

# Nanomateriály pro dopravu a řízené uvolňování léčiv v gynekologických aplikacích

Ing. Mgr. Karolína Morávková <karolina.moravkova@tul.cz>, Ing. Miroslava Rysová,  
RNDr. Alena Ševců, Ph.D., doc. RNDr. Michal Řezanka, Ph.D.

Vaginální podání léčiv představuje slibnou cestu jak pro terapii infektů či reprodukční medicínu, tak i pro systémové ovlivnění ženské fyziologie. Nové materiály mají potenciál překonat některé existující léčebné limity. Přestavovaná začínající dizertační práce by měla poskytnout nový vhled do možnosti používání nanomateriálů, především potom nanovláken k mukoadhezi a mukopenetrační aplikaci vhodných látek.

**Klíčová slova:** nanovláknenné systémy pro dopravu léčiv, vaginální absorpce, vaginitida, mukoadheze

## Úvod

Lékové formy používané v aplikacích ve vaginální a cervikovaginální oblasti se v posledních letech těší velké pozornosti jako potenciální cesta pro nové lokální i systémové terapie. Mukoadhezní a mukopenetrační přístupy poskytují mnoho výhod, ale také představují výzvu pro tkáňová a fyziologická specifika oblasti. Pozornost se v posledních letech obrací na nanomateriály, které mohou pomoci překonat limity současných materiálů pro cílenou dopravu a řízené uvolňování léčiv (DDS).

## Metodika

V současnosti se ve vaginální léčbě *in situ* jedná o terapii místních infekcí, podpůrnou probiotickou léčbu, suplementaci ženských pohlavních hormonů, farmakologické vedení porodu, terapii inkontinence a dále virucidní, spermicidní či kontracepční terapii. Ve fázi výzkumu je nyní také *in situ* vaginální aplikace léčiv na bázi proteinů a peptidů, jako je např. inzulin.

Výhodou této administrační cesty je především možnost použít nižší dávku léčiva při zachování srovnatelné efektivity terapie a menším výskytu nežádoucích účinků – při vstřebávání přes vaginální sliznici léčivo obchází předsystémový metabolismus a eliminuje se tak řada vlivů jinak spojených s perorálním či parenterálním podáním léčiv. Vývoj DDS pro vaginální aplikace představuje výzvu především vzhledem ke specifickým tkání a vnitřního prostředí této oblasti. Na mnohavrstevnatý epitel buněk překrývajících volnou pojivovou tkáň navazuje mukózní vrstva, jejíž tloušťka a viskozita, stejně jako permeabilita, se v čase lineárně i cyklicky mění.

V dutině je při fyziologickém stavu v reprodukčním věku výrazně nízké pH, které se mění v rámci cyklu. Ke změnám vnitřního pH dochází také při těhotenství či po klimakteriu, výkyvy způsobuje také přítomnost infekce a dietetické odchylky. Dobu potřebnou pro vstřebání léčiva ovlivňují přítomné tekutiny a samočistící povaha vaginální oblasti.

Na nové materiály pro vaginální DDS jsou kladeny nároky z hlediska stability v kyselém prostředí, zvýšené mukoadheze a mukopenetrace. Právě mukoadheze je podmínkou pro dostatečně dlouhou dobu uvolňování léčiva, a proto se současný výzkum ubírá především směrem mukoadhezivních a mukopenetrujících lékových forem. Jejich cílem je zabránit předčasné ztrátě léčiva vyplavením, prodloužit tak kontaktní čas s vaginální sliznicí a zvýšit biologickou dostupnost léčiva. Výrazně kyselé vaginální prostředí, které vzniká enzymatickým štěpením glykogenu bakteriemi (především *Lactobacillus acidophilus*) na kyselinu mléčnou, a jehož hodnota zřetelně kolísá v čase, představuje zároveň parametr využitelný ke stimulaci DDS a zajištění tzv. stimuli-responsive odezvy.

Nízká stabilita, omezené doba působení a nízká biodostupnost neseného léčiva jsou nejzásadnější nevýhody v současnosti využívaných konvenčních DDS. Kromě nízké stability (většinou v řádu hodin), a tedy nutnému opakovanému dávkování v krátkých časových intervalech, neumožňují ani lokální cílení, a vyžadují tedy zvýšenou aplikační dávku, vedoucí k případnému nežádoucímu zatížení celé tkáně a narušení přirozeného fyziologického stavu.

