

Hüvelyben alkalmazott gyógyszerformák

Baki Gabriella és dr. Bajdik János



Bevezetés

A hüvelyben alkalmazott (intravaginális) gyógyszerformák elsősorban specifikus nőgyógyászati betegségek (főleg fertőzések) helyi kezelését teszik lehetővé, illetve fogamzásgátlásra használatosak [1]. Az utóbbi időben azonban egyre részletesebben tanulmányozták a hüvely abszorpciós kapacitását, mely következtében felmerült egy új szisztémás hatás kifejtésére alkalmas beviteli kapunak a lehetősége, ahonnan a gasztrointesztinális metabolizáció (*first pass effect*) kikerülésével közvetlenül a vérpályába jut a hatóanyag (a hidrofíl hatóanyagok főleg paracellulárisan, a lipofíl anyagok elsősorban transzcellulárisan). Ez különösen hasznos lehet azon hatóanyagok (pl. fehérjék, peptidhormonok) esetében, amelyek per os használatot követően könnyen metabolizálódnak [2-4]. Természetesen mindezek magukkal vonják új típusú gyógyszerformák megjelenését és a jelenlegi gyógyszerhordozók fejlesztését is. A fenti lehetőségek alapjai a VIII. Magyar Gyógyszerkönyvben (Ph. Hg. VIII.) található gyógyszerformákban is felfedezhetők [5], de egyes a piacon megjelent (és megjelenés előtt álló) készítmények ennek a csoportosítási rendszernek a határait feszegetik [6]. Jelen közleményben az egyes gyógyszerformák (elsősorban gyógyszerkönyvi csoportok) legfontosabb ismérveit, követelményeit és technológiai aspektusait kívánjuk bemutatni, részben a közforgalomban szereplő készítmények besorolásán keresztül.

A vaginális gyógyszerkészítmények előállításánál figyelembe kell venni, hogy a készítmény hatására a fiziológiás állapot a legkevesbé változzon meg, az alkalmazás könnyű legyen, a termék a megfelelő ideig maradjon a hatás szempontjából releváns helyen, a hatóanyag a kívánalmaknak megfelelően szabaduljon fel, illetve az egyszerre alkalmazott gyógyszerekkel kompatibilis legyen [2]. Ahhoz, hogy ezeknek meg tudjunk felelni, az alábbi anatómiai és élettani alapokat figyelembe kell venni.

Anatómiai és élettani alapok

A hüvely a külső szeméremtest és a méhnyak közötti 6-10 cm hosszú, előlről hátra összelapított, 2-3 cm széles, erősen redőzött, izmos falú, rugalmas, nagyon tápegékony csatorna [7, 8]. Fala három rétegből épül fel: (1) a hámrétegből, mely többrétegű, el nem szarusodó laphám, (2) az izomrétegből, melyet simaizom és

elasztikus rostok alkotnak és (3) a tunica adventitiából, mely laza rostos kötőszöveti rétegből épül fel.

A hüvelyfalban mirigyek nincsenek, azonban a nyálkahártyáját egy kevés váladék mindig nedvesen tartja. Ez a hüvelyi váladék részben a nyakcsatornából, részben levált hámsejtekből származik, valamint exsudációs eredetű [7]. Egészséges felnőtt nőkben a hüvelyi váladék pH-ja 4,0 és 5,0 között változik, ez függ a menstruációs ciklustól. A nemi érettség ideje alatt a hámsejtek glikogénben gazdagok. A hám felszíni rétege leválik, citolízis folyamán szabaddá válik a glikogén, amit a hüvelyben megtalálható *Lactobacillus*-flóra (ún. Döderlein-bacillus) tejsavvá alakít. Egyrészt így, másrészt szénhidrátokból keletkező tejsav hatására jön létre a savanyú kémhatás, amely jelentős védelmet nyújt a fertőzések ellen. A savasság klinikailag jelentős szerepet játszik a patogén baktériumok szaporodásának megelőzésében, és összefüggés mutatható ki a hüvelyi váladék pH-ja, valamint a *Chlamydia* okozta fertőzések gátlása között [9]. A glikogéntartalom hormonális hatásokra változhat, pl. terhesség alatt növekszik (így ez idő alatt alacsonyabb a pH, kb. 3,8-4,4), menopauza után csökken. A nyakcsatornából származó nyák kémhatása 6,5 és 9 közötti, ennek összetétele és fizikai jellemzői változnak a menstruációs ciklussal. Egészséges nőkben naponta 1-3 g nyák termelődik, azonban az ovuláció ideje alatt nagyobb mennyiség is termelődhet naponta és ekkor a kevésbé viszkózus váladék elősegíti a hímivarsejtek bejutását a méhbe.

A hüvelyi gyógyszerbevitel szempontjából fontos szerepe van az ott található enzimeknek (foszfatáz, észterázok, glukoronidáz stb.) és mikroorganizmusoknak is. A *Lactobacillus* különböző típusai mellett egyéb mikroorganizmusok is találhatók normál fiziológiai körülmények között a vagina nyálkahártyáján, például *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Escherichia*, *Mycobacterium* [10]. Ezek a normál savas közegben nem jelentenek zavaró tényezőt, de az intravaginális gyógyszer stabilitására befolyással lehetnek. Amennyiben ezt az egyensúlyt különféle behatások (pl. infekció, fizikai behatás, hüvelyi öblítők használata, hormonháztartás változása) megzavarják, a mikrobiológiai flóra is megváltozhat. A pH-érték növekedése a nemkívánatos mikroflóra szaporodásához vezethet, de előfordulhat az is, hogy az említett okok következtében először a nemkívánatos mikroflóra nő, ami aztán csökkenti a savasságot.

