

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

ISSN 1001-8255
CN 31-1243/R
ZYGZEA

中国医药工业杂志

Chinese Journal of Pharmaceuticals

- 全国中文核心期刊
- 中国生物医学核心期刊
- 中国期刊方阵入选期刊
- 中国科技核心期刊
- 中国科学引文数据库来源期刊
- 华东地区优秀期刊

本期导读：

膜控释药片剂的包衣技术研究进展

袁春平，区淑蕴，侯惠民

渗透泵片剂的新型热塑包衣技术Ⅱ.包衣膜的评价

袁春平，侯惠民，区淑蕴，陈锦霞，吴志权，梁浩明



微信号：cjph-cjph



主 办
上海医药工业研究院
中国药学会
中国化学制药工业协会

2

2019年2月

第50卷
Vol.50 No.2

ISSN 1001-8255



中国医药工业杂志

二〇一九年

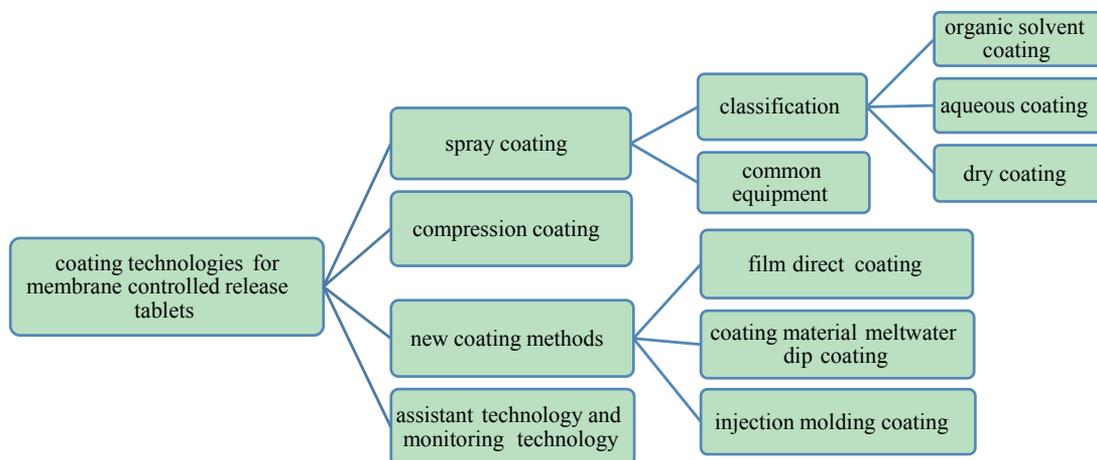
第五十卷

第二期

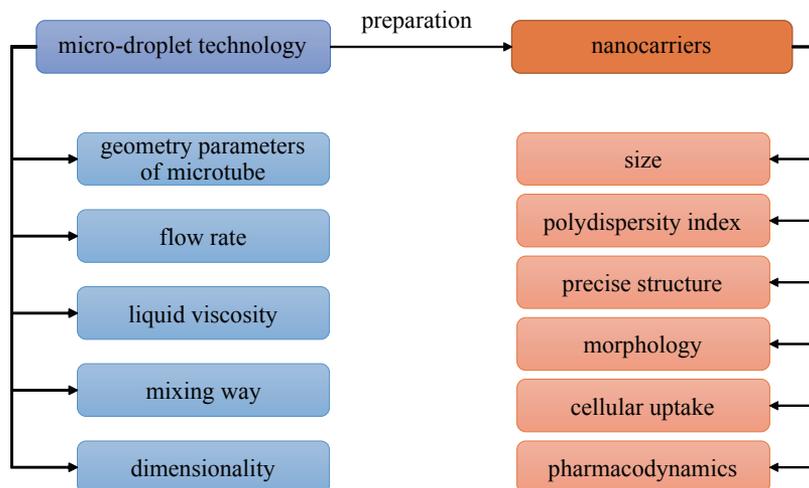
第139-240页

· 专论与综述 (Perspectives & Review) ·

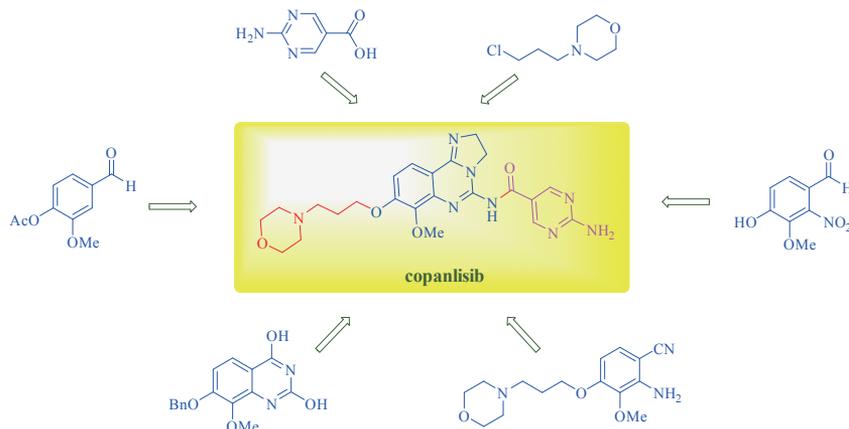
- 139** 膜控释药片剂的包衣技术研究进展·····袁春平, 区淑蕴, 侯惠民*
 Research Progress of Coating Technologies for Membrane Controlled Release Tablets·····
 ······YUAN C P, OU S Y, HOU H M*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.001



- 148** 微液滴制备技术在功能化纳米载体构建中的应用·····沈小钟, 葛铭晨, 付泯宇, 王亚晶*
 Application of Micro-droplet Technology in Preparation of Functionalized Nanocarriers·····
 ······SHEN X Z, GE M C, FU M Y, WANG Y J*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.002



Application of Micro-droplet Technology in the Preparation of Functionalized Nanocarriers

