新型阴道用半固体制剂的质量表征与体外特性评价概述

李祥梅[1,2]，叶　勇[1*]，罗华菲[2*]

（1. 广西医科大学药学院，广西南宁 530021；2. 中国医药工业研究总院医药先进制造国家工程研究中心，上海 201203）

摘要：阴道因具有血流丰富、给药面积大和无肝脏首过效应等优势，有利于药物发挥疗效。在阴道药物递送系统中，半固体制剂具有一定的流动性，在阴道中的铺展面积比固体制剂大，增加了阴道黏膜对药物的吸收效率。阴道用温敏凝胶可响应温度的变化，从液体转为半固体，因而兼具易于铺展和抵抗阴道液冲刷的效果。该研究通过检索文献，综述了阴道用半固体制剂的质量表征和体外评价方法，以期为半固体制剂的进一步开发提供参考。

关键词：阴道药物递送系统；半固体制剂；温敏凝胶；质量表征；体外评价

中图分类号：R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)05-0646-08

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.05.002

An Overview of Quality Characterization and *in vitro* Characteristics Evaluation of New Semi-solid Vaginal Preparations

LI Xiangmei[1,2], YE Yong[1*], LUO Huafei[2*]

(*1. School of Pharmacy, Guangxi Medical University, Nanning 530021;*

2. National Advanced Medical Engineering Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203)

ABSTRACT: Vagina has the advantages of rich blood supply, large surface area and avoidance of liver first-pass effect, which is beneficial for the drug to exert its pharmacological effect. Among vaginal drug delivery systems, semi-solid formulations have a certain fluidity and a larger spreading area in the vagina compared with solid formulations, which increases the absorption of drugs by the vaginal mucosa. The temperature-responsive gel for vaginal use can respond to the change of temperature and transform to a semi-solid from a liquid, so it is easy to spread and resist the clearance effect of vaginal fluid. This paper reviews the quality characterization and *in vitro* evaluation methods of semi-solid preparations for vaginal use through literature search, hoping to provide some references for the further development of semi-solid preparations.

Key Words: vaginal drug delivery system; semi-solid preparation; temperature-responsive gel; quality characterization; *in vitro* evaluation

阴道具有血流丰富、吸收面积大和无肝脏首过效应等优点，可通过阴道递送发挥局部、靶向或全身治疗作用。相对于固体制剂，阴道给药采用半固体制剂可获得接触面积大、给药无异物感和易于涂布等优势，更受欢迎。半固体制剂温敏凝胶可响应温度的变化，从液体转为半固体，因而该剂型利于铺展且能抵抗阴道液的冲刷，受到众多研究者的关注。《中华人民共和国药典》（ChP）目前还没有收载对阴道半固体制剂的质量评价方法，且目前对阴道用温敏凝胶的质量评价表征方法尚未健全。本研究通过检索各国药典及国内外文献，总结了阴道用半固体制剂的质量评价内容，尤其是新型半固体制剂温敏凝胶的表征内容及手段，期望对其进一步开

收稿日期：2022-10-17

作者简介：李祥梅(1998—)，女，硕士研究生，专业方向：新型药物制剂。

通信作者：叶　勇(1979—)，男，教授，博士，硕士生导师，从事民族药的药效物质基础及新制剂研发。

E-mail：yong-ye@163.com

罗华菲(1977—)，女，博士，研究员，博士生导师，从事经皮药物递送与新型黏附技术的研究。

E-mail：luohuafei01@sinopharm.com

发利用提供帮助。

1 阴道药物递送概况

阴道由阴道上皮、固有层、平滑肌层和外膜构成，结构如图 1 所示。阴道药物递送系统（vaginal drug delivery systems）中的药物通过阴道黏膜被吸收而发挥局部或全身作用[1]，可用于局部抗菌、消炎、杀精、子宫靶向给药、全身治疗等方面[2]。阴道给药系统的剂型包括片剂、栓剂、胶囊剂、膜剂、凝胶剂、洗剂、阴道环和阴道黏膜黏附制剂等。

1.1 阴道递药优势

阴道由于特殊的解剖位置和生理特点，为药物递送提供了如下独特优势[3—7]：①阴道黏膜具有丰富的血流供应和较大的阴道壁褶皱表面积，可发挥局部或全身治疗的作用；②阴道无明确的神经末梢，给药时疼痛刺激小，可克服其他非胃肠道途径给药引起的疼痛及组织损伤，避免感染；③可避免肝脏的首过代谢；④对多肽和蛋白质的渗透性高，可减少激素替代治疗、避孕时使用口服类固醇的肝毒性；⑤是一种非侵入性的给药途径，患者可自行给药和移除，提高依从性；⑥阴道中的酶活性低，可避免药物降解；⑦阴道黏膜几乎无角质化，比皮肤给药更易使药物被机体吸收，起效快。

