

· 综述 ·

新型药物凝胶剂研究进展

夏爱晓¹, 孙渊¹, 孟贤² (1.浙江省台州医院药剂科, 浙江 临海 317000; 2.温州医科大学药学院, 浙江 温州 325035)

[摘要] 新型药物凝胶剂是近年来兴起的一种新剂型,其在医药领域的应用研究逐渐引起关注。笔者概述其几种常见类型,如智能型水凝胶剂、脂质体凝胶剂、包合物凝胶剂,望为这方面的研究提供参考。

[关键词] 新型药物凝胶剂;分类;研究综述

[中图分类号] R944

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2015)03-0205-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2015.03.004

Research progress of novel drug gel

XIA Aixiao¹, SUN Yuan¹, MEN Xian² (1. Department of Pharmacy, Taizhou Hospital, Linhai 317000, China; 2. School of Pharmacy, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, China)

[Abstract] The novel drug gel was a new formulation, which was applied more and more in medicine field recently. The intelligent hydrogel, liposome gels, clathrate gels were summarized, which could be provide reference for counterparts.

[Key words] novel drug gel; classification; literature Review

凝胶剂是指药物与凝胶辅料制成均一的混悬或乳状液型的稠厚液体或半固体制剂。凝胶剂具有吸收速度快、生物利用度高、生物相容性好、质地均匀、易于涂展和清洗、皮肤给药不妨碍皮肤正常功能等优点,且可广泛应用于缓释和控释等新型给药系统。近年来凝胶剂在国际医药市场中表现活跃,表现出一定的市场潜力;国内凝胶剂新药亦在不断涌现,上市的有吡罗昔康凝胶剂、双氯芬酸钠凝胶剂、甲硝唑阴道凝胶剂等。笔者就近年来的新型药物凝胶剂研究进展做一综述,主要包括智能型水凝胶剂、脂质体凝胶剂、包合物凝胶剂。

1 智能型水凝胶剂

水凝胶指在水中能够溶胀并保持大量水分而又不能溶解的交联聚合物。近年其在很多方面尤其在药物制剂和医用器材的开发方面,如角膜接触镜材料、医用敷料、医用水凝胶护眼贴和组织工程支架等方面进展显著。智能水凝胶是能对外界环境微小的变化产生相应的物理结构和化学性质变化的一类高分子凝胶,能够感知外界刺激,如温度、pH值、离子强度、电场、磁场、光和压力等,可根据所接受的刺激信号不同将其分为温度敏感型水凝胶、pH敏感型水凝胶、温度/pH双重敏感型水凝胶、电场敏感型

水凝胶、光敏型水凝胶、磁场敏感型水凝胶、化学物质敏感型水凝胶、压力敏感型水凝胶、生物分子敏感型水凝胶、离子敏感型水凝胶和溶剂敏感型水凝胶等。目前,智能型水凝胶的研究主要有以下几种类型。

1.1 温度敏感型水凝胶 温度敏感型水凝胶是对环境的温度变化产生响应,温度的变化可影响一定比例的亲水基团和疏水基团的疏水作用和氢键作用,破坏凝胶体系平衡,从而使凝胶的网络结构改变而体积相变,其体积发生相变的温度称为“临界相变温度(LCST)”。根据水凝胶 LCST 的高低,可分为高温收缩型和低温收缩型。目前温度敏感型水凝胶以 N-异丙基丙烯酰胺 (NIPAm) 聚合而成的最为常用。张弩等^[1]通过京尼平 的交联作用制备温度敏感型壳聚糖水凝胶,并负载基质细胞衍生因子 1 β 、转化生长因子 β 1,结果表明该凝胶 37 $^{\circ}$ C 凝胶时间为 3 min,结构致密,为多孔三维支架,能缓慢释放基质细胞衍生因子 1 β 、转化生长因子 β 1,且能结合软骨下骨钻孔有效修复兔膝关节软骨全层缺损。Machado 等^[2]研究温度敏感型水凝胶作为治创口感染的抗菌药微球的体外释放和药效学性质,以阳离子抗菌十肽 (KSL-W) 为模型,以乳酸-羟基乙酸共聚物 (PLGA) 为聚合材料溶剂萃取法制备 KSL-W 微球,粒径为 25~50 μ m,研究微球在含 20% 泊洛沙姆 407 (F-127) 中释放。20% F-127 凝胶载体在 24.6 $^{\circ}$ C 以下为液态,在体温表层呈透明薄膜,可

