

Terapijski sustavi za vaginalnu primjenu

Vanić, Željka

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2005, 61, 441 - 453**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:967353>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-12**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Terapijski sustavi za vaginalnu primjenu

ŽELJKA PAVELIĆ

Zavod za farmaceutsku tehnologiju Farmaceutsko-biokemijskog
fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Fiziološki aspekti

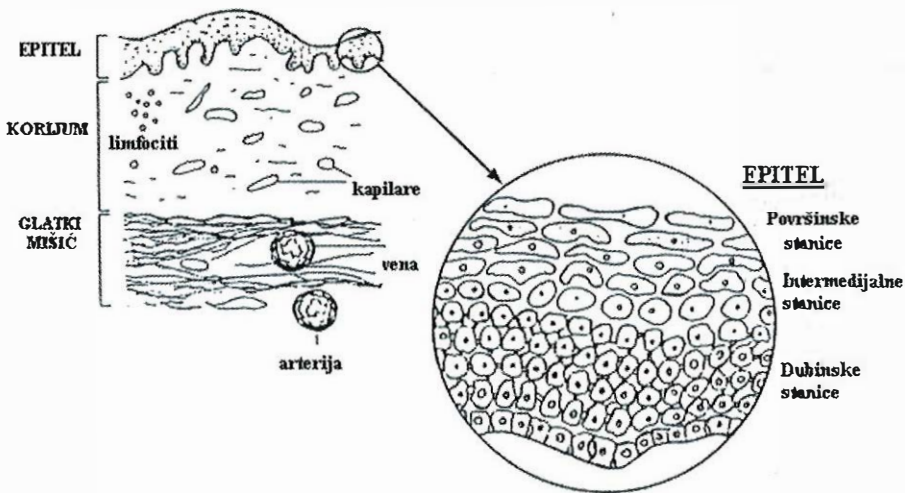
Rodnica (lat. vagina) je mišićno-membranski organ u sastavu porođajnog kanala. Osim odvoda menstauracijske krvi i cervikalne sluzi, štiti gornje dijelove spolnog sustava od infekcija. Građena je od tri neoštro ograničena sloja: sluznice, mišićnog sloja i adventicije koji su uloženi u tkivo zdjelice. Bogato je opskrbljena krvnim žilama, osobito venama, žvncima i limfnim žilama.

Sama rodnica ne sadrži žlijezde, a iscjedak (sekret) koji se u njoj nalazi zapravo je mješavina cervikalne sluzi, izlučevina iz Skeneove i Bartholinovih žlijezda, odbačenog vaginalnog epitela i transudata krvnih žila. Normalni sadržaj je bjelkaste boje, mrvičast, a njegova količina varira ovisno o dobi, patološkim stanjima, razini hormona i dr. Primjerice, u reproduktivnoj dobi zdravih žena izluči ga se u količini oko 3-4 g tijekom 4 sata (1). Kemijski sastav vaginalnog sekreta uključuje smjesu ugljikohidrata, aminokiselina, alifatskih kiselina, proteina, imunoglobulina, a njegov kiseli pH (3.5-4.5) posljedica je postojanja laktobacila koji ugljikohidrate razgrađuju na mliječnu kiselinu. Osim toga tu su i enzimi (β -glukuronidaza, kiselna fosfataza, α -naftilesteraza, difosforidin-nukleotid diaforaza, fosfoamidaza, sukcin dehidrogenaza) o kojima treba voditi računa prilikom vaginalne primjene lijekova, naročito onih peptidnog i proteinskog karaktera. Treba naglasiti da komponente vaginalnog sekreta, prisustvo mikroflore (većinom bakterije iz roda *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Staphylococcus epidermidis* i potencijalno patogeni aerobi), njihovih metabolita i enzimi mogu nepovoljno utjecati na ljekoviti pripravak u smislu destabilizacije (razgradnje) njegovih sastavnica ili ljekovite supstancije (2).

Anatomija i fiziologija sluznice

Sluznica rodnice nabrana je u poprečnom smjeru (*rugae vaginales*) i sastoji se od epitelnog sloja i lamine proprije (slika 1). Sam epitel je sastavljen od nekoliko različitih slojeva stanica, a debljina mu varira od 150 do 200 μm , ovisno o hormonskoj funkciji jajnika (es-

