注射用载青藤碱微乳型温敏凝胶的研制

牛艳莲，任世凤，张承玉，刘淑兰，张春燕
（济宁医学院药学院，山东日照 276826）

摘要：针对青藤碱水溶性差、半衰期短、口服生物利用度低等缺点，该研究采用水滴定法，通过绘制伪三元相图制备 O/W 型青藤碱微乳。制备的青藤碱微乳呈淡黄色、均一、透明状，具有明显丁达尔现象，粒径为 150 ～ 180 nm，稳定性较好。随后，将其与泊洛沙姆（P407、P188）水凝胶进一步复合，得负载青藤碱微乳的可注射用温敏性凝胶，并以溶液 - 凝胶转变温度（$T_{sol\text{-}gel}$）为指标，优化其制备工艺。优化处方中，P407 和 P188 质量比为 17 ∶ 4，泊洛沙姆凝胶和青藤碱微乳的质量比为 8 ∶ 2。该条件下制得的载青藤碱微乳的温敏性凝胶的 $T_{sol\text{-}gel}$ 为（35.2±1.33）℃，显示出良好的温度敏感性。体外释放试验结果显示，48 h 时载青藤碱微乳的温敏性凝胶的药物累积释放率为（66.7±6.2）%，较青藤碱微乳具有明显的长效缓释作用，有望作为治疗类风湿性关节炎的新型关节腔注射给药制剂。

关键词：青藤碱；微乳；温敏性凝胶；关节腔注射；体外评价；类风湿性关节炎
中图分类号：R283.6；R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255（2024）07-0965-08
引用：牛艳莲 , 任世凤 , 张承玉 , 等 . 注射用载青藤碱微乳的温敏凝胶的研制［J］. 中国医药工业杂志 , 2024, 55（7）: 965-972.
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.07.010

Preparation of Injectable Sinomenine-loaded Microemulsion-based Thermosensitive Gel

NIU Yanlian, REN Shifeng, ZHANG Chengyu, LIU Shulan, ZHANG Chunyan
(*School of Pharmacy, Jining Medical University, Rizhao 276826*)

ABSTRACT: In order to overcome the shortcomings of sinomenine（**1**）, such as poor water-solubility, short half-life, low oral bioavailability, the oil-in-water（O/W） **1**-loaded microemulsion（**1**-ME） was prepared successfully by aqueous titration method via drawing pseudo-ternary phase diagrams. The prepared **1**-ME with excellent stability was light yellow homogeneous and transparent with obvious Tyndall phenomenon, and the particle size was 150 ～ 180 nm, which met the particle size requirements of microemulsions. Then, **1**-ME was further compounded with poloxamer（P407, P188） hydrogel to obtain the injectable **1**-ME-based thermosensitive hydrogels. Furthermore, the formulation of **1**-ME-based thermosensitive hydrogels was optimized with the sol-gel transition temperature（$T_{sol\text{-}gel}$） as the evaluation index. The optimized formulation was as follows: the mass ratio of P407 to P188 was 17∶4, and the mass ratio of Poloxamer hydrogel to **1**-ME was 8∶2. The $T_{sol\text{-}gel}$ of **1**-ME-based thermosensitive hydrogels was（35.2±1.33）℃ , which was match to the normal physiological temperature. Finally, the *in vitro* release performances revealed that the cumulative release rate of **1**-ME-based thermosensitive hydrogels at 48 h was（66.7±6.2）% , which showed a satisfactory long-acting and sustained-release effect in comparison with **1**-ME. In conclusion, the prepared **1**-ME-based thermosensitive hydrogels was expected to be used as a novel drug delivery system of intra-articular injection for the rheumatoid arthritis treatment.

Key Words: sinomenine; microemulsion; thermosensitive gel; intra-articular injection; *in vitro* release; rheumatoid arthritis

类风湿性关节炎（rheumatoid arthritis，RA）是一种病因不明的慢性、以侵蚀性关节炎为主要表现的自身免疫性疾病[1]。60%～90%的RA患者都有不同程度的关节破坏，且随着病情的进展，患者可出现关节畸形，导致残疾。目前，临床上常用的治疗药物剂型是片剂、贴剂等，但由于它们在机体中的代谢非常复杂，不能直接到达病变部位，从而影响了疗效。现有化学药物多以减轻病情为主，无法直接治愈疾病，且存在消化道、肾脏损伤等不良反应[2]。随着现代科学技术的发展，人们以化学药制剂的制备方法为参照，在民族医药中发现并研制了一批疗效确切、不良反应小的RA治疗用中草药类新剂型，使中草药在RA治疗方面获得了突破性进展。中草药能更有效地缓解疾病的发展进程，减轻关节和肌肉疼痛[3—4]。其中，防己科植物青风藤的提取物青藤碱（sinomenine，**1**）在RA治疗方面显示出其独特的潜力和优势。**1**是一种具有镇痛、抗炎、免疫调节、抗肿瘤、抑制移植物排斥等药理活性的生物碱类化合物[5]。然而，由于**1**半衰期短，生物利用度低等缺点[6]，临床治疗周期较长，且治疗剂量较大。因此，通过开发**1**新剂型以提高该药物的生物利用度、减少临床用量具有重要意义。

