

苦茶妇科凝胶的工艺研究及流变学参数考察

黄德浩¹, 王涛², 邓红^{1,3*}, 吴国兴², 吴伟超², 张蜀¹

1. 广东药科大学 广东省药物新剂型重点实验室, 广东 广州 510000

2. 深圳市润昇源生物科技有限公司, 广东 广州 510000

3. 广东省局部精准药物递药制剂工程技术研究中心, 广东 广州 510000

摘要: **目的** 考察苦茶妇科凝胶的制备工艺, 制备出在阴道环境中能够快速发生相变的温度敏感型原位凝胶。**方法** 泊洛沙姆 P188、P407 为凝胶基质, 乳酸、乳酸钠为酸缓冲溶液, 采用星点设计法筛选原位凝胶的处方工艺, 并测定其胶凝温度、胶凝时间、不同酸缓冲溶液对胶凝温度的影响、凝胶稳定性及相关流变学性质。**结果** 在一定用量范围内, 泊洛沙姆 P188 用量增大胶凝温度逐渐升高, 泊洛沙姆 P407 用量增大胶凝温度逐渐下降, 通过星点设计优化处方为泊洛沙姆 P188 的用量为 3.51%, P407 的用量为 17.16%; 在体外实验中, 不同缓冲液的加入对凝胶的胶凝温度影响偏差在 5% 以内, 但在阴道液中的影响偏差较大, 柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液在阴道液中的胶凝温度为 68.5 °C, 乳酸-乳酸钠缓冲溶液在阴道液中的胶凝温度为 35.8 °C; 流变学数据表明凝胶在体内滞留性好。**结论** 苦茶妇科凝胶处方工艺符合星点设计模型, 筛选工艺可制备出滞留性好, 性质稳定的原位凝胶。

关键词: 苦茶; 妇科凝胶; 苦参碱; 工艺优化; 流变学研究; 温度敏感型原位凝胶; 胶凝温度; 胶凝时间; 星点设计

中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)01-0076-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.01.013

Study on process and rheological parameters of Kucha gynaecological gel

HUANG De-hao¹, WANG Tao², DENG Hong^{1,3}, WU Guo-xing², WU Wei-chao², ZHANG Shu¹

1. Key Laboratory of New Drug Dosage Form, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510000, China

2. Shenzhen Nourish Origin Biotech Co., Ltd., Guangzhou 510000, China

3. Guangdong Provincial Precision Medicine Drug Delivery Preparation Engineering Technology Research Center, Guangzhou 510000, China

Abstract: **Objective** To investigate the preparation process of Kucha gynaecological gel and prepare a temperature-sensitive in situ gel capable of rapid phase change in vagina. **Methods** Poloxamer P188 and Poloxamer P407 were used as gel matrix, Lactic acid and sodium lactate were used as the acid buffer solution. The central composite design was performed to optimize the prescription and technology, and the gelation temperature (GT), gelation time, and the effects of different acid buffer solutions on GT, gel stability, and related rheological properties were determined. **Results** Within a certain concentration range, the gelation temperature was gradually increased with the increase of poloxamer 188 concentration, and the gelation temperature was gradually decreased with the increase of poloxamer 407 concentration, and the optimized prescription by central composite design was poloxamer P188 with a concentration of 3.51% and poloxamer P407 with a concentration of 17.16%. The addition of different buffers has a deviation of 5% of the gelation temperature of the gel *in vitro*, but the variation in the vaginal fluid is large. The gelation temperatures of the citric acid-sodium citrate buffer and the lactic acid-sodium lactate buffer solution in the vaginal fluid were 68.5 °C and 35.8 °C, respectively, and the rheological data showed that the gel retained better *in vivo*. **Conclusion** The Kucha gynaecological gel preparation corresponded with the model employed by central composite design, and the screened process can prepare situ gels with good retention and stable properties.

