

阴道黏膜给药系统的研究进展

王艳宏¹，李洪晶¹，杨柳¹，关枫¹，韩凤娟^{2*}
(1. 黑龙江中医药大学 药学院，哈尔滨 150040；
2. 黑龙江中医药大学 附属第一医院，哈尔滨 150040)

[摘要] 由于不仅可直达病灶部位而发挥局部治疗作用,还可避免肝脏首过效应而发挥全身治疗作用,阴道黏膜给药在阴道炎、宫颈炎等疾病的治疗和避孕等方面越来越受到国内外学者的关注。本文介绍了阴道的生理特点,探讨了影响药物吸收的因素;以美国食品药品监督管理局(FDA),国家食品药品监督管理局(CFDA)药品数据库和 2015 年版《中国药典》收录的阴道黏膜给药上市制剂为研究对象,对其剂型、适应症等方面的应用情况进行了梳理和分析;查阅了近年来国内外有关阴道黏膜给药系统的相关文献,对其剂型和体内外评价进行了综述;指出了阴道黏膜给药制剂研究中存在的问题:①以西药制剂为主,相关的中药制剂开发较少,②剂型以片剂、栓剂、胶囊剂等常规剂型居多,③开展体内外评价的研究较少。提出阴道黏膜给药系统今后发展可在多种药物联合给药、高黏附性的辅料、脂质体等新技术、新方法的应用方面进行有益的尝试,以期阴道黏膜给药系统的应用与完善提供参考。

[关键词] 阴道结构;黏膜给药系统;剂型;临床应用;体内外评价;生物黏附性;渗透性能

[中图分类号] R22;R94;R28;G353. 11;R711 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2019)17-0219-07

[doi] 10. 13422/j. cnki. syfjx. 20190851

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11. 3495. R. 20190101. 1122. 014. html>

[网络出版时间] 2019-01-03 16:14

Research Progress of Vaginal Mucosal Drug Delivery System

WANG Yan-hong¹, LI Hong-jing¹, YANG Liu¹, GUAN Feng¹, HAN Feng-juan^{2*}
(1. School of Pharmacy, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China;
2. First Affiliated Hospital, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

[Abstract] Because it can not only directly reach the lesion site to play a local therapeutic effect, but also avoid the liver first pass effect and play a systemic therapeutic effect, vaginal mucosal administration has attracted more and more attention from domestic and foreign scholars in the treatment of vaginitis, cervicitis and other diseases. This article introduces the physiological characteristics of the vagina and discusses the factors affecting drug absorption. The vaginal mucosal drug-administered preparations, which are contained in the drug database of U. S. Food and Drug Administration (FDA) and China Food and Drug Administration (CFDA), and listed in the 2015 edition of *Chinese Pharmacopoeia*, are taken as the research objects. And the application of their dosage forms, indications and other aspects were sorted out and analyzed. The related literature on vaginal mucosal drug delivery systems in recent years was reviewed, and the dosages forms and *in vitro* and *in vivo* evaluation were summarized. Some problems in the study of vaginal mucosal drug preparations have been pointed out: ① the western medicine preparations are widely used, and the related Chinese medicine preparations have been developed less; ② the majority of dosage forms are tablets, suppositories and other conventional dosage forms; ③ there are few studies on the evaluation of vaginal mucosal preparations *in vitro* and *in vivo*. It is suggested that the future

[收稿日期] 20181116(013)

[基金项目] 哈尔滨市应用技术与开发项目(2016RAXXJ047);黑龙江中医药大学研究生创新科研项目(YJSCX2017058)

[第一作者] 王艳宏,博士,教授,从事中药经皮给药研究、中药药性理论研究,Tel:0451-87266893,E-mail:wang. yanhong@ 163. com

[通信作者] * 韩凤娟,博士,教授,从事中西医结合治疗妇科肿瘤研究,Tel:0451-82119168,E-mail:hanfengjuan2004@ 163. com

development of vaginal mucosal drug delivery system can be a useful attempt in the application of new technologies and methods, such as combination of drugs, high adhesion excipients, liposomes, etc; so as to provide reference for the application and improvement of vaginal mucosal drug delivery system.