[作者简介] 夏爱晓,硕士,药师,研究方向:临床药学以及临床新制剂. Tel: (0576)85199810; E-mail: aixiao13579@163.com

用于运载微球。体外细胞扩散池实验表明,载肽微球在 PBS 和 20% F-127 凝胶中的体外释放度都在 70% 以上,以动物创伤模型研究释放肽的抗菌活性,载肽微球在 PBS 和 20% F-127 凝胶中的实验结果并无差异。表明 20% F-127 凝胶可作为微球的温度敏感型水凝胶载体。Depani 等^[3]研究 5-氟尿嘧啶(5-FU)壳聚糖-磷酸甘油温度敏感型水凝胶,并考察其制剂学性质及体外释放。鼠 L-929 成纤维细胞为模型考察空白凝胶体外释放,结果表明 37 °C 凝胶时间为 8 min,具有缓释作用;研究瑞士小鼠腹腔注射空白对照载药凝胶毒性,结果表明呈剂量依赖性,体内研究表明与 5-FU 普通制剂相比,LD₅₀ 增加 2.8 倍;对结肠癌小鼠肿瘤内注射研究其有效性,从死亡率和体重指数来评定,该凝胶与 5-FU 普通制剂抗肿瘤作用相当,但前者的安全性有很大的提高。

1.2 pH 敏感型水凝胶 pH 敏感型水凝胶是体积能随外界环境 pH 值变化的高分子水凝胶。这类凝胶大分子网络中含有酸性或碱性的基团(如羧基、磺酸基或氨基),可在不同 pH 环境中发生可逆的离子化-去离子化过程,进而影响水凝胶的亲水性和溶胀性,实现对环境 pH 的响应能力,在药物控释、生物传感器、组织工程等方面具有重要的应用价值。高晓晔等^[4]通过在聚 L-谷氨酸侧链部分接枝甲基丙烯酸 2-羟乙酯得到含有双键的聚(L-谷氨酸),将其与丙烯酸共聚得到由聚(L-谷氨酸)侧链接枝并交联聚丙烯酸的 pH 敏感型水凝胶。研究水凝胶在不同 pH 的缓冲溶液中的溶胀性、溶胀动力学,并通过 SEM 观察水凝胶的微观结构。结果表明,水凝胶在低 pH 环境下的溶胀率明显低于高 pH 环境,不同组分的样品在 pH 为 6.6 的介质中的溶胀率为 pH 为 3.0 介质中的 5 倍以上。L-谷氨酸具有调节生物降解性能,在口服药物控制释放载体领域具有良好的应用前景。叶青等^[5]制备了丙烯酸和丙烯酰胺共聚接枝半纤维素 pH 敏感型水凝胶,并以阿司匹林作为模型药物,研究其在模拟胃肠液中的释放性能,结果表明,该水凝胶的阿司匹林缓释效果明显,有望实现药物的控释。Wang 等^[6]评价了 pH 敏感 PLE-AC 共聚物水凝胶在体内外的毒性,结果表明其安全无毒,可以用作药物传递系统的载体。田博士等^[7]采用自由基聚合法制备 pH 敏感型水凝胶聚甲基丙烯酸,以疏水性布洛芬为模型药物,凝胶的载药量约为 12.9% (wt),在模拟胃液(pH 1.2)中的累积释放量较小(26.5%),释放速率较慢,而在模拟肠液(pH 7.5)中的累积释放量较大(61.6%),释放速率较快,体现了良好的 pH 敏感控释性能,即利用 pH 敏感水凝胶这一特殊的性能,可以把药物分子

包埋在凝胶网络中,使药物主要集中在 pH 较高的肠道中释放,以防止口服类药物到达胃时受到强酸性胃液的分解或药物对胃造成刺激。向远清等^[8]以凹凸棒土/Poly(HEMA-PEGMA-MAA)纳米复合水凝胶体系为药物载体,采用包埋法制备了 5-FU 载药体,体外释放结果表明在温度为 37 °C, pH 为 1 的缓冲溶液中,5-FU 的释放速度和累计释放量均很小,且不受凹凸棒土含量影响。而在温度为 37 °C, pH 为 8 的缓冲溶液中,5-FU 载药体的释放速率及累积释放量均较大,且他们均随着纳米复合凝胶中的凹凸棒土含量的减少而增加,该纳米复合凝胶体系可作为 5-FU 药物的口服释放载体,并具有较佳的控释性能。

