

Streszczenie

Efektywność obecnie stosowanych dopochwowych terapii ginekologicznych pozostaje na niezadawalającym poziomie. Wynika to z faktu, że współczesne formułacje lekowe, na przykład kremy, globulki, tabletki, czy kapsułki, ze względu na swoją formę często ulegają niekontrolowanemu wyciekowi z pochwy. W efekcie biodostępność leku jest znacznie ograniczona, a rzeczywista dawka leku, który przeniknął do organizmu trudna do ustalenia. W rezultacie konieczne jest wielokrotne dawkowanie leku, co może skutkować nawracającymi infekcjami, lekoopornością drobnoustrojów wywołujących zakażenia, a to może prowadzić nawet do bezpłodności. W trosce o poprawę zdrowia i komfortu życia kobiet konieczne wydaje się stworzenie nośników różnych substancji bioaktywnych wykorzystywanych w terapiach ginekologicznych, który zapewni ich zwiększoną biodostępność oraz wydłuży czas ich oddziaływania z miejscem zmienionym chorobowo. Celem niniejszej pracy było opracowanie materiału polimerowego, który będzie uniwersalną bazą do przygotowania efektywnych formułacji do zastosowań w dopochwowych terapiach ginekologicznych o charakterze hormonalnym, przeciwwgrzybiczym czy przeciwnowotworowym.

Niewątpliwie jednym z największych wyzwań w opracowaniu tego typu polimeru jest konieczność połączenia kilku niezbędnych cech biologicznych i fizyko-chemicznych, takich jak: biogodność, brak cytotoksyczności, odpowiednie właściwości reologiczne, dobra adhezja do błony komórkowej wyściełającej pochwę, amfifilowość, w przypadku nośników przeznaczonych dla substancji o charakterze hydrofobowym. Do realizacji celu wybrano hiperrozgałęziony poliglicydol (HbPGL), którego synteza jest stosunkowo prosta i tania, i który charakteryzuje się dużą hydrofilowością i biokompatybilnością. W strukturze tego polimeru wyróżnia się cztery typy powtarzających się jednostek konstytucyjnych: dendrytyczne, terminalne i dwa typy liniowych jednostek monohydroksylowych. Jednostki monohydroksylowe zmodyfikowano w sposób selektywny ugrupowaniami hydrofobowymi: fenyłowymi bądź bifenyłowymi poprzez wiązania estrowe bądź uretanowe, nadając makrocząsteczce HbPGL amfifilowy charakter. Obecność 1,2-diolowych grup funkcyjnych w jednostkach terminalnych zapewniła odpowiednią rozpuszczalność w wodzie zhydrofobizowanych makrocząsteczek HbPGL oraz możliwość wytworzenia układów hydrożelowych z dynamicznymi (odwracalnymi) węzłami sieci. Kopolimer akrylamidowy zawierający jednostki kwasu borowego zaprojektowano i zsyntezowano jako środek sieciujący. Przygotowane na bazie wyżej wymienionych materiałów formułacje zawierające klotrimazol (użyty jako modelowy lek przeciwwgrzybiczy powszechnie stosowany w terapiach ginekologicznych, ale znany również z właściwości przeciwnowotworowych wobec raka szyjki

macicy) miały właściwości reologiczne pozwalające na ich podawanie za pomocą strzykawki oraz zdolność do samonaprawy struktury.

Przeprowadzone badania pokazały, że stopień modyfikacji grup monohydroksylowych grupami fenyłowymi wpływa na efektywność enkapsulacji hydrofobowych substancji bioaktywnych w strukturze makrocząsteczek HbPGL oraz właściwości reologiczne otrzymanych hydrożeli. Zbyt niskie stopnie hydrofobizacji skutkowały bardzo niską wydajnością enkapsulacji, natomiast zbyt wysokie udziały molowe ugrupowań hydrofobowych w makrocząsteczce ograniczały zdolność hydrożelu do samonaprawy. Stwierdzono, że oprócz dynamicznych węzłów sieci w tworzeniu hydrożelu biorą również udział oddziaływania hydrofobowe, w które zaangażowane są pierścienie aromatyczne obecne w strukturze hydrofobizowanego HbPGL.

Formulacje na bazie hiperrozgałęzionego poliglicydolu modyfikowanego ugrupowaniami bifenyłowymi wykazały właściwości lepkich cieczy nienewtonowskich, i co ważniejsze, umożliwiły molekularne zdyspergowanie klotrimazolu w polimerowej matrycy (czego nie zaobserwowano dla fenyłowych pochodnych HbPGL) zwiększając znacząco jego biodostępność i uzyskując zaskakująco wydłużony czas działania przeciwgrzybiczego (nawet do 7 dni).

Zaobserwowano również, że wodne roztwory hydrofobizowanego grupami fenyłowymi HbPGL wykazują termowrażliwość, przy czym rodzaj wiązania użytego do immobilizacji kowalencyjnej pierścienia aromatycznego w strukturze HbPGL znacząco wpływa na mechanizm i temperaturę separacji faz. Pokazano, że w mechanizmie przejścia fazowego polimeru ważną rolę odgrywają zmiany konformacyjne mające miejsce w obrębie łańcuchów eterowych HbPGL oraz tendencja aromatycznych pierścieni do wyeksponowania na zewnątrz makrocząsteczki. W przypadku pochodnej uretanowej, która jak pokazano ma bardziej hydrofobowy charakter niż pochodna estrowa obserwuje się agregację domen hydrofobowych.

Udowodniono, że zastosowanie matrycy hydrożelowej na bazie hydrofobizowanego HbPGL wzmocniło działanie leku przeciwnowotworowego (5-fluorouracylu) oraz wpłynęło na jego selektywne działanie wobec komórek raka szyjki macicy. Biorąc pod uwagę formulacje obecnie stosowane w leczeniu nowotworów, system działający selektywnie w miejscu chorobowo zmienionym byłby przełomowym materiałem w dopochwowym leczeniu onkologicznym.

Natomiast próba wytworzenia nośnika hormonów (progesteronu i estradiolu), pokazuje jak szerokie zastosowanie może mieć hydrofobizowany hiperrozgałęziony poliglicydol, choć w tym przypadku formulacje wymagają dalszej optymalizacji.