

连翘温敏口腔凝胶的制备工艺优化及性能表征

常美艳¹, 程敏^{1,2*}, 李世玺^{1,2}, 梁旭华^{1,2}

¹商洛学院, 生物医药与食品工程学院, 陕西 商洛

²陕西秦岭特色生物资源产业技术研究院, 陕西 商洛

收稿日期: 2025年1月17日; 录用日期: 2025年1月27日; 发布日期: 2025年2月28日

摘要

本研究以胶凝时间为评价指标, 通过单因素试验法考察了连翘温敏口腔凝胶中泊洛沙姆407 (F127)、泊洛沙姆188 (F68)和丙三醇的对比对胶凝时间的影响, 以响应面法优化了该凝胶的制备工艺。采用目测法观察连翘温敏口腔凝胶的性状和外观, pH试纸测定其pH值, 恒温水浴中测定胶凝时间和胶凝温度, 采用透析袋法, 以PBS缓冲液为释放基质, 考察了该凝胶的体外释药性能。结果表明, 连翘温敏口腔凝胶的最优配比为F127含量17%、F68含量6%、丙三醇含量4%。该连翘温敏口腔凝胶为橘黄色均一透明具凝胶特性的稠厚液体, pH值为6.5~6.8, 均一性良好, 胶凝温度为 $35 \pm 0.2^\circ\text{C}$, 胶凝时间为 $10.5 \pm 0.1\text{ s}$ 。体外释放试验结果表明该凝胶在释放介质中展现出了良好的缓释性能。

关键词

连翘冻干粉, 温敏凝胶, 体外释放, Box-Behnken设计, 连翘酯苷A

The Preparation Process Optimization and Characterization of Forsythia Thermosensitive Oral Gels

Meiyan Chang¹, Min Cheng^{1,2*}, Shixi Li^{1,2}, Xuhua Liang^{1,2}

¹College of Biomedicine and Food Engineering, Shangluo University, Shangluo Shaanxi

²Shaanxi Qinling Industrial Technology Research Institute of Special Biological Resources, Shangluo Shaanxi

Received: Jan. 17th, 2025; accepted: Jan. 27th, 2025; published: Feb. 28th, 2025

Abstract

In this study, forsythia thermosensitive oral gel was prepared and the preparation process was

*通讯作者。

文章引用: 常美艳, 程敏, 李世玺, 梁旭华. 连翘温敏口腔凝胶的制备工艺优化及性能表征[J]. 药物化学, 2025, 13(1): 118-126. DOI: 10.12677/hjmce.2025.131012

optimized. Single factor experiment was conducted to explore the influence of the ratio of Poloxam 407 (F127), Poloxam 188 (F68), and glycerol in forsythia thermosensitive oral gel on the gel time, and response surface method was used to optimize the preparation process of the gel. The characteristics and appearance of forsythia thermosensitive oral gels were observed by visual method, pH values were determined by pH test paper, gel time and gel temperature were determined in a constant temperature water bath. The *in vitro* release performance of forsythoside A in the gels was investigated by the dialysis bag method with PBS buffer used as the release medium. According to the analysis of the overall experimental study, the optimal proportions of the gels were obtained as follows: the ratio of Poloxham 407 was 17%, Poloxham 188 was 6% and glycerol was 4%. The prepared forsythia thermosensitive oral gel was orange, transparent and gel thick liquid, pH value was 6.5~6.8, the uniformity is good, gel temperature was $35 \pm 0.2^{\circ}\text{C}$, and gel time was 10.5 ± 0.1 s. *In vitro* release experiments results showed that the prepared gels exhibited good sustained-release performance in the provided release medium.

