

维药溃结安温敏凝胶的制备与其释药性能研究

苏珊珊¹, 韩博^{1*}, 陈文¹, 龙飞^{1,2}, 于玮¹

1. 石河子大学药学院 药学系, 新疆 石河子 832002

2. 石河子大学化学化工学院, 新疆 石河子 832002

摘要: 目的 通过制备快速凝胶化的西帕依溃结安灌肠液(简称溃结安)壳聚糖(CS)/ β -甘油磷酸钠(β -GP)温敏凝胶,减少药物的损失,明确其释药能力的变化。方法 以温敏凝胶为载体,以胶凝时间为指标,通过单因素实验考察 β -GP质量浓度、pH值、温度对温敏凝胶的影响。采用扫描电镜(SEM)表征凝胶的形状和表面形态,采用红外光谱仪(FTIR)表征凝胶胶凝前后的结构变化。通过载药温敏凝胶体外释放实验,评估凝胶释药能力。结果 溃结安温敏凝胶的胶凝温度为 $(37.0 \pm 4.5)^\circ\text{C}$, (6.00 ± 0.82) min由液态转变成半固态,对药物的释放速度明显减慢,24 h时累积释放率仅为 $(67.78 \pm 0.35)\%$ ($n=3$),而等量原料药24 h累积释放率为 $(90.43 \pm 0.62)\%$ ($n=3$),释药行为接近Weibull模型,释药机制为药物扩散与凝胶溶蚀的双重机制。结论 在 37.0°C 时可实现溃结安溶胶到半固体凝胶的转变,CS/ β -GP凝胶体系对溃结安的释放具有缓释性。

关键词: 西帕依溃结安; 缓释; 温敏凝胶; 体外释放率; 壳聚糖; β -甘油磷酸钠

中图分类号: R283.6

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2015)06-0840-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.06.010

Preparation of Wei medicine Kuijjean thermosensitive hydrogel and study on its release properties

SU Shan-shan¹, HAN Bo¹, CHEN Wen¹, LONG Fei^{1,2}, YU Wei¹

1. Department of Pharmacy, College of Pharmacy, Shihezi University, Shihezi 832002, China

2. College of Chemistry and Chemical Engineering, Shihezi University, Shihezi 832002, China

Abstract: Objective By developing a rapid gelation chitosan (CS)/ β -glycerophosphate (β -GP) thermosensitive hydrogel containing Kuijjean, to decrease the loss of drug and confirm the capabilities of the drug delivery. **Methods** Thermosensitive hydrogel was a carrier, gel time was chosen in this study as the index to investigate the effect of β -GP concentration, pH value, and temperature on the thermosensitive hydrogel by single factor experiments. The properties of the hydrogel were characterized regarding shape and surface morphology by using scanning electron microscopy (SEM); The chemical structure diversification of hydrogels upon gelation was characterized by FTIR spectrometer. By the experiments of the drug loaded thermosensitive hydrogel to deliver drug *in vitro*, the diversification of the capabilities of the drug delivery was evaluated. **Results** The temperature of Kuijjean thermosensitive hydrogel was $(37.0 \pm 4.5)^\circ\text{C}$, by which the sol gel could transform into semi-solid gel at (6.00 ± 0.82) min, the drug release rate slowed down obviously, and the cumulative release rate was only $(67.78 \pm 0.35)\%$ ($n=3$) by 24 h, while the cumulative release rate of the equal quantity of raw material drug was $(90.43 \pm 0.62)\%$ ($n=3$) by 24 h. The release behavior was close to the Weibull model, the drug release mechanism was a double mechanism combining drug diffusion and gel erosion. **Conclusion** It is true that achieves the transformation of Kuijjean from sol to semi-solid gel at 37.0°C . The CS/ β -GP gel system allows the sustained release of the Kuijjean. **Key words:** Kuijjean; sustained-release; thermosensitive hydrogel; *in vitro* release rate; chitosan; β -glycerophosphate

