

# Kan nanopartikulære formuleringer bedre behandlingen av genitale infeksjoner?

May Wenche Jøraholmen<sup>1</sup>, Ganesh Acharya<sup>2</sup> og Nataša Škalko-Basnet<sup>1</sup>

1. Drug Transport and Delivery Research Group, Institutt for farmasi, Det helsevitenskapelige fakultet, UIT Norges arktiske universitet, Tromsø

2. Kvinneklinikken, Universitetssykehuset Nord-Norge, og Forskningsgruppe for Kvinnehelse og perinatologi, Institutt for klinisk medisin,

Det helsevitenskapelige fakultet, UIT Norges arktiske universitet, Tromsø

E-post: [may.w.joraholmen@uit.no](mailto:may.w.joraholmen@uit.no)

## SAMMENDRAG

Bruk av nanoteknologi innenfor medisin er økende, og mange nanopartikulære såkalte «drug delivery-systemer» er allerede ute på markedet og enda flere er i pipeline. Det er blant annet stor interesse for bruk av polymeriske miceller, dendrimerer, liposomer og polymeriske nanopartikler som nanobærere for legemidler. Potensialet som ligger i bruk av nanoteknologi er fremdeles ikke fullt utnyttet ved lokal behandling av genitale infeksjoner. Seksuelt overførbare infeksjoner er et økende folkehelseproblem. Dette er ofte residiverende infeksjoner, noe som i stor grad skyldes ufullstendig behandling. Til tross for at slike infeksjoner kan medføre alvorlige konsekvenser som sterilitet, forstadier til kreft og premature fødsler, finnes det begrensede behandlingsoptimaliteter på markedet. Dagens lokale behandlingsoptimaliteter viser ofte skuffende klinisk effekt, trolig som følge av mangel på optimale farmasøytiske formuleringer. I utviklingen av egnede formuleringer må utfordringer knyttet til slimhinnebarrieren, vaginal pH og fysiologiske forandringer i vagina tas i betraktning. Nanopartikler har vist potensial til å forbedre den kliniske effekten av legemidler, og til å forbedre lokal behandling av vaginale infeksjoner. Denne oversiktsartikkelen diskuterer nanobærere som har vist i publiserte *in vitro*- og *in vivo*-eksperimenter og kliniske studier å være lovende systemer til å forbedre lokal behandling av genitale infeksjoner.

## HOVEDBUDSKAP

Seksuelt overførbare infeksjoner er et økende folkehelseproblem også i Europa og Norge.

Mye arbeid er lagt ned i utviklingen av nye farmasøytiske formuleringer for lokal behandling, men vagina som administrasjonsvei er fremdeles utfordrende.

Nanobærere til vaginal applikasjon kan klassifiseres basert på overflateegenskaper eller basert på struktur.

Bruk av mukoadhesive «drug delivery-systemer» har potensial til å kunne forbedre vaginal legemiddelbehandling.

## BAKGRUNN OG HENSIKT

Vaginale infeksjoner er vanlig hos kvinner i alle aldre, og residiverende infeksjoner er ofte et problem. Ufullstendig behandling av slike infeksjoner kan assosieres med alvorlige senskader som celleforandringer og dannelse av forstadier til kreft, sterilitet, premature fødsler og økt neonatal sykkelighet/dødelighet (1). De fleste av dagens doseringsformer gir ikke optimal terapeutisk effekt av legemiddelet på grunn av kort retensjonstid på applikasjonsstedet, og dermed for kort kontakttid med vaginalslimhinnen (2). Både halvfast systemer (salver, kremer og geler) og tablett/vagitorier lekker ut i undertøy, selv om de anbefales å appliseres om kvelden slik at de får virke mens pasienten ligger i ro for å få best mulig effekt. De siste 20 årene har mukoadhesive (slimhinneklebende) «drug delivery-systemer», spesielt i nano-størrelsesområdet, blitt mye studert med tanke på å forbedre levering av legemiddel til ulike slimhinner, deriblant vaginalslimhinnen (3, 4). Både den selvrensende prosessen i vagina og

