

## VAJİNAL İLAÇ SİSTEMLERİ

■ FÜSUN ACARTÜRK

Vajina, gerek lokal, gerekse sistemik ilaç uygulamaları için uygun bir veriliş yoludur. Özellikle doğum kontrolü amacıyla uygulanan kontraseptiflerin ve vajinada görülen enfeksiyonların tedavisinde kullanılan ilaçların vajinal yoldan uygulanması çok eskilere dayanır. Cinsel temas yoluyla bulaşan AIDS, sifilis, gonore, klamidy ve trikomonas gibi hastalıklar (Sexually Transmitted Diseases) hala dünya çapında yüksek bir enfeksiyon potansiyeli oluşturmaktadır. Bu hastalıklara karşı vajinal ilaç sistemlerinin kullanımı önemini korumaktadır<sup>1</sup>.

Vajinal ilaç sistemleri veterinerlikte de oldukça geniş bir kullanıma sahiptir.

Son yıllarda peptit türü ilaçların, parenteral yola alternatif olmak üzere vajinal mukozadan emilimleri üzerinde yoğun araştırmalar yapılmaktadır. Vajinal ilaç verilişinin üstünlükleri şöyle sıralanabilir<sup>2</sup>.

- Vajinanın yüzey alanı geniştir,
- Vajinada damarlanma fazladır, buna bağlı olarak emilim artar,
- Karaciğerin ilk geçiş etkisi aşılmıştır,
- Gastrointestinal kanala göre enzim aktivitesi düşüktür,
- Vajinaya lokal uygulanan sistemler, diğer mukozal membranlara göre, çok önemli bir iritasyon yapmaksızın, uzun süre vajinada kalabilir,
- Parenteral ilaç uygulamalarına uygun bir alternatif oluşturur,
- Uygulanan dozu tutma kapasitesi fazladır,

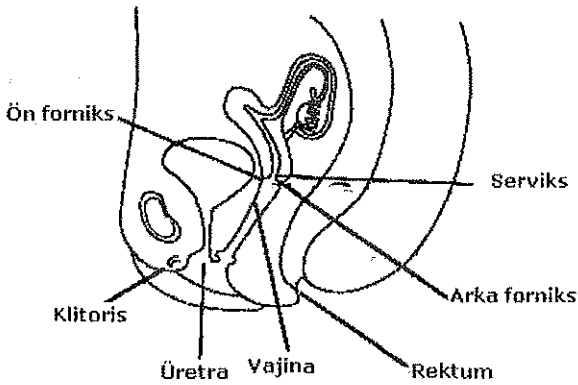
- Pekçok etkin madde için geçirgenlik oldukça yüksektir,
- Vajinal ilaç şekillerini hasta kendisi uygulayabilir ve gerektiğinde çıkararak uygulamaya hemen son verebilir.

Vajinal ilaç verilisinin sakıncaları ise aşağıdadır:

- Uygulama cinsiyetle bağımlıdır, sadece kadınlarda uygulanabilir,
- Vajinal geçirgenlik menstrüel sıklusa bağlı olarak değişir,
- Sosyal ve kültürel etkenler vajinal ilaç kullanımını sınırlar.

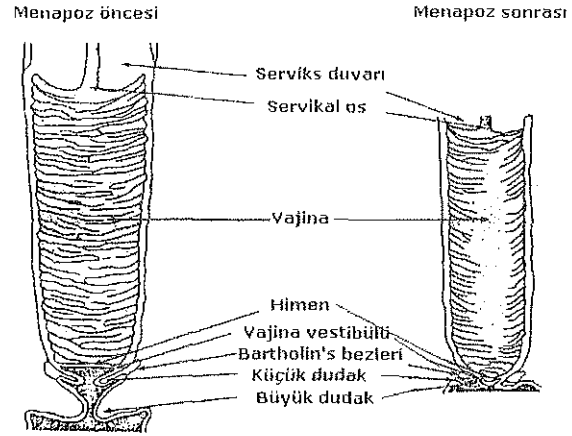
### Vajinanın Anatomi ve Fizyolojisi

Vajina yaklaşık 7-10 cm uzunluğunda, 2 cm genişliğinde ve uterusla sonlanan, S şeklinde bir kanaldır. Vajina oldukça fazla genişleme özelliğine sahiptir. Vajina duvarındaki kas tabakasının kasılma ve gevşeme yeteneği çok fazladır. Normal durumda duvarlar birbirine yapışık durumdadır. Şekil 20.1'de vajinanın anatomik yapısı şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 20.1 Vajinanın anatomik yapısı<sup>3</sup>

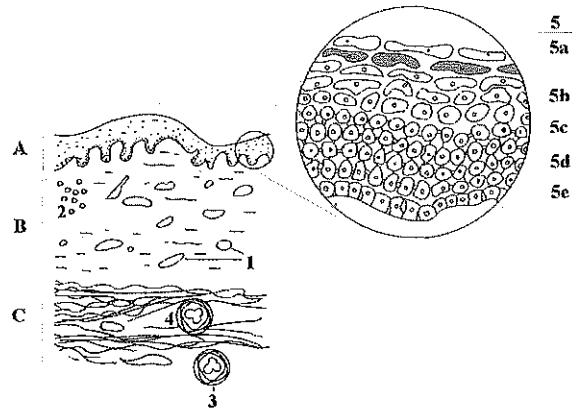
Menapoz sonrası vajina değişikliğe uğrar ve uzunluğu 4.5-6 cm, genişliği ise 1-1.5 cm olur. Özellikle menopoz sonrası epitelin kalınlığı azalır ve geçirgenliği artar<sup>4,5</sup>. Menapoz öncesi ve sonrası vajinanın görünümü Şekil 20.2'de görülmektedir<sup>6</sup>:



Şekil 20.2 Menapoz öncesi ve sonrası vajinanın görünümü<sup>6</sup>

Vajina duvarı, *mukoza*, *kas tabakası* ve *tunica adventita* olmak üzere başlıca üç tabakadan oluşur. Mukoza tabakası, *epitel* ve *lamina propriada*ndan oluşur, kalınlığı 200-300 µm'dir. Vajinal epitel, *bazal*, *parabazal*, *intermediate*, *transitional* ve *superficial* tabaka olmak üzere beş tabakadan oluşur (Şekil 20.3). Vajinal epitelin kalınlığı östrojen seviyesine bağlı olarak menstrüel siklus boyunca değişmektedir. Vajinal epitelde, sıklusa bağlı olarak çoğalma (proliferasyon), farklılaşma (differentiation), ve pul pul dökülme (desquamation) gibi değişiklikler görülür<sup>1</sup>. Menapozdan sonra vajinal epitel incelir.

Vajina duvarındaki kas dokusu çizgili kaslardan ve elastik liflerden oluşur.



Şekil 20.3 Vajina duvarının kesiti (A: Stratified epitel; B: Corium; C: Düz kaslar; 1: Kapillerler; 2: Lenfositler; 3: Arter; 4: Ven; 5: Epitel; 5a: Superficial tabaka; 5b: Intermediate tabaka; 5c: Transitional tabaka; 5d: Parabasal tabaka; 5e: Basal tabaka)<sup>7</sup>

**Vajinal sıvı:** Vajinanın yüzeyi bir film tabakası ile kaplıdır. Bu sıvı, Bartholin ve Skene bezlerinden salgılanır. Vajinal sıvı, elektrolitler (kalsiyum, potasyum, sodyum ve klorür), enzimler, çeşitli enzim inhibitörleri, proteinler, karbohidratlar, amino asitler, alkoller, hidroksi-ketonlar, aromatik bileşikler, laktik asit, asetik asit, gliserin, üre, glikojen ve glukozdan oluşur. Bu sıvının bileşimi yaşa, hastalık durumuna ve menstrüel sıklusa göre değişkenlik gösterir.

