鼻用环境响应性原位凝胶的制剂学研究进展

彭志荣[1]，谭姣章[1]，周艺林[2]，刘　阳[1]*

（1. 湖南中医药高等专科学校附属第一医院（湖南省直中医医院），湖南株洲 412000；
2. 长沙市中医医院（长沙市第八医院），湖南长沙 410208）

摘要：经鼻给药因非侵入性、可避免肝脏首过效应及药物吸收迅速等优势，在治疗局部及全身性疾病中备受关注。然而，传统鼻用制剂存在清除率快、滞留时间短、生物利用度低、患者依从性不佳等局限性。环境响应性原位凝胶能响应鼻腔特定的生理或物理化学信号，发生溶液 - 凝胶的相转变，兼具液体制剂给药剂量准确、使用方便及半固体制剂在鼻腔内滞留时间长的双重优势，为突破传统鼻用制剂的瓶颈提供了新思路。尽管如此，该制剂目前仍面临着工业化生产制备工艺不稳定及实际应用中长期稳定性欠佳等关键挑战。该文综述了鼻用环境响应性原位凝胶的特性、分类、制备工艺和质量评价体系，以期为环境响应性原位凝胶在经鼻给药中的进一步应用提供参考。

关键词：环境响应性原位凝胶；环境刺激；经鼻给药；制备工艺；质量评价；研究进展

中图分类号：R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2026)04-0386-07

引用：彭志荣, 谭姣章, 周艺林, 等. 鼻用环境响应性原位凝胶的制剂学研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(4): 386-392. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.04.002

Research Progress in Pharmaceutics of Nasal Environmentally Responsive *in Situ* Gels

PENG Zhirong[1], TAN Jiaozhang[1], ZHOU Yilin[2], LIU Yang[1]*

(*1. The First Affiliated Hospital of Hunan Traditional Chinese Medical College* (*Hunan Provincial Directly Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine*), *Zhuzhou 412000; 2. Changsha Hospital of Traditional Chinese Medicine* (*Changsha Eighth Hospital*), *Changsha 410208*)

ABSTRACT: Nasal drug delivery has garnered considerable attention in the treatment of local and systemic diseases due to its non-invasive nature, ability to bypass the hepatic first-pass effect, and rapid drug absorption. However, traditional nasal preparations suffer from limitations such as rapid clearance, short retention time, low bioavailability, and poor patient compliance. Environmentally responsive *in situ* gels, as a new type of drug delivery system, can sense specific physiological or physicochemical signals in the nasal cavity and trigger a solution-to-gel phase transition. This characteristic endows them with the dual advantages of dosing accuracy and ease of administration of liquid formulations, along with the prolonged nasal retention of semi-solid formulations, providing a new approach to overcome the limitations of traditional nasal preparations. Nevertheless, several challenges remain in practical applications, including unstable industrial production processes and insufficient long-term stability. This article systematically reviews the characteristics, classification, preparation process, and quality evaluation systems of nasal environmentally responsive *in situ* gels, aiming to provide a reference for their further development and application in nasal drug delivery.

Key Words: environmentally responsive *in situ* gel; environmental stimulus; nasal drug delivery; preparation process; quality evaluation; research progress

经鼻给药可使药物经鼻黏膜运送至机体发挥局部治疗作用，或经鼻黏膜下毛细血管网络进入血液循环发挥全身治疗作用[1-2]。该给药途径可避免肝脏首过效应，直接作用于局部病灶部位，具有提高药

收稿日期：2025-10-10
基金项目：湖南省自然科学基金项目（2023JJ60133）
作者简介：彭志荣，主管中药师，硕士，从事药物新剂型的研究。
通信作者：刘　阳，副主任药师，硕士，从事医院管理。