Kórélettani alapok

A bevezetésben említésre került, hogy a vaginális beviteli mód jelenleg elsősorban a helyi kórképek kezelésére szolgál. Ezek megjelenési formái döntő hatással lehetnek a választandó gyógyszerformára. A hüvely mikroorganizmusok által okozott gyulladása gyakori nőgyógyászati kórkép. Lehet bakteriális, gombás eredetű vagy trichomonas okozta fertőzés. A vulvitist rendszerint *Candida* fertőzés okozza, ami helyileg *Candida* elleni hatóanyagot tartalmazó krémmel lokálisan jól kezelhető. Rendszerint azonban hüvelyi infekció is jelen van, amit természetesen szintén kezelni kell. Ez történhet szintén lokálisan kúp, kenőcsök, krémek alkalmazásával, de szükség lehet szisztémás antimikotikus kezelés folytatására is. A hüvely normális (savas) pH-jának helyreállítását időnként tejsavat tartalmazó készítményekkel kísérik meg. A hüvelyi irrigálással kapcsolatban, az utóbbi években egyre több szakmai kifogás merült fel. Az öblítés egyrészt elősegítheti a fertőzések felfelé való terjeszkedését (akár a hasüregbe is), másrészt a normál hüvelyi flóra kimosásával maga is hozzájárul a kóros állapot fenntartásához [11].

A *vaginitis* a hüvely gyulladással megbetegedését jelenti. Ez a betegség gyakori nőgyógyászati probléma, a nőt bármely életkorban érintheti. Baktériumok, vírusok, gombák, kémiai anyagok (krémekben, dezodorokban!) vagy a ruházat irritáló hatása is okozhat vaginitist. Sok esetben ez a kórkép szexuális úton terjedő betegségek következménye. A hüvely normál baktériumflóráját számos tényező befolyásolja, az ezekben fellépő zavarok gyakran torkollnak vaginitisbe.

A *vaginális fluor* irritációval és váladékképződéssel járó fertőzés. A normál flóra megváltozása (pl. progeszteron túlsúly, antibiotikum alkalmazása, terhesség, rosszul kezelt cukorbetegség) ahhoz vezet, hogy a hüvely pH-ja megemelkedik, ez pedig a *Candida albicans* elszaporodását eredményezi. Jellemző tünetei a vaskos, fehér színű, nyálkás-vizes folyás, amely rendszerint szagtalan, illetve a vulva kipirosodása és duzzanata.

A *bakteriális vaginosis/colpitis* esetében a normál hüvelyflóra egyensúlya valamely baktérium túlszaporodása irányába billen el, a gyulladást ez okozza. Leggyakoribb kórokozói: *Gardnella vaginalis*, *Mobiluncus*, *Bacteroides*, *Mycoplasma*.

A *trichomoniasis* szexuális úton terjedő fertőző betegség. Okozója a *Trichomonas vaginalis*, melyet közösülés során a szexuális partnerek adnak át egymásnak, a fertőzés gyakran tünetmentes. Jellemzőes klinikai tünete a bőséges váladék ürülése a gyulladt hüvelyből. Ehhez társul a külső nemi szerv területén égő érzés és viszketés, valamint fájdalmas vizeletürítés.

A *chlamydia vaginitis* a leggyakrabban előforduló szexuális úton terjedő betegség, amely sajnos sokszor olyannyira tünetmentesen zajlik, hogy diagnosztizálatlan marad. A fel nem ismert és ezért kezeletlen *chlamydia* fertőzés késői szövődményeként kismedencei gyulladással járó betegség alakulhat ki, amely meddőséget, krónikus alhasi fájdalmakat és méhen kívüli terhességet eredményezhet. A leggyakoribb tünetek a következők lehetnek: nagyobb mennyiségű hüvelyváladékozás, enyhe vérzés, főleg közösülés után, vizelet alatti égő érzés, genny megjelenése a vizeletben, a vulva és a húgycsőnyílás kipirosodása és duzzanata.

Vírusok gyakran okoznak vaginitist, a fertőződés általában szexuális közösülés útján történik. Leggyakrabban a *Herpes simplex vírus* okoz vaginitist (*herpes simplex genitalis*), ennek legfőbb tünete a vulva fájdalmas kirepedezése és felhólyagosodása. Másik jellemző vírus a *Humán papillomavírus* (HPV), amely szintén szexuális úton terjed. Főbb tünete a vulva, a végbél és a hüvelybemenet környékén megjelenő szemölcsök. Ezek azonban nem minden esetben alakulnak ki, ilyenkor a vírus jelenléte hüvelykenet vizsgálattal igazolható.

A természetes öregedési folyamat (menopauza) következtében jelentős változások figyelhetők meg a női szervezetben. A hüvely mérete, elaszticitása, érzetssége csökken, a nyálkahártya elvékonyodik. A glikogén mennyisége rendkívül lecsökken vagy teljesen hiányzik is, ennek következtében megváltozik a hüvelyi mikroflóra és a kémhatás is. A hüvelyi szekréció lecsökken és a váladék hígabb lesz, a pH viszont megnő 4,0-5,0-ről 7,0-7,4-re. A bakteriális és gombás fertőzések elleni rezisztencia a savas baktériumok számának csökkenése miatt lecsökken [12].

A hüvelyben alkalmazott készítmények szolgálhatnak a daganatos betegségek helyi kezelésére is. A hüvelyrák világszerte a legritkábban előforduló genitális tumor. Véres folyás, kontaktvérzés, székeléskor keletkező hüvelyi vérzés az első jelek. Gyakran a méhnyakrák áttéteként alakul ki (szintén jelentős váladékképződés kísérheti).

A hüvelyi készítményeket használhatjuk még az alsó urogenitális traktus ösztrogénhiánnyal összefüggő atrófiájának kezelésére, melyre legalkalmasabb gyógyszerforma a hüvelykrém.