[**Key words**] vaginal structure; mucosal drug delivery system; dosage form; clinical application; *in vitro* and *in vivo* evaluation; biological adhesion; permeability

阴道黏膜给药系统是指将药物制剂置于阴道内,使药物溶解,通过黏膜途径吸收,从而发挥局部或全身作用的给药系统。阴道黏膜给药奏效迅速,不仅可直达病灶部位而发挥局部治疗作用,还可避免肝脏首过效应而发挥全身治疗作用^[1-2],在阴道炎、宫颈炎等疾病的治疗和避孕等方面具有显著优势。阴道黏膜给药在我国应用历史悠久,张仲景在《金匱要略》中记载以蛇床子入药,采用坐药法治疗寒湿带下症状。随着医药行业的发展,阴道黏膜给药的剂型不断丰富,不仅包括栓剂、泡腾剂、乳膏剂、凝胶剂等常规剂型,脂质体、微乳、纳米粒等制备新技术也不断应用其中。本文选择已批准上市的阴道黏膜给药制剂为研究对象,从剂型、适应症等方面进行梳理分析,并对阴道黏膜给药制剂在剂型和体内外评价等方面的研究进行综述。

1 阴道的生理特点

阴道壁是由黏膜、肌层和外膜组成的肌性管道,是一个 6~10 厘米的 S 形管状纤维的肌肉器官,连接子宫和外生殖器,是女性的生殖器官,具有经血排出和胎儿分娩的作用^[3-4]。阴道表面由许多褶皱组成,提供扩张性,支撑和增加阴道壁的面积^[5]。阴道壁上血管分布丰富^[6],血流通过会阴静脉丛流向会阴静脉,最终进入下腔静脉,密集的血管网络使阴道能够成为药物传输的有效途径,从而发挥局部或全身作用,通过阴道黏膜给药的药物可以绕过肝脏的首过效应^[7-11]。

雌激素水平升高会促使阴道上皮逐渐增生变厚,阴道上皮越厚,药物吸收效果越差。更年期妇女雌激素分泌不如妊娠时期,阴道上皮相对较薄,皱襞少,药物的渗透性能大大提高,但是伸缩性差,容易受到感染^[12-13]。黏膜部位的生理环境能够影响药物的吸收,黏膜部位出现炎症或破损会使药物在黏膜的吸收速率增加^[14]。虽然阴道内没有腺体,但是阴道会自身产生黏液,减少了药物与靶组织的接触时间,进而降低了疗效^[15]。阴道内环境在正常生理状态下并不是无菌的,有几种细菌以一定的比例生长维持稳定,其中比较主要的是乳酸杆菌,其能维持阴道的酸性环境,保持 pH 处于 3.8~4.2^[16]。

综上可知,阴道自身的结构特点、分泌物的量以及月经周期的变化等生理因素都可以影响到药物的吸收。由于阴道具有自我清洁功能,黏液的分泌会导致药物流失,降低预期疗效。阴道黏膜具有屏障作用,降低了药物的渗透率。因此,增加制剂的黏附性、改善制剂的渗透特性是阴道黏膜给药制剂研究的重点与难点所在。

2 用于阴道黏膜给药的上市制剂

截止至 2018 年 10 月 1 日,通过查阅美国食品药品监督管理局(FDA),国家食品药品监督管理局(CFDA)药品数据库和 2015 年版《中国药典》,本文总结了部分用于阴道黏膜给药的上市制剂在剂型、适应症等方面的应用情况,见表 1,2。上市的阴道黏膜给药制剂的剂型有片剂、栓剂、软膏剂、凝胶剂和阴道环等^[17-19],已被广泛用于宫颈炎、宫颈糜烂、阴道炎等疾病的治疗。2015 年版《中国药典》中收录了 10 个阴道黏膜给药的制剂,包括 4 个中药制剂和 6 个西药制剂,中药制剂的剂型以栓剂居多,如消糜栓、保妇康栓和治糜康栓,另一制剂为阴道泡腾剂;西药制剂的药物包括壬苯醇醚、甲硝唑、克霉唑、替硝唑、硝酸咪康唑和奥硝唑,剂型以阴道片为主,也有栓剂、膜剂和胶囊剂。

