

VAJİNAL VE REKTAL SİSTEMLER

VAJİNAL İLAÇ SİSTEMLERİ

Vajinal ilaç sistemleri, lokal ve sistemik etki elde etmek amacıyla uygulanmaktadır.

AVANTAJLARI:

- Vajinanın yüzey alanı oldukça geniştir.
- Hepatik ilk geçiş etkisi aşılmıştır.
- Fizikokimyasal özellikleri uygun olan maddeler için, yüksek geçirgenliğe sahiptir.
- Çeşitli ilaçların parenteral uygulamalarına karşı uygun bir alternatiftir.
- Damarlanma fazla olduğu için emilim yüksektir.
- Bazı ilaçlar için hepatik ve gastrointestinal yan etkiler azalır.
- Dozaj şeklini kişi kendisi uygular ve uzaklaştırabilir.

Vajinal membrandan ilaçların taşınması

hücre içi

hücreler arası

reseptör aracılığı

Vajinal emilimi etkileyen faktörler



Fizyolojik faktörler

- menstrüel siklusa ve menapoza bağlı olarak epitelin kalınlığı ve porozitesinin değişmesi,
- vajinal sıvının hacmi
- viskozite
- pH'nın değişmesi



Fiziko-kimyasal faktörler

- molekül ağırlığı
- lipofilik özellik
- iyonlaşma vajinal emilimi etkiler

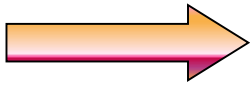
Vajinaya uygulanan klasik ilaç şekilleri

- Krem
- jel
- supozituar
- pessari
- köpük
- tablet

Yeni ilaç şekillerinin geliştirilmesindeki başlıca amaç;

- mukoza ile temas süresini uzatmak,
- dağılım ve salım özelliklerini kontrol altına almak

BİYOADEZİF SİSTEMLER

Polimer  Polikarbofil ve PAA

Biyoadezif Jeller

Replens® jel, östrojen ve polimer olarak % 1-3 polikarbofil içerir. Uygulandıktan sonra 72 saate kadar vajinada kalarak, vajinal kan akışını arttırmak suretiyle nemlendirici işlev yapar.

Polikarbofil ile hazırlanan diğer bir biyoadezif vajinal jel, progesteron içeren Crinone® jeldir.

Biyoadezif Tabletler

Biyoadezif vajinal tabletler, bir veya birden fazla biyoadezif polimer kullanılarak hazırlanır. Böylece vajinada kalış süresi uzamış olur.

İlk vajinal biyoadezif tablet, hidroksipropil selüloz ve Carbopol 934 kullanılarak, bleomisin ile hazırlanmıştır.

Biyoadezif Mikroküreler

VAJİNAL CİSİM (INSERT), PESARİ, TABLET VE SUPOZİTUVARLAR

- ◉ Servikal olgunlaşmayı sağlamak ve doğumu başlatmak amacıyla oksitosin, dinoproston (Prostoglandin E2) ve misoprostol (Prostoglandin E1) kullanılır.
- ◉ Bu maddelerin lokal uygulanmak üzere vajinal tabletleri, endoservikal ve vajinal jelleri mevcuttur.
- ◉ Alternatif PGE2 formülasyonları ise vajinal pesari veya cisim şeklindedir. Dinoprostonun (PGE2) uzun etkili vajinal cismi, FDA tarafından 1995 yılında ruhsat almıştır(Cervidil®).

- ◉ **Cervidil®**, kontrollü salım yapan, 0.8 mm kalınlığında, düz, yarı şeffaf, yuvarlak köşeli ve dikdörtgen şeklindedir.
- ◉ Hidrojel bir matriks içinde, 10 mg dinoproston dağıtılmış ve bu depo kısmı biyolojik olarak parçalanmayan polyester bir kesecik içine yerleştirilmiştir.
- ◉ Bu kesecik bir geri çıkarma sistemidir. Büyük bir kısmı uzun bir şerit şeklindedir.
- ◉ Bu sistemden 12-24 saat boyunca, 0.3-0.4 mg/saat hızla PGE2 salınmaktadır.

