

阴道用中药原位凝胶的研究进展

孙 晓¹, 宁洪鑫², 侯文彬², 阿迪力·艾斯托拉³, 刘昌孝^{1,4*}, 何 新^{1*}

1. 广东药科大学, 广东 广州 510006

2. 北京协和医学院&中国医学科学院放射医学研究所, 天津市放射医学与分子核医学重点实验室, 天津 300192

3. 和田地区药物研究所, 新疆 和田 848000

4. 天津药物研究院, 天津 300301

摘要: 原位凝胶是一类以溶液状态给药后, 能在用药部位立即发生相转变, 由液态转化形成非化学交联半固体凝胶的制剂。其具有溶液和凝胶的双重优势, 已成为药剂学研究的热点。传统的阴道给药剂型存在滞留时间短、生物利用度低等问题, 近年来已有较多研究将新型原位凝胶应用于阴道给药, 通过延长阴道内滞留时间来提高药物的生物利用度。中药原位凝胶有利于其药效的提升, 通过参阅近年来国内外相关文献, 从阴道用中药原位凝胶剂的特点、分类、制备和评价方法等方面进行综述, 以为阴道用中药原位凝胶剂的进一步研究与应用提供依据。

关键词: 阴道给药; 原位凝胶; 中药制剂; 制备工艺; 生物利用度

中图分类号: R283

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2022)11-3564-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.11.035

Research progress on *in situ* gel of traditional Chinese medicine for vagina

SUN Xiao¹, NING Hong-xin², HOU Wen-bin², ADIL Astulla³, LIU Chang-xiao^{1,4}, HE Xin¹

1. Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China

2. Tianjin Key Laboratory of Radiation Medicine and Molecular Nuclear Medicine, Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300192, China

3. Hetian Region Institute of Materia Medica, Hetian 848000, China

4. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300301, China

Abstract: *In situ* gel is a kind of non-chemically crosslinked semi-solid gel which can be transformed from liquid to gel immediately after administration in solution. It has double advantages of solution and gel, and has become the focus of pharmaceuticals research. Traditional vaginal dosage forms have some problems such as short retention time and low bioavailability. In recent years, an impressive number of new *in situ* gel systems have been reported for vaginal drug delivery system to increase bioavailability with the extension of corneal residence time. The *in situ* gel of traditional Chinese medicine is beneficial to the improvement of its medication effect. In this paper, the characteristics, classification, preparation and evaluation methods of *in situ* gel of traditional Chinese medicine for vaginal use were reviewed, in order to provide the basis for the further research and application of *in situ* gel of traditional Chinese medicine for vagina.

Key words: vaginal administration; *in situ* gel; traditional Chinese medicine preparations; preparation technology; bioavailability

阴道给药是阴道炎症、宫颈糜烂以及宫颈炎等常见妇科疾病传统治疗方式, 中医药外治法历史悠久, 用于治疗妇科疾病的中药剂型包括片剂、栓

剂、乳膏剂以及凝胶剂等^[1-2]。

原位凝胶 (*in situ* gel) 又称即型凝胶, 是近年来在传统凝胶剂基质的基础上研发出来的一种区别

收稿日期: 2022-01-05

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目 (82104012); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程重大协同创新项目资助 (2021-I2M-1-042); 和田地区技术与开发经费项目 (201910); 广东省自然科学基金项目 (2020A1515010156)

作者简介: 孙 晓 (1996—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药物质基础研究。Tel: 15022160973 E-mail: 1132181450@qq.com

*通信作者: 刘昌孝, 博士生导师, 中国工程院院士, 主要从事药理学与药动学研究。E-mail: liuchangxiao@vip.163.com

何 新, 教授, 博士生导师, 从事中药药动学与药物代谢的研究。Tel: (020)39352880 E-mail: hexintn@gdpu.edu.cn

于传统亲水凝胶的新型凝胶给药系统,系指一类对环境因素敏感、以溶液状态给药后,能在用药部位立即发生相转变,由液态转换成非化学交联的半固体凝胶的制剂^[3]。与中药联用形成原位凝胶给药系统,可以克服传统中药剂型所存在的弊端,已成为近年来中药制剂领域研究的热点。

本文查阅了近年来国内外相关文献,从阴道用中药原位凝胶的特点、类型、制备、评价方法等方面进行了总结,以期对阴道用中药原位凝胶剂的进一步研究与应用提供依据。

1 阴道用中药原位凝胶剂的特点

女性的阴道是女性内生殖器的一部分,位于骨盆下部的正中间位置,为长约9 cm的纤维肌性管状器官,具有巨大的黏膜表面积、丰富的血流量以及对药物的通透性良好的特点,是药物传递的有效途径^[4-5]。从前阴给药多用于治疗妇科疾病,包括阴中填塞和洗浴2种方法。如《金匱要略》中将矾石丸和蛇床子散做成栓剂纳入前阴,分别治疗湿热带下证及寒湿带下证;用狼牙汤方剂煎汤熏洗外阴,治疗湿热郁积所致的外阴糜烂生疮。还有研究表明,通过阴道途径给药可产生全身疗效,如激素替代治疗、子宫内膜异位症等,也有将肽类或疫苗进行阴道给药的研究。

