·实验研究·

甘油掺杂提高4-正十六烷氧基苯甲腙干凝胶降低冰片挥发性作用研究

张　苗[1,2,3,4],韩宝彤[1,2,3,4],贾　楠[5],张东东[1,2,3,4],黄文丽[1,2,3,4],李玉泽[1,2,3,4],谢允东[1,2,3,4],张化为[1,2,3,4],邓　翀[1,2,3,4],杨新杰[1],宋小妹[1,2,3,4],姜　祎[1,2,3,4*],徐　虹[1,2,3,4*]

(陕西中医药大学1药学院,2陕西省中药基础与新药研究重点实验室,3陕西省中医药管理局中药药效学与物质基础重点实验室,4陕西省中医药管理局太白七药研究与应用重点实验室,咸阳 712046;5西安文理学院化学工程学院,西安 710000)

[摘要] **目的:**制备“冰片-小分子胶凝剂”干凝胶,评价其对冰片挥发性的影响。**方法:**以对羟基苯甲醛为起始化合物,经过Williamson醚化反应、缩合反应得到目标小分子胶凝剂;将冰片与小分子胶凝剂溶于无水乙醇,制备“冰片-小分子胶凝剂”凝胶,真空冷冻干燥后得到“冰片-小分子胶凝剂”干凝胶;利用扫描电子显微镜(scanning electron microscope,SEM)观察干凝胶微观形态,差示扫描量热仪(differential scanning calorimetry,DSC)测定干凝胶相变温度,傅里叶变换红外光谱(Fourier transform infrared spectroscopy,FT-IR)分析凝胶形成的驱动力;通过加速挥发实验对比冰片、“冰片-小分子胶凝剂”干凝胶、“冰片-小分子胶凝剂-甘油”干凝胶在10 h内冰片的挥发损失率。**结果:**“冰片-小分子胶凝剂”质量比2∶1、3∶1、4∶1时在无水乙醇中均形成凝胶;小分子胶凝剂SEM图为多层片状结构,“冰片-小分子胶凝剂”干凝胶质量比2∶1、3∶1、4∶1时的微观结构分别为块状、片状、网状结构,证明形成组装体;甘油加入“冰片-小分子胶凝剂”体系后形成干凝胶,其微观结构未发生显著改变。DSC中不同质量比“冰片-小分子胶凝剂”干凝胶吸热峰有相应变化;FT-IR中“冰片-小分子胶凝剂”干凝胶与“冰片-小分子胶凝剂-甘油”干凝胶中羟基伸缩振动峰向低波数移动,证实氢键参与凝胶形成。在50 ℃加速挥发实验中,冰片在5 h内损失率为39.34%,“冰片-小分子胶凝剂”干凝胶质量比4∶1时在5 h内冰片损失率为17.40%,添加甘油后,冰片损失率降低至9.98%。**结论:**“冰片-小分子胶凝剂”干凝胶可以降低冰片挥发性,且甘油的加入可进一步降低冰片挥发。

[关键词] 小分子胶凝剂;冰片;自组装;挥发性;甘油掺杂

[中图分类号] R944.2　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003-3734(2026)12-1296-08

Study on glycerol doping to enhance the volatility-reducing effect of 4-n-hexadecyloxybenzaldehyde hydrazone xerogel on borneol

ZHANG Miao[1,2,3,4], HAN Bao-tong[1,2,3,4], JIA Nan[5], ZHANG Dong-dong[1,2,3,4], HUANG Wen-li[1,2,3,4], LI Yu-ze[1,2,3,4], XIE Yun-dong[1,2,3,4], ZHANG Hua-wei[1,2,3,4], DENG Chong[1,2,3,4], YANG Xin-jie[1], SONG Xiao-mei[1,2,3,4], JIANG Yi[1,2,3,4*], XU Hong[1,2,3,4*]

(1 *College of Pharmacy*, 2 *Shanxi Key Laboratory of Chinese Medicine Fundamentals and New Drugs Research*, 3 *Key Laboratory of Pharmacodynamics and Material Basis of Chinese Medicine of Shanxi Administration of Traditional Chinese Medicine*, 4 *Shanxi Key Laboratory of Research and Application of “Taibai Qiyao”, Shanxi University of Chinese Medicine*, *Xianyang* 712046, *China*; 5 *Xi'an University of Arts and Sciences, College of Chemical Engineering*, *Xi'an* 710000, *China*)

[基金项目] 国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目(304-174010324025);陕西中医药大学校级项目(604200002/303)

[作者简介] 张苗,女,硕士研究生,研究方向:中药提取分离分析技术与应用研究。E-mail:zmxy1590@163.com。

[通讯作者] *姜祎,男,教授,研究方向:中药药效物质基础及小分子凝胶研究。E-mail:9668216@qq.com。*徐虹,女,讲师,研究方向:中药药效物质基础及小分子凝胶研究。E-mail:8935156@qq.com。