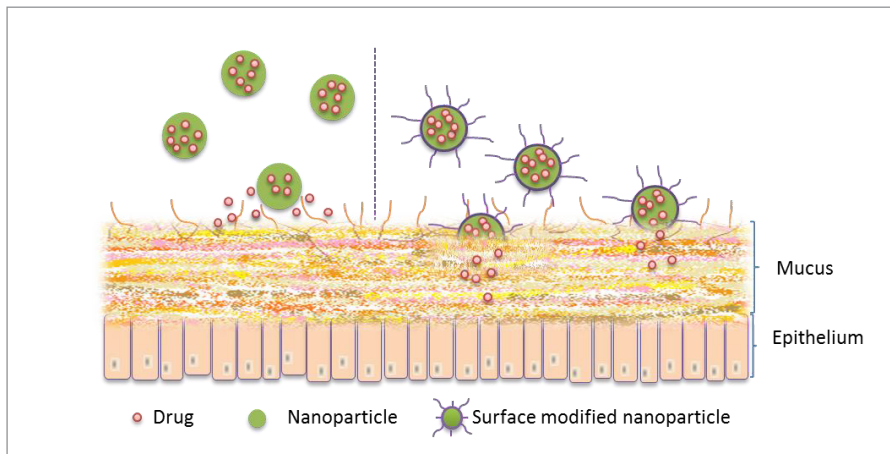
hormonregulerte fysiologiske forandringer i vaginalslimhinnen er utfordringer ved utvikling av slike formuleringer (5). Det er forventet at mukoadhesive systemer bidrar til å forlenge opphold *in situ* og dermed tiden systemet er i kontakt med eller i nærheten av slimhinnen (3, 6), men er dette ensbetydende med økt lokal aktivitet? Eller kan det hende at mucinlaget på slimhinneoverflaten fungerer som en barriere som effektivt forhindrer de mukoadhesive systemene å komme tilstrekkelig nær slimhinnen til å oppnå forbedret lokal aktivitet?

Innen nanomedisin jobbes det stadig med å utvikle både antivirale, antimikrobielle og antifungale «drug delivery-systemer» for lokal administrasjon. Hensikten med denne artikkelen er å gi en innføring i ulike typer nanobærersystemer som er studert med tanke på lokal vaginal behandling. Konvensjonelle, mukoadhesive og mukuspenetrerende nanobærere diskuteres. Artikkelen gir eksempler på mulige fremtidige nanopartikulære produkter som kan bidra til bedre behandling av genitale infeksjoner.

## VAGINALT MILJØ OG VAGINA SOM ADMINISTRASJONSVEI

Det er flere anatomiske og fysiologiske utfordringer som må overvinnes når det skal utformes optimale farmasøytiske formuleringer til vaginal administrasjon:

- I) Vagina har ikke sekretoriske kjertler og mangler direkte utskillelse av væske. Likevel skilles det ut en blanding av væsker fra en rekke ulike kilder, og vagina betraktes derfor som et selvrensende organ. Det danner en fuktig overflatefilm som beskytter epitelet (7). Den vaginale væsken påvirkes av alder, menstruasjonssyklus og seksuell opphisselse, dermed kan også frigjøringen av legemiddel fra vaginale «drug delivery-systemer» påvirkes (8).
- II) Den vaginale pH for friske og premenopausale kvinner er mellom 3.8 og 4.2. Det naturlige syrlige miljøet opprettholdes av bakterier, hovedsakelig *Lactobacillus*, som omdanner glykogen til melkesyre (9). Sæd, menstruasjonss-



**Figur 1.** Hvordan overflateegenskaper kan forbedre kontakten mellom legemiddel og slimhinneepitel.

blod eller sykdomstilstander vil imidlertid øke pH til nærmest nøytrale verdier. Det samme skjer etter menopause. En forutsetning for å forhindre mikrobiell vekst og vaginale infeksjoner er at den naturlige pH opprettholdes (10).