1.3 双重敏感型水凝胶 随着对于智能高分子凝胶材料研究的不断深入,具有双多重敏感的智能型水凝胶成为这一领域近年来研究的发展方向,如温度/pH 敏感、温度/磁场敏感、温度/光敏感、温度/溶剂敏感、温度/离子敏感等,研究最多为温度/pH 双重敏感型。Amin 等^[9]制备了丙稀酸纤维素水凝胶,发现该凝胶具备温度/pH 双重敏感性质。当温度处于 35~40 °C 时,该凝胶表现出先收缩后溶胀的温变特性,溶胀度在 37 °C 时达到最小值。随着 pH 值的增大,该高分子水凝胶也呈现出先上升后下降的趋势。随着纤维素分子量的增加,其最大溶胀度增大,但其 pH 的相转变点则没有影响。Cha 等^[10]研究了不同含量羧化纳米晶状纤维素和异丙基丙烯酰胺的 pH/温度双重敏感的共聚高分子水凝胶。随着该纤维素含量的增加,虽然其温度和 pH 相转变点没变,但其最大溶胀度发生了变化。Lü 等^[11]合成了聚乙烯基吡咯烷酮(PVP)和羟甲基化纤维素(CMC)的半互穿网络水凝胶。该凝胶具有温度和 pH 双重敏感性。随着 CMC 浓度的增加,该凝胶的体积相变点从 29.9 °C 降低至 24.5 °C;而其 pH 敏感性不变,其相变点始终在 pH 4。

1.4 电场敏感型水凝胶 电场敏感型水凝胶能外加直流电场的改变而发生体积转变,其通常也是高分子电解质。一般来说,只要聚合物链段上带有电荷,无论是合成还是天然高分子凝胶,都会电场作用下发生收缩、溶胀,或者水凝胶在一侧溶胀、另一侧收缩,导致发生弯曲。这些变形的原因主要是凝胶内外在电场的作用下产生离子浓度差,进而引起了渗透压的变化。肖林飞等^[12]以丙烯酰胺(AM)和二甲基二烯丙基氯化铵(DMDAAC)为单体,制备了 AM/DMDAAC 水凝胶,考察了水凝胶的离子强度敏感性和 pH 敏感性,以及在外加直流电场刺激下的消溶胀动力学,结果表明,其有灵敏的

离子强度敏感性,对 pH 敏感性较低,同时 DM-DAAC 单体含量越多对电场越敏感。

1.5 光敏感型水凝胶 光敏感型水凝胶带有生色团,经紫外或可见光照射时,生色团发生异构化,产生响应。光刺激溶胀体积变化是由于聚合物链的光刺激构型的变化,即其光敏部分经光辐照转变成异构体,其反应包括偶氮基团等的反式-顺式异构、无色三苯基甲烷衍生物的解离等,而其敏感部分即为光敏变色分子,可发生光异构化、光解离,因基团构象和偶极矩变化而使凝胶溶胀。含无色三苯基甲烷氰基的聚异丙基丙烯酸酯凝胶的溶胀体积变化与温度关系,研究表明,无紫外线辐射时,该凝胶在 30℃ 出现连续的体积变化,若在 32℃ 对凝胶进行交替紫外辐照与去辐照,凝胶发生不连续的溶胀-收缩,其作用类似于开关的功能。光敏感型水凝胶能反复进行溶胀-收缩,可用作光能转变为机械能的执行元件和流量控制阀等。由于光波不会对一些脆弱的生物器官和组织造成损伤,光敏感型水凝胶在生物医药领域将有着重要的应用。Lin 等^[13]用香豆素改性中孔生物活性玻璃作为光敏载体,通过改变紫外波长而达到“开-关”控释的目的。谭连江等^[14]合成了一种结合了螺吡喃的 N-乙基吡咯烷酮与 NIPAm 共聚物水凝胶。由紫外-可见光谱以及水凝胶周期性交替的紫外光照射和黑暗条件的响应可知,水凝胶具有光致变色特性,且该特性具有良好的可恢复性。

