

• 药剂与工艺 •

荆芥油-苦参素阴道用脂质体温敏凝胶的制备及其性质考察

张朵朵, 吴艳丽, 危红华, 李莎莎, 宋艳丽, 郝保华*

西北大学生命科学学院, 陕西 西安 710069

摘要: 目的 制备荆芥油-苦参素(OMT)阴道用脂质体温敏凝胶并考察其体外释放特征。方法 以泊洛沙姆 407(P-407)和泊洛沙姆 188(P-188)为凝胶基质,以凝胶的胶凝温度为考察指标对方剂进行优化;复乳法制备 OMT 脂质体,冷溶法制备荆芥油-OMT 阴道用脂质体温敏凝胶;采用 HPLC 法测定 OMT 的量,透析法研究荆芥油-OMT 脂质体温敏凝胶的体外释放特性。结果 温敏凝胶基质最佳处方为 18% P-407、5% P-188 和 0.2% 羟丙基甲基纤维素(HPMC),所制备的荆芥油-OMT 阴道用脂质体温敏凝胶胶凝温度为 $(36.8 \pm 0.2)^\circ\text{C}$ 。体外释放结果显示,荆芥油-OMT 阴道用脂质体温敏凝胶 24 h 内累积释放率为 $(58.89 \pm 0.34)\%$, 48 h 内累积释放率为 $(66.38 \pm 0.12)\%$,具有明显的缓释作用。结论 制得的荆芥油-OMT 脂质体温敏凝胶具有温敏特性和缓释作用,能有效延缓药物在阴道中的释放速率,提高其在阴道中的滞留时间。

关键词: 苦参素; 阴道给药; 脂质体; 温敏凝胶; 体外释放度

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2014)07-0929-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.07.007

Preparation and properties of nepeta oil-oxymatrine liposome *pro vagina* thermosensitive gel

ZHANG Duo-duo, WU Yan-li, WEI Hong-hua, LI Sha-sha, SONG Yan-li, HAO Bao-hua

College of Life Science, Northwest University, Xi'an 710069, China

Abstract: Objective To prepare the nepeta oil-oxymatrine (OMT) liposome *pro vagina* thermosensitive gel, and to investigate its *in vitro* drug release behavior. **Methods** P-407 and P-188 were used as gel matrix to prepare the gel, and gelatinization temperature was applied as a target to optimize the prescription. The OMT liposome was prepared based on the multiple emulsion method, and the nepeta oil-OMT liposome *pro vagina* thermosensitive gel was obtained by cold-dissolving method. The content of OMT was determined by HPLC, and *in vitro* release properties of nepeta oil-OMT liposome thermosensitive *in situ* gel was investigated by dialysis method. **Results** After optimization, the gel prescription was finally confirmed as 18% P-407, 5% P-188, and 0.2% hydroxy-propyl methyl cellulose (HPMC). The gelatinization temperature for nepeta oil-OMT liposome thermosensitive gel was $(36.8 \pm 0.2)^\circ\text{C}$, and the *in vitro* accumulating release ratio of sinomenine in the nepeta oil-OMT liposome gel system was $(58.89 \pm 0.34)\%$ and $(66.38 \pm 0.12)\%$ after 48 h. **Conclusion** The prepared nepeta oil-OMT liposome thermosensitive gel has the temperature sensitivity and sustained release effect, can effectively delay the release of the drug in vagina and improve the residence time in the vagina.

Key words: oxymatrine; vagina drug administration; liposome; thermosensitive gel; *in vitro* release rate

阴道炎是妇科疾病主要病和常见病。目前,治疗阴道炎的给药途径主要有口服和阴道给药^[1]。阴道给药不仅可避免首关效应,且生物利用度高,用药安全、有效、使用方便^[2]。目前用于阴道给药的剂型主要有栓剂、片剂、洗剂、阴道凝胶、阴道胶

囊、软膏剂等^[2-4]。但常规阴道给药制剂因阴道的自身净化作用存在局部作用时间短,需反复多次给药才能达到治疗效果。本实验基于泊洛沙姆的原位凝胶是一种具有快速温度响应行为和较强黏附作用的水凝胶,其在低温时是低黏度流体,经阴道给药后

