

Karakteristike savremenih farmaceutskih preparata za terapijsku supstituciju hormona u menopauzi

Marija Primorac, Ljiljana Dorđević, Dragana Vasiljević

Institut za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju,
Farmaceutski fakultet, Beograd

Ključne reči: estrogeni, terapijski sistemi, transdermalni flasteri, vaginalni prsten, intrauterini uložak, nazalni sprej, implant

Terapijska supstitucija hormona (hormone replacement therapy - HRT) koristi se nekoliko decenija za ublažavanje akutnih tegoba ili sprečavanje razvoja hroničnih simptoma menopauze. Osnovu hormonske terapije (HT) čine estrogeni prirodnog i polusintetskog porekla (17- β -estradiol, estri estrogena, konjugovani estrogeni) ili sintetski estrogeni (dienestrol, etinilestradiol) sa ili bez progestagena (noretindronacetat, levonorgestrel, medroksiprogesteronacetat) (1).

HRT je zasnovana na davanju najniže efikasne doze u zavisnosti od vrste i jačine simptoma i dužine trajanja terapije kao i komplijanse pacijentkinje. Neophodno je da doza i režim terapije budu individualno prilagođeni (2).

U brojnim kliničkim i opservacionim studijama razmatrani su pozitivni efekti kao i rizici upotrebe HT na zdravlje žene. Procena očekivanih pozitivnih efekata u odnosu na rizike primene HRT trebalo bi da bude razmotrena za svaku pacijentkinju ponaosob (3-5).

Registrovani preparati za HRT predstavljaju konvencionalne farmaceutske oblike za peroralnu, vaginalnu i parenteralnu primenu (tablete, kremovi, injekcije) kao i savremene farmaceutske preparate sa modifikovanim (kontrolisanim) oslobađanjem leka - terapijske sisteme (drug delivery systems - DDS) za transdermalnu, intranazalnu, intrauterinu, intravaginalnu i supkutanu primenu (1, 2).

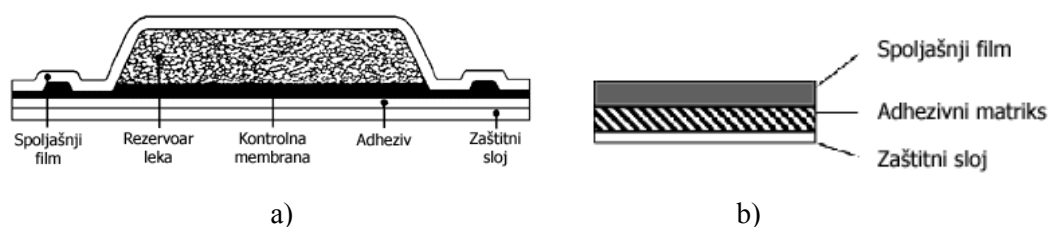
Preparati estrogena za transdermalnu primenu

Jedan od pristupa u terapiji simptoma menopauze zasniva se na supstituciji hormona preko kože. U zemljama Evrope, SAD i Kanade registrovano je više preparata tipa **transdermalnih flastera**, kao i preparati za primenu na koži tipa **gela** i **emulzije** (Tabela I). Aktivni sastojak transdermalnih flastera, kao i u polučvrstim preparatima, je 17- β -estradiol, sintetski ili biljnog porekla (iz soje ili nekih tropskih biljaka) (6), koji je biohemijski identičan endogenom estradiolu (7). Ovi flasteri se koriste u cikličnom režimu HRT uz prateću peroralnu primenu progestagena. Pored toga, formulisani su i transdermalni flasteri koji sadrže kombinaciju 17- β -estradiola i progestagena (noretindronacetat, levonorgestrel) tako da se u organizam unose svakodnevno i estrogeni i progestageni.

Transdermalni flasteri (transdermalni terapijski sistemi - TTS) za HRT su dostupni na svetskom tržištu već dve decenije i to kao patentom zaštićeni preparati pod brendiranim nazivima (Tabela I). Tek pre nekoliko godina FDA je odobrila dva generička preparata (*Estradiol Transdermal System*, Mylan Technologies, SAD (8) i *Estradiol Transdermal System* TRADENAME, Wyeth-Ayerst Laboratories, SAD (9) koji su bioekvivalentni i terapijski ekvivalentni prvom transdermalnom flasteru matriksnog tipa (*Climara*[®], Schering AG, Nemačka) (10).

Transdermalni flasteri sa estradiolom indikovani su pre svega kod vazomotornih simptoma menopauze (valunzi i noćno preznojavaње), atrofije sluzokože genitourinarnog trakta, svraba i pečenja usled nedostatka ženskih seksualnih hormona, kao i kod poremećaja funkcije ovarijuma, uključujući neke tipove naprodnosti ili nefizioloških krvarenja (11). Pojedini preparati ovog tipa (*Climara*[®], *Menostar*[®], *Vivelle-Dot*[®]) su se pokazali efikasnim u prevenciji postmenopauzne osteoporoze (12 - 14).

Transdermalni flasteri za HRT se lepe na kožu donjeg abdomena, butina, bedara, nadlaktica, zadnjici ili kukovima. Ne smeju se aplikovati na dojke kao i na delovima tela gde naležu rubovi odeće. Pri zameni flastera, novi flaster se lepi na kožu nekog drugog dela tela tako da je period bez flastera na istom delu tela najmanje nedelju dana. Ne smeju se koristiti u trudnoći i u periodu laktacije, kao i ukoliko dođe do trudnoće tokom korišćenja flastera. Flasteri su tipa rezervoara (11) ili matriksnog tipa (12 – 24) (Slika 1), tako da je brzina oslobađanja lekovite supstance kontrolisana membranom rezervoara ili adhezivnim matriksom u kome je lek rastvoren ili dispergovan.



Slika 1.

Šematski prikaz transdermalnih flastera: a) tipa rezervoara (10), b) matriksnog tipa (11)

Figure 1.

