

Desarrollo y Aplicación de Nanopartículas en la Anticoncepción del Nuevo Milenio

(Development and Application of Nanoparticles in the Contraception of the New Millennium)

Iván Enrique Naranjo Logroño^{(1)(2)*}, Leslie Gricel Cuzco Macías⁽¹⁾, Nataly Gissela Cepeda Auquilla⁽¹⁾, Lidia Monserrath Cabay Cepeda⁽¹⁾

(1) Escuela de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Riobamba, Ecuador, EC060155, www.esPOCH.edu.ec

(2) COLPMED Centro Hospital, Riobamba, Ecuador

*Correspondencia: Dr. Iván Enrique Naranjo Logroño, Director médico COLPOMED Centro Hospital, Junín 26-18 y García Moreno, Riobamba, Ecuador, teléfono: +593 998 95 3486, correo electrónico: naranjometroplitana@hotmail.com

Artículo recibido el 7.06.2018. Artículo aceptado el 8.10.2018

RESUMEN

Introducción: La nanotecnología es un nuevo campo de estudio y de exploración en la Medicina que además nos ofrece grandes oportunidades y aplicaciones en Anticoncepción evitando además de los embarazos, la propagación de infecciones de transmisión sexual y las complicaciones asociadas a corto y a largo plazo en la población vulnerable. **Método:** El presente trabajo es una revisión de la literatura. Los artículos revisados se obtuvieron de Pubmed, Cochrane, ScienceDirect, Scopus, Scielo, Elsevier, Biblioteca Virtual en Salud, Medigraphic. **Resultados y discusión:** La nanotecnología aplicada en la anticoncepción reproductiva tiene como finalidad evitar la fecundación del óvulo, ya que hoy en día no es un método exclusivo de las mujeres, si bien es cierto la población cuenta con mayor variedad de los mismos. **Conclusiones:** La nanotecnología se está convirtiendo en una herramienta cada vez más esencial en el campo de la medicina, al participar en la anticoncepción, y al combatir enfermedades de transmisión sexual.

Palabras clave: nanomedicina, anticoncepción, enfermedades de transmisión sexual

ABSTRACT

Background: Nanotechnology is a new field of study and exploration in medicine that also offers us great opportunities and applications in contraception, preventing the spread of sexually transmitted infections and the associated short and long-term complications in the vulnerable population. **Objective:** To know about the advances of nanotechnology in contraception, achieved in the last decade. **Methodology:** The present work is a literature review. Reviewed articles were obtained from Pubmed, Cochrane, ScienceDirect, Scopus, Scielo, Elsevier, Virtual Health Library, Medigraphic. **Results and discussion:** Applied nanotechnology in reproductive contraception has the purpose of avoiding fertilization of the ovule, since nowadays it is not an exclusive method for women, although it is true that the population has a greater variety of them. **Conclusions:** Nanotechnology is becoming an increasingly essential tool in the field of medicine, by participating in contraception, and by combating sexually transmitted diseases.

Keywords: nanomedicine, contraception, sexually transmitted diseases

1. Introducción

El hombre ha intentado crear métodos y técnicas para evitar la gestación y enfermedades de transmisión sexual desde épocas inmemoriales, encontrándose descripciones desde hace miles de años, con descripciones desde la era de Pericles en la antigua Atenas, hasta la actualidad (Tabla 1).(1) El campo de la medicina, al igual que otras ciencias se ha beneficiado de actualizaciones y nuevas técnicas de diagnóstico, tratamiento y prevención de diferentes entidades clínicas. Con el apoyo de la nanotecnología como herramienta para lograr dichos objetivos, la práctica clínica ha conseguido ofertar un mejor servicio médico asegurando a los pacientes una mayor eficacia en los métodos de tratamiento, dando lugar a una nueva rama de la ciencia en el arte de curar, que se la ha reconocido como nano-medicina.

