



原位凝胶剂的研究概况

韩胜男¹, 李喜香^{2△}, 闫治攀², 张志瑞²

1 甘肃中医药大学药学院, 甘肃 兰州 730000; 2 甘肃省中医院

[摘要] 从不同类型原位凝胶的制备及质量标准进行概述,指出原位凝胶是一种具有给药方便、靶向性强、良好的药物缓控释性能等优点的新型给药方式,但基质的刺激性和毒性还未十分明确,其制备方法及质量控制缺乏严格、统一的标准,制备工艺多样化,质量不可控,所以国内外应加大研究力度,尽快达成原位凝胶质量标准共识,以期更多的原位凝胶剂能够成功研发上市并让广大患者受益。

[关键词] 原位凝胶; 制备工艺; 质量标准; 综述

[中图分类号] R944 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2021)01-0153-05

Research Overview of In-situ Gel

HAN Shengnan¹, LI Xixiang^{2△}, YAN Zhipan², ZHANG Zhirui²

1 School of Pharmacy, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China;

2 Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine

Abstract In-situ gel is a new drug delivery method with the advantages of convenient delivery, strong targeting, good sustained and controlled drug release through surveying the preparations and quality standard of different types of in-situ gels. However, the irritation and toxicity of matrix were not clear, its preparation method and quality control lacked strict and unified standards, the preparation technology was diverse, the quality was uncontrollable, therefore, more efforts should be made at home and abroad to reach a consensus on the quality standard of in-situ gel as soon as possible, in the hope of making more successful researches, development of the product and benefiting from most of patients.

Keywords in-situ gel; preparation technology; quality standard; review

原位凝胶是一种新型给药系统,其与用药部位接触前呈液态,与用药部位接触后立即发生相转变,由液态转化成半固体状。其区别于亲水凝胶,由传统凝胶剂开发而来。具有生物相容性好、用药部位滞留时间长、良好的药物缓控释性、制备工艺简单、给药方便等特点。原位凝胶剂不仅可用于皮肤给药,还可用于眼部、鼻腔、口腔、阴道、直肠、肌肉给药等^[1]。

1 原位凝胶制备工艺

高分子材料基质与周围环境(温度、pH、离子强度)发生反应后,利用基质在生理条件下(pH7.4、温度36℃,Na⁺、K⁺、Ca²⁺等离子)发生扩散状态或结构的可逆反应,完成液体与半固体间的相互转变^[2]。按胶凝原理分类,原位凝胶可分为3种,温度敏感型、离子敏感型及pH敏感型。

1.1 温度敏感型 药物的释放与温度变化相关,低临界溶解温度(lower critical solution temperature, LCST)是临界点,周围温度低于该临界

温度呈液态,高于则呈半固体状态。即原先呈现液态(20~25℃),接触体液(35~37℃)时发生转变。有眼用、腔道用、牙周用等,体内外均适用,是目前研究最多的一种原位凝胶,常见的有泊洛沙姆、壳聚糖、聚N-异丙基丙烯酰胺等基质材料^[3]。

1.1.1 泊洛沙姆 一种以聚氧乙烯(polyoxyethylene, PEO)和聚氧丙烯(polypropylene oxide, PPO)交替连接而成的非离子型高分子聚合物。很多因素会影响泊洛沙姆分子的胶凝性质,决定性因素是其分子中PPO(亲油基)、PEO(亲水基)的相对比例,通过调节两种嵌段的比例,可以有效改变相关的胶凝性质参数,获得性能更佳的原位凝胶基质材料。如P407和P188,后缀数字表明泊洛沙姆的平均分子质量和分子中PEO嵌段所占的比例^[4]。黄平情等^[5]以泊洛沙姆407和188为基质,附加剂选择透明质酸钠和羧甲基纤维素钠,制备原位凝胶滴眼剂。以基质和附加剂用量为考察因素,以外观、黏度为考察指标,应用星点设计-效应

