

Trudnoća i dojenje: mogućnost primene intravaginalnih terapijskih sistema

**Svetlana Ibrić¹, Jelena Parojčić, Zorica Đurić,
Milica Jovanović**

Institut za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju,
Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Vojvode Stepe 450,
11221 Beograd

Kratak sadržaj

Poslednjih godina je u porastu interes za vaginalnu primenu lekova, kako sa lokalnim, tako i sa sistemskim delovanjem. Vagina omogućava niz prednosti kao mesto za primenu terapijskih sistema, kao što su jednostavnost pristupa, duže zadržavanje formulacije na mestu primene, velika površina permeacije, dobra vaskularizacija, relativno niska enzimska aktivnost i izbegavanje efekta metabolizma prvog prolaza. Brzina i obim apsorpcije nakon intravaginalne primene lekova zavisi kako od fizioloških, tako i od farmaceutsko-tehnoloških faktora vezanih za vrstu i sastav lekovitog oblika. U radu su prikazani intravaginalni terapijski sistemi namenjeni za primenu u trudnoći, za indukciju porođaja ili kod dojilja, sa posebnim osvrtom na nove sisteme: vaginalne inserte, vaginalne prstenove, bioadhezivne preparate.

Ključne reči: intravaginalni terapijski sistemi, farmaceutski oblici, trudnoća, dojenje

¹ Autor za korespondenciju

Poslednjih godina je u porastu interes za primenu vaginalnih terapijskih sistema, kako sa lokalnim, tako i sa sistemskim delovanjem. Vagina omogućava niz prednosti kao mesto za primenu terapijskih sistema, kao što su jednostavnost pristupa, duže zadržavanje formulacije na mestu primene, velika površina permeacije, dobra vaskularizacija, relativno niska enzimska aktivnost i izbegavanje efekta metabolizma prvog prolaza (1).

Vagina, kao mesto za primenu lekova, nudi neke specifične osobine koje se mogu iskoristiti kako bi se postigao željeni terapijski efekat. Prilikom razvoja formulacije vaginalnih preparata, važno je razmotriti anatomske-fiziološke faktore kao što su vaginalna sekrecija, pH vrednost i specifična mikroflora (2).

Tradicionalno su se u obliku vaginalnih preparata primenjivale supstance koje deluju lokalno, kao što su antimikrobni lekovi, fungicidi, antivirusni, lekovi za indukciju porođaja, spermicidi, prostaglandini i steroidi (3). U poslednjoj deceniji, veliki napredak je učinjen u ispitivanju „mikrobicida”, koji predstavljaju komponente koje sprečavaju prenošenje seksualno prenosivih bolesti, uključujući i HIV. Do danas, postoji oko 60 mikrobicida u raznim stadijumima razvoja (4). Vaginalne kupke se mogu koristiti kod HIV-pozitivnih žena u toku porođaja kao način za smanjenje rizika od perinatalne transmisije (5).

Vagina takođe predstavlja veliki potencijal za primenu lekova sa sistemskim delovanjem zbog velike raspoložive površine, dobre vaskularizacije i permeabilnosti za veliki broj supstanci uključujući proteine i peptide (6). Rezultati brojnih studija pokazuju da intravaginalna primena predstavlja potencijalnu alternativu parenteralnoj primeni lekova kao što su propranolol (7), oksitocin, LHRH agonisti, insulin i steroidi koji se koriste u hormonskoj supstitucionoj terapiji i kontracepciji (8). U poređenju sa oralnom primenom, vagina predstavlja bolji put primene za kontraceptive imajući u vidu moguće interakcije lekova u GIT-u primenjenih oralnim putem.

Prednost vaginalnog puta primene predstavlja i mogućnost ciljnog delovanja na uterus lekova kao što su progesteron i danazol (9,10). Pokazano je da su koncentracije u plazmi vaginalno primenjenog progesterona veće u uterusu nego u radijalnoj arteriji, ukazujući na bolju distribuciju progesterona u uterusu, što se označava kao „efekat prvog prolaza kroz uterus” („first pass uterine effect”) (9).