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种表现为炎症或溃疡,多累及直肠和远端结肠,但原因不明的慢性结肠炎,病变主要限于结肠的黏膜,向近端扩展,以至遍及整个结肠。此疾病病程长,

收稿日期: 2014-11-09

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81160395)

作者简介: 苏珊珊(1990—),女,硕士研究生,研究方向为药物新剂型的研究。Tel: (0993)2057162 E-mail: sushan_330@sina.com

*通信作者 韩博(1982—),男,副教授,研究方向为民族药学。Tel: (0993)2613049 E-mail: hanbodexinxiang@sohu.com

病变范围广,可反复恶化,易发生癌变^[1]。

新疆维吾尔医常用西帕依溃结安灌肠液(简称溃结安)治疗 UC,疗效显著^[2],其系单味维药没食子的水提物。从维药和中药汉方典籍中可以看出两种医学理论均肯定过没食子治疗溃疡的作用^[3-4]。目前,关于维药溃结安的报道集中在抗 UC 方面^[5-6],新疆医科大学哈木拉提·吾甫尔科研组实验发现维药溃结安可以调节诱导型 NO 合酶(iNOS)和 c-jun 基因的表达^[5-6],并建立了溃结安的质量标准^[7]。

本实验是将溃结安灌肠液改造成反向温敏凝胶,以液体的形式进入,暴露于机体生理状态后,发生相转变,成为半固体的凝胶状态,受热固化贴于肠壁,这样既可以有效减少药物灌肠后的排出,又可以在溃疡表面形成药物储库,凝胶的特殊结构赋予了药物缓释性能,从而提高药物的疗效,增加患者的依从性。

1 仪器和材料

Shimadzu LC-25C 高效液相色谱,色谱柱为 Waters Symmetry C₁₈ 柱(150 mm×4.6 mm, 5 μm),日本岛津株式会社;BP211D 型电子天平,德国 Sartorius 公司;SPD-15C 型高效液相色谱检测器;FTIR-8400S 型傅里叶红外光谱仪,日本岛津株式会社;LVDV-C 型数显转子黏度计, Brookfield Inc USA;PHS-3C 型精密 pH 计,上海精密科学仪器有限公司;JSM-6490LV 型扫描电子显微镜,日本电子公司;ALPHA 1-2LD PLUS 型真空冷冻干燥机,德国 Christ 公司;透析袋,进口分装,MD25,截留相对分子质量 8 000~14 000,北京索莱宝生物科技有限公司。

壳聚糖(CS,脱乙酰度>92.0%,黏度 55 mPa·s)、β-甘油磷酸钠(β-GP,质量分数≥99.0%,进口分装),北京拜尔迪生物技术有限公司;没食子酸对照品,批号 110831-200803,质量分数>98.0%,中国食品药品检定研究院;没食子药材购于河北安国中药材市场,经石河子大学成玉怀高级实验师鉴定为没食子 *Cynips gallae-tinctoriae* Oliv.,样品保存于新疆石河子大学药学院标本室;甲醇、乙腈,色谱纯,美国 Tedia 试剂公司;0.45 μm 微孔滤膜,天津市化学试剂二厂。