1.6 磁场敏感型水凝胶 磁场敏感型水凝胶由铁性物质或亚铁性物质填入聚合物制成,它能在磁场的作用下产生溶胀,为聚合物三维网络和磁性组分所构成的复合凝胶。张书第等^[15]采用物理交联的方法制备了聚乙烯醇(PVA)/明胶/Fe₃O₄ 磁场敏感型水凝胶,结果表明,PVA/Fe₃O₄ 磁场敏感型水凝胶加入明胶后,力学性能提高,脱水率和溶胀度随磁性粒子增加而增大。Paulino 等^[16]以壳聚糖、丙烯酸及 N,N-二甲基双丙烯酰胺利用交联共聚反应制备了壳聚糖磁型水凝胶,并经试验证明该水凝胶与磁性粒子(Fe₃O₄)分散均匀。魏亚超等^[17]以混旋丙交酯、乙交酯和聚乙二醇 1500 为原料采用开环聚合合法合成温敏型聚丙交酯-乙交酯-聚乙二醇-聚丙交酯-乙交酯(PLGA-PEG-PLGA)嵌段共聚物,加入不同剂量的磁流体配制成不同浓度的磁场敏感型温敏型水凝胶,设定不同交变磁场电流,分别观察磁流体浓度和交变磁场电流对体系升温的影响,结果表明,磁敏感型温敏型水凝胶具有良好的温度敏感性,并且在体外交变磁场中能够很好的升温并达到水凝胶相变温度使其发生相变。并可通过改变磁流

体的浓度和交变磁场电流来实现对体系温度的控制。

1.7 化学物质敏感型水凝胶 化学物质敏感型水凝胶能对特定化学物质(如葡萄糖、特殊离子等)的不同浓度作出响应,产生不连续性体积相转变。如胰岛素释放体系的响应性借助于多价羟基与硼酸基的可逆键合。硼酸与聚乙烯醇(PVA)的顺式二醇键合,形成结构紧密的高分子配合物。当葡萄糖分子渗入时,苯基硼酸和 PVA 间的配位键被葡萄糖取代,上述大分子间的键解离,溶胀度增大。因此,这种高分子配合物作为胰岛素的载体,以半透膜形式包裹药物达到控释目的。系统中聚合物配合物的形成、平衡与解离随葡萄糖浓度而变化。也就是说它能传感葡萄糖浓度信息,执行药物释放功能。Zhang 等^[18]制备了一种由聚(N-异丙基丙烯酸酯-co-丙烯酸)纳米粒子、葡萄糖氧化酶、过氧化氢酶和乙基纤维素组成的葡萄糖敏感复合膜,可通过葡萄糖浓度来调控膜的溶胀或收缩,进而调节胰岛素释放。

2 脂质体凝胶剂

脂质体凝胶制备技术使外用凝胶剂具有皮肤组织靶向性,使药物具有较大的角质层透过量,使进入血液循环的药量少,对皮肤组织表现出相对靶向作用。脂质体以混悬液状态存在,给药时流动性太大,给患者带来不便,将其制备成凝胶剂,可降低脂质分子的流动性,防止药物渗出脂质体并有助悬作用,可增加脂质体的稳定性。如时军等^[19]采用薄膜分散-探头超声法加研磨法制备丹皮酚阳离子脂质体凝胶剂,利用阳离子脂质体载体包裹中药牡丹皮的活性成分丹皮酚,使其直达真皮层,发现相比于传统的丹皮酚软膏,脂质体凝胶可加速组织创伤修复和愈合、消除破损皮肤的炎症,为中药凝胶剂在皮肤病方面的治疗提供了有益的探索和尝试。张扬等^[20]采用逆相蒸发法制备水杨酸脂质体,采用离心法测定脂质体包封率、渗透率,正交试验优化水杨酸脂质体凝胶剂的制备工艺。结果表明水杨酸脂质体的包封率为 75.86%、渗透率为 1.37%;最佳工艺为:卡波姆 3 g、甘油 5 g,搅拌温度 40℃,搅拌 15 min。水杨酸脂质体,包封率较高,性质稳定;将水杨酸包封在脂质体内制成凝胶,可较好控制水杨酸治疗浓度,避免浓度过高对皮肤产生刺激,起到缓释作用。

醇质体与凝胶技术相结合,使醇质体分布于凝胶的三维网状结构中,提高其稳定性,醇质体含有较高浓度的乙醇,本身就是一种良好的透皮吸收促进剂。王军等^[21]采用注入法制备酮洛芬醇质体,通过正交试验优选较佳处方和工艺;采用研和法制备醇

