综述

阴道给药途径的药物递送策略与技术特点

李祥梅[1,2]，陈凯栋[3]，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；
3. 华润紫竹药业有限公司，北京 100024）

摘要：阴道给药途径因给药部位血流丰富、面积大，能避免肝首过效应等优势而受到关注，但传统剂型是存在泄露和使用不适等问题。目前已经提出将生物黏附材料、温敏性材料、pH响应性材料、黏膜渗透技术和纳米技术等策略用于改善药物在阴道的滞留时间、渗透性和释放特性。文章结合阴道的生理结构和特点，综述了通过阴道黏膜给药的新型药物制剂递送策略和技术，期望能为阴道局部用药、子宫靶向给药产品的开发提供依据。

关键词：阴道给药；局部用药；递药技术；子宫靶向
中图分类号：R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)12-1694-10
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.12.002

Drug Delivery Strategies and Technical Characteristics for Vaginal Administration Route

LI Xiangmei[1,2], CHEN Kaidong[3], YE Yong[1*], LUO Huafei[2*]
(*1. Pharmaceutical College, Guangxi Medical University, Nanning 530021; 2. National Advanced Medical Engineering Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203; 3. China Resources Zizhu Pharmaceutical Co., Ltd., Beijing 100024*)

ABSTRACT: Vaginal drug delivery has attracted great attention due to its advantages such as rich blood supply, large surface area of vagina and avoidance of the hepatic first-pass effect. However, there are still issues such as leakage and discomfort in application of traditional drug dosage forms for vaginal administration. At present, strategies such as bioadhesive materials, thermosensitive materials, pH responsive materials, mucosal penetration techniques and nano technologies have been proposed to improve the retention time, permeability, and release characteristics of drugs in the vagina. Based on the physiological structure and characteristics of the vagina, this review summarizes the delivery strategies and techniques of drug delivery through the vaginal mucosa, hoping to provide a reference for the development of vaginal topical medication and uterine-targeting delivery products.

Key Words: vaginal administration; topical medication; drug delivery technology; uterine-targeting

通过阴道给药可避免肝首过效应、提高药物生物利用度、克服口服给药产生的严重不良反应，如口服克霉唑（CTZ）后出现的胃肠道反应、肝功能异常和白细胞减少等症状[1]。阴道给药受到阴道生理变化、药物理化性质和给药系统的影响，并且采用传统剂型给药时存在泄露和使用不适等问题，导致药物递送效率和疗效不佳。一些新型递药技术可增加药物利用率、减少给药频率、减少所需剂量、大幅提高药物疗效，如生物黏附技术、温敏技术、pH 响应性技术、纳米给药技术、长效缓释技术和黏膜渗透技术等，可用于改善药物在阴道的递送效率。以下将结合阴道生理结构和特点，综述通过阴道黏膜递药的新型递送策略和技术。

收稿日期：2023-03-18
作者简介：李祥梅(1998—)，女，硕士研究生，专业方向：药物新剂型。
通信作者：叶　勇(1979—)，男，教授，博士生导师，博士，从事民族药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@sinopham.com

1 阴道结构及递药特点

1.1 阴道结构及生理特点

阴道是一个略呈 S 形的管状肌肉结构，从子宫颈延伸到生殖器前庭[2]。阴道由最内层的复层鳞状上皮、中间的弹性固有层（主要由结缔组织、血管和淋巴管组成）和纤维肌层、最外层的外膜构成[3]。

黏蛋白纤维会因疏水作用和二硫键形成高度交联的异相三维网，充满致密的多孔结构［平均孔径为 (340±70) nm］，使得外来颗粒难以渗透[4]。子宫颈阴道液（cervicovaginal mucus，CVM）正常 pH 值为 5.5 ～ 6.5，但因乳杆菌会酶解 CVM 中的葡萄糖和糖原生成乳酸，使黏液的 pH 值降至 4 ～ 5[5]。正常情况下，阴道内 CVM 体积为 0.5 ～ 0.75 mL[6]。

1.2 阴道给药的优势和局限

阴道给药的独特优势包括[7]：患者可自行给药和移除药物；血流供应丰富，药物能在局部达到高浓度；延长药物滞留时间；避免肝首过代谢；表面积大、酶活性低，从而增加药物吸收、减少降解；对多肽和蛋白质药物的渗透性高。

阴道给药的局限性在于阴道生理机能是不断变化的，生理清除机制、个人卫生、局部刺激、黏液层孔隙结构的大小和黏液网的交互过滤作用会阻碍药物的递送[8]。此外，自然的生物力学和阴道流体动力学也会影响阴道组织中药物的递送[4]。

1.3 阴道给药的影响因素

药物经阴道黏膜吸收主要有 3 种途径[8]：①通过浓度依赖的细胞膜跨细胞途径吸收；②通过紧密连接（细胞旁路）介导；③由囊泡或受体介导的转运。通常，药物在阴道的吸收依赖于阴道上皮的生理相关因素、药物本身的理化性质（表 1）及给药系统（表 2）的性质。

2 批准上市的阴道制剂产品及药典收载情况

在药物在线平台中的美国 FDA 药品数据库、欧盟药品数据库中检索上市的阴道制剂产品（检索时间为 2018-01-01 至 2022-12-31）。结果表明，FDA 批准上市的在售阴道制剂产品共 16 种（另有 2 种激素类药物撤市），其中 11 种为激素类药物，5 种为抗菌药；剂型主要为乳膏、阴道环、片