微乳（microemulsion，ME）是由油相、水和乳化剂组成的透明、各向同性且热力学稳定的胶体分散体，常作为难溶性药物载体以增加溶解度和载药量，从而提高药物的生物利用度。温敏性凝胶的相态变化不涉及化学反应，因此自开发以来一直是研究热点[7]。在关节腔内直接注射相关药物的温敏性凝胶用于治疗RA，有利于维持药物浓度、提高生物利用度，比贴剂、静脉注射剂、口服制剂更适用于RA的治疗[8]。

泊洛沙姆作为一种优良的药物制剂辅料，无毒、对皮肤黏膜无刺激性和过敏性、安全性好且易储存，现已被广泛地应用于制药行业。由泊洛沙姆所制备的水凝胶具有温敏性，当温度高于其低临界相转变温度（lower critical solution temperature，LCST）时，聚合物由溶液状态转变成凝胶态，温度低于LCST时则转变成溶液态[9]。利用泊洛沙姆这一特性，结合RA的关节腔特殊生理环境，设计、合成了温敏性**1**注射剂，期望使RA治疗更加便捷。本研究以**1**为原料药，设计、制备了**1**-ME和基于泊洛沙姆的**1**-ME温敏性凝胶，并对其理化性能进行考察，同时评价了**1**-ME及**1**-ME温敏性凝胶的体外释放性能。

1　仪器与试药

KQ-400DE型数控超声波清洗器（昆山市超声仪器有限公司）；752PRO型紫外-可见分光光度计（上海棱光技术有限公司）；Nano-ZS90型纳米粒径电位分析仪（英国马尔文仪器有限公司）；PHS-3C型pH计（上海仪电科学仪器股份有限公司）；0～50 ℃高精密水银温度计［睿科集团（厦门）股份有限公司］；Agilent 1260型高效液相色谱仪（美国安捷伦公司）；一次性使用无菌注射器（1 mL，2.5 mL，5 mL）购自常州悦康医疗器材有限公司。

1（上海阿拉丁生化科技股份有限公司，含量98%，批号K2212409）；**1**对照品（HPLC纯度≥98%，批号M21GB142291）、泊洛沙姆188（批号J02HS183987）、泊洛沙姆407（批号O31HS199491）、苏丹红Ⅲ均购自上海源叶生物科技有限公司；甲醇（安徽天地高纯溶剂有限公司，色谱纯）；油酸（天津市大茂化学试剂厂，分析纯）；Tween-80（T-80，天津市瑞金特化学品有限公司，化学纯）；其他试剂均为市售分析纯，购自国药集团化学试剂有限公司。

2　方法与结果

2.1　**1**-ME的制备

2.1.1　处方组成的优化[10]

以T-80为乳化剂、无水乙醇为助乳化剂、油酸为油相，制备**1**-ME。首先将T-80和无水乙醇按质量比（K_m）1∶1、1∶2、2∶3、1∶3、2∶1在室温下充分混合，然后以混合乳化剂与油酸的质量比为1∶9、2∶8、3∶7、4∶6、6∶4、7∶3、8∶2、9∶1在同等条件下混合均匀，在磁力搅拌下缓慢滴加蒸馏水，直至形成一种清澈透明的ME，并记录体系由澄清至浑浊再至澄清所需要的水量以及油

收稿日期：2023-10-27

基金项目：济宁医学院2023年大学生创新训练计划项目（cx2023264）、山东省中医药科技发展计划项目（2019-0452）

作者简介：牛艳莲（1987—），女，博士，讲师，从事纳米中药制剂的制备及其治疗类风湿性关节炎的研究。

E-mail：nyl1018@mail.jnmc.edu.cn

酸、混合乳化剂的临界加入量。按油、水、混合乳化剂在临界点的质量百分比，绘制伪三元相图（图1），并通过计算ME面积（图1黑色部分）来确定最佳的质量比。

利用Origin 8.0软件对其面积分析，结果显示K_m值为2 ∶ 1时，形成的ME面积较大，为0.243 8，故选择K_m值为2 ∶ 1的体系进行后续试验。

另外，根据图2中显示的不同体系溶液状态可知，当混合乳化剂与油酸的质量比为8 ∶ 2和9 ∶ 1时，加蒸馏水后，溶液一直呈现澄清透明状态，形成稳定均一的ME。当采用650 nm激光照射时，可观察到8 ∶ 2和9 ∶ 1组均有明显的光亮通路，说明该溶液为胶体。然而，后续试验表明混合乳化剂与油酸的质量比为8 ∶ 2时，所得ME在室温下储存数天即出现了破乳、分层现象。同时，相比于8 ∶ 2的体系，T-80在9 ∶ 1体系中的占比更高，而这一点对于提高**1**的溶解度是有利的。因此，选择混合乳化剂与油酸的质量比为9 ∶ 1进行后续试验。