物生物利用度、增加患者依从性、减少全身性不良反应的优势[3]。不仅如此，因可绕过血脑屏障，鼻用制剂还可被用于脑部疾病[4]。

常见的鼻用制剂包括滴鼻剂、洗鼻剂、喷雾剂、鼻用软膏剂、鼻用乳膏剂、鼻用凝胶剂等。由于鼻纤毛对外来异物的清除速度快，导致滴鼻剂、洗鼻剂、喷雾剂等液体制剂在鼻腔内的滞留时间短；而鼻用软膏剂、鼻用乳膏剂等半固体制剂虽能延长药物在鼻黏膜的滞留时间，但因黏度较高，存在给药剂量不准确、使用不方便的缺点[5]。环境响应性原位凝胶剂（environmentally responsive *in situ* gel，ERISG）具有亲水性三维网络结构和独特的溶液 - 凝胶转变性能，可结合液体制剂给药剂量准确、使用方便及半固体制剂在鼻腔内滞留时间长的优点。ERISG 在给药前以液体形式存在，能保证给药剂量的准确性；而在鼻腔内会形成凝胶，避免药物被鼻纤毛清除，从而显著延长药物滞留时间（鼻腔内滞留时间≥ 6 h[6]）、提高生物利用度[7-8]。经合理设计的 ERISG 可以响应温度、pH 值、离子强度、酶、光、氧化还原等刺激，发生溶液 - 凝胶转变[9]。目前对 ERISG 的研究主要集中在温度、pH 值、离子响应性制剂的制备工艺及质量控制方面，而针对酶、光、氧化还原等环境刺激响应性的相关研究则相对较少。

本文归纳了不同响应机制的鼻用 ERISG，并综述了其制备工艺、质量评价的相关研究，旨在为 ERISG 在经鼻给药中的进一步开发和应用提供参考。

1 鼻用 ERISG 的分类

ERISG 的溶液 - 凝胶转变依赖于基质材料对特定环境刺激的响应机制[10]。依据主导响应机制的不同，可将常见 ERISG 分为温度敏感性原位凝胶（thermosensitive *in situ* gel，TISG）、离子敏感性原位凝胶（ion-sensitive *in situ* gel，IISG）、pH 敏感性原位凝胶（pH-sensitive *in situ* gel，PISG），以及整合多种机制的复杂敏感性原位凝胶（multi-stimuli responsive *in situ* gel，MSRISG）。其关键特性如表 1 所示。

1.1 TISG

TISG 能随环境温度的改变而发生相变。鼻腔黏膜温度（约 34 ℃）显著高于室温（约 25 ℃），为 TISG 提供了理想的相变触发条件。通常情况下，鼻用 TISG 在室温（20 ～ 25 ℃）下呈液态，在体温（32 ～ 37 ℃）下发生相转变，形成半固体凝胶；凝胶态 TISG 可黏附在黏膜上，延长药物的滞留时间[11]。TISG 的基质材料结构包括疏水基团及亲水基团，温度升高使得疏水基团脱水，通过疏水作用交联成凝胶[14]（图 1）。TISG 常用的凝胶基质主要包括泊洛沙姆、甲基纤维素和壳聚糖等。其中，泊洛沙姆因温敏性良好、安全性高、易获得，在 TISG 中广泛应用。

MANKAR 等[15] 以 46% 泊洛沙姆 407（P407）为基质，1.6% HPMC K4M 为黏附剂，制备了负载假

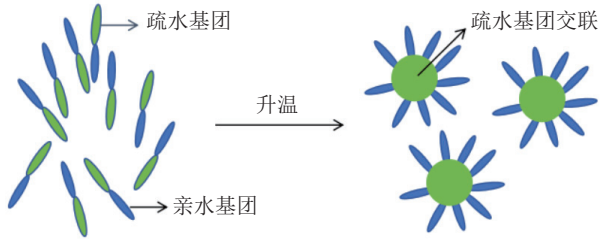


图 1 TISG 形成机制示意图

Fig.1 Schematic Diagram of TISG Formation Mechanism

表 1 4 类主要 ERISG 的关键特性

Tab.1 Key Characteristics of Four Main Types of ERISG

分类	响应机制	代表材料	胶凝条件	优势	参考文献
温度敏感性	温度升高导致疏水基团脱水，使分子聚集，形成凝胶	泊洛沙姆，壳聚糖 - 甘油磷酸盐，木葡聚糖	触面温度 > 临界胶凝温度	制备工艺相对简单，生物相容性高	[11]
pH 敏感性	pH 值变化导致聚电解质电离，静电排斥引起溶胀 / 收缩	卡波姆（carbomer，CP），壳聚糖及其衍生物	pH>pK_a	强黏膜黏附性	[12]
离子敏感性	生理离子（如 Na^+、K^+、Ca^{2+}）诱导离子交联，形成凝胶	去乙酰结冷胶，海藻酸钠（sodium alginate，SA），κ- 卡拉胶（kappa-carrageenan，KC）	接触特定价态 / 浓度离子	成胶速度快，生物降解性好，透明度高	[13]
复杂敏感性	多机制协同响应	泊洛沙姆 + 结冷胶（gellan gum，GG），纳米粒 + 凝胶，脂质体 + 凝胶等	满足多重条件（如体温 + 特定 pH 值 / 离子）	克服单一机制缺陷，响应更精准、可控，适用于复杂生理环境	[14]

