

# Gelovi za vaginalnu primjenu lijekova

---

Mišak, Iva

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:038158>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-01**



Repository / Repozitorij:

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



Iva Horvat

# Gelovi za vaginalnu primjenu lijekova

## DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2020.

Diplomski rad prijavljen je na kolegiju Oblikovanje lijekova Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen na Zavodu za farmaceutsku tehnologiju Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta pod stručnim mentorstvom izv. prof. dr. sc. Željke Vanić.

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 ANATOMIJA, HISTOLOGIJA I FIZIOLOGIJA RODNICE.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 VAGINALNI PUT PRIMJENE LIJEKOVA.....</b>	<b>2</b>
<b>1.3 PARAMETRI KOJI UTJEČU NA VAGINALNU APSORPCIJU LIJEKOVA .....</b>	<b>3</b>
<b>1.3.1 FIZIOLOŠKI PARAMETRI I ŽIVOTNI CIKLUS.....</b>	<b>4</b>
<b>1.3.2. FIZIČKO - KEMIJSKA SVOJSTVA LIJEKA.....</b>	<b>5</b>
<b>2. OBRAZLOŽENJE TEME.....</b>	<b>6</b>
<b>3. MATERIJALI I METODE.....</b>	<b>6</b>
<b>4. RASPRAVA.....</b>	<b>7</b>
<b>4.1 GELOVI ZA VAGINALNU DOSTAVU LIJEKOVA .....</b>	<b>7</b>
<b>4.1.1. METODE PRIPRAVE GELOVA.....</b>	<b>8</b>
<b>4.1.2 STRUKTURA GELOVA.....</b>	<b>8</b>
<b>4.1.3 TERMOOSJETLJIVI GELOVI.....</b>	<b>9</b>
<b>4.1.4 FARMACEUTSKA KARAKTERIZACIJA VAGINALNIH GELOVA.....</b>	<b>10</b>
<b>4.1.5 POMOĆNE TVARI U GELOVIMA.....</b>	<b>15</b>
<b>4.2 PRIMJENA VAGINALNIH GELOVA.....</b>	<b>17</b>
<b>4.2.1 MIKROBICIDI.....</b>	<b>17</b>
<b>4.2.2. TERAPIJA KANDIDIJAZE.....</b>	<b>19</b>
<b>4.2.3. KONTRACEPTIVI.....</b>	<b>19</b>
<b>4.2.4 SREDSTVA ZA POTICANJE TRUDOVA.....</b>	<b>20</b>
<b>4.2.5 OSTALE PRIMJENE VAGINALNIH GELOVA.....</b>	<b>21</b>
<b>4.2.6 SADAŠNJE TRŽIŠTE VAGINALNIH GELOVA.....</b>	<b>23</b>
<b>5. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>24</b>
<b>6. LITERATURA.....</b>	<b>25</b>

<b>7. SAŽETAK.....</b>	<b>40</b>
<b>8. SUMMARY.....</b>	<b>41</b>

# 1. UVOD

## 1.1 ANATOMIJA, HISTOLOGIJA I FIZIOLOGIJA RODNICE

Rodnica (lat.vagina) je ženski spolni organ, cijevno-fibromuskularne građe, koji se proteže od cerviksa uterusa do vaginalne vestibule u duljini od otprilike 6-10 cm i kod žena je postavljen gotovo horizontalno (Van De Graaff, 2001). Osim odvoda menstruacijske krvi i cervikalne sluzi, rodnica štiti gornje dijelove spolnog sustava od infekcija. Histološki se vaginalna stijenka sastoji od 4 različita sloja:

- nesekretornog skvamoznog epitela (površinski sloj),
- lamine propriae (tunice) građene od elastina, prožete kapilarama,
- mišićnog sloja i
- adventicije (gusta mreža krvnih žila).

Sama rodnica ne sadrži žlijezde, a iscjedak (sekret) koji se u njoj nalazi zapravo je smjesa tekućina, tj. mješavina cervikalne sluzi, izlučevina žlijezda na ulazu u vaginu, odbačenog vaginalnog epitela i transudata krvnih žila, uz primjese sekreta endometrija i falopijevih cijevi (Paavonen i sur., 1983). Kao i debljina vaginalnog epitela, sastav i količina vaginalne tekućine mijenja se tijekom menstrualnog ciklusa žene, te se njena produkcija znatno smanjuje u postmenopauzi (Bergh, 1988).

Kemijski sastav vaginalnog sekreta uključuje smjesu ugljikohidrata, aminokiselina, alifatskih kiselina, proteina, imunoglobulina i drugih komponenti, a njegov kiseli pH (3,8-4,2) posljedica je prisutnosti laktobacila (vrsta *Lactobacillus acidophilus*) koji ugljikohidrate razgrađuju na mliječnu kiselinu. Povećanje pH vrijednosti vaginalne tekućine može uzrokovati mjesečno krvarenje ili česti spolni odnosi, budući da su i ejakulat i vaginalni transudat alkalni (Woolfson i sur., 2000). U vaginalnom sekretu prisutni su i enzimi (beta-glukuronidaza, kisela fosfataza, alfa-naftilesteraza, difosforidinukleotiddiaforaza, fosfoamidaza, sukcin dehidrogenaza) o kojima treba voditi računa prilikom vaginalne primjene lijekova, naročito onih peptidnog i proteinskog karaktera.

Osim prisutnih enzima i druge komponente vaginalnog sekreta, te prisustvo mikroflore (većinom bakterije iz rodova *Lactobacillus* i *Bacteroides*, *Staphylococcus epidermidis* i potencijalno patogeni aerobi) i njenih metabolita mogu nepovoljno utjecati na

ljekoviti pripravak u smislu destabilizacije (razgradnje) njegovih sastavnica ili same ljekovite tvari.

## 1.2 VAGINALNI PUT PRIMJENE LIJEKOVA

Zadnjih se godina u znanstvenoj zajednici i farmaceutskoj industriji intenzivno istražuju alternativni putevi primjene lijekova putem kože i sluznica, gdje spada i vaginalni put primjene lijekova. Uglavnom je riječ o lokalnoj terapiji infektivnih oboljenja (antiprotozoici, antifungici, antibiotici i antivirusni lijekovi), primjeni spermicida i steroidnih hormona te kontraceptiva. Međutim, ovaj put primjene lijekova postaje sve interesantniji i sa stanovišta postizanja sistemskog učinka, posebice kada je riječ o lijekovima iz klase peptida i proteina (Tablica 1). Razlog tomu neki su od slijedećih čimbenika (Pavelić, 2005):

- veoma dobra apsorpcija zbog velike površine sluznice i dobre prokrvljenosti,
- zaobilaznje prvoga prolaska kroz jetru i time mogućeg gubitka aktivnosti lijeka,
- izbjegavanje gastrointestinalnih smetnji,
- smanjenje štetnih nuspojava lijeka, te
- bezbolna i jednostavna primjena

Tablica 1. Klasični i potencijalni novi lijekovi iz klase peptida i proteina za sistemsku intravaginalnu primjenu (Pavelić, 2005). Preuzeto iz članka Ž. Pavelić: Terapijski sustavi za vaginalnu primjenu, Farm.glas. 2005, 61:441-453.

<b>LIJEK (AKTIVNA TVAR)</b>	<b>INDIKACIJE</b>
progesteron i estrogen	hormonska nadomjesna terapija, kontracepcija
prostaglandini	cervikalna dilatacija
bromokriptin, lisurid	hiperprolaktinemija
okситоцин	stimulacija laktacije
luteinizacijski hormon, LHRH agonisti	hormonska nadomjesna terapija kod tumora dojke, indukcija ovulacije, kontracepcija
kalцитонин	osteoporoza

Unatoč mnogim prednostima vaginalnog puta primjene lijekova, broj registriranih vaginalnih pripravaka još je uvijek relativno mali, a uključuje vaginalete, vagitorije, vaginalne filmove, vaginalne prstenove, pjene, tampone, te polučvrste pripravke od kojih se najčešće koriste vaginalni gelovi (Pavelić, 2005c). Osnovni je nedostatak postojećih oblika unos lijeka u vaginu i relativno kratko zadržavanje na sluznici, čime najčešće izostaje zadovoljavajući terapijski učinak. Prilikom razvoja vaginalnih farmaceutskih oblika, trebali bi biti zadovoljeni zahtjevi u pogledu očuvanja pH vaginalnog epitela, dobre distribucije lijeka na sluznici, zadržavanja pripravka na sluznici te kompatibilnosti ljekovite tvari s podlogom u koju je inkorporirana, a sam bi pripravak trebao biti učinkovit i ne bi smio izazivati iritaciju sluznice.

Dakle, idealni terapijski sustav za vaginalnu primjenu lijekova trebao bi biti jednostavan za uporabu, diskretan, bezbolan za pacijenta, prihvatljivog omjera cijene i učinkovitosti, lako dostupan i siguran za kontinuiranu primjenu, a poželjno je da bude prikladan za samostalnu primjenu, s minimalnim učinkom na normalne tjelesne funkcije i svakodnevni život pacijenta. Današnja su istraživanja u ovom području usmjerena na razvoj novih sustava vaginalne dostave lijeka koji objedinjuju kliničke zahtjeve i zahtjeve korisnika.

### **1.3 PARAMETRI KOJI UTJEČU NA VAGINALNU APSORPCIJU LIJEKOVA**

Poprečna naboranost sluznice rodnice (*rugae vaginalis*) i gusta mreža krvnih žila koje dobro opskrbljuju tkivo krvlju, bitni su faktori za apsorpciju i učinak lijeka (Alexander i sur., 2004). Osim važnih fizioloških funkcija, mukozni sloj igra važnu ulogu u apsorpciji lijeka i ostvarivanju biološke aktivnosti (Khanvilkar i sur., 2001). Fiziološke i anatomske promjene, te niz drugih čimbenika (farmakološki čimbenici, fizičko-kemijska svojstva lijeka) mogu izravno ili neizravno utjecati na razinu vaginalne apsorpcije (Tablica 2.) i posljedično na konačni uspjeh terapije.



Tablica 2. Parametri koji utječu na vaginalnu apsorpciju lijekova

ŽIVOTNI CIKLUS	FIZIOLOŠKI PARAMETRI	FARMAKOLOŠKI PARAMETRI	FIZIČKO-KEMIJSKA SVOJSTVA LIJEKA
<ul style="list-style-type: none"> <li>• dob (pubertet, reproduktivna dob, menopauza)</li> <li>• menstruacijski ciklus</li> <li>• trudnoća</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• debljina epitela</li> <li>• vaginalna prokrvljenost</li> <li>• vaginalna sekrecija, (volumen, viskoznost, pH)</li> <li>• vaginalna mikroflora</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hormonska terapija</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• molekularna masa</li> <li>• lipofilnost</li> <li>• ionizacija</li> </ul>

### 1.3.1 Fiziološki parametri i životni ciklus

Poznavanje fizioloških parametara bitno je prilikom razvoja terapijskih sustava namijenjenih vaginalnoj primjeni. Debljina epitela vaginalne sluznice normalno se kreće u rasponu 150-200  $\mu\text{m}$  (Song i sur., 2004), a ovisi o hormonskoj funkciji jajnika (odnos estrogena i progesterona) koja se mijenja tijekom menstrualnog ciklusa, trudnoće i različitih perioda u životu žene. Tijekom menstruacijskog ciklusa epitel se ljušti, a odljuštene stanice bogate glikogenom se raspadaju. Raspadom odljuštenih stanica oslobađaju se fermenti koji glikogen pretvaraju u šećer, a on se djelovanjem laktobacila prevodi u mliječnu kiselinu (pH 4) čija prisutnost u koncentraciji već od 0,5% onemogućuje razvitak različitih uzročnika koji u rodnicu dolaze izvana (*Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans*, *Gardnerella vaginalis* i dr.). Osim debljine sluznice, i druge se vaginalne karakteristike mijenjaju tijekom menstrualnog ciklusa, naročito pH te volumen, sastav i reološka svojstva vaginalne tekućine. Brojne fiziološke promjene događaju se i tijekom životnog ciklusa žene. Naime, prije puberteta vaginalni je epitel tanak i apsorpcija brža. U razdoblju reproduktivne dobi debljina epitela znatno je povećana, dok je u periodu menopauze, zbog promjena u razini estrogena i progesterona, uočena atrofija i stanjenje vaginalnog epitela, smanjena prokrvljenost sluznice i razina glikogena, što rezultira suhoćom sluznice i povećanjem pH rodnice čime raste rizik od lokalnih infekcija.

