

尼可地尔鼻用温敏凝胶的处方优化及质量评价

杨蕾^{1,2}, 王猜^{1,2}, 吴春芝², 谷福根^{2*} (1. 内蒙古医科大学药学院, 呼和浩特 010110; 2. 内蒙古医科大学附属医院, 呼和浩特 010050)

摘要:目的 优化尼可地尔(nicorandil, NIC)鼻用温敏凝胶剂(NIC-TNG)处方并对其质量进行评价。方法 首先采用星点设计-效应面法,以胶凝温度和胶凝时间为考察指标,对NIC-TNG空白处方的组成进行优化;然后以离体羊鼻黏膜为实验模型,采用Franz透皮扩散池法筛选药物的最佳促渗剂;其次,考察pH值对药物溶液化学稳定性影响并确定NIC-TNG的适宜pH值;最后制备NIC-TNG并对其胶凝温度、胶凝时间、pH值、药物和防腐剂含量、体外溶蚀率与药物释放率及药物释放度等质量指标进行评价。另外,考察温度对制剂黏度的影响及制剂的膨胀系数和持水能力。结果 NIC-TNG理想处方组成为:25 mg·mL⁻¹ NIC、172.1 mg·mL⁻¹ F127、5.0 mg·mL⁻¹ F68、3.8 mg·mL⁻¹ HPMC、5.0 mg·mL⁻¹ 三氯叔丁醇及适量水。分别测得NIC-TNG的胶凝温度为30.92℃,胶凝时间为40.82 s, pH值为6.42;药物及防腐剂含量分别为标示量的99.18%和98.72%;制剂体外溶蚀率和药物释放率均与时间呈良好线性关系($r \geq 0.9996$);制剂释放度试验表明,NIC-TNG具明显缓释特征。此外,发现温度对制剂的黏度有明显影响,该制剂的持水能力强且膨胀系数小。结论 NIC-TNG优选处方组成合理,制备工艺简单,质量稳定可控,给药方便,且具有明显缓释效果,预期有良好的临床应用前景。

关键词: 尼可地尔;鼻用温敏凝胶;星点设计-效应面法;处方优化;吸收促渗剂;质量评价

doi:10.11669/epj.2024.12.010 中图分类号:R944 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2024)12-1142-09

Formulation Optimization and Quality Evaluation of Nicorandil Thermosensitive Nasal Gel

YANG Lei^{1,2}, WANG Cai^{1,2}, WU Chunzhi², GU Fugen^{2*} (1. School of Pharmacy, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110, China; 2. Affiliated Hospital, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To optimize the formulation of nicorandil thermosensitive nasal gel (NIC-TNG) and further evaluate its quality. **METHODS** With gelling temperature and gelling time as observation indexes, the blank formulation composition of NIC-TNG was first optimized by central composite design-response surface method. Franz transdermal diffusion cell method was then used to screen the ideal permeation enhancer by using *ex vivo* nose mucosa of sheep as test model. The effect of pH on the chemical stability of NIC aqueous solution was investigated to establish the suitable pH of NIC-TNG. Lastly, NIC-TNG was prepared and its main quality items such as the gelation temperature and time, pH, labeled contents of the drug and preservative, cumulative erosion rate, cumulative drug release, and *in vitro* drug release were studied, respectively. Meanwhile, the effect of temperature on the viscosity, expansion coefficient and water holding capacity of NIC-TNG were investigated. **RESULTS** The optimized formulation of NIC-TNG consisted of 25 mg·mL⁻¹ NIC, 172.1 mg·mL⁻¹ F127, 5.0 mg·mL⁻¹ F68, 3.8 mg·mL⁻¹ HPMC, 5.0 mg·mL⁻¹ chlorobutanol and suitable amount of purified water. The gelation temperature and time, pH, labeled content of NIC and preservative were found to be 30.92 °C, 40.82 s, 6.42, 99.18% and 98.72%, respectively. There was a good linear correlation between the *in vitro* cumulative erosion rate, cumulative drug release of NIC-TNG and time ($r \geq 0.9996$). Furthermore, the *in vitro* release of NIC from the nasal gel showed obvious sustained release characteristics. Temperature exhibited obvious effect on the viscosity of the nasal gel. Finally, NIC-TNG showed low expansion coefficient and good water-holding capacity. **CONCLUSION** NIC-TNG will be expected to have good clinical application prospects due to its advantages such as reasonable formulation composition, simple preparation process, stable and controllable quality, convenient use and obvious sustained drug release behavior.

KEY WORDS: nicorandil; thermosensitive nasal gel; central composite design-response surface method; formulation optimization; absorption enhancer; quality evaluation

尼可地尔(nicorandil, NIC)是一种新型硝酸酯类化合物,同时也是一种ATP敏感的钾离子通道开放剂,通过双重作用机制改善心肌缺血,临床可用于预防和治疗各种类型心绞痛,且能显著减少心血管事件发生风险,改善冠心病患者预后^[1-2]。与传统硝

酸脂类抗心绞痛药相比,NIC具有疗效确切、不良反应少、耐受性好等特点,是目前临床抗心肌缺血首选药物之一^[3]。NIC上市剂型有口服片剂与注射剂。口服给药吸收起效缓慢、存在肝首过效应、生物利用度较低,并不适于心绞痛的紧急治疗。而注射给药

作者简介:杨蕾,女,硕士研究生 研究方向:鼻黏膜给药新剂型
化合物及鼻腔给药新剂型 Tel:(0471)3451657

* 通讯作者:谷福根,男,主任药师,硕士生导师 研究方向:环糊精包

属于侵入性给药,会给患者带来一定痛苦,且需专业医护人员协助用药,依从性差。此外,注射给药前需要配药、消毒等操作,易延误心绞痛的治疗。鼻腔给药具有吸收起效快、生物利用度高、使用方便、依从性好等特点,作为快速治疗重要手段,它已成为镇痛药、退热药、癫痫与偏头痛治疗药的理想给药途径而受到临床高度关注,也是目前制剂领域研究的热点之一^[4-6]。此外,NIC 相对分子质量小,给药剂量小,熔点低,油水分配系数适中,这些性质也符合鼻腔给药对药物的基本要求。因此,预期鼻腔给药可能是 NIC 的理想给药途径,但相关研究国内外均未见报道。鉴于上述分析,本实验拟以泊洛沙姆 407 与泊洛沙姆 188 作为温敏凝胶的主要基质材料,采用星点设计-效应面法优化 NIC 鼻用温敏凝胶处方并对其质量进行评价,为今后研发该药物的鼻腔给药新制剂提供重要参考依据。

1 材料

1.1 仪器

LC-20AT 高效液相色谱仪(日本岛津公司); PHS-3C 型 pH 计(上海仪电科学仪器有限公司); AB265-S 型电子分析天平(瑞士梅特勒·托利多公司); TP-6 智能透皮试验仪(天津市鑫洲科技有限公司); KQ5200E 型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司); Arioso UP 900 型超纯水器(韩国 Human 公司); DF-II 集热式磁力加热搅拌器(江苏省金坛市荣华仪器制造有限公司); SY-6D 型片剂四用测定仪(上海黄海药检仪器有限公司); NDJ-9S 数显黏度计(邦西仪器科技有限公司); H1750R 离心机(湖南湘仪实验室仪器开发有限公司)。

