

石菖蒲挥发油鼻用温敏型原位凝胶的制备

陈亮¹,杜立霖²,肖雅心¹,李嘉欣^{1*}

(1.贵州中医药大学药学院,贵州 贵阳 550025; 2.贵州中医药大学第一附属医院,贵州 贵阳 550001)

摘要:本研究探究制备石菖蒲挥发油鼻用温敏型原位凝胶工艺。采用正交设计法优化石菖蒲挥发油包合工艺参数,且通过饱和水溶液法对石菖蒲挥发油进行包合处理,并以泊洛沙姆 407(P407)和泊洛沙姆 188(P188)的质量分数为关键考察因素,以相变温度为指标,采用星点设计-效应面法进行二项式拟合。在此基础上,进一步优化石菖蒲挥发油鼻用温敏型原位凝胶的制备工艺,并对其抑制 γ -氨基丁酸转氨酶(γ -aminobutyric acid transaminase, GABA-T)的活性进行评估。结果表明,石菖蒲挥发油的最佳包合工艺参数为挥发油与 β -环糊精(β -CD)的投料比1 mL:5 g, β -CD与H₂O的投料比1 g:35 mL,包合温度30℃。当P407的质量分数为19.13%、P188的质量分数为1.08%时,所制备的原位凝胶相变温度为32℃,具有良好的应用前景。此外,该凝胶对GABA-T表现出剂量依赖性的抑制作用,其半数抑制浓度(IC₅₀)为215.7 μg/mL。本研究建立的石菖蒲挥发油温敏型鼻用原位凝胶制备工艺高效且可行,为石菖蒲挥发油的开发及其在抗神经系统疾病中的应用提供坚实的理论依据和技术支持。

关键词:石菖蒲;星点设计-效应面法;原位凝胶;挥发油

中图分类号:R285 **文献标志码:**A

引用格式:陈亮,杜立霖,肖雅心,等.石菖蒲挥发油鼻用温敏型原位凝胶的制备[J].山东大学学报(理学版),2025,60(9):24-30,40.

Preparation of *Acorus tatarinowii* volatile oil nasal thermosensitive in situ gel

CHEN Liang¹, DU Lilin², XIAO Yaxin¹, LI Jiabin^{1*}

(1. College of Pharmacy, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550025, Guizhou, China; 2. The First Affiliated Hospital, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550001, Guizhou, China)

Abstract: This study successfully prepared a nasal thermosensitive in situ gel of *Acorus tatarinowii* volatile oil. The complexation process parameters of *Acorus tatarinowii* volatile oil were optimized using orthogonal design method. Meanwhile, taking the mass fractions of poloxamer 407 (P407) and poloxamer 188 (P188) as the key factors and phase transition temperature as the index, the binomial fitting was carried out using central composite design-response surface methodology. Based on this, the preparation process of the nasal thermosensitive in situ gel was further optimized, and its inhibitory activity against γ -aminobutyric acid transaminase (GABA-T) was assessed. The results indicated that the optimal inclusion complexation process parameters for *Acorus tatarinowii* volatile oil were as follows: the feeding ratio of volatile oil to β -cyclodextrin (β -CD) was 1 mL:5 g, the feeding ratio of β -CD to H₂O was 1 g:35 mL, and the complexation temperature was 30℃. When the mass fraction of P407 was 19.13% and the mass fraction of P188 was 1.08%, the phase transition temperature of the prepared in situ gel was 32℃, which had a promising application prospect. Moreover, the gel exhibited a dose-dependent inhibitory effect on GABA-T, with an IC₅₀ value of 215.7 μg/mL. The thermosensitive nasal in situ gel preparation process established in this study was efficient and feasible, providing a solid theoretical basis and technical support for the development of *Acorus tatarinowii* volatile oil and its application in the treatment of nervous system diseases.