Dakle, ciklične promjene u debljini vaginalnog epitela, volumen i sastav vaginalne tekućine, pH i spolna uzbuđenost mogu znatno utjecati na oslobađanje i apsorpciju lijeka iz intravaginalnih ljekovitih oblika. Primjerice, vaginalna apsorpcija steroida u direktnoj je

ovisnosti o debljini vaginalnog epitela (Carlstrom i sur., 1988), te je dokazano da je vaginalna apsorpcija estrogena viša kod žena u razdoblju postmenopauze u usporedbi sa ženama u razdoblju predmenopauze (Pschera i sur., 1989). Volumen, viskoznost i pH vaginalne tekućine mogu imati dvojake učinke na primjenjene lijekove. Povećana količina cervikalne sluzi može predstavljati permeacijsku barijeru za određene lijekove, dok povećanje volumena vaginalne tekućine djeluje povoljno na apsorpciju lijekova koji su slabo topljivi u vodi, ali je pritom povećano ispiranje vaginalne sluznice i skraćeno zadržavanje lijeka u vagini. Budući da većina lijekova spada u slabe elektrolite, pH vrijednost medija utječe na stupanj ionizacije i posljedično na oslobađanje i apsorpciju lijeka (Hwang i sur., 1977). Oslobađanje PGE<sub>2</sub> iz vaginalnih pripravaka primjerice varira ovisno o pH vrijednosti vaginalne tekućine (Johnson i sur., 1992).

### **1.3.2 Fizičko-kemijska svojstva lijeka**

Fizičko-kemijska svojstva lijeka poput molekulske mase, lipofilnosti, ionizacije, površinskog naboja i kemijske prirode spoja znatno utječu na vaginalnu apsorpciju. Tako npr. vaginalna permeabilnost ravnolančanih alifatskih alkohola ovisi o dužini pripadajućih alkilnih lanaca (Hwang i sur., 1977), dok je vaginalna permeabilnost za lipofilne steroide poput progesterona i estrona veća nego za hidrofilne steroide poput hidrokortizona ili testosterona (Brannon-Peppas, 1992). Načelno se može reći da će se lipofilni lijekovi manje molekulske mase lakše apsorbirati nego hidrofilni i lipofilni lijekovi veće molekulske mase. Pritom je zanimljivo istaknuti da je gornja granica veličine molekule koja može biti apsorbirana znatno veća za vaginalnu sluznicu nego za druge sluznice u tijelu (Sanders i sur., 1990).

## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Vaginalni put primjene lijekova pruža velike mogućnosti glede postizanja željenih terapijskih učinaka. S intenzivnijim istraživanjem i boljim upoznavanjem fizioloških procesa i građe vaginalne sluznice, vaginalne mikroflore te transportnih mehanizama, raste i interes na području vaginalne primjene lijekova. U posljednje su vrijeme istraživanja terapijskih sustava za vaginalnu primjenu posebno usmjerena na gelove kao nositelje aktivnih ljekovitih tvari. Gelovi su polučvrsti trodimenzionalni polimerni matriksni sustavi koji se najčešće primjenjuju za liječenje infektivnih ginekoloških oboljenja, a farmaceutska karakterizacija gelova veoma je važan korak u optimizaciji učinkovitosti, sigurnosti i prihvatljivosti vaginalne terapije. Ovaj rad objedinjuje dosadašnja iskustva u primjeni gelova za vaginalnu dostavu lijekova. Istaknuti su najvažniji znanstveni rezultati istraživanja u području primjene gelova za vaginalnu dostavu lijekova koji su trenutno u razvojnim fazama ili su već prisutni na tržištu, s posebnim naglaskom na izazove koje pred kliničare i istraživače postavljaju takvi sustavi.

## 3. MATERIJALI I METODE

Pretraživanje *on-line* baza podataka, znanstvenim članaka i znanstvenih pregleda obavljeno je elektroničkim putem koristeći bibliografsku bazu podataka (SCOPUS) te bazu podataka *Science direct*. Literatura je pretražena prema ključnim riječima, temi i predmetu istraživanja te autorima i časopisima.

Znanstvena literatura proučavana je analitički i kritički, prvenstveno zbog definiranja znanstvenog i stručnog problema, te istraživanja postojećih znanja o temi koju obrađuje ovaj diplomski rad. Pri proučavanju relevantnih znanstvenih članaka izdvojeni su značajniji rezultati istraživanja, rasprave i zaključci. Pri pretraživanju znanstvene literature traženi su odgovori na specifična pitanja vezana za problematiku ovog diplomskog rada. Temeljem pregledane znanstvene literature izvedena su i neka vlastita razmatranja i zaključci prikazani u ovom diplomskom radu.

## 4. RASPRAVA

### 4.1 GELOVI ZA VAGINALNU DOSTAVU LIJEKOVA

Iako vaginalni terapijski sustavi uključuju mnoštvo različitih farmaceutskih oblika (otopine za ispiranja i premazivanja, vaginalne tablete, vagitorije, pjene, tampone, vaginalne prstenove itd.), najčešće se za lokalnu vaginalnu dostavu lijekova koriste polučvrsti pripravci, uključujući emulzijske sustave (kreme) i gelove (Prista i sur 1996; Vermani i Garg, 2000). Glavno obilježje polučvrstih preparata je da o njihovom sastavu i fizičko-kemijskim svojstvima oblika ovisi sposobnost adhezije na površinu i vrijeme zadržavanja pripravka na mjestu primjene, tj. sluznici (Lachman i sur., 2001). Osnovne prednosti polučvrstih preparata su prihvatljivost od strane pacijenata, jednostavna provedivost terapije i niska cijena. Kao glavne nedostatke ovih preparata pacijentice ističu neurednost zbog nedovoljnog zadržavanja pripravka na sluznici (Hussain i Ahsan, 2005). Posljedica toga može biti oslabljeni ili u potpunosti izostali terapijski učinak. Dodatni problemi ovakvih konvencionalnih vaginalnih sustava dostave lijeka su nemogućnost potpuno preciznog doziranja lijekovite tvari zbog načina primjene i neravnomjerne distribucije pripravka (nanesenog sloja) na površini sluznice (Garg i sur., 2003; Hussain i Ahsan, 2005).

Gelovi su polukruti sustavi koji sadržavaju malu količinu čvrste tvari dispergirane u relativno velikoj količini tekućine, a pritom zadržavaju svojstva sličnija krutinama nego tekućinama (Justin-Temu i sur., 2004). Ovi sustavi karakterizirani su trodimenzionalnim, polimernim matriksom visokog stupnja fizikalne ili kemijske umreženosti (Lachman i sur., 2001), a molekularni mehanizmi geliranja još su relativno nejasni, te se intenzivno se istražuju molekule sa svojstvima geliranja (Goodsell, 2004). U odnosu na druge terapijske sustave za vaginalnu dostavu lijekova, gelove obilježava poboljšana bioraspoloživost uklopljenog lijeka, relativno jednostavna priprema, niska cijena i dobra prihvatljivost od strane pacijentica (Justin-Temu i sur., 2004). Poznato je da izbor dozirnog oblika može snažno utjecati na dostupnost aktivne tvari (Cunningham i sur., 1994), pa je odabir gela odgovarajućih karakteristika pri uklapanju lijekovite tvari iznimno važan. O prikladnosti gelova kao sustava za vaginalnu dostavu lijekova govori više studija koje pokazuju da su u

vaginalnoj terapiji gelovi preferirani od strane žena (Coggins i sur., 1998; Hardy i sur., 1998; Bentley i sur., 2000; Morrow i sur., 2003; Vandebosch i sur., 2004).

#### **4.1.1 Metode priprave gelova**

U tehnološkom smislu gelovi su transparentne koloidne disperzije malih nepolarnih ili velikih polarnih molekula u vodenom mediju (Honrao i Pabari, 2004). Za matriksnu građu gelova i njihova tiksotropna svojstva odgovorna je polimerna mreža prirodnog ili sintetskog porijekla koja bubri u vodenom mediju, a koja nastaje uslijed (Bhoyar i sur., 2012):

- a) dodatka gelirajućeg agensa,
- b) temperaturnog efekta (što je temperatura niža to je topljivost većine liofilnih koloida poput želatine, agara ili natrijeva oleata manja, pa hlađenjem koncentriranog vrućeg sola nastaje gel), ili
- c) flokulacije sa solima ili slabim otapalima

#### **4.1.2 Struktura gelova**

Gelovi su polučvrsti sustavi u kojima je pokretljivost dispergiranog medija ograničena preplitanjem trodimenzionalne mreže čestica ili molekula otapala dispergirane faze (Justin-Temu i sur., 2004). Po svojoj strukturi mogu biti elastični, čvrsti ili tiksotropni.

Kod elastičnih gelova, poput gelova agara, pektina i želatine, polimerna mreža nastaje uslijed interakcija putem relativno slabih veza kao što su vodikove veze i dipol-dipolna privlačenja. Suprotno od elastičnih gelova, kod čvrstih su gelova okosnica formiranja makromolekularne mreže jednovalentne veze (npr. silika gel), dok su kod tiksotropnih gelova veze između čestica vrlo slabe i mogu se kidati miješanjem i protresivanjem, a rezultirajući sol oblik ponovo prelazi u gel. Upravo se svojstvo smanjenja viskoznosti fluida i prelazak iz gela u sol stanje uslijed primjene mehaničke sile (miješanje) naziva tiksotropijom. Fizikalni faktori koji se trebaju razmatrati u efektima modifikacije ovakvih gelova su vrijeme miješanja i vrijeme skladištenja (Bhoyar i sur., 2012).

### 4.1.3 Termoosjetljivi gelovi

Posebna skupina gelova čine gel sustavi koji mogu drastično mijenjati fizikalna svojstva ovisno o okolišnim parametrima poput temperature, pH ili ionske jakosti medija. Od naročite su važnosti za vaginalnu primjenu tzv. termosenzitivni gelovi kod kojih se proces geliranja zbiva kao odgovor na promjenu temperature (termogeliranje), od sobne do temperature tijela (obično se temperatura geliranja smatra prikladnom ako se nalazi u rasponu od 25 - 37 °C) (Chang i sur., 2002b).

Mehanizmi toplinskog geliranja uključuju djelomičnu kristalizaciju, mikrostrukturne prijelaze, hidrofobno povezivanje i micelarizaciju, a služe kao reverzibilne točke fizikalnog umrežavanja u svrhu formiranja gela (Jeong i sur., 2002). Naime, kao odgovor na povišenje temperature iz okruženja pripravka ili kod specifičnih temperaturnih vrijednosti, neki polimeri prolaze iznenadne promjene topljivosti što rezultira prelaskom u gel fazu. Termoreverzibilna svojstva opisanih gelova mogu se procijeniti pomoću reoloških parametara kao što su promjene smičnog naprezanja prema brzini smicanja, temperatura sol-gel prijelaza i viskoelastični moduli (Chang i sur., 2002a).