Günde yaklaşık 6 mL vajinal sıvı salgılanır. Bunun 0.5-0.75 mL'si sürekli olarak vajinada kalır. Vajinal sıvının pH'sını bakteri faaliyetleri belirler. Bakteriler ve başlıca *Lactobacillus acidophilus* mikroorganizması, glikojeni laktik aside çevirir. Normalde vajinal sıvının pH'sı 4-5 arasındadır. Menapoz sonrası, hücrelerdeki glikojen içeriğinin düşmesine bağlı olarak pH artar ve 7'ye yükselir. Hamilelikte ise glikojen içeriği artar<sup>7</sup>. Vajinal sıvının hacmi ve pH'sı intravajinal uygulanan lokal ve sistemik ilaçların biyoyararlanımını etkiler. Zayıf elektrolitlerin emiliminde vajinal sıvının pH'sı önem taşır. Vajinal sıvının başlıca bileşenlerinden biri servikal mukustur. Epitel yüzeyindeki tüm mukozal salgıların bileşiminde bulunan münisler, vajinal epitelde de bulunur. Gerek vajinal, gerekse servikal mukus, vajina epiteli üzerinde koruyucu bir tabaka oluşturur. Menstrüel periyot boyunca mukus tabakasının kalınlığı ve fiziksel özellikleri değişir.

**Vajinal enzim aktivitesi:** Vajinal enzim aktivitesi gastrointestinal kanala göre düşük olmakla birlikte, vajinada da çeşitli enzimler bulunmaktadır. Vajinal sıvıda bulunan enzimler arasında nükleazlar, lizozim, esteraz, gayakol, peroksidaz, aldolaz ve  $\beta$ -glukuronidaz yer alır. Vajinal mukozada bulunan enzimler ise aminopeptidazlar,  $\beta$ -glukuronidaz, fosfatazlar, laktat dehidrogenaz ve esterazlardır<sup>8,9</sup>.

Vajinal enzim aktivitesi, ilaç biyoyararlanımını ve intravajinal uygulanan sistemlerin uzun süreli stabilitesini etkiler.

#### Vajinal Mukozadan Uygulanan İlaçlar

Üreme organları ile ilgili olarak sıkça görülen patolojik durumlar arasında vajina kuruluğu, menapoz sonrası idrar tutamama, bakteriyel vajinosis ve cinsel yolla bulaşan hastalıklar yer alır.

Sistemik veya lokal etki sağlamak amacıyla vajinal mukozadan uygulanan etkin madde grupları ve kullanım alanları aşağıdadır:

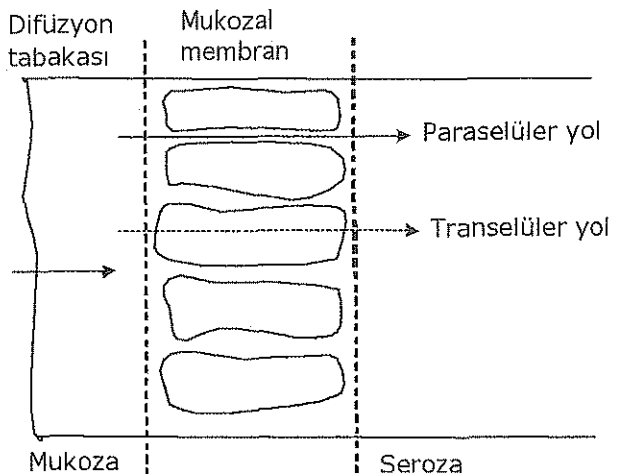
- 1. Steroit hormonlar:** Kontrasepsiyon veya hormon yerine koyma tedavisinde
- 2. Spermisitler (Sperm öldürücüler):** Kontrasepsiyon amacıyla
- 3. Antibakteriyel, antifungal, antiparaziter ve antiviral ajanlar:** Bakteri, mantar ve virusların neden olduğu vulvo-vajinal enfeksiyonların tedavisinde
- 4. Prostaglandinler:** Serviksin olgunlaşmasının gerekli olduğu, doğuma hazırlık evresinde veya gebeliğin erken sonlandırılmasının gerektiği durumlarda
- 5. Aşı ve serumlar:** Aktif veya pasif immunizasyonu sağlamak amacıyla

#### Vajinal Emilim

Vajinal mukozadan emilim başlıca üç yolla gerçekleşmektedir<sup>2</sup>:

- Hücre içi yol (transelüler yol)
- Hücrelerarası yol (interselüler yol)
- Veziküler ve reseptör aracılı taşıma

İlaçların vajinal mukozadan emiliminde başlıca iki engel (bariyer) olduğu varsayılmaktadır: Bunlar sulu difüzyon tabakası ve mukozal membranlardır. Maddeler epiteliden lipofilik veya hidrofilik karakterlerine göre transelüler veya interselüler yoldan geçmektedir<sup>10,11</sup>. Şekil 20.4'de membrandan geçiş bariyerleri şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 20.4 Vajinal membrandaki bariyerler<sup>10</sup>

### Vajinal Mukozadan İlaç Emilimine

#### Etki Eden Faktörler

İlaçların vajinal mukozadan emilimine etki eden faktörler iki başlık altında toplanabilir:

- Vajinanın fizyolojik koşullarına bağlı olanlar
- Etkin maddenin fizikokimyasal özelliklerine bağlı olanlar

#### Vajinanın fizyolojik koşullarına bağlı faktörler:

- Vajinal epitelin kalınlığı ve gözenekliliği
- Vajinal sıvının hacmi, pH'sı ve viskozitesi
- Vajinada bulunan enzimler

#### İlaçların fizikokimyasal özelliklerine bağlı faktörler:

Etkin maddenin,

- Molekül ağırlığı
- Molekül büyüklüğü
- Hidrofilik veya lipofilik özelliği
- Partisyon katsayısı.

### Intravajinal Kullanılan İlaç Şekilleri

Vajinaya uygulanan ilaç şekilleri, klasik ilaç şekilleri ve kontrollü salım yapan sistemler olarak sınıflandırılabilir. Vajinal ilaç şekilleri kadınların rahat kullanılabilmesine olanak verecek şekilde tasarlanmalıdır. Vajinal formülasyonların sahip olması gereken özellikler şöyle sıralanabilir<sup>2</sup>:

- Cinsel birleşme sırasında yan etki göstermemelidir.
- Kokusuz ve renksiz olmalıdır.
- Cinsel temastan birkaç saat önce uygulanabilmelidir.
- Sızıntı yapmamalı, bulaşmamalı ve vajinada doluluk hissi yaratmamalıdır.
- Vajinada iritasyon, kaşıntı, yanma veya şişme yapmamalıdır.
- Vajinaya aplikatör yardımıyla veya aplikatörsüz uygulanabilmelidir.

