

Hidrogelovi za vaginalnu primjenu lijekova

Vanić, Željka; Palac, Zora; Škalko-Basnet, Nataša

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2014, 70, 813 - 826**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:383077>

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](#)



Hidrogelovi za vaginalnu primjenu lijekova

ŽELJKA VANIĆ¹, ZORA PALAC¹, NATAŠA ŠKALCO-BASNET²

¹Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet,
Zavod za farmaceutsku tehnologiju A. Kovačića 1, 10000 Zagreb

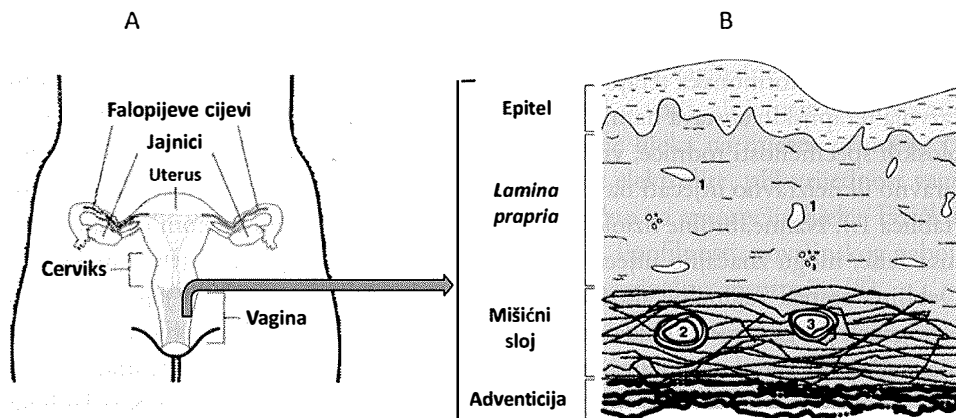
²Department of Pharmacy, Faculty of Health Sciences,
The Arctic University of Tromsø, Universitetsveien 57, 9037 Tromsø, Norway

UVOD

Anatomske i fiziološke aspekte vaginalne primjene lijekova

Rodnica (lat. vagina) je ženski spolni organ elastične mišićne građe, duljine 6–10 cm, koji se proteže od cerviksa uterusa do vestibule vanjskih spolnih organa (slika 1.A). Sastavni je dio porođajnog kanala te osim odvoda menstruacijske krvi i cervikalne sluzi štiti gornje dijelove spolnog sustava od infekcija (1). Bogato je opskrbljena krvnim žilama, živcima i limfnim žilama, a histološki se sastoji od 4 sloja (slika 1.B): nesekretornog skvamoznog epitela (površinski sloj), *laminae propriae*, mišićnog sloja i adventicije (2).

Rodnica ne sadrži žlijezde, a iscjedak (tekućina) koji se u njoj nalazi je smjesa cervikalne sluzi, izlučevina Skeneovih i Bartholinijevih žlijezda, odljuštenog vaginalnog



Slika 1. Shematski prikaz ženskih spolnih organa (A) i poprečnog presjeka vaginalne stijenke (B): 1-kapilare, 2-arterija, 3-vena.

epitela i transudata krvnih žila, uz primjese sekreta endometrija i Falopijevih cijevi. Uloga mu je da onemoguću sušenje i iritaciju sluznice. Kao i debljina vaginalnog epitela, sastav i količina vaginalne tekućine mijenja se tijekom mjesečnog ciklusa, te se njena produkcija znatno smanjuje u postmenopauzi (3). Kemijski sastav vaginalnog iscjetka uključuje smjesu ugljikohidrata, aminokiselina, alifatskih kiselina, proteina, imunoglobulina i drugih komponenti, a njegova kisela pH-vrijednost (3,8–4,2) posljedica je prisutnosti laktobacila (*Lactobacillus acidophilus*) koji razgrađuje glikogen iz odljuštenih epitelnih stanica u mliječnu kiselinu. Povećanje pH-vrijednosti vaginalne tekućine može se dogoditi zbog mjesečnog krvarenja ili čestih spolnih odnosa, budući da je ejakulat alkalnog pH. U vaginalnom iscjetku prisutni su i brojni enzimi (beta-glukuronidaza, kisela fosfataza, alfa-naftilesteraza, difosforidin-nukleotiddiaforaza, fosfoamidaza, sukcin dehidrogenaza) koji mogu utjecati na učinkovitost vaginalno primijenjenih lijekova, naročito onih peptidnog i proteinskog karaktera. Navedene komponente vaginalne tekućine, prisutni enzimi, prisustvo mikroflora (bakterije iz rodova *Lactobacillus* i *Bacteroides*, *Staphylococcus sp.*, *Mycoplasma hominis*, gljivica *Candida albicans* i dr.) i njenih metabolita, mogu nepovoljno utjecati na ljekoviti pripravak, u smislu destabilizacije (razgradnje) njegovih sastavnica ili same ljekovite tvari (lijeka) (4–6).