2 方法和结果

2.1 CS/β-GP 温敏凝胶的制备

2.1.1 溃结安的制备 参考文献方法^[8],取过 20 目筛的没食子粉碎药材约 40 g,准确称定,加 8 倍量

水浸泡 1 h 后,煎煮 3 次,每次 0.5 h,合并煎液,滤过。减压浓缩制成生药质量浓度 2.5 g/mL 的没食子储备液^[9],备用。

2.1.2 凝胶的制备 取 CS 约 0.1 g,精密称定,加入 0.1 mol/L 的盐酸 5.00 mL,溶解,滤过,备用。精密量取 0.96 mL 没食子储备液,加入 0.04 mL 去离子水,分别称取 β-GP 0.4~0.9 g(每 2 个值间隔 0.1 g)溶于该溶液。CS 溶液与含 β-GP 的没食子溶液体积比 5:1。将上述混合液逐滴加入 CS 溶液中,磁力搅拌(500 r/min) 30.0 min^[10]。用饱和磷酸氢二钠溶液分别调节 pH 值至 6.90~7.20(每 2 个值间隔 0.05),得一系列溶胶样品;分别在 25.0~42.0 °C(每 2 温度间隔 1.0 °C)的温度下形成凝胶,用于实验。空白凝胶的做法同上,不加药液即可。采用冷冻干燥法^[10]将 5.0 °C 和 37.0 °C 的凝胶置于-54.0 °C、25 Pa 下冷冻干燥 72 h,粉碎,过 60 目筛,收集细粉,即得凝胶粉末。

2.2 温敏凝胶的表征

2.2.1 胶凝前后外观及触觉观察 室温(10.0~30.0 °C):空白溶胶为液态、澄清、无色透明溶液,流动性好;载药溶胶为棕褐色均匀分散的溶液,流动性好;37.0 °C:空白凝胶为乳白色半固体,形态良好,透明度均匀,有一定弹性,不能流动;载药凝胶为棕褐色的半固体,形态良好,透明度均匀,有一定弹性,不能流动。

2.2.2 温敏凝胶的扫描电镜(SEM)表征 取适量凝胶粉末,喷金,加速电压 25 kV,采用场发射 SEM 观察凝胶表面的微观结构形态及其孔径大小。如图 1 所示,凝胶中分布着很多圆形孔洞,是由于凝胶聚合物在升温过程中,与水分子形成氢键逐渐断裂而失水。图 1-A 中片层结构较松散,有贯穿的空洞,内部结构质地均匀,呈多孔相连的网架状;图 1-B 中没食子均匀分散于凝胶片层结构中,凝胶孔隙变少,无明显的团聚体,说明药物加到凝胶后填补了

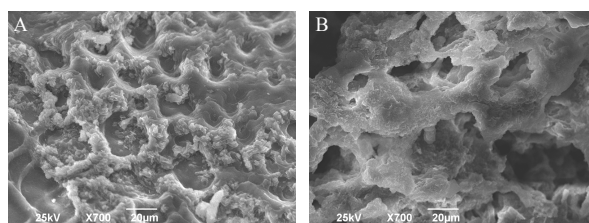


图 1 空白(A)和载药(B)CS/β-GP 温敏凝胶 SEM 图
Fig. 1 SEM images of blank (A) and drug loading (B) of thermosensitive CS/β-GP hydrogel

凝胶中的孔隙,这种改变还可能使凝胶的强度增加。

2.2.3 温敏凝胶的傅里叶红外光谱 (FTIR) 表征 用 FTIR 表征 5.0 °C 和 37.0 °C 时 CS/β-GP 凝胶胶凝前后的结构变化。取适量凝胶冻干粉末,与 KBr 混匀、压片,将样品置于红外激光束照射的样品槽中,分别扫描,分辨率为 4 cm⁻¹,扫描范围 4 000~500 cm⁻¹。

如图 2 所示,随温度升高,非质子化的磷酸基团 (-PO₄²⁻),经磷酸根的质子化作用在 978 cm⁻¹ 处的伸缩振动吸收峰降低。在 37.0 °C,1 146~1 159 cm⁻¹ 内,双质子化磷酸基团 (-H₂PO₄⁻) 的吸收峰表明非质子化的磷酸基团 (-PO₄²⁻) 接受了质子 (H⁺)。在 1 206~1 222 cm⁻¹ 内,5.0 °C 和 37.0 °C 的凝胶溶液都出现了 POH 的弯曲振动吸收峰。在 1 620~1 722 cm⁻¹ 内,吸收峰强度改变,酰胺 I 带 (amide I) 的碳氧双键伸缩振动吸收峰 ν_{C=O} 发生改变;1 554、1 512 和 1 427 cm⁻¹ 处的峰型发生了改变,说明壳聚糖的酰胺 II 带 (amide II) 的氮氢弯曲振动峰 δ_{N-H} 也发生了改变。