El término nanotecnología fue acuñado por primera vez en 1974 por el profesor Taniguchi Norio, sin embargo, es el físico estadounidense Richard Feynman, considerado como el padre de la Nano-ciencia, quien propuso fabricar productos mediante un reordenamiento de átomos y moléculas. Por ello, se la define como la ciencia encargada del diseño de estructuras y sistemas con propiedades y funciones preestablecidas, a través de la manipulación de la materia ínfimamente pequeña, 1 a 100 nm (1 nm = 10⁻⁹ m) dimensiones, donde las propiedades físicas, químicas y biológicas de los elementos cambian completamente aun cuando parecería ser un obstáculo difícil de enfrentar.

Hoy por hoy con el desarrollo de la investigación el manejo de las moléculas y átomos se está convirtiendo en una realidad tangible, permitiendo a través de la nanotecnología, interactuar a nivel molecular y celular con un alto grado de especificidad. (2) Esta ciencia, al igual que las demás cuenta con distintas ramas, entre ellas la Nanomedicina cuya aplicación tiene como meta aportar en el diagnóstico, tratamiento, monitoreo y control de los sistemas biológicos. A su vez, se halla dividida en tres sub-ramas comprendidas por el nano-diagnóstico, la liberación controlada de fármacos y la medicina regenerativa.(3,4)

Son pocos los estudios e investigaciones reali-

zados acerca del uso de la nanotecnología en la anticoncepción, justificado probablemente por ser una de sus aplicaciones más recientes. Se han encontrado estudios acerca del uso de nano-partículas de metales como agentes para lograr la anticoncepción tanto masculina como femenina, incluso trabajando con fines profilácticos y terapéuticos para las infecciones de transmisión sexual (ITS) como el herpes e incluso el VIH, mismos que muestran los alcances logrados en medicina gracias a la aplicación de esta tecnología.

Distintos tipos de nano-partículas son aplicables dentro de la medicina, a saber, nano-partículas terapéuticas y de diagnóstico, que a su vez son de dos clases, unas de composición orgánica como poliméricas, liposomas, micelas, etc., cuyas aplicaciones van desde la vacunación hasta la hemostasis, sistemas de administración de depósito de fármacos con larga duración y agentes tópicos para la administración sistémica a través de la piel. Y por otro lado, las nano-partículas inorgánicas que corresponden a metales como oro, plata, óxido de hierro, entre otras, que se han desarrollado en la clínica para una variedad de aplicaciones que incluyen la anticoncepción, la obtención de imágenes de ganglios linfáticos centinela intraoperatorios y ablación térmica de tumores.

Los metales nobles han sido empleados para el tratamiento de distintas entidades clínicas sobretudo de tipo infeccioso; de manera que también forman parte de las distintas nano-partículas aplicables en medicina. Debido a su pequeño tamaño, las nano-partículas pueden interactuar fácilmente con biomoléculas tanto en la superficie como en el interior de las células, produciendo mejores señales y aumentando la especificidad del objetivo para el diagnóstico y la terapéutica.(5) De ello parte el objetivo de la presente revisión bibliográfica, dar a conocer los avances en nanotecnología para alcanzar la anticoncepción, así como sus aplicaciones adicionales en cuanto a salud sexual.

2. Metodología

Se realizó una revisión bibliográfica sobre el desarrollo y aplicación de nano-partículas en la anticoncepción, en internet. La búsqueda se

Fecha	Dato histórico
VIII a.C.	Libro "Las enfermedades de las mujeres" por Hipócrates: el momento fértil se produce después de la menstruación
1850 a.C.	Egipto papiro de Petri: mezcla de estiércol de cocodrilo y miel colocado en la vagina femenina antes del coito. También se aconsejaban los lavados vaginales con miel y bicarbonato de sodio
1550 a.C.	Libro médico "Papyrus Ebers": un tampón de goma arábiga y dátiles inhibe la fecundación durante tres años
384 - 323 a.C.	Libro "Historia de los animales" por Aristóteles: ungüentos que se ponen en las paredes vaginales de aceite de cedro, aceite de oliva o incienso
Siglo II d.C.	Primera mención de "condón": Leyenda de Minos y Pasiphae escrita por Antoninus Liberalis
Siglo X	Médico persa Al-Akhawayni: realizó una vaina peneana, hecha de vesícula biliar animal
1642 - 1646	Primeros preservativos sobrevivientes hechos de membranas animales, cada vez más populares para la prevención de enfermedades venéreas
1855	Condomes de goma
1930	Condomes hechos de látex
2015	Avances científicos de preservativos y otros métodos anticonceptivos con nanotecnología