Schematic representation of transdermal patches: a) reservoir type (10), b) matrix type (11)

Tabela I

Registrovani transdermalni preparati za HRT

Table I

Registered HRT transdermal preparations

NAZIV PREPARATA (PROIZVOĐAČ)	TIP	SADRŽAJ LEKOVITE SUPSTANCE PO JEDINICI AKTIVNE POVRŠINE FLASTERA/JEDINICI KOLIČINE VEHIKULUMA	BRZINA OSLOBADANJA LEKOVITE SUPSTANCE	SASTAV NOSAČA / VEHIKULUMA	REŽIM DOZIRANJA
1	2	3	4	5	6
Estradiol Transdermal System (Mylan technologies, SAD)	Transdermalni flaster matriksnog tipa	-	0,025 mg/dan 0,05 mg/dan 0,075 mg/dan 0,1 mg/dan	-	1 x nedeljno

1	2	3	4	5	6
TRADENAME Estradiol transdermal system <i>(Wyeth-Ayerst</i> <i>Laboratories, SAD)</i>	Transdermalni flaster matriksnog tipa	-	0,05 mg/dan 0,075 mg/dan 0,1 mg/dan	Akriolat, polivinilpirolidon, aluminijum- acetilacetat	1 x nedeljno
Estraderm® <i>(Novartis, SAD)</i>	Transdermalni flaster tipa rezervoara	4 mg estradiola/10 cm ² 8 mg estradiola/20 cm ²	0,05 mg/dan 0,1 mg/dan	Etanol, hidroksipropilceluloza	2 x nedeljno
Climara® (Schering AG, Nemačka)	Transdermalni flaster matriksnog tipa	2 mg estradiola/6,5 cm ² 5,7 mg estradiola /18,75 cm ² 2,85 mg estradiola /9,375 cm ² 3,8 mg estradiola /12,5 cm ² 4,5 mg estradiola /15 cm ² 7,6 mg estradiola /25 cm ²	0,025 mg/dan 0,037 mg/dan 0,05 mg/dan 0,06 mg/dan 0,075 mg/dan 0,1 mg/dan	Akriolat	1 x nedeljno
FemPatch® (Parke-Davis, SAD)	Transdermalni flaster matriksnog tipa		0,025 mg/dan	-	1 x nedeljno
Alora® <i>(Watson</i> <i>Pharmaceuticals,</i> <i>SAD)</i>	Transdermalni flaster matriksnog tipa	0,77 mg/9 cm ² 1,5 mg/18 cm ² 2,3 mg/27 cm ² 3,1 mg/36 cm ²	0,025 mg/dan 0,05 mg/dan 0,075 mg/dan 0,1 mg/dan	Akriolat, sorbitanmonooleat	2 x nedeljno
Esclim® <i>(Women First</i> <i>Health Care, SAD)</i>	Transdermalni flaster matriksnog tipa	5 mg estradiola /11 cm ² 7,5 mg estradiola /16,5 cm ² 10 mg estradiola /22 cm ² 15 mg estradiola /33 cm ² 20 mg estradiola /44 cm ²	0,025 mg/dan 0,0375 mg/dan 0,05 mg/dan 0,075 mg/dan 0,1 mg/dan	Etilvinilacetat kopolimer, etilceluloza, oktildodekanol, dipropilenglikol	2 x nedeljno
Vivelle® <i>(Novogyne</i> <i>Pharmaceuticals,</i> <i>SAD)</i>	Transdermalni flaster matriksnog tipa	2,17 mg estradiola /7,25 cm ² 3,28 mg estradiola /11 cm ² 4,33 mg estradiola /14,5 cm ² 6,57 mg estradiola /22 cm ² 8,66 mg/29 cm ²	0,025 mg/dan 0,0375 mg/dan 0,05 mg/dan 0,075 mg/dan 0,1 mg/dan	Akriolat, Poliizobutilen, Etilenvinilacetat kopolimer, 1,3-butilenglikol, stiren- butadien guma, oleinska kiselina, lecitin, propilenglikol, bentonit, mineralno ulje, dipropilenglikol	2 x nedeljno
Vivelle-Dot® <i>(Novogyne</i> <i>Pharmaceuticals,</i> <i>SAD)</i>	Transdermalni flaster matriksnog tipa	0,39 mg estradiola /2.5 cm ² 0,585 mg estradiola /3.75 cm ² 0,78 mg estradiola /5.0 cm ² 1,17 mg estradiola /7.5 cm ² 1,56 mg estradiola /10.0 cm ²	0,025 mg/dan 0,0375 mg/dan 0,05 mg/dan 0,075 mg/dan 0,1 mg/dan	Akriolatni adheziv, silikonski adheziv, oleil alkohol, povidon, dipropilenglikol	2 x nedeljno