### Vajinaya Uygulanan İlaç Şekilleri:

- Vajinal supozituarlar/pesariler/ovüller/globüller
- Vajinal tabletler
- Vajinal kapsüller
- Vajinal çözeltiler, emülsiyonlar ve süspansiyonlar
- Vajinal çözelti ve süspansiyon hazırlamak için tabletler
- Yarı-katı vajinal preparatlar (krem, merhem, jel)
- Vajinal köpükler

- İlaçlı vajinal tamponlar
- Vajinal halkalar

### Vajinal Supozituarlar/Pesariler/Ovüller/Globüller

Vajinal supozituar/pesariler/ovüller/globüller tek dozluk katı preparatlardır. Çeşitli şekil ve hacimdedirler. Vajinaya uygulanacak kıvamdadırlar. Bir veya birden fazla etkin madde içerirler. Etkin maddenin suda çözünen/dağılan veya vücut sıcaklığında eriyen bir sıvı içinde dağıtılması veya çözünmesi ile hazırlanır<sup>12</sup>. Gerekli ise, seyrelticiler, adsorbanlar, yüzey etkin maddeler, lubrikanlar, koruyucular ve boyalar yardımcı madde olarak kullanılabilir.

Vajinal supozituarlar/pesariler ucuz, üretimi ve uygulanması kolay olan ürünlerdir. Ancak bu tür preparatların vajinada kalış süreleri uzun değildir. Bundan dolayı sık uygulanmaları gerekir<sup>13</sup>.

Vajinal supozituar/pesariler eritme ve kalıba dökme yöntemi ile hazırlanırlar. Etkin maddenin ortalama partikül büyüklüğü ve dağılımı önemlidir. Gerekli ise, etkin madde değirmende toz edilir ve elenir.

Oval şekilli vajinal supozituarlara ovül, küre şeklinde olanlara ise globül (bol) adı verilir<sup>14,15</sup>.

Vajinal supozituarlar vajinal enfeksiyonların tedavisinde, vajinal mukozanın normal durumuna döndürülmesi için ve kontrasepsiyon amacıyla uygulanırlar. Vajinal enfeksiyonlara sıklıkla sebep olan patojen mikroorganizmalar ise *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans* ve *Hemophilus vaginalis*'tir. Vajinal supozituarlarda, vajinal enfeksiyonların tedavisi amacıyla etkin madde olarak antimikotik ve antibakteriyel ajanlar kullanılmaktadır. Vajinal kontrasepsiyon amacıyla spermisit olarak nonoksinol-9 uygulanmaktadır. Dinestrol gibi östrojenik maddeler ise, vajinal mukozanın normal haline geri döndürülmesi için uygulanır.

Vajinal supozituarların hazırlanması amacıyla yağlı veya suda çözünen sıvımlar kullanılmaktadır. Witepsol serisi sıvımlar veya çeşitli molekül ağırlığına sahip polietilen glikoller en çok kullanılan supozituar sıvımlarıdır. Uygun bir sıvıml hazırlamak için polietilen glikollere yüzey etkin maddeler ve koruyucular ilave edilmektedir (Bkz. Bölüm 19)<sup>13</sup>.

Ovül formüllerinde genellikle jelatin-gliserin-su sivağları tercih edilir. Globül formüllerinde ise sivağ olarak supozitivar sivağlarının hepsi kullanılabilir. Eczanelerde az sayıda bollerin hazırlanmasında sivağ olarak kakao yağı uygundur. Dökme metodu ile çalışıyorsa, geçimsizlik durumu yoksa jelatin-gliserin-su sivağı daha çok kullanılmaktadır<sup>15</sup>.

Aşağıda kontraseptif amaçla kullanılan uzun etkili bir supozitivar formülasyonu örneği verilmektedir<sup>16</sup>.

Nonoksinol-9	% 20
Karboksimetilselüloz	% 15
Ksantan zımkı	% 5
Silika	% 2.5
Supozitivar sivağı PEG 1540/1000: 2.88/54.62	ym % 100

"Uzun-etkili, sürekli salım spermisit supozitivarı (Long Acting, Sustained Release of Spermicide Suppository" olarak adlandırılan bu preparat biyoadesif özelliğe sahip olması nedeniyle, vajinada 12 saat süreyle spermisit (sperm öldürücü) etki göstermektedir. Tavşan ve maymunlarda yapılan vajinal iritasyon deneylerinde yüksek dozda nonoksinol-9 (% 22.5) içermesine rağmen preparatın yarattığı iritasyonun kabul edilebilir düzeyde olduğu görülmüştür<sup>17</sup>.

Bir diğer uzun etkili supozitivar formülasyonunda ise, supozitivar bazı olarak aşağıdaki maddeler yer almaktadır:

Hidroksipropil metilselüloz	% 10
Transcutol®	% 15
Suppocire.RTM	% 75

Dismenore (sancılı adet görme) tedavisi amacıyla hazırlanan uzun etkili supozitivar, etkin madde olarak indometasin veya naproksen içermektedir<sup>18</sup>.

Lubrin® ticari isimli vajinal cisim ise, vajina kuruluğu problemlerinde vajinayı nemlendirmek amacıyla hazırlanmıştır. İçeriğinde: PEG-6-32, PEG-20, kaprilik/kaprik trigliserit, gliserin, PEG-40 stearat, polisorb-80 yer almaktadır.

### Vajinal Krem/Merhemler

Vajinal krem ve merhemler vajinayı nemlendirmek veya vajinal enfeksiyonların tedavisi amacıyla kullanılmaktadır.

Estrojen hormonu vajinanın şekil, büyüklük ve esnekliğinin sürekliliğini sağlar. Menapoz, yumurtalıkların alınması, göğüs kanserinde uygulanan anti-estrojenik tedavi, radyasyon ve kemoterapi gibi nedenler vajina kuruluğu probleminin ortaya çıkmasına sebep olur. Vajinal dokular kurur, iritasyon başlar, daha sonra ka-nama, vajinit ve sancılı idrara çıkma görülür.

Vajina kuruluğunun tedavisi amacıyla hormon yerine koyma tedavisi (Hormon Replacement Therapy) veya topik nemlendiriciler uygulanır<sup>1</sup>.

Vajinayı nemlendirmek amacıyla hazırlanmış olan Vagisil® krem, gliserin, propilen glikol, Poloxamer® 407, metil paraben, propil paraben, poliakrilik asit-32, papatya ve aloe bileşiklerinden meydana gelmektedir.

### Biyoadesif Vajinal Jeller

Kullanan kişinin vajinaya kolaylıkla uygulayabilmesi açısından, en uygun ilaç şekillerinden biri biyoadesif jellerdir. Bu ilaç şekilleri % 1-3 oranında mukoadesif bir polimer içerir ve içine yumuşatıcı ve nemlendirici ilave edilerek kıvamlı bir jel hazırlanır. Etkin madde, çözelti veya süspansiyon oluşturacak şekilde jelle ilave edilmektedir.

Mukoadesif hidrojeller zayıf-çapraz bağlı polimerlerdir ve su ile temas ettiklerinde şişip mukoza yüzeyine yayılırlar. Biyoadesif özelliklerinden dolayı vajinadaki kalış süreleri uzundur. Jellerin hazırlanmaları kolaydır ve ucuzdur. İnvajinal jel hazırlamak amacıyla kullanılan biyoadesif polimerler; poliakrilik asit, polikarbofil, aljinik asit ve kitosandır. Ayrıca poliakrilik asit ve kitosanın tiyollenmiş türevleri ile hazırlanan jellerin vajinada kalış süreleri daha uzun olmaktadır<sup>19</sup>. Vajinal jeller farklı amaçlarla hazırlanmaktadır. İnvajinal jel örnekleri aşağıdadır:

• **Replens® jel:** Vajina kuruluğu problemini ortadan kaldırmak amacıyla hazırlanmıştır. Yüzde 1-3 oranında polikarbofil içerir. Formülasyonda ayrıca gliserin, sıvı

parafin, Carbomer 974P, hidrojene palmye yağı gliseridi, sorbik asit, sodyum hidroksit ve su yer almaktadır. Uygulandıktan sonra 72 saate kadar vajinada kalarak vajinal kan akışını artırmak suretiyle nemlendirici işlev yapar. Düzenli olarak Replens® jel kullanan hastalarda, vajinanın elastisitesi, sıvı hacmi, epitel bütünlüğü, nem ve pH'sı eski haline gelmektedir<sup>5</sup>.