表 1 影响阴道给药的生理因素和药物特性[4,8—10]

Tab.1 Physiological Factors and Drug Characteristics Affecting Vaginal Drug Delivery[4,8—10]

影响因素	因素种类	描述
生理因素	pH 值	对于 pH 敏感的药物和弱电解质药物，阴道 pH 值的改变可能会改变药物的电离行为、溶解性、稳定性以及随后的药物释放特性
	黏膜渗透性	具有高黏膜渗透性的药物，吸收主要受流体动力学扩散层(阴道上皮和阴道液体)的影响；对低黏膜渗透性的药物，吸收受阴道上皮渗透性的限制
	黏液层与上皮厚度	阴道上皮越厚，药物渗透性越小，但此时阴道黏液层较薄，又有利于药物穿透；当上皮变薄时，黏液分泌量降低，但黏液更黏稠，此时药物渗透性差
	阴道液量	阴道液量多时可促进低水溶性药物的吸收，但也会冲刷出药物，减少吸收量
	阴道液周期	阴道液周期短，药物会被阴道的生理清洁机制排出体外
药物特性	亲脂性	亲脂性药物在阴道具有较高的渗透性，主要经跨细胞途径吸收；亲水性药物的吸收较好，主要通过细胞旁路扩散机制被吸收
	相对分子质量	低分子亲脂性药物比高分子亲脂性药物更易被吸收
	离子状态	能够电离的多肽、弱电解质等药物常以结合形式被吸收

表 2 不同剂型用于阴道给药的特点[11—13]

Tab.2 Characteristics of Different Dosage Forms for Vaginal Delivery[11—13]

剂型	优势	劣势
膜剂	选用不同的成膜材料可以达到不同的释药速度	载药量低，使用时黏附手指
片剂	使用方便，质量稳定	不适用于具有局部刺激性的药物
泡腾片	给药面积大，疗效显著	有刺激性
栓剂	持续时间长，易固定	在体温的作用下需要 10 ～ 15 min 溶化和（或）发泡，药效发挥慢；流动性差；局部浓度高，易损伤黏膜
泡腾栓剂	起效快（给药后 5 ～ 10 min 起效），覆盖面积大，剂量高	释放快，有效时间短（大多不超过 30 min）；易泄露
凝胶	药物接触面积大，不需溶解，药物吸收较快	随体位变化而流出

剂、凝胶和植入剂。欧盟药品主管机构（Heads of Medicines Agencies，HMA）批准了 17 种阴道制剂产品（另有 4 种抗菌药和 7 种激素类药物撤市），其中 12 种为激素药，5 种为抗菌药；剂型主要为乳膏、阴道递送系统、片剂、胶囊剂和阴道溶液粉。在药智网中输入检索词“阴道”，在 2018-01-01 至 2022-12-31 范围内检索，结果显示国产阴道制剂产品的批准记录有 326 条，在 2021—2022 年获批上市的阴道制剂品种有 26 种，其中阴道杀菌消毒制剂有 24 种，剂型主要为乳膏、泡腾片、胶囊剂、栓剂和膨胀栓。由上述信息可知，中国批准上市的阴道制剂产品品种较多。

《中华人民共和国药典》（ChP）2020 年版收载有 4 种阴道片、6 种阴道泡腾片、2 种阴道膨胀栓、1 种阴道栓和 1 种阴道软胶囊。而《美国药典》（USP）2021 收载 2 种阴道栓（其中 1 种已撤市）、6 种阴道乳膏剂（其中 2 种已撤市，1 种未见上市）、7 种阴道植入剂（其中 2 种已撤市，3 种未见上市）。相较而言，USP 收载了植入剂和乳膏剂，ChP 收载了阴道片剂和胶囊剂。

表 3　国内外用于阴道给药的剂型

Tab.3　Dosage Forms for Vaginal Administration in Both Domestic and Overseas

剂型	美国（2018—2022）	欧盟（2018—2022）	中国（2021—2022）
乳膏	4	2	3
阴道环	4	—	—
阴道递送系统	—	5	—
片剂	1	6	—
泡腾片	—	—	8
凝胶	5	—	—
植入剂	2	—	—
硬/软胶囊	—	2（硬）/1（软）	2（软）
阴道溶液粉	—	1	—
栓剂	—	—	5
膨胀栓	—	—	8
总计	16	17	26

3　药物阴道递送的目标

3.1　在阴道局部发挥作用

要在阴道局部发挥作用的药物可分为 3 类。①杀虫剂。②消毒剂，主要用于治疗阴道炎，以及预防人类免疫缺陷病毒（HIV）[3]、高危型人乳头瘤病毒（HPV）[14] 感染。③杀精剂。

研究表明，抗菌药治疗细菌性阴道病（bacterial vaginosis，BV）后复发的原因在于未能建立正常的阴道菌群 [15]。阴道中的乳杆菌可通过产生乳酸、过氧化氢、抑菌肽，以及调节免疫等机制抑制致病微生物的生长 [16]。基于此，目前出现了益生菌 / 益生元制剂这一新的治疗手段。乳杆菌活菌阴道制剂给药后能在阴道上皮细胞表面形成特异性占位，大量黏附于黏膜上皮细胞，有效阻止病原菌定植 [17]。对于 BV 采用乳杆菌治疗，不存在耐药性，还可有效恢复阴道正常菌群，从根本上克服 BV 的复发 [16,18]。目前，乳杆菌制剂与其他治疗手段联用治疗阴道炎类疾病的研究受到了广泛关注，但其联用还未有统一的使用规定。此外，也有使用局部酸化或精油等替代疗法治疗 BV 的研究 [19]。