Nanomateriály (a materiály v submikronovém měřítku) umožňují díky svým unikátním vlastnostem zvýšenou vazbu, stabilitu i biodostupnost léčiv a biologicky aktivních látek. Vývoj nanosystémů pro vaginální aplikace léčiv umožňuje modulovat jejich stabilitu, distribuci v tkáni, mukoadhezi a mukopenetraci, v závislosti na jejich rozměrových charakteristikách, složení a povrchové funkcionalizaci [1]. To představuje možnost designu léčebného přístupu dle konkrétních potřeb terapie a tkáně, a zároveň dosažení dostatečně robustního DDS schopného fungovat i při výkyvech fyziologického stavu nebo tyto výkyvy přímo využívat k řízení kinetiky uvolňování neseného léčiva.

V první fázi práce bude probíhat testování nanovláknenných forem tří kandidátních látek:

- přírodního polysacharidu chitosanu,
- syntetického biodegradabilního polymeru poly-ε-kaprolaktonu (PCL),
- biodegradabilních nanovláken na bázi SiO<sub>2</sub>.

U těchto materiálů proběhne ověření jejich mukoadhezivních vlastností, zjištění vlivu metody síťování a podmínek stabilizace na míru mukoadheze. Stejná testování se předpokládají také pro další materiály, vybrané dle specifických podmínek aplikační oblasti jak na bázi polyaniontů (PAA, HA), tak polykationtů (PEI), jejichž chování je vzhledem k odlišnému pK funkčních skupin silně závislé na pH okolního prostředí.

V druhé fázi bude hodnocena interakce s vybranými léčivy. Z antibiotik (ATB) jsou pro vaginální infekce nejčastěji používané metronidazol, klindamycin a neomycin, z antimykotik s antibiotickým účinkem potom nystatin a klotrimazol. Bude hodnocena úspěšnost inkorporace vybraných ATB do nanovláknenného DDS a farmakokinetika jejich uvolňování v simulovaných fyziologických podmínkách. U vybraných kandidátních forem bude *in vitro* testován vliv na tkáňové kultury, probiotické bakterie vaginálního mikrobiomu a bakteriální biofilm. Předpokládají se i testy pro parametry relevantní pro danou aplikační oblast, jako je stabilita ve vaginálních tekutinách, biodegradabilita, kumulace a mukopenetrace.

## Výsledky a diskuze

Tato práce je na svém začátku, v následujícím roce předpokládáme dokončení první fáze a výběr kandidátních forem DDS pro testování se specifickými léčivy a tkáněmi.

## Závěr

Vývoj systémů pro dopravu léčiv nové generace je jedním z hlavních biomedicínských směrů současnosti. Vaginální oblast představuje mnoho potenciálních aplikačních výhod, přesto zůstávala dlouho i pro svá nesporná specifika stranou pozornosti. To se dnes mění a s interdisciplinárním přístupem k materiálovému a farmaceutickému výzkumu se ukazuje její důležitost. Tato práce si klade za cíl k tomuto trendu přispět.

## Poděkování

Tato práce byla podpořena z projektu Studentské grantové soutěže (SGS) na Technické univerzitě v Liberci v roce 2021.

## Reference

- [1] PANDEY M., CHOUDHURY H., ABDUL-AZIZ A., BHATTAMISRA S. K., GORAIN B., CARINE T., TOONG T.W., Yi N.J., Yi L.W.. *Promising Drug Delivery Approaches to Treat Microbial Infections in the Vagina: A Recent Update*. Polymers. 2020 Dostupné z: doi: 10.3390/polym13010026
- [2] TUGCU-DEMIROZ F., SAAR S., TORT S., ACARTURK F. *Electrospun metronidazole-loaded nanofibers for vaginal drug delivery*. Drug Dev. Ind. Pharm. 2020;46:1015–1025. Dostupné z: doi: 10.1080/03639045.2020.1767125
- [3] SOUZA R.O., HENRIQUE DE LIMA T., OREFICE R.L. DE FREITAS ARAÚJO M.G., DE LIMA MOURA S.A., MAGALHAES J.T., DA SILVA G.R. *Amphotericin B-Loaded poly(lactic-co-glycolic acid) nanofibers: An alternative therapy scheme for local treatment of vulvovaginal candidiasis*. J. Pharm. Sci. 2018; 107:2674 – 2685 Dostupné z: doi: 10.1016/j.xphs.2018.06.017