

Arh. farm. 2016;66: 217 – 238

Stručni rad / Professional paper

## Farmaceutsko-tehnološki aspekti terapijskih sistema za hormonsku kontracepciju

Ljiljana Đekić, Marija Primorac

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

---

### Kratak sadržaj

Upotreba terapijskih sistema za hormonsku kontracepciju (TSHK) predstavlja značajan alternativni vid sprečavanja neplanirane trudnoće u odnosu na primenu hormonskih kontraceptiva *per os*, pri čemu se otklanja rizik od gastrointestinalnih neželjenih reakcija, omogućava smanjenje terapijske doze, učestalosti primene i sistemskih neželjenih dejstava i povećava nivo adherence. Do sada su razvijeni terapijski sistemi tipa transdermalnih flastera, subdermalnih (supkutanih) implanata, vaginalnih prstenova i intrauterinih terapijskih (dostavnih) sistema (IUS) za hormonsku kontracepciju progestinima (progesteron, levonorgestrel, etonogestrel, nestoron) ili kombinacijama progestina i estrogena (norelgestormin + etinilestradiol, gestoden + etinilestradiol, etonogestrel + etinilestradiol, levonorgestrel + etinilestradiol, nestoron + etinilestradiol, nestoron + estradiol). U radu su prikazane glavne karakteristike navedenih tipova TSHK, kao i specifičnosti farmaceutskih proizvoda ove vrste u pogledu sastava i primene. Opisani su glavni mehanizmi za postizanje kontrolisanog produženog oslobađanja hormona i efikasnost za isporuku aktivnih supstanci kod različitih TSHK. Predstavljani su najznačajniji savremeni pristupi u dizajnu terapijskih sistema ove vrste sa ciljem da se pojednostavi njihova primena, poboljša podnošljivost, prihvatljivost i terapijska efikasnost, a ukazano je i na mogućnost korišćenja novih tehnologija u razvoju terapijskih sistema za višenamensku prevenciju začeca i infekcije virusom humane imunodeficijencije (human immunodeficiency virus, HIV).

**Ključne reči:** terapijski sistemi za hormonsku kontracepciju; transdermalni flaster; subdermalni (supkutani) implant; vaginalni prsten; intrauterini terapijski (dostavni) sistem; progestini; estrogeni; kontrolisano/produženo oslobađanje; tehnologije za višenamensku prevenciju.

## 1. Uvod

Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije (SZO) 64% žena u reproduktivnom periodu (od 15 do 49 godina) koristi kontracepciju [1]. Upotreba oralnih hormonskih kontraceptiva je još od 1960-ih godina do danas najčešća farmakološka metoda kontracepcije širom sveta [2], međutim, režim doziranja koji podrazumeva svakodnevno uzimanje odgovarajućeg farmaceutskog preparata u približno isto vreme, često je povezan sa smanjenjem nivoa adherence i efikasnosti u zaštiti od trudnoće. Ovaj problem je najizraženiji kod adolescenata [3]. Tokom protekle tri decenije postignut je značajan napredak u razvoju farmaceutskih proizvoda koji predstavljaju terapijske sisteme za hormonsku kontracepciju (TSHK) tipa transdermalnih flastera, vaginalnih prstenova, subdermalnih (supkutanih) implanata i intrauterinih terapijskih (dostavnih) sistema (IUS). Njihov dizajn se zasniva na korišćenju tehnologija za kontrolisano i produženo oslobađanje aktivnih supstanci tokom više dana, meseci ili godina, čime je eliminisana svakodnevna primena i fluktuacija koncentracije aktivne supstance u krvnoj plazmi, u poređenju sa oralnim kontraceptivima [4 - 9]. Upotrebom TSHK se isključuje rizik od neželjenih reakcija u gastrointestinalnom traktu (GIT-u) (nauzeja, povraćanje, dijareja) koji je povezan sa primenom oralnih kontraceptiva, kao i uticaj hrane, pH i enzima GIT-a na stabilnost i apsorpciju aktivne supstance i presistemska metabolička degradacija. Primenom hormonskih kontraceptiva navedenim alternativnim putevima (transdermalno, intravaginalno, supkutano, intrauterino) njihova biološka raspoloživost se može povećati, pa se efikasna zaštita od trudnoće može postići nižim dozama. Pored toga, razvoj TSHK je važna strategija za upotrebu novijih hormonskih kontraceptiva koji su bezbedniji ali nisu stabilni ili se slabo apsorbiraju iz GIT-a (npr. nestoron) [10]. Na tržištu su dostupni terapijski sistemi za kombinovanu hormonsku kontracepciju (KHK) u obliku transdermalnih flastera (Evra<sup>®</sup>; Xulane<sup>®</sup>; Apleek<sup>®</sup> / Enciela<sup>®</sup>) i vaginalnog dostavnog sistema (vaginalni prsten) (NuvaRing<sup>®</sup>). SZO u okviru dokumenta „Kriterijumi medicinske podobnosti za upotrebu kontraceptivnih sredstava – peto izdanje” [11], navodi da je kontraceptivna efikasnost referentnog transdermalnog flastera (Evra<sup>®</sup>) i vaginalnog prstena (NuvaRing<sup>®</sup>) ista kao kod kombinovanih oralnih kontraceptiva, što znači da ako se ove kontraceptivne metode koriste na idealan način (dosledno i pravilno), u toku prve godine korišćenja, stopa neuspeha izražena kao Pearl indeks (PI)<sup>1</sup> je 0,3%, a kod tipične upotrebe, u toku prve godine, koja podrazumeva i propuste i greške u korišćenju, iznosi 9% [12]. Terapijski sistemi za progestinsku kontracepciju su tipa vaginalnog prstena (Progering<sup>®</sup>), subdermalnih implanata

---

<sup>1</sup> PI predstavlja meru pouzdanosti različitih kontracepcijskih metoda, a označava broj trudnoća kod 100 žena koje se određenom metodom služe godinu dana.

(Jadelle<sup>®</sup>; Sino-implant(II)<sup>®</sup>; Implanon<sup>®</sup>; Nexplanon<sup>®</sup> / Implanon<sup>®</sup> NXT) i IUS (Mirena<sup>®</sup>; Levosert<sup>®</sup>; Jaydess<sup>®</sup> / Skyla<sup>®</sup>). Efikasnost referentnog subdermalnog implanta (Implanon<sup>®</sup>) i IUS (Mirena<sup>®</sup>) je značajno bolja (0,05% kod idealnog korišćenja i 0,2% kod tipične upotrebe) u odnosu na oralnu kontracepciju isključivo na bazi progesterona (0,3% pri idealnoj primeni, odnosno, 9% kod tipične upotrebe) i nije uslovljena adhirencijom [12]. U periodu do 2010. godine upotreba TSHK bila je znatno manja u poređenju sa ostalim metodama hormonske kontracepcije [13]. Na primer, u Velikoj Britaniji tokom 2008. i 2009. godine oko 1% žena koje koriste kontracepciju primenjivalo je subdermalne implante ili IUS, dok je oralne kontraceptive uzimalo oko 25% žena [14]. Oko 1,3% korisnica u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) upotrebljava vaginalni prsten za KHK [15]. Studija sprovedena među adolescentima u Finskoj pokazala je da je oko 20% ispitanica upotrebljavalo oralnu kontracepciju, dok manje od 1% koristi hormonsku kontracepciju u obliku vaginalnog prstena ili transdermalnog flastera, što je pripisano nedostatku odgovarajućih smernica o planiranju potomstva koje uključuju i TSHK [16]. Stopa neplaniranih trudnoća je permanentno visoka (oko 50%) na svetskom nivou [17], a iznosi čak 82% u populaciji uzrasta 15-19 godina [18]. U Republici Srbiji mali deo žena u reproduktivnom periodu života koristi hormonsku kontracepciju i stopa neplaniranih trudnoća je među najvišima u Evropi [19, 20]. Kliničke smernice za kombinovanu hormonsku kontracepciju Instituta za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Republike Srbije „Dr Vukan Čupić“ (2012) upućuju na mogućnost korišćenja kombinovanog transdermalnog flastera i kombinovanog vaginalnog prstena. Poslednjih godina preovladao je stav stručnjaka, koji je utemeljen na obimnim studijama [13, 21-23], da se korišćenjem dugoročnih reverzibilnih metoda kontracepcije (metode koje se primenjuju manje od jednog puta u jednom menstrualnom ciklusu ili mesecu), gde su svrstani i subdermalni implantati i IUS [14], može značajno smanjiti broj neplaniranih trudnoća u poređenju sa oralnom kontracepcijom, koja predstavlja metodu kratkog delovanja. U najnovijim stručnim smernicama razvijenih zemalja kao što su Velika Britanija [14] i SAD [3] uvedena je preporuka za davanje prioriteta upotrebi dugoročnih reverzibilnih metoda kontracepcije. Istovremeno su intenzivirani naponi farmaceutskih kompanija na redizajnu postojećih ili dizajnu nove generacije TSHK, sa ciljem da se unapredi njihova pogodnost za primenu, efikasnost i bezbednost. U radu su predstavljene farmaceutsko-tehnološke karakteristike TSHK koji su trenutno dostupni na tržištu ili su u različitim fazama kliničkih ispitivanja.