Key words: *Acorus tatarinowii* Schott; central composite design-response surface methodology; in situ gel; volatile oil

0 引言

石菖蒲(*Acorus tatarinowii* Schott) 具有独特的芳香气味,是一种常用的中药材和香料^[1-2]。在临床上,石菖蒲被广泛应用于治疗癫痫、痰厥、热病神昏、中风失语等神经系统疾病^[3-5]。然而,对于这些疾病的患者而言,发病时口服给药往往存在诸多不便,导致患者的用药依从性较差。血脑屏障的存在也会降低神经系统口服药物的脑内生物利用度,限制药效的发挥。鼻腔给药方式对于癫痫等神经系统疾病患者给药较为方便,药物吸收速度快^[6-7]。因此,开发石菖蒲的鼻腔给药制剂具有十分重要的意义。

石菖蒲挥发油化学性质不稳定,易挥发,需要以 β -环糊精(β -CD)包合后制剂以增加其稳定性。温敏型鼻用原位凝胶经鼻给药后可黏附于鼻黏膜表面,使用方便,患者依从性较好^[8-11]。因此,本研究以温敏材料泊洛沙姆 407(P407)、泊洛沙姆 188(P188)为基质,采用星点设计-效应面法优化处方,制备石菖蒲挥发油 β -环糊精包合物温敏型原位凝胶,并验证其抑制癫痫疾病靶点 γ -氨基丁酸转氨酶(γ -aminobutyric acid transaminase, GABA-T)的活性,为石菖蒲的新型制剂开发提供参考。

1 材料与方法

1.1 药品与试剂

石菖蒲(批号:210702451)购自康美药业股份有限公司;泊洛沙姆(纯度 $\geq 97\%$)购自北京索莱宝科技有限公司; β -环糊精(纯度 $\geq 97\%$)购自阿拉丁试剂有限公司;乙酸乙酯(分析纯)购自天津富宇精细化工有限公司; α -酮戊二酸(生物纯)、GABA(生物纯)购自北京瑞泰生物技术有限公司;石油醚(分析纯)、无水乙醇(分析纯)购自成都金山化学试剂有限公司。

1.2 实验仪器

DF-101S 集热式恒温加热磁力搅拌器(上海秋佐仪器有限公司);AR2140 型电子天平(上海豪斯有限公司);UV-5500 紫外可见分光光度计(上海元析仪器有限公司);SK8200BT 超声清洗仪(上海科导超声仪器有限公司);pHs-2C 型酸度计(上海伟业仪器厂);KNX2110 流变仪(英国 Malvern 公司);FW100 高速万能粉碎机(天津市泰斯特仪器有限公司)。

1.3 实验方法

1.3.1 石菖蒲挥发油 β -环糊精包合物的制备及工艺优化

石菖蒲挥发油采用水蒸气蒸馏法提取,称取石菖蒲适量,加入其9倍体积的蒸馏水浸泡4h,然后加热蒸馏6h,收集石菖蒲挥发油,经无水硫酸钠脱水处理,密闭保存,备用。采用饱和水溶液法制备石菖蒲挥发油包合物^[12],精密称取 β -环糊精2g至具塞锥形瓶内,根据处方比例加入蒸馏水,于90℃水浴锅加热至 β -环糊精完全溶解,置于设定相应包合温度的磁力搅拌器中搅拌。石菖蒲挥发油用无水乙醇(体积比为1:1)稀释后,缓缓滴加到 β -环糊精溶液中,继续搅拌2h后,4℃静置冷藏24h,抽滤,得到的滤饼分别用一定体积的蒸馏水及石油醚洗涤各两次,40℃恒温条件下真空烘干至恒重,即得白色粉末状包合物。

选择石菖蒲挥发油与 β -环糊精的投料比(A)、水与 β -环糊精的投料比(B)、包合温度(C)3个因素为包合物工艺的考察因素,优化石菖蒲挥发油包合工艺,选择 $L_9(3^4)$ 正交实验因素表进行相应试验,因素水平见表1。实际考察3个因素(因素A、因素B、因素C),每个因素设3个水平。第四个因素留作空白。这种设计既利用了正交表的均衡性,又为后续研究预留了空间。实验严格按此设计进行,数据分析将基于正交设计方法展开。

