用于凝胶贴膏质量评价的流变学方法开发与验证

李梦瑶[1,2]，朱慧勇[2]，张　印[3]，罗华菲[1*]，吴　昀[3*]

（1. 中国医药工业研究总院，上海 201203；2. 上海现代药物制剂工程研究中心有限公司，上海 201203；3. 北京泰德制药股份有限公司，北京 102600）

摘要：该研究以氟比洛芬凝胶贴膏为研究对象，建立了振荡振幅、振荡频率和步阶蠕变 3 种模式测定方法，采用单因素法优化了关键测试参数，并开展了方法学验证。结果表明，振荡振幅模式可稳定表征线性黏弹区；振荡频率模式可获得储能模量（G'）、损耗模量（G''）、复数黏度（η^*）以及损耗因子（tanδ）等参数；步阶蠕变模式可表征材料长时程黏弹行为与抗蠕变能力。各模式主要指标的 RSD 均小于 15%，方法整体重复性、精密度和稳健性良好。特异性结果提示，该方法较适于原料来源发生轻微变更条件下的适用性评价。该流变学测定方法可用于凝胶贴膏的处方研究、质量控制和稳定性评价。

关键词：氟比洛芬；凝胶贴膏；流变学；方法验证；线性黏弹区；模量；抗蠕变性能

中图分类号：R917；R943　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2026)06-0660-08

引用：李梦瑶, 朱慧勇, 张　印, 等. 用于凝胶贴膏质量评价的流变学方法开发与验证[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(6): 660-667. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.06.006

Development and Validation of Rheological Methods for Quality Evaluation of Gel Patches

LI Mengyao[1,2], ZHU Huiyong[2], ZHANG Yin[3], LUO Huafei[1*], WU Yun[3*]

(*1. China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203; 2. Shanghai Modern Pharmaceutical Engineering Investigation Center Co., Ltd., Shanghai 201203; 3. Beijing Tide Pharmaceutical Co., Ltd., Beijing 102600*)

ABSTRACT: This study took flurbiprofen gel patches as the research object and established rheological testing methods in three modes, namely oscillation amplitude sweep, oscillation frequency sweep, and step creep. The key testing parameters were optimized using a single-factor approach, followed by systematic method validation. The results showed that the oscillation amplitude mode reliably characterized the linear viscoelastic region; the oscillation frequency mode yielded parameters including storage modulus (G'), loss modulus (G''), complex viscosity (η^*), and loss factor (tanδ); and the step creep mode characterized the long-term viscoelastic behavior and creep resistance of the material. The RSDs of the main indicators for each mode were all below 15%, indicating good repeatability, precision, and overall robustness of the methods. The specificity results suggested that this method was more suitable for compatibility evaluation when minor changes occurred in raw material sources. In summary, the established rheological methods can be used for formulation development, quality control, and stability evaluation of gel patches.

Key Words: flurbiprofen; gel patch; rheology; method validation; linear viscoelastic region; modulus; creep resistance

流变学是表征半固体制剂流动与变形行为的核心工具，在皮肤外用制剂的处方设计、工艺优化、质量一致性评价及仿制药等效性研究中具有重要应用价值。制剂开发过程中，处方和工艺因素对微观结构的影响及贮存期间微观结构的变化，均可通过

收稿日期：2025-09-19

作者简介：李梦瑶，硕士研究生，专业方向：经皮药物递送。

通信作者：罗华菲，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。

吴　昀，工程师，从事新型药物制剂的研究。

评价流变学性质进行表征。因此，可通过线性黏弹性、黏弹性能等参数评价产品的批间一致性及仿制药的等效性[1]。近年来，FDA、EMA 及我国药品审评中心均已将流变学评价列为皮肤局部外用制剂 Q3 或内在结构表征的重要内容（表 1）。流变学评价在处方开发、质量研究和仿制药等效性评价中的应用价值已日益凸显[2-4]。

尽管流变学评价已成为半固体外用制剂研究的重要手段，但针对凝胶贴膏的测试条件选择、方法适用范围及方法学验证，尚未建立直接可参照的标准化流程。近期研究[5-8]表明，样品加载方式、温控方式、样品静置时间、扫描程序及制剂放置时间等因素，均可能显著影响半固体外用制剂的流变参数及其微结构等同性分析结果。因此，有必要结合凝胶贴膏的结构特点，建立并验证针对性的流变学测定方法。本研究以氟比洛芬凝胶贴膏为模型制剂，建立了振荡振幅、振荡频率和步阶蠕变 3 种模式测试方法，并系统评价各方法的重复性、精密度、特异性和稳健性，以期为凝胶贴膏的处方研究、质量评价及稳定性监测提供参考。

1 仪器与试剂

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）；TD150 型涂布机（上海黄海药检仪器有限公司）。

氟比洛芬凝胶贴膏（市售制剂：日本三笠制药株式会社，规格 13.6 cm×10.0 cm，每贴 40 mg，批号 311011-01、311021-01；自制制剂：规格 13.6 cm×10.0 cm，每贴 40 mg，批号 230110、23092202）；丙烯酸酯压敏胶（德国汉高集团，型号 4098，规格 1 000 mL）；防粘膜材料（美国 3M 公司）。