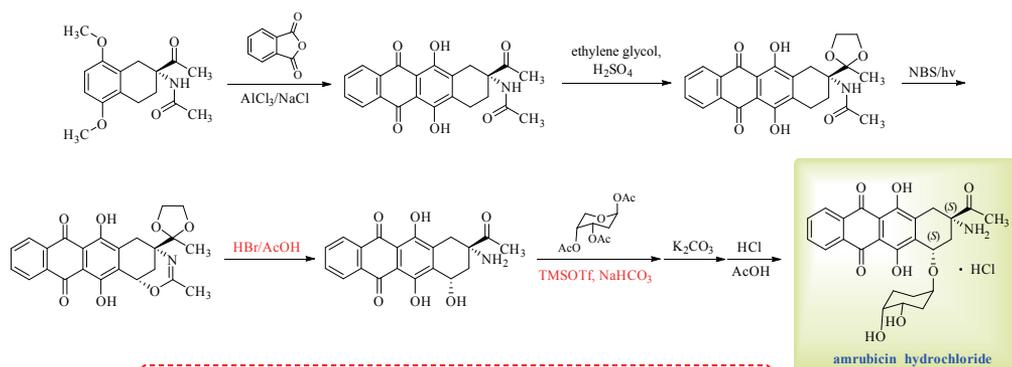


· 研究论文 (Paper) ·

Comparison of H Membrane Prepared by HHL Method and Spray Coating Membrane

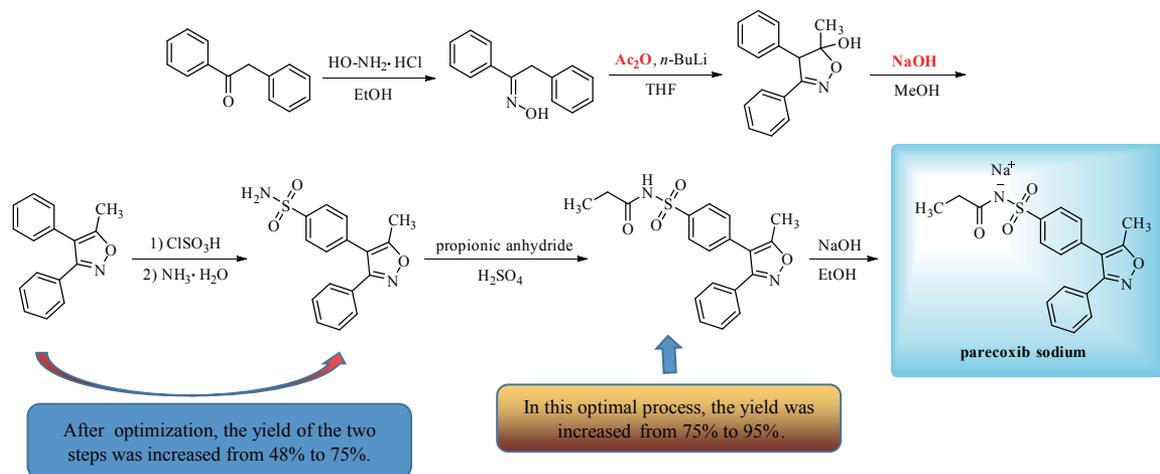
Contents		H membrane	Spray coating membrane
Properties and permeation rule of the membrane (custom-designed osmotic water permeation volume measuring device)		The permeation rule was consistent. The osmotic water permeation volume was inversely proportional to the membrane thickness, and proportional to the content of porogen.	
Chemical structure (infrared spectrum analysis)		The chemical structure was identical. There were no chemical reactions during the mechanical and physical blending preparation process.	
Microstructure (SEM)	Surface	Smooth and flat	Uneven and rough
	Cross section	Gully-shape	Sponge-like honeycomb

Notes: "HHL Method" refers to Hot melt extrusion of membrane - Heat skin coating - Laser melt cutting (abbreviated as HHL)

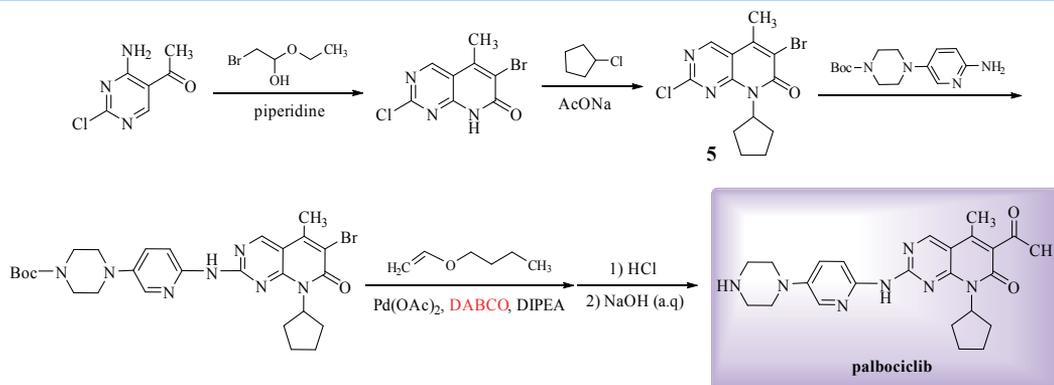


Amrubicin hydrochloride was synthesized with a purity of 99.8% and an overall yield of 39.5%. The optimized process was suitable for industrial production.

182 帕瑞昔布钠的合成工艺改进.....刘彦龙, 胡中元, 邢磊, 郭亚辉, 刘飞*
 Improved Synthesis of Parecoxib Sodium.....LIU Y L, HU Z Y, XING L, GUO Y H, LIU F*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.006

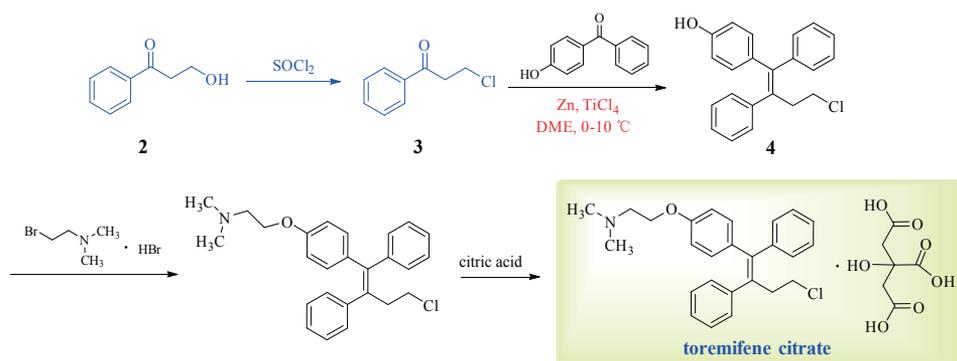


186 帕博昔布合成工艺改进.....陈经纬, 彭秀玲, 徐甜甜, 程青芳*
 Improved Synthesis of Palbociclib.....CHEN J W, PENG X L, XU T T, CHENG Q F*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.007



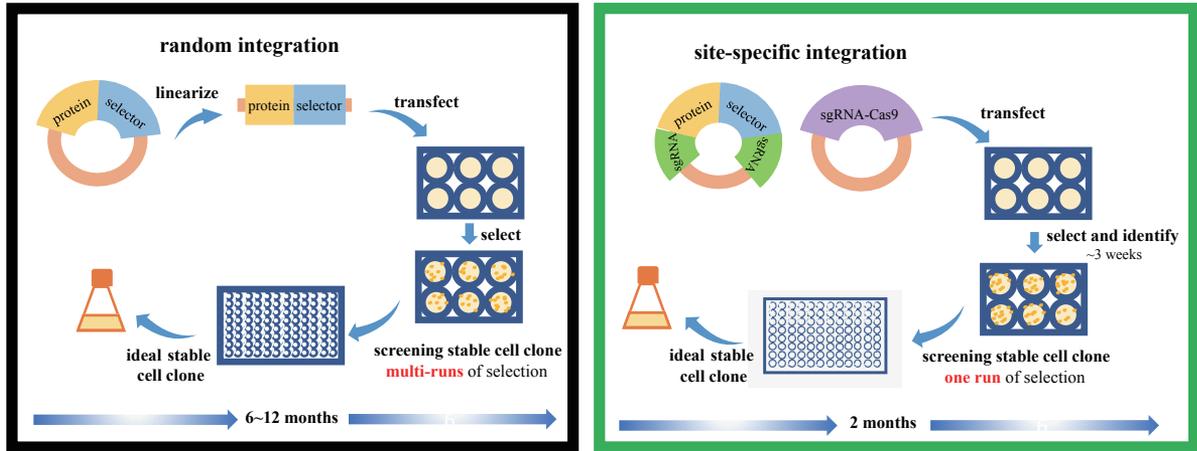
Palbociclib was prepared with a total yield of 46%, and a purity of 99.7%, and the synthetic method of **5** has not yet been reported in literature.

