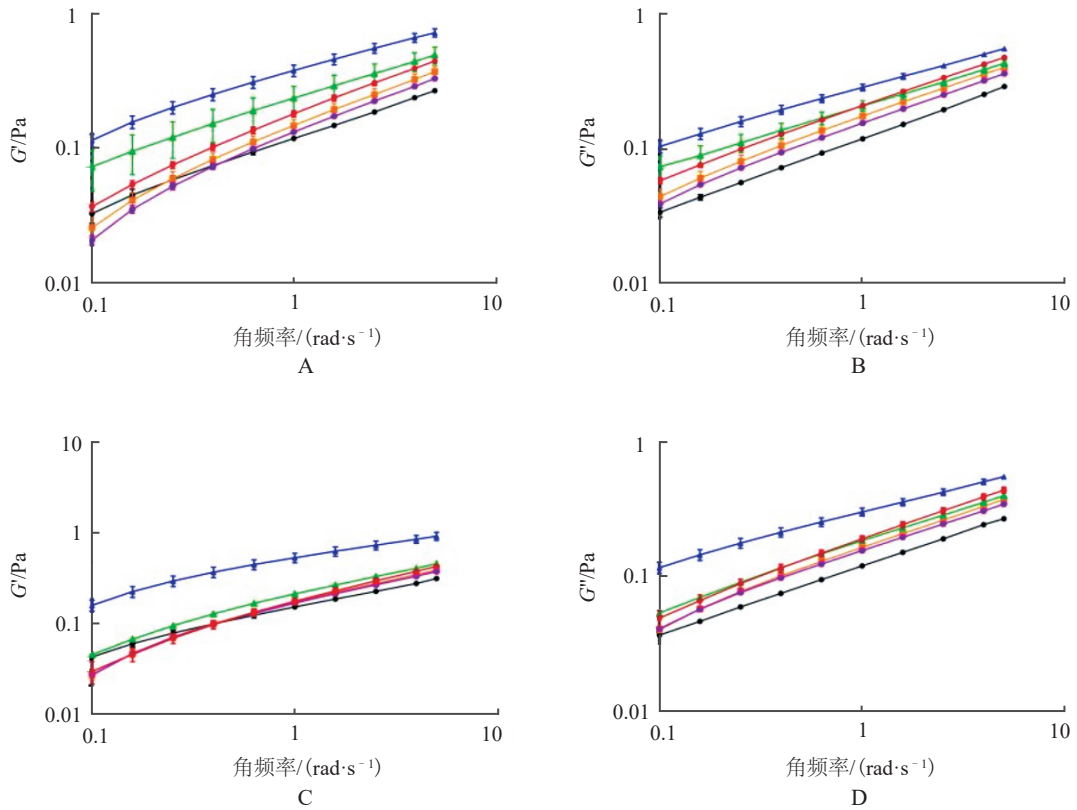
结果如图 7 所示。在 34 ℃和 25 ℃下，自制制剂 G'_{max} 和 G''_{max} 低于市售制剂（P=0.00 6）。在 25 ℃下，自制空白样品的 G''_{max} 比自制制剂低（P=0.024 1）。从市售制剂的测定结果（图 8）看，贮存时间越长



A—34 ℃下各样品的 G'_{max}；B—34 ℃下各样品的 G''_{max}；C—25 ℃下各样品的 G'_{max}；D—25 ℃下各样品的 G''_{max}。

图 7 不同样品的最大模量（n=3；* 表示 P<0.05， 表示 P<0.001）**

Fig.7 Maximum Modulus Values of Different Samples (n=3; *Represents P<0.05, **Represents P<0.001)



A—25 ℃下的 G'- 角频率曲线；B—25 ℃下的 G''- 角频率曲线；C—34 ℃下的 G'- 角频率曲线；D—34 ℃下的 G''- 角频率曲线。

▲—批号 E53E；●—批号 3S7H；▲—批号 HB2K；●—批号 2302001；■—批号 2302002；●—批号 KB20230823。

图 8 不同样品的模量曲线（n=3）

Fig.8 Modulus Curves of Different Samples (n=3)

（批号 E53E> 批号 3S7H> 批号 HB2K），模量值越大。而空白制剂的模量值更低，可能会影响载药。

3 总结

本研究在 2 种温度条件下比较了自制制剂与市售制剂的流变学一致性，25 ℃条件用于考察在室温贮存时的流变学行为，34 ℃条件用于考察在使用时制剂接触到鼻腔后的流变学行为。试验结果表明，自制制剂与市售制剂在屈服应力 - 剪切速率曲线、黏度 - 剪切速率曲线、触变流动曲线以及 LVER 上的流动趋势具有高度一致性。特别值得注意的是，自制制剂的 LVER 相较于市售制剂更宽，意味着自制制剂在均匀性和抗形变能力方面表现更为优异。

此外，市售制剂的最大模量值随着贮存时间的增加而变大，不过其内在联系还需要进一步考察，不确定是否属于批间差异。市售制剂的数据也显示，即使是同一制造商生产的不同批次制剂，其测量值也存在一定程度的差异。这一现象提示在该类仿制制剂的一致性评价中，除了流变学行为的分析外，还需结合其他质量研究方法进行综合对比分析，以全面评估仿制制剂的一致性和质量。

综上所述，自制制剂在流变学特性上与市售制剂保持一致，且展现出潜在的优势，为糠酸氟替卡松鼻用喷雾剂的进一步开发和优化提供了有价值的参考。未来的研究应继续深入探讨这些差异背后的机制，并结合其他质量控制指标，以确保仿制制剂的一致性和疗效。

参考文献：

[1] ILIĆ T, PANTELIĆ I, SAVIĆ 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.

[2] 马 丽. 聚丙烯流变性能的研究 [J]. 现代塑料加工应用, 2023, **35**(1): 44-47.

[3] 王经纬, 陈晓颙, 袁 怡, 等. 基于流变学研究外用半固体制剂质量等同性的应用进展 [J]. 药学前沿, 2024, **28**(10): 300-309.

[4] 高 艳, 陈杰文, 肖 蕾. 不同制膏法对牙膏流变性的影响研究 [J]. 日用化学工业（中英文）, 2023, **53**(11): 1299-1304.

[5] FRANZOL A, BANIN T M, BRAZIL T R, *et al*. Rheological analyses and artificial neural network as optimization tools to predict the sensory perception of cosmetic emulsions [J]. *Mater Research*, 2021, **24**(6): e20210252.

[6] 李 月, 赵江丽, 张笑莹, 等. 梨膏的流变学特性及其影响因素 [J]. 食品安全质量检测学报, 2023, **14**(16): 259-267.

[7] 林立松, 石文娟, 罗 曼, 等. 魔芋葡甘聚糖与羟丙基甲基纤维素复配体系流变行为研究 [J]. 中国食品学报, 2023, **23**(1): 100-109.

[8] THIEDEITZ M, KRÄNKEL T, GEHLEN C. Viscoelastoplastic classification of cementitious suspensions: transient and non-linear flow analysis in rotational and oscillatory shear flows [J]. *Rheologica Acta*, 2022, **61**(8/9): 549-570.