1.2 阴道药物递送系统存在的问题及发展趋势

阴道膜剂根据成膜材料可达到不同的释药速度，但载药量低，使用时会黏附于手指[8]。阴道栓进入阴道后，需要花费 10～15 min 进行熔融和（或）发泡，方可达到最大覆盖面积；并且栓剂在腔道内的流动性差，易使栓剂所处位置的药物浓度高，造成黏膜损伤[9]。此外，栓剂频繁地、不受控制地泄露药物，会导致药物在靶组织中保留时间不足[10]。阴道泡腾片进入阴道后可快速崩解，克服阴道片剂给药面积小的不足，但大多会产生刺激症状、引起不适。泡腾阴道栓结合了泡腾剂和栓剂的优点，吸水后会快速溶化并发泡[11]，但仅适于速释产品（5～15 min 起效），有效时间短（大多不超过 30 min），且易泄露。

阴道用半固体制剂，如凝胶、乳膏和软膏等，具有易于应用、接受度高和成本低的优点[2]，但也存在泄露、应用后不适、脏乱等问题[12]。液体制剂流动性较好，能更均匀地分布于整个阴道[13]，但同样存在泄露问题。

与固体制剂相比，半固体制剂更易分布于阴道黏膜的褶皱中，增加吸收面积，且半固体制剂更为柔软，不会损害黏膜。阴道用温敏凝胶在室温条件下呈黏度较低的液体状态，有利于注入阴道时在阴道褶皱表面更快铺展，解决给药不均的问题；随后响应温度变化发生胶凝，形成非化学交联的半固体凝胶状，黏度急剧增大，并且形成的凝胶强度较大，可抵抗阴道液的冲刷，延长滞留时间[14—17]。

2 各国药典收载的阴道用制剂质量评价项目

不同的剂型及给药途径所要求的质量标准是不完全相同的。通过检索《欧洲药典》(EP) 第 9 版、《美国药典》（USP）2021 版、《日本药典》（JP）16 版及 ChP 2020 年版发现，阴道用半固体制剂的质量评价

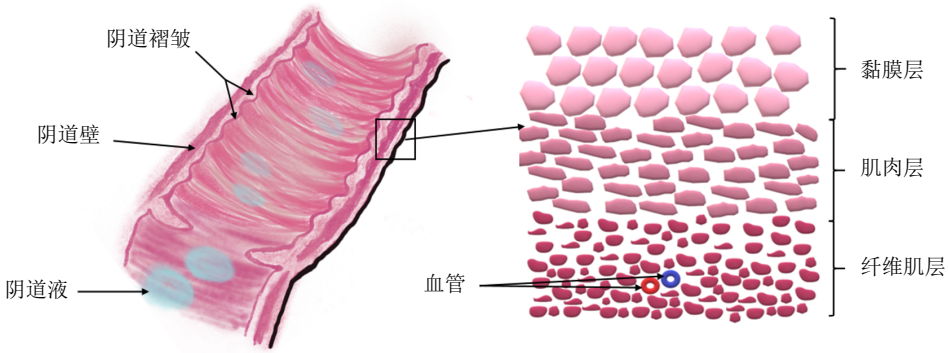


图 1 阴道结构示意图

Fig.1 Schematic Diagram of Vaginal Structure

项目可分为产品质量属性和产品性能两方面。前者包括定义、含量测定、有关物质、含量均匀性、微生物检查、pH 值、包装与贮存、水分等，后者包括溶出度和药物释放度。

2.1 阴道半固体制剂产品质量属性的通用测试

质量属性的通用测试包括定义、药物强度和杂质检测。首先需要对制剂产品进行定义（定性描述）并规定原料药的含量范围，包括成品剂型和包装的最终可接受外观。定义包括任何相关的附加信息，如是否存在其他成分、辅料或佐剂、毒性和稳定性的警告声明。

其次是测定药物强度（含量），药典记载的含量测定方法具有特异性和稳定性。测定结果通常以标签上显示的标示量报告，接受标准通常为 90.0%～110.0 %，较少使用 95.0%～ 105.0 %，除非有特定的理由；若是抗菌药品，则接受标准的范围还会更宽，如此设定是为了容纳制备过程中的可变性。此外，各国药典对阴道用半固体制剂的含量范围及检测方法存在差别，但都给出了详细的试验方法以及参考标准。如 USP 2021 中收载的硝酸丁康唑阴道用乳膏详细描述了含量测定采用的色谱方法和各溶液的配制方法。