Od uobičajenih polimera u izradi opisanih gelova koriste se polisaharidi, N-izopropilakrilamidni kopolimeri, poloksameri i njihovi kopolimeri, poli(etilenoksid)-poli(D,L-laktonska kiselina-glikolna kiselina) kopolimeri i određeni sustavi bazirani na liposomima. Poloksamer hidrogelovi vjerojatno predstavljaju najčešće istraživane sustave, dok polisaharidi obično pokazuju dobru biokompatibilnost i/ili biorazgradljivost, a njihove su otopine toplinski osjetljive i kod niskih koncentracija polimera (Ruel-Gariepy i Leroux, 2004).

Kao vrijedan potencijalni vaginalni terapijski sustav valja spomenuti termosenzitivne mukoadhezivne vaginalne gelove s klotrimazolom (Chang i sur., 2002a,b). Rezultati studija ukazuju da su takvi poloksamer-polikarbofilni termosenzitivni vaginalni gelovi potencijalni kandidati za pouzdanu, prikladnu i djelotvornu terapiju vaginalne kandidijaze.

#### **4.1.4 Farmaceutska karakterizacija vaginalnih gelova**

U razvoju i kontroli kvalitete sustava za vaginalnu dostavu lijekova, znatnu pažnju treba posvetiti optimizaciji formulacija, naročito parametara kao što su oslobađanje ljekovite tvari iz ljekovitog oblika, hidrofилnost/lipofilnost, distribucija, reološka svojstva i bioadhezivnost (Keller i sur., 2003). Poznato je da se karakteristike gela koje utječu na njegovo djelovanje i učinkovitost, mogu mijenjati pod utjecajem određenih tehnoloških zahvata, kao što je primjerice modifikacija prisutnog otapala koji u sustavu može smanjiti ili povećati migraciju aktivnih molekula gela (Gallagher i sur., 2003).

##### ***Procjena oslobađanja lijeka i studije permeabilnosti***

U farmaceutskoj industriji procjena oslobađanja lijeka iz ljekovitog oblika vrlo je važna prilikom istraživanja i razvoja formulacija. Izborom odgovarajuće *in vitro* metode ne mora se nužno imitirati *in vivo* okruženje, ali potrebno je testirati ključne karakteristike formulacije (Siewert i sur., 2003). Stoga je sustav Franz-difuzijske ćelije opće prihvaćen kao najpogodnija *in vitro* metoda za procjenu otpuštanja lijeka iz topikalnih pripravaka kao što su gelovi (FDA, 1997; Siewert i sur., 2003). Osim samog oslobađanja lijeka, važno je procijeniti i faktore kao što su pH ili osmolarnost pripravka, budući da oni mogu utjecati na difuziju lijeka kroz gel i vaginalnu sluz (Owen i sur., 1999).

Za vaginalne gelove kojima se nastoji postići sistemsku apsorpciju i sistemski terapijski učinak, moraju se provesti testovi permeabilnosti. Pritom se za *in vitro* testove koriste ljudska i životinjska vaginalna sluznica. Iako se životinjska vaginalna sluznica (npr. svinjska) načelno smatra prikladnim materijalom za testiranje permeabilnosti, rezultate takvih permeacijskih studija valja razmatrati s nužnim oprezom, budući da ne koreliraju uvijek u potpunosti s permeacijskim studijama na humanim uzorcima (van Eyk i van der Bijl, 2005). S druge strane, problem s humanom vaginalnom mukozom jest prvenstveno dostupnost i etički aspekti, ali i činjenica da je humane uzorke potrebno posebno tretirati kako bi se dobili konzistentni i homogeni rezultati testiranja. Neovisno o korištenom biološkom materijalu, metoda Ussingove komore smatra se korisnom i prikladnom tehnikom za *in vitro* studije vaginalne permeabilnosti (Bechgaard i sur., 1994).

### ***Reološka i teksturna analiza***

Sastav gela može značajno utjecati na njegova reološka svojstva, pri čemu samo jedna komponenta može biti ključna za optimizaciju reoloških karakteristika (Bahia, 2001; Owen i sur., 2001). Reološka se svojstva mogu odrediti tekućinskom ili oscilacijskom reometrijom, premda se preferira oscilacijska metoda, budući da omogućava potpunu karakterizaciju i elastičnih i viskoelastičnih komponenti sustava (Madsen i sur., 1998; Jones i sur., 2003).

Od specifičnog raspona viskoznih vrijednosti, važnije je da vaginalni gelovi zadržavaju svoju viskoznost pri višim smičnim brzinama ili nakon razrijeđenja s vaginalnim iscjetkom i sluzi nakon primjene pripravka (Garg i sur., 2001a). Dakle, u kreiranju formulacije mora se voditi računa o temperaturi, pH i interakcijama gela s vaginalnim i/ili cervikalnim tekućinama koje uzrokuju promjene viskoznosti (Owen i sur., 2003; Owen i sur., 2000.) Dakako, u istraživanjima formulacija vaginalnih gelova često se koriste odgovarajuće sintetičke supstitucije budući da je teško dobiti ljudske ili životinjske vaginalne tekućine uslijed njihove visoke razgradljivosti (Burruano i sur., 2002). Procjena reoloških svojstava gela vrlo je važan korak prije kliničkih istraživanja, a formulacije koje se klinički testiraju trebale bi imati slična reološka svojstva kao i *placebo*, razlikujući se samo u prisutnosti, tj. odsutnosti aktivnog spoja (Owen i sur., 2001).

Analize teksturnog profila (eng. texture profile analysis, TPA) koriste se kao zanimljiva metoda za određivanje mehaničkih svojstava vaginalnih gelova. Teksturna analiza daje informacije o parametrima kao što su čvrstoća, razmazivost i adhezivnost farmaceutskog pripravka. Glavni nedostatak teksturnih analiza jest upitna relevantnost i reproducibilnost zbog nedostatno definiranih eksperimentalnih i instrumentalnih uvjeta, iako su zadnjih godina te metode poprilično usavršene (Jones, 2002).

### ***Toksikološka evaluacija***

Sve polučvrste podloge, pa tako i gelovi, mogu potencijalno biti toksične za vaginalnu sluznicu, pa se stoga provodi procjena toksičnosti (Van Damme i sur., 2000). Osim što se gel kao podloga za uklapanje lijeka mora pokazati netoksičnim i sigurnim, poželjno je da djeluje zaštitno na vaginalnu sluznicu kada se koristi u sustavu vaginalne



dostave iritabilnih lijekova kao što je iritirajući mikrobicid nonoksinol-9 (Amaral i sur., 1999).

U *in vitro* testiranjima mukozne toksičnosti gelova upotrebljavaju se ljudske vaginalne epitelne stanice ili tkiva, pri čemu promjene u normalnoj histološkoj arhitekturi stanica epitela mogu ukazati na potencijalnu toksičnost (D’Cruz i sur., 2004). Kao modeli za *in vivo* predviđanje toksičnosti vaginalnih gelova u predkliničkim se ispitivanjima koriste različite životinjske vrste. Kunići su još uvijek standardni životinjski model, premda i ostali klasični životinjski modeli, (npr. svinje), predstavljaju prihvatljivu alternativu (Catalone i sur., 2004; D’Cruz i sur., 2005). Naravno, *in vivo* testovi kod žena su najvjerodostojniji i trebali bi se provesti u I. fazi kliničkog razvoja gela. Pritom se nakon jednokratnog ili višekratnog izlaganja djelovanju gela, genitalna iritacija procjenjuje ispitivanjima promjene epitela instrumentalnim metodama i simptomima koja subjektivno opaža sama žena (Mauck i sur., 2004). Određivanje upalnih citokina u vaginalnom protoku (Paternoster i sur., 2004) i promjene vaginalne mikroflore (Patton i sur., 1999) također su dobri elementi procjene vaginalne iritacije.

### ***Vaginalna distribucija i zadržavanje na mjestu primjene***

Budući da su distribucija (rasprostiranje) i zadržavanje gelova na sluznici važni parametri u određivanju njihove djelotvornosti (Geonnotti i sur., 2005), svaki bi pojedinačan gel trebao biti procijenjen na osnovu ta dva parametra (Barnhart i sur., 2004). Inicijalno se uvijek provode *in vitro* istraživanja u kojima se procjenjuje sposobnost gela da na odgovarajući način bude distribuiran i zadržan u vagini. U tu svrhu razvijeno je nekoliko *in vitro* metoda, a gelovi u tim testovima trebali bi, između ostalog, biti izloženi vaginalnoj tekućini, cervikalnoj sluzi, spermi i simulaciji smične aktivnosti tijekom spolnog odnosa (Geonnotti i sur., 2005). Pritom je bitno ne zanemarivati dodatne faktore koji variraju prilikom terapije, poput primjene većeg volumena pripravka (npr. 2,5 naspram 3,5 ml), intenzivnijeg kretanja i aktivnosti žene, te čestih spolnih odnosa (Barnhart i sur., 2005b). Spolni odnosi su veoma važan faktor u distribuciji i zadržavanju gela, jer se vjeruje da seksualna aktivnost može dramatično povišiti distribuciju gela u vagini, a pritom je velika vjerojatnost da distribucija ne bude homogena, tj. da dođe do smanjene koncentracije gela u određenim područjima.

Budući da su reološke karakteristike gelova ključne za funkcije distribucije i zadržavanja pripravka na mjestu primjene (Owen i sur., 2000), Vermani i suradnici (2002b) su razvili jednostavan test za mjerenje bioadhezije u simuliranim vaginalnim uvjetima baziran na mjerenju vlačne čvrstoće i smičnog naprezanja za kidanje veze adheziva između uzorka i modelne membrane. Ovi su istraživači kao membranu koristili celofan hidratiziran sa umjetnim vaginalnim medijem, te ovčju vaginalnu sluznicu. Testovi vlačne čvrstoće i smičnog naprezanja trebali bi biti sastavni dio ispitivanja učinkovitosti gelova budući da mogu dati različite rezultate za isti gel, zbog različitih tipova unutarnjih sila koje su uključene (Vermani i sur., 2002b).

Najpouzdanijim metodama *in vivo* procjene distribucije polučvrstih pripravaka kod lokalne dostave lijekova smatraju se metode vizualizacije (Berridge i sur., 2003). Primjerice, metoda vizualizacije pomoću magnetske rezonancije koristi se za evaluaciju vaginalne distribucije gelova (Barnhart i sur., 2001; 2005a,b, a daje objektivnu *in vivo* usporedbu distribucije i zadržavanja pripravka u različitim vremenski intervalima ili između različitih pripravaka, te omogućava proučavanje procesa migracije pripravka iz vagine u endocerviks (Barnhart i sur., 2001, 2004). Od ostalih vizualizacijskih metoda u izučavanju vaginalne distribucije gelova koristi se gama scintigrafija, a iako je ta metoda veoma korisna u vizualizaciji procesa koji se zbivaju s pripravkom nakon vaginalne primjene, glavno ograničenje metode jest mogućnost korištenja isključivo kod žena u postmenopauzi.

### ***Mukoadhezivnost***

Bioadhezija se može definirati kao stanje u kojem se dva materijala, od kojih je najmanje jedan biološkog porijekla, unutarnjim vezama drže zajedno kroz duži vremenski period. Ako je taj fenomen vezan uz sluznicu i mukozne membrane, govori se o mukoadheziji. Vaginalni put primjene iznimno je pogodan za primjenu bioadhezivnih terapijskih sustava (Smart, 2004), a gelovi spadaju u najčešće proučavane mukoadhezivne formulacije za vaginalnu dostavu lijekova (Edsman i Hagerstrom, 2005). Osnovna prednost mukoadhezivnih sustava jest mogućnost produženja vremena zadržavanja *in situ* čime se smanjuje broj primjena ljekovitog pripravka. Idealno je za topikalnu formulaciju da se

zadržava na biološkoj površini, a da se lijek otpušta blizu absorptivne membrane s posljedičnim poboljšanjem bioraspoloživosti (Woodley, 2001).

