

Karakteristike terapijskih sistema za vaginalnu primenu

Milica Filipović¹, Ljiljana Đekić^{2*}

¹ Apoteka Kragujevac, Kralja Aleksandra I Karađorđevića 36, 34000 Kragujevac

² Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd

Kratak sadržaj

Vaginalni lumen je uobičajeno mesto primene vaginalnih preparata sa antimikrobnim lekovitim supstancama, ali dobra prokrvljenost i visoka permeabilnost velike površine vaginalne mukoze, kao i zaobilaznje metaboličke degradacije u gastrointestinalnom traktu (GIT), povoljno utiču na apsorpciju brojnih aktivnih supstanci koje treba da ispolje sistemsko dejstvo ili su namenjene ciljnoj isporuci u uterus. Razvoj terapijskih sistema za vaginalnu primenu je značajna savremena strategija za unapređenje terapije ovim putem, u poređenju sa konvencionalnim vaginalnim preparatima, pri čemu je primarni interes da se obezbedi dobro rasprostiranje i produženo zadržavanje na mestu primene i željeni profil isporuke aktivne supstance na mesto delovanja ili apsorpcije. U radu je dat pregled podataka o terapijskim sistemima tipa vaginalnih prstenova za hormonsku kontracepciju i hormonsku supstitucionu terapiju (HST) u postmenopauzi, SILCS dijafragmi i vaginalnim dostavnim sistemima za cervikalno sazrevanje pre porođaja. Ukazano je i na izuzetan značaj intenzivnog razvoja vaginalnih prstenova sa mikrobicidima za efikasnu prevenciju infekcije virusom humane imunodeficijencije (engl. *human immunodeficiency virus*, *HIV*), kao i onih koji su dizajnirani za višenamensku prevenciju trudnoće i infekcija prenosivih seksualnim putem.

Ključne reči: vaginalni terapijski sistemi; vaginalni dostavni sistem; vaginalni prsten; SILCS dijafragma; tehnologije za višenamensku prevenciju.

1. Uvod

Konvencionalni tečni, polučvrsti i čvrsti vaginalni preparati se koriste najčešće za postizanje lokalnog delovanja antimikrobnih supstanci, kontraceptiva iz grupe spermicidnih sredstava i steroidnih hormona. Njihova prihvatljivost od strane pacijentkinja i terapijska efikasnost mogu se poboljšati korišćenjem savremenih formulacionih strategija i razvojem terapijskih sistema koji su pogodniji za primenu i obezbeđuju dobro rasprostiranje lekovite supstance po vaginalnoj mukozi i produženo zadržavanje na mestu primene. Pored toga, dobra prokrvljenost ovog organa složenom mrežom arterijskih i venskih krvnih sudova, povoljna je za apsorpciju steroidnih hormona i drugih aktivnih supstanci, preko visoko permeabilne vaginalne mukoze u sistemsku cirkulaciju ili ciljno u uterus. Prednost vaginalnog puta primene lekovitih supstanci koje ostvaruju sistemski efekat ogleda se u izbegavanju njihove hemijske i enzimske degradacije u gastrointestinalnom traktu i metabolizma prvog prolaza kroz jetru, što obezbeđuje povećanje biološke raspoloživosti, u poređenju sa primenom istih doza drugim putevima (*per os* i parenteralno). Ovo omogućuje postizanje farmakodinamskog efekta upotrebom manjih doza leka, uz snižavanje rizika za sistemsku neželjena dejstva (1). Međutim, vaginalni put primene ima određene specifičnosti koje mogu dovesti do variranja u biološkoj raspoloživosti lekovite supstance. Uslovi u vaginalnom lumenu kao što su pH, sastav, zapremina i reološke karakteristike vaginalne tečnosti, varijabilni su zbog uticaja brojnih faktora. Brzina i obim apsorpcije lekovite supstance nakon intravaginalne primene može varirati zavisno od faze menstrualnog ciklusa, godina pacijenta i osobenosti vaginalne mukoze tokom menopauze, ali takođe i od karakteristika primenjenog farmaceutskog oblika, uključujući brojne formulacione faktore. Mukus ima važne fiziološke funkcije u lubrikaciji i formiranju fiziološke barijere koja štiti vaginu od patogena, ali pogoduje brzom eliminaciji vaginalnog preparata i značajno može uticati na apsorpciju lekovite supstance. Zbog toga je velika pažnja usmerena ka razvoju terapijskih sistema kojima je moguće prevazići problem kratkog zadržavanja i ostvariti kontrolisanu isporuku aktivne supstance na mesto delovanja ili apsorpcije (2).

Za razliku od konvencionalnih vaginalnih preparata (*Vaginalia*, Ph. Eur. 9.0), koji se primenjuju uglavnom da se postigne lokalno delovanje, savremeni farmaceutski oblici za vaginalnu primenu mogu biti korišćeni sa ciljem ispoljavanja lokalnog efekta, sistemskog dejstva, kao i za postizanje ciljne isporuke lekovite supstance u uterus. Velika pažnja se posvećuje razvoju vaginalnih terapijskih sistema (vaginalnih dostavnih sistema) (3) zbog niza prednosti u poređenju sa konvencionalnim farmaceutskim oblicima za isti put primene. Uobičajeno se dizajniraju kao vaginalni prsten ili u drugom pogodnom obliku. Razvijeni su vaginalni prstenovi za efikasnu, dugoročnu i reverzibilnu hormonsku kontracepciju, čime se proširuje izbor hormonske kontracepcije, kao i za hormonsku supstitucionu terapiju (HST) niskim dozama

estrogena, koji su potencijalno bezbedniji od oralno primenjenih hormona. Vaginalni prstenovi i dijafragma sa mikrobicidnim supstancama pokazuju prednost u odnosu na druge farmaceutske oblike vaginalnih preparata kada je u pitanju prihvatljivost od strane korisnica. Pojam *mikrobicid* odnosi se na aktivnu supstancu koja se primenjuje vaginalno (ili rektalno), sa ciljem smanjenja rizika od seksualno prenosivih infekcija, uključujući HIV. Vaginalni dostavni sistemi sa odgovarajućim aktivnim supstancama koje obezbeđuju cervikalno sazrevanje neposredno pred porođaj, daleko su pogodniji za upotrebu u poređenju sa konvencionalnim farmaceutskim oblicima (endocervikalni gel, vagitorije i vaginalne tablete), za istu namenu. U radu su detaljno prikazane karakteristike različitih vaginalnih terapijskih sistema.