[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.12.009

[**Abstract**] **Objective**: To prepare a borneol-low molecular organic gelator xerogel and evaluate its effect on borneol volatility. **Methods**: 4-Hydroxybenzaldehyde was used as the starting material, and the target low molecular organic gelator was synthesized through Williamson etherification reaction and condensation reaction. The gel was prepared by dissolving borneol and low molecular organic gelator in anhydrous ethanol and subsequently undergoing vacuum freeze-drying to remove the solvent, resulting in the borneol-low molecular organic gelator xerogel. The microscopic morphology of the xerogel was observed by scanning electron microscope (SEM). The phase transition temperature was determined by differential scanning calorimeter (DSC). The driving force for the gel formation was analyzed by Fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR). The loss of borneol from borneol sample, borneol-low molecular organic gelator xerogel, and the borneol-low molecular organic gelator-glycerol xerogel were compared by accelerated evaporation experiment over 10 h. **Results**: Mixtures of borneol and low molecular organic gelator with mass ratios of 2∶1, 3∶1 and 4∶1 formed a gel in anhydrous ethanol. SEM imaging revealed that the low molecular organic gelator showed a multilayered sheet-like structure. In contrast, the microstructures of the borneol-low molecular organic gelator xerogel with mass ratios of 2∶1, 3∶1 and 4∶1 showed a bulk, sheet-like and reticulate structure, respectively, which proved that the assemblies were formed. Furthermore, the addition of glycerol to the borneol-low molecular organic gelator system did not significantly alter the microstructure of the resulting xerogel. DSC analysis showed that the heat absorption peaks of the borneol-low molecular organic gelator xerogel varied with the mass ratios. FT-IR analysis revealed a shift in the hydroxyl group stretching vibration to lower wavenumbers for both borneol-low molecular organic gelator xerogel and borneol-low molecular organic gelator-glycerol xerogel, confirming that hydrogen bonding was involved in the formation of gel. After the 5 h accelerated volatilization test at 50 ℃, the borneol loss rate was 39.34% from borneol sample, while it was 17.40% from the 4∶1 borneol-low molecular organic gelator xerogel, and 9.98% after glycerol was added. **Conclusion**: The borneol-low molecular organic gelator xerogel reduces the volatility of borneol, with a further reduction observed upon the addition of glycerol.

[**Key words**] low molecular organic gelators; borneol; self-assembly; volatility; glycerol doping

合成冰片又称合成龙脑,主要通过松节油中 α-蒎烯酯化、水解得到[1]。中医学理论认为冰片味辛、苦,性凉,具有开窍醒神、清热镇痛、生肌的功效,主治冠心病、心绞痛[2-3]、脑卒中[4]等疾病。现代药理学研究表明,冰片能提高心脑血管系统的药物浓度[5-6],促进药物透过血脑屏障[7],同时还有舒张血管[8]、抗炎镇痛[9-10]等作用,目前绝大多数中成药使用冰片作为佐使药[11-12]。但其是双环单萜类物质,具有易挥发的性质,导致复方中冰片含量降低[13]。本课题组前期制备一种“冰片-小分子胶凝剂”干凝胶(borneol-low molecular organic gelator xerogel,BGX),能有效降低冰片挥发性[14]。

有机小分子凝胶是一种在药物缓释[15]、药物递送[16]等领域广泛应用的新型智能软材料。小分子凝胶剂一般通过分子间的非共价相互作用,如氢键[17]、范德华力[18]、π-π 堆积[19]等,通过自组装将大量的溶剂分子固定在凝胶网络中[20]。氢键作用是形成凝胶的关键驱动力之一,其与分子结构密切相关,胶凝剂分子中氢键供体和受体数量均会影响胶凝能力[21]。N-H 键在凝胶化过程中起关键作用[22],其中氢原子可作为氢键供体,与羟基(O-H)形成分子间氢键,增加分子间作用力。神经酰胺 C2 是一种半合成小极性小分子胶凝剂[23],分子结构含有 N-H 和 O-H,可形成氢键。本实验基于神经酰胺 C2 分子结构设计合成目标小分子胶凝剂,利用 C═N—NH_2 代替神经酰胺 C2 的 N-H 和 O-H,以提供氢键,将较大共轭体系的苯氧基代替碳-碳双键,以增加 π-π 堆积作用,并保留烷基链,以期提高目标化合物的胶凝能力,降低其在 BGX 中的用量。

本实验通过对羟基苯甲醛与 1-溴十六烷的 Williamson 醚化反应得到化合物 A,再与 80% 水合肼反应合成新型小分子胶凝剂,利用 ^{1}H NMR、^{13}C NMR、MALDI-TOF-MS、傅里叶变换红外光谱(Fourier transform infrared spectroscopy,FT-IR)表征确定化合物结构。将小分子胶凝剂与冰片制备为 BGX,再通过扫描电子显微镜(scanning electron microscope,SEM)观察 BGX 的微观结构,差示扫描量热仪(differential scanning calorimetry,DSC)测试 BGX 相变温度,红外光谱(infrared spectrum,IR)测试