## **2. Terapijski sistemi za KHK**

Kod kombinovanih kontracepcijskih sredstava estrogenska komponenta deluje sinergistički sa progestinima u inhibiciji ovulacije, obezbeđuje razvoj endometrijuma i uredan menstrualni ciklus, međutim, povezuje se i sa rizikom od venske

tromboembolije (VTE) i drugim neželjenim efektima (glavobolja, mučnina, bol u grudima i abdomenu)) [24, 25]. Registrovani TSHK tipa transdermalnih flastera i vaginalnog prstena obezbeđuju kontrolisanu isporuku etinilestradiola u kombinaciji sa progestinima (norelgestormin, gestoden, levonorgestrel, odnosno, etonogestrel), pri čemu se eliminiše značaj dnevne adherence za kontraceptivnu efikasnost i modifikuje farmakokinetički profil i rizik od neželjenih efekata u poređenju sa odgovarajućim kombinovanim oralnim kontraceptivima [24].

### **2.1. Transdermalni flasteri za KHK**

Prvi transdermalni flaster (transdermalni terapijski sistem – TTS) za kombinovanu hormonsku kontracepciju Ortho Evra<sup>®</sup> (norelgestormin 150 mcg/24 h + etinilestradiol 35 mcg/24 h) (Ortho-McNeil, SAD) je od 2001. godine u prometu u SAD. Od 2003. godine u Evropi i Kanadi odobrena je upotreba transdermalnog flastera Evra<sup>®</sup> (norelgestormin 203 mcg/24 h + etinilestradiol 33,9 mcg/24 h) (Jansen-Cilag International NV, Belgija) [26]. TTS za KHK nisu registrovani u Republici Srbiji. Ortho Evra<sup>®</sup> i Evra<sup>®</sup> su troslojni transdermalni flasteri matriksnog tipa površine 20 cm<sup>2</sup>. Između zadnjeg (potpornog) sloja i zaštitnog sloja koji se uklanja pre primene flastera, nalazi se srednji sloj koji sadrži 6 mg norelgestromina i 0,75 mg etinilestradiola (Ortho Evra<sup>®</sup>), odnosno, 6 mg norelgestromina i 0,6 mg etinilestradiola (Evra<sup>®</sup>) u matriksu koji se sastoji od poliizobutilen/polibuten adheziva, krosprovidona, poliestarskih vlakana i lauril laktata (Tabela I) [27, 28]. Tokom 2015. godine proizvođač Ortho Evra<sup>®</sup> transdermalnog flastera doneo je odluku o obustavi snabdevanja tržišta SAD. Istovremeno, plasiran je generički ekvivalentan troslojni transdermalni flaster Xulane<sup>®</sup> (norelgestromin 150 mcg/24 h + etinilestradiol 35 mcg/24 h) (Mylan, SAD) sa manjom površinom (14 cm<sup>2</sup>) i sadržajem aktivnih supstanci (4,86 mg norelgestromina i 0,53 mg etinilestradiola) (Tabela I). Transdermalni flasteri za kontracepciju kombinacijom norelgestromin + etinilestradiol upotrebljavaju se tako što se jedan flaster lepi prvog dana menstrualnog ciklusa na suhu, čistu i intaktnu kožu u području bokova, abdomena, nadlaktice ili trupa (izuzev grudi). Pri tom se ostvaruje produženo oslobađanje hormona i isporuka preko kože u sistemsku cirkulaciju tokom 7 dana i zatim se zamenjuje novim flasterom. Jedno pakovanje sadrži 3 flastera za period od 21 dan, a nakon toga sledi 7-dnevni period bez flastera kada nastupa menstrualno krvarenje. U oko 5% slučajeva postoji rizik od potpunog ili delimičnog odlepljivanja flastera i smanjenja kontraceptivne efikasnosti [28]. Flaster se može ponovo pričvrstiti na isto mesto ili se postavlja novi, ako je stari izgubljen [27], međutim ukoliko nije bio u kontaktu s kožom duže od 24 sata potrebno je staviti novi uz korišćenje dodatne kontracepcijske metode tokom 7 dana. Oslobađanje slabo rastvorljivih aktivnih supstanci iz TTS matriksnog tipa se obično odvija nepromenjenom brzinom u funkciji vremena [29]. Ravnotežna koncentracija hormona apsorbiranih preko kože (C<sub>ss</sub>) postiže se za 48 h i održava tokom 3 nedelje. Prema podacima proizvođača, efikasnost transdermalnih flastera za

KHK se generalno ne razlikuje od kombinovanih oralnih kontraceptiva, ali može biti niža kod žena sa telesnom masom većom od 90 kg. Farmakokinetičke studije kod zdravih dobrovoljaca koje su objavljene 2005. godine pokazale su da je relativna biološka raspoloživost etinilestradiola iz OrthoEvra<sup>®</sup> transdermalnog flastera veća za 55%, mada je maksimalna koncentracija u plazmi ( $C_{max}$ ) značajno niža (za 35%) u poređenju sa kombinovanim oralnim kontraceptivom norgestimat 250 mcg + etinilestradiol 35 mcg [27, 28, 30]. Na osnovu zapažanja o značajno većoj raspoloživosti etinilestradiola, tokom 2008. godine Američka uprava za hranu i lekove (US Food and Drug Administration, FDA) izdala je upozorenje o gotovo dvostruko većem riziku od venske tromboembolije (VTE) kod korisnica OrthoEvra<sup>®</sup> transdermalnog flastera u poređenju sa kombinovanim oralnim kontraceptivima (30-35 mg etinilestradiol + norelgestimat ili levonorgestrel) [31-33].

**Tabela I** Komercijalno dostupni terapijski sistemi za hormonsku kontracepciju tipa transdermalnih flastera, vaginalnih prstenova, subdermalnih/supkutanih implanata i intrauterinih dostavnih sistema (IUS)

**Table I** Commercially available therapeutic systems for hormonal contraception including transdermal patches, vaginal rings, subdermal/subcutaneous implants and intrauterine systems (IUS)

Ime leka i proizvođač	Tip TS	Aktivne supstance i brzina oslobađanja	Pomoćne supstance	Dužina kontraceptivne zaštite
<b>Evra<sup>®</sup></b> (Ortho-McNeil, SAD)	Transdermalni flaster	Norelgestormin 203 mcg/24 h + etinilestradiol 33,9 mcg/24 h	<u>Potporni sloj</u> pigmentisani polietilen male gustine (spoljašnji sloj ) i poliestar (unutrašnji sloj) <u>Srednji sloj</u> polizobutilen/polibuten adheziv krospovidon vlakna poliestra laurillaktat <u>Zaštitna folija</u> (skida se pre primene) <u>polietilenterftalat</u> (PET) film polidimetilsiloksanska obloga	21 dan (3 flastera x 7 dana)
<b>Xulane<sup>®</sup></b> (Mylan, SAD)	Transdermalni flaster	Norelgestormin 150 mcg/24 h + etinilestradiol 35 mcg/24 h	Poliizobuten adheziv, krospovidon, mineralno ulje, poliestar, oleil alkohol, dipropilenglikol, poliestar  Laminat u potpornom sloju i zaštitna folija od poliestra	21 dan (3 flastera x 7 dana)