Látható, hogy a helyi problémák vezető tünete a megnövekedett mennyiségű hüvelyi folyadék, mely az egyes gyógyszerformák alkalmazhatóságát is befolyásolhatja (krémek kimosódása, tabletták eltérő szétesése stb.). Szintén sokszor figyelhető meg az égő érzés, fájdalom, mely bizonyos gyógyszerformák (pl. tabletták) alkalmazását megnehezíti vagy kényelmetlenné teszi. Következésképpen a beteg együttműködésének megnyeréséhez ezek a szempontok a formulálás során mindenképpen követendőek.

Hivatalos gyógyszerformák

Az alábbi összeállításban a jelenleg hivatalos VIII. Magyar Gyógyszerkönyv csoportosítási elveit kívánjuk bemutatni. A magisztrális gyógyszerkészítés során alkalmazandó jelenleg hivatalos Szabványos Vényminták (FoNo VII.) is tartalmaznak különböző vaginális készítményeket, de mivel ez a gyűjtemény még a Ph. Hg. VII. alapjain nyugszik, szükségesnek véltük röviden ezen formák megemlítését is, de a részleteket a Ph. Hg. VIII. szerinti csoportosításnál tüntetjük fel.

Ph. Hg. VII.

Az egyértelműen hüvelyben való alkalmazhatóság csak a végbélkúpokkal egy csoportban tárgyalt hüvelykúpok, hüvelygolyók és hüvelyhengerek esetén érhető tetten. A többi gyógyszerforma-csoportnál (pl. oldatok, kenőcsök, emulziók) a hüvelyi alkalmazásra vonatkozó specialitások nem kerültek feltüntetésre, csak a tabletták vizsgálatok között szerepel rövid utalás a vaginális készítmények dezintegrációs és kioldódási vizsgálatához használandó vizsgáló folyadék összetételére.

A hüvelykúpok, -golyók és -hengerek a testüregekben alkalmazott, a test hőmérsékletén megolvadó vagy a testnedvekben feloldódó gyógyszerkészítmények. Ezek a hatóanyagot emulziós, szuszpenziós vagy oldott formában tartalmazzák.

A hüvelykúpok alakja hengeres, a végbélkúpokhoz hasonló, vagy pedig lapított, mandula alakú, tömegük 2,0 – 3,0 g. A hüvelygolyók tömege 1,0 – 4,1 g, a hüvelyhengereké pedig 6 – 10 g.

FoNo VII.

A FoNo VII. szintén csak a hüvelygolyót és a hüvelyhengert (globulus, ovulum) említi, amelyet a testüregben testhőmérsékleten megolvadó, vagy a testnedvekben feloldódó gyógyszerkészítményként definiál és szintén a végbélkúpokkal egy csoportban tárgyalja. A gyűjteményben 5 hüvelyben alkalmazandó készítmény hivatalos.

Ph. Hg. VIII.

A hüvelyi beviteli kapun alkalmazott készítményeket a Ph. Hg VIII. a *Hüvelyben alkalmazott (vaginális) gyógyszerkészítmények – Vaginalia* csoportba sorolja. *A hüvelyben alkalmazott (vaginális) gyógyszerkészítmények rendszerint helyi hatás elérésére szánt, folyékony, félszilárd vagy szilárd készítmények. Megfelelő vivőanyagban/készítményalapban egy vagy több hatóanyagot tartalmaznak.* A hüvelyben

alkalmazott gyógyszerkészítményeket a Gyógyszerkönyv szerint az alábbi gyógyszerformákba sorolhatjuk:

- hüvelykúpok,
- hüvelytabletták,
- hüvelykapszulák,
- hüvelyoldatok, -emulziók és -szuszpenziók,
- tabletták hüvelyoldatokhoz, ill. szuszpenziókhoz,
- félszilárd vaginális gyógyszerkészítmények,
- hüvelyhabok,
- gyógyszeres hüvelytamponok.

A gyógyszerkönyv alapján a vaginális gyógyszerkészítmények gyártása, csomagolása, tárolása és forgalmazása folyamán biztosítani kell a helyi használatra szánt készítményekre előírt mikrobiológiai tisztaságot. Eszerint a készítmény grammonként 10^2 aerob mikroorganizmust (gomba és baktérium), 10^1 enterobaktériumot és bizonyos Gram negatív baktériumokat tartalmazhat, ill. nem lehet jelen *Pseudomonas aeruginosa* és *Staphylococcus aureus*.

Ezen készítmények vizsgálatánál általánosan az adagolási egységek, a hatóanyag-tartalom és a tömeg egységességét, továbbá a kioldódás-vizsgálatokat kell előírás szerint elvégezni. Egyes gyógyszerformáknál egyéb speciális vizsgálatok is szükségesek.

A Ph. Hg. VIII.-ban hivatalos gyógyszerformák

Hüvelykúpok

A hüvelykúpok szilárd, egyadagos gyógyszerkészítmények. Formájuk sokféle, rendszerint tojás alakúak, méretük és állományuk révén alkalmasak a hüvelybe juttatásra. A kúpok megfelelő alaphoz (kúpmasszában) oldott vagy diszpergált hatóanyag(ka)t tartalmaznak. A kúpmassza vízben oldható, ill. diszpergálható vagy testhőmérsékleten megolvad. A készítmények szükség esetén segédanyagokat – pl. töltőanyagokat, adsorbenseket, felületaktív anyagokat, mikrobiológiai tartósítószereket, valamint az illetékes hatóság által engedélyezett színezéket – tartalmazhatnak.

A hüvelykúpokat általában öntéssel állítják elő. A kúpok előállítása során esetenként biztosítani kell, hogy a hatóanyag(ok) részecskemérete megfelelő és ellenőrzött legyen. A hatóanyag(ka)t szükség esetén előzetesen porítják, és megfelelő szitán átszítallják.