收稿日期: 2013-10-16

基金项目: 陕西省教育厅产业培育项目(2010JC20); 陕西省重点科技创新团队: 基于秦巴优势中草药资源的新药创制创新团队(2013KCT-24)

作者简介: 张朵朵(1989—),女,硕士研究生,研究方向为中药新型给药系统及新制剂研究。Tel: 15829628310 E-mail: henghengduo@163.com

*通信作者 郝保华 E-mail: haobaohua@126.com

处于体温时,可迅速转变成一种三维网络结构,黏度迅速增加,且用于阴道给药无异物感、无毒。故本实验选择泊洛沙姆 407 (P-407) 和泊洛沙姆 188 (P-188) 作为基质,其可紧密黏着吸收部位定位于局部,延长药物滞留时间以提高药效^[4-5]。

脂质体是将药物包裹或镶嵌在脂质体中,形成的一种亲水亲油的双亲分子。其具有靶向、无毒、低刺激性、长效性、生物相容性好等特点^[6]。本实验将脂质体分散于温敏凝胶中,高浓度凝胶态的 P-407 对脂质体具有稳定作用并延缓包封在脂质体中的药物释放,同时,脂质体对药物从凝胶中扩散释放又可起到阻滞作用^[7],从而延缓药物滞留时间。

荆芥油在临床主要用于抑杀细菌和病毒,胡薄荷酮被认为是荆芥油抗炎的主要有效成分之一,但易挥发和氧化。有文献报道^[8],水凝胶型荆芥油泡沫气雾剂用于阴道炎抑菌效果良好,而且挥发油有一定的促渗作用^[9]。古也有“苦参方”,是由苦参、荆芥组成,始见于《太平惠民和剂局方》,为治疗疥癣、湿疹和湿邪所致的瘙痒疾病的有效方剂^[10]。由于阴道炎与湿疹有着相同的病机,且苦参具清热燥湿、杀虫止痒的功效,现代药理研究表明苦参对多种病原微生物^[11]以及阴道滴虫^[12]有显著抑制作用,常用于妇科炎症的治疗,而氧化苦参碱(oxymatrine, OMT)是苦参碱的 N-氧化物,又称苦参素,研究表明,该药有抗炎、平喘、心肌保护、免疫调节和抗肿瘤等作用^[13-17]。故本实验将脂质体与温敏凝胶进行结合,将药物包裹于脂质体和温敏凝胶中,不仅可以提高药物的作用效果,且可以延缓药物在阴道的滞留时间,使药物更好地发挥药效;选择荆芥油与苦参素组方给药,不仅起到促渗作用,且能起到协同作用,体现了中药复方给药的特点。

1 仪器与材料

岛津 LC-20AT 高效液相色谱仪; YP-5001 电子精密天平(上海良平仪器仪表有限公司); MD34 透析袋(截留相对分子质量 14 000, 美国联合碳化物公司); HH-S 恒温水浴锅(江苏省金坛市恒丰仪器厂); RE-52AA 旋转蒸发器(上海亚荣生化仪器厂); JEM-1400 透射电镜仪(JEOL); 马尔文 ZEN3600 动态光散射仪; GCMS-QP2010 气质联用色谱仪(日本岛津)。

荆芥油为淡黄色透明液体,含胡薄荷酮 1.6%,为本实验室自制。OMT(质量分数>98%,西安小草植物科技有限责任公司,批号 XCI1032); OMT

对照品(中国药品生物制品检定所,批号 110780); P-407、P-188 购于德国 BASF 公司;羟丙基甲基纤维素(HPMC,西安惠安公司);大豆卵磷脂(生物试剂,天津市博迪化工有限公司);甲醇(色谱纯);三乙胺、柠檬酸、无水乙醇、磷酸盐、氢氧化钠(分析纯)。

2 方法与结果

2.1 OMT 脂质体的制备及性质考察

OMT 脂质体处方:2%大豆卵磷脂、2%胆固醇、无水乙醇 50 mL、蒸馏水 50 mL、2%OMT。制备方法根据文献方法^[18],精密称取处方量药品,采用复乳法制备 OMT 脂质体。