Tabla 1. Breve Historia de los Anticonceptivos. Diferentes nociones de anticoncepción desde el siglo VIII a.C. hasta el 2015. (1,6,7)

orientó a los artículos publicados fundamentalmente durante el periodo comprendido entre el 1 marzo de 2013 a 31 marzo de 2018. Se excluyeron todo tipo de estudios de nanotecnología no relacionados con anticoncepción, y se incluyeron aquellos que abarcaron temas del uso de nano-partículas para dicho fin, así como temas adicionales sobre su aplicación en la prevención de enfermedades de transmisión sexual. Como resultado de ello se obtuvieron 27 artículos, de los cuales, por el proceso de tamizaje establecido, objetando mantener en la revisión aquellos que centren su descripción en el tema de estudio, se han circunscrito 25 artículos, de tipo experimental en su mayoría. Se utilizó como buscadores Pubmed, Cochrane, Nature, ScienceDirect, Scopus, Scielo, Elsevier, Biblioteca Virtual en Salud, Medigraphic. Los descriptores empleados fueron: nanomedicina, nanopartículas de plata, anticoncepción, enfermedades de transmisión sexual. Se realizó una síntesis narrativa de la información obtenida.

3. Resultados y discusión

Al ser comparados los métodos anticonceptivos actuales con los próximos, estos últimos representan una mayor ventaja desde cualquier perspectiva que se desee analizar, por ejemplo, el uso de preservativo a pesar de resultar fácil y

de uso frecuente, no garantiza el 100% de seguridad de no adquirir ITS y anticoncepción, ya que se ha demostrado que son atribuibles a fallas del 20%, incluyendo roturas. El recubrimiento de los preservativos con nano-partículas promete ser un método eficaz para reducir el riesgo de su rotura y de la transmisión del VIH/ITS durante las relaciones sexuales.(8) De tal manera, se ha demostrado que las Nanopartículas de Plata (AgNPs) se unen a los sitios VIH-CD4, lo que previene su fusión, por lo tanto, altera los procesos de replicación viral. Sumándose el hecho que el preservativo de poliuretano revestido con AgNPs ha mostrado tener efectos inhibidores, con actividad bactericida, antifúngica, antiinflamatoria, antiviral y antiplaquetaria, proporcionando así otra línea de defensa microbiana.(9-11)

Actualmente, existe gran variedad de métodos anticonceptivos sumados los femeninos y masculinos, cuyo uso ofrece gran cantidad de ventajas que van más allá de la prevención de un embarazo no deseado, sino que además contribuyen a garantizar un periodo intergestacional adecuado, disminución de la mortalidad materna e infantil y mejoramiento de la calidad de vida de las mujeres usuarias de dichos métodos. (12)

3.1. Descripción de estudios

Actualmente en nuestro medio, escuchar la palabra nanotecnología resulta nuevo, más aún su aplicación en la medicina, se convierte en una utopía, teniendo en cuenta que se ha desarrollado desde hace más de sesenta años. Acerca del uso de la nanotecnología para la anticoncepción, es importante entender que su finalidad es evitar la fecundación del óvulo, o su implantación al endometrio.