Potencijali vaginalne primjene lijekova

Vaginalni put već se dugi niz godina istražuje i koristi kao način primjene lijekova, prvenstveno antimikrobnih tvari, sredstava za poticanje trudova, spermicida i spolnih hormona. Iako je većina tako primijenjenih lijekova indicirana s ciljem postizanja lokalnog farmakološkog učinka, vaginalni put primjene postaje sve zanimljiviji i u pogledu dostave lijekova u sistemsku cirkulaciju. Razlog tomu je potencijalno dobra apsorpcija lijeka uslijed: (i) velike površine vaginalne sluznice (*rugae vaginales*), (ii) veoma dobre prokrvljenosti, (iii) zaobilaska prvog prolaza kroz jetru čime se značajno povećava bioraspoloživost vaginalno primijenjenog lijeka, (iv) izbjegavanja gastrointestinalnih smetnji (npr. bromokriptin), (v) smanjenja štetnih nuspojava nekih lijekova (npr. hormonska terapija), te (vi) jednostavnosti primjene (7). No, prilikom razvoja terapijskih sustava namijenjenih vaginalnoj primjeni, zbog anatomskih i fizioloških specifičnosti rodnice, vrlo je važno poznavati cijeli niz čimbenika koji mogu izravno ili neizravno utjecati na učinkovitost dostave lijeka, a time i terapijski učinak (tablica 1.). Naime, brojne fiziološke promjene koje se događaju tijekom životnog ciklusa žene, mogu značajno utjecati na apsorpciju vaginalno primijenjenog lijeka (1). Debljina epitela vaginalne sluznice ovisna je o hormonskoj funkciji jajnika (odnos estrogena i progesterona) koja se mijenja tijekom mjesečnog ciklusa, trudnoće i staranjem. Prije puberteta vaginalni je epitel relativno tanak, te je stoga i apsorpcija brža, dok je nakon završenog razdoblja puberteta, u razdoblju reproduktivne dobi, debljina epitela znatno povećana. U periodu menopauze zbog niske razine estrogena i progesterona te izostanka ciklusa, dolazi do atrofije i stanjenja vaginalnog epitela, a smanjena

Tablica 1. Utjecaj fizioloških i formulacijskih parametara na učinkovitost vaginalne dostave lijeka (1)

Fiziološki parametri	Formulacijski parametri	Učinak na mjestu primjene
Položaj rodnice	Vrijeme zadržavanja pripravka Distribucija lijeka	Istjecanje lijeka (utjecaj gravitacije) Nejednolika rasprostranjenost lijeka na sluznici
Površina sluznice (rugae vaginales)	Brzina apsorpcije lijeka	Povećanjem površine povećava se apsorpcija lijeka
Vaginalna tekućina	Količina otopljenog lijeka	Mijenja se tijekom mjesečnog ciklusa
Prisutnost sluzi	Permeabilnost lijeka	Varijabilnost apsorpcije lijeka ovisno o viskoznosti sluzi; slabija permeabilnost kroz viskoziju sluz, bolja kroz manje viskoznu sluz
Debljina epitela	Permeabilnost lijeka	Varijabilnost apsorpcije lijeka ovisno o debljini epitela; manja permeabilnost lijeka kroz deblji epitel, veća kroz tanji epitel
pH	Topljivost i stabilnost lijeka	Ioniziranost lijeka se mijenja zbog promjena pH unutar rodnice što utječe na topljivost, apsorpciju i stabilnost lijeka

je i prokrvljenost sluznice. Posljedica toga je niska produkcija glikogena, što posredno rezultira suhoćom sluznice i povećanjem pH-vrijednosti (iznad 5) čime se povećava rizik od razvoja infekcija. Osim navedenih i druge se vaginalne karakteristike mijenjaju vezano uz mjesečni ciklus i životnu dob, a uključuju promjene volumena, sastava i reoloških svojstava vaginalne tekućine, što se u konačnici odražava na bioraspoloživost vaginalno primijenjenih lijekova (4). Tako npr. povećana količina prisutne cervikalne sluzi, koja je po svojoj strukturi glikoproteinski gel, može predstavljati permeacijsku barijeru za određene lijekove. Povećanje volumena vaginalne tekućine djeluje povoljno na apsorpciju lijekova koji su slabo topljivi u vodi, ali je pritom povećano ispiranje vaginalne sluznice i skraćeno je zadržavanje lijeka na mjestu primjene (u rodnici). Budući da se većina lijekova ubraja u slabe elektrolite, pH-vrijednost vaginalne tekućine utječe na stupanj ionizacije i posljedično na apsorpciju lijeka. Fizičko-kemijska svojstva lijeka poput molekulske mase, pKa, lipofilnosti, površinskog naboja i kemijske prirode spoja također značajno utječu na vaginalnu apsorpciju (8).

Idealan ljekoviti oblik za vaginalnu primjenu trebao bi osigurati dostavu lijeka na željeno mjesto djelovanja kroz odgovarajući vremenski period, biti jednostavan za uporabu, siguran za učestalu primjenu s minimalnim učinkom na normalne tjelesne funkcije te prihvatljive cijene (2). Unatoč brojnim prednostima vaginalnog puta primjene lijekova, broj registriranih vaginalnih pripravaka još je uvijek relativno mali, a

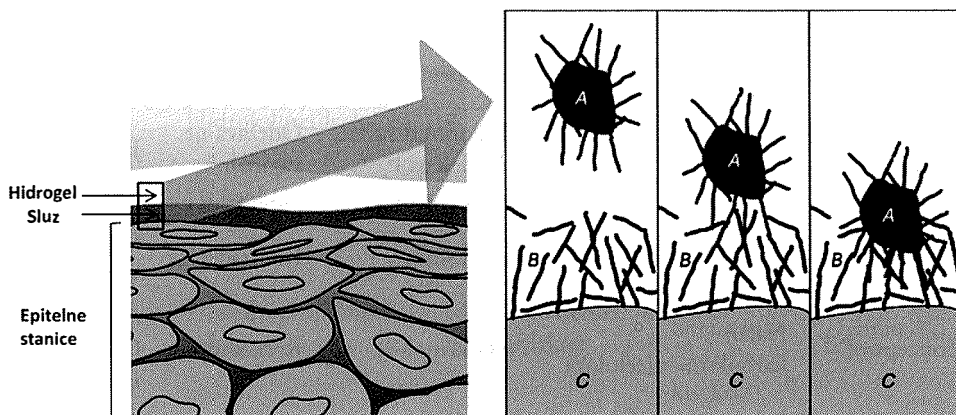
uključuje vaginalete, vagitorije, vaginalne prstene, vaginalne filmove, pjene, tampone, otopine za ispiranje, te polučvrste (polukrute) pripravke od kojih se najčešće koriste vaginalne kreme i hidrogelovi (9).