质体凝胶, HPLC法测定其中主药的含量, 透析法测定包封率。结果所得醇质体粒径小而均匀, 包封率较高。本品因口服酮洛芬对胃肠道有刺激, 将其制成经皮给药制剂, 可以直接通过皮肤吸收进入患处的毛细血管, 避免了胃肠道的不良反应及肝脏首过效应。胡蓉等^[22]采用注入法制备槲皮素醇质体, 再加入适量卡波姆制成凝胶剂。对槲皮素醇质体的形态、粒径、表面电位、包封率、载药量进行了考察, 并研究了它的抗炎作用。结果表明, 得到的槲皮素醇质体为类球形, 粒径分布均匀, 平均粒径为352.7 nm, Zeta电位为-10.78 mV, 包封率为61.25%, 载药量为3.05%, 与空白对照组比较, 槲皮素醇质体凝胶剂可抑制二甲苯所致的小鼠耳郭肿胀, 抑制率为37.42%, 具有较显著的抗炎作用, 可作为一种自由基清除剂局部给药。表明槲皮素醇质体凝胶剂性质稳定, 具有靶向性。

3 包合物凝胶剂

包合物凝胶在持久释放药物的同时, 具有恒定的体外透皮渗透速率, 并不增加血中药物的浓度, 因此可降低药物的毒副作用, 具有促进药物进入皮肤、增加药物局部聚集, 限制药物全身吸收的优点, 适于长期给药。包合物凝胶剂中的药物因被包合而较为稳定, 在相同的pH条件下不易解离, 可维持较大比例的分子型药物, 增加了药物在皮肤角质层的分配系数, 因此渗透系数增大, 相对于游离药物, 被包合的药物更容易通过角质层并滞留在皮肤内形成贮库。 β -环糊精(β -cyclodextrin)是一种超微型药物载体, 能改变皮肤角质层结构, 使皮肤角质层叠状细胞结构发生重排, 便于 β -环糊精包合物通过, 从而导致药物缓慢恒定地释放, 局部作用更直接而持久, 达到缓控释的目的^[23]。李彦萍^[24]采用小鼠醋酸扭体法和热板法观察酮洛芬-羟丙基- β -环糊精包合物凝胶剂的镇痛作用; 采用二甲苯致小鼠耳郭肿胀法, 角叉菜胶致大鼠足跖肿胀法观察酮洛芬-羟丙基- β -环糊精包合物凝胶剂的抗炎作用; 并对家兔皮肤多次涂药进行刺激性实验。动物实验结果表明, 酮洛芬-羟丙基- β -环糊精包合物凝胶剂能显著减少醋酸所致的小鼠扭体反应, 提高小鼠热刺激引起的痛阈, 明显抑制二甲苯所致的小鼠耳郭肿胀和角叉菜胶所致的大鼠足跖肿胀。即酮洛芬-羟丙基- β -环糊精包合物凝胶剂具有明显的镇痛及抗炎作用, 值得开发研究。Nagai等^[25]研究曲尼司特纳米凝胶对大鼠肿胀关节炎的治疗效果, 羟丙基- β -环糊精甲基纤维素和卡波姆-934为基质研磨法制备曲尼司特纳米凝胶, 获得的凝胶粒径为(71.0±25.4) μ m。体外皮肤渗透性

实验表明, 其渗透率和渗透效果高于曲尼司特微粒药膏[粒径为(50.5±26.3) μ m], 对于肿胀关节炎的治疗效果也更优, 因此曲尼司特纳米凝胶可开发用于临床关节炎的治疗。

4 展望

凝胶剂作为一种新型制剂备受关注, 但同时它也有自身的缺陷。今后凝胶研究的重点和难点: ①研究与开发良好的透皮吸收渗透促进剂。②研究与开发中药凝胶剂。③研究凝胶剂不同的给药系统, 评价其安全性、有效性, 如口服凝胶剂等。④研究与开发凝胶剂新型基质与辅料, 优化制备工艺。

凝胶剂是近年来兴起的一种比较方便易制的药物新剂型, 在临床应用中已显示出它的优越性。凝胶剂作为一种可制成不同给药类型, 越来越多地引起研究者的重视和关注。目前, 随着凝胶剂在新剂型研究中的进一步深入, 将会有更多的新技术、新方法以及新材料被引入, 其应用范围将不断拓宽, 未来的发展将是不可估量的。随着临床应用的增多, 考虑到患者用药的安全性, 选择一种具有较高的生物安全性和优良化学性质的辅料是今后凝胶研究的热点, 目前比较有希望的天然聚合物(如壳聚糖)和合成单体(如丙烯酸)具有这两方面的优势。

