

Vaginální aplikace léčiv – nové směry

Mgr. Kateřina Dvořáčková,
doc. PharmDr. Miloslava Rabišková, CSc.

Klasické lékové formy jsou postupně doplňovány lékovými formami vyšších generací umožňujícími řízené uvolňování léčiva. Moderní vaginální lékové formy mohou obsahovat léčiva se systémovým i lokálním účinkem. Na farmaceutickém trhu jsou již k dispozici kontracepční a suplementační vaginální kroužky (NuvaRing®, Progering®, Estring®, Femring®) a vaginální inzert (Cervidil®/Propess®). U řady dalších vaginálních kroužků (Nestorone®, aj.) a insertů (Misopess™, C-Vad™) probíhají v současné době klinické zkoušky. Ke zvýšení biologické dostupnosti léčiva slouží řada převážně polotuhých mukoadhezivních lékových forem (Crinone® aj.). V České republice jsou z uvedených vaginálních přípravků dostupné pouze vaginální inzert Propess® (PG E2) a mukoadhezivní vaginální gel Crinone® (progesteron). Novou skupinou léčiv pro vaginální aplikaci jsou mikrobicidy.
Klíčová slova: vaginální aplikace, vaginální kroužky, vaginální inzerty, mukoadhezivní vaginální lékové formy, mikrobicidy.

Vaginální lékové formy byly donedávna určeny pouze k terapii vaginální sliznice. Klasickými vaginálními lékovými formami jsou výplachy, krémy, gely, pěny, vaginální tablety, globule, čípky a tobolky. Lokálně se podávají zejména antimykotika, antibiotika, antiparazitika, antiprotozoika, antivirotika, steroidní hormony a spermicidy. Dnes je možné vaginální cestou aplikovat také léčiva se systémovým účinkem. Jedná se zejména o podávání ženských pohlavních hormonů za účelem kontracepce nebo substituce a prostaglandinů k preindukci i indukci porodu. Při podání některých léčiv (progesteron) se využívá přímého transportu léčiva do dělohy (uterine targeting). Ve fázi výzkumu je možnost vaginální aplikace léčiv typu proteinů a peptidů jako např. inzulin, kalcitonin a léčiv z jiných farmakologických skupin jako jsou např. propranolol, bromokriptin. Klasické lékové formy jsou postupně doplňovány moderními lékovými formami vyšších generací, do klinické praxe se zavádí nová skupina léčiv pro vaginální aplikaci – mikrobicidy.

Anatomie a fyziologie pochvy

Pochva je trubicovitý orgán, fibromuskulární struktury, předozadně zploštělý, dlouhý 6–10 cm. Charakteristickou vlastností je vysoká elasticita. Horní část pochvy obepíná dě-

ložní hrdlo (cervix) pokryté glykoproteinovým gelem. Přední vaginální stěna je přes pojivovou tkáň spojena s močovou trubicí. Vaginální stěnu tvoří tři vrstvy: *tunica mucosa* – slizniční epitel, *tunica muscularis* – svalová vrstva a *tunica adventitia* – adventie, která je tvořena kolagenním vazivem, cévními kmeny, nervovými plexy a ganglii vegetativního nervstva (5).

Vaginální epitel je vrstevnatý dlaždicový epitel nerohovatějícího typu. Jeho síla není v průběhu cyklu stálá a je závislá na produkci estrogenů (9). V buňkách vrchních vrstev je hojně uložen glykogen, který se po rozpadu buněk stává součástí sekretu. Zde je enzymaticky štěpen bakteriemi vaginální flóry (*Lactobacillus acidophilus*) na kyselinu mléčnou. Tento proces se zásadně podílí na zajištění kyselé reakce ve vaginální oblasti. Kyselé prostředí představuje přirozenou ochranu organismu před patogeny. Vaginální pH se fyziologicky pohybuje v rozmezí 3,8–4,2 (1,5). Během menstruace hodnota pH vzrůstá do neutrální oblasti. Vaginální tekutina je také alkalizována spermatem (pH 7,0–8,0) na dobu několika hodin. Ke zvýšení vaginálního pH u žen v menopauze dochází v důsledku snížení obsahu vaginálního glykogenu. To způsobí posun vaginální flóry od glykogen-dependentních laktobacilů směrem ke gram-negativním bakteriím, které se stávají ložiskem