Iako postoji nekoliko teorija koje pokušavaju rasčlaniti i objasniti mukoadheziju, nijedna od njih ne može sama za sebe biti primjenjena na sve različite farmaceutske formulacije. Kombinacijom nekoliko različitih teorija (elektronička teorija, teorija adsorpcije, teorija vlaženja, mehanička teorija, teorija loma i teorija difuzije ili međupenetracijska teorija) dobiva se generalna slika procesa mukoadhezije, a općenito se može opisati u dva osnovna koraka: stvaranje bliskog kontakta između dozirnog oblika i sluzi, te interpenetracija komponenata obaju sustava (das Neves i sur. 2006). Dubina interpenetracije ovisi o koeficijentu difuzije i vremenu kontakta, te utječe na čvrstoću adhezivne veze (Smart, 2005), a prikladna topljivost bioadheziva u sluzi također je ključna za dobru mukoadheziju (Huang i sur., 2000; Edsman i Hagerstrom, 2005). U slučaju gel sustava krajevi polimernih lanaca i lanci malih molekulskih masa pridonose procesu interpenetracije.

Adhezivna veza može se klasificirati kao nespecifična (većina sintetskih polimera) ili specifična (lecitini i ostale biološke molekule). Mehanizam nespecifične bioadhezije nije dovoljno dobro razjašnjen, ali fizikokemijski procesi kao elektrostatske sile, hidrofobne interakcije, vodikove veze i Van der Waalove interakcije igraju važnu ulogu (Woodley, 2001).

Mukoadhezija se obično postiže uporabom kako sintetskih tako i prirodnih polimera. Do danas su najčešće korišteni mukoadhezivni polimeri sintetski poliakrilati, iako se u budućnosti očekuje da će sve važniju ulogu imati neki drugi polimeri kao što su kitozan, karagen ili natrijev alginat (Valenta, 2005). U zadnje vrijeme se intenzivno istražuju i tiolizirani polimeri kao nove mukoadhezivne molekule, budući da u komparativnim studijama ovi polimeri pokazuju dugo vrijeme adhezije i viši ukupni učinak adhezije nego drugi često upotrebljavani polimeri (Grabovac i sur., 2005).

Svojstva kao što je bubrenje, bioadhezivnost i djelotvornost pri umjerenom pH imaju značajnu važnost za razvoj bioadhezivnih vaginalnih formulacija (Baloglu i sur., 2003). Budući da neki polimeri pokazuju bioadhezivna svojstva specifična za točno određeni biookoliš, mukoadhezivna svojstva polimera trebaju se procijenjivati i optimizirati s

obzirom na određeno fiziološko okruženje (Garg i sur., 2003a). Mukoadhezivne sile ispituju se pomoću nekoliko *in vitro* i *in vivo* metoda (Edsman i Hagerstrom, 2005), a kao i kod sposobnosti zadržavanja i distribucije, mukoadhezivnost gelova u značajnoj je mjeri ovisna o njihovim reološkim karakteristikama. Stoga se prilikom procjenjivanja mukoadhezivnosti gelova provode reološke studije na mješavini gela i sluzi, čime se dobiva informacija o interakciji između ta dva sustava i mukoadhezivnom potencijalu gela (Burruano i sur., 2004).

#### **4.1.5 Pomoćne tvari u gelovima**

Pomoćne tvari koje se obično dodaju u vaginalne gelove su gelirajući agensi, humektansi, otapala i konzervansi (Garg i sur., 2001b). Polimeri koji se najčešće koriste kao gelirajući agensi uključuju: Carbopol® (974P, 980, 971P i 943), želatinu, hidroksietilcelulozu, hidroksipropilcelulozu, hidroksipropilmetilcelulozu, metilcelulozu, polikarbofil, poletilenglikol, polivinilpirolidon, natrijev alginat, natrijevu karboksimetilcelulozu, škrob i hijaluronsku kiselinu.

Strukovna pravila nalažu da se ekscipijensi biraju između tvari koje su što je moguće više farmako-toksikološki inertne, a ovisno o svojstvima pripravka koja se nastoje postići (Pifferi i Restani, 2003). Ipak, to nije uvijek slučaj, pa postoje situacije u kojima je poželjno da ekscipijens posjeduje određenu biološku aktivnost. Primjer takvog ekscipijensa su sulfopolimeri kao npr, karagenani, koji se koriste kao gelirajući agensi, a za koje se pokazalo da su obećavajući mikrobicidi (Coggins i sur., 2000).

Karagenanske formulacije pokazale su i anti-HIV potencijal, budući da se ispostavilo da ovi polimeri stvaraju negativno nabijen sloj oko HIV-inficiranih mononuklearnih stanica, prevenirajući na taj način njihovu adheziju na vaginalne epitelne stanice (Perotti i sur., 2003) i migraciju iz vaginalne tekućine u mukozni sloj. Također, rezultati faze I preliminarnih kliničkih studija s karbopolskim gelovima koji sadrže karagenane sugeriraju da takvi gelovi ne pokazuju nikakav iritabilni ili toksični efekt na stanice ženskog reproduktivnog trakta, što je važna prednost u odnosu na postojeće antimikrobne agense koji nerijetko uzrokuju iritacije vaginalne sluznice (Coggins i sur., 2000).

Vaginalni terapijski sustavi koji se koriste za ostvarivanje sistemskog učinka lijeka moraju osigurati penetraciju aktivne tvari kroz mukozni sloj. Za povećanje permeabilnosti kroz kožu i sluznicu koriste se različiti promotori penetracije (Finnin i Morgan, 1999; Thomas i Finnin, 2004). Kitozan je tvar koja se vrlo često koristi u formuliranju sustava za dostavu lijeka u i kroz sluznice, posebice kod formulacija koje sadrže biotehnoške lijekove (Issa i sur., 2005). Dapače, kitozan je trenutno u fokusu interesa za medicinske i farmaceutske primjene, zahvaljujući svojoj sposobnosti promocije penetracije i intrinzičnim svojstvima kao što je biokompatibilnost, biorazgradljivost, bioadhezivnost i bakteriostatski učinak (Berger i sur., 2004). Sposobnost kitozana da promovira penetraciju lijeka temelji se na sposobnosti vezanja na negativno nabijenu površinu stanica (Issa i sur., 2005), a ispitivanja pokazuju da je efekt povećanja permeabilnosti veći za kitozane veće molekulske mase, te se 5-metil-pirolidinonkitozan smatra posebno obećavajućim derivatom kitozana u kontekstu povećanja apsorpcije hidrofilnih lijekova putem vaginalne sluznice (Sandri i sur., 2004).

Za sve ekscipijense koji se koriste u izradi i optimiziranju vaginalnih terapijskih sustava mora se ispitati biokompatibilnost. Testovi biokompatibilnosti obično se povode na modelnim staničnim kulturama, a uključuju testiranje staničnog rasta i vijabilnosti, stanične proliferacije, testove citotoksičnosti, nitritne i proteinske testove (Warrier i sur., 2004). Metoda diferencijalne pretražne kalorimetrije (DSC) također se koristi na animalnim modelima za razjašnjavanje direktne veze između stabilnosti vaginalne membrane i stupnja narušenosti lipidnog dvosloja prilikom izlaganja terapijskim sustavima baziranim na polimerima, što se može koristiti u procjeni biokompatibilnosti takvih sustava (Wang i Lee, 2002).

## 4.2 PRIMJENA VAGINALNIH GELOVA

### 4.2.1. Mikrobicidi

Mikrobicidi su kemijski agensi koji se koriste za prevenciju i liječenje spolno prenosivih bolesti, a trenutno je većina istraživanja na području vaginalne dostave lijekovitih tvari usmjerena na prevenciju i liječenje tih bolesti, posebice HIV infekcije. Iako se mikrobicidi mogu koristiti u različitim farmaceutskim oblicima i formulacijama, istraživači i kliničari u kontekstu vaginalne topikalne terapije uglavnom preferiraju uklapanje u gelove.

Specifičnosti gelova kao nosača mikrobicida mogu imati značajan utjecaj na penetraciju kroz mukožu i mikrobicidna svojstva djelatne tvari. Primjerice, gel pripremljen iz Carbopol® 974P (1.0–1.5%) u kombinaciji s hidroksipropilmetilcelulozom (1.0–1.5%) pokazao se kao dobra podloga za dostavu mikrobicida, te se nameće kao idealni sustav za kontroliranu dostavu mikrobicida kod spolno prenosivih oboljenja (Wang i Lee, 2002)

Vakcine kao prevencija infekcije HIV-om zasada još nemaju izgleda da će u skoroj budućnosti biti komercijalno dostupne (Garber i sur., 2004), pa su kratkoročno gledajući vaginalni gelovi sustavi sa znatno većim terapijskim potencijalom (Greenberger, 2001; Markel, 2005). Provedene *in vitro* studije pokazuju da su primjerice gelovi koji sadrže monokaprin (1-monoglicerid kaprinske kiseline) kao aktivnu tvar i natrij-karboksimetilcelulozu s polivinilpirolidonom (pH 7.0) ili karbomer s hidroksipropilmetilcelulozom (pH 5.0) kao gelirajuće agense, visoko virucidalni (HSV-1) i manje citotoksični nego nonoksinol-9 gelovi (Kristmundsdottir i sur., 1999). Nadalje, *in vitro* ispitivanja su također pokazala da su gelovi s monokaprinom djelotvorni i u suzbijanju drugih patogena kao što je HIV-1 i uobičajene bakterije koja uzrokuju vaginitis, pri čemu prilikom vaginalne aplikacije ne pokazuju nikakav iritabilni ili toksični potencijal (Neyts i sur., 2000). Zanimljivo, spomenuti gelovi pokazali su i izvjesna spermicidalna svojstva, te potencijalnu kontraceptivnu aktivnost. (Thormar i sur., 1999).

Kao potencijalni mikrobicidi ispitivani su i sulfatirani polisaharidi. Jota-karagenan gel formulacija (PC 213) s 2% jota-karagenana, benzilnim alkoholom kao konzervansom i klorovodičnom kiselinom za podešenje pH (pH 6,0) pokazala se djelotvornom i pouzdanom u sprječavanju HIV infekcija u fazi I kliničkih pokusa (Elias i sur., 1997). Na kunićima

provedena *in vivo* ispitivanja gela s T-PSS-om (poli-natrijev-4-stirensulfonat), koji sprječava vezanje patogena za stanice, pokazuju prikladnost formulacije kao topikalnog mikrobicida. Testirana T-PSS gel formulacija sadržavala je 5-10% T-PSS-a, hidroksietilcelulozu, glicerol, propilenglikol, benzoičnu kiselinu, metilparaben i natrijev hidroksid (Bourne i sur., 2003; Zaneveld i sur., 2002).

Termoreverzibilni gel sastavljen od polioksipropilena i polioksietilena u citratnom puferu (pH 4.0) s temperaturom prijelaza faza na 28 °C, pokazao je svojstva idealnog sustava za uklapanje mikrobicida (Roy i sur., 2001).

Kao potencijalni mikrobicidi izučavani su i dendrimeri, visoko razgranate makromolekule sintetizirane od polifunkcionalnih jezgri (Bourne i sur., 2000). Dendrimerni sustav SPL 7013 se pokazao vrlo perspektivnim dendrimerom u gel formulaciji (VivaGel®), te se nalazi u kliničkim studijama. (McCarthy i sur., 2005). Bernstein i suradnici (2003) su pokazali da 5% karbopolski gel (pH 4.5) može također biti prikladana podloga za SPL 7013 dendrimer (Bernstein i sur., 2003).

#### 4.2.2. Terapija kandidijaze

Vulvovaginalna kandidijaza jedna je od tri najčešće vaginalne infekcije među ženama fertile dobi. Epidemiološke studije potvrđuju da oko 75% žena barem jednom u svom životu ima problema s ovim oboljenjem, a u 10-20% zdravih žena ne pokazuje tipične patološke simptome. Vulvovaginalnu kandidijazu u 80-90% slučajeva uzrokuje *C. albicans*, a slijede u manjoj mjeri *C. glabrata*, *C. tropicalis* i *C. crusei*.