2.1.2 不同载药量**1**-ME的制备

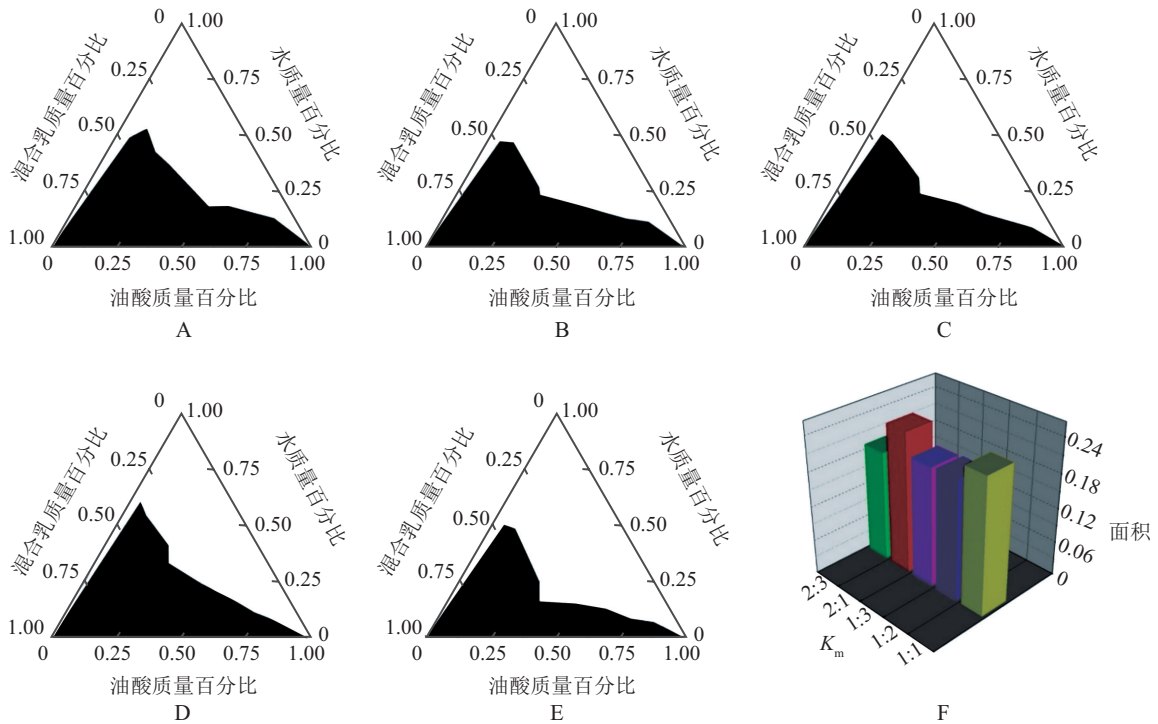
室温下，将T-80和无水乙醇照质量比2 ∶ 1加至100 mL烧杯中，搅拌下依次加入油酸和水，直至混合乳化剂和油酸质量比为9 ∶ 1，溶液呈金黄色、均一、透明状（即空白ME）。精密称取不同质量的**1**原料药加至上述混合溶液中，立即超声5 min，然后继续磁力搅拌30 min，制得质量分数分别为0.1%、0.2%、0.4%、0.5%、1%、1.5%、2%的黄色澄清透明状**1**-ME。

2.2 **1**分析方法的建立

按文献[11]中的HPLC法检测**1**浓度。

1对照品溶液的配制：精密称取适量**1**对照品，置50 mL量瓶中，用甲醇溶解并定容，得177.2 μg/mL的**1**对照品溶液。

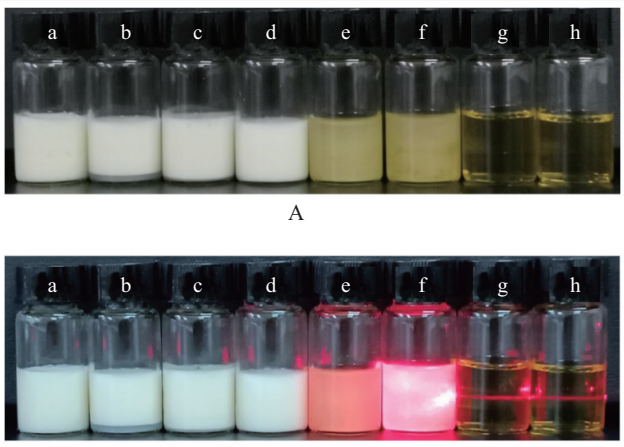
供试品溶液和空白ME溶液的配制：分别精密移取**1**-ME和空白ME溶液各100 μL，分别置10 mL



A—K_m为1 ∶ 1时的伪三元相图；B—K_m为1 ∶ 2时的伪三元相图；C—K_m为1 ∶ 3时的伪三元相图；D—K_m为2 ∶ 1时的伪三元相图；E—K_m为2 ∶ 3时的伪三元相图；F—ME面积。