2 方法与结果

凝胶贴膏制剂的流变学测试方法主要分为振荡测试模式和蠕变测试模式，其中的振荡测试模式主要包含振荡振幅（oscillation amplitude）扫描和振荡频率（oscillation frequency）扫描。通过以上 3 种测试模式，可全面研究和评价凝胶贴膏制剂的流变学特性。测试模式介绍及结果意义[9]如表 2 所示。

2.1 制样及上样方法

采用旋转流变仪测定流变学参数时须确保凝胶膏样品与夹具、下板紧密接触（图 1）。凝胶贴膏由背衬层、凝胶层和防粘膜组成。本试验将丙烯酸酯压敏胶涂布在防粘膜上，涂布厚度为 0.4 mm，再用防粘膜材料覆盖；揭除一面防粘膜，使之与凝胶贴膏样品背衬层（无纺布）贴合；剪取对应圆形面积的凝胶贴膏样品作为上样供试品。试验时揭除另一

表 1 国内外药品监管机构对半固体外用制剂流变学性质检测的要求

Tab.1 Requirements of Domestic and International Regulatory Agencies for the Testing of Rheological Properties of Semisolid Topical Preparations

监管机构	要求
FDA	①绘制完整的流动曲线（剪切应力 - 剪切速率曲线和黏度 - 剪切速率曲线），至少应该包括低、中、高 3 种剪切速率的黏度数据，并包括可及剪切速率范围内的完整流动曲线，直到识别出低或高剪切平台（如有可能）； ②若测试材料出现塑性流动行为，则应报告屈服应力； ③应测量并报告线性黏弹性响应［储能模量（G'）和损耗模量（G''）相对于频率的表征］
EMA	半固体制剂应考察 pH 值、密度及非牛顿流变行为。非牛顿行为需用流变仪表征： ①完整的剪切应力（或黏度）相对于剪切速率的流动曲线，包括剪切速率增加和减少范围内的多个数据点，以便清楚地识别曲线上升段和下降段的任何线性部分；所得到的曲线应通过（修正的）幂律方程来表征，以便产生数值数据； ②屈服应力和蠕变测试； ③线性黏弹区频率扫描（G' 和 G'' 相对于频率的表征）； ④应提供流变特性图谱，并根据剪切和时间效应对产品的流变行为进行归类（如属于假塑性、膨胀性或触变性流体），并用合适的指标［黏度曲线上特定剪切速率（如 100 s^{-1}）对应的黏度、塑性流动的屈服应力值、触变相对面积（S_R）、G' 和 G''、表观黏度、损耗因子（tanδ）等］进行表征； ⑤应对至少 3 个不同批次的自研制剂和参比制剂产品进行比较，每个试验每批样品的数量至少为 12 个单位；一致性标准为：受试和参比制剂均值之差的 90%置信限应不超过参比制剂均值可接受限度的 ±10%（假定数据呈正态分布）
CDE	①完整流动曲线（剪切应力 - 剪切速率曲线）； ②屈服应力与蠕变试验； ③线性黏弹性响应（振荡频率扫描，G'、G''）； ④测试方法应借助流变仪，测定方法参照 ChP 2025 年版通则 0633“黏度测定法”第三法

表 2　凝胶贴膏流变学研究的常规测试模式

Tab.2　Conventional Rheological Test Modes for Gel Patches

测试大类	工作方程 [1)]	测试小类	刺激特征	流变曲线	结果意义	参数意义
振荡测试	$\gamma=\gamma_0\sin(\omega t)$ $\sigma=\sigma_0\sin(\omega t+\delta)$	振荡振幅	恒频变应变 恒频变应力	动态模量 / 应力 - 应变曲线 动态模量 / 应变 - 应力曲线	获得临界应力、临界应变，即线性黏弹区	线性黏弹区：在小应力或应变条件下，流体的模量不依赖于应力或应变的增加而改变，呈现线性特征。当不再呈现线性时对应的应力或应变，为临界应力或应变。黏弹区的宽窄可表达分散性能
	$\lvert G^*\rvert=\sigma_0/\gamma_0$ $G'=\lvert G^*\rvert\cos\delta$ $G''=\lvert G^*\rvert\sin\delta$ $\tan\delta=G'/G''$ $\lvert\eta^*\rvert=\lvert G^*\rvert/\omega$	振荡频率	小应变变频 小应力变频	动态模量 - 频率曲线	用于探测结构信息，可获得 G'、G'' 等	G' 一般反映样品的弹性性能，即固态性质；G'' 一般反映样品的黏性性能，即液态性质
蠕变测试	J_t= 瞬态应变 / 阶跃应力	步阶应力蠕变	恒应力	蠕变柔量 - 时间曲线	用于探测柔量	平衡柔量反映样品的抗蠕变性能