- III) På grunn av den selvrensende prosessen i vagina vil retensjonstiden til appliserte doseringsformer og «drug delivery-systemer» reduseres med mindre de modifiseres for å være tilpasset denne administrasjonsveien (11).

Alle de ovennevnte faktorer må tas hensyn til under utvikling og optimalisering av farmasøytiske formuleringer for vaginal administrasjon (12).

### LEVERING AV LEGEMIDLER TIL SLIMHINNER

Slimhinner (mukosa) er kroppens grenseflate mellom vev og vandig miljø, og deres smørende evne er vesentlig for å oppnå den normale fysiologiske funksjonen. Slimhinnebarrieren består av et geléaktig lag av slim (mucus) som dekker slimhinneepitelet (13). Mucin er hovedkomponenten i dette geléaktige slimet som gjør det mukoadhesivt. Den mucinholdige gelen danner et nettverk som fungerer som en sikt ved å regulere permeabiliteten av stoffer. En uforynnet, hydrert cervicovaginal mucin-gel ble funnet å ha 72 % porer med størrelse mellom 150 og 450 nm, med kun 5 % porer med lavere porestørrelse (14). Ved vaginale infeksjoner, spesielt når infeksjonen fører til endret pH, kan endring i egenskapene til gelélaget observeres (13).

Mukoadhesive «drug delivery-systemer» fungerer ved at det oppstår tiltrekkende krefter mellom mucus og legemiddelbærere; ofte er det snakk om elektrostatiske interaksjoner mellom mucin som er negativt ladet og en positiv ladning fra formuleringen. Det er imidlertid vist at mukoadhesive partikler

også kan forstyrre mikrostrukturen til det beskyttende mukuslaget, og dermed bidra til at fremmede partikler, som patogener og potensielt toksiske nanomaterialer, lettere kan penetrere mukusbarrieren (15). Det er derfor viktig å studere hvilken effekt gjentatt vaginal administrasjon av mukoadhesive nanobærere har, da svært lite kunnskap finnes om dette i dag (4).

Effektiviteten som kan oppnås ved mukosal «drug delivery» er avhengig av;

- I) distribusjon og retensjon av nanosystemet på slimhinneoverflaten,
- II) infiltrasjon og penetrasjon av nanosystemet gjennom mukusnettverket, og
- III) frigjøringsprofilen for legemiddelet

Disse hendelsene er avhengig av de fysiske-kjemiske egenskapene til nanosystemene, det vil si diameter, form, størrelsesfordeling, overflateladning, de kjemiske egenskapene til molekyler på overflaten og elastisiteten til partikkelen. Nanobærernes ladning og de kjemiske egenskapene til overflateeksponerte molekyler bestemmer tiltrekning eller frastøtning med mucin (figur 1), videre kontrollerer partikkelstørrelsen evnen til å passe inn i maskeporene til mucinnettverket.

### NANOSYSTEMER TIL LOKAL LEVERING AV LEGEMIDLER TIL VAGINASLIMHINNEN

Nanosystemene kan klassifiseres i tre hovedgrupper basert på overflateegenskaper og evnen til mukoadhesjon eller penetrasjon:

- a) Konvensjonelle (ikke-mukoadhesive)
- b) Mukoadhesive nanosystemer og
- c) Mukuspenetrenderende (PEGylerte) nanosystemer

Nanopartikulære systemer er som regel flytende suspensjoner som vil vaskes av en slimhinne med mindre de er designet for å klebe seg fast til slimhinnen ved hjelp av

mukoadhesjon. To hovedkonsepter har vært anvendt for å øke nanobæreres mukoadhesjon, nemlig design av nanosystemer basert på mukoadhesive polymerer (matriks-systemer) og modifikasjoner av overflaten på konvensjonelle, ikke-mukoadhesive nanosystemer (coating). Sistnevnte strategi, altså «coating» (overtrekk) av legemiddelholdige nanosystemer med mukoadhesive polymerer, er anerkjent som den mest lovende (11). Til dette formålet brukes for eksempel polysakkaridet kitosan, som er alminnelig akseptert som en trygg, biologisk nedbrytbar og biokompatibel naturlig polymer. På grunn av sin positive ladning ( $pK_a$  6.3–6.6) kan kitosan interagere med negativt ladet mucin, og gi mukoadhesjon. Dette muliggjør retensjon av nanosystemet på slimhinnen (16). En helt annen tilnærming for å oppnå mukoadhesjon av nanosystemer, er å bruke en mukoadhesiv gel som matriks eller bærer for nanosystemene (17).