1.2 试药

NIC 对照品(上海阿拉丁生化科技股份有限公司,批号:k1710021,纯度:99.0%); 泊洛沙姆 407 (F127)、泊洛沙姆 188 (F68,德国 BASF 公司); 羟丙基甲基纤维素(HPMC,安徽山河药用辅料股份有限公司); 羟丙基- β -环糊精(HP- β -CD,山东新大精细化工有限公司,纯度:99.0%); 磺丁基- β -环糊精(SBE- β -CD,山东新大生物科技有限公司,纯度:99.5%); 二甲基- β -环糊精(DM- β -CD,山东滨洲智源生物科技有限公司,纯度:98.3%); 三氯叔丁醇(国药集团化学试剂有限公司,纯度: $\geq 98.0\%$); 0.9% 氯化钠注射液(石家庄四药有限公司,批号:2204103303); 乙腈,甲醇均为色谱纯;其余试剂均为分析纯,水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 空白温敏凝胶处方的优化

2.1.1 星点设计-效应面法^[7-8] 采用冷溶法制备凝胶,以胶凝温度(T_g , $^{\circ}\text{C}$)和胶凝时间(t_g ,s)为观察指标,温敏凝胶处方中基质材料 F127 (A, $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$), F68 (B, $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$) 及生物黏附剂 HPMC (C, $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$) 的用量为影响因素,采用星点设计-效应面法,设计三因素五水平实验,优化处方组成。因素及其水平设计见表 1,因素组合及实验结果见表 2。

表 1 星点设计-效应面法的因素与水平

Tab. 1 Factors and levels of central composite design-response surface method

| Affecting factor | Level/ $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ | | | | |
|------------------|---|------|-----|-----|-----|
| | -1 | -0.2 | 0 | 0.2 | 1 |
| A | 170 | 182 | 185 | 188 | 200 |
| B | 5 | 7 | 7.5 | 8 | 10 |
| C | 2 | 3.2 | 3.5 | 3.8 | 5 |

表 2 星点设计-效应面法的因素组合和试验结果

Tab. 2 Factors combination of central composite design-response surface method and their test results

| Test No. | Factors combination | | | Observing index | |
|----------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|------------------------|----------------|
| | A/ $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ | B/ $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ | C/ $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ | $T_g/^{\circ}\text{C}$ | t_g/s |
| 1 | 170 | 5 | 2 | 30.9 | 50.44 |
| 2 | 200 | 5 | 2 | 26.6 | 26.26 |
| 3 | 170 | 10 | 2 | 31.2 | 45.43 |
| 4 | 200 | 10 | 2 | 26.3 | 20.86 |
| 5 | 170 | 5 | 5 | 29.8 | 34.89 |
| 6 | 200 | 5 | 5 | 26.5 | 25.58 |
| 7 | 170 | 10 | 5 | 30.2 | 36.42 |
| 8 | 200 | 10 | 5 | 27 | 27.8 |
| 9 | 182 | 7.5 | 3.5 | 28.8 | 32.8 |
| 10 | 188 | 7.5 | 3.5 | 28.2 | 29.5 |
| 11 | 185 | 7 | 3.5 | 28.4 | 31.22 |
| 12 | 185 | 8 | 3.5 | 28.5 | 30.88 |
| 13 | 185 | 7.5 | 3.8 | 28.5 | 30.51 |
| 14 | 185 | 7.5 | 3.5 | 28.4 | 31.59 |
| 15-20 | 185 | 7.5 | 3.5 | 28.6 | 31.05 |

2.1.2 模型拟合 采用 Design-Expert 8.0.6.1 软件,以胶凝温度(T_g)和胶凝时间(t_g)为因变量,F127 (A)、F68 (B) 及 HPMC (C) 的处方用量为自变量,将表 2 中数据采用二次多项式拟合,以方程的拟合优度(r^2)和置信度(P)来评价拟合效果。结果得到胶凝温度的拟合方程为: $T_g = 28.53 - 1.96A + 0.11B - 0.19C - 0.062AB + 0.34AC + 0.11BC + 0.84A^2 - 0.41B^2 - 0.41C^2$, ($r^2 = 0.9959$, $P < 0.0001$)。胶凝时间的拟合方程为: $t_g = 31.05 - 8.33A - 0.83B -$

2.24C + 0.038AB + 3.85AC + 1.77BC + 2.47A² - 0.030B² - 0.030C², ($r^2 = 0.9973, P < 0.0001$)。由 r^2 和 P 值可知,上述数学模型具有高度显著性,拟合效果良好。由上述多元方程式为数学模型绘制胶凝温度与凝胶时间的三维效应面图,结果分别见图1,图2。可见,空白温敏凝胶的胶凝温度和胶凝时间受处方中 F127 用量的影响最大,HPMC 的影响次之,F68 的影响最小。总体上来说,增加处方中 F127 和 HPMC 浓度,温敏凝胶的胶凝温度与胶凝时间均会明显减小,而增加 F68 的浓度,有升高胶凝温度、缩短胶

凝时间的趋势。根据鼻用温敏凝胶其胶凝温度的合适范围(25 ~ 34 °C)^[9],将处方的目标胶凝温度设定为 30 °C,胶凝时间设定为最短,由拟合方程可求得空白温敏凝胶剂的最优处方组成为:172.1 mg · mL⁻¹ F127、5.0 mg · mL⁻¹ F68、3.8 mg · mL⁻¹ HPMC 及适量水。根据该处方组成制备 3 批空白鼻用温敏凝胶剂,结果测得其平均胶凝温度为(30.0 ± 0.1) °C,与预测值 30 °C 相比偏差仅为 0.33%,测得胶凝时间为(39.65 ± 0.95) s 与预测值 38.97s 相比偏差为 1.75%。综上,上述数学模型准确度高,预测性良好。