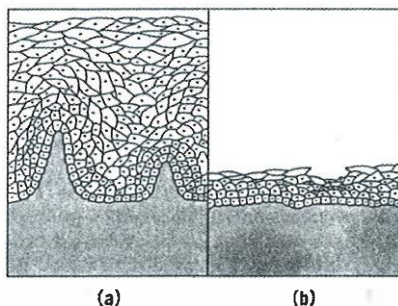
trogeni i progesteron). Pod utjecajem progesterona izgrađuje se epitel do intermedijalnog sloja, dok estrogeni omogućuju daljnju diferencijaciju stanica i stvaranje glikogena. Tijekom menstruacijskog ciklusa epitel se ljušti, a odljučene stanice bogate glikogenom raspadaju. Pritom se oslobađaju fermenti koji glikogen pretvaraju u šećer, a on se djelovanjem Döderleinovih bacila (laktobacili) prevodi u mliječnu kiselinu (pH 4). Prisutnost mliječne kiseline već u koncentraciji od 0.5 % onemogućuje razvitak različitih uzročnika koji u rodnicu dolaze izvana (*Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans*, *Streptococcus B* i dr.). Ovakav kiseli pH preduvjet je da bi Döderleinovi bacili mogli postojati. Usklađenost svih navedenih parametara (normalna hormonska funkcija jajnika, glikogen, Döderleinovi bacili, mliječna kiselina) neophodna je za normalnu biološku funkciju vagine. Na normalnom biokemizmu (pH 3.5–4.5) zasniva se sposobnost samoobrane i samočišćenja rodnice (3).



Slika 1. Poprečni presjek vaginalne stijenke (2)

Poznavanje fizioloških parametara bitno je prilikom razvoja terapijskih sustava namijenjenih vaginalnoj primjeni lijekova, kako sa stanovišta postizanja lokalnog, tako i s ciljem ostvarivanja sistemskog učinka. Postoji cijeli niz čimbenika koji mogu izravno ili neizravno utjecati na apsorpciju (tablica 1). Brojne fiziološke promjene koje se događaju tijekom života mogu značajno mijenjati apsorpciju vaginalno primijenjenog lijeka. Naime, prije puberteta vaginalni epitel je relativno tanak, te je time i apsorpcija brža. Nakon završenog razdoblja puberteta, u razdoblju reproduktivne dobi, debljina epitela je znatno povećana. Slojevitost i diferencijaciju (slika 2) određuju hormoni jajnika čija se razina periodično mijenja tijekom menstruacijskog ciklusa, te na taj način hormoni posredno utječu na apsorpciju. U periodu menopauze zbog promjena u razini estrogena i progesterona, izostanka ciklusa, uočena je atrofija vaginalnog epitela (slika 2b). On postaje tanji čime se, u prvi mah, očekuje mogućnost postizanja poboljšane apsorpcije. Međutim, fiziološke i anatomske promjene koje se događaju u menopauzi mogu negativno utjecati na uspjeh apsorpcije; smanjena je prokrvljenost kao i razina

glikogena što posredno rezultira suhoćom sluznice i povećanjem vaginalnog pH (iznad pH 5), a to nadalje, povećava i rizik od lokalnih infekcija.



Slika 2. Utjecaj estrogena na diferenciranost epitela: (a) normalna razina estrogena i (b) nedostatna razina estrogena (1)

Tablica 1. Parametri koji utječu na vaginalnu apsorpciju

Životni ciklus

- dob (pubertet, reproduktivna dob, menopauza)
- menstruacijski ciklus
- trudnoća

Fiziološki parametri

- debljina epitela
- vaginalna prokrvljenost
- vaginalna sekrecija, cervikalna sluz (volumen, viskoznost, pH)
- vaginalna mikroflora

Farmakološki parametri

- hormonska nadomjesna terapija

Fizičko-kemijska svojstva lijeka

- molekularna masa
- lipofilnost
- ionizacija

Vaginalni put primjene lijekova

Unatoč postojanja velikog broja registriranih lijekova, broj pripravaka za vaginalnu primjenu relativno je mali. S boljim upoznavanjem fizioloških procesa, građe sluznice, mikroflore, transportnih mehanizama, raste i interes u području vaginalne primjene ljekovitih supstancija. Većinom je riječ o lokalnoj terapiji infektivnih oboljenja (anti-protozoici, antifungici, antibiotici i antiviralni lijekovi), primjeni spermicida i steroid-

nih hormona, kontraceptiva. Međutim, ovaj put primjene lijekova postaje sve interesantniji i sa stanovišta postizanja sistemskog učinka (tablica 2). Razlog tome su neki od sljedećih čimbenika:

- veoma dobra apsorpcija zbog velike površine sluznice i dobre prokrvljenosti,
- zaobilaženje prvog prolaska kroz jetru i time mogućeg gubitka aktivnosti lijeka (npr. propranolol)
- izbjegavanje gastrointestinalnih smetnji (npr. bromokriptin),
- smanjenje štetnih nuspojava lijeka (hormonska terapija)
- bezbolna i jednostavna primjena (4).