2.1.1 破乳法测定 OMT 脂质体的包封率 精密称取 OMT 脂质体 1 mL 置 10 mL 量瓶中,加入 5 mL 甲醇,摇匀,静置取上清液即为样品液。按“2.1.1”项下色谱条件进样分析,记录峰面积,按外标法计算制剂中 OMT 的量。结果显示,OMT 脂质体的包封率为(62.56±2.07)%。

2.1.2 形态和粒径分布 取 OMT 脂质体适量,加水稀释 30 倍,滴加至覆盖铜网的碳膜上,用磷钨酸复染色法复染,置于激光透射电子显微镜(TEM)下观察其外观形态,结果见图 1,OMT 脂质体呈球形,外观圆整规则,分散性好。另取 OMT 脂质体适量,加水稀释 30 倍,用激光动态散射仪测定粒径,结果见图 2,OMT 脂质体的粒径分布均匀,平均粒径为(186.7±1.6) nm ($n=3$),PDI 为 0.212±0.012 ($n=3$)。

2.1.3 Zeta 电位的测定 取 OMT 脂质体适量,加水稀释 30 倍,采用动态光散射仪测得 OMT 脂质体的 Zeta 电位平均值为(-68.4±4.6) mV。见图 3。

2.2 空白温敏凝胶的制备

2.2.1 胶凝温度的测定 采用试管倒置法^[19]测定胶凝温度(相变温度),取 10 mL 凝胶溶液注入试

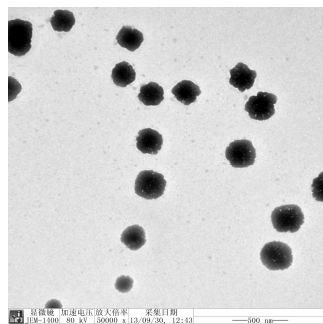


图 1 OMT 脂质体 TEM 图

Fig. 1 TEM of OMT liposome

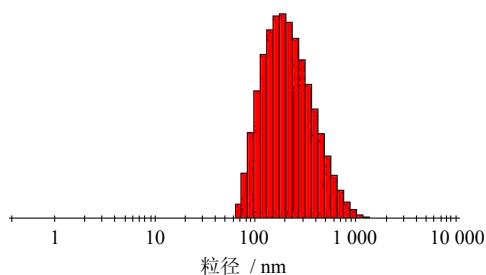


图2 OMT 脂质体粒径分布图

Fig. 2 Particle size distribution of OMT liposome

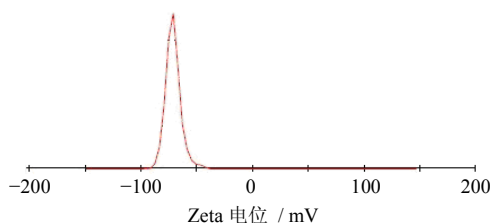


图3 OMT 脂质体 Zeta 电位图

Fig. 3 Zeta potential diagram of OMT liposome

管中，将试管放入以 0.1 °C/min 持续缓慢升温的水浴中，以精确度为 0.1 °C 的温度计进行检测。随着温度的升高，凝胶溶液黏度也增大，当将试管倒置时，取凝胶溶液完全胶凝不再流动的温度为胶凝温度，每个样品平行测定 3 次，取平均值。

2.2.2 正交试验设计优化空白温敏凝胶处方 根据预试验结果，以 P-407 (A)、P-188 (B)、HPMC (C) 用量为考察因素，每个因素取 3 个水平，进行 $L_9(3^4)$ 正交试验设计，因素及水平见表 1。

以胶凝温度为评价指标，对不同处方的胶凝温度进行测定，采用直观分析方法，选出最优处方。由于一般阴道温度为 37.0~37.8 °C^[20]，且应高于室温，故选择 37.0 °C 为标准对正交试验设计的结果进行分析。所测样品中各因素的水平的极值偏离 37.0 °C 越小则为最佳。因素及正交试验结果见表 1，方差分析结果见表 2。

由正交试验和方差分析结果可知，因素 A 对凝胶的胶凝温度影响最大，具有极显著性差异 ($P < 0.01$)，因素 B 的影响次之，具有显著性差异 ($P < 0.05$)，因素 C 的影响不具有显著性差异；其影响因素大小次序为 $A > B > C$ ，各因素最佳组合为 $A_1B_3C_1$ ，即温敏凝胶的最佳处方为 18% P-407、5% P-188 和 0.2% HPMC。