阴道途径给药具有延长释放系统的滞留时间、避免肝脏首过代谢、对有些药物渗透性较高、药物不会被代谢而失活等优点^[6],因此该种给药方式正逐渐被研究者关注。原位凝胶以溶液状态给药,在用药部位可立即发生相转变,由液体变为半固体制剂,具有凝胶制剂高度亲水性的三维网状结构以及良好的组织相容性,同时独特的溶液-凝胶转变性质使其兼具制备简单、使用方便,与用药部位尤其是黏膜组织亲和力强、滞留时间长、释药缓慢持久等优点。阴道用原位凝胶剂结合了液体与半固体阴道用制剂的优点,同时弥补了二者易在治疗时间段脱落等缺点^[7],从而备受青睐,与中药联用形成原位凝胶给药系统,可以克服传统中药剂型所存在的弊端。并且原位凝胶可以作为缓释载体与脂质体、微囊、包合物等新剂型结合增加药物稳定性,达到缓控释的独特优势,工艺简单易行,适合于工业大生产。

2 原位凝胶剂的分类

原位凝胶制剂制备工艺简单,选择合适的溶剂将辅料与药物溶解在一起即可。研究表明,影响原

位凝胶成型的因素主要有基质浓度、离子强度以及凝胶体系的pH值等,根据其胶凝机制的不同,可将原位凝胶分为温度敏感型、离子敏感型^[8]、pH敏感型以及复合敏感型4种类型。

受阴道生理条件上的限制,未在相关文献中检索到阴道用离子敏感型原位凝胶,主要的离子敏感型原位凝胶高分子材料包括乙酰结冷胶(deacetylated gellan gum)和海藻酸盐(alginate)^[9],多应用于眼部^[10]及鼻腔^[11-12]。因此,目前中药阴道用原位凝胶种类有温度敏感型、pH敏感型以及复合敏感型3大类。近年来应用于阴道给药的各种中药原位凝胶见表1。

2.1 温度敏感型原位凝胶

温度敏感型原位凝胶(thermosensitive *in situ* gel)是一类对温度变化敏感的高分子聚合物凝胶,其特点是具有临界相转变温度(lower critical solution temperature, LCST),能够随环境温度的改变而发生相变,这种凝胶在室温下(20~25℃)呈液态,当接触体液时(35~37℃)立即发生相转变^[11]形成黏性半固体胶膜黏附在生物膜上,延长药物在体内的滞留时间,从而提高药物的生物利用度,提高药效。一般认为温敏型原位凝胶的胶凝机制(图1)是由于温度的改变,导致高分子聚合物的氢键作用随之改变,从而使其自身的物理状态发生改变。由于温度改变相对容易控制,且这种凝胶体内外均适用,因此是目前研究最为广泛和相对成熟的一类环境敏感型原位凝胶^[32]。

在现有的温敏型原位凝胶研究中,凝胶基质主要包括泊罗沙姆(Poloxamer)、甲基纤维素^[33]和壳聚糖(chitosan, CS)^[34]。其中非离子表面活性剂泊罗沙姆由于其良好的温敏性质及安全性且易获得,在温敏型原位凝胶领域应用最为广泛和深入^[35-36]。泊罗沙姆是由聚氧乙烯(polyethylene oxide, PEO)与聚氧丙烯(polypropylene oxide, PPO)组成的嵌段共聚物(PEO-PPO-PEO),其中泊洛沙姆407(Poloxamer 407, P407)、泊洛沙姆188(Poloxamer 188, P188)是使用较为广泛的凝胶基质。

多位学者以P407和P188为基质,根据不同的药物特点及用药需求,以胶凝温度、胶凝时间、胶凝稳定性、流变特性等为考察指标制备出多个中药温敏型原位凝胶,包括参黄温敏原位凝胶、妇黄宁温敏原位凝胶、姜黄素温敏原位凝胶,苦茶妇科原位凝胶等。其中,P407和P188用量比例

表 1 阴道用中药原位凝胶

Table 1 *In situ* gel of traditional Chinese medicine for vagina

凝胶名称	凝胶类型	凝胶基质	文献
参黄阴道用温敏原位凝胶	温度敏感型原位凝胶	泊洛沙姆	13
妇黄宁温敏凝胶	温度敏感型原位凝胶	泊洛沙姆	14
姜黄素温度敏感型原位凝胶	温度敏感型原位凝胶	泊洛沙姆	15
苦茶妇科原位凝胶	温度敏感型原位凝胶	泊洛沙姆	16
苦豆子总碱温敏凝胶	温度敏感型原位凝胶	泊洛沙姆	17
易黄汤阴道用温敏原位凝胶	温度敏感型原位凝胶	泊洛沙姆	18
妇科用载醋酸棉酚即型凝胶	温度敏感型原位凝胶	氨基化泊洛沙姆	19
茶树精油复方温敏型凝胶剂	温度敏感型原位凝胶	泊洛沙姆	20
盐酸小檗碱 pH 敏感阴道用原位凝胶	pH 敏感型原位凝胶	卡波姆	21
姜黄素微乳温敏原位凝胶剂	微乳复合温度敏感型原位凝胶	泊洛沙姆	22
蛇床子素微囊-温敏凝胶	微囊复合温度敏感型原位凝胶	泊洛沙姆	23
斑蝥素羟丙基-β-环糊精原位凝胶剂	环糊精包合物复合温度敏感型原位凝胶	泊洛沙姆	24
荆芥油-苦参素阴道用脂质体温敏凝胶	脂质体复合温度敏感型原位凝胶	泊洛沙姆、羟丙甲基纤维素	25
蛇床子素羟丙基-β-环糊精原位凝胶	环糊精包合物复合温度敏感型原位凝胶	壳聚糖	26
蛇床子微囊温敏凝胶	微囊复合温度敏感型原位凝胶	泊洛沙姆	27
鸦胆子油微囊-原位凝胶	微囊复合温度敏感型原位凝胶	泊洛沙姆	28
姜黄素固体分散体原位温敏凝胶	固体分散体复合温度敏感型原位凝胶	泊洛沙姆	29
龙血竭羟丙基-β-环糊精包合物温敏凝胶	环糊精包合物复合温度敏感型原位凝胶	泊洛沙姆	30