Kao najznačajnije prednosti vaginalne primene lekova mogu se izdvojiti:

- izbegavanje efekta prvog prolaza;
- smanjenje neželjenih efekata u GIT-u (11);
- smanjenje neželjenih efekata steroida na jetru (12);
- izbegavanje neprijatnosti uzrokovanih bolom, oštećenjima tkiva i mogućim infekcijama nakon parenteralne primene lekova;
- mogućnost samostalne primene i uklanjanje doziranog oblika (3).

Nedostatci vaginalne primene su: specifična primena, permeabilnost epitela vagine je pod velikim uticajem koncentracije estrogena, što može uticati na farmakokinetiku leka čija primena ima za cilj sistemsko delovanje (3).

Vaginalna apsorpcija lekova

Lekovite supstance se mogu transportovati kroz epitel vaginalne membrane transcelularnim putem, paracelularno ili vesikularno i receptor-zavisnim transportnim mehanizmom. Fiziološki faktori (promene u debljini i porozitetu epitela, zapremina, viskozitet i pH vrednost vaginalne tečnosti) i fizikohemijske osobine leka (molekulska masa, lipofilnost i stepen jonizacije) mogu uticati na apsorpciju leka kroz vaginalni epitel (8). S druge strane, apsorpcija lekova koji su namenjeni za lokalno delovanje nije poželjna.

Vaginalna apsorpcija može se modifikovati izborom odgovarajućih pomoćnih materija u formulaciji preparata. S tim ciljem mogu se koristiti različite pomoćne materije u formulaciji ovih terapijskih sistema, kao što su permeacioni inhenseri (žučne soli, benzalkonijum hlorid, palmitokarnitin hlorid) pomoćne materije koje poboljšavaju rastvorljivost (ciklodekstrini) i enzimski inhibitori kao što su glikoholat, aprotinin ili EDTA.

Lekoviti oblici za vaginalnu primenu

Apsorpcija leka, distribucija i dužina zadržavanja leka u vagini može da varira u zavisnosti od vrste, sastava i karakteristika lekovitog oblika. Pokazano je da distribucija lekovite supstance i pokrivenost vaginalnog tkiva znatno varira u zavisnosti od vrste lekovitog oblika; rastvori, suspenzije i pene pokazuju bolje osobine od tableta (13). Poželjno je da je lekoviti preparat namenjen za postizanje lokalnog efekta uniformno distribuiran u vagini. Izbor vrste farmaceutskog oblika zavisi od željenog delovanja, odnosno, da li je cilj postizanje lokalnog ili površinskog efekta. Za postizanje lokalnog efekta, poželjna je primena polučvrstih preparata i čvrstih preparata koji brzo oslobađaju aktivnu komponentu. Ukoliko je cilj postizanje površinskog efekta, treba primenjivati bioahezivne oblike ili intravaginalne prstenove (14).

Sa aspekta komplijanse pacijenta, izbor vrste vaginalnog preparata zavisi od individualnih i kulturoloških normi, godina pacijenta, ekonomskih, socijanih i klimatskih uslova specifičnog geografskog regiona.

Iako se teži da se primena lekovitih preparata za vreme trudnoće, pripreme za porođaj i dojenja svede na minimum, prisutni su u terapiji specifični zahtevi koji mogu biti ispunjeni intravaginalnom primenom. Ovo se odnosi na primenu bakterijskih antiinfektiva i antiseptika, progestagena u slučajevima pretećeg pobačaja, prostaglandina koji se koriste za omekšavanje i dilataciju cervikalnog kanala i indukciju porođaja, kao i moguća lokalna primena hormonskih kontraceptiva kod dojilja.

Iako je broj komercijalnih preparata iz ove grupe još uvek ograničen, na inostranom tržištu su daleko više zastupljeni nego kod nas. U Tabeli I dat je pregled intravaginalnih preparata koje mogu primenjivati trudnice i dojilje, registrovanih na našem tržištu (16).