注：[1)] η^* 为复数黏度 /(Pa·s)；σ 为应力 /Pa；γ 为应变 /%；ω 为振荡角频率 /(rad·s^{-1})；δ 为相位差；$\lvert G^*\rvert$ 为复数模量 /Pa；J_t 为柔量 /Pa^{-1}。

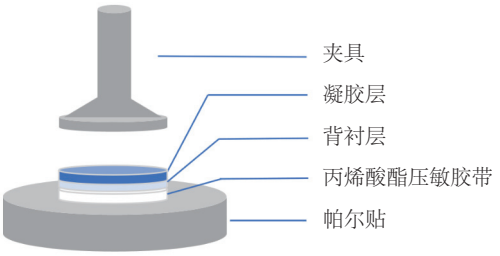


图 1　凝胶贴膏测定示意图

Fig.1　Schematic Illustration of Gel Patch Measurement

面防粘膜，将其粘贴于载物台（帕尔贴）的中心位置。若加样位置偏移，不得重复揭除、粘贴的操作，须重新制样、上样，务必使样品保持在中心位置。最后，揭除凝胶膏防粘膜，使含膏面朝上，正对夹具。

2.2　不同模式检测方法的建立

2.2.1　振荡振幅检测方法

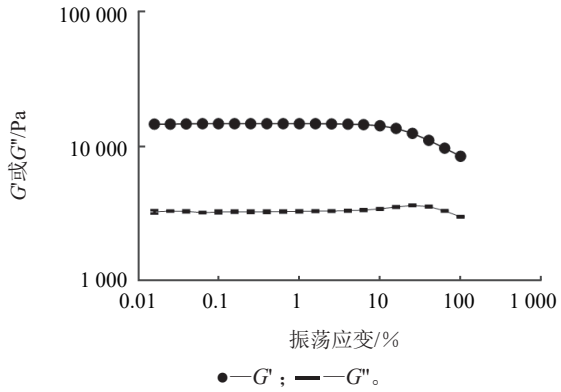
振荡振幅扫描主要用于获取被测样品的线性黏弹区。在对黏弹性材料进行流变学测试时，重点是要找到材料的线性黏弹性区域，并在该区域内进行黏弹性测量[10]。线性黏弹区是指应力对应变呈线性响应的区域，即模量不依赖于应变或应力的区域。在线性区内，动态模量等线性黏弹参数有明确的物理意义；在非线性区，动态模量仅反映非线性响应的基频贡献对刺激的相关性，没有明确的物理意义。对于分散体系来说，分散相的体积分数越大，临界应变越小。在分散相体积分数固定的情况下，分散越均匀，临界应变越大。

在选择平行板直径时，需综合考虑样品的黏度范围和厚度，以及仪器扭矩灵敏度。高黏度或半固体材料宜选用较小直径（8 ～ 25 mm）的平行板，以保证剪切速率和扭矩落在仪器适宜测量范围内；而低黏度流体则可选用更大直径（40 ～ 60 mm）的平行板，以提升分辨率并减少边缘效应。本试验选择直径 25 mm 的平行板进行方法开发。考虑到样品厚度为 1.0 ～ 1.2 mm，故测试间隙初步设定为 1 200 μm。

参数设置：测定温度 25 ℃；数据采集模式 对数刻度；每个数量级测样点数 5；频率 1 Hz；应变范围 0.01%～ 100%；测定间隙 1 200 μm。分别考察不同角频率以及不同轴向力，以所得结果的 RSD 小于 15%和理想波形为验收标准。市售制剂的测定结果如图 2 所示。

结果表明，轴向力设置为 10 N 可获得良好的振荡曲线。该法所得的临界应力和临界应变为（2 136±145）Pa 和（13.82±1.32）%，RSD 为 6.79%和 9.52%，均 <15%，满足测定需求。选取波形较为理想的角频率（20 rad/s）为方法参数。由于较低应变范围的波形基线噪声较大，因此最终数据处理时选择从振荡应变为 0.1%开始统计。

综上所述，最终选定角频率 20 rad/s、轴向力 10 N、应变范围为 0.01%～ 100%的条件进行测试，数据统计范围为 0.1%～ 100%，采用双切线（onset point）计算。



●—G'；▬—G''。

图 2 25 ℃的模量 - 应变曲线

Fig.2 Modulus-strain Curves at 25 ℃

2.2.2 振荡频率方法建立

小振幅频率扫描简称频率扫描，主要用于探测结构信息，可得到关键的 G'、G''、tanδ 和 η^* 等数据。设置应变或应力时须保证样品在线性黏弹区内，再统计不同频率的测定结果，进行考察。

高频率扫描段可表征样品受到短时间应变或应力作用时的响应状态，用来模拟皮肤外用制剂在使用过程中的挤出、涂抹等行为；低频率扫描段可表征样品受到长时间应变或应力作用时的响应状态，用来模拟制剂在贮存过程中的稳定性[11]。0.1 ～ 100 rad/s 是评价凝胶贴膏等半固体外用制剂时的常用频率范围，覆盖了常见的低频（长时间尺度）和中高频（短时间尺度），能有效反映制剂的 G' 与 G'' 随频率的演变特征。