pro rozvoj infekcí v oblasti pochvy a močových cest (1). Obecně platí, že zachování kyselého pH působí protizánětlivě, snižuje riziko vzniku poševních výtoků, vytváří likvidační prostředí pro spermie, působí tedy spermicidně. Ve slizničním epitelu je přítomna řada enzymů, zejména proteáz. Vaginální sliznici pokrývá sekret, který vzniká transudací z krevního řečiště, činností cervixu a činností malých žlázek. Složení a množství vaginální tekutiny se mění v průběhu cyklu, s věkem a zdravotními změnami jedince. Obsahuje leukocyty, odumřelé buňky vaginální sliznice, dále pak enzymy, inhibitory enzymů, proteiny, sacharidy, aminokyseliny, alkoholy, hydroxyketony a aromatické sloučeniny. Žena v reprodukčním věku (15–49 let) produkuje přibližně 3–4 g/4 h, postmenopauzální žena pouze 50 % tohoto množství (5).

Faktory ovlivňující vaginální absorpci léčiv

Vaginální absorpci ovlivňuje chemická struktura molekuly léčiva, molekulová hmotnost, rozdělovací koeficient, lipofilita léčiva, ionizace molekuly, rozpustnost ve vaginální tekutině aj. Z fyziologických faktorů se uplatňují cyklické změny síly vaginálního epitelu, změny permeability vaginální sliznice, změny složení, množství a pH vaginální tekutiny, sexuální aktivita, věk pacientky, enzymová aktivita vaginálního epitelu a její změny, které omezují vstup léčiv typu proteinů a peptidů (5).

Výhody a nevýhody vaginální aplikace (1, 17)

Výhody: neinvazivní a nebolestivý způsob aplikace, eliminace first – pass efektu, eliminace nežádoucích GIT účinků, eliminace interakcí s potravou a léky, použití nižších dávek pro dosažení stejného terapeutického účinku, snížení celkových nežádoucích účinků, možnost řízeného uvolňování léčiva, zavádění vaginální lékové formy pacientkou, možnost reinerce při výskytu nežádoucích účinků, velká absorpční plocha.

Nevýhody: cyklické změny vaginálního epitelu, málo preferovaný způsob aplikace léčiv, lékové formy pouze pro polovinu populace.

Vaginální kroužky

Vaginální kroužky jsou prstencové lékové formy určené k dlouhodobému, řízenému uvol-