3.2. Alternativas de aplicación de nano-partículas en métodos anticonceptivos

En un estudio en ratones acerca de la aplicación de biomateriales poliméricos biodegradables en diferentes formas para la anticoncepción de acción prolongada, muestra que los mismos, son candidatos prometedores para resolver los desafíos de baja solubilidad, baja permeabilidad y liberación sostenida de medicamentos anticonceptivos. De igual forma, otro equipo de investigación intenta desarrollar un sistema anticonceptivo inyectable que contenga levonorgestrel que permanezca en el organismo por cinco meses o más, después de su inyección única busca ayudar a reducir los embarazos no deseados siempre que exista un alto cumplimiento del paciente y teniendo como ventaja un bajo costo.(13) La Universidad de California plantea otra opción, mediante un parche que contiene microagujas que mide 900 micrómetros, las cuales se disuelven unos minutos luego de su inserción en la piel, liberando drogas encapsuladas por un periodo relativamente más largo.(14) Resulta importante mencionar que una vez finalizado el experimento, se observó un retorno rápido y predecible de la fertilidad, lo que sugiere que dichos compuestos tienen un gran potencial para convertirse en futuros productos anticonceptivos de acción prolongada y asequible para mejorar el cumplimiento y la adherencia del paciente.(13-15)

3.2.1. Nanotecnología en la anticoncepción masculina

El uso de métodos anticonceptivos no es exclusivo de las mujeres, si bien es cierto esta población cuenta con mayor variedad de los mismos, los hombres se benefician también con estos medios, sin embargo, son pocos, como los pre-

servativos, la abstinencia y la vasectomía.(16) Es por ello que, durante los últimos años se han realizado estudios sobre la aplicación de nuevos métodos para esta población.(17) Resultado de la revisión de distintas literaturas publicadas en revistas científicas referentes a este tema, destacan los anticonceptivos hormonales, mismos que implican la administración de alguna forma de testosterona, que suprime la secreción de hormona luteinizante (LH) y folículo-estimulante (FSH) de la hipófisis, privando así a los testículos de las señales estimulantes requeridas para la espermatogénesis, lo que lleva a una disminución marcada en el recuento de espermatozoides y la infertilidad.

Mientras que otros, como los anticonceptivos no hormonales, que aún están en experimentación, actuarían inhibiendo la espermatogénesis e interrumpiendo el movimiento y maduración de los espermatozoides en el epidídimo. Recientemente se ha realizado un estudio en donde se administra por sonda oral a ratones un análogo de la lonidamina, anticonceptivo no hormonal masculino que pertenece a una clase de compuestos a base de indazol, mismo que produce lesión de las células de Sertoli en el testículo, induciendo la exfoliación de células germinales.(18-20) Ello sugiere la provocación de esterilidad permanente en los individuos masculinos, pero para lograrlo estos anticonceptivos no hormonales deben pasar algunas barreras fisiológicas, y es ahí donde interviene la colaboración de moléculas transportadoras como la P-glicoproteína y la proteína 1, que limitan la disponibilidad del fármaco a una zona específica. Sin embargo, la aplicación de este tipo de fármacos, aún requiere mayor investigación, probablemente el enfoque multidrogas basado en nano partículas es una de las ideas más prometedoras para estudios ulteriores.(21)

De igual forma, en la Universidad de Anchi en China, se determinó un sistema mediante nano-partículas de oro que se inyectan en los testículos y matan a los espermatozoides mediante un efecto foto-térmico, consiguiendo una esterilidad temporal al disminuir la calidad y cantidad de espermatozoides, constituyéndose en un sistema potencialmente reversible y de fácil acceso en comparación con la vasecto-

mía la cual además de ser invasiva, es irreversible. Así mismo en la universidad de Adelaida del Sur en Australia se construyó un sistema a control remoto que regula a través de una válvula la expulsión y salida del semen a través de los conductos seminíferos.(17) Están además, métodos no mecánicos como el Adjudín, o la inhibición del ácido retinoico, actuando como antiespermatogénicos, a más de ello, la inhibición reversible de esperma bajo guía, o tapones intravasculares, continúan en investigación.(21,22)