收稿日期: 2018-08-21

基金项目: 广东省第一批产业技术研究与开发资金计划项目 (2011A030100010)

作者简介: 黄德浩 (1986—), 男, 硕士研究生, 研究方向为药物制剂。Tel: (020)39352507 E-mail: 565080221@qq.com

*通信作者 邓红 (1968—), 女, 硕士研究生导师, 教授级高级工程师, 从事新药研发与质量标准研究工作。

Tel: (020)39352507 E-mail: dengh361@sohu.com

Key words: Kucha; gynecological gel; matrine; process optimization; rheology research; temperature sensitive in situ gel; gelation temperature; gelation time; central composite design

妇科炎症是妇科常见的病症, 占妇科门诊人数 1/3, 通常是因为阴道下黏膜、阴道黏膜下结缔组织发生炎症而引发的, 阴道炎患病率高、容易复发、并发症多, 现已证实其与不孕、胎膜早破、早产、异位妊娠等相关^[1]。对于阴道炎的治疗目前分为口服和阴道局部给药两种, 其中阴道局部给药系统具有提供局部药物靶向和规避系统性毒性的优点^[2], 但容易受阴道生理结构以及内环境的影响, 阴道内药物滞留时间短、患者顺应性差等难题, 已受到国内外制剂研究人员关注^[3-4]。

温敏原位凝胶 (thermosensitive *in situ* gel, TISG) 与普通的凝胶剂相比, 在阴道给药时符合阴道微环境, 在储存期呈液态, 置入阴道后立即相变形成黏性半固体, 短时间内使载药基质与多褶皱的阴道黏膜组织紧密结合, 不仅克服传统阴道制剂缺乏良好的铺展性和覆盖率低的缺点, 其独特的溶液-凝胶转变特性, 使其兼有制作简单、使用方便、与阴道黏膜组织亲和力强、滞留时间长、增加药物的生物利用度等优点^[5-6]。

互叶白千层为桃金娘科白千层属互叶白千层 *Melaleuca alternifolia* (Maiden et Betche) Cheel, 原产于澳大利亚的新南威尔士州和新西兰的部分地区。由互叶白千层枝叶水蒸气蒸馏而得的互叶白千层油 (tea tree oil, TTO) 具有抗菌活性。TTO 又名澳洲茶树精油, 基本组成为单萜烯、醇类及倍半萜类化合物, 占总油量的 99% 以上, 共同组成了抗炎抗菌活性的物质基础, 2002 年被列入《欧洲药典》^[7-10]。澳洲茶树精油具有广谱抗菌、抗真菌、抗病毒和抗炎活性, 其杀菌效果是石炭酸的 11~13 倍, 医药上用于治疗由细菌和真菌引起的皮肤或黏膜感染、烧伤处理和制备消毒杀菌药, 在食品药品、化妆品、农药制剂、清洁用品等领域应用广泛^[11-13]。

苦参碱 (matrine) 是豆科植物苦参、苦豆子、广豆根等传统中药材的主要活性成分, 属四环喹啉类生物碱^[14], 在皮肤科应用广泛。现代药理学研究表明, 苦参碱有抑菌、抗炎的效果^[15-16]。与凝胶基质制成药物具有抑菌、杀虫、抗病毒、利湿及燥湿、去腐生肌等多种作用, 开发用于治疗宫颈糜烂、赤白带下、滴虫性阴道炎及阴道霉菌感染等慢性妇科炎症的药物^[17-18]。

苦参碱与澳洲茶树精油均具有广谱抗菌功效, 有学者研究苦参碱醇脂温敏凝胶, 证明其具备抑制阴道感染菌增殖的功效, 本研究将二者作为苦参碱妇科凝胶的主要成分, 目的是为了增强抑菌杀菌效果, 并研制了温敏原位凝胶, 改善阴道用药的易清除弊端, 提高生物利用度及病人的适应性。本实验以泊洛沙姆 P188、泊洛沙姆 P407 为凝胶基质, 制备苦参碱妇科温敏原位凝胶, 并测定其胶凝温度、胶凝时间, 考察不同酸缓冲溶液对胶凝温度的影响, 考察凝胶稳定性及相关流变学性质。

1 仪器与试剂

Physica MCR302 旋转流变仪, 奥地利安东帕 (中国) 有限公司; KH-100DE 型数控超声波清洗器, 昆山禾创超声仪器有限公司; LXJ-IIB 高速台式离心机, 上海安亭科学仪器厂; BAS-124S 型电子天平, 赛多利斯科学仪器北京有限公司, 精确度 0.01 mg; pH S-3C 精密 pH 计, 上海雷磁仪器厂; SHZ-82A 水浴恒温振荡器, 金坛市恒丰仪器厂。

