

Estrogeni i gestageni u transdermalnim terapijskim sustavima

Rajić, Zrinka

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2007, 63, 505 - 517**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:333254>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-18**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Estrogeni i gestageni u transdermalnim terapijskim sustavima

ZRINKA RAJIĆ

Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

UVOD

Adhezivni »flasteri« transdermalni su terapijski sustavi (TDS) koji se stavljaju na kožu i otpuštaju, ovisno o vremenu, određenu količinu ljekovite supstancije kroz kožu u cirkulaciju. Te sustave moguće je formulirati samo od ljekovitih tvari koje imaju zadovoljavajuću permeabilnost kroz kožu. Permeabilnost ovisi o kemijskoj strukturi, koja određuje sva fizičko-kemijska svojstva, prije svega topljivost i koeficijent razdjeljenja (1). U ovom radu opisani su transdermalni sustavi s estrogenim i gestagenim hormonima. Estrogeni transdermalni sustavi najviše se primjenjuju u estrogenskoj nadomjesnoj terapiji, a rjeđe kao kontraceptivi. Estrogenska nadomjesna terapija uklanja simptome menopauze (valunzi, noćno znojenje, atropijske vaginalne promjene), sprječava osteoporozu (2-5) i smanjuje rizik od kardiovaskularnih bolesti koje se pojavljuju u menopauzi zbog prestanka lučenja endogenog estrogena (3). Međutim, ova terapija povećava rizik nastanka venske tromboembolije te tumora dojki i endometrija maternice (6).

U hormonskoj nadomjesnoj terapiji najviše se upotrebljava estradiol. Na tržištu su prisutni različiti terapijski oblici estradiola, kao što su transdermalni terapijski sustavi, tablete i kapsule za peroralnu primjenu, kreme i gelovi, supozitoriji, implantati, injekcije i vaginalni prstenovi (2). Peroralna primjena zahtijeva relativno visoke doze estrogena radi učinka prvog prolaza kroz jetru i kompenzacije metaboličke razgradnje estrogena. Naime, 60-90% doze metabolizira se u slabije djelotvorni estron i inaktivne metabolite, kao što su konjugati s glukuronskom i sulfatnom kiselinom (2). Visoke koncentracije estrogena u portalnoj cirkulaciji uzrokuju povećanu sintezu proteina jetre (2, 4-7) i posljedično hipertenziju i povećano zgrušavanje krvi (7).

Transdermalna primjena estradiola ima brojne prednosti u usporedbi s peroralnom primjenom. Transdermalnom primjenom zaobilazi se prvi prolaz kroz jetru te se samo malo estradiola oksidira u estron. Omjer koncentracija estradiol/estron približava se jedinici, što je karakteristično za žene u fertilnom razdoblju, prije menopauze. Koncentracije estradiola u plazmi stalne su i ujednačene, smanjuje se dnevna doza i učestalost primjene s jednom dnevno na dva ili čak jedan puta tjedno (2-5, 7). Transdermalno se estradiol može primijeniti u obliku gela, supkutanih implantata i transdermalnih terapijskih sustava (3). TDS obično oslobađa 25 do 100 µg estradiola dnevno, drži se na tijelu

3 do 4 ili 7 dana, nakon čega se uklanja i stavlja drugi. Koncentracije estradiola u plazmi jednake koncentracijama tijekom menstrualnog ciklusa postižu se i terapijom gelom koji sadrži estradiol (4).

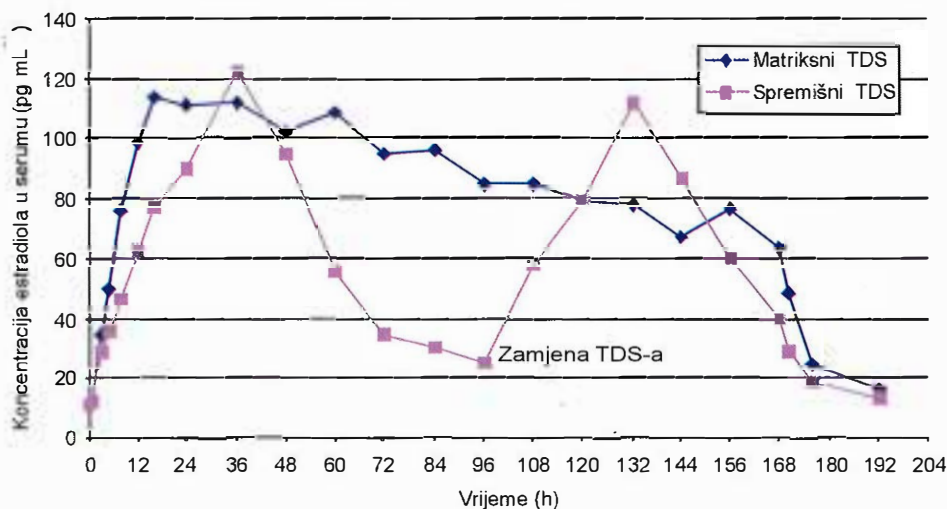
TDS s estradiolom upotrebljavaju se i kao kontraceptivi (8, 9). Za tu namjenu upotrebljavaju se tri TDS-a, svaki po tjedan dana. Slijedi sedmodnevna pauza tijekom koje se javlja krvarenje. Doziranje je lagano, kontrolira ga pacijentica i može se prekinuti po želji (8).

Usporedba različitih TDS-a s estradiolom

Dva su osnovna tipa TDS-a s estradiolom: spremišni i matriksni tip. Spremišni tip sadrži otopinu estradiola u 95%-tnom etanolu koja je od kože odijeljena polupropusnom polimernom membranom i ona kontrolira permeaciju lijeka iz spremišta (2). Tijekom primjene dolazi do gubitka etanola iz spremišta, što može uzrokovati neželjene kožne reakcije (3). Kod matriksnih TDS-a, estradiol je otopljen u polimernom matriksu, nema etanola pa su neželjene kožne reakcije mnogo rjeđe, iako ipak moguće (2, 3).