马齿苋皂素 A 的 TISG。该 TISG 的临界胶凝温度为 30.48 ℃，药物透鼻黏膜释放率可达（94.69±2.54）%，有效提高了药物生物利用度。GU 等[6] 以 19.6% P407 和 8.2% 泊洛沙姆 188（P188）为基质，3.5% 羟丙基 -*β*- 环糊精为促渗剂，制备了盐酸多奈哌齐 TISG，其临界胶凝温度为 32.5 ℃，胶凝时间仅为 40 s，响应迅速。体外释放试验结果显示，盐酸多奈哌齐水溶液 120 min 时的累积释放率达 85%，而该盐酸多奈哌齐 TISG 480 min 时的累积释放率不到 80%，说明 TISG 有一定的缓释效果。表 2 汇总了近年来经鼻给药的 TISG 研究。

表 2　鼻用 TISG

Tab.2　TISG for Nasal Administration

API	凝胶基质及配比	胶凝温度 /℃	胶凝时间 /s	文献
咖啡因	P407 30%、P188 5%	30.5	—	[16]
卡马西平	P407 18.00%、KC 0.20%	28 ～ 33	—	[17]
鼻舒宁	P407 20.88%、P188 5.03%	33 ～ 35	30	[18]
利拉鲁肽	P407 25.4%、P188 4.9%、PVP K30 1%	31 ～ 33	—	[19]
梅归参	P407、P188、壳聚糖	33.5	15	[20]
帕瑞昔布钠	P407 20.88%、P188 3.28%、HPMC 0.28%	32.2	48.2	[21]
石菖蒲挥发油	P407 19.13%、P188 1.08%	32	—	[22]
野黄芩苷镁盐	P407 19.0%、P188 0.5%	30	—	[23]

1.2　IISG

IISG 主要由含阴离子多糖的聚合物（如 GG、SA、KC 等）构成，通过响应生物环境中的阳离子、触发静电交联作用形成凝胶。如图 2 所示，GG 等阴离子聚合物进入鼻腔后，可迅速与鼻腔黏液中的阳离子（Na^+、K^+、Ca^{2+} 等）发生离子交联[24]，形成凝胶网络。

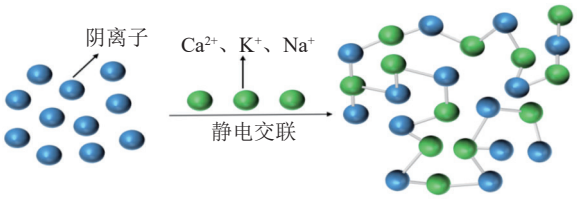


图 2　IISG 形成机制示意图

Fig.2　Schematic Diagram of IISG Formation Mechanism

郑维莉等[25] 以 1.0% 的 GG 为基质制备了负载 RVG29 肽修饰雷公藤红素的鼻用 IISG。研究表明，人工拟鼻液 250 μL 即可使该 IISG 1 mL 发生相态转变；且该 IISG 的 72 h 体外累积释放率低于游离雷公藤红素和 RVG29 肽修饰的雷公藤红素，提示其缓释性能较好。LAVANIA 等[26] 制备了负载白杨素的鼻用 IISG，用于治疗帕金森病。该制品的基质由 0.7% 的 GG 及 0.6% 的 HPMC E5 组成，胶凝时间仅为 30 s，响应迅速。MARDIKASARI 等[27] 以 GG 为凝胶基质制备了阿莫西林三水合物的鼻用 IISG。研究显示，GG 含量与该凝胶的黏度呈正相关，且 GG 含量为 0.3% 时凝胶黏度较适宜。ÖZKAN 等[28] 制备了负载 18*β*- 甘草次酸的鼻用 IISG。该 IISG 仅需几秒即能在鼻腔内迅速形成稳定的凝胶网络结构，从而有效延长药物在鼻黏膜上的滞留时间。这种特性尤其适用于需要快速起效且长时间维持药效的治疗场景，如急性鼻炎、过敏性鼻炎，以及某些需要经鼻腔吸收的全身性疾病等。