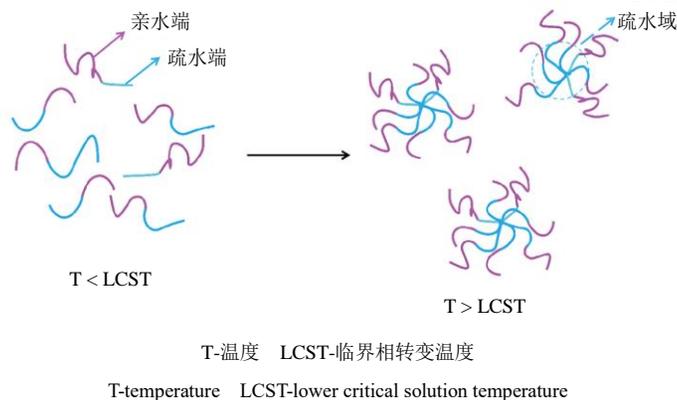


图 1 温度敏感型原位凝胶胶凝机制

Fig. 1 Mechanism of thermosensitive *in situ* gelling system

优选在 2.5 : 1~10 : 1^[13-16]。

2.2 pH 敏感型原位凝胶

pH 敏感型原位凝胶是一类对 pH 变化敏感的高分子聚合物凝胶，此类聚合物分子骨架中均含有大量的可解离基团，其胶凝行为^[37]认为是电荷间的排斥作用导致分子链伸展与相互缠结的结果（图 2）。人的体液具有一定的缓冲容量，能够通过改变高分子周围溶液环境 pH 值而诱发胶凝。

pH 敏感型原位凝胶常用的基质是卡波姆

(carbopol, CP)，又名聚羧乙烯，是一种水溶性的凝胶基质，根据其聚合度的不同，CP 可以分为多种规格，其中以 CP934、CP940、CP941 等最为常用。CP 分子中含有大量的羧基，在较低 pH 值时，羧基基本不解离，分子中同种电荷排斥作用很小，因此黏度较小，随着 pH 值的增大，羧基解离比例增大，分子间的斥力增加，导致溶解度减小，黏度增大^[38]。

正常人阴道 pH 范围在 3.5~4.8^[39]，理想的 pH 敏感型阴道用凝胶在非生理条件下（pH 3，25 °C）

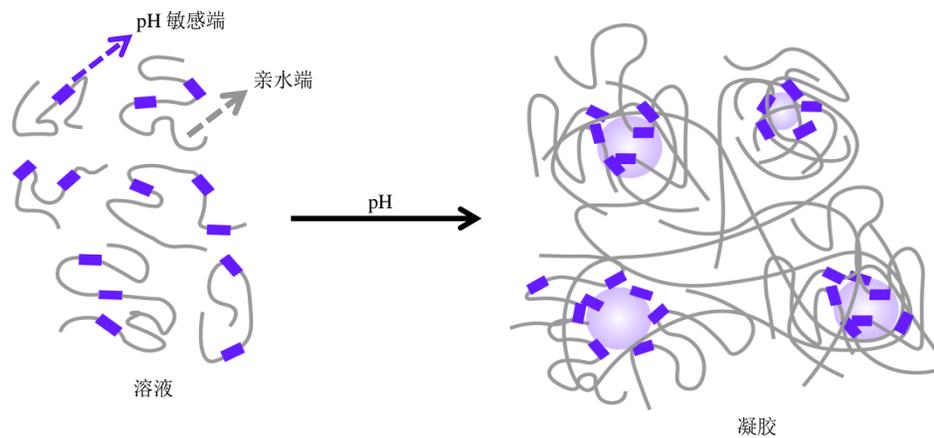


图 2 pH 敏感型原位凝胶凝胶凝机图

Fig. 2 Mechanism of pH-sensitive *in situ* gelling system

应具有黏度小、可以自由流动、满足阴道可注入性等优点，而在模拟生理条件下（pH 4，37 °C）可以发生相转变成半固体凝胶制剂。研究者以此为评价指标，经过优化确定 0.5% CP980 加上 0.3% 聚乙烯醇 203（polyvinyl alcohol 203，PVA203）为最佳处方，制备了盐酸小檗碱 pH 敏感阴道用原位凝胶，测得该制剂在非生理条件时黏度小于 1100 mPa·s，在模拟生理条件 pH 4.0 时，黏度大于 2500 mPa·s，符合阴道用凝胶剂的标准。

2.3 复合型原位凝胶

2 种及以上的制剂结合起来制备的原位凝胶称为复合型原位凝胶，主要有新型的微粒给药系统，如微乳、微囊、包合物、脂质体^[40]等，具有改善药物溶解性、提高药物稳定性、减少刺激性、缓控释作用等优点^[41]。