Vajinal preparatların büyük bir kısmı supozituar veya tablet şeklindedir. Bu dozaj şekilleri yavaş yavaş eriyerek veya çözünerek sürekli salım sağlamaktadırlar.

Vajinal mantar enfeksiyonlarının tedavisi amacıyla sürekli etkili supozituarlar hazırlanmıştır (etkin madde mikonazol)

Monazol® : 300 mg sertakonazol

**GynoPevaryl Depot Ovule®: 150 mg mikronize
ekonazol nitrat**

Vajinal sünger veya tamponlar kontraseptif amaçla, vajinal enfeksiyonlara karşı veya doğum indükleyici olarak kullanılmaktadır. Sünger materyalini, suya dayanıklı selüloz, poliüretan veya poliester oluşturmaktadır.

Protectoid® sünger, nonoksinol-9, benzalkonyum klorür ve sodyum kolat içeren jelin süngere emdirilmesi ile hazırlanmıştır. Bu sistem önemli serviko-vajinal irritasyon yapmaksızın Chlamydia trachomatis enfeksiyonlarında 12 saat süreyle etkili olmaktadır.

Kontrasepsiyon amacıyla çok kullanılan bir sünger olan **Today Sponge®**, 1000 mg nonoksinol-9 içerir.

Poliüretandan yapılmış olan sünger, serviksi kapayacak şekilde vajinaya yerleştirilir ve 24 saat süreyle etkilidir.

VAJİNAL HALKALAR

İlk intravajinal halka patenti 1970 yılında alınmıştır. İlaç, vajinal halkadan difüzyonla salınmaktadır.

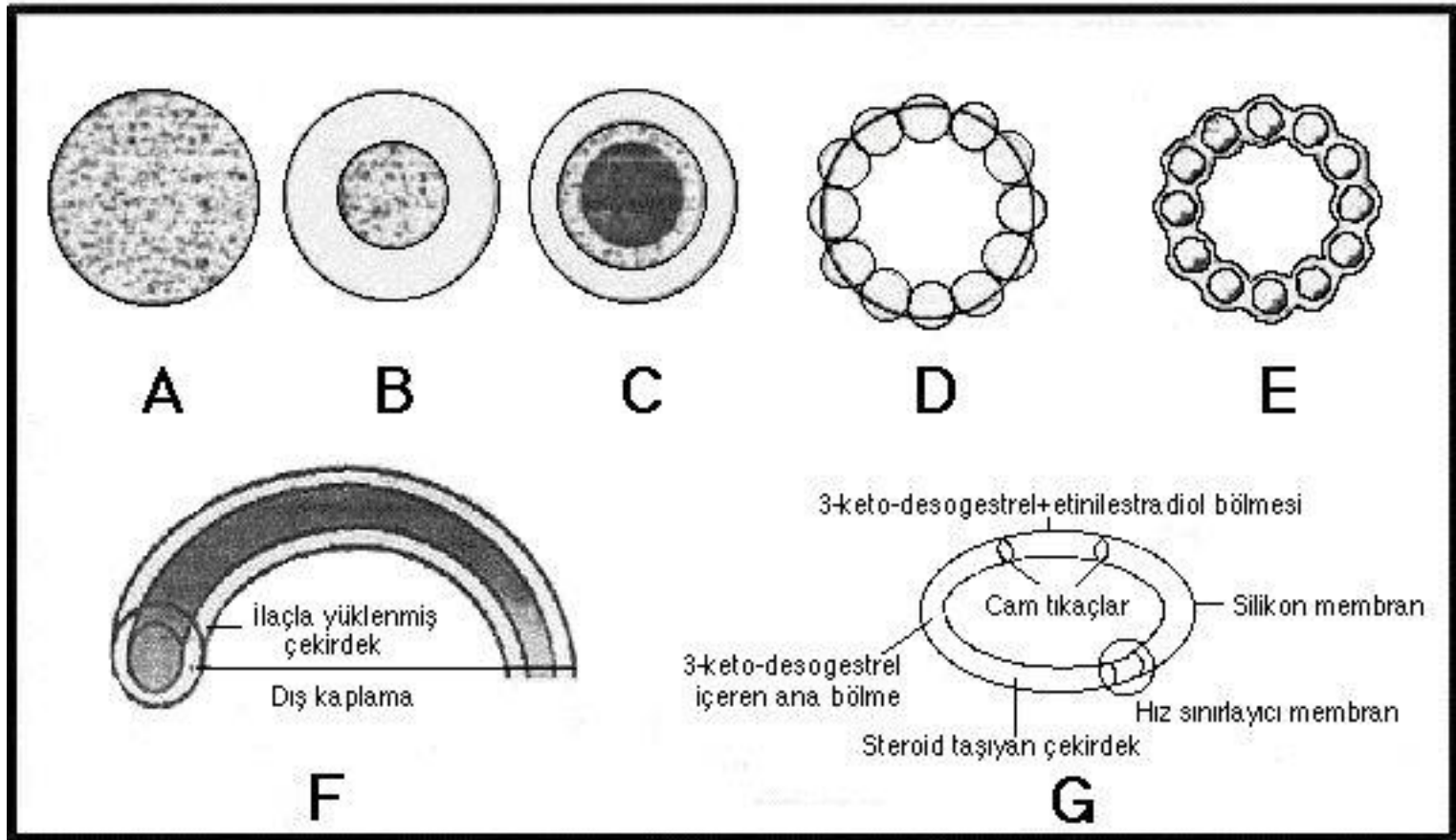
Salım hızını etkileyen parametreler:

- ilacın polimerdeki çözünürlüğü
- yükleme dozu
- ilaç deposunun yüzey alanı
- halka içinde ilacın yüzeye ulaşabilmesi için kat ettiği mesafe
- ilacın difüzyon katsayısı
- molekül ağırlığı

- ◉ Bu tipte, yüzeydeki ilaç molekülleri hızlı salınmakta ve salım hızı gittikçe azalmaktadır. Salım $\sqrt{t}$ matriks kinetiğine uymaktadır. Daha sonra geliştirilen depo/çekirdek (rezervuar/core) ve sandviç/kabuk (shell) tipi IVR sistemleri sıfır derece salım elde etmek amacıyla tasarlanmıştır.
- ◉ Orta hızda bir salım elde etmek için, ilaç deposu ile halkanın dış yüzü arasına ilaç içermeyen polimerik bir tabaka konulmuştur.
- ◉ Daha düşük hızda salım yapan IVR hazırlamak için ise ilaç halkanın merkezinde küçük çaplı bir çekirdek içine konulmuştur.

Orta hızda bir salım elde etmek için, ilaç deposu ile halkanın dış yüzü arasına ilaç içermeyen polimerik bir tabaka konulmuştur.

Daha düşük hızda salım yapan IVR hazırlamak için ise ilaç halkanın merkezinde küçük çaplı bir çekirdek içine konulmuştur.



Çeşitli vajinal halka tipleri. A)Matriks B)Rezervuar C) Sandviç D)Çok birimli E)Çok birimli F)Çekirdek G)Kombine vajinal halkalar

- ◉ Vajinal halkaların çapları 50-75 mm, kalınlıkları ise 5-9.5 mm arasında değişmektedir.
- ◉ Halkaların hazırlanması amacıyla en çok kullanılan polimer, poli(dimetilsiloksan) veya genel adıyla silikondur.
- ◉ Silikon, minimum doku reaksiyonu göstermesi, biyolojik olarak inert olması, kimyasal ve ısı dayanıklılığı ve kolay işlenebilir olması dolayısıyla tercih edilmektedir.

- ◉ Stiren-bütadien-stiren blok kopolimeri

- ◉ Etilen-vinil asetat kopolimeri

gibi elastomerler IVR'ların
hazırlanmasında kullanılmaktadır.

Sadece progestin içeren halkalar kesintisiz olarak 6 aya kadar kullanılabilirler ve ovülasyonu engellemezler.