1.3　PISG

PISG 的基质材料在低 pH 值下的黏度低，呈液态，当暴露于特定 pH 值（如 pH 5.5 ～ 6.5）环境时，聚合物链会发生质子化或去质子化作用，通过氢键断裂、静电排斥等作用使黏度增加，继而形成凝胶[11]。PISG 的常用基质有 CP、壳聚糖等。SHERJE 等[12] 制备了负载帕利哌酮的鼻用 PISG，用于治疗精神分裂症。研究显示，单独使用 CP 制备 PISG 虽能实现相转变，但所需浓度过高，且相变前溶液的酸性太强，给药时可能会刺激鼻黏膜；而以 0.2% CP 和 0.4% HPMC K4M 黏附剂为基质，可避免相变前溶液过酸的情况。郝晶等[29] 以 1.0% CP 和 1.9% HPMC 为基质，成功制备了盐酸川芎嗪鼻用 PISG，其凝胶黏度为 4.85 Pa · s，体外表现出明显的缓释特性。张静[30] 制备了利拉鲁肽的鼻用 TISG 及 PISG，并从制备工艺、质量评价、体外释放和体内药效学等方面对比了 2 种凝胶。结果表明，TISG 的生物利用度较高，且与鼻腔溶液对照组有显著差异；而

PISG 生物利用度较低，与鼻腔溶液对照组无显著差异。相较于 TISG 和 IISG，PISG 在经鼻给药中的应用研究均较少，主要是由于鼻腔 pH 值较低（5.5 ～ 6.5），难以形成 pH 敏感性材料相变所需的 pH 值梯度环境。

1.4 MSRISG

MSRISG 是指由 2 种及以上响应性基质或递送系统构成的凝胶制剂。其突破了单一响应机制及单一递送系统的局限，提升了药物递送的稳定性和适用性[13]。用于经鼻给药系统的 MSRISG 主要包括以下 3 种类型。

1.4.1 温度 - 离子敏感性原位凝胶（temperature-ion sensitive *in situ* gel，TISISG）

TISISG 采用温度敏感性及离子敏感性材料为基质，在药物递送稳定性、适用性及临床疗效上展现显著优势。RANA 等[31] 以 P188、GG、HPMC 为基质，制备了负载盐酸坦索罗辛的鼻用 TISISG。研究表明，与不含 P188 的 IISG 相比，该 TISISG 在 6 h 时的药物鼻黏膜渗透率更高（约 1.85 倍）。

1.4.2 纳米粒 - 温度敏感性原位凝胶（nanoparticle-temperature sensitive *in situ* gel，NTSISG）

纳米粒通过增大比表面积来加速难溶性药物的溶出，在提升药物靶向性、增强疗效、减轻不良反应等方面优势巨大。盐酸丙米嗪的口服生物利用度低，ADWAN 等[32] 以壳聚糖纳米粒包裹盐酸丙米嗪，并将其负载于以 18% P407 为基质的温敏性凝胶中，构建了盐酸丙米嗪 NTSISG。该制品的胶凝温度为（33.6±0.9）℃，有效结合了纳米粒的基质分散性和温敏性凝胶的缓释作用，提高了盐酸丙米嗪的鼻黏膜穿透率，延长了药物渗透时间，从而提高了生物利用度。

1.4.3 脂质体 - 温度敏感性原位凝胶（liposome-temperature sensitive *in situ* gel，LTSISG）

脂质体具有良好的生物相容性，适用于同时负载水溶性和脂溶性药物，具备缓释、低毒、靶向等特性。尼莫地平在水中几乎不溶，口服生物利用度非常低，MA 等[33] 分别制备了鼻用尼莫地平 TISG 及鼻用尼莫地平 LTSISG。药动学试验结果显示，该 TISG 和 LTSISG 的脑靶向指数分别为 1.58±0.59 和 2.71±0.1，均大于 1，表明二者均具有脑组织靶向能力，且 LTSISG 脑靶向能力更强。

1.4.4 小结

MSRISG 具备多重响应 - 制剂协同增效机制，在靶向递送、环境适用性方面展现出显著优势。例如，LTSISG 通过结合脂质体的靶向性和温敏凝胶的智能相变能力，既延长了药物在鼻腔内的滞留时间，又增强了药物透过鼻黏膜的能力，可实现更优的生物利用度和治疗效果。脂质体及纳米粒的引入，不仅改善了部分难溶性药物的溶解性问题，还降低了药物对局部组织的刺激性，并使药物的释放行为更加可控，有利于满足长效治疗的需求。