Az öntéssel készülő kúpok esetében a hatóanyagot is tartalmazó kúpmasszát melegítéssel megfelelően felolvasztva, alkalmas formába öntik. A kúpok lehűlés közben szilárdulnak meg. Az előállításához különböző vivőanyagokat alkalmaznak, így pl. szilárd zsírt, makrogolokat, kakaóvaját és különböző gélszerű keverékeket (amelyek pl. zselatinból, vízből és glicerinnél állnak).

A nyújtott helyi hatású hüvelykúpok esetében a megfelelő hatóanyagleadást alkalmas vizsgálattal igazolni kell.

Ezen gyógyszerformáknál a szétesési vizsgálatokat is el kell végezni. Ezek során a hüvelykúpok állapotát (indokolt esetek kivételével) 60 perc elteltével vizsgáljuk.

Ahogy az a gyógyszerkönyvi előírásban szerepel, a hüvelykúpokat mind magisztrális, mind ipari méretben elsősorban öntéssel állíthatjuk elő. A formálás-hoz számos segédanyag alkalmazása indokolt, de a kúpalapok minden esetben felhasználásra kerülnek. A FoNo VII.-ben hivatalos és a magisztrális gyógyszerkészítés során alkalmazható készítményalapok a szilárd zsír (Adeps solidus 50), a tenzideket tartalmazó szilárd zsír (Adeps solidus compositus) és makrogol elegy (Massa macrogoli), valamint használható még a FoNo VI.-ban hivatalos kakaóvaj (Butyrum cacao). Az ipari gyógyszerkészítményekben is a legnépszerűbb alapok a szilárd zsír különböző típusai (telítetlen és főleg telített zsírsavak mono-, di- és trigliceridjeinek különböző arányú keverékei). A hidrofí, higroszkópos tulajdonságú makrogolok (a makrogol 1000-6000 különböző arányokban) is jelentős szerepet játszanak. Ezek a készítmények a testnedvekben feloldódnak, tehát megfelelő mennyiségű hüvelynedv szükséges a hatás kialakulásához. Ennek hiányában a nyálkahártya irritáló hatása kellemetlen lehet. A zselatinból, vízből és glicerinnél álló hidrofí rendszereknél ez a nem kívánt hatás kevésbé léphet fel és a lágyabb konzisztenciával együttesen kényelmesebb alkalmazást tesznek lehetővé.

Az alábbi segédanyagok szintén alkalmazhatók a formulálás során:

- Töltőanyagok: laktóz, mannit, szorbit.
- Viskozitást növelő anyagok: hidrofí kolloid szilícium-dioxid, gliceril-monosztearát, polimerek (pl. hidroxipropilcellulóz).
- Konzisztencia lágyítók: semleges olaj.
- Deintegrálószer: nátrium-hidrogénkarbonát és savak (adipinsav, borkősav) együttesen.
- Diszpergálószer: pl. poliszorbátok, szorbitán-trioleát.
- Olvadási, ill. dermedési hőmérsékletet növelő anyagok: fehérviasz, cetil-sztearil-alkohol, cetaceum, cetil-alkohol.
- Folyadékmegkötő anyagok: hidrofí kolloid szilícium-dioxid.

A FoNo VII. előírása alapján a kúpok színezése nem megengedett, ezzel szemben a gyógyszerkönyv előírásai alapján ezeknek a segédanyagoknak az alkalmazása lehetséges. A magisztrális gyógyszerkészítés során a massa beragadásának megakadályozására szükség esetén az öntőformákat folyékony paraffinnal bekenjük, vagy bepermetezzük. Az ipari gyártás során az öntés leginkább a gyógyszerkönyv alapján alkalmazható, megfelelő formára kialakított csomagolóanyagokba direkt módon történik, vagyis az „öntőformá-

ból” csak a felhasználó fogja a terméket eltávolítani, de természetesen ennek is könnyen meg kell történnie.

Gyári készítmények:

- Pimafucin hüvelykúp,
- Klion hüvelykúp,
- Canifug hüvelykúp,
- Canifug Komb hüvelykúp,
- Gyno-Pevaryl hüvelykúp,
- Pevaryl G hüvelykúp,
- Mikogal hüvelykúp,
- Betadine hüvelykúp,
- Patentex oval hüvelykúp,
- Pharmatex hüvelykúp,
- Ortho-gynest D hüvelykúp,
- Ovestin hüvelykúp.

Hüvelytabletták

A hüvelytabletták szilárd, egyadagos gyógyszerkészítmények. Rendszerint megfelelnek a Ph. Hg. VIII. Tabletták c. cikkelyben a bevonat nélküli vagy a filmbevonatú tablettákra megadott definícióknak. A nyújtott helyi hatású hüvelytabletták esetében a megfelelő hatóanyagleadást alkalmas vizsgálattal igazolni kell.

A hüvelytabletták szétesés-vizsgálatát a hüvelykúpokra kifejlesztett módszer segítségével végezzük és a tabletták állapotát (indokolt esetek kivételével) 30 perc elteltével vizsgáljuk. A Gyógyszerkönyv a *tabletták (tablettae)* esetén a hatóanyag-kioldódás vizsgálatát is előírja, de a cikkely bevezetésében szerepel, hogy a követelményeket nem kell feltétlenül alkalmazni a vaginaális készítményekre.

A tabletták előállítása során a technológia megválasztásakor figyelembe kell venni, hogy ezek a termékek még kis hatóanyagtartalom mellett is nagy térfogatúak (pl. Klion D hüvelytabletta 200 mg hatóanyag-tartalom mellett 24 mm hosszú és 14 mm magas). Ez a tulajdonság az alkalmazást könnyíti meg, melyhez az is hozzájárul, hogy a készítmények rendszerint lapítottak, mandula vagy oblong alakúak, esetleg az egyik oldalukon lekerekítettek.