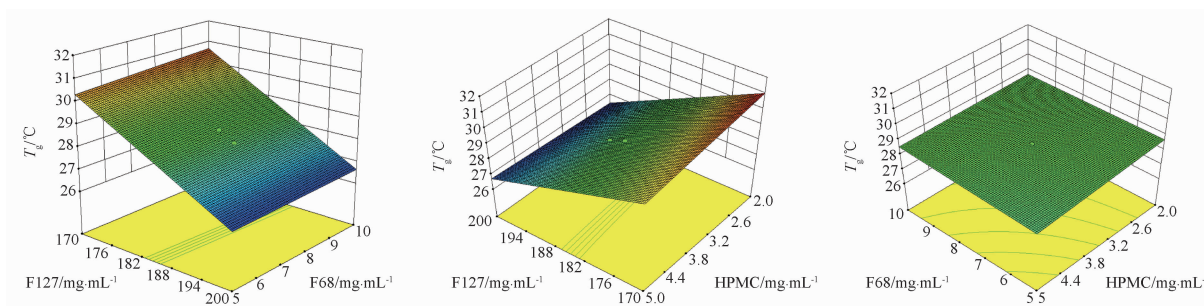


图1 胶凝温度三维效应面图

Fig. 1 3D response surface profiles of gelation temperature

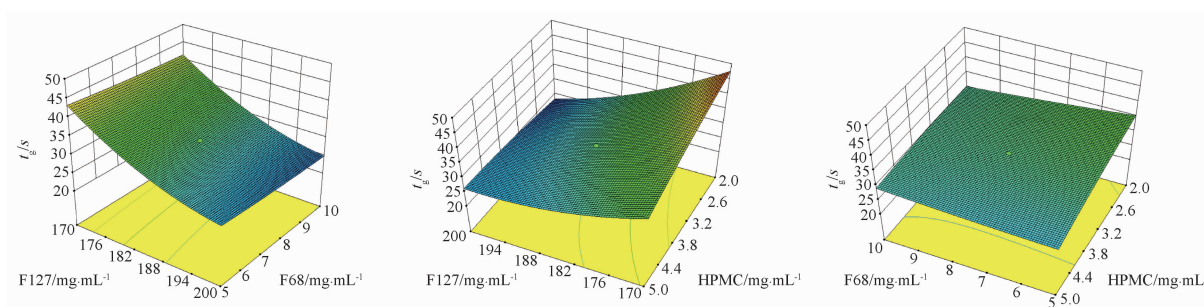


图2 胶凝时间三维效应面图

Fig. 2 3D response surface profiles of gelation time

2.2 促渗剂的筛选

2.2.1 含量测定方法的建立 色谱条件^[10]:色谱柱: InertSustain® C₁₈色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm);流动相:甲醇-水(48:52);流速:1.0 mL · min⁻¹;检测波长:254 nm;柱温:36 °C;进样量:10 μL。

标准曲线的制备及精密度考察:精密称取 NIC 对照品适量,以体积分数 50% 甲醇为溶剂,配制质量浓度为 400.0 μg · mL⁻¹ 的 NIC 储备液。将 NIC 储备液,以生理盐水稀释不同倍数,分别制得质量浓度为 0.2, 0.4, 5.0, 10.0, 20.0, 40.0, 60.0, 80.0 μg · mL⁻¹ 的 NIC 系列标准溶液。按色谱条件进样分析,记录色谱峰面积。以 NIC 质量浓度(ρ)为横坐标,色谱峰面积(Y)为纵坐标作线性回归,求得

标准曲线方程为: $Y = 2878.6\rho + 2088.8, r = 0.9999$,表明 NIC 在 0.2 ~ 80 μg · mL⁻¹ 内呈良好线性关系。分别配制 0.4, 10.0, 60.0 μg · mL⁻¹ NIC 标准溶液,日内测定 5 次,连续测定 5 d,记录色谱峰面积并计算方法的日内及日间精密度。结果测得该方法日内 RSD 在 0.14% ~ 1.32%,日间 RSD 在 0.41% ~ 2.34% 之间($n = 5$),表明该方法的精密度良好。

2.2.2 促渗剂种类的筛选 以 DM- β -CD、HP- β -CD、SBE- β -CD、F68 作为候选促渗剂^[11-13],离体羊鼻黏膜为实验模型,筛选 NIC 鼻用凝胶的最佳促渗剂。取新宰杀绵羊头,分离鼻黏膜,采用 Franz 立式扩散池法完成药物经离体鼻黏膜的渗透实验。将鼻黏膜剪成适宜大小,固定于扩散池接口处,黏膜侧朝

上,接收池内加入适当体积 0.9% 生理盐水,使其液面刚好与鼻黏膜底部完全接触。实验时在供给池内加质量浓度为 $1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ NIC 供试液 1 mL(内含促渗剂),水浴温度为 34°C ,转速为 $300 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$,分别于第 20、40、60、90、120、180 min 取样 1 mL,并立即补充等体积相同温度生理盐水。将样品采用 $0.45 \mu\text{m}$ 微孔滤膜过滤后,取续滤液,按照“2.2.1”项下色谱条件,进样分析,测定样品中 NIC 的浓度。

再依据公式 1 计算不同时间 NIC 的累积渗透量 ($Q_n, \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$)^[14]:

$$Q_n = (\rho_n V_0 + \sum_{i=1}^{n-1} C_i V_i) / A \quad \text{公式(1)}$$

式中, V_0 为接收液体积, ρ_n 为第 n 个取样点药物浓度, V_i 指第 i 次取样体积, ρ_i 为第 i 次取样接收液中药物浓度, A 为有效透过面积 (cm^2), 以 Q 对时间 t 作图, 绘制 NIC 经离体羊鼻黏膜的渗透曲线, 结果见图 3。可见, 在候选 4 种促渗剂中, 以质量浓度为 $5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的 F68 促渗效果最好, 质量浓度为 $50 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的 SBE- β -CD 次之, 质量浓度为 $50 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的 HP- β -CD 最低, 而质量浓度为 $50 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的 DM- β -CD 则表现为抑制药物的渗透。

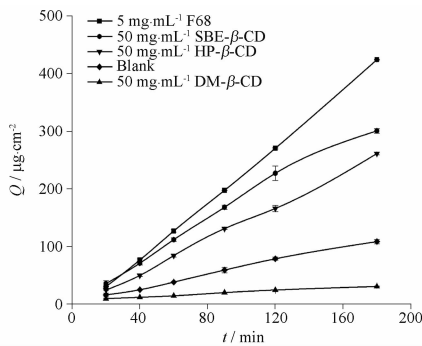


图 3 不同促渗剂对尼可地尔(NIC)经羊鼻黏膜渗透性的影响。 $n = 3, \bar{x} \pm s$

Fig. 3 Effect of different absorption enhancers on the permeation of NIC via sheep nasal mucosa. $n = 3, \bar{x} \pm s$

2.2.3 促渗剂浓度的筛选 按照“2.2.2”项下方法,分别考察不同浓度 F68 和 SBE- β -CD 对 NIC 经离体羊鼻黏膜渗透的影响,结果见图 4。由图 4 可见,在所考察不同浓度的 2 种促渗剂中,仍以 0.5% F68 的促渗效果最好。

2.3 pH 值对药物溶液稳定性的影响

按照 2020 年版《中国药典》四部中“缓冲液”项下方法,配制 pH 值分别为 2.0、4.5、6.0、7.0、8.0、10.0、12.0 的系列缓冲液。精密称取 NIC 适量,加体积分数 50% 甲醇溶液溶解后,加蒸馏水稀释,

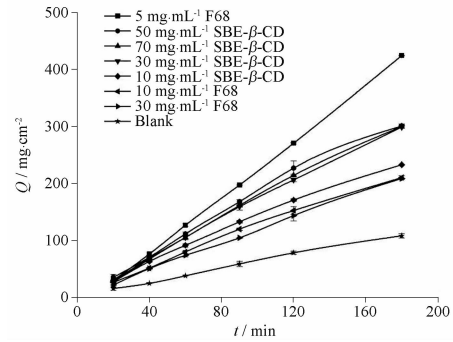


图 4 促渗剂浓度对 NIC 经羊鼻黏膜渗透性的影响。 $n = 3, \bar{x} \pm s$

Fig. 4 Effects of concentrations of absorption enhancers on the permeation of NIC via sheep nasal mucosa. $n = 3, \bar{x} \pm s$