表1 石菖蒲挥发油与 β -CD包合工艺因素水平表
Table 1 *Acorus tatarinowii* Schott and β -CD packaging process factor level table

水平	因素		
	A(挥发油(mL): β -CD(g))	B(β -CD(g):H ₂ O(mL))	C(包合温度/℃)
1	1:2	1:15	30
2	1:3.5	1:25	35
3	1:5	1:35	40

1.3.2 包合物含油量的测定

用一定体积的乙酸乙酯溶解石菖蒲挥发油包合物,稀释至一定质量浓度后测定溶液吸光度,吸收波长为304 nm,根据标准曲线法计算包合物中实际含油量。石菖蒲挥发油利用率=(包合物中实际含油量/投油量×空白回收率)×100%,石菖蒲挥发油包油率=(包合物中实际含油量/包合物量)×100%。

1.3.3 石菖蒲挥发油包合物温敏感原位凝胶的制备及工艺优化

采用冷法制备石菖蒲挥发油温敏感原位凝胶^[13-14]。P407和P188具有毒性低、生物相容性好以及独特的反向可逆热胶凝性质。分别称取处方量的P407和P188,置于50 mL烧杯中,加入5 mL纯化水,在冰水浴中,利用磁力搅拌器搅拌至完全溶解。随后将溶液置于4℃环境中静置24 h,使其充分溶胀,制得空白凝胶基质。称取0.2 g石菖蒲挥发油包合物,加入空白凝胶基质中,在室温下搅拌至均匀混合,最后静置于4℃冰箱中24 h,制得石菖蒲挥发油温敏感原位凝胶。采用文献报道的倒置法测定胶凝温度^[15]。水浴温度从20℃每升温1℃恒温5 min,至全部溶液转变为凝胶。每个样品重复3次,每个样品重复测量3次,取平均值。

采用单因素试验设计,考察不同质量分数的P407和P188对凝胶相变温度的影响。在单因素试验基础上,根据星点设计-效应面法原理,选取P407的质量分数 X ,P188质量分数 Y ,进一步优化石菖蒲挥发油包合物温敏感原位凝胶的制备工艺,星点设计因素水平表见表2。在本实验的星点设计中,五个水平分别为±1、±1.414和0。其中,±1.414为极值水平,用于探索实验空间的边界效应。

表2 星点设计因素水平表
Table 2 Star point design factor level table

因素	水平				
	-1.414	-1	0	1	1.414
$X/\%$	16.00	16.88	19.00	21.12	22.00
$Y/\%$	0	0.29	1.00	1.71	2.00

1.3.4 GABA-T的抑制活性测定

取浓度为 $2.5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的GABA-T溶液30 μL 置于试管中,加入一定体积 α -酮戊二酸(稀释至终浓度为 $2.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$),于37℃水浴温孵10 min,以GABA溶液(终浓度为 $3.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)启动反应,继续温孵30 min。将试管置于冰浴中终止反应。取孵育后的样品溶液,在340 nm处检测烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH)吸光度值,以孵育反应产物NADH的生成量来反映GABA-T的活性大小^[16-17]。

1.4 统计学处理

使用SPSS 26.0软件进行统计分析。正交实验采用单因素方差分析。 $p < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用Origin 2021软件进行数据绘图。

2 结果与分析

2.1 石菖蒲挥发油包合工艺优化结果

石菖蒲挥发油包合工艺的正交设计结果见表3,方差分析见表4。结果表明,因素A($p < 0.05$)对石菖蒲挥发油包合物的制备影响显著,而因素B、C($p > 0.05$)对制备方法影响不显著,综合分析得最佳工艺水平为A3、B3、C1,即挥发油与 β -CD的投料比为1 mL:5 g, β -CD与 H_2O 的投料比为1 g:35 mL,包合温度30℃。在此优化条件基础上进一步进行石菖蒲挥发油包合物温敏感原位凝胶的制备。