A nagy tömeg biztosításához szükséges segédanyagok közül kiemelkedik a laktóz alkalmazása, mivel ez a hüvelyi Lactobacillusok természetes szubsztátja, vagyis hozzájárul az egészséges mikroflóra kialakításához és ennek következtében a természetes hüvelyi védelemhez [13]. Szintén ennek a fenntartásához járul hozzá a kalcium-laktát alkalmazása töltőanyagként. Egyes készítményekben a tejsav (hidrofí kolloid szilícium dioxiddal együtt) tölti be ezt a szerepet.

A segédanyagok megválasztásakor figyelembe kell venni, hogy a készítmények szétesését biztosító folyadék mennyisége lényegesen kevesebb, mint a per os tablettáknál. Ezért ebben az esetben a nagyhatékony-

ságú dezintegránsokra (főleg módosított keményítők, kroszpovidon) van szükség. Ilyen hatás érhető el a szén-dioxid termelésen keresztül is, melyet savak (főleg adipinsav és borkósav) és nátrium-hidrogénkarbonát együttes alkalmazásával segíthetjük elő. Ezek a rendszerek igen népszerűek, de meg kell említeni, hogy a nedvességre érzékenyek, vagyis a nedves granulálás nem megfelelő módszer a köztitermékek formulálásához. A nagytömegű tabletták előállítására direkt préseléssel egy igen nagy kihívás a formuláció során. Az ehhez szükséges hatékony száraz kötőanyagok (pl. kopolividon) és esetleg hidrophil csúsztatóanyagok (pl. makrogolok) is megtalálhatók számos összetételben.

A definíció alapján a készítmények lehetnek bevonatok is. A bevonás a hatóanyag védelmének kívül az alkalmazást is segítheti. Ilyen filmbevonat kialakítását elsősorban a vízben jól oldódó cellulóz-éterek (pl. hidroxipropil-metilcellulóz) alkalmazásával érhetjük el.

Gyári készítmények:

- Candibene hüvelytabletta,
- Canesten hüvelytabletta,
- Canesten Kombi hüvelytabletta,
- Clotrimazol AL hüvelytabletta,
- Klion-D hüvelytabletta,
- Gynoflor hüvelytabletta,
- Pharmatex hüvelytabletta,
- Vagifem hüvelytabletta.

Hüvelykapszulák

A hüvelykapszulák szilárd, egyadagos gyógyszerkészítmények. Általában a lágy kapszulákhoz hasonlóak, csak formájuk és méretük különböző. A hüvelykapszulák formája sokféle lehet, általában tojás alakúak. Felszínük sima és egyenletes. A nyújtott helyi hatású hüvelykapszulák esetében a megfelelő hatóanyagleadást alkalmas vizsgálattal igazolni kell.

A hüvelytabletták szétesését a hüvelykúpokra kifejlesztett módszer segítségével végezzük és a kapszulák állapotát (indokolt esetek kivételével) 30 perc elteltével vizsgáljuk.

Ezen gyógyszerformák nagy előnye a tablettákhoz viszonyítva, hogy a hatóanyagok nemcsak szilárd formában dolgozhatók fel, hanem nagyobb mennyiségben folyékony vagy félszilárd formában is. A formulálás során a kényelmes alkalmazhatóságot szintén szem előtt kell tartani, ezért elsősorban a lágy zselatinkapszulák jöhetnek számításba. A kapszulafalat alkotó komponensek arányának megváltoztatásával azonos anyagokból lágy, illetve kemény zselatinkapszula egyaránt kialakítható. A lágy kapszulában nagyobb a víz és a folyadékmegkötő segédanyagok (szorbit, glicerín) aránya [14].

Gyári készítmény:

- Utrogestan hüvelykapszula.

Hüvelyoldatok, -emulziók és -szuszpenziók

A hüvelyoldatok, -emulziók és -szuszpenziók helyi hatás elérésére, öblítésre, esetleg a hüvelybe juttatva diagnosztikai céllal alkalmazott, folyékony gyógyszerkészítmények. Tartalmazhatnak segédanyagokat is, pl. a viszkozitás beállítása, a pH beállítása, ill. stabilizálása, a hatóanyag(ok) oldhatóságának növelése, valamint a készítmény stabilizálása céljából. A segédanyagok nem befolyásolhatják kedvezőtlenül a kívánt gyógyhatást, és az alkalmazott töménységben nem válhatnak ki túlzott helyi irritációt.

A hüvelyemulziók szétválhatnak ugyan, de rázogatásra könnyen újra kell képződniük. A hüvelyszuszpenziókban előfordulhat üledék, ennek azonban rázogatás hatására könnyen diszpergálódnia kell, és az újraképződött szuszpenzióknak elég stabilnak kell maradnia ahhoz, hogy az egynemű készítmény bevihető legyen.

A hüvelyoldatokat, -emulziókat és -szuszpenziókat egyadagos tartályokban forgalmazzák. A tartályok kiképzése többnyire alkalmas a készítmény hüvelybe juttatására, vagy ha mégsem, akkor a készítményhez megfelelő szerelékkel mellékelnek.

A hüvelyszuszpenziók előállítása során biztosítani kell, hogy a részecskeméret az alkalmazási módnak megfelelő és ellenőrzött legyen.

Ahogy a bevezetőben említésre került, ezen készítmények hatékonyságáról megoszlanak a vélemények. A kis mennyiségű folyadékokban formulált hatóanyagokkal kiküszöbölhető a hüvelyi védőflóra eltávolítása, bár itt mindig szem előtt kell tartani, hogy nagyobb koncentrációban alkalmazva egyes hatóanyagok (és segédanyagok) igen jelentős nyálkahártya-irritációt okozhatnak. A hatékonyság növelhető és ezzel párhuzamosan a kimosódás veszélye csökkenthető a viszkozitásnövelő segédanyagok (pl. cellulózéterek, alginátok) alkalmazásával.