Tablica 2. Klasični i potencijalni (novi) lijekovi iz klase peptida i proteina za sistemsku intravaginalnu primjenu (5)

Lijek (aktivna supstancija)	Indikacije
progesteron i estrogen	hormonska nadomjesna terapija, kontracepcija
prostaglandini	cervikalna dilatacija
bromokriptin, lisurid	hiperprolaktinemija
okситocin	stimulacija laktacije
luteinizacijski hormon, LHRH agonisti	hormonska nadomjesna terapija tumora dojke, indukcija ovulacije, kontracepcija
kalcitonin	osteoporoza

Uobičajeni (registrirani) lijekoviti oblici za vaginalnu primjenu uključuju vagitorije, kreme, gelove, pjene, vaginalete, vaginalne prstenove i tampone. Lijek inkorporiran u ovakve sisteme može proći vaginalnu membranu transcelularnim i/ili paracelularnim putem (2). Međutim, permeabilnost vaginalnog epitela je promjenjiva ovisno o koncentraciji hormona (estrogena), te posredno može imati velikog utjecaja na farmakokinetiku lijekova namijenjenih sistemskoj apsorpciji.

Osnovni nedostatak postojećih lijekovitih oblika za vaginalnu primjenu je relativno kratko zadržavanje pripravka na sluznici, čime ponekad izostaje zadovoljavajući terapijski učinak. Prilikom razvoja potencijalnih novih doziranih oblika za vaginalnu primjenu trebali bi biti zadovoljeni zahtjevi u pogledu očuvanja pH vaginalnog epitela, distribucije lijeka u pripravku, zadržavanju pripravka na sluznici, kompatibilnosti lijekovite supstancije s podlogom u koju je inkorporirana, a sam pripravak trebao bi biti jednostavan za primjenu i ne bi smio izazivati iritacije sluznice (2).

Novi terapijski sustavi za vaginalnu primjenu

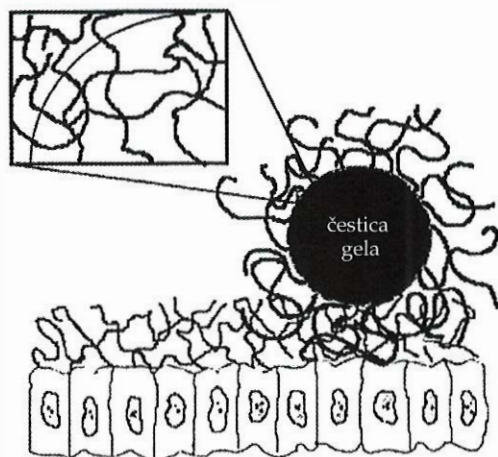
Među novijim terapijskim sustavima za vaginalnu primjenu istaknuto mjesto zauzimaju **bio/mukoadhezivni sustavi**. Riječ je o gelovima i tabletama koji svojim bioadhe-

zivnim svojstvima produžavaju kontakt pripravka sa sluznicom i time pružaju osnovu za postizanjem produženog, kontroliranog učinka lijeka. Temeljnu sastavnicu takvih sustava predstavljaju bioadhezivne polimerne supstancije.

Bioadhezivni polimeri

To su supstancije relativno velike molekularne mase koje posjeduju sposobnost stupanja u interakciju s biološkim materijalima (sluznice) na kojima se zadržavaju kroz duže vrijeme. Većina bioadhezivnih polimera je sintetskog porijekla. Najpoznatiji su među njima derivati poliakrilne kiseline (karbopol, polikarbofil, poliakrilna kiselina, poliakrilati, polimetilviniletermetakrilna kiselina, polimetakrilati, polialkildijanoakrilati) i derivati celuloze (karboksimetilceluloza, hidroksietilceluloza, metilceluloza, natrij-karboksimetilceluloza, hidroksimetilceluloza). Od onih prirodnog porijekla (ksantan, karagen, pektin, alginati) najčešće je korišten poliaminosaharid kitozan.

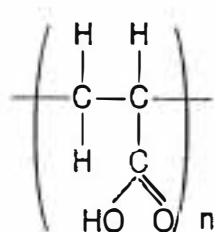
Interakcije bioadhezije se primarno ostvaruju preko sloja sluzi (mukusa) koji prekriva površinu sluznice, te se stoga bioadhezija veoma često u literaturi označava kao mukoadhezija (slika 3). Sluz izlučuju posebne vrčaste stanice ili egzokrine žlijezde na površinu epitela sluznica gastrointestinalnog trakta, dišnog sustava, oka i urogenitalnog sustava. Po svom sastavu sluz je smjesa glikoproteina (mucina), lipida, anorganskih soli, vode (oko 95 %), a sadrži i odljuštene epitelne stanice, enzime, bakterije i njihove produkte (6).