HIDROGELOVI ZA VAGINALNU PRIMJENU

Hidrogelovi su polučvrsti ljekoviti oblici koji sadržavaju malu količinu čvrste tvari (polimera) dispergirane u relativno velikoj količini vode (>80 %), no pritom zadržavaju svojstva sličnija krutinama nego tekućinama. Karakterizirani su trodimenzionalnim, polimernim matriksom visokog stupnja fizičke ili kemijske umreženosti. Hidrogelovi često sadrže omekšivače u koncentraciji 10–20 % poput glicerola i propilenglikola, koji štite od isušivanja i poboljšavaju razmazivost. Konzistencija hidrogela utječe na brzinu oslobađanja lijeka, stabilnost pripravka i njegovo zadržavanje na mjestu primjene (10). U odnosu na druge terapijske sustave za vaginalnu primjenu lijekova hidrogelovi se preferiraju zbog hidrofilnih svojstava i kompatibilnosti sa sluznicom, dobrog rasprostiranja po površini, brzog oslobađanja lijeka, jednostavnosti primjene i relativno niske cijene (11). Tijekom optimizacije formulacije hidrogela za vaginalnu primjenu provode se brojna istraživanja koja uključuju: (i) određivanje profila oslobađanja lijeka, (ii) ispitivanja permeabilnosti lijeka kroz vaginalnu sluznicu, (iii) reološka i teksturna ispitivanja poput određivanja viskoznosti, čvrstoće, (muko) adhezivnosti i rasprostiranja (distribucije) pripravka po sluznici, (iv) ispitivanja kompatibilnosti lijeka s pomoćnim tvarima, (v) određivanje stabilnosti pripravka tijekom čuvanja (skladištenja), (vi) studija biokompatibilnosti te (vii) testova iritacije (2).

Posljednja dva desetljeća intenzivno se istražuju gelovi mukoadhezivnih svojstava koji omogućuju dostatno zadržavanje pripravka na sluznici i produljeno i/ili kontrolirano oslobađanje lijeka. Za njihovu pripremu koriste se različiti mukoadhezivni polimeri: poliakrilati (Carbpol[®] 974P, 971P, 943), derivati celuloze (natrij-karbonskimetilceluloza, hidroksipropilceluloza), polikarbofil, kitozan, hijaluronska kiselina, alginati, pektin, tragant, karagenan i drugi (3). Premda je u literaturi opisano nekoliko teorija (mehanizama) na kojima se zasniva mukoadhezija, teorija interpenetracije najbolje opisuje bioadhezivne vaginalne hidrogelove (2, 12), a sastoji se od uspostavljanja bliskog kontakta između sluznice i pripravka te međusobnog ispreplitanja lanaca polimera hidrogela i mucina sluzi (slika 2.).

O prikladnosti hidrogelova kao sustava za vaginalnu dostavu lijekova govori više studija koje pokazuju da žene dobro prihvaćaju gelove u vaginalnoj terapiji (13–16). Stoga je i svrha ovog rada prikazati potencijale i primjere vaginalnih hidrogelova koji se većinom primjenjuju za postizanje lokalnih terapijskih učinaka, a manjim dijelom za sustavnu dostavu lijekova. Velik dio obrađenih pripravaka su mukoadhezivnih svojstava. Mnogobrojni vaginalni hidrogelovi prisutni su na tržištu, dok su mnogi u fazama pretkliničkih i kliničkih ispitivanja.



Slika 2. Shematski prikaz bioadhezije na vaginalnoj sluznici: A-čestica polimera, B-mukozni sloj, C-epitelni sloj [prilagodeno iz (2)].

Hidrogelovi za vlaženje rodnice

Suhoća rodnice je problem s kojim se susreće velik broj žena zbog hormonskih promjena početkom menopauze. Premda se hormonskom nadomjesnom terapijom uspješno uklanjaju navedene tegobe, hidrogelovi predstavljaju veoma dobru alternativu za vlaženje rodnice, pogotovo u žena s rizikom od razvoja tumora. Ti pripravci ne sadrže djelatnu tvar već sama podloga (vehikulum), svojim sastavom i konzistencijom, djeluje povoljno na sluznicu. Većinom se radi o hidrogelovima pripremljenim iz mukoadhezivnih polimera koji omogućuju dugo zadržavanje hidrogela na sluznici i dobro ovlaživanje sluznice zbog visokog sadržaja vode u pripravku (>90 %). Posebice su prikladni hidrogelovi pripremljeni iz polimera poliakrilne kiseline, (Carbopol® 974P) zbog blago kisele pH-vrijednosti pripravka (pH 4) koji povoljno djeluje na sluznicu i potiče uspostavljanje prirodne mikroflore. Značajan broj registriranih vaginalnih pripravaka na tržištu koristi se za smanjenje tegoba vezanih uz vaginalnu suhoću (tablica 2.), a prvi takav komercijalno dostupan proizvod bio je Replens® gel (hidrogel polikarbofila i Carbopola® 974P) s vremenom zadržavanja u rodnici 3–4 dana (17). Za tretiranje problema suhoće rodnice povezane s atrofijom vaginalne sluznice u postmenopauzi veoma učinkovitim su se pokazali hidrogelovi s uklopljenim estrogenima, primjerice solima 17-β-estradiola (18).