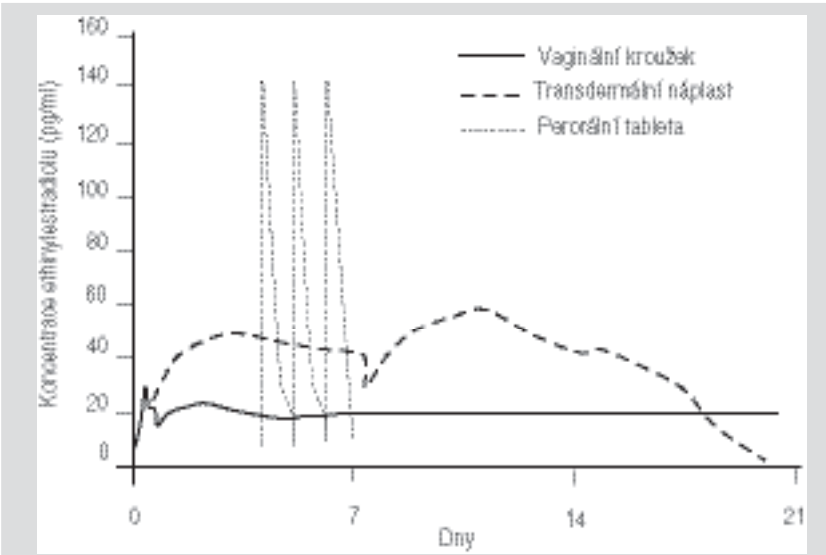


ňování léčiva pro vaginální aplikaci. Pacientka provádí inzerci sama, vaginální kroužek vkládá okolo děložního čípku. Počátek vývoje této formy spadá do šedesátých let minulého století, od této doby se vaginální kroužek rozvíjí a zdokonaluje. Vaginální kroužky dnes dostupné na trhu jsou určeny ke kontracepci a suplementaci ženských pohlavních hormonů u menopauzálních žen a při asistované reprodukci. Mezi hlavní výhody vaginálních kroužků patří zajištění dlouhodobé, konstantní a nízké hladiny hormonů v krevní plazmě a tím snížení celkových nežádoucích účinků (obrázek 1).

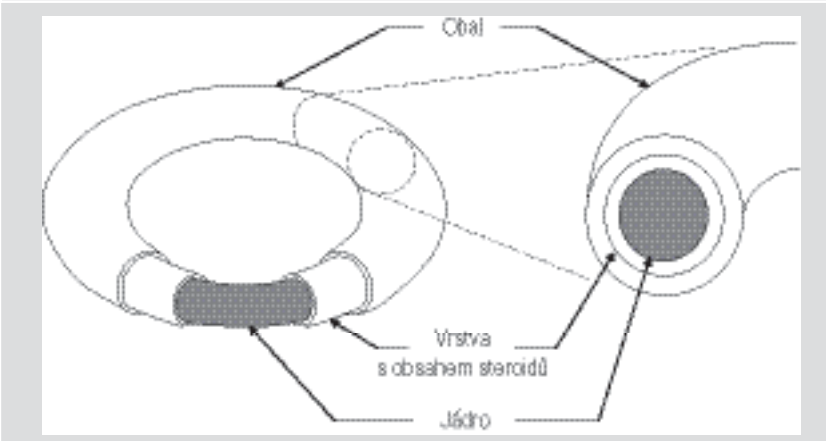
Základ této lékové formy tvoří flexibilní, inertní a nedráždivé polymery – poly (dimethylsiloxan) (1, 5), ethylen-vinyl-acetátový (EVA) (1, 5) a styren-butandienový blokový kopolymer (5). Průměr kroužku je obvykle 54,0–58,0 mm, šířka 4,0–8,4 mm (16). První vaginální kroužky byly matricového typu. Léčivo v nich bylo rovnoměrně rozptýleno v polymeru tvořícím kroužek. Tento typ však nezajistil rovnoměrné uvolňování léčiva a postupně byl nahrazen rezervoárovým a „sandwich“ typem vaginálního kroužku, které zajišťují konstantní uvolňování léčiva (5). V rezervoárovém typu je léčivo rozptýleno v jádře, které je obaleno polymerem bez přítomnosti léčiva. U typu „sandwich“ je léčivo přítomno v tenké vrstvě mezi inertním jádrem a obalem (obrázek 2). V jednom vaginálním kroužku může být přítomno i více léčiv.

NuvaRing® (Organon) je kombinovaný kontraceptivní vaginální kroužek v současné době dostupný v USA, v Brazílii a některých evropských státech. Zajišťuje řízené uvolňování etonogestrelu (120 µg/den) a ethinylestradiolu (15 µg/den), čímž dochází k inhibici ovulace. Inzerce probíhá první den cyklu na dobu 21 dní, potom následuje reinzerce a týdenní pauza (5, 15). K nechtěnému těhotenství dochází u 1–2% žen užívajících NuvaRing® v průběhu jednoho roku (16). V Peru a Chile je v současnosti dostupný **Progering®** (Population Council). Jedná se o gestagenní vaginální kroužek s obsahem přírodního progesteronu (10 mg/den). Léčivo se uvolňuje kontinuálně po dobu 6 měsíců. Je určen ke kontracepci pro kojící matky a substituci progesteronu při asistované reprodukci (16). Jako antikoncepce pro kojící ženy představuje mnohem menší zátěž pro matku i dítě než perorální formy gestagenní antikoncepce. K nechtěnému těhotenství dochází u 1,5% žen užívajících Progering® v průběhu jednoho roku. Stejnou indikaci jako Progering® má vaginální kroužek **Nestorone®**