3.2　靶向子宫发挥作用

由于阴道上 1/3 的静脉网络与子宫动脉很接近，药物可通过阴道 - 子宫内膜的直接递送途径，从阴道血管转移到毗邻的子宫动脉，从而在子宫积蓄。这种子宫首过效应可实现药物的子宫靶向作用 [20]。目前，子宫内膜异位症的发病率相对较高，是数百万妇女面临的重大健康挑战 [21]。通过子宫靶向作用提高药物在子宫的积累可用于治疗子宫内膜异位症、缓解痛经和改善生育能力等。

4　药物阴道递送策略及递送技术

阴道组织的药物分布和覆盖范围会因递送系统的性质而有差异，发挥局部作用的药物应能均匀分布于整个阴道，因此半固体或能快速溶解的固体系统较为适宜。阴道用传统制剂的渗透性差，易被阴道清除而无效。因此，开发能长时间释放活性药物成分的创新药物递送系统（表 4）日益重要。其中，增加黏附性能的给药系统或阴道环系统更适于发挥局部效果。传统剂型存在的泄露和短效问题，可通过生物黏附技术、温度敏感性递药技术和纳米技术等方法来改善。而对于需要发挥靶向子宫作用的药物，提高药物对阴道黏膜的渗透性和实现长效释放是要考虑的主要方面。

表 4 适于阴道给药的新型药物递送技术

Tab.4 Novel Drug Delivery Techniques for Vaginal Drug Administration

递送技术	解决问题
生物黏附	延长滞留时间，控制药物释放，改善局部药代动力学
温度敏感性递药系统	延缓药物释放，增加铺展面积，改善可注射性
pH响应性递药系统	实现快速释放或缓慢释放
纳米递药技术	增强生物黏附和黏膜渗透作用，控制药物释放
长效缓控释技术	实现长效缓控释
黏膜渗透技术	使药物穿过黏膜屏障

4.1 生物黏附技术

生物黏附给药系统（bioadhesive drug delivery systems，BDDS）是通过高分子聚合物材料在水化条件下黏度增大的性质来实现黏附作用的[5]。黏附的过程首先是接触，此阶段进行水化、润湿和扩散；然后是巩固，此阶段聚合物链渗透到黏液层，发生聚合物 - 黏蛋白结合（主要是微弱的范德华力和氢键或静电相互作用）。

聚合物相对分子质量太高会影响黏蛋白的水合作用和链缠结，而相对分子质量太低产生的凝聚力又较差[9]。很多高分子材料（具有大量羟基、羧酸等官能团）都具有生物黏附性[5,6,22]。例如：天然聚合物材料，西黄耆胶、明胶、阿拉伯胶、普鲁兰多糖、黄原胶、果胶、海藻酸钠（SA）、壳聚糖（CS）、透明质酸及其衍生物等[23]；合成高分子材料，聚丙烯酸类（如卡波姆、聚碳酚、Pemulen® TR-1）、纤维素类、聚乙烯吡咯烷酮（PVP）、泊洛沙姆、聚乙二醇等。此外，一些聚合物材料本身也显示出抑制微生物活性特点，如卡帕卡拉胶（体外吸收抑制剂）、卡波姆（体内可阻断 HIV 细胞结合）、醋酸邻苯二甲酸纤维素［体内可灭活 HIV 和单纯疱疹病毒（HSV）］和聚苯乙烯磺酸（体外具有抗 HIV 和 HSV 活性）[3]。

在生物黏附材料中，聚丙烯酸类聚合物结构中存在大量的羧酸基团，如卡波姆能与黏膜糖蛋白相互作用，形成物理性缠结，然后与糖蛋白寡糖链上的糖残基形成氢键，产生较强的黏液凝胶网状结构，使黏膜与黏附系统保持长时间黏附。遇到碱性物质时，卡波姆分子链伸展，膨胀形成空间网状结构，黏性增加，药物则可通过凝胶中的通道向外扩散，从而实现释放控制[5]。普鲁兰多糖是一种高分子水溶性多糖，具有生物黏附性、无毒、非免疫原性、非致突变性和非致癌性等特点[22]，近年来因其黏附潜力而受到重视。生物黏附材料的不断研究和创新，促进了阴道用黏附制剂的研究和应用（表 5）。

聚合物的种类和浓度对黏附性影响较大，如卡波姆浓度增加时黏附力会增加，原因可能是聚合物在高浓度下与黏蛋白发生纠缠，且相互作用的位点数增加；但当浓度增加至 20%时，黏附力显著下降，可能是卡波姆与其他聚合物形成氢键、发生络合反应。CS 的黏附性是由物理和化学作用引起的：物