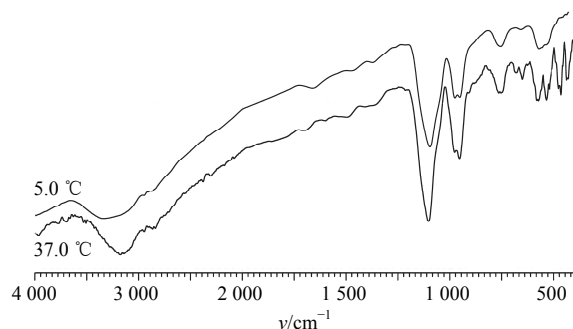


图 2 5.0 °C (A, 溶胶) 和 37.0 °C (B, 凝胶) 时 CS/β-GP 温敏凝胶的 FTIR 图

Fig. 2 FTIR spectra of thermosensitive chitosan hydrogel at 5.0 °C (A, sol) and 37.0 °C (B, gel)

溶胶的质子化作用随温度升高而增强,说明在凝胶形成过程中发生了质子的转移。37.0 °C 时,非质子化的磷酸基团 (-PO₄²⁻) 接受了质子 (H⁺),生成了 (-H₂PO₄⁻)。壳聚糖分子质子化作用减弱会使溶解性降低。低温时,水分子吸附在壳聚糖糖链上,加热使壳聚糖溶液的熵值增加,促使其释放质子,壳聚糖中水分子的挤出也会增强壳聚糖分子的相互作用。若有足够的磷酸基团接受了质子,两组分形成氢键配合物,则能够实现溶胶到凝胶的转变,由此推测温敏凝胶网络结构已形成。

2.3 温敏凝胶的胶凝温度和胶凝时间的考察

2.3.1 温敏凝胶的胶凝温度考察 采用流变学法测

定胶凝温度^[10]。取 30.0 mL 溶胶样品置于一定温度水浴的烧杯中,用数显转子黏度计测定,选用 LV1 号转子,以 50 r/min 转速测定每个温度下的黏度值,每升高 1.0 °C 平衡 20.0 min,绘制黏度随温度的变化曲线,如图 3 所示,胶凝温度在 37.0 °C 左右,符合人体正常体温给药时凝胶相变的要求。在较小温度范围内溶胶的黏度发生了较大变化,凝胶体系具有较显著的温度敏感性。

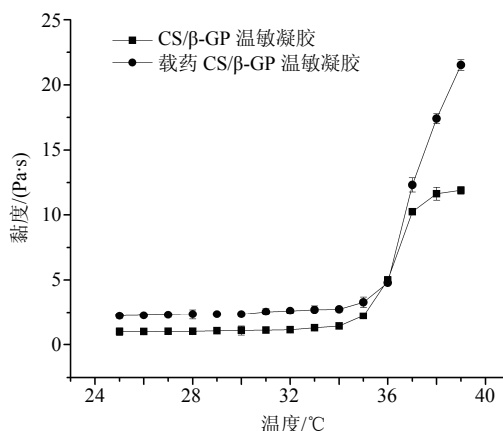


图 3 CS/β-GP 温敏凝胶黏度随温度变化曲线

Fig. 3 Viscosity curves of thermosensitive CS/β-GP hydrogel with temperature changing