3 阴道黏膜给药系统的研究动态

3.1 剂型研究

3.1.1 栓剂 阴道栓剂在常温下为固体,塞入腔道后,在体温下能迅速软化熔融或溶解于分泌液,逐渐释放药物而产生局部或全身作用,因其具有操作简便、疗效确切、患者易于接受等优点,在临床中得到了广泛的应用。

栓剂是常见的阴道给药剂型,可以通过优化其制备工艺来提高药效,或是将新技术与常规剂型相结合,制备出药效更高、作用时间更长的新剂型。由人乳头瘤病毒诱导的宫颈发育不良可能会导致乳腺癌,生活中可能会选择手术治疗,影响患者的生活质量。SHetA2 是一种新型的无毒的维生素 A 类似物,通过抑制细胞周期蛋白 D1 水平,最终诱导细胞凋亡,已经被证明对人乳头瘤病毒诱导的肿瘤具有预防和治疗作用,但其口服吸收利用度低。Mahjabeen 等^[20]

表 1 FDA 批准上市的部分阴道制剂

Table 1 Partial listing of vaginal preparations approved by the FDA

药效成分	药品名称	剂型	适应症	用法用量	上市公司
雌二醇	Imvexxy	栓剂	萎缩性阴道炎	前 2 周每天 1 次,之后每周 2~3 次	TherapeuticsMD Inc
硝酸咪康唑	Monistat 7	乳膏剂	革兰氏阳性菌引起的双重感染	早晚各 1 次,将药物涂抹于阴道内	Medtech Products Inc
甲硝唑	Nuessa	凝胶剂	细菌性阴道炎	睡前涂抹于阴道内	Chemo Research SL
克林霉素	Clindesse	软膏剂	细菌性阴道病	每日 1 次	Perrigo Pharma
克霉唑	Gyne-Lotrimin 3	片剂	抗真菌	连续 3 d,睡前 1 片	Bayer HealthCare LLC
特康唑	Terconazole	栓剂	念珠菌性外阴阴道炎	睡前 1 枚,连续使用 3 d	Nycomed US
硝酸布康唑	Butoconazole Nitrate	软膏剂	念珠菌感染的外阴阴道念珠菌病	每日 1 次	Perrigo Pharma
硝酸咪康唑	Monistat 7	缓释胶囊	各类阴道感染	早晚各 1 次,7 d	Medtech Products Inc
依托孕烯	NuvaRing	阴道环	避孕	避孕前 1 周植入	Organon Sub Merck

表 2 CFDA 批准上市的部分阴道制剂

Table 2 Partial listing of vaginal preparations approved by the CFDA

通用名称	有效成分	功能主治	用法用量	生产批号	生产厂家
苦参凝胶	苦参总碱	抗菌消炎	每晚 1 支	国药准字 Z20050058	贵阳新天药业股份有限公司
保妇康凝胶 ¹⁾	莪术油、冰片	行气破瘀、生肌止痛	每晚 1 支	国药准字 Z20050474	江西杏林白马药业有限公司
消糜栓 ¹⁾	人参茎叶皂苷、紫草、黄柏、苦参、枯矾、冰片、儿茶	清热解毒、燥湿杀虫、祛腐生肌	每日 1 次,每次 1 粒	国药准字 Z20025663	通化万通药业股份有限公司
蛇黄栓	苦参、蛇床子、大黄、人参	清热、燥湿、止痒	睡前放入 1 枚,次日清晨取出	国药准字 B20020646	哈尔滨欧替药业有限公司
参芪温阳阴道膨胀栓	人参、蛇床子、黄芪、淫羊藿、益母草、续断、皂角刺、桂枝、枳壳、甘草	补脾益肾、温阳止带	每日 1 次,每次 1 枚	国药准字 B20020476	哈尔滨欧替药业有限公司
聚甲酚磺醛栓	聚甲酚磺醛	广谱抗菌作用	隔日 1 次	国药准字 H20055730	山东新时代药业有限公司
妇宁栓	苦参、黄柏、黄芩、莪术、蛤壳粉、红丹、儿茶、乳香、没药、猪胆粉、冰片	清热解毒、燥湿杀虫、去腐生肌、化瘀止痛	每晚 1 粒,重症早晚各 1 粒	国药准字 Z20013224	哈药集团世一堂制药厂
乳酸菌阴道胶囊	活肠链球菌	由菌群紊乱而引起的阴道病	每晚 1 次,每次 2 粒	国药准字 H10980293	西安正浩生物制药有限公司
妇必舒阴道泡腾片 ¹⁾	苦参、蛇床子、大黄、百部、乌梅、硼砂、冰片、白矾、甘草	清热燥湿、抗菌消炎、杀虫止痒	每日 1 次,每次 2 片	国药准字 Z20080153	浙江康德药业集团股份有限公司
妇炎灵泡腾片	紫珠叶、樟脑、百部、仙鹤草、冰片、苦参、白矾、蛇床子、苯扎溴铵、硼酸	清热燥湿、杀虫止痒	每日 1 次,每次 2 片	国药准字 Z20030022	浙江南洋药业有限公司