2. Vaginalni prstenovi

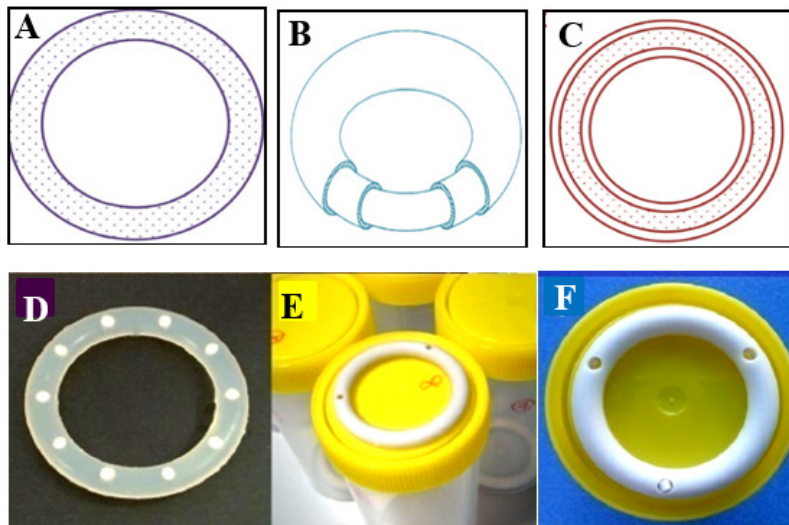
Vaginalni prstenovi su fleksibilni terapijski sistemi dizajnirani da nakon postavljanja u vaginu kontrolisano oslobađaju lekovitu supstancu, sa ciljem postizanja lokalnog ili sistemskog dejstva. Ovaj terapijski sistem pacijentkinja samostalno postavlja i uklanja. Prečnik većine komercijalno dostupnih prstenova je oko 5,5 cm, a debljina poprečnog preseka je 4 – 9 mm. Sastoje se od jedne ili više lekovitih supstanci inkorporiranih u fleksibilni nosač oblika prstena od silikonskih elastomera, poli(etilenko-vinilacetat) (pEVA ili EVA) kopolimera i termoplastičnih poliuretana. Silikonski polimeri su predstavljali polimer izbora u izradi vaginalnih prstenova zbog svoje male težine, fleksibilnosti i biokompatibilnosti, ali se sve manje koriste. Sa unapređenjem dizajna vaginalnih prstenova, mnogo više su u upotrebi EVA kopolimeri (sa sadržajem vinilacetata od 10 – 40%) i termoplastični poliuretani. Vaginalni prstenovi od termoplastičnih polimera dobijaju se ubrizgavanjem u kalupe ili kontinuiranom ekstruzijom rastopa polimera. Jedini vaginalni prsten trenutno dostupan na svetskom tržištu i u Republici Srbiji, NuvaRing[®], vaginalni dostavni sistem (Organon Ireland Limited, Holandija), izrađen je od EVA kopolimera sa različitim udelom vinilacetata. Kako se udeo vinilacetata povećava, kristalinitet polimera se smanjuje, a permeabilnost lekovite supstance unutar polimerne mreže se povećava. Zbog ovih osobina moguće je proizvoditi ko-ekstruzijom prstenove EVA kopolimera koji imaju mekšu unutrašnjost, koja doprinosi većini mehaničkih karakteristika prstena i gde je visoka permeabilnost lekovite supstance, dok je spoljašnji deo prstena od EVA kopolimera većeg kristaliniteta i ima ulogu membrane koja kontroliše brzinu oslobađanja aktivne supstance (1, 4, 5).

Oslobađanje u vodi rastvornih lekovitih supstanci iz hidrofobnih polimera, kao što su silikonski elastomeri ili EVA kopolimer je generalno ograničeno. Zato se javlja potreba za razvoj prstenova od polimera koji su pogodni za isporuku hidrosolubilnih aktivnih supstanci (npr. antiretrovirusni mikrobicid tenofovir). Poliuretani koji bubre u vodi su termoplastični elastomeri koji se za sada koriste u manjoj meri u oblasti

isporuke lekovite supstance. Miligramske količine tenofovira mogu da se oslobađaju tokom 24 h iz hidrofilnih, u vodi bubrećih poliuretana, sa segmentima od smeše polietilenoksida (PEO) (dominantno bubri u vodi) i politetrametilenoksida (PTMO) (dominantno hidrofoban). Kada se ovakav sistem nađe u vodenom okruženju, polimer hidratiše i bubri, a lekovita supstanca se rastvara i potom difunduje kroz nabubrelu polimernu mrežu. Prednost ovih sistema je što je moguće inkorporirati veće količine lekovite supstance (više od 20%). Nedostatak je to što su mehanizmi oslobađanja aktivne supstance vrlo složeni usled uzajamnog uticaja bubrenja i promenljivog difuzionog koeficijenta lekovite supstance u polimeru pri različitom stepenu hidratacije (4, 5).

U razvoju vaginalnog prstena na bazi termoplastičnih materijala, moraju se razmotriti brojni aspekti, uključujući stabilnost lekovite supstance i mehaničke karakteristike terapijskog sistema. Tipična procesna temperatura u proizvodnji ovakvih prstenova je u rasponu od 130–190 °C i neophodno je da su aktivne supstance stabilne pod ovim uslovima tokom najmanje nekoliko minuta (dok sa rastopljenim polimerom formiraju finalni proizvod). Dodatni zahtev odnosi se na visoku rastvorljivost hidrofobnih lekovitih supstanci u polimernom matriksu, što je obično više izraženo pri visokim temperaturama ekstruzije topljenjem. Ovo dovodi do pojave amornog oblika polimera, koji je potencijalno termodinamički nestabilan i u kojem lekovita supstanca može podleći amorfno-kristalnoj transformaciji. Kristali lekovite supstance se mogu formirati na međupovršini prsten/vazduh ili se mogu formirati u polimernom matriksu tokom hlađenja (primećeno tokom proizvodnje vaginalnog prstena NuvaRing®). Obe ove fizičke promene se dešavaju pri visokim udelima lekovite supstance (> 10%) (4, 5).

Najjednostavniji dizajn vaginalnog prstena je *matriksni tip* i sadrži čvrstu lekovitu supstancu dispergovanu u polimernom matriksu (Slika 1A). Kod takvog tipa prstena, brzina oslobađanja lekovite supstance proporcionalna je količini lekovite supstance u prstenu i površini prstena. Vaginalni prsten *tipa sendviča* (Slika 1B) se sastoji od tankog polimernog sloja sa lekovitom supstancom, koji je smešten između površine prstena, bez lekovite supstance, i centralnog dela prstena koji takođe ne sadrži lekovitu supstancu. Pozicioniranje sloja sa lekovitom supstancom blizu spoljne površine prstena obezbeđuje relativno brzo oslobađanje. Prstenovi *tipa jezgra (rezervoara)* (Slika 1C) se sastoje od jezgra ispunjenog lekovitom supstancom (ili više jezgara), koje je inkapsulirano unutar polimernog prstena bez lekovite supstance. U ovakav tip vaginalnog prstena može se inkorporirati više zasebnih jezgara omogućavajući primenu većeg broja lekovitih supstanci, koje se oslobađaju uzajamno nezavisnom kinetikom. Kao i kod vaginalnog prstena sendvič tipa, brzine oslobađanja aktivnih supstanci se mogu podešavati promenom debljine membrane koja je kontroliše (4, 6).



