

中药菊花挥发油聚合物胶束温敏凝胶的制备与评价

万安平¹,周 雄¹,冯育林¹,刘 骏¹,何 瑶^{1,2},李 翔¹,张 婧²

(江西中医药大学 1 中药固体制剂制造技术国家工程研究中心, 2 现代中药制剂教育部重点实验室,南昌 330004)

[摘要] **目的:**制备中药菊花挥发油聚合物胶束温敏凝胶并进行评价。**方法:**采用乙醇注入法制备聚合物胶束,以正交实验优化制备工艺,对聚合物胶束形态特征、粒径和 Zeta 电位进行评价;以泊洛沙姆 407 和泊洛沙姆 188 为基质进一步制备温敏凝胶。采用平行板型流变仪对温敏凝胶的流变学性质进行测定;采用 Draize 眼部刺激评分考察温敏凝胶对家兔眼的刺激性,并对眼组织进行病理检查。**结果:**中药菊花挥发油聚合物胶束温敏凝胶最佳制备工艺为菊花挥发油浓度 $15 \mu\text{L}\cdot\text{mL}^{-1}$,表面活性剂[聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯(TPGS):磷脂]质量比 3:2,表面活性剂的浓度为 $37.5 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$,磷脂[高纯氢化大豆磷脂酰胆碱(HSPC):二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇2000(DSPE-PEG2000)]质量比 1:1,该处方下聚合物胶束分子排列紧密,呈球形或类球形,平均粒径为 $(58.60 \pm 2.37) \text{ nm}$,Zeta 电位为 $(0.197 \pm 0.045) \text{ mV}$ 。以 21% 质量分数的泊洛沙姆 407 和 3% 质量分数的泊洛沙姆 188 制得的温敏凝胶呈假塑性流体,具有良好的流变学性质。该凝胶对家兔眼基本无刺激且无不可逆性组织损伤。**结论:**制备的中药菊花挥发油聚合物胶束温敏凝胶刺激性小,稳定性好。

[关键词] 中药菊花挥发油;聚合物胶束;温敏凝胶

[中图分类号] R943 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)11-1163-08

Preparation and evaluation of polymer micellar thermosensitive gel of Chinese medicinal chrysanthemum volatile oil

WAN An-ping¹, ZHOU Xiong¹, FENG Yu-lin¹, LIU Jun¹, HE Yao^{1,2}, LI Xiang¹, ZHANG Jing²

(1 National Pharmaceutical Engineering Center for Solid Preparation in Chinese Herbal Medicine, 2 Key Laboratory of Modern Preparation of TCM, Ministry of Education, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

[Abstract] **Objective:** To prepare and evaluate the polymer micellar thermosensitive gel of Chinese medicine chrysanthemum volatile oil. **Methods:** The polymer micelles were prepared by the ethanol injection method, and the preparation process was optimized by orthogonal experiments. The morphology, particle size and zeta potential of the polymer micelles were evaluated. The thermosensitive gel was further prepared using poloxamer 407 and poloxamer 188 as the matrix. The rheological properties of the thermosensitive gel were measured by a flat plate rheometer, the irritability of the thermosensitive gel to rabbit eyes was investigated using Draize eye irritation score, and eye tissues were examined by pathological examination. **Results:** The optimal preparation process of Chinese medicine chrysanthemum volatile oil polymer micelles thermosensitive gel was as follows: the concentration of chrysanthemum volatile oil was $15 \mu\text{L}\cdot\text{mL}^{-1}$, the mass ratio of surfactant (TPGS: phospholipid) was 3:2, the concentration of surfactant was $37.5 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$, and the mass ratio of phospholipids (HSPC: DSPE-PEG2000) was

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(82260695);江西省青年井冈山学者及 1050 人才计划;江西省百千万人才工程;江西省自然科学基金资助项目(20212ACB206004);江西中医药大学 2022 年大学生创新创业训练计划项目(202210412149);江西中医药大学校级科技创新团队发展计划(CXTD22006)

[作者简介] 万安平,女,硕士研究生,主要从事中药学研究。联系电话:(0791)87119661,E-mail:2824511606@qq.com。

[通讯作者] 李翔,男,博士,教授,主要从事药物新剂型与新技术研究。联系电话:(0791)87119661,E-mail:sterlinghawk@163.com。张婧,女,博士,教授,主要从事药物新剂型与新技术研究。联系电话:(0791)87119661,E-mail:evens_zhang@163.com。

1:1。The polymer micelles were closely arranged, spherical or quasi-spherical with the average particle size of (58.60 ± 2.37) nm and zeta potential of (0.197 ± 0.045) mV. The thermosensitive gel prepared with 21% mass fraction of poloxamer 407 and 3% mass fraction of poloxamer 188 was a pseudoplastic fluid with good rheological properties. The gel was basically non-irritating to rabbit eyes and had no irreversible tissue damage. **Conclusion:** The prepared TCM chrysanthemum volatile oil polymer micelle thermosensitive gel has little irritation and good stability.