苦参碱 (批号 RL20180604, 质量分数 ≥ 98%), 西安天本生物工程有限公司; 泊洛沙姆 P188 (Pluronic P188, P188)、泊洛沙姆 P407 (Pluronic P407, P407), 德国 BSF 公司; NaCl (质量分数 ≥ 99.5%)、KOH (质量分数 ≥ 85.0%)、Ca(OH)₂ (质量分数 ≥ 95.0%)、乙酸 (质量分数 ≥ 99.5%)、尿素 (质量分数 ≥ 99.0%)、无水葡萄糖, 天津市致远化学试剂有限公司; Sigma A-9647 牛血清白蛋白, 广州赛国生物科技有限公司; 乳酸, 质量分数 85.0%~90.0%, 天津市大茂化学试剂厂; 甘油, 南昌华鑫医药化工有限公司; 水为超纯水, 乙腈、甲醇为色谱纯, 德国 Merck 公司, 其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 模拟阴道液的配制

分别称取 KOH 1.4 g、Ca(OH)₂ 0.222 g、牛血清白蛋白 0.018 g、NaCl 3.510 g、葡萄糖 5.000 g、甘油 0.160 g、乳酸 2.000 g、尿素 0.400 g、乙酸 1.000 g, 加水 1 L, 搅拌使溶解, 用盐酸调 pH 值至 4.2^[19]。

2.2 苦参碱妇科凝胶的制备

移取去离子水 55 mL, 加入处方量的 P188, 分散均匀后, 加入 P407, 充分润湿, 置于 4 °C 冰箱过夜, 充分溶胀, 制备凝胶基质。称取苦参碱约 1 g,

精密加入去离子水 15 mL, 搅拌, 超声 5 min, 至溶液完全澄清, 精密吸取茶树精油 2 mL 于溶液中, 混合均匀, 加入凝胶基质中搅拌均匀, 置于 4 °C 冰箱过夜, 即得苦茶妇科凝胶。

2.3 苦茶妇科凝胶性质考察

2.3.1 性状 本品在贮存条件下为乳清色、均匀、半透明状态的凝胶溶液, 在体温状态下 (37 °C) 为白色的半透明半固体凝胶, 气味芳香。

2.3.2 胶凝温度 采用试管倒转法测定苦茶妇科凝胶的胶凝温度^[20-22], 称取“2.2”项下的凝胶样品 5 g 于西林瓶 (20 mm×5 cm) 中, 置于恒温水浴箱中加热, 其中水浴箱液面至少高出西林瓶内液面 2 cm, 缓慢升温, 升温速率为 0.2 °C/min, 升温至 50 °C。每升高 0.2 °C, 稳定 5 min 后, 将西林瓶倒置 90°, 观察凝胶流动情况, 假如此时凝胶不再流动, 则该温度为其胶凝温度, 记录其胶凝温度 (T_{gel}), 每个样品平行测定 3 次。

2.3.3 胶凝时间 在 T_{gel} 下, 记录原位凝胶从流动到完全不流动所需时间, 即为胶凝时间, 经测定苦茶妇科凝胶胶凝时间为 52.5 s。

2.3.4 凝胶的 pH 值测定 称取苦茶妇科凝胶 2.0 g, 加新沸的冷水 30 mL, 超声 10 min 溶解后, 放置至室温, 根据《中国药典》2015 年版三部通则 0631 测定, 苦茶妇科凝胶的 pH 值为 4.21。

2.4 苦茶妇科凝胶处方优化

2.4.1 星点设计-效应面法优化苦茶妇科凝胶处方 在预试验中, P188 用量超过 4%, P407 的用量低于 15% 时凝胶的 T_{gel} 呈现高温 (>50 °C) 难凝结的现象, 当 P188 的用量低于 2%, P407 的用量高于 18% 时, 在常温下凝胶快速发生相变, 因此本研究以 T_{gel} 作为评价指标, 采用 P188 用量 (X_1) 和 P407 用量 (X_2) 作为考察因素, 用量筛选范围 P188 2%~4%, P407 15%~18%, 各因素设置 5 个水平, 采用星点设计-效应面法优化原位凝胶溶液处方。根据星点设计原理筛选出测试用量水平见表 1, T_{gel} 测定结果见表 1。

采用 Design Expert 8.0.6 统计软件中的星点试验设计对表 1 中 T_{gel} 进行方差分析 (表 2), 绘制用量与 T_{gel} 的效应面及等高线图 (图 1)。方差分析结果及效应面图可知, 在设定的处方用量范围内, P407 和 P188 的用量对温度敏感原位凝胶溶液 T_{gel} 的影响具有统计学意义, 随着 P407 用量的增加凝胶凝固温度呈现降低趋势, 随着 P188 用量的增加