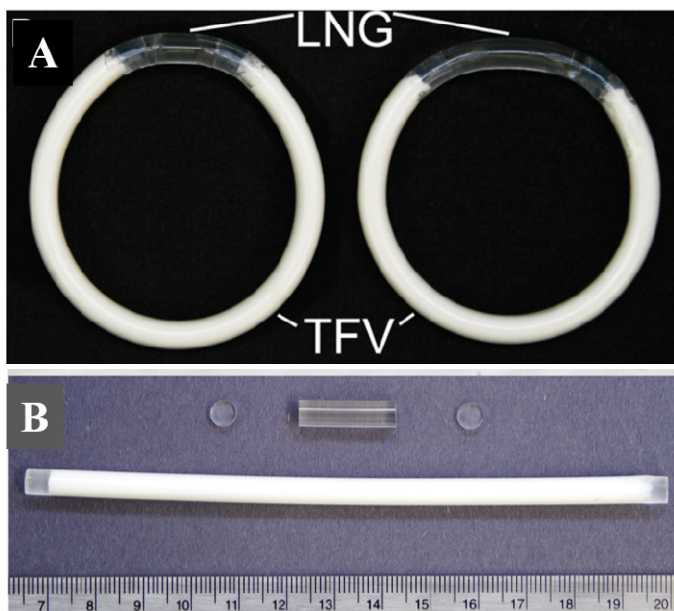
Slika 1. Dizajn različitih tipova vaginalnih prstenova: matriksni tip (A), tip sendviča (B), tip jezgra (rezervoara) (C), vaginalni prstenovi sa tabletnim insertima (D – F) (prilagođeno iz referenci 4 i 6)

Figure 1. Design of different types of vaginal rings: matrix type (A), sandwich type (B), reservoir (core) type (C), vaginal rings with tablet inserts (D - F) (adapted from the references 4 and 6)

Razvoj tehnologije vaginalnih prstenova za primenu mikrobicida za prevenciju infekcija prenosivih seksualnim putem, uključujući HIV, dovela je do značajnih inovacija u njihovom dizajnu tokom poslednjih desetak godina. Novi tipovi vaginalnih prstenova razvijeni su kako bi se prevazišli nedostaci prvobitnog dizajna, posebno ograničenja vezana za permeaciju i oslobađanje aktivnih supstanci velike molekulske mase i/ili relativno hidrofobnih potencijalno novih HIV mikrobicida, upotrebom hidrofobnih silikonskih elastomera i EVA kopolimera. Korišćenjem prstena kao nosača u koji se umeću čvrsta jezgra (inserti) sa aktivnom supstancom, moguće je prevazići ograničenja vezana za permeaciju (5). *Vaginalni prstenovi sa obloženim insertima* sadrže čvrsto jezgro sa lekovitom supstancom, koje je obloženo polimerom i inkorporirano u silikonski elastomerni prsten (Slika 1D). Jezgra lekovite supstance su obložena slojem polupropustljivog polimera polimlečne kiseline. Lekovita supstance se oslobađa kroz specijalne otvore u vaginalnom prstenu, brzinom koja je određena prečnikom otvora. Količina oslobođene lekovite supstance iz svakog prstena može da se optimizuje izmenom količine i sastava polimernog omotača jezgra lekovite supstance, veličinom otvora na vaginalnom prstenu i brojem inserata u svakom prstenu. *Vaginalni prstenovi sa štapićastim i tabletnim insertima* sadrže jedan ili više čvrstih inserata

štapićastog oblika, na bazi liofiliziranog polimernog gela i direktno komprimovane tablete, koji su ugrađeni u silikonski elastomerni prsten (Slika 1E-F). Prsten, pre svega, ima ulogu nosača čvrstog inserta, ali je moguće i da sam prsten sadrži lekovitu supstancu dispergovanu u polimernom matriksu, i na taj način isporučuje i druge mikrobicidne supstance, koje se iz prstena oslobađaju konvencionalnim mehanizmima kontrolisanim permeacijom. Liofilizirani inserti se pripremaju sušenjem smrzanjem gelova koji sadrže mikrobicid, pa je ova tehnologija potencijalno prihvatljiva za peptidne i proteinske supstance jer ne uključuje visoke temperature, a suvi proizvod je pogodan sa aspekta stabilnosti lekovite supstance. Gel se sporo rekonstituiše u *in vivo* uslovima u prisustvu vaginalne tečnosti, što dovodi do produženog oslobađanja aktivne supstance (4, 5).

Multisegmentni (segmentirani) vaginalni prstenovi se sastoje od dva ili više segmenata, od kojih svaki sadrži jednu ili više lekovitih supstanci, i koji se međusobno povezuju specifičnim tehnologijama zatapanja (Slika 2). Ovaj tip terapijskih sistema ima nekoliko prednosti, uključujući individualno kontrolisanje brzine oslobađanja inkapsuliranih lekovitih supstanci, što je poželjno u slučaju da postoje interakcija među njima. Nedostatak su komplikovani tehnološki procesi proizvodnje ovakvih vaginalnih prstenova (7).



Slika 2. Segmentirani vaginalni prsten od hidrofилnog poliuretana (A) sa levonorgestrelom (LNG) i tenofovirom (TFV) u odvojenim segmentima (B) (prilagođeno iz reference 7)

Figure 2. Segmented vaginal ring from hydrophilic polyurethane (A) with levonorgestrel (A) and tenofovir (TFV) in separate segments (B) (adapted from the reference 7)

Komercijalno dostupni vaginalni prstenovi su farmaceutski proizvodi za hormonsku kontracepciju i HST, a intenzivno se radi na razvoju vaginalnih prstenova za prevenciju infekcija seksualnim putem, samostalno ili u kombinaciji sa hormonskim kontraceptivima. Postavljaju se u gornju trećinu vagine, uglavnom do cerviksa. Iako položaj prstena nije od kritične važnosti za kliničku efikasnost, može uticati na komfor i podnošljivost kod određenog broja pacijentkinja (1, 4).

2.1 Vaginalni prstenovi za kontracepciju

Među savremenim metodama regulacije fertiliteta, hormonska kontracepcija ima vodeću ulogu. Kombinovana hormonska kontracepcija u obliku tableta bila je prvi i još uvek najzastupljeniji vid oralne kontracepcije. Iako pokazuju visoku efikasnost u kontrolisanim kliničkim studijama, njihova realna efikasnost je znatno niža, uglavnom zbog neadekvatne upotrebe, zaboravljanja jedne ili više tableta i potom iniciranja novog ciklusa. Ovo ograničenje je značajan podsticaj za razvoj dugodelujućih hormonskih kontraceptivnih metoda koje ne zahtevaju svakodnevnu primenu, gde se ubrajaju i vaginalni prstenovi za ovu namenu (8).

Koncept kontraceptivnih vaginalnih prstenova baziran je na kombinaciji dva principa: sporo oslobađanje hormona difuzijom konstantnom brzinom kroz biokompatibilni silikonski elastomer i sposobnost vaginalnog epitela da brzo apsorbuje oslobođene steroidne hormone iz vagine u cirkulaciju. Objavljena su brojna klinička istraživanja, sa ispitivanjem različitih doza i različitih steroidnih hormona. Najpre su samo dva kontraceptivna prstena razvijena do nivoa komercijalnog farmaceutskog proizvoda: NuvaRing® vaginalni prsten za kombinovanu hormonsku kontracepciju etonogestrelom i etinilestradiolom, i Progering® vaginalni prsten (Laboratorios Silesia, SA, Čile), za progesteronsku kontracepciju posle porođaja za žene koje doje (9).