2 鼻用 ERISG 的制备方法及质量评价指标

2.1 制备工艺

ERISG 的制备工艺包括冷溶法、溶胀法、化学交联法等，其中前二者较常用。TISG 及 IISG 多采用冷溶法制备，系将基质在水中充分搅拌至溶解，加入药物混匀于 4 ℃冷藏过夜，使其充分溶胀至澄清溶液即得。TANNA 等[34] 采用冷溶法制备鼻用 TISG：将 P407 和 HPMC K4M 在 500 r/min 搅拌下缓慢加至蒸馏水中，形成均匀的初始溶液；再缓慢加入苯扎氯铵和甘油，搅拌溶解后于 4 ℃冷藏过夜，即得 NTSISG。TAYMOURI 等[35] 用冷溶法制备鼻用 IISG：将 GG 溶解于 85 ～ 90 ℃水中，再缓慢加入阿立哌唑纳米粒冻干粉，搅匀后于 4 ℃冷藏过夜，即得 NTSISG。张静[30] 采用溶胀法制备了利拉鲁肽 PISG：先将 0.5% CP 和 0.4% HPMC 于水中室温溶胀 24 h，混合均匀后加入利拉鲁肽和质量分数 5% 的苯扎溴铵，搅匀即得。ERISG 的制备工艺简单，无需复杂设备，适合规模化生产。

2.2 质量评价指标

ERISG 的质量评价需综合评估其理化特性、生物学性能及功能有效性。根据国内外相关文献的报道，其质量评价主要包括以下几个方面。

2.2.1 外观均一性、pH 值及相变特性

与普通凝胶剂一样，ERISG 溶液及凝胶状态的外观需均一、透明、无颗粒或沉淀，且 pH 值需适配

鼻腔生理环境（pH 5.5 ～ 6.5）[14]，以防刺激鼻黏膜发生过敏反应。相变特性是 ERISG 区别于普通凝胶的质量控制指标，包括胶凝温度、胶凝离子浓度及胶凝时间等。

胶凝温度是 TISG 的核心质量属性，测定方法一般有搅拌子法、黏度法及倾斜法。胶凝温度过低会导致凝胶常温贮存时提前凝胶化，影响给药；胶凝温度过高（大于 37 ℃）则会导致制品给药后无法成胶，药物被快速清除。大部分鼻用 TISG 的胶凝温度为 30 ～ 35 ℃，少数 <30 ℃（表 2）。

当体系中的离子浓度超过临界离子浓度时，IISG 才会发生相转变。谢锦等 [36] 研究显示，随着去乙酰结冷胶溶液质量浓度的增加，所制备的 IISG 形成凝胶的能力增强。当基质的质量浓度低于 0.3% 时，所得 IISG 在鼻腔内不能形成凝胶；而当质量浓度大于 0.6%时，所形成的凝胶过于黏稠，不利于给药，会降低患者的依从性。因此，去乙酰结冷胶溶液的质量浓度在 0.3%～ 0.6%，有利于制备稳定的离子凝胶。

胶凝时间直接影响鼻用 ERISG 的释放效率、滞留能力及治疗效果。若 ERISG 的胶凝时间过长（大于 1 min），给药时药液会被清除，导致生物利用度降低。

2.2.2 凝胶黏度

凝胶黏度是评估鼻用 ERISG 性能的重要指标之一，直接影响制品在鼻腔内的滞留时间、药物释放行为及患者依从性。通常可采用旋转黏度计或流变仪，在模拟生理环境中测定凝胶黏度。适宜的凝胶黏度不仅能延长药物在鼻腔内的滞留时间，还能有效减少因重力作用导致的药物流失。药液黏度过高可能会导致给药困难或引起患者不适，而过低则可能无法形成稳定的凝胶网络结构。例如，MOHANANAIDU 等 [17] 研究表明，鼻用 TISG 黏度与 P407 用量呈正相关，P407 用量越大、凝胶黏度越高。这可能是因为 P407 与水分子间的氢键作用增加了凝胶黏度，说明 P407 在凝胶黏度中起主导作用。除了改变基质配比，适量添加增稠剂（如 HPMC）也能调整凝胶黏度，从而提高凝胶的稳定性，改善药物释放的可控性。