190 枸橼酸托瑞米芬的合成工艺改进.....邱钰, 张娟
 Improved Synthesis of Toremifene Citrate.....QIU S, ZHANG J
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.008



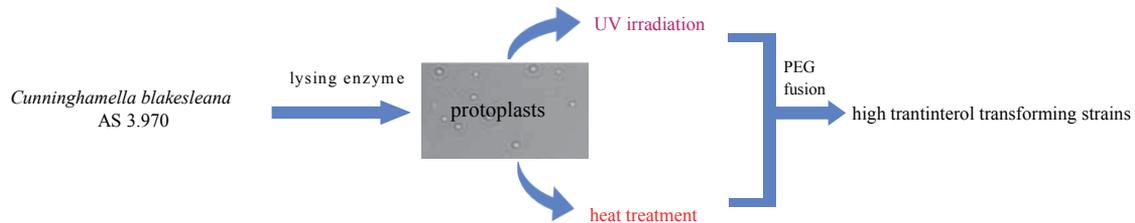
The chlorination of sulfur oxychloride was placed in the first step, which could avoid the degradation and isomerization of the product. The reaction conditions of **4** were optimized. Under the optimal conditions, the (Z)-isomer ratio of **4** was high (Z:E=8:1).

194 CHO-S 高产量细胞株的新型构建方法及其评价.....赵梦琳, 刘继东, 朱祥平, 路慧丽, 朱建伟*
 A New Construction Method and Its Evaluation for High-expression Cell Lines of CHO-S Cells
ZHAO M L, LIU J D, ZHU X P, LU H L, ZHU J W*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.009

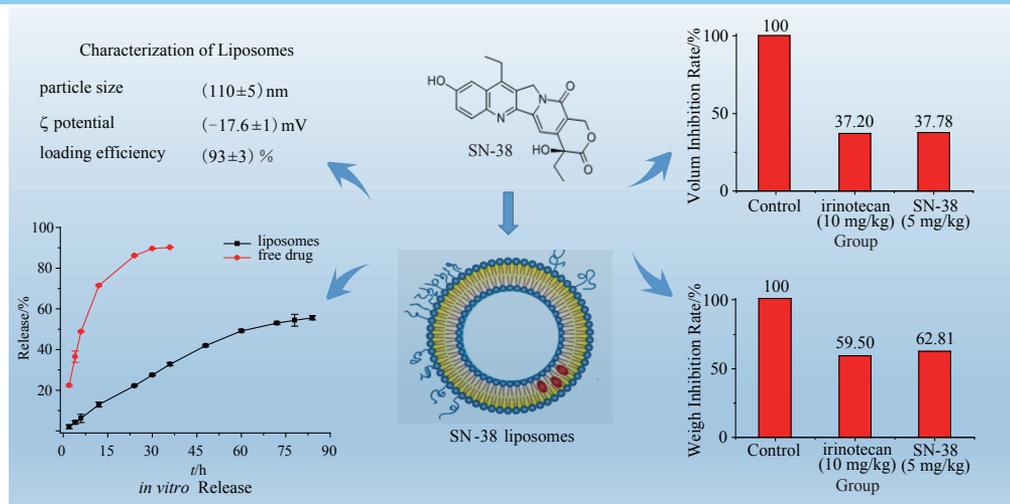


The site-specific integration method with Crispr/Cas9 technology can construct more stable and higher expression cell lines with less time than the random integration method.

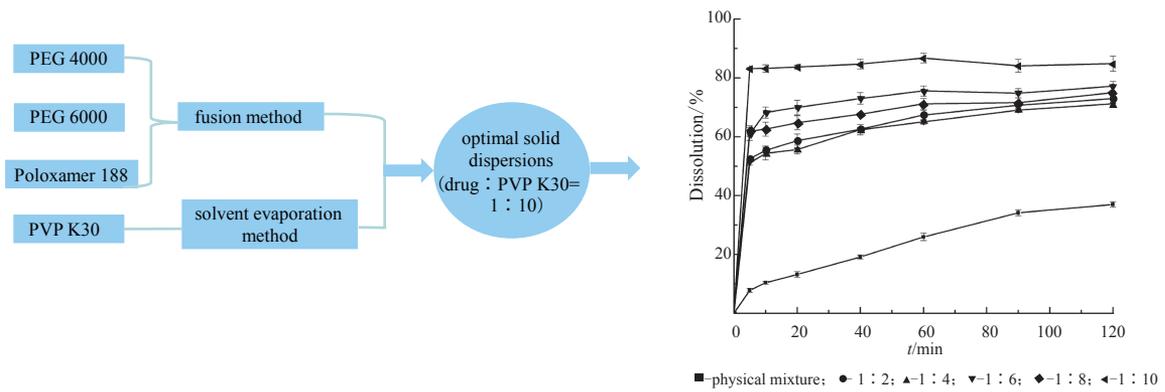
200 不对称灭活原生质体融合技术选育川丁特罗高效转化菌株.....王雨琪, 林涵, 陈羽, 巩庚, 徐威*
 Breeding of High Trantinterol Transforming Strains by Protoplast Fusion of Asymmetric Inactivation
WANG Y Q, LIN H, CHEN Y, GONG G, XU W*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.010



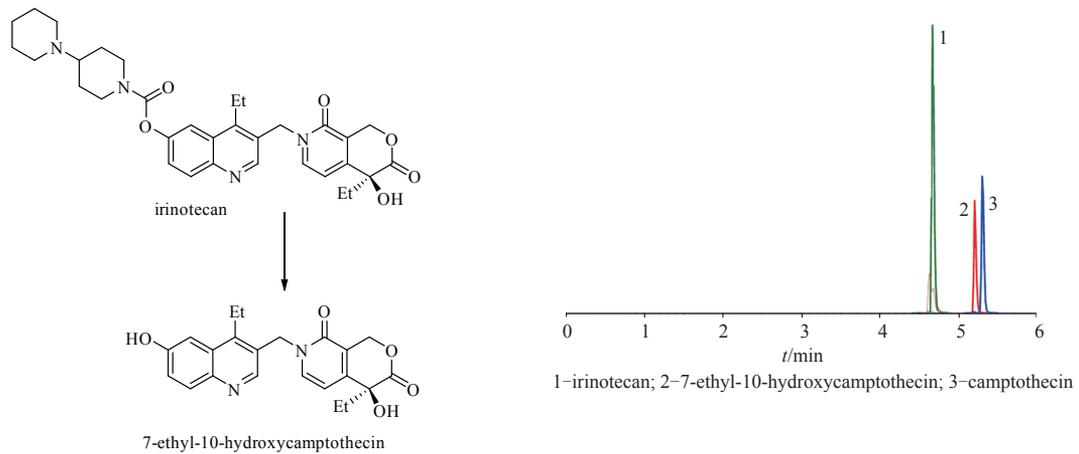
204 SN-38 脂质体制备、质量评价及初步药效学研究.....孙丽, 孙考祥*, 陈伶俐
 Preparation, Quality Evaluation and Preliminary Pharmacodynamics of SN-38 Liposomes.....
SUN L, SUN K X*, CHEN L L
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.011