Tabela I Registrovani preparati za vaginalnu primenu na našem tržištu koje mogu primenjivati trudnice i/ili dojilje

Table I Marketed intravaginal preparations allowed for use in pregnancy and/or lactation

Lekovita supstanca	Lekoviti oblik	Napomena*
Ginekološki antiinfektivni i antiseptici		
nistatin	vaginalete	
nifuratel+nistatin	vaginalete vaginalni krem	KI I trimestar
metronidazol	vaginalete	Oprez trudnoća
klotrimazol	vaginalete vaginalni krem	
mikonazol nitrat	vaginalete	Oprez trudnoća, dojenje
ekonazol nitrat	vaginalete	Oprez I trimestar
fentikonazol nitrat	kapsule za vaginalnu primenu	
polikrezulen	kapsule za vaginalnu primenu koncentrat za vaginalni rastvor	Oprez trudnoća
polivinilpirolidon jod	vaginalete	
Laktobacilus acidofilus	vaginalete	
neomicin sulfat+polimiksin B sulfat + nistatin	kapsule za vaginalnu primenu	KI I trimestar
Prostaglandini – indukcija porođaja, omekšavanje i dilatacija cervikalnog kanala pre indukcije porođaja		
dinoproston	endocervikalni gel vaginalete sistem sa kontrolisanim oslobađanjem za vaginalnu primenu	
Intravaginalni kontraceptivi		
benzalkonijum hlorid	vagitorije vaginalete krem za vaginalnu primenu	
nonoksinol 9	vaginalete	
Antiinflamatorni proizvodni za vaginalnu primenu		
benzidamin hlorid	granule za rastvor za vaginalnu primenu	Oprez trudnoća
* Napomena: KI - kontraindikovano		

Tečni lekoviti oblici

Tečni farmaceutski oblici predstavljaju najjednostavniji pristup formulaciji ove grupe preparata. Njihovo vreme zadržavanja u vagini je znatno kraće u poređenju sa čvrstim i polučvrstim formulacijama. Uglavnom se intravaginalno koriste rastvori sa antimikrobnim agensima (2).

Polučvrsti lekoviti oblici

➤ *Geli*

Polučvrsti preparati za vaginalnu primenu tipa gela su veoma zastupljeni na tržištu. Primena preparata u obliku gela pogodna je kada je potrebno postići brzo delovanje leka s obzirom da je oslobađanje lekovite supstance iz ovih preparata brzo i kompletno.

Dinoproston vaginalni gel je komercijalno dostupan preparat ovog tipa koji se koristi za omekšavanje i dilataciju cerviksa i predhodi primeni tablete za indukciju porođaja. Radi se o oleogelu koji sadrži koloidni silicijum dioksid kao sredstvo za geliranje, a punjen je u špric (*prefilled syringes*).

Radi postizanja dužeg zadržavanja preparata na mestu primene i produženog oslobađanja lekovite supstance, u novije vreme pristupa se razvoju formulacija tipa gela sa bioadhezivnim osobinama. Ključni farmaceutsko-tehnološki faktor u formulaciji ovih preparata je izbor odgovarajućeg sredstva za geliranje. Polimeri sa bioadhezivnim osobinama koji se mogu koristiti u formulaciji intravaginalnih gela su: derivati poliakrilne kiseline, derivati hitozana, karboksimetilceluloza, polietilen glikol i hidroksipropilmetilceluloza (2). U literaturi se navodi da je vaginalni gel sa progesteronom uspešno korišćen u tretmanu neplodnosti kao alternativa ponovljenim intramuskularnim injekcijama. Interesantan formulacioni aspekt predstavlja i primena bioadhezivnih polimera koji pokazuju *in situ* gelirajuće osobine.

Produženo oslobađanje lekovitih supstanci iz hidrogela može se postići inkorporiranjem liposoma kao nosača aktivne supstance (17). Jain i sar. (18) su inkorporiranjem u liposome postigli kontrolisano i lokalizovano delovanje metronidazola. Naime, metronidazol je lek izbora u terapiji bakterijskih vaginoza a oralno primenjen ima izražene neželjene efekte i kontraindikovano je u prvom trimestru trudnoće; dok se nakon vaginalne primene u konvencionalnim doziranim oblicima kratko zadržava na mestu primene.