1	2	3	4	5	6
Menostar® (Schering AG, Nemačka)	Transdermalni flaster matriksnog tipa	1mg estradiola /3,25 cm ²	0,014 mg/dan	Akriolat kopolimer Estri masnih kiselina	1 x nedeljno
Combipatch® (Novogyne Pharmaceuticals, SAD)	Transdermalni flaster matriksnog tipa	0,62 mg estradiola i 2,7 mg noretihindronacetata / 9 cm ² 0,51 mg estradiola i 4,8 mg noretihindronacetata / 16 cm ²	0,05 mg estradiolai 0,25 mg noretihindron- acetata / dan 0,05 mg estradiola i 0,14 mg noretihindronac- etata / dan	Akriolat adheziv, silikonski adheziv, oleil alkohol, oleinska kiselina, povidon, dipropilenglikol	2 x nedeljno
Climara-Pro® (Schering AG, Nemačka)	Transdermalni flaster matriksnog tipa	4,4 mg estradiola i 1,39 mg levonorgestrela / 22 cm ²	0,045 mg estradiola i 0,015 mg levonorgestrela / dan	Akriolat kopolimer adhezivni matriks i polivinilpirolidon/vinilac- etat kopolimer	1 x nedeljno
Climara Duo® (Schering AG, Nemačka)	Transdermalni flaster matriksnog tipa	Climara Duo Flaster faza I (3 mg estradiola + 0) / 25 cm ²	0,08 mg estradiola/dan	Akriolatni adhezivni matriks, dietiltoluamid	2x nedeljno (4 flastera u ružičastoj ambalaži)
		Climara Duo Flaster faza II (2,5 mg estradiola + 1 mg levonorgestrela) / 25 cm ²	0,05mg estradiola i 0,02 mg levonorgestrela/ dan		2x nedeljno (4 flastera u žutoj ambalaži)
EstroGel® (Solvay Pharmaceuticals, Francuska)	Gel	0,06 % estradiola		Prečišćena voda, etanol, trietanolamin, Carbopol 934P	Jednom dnevno 1,25 g gela (0,75 mg estradiola)
Estrasorb® (Novavax, Kolumbija)	Emulzija	2,5 mg estradiol hemihidrata/g	0,05 mg estradiola/dan	Sojino ulje, voda, polisorbata 80, etanol	Jednom dnevno 1,74g emulzije (2 kesice)

Oslobodena lekovita supstanca, nakon apsorpcije preko kože, dospeva direktno u sistemska cirkulaciju zaobilazeći jetru. Supstanca resorbovana preko kože, za razliku od *per os* primenjenih lekova, ne podleže efektu prvog prolaza kroz jetru, pa su terapijske doze niže. Isporučka farmakološki aktivnih sastojaka iz transdermalnih flastera je kontinuirana, a ravnotežna koncentracija leka u

cirkulaciji se održava dovoljno dugo da se flasteri menjaju dva puta ili samo jednom nedeljno. Osim toga, ujednačena terapijska koncentracija estrogena u cirkulaciji se održava daleko uspešnije nego posle peroralne primene (11, 12). HRT preko kože, uprkos saznanjima da najverovatnije nema značajne efekte u prevenciji srčanih oboljenja, smatra se dobrim izborom kod osoba sa povišenom koncentracijom triglicerida u krvi, s obzirom da nemaju uticaja na nivo triglicerida, suprotno per os primenjenim estrogenima (25, 26). Takođe, studije su pokazale da peroralno primenjeni estrogene ne isporučuju istu količinu estrogena kod pušača i kod nepušača, dok u slučaju transdermalnih flastera nema razlika (11, 12).

Prvi transdermalni flaster za HRT dostupan na svetskom tržištu (*Estraderm*[®], *Novartis, SAD*) i još uvek jedan od onih koji se najčeće propisuju, je četvoroslojni terapijski sistem tipa rezervoara. Površina flastera koja naleže na kožu (adhezivni sloj od lakog mineralnog ulja i polizobutena) prekrivena je filmom od silikonizovanog poliestra koji se uklanja neposredno pre primene. Preko adhezivnog sloja nalazi se rezervoar koji sadrži estradiol rastvoren u etanolu koji je geliran hidroksipropilcelulozom. Brzinu oslobađanja estradiola iz rezervoara kontroliše membrana od etilen-vinilacetat kopolimera. Spoljašnja površina flastera prekrivena je transparentnim filmom (poliester/etilenvinilacetat kopolimer). Dostupna su dva *Estraderm*[®] sistema čija je dnevna nominalna *in vivo* isporuka estradiola 0,05 mg odnosno, 0,1 mg, kroz kožu prosečne permeabilnosti (interindividualna varijabilnost permeabilnosti kože je oko 20 %). Terapijska koncentracija estrogena u cirkulaciji dostiže se obično za 4 časa, a *Estraderm*[®] se primenjuje 2 puta nedeljno (11, 27).

Transdermalni flasteri matriksnog tipa su troslojni terapijski sistemi gde je lekovita supstanca inkorporirana u sloju adhezivnog matriksa. Kod prve generacije matriksnih flastera za transdermalnu HRT (*Climara*[®] (16), *Alora*[®] (17)) sloj adheziva je od akrilata, dok se kod preparata druge generacije upotrebljava multipolimerni adheziv (mešavina kopolimera) (Tabela I) (13 - 15, 18 - 24). Na taj način su značajno unapređena estetska i aplikativna svojstva flastera: manjih su dimenzija i debljine (ostaju u ravni kože), transparentni su (prilagođavaju se boji tena) i imaju veću adhezivnost (ostaju na koži čak i prilikom tuširanja ili plivanja) i fleksibilnost. Pokrovni sloj je od transparentnog poetilena, poliolefina ili predstavlja kombinaciju etilenvinilalkohol kopolimera, poliuretana, uretan polimera i epoksi smole. Folija koja prekriva adhezivni sloj do upotrebe je od poliestra ili od metala koji se oblažu silikonom ili fluoropolimerima.

Generalni nedostatak transdermalnih flastera je relativno česta iritacija kože na mestu primene, naročito delovi tela na kojima je koža osetljivija (npr.

donji abdomen). Kod 15 – 20 % žena prilikom primene *Estradem*[®]-a javljaju se bubuljice i masnice ispod i oko flastera, što se pripisuje upotrebljenom adhezivu. Zbog toga se preporučuje promena mesta primene flastera na regionima sa manje osetljivom kožom, ili se koža tretira kremovima sa E vitaminom ili kortizonom (11). Značajno smanjenje iritabilnosti postignuto je kreiranjem transdermalnih flastera matriksnog tipa. Prvi transdermalni flaster matriksnog tipa sa 17-β-estradiolom (*Climara*[®]) pojavio se na tržištu 1995. godine, a u sprovedenim istraživanjima detektovana je dvostuko niža iritabilnost na mestu primene (samo kod 9 % žena) (12). Pored toga, utvrđeno je da transdermalni flasteri matriksnog tipa obezbeđuju ravnomerniju isporuku leka i održavanje terapijske koncentracije estrogena u krvi u poređenju sa *Estraderm*[®]-om ali je nivo leka u cirkulaciji / količina isporučene supstance nešto niži u poređenju sa flasterima tipa rezervoara. Transdermalni sistemi matriksnog tipa kreirani su tako da je obezbeđen veći opseg i izbor doza (Tab.I) što olakšava individualno prilagođavanje doziranja (12).