Slika 3. Shematski prikaz bioadhezije gela na sluznici; interpenetracija lanaca polimera gela i mucina (7)

Poliakrilna kiselina (slika 4) zauzima važno mjesto među mnogobrojnim polimerima. Riječ je o komercijalno dostupnim anionskim polimerima, karbopolima, priređenim umrežavanjem poliakrilne kiseline. Karboksilne skupine karbopola određuju svojstva ovog polimera.

U literaturi je prvi put poliakrilna kiselina opisana 1955. godine, a brojna istraživanja, usavršavanja tehnologije proizvodnje rezultirala su postojanjem različitih tipova karbopola koji se međusobno razlikuju prema molekularnoj masi, namjeni, adhezivnim svojstvima, viskoznosti itd..



Slika 4. Poliakrilna kiselina (8)

Karbopoli su netoksični, biokompatibilni, otporni prema mikroorganizmima, stabilni na povišenim temperaturama i tijekom uskladištenja kroz dulje vremensko razdoblje. Time zadovoljavaju postavljene uvjete da se mogu primjenjivati kao pomoćne supstancije u ljekovitim pripravcima. Mogu poslužiti za: ugušćivanje (povećavaju viskoznost medija), pripravu gelova, olakšavanje suspendiranja netopljivih komponenti, stabiliziranje emulzija, pripravu bioadhezivnih terapijskih sustava. Karbopoli su tako postali sastavni dio standardnih ljekovitih oblika (suspenzija, emulzija, gelova), ali isto tako i novih terapijskih sustava (tableta, gelova) s kontroliranim oslobađanjem (9).

Prije dispergiranja, molekule polimera su tijesno sklupčane, da bi u hidratiziranom stanju nastala rahla struktura. Izmjerene pH vrijednosti 1 %-tnih vodenih disperzija karbopola su od 3.0 do 3.5. Povećanje koncentracije polimera može dodatno sniziti pH disperzije.

Dodatkom alkalnih reagensa (NaOH, NH₄OH ili trietanolamin) karboksilne skupine bivaju neutralizirane pri čemu se formira struktura gela (pH 4.0–6.0).

Veoma važno svojstvo karbopola je bioadhezivnost čiji intenzitet varira ovisno o tipu polimera. Bioadhezivnosti umnogome doprinosi prisustvo negativno nabijenih skupina na skeletu polimera. Tako je adhezivnost hidrokoloida s karboksilnim skupinama (akrilna kiselina) mnogo veća od onih s neutralnim skupinama (2-hidroksietilmetakrilat) (8).

Priprava karbopolskih hidrogelova (organski, anionogeni hidrogel) temelji se na dispergiranju polimera u vodi na sobnoj temperaturi uz miješanje, nakon čega slijedi neutralizacija kisele disperzije dodatkom hidroksida (NaOH, KOH, NH₄OH) ili amina (trietilamin, etanolamin, trietanolamin). Pritom se stvaraju providni ili blago opalescirajući gelovi ovisno o tipu upotrebljenog polimera. Druga je mogućnost pripreme hidrogela karbopola dispergiranjem prethodno alkaliziranih polimera (9).

Koncentracija poliakrilne kiseline u hidrogelu većinom je od 0.5–1 % (w/w). Gel se formira pri pH > 4, a maksimalna viskoznost je u neutralnom pH području. Često im se, prilikom pripreme, dodaju omekšivači poput glicerola, sorbitola ili propilen-glikola

s udjelom od 10–20 %. Njihova je zadaća poboljšati razmazivost i zaštititi pripravak od isušivanja. Karbopolski hidrogelovi pokazali su se stabilnima u pH području između 6 i 10. Radi visokog sadržaja vode poželjno ih je konzervirati.

Karbopoli nisu kompatibilni s kationskim komponentama, što je za pretpostaviti s obzirom na anionsku strukturu polimera. Prisustvo topljivih soli smanjuje viskoznost karbopolskih disperzija, suspenzija i gelova, a inkompatibilnost je značajno izražena s dvo- i tro-valentnim kationima (8).

U usporedbi s ostalim polimerima (primjerice derivatima celuloze, polivinilalkoholom, natrij-hijaluronatom), karbopoli posjeduju izvrsna bioadhezivna svojstva. Opisana su četiri mehanizma interakcija između mucina i poliakrilne kiseline odgovorna za bioadheziju: elektrostatske interakcije, vodikove veze, hidrofobne interakcije i interdifuzija.

Navedene interakcije posljedica su velike sličnosti u građi mucina i umrežene poliakrilne kiseline: široka makromolekularna mreža, negativni naboji na površini oba polimera, izrazita hidratacija u vodenom mediju i velik broj karboksilnih skupina (9).