• **Crinone® jel:** Hormon yerine koyma tedavisinde, vajinal progesteron uygulaması oral sentetik progestine göre uzun süreli hasta uyuncu, etkinlik, güvenlik ve az yan etki yaratması açısından avantaj yaratmaktadır<sup>20</sup>. Progesteronun uterustaki etkisi, vajinadan uterusu doğrudan geçişi ile ilişkilidir. Bu etkiye *uterus ilk geçiş etkisi* (first uterine pass effect) denir. Bu etkiye bağlı olarak vajinal uygulanan progesteronunun uterustaki doku derişimi, oral veya IM uygulamaya oranla çok daha yüksek olmaktadır<sup>20</sup>.

Crinone® jel biyoadesif polimer olarak polikarbofil kullanılarak hazırlanmıştır. Etkin madde olarak mikronize progesteron içerir. Crinone® jelin % 4 ve % 8'lik olmak üzere iki ayrı şekli vardır. Klinikte, % 4'lük jel, hormon yerine koyma tedavisinde, % 8'lik jel ise, infertilitede (kısırlık) kullanılmaktadır<sup>21</sup>.

Crinone® jel uygulamasıyla vajinal progesteronun uterusu kontrollü salım ile geçişi sağlanır ve 48–72 saat süreyle endometrial dokularda yüksek oranda progesteron derişimine ulaşılır. Crinone® biyoadesif jel, Y/S emülsiyon sistemi içinde mikronize progesteron içerir<sup>21</sup>. Bu emülsiyon sistemi, polikarbofil ve Carbopol 934 jeli içinde dağıtılır. Progesteron emülsiyonun yağ kısmında çözünmüş halde ve jelin sulu kısmında süspansiyon halindedir. Süspandeye kısım kontrollü salım için depo görevi yapar. Çok az miktarda progesteron, sulu fazda çözünmüş durumdadır, büyük bir kısmı süspansiyon halindedir. Crinone® vajinal jel hem kontrollü, hem de sürekli salım sağlar; çünkü yağ ve su fazları dengededir. Progesteron sulu fazdan dokulara difüze oldukça, yağlı fazdaki veya süspansiyon halindeki progesteron bunun yerini alır. Böylece sıfır derece ile salım sağlanmış olur. Crinone® vajinal jel ve oral kapsül ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda, oral progesteronun % 95'nin hepatic ilk geçiş etkisine bağlı olarak metabolize olduğu ve vajinal progesteronun biyoyararlanımının oral yola kıyasla 20 kat fazla olduğu görül-

müştür. Ayrıca vajinal progesteron uygulamasıyla, oral progestinlerle ortaya çıkan kanama, depresyon, uyku bozuklukları, baş ağrısı gibi yan etkiler azalmaktadır.

• **Advantage-S™:** Kontraseptif amaçla kullanılan biyoadesif bir jeldir<sup>22</sup>. Polikarbofil ile hazırlanan jel, spermisit bir madde olan nonoksinol-9 (N-9) ile hazırlanmıştır. Vajinaya uygulanan her doz % 3.5, yani 52.5 mg N-9 içerir. Bu miktar, N-9'un spermisit aktivitesi için gereken en düşük dozdur ve diğer spermisitlerle kıyaslandığında çok az miktarda kullanımı sağlanmıştır. Ayrıca polikarbofilin vajinal mukozaya adezyonu, sonucu, N-9'un kontraseptif etkinliği artmaktadır.

• **Acidform®:** Mikrobisit ve spermisit içeren asitle tamponlanmış vajinal bir jeldir. Uygulandıktan sonra genital kanal boyunca ince bir film tabakası oluşturur. Diğer vajinal ürünlere olan üstünlüğü: vajen ortamında düşük bir pH sürdürmesi ve N-9'un iritasyon etkisini azaltmasıdır<sup>23</sup>.

• Kontraseptif amaçlı, % 1 oranında nonoksinol-9 (N-9) içeren jel hazırlamak amacıyla Carbopol 934P kullanılmıştır. Carbopol'un sudaki şişme özellikleri ortamın pH'sına ve iyonik şiddetine bağlıdır. Şişme, ortamın pH'sı arttıkça artar. N-9'un biyoadesif polimere bağlanması vajinal mukoza ile temas yüzeyinin artmasına bağlı olarak spermisit aktivitesini ve antiviral etkisini artırmaktadır. Ayrıca anyonik bir polimer olan Carbopol 934 P, semendeki katyonik moleküllerle etkileşerek spermisit etki göstermektedir. Sisteme ilave edilen EDTA, sistemin mukoadesyon kuvvetini artırmaktadır. Sistemin yedi saat süreyle salım yaptığı ve N-9'un vajinaya uzatılmış ve kontrollü bir şekilde verilisinin mümkün olabileceği gösterilmiştir<sup>24</sup>.

• Kontraseptif amaçlı diğer bir jel ise sodyum aljinat kullanılarak % 3 oranında N-9 içerecek şekilde hazırlanmıştır<sup>25</sup>.

• Jinekolojik hastalıkların tedavisi amacıyla son yıllarda geliştirilen yeni bir sistem ise, lipozomların taşıyıcı bir jel içinde vajinaya uygulanmasıdır. Bu amaçla progesteron veya vajinal enfeksiyonların tedavisinde kullanılan klotrimazol, metronidazol ve kloramfenikolün değişik yöntemlerle lipozomları hazırlanmış ve in-situ olarak keçi ve siğir vajinal membranlarından geçişi in-

celenmiştir. Lipozomlar uzun etki sağlama açısından avantajlı olmakla birlikte, kullanım kolaylığı açısından lipozomların biyoadesif jel içinde uygulanması düşünülmüştür. Bu amaçla lipozomların Carbopol 974P veya Carbopol 980 içinde lipozomal jel formülasyonları hazırlanmıştır. Lipozomların biyoadesif jeller içinde uygulanması ile stabilitesi artmakta, ayrıca ilacın kontrollü ve sürekli salımı sağlanmaktadır<sup>26</sup>.

- **SupraVail™** teknolojisi ile hazırlanan vajinal jeller yarıkatı prolipozom jelleridir. Formülasyonları fosfolipit, hidrofilik bir ortam ve etkin maddeden oluşur. Vajinada uzun süre kalabilirler. Suda çözünürlüğü düşük olan antifungal ilaçların (klotrimazol, ekonazol, fentikonazol, izokonazol, mikonazol) SupraVail™ teknolojisi ile vajinal jelleri hazırlanmaktadır<sup>27</sup>.

- Carbopol 934P-HPMC karışımı ile hazırlanan jel formülasyonlarının biyolojik uyumluluğunun yüksek ve sıçan vajina membranında herhangi bir yapısal değişiklik yaratmaması nedeniyle, vajinal taşıyıcı sistem olarak uygun olduğu görülmüştür<sup>28</sup>.