FDA je 1996. godine odobrila *FemPatch*[®] (*Parke-Davis, SAD*) kao matriksni transdermalni flaster sa niskom dozom 17-β-estradiola, koji je preporučen za tretman umerenih i jakih vazomotornih simptoma menopauze. Efikasnost ovog preparata u smanjenju učestalosti i intenziteta toplih talasa i noćnog znojenja je potvrđena u okviru dve nezavisne, placebo-kontrolisane, duplo-slepe, tromesečne kliničke studije, a slična je poredbenom transdermalnom flasteru sa 0,05 mg ove supstance. Maksimalna koncentracija leka u krvi postiže se za 24 časa, a zatim se održava konstantno tokom sedam dana (20).

Krajem 1998. predstavljen je prvi transdermalni flaster matriksnog tipa za kombinovanu isporuku estrogena (17-β-estradiol) i progestina (noretindronacetat) (*CombiPatch*[®], *Novartis, SAD*) (21). Ubrzo, primenom specijalne 3D tehnologije izrađeni su transdermalni flasteri za kombinovanu terapiju estradiolom i progestinom (levonorgestrel) koji imaju bolju adhezivnost i primenjuju se samo jednom nedeljno (*Climara Pro*[®], *Schering AG, Nemačka*) (22, 23). Kombinovana terapija estrogenima i progestinima preko kože može se sprovesti i u skladu sa fiziološkim ciklusom – prve dve nedelje se koristi transdermalni flaster koji isporučuje samo estradiol (*Climara Duo*[®] *Phase I Schering AG, Nemačka*), a druge dve nedelje se terapija nastavlja sa flasterom koji sadrži estradiol i levonorgestrel (*Climara Duo*[®] *Phase II Schering AG, Nemačka*) (24).

Od 2000. godine na tržištu su prisutni i matriksni transdermalni flasteri druge generacije *Vivelle*[®] i *Vivelle-Dot*[®] (*Novogyne Pharmaceuticals, SAD*). Primenjuju se dva puta nedeljno. *Vivelle-Dot*[®] (14) je manja verzija preparata

Vivelle[®] (15) ali je praktično bioekvivalentan sa prvobitnom formulacijom. Kod *Vivelle-Dot*[®]-a primenjena je tzv. DOT Matrix transdermalna tehnologija za efikasnu isporuku lekovite supstance preko male površine flastera. Kod DOT Matrix flastera brzina isporuke leka kroz kožu u krvotok regulisana je odnosom silikona, akrilata i lekovite supstance u adhezivnom sloju. Ovaj preparat je dostupan u pet nominalnih doza (0,0250; 0,0375; 0,0500; 0,0750 i 0,1000 mg/dan), s tim da je najmanja doza (0,025 mg/dan) namenjena isključivo za prevenciju post-menopauzne osteoporoze i ne koristi se za tretman simptoma menopauze (14).

Junu 2004. godine FDA je odobrila primenu transdermalnog flastera matriksnog tipa *Menostar*[®] (*Schering AG, Nemačka*) koji je prvenstveno namenjen prevenciji postmenopauzne osteoporoze kod žena sa intaktnim ili odstranjenim uterusom, pri čemu se oslobađa samo 14 µg estradiola dnevno. U dvogodišnjoj kliničkoj studiji (randomizirana, multicentrična, placebom-kontrolisana), u kojoj je obuhvaćeno 417 žena u postmenopauznom periodu dokazano je da ovaj preparat povećava mineralnu gustinu kostiju, a pri tom ne povećava rizik od hiperplazije endometrijuma i nije potrebna prateća terapija progestinima (13).

U Srbiji i Crnoj Gori, prema podacima iz 2005. godine, registrovana su tri preparata za transdermalnu HRT (*Estraderm*[®], *Climara*[®], *Climara Duo*[®]) (Tab.I) (28).

EstroGel[®] (*Solvay Pharmaceuticals, Francuska*) (29), *Sandrena Gel*[®], (*Organon*), *Estrodose Gel*[®] (*Besins International*) i *Estrasorb*[®] (*Novavax, Kolumbija*) (30) su savremene formulacije polučvrste konzistencije za transdermalnu terapiju estrogenima. Preparat se nanosi u tankom sloju na relativno veliku površinu kože nadlaktice (oko 750 cm²) u slučaju *EstroGel*[®]-a odnosno, obe butine, kada se primenjuje *Estrasorb*[®]. Oslobođena lekovita supstanca se resorbuje, a njena ravnotežna koncentracija se održava u cirkulaciji tokom jednog dana. Zbog toga je, za razliku od transdermalnih flastera, neophodna svakodnevna primena ovih preparata. S druge strane, gel i krem ne izazivaju iritaciju na koži, tako da je ovo pogodan oblik za one pacijente čiji je izbor transdermalna hormonska terapija ali koji žele da izbegnu flastere (23). Interesantno je da je *EstroGel*[®] već nekoliko godina prisutan na evropskom tržištu, ali je za primenu u SAD odobren tek jula 2004. godine (31). Radi se o hidrogelu na bazi *Carbomer*[®]-a 934P sa 0,06 % estradiola, koji je pakovan u boci sa dozatorom. Boca sadrži 64 doza, a jedna doza je 1,25 g gela sa 0,75 mg estradiola. *EstroGel* je indikovano prvenstveno kod valunga i vulvarne i vaginalne atrofije, a efikasnost ovog preparata u smanjenju učestalosti i intenziteta umerenih do intenzivnih vazomotornih simptoma potvrđena je u

tromesečnoj, duplo-slepoj, randomiziranoj, placebo-kontrolisanoj, multicentričnoj studiji na 145 zdravih žena u postmenopauznom periodu (32).