面法优化处方,结果20.81%泊洛沙姆407、3.46%泊洛沙姆188、0.02%透明质酸钠、0.10%羧甲基纤维素钠为最佳处方。药效学实验表明原位凝胶制剂滴眼给药后,在家兔眼表滞留时间为25 min左右,为普通滴眼剂的5倍。RENCBER等^[6]研究开发克霉唑(clotrimazole, CLO)黏膜粘附原位凝胶制剂,治疗阴道念珠菌病,以泊洛沙姆407和188的混合物为基质,考察因素为泊洛沙姆和羟丙基甲基纤维素的浓度,凝胶制备完后,测定胶凝温度/时间,黏度,机械,黏膜粘附性,铺展性和流变性质,体外释放行为和抗晕染活性等指标,结果发现用20%PLX 407,10%PLX 188和0.5%HPMC制备的凝胶适合于阴道给予CLO,且具有合适的凝胶特性,在阴道保留良好。

1.1.2 壳聚糖 壳聚糖是制备水溶性凝胶的首选材料。其分子内存在大量氨基,故只溶解在无甲酸或浓无机酸等酸性溶液中。壳聚糖水溶液具有温敏凝胶的特性,根据壳聚糖分子的组成特性,其在凝胶过程中可发生解离,所以氢键和水之间的相互作用必须严格控制,才能保证其发生预期的温敏胶凝特性^[4]。陈奋等^[7]制备温度敏感型原位凝胶-平阳霉素壳聚糖,以壳聚糖、甘油磷酸钠质量分数、水浴振荡速度、载药量为因素,体外释放为考察指标制备原位凝胶,结果在10%甘油磷酸钠、2%壳聚糖条件下载药量达到20 mg/10 mL,证明该条件为最佳条件,流变学结果显示,药物释放疗程达10天以上,总共释药量达85%。平阳霉素原位凝胶体外结果显示具有缓释效果且可作栓塞用。姜琼^[8]研究作为伤口敷料用的壳聚糖制备工艺,以原料和附加剂浓度为因素,胶凝化时间、皮肤粘附性能和溶解性能为考察指标,最后选择了浓度为10%的聚乙二醇原酸酯活性酯与浓度为3%的羧甲基壳聚糖,参数为2:8,并进行了动物实验,凝胶各项指标符合要求且疗效好。

1.1.3 聚N-异丙基丙烯酸酰胺 聚N-异丙基丙烯酸酰胺是一种不可生物降解的水溶性分子,在水中的LCST约为32℃。吴瑕等^[9]制备嵌段聚合物聚(N-异丙基丙烯酸酰胺),用原子转移自由基聚合(atom transfer radical polymerization, ATRP)制备。聚合物在温度高于LCST(36℃)和pH=7.4的水溶液中可形成球状胶束,特点是对温度敏感。动态光散射(dynamic light scattering, DLS)结果表明聚合物胶束能有效负载阿霉素(doxoru-

bicin, DOX),药物缓慢释放长达72 h,在药物释放领域具有潜在应用。郭栋梁^[10]制备N-异丙基丙烯酸酰胺凝胶体系,基质选用N-异丙基丙烯酸酰胺、高岭土和丙烯酸,相变温度及灵敏度取决于亲水和疏水基团的比例。实验结果显示,在水浴60℃条件下,N-异丙基丙烯酸酰胺0.4 g,高岭土6 g时凝胶性能最好且吸水率明显高于其他条件下制备的凝胶。

1.2 离子敏感型 胶凝化来源于水溶液,与一定浓度的一价或二价金属阳离子(人泪液、鼻液中有 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 等离子)相遇,形成的是半固体凝胶。大家熟知的高分子材料有海藻酸钠、结冷胶等^[11]。