[Key words] chrysanthemum volatile oil; polymer micelles; thermosensitive gel

中药菊花为菊科植物菊(*Chrysanthemum morifolium* Ramat.)的干燥头状花序,其味甘、苦,微寒,归肺、肝经^[1]。菊花挥发油是中药菊花的主要有效成分之一,其组成成分复杂多样,主要为单萜类、倍半萜类及含氧衍生物等,具有抗炎、抗氧化、解热镇痛、镇静催眠、抑菌抗病毒等药理作用^[2],将其应用于眼部相关疾病的辅助治疗具有极大开发潜力。然而,菊花挥发油溶解性差、性质不稳定、易挥发、刺激性大,直接使用导致生物利用度低,极大限制了其在眼部的应用。

聚合物胶束是将具有亲水和疏水基团的两亲嵌段共聚物在水中自组装形成,具有核-壳结构的纳米体系。由共聚物形成的纳米胶束能增加药物的溶解性,提高药物的稳定性和生物利用度^[3]。纳米胶束温敏凝胶在用药部分可根据温度的变化从液态转化为半固态,延长了药物的眼部滞留时间,减少了给药剂量和给药频率,从而提高药物的生物利用度及患者的顺应性^[4]。本研究采用正交实验设计,先制备菊花挥发油聚合物胶束以增强菊花挥发油的溶解性及稳定性,再将聚合物胶束制备为温敏凝胶,达到缓慢释药同时减少刺激性的作用,为进一步提高药物的眼部生物利用度奠定基础。

材 料

1 仪器

BSA224S 赛多利斯电子天平(广州市深华生物技术有限公司);Zetasizer Nano ZS ZEN3690 激光粒径测定仪(英国 Malvern 公司);ZNCLGS 智能磁力搅拌器(郑州科华仪器设备有限公司);UV-2550 型紫外-可见分光光度计(日本岛津公司);Anto paar Physica MCR101 型流变仪(奥地利安东帕公司);PB-10 型 PH 计(德国赛多利斯公司);LC 20AT 高效液相色谱仪(日本岛津公司)。

2 试药和试剂

洋甘菊挥发油(湖北汉达飞生物科技有限公司,纯度 >99%);当归酸异丁酯对照品(上海易恩化学技术有限公司,纯度 >98%);聚乙二醇 1000

维生素 E 琥珀酸酯(*D*- α -tocopherol polyethylene glycol 1000 succinate, TPGS, 德国 BASF SE 公司,批号:16482010);高纯氢化大豆磷脂酰胆碱(hydrogenated soybean phosphatidylcholine, HSPC, 德国 Lipoid 公司,批号:F20160019);二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000[1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phospho-ethanolamine-*N*-methoxy(polyethylene glycol)-2000, DSPE-PEG2000, 德国 Lipoid 公司,批号:02204559];泊洛沙姆 407 (poloxamer 407, P407, 美国 MedChemExpress LLC 公司);泊洛沙姆 188 (poloxamer 188, F188, 美国 MedChemExpress LLC 公司,批号:WPWC5838);甲醇、乙醇(西陇科技有限公司);其他试剂为分析纯。

3 实验动物

新西兰大白兔,每组 2 只,雄雌不限,体重 2.0 ~ 3.0 kg,由南昌龙平兔业有限公司提供,许可证号:SCXK(赣)2009-0001。室温 20 °C ~ 25 °C,相对湿度 40% ~ 70%。

方法和结果

1 菊花挥发油聚合物胶束的制备

分别精密称取处方量的菊花挥发油和 TPGS, HSPC, DSPE-PEG2000,加入 0.5 mL 无水乙醇在 60 °C 加热条件下搅拌至完全溶解,用注射器吸取并缓慢注入 1 mL 水溶液中,搅拌 30 min 后,用 10 ~ 20 kDa 透析管透析 4 h,定容,即得澄清透明的菊花挥发油聚合物胶束。