Bio-E-GelTM (BioSante Pharmaceuticals) nalazi se u III fazi kliničkih ispitivanja (33).

Estrasorb[®] predstavlja nanoemulzioni sistem sojino ulje/voda/polisorbat 80/etanol, koji u svakom gramu sadrži 2,5 mg estradiol-hemihidrata (USP, Ph. Eur.) inkapsuliranog u vehikulum primenom tehnologije micelarnih nanočestica. Preparat je pakovan jednodozno, pri čemu se dnevna doza estradiola (0,05 mg) nalazi u 1,74 g preparata (sadržaj 2 kesice) (34). *EstroGel[®]* i ostali preparati tipa gela kao i *Estrasorb[®]* nisu registrovani u SCG.

Preparati estrogena za vaginalnu primenu

Preparati sa estrogenima namenjeni za vaginalnu primenu su kremovi, tablete i vaginalni prstenovi. Vaginalni kremovi su u upotrebi duži niz godina, a tablete i prstenovi su novijeg datuma. Male količine estrogena, primenjene vaginalno, su efikasne u tretmanu urogenitalnih problema u žena u menopauzi (35).

Dok su na tržištu SAD registrovani svi navedeni lekoviti oblici za vaginalnu primenu estrogena, u SCG su registrovane samo tablete i kremovi (Tabela II).

Nakon primene tableta u kontaktu sa vaginalnom sluzokožom formira se sloj gela (zbog prisustva hidroksipropilmetilceluloze). Usled permeacije vode dolazi do rastvaranja estradiola, a oslobađanje leka je kontrolisano difuzijom kroz sloj gela u okolnu sredinu.

Do skoro, jedini preparati sa estrogenima za tretman urogenitalnih simptoma u žena u menopauzi su bili vaginalni kremovi i tablete. Potreba za čestom primenom ovih preparata (svakodnevno do 2-3 puta nedeljno) ih čini nedovoljno prihvatljivim, te su pre nekoliko godina proizvedeni terapijski sistemi za intravaginalnu primenu (vaginalni prstenovi) sa nizom prednosti u odnosu na konvencionalne preparate: kontinuirano oslobađaju lek u toku tri meseca, lako se aplikuju/vade, mala mogućnost izbacivanja, dobra prihvatljivost od strane korisnica. Kao određeni nedostaci ovih sistema navode se mogućnost vaginalne iritacije i nekomfornost (36).

Na svetskom tržištu su registrovani vaginalni prstenovi: *Estring[®]* (Pharmacia & Upjohn, Inc., SAD), *Femring[®]* (Warner Chilcott, Velika Britanija) i *Menoring[®]* (Galen Holdings, Severna Irska).

Tabela. II

Registrovani vaginalni preparati za HRT

Table II

Registered HRT vaginal preparations

LEKOVITI OBLIK	TIP ESTROGENA	IME PREPARATA	PROIZVOĐAČ	REŽIM DOZIRANJA
Vaginalni kremovi	17β-estradiol	Estrace vaginal cream [®]	Mead Johnson	2-4 g/dan tokom 2-4 nedelje, zatim 1 g/dan 1-3 nedelje
	Konjugovani estrogeni	Premarin vaginal cream [®]	Wyeth-Ayerst	0,5-2 g/dan tokom 3 nedelje, zatim 1 nedelja pauze
	Estriol	Ovestin [®]	Organon	1 doza krema/dan tokom 2-3 nedelje, zatim ista doza 2 puta nedeljno
Vaginalne tablete	Estradiol- hemihidrat	Vagifem [®]	Novo Nordisc	25 μg/dan tokom dve nedelje, zatim 2x25 μg nedeljno
	Estriol	Ovestin [®]	Organon	1 tableta/dan tokom 2-3 nedelje, zatim ista doza 2 puta nedeljno
Vaginalni prstenovi	17β-estradiol	Estring [®]	Pharmacia & Upjohn, Inc.	Terapijski sistem oslobada 7,5 μg/dan tokom 90 dana
	Estradiol-acetat	Femring [®] /Menoring [®]	WarnerChilcott/ Galen Holdings	Terapijski sistem oslobada 5 ili 10 μg/dan tokom 90 dana

Estring[®] je elastičan, blago opalescentan vaginalni prsten sa beličastim jezgrom koje sadrži rezervoar sa 2 mg mikroniziranog 17-β-estradiola. Za izradu prstena korišćeni su silikonski polimeri i barijum-sulfat. *Estring*[®] ima sledeće dimenzije: spoljašnji prečnik 55 mm, prečnik poprečnog preseka iznosi 9 mm, a prečnik jezgra 2 mm.

Prsten se koristi intravaginalno u periodu od 3 meseca. U ovom periodu oslobada 7,5 μg estradiola na dan, a ova količina je dovoljna za postizanje potrebnog nivoa leka u plazmi u terapijskoj supstituciji estrogena (37, 38). Kliničke studije su potvrdile efiksanost *Estringa*[®] u tretmanu postmenopauzalnih urogenitalnih simptoma izazvanih nedostatkom estrogena.

U studiji sprovedenoj u SAD, *Estring*[®] je upoređivan sa vaginalnim kremom koji sadrži konjugovane estrogene. U ovoj studiji, nisu nađene razlike između tretiranih grupa kada je u pitanju procena poboljšanja vaginalnih simptoma. Naime, po proceni lekara u 83% pacijentkinja se javlja poboljšanje sa *Estringom* u odnosu na 82% pacijentkinja koje su koristile vaginalni krem. Isti rezultati su dobijeni i po proceni samih pacijentkinja.

Nešto veći procenat poboljšanja urinarnih problema (74%) je uočen kod primene *Estringa* u odnosu na vaginalni krem (65%).