2.3.1 微乳-温敏凝胶 微乳是由油相、水相、乳化剂及助乳化剂在适当比例下自发形成的一种热力学稳定的油水混合系统，其作为药物载体主要具有以下优点：高稳定性，易于制备和保存；药物分散性好，利于吸收，可提高药物生物利用度；可延长水溶性药物的释放时间。姜黄素具有多种药理活性，但是其难溶于水，口服吸收差，生物利用度非常低，且体内易被代谢，李晓云等^[22]利用微乳增加姜黄素在水中的溶解度，又在姜黄素微乳的基础上加入温敏凝胶基质制成了温度敏感型原位凝胶，即在室温为液体，在机体皮肤或黏膜上由于体温作用形成凝胶剂，不仅提高了姜黄素的溶解度，也延长了药物的作用时间，进而促进了药物的体内吸收。

2.3.2 微囊-温敏凝胶 药物制成微囊（或微球），

可以实现以下作用：掩盖药物的不良气味；提高药物的稳定性；降低药物对消化道的刺激；液体药物固体化，方便其使用；避免复方制剂中药物的配伍变化；制成缓控释制剂和靶向制剂；包裹活细胞或生物活性物质。王锐等^[23]先将水溶性差的蛇床子素制成微囊，再使用冷制法制备温敏凝胶，以胶凝温度为指标，对 P407、P188 以及丙二醇的浓度进行单因素考察，采用正交试验优化蛇床子素微囊-温敏凝胶的制备工艺，得到蛇床子素微囊-温敏凝胶的最佳制备工艺参数为 P407-P188-丙二醇的比例 18 : 1 : 15，测得其胶凝温度为 36 °C，通过体外释放度考察发现蛇床子素微囊-温敏凝胶释放符合 Higuchi 方程，药物的释放行为是半透膜扩散，呈现良好的缓释作用。微囊与原位凝胶的结合提高了药物的顺应性，更好地发挥了原位凝胶的缓释作用。

2.3.3 包合物-温敏凝胶 羟丙基-β-环糊精可显著增加药物的溶解性能，特别是难溶性药物。陈斌^[24]将环糊精包合物与温敏性原位凝胶 2 种制剂结合到一起，制备的斑蝥素羟丙基-β-环糊精包合物温敏原位凝胶，成功地解决了斑蝥素水溶性差、口服生物利用度低等问题。关秀峰等^[26]采用饱和水溶液法选用羟丙基-β-环糊精对药物进行包合，选择可与环糊精接枝的壳聚糖制备温敏凝胶，并对蛇床子药材、蛇床子凝胶以及蛇床子包合物温敏凝胶的体外释放进行对比，结果证明，包合物温敏凝胶具有良好的缓释作用。

2.3.4 脂质体-温敏凝胶 脂质体系指将药物包封于类脂质双分子层内而形成的微型泡囊体，具有靶向、减毒、缓释、高稳定性等特点，张朵朵等^[25]采用复乳法制备苦参素脂质体，以泊洛沙姆 P407 和

P188 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;采用冷溶法制备荆芥油-苦参素阴道用脂质体温敏凝胶,得到脂质体-温敏凝胶基质最佳处方为 18% P407、5% P188 和 0.2%羟丙基甲基纤维素(hydroxypropyl methyl cellulose, HPMC)。

3 阴道用中药原位凝胶的评价方法

目前尚未有成熟的阴道用原位凝胶剂的质量评价体系,尤其是中药阴道用原位凝胶。原位凝胶的质量标准除了外观、pH、物理及化学稳定性,还包括胶凝温度、药物含量和体外释放度等,本文将从体外和在体两方面对阴道用原位凝胶的评价方法进行综述。

3.1 阴道用中药原位凝胶的体外质量评价

3.1.1 胶凝温度 胶凝温度是温敏型原位凝胶最重要的评价指标,常用的测定胶凝温度的方法有目测法及流变学测定法^[42]。

(1) 目测法:一种为搅拌子法^[43],具体操作是在西林瓶中装入待测溶液,插入温度计,加入磁性搅拌子,在水浴中进行电磁搅拌,使水浴持续缓慢升温,以磁力搅拌子完全停止转动的温度定义为胶凝温度;另一种为试管倒置法,取适量原位凝胶于 4 ℃的 10 mL 离心管中,将离心管置于恒温水浴锅中,调节水温,使其由 25 ℃缓慢升至 37 ℃,每升高 1 ℃观察原位凝胶的流动性,直至原位凝胶完全不再流动,即为胶凝温度。目测法简单易操作,但是局限性和误差性相对较大。

(2) 流变学测定方法:利用旋转流变仪对凝胶的流变特征进行研究,将样品置于正弦变化的剪切应力下研究黏弹性,计算弹性模量(G')和黏性模量(G''), G' 越大,凝胶弹性越强, G'' 越大,凝胶黏度越大。Rossi 等^[44]指出,当凝胶温度升高时, G' 也随之增大。胶凝温度也可被定义为当 G' 与 G'' 相等时的温度点^[45],方法相对于搅拌子法等更加客观、精确,可全面揭示温敏凝胶的相转变过程。王秀清等^[18]采用流变学方法利用 Physica MCR102 流变仪,同轴圆筒测试系统(coaxial cylinder 27, CC27)测定经阴道模拟液稀释前后易黄汤阴道用温敏凝胶的胶凝温度,结果显示,在模拟阴道液稀释前胶凝温度为 24.5 ℃,而经过模拟阴道液稀释后胶凝温度变为 37 ℃。