BGX 形成的驱动力。冰片加速实验中,“冰片-小分子胶凝剂-甘油”干凝胶(borneol-low molecular organic gelator-glycerol xerogel,BGGX)降低冰片挥发损失优于 BGX。小分子胶凝剂合成路线见图 1。

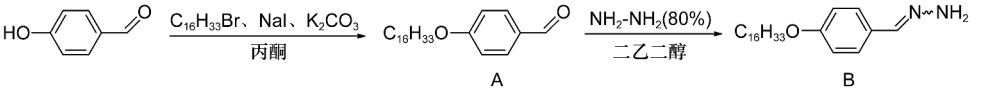


图 1 小分子胶凝剂合成路线图

材料与方法

1 药品与试剂

合成冰片(安徽省铜陵冰片厂,批号:Z34021100);对羟基苯甲醛(安徽泽升科技股份有限公司,批号:O04ER4BD,规格:100 g,纯度:99%);1-溴十六烷(安徽泽升科技股份有限公司,批号:D5KRR5EA,规格:500 mL,纯度:99%);无水碳酸钾(天津市科密欧化学试剂有限公司,批号:GB/T 1397-2015,规格:500 g,纯度:99%);碘化钠(天津市科密欧化学试剂有限公司,批号:Q/12HB 3847-2012,规格:250 g,纯度:99.5%);二乙二醇(安徽泽升科技股份有限公司,批号:0OFER38U,规格:500 mL,纯度:99%);水合肼 80%、无水乙醇、丙酮均为分析纯(天津市天力化学试剂有限公司)。

2 仪器

DF-101S 型集热式恒温加热磁力搅拌器(北京市永光明医疗器械有限公司);TENSOR 27 型 FT-IR 仪(布鲁克仪器公司);EX125ZH 型电子天平[奥豪斯仪器(常州)有限公司];SU-8020 型场发射扫描电镜(日立高新技术公司);岛津 DSC-60 型差示扫描量热仪(日本岛津公司);DHG-9140A 型电热鼓风干燥箱(上海一恒科学仪器有限公司);Autoflex Speed 型基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱仪(布鲁克仪器公司);Bruker AV 400 型核磁共振波谱仪(布鲁克仪器公司);ZIRBUS 型真空冷冻干燥机(北京涵美生态科技有限公司)。

3 小分子胶凝剂的合成

氮气保护,将对羟基苯甲醛、1-溴十六烷、碘化钠、无水碳酸钾、丙酮加入三口瓶中,56 ℃回流 24 h,薄层色谱法(thin-layer chromatography,TLC)检测反应完全,乙酸乙酯萃取 3 次,合并有机相,硅胶柱层析分离,石油醚∶乙酸乙酯 = 16∶1 洗脱,得到化合物 A。将化合物 A、80% 水合肼、二乙二醇加入反应瓶,120 ℃反应 3 h,TLC 检测反应完全,依次加入甲醇、石油醚打浆,得到化合物 B,总收率为 55%。

4 小分子胶凝剂胶凝能力评价

将小分子凝胶剂置于样品瓶中,加入溶剂后加热至完全溶解,静置冷却至室温,采用倒置法观察凝胶形成情况。

5 “冰片-小分子胶凝剂”凝胶与干凝胶制备

按“冰片-小分子胶凝剂”质量比 2∶1、3∶1、4∶1 加无水乙醇至透明样品瓶密闭,于水浴锅中加热至完全溶解,静置冷却至室温,得到“冰片-小分子胶凝剂”凝胶并放入 -20 ℃冰箱预冻 12 h 后,-80 ℃真空冷冻干燥 24 h,得到 BGX。BGGX 制备方法同 BGX。

6 BGX 表征

6.1 SEM 将制备的干凝胶置于样品座上,SEM 测试加速电压为 20 KV,发射电流为 100 μA,镀金处理 120 s,于 SEM 下观察形貌特征。

6.2 DSC 与偏光显微镜 将制备的干凝胶进行差示热分析,扫描条件:以空铝坩埚为参比,另一个铝坩埚放入干凝胶,升温速度 10 ℃·min^{-1},扫描范围 30~200 ℃,记录样品 DSC 升温曲线。利用偏光显微镜观察干凝胶体系相变过程。