➤ **Kremovi**

U poređenju sa hidrogelima, kremovi pokazuju prednosti kod primene u vodi slabo rastvornih lekovitih supstanci koje se mogu rastvoriti u lipofilnoj fazi emulzije (2). U tretmanu bakterijskih vaginoza, metronidazol i klindamicin vaginalni krem su efikasni kao i oralno primenjen lek (19). Lamont i sar (20) su ispitali efikasnost vaginalnog krema sa klindamicinom. U duplo slepoj, randomiziranoj 3-dnevnoj studiji u kojoj su učestvovalе trudnice u drugom trimestru trudnoće, pokazana je efikasnost klindamicin vaginalnog krema. Inkorporiranjem lekovite supstance u krem moguće je postići produženo oslobađanje. Weinstein i sar. (21) su pokazali da je srednje vreme zadržavanja u vagini butokonazola značajno produženo kada je korišćen krem sa usporenim oslobađanjem u poređenju sa „standardnim” kremom. Inkorporiranje bioadhezivnih polimera u vaginalne kreme može produžiti vreme zadržavanja lekovitog preparata na vaginalnoj sluzokoži.

Čvrsti dozirani oblici

➤ **Vagitorije**

Vagitorije predstavljaju konvencionalne preparate za intravaginalnu primenu koji su još uvek najviše zastupljeni u terapiji. Njihova izrada je relativno jednostavna. Iako je zadržavanje vagitorija na mestu primene svega nekoliko sati, formulisane su vagitorije sa usporenim oslobađanjem za lekove kao što su steroidni hormoni i antimikotici (22,23).

➤ **Tablete i kapsule**

Primena vaginalnih tableta i kapsula je jednostavna a različitim pristupima u formulaciji moguće je postići modifikovano oslobađanje lekovite supstance. Digenis i sar. (24) su formulisali dvoslojne tablete koje se sastoje od brzo-oslobađajućeg i sporo-oslobađajućeg dela. Iz jednog dela tablete se lekovita supstanca brzo oslobađa, dok drugi deo tablete obezbeđuje oslobađanje u toku 4 sata. U drugoj studiji, kontrolisano oslobađanje klotrimazola postignuto je u toku 6 sati, korišćenjem derivata hitozana kao matriks supstance (25).

Prisustvo hidrofobnih supstanci kao i supstanci koje usporavaju oslobađanje leka može da smanji apsorpciju leka iz vaginalnih tableta. Prisustvo penetracionih inženjera kao što su surfaktanti i žučne soli značajno povećava apsorpciju hidrofobnih lekova iz vaginalnih tableta. (13).

U cilju postizanja bioadhezivnih osobina vaginalnih tableta, koriste se bioadhezivni polimeri. Među ovim polimerima izdvajaju se tiolirani polimeri

koji pružaju dodatne prednosti visokih kohezivnih osobina zbog stvaranja disulfidnih veza u toku procesa bubrenja matriksa.

Vaginalne kapsule su slične mekim želatinskih kapsulama od kojih se razlikuju samo po obliku i veličini. Pogodne su za inkorporiranje lipofilnih lekovitih supstanci.

➤ **Inserti**

Primenom intravaginalnih inserta moguće je postići oslobađanje lekovite supstance u dužem vremenskom periodu. Komercijalno dostupni vaginalni insert **Cervidil**[®], *Forest Laboratories Inc.*, (jedini odobren vaginalni insert od strane FDA u SAD), prostaglandin E₂ vaginalni insert, sadrži 10 mg disoprostona. Aktivna komponenta se oslobađa iz unakrsno vezanog polietilen oksid/uretan polimernog matriksa konstantnom brzinom 0.3 mg/sat u periodu od 12 sati (26). Dodatna prednost korišćenja inserta je jednostavno uklanjanje u slučaju hiperstimulacije uterusa. Efikasnost i bezbednost dinoprostona vaginalnog inserta je poređena sa vaginalnim tabletama (27). Žene kojima je indukovano porođaj su primale 10 mg dinoprostona u obliku vaginalnog inserta ili tablete sa 3 mg dinoprostona dva puta u toku šest sati. Vreme od primene oba oblika do pojave kontrakcija uterusa bilo je isto kod obe grupe ispitanica. U grupi trudnica kojima je aplikovan insert, u slučaju hiperstimulacije uterusa, bilo je dovoljno vađenje inserta da se prekine stimulacija. Međutim, u grupi koja je primila tablete, u osam od devet slučajeva bila je potrebna medicinska intervencija kako bi se prekinula hiperstimulacija uterusa.