Ime leka i proizvođač	Tip TS	Aktivne supstance i brzina oslobađanja	Pomoćne supstance	Dužina kontraceptivne zaštite
<b>Apleek® / Enciela®</b> (Bayer HealthCare Pharmaceuticals, SAD / Bayer S. p. A., Italija)	Transdermalni flaster	Gestoden 60 mcg/24 h + etinilestradiol 13 mcg/24 h	<u>Potporni sloj</u> polietilen male gustine (PE) <u>Adhezivni sloj:</u> Adheziv: Estar hidrogenizovanog kolofonijuma, polibuten, poliizobutilen, pentaeritritol tetrakis(3-(3,5-di-terc-butil-4-hidroksifenil)propionat) Bemotrizinol <u>Granična folija:</u> Polietilen terftalat (PET) film <u>Adhezivni matriks:</u> Adheziv: Estar hidrogenizovanog kolofonijuma, polibuten, poliizobutilen, pentaeritritol tetrakis(3-(3,5-di-terc-butil-4-hidroksifenil)propionat) Zaštitna folija: Silikonizovani polietilen terftalat (PET) film	21 dan (3 flastera x 7 dana)
<b>NuvaRing®</b> (Organon, Holandija)	Vaginalni prsten	Etonogestrel 120 mcg/24 h + etinilestradiol 15 mcg/24 h	Etilenvinilacetat (EVA) kopolimer, 28% vinilacetata; EVA kopolimer, 9% vinilacetata; magnezijum stearat	21 dan
<b>Progering®</b> (Laboratorio Silesia SA, Čile i Andromaco SA, Argentina)	Vaginalni prsten	Progesteron 10 mg/24 h	Silikonski elastomer*	90 dana
<b>Jadelle®</b> (Norplant® II, Norplant® -2) (Bayer Schering Pharma AG)	Subdemalni/supkutani implant	Levonorgestrel 2 x 75 mg	Polidimetilsiloksani, koloidni silicijum dioksid	5 godina
<b>Sino-implant (II)®</b> (Shanghai Dahua, Kina)	Subdemalni/supkutani implant	Levonorgestrel 2 x 75 mg	*	4 godine
<b>Implanon®</b> (Organon, Holandija)	Subdemalni/supkutani implant	Etonogestrel 68 mg	EVA kopolimer	3 godine
<b>Nexplanon®</b> (Implanon NXT®) (Organon Pharmaceuticals, SAD)	Subdemalni/supkutani implant	Etonogestrel 68 mg	Jezgro: EVA kopolimer, 28% vinilacetata (43 mg); barijum sulfat (15 mg), magnezijum stearat (0,1 mg). Membrana: EVA kopolimer, 15% vinilacetata (15 mg).	3 godine

Ime leka i proizvođač	Tip TS	Aktivne supstance i brzina oslobađanja	Pomoćne supstance	Dužina kontraceptivne zaštite
<b>Mirena<sup>®</sup></b> (Bayer Schering Pharma OY, Finska)	IUS	Levonorgestrel 52 mg, 20 mcg/24 h	Polietilen sa 20-24% barijum-sulfata, Elastomer polidimetilsiloksana, Polietilen, Polidimetilsiloksanski uložak Polietilen obojen sa manje od 1% gvožđe (III)-oksida i gvožđe (III)-hidroksida C177499 (E 172)	5 godina
<b>Levosert<sup>®</sup></b> (Gedeon Richter Plc., Mađarska)	IUS	Levonorgestrel 52 mg, 20 mcg/24 h	Silikonska baza, Tetra-n-propilsilikat, Kalaj-oktoat, Polidimetilsiloksan elastomer, Polietilensko T-telo sa 20-24% barijum-sulfata, Polipropilenski konci	3 godine
<b>Jaydess<sup>®</sup></b> (Bayer Healthcare, Nemačka)	IUS	Levonorgestrel 13,5 mg, 14 mcg/24 h	Polidimetilsiloksan elastomer, Silicijum, koloidni bezvodni, polietilen, barijum sulfat, gvožđe oksid, crna (E172), srebro	3 godine

\* Lista pomoćnih supstanci nije dostupna.

Glavni pristup u razvoju novih transdermalnih flastera za KHK je redukcija doze estrogena etinilestradiola u cilju smanjenja rizika od neželjenih efekata i iritacije na mestu primene, uz nepromenenu efikasnost u zaštiti od trudnoće. Evropska agencija za lekove (European Medicines Agency, EMA) je 2015. godine u Evropskoj uniji odobrila upotrebu novog transdermalnog flastera za KHK Apleek<sup>®</sup> / Enciela<sup>®</sup> (gestoden 60 mcg/24 h + etinilestradiol 13 mcg/24 h) (Bayer HealthCare Pharmaceuticals, SAD / Bayer S. p. A., Italija) za isporuku niskih doza hormona. To je proziran petoslojni flaster matriksnog tipa kružnog oblika i površine 11 cm<sup>2</sup>. Sastoji se od: zadnjeg sloja, adhezivnog sloja, separacionog filma, adhezivnog matriksa sa aktivnim supstancama i zaštitne folije (Tabela I). Sloj adhezivnog matriksa od estra hidrogenizovanog kolofonijuma, polibutena, poliizobutilena i pentaeritrol tetrakis(3-(3,5-di-terc-butyl-4-hidroksifenil)propionata, sadrži 2,1 mg gestodena i 550 mcg etinilestradiola. Apleek<sup>®</sup> / Enciela<sup>®</sup> transdermalni flaster upotrebljava se na isti način kao Evra<sup>®</sup>. Biološka raspoloživost hormona iz flastera je ekvivalentna oralno primenjenom kombinovanom kontraceptivu gestoden 60 mcg + etinilestradiol 20 mcg jednom dnevno. Osim pakovanja od 3 flastera, dostupna su pakovanja od 9 i 18 flastera, za duži period zaštite (3, odnosno, 6 meseci) [34].

Transdermalni flaster Twirla<sup>®</sup> (AG200-15) (levonorgestrel + etinilestradiol) (Agile Therapeutics, SAD) je u III fazi kliničkih ispitivanja [35]. To je fleksibilni

šestoslojni matriksni flaster kružnog oblika površine 28 cm<sup>2</sup>. Spoljašnji sloj je od materijala na bazi svile sa jednim slojem adheziva bez aktivnih supstanci (po obodu) i drugim slojem adheziva sa aktivnim supstancama (u centralnom delu). Flaster sadrži i penetracione inhezore dimetilsulfoksid, etil laktat, kaprinsku kiselinu i lauril laktat. Između centralne površine i oboda je barijera koja sprečava migraciju aktivnih supstanci ka obodu i razlivanje izvan ivica flastera. Debljina flastera je manja od 1 mm pa je povećana prihvatljivost i podnošljivost flastera. U razvoju Twirla<sup>®</sup> transdermalnog flastera korišćena je patentirana tehnologija Skinfusion<sup>®</sup> (Agile Therapeutics, SAD) kojom je poboljšana adhezivnost flastera [36, 37]. Isporučuje nižu dozu etinilestradiola od Evra<sup>®</sup>/Ortho Evra<sup>®</sup> tako da mu je biološka raspoloživost slična odgovarajućem kombinovanom oralnom kontraceptivu (levonorgestrel 120 mg + etinilestradiol 30 mg) [38, 39]. Iritacija na mestu primene (2,4%), nauzeja (3%), glavobolja (2%) i nelagodnost u grudima/dojkama (2,1%) kod primene Twirla<sup>®</sup> transdermalnog flastera bili su manje učestali nego posle primene OrthoEvra<sup>®</sup> transdermalnog flastera (17,1%, 16,6%, 21% i 22,4%) [37, 40]. Kompanija Agile Therapeutics se bavi razvojem drugih transdermalnih flastera za KHK sa karakteristikama koje su prilagođene specifičnim potrebama pojedinih populacija žena, kao na primer AG200-ER (levonorgestrel + etinilestradiol) transdermalni flaster za žene sa dužim trajanjem mesečnog ciklusa (II faza kliničkih ispitivanja) [35].

## 2.2 Vaginalni dostavni sistemi (vaginalni prstenovi) za KHK

Velika pažnja posvećuje se razvoju novih vaginalnih prstenova za dugoročnu reverzibilnu kontracepciju [5, 47]. Okončane su dve obimne kliničke studije efikasnosti i bezbednosti (III faza) vaginalnog prstena za kontinuiranu isporuku nestorona (150 mcg/24 h) i etinilestradiola (15 mcg/24 h) tokom jedne godine, odnosno, 13 mesečnih ciklusa (u toku jednog ciklusa prsten je postavljen tokom 21 dan, sledi 7 dana bez prstena, a zatim se ponovo postavlja isti prsten i započinje sledeći ciklus) [49, 50]. Produženje perioda kontraceptivne zaštite na godinu dana može povećati nivo adherence i sniziti ukupne troškove. Prsten se sastoji od silikonskog elastomera i jezgara od nestorona (103 mg) i etinilestradiola (17,4 mg). Nestoron je visoko potentan derivat 19-norprogesterona i nije biološki aktivan kada se primeni *per os*, ali se resorbuje preko vaginalne sluzokože. Ovaj progestin se gotovo isključivo vezuje za progesteronske receptore i ne ispoljava androgenu, estrogenu i glukokortikoidnu aktivnost [24]. Za razliku od NuvaRing<sup>®</sup> vaginalnog prstena koji se mora čuvati na temperaturi od 2-8 °C do izdavanja, vaginalni prsten nestoron+etinilestradiol se čuva na sobnoj temperaturi, što je važan preduslov za dostupnost što većem broju potencijalnih korisnica, uključujući i one iz najnerazvijenijih krajeva [51]. Druga strategija u razvoju vaginalnih prstenova za KHK bazira se na odgovarajućoj supstituciji etinilestradiola manje potentnim estrogenima sa ciljem da se smanji rizik od VTE, u prvom redu kod gojaznih žena [52, 53]. U SAD se sprovode klinička ispitivanja vaginalnog prstena koji



isporučuje nestoron (200 mcg/24 h) + estradiol (10-40 mcg/24 h) tokom 3 meseca (90 dana) [47].