参数设置：测定温度 25 ℃；数据采集模式 对数刻度；每个数量级测样点数 5；测定频率范围 0.1 ～ 100 rad/s；测定间隙 1 200 μm。

设置不同的应变 / 应力值，测样结束后计算最大模量值的 RSD，以 RSD<15% 为标准进行评判。市售制剂的测定结果（表 3）表明，控制应力所得结果的差异明显小于控制应变，因此选择控制应力的模式。其中，控制应力为 1 000 Pa 时所得结果的重复性高，RSD 最小。

综上所述，最终选择控制应力 1 000 Pa，测定频率范围 0.1 ～ 100 rad/s。

2.2.3 步阶蠕变检测方法

步阶蠕变扫描主要用于探测样品柔量，先测量样品在预先设定的时间内承受恒定剪切应力的变形，再去除应力以评估样品达到最大应变后的恢复能力。柔量是样品在蠕变过程中的应变与应力之比。材料的蠕变恢复能力反映了它内部结构抵抗滑移变形的能力。蠕变能反映样品的稳定性和长期负载能力。具有较高的抗蠕变性对凝胶贴膏来说非常重要。柔量越小，则变形量越低，样品存在冷流的可能性就越低，即稳定性越好。

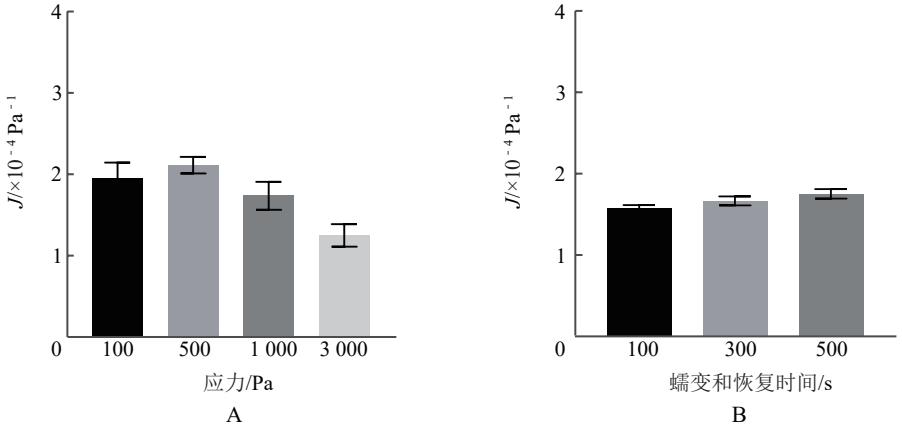
表 3 振荡频率模式下不同应力 / 应变所得的测定结果

Tab.3 Measurement Results under Different Stress/Strain Conditions in Oscillation Frequency Mode

应变 /%	应力 /Pa	G'_{Max}		G''_{Max}	
		实测值 /Pa	RSD/%	实测值 /Pa	RSD/%
1	—	23 683±3 051	12.88	5 993±946	15.78
5	—	20 207±725	3.59	5 096±309	6.06
—	100	21 351±3 948	18.49	5 117±1 108	21.66
—	1 000	20 380±336	1.65	5 045±114	2.26

首先，应根据线性黏弹区测试结果选择应力参数。线性黏弹区内的应力变化应不影响柔量的大小，所以分别选取线性黏弹区范围内的应力（100、500、1 000 Pa）及线性黏弹区外的应力（3 000 Pa）进行检测，测样结束后比较不同应力下的平衡柔量。平衡柔量是指材料在恒定应力作用下发生蠕变，应变随时间逐步增大并趋于稳定后所对应的柔量值。本试验分别设置蠕变和恢复时间为 100、300、500 s，以考察蠕变时间对柔量的影响。以市售制剂为模型，将横坐标设置为采集时间，纵坐标为柔量，选取柔量曲线上的后 8 个点进行分析；采用线性拟合计算平衡柔量（纵轴截距），同时得到线性相关系数（R^2）。结果（图 3）显示，在线性黏弹区内，100、500 和 1 000 Pa 下测得的平衡柔量分别为 1.95×10^{-4}、2.12×10^{-4} 和 1.74×10^{-4} Pa^{-1}，RSD 分别为 9.82 %、4.82 %、9.77%，无显著差异；而在线性黏弹区外，应力为 3 000 Pa 时测得的平衡柔量为 1.25×10^{-4} Pa^{-1}，显著降低。蠕变和恢复时间维持 100、300 和 500 s 的平衡柔量分别为 1.58×10^{-4}、1.75×10^{-4} 和 1.66×10^{-4} Pa^{-1}。蠕变和恢复期间的柔量变化趋势较平缓，说明蠕变和恢复时间 100 s 可作为本品测试蠕变平衡柔量的时间。

综上所述，最终确定步阶蠕变参数：控制应力



A—应力分别为 100、500、1 000 Pa 和 3 000 Pa 时的测定结果；B—蠕变和恢复时间分别为 100、300 和 500 s 时的测定结果。

图 3　不同应力（A）和不同蠕变和恢复时间（B）控制下的测定结果

Fig.3　Measurement Results under Different Stresses (A) and Different Creep/Recovery Time Points (B)