图1 T-80和无水乙醇质量比对ME面积的影响

Fig.1 Effect of Mass Ratio of T-80 to Anhydrous Ethanol on Microemulsion Area



a—1 ∶ 9；b—2 ∶ 8；c—3 ∶ 7；d—4 ∶ 6；e—6 ∶ 4；f—7 ∶ 3；g—8 ∶ 2；h—9 ∶ 1。

图 2　正常状态（A）和 650 nm 激光照射（B）下混合乳化剂与油酸质量比不同的体系状态

Fig.2　Solution States of MEs with Different Mass Ratios of Mixing Emulsifiers to Oleic Acid under Normal Condition（A） and Laser Irradiation at 650 nm（B）

量瓶中，用甲醇定容，即得。

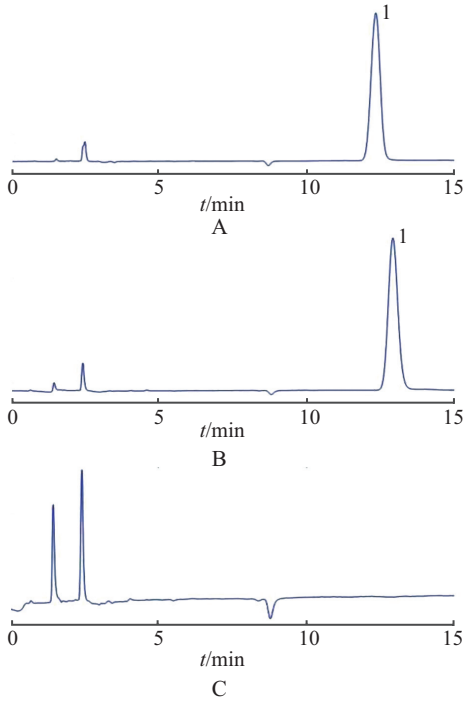
色谱条件：色谱柱 Diamonsil C_{18} 柱（250 mm×4.6 mm，5 μm）；流动相 甲醇和 0.2%的三乙胺水（体积比 45 ∶ 55）；检测波长 280 nm；流速 1 mL/min；柱温 30 ℃；进样量 10 μL。

1 对照品溶液、供试品溶液和空白 ME 溶液的 HPLC 色谱图如图 3 所示。方法学验证试验结果显示，该方法的专属性、精密度、回收率均满足要求，且 **1** 质量浓度（*c*）为 3.54 ～ 70.88 μg/mL 时，与峰面积（*A*）线性关系良好，线性回归方程为 A=8.16c+5.48（R^2=0.999 0）。

2.3　不同含药量 1-ME 的理化性质

2.3.1　粒径和ζ电位

精密移取“**2.1.2**”项下不同载药量的 **1**-ME，适当稀释后用粒径电位分析仪测定其粒径与ζ电位。测试条件如下：温度为 25 ℃，平衡时间为 120 s，测量角度为 90°，测量时长为自动模式。结果如图 4 所示，**1**-ME 的粒径为 150 ～ 180 nm，符合 ME 的尺寸要求。并且，随着 ME 中 **1** 的质量分数从 0.1%增加至 0.5%，粒径呈明显下降趋势，可能是由于药



A—**1** 对照品溶液；B—供试品溶液；C—空白 ME 溶液。1—**1**。

图 3　典型色谱图

Fig.3　Typical Chromatograms

物未达到饱和状态，ME 之间聚集导致的。**1** 质量分数为 0.5%和 1%时粒径并无明显变化，且 PDI 均稳定在 0.24 左右（图 4A），ζ电位绝对值稳定在 30 mV 左右（图 4B），表明 **1**-ME 已达稳定状态。此时，ME 与药物之间结合紧密，改善了 **1**-ME 的溶解度，使得粒径减小。当质量分数为 2%时，**1**-ME 粒径开始变大，这是由于药物吸附到 ME 界面，增加了其弯曲模量[12]，故粒径升高。综合考虑其粒径、ζ电位、PDI 以及含药量，选择 1%的 **1**-ME 继续后续试验。

2.3.2　1-ME 的结构鉴别

本研究所用的 T-80 为 O/W 型乳化剂，因此初步断定 **1**-ME 为 O/W 型。为了进一步验证其乳化类型，取适量 1% **1**-ME，平均分为 3 组，对照组不做处理，其余 2 组分别用苏丹红Ⅲ（油溶性染料）和苯胺蓝（水溶性染料）染色，观察其在 ME 中的扩散速度及分布情况。结果如图 5 所示，水溶性染色剂苯胺蓝能与 ME 迅速混溶，而加入苏丹红Ⅲ的样本仅在表层呈现深红色，证明 **1**-ME 为 O/W 型。

