



天津科技大学学报

Journal of Tianjin University of Science & Technology

ISSN 1672-6510,CN 12-1355/N

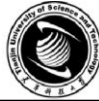
《天津科技大学学报》网络首发论文

题目: pH 对氟马西尼鼻喷雾剂稳定性的影响及制剂安全性评价
作者: 马愉蔓, 李蒙, 张慧, 王增明, 郑爱萍, 李明媛
DOI: 10.13364/j.issn.1672-6510.20240228
网络首发日期: 2025-07-28
引用格式: 马愉蔓, 李蒙, 张慧, 王增明, 郑爱萍, 李明媛. pH 对氟马西尼鼻喷雾剂稳定性的影响及制剂安全性评价[J/OL]. 天津科技大学学报.
<https://doi.org/10.13364/j.issn.1672-6510.20240228>



网络首发: 在编辑部工作流程中, 稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定, 且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式(包括网络呈现版式)排版后的稿件, 可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定; 学术研究成果具有创新性、科学性和先进性, 符合编辑部对刊文的录用要求, 不存在学术不端行为及其他侵权行为; 稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准, 正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性, 录用定稿一经发布, 不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容, 只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认: 纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊(光盘版)》电子杂志社有限公司签约, 在《中国学术期刊(网络版)》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版, 以单篇或整期出版形式, 在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊(网络版)》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物(ISSN 2096-4188, CN 11-6037/Z), 所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。



DOI: 10.13364/j.issn.1672-6510.20240228

pH 对氟马西尼鼻喷雾剂稳定性的影响及制剂安全性评价

马愉蔓¹, 李 蒙², 张 慧², 王增明², 郑爱萍², 李明媛¹

(1. 天津科技大学生物工程学院, 天津 300457; 2. 军事医学研究院国家安全特需药品全国重点实验室, 北京 100850)

摘 要: 为探究 pH 对氟马西尼鼻喷雾剂稳定性的影响及制剂安全性, 制备了不同 pH 的氟马西尼鼻喷雾剂, 并建立氟马西尼含量和有关物质的高效液相色谱检测方法, 以性状、pH、含量及有关物质为评价指标, 综合评价 pH 对氟马西尼鼻喷雾剂稳定性的影响。通过建立大鼠鼻黏膜模型和离体牛蛙腭部纤毛模型, 对制剂的安全性进行评价。结果表明: 本研究建立的高效液相色谱检测(HPLC)方法适用于氟马西尼鼻喷雾剂含量及有关物质的测定。当氟马西尼鼻喷雾剂 pH 为 4.0~5.5 时, 未知杂质 1 生长相对缓慢, 纤毛运动率较高, 鼻黏膜不存在明显损伤, 制剂稳定性和安全性较优。

关键词: 氟马西尼; 鼻喷雾剂; pH; 安全性; 高效液相色谱

中图分类号: R917

文献标志码: A

文章编号: 1672-6510 (0000)00-0000-00

Effect of pH on Stability of Flumazenil Nasal Spray and Evaluation of Its Safety

MA Yuman¹, LI Meng², ZHANG Hui², WANG Zengming², ZHENG Aiping², LI Mingyuan¹

(1. College of Biological Engineering, Tianjin University of Science and Technology, Tianjin 300457, China;

2. Beijing Institute of Pharmacology and Toxicology, Beijing 100850, China)

Abstract: To explore the influence of pH value on the stability of flumazenil nasal spray and the safety of the preparation. In this study, flumazenil nasal sprays with different pH values were prepared, and a high performance liquid chromatography (HPLC) detection method for flumazenil content and related substances was established. Taking properties, pH value, content and related substances as evaluation indicators, the effects of pH values on the stability of flumazenil nasal spray was comprehensively evaluated. Then, the safety of the preparation was evaluated by establishing a live rat nasal mucosa model and an isolated bullfrog palatal cilia model. The results show that HPLC detection method established in this study is applicable to the determination of the content of flumazenil nasal spray and related substances. When the pH value of flumazenil nasal spray is between 4.0-5.5, the growth of unknown impurity 1 is relatively slow, the ciliary motility rate is high, there is no obvious damage to the nasal mucosa, and the stability and safety of the preparation are better.