3.1.2 胶凝时间 胶凝时间是指凝胶溶液发生胶凝时所需的时间,原位凝胶成凝性决定给药剂量的准确性,胶凝时间越短,药物流失越慢,发生突释反应的可能性越小。测定胶凝时间的方法多样,多数文献中将原位凝胶溶液置于西林瓶或离心管中,

采取倾斜法至溶液不随容器移动时,记录该过程的时间即为胶凝时间。徐伟娜等^[46]研究温敏型原位凝胶的胶凝时间,试管中放入 5 mL 凝胶,进行 37 ℃恒温水浴,观察样品状态的变化,样品达到胶凝温度所需的时间约为 90 s。说明给药后,可以在较短时间发挥其温敏特性转变为半固体凝胶状态,凝胶不易溢出体外。

3.1.3 稳态黏度 黏度是温敏型原位凝胶的流变学特征,是非常重要的评价指标之一。黏度的稳定性影响药效,多采用旋转黏度计来测定原位凝胶的稳态黏度。Zhang 等^[47]研究了温度和剪切速率对原位凝胶黏度的影响,发现当环境温度低于相变温度(35 ℃)时,测得的黏度始终很小,并且不随剪切速率的变化而变化,因此,体系具有牛顿流体的性质。随着温度的升高,黏度增大。当温度升高到相变温度时,黏度急剧增加,随着剪切速率的增加,黏度急剧下降,呈现出假塑性流体特有的剪切变稀现象。

3.1.4 生物黏附性 只有原位凝胶具有适当的黏附力,药物才能在给药部位滞留一定时间,从而达到预期的释放效果,因此生物黏附力是评价原位凝胶质量的重要指标。Ci 等^[49]使用近红外荧光活体成像技术考察了包载 DiR 荧光探针的凝胶在小鼠体内外的滞留时间,结果表明其制得的经过氨基修饰后的凝胶有着良好的生物黏附性,可在阴道黏膜上滞留长达 8 h。

3.1.5 药物含量 药物含量是凝胶质量优劣的关键。目前对于阴道用原位凝胶的药物含量测定多采用 HPLC 法^[48]。黄德浩等^[20]采用 HPLC 法测定了凝胶中苦参碱的含量,药物含量稳定性良好,表明制备方法可靠,能控制药物含量,成功制备出苦参阴道用温敏原位凝胶。

3.1.6 体外释放 药物的体外释放是指药物从原位凝胶中释放到接收介质的过程,药物的释放速度和进程会影响药效。通常使用释放度来评价原位凝胶的体外释放。常用的评价释放度的模型有 2 种,一种是有膜释放模型^[49-50],以药物的溶出和扩散为主,常用的方法主要有 Franz 扩散池法以及透析袋法;另一种是无膜释放模型^[51-53],此种模型下药物和载体基质均进行溶出和释放,基质的种类、溶蚀速率等均对药物的释放有影响,其中,凝胶溶蚀是药物释放的主要影响因素。

通过对近年来阴道用中药原位凝胶的体外释放评价方法的总结(表 2),发现在有膜释放模型中,

表 2 阴道用中药原位凝胶体外释放评价

Table 2 Evaluation of *in situ* gel of traditional Chinese medicine for vagina release *in vitro*