表 1 星点设计试验安排及结果

Table 1 Results of central composite design

试验号	$X_1/\%$	$X_2/\%$	$T_{\text{gel}}/^\circ\text{C}$
1	16.50 (0)	4.00 (+1.414)	34.7
2	15.00 (-1.414)	3.00 (0)	38.4
3	16.50	3.00	31.3
4	16.50	3.00	31.5
5	16.50	3.00	31.3
6	15.44 (-1)	3.71 (+1)	39.6
7	17.56 (+1)	2.29 (-1)	21.2
8	16.50	2.00 (-1.414)	26.4
9	15.44	2.29	34.8
10	18.00 (+1.414)	3.00	22.2
11	17.56	3.71	28.2
12	16.50	3.00	31.4
13	16.50	3.00	31.5

表 2 二次多元方程的方差分析

Table 2 Variance analysis of quadratic multivariate equations

来源	平方和	自由度	F 值	P 值
模型	359.01	5	441.82	<0.001*
X_1	69.25	1	426.14	<0.001*
X_2	286.92	1	1 765.52	<0.001*
X_1X_2	1.21	1	7.45	<0.001*
X_1^2	0.60	1	3.69	0.096
X_2^2	1.22	1	7.51	0.029*
残差	1.14	7		
失拟项	1.10	3	36.59	0.002*
纯误差	0.04	4		
总和	360.15	19		

凝胶凝固温度呈升高趋势, P407 及 P188 对凝胶的 T_{gel} 影响显著, 并在狭小的范围内相变温度呈现快速变化的趋势, 根据方差统计结果及效应图显示, 模拟出本实验模型中的温度计算方程式为 $T_{\text{gel}} = 31.40 + 2.94 X_1 - 5.99 X_2 + 0.55 X_1X_2 - 0.29 X_1^2 - 0.42 X_2^2$ 。

效应面优化与预测 由于在阴道内环境中 T_{gel} 均有 4~8 °C^[23-24] 的上升, 因此苦茶妇科凝胶的 T_{gel} 目标值选择在 29~31 °C, 根据 Design Expert 8.0.6 统计软件得到的最佳处方为 P407 的用量为 17.16%, P188 的用量为 3.51%, 预测 T_{gel} 为 29.72 °C。

实测温度和模型预测温度差相对偏差为 0.75%

(表 3), 证明了星点设计模型与实际参数吻合, 参数所设定的数学模型可模拟出泊洛沙姆的用量与 T_{gel} 的数据相关性。

2.4.2 凝胶在模拟阴道液中的 T_{gel} 变化 将苦茶妇科阴道用凝胶溶液与模拟阴道液按 40:7.5^[21] 比例混合, 分别考察经模拟阴道液稀释混合前后, 凝胶的 T_{gel} 随温度变化的信息, 结果见表 4。结果显示在阴道液中, 凝胶的 T_{gel} 上升了 6 °C, 与阴道内环境关系密切, 因阴道液稀释了相应的泊洛沙姆浓度。

2.4.3 pH 值对 T_{gel} 的影响 按照“2.2”项下制备工艺, 固定 P188 和 P407 用量分别为 17.16% 和 3.51% 制备温敏原位凝胶溶液, 并用 HCl 调节凝胶溶液 pH 值为 4、5、6、7、8、9, 以考察不同 pH 值对苦

茶妇科凝胶溶液 T_{gel} 的影响, 结果 T_{gel} 分别为 29.1、29.0、29.2、29.0、28.8、29.3 °C。可知, pH 值对苦茶妇科凝胶溶液 T_{gel} 影响不大。

2.4.4 缓冲溶液对 T_{gel} 的影响 由于健康女性的阴道呈弱酸性, pH 值在 3.8~4.4, 在酸性条件下大多数性传播疾病 (sexually transmitted disease, STD) 病原体失去活性, 如 AIDS 病毒、艾滋病毒、杜氏嗜血杆菌、单纯疱疹病毒、沙眼衣原体、淋球菌、梅毒螺旋体等, 增加酸缓冲体系, 不仅可保持阴道 pH 值在 3.5~4.5, 加快治疗 STD 病原体的速率, 亦保证了凝胶在体内的 T_{gel} 、时间及铺展面、与阴道黏膜的黏合时间与体外实验的一致性^[25], 按照“2.2”项下制备工艺, 固定 P188 和 P407 用量分别为 17.16% 和 3.51% 制备温敏原位凝胶溶液, 并分别称取适量缓冲 pH 值目标为 4.2 的乳酸-乳酸钠缓冲溶液、醋酸-醋酸钠缓冲溶液、柠檬酸-柠檬酸钠缓冲溶液, 搅拌混合均匀后, 测定 pH 值, 将苦茶妇科凝胶溶液与模拟阴道液按 40:7.5 比例混合, 考察添加缓冲溶液后凝胶的 T_{gel} 随温度变化的信息, 如表 5 所示。