Son yıllarda geliştirilen vajinal bir taşıyıcı sistem ise, jel-mikroemülsiyon sistemleridir. Bu sistemler toksik değildirler ve çift etkiye sahiptirler. Vajinada, hem spermisit görevi yaparlar, hem de cinsel ilişki ile bulaşan hastalıklarda tedavi amacıyla kullanılan lipofilik özellikteki etkin maddeler için taşıyıcı görevi yaparlar. Jel-mikroemülsiyon sisteminin içinde yağ fazı olarak Captex® 300 (Gliseriltriprilat/Kaprat), yüzey etkin madde fazı olarak Cremophor® EL (Polioksil 35 Castor Oil) (% 36), Phospholipon 90G (Fosfatidil kolin) (% 24), PEG 200 (% 20), yardımcı yüzey etkin madde (kosurfaktan) olarak propilen glikol (% 20) ve su fazı kullanılmıştır<sup>29</sup>.

### Vajinal Tabletler

Vajinal tabletler, vajinada sıklıkla uygulanan ilaç şekilleridir. Hazırlanmaları ve uygulanmaları kolaydır. Tedavide vajinal tabletler aşağıdaki amaçlarla kullanılmaktadır:

- Serviksin olgunlaştırılması
- Hamileliğin sonlandırılması
- Vajinal enfeksiyonların tedavisi
- Kontraseptif ve analjezik

Vajinal tabletleri, klasik tabletler ve biyoadesif tabletler olmak üzere iki ayrı bölümde inceleyebiliriz.

**Klasik vajinal tabletler:** Genel olarak doğrudan basım yöntemi ile hazırlanır. Formülasyonlarında genelde dolgu maddesi olarak laktoz, dağıtıcı ajan olarak nişasta ve lubrikan olarak magnezyum stearat kullanılır. Tablet vajinaya uygulandıktan sonra vajinal sekresyonu emerek dağılır ve etkin madde salımı gerçekleşir.

Progesteronun vajinadan uygulanması amacıyla, mikronize progesteron doğrudan basım yöntemi ile basılarak 1.2 gramlık efervesan tablet formülasyonları hazırlanmıştır. Bu tabletlerin etkinliği 20 hasta üzerinde araştırılmış ve vajinal tabletlerin çok iyi tolere edilmesi, ayrıca güvenli olması nedeniyle kısırlık tedavisinde başarı ile kullanılabileceği gösterilmiştir<sup>30</sup>.

**Biyoadesif tabletler:** Vajinal ilaç uygulamalarında kullanılan diğer bir ilaç şekli biyoadesif vajinal tabletlerdir<sup>25</sup>. Biyoadesif vajinal tabletler, bir veya birden fazla biyoadesif polimer kullanılarak hazırlanır. Böylece vajinada kalış süresi uzamış olur. İlk vajinal biyoadesif tablet, bleomisin ile hazırlanmıştır. Tabletlerin hazırlanması için hidroksipropil selüloz ve Carbopol 934 kullanılmıştır. Tabletlerin in vitro salım hızları hidroksipropil selüloz miktarı arttıkça, su tutma özellikleri ise, poliakrilik asit miktarı arttıkça artmaktadır. In vivo çalışmalar, toplam 150 mg bleomisin ile 5 günlük tedavi sonucunda kanser lezyonlarının normal mukozayı etkilemeden kaba bir nekroza dönüştüğünü göstermektedir<sup>31</sup>.

Vajinal biyoadesif tabletlerin özelliklerinin incelenmesi amacıyla model madde olarak çinko sülfat seçilerek, poliakrilik asit (Carbopol 934P), sodyum karboksimetilselüloz (CMC) ve Avicel PH 102 ile tabletler hazırlanmıştır<sup>32</sup>. Biyoadesyon ve ilaç salım çalışmaları için sıçır vajinası kullanılmıştır. Sadece poliakrilik asit içeren tabletlerin şişmesinin beş saat sonunda tamamlandığı, tabletlere CMC ve Avicel ilavesi ile şişmenin hızlandığı; ancak bunun parçalanmaya sebep olduğu gözlenmiştir. In situ salım çalışmalarına göre, tabletlerden salımın, ilk saatlerde hızlı olmakla birlikte, konvansiyonel tablete göre daha düşük olduğu ve poliakrilik asit miktarı arttıkça salım hızının azaldığı görülmüştür.

Biyoadesif vajinal tabletlerde, lokal veya sistemik etki amacıyla farklı etkin maddeler kullanılmaktadır. Bak-

teriyel vajinit tedavisinde kullanılan metronidazolün, modifiye nişasta/poli-akrilik asit karışımı ile biyoadesif tabletleri hazırlanmıştır. Vajinal plasebo tablet, 100 mg metronidazol içeren biyoadesif vajinal tablet ve 500 mg metronidazol içeren oral tabletler ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalar sonucunda, biyoadesif tabletlerde metronidazol dozu düşürülerek lokal bakteriyel vajinit tedavisine yeni bir boyut kazandırılmıştır<sup>33</sup>.

Sağlıklı vajinal florada laktobasiller, patojen mikroorganizmalarla birlikte bulunur. Aradaki dengenin bozulması enfeksiyona sebep olur, bundan dolayı vajinada laktobasillerin bulunması diğer bakterilerin üremesini engeller. Ürojenital kanal enfeksiyonlarının engellenmesi ve tedavisinde yeni yaklaşım ise, normal vajinal florada laktik asit üretimi yapan laktobasilleri kullanarak patojenlere karşı koruyucu bir bariyer oluşturmak. Bu amaçla hazırlanan çift tabakalı vajinal tablet ile, canlı laktobasillerin farklı suşlarını vajinaya uygulayarak enfeksiyon durumunda vajina florasının eski haline getirilmesi amaçlanmaktadır<sup>34</sup>. Çift tabakalı tabletin hızlı etki gösteren efervesan tabakası, laktoz, mısır nişastası, adipik asit, sodyum bikarbonat, askorbik asit, stearik asit, magnezyum stearat ve koloidal silisyum dioksitten meydana gelmektedir. Yavaş etki gösteren ikinci tabakada ise, Carbopol 934PH/hidroksipropil metilselüloz karışımı, mannitol, talk, askorbik asit, magnezyum stearat ve koloidal silisyum dioksit yer almaktadır. Laktobasiller liyofilize toz haline getirilerek tabletin her iki tabakasına da ilave edilmiştir. Tabletten hızlı etki gösteren birinci tabakası 1-3 dakikada dağılmaktadır. İkinci biyoadesif tabakanın ise, dağılma/çözünme süresi 5-17 saat arasında değişmektedir. Düşük viskoziteli hidroksipropil metilselüloz (HPMC-LV) ve üç laktobasil suşu kullanılarak hazırlanan tabletlerin istenen özellikte olduğu ve laktobasil suşlarının tabletin her iki tabakasında da 4°C'de, bir yıl süreyle canlılığını koruduğu gösterilmiştir<sup>34</sup>.

Vajinal lezyonların tedavisi amacıyla, poliakrilik asit, metilselüloz, karboksi metilselüloz, hidroksipropil selüloz ve hidroksipropil metilselüloz kullanılarak asiklovir içeren biyoadesif tabletler hazırlanmıştır. Biyoadesif polimer olarak poliakrilik asit (Carbopol 934) ve hidroksipropil metilselüloz kullanılan tabletlerin, laktik asit çözeltisi ve distile suda altı saat boyunca şiştiği ve etkin madde salımının sekiz saatten daha fazla olduğu görülmüştür<sup>35</sup>.