Keywords

Forsythia Freeze-Dried Powder, Thermosensitive Gel, *In Vitro* Release, Box-Behnken Design, Forsythoside A

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

连翘作为中国传统中药，具有强心、镇吐等广泛药理作用和生物活性。连翘的主要成分包括连翘酯苷 A、B、C、D、E 等，尤以连翘酯苷 A (Forsythiaside A) 的含量最高。2020 年版《中国药典》将连翘酯苷 A 作为连翘药材及其制剂的质量评价的指标之一。药理研究表明连翘酯苷 A 具有抗氧化[1]、抗炎[2]-[4]、抗病毒[5]、抑菌[6]等药理活性，有着重要的临床应用价值和开发前景。

温敏凝胶具有随温度变化展现不同物理状态的特性，其在低温或贮藏温度下为溶胶状态，当温度上升到相变温度或接近于体温时，呈现半固体凝胶状态，有一定黏弹性和快速自我恢复能力。这有助于增强药物在局部的粘附性，延长药物在局部的保留时间，控制和延长药物的释放，能够显著提高药物的生物利用度。王超[7]等制备的共载烟酸和辛伐他汀的 PLGA-PEG-PLGA 温敏凝胶具有良好的药物缓释作用，为降脂药物新剂型提供了理论参考。王慧[8]等制备的尼古丁二元醇脂质体温敏凝胶有明显的缓释作用，可以增大皮内滞留量。谢伟容[9]等将经典方黄连解毒汤制成温度敏感型凝胶，为其鼻腔给药形式提供了新思路。Lin [10]等构建的鼻内的温敏凝胶给药策略为靶向治疗帕金森病及其他中枢神经系统疾病提供了新的选择。目前凝胶的应用已经遍布生活各处，甚至应用到了眉毛脱落及脱发治疗等产品中[11]。

口腔黏膜是重要的给药途径之一，它适用于全身和局部给药，口腔中含有较大的黏膜表面区域可用于吸收各种药物。多数研究药物如喷剂、含漱剂、含片、散剂等口腔内的停留时间较短，无法在口腔病变部位达到持续有成效的药物临床治疗浓度，疗效较差。因此需要开发一种符合口腔生理环境且能够长时间持续给药的剂型来治疗相关口腔疾病。王欢[12]等研发了一种温敏凝胶，其在人口腔温度下即成为凝胶状态，黏附在口腔溃疡面病变部位，能够使药物浓度平稳且长时间持续释药，可以更好地适应口腔特殊生理环境。张永香[13]等研发了一种能同时载入 CHX 与 HA 的温敏型水凝胶，克服了贴膜、漱口水、凝胶等常用制剂药物停留时间短、不能定位给药的缺陷，为口腔疾病的治疗提供一种新产品。曾春玉[14]

等制备了姜黄素温敏型口腔凝胶并评价其辅助治疗 OSF 的临床疗效，为 OSF 临床治疗提供一种新方案。Huang [15]等将具有良好抗菌性的氧化锌纳米颗粒(ZnO-NPs)负载于 CS/B-GP 温敏水凝胶之中，发现该水凝胶对钛种植体周围的牙龈卟啉单胞菌生物膜有明显的抑制作用。

随着中药外用研究的不断深入发展，将凝胶的制备技术与传统中药材结合，也是近年来中医经皮给药制剂研究的重点。本研究采用冷溶法制备了连翘温敏口腔凝胶并优化了其制备工艺处方，考察了其理化性能和体外药物释放性能，为中药口腔粘附剂的开发和应用提供了一种新的思路。

2. 材料与方法

2.1. 实验材料

连翘叶采摘于商洛学院校园，泊洛沙姆 407 (F127)和泊洛沙姆 188 (F68)购自上海麦克林生化科技股份有限公司，丙三醇购于天津市富宇精细化工有限公司，连翘酯苷 A 标准品购于上海源叶生物科技有限公司。

2.2. 实验方法

2.2.1. 连翘温敏口腔凝胶的制备

取适量连翘叶粉碎、过筛，加入 50%乙醇(料液比为 1:28)，在 51℃条件下超声(100 W)提取 25 min。过滤，提取液浓缩，浓缩液冻干后备用。

本研究采用冷溶法制备温敏凝胶：精密称取 F127、F68 和连翘冻干粉，在搅拌条件下将其分次缓慢撒布于适量的纯化水中，置于 4℃冰箱中存放 24 h 以上使其溶胀完全，轻微震荡即得温敏凝胶(配制 10 g 凝胶)。