Kod većine vaginalnih prstenova uočeno je inicijalno brzo povećanje koncentracije hormona u plazmi, koje se pripisuje migraciji i akumulaciji dela aktivne supstance na površini prstena tokom čuvanja, ali sledi oslobađanje supstance konstantnom brzinom, što rezultuje u konstantnim nivoima u krvi, koji odgovaraju minimalnim dozama, nasuprot dnevnim fluktuacijama koncentracije steroidnih hormona koje su prisutne kada se koriste oralni kontraceptivi. Dodatno, steroidi koji su neaktivni kada se oralno primene, mogu biti primenjeni korišćenjem vaginalnog prstena. Sledeća prednost je da položaj tj. mesto u vagini gde se postavlja prsten, nema značaja za njegovu efikasnost, pošto je svaki deo vaginalnog epitela podjednako permeabilan. Posledično, nisu potrebna posebna podešavanja niti bilo kakva specijalna uputstva za postavljanje, što ženi daje mogućnost da otpočne ili prekine upotrebu kad god želi. Od izuzetnog značaja je da kontraceptivni vaginalni prsten ne zahteva svakodnevno postavljanje, eliminišući mogućnost zaboravljanja dnevnog unosa, što je upravo glavni razlog za smanjenje efikasnosti oralnih kontraceptiva u zaštiti od začeća (8).

NuvaRing[®] vaginalni prsten tipa sendviča, sačinjen od EVA kopolimera sa 28% vinilacetata (u unutrašnjosti) i 9% vinilacetata (u spoljašnjem sloju). Prsten sadrži 11,7 mg etonogestrela i 2,7 mg etinilestradiola. Kontinuirano oslobađa 120 µg etonogestrela i 15 µg etinilestradiola dnevno. Prsten na mestu primene ostaje tokom tri nedelje, a nakon 1 nedelje pauze, postavlja se novi prsten. Kombinovani prstenovi (progestin+estrogen) imaju nekoliko prednosti: estrogen povećava kontraceptivnu efikasnost progestina sinergističkim efektom na inhibiciju ovulacije, ali još značajnije, estrogen održava razvoj endometrijuma, štiti od obilnih krvarenja, što obezbeđuje dobru kontrolu menstrualnog ciklusa sa regularnom shemom krvarenja. Sistemsko izlaganje etonogestrelu je slično između NuvaRing[®]-a i oralnih kontraceptiva koji sadrže 150 µg dezogestrela i 30 µg etinilestradiola, dok je biološka raspoloživost etinilestradiola iz ovog vaginalnog prstena za oko 50% niža u poređenju sa odgovarajućim kombinovanim hormonskim kontraceptivima za peroralnu primenu (1, 8). Najčešći neželjeni efekti su glavobolja, mučnina, leukoreja. Incidenca estrogen-zavisnih neželjenih efekata, kao što su nabreklost grudi, glavobolja i mučnina, bili su slični između NuvaRing[®] vaginalnog prstena i odgovarajuće oralne kontracepcije. U manjoj meri javlja se nelagodnost na mestu primene (osećaj stranog tela), ispadanje prstena, leukoreja, vaginitis (10).

Privodi se kraju faza III kliničkih ispitivanja vaginalnog prstena za kontinuiranu isporuku kontraceptiva nestorona (150 µg/24 h) i etinilestradiola (15 µg/24 h), za kontracepciju tokom jedne godine. On je razvijen od strane međunarodne neprofitne nevladine organizacije The Population Council (<http://www.popcouncil.org/>) i može se očekivati njegovo odobravanje od strane FDA u bliskoj budućnosti. U toku jednog mesečnog ciklusa prsten se zadržava na mestu primene 3 nedelje, a zatim uklanja na nedelju dana (tokom menstrualnog krvarenja). Nakon toga, isti prsten se ponovo postavlja i započinje sledeći ciklus (ukupno 13 ciklusa). Bitna prednost ovog prstena, u odnosu na NuvaRing[®], ogleda se u značajnom dužem trajanju kontraceptivne zaštite (do 1 godine), umesto 4 nedelje, što može povećati nivo adherence i sniziti ukupne troškove. Uzimajući u obzir relativno visoku cenu ovih terapijskih sistema, vaginalni prstenovi za jednokratnu primenu (za kontracepciju tokom jednog mesečnog ciklusa) su prihvatljiviji u razvijenim zemljama, dok bi prstenovi sa dugim delovanjem, koji pružaju zaštitu od začeća tokom više meseci, mogli biti dostupni i u zemljama sa većim ekonomskim restrikcijama. Za razliku od NuvaRing[®] vaginalnog prstena koji se mora čuvati na temperaturi 2-8 °C do izdavanja, vaginalni prsten nestoron+etinilestradiol se čuva na sobnoj temperaturi, što je važan preduslov za dostupnost što većem broju potencijalnih korisnica, uključujući i one iz nerazvijenih zemalja (11).

Nova strategija u razvoju vaginalnih prstenova za kombinovanu hormonsku kontracepciju bazira se na odgovarajućoj zameni etinilestradiola manje potentnim estrogenima (estradiol), sa ciljem da se smanji rizik od venske tromboembolije, pre svega kod gojaznih žena. Gojaznost u kombinaciji sa etinilestradiolom pokazuje

sinergistički efekat u povećanju rizika od venske tromboembolije. U SAD se sprovode klinička ispitivanja vaginalnog prstena koji isporučuje nestoron (200 µg/24 h) i estradiol (10-40 µg/24 h) tokom 3 meseca (11).

Kontraceptivni vaginalni prsten sa progesteronom Progering® (Silesia, Čile), efikasan je tokom perioda dojenja i trenutno je dostupan na tržištima većeg broja zemalja Južne Amerike. Prsten je izrađen od silikonskog elastomera i oslobađa 10 mg/dan progesterona, kontinuirano tokom 3 meseca, nakon čega treba da se zameni novim prstenom. Može da se koristi do jedne godine u kontinuitetu. S obzirom da se radi o terapijskom sistemu matriksnog tipa, najviša koncentracija progesterona u plazmi dostiže se tokom prve nedelje upotrebe (33,7 nmol/l), a potom opada do 50% i 30% ove vrednosti, u 9. i 16. nedelji upotrebe, redom. Mada je efikasnost Progering® vaginalnog prstena manja od NuvaRing® vaginalnog prstena, efikasnost progesteronskog vaginalnog prstena kod dojilja je visoka (preko 98,5%), jer kod njih već postoji određeni fiziološki nivo zaštite od trudnoće. Prednost je i to što ovaj vaginalni prsten ne sadrži estrogensku komponentu koja može da redukuje laktaciju. Ipak, u periodu odvikavanja od dojenja neophodno je koristiti dodatne metode kontracepcije (1, 8). Progesteron ima mogućih prednosti za kontracepciju tokom laktacije jer je prirodni hormon i gotovo je neaktivan kada se primeni oralno (isto je i kod novorođenčadi, čak i kada je prisutan u mleku), a postoje i rezultati naknadne studije o bezbednoj i efikasnoj upotrebi ovog prstena u toku produžene upotrebe do 4 meseca (umesto 3 meseca). Pored toga, ovaj hormon produžava laktacionu amenoreju, što je dodatna pogodnost za žene sa anemijom, pošto smanjuje krvarenje i poboljšava se nivo hemoglobina (11).