Međutim, kako je u procesu bioadhezije značajno stvaranje vodikovih veza, a taj proces se događa pri pH 4–5, porastom pH iznad 6 vodikove veze se gube, čime se značajno smanjuje bioadhezivnost (8). To je osobito važno u procesu pripreme hidrogela kad se prilikom neutralizacije dodatkom veće količine lužnatih agensa pH gela može povisiti.

Danas se karbopoli uvelike upotrebljavaju za pripremu bioadhezivnih terapijskih sustava s produženim i kontroliranim oslobađanjem lijekovite supstancije. Brojne studije i klinička ispitivanja s karbopolskim hidrogelovima provedene su na području oftalmologije, a o njihovoj uspješnosti govore registrirani pripravci (Lacrigel[®], Lacri-norm[®], Iduviran[®], Pilopine[®]) (9).

Karbopoli 974, 980, 981 korišteni su za pripremu bioadhezivnih sustava (suspenzija, emulzija, gelova, tableta) za lokalnu i sistemsku primjenu brojnih lijekovitih supstancija s namjerom primjene na gotovo svim sluznicama: gastrointestinalni trakt (bukalna sluznica, želudac, crijeva, rektum), dišni sustav (sluznica nosa, bronha), genitalni sustav (vagina, uterus) (8, 10).

Imajući u vidu fizičko-kemijska i bioadhezivna svojstva karbopolskih gelova te njihovu kompatibilnost s liposomima priređenim iz fosfatidilkolina i fosfatidilglicerola, isti su odabrani kao podloge za liposome namijenjene vaginalnoj primjeni (11).

Primjeri novih terapijskih sustava za vaginalnu primjenu

Bioadhezivni sustavi (gelovi i vaginalne tablete)

Prvi bioadhezivni sustav za vaginalnu primjenu pripremljen je 1985. godine. Bile su to tablete s bleomicinom, čiju je osnovu činila smjesa hidroksipropilceluloze i poliakrilne kiseline (karbopol 934P). Ispitivanja oslobađanja bleomicina iz tableta *in vitro* pokazala su brže oslobađanje lijeka porastom udjela hidroksipropilceluloze, za razliku

od karbopola koji je imao utjecaja na apsorpciju vode i zadržavanje pripravka na oboljeloj tumorskoj tkivu. U *in vivo* studiji, koja je potom uslijedila, uočeno je povlačenje kanceroznih lezija kod 3 od ukupno 9 tretiranih pacijenata, dok su kod preostalih 6 lezije bile značajno smanjene. Daljnja modifikacija pripravka bio je cilindrični dvoslojni oblik s različitim koncentracijama bleomicina u jezgri i plaštu koja omogućuje doziranje jednom tjedno uz kontrolirano oslobađanje ljekovite supstancije (12).

U *in situ* ispitivanjima utjecaja pomoćnih supstancija vaginalete na bioadhezivnost, raspadljivost i oslobađanje modelne supstancije Gürsoy i sur. (13) su pokazali da se porastom udjela poliakrilne kiseline postiže produženo oslobađanje cink-sulfata zbog dužeg zadržavanja pripravka na sluznici. Prisustvo većeg udjela mikrokristalinične celuloze i karboksimetilceluloze imalo je učinka na brže bubrenje i raspadanje tablete.

Nekoliko primjera istraživanih sustava za vaginalnu primjenu na bazi polimera prikazano je i u tablici 3.

Robinson i Bologna (14) su iz polikarbofila pripravili bioadhezivni gel koji osigurava produženo oslobađanje uklopljene ljekovite supstancije. Kiseli pK_a polimera omogućuje mijenjanje pH vrijednosti sluznice na koju se pripravak nanosi. Klinička ispitivanja provedena na ženama u periodu menopauze (kod kojih je karakterističan porast pH vrijednosti sluznice iznad pH 5), pokazala su da se upotrebom polikarbofilnog gela smanjuje pH vaginalne sluznice sa 6 na 4. Pritom se taj učinak održava i nakon 4 dana. To je naročito značajno radi zadržavanja prirodne mikroflore vaginalnog trakta. Pored toga, niska viskoznost gela omogućuje dostatno vlaženje vaginalne sluznice (nedovoljna vlažnost sluznice izražena je u menopauzi). Daljnja ispitivanja pokazala su prikladnost polikarbofilnog gela za nonoksinol-9 (spermicid) što omogućuje njegovu primjenu na području kontracepcije i u profilaksi spolno prenosivih bolesti (15).