➤ **Intravaginalni prstenovi**

Vaginalni prstenovi su terapijski sistemi prstenastog oblika dizajnirani tako da oslobađaju lekovitu supstancu na kontrolisan način nakon vaginalne primene. Njihovom primenom omogućeno je kontrolisano oslobađanje leka u vremenskom periodu do 1 godine. Elastični su, dijametra su oko 5.5 cm, sa debljinom prstena od 4-9 mm. Lekovita supstanca je homogeno dispergovana u polimernom nosaču. Lek na površini prstena se oslobađa brže od leka u unutrašnjim slojevima. Da bi se postiglo konstantno oslobađanje leka formulisani su prstenovi tipa višeslojnog matriksa i/ili rezervoara. Matriks koji omogućava kontrolisano oslobađanje se sastoji od silikona, silikon elastomer baze i polietilenvinilacetat kopolimera (28). Ovi terapijski sistemi su trenutno pogodni samo za visoko lipofilne, termostabilne lekovite supstance, zbog visoke temperature kojoj se podvrgavaju u proizvodnom procesu (80-120°C), pa se koriste samo za steroide i spermicide. Vaginalni prstenovi se potencijalno koriste kao nosači antigena za mukozalnu imunizaciju s obzirom da je moguće postići usporeno oslobađanje antigena u vagini (29).

Produženo oslobađanje hormona iz vaginalnog prstena prvi put je predloženo sedamdesetih godina prošlog veka (30), što je dovelo do razvoja kontraceptivnih vaginalnih prstenova (31-34). Veliki napori su ulagani poslednjih dvadeset godina da se poveća izbor kontraceptiva u periodu laktacije. Iako su ne-hormonski preparati preporučeni, oni nisu prihvatljivi za sve žene. Kontraceptivni metodi za dojilje moraju biti bezbedni za majku i dete. Progestageni zadovoljavaju ove zahteve i mogu se koristiti 6 nedelja nakon porođaja (35). Vaginalni prstenovi sa progesteronom za kontracepciju dojilja su prvi put primenjeni 1985 i od tada je nekoliko studija pokazalo efikasnost i bezbednost korišćenja ovih prstenova (36-41).

Budući trendovi

Trendovi u razvoju intravaginalnih terapijskih sistema usmereni su ka razvoju adhezivnijeg terapijskog sistema koji omogućava produženo zadržavanje leka u vagini. Poboljšanje bioadhezivnih osobina intravaginalnih sistema zasniva se na novim, adhezivnijim polimerima kao što su tiomeri. Mogućnost korišćenja *in situ* gelirajućih polimera u različitim vaginalnim terapijskim sistemima je takođe predmet istraživanja.

Pažnja je usmerena i ka razvoju vaginalnih terapijskih sistema za sistemsku primenu lekova koji se slabo apsorbuju kao što su peptidi. Formulacija preparata sa peptidima zasniva se na produžavanju vremena zadržavanja, kao i na korišćenju ubrzivača (inhensera) permeacije, kao i korišćenja enzimskih inhibitora. Mada potencijalno interesantna, primena novih permeacionih inhensera je ograničena iz toksikoloških razloga, kao i zbog njihove visoke cene.

Razvoj novih terapijskih sistema za intravaginalnu primenu kao alternativa učestalom parenteralnom i oralnom davanju lekova predstavlja potencijalno interesantan pristup terapiji trudnica i žena u periodu laktacije s posebnim naglaskom na obezbeđenju bezbednosti i efikasnosti lekova, kao i racionalizaciji i individualizaciji terapije.