Organizacija The Population Council se bavi i razvojem vaginalnog prstena za tromesečnu kontracepciju koji oslobađa modulator progesteronskog receptora, ulipristal-acetat. Prednost ovog prstena je što ne sadrži estrogen. Ulipristal-acetat je derivat 19-norprogesterona i specifično se vezuje za humani progesteronski receptor. Odobren je isključivo za urgentnu kontracepciju. Nedostatak je mogući rizik za razvoj benignog endometrijalnog zadebljanja. Dalja ispitivanja ovog prstena trebalo bi da obezbede veću brzinu oslobađanja aktivne supstance kako bi se povećao procenat uspešnosti u postizanju supresije ovulacije (11).

Uprkos globalnom naporu koji se ulaže u razvoj vaginalnih prstenova za kontracepciju, za sada je neznatan broj zastupljen na tržištu. Visoka cena razvoja terapijskih sistema ove vrste i veća složenost ispitivanja za procenu njihovog kvaliteta, efikasnosti i bezbednosti, koja zahtevaju regulatorna tela, otežavaju njihovu komercijalizaciju.

2.2 Vaginalni prstenovi za HST u postmenopauzi

Kontinuirana isporuka niskih doza estrogena iz vaginalnih prstenova prepoznata je kao značajna pogodnost sa aspekta bezbednosti HST u postmenopauzi (12). Estring® (Pfizer, Velika Britanija) vaginalni prsten je komercijalno dostupan farmaceutski preparat koji sadrži 2,0 mg estradiol hemihidrata (odgovara 1,94 mg estradiola) u prstenu od silikonskih elastomera, tečnih silikona i barijum-sulfata. Prosečno se oslobađa 7,5 µg hormona tokom 24 h, u periodu od 3 meseca. Indikacija za primenu ovog vaginalnog prstena je ublažavanje simptoma atrofičnog vaginitisa usled deficita estrogena u postmenopauzi (13). Femring® (Allergan, SAD) vaginalni prsten oslobađa 50 µg ili 100 µg estradiola na dan, tokom perioda od 3 meseca, a osnovu prstena čine silikonski elastomeri. Veća dnevno isporučena količina hormona obezbeđuje i apsorpciju preko vaginalne sluzokože tako da se pored ublažavanja urogenitalnih simptoma, regulišu i vazomotorni simptomi (valunge) u postmenopauzi (14).

2.3 Vaginalni prstenovi za prevenciju infekcije HIV-om

HIV pandemija motivisala je razmatranje i razvoj novih preventivnih strategija i tehnologija. U većini zemalja upotreba kondoma je do sada jedini metod za zaštitu od infekcije HIV-om. Do danas, nisu dostupni registrovani preparati mikrobicida za ovu namenu, ali se intenzivno radi na njihovom razvoju. Najviše ispitivane supstance su inhibitori reverzne transkriptaze, kao što su tenofovir (nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze (NRTIs)) i dapivirin (nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze, NNRTIs). Ove dve aktivne supstance su sastojci vaginalnih prstenova za prevenciju infekcije HIV-om koji su dizajnirani i intenzivno se ispituju tokom poslednjih nekoliko godina (15).

Vaginalni prsten sa dapivirinom je fleksibilni, silikonski prsten matriksnog tipa. Privodi se kraju III faza kliničkog ispitivanja ovog terapijskog sistema. Dapivirin je inicijalno razmatran za peroralni put primene, ali zbog niske apsorpcije, procenjeno je da bi bio efikasniji kao vaginalni mikrobid. Iz vaginalnog prstena se oslobađa kontinuirano tokom jednog meseca, a radi se na razvoju vaginalnog prstena za kontinuiranu tromesečnu zaštitu. Prema izveštajima dve velike studije (*The Ring Study* i ASPIRE) (<https://www.ipmglobal.org/the-ring-study>) iz jula 2016. godine, vaginalni prsten sa dapivirinom je bezbedan i smanjuje rizik od infekcije HIV-om za preko 50%, ukoliko se koristi na dosledan način. S obzirom da vaginalni prstenovi obezbeđuju kontinuirano oslobađanje mikrobicida i nisu vezani za seksualni odnos, ovaj terapijski sistem ima potencijal da doprinese poboljšanju adherence. Dapivirin je supstituisani diamino-pirimidinski derivat. Sintetiše se u dvostepenom procesu i ustanovljen mu je četvorogodišnji *re-test* period. Relativno jednostavna sinteza, komercijalna dostupnost polaznog materijala i reagenasa i dugi *re-test* period predstavljaju značajne uštede, što

ga čini pogodnim za upotrebu u zemljama u razvoju. U fazi I kliničkih studija ispitivana su 4 tipa dapivirin vaginalnih prstenova (od kojih su 2 tipa rezervoara, a 2 matriksnog tipa). Isporučka dapivirina je bila znatno bolja iz vaginalnog prstena matriksnog tipa i karakterisala se velikim inicijalnim oslobađanjem lekovite supstance brzo nakon primene, sa postepenim smanjenjem oslobađanja lekovite supstance tokom preostalog četvoronedeljnog perioda upotrebe (kinetika prvog reda). Suprotno, vaginalni prsten tipa rezervoara isporučuje aktivnu supstancu kinetikom nultog reda, pa je duže vreme za dostizanje maksimalne koncentracije na mestu apsorpcije i u sistemske cirkulaciji, nakon čega nivo dapivirina postaje približno konstantan. Lokalna i sistemska koncentracija bile su niže kod vaginalnog prstena tipa rezervoara (15-18).

Dalji razvoj vezan za ovaj prsten odnosio se na prevazilaženje problema vezanih za stabilnost, a koji se javljaju kao rezultat odgovarajućeg procesa unakrsnog povezivanja lanaca polimera, koji se razlikovao između ispitivanih prstenova matriksnog tipa. Ovaj problem je prevaziđen upotrebom različitih katalizatora u reakciji unakrsnog povezivanja, na primer platina-siloksan kompleksa, koji ne uslovljavaju nastanak propanola kao sporednog proizvoda, pa je manja sklonost ka inicijalnom naglom oslobađanju aktivne supstance (engl. *burst effect*) (19).