【参考文献】

- [1] 张弩, 吴宇. 温敏性壳聚糖水凝胶复合细胞因子修复兔关节软骨缺损[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(34): 6298-6302.
- [2] Machado HA, Abercrombie JJ, You T, *et al.* Release of a wound-healing agent from PLGA microspheres in a thermo-sensitive gel[J]. Biomed Res Int, 2013, 10(3): 387863.
- [3] Depani BP, Naik AA, Nair HA. Preparation and evaluation of chitosan based thermoreversible gels for intraperitoneal delivery of 5-fluorouracil (5-FU)[J]. Acta Pharm, 2013, 63(4): 479-491.
- [4] 高晓晔, 贺超良, 庄秀丽, 等. pH敏感的聚(L-谷氨酸)-交联聚丙烯酸水凝胶的合成与性能研究[J]. 高分子学报, 2011, (8): 883-888.
- [5] 叶青, 孙晓锋, 景占鑫, 等. pH敏感型半纤维素水凝胶的制备及释药性能研究[J]. 现代化工, 2012, 32(5): 62-66.
- [6] Wang K, Li WF, Xing J, *et al.* Preliminary assessment of the safety evaluation of novel pH-sensitive hydrogel[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2012, 82(2): 332-339.
- [7] 田博士, 刘少华, 詹秀环, 等. pH敏感水凝胶PMAA对布洛芬的控制释放[J]. 化工新型材料, 2011, 39(6): 92-94.
- [8] 向远清, 陈大俊. 凹凸棒土/Poly(HEMA-PEGMA-MAA)纳米复合凝胶体系的药物释放性能初探[J]. 化学世界, 2011, 52(9): 534-537.

4 结论

笔者采用纸基-SERS法成功鉴别了低浓度酸性红和赤藓红染色的南五味子;先后对银溶胶的浓缩倍数、银胶纸的SERS增强效果及稳定性等因素进行系统考察。另外,优化银胶纸的干燥和保存时间以延长其“保质期”将成为今后研究的方向之一。笔者相信,随着研究的不断深入,所建立的纸基-SERS法将为染色中药材的鉴别及中药材质量监督提供一种新的快速而可靠的分析方法。

【参考文献】

- [1] 国家药典委员会.中华人民共和国药典2010年版一部[S].北京:中国医药科技出版社,2010:227-228.
- [2] 汪平,邹芙蓉,成龙.五味子中掺伪品南五味子的鉴别[J].中国药业,2004,13(2):62-63.
- [3] 魏清,魏俊德,康红英.南五味子中非法添加染料胭脂红赤藓红和酸性红73快速鉴别法[J].湖北中医药大学学报,2013,15(5):38-40.
- [4] 孙晶,王坤,习超鹏,等.几种中药材中添加人工合成色素的研究[J].中国药事,2011,25(12):1200-1202.
- [5] 黄海欣.77批五味子的质量考察[J].中国药事,2010,24(12):1228-1229.
- [6] Brosseau CL, Rayner KS, Casadio F, *et al.* Surface-enhanced Raman spectroscopy: a direct method to identify col-

orants in various artist media [J]. *Anal Chem*, 2009, 81(17):7443-7447.

- [7] Bruni S, Guglielmi V, Pozzi F, *et al.* Surface-enhanced Raman spectroscopy (SERS) on silver colloids for the identification of ancient textile dyes. Part II: pomegranate and sumac [J]. *J Raman Spectrosc*, 2011, 42: 465-473.
- [8] Casadio F, Leona M, Lombardi JR, *et al.* Identification of organic colorants in fibers, paints, and glazes by surface enhanced Raman spectroscopy [J]. *Acc Chem Res*, 2010, 43(6):782-791.
- [9] Zhu Q, Cao Y, Cao Y, *et al.* Rapid on-site TLC-SERS detection of four antidiabetes drugs used as adulterants in botanical dietary supplements [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2014, 406(7): 1877-1884.
- [10] 尹利辉,张雁.正电性纳米银胶的表征及加入不同凝聚剂后的表面增强拉曼散射光谱[J].药物分析杂志,2010,30(12):2352-2355.
- [11] Kerker M, Siiman O, Wang DS. Effect of aggregates on extinction and surface-enhanced Raman scattering spectra of colloidal silver [J]. *J Phys Chem*, 1984, 88(15): 3168-3170.
- [12] 黄茜,王京,曹冉冉,等.纳米Ag材料表面等离子体激元引起的表面增强拉曼散射光谱研究[J].物理学报,2009,58(3):1980-1986.
- [13] Moskovits M. Persistent misconceptions regarding SERS [J]. *Phys Chem Chem Phys*, 2012, 15:5301-5311.