Gyári készítmény:

- Vagothyl oldat.

Tabletták hüvelyoldatokhoz és -szuszpenziókhöz

A hüvelyoldatok és -szuszpenziók készítésére szánt tabletták közvetlenül a felhasználás előtt vízben oldandó, ill. diszpergálható, egyadagos gyógyszerkészítmények. Tartalmazhatnak olyan segédanyagokat is, amelyek elősegítik az oldódást vagy diszpergálódást, illetve megakadályozzák a tömör üledék képződését. Oldás, ill. diszpergálás után meg kell felelniük a hüvelyoldatokra, ill. -szuszpenziókra vonatkozó követelményeknek.

A tablettáknak és kapszuláknak 15-25 °C-on a tabletták és kapszulák szétesés-vizsgálati előírása szerint 3 percen belül szét kell esniük.

Az előállítás során a gyors oldódást vagy diszpergálódást kell szem előtt tartani. Ezt legkönnyebben a pezsgőtablettáknál alkalmazott savas komponens (adipinsav, borkősav) és nátrium-hidrogénkarbonát együttes alkalmazásával érhetjük el.

Gyári készítmény:

- Colpo-cleaner Jód pezsgőtabletta hüvelyöblítő oldat készítéséhez.

Félszilárd vaginális gyógyszerkészítmények

A félszilárd vaginális gyógyszerkészítmények kenőcsök, krémek vagy gélek lehetnek. A készítmények többnyire egyadagos tartályokban, a használatukhoz alkalmas eszközzel kerülnek forgalomba. A félszilárd vaginális készítményeknek meg kell felelniük a Ph. Hg. VIII. Bőrfelületre szánt (dermális), félszilárd gyógyszerkészítmények c. cikkelyben előírt követelményeknek.

A készítmény kifejlesztése során igazolni kell, hogy az egyadagos tartályban kiszerelt készítmény a tartályból a névleges tartalmának megfelelő mennyiségben kivehető.

A készítményeknél alapvető szempont a könnyű alkalmazhatóság. Ezért kedveltek a lágy konzisztenciájú, hatóanyagot oldott állapotban tartalmazó o/v krémek. A segédanyagok közül érdemes megemlíteni a széles körben alkalmazott propilénglikolt, mivel ez a nyálkahártya-izgató hatást nem mutató komponens részben a hatóanyag oldékonyságát képes növelni, részben a nedvességmegkötő hatásán keresztül a kenőcsök beszáradását akadályozza meg. A krémek lipofil komponenseként főleg ásványi eredetű komponensek kerülnek felhasználásra, vázképzőként pedig a különböző zsíralkoholok (cetil-alkohol) és zsírsav-észterek (cetilpalmitát). Emulgensként elsősorban a szorbitán származékok (poliszorbátok) használatosak, bár ezek közül is egyre népszerűbbek a kevésbé irritatív polioxetilénlánc-mentes komponensek (szorbitán-sztearát). Mikrobiológiai tartósítószer alkalmazása az o/v típusú rendszereknél mindenképpen indokolt és döntően a benzil-alkohol kerül felhasználásra. Bizonyos készítményekben segédanyagként megtalálható a tejsav is, mely a hüvelyi pH beállítása miatt akár hatóanyagként is értelmezhető.

A félszilárd intravaginális készítmények között is egyre népszerűbbek a biológiai membránokhoz és az ezt borító nyákréteghez való kapcsolatot biztosító ún. bioadhezív, illetve mukoadhezív anyagokat tartalmazó gyógyszerkészítmények [15-17]. A komponens(ek) ezen tulajdonsága lehetővé teszi, hogy a készítmény

tartósan az alkalmazás helyén maradjon és még szabályozott hatóanyag-felszabadulást is képes biztosítani. Ilyen komponensek egyes cellulóz-éterek (hidroxipropil-metilcellulóz), akrilsav-származékok (pl. karbomer) és egyéb természetes eredetű komponensek (pl. alginátok). Ezek a segédanyagok a szilárd gyógyszerformáknál és a speciális modern gyógyszerformáknál is alkalmazásra kerülnek [18, 19].

Gyári készítmények:

- Dalacin hüvelykrém,
- Canesten Kombi krém,
- Canifug Kombi krém,
- Gynazol 2% hüvelykrém,
- Batrafen hüvelykrém,
- Pharmatex hüvelykrém, egyadagos hüvelykrém,
- Linoladiol N hüvelykrém,
- Estroka hüvelykrém,
- Ovestin krém.

Hüvelyhabok

A hüvelyhaboknak meg kell felelniük a Ph. Hg. VIII. Gyógyszeres habok (Musci medicati) c. cikkelyben előírt követelményeknek. A gyógyszeres hab nagytérfogató gáz folyadékban való diszpergálásával képződik. A készítmény általában egy vagy több hatóanyagot, habképződést elősegítő felületaktív anyagot és egyéb segédanyag(ka)t tartalmaz. A gyógyszeres hab általában a kezelés pillanatában képződik, mégpedig túlnyomós tartályba töltött, folyékony készítményből. A tartály a hab kifúvatására alkalmas, szelepes, nyomógombos feltéttel van ellátva.

A Gyógyszerkönyv alapján vizsgálni kell a hab relatív sűrűségét, a tágulási időt és szükség esetén (nyílt sebek kezelésére szánt készítményeknél) a sterilitást.