Bacarat i suradnici proučavali su razliku u bioraspoloživosti između dva TDS-a sa 17 β -estradiolom: sedmodnevni matriksni tip i spremišni tip koji se prvo nosi 4 pa 3 dana, jedan iza drugoga (5). Matriksni TDS bio je monolitni sustav s matriksom od akrilnog adheziva pomiješanog sa sintetičkom smolom, propilenglikolom, oleinskom kiselinom, butiliranim hidroksianisolum i butiliranim hidroksitoluenu. Ti aditivi stabiliziraju estradiol i osiguravaju njegovo stalno i kontrolirano oslobađanje. Smjesa matriksa i 17 β -estradiola vezana je na film od polietilena i poliestera koji tvori vanjsku površinu TDS-a. Spremišni TDS iza transparentnog filma sadrži gel s estradiolom i etanolom. Spremište s lijekom okruženo je polupropusnom membranom i adhezivnom formulacijom. Matriksni TDS sadržavao je 6 mg 17 β -estradiola u 31 cm² TDS-a te oslobađao 100 μ g estradiola dnevno. Spremišni TDS također je trebao oslobađati istu dozu estradiola dnevno (5). Studija je provedena na 30 žena u dobi od 48 do 60 godina (prosječna dob 54,7 godina), s fiziološkom menopauzom (bez menstruacije najmanje 2 godine) ili kirurški induciranom menopauzom (posljedica benignog patološkog stanja, uključujući bilateralnu ooforektomiju) najmanje 3 mjeseca prije početka studije, indeksom tjelesne mase ≤ 30 kg m⁻² (prosječno $24,87 \pm 3,34$ kg m⁻²), serumskom razinom estradiola ≤ 20 pg mL⁻¹, serumskim nivoom FSH > 50 IU L⁻¹, bez poznate sistemske bolesti te kliničkim i laboratorijskim nalazima u granicama normale. Žene su podijeljene u dvije skupine. Prva skupina upotrebljavala je 7-dnevni matriksni TDS, a nakon 7 dana pauze, spremišni TDS tijekom 4 i 3 dana. Druga skupina primjenjivala je TDS-e obrnutim redoslijedom. Između pojedinih vrsta TDS-a prošlo je 7 dana bez primjene TDS-a. Uzorci venske krvi uzimani su izravno prije primjene TDS-a i u određenim intervalima nakon primjene TDS-a (5). Dobiveni rezultati prikazani su na slici 1.

Tri sata nakon primjene obje vrste TDSa, razina estradiola u plazmi bila je značajno viša. U žena kod kojih je primijenjen matriksni TDS, nivo serumskog estradiola bio je značajno viši u periodu od 5. do 170. sata po primjeni TDS-a. Prosjek srednjih serumskih koncentracija estradiola bio je 90 pg mL⁻¹ za matriksni TDS i 70 pg mL⁻¹ za spremišni



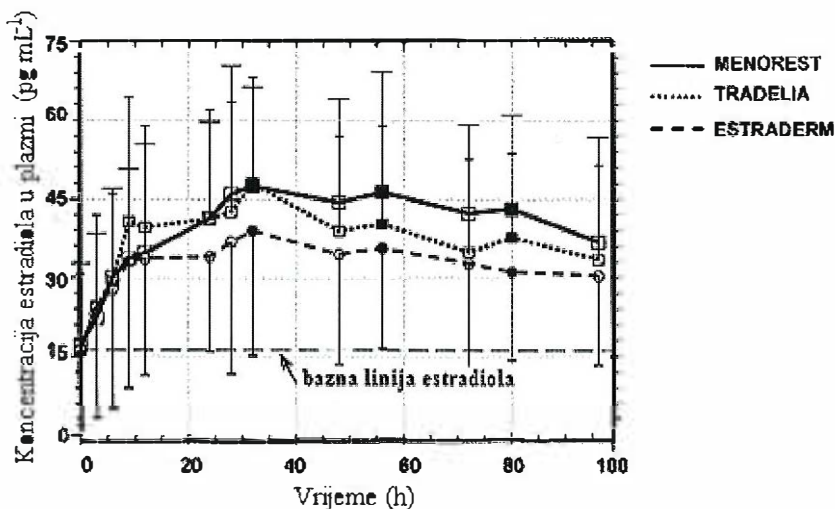
Slika 1. Srednje serumske koncentracije estradiola izmjerene tijekom nošenja jednog matriksnog TDS-a tijekom 7 dana i dva spremašna TDS-a nošena 4 pa 3 dana (5).

TDS između 12 i 168 sati (7 dana) (5). U razdoblju od 0 do 192 h najviša serumska koncentracija (c_{max}) estradiola bila je $131,97 \pm 52,02$ pg mL^{-1} za matriksni i $137,60 \pm 31,31$ pg mL^{-1} za spremašni TDS. Vrijeme potrebno da se ta koncentracija postigne (t_{max}) nešto je kraće za matriksni nego za spremašni sustav ($40,60 \pm 25,22$ odnosno $62,00 \pm 45,79$ h) (5). Nema značajne razlike u površini ispod krivulje (AUC) nakon 1, 3, 5 ili 48 sati. Nakon svih drugih vremena AUC je veći za matriksni sustav. Dva TDS-a pokazala su bioekvivalenciju (AUC odnos između 80 i 125%) nakon 1, 3, 5, 36, 48 i 60 sati; inače je AUC odnos bio veći od 125%. Količina estradiola koja je ušla u cirkulaciju izračunana je nakon 24, 48, 72, 96, 120, 144 i 168 sati i bila je značajno viša u svim promatranim intervalima (5). Upotrebom matriksnog TDS-a dobivene su stabilnije koncentracije estrogena u plazmi. Prosječna srednja efektivna koncentracija estradiola u serumu od 90 pg mL^{-1} održana je tijekom cijelog tretmana s matriksnim TDS-om (između 12 i 168 sati nakon primjene TDS-a). Prosječna srednja koncentracija estradiola u serumu upotrebom 2 spremašna TDSa bila je 70 pg mL^{-1} . Iz svega može se zaključiti da su matriksni TDS-i učinkovitiji od spremašnih TDS-a (5).