2.2.2. 单因素实验设计

(1) 温敏凝胶基质 F127 浓度对相变温度的影响

根据处方前研究结果，固定 F68 浓度为 6%，丙三醇浓度为 4%，考察 F127 用量为 16%、17%、18%、19%时对相变温度的影响。

(2) 温敏凝胶基质 F68 浓度对相变温度的影响

根据处方前研究结果，固定 F127 浓度为 17%，丙三醇用量为 4%，考察 F68 用量为 5%、6%、7%、8%时对相变温度的影响。

(3) 温敏凝胶基质丙三醇浓度对相变温度的影响

根据处方前研究结果，固定 F127 浓度为 17%，F68 浓度为 6%，考察丙三醇用量为 3%、4%、5%、6%时对相变温度的影响。

2.2.3. Box-Behnken 优化连翘温敏口腔凝胶处方

Table 1. Responsible surface experimental design

表 1. 响应面实验设计

序号	因素	水平		
		-1	0	1
A	F127	16%	17%	18%
B	F68	5%	6%	7%
C	丙三醇	3%	4%	5%

在连翘温敏口腔凝胶单因素试验的基础上,选取对凝胶相变温度影响较大的三个因素进一步优化,即 F127 浓度(A)、F68 浓度(B)和丙三醇浓度(C)为考察对象,响应值($T - 35$)为评价指标对温敏凝胶的处方进行优化,因素水平见表 1。

2.2.4. 连翘口腔温敏凝胶的性能表征

(1) 性状及外观评价

三批次凝胶各取 2 g 于自然光下观察凝胶颜色、形态、质地,飘闻法确定凝胶是否有特殊气味,并按照《中国药典》2020 年版四部(通则 0114)项下规定,观察凝胶剂的外观状态是否符合标准。

(2) pH 的测定

三批次凝胶各取适量于自然光下测定 pH 值,并记录测量数据,计算平均 pH 值,检查是否符合标准。

(3) 胶凝温度的测定

三批所制凝胶样品各取 10 g 置于同一型号的具塞试管中,将其置于 25℃ 水浴中,使试管内液面低于水面,调节水浴温度以(0.5~1)℃/min 的速率升高至凝胶发生相变温度,每隔 30 s 迅速倾斜试管一次,观察管内液体流动状态,以倾斜试管 90° 内容物不流动时的温度记为凝胶的胶凝温度。每个样品测三次,计算平均胶凝温度,检查是否符合标准。

(4) 胶凝时间的测定

三批所制凝胶样品各取 0.5 g,分别涂布于模拟口腔 35℃ 环境的手肘内部皮肤上,记录从涂布开始至凝胶形成所用时间,即为胶凝时间,计算平均时间,检查是否符合标准。

2.2.5. 体外释放试验

(1) 标准曲线的绘制

精密取连翘脂苷 A 对照品溶液 1、2、4、6、8 mL 置于 10 mL 容量瓶中,加甲醇定容,配制浓度为 0.05、0.10、0.20、0.30、0.40 mg/mL 的标准品溶液。采用高效液相色谱仪检测样品,选择 330 nm 为检测波长,进样量为 10 μL,记录连翘脂苷 A 峰面积,以标准品浓度为 X 轴,峰面积为 Y 轴绘制标准曲线。

(2) 体外释放试验

精密吸取已知含量(0.33 mg/mL)温敏凝胶溶液 2 mL,加入截留相对分子质量为 8000~12000 的透析袋中,并置于 200 mL PBS 缓冲液中。置于恒温水浴摇床中,水浴温度 37℃,以 300 r/min 的速度搅拌,分别在 0.5、2、4、6、8、10、12、24 h 各取样 2 mL,并补充 2 mL 新鲜 PBS 缓冲液。所取样品用 0.22 μm 微孔滤膜过滤,采用 HPLC 检测滤液中连翘脂苷 A 的峰面积,利用标准曲线计算连翘脂苷 A 的含量,进而计算各时间点处凝胶中连翘脂苷 A 的累积释放率(%)。

$$Q = \frac{C_n * V + \sum_{i=1}^{n-1} C_i V_i}{W} \times 100\%$$

式中, C_n 为第 n 次取样时连翘脂苷 A 的含量, V 为容器体积(200 mL), C_i 为第 i 次取样时连翘脂苷 A 的含量, V_i 为取样体积, W 为连翘脂苷 A 的总含量。