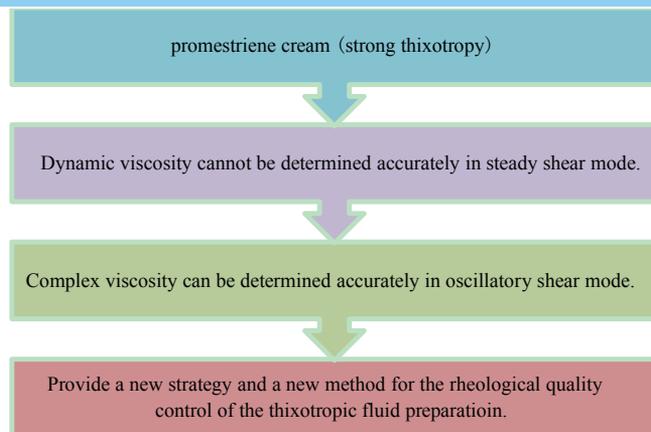
210 二甲基姜黄素固体分散体的制备及表征·····徐德锋, 刘亚林, 王文杰, 周 欢*
 Preparation and Characterization of Dimethylcurcumin Solid Dispersions·····
 ······XU D F, LIU Y L, WANG W J, ZHOU H*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.012



216 人血浆中伊立替康及其活性代谢产物的HPLC-MS/MS 法测定·····汪 源, 吴丽婷, 范颖超, 林 凤, 庄文芳*
 Determination of Irinotecan and Its Active Metabolite in Human Plasma by HPLC-MS/MS
 ······WANG Y, WU L T, FAN Y C, LIN F, ZHUANG W F*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.013



220 普罗雌烯乳膏流变学性质质量控制方法的建立·····吴晓鸾, 马建芳, 任飞亮, 凌 霞, 王林波*
 Establishment of Quality Control Method for Rheological Properties of Promestriene Cream·····
 ······WU X L, MA J F, REN F L, LING X, WANG L B*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.014



· 药学管理与信息 (Pharmaceutical Management & Information) ·

226 注射用粉末剂型仿制药一致性评价关键技术要点解析·····盖荣银, 赵同新, 姚劲挺, 黄涛宏, 谢沐风*
Analysis of Key Evaluation Points for Consistency Evaluation of Generic Drug Dosage Forms for Injection·····GAI R Y, ZHAO T X, YAO J T, HUANG T H, XIE M F*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.015

229 FDA-EU 药品检查互认协议的推出对我国制药企业的影响·····范琳琳, 梁毅*
Implementation of FDA-EU Mutual Recognition Agreement for the Impact of Pharmaceutical Enterprises in China·····FAN L L, LIANG Y*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.016

233 欧盟药品上市许可持有人制度下药品共用生产设施风险管理研究及对我国的借鉴·····汤涵, 魏靖哲, 蒋蓉*
Research on Europe Risk Management of Drug Shared Facility under Marketing Authorization Holder Institution and Its Enlightenment·····ANG H, WEI J Z, JIANG R*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.017

237 药械产品存放现场温湿度动态实时监控系统的的设计·····田建军, 王亮, 申月波, 焦雄飞, 韩凤田
Design of Field Storage Temperature and Humidity Dynamic Real-time Monitor and Control System for Medical Products·····TIAN J J, WANG L, SHEN Y B, JIAO X F, HAN F T
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.018

· 其他 ·

广告索引(215)

《中国医药工业杂志》征订(240)

中国医药工业杂志

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

(月刊, 1970年11月创刊)

2019年第50卷 第2期 2月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.50 No.2 February 10, 2019

©All Rights Reserved

主管	上海医药工业研究院	Director	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry
主办	上海医药工业研究院 中国药学会 中国化学制药工业协会	Sponsor	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Chinese Pharmaceutical Association China Pharmaceutical Industry Association
协办	浙江海正集团有限公司 上海数图健康医药科技有限公司 山东罗欣药业集团股份有限公司 楚天科技股份有限公司 鲁南制药集团股份有限公司 广东东阳光药业有限公司	Assist Sponsor	Zhejiang Hisun Group Co., Ltd. China Pharmadl (Shanghai) Co., Ltd. Shandong Luoxin Pharmaceutical Group Stock Co., Ltd. Truking Technology Limited Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd. Sunshine Lake Pharma Co., Ltd., HEC Pharma Group
总编辑	周伟澄	Managing Editor	ZHOU Weicheng
副总编辑	黄志红, 刘玲玲	Associate Managing Editor	HUANG Zhihong, LIU Lingling
责任编辑	王 盈	Executive Editor	WANG Ying
编辑出版	《中国医药工业杂志》编辑部	Editor by	Editorial Board of <i>Chinese Journal of Pharmaceuticals</i>
编辑部地址	上海市北京西路1320号(200040)	Address for Foreign Subscriber	1320 Beijing Road (W), Shanghai 200040, China
电话	021-62793151	Tel	0 086-21-62793151
传真	021-62473200	Fax	0 086-21-62473200
电子邮件	cjph@pharmadl.com	E-mail	cjph@pharmadl.com
网址	www.cjph.com.cn www.pharmadl.com	Web Site	http://www.cjph.com.cn http://www.pharmadl.com
广告发行联系			
电话	021-62474272	Tel	021-62474272
传真	021-62473200	Fax	021-62473200
电子邮件	taoxh@pharmadl.com ouyy@pharmadl.com	E-mail	taoxh@pharmadl.com ouyy@pharmadl.com
印刷	上海欧阳印刷厂有限公司	Printed by	Shanghai Ouyang Printing Co., Ltd.
发行范围	公开发行		
国内发行	上海市报刊发行局	Domestic Distributed by	Local Post Office
国外发行	中国国际图书贸易集团有限公司 (北京399信箱, 100044)	Abroad Distributed by	China International Book Trading Corporation (P.O.Box 399, Beijing 100044, China)
国内订阅	全国各地邮政局		

* 通信联系人: 如为第一作者则不加“*”号。征稿简则刊登于当年第1期 *To whom correspondence should be addressed

[期刊基本参数] CN 31-1243/R *1970*m*A4*102*zh*P*20.00* *18*2019-02

2019年版权归《中国医药工业杂志》编辑部所有, 除非特别声明, 本刊刊出的所有文章不代表本刊编委会的观点。

ISSN 1001-8255

国内邮发代号 4-205

CN 31-1243/R

国外邮发代号 M6070

CODEN: ZYGZEA

国内定价: 每册 20.00 元



微信号: cjph-cjph



微博: weibo.com/cjph

《中国医药工业杂志》第十五届编辑委员会

EDITORIAL BOARD OF 《CHINESE JOURNAL OF PHARMACEUTICALS》

(以姓名拼音为序)

名誉主编 (HONORARY EDITOR-IN-CHIEF)

桑国卫* (SANG Guowei)

主任编委 (EDITOR-IN-CHIEF)

陈芬儿* (CHEN Fener)

顾问 (CONSULTANT)

白 骅 (BAI Hua)

陈凯先* (CHEN Kaixian)

丁 健* (DING Jian)

侯惠民* (HOU Huimin)

蒋建东 (JIANG Jiandong)

孔德云 (KONG Deyun)

李绍顺 (LI Shaoshun)

沈竞康 (SHEN Jingkang)

王广基* (WANG Guangji)

吴晓明 (WU Xiaoming)

杨胜利* (YANG Shengli)