### **3. Terapijski sistemi za progestinsku kontracepciju**

Progestinski vaginalni prstenovi, subdermalni (supkutani) implantanti i IUS sadrže samo progestinsku komponentu (progesteron, levonorgestrel, etonogestrel, nestoron) i mogu ih koristiti: porodilje koje aktivno doje (najmanje 4 puta dnevno) i žene sa faktorima rizika za upotrebu KHK (pušenje, više od 35 godina, hipertenzija) ili kontraindikacijama za upotrebu egzogenog estrogena [7, 41, 47, 54, 55].

#### **3.1. Vaginalni prstenovi za progestinsku kontracepciju**

Međunarodna neprofitna nevladina organizacija The Population Council [56] je u okviru svog glavnog programa u oblasti reproduktivnog zdravlja razvila vaginalni prsten matriksnog tipa (prečnika 56 mm i debljine 9 mm) koji sadrži 2,074 g mikroniziranog progesterona. Supstanca je homogeno dispergovana u matriksu silikonskog elastomera. Registrovan je pod imenom Progering<sup>®</sup> (Laboratorio Silesia SA, Čile i Andromaco SA, Argentina) na tržištu nekih zemalja Latinske Amerike (Čile, Peru, Bolivija, Dominikanska Republika, Ekvador, Gvatemala, Panama, Ekvador i Honduras) [41, 47], a od 2015. godine svrstan je na listu osnovnih lekova koju predlaže SZO. Aktivna supstanca se oslobađa prosečnom brzinom od 10 mg/24 h tokom 90 dana. Oslobođeni progesteron se resorbuje preko vaginalne sluzokože u sistemsku cirkulaciju i inhibira ovulaciju. Pored toga, povećava se gustina cervikalnog mukusa što prevenira penetraciju semene tečnosti i inhibira proliferacija endometrijuma. S obzirom da se radi o terapijskom sistemu matriksnog tipa, koncentracija progesterona u plazmi tokom prve nedelje iznosi (33,7 nmol/l), a zatim opada na 50% i 30% u odnosu na početnu posle 9 i 16 nedelja. Mada je efikasnost Progering<sup>®</sup> vaginalnog prstena manja od NuvaRing<sup>®</sup>, efikasnost progesteronskog vaginalnog prstena kod dojilja je visoka (preko 98,5%) jer kod njih već postoji određeni fiziološki nivo zaštite od trudnoće. Prednost je i to što ovaj vaginalni prsten ne sadrži estrogensku komponentu koja može da redukuje laktaciju. Ipak, u periodu odvikavanja od dojenja neophodno je koristiti dodatne metode kontracepcije. Pored toga, povećava se gustina cervikalnog mukusa što prevenira penetraciju semene tečnosti i inhibira proliferacija endometrijuma. Može da se upotrebljava za kontracepciju posle 30-90 dana od porođaja [58]. Progesteron nije izrazito potentan hormon, međutim prirodnog je porekla i nije terapijski efikasan kada se primeni *per os*, pa je rizik po odojče zanemarljiv. Prolongira laktacionu amenoreju, što je prednost kod anemičnih porodilja [5, 41, 59].

S obzirom da je rizik od neplanirane trudnoće istovremeno i rizik od infekcija prenosivih seksualnim putem, već dve decenije brojne organizacije, institucije od javnog značaja i farmaceutske kompanije, prevenstveno iz SAD, ulažu značajna

financijska sredstva za intenziviranje razvoja vaginalnih prstenova kao tehnologije za višenamensku prevenciju (Multipurpose prevention technologies, MPT) začeća i infekcija virusom humane imunodeficijencije (human immunodeficiency virus, HIV) i Herpes virusima [60]. Prema zvaničnom statističkom izveštaju iz 2015. godine ukupan broj inficiranih HIV-om na globalnom nivou iznosi 36,7 miliona, pri čemu je u poslednjih godinu dana broj povećan za oko 2,1 milion [61]. Zbog toga je kao važan cilj prepoznato sprovođenje neophodnih kliničkih ispitivanja MPT proizvoda i njihovo stavljanje u promet u bliskoj budućnosti. Neprofitna Američka naučno-istraživačka organizacija CONRAD (The Contraceptive Research and Development) (<http://www.conrad.org/>), čije su aktivnosti usmerene na poboljšanje reproduktivnog zdravlja žena, naročito u zemljama u razvoju, bavi se razvojem vaginalnog prstena za kontinuiranu isporuku inhibitora HIV-1 reverzne transkriptaze tenofovira i levonorgestrela tokom 90 dana. Prsten debljine 5,5 mm se sastoji od dva poliuretanska segmenta. Unutar svakog segmenta se nalazi rezervoar aktivne supstance. Tenofovir je u obliku paste u glicerolu napunjen u centralnu šupljinu hidrofilnog poliuretanskog segmenta koji je zatopljen na krajevima tako da je ograničena difuzija aktivnih supstanci između segmenata. Čvrsto jezgro levonorgestrela je postavljeno unutar segmenta od hidrofobnog poliuretana. Levonorgestrel je prihvaćen u okviru programa razvoja MPT kao kontraceptiv izbora jer je dobro okarakterisan, bezbedan i jeftin generik. Derivat je 19-nortestosterona, ima snažnu progestinsku aktivnost, slabu androgenu aktivnost i ne ispoljava značajnu estrogensku aktivnost. Ispitivanja na zečevima pokazala su da ovaj vaginalni prsten oslobađa tenofovir prosečnom brzinom od 7,5 mg/24 h i levonorgestrel brzinom od 21 mcg/24 h tokom 90 dana [62]. Prva faza kliničkih ispitivanja započela je 2015. godine. Od posebnog značaja je procena njegove pogodnosti da se oslobođenim tenofovirom ostvari antimikrobno delovanje u području primene, uz zanemarljivu sistemsku isporuku kako bi se smanjio rizik od razvoja rezistencije na antiretrovirolike, što je uobičajeno kada se primenjuju *per os* [60].

### **3.2. Subdermalni (supkutani) progestinski implanti**

Subdermalni (supkutani) implantati za progestinsku kontracepciju su terapijski sistemi ovalnog ili cilindričnog (štapićastog) oblika od EVA kopolimera ili silikonskih elastomera. Postavljaju se ispod kože na unutrašnjoj strani nadlaktice nedominantne ruke. Oslobođanje progestina je produženo tako da se obezbeđuje koncentracija u plazmi koja štiti od začeća tokom više godina (1-5), u zavisnosti od fizičko-hemijskih osobina aktivne supstance i upotrebljenog polimera [55]. Farmaceutski proizvodi ove vrste su registrovani u više od 100 zemalja širom sveta, uključujući zemlje Zapadne Evrope i SAD [63]. Nisu registrovani u Republici Srbiji. Prvi progestinski kontraceptivni subdermalni implant Norplant<sup>®</sup> (Oy Leiras Pharmaceuticals, Finska/Wyet Pharmaceuticals, SAD) razvijen je pod okriljem organizacije The Population Council i najpre je stavljen u promet u Finskoj 1983. godine, a od 1991. i u SAD. To je terapijski

sistem od 6 štapićastih implanata (34 mm x 2,4 mm) sa po 36 mg levonorgestrela u svakom koji obezbeđuje zaštitu od trudnoće tokom 5 godina. Na kraju 60. meseca u implantima ostaje još oko 69% aktivne supstance [64]. Upotreba ovog kontraceptiva je globalno obustavljena 2008. godine, zbog teškoća sa postavljanjem i uklanjanjem svih 6 implanata, učestalih lokalnih komplikacija i rizika od oštećenja polimerne membrane implanta i nekontrolisanog oslobađanja kristalnih čestica hormona. Noviji terapijski sistemi ove vrste se sastoje od 1-2 implanta i sadrže aktivnu supstancu dispergovanu u polimernom matriksu, što olakšava njihovu primenu i povećava bezbednost [55, 65]. Jadelle<sup>®</sup> subdemalni implant (Bayer Schering Pharma AG) (poznat i kao Norplant<sup>®</sup> II, Norplant<sup>®</sup>-2), koji je takođe razvijen u okviru organizacije The Population Council, predstavlja drugu generaciju kontraceptivnih subdermalnih implanata. Njegova upotreba je odobrena 1996. godine u SAD, a sada je dostupan u preko 44 zemlje širom sveta. Sastoji se od dva fleksibilna cilindrična implanta (43 mm x 2,4 mm) koji sadrže po 75 mg levonorgestrela koji je dispergovan u jezgru od dimetilsiloksan/metilvinilsiloksan kopolimera oko koga je tanak silikonski omotač. Implanti su zaptiveni polidimetilsiloksanskim adhezivom i sterilisani. Prosečna brzina oslobađanja levonorgestrela iznosi oko 100 mcg/24 h tokom prvog meseca, smanjuje se na oko 40 mcg/24 h do kraja prve godine i oko 30 mcg/24 h do kraja druge godine i ostaje nepromenjena do isteka deklarisanog perioda upotrebe od 5 godina. Brzina difuzije hormona po jedinici površine Jadelle<sup>®</sup> implanta je veća, pa se *in vivo* iz dva implanta isporuči doza hormona koja je ekvivalentna onoj koja se isporuči iz šest implanata Norplant<sup>®</sup> tokom četiri godine, ali je broj jedinica za implantaciju i uklanjanje manji, što je bitna prednost. Kontracepcijski subdermalni implant Sino-implant (II)<sup>®</sup> (Shanghai Dahua, Kina) je generički ekvivalent subdermalnog implanta Jadelle<sup>®</sup>. Takođe se sastoji od dva cilindrična implanta istih dimenzija sa po 75 mg levonorgestrela, ali je period zaštite od začeca 4 godine [55].