最后是检测杂质，具体药品各有检测方法。工艺杂质的来源包括原料药、合成副产物以及可能存在于原料药和所用辅料中的其他无机和有机杂质。此外，药品中的杂质还可能来自原料药或辅料的降解，原料药与辅料之间的相互作用，或原料药与包装成分之间的相互作用。

2.2 阴道用半固体制剂产品质量属性的特殊测试

特殊测试包括剂量单位均匀性、含水量、微生物限度、抗菌防腐剂、抗氧化成分、pH 值、晶体的形成、颗粒的大小和最低装量等，它们通常依赖于制剂品种，这些项目（表 1）不包含在 USP 2021 的药品专论中。

对于加入了抗菌防腐剂、抗氧化剂的制剂，应建立其含量的测定方法，确保抗菌防腐剂、抗氧化剂在保质期及使用期间具备维持药品抗微生物、防腐或抗氧化的能力，除非可以通过其他的方法测定（如杂质测试）。当制剂中含有悬浮固体药物时，应检查颗粒大小，并在制剂开发阶段就应确定和控制颗粒大小。此外，局部用制剂应检查在加工和贮存过程中可能发生的原料药颗粒改变（即药物的多态形式、颗粒外观、大小、性状、形态、团聚或聚集）。最低装量、表观黏度、剂量均匀性、视觉均匀性都是局部应用半固体药品（包括阴道用半固体制剂）的特殊测试项目；对于阴道给药的乳膏和凝胶，还

表 1　USP 2021 收载的关于局用和经皮药品质量属性 <3> 的特殊测试项目

Tab.1　Specific Test Items for Quality Attributes <3> for Topical and Transdermal Drug Products Included in USP 2021

测试项目	适用条件
剂量单位均匀性[1)]	经皮药品 (transdermal drug products，TDS) 和用于全身给药的局部剂型，或需要严格控制剂量以限制局部刺激性，或不希望全身暴露的情况
含水量	依赖于制剂要求
微生物限度	非无菌药品，具有抗菌性能的制剂产品可不进行
抗菌防腐剂	含抗菌防腐剂的制剂产品
抗氧化剂	含抗氧化剂的制剂产品
无菌	用于开放性伤口或烧伤区域的制剂产品
pH 值	pH 3.0～6.0，依赖于制剂品种要求
颗粒大小	当制剂中含有悬浮固体药物时应进行检查
晶体的形成	当原料药溶解在制剂中时，应进行显微镜检查，以寻找原料药晶体形成的证据
最低装量[2)]	单一和多单元容器必须满足要求，除非已进行了含量均匀度测试
表观黏度[2)]	需要评估流变特性的半固体制剂
剂量均匀性[2)]	适用于多单位容器，如罐子、管子；局部应用的半固体制剂在生产过程、保质期内可能出现物理分离
视觉均匀性[2)]	管状包装产品，检查是否有明显的相分离或物理外观和纹理变化，对于少于 5 g、多于 5 g 及更多的管状制剂有不同的检测手法

注：[1)] 剂量单位均匀性检测不适用于单位容器中的溶液、悬浮液、乳剂、软膏或凝胶；[2)] 属于局部应用半固体药品的特殊测试，其中的剂量均匀性检测不适用于多单位容器中的液体外用药品，如乳剂、乳液、两相凝胶或外用悬浮液（标示使用前须混匀的产品）。

应增加最低装量检测项目（USP<755>）；对于阴道给药的泡沫剂，则还应进行物理外观（泡沫和塌陷泡沫的外观）、相对泡沫密度和泡沫膨胀体积项目的检查。对于阴道给药的植入剂，目前没有特定的测试（附加的特定专著要求可能适用）。

3 新型阴道用半固体制剂的质量特性表征与体外特性评价

新型阴道用半固体制剂温敏凝胶具有独特的优势，但目前对其质量评价项目，除质量属性（如有关物质、含量测定及微生物限度）外，还因制剂特点产生了温敏性黏附性、渗透压、流变性等关键质量属性（表 2），但尚未建立健全的评价标准[16,18]。

3.1 温敏性考察项目

3.1.1 胶凝温度（gel formation temperature，GFT）

温敏水凝胶根据其温敏特性分为正向水凝胶和负向水凝胶，其 GFT 依据相转变的不同分为上临界溶解温度（upper critical solution temperature，UCST）和低临界溶解温度（lower critical solution temperature，LCST）[19]。具有 LCST 的负向温敏水凝胶随着温度升高发生溶胶 - 凝胶转变，温度高于 LCST 时，体系由溶液或黏性液体向凝胶转变，当温度低于 LCST 时，又变为溶液或黏性液体[20]。具有 UCST 的正向温敏水凝胶则呈现出相反的性质。通常，负向温敏水凝胶被用于阴道递药的研究。