[收稿日期] 2015-02-13 [修回日期] 2015-04-14

[本文编辑] 顾文华

(上接第208页)

- [9] Mohd Amin MCI, Ahmad N, Halib N, *et al.* Synthesis and characterization of thermo- and pH-responsive bacterial cellulose/acrylic acid hydrogels for drug delivery [J]. *Carbohydr Polym*, 2012, 88(2):465-473.
- [10] Cha R, He Z, Ni Y. Preparation and characterization of thermal/pH-sensitive hydrogel from carboxylated nanocrystalline cellulose [J]. *Carbohydr Polym*, 2012, 88(2):713-718.
- [11] Lü S, Liu M, Ni B, *et al.* A novel pH- and thermo-sensitive PVP/CMC semi-IPN hydrogel: swelling, phase behavior, and drug release study [J]. *J Polym Sci, Part B: Polym Phys*, 2010, 48(15):1749-1756.
- [12] 肖林飞,廖列文,岳航勃,等.电场敏感性AM/DMDAAC共聚水凝胶的合成和性能[J].材料导报B,2012,26(6):62-65.
- [13] Lin HM, Wang WK, Hsiung PA, *et al.* Light-sensitive intelligent drug delivery systems of coumarin-modified meso-porous bioactive glass [J]. *Acta Biomater*, 2010, 6(8):3256-3263.
- [14] 谭连江,刘水平,陈彦模,等.一种光致变色水凝胶的合成与表征[J].合成技术及应用,2011,26(1):11-14.
- [15] 张书第,翟玉春,张振芳. PVA/明胶/Fe₃O₄磁敏感性水凝胶的制备及性能研究[J].功能材料,2011,42(B04):370-373.
- [16] Paulino AT, Guilherme MR, Almeida EAMS, *et al.* One-pot synthesis of a chitosan-based hydrogel as a potential device for magnetic biomaterial [J]. *J Magn Mater*, 2009, 321(17):2636-2642.

- [17] 魏亚超,刘皈阳,陈召红.磁性温敏水凝胶的制备及其在交变磁场中的热效应研究[J].中国药理学杂志,2012,47(9):693-695.
- [18] Zhang K, Wu XY. Modulated insulin permeation across a glucose-sensitive polymeric composite membrane [J]. *J Control Release*, 2002, 80(1-3):169-178.
- [19] 时军,黄嗣航,王小燕,等.Z-综合评价法优化丹皮酚阳离子脂质体凝胶剂制备工艺[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(3):32-35.
- [20] 张扬,赵晶丽,肖振晶,等.水杨酸脂质体凝胶剂的制备工艺研究[J].西北药学杂志,2012,27(2):150-152.
- [21] 王军,何文,罗丽萍.酮洛芬醇质体凝胶的研制[J].广东药学院学报,2012,28(3):236-238.
- [22] 胡蓉,邓琪,张纪法,等.槲皮素醇质体凝胶剂的研制[J].药物生物技术,2013,20(2):149-151.
- [23] Kang J, Kumar V, Yang D, *et al.* Cyclodextrin complexation: influence on the solubility, stability, and cytotoxicity of camptothecin, an antineoplastic agent [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2002, 15(2):163-170.
- [24] 李彦萍.酮洛芬羟丙基-β-环糊精凝胶剂对小鼠的镇痛抗炎的实验研究[J].海峡药理学,2013,25(4):19-21.
- [25] Nagai N, Ito Y. Therapeutic effects of gel ointments containing tranilast nanoparticles on paw edema in adjuvant-induced arthritis rats [J]. *Biol Pharm Bull*, 2014, 37(1):96-104.

[收稿日期] 2014-04-15 [修回日期] 2014-09-29

[本文编辑] 顾文华