Upotreba etonogestrela, progestina III generacije koji je potentniji od levonorgestrela, omogućila je dizajn kontraceptivnih subdermalnih implanta koji se sastoje samo od jednog implanta. Implant se nalazi u sterilnom aplikatoru za jednokratnu upotrebu (inserteru) koji omogućava relativno jednostavno postavljanje. Uklanjanje jednog implanta je jednostavnije od većeg broja [7]. Implanon<sup>®</sup> subdermalni implant (etonogestrel 68 mg) (Organon, Holandija) sastoji se od jednog cilindričnog implanta (4 cm x 2 mm) gde membrana od EVA kopolimera bez aktivne supstance okružuje jezgro sa hormonom suspendovanim u EVA kopolimeru. Period kontraceptivne zaštite iznosi 3 godine i oslobađa se prosečno 30-40 mcg/24 h etonogestrela (najpre tokom prvog meseca 60-70 mcg/24 h, a pri kraju treće godine 25-30 mcg/24 h) [66, 67]. U Evropi je u upotrebi od 1998. Mada je registrovan u oko 80 zemalja, u Velikoj Britaniji i SAD više nije dostupan na tržištu, a od 2010. godine je uveden novi etonogestrelski implant Nexplanon<sup>®</sup> (u nekim zemljama Implanon NXT<sup>®</sup>)

(Organon Pharmaceuticals, SAD). Takođe se sastoji od jednog implanta sa 68 mg etonogestrela koji se oslobađa kontinuirano i obezbeđuje kontracepciju tokom 3 godine. Ovaj implant u jezgru sadrži i 15 mg barijum sulfata (Tabela I) za precizno lociranje položaja implanta snimanjem X-zracima. Brzina oslobađanja aktivne supstance iznosi oko 60-70 mcg/dan i smanjuje se do 35-45 mcg/dan do kraja prve godine, 30-40 mcg/dan do kraja druge godine i oko 25-30 mcg/dan do kraja treće godine. Varijacije u nivou hormona u plazmi kod pacijentkinja su delom posledica razlika u telesnoj masi [67]. Generalno, uprkos prednostima, etonogestrelski implantati se upotrebljavaju mnogo ređe od levonorgestrelskih (Jadelle<sup>®</sup>, Sino-Implant<sup>®</sup> (II), zbog visoke cene [68]. Elcometrine<sup>®</sup> subdermalni implant (4 cm x 2,4 mm) sadrži 50 mg kristalnog nestorona (potentni progestin IV generacije) u jezgru koje obavlja silikonska membrana. Dizajniran je da oslobađa aktivnu supstancu većom brzinom od Nestorone<sup>®</sup> implanta i za kontraceptivnu zaštitu tokom 6 meseci. Registrovan je kao kontraceptiv u Brazilu od 1998. godine, a ispituje se kao kontraceptivni subdermalni implant za porodilje [55].

Kontraceptivi tipa subdermalnog implanta se postavljaju između prvog i petog dana menstrualnog ciklusa, pod lokalnom anestezijom. Postavljanje implanata obično traje 1-2 minuta, a uklanjanje 3-5 minuta. Implant mora da se postavi precizno i da se pri tom ne oštete nervi i krvni sudovi. Zbog toga je neophodna odgovarajuća obuka zdravstvenih radnika. Odmah nakon implantacije, poziciju implanta bi trebalo verifikovati palpacijom. Ukoliko to nije moguće ili nije precizan sud o položaju implanta, vrši se radiografsko ili ultrazvučno snimanje ili pregled magnetnom rezonancom. Komplikacije pri postavljanju i uklanjanju se javljaju u manje od 2% slučajeva. Za 24 h od postavljanja implanta ostvaruje se zaštita od trudnoće inhibicijom ovulacije i sekundarnim povećanjem gustine cervikalnog mukusa i atrofijom endometrijuma [43]. Iako se brzina oslobađanja aktivne supstance postepeno smanjuje tokom celokupnog perioda upotrebe, subdermalni implantati spadaju u najefikasnija hormonska kontraceptivna sredstva i tokom prve godine upotrebe efikasniji su oko 120 puta od parenteralnih hormonskih kontraceptiva i oko 180 puta od kombinovanih oralnih kontraceptiva [12]. Glavna prednost kontraceptivnih subdermalnih implanata je da efikasnost nije uslovljena adhirencijom [11]. Zbog zabrinutosti u pogledu efikasnosti progestinskih subdermalnih implanata kod gojaznih žena (BMI 30–39), prema preporukama proizvođača i British National Formulary (BNF), trebalo bi ih ukloniti ranije. SZO preporučuje da se kod žena sa telesnom masom iznad 80 kg levonorgestrelski implantati odstrane posle 4 godine [69, 70]. Lekovi koji indukuju enzime jetre mogu da smanje efikasnost subdermalnih implanata i tokom njihove upotrebe savetuje se primena dodatnih metoda kontracepcije. Porodilje koje aktivno doje mogu koristiti ovu metodu kontracepcije, ali prema važećim smernicama SZO ne preporučuje se tokom prvih 6 nedelja od porođaja jer rizici prevazilaze korist [71].

### 3.3. IUS za progestinsku kontracepciju

Prvo intrauterino hormonsko kontraceptivno sredstvo Mirena<sup>®</sup> IUS (levonorgestrel 52 mg, 20 mcg/24 h) (Bayer Schering Pharma OY, Finska) odobreno je za upotrebu u Evropi od 1990. godine i registrovano je i u Republici Srbiji. Sastoji se od polietilenskog nosača u obliku slova T (32 mm x 32 mm) sa 20-24% barijum-sulfata (kontrastno sredstvo). Preko vertikalnog dela nosača navučen je cilindrični rezervoar koji sadrži aktivnu supstancu sa elastomerom polidimetilsiloksana unutar membrane od polidimetilsiloksana koja obezbeđuje kontrolisano/produženo oslobađanje hormona za kontracepciju tokom 5 godina. Na donjem kraju vertikalnog dela su dve polietilenske niti (konci) preko kojih se može kontrolisati prisustvo IUS i detektovati eventualno ispadanje iz uterusa. Mirena<sup>®</sup> IUS je pakovan zajedno sa sterilnim aplikatorom (inserterom). Prema preporuci proizvođača IUS postavlja i uklanja zdravstveni radnik sa odgovarajućom obukom. Levonorgestrel se oslobađa prosečnom brzinom od 20 mcg/24 h tokom 5 godina [72]. Na svetskom tržištu već su prisutni i generički ekvivalenti ovog terapijskog sistema. U Republici Srbiji registrovan je Levosert<sup>®</sup> IUS (levonorgestrel 52 mg, 20 mcg/24 h) (Gedeon Richter Plc., Mađarska). Period kontraceptivne zaštite kod Levosert<sup>®</sup> IUS je kraći (3 godine) i različit je dizajn insertera što zahteva odgovarajuću obuku, čak i kod zdravstvenih radnika koji su već obučeni za rukovanje terapijskim sistemom Mirena<sup>®</sup> IUS [73]. U Velikoj Britaniji obuka zdravstvenih radnika za rukovanje IUS je obavezna i moraju imati odgovarajući sertifikat [54]. Postavljanje i uklanjanje IUS nije komplikovano za obučene stručnjake, međutim, pri razvoju IUS nove generacije teži se jednostavnijem i bezbednijem rukovanju koje bi mogli da sprovedu i zdravstveni radnici bez obuke. Na ovaj način bi se povećala dostupnost ove metode kontracepcije. Kod 10,6% žena dolazi do ispadanja IUS iz uterusa [75-77]. Za oko 50% žena postavljanje IUS je bolno [14, 78]. Prosečne dimenzije šupljine uterusa kod žena koje nisu rađale (nulipare) (37 mm x 28,2 mm) i adolescenata (<25 mm) predstavljaju ograničenje za upotrebu IUS prve generacije (Mirena<sup>®</sup>) [79].