Obrázek 1. Dosažené hladiny ethinylestradiolu v krevní plazmě po podání dávky potřebné k zajištění kontracepčního účinku v různých lékových formách (zpracováno dle lit. 1)



Obrázek 2. „Sandwich“ typ vaginálního kroužku (převzato z <http://iom.edu/>)



(Population Council). V současné době je ve druhé fázi klinických zkoušek. Obsahuje 19-norprogesteron, který je podobný přírodnímu progesteronu. Nestorone® je zkoušen v koncentracích 50, 75, 100 µg/den, doba působení je 6 měsíců (16). Ovulaci blokuje velice účinně, po perorálním podání je však toto léčivo inaktivováno (10). Ve druhé a třetí fázi klinických zkoušek je vaginální kroužek s obsahem 19-norprogesteronu a ethinylestradiolu, který zajistí kontracepční hladinu léčiv po dobu 1 roku bez reinzerce.

K substituční terapii pro ženy v menopauze jsou v současné době k dispozici vaginální kroužky **Estring®** (Pharmacia & Upjohn) a **Femring®** (Galen Holdings, PLC). Jejich používání vede ke zlepšení urogenitální atrofie, která se projevuje opakovanými bakteriálními infekty a přispívá k rozvoji zejména symptomatologie urgentní inkontinence (17). Vaginální estrogení léčba nabízí také řešení pro terapii menopauzálních urogenitálních symptomů u žen

s nádorovým bujením prsu v anamnéze (13). Estring® uvolňuje estradiol (7,5 µg/den) po dobu 3 měsíců. Obsahovým léčivem přípravku Femring® je acetát estradiolu (0,05 a 0,10 mg/den), který je po uvolnění hydrolyzován na volný estradiol. Pacientka jej vaginálně aplikuje jednou za 3 měsíce (1). Estrogenní vaginální kroužky představují alternativu vaginálních přípravků s obsahem estrogenů ve formě krému (Ovestin®, Ortho-Gynest®), čípků (Ovestin®, Ortho-Gynest®) a tablet (Ovestin®, Vagifem®), které jsou zpravidla aplikovány dvakrát týdně. Předností kroužků je nižší frekvence dávkování, odstranění problémů s vytékáním přípravku a konstantní plazmatická hladina léčiva.

Budoucnost této lékové formy vědci spatřují v možnosti vyvinutí biodegradovatelného vaginálního kroužku na hydrogelové bázi, který by přispěl ke zvýšení compliance pacientek a inkorporace léčiv z jiných farmakologických skupin do této lékové formy, např. spermicidů (16), lokálních anestetik (1), aj.



Vaginální inzerty

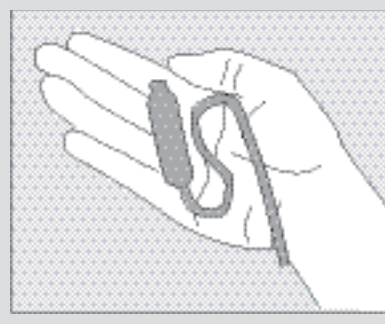
Jsou to tuhé lékové formy s řízeným uvolňováním léčiva na bázi hydrogelu inkorporovaného do textilního nosiče pro vaginální inserci. V současné době je na trhu produkt Controlled Therapeutics (Skotsko) **Cervidil®/Propess®** (Cervidil® v USA, Kanadě, Austrálii, Novém Zélandu, Propess® v ostatních zemích) (obrázek 3). Je dostupný v České republice, držitelem pro oblast České republiky je CSC Pharmaceuticals Handels GmbH (Rakousko). Jedná se o plochý vaginální inzert s polyesterovou kapsou sloužící k umístění hydrogelové matrice s obsahem léčiva. Systém zajišťuje řízené uvolňování dinoprostonu (prostaglandin E2, PGE2) po dobu 12 hodin. Terapeuticky se používá ke zrání děložního čípku a indukci porodu u žen v termínu. Vaginální inzert umožňuje rychlé odstranění pomocí reinzerční pásky v případě výskytu závažných nežádoucích účinků. Jedná se např. o hyperstimulaci dělohy, která by v případě perorálního podání PGE2 vyžadovala další terapeutickou intervenci (3). Inzert se zavádí hluboko do zadního vaginálního valu (obrázek 4).