Tablica 3. Primjeri ispitivanih sustava na bazi polimera za vaginalnu primjenu (1)

Lijek	Polimer ^a	Tip ispitivanja
bleomicin	HPC/C-934	humana
inzulin	PAA	štakori/zečevi
progesteron	MEEMA/HEMA/MEMA	nisu provedena
progesteron	Noveon AA1/C-934	humana
prostaglandin E ₂	HEMC	humana
prostaglandin E ₂	umreženi PEG	humana

^a HPC-hidroksipropilceluloza; C-934-karbopol 934; PAA-poliakrilna kiselina; MEEMA-(metiletil)etilmetakrilat; HEMA-hidroksietilmetakrilat; MEMA-metiletilmetakrilat; HEMC-hidroksietilmetilceluloza; PEG-polietilenglikol

Mjerenjem intenziteta i distribucije radioaktivnog markera u tkivu (*gama-scintigraphy*) provedeno je ispitivanje zadržavanja polikarbofilnog gela na humanoj sluznici. Pritom je kod 50 % ispitanica, nakon 6 sati, na površini vaginalnog epitela utvrđeno više od 60 % bioadhezivnog gela, pri čemu niti kod jedne ispitanice nije opaženo širenje pripravka na cerviks i uterus (16).

Veoma uspješne studije s bioadhezivnim gelovima rezultirale su registracijom pripravaka, te se tako danas na tržištu mogu naći Replens® i Crinone® polikarbofilni vaginalni gelovi, a mnogi drugi su u fazi kliničkih ispitivanja (tablica 4).

Pripravljeni su i bioadhezivni terapijski sustavi s 5-fluorouracilom namijenjeni lokalnoj terapiji cervikalnih intraepitelnih neoplazija. Riječ je o sustavu sličnom flasterima u kojima je lijek bio uklopljen u bioadhezivni film (2 % karbopol 981 s dodatkom glicerola) prekriven s dodatnim, zaštitnim, fleksibilnim slojem. Ovakvim sustavom omogućeno je ciljano djelovanje lijeka u terapijskoj koncentraciji na oboljelom tkivu. Postignuto je kontrolirano oslobađanje lijeka i što je također veoma važno, pripravak je podnošljiv za pacijenta i ne izaziva iritacije vaginalne sluznice (17, 18).

U dvostruko-slijepom pokusu slučajnog odabira Bouckaert i sur. (19) su uspoređivali terapijski učinak metronidazola u bioadhezivnim tabletama (100 mg) s komercijalno dostupnim, registriranim pripravkom za peroralnu primjenu (500 mg). Ispitivani pripravak uzet je u jednoj dozi dok je kontrolni primjenjivan dva puta dnevno tijekom 7 dana. Klinička, mikroskopska i bakteriološka procjena stanja izvršena je nakon 7 i 14 dana od dana početka terapije. Dobiveni rezultati statistički su obrađivani, a provedena analiza nije pokazala postojanje statistički značajne razlike između ispitivanih skupina. Ispitivanjem je utvrđeno da se lokalnom primjenom nižih doza metronidazola uklopljenog u prikladan ljekoviti oblik (bioadhezivne tablete) može osigurati dostatna koncentracija na željenom mjestu djelovanja i smanjiti rizik od mogućih štetnih nusdjelovanja lijeka.

Genç i sur. (20) su pripravili bioadhezivne tablete s aciklovirom za vaginalnu primjenu. Ispitali su fizička svojstva (bubrenje, raspadljivost, bioadheziju) tableta pripravljenih iz različitih udjela poliakrilne kiseline, metilceluloze, karboksimetilceluloze, hidroksipropilceluloze i hidroksipropilmetilceluloze. Pokazali su da povećanje udjela metilceluloze, karboksimetilceluloze i hidroksipropilceluloze ubrzava bubrenje i raspadanje tableta, dok su hidroksipropilmetilceluloza i poliakrilna kiselina odgovorne za bioadhezivnost i polagano oslobađanje aciklovira iz pripravka.

Mikrosfere

Istraživani su i pripravci s bioadhezivnim mikročesticama namijenjeni vaginalnoj primjeni. Richardson i sur. (21) su pokazali da se mikrosferama pripravljenim iz estera hijaluronske kiseline postiže dobra adhezija na epitelu vaginalne sluznice štakora. U daljnjim istraživanjima, mikročestice su obilježili radioaktivnim markerom i aplicirali intravaginalno ovcama. Ispitivanje provedeno tehnikom mjerenja intenziteta i distribucije radioaktivnog markera u tkivu, pokazalo je dobro prianjanje pripravka za povr-

Tablica 4. Popis novih, registriranih vaginalnih pripravaka, te onih koji su u fazi kliničkih ispitivanja (4)