表3 石菖蒲挥发油包合工艺正交设计表及结果
Table 3 Orthogonal design table and results of the inclusion process of volatile oil from *Acorus tatarinowii*

组别	因素				包油率/%	挥发油利用率/%	综合得分
	A	B	C	D(空白)			
1	1	1	1	1	9.29	22.77	41.45
2	1	2	2	2	10.14	24.86	45.24
3	1	3	3	3	12.03	29.49	53.67
4	2	1	2	3	9.17	39.34	55.92
5	2	2	3	1	11.29	48.44	68.86

表3(续)

组别	因素				包油率/%	挥发油利用率/%	综合得分
	A	B	C	D(空白)			
6	2	3	1	2	13.16	56.46	80.26
7	3	1	3	2	8.46	51.85	65.44
8	3	2	1	3	10.93	66.99	84.55
9	3	3	2	1	12.83	78.64	99.25
K_1	140.36	162.81	206.25	209.55			
K_2	205.03	198.65	200.41	190.94			
K_3	249.23	233.18	187.97	194.14			
R	36.29	23.46	6.09	6.20			

注:综合评分=30 * 包油率/包油率最大值+70 * 挥发油利用率/挥发油利用率最大值。

表4 正交设计方差分析表

Table 4 Orthogonal design analysis of variance table

变异来源	平方和	自由度	均方	F	p
截距	39 287.403	1	39 287.403	1 190.723	0.001 **
A	1 998.684	2	999.342	30.288	0.032 *
B	825.449	2	412.725	12.509	0.074
C	58.128	2	29.064	0.881	0.532
残差	65.989	2	32.995		

注: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ 。

2.2 石菖蒲挥发油包合物温敏原位凝胶制备工艺的优化结果

2.2.1 P407 和 P188 成分的质量分数对相变温度的影响

图1显示P407质量分数对相变温度的影响,从图中看出,在一定范围内,相变温度 T 与P407质量分数呈负相关。当P407质量分数 $\leq 14\%$ 时,在测试温度范围(20~40℃)内石菖蒲挥发油包合物不形成凝胶。当P407质量分数 $> 22\%$,室温即发生相变,最终将P407的最佳质量分数定为16%~22%。而随着P188质量分数增加, T 增大,且4%的P188时,相变温度高于体温37℃,最终将P188的最佳质量分数定为0%~2%。

2.2.2 星点设计-效应面法优化原位凝胶制备工艺

试验设计在单因素试验基础上,选取P407的质量分数为 X , 范围为16%~22%, P188质量分数为 Y , 范围为0%~2%。根据星点设计-效应面法原理,每个因素5水平,分别为 $\pm 1.414, \pm 1, 0$ 。星点设计结果见表5。

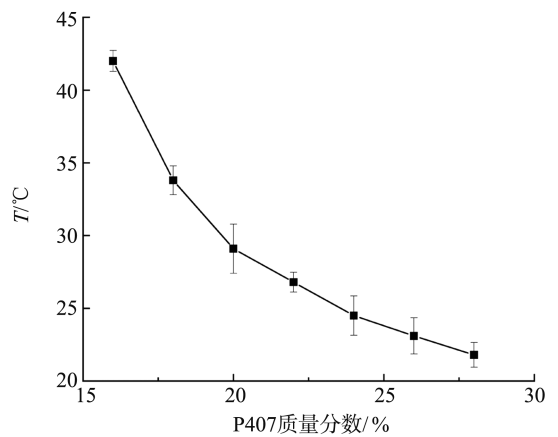


图1 P407质量分数对相变温度的影响
Fig.1 Influence of mass fraction of P407 on the transformation temperature