3. 结果与分析

3.1. 单因素试验结果

3.1.1. 连翘温敏口腔凝胶基质 F127 浓度对相变温度的影响

考察 F127 用量为 16%、17%、18%、19% 时对相变温度的影响。结果如表 2 所示,连翘温敏口腔凝胶的相变温度随着 F127 浓度的增大而降低。这是因为随着 F127 浓度的增大,溶液中聚合物的占比逐渐

提高，其胶束间接触和缠结的几率也会增大，有助于凝胶的形成。因此，在一定浓度范围内，随着 F127 浓度的增大，其胶凝温度会逐渐降低。

Table 2. Effect of different concentrations of F127 on the phase transition temperature of gels
表 2. 不同浓度 F127 对相变温度的影响

F127 浓度(w/w)	16%	17%	18%	19%
T (°C)	38.5	35.0	33.0	31.2

3.1.2. 连翘温敏口腔凝胶基质 F68 浓度对相变温度的影响

考察 F68 用量为 5%、6%、7%和 8%时对相变温度的影响。结果如表 3 所示，固定 F127 浓度，连翘温敏口腔凝胶的相变温度随着 F68 浓度的增大而增大，该现象与 F127 浓度对凝胶相变温度的影响相反。这可能是由于少量的 F68 改变了溶液中亲水性结构和疏水性结构的比例，从而造成其胶凝温度随浓度增大而逐渐升高[16]。因此可通过调节二者浓度以达到在 35℃ ± 0.5℃下实现凝胶之目的。

Table 3. Effect of different concentrations of F68 on the phase transition temperature of gels
表 3. 不同浓度 F68 对相变温度的影响

F68 浓度(w/w)	5%	6%	7%	8%
T (°C)	34.0	35.5	36.5	38.5

3.1.3. 连翘温敏口腔凝胶基质丙三醇浓度对相变温度的影响

丙三醇作为保湿剂，可以提高凝胶的保湿性，有助于提高治疗效果。考察不同浓度的丙三醇对凝胶相变温度的影响。结果如表 4 所示，随着丙三醇浓度的增大，相变温度也缓慢增大，当丙三醇浓度为 6%时，相变温度为 37.5℃，符合人口腔的温度。这可能是由于在一定的浓度范围内丙三醇起到了稀释作用，随着丙三醇浓度的升高，体系中分子间的氢键作用有所降低，导致凝胶的相变温度有所提高。综合考虑，选择丙三醇浓度为 6%。

Table 4. Effect of different concentrations of glycerol on the phase transition temperature of gels
表 4. 不同浓度丙三醇对相变温度的影响

丙三醇浓度(%)	3%	4%	5%	6%
T (°C)	34.0	35.2	36.7	37.5

3.2. 响应面试验

由于正常人体口腔温度为 36.3℃~37.2℃之间，为保证该温敏口腔凝胶在室温条件下为液体状态，体温条件下可迅速发生相变，设定相变温度为 35℃ ± 0.5℃。根据单因素试验结果，以相变温度($T - 35$)为响应值，使用 Design-Expert 8.0.6 对相变温度与各因素的关系进行设计和实验，如表 5 所示。

利用“Design-Expert 8.0.6”数据处理软件对数据进行数据处理，通过回归拟合对各因素进行分析，得拟合方程： $|T - 35| = 0.30 - 1A - 0.4B - 0.51C + 2.15AB + 2.28AC + 2.20BC + 1.99A^2 + 2.26B^2 + 1.94C^2$ 。

根据表 6 结果可知，上述方程的拟合模型 $P < 0.0001$ ，具有极显著的差异性，失拟项 $P > 0.05$ ，不具有显著性，表明该模型具有良好的拟合度和可靠性，可用于该凝胶的相变温度分析和预测。模型相关系数 $R^2 = 0.993$ ，表明预测值和实际值存在较好的拟合度，并反映 99.3%的响应值变化。表明 F68、F127、丙三醇这三个因素对相变温度有极显著的影响，其对该凝胶相变温度的影响为 F127 > 丙三醇 > F68。