Det er kjent at virus har en egen evne til effektivt å penetrere slimhinnebarrieren, noe som er en viktig årsak til at virus forårsaker mukosal infeksjon. Utvikling av nanopartikler som etterlikner virus er derfor en interessant strategi for å oppnå effektiv behandling av slimhinneassosierte infeksjoner. Lai og medarbeidere viste at nanopartikler penetrerer mucus raskere dersom de er coatet med polyetylen glykol (PEG) på overflaten (18). PEG er en hydrofil polymer som beskytter mot mukoadhesjon. På denne måten kan legemiddelet unngå den selvrensende prosessen i vagina og i stedet oppnå distribusjon på epiteloverflaten. Hvorvidt nanopartiklene bør være mukoadhesive eller mukuspenetrenderende for å oppnå best mulig lokal vaginal behandling, er omdiskutert i litteraturen (6). Som nevnt over kan mukusgelen fungere som en barriere som må overvinnes, eller den kan legge til rette for og sikre lokal effekt av legemiddelet (19).

En betydelig del av nanopartikulære formuleringer som utvikles for vaginal administrasjon inneholder antivirale legemidler, enten alene eller kombinert med mikrobicider, og har til hensikt å brukes forebyggende mot hivsmitte. Ideen er basert på en dobbel virkning; mikrobicidet formulert i et nanosystem skal forhindre viruset i å feste seg til slimhinnen, og slik forhindre infeksjon. Samtidig skal det antivirale midlet forhindre replikasjon av viruset.

### Liposomer

Liposomer består av fosfolipider med hydrofile hodegrupper og hydrofobe fettsyrehaler som er organisert i et dobbeltlag. De dannes spontant når fosfolipider kommer i kontakt med vann, og kan inkorporere legemiddel både i fosfolipidmembranen (lipofile) og i vannfasen i kjernen av vesikkelen (hydrofile). Liposomer kan øke løseligheten av tungtløselige legemidler og beskytte legemidler mot degradering i

nærvær av slimhinner/vaginalvæske. Videre kan de regulere og kontrollere frigjøringen av legemiddelet, til ønsket virkested (3).

Konseptet med bruk av liposomer i topikal vaginal terapi, ble introdusert av pionerene Foldvari og Moreland for 18 år siden. De undersøkte om liposomer som inneholdt interferon alfa kunne brukes i lokal behandling av genital human papillomavirus (HPV) infeksjon, og beskriver kliniske observasjoner av reduksjon i forstadier til kreft hos både kvinner og menn i en åpen studie (20).

En utfordring ved topikal administrasjon av liposomer, er at de typisk foreligger dispergert i vann. Den flytende formen er mindre egnet til vaginal applikasjon på grunn av lekkasje og kort retensjonstid på administrasjonsstedet. Ved å inkorporere liposomene i hydrogeler kan viskositeten økes slik at formuleringen er bedre tilpasset vaginal administrasjon; for eksempel mukoadhesive Carbopol-baserte hydrogeler (21). Carbopol-baserte hydrogeler er for øvrig velkjent innen intimhygiene-produkter blant annet for å regulere vaginal pH. RepHresh® vaginalgel (Medlite A/S) er et slikt produkt på det norske markedet.

Vår forskningsgruppe viste nylig i *in vitro*-eksperimenter at kitosan-coatede liposomer ikke penetrerer vaginalt vev, og derfor kan være en lovende formulering for trygg behandling av vaginale infeksjoner under graviditet hvor systemisk distribusjon av virkestoffene er uønsket (22).