Pripravak	Aktivna supstancija	Proizvođač	Status
Acidform® (gel)	–	TOPCAD (IL, USA)	faza I/II kliničkih ispitivanja
Advantage-S® (gel)	nonoksinol-9	Columbia Laboratories (FL, USA)	na tržištu
BufferGel® (gel)	–	ReProtect (MD, USA)	faza I kliničkih ispitivanja
CCVR (Combined contraceptive vaginal ring)®	3-ketodesogestrel etinilestradiol	Organon (NJ, USA)	faza II kliničkih ispitivanja
Cleocin® (krema)	klindamicin fosfat	Pharmacia & Upjohn (MI, USA)	odobren (USA)
Crinone® (gel)	progesteron	Wyeth-Ayerst Laboratories (PA, USA)	odobren (1997)
Estradiol®	17-β-estradiol	Watson Pharmaceuticals (CA, USA)	faza II/III kliničkih ispitivanja
Estring® (vaginalni prsten)	estrogen	Pharmacia & Upjohn (MI, USA)	odobren (1998)
Femstat one® (emulzija)	butokonazol	Hoffmann-LaRoche Laboratories (NJ, USA)	odobren (USA)
Gynol II® (gel)	nonoksinol-9	Ortho Pharmaceuticals (NJ, USA)	na tržištu
Invisible condom®	termoreverzibilni gel	Laval University (Canada)	faza I kliničkih ispitivanja
LASR Suppository®	nonoksinol-9	Advanced Care Products (NJ, USA)	faza II kliničkih ispitivanja
Replens® (gel)	–	Columbia Laboratories (FL, USA)	na tržištu
Sawy® (gel)	gliminoks	Biosyn (PA, USA)	faza I kliničkih ispitivanja

šinu sluznice. Pritom je utvrđeno da čak nakon 12 sati na sluznici rodnice ostaje između 60 i 80 % mikrosfera (22).

Liposomi

Kao nosači ljekovitih supstancija liposomi se najčešće primjenjuju lokalno na kožu, a zabilježene su primjene na sluznicu oka, dišnog sustava, bukalnu i vaginalnu.

Opravedanost vaginalne primjene liposoma zabilježena je u svim do sada objavljenim radovima. Jain i sur. (23) su prvi predložili primjenu liposoma u terapijskim sustavima za vaginalnu primjenu. Pripravili su liposome s progesteronom i određivali aktivnost uklopljenog lijeka na inhibiciju stvaranja žutog tijela, te difuziju kroz vaginalnu sluznicu (*in vitro*, na animalnom modelu). Postignuti rezultati pokazali su da liposomi na sluznici stvaraju spremište iz kojeg se progesteron kontrolirano oslobađa kroz dulje vremensko razdoblje. U preliminarnom humanom ispitivanju, Foldvari i Moreland (24) su pokazali da se lokalnom primjenom liposomski uklopljenog interferona α (*in vivo*) povećava koncentracija djelatne supstancije na željenom mjestu djelovanja, što je potvrđeno smanjenjem broja lezija kod pacijenata inficiranih humanim papiloma virusom.

Mogućnost primjene liposoma u lokalnoj terapiji vaginitisa (bakterijskih vaginoza i kandidijaza) potvrđena je u ispitivanjima s uklopljenim antimikrobnim supstancijama: klotrimazolom, metronidazolom, odnosno kloramfenikolom (25). Provedena ispitivanja bila su s ciljem utvrđivanja stabilnosti liposoma u uvjetima koji oponašaju uvjete *in vivo* primjene (pH 4.5). U daljnjim studijama liposomi su umiješani u bioadhezivne karbopolske gelove, te je ispitivana fizička stabilnost liposoma u gelu tijekom uskladištenja, te kinetika oslobađanja liposomski uklopljenih supstancija iz gela (11, 26).

Vaginal drug delivery systems by Ž. Pavelić

S u m m a r y

The vaginal route of drug administration offers certain unique features that can be exploited in order to achieve desirable therapeutic effects. Considerable progress has been made in this research area over the past few years and, at present, the anatomy and physiology, microflora and secretions of the vagina are well understood. By contrast, the scientific knowledge regarding the possibilities of drug delivery via the vagina is limited. To date, there are only a limited number of vaginal dosage forms available, although various possibilities are explored. Pharmaceutical dosage forms for vaginal delivery are usually applied for the local treatment of specific gynaecological diseases, such as candidiasis, vaginosis and sexually transmitted diseases. The currently available vaginal delivery systems have some limitations, such as leakage, messiness and low residence time, which contribute to poor subject or patient compliance. Therefore, attempts are being made

to develop novel vaginal drug delivery systems (e.g. bioadhesive systems, liposomes) that can meet the clinical and user's requirements. This review is focused on the various aspects, scope and potential of vaginal drug delivery.