1.2.1 海藻酸钠 海藻酸钠是一种阴离子型共聚物,优点是生物相容性好、易于获得、易于胶凝化,而且该材料制备的原位凝胶毒性低、亲水性好,所以对其研究颇多。李维超^[12]研究基质为海藻酸钠利巴韦林离子敏感型原位凝胶,确定考察因素为羟苯乙酯、氯化钠的质量分数,考察指标为药物释放度,结果最优处方为0.3 g羟苯乙酯,8.6 g氯化钠,实验结果表明其能有效提高患者依从性,不仅能提高生物可用度和治疗效果,而且具有较好的缓释作用。王军等^[13]以基质海藻酸钠和增粘剂羟丙基甲基纤维素的浓度为因素,以药效学为指标,完成离子敏感型原位凝胶的制备,药效学实验证明海藻酸钠和羟丙基甲基纤维素分别在1%和2%条件下制备的凝胶效果较传统滴眼液好,可延长缩瞳作用。

1.2.2 结冷胶 结冷胶是一种新型的微生物多糖,近年来,由于结冷胶对阳离子敏感而发生溶液-凝胶转变的特性,在制药领域备受关注。PATHEN等^[14]以结冷胶和羟丙甲纤维素(黏附剂)浓度为考察因素,结果0.4%的结冷胶和0.1%羟丙甲纤维素配方下的原位凝胶能延长盐酸氮卓斯汀在鼻内的停留时间。卓玉娟^[15]采用正交法研制辛芷原位凝胶,考察因素为附加剂浓度,评价指标为欧前胡素的透膜量,优化处方结果为30%丙二醇和5%聚乙二醇,动物实验结果显示慢性鼻炎模型大鼠的症状好转,鼻黏膜无明显刺激性反应。刘粤疆等^[18]制备苦参碱眼用原位凝胶,基质选用结冷胶,海藻酸钠作为增黏剂,采用单因素考察法筛选处方,考察基质浓度、不同温度、离子强度、剪切速率对胶凝的影响,以黏度和胶凝能力为评价指标确定处方,剪切速率增加,黏度下降;离子强度增加,黏度

先升后降,结果1%苦参碱、5%甘露醇、0.2%结冷胶、0.6%海藻酸钠制备的凝胶性能最优,药效学结果显示离子敏感型苦参碱原位凝胶在体内作用时间长,生物可用度高。

1.3 pH敏感型 高分子骨架在人体酸碱pH值发生变化时,从周围环境接受或释放质子,电离作用是发生胶凝的关键,该类型凝胶在释放药物时有缓释效果^[17]。常用的高分子材料为卡波姆。

1.3.1 卡波姆 卡波姆是一种水溶性凝胶基质材料,综合性能良好。卡波姆遇到水时浓度会增加,黏度会随着浓度增加而增加,增加到一定程度会发生胶凝化。周围环境pH值与卡波姆黏度呈正比关系,pH值增大时,黏度增大,因此可通过浓度变化或加碱来调节黏度^[18]。赵玉娜等^[19]研究眼用原位凝胶,卡波姆作为基质,羟丙基甲基纤维素作为增稠剂,考察因素为基质和增稠剂用量,以成品的黏度、胶凝程度等为评价指标,确定其制备工艺。最终卡波姆和HPMC用量分别为3 g/L和10 g/L条件下所制备的凝胶,在非生理条件下呈流动状态,生理条件下能形成在泪液中作用时间长且生物可用度高的高黏度凝胶。宋道等^[20]制备鸭胆子油鼻用原位凝胶时选用的基质是卡波姆934,以黏度为评价指标,采用磁力搅拌法制备,采用半透膜透析法探讨体外释放行为,结果0.5%卡波姆作为基质制得的鼻用凝胶按线性动力学模型释放。