Hidrogelovi za prevenciju i terapiju vaginalnih infekcija

Brojna istraživanja pokazala su da se lokalnom antimikrobnom terapijom, čak i uz primjenu nižih doza lijeka, mogu postići učinci istovjetni onima pri oralnoj primjeni, ali uz izbjegavanje sistemskih nuspojava (19, 20). Većina istraživanja na području vaginalne primjene lijekova usmjerena je na prevenciju i liječenje infektivnih spolno-prenosivih bolesti, posebice prevenciju HIV infekcija. Iako se mikrobicidi mogu koristiti u različitim farmaceutskim oblicima, hidrogelovi su pokazali izvrsna svojstva kao podloge za primjenu mikrobicida. Osim dostave mikrobicida u rodnicu

Tablica 2. Primjeri registriranih vaginalnih hidrogelova

Zaštićeno ime	Polimer/gelirajuća tvar	Lijek/djelatna tvar(i)	Primjena	Proizvođač
Aci-Jel®	Tragakant, guma akacije	Oksikinolin-sulfat, ricinoleična i octena kiselina	Održavanje vaginalne kiselosti	Janssen-Cilag
Advantage-S®	Polikarbofil i Carbopol® 974P	Nonoksinol-9	Kontraceptiv	Columbia Laboratories
Conceptrol®	Natrij karboksimetilceluloza	Nonoksinol-9	Kontraceptiv	Advanced Care Products
Gynol II®	Natrij karboksimetilceluloza	Nonoksinol-9	Kontraceptiv	Janssen-Cilag
K-Y®	Hidroksietilceluloza	–	Vaginalni ovlaživač	Johnson & Johnson
MetroGel Vaginal® (Zidoval® gel)	Carbopol® 974P	Metronidazol	Bakterijske vaginoze	3M Pharmaceuticals
Replens®	Polikarbofil i Carbopol® 974P	–	Vaginalni ovlaživač	LDS Consumer Products
Prepidil® * (Prostin E2®)	Silikon dioksid	Dinoproston	Induciranje trudova	Pfizer
Crinone® * (Prochieve®)	Polikarbofil i Carbopol® 974P	Progesteron	Neplodnost, sekundarna amenoreja	Columbia Laboratories
Multi-Gyn Actigel® *	Ksantanska guma	2QR- unakrsni polimer galaktoarabinana i poliglukouronske kiseline	Vaginalni ovlaživač, održavanje vaginalne kiselosti	Bioclin BV
Multi-Gyn Liquigel® *	Ksantanska guma	2QR- unakrsni polimer galaktoarabinana i poliglukouronske kiseline	Vaginalni ovlaživač, održavanje vaginalne kiselosti	Bioclin BV
Lactogyn® gel *	Hidroksietilceluloza	Mliječna kiselina	Vaginalni ovlaživač, održavanje vaginalne kiselosti	JGL

Zaštićeno ime	Polimer/gelirajuća tvar	Lijek/djelatna tvar(ij)	Primjena	Proizvođač
Gynaicol® gel *	Hidroksimetilceluloza	–	Vaginalni ovlaživač	Medopharm
Gynofit®** hidratantni gel	Hidroksietilceluloza	–	Vaginalni ovlaživač	Tentan AG
Gynofit®**	Hidroksipropilmetilceluloza	Mliječna kiselina, natrijev laktat	Vaginalni ovlaživač, održavanje vaginalne kiselosti	Tentan AG
Femigel® *	Ksantanska guma	Ulje čajevca (Melaluca Alternifolia)	Antiseptik, održavanje vaginalne kiselosti	Australian Bodycare

* Dostupni u Republici Hrvatskoj

i lubrikacijskog učinka, hidrogelovi stvaraju zaštitni sloj na vaginalnoj sluznici koji sprječava migraciju patogena u sluznicu (17). Gel pripremljen iz Carbopola® 974P i hidroksipropilmetilceluloze se pokazao kao dobra podloga za kontroliranu dostavu mikrocidna. Optimalna viskoznost pripravka postignuta je korištenjem 1–1,5 % hidroksipropilmetilceluloze i 1–1,5 % Carbopola® (21).

Zanimljivo je spomenuti da određeni polimeri osim gelirajućih svojstva imaju i mikrocidnu aktivnost. Takvi primjeri su karagenan, karbomer i celuloza-acetat-ftalat (10). Carraguard® (Population Council, SAD) je gel pripremljen sa 3 % (w/w) karagenana koji ima visoki mikrocidni učinak *in vitro* te se pokazao sigurnim za humanu primjenu (faza I kliničkih ispitivanja). Poli(natrij-4-stiren sulfonat, T-PSS) i celuloza-sulfat (Ushercell®, Polydex Pharmaceuticals, Canada) su mikrocidni sustavi koji su prošli fazu I (T-PSS) i fazu III (Ushercell®) kliničkih ispitivanja, no zbog manje učinkovitosti u sprječavanju infekcija HIV-om su povučeni iz daljnjih ispitivanja (10, 22).

Novija istraživanja u području prevencije spolno-prenosivih virusnih infekcija upućuju na velike potencijale primjene dendrimera kao mikrocidna. Riječ je o polimerima pravilne, razgranate strukture, veličine do 100 nm koji se uvelike istražuju kao nosači lijekova. No, pokazalo se da i sami polianionski dendrimeri (bez uklopljenog lijeka) mogu imati antivirusni učinak. SPL7013 dendrimer (Starpharma Pty. Ltd., Australia) uklopljen u poliakrilatni gel u koncentraciji 3 % (w/w) (VivaGel®) sada je u fazi III kliničkih ispitivanja (23). Njegov antivirusni učinak zasniva se na blokiranju vezanja i/ili adsorpcije HIV virusa na stanice (24). Zbog kiselog pH, VivaGel® je u potpunosti fiziološki kompatibilan s vaginalnom sluznicom. Štoviše, tijekom sedmodnevne primjene pokazao se posve siguran za primjenu i dobro podnošljiv bez znakova iritacija sluznice (25).

Hidrogelovi s monokaprinom, pripremljeni s natrij-karboksimetilcelulozom i polivinilpirolidonom (pH 7,0) te karbomerom i hidroksipropilmetilcelulozom (pH 5,0) kao gelirajućim agensima, pokazali su visoki virucidni učinak *in vitro* i manju citotoksičnost od mikrobicida nonoksinola-9. U studijama provedenim na životinjama pokazalo se da su obje formulacije hidrogelova prikladne za vaginalnu primjenu, jer nisu toksične i ne izazivaju iritaciju sluznice (22).