Usporedba različitih matriksnih sustava s estradiolom

Rohr i suradnici uspoređivali su kod tri matriksna TDS-a s estradiolom (Mcnorest[®], Tradelia[®] i Estraderm MX[®]) sistemsku bioraspodjivost i farmakokinetički profil. Sva tri TDS-a dizajnirana su tako da oslobađaju 50 μg estradiola dnevno tijekom 4 dana (2). U studiju je bila uključena 21 zdrava žena u menopauzi. Srednja dob bila je 56 ± 5 godina, sa srednjim vremenom u menopauzi od 9 ± 6 godina te izostankom menstruacije najmanje jednu godinu. Koncentracija estradiola u plazmi bila je manja od 30 pg mL^{-1} , a nivo FSH viši od 40 IU L^{-1} plazme. 57,1% žena imalo je prirodnu menopauzu, a 42,9% bilo

je podvrgnuto histerektomiji (2). Studija se provodila u 3 faze po 4 dana (96 sati), tijekom kojih su primijenjeni različiti TDS-i, u razmaku od 7 dana. Uzorci krvi za određivanje serumske koncentracije estradiola uzimani su u određenim intervalima nakon primjene TDS-a (2). Dobiveni rezultati prikazani su na slici 2.



Slika 2. Koncentracija estradiola u plazmi nakon primjene tri različita TDS-a (2).

12 sati nakon primjene TDS-a koncentracija estradiola u serumu značajno je narasla. Nakon 36 h postignuta je c_{\max} . Tradelia® je imala najvišu ($48,0 \pm 20,3 \text{ pg mL}^{-1}$), slično kao Menorest® ($47,5 \pm 21,3 \text{ pg mL}^{-1}$), a Estraderm MX® najnižu c_{\max} ($38,9 \pm 25,1 \text{ pg mL}^{-1}$). Svi drugi farmakokinetički parametri (AUC_{0-96} , $c_{\text{prosječna}}$, c_{\min}) bili su najviši za Menorest®, potom za Tradeliu® pa za Estraderm MX®. Primjena Tradelije® povezana je s najvećim fluktuacijama u prosječnim koncentracijama estradiola u plazmi, dok su Menorest® i Estraderm® pokazali male fluktuacije (2). Izmjerene koncentracije estradiola u plazmi bile su uvijek niže ujutro, a više navečer, što je otežavalo određivanje biorasploživosti. Periodičke promjene koncentracija estradiola tijekom 24 sata ne može se objasniti, jer je *in vitro* otpuštanje estradiola iz TDS-a konstantno (2). Biorasploživost estradiola iz Menoresta® bila je najviša, slično kao iz Tradelije®, te znatno veća od biorasploživosti iz Estraderma®. Za sve TDS-e utvrđena je značajna interindividualna varijabilnost. Srednja interindividualna AUC_{0-96} za Menorest® varirala je 41%, za Tradeliu® 43%, a za Estraderm® 51%. Intraindividualna varijabilnost bila je vrlo niska, tj. kod žena s niskom biorasploživošću samog estradiola uočena je niska biorasploživost iz svih TDS-a, dok je kod žena s visokom biorasploživosti estradiola uočena njegoja visoka biorasploživost iz svih TDS-a. Ti podaci upućuju na to da postoje razlike u *in vivo* farmakokinetičkim parametrima (2).

Andersson i suradnici proučavali su biorasploživost estradiola te odnos koncentracije lijeka u plazmi i učinka iz dva matriksna TDS-a, Menoresta® i Climare® (6, 10). Meno-