2.3.2 温敏凝胶的胶凝时间考察 用试管倒置法考察胶凝时间^[11],量取溶胶样品适量,注入 1.5 mL 离心管中,置于 37.0 °C 水浴中,每隔 1.0 min 观察 1 次,取溶胶倒置 30.0 s 不流动的时间为胶凝时间,β-GP 质量浓度对胶凝时间的影响如图 4 所示,在 37.0 °C 下,β-GP 质量浓度小于 0.4 g/mL 时,难以形成凝胶。β-GP 质量浓度介于 0.4~0.9 g/mL 时,可以形成凝胶,胶凝时间随着 β-GP 质量浓度的增加而缩短。但由于 CS 表面裸露的静电荷数目是一定的,当 β-GP 质量浓度达 0.9 g/mL 时,β-GP 与 CS 上的 -NH₃⁺ 已基本中和,胶凝时间不再随 β-GP 质量浓度的增加而缩短^[12]。β-GP 质量浓度大于 0.9 g/mL 时,CS/β-GP 溶胶会产生大量絮状沉淀,以致无法进行胶凝时间的测定。用 pH 计测定溶液 pH 值,β-GP 介于 0.4~0.9 g/mL 时,随其质量浓度增大,溶液的 pH 值升高。β-GP 小于 0.4 g/mL 或者大于 0.9 g/mL 均无法测定溶液 pH 值。

温度对胶凝时间的影响如图 5 所示,随着温度升高,胶凝时间呈指数下降。这是因为温度升高后,由于疏水键和氢键的引力大于链间的静电排斥力,CS 链间的部分片段发生物理结合,从而出现凝胶

化^[13]。当达到 39.0 ℃时胶凝时间基本保持不变。

pH 值对胶凝时间的影响如图 6 所示,在 37.0 ℃下, pH 值升高使 CS 链上游离氨基增多, CS 链间

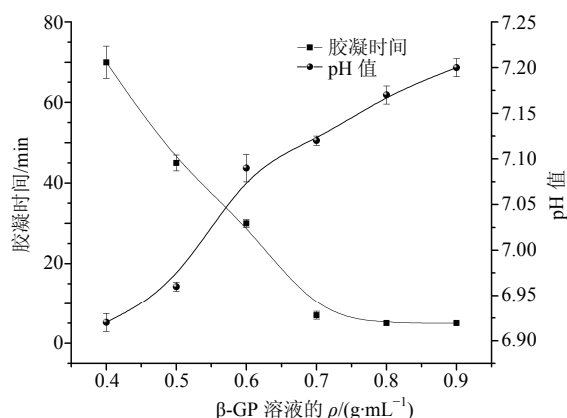


图4 β-GP 溶液的质量浓度对凝胶胶凝时间和 pH 值的影响
Fig. 4 Effect of β-GP concentration on gelling time and pH value of hydrogel

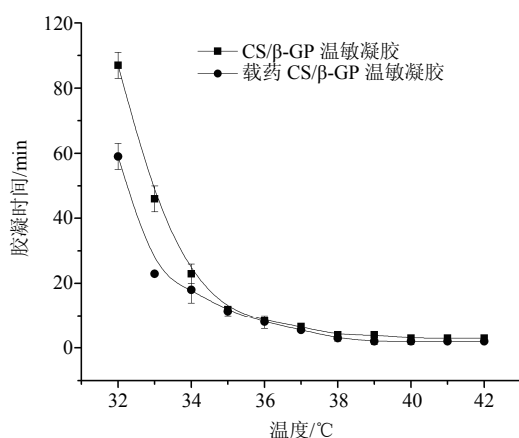


图5 温度对 CS/β-GP 温敏凝胶胶凝时间的影响
Fig. 5 Effect of temperature on gelling time of thermosensitive chitosan hydrogel

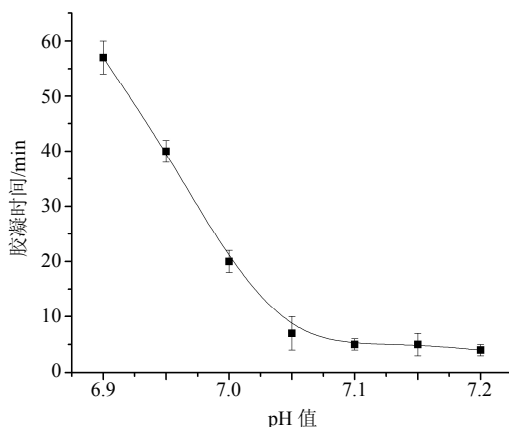


图6 pH 值对 CS/β-GP 温敏凝胶胶凝时间的影响
Fig. 6 Effect of pH value on gelling time of thermosensitive chitosan hydrogel