Za vaginalnu primjenu antimikrobnih lijekova i mikrobicida istraživani su i termoosjetljivi hidrogelovi, tj. gelovi koji nastaju (geliraju) promjenom temperature (tzv. termogeliranje). Takvi sustavi tekući su pri sobnoj temperaturi, a nakon aplikacije, pri tjelesnoj temperaturi, poprimaju polučvrsti oblik (26). Kao termoosjetljivi polimeri najčešće se koriste poloksameri, kopolimeri polioksietilena i polioksipropilena (7). Kombinacijom termoosjetljivih i mukoadhezivnih polimera pripremljeni su vaginalni hidrogelovi izvrsnih mehaničkih svojstava koji omogućuju bolju dostavu uklopljenog lijeka na željeno mjesto djelovanja. Chang i sur. (27, 28) su iz smjese poloksamera 407, 188 i polikarbofila u masenom omjeru 15/20/0,2 pripremili termoosjetljivi mukoadhezivni gel s klotrimazolom za lokalnu terapiju kandidijaze. Međutim, njihova studija je zasnovana na *in vitro* ispitivanjima formulacije, određivanju antifungalnog učinka i evaluaciji mehaničkih svojstava hidrogela, te nema podataka o *in vivo* učinkovitosti takvog sustava. Druga skupina istraživača pripremila je gel s klotrimazolom uklopljenim u ciklodekstrinske komplekse korištenjem termoosjetljivog polimera poloksamera (Pluronic® F127) i mukoadhezivnih polimera (Carbopol® 934, hidroksipropilmetilceluloza) čime je osigurano kontrolirano oslobađanje uklopljenog lijeka uz produljeni antifungalni učinak (29).

Da bi se poboljšala dostava mikrobicida u/na vaginalnu sluznicu i pojačao anti-viralni učinak novija istraživanja u području prevencije spolno-prenosivih virusnih bolesti vezana su uz razvoj polimernih terapijskih nanosustava. Date i suradnici (30) su pripremili termoosjetljivi vaginalni gel s raltegravirom i efvarenzom uklopljenim u biokompatibilne polimerne nanočestice. Takvim sustavom postignuta je bolja penetracija mikrobicida u sluznicu i produljeno oslobađanje aktivnih tvari iz nanočestica unutar epitelnih stanica, što omogućuje bolju i dugotrajniju zaštitu od infekcije HIV-om.

Vaginalni hidrogelovi s uklopljenim antimikrobnim lijekovima prisutni su na tržištu i primjenjuju se u liječenju vaginitisa. Za terapiju bakterijske vaginoze razvijen je MetroGel-Vaginal® (3M Pharmaceuticals, SAD). Riječ je o poliakrilatnom gelu kiselog pH (4,0) koji sadrži svega 0,75 % (w/w) metronidazola (20) što je značajno niža doza u odnosu na visoke doze lijeka (500 mg) u vaginalnim tabletama (31). Zanimljivo je istaknuti da su se čak i sami »prazni« hidrogelovi (bez uklopljenog lijeka) pokazali djelotvornima u tretiranju vaginoza koje su praćene porastom vaginalnog pH iznad pH-vrijednosti 5. Riječ je o blago kiselim puferiranim hidrogelovima pripremljenim od mukoadhezivnih polimera polikarbofila i poliakrilata (Miphil®, Mipharm, Italija) zbog čega se dulje zadržavaju na mjestu primjene (> 72 sata) te svojim

kiselim pH povoljno djeluju na uspostavljanje prirodne vaginalne mikroflore (32). Takvi pripravci korisni su i za prevenciju vaginalne kandidijaze koja može biti posljedica dugotrajne oralne primjene antibiotika.

Mukoadezivni gelovi pripremljeni s polimerima poliakrilne kiseline (Carbopol® 974P) su ispitivani kao podloge za vaginalnu primjenu fosfolipidnih vezikula (liposoma) s uklopljenim antimikrobnim lijekovima (12, 33). *In vitro* ispitivanja s liposomima uklopljenim u gelove pripravljene iz Carbopola® 974P potvrdila su produljeno i kontrolirano oslobađanje antimikrobnih lijekova (metronidazola, kloramfenikola, klotrimazola i aciklovira) te kompatibilnost hidrogelova s liposomima (34–37). Takvi suvremeni terapijski sustavi omogućuju primjenu značajno nižih doza lijeka nego konvencionalni hidrogelovi, jer se korištenjem nanosustava osigurava učinkovita dostava lijeka na mjesto djelovanja. Osim toga, u pogledu stabilnosti pripravka, pokazalo se da uklapanje liposoma u poliakrilatne gelove osigurava njihovu fizičku stabilnost tijekom skladištenja (34).

Najnovija istraživanja u području vaginalne primjene antimikotika upućuju na potencijale korištenja kitozanskih gelova (38) koji su zbog svoje biokompatibilnosti, biorazgradivosti i mukoadezivnosti prihvatljivi za vaginalnu primjenu. *In vitro* ispitivanja provedena s gelovima pripremljenim s kitozonom srednje molekulske mase pokazala su produljeno oslobađanje ekonazol- i mikonazol-nitrata iz pripravaka te dobru antifungalnu aktivnost. Reološka ispitivanja potvrdila su prikladnu viskoznost za vaginalnu primjenu i dobra adhezivna svojstva koja su potvrđena *in vivo* ispitivanjima na animalnom modelu, pri čemu je prisustvo hidrogela na sluznici potvrđeno i nakon 24 sata od nanošenja pripravka (38).