2 菊花挥发油的含量测定

洋甘菊挥发油的成分在不同报道中结果不一,本实验中当归酸异丁酯是洋甘菊挥发油中含量最高且性质较稳定的物质,以其为定量指标成分。

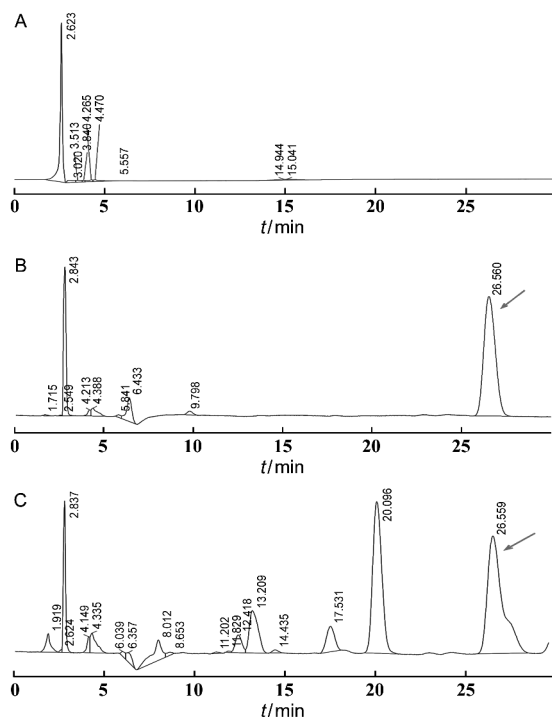
2.1 色谱条件

色谱柱为 Diamonsil C₁₈ 柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μ m),流动相为甲醇-水(67:32),检测波长为 210 nm,流速为 1.0 mL·min⁻¹,进样量为 10 μ L,柱温 35 °C。

2.2 专属性考察

取适量空白胶束溶液、当归酸异丁酯标准品

溶液、菊花挥发油聚合物胶束溶液,用甲醇稀释定容,0.22 μm 滤膜过滤,按“2.1”项下色谱条件进样测定,结果见图1。当归酸异丁酯的保留时间为26.560 min,空白胶束在此保留时间处无峰,而菊花挥发油聚合物胶束有峰,说明该方法专属性良好。



A:空白胶束溶液;B:当归酸异丁酯标准品溶液;
C:菊花挥发油聚合物胶束溶液

图1 各溶液的典型色谱图

2.3 标准曲线的绘制

精密量取当归酸异丁酯11.5 μL ,置于10 mL容量瓶中,加甲醇超声定容至刻度线,作为贮备液。精密量取贮备液适量,加甲醇稀释成0.005,0.01,0.025,0.05,0.1,0.3,0.5,0.6,0.8 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 系列浓度,按“2.1”项下色谱条件进样测定,以当归酸异丁酯质量浓度($X, \text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$)为横坐标,峰面积(Y)为纵坐标,得到标准曲线方程: $Y = 3 \times 10^7 X + 58\ 109$ ($R^2 = 0.9999$)。结果表明,当归酸异丁酯的质量浓

度在0.005~0.8 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 范围内与峰面积呈良好的线性关系。

2.4 精密度实验

精密量取当归酸异丁酯1.15 μL ,用甲醇定容至10 mL,配制成质量浓度为0.1 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 溶液,过0.22 μm 滤膜;按“2.1”项下色谱条件分别于1和6 d内重复进样6次,计算日内和日间精密度RSD分别为0.65%和0.46%,表明该检测方法符合方法学要求。

2.5 加样回收率实验

精密量取1 mL空白胶束,依次加入对照品贮备液0.8,1,1.2 mL,加入甲醇定容至10 mL,配成质量浓度为80,100,120 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的3个不同浓度的溶液,平行3次,按“2.1”项下色谱条件进行分析。3个不同浓度的溶液平均加样回收率分别为102.6%,95.4%和101.6%,RSD值分别为5.86%,3.30%,5.98%。表明该检测方法加样回收率符合方法学要求。

3 菊花挥发油聚合物纳米胶束处方筛选

3.1 正交实验

以菊花挥发油聚合物胶束的当归酸异丁酯含量、平均粒径和聚合物分散性指数(PDI)为指标,三者进行加权(当归酸异丁酯含量占50%、平均粒径及PDI占50%),选取菊花挥发油的浓度(A, $\mu\text{L}\cdot\text{mL}^{-1}$)、表面活性剂(TPGS:磷脂)的浓度(B, $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$)、表面活性剂(TPGS:磷脂)质量比(C)、磷脂(HSPC:DSPE-PEG2000)质量比(D)为考察因素进行 $L_9(3^4)$ 正交实验设计。正交实验因素与水平见表1,正交实验设计与结果见表2,方差分析结果见表3。由表2可知,各因素对结果的影响顺序为 $C > D > A > B$,即表面活性剂质量比>磷脂质量比>菊花挥发油的体积>表面活性剂的浓度;由表3可知,表面活性剂质量比对实验结果具有显著影响($P < 0.05$),综合考虑得出最佳处方 $A_3B_2C_2D_2$,即菊花挥发油的浓度为15 $\mu\text{L}\cdot\text{mL}^{-1}$,表面活性剂质量比3:2,表面活性剂的浓度为37.5 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$,磷脂质量比1:1。