Key words: flumazenil; nasal spray; pH; safety; high performance liquid chromatograph

氟马西尼是特异性苯二氮草类受体拮抗剂^[1], 临床上主要用于逆转苯二氮草类药物所致的中枢镇静及过量中毒的解救。氟马西尼与苯二氮草类药物化学结构相似, 可通过竞争性结合 γ -氨基丁酸 (GABA) 受体, 拮抗苯二氮草类中枢抑制作用^[2]。目前国内外已上市的氟马西尼制剂仅有注射液类型, 临床应用受限。鼻黏膜具有丰富的毛细血管网络, 可使药物分子快速吸收进入体循环。同时, 嗅区特有的嗅觉神经通路为药物转运提供了独特优

势, 药物经鼻给药后可通过嗅区转运, 绕过血脑屏障^[3], 直达中枢神经系统, 且鼻腔给药为非侵入式给药, 无需专业医护人员操作, 适于院前急救和家庭环境中应用^[4]。将氟马西尼开发为鼻喷雾剂更符合临床应用^[5]。

对于氟马西尼制剂而言, 其稳定性研究至关重要, pH 是影响其制剂稳定性的关键因素^[6]。在鼻喷雾剂开发过程中, 辅料调整可能影响制剂稳定的 pH 范围偏移, 进而引发溶液澄清度改变或产生沉淀等

风险, 对其稳定性产生重要影响。此外, 通过鼻黏膜等非口服途径给药的药物制剂, 在临床前安全性评价中需对给药部位进行刺激性实验, 用于提示临床应用时可能出现的毒性反应、毒性靶器官、安全范围, 确保制剂临床应用的安全性^[7]。因此, 本研究系统考察不同 pH 对氟马西尼鼻喷雾剂稳定性的影响, 并评估制剂安全性, 旨在为该制剂开发和临床应用提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 试剂、动物与仪器

氟马西尼原料药 (纯度为 100.6%), 湖南华纳大药厂手性药物有限公司; 氟马西尼标准品 (纯度为 99.9%), 中国食品药品检定研究院; 苯甲醇, 江苏平光制药有限责任公司; 聚乙二醇 400, 南京威尔药业集团股份有限公司; 柠檬酸、柠檬酸钠, 药用辅料级, 四川金山制药有限公司; 氟马西尼鼻喷雾剂, 自制; 去氧胆酸钠, 上海碧云天生物技术股份有限公司; 生理盐水, 四川科伦制药有限公司; 甲醇、四氢呋喃、乙腈, 色谱纯, 美国 Thermo 公司; 柠檬酸, 分析级, 福晨 (天津) 化学试剂有限公司; 实验用水为超纯水。

牛蛙 (普通级), 北京岳各庄农贸市场; SD 大鼠 (普通级), 北京希诺因生物科技有限公司。本实验伦理由军事医学研究院实验动物中心实验室审批通过, 审批编号为 IACUC-DWZX-2022-P714。

U3000 型高效液相色谱仪, 美国 Thermo 公司; TB403 型千分之一天平, 美国 Denver 公司; SQP 型十万分之一天平, 德国 Sartorius 公司; FE28 型 pH 计, 梅特勒-托利多仪器 (上海) 有限公司; BX53 型光学显微镜, 日本奥林巴斯光学技术公司; LHH-250CP 型药品强光照稳定性试验箱, 上海蓝豹试验设备有限公司; bluepard 型隔水式培养箱, 上海一恒科学仪器有限公司; 环境测试箱, 美默尔特 (上海) 贸易有限公司。

1.2 方法

1.2.1 分析方法

氟马西尼含量及有关物质检测方法: 氟马西尼检测的色谱条件根据李虎将等^[8]的方法加以改进。色谱柱为 Waters C18 色谱柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μ m), 柱温 30 $^{\circ}$ C, 流动相为柠檬酸溶液、乙腈和四氢呋喃体积比 77 : 18 : 5 的 0.1% 混合溶液, 等度洗脱流量 0.8 mL/min, 进样量 20 μ L, 紫外检测器检