Un equipo de investigación de la Universidad de Washington ha desarrollado una plataforma versátil para ofrecer al mismo tiempo anticoncepción y prevención del VIH, que consiste en un tejido hilado eléctricamente con fibras de tamaño nanométrico soluble, que facilita la liberación de fármacos, proporcionando un sistema de protección económico, discreto y reversible.(23) Por otro lado, el electrospinning utiliza un campo eléctrico para introducir un fluido cargado de fibras de escala nanométrica, a través del aire, las cuales se pueden manipular para controlar la solubilidad, la resistencia e incluso la geometría del material, con la finalidad de administrar fármacos en presentaciones como geles, comprimidos o píldoras. Con la ventaja que no hay altas temperaturas implicadas, por lo cual el método es adecuado para moléculas sensibles al calor, y disminuye el riesgo de deterioro testicular.(4)

Entre las complicaciones que se han podido observar mediante experimentos con ratones hembra al ser expuestas a diferentes dosis y medios de administración para alcanzar una concentración sistémica detectable, se obtiene que las nano-partículas de plata provocan la inhibición de la maduración meiótica de los ovocitos, aumento de las células foliculares apoptóticas y necróticas que rodean a los ovocitos, e incremento del índice de contractilidad del miometrio del útero.(24) Mientras que en la gestación las nano-partículas de plata producen una disminución plasmática de estrógenos, mayor expresión de citoquinas inflamatorias, además alcanzan y atraviesan la barrera placentaria, lo cual implica absorción fetal con la consecuente inflamación y formación del

granuloma epiteloide en los pulmones, aumento de los niveles de placa aórtica y lesiones ateroscleróticas en la arteria braquiocefálica y formación de mesotelioma en la cavidad abdominal. Por tal motivo, se sugiere precaución con respecto a la exposición aguda a nano-partículas en la etapa reproductiva y durante el embarazo.(25) Por otro lado, los efectos nocivos de nanotubos de carbono de paredes múltiples en ratones embarazadas en diferentes etapas de la gestación, revelan que su exposición tiene efectos variados que incluyen disfunciones placentarias, lo que retrasa el crecimiento fetal y daña aún más el corazón y el cerebro del feto, condición podría llevar al aborto.(26-28)

Debido a que los estudios aún se encuentran en fase de experimentación y por ende, muchos de ellos no se los ha puesto a prueba en el ser humano, la Food & Drug Administration (FDA) y Agencia Europea de Medicamentos (AEM) en la Unión Europea, no han aprobado todavía el uso y comercialización de métodos anticonceptivos con nanopartículas, sin embargo estos muestran un futuro prometedor en el mundo de la anticoncepción, probablemente desplazando de forma completa a los anticonceptivos actuales, ya que como se mencionó anteriormente, evitarían de forma más eficiente la fecundación del óvulo y su posterior implantación, y como beneficio extra debido a las propiedades intrínsecas de las nano-partículas, se lograría la disminución de la incidencia de las ITS, y consecuentemente la reducción de la morbi-mortalidad poblacional.

4. Conclusiones

Al haber establecido este tema de trabajo y en la búsqueda de información y análisis de la misma, se concluye que la nanotecnología ha sido utilizada en los últimos años como un pilar primordial en la creación de productos y sistemas en vanguardia. Es así que, hasta el momento se cuenta con propuestas innovadoras, muchas de ellas en fase de experimentación, tomadas desde otra perspectiva, en contraste a la medicina del pasado, con la meta de evitar los embarazos no planificados, ni deseados además de la prevención de las infecciones de transmisión sexual, mediante la aplicación de la nanotecnología y el mejoramiento de los

preservativos que además de estar fabricados con partículas específicas poseen un revestimiento especial, otorgándoles propiedades antibacterianas, anti fúngicas y antivirales, lo que implica una mayor confiabilidad a la hora de elegir un método anticonceptivo ideal para cada individuo, según sus necesidades, y secundariamente disfrutar de una vida sexual segura y sin riesgo a consecuencias indeseables.