注: ¹⁾ 被 2015 年版《中国药典》收录的药物制剂。

通过质量源于设计(QbD)理念优化 SHetA2 阴道栓剂的配方,能够在用药部位(子宫颈)检测到足以达到治疗效果的药物浓度,为阴道栓剂的研究提供了理论依据,此方法制备的栓剂效果显著可能与其选

用可可豆脂为基质有关,可可豆脂的熔化速度迅速,使药物在阴道黏膜能够迅速释放。另外有学者证实复方沙棘籽油栓对阴道内环境的乳酸杆菌有促进作用,合用金刚藤胶囊时能明显改善炎症反应,为临床

用药提供了理论依据^[21-22]。

3.1.2 膜剂 膜剂是指将药物溶解或分散于成膜材料中,制成的单层或双层膜状制剂。阴道膜剂主要用于避孕和杀菌,2015 年版《中国药典》要求膜剂外观应完整光洁、厚度一致、色泽均匀、无明显气泡,并应进行质量差异和微生物限度检查。《欧洲药典》要求膜剂需有适宜的机械强度和溶出行为。然而目前尚无统一的质量评价标准和方法。普通膜剂存在着黏附性不足的缺点,以致药物容易流失体外,可以通过添加生物黏附材料来增加制剂与阴道黏膜的黏附力,使药物滞留时间延长。Pallavi 等^[23]采用甘油和丙二醇作为增塑剂制备罗望子多糖阴道黏膜生物黏附膜剂;Chatterjee 等^[24]开发抗人类免疫缺陷病毒(HIV)感染的齐多夫定阴道生物黏附膜剂,采用的是不同比例的乙基纤维素(EC),羟丙基甲基纤维素(HPMC)和邻苯二甲酸二丁酯(DBP)作为增塑剂,制备的膜剂柔软度适宜且黏附力大大增加。聚乙烯醇和纤维素聚合物也是常用的黏附材料^[25]。相比普通膜剂,目前加入生物黏附材料制得的生物黏附膜剂增加了黏附力,使药物在阴道黏膜停留时间延长,增加了药效。

3.1.3 凝胶剂 凝胶剂因其制备简单、操作方便、水剪性强、流动性好、刺激性小,在阴道黏膜给药系统中得到了广泛应用。在普通凝胶制剂中加入缓释材料可以延长作用时间,Rençber 等^[26]制备了用于治疗阴道假丝酵母菌感染的克霉唑(Clotrimazole,CLO)黏膜黏附原位凝胶,选择泊洛沙姆作为缓释材料和黏合剂,对该制剂在大鼠阴道的滞留情况进行研究,发现在施药 24 h 后,阴道黏膜上仍留有凝胶制剂,结果证实该原位凝胶具有良好的阴道滞留性。

缓释凝胶已经应用于临床中,是常见的阴道黏膜给药制剂。都君君^[27]以 42 名围绝经期受试者为研究对象,对比黄体酮缓释凝胶阴道给药和肌内注射黄体酮油剂给药 2 种方式的血药浓度,结果证实这 2 种给药方式在 5~7 d 进入血循环的孕酮(P)浓度都较治疗前增加,但是通过缓释凝胶给药方式的子宫内膜孕酮浓度更高,且不影响患者的内分泌、肝肾功能。建议可以将缓释凝胶进行更深度的推广,例如开发新的黏附制剂或与微球等新技术相结合。汪平^[28]比较了 2 类药物联合使用的治疗效果,桂芍四妙汤与苦参凝胶联合使用对比口服氟康唑胶囊与环吡酮胺阴道栓联合使用的临床疗效,结果发现桂芍四妙汤联合苦参凝胶的使用方案能够有效治疗霉菌性阴道炎,且能降低复发率和不良反应率,说明联