1.4 复合型 两种及以上的制剂结合起来制备的原位凝胶称为复合型原位凝胶,主要有新型的微粒给药系统,如微乳、纳米微粒、包合物、脂质体等,目的是提高药物稳定性和溶解性,减少刺激性,达到缓控释作用等^[21]。薛鸿娇等^[22]优化蒿甲醚口服微乳原位凝胶的处方,以流动性和凝胶特性为指标筛选水相,以溶解度、相容性、制剂稳定性和黏附性为考察指标来确定处方组分,筛选结束后确定蒿甲醚-三乙酸甘油酯-聚氧乙烯蓖麻油-二乙二醇单乙基醚-0.3%结冷胶-0.1%低黏度海藻酸钠(0.5:4.5:5:5:8:5)为最佳处方,蒿甲醚制备成微乳原位凝胶能增加溶解度,且在胃部凝胶性能良好,黏度适宜,能有效延长蒿甲醚的胃滞留时间,适合口服给药。袁玉霞^[23]采用星点法筛选表面活性剂、油相的种类和比例,以粒径大小为指标,复方消痔纳米乳原位凝胶的处方为P407 133 g、P188 18 g时,符合一级释放过程。SWAIN等^[25]研究治疗牙周炎的盐酸莫西沙星的药物原位

凝胶的制备工艺。使用温度敏感(泊洛沙姆407),离子敏感(结冷胶)和pH敏感(卡波姆934)聚合物制备药物制剂。以基质的浓度为考察因素,以外观、pH、可注射性、药物含量、澄清度、体外胶凝能力为考察指标。结冷胶的聚合物溶液采用热法制备,泊洛沙姆407的聚合物溶液采用冷法制备,结果含有19.072%w/v泊洛沙姆407和0.245%w/v结冷胶的制剂治疗牙周炎效果好。

2 原位凝胶质量标准

建立原位凝胶质量标准能够保证该新型制剂的稳定性和安全性。原位凝胶的质量标准除了外观、pH、物理及化学稳定性,还包括药物含量、胶凝温度、体外溶蚀度和体外释放度等。

2.1 药物含量 药物含量是凝胶质量优劣的关键。李希等^[25]建立大川芎鼻用原位凝胶剂的质量标准,为有效控制药品内在质量对方中天麻、川芎进行薄层色谱鉴别,并将制剂中的药效物质基础天麻素和阿魏酸的含量进行高效液相测定,结果含量稳定并符合要求。袁玉霞^[23]对野菊花、丹参进行薄层鉴别并通过高效液相色谱法,对丹参、苦参、野菊花的药效物质基础进行测定,结果药物含量稳定。欧阳伸雨^[26]采用HPLC法测定了凝胶中特比萘芬的含量,成功绘制了含量标准曲线,药物含量稳定性良好,表明制备方法可靠,能控制药物含量,成功制备出复方阴道炎纳米乳原位凝胶。

2.2 胶凝温度 常用的测温度方法有磁力搅拌法、倾斜法、流变学法。刘媛媛^[27]采用的是磁力搅拌法,具体操作:取10 mL西林瓶,放入5 mL待测物,插入温度计,加入磁力搅拌子,西林瓶进行水浴,缓慢升高水浴温度,将西林瓶倾斜90°观察溶液是否流动,当凝胶溶液不流动时,该状态下的温度为胶凝化温度,人眼部生理特征的目标值为32~36℃,结果3批样品的实测值为(3.6±0.3)℃,与预测值33.3℃相似,模型预测性良好。袁佳敏等^[28]采用倾斜法,具体步骤为西林瓶中放入5 mL待测物,用胶塞作西林瓶盖,胶塞中插入精密温度计,开启水浴锅,每升高1℃放入恒温器中恒温10 min,15 s一个间隔45℃倾斜西林瓶,胶凝温度即凝胶呈现半固体状态时温度计的读数。流变学法采用黏度计或流变仪,随着温度升高,黏度值发生变化,当黏度值发生突变时对应的温度即为凝胶温度,该方法准确度较高^[29]。陈倩倩等^[30]采用流变学法测定盐酸布替萘芬的凝胶性质,用稳态剪切和动