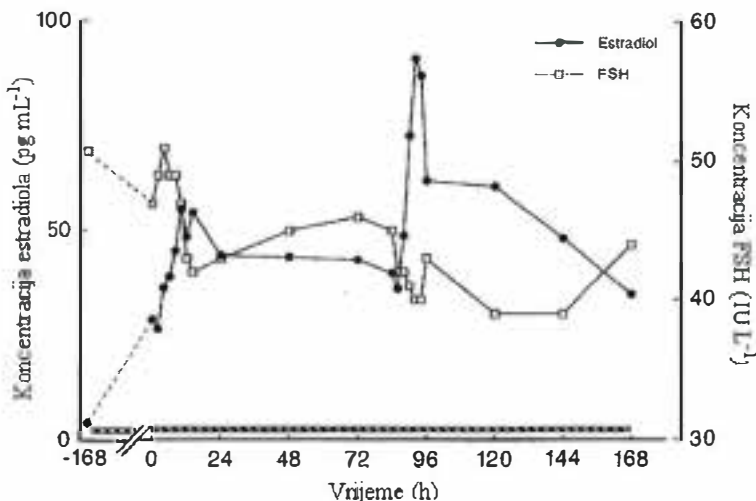
rest® sadrži 4,4 mg estradiola, ima površinu od 14,5 cm², a primjenjuje se tijekom tri ili četiri dana. Climara® sadrži 3,9 mg estradiola, ima površinu od 15,3 cm² i primjenjuje se 7 dana (10). U studiju je bilo uključeno 20 zdravih žena u menopauzi, srednje dobi od 55 ± 5 godina, s indeksom tjelesne mase 24 ± 2 kg m⁻², srednjim vremenom u menopauzi od 5 ± 4 godine, te postmenopauzalnim razinama hormona. Prije primjene Menoresta® koncentracija estradiola u plazmi bila je 4,6 ± 3,3 pg mL⁻¹ (0,3–10,9), a prije primjene Climare® 9,0 ± 19,6 pg mL⁻¹ (0,3–87,7) (10). Razina FSH prije primjene Menoresta® bila je 78 ± 22 IU L⁻¹ (52–130), dok je ista vrijednost za Climaru® bila 74 ± 22 IU L⁻¹ (34–120) (6). Studija se sastojala od 2 tretmana, 14 dana za svaki TDS (4 TDSa za Menorest®, 2 x (4 + 3 dana) i 2 TDS-a za Climaru®, 2 x 7 dana), s četverotjednom pauzom bez primjene TDS-a. Razina hormona u krvi određivana je tijekom drugog tjedna tretmana. Uzorci venske krvi uzimani su u određenim intervalima. Razina estrona u krvi određivana je prije primjene prvog TDS-a u oba slučaja te tijekom terapije Menorestom® 12 i 84 h nakon primjene trećeg TDS-a, a tijekom terapije Climarom® 24 i 168 h nakon primjene drugog TDS-a (6). Određivane su sljedeće veličine: c_{max} , c_{min} , t_{max} , t_{min} , $c_{prosječna}$, AUC_{0-168} , apsolutna fluktuacija ($c_{max} - c_{min}$) i relativna fluktuacija [$(c_{max} - c_{min}) / c_{prosječna}$]. Rezultati su pokazali da je bioraspoloživost estradiola iz dva TDS-a slična, ali da oni nisu bioekivalentni. Količina apsorbovanog estradiola, mjerena kao AUC , c_{max} , c_{min} i $c_{prosječna}$ bila je ista za oba pripravka. Brzina apsorpcije bila je veća za Menorest®, s značajno kraćim t_{max} . Fluktuacija oko $c_{prosječna}$ nije se bitno razlikovala između dva TDS-a. Razlika u brzini apsorpcije upućuje na razliku u trajanju primjene 2 TDS-a (Menorest® 3 do 4 dana, a Climara® 7 dana) (10). Kao i u studiji Rohra i suradnika (2), utvrđena je velika interindividualna i mala intraindividualna razlika u bioraspoloživosti estradiola između dva TDS-a, odnosno niske koncentracije estradiola utvrđene su kod istih žena za oba TDS-a (10). Kod Menoresta® je primijećena znatna razlika u c_{max} i c_{min} između trećeg i četvrtog TDS-a, sa značajno višim razinama hormona za četvrti TDS (za treći TDS $c_{max} = 62 \pm 22$ pg mL⁻¹ i $c_{min} = 27 \pm 2$ pg mL⁻¹, a za četvrti TDS $c_{max} = 86 \pm 44$ pg mL⁻¹ i $c_{min} = 30 \pm 13$ pg mL⁻¹). Razlika nije nastala zbog akumulacije estradiola, jer je i treći TDS primijenjen kada je koncentracija estradiola u krvi bila stalna. Međutim, treći TDS primijenjen je ujutro, a četvrti navečer (10). Te dnevne varijacije u koncentraciji estradiola, s višim koncentracijama navečer, primjetili su i Rohr i suradnici (2). Ni oni ne objašnjavaju tu pojavu, ali pretpostavljaju da je za to odgovorna endogena produkcija estradiola, promjene u cirkulaciji i metabolizmu, ležanje na TDS-u i povišenje temperature na koži (10).

Nadalje, uspoređivana je učestalost nuspojava tijekom primjene Climare® i Menoresta®. Sve lokalne reakcije bile su blage. Broj lokalnih nuspojava bio je viši tijekom primjene Climare® nego Menoresta®, što pokazuje da je lokalna tolerancija na Menorest® bolja. Sistemske nuspojave povezane s estrogenom, npr. bolovi tijekom menstruacije, krvarenje iz maternice, vaginalni iscjedak, glavobolja i mastodinija, također su bile češće tijekom primjene Climare® (10).

Drugi dio istraživanja odnosio se na proučavanje odnosa koncentracije i učinka između estradiola u plazmi i FSH. Predložene su tri koncentracije, kao granice efikasnosti ili sigurnosti: minimalna koncentracija za terapijski učinak protiv simptoma menopauze,

25 pg mL⁻¹, procjenjena koncentracija potrebna za prevenciju osteoporozе, 40 pg mL⁻¹ i gornja granična koncentracija, 60 pg mL⁻¹ (6). Te koncentracije razlikuju se od one koju su predložili Bacarat i suradnici (2) kao efektivnu koncentraciju (90 pg mL⁻¹).

Farmakokinetički parametri za FSH tijekom primjene Menoresta® i Climarc® bili su 48 ± 16 i 46 ± 16 IU L⁻¹, c_{\max} 56 ± 18 i 54 ± 18 IU L⁻¹ te c_{\min} 41 ± 14 i 41 ± 15 IU L⁻¹. Razina FSH tijekom tretmana bila je za oba TDS-a 38% niža nego razina FSH prije tretmana (6). Za opis odnosa estradiola u plazmi i FSH, rabljen je inhibitorni sigmoidalni farmakokinetički/farmakodinamički model. Kao što se moglo očekivati, povišenje koncentracije estradiola uzrokovalo je sniženje koncentracije FSH u plazmi (prosječno za 38%). Razine estradiola dostigle su razine prije menopauze, ali razine FSH nisu. Na slici 3. prikazana je ovisnost promjena koncentracija za oba hormona.



Slika 3. Srednje koncentracije estradiola i FSH u žena prije i tijekom terapije Menorestom® i Climarc® (6).

Na temelju tih rezultata izračunani su individualni odnosi koncentracije i učinka između estradiola i FSH u plazmi. Utvrđen je postotak inhibicije FSH na tri prije definirane koncentracije estradiola (6). Prije tretmana, odnos estradiol/estron bio je nizak, dok se tijekom tretmana povisivao kao u žena prije menopauze, tj. povisio se s 0,1 na 0,6–0,8. Povišenje tog odnosa karakteristično je samo za TDS-e s estradiolom, dok oralno primijeni estrogeni ne mijenjaju bitno taj odnos (6).

Jedan od glavnih problema transdermalne primjene estradiola različita je bioraspoloživost, pa doze u pojedinih pacijentica mogu biti preniske ili previsoke (2, 6, 10). Često se može titrirati dozu prema kliničkom odgovoru. To se pokazalo dobrim za smanjenje klimakterijskih tegoba, ali ne i u profilaksi kardiovaskularnih bolesti i osteoporozе (6).

Rohr i suradnici (2) te Marty i suradnici (11) proučavali su utjecaj mjesta primjene na farmakokinetičke parametre. U prvoj studiji TDS je primijenjen na donjem dijelu leđa.