6.3 FT-IR 不同质量比 BGX 和 BGGX 与 KBr 物理混合,另取适量冰片加入凡士林,配成 1% 的冰片-凡士林混合物,加热搅拌均匀,制成 KBr 压片进行 IR 分析。

7 筛选凝胶体系中甘油用量

在“冰片-小分子胶凝剂”凝胶体系中加入甘油,以胶凝剂与甘油、冰片与甘油(*n*/*n*)1∶1、1∶2、1∶3 筛选甘油用量。

8 冰片加速挥发实验

将不同质量比 BGX 和 BGGX 置于 50 ℃恒温电热鼓风干燥箱中,记录 10 h 内冰片挥发情况。

9 统计学分析

所有实验均独立重复 3 次。测试结果以均值 ± 标准差表示。样本之间的统计学差异使用 SPSS 软件进行数据分析。

结　果

1　小分子胶凝剂表征

化合物 B：淡黄色固体，熔点：118 ~ 119 ℃。MALDI-TOF-MS（m/z）：359.389[M－H]$^+$。^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ 8.54（s，1H，-CH═N-），7.69（d，J=8.7 Hz，2H，Ph-H），6.88（d，J=8.7 Hz，2H，Ph-H），3.94（t，J=6.6 Hz，2H，-Ph-O-CH_2-），1.73（p，J=6.6 Hz，2H，-CH_2-），1.38（d，J=8.0 Hz，2H，-CH_2-），1.19（s，24H，-CH_2-），0.81（t，J=6.8 Hz，3H，-CH_3）。^{13}C NMR（101 MHz，$CDCl_3$）δ 161.71、161.16、130.17、126.88、114.84、68.26、32.00、30.13、29.77、29.73、29.66、29.64、29.44、29.26、26.09、22.76、14.18。IR（KBr），ν（cm^{-1}）：3 206、3 158、3 067、2 947、2 859、1 613、1 509、1 471、817。

2　化合物 B 胶凝能力评价

化合物 B 在 15 种溶剂中评价胶凝能力见表 1。化合物 B 在不同溶剂中胶凝能力不相同，在环己烷、石油醚、正丁醇、无水乙醇等 7 种溶剂中形成凝胶或半凝胶，在异丙醇、乙酸乙酯、丙酮、四氢呋喃等 8 种溶剂中出现结晶或不溶状态。小分子胶凝剂用量为 5wt%、2wt% 时，同一化合物在同一溶剂中胶凝能力不完全一致。

表 1　化合物 B 胶凝能力评价

m/v	环己烷	石油醚	异丙醇	乙酸乙酯	苯	正丁醇	二氯甲烷	丙酮	无水乙醇	乙腈	乙醚	二甲基亚砜	N,N-二甲基甲酰胺	四氢呋喃	氯仿
5wt%	PG	G	PG	P	P	G	P	P	G	I	P	I	G	P	P
2wt%	PG	PG	PG	P	P	G	P	P	PG	G	P	P	PG	P	P

G：胶凝；PG：部分胶凝；P：结晶；I：不溶

3　“冰片-小分子凝胶剂”凝胶制备及条件优化

不同质量比“冰片-小分子胶凝剂”在不同体积无水乙醇中的胶凝状态见表 2。“冰片-小分子胶凝剂”质量比为 2∶1、3∶1、4∶1在 0.5、0.25、0.15 mL 无水乙醇中均可以形成凝胶，室温下形成凝胶时间在 2.5 min 以内。冰片（120 mg）与胶凝剂（30 mg）在无水乙醇中形成的凝胶见图 2，样品瓶倒置凝胶不流动且凝胶形成时间较短。

表 2　“冰片-小分子胶凝剂”凝胶制备条件

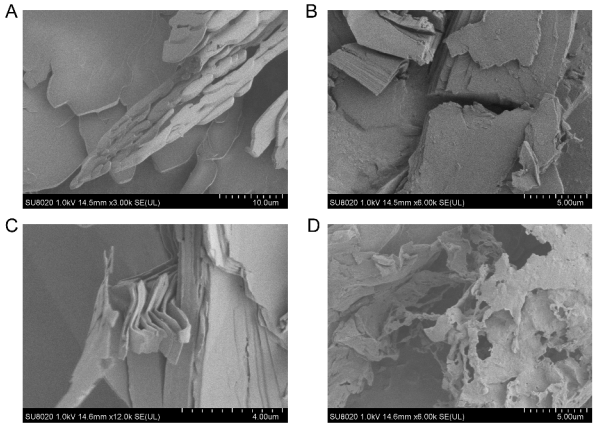
编号	胶凝剂/mg	冰片/mg	溶剂/mL	溶剂	形成凝胶时间/min	胶凝状态
1	30	60	0.5	无水乙醇	2.5	PG
2	30	60	0.25	无水乙醇	2	G
3	30	60	0.15	无水乙醇	2	G
4	30	90	0.5	无水乙醇	2	G
5	30	90	0.25	无水乙醇	2	G
6	30	90	0.15	无水乙醇	2.5	G
7	30	120	0.5	无水乙醇	2	G
8	30	120	0.25	无水乙醇	2	G
9	30	120	0.15	无水乙醇	2	G