测波长 230 nm。

溶液制备: 精密称取适量氟马西尼标准品, 用甲醇超声溶解, 配制成 1 mg/mL 氟马西尼标准品储备液, 4 $^{\circ}$ C 储存备用。取上述储备液, 用流动相稀释成 0.1 mg/mL 氟马西尼标准溶液。

标准曲线绘制: 分别取氟马西尼标准品储备溶液, 用超纯水稀释, 配制 50、80、100、120、150 μ g/mL 氟马西尼标准溶液, 分别用 0.22 μ m 滤膜过滤后连续进样测定。以氟马西尼标准溶液的质量浓度为横坐标, 峰面积为纵坐标, 对结果进行线性回归分析, 得到标准曲线。

1.2.2 稳定性研究

不同 pH 2 mg/mL 氟马西尼鼻喷雾剂的制备: 苯甲醇和聚乙二醇 400 分别以 5% 和 15% 的比例称取并混合, 再向其中加入至总体积 80% 的水, 搅拌混匀, 再以质量分数 0.2% 的比例称取氟马西尼原料药加入其中, 搅拌溶解, 分别用柠檬酸/柠檬酸钠调节 pH 至 3.5、4.0、4.5、5.0、5.5 和 6.0, 补水至目标体积, 搅拌均匀。

液相样品处理: 精密量取不同 pH 氟马西尼鼻喷雾剂 1 mL, 用流动相稀释并定容至 20 mL, 配制成 0.1 mg/mL 的氟马西尼鼻喷雾剂样品溶液。样品溶液用 0.22 μ m 滤膜过滤后置于样品瓶中, 用于氟马西尼鼻喷雾剂含量及有关物质的测定。

稳定性比较: 取不同 pH 的氟马西尼鼻喷雾剂置于高温 (60 $\pm$ 2) $^{\circ}$ C、(40 $\pm$ 2) $^{\circ}$ C 和光照 (4500 $\pm$ 500) lx 下, 按照 2020 版《中国药典》9001 原料药物与制剂稳定性试验指导原则进行稳定性研究^[9], 分别于 0 和 30 d 考察其性状、pH、氟马西尼含量和有关物质等关键质量属性, 综合评判制剂稳定性。

1.2.3 安全性评价

大鼠鼻黏膜模型的建立: 以 200~250 g SD 大鼠为动物模型, 随机分成 4 组, 每组 6 只, 分为生理盐水组、1% 去氧胆酸钠组、(pH 5.0) 2 mg/mL 制剂组、(pH 5.0) 2 mg/mL 制剂恢复组。每组按需连续给药 5 d, 每只大鼠每侧鼻孔按需给予 50 μ L 药液。制剂恢复组连续给药 5 d 后停止给药 5 d 再取样, 其余各组在连续给药后 24 h 内取鼻黏膜, 在光学显微镜下放大 40 倍观察黏膜形态, 比较各组鼻黏膜组织纤毛状态, 上皮细胞、杯状细胞有无膨大, 有无炎症细胞浸润^[10]。

离体牛蛙腭部纤毛模型的建立: 以牛蛙为动物模型, 随机分为 3 组, 每组 6 只, 分为生理盐水组、1% 去氧胆酸钠组、(pH 5.0) 2 mg/mL 制剂组。捣毁

脊髓后取口腔上颚黏膜, 洗去血块及污物, 分割成 3 mm×3 mm 黏膜。将其浸于生理盐水中, 维持正常生理状态, 黏膜外层透明纤毛层呈流水状快速摆动。观察黏膜纤毛摆动时, 取黏膜于载玻片, 纤毛面向上, 按需滴加 100 μL 待测药液, 此时记为纤毛开始摆动时间, 再在光学显微镜下观察纤毛运动情况。观察后, 置于含水的培养皿中, 密封, 每隔适当时间取出观察。若纤毛继续摆动, 观察后放回含水的培养皿内, 记录摆动停止时间, 摆动开始时间和摆动停止时间的时间差为纤毛持续运动时间 (LTCM)。若观察到纤毛停止摆动后, 用生理盐水冲洗黏膜, 再将其置于光学显微镜下观察纤毛能否恢复摆动。若恢复摆动, 则记录恢复摆动时间, LTCM 为持续运动时间与恢复摆动时间之和。若不能恢复摆动, LTCM 为滴加药液时纤毛开始摆动时间与摆动停止时间之和。在光学显微镜下放大 40 倍观察纤毛摆动情况。纤毛相对运动百分率 (PPV) 为供试品 LTCM 与阴性对照 LTCM 的比值。PPV 越大, 表明该药液对纤毛安全性越高^[11]。