制得质量浓度为 $80.0 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的 NIC 溶液。取上述 NIC 溶液 1 mL,置于 10 mL 试管中,分别加入上述不同 pH 值缓冲液至 10 mL,摇匀,密封,于 80°C 恒温条件下放置 2 h,取样,放冷至室温,按前述色谱条件,进样分析,测定 NIC 的浓度并计算药物的降解百分率。定量方程为: $Y = 3255.5\rho - 1713.7, r = 0.9998$, NIC 在 $2.5 \sim 80.0 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 范围内呈良好线性关系。方法的日内 RSD 在 0.23% ~ 0.63% 之间,日间 RSD 在 0.60% ~ 1.58% 之间 ($n = 5$),结果见图 5。由图 5 可见,在 pH 2.0 强酸条件下,药物溶液的降解速率最慢,而在 pH 4.5 ~ 8.0 的弱酸及近中性 pH 条件下,药物降解速率较缓慢,而在 pH 值 10.0 及以上强碱性 pH 值条件下,药物降解速率最快。

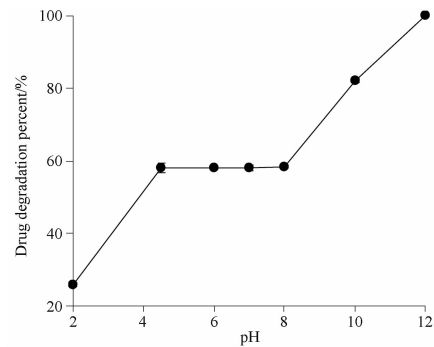


图 5 NIC 溶液在不同 pH 条件下的降解曲线。 $n = 3, \bar{x} \pm s$

Fig. 5 The degradation curve of NIC aqueous solution under different pHs. $n = 3, \bar{x} \pm s$

2.4 处方组成及制备工艺确定

根据空白温敏凝胶处方优化、促渗剂筛选及药物溶液稳定性研究结果,并结合药物临床使用剂量及鼻腔给药适宜体积,最后确定尼可地尔鼻用温敏凝胶剂 (NIC-TNG) 的理想处方组成为: $25 \text{ mg} \cdot$

mL^{-1} NIC、 $172.1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ F127、 $5.0 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ F68、 $3.8 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ HPMC、 $5.0 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 三氯叔丁醇及适量水。制备工艺:称取处方量 NIC 及三氯叔丁醇置于适量水中,超声使其完全溶解,然后依次加入 F127、F68 及 HPMC,均匀分散于液面上,置冰箱中于 $4 \text{ }^\circ\text{C}$ 放置 24 h,使凝胶基质充分溶胀,形成澄清溶液,最后加水至全量,搅匀即得。同法制备 3 批 NIC-TNG,用于体外质量评价。

2.5 制剂体外质量的评价

2.5.1 外观、胶凝温度、胶凝时间及 pH 值的测定

取 3 批次 NIC-TNG 适量,分别置于无色透明玻璃瓶中,在黑色背景下,肉眼观察其在室温、 $34 \text{ }^\circ\text{C}$ 及 $80 \text{ }^\circ\text{C}$ 下的状态,结果见图 6。由图 6 可见,3 批次 NIC-TNG 在室温下均为无色透明低黏度溶液,而在鼻腔平均生理温度($34 \text{ }^\circ\text{C}$)下则转变为半固体凝胶,而在 $80 \text{ }^\circ\text{C}$ 高温下又转变为易流动液体。

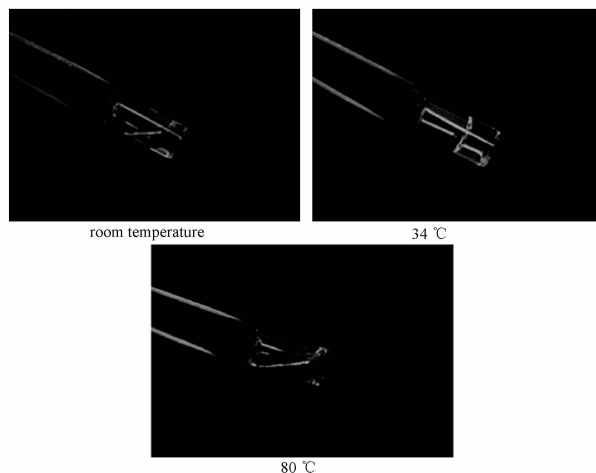


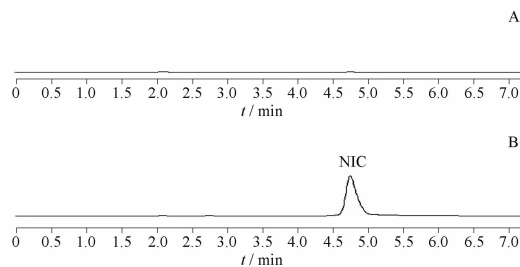
图 6 NIC 鼻用温敏凝胶剂在不同温度下的外观

Fig. 6 Appearance of NIC-TNG under different temperatures

采用试管倒转法分别测定样品的胶凝温度与胶凝时间^[15]。取 3 批次 NIC-TNG 各 2 mL ,置于 5 mL 试管中,插入精度为 $0.1 \text{ }^\circ\text{C}$ 的温度计,然后置于恒温水浴中加热,升温速度约为 $0.5 \text{ }^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$,随时取出试管,并迅速倾斜 90° ,观察样品流动情况,当凝胶液无法流动时,此时的温度记为胶凝温度。此外,取 3 批次 NIC-TNG 各 2 mL ,置于 5 mL 量瓶中,置于 $34 \text{ }^\circ\text{C}$ 恒温水浴中,立即用秒表计时,当样品由自由流动的液体变为不可流动的半固体时所需时间,即为胶凝时间。另取 NIC-TNG 适量,置于小烧杯中,然后用经标准 pH 缓冲液校正的 pH 计测定样品的 pH 值。结果测得 3 批样品的平均胶凝温度、胶凝时

间及 pH 值分别为 $(30.92 \pm 0.08) \text{ }^\circ\text{C}$ 、 $(40.82 \pm 0.47) \text{ s}$ 以及 (6.42 ± 0.06) 。

2.5.2 制剂中 NIC 含量测定 色谱条件同“2.2.1”项下。辅料干扰实验:按处方实际组成,分别制备 NIC-TNG 及不含药物空白鼻用温敏凝胶。精密量取样品 1.0 mL 至 100 mL 量瓶中,加水稀释定容后,以 $0.45 \text{ }\mu\text{m}$ 微孔滤膜过滤,取续滤液,进样 $10 \text{ }\mu\text{L}$,记录色谱图,结果见图 7。由图 7 可见,防腐剂及其他辅料不干扰 NIC 的测定。



A - 空白鼻用温敏凝胶; B - NIC 鼻用温敏凝胶。

A - blank TNG without NIC; B - NIC-TNG.