Nije bilo statistički značajne razlike između lijeve i desne strane leđa (2). U drugoj studiji TDS je primijenjen na stražnjici i abdomenu. Viša maksimalna koncentracija estradiola i veća bioraspoloživost postignute su nakon primjene na području abdomena (11).

Usporedba TDS-a s različitim terapijskim oblicima koji sadrže estradiol

U nekoliko studija uspoređivane su razlike u apsorpciji i bioraspoloživosti estradiola iz različitih terapijskih oblika i TDS-a. Najčešće su uspoređivani gelovi s TDS-om. Količina apsorbiranog estradiola iz gela jako ovisi o području primjene pa postoji velika varijabilnost u apsorpciji estradiola iz gela, ali su neželjene kožne reakcije mnogo rjeđe nego pri primjeni TDS-a (12).

Järvinen i suradnici uspoređivali su apsorpciju i bioraspoloživost iz gela (Divigel®/Sandrena 1®, 0,1%-tni gel), TDS-a (Estraderm®) i tableta. U prvom dijelu studije uspoređivali su gel i tablete, u drugom gel i TDS, ali nisu uspoređivali TDS i tablete (4). Osobe su tijekom 18 dana uzimale estradiol u obliku transdermalnog gela (1,5 mg estradiola dnevno) ili u obliku TDS-a koji su mijenjani svako treće jutro (otpuštanje estradiola 50 µg dnevno). U oba slučaja mjesto primjene bila je stražnjica. Koncentracija estradiola u krvnoj plazmi praćena je u određenim intervalima. Dobiveni su sljedeći rezultati. Nakon jedne doze značajno viša razina estradiola u plazmi postignuta je nakon primjene TDS-a. Prosječno vrijeme potrebno da se dostigne maksimalna koncentracija u plazmi bilo je 6 sati nakon primjene gela i 18 sati nakon primjene TDS-a. Maksimalna koncentracija bila je dva puta veća, a AUC_{0-24} tri puta veća za TDS. Interindividualne razlike bile su mnogo veće nakon primjene gela. Razina estrona ostala je na istoj razini kao i prije terapije (4).

Nakon višestrukoga doziranja situacija je bila drukčija. Koncentracija estradiola brzo se povisila nakon primjene gela te je maksimalna koncentracija postignuta nakon tri sata. Prvih 12 sati nakon primjene TDS-a koncentracija estradiola se povećavala, nakon čega je ostala relativno stabilna 24 sata. Treći dan primjene TDS-a razina estradiola snizila se gotovo na razinu prije tretmana. Fluktuacije u koncentraciji estradiola bile su znatno više za TDS nego za gel. Maksimalna koncentracija i bioraspoloživost tijekom tri dana (AUC_{0-72}) nisu se značajno razlikovale. Interindividualne razlike bile su manje nego nakon aplikacije jedne doze, ali ipak još uvijek veće za gel, nego za TDS. Te velike razlike objašnjavaju se činjenicom da na količinu apsorbiranog gela jako utječe površina mjesta aplikacije, koja ovdje nije bila kontrolirana (4).

Razina estrona bila je stabilna u oba tretmana, ali viša nego prije njega. Odnos koncentracija estradiol/estron bio je blizu jedan, kao kod žena prije menopauze (4).

Järvinen i suradnici u drugoj su studiji uspoređivali apsorpciju i bioraspoloživost između gela (Divigel®/Sandrena 1®) i matriksnog TDS-a (Evorel®). Osobe u studiji su tijekom 19 dana dobivale 1,0 mg estradiola dnevno ili u obliku transdermalnog gela ili kao TDS koji otpušta 50 µg estradiola tijekom 24 sata. Gel je primijenjivan 18 dana na 400 cm² istog bedra, dok su TDS-i primijenjeni na gornji dio stražnjice prvi, peti, osmi, dvanaesti i petnaesti dan. Uzorci venske krvi uzimani su u određenim intervalima. Jutarnje

koncentracije estradiola bile su slične trinaestog, četrnaestog i sedamnaestog dana tijekom terapije gelom (od 198 do 228 pmol L⁻¹). Isto tako, jutarnje koncentracije nisu se razlikovale tijekom terapije TDS-om ujutro petnaestog i devetnaestog dana studije (od 105 do 109 pmol L⁻¹). To pokazuje da je u oba slučaja između petnaestog i osamnaestog dana postignuto ravnotežno stanje ili stalna koncentracija lijeka u krvi (*steady-state*) pa su tada i mjereni farmakokinetički parametri (7).

Razina estradiola počela je brzo rasti te je maksimalna vrijednost dostignuta nakon 4 sata. Nakon petnaestoga sata koncentracija se još jednom povisila. Tijekom terapije TDS-om razina estradiola kontinuirano je rasla prvih 10 sati, a zatim je padala. Postignuta maksimalna koncentracija (c_{max}) bila je u oba slučaja slična, ali je c_{min} bila znatno niža za TDS. Iz toga također slijedi da je fluktuacija između c_{max} i c_{min} bila veća za TDS, nego za gel. Vrijednosti za AUC_{0-96} ipak su se malo razlikovale, s većom bioraspoloživosti za gel, iako ta razlika nije bila statistički značajna. Dobiveni rezultati u suprotnosti su s njihovom prethodnom studijom (4), u kojoj su zaključili da 1,5 mg estradiola iz gela odgovara TDS-u koji otpušta 50 µg tijekom 24 sata. To se objašnjava razlikama u postavljanju studije, prvenstveno time što u prvoj studiji nije bila kontrolirana površina primjene gela, za razliku od druge studije. Isto tako, usporedba AUC u prvoj studiji bila je tijekom tri dana, a u drugoj tijekom četiri dana, kad razina estradiola već dosta padne (7).

Najveća razlika u c_{max} za gel bila je 11 puta, a za AUC 6 puta, dok je za TDS bila 7, odnosno 8 puta. Međutim, neke osobe slabo su apsorbirale estradiol iz oba terapijska oblika, te su u njih razlike u c_{max} i AUC bile znatno niže. To upućuje na zaključak da transdermalna primjena nije moguća kod nekih osoba ili da kod njih treba primijeniti mnogo veće doze (7), a u skladu je s drugima ranije opisanim studijama (2, 6, 10).