测定 GFT 的方法主要有目测法、流变学法、差示扫描量热（DSC）法和浊度法。

（1）目测法主要有倒置法和搅拌子法。①倒置法是将适量凝胶置西林瓶中进行水浴加热，水浴液面需高出瓶内液面 2 cm，以保证溶液受热均匀。控制升温速度为 0.5 ～ 1 ℃ /min。每隔 20 s 倾斜 1 次西林瓶，溶液不流动时的温度即为 GFT[14,21]。②搅拌子法是在装有凝胶的西林瓶中放入磁性搅拌子，以恒定速率升温，搅拌子不转动时的温度为 GFT[22]。相较而言，倒置法测定 GFT 的精度一般，因为凝胶溶液倒置不流动时的温度为完全胶凝温度，无法精确得到开始胶凝的温度，因此无法对凝胶的相变行为及凝胶强度进行表征。搅拌子法的升温速率、热传导和搅拌条件都会对结果产生影响[14]。

（2）流变学法是使用旋转流变仪对凝胶进行动态扫描，测定凝胶从低温到较高温度时的流变学参数变化（如储能模量 *G*' 和损耗模量 *G*''）。*G*' 和 *G*'' 均会随温度的升高呈 S 形上升趋势，在温度低于 GFT 时，凝胶溶液的 *G*'' 较大，此时为可自由流动的流体状态；当温度升至 GFT 时，*G*' 逐渐等于 *G*''，2 条曲线交会；温度继续上升，*G*'' 的增长速度小于 *G*'，此时 *G*' 较大，凝胶的流动性减弱；当 *G*' 与 *G*'' 趋向平缓，表明已完成胶凝，呈现出以弹性特征为主的固体形态，曲线中出现的拐点即为 GFT[17]。动态流变学法可揭示凝胶的相变行为，通过快速增大的模量变化、相位角和复数黏度的变化来表征凝胶形态的变化，是直接且准确的措施之一[14]。

（3）DSC 通过测定凝胶相转变时的热效应，分析得到加热过程中的吸热峰，再计算得到 GFT 及焓变[14]。

（4）通过紫外法测定凝胶溶液在不同温度下的吸光度或浊度变化，观察其凝胶动力学变化，也可

表 2 新型阴道用半固体制剂的质量特性评价内容

Tab.2 Quality Characteristics Evaluation Items of New Semi-solid Vaginal Preparations

质量特性	特性指标	评价或测定方法
温敏性	胶凝温度	目测法、流变学法、差示扫描量热法和浊度法
	胶凝时间	物理倾斜法
流变性	黏弹性、触变性和屈服值	黏度计法、流变仪法
生物黏附性	制剂与离体生物膜或黏蛋白盘的剥离力	质构仪法
	制剂在液体冲洗条件下的黏附时间	循环或单向灌流冲洗法、小鼠活体成像法
渗透压	渗透压值	冰点渗透压计测定法
pH 值及缓冲能力	pH 值	pH 计测定
	pH 缓冲能力	滴定法
体外药物渗透	渗透行为、渗透率及皮内滞留量	Franz 扩散池法
体外药物释放	药物释放曲线	有膜释放法（Franz扩散池、流通池、浸没池法和透析袋法）和无膜释放法

用以判断其 GFT[23]。

3.1.2 胶凝时间（gelation time，GT）

胶凝时间即制剂从液态转变为半固体凝胶所需要的时间。通常采用倾斜法测定。将凝胶装于西林瓶或离心管中，置水浴锅中加热并开始计时，倾斜时溶液停止流动的时间即 GT。此外，对于阴道用温敏凝胶的 GFT 和 GT，还需要模拟阴道环境来考察阴道液的存在是否会对其产生影响。

3.2 流变性考察项目

阴道用半固体制剂的黏弹性、触变性和屈服值等流变学特征对于其在阴道部位的应用、铺展和保留有较大影响。当剪切增大时，假塑性使制剂的黏度大幅下降，允许制剂以相同的流速通过具有较低能量输入的涂药器[12]。

3.2.1 黏弹性

制剂的黏弹性在阴道给药过程中起着重要作用。黏度会影响制剂在阴道内的易涂性和保留性[17]。低黏性产品易在阴道内扩散，但无法抵抗体内应力和阴道液的稀释，在阴道内的滞留时间较短，易产生泄露。而高黏弹性产品对体内应力和阴道液的稀释作用有更强的抵抗力，停留时间更长，但在阴道内的应用会受到影响[12]。