凝胶名称	体外溶出模型	释放条件	释放结果	释放机制	动力学模型	文献
参黄阴道用温敏原位凝胶	无膜释放模型	条件: 恒温水浴振荡器震荡 30 min; 介质: pH4.2 的模拟阴道液; 介质体积: 5 mL; 温度: 37 °C	药物累积释放量随凝胶的累积溶蚀量增加而增加, 在 6 h 时, 药物可完全释放	凝胶溶蚀	零级动力学	13
妇黄宁温敏凝胶	无膜释放模型	条件: 恒温水浴振荡器震荡 (120 r·min ⁻¹); 介质: pH4.0 的磷酸盐-磷酸缓冲液/生理盐水; 介质体积: 5 mL; 温度: 37 °C	pH 4.0 缓冲溶液为释放介质时凝胶溶蚀和藤素释放更平稳	扩散、凝胶溶蚀	Higuchi	14
	有膜释放模型	条件: 溶出杯、转速 100 r·min ⁻¹ ; 介质: pH 4.0 的模拟阴道液; 介质体积: 5 mL; 温度: 37 °C	12 h 内凝胶剂的累积释放量为 93.52%			
苦豆子总碱温敏凝胶	有膜释放模型	条件: 浆法、转速 100 r·min ⁻¹ ; 介质: pH 7.4 的 PBS 缓冲液; 介质体积: 400 mL; 温度: 37 °C	2 h 内药物累积释放度为 48.29%, 24 h 内药物累积释放度为 96.33%			17
易黄汤阴道用温敏原位凝胶	有膜释放模型	条件: 恒温水浴振荡器震荡 (100 r·min ⁻¹); 介质: pH 4.2 模拟阴道液; 介质体积: 20 mL; 温度: 37 °C	药物呈现先快速后趋于平稳的释放趋势, 6 h 累积释放 74.30%		Higuchi	18
妇科用载醋酸棉酚即型凝胶	无膜释放模型	条件: 50 r·min ⁻¹ 恒速震荡; 介质: pH 4.3 模拟阴道液; 介质体积: 5 mL; 温度: 37 °C	药物释放率在 5.5 h 达到 80% 左右, 凝胶对药物具有良好的缓释作用	凝胶溶蚀	零级动力学	19
茶树精油复方温敏型凝胶剂	无膜释放模型	条件: 恒温水浴振荡器震荡 30 min; 介质: pH4.2 的模拟阴道液; 介质体积: 5 mL; 温度: 37 °C	药物释放率在 5.5 h 达到 99.85%	凝胶溶蚀	零级动力学	20
姜黄素微乳温敏原位凝胶	有膜释放模型	条件: 恒温水浴振荡器震荡 (100 r·min ⁻¹); 介质: 30% 的无水乙醇 40 mL; 介质体积: 40 mL; 温度: 37 °C	24 h 时凝胶制剂的累积释放率为 93.76%, 具有明显缓释效果			22
蛇床子素微囊-温敏凝胶	有膜释放模型		50 h 内药物释放率可达 90%, 具有良好的缓释作用	半透膜扩散	Higuchi	23
荆芥油-苦参素阴道用脂质体温敏凝胶	有膜释放模型	介质: pH 4.0 的柠檬酸缓冲液/蒸馏水/生理盐水; 介质体积: 200 mL; 温度: 37 °C	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) %, 具有明显的缓释作用			25
蛇床子素羟丙基 β-环糊精原位凝胶	有膜释放模型	条件: 溶出杯、转速 300 r·min ⁻¹ ; 介质: 0.1 mol·L ⁻¹ HCl 溶液; 介质体积: 250 mL; 温度: 37 °C	6 h 内释放可达到 90%, 凝胶对药物有一定的缓释作用	凝胶溶蚀		26
蛇床子微囊温敏凝胶	有膜释放模型	条件: 溶出杯、转速 300 r·min ⁻¹ ; 介质: 0.1 mol·L ⁻¹ HCl 溶液; 介质体积: 250 mL; 温度: 37 °C	药物释放可长达 48 h, 凝胶对药物有一定的缓释作用	半透膜扩散	Higuchi	27
鸦胆子油微囊-原位凝胶	无膜释放模型	条件: 恒温水浴振荡器震荡 30 min; 介质: 经超声脱气的蒸馏水; 介质体积: 10 mL; 温度: 37 °C	药物持续释放可达 96 h		Higuchi	28

药物的释放机制多为半透膜扩散，且大多服从 Higuchi 方程，而无膜释放模型中，药物的释放大多服从零级动力学。不论是用哪种模型进行外释放的评价，阴道用中药原位凝胶剂对药物有缓控释的效果，有助于药物在人体内的长期滞留及缓慢释放。

3.2 阴道用中药原位凝胶的在体评价

目前阴道用中药原位凝胶剂在体的评价方法主要为在体局部的安全性评价以及在体药效学和药动学评价。

3.2.1 安全性评价 原位凝胶在体的安全性评价一般为对动物给药部位黏膜的刺激性及毒性评价^[54]。不同给药部位的刺激性及毒性的评价方式不同，对于阴道用中药原位凝胶的安全性评价，常用的动物主要有家兔和小鼠，观察指标则是动物在给药后的全身毒性反应以及阴道及子宫等部位的局部病理性变化。在考察参黄阴道用温敏型原位凝胶的阴道刺激性时，李燕等^[13]以家兔为实验动物，观察其全身的变化，以其子宫、阴道、卵巢是否有充血性水肿等变化为指标，结果在家兔给药期间及处死后均未观察到异常情况。在醋酸棉酚原位凝胶的局部刺激性评价中，以小鼠为实验动物，给药后无明显的局部毒性反应，阴道刺激性实验发现阴道细胞形态无异常，无明显阴道刺激性。说明该凝胶是安全的，符合黏膜用药制剂的规定^[55]。

3.2.2 药效学和药动学评价 在体药效学和药动学评价通常是利用整体动物模型结合相应检测指标考察制剂的治疗作用。通常以小鼠和大鼠为实验动物。例如，以霉菌性阴道炎小鼠模型为实验对象，收集阴道冲洗液观察白色念珠菌和乳酸杆菌生长情况；采用苏木-伊红染色病理切片观察阴道黏膜水肿及炎性增生情况；采用免疫组化法检测炎症因子的表达，全面评价姜黄素温敏型原位凝胶对霉菌性阴道炎的治疗作用^[15]。罗静^[30]通过记录阴道外观、阴道病理形态学、子宫组织切片图和子宫解剖图的变化，综合考察龙血竭羟丙基- β -环糊精包合物温敏凝胶对宫颈柱状上皮异位大鼠模型的影响，结果表明中剂量 $[0.2 \text{ mL}/(\text{只}^{-1}\cdot\text{d}^{-1})]$ 时治疗效果最佳。

4 展望

中药原位凝胶剂是目前发展很快的阴道给药剂型，患者顺应性好，且易于涂布，无异物感，能紧密黏附在给药部位，延长滞留时间，可以达到充分发挥药效的目的。但是阴道用中药原位凝胶在实际应用方面仍存在问题，如原位凝胶剂