朱宝泉 (ZHU Baoquan)

副主任编委 (ASSOCIATE EDITOR-IN-CHIEF) (△常务副主任编委)

陈 兵 (CHEN Bing)

陈代杰[△] (CHEN Daijie)

陈桂良 (CHEN Guiliang)

胡文浩 (HU Wenhao)

李明华 (LI Minghua)

林剑秋 (LIN Jianqiu)

潘广成 (PAN Guangcheng)

唐 岳 (TANG Yue)

王 浩[△] (WANG Hao)

王军志 (WANG Junzhi)

魏宝康 (WEI Baokang)

杨 超 (YANG Chao)

张贵民 (ZHANG Guimin)

张 霁 (ZHANG Ji)

张万斌 (ZHANG Wanbin)

张绪穆 (ZHANG Xumu)

周 斌 (ZHOU Bin)

周伟澄[△] (ZHOU Weicheng)

朱建伟 (ZHU Jianwei)

编委 (MEMBER OF THE EDITORIAL BOARD)

蔡正艳 (CAI Zhengyan)

陈少欣 (CHEN Shaoxin)

程卯生 (CHENG Maosheng)

邓卫平 (DENG Weiping)

丁锦希 (DING Jinxi)

董 琳 (DONG Lin)

范代娣 (FAN Daidi)

方 浩 (FANG Hao)

冯 军 (FENG Jun)

傅 磊 (FU Lei)

甘 勇 (GAN Yong)

干荣富 (GAN Rongfu)

古双喜 (GU Shuangxi)

郭 文 (GUO Wen)

何 军 (HE Jun)

何 菱 (HE Ling)

何严萍 (HE Yanping)

胡海峰 (HU Haifeng)

胡又佳 (HU Youjia)

黄则度 (HUANG Zedu)

黄志红 (HUANG Zhihong)

金 拓 (JIN Tuo)

李范珠 (LI Fanzhu)

李建其 (LI Jianqi)

李三鸣 (LI Sanming)

刘东飞 (LIU Dongfei)

刘玲玲 (LIU Lingling)

刘新泳 (LIU Xinyong)

刘 忠 (LIU Zhong)

柳 红 (LIU Hong)

龙亚秋 (LONG Yaqiu)

卢 懿 (LU Yi)

陆伟根 (LU Weigen)

陆伟跃 (LU Weiyue)

罗国强 (LUO Guoqiang)

罗一斌 (LUO Yibin)

吕 扬 (LÜ Yang)

马 璟 (MA Jing)

潘红娟 (PAN Hongjuan)

潘卫三 (PAN Weisan)

朴虎日 (PIAO Huri)

邵 蓉 (SHAO Rong)

沈 琦 (SHEN Qi)

宋秋玲 (SONG Qiuling)

苏为科 (SU Weike)

孙会敏 (SUN Huimin)

孙小强 (SUN Xiaoqiang)

孙 逊 (SUN Xun)

汤 磊 (TANG Lei)

陶 涛 (TAO Tao)

涂家生 (TU Jiasheng)

涂 涛 (TU Tao)

屠永锐 (TU Yongrui)

王建新 (WANG Jianxin)

王 健 (WANG Jian)

王 旻 (WANG Min)

王全瑞 (WANG Quanrui)

王 彦 (WANG Yan)

王玉成 (WANG Yucheng)

吴传斌 (WU Chuanbin)

吴 彤 (WU Tong)

吴 伟 (WU Wei)

吴 勇 (WU Yong)

吴勇琪 (WU Yongqi)

杨立荣 (YANG Lirong)

杨 明 (YANG Ming)

杨苏蓓 (YANG Subei)

杨玉社 (YANG Yushe)

殷 明 (YIN Ming)

尤启冬 (YOU Qidong)

张福利 (ZHANG Fuli)

张启明 (ZHANG Qiming)

张庆伟 (ZHANG Qingwei)

张庆文 (ZHANG Qingwen)

张卫东 (ZHANG Weidong)

张英俊 (ZHANG Yingjun)

张志荣 (ZHANG Zhirong)

赵临襄 (ZHAO Linxiang)

赵文杰 (ZHAO Wenjie)

郑高伟 (ZHENG Gaowei)

郑起平 (ZHENG Qiping)

钟大放 (ZHONG Dafang)

钟为慧 (ZHONG Weihui)

周虎臣 (ZHOU Huchen)

周建平 (ZHOU Jianping)

周一萌 (ZHOU Yimeng)

朱建英 (ZHU Jianying)

朱雪焱 (ZHU Xueyan)

*院士

《中国医药工业杂志》编辑部成员 (EDITORIAL STAFF)

总编辑 (Managing Editor): 周伟澄 (ZHOU Weicheng)

副总编辑 (Associate Managing Editor): 黄志红 (HUANG Zhihong), 刘玲玲 (LIU Lingling)

责任编辑 (Editor): 刘玲玲 (LIU Lingling) (兼), 王 盈 (WANG Ying), 郭琳琳 (GUO Linlin), 马建芳 (MA Jianfang)

美术编辑 (Art Editor): 沈建成 (SHEN Jiancheng), 陆燕玲 (LU Yanling), 钱苗苗 (QIAN Miaomiao)

编辑助理 (Editorial Assistant): 韦旭华 (WEI Xuhua)

广告、发行负责 (Advertisement Manager): 刘敬岩 (LIU Jingyan), 金 雷 (JIN Lei), 欧阳怡 (OUYANG Yi)

普罗雌烯乳膏流变学性质质量控制方法的建立

吴晓鸾¹, 马建芳², 任飞亮¹, 凌霞¹, 王林波^{1*}

(1. 上海市食品药品检验所, 上海 200131; 2. 中国医药工业信息中心, 上海 200040)

摘要: 采用流变仪, 通过稳态剪切与振荡剪切 2 种流变测量模式对普罗雌烯乳膏的流变学性质进行研究和比较。结果, 普罗雌烯乳膏为剪切变稀型非牛顿流体, 有一定的屈服应力和较强的触变性, 无法用常规的稳态剪切方式准确地测定出其流变学参数。本试验在振荡剪切模式下, 建立了普罗雌烯乳膏流变学质量的控制方法: 测定温度 25 °C, 剪切应变 1%, 振荡频率 1 Hz, 普罗雌烯乳膏的复数黏度应为 70 ~ 90 Pa·s。该方法简单、准确、可操作性强、重现性好, 可解决乳膏稳态流变学参数无法准确测定的难题, 同时为触变性流体制剂的流变学质量控制提供了参考。

关键词: 普罗雌烯乳膏; 稳态剪切; 振荡剪切; 触变性; 流变学性质; 复数黏度

中图分类号: R944.9 文献标志码: A 文章编号: 1001-8255(2019)02-0220-06

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.014

Establishment of Quality Control Method for Rheological Properties of Promestriene Cream

WU Xiaoluan¹, MA Jianfang², REN Feiliang¹, LING Xia¹, WANG Linbo^{1*}

(1. Shanghai Institute for Food and Drug Control, Shanghai 200131; 2. China National Pharmaceutical Center, Shanghai 200040)

ABSTRACT: The rheological properties of promestriene cream were studied through steady shear mode and oscillatory shear mode by rheometer. The results showed that the promestriene cream was non-Newtonian fluid with shear thinning, certain yield stress and strong thixotropy. The viscosity of fluid with strong thixotropy decreased obviously over time, so the steady shear mode could not be used to determine the rheological parameters. Finally, the rheological quality control method for the promestriene cream in oscillatory shear mode was established. The complex viscosity of promestriene cream in the oscillatory shear mode should be in the range of 70-90 Pa·s at 25 °C with 1% of shear strain and 1 Hz of oscillation frequency. The method is simple, accurate, feasible and reproducible. This work not only establishes the rheological quality control method for the promestriene cream, but also provides a new strategy for the rheological study of thixotropic fluid preparations.