Table 5. Experimental design and results of response surface**表 5.** 响应面试验设计及结果

编号	A: F127/%	B: F68/%	C: 丙三醇/%	T - 35 /°C
1	-1	-1	0	8.1
2	-1	1	0	3.2
3	0	-1	1	2.5
4	0	1	1	5.9
5	0	0	0	0.2
6	-1	0	1	2
7	0	0	0	0.5
8	0	0	0	0.3
9	1	1	0	5.3
10	1	0	1	5
11	0	-1	-1	7.5
12	1	0	-1	1.9
13	0	1	-1	2.1
14	0	0	0	0.5
15	1	-1	0	1.6
16	0	0	0	0
17	-1	0	-1	8

通过软件 Design-Expert 8.0.6 分析, 得到连翘温敏口腔凝胶的最优处方为: 丙三醇浓度为 4.01%, F127 浓度为 17.23%, F68 浓度为 5.96%, 在该处方条件下, 相变温度的预测值为 35.17°C。将最佳工艺调整为: 丙三醇浓度为 4.0%, F127 浓度为 17.0%, F68 浓度为 6.0%, 在该处方条件下连翘温敏口腔凝胶相变温度最好。

Table 6. Anova table with the phase transition temperature of gels as response value**表 6.** 以凝胶相变温度为响应值的方差分析表

	平方和	自由度	均方根	F	P
模型	129.27	9	14.36	120.77	<0.0001
A	7.03	1	7.03	59.12	0.0001
B	1.28	1	1.28	10.76	0.0135
C	2.10	1	2.10	17.67	0.0040
AB	18.49	1	18.49	155.47	<0.0001
AC	20.70	1	20.70	174.08	<0.0001
BC	19.36	1	19.36	162.79	<0.0001
A ²	16.63	1	16.63	139.85	<0.0001
B ²	21.55	1	21.55	181.23	<0.0001
C ²	15.81	1	15.81	132.90	<0.0001
残差	0.83	7	0.12		
失拟项	0.65	3	0.22	4.83	0.0811
纯误差	0.18	4	0.045		
总和	130.10	16			

3.3. 验证试验

采用最优处方：丙三醇浓度为 4.0%，F127 浓度为 17.0%，F68 浓度为 6.0%，制备三批连翘温敏口腔凝胶，测定其相变温度，进行验证性实验。如表 7 所示，这三批凝胶的实际相变温度和模型预测值相近，说明该模型有很好的预测性。

Table 7. Comparison of measured and predicted values
表 7. 实测值与预测值比较

编号	相变温度/℃	均值/℃	预测值/℃	RSD/℃
1	34.6	34.9	35.17	1.3
2	35.5			
3	34.8			

3.4. 性能表征

3.4.1. 性状及外观评价

所制备的三批次连翘温敏口腔凝胶在室温下为棕黄色的稠厚液体，其中无絮状悬浮、无颗粒团块，具有良好的均一性(如图 1A 所示)。当升温至 35℃ 以上时，该凝胶则变为颜色略浅的无流动性半固体物质，其中无絮状悬浮、无颗粒团块，具有较强粘性(如图 1B 所示)。所制备的凝胶具有连翘提取物的特殊清新气味，顺应性较好，使用过程中无异常，符合《中国药典》的规定和日常用药需求。

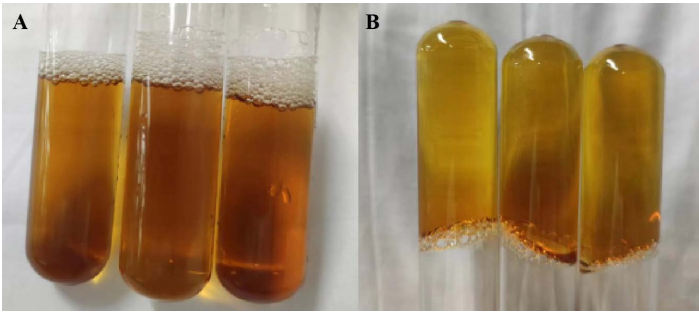


Figure 1. The status of forsythia thermosensitive oral gels before (A) and after (B) the phase transition temperature
图 1. 连翘温敏口腔凝胶温变前(A)和温变后(B)的状态