2.2.3 含量测定及体外释放、渗透研究

常用的含量测定方法包括 HPLC 法 [37]、UV 法 [38]、LC-MS 法等。其中，HPLC 法较为常用。

体外释放研究是评估药物从凝胶中释放速率和释放模式的重要手段；体外渗透研究则用于评价药物跨越生物屏障（如皮肤、黏膜）的转运能力，考察药物能否穿透屏障到达作用部位。KAMMOUN 等 [39] 采用透析袋法对所制备的伏立康唑纳米粒鼻用原位凝胶进行体外释放研究。结果显示，由于伏立康唑在水中几乎不溶，12 h 内游离药物溶液及原位凝胶的释放度都较低；而纳米粒鼻用原位凝胶由于粒径小，累积释放率较高，达 82.25%，表明纳米粒鼻用原位凝胶能较好地解决伏立康唑的溶解性问题。该研究还采用 Franz 扩散池法以山羊新鲜鼻黏膜作为生物屏障，对纳米粒原位凝胶进行了体外渗透研究，结果显示其渗透率可达 83.4%。ELERAKY 等 [40] 也采用透析袋法对所制备的姜黄素纳米载体原位凝胶进行体外释放研究。结果显示，48 h 内该原位凝胶的累积释放率高于姜黄素药物溶液、姜黄素原位凝胶、姜黄素纳米载体。以羊鼻黏膜为屏障，采用 Franz 扩散池法考察药物体外渗透行为的结果显示，24 h 内该原位凝胶的渗透率为 68.96%。

3 总结与展望

ERISG 在经鼻给药中目前应用较多的为 TISG、IISG，以及以此为基础的 MSRISG。由于鼻腔 pH 值相对中性，缺乏显著 pH 值变化梯度，难以精准触发相变，故 PISG 应用较少。但 TISG 及 IISG 也存在一些局限性，例如对温度及离子浓度的依赖性较强，工业生产时成品的临界胶凝温度及临界离子浓度若偏离目标值，成胶性能便不稳定。因此，将新型材料与 ERISG 相结合，开发具有更高稳定性、更低毒性及更强靶向性的新型智能递送系统，如温度 - 离子双重敏感性、与脂质体或纳米粒等新型制剂相结合的 MSRISG，将成为该领域的重要研究方向。然而，MSRISG 复杂的基质组成和多重响应机制也给制备工艺和质量控制带来了新的挑战。因此，未来研究需进一步探索更为简便、高效的制备工艺。

截至2025年9月28日，NMPA国产药品数据库中共有236个凝胶剂品种，尚无鼻用ERISG制剂。美国FDA数据库中共有344个凝胶剂品种，包含2个鼻用普通凝胶制剂品种，分别为1996年批准上市的用于治疗维生素B_{12}缺乏症的鼻用凝胶Nascobal和2014年批准上市的用于治疗内源性睾酮缺失的睾酮鼻用凝胶NATESTO™。欧盟药品数据库中共有220个凝胶剂品种，尚无鼻用凝胶制剂。加拿大药品数据库中共有735个凝胶剂品种，含5个鼻用普通凝胶制剂品种，均为用于鼻部护理、暂时缓解干燥和堵塞症状的鼻部润滑凝胶，如2011年批准上市的Rhinaris鼻用凝胶。目前，国内外均没有鼻用ERISG制剂上市，表明该领域的潜在市场巨大。但目前的研究主要集中在制备工艺、质量控制等方面，对其在实际应用中的长期稳定性及大规模生产的可行性等方面研究尚少。常用的冷溶法虽然操作简单，但对基质的配比较为敏感。放大生产时，投料比例准确性、混合均匀性等参数的微小偏差，都可能导致最终成品的胶凝温度、胶凝离子浓度偏离目标值，导致成品稳定性差（如在使用前发生胶凝化或在体内无法及时胶凝化）。为助力该领域发展，鼻用ERISG的研究需逐步实现从实验室研究到产业化应用的跨越。如何优化现有制备工艺以在适配大规模生产需求的同时维持其功能稳定性，是当前亟待破解的核心难题。此外，鼻黏膜脆弱敏感，给药过程中易受到刺激甚至损伤，需深入开展鼻用ERISG的体内药代动力学、药效学及安全性研究与评价，从而加速其临床应用进程。

参考文献：

[1] CHEN J, FINLAY W H, VEHRING R, *et al*. Characterizing regional drug delivery within the nasal airways [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2024, **21**(4): 537-551.

[2] HE X D, WANG Y. Neurilemmoma of the nasal cavity and paranasal sinuses [J]. *Ear Nose Throat J*, 2023, **102**(7): NP364-NP368.