Međunarodno udruženje za mikrobicide (The International Partnership for Microbicides, IPM) (<https://www.ipmglobal.org/>) vodi program licenciranja vaginalnog prstena sa dapivirinom, tražeći odobrenja od međunarodnih i nacionalnih regulatornih tela, za upotrebu prstena u zemljama gde se žene susreću sa najvećim rizikom za infekciju HIV-om. Kao dodatak dve pomenute studije (The Ring Study i ASPIRE), zahtevaju se još tri tipa ispitivanja, koja uključuju lek-lek interakcije (istovremena primena vaginalnog prstena sa dapivirinom i mikonazola u obliku vaginalnih kapsula 1200 mg), kompatibilnost sa muškim i ženskim kondomom i bezbednost kod određenih populacija (adolescenti i žene 45-60 godina) (19).

Inovacija u razvoju vaginalnih prstenova za prevenciju HIV infekcije je dizajn multisegmentnih terapijskih sistema. Moguća je kombinacija dapivirina sa maravirokom (CCR5 antagonist), koja smanjuje verovatnoću za pojavu rezistentnih virusa i obično je efikasnija protiv šireg spektra HIV-1 podtipova (19).

3. Vaginalni terapijski sistemi za višenamensku prevenciju

Postoji potreba za brzim razvojem tehnologija usmerenih na različite aspekte očuvanja reproduktivnog zdravlja, uključujući prevenciju od začeca, prevenciju infekcije HIV-om i drugih seksualno prenosivih infekcija. Tehnologije za višenamensku prevenciju (engl. *Multipurpose prevention technologies, MPT*) su pogodne za ovakve zdravstvene probleme i baziraju se na upotrebi različitih terapijskih sistema čime se ostvaruju brojne pogodnosti: jednostavnija upotreba, poboljšana aderenza, veća efikasnost i niži troškovi. Stalno uvećanje broja inficiranih HIV-om je podsticaj za

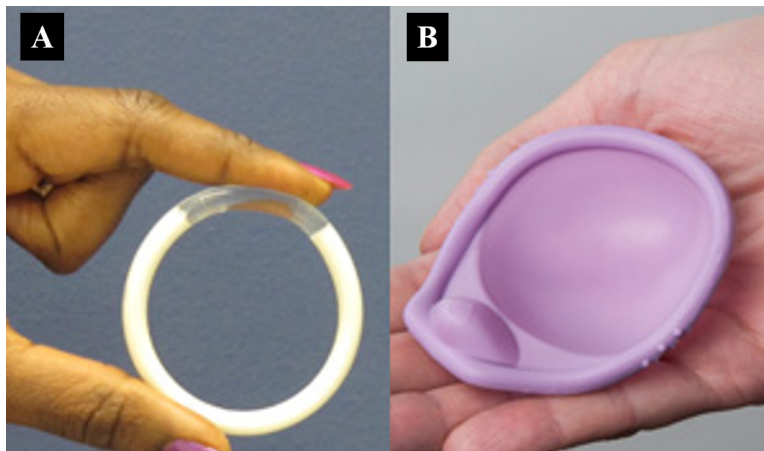
sprovedenje neophodnih kliničkih ispitivanja farmaceutskih proizvoda na bazi MPT i njihovo stavljanje u promet u bliskoj budućnosti. Farmaceutski proizvodi na bazi MPT se mogu svrstati u sledeće kategorije:

1. terapijski sistemi i farmaceutski preparati koji oslobađaju više aktivnih komponenata, od kojih je svaka efikasna za različitu indikaciju,
2. terapijski sistemi i farmaceutski preparati koji oslobađaju jednu aktivnu komponentu, koja je efikasna u različitim indikacijama,
3. barijerna sredstva, kao što su kondom i dijafragma, u kombinaciji sa jednom ili više aktivnih supstanci efikasnih u raznim indikacijama (20, 21).

Vodeći terapijski sistemi na bazi MPT za višenamensku prevenciju trudnoće i infekcija izazvanih HIV-om i *Herpes* virusima su vaginalni prstenovi sa kombinacijama antiretrovirotika i hormonskih kontraceptiva. Za razliku od vaginalnih kontraceptivnih prstenova, koji su dizajnirani tako da se uklanjaju zbog menstrualnog krvarenja, vaginalni prstenovi za prevenciju HIV-a i na bazi MPT treba da se koriste kontinuirano (20).

Neprofitna američka naučnoistraživačka organizacija za istraživanje i razvoj kontracepcije (engl. *The Contraceptive Research and Development, CONRAD*), bavi se razvojem vaginalnog prstena za kontinuiranu isporuku inhibitora HIV-1 reverzne transkriptaze tenofovira i levonorgestrela tokom 90 dana (faza I kliničkih studija je započeta 2015. god.). Prsten sadrži dva poliuretanska segmenta i unutar svakog od njih nalazi se rezervoar aktivne supstance. Levonorgestrel je prihvaćen u okviru programa razvoja MPT kao kontraceptiv izbora jer je dobro okarakterisan i bezbedan. Od posebnog značaja je procena pogodnosti ovog prstena da se oslobođenim tenofoviom ostvari antimikrobno delovanje u području primene, uz zanemarljivu sistemsku isporuku kako bi se smanjio rizik od razvoja rezistencije na antiretrovirolike, što je uobičajeno kada se primenjuju peroralno (9, 11, 20).

U toku je razvoj SILCS dijafragme sa mikrobicidom, inkorporiranim u jezgru ovog sredstva od termoplastičnog materijala. Takva dijafragma predstavlja značajan napredak jer se jednim sredstvom obezbeđuje kontracepcija i isporuka mikrobicida. SILCS dijafragma se izrađuje od jezgra nalik opruzi od termoplastičnog najlona i pokrovnog sloja od silikonskih elastomera i kao takva ima sličnu strukturu vaginalnim prstenovima tipa rezervoara (Slika 3) (21, 22).



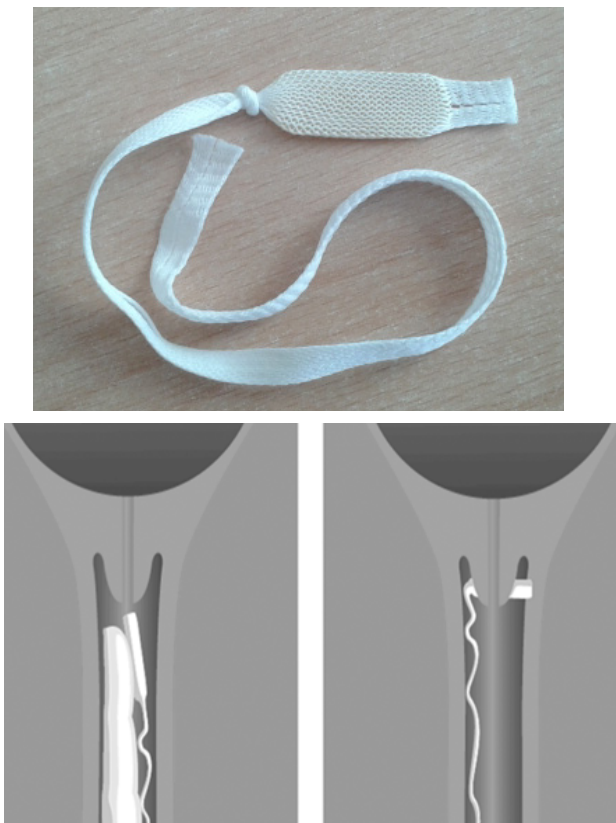
Slika 3. Vaginalni terapijski sistemi za višenamensku prevenciju začeca i infekcija prenosivih seksualnim putem: vaginalni prsten (A) i SILCS dijafragma (B) (prilagodeno iz reference 23)