3.4.2. pH 值的测定

测定三份连翘口腔温敏凝胶的 pH 结果表 8 所示，其 pH 值在 6.5~6.8 之间，平均值为 6.6，符合《中国药典》2020 年版的规定。

Table 8. The pH values of forsythia thermosensitive oral gels
表 8. 连翘温敏口腔凝胶的 pH 值

编号	pH			平均 pH 值
1	6.6	6.7	6.6	6.63
2	6.5	6.5	6.6	6.53
3	6.7	6.8	6.7	6.73

3.4.3. 胶凝温度的确定

三份连翘温敏口腔凝胶的胶凝温度的检测结果如表 9 所示，其胶凝温度在 $35^{\circ}\text{C} \pm 0.2^{\circ}\text{C}$ 之间，符合《中国药典》2020 年版的规定和用药需求。

Table 9. The gelation temperatures of forsythia thermosensitive oral gels
表 9. 连翘温敏口腔凝胶的胶凝温度

编号	胶凝温度($^{\circ}\text{C}$)			平均胶凝温度
1	35.0	34.9	34.9	34.94
2	35.0	34.8	35.0	34.94
3	35.0	34.9	35.0	34.97

3.4.4. 胶凝时间的确定

测定三份连翘温敏口腔凝胶的胶凝时间结果为 10.45 s、10.64 s 和 10.52 s，胶凝时间均在 10.5 s 左右，平均胶凝时间为 10.54 s，符合《中国药典》2020 年版的规定和用药需求。

3.5. 体外释放

本研究通过透析袋法考察连翘温敏口腔凝胶中连翘脂苷 A 的体外释放情况。如图 2 所示，该凝胶中连翘脂苷 A 的体外释放量随着时间延长呈现逐渐增加的趋势，前 4 h 内释药较快，其累积释药可达到 47%，随后释药速度开始减缓并逐渐平稳，24 h 累积释药约 80%。这表明该凝胶具有较好的体外缓释性能，能够持续地发挥药效。

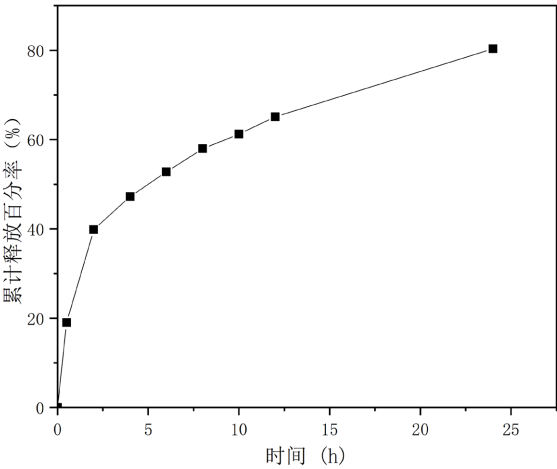


Figure 2. In vitro release degree of forsythoside A in forsythia thermosensitive oral gels
图 2. 连翘温敏口腔凝胶中连翘脂苷 A 的累计释放曲线

4. 结论

本研究采用冷溶法制备了连翘温敏口腔凝胶，并通过单因素试验法结合响应面法确定了其最优工艺处方，即 6% 的 F68、17% 的 F127、6% 的丙三醇和 1% 的连翘冻干粉。此处方下所制得的连翘温敏口腔凝胶在室温下为橙黄色的澄清透明的稠厚液体，具有较强粘性，无不良气味，pH 在 6.5~6.8 之间，接近中性，符合药典规定和人体的使用需求。该连翘温敏凝胶的相变温度稳定在 $35^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ，在口腔中使用时其可由液态转变为固态，有效地附着在口腔黏膜上。该凝胶的胶凝时间在 10 s 左右，患者的顺应性良好。