500 Pa，蠕变维持 100 s，蠕变恢复时间 100 s。

2.3　流变学检测方法验证

上述建立的各方法测试参数总结如下：振荡振幅模式采用 25 mm 平行板，角频率 20 rad/s，应变范围 0.01%～100%，用于检测样品线性黏弹区；振荡频率模式采用 25 mm 平行板，在 1 000 Pa 应力控制下，于 0.1～100 rad/s 测定 G'、G''、tanδ 和 η 等参数；步阶蠕变模式采用 25 mm 平行板，在 500 Pa 应力下蠕变 100 s 和恢复 100 s，以平衡柔量表征样品抗蠕变性能。分别选择 25 和 32 ℃作为方法验证时的测试温度，以模拟室温贮存条件和皮肤使用条件。参考近年来关于半固体外用制剂流变学评价方法开发与验证的研究思路，开展重复性、精密度、特异性和稳健性评价[5,7,12-13]。

2.3.1　重复性与精密度验证

采用建立的测定方法，在同一日内对市售制剂连续测定 5 次，以评价方法重复性；并于连续 3 d 内每日平行测定 3 份，共计 9 份样品，以评价方法精密度。以相关结果的 RSD<15%作为验收标准。

结果（表 4、5）表明，在 25 和 32 ℃条件下，振荡振幅扫描模式中的临界应变和临界应力，步阶蠕变模式中的平衡柔量及 R^2，均具有较好的重复性和日间精密度，各测定结果的 RSD 均满足预设标准。振荡频率扫描模式下，G'、G''、tanδ 和 η 在 0.1～100 rad/s 总体稳定，各频率点测定结果的重复性和精密度总体良好。其中，中高频段测得的结果更为集中。总体而言，所建方法在不同测试模式下均表现出较好的测量一致性，能满足凝胶贴膏流变学评价的需要。

2.3.2　特异性验证

采用 2 批自制制剂对方法特异性进行考察。2 批样品处方 Q1/Q2 及制备工艺一致，仅个别辅料供应商

表 4　振荡振幅、步阶蠕变模式的重复性和精密度结果[1)]

Tab.4　Repeatability and Precision Evaluation Results of the Oscillation Amplitude and Step Creep Modes

检测模式	参数	25 ℃		32 ℃	
		重复性（n=5）	日间精密度（n=9）	重复性（n=5）	日间精密度（n=9）
振荡振幅	临界应变/%	14.95±1.34（9.00）	14.50±1.10（7.56）	15.05±1.24（8.23）	15.00±1.12（7.47）
	临界应力/Pa	2 236±143（6.38）	2 281±151（6.63）	2 265±143（6.33）	2 282±116（5.08）
步阶蠕变	平衡柔量/Pa^{-1}	1.42×10^{-4}±6.63×10^{-6}（4.66）	1.57×10^{-4}±1.21×10^{-5}（7.70）	1.56×10^{-4}±2.48×10^{-6}（1.59）	1.58×10^{-4}±6.70×10^{-6}（4.23）
	R^2	0.992 4±0.000 5（0.05）	0.992 3±0.000 4（0.04）	0.994 4±0.000 2（0.02）	0.994 3±0.000 3（0.03）

注：[1)] 括号内数据为 RSD/%。

表 5 振荡频率模式的重复性和精密度结果 [1)]

Tab.5 Repeatability and Precision Evaluation Results of the Oscillation Frequency Mode

角频率 /(rad·s^{-1})	参数	25 ℃		32 ℃	
		重复性（*n*=5）	日间精密度（*n*=9）	重复性（*n*=5）	日间精密度（*n*=9）
0.1	*G'*/Pa	7 433±211（2.84）	7 212±869（12.05）	6 937±253（3.65）	5 979±343（5.74）
	G"/Pa	1 543±35（2.27）	1 354±172（12.69）	1 991±174（8.74）	1 287±92（7.19）
	tan*δ*	0.207 7±0.006 9（3.32）	0.187 7±0.006 4（3.43）	0.287 8±0.033 6（11.67）	0.215 2±0.008 2（3.83）
	η/（Pa·s）	75 915±2 079（2.74）	73 380±8 848（12.06）	72 192±2 105（2.92）	61 164±3 521（5.76）
1	*G'*/Pa	9 822±218（2.22）	9 254±893（9.65）	9 257±283（3.06）	7 776±334（4.30）
	G"/Pa	2 188±30（1.35）	2 053±151（7.38）	2 221±46（2.07）	1 879±60（3.20）
	tan*δ*	0.222 8±0.002 9（1.32）	0.222 3±0.006 5（2.93）	0.240 1±0.004 9（2.03）	0.241 7±0.005 0（2.07）
	η/（Pa·s）	10 063±219（2.17）	9 479±904（9.54）	9 520±284（2.98）	8 000±337（4.22）
10	*G'*/Pa	13 567±275（2.02）	12 832±1 098（8.56）	12 855±402（3.12）	11 028±425（3.85）
	G"/Pa	3 177±55（1.74）	3 125±208（6.66）	3 047±92（3.02）	2 825±86（3.03）
	tan*δ*	0.234 2±0.001 5（0.65）	0.243 9±0.005 3（2.17）	0.237 0±0.000 7（0.29）	0.256 2±0.003 2（1.23）
	η/（Pa·s）	1 393±28（2.00）	1 321±112（8.45）	1 321±41（3.12）	1 138±43（3.80）
100	*G'*/Pa	18 868±376（1.99）	18 083±1 464（8.09）	17 851±552（3.09）	15 738±589（3.74）
	G"/Pa	4 719±81（1.72）	4 803±299（6.23）	4 514±141（3.11）	4 427±137（3.09）
	tan*δ*	0.250 1±0.001 2（0.49）	0.266 0±0.005 6（2.10）	0.252 9±0.000 7（0.29）	0.281 3±0.003 2（1.14）
	η/（Pa·s）	194±4（1.97）	187±15（7.97）	184±6（3.09）	163±6（3.69）