处方验证：按最佳处方制备 3 批空白温敏凝胶，结果平均胶凝温度分别为 (37.0 ± 0.1) 、 (36.9 ± 0.1) 、 (37.0 ± 0.1) °C，与正交试验结果一致。

表 1 $L_9(3^4)$ 正交试验设计与结果

Table 1 Design and results of $L_9(3^4)$ orthogonal test

试验号	A / %	B / %	C / %	D (空白)	胶凝温度 / °C
1	18 (1)	1 (1)	0.2 (1)	(1)	38.6
2	18 (1)	3 (2)	0.4 (2)	(2)	39.3
3	18 (1)	5 (3)	0.6 (3)	(3)	40.0
4	20 (2)	1 (1)	0.4 (2)	(3)	33.9
5	20 (2)	3 (2)	0.6 (3)	(1)	35.5
6	20 (2)	5 (3)	0.2 (1)	(2)	36.9
7	22 (3)	1 (1)	0.6 (3)	(2)	30.2
8	22 (3)	3 (2)	0.2 (1)	(3)	31.5
9	22 (3)	5 (3)	0.4 (2)	(1)	32.1
K_1	117.9	102.7	107.0	106.2	
K_2	106.3	106.3	105.3	106.4	
K_3	93.8	109.0	105.7	105.4	
R	24.1	6.3	1.7	1.0	

表 2 方差分析

Table 2 Analysis of variance

方差来源	偏差平方和	自由度	F 值	显著性
A	96.847	2	517.898	$P < 0.01$
B	6.660	2	35.615	$P < 0.05$
C	0.527	2	2.818	
D (误差)	0.187	2		

$F_{0.05(2,2)}=19.00$ $F_{0.01(2,2)}=99.00$

2.3 荆芥油-OMT 脂质体温敏凝胶的制备

2.3.1 制备方法 采用冷溶法^[4]制备荆芥油-OMT 阴道用温敏型原位凝胶。将处方量的 P-407、P-188、HPMC 和荆芥油缓慢加入制备好的 OMT 脂质体中搅拌均匀，将其放入 4 °C 冰箱中溶胀 24 h 后，得到荆芥油-OMT 脂质体温敏凝胶。

2.3.2 OMT 脂质体对胶凝温度的影响 按照复乳法制备 3 批 OMT 脂质体，按处方量称取 P-407、P-188 和 HPMC，将 P-407、P-188 和 HPMC 均匀溶于 OMT 脂质体中，于 4 °C 下溶胀 24 h。按照“2.2.1”项下方法测定胶凝温度，结果未加 OMT 脂质体前温敏凝胶的胶凝温度分别为 (36.8 ± 0.1) 、 (36.8 ± 0.1) 、 (36.9 ± 0.1) °C ($n=3$)，加入 OMT 脂质体后温敏凝胶的胶凝温度分别为 (36.8 ± 0.1) 、 (36.9 ± 0.1) 、 (37.0 ± 0.1) °C ($n=3$)。由结果可知，加入 OMT 脂质体后对温敏凝胶的胶凝温度影响不大。

2.3.3 荆芥油对胶凝温度的影响 按处方量称取 P-407、P-188 和 HPMC，制备 3 批空白温敏凝胶，加入 2% 荆芥油（作为促渗剂来确定其用量，一般

用量为2%)，按照“2.2.1”项下方法测定胶凝温度，结果未加荆芥油前温敏凝胶的胶凝温度分别为(36.9±0.1)、(36.9±0.1)、(36.8±0.1)℃(n=3)，加入荆芥油后温敏凝胶的胶凝温度分别为(36.9±0.1)、(36.8±0.1)、(36.8±0.1)℃(n=3)。由其结果可知加入荆芥油后，对温敏凝胶的胶凝温度影响不大。