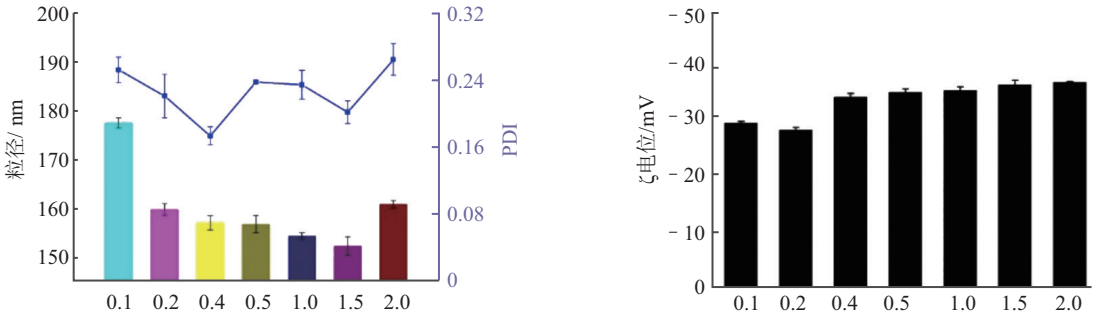


图 4 不同 1 质量分数的 1-ME 的粒径（A 直方图）、PDI（A 折线图）和 ζ 电位（B）（*n*=3）

Fig.4 Particle Size (A Histograms), PDI (A Line Chart) and ζ Potential (B) of **1**-ME with Different Mass Fractions (*n*=3)



A—1% **1**-ME；B—1% **1**-ME+ 苯胺蓝；C—1% **1**-ME+ 苏丹红Ⅲ。

图 5 1-ME 的类型鉴别

Fig.5 Type Identification of **1**-ME

2.3.3 1-ME 稳定性

取适量 1% **1**-ME，平均分成 2 组，分别置 4 ℃和室温环境中，放置数天后，观察其外观以及形态变化。结果表明，无论是 4 ℃还是室温保存 10 d，**1**-ME 外观仍为黄色、澄清、透明状态，未观察到分层、破乳现象，提示其贮存稳定性良好。另取 1% **1**-ME 适量，分为正常组和离心组。离心组样品离心 (10 617×*g*) 30 min[13] 后，检测粒径及 ζ 电位，并与正常组对比。结果显示，离心前、后的外观均为澄清、透明状态，未观察到聚集、分层现象，且其粒径以及 ζ 电位较离心前基本没有变化（表 1），表明在高速剪切力下 **1**-ME 仍能保持良好的稳定性。

表 1 离心前后 1-ME 粒径和 ζ 电位（$\bar{x}\pm s$，*n*=3）

Tab.1 Particle Size and ζ Potential of **1**-ME before and after Centrifugation ($\bar{x}\pm s$, *n*=3)

组别	粒径 /nm	电位 /mV
正常组	154.4±0.7	－35.1±0.6
离心组	152.7±4.2	－36.7±0.3

2.4 1-ME 温敏性凝胶的制备及理化性能

2.4.1 1-ME 温敏性凝胶的制备

空白温敏性凝胶的制备：采用冷溶法[14] 制备。根据表 2 中的配比，称取对应质量的 P407 和 P188，加入相应质量的蒸馏水，搅拌均匀，于 4 ℃下静置 24 h，使其充分溶胀，即得。

管反转法检测溶液 - 凝胶转变温度（$T_{sol\text{-}gel}$）：取上述温敏性凝胶 6 mL 置 10 mL 烧杯中，以 1 ℃ /min 的速度升温；将凝胶倒置且 15 s 内凝胶无流动现象时的温度视为温敏性凝胶的 $T_{sol\text{-}gel}$。每组试验平行测定 6 次。

1-ME 温敏性凝胶的制备：将 1% **1**-ME 以表 3 所示的质量比加入空白温敏性凝胶中，充分搅拌使其混合均匀，即得 **1**-ME 温敏性凝胶。

如表 2 所示，当 P188 质量分数不变时，随着 P407 的质量分数从 22% 减少至 17%，泊洛沙姆温敏性凝胶的 $T_{sol\text{-}gel}$ 逐渐升高；控制 P407 浓度不变，随 P188 的质量分数从 2% 上升至 5%，$T_{sol\text{-}gel}$ 呈现逐渐升高的趋势。如当 P407 与 P188 的比例由 18 ∶ 5 转变至 18 ∶ 2 时，$T_{sol\text{-}gel}$ 从 (37.0±1.4) ℃ 降低到 (30.7±0.3) ℃，说明 P188 的加入量对 $T_{sol\text{-}gel}$ 的影响更显著。这是因为 $T_{sol\text{-}gel}$ 与泊洛沙姆中聚氧乙烯 (PEO) 和聚氧丙烯 (PPO) 链段的比例密切相关，PPO 是疏水基团，能使温敏性凝胶更易从溶液态转变为凝胶态。由于 P407 中 PPO 的比例较高，故 P407 浓度越

表 2　不同 P407 和 P188 比例对 $T_{sol\text{-}gel}$ 的影响
($\bar{x}\pm s$，n=6)