表1 菊花挥发油聚合物胶束制备工艺的正交实验因素与水平

水平	挥发油的浓度(A)/ $\mu\text{L}\cdot\text{mL}^{-1}$	表面活性剂浓度(B)/ $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$	表面活性剂质量比(C)	磷脂质量比(D)
1	7.5	25	2:3	2:3
2	10	37.5	3:2	1:1
3	15	75	4:1	3:2

表2 菊花挥发油聚合物胶束制备工艺的正交实验设计与结果

因素	A	B	C	D	含量/ $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$	PDI	平均粒径/nm	加权结果
实验1	1	1	1	1	0.303 5	0.313	89.97	43
实验2	1	2	2	2	0.377 6	0.139	36.79	66
实验3	1	3	3	3	0.500 2	0.499	47.47	26.4
实验4	2	1	2	3	0.673 6	0.705	259.23	48.8
实验5	2	2	3	1	0.665 2	0.487	44.12	33.4
实验6	2	3	1	2	0.670 5	0.283	63.12	66.6
实验7	3	1	3	2	1.120 3	0.176	1 256	47.8
实验8	3	2	1	3	1.170 9	0.658	85.98	55
实验9	3	3	2	1	0.840 8	0.734	35.68	50.9
均值1	45.133	46.533	54.867	42.433				
均值2	49.600	51.467	55.233	60.133				
均值3	51.233	47.967	35.867	43.400				
极差	6.100	4.934	19.366	17.700				

表3 菊花挥发油聚合物胶束制备工艺正交实验的方差分析结果

因素	偏差平方和	自由度	F比	F临界值	显著性
A	59.829	2	1.548	19.000	$P < 0.05$
B	38.642	2	1.000	19.000	
C	736.202	2	19.052	19.000	
D	594.229	2	15.378	19.000	
误差	38.64	2			

3.2 验证实验

按“3.1”项方法平行制备3份菊花挥发油聚合

物胶束,测定其粒径、PDI以及当归酸异丁酯的含量,分别为 (58.60 ± 2.37) nm, (0.283 ± 0.048) , $(1.040 2 \pm 0.036)$ $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

4 菊花挥发油聚合物纳米胶束的表征

4.1 粒径与电位的测定

吸取1 mL菊花挥发油聚合物胶束溶液置于比色皿中,用马尔文粒度仪测定胶束的粒径分布、PDI及Zeta电位,结果显示菊花挥发油聚合物胶束的平均粒径为 (58.66 ± 2.37) nm, PDI为 (0.283 ± 0.048) , Zeta电位 (0.197 ± 0.045) mV,见图2。

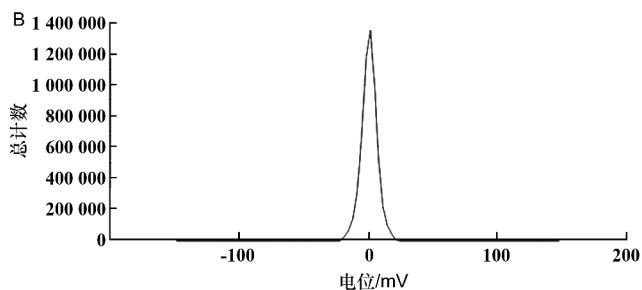
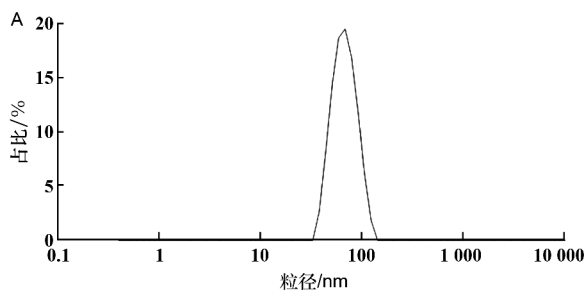


图2 菊花挥发油聚合物纳米胶束粒径分布(A)和电位分布(B)

4.2 表观形态

将制备好的菊花挥发油聚合物胶束滴于金属片上,脱水干燥后将金属喷射至其表面放在扫描电镜(SEM)下观察,结果见图3。菊花挥发油聚合物胶束分子排列紧密,呈球形或类球形。