1.3 数据处理

采用 SPSS 21.0 软件进行数据分析, 每组平行检测 6 次, 结果以“平均值±标准差”表示。

2 结果与分析

2.1 方法学考察

2.1.1 标准曲线及方法检出限、定量限

取 50、80、100、120、150 μg/mL 氟马西尼标准溶液上样检测, 以氟马西尼标准溶液的质量浓度为自变量, 色谱峰面积为因变量, 对结果进行线性回归分析。将氟马西尼标准溶液稀释后上样检测, 以 3 倍信噪比(S/N)作为氟马西尼的检出限(LOD), 以 10 倍信噪比作为氟马西尼的定量限 (LOQ), 测定仪器所能检出和定量的最低质量浓度。0.1 mg/mL 氟马西尼标准品溶液的高效液相色谱图如图 1 所示, 氟马西尼标准曲线如图 2 所示。线性回归方程、决定系数、线性范围、检出限和定量限见表 1。

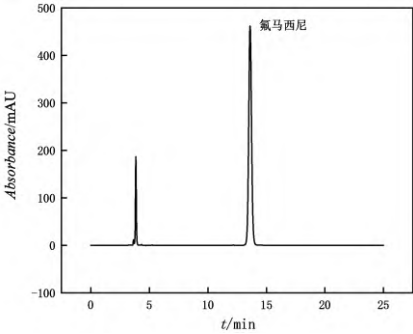


图 1 0.1mg/mL 氟马西尼标准品溶液的高效液相色谱图

Fig. 1 High performance liquid chromatography of 0.1mg/mL of Flumazenil standard solution

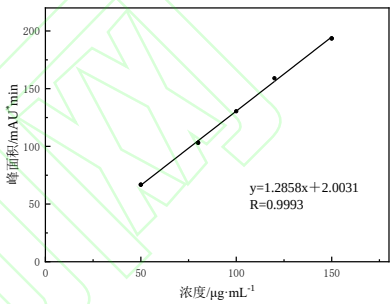


图 2 氟马西尼标准曲线

Fig. 2 Flumazeni standard curve

表 1 氟马西尼回归方程、线性范围、检出限和定量限

Tab. 1 Flumazeni regression equation, linear range, detection limit and quantitation limit

项目	结果
线性回归方程	y=1.2858x+2.0031
决定系数 R ²	0.9987
保留时间/min	13.613
线性范围/(mg/mL)	0.05~0.15
检出限/(ng/mL)	100
定量限/(ng/mL)	200

2.1.2 方法精密度

对 100 μg/mL 氟马西尼标准溶液连续进样 6 次, 计算其精密度, 结果见表 2。氟马西尼标准溶液峰面积和保留时间的相对标准偏差 (RSD) 分别为 0.19%和 0.03%, 表明该方法的精密度达到分析要求。

表 2 测定方法的精密度

Tab. 2 Precision of the measurement method

序号	峰面积/(mAU×min)	保留时间/(min)
第 1 次	131.607	13.607
第 2 次	131.068	13.61
第 3 次	130.993	13.613

第 4 次	130.933	13.617
第 5 次	131.117	13.617
第 6 次	130.977	13.62
RSD/%	0.19	0.03

2.1.3 准确度

分别量取不同体积的氟马西尼标准品储备液，进行氟马西尼的 3 水平 6 平行准确度实验。分别选取低（80%）、中（100%）、高（120%）3 个水平，结果见表 3。氟马西尼的准确度分别 99.54%、99.79%、100.46%，且 RSD 均小于 2%，表明方法准确度合格。

表 3 氟马西尼准确度 (n=6)

Tab. 3 Flumazenil accuracy (n=6)