Vaginalni hidrogelovi kao kontraceptivi

Vaginalni hidrogelovi koji se koriste kao kontraceptivi objedinjuju spermicidna i lubrikacijska svojstva. Ti pripravci sadrže spermicide (oktoksinol, benzalkonij klorid, nonoksinol-9) uklopljene u polimerni matriks hidrogela, te sprječavaju transport sjemena kroz cerviks do mjesta začeća. Kako mehanička svojstva pripravka značajno utječu na djelotvornost kontracepcijskih gelova, reološka i teksturna ispitivanja su vrlo važna tijekom optimizacije formulacije; povećanjem viskoznosti pripravka povećava se i njegovo kontracepcijsko djelovanje zbog otežane migracije spermija (39).

Najčešće se kao podloge za spermicide koriste puferirani mukoadezivni gelovi. Naime, osiguravanjem kiselog medija u rodnici prilikom i nakon snošaja, takvi pripravci smanjuju mogućnost začeća te ujedno štite vaginalnu sluznicu od infekcija. Primjerice ACIDFORM® gel (TOPCAD, SAD) je u *in vitro* studijama pokazao izvrsna puferirajuća svojstva i visoku spermicidnu aktivnost pomiješan sa sjemenom tekućinom. Pored toga prikladan je i za uklapanje antimikrobnih tvari ili kontraceptiva koji su topljivi u vodi i stabilni u kiselom pH području (40). Kliničke studije potvrdile su spermicidni učinak ACIDFORM® gela, pri čemu se pokazalo da zadržava aktivnost i u periodu od 10 h između aplikacije i spolnog odnosa (41). Sličan pripravak je BufferGel® (ReProtect Inc., SAD). Radi se o hidrogelu s Carbopolom® (pH-vrijednost 4) koji ima spermicidnu aktivnost i antimikrobno djelovanje na HIV, *Herpes simplex*

virus (HSV) te klamidiju (animalni modeli). Kliničke studije potvrdile su učinkovitost i sigurnost primjene pripravka na ljudima (10).

Zbog sinergističkog učinka s natrij laurilsulfatom u inhibiciji pokretljivosti spermija te izrazitog puferskog potencijala, potentnim topikalnim kontraceptivom pokazao se termoosjetljivi gel kopolimera polioksipropilena i polioksietilena u citratnom puferu (42). No, zbog mogućeg iritacijskog učinka natrij laurilsulfata u topikalnim pripravcima, sigurnost dugotrajne primjene ovakvog pripravka je upitna.

Zanimljivo je napomenuti da određeni hidrogelovi koji su registrirani kao mikrobicidi mogu biti djelotvorni kao kontracepcijska sredstva i obratno. Takav primjer je Advantage-S[®] (Columbia Lab., SAD) kontracepcijski gel koji sadrži 3,5 % (w/w) nonoksinola-9 uklopljenog u bioadhezivni matriks s karbomerom i polikarbofilom kao gelirajućim tvarima (3).

Vaginalni gelovi kao sredstva za poticanje trudova

Vaginalni gelovi koji sadrže prostaglandine već su duže vrijeme poznati kao djelotvorna sredstva za izazivanje trudova i pobačaja (43). Kao nosači prostaglandina najčešće su korišteni hidrogelovi s derivatima celuloze poput hidroksietilceluloze, metilceluloze ili hidroksietilmetilceluloze. Ispitivanja učinkovitosti vaginalno primijenjenog prostaglandina E2 u obliku gela s oralno primijenjenim lijekom iste koncentracije pokazala su prednost vaginalnog pripravka (44). Usporedba dvaju različitih vaginalnih oblika prostaglandina E2 (gel i vaginalne tablete) pokazala je da ne postoji značajna razlika u konačnom ishodu trudova i porođaja; međutim, cervikalna dilatacija je bila intenzivnija kod žena kod kojih je primijenjen gel (45).

Osim u induciranju poroda, gelovi s prostaglandinom pokazali su se učinkovitim i sigurnim u tretiranju distocije kod spontanih trudova u terminu poroda (46). Usprkos navedenim prednostima, vaginalna primjena prostaglandinskih hidrogelova ima i određenih nedostataka koji se očituju kroz veći rizik od hiperstimulacije uterusa, a dodatni limitirajući čimbenici su visoka cijena takvih pripravaka i stabilnost, zbog koje je nužno pohranjivati pripravke pri nižim temperaturama (2).

Ostale primjene vaginalnih hidrogelova

Hidrogelovi su poprilično ispitivani za sistemsku primjenu hormona vaginalnim putem. Intenzivna istraživanja u tom području rezultirala su komercijalno dostupnim pripravcima. Crinone[®] gel (Columbia Lab., SAD), koji je dostupan i na tržištu Republike Hrvatske, predstavlja mukoadhezivni hidrogel polikarbofila i Carbopola[®] s produljenim oslobađanjem progesterona, a upotrebljava se u liječenju neplodnosti i sekundarne amenoreje (tablica 2.).

Za indukciju ovulacije vaginalnom primjenom luteinizacijskog hormona, Han i suradnici (47) su pripravili polikarbofilni gel. Transvaginalna permeabilnost korištenjem mukoadhezivnog hidrogela bila je značajno veća u odnosu na kontrolni pripravak, a terapijski učinak bio je istovjetan učinku postignutom sa supkutanom injekcijom lijeka (47). Nadalje, polikarbofilni gelovi pokazali su se prikladnim nosačima

(podlogama) za dostavu granulocitno-makrofagnih kolonija u terapiji *Humanog papiloma* virusa (HPV) povezanog s cervikovaginalnim predneoplastičnim lezijama (48). Klinička ispitivanja sa 1 % (w/w) 5-fluorouracila u gelu pripremljenim s hidrok-sietilcelulozom potvrdila su dobru podnošljivost i učinkovitost ispitivane formulacije za topikalnu terapiju intravaginalnih izraslina (49).