此外, 该凝胶表现出了较好的缓释性能, 为其持续发挥药效奠定了基础。

基金项目

陕西省科技创新团队项目(2022TD-56); 陕西省教育厅服务地方专项科研计划项目(22JC031); 国家级大学生创新创业训练计划项目(202211396017)。

参考文献

- [1] 张元波. 连翘叶抗菌作用的主要化学物质基础研究[D]: [硕士学位论文]. 太原: 山西大学, 2018.
- [2] 何文珑. 连翘酯苷 A 抗炎活性及代谢组学初步研究[D]: [硕士学位论文]. 太原: 山西大学, 2014.
- [3] 陈泽文. 连翘抗炎活性成分筛选及其对小鼠乳腺炎症模型 NF-KB 和 p38MAPK 信号通路的影响[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 河南农业大学, 2020.
- [4] 王学方, 陈玲, 宁二娟, 等. 连翘叶中 7 种成分的抗氧化活性研究[J]. 饲料研究, 2023, 46(2): 94-99.
- [5] Law, A.H., Yang, C.L., Lau, A.S. and Chan, G.C. (2017) Antiviral Effect of Forsythoside a from *Forsythia suspensa* (thunb.) Vahl Fruit against Influenza a Virus through Reduction of Viral M1 Protein. *Journal of Ethnopharmacology*, **209**, 236-247. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.07.015>
- [6] 盛楠, 鲁冠杰, 付岳, 等. 连翘酯苷 A 对感染 H9N2 型禽流感小鼠 Toll 样受体 4 信号通路影响的研究[J]. 北京农学院学报, 2020, 35(3): 94-100.
- [7] 王超, 孙维彤, 付琳, 等. 烟酸-辛伐他汀温敏凝胶的制备及降脂作用研究[J]. 佳木斯大学学报(自然科学版), 2022, 40(4): 136-140.
- [8] 王慧, 邵青, 张燕, 等. 尼古丁二元醇脂质体温敏凝胶的制备及体外评价[J]. 西北药学杂志, 2022, 37(6): 100-104.
- [9] 谢伟容, 陈素慧. 响应面法优化黄连解毒鼻用温敏凝胶的制备工艺研究[J]. 中医临床研究, 2022, 14(13): 37-39.
- [10] Lin, H., Xie, L., Lv, L., Chen, J., Feng, F., Liu, W., et al. (2023) Intranasally Administered Thermosensitive Gel for Brain-Targeted Delivery of Rhynchophylline to Treat Parkinson's Disease. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **222**, Article 113065. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2022.113065>
- [11] Xavier, L.C.G., Matos, B.N., Barbalho, G.N., Falcão, M.A., Cunha-Filho, M., Gelfuso, G.M., et al. (2023) In Vitro Performance Analysis of a Minoxidil Thermosensitive Gel with Reduced Runoff for Eyebrow Hair Growth. *Gels*, **9**, 269-280. <https://doi.org/10.3390/gels9040269>
- [12] 王欢, 李正伟, 杨盟, 等. 复方硫酸新霉素温敏凝胶的制备及其对复发性口腔溃疡的作用[J]. 中南药学, 2022, 20(12): 2734-2739.
- [13] 张永香. 透明质酸交联的泊洛沙姆 407 口腔用抑菌抗炎温敏凝胶的设计及评价[D]: [硕士学位论文]. 太原: 山西医科大学, 2023.
- [14] 曾春玉. 用于 OSF 治疗的姜黄素温敏型口腔凝胶制备及其性能研究[D]: [硕士学位论文]. 长沙: 中南大学, 2023.
- [15] Huang, P., Su, W., Han, R., Lin, H., Yang, J., Xu, L., et al. (2022) Physicochemical, Antibacterial Properties, and Compatibility of ZnO-Np/chitosan/ β -Glycerophosphate Composite Hydrogels. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, **32**, 522-530. <https://doi.org/10.4014/jmb.2111.11024>
- [16] 於滔. 氯雷他定温敏感鼻用凝胶的研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广东药科大学, 2018.