水平/%	平均准确度/%	RSD/%
80	99.54	0.76
100	99.79	0.97

表 4 pH 对产品稳定性影响

Tab. 4 Effect of pH value on product stability

样品	条件	pH	性状	氟马西尼含量 /%	未知杂质 1/%	总杂/%
pH 3.50	0d	3.51	无色澄明溶液	101.56±0.07	ND	ND
	30d-60℃	3.53	无色澄明溶液	99.07±0.39	0.31	0.31
	30d-40℃	3.51	无色澄明溶液	100.56±0.65	0.07	0.07
	30d-光照	3.50	无色澄明溶液	98.60±0.16	ND	0.30
pH 4.00	0d	4.00	无色澄明溶液	100.47±0.37	ND	ND
	30d-60℃	4.02	无色澄明溶液	100.88±0.93	0.20	0.20
	30d-40℃	4.01	无色澄明溶液	101.33±0.61	ND	ND
	30d-光照	3.99	无色澄明溶液	102.06±1.52	ND	ND
pH 4.50	0d	4.51	无色澄明溶液	99.88±0.18	ND	ND
	30d-60℃	4.51	无色澄明溶液	102.14±1.62	0.11	0.11
	30d-40℃	4.50	无色澄明溶液	100.07±0.34	ND	ND
	30d-光照	4.50	无色澄明溶液	101.43±1.43	ND	ND
pH 5.00	0d	5.01	无色澄明溶液	99.73±0.79	ND	ND
	30d-60℃	5.02	无色澄明溶液	100.51±0.30	0.11	0.11
	30d-40℃	5.03	无色澄明溶液	100.98±0.79	ND	ND
	30d-光照	5.00	无色澄明溶液	99.55±0.29	ND	ND
pH 5.50	0d	5.50	无色澄明溶液	100.34±0.12	ND	ND
	30d-60℃	5.52	无色澄明溶液	100.08±0.15	0.23	0.23
	30d-40℃	5.52	无色澄明溶液	100.71±0.65	ND	ND
	30d-光照	5.48	无色澄明溶液	99.69±0.45	ND	ND
pH 6.00	0d	5.99	无色澄明溶液	99.95±0.11	ND	ND
	30d-60℃	6.01	无色澄明溶液	98.95±0.16	0.72	0.72

120	100.46	0.51
-----	--------	------

2.2 稳定性

取氟马西尼标准溶液，按氟马西尼检测色谱条件及样品处理方法对氟马西尼鼻喷雾剂的含量和有关物质进行检测，结果见表 4。采用目视法考察各 pH 制剂性状，均为无色澄清溶液，无可见异物。与 0 d 相比，不同 pH 制剂的 pH 无显著变化，含量结果均稳定在 95.0%~105.0%。pH 为 3.5 时，与 0 d 相比，光照 30 d，总杂增加。pH 为 6.0 时，高温 60℃ 30 d，未知杂质 1 的含量为 0.72%，相对较高，虽然未超过《中国药典》对氟马西尼注射液规定的单杂限度 1%^[12]，但与 0 d 相比，杂质增幅较大。根据稳定性结果，制剂 pH 范围在 4.0~5.5 时，溶液性状澄清，pH 稳定，含量稳定，杂质相对较少，因此，表明此范围内制剂稳定性最佳。鉴于鼻腔的生理环境近中性^[13]，而 pH 低于 4 的溶液可能会引起鼻黏膜刺激反应，最终确定制剂最适 pH 范围为 4.0~5.5。

30d-40℃	6.00	无色澄明溶液	99.50±0.18	0.10	0.10
30d-光照	6.02	无色澄明溶液	99.64±0.03	ND	ND

注：ND 表示未检出。

2.3 安全性

2.3.1 大鼠鼻黏膜模型

大鼠鼻黏膜形态如图 3 所示。由图 3 可知，生理盐水组外圈纤毛组织完整清晰，无脱落；与生理盐水组比较，1%去氧胆酸钠组大鼠鼻黏膜上皮细胞脱落、重度增生、变性，有大量嗜酸性粒细胞浸润，杯状细胞增生，黏液蓄积，纤毛组织有明显脱落及倒伏；与 1%去氧胆酸钠组比较，制剂组大鼠鼻黏膜腺上皮排列相对整齐，有少量嗜酸性粒细胞浸润，外层纤毛较长，排列整齐清晰；制剂恢复组与制剂组比较，鼻黏