Literatura – References

1. J.D. Eichman, M.J. Rathbone, J.R. Robinson, Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, Volume 2, E. Mathiowitz, (Ed.), John Wiley & Sons, Inc., New York-Chichester-Weinheim-Brisbane-Singapore-Toronto 1999, 627–639.
2. J. Swarbrick, C. Boylon, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Volume 16, Marcel Dekker, Inc., New York-Base-Hong Kong, 1997, 153–185.
3. M. Grgurević, Ginckologija, Grgurević, M., Pavlić, Z. i Grizelj, V., (Ur.), JUMENA, Zagreb 1987, 125–136.
4. K. Vermani, S. Garg, PSTI, 3 (2000), 359–364.
5. J.L. Richardson, T.I. Armstrong, Bioadhesive Drug Delivery Systems; Fundamentals, Novel Approaches and Development, E. Mathiowitz, D.E. Chickering III, C.M. Lehr, (Eds.), Marcel Dekker, Inc., New York-Basel 1999, 563–559.
6. J.D. Smart, Bioadhesive Drug Delivery Systems; Fundamentals, Novel Approaches and Development, E. Mathiowitz, D.E. Chickering III, C.M. Lehr (Eds.), Marcel Dekker Inc., New York-Basel 1999, 11–23.
7. Y. Huang, W. Leobandung, A. Fossi, N.A. Peppas, J. Control. Release, 65 (2000) 63–71.
8. M. Dittgen, M. Durrani, K. Lehmann, S.T.P. Pharma Sciences 7 (1997) 403–437.
9. O. Felt, V. Baeyens, Zignani, M., Buri, P i Gurny, R. Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, Volume 2, E. Mathiowitz, (Ed.), John Wiley & Sons Inc., New York-Chichester-Weinheim-Brisbane-Singapore-Toronto 1999, 605–626.
10. Y. Machida, T. Nagai, Bioadhesive Drug Delivery Systems; Fundamentals, Novel Approaches and Development, Mathiowitz, E., D.E. Chickering III, C.M. Lehr (Eds.), Marcel Dekker, Inc., New York-Basel, 1999, 641–658.
11. Ž. Pavelić, N. Škalco-Basnet, I. Jalšenjak, Int. J. Pharm. 219 (2001) 139–149.
12. L. Brannon-Peppas, Adv. Drug Deliv. Rev. 11 (1993) 169–177.
13. A. Grsoy, I. Sohtorik, N. Uyanik, N.A. Peppas, STP Pharm. Sci. 5 (1989) 886–892.
14. J.R. Robinson, W.J. Bologna, J. Control.Release 28 (1994) 87–94.
15. C.H. Lee, Y.W. Chien, J. Control. Release, 39 (1996) 93–103.
16. J. Brown, G. Hooper, C.J. Kenyon, S. Haines, J. Burt, J.M. Humphries, S.P. Newman, S.S. Davis, R.A. Sparrow, I.R. Wilding, Pharm. Res. 14 (1997) 1073–1078.
17. A.D. Woolfson, D.F. McCafferty, P.A. Carron, J.H. Price, J. Control. Rel. 35 (1995) 49–58.

18. P.A. McCarron, A.D. Woolfson, D.F. McCafferty, P.A. Carron, J.H. Price, H. Sidhu, G.I. Hickey, *Int. J. Pharm.* **151** (1997) 69–74.
19. S. Bouckaert, M. Temmerman, J. Voorspoels, H. Van Kets, J.P. Remon, M. Dhont, *J. Pharm. Pharmacol.* **47** (1995) 970–971.
20. L. Genç, C. Oguzlar, E. Güler, *Pharmazie* **55** (2000) 297–299.
21. J.L. Richardson, P.A. Ramirez, M.R. Miglietta, M. Rochira, L. Bacelle, L. Callegaro, L. Benedetti, *Int. J. Pharm.* **115** (1995) 9–15.
22. J.L. Richardson, J. Whetstone, A.N. Fisher, P. Watts, F. Farraj, M. Hinchcliffe, L. Benedetti, L. Illum, *J. Control. Release* **42** (1996) 133–142.
23. S.K. Jain, R. Singh, B. Sahu, *Drug Dev. Ind. Pharm.* **23** (1997) 827–830.
24. M. Foldvari, A. Moreland, *J. Liposome Res.* **7** (1997) 115–126.
25. Ž. Pavelić, N. Škalko, I. Jalšenjak, *Eur. J. Pharm. Sci.* **8** (1999) 345–351.
26. Ž. Pavelić, N. Škalko-Basnet i I. Jalšenjak, *Acta Pharm.* **54** (2004) 319–330.

Priljeno: 11.3.2005