图 2　“冰片-小分子胶凝剂”凝胶质量比 4∶1在 0.5 mL（A）、0.25 mL（B）、0.15 mL（C）乙醇中的凝胶状态

4 BGX 表征

4.1 SEM 通过 SEM 图观察 BGX 不同质量比微观结构变化可知，胶凝剂在乙醇中制备的干凝胶呈现边缘弯曲的多层片状结构，片厚度基本一致（见图 3A）；加入冰片后干凝胶的微观结构变为块状结构，由片与片之间紧密堆叠（见图 3B）；加入冰片后干凝胶的微观结构变为不规则片状结构，片与片之间相互连接（见图 3C）；加入冰片后干凝胶的微观结构变为不规则网状结构（见图 3D）。不同质量比 BGX 微观结构不同，但均形成凝胶。



A：质量分数为 5% 的胶凝剂在无水乙醇中制备；B：BGX 质量比 2∶1；C：BGX 质量比 3∶1；D：BGX 质量比 4∶1

图 3 化合物 B 干凝胶与 BGX 的 SEM 图

4.2 DSC 与偏光显微图 利用 DSC 观察小分子胶凝剂干凝胶与 BGX 相变温度。BGX 质量比 2∶1、3∶1、4∶1与化合物 B 干凝胶的 DSC 升温曲线见图 4。化合物 B 干凝胶在 104.29、118.45 ℃出现吸热峰，与冰片形成干凝胶后，吸热峰温度分别移至 106.97、106.12、104.81 ℃，并在 60.89、61.75、61.64 ℃出现新的吸热峰，这说明 BGX 产生新物相。

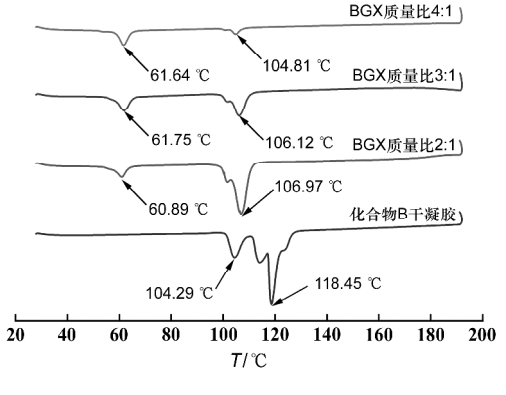
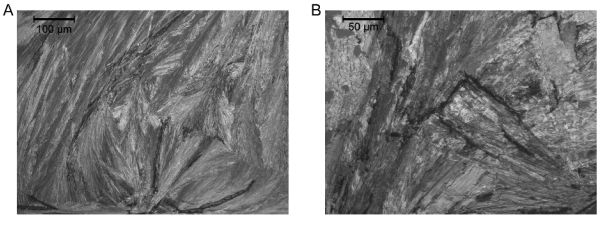


图 4 化合物 B 干凝胶与 BGX 的 DSC 图

通过偏光显微镜观察 BGX，在升温至 60 ℃时 BGX 出现熔融状态，偏光显微镜观察交织结构见图 5A。持续升温后样品变为透明清亮点，此时溶液转变为各向同性液体。在降温过程中，BGX 在 100 ℃的显微交织结构见图 5B。图 5A、图 5B 均为液晶相中的近晶 A 相。



A：升温至 60 ℃，10 ×；B：降温至 100 ℃，20 ×

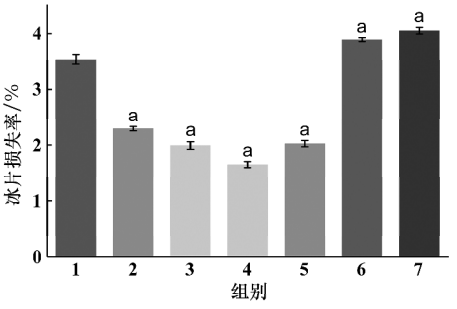
图 5 BGX 偏光显微镜图

5 甘油用量筛选

为探究极性官能团对降低冰片挥发性的作用，通过添加甘油引入羟基以增加体系中的极性基团种类，考察甘油用量对冰片挥发性的影响。根据不同质量比制备“冰片-小分子胶凝剂-甘油”凝胶（见表 3），经冷冻干燥后冰片损失率结果见图 6。与未添加甘油的空白对照组[组 1，冰片损失率为（3.53 ± 0.092）%]相比，适当甘油的加入降低了冰片损失。组 2、3、4 中随着甘油用量的增加，冰片损失率呈现下降趋势，当小分子胶凝剂与甘油质量比 1∶0.77 时，冰片损失率为（1.65 ± 0.055）%，表明该质量比对固定冰片产生了最佳效果。然而，当进一步增加甘油用量，组 6、7 冰片损失率分别升高至（3.89 ± 0.036）%、（4.05 ± 0.059）%，实验过程中制备“冰片-小分子胶凝剂-甘油”凝胶时观察到体系中发生了相分离，相容性下降，无法有效胶凝冰片，说明过高的甘油用量不适用于本凝胶体系。最终选择小分子胶凝剂与甘油质量比 1∶0.77，用于探索加速实验中冰片挥发损失的变化。