Ve fázi klinického zkoušení jsou i další dva produkty Controlled Therapeutics, vaginální inzerty Misopess™ a C-Vad™. Ve vaginálním inzertu **Misopess™** je PGE2 nahrazen misoprostolem, syntetickým PGE1, v kombinaci s nesteroidním antiflogistikem. **C-Vad™** obsahuje antibiotikum klindamycin určený k terapii bakteriální vaginitidy (4). Klindamycin se doposud podával lokálně ve formě krému a perorálně. Při lokální aplikaci krému docházelo k vytékání přípravku, biologická dostupnost byla nízká. Perorální podávání klindamycinu je spojeno s řadou systémových nežádoucích účinků. C-Vad™ zajišťuje uvolňování léčiva po dobu 12 hodin.

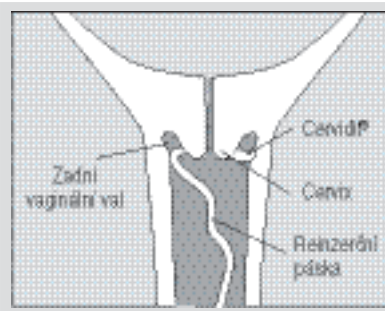
Mukoadhezivní vaginální lékové formy

Jsou to převážně polotuhé (zejména hydrogelové) lékové formy obsahující mukoadhezivní polymer jako pomocnou látku. Mohou vznikat „in situ“ na základě termoreverzibilního sol-gel přechodu (11). Cílem mukoadhezivních lékových forem je prodloužit kontaktní čas s vaginální sliznicí a zvýšit tím biologickou dostupnost léčiva. Z přírodních polymerních látek se používají alginát sodný a kyselina hyaluronová, z polysyntetických zejména deriváty celulosy (hydroxypropylmethylcelulosa, hydroxypropylcelulosa aj.) a chitosan, ze syn-

Obrázek 3. Vaginální inzert Cervidil®/Propess® (tvar a velikost)



Obrázek 4: Umístění Cervidilu® do zadního vaginálního valu (přední pohled) (převzato z www.medsafe.govt.nz/)



tetických polymerů potom deriváty kyseliny polyakrylové (karbomery, polykarbofil) (6). Deriváty kyseliny polyakrylové jsou nejčastěji používaná mukoadheziva pro vaginální aplikaci.

Na trhu je dostupná řada mukoadhezivních vaginálních přípravků. **Replens®** (Columbia Laboratories) je přípravek bez léčiva na bázi polykarbofilového gelu (1–3%), který zajišťuje správné vaginální pH. Na místě aplikace zůstává 3–4 dny. Jeho použití je určeno pro menopauzální ženy s tzv. syndromem suché vaginální sliznice, výrazně snižuje výskyt vaginálních a močových infekcí (18, 19). **Advantage-S gel** (Columbia Laboratories) je mukoadhezivní kontracepční gel s obsahem neiontového tenzidu nonoxynolu-9, který vykazuje spermicidní, antibakteriální a antivirovou aktivitu. Jedná se o gel na bázi Carbomeru 934 a polykarbofilu v jednodávkových obalech s aplikátorem. Využívá adhezi v oblasti cervixu (vazba na glykoproteinový gel) (18). Přípravkem dostupným v České republice je hormonální mukoadhezivní gel na bázi polykarbofilu **Crinone®** (Serono), který zajišťuje prodloužený účinek přírodního progesteronu (18). Cílovým orgánem je děloha (uterine targeting). Dosahované koncentrace léčiva v plazmě jsou nízké. Crinone® 4% je určen pro substituční terapii postmenopauzálních žen, zatímco Crinone® 8% se používá pro terapii in-