的“突释”^[56]、高分子材料对皮肤的刺激性和安全性；以及目前多以中药活性单体成分为研究对象，而中药复方的研究较少；大部分研究仅对凝胶剂的处方及质量控制进行研究，缺少相关的药理、药动力学及临床应用等研究；原位凝胶剂的制备方法及其质量控制缺乏严格、统一的标准；中药原位凝胶剂目前研究较多的还是以泊洛沙姆为基质的温敏原位凝胶，不能满足日益多样化的临床需求；中药成分复杂，加入凝胶基质后，两者是否会发生相互作用而影响制剂质量等问题，还需要广大科研工作者进行更加深入的研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 陈雅慧, 张芳, 李盼盼, 等. 常用妇科中药制剂临床应用进展 [J]. 中成药, 2017, 39(9): 1904-1908.
- [2] 何耀强, 巨亚莉. 妇科外用药的剂型特点与合理应用 [J]. 中国计划生育学杂志, 2008, 16(12): 761-762.
- [3] 杨博渊, 陈斌, 徐朋, 等. 原位凝胶技术的发展和相关产品研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2020, 29(17): 1964-1971.
- [4] das Neves J, Bahia M F. Gels as vaginal drug delivery systems [J]. *Int J Pharm*, 2006, 318(1/2): 1-14.
- [5] Acartürk F. Mucoadhesive vaginal drug delivery systems [J]. *Recent Pat Drug Deliv Formul*, 2009, 3(3): 193-205.
- [6] 张蜀艳. 妇科用凝胶剂的探讨 [J]. 内蒙古中医药, 2010, 29(11): 51.
- [7] Hussain A, Ahsan F. The vagina as a route for systemic drug delivery [J]. *J Control Release*, 2005, 103(2): 301-313.
- [8] 代龙. 离子敏感型即型凝胶的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(5): 515-518.
- [9] Chenite A, Chaput C, Wang D, et al. Novel injectable neutral solutions of chitosan form biodegradable gels *in situ* [J]. *Biomaterials*, 2000, 21(21): 2155-2161.
- [10] 王志钢. 眼用凝胶剂研究进展 [J]. 中国执业药师, 2012, 9(10): 33-36.
- [11] 张翼, 李鹏跃, 徐冰, 等. 原位凝胶的研究及应用进展 [J]. 聊城大学学报: 自然科学版, 2020, 33(5): 88-96.
- [12] 罗洁琦, 沙先谊, 方晓玲. 三七总皂苷离子敏感型鼻用原位凝胶的制备 [J]. 中草药, 2011, 42(7): 1299-1304.
- [13] 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.
- [14] 孙媛, 刘波, 赵媛. 妇黄宁温敏凝胶的制备及体外释放研究 [J]. 时珍国医国药, 2016, 27(2): 363-366.