Prevenција i liječenja vulvovaginalne kandidijaze može se provoditi sistemski ili lokalno, a najnovija istraživanja (Bryskier, 2005) daju prednost lokanoj terapiji, posebno putem mukoadhezivnih gelova. Prednost gelova je produženo vrijeme otpuštanja lijeka i njegovog djelovanja, kao primjerice kod termoosjetljivih gelova koji mogu otpustati klortrimazol na kontrolirani način (Chang i sur., 2002a). Ove su formulacije zapravo tekućine pri sobnoj temperaturi, a pri tjelesnoj temperaturi u vaginalnom sustavu postaju polučvrsti gelovi koji imaju produženo vrijeme zadržavanja u vagini.

#### 4.2.3. Kontraceptivi

Kao što je spomenuto, neki gelovi koji se upotrebljavaju kao mikrobicidi (npr. gelovi koji sadrže nonoksinol-9) mogu biti djelotvorni i kao kontracepcijska sredstva, ali postoje i vaginalni gelovi koji su posebno razvijeni u svrhu kontracepcije, naročito oni koji sadržavaju spermicide. Premda nisu tako djelotvorni kao ostale kontracepcijske metode, ovi su gelovi još u početnom razvoju i neki imaju veliki terapijski potencijal, budući da su neke nove klase kontracepcijskih sredstava i inovativni pristupi testirani posljednjih godina.

Kao i u slučaju mikrobicida, gelovi su kao podloga prikladni za postizanje kontracepcijskog učinka. Pritom prednjače kiselo-puferski gelovi, primjerice ACIDOFORM® gel koji je u *in vitro* studijama pokazao dobra kiselo-puferska svojstva kada se miješa sa sjemenom tekućinom i dobru spermicidalnu aktivnost, a omogućava uklapanje aktivnih sastojaka koji su topljivi u vodi i stabilni u kiselom (Garg i sur., 2001a). Spermicidalni učinak spomenutog gela potvrđen je i u fazi I slijepe, randomizirane, studije, a zadržavanje aktivnosti u periodu od 10 h između aplikacije i spolnog odnosa njegovo je iznimno zanimljivo svojstvo (Amaral i sur., 2004).



Zbog sinergističkog učinka s natrij laurilsulfatom u inhibiciji pokretljivosti spermija i značajnog kiselo-puferskog potencijala, zanimljivim topikalnim kontracepivom pokazao se i termosenzitivni gel polioksipropilena i polioksietilena u kombinaciji s citratnim puferom (Haineault i sur., 2003).

Bis(ciklopentadienil) kompleksi četverovalentnog vanadija ili vandoceni također spadaju u perspektivne nove klase kontracepcijskih sredstava. U animalnim studijama rezultati intravaginalne uporabe vandocen ditiokarbamata u obliku gel mikroemulzije pokazali su klinički potencijal kao sigurna alternativa dosada korištenim kontraceptivima detergentskih tipova (D’Cruz i Uckun, 2005).

Važno je istaknuti da reološka svojstva gelova mogu značajno utjecati na djelotvornost kontraceptivnih gelova, te se pokazalo da kontraceptivni učinak raste s porastom viskoznosti pripravka, budući da je migracija spermija otežana što je pripravak viskozniji (El-Gizawy i Algan, 2003).

#### **4.2.4. Sredstva za poticanje trudova**

Intravaginalni gelovi koji sadrže prostaglandine već su duže vrijeme poznati kao djelotvorna sredstva za izazivanje trudova i pobačaja (MacKenzie i Embrey, 1977; Mackenzie i sur., 1978; Taylor i sur., 1999). Kao nosači prostaglandina najčešće se koriste gelovi bazirani na polimerima poput škroba (Harris i sur., 1980), hidroksietilceluloze (Gauger, 1984), metilceluloze (Gauger, 1983) ili hidroksietilmetilceluloze (Calder i sur., 1977).

Izazivanje trudova vaginalnim putem pokazalo se vrlo uspješnom metodom. Tako se npr. u komparativnoj studiji Bartuseviciusa i suradnika (2005) pokazalo da je vaginalno primjenjeni misoprostol učinkovitiji od ekvivalentne doze primjenjene oralnim putem. Nadalje, Shetty i suradnici (2004) su pokazali da ne postoji značajna razlika u konačnom ishodu trudova i porođaja prilikom primjene prostaglandina E<sub>2</sub> u obliku gela u usporedbi s odgovarajućim vaginalnim tabletama. Štoviše u toj je studiji cervikalna dilatacija bila intenzivnija kod žena kod kojih je primjenjen gel, a manji broj tih žena je tražio dodatnu dozu oksitocina u odnosu na žene kod kojih su primjenjene vaginalne tablete (Shetty i sur., 2004).

Osim u induciranju poroda, gelovi koji sadrže prostaglandine pokazali su se učinkovitima i sigurnima u tretiranju kompliciranih poroda kod spontanih trudova u terminu (Oppenheimer i sur., 2005). Međutim, nedostaci intravaginalne primjene takvih lijekova su veći rizik hiperstimulacije uterusa te upitna prikladnost za primjenu od strane pacijenata i od strane liječnika (Bartusevicius i sur., 2005; Uludag i sur., 2005). Dodatni limitirajući čimbenici, naročito u zemljama u razvoju, su visoka cijena takvih pripravaka i uvjeti skladištenja (niska temperatura) (Gregson i sur., 2005).

#### **4.2.5. Ostale primjene vaginalnih gelova**

Kao i kod infektivnih bolesti koje se prenose spolnim putem, intravaginalni gelovi mogu se upotrijebiti u tretiranju infekcija spolno neprenosivim patogenima. Štoviše, vaginalni gelovi koji sadrže antimikrobna sredstva pokazuju da mogu biti djelotvorni kao i oralni režim doziranja u tretiranju bakterijskih vaginoza (Sweet, 1993). Kontrolirano otpuštanje antimikrobnih lijekova može se postići uporabom hidrofilnih gelova kao prijenosnika, a npr. upotrebom gela s odgođenim otpuštanjem mikonazola može se reducirati broj potrebnih aplikacija (Mandal, 2000).

Vaginalni hidrofilni gel (hidroksietilceluloza 1%) koji sadrži 5-fluorouracil (1%) korišten je u tretiranju intravaginalnih izraslina, te su klinička ispitivanja pokazala da je 5-fluorouracil u vaginalnom hidrofilnom gelu pouzdan, podnošljiv i značajno djelotvorniji nego placebo (Syed i sur., 2000). U drugoj studiji istraživači su ispitivali kapacitet nekoliko farmaceutskih hidrofilnih gelova za topikalnu dostavu faktora stimulacije granulocitno-makrofagnih kolonija (GM-CSF) u terapiji humanog papiloma virusa povezanog s cervikovaginalnim predneoplastičnim lezijama. Mišji ksenograft modeli pokazali su da su polikarbofilni gelovi (1% w/w) pogodni za dostavu GM-CSF-a u vaginalnu sluz, sa sposobnošću da stabiliziraju sam protein. Ova je stabilizacija također ovisna o pH vrijednosti gela, pa je kod pH 5.5 GM-CSF stabilan, dok je kod pH 6.9 zapažen dramatičan gubitak bioaktivnosti (Hubert i sur., 2004).

Fiorilli i suradnici su publicirali rezultate dvostruko slijepe placebo kontrolirane 12-tjedne studije u kojoj se mukoadhezivni vaginalni gel s kiselinsko-puferskim svojstvima pokazao djelotvornim u tretiranju bakterijskih vaginoza. Ova se gel formulacija sastoji od dva polimera, polikarbofila (odgovornog za kiselinsko-puferska svojstva) i Carbopol®-a

(Fiorilli i sur., 2005). Valja napomenuti da je već i održavanje normalnog pH vagine na 4,5 dovoljno za prevenciju infekcija. Stoga kiselinsko-puferski vaginalni gelovi mogu biti interesantni kada se koriste u kombinaciji s oralnim antibakterijskim lijekovima u svrhu tretiranja bakterijskih vaginoza (Milani i sur., 2003), budući da kiselo-puferski gelovi održavaju normalni pH vagine, te dozvoljavaju ponovno uspostavljanje normalne vaginalne mikroflore (Robinson i Bologna, 1994).

Bachman i suradnici su također pokazali da je gel baziran na kiselo-puferskom polikarbofilu djelotvoran u tretiranju vaginalne suhoće, naročito u post- i peri-menopauzi kod žena (Bachmann i sur., 1991). Ovi gelovi mogu također biti korisni u smanjenju simptoma povezanih s post-menopauzalnom atrofijom, naročito kod žena koje ne mogu sustavno uzimati estrogene. (Greendale i sur., 1997).

Gelovi su se pokazali i prikladnim sustavima za uklapanje liposoma koji sadrže lijekove za tretiranje vaginalnih infekcija, poput klotrimazola, metronidazola i kloramfenikol (Pavelić i sur., 1999), a liposomi koji sadrže antimikrobne lijekove pokazuju potencijal za vaginalnu primjenu u terapiji vaginitisa (Pavelić i sur., 1999). Dokazano je da poliakrilatni gelovi poboljšavaju stabilnost liposoma (fosfatidilkolin:fosfatidilglicerol-natrij, 9:1) koji sadrže kalcein, te su prikladni nosači takvih takvih terapijskih sustava. Ovi bioadhezivni gelovi mogu osigurati kontrolirano otpuštanje odgovarajućih lijekova u lokalnoj vaginalnoj terapiji. (Pavelić i sur., 2001). Studije su potvrdile primjenjivost takvih gelova kao odgovarajućih sustava za vaginalnu dostavu antimikrobnih lijekova uklopljenih u liposome, (aciklovir, klotrimazol i metronidiazola) u tretiranju genitalnog herpesa i vaginitisa (Pavelić i sur., 2005a,b).

Primjena inzulina vaginalnim putem u obliku vodenog gela poliakrilne kiseline, predstavlja jednu od inovativnih i alternativnih terapijskih zamisli. Rezultati istraživanja pokazuju da primjenom ovih gelova kod štakora i zečeva inzulin u plazmi dostiže vrhunac, a hipoglikemijski efekti su zadržani kroz 30 minuta. Međutim, ovi sustavi još uvijek zahtijevaju nužno poboljšanje kontinuiranog otpuštanja sa svrhom postizanja dužeg vremena hipoglikemije (Morimoto i sur., 1982). Degim i suradnici su razvili vaginalne kitozanske gelove kao nositelje inzulina. Studije provedene na zečevima pokazale su da kitozanski gelovi koji sadrže 5% dimetil- $\beta$ -ciklodekstrina kao promotora penetracije, mogu

osigurati produženo otpuštanje inzulina te na taj način mogu poslužiti kao alternativa standardnoj inzulinskoj terapiji (Degim i sur., 2005).

#### **4.2.6 Sadašnje tržište vaginalnih gelova**

Premda su mnogi vaginalni pripravci u obliku gelova u postupku razvoja, postoji veći broj njih koji su na tržištu već duži niz godina. U posljednje vrijeme učinjen je veliki napredak u stavljanju novih tipova gelova na tržište, budući su klinička ispitivanja gelova koji sadrže mikrobicide i kontraceptive, dala vrlo pozitivne rezultate. Osobine kao vaginalna retencija, distribucija i mukoadehezija ključne su za uspješnost većine ovih gelova. Usprkos tome, konačna formulacija prolazi dugi put razvoja i kliničkih ispitivanja.