fertility, konkrétně pro přípravu dělohy na příjem embrya při umělém oplodnění a pro udržení potřebné hladiny progesteronu do té doby, než funkci produkce progesteronu převezme placenta. Je ve formě předdávkových vaginálních aplikátorů, aplikuje se jednou za 1–2 dny. Crinone® představuje alternativu vaginálně aplikovaného přípravku Utrogestan®, který obsahuje mikronizovaný progesteron ve formě měkkých želatinových tobolek. Crinone® je ve srovnání s přípravkem Utrogestan® lépe snášen, umožňuje nižší frekvenci dávkování, vykazuje lepší vstřebatelnost a představuje vyšší komfort pro pacientky.

Mikrobicidy

Novou skupinou léčiv pro vaginální aplikaci jsou mikrobicidy. Mohou se podávat ve formě krémů, čípků, gelů a filmů. Mikrobicid je chemický prostředek používaný před pohlavním stykem, který zabíjí, neutralizuje nebo blokuje virus HIV a další sexuálně přenosné patogeny. Místem aplikace je vaginální, v budoucnu i rektální sliznice. První mikrobicidy by měly být k dispozici do konce roku 2007 (2) a jejich účinnost se předpokládá kolem 60 %. Mikrobicidy představují spolu s vakcínou proti HIV a mužským i ženským kondomem jeden ze základních směrů světového boje proti HIV/AIDS. Naději představují zejména pro země třetího světa, kde je situace více než alarmující. Požadavky na topický mikrobicid zahrnují dostupnost, bezpečnost, účinnost, přijatelnou konzistenci a vzhled, jednoduchost aplikace před stykem. Výhodou použití topických mikrobicidů je nízká cena, příjemná konzistence a **hlavně nepotřebnost souhlasu ze strany muže při jeho aplikaci**. Nevýhodou topických mikrobicidů je nižší spolehlivost než u kondomů a možné vedlejší účinky při dlouhodobém užívání. Podle typu bude možné rozlišovat mikrobicid selektivní (HIV) nebo neselektivní, ale také mikrobicidní přípravek, který zachovává možnost otěhotnět a mikrobicid se spermicidním účinkem (8).

V současné době je asi 60 látek považováno za potenciální mikrobicidy. Mechanismy jejich působení jsou různé. První možností je zachování přirozeného kyselého vaginálního pH po pohlavním styku, čímž dochází k inaktivaci patogenů, včetně viru HIV. Další možností je zabít patogenu již ve vaginální dutině. Takto působí mikrobicidy na bázi tenzidů, které poškozují buněčnou stěnu patogenů. Tenzidy však nesmí vykazovat na vaginální sliznici de-

tergenční účinek, na základě kterého by mohl zvýšit počet mechanických traumat při pohlavním styku, a tím paradoxně i nebezpečí přenosu sexuálně přenosných chorob. Mezi mikrobicidy dále patří inhibitory reverzní transkriptázy a preparáty zabírající adsorpci nebo fúzi patogenu s cílovou imunitní buňkou (12).

V současné době se klinicky zkouší mikrobicidy Buffergel (pufrující gel udržující kyselé vaginální pH) a 0,5% PRO 2000 Gel (naftalen sulfonát – znemožňuje fúzi virů HIV a herpes s cílovou imunitní buňkou) jako prevence HIV infekce u žen. Do velké klinické studie zaměřené na bezpečnost a účinnost bylo zapojeno 3220 žen z Malawi, Tanzanie, Zimbabwe, Zambie. Ženy byly rozděleny do čtyř skupin: první používá BufferGel, druhá Pro 2000 Gel, třetí placebo gel a čtvrtá nepoužívá gel žádný (7). V druhé fázi klinických zkoušek je Tenofovir Gel (1 %). Tenofovir je inhibitor reverzní transkriptázy, klinická studie je zaměřená na bezpečnost a snášenlivost gelu.