注：[1)] 括号内数据为 RSD/%。

不同，通过比较其在振荡振幅、振荡频率及步阶蠕变模式下的测试结果，评估方法对样品差异的响应能力。

结果（表 6、7）显示，线性黏弹区以及高频率下的模量信息差异较小，但平衡柔量以及低频率下的模量信息具有一定差异，提示所建立的方法具有一定区分力。由于选用的 2 批样品之间差异较小，本次特异性验证试验结果仅显示出该方法在原料来源发生微小变更条件下的适用性。后续还应通过引入处方差异更大的样品，或设置经应力、老化及降解处理的样品进行测试，以进一步完善方法的特异性评价。

表 6 振荡振幅、步阶蠕变模式的特异性结果 [1)]

Tab.6 Specificity Evaluation Results of the Oscillation Amplitude and Step Creep Modes

检测模式	参数	检测温度	
		25 ℃（*n*=6）	32 ℃（*n*=6）
振荡振幅	临界应变 /%	14.86±1.59（10.72）	14.64±1.22（8.31）
	临界应力 /Pa	2 514±170（6.74）	2 253±110（4.86）
步阶蠕变	*J*/Pa^{-1}	1.64×10^{-4}±2.68×10^{-5}（16.34）	1.68×10^{-4}±2.85×10^{-5}（17.00）
	R^2	0.993 2±0.001 1（0.11）	0.995 2±0.001 6（0.16）

注：[1)] 括号内数据为 RSD/%。

2.3.3 稳健性验证

采用参比制剂对方法稳健性进行考察，主要评估温度波动和平行板直径变化对测试结果的影响。

结果（表 8、9）表明，振荡振幅模式和步阶蠕变模式在不同温度及不同平行板条件下均表现出较好的稳定性，相关结果的 RSD 总体处于可接受范围内。振荡频率模式下，各频率点的检测结果整体趋势一致，表明方法对温度和夹具变化具有一定耐受性；但在较低频率条件下，个别参数（尤其是 tan*δ*）对外界条件的变化相对敏感，提示低频段测试结果即使在样品结构仅发生微小波动时也易受影响。总体来看，所建方法在设定条件下具有良好的稳健性，可用于凝胶贴膏流变学性质的常规表征与比较评价。

3 讨论

本研究围绕凝胶贴膏的典型受力场景，建立了振荡振幅、振荡频率和步阶蠕变 3 种模式流变学测试方法。结果显示，在 25 和 32 ℃，所建方法对线性黏弹区、模量参数及平衡柔量的表征总体具有较好的重复性、日间精密度和稳健性，说明方法能够较稳定地反映凝胶贴膏的微结构状态及抗蠕变性能。相较于单一黏度指标的表征方式，本研究联合应用

表 7　振荡频率模式的特异性结果 [1)]

Tab.7　Specificity Evaluation Results of the Oscillation Frequency Mode

角频率 /(rad·s^{-1})	参数	检测温度		角频率 /(rad·s^{-1})	参数	检测温度	
		25 ℃（*n*=6）	32 ℃（*n*=6）			25 ℃（*n*=6）	32 ℃（*n*=6）
0.1	*G*'/Pa	7 663±1563（20.40）	6 557±1 576（24.03）	1	*G*'/Pa	9 981±1 597（16.00）	8 622±1 490（17.28）
	G"/Pa	1 568±123（7.85）	1 915±159（8.31）		*G*"/Pa	2 088±99（4.74）	2 024±58（2.86）
	tan*δ*	0.212 5±0.050 5（23.76）	0.310 6±0.094 4（30.39）		tan*δ*	0.212 7±0.026 4（12.39）	0.239 9±0.036 6（15.26）
	η/（Pa·s）	78 292±15 262（19.49）	68 510±14 756（21.54）		*η*/（Pa·s）	10 200±1 580（15.49）	8 860±1 460（16.48）
10	*G*'/Pa	18 692±1 973（10.55）	16 372±1 868（11.41）	100	*G*'/Pa	18 692±1 973（10.55）	16 372±1 868（11.41）
	G"/Pa	4 666±147（3.15）	4 228±189（4.48）		*G*"/Pa	4 666±147（3.15）	4 228±189（4.48）
	tan*δ*	0.251 3±0.019 7（7.84）	0.260 0±0.018 8（7.25）		tan*δ*	0.251 3±0.019 7（7.84）	0.260 0±0.018 8（7.25）
	η/（Pa·s）	193±19（10.10）	169±19（10.96）		*η*/（Pa·s）	193±19（10.10）	169±19（10.96）