的静电斥力减小,链间氢键作用增强,最终使凝胶具有较短的胶凝时间。但是, pH 值较低时, CS 链上的氨基质子化程度较高, CS 糖链之间存在较大的静电斥力而阻碍了链间氢键的形成,使胶凝时间增长。pH 7.2 时,溶胶在室温下会产生大量絮状沉淀,因而 37.0 ℃下得不到均相溶液,这是因为 pH 值过高使 CS 链上的电荷密度进一步减少,链间的静电斥力进一步降低, CS 疏水作用和氢键引力相对提高, β-GP 从 CS 链间被挤出而出现沉淀^[12-13]。

2.4 没食子酸的定量测定

载药温敏凝胶供试品溶液配制:精密量取凝胶体外释放液适量,置于 25 mL 棕色量瓶中,加甲醇稀释至刻度,摇匀,精密量取 1.25 mL,置于 50 mL 量瓶中,加甲醇稀释至刻度,摇匀,滤过,备用。参考文献方法测定没食子酸的量^[14]。

将没食子酸质量浓度对峰面积进行线性回归得标准曲线,方程为 $A=4.562 \times 10^7 C+1.305 \times 10^5$, $r^2=0.9994$,没食子酸在 5.1~40.8 mg/L 具有良好的线性关系。没食子酸峰分离度良好,理论塔板数符合质量标准规定,方法专属性良好,供试品溶液在 12 h 内稳定性良好,仪器精密性、重复性和加样回收率均良好。结果表明载药温敏凝胶中没食子酸平均质量分数为 49.33 mg/g, RSD 为 1.95% ($n=3$)。

2.5 体外药物释放实验^[15]

参考《中国药典》2010 年版二部^[16]桨法测定。转速 100 r/min, 温度 (37.0±0.5) ℃, 以模拟人工肠液 pH 6.8 的磷酸盐缓冲液 200 mL 作为溶出介质。将 2 mL 载药温敏凝胶和含等量生药的没食子提取液(简称原料药)各 3 份置透析袋中,用塑料夹封口,凝胶于水浴中放置 20 min,使体系充分胶凝后,置于溶出介质中。分别于 0、2、4、8、16、24、36、48、60 h 取样 2 mL,同时补加 2 mL 等温的新鲜介质,0.45 μm 微孔滤膜滤过。按照“2.4”项下方法测定药物的量,计算累积释放率并进行释药模型拟合。

如图 7 所示,载药凝胶体系释放初期,药物释放速度较快,可能是由于体系在凝胶化过程中, CS 的集聚挤出少量水分。随时间推移,药物释放主要来自凝胶体内部,释放速度减慢。载药凝胶体系 24 h 内药物累积释放达 68%,可持续释放药物 48 h 以上,而等量的原料药 24 h 内释放 90% 以上,由结果推测载药温敏凝胶对药物有较好的缓释作用。

对载药温敏凝胶释药分别采用零级动力学方

程、一级动力学方程、Higuchi 方程、Weibull 方程及 Hixson-Crowell 方程进行模型拟合,并以相关系数 (r) 作为拟合相似度的判据,寻找描述药物释放的最佳模型,探讨温敏凝胶的释药机制,结果见图 8 和表 1。采用 Higuchi 模型拟合呈现良好的线性关