表 3 “冰片-小分子胶凝剂-甘油”凝胶中甘油用量筛选

组别	冰片∶胶凝剂（*m*/*m*）	胶凝剂∶甘油（*n*/*n*）	冰片∶甘油（*n*/*n*）	冰片∶胶凝剂∶甘油（*m*/*m*/*m*）
1	2∶1	—	—	2∶1∶0.00
2	2∶1	1∶1	—	2∶1∶0.26
3	2∶1	1∶2	—	2∶1∶0.51
4	2∶1	1∶3	—	2∶1∶0.77
5	2∶1	—	1∶1	2∶1∶1.20
6	2∶1	—	1∶2	2∶1∶2.38
7	2∶1	—	1∶3	2∶1∶3.56

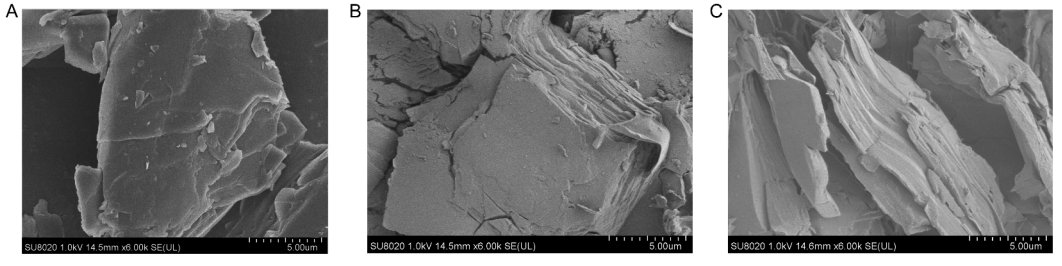


与组 1 比较，a：$P<0.01$

图 6 “冰片-小分子胶凝剂-甘油”凝胶冷冻干燥后冰片损失率（$n=3$）

6 BGGX 的 SEM 表征

不同质量比 BGGX 分别在相同倍数下观察微观结构，见图 7。“冰片-小分子胶凝剂”凝胶体系中加入甘油后微观结构发生微小变化，BGGX 质量比 2∶1∶0.77 时，其由堆叠片状构成，表面有凹陷孔状结构。BGGX 质量比 3∶1∶0.77 时，其表面结构呈沟壑，侧面以阶梯状层层排列。随着冰片质量的增加，BGGX 质量比 4∶1∶0.77 时，片与片之间更加紧密，且呈现相对规则的排列顺序。



A：BGGX 质量比 2∶1∶0.77；B：BGGX 质量比 3∶1∶0.77；C：BGGX 质量比 4∶1∶0.77

图 7 BGGX 的 SEM 图

7 BGX 与 BGGX 的 FT-IR 表征

利用 FT-IR 分析 BGX 与 BGGX 形成的潜在驱动力（见图 8）。冰片与凡士林混合物的羟基伸缩振动峰位于 3 630 cm^{-1}，而在 BGX 质量比 2∶1、3∶1、4∶1 时该峰分别移至 3 349、3 469、3 471 cm^{-1}，表明胶凝剂的氨基与冰片的羟基之间形成了氢键作用。进一步研究发现，加入甘油后 BGGX 质量比 2∶1∶0.77、3∶1∶0.77、4∶1∶0.77 时羟基的伸缩振动峰移至 3 408、3 398、3 395 cm^{-1}，这一现象不仅证实了氢键在凝胶形成中的关键作用，还表明加入甘油引入羟基增强了分子间作用力。

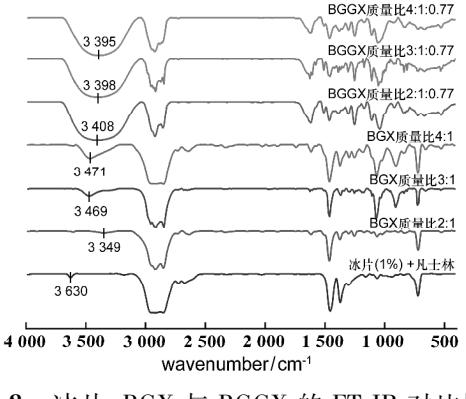


图 8 冰片、BGX 与 BGGX 的 FT-IR 对比图

8 BGX 与 BGGX 对冰片挥发损失的影响

BGX 与 BGGX 加速挥发实验结果如图 9 所示，在 50 ℃热风循环条件下，冰片在 5 h 后挥发损失率为 39.34%，而 BGX 质量比 2∶1、3∶1、4∶1 的损失率分别降至 21.28%、19.17%、17.40%，证明干凝胶能有效降低冰片挥发。