5 菊花挥发油聚合物胶束温敏凝胶的制备

取适量菊花挥发油聚合物胶束于西林瓶中,在冰水浴下缓慢加入处方量的P407和F188,搅拌均匀,于4℃冷藏一段时间,使其成为澄清、分散均匀的凝胶溶液,备用。

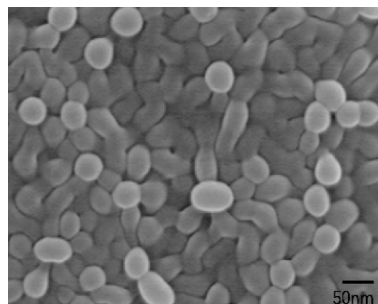


图3 菊花挥发油聚合物纳米胶束 SEM 图

6 菊花挥发油聚合物纳米胶束温敏凝胶质量评价

6.1 胶凝温度的测定方法及结果

采用倾斜试管法测定胶凝温度^[5]。量取适量菊花挥发油聚合物胶束于插有温度计的西林瓶中,将西林瓶置于恒温水浴锅中,缓慢升高水浴温度,每隔 1 min 将西林瓶取出,观察,当瓶内液体不流动时的温度即为胶凝温度,连续测定 3 次。另取适量菊花挥发油聚合物胶束温敏凝胶于西林瓶中,以 40:7 (*w/w*) 的比例加入人工泪液进行稀释,采用同上方法观察胶凝温度,同时考察不同质量分数的 P407 和 F188 对胶凝温度的影响,如表 4 所示,随着 P407 质量分数升高,凝胶的胶凝温度降低;而 F188 的质量分数升高,胶凝温度升高。经人工泪液稀释的凝胶,胶凝温度均有一定限度的升高;质量分数为 21% 的 P407 和质量分数为 3% 的 F188 的凝胶,泪液稀释前后的平均胶凝温度为 31 °C 和 37 °C,符合在常温下为流动性液体,符合凝胶眼用的实际给药要求。

表 4 不同质量分数的 P407 和 P188 对菊花挥发油聚合物胶束温敏凝胶的胶凝温度影响

P407/%	F188/%	稀释前平均胶凝温度/°C	稀释后平均胶凝温度/°C
20	2	30	36
20	3	32	39
20	4	33	43
20	3	32	39
21	3	31	37
22	3	29	36
23	3	28	35

6.2 pH 的测定

使用 pH 计直接测定菊花挥发油聚合物胶束温敏凝胶的 pH 值,结果 pH 值为 (5.8 ± 0.05),符合眼用制剂 pH 值为 5 ~ 9 的要求。

6.3 菊花挥发油聚合物胶束温敏凝胶的流变学性质考察

流变学性质是考察温敏凝胶的重要性质之一^[6]。本实验使用奥地利安东帕旋转流变仪对菊花挥发油聚合物胶束温敏凝胶的流变学性质进行测定。

6.3.1 流变曲线的测定 取 2 mL 温敏凝胶样品置于流变仪的平行板模具上,使用 PP50 转子,剪切速率为 0.1 ~ 100 s⁻¹,分别测定其在非生理条件(25 °C,未与人工泪液混合)和生理条件(37 °C,与人工泪液混合)温敏凝胶的黏度随着剪切速率增加的变化规

律,绘制流变学曲线,如图 4 所示,在生理条件下的凝胶黏度大于非生理条件下的黏度,随着剪切速率的增大,2 种条件下的凝胶黏度都逐渐降低,表明凝胶具有剪切变稀的特性,属于非牛顿流体的假塑性流体。

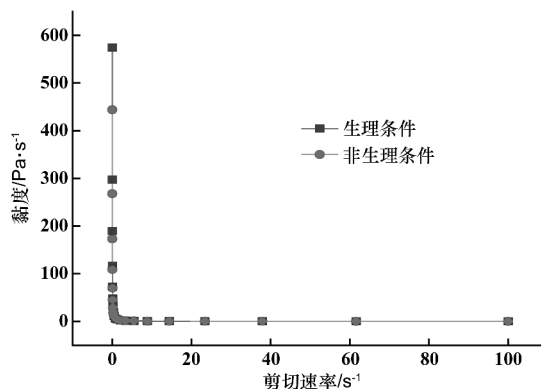


图 4 动力黏度-剪切速率曲线图

6.3.2 触变性的研究 取 2 mL 温敏凝胶样品置于流变仪的平行板模具上,在非生理条件(25 °C,未与人工泪液混合)和生理条件(37 °C,与人工泪液混合)下以低剪切速率(1.0 s⁻¹)连续剪切 50 s 后,立即将剪切速率增大到 100 s⁻¹,连续剪切 100 s,再将剪切速率恢复至 1 s⁻¹,继续剪切 300 s。观察温敏凝胶样品动力黏度的变化过程,如图 5 所示,在低剪切时,凝胶具有较高黏度;高剪切时,有较低黏度;当恢复低剪切时,黏度快速恢复且生理条件下的温敏凝胶的触变性较小。