Figure 3. Vaginal delivery systems for multipurpose prevention (conception prevention and sexually transmitted infections): vaginal ring (A) and SILCS diaphragm (B) (adapted from the reference 23)

4. Vaginalni terapijski sistemi za cervikalno sazrevanje

Aktivne supstance za cervikalno sazrevanje i indukciju porođaja, dinoproston i misoprostol, komercijalno su dostupne u obliku vaginalnih terapijskih sistema, koji su pogodniji za primenu u poređenju sa odgovarajućim vaginalnim gelovima, vagitorijama i vaginalnim tabletama. Dinoproston ima ulogu prirodnog hormona, u niskim koncentracijama se nalazi u većini tkiva u organizmu, takođe je poznat kao prostaglandin E2 i važan je faktor u nizu biohemijskih reakcija uključenih u cervikalno sazrevanje (transformacija cerviksa materice iz rigidne u meku, dilatiranu strukturu). Misoprostol je sintetski analog prostaglandina E1, koji omekšava grlić materice i podstiče porođaj (24, 25, 28). Propess® (Ferring Pharmaceuticals Ltd, Velika Britanija) vaginalni dostavni sistem je specifično dizajnirani terapijski sistem, koji sadrži dinoproston kao aktivnu supstancu. Sastoji se od nebiodegradibilnog polimerna sa 10 mg aktivne supstance koja je dispergovana unutar matriksa od umreženog polietilenglikola (hidrogel) i poliestera. To je tanak, ravan, poluprovidan polimerni sistem, pravougaonog oblika sa zaobljenim uglovima i sadrži traku od poliestera za uklanjanje sa mesta primene (Slika 4). Upotrebljava se u dozi od 10 mg tokom 24 h (0,3 mg/h) za postizanje cervikalnog sazrevanja i indukovanja porođaja u očekivanom terminu. Postavlja se visoko u posteriorni vaginalni svod, korišćenjem male količine u vodi rastvornog lubrikansa, vodeći računa da je dovoljno trake van vagine, kako bi bilo

omogućeno uklanjanje. Mora se ukloniti nakon 24 h, bez obzira da li je cervikalno sazrevanje postignuto ili ne (odluku o trenutku uklanjanja donosi ginekolog). Propess® se u originalnom pakovanju čuva u zamrzivaču (od -10 °C do -25 °C) (rok upotrebe preparata je 3 godine), odakle se vadi neposredno pre primene (24, 25).



Slika 4. Izgled Propess® vaginalnog terapijskog sistema (levo) i shematski prikaz pravilnog postavljanja (desno) (prilagodeno iz referenci 26 i 27)

Figure 4. The appearance of Propess® vaginal delivery system (left) and schematic representation of correct placement (right) (adapted from the references 26 and 27)

Od početka korišćenja misoprostola za indukciju porođaja, intenzivno je izučavana njegova vaginalna primena i dosta je oprečnih mišljenja u pogledu efikasnosti peroralne i vaginalne primene ove aktivne supstance. Po nekim autorima, doza potrebna za peroralnu primenu misoprostola je obično 4 puta veća od vaginalne doze, dok po drugima autorima nema značajne razlike u potencijalu ova dva puta primene. Postoje i nalazi da je peroralni put primene bio praćen većom učestalošću jake materične kontrakcije i mogućom rupturom uterusa (2). Misodel® (Ferring Pharmaceuticals Ltd,

Velika Britanija) je vaginalni dostavni sistem od umreženog hidrogel polimera koji sadrži makrogol 8000, 1,2,6-heksantriol, dicikloheksilmetan-4,4-diizocijanat i gvožd-hlorid, a ostali sastojci su butilhidroksianizol i mrežasta traka za izvlačenje od poliesteru. Nalazi se u prometu na tržištu Republike Srbije (28). Nebiorazgradivi polimerni nosač u obliku poluprovodne, ružičaste pločice sa zaobljenim uglovima (dimenzija 30 x 10 x 0,8 mm), sadrži misoprostol u dozi od 200 µg, a aktivna supstanca se oslobađa brzinom od 7 µg/h, tokom 24 h. Lek primenjuje zdravstveni radnik u posteriorni vaginalni svod, uz grlić materice, gde maksimalno može ostati do 24 h. Mada je rok upotrebe ovog leka 3 godine, neophodno je da se čuva u zamrzivaču ali nije potrebno odmrzavanje pre upotrebe.

5. Zaključak

Vaginalni put ima niz prednosti za primenu kontraceptivnih hormona, HST, mikrobicida, uglavnom antiretrovirotika, kao i aktivnih supstanci za cervikalno sazrevanje pred porođaj. Tokom poslednje dve decenije intenzivirani su naponi na razvoju različitih terapijskih sistema za ovaj put primene. Odgovarajućim izborom aktivnih i pomoćnih susptanci, kao i poboljšanjem u dizajnu terapijskog sistema, teži se unapređenju kinetike oslobađanja lekovite supstance, smanjenju doze i neželjenih efekata, uz olakšanu primenu, bolju podnošljivost i zadovoljavajuću efikasnost. Napori vezani za razvoj kontraceptivnih vaginalnih prstenova pokrenuti su pre četiri decenije i proučavani su brojni modeli, uprkos činjenici da je mali broj ovih vaginalnih terapijskih sistema dostupan na tržištu. Dosadašnji vaginalni prstenovi ne predstavljaju uobičajenu kontraceptivnu metodu, uglavnom zbog nedostatka bolje stručne promocije i relativno visoke cene. Prstenovi u razvoju sa modulatorima progesteronskih receptora, kao i prsten sa kombinacijom nestoron+etinilestradiol sa trajanjem upotrebe tokom 1 godine, imaju značajan potencijal za veću prihvatljivost među korisnicama. Adherenca za odgovarajući proizvod ostaje izazov kada je u pitanju primena mikrobicida. Vaginalni prstenovi sa mikrobicidima mogu imati prednosti u poređenju sa drugim farmaceutskim oblicima, jer obezbeđuju kontinuirano oslobađanje aktivne supstance i efikasnu zaštitu od infekcija prenosivih seksualnim putem tokom više nedelja, koja ne zahteva svakodnevnu primenu i nije povezana sa seksualnim odnosom. Glavni aspekti u razvoju novih vaginalnih terapijskih sistema jesu inovacije vezane za produžetak trajanja reverzibilne zaštite od neplanirane trudnoće, kao i dalja istraživanja vaginalnih prstenova za višenamensku prevenciju začea i seksualno prenosivih infekcija, sa ciljem unapređenja reproduktivnog zdravlja žena širom sveta.