Tab.2　Effect of Different P407 and P188 Ratios on $T_{sol\text{-}gel}$ ($\bar{x}\pm s$, n=6)

编号	P407/%	P188/%	$T_{sol\text{-}gel}$/℃
1	22	4	26.1±0.3
2	20	4	30.6±0.5
3	19	4	31.1±0.5
4	18.5	4	32.9±0.3
5	18	4	35.2±0.1
7	17.5	4	36.3±0.1
8	17	4	37.8±0.6
9	18	5	37.0±1.4
10	18	4.5	36.5±0.8
11	18	2	30.7±0.34

表 3　1-ME 温敏性凝胶的不同处方对 $T_{sol\text{-}gel}$ 的影响
($\bar{x}\pm s$，n=6)

Tab.3　Effect of Different Prescriptions of 1-ME-based Thermosensitive Gels on $T_{sol\text{-}gel}$ ($\bar{x}\pm s$, n=6)

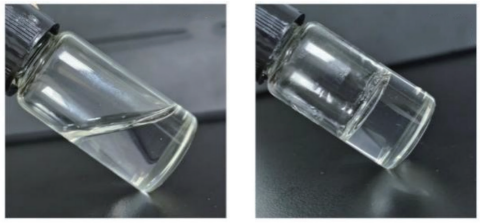
m_{P407} ∶ m_{P188}	$m_{凝胶}$ ∶ $m_{1\text{-}ME}$	$T_{sol\text{-}gel}$/℃
18 ∶ 4	3 ∶ 1	20.1±0.8
	9 ∶ 1	24.2±0.3
	16 ∶ 1	28.2±0.3
	1 ∶ 0	35.2±0.7
17.5 ∶ 4.5	8 ∶ 2	38.2±0.5
	8.5 ∶ 1.5	34.9±1.2
	9 ∶ 1	37.2±0.6
	1 ∶ 0	39.5±0.8
17 ∶ 4	8 ∶ 2	35.2±1.3
	8.5 ∶ 1.5	36.7±0.6
	9 ∶ 1	34.8±0.3
	1 ∶ 0	37.8±0.6

低，$T_{sol\text{-}gel}$ 越高；反之，在 P188 结构中，亲水性的 PEO 占比 80%，若固定 P407 含量不变，随着 P188 浓度增加，亲水性基团占比增加，胶凝作用愈发困难，因此 $T_{sol\text{-}gel}$ 也就越高。

另外，$m_{凝胶}$ ∶ $m_{1\text{-}ME}$ 也会影响 $T_{sol\text{-}gel}$。添加 ME 会使 $T_{sol\text{-}gel}$ 显著降低，如当 m_{P407} ∶ m_{P188} 为 18 ∶ 4 时，随着 1-ME 比例增加，$T_{sol\text{-}gel}$ 由 (35.2±0.7) ℃降低至 (20.1±0.8) ℃。但 ME 比例的增加与 $T_{sol\text{-}gel}$ 的降低并不是单纯的线性关系。值得注意的是，当 m_{P407} ∶ m_{P188} 为 17.5 ∶ 4.5 时，所得 1-ME 温敏性凝胶的 $T_{sol\text{-}gel}$ 基本超过了成人正常体温 (36.8 ℃)。故，以 m_{P407} ∶ m_{P188} 为 17 ∶ 4、$m_{凝胶}$ ∶ $m_{1\text{-}ME}$ 为 8 ∶ 2 为优化条件，制备的 1-ME 温敏性凝胶的 $T_{sol\text{-}gel}$ 为 (35.2±1.3) ℃ (n=6)。

2.4.2　1-ME 温敏性凝胶的理化性质

鉴于 1-ME 的加入将会降低温敏性凝胶的胶凝温度，因此以 m_{P407} ∶ m_{P188} 为 17 ∶ 4 制备空白凝胶，并表征其外观性状。该凝胶在室温下呈现透明溶液态具有明显的流动性（图 6A），但当温度上升至 37 ℃时，泊洛沙姆分子交联程度升高形成透明凝胶状（图 6B），流动性基本消失，表明该凝胶具有良好的温度敏感性。为了进一步验证室温 (23 ℃) 下所制备的 1-ME 温敏性凝胶的可注射性，本研究选取具有不同规格注射针头 (20G、23G、25G、26G、27G) 的塑料注射器，对“**2.4.1**”项下优化条件制备的凝胶室温下的可注射性进行评价。结果（图 7）表明，室温下，具有流动性的 1-ME 温敏性凝胶能够很容易地通过 20 G 的注射针头。当通过 27 G 的注射针头时，感受到一定阻力，需要施加额外的力才能顺利挤出。目前关节内注射使用的是 20 ～ 25 G 的注射针头[15]。因此，该 1-ME 温敏性凝胶能够在室温下通过关节腔注射给药。