图 7 NIC 含量测定色谱图

Fig. 7 HPLC chromatogram of NIC

标准曲线的制备及精密度考察:按“2.2.1”项下方法进行,求得标准曲线方程为: $Y = 3772.7\rho + 2656.1$, $r = 0.9996$ 。表明 NIC 在 $80.0 \sim 300.0 \text{ }\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 内呈良好线性关系。另测得方法的日内 RSD 在 $0.04\% \sim 0.06\%$ 之间,日间 RSD 在 $0.27\% \sim 0.68\%$ 之间,表明该方法的精密度良好。

回收率的测定:分别制备 80% 、 100% 、 120% NIC 处方量的 NIC-TNG 模拟样品各 3 份。精密量取 1.0 mL ,置于 100 mL 量瓶中,用水稀释至刻度,摇匀,以 $0.45 \text{ }\mu\text{m}$ 微孔滤膜过滤,取续滤液,进样 $10 \text{ }\mu\text{L}$,记录色谱图。根据标准曲线方程,求得 NIC 的浓度并计算回收率。结果测得低、中、高含量 NIC 温敏型鼻用凝胶的回收率分别为 $(100.21 \pm 0.19)\%$ 、 $(99.17 \pm 0.03)\%$ 和 $(99.60 \pm 0.12)\%$ ($n = 3$),表明该方法准确度良好。

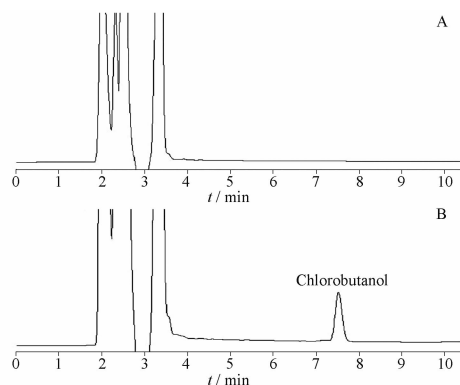
重复性实验:精密量取同一批 NIC 温敏型鼻用凝胶剂 5 份,每份 1.0 mL ,置于 100 mL 量瓶中,用水稀释至刻度,摇匀,以 $0.45 \text{ }\mu\text{m}$ 微孔滤膜过滤,取续滤液,进样 $10 \text{ }\mu\text{L}$,记录色谱图。将色谱峰面积代入标准曲线方程,结果测得样品中 NIC 含量的 RSD 为 0.08% ($n = 5$),表明该方法的重复性良好。

NIC 的含量测定:精密量取供试品 1.0 mL ,置于 100 mL 量瓶中,用水稀释至刻度,摇匀,以

0.45 μm微孔滤膜过滤,取续滤液,进样 10 μL,记录色谱图。将色谱峰面积代入标准曲线方程计算。结果测得 3 批 NIC-TNG 中药物含量分别为标示量的(99.01 ± 0.01)%、(99.17 ± 0.03)%和(99.37 ± 0.01)% (n=3),均在标示量的 95.0% ~ 105.0% 之间。

2.5.3 制剂中防腐剂的含量测定 色谱条件^[16]: 色谱柱: InertSustain® C₁₈ (4.6 mm × 250 mm, 5 μm); 流动相: 磷酸盐缓冲液 (pH = 4.0, 含 0.2% 三乙胺)-乙腈-甲醇 (45 : 40 : 15); 流速: 1.0 mL · min⁻¹; 检测波长: 210 nm; 柱温: 35 °C; 进样体积: 20 μL。

辅料干扰实验: 按照处方实际组成, 分别制备 NIC-TNG 及不含三氯叔丁醇的药物温敏鼻用凝胶。精密量取样品 1.0 mL, 置于 25 mL 量瓶中, 加水稀释定容, 以 0.45 μm 微孔滤膜过滤, 取续滤液, 进样 20 μL, 记录色谱图, 结果见图 8。由图 8 可见, 药物及其他辅料不干扰制剂中防腐剂的测定。



A - 不含防腐剂 NIC 鼻用温敏凝胶; B - NIC 鼻用温敏凝胶。

A - NIC-TNG without chlorobutanol; B - NIC-TNG.

图 8 三氯叔丁醇含量测定色谱图

Fig. 8 HPLC chromatogram of chlorobutanol in NIC-TNG

标准曲线的制备及精密度的考察: 精密称取三氯叔丁醇适量, 以体积分数 50% 甲醇为溶剂, 配制质量浓度为 1 000.0 μg · mL⁻¹ 的储备液。取上述储备液不同体积, 加体积分数 50% 甲醇稀释, 分别配制质量浓度为 100、200、400、500、600、750、1 000 μg · mL⁻¹ 的三氯叔丁醇系列标准溶液。按“2.2.1”项下色谱条件, 分别进样, 记录色谱图。以三氯叔丁醇质量浓度(ρ)对色谱峰面积(Y)作线性回归, 求得标准曲线方程: $Y = 1\ 049\rho - 4\ 565.3$, $r = 0.999\ 8$, 表明三氯叔丁醇在 100 ~ 1 000 μg · mL⁻¹ 内呈良好线性关系。同法配制质量浓度分别为 200、500、750 μg · mL⁻¹ 的三氯叔丁醇标准溶液各 5 份, 按照前述色谱条件, 分别测定方法日内精密度及日间精

密度。结果测得日内 RSD 在 0.08% ~ 0.36% 之间, 日间 RSD 在 0.21% ~ 0.73% 之间 (n = 5), 表明该方法精密度良好。

回收率的测定: 分别制备 80%、100%、120% 三氯叔丁醇处方量的 NIC-TNG 模拟样品各 3 份。精密量取样品 1.0 mL, 置于 25 mL 量瓶中, 加水稀释定容, 以 0.45 μm 微孔滤膜过滤, 取续滤液, 进样测定, 记录色谱图。根据标准曲线方程, 求得三氯叔丁醇的浓度并计算回收率。低、中、高防腐剂含量 NIC-TNG 的方法回收率分别为 (98.18 ± 0.2)%、(98.29 ± 0.06)% 和 (99.29 ± 0.47)% (n = 3), 表明该方法的准确度良好。

重复性实验: 精密量取同一批 NIC-TNG 5 份, 每份 1.0 mL, 置于 25 mL 量瓶中, 加水稀释定容, 以 0.45 μm 微孔滤膜过滤, 取续滤液, 进样测定, 记录色谱图。将色谱峰面积代入标准曲线方程, 结果测得样品中三氯叔丁醇含量的 RSD 为 0.68% (n = 5), 表明该方法重复性良好。

三氯叔丁醇的含量测定: 精密量取供试品 1.0 mL, 置于 25 mL 量瓶中, 加水稀释定容, 以 0.45 μm 微孔滤膜过滤, 取续滤液, 进样测定, 记录色谱图。根据标准曲线方程, 求得三氯叔丁醇的浓度。结果测得 3 批 NIC-TNG 中三氯叔丁醇的含量分别为标示量的 (98.63 ± 0.03)%、(98.72 ± 0.08)% 和 (98.82 ± 0.05)% (n = 3), 均在标示量的 95.0% ~ 105.0% 之间。