Sistemik etki amacıyla bromokriptin mesilatın % 30 Carbopol 934P ve % 10 hidroksipropil selüloz ile biyoadesif tabletleri hazırlanmıştır. Tabletlerden etkin madde salımının 13 saatten daha uzun olduğu ve hiperprolaktinemi tedavisinde uygun olabileceği görülmüştür<sup>36</sup>.

Bakteriyel vajinosiz tedavisinde oral yola alternatif olmak üzere lokal biyoadesif vajinal metronidazol tabletlerinin etkisi in vivo olarak incelenmiştir. Biyoadesif tabletler, metronidazol, prejelatinize nişasta, poliakrilik asit ve sodyum stearil fumarattan oluşmaktadır. Tablet ağırlığı 1.5 gramdır. Düşük dozdaki (100 mg) vajinal tabletlerin günde bir kez uygulanması ile tedavide başarıya ulaşılmıştır<sup>37</sup>.

Poliakrilik asitin biyoadesif özelliğini artırmak amacıyla pektin kullanılmış ve Carbopol 934 ve pektinin 2:1 oranında kullanılmasıyla hazırlanan tabletlerin biyoadhezyon kuvveti ve şişme özellikleri artmıştır<sup>38</sup>.

Biyoadesif vajinal tabletlerin vajinada kalış süresini uzatmak ve kontrollü ilaç salımı amacıyla poliakrilik asit ve kitosanın tiyollenmiş türevleri sentezlenmiştir. Bu amaçla Carbopol 974P, l-sistein ile tiyollenecek poliakrilik asit konjugatları (NaC974P-Cys) hazırlanmıştır. Progesteron içeren tabletlerden etkin maddenin salım hızını karşılaştırmak amacıyla mikrokristalin selüloz ile konvansiyonel, modifiye edilmemiş poliakrilik asit ve tiyollenmiş poliakrilik asit ile biyoadesif tabletler hazırlanmıştır. Progesteronun salım hız değişimi konvansiyonel tabletler için 0.1 saat<sup>-1</sup>, poliakrilik asitle hazırlanan tabletler için 0.58 saat<sup>-1</sup> ve NaC974P-Cys konjugatları ile hazırlanan tabletler için 0.12 saat<sup>-1</sup> bulunmuştur<sup>39</sup>.

Kitozanın tiyollenmiş bileşikler (kitosan-TGA konjugatı) ise tiyoglikolik asit ile hazırlanmıştır. Klortrimazol içeren vajinal tabletler kitosan ve kitosan-TGA konjugatı ile hazırlanarak, tabletlerin şişme, dağılma, biyoadhezyon ve salım özellikleri karşılaştırılmıştır. Kitosan konjugatı ile hazırlanan tabletlerin biyoadhezif özelliğinin arttığı ve bu sistemin vajinada kalış süresinin uzun olması nedeniyle, genital enfeksiyonlarda daha başarıyla kullanılabilceği görülmüştür<sup>40</sup>.



**Tablo 20.1** Vajinal olarak kullanılan etkin maddeler ve ticari ilaç şekilleri

Etkin madde	Kullanım amacı	İlaç Şekli
Butokonazol	Antifungal	% 2'lik krem
Klotrimazol	Antifungal	% 1'lik krem
Klotrimazol	Antifungal	100 ve 500 mg vajinal tablet
Mikonazol nitrat	Antifungal	% 2'lik krem
Mikonazol nitrat	Antifungal	100 ve 200 mg vajinal supozituar
Nistatin	Antifungal	100.000 l vajinal tablet
Tiyokonazol	Antifungal	% 6.5'lik vajinal merhem
Tiyokonazol	Antifungal	100 mg vajinal tablet
Terkonazol	Antifungal	% 0,4 ve 0,8'lik krem
Terkonazol	Antifungal	80 mg vajinal supozituar
Ekonazol	Antifungal	50, 150 mg ve depo ovül
Fentikonazol nitrat	Antifungal	600 mg ovül
İskonazol nitrat	Antifungal	600 mg ovül
Ketokonazol	Antifungal	400 mg ovül
Sikloproks olamin	Antifungal	%1'lik vajinal krem
Sulfanilamid	Antifungal	Supozituar
Pimarisin	Antifungal	25 mg vajinal tablet
Metronidazol, mikonazol nitrat	Antibakteriyel, antiprotozoal, antifungal,	500 mg/100 mg vajinal ovül
Nonoksinol-9	Kontrasepsiyon	100 mg vajinal cisim (insert)
Sulfatiazol, sulfasetamid, sulfabanzamit	<i>Haemophilus vaginalis</i> enfeksiyonları	80 mg vajinal tablet
Povidon-iyot	Antimikrobik	200 mg vajinal supozituar
Ornidazol	Antibakteriyel	500 mg vajinal tablet
Klindamisin fosfat	Antibakteriyel	% 2'lik vajinal krem
Progesteron	Hormon yerine koyma tedavisi	% 4 ve 8'lik jel
Lactobacillus acidophilus, estriol	Vajinanın doğal dengesinin korunmasında	50 mg/0.03 mg vajinal tablet
Estradiol hemihidrat	Atrofik vajina tedavisinde	25 µg vajinal tablet
Dietilsitilbesterol	Atrofik vajina tedavisinde	500 µg pesari
Estriol	Atrofik vajina tedavisinde	% 0.01 vajinal krem
Prostaglandin E <sub>2</sub>	Hamileliğin sonlandırılması	10 mg vajinal cisim (insert)

Tablo 20.1'de vajinal yolla kullanılan etkin maddeler ve ticari ilaç şekilleri gösterilmektedir.

### Intravajinal Halkalar

Intravajinal halkalar (intravaginal rings-IVR), vajinada lokal veya sistemik etki elde etmek amacıyla hazırlanmış, etkin maddenin kontrollü ve sürekli salımını sağlayan elastomerik ilaç taşıyıcı sistemlerdir.

Vajinal halkalar bir veya birden fazla etkin madde içerebilirler. İlk vajinal halka patenti 1970 yılında alınmış ve aynı yıl klinik çalışmalar başlamıştır<sup>41,42</sup>.

Vajinal halkaların çapları 50-75 mm, kalınlıkları ise 5-9.5 mm arasında değişmektedir. Bugüne kadar halkaların hazırlanması amacıyla en çok kullanılan polimer, polidimetilsiloksan veya genel adıyla silikondur. Silikon,

minimum doku reaksiyonu göstermesi, biyolojik olarak inert olması, kimyasal ve ısı dayanıklılığı, ayrıca kolay işlenebilir olması nedeniyle tercih edilmektedir<sup>8,43</sup>. Silikon en çok tercih edilen polimer olmakla birlikte, stiren-bütadien blok kopolimerleri veya poli (etilenko-vinil asetat) gibi elastomerler IVR'ların hazırlanmasında kullanılmaktadır<sup>44</sup>.

Vajinal halkadan ilaç difüzyonla salınmaktadır. Salım hızını etkileyen başlıca ölçütler: İlacın polimerdeki çözünürlüğü, yükleme dozu, ilaç deposunun yüzey alanı, halka içinde ilacın yüzeye ulaşabilmesi için kat ettiği mesafe, ilacın difüzyon katsayısı ve molekül ağırlığıdır<sup>45,46</sup>.