6. Literatura

1. Brache V, Faundes A. Contraceptive vaginal rings: a review. *Contraception* 2010;82:418-27.
2. Hussain A, Ahsan F. The vagina as a route for systemic drug delivery. *J Control Release*. 2005;103:301-13.
3. Dosage forms. Standardna terminologija [Internet] [cited 2018 Mar 22]. Available from: <https://www.alims.gov.rs/ciril/files//2017/03/Part-1a-Standardna-terminologija.pdf>
4. Karl Malcom R, Edwards KL, Kiser P, Romano J, Smith TJ. Advances in microbicide vaginal rings. *Antiviral Res*. 2010;885:530-9.
5. Karl Malcolm R, Boyd PJ, McCoy CF, Murphy DJ. Microbicide vaginal rings: Technological challenges and clinical development. *Adv Drug Deliv Rev*. 2016;103:33-56.
6. Representative vaginal ring designs [Internet] [cited 2018 Mar 22]. Available from: https://www.researchgate.net/figure/233830787_fig1_Representative-vaginal-ring-designs-A-Over-molded-metal-spring-design-first-described
7. Clark JT, Clark MR, Shelke NB, Johnson TJ, Smith EM, Andreasen AK, Nebeker JS, Fabian J, Friend DR, Kiser PF. Engineering a Segmented Dual-Reservoir Polyurethane Intravaginal Ring for Simultaneous Prevention of HIV Transmission and Unwanted Pregnancy. *PLoS ONE* 2014; 9(3): e88509. doi:10.1371/journal.pone.0088509)
8. Kerns J, Darney P. Vaginal ring contraception. *Contraception* 2011; 83: 107-15.
9. Đekić Lj, Primorac M. Farmaceutsko-tehnoški aspekti terapijskih sistema za hormonsku kontracepciju. *Arh farm*. 2016;66:217-38.
10. Sažetak karakteristika leka. NuvaRing®, vaginalni dostavni sistem, 120 mikrograma/24 h + 15 mikrograma/24 h [Internet] [cited 2018 Mar 22]. Available from: <https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/pil/515-01-04543-14-001.pdf>
11. Brache V, Payáan LJ, Faundes A. Current status of contraceptive vaginal rings. *Contraception* 2013;87:264-72.
12. Primorac M, Đorđević Lj, Vasiljević D. Karakteristike savremenih farmaceutskih preparata za terapijsku supstituciju hormona u menopauzi. *Arh farm*. 2005;55:131-47.
13. eMC Estrin [Internet] [cited 2018 Mar 22]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/1083>
14. Femring, Allergan products Prescribing and Labeling Information [Internet] [cited 2018 Mar 22]. Available from: https://www.allergan.com/assets/pdf/femring_pi
15. Antimisariaris SG, Mourtas S. Recent advances on anti-HIV vaginal delivery systems development. *Adv Drug Deliv Rev*. 2015;92:123-45.
16. International Partnership for Microbicides, Dapivirine Ring [Internet] [cited 2018 Mar 22]. Available from: <https://www.ipmglobal.org/our-work/our-products/dapivirine-ring>
17. Devlin B, Nuttall J, Wilder S, Woodsong C, Rosenberg Z. Development of dapivirine vaginal ring for HIV prevention. *Antiviral Res*. 2013;100:53-8.

18. McConville C, Major I, Devlin B, Brimer A. Development of a multi-layered vaginal tablet containing dapivirine, levonorgestrel and acyclovir for use as a multipurpose prevention technology. *Eur J Pharm Biopharm.* 2016;104:171-9.
19. Ries Thurman A, Clark MR, Hurlburt JA, Doncel GF. Intravaginal rings as delivery systems for microbicides and multipurpose prevention technologies. *Int J Womens Health.* 2013;5:695-708.
20. Boyd P, Fetherston SM, McCoy CF, Major I, Diarmaid JM, Kumar S, Holt J, Brimer A, Blanda W, Devlin B, Karl Malcolm R. Matrix and reservoir-type multipurpose vaginal rings for controlled release of dapivirine and levonorgestrel. *Int J Pharm.* 2016;511:619-29.
21. A new kind of diaphragm [Internet] [cited 2018 Mar 22]. Available from: www.path.org/projects/silcs.php
22. Contraception: Caya SILCS Diaphragm & Contraceptive gel [Internet] [cited 2018 Mar 22]. Available from: <http://www.anarreshealth.ca/content/contraception-caya-silcs-diaphragm-contraceptive-gel>
23. Albert Einstein College of Medicine. Taking Research Beyond the Bench. An Einstein Alumna's Path from the Lab to Global Health. *Posted on: Wednesday, July 23, 2014.* [Internet][cited 2018 Mar 22]. Available from: <http://www.einstein.yu.edu/features/stories/1026/an-einstein-alumnas-path-from-the-lab-to-global-health/>
24. Propess 10 mg vaginal delivery system [Internet] [cited 2018 Mar 22]. Available from: <https://medicens.org.uk/EMC/medicine/16898/SPC/Propess+10mg+vaginal+delivery+system>
25. Propess, FERRING pharmaceuticals [Internet] [cited 2018 Mar 22]. Available from: <https://ferring.cl/areas-terapeuticas/obstetricia/propess/>
26. de Biasi di V. Parto indotto: rischi, durata e tecniche per stimolare la nascita. Pubblicato il 26 maggio 2016. [Internet][cited 2018 Mar 22]. Available from: <https://www.alfemminile.com/parto/parto-indotto-s780908.html>
27. Propess® Ovulos Vaginales [Internet] [cited 2018 Mar 22]. Available from: <http://www.farmaciasahumada.cl/fasa/MFT/PRODUCTO/P11207.HTM>
28. Sažetak karakteristika leka. Misodel®, vaginalni dostavni sistem, 200 mikrograma [Internet] [cited 2018 Mar 22]. Available from: <https://alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/pil/515-01-01167-15-001.pdf>

Characteristics of vaginal delivery systems

Milica Filipović¹, Ljiljana Đekić²

¹ Pharmacy Kragujevac, Kralja Aleksandra I Karađorđevića 36, 34000 Kragujevac

² University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology and Cosmetology, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade

Summary

The lumen of vagina is the usual route for application of vaginal preparations with antimicrobial drug substances, however, good vascularisation and high permeability of the large surface of vaginal mucosa, as well as the circumvention of metabolic degradation in the gastrointestinal tract (GIT), favor the absorption of numerous active substances for systemic administration or targeted drug delivery in the uterus. The development of drug delivery systems for vaginal administration is a significant current strategy for improving therapy in this way, compared to conventional vaginal preparations, with the primary interest to ensure good spreading and prolonged retention at the site of administration and the desired profile of delivery of the active substance to the site of action or absorption. The article provides an overview of available data on vaginal rings, vaginal delivery systems for cervical maturation before childbirth and SILCS diaphragm. It was also pointed out the exceptional importance of intense development of vaginal rings with microbicides for effective prevention of human immunodeficiency virus (HIV) infection, as well as those designed for multipurpose prevention of pregnancy and sexually transmitted diseases.

Keywords: vaginal delivery system; vaginal ring; SILCS diaphragm; multipurpose prevention technologies.