流变仪的振荡模式可用来评估制剂的黏弹性。损耗角（tanδ）可表征流体属性，δ 在 0 ～ 10° 为强弹性体；10° ～ 20° 为弹性体；20° ～ 40° 为黏弹体；δ>40° 为黏性体[14]。此外，需要考察凝胶经阴道液冲刷后的黏度变化。MACHADO 等[24]将凝胶按每日剂量置猪离体阴道表面，放在托盘上，将 0.75 mL 模拟阴道液（simulated vaginal fluid，SVF，pH 4.8）加至阴道中。然后将托盘放入 37 ℃的培养箱中，轻轻搅拌（50 r/min）。3 h 后取下托盘，纵向打开阴道，观察并收集制剂，进一步评估制剂的黏度。

3.2.2 触变性和屈服值

高分子材料与水结合形成的溶胶或凝胶多为非牛顿流体，触变性有助于保持其中悬浮成分的稳定性。体系黏度与剪切速率相关[25]，低温下温敏凝胶的黏度较小，不随剪切速率的变化而变化；但温度升高后黏度增大，当达到 GFT 时，黏度急剧增加，此时黏度随着剪切频率的升高而逐渐降低，表现出剪切变稀现象[17]。

通过黏度计可获得制剂的触变性和屈服值[26—27]，根据假塑性流体公式 $D=S_n/\eta$（式中：D 为切变速度；η 为表观黏度，随切变速度的改变而改变；S_n 为切变应力）可计算切变应力；再以 S_n 为横轴、D 为纵轴绘制假塑性流体的流动曲线，上升曲线和下降曲线之间所夹的面积可用于表征触变性。将流变曲线中下降曲线的直线部分延长，其与横轴的交点则为屈服值（S_0）。但在测定黏度时需要控制温度保持恒定。有些液体即使温度仅偏差 0.5 ℃，黏度值的偏差也会超过 5%。所以要特别注意将被测液体的温度恒定在规定的温度点附近，偏差最好不要超过 0.1 ℃。流变仪可通过温度控制系统来控制体系的温度维持恒定，例如 SANZ 等[12]使用流变仪在 2 种模式（旋转测量和振荡试验）下测定了温敏凝胶的剪切稀化和触变特点。

3.3 生物黏附性考察项目

生物黏附是药物能否长时间停留在给药部位的关键因素。凝胶的生物黏附力是其质量评价的重要指标。已有方法可分为单纯机械测定和采用离体生物膜测定。

3.3.1 单纯机械测定法

通常使用质构分析仪来测定，通过将附有凝胶的探针从黏蛋白盘上分离，得到力 - 距离曲线图，以此计算最大剥离力 F，通过曲线下面积还可计算黏附力 M[28]。

王成伟[25]建立了循环和单向灌流冲洗模型用于评价温敏凝胶的黏附滞留性。将凝胶涂布于软质硅胶管中，再装入 37 ℃水浴玻璃管内，恒速滴入灌流介质。通过检测接收液中药物浓度随时间的变化，可反映凝胶释药与黏附性能的综合结果。但此方法需要考虑的因素较多，如冲洗液能否均匀分布在凝胶表面上、样品涂布的均匀程度及厚度、灌流速度的大小、管材的性质等。

单纯机械测定方法较为简单和方便，但获得的制剂在阴道上的生物黏附效果与体内真实情况的差异较大。

3.3.2 离体生物膜法

牛、猪、羊的阴道黏膜及山羊鞣革[29]，因与

人体生物黏膜相似性高，被广泛应用于测定制剂的生物黏附性。采用食品质地分析仪可测定制剂与离体生物膜之间形成的界面层的抗拉强度。试验中，先将生物膜（使用前浸泡在 SVF 中）固定在设备底座上的黏附装置上，再将制剂固定在探针上，在(37±0.5)℃下测试。通过检测剥离力和负荷 - 位移曲线中闭合部分的面积，可表征 2 个表面之间的黏附力[24]。

此外，还可通过小鼠成像系统来观察制剂生物黏附性。CI 等[30] 在雌性 C57BL 小鼠的阴道黏膜表面滴加带荧光标记的凝胶，每 10 min 用 SVF 10 μL 重复冲洗，然后使用小鼠荧光成像系统检测，获得的近红外荧光（NIR）图谱可用来直观观测凝胶在小鼠阴道表面的黏附效果。

3.4 渗透压

高渗产品可能对精子活力、生存能力和染色体质量产生不利影响，还可能引起刺激、导致炎症反应。阴道用制品理想的渗透压应当在 380 mOsmol/kg 或更低，即低渗和等渗的阴道制剂较符合阴道环境，但如果只是暂时使用，高达 1 200 mOsmol/kg 的制品也是可以接受的[24]。