2.3.4 柠檬酸缓冲液对胶凝温度的影响 以接近阴道生理环境的酸性柠檬酸缓冲液(0.1 mol/L, pH 4.0)为介质，按处方量称取P-407、P-188和HPMC，制备3批空白温敏凝胶。按照“2.2.1”项下方法测定胶凝温度，空白温敏凝胶体系的胶凝温度为(36.8±0.1)、(36.8±0.1)、(36.8±0.1)℃(n=3)，体系在柠檬酸缓冲液中的胶凝温度分别为(36.3±0.1)、(36.2±0.1)、(36.3±0.1)℃(n=3)。由结果可知体系在柠檬酸缓冲液中的胶凝温度为(36.3±0.1)℃(n=3)，较空白凝胶[胶凝温度为(36.8±0.1)℃(n=3)]有所降低，但不影响其胶凝，仍可作为最优处方。

2.3.5 温敏凝胶黏度的测定 用NDJ-1型旋转黏度计(测定范围10~100 000 mPa·s)测定其黏度，取适量的荆芥油-OMT脂质体温敏凝胶于烧杯中，分别测定凝胶在室温(25℃)条件下以及恒温水浴锅缓慢加热胶凝后的黏度。结果荆芥油-OMT脂质体温敏凝胶在室温条件下的黏度为(198.3±15.4) mPa·s(n=3)，胶凝后的黏度为(502.6±16.3) mPa·s(n=3)。说明所制备的荆芥油-OMT脂质体温敏凝胶在室温(25℃)条件下，其黏度较小、流动性较好；而在阴道所需条件下(37.0~37.8℃)能发生

胶凝形成黏度较大的凝胶，进而可以延长凝胶在阴道内的滞留时间。

2.4 OMT测定方法的建立

2.4.1 HPLC色谱条件 色谱柱为Wondonsail C₁₈-WR柱(150 mm×4.6 mm, 5 μm)，流动相为甲醇-磷酸盐缓冲液(20:80)，体积流量0.5 mL/min，检测波长220 nm，柱温30℃，进样量20 μL。

2.4.2 对照品溶液的配制及线性关系考察 精密称取OMT对照品20 mg，置10 mL量瓶中，流动相配至刻度，制得2 000 μg/mL的对照品溶液。精密量取一定量OMT对照品溶液，用流动相配制成质量浓度分别为2、10、20、100、300、500、1 000、2 000 μg/mL的OMT对照品溶液，注入高效液相色谱仪测定。以峰面积积分值为纵坐标(Y)，OMT质量浓度为横坐标(X)，进行线性回归，得回归方程 $Y=26\ 378 X-106\ 885$ ， $r^2=0.999\ 7$ ，表明OMT在2~2 000 μg/mL线性关系良好。

2.4.3 供试品溶液的制备 精密吸取荆芥油-OMT脂质体温敏凝胶1.0 mL，置100 mL量瓶中，加入甲醇超声溶解并定容至刻度，即得供试品溶液。

2.4.4 空白对照溶液的制备 精密吸取空白脂质体温敏凝胶1.0 mL，置100 mL量瓶中，加入甲醇超声溶解并定容至刻度，得空白对照溶液。

2.4.5 专属性试验 利用高效液相色谱仪测定对照品溶液、供试品溶液和空白对照溶液，进样量各20 μL。结果显示，在该色谱条件下OMT能达到基线分离且峰形稳定，说明脂质体、温敏凝胶的辅料和荆芥油对OMT的测定无干扰。色谱图见图4。

2.4.6 精密度试验 将不同量的OMT对照品溶液

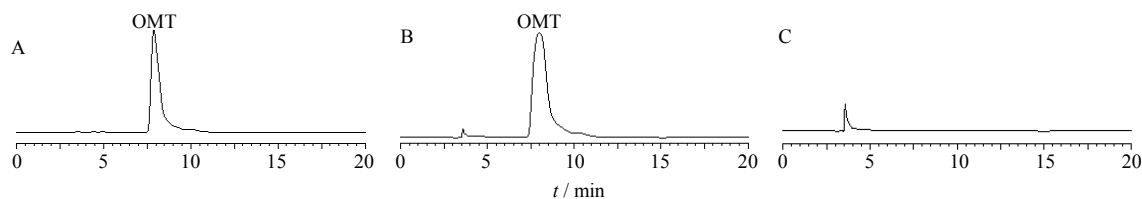


图4 OMT对照品(A)、荆芥油-OMT脂质体温敏凝胶(B)、空白脂质体温敏凝胶(C)的HPLC图

Fig. 4 HPLC of OMT reference substance (A), nepeta oil-OMT liposome thermosensitive gel (B), and blank liposome thermosensitive gel (C)