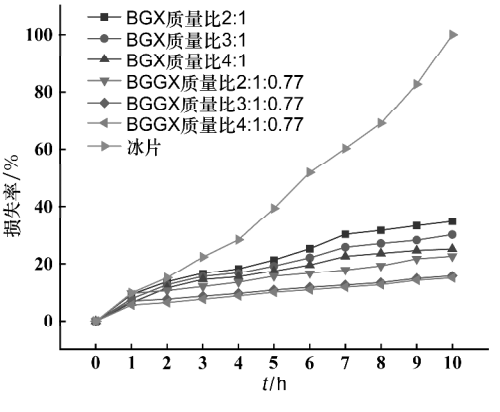


图 9 冰片、BGX 与 BGGX 中冰片挥发损失率对比

在引入甘油后，BGGX 质量比 2∶1∶0.77、3∶1∶0.77、4∶1∶0.77 在 5 h 后的损失率降低至 15.52%、10.73%、9.98%，表明甘油通过增强分子间相互作

用提升了体系的稳定性。在 10 h 的长期观察中，冰片已完全挥发，而干凝胶的最高损失率仅为 34.68%，充分证明了该凝胶体系能降低冰片挥发。胶凝剂与甘油的协同稳定作用更好地降低了冰片挥发损失。

讨　论

本实验设计了一种含有 4-正十六烷氧基苯甲腙的小极性胶凝剂，其与冰片具有相似的小极性特征，便于两者溶于同一溶剂体系中形成凝胶。胶凝剂在石油醚与无水乙醇中凝胶状态一致，由于石油醚与甘油不互溶，因此不能用于制备“冰片-小分子胶凝剂-甘油”凝胶。乙醇具有良好的溶解性、毒性低，在真空冷冻干燥中可以升华去除，降低溶剂残留的风险，所以选用乙醇作为“冰片-小分子胶凝剂”凝胶与“冰片-小分子胶凝剂-甘油”凝胶的溶剂。在凝胶制备过程中，乙醇作为溶剂，增加了胶凝剂的溶解度。在随后的冷却阶段，乙醇被固定于胶凝剂三维网状结构中。此外，乙醇分子本身含有羟基，可能参与和小分子胶凝剂之间的氢键作用，从而有助于凝胶结构的稳定。通过凝胶制备工艺优化，确定冰片与胶凝剂的质量比 4∶1 为最佳比例，该比例不仅保证了凝胶的稳定性，同时显著提高了载药量并减少了辅料用量。

将凝胶通过冷冻干燥制备为干凝胶，较低的温度和真空条件最大限度地减少冰片在冷冻干燥过程中的升华和挥发损失。采用 SEM、DSC、FT-IR 表征干凝胶，SEM 图显示不同质量比 BGX 具有明显差异的微观形态；DSC 测试表明不同质量比 BGX 的相变温度发生变化，产生新物相；FT-IR 光谱分析中 BGX 与 BGGX 羟基特征峰移动明确揭示了氢键作用参与凝胶形成过程。为进一步增强 BGX 胶凝能力，加入具有多重功能的药用辅料甘油。甘油、胶凝剂和冰片表现出优异的相容性，其分子中的羟基能有效增强体系中氢键作用。BGX 质量比 4∶1∶0.77 在 10 h 挥发损失率为 25.12%，而 BGGX 质量比 4∶1∶0.77 冰片挥发损失率降低至 14.92%，表明甘油可以提高凝胶体系稳定性。本实验设计的小分子胶凝剂分子量为 360.31 $g\cdot mol^{-1}$，且分子结构中含有极性基团氨基，可以形成分子间氢键，这使得其能够有效胶凝有机试剂，更重要的是，其本身熔点约 118 ℃，在常温、常压下几乎不挥发。甘油是一种挥发性极弱的物质，沸点为 290 ℃。在本研究涉及的制备工艺（如加热溶解、冷却凝胶）以及 50 ℃ 加速挥发实验条件下，胶凝剂与甘油不会发生可观测的挥发损失。因此，实验中观察到的挥发损失主要来自冰片自身的挥发性。

本研究制备了 BGX 与 BGGX 体系，并通过工艺优化显著降低了冰片的挥发性。氢键作用在凝胶自组装过程中发挥关键作用，为小分子胶凝剂的结构设计提供新思路。未来将继续探索胶凝剂结构中引入更多极性官能团对凝胶化的影响、BGX 对冰片释放率的影响以及安全性评价。

[参 考 文 献]

[1] HU YY, YUAN XQ, ZHANG ZQ, *et al*. Preparation of solid superacid catalyst $Al_2(SO_4)_3/ZrO_2$-TiO_2 and its mechanism of borneol synthesis from pinene[J]. *Catal Today*, 2025, 458: 115367.

[2] 李晓霞，李新，林娟，等. 复方丹参片及其拆方对心肌缺血大鼠模型的影响[J]. 药物评价研究，2020，43(6)：1026－1032.