Pese a ello, se necesita continuar explorando este nuevo camino que ha tomado la medicina, para conocer nuevas propuestas, alternativas y complicaciones de insumos usados en la fabricación de métodos anticonceptivos así como su empleo en la monitorización, reparación, construcción y control de componentes y funciones biológicas mediante el uso de sistemas en nano escala, puesto que en la actualidad se constata la falta de publicaciones respecto al tema, por lo mencionado, se vuelve imperativo que quienes se encuentren en preparación constante para ejercer el arte de curar, sean estimulados por la curiosidad, el deseo de mejorar el estado de salud pública, e inicien nuevos proyectos que lleven a la medicina a un nivel superior, teniendo como eje la prevención de múltiples patologías que han sido motivo de sufrimiento para el hombre por muchos años.

La revisión bibliográfica cuenta con información basada en artículos publicados en los últimos cinco años, y en revistas de alto impacto. Por otro lado, debido a que la mayoría de estudios publicados aún continúan en fase de ensayo clínico, por lo cual aún no están disponibles, y su eficacia aún podría verse influenciada por la individualidad genética y ambiental del ser humano.

Agradecimiento

Se extiende nuestro agradecimiento hacia la Revista Científica de la Facultad de Salud Pública de la ESPOCH, por permitir la presentación de nuestro artículo de revisión bibliográfica.

Conflictos de interés

Los autores de la investigación mencionan no tener ningún conflicto de interés.

Limitaciones de responsabilidad

Los autores declaramos que todos los puntos de vista expresados en el presente documento son de nuestra entera responsabilidad y no de la institución en la que laboramos.

Fuentes de apoyo

La financiación del presente documento proviene de los mismos autores.

Referencias bibliográficas

1. McCormick KD. Historia de los métodos anticonceptivos New York; 2015
2. Serra J. Nanotecnología y su influencia en la medicina actual. Revista Médica Electrónica [Internet]. Revista Médica Electrónica. 2014 Mar [cited 2018 Nov 20]; Available from: <https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/nanotecnologia-medicina-bibliografia/>
3. Anselmo A, Mitragotri S. Nanoparticles in the clinic. Bioeng Transl Med. 2016; 1(1): 10-29
4. University of Washington. Nanotechnology fabric offers dual defense against pregnancy, HIV [Internet]. Nano werk. 2012 Nov [cited 2018 Nov 20]. Available from: <https://www.nanowerk.com/news2/newsid=27779.php>
5. Rai M, Ingle A, Birla S, Yadav A, Santos CA. Strategic role of selected noble metal nanoparticles in medicine. Crit Rev Microbiol. 2016; 42(5):696-719
6. Martínez JMBBlázquez J. Los anticonceptivos en la Antigüedad Clásica [Internet]. Alicante: Biblioteca Virtual Miguel de Cervantes; 2005 [cited 2018 Nov 28]. Available from: <http://www.cervantesvirtual.com/obra/los-anticonceptivos-en-la-antiguedad-clasica-0/>
7. Jean-Jaques A, Thiery M. The condom: A turbulent history. The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care. 2015; 20(5):387-402