I en annen studie ble det utviklet liposomer coatet med PEG (mukuspenetrerende nanopartikler) for å levere siRNA til vaginalt epitelium i mus. Systemet bestod av PEGylerte liposomer i en biologisk nedbrytbar matriks av alginat. Sammenliknet med liposomer uten PEG viste systemet økt distribusjon av nukleinsyre på epiteloverflaten (23).

### Faste nanopartikler av lipid

Faste, eller solide lipidnanopartikler (SLNs) er kuleformede partikler i nanostørrelse som er bygget opp av faste lipider eller voks og emulgator. Det finnes også en type nanostrukturerte lipidbærere som består av en matriks av forskjellige lipider, ofte en miks av faste og flytende lipider. SLNs har mange av de samme fordelene som liposomer, i tillegg kan fremstillingen av SLNs lettere oppskaleres til kommersiell produksjon (4).

Til tross for de mange fordelene med SLNs er det frem til nå kun én publikasjon som omhandler SLNs i vaginal terapi. Alukda og medarbeidere utviklet polylysine-heparin funksjonaliserte SLNs for vaginal levering av det antivirale legemiddelet tenofovir. Denne nanopartikulære formuleringen var tilsiktet lokal administrasjon for profylakse av hiv/aids-smitte. Den funksjonaliserte overflaten skal øke potensialet for å nå det subepitale laget og distribuere mikrobiciditet til et større utvalg celler. Systemet viste god toleranse i en *in vitro*-modell av vaginalt epitel i 48 timer,

og er et interessant konsept å studere videre (24). Effekten må fremdeles bekreftes *in vitro* og *in vivo*.

### Polymeriske miceller

Polymeriske miceller er nanobærere som dannes ved at amfifile kopolymerer orienterer seg til sfæriske strukturer i vann som kan inkorporere legemidler. Dette skjer spontant ved en bestemt konsentrasjon (kritisk micellekonsentrasjon). Den hydrofile delen vil utgjøre skallet, mens kjernen i micellene er hydrofob. Polymeriske miceller kan inkorporere hydrofile og hydrofobe molekyler. Interessen for polymeriske miceller i «drug delivery» skyldes spesielt evnen til å øke løseligheten til tungtløselige stoffer, kontrollere og målstyre frigivelse av virkestoff.

Nanoviricide® (Nano Viricides Inc.) er et spesialisert eksempel hvor polymeriske nano-miceller er dannet fra én enkelt polymerkjede med kovalent bundet ligander. Disse micellene er designet for å angripe spesifikke virus, feste seg til viruset, omslutte eller coatet viruspartikkelen og inaktivere det. Her fungerer micellene i seg selv som legemiddel, i tillegg kan virkestoff inkorporeres i kjernen. Dette konseptet kan være spesielt lovende for en effektiv beskyttelse mot hiv. Foreløpige dyrestudier har vist terapeutisk effekt, imidlertid mangler fremdeles mer omfattende studier som kan gi en nøyaktig beskrivelse av virkningsmekanismen (25).

### Polymeriske nanopartikler

Blant polymeriske nanopartikler regnes både matrikspartikler og nanokapsler i nanometer området. Polymeriske nanopartikler fremstilles av naturlige eller syntetiske polymerer. Kitosan eller alginat er eksempler på naturlige polymerer, mens poly(melkesyre-co-glykolsyre) (PLGA) er en mye brukt syntetisk polymer.

Date og medarbeidere har nylig presentert et interessant konsept hvor de bruker en kombinasjon av flere antivirale legemidler i én nanopartikkelformulering til å forbedre anti-hivaktiviteten. Raltegravir og efavirenz ble inkorporert i PLGA-nanopartikler som igjen ble innarbeidet i en termosensitiv gel optimalisert til vaginal administrasjon i forhold til lokal temperatur og pH. En termosensitiv polymer sørger for at formuleringen går fra å være flytende til å danne gel *in situ* når den appliseres intravaginalt. Date og medarbeidere viser at systemet gir en kontrollert vedvarende frigjøring av begge legemidler, men er foreløpig ikke testet *in vivo* (17).