Hidrogelovi su također istraživani kao ljekoviti oblici za vakcinaciju. Oh i suradnici (50) su pokazali da se korištenjem *in situ* gelirajućeg sustava temeljenog na termoosjetljivim i mukoadhezivnim polimerima (poloksameru i polikarbofilu) može provesti učinkovita indukcija mukoznog i sistemskog imunološkog odgovora (50).

Zanimljivo je spomenuti da je vaginalni put primjene istraživan kao alternativni put za sistemsku primjenu inzulina. Studije provedene na animalnom modelu upućuju na mogućnost korištenja kitozanskih gelova za produljeno oslobađanje inzulina (51). No, neophodno je provesti daljnja istraživanja, stoga primjena inzulina supkutano i dalje ostaje uobičajeni, učinkoviti i siguran put primjene.

ZAKLJUČAK

Premda su mnogi vaginalni pripravci u obliku hidrogelova u postupku razvoja, veliki broj već je prisutan i na hrvatskom tržištu. Budući da su klinička ispitivanja gelova s mikrobicidima i kontraceptivima dala vrlo pozitivne rezultate, posljednjih nekoliko godina učinjen je velik napredak u razvoju i registraciji novih formulacija na tržištu. Mehanička svojstva hidrogelova kao što su viskoznost, čvrstoća i adhezija odgovorni su za rasprostiranje i zadržavanje pripravka na sluznici te utječu i na njihovu učinkovitost u terapiji. Usprkos brojnim pozitivnim rezultatima istraživanja na laboratorijskom nivou, pripravci moraju proći dug put razvoja i klinička ispitivanja da bi se dokazala/postigla terapijska izvrsnost, kakvoća, sigurnost primjene i prihvatljivost za korisnike.

Zahvala – Autori se zahvaljuju prof. dr. sc. Jeleni Filipović-Grčić na dragocjenim savjetima i raspravama tijekom pisanja rada.

Hydrogels for vaginal drug delivery

by Ž. Vanić, Z. Palac, N. Škalko-Basnet

Abstract

The vaginal route of drug administration has been used for achieving local and systemic drug effects. The rate and extent of drug absorption after intravaginal application may be altered by vaginal physiology, age, stage in the menstrual cycle, pathological condition and formulation factors. Among a variety of vaginal dosage forms available, hydrogels offer several advantages such as hydrophilicity, biocompatibility, good distribution and retention, appropriate drug release and acceptability by patients. They have been mostly used for the treatment of vaginal dryness and local delivery

of antimicrobial drugs, microbicides, contraceptives and labor inducers. However, hydrogels have also potential for systemic delivery of hormones, vaccines, proteins and peptides. This paper summarizes potentials, current use and research on hydrogels as vaginal drug delivery systems.

Literatura – References

1. Kale VV, Ubgade A. Vaginal mucosa-a promising site for drug therapy, BJPR 2013; 3:983–1000.
2. das Neves J, Bahia MF. Gels as vaginal drug delivery systems. *Int. J. Pharm.* 2006; 318:1–14.
3. Valenta C. The use of mucoadhesive polymers in vaginal delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2005; 57:1692–1712.
4. Alexander NJ, Baker E, Kaptein M, Karck U, Miller L, Zampaglione E. Why consider vaginal drug administration? *Fertil. Steril.* 2004; 82:1–12.
5. Woolfson AD, Malcolm RK, Gallagher R. Drug delivery by the intravaginal route. *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* 2000; 17:509–555.
6. Pavelić Ž. Terapijski sustavi za vaginalnu primjenu, *Farm. Glasnik* 2005; 61:441–453.
7. Baloglu E, Senyigit ZA, Karavana SY, Bernkop-Schnurch A. Strategies to prolong the intravaginal residence time of drug delivery systems, *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2009; 12:12–336.
8. Choudhury A, Das S, Kar M. A review on novelty and potentiality of vaginal drug delivery, *Int. J. Pharm. Tech. Res.* 2011; 3:1033–1044.
9. Hussain A, Ahsan F. The vagina as a route for systemic drug delivery. *J. Control. Release* 2005; 103:301–313.
10. Rohan LC, Sassi AB. Vaginal drug delivery systems for HIV prevention, *AAPS J.* 2009; 1:78–87.
11. 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.
12. Vanić Ž, Škalko-Basnet N. Mucosal nanosystems for improved topical drug delivery: vaginal route of administration. *J. Drug Deliv. Sci. Tech.* 2014; 4:435–444.
13. 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.
14. 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; 12:1389–1391.
15. 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.
16. 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.
17. Mauck CK, Katz D, Sandefer EP, Nasution MD, Henderson M, Digenis GA, Su I, Page R, Barnhart K. Vaginal distribution of Replens and K-Y Jelly using three imaging techniques. *Contraception* 2008; 77:195–204.
18. Füsün A. Mucoadhesive Vaginal Drug Delivery systems. *Recent Pat. Drug Deliv. Formul.* 2009; 3:193–205.