表 5 不同缓冲溶液在模拟阴道液中的 T_{gel} 变化

Table 5 T_{gel} of different buffer solutions in simulated vaginal fluid

缓冲溶液	混合后凝胶 pH 值	原 $T_{gel}/^{\circ}\text{C}$	阴道液中 $T_{gel}/^{\circ}\text{C}$
乳酸-乳酸钠	4.23	29.3	36.1
醋酸-醋酸钠	4.17	29.0	37.2
柠檬酸-柠檬酸钠	4.21	29.3	68.5

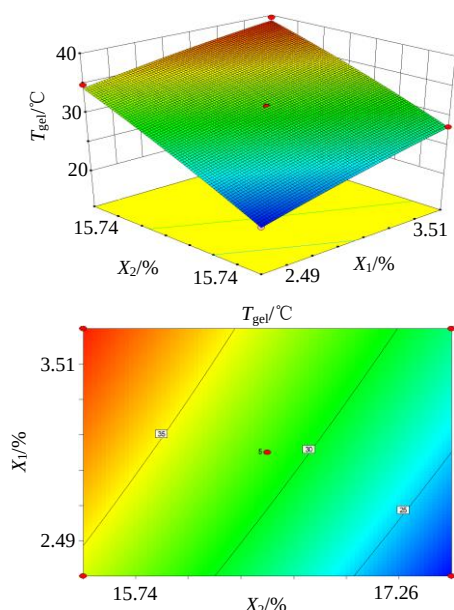


图 1 P188、P407 与 T_{gel} 的效应面图和等高线图

Fig. 1 Response surface map and contour map of P188, P407, and T_{gel}

表 3 实际 T_{gel} 与模型的偏差

Table 3 Deviation of actual T_{gel} from model

编号	模拟 $T_{gel}/^{\circ}\text{C}$	实际 $T_{gel}/^{\circ}\text{C}$	相对偏差/%
1	29.72	29.6	0.75
2	29.72	29.6	
3	29.72	29.5	

表 4 模拟阴道液中凝胶的 T_{gel}

Table 4 T_{gel} of gel in stimulated vaginal fluid

编号	原凝胶 $T_{gel}/^{\circ}\text{C}$	增加阴道液后凝胶 $T_{gel}/^{\circ}\text{C}$
1	29.3	35.8
2	29.4	36.0
3	29.4	36.0

2.4.5 苦茶妇科凝胶的优化制备工艺 移取去离子水 55 mL, 加入处方量的 P188 计 3.51 g, 溶散均匀后, 加入 P407 计 17.16 g, 充分润湿, 置于 4 °C 冰箱过夜, 充分溶胀, 制备凝胶基质。称取苦参碱约 1 g, 乳酸 0.75 g, 乳酸钠 0.8 g, 精密吸取去离子水 15 mL, 搅拌, 超声 5 min, 至溶液完全澄清, 精密吸取茶树精油 2 mL 于溶液中, 补足去离子水至 100 g, 混合均匀, 加入凝胶基质中搅拌均匀, 置于 4 °C 冰箱过夜, 即得苦茶妇科凝胶。

2.5 初步动力学及热力学稳定性研究

2.5.1 离心实验 取“2.4.5”项下凝胶样品 3 g, 置离心机中, 以 3 000 r/min 的转速离心 15 min, 取出观察, 凝胶色泽均匀, 无分层现象。

2.5.2 低温实验 取苦茶妇科凝胶 20 g, 置于带塞

西林瓶中,放入冰箱内(4℃),分别于第5、10天取样,每次取样3g,从外观性状、pH值、 T_{gel} 等方面考察其制剂的稳定性,并与制备当天(0d)的苦茶妇科凝胶样品比较,采用试管倒置法测定其 T_{gel} ,结果见表6。结果表明,苦茶妇科凝胶在低温贮藏条件下放置后,外观性状、pH值、 T_{gel} 基本无变化。