A folyadékokkal szembeni előnye, hogy nagyobb felületen egyenletesebben osztható el és a retenciós idő is hosszabb. Termodinamikailag nem stabilak, idővel a szerkezet letörik, a buborékok eltávoznak. Jellemzően felületaktív anyagokat (poliszorbátok) tartalmazó folyadékokból alakítjuk ki túlnyomós gáz (n-bután, i-bután) segítségével. A habokat előszeretettel alkalmazzák az állatgyógyászati vaginális készítményeknél is.

Gyógyszeres hüvelytamponok

A gyógyszeres hüvelytamponok szilárd, egyadagos gyógyszerkészítmények, amelyeket meghatározott időtartamra kell a hüvelybe helyezni. A készítményeknek meg kell felelniük a Ph. Hg. VIII. Gyógyszeres tamponok (Tamponae medicatae) c. cikkelyben előírt követelményeknek. A gyógyszeres tamponok meghatározott időtartamra valamely testüregebe helyezendő,

szilárd, egyadagos gyógyszerkészítmények. A hordozóanyagot – pl. cellulózt, kollagént vagy szilikont – egy vagy több hatóanyaggal impregnálják.

Az impregáláshoz használt folyékony vagy félszilárd készítmény segédanyagait találjuk meg a rendszerben. Vagyis lehetnek a termékben viszkozitásnövelő, a pH beállításhoz használt savas komponensek vagy diszpergálószer.

Gyári készítmény:

– Pharmatex hüvelytampon.

Modern gyógyszerformák

Az alábbi gyógyszerformák a gyógyszerkönyvi csoportosítási elvek alapján nem sorolhatók be. Ezek a gyógyszerformák részben megjelentek a közforgalomban, részben pedig fejlesztési stádiumban vannak, tehát a közeljövőben a gyakorlatban is várható az alkalmazásuk.

Napjainkban egyre inkább előtérbe kerülnek a tartós hatású készítmények, amelyek több előnnyel is rendelkeznek a hagyományos gyógyszerkészítményekkel szemben: ezek a készítmények a szervezetben hosszú ideig raktárt képezhetnek, melyből folyamatosan szabadul(nak) fel hatóanyag(ok), és így állandó és egyenletes vérszintet biztosítanak, azaz, ezekben a rendszerekben a hatóanyag-koncentráció kevésbé ingadozik a minimális és maximális értékek között. Emellett jobb a hatóanyag biohasznosíthatósága, amely lehetővé teszi, hogy kisebb mennyiségű hatóanyagot alkalmazzunk. Ez a technológiai megoldás gyakran lehetővé teszi a gyógyszerformának a hatás helyén szabályozott ideig való tartózkodását is és ezzel párhuzamosan a hatóanyag helyi felszívódását. Nem utolsósorban, a nyújtott hatóanyagleadás következtében az előállított készítményt ritkábban elegendő alkalmazni [20, 21]. Ezeknél a formáknál még nagyobb a jelentősége a kényelmes alkalmazhatóságnak, továbbá jogos igény, hogy ne zavarják a szexuális életet, valamint eltávolíthatóak legyen a hatás megszüntetése céljából.

A hüvelygyűrűk előre meghatározott, szabályozott sebességgel szabadítják fel a hatóanyagot a szisztémás keringésbe. A hüvelygyűrűk általában rugalmas biokompatibilis szilikon elasztomerekből vagy etilén-vinilacetátból készülnek, egy hatóanyag nélküli belső gyűrűből és egy hatóanyag-tartalmú bevonatból állnak (1. ábra). Ezeket a gyógyszerkészítményeket a méhnyakig helyezik fel, elsősorban fogamzásgátlás céljából. A rendszer 21 napig marad a hüvelyben, majd 7 napra eltávolítják, melyet megvonásos vérzés követ. Az újabb generációs készítmények (ún. szendvics-típus) hatóanyag-tartalmú szilikon polimer mátrix belsőt és ezen egy hatóanyag nélküli szilikon polimer membránt tartalmaznak. Ez a technológia csökkenti az

első ciklusban a túlzottan gyors hatóanyag-felszabadulást, de elszakadás esetén a hatás módosulásával kell számolni [2].

Gyári készítmény:

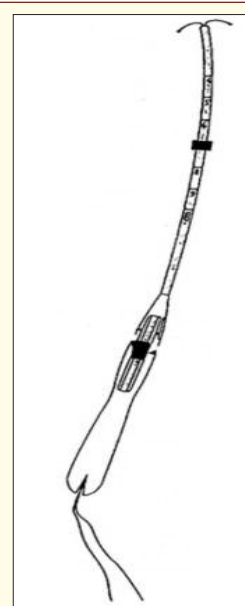
– Nuvaring hüvelygyűrű.



1. ábra: Nuvaring hüvelygyűrű

Az orális fogamzásgátlók biztonságos alkalmazásának feltétele a napi rendszeres hormonbevitel biztosítása, mely a használó maximális együttműködésének eredményeként biztosítható. Ezért jelent nagy előnyt az olyan terápiás rendszerek megjelenése, melyek a folyamatos hatóanyag-bejuttatást a napi kívánt mértéknek megfelelően több éven át biztosítani képesek. Az intrauterin rendszer „T” alakú felépítése bizonyult a legelőnyösebbnek (2. ábra). Az alapanyaga lehet EVA (etilén-vinil-acetát) kopolimer vagy különböző sziloxán elasztomer. Az üreges szárban elhelyezhető a hormonraktár, mely szilikonolajban diszpergálva vagy egy polidimetilsziloxános keverékben tartalmazza az általában mikronizált farmakont. A szervezet hormonterhelése elenyésző a konvencionális, orális alkalmazáshoz képest (pl. a Mirena intrauterin rendszer 52 mg levonorgestelt tartalmaz, 5 évre tervezett alkalmazási időtartamra 14 µg/nap felszabadulási sebességgel, míg a hagyományos tablettákkal napi 50–100 µg kerül bevitelre).