合使用中药制剂的疗效不一定低于西药制剂的疗效。但目前国内上市的相关中药制剂数量不多,建议增加对这方面新药的开发研究。

3.1.4 片剂 片剂包含多种形式,常见的阴道片剂包括生物黏附片剂或泡腾片。其中生物黏附片能够加强药物与黏膜接触的紧密性与持续性,增加药物吸收的速率和吸收量;阴道泡腾片剂相对于普通片剂生物利用度高,而且在阴道内偏酸性的环境下有利于保持药效稳定。

Hassan 等^[29]制备壳聚糖-海藻酸盐黏附片剂,选择泊洛沙姆为缓释材料,对比口服与阴道给药后体内黄体酮浓度情况,结果表明阴道黏膜给药后黄体酮平均滞留时间与口服给药相比约高出 2 倍,在 48 h 时仍能被检出。说明生物黏附制剂在阴道黏膜给药过程中起到关键的作用,能使药物黏附力增强,进而药效作用时间延长。贾梦^[30]对妇必舒阴道泡腾片联用氯喹那多普罗雌烯阴道片进行临床观察,结果显示二者联用对细菌性阴道病有治疗作用且效果优于单一用药,同时可降低复发率,对联合使用药物方向提供了思路。片剂相对于其他制剂,保存方式相对方便,制备过程不繁琐,可以加强在普通片剂基础上加入其他辅料,增强药物的黏膜黏附力,进而提高药效。

3.1.5 固体脂质纳米粒 固体脂质纳米粒是 1990 年代初发展起来的新一代亚微粒给药系统,具有可控制药物释放、避免药物降解或泄漏、良好靶向性等优点^[31],可通过高压乳匀法进行大规模生产,另外还有乳化沉淀法,微乳法等制备方法^[32]。静电纺丝技术有其独特的吸附特性,可将静电纺丝技术运用到黏膜制剂中,以解决液体制剂或者凝胶剂由于黏附力不足而渗漏的缺点^[33],同时纳米纤维具有高载药量的优点。Krogstad 等^[34]将固体脂质纳米粒和静电纺丝技术进行了结合,设计了纳米粒子纤维材料,合成了聚乙二醇-聚(乳酸-羟基乙酸)共聚物载体纳米粒(PEG-PLGA),制备成热敏凝胶进行阴道给药,使药物能够快速穿透宫颈黏液,而且测得使用纳米纤维技术进行给药的小鼠体内药物浓度可达 7 d 之久,同时还考察了在 HIV 预防中使用纳米纤维复合材料时依曲韦林在阴道内的浓度,相对于水性悬浮液,制备成固体脂质纳米粒的热敏凝胶制剂的依曲韦林浓度可增加 2 倍。

3.1.6 微球 生物黏附微球能够特定的黏附在黏膜组织上,延长药物在黏膜的保留时间,提高生物利用度,减少给药次数,进而提高患者依从性,是一种

极具潜力的新剂型。就目前研究状况,微球制剂在阴道给药方面大多被制备成胶囊剂进行给药。Albertini 等^[35]采用喷雾凝聚技术制备了硝酸益康唑微球制剂,以黏附力为指标对比聚合物壳聚糖、羧甲基纤维素和泊洛沙姆对微球性质的影响,结果显示使用泊洛沙姆聚合物时,药物停留在阴道黏膜的时间更长,对白色念珠菌的抑制作用更强,将此微球制剂制备成胶囊制剂,可以减少给药次数。Maestrelli 等^[36]基于壳聚糖-海藻酸盐微球开发头孢克肟阴道胶囊制剂,以猪的阴道黏膜为实验对象,考察黏附性及药物停留时间,结果发现药物能在黏膜停留达 2 h,而且随着时间推迟,药物浓度增加,表明此微球制剂具有很好的黏附性和透过性,能够延长药物释放时间,增强治疗效果。