Key Words: promestriene cream; steady shear; oscillatory shear; thixotropy; rheological property; complex viscosity

流变学是一门研究在外力作用下物体发生变形的学科, 其研究的主要对象是流体的流动性质、半固体的黏弹性以及固体的受力变形等。而在药学领

域, 很多剂型(尤其是外用的软膏、乳膏、凝胶及口服混悬液等)的流变学性质的优劣对其使用的舒适性、有效性和安全性有着十分重要的影响^[1-2]。乳膏剂作为传统的外用剂型, 具有制备简单、使用方便、不良反应小等优点。作为半固体制剂, 乳膏剂在生产、罐装、运输及使用, 均会受到不同的外力作用, 因此有必要研究外力对其产生的形变的影响。乳膏剂的流变学参数控制也是其质控标准中不可缺少的部分。

用流变仪测定药物黏度的方法已被中国药典

收稿日期: 2018-04-28

作者简介: 吴晓鸾(1981—), 女, 主管药师, 从事原料药及药物制剂的质量控制。

Tel: 021-58333155

E-mail: 13472642069@163.com

通信联系人: 王林波(1976—), 男, 副主任药师, 从事化学药物质量控制研究。

Tel: 021-58333209

E-mail: wanglinbosifdc@163.com

2015年版(ChP 2015)四部收载, 这为研究乳膏剂的流变学性质、建立质量控制方法, 从而从本质上提高我国乳膏剂的制剂水平起到了极大的促进作用。本研究以普罗雌烯(promestriene, **1**)乳膏为例介绍相关的流变学研究工作。**1**乳膏是法国Laboratoires Chemineau制药有限公司生产的治疗外阴、前庭部及阴道环部萎缩性病变的外用制剂。该药物的进口药品注册标准中规定, 使用Brookfield RVDV-III型旋转黏度计测定样品的表观黏度。试验显示, 本品在受到稳态连续剪切作用时表观黏度会随时间增加而显著减小, 所得结果的RSD较大, 无法保证测定结果的准确性。因此本试验选用马尔文流变仪测定该乳膏的流变学性质, 建立了简单、准确、合理的流变学质量控制方法, 同时验证了该方法的重复性、可靠性与准确性。

1 仪器与试剂

Kinexus Pro⁺型流变仪(英国Malvern公司), 具有以下测量模具: ①锥板式测量系统: CP4/40型转子(直径40 mm, 锥角4°)、CP1/60型转子(直径60 mm, 锥角1°)、PU20型转子(直径20 mm, 无锥角)、PU40型转子(直径40 mm, 无锥角); ②同轴圆筒式测量系统: C25型转子(外桶直径27 mm, 内桶直径25 mm)。

1乳膏(法国Laboratoires Chemineau制药有限公司, 规格1 g: 0.01 g, 每支15 g, 批号6H753、5H760与5H761), 其中批号6H753的样品用于方法建立与验证。

2 方法与结果

2.1 稳态剪切流变学研究

2.1.1 流变曲线

取本品约2 ml, 置流变仪的锥板式测量系统模具上, 用CP4/40型转子。测量温度设为25℃, 剪切速率为0.1~50 s⁻¹, 测定样品的动力黏度, 同法测定3次, 记录动力黏度-剪切速率曲线, 结果见图1。用幂律方程 $\tau=K\cdot\gamma^n$ (式中, K 为流体的黏度系数, K 值越大, 表明该流体越黏稠; τ 为剪切应力, γ 为剪切速率, n 为流动指数)对其流变曲线进行拟合, 测定结果为 $K=50.4$ (RSD为31.9%), $n=0.0623$ (RSD为62.5%), $r=0.836$ (RSD为3.5%)。当 $n=1$ 时, 为牛顿流体; $n<1$ 时, 为剪切变稀的非

牛顿流体, 即假塑性流体; 当 $n>1$ 时, 为剪切变稠的非牛顿流体, 又称胀塑性流体^[3-4]。由图1可知, 本品的动力黏度随剪切速率的增大迅速减小, 可判断该乳膏属于剪切变稀的假塑性非牛顿流体。但3次测定结果的数值差异较大, 且回归相关系数 r 远小于1, 故本品的流变学行为与性质不宜简单地通过稳态剪切的流变曲线来进行判断。

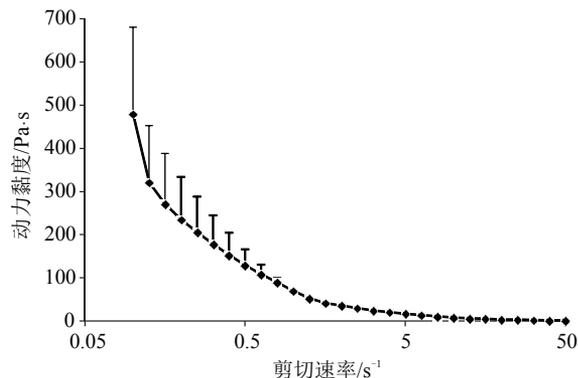


图1 **1**乳膏的动力黏度-剪切速率曲线($n=3$)

Fig.1 Dynamic Viscosity Curve of **1** Cream at Different Shear Rates ($n=3$)

2.1.2 屈服应力的测定

屈服应力是指流体在剪切应力的作用下发生形变的阈值^[5]。取本品2 ml置流变仪的锥板式测量系统上, 用CP4/40型转子, 温度25℃, 逐渐增加施加于样品的剪切应力值, 测定样品动力黏度的变化情况。同法重复测定3次。根据测定结果, 仪器自动计算得本品的屈服应力值为18.1 Pa, RSD为22.1% ($n=3$), 表明本品为具有一定屈服应力的流体, 即本品在外力小于屈服应力时表现为类固体行为, 而在外力大于屈服应力时则表现出类流体行为。3次测定结果值差异较大, 原因为样品体系内部结构发生了变化, 故使用稳态剪切的方式不能准确测得本品的屈服应力值。

2.1.3 触变性

在恒定的温度下, 如果剪切速率保持不变, 流体的动力黏度会随时间的延长而减小, 或者说流体的流变性受到应力作用时间的制约, 这种流体被称为“触变性流体”。本试验采取3阶段测定法来测

定样品的触变性。取本品 2 ml，置流变仪的锥板式测量系统上，使用 CP4/40 型转子，测量温度为 25 °C，在剪切速率 1 s⁻¹ 的条件下连续剪切 90 s 后，立即将剪切速率增大至 100 s⁻¹ 再连续剪切 90 s；然后将剪切速率迅速恢复至 1 s⁻¹，继续剪切 90 s，记录样品的动力黏度，通过动力黏度的恢复情况来判断样品的触变性大小。同法测定 3 次，结果见图 2。在该方法中，流体的触变性体现在：第一测量阶段中，随着剪切时间的延长，样品的动力黏度在同一剪切速率下下降明显；同时，在第三测量阶段中，随着剪切速率的降低，样品的动力黏度无法立即恢复。结果表明本乳膏具有极强的触变性，剪切操作对于其内部结构具有重大影响。