表 5 用于阴道药物递送研究的生物黏附材料

Tab.5 Biological Adhesive Materials for Vaginal Drug Delivery Research

活性药物	剂型	材料	描述	文献
黄体酮	O/W型乳剂型凝胶	聚卡波菲(PCP)、卡波姆974P；液体石蜡	加入适量的氢氧化钠可增加体系的黏度，并使凝胶具有适宜的pH 值；该凝胶与参比制剂雪诺同的释放曲线无显著差异	[10]
甲硝唑	阴道黏附膜	CS、SA	该膜具良好的机械性能、生物相容性和杀菌（金黄色葡萄球菌和加德纳菌）作用；在 37 ℃的阴道模拟液中 30 d 后才完全降解（质量仍保留 50%），为延长药物释放时间提供了可能	[24]
孕酮	阴道黏附片	CS、SA、羟丙甲纤维素(HPMC)、泊洛沙姆407(P407)	以 20% CS-10% SA 合用时，黏附时间较长。体内研究表明，与注射相比，阴道黏附片使兔子宫的肌层厚度增加了 2 倍；与常规阴道片相比，$t_{½}$ 几乎高出 2 倍	[25]
CTZ	黏膜黏附性原位凝胶	P407、泊洛沙姆188(P188)、HPMC K100M/E50	HPMC 改善了制剂的黏膜黏附和机械性能；制剂在应用后 24 h，仍保留在阴道黏膜上，延长了滞留时间	[26]
CTZ	纳米囊水凝胶	Pemulen® TR-1、普兰多糖	凝胶可滞留在阴道黏膜表面，限制 CTZ 通过阴道黏膜，避免抗菌药物进入体循环产生不良反应	[22]
多柔比星(DOX)	凝胶	羧甲纤维素钠(Na-CMC)、薄荷醇、二乙二醇单乙醚	具有适当的注射性和可涂抹性，在阴道黏膜研究中表现出良好的释放、渗透、保留性能	[27]

理作用包括黏蛋白链在膨胀的 CS 基质中缠结；化学作用包括 CS-NH_3^+ 基团与黏蛋白的唾液酸末端基团形成氢键、产生静电作用。HPMC 较低的黏附强度可能与其非离子性和缺乏给质子羧基有关，这降低了它与黏液蛋白形成氢键的能力[25]。

4.2 温度敏感性递药技术

温敏性材料[28—33]包括天然材料［CS、多糖类衍生物木葡聚糖（xyloglucan）等］、合成材料［泊洛沙姆类、聚（*N*- 异丙基丙烯酰胺）类（PNIPAAm）、聚乙二醇 - 聚酯类等］和半合成高分子材料（纤维素衍生物如 HPMC 等）。一般，温敏性材料利用分子间的氢键、π-π 作用、范德华力及疏水作用等形成的凝胶具有高度亲水性的三维网状结构，可将药物或由药物与辅料制成的初级制剂（如乳剂、脂质体、纳米粒等）束缚于其中或其间隙中，控制药物的释放速度[5]。

用于阴道给药研究的温敏性材料如表 6 所示。泊洛沙姆发生相转变仅需较低的能量。当达到临界胶束温度时，泊洛沙姆链上的疏水性嵌段［聚丙氧基（PPO）］脱水，在水中聚集形成以 PPO 链为内核、易水化膨胀的聚乙氧基（PEO）链为外壳的球状胶束。随着温度的升高，胶束间的缠结和堆砌作用加剧，导致胶凝[5]。泊洛沙姆 407（P407 或 F127）具有可逆的热熔胶 - 凝胶转变能力，在室温下溶解成水溶液，在体温下转化为半固态水凝胶，便于给药并能提供缓释药物贮库[34]。CS 是一种天然的阳离子碱性聚合物，具有良好的生物降解性、生物相容性和抑菌性，有延缓药物释放和温敏特性[35]。

温敏性凝胶具有良好的临床应用前景，但其缓释效果并不能满足临床需求，通过与微球、脂质体、纳米粒、包合物等制剂技术相结合可实现对药物的缓控释[28]。此外，引入正电荷可改善泊洛沙姆水凝胶的生物黏附特性，例如 CI 等[34]构建的新型氨基化泊洛沙姆（F127-NH_2）携带正电，能与带负电的黏蛋白发生相互作用，增强局部黏附性。

4.3 pH 响应性递药技术

pH 值是药物阴道递送的重要影响因素，阴道 pH 值的变化会显著影响制剂的有效性。pH 敏感性制剂在响应外部 pH 刺激的情况下，分子内或分子间力会发生变化，从而触发药物的释放；机体不同部位和体液的 pH 值差异也已被用于靶向药物递送的研究[40]。pH 敏感性给药系统包括聚合物胶束[41]、脂质体和水凝胶等。pH 敏感性材料[41—42]包括 CS、瓜尔胶、角叉菜胶、葡聚糖、黄原胶、SA、纤维素、聚丙烯酸、聚丙烯酰胺和聚乳酸等。值得注意的是，阴离子水凝胶可能更有利于提高抗菌药在阴道的局部疗效[42]。

DUBASHYNSKAYA 等[43]报道了甲壳素纳米晶须（chitin nanowhiskers，CNW）的质子化氨基可与海藻酸钠（ALG）的羧基发生相互作用，然后通过 ALG 链的分子缠结和额外的氢键形成 pH 敏感性水凝胶（CNW-ALG）。当 pH 值从 3.5 升到 5.5 时，能结合的 ALG 量增加了 3 倍，表明 ALG 几乎与 CNW 上所有的氨基结合。CNW 和 ALG 均能通过氢键和聚合物缠结以及静电结合和疏水相互作用，与黏蛋白的各种官能团发生分子间相互作用，从而