3.1.7 脂质体 脂质体作为药物载体是临床应用较早,发展最为成熟的一类新型制剂,具有靶向性、亲和性、缓释性、降低药物毒性以及提高药物疗效等优点^[37]。WANG 等^[38]对比脂质体凝胶与普通凝胶制备阴道杀菌剂的杀菌能力,结果显示脂质体凝胶杀菌能力更强,药效保持更长久;体内外毒性检测试验显示,该制剂无毒性。脂质体在黏膜给药时,也有制备成涂膜剂应用的。董平^[39]采用壳聚糖作为成膜材料制备鬼臼毒素脂质体涂膜剂,结果发现该膜剂稳定性好、刺激小,与普通剂型相比药效更好,但药物在宫颈的分布和吸收情况并不明确,这还有待进一步的研究。

3.2 体内外评价研究 评价阴道黏膜制剂的指标包括黏膜渗透性、生物黏附性以及刺激性。通过黏膜给药进入体循环的药物在吸收上的最大障碍是药物在体内与黏膜接触时间短,容易渗出,不能发挥全部药效,所以生物黏附性是阴道黏膜给药进行质量评价的关键因素,内容常包括生物黏附力、黏附时间的测定,其中,生物黏附力的常用测定方法有微量天平法、滚球黏附法、表面张力法、剥离试验法、黏弹性能法和直接力测定法等^[40]。测定黏膜渗透性通常选择扩散池法、透析袋法和无膜溶出法等。有学者以人和猪阴道黏膜为渗透屏障,考察了二氢槲皮素乳的渗透性能,结果表明,二氢槲皮素的渗透百分率分别为 48.09% 和 87.43%,说明具有很好的阴道黏膜渗透性能^[41]。Bachhav 等^[42]对氟康唑微乳凝胶剂进行体内外研究,体外实验结果表明所制备的凝胶剂黏附性达到了要求,且效果较好;选择兔子作为体内实验对象,证实氟康唑凝胶对阴道无刺激性。

4 问题与展望

随着医药行业的发展,女性疾病越来越受到人们的重视,如何开发安全、有效、稳定、顺应、可控的阴道黏膜给药系统成为目前药学工作者的研究开发热点之一。近年来,阴道黏膜给药系统在剂型、体内外评价研究等方面取得了诸多研究成果,但在研究和应用过程中还存在一些问题需要攻克,以便更好地将阴道黏膜制剂应用于临床。

①目前阴道黏膜给药的上市制剂和处在研究开发阶段的制剂的剂型以片剂、栓剂、胶囊剂等常规剂型居多,在应用中存在生物黏附性不足,药物容易随着黏液一起流出体外,药效维持的时间短,药物的生物利用度低等不足。因此如何增加黏附性就成为了阴道黏膜给药制剂进行研究开发的关键问题。目前增加黏附性的途径大致为通过加入具有高黏附性的辅料或将脂质体、微乳、纳米粒等制备新技术应用于常规剂型中以提高制剂的黏附性、透过性、选择性、缓释性。但单纯增加生物黏附性不能保证药物能够全部进入体循环并被吸收,还存在着渗透性的问题,因此在阴道黏膜给药制剂进行开发研究过程中,常需要加入促透剂,如表面活性剂、脂肪酸或醇类等,以促进药物透过黏膜屏障。

②开展阴道黏膜给药制剂体内外评价研究的较少。应积极开展有关药物黏膜渗透性、生物黏附性以及刺激性的相关研究。由于诸多因素会影响药物通过阴道黏膜吸收,如阴道内存在乳酸杆菌,有保护阴道内环境的作用,阴道内呈现弱酸性的生理状态,在研究中需要考虑生理环境的影响,还应选择和人类具有相似结构的动物黏膜作为渗透屏障,以研究药物黏附性和渗透性。

③目前,阴道黏膜给药的上市制剂,治疗的疾病以阴道炎症为主,药物以西药制剂为主,相关的中药制剂开发较少,究其原因,很多中药制剂的基础研究薄弱,药效物质基础和作用机制尚不明确,因此,以中药有效部位和中药复方为切入点,探讨适合中药复杂成分特点的中药新型阴道黏膜给药系统的研究具有重要的现实意义。但单独使用一种中药制剂药效可能不太显著,可在多种药物联合给药的方面进行有益的尝试,如中药制剂-中药制剂联合或中药制剂-西药制剂联合,这样既保证了药效,又能减少不良反应、降低复发率。

[参考文献]

[1] de Araújo Pereira R R, Bruschi M L. Vaginal

mucoadhesive drug delivery systems[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2012, 38(6): 643-652.