2.5.4 体外溶蚀与药物释放率^[17] 取 NIC-TNG 样品适量, 置于预先称重的试管中, 然后浸于 34 °C 的恒温水浴中使其完全胶凝。精密称重后, 加入 1 mL 预热至相同温度的 pH 6.4 人工鼻液^[18], 置于 34 °C 的恒温振荡仪中, 以 50 r · min⁻¹ 振摇, 每隔一定时间倾出全部释放介质, 用滤纸吸干试管表面释放介质, 精密称定, 前后 2 次质量之差即为溶蚀量。同时, 立即补充等温等体积人工鼻液, 重新置于振荡仪中继续振摇适当时间, 再次倾出释放介质并称重。如此反复操作, 直至剩余凝胶量不足加入量的 10%, 计算制剂的累积溶蚀率(Q)。以 Q 为纵坐标, 时间(t)为横坐标作图, 结果见图 9。图 9 可见, 样品在 80 min 累积溶蚀率大于 90.93%, 且累积溶蚀率与时间呈良好线性关系 ($Q = 1.162\ 4t - 1.080\ 8$, $r = 0.999\ 8$), 提示为零级动力学过程。

另精确吸取每个时间点倾出的释放介质 0.8 mL, 置于 100 mL 量瓶中, 加 pH 值 6.4 人工鼻液至刻度, 摇匀, 按照前述色谱条件, 采用 HPLC 测定样品中 NIC 的浓度并计算药物累积释放率(T)。

以 T 为纵坐标, 时间 (t) 为横坐标作图, 结果见图 9。可见, 样品中药物在 80 min 累积释放率仅为 64.36%, 且该制剂的体外累积释药率 (T) 与时间 (t) 呈良好线性关系 ($T = 0.8095t + 0.811, r = 0.9996$)。最后, 将制剂体外累积溶蚀率与累积释药率作线性回归, 结果二者间存在明显的线性相关性 ($r = 0.9994$)。

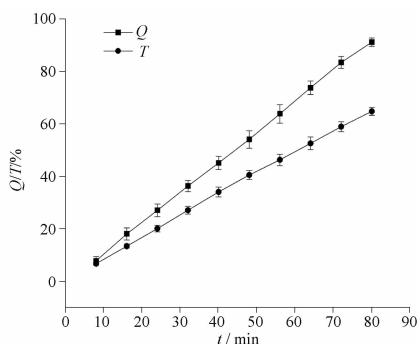


图 9 NIC 鼻用温敏凝胶剂的累积溶蚀率 (Q) 与药物释放率 (T)。 $n = 3, \bar{x} \pm s$

Fig. 9 Cumulative erosion rate and drug release rate of NIC-TNG. $n = 3, \bar{x} \pm s$

2.5.5 体外释放度的测定 按照 2020 年版《中国药典》四部“溶出度与释放度测定法”项下第一法 (篮法) 依法进行^[19-20]。精密量取 2 mL 的 NIC-TNG (含 NIC 50 mg) 或相当量 NIC 溶液置于透析袋中, 以 pH 6.4 人工鼻液为释放介质, 体积为 500 mL, 测定温度为 34℃, 转速为 $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 于实验开始后, NIC-TNG 分别于第 10、20、40、60、120、240、420 min, 药物溶液分别于第 10、15、25、40、60、90、120 min 各取样 2 mL, 同时立即补加同温等体积释放介质。样品以 $0.45 \mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过, 取续滤液, 按照前述色谱条件, 采用 HPLC 法测定药物浓度并计算不同时间药物的累积释放百分率, 结果见图 10。由图 10 可见, NIC 溶液释药速度快, 在 60 min 累积释药大于 90%, 而 NIC-TNG 的释药速度明显缓慢, 在相同时间累积释药不到 50%, 直到 7 h 时其累积释药才达 85%, 表明该 NIC-TNG 具有良好的缓释效果。

将 NIC-TNG 的体外释药数据分别按零级动力学、一级动力学、Higuchi 动力学、Riger-Pappas 动力学、Weibull 动力学方程进行拟合, 结果见表 3。由表 3 可见, 拟合最优的是 Riger-Pappas 方程。

2.5.6 温度对黏度的影响 NIC-TNG 属于温敏鼻用凝胶, 故有必要考察温度对制剂黏度的影响。测定过程: 取供试品适量, 置于 100 mL 烧杯中, 然后置于水浴中缓慢加热, 使温度逐渐升高, 采用数显黏度

计测定不同温度下制剂的黏度, 以黏度 ($\eta, \text{mPa} \cdot \text{s}$) 为纵坐标, 温度 ($T, ^\circ\text{C}$) 为横坐标, 绘制制剂黏度随温度变化的曲线, 结果见图 11。由图 11 可见, 当温度低于 30℃ 时, 温敏凝胶的黏度很低, 随着温度不断上升, 当超过 30℃ 时, 样品的黏度急剧增加, 开始发生相转变, 很快转变成黏稠半固体凝胶形式。

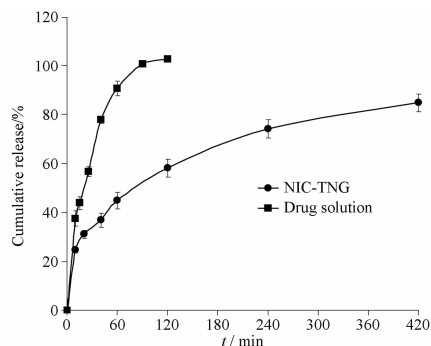


图 10 NIC 鼻用温敏凝胶体外释放度曲线。 $n = 3, \bar{x} \pm s$

Fig. 10 *In vitro* release profile of NIC-TNG. $n = 3, \bar{x} \pm s$

表 3 NIC 鼻用温敏凝胶体外释药动力学拟合结果

Tab. 3 *In vitro* release kinetic model of NIC-TNG

| Model | Simulated equation | r^2 |
|--------------|--|--------|
| Zero order | $Q = 0.1422t + 32.124$ | 0.9004 |
| First order | $\ln(100 - Q) = -0.0039t + 4.2798$ | 0.9856 |
| Riger-Pappas | $\ln Q = 0.3408 \ln t + 2.4056$ | 0.9955 |
| Higuchi | $Q = 3.5594t^{1/2} + 15.699$ | 0.9845 |
| Weibull | $\ln \ln [100 / (100 - Q)] = 0.514 \ln t - 2.5523$ | 0.9857 |