表 6　用于阴道递送研究的温敏性材料

Tab.6　Thermosensitive Materials for Vaginal Delivery Research

活性药物	剂型	材料	描述	文献
甲硝唑（MET）	凝胶	P407，P188，SA，PEG4000	胶凝温度为 37.4 ℃，体外释放试验中该凝胶能平稳缓慢释药，累积释放率高达 87.7%，20 h 后药物基本释放完全，而普通市售产品则在 4 h 内基本释放完全，表明该凝胶提高了阴道滞留性	[36]
氟康唑（FLZ）	凝胶	P407，P188，CS，HPMC	胶凝温度为（35.3±0.5）～（37.9±0.19）℃，胶凝时间为（326.63±0.45）～（328.04±0.52）s。与上市抗真菌外用乳膏（Flucos®，生物黏附力为 0.281）相比，FLZ 凝胶的体外生物黏附力为 0.277，且皮肤渗透量和抗真菌活性显著提高	[37]
辛苯聚醇	凝胶	P407，P188，甘油，CS	胶凝温度适宜（33 ℃），凝胶时间约 1.6 min，具有一定的缓释作用，且滞留时间相较普通辛苯聚醇凝胶延长	[38]
蟾蜍毒液，雄黄	凝胶	P188，P407	胶凝温度为（33±0.91）℃，可黏附于阴道持续释药 7 d，具有优异的生物相容性，在治疗宫颈癌方面具有潜力	[39]

增强黏膜黏附性。体外释放研究表明，在 pH 4.5 的乳酸培养基（模拟阴道环境）中，该体系中释放的 MET 量比在 pH 7.4 的 PBS 中高 2 倍。这种 pH 依赖性释放是因为 CNW 在水凝胶中充当固体核心（CNW 为实心核，ALG 为无定形壳），当 pH 降低时无定形的 ALG 壳收缩，促进了 MET 的释放。

文献 [44] 基于聚阳离子聚合物枸橼酸壳聚糖和聚阴离子聚合物聚甲基丙烯酸甲酯（Eudragit S100）的特性，采用逐层组装技术开发了具有 pH 依赖性的替诺福韦阴道膜。壳聚糖与酒石酸或枸橼酸的交联能改进薄膜的机械性能；且这种交联作用产生的三维结构会阻碍水渗透，使薄膜具有低膨胀能力。体外药物释放试验结果表明，在模拟阴道液中，壳聚糖和 Eudragit S100 的交联阻碍了溶胀，减缓了药物溶解并导致释放时间延长。细胞毒性试验结果表明，枸橼酸和 Eudragit S100 无毒性，对黏膜完整性几乎没有损害。

4.4 纳米递药技术

基于纳米技术的新型药物剂型（如胶束、碳纳米管、多聚体、聚合物、纳米纤维和脂质纳米粒子等 [20]）具有黏膜渗透性和生物黏附性良好、可控制药物释放和减轻不良反应等优点 [45]，将其用于阴道药物递送可规避传统半固体制剂滞留量低、易泄露等问题 [21]。

SANTOS 等 [46] 采用 Eudragit RS100 和中链甘油三酯（油性核心），以界面沉积法开发了负载 CTZ 的 Eudragit RS100 纳米囊悬浮液。所得制品平均粒径为 144 nm，PDI 小于 0.17，ζ 电位为 +12 mV，pH 值接近 5.1，包封效率高达 99.9%。此外，具有阳离子电荷的 Eudragit RS100 可与带负电荷的生物表面相互作用，增强了纳米颗粒与黏蛋白的相互作用，从而延长了停留时间。

TUĞCU-DEMIRÖZ 等 [47] 采用离子凝胶法制备了苄达明壳聚糖纳米颗粒，然后以 PVP 为材料制备成纳米纤维，最后以 HPMC 为凝胶基质制备了纳米颗粒凝胶。结果显示，所得纳米颗粒实现了可控释放，并且可以防止渗漏。其中，凝胶对于增强给药系统黏附性和渗透性的作用更强。

ZHANG 等 [48] 以 PVP K30 为原料，采用溶剂蒸发法制备姜黄素固体分散体（CSDs），在此基础上制备泊洛沙姆原位水凝胶（CSDGs）。结果显示，所得 CSDGs 表现出持续释放特性，在阴道内能迅速形成凝胶，具有较好的阴道滞留性，对大肠埃希菌或金黄色葡萄球菌有较强的抑制作用。与林可霉素 / 利多卡因凝胶相比，CSDGs 通过减轻炎症和恢复阴道表皮组织显著改善了阴道伤口的愈合情况。

PATEL 等 [49] 采用二硬脂酰磷脂酰胆碱（DSPC）和胆固醇（物质的量比例为 1 ∶ 1）制备的醋酸亮丙瑞林（LPA）脂质体包封率高，可持续 5 d 释药，并能增强在新西兰雌白兔子宫中的药物积累。该试验表明，脂质体可作为一种有效的、靶向子宫的阴道给药载体。PATEL 等 [21] 还将盐酸雷洛昔芬（RLX）、LPA 共载于脂质体中，制成阴道内棒状插入物。该制品对 RLX 和 LPA 的包封率分别为 90.91% 和 74.3%，可持续 6 d 释药。该共载药脂质体在新西兰雌白兔阴道应用中显示出较强的消退子宫肌瘤作用，提示脂质体阴道给药的子宫靶向作用有可能解决目前治疗选择性少的困局。