Değişik tasarımları olan pek çok IVR patenti ve çalışması mevcuttur. Bugüne kadar yapılan çalışmaların

pek çoğu kontraseptif veya hormon yerine koyma tedavisi amacıyla steroid salan vajinal halkaların gelişimi üzerinde yoğunlaşmıştır<sup>7,8,46,47</sup>. Etkili, güvenli ve rahat kullanılabilen vajinal halkaların geliştirilebilmesi için uzun bir zaman gerekmektedir. Pek çok steroid için değişik dozlar ve farklı tasarımlarda hazırlanmış olan IVR'lar klinikte uzun süre denendikten sonra kullanılabilir hale gelmektedir.

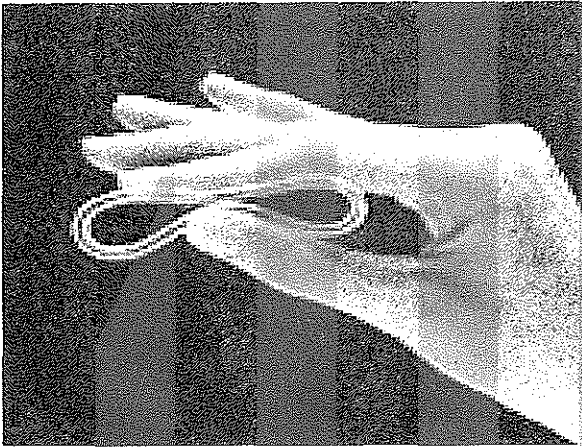
Steroid salan vajinal halkaların yanı sıra nonoksinol-9<sup>48</sup>, bromokriptin mesilat<sup>49</sup>, oksibütinin<sup>50</sup>, danazol<sup>51</sup>, IgG ve IgM<sup>52</sup> içeren vajinal halkalar tasarlanmıştır.

Günümüzde ticari olarak satılan steroid içeren üç adet vajinal halka bulunmaktadır<sup>53,54</sup>. Bunlar:

**Estring®:** 17- $\beta$ -estradiol içerir. Günde 7.5  $\mu$ g etkin madde salımı yapacak şekilde tasarlanmıştır. Hormon yerine koyma tedavisinde kullanılır.

**Menoring®:** 17- $\beta$ -estradiol-3-asetat içerir. Günde 50  $\mu$ g etkin madde salımı yapacak şekilde tasarlanmıştır. Hormon yerine koyma tedavisinde kullanılır.

**NuvaRing®:** Etilin estradiol/ etonogesterel kombinasyonu içerir. Etkin maddelerin salım hızı günde 15  $\mu$ g/120  $\mu$ g'dır. Kontraseptif olarak kullanılır. Şekil 20.4'de NuvaRing® görülmektedir.



Şekil 20.5 NuvaRing®'in görünümü<sup>55</sup>

#### Vajinal Preparatlarda Yapılan Denetimler

Vajinal preparatlarda kalite kontrol amacıyla yapılan denetimler aşağıdadır:

**İçerik tekdüzeliği:** Katı ve tek-dozluk vajinal preparatta etkin maddenin dozu 2 mg'dan veya % 2'den az ise içerik tekdüzeliği testi yapılmalıdır.

**Kütle homojenliği:** Katı ve tek-dozluk vajinal preparatlar kütle homojenliği testine uygun olmalıdır. Tüm etkin maddeler için içerik tekdüzeliği testi yapılmışsa, kütle homojenliği testi gerekli değildir.

**Uygulanabilir kütle veya hacim:** Sıvı ve yarı-katı tek-dozluk vajinal preparatlar bu teste uymalıdır.

**Çözünme hızı:** Katı ve tek-dozluk vajinal preparattan etkin maddenin salımı incelenir. Çözünme hızı testi yapıldığı durumlarda dağılma testi gerekli değildir.

Vajinal yol, ilaçların lokal uygulanışı amacıyla kullanılmakla beraber, son yıllarda sistemik uygulama açısından da önem kazanmıştır. Özellikle cinsel yolla bulaşan AIDS gibi hastalıkların, engellenmesi ve kontrasepsiyon amacıyla kullanımı, prezervatife bir alternatif oluşturmaktadır. Vajinal preparatların geliştirilmesinde kadınların tercihi ve uyuncu mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Eichman JD, Rathbone MJ, Robinson JR, "Mucosal drug delivery, vaginal drug delivery and treatment modalities"; Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, (Ed: E. Mathiowitz), Vol. 2, J. Wiley & Sons Inc., New York, 1999, s. 627-639.
2. Vermani K, Garg S, "The scope and potential of vaginal drug delivery", PSTT, 3, 359-364, 2000.
3. Woolfson AD, Malcolm RK, Gallagher R, "Drug delivery by the intravaginal route", CRC Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst., 17, 509-555, 2000.
4. Acartürk F, Robinson JR, "Vaginal permeability and enzymatic activity studies in normal and ovariectomized rabbits", Pharm. Res., 13, 779-783 1996.
5. Acartürk F, Robinson JR, "Effect of the spermicide, nonoxynol 9, on vaginal permeability in normal and ovariectomized rabbits", Pharm. Res., 13, 950-951, 1996.
6. Robinson JR, Bologna WJ, "Vaginal and reproductive system treatments using a bioadhesive polymer", J.Control.Rel., 28, 87-94 1994.
7. Chien YW, Lee CH, "Drug delivery-vaginal route", Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, (Ed: J Swarbrick, JC Boylan), Second Ed. Vol. 1, Marcel Dekker Inc., New York, Basel, 2002, s.961-985.