Literatura

1. Bernkop-Schnurch A, Hornof M. Intravaginal drug delivery systems: design, challenges and solutions. *Am J Drug Deliv* 2003; 1: 241-254.
2. Vermani K, Garg S. The scope and potential of vaginal drug delivery. *PSTT* 2000; 3: 359-364.
3. Okada H. Vaginal route of peptide and protein delivery. In: Lee VHL. ed. *Peptide and protein drug delivery*. Marcel Dekker, 1991: 633-666.
4. Harrison PF. Microbicides: forgoing scientific and political alliances. *AIDS Patient Care and STDs* 2000; 14: 199-205.
5. Forbes A. Beyond latex: will microbicides offer an alternative to condom? *Body Positive* 2000; XIII.
6. Benziger DP, Edelson J. Absorption from the vagina. *Drug Metab Rev* 1983; 14: 137-168.
7. Patel LG. Propranolol concentrations in plasma after insertion in vagina. *Br Med J* 1984; 287: 1247-1248.
8. Richardson JL, Illum L. The vaginal route of peptide and protein drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 1992; 8: 341-366.
9. Cicinelli L. Plasma concentrations of progesterone are higher in the uterine artery than in the radial artery after vaginal administration of micronized progesterone in an oil-based solution to postmenopausal women. *Fertil Steril* 1998; 69: 471-473.
10. Ziegler DD. The first pass uterine effect. *Ann New York Acad Sci* 1997; 828: 291-299.
11. Varmesh M. Vaginal bromocriptine pharmacology and effect on serum prolactin in normal women. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 693-698.
12. Cedars MI, Judd HL. Non-oral routes of estrogen administration. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1987; 14: 269-298.
13. Johnson VE, Masters WH. Intravaginal contraceptive study: Phase I. *Anatomy. West J Surg Obstet Gynecol* 1962; 70: 202-207.
14. Hussain A, Ahsan F. The vagina as a route for systemic drug delivery. *J Control Release* 2005; 103: 301-313.
15. Coggins C. Womens preferences regarding the formulation of over-the-counter vaginal spermicides. *AIDS* 1998; 12: 1389-1391.
16. Registar lekova, Srbija i Crna Gora, Farmaceutsko društvo Srbije 2006.
17. Pavelić Ž, Škalko-Basnet N, Jalšenjak I. Liposomes containing drugs for treatment of vaginal infections. *Eur J Pharm Sci* 1999; 8:345-351.
18. Jain SK, Singh R, Jain VV. Mucoadhesive liposomes bearing metronidazole for controlled and localized vaginal delivery. *Proc Int Symp Contr Rel Biact Mater* 1996; 701-702.

19. DuBouchet L, Gregor JA, Ismail WM, Cormack. A pilot study of metronidazole vaginal gel versus oral metronidazole for the treatment of trichomonas vaginalis vaginitis. *Sex Transm Dis* 1998; 25: 176-179.
20. Lamont RF, Jones BM, Mandal D, Hay PE, Sheehan M. The efficiency of vaginal clindamycin for the treatment of abnormal genital tract flora in pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2003; 11: 181-189.
21. Weinstein H, Henzel MR, Tsina IW. Vaginal retention of 2% butocolazole nitrate cream: comparison of a standard and a sustained-release preparation. *Clin Ther* 1994; 16: 930-934.
22. Dellenbach P, Thomas JL, Guerin V. Topical treatment of vaginal candidosis with sertaconazole and econazole sustained-release suppositories. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 71 (1 Suppl.): S47-52.
23. Foidart JM, Vervliet J, Buytaert P. Efficiency of sustained-release vaginal oestriol in alleviating urogenital and systemic climacteric complaints. *Maturitas* 1991; 13: 99-107.
24. Digenis GA, Nosek D, Mohammadi F. Novel vaginal controlled-delivery systems incorporating coprecipitates of nonoxynol-9. *Pharm Dev Technol* 1999; 4: 421-430.
25. Kast CE, Valenta C, Leopold M. Design and in vitro evaluation of a novel bioadhesive vaginal drug delivery system for clotrimazole. *J Control Release* 2002; 81: 347-354.
26. Cervidil product information. New York: Forest Laboratories Inc, 2001.
27. Shetty A, Livingston I, Acharva S, Templeton A. Vaginal prostaglandin E2 gel versus tablet un the induction of labour at term-a retrospective analysis. *J Obstet Gynaecol* 2004; 24: 243-246.
28. van Laarhoven JA, Fruft MA, Vromans H. In vitro release properties of etonogestrel and ethinyl estradiol from a contraceptive vaginal ring. *Int J Pharm* 2002; 232: 163-173.
29. Wyatt TL, Whaley KJ, Cone RA. Antigel-releasing polymer rings and microspheres stimulate mucosal immunity in the vagina. *J Control Release* 1998; 50: 93-102.
30. Mishel DR, Talas M, Parlow AF, Moyer DL. Contraception by means of a Silastic vaginal ring impregnated with medroxyprogesterone acetate. *J Obstet Gynecol* 1970; 107: 100-107.
31. Victor A, Jackanicz TM, Johansson EDB. Vaginal progesterone for contraception. *Fertil Steril* 1978; 30: 631-635.
32. Nash HA, Jackanicz TM. Contraceptive vaginal rings. In: Mishell DR Jr, editor. *Advances in fertility research*. New York: Raven Press, 1982. p. 129.
33. Roy S, Mishell DR Jr. Current status of research and development of vaginal contraceptive rings as a fertility control method in the female. In: Zatzuchni G, Osborn K, editors. *Research frontiers in fertility regulation*. 1983;2:1-10.