4.5 长效缓控释技术

阴道环是 20 世纪 70 年代初发展起来的一种环形药物释放装置 [50]，即将药物置于无活性的载体中，通过载体中的微孔恒速释放最低有效剂量的药物。释出的药物经阴道上皮黏膜吸收，直接进入血循环，可避免肝肠的首过效应，并维持血药浓度的相对稳定；还可达到长效作用的目的，如需要，甚至可长达数月 [51]。

常用的阴道环材料有硅酮弹性体［也称硅橡胶（silicone）］、乙烯 - 乙酸乙烯共聚物（EVA）和热塑性聚氨酯（thermoplastic polyurethanes，TPU）3 类 [2]。其中，硅橡胶应用最多，EVA 次之，二者均有市售商品 [50]。早期载药阴道环的结构有均质型、核心型和壳型，而后出现了嵌入型、多区段组合型和单尺寸硅橡胶避孕隔膜（single-size silicone contraceptive diaphragm，SILCS）型（表 7、图 1）。

阴道环药物释放装置能实现较好的长效缓释作

用，复方（如乙炔雌二醇 / 去氧孕烯）阴道环的效果可与其他复方激素避孕药相媲美[52]。有研究[53]表明，依托孕烯阴道植入物在治疗直肠阴道隔子宫内膜异位症的疗效良好；对于参与研究的43名女性，依托孕烯可迅速改善非经期骨盆疼痛程度，治疗深度性交痛、痛经和排便困难。

目前，国内外上市的阴道环产品主要用于避孕和激素替代治疗。最近，也有将阴道环技术应用到其他疾病治疗领域的研究，如抗HIV感染、同时抗HIV感染和避孕，以及治疗艾滋病引起的巨细胞病毒视网膜炎等[51]。

4.6　黏膜渗透技术

阴道黏液网的屏障作用使得药物难以透过黏液层进入阴道上皮细胞中，需要使用渗透增强剂或其他可使药物绕过黏膜屏障的技术来增强药物吸收。

ABOUD等[54]以甘油单油酸酯（Glycerol monooleate，GMO）、P407和聚乙烯醇（PVA）为材料，开发了负载枸橼酸西地那非的纳米立方液晶，再加入CS，经冷冻干燥得到原位凝胶海绵。该体系中药物可持续释放8 h，小鼠药动学试验结果表明，该体系阴道给药的AUC高于口服给药，且平均消除半衰期延长，表明渗透增强剂GMO以及纳

表7　不同类型载药阴道环的组成及特点[50]

Tab.7　Composition and Characteristics of Different Types of Drug-carrying Vaginal Rings[50]

类型	组成	特点
均质型	药物与二甲基聚硅氧烷混合均匀制成	构型最简单的阴道环；药物累积释放量与时间的平方根成正比；若制备方法不适合，则易出现突释，且后期不能恒定、持续地释放药物，临床上可能会发生突破性出血或点滴出血
核心型(贮库型)	药物与聚硅烷的混合物为药芯，外层包覆一定厚度的无活性硅橡胶	药芯可由一个完整的含药聚合物环组成，也可由一个或多个相同或不同长度的含药聚合物区段和空白聚合物聚合成环组成，可载一种或多种药物；控制药芯的组成和外层膜厚度，均可调节药物的释放速率
壳型(三明治型)	环中心为惰性硅橡胶，外套药物与硅橡胶的混合物，最外层包覆一层无活性的聚硅烷	载药量由含药层硅橡胶的体积决定，且含药层越接近外膜，释药速率越快
嵌入型	将不同形状(分为豆荚状、棒状和片状)的一种或多种药物组合物嵌入硅橡胶中	豆荚状嵌入型载药阴道环可实现伪零级释药
多区段组合型	由含有一个或更多含药载体区段组成	可载一种或多种药物；可分区域控制药物释放速率，避免药物相互作用；制备方法复杂
SILCS型(贝壳型)	由热塑性尼龙弹簧芯、硅酮弹性体套和一个类贮库型的阴道环组成	可同时发挥避孕和抗HIV作用