Prekomerna stimulacija endometrijuma nije nađena ni u jedne ispitanice koja je koristila *Estring* u odnosu na one koje su koristile vaginalni krem (11%).

Ukupna procena je da je *Estring* od strane ispitanica označen kao odličan ili vrlo dobar (88%) u poređenju sa 58% onih koje su kao takav označile vaginalni krem (39).

Femring[®] je bezbojan, mek, elastičan prsten sa centralnim jezgrom koje sadrži estradiolacetat, prolek za isporuku estradiola. Za izradu prstena su, osim leka, korišćeni i silikonski polimeri (najvažnija komponenta je dimetil polisiloksan silanol) i barijum-sulfat.

Polimerna membrana kontroliše brzinu oslobađanja leka i omogućava kontinuiranu i kontrolisanu isporuku.

Femring[®] ima sledeće dimenzije: spoljašnji prečnik 56 mm, prečnik poprečnog preseka iznosi 7,6 mm, a prečnik jezgra 2 mm.

Za razliku od *Estringa*, proizvodi su u dve doze:

Femring[®] 0,05 mg/dan - sadrži jezgro sa 12,4 mg estradiolacetata, koje oslobađa 0,05 mg estradiola/dan u toku 3 meseca i *Femring*[®] 0,10 mg/dan - sadrži jezgro sa 24,8 mg estradiolacetata, koje oslobađa 0,10 mg estradiola/dan u toku 3 meseca

FDA preporučuje upotrebu *Femringa* u HRT za otklanjanje ili olakšavanje vazomotornih, vulvarnih i vaginalnih simptoma uzrokovanih nedostatkom estrogena (40, 41).

Kliničke studije potvrđuju efikasnost i prihvatljivost vaginalnog prstena sa estradiolacetatom (42, 43). U studiji sprovedenoj u 21 centru u Velikoj Britaniji na 159 žena u menopauzi poređena je efikasnost i prihvatljivost vaginalnog prstena sa estradiolacetatom sa oralno primenjenim estradiolom, u otklanjanju vazomotornih simptoma. U toku 24 nedelje, ispitanice su koristile vaginalni prsten estradiolacetata (50 µg/dan) i placebo tablete, dok je druga grupa dobijala estradiol oralno (1 mg/dan) i placebo vaginalni prsten.

Vaginalni prsten sa estradiol acetatom statistički značajno smanjuje klimakterične simptome i redukuje učestalost toplih talasa /noćnog znojenja. Efikasnost i sigurnost vaginalnog prstena se može uporediti sa oralnom terapijom estradiolom. Pacijentkinje su podnošljivost i prihvatljivost vaginalnog prstena ocenile kao odlične.

Preparati estradiola za nazalnu primenu

U terapijskoj supstituciji estrogena najčešći načini primene leka su peroralni i transdermalni. Oba načina primene imaju određene nedostatke. Formulacije za peroralnu primenu mogu imati različitu biološku raspoloživost, izražen hepatički efekat prvog prolaza, dok TTS mogu biti neprihvatljivi jer se vide i opipavaju i mogu izazvati iritaciju kože.

Intranazalna primena lekova predstavlja jednostavan, lak, udoban i dobro prihvaćen način primene. *Aerodiol*[®] (*Servier Laboratories, Italija*) nazalni sprej je novina u terapiji estrogenima, kojim je moguće prevazići nedostatke oralne i transdermalne primene. *Aerodiol*[®] nazalni sprej omogućava tzv. pulsirajuću terapiju estrogenom.

Farmakokinetika intranazalno primenjenog 17- β -estradiola se znatno razlikuje od onog primenjenog oralno ili transdermalno. Dok oralna i transdermalna aplikacija proizvode relativno stalan nivo 17- β -estradiola u serumu, intranazalna primena daje pulsirajući profil. Posle intranazalne primene pik u plazmi se javlja posle 10-30 min, brzo se vraća na 10% vrednosti pika i za oko 12 sati na početnu vrednost. Nazalno primenjen estradiol dovodi do brze stimulacije estradiol-receptora (44).

Aerodiol[®] nazalni sprej je rastvor za nazalnu primenu. Poboljšanje rasvorljivosti i povećanje apsorpcije 17- β -estradiola je postignuto dodatkom metil β -ciklodekstrina. Od pomoćnih materija sadrži još i natrijum-hlorid (za izotonizaciju), natrijum-hidroksid ili hlorovodoničnu kiselinu (za regulisanje pH vrednosi) i prečišćenu vodu. Primenom, sprej oslobađa 0,07 ml rastvora, što odgovara 150 μ g estradiola po dozi. Primarna ambalaža (staklena bočica sa aplikatorom za nazalnu primenu) sadrži 4,2 ml rastvora (za 60 primena) (45).

Preporučena doza za početni tretman je 300 μ g/dan (dva istiskivanja tj. po jedna količina u svaku nozdrvu), posle čega doziranje može biti prilagođeno u zavisnosti od kliničkih simptoma.

Aerodiol[®] nazalni sprej se može primenjivati u cikličnim ili kontinuiranim tretmanima. U cikličnim tretmanima se koristi u toku 21-28 dana, nakon čega sledi pauza od 2-7 dana. U kontinuiranim tretmanima (koji su indikovani u histeroktomiziranih žena i u slučajevima gde simptomi nedostatka estrogena traju u periodu pauze) nazalni sprej se koristi neprekidno (45).

U tromesečnoj kliničkoj studiji, u kojoj je učestvovalo 420 žena primenjene su različite nazalne dnevne doze *Aerodiola* (100, 200, 300 ili 400 μ g), intranazalni placebo ili oralno 17- β -estradiolvalerat (1 ili 2mg). Nađeno je da je intranazalno primenjen 17- β -estradiol dobro podnošljiv i efikasan u smanjenju simptoma menopauze kao i oralno primenjen lek (46).