表5 星点设计安排及效应值表

Table 5 Central composite design arrangement and effect value table

组别	X/%	Y/%	相变温度 T/°C	组别	X/%	Y/%	相变温度 T/°C
1	16.88	1.71	36.0	8	19.00	1.00	31.9
2	16.88	0.29	34.2	9	19.00	1.00	32.1
3	22.00	1.00	26.1	10	21.12	0.29	27.0
4	19.00	1.00	32.6	11	21.12	1.71	28.5
5	19.00	2.00	33.1	12	19.00	0.00	31.0
6	19.00	1.00	32.1	13	19.00	1.00	32.2
7	16.00	1.00	40.2				

采用 Design-Expert13.0 软件,以 X 和 Y 对相变温度进行二元多项式回归。软件拟合的方程为相变温度 $T = 83.53 - 3.61X + 3.49Y - 0.05XY - 0.04X^2 - 0.72Y^2$ ($r = 0.9799, p < 0.0001$)。各项方差分析结果见表6,星点设

计的二维等高线图见图2,三维响应面图见图3。从拟合的方程可知,随着 X 的增大,凝胶的相变温度明显降低,而随着 Y 的增大,凝胶相变温度明显增高。 $p < 0.0001$ 意味着差异极显著。相关系数 $r = 0.9799$ 说明方程相关性良好,该二元多项式方程的拟合度和可信度较高。

表6 星点设计方差分析结果

Table 6 Analysis of variance results of central composite design

变异来源	平方和	自由度	均方	F	p
模型	156.23	5	31.25	33.78	<0.0001
X	149.99	1	149.99	162.14	<0.0001
Y	4.91	1	4.91	5.31	0.05
XY	0.02	1	0.02	0.02	0.88
X^2	0.25	1	0.25	0.28	0.62
Y^2	0.90	1	0.90	0.97	0.36
残差	6.48	7	0.93		
纯误差	0.27	4	0.07		
总差	162.70	12			

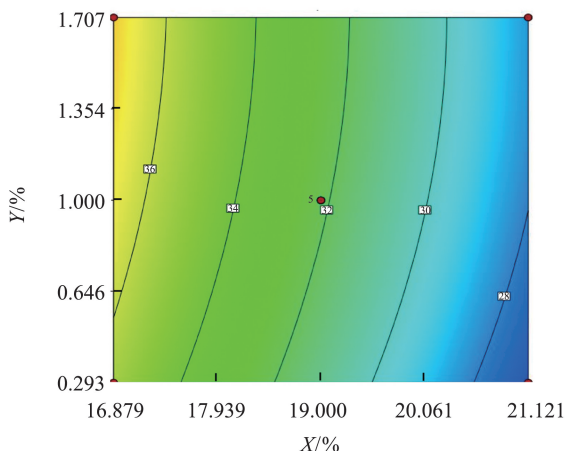


图2 P407和P188用量对相变温度影响的等高线图
Fig.2 Contour plot of P407 and P188 dosages versus transformation temperature

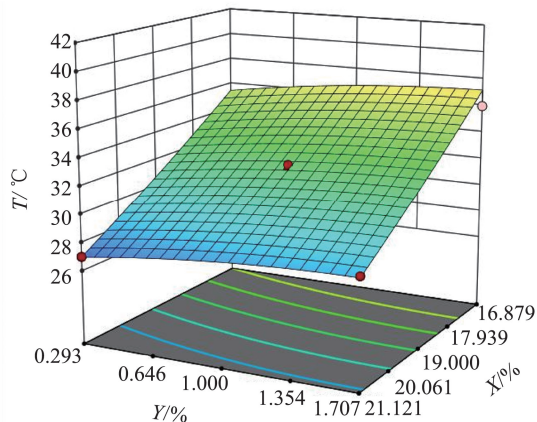


图3 P407和P188用量对相变温度的影响的响应面图
Fig.3 Response surface graph of P407 and P188 dosages versus transformation temperature

2.2.3 验证实验

鼻腔生理温度为 $(33 \pm 1)^\circ\text{C}$,鼻用原位温感凝胶相变温度以 32°C 为宜,由Design-Expert 13.0软件系统生成优选凝胶制备工艺,得到P407为19.13%、P188为1.08%时为最优工艺。并以此条件进行3组平行试验,制备石菖蒲挥发油包合物温敏原位鼻用凝胶,测定其相变温度,测定结果见表7。实验数据表明石菖蒲相变温度实测值与模型预测值接近。