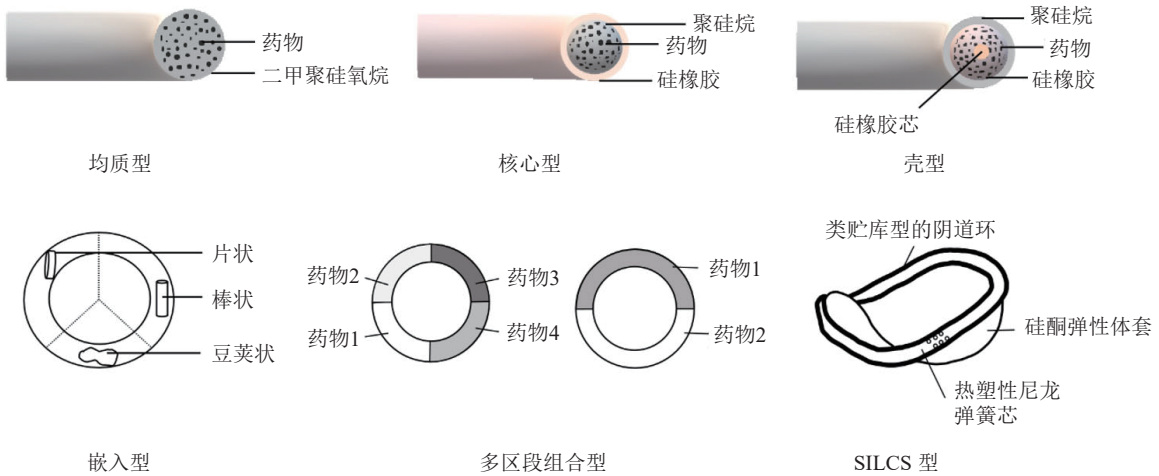


图1　载药阴道环的结构示意图

Fig.1　Structure Diagrams of Drug-carrying Vaginal Rings

米载体增强了药物渗透性。

HOANG 等[55]采用湿法球磨技术制备了 PEG 包覆的孕酮黏液惰性纳米悬浮液。所得制品平均粒径为 260 nm；其黏液惰性可使药物绕过黏液屏障，低渗透压则可以诱导体系吸收水分，从而分布在阴道上皮表面，增加药物溶解和吸收的表面积，从而改善黏膜吸收，提高预防早产的有效性。与凝胶相比，该体系在子宫颈的 $AUC_{0\to 6\ h}$ 高 4.9 倍，表明其可通过子宫首过效应促进药物的阴道吸收和生物分布。

QIAN 等[56]以具有黏膜黏附作用的聚丙烯酸（PAA）为主链，将紫杉醇与 β- 环糊精分别通过酯基和酰胺基与主链相连接，交联形成具多个主 - 客包涵体的纳米凝胶。体外试验表明，该纳米凝胶对肿瘤细胞具有较高的细胞毒性，有效逆转了多药耐药性，并促进了药物渗透。体内试验表明，该纳米凝胶能有效抑制肿瘤生长，且未见明显不良反应。

5 总结与展望

阴道给药具有一定优势，可产生局部、靶向或全身作用，甚至可递送疫苗产生免疫作用；但通过阴道递送药物不仅受给药部位生理因素的影响，还受到剂型和药物本身性质的影响。

阴道内给药的难点就是药物滞留不足和复杂的黏液屏障。生物黏附技术的出现提高了给药系统的停留时间，从而增加了药物渗透。温敏技术、长效缓释技术等可改善阴道制剂在阴道内停留时间不足、黏附不足及吸收不足等问题，从而增强药物的治疗效果。纳米技术可解决许多溶解度差的药物递送困难的问题，同时具有增强渗透、实现共载药等优势。此外，pH 与温度双重响应性递药系统，或其他响应性组合的递药系统也扩大了各类药物在阴道的临床应用范围，有助于实现更精准的药物释放。

本综述总结了阴道递药策略及各递送技术特点，期望能为阴道局部用药和子宫靶向给药产品的开发提供依据。

参考文献：

[1] 杨 花. 克霉唑阴道片治疗霉菌性阴道炎的临床疗效观察 [J]. 现代养生(下半月版), 2022, **22**(3): 422-423.

[2] BOYD P, MERKATZ R, VARIANO B, *et al*. The ins and outs of drug-releasing vaginal rings: a literature review of expulsions and removals [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2020, **17**(11): 1519-1540.

[3] MACHADO RM, PALMEIRA-DE-OLIVEIRA A, MARTINEZ-DE-OLIVEIRA J, *et al*. Vaginal films for drug delivery [J]. *J Pharm Sci*, 2013, **102**(7): 2069-2081.

[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] 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.

[6] PALMEIRA-DE-OLIVEIRA R, PALMEIRA-DE-OLIVEIRA A, MARTINEZ-DE-OLIVEIRA J. New strategies for local treatment of vaginal infections [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2015, **92**: 105-122.

[7] DOS SANTOS A M, CARVALHO S G, ARAUJO V H S, *et al*. Recent advances in hydrogels as strategy for drug delivery intended to vaginal infections [J]. *Int J Pharm*, 2020, **590**: 119867.

[8] 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.

[9] CARAMELLA C M, ROSSI S, FERRARI F, *et al*. Mucoadhesive and thermogelling systems for vaginal drug delivery [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2015, **92**: 39-52.

[10] 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.

[11] CALVO N L, SVETAZ L A, ALVAREZ V A, *et al*. Chitosan-hydroxypropyl methylcellulose tioconazole films: a promising alternative dosage form for the treatment of vaginal candidiasis [J]. *Int J Pharm*, 2019, **556**: 181-191.

[12] 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.

[13] 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.

[14] CHINDAMO G, SAPINO S, PEIRA E, *et al*. Recent advances in nanosystems and strategies for vaginal delivery of antimicrobials [J]. *Nanomaterials* (Basel), 2021, **11**(2): 311.

[15] 蒋兰玉. 细菌性阴道病的病因与治疗研究进展[J]. 现代诊断与治疗, 2019, **30**(21): 3717-3720.

［16］ 何红鹏, 李伟强, 高　歌, 等. 阴道益生菌制剂在女性生殖道疾病治疗中的应用研究概述[J]. 天津科技大学学报, 2021, **36**(6): 75-80.

［17］ MEI Z, LI D. The role of probiotics in vaginal health［J］. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, **12**: 963868.

［18］ 高聪莉, 刘　丹, 邢丽枝, 等. 乳杆菌制剂治疗外阴阴道念珠菌病的研究进展[J]. 中国真菌学杂志, 2022, **17**(1): 59-63.