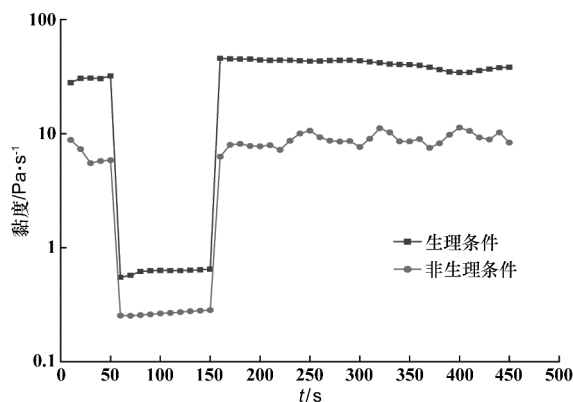


图 5 动力黏度-时间曲线图

6.3.3 线性黏弹区 取 2 mL 温敏凝胶样品置于流变仪的平行板模具上,使用 PP50 转子,设置温度为 37 °C,频率为 10 Hz,在振幅为 0.01% ~ 100% 的范围内进行振荡扫描,记录储能/损耗模量-剪切应变

曲线,从而确定线性黏弹范围。从图6中可知,应变(γ) < 1%,储能模量(G')大于损耗模量(G'')且模量不随剪切应变而显著变化,样品弹性占主体;应变 > 1%, G' 开始下降,直到 $G' = G''$,凝胶结构被破坏,当 $G' < G''$,样品黏性占主体。因此,动态振荡实验需在应变为0.01% ~ 1%时进行。

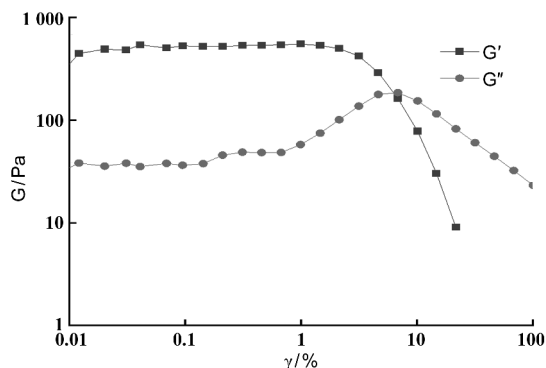


图6 G', G'' -剪切应变曲线图

6.3.4 频率扫描 取2 mL温敏凝胶样品置于流变仪的平行板模具上,使用PP50转子,在温度为37℃,应变为1%,扫描频率为0.1 ~ 100 $\text{rad} \cdot \text{s}^{-1}$ 进行频率扫描,记录储能/损耗模量-频率曲线。如图7所示,在线性黏弹区范围内,该凝胶 G' 始终大于 G'' ,表现出以弹性为主的特性,表明该凝胶具有稳定结构。

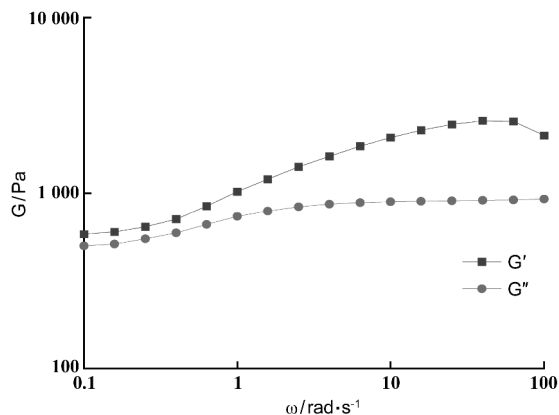


图7 G', G'' -频率曲线图

7 菊花挥发油聚合物纳米胶束温敏凝胶的眼用刺激性考察

给药前分别对每只新西兰家兔双眼进行检查,将其右眼作为实验组,分别给予50 μL 菊花聚合物胶束温敏凝胶、菊花聚合物胶束、菊花挥发油水溶液;左眼作为对照组,给予生理盐水,给药完成后,用