I en annen studie brukes PLGA-nanopartikler til levering av inkorporert siRNA. Formuleringen var designet til å slå ut genet for vaginal herpes simplex virus (HSV-2) infeksjon i mus, og resultatene viste økt overlevelse i dyremodellen (26). Forskerne mener dette er «proof of concept» som viser at topikal administrasjon av nanopartikler med siRNA kan virke forebyggende mot infeksjon

i mennesker.

Studiene til Lai et al. viste at PEGylerte polystyren partikler med en størrelse på 200 og 500 nm diffunderer raskt gjennom mukus (18). Disse partiklene var tett coatet med PEG. Litt uventet penetrerte partikler av begge størrelsene mukus raskere enn samme type partikler på 100 nm. Likevel har det også vist seg at nøytrale PEG-PGLA-nanopartikler på cirka 100 nm diffunderer raskt gjennom mukus i livmorhalsen og har potensial til å forbedre legemiddel- og genlevering til slimhinneoverflater (27). Ensign og medarbeidere studerte både biologisk nedbrytbar PGLA-nanopartikler coatet med PEG (lav molekylvekt), og polystyren-nanopartikler coatet med PEG og viste liknende resultater; PEGylering fremmer penetrering gjennom mukus i livmorhalsen i en HSV-2-infisert musemodell og sørger for en uniform distribusjon av nanopartikler over det vaginale epitelet. Partiklene beveget seg raskere gjennom mukus i livmorhalsen hos mus (sammenliknet med konvensjonelle nanopartikler) og ble værende der i 24 timer (27). Forskerne konkluderer med at de PEGylerte nanopartiklene kan øke beskyttelsesevnen mot HSV-2-infeksjon. En fersk studie fra 2014 bekrefter også at PEGylering av overflaten til dapivarine-fylte nanopartikler førte til økt legemiddelretensjon på slimhinnen i musemodell, høyere lokal legemiddelkonsentrasjon og redusert systemisk absorpsjon av virkestoffet sammenliknet med ikke-PEGylerte partikler og legemiddel i fri form (28).

### Dendrimerer

Dendrimerer er komplekse organiske molekyler med en repetert, forgreinet struktur. Fremstillingen av dendrimerer gir et produkt med svært god kontroll i forhold til struktur og størrelse, og de er ofte mindre i størrelse (5–10 nm) sammenliknet med de andre nanobærersystemene (100 nm eller større). Egenskapene en dendrimer besitter er stort sett avhengig av hvilke funksjonelle grupper som befinner seg på overflaten. De vanligste dendrimerene brukt i «drug delivery» er basert på polyamidoamine, poly-L-lysine og polypropylenimine.

De fleste undersøkelser av dendrimerer for vaginal legemiddel administrasjon fokuserer på forebygging av virale infeksjoner. SPL7013 var det første dendrimerbaserte legemiddelet som ble presentert for legemiddelverket i USA og de første kliniske utprøvingene var fullført i 2004. Dendrimeren består av polylysine-grener festet til en kjerne av benzhydrylamin amide. Den er designet spesielt med tanke på antiviral aktivitet mot hiv og HSV. Dendrimeren SPL7013 er formulert i BufferGel® (ReProtect, LLC), en mukoadhesiv Carbopolbasert hydrogel med sur pH, som er vist å ha en viss antiviral egeneffekt. Systemet går under navnet VivaGel® (Starpharma). I

de første kliniske studiene med friske (ikke hivsmittet) kvinner ga VivaGel<sup>®</sup>, med styrke opp til 3 % (m/m), applisert én gang daglig i sju dager, ingen tegn på genital irritasjon, og viste at formuleringen er trygg og godt tolerert i seksuelt avholdende kvinner (29). Det er foreløpig ingen gelprodukter på markedet ennå, men dette kombisystemet er en av de mest lovende mikrobicide formuleringene som er i kliniske studier for tiden.

I tillegg til å virke mot virale infeksjoner, har dendrimerer også vist potensial i behandling av bakterielle infeksjoner (30).