态振荡评价其流变特性,结果随着剪切速度的增加,黏度下降,说明触变性较小的假塑性流体具有较好的流变特性。

2.3 胶凝时间 成凝性决定给药剂量的准确性,胶凝时间越短,药物流失越慢,发生突释反应的可能性越小。徐伟娜等^[31]研究温敏型凝胶的胶凝所消耗的时间,试管中放入5 mL凝胶,进行37℃恒温水浴,观察样品状态的变化,记录样品达到胶凝温度所需的时间约为90 s,给药后,在较短时间,发挥其温敏特性成为半固体凝胶状态,凝胶不易溢出体外。汪珊等^[32]测定胶凝时间,在西林瓶中放入凝胶进行37℃水浴,把西林瓶倾斜60°时凝胶不流动即为胶凝,结果胶凝时间为 (1.8 ± 0.2) min,说明该凝胶可注射给药。

2.4 体外溶蚀度和体外释放度 药物的开释速度和时间影响药效进程,运用某些方法熟知药物开释的规律,就可以控制药物释放来达到想要的治疗效果。李燕等^[33]采用无膜溶蚀模型,造体内环境模型来考察凝胶溶蚀,对参黄阴道用温敏原位凝胶释放机制进行研究,药物释放曲线显示药物累积释放量和凝胶的累积溶蚀量成正比,符合零级动力学。赵玉娜等^[19]考察pH敏感型眼用原位凝胶体外释放效果,取2 mL西林瓶,放入氯霉素凝胶1.0 mL,将西林瓶放入溶出杯中,释放介质选用人工泪液,结果体外释放具有良好的缓释性。卢朝成等^[34]研究了泊洛沙姆407和188制备的凝胶的体外溶蚀度和体外释放度特性,结果6 h内累积溶蚀度和释放度分别达到92.11%和95.42%,表明凝胶释放方式为溶蚀,释放过程符合零级动力学特征。江敏等^[35]采用Franz扩散池法评价松果菊苷脂质体体外释放度,释放介质为生理盐水,结果优化后的最佳处方释放结果符合Higuchi方程。

2.5 动物实验 包括药动力学、药效学及生物可用度研究。何文等^[36]研究天麻素鼻用原位凝胶的药动力学参变量,选用大鼠造鼻腔模型,实验组大鼠鼻腔给予天麻素凝胶,对照组注射天麻素注射液,给药完成后处死大鼠并取两组大鼠血液和脑组织,采用HPLC法测定天麻素含量,绘制药时曲线,结果实验组药时曲线下面积显著增加,平均只留时间增加了2倍,生物利用度显著增加,所以天麻素温敏原位凝胶较天麻素注射液能很好地发挥药效。孙思雨^[37]研究盐酸妥沙星眼用凝胶的药效

学,建立家兔结膜和角膜炎模型,家兔给药后观察病原体指标,结果有良好的抗菌效果。徐彦^[38]对复合川芎嗪温敏原位凝胶进行了抗腹腔黏连的相容性和药效学实验,相容性结果显示,小鼠腹腔内无排异反应,表明可腹腔内使用,药效学进行腹腔黏连评分和免疫组化分析,结果低剂量原位凝胶效果最佳。

2.6 局部毒性及刺激性考察 徐玉红等^[39]研究甲硝唑原位凝胶的毒性和刺激性,家兔给药后无明显的局部毒性反应,阴道刺激性实验发现阴道细胞形态无异常发展趋势,无阴道刺激性。闫智慧等^[40]考察天麻素温敏原位凝胶作用于蟾蜍口腔的纤毛毒性,作用于大鼠的鼻黏膜刺激性,结果蟾蜍口腔纤毛运动无显著性差异,大鼠服药期间无打喷嚏现象,证明天麻素温敏原位凝胶安全性高。