## 5. ZAKLJUČAK

- Vaginalni put dostave lijekova u istraživanjima je potvrđen kao potpuno primjenjiv, te su potvrđene njegove specifične prednosti u odnosu na klasične terapijske postupke.
- Gelovi se upotrebljavaju dugi niz godina kao nosači lijekova u vaginalnim terapijskim sustavima, te su potvrdili izniman terapijski potencijal i značajnu razinu sigurnosti.
- Primjena vaginalnih gelova predstavlja neinvazivnu metodu koja omogućava dobru distribuciju i optimalno vrijeme zadržavanja lijeka (aktivne tvari) na mjestu primjene.
- Novija tehnološka unapređenja gelova upotrebom različitih polimera pridonijela su poboljšanju bioadhezivnih svojstava i drugih poželjnih fizikalno-kemijskih karakteristika, te posljedično učinkovitosti takvih terapijskih sustava.
- Vaginalni gelovi s poboljšanim mukoadhezivnim svojstvima omogućili su djelotvorniju primjenu lijeka kroz duži period, odličnu prihvatljivost od strane pacijenata i visoku terapeutsku pouzdanost.
- Vaginalni gelovi pokazali su se odličnim nositeljima mikrocidna u prevenciji HIV infekcija, ali i terapiji ostalih vaginalnih infekcija, posebice vaginalne kandidijaze.
- Vaginalni gelovi pokazuju iznimni potencijal kao kontraceptivi i sredstva za poticanje trudnoća, a uspješno se koriste i u antimikrobnoj, te hormonskoj terapiji, ali i kao podloge za uklapanje terapijskih nanosustava (liposoma).
- Buduća istraživanja vaginalnih gelova biti će usmjerena na optimiziranje njihovih tehnoloških specifičnosti i farmaceutske izvedbe u svrhu postizanja što boljih kliničkih rezultata.

## 6. LITERATURA

Alexander NJ, Baker E, Kaptein M, Karck U, Miller L, Zampaglione E. Why consider vaginal drug administration?. *Fertil. Steril.* 2004; 82:1–12.

Amaral E, Faundes A, Zaneveld L, Waller D, Garg S. Study of the vaginal tolerance to Acidform, an acid-buffering, bioadhesive gel. *Contraception.* 1999; 60: 361–366.

Amaral E, Perdigão A, Souza MH, Mauck C, Waller D, Zaneveld LJ, Faúndes A. Postcoital testing after the use of a bio-adhesive acid buffering gel (ACIDFORM) and a 2% nonoxynol-9 product. *Contraception.* 2004; 70: 492–497.

Bachmann GA, Notelovitz M, Gonzalez SJ, Thompson C, Morecraft BA. Vaginal dryness in the menopausal woman: clinical characteristics and non-hormonal treatment. *Clin. Pract. Sex.* 1991; 7:1–8.

Bahia MF. Reologia de Medicamentos e de Cosméticos. A.G. Castro, J.A. Covas, A.C. Diogo (Eds.), *Reologia e suas Aplicações Industriais*, Instituto Piaget, Lisboa. 2001; 185–218.

Baloglu, E., O' Zyazici, M., Hizarcioglu, S.Y., Karavana, H.A., 2003. An in vitro investigation for vaginal bioadhesive formulations: bioadhesive properties and swelling states of polymer mixtures. *Farmaco* 58, 391–396.

Barnhart KT, Pretorius ES, Timbers K, Shera D, Shabbout M, Malamud D. Distribution of a 3.5-mL (1.0%) C31G vaginal gel using magnetic resonance imaging. *Contraception.* 2005a; 71:357–361.

Barnhart KT, Pretorius ES, Shaunik A, Timbers K, Nasution M, Mauck C. Vaginal distribution of two volumes of the novel microbicide gel cellulose sulfate (2.5 and 3.5 mL). *Contraception.* 2005b; 72: 65–70.

Barnhart KT, Pretorius ES, Timbers K, Shera D, Shabbout M, Malamud D. In vivo distribution of a vaginal gel: MRI evaluation of the effects of gel volume, time and simulated intercourse. *Contraception*. 2004; 70:498–505.

Barnhart KT, Stolpen A, Pretorius ES, Malamud D. Distribution of a spermicide containing nonoxynol-9 in the vaginal canal and the upper female reproductive tract. *Hum. Reprod*. 2001; 16:1151–1154.

Bartusevicius A, Barcaite E, Nadisauskiene R. Oral, vaginal and sublingual misoprostol for induction of labor. *Int. J. Gynaecol. Obste*. 2005; 91: 2–9.

Bechgaard E, Riis KJ, Jørgensen L. The development of an Ussing chamber technique for isolated human vaginal mucosa, and the viability of the in vitro system. *Int. J. Pharm*. 1994; 106:237–242.

Bentley ME, Morrow KM, Fullem A, Chesney MA, Horton SD, Rosenberg Z, Mayer KH. Acceptability of a novel vaginal microbicide during a safety trial among low-risk women. *Fam. Plann. Perspect*. 2000; 32:184–188.

Berger J, Reist M, Mayer JM, Felt O, Gurny R. Structure and interactions in chitosan hydrogels formed by complexation or aggregation for biomedical applications. *Eur. J. Pharm. Biopharm*. 2004; 57:35–52.

Bergh PA. Vaginal changes with aging. *The gynecologist and the older patient*, Aspen Publishers, Maryland. 1988; 299-311.

Bernstein DI, Stanberry LR, Sacks S, Ayisi NK, Gong YH, Ireland J, Mumper RJ, Holan G, Matthews B, McCarthy T, Bourne N. Evaluations of unformulated and formulated dendrimer-based microbicide candidates in mouse and guinea pig models of genital herpes. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2003; 47: 3784–3788.

Berridge MS, Heald DL, Lee Z. Imaging studies of biodistribution and kinetics in drug development. *Drug Dev. Res*. 2003; 59: 208–226.

Bhoyar N, Giri TK, Tripathi DK, Alexander A. Recent Advances in Novel Drug Delivery System Through Gels: Review. *Jornal of Pharmacy and Allied Health Sciences*. 2012; 2: 21-39.

Bourne N, Stanberry LR, Kern ER, Holan G, Matthews B, Bernstein DI. Dendrimers, a new class of candidate topical microbicides with activity against herpes simplex virus infection. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2000; 44: 2471–2474.

Bourne N, Zaneveld LJD, Ward JA, Ireland JP, Stanberry LR. Poly(sodium 4-styrene sulphonate): evaluation of a topical microbicide gel against herpes simplex virus type 2 and *Chlamydia trachomatis* infections in mice. *Clin. Microbiol. Infect*. 2003; 9: 816–822.

Brannon-Peppas L. Novel vaginal drug release applications. *Adv. Drug Deliv. Rev*. 1992; 11: 169-177.

Bryskier A. *Antimicrobial Agents: Antibacterials and antifungals*. ASM Press, NW Washington, USA. 2005; 1: 1260.

Burkitt HG, Young B, Heath JW. *Histologia Funcional*. Guanabara Koogan 3rd ed., Rio de Janeiro. 1994; 353.

Burruano BT, Schnaare RL, Malamud D. In vitro test to evaluate the interaction between synthetic cervical mucus and vaginal formulations. *AAPS PharmSciTech*. 2004; 5:E17.

Burruano BT, Schnaare RL, Malamud D. Synthetic cervical mucus formulation. *Contraception*. 2002; 66:137–140.

Calder AA, Embrey MP, Tait T. Ripening of the cervix with extra-amniotic prostaglandin E2 in viscous gel before induction of labour. *Br. J. Obstet. Gynaecol*. 1977; 84: 264–268.

Carlstrom K, Pschera H, Lunell NO. Serum levels of estrogens, progesterone, follicle-stimulating hormone and sex-hormone-binding globulin during simultaneous



vaginal administration of 17  $\beta$ -oestradiol and progesterone in the pre- and post-menopause. *Maturitas*. 1988; 10: 307-316.

Catalone BJ, Kish-Catalone TM, Budgeon LR, Neely EB, Ferguson M, Krebs FC, Howett MK, Labib M, Rando R, Wigdahl B. Mouse model of cervicovaginal toxicity and inflammation for preclinical evaluation of topical vaginal microbicides. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004; 48: 1837–1847.

Chang YH, Oh YK, Kong HS, Kim EJ, Jang DD, Nam KT, Kim CK. Prolonged antifungal effects of clotrimazole-containing mucoadhesive thermosensitive gels on vaginitis. *J. Control. Release.* 2002a; 82:39–50.

Chang YH, Oh YK, Choi H, Kim YB, C.K. Kim. Rheological evaluation of thermosensitive and mucoadhesive vaginal gels in physiological conditions. *Int. J. Pharm.* 2002b; 241: 155–163.

Coggins C, Blanchard K, Alvarez F, Brache V, Weisberg E, Kilmarx PH, Lacarra M, Massai R, Mishell Jr. D, Salvatierra A, Witwatwongwana P, Elias C, Ellertson C. Preliminary safety and acceptability of a carrageenan gel for possible use as vaginal microbicide. *Sex. Transm. Infect.* 2000; 76: 480–483.

Coggins C, Elias CJ, Atisook R, Bassett MT, Ettiègne-Traoré V, Ghys PD, Jenkins-Woelk L, Thongkrajai E, VanDevanter NL. Women's preferences regarding the formulation of over-the-counter vaginal spermicides. *AIDS*. 1998; 12:1389–1403.

Cunningham FE, Kraus DM, Brubaker L, Fischer JH. Pharmacokinetics of intravaginal metronidazole gel. *J. Clin. Pharmacol.* 1994; 34:1060–1065.

D'Cruz OJ, Erbeck D, Uckun FM. A study of the potential of the pig as a model for the vaginal irritancy of benzalkonium chloride in comparison to the nonirritant microbicide PHI-443 and the spermicide vanadocene dithiocarbamate. *Toxicol. Pathol.* 2005; 33:465–476. D'Cruz OJ, Uckun FM. Vaginal contraceptive activity of a chelated vanadocene. *Contraception*. 2005; 72: 146–156.

D'Cruz OJ, Waurzyniak B, Uckun FM. Mucosal toxicity studies of a gel formulation of native pokeweed antiviral protein. *Toxicol. Pathol.* 2004; 32: 212–221.

das Neves J, Bahia MF. Gels as vaginal drug delivery systems. *International Journal of Pharmaceutics.* 2006; 318: 1-14.

Degim Z, Degim T, Acarturk F, Erdogan D, Ozogul C, Koksall M. Rectal and vaginal administration of insulin-chitosan formulations: an experimental study in rabbits. *Drug Target.* 2005; 13: 563–572.

Edsman K, Hagerstrom H. Pharmaceutical applications of mucoadhesion for the non-oral routes. *J. Pharm. Pharmacol.* 2005; 57: 3–22.

El-Gizawy SA, Aglan NI. Formulation and evaluation of metronidazole acid gel for vaginal contraception. *J. Pharm. Pharmacol.* 2003; 55: 903–909.

Elias CJ, Coggins C, Alvarez F, Brache V, Fraser IS, Lacarra M, Lahteenmaki P, Massai R, Mishell Jr DR., Phillips DM, Salvatierra AM. Colposcopic evaluation of a vaginal gel formulation of iota-carrageenan. *Contraception.* 1997; 56: 387–389.

FDA Guidance for Industry. SUPAC-SS Nonsterile Semisolid Dosage Forms. Scale-Up and Post Approval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls: in Vitro Release Testing and in Vivo Bioequivalence Documentation. May 1997.

Fidel Jr PL. Immunity in vaginal candidiasis. *Curr Opin Infect Dis* 2005 Apr; 18: 107-11.

Finnin BC, Morgan TM. Transdermal penetration enhancers: applications, limitations, and potential. *J. Pharm. Sci.* 1999; 88: 955–958.

Fiorilli A, Molteni B, Milani M. Successful treatment of bacterial vaginosis with a polycarbophil-carbopol acidic vaginal gel: results from a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2005; 120: 202–205.