[3] 张胜楠, 李寒冰, 李根林, 等. 鼻腔给药系统(NDDS)在中医药中的应用及研究进展[J]. 中药药理与临床, **41**(12): 124-128.

[4] KELLER L A, MERKEL O, POPP A. Intranasal drug delivery: opportunities and toxicologic challenges during drug development [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2022, **12**(4): 735-757.

[5] 廖 萍, 曹 萌, 张景辰, 等. 经鼻给药的机遇与挑战[J]. 中国现代应用药学, 2023, **40**(20): 2761-2765.

[6] 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.

[7] AKBAR K, REHMAN M U, SHAH F A, *et al*. Paroxetine loaded nanostructured lipid carriers based *in-situ* gel for brain delivery via nasal route for enhanced anti-depressant effect: *in vitro* prospect and *in vivo* efficacy [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2024, **25**(8): 248.

[8] MA L, ZHAO Y, LI T Y, *et al*. Study on the nasal drug delivery system of PPX microcapsules *in situ* thermosensitive gel [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2022, **35**(5): 1423-1436.

[9] MATHURE D, RANPISE H, AWASTHI R, *et al*. Formulation and characterization of nanostructured lipid carriers of rizatriptan benzoate-loaded *in situ* nasal gel for brain targeting [J]. *Assay Drug Dev Technol*, 2022, **20**(5): 211-224.

[10] 余紫依, 郝蕾蕾, 李培强, 等. 原位凝胶在多种给药途径中的应用[J]. 中国医药工业杂志, 2024, **55**(8): 1061-1068.

[11] 牛艳莲, 任世凤, 张承玉, 等. 注射用载青藤碱微乳型温敏凝胶的研制[J]. 中国医药工业杂志, 2024, **55**(7): 965-972.

[12] SHERJE A P, LONDHE V. Development and evaluation of pH-responsive cyclodextrin-based *in situ* gel of paliperidone for intranasal delivery [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2018, **19**(1): 384-394.

[13] TEAIMA M H, HELAL D A, ALSOFANY J M, *et al*. Ion-triggered *in situ* gelling intranasal spray of dronedarone hydrochloride nanocarriers: *in vitro* optimization and *in vivo* pharmacokinetic appraisal [J]. *Pharmaceutics*, 2022, **14**(11): 2405.

[14] AGRAWAL M, SARAF S, SARAF S, *et al*. Stimuli-responsive *in situ* gelling system for nose-to-brain drug delivery [J]. *J Control Release*, 2020, **327**: 235-265.

[15] MANKAR S D, PARJANE S R, SIDDHESHWAR S S, *et al*. Fomulation, optimization and *in-vivo* characterization of thermosensitive *in-situ* nasal gel loaded with bacoside a for treatment of epilepsy [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2024, **25**(6): 151.

[16] ZHU S Q, ZHANG Y Y, LI Q, *et al*. Nasal caffeine thermo-

sensitive *in situ* gel for enhanced cognition after sleep-deprivation［J］. *Curr Drug Deliv*, 2022, **20**(1): 98-109.

［17］ MOHANANAIDU K, CHATTERJEE B, MOHAMED F, *et al*. Thermoreversible carbamazepine *in situ* gel for intranasal delivery: development and *in vitro*, *ex vivo* evaluation［J］. *AAPS PharmSciTech*, 2022, **23**(8): 288.

［18］ 原　泉. 鼻舒宁温敏凝胶的研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学硕士学位论文, 2020.

［19］ 张红瑶, 张　静, 郭雨虹, 等. 利拉鲁肽鼻用温敏原位凝胶的制备与体内外评价[J]. 中国现代应用药学, 2025, **42**(3): 360-367.

［20］ 徐文杰, 张建军, 李智勇, 等. 梅归参鼻用温敏型原位凝胶的制剂学评价[J]. 今日药学, 2020, **30**(10): 678-682.

［21］ 黄　晶. 帕瑞昔布钠鼻用温敏原位凝胶的研制及其大鼠体内药动学评价[D]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学硕士学位论文, 2022.

［22］ 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/OL]. 山东大学学报(理学版), 2025, **60**(9): 24-30.

［23］ 王雨欣. 野黄芩苷镁鼻用温敏原位凝胶的制备及评价［D］. 承德: 承德医学院硕士学位论文, 2022.