注：[1)] 括号内数据为 RSD/%。

表 8　振荡振幅、步阶蠕变模式的稳健性结果 [1)]

Tab.8　Robustness Evaluation Results of the Oscillation Amplitude and Step Creep Modes

模式	参数	温度稳健性 [2)]		平行板稳健性 [3)]	
		模拟室温贮存［(25±3) ℃，*n*=9］	模拟临床使用［(32±3) ℃，*n*=9］	25 ℃时不同板（*n*=6）	32 ℃时不同板（*n*=6）
振荡振幅	临界应变 /%	16.06±0.38（2.38）	14.08±1.55（11.02）	14.08±1.55（11.02）	14.60±1.13（7.74）
	临界应力 /Pa	2 422±34（1.39）	2 105±257（12.20）	2 105±257（12.20）	2 086±180（8.62）
步阶蠕变	*J*/Pa^{-1}	1.61×10^{-4}±5.70×10^{-7}（0.35）	1.55×10^{-4}±1.27×10^{-5}（8.21）	1.55×10^{-4}±1.27×10^{-5}（8.21）	1.56×10^{-4}±9.06×10^{-6}（5.82）
	R^2	0.992 6±0.000 5（0.05）	0.992 6±0.000 5（0.05）	0.992 6±0.000 5（0.05）	0.994 3±0.000 2（0.02）

注：[1)] 括号内为 RSD/%；[2)] 考察检测温度的影响；[3)] 考察平行板直径（25 和 40 mm）的影响。

表 9　振荡频率模式的稳健性结果 [1)]

Tab.9　Robustness Evaluation Results of the Oscillation Frequency Mode

角频率 /(rad·s^{-1})	参数	温度稳健性 [2)]				平行板稳健性 [3)]	
		模拟室温储存		模拟临床使用		25 ℃	32 ℃
		(25±3) ℃（*n*=9）	(25±1) ℃（*n*=9）	(32±3) ℃（*n*=9）	(32±1) ℃（*n*=9）	不同板（*n*=6）	不同板（*n*=6）
0.1	*G*'/Pa	7 224±349（4.84）	7 450±252（3.38）	6 586±629（9.54）	6 776±448（6.61）	7 616±558（7.33）	6 364±284（4.47）
	G"/Pa	1 762±225（12.74）	1 707±206（12.07）	2 088±240（11.50）	1 694±124（7.33）	1 379±199（14.41）	1 244±122（9.82）
	tan*δ*	0.245 7±0.043 3（17.64）	0.229 2±0.027 1（11.83）	0.322 7±0.069 3（21.46）	0.250 6±0.019 7（7.84）	0.180 3±0.014 0（7.76）	0.196 1±0.024 3（12.40）
	η/（Pa·s）	74 408±2 889（3.88）	76 458±2 591（3.39）	69 206±5267（7.61）	69 858±4 465（6.39）	77 400±5 831（7.53）	64 855±2 696（4.16）
1	*G*'/Pa	9 649±334（3.46）	9 938±324（3.26）	8 915±678（7.61）	8 739±493（5.64）	9 553±603（6.32）	8 023±92（1.15）
	G"/Pa	2 211±50（2.28）	2 243±90（4.00）	2 213±65（2.96）	2 059±85（4.11）	2 011±221（11.01）	1 810±137（7.55）
	tan*δ*	0.229 4±0.009 7（4.21）	0.225 7±0.005 6（2.49）	0.249 2±0.025 9（6.37）	0.235 9±0.006 3（2.67）	0.210 0±0.010 4（4.94）	0.225 5±0.017 1（7.59）
	η/（Pa·s）	9 899±325（3.29）	10 188±331（3.25）	9 186±668（7.27）	8 979±498（5.54）	9 763±635（6.51）	8 226±96（1.17）
10	*G*'/Pa	13 342±429（3.21）	13 756±436（3.17）	12 431±860（6.92）	12 197±612（5.01）	12 997±960（7.39）	11 094±291（291）
	G"/Pa	3 129±90（2.87）	3 268±113（3.47）	2 978±151（5.08）	1 980±116（3.91）	3 017±346（11.47）	2 698±214（7.94）
	tan*δ*	0.234 6±0.001 6（0.68）	0.237 6±0.002 7（1.15）	0.239 9±0.005 4（2.25）	0.244 4±0.003 9（1.59）	0.231 6±0.009 8（4.22）	0.242 9±0.013 2（5.44）
	η/（Pa·s）	1 370±44（3.19）	1 414±45（3.18）	1 278±87（6.81）	1 256±62（4.94）	1 334±101（7.59）	1 142±33（2.91）
100	*G*'/Pa	18 542±610（3.29）	19 259±637（3.31）	17 285±1155（6.68）	17 127±817（4.77）	18 133±1 463（8.07）	15 651±623（3.98）
	G"/Pa	4 636±146（3.15）	4 910±187（3.82）	4 404±221（5.03）	4 531±161（3.56）	4 552±606（13.31）	4 141±443（10.70）
	tan*δ*	0.250 0±0.001 1（0.42）	0.254 9±0.003 1（1.21）	0.255 1±0.005 4（2.10）	0.264 7±0.004 9（1.85）	0.250 1±0.013 5（5.41）	0.264 0±0.017 9（6.78）
	η/（Pa·s）	191±6（3.28）	199±7（1.53）	178±12（6.57）	177±8（4.68）	187±16（8.37）	162±7（4.42）