表7 最佳工艺验证结果

Table 7 Best process validation results

单位: $^\circ\text{C}$

样品批次	模型预测值	相变温度实测值	相变温度平均值
1		32.2	
2	32.0	31.9	32.1
3		32.1	

2.2.4 均一性考察

分别取 25°C 及 32°C 下放置14d的石菖蒲挥发油温敏原位凝胶适量,3000 r/min离心15 min,观察是否出现分层现象。结果显示两种条件下离心后均未见明显分层,凝胶外观呈白色、均一。

2.2.5 pH值的测定

测定取 32°C 下石菖蒲挥发油温敏原位凝胶,测量得到该凝胶剂的平均pH值为6.65,较为适宜。

2.2.6 粘度的测定

石菖蒲挥发油温敏原位鼻用凝胶使用旋转流变仪在振荡模式用平板进行温度扫描,扫描频率定值为1 Hz,温度范围 $5 \sim 55^\circ\text{C}$,以 $5^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ 速率恒定升温。测得储能模量(G')、损耗模量(G'')、凝胶黏度 η 随

温度变化的变化趋势。结果如图4所示, G' 、 G'' 、 η 均随温度升高而逐渐升高,凝胶的相变温度为 $32\text{ }^{\circ}\text{C}$,凝胶在相变温度以后, G' 、 G'' 和 η 急剧增长,说明凝胶结构正在形成^[18]。

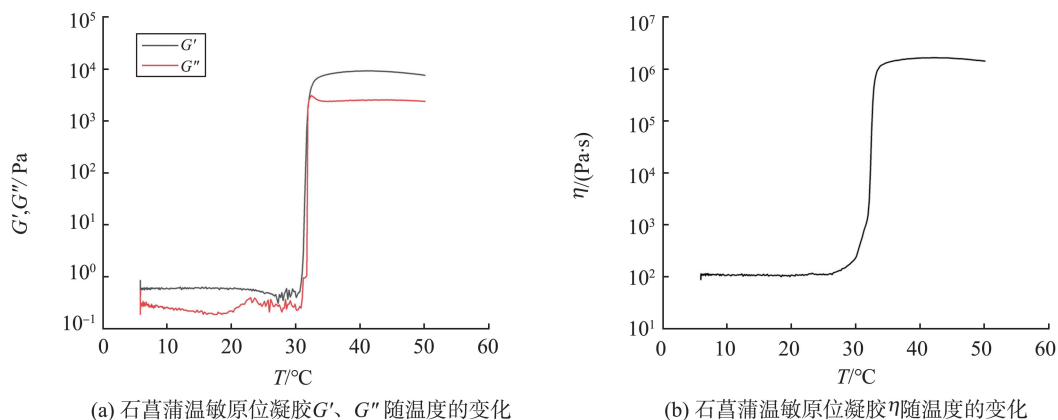


图4 石菖蒲温敏原位凝胶储能模量(G')、损耗模量(G'')、凝胶黏度 η 的随温度的变化曲线
Fig.4 G' , G'' and η curves of *Acorus tatarinowii* thermosensitive in situ gel at different temperatures

2.3 石菖蒲挥发油原位凝胶对 GABA-T 的抑制活性测定

癫痫、抑郁等神经系统类疾病均与脑内 GABA 浓度有关,利用石菖蒲挥发油包合物原位凝胶对 GABA-T 抑制作用来评价其抗癫痫等神经系统类疾病活性具有重要意义^[19-20]。对 GABA-T 的抑制活性测定结果见图5。结果表明石菖蒲凝胶保留了石菖蒲挥发油对 GABA-T 的抑制作用,对 GABA-T 的 IC_{50} 为 $215.7\text{ }\mu\text{g/mL}$,且呈现一定的剂量依赖性。