2.5.3 高温实验 取苦茶妇科凝胶20g,置于带塞的西林瓶中,将其放入恒温干燥箱内(40℃),分别于第5、10天取样,每次3g,放置于冰箱(4℃)至变成溶液,从外观性状、pH值、 T_{gel} 等方面考察其制剂的稳定性,并与制备当天(0d)的苦茶妇科凝胶样品比较,采用试管倒置法测定其 T_{gel} ,结果见表7。结果表明,苦茶妇科凝胶在40℃条件下贮藏,其外观性状、pH值基本无变化, T_{gel} 变化较大, T_{gel} 有上升趋势。

表6 苦茶妇科凝胶低温(4℃)实验结果

Table 6 Results of low temperature (4℃) test of Kucha gynaecological gel

t/d	pH 值	性状	$T_{gel}/^{\circ}\text{C}$
0	4.23	乳清色、半透明	29.1
5	4.24	乳清色、半透明	29.3
10	4.23	乳清色、半透明	28.8

表7 苦参温敏凝胶高温(40℃)实验结果

Table 7 Results of high temperature (40℃) sensitive gel of *Sophora Flavescens*

t/d	pH 值	性状	$T_{gel}/^{\circ}\text{C}$
0	4.23	乳清色、半透明	29.3
5	4.21	乳清色、半透明	31.5
10	4.23	乳清色、半透明	33.5

2.6 苦茶妇科凝胶流变学研究

2.6.1 凝胶温度变化的流变参数 使用旋转流变仪 Physica MCR301 测定苦茶妇科凝胶在20~50℃的流变学参数信息,模具为35mm平板,1mm加样间距,升温速率1℃/min,并将温度精确控制在±0.1℃内,应变幅度为1.0%,剪切频率为1.0Hz。

图2显示了苦茶妇科凝胶弹性模量(G')和黏性模量(G'')随温度变化的结果曲线。温度升高, G' 和 G'' 呈S型上升趋势,在低于相变温度(31.0℃)时,凝胶 G'' 模量较大,呈流体状态。当温度升高至相变温度时, G' 和 G'' 曲线交汇,此时凝胶溶液发生相变。温度继续升高, G' 增长速度高于 G'' ,凝胶流

动性变差。当温度超过35℃时,曲线变化开始平缓,表明凝胶已经完成相转变。

2.6.2 模拟阴道液对凝胶的流变学影响 将10mL的凝胶溶液中加入1mL阴道模拟液稀释。按照“2.6.1”方法同样测试稀释后的凝胶溶液在20~50℃的流变学参数特征。如图2、3所示,稀释后黏性低于稀释前,表明阴道模拟液的加入使胶凝强度降低。 G' 和 G'' 随温度变化趋势与稀释前一致,相变温度升高至35.3℃,稀释后可以在体内温度环境下胶凝,符合阴道用药要求。

2.6.3 稀释前后凝胶复数黏度(η^*)变化 从图4、可知,温度较低时,由于黏度较小使凝胶呈现出流动的液体状态,比较适合在阴道内部使用并有较好的铺展性,以便充分接触腔道内壁增加使用效果;当温度升高超过相变温度后,凝胶溶液黏性急剧上升使凝胶拥有较高的胶凝强度,使用时在充分覆盖的基础上还能够停留足够长的时间便于药物释放。

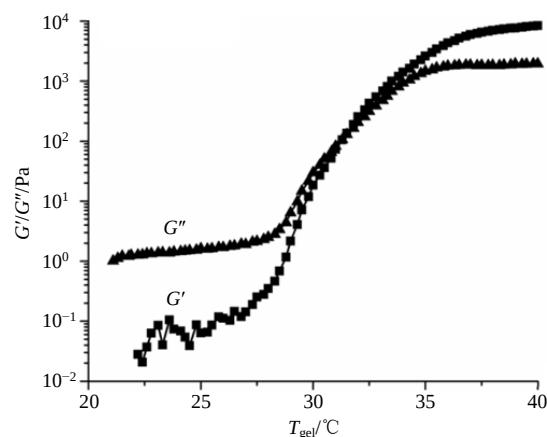


图2 苦茶妇科凝胶流变学性质变化曲线

Fig. 2 Curve of rheological properties of gynaecological gels from Kucha

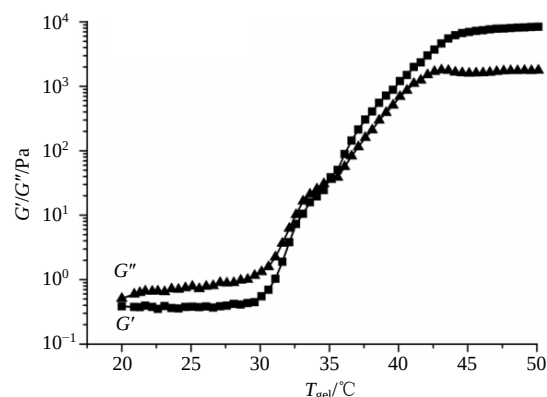


图3 苦茶妇科凝胶增加模拟阴道液流变学性质变化曲线
Fig. 3 Change curve of rheological properties of simulated vaginal fluid increased by Kucha gynaecological gel