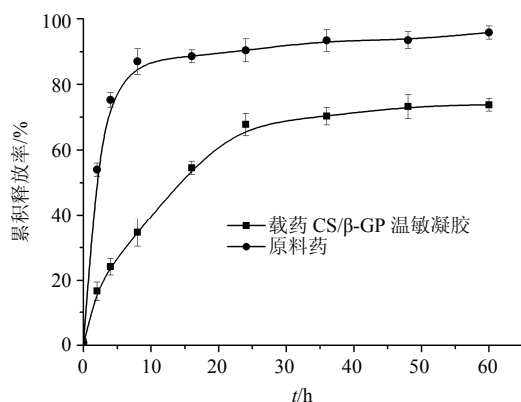


图 7 37.0 °C 载药 CS/β-GP 温敏凝胶体外累积释放曲线

Fig. 7 Cumulative drug-releasing curves *in vitro* at 37.0 °C

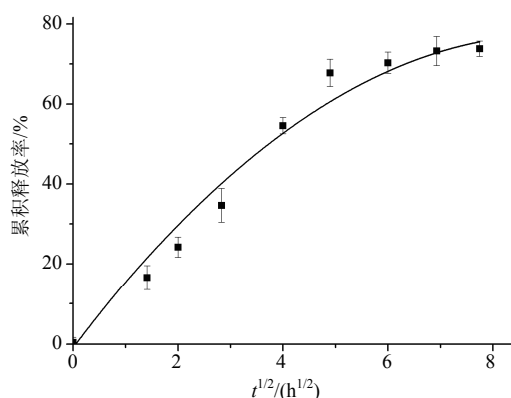


图 8 载药 CS/β-GP 温敏凝胶药物累积释放率与 $t^{1/2}$ 的关系曲线

Fig. 8 Relationship curve of thermosensitive CS/β-GP hydrogel drug release rate to $t^{1/2}$

表 1 载药 CS/β-GP 温敏凝胶体外释药的拟合模型 (Q 为累积释放度)

Table 1 Fitted model for *in vitro* release of thermosensitive hydrogel loading gallic extract (Q is cumulative release degrees)

动力学模型	拟合结果和拟合优度	r^2
零级方程	$Q=2.337\ 7\ t+2.993\ 2$	0.940\ 9
一级方程	$\ln(1-Q)=-0.026\ 9\ t-0.030\ 2$	0.951\ 5
Higuchi 拟合方程	$Q=-1.457\ 5\ t^{1/2}+11.832\ 6$	0.945\ 3
Weibull 拟合方程	$\ln\ln[1/(1-Q)]=0.517\ 21\ \ln t-2.507\ 5$	0.980\ 8
Hixson-Crowell 方程	$(1-Q)^{1/3}=-0.007\ 8\ t+0.982\ 1$	0.911\ 3

系。不同时间段内分别与 Higuchi 模型拟合较好,只是不同阶段其斜率不同,即释放速率不同。由拟合方程的 r^2 值可知,Weibull 方程对释药曲线拟合较好,方程为最优模型,该载药 CS/β-GP 温敏凝胶的释药机制为非 Fick 扩散,即药物扩散和凝胶溶蚀协同作用。

3 讨论

当 CS 稀盐酸溶液质量浓度为 20 mg/mL、β-GP 溶液质量浓度介于 0.4~0.9 g/mL, pH 值介于 6.9~7.2, 在人体正常体温 37.0 °C 左右,增大 β-GP 质量浓度、提高溶液 pH 值、升高温度都会缩短胶凝时间,在 6 min 内可以形成载药温敏凝胶。考察载药温敏凝胶体外药物累积释放情况:根据释药模型拟合方程,线性关系均表现良好,释药行为最接近 Weibull 释放,确定该载药温敏凝胶对药物具有较好的缓释作用。

传统溃结安灌肠剂使用过程中,给患者带来痛苦,不便于使用。为了发挥溃结安在治疗溃疡性结肠炎疗效显著的优势^[17-18],参考 Yuan 等^[19]和 Elhady 等^[20]关于直肠给药凝胶制剂的研究,本实验利用 CS/β-GP 温敏凝胶的缓释性能,将溃结安的灌肠剂改造成反向 CS/β-GP 温敏凝胶,改善了传统的灌肠液患者用药时药物被迫大量排出的缺点。