A　　B

图 6　温敏性凝胶在室温 (A) 和 37 ℃时 (B) 的外观性状

Fig.6　Appearance Characteristics of Thermosensitive Hydrogel at Room Temperature (A) and 37 ℃ (B)

2.4.3　1-ME 温敏性凝胶的稳定性

1-ME 温敏性凝胶在 4 ℃及室温下贮存 1、3、5 d 后，外观性状仍均一、透明，未观察到分层、沉淀等现象（图 8），表明该 1-ME 温敏性凝胶在 4 ℃及室温时稳定性良好。取 1-ME 温敏性凝胶 3 mL 放入离心管中，离心 (3 185×g) 30 min，未观察到絮状、分层等现象，且 1-ME 温敏性凝胶离心前、后的 $T_{sol\text{-}gel}$ 分别为 (34.5±0.5)、(34.7±0.3) ℃，无明显变化，表

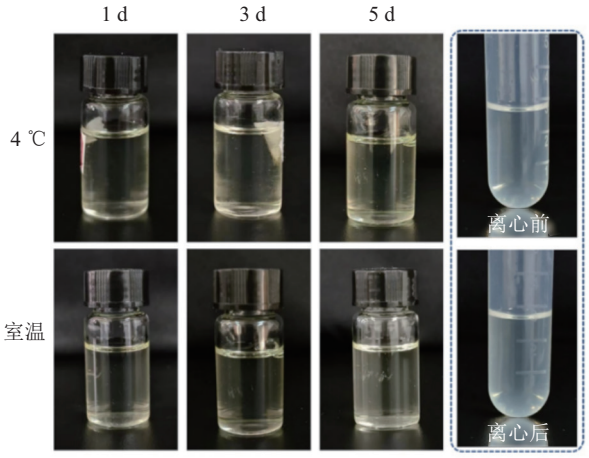
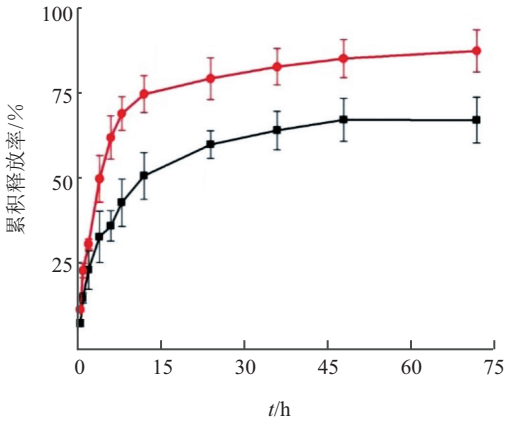


图 8 温度和离心对 1-ME 温敏性凝胶性状的影响

Fig.8 Effects of Temperature and Centrifugation on Characteristics of **1**-ME



●—**1**-ME；■—**1**-ME 温敏性凝胶。

图 9 1-ME 温敏性凝胶和 1-ME 的体外累积释放曲线

Fig.9 *In vitro* Release Curves of **1**-ME-based Thermosensitive Gel and **1**-ME

明所制备的 **1**-ME 温敏性凝胶稳定性良好。

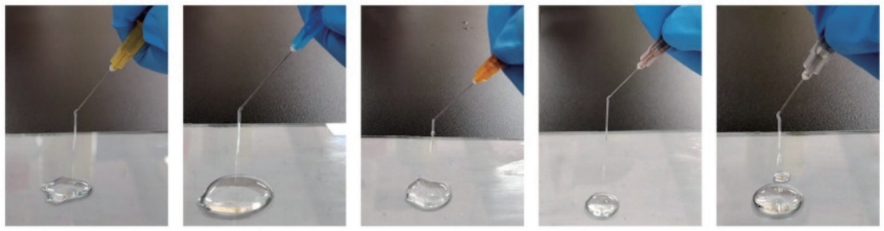
2.5 体外释放性质

采用透析袋法测定 **1** 的体外释放速率。取 1% **1**-ME 和 **1**-ME 温敏性凝胶（**1** 含量均为 1.5 μg/mL）各 5 mL，置透析袋（截留分子量 8 000 ～ 14 000）中，用塑料夹将透析袋封口，然后置释放介质（0.1 mol/L 的 PBS，pH 7.4）500 mL 中。在 37 ℃、转速 100 r/min 条件下试验，分别于 0.5、1、2、4、6、8、12、24、36、48、72 h 时取释放介质 5 mL（同时补充等量、同温释放介质），滤液经 0.45 μm 滤膜过滤后，进行 HPLC 测定，计算累积释放率，绘制累积释放曲线，结果如图 9 所示。

在 2 h 内，**1**-ME 和 **1**-ME 温敏性凝胶的药物累积释放率分别为（30.7±1.5）%和（23.3±5.5）%。12 h 时，**1**-ME 的累积释药率已达（74.1±5.3）%，之后药物释放速度明显减慢，进入平台期；而 12 h 时 **1**-ME 温敏性凝胶的累积释药率为（50.5±6.7）%，直至 48 h 时，累积释药率为（66.7±6.2）%，表明 **1**-ME 温敏性凝胶具有显著的长效效果。推测原因是 **1** 首先要从 ME 结构中游离出，然后通过凝胶三维网状骨架结构，最终得以缓慢释放至介质中。