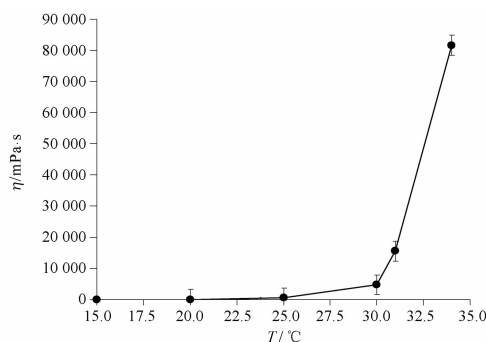


图 11 温度对 NIC 鼻用温敏原位凝胶黏度的影响。 $n = 3, \bar{x} \pm s$

Fig. 11 Effects of temperature on viscosity of NIC-TNG. $n = 3, \bar{x} \pm s$

2.5.7 膨胀系数与持水能力测定 精密取 NIC-TNG 1 mL 于刻度试管中, 在 25℃ 下其体积记为 V_0 , 然后将试管置于 34℃ 水浴中, 使其发生相转变形成胶凝, 此时的体积记为 V_1 , 根据公式 2 计算制剂的膨胀系数 ($S, \%$):

$$S = (V_1 - V_0) / V_0 \times 100\% \quad [21] \quad \text{公式(2)}$$

此外, 采用离心失水法^[22], 考察制剂的持水能

力。取样品 1 mL 置于预先称重的离心管中,记录空管质量(m_0),记录此时的初始总质量(m_1),将离心管置于 34 °C,使样品完全胶凝,然后以 12 000 r · min⁻¹离心 5 min,将凝胶中渗出的水用滤纸小心吸去,并称取离心管的总重量(m)。最后根据公式 3 计算制剂的持水率:

$$\text{持水率}(\%) = (m - m_0) / (m_1 - m_0) \times 100\% \quad \text{公式(3)}$$

结果可见,3 批次 NIC-TNG 的平均膨胀系数为 (3.79 ± 0.39) % ($n = 3$),平均持水率为 (99.73 ± 0.26) % ($n = 3$),表明该制剂给药后在鼻腔内体积变化较小,且持水能力良好。

3 讨论

在制剂处方优化实验中,选用了温敏凝胶研究中最常用辅料 F127 和 F68 作为 NIC 鼻用温敏原位凝胶的基质材料,此外,为了进一步延长制剂在鼻黏膜的滞留时间,以期提高药物生物利用度并延长药效,在处方中还添加了生物黏附剂 HPMC,后者对黏膜无毒性和刺激性,可通过吸附作用附着于鼻黏膜表面,并可增加制剂的黏度,从而发挥生物黏附剂的作用^[20,23]。本实验以胶凝温度与胶凝时间为评价指标,采用星点设计-效应面实验方法,成功得到空白鼻用温敏凝胶的优化处方,胶凝温度与胶凝时间实测值与预测值的偏差均 < 2.0%,充分说明该实验设计的可靠性和适用性,为确定 NIC-TNG 处方组成奠定了良好基础。

DM- β -CD、HP- β -CD、SBE- β -CD 3 种 β -CD 衍生物具有水溶性好、安全性高的特点,是鼻腔给药制剂中常用促渗剂,F68 属于非离子型表面活性剂,在温敏凝胶剂制剂既可作为基质材料,用来调节温敏凝胶的胶凝温度,又可用作药物经鼻、舌下黏膜吸收的促渗剂^[13,24]。体外渗透性研究结果表明,三种 β -CD 衍生物中以 SBE- β -CD 对药物的促渗作用最好,HP- β -CD 次之,而 DM- β -CD 则表现为抑制渗透,究其原因可能与 β -CD 母体结构上取代基的不同有关。但 SBE- β -CD 与 F68 相比,后者的促渗作用更强,因为 5 mg · mL⁻¹ 的 F68 对 NIC 的促渗效果明显大于 50 mg · mL⁻¹ 的 SBE- β -CD。同时还发现,促渗剂的浓度与其促渗作用有密切关系。譬如,当 SBE- β -CD 质量浓度在 10 ~ 50 mg · mL⁻¹ 内,随着浓度增大,促渗作用增大,当其质量浓度大于 50 mg · mL⁻¹ 时,促渗作用不再增加甚至有下降趋势。而对于 F68,当其质量浓度为 5 mg · mL⁻¹ 时,其促渗作用最佳,当

其浓度增大到 10 mg · mL⁻¹,30 mg · mL⁻¹ 时,促渗作用会显著下降。基于上述现象并结合空白温敏凝胶处方的优化结果,本研究最终确定将 5 mg · mL⁻¹ F68 作为 NIC 鼻用温敏凝胶的理想促渗剂,同时又用作温敏凝胶的基质材料,这样就可简化制剂处方组成。此外,鉴于 NIC 属于硝酸酯类化合物,较易水解,故文中也考察了 pH 值对其溶液化学稳定性的影响。结果表明,在微酸及近中性 pH 介质中,该药物溶液的化学稳定性较好。最后,考虑到 NIC-TNG 理论上属于多剂量制剂,为防止使用过程中微生物的生长繁殖,其处方中应加入防腐剂。因三氯叔丁醇在微酸性条件下抑菌作用强且比较稳定,另外,其对黏膜刺激性小,可用作滴眼剂的防腐剂,故考虑将其作为制剂的防腐剂。综合以上分析并考虑药物临床使用剂量和鼻腔生理特点,最后确定 NIC-TNG 的理想处方组成为:25 mg · mL⁻¹ NIC、172.1 mg · mL⁻¹ F127、5.0 mg · mL⁻¹ F68、3.8 mg · mL⁻¹ HPMC、5.0 mg · mL⁻¹ 三氯叔丁醇及适量水。

体外质量研究结果可见,所制备 3 批次 NIC-TNG 的胶凝温度、胶凝时间、pH、药物与防腐剂含量均非常接近,表明该制备工艺可行,重现性好。测得该制剂胶凝温度为 30.92 °C,胶凝时间为 40.82 s,均略高于不含药空白凝胶的胶凝温度与胶凝时间,这可能是由于药物与防腐剂的加入干扰了主要基质材料 F127 胶团的形成,从而导致凝胶温度与胶凝时间轻微增加^[25]。人鼻腔生理温度约为 32 ~ 35 °C,故 NIC-TNG 在进入鼻腔后完全可形成半固体凝胶。此外,测得制剂 pH 值约为 6.4,符合鼻腔给药制剂 pH 值应在 4.5 ~ 6.5 之间的要求^[26],同时,在此 pH 值下药物溶液具有较好的化学稳定性,故在 NIC-TNG 制备过程中,没有对处方的 pH 值进行调节。

制剂体外溶蚀及药物释放率研究结果可见,二者均与时间呈良好线性相关,且制剂累积溶蚀率与药物累积释放率之间也呈线性相关,但药物释放速率明显慢于凝胶溶蚀,表明制剂溶蚀过程是制剂中药物释放的限速步骤,凝胶溶蚀快,药物释放就快。体外释放度研究可见,无药物突释现象发生,可能与制剂的胶凝时间短,胶凝过程迅速有关。此外,与药物溶液相比,NIC-TNG 中药物的释放过程缓慢而持久,如前者在 60 min 时累积释药高达 90% 以上,而 NIC-TNG 在相同时间累积释药不到 50%,7 h 时累积释药仍小于 90%,表明该制剂具有良好缓释效果。制剂的释放动力学拟合结果可见,采用 Riger-Pappas 方程拟合最优,提示药物从制剂中的释放以