Gallagher SJ, Trottet L, Heard CM. Ketoprofen: release from, permeation across and rheology of simple gel formulations that simulate increasing dryness. *Int. J. Pharm.* 2003; 268: 37–45.

Garber DA, Silvestri G, Feinberg MB. Prospects for an AIDS vaccine: three big questions, no easy answers. *Lancet Infect. Dis.* 2004, 4: 397–413.

Garg S, Anderson RA, Chany II CJ, Waller DP, Diao XH, Vermani K, Zaneveld LJD. Properties of a new acid-buffering bioadhesive vaginal formulation (ACIDFORM). *Contraception.* 2001a; 64:67–75.

Garg, S., Tambwekar, K.R., Vermani, K., Garg, A., Kaul, C.L., Zaneveld, L.J.D., 2001b. Compendium of pharmaceutical excipients for vaginal formulations. *Pharm. Technol.* 25, 14–24.

Garg S, K.R. Tambwekar KR, Vermani K, Kandarapu R, Garg A, Waller DP, Zaneveld LJD. Development pharmaceuticals of microbicide formulations. Part II. Formulation, evaluation, and challenges. *AIDS Patient Care STDs.* 2003b; 17:377–399.

Garg S, Kandarapu R, Vermani K, Tambwekar KR, Garg A, Waller DP, Zaneveld LJD. Development pharmaceuticals of microbicide formulations. Part I. Preformulation considerations and challenges. *AIDS Patient Care STDs.* 2003a; 17:17–32.

Gauger LJ. Extemporaneous preparation of a dinoprostone gel for cervical ripening. *Am. J. Hosp. Pharm.* 1983; 40: 2195–2196.

Gauger LJ. Hydroxyethylcellulose gel as a dinoprostone vehicle. *Am. J. Hosp. Pharm.* 1984; 41: 1761–1762.

Geonnotti, A.R., Peters, J.J., Katz, D.F., 2005. Erosion of microbicide formulation coating layers: effects of contact and shearing with vaginal fluid or semen. *J. Pharm. Sci.* 94, 1705–1712.

Goodsell DS. *Bionanotechnology. Lessons from Nature.* Wiley-Liss, Hoboken, NJ. 2004; 186.

Grabovac V, Guggi D, Bernkop-Schnurch A. Comparison of the mucoadhesive properties of various polymers. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2005; 57:1713–1723.

Greenberger P. News from the Society for Women's Health Research: seeking effective topical microbicides. *J. Womens Health Gen. Based Med.* 2001; 10: 99–100.

Greendale GA, Lee NP, Arriola ER. The menopause. *Lancet.* 1997; 353: 571–580.

Gregson S, Waterstone M, Norman I, Murrells T. A randomized controlled trial comparing low dose vaginal misoprostol and dinoprostone vaginal gel for inducing labour at term. *BJOG.* 2005; 112: 438–444.

Haineault C, Gourde P, Perron S, Desormeaux A, Piret J, Omar RF, Tremblay RR, Bergeron MG. Thermoreversible gel formulation containing sodium lauryl sulfate as a potential contraceptive device. *Biol. Reprod.* 2003; 69: 687–694.

Hardy E, Jiménez AL, de Pádua KS, Zaneveld LJD. Women's preferences for vaginal antimicrobial contraceptives. III. Choice of a formulation, applicator, and packaging. *Contraception*, 1998; 58: 245–249.

Harris AS, Kirstein-Pedersen A, Stenberg P, Ulmsten U, Wingerup L. Preparation, characterization, and stability of new prostaglandin E2 gel for local administration. *J. Pharm. Sci.* 1980; 69: 1271–1273.

Honrao MS, Pabari R. Gels. *The Indian Pharmacist.* 2004; 16-21.

Huang, Y., Leobandung, W., Foss, A., Peppas, N.A., 2000. Molecular aspects of muco- and bioadhesion: tethered structures and site-specific surfaces, *J. Control. Release* 65, 63–71.

Hubert P, Evrard B, Maillard C, Franzen-Detrooz E, Delattre L, Foidart JM, Noel A, Boniver J, Delvenne P. Delivery of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in bioadhesive hydrogel stimulates migration of dendritic cells in models of human papillomavirus-associated (pre)neoplastic epithelial lesions. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004; 48: 4342–4348.

Hussain A, Ahsan F. The vagina as a route for systemic drug delivery. *J. Control. Release.* 2005; 103: 301–313.

Hwang S, Owada E, Suhardja L, Ho NFH, Flynn GL, Higuchi WI. Systems approach to vaginal delivery of drugs: IV. Methodology for determination of membrane surface pH. *J. Pharm. Sci.* 1977; 66: 778-781.

Hwang S, Owada E, Yotsuanagi T, Suhardja I, Ho NFH, Flynn GL, Higuchi WI. Systems approach to vaginal delivery of drugs: II. In situ vaginal absorption of unbranched aliphatic alcohols. *J. Pharm. Sci.* 1977; 65: 1574-1578.

Issa MM, Köping-Höggård M, Artursson P. Chitosan and the mucosal delivery of biotechnology drugs. *Drug Discov. Today.* 2005; 2:1–6.

Jeong B, Kim SW, Bae YH. Thermosensitive sol–gel reversible hydrogels. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2002; 54:37–51.

Johnson TA, Greer IA, Kelly RW, Calder AA. The effect of pH on release of PGE<sub>2</sub> from vaginal and endocervical preparations for induction of labour: an in-vitro study. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1992; 99: 877-880.

Jones DS, Lawlor MS, Woolfson AD. Examination of the flow rheological and textural properties of polymer gels composed of poly(methylvinylether-co-maleic anhydride) and poly(vinylpyrrolidone): rheological and mathematical interpretation of textural parameters. *J. Pharm. Sci.* 2002; 91:2090–2101.

Jones DS, Lawlor MS, Woolfson AD. Rheological and mucoadhesive characterization of polymeric systems composed of poly(methylvinylether-co-maleic anhydride) and poly(vinylpyrrolidone), designed as platforms for topical drug delivery. *J. Pharm. Sci.* 2003; 92: 995–1007.

Justin-Temu M, Damian F, Kinget R, Van Den Mooter G. Intravaginal gels as drug delivery systems. *J. Womens Health (Larchmt.).* 2004; 13:834–844.

Keller MJ, Klotman ME, Herold BC. Rigorous pre-clinical evaluation of topical microbicides to prevent transmission of human immunodeficiency virus. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003; 51:1099–1102.

Khanvilkar K, Donovan MD, Flanagan DR. Drug transfer through mucus. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2001; 48 :173–193.

Kristmundsdottir T, Arnadottir SG, Bergsson G, Thormar H. Development and evaluation of microbicidal hydrogels containing monoglyceride as the active ingredient. *J. Pharm. Sci.* 1999; 88: 1011–1015.

Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL. *Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica.* Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa. 2001; 2:907.

Mackenzie IZ, Embrey MP, Davies AJ, Guillebaud J. Very early abortion by prostaglandins. *Lancet.* 1978; 1: 1223–1226.

MacKenzie IZ, Embrey MP. Cervical ripening with intravaginal prostaglandin E2 gel. *Br. Med. J.* 1977; 2: 1381–1384.

Madsen F, Eberth K, Smart JD. A rheological examination of the mucoadhesive/mucus interaction: the effect of mucoadhesive type and concentration. *J. Control. Release.* 1998; 50: 167-178.

Mandal TK. Swelling-controlled release system for the vaginal delivery of miconazole. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2000; 50: 337–343.

Markel H. The search for effective HIV vaccines. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 753–757.

Mauck CK, Weiner DH, Ballagh SA, Creinin MD, Archer DF, Schwartz JL, Pymar HC, Lai JJ, Rencher WF, Callahan MM. Single and multiple exposure tolerance study of polystyrene sulfonate gel: a phase I safety and colposcopy study. *Contraception.* 2004; 70: 77–83.

McCarthy TD, Karellas P, Henderson SA, Giannis M, O'Keefe DF, Heery G, Paull JR, Matthews BR, Holan G. Dendrimers as drugs: discovery and preclinical and clinical development of dendrimer-based microbicides for HIV and STI prevention. *Mol. Pharm.* 2005; 2: 312–318.

Milani M, Barcellona E, Agnello A. Efficacy of the combination of 2 g oral tinidazole and acidic buffering vaginal gel in comparison with vaginal clindamycin alone in bacterial vaginosis: a randomized, investigator-blinded, controlled trial. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2003; 109: 67–71.

Morimoto K, Takeeda T, Nakamoto Y, Morisaka K. Effective vaginal absorption of insulin in diabetic rats and rabbits using polyacrylic acid aqueous gel bases. *Int. J. Pharm.* 1982; 12: 107–111.

Morrow K, Rosen R, Richter L, Emans A, Forbes A, Day J, Morar N, Maslankowski L, Profy AT, Kelly C, Abdool Karim SS, Mayer KH. The acceptability of an investigational vaginal microbicide, PRO 2000 Gel, among women in a phase I clinical trial. *J. Womens Health (Larchmt.)*. 2003; 12: 655–666.

Neyts J, Kristmundsdottir T, De Clercq E, Thormar H. Hydrogels containing monocaprin prevent intravaginal and intracutaneous infections with HSV-2 in mice: impact on the search for vaginal microbicides. *J. Med. Virol.* 2000; 61: 107–110.

Oppenheimer LW, Labrecque M, Wells G, Bland ES, Fraser WD, Eason E, Brisson-Carroll G, Yetisir E. Prostaglandin E vaginal gel to treat dystocia in spontaneous labour: a multicentre randomised placebo-controlled trial. *BJOG*. 2005; 112: 612–618.

Owen DH, Dunmire EN, Plenys AM, Katz DF. Factors influencing nonoxynol-9 permeation and bioactivity in cervical mucus. *J. Control. Release*. 1999; 60: 23–34.

Owen DH, Peters JJ, Katz DF. Comparison of the rheological properties of Advantage-S and Replens. *Contraception*. 2001; 64:393–396.

Owen DH, Peters JJ, Katz DF. Rheological properties of contraceptive gels. *Contraception*. 2000; 62: 321–326.

Owen DH, Peters JJ, Lavine ML, Katz DF. Effect of temperature and pH on contraceptive gel viscosity. *Contraception*. 2003; 67:57–64.

Paavonen J. Physiology and ecology of the vagina. *Scand. J Infect. Dis*. 1983; 40:31-35.

Paternoster DM, Tudor L, Milani M, Maggino T, Ambrosini A. Efficacy of an acidic vaginal gel on vaginal pH and interleukin-6 levels in low-risk pregnant women: a double-blind, randomized placebo-controlled trial. *J. Matern. Fetal Neonatal Med*. 2004; 15:198–201.

Patton DL, Kidder GG, Sweeney YC, Rabe LK, Hillier SL. Effects of multiple applications of benzalkonium chloride and nonoxynol 9 on the vaginal epithelium in the pigtailed macaque (*Macaca nemestrina*). *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1999; 180: 1080–1087.

Pavelić Ž, Škalko-Basnet N, Jalšenjak I. Liposomes containing drugs for treatment of vaginal infections. *Eur. J. Pharm. Sci*. 1999; 8: 345–351.

Pavelić Ž, Škalko-Basnet N, Schubert R: Liposomal gels for vaginal delivery. *Int. J. Pharm*. 2001; 219: 139–149.

Pavelić Ž, Škalko-Basnet, Filipović-Grčić J, Martinac A, Jalšenjak I. Development and in vitro evaluation of a liposomal vaginal delivery system for acyclovir. *J. Control. Release*. 2005a; 106: pp. 34–43.

Pavelić Ž., Škalko-Basnet, Jalšenjak I. Characterisation and in vitro evaluation of bioadhesive liposome gels for local therapy of vaginitis. *Int. J. Pharm*. 2005b; 301: 140–148.