手轻合家兔眼睑数秒钟。给药3次,每次给药量均为50 μL ,连续给药7 d。在每天给药前及给药后,肉眼观察兔眼各组织有无水肿、充血等反应情况;停药后,连续观察兔眼反应情况。按照 Draize 眼刺激实验评分标准^[7]进行眼部刺激性考察:当刺激性评分为0 ~ 3.9分表现为无刺激性;4 ~ 8.9分表现为轻度刺激;9 ~ 12.9分表现为中刺激;13 ~ 16分表现为重度刺激。结果表明,菊花挥发油、菊花挥发油聚合物胶束、菊花聚合物胶束温敏凝胶、生理盐水单次给药后兔眼没有任何反应情况;多次给药后,菊花挥发油组兔眼出现轻微结膜充血且眼睑半闭合,刺激性评分为4 ~ 8.9分,具有轻微刺激性;菊花聚合物胶束和菊花聚合物胶束温敏凝胶组兔眼结膜出现一定的分泌物且眼睑半闭合,给药停止后兔眼结膜分泌物减少,眼部恢复正常,刺激性评分为0 ~ 3.9分,表明菊花挥发油聚合物胶束及菊花挥发油聚合物胶束温敏凝胶在多次给药后对兔眼基本无刺激性。见表5。

表5 Draize 眼刺激反应评分指标

结构	刺激反应	分值
角膜	无浑浊	0
	散在或弥漫浑浊,虹膜清晰可见	1
	半透明区易分辨,虹膜模糊不清	2
	出现灰白的半透明区,虹膜细节不清,瞳孔大小勉强可见	3
虹膜	角膜不透明,虹膜无法辨认	4
	正常	0
	褶皱明显加深、充血、肿胀,瞳孔对光仍有反应	1
结膜	出血/肉眼可见/坏死对光无反应(或其中一种)	2
	I 充血	
	血管正常	0
	血管充血呈鲜红色	1
	血管充血呈深红色,血管不易分辨	2
	弥漫性充血呈紫红色	3
	II 水肿	
无水肿	0	
轻微水肿(含眼睑)	1	
明显水肿伴部分眼睑外翻	2	
水肿至眼睑近半闭合	3	
水肿至眼睑超过半闭合	4	
III 分泌物		
无分泌物	0	
少量分泌物	1	
分泌物使眼睑和睫毛潮湿或黏着	2	
分泌物使整个眼区潮湿或黏着	3	
最大总评分		16

8 眼组织病理学检查

在多次给药刺激性实验的末次观察后立即处死家兔并取出眼组织,用生理盐水洗净分离角膜、结膜、睑结膜组织,用4%多聚甲醛固定后用酒精脱水,用石蜡包埋后进行切片,最后经苏木精和伊红染色,并用光学显微镜对眼角膜、结膜、睑结膜进行观察是否存在病理变化。如图8所示,与生理盐水组

相比,温敏凝胶组和聚合物胶束组兔眼角膜、结膜、睑结膜各组织结构完整,细胞排列整齐均匀,未见炎性细胞浸润,组织病理学改变无明显差异;菊花挥发油组兔眼角膜细胞排列均匀,但睑结膜有大量炎性细胞,有炎性细胞浸润现象。结果表明菊花挥发油聚合物胶束温敏凝胶多次给药对兔眼无不可逆组织损伤。