［19］ 杨艳英, 杨爱妩. 保妇康栓治疗高危型HPV感染的临床研究进展[J]. 中国处方药, 2021, **19**(4): 27-28.

［20］ WANG X, LIU S, GUAN Y, *et al*. Vaginal drug delivery approaches for localized management of cervical cancer［J］. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, **174**: 114-126.

［21］ PATEL A, DHANDE R, THAKKAR H. Development of intravaginal rod insert bearing liposomal raloxifene hydrochloride and leuprolide acetate as a potential carrier for uterine targeting［J］. *J Pharm Pharmacol*, 2021, **73**(5): 653-663.

［22］ DE LIMA J A, PAINES T C, MOTTA M H, *et al*. Novel Pemulen/Pullulan blended hydrogel containing clotrimazole-loaded cationic nanocapsules: evaluation of mucoadhesion and vaginal permeation［J］. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, **79**: 886-893.

［23］ YU L, LUO Z, CHEN T, *et al*. Bioadhesive nanoparticles for local drug delivery［J］. *Int J Mol Sci*, 2022, **23**(4): 2370.

［24］ 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.

［25］ HASSAN A S, SOLIMAN G M, ALI M F, *et al*. Mucoadhesive tablets for the vaginal delivery of progesterone: *in vitro* evaluation and pharmacokinetics/pharmacodynamics in female rabbits［J］. *Drug Dev Ind Pharm*, 2018, **44**(2): 224-232.

［26］ 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.

［27］ 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.

［28］ 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.

［29］ 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.

［30］ 丛志新, 樊慧敏, 吴春芝, 等. 原位凝胶剂的研究现状与应用前景[J]. 中南药学, 2018, **16**(9): 1185-1190.

［31］ 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.

［32］ 宋　亚, 祁小乐, 沙　康, 等. 温度敏感型原位凝胶药物递送系统的研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2019, **46**(4): 245-255.

［33］ WU Q, LI L. Thermal sensitive poloxamer/chitosan hydrogel for drug delivery in vagina［J］. *Mat Res Express*, 2020, **7**(10): 105401.

［34］ 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.

［35］ 李　煦, 董翠芳, 刘长霞, 等. 负载花色苷的壳聚糖-水杨醛水凝胶的制备及性能[J]. 食品工业科技, 2023, **44**(9): 111-118.

［36］ 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.

［37］ 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.

［38］ 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.

［39］ ZHANG S, ZHANG Y, 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.

［40］ ABDELLA S, ABID F, YOUSSEF S H, *et al*. pH and its applications in targeted drug delivery［J］. *Drug Discov Today*, 2023, **28**(1): 103414.

［41］ ZHUO S, ZHANG F, YU J, *et al*. pH-Sensitive biomaterials for drug delivery［J］. *Molecules*, 2020, **25**(23): 5649.

［42］ LEYVA-GÓMEZ G, PRADO-AUDELO M L D, ORTEGA-

PEÑA S, *et al*. Modifications in vaginal microbiota and their influence on drug release: challenges and opportunities [J]. *Pharmaceutics*, 2019, **11**(5): 217.

[43] DUBASHYNSKAYA N V, PETROVA V A, ROMANOV D P, *et al*. pH-Sensitive drug delivery system based on chitin nanowhiskers-sodium alginate polyelectrolyte complex [J]. *Materials* (Basel), 2022, **15**(17): 5860.

[44] CAZORLA-LUNA R, MARTÍN-ILLANA A, NOTARIO-PÉREZ F, *et al*. Vaginal polyelectrolyte layer-by-layer films based on chitosan derivatives and Eudragit® S100 for pH responsive release of tenofovir [J]. *Mar Drugs*, 2020, **18**(1): 44.

[45] FRIEND D R. Drug delivery for the treatment of endometriosis and uterine fibroids [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2017, **7**(6): 829-839.

[46] SANTOS S S, LORENZONI A, FERREIRA L M, *et al*. Clotrimazole-loaded Eudragit® RS100 nanocapsules: preparation, characterization and *in vitro* evaluation of antifungal activity against *Candida* species [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2013, **33**(3): 1389-1394.

[47] 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.

[48] ZHANG M, ZHUANG B, DU G, *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.

[49] PATEL A, TYAGI A, SHARMA R K, *et al*. Formulation of ^{99m}Technetium-labeled leuprolide loaded liposomes and its biodistribution study in New Zealand white female rabbits for assessment of its uterine targeting efficiency [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2018, **8**(1): 43-53.

[50] 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.

[51] 杨紫霞, 夏良育. 阴道环的研究进展[J]. 中国计划生育学杂志, 2020, **28**(7): 1143-1148.

[52] BARRIGA POOLEY P, VON HOVELING A, GALÁN G, *et al*. Analysis and new contraception frontiers with combined vaginal rings [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2020, **36**(6): 475-478.

[53] FERRERO S, SCALA C, CICCARELLI S, *et al*. Treatment of rectovaginal endometriosis with the etonogestrel-releasing contraceptive implant [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2020, **36**(6): 540-544.

[54] ABOUD H M, HASSAN A H, ALI A A, *et al*. Novel *in situ* gelling vaginal sponges of sildenafil citrate-based cubosomes for uterine targeting [J]. *Drug Deliv*, 2018, **25**(1): 1328-1339.

[55] 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.

[56] 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.