膜无嗜酸性粒细胞浸润，组织结构与生理盐水组接近，上皮细胞排列整齐平滑，纤毛完整清晰。因此，可以表明氟马西尼鼻喷雾剂对鼻黏膜刺激性小，毒性可逆，安全性较高。在鼻腔给药系统中，长期使用防腐剂对鼻腔纤毛运动可造成不良影响，刺激鼻腔，鼻黏膜易出现损伤、鼻塞及过敏等不良影响，常用的防腐剂中包括苯甲醇^[14]。本品中苯甲醇的首要作用为助溶剂，其用量超于被允许在鼻用制剂中作为防腐剂的用量 0.9%，因此，制剂对鼻黏膜的刺激性可能来源于苯甲醇。

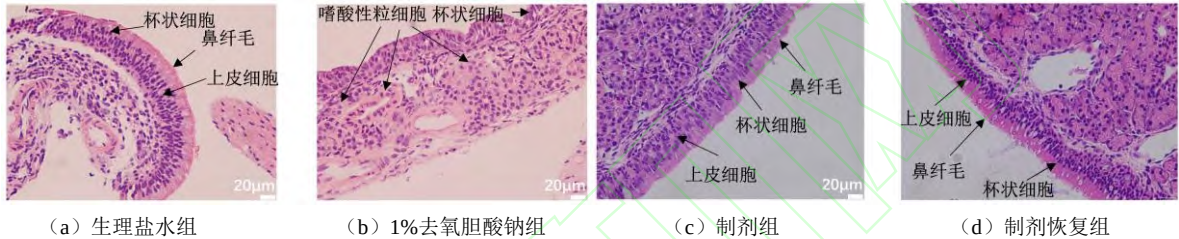


图 3 大鼠鼻黏膜形态
Fig. 3 Morphological results of rat nasal mucosa

2.3.2 离体牛蛙腭部纤毛模型

通过离体牛蛙上腭纤毛模型对本制剂的安全性，结果见表 5 和图 4。给药后，1%去氧胆酸钠组、制剂组与生理盐水组比较，LTCM 和 PPV 均降低，差异均具有统计学意义 ($P<0.05$)，说明制剂组具有一定程度的纤毛毒性；制剂组与 1%去氧胆酸钠组比较，LTCM 和 PPV 均显著较高，差异有统计学意义 ($P<0.05$)，表明制剂组具有较高的纤毛安全性。

样品名称	能否复摆	LTCM/min	PPV
生理盐水组	是	364.17±2.23	100%±0.61%
1%去氧胆酸钠组	否	8.00±1.41*	2.20%±0.39%*
(pH 5.0) 2 mg/mL 制剂组	是	274.50±2.59±2.59*#	75.38%±0.71%*#

注：与生理盐水组比较，* $P<0.05$ ；与 1%去氧胆酸钠组比较，# $P<0.05$ 。

表 5 纤毛相对运动百分率 (n=6)

Tab. 5 Percentage of relative ciliary movement (n=6)