Progesteron-IVR  Şili

Progestin içeren halka  Nestorone®

Kombine Kontraseptif Vajinal Halka(CCVR) 
NuvaRing® Organon

Halka iki bölmelidir, günde 120µg etonorgesterel ve 15 µg etinilestradiol salacak şekilde tasarlanmıştır.

Lokal estrogen tedavisi (menopozda) krem, pesari ve tabletlerin yanı sıra, vajinal halkalar da son yıllarda önem kazanmıştır.

Estring® vajinal halka, düşük miktarda, günde 6.5-9.5 µg dozda estrogen salmakta ve 90 gün süreyle kesintisiz olarak lokal tedavi amacıyla başarıyla kullanılmaktadır.

UTERUSA YERLEŐTİRİLEN SİSTEMLER

Uterusa yerleőtirilen sistemler (Intruterine Device-IUD) küçük ve polimerden yapılmış cisimlerdir. IUD'lar, en etkili kontrasepsiyon yöntemlerinden biridir.

Hamile kalma oranı diğerk yöntemlere göre düşüktür.

⦿ Kontraseptif etkileri uterusu yerleştirildiklerinde hemen başlar, çıkarıldıklarında ise hemen sona erer.

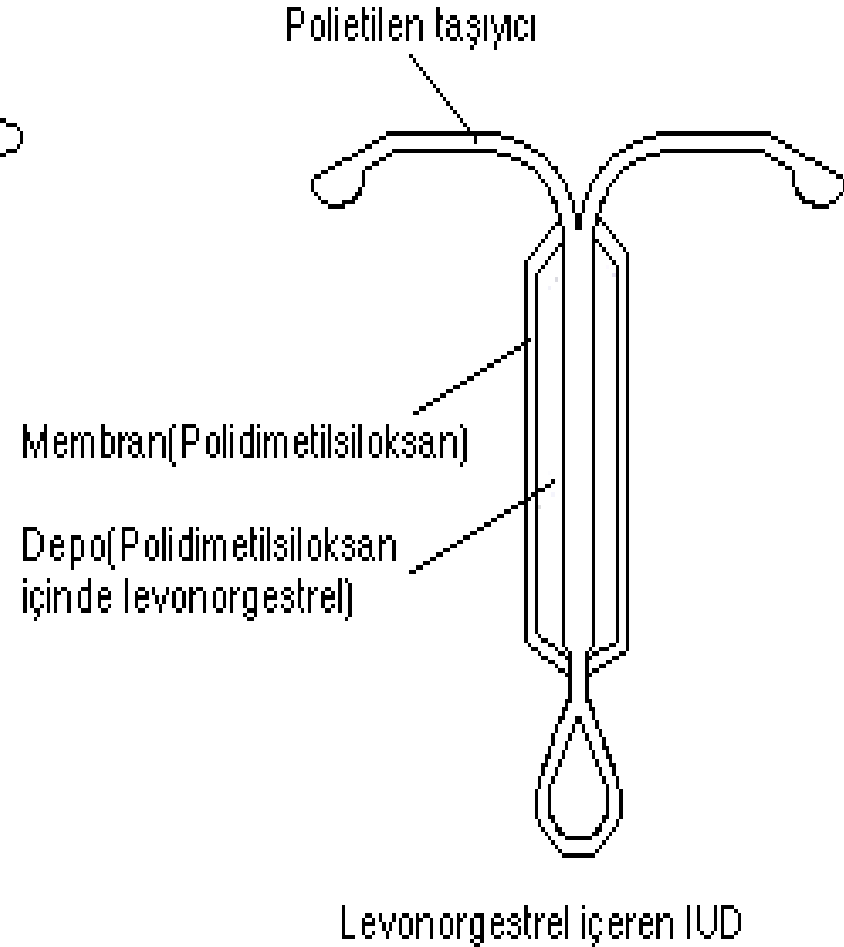
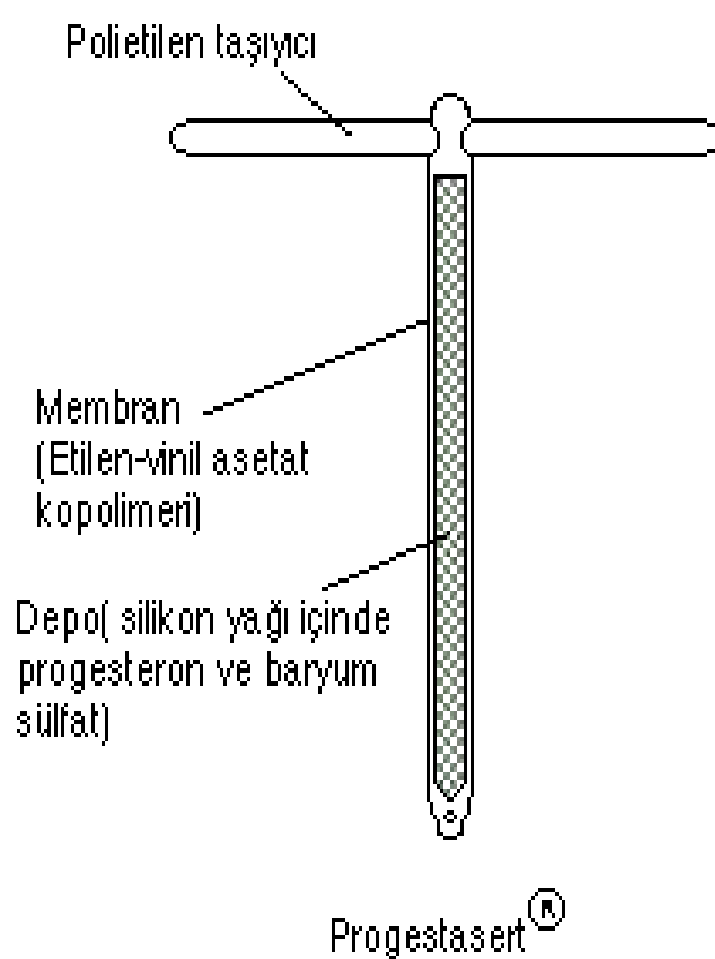
⦿ 1970'lerde ise inert IUD'lara bakır veya hormon ilavesi ile ikinci kuşak IUD'lar çıkarılmıştır. Böylece kontraseptif etkileri daha çok arttırılmıştır.