Novi IUS za progestinsku kontracepciju se intenzivno razvijaju tokom poslednje dve decenije. Važni aspekti razvoja su unapređenje dizajna terapijskog sistema i insertera za jednostavnije i manje bolno postavljanje i poboljšanje podnošljivosti kod nulipara i adolescentkinja, kao i smanjenje troškova i produženje kontraceptivne zaštite na više od 5 godina. Od 2012. godine debljina insertera Mirena<sup>®</sup> IUS smanjena je sa 4,8 mm na 4,4 mm. Od aprila 2014. godine u Evropi je stavljen u promet Jaydess<sup>®</sup> IUS (Bayer Healthcare, Nemačka) (u SAD od januara 2013. pod imenom Skyla<sup>®</sup>) (levonorgestrel 13,5 mg) za trogodišnju kontraceptivnu zaštitu. U Republici Srbiji ovaj terapijski sistem je takođe odobren za upotrebu i trenutno se nalazi na listi *Lekova pod dodatnim praćenjem* koja se odnosi na pojačane rutinske aktivnosti farmakovigilance. Cilindrični rezervoar ovog terapijskog sistema sadrži levonorgestrel u polidimetilsiloksanu i obavijen je membranom od polidimetilsiloksana i koloidnog

silicijum dioksida. Hormon se oslobađa sporije (prosečna brzina 14 mcg/ 24 h) u odnosu na Mirena<sup>®</sup> IUS. Pored toga, redukovane su dimenzije IUS (28 mm x 30 mm) i inserter je manji (prečnik 3,8 mm) i modifikovan tako da je postavljanje jednostavnije i manje bolno i mogu ga koristiti i nulipare [80, 81]. Ovom terapijskom sistemu je dodat srebrni prsten koji omogućava da se razlikuje od Mirena<sup>®</sup> IUS pri ultrazvučnom pregledu [68].

Kompanija Control Research (Belgija) već deset godina sprovodi obimna klinička ispitivanja novih IUS T-oblika, različitih veličina, sa različitim sadržajem levonorgestrela i dužinom kontraceptivne zaštite. Femilis<sup>™</sup> IUS (levonorgestrel 60 mg) umesto polidimetilsiloksana sadrži EVA kopolimer, dimenzije su mu manje (30 mm x 28 mm), pojednostavljena je tehnika postavljanja i dobra je prihvatljivost i kod nulipara i adolescenata uz minimalan rizik od perforacije uterusa (0,4%). Prosečna brzina oslobađanja hormona *in vitro* iznosi 20 mcg / 24 h tokom 5 godina. U toku su ispitivanja FibroPlant<sup>®</sup> IUS koji predstavljaju neresorptivna fleksibilna vlakna (3 cm ili 4,5 cm x 1,6 mm) koja otpuštaju 14 mcg/24 h, odnosno, 20 mcg/24 h levonorgestrela tokom 5 godina. Vlakno se sastoji od jezgra koji sadrži levonorgestrel i EVA kopolimer u membrani od EVA kopolimera koja kontroliše oslobađanje hormona. Jedan kraj ima alkicu od nerđajućeg čelika koja omogućava vidljivost IUS pri ultrazvučnom ili radiološkom pregledu čime se proverava da li je IUS pravilno postavljen. Za vlakno su povezani delovi IUS koji se prilikom postavljanja implantiraju u miometrijum uterusa korišćenjem specijalnog GyneFix<sup>®</sup> aplikatora. Budući da FibroPlant<sup>®</sup> IUS nema nosač, za razliku od ostalih IUS, prilagođava se šupljini uterusa nezavisno od njenih dimenzija i oblika. Ipak, postavljanje je kompleksnije i zahteva dodatnu obuku zdravstvenog osoblja [82].

IUS za progestinsku kontracepciju se postavljaju od prvog do sedmog dana menstrualnog ciklusa ili šest nedelja posle porođaja i tada nije potrebno primeniti dodatnu metodu kontracepcije. Smatra se da je mehanizam kontracepcije pre svega zasnovan na sprečavanju oplodnje i implantacije. Oslobodeni progesterin ima uglavnom lokalno delovanje tako što dovodi do nishodne regulacije estrogenih i progesteronskih receptora u endometrijumu čineći ga neosetljivim na cirkulišući estradiol što izaziva snažno antiproliferativno delovanje. U toku primene Mirena<sup>®</sup> IUS zapažena je i slaba reakcija na strano telo. Morfološke promene endometrijuma i slaba upala sprečavaju implantaciju oplodjene jajne ćelije. Dolazi i do povećanja gustine cervikalnog mukusa i smanjenja mobilnosti spermatozoida kroz cervikalni kanal i oplodnju. Mada je koncentracija levonorgestrela u kavumu uterusa 1000 puta veća posle primene IUS u odnosu na levonorgestrelski implant, hormon se samo u manjem procentu resorbuje, tako da je inhibicija ovulacije postignuta samo kod oko 20% žena [82-84], a izbegavaju se sistemski neželjeni efekti. Intrauterina primena levonorgestrela obezbeđuje nepromenjenu efikasnost kontracepcije tokom upotrebe lekova koji indukuju enzime

jetre. Mada se IUS isporučuje u sterilnom pakovanju, prisutan je rizik od infekcije prilikom postavljanja. SZO ne ograničava upotrebu IUS kod adolescenata i nulipara, međutim, u praksi još uvek postoji rezervisanost za ovu metodu kontracepcije kod navedenih populacija.

#### **4. Zaključak**

Terapijski sistemi za hormonsku kontracepciju tipa transdermalnih flastera, vaginalnih prstenova, subdermalnih (supkutanih) implanata i intrauterinih dostavnih sistema su u upotrebi više od tri decenije. U proteklih deset godina razvijeni su kontraceptivni terapijski sistemi druge generacije gde je izborom odgovarajućih aktivnih i pomoćnih supstanci (npr. adheziva, ne-biodegradabilnih polimera, inhensera permeacije) i poboljšanjima u dizajnu sistema olakšana primena i podnošljivost i/ili unapređena kinetika oslobađanja i isporuka aktivnih supstanci, tako da se redukuju doze i neželjeni efekti uz zadovoljavajuću kontraceptivnu efikasnost. Takođe, na tržište su plasirani generički ekvivalenti transdermalnih flastera i IUS prve generacije i subdermalnih implanata druge generacije, koji su ekonomski prihvatljiviji kod šire populacije žena od proizvoda sa patentnom zaštitom. Među glavne aspekte u razvoju novih hormonskih kontraceptivnih terapijskih sistema spadaju: izmene u dizajnu u cilju produženja vremena zaštite od neplanirane trudnoće čime se povećava nivo adherence i raznovrsnost metoda dugoročne reverzibilne kontracepcije; kreiranje aplikatora (insertera) subdermalnih implanata i IUS za jednostavno postavljanje bez neophodne obuke zdravstvenih radnika; dizajn višenamenskih vaginalnih prstenova za kontracepciju i prevenciju infekcija prenosivih seksualnim putem; prilagođavanje karakteristika terapijskog sistema potrebama različitih subpopulacija žena (žene sa netipičnim menstrualnim ciklusom, žene sa faktorima rizika za primenu hormonske kontracepcije, porodilje, adolescenti, nulipare). Ubrzani razvoj i klinička ispitivanja TSHK sprovode se sa ciljem da se poveća broj različitih proizvoda za kontracepciju što bi, uz odgovarajuću stručnu promociju, moglo da doprinese očekivanom povećanju broja korisnica, smanjenju stope neplaniranih trudnoća i unapređenju reproduktivnog zdravlja žena na globalnom nivou.

#### **Literatura**

1. World Health Organisation. Millennium Development Goals (MDGs). Fact sheet N°290 Updated May 2015 [Internet]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs290/en/>
2. Darroch JE. Trends in contraceptive use. *Contraception*. 2013 Mar; 87: 259-63.