Pavelić Ž., Terapijski sustavi za vaginalnu primjenu. *Farm. Glas*. 2005; 61:441-453.

Perotti ME, Pirovano A, Phillips DM. Carrageenan formulation prevents macrophage trafficking from vagina: implications for microbicide development. *Biol. Reprod*. 2003; 69: 933–939.



Pifferi G, Restani P. The safety of pharmaceutical excipients. *Farmaco*. 2003; 58: 541–550.

Prista LN, Alves AC, Morgado R. *Tecnologia Farmacêutica* 4th ed. Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa. 1996; 3: 1585–1594.

Pschera H, Hjerpe A, Carlstrom K. Influence of the maturity of the vaginal epithelium upon the absorption of vaginally administered oestradiol-17- $\beta$  and progesterone in postmenopausal women. *Gynecol. Obstet. Invest.* 1989; 27: 204–207.

Robinson JR, W.J. Bologna. Vaginal and reproductive system treatments using a bioadhesive polymer. *J. Control. Release*. 1994; 28:87–94.

Roy S, Gourde P, Piret J, Desormeaux A, Lamontagne J, Haineault C, Omar RF, Bergeron BG. Thermoreversible gel formulations containing sodium lauryl sulfate or *n*-Lauroylsarcosine as potential topical microbicides against sexually transmitted diseases. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001; 45: 1671–1681.

Ruel-Gariepy E, Leroux JC. In situ-forming hydrogels – review of temperature-sensitive systems. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2004; 58: 409–426.

Sanders M, Matthews HB. Vaginal absorption of polyvinyl alcohol in Fischer 344 rats. *Human Exp. Toxicol.* 1990; 9:71–77.

Sandri G, Rossi S, Ferrari F, Bonferoni MC, Muzzarelli C, Caramella C. Assessment of chitosan derivatives as buccal and vaginal penetration enhancers. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2004; 21:351–359.

Shetty A, Livingston I, Acharya S, Templeton A. Vaginal prostaglandin E2 gel versus tablet in the induction of labour at term – a retrospective analysis. *J. Obstet. Gynaecol.* 2004; 24: 243–246.

Siewert M, Dressman J, Brown CK, Shah VP. FIP/AAPS guidelines to dissolution/in vitro release testing of novel/special dosage forms. *AAPS PharmSciTech.* 2003; 4: E7.

Smart JD. Bioadhesion. G.L. Bowlin (Ed.), Encyclopedia of Biomaterials and Biomedical Engineering, Marcel Dekker, New York. 2004; 62–71.

Smart JD. The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2005; 57: 1556–1568.

Song Y, Wang Y, Thakur R, Meidan VM, Michniak B. Mucosal drug delivery: membranes, methodologies and applications. *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier. Syst.* 2004; 21:195–256.

Sweet RL. New approaches for the treatment of bacterial vaginosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993; 169: 479–482.

Syed TA, Qureshi ZA, Ahmad SA, Ali SM. Management of intravaginal warts in women with 5-fluorouracil (1%) in vaginal hydrophilic gel: a placebo-controlled double-blind study. *Int. J. STD AIDS.* 2000; 11: 371–374.

Taylor SJ, Peat JK, Armour CL. An evaluation of prostaglandin E2 vaginal gel use in practice. *J. Clin. Pharm. Ther.* 1999; 24: 303–310.

Thomas BJ, Finnin BC. The transdermal revolution. *Drug Discov. Today.* 2004; 9:697–703.

Thormar H, Bergsson G, Gunnarsson E, Georgsson G, Witvrouw M, Steingrímsson O, De Clercq E, Kristmundsdóttir T. Hydrogels containing monocaprin have potent microbicidal activities against sexually transmitted viruses and bacteria in vitro. *Sex. Transm. Infect.* 1999; 75: 181–185.

Uludag S, Salihoglu Saricali F, Madazli R, Cepni I. A comparison of oral and vaginal misoprostol for induction of labor. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2005; 122: 57–60.

Valenta C. The use of mucoadhesive polymers in vaginal delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2005; 57:1692–171.

Van Damme L, Wright A, Depraetere K, Rosenstein I, Vandersmissen V, Poulter L, McKinlay M, Van Dyck E, Weber J, Profy A, Laga A, Kitchen V. A phase I study of a novel potential intravaginal microbicide, PRO 2000, in healthy sexually inactive women. *Sex. Transm. Infect.*. 2000; 76:126–130.

Van De Graaff K. *Human Anatomy*. McGraw-Hill Education 6th ed., Europe. 2001; 736–737.

van Eyk AD, van der Bijl P. Porcine vaginal mucosa as an in vitro permeability model for human vaginal mucosa. *Int. J. Pharm.* 2005; 305: 105–111.

Vandebosch A, Goetghebeur E, Ramjee G, Alary M, Ettiegne-Traore V, Chandeying V, Van Damme L. Acceptability of COL-1492, a vaginal gel, among sex workers in one Asian and three African cities. *Sex. Transm. Infect.* 2004; 80: 241–243.

Vermani K, Garg S, Zaneveld LJ. Assemblies for in vitro measurement of bioadhesive strength and retention characteristics in simulated vaginal environment. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2002b; 28:1133–1146.

Vermani K, Garg S. The scope and potential of vaginal drug delivery. *Pharm. Sci. Technol. Today*. 2000, 3: 359–364.

Wang Y, Lee CH. Characterization of a female controlled drug delivery system for microbicides. *Contraception*. 2002; 66: 281–287.

Warrier BK, Kostoryz E, Lee CH. Biocompatibility of components of a female controlled drug delivery system. *J. Biomed. Mater. Res. A*. 2004; 71: 209–216.

Woodley J. Bioadhesion: new possibilities for drug administration? *Clin. Pharmacokinet.* 2001; 40:77–84.

Wolfson AD, Malcolm RK, Gallagher R. Drug delivery by the intravaginal route. *Crit. Rev. Ther. Drug Carr. Syst.* 2000; 17: 509-555.

Zaneveld LJ, Waller DP, Anderson RA, Chany 2nd C, Rencher WF, Feathergill K, Diao XH, Doncel G.F, Herold B, Cooper M. Efficacy and safety of a new vaginal

contraceptive antimicrobial formulation containing high molecular weight poly(sodium 4-styrenesulfonate). *Biol. Reprod.* 2002; 66: 886–894.

## 7. SAŽETAK

Gelovi su polučvrsti trodimenzionalni polimerni matriksni sustavi koji se najčešće primjenjuju za liječenje infektivnih ginekoloških oboljenja, a farmaceutska karakterizacija gelova veoma je važan korak u optimizaciji učinkovitosti, sigurnosti i prihvatljivosti vaginalne terapije. Ovaj rad objedinjuje dosadašnja iskustva u primjeni gelova za vaginalnu dostavu lijekova. Istaknuti su najvažniji znanstveni rezultati istraživanja u području primjene gelova za vaginalnu dostavu lijekova koji su trenutno u razvojnim fazama ili su već prisutni na tržištu, s posebnim naglaskom na izazove koje pred kliničare i istraživače postavljaju takvi sustavi. U odnosu na druge terapijske sustave za vaginalnu dostavu lijekova, gelove obilježava poboljšana biorasploživost uklopljenog lijeka, relativno jednostavna priprava, niska cijena i dobra prihvatljivost od strane pacijentica. U razvoju i kontroli kvalitete sustava za vaginalnu dostavu lijekova, znatnu pažnju treba posvetiti optimizaciji formulacija, naročito parametara kao što su oslobađanje ljekovite tvari iz ljekovitog oblika, hidrofilnost/lipofilnost, distribucija, vaginalna retencija, reološka svojstva i bioadhezivnost.

## **8. SUMMARY**

Gels are semi-solid, three-dimensional polymer based matrix systems that are commonly used in the treatment of infective gynecological diseases. Pharmaceutical characterization is a very important step in the optimization of efficiency, safety and acceptability of vaginal therapy. This thesis presents existing experience in the application of gels for vaginal drug delivery. Most important scientific results of research in the field are featured, including vaginal gels that are currently in the developmental stages or already present in the market, with particular emphasis on the challenges clinicians and researchers encounter during the development of such drug delivery systems. As compared to other vaginal drug delivery systems, vaginal gels show improved bioavailability of the incorporated drug, relatively simple preparation, low price and good acceptability by patients. During the development and quality control of vaginal drug delivery systems considerable attention should be paid to the optimization of the formulation, particularly parameters such as drug release, hydrophilicity/lipophilicity, distribution and vaginal retention, rheological properties and biodhesiveness.

## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Zavod za farmaceutsku tehnologiju  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

### GELOVI ZA VAGINALNU PRIMJENU LIJEKOVA

Iva Horvat

#### SAŽETAK

Gelovi su polučvrsti trodimenzionalni polimerni matriksni sustavi koji se najčešće primjenjuju za liječenje infektivnih ginekoloških oboljenja, a farmaceutska karakterizacija gelova veoma je važan korak u optimizaciji učinkovitosti, sigurnosti i prihvatljivosti vaginalne terapije. Ovaj rad objedinjuje dosadašnja iskustva u primjeni gelova za vaginalnu dostavu lijekova. Istaknuti su najvažniji znanstveni rezultati istraživanja u području primjene gelova za vaginalnu dostavu lijekova koji su trenutno u razvojnim fazama ili su već prisutni na tržištu, s posebnim naglaskom na izazove koje pred kliničare i istraživače postavljaju takvi sustavi. U odnosu na druge terapijske sustave za vaginalnu dostavu lijekova, gelove obilježava poboljšana bioraspodjelivost uklopljenog lijeka, relativno jednostavna priprava, niska cijena i dobra prihvatljivost od strane pacijentica. U razvoju i kontroli kvalitete sustava za vaginalnu dostavu lijekova, znatnu pažnju treba posvetiti optimizaciji formulacija, naročito parametara kao što su oslobađanje ljekovite tvari iz ljekovitog oblika, hidrofilnost/lipofilnost, distribucija, vaginalna retencija, reološka svojstva i bioadhezivnost.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 41 stranicu, 0 grafičkih prikaza, 2. tablice i 132 literaturna navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: vaginalna dostava lijeka, gel, apsorpcija, bioadhezivnost

Mentor: **Dr.sc. Željka Vanić**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Željka Vanić**, *izvanredni profesor/ redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

**Dr. sc. Mario Jug**, *izvanredni profesor/ redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

**Dr. sc. Lovorka Vujić** *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: veljača 2020.

## Basic documentation card

The University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Department of Pharmaceutical Technology  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### GELS FOR VAGINAL DRUGS APPLICATION

**Iva Horvat**

#### SUMMARY

Gels are semi-solid, three-dimensional polymer based matrix systems that are commonly used in the treatment of infective gynecological diseases. Pharmaceutical characterization is a very important step in the optimization of efficiency, safety and acceptability of vaginal therapy. This thesis presents existing experience in the application of gels for vaginal drug delivery. Most important scientific results of research in the field are featured, including vaginal gels that are currently in the developmental stages or already present in the market, with particular emphasis on the challenges clinicians and researchers encounter during the development of such drug delivery systems. As compared to other vaginal drug delivery systems, vaginal gels show improved bioavailability of the incorporated drug, relatively simple preparation, low price and good acceptability by patients. During the development and quality control of vaginal drug delivery systems considerable attention should be paid to the optimization of the formulation, particularly parameters such as drug release, hydrophilicity/lipophilicity, distribution and vaginal retention, rheological properties and biodhesiveness.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The work contains: 41 pages, 0 figures 2. Tables and 132 references. The original is in Croatian.

Key words: Vaginal delivery of drugs, gel, absorption, bioadhesivity

Supervisor: **Željka Vanić, PhD.**, Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Željka Vanić, PhD.**, Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Mario Jug, PhD.**, Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.  
**Lovorka Vujić, PhD.**, Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: February, 2020.