- ◉ Bakır taşıyan sistemler T veya 7 şeklinde, plastik bir taşıyıcının dikey veya bazıları da yatay kollarına bakır telin sarılmasıyla oluşur.
- ◉ Bakır yavaş yavaş okside olur ve bakır iyonları salınır.
- ◉ İsimle birlikte verilen sayılar IUD'daki bakırın mm^2 olarak yüzey alanını göstermektedir.
- ◉ IUD'dan salım, bakırın yüzey alanı ile ilişkilidir ve bakırın yüzey alanı arttıkça salım ve etkinlik artmaktadır.

Bakır taşıyan ticari IUD'lar

IUD İsmi	Kullanım Süresi	Üretici Firma	Özellik
Nova T 380	5 Yıl	Schering	
Nova T(200mm ²)	5 Yıl	Schering	Bakır tel gümüş üzerine sarılı
Gyne T 380	10 Yıl	Cilag	Cu, 33mm ² yatay, 314mm ² dikey kolda sarılı
Multiload Cu 250 (Standart)	3 Yıl	Organon	Yay şeklinde, bakır hem düşey hem de yatay kollara sarılı
Multiload Cu 250 (Short)	3 Yıl	Organon	
Multiload Cu 375	5 Yıl	Organon	
Fincoid 350		Orion	
Gyne Fix(330mm ²)	5 Yıl	Contrel Europea	Bakır plaklar polipropilen taşıyıcıya dizilmiş

- ◉ İlk hormon içeren IUD 1976 yılında Alza firması tarafından çıkartılan Progestasert®'dir.
- ◉ Progestasert®, 38 mg doğal progesteron içermektedir.
- ◉ Levonorgesterel salan IUD daha sonra hazırlanmıştır. Her iki progestin salan IUD difüzyon kontrollü depo tipi sistemlerdir. Ancak depo tasarımları farklıdır. Her iki sistemde T şeklindedir. Progestasert® kullanan kadınlarda hamile kalma oranı %1.7-2.6 arasındadır.