3. Schmidt EO, James A, Michele Curran K, Peipert JF, Madden T. Adolescent Experiences With Intrauterine Devices: A Qualitative Study. *J Adolesc Health*. 2015 Oct; 57: 381-6.
4. Gupta S. Non-oral hormonal contraception. *Curr Obstet Gynaecol*. 2003 Feb; 16: 30-7.
5. Friend DR. Development of Controlled Release Systems over the past 50 Years in the Area of Contraception. *J Control Release*. 2016 Oct; 240: 235-41.
6. Sitruk-Ware R, Nath A, Mishell DR. Contraception technology: past, present and future. *Contraception*, 2013; 87(3): 319-30.
7. Jacobstein R, Polis CB. Progestin-only contraception: Injectables and Implants. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014 Aug; 28: 795-806.
8. Black KI, Kubba A. Non-oral contraception. *Obstet Gynaecol Reprod Med*. 2008 Dec; 18: 324-9.
9. Bateson D, McNamee K, Briggs P. Newer non-oral hormonal contraception. Article in *BMJ* [Internet]. [cited February 2013]. Available from: <http://www.bmj.com/content/346/bmj.f341/rapid-responses>
10. Kerns J, Darney P. Vaginal ring contraception. *Contraception*. 2011 Feb; 83: 107-15.
11. Medical eligibility criteria for contraceptive use, fifth edition, 2015. [Internet]. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/181468/1/9789241549158\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/181468/1/9789241549158_eng.pdf)
12. Trussell J. Contraceptive Efficacy. In: Hatcher RA, Trussell J, Nelson AL, Cates W, Kowal D, Policar M. *Contraceptive Technology: Twentieth Revised Edition*. New York (NY): Ardent Media, 2011.
13. Mosher WD, Jones J. Use of contraception in United States: 1982-2008. *Vital Health Stat*. 2010 Aug; 23: 1-44.
14. Long-acting Reversible Contraception: the effective and appropriate use of long-acting reversible contraception. NICE Clinical Guidelines, No. 30. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). London, RCOG Press, 2005. Last updated September 2014. [Internet]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg30/evidence/full-guideline-194840605>
15. Jones J, Mosher W, Daniels K; Division of vital statistics. Current contraceptive use in the United States, 2006-2010, and changes in patterns of use since 1995. *Natl Health Stat Report*. 2012 Oct; 60: 1-26.
16. Falah-Hassani K, Kosunen E, Shiri R, Rimpela A. The use of the vaginal ring and transdermal patch among adolescent girls in Finland. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2010 Feb; 15: 31-4.
17. Singh S, Sedgh G, Hussain R. Unintended pregnancy: worldwide levels, trends, and outcomes. *Stud Fam Plann*. 2010 Dec; 41(4): 241-50.
18. Whitaker AK, Dude AM, Neustadt A, Gilliam ML. Correlates of use of longacting reversible methods of contraception among adolescent and young adult women. *Contraception* 2010 Apr; 81: 299-303.
19. Sedlecky K (urednik). *Kliničke smernice za kombinovanu hormonsku kontracepciju*. Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić” Republički centar za planiranje porodice, Beograd, 2012.



20. Horga M, Mujović-Zornić H. Procena kvaliteta dostupnih usluga na polju planiranja porodice u Republici Srbiji. SRH Serbia, 2013. [Internet]. Available from: <http://safersexresurs.org/userfiles/files/Procena%20kvaliteta%20planiranje%20porodice%20Srbija.pdf>
21. Finer LB, Jerman J, Kavanaugh ML. Changes in use of long-acting contraceptive methods in the United States, 2007-2009. *Fertil Steril*. 2012 Oct; 98(4): 893-7.
22. Finer LB, Zolna MR. Shifts in Intended and Unintended Pregnancies in the United States, 2001–2008. *Am J Public Health*. 2014 Feb; 104: S43-8.
23. Finer LB, Zolna MR. Declines in Unintended Pregnancy in the United States, 2008-2011. *N Engl J Med*. 2016 Mar; 374(9): 843-52.
24. Bitzer J, Simon JA. Current issues and available options in combined hormonal contraception. *Contraception*. 2011 Oct; 84(4): 342-56.
25. Burkman R, Bell C, Serfaty D. The evolution of combined oral contraception: improving the risk-to-benefit ratio. *Contraception*. 2011 July; 84: 19-34.
26. Birth control patch receives approvals in Canada and Europe. [Internet]. Available from: (<http://www.prnewswire.co.uk/news-releases/birth-control-patch-receives-approvals-in-canada-and-europe-155480135.html>)
27. Evra transdermal patch. Summary of Product Characteristics Updated 27-May-2016 | Janssen-Cilag Ltd, Belgium. [Internet] Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/12124/SPC/Evra+++transdermal+patch/>
28. Zacur HA, Hedon B, Mansour D, Shangold GA, Fisher AC, Creasy GW. Integrated summary of Ortho Evra™/Evra™ contraceptive patch adhesion in varied climates and conditions. *Fertil Steril*. 2002 Feb; 77: S32-5.
29. Dash S, Murthy PN, Nath L, Chowdhury P. Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. *Acta Pol Pharm Drug Res*. 2010 May-Jun; 67: 217-23.
30. Van den Heuvel MW, van Bragt AJM, Alnabawy AKM, Kaptein MC. Comparison of ethylestradiol pharmacokinetics in three hormonal contraceptive formulations: the vaginal ring, the transdermal patch and an oral contraceptive. *Contraception*. 2005 Sep; 72: 168-74.
31. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Hormonal contraception: recent advances and controversies. *Fertil Steril*. 2008 Nov; 90: 103-13.
32. Cole JA, Norman H, Doherty M, Walker AM. Venous thromboembolism, myocardial infarction, and stroke among transdermal contraceptive system users. *Obstet Gynecol*. 2007 Feb; 109: 339-46.
33. Dore DD, Norman H, Loughlin J, Seeger JD. Extended case-control study results on thromboembolic outcomes among transdermal contraceptive users. *Contraception*. 2010 May; 81: 408-13.
34. Apleek, Summary of Product Characteristics, Irish Medicines Board, Bayer Limited, Ireland [Internet]. Available from: [http://www.hpra.ie/img/uploaded/swedocuments/LicenseSPC\\_PA1410-069-001\\_04042014155117.pdf](http://www.hpra.ie/img/uploaded/swedocuments/LicenseSPC_PA1410-069-001_04042014155117.pdf))

35. About Twirla (AG200-15) [Internet]. Available from: <http://www.agiletherapeutics.com/AG200-15.html>
36. Archer DF, Stancyk FZ, Rubin A, Foegh M. Pharmacokinetics and adhesion of the Agile transdermal contraceptive patch (AG200-15) during daily exposure to external conditions of heat, humidity and exercise. *Contraception*. 2013 Feb; 87: 212-9.
37. Kaunitz AM, Portman D, Westhoff CL, Mishell DR Jr, Archer DF, Foegh M. New contraceptive patch wearability assessed by investigators and participants in a randomized phase 3 study. *Contraception*. 2015 Mar; 91: 211-6.
38. Kaunitz AM, Mishell DR, Foegh M. Comparative Phase 3 study of AG200-15, a low-dose estrogen and levonorgestrel contraceptive patch. Poster Presented at the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Annual Clinical Meeting, May; 2012.
39. Archer DF, Stancyk FZ, Rubin A, Foegh M. Ethinyl estradiol and levonorgestrel pharmacokinetics with a low-dose transdermal contraceptive delivery system, AG200-15: a randomized controlled trial. *Contraception*. 2012 Jun; 85: 595-601.
40. Kaunitz AM, Archer DF, Mishell DR Jr, Foegh M. Safety and tolerability of a new low-dose contraceptive patch in obese and nonobese women. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Mar; 212(3): 318.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2014.09.014. Epub 2014 Sep 16.
41. Malcolm RK, Boyd PJ, McCoy CF, Murphy DJ. Microbicide vaginal rings: Technological challenges and clinical development. *Adv Drug Deliv Rev*. 2016 Aug; 103: 33-56.
42. Uputstvo za lek NuvaRing®, vaginalni dostavni sistem, 120 mikrograma/24 h + 15 mikrograma/24 h [Internet]. Available from: (<http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/pil/515-01-04543-14-001.pdf>)
43. Darney P, Patel A, Rosen K, Shapiro LS, Kaunitz AM. Safety and efficacy of a single-rod etonogestrel implant (Implanon): results from 11 international clinical trials. *Fertil Steril* 2009; 91: 1646-53.
44. Helbling IM, Ibarra JCD, Luna JA. The Optimization of an Intravaginal Ring Releasing Progesterone Using a Mathematical Model. *Pharm Res*. 2014 Mar; 31: 795-808.
45. Timmer CJ, Moulders TM. Pharmacokinetics of etonogestrel and ethinyl estradiol released from a combined contraceptive vaginal ring. *Clin Pharmacokinet*. 2000 Sep; 39: 233-42.
46. Devoto L, Fuentes A, Palomino A, Espinoza A, Kohen P, Ranta S, von Hertzen H. Pharmacokinetics and endometrial tissue levels of levonorgestrel after administration of a single 1.5-mg dose by the oral and vaginal route. *Fertil Steril*. 2005 Jul; 84(1): 46-51.
47. Brache V, Payán LJ, Faundes A. Current status of contraceptive vaginal rings. *Contraception*. 2013 Mar; 87: 264-72.
48. Roumen FJ, Apter D, Mulders TM, Dieben TO. Efficacy, tolerability and acceptability of a novel contraceptive vaginal ring releasing etonogestrel and ethinyl oestradiol. *Hum Reprod*. 2001 Mar; 16: 469-75.
49. Population Council. One-year combination vaginal ring, Phase 3 study., 2012 [Internet]. Available from: [http://www.popcouncil.org/uploads/pdfs/events/2012ICCR\\_Brache.pdf](http://www.popcouncil.org/uploads/pdfs/events/2012ICCR_Brache.pdf)