［24］ TEAIMA M H, HELAL D A, ALSOFANY J M, *et al*. Ion-triggered *in situ* gelling intranasal spray of dronedarone hydrochloride nanocarriers: *in vitro* optimization and *in vivo* pharmacokinetic appraisal［J］. *Pharmaceutics*, 2022, **14**(11): 2405.

［25］ 郑维莉, 钟　靓, 程光琴, 等. RVG29肽修饰雷公藤红素传递体鼻用原位凝胶的制备及体外释药性能评价[J]. 海南医学院学报, 2026, **32**(2): 120-127.

［26］ LAVANIA K, GARG A. Ion-activated *in situ* gel of gellan gum containing chrysin for nasal administration in parkinson's disease［J］. *Recent Adv Drug Deliv Formul*, 2024, **18**(1): 35-49.

［27］ MARDIKASARI S A, KATONA G, BUDAI-SZŰCS M, *et al*. Mucoadhesive *in situ* nasal gel of amoxicillin trihydrate for improved local delivery: *ex vivo* mucosal permeation and retention studies［J］. *Eur J Pharm Sci*, 2024, **202**: 106897.

［28］ ÖZKAN B, ALTUNTAŞ E, ÜNLÜ Ü, *et al*. Development of an antiviral ion-activated *in situ* gel containing 18*β*-glycyrrhetinic acid: a promising alternative against respiratory syncytial virus［J］. *Pharmaceutics*, 2023, **15**(8): 2055.

［29］ 郝　晶, 王小宁, 闫梦茹, 等. 星点设计-效应面法优化盐酸川芎嗪鼻用凝胶剂的处方及其体外释放行为研究[J]. 化学与粘合, 2020, **42**(1): 13-15.

［30］ 张　静. 基于鼻腔给药的利拉鲁肽原位凝胶研究[D]. 成都: 成都大学硕士研究论文, 2023.

［31］ RANA S J, ZAFAR S, SHAHZAD A, *et al*. Preparation of tamsulosin hydrochloride-loaded mucoadhesive *in situ* gelling polymeric formulation for nasal delivery in geriatrics［J］. *AAPS PharmSciTech*, 2023, **24**(8): 242.

［32］ ADWAN S, OBEIDI T, AL-AKAYLEH F. Chitosan nanoparticles embedded in *in situ* gel for nasal delivery of imipramine hydrochloride: short-term stage development and controlled release evaluation［J］. *Polymers* (Basel), 2024, **16**(21): 3062.

［33］ MA L, MAO H Y, XU J, *et al*. Study on the nasal drug delivery system of NMD liposomes *in situ* thermosensitive gel［J］. *AAPS PharmSciTech*, 2023, **24**(8): 234.

［34］ TANNA V, VORA A, SHAH P, *et al*. PLGA nanoparticles based mucoadhesive nasal *in situ* gel for enhanced brain delivery of topiramate［J］. *AAPS PharmSciTech*, 2024, **25**(7): 205.

［35］ TAYMOURI S, SHAHNAMNIA S, MESRIPOUR A, *et al*. *In vitro* and *in vivo* evaluation of an ionic sensitive *in situ* gel containing nanotransfersomes for aripiprazole nasal delivery［J］. *Pharm Dev Technol*, 2021, **26**(8): 867-879.

［36］ 谢　锦. 去氢骆驼蓬碱纳米晶体原位凝胶给药系统的构建及其鼻腔给药研究［D］. 南昌 : 江西中医药大学硕士学位论文 , 2020.

［37］ GONÇALVES J, ALVES G, FONSECA C, *et al*. Is intranasal administration an opportunity for direct brain delivery of lacosamide?［J］. *Eur J Pharm Sci*, 2021, **157**: 105632.

［38］ DESHKAR S S, JADHAV M S, SHIROLKAR S V. Development of carbamazepine nanostructured lipid carrier loaded thermosensitive gel for intranasal delivery［J］. *Adv Pharm Bull*, 2021, **11**(1): 150-162.

［39］ KAMMOUN A K, KHEDR A, HEGAZY M A, *et al*. Formulation, optimization, and nephrotoxicity evaluation of an antifungal *in situ* nasal gel loaded with voriconazole-clove oil transferosomal nanoparticles［J］. *Drug Deliv*, 2021, **28**(1): 2229-2240.

［40］ ELERAKY N E, EL-BADRY M, OMAR M M, *et al*. Curcumin transferosome-loaded thermosensitive intranasal *in situ* gel as prospective antiviral therapy for SARS-Cov-2［J］. *Int J Nanomedicine*, 2023, **18**: 5831-5869.