Steroid içeren IUD tipleri

REKTAL SİSTEMLER

Rektumdan ilaç uygulamasının üstünlükleri:

- Diğer yollarla ilaç kullanamayan bebekler, küçük çocuklar ve yaşlılar için uygun bir veriliş yoludur
- Ağızdan alındığında gastrointestinal sistemde irritasyon yapan, bulantı/kusma yaratan veya bozulan ilaçlar için uygundur.
- Alt ve orta rektal venlerin karaciğere uğramaması nedeniyle ilk geçiş etkisi kısmen aşılmış olur.

- **Matriks Tipi Rektal Dozaj Şekilleri**
- **Etkin Maddenin Mikrokapsül veya Granül Haline Getirildiği Sistemler**
- **Jel Oluşturan Sistemler**
- **Ozmotik Sistemler**

MATRİKS TİPİ REKTAL DOZAJ ŞEKİLLERİ

- Yağlı sıvağ (trigliseritler)
- Suda çözünen sıvağ (polietilen glikol)
- Lesitin, hidrojene soya lesitini, şeker esterleri
- Selüloz asetat ftalat, hidroksipropil metilselüloz ftalat, hidroksipropil metilselüloz süksinat

Etkin Maddenin Mikrokapsül veya Granül Haline Getirildiği Sistemler

Eudragit RS 100 ile mikropellerler hazırlanmıştır.

JEL OLUŞTURAN SİSTEMLER

- Poloxamer 407, Poloxamer 188 ve polikarbofil
- Mukoadezif polimer olarak hidroksipropil metilselüloz, poli(vinil pirolidon), Carbopol, karbofil ve sodyum aljinat
- Isıyla jelleşen bir polimer olan ksiloglukan

- **Rektal jel uygulamalarında kullanılan diğer polimerler metakrilik asit metil akrilat kopolimeri olan Eudragit® L, Eudragit® S**
- **Hidrojel hazırlamak amacıyla poli(hidroksietil metakrilat) (PHEMA) da kullanılmıştır.**

- Lidokainin ilk geçiş etkisine maruz kalmasını engellemek amacıyla çift tabakalı supozituarları hazırlanmıştır. Bu amaçla Witepsol H-15, Carbopol 934P ve beyaz balmumu kullanılmıştır.
- Salım hızını Carbopol kontrol eder, az miktarda ilave edildiğinde bazın su absorbe etmesini sağlar ve salım artar, fazlası ilave edildiğinde ise viskoz jel oluşturur ve salım hızı düşer.

■ Jel formundaki ticari bir preparat olan ve epilepsi krizlerinde sakinleştirici olarak kullanılan **Diastat®** rektal jel, diazepam, HPMC, PG, etil alkol, sodyum benzoat ve benzil alkolden oluşmaktadır.

OZMOTİK SİSTEMLER

Bu amaçla ALZA firması tarafından OSMET® ticari adıyla ilaç verilış modülü geliştirilmiştir. OSMET®'in içi boştur, normal supozituvardan biraz büyüktür, total hacmi 2 ml'dir.

Önceden programlanabilen bir hızla 24-40 saat süreyle salım yapar. Etkin madde depo kısmında yer alır. Depo ozmotik etkiyi sağlıyan, ozmotik bir maddeyle çevrilmiştir. Bunun dışında da yarı geçirgen bir membran yer alır.

OSMET®

Sistem, rektuma yerleştirildikten sonra defakasyon sırasında çıkartılıp sonra tekrar takılabilir.

Ozmotik sistem kullanılarak antipirin, teofilin, propranolol ve nifedipinin in vitro ve sağlıklı gönüllülerde in vivo çalışmaları yapılmıştır. In vitro ve in vivo salım hızlarının birbirine çok yakın olduğu ve ozmotik sistemin 24 saat süreyle sürekli salım sağladığı görülmüştür.