[2] Caramella C M, Rossi S, Ferrari F, et al. Mucoadhesive and thermogelling systems for vaginal drug delivery[J]. Adv Drug Deliver Rev, 2015, 92(17): 39-52.

[3] Fatakdaawala H, Uhland S A. Hydrogenperoxide mediated transvaginal drug delivery[J]. Int J Pharm, 2011, 409(1/2): 121-127.

[4] Woolfson A D, Malcolm R K, Gallagher R. Drug delivery by the intravaginal route[J]. Crit Rev Ther Drug Carrier Syst, 2000, 17(5): 509-555.

[5] Sjöberg I, Cajander S, Rylander E. Morphometric characteristics of the vaginal epithelium during the menstrual cycle[J]. Gynecol Obstet Invest, 1988, 26(2): 136-144.

[6] Gupta S, Gabrani R, Ali J, et al. Exploring novel approaches to vaginal drug delivery[J]. Recent Pat Drug Deliv Formul, 2011, 5(2): 82-94.

[7] das Neves J, Bahia M F. Gels as vaginal drug delivery systems[J]. Int J Pharm, 2006, 318(1/2): 1-14.

[8] Richardson J L, Illum L. (D) Routes of delivery; case studies: (8) the vaginal route of peptide and protein drug delivery[J]. Adv Drug Deliver Rev, 1992, 8(2/3): 341-366.

[9] YANG S D, CHEN Y F, Ahmadie R, et al. Advancements in the field of intravaginal siRNA delivery[J]. J Control Release, 2013, 167(1): 29-39.

[10] Bassi P, Kaur G. Innovations in bioadhesive vaginal drug delivery system[J]. Expert Opin Ther Pat, 2012, 22(9): 1019-1032.

[11] LI W Z, ZHAO N, ZHOU Y Q, et al. Post-expansile hydrogel foam aerosol of PG-liposomes: a novel delivery system for vaginal drug delivery applications[J]. Eur J Pharm Sci, 2012, 47(1): 162-169.

[12] White B A, Creedon D J, Nelson K E, et al. The vaginal microbiome in health and disease[J]. Trends Endocrinol Metab, 2011, 22(10): 389-393.

[13] Wong T W, Dhanawat M, Rathbone M J. Vaginal drug delivery: strategies and concerns in polymeric nanoparticle development[J]. Expert Opin Drug Del, 2014, 11(9): 1419-1434.

[14] Pruski P, Lewis H V, Lee Y S, et al. Assessment of microbiota: host interactions at the vaginal mucosa interface[J]. Methods, 2018, 149: 74-84.

[15] Rohan L C, Sassi A B. Vaginal drug delivery systems for HIV prevention[J]. AAPS J, 2009, 11(1): 78-87.

[16] Shaikh R, Singh T R R, Garland M J, et al. Mucoadhesive drug delivery systems[J]. J Pharm Bioallied Sci, 2011, 3(1): 89-100.

[17] Hussain A, Ahsan F. The vagina as a route for systemic drug delivery[J]. J Control Release, 2005, 103(2): 301-313.

[18] Vermani K, Garg S. The scope and potential of vaginal drug delivery[J]. Pharm Sci Technol Today, 2000, 3(10): 359-364.

[19] Yoo J W, Acharya G, Lee C H. *In vivo* evaluation of vaginal films for mucosal delivery of nitric oxide[J]. Biomaterials, 2009, 30(23/24): 3978-3985.

[20] Mahjabeen S, Hatipoglu M K, Chandra V, et al. Optimization of a vaginal suppository formulation to deliver SHetA2 as a novel treatment for cervical dysplasia[J]. J Pharm Sci, 2018, 107(2): 638-646.