常用冰点渗透压计测定制剂初始及经历阴道液冲刷后的渗透压[24]。值得注意的是，若凝胶黏度过大，会使得测量值落在仪器的测量范围之外，此时可稀释后再测量，所得结果乘以稀释倍数即得渗透压值[31]。

3.5 pH 值和缓冲能力

在雌激素和乳酸杆菌的作用下，阴道的正常 pH 值为 3.8 ～ 4.4，不同疾病患者的阴道 pH 值不同。对于弱电解质药物和 pH 敏感性药物，阴道 pH 值的改变可能会影响药物的电离能力、溶解性、稳定性及随后的药物释放特性[15]。因此，阴道递药制剂应具 pH 缓冲能力，不仅能维持自身的 pH 值，还能对抗过高或过低的 pH 值，使阴道环境回归正常[21,24]。

pH 值通常按 ChP 2020 年版四部通则中收载的方法进行测定。将制剂用去离子水稀释 100 倍，完全溶解后用 pH 计测定[32]。

pH 缓冲能力采用滴定法测定，具体操作是：将样品与生理盐水或 SVF 混合，用酸或碱滴定，使其 pH 值高于 9；若初始 pH 值大于 5，则用酸滴定至 pH 低于 3。通过消耗的酸或碱的用量可计算制剂的绝对缓冲能力（absolute buffer capacity，ABC）和相对缓冲能力（relative buffer capacity，RBC）。其中，ABC 被定义为改变初始 pH 值所需的碱量；而 RBC 则为达到 pH 5（高于育龄妇女正常阴道 pH 值）所需的碱量[24]。

3.6 体外药物渗透性

常用 Franz 扩散池法考察制剂经阴道黏膜的渗透行为。渗透膜可选择动物阴道或 0.45 μm 孔径的合成乙酸纤维素膜，渗透介质可以是 SVF（pH 4.2）或磷酸盐缓冲液（pH 7.4），在（37±0.5）℃、搅拌条件下测试[33—35]。定时取样（及时补充同温等量介质）进行含量测定，可得每单位膜表面积的累积药物渗透量随时间变化曲线图，再计算其渗透率[36]。在试验后刮掉阴道黏膜表面的剩余样品，用蒸馏水冲洗 3 ～ 4 次，待其干燥后切成小块，提取残留药物，可测得阴道内滞留量[28]。

3.7 体外药物释放度

半固体制剂的体外释放方法分为有膜释放法（Franz 扩散池、流通池、浸没池法和透析袋法）和无膜释放法。

3.7.1 有膜释放法

有膜释放法常用于检测经皮制剂的释药特性[14]。有膜释放法的释放介质、搅拌速度、渗透膜等都是释药行为的重要影响因素，如膜孔径过大，制剂可能直接透过滤膜[36]。但阴道部位一直存在不断更新的体液，会溶蚀凝胶基质而使药物释放。经查阅，有部分研究采用了有膜释放法测定阴道用凝胶的释放度：如吴雪青等[37] 照 EP 及文献方法采用篮法装置，将 0.45 μm 微孔滤膜膜固定于转篮底部进行释放研究。张军伟等[22] 选用桨法，将凝胶装入透析袋中，放入溶出杯底部进行释放研究。

3.7.2 无膜释放法

相对而言，无膜释放法可能更适合局部黏膜给药制剂，因为该法中药物和载体基质同时进行溶出和释放。但基质的种类、溶蚀速率等因素均对药物释放有影响，基质溶蚀是其中主要的影响因素。如

袁萍[14]采用无膜溶出模型考察了辛苯聚醇阴道用温敏凝胶在受阴道液溶蚀作用下的释药特性。在模拟阴道环境下，温敏凝胶发生胶凝，此时加入一定量释放介质，经一定时间后倒出，擦干内外壁后称定。如此操作直至凝胶量少于10%，两相邻采样点的凝胶质量差为溶蚀的凝胶量，将凝胶累积溶蚀率对时间作图，可得到凝胶的经时溶蚀曲线。

3.7.3 3D打印生理结构模型进行体外模拟研究

3D打印是一种通过计算机辅助设计（computer aided design，CAD）读取数据，再通过数据转换，形成自动逐层构造三维模型的新兴技术[38]。3D打印技术如今已在医学领域愈发受到关注，常用于临床术前打印复杂的疾病实体器官模型[39—40]，也可用于打印阴道模具[41]或打印人体阴道组织类似物来帮助患者重建阴道[42]。因此，可考虑通过3D打印仿生的阴道组织来进行药物制剂的释放或溶蚀、黏附与滞留的考察，但3D打印材料及成像的费用较高，构建阴道的3D模型也需要收集详细的数据文件。