## KONKLUSJON

Det finnes en rekke ulike typer nanobærersystemer som viser lovende resultater for bruk i lokal behandling av genitale infeksjoner. Mukoadhesive «drug delivery-systemer», har flere fordeler sammenliknet med konvensjonelle systemer fordi de øker retensjonstiden på vaginalslimhinnen. Ved å modifisere overflateegenskapene og størrelsen av slike nanobærersystemer er det mulig å oppnå et forbedret terapeutisk resultat. Bruk av nanobærere har potensial til å gi en fullstendig behandling av genitale infeksjoner, slik at residiv unngås. Det er imidlertid viktig at toksisiteten forbundet med slike systemer, spesielt relatert til lokal langtidsbehandling av slimhinneepitel, tas i betraktning og evalueres videre.

Forfatteren ønsker å takke Norske Kvinners Sanitetsforening for økonomisk støtte til doktorgradsprosjektet «Bedre behandling av genitale infeksjoner: Rollen til nanomedisin og antiviral terapi».

En stor takk også til Ann Mari Holsæter for korrekturlesning.

*Oppgitte interessekonflikter: Ingen*

## REFERANSER

- Fenton KA, Lowndes CM. The European Surveillance of Sexually Transmitted Infections Network, Recent trends in the epidemiology of sexually transmitted infections in the European Union. *Sex Transm Infect* 2004; 80: 255–63.
- Laffleur F, Bernkop-Schnürch A. Strategies for improving mucosal drug delivery. *Nanomedicine* 2013; 8: 2061–75.
- Vanič Ž, Škalko-Basnet N. Mucosal nanosystems for improved topical drug delivery: Vaginal route of administration. *J Drug Del Sci Tech* 2014; 24: 435–44.
- Vanič Ž, Škalko-Basnet N. Nanopharmaceuticals for improved topical vaginal therapy: Can they deliver? *Eur J Pharm Sci* 2013; 50: 29–41.
- Pavelić Ž, Škalko-Basnet N, Jalšenjak I. Liposomes containing drugs for treatment of vaginal infections. *Eur J Pharm Sci* 1999; 8: 345–51.
- das Neves J, Amiji M, Sarmiento B. Mucoadhesive nanosystems for vaginal microbicide development: friend or foe? *WIREs Nanomed Nanotechnol* 2011; 3: 389–99.
- Valenta C. The use of mucoadhesive polymers in vaginal delivery. *Adv Drug Deliver Rev* 2005; 57: 1692–1712.
- Hussain A, Ahsan F. The vagina as a route for systemic drug delivery. *J Control Release* 2005; 103: 301–13.
- Alexander NJ, Baker E, Kaptein M et al. Why consider vaginal drug administration? *Fertil Steril* 2004; 82: 1–12.
- Mallipeddi R, Rohan LC. Nanoparticle-based vaginal drug delivery systems for HIV prevention. *Expert Opin Drug Del* 2010; 7: 37–48.
- das Neves J, Bahia MF, Amiji MM et al. Mucoadhesive nanomedicine: characterization and modulation of mucoadhesion at the nanoscale. *Expert Opin Drug Del* 2011; 8: 1085–1104.
- Acartürk F. Mucoadhesive vaginal drug delivery systems. *Recent Pat Drug Deliv Formul* 2009; 3: 193–205.
- Berry M, Corfield A. Structure and properties of mucins. I: Khutoryanskiy VV, ed. *Mucoadhesive materials and drug delivery systems*. Chichester: John Wiley & Sons, 2014: 135–57.
- Lieleg O, Vladescu I, Ribbeck K. Characterization of particle translocation through mucin hydrogels. *Biophys Journal* 2010; 98: 1782–9.
- Wang YY, Lai SK, So C et al. Mucoadhesive nanoparticles may disrupt the protective human mucus barrier by altering its microstructure. *PLoS One* 2011; 6: e21547.
- Casettari L, Illum L. Chitosan in nasal delivery systems for therapeutic drugs. *J Control Release* 2014; 190: 189–200.
- Date AA, Shibata A, Goede M et al. Development and evaluation of a thermosensitive vaginal gel containing raltegravir+efavirenz loaded nanoparticles for HIV prophylaxis. *Antiviral Res* 2012; 96: 430–6.