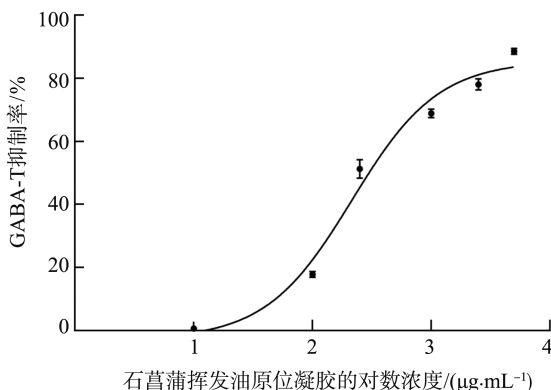


图5 石菖蒲挥发油包合物原位凝胶对 GABA-T 的作用
Fig.5 Effect of in-situ gel of essential oil of *Acorus tatarinowii* on GABA-T

3 结论

本研究旨在优化石菖蒲挥发油温敏型鼻用原位凝胶的制备工艺,通过正交试验得到石菖蒲挥发油 β -环糊精包合物的制备最佳条件,挥发油与 β -CD的投料比为 $1\text{ mL}:5\text{ g}$, β -CD与 H_2O 的投料比为 $1\text{ g}:35\text{ mL}$,包合温度 $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。P407和P188具有毒性低、生物相容性好以及独特的反向可逆热胶凝性质,因此被用为温敏材料。采用星点设计一效应面法以凝胶中P407,P188的质量分数为因素,得到相变温度在 $32\text{ }^{\circ}\text{C}$ 时的最佳处方用量P407为 19.13% 、P188为 1.08% 。按照最优处方制备的石菖蒲凝胶相变温度的实测值与预测值接近,证明建立的回归方程预测性良好。对其均一性、pH值、粘度等制剂学评价结果表明,该制剂符合鼻用凝胶剂的要求。按照最优处方制备的石菖蒲挥发油温敏型鼻用原位凝胶,相变温度适宜,且保留了对癫痫疾病的重要靶点 GABA-T 的抑制活性。为石菖蒲挥发油的开发利用及其抗神经系统疾病的研究提供了理论依据和技术支持。

参考文献:

[1] 陈亮,方成维,蒙吉,等. 石菖蒲治疗阿尔茨海默病的作用机制[J]. 山东大学学报(理学版),2024,59(11):64-73.