4 小结

本研究总结了国内外药典收载的阴道半固体制剂的质量评价项目。USP 2021中收载了通过阴道途径给药药品的特殊检测项目，提出阴道凝胶剂要重点考察最低装量、pH值及黏度等方面。在新型阴道用半固体制剂研发过程中，应着重考察流变性、生物黏附性、pH值以及药物在离体模型上的渗透和释放性能，也不能忽视阴道用制剂的渗透压、pH缓冲能力对递送药物的影响。此外，药物释放模型的选择要能尽量反映阴道环境对制剂的影响，期望能通过3D打印技术制备仿生阴道，用以考察阴道用制剂在人不同活动状态时的黏附力效果、释放情况，进一步指导制剂研发。

参考文献：

[1] DEDELOUDI A, SIAMIDI A, PAVLOU P, *et al*. Recent advances in the excipients used in modified release vaginal formulations [J]. *Materials* (Basel), 2022, **15**(1): 327.

[2] OSMAŁEK T, FROELICH A, JADACH B, *et al*. Recent advances in polymer-based vaginal drug delivery systems [J]. *Pharmaceutics*, 2021, **13**(6): 884.

[3] 段雪艳, 陈　凯, 王介东, 等. 载药阴道环的研究进展[J]. 中国药学杂志, 2012, **47**(11): 841-846.

[4] VALAMLA B, THAKOR P, PHUSE R, *et al*. Engineering drug delivery systems to overcome the vaginal mucosal barrier: current understanding and research agenda of mucoadhesive formulations of vaginal delivery [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2022, **70**: 103162.

[5] QIAN Q, SHI L, GAO X, *et al*. A paclitaxel-based mucoadhesive nanogel with multivalent interactions for cervical cancer therapy [J]. *Small*, 2019, **15**(47): e1903208.

[6] TENTOR F, SICCARDI G, SACCO P, *et al*. Long lasting mucoadhesive membrane based on alginate and chitosan for intravaginal drug delivery [J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2020, **31**(3): 25.

[7] 黄慧青. 黄体酮阴道缓释凝胶的药学研究[D]. 大连: 大连理工大学硕士学位论文, 2016.

[8] 彭芬芬, 黄开合, 杜士明. 妇科膜剂的研究概况[J]. 中国药师, 2013, **16**(12): 1921-1923.

[9] 王　静. 甲硝维参阴道泡腾片顺应性研究 [J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2019, **6**(21): 90-91.

[10] GOSECKA M, GOSECKI M. Antimicrobial polymer-based hydrogels for the intravaginal therapies-engineering considerations [J]. *Pharmaceutics*, 2021, **13**(9): 1393.

[11] 唐敬菊, 唐海英, 朱和裕. 用甲硝唑栓及甲硝唑阴道泡腾片治疗阴道炎的效果对比 [J]. 当代医药论丛, 2021, **19**(7): 129-131.

[12] SANZ R, CLARES B, MALLANDRICH M, *et al*. Development of a mucoadhesive delivery system for control release of doxepin with application in vaginal pain relief associated with gynecological surgery [J]. *Int J Pharm*, 2018, **535**(1/2): 393-401.

[13] HUSSAIN A, AHSAN F. The vagina as a route for systemic drug delivery [J]. *J Control Release*, 2005, **103**(2): 301-313.

[14] 袁　萍. 辛苯聚醇阴道用壳聚糖温敏缓释凝胶的研制[D]. 武汉: 湖北中医药大学硕士学位论文, 2017.

[15] JOHAL H S, GARG T, RATH G, *et al*. Advanced topical drug delivery system for the management of vaginal candidiasis [J]. *Drug Deliv*, 2016, **23**(2): 550-563.

[16] 范冉冉, 刘原兵, 张　婷, 等. 基于临床需求的温敏凝胶在不同给药部位的应用研究进展[J]. 药学学报, 2022,

57(5): 1235-1244.

[17] 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.

[18] 田 洁, 常艳艳, 龚 青, 等. 局部作用阴道制剂仿制药评价要点[J]. 中国药学杂志, 2018, **53**(18): 1608-1612.

[19] HUANG H, QI X, CHEN Y, *et al*. Thermo-sensitive hydrogels for delivering biotherapeutic molecules: A review [J]. *Saudi Pharm J*, 2019, **27**(7): 990-999.

[20] 王 蕊, 韩倩倩, 王春仁. 温度敏感性生物材料研究进展[J]. 中国药事, 2019, **33**(10): 1167-1173.

[21] 宋 玲, 胡拥军. 羧甲基壳聚糖阴道温敏性原位凝胶的研制及体外质量考察[J]. 中国药师, 2021, **24**(7): 361-364.