Takođe je potvrđeno da je intranazalni 17- β -estradiol (300 μ g/dan) efikasan za ublažavanje simptoma menopause kao i 2 mg/dan oralno primenjenog leka (47). U kliničkoj studiji, u kojoj je upoređivana efikasnost, podnošljivost i prednosti upotrebe nazalno aplikovanog 17- β -estradiola (300 μ g/dan) u odnosu na transdermalni flaster (rezervoar sistem koji oslobađa 50 μ g/dan) je potvrđeno da *Aerodiol* sprej ima dobru podnošljivost i efikasnost u otklanjanju klimakteričnih smetnji. Međutim, signifikantno veći procenat žena (66% na prema 34%) je izabralo da nastavi terapiju Aerodiolom u odnosu na flaster (48). Nazalni sprej sa estradiolom otvara nove mogućnosti za HRT, jer se izbegava efekat prvog prolaza uz obezbeđivanje dobre reproducibilnosti doziranja. Primenom spreja može se doza lakše prilagoditi individualnim potrebama pacijenta. Studije potvrđuju dobru prihvatljivost ovog načina aplikacije (46 - 48).

Terapijski sistemi za intrauterinu i supkutanu primenu

U najnovijim istraživanjima razmatra se primena kombinacije **intrauterinog terapijskog sistema** sa progestagenima i transdermalnih flastera sa estrogenom. *FemilisTMSlim LNG-IUS* (Central Research, Belgija) predstavlja minijaturni intrauterini terapijski sistem (3 cm dužine, 2 mm širine) koji oslobađa oko 20 μ g/dan levonorgestrela (LNG) toku 5 godina. Uložak se lako aplikuje bez anestezije ili dilatacije cerviksa (49). LNG se isporučuje lokalno, direktno na sluzokožu uterusa u cilju supresije endometrijuma za vreme terapijske supstitucije estrogena. Rezultati pokazuju da intrauterina aplikacija progestagena ima prednosti u odnosu na sistemsku primenu (50).

Implanti estradiola (*Estradiol Implant[®]*, Organon, Velika Britanija) dostupni u tri različite doze (25, 50 i 100 mg estradiola) aplikuju se supkutano pod lokalnom anestezijom. Posle primene inserta estradiol se sporo oslobađa tako da se maksimalna koncentracija u krvi (500 pmol/l) postiže nakon nekoliko nedelja i u toku šest meseci održava na oko 300pmol/l. Implant ne sadrži pomoćne materije, biodegradabilan je i nije potrebno njegovo uklanjanje (51).

Rezultati ispitivanja uticaja terapijske supstitucije estrogena korišćenjem implanta (100 mg svakih 3 - 6 meseci) na stepen mineralizacije kostiju pokazuju pozitivne efekte u postmenopauznih žena sa osteopenijom ili osteoporozom (52).

Literatura

1. Stevenson JC. Optimising delivery for HRT. *Maturitas* 1999; 33 Suppl. 1: 31-8.
2. Moghadam KK, Williams DB. Advances in menopausal hormonal therapy delivery systems: a comparative review. *Am J Drug Delivery* 2005; 3 (1): 7-16.
3. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
4. Million Women Study Collaborator. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the million women study. *Lancet* 2003; 362: 419-27.
5. Warren MP. A comparative review of the risk and benefits of hormone replacement therapy regimens. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190 (4): 1141-67.
6. Common estrogen replacement therapy products in the United States (<http://my.athenet.net/~nrsprntg/Table01.html>) (poslednji pristup: 27.4.2005.).
7. Glasnapp A. Natural Estrogens: A Review of the Primary Literature Published data support the potential benefits of estradiol and estriol. *Int J Pharm Compounding* 2000; March/April: 1-8 (<http://www.ijpc.com>) (poslednji pristup: 28.4.2005.).
8. Product Information Insert Estradiol Transdermal System, Mylan Pharmaceuticals, 2001. (<http://www.mylan.com>) (poslednji pristup: 28.4.2005.).
9. Drugs Approved by FDA: Product Information Insert TRADENAME Estradiol Transdermal System, Wyeth-Ayerst Laboratories (<http://www.centerwatch.com/patient/drugs/dru576.html>) (poslednji pristup: 28.4.2005.).
10. www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/02/Nov02/112902/02p-0029-supp0002-vol1.pdf. (poslednji pristup: 28.4.2005.).
11. http://www.earlymenopause.com/hrt_estraderm.htm (poslednji pristup: 28.4.2005.).
12. http://www.earlymenopause.com/hrt_climara.htm (poslednji pristup: 28.4.2005.).
13. Product Information Insert Menostar® Estradiol Transdermal System, Berlex Laboratories, Montville, NJ, June 2004.
14. Product Information Insert Vivelle -Dot® Estradiol Transdermal System. Noven Pharmaceuticals/Novartis Pharmaceutical Corporation, East Hanover, NJ, March 2003.
15. Product Information Insert Vivelle® Estradiol Transdermal System, Novartis Pharmaceutical Corporation, East Hanover, NJ, January, 2004.
16. Product Information Insert Climara® Estradiol Transdermal System, Berlex Laboratories, Montville, NJ, USA, March 2004.
17. Product Information Insert Alora® Estradiol Transdermal System, Watson Pharma, Corona, CA, January 2003.