加20%甲醇溶液配制成低、中、高3种质量浓度(2、300、2 000 μg/mL)的OMT溶液，按“2.1.1”项下色谱条件进行测定，每个质量浓度同日内连续进样3次，记录OMT的峰面积，利用回归方程计算OMT质量浓度，得低、中、高3种质量浓度的RSD平均值分别为1.83%、1.28%、1.57%。表明仪器精密度

良好。

2.4.7 回收率试验 制备空白脂质体温敏凝胶，分别加入不同量的OMT对照品溶液于量瓶中，用甲醇溶解并分别配制成OMT质量浓度分别为2、300、2 000 μg/mL的样品溶液各3份。按上述色谱条件测定，结果各质量浓度(2、300、2 000 μg/mL)的平

均回收率均在 96%~100%，RSD 均小于 2%，表明使用该方法测定荆芥油-OMT 温敏凝胶中药物的量准确可靠。

2.4.8 重复性试验 按“2.1.3”项下方法平行制备 3 份供试品溶液，分别进样测定 OMT 的量，其 RSD 平均值为 1.39%，结果表明本方法重复性良好。

2.4.9 稳定性试验 取低、中、高 3 种质量浓度（2、300、2 000 μg/mL）供试品溶液，分别在 0、2、4、8、12 h 进样测定，得低、中、高 3 种质量浓度的 RSD 平均值分别为 1.82%、1.58%、1.27%，结果表明供试品溶液在 12 h 内稳定。

2.5 体外释放性质考察

2.5.1 荆芥油-OMT 脂质体温敏凝胶在不同介质中的释放性质 取荆芥油-OMT 脂质体温敏凝胶（含 OMT 2 mg/mL）2 mL 置透析袋（截留相对分子质量 8 000~14 000）中封口，于 37 °C 水浴中放置 30 min 后，使其充分胶凝。分别以蒸馏水、生理盐水、pH 4.0 柠檬酸缓冲液各 200 mL 为溶出介质，于 37 °C、100 r/min 进行体外释放实验，分别于 1、2、4、8、12、24、48 h 取出 2 mL 的释放介质，同时补充 2 mL 37 °C 新鲜介质，0.45 μm 微孔滤膜滤过，按照“2.1.1”项下色谱条件测定样品中药物的量，结果见图 5。可知，荆芥油-OMT 脂质体温敏凝胶在生理盐水、蒸馏水、pH 4.0 柠檬酸缓冲液中的释放曲线形状基本一致，释放性质总体上相差不大。

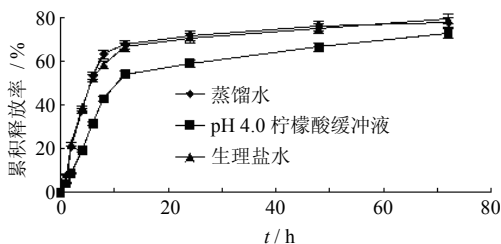


图 5 荆芥油-OMT 脂质体温敏凝胶在不同介质中的释放曲线 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 5 Release curves of nepeta oil-OMT liposome thermosensitive gel in different media ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

2.5.2 OMT 不同制剂的体外释放性质 分别取 OMT 水溶液（含 OMT 2 mg/mL）、OMT 脂质体（含 OMT 2 mg/mL）、OMT 温敏凝胶（含 OMT 2 mg/mL）和荆芥油-OMT 脂质体温敏凝胶（含 OMT 2 mg/mL）各 2 mL，各 3 份，以 pH 4.0 的柠檬酸缓冲液 200 mL 为溶出介质，进行体外释放实验（方法同“2.5.1”项），结果见图 6。可知，OMT 水溶液在 2 h 内释