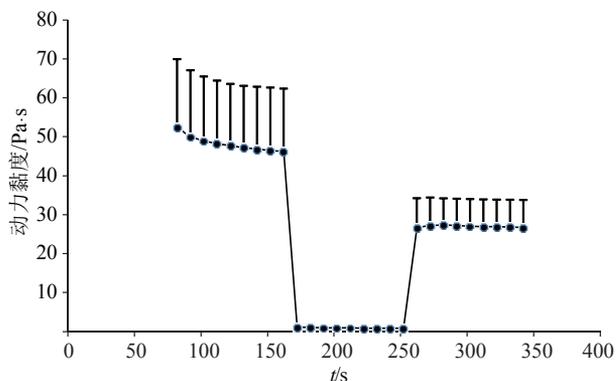


图 2 1 乳膏在三阶段的动力黏度测定曲线 (n=3)
Fig.2 Dynamic Viscosity Curve of 1 Cream at Low, High and Low Shear Rates (n=3)

2.1.4 动力黏度的测定

2.1.4.1 不同剪切速率下测定动力黏度

取本品 2 ml，置流变仪的锥板式测量系统上，用 CP4/40 型转子，测量温度 25 °C，在剪切速率为 2、5、10、20 和 50 s⁻¹ 的条件下分别测定本品的动力黏度。每次连续测定 10 min，每 10 s 记录 1 次动力黏度值，在所得的 60 个数据中取后 55 个进行计算，结果见表 1。

2.1.4.2 不同测量系统测定动力黏度

取本品 2 ml 置流变仪上，测量温度 25 °C，剪切速率 10 s⁻¹，分别采用锥板式测量系统 (CP4/40、CP1/60、PU20 和 PU40 型转子) 及同轴圆筒式测量

表 1 1 乳膏在不同剪切速率条件下动力黏度的测定结果 (n=55)

Tab.1 Dynamic Viscosities of 1 Cream at Different Shear Rates (n=55)

剪切速率/s ⁻¹	动力黏度/Pa·s	RSD/%
2	31.75	3.1
5	14.59	9.1
10	7.49	12.2
20	3.15	16.1
50	1.22	11.0

系统 (C25 型转子) 测定本品的动力黏度。每次连续测定 10 min，每 10 s 记录 1 次动力黏度值，在所得的 60 个数据中取后 55 个进行计算，结果见表 2。

表 2 1 乳膏在不同测量系统中动力黏度的测定结果 (n=55)

Tab.2 Dynamic Viscosities of 1 Cream Determined in Two Systems with Different Rotors (n=55)

转子型号	动力黏度/Pa·s	RSD/%
CP4/40	7.49	12.2
CP1/60	6.73	14.4
PU20	6.66	15.9
PU40	6.69	17.3
C25	7.03	14.5

由表 1 和表 2 可知，在稳态剪切条件下，本品的动力黏度随剪切速率的增大而减小。不管使用哪种测量系统、选用何种剪切速率，样品的动力黏度值均随剪切时间的增加而不断减小，导致测定结果的 RSD 值较大。这一结果进一步说明简单的稳态剪切方法无法准确测得本品在某一剪切速率下的动力黏度值。

2.2 振荡剪切流变学研究

2.2.1 应变扫描

应变扫描是固定扫描频率，观察弹性模量或黏性模量在不同应变条件下的变化情况，其意义在于确定样品的线性黏弹区范围，因为只有在线性黏弹区范围内的测量才能获得样品的特性流变学常数。取本品约 2 ml 置流变仪的锥板式模具上，用 CP4/40 型转子，温度 25 °C，扫描频率 1 Hz，应变范围 0.1%~100%，进行应变扫描，记录弹性模量、黏性模量、复数黏度与应变的变化曲线，结果见图 3。结果表明，当应变处于 0.1%~2% 范围内，弹性模

量和黏性模量均不随剪切应变的改变而显著变化,提示此区域为本品的线性黏弹区。在该范围内,本品的弹性模量大于黏性模量,说明本品在小振幅应变范围内以弹性特征为主;复数黏度大小恒定,提示乳膏性质较为稳定,利于样品的贮存与运输。当应变逐渐增大,乳膏开始发生屈服,内部结构发生变化,弹性模量明显减小,黏性模量的优势逐步体现,复数黏度也急剧减小,这种改变可以使乳膏的生产灌装、涂抹使用较为方便。

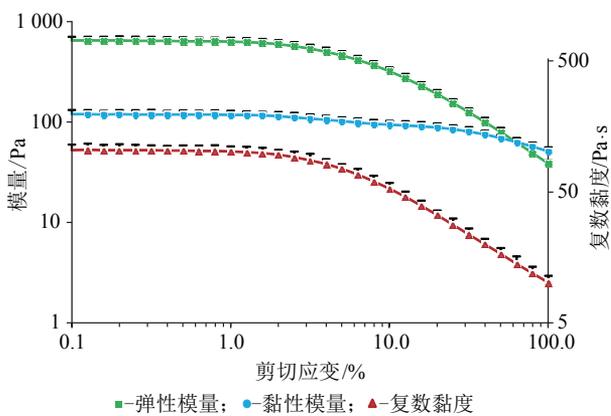


图3 1乳膏的弹性模量、黏性模量及复数黏度-应变曲线 (n=3)

Fig.3 Elastic Modulus, Viscous Modulus and Complex Viscosity Curves of 1 Cream under Different Shear Strains (n=3)

2.2.2 频率扫描

频率扫描是选择在线性黏弹区范围内的某个应变条件下,用不同的振荡频率扫描,观察线性黏弹区范围内弹性模量、黏性模量及复数黏度随着振荡频率变化的情况。取本品约2 ml置流变仪的锥板式模具上,用CP4/40型转子,温度25℃,应变1%,扫描频率0.1~100 Hz,进行频率扫描,记录弹性模量、黏性模量、复数黏度与频率的变化曲线,结果见图4。由图4可知,随着振荡频率的增大,弹性模量和黏性模量均呈上升趋势。在小振幅应变范围内,不管在低频还是高频,弹性模量始终大于黏性模量,说明该乳膏性质稳定,有利于贮存。另外,随着振荡频率的增大,复数黏度呈下降趋势,这与稳态剪切试验中该乳膏剪切变稀的性质相一致。

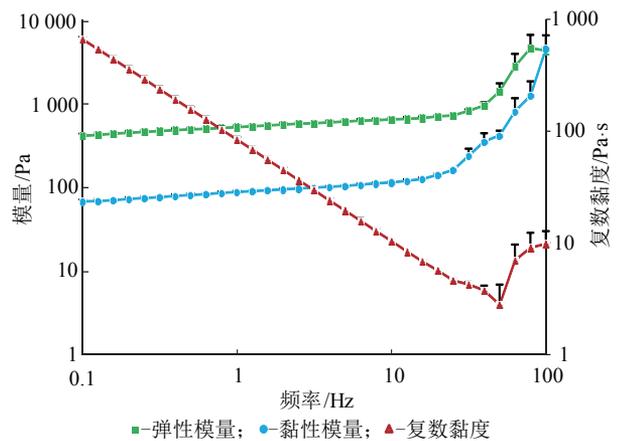


图4 1乳膏的弹性模量、黏性模量及复数黏度-频率曲线 (n=3)