参考文献

- [1] Ekmektzoglou K A, Samelis G, Karagiannis S, *et al.* Genomic instability in ulcerative colitis: a prerequisite for cancer in the inflammatory colon [J]. *Acta Gastroenterol Belg*, 2012, 75(3): 293-299.
- [2] Aivazi A A, Vijayan V A. Larvicidal activity of oak *Quercus infectoria* Oliv. (Fagaceae) gall extracts against *Anopheles stephensi* Liston [J]. *Parasitol Res*, 2009, 104(6): 1289-1293.
- [3] 中国医学百科全书编辑委员会,易沙克江·马合穆德.中国医学百科全书·维吾尔医学 [M]. 上海:上海科学技术出版社,2005.
- [4] 南京中医药大学. 中药大辞典 [M]. 上海:上海科学技术出版社,2006.
- [5] 黄静静,库热西·玉努斯,贺捷,等. 维药西帕依溃结安在大鼠溃疡性结肠炎模型中对 iNOS 基因表达的影响 [J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18(4): 350-354.
- [6] 贺捷,哈木拉提·吾甫尔,黄静静,等. 维药西帕依溃结安对大鼠溃疡性结肠炎模型组织中 c-jun 表达的影响 [J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(33): 3441-3445.
- [7] 木巴拉克·伊明江,迪力努尔·艾合买提,曾灿丽,等. 维药西帕依溃结安灌肠剂质量考察 [J]. 中国医院药学

- 杂志, 2012, 32(17): 1397-1399.
- [8] 任 源. 没食子化学成分及溃结安灌肠剂的研究 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2005.
- [9] 斯拉甫·艾白, 努尔买买提·艾买提, 肖开提, 等. 维药西帕依溃结灌肠液一般毒理学研究 [J]. 中国民族医药杂志, 2008, 8(8): 28-30.
- [10] 郭亚可, 李晓娟, 熊 庆, 等. 含氨基化碳纳米管的壳聚糖/ β -甘油磷酸钠温敏凝胶的制备及性能研究 [J]. 中国药学杂志, 2014, 49(1): 54-60.
- [11] Nair L S, Starnes T, Ko J W, *et al.* Development of injectable thermogelling chitosan/inorganic phosphate solutions for biomedical applications [J]. *Biomacromolecules*, 2007, 8(12): 3779-3785.
- [12] Rue-I Garipey E, Chenite A, Chaput C, *et al.* Characterization of thermosensitive chitosan gels for the sustained delivery of drugs [J]. *Int J Pharm*, 2000, 203(1/2): 89-98.
- [13] Molinaro G, Leroux J C, Damas J, *et al.* Biocompatibility of thermosensitive chitosan-based hydrogels: An *in vivo* experimental approach to injectable biomaterials [J]. *Biomaterials*, 2002, 23(13): 2717-2722.
- [14] 任 源, 堵年生. HPLC 测定没食子中没食子酸的含量 [J]. 华西药理学杂志, 2005, 20(1): 71-72.
- [15] Gaudin K, Barbaud A, Boyer C, *et al.* *In vitro* release and stability of an artesunate rectal gel suitable for pediatric use [J]. *Int J Pharm*, 2008, 353(1/2): 1-7.
- [16] 中国药典 [S]. 二部. 2010.
- [17] 哈木拉提·吾甫尔, 阿不都热依木·卡地尔. 维吾尔医药及其他传统医学研究与应用 [M]. 乌鲁木齐: 新疆人民出版社, 2003.
- [18] Halmurat U, Kurexi Y, Yassen M, *et al.* The histologic effects of the Uyghur medicine Xipayi KuiJiean on ulcerative colitis in rats [J]. *J Aust Tradit-Med Soc*, 2011, 17(4): 219-223.
- [19] 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]. *Int J Pharm*, 2012, 430(1/2): 114-119.
- [20] Elhady S A, Mortada N D, Awad G A, *et al.* Development of in situ gelling and mucoadhesive mebeverine hydrochloride solution for rectal administration [J]. *Saudi Pharm J*, 2003, 11(4): 159-171.