- CHEN Liang, FANG Chengwei, MENG Ji, et al. Mechanism of *Acorus tatarinowii* Schott in treating Alzheimer's disease[J]. Journal of Shandong University (Natural Science), 2024, 59(11):64-73.
- [2] 杨双玲, 薛艳芳, 陈华师, 等. 指纹图谱分析石菖蒲及不同炮制品挥发性成分[J]. 江西中医药大学学报, 2024, 36(4):65-71.
- YANG Shuangling, XUE Yanfang, CHEN Huashi, et al. Fingerprint analysis of volatile components in *Acorus Calamus* and different processed products[J]. Journal of Jiangxi University of Chinese Medicine, 2024, 36(4):65-71.
- [3] LEE Y C, KAO S T, CHENG C Y. *Acorus tatarinowii* Schott extract reduces cerebral edema caused by ischemia-reperfusion injury in rats: involvement in regulation of astrocytic NKCC1/AQP4 and JNK/iNOS-mediated signaling [J]. BMC Complementary Medicine and Therapies, 2020, 20(1):374.
- [4] 郭美彤, 赵佳奇, 韩诚, 等. 石菖蒲药效物质基础和作用机制研究进展[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(2):179-184.
- GUO Meitong, ZHAO Jiaqi, HAN Cheng, et al. Study of the substance basis and mechanism of effects of *Acorus tatarinowii* Schott[J]. Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica, 2019, 35(2):179-184.
- [5] 刘春娟, 房彩连, 朱羽, 等. 石菖蒲复方的临床应用研究概况[J]. 食品与药品, 2023, 25(3):256-261.
- LIU Chunjuan, FANG Cailian, ZHU Yu, et al. Research summary of clinical application of *Acorus Tatarinowii* Schott compound[J]. Food and Drug, 2023, 25(3):256-261.
- [6] 谷福根, 樊慧敏, 丛志新, 等. 盐酸多奈哌齐鼻用温敏凝胶剂在大鼠脑组织内的药代动力学及脑靶向性研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(19):3106-3109.
- GU Fugen, FAN Huimin, CONG Zhixin, et al. Study on cerebral pharmacokinetics of donepezil hydrochloride thermo-sensitive nasal gel and its brain targeting in rats[J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2020, 36(19):3106-3109.
- [7] 袁振海, 尚立霞, 况成裕, 等. 温敏型鼻用原位凝胶的研究进展[J]. 食品与药品, 2018, 20(5):386-389.
- YUAN Zhenhai, SHANG Lixia, KUANG Chengyu, et al. Research progress on thermo-responsive *in situ* gel for nasal delivery [J]. Food and Drug, 2018, 20(5):386-389.
- [8] 王雨欣, 常金花, 杨菲, 等. 星点设计-效应面法优化野黄芩苷镁温敏型鼻用原位凝胶的制备[J]. 亚太传统医药, 2022, 18(4):66-71.
- WANG Yuxin, CHANG Jinhua, YANG Fei, et al. Optimization of scutellarin magnesium thermosensitive nasal *in situ* gel by central composite design response surface methodology[J]. Asia-Pacific Traditional Medicine, 2022, 18(4):66-71.
- [9] 张利竣, 吴盈盈, 吴瑾瑾, 等. 灯盏花素温敏型鼻用原位凝胶的体外释放和生物黏附性考察[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(23):2863-2867.
- ZHANG Lijun, WU Yingying, WU Jinjin, et al. Study on *in vitro* release and bioadhesion of breviscapine temperature-sensitive nasal *in situ* gel[J]. Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy, 2020, 37(23):2863-2867.
- [10] 张昆, 熊磊, 程欣, 等. 苍艾油传递体凝胶的制备及其体外释药研究[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(14):1385-1389.
- ZHANG Kun, XIONG Lei, CHENG Xin, et al. Preparation of Cangai oil transfersomes gel and its drug release *in vitro*[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2021, 41(14):1385-1389.
- [11] 王文革, 刘珍珍, 常道潇, 等. 甘草酸水溶液的凝胶化特性[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(16):1724-1727.
- WANG Wenping, LIU Zhenzhen, CHANG Daoxiao, et al. Gelation properties of glycyrrhizin aqueous solution[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2020, 40(16):1724-1727.
- [12] 苏梦, 许汉林, 胡奎, 等. 石菖蒲挥发油 β -环糊精-羟丙基- β -环糊精包合物的制备及稳定性[J]. 湖北中医药大学学报, 2017, 19(3):25-29.
- SU Meng, XU Hanlin, HU Kui, et al. Study on the preparation and stability of beta-CD, HP- β -CD inclusion complex in volatile oil of *acorus tatarinowii*[J]. Journal of Hubei University of Chinese Medicine, 2017, 19(3):25-29.
- [13] YUAN Y, CUI Y, ZHANG L, et al. Thermosensitive and mucoadhesive *in situ* gel based on poloxamer as new carrier for rectal administration of nimesulide[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2012, 430(1/2):114-119.
- [14] 樊慧敏, 丛志新, 谷福根. 盐酸多奈哌齐鼻用温敏原位凝胶的制备及其体外性质评价[J]. 中南药学, 2018, 16(9):1194-1199.
- FAN Huimin, CONG Zhixin, GU Fugen. Preparation and *in vitro* properties of thermosensitive *in situ* nasal gel of donepezil hydrochloride[J]. Central South Pharmacy, 2018, 16(9):1194-1199.
- [15] ADJOBIMEY M, BEHR M A, MENZIES D. Individualized treatment duration in tuberculosis treatment: precision versus simplicity[J]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2021, 204(9):1013-1014.