[21] 张瑞, 陈锐, 桑佳特, 等. 复方沙棘籽油栓对 6 种常见阴道乳杆菌增殖影响的体外研究[J]. 中国性科学, 2014, 23(11): 33-37.

[22] 杨慧丽. 金剛藤胶囊联合复方沙棘籽油栓治疗慢性宫颈炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(3): 477-479.

[23] Pallavi B, Gurpreet K. Polymeric films as a promising carrier for bioadhesive drug delivery: development, characterization and optimization[J]. Saudi Pharm J, 2017, 25(1): 32-43.

[24] Chatterjee A, Bhowmik B B, Thakur Y S. Formulation, *in vitro* and *in vivo* pharmacokinetics of anti-HIV vaginal bioadhesive gel[J]. J Young Pharm, 2011, 3(2): 83-89.

[25] Akil A, Agashe H, Dezzutti C S, et al. Formulation and characterization of polymeric films containing combinations of antiretrovirals (ARVs) for HIV prevention[J]. Pharm Res, 2015, 32(2): 458-468.

[26] Rençber S, Karavana S Y, Şenyig it 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] 都君君. 黄体酮不同给药途径对子宫内膜孕激素水平的影响[J]. 北方药学, 2018, 15(4): 160-161.

[28] 汪平. 桂芍四妙汤联合苦参凝胶治疗霉菌性阴道炎疗效观察[J]. 中医学报, 2018, 33(9): 1790-1793.

[29] 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.

[30] 贾梦. 妇必舒阴道泡腾片联合氯喹那多普罗雌烯阴道片治疗细菌性阴道病(湿热型)的临床研究[D]. 太原: 山西中医学院, 2016.

[31] Mehnert W, Mäder K. Solid lipid nanoparticles; production, characterization and applications [J]. Adv Drug Deliver Rev,2012,64(2/3):165-196.

[32] da Silva P B, Ramos M A, Bonifácio B V, et al. Nanotechnological strategies for vaginal administration of drugs-a review [J]. J Biomed Nanotechnol, 2014, 10(9):2218-2243.

[33] van der Straten A, Stadler J, Montgomery E, et al. Women’s experiences with oral and vaginal pre-exposure prophylaxis: the VOICE-C qualitative study in johannesburg, South Africa [J]. PLoS One, 2014, 9(2):e89118.

[34] Krogstad E A, Ramanathan R, Nhan C, et al. Nanoparticle-releasing nanofiber composites for enhanced *in vivo* vaginal retention [J]. Biomaterials, 2017,144:1-16.

[35] Albertini B, Passerini N, Sabatino M D, et al. Polymer-lipid based mucoadhesive microspheres prepared by spray-congealing for the vaginal delivery of econazole nitrate[J]. Eur J Pharm Sci,2009,36(4/5):591-601.

[36] Maestrelli F, Jug M, Cirri M, et al. Characterization and microbiological evaluation of chitosan-alginate microspheres for cefixime vaginal administration [J]. Carbohyd Polym,2018,192:176-183.

[37] Allen T M, Cullis P R. Liposomal drug delivery systems: from concept to clinical applications [J]. Adv Drug Deliver Rev,2013,65(1):36-48.

[38] WANG L, Sassi A B, Patton D, et al. Development of a liposome microbicide formulation for vaginal delivery of octylglycerol for HIV prevention [J]. Drug Dev Ind Pharm,2012,38(8):995-1007.

[39] 董平. 鬼臼毒素脂质体壳聚糖涂膜剂的制备及动物实验研究[D]. 广州:中国人民解放军第一军医大学,2003.

[40] 段晓颖,高卫芳,闫艳仓. 中药生物黏附制剂研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(12):209-211.

[41] Alves M C, de Almeida P A, Polonini H C, et al. Taxifolin: evaluation through *ex vivo* permeations on human skin and porcine vaginal mucosa[J]. Curr Drug Deliv,2018,15(8):1123-1134.

[42] Bachhav Y G, Patravale V B. Microemulsion based vaginal gel of fluconazole: formulation, *in vitro* and *in vivo* evaluation [J]. Int J Pharm, 2009, 365 (1/2): 175-179.

[责任编辑 刘德文]