8. Çalış S, Şumnu M, Hıncal AA, "Vajinal yolla kullanılan topik ilaç şekilleri, formülasyonları, uygulamaları ve kontrolleri", *FABAD Farm.Bil.Derg.*, 19, 85-95, 1994.
9. Acartürk F, Parlata Zİ, Saraçoğlu F, "Comparison of vaginal aminopeptidase enzymatic activities in various animals and in humans", *J.Pharm.Pharmacol.*, 53, 1499-1504, 2001.
10. Hwang S, Owada E, Suhardja L, Ho NFH, Flynn GL, Higuchi WI, "Systems approach to vaginal delivery of drugs V: In situ vaginal absorption of 1-alkanoic acids", *J.Pharm.Sci.*, 66, 781-784, 1977.
11. Altuğ N, *Intravajinal Kontrollü Salım Sistemlerinin Tasarımı ve Gerçekleştirilmesi*, Doktora tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 1996.
12. *European Pharmacopeia*, Fourth Ed., p. 563, Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France, Germany, 2001.
13. Ansel HC, Allen LV, Popovich NG, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Seventh Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 1999, s. 279-295.
14. İzgü E, *Genel ve Endüstriyel Farmasötik Teknoloji-II*, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, Ankara, 1983, s.286-323.
15. Geçgil Ş, *Farmasötik Teknolojiye Başlangıç*, Cihan Matbaacılık, 1991, s.315-326.
16. Ahmad N, Ziets GA, Das S, "Long-lasting contraceptive suppository composition and method of use", USA Patent: 4,399, 342, March 1991.
17. Ladipo OA, De Castro MP, Filho LCCT, Countinho, E, Waller DP, Cone F, Zanaweld LJD, "A new antimicrobial contraceptive formulation: Phase I clinical pilot studies", *Contraception*, 62, 91-97, 2000.
18. Harrison DC, Liu JH, Ritschel WA, Stern RA, "Device and method for the treatment of dysmenorrhoe", USA Patent 6,086,909, July 11, 2000.
19. Hornof MD, Kast CE, Bernkop-Schnürch A, "In vitro evaluation of the viscoelastic properties of chitosan-thioglycolic acid conjugates", *Europ. J.Pharm.Biopharm.*, 55, 185-190, 2003.
20. Ziegler D, Fanchin R, "Progesterone and progestins applications in gynecology", *Steroids*, 65, 671-679, 2000.
21. Chantilis SJ, Zeitoun KM, Patel SI, Johns DA, Madziar VA, McIntire DD, "Use of Crinone\* vaginal progesterone gel for luteal support in in vitro fertilization cycles", *Fer.Steril.*, 72, 823-829, 1999.
22. <http://www.birthcontrol.com/detail.aspx>
23. Amaral E, Faundes A, Zanaweld L, Waller D, Garg S, "Study of the vaginal tolerance to Acidform, an acid-buffering, bioadhesive gel", *Contraception*, 60, 361-366, 1999.
24. Lee C, Chien YW, "Development and evaluation of a mucoadhesive drug delivery system for dual-controlled delivery of Nonoxynol-9", *J.Cont.Rel.*, 39, 93-103, 1996.
25. Owen DE, Dunmire EN, Plenys AM, Katz DF, "Factors influencing nonoxynol-9 permeation and bioactivity in cervical mucus", *J.Cont.Rel.*, 60, 23-34, 1999.
26. Pavelić Ž, Škalko-Basnet N, Schubert R, "Liposomal gels for vaginal drug delivery", *Int.J.Pharm.*, 219, 139-149, 2001.
27. Leigh M, "SupraVail vaginal gel", *Modified-Release Drug Delivery Technology*, (Ed: MJ Rathbone, J Hadgraft, MS Roberts), Marcel Dekker Inc., New York, 2003, s. 791-800.
28. Wang, Y, Lee CH, "Characterization of female controlled drug delivery systems for microbicides", *Contraception*, 66, 281-287, 2002.
29. D'Cruz OJ, Uckun FM, "Gel-microemulsions as vaginal spermicides and intravaginal drug delivery vehicles", *Contraception*, 64, 113-123, 2001.
30. Levy T, Yairi Y, Bar-Hava I, shalev J, Orvieto R, Ben-Rafael Z, "Pharmacokinetics of the progesterone-containing vaginal tablet and its use in assisted reproduction", *Steroids*, 65, 645-649, 2000.
31. Nagai T, "Adhesive topical drug delivery systems", *J.Control. Rel.*, 2, 121-134, 1985.
32. Gürsoy A, Sohtorik I, Uyanık N, Peppas N.A., "Bioadhesive controlled release systems for vaginal delivery", *S.T.P. Pharma*, 5, 886-892, 1989.
33. Bouckaert S, Temmerman M, Voorspoels J, Van Kets H, Remon JP, Dhont M, "Preliminary efficacy study of a bioadhesive vaginal metronidazole tablet in the treatment of bacterial vaginosis", *J.Pharm.Pharmacol.*, 47, 970-971, 1995.
34. Maggi L, Mastromarino P, Macchia S, Brigidi P, Pirovano F, Matteuzzi D, Conte U, "Technological and biological evaluation of tablets containing different strains of lactobacilli for vaginal administration", *Eur. J. Pharm.Biopharm.*, 50, 389-395, 2000.
35. Genç L, Oğuzlar C, Güler E, "Studies on vaginal bioadhesive tablets of acyclovir", *Pharmazie*, 55, 297-299, 2000.
36. Tollat T, Rafiee-Tehrani M, Rahimi N, "A novel vaginal formulation of bromocriptine mesylate adhesive tablet", *Proceed. Int'l. Symp. Control.Rel.Bioact.Mater.*, 26, 323-324, 1999.
37. Voorspoels J, Casteels M, Remon JP, Temmerman M, "Local treatment of bacterial vaginosis with a bioadhesive metronidazole tablet", *Europ. J.Obst.Gynecol.Rep.Biol.*, 105, 64-66, 2002.
38. Baloğlu E, Özyazıcı M, Hızarcıoğlu SY, Karavana HA, "An in vitro investigation for vaginal bioadhesive formulations: Bioadhesive properties and swelling states of polymer mixtures", *Il Farmaco*, 58, 391-396, 2003.

39. Valenta C, Kast CE, Harich I, "Bernkop-Schnürch A, Development and in vitro evaluation of mucoadhesive system for progesterone", *J.Control.Rel.*, 77, 323-332, 2001.
40. Kast CE, Valenta C, Leopold M, "Bernkop-Schnürch, Design and in vitro evaluation of a novel bioadhesive vaginal drug delivery system for clotrimazole", *J.Control.Rel.*, 81, 347-354, 2002.
41. Duncan GW, "Medicated devices and methods", US Patent, 3545439, December 8, 1970.
42. Mishell DR, Talas M, Parlow AF, Moyer DI, "Contraception by means of a silastic vaginal ring impregnated with medroxyprogesterone acetate", *Am. J.Obstet.Gynecol.*, 107, 100-107, 1970.
43. Sam AP, "Controlled release contraceptive devices: a status report", *J.Cont.Rel.*, 22, 35-46, 1992.
44. Malcolm, K, Woolfson D, Russell J, Tallon P, McAuley L, Craig D, "Influence of silicone elastomer solubility and diffusivity on the in vitro release of drugs from intravaginal rings", *J.Control. Rel.*, 90, 217-225, 2003.
45. Acartürk F, Altuğ N, "Preparation and evaluation of bromocryptine mesylate-polydimethylsiloxane matrices", *Pharmazie*, 55, 668-671, 2000.
46. Brannon-Peppas L, "Novel vaginal drug release applications", *Adv Drug Del.Rev.*, 11, 169-177, 1993.
47. Malcolm RK, "The intravaginal ring", *Modified Release Drug Delivery Technology*, (Ed: M Rathbone, Marcel Dekker, New York, 2003, s.775-790.
48. Malcolm K, Woolfson D, Russell, Andrews C, "In vitro release of nonoxynol-9 from silicone matrix intravaginal rings", *J.Control. Rel.*, 2003.
49. Acartürk F, Altuğ N, "In vitro and in vivo evaluation of matrix-controlled bromocriptine mesylate-releasing vaginal ring", *J.Pharm. Pharmacol.*, 53, 1721-1726, 2001.
50. Schröder A, Levin RM, Kogan BA, Das AK, Kay F, Mahashabde A, "Absorption of oxybutynin from vaginal inserts: Drug blood levels and the response of the rabbit bladder", *Urology*, 56, 1063-1067, 2000.
51. Igarashi M, Iizuka M, Abe Y, Ibuki Y, "Novel vaginal danazol ring therapy for pelvic endometriosis, in particular deeply infiltrating endometriosis", *Human Reprod.*, 13, 1952-1956, 1998.
52. Saltzman WM, Sherwood JK, Adam DR, Haller P, "Long-term vaginal antibody delivery: Delivery systems and biodistribution", *Biotech.Bioeng.*, 67,253-264,2000.
53. Saltzman WM, Sherwood JK, Adams DR, Haller P, "Long-term vaginal antibody delivery: Delivery systems and biodistribution", *Biotechnol.Bioeng.*, 67, 253-264, 2000.
54. Acartürk F, "Vajinal ve rektal sistemler" *Kontrollü Salım Sistemleri*,(Ed: AZ Gürsoy), *Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayını*, İstanbul, 2002, s. 261-281.
55. <http://www.nuvaring.com>