18. Product Information Insert Esclim® Estradiol Transdermal System, Women's First Health, San Diego, California, August 1998.
19. Esclim® Information site (http://www.earlymenopause.com/hrt_esclim.htm) (poslednji pristup: 28.4.2005.).
20. Fempatch® Information site (<http://www.pslgroup.com/dg/E7FE.htm>) (poslednji pristup: 28.4.2005.).
21. Product Information Insert CombiPatch® (estradiol/norethindrone acetate transdermal system), Novartis Pharmaceutical Corporation Miami, East Hanover, NJ, January 2003.
22. Product Information Insert Climara Pro® Estradiol/Levonorgestrel Transdermal System, Berlex Laboratories, Montville, NJ, November 2003.
23. Climara Pro® information site (<http://www.climarapro.com/>) (poslednji pristup: 3.5.2005.).
24. ClimaraDuo® Patient Information Leaflet, Schering AG, HE Clissmann, Ireland, 2000.
25. Crook D, Stevenson JC. Transdermal hormone replacement therapy, serum lipids and lipoproteins. *Brit J Clin Pract* 1996; 86: 17 - 21.
26. Campagnoli C, Lesca L, Cantamessa C, Peris C. Long-term hormone replacement treatment in menopause: new choices, old apprehensions, recent findings. *Maturitas* 1993; 18: 21-46..
27. Product Information insert Estraderm® Estradiol Transdermal system, Novartis Pharmaceutical Corporation , East Hanover, NJ, January 2005.
28. Registar lekova, Srbija i Crna Gora, Farmaceutsko društvo Srbije 2005.
29. Product Information Insert Estrogel® estradiol topical gel. Manufactured by Laboratoires Besins International Montrouge, France for Unimed Pharmaceuticals, Inc. A Solvay Pharmaceuticals, Inc, company Marietta, GA, February 2004.
30. FDA Talk Paper: FDA Approves Estrasorb For Treatment of Menopausal Hot Flashes; October, 2003. (<http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2003/ANS01255.html>) (poslednji pristup: 3.5.2005.).
31. <http://www.rxlist.com/cgi/generic3/estrogel.htm> (poslednji pristup: 3.5.2005.).
32. <http://www.solvaypharmaceuticals-us.com/newsroom/pressreleases/0,,14576-2-0,00.htm> (poslednji pristup: 3.5.2005.).
33. Lehman L, Simes S, Simon JA. Safety profile and percent reduction of postmenopausal vasomotor symptoms following transdermal application of Bio_E_Gel™. *Fertil Steril* 2004; 82 Suppl. 2: S-67.
34. Product Information Insert Estrasorb® estradiol topical emulsion, Novavax, Columbia, MD, October 2003.
35. <http://www.menopause.org/04H.pdf> (poslednji pristup: 3.5.2005.)
36. <http://www.womenshealth.vcu.edu> (poslednji pristup: 3.5.2005.).

37. http://www.pfizer.com/download/uspi_estring.pdf (poslednji pristup: 3.5.2005.)
38. Bauchmann G. The Clinical Platform for Estring, *Maturitas* 1996; 27, Suppl 1: 33
39. http://www.pfizer.com/download/uspi_estring.pdf (poslednji pristup: 3.5.2005.)
40. <http://www.womenshealth.vcu.edu> (poslednji pristup: 3.5.2005.)
41. http://www.fda.gov/cder/foi/ndu/2003/021367_femring_toc.htm (poslednji pristup: 3.5.2005.).
42. Buckler HM, Al-Azzavi F. The effect of a novel vaginal ring delivering oestradiol acetate on climacteric symptoms in postmenopausal women. *Int J Obstet Gynecol* 2003;110 (8): 753.
43. Al-Azzavi F, Buckler HM. Comparison of a novel vaginal ring delivering estradiol acetate versus oral estradiol for relief of vasomotor menopausal symptoms. *Climacteric* 2003; 6 (2): 118-27
44. Genazzani AR, Gambacciani M. HRT in the third millennium. *Maturitas* 2001; 38 Suppl. 1: 49-55.
45. <http://www.inhousepharmacy.co.uk/womens-hrt/aerodiol-information.html> (poslednji pristup: 6.5.2005.).
46. Aerodiol Study Group, Studd J, Pornel B, Marton I, Bringer J, Varin C, Tsouderos Y, Christiansen C. Efficacy and acceptability of intranasal 17 β -oestradiol for menopause symptoms: randomised dose-response study. *Lancet* 1999; 353: 1574-78.
47. Al-Azzavi F, Mattsson LA, Donnez J. A nasal 17 β -estradiol spray is at least as equivalent in efficacy as oral estradiol in the treatment of postmenopausal symptoms. *Proc. of the 10th NAMS Meeting, New York; 1999: P-118.*
48. Lopes P, Rozenberg S, Graaf J, Fernandez-Villoria E, Marianowski L, Aerodiol versus transdermal route: perspectives for patient preference. *Maturitas* 2001; 38 Suppl. 1: 31-9.
49. Wildemeersch D, Dhont M, Weyers S, Temmerman M. Miniature, low-dose, intrauterine drug-delivery systems. *Ann NY Acad Sci* 2003; 997: 174-84.
50. Wildemeersch D, Jenssens D, Weyers S. Continuous combined parenteral estrogen substitution and intrauterine progestogen delivery: the ideal HST combination?. *Maturitas* 2005, in press , available on line 19 September 2004.
51. <http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html> (poslednji pristup: 5.5.2005.).
52. Boivin G, Vedi S, Purdie DW, Compston JE, Meunier J. Influence of estrogen therapy at conventional and high doses on the degree of mineralization of iliac bone tissue: a quantitative microradiographic analysis in postmenopausal women. *Bone* 2005; 36 (3): 562-67

Characteristics of novel pharmaceutical preparations for hormone replacement therapy in menopause

Marija Primorac, Ljiljana Đorđević, Dragana Vasiljević

Institute of Pharmaceutical Technology and Cosmetology,
Faculty of Pharmacy, Belgrade

Summary

Hormone replacement therapy (HRT) is a well-established treatment for the relief of menopausal symptoms. Estrogens constitute the basis of HRT, and there are a number of different estrogens used. Estrogen can be administered orally in tablet form; locally in the vagina such as intravaginal creams and ring systems; percutaneously using a gel and emulsion; or transdermally using transdermal patches, and intranasally via intranasal spray.

Selection of HRT should be based upon symptom type and severity, lowest effective dose, shortest duration of treatment, and patient preference.

In this paper, characteristics of novel estrogen delivery systems were presented.

Keywords: HRT, estrogens, drug delivery systems, transdermal patches, vaginal ring, intrauterine device, intranasal spray, subcutaneous implant