扩散机制为主^[27]。

制剂黏度研究可见,温度对 NIC-TNG 的黏度有很大重要影响,在常温 30 ℃ 以下时,制剂黏度很低,故鼻腔给药方便,剂量准确;当温度超过 25 ℃,制剂的黏度逐渐增大,尤其当温度超过 30 ℃ 时,其黏度骤然升高,证实了该制剂确属于温度敏感型鼻用凝胶。考虑到 NIC-TNG 在经历溶胶-凝胶相转变后其体积可能会变大,进而阻塞鼻腔引起不适,我们进行了膨胀系数研究。研究可见,该制剂进入鼻腔转变为凝胶后,其体积增加 < 4%,表明未有明显体积膨胀现象发生,也就不会引起患者的不适。此外,持水力也是鼻用凝胶的重要质量参数,可用来衡量制剂在储藏时或在受外力情况下保持水的能力。本实验测得制剂的持水率接近 100.0%,表明其具有良好持水能力。其机制可能是,水分子通过氢键作用与凝胶网状结构中 F127、F68 分子链上的亲水嵌段牢固结合,且处方中 HPMC 也可与水形成氢键,这些因素均有利于处方中水的保持。

综上所述,本实验所制备 NIC-TNG 处方组成合理、制备工艺简单、质量稳定可控、使用方便,同时具有明显缓释效果,这为今后进一步研究该制剂的体内药动力学及生物利用度奠定坚实基础。

REFERENCES

- [1] FU X J, ZHAO Y Z. The neuroprotective effects and mechanisms of nicorandil, a K⁺ ATP-channel opener, on mice with ischemic stroke[J]. *Chin J Neuroimmunol Neurol* (中国神经免疫学和神经病学杂志), 2023, 30(1):25-29.
- [2] PU T T, LIU Y, ZHAO B, *et al.* Efficacy of nicorandil on coronary perfusion in elderly with NSTEMI after interventional therapy [J]. *Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis* (中华老年心脑血管病杂志), 2022, 24(10):1048-1051.
- [3] ZHU W L. A new class of antianginal drug with dual mechanism of action; Nicorandil[J]. *Clin Med J* (临床药物治疗杂志), 2012, 10(6):1-4, 38.
- [4] LAFFLEUR F, BAUER B. Progress in nasal drug delivery systems[J]. *Int J Pharm*, 2021, 607:120994. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120994.
- [5] FAN H M, GU F G. Progress in new dosage forms and clinical applications of nasal dosing[J]. *West China J Pharm Sci* (华西药学杂志), 2018, 33(5): 548-554
- [6] PARDO J, MENA A, JIMÉNEZ E, *et al.* Effectiveness of fentanyl pectin nasal citrate in controlling episodes of breakthrough cancer pain triggered by routine radiotherapy procedures [J]. *Clin Transl Oncol*, 2019, 21(11):1568-1572.
- [7] RENÇBER S, KARAVANA S, ŞENYİĞİT Z, *et al.* 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.
- [8] SUN J M, QU X Y, ZHANG S X. Formulation optimization of the thermosensitive *in situ* gel system containing bimatoprost for ocular use by central composite design-response surface methodology[J]. *Chin J Mod Appl Pharm* (中国现代应用药理学), 2021, 38(23):2966-2970.
- [9] BALAKRISHNAN P, EUN-KYOUNG P, CHUNG-KIL S, *et al.* Carbopol-incorporated thermoreversible gel for intranasal drug delivery[J]. *Molecules*, 2015, 20: 4124-4135.
- [10] LIU J, LIU X R, ZHANG X F. Study on stability of refrigerated drug nicorandil compatible with solvents of different carriers[J]. *J Hebei Med Univ* (河北医科大学学报), 2019, 40(5):587-591.
- [11] XIA Y, LI L, HUANG X, *et al.* Performance and toxicity of different absorption enhancers used in the preparation of Poloxamer thermosensitive *in situ* gels for ketamine nasal administration[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2020, 46(5):697-705.
- [12] ZHANG T, LI M, HAN X L, *et al.* Effect of different absorption enhancers on the nasal absorption of nalmefene hydrochloride? [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2022, 23(5):143.
- [13] LI Y, LI J F, ZHANG X, *et al.* Non-ionic surfactants as novel intranasal absorption enhancers; *in vitro* and *in vivo* characterization[J]. *Drug Deliv*, 2016, 23(7):2272-2279.
- [14] ZHAO L H, ZHANG W, FAN R Y, *et al.* Preparation of Huoluo Xiaoling gel plaster and its transdermal penetration *in vitro* [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2023, 48(5): 1238-1248.
- [15] CONG Z X, LI S, HUANG J, *et al.* Formulation optimization of citalopram hydrobromide thermosensitive nasal gel and its *in vitro* properties[J]. *Chin Pharm J* (中国药理学杂志), 2020, 55(5): 375-382.
- [16] LI Y G, ZHANG X X, XU W N, *et al.* Determination of chlorobutanol in oxymetazoline hydrochloride spray by HPLC[J]. *Food Drug* (食品与药品), 2018, 20(3):210-213.
- [17] FAN H M, CONG Z X, GU F G. Preparation and *in vitro* properties of thermosensitive *in situ* nasal gel of donepezil hydrochloride [J]. *Cent South Pharm* (中南药学), 2018, 16(9):1194-1199.
- [18] GU F G, ZHANG Y X, WANG Y, *et al.* Preparation and *in vitro* quality evaluation of rasagiline mesylate nasal gel [J]. *Chin J New Drugs* (中国新药杂志), 2017, 26(3): 351-356.
- [19] *Ch. P* (2020) Vol IV (中国药典 2020 年版. 四部) [S]. 2020:132.
- [20] LI S, GU F G, CONG Z X, *et al.* Preparation and *in vitro* quality evaluation of levetiracetam pH sensitive nasal gel [J]. *Chin Pharm J* (中国药理学杂志), 2021, 56(7):559-566.
- [21] HAO J F, ZHAO J, ZHANG S P, *et al.* Fabrication of an ionic-sensitive *in situ* gel loaded with resveratrol nanosuspensions intended for direct nose-to-brain delivery [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2016, 147: 376-386.
- [22] LI X F, WANG Q R, CHEN M, *et al.* Study on the rheological and gelation properties of menthol nasal *in situ* gel [J]. *J Navy Med* (海军医学杂志), 2018, 39(3): 214-218.
- [23] HU Y, ZHANG S W, HAN D D, *et al.* Construction and evaluation of the hydroxypropyl methyl cellulose-sodium alginate composite hydrogel system for sustained drug release [J]. *J Polym Res*, 2018, 25(7):1-12.
- [24] PAPIKAR A, SONI A, KAUSHAL N, *et al.* Sublingual insulin administration: application of hydroxypropyl beta-cyclodextrin and poloxamer188 as permeation enhancers [J]. *Pharm Dev Technol*, 2021, 26(2):233-242.
- [25] KULKARNI J A, AVACHAT A M. Pharmacodynamic and pharmacokinetic investigation of cyclodextrin-mediated asenapine maleate *in situ* nasal gel for improved bioavailability [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2017, 43(2): 234-245.
- [26] ROMEO V D, DE MEIRELES J, SILENO A P, *et al.* Effects of physicochemical properties and other factors on systemic nasal drug delivery [J]. *Adv Drug Del Rev*, 1998, 29(1/2): 89-116.
- [27] GU F G, FAN H M, CONG Z X, *et al.* Preparation, characterization, and *in vivo* pharmacokinetics of thermosensitive *in situ* nasal gel of donepezil hydrochloride [J]. *Acta Pharm*, 2020, 70(3): 411-422. (收稿日期:2023-05-30)