8. Yah C, Simate G, Hlangothi P, Somai B. Nanotechnology and the Future of Condoms in the Prevention of Sexually Transmitted Infections. *Ann Afr Med*. 2018 April; 17(2):49-57
9. Fayaz M, Ao Z, Girilal M, Chen L, Xiao X, Kalaichelvan P, et al. Inactivation of microbial infectiousness by silver nanoparticles-coated condom: a new approach to inhibit HIV- and HSV-transmitted infection. *Int J Nanomedicine*. 2012; 7:5007-18
10. Tulsiani D, Abou-Haila A. Importance of male fertility control in family planning. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2014; 14(2): p. 134-44
11. Dargo H, Ayaliw A, Kassa H, Gebregergs T. Synthesis paradigm and applications of silver nanoparticles (AgNPs), a review. *Sustainable Materials and Technologies*. 2017 September; 13:18-23
12. Adiós condones: tecnología para anticoncepción masculina. *Tecnología punta* [Internet]. 2018 Feb [cited 2018 Nov 25]. Available from: <http://tecnologiapunta.net/adios-condones-tecnologia-para-anticoncepcion-masculina/>
13. Janagam, Dileep Reddy. Biodegradable Polymeric Biomaterials in Different Forms for Long-acting Contraception and Drug Delivery to the Eye and Brain. Tennessee: The University of Tennessee Health Science Center. 2017
14. Belardo A. Biología molecular y nuevos avances tecnológicos sobre anticoncepción. *AMAdA* [Internet]. 2017 [cited 2018 Nov 20];14(2). Available from: <http://amada.org.ar/index.php/revista/numero-actual/164-biologia-molecular-y-nuevos-avances-tecnologicos-sobre-anticoncepcion>
15. Bill Gates avala nuevo anticonceptivo femenino: un microchip a control remoto [Internet]. *Cubadebate*. Contra el Terrorismo Mediático. Cuba; 2014 Jul 11 [cited 2018 Nov 20]. Available from: http://www.cubadebate.cu/noticias/2014/07/11/bill-gates-avala-nuevo-anticonceptivo-femenino-un-microchip-a-control-remoto/#.XD6r_FxKjIV
16. Ajayi AI, Adeniyi OV, Akpan W. Use of traditional and modern contraceptives among childbearing women: findings from a mixed methods study in two southwestern Nigerian states. *BMC Public Health*. 2018 May; 18(1):604
17. Martina T, Caldwell M, Choi H, Levy P, Dalton V, Misra D. Effective Contraception Use by Usual Source of Care: An Opportunity for Prevention. *Womens Health Issues*. 2018; 28(4):306-312
18. Cheng Y, Xia W, Wong W, Xie Q, Shao J, Liu T, et al. Adjudin - A Male Contraceptive with Other Biological Activities. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*. 2015; 9(2):63-73
19. Tulsiani D, Abou-Haila A. How close are we in achieving safe, affordable and reversible male contraceptives? *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2010; 10(2): 179-87
20. Costantino A, Cerpolini S, Perrone A, Ghi T, Pelusi C, Pelusi G, et al. Current status and future perspectives in male contraception. *Minerva Ginecol*. 2007 June; 59(3):299-310
21. Chen H, Mruk D, Xia W, Bonanomi M, Silvestrini B, Cheng C. Effective Delivery of Male Contraceptives Behind the Blood-Testis Barrier (BTB) – Lesson from Adjudin. *Curr Med Chem*. 2016; 23(7):701-13

22. Frankiewicz M, Połom W, Matuszewski M. Can the evolution of male contraception lead to a revolution? Review of the current state of knowledge. *Cent European J Urol*. 2018; 71(1): p. 108–113
23. Ball C, Krogstad E, Chaowanachan T, Woodrow K. Drug-Eluting Fibers for HIV-1 Inhibition and Contraception. *PLoS ONE* [Internet]. 2012 November [cited 2018 Nov 20];7(11). Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0049792>
24. Lytvynenko L, Rieznichenko L, Sribna V, Stupchuk M, Grushka N, Shepel A, et al. Functional status of reproductive system under treatment of silver nanoparticles in female mice. *IJRCOG*. 2017; 6(5): 109799-109817.
25. Campagnolo L, Massimiani M, Vecchionne L, Piccirilli D, Toschi N, Magrini A, et al. Silver nanoparticles inhaled during pregnancy reach and affect the placenta and the fetus. *Nanotoxicology*. 2017 July; 11(4): 687-698
26. Qi W, Bi J, Zhang X, Wang J, Liu P, Li Z, et al. Damaging Effects of Multi-walled Carbon Nanotubes on Pregnant Mice with Different Pregnancy Times. *Sci Rep*. 2014 Mar; 4:4352
27. Noori A, Parivar K, Modaresi M, Messripour M, Yousefi M, Amiri G. Effect of magnetic iron oxide nanoparticles on pregnancy and testicular development of mice. *Afr. J. Biotechnol*. 2011; 10(7):1221-1227
28. Refuerzo J, Longo M, Godin B. Targeted nanoparticles in pregnancy: a new frontier in perinatal therapeutics. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Mar; 216(3):204-205