3 小结

原位凝胶有很多优点,但距离临床实际应用还有一段距离,一方面是基质的刺激性和毒性还未十分明确,另一方面是其质量标准还未统一,所以国内外应加大研究力度,尽快达成原位凝胶质量标准共识,以期更多的原位凝胶剂能够成功研发上市使广大患者受益。

参考文献

- [1] 谢伟杰,张永萍,徐剑,等. 原位凝胶新型给药系统的现代研究进展[J]. 黔南民族医学学报, 2015, 28(1): 9-13.
- [2] 庞国勋. 中药原位凝胶制剂工艺及药理研究概况[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(11): 1247-1252.
- [3] 丛志新,樊慧敏,吴春芝,等. 原位凝胶剂的研究现状与应用前景[J]. 中南药学, 2018, 16(9): 1185-1190.
- [4] 赵大伟,乔秀丽,马松艳. 原位凝胶基质的应用现状和研究进展[J]. 黑龙江畜牧兽医, 2016(11): 72-75.
- [5] 黄平情,高利利,于颖超,等. 左卡尼汀温敏原位凝胶的制备及质量评价[J]. 药学学报, 2019, 54(6): 1115-1122.
- [6] RENCBER S, KARAVANA S Y, SENYIGIT Z A. Mucoadhesive in situ gel formulation for vaginal delivery of clotrimazole: formulation, preparation, and in vitro/in vivo evaluation[J]. Pharm Dev Technol, 2017, 22(4): 551-561.
- [7] 陈奋,贾连群,秦兴军,等. 平阳霉素壳聚糖温敏原位凝胶的制备及体外评价[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(9): 792-796.
- [8] 姜琼. 新型复合壳聚糖水凝胶伤口敷料的制备及性能评价[D]. 合肥:安徽大学, 2017.
- [9] 吴瑕,刘大军,王琪,等. 温敏性聚(N-异丙基丙烯酸酯)-b-聚(L-谷氨酸)的合成与表征[J]. 长春理工大学学报(自然科学版), 2019, 42(5): 128-133.
- [10] 郭栋梁. 基于N-异丙基丙烯酸酯温敏性凝胶的制备及性能研究[J]. 山东工业技术, 2017(21): 265-266.