[3] 原梦飞，沈晓旭，翁洁琼，等. 基于代谢组学探讨速效救心丸治疗稳定型心绞痛气滞血瘀证的作用机制[J]. 北京中医药大学学报，2023，46(11)：1561－1573.

[4] 赵昭，侯倩. 冰片对缺血性脑卒中的药理作用研究进展[J]. 临床医学研究与实践，2023，8(8)：174－177.

[5] JIANG P, FU P, XIANG L, *et al*. The effectiveness of borneol on pharmacokinetics changes of four ginsenosides in Shexiang Baoxin Pill *in vivo*[J]. *Biomed Chromatogr*, 2014, 28(3): 419－427.

[6] 黄萍，夏厚林，贾芳，等. 冰片-安息香配伍对苯甲酸、肉桂酸药代动力学的影响[J]. 中国实验方剂学杂志，2014，20(15)：118－121.

[7] 丁煌，唐三，杨筱倩，等. 冰片配伍黄芪甲苷与三七总皂苷对脑缺血/再灌注后血脑屏障通透性的影响[J]. 中国药理学通报，2019，35(11)：1516－1523.

[8] 岳思，李铮，郑卫红. 冰片舒张血管作用及其机制研究[J]. 中药药理与临床，2021，37(5)：59－64.

[9] WANG S, ZHANG D, HU JS, *et al*. A clinical and mechanistic study of topical borneol-induced analgesia[J]. *EMBO Mol Med*, 2017, 9(6): 802－815.

[10] 任琦，袁铭铭，周契，等. 基于熵权法和灰色关联度法的消炎镇痛膏质量评价[J]. 中国现代中药，2024，26(1)：159－167.

[11] 樊飞燕，陈娜，行文娟，等. 麝香黄芪复方治疗急性脑梗死的疗效及对血脑屏障转运蛋白、炎性因子的影响[J]. 时珍国医国药，2023，34(8)：1901－1904.

[12] 侯志慧，江小萌，幸超峰，等. 通络祛痛膏治疗寒湿型腰椎间盘突出症疗效的回顾性队列研究[J]. 中国新药杂志，2024，33(13)：1350－1355.

[13] 方永凯，赵群涛. 气相色谱法同时测定麝香止痛贴膏中冰片、薄荷脑和水杨酸甲酯含量[J]. 中国药业，2023，32(7)：78－81.

[14] 姜祎，徐虹，孔凡荣，等. 含冰片干凝胶的制备及其降低冰片挥发性作用[J]. 中国新药杂志，2020，29(8)：940－945.

[15] GURRAM S, SHAH DS, JHA DK, *et al*. Determination of microstructural impact on the release of drug from hydroxypropyl cellulose gel by validated *in vitro* release test method[J]. *Assay Drug Dev Technol*, 2021, 19(8): 484－500.

[16] KONG L, ZHANG F, XING PY, *et al*. A binary solvent gel as drug delivery carrier[J]. *Colloids Surf A Physicochem Eng As-*

pects, 2017, 522: 577 – 584.
[17] ROY S, KAR B, DAS S, *et al*. Effect of hydrogen bonding and hydrophobicity on gel emulsions by benzenesulphonamide moiety-based amphiphiles: entrapment and release of vitamin B12[J]. *Chem Pap*, 2020, 74(8): 2635 – 2652.
[18] LIAO LQ, ZHONG X, JIA XJ, *et al*. Supramolecular organogels fabricated with dicarboxylic acids and primary alkyl amines: controllable self-assembled structures[J]. *RSC Adv*, 2020, 10(49): 29129 – 29138.
[19] QU WJ, YANG HH, HU JP, *et al*. A novel bis-acylhydrazone supramolecular gel and its application in ultrasensitive detection of CN-[J]. *Dyes Pigm*, 2021, 186: 108949.
[20] LIN MY, LU XP, LU GP, *et al*. Photo-responsive organogels based on stilbenedicarboxylic acid and octadecylamine[J]. *Colloids Surf A Physicochem Eng Aspects*, 2023, 667: 131385.
[21] DAS A, GHOSH S. A generalized supramolecular strategy for self-sorted assembly between donor and acceptor gelators[J]. *Chem Commun (Camb)*, 2011, 47(31): 8922 – 8924.
[22] YANG YS, WANG LB, LIANG C, *et al*. A novel chromene acyl hydrazone Schiff base organogel with colorimetric Cu^{2+} responsive [J]. *J Iran Chem Soc*, 2024, 21(4): 1141 – 1150.
[23] ROGERS MA, SPAGNUOLO PA, WANG TM, *et al*. A potential bioactive hard-stock fat replacer comprised of a molecular gel [J]. *Food Sci Nutr*, 2016, 5(3): 579 – 587.

编辑:毕晓帆/接受日期:2025 – 11 – 03