注：[1)] 括号内数据为 RSD/%；[2)] 考察检测温度的影响；[3)] 考察平行板直径（25 和 40 mm）的影响。

了振幅扫描、频率扫描和步阶蠕变测试 3 种模式，有助于更全面地表征制剂在贮存、按压和贴敷过程中的结构响应，为处方筛选、工艺放大和稳定性比较提供更具科学性的评价方式。

特异性验证结果显示，本法较适合对原料来源发生微小变更时的响应进行评价，但其对处方存在显著差异的样品是否适用，仍需进一步确定。测试所用的 2 批自研样品处方和工艺一致，仅个别辅料供应商不同，样品间的差异有限，因而不能以此外推所建方法对结构差异显著、老化变化或应力损伤样品的区分能力。后续可通过引入处方差异更大、加速老化或经受控应力处理的样品，进一步验证该方法的判别能力和应用范围。

此外，本研究的试验设计存在试验平行次数较少的不足，后续建议增加测定次数（如增加至 6、12 次等）来减小误差。流变学性质作为表征微观结构的重要评价手段，在实际操作中易受到各种因素影响，较为灵敏。半固体外用制剂的流变学测试对制样、上样、静置时间和温度控制高度敏感。因此，在后续研究中，建议根据具体样品选择适当的上样方式和测定方法，进一步规范样品裁剪与贴合流程，明确上样后静置时间，并适当增加平行测定次数，以降低操作误差，提高结果稳健性。总体而言，本研究建立的方法适用于凝胶贴膏的流变学表征与一致性评价。但流变学测试较难形成通用的测试方法及方法学验证程序，需针对不同的样品开发相应的测定方法并进行验证。

参考文献：

[1] 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.

[2] FDA. Physicochemical and structural(Q3) characterization of topical drug products submitted in ANDAs [EB/OL]. [2025-09-25]. https://www. fda. gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/physicochemical-and-structural-q3-characterization-topical-drug-products-submitted-andas.

[3] European Medicines Agency. Draft guideline on quality and equivalence of topical products [EB/OL]. [2025-09-25]. https://www. ema. europa. eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-quality-and-equivalence-topical-products_en. pdf.

[4] 国家药品监督管理局药品审评中心. 皮肤外用化学仿制药研究技术指导原则(试行)[EB/OL]. (2021-03-16)[2025-09-25]. https://www. cde. org. cn/zdyz/downloadAtt?idCODE=9b34d270f754b8dcbd16198ab4ef830c.

[5] CHIARENTIN L, CARDOSO C, MIRANDA M, *et al*. Rheology of complex topical formulations: an analytical quality by design approach to method optimization and validation [J]. *Pharmaceutics*, 2023, **15**(7): 1810.

[6] JIN X P, IMRAN M, MOHAMMED Y. Topical semisolid products—understanding the impact of metamorphosis on skin penetration and physicochemical properties [J]. *Pharmaceutics*, 2022, **14**(11): 2487.

[7] MAÑEZ-ASENSI A, HERNÁNDEZ M J, MANGAS-SANJUÁN V, *et al*. Impact of time on parameters for assessing the microstructure equivalence of topical products: diclofenac 1% emulsion as a case study [J]. *Pharmaceutics*, 2024, **16**(6): 749.

[8] HERBIG M E, EVERS D H, GORISSEN S, *et al*. Rational design of topical semi-solid dosage forms-how far are we? [J]. *Pharmaceutics*, 2023, **15**(7): 1822.

[9] 李祥梅, 邵 奇, 王 力, 等. 流变学测定方法设计与方法学验证的考察重点[J]. 中国医药工业杂志, 2025, **56**(3): 274-284.

[10] GURT A, KHONSARI M. A review of the rheological consistency of materials [J]. *Lubricants*, 2024, **12**(7): 236.

[11] 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.

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

[13] CHIARENTIN L, MOURA V, VITORINO C. Mucoadhesion and rheology characterization in topical semisolid formulations: an AQbD-driven case study [J]. *Int J Pharm*, 2025, **673**: 125389.