Hüvelyben alkalmazható szivacsokat is formuláltak. Ezek előállítása és alkalmazásuk elve nagyon hasonlít a hüvelytamponokéra. Általában lágy poliuretán szivacsok, melyek egy hatóanyag-tartalmú géllal vagy



2. ábra: Mirena intrauterin rendszer

folyadékkal (oldat vagy diszperzió) vannak impregnálva. Ezt elsősorban fogamzásgátlás céljából hozzák forgalomba (de a rendszer egyéb hatóanyagok inkorporálására is alkalmas). Több előnyös tulajdonsággal rendelkezik, mivel fizikai gátként is funkcionál, illetve az inkorporált hatóanyag spermicid és esetleg vírusölő aktivitással is bírhat [22]. Az impregnáló készítményben segédanyagként gélképző (metilcellulóz), diszpergáló (poli-dimetilsziloxán), tartósító (benzoesav, szorbinsav és származékai), valamint antioxidáns (nátrium-diszulfid) komponensek kerülhetnek alkalmazásra. Állatgyógyászati készítmények között is népszerű megoldás.

Különböző multipartikuláris hordozókat (pl. politejsav-poliiglikolsav mikropartikulumok) vagy mukoadhezív rendszereket tartalmazó készítmények alkalmazsak akár vaginális vakcinák formulálására is. Elsősorban az urogenitális rendszer infekciói (pl. *Candida albicans*) ellen kifejlesztett rendszerek találhatók meg az irodalomban [23].

Egyéb készítmények

A hüvelyben alkalmazott készítményeknél mindenképpen célszerű megemlíteni a nem gyógyszer kategóriába sorolható, gyógyszerárakban, drogériákban, hipermarketekben és az interneten is szabadon forgalmazható készítményeket. A tudatos alkalmazás esetén ezek a készítmények hozzájárulhatnak a megfelelő intim higiéniéhez, de a fent említett szempontok figyelmen kívül hagyása a tünetek súlyosbodását (vagy újak kiáltását) okozhatja. A gyakran egy termékcsaládba tartozó törülköndők, ún. krémes lemosók, szappanok, lemosóhab, hintőpor elsősorban nem is a hüvely, hanem a nemi szervek külső kezelésére, tisztántartására szolgálnak, bár alkalmazásuk során a hüvely nyálkahártyán kifejtett hatásuk bizonyos esetekben elkerülhetetlen.

A termékek formulálása során hasonló segédanyagok kerülnek felhasználásra, mint az adott gyógyszerforma (pl. oldat, hüvelykúp) esetén, bár néhány különbséget érdemes kiemelni. Általában a savas komponensek (általában tejsav) mellett nagyszámú segédanyag (több mint a gyógyszerekénél) található bennük. A lemosókban előszeretettel alkalmazzák a nátrium-lauryl-szulfátot, mely nyálkahártya-irritáló hatása miatt kerülendő komponens (a vaginális gyógyszerformákban elvéve alkalmazzák). Az illatanyagok és az allergizáló tartósítószer (benzoesav és származékai) is

nagyobb gyakorisággal kerülnek alkalmazásra, mint a forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező gyógyszerekénél.

A hüvelyi síkosítóknál elsősorban a karbomer-gélek jönnek számításba, de a cellulóz étereket (hidroxietilcellulóz) is használják. Ezek az esztétikus hidrogélek a beszáradást megelőzendő folyadékmegkötő komponenseket (glicerin, propilén-glikol), tartósítószerket, valamint a karbomer esetén a gél szerkezet kialakításához szükséges lúgosító komponenst (pl. nátrium-hidroxid, trietanolamin) mindenképpen tartalmaznak.

A fenti termékek ajánlása előtt célszerű az összetételeket és az alkalmazási javallatokat részletesen megismerni, mivel találkozhatunk olyan megoldásokkal, melyek tudományos alapjai nem eléggé megalapozottak. Például létezik olyan intim-zuhany (zuhanyrózsa helyére csatlakoztatható), mely elsősorban növényi hatóanyagokat tartalmazó „kapszulán” (nem a gyógyszerkönyvi kritériumoknak megfelelő vaginális kapszulát kell érteni alatta) keresztül juttat nagymennyiségű folyadékot (akár 4-5 liter) a hüvelybe. A bevezetőben bemutatott problémák következtében az ilyen termékek hatékonysága a gyakori, kontroll nélküli alkalmazás mellett bizony megkérdőjelezhető. Léteznek olyan intim törülköndők is, melyek a gyártó leírása alapján enyhén lúgos kémhatásúak. Ennek a tulajdonságnak a fiziológiailag hasznos voltára szintén nem táltunk bizonyítékot.

Összefoglalás

Célunk az volt, hogy egy olyan összeállítást készítsünk, mely segít eligazodni a hüvelyben alkalmazható gyógyszerformák között. Ehhez a legújabb gyógyszerkönyvi besorolást alkalmazzuk. Törekedtünk az ezen készítmények formulálási lehetőségeinek és alkalmazható segédanyagainak rendszerezésére, mely reményeink szerint nemcsak a magisztrális gyógyszerkészítés során a formuláláskor lehet segítség, hanem a gyári készítmények expedálásakor a megfelelő információnyújtásban is.

IRODALOM

Az 1-23. sz. irodalom az MGYT honlapjáról (www.mgyt.hu) letölthető és kérésre a szerkesztőség az érdeklődőknek megküldi.

G. B a k i, J. B a j d i k: *Vaginal dosage forms*

Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszertechnológiai Intézet, Szeged, Eötvös u. 6. -6720

A dolgozathoz tartozó tesztkérdések az utolsó oldalon találhatók