19. Sobel JD, Schmitt C, Stein G, Mummaw N, Christensen S, Meriwether C. Initial management of recurrent vulvovaginal candidiasis with oral ketoconazole and topical clotrimazole. *J. Reprod. Med.* 1994; 39:517–520.
20. A.M. Wain, Metronidazole vaginal gel 0.75% (MetroGel-Vaginal): a brief review. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 1998; 6:3–7.
21. Wang Y, Lee CH. Characterization of a female controlled drug delivery system for microbicides. *Contraception* 2002; 66:281–287.
22. Ndesendo VM, Pillay V, Choonara YE, Buchmann E, Bayever DN, Meyer LC. A review of current intravaginal drug delivery approaches employed for the prophylaxis of HIV/AIDS and prevention of sexually transmitted infections. *AAPS PharmSciTech.* 2008; 9:505–520.
23. Duncan R, Gaspar R. Nanomedicine(s) under the microscope. *Mol. Pharm.* 2011; 8:2101–2141.
24. Rupp R, Rosenthal SL, Stanberry LR. VivaGel (SPL7013 Gel): a candidate dendrimer-microbicide for the prevention of HIV and HSV infection. *Int. J. Nanomedicine* 2007; 2:561–566.
25. O'Loughlin J, Millwood IY, McDonald HM, Price CF, Kaldor JM, Paull JR. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of SPL7013 gel (VivaGel): a dose ranging, phase I study. *Sex. Transm. Dis.* 2010; 37:100–104.
26. Li N, Yu M, Deng L, Yang J, Dong A. Thermosensitive hydrogel of hydrophobically-modified methylcellulose for intravaginal drug delivery. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2012; 23:1913–1919.
27. Chang JY, Oh YK, Choi HG, Kim YB, Kim CK. Rheological evaluation of thermosensitive and mucoadhesive vaginal gels in physiological conditions. *Int. J. Pharm.* 2002; 241:155–163.
28. Chang JY, Oh YK, Kong HS, Kim EJ, Jang DD, Nam KT, Kim CK. Prolonged anti-fungal effects of clotrimazole-containing mucoadhesive thermosensitive gels on vaginitis. *J. Control. Release* 2002; 82:39–50.
29. Bilensoy E, Rouf MA, Vural I, Seň M, Hincal AA. Mucoadhesive, thermosensitive, prolonged-release vaginal gel for clotrimazole: beta-cyclodextrin complex, *AAPS PharmSciTech.* 2006; 7:E38.
30. Date AA, Shibata A, Goede M, Sanford B, La Bruzzo K, Belshan M, Destache CJ. Development and evaluation of a thermosensitive vaginal gel containing raltegravir+efavirenz loaded nanoparticles for HIV prophylaxis. *Antiviral Res.* 2012; 96:430–436.
31. das Neves J, Pinto E, Teixeira B, Dias G, Rocha P, Cunha T, Santos B, Amaral MH, Bahia MF. Local treatment of vulvovaginal candidosis: general and practical considerations. *Drugs* 2008; 68:1787–1802.
32. Fiorilli A, Molteni B, Milani M. Successful treatment of bacterial vaginosis with a polycarboxylic-carbopol acidic vaginal gel: results from a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2005; 120:202–205.
33. Vanić Ž, Škalko-Basnet N. Nanopharmaceuticals for improved topical vaginal therapy: can they deliver? *Eur. J. Pharm. Sci.* 2013; 50:29–41.
34. Pavelić Ž, Škalko-Basnet N, Filipović-Grčić J, Martinac A, Jalšenjak I. Development and in vitro evaluation of a liposomal vaginal delivery system for acyclovir. *J. Control. Release* 2005; 106:34–43.
35. Pavelić Ž, Škalko-Basnet N, Jalšenjak I. Liposomal gel with chloramphenicol: characterisation and in vitro release. *Acta Pharm.* 2004; 54:319–330.

36. Pavelić Ž, Škalko-Basnet N, Jalšenjak I. Characterisation and in vitro evaluation of bio-adhesive liposome gels for local therapy of vaginitis. *Int. J. Pharm.* 2005; 301:140–148.
37. Vanić Ž, Hurler J, Ferderber K, Golja Gašparović P, Škalko-Basnet N, Filipović-Grčić J. Novel vaginal drug delivery system: deformable propylene glycol liposomes-in-hydrogel. *J. Liposome Res.* 2014; 24:27–36.
38. Senyigit ZA, Karavana SY, Eraç B, Gürsel O, Limoncu MH, Baloğlu E. Evaluation of chitosan based vaginal bioadhesive gel formulations for antifungal drugs. *Acta Pharm.* 2014; 64:139–156.
39. El-Gizawy SA, Aglan NI. Formulation and evaluation of metronidazole acid gel for vaginal contraception. *J. Pharm. Pharmacol.* 2003; 55:903–909.
40. Garg S, Anderson RA, Chany CJ, Waller DP, Diao XH, Vermani K, Zaneveld LJ. Properties of a new acid-buffering bioadhesive vaginal formulation (ACIDFORM). *Contraception* 2001; 64:67–75.
41. Amaral E, Perdigo A, Souza MH, Mauck C, Waller D, Zaneveld L, Faundes A. Post-coital testing after the use of a bio-adhesive acid buffering gel (ACIDFORM) and a 2% nonoxynol-9 product. *Contraception* 2004; 70:492–497.
42. 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.
43. Taylor SJ, Peat JK, Armour CL. An evaluation of prostaglandin E2 vaginal gel use in practice. *J. Clin. Pharm. Ther.* 1999; 24:303–310.
44. Bartusevicius A, Barcaite E, Nadisauskiene R. Oral, vaginal and sublingual misoprostol for induction of labor. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2005; 91:2–9.
45. 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.
46. Oppenheimer LW, Labrecque M, Wells G, Bland ES, Fraser WD, Eason E, Brisson-Carroll G, Yetsir E. Prostaglandin E vaginal gel to treat dystocia in spontaneous labour: a multicentre randomised placebo-controlled trial. *BJOG*, 2005; 112:612–618.
47. Han K, Park JS, Chung YB, Jeong NJP, Park HB, Robinson JR. Development of luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) delivery systems for vaginal mucosal route. *Arch. Pharm. Res.* 1995; 18:325–331.
48. 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.
49. 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.
50. Oh YK, Park JS, Yoon H, Kim CK. Enhanced mucosal and systemic immune responses to a vaginal vaccine coadministered with RANTES-expressing plasmid DNA using in situ-gelling mucoadhesive delivery system. *Vaccine* 2003; 21:1980–1988.
51. Degim Z, Degim T, Acarturk F, Erdogan D, Ozogul C, Koksak M. Rectal and vaginal administration of insulin-chitosan formulations: an experimental study in rabbits. *J. Drug Target.* 2005; 13:563–572.

Primljeno 27. listopada 2014.