- [11] 万美霞,张开莲. 离子敏感型鼻用原位凝胶质量评价研究进展[J]. 泸州医学院学报,2013,36(2):195-197.
- [12] 李维超. 利巴韦林原位凝胶滴眼剂的制备及质量标准研究初探[D]. 天津:天津大学,2013.
- [13] 王军,郭咸希. 离子敏感型毛果芸香碱眼用原位凝胶的制备及其初步药效学考察[J]. 中国现代应用药学,2008,25(4):316-318.
- [14] PATHEN I B, CHUDI WAL V, FAROOQUI I, et al. Formulation design and evaluation of nasal in situ gel as a novel vehicle for azelastine hydrochloride[J]. Int J Drug Deliv, 2013, 5(3):284-290.
- [15] 卓玉娟. 辛芷(复方)离子敏感型鼻用原位凝胶的研制[D]. 重庆:重庆医科大学,2009.
- [16] 刘粤疆. 苦参碱离子敏感型眼用原位凝胶的研究[D]. 成都:成都中医药大学,2010.
- [17] 朱海彦,杨凤霞. pH敏感型原位凝胶的研究进展[J]. 齐鲁药事,2006,25(8):486-488.
- [18] 舒予,李小芳,吴珊,等. 原位凝胶给药系统在中药制剂中的应用研究进展[J]. 成都中医药大学学报,2014,37(3):120-123.
- [19] 赵玉娜,郝秀娟. pH敏感型氯霉素眼用原位凝胶的制备及释放度考察[J]. 西北药学杂志,2018,33(6):793-796.
- [20] 宋逍,段玺,唐志书,等. 鸦胆子油鼻用pH敏感型原位凝胶制备及体外释放行为研究[J]. 辽宁中医药大学学报,2016,18(10):45-47.
- [21] 仇海镇,李娟. 原位凝胶的研究进展及其在药剂学中的应用[J]. 医学信息,2010,23(5):1524-1526.
- [22] 薛鸿娇,唐华争,张琪,等. 蒿甲醚口服微乳原位凝胶的制备与评价[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(9):29-36.
- [23] 袁玉霞. 复方消痔纳米乳原位凝胶的制备及其质量标准研究[D]. 郑州:河南中医学院,2014.
- [24] SWAIN G P, PATEL S, GANDHI J, et al. Development of moxifloxacin hydrochloride loaded in-situ gel for the treatment of periodontitis: in-vitro drug release study and antibacterial activity [J]. J Oral Biol Craniofac Res, 2019, 9(3):190-200.
- [25] 李希,黄嫣,李远辉,等. 大川芎鼻用原位凝胶质量标准研究[J]. 中医药导报,2014,20(2):68-71.
- [26] 欧阳伸雨. 复方阴道炎纳米乳在位凝胶的制备及其药效学研究[D]. 杨陵:西北农林科技大学,2018.
- [27] 刘媛媛. 温敏型眼用葛根素原位凝胶的制备与质量评价[J]. 华西药学杂志,2019,34(3):230-234.
- [28] 袁佳敏,黄星雨,周宇婷,等. 辛萸鼻用温敏原位凝胶的制备[J]. 中成药,2018,40(12):2656-2662.
- [29] 谢兴亮,薛棱芬,凌保东,等. 直肠用温敏凝胶的国内外研究进展[J]. 成都医学院学报,2017,12(1):108-112.
- [30] 陈倩倩,祝美华,刘正平,等. 旋转流变法测定盐酸布替萘芬凝胶的流变特性[J]. 食品与药品,2018,20(6):464-466.
- [31] 徐伟娜,杨清华,王勤,等. 温敏型阴道酸缓冲原位凝胶的制备与质量评价[J]. 生物医学工程研究,2017,36(2):164-167.
- [32] 汪姗,刘宏,宋青,等. 甲磺酸贝加酯温敏原位凝胶的制备及质量评价[J]. 国际药学研究杂志,2014,41(3):374-378.
- [33] 李燕,赵利刚,王春艳,等. 参黄阴道用温敏原位凝胶的制备及质量评价[J]. 中国药师,2015,18(4):655-659.
- [34] 卢朝成,符华林,周涛,等. 促孕原位凝胶灌注液的制备及其体外释放度[J]. 过程工程学报,2014,14(1):139-144.
- [35] 江敏,邓小丽,傅彦妍,等. 松果菊苷脂质体温敏凝胶的制备及体外释放度的考察[J]. 时珍国医国药,2019,30(5):1132-1135.
- [36] 何文,肖苗,郭咸希. 天麻素鼻腔原位凝胶在大鼠体内的药动学及脑靶向性研究[J]. 中国药师,2017,20(1):68-72.
- [37] 孙思雨. 盐酸安妥沙星眼用温度敏感原位凝胶的制备研究[D]. 蚌埠:蚌埠医学院,2013.
- [38] 徐彦. 复合川芎嗪温敏原位凝胶抗腹腔粘连的实验研究[D]. 南京:南京中医药大学,2007.
- [39] 徐玉红,王蔓琳,李东,等. 甲硝唑阴道用原位凝胶的急性毒性及阴道刺激性研究[J]. 中国药业,2009,18(13):6-7.
- [40] 闫智慧,谈弋,肖苗. 天麻素鼻腔温敏原位凝胶的纤毛毒性及鼻黏膜刺激性研究[J]. 中国药师,2017,20(2):253-255.

收稿日期:2020-03-05

作者简介:韩胜男(1994—),女,在读硕士研究生。研究方向:中药制药工艺研究。

△通讯作者:李喜香(1968—),女,硕士学位,主任中医师,硕士研究生导师。研究方向:中药新制剂研发。