Paoletti i suradnici uspoređivali su farmakokinetičke profile estradiola iz gela (Gelestra®) i matriksnog TDSa (Estraderm TTS®). U studiji su sudjelovale 33 žene (srednja dob za gel 52,44 ± 2,84, a za TDS 55 ± 5,48), s tjelesnom masom unutar 20% od idealne. Kod 23 žene nastupila je spontana menopauza, prije najmanje 3 godine, a na 10 žena je izvršena bilateralna ovarijsktomija, najmanje šest mjeseci prije studije. Serumska razina estradiola bila je ispod 20 pg mL⁻¹, a FSH iznad 40 IU L⁻¹. 17 žena primjenjivalo je 1,5 mg estradiola dnevno u obliku gela, koji su nanosile na ruke, abdomen, ramena i unutrašnju stranu bedara 14 dana, a 9 ih je primjenjivalo TDS (50 µg/24 h) na abdomen ili stražnjicu svaki treći dan, 14 dana. Budući da je gel primjenjivan dnevno, a TDS svaki treći dan, uzorci krvi uzimani su sedmog, devetog i četrnaestog dana, što odgovara prvom, trećem i drugom danu primjene TDSa. Uzorci venske krvi uzimani su prije primjene estradiola i u određenim vremenskim intervalima nakon primjene (3). Rezultati upućuju na zaključak da nije bilo značajne razlike u prosječnoj koncentraciji estradiola između terapija, iako postoje razlike između koncentracija tijekom prvog, drugog i trećeg dana terapije. Razine estradiola bile su značajno više tijekom prvih sati (prvi dan) i zadnjih sati (treći dan) terapije gelom, dok su na kraju drugoga dana bile značajno više kod terapije TDS-om. Tijekom primjene TDS-a primijećeno je da koncentracija estradiola veoma pada treći dan, između 12 i 24 sata. Velika fluktuacija taj dan nije primijećena nakon primjene gela, kod njega postoje samo nasumične fluktuacije. Na kraju studije

vrijednosti estradiola u plazmi bile su značajno više kod žena koje su primjenjivale gel (3). Vrijednosti c_{max} , AUC_{0-72} i odnos koncentracija estron/estradiol nisu se značajno razlikovale. Odnos AUC_{0-72} za gel i TDS bio je 0,95, tako da se može reći da su dva pripravka bioekvivalentna. Odnos estradiol/estron bio je niži prije terapije i nakon nje približio se jedinici. Vrijednosti c_{min} statistički su se bitno razlikovale, sa značajno višom c_{min} za gel. Iako su farmakokinetički profili slični, autori ipak daju prednost gelu, jer je tijekom njegove primjene primijećena manja fluktuacija u koncentracijama estradiola te nije zabilježena niti jedna nuspojava (3). Ti su rezultati u skladu s rezultatima prve studije Järvinena i suradnika (4), koji su također došli do zaključka da je gel s 1,5 mg estradiola bioekvivalentan s TDSom koji otpušta 50 μ g estradiola tijekom 24 sata.

Primjena TDS-a kao kontraceptiva

Kontraceptivni TDS (Evra[®], Orto Evra[®]) u sistemsku cirkulaciju oslobađa progestin norelgestromin (150 μ g dnevno) i estrogen etinilestradiol (20 μ g dnevno). Svaki TDS primjenjuje se tjedan dana, tri TDS-a za redom, nakon čega slijedi tjedan bez TDS-a i nastupa krvarenje. Na taj se način održava menstrualni ciklus (8). Razvoj novih kontraceptiva usmjeren je na snižavanje doza estrogena, da bi se smanjile nuspojave, kao što su mučnina i osjetljivost dojki (9).

Postoji više potencijalnih prednosti transdermalne primjene hormona: zaobilaznje metabolizma u jetri nakon peroralne primjene, izbjegavanje slabe apsorpcije iz gastrointestinalnog trakta i smanjenje mogućnosti interakcija lijekova. I nakon transdermalne primjene etinilestradiol metabolizira se u različite hidroksilirane produkte i njihove glukuronide i sulfate. Norelgestromin je primarni metabolit norgestimata te se dalje metabolizira u jetri u norgestrel i hidroksilirane i konjugirane derivate. Norgestrel se snažno veže za globulin, koji veže spolne hormone (SHBG), zbog čega se smanjuje njegovo farmakološko djelovanje, dok se norgestimat i norelgestromin ne vežu za SHBG i izražavaju farmakološki učinak (8).

Daljnja je prednost TDS-a postizanje konstantne razine progestina i estrogena, bez uspona i padova koncentracija, kao tijekom peroralnog doziranja. Za razliku od kontraceptiva dugog djelovanja, kao što su intramuskularne injekcije i implantati, primjena TDS-a je jednostavna, reverzibilna i lako se kontrolira, suradnja s pacijenticom je povećana. U žena koje uzimaju oralne kontraceptive često dolazi do prekida kontraceptivne zaštite zbog zaboravljanja uzimanja tableta (8).