34. Jackanicz TM. Vaginal ring steroid-releasing systems. In: Zatuchni G, Goldsmith A, Shelton JD, Sciarra JJ, editors. Long-acting contraceptive delivery systems. Philadelphia: Harper & Row, 1984. pp. 201–12.
35. Massai R, Diaz S, Jackanicz T, Croxatto HC. Vaginal rings for contraception in lactating women. *Steroids* 2000; 65: 703-707.
36. Di'az S, Jackanicz TM, Herreros C, et al. Fertility regulation in nursing women. VIII. Progesterone plasma levels and contraceptive efficacy of a progesterone—releasing vaginal ring. *Contraception* 1985;32:603–22.
37. Croxatto HB, Di'az S. Progesterone vaginal rings for contraception during breastfeeding. In: Runnebaum B, Rabe T, Kiessel L, editors. Female contraception and male fertility regulation. New Jersey: The Parthenon Publishing Group, 1991. Vol. 2, pp. 135–42.
38. Shaaban MM. Contraception with progestogens and progesterone during lactation. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1991;40:705–10.
39. Sivin I, Di'az S, Croxatto HB, et al. Contraceptives for lactating women: a comparative trial of a progesterone- releasing vaginal ring and the copper T 380A IUD. *Contraception* 1997;55:225–32.
40. Di'az S, Zepeda A, Maturana X, et al. Fertility regulation in nursing women. IX. Contraceptive performance, duration of lactation, infant growth, and bleeding patterns during use of progesterone vaginal rings, progestin-only pills, Norplantt implants and copper T 380-A intrauterine devices. *Contraception* 1997;56: 223–232.
41. Chen JH, Wu SC, Shao WQ, et al. The comparative trial of TCU 380A IUD and progesterone-releasing vaginal ring used by lactating women. *Contraception* 1998;57:371–9.

Intravaginal drug delivery systems: application in pregnancy and lactation

**Svetlana Ibrić, Jelena Parojčić, Zorica Đurić,
Milica Jovanović**

Institute of Pharmaceutical Technology and Cosmetology,
Faculty of Pharmacy, University of Belgrade, Vojvode Stepe 450,
11221 Belgrade

Summary

Within recent years the level of interest in both local and systemic vaginal drug delivery systems has increased considerably. The vagina offers advantages as a site for drug delivery, such as convenient access, prolonged retention of formulations, a great permeation area, high vaskularization, relatively low enzymatic activity, and the avoidance of first-pass metabolism. The rate and extent of drug absorption after intravaginal administration may vary depending on formulation factors, vaginal physiology, age of the patient. Pessaries, creams, gels, tablets, inserts and vaginal rings are commonly used dosage forms for vaginal drug delivery. The purpose of this communication is to provide the reader with a summary of advances made in the field of vaginal delivery with respect to preparations used in pregnancy and/or lactation.

Keywords: invravaginal drug delivery, dosage forms, pregnancy, lactation