[22] 张军伟, 刘 珏. 正交试验优选甲硝唑阴道用温敏凝胶的处方工艺[J]. 中国药师, 2017, **20**(5): 911-913.

[23] 冯天琪. 自组装肽纳米纤维和 PNIPAM 共构建温敏型水凝胶及其对创面修复的研究[D]. 长春: 吉林大学硕士学位论文, 2021.

[24] MACHADO R M, PALMEIRA-DE-OLIVEIRA A, MARTINEZ-DE-OLIVEIRA J, *et al*. Vaginal semisolid products: technological performance considering physiologic parameters [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2017, **109**: 556-568.

[25] 王成伟. 壬苯醇醚阴道用缓释凝胶剂的研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学硕士学位论文, 2004.

[26] 王 梅, 常占瑛, 侯艳霞, 等. 黄体酮凝胶剂的制备及药效测定[J]. 中国药物应用与监测, 2015, **12**(4): 205-208.

[27] 常占瑛, 王 梅, 刘桂花, 等. 天然黄体酮凝胶剂的制备及含量测定[J]. 中国医院药学杂志, 2014, **34**(24): 2091-2095.

[28] SARWAL A, SINGH G, SINGH S, *et al*. Novel and effectual delivery of an antifungal agent for the treatment of persistent vulvovaginal candidiasis [J]. *J Pharm Investig*, 2019, **49**: 135-147.

[29] CAMPAÑA-SEOANE M, PELETEIRO A, LAGUNA R, *et al*. Bioadhesive emulsions for control release of progesterone resistant to vaginal fluids clearance [J]. *Int J Pharm*, 2014, **477**(1/2): 495-505.

[30] CI L Q, HUANG Z G, LV F M, *et al*. Enhanced delivery of imatinib into vaginal mucosa via a new positively charged nanocrystal-loaded in situ hydrogel formulation for treatment of cervical cancer [J]. *Pharmaceutics*, 2019, **11**(1): 15.

[31] HOANG T, ZIERDEN H, DATE A, *et al*. Development of a mucoinert progesterone nanosuspension for safer and more effective prevention of preterm birth [J]. *J Control Release*, 2019, **295**: 74-86.

[32] 林佳源, 陈跃坚, 许伯慧, 等. 温敏型黄体酮原位凝胶的制备及体外释药[J]. 中国药科大学学报, 2014, **45**(3): 325-330.

[33] TUĞCU-DEMIRÖZ F, SAAR S, KARA A A, *et al*. Development and characterization of chitosan nanoparticles loaded nanofiber hybrid system for vaginal controlled release of benzydamine [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2021, **161**: 105801.

[34] VELÁZQUEZ N S, TURINO L N, LUNA J A, *et al*. Progesterone loaded thermosensitive hydrogel for vaginal application: formulation and *in vitro* comparison with commercial product [J]. *Saudi Pharm J*, 2019, **27**(8): 1096-1106.

[35] GANDRA S C, NGUYEN S, NAZZAL S, *et al*. Thermoresponsive fluconazole gels for topical delivery: rheological and mechanical properties, *in vitro* drug release and anti-fungal efficacy [J]. *Pharm Dev Technol*, 2015, **20**(1): 41-49.

[36] 汪卫军, 董英杰, 金 一. 黄体酮阴道缓释凝胶的制备及质量控制方法的研究[J]. 中国药学杂志, 2008, **43**(17): 1322-1326.

[37] 吴雪青, 余 倩, 林 霞, 等. 黄体酮阴道缓释凝胶的处方及工艺的研究[J]. 广州化工, 2021, **49**(17): 110-114.

[38] 潘文博, 蔡智慧, 石军荣, 等. 3D 打印技术在卵巢癌手术中的应用价值[J]. 河北医药, 2022, **44**(6): 938-942.

[39] KROIS W, SCHMÖLZ L, WAGNER M, *et al*. Cysto-vaginoscopy of a 3D-printed cloaca model: a step toward personalized noninvasive preoperative assessment in patients with complex anorectal malformations [J]. *Eur J Pediatr Surg*, 2022, **32**(2): 210-214.

[40] KIESEL M, BEYERS I, KALISZ A, *et al*. Introducing a novel model for simulating large loop excision of the transformation zone (LLETZ) using 3D printing technique [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2022, **305**(3): 703-712.

[41] KISBY C K, AGOSTA P O, ALEXANDER A, *et al*. Three-dimensional-printed vaginal molds for use after McIndoe neovagina creation [J]. *Obstet Gynecol*, 2022, **140**(2): 311-315.

[42] HOU C, ZHENG J, LI Z, *et al*. Printing 3D vagina tissue analogues with vagina decellularized extracellular matrix bioink [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, **180**: 177-186.