Fig.4 Elastic Modulus, Viscous Modulus and Complex Viscosity Curves of 1 Cream at Different Frequencies (n=3)

2.2.3 温度扫描

温度扫描是选择在线性黏弹区范围内的某个应变条件下固定振荡频率,考察随着试验温度的升高,弹性模量、黏性模量及复数黏度的变化情况。取本品约2 ml置流变仪的锥板式模具上,采用CP4/40型转子,设定应变为1%、振荡频率为1 Hz,以1℃/min的升温速率在15~60℃范围内进行温度扫描,记录弹性模量、黏性模量、复数黏度与温度的变化曲线,结果见图5。结果表明随着温度的上升,弹性模量、黏性模量及复数黏度均整体呈现下降趋势。当温度低于35℃时,三者的数值均较稳定,说明在正常的室温条件下,本品比较稳定。当温度高于35℃时,三者均出现波动,表明本品在温度高于35℃时,性质或结构发生了变化,所以该乳膏的贮存、使用及流变学性质测定时的温度均不宜超过35℃。

2.2.4 不同测量系统测定复数黏度

取本品约2 ml置流变仪上,测量温度25℃,应变1%,振荡频率1 Hz,分别采用锥板式测量系统(CP4/40、CP1/60、PU20和PU40型转子)及同轴圆筒式测量系统(C25型转子)测定本品的复数黏度。每次连续测定10 min,每10 s记录1次复数黏度值,在所得的60个数据中取后55个进行计算,

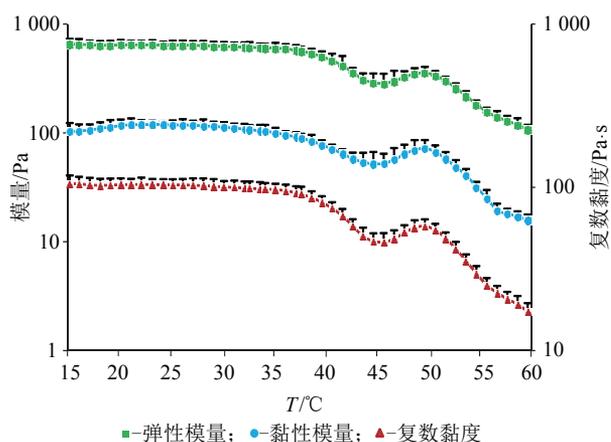


图5 1乳膏的弹性模量、黏性模量及复数黏度-温度曲线 (n=3)

Fig.5 Elastic Modulus, Viscous Modulus and Complex Viscosity Curves of 1 Cream at Different Temperatures (n=3)

结果见表3。结果表明本品在线性黏弹区范围内，固定测定温度、剪切应变及振荡频率时，不管使用何种测量系统及转子，其复数黏度的测定值均不随着时间发生改变，所得结果的RSD满足方法精密度的要求。故用该条件可以准确测得本品的复数黏度值，从而以此流变学参数来对1乳膏的流变学质量进行控制。另外考虑到同轴圆筒式测量系统试验时所需样品量较大，故考虑使用锥板式测量系统作为本品流变学参数的测量系统。

表3 1乳膏在不同测量系统中复数黏度的测定结果 (n=55)

Tab.3 Complex Viscosities of 1 Cream Determined in Two Systems with Different Rotors (n=55)

转子型号	复数黏度/Pa·s	RSD/%
CP4/40	83.26	0.7
CP1/60	82.14	0.7
PU20	84.57	0.8
PU40	82.67	0.9
C25	81.03	1.0

2.3 样品测定

取本品，照黏度测定法(ChP 2015 四部通则0633 第三法)，采用锥板式流变仪，设定温度25℃，剪切应变1%，振荡频率1 Hz，本品的复数黏度应为70~90 Pa·s。结果3批样品的测定结果分别为

(82.9±0.4)、(80.3±0.8)和(81.6±0.7) Pa·s (n=3)。

3 讨论

欧美等国的乳膏剂在处方设计阶段及成品质量控制时均需进行流变学参数的研究与测定，但国内较少在质量研究与质量标准中对乳膏剂流变学参数有具体的规定与要求，即使有，也仅局限于在稳态测量模式下测定样品在单个剪切速率时动力黏度的大小，无法给出详细的试验条件，也未见振荡剪切模式下的黏弹性研究。

本品为具有显著触变性的流体，受到剪切作用时其黏度会随时间增加而减小，在静置状态下，其黏度能非常缓慢地恢复，在外力作用下其固液转变过程往往伴随着强烈的非线性流变行为，很难测得其特性流变学参数。因此传统的连续剪切条件下测定某一剪切速率时的动力黏度已经无法满足此类流体流变学性质的测定要求。对于此种流体，测得它们的线性黏弹区，并在此范围内进行流变学参数测定是较为科学的测定方法。

乳膏作为半固体制剂，黏弹性是它们重要的性质之一。表征材料黏弹性最常用的试验方法就是振荡剪切流动分析。振荡剪切流动分析是对材料施加正弦剪切应变，主要测定流体的弹性模量 G' 、黏性模量 G'' 与复数黏度 η 。弹性模量 G' 表征材料的弹性特征，黏性模量 G'' 则表征材料的黏性特征。复数黏度 η 的定义为 $|\eta| = \sqrt{(G'/\omega)^2 + (G''/\omega)^2}$ ，其中 ω 为角频率。复数黏度是线性黏弹性研究中的重要流变参数，与很多高分子体系稳态剪切的动力黏度具有相关性。复数黏度本身是线性行为，小振幅的振荡剪切流动对流体中的结构仅有微小的扰动，没有强剪切流动对结构造成的破坏，故复数黏度更能从本质上反应流体的流变性质^[6]。

综上所述，对于具有显著触变性的流体制剂，在进行流变学性质研究时不能仅局限于稳态剪切条件下的性质研究，而应着重研究其在非稳态即振荡剪切条件下的流变学性质。本试验虽仅研究制定了1乳膏的流变学质量控制方法，但该方法的建立为研究同类型流体制剂的流变学性质、建立相关的流变学质量控制方法提供了新策略与新思路。

参考文献:

- [1] 吴晓鸾, 马建芳, 聂亮, 等. 夫西地酸滴眼液流变学性质及动力黏度测定方法的研究[J]. 中国药事, 2016, 30(4): 401-405.
- [2] 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.
- [3] 陈燕平, 王林波, 邵泓, 等. 高取代羟丙纤维素动力黏度测定方法的研究[J]. 药物分析杂志, 2011, 31(12): 2252-2255.
- [4] 王林波, 刘蔚, 陈祝康, 等. 维生素A棕榈酸酯凝胶动力黏度测定方法的研究[J]. 药物分析杂志, 2009, 29(11): 1808-1811.
- [5] 陈燕平, 王林波, 邵泓, 等. 甲基纤维素动力黏度测定方法的研究[J]. 中国药学杂志, 2013, 48(5): 385-388.
- [6] 高丽琼, 舒文娟, 高缘, 等. D-最优混料设计优化阿莫罗芬自乳化基质乳膏及乳膏流变学研究[J]. 中南药学, 2010, 8(7): 481-486.