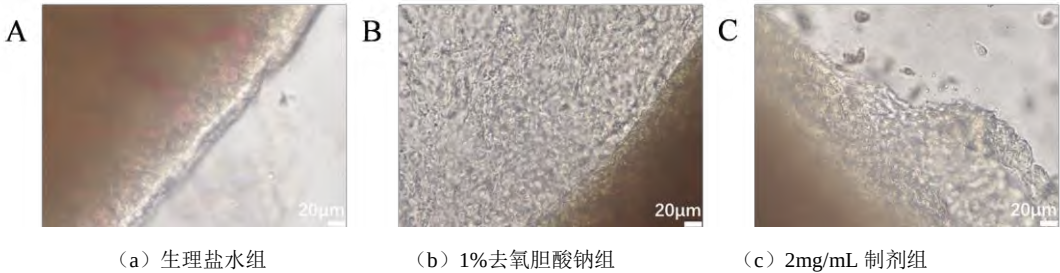


图 4 各组牛蛙上腭黏膜形态显微图

Fig. 4 Morphology micrographs of maxillary mucosa of bullfrog in each group

滴加药液前，生理盐水组纤毛摆动良好，PPV 长达约 364 min，上腭纤毛层清晰。滴药后，1%去

氧胆酸钠组纤毛马上停止摆动，PPV 仅有 2.20%，LTCM 为 8 min，有大量纤毛脱落，停摆后给予生理

盐水冲洗不可恢复摆动。制剂组滴加药液后, 纤毛摆动频率较快, LTCM 达 274 min, PPV 为 75.38%, 相对较高, 纤毛停止摆动后使用生理盐水可恢复摆动, 纤毛层结构清晰, 表明氟马西尼鼻喷雾剂对鼻黏膜纤毛毒性可逆, 安全性较高。

3 结 语

本研究系统考察了不同 pH 对氟马西尼鼻喷雾剂稳定性的影响及制剂的安全性。研究表明, 建立的氟马西尼鼻喷雾剂含量和有关物质的高效液相色谱检测方法线性关系良好 ($R^2=0.9987$), 准确度高, 方法验证结果满足分析要求。稳定性研究表明, 当 pH 偏离 4.0~5.5 范围时, 制剂稳定性显著降低; 在此 pH 范围内, 未知杂质 1 增长速度相对较小, 制剂主成分含量稳定, 溶液性状澄清。鉴于鼻腔的生理环境近中性, 而 pH 低于 4 的溶液可能会引起鼻黏膜刺激反应, 最终确定制剂最适 pH 范围为 4.0~5.5。安全性评价结果显示氟马西尼鼻喷雾剂对大鼠鼻黏膜和离体牛蛙腭部纤毛具有较好的安全性, 损伤可逆。基于上述研究结果, 确定辅料为 5% 苯甲醇和 15% 聚乙二醇 400 的氟马西尼鼻喷雾剂最佳 pH 范围为 4.0~5.5。该制剂兼具良好的稳定性与安全性, 为后续临床转化研究提供依据。

参考文献:

- [1] 邓硕曾, 靳梦亚, 张金华, 等. 氟马西尼为什么能拮抗多种全麻药[J]. 麻醉安全与质控, 2021, 5(2): 78-79.
- [2] PHILIP A B, BROHAN J, GOUDRA B. The role of GABA receptors in anesthesia and sedation: an updated review[J]. CNS Drugs, 2025, 39(1): 39-54.
- [3] ERDŐ F, BORS L A, FARKAS D, et al. Evaluation of intranasal delivery route of drug administration for brain targeting[J]. Brain research bulletin, 2018, 143: 155-170.
- [4] LAFFLEUR F, BAUER B. Progress in nasal drug delivery systems[J]. International journal of pharmaceutics, 2021, 607: 120994.
- [5] CORRIGAN M, WILSON S S, HAMPTON J. Safety and efficacy of intranasally administered medications in the emergency department and prehospital settings[J]. American journal of health-system pharmacy, 2015, 72(18): 1544-1554.
- [6] 郭丹峰, 金怡平, 肖利辉, 等. pH 值对氟马西尼注射液质量的影响研究[J]. 中南药学, 2024, 22(2): 433-436.
- [7] 楼宜嘉. 药物毒理学[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 234-236.
- [8] 李虎将, 李文玉. HPLC 法检查氟马西尼的有关物质[J]. 中国药事, 2010, 24(4): 394-396.
- [9] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 4 版. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 457-460.
- [10] 张锦. 通窍止鼾汤对过敏性鼻炎模型大鼠鼻黏膜病理学及免疫功能的影响[J]. 四川中医, 2020, 38(4): 60-64.
- [11] 郭卓瑶, 梅丽, 纪梁缘, 等. 妥布霉素注射剂雾化吸入对呼吸道纤毛的毒性研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(12): 1679-1683.
- [12] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 4 版. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 912-913.
- [13] PIRES P C, RODRIGUES M, ALVES G, et al. Strategies to improve drug strength in nasal preparations for brain delivery of low aqueous solubility drugs[J]. Pharmaceutics, 2022, 14(3): 588.
- [14] 方笑语, 葛渊源. FDA 已批准鼻用制剂的辅料分析及研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(20): 2811-2817.