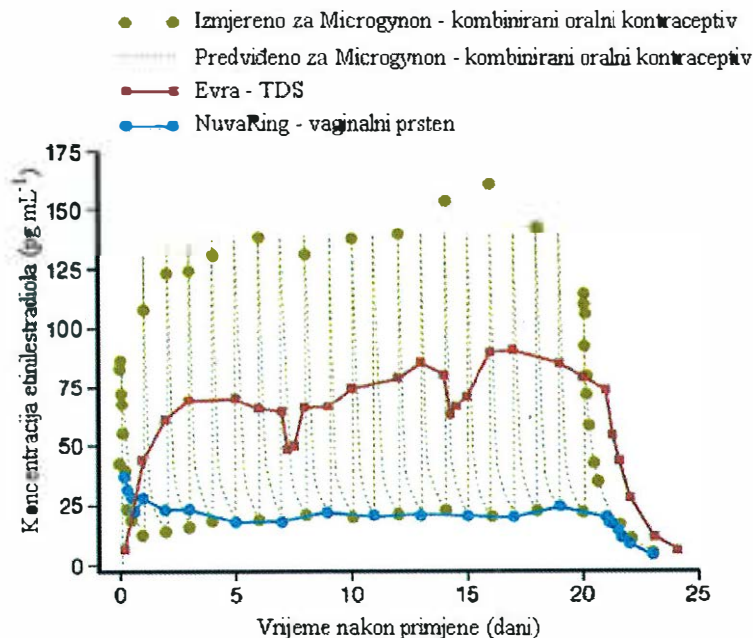
Abrams i suradnici proučavali su farmakokinetičke parametre norelgestromina i etinilestradiola nakon višestruke primjene TDS-a kroz tri menstrualna ciklusa (9 TDS-a). U studiju su bile uključene 24 zdrave žene u dobi od 19 do 48 godina. Sve su bile nepušačice, nisu bile trudne niti su dojile. TDS je primijenjen ili na abdomenu ili na stražnjici u prvom tjednu ciklusa 1 i prvom, drugom i trećem tjednu ciklusa 3. U ostalo vrijeme TDS je primijenjen na bilo kojem mjestu – abdomenu, stražnjici, gornjem dijelu ruke ili gornjem torzu (osim grudi). Svaki TDS nošen je sedam dana tri tjedna u kontinuitetu, a četvrti tjedan TDS je izostavljen (8). Studija je pokazala da su nakon tri ciklusa za oba mjesta

primjene (abdomen i stražnjica) postignuti uvjeti ravnotežnog stanja ili stalne koncentracije lijeka u krvi (*steady-state*). Koncentracije norelgestromina i etinilestradiola ostale su u referentnim vrijednostima tijekom cijelog intervala studije. Koncentracije u ravnotežnom stanju (c_{ss}) i vrijednosti AUC_{1-168} nisu se značajno razlikovale za prvi tjedan ciklusa 1 i prvi tjedan ciklusa 3. Tijekom tri tjedna ciklusa 3 farmakokinetički parametri za norelgestromin i etinilestradiol bili su slični za oba mjesta primjene. Minimalna akumulacija hormona postignuta je između prvog tjedna ciklusa 1 i trećeg tjedna ciklusa 3 na oba mjesta primjene (2–23% za c_{ss} i 17–36% za AUC_{1-168}). Koncentracije norelgestromina i etinilestradiola nisu se vraćale na osnovnu razinu prije tretmana između pojedinih ciklusa, pa se time može objasniti povišenje AUC_{1-168} . Intraindividualna varijabilnost u c_{ss} i AUC_{1-168} za oba analita i oba mjesta primjene bila je 18–26%, dok je interindividualna varijabilnost bila 24–31% za primjenu na stražnjici i 26–46% za primjenu na abdomenu. Nije bilo ozbiljnih nuspojava niti neželjenih trudnoća. Najčešće nuspojave uključivale su glavobolju, vrtoglavicu, bol u grudima i u abdomenu. Također su prijavljene dvije kožne reakcije na TDS. Nije bilo klinički značajnih promjena u laboratorijskim testovima, vitalnim znakovima te fiziološkim i ginekološkim pregledima (8).

Van der Heuvel i suradnici uspoređivali su farmakokinetičke parametre etinilestradiola između tri kontraceptivne formulacije: vaginalnog prstena (NuvaRing®), TDS-a (Evera®) i oralnog kontraceptiva (Microgynon®) (9). TDS upotrijebljen u ovoj studiji isti je kao u studiji Abramsa i suradnika (2). NuvaRing® je mjesečni kontraceptivni vaginalni prsten koji oslobađa 15 µg etinilestradiola i 120 µg etonogestrela dnevno. Vaginalna primjena kontraceptivnih hormona omogućava sporo i kontinuirano doziranje što rezultira stabilnim koncentracijama etinilestradiola u serumu (prosječna koncentracija 19 pg mL⁻¹ i maksimalnim koncentracijama 35 pg mL⁻¹) (13).

Microgynon® je kombinirani oralni kontraceptiv koji sadrži 30 µg etinilestradiola i 150 µg levonorgestrela. Sadržaj etinilestradiola dvostruko je veći nego u NuvaRingu® te se može pretpostaviti da će bioraspoloživost etinilestradiola biti otprilike dva puta veća (9). U razdoblju sinkronizacije ispitanice (24 osobe) su dobivale Microgynon® tijekom 2–8 tjedana. Nakon sedmodnevne pauze počela je aktivna faza studije. Metodom slučajnog odabira žene su podijeljene u tri skupine: prva je 21 dan bila na tretmanu vaginalnim prstenom, druga je 21 dan nosila tri TDS-a na abdomenu (svakih 7 dana jedan), a treća je 21 dan uzimala Microgynon® (9).

Rezultati studije pokazuju da se farmakokinetički parametri značajno razlikuju. Izloženost etinilestradiolu bila je najveća za skupinu koja je rabila TDS. Srednja vrijednost AUC_{0-21} u toj skupini bila je 3,4 puta veća nego u NuvaRing® skupini i 1,6 puta veća nego u Microgynon® skupini. Odnosi prosječne koncentracije bili su isto takvi. Najviša prosječna maksimalna koncentracija bila je u Microgynon® skupini (4,5 puta veća nego u NuvaRing® skupini i 1,6 puta veća nego u TDS skupini). Srednja maksimalna koncentracija za TDS skupinu bila je 2,8 puta veća nego u NuvaRing® skupini. Budući da je prije utvrđeno da je pri primjeni TDS-a na abdomen apsorpcija oko 20% slabija nego pri primjeni na ruku, stražnjicu ili torzo, može se pretpostaviti da bi postignuti rezultati za TDS bili još viši primjenom TDS-a na neko drugo mjesto (9).



Slika 4. Srednja vrijednost koncentracije etinilestradiola nakon upotrebe Microgynona® (kombiniranog oralnog kontraceptiva), Evre® (TDS-a) i NuvaRinga® (vaginalnog prstena) (9).