Vaginální aplikace léčiv představuje alternativní způsob podání léčiv. Ve srovnání

s klasickými metodami přívodu má celou řadu výhod a to zejména zajištění kvalitní farmakoterapie při současné minimalizaci zátěže pro organismus ženy. Moderní vaginální lékové formy přispívají ke zvýšení bezpečnosti a efektivnosti terapie za současného zvýšení compliance pacientek. V současné době jsou na našem trhu dostupné z uvedených přípravků pouze vaginální insert Propess® a mukoadhezivní hormonální gel Crinone®. Oba přípravky jsou částečně hrazeny zdravotními pojišťovnami. Na zavedení ostatních přípravků pacientky čekají. Většina nových lékových forem je finančně náročná, což může v ČR komplikovat jejich širší uplatnění. Jen pro zajímavost orientační cena antikoncepčního preparátu NuvaRing® na jeden měsíc je 44 \$, na tři měsíce 131 \$.

Mgr. Kateřina Dvořáčková
Ústav technologie léků, Farm. fak. VFU Brno
Palackého 1/3, 612 42 Brno
e-mail: dvorackovak@vfu.cz

Literatura

1. Alexander NJ, et al. Why consider vaginal drug administration? *Fertility and Sterility* 2004; 82 (1): 1–12.
2. Co jsou mikrobicidy? http://edukafarm.cz/clanek_tisk.php?id=128, 5. 12. 2005.
3. <http://www.aislp.cz/cgi-n/mvaihml.cgi?ACT=dLI00000058459&CTR=CWA&IDE=ROX>, 11. 1. 2006.
4. <http://www.cytokinepharmacosciences.com/clinical.php>, 21. 10. 2005.
5. Hussain A, Ahsan F. The vagina as a route for systemic drug delivery. *J Control Release* 2005; 103: 301–313.
6. Chalupová Z, Masteiková R, Savickas A. Farmaceutické hydrofilní gely. *Čes slov Farm* 2005; 54 (2): 55–59.
7. International Trial of Two Microbicides Begins. <http://www.nih.gov/news/pr/feb2005/niad-11.htm>, 5. 12. 2005.
8. Jedlička J. Mikrobicidy – stručná informace o nově vyvíjených látkách. CEM/Pracoviště manažera národního programu HIV/AIDS. <http://paveldanko.com/hiv-aids/mikrobicody.htm>, 5. 12. 2005.
9. Knuth K, et al. Hydrogel delivery systems for vaginal and oral applications. *Adv Drug Deliv Rev.* 1993; 11: 137–167.
10. Massai R, et al. Vaginal rings for contraception in lactating women. *Steroids* 2000; 65: 703–707.
11. Masteiková R, Chalupová Z, Šklubalová Z. Stimuli-sensitive hydrogels in controlled and sustained drug delivery. *Medicina* 2003; 39 (2): 117–121.
12. Microbicides – how they work? <http://www.empro.org.uk/microbicides-how2.php>, 6. 12. 2005.
13. Ponzzone R, et al. Vaginal oestrogen therapy after breast cancer: Is it safe? *Eur J Cancer* 2005; *article in press*.
14. Robinson JR, Bologna WJ. Vaginal and reproductive system treatments using a bioadhesive polymer. *J Control Release* 1994; 28: 87–94.
15. Roumen FJME, et al. Efficacy, tolerability and acceptability of a novel contraceptive vaginal ring releasing etonogestrel and ethinyl oestradiol. *Hum Reproduction* 2001; 16 (3): 469–475.
16. Struk-Warw R. Delivery option for contraception. *Drug Discov Today* 2005; 10 (14): 977–985.
17. Urogenitální systém, http://nova.medicina.cz/odborne/clanek.dss?s_id=4300, 15. 11. 2005.
18. Vermani K, Garg S. The scope and potential of vaginal drug delivery. *Private Sector Trade Team* 2000; 3: 359–365.
19. Valenta C. The use of mucoadhesive polymers in vaginal delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2005; 57: 1692–1712.