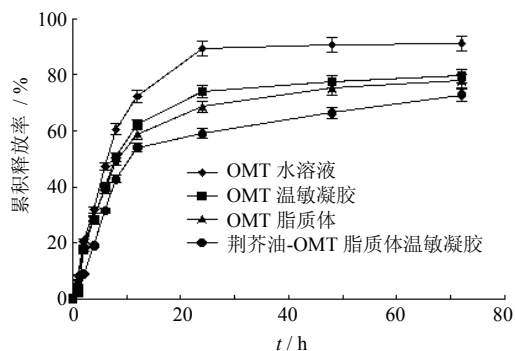


图 6 OMT 不同剂型在 pH 4.0 柠檬酸缓冲液中的释放曲线 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 6 Release curves of different OMT forms in pH 4.0 citric acid buffer solution ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

药已接近 100%，说明透析袋对药物基本无吸附作用。在同样的释放介质中荆芥油-OMT 脂质体温敏凝胶的药物释放分别与 OMT 脂质体、OMT 温敏凝胶相比都有了一定的延长，24 h 内累积释放率为 (58.89±0.34) %，48 h 内累积释放率为 (66.38±0.12) %。而 OMT 脂质体和 OMT 温敏凝胶体外释放 24 h 累积释放率分别为 (69.56±0.57) %、(76.67±0.45) %，48 h 内累积释放率分别为 (75.33±0.13) %、(79.48±0.20) %。结果表明，荆芥油-OMT 脂质体温敏凝胶与 OMT 脂质体、OMT 温敏凝胶比较，有更好的缓释作用。其原因可能为脂质体和温敏凝胶载体结合时，药物需先透过固体脂质体膜才能进入到凝胶载体中，最后再从凝胶中扩散到释放介质中。

2.6 稳定性试验

将自制的 3 批荆芥油-OMT 脂质体温敏凝胶密封于西林瓶中，在 40 °C、75%相对湿度条件进行稳定性加速试验。分别于第 0、1、2、3 个月取出样品，肉眼观察外观变化，测定胶凝温度及 OMT 的量，以 pH 4.0 柠檬酸缓冲液为溶出介质测定释放率；将样品溶液分别于 25、37 °C 条件下放置 20 min，以 3 000 r/min 离心 30 min，观察是否出现分层等不稳定现象。结果发现，与放置前相比，外观均无明显改变，胶凝温度均维持在 36~37 °C；在 25、37 °C 条件下经离心未发生分层现象；荆芥油-OMT 脂质体温敏凝胶在 25 °C（相对湿度 75%）条件下，OMT 在第 1~3 个月的相对质量分数分别为 (94.28±0.54) %、(93.45±0.71) %、(91.32±0.38) %；释放曲线无明显变化（图 7），说明该制剂在此条件下初步稳定。

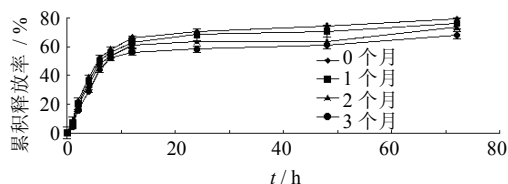


图7 荆芥油-OMT 脂质体温敏凝胶的体外释放曲线
($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 7 *In vitro* release curves of nepeta oil-OMT liposome thermosensitive gel ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

3 讨论

目前,治疗阴道炎的剂型有很多种,用于阴道直接给药的剂型大多数在给药后与阴道接触面少,滞留时间短,或是有异物感。而基于泊洛沙姆制成的温度敏感性凝胶能很好地与阴道接触,在体内滞留时间长,延长给药时间,并且对黏膜的刺激性小,无异物感,有利于长期使用^[4]。在用于阴道给药时,应该确保温敏凝胶在体外是流动的液体,给药后能形成半固体凝胶态,因此选择合适的胶凝温度至关重要,本实验选择胶凝温度作为考察指标对方剂进行优化。HPMC 既可以降低温敏凝胶的胶凝温度又可以增加黏性,从而延长药物在阴道内的滞留时间,提高药物吸收量。高浓度的 P-407 在室温下就能形成凝胶,因此对 P-407、P-188 以及 HPMC 的用量进行处方优化,最后确定以 0.2% HPMC 作为黏度调整剂。所制得的荆芥油-苦参素脂质体温敏凝胶在室温下 (25 °C) 呈液体状态,黏度为 (198.3 ± 15.4) mPa·s, 在 (36.8 ± 0.2) °C 呈胶凝状态,黏度为 (502.6 ± 16.3) mPa·s。