50. Merkatz RB, Sitruk-Ware R, Sivin I, Mensch B, Hewett P, Cooney M, Hoskin E. Development and acceptability of the NES/EE CVR: a year-long, user controlled contraceptive method. International Conference on Family Planning: Research and Best Practices, Uganda. November 15-18; 2009. [updated September 2012]; Available from: <http://www.fpconference2009.org/media//Dir169701/15f1ae857ca97193ffff833ffffd524.pdf>.
51. The investigational nesterone/ethynilestradiol one-year contraceptive vaginal ring [Internet]. Available from: <http://www.popcouncil.org/research/one-year-contraceptive-vaginal-ring>
52. Abdollahi M, Cushman M, Rosendaal FR. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thromb Haemost*. 2003 Mar; 89: 493-8.
53. Pomp ER, le Cessie S, Rosendaal FR, Doggen CJ. Risk of venous thrombosis: obesity and its joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations. *Br J Haematol*. 2007 Oct; 139: 289-96.
54. Masters T, Everett S. Intrauterine and barrier contraception (a practical review of recent developments). *Curr Obstet Gynaecol*. 2005 Feb; 15: 31-7.
55. Croxatto. Progestin implants. *Steroids*. 2000 Oct-Nov; 65: 681-5.
56. The population Council [Internet]. Available from: <http://www.popcouncil.org/>
57. Annex 1. 19th WHO Model List of Essential Medicines (April 2015) [Internet]. Available from: [http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EML2015\\_8-May-15.pdf](http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EML2015_8-May-15.pdf)
58. Nath A, Sitruk-Ware R. Progesterone vaginal ring for contraceptive use during lactation. *Contraception*. 2010 Nov; 82: 428-34.
59. Massai R, Miranda P, Valdés P, Lavín P, Zepeda A, Casado ME, Silva MA, Fetis G, Bravo C, Chandía O, Peralta O, Croxatto HB, Díaz S. Massai R, Miranda P, Valdes P, et al. Preregistration study on the safety and contraceptive efficacy of a progesterone-releasing vaginal ring in Chilean nursing women. *Contraception*. 1999 Jul; 60: 9-14.
60. Thurman AR, Clark MR, Hurlburt JA, Doncel GF. Intravaginal rings as delivery systems for microbicides and multipurpose prevention technologies. *Int J Women's Health*. 2013 Oct; 5: 695-708.
61. UNAIDS Factsheet 2015 [Internet]. Available from: [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/20150901\\_FactSheet\\_2015\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20150901_FactSheet_2015_en.pdf)
62. Clark JT, Clark MR, Shelke NB, Johnson TJ, Smith EM, Andreasen AK, Nebeker JS, Fabian J, Friend DR, Kiser PF. Engineering a Segmented Dual-Reservoir Polyurethane Intravaginal Ring for Simultaneous Prevention of HIV. *PLOS ONE*. 2014 Mar; 9(3):e88509 [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24599325>
63. WHO statement on Progestogen-only implants. Department of Reproductive Health and Research World Health Organization. World Health Organization, 2015 [Internet]. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/190063/1/WHO\\_RHR\\_15.20\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/190063/1/WHO_RHR_15.20_eng.pdf)
64. Diaz S, Pavez M, Miranda P, Robertson DN, Sivin I, Croxatto HB. A five-year clinical trial of levonorgestrel Silastic implants (Norplant). *Contraception*. 1982 May; 25: 447-56.

65. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Hormonal contraception: recent advances and controversies. *Fertil Steril*. 2008 Nov; 90: 103-13.
66. Wenzl R, van Beek A, Schnabel P, Huber J. Pharmacokinetics of etonogestrel released from the contraceptive implant Implanon. *Contraception*. 1998 Nov; 58: 283-8.
67. Summary of Product Characteristics Implanon [Internet]. Available from: <http://www.medicines.ie/medicine/14810/SPC/Implanon+NXT/>
68. Aiken AR, Trussell J. Recent advances in contraception. *F1000Prime Rep*. 2014 Dec 1;6:113. doi: 10.12703/P6-113. eCollection 2014 [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25580267>
69. Hopkins J. Family planning: a global handbook for providers. Bloomberg School of Public Health/Center for Communication Programs and World Health Organization, 2011, [Internet]. Available from: [http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family\\_planning/9780978856304/en/](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/9780978856304/en/)
70. World Health Organization. Selected practice recommendations for contraceptive use, 2004 [Internet]. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43097/1/9241562846.pdf>
71. Curtis KM. Centers for Disease Control. US selected practice recommendations for contraceptive use, 2013: adapted from the World Health Organization selected practice recommendations for contraceptive use, 2nd edition. *MMWR* 2013; 62: 1-60.
72. Sažetak karakteristika leka. Mirena intrauterini dostavni sistem 52 mg, 20 mikrograma/24 h [Internet]. Available from: <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-7535-10-001.pdf>
73. Sažetak karakteristika leka. Levonorgestrel intrauterini dostavni sistem 52 mg, 20 mikrograma/24 h [Internet]. Available from: <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-4209-11-001.pdf>
74. Paterson H, Ashtin J, Harrison-Woolrych M. A nationwide cohort study of the use of the levonorgestrel intrauterine device in New Zealand adolescents. *Contraception*. 2009 Jun; 79: 433-8.
75. Suhonen S, Haukkamaa M, Jakobsson T, Rauramo I. Clinical performance of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and oral contraceptives in young nulliparous women: a comparative study. *Contraception*. 2004 May; 69: 407-12.
76. Teal SB, Sheeder J. IUD use in adolescent mothers: retention, failure and reasons for discontinuation. *Contraception*. 2012 Mar; 85: 270-4.
77. Berenson AB, Tan A, Hirth JM, Wilkinson GS. Complications and continuation of intrauterine device use among commercially insured teenagers. *Obstet Gynecol*. 2013 May; 121: 951-8.
78. Searle S. The intrauterine device and the intrauterine system. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014 Aug; 28: 807-24.
79. Steyn PS, Goldstuck ND. Contraceptive needs of the adolescent. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014 Aug; 28: 891-901.

80. Gemzell-Danielsson K, Schellschmidt I, Apter D. A randomized, phase II study describing the efficacy, bleeding profile, and safety of two low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive systems and Mirena. *Fertil Steril*. 2012 Jan; 97: 616-22. e1-3. [Epub 2012/01/10].
81. Nelson A, Apter D, Hauck B, Rybowski S, Rosen K, Gemzell-Danielsson K. A global, randomized, phase III, pearl index study comparing the efficacy and safety of two low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine systems (LNG-IUSS) in nulliparous and parous women. *Fertil Steril*. 2012 Oct; 98: S5.
82. Wildemeersch D, Andrade A, Goldstuck N. Femilis® 60 Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System—A Review of 10 Years of Clinical Experience. *Clin Med Insights: Reprod Health*. 2016 Aug; 10: 19-27.
83. Welsh A (Editor). National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Long-acting and reversible contraception: the effective and appropriate use of long-acting and reversible contraception. London; RCOG Press: 2005.
84. Ratsula K, Toivonen J, Lahteenmaki P, Luukkainen T. Plasma levonorgestrel levels and ovarian function during the use of a levonorgestrel-releasing contraceptive device. *Contraception* 1989; 39: 195-204.

# **Pharmaceutical-technological aspects of therapeutic systems for hormonal contraception**

**Ljiljana Đekić, Marija Primorac**

University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology and Cosmetology, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

---

## **Summary**

The use of therapeutic systems for hormonal contraception (TSHC) represents an important alternative approach for prevention of unintended pregnancies in comparison to oral hormonal contraceptives, whereby the risk of gastrointestinal adverse effects eliminates, the reduction of the therapeutic dose, the frequency of application and the undesired side effects enable and the adherence increases. So far, the marketed therapeutic systems are designed as transdermal patches, subdermal (subcutaneous) implants, vaginal rings, and intrauterine systems (IUS) for progestin-only hormonal contraception (by progesterone, levonorgestrel, etonogestrel, nesterone), or for combined hormonal contraception (ethinyl estradiol + norelgestormin, gestodene + ethinyl estradiol, etonogestrel + ethinyl estradiol, levonorgestrel + ethinyl estradiol, ethinyl estradiol + nesterone, nesterone + estradiol). The article describes the common characteristics of the different types of TSHC as well as specificity in terms of their design, composition and application. The main mechanisms for achieving controlled sustained release of the hormones and the efficiency of the delivery of the active substances in various TSHC are described. The main current approaches to design therapeutic system of this type in order to simplify their application, improve tolerability, acceptability and therapeutic efficiency are presented. The possibility of using novel Multipurpose Prevention Technologies in the development of the therapeutic systems for conception and prevention of human immunodeficiency virus (HIV) infection is described.

**Key words:** therapeutic systems for hormonal contraception; transdermal patch; subdermal (subcutaneous) implant; vaginal ring; intrauterine system; progestins; estrogens; controlled/sustained release; Multipurpose Prevention Technologies.

---