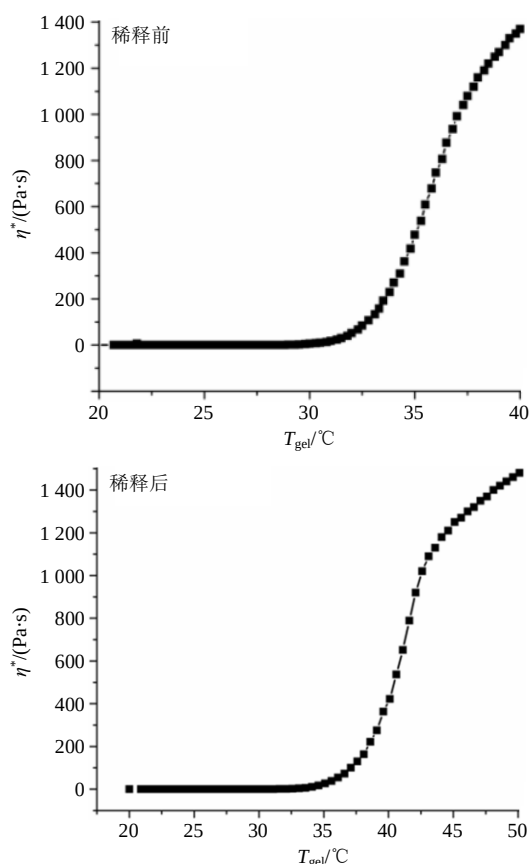


图 4 稀释前、后凝胶溶液 η^* 变化曲线

Fig. 4 Variation curve of η^* of gel solution before and after dilution

经阴道液稀释后,凝胶在阴道温度(36~37 °C)条件下仍然拥有较好的黏附性。

3 讨论

本实验考察了 P407、P188 对凝胶 T_{gel} 的影响,结果显示在有精油油相存在条件下, P407 与 P188 的用量在极小的范围内呈现显著性影响,证明精油油相影响了 P407 与 P188 的特殊胶束结构,这种胶束结构以疏水性 PPO 为内核心,包裹着亲水性 PEO 为外壳的球状胶束,随温度升高达临界胶束浓度发生胶束相互缠结堆砌^[26],精油小分子结构加速了胶束的堆砌速度。

苦茶妇科凝胶的处方选用了缓冲溶液乳酸-乳酸钠,制备的凝胶不仅具备酸缓冲作用,而且具备温度敏感特性。本品在阴道的酸性环境中使用,凝胶本身 pH 值贴近阴道内环境的 pH (3.5~4.5)^[22],能保证凝胶在恒定的 pH 值中稳定释放,并利用酸缓冲作用平衡病灶 pH 值,缓冲溶液的选择对 T_{gel} 的影响显著,柠檬酸-柠檬酸钠缓冲溶液的加入使得凝胶在阴道液中的 T_{gel} 大幅度上升,而醋酸-醋酸钠

缓冲溶液的加入也使得 T_{gel} 有小程度的上升,意味着不同的缓冲溶液对凝胶的 T_{gel} 具有显著性影响。

苦茶妇科凝胶经过稳定性实验,结果表明苦茶妇科凝胶在高温中形成胶束固体后返溶,其 T_{gel} 发生了一定程度的改变,提示了产品的保存需在阴凉处保存,温度升高后发生相变-返相变的过程,凝胶的内部结构发生了微妙的变化,或因精油的逃逸引起的相变温度改变,因此在包装的选择上需选择密封性强的物质。