- Lai SK, O'Hanlon DE, Harrold S et al. Rapid transport of large polymeric nanoparticles in fresh undiluted human mucus. *PNAS* 2007; 104: 1482–7.
- Justin-Temu M, Damian F, Kinget R et al. Intravaginal gels as drug delivery systems. *J Womens Health* 2004; 13: 834–44.
- Foldvari M, Moreland A. Clinical observations with topical liposome-encapsulated interferon alpha for the treatment of genital papillomavirus infections. *J Liposome Res* 1997; 7: 115–26.
- Pavelić Ž, Škalko-Basnet N, Schubert R, Jalšenjak I. Liposomal gels for vaginal drug delivery. I: Düzgünes N, ed. *Methods in Enzymology, Liposomes (Part D)*. San Diego: Elsevier Academic Press, 2004: 287–99.
- Jørholm MW, Vanič Ž, Tho I et al. Chitosan-coated liposomes for topical vaginal therapy: Assuring localized drug effect. *Int J Pharm* 2014; 472: 94–101.
- Wu SY, Chang HI, Burgess M et al. Vaginal delivery of siRNA using a novel PEGylated lipoplex-entrapped alginate scaffold system *J Control Release* 2011; 155: 418–26.
- Alukda D, Sturgis T, Youan BBC. Formulation of tenofovir-loaded functionalized solid lipid nanoparticles intended for HIV prevention. *J Pharm Sci* 2011; 100: 3345–56.
- du Toit LC, Pillay V, Choonara YE. Nano-microbicides: challenges in drug delivery, patient ethics and intellectual property in the war against HIV/AIDS. *Adv Drug Deliv Rev* 2010; 62: 532–46.
- Steinbach JM, Weller CE, Booth CJ et al. Polymer nanoparticles encapsulating siRNA for treatment of HSV-2 genital infection. *J Control Release* 2012; 162: 102–10.
- Ensign LM, Schneider C, Suk JS et al. Mucus penetrating nanoparticles: biophysical tool and method of drug and gene delivery. *Adv Materials* 2012; 24: 3887–94.
- das Neves J, Araújo F, Andrade F et al. Bio-distribution and pharmacokinetics of dapivirine-loaded nanoparticles after vaginal delivery in mice. *Pharm Res* 2014; 31: 1834–45.
- O'Loughlin J, Millwood IY, McDonald HM et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of SPL7013 gel (VivaGel): a dose ranging, phase I study. *Sex Trans Dis* 2010; 37: 100–4.
- Navath RS, Menjoge AR, Dai H et al. Injectable PAMAM dendrimer-PEG hydrogels for the treatment of genital infections: formulation and *in vitro* and *in vivo* evaluation. *Mol Pharm* 2011; 8: 1209–23.

Manuskriptet ble mottatt 26. oktober 2014 og godkjent 19. mars 2015. ■

## REVIEW ARTICLE, SUMMARY

### Title

Nanotechnology applied to drug delivery shows a great potential, with several nanosystems already on the market and a number of nanocarriers in research pipelines. Among others, polymeric micelles, dendrimers, liposomes and polymeric nanoparticles are of great interest as nanodelivery systems. The potential of nanotechnology in vaginal drug therapy is not yet fully exploited. A major concern of current therapy is the high reoccurrence rate due to incomplete eradication of the infection. Despite the necessity of an adequate treatment and the serious consequences of these infections, such as sterility, formation of precancerous lesions, and premature birth, the therapeutic options remain to be limited. Local treatment continues to disappoint clinically, potentially due to use of inadequate drug formulation. Drug delivery challenges such as mucosal barriers, vaginal pH and local physiological changes need to be taken into consideration when designing delivery systems. Nanocarriers may improve the effect of drugs and vaginal drug delivery. Those shown to be suitable vaginal drug delivery systems, and applicable in therapy of genital infections, are discussed in this review.