3 讨论

本研究将传统的药物制剂理论与新型纳米技术相结合，成功制备了不同含药量的 **1**-ME，改善了药物溶解度低的问题。其次，通过优化其制备工艺，得到含药量高、稳定性强的 **1**-ME，为进一步制备体



A—20G；B—23G；C—25G；D—26G；E—27G。

图 7 室温下 1-ME 温敏性凝胶在不同规格针中的可注射性

Fig.7 Injectability of **1**-ME-based Thermosensitive Hydrogel at Room Temperature Using Different Gauges of Needles

温敏感性温敏性凝胶奠定了基础。最后，将优化后的 **1**-ME 与泊洛沙姆基空白凝胶进行复合，构建可注射用温敏水凝胶。该水凝胶具有良好的温度敏感性，有望通过注射方式直接作用于关节腔部位，延长药物在关节腔的作用时间、提高生物利用度、增强药物疗效、降低不良反应。体外释放性能研究表明，与 **1**-ME 相比，**1**-ME 温敏性凝胶具有显著的缓释性能，可发挥局部长效作用。同时，凝胶基质有助于该制剂在关节腔内长时间滞留，并一定程度上起到润滑作用，从而缓解关节疼痛。该 **1**-ME 温敏性凝胶注入关节腔后的体内药代动力学过程以及体内降解特性将是课题组下一步的研究方向。

参考文献：

[1] VERHEUL M K, FEARON U, TROUW L A, *et al*. Biomarkers for rheumatoid and psoriatic arthritis [J]. *Clin Immunol*, 2015, **161**(1): 2-10.

[2] BARATI A, JAMSHIDI A R, AHMADI H, *et al*. Effects of β-D-mannuronic acid, as a novel non-steroidal anti-inflammatory medication within immunosuppressive properties, on *IL17*, *RORγt*, *IL4* and *GATA3* gene expressions in rheumatoid arthritis patients [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, **11**: 1027-1033.

[3] LIU X L, WANG Z G, QIAN H, *et al*. Natural medicines of targeted rheumatoid arthritis and its action mechanism [J]. *Front Immunol*, 2022, **13**: 945129.

[4] 关　枫, 张添溢, 刘天博, 等. 中药组分抗类风湿作用机制研究新进展 [J]. 中医药信息, 2022, **39**(2): 78-82.

[5] 许玲夏, 何东仪. 雷公藤及其衍生物对类风湿性关节炎的疗效和作用机制研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2022, **33**(7): 1703-1706.

[6] ZHENG X J, LI W, XU H L, *et al*. Sinomenine ester derivative inhibits glioblastoma by inducing mitochondria-dependent apoptosis and autophagy by PI3K/AKT/mTOR and AMPK/mTOR pathway [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, **11**(11): 3465-3480.

[7] KOLAND M, VADAKKEPUSHPAKATH A N, JOHN A, e*t al*. Thermosensitive in situ gels for joint disorders: pharmaceutical considerations in intra-articular delivery [J]. *Gels*, 2022, **8**(11): 723-743.

[8] VANTI G, MICHELI L, BERRINO E, *et al*. Escinosome thermosensitive gel optimizes efficacy of CAI-CORM in a rat model of rheumatoid arthritis [J]. *J Control Release*, 2023, **358**: 171-189.

[9] ZHANG T T, CHEN S Q, DOU H B, *et al*. Novel glucosamine-loaded thermosensitive hydrogels based on poloxamers for osteoarthritis therapy by intra-articular injection [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021, **118**: 111352.

[10] 丁　杨, 钱珊珊, 郭　健, 等. 基于双位点同步微透析技术的青藤碱微乳凝胶皮肤及血液药代动力学研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2022, **38**(11): 1050-1055.

[11] 李亶烨, 张　昆, 蔡俊飞, 等. 青风藤碱透皮贴剂的制备及其体外经皮渗透实验研究 [J]. 中国新药杂志, 2020, **29**(22): 2610-2616.

[12] 宋文玲, 刘凯新, 周朝辉, 等. 水包油型乳状液粒度分布影响因素研究 [J]. 石油化工高等学校学报, 2020, **33**(3): 43-47.

[13] 张璐茜, 朱　睿, 孙　懿, 等. 基于 TPGS 的紫杉醇自微乳的制备及其评价 [J]. 中国医院药学杂志, 2023, **43**(9): 977-982.

[14] 朱卫丰, 刘水婷, 王万春, 等. 黄白温敏型原位凝胶的处方筛选与评价 [J]. 中草药, 2021, **52**(7): 1914-1923.

[15] LI Q, CAO J J, LI Z G, *et al*. Cubic liquid crystalline gels based on glycerol monooleate for intra-articular injection [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2018, **19**(2): 858-865.