流变学研究显示本品在溶液和半固体两相中的变化,符合阴道用药的特点,在阴道内环境中能快速的铺展开,并形成强度半固体粘合在阴道黏膜壁,可起到缓释的作用。

参考文献

- [1] 傅兰勇,熊正爱. 需氧性阴道炎的研究进展 [J]. 中国微生态学杂志, 2012, 24(12): 1143-1145.
- [2] 张春霞,陈庆华. 阴道炎治疗药物及其外用制剂研究进展 [J]. 世界临床药物, 2010, 31(6): 381-384.
- [3] Ci L, Huang Z, Liu Y, et al. Amino-functionalized poloxamer 407 with both mucoadhesive and thermosensitive properties: Preparation, characterization and application in a vaginal drug delivery system [J]. Acta Pharm Sin B, 2017, 7(5): 593-602.
- [4] 马冬冬,孟庆丽,刘红梅,等. 阴道黏膜给药系统的研究进展 [J]. 中国药师, 2015, 18(4): 649-651.
- [5] Shabir G A. Method development and validation for the GC-FID assay of p-cymene in tea tree oil formulation [J]. J Pharm Biomed Anal, 2005, 39(3/4): 681-684.
- [6] 娄杰,贾运涛,田睿,等. 眼用小檗碱白蛋白纳米粒温敏原位凝胶的制备及性质研究 [J]. 中草药, 2013, 44(3): 277-281.
- [7] 陈海燕,钟昌勇,黄耀恒. 我国天然茶树油的研究现状及发展方向 [J]. 生物质化学工程, 2003, 37(4): 35-36.
- [8] 柴玲,刘布鸣,林霄,等. 互叶白千层花、果与叶挥发油成分的对比如分析 [J]. 香料香精化妆品, 2014, (6): 1-4.
- [9] 钟昌勇,陈海燕. 茶树油的应用及市场前景 [J]. 林产化工通讯, 2003, 37(5): 31-34.
- [10] 曹维,朱建梅,俞励平,等. 河源引种互叶白千层精油抗菌实验研究 [J]. 中药材, 2013, 36(6): 988-991.
- [11] 钟振声,袁裕泉,樊丽妃. 引种互叶白千层茶树油有效抑菌成分分析 [J]. 中山大学学报: 自然科学版, 2012, 51(5): 7-13.
- [12] 黄戈,翁晓晨,张帆,等. 互叶白千层的种植和加工研究进展 [J]. 广东化工, 2017, 44(4): 71-73.

- [13] Xu J, Shao X, Li Y, *et al.* Metabolomic analysis and mode of action of metabolites of tea tree oil involved in the suppression of [J]. *Microbiol*, 2017(8): 1017-1121.
- [14] 张军芳, 韩 飞. 苦参碱制剂的临床应用研究进展 [J]. 西部中医药, 2012, 25(5): 107-110.
- [15] 胡珍真, 高 妍, 张 杰. 苦参凝胶临床应用研究进展 [J]. 中草药, 2014, 45(21): 3204-3207.
- [16] 李晓红, 王玉红. 康妇炎胶囊联合苦参碱栓治疗阴道炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(8): 1220-1223.
- [17] 赵 宇, 王晓波, 张治然, 等. 温敏凝胶的研究与应用进展 [J]. 中国药房, 2015, 26(1): 132-135.
- [18] 张明发, 沈雅琴. 苦参碱类生物碱的镇痛作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(5): 904-911.
- [19] Owen D H, Katz D F. A vaginal fluid stimulant [J]. *Contraception*, 1999, 59(2): 91-95.
- [20] 马凤余, 胡容峰, 徐亚静. 奥洛他定温度敏感眼用原位凝胶的制备 [J]. 中国医院药学杂志, 2012, 32(11): 858.
- [21] Chang J Y, Oh Y K, Choi H G. Rheological evaluation of thermosensitive and mucoadhesive vaginal gels in physiological conditions [J]. *Int J Pharm*, 2002, 241(1): 155-163.
- [22] Chen J, Zhou R, Li L. Mechanical, rheological and release behaviors of a poloxamer 407/poloxamer 188/carbopol 940 thermosensitive composite hydrogel [J]. *Molecules*, 2013, 18(10): 12415-12425.
- [23] 王姗姗, 曾慧琳, 符旭东. 雌二醇阴道用生物黏附性温敏型凝胶的处方筛选及流变学考察 [J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(17): 1563-1567.
- [24] 李 燕, 赵利刚, 王春艳, 等. 参黄阴道用温敏原位凝胶的制备及质量评价 [J]. 中国药师, 2015, 18(4): 655-659.
- [25] 徐伟娜, 杨清华, 王 勤, 等. 温敏型阴道缓冲原位凝胶的制备与质量评价 [J]. 生物医学工程研究, 2017, 36(2): 164-167.
- [26] 田 芳, 王玉柱, 杨 凯, 等. 尼非韦罗阴道温敏原位凝胶流变学研究 [J]. 中国新药杂志, 2017, 22(3): 345-349.