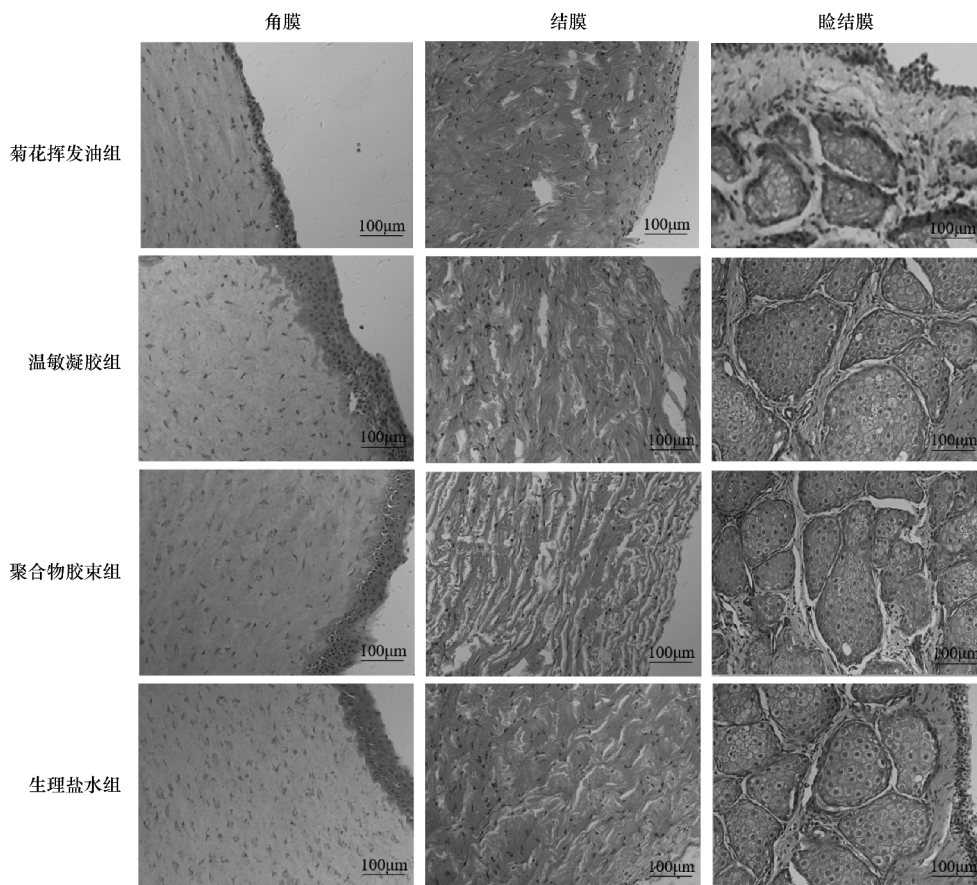


图8 各组兔眼组织切片图

讨 论

菊花具有清肝明目功效^[8],菊花挥发油是菊花主要成分之一,具有抑菌、抗炎、抗氧化等多种药理作用,对眼部相关疾病如白内障、细菌性炎症等具有潜在的辅助治疗作用^[9]。菊花挥发油属于亲脂性药物,易挥发,直接眼用具有刺激性,因此为开发菊花挥发油在眼部的运用,本文采用新型、无公害的纳米辅料包裹挥发油制成菊花挥发油聚合物胶束,提高菊花挥发油的溶解度,增强其稳定性;之后进一步将菊花挥发油聚合物胶束制成温敏凝胶,可增强菊

花挥发油聚合物胶束的眼部滞留时间。

本实验采用乙醇注入法制备菊花挥发油聚合物胶束,操作简单且经济成本低。挥发油易挥发,在制备过程中不可避免地有所损失,这一损失会直接影响到胶束中药物的含量,但对包封率影响可能有限,因此在菊花挥发油聚合物胶束处方优化过程中,以挥发油中主要挥发性成分当归酸异丁酯的含量作为指标更具有参考意义。温敏凝胶的制备过程中,随着P407质量分数升高,胶凝温度降低;F188质量分数升高,胶凝温度降低,因此可调配二者比例使最终制剂在37℃与人工泪液混合呈凝胶状态。凝胶具

有空间网状结构,进一步降低药物的释放速率,有望提供更佳的缓释效果。同时,P407 和 P188 具有较好生物相容性,可保证菊花挥发油聚合物胶束温敏凝胶的安全性。

[参 考 文 献]

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 2020 年版. 北京: 中国医药出版社, 2020:323.
[2] 王文通. 菊花提取物镇静催眠作用研究[D]. 开封: 河南大学, 2020.
[3] 毕毓彤, 周萌萌, 李承禹, 等. 聚合物纳米材料在疫苗佐剂领域的应用进展[J]. 现代畜牧兽医, 2021(4): 78 - 83.
[4] 孙铜, 徐伟娜, 李秋花. 原位凝胶应用于眼部给药研究进展

[J]. 药学研究, 2018, 37(7): 420 - 422.
[5] 李维, 陈梁, 尹丹, 等. 川芎嗪眼用脂质体温敏凝胶的制备及体内外特性评价[J]. 中国药房, 2021, 32(3): 320 - 327.
[6] 范霄宇, 刘蔚, 陈佳, 等. 雌二醇凝胶流变学性质及动力黏度测定方法的研究[J]. 药物分析杂志, 2016, 36(10): 1880 - 1884.
[7] BENGANI LC, KOBASHI H, ROSS AE, *et al.* Steroid-eluting contact lenses for corneal and intraocular inflammation[J]. *Acta Biomater*, 2020, 116: 149 - 161.
[8] 李澍才, 王颖. 杞菊地黄丸 HPLC 指纹图谱的建立及特征峰的归属分析[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(18): 2222 - 2226.
[9] 田硕, 苗明三. 菊花的研究及应用现状[J]. 中医学报, 2014, 29(3): 378 - 380.

编辑:刘卓越/接受日期:2022-10-07