- [15] 陈晓, 谌文元, 麻培培, 等. 姜黄素温度敏感型原位凝胶治疗霉菌性阴道炎的研究 [J]. 国际药学研究杂志, 2017, 44(10): 947-952.
- [16] 黄德浩, 王涛, 邓红, 等. 苦茶妇科凝胶的工艺研究及流变学参数考察 [J]. 中草药, 2019, 50(1): 76-82.
- [17] 魏玉辉, 张建萍, 段好刚, 等. 苦豆子总碱温敏凝胶的制备及体外评价 [J]. 中成药, 2015, 37(10): 2318-2320.
- [18] 王秀清, 刘宇灵, 林龙飞, 等. 易黄汤阴道用温敏原位凝胶及其普通凝胶的流变学和体外释放研究 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(3): 539-547.
- [19] Ci L Q, Huang Z G, 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.
- [20] 黄德浩. 茶树精油的质量研究及其复方温敏型凝胶剂的开发 [D]. 广州: 广东药科大学, 2019.
- [21] 胡容峰. 妇科用pH敏感型阴道用原位凝胶的制备与应用: 中国, CN201210122384.5 [P]. 2013-10-30.
- [22] 李晓云, 窦金凤, 王爽, 等. 姜黄素微乳温敏原位凝胶剂的制备及其理化性质研究 [J]. 药物生物技术, 2013, 20(3): 225-228.
- [23] 王锐, 殷悦, 曲炳楠, 等. 蛇床子素微囊-温敏凝胶的制备与质量分析研究 [J]. 中国药学杂志, 2017, 52(12): 1044-1048.
- [24] 陈斌. 斑蝥素羟丙基 β -环糊精原位凝胶剂的制备 [J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(10): 2215-2217.
- [25] 张朵朵, 吴艳丽, 危红华, 等. 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 [J]. 中草药, 2014, 45(7): 929-934.
- [26] 关秀锋, 王锐, 杨婧. 蛇床子环糊精包合物接枝温敏凝胶的制备与体外释放 [J]. 化学工程师, 2019, 33(12): 63-67.
- [27] 姜霁泓. 蛇床子微囊温敏凝胶的研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2014.
- [28] 陈钢, 张晓, 卢刚, 等. 鸦胆子油微囊-原位凝胶的制备及体外释药机制的研究 [J]. 中草药, 2012, 43(7): 1306-1309.
- [29] Zhang M M, Zhuang B, du G J, *et al.* Curcumin solid dispersion-loaded *in situ* hydrogels for local treatment of injured vaginal bacterial infection and improvement of vaginal wound healing [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2019, 71(7): 1044-1054.
- [30] 罗静. 龙血竭羟丙基- β -环糊精包合物温敏凝胶的制备与评价 [D]. 昆明: 云南中医药大学, 2019.
- [31] Huffman A S, Afrassiabi A, Dong L C. Thermally reversible hydrogels: II. Delivery and selective removal of substances from aqueous solutions [J]. *J Control Release*, 1986, 4(3): 213-222.
- [32] 庞国勋. 中药原位凝胶制剂工艺及药理研究概况 [J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(11): 1247-1252.
- [33] Karavasili C, Fatouros D G. Smart materials: *In situ* gel-forming systems for nasal delivery [J]. *Drug Discov Today*, 2016, 21(1): 157-166.
- [34] Ur-Rehman T, Tavelin S, Gröbner G. Chitosan *in situ* gelation for improved drug loading and retention in poloxamer 407 gels [J]. *Int J Pharm*, 2011, 409(1/2): 19-29.
- [35] Jeong B, Kim S W, Bae Y H. Thermosensitive sol-gel reversible hydrogels [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2002, 54(1): 37-51.
- [36] Hatefi A, Amsden B. Biodegradable injectable *in situ* forming drug delivery systems [J]. *J Control Release*, 2002, 80(1/2/3): 9-28.
- [37] Agrawal M, Saraf S, Saraf S, *et al.* Stimuli-responsive *in situ* gelling system for nose-to-brain drug delivery [J]. *J Control Release*, 2020, 327: 235-265.
- [38] Agrawal A K, Das M, Jain S. *In situ* gel systems as 'smart' carriers for sustained ocular drug delivery [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2012, 9(4): 383-402.
- [39] Chen J P, Zhou R, Li L, *et al.* Mechanical, rheological and release behaviors of a poloxamer 407/poloxamer 188/carbopol 940 thermosensitive composite hydrogel [J]. *Molecules*, 2013, 18(10): 12415-12425.
- [40] Ammar H O, Salama H A, Ghorab M, *et al.* Development of dorzolamide hydrochloride *in situ* gel nanoemulsion for ocular delivery [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2010, 36(11): 1330-1339.
- [41] 仇海镇, 李娟. 原位凝胶的研究进展及其在药剂学中的应用 [J]. 医学信息, 2010, 23(5): 1524-1526.
- [42] 袁萍, 陈鹰, 刘丽娜. 辛苯聚醇阴道用温敏凝胶的流变学特性及缓释滞留性研究 [J]. 中国药师, 2017, 20(6): 982-985.
- [43] 田芳, 王玉柱, 杨凯, 等. 尼非韦罗阴道温敏原位凝胶的流变学研究 [J]. 中国新药杂志, 2013, 22(3): 345-350.
- [44] Rossi S, Ferrari F, Bonferoni M C, *et al.* Comparison of poloxamer- and chitosan-based thermally sensitive gels for the treatment of vaginal mucositis [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2014, 40(3): 352-360.
- [45] Karavana S Y, Rençbe S, Şenyiğit Z A, *et al.* A new *in situ* gel formulation of itraconazole for vaginal administration [J]. *Pharmacol & Pharm*, 2012, 3(4): 417-426.
- [46] 徐伟娜, 杨清华, 王勤, 等. 温敏型阴道酸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.
- [47] Zhang S J, Zhang Y T, Wang Z, *et al.* Temperature-sensitive gel-loaded composite nanomedicines for the treatment of cervical cancer by vaginal delivery [J]. *Int J Pharm*, 2020, 586: 119616.
- [48] 欧阳伸雨. 复方阴道炎纳米乳在位凝胶的制备及其药效学研究 [D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2018.
- [49] Rençber S, Karavana S Y, Şenyiğit Z A, *et al.* Mucoadhesive *in situ* gel formulation for vaginal delivery of clotrimazole: Formulation, preparation, and *in vitro/in vivo* evaluation [J]. *Pharm Dev Technol*, 2017, 22(4): 551-561.
- [50] 王锐, 邱金双, 谢国梁, 等. 壳聚糖-海藻酸钠缓释微囊的制备与释放性研究 [J]. *中医药导报*, 2015, 21(8): 29-31.
- [51] Patois E, Osorio-da Cruz S, Tille J C, *et al.* Novel thermosensitive chitosan hydrogels: *in vivo* evaluation [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2009, 91(2): 324-330.
- [52] 闫荟羽, 曲晓宇, 马洁, 等. 吡嘧司特钾眼用原位温度敏感凝胶的制备及其体外释放度的研究 [J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(22): 2304-2308.
- [53] 肖金宝, 李洪斌, 刘福强, 等. 银杏叶提取物温度敏感型鼻用原位凝胶体外释放研究 [J]. *中成药*, 2013, 35(1): 46-49.
- [54] 徐玉红, 王蔓琳, 李东, 等. 甲硝唑阴道用原位凝胶的急性毒性及阴道刺激性研究 [J]. *中国药业*, 2009, 18(13): 6-7.
- [55] 次丽倩. 妇科用载醋酸棉酚即型凝胶给药系统研究 [D]. 上海: 上海理工大学, 2018.
- [56] 敖惠, 柏佳倩, 张玉婷, 等. 原位凝胶在中药靶向制剂中的研究进展 [J]. *中国药师*, 2017, 20(7): 1283-1286.

[责任编辑 潘明佳]