体外释放结果显示荆芥油-OMT 阴道用脂质体温敏凝胶 24 h 内累积释放率为 (58.89 ± 0.34) %, 48 h 内累积释放率为 (66.38 ± 0.12) %, 与其他剂型相比有一定缓释性,有利于延长药物在阴道内的作用时间,提高药物疗效,且能与阴道很好接触,降低患者异物感,而且安全无毒,有文献报道还可用于关节腔注射给药^[21]。本实验采用荆芥油与 OMT 进行组方给药,不仅体现了中药复方给药的特点,且二者起到协同作用。但其药动学与药效学相关指标还有待进一步研究。

参考文献

[1] 张春霞,陈庆华. 阴道炎治疗药物及其外用制剂研究进展 [J]. 药物与临床, 2010, 31(6): 381-386.
[2] 吴莹,何广. 阴道给药系统的研究现状及进展 [J]. 安徽医药, 2010, 14(7): 754-756.

[3] 李健和,黎银波,崔巍,等. 国外阴道给药系统的制剂开发与临床应用 [J]. 中国药物应用与监测, 2008, 5(1): 44-48.
[4] 戴助,蒋学斌. 阴道用塞克硝唑温敏型原位凝胶的研制 [J]. 中国医院药学杂志, 2011, 31(11): 948-950.
[5] Das Neves J, Bahia M F. Gels as vaginal drug delivery systems [J]. *Int J Pharm*, 2006, 318(1): 1-14.
[6] 袁松,孙会敏,丁丽霞. 脂质体物理化学稳定性研究进展 [J]. 中国药事, 2011, 25(4): 384-388.
[7] 陈行敏. 硝酸毛果芸香碱温敏型眼用脂质体凝胶的制备及体外释放 [J]. 中国新药杂志, 2009, 18(23): 2278-2281.
[8] 刘森,郝保华,李伟泽,等. 水凝胶型荆芥油泡沫气雾剂的制备及性质研究 [J]. 中草药, 2008, 39(2): 218-220.
[9] 白吉庆,王小平,李文连. 挥发油对黄芩中主要黄酮成分的透皮影响 [J]. 中成药, 2012, 34(3): 580-582.
[10] 彭程,胡晋红,朱全刚,等. 苦参方有效部位成分分析及配伍机制研究 [J]. 中草药, 2008, 39(11): 1631-1635.
[11] 杜思邈,马丽强,孙俊杰,等. 苦参提取物体外抗菌实验研究 [J]. 中医药学报, 2010, 38(3): 74-76.
[12] 喻志标,黄建荣,黄经球,等. 苦参素药理毒理与临床应用研究进展 [J]. 药品评价, 2005, 2(6): 455-458.
[13] 孙宏丽,商蕾,初文峰,等. 氧化苦参碱心肌保护作用及其作用靶点的研究 [J]. 中草药, 2007, 38(1): 69-72.
[14] Violi F, Ferro D, Basili S. Coagulopathy of chronic liver disease [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(15): 1453-1454.
[15] Li Y Y, Li H, Lu P, et al. Prognostic value of cirrhosis for intrahepatic cholangiocarcinoma after surgical treatment [J]. *J Gastrointest Surg*, 2011, 15(4): 608-613.
[16] 周玲. 苦参碱及氧化苦参碱生物活性研究进展 [J]. 农业与技术, 2009, 29(6): 66-68.
[17] 柴宁莉,常青,徐世平,等. 氧化苦参碱脂质体对大鼠肝星状细胞作用的差异蛋白电泳分析 [J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(5): 679-685.
[18] 孙庆雪,邵伟,黄桂华. 脂质体制备方法的选择 [J]. 中成药, 2010, 32(8): 1397-1401.
[19] 顾玲玲,李俊丽,刘小平,等. 乌头碱温敏凝胶的制备及其体外评价 [J]. 中国医药导报, 2012, 9(34): 115-117.
[20] 罗丽萍,何文. 替硝唑温敏性阴道用原位凝胶的制备及其质量控制 [J]. 中国药师, 2010, 13(7): 957-958.
[21] 危红华,李莎莎,韩腾飞,等. 盐酸青藤碱关节腔注射用纳米粒温敏凝胶的制备及其性质考察 [J]. 中草药, 2013, 44(14): 1899-1904.