Između NuvaRinga® i Evre® postoji velika razlika u hormonalnoj izloženosti pacijentice, što upućuje na veću bioraspoloživost etinilestradiola iz TDSa. Razlog za to nije jasan, pogotovo ako se uzme u obzir dobra korelacija između doza etinilestradiola dostavljenih NuvaRingom® i oralnim kontraceptivom. Druga je razlika u varijacijama u individualnim serumskim koncentracijama etinilestradiola, koje su za TDS mnogo veće nego za vaginalni prsten. Prema očekivanjima, najveće varijacije u serumskim koncentracijama dobivene su primjenom kombiniranih oralnih kontraceptiva. To pokazuje da vaginalna primjena estradiola vaginalnim prstenom omogućava mnogo niže i stabilnije doze te preciznije doziranje nego druga dva načina kontracepcije (9).

Nuspojave su tijekom ove studije bile brojne, od blagog do srednjeg intenziteta, i nisu zahtijevale odustajanje od studije. Od 105 nuspojava, 23 su prijavljene u NuvaRing® skupini, 73 u Evra® skupini i 9 u Microgynon® skupini. Najčešća nuspojava bila je glavobolja. Mučnina i osjetljivost grudi češće su bile u Evra®, nego u NuvaRing® i Microgynon® skupini. Za Evra® skupinu također su prijavljene nuspojave na mjestu primjene. Najmanji broj nuspojava bio je u Microgynon® skupini, što se može objasniti činjenicom da je studiji prethodilo razdoblje sinkronizacije od 2–8 tjedana kad su sve žene uzimale Microgynon®. Poznato je da se najveći broj nuspojava javlja tijekom inicijalne izloženosti kontraceptivnim dozama hormona i da se on smanjuje s vremenom. Kontinuirano uzimanje Microgynona® vjerojatno smanjuje broj nuspojava u odnosu na Evra® i NuvaRing® skupinu. Isto tako treba naglasiti da je najveći broj nuspojava povezanih s estrogenom

prisutan u Evra® skupini, gdje je i serumska koncentracija estradiola najviša (9). Iz svega ovog može se zaključiti da je vaginalna primjena kontraceptiva najbolji put primjene te da je tako moguće primijeniti vrlo niske i precizne doze hormona, što rezultira stabilnim koncentracijama u serumu i niskom izloženosti etinilestradiolu (9).

Estrogens and progestins in transdermal delivery systems

by Zrinka Rajić

S u m m a r y

Estrogen replacement therapy is effective in relieving typical postmenopausal symptoms; it prevents osteoporosis and reduces the risk of cardiovascular diseases. Various delivery forms and routes of administration of estradiol are currently available, but transdermal delivery is getting increasingly popular. It bypasses the hepatic first-pass metabolism, eliminates poor absorption during gastrointestinal disturbances, minimizes the potential of drug interactions and allows delivery of constant levels of hormones.

Transdermal delivery systems (TDS) enable fast hormone release in blood circulation. There are two different TDS – the transdermal reservoir patch and matrix patch. The transdermal matrix system may be preferable because its use is associated with a lower incidence of side effects, more stable plasma estrogen concentrations, delivery of consistent therapeutic serum levels of estradiol and better bioavailability. Results obtained by comparing several matrix systems show that different TDS with the same declared amount of hormones released in blood circulation do not have equal bioavailability and pharmacokinetic profile. Comparison is made of absorption and bioavailability of estradiol between TDS and different therapeutic forms, i.e. gel. Pharmacokinetic profiles of estradiol are different, but bioavailability and c_{max} do not differ significantly. There is a big difference in c_{min} (lower for TDS). Fluctuations in plasma concentrations are therefore higher for TDS.

TDS is also used as a contraceptive. Dosing schedule is simple to follow, user controlled, and easily reversed. Comparison is made between 3 contraceptive methods: combined oral contraceptive, TDS and vaginal ring. Individual serum levels with combined oral contraceptive showed the highest variability as a result of its dosing regimen and exposure to ethinylestradiol was the highest. Vaginal administration of hormones affords much lower, more stable and far more precise dosing than either the transdermal or oral routes.

Literatura – References

1. I. Jalšenjak, V. Jalšenjak, J. Filipović-Grčić, Farmaceutika, Školska knjiga, Zagreb 1998, 137–138.
2. U. D. Rohr, C. Nauert, B. Stehle, Maturitas **33** (1999) 45–58.
3. M. Paoletti, I. Pilia, F. Nannipieri, C. Bigini, G. B. Melis, Maturitas **40** (2001) 203–209.

4. A. Järvinen, S. Nykänen, L. Paasiniemi, *Maturitas* 32 (1999) 103–113.
5. E. Bararat, S. Tufik, M. Haidar, G. R. De Lima, *Curr. Ther. Res.* 60 (1999) 129–137.
6. T. L. G. Andersson, B. Stehle, B. Davidsson, P. Höglund, *Maturitas* 35 (2001) 245–252.
7. A. Järvinen, A. C. Bäckström, C. Elfström, A. Viitanen, *Maturitas* 38 (2001) 189–196.
8. L. S. Abrams, D. M. Skee, J. Natarajan, F. A. Wong, K. C. Lassetter, *Contraception* 64 (2001) 287–294.
9. M. W. van den Heuvel, A. J. M. van Bragt, A. K. M. Alnabawy, M. C. J. Kaptein, *Contraception* 72 (2005) 168–174.
10. T. L. G. Andersson, B. Stehle, B. Davidsson, P. Höglund, *Maturitas* 34 (2000) 57–64.
11. J. P. Marty, *Int. J. Gynecol. Obstet.* 70 (2000) (Suppl. 1) A 96.
12. A. Järvinen, M. Granander, S. Nykänen, T. Laine, P. Geurts, A. Viitanen, *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 104 (1997) 14–18.
13. C. J. Timmer, T. M. Mulders, *Clin. Pharmacokinet.* 39 (2000) 233–242.

Primljeno: 21. lipnja 2007.