

Mikrojehtličkové náplastí

Markéta Konečná, Mgr.



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická
Ústav technologie tuků, tenzidů a kosmetiky

Akademický rok: 2024/2025

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Markéta Konečná**
Osobní číslo: **T21313**
Studijní program: **B0711A130009 Materiály a technologie**
Specializace: **Biomateriály a kosmetika**
Forma studia: **Kombinovaná**
Téma práce: **Mikro Jehličkové náplasti**

Zásady pro vypracování

Mikro Jehličkové náplasti jsou alternativou k subkutánnímu či perorálnímu podávání léčiv a terapeutických látek. K jejich výhodám patří především vysoká biologická dostupnost léčiva, bezbolestné podávání a možnost řízení dávkování. V rešeršní práci se student(ka) zaměří na popis vlastností mikro Jehliček jako je jejich tvar, rozměry, typy a mechanické vlastnosti. Dále shrne a popíše materiály využívané na jejich přípravu a možnosti jejich produkce. Také se bude věnovat popisu možných aplikací. V neposlední řadě, bude práce pojednávat o nedostatcích a přednostech v současném procesu jejich přípravy.

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná/elektronická**

Seznam doporučené literatury:

- [1] Aldawood, F. K., Andar, A., & Desai, S. (2021). A comprehensive review of microneedles: Types, materials, processes, characterizations and applications. *Polymers*, 13(16), 2815.
- [2] Jung, J. H., & Jin, S. G. (2021). Microneedle for transdermal drug delivery: current trends and fabrication. *Journal of pharmaceutical investigation*, 1-15.
- [3] Vora, L. K., Moffatt, K., Tekko, I. A., Paredes, A. J., Volpe-Zanutto, F., Mishra, D., ... & Donnelly, R. F. (2021). Microneedle array systems for long-acting drug delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 159, 44-76.
- [4] Kirkby, M., Hutton, A. R., & Donnelly, R. F. (2020). Microneedle mediated transdermal delivery of protein, peptide and antibody based therapeutics: current status and future considerations. *Pharmaceutical Research*, 37, 1-18.

Vedoucí bakalářské práce: **doc. Ing. Zdenka Vichová, Ph.D.**
Centrum polymerních systémů

Datum zadání bakalářské práce: **17. února 2025**

Termín odevzdání bakalářské práce: **16. května 2025**

L.S.

prof. Ing. Roman Čermák, Ph.D.
děkan

Ing. Lucie Urbánková, Ph.D.
ředitel ústavu

PROHLÁŠENÍ AUTORA BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

Beru na vědomí, že

- odevzdáním bakalářské práce souhlasím se zveřejněním své práce podle zákona č. 111/1998 Sb., v platném znění bez ohledu na výsledek obhajoby;
- bakalářská práce bude uložena v elektronické podobě v univerzitním informačním systému a bude dostupná k nahlédnutí;
- jedno vyhotovení bakalářské práce v listinné podobě bude ponecháno Univerzitě Tomáše Bati ve Zlíně k uložení;
- na moji bakalářskou práci se plně vztahuje zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, zejm. § 35 odst. 3;
- podle § 60 odst. 1 autorského zákona má Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla v rozsahu § 12 odst. 4 autorského zákona;
- podle § 60 odst. 2 a 3 mohu užít své dílo – bakalářskou práci – nebo poskytnout licenci k jejímu využití jen s předchozím písemným souhlasem Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně, která je oprávněna v takovém případě ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které byly Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně na vytvoření díla vynaloženy (až do jejich skutečné výše);
- pokud bylo k vypracování bakalářské práce využito softwaru poskytnutého Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně nebo jinými subjekty pouze ke studijním a výzkumným účelům (tj. k nekomerčnímu využití), nelze výsledky bakalářské práce využít ke komerčním účelům;
- pokud je výstupem bakalářské práce jakýkoliv softwarový produkt, považují se za součást práce rovněž i zdrojové kódy, popř. soubory, ze kterých se projekt skládá; neodevzdání této součásti může být důvodem k neobhájení práce.

Prohlašuji, že

- jsem na bakalářské práci pracoval(a) samostatně a použitou literaturu jsem řádně citoval(a); v případě publikace výsledků budu uveden(a) jako spoluautor;
- odevzdaná verze bakalářské práce a verze elektronická nahraná do IS/STAG jsou obsahově totožné.

Ve Zlíně, dne

.....
podpis autora

ABSTRAKT

Přehledová bakalářská práce se zabývá různými způsoby aplikace léčiv s hlavním zaměřením na transdermální aplikaci a moderní technologii využití mikrojehel. Práce vychází z rešerše relevantní odborné literatury. Jejím cílem je poskytnout přehled dosavadních poznatků o tradičních aplikačních cestách a následně se detailněji zaměřit na technologii mikrojehliček, včetně jejich historie, různých typů, struktury a metod výroby. Dále je zhodnocena využitelnost mikrojehliček v praxi, a to jak v kosmetickém průmyslu, tak v medicíně, především pro efektivní podání látek s vyšší molekulovou hmotností jako jsou proteiny či vakcíny. Mikrojehličky představují perspektivní, minimálně invazivní metodu umožňující bezbolestnou a účinnou aplikaci léčiv, čímž mají potenciál do budoucna významně zlepšit komfort pacientů a efektivitu léčby.

Klíčová slova: aplikace léčiva, transdermální podání, kůže, mikrojehličky, mikrojehličkové náplasti

ABSTRACT

This bachelor's review thesis focuses on various routes of drug administration, with a primary emphasis on transdermal application and the modern technology of microneedles. The thesis is based on a comprehensive review of relevant scientific literature. It aims to provide an overview of current knowledge regarding traditional administration routes and delve into microneedle technology in more detail, covering their history, different types, structure, and manufacturing methods. Furthermore, the applicability of microneedles in practice is evaluated, both in the cosmetic industry and medicine, particularly for the effective delivery of substances with higher molecular weight, such as proteins and vaccines. Microneedles represent a promising, minimally invasive method enabling painless and effective drug delivery, thereby holding the potential to significantly improve patient comfort and therapy effectiveness in the future.

Keywords: drug delivery, transdermal delivery, skin, microneedles, microneedle patches

Ráda bych poděkovala své vedoucí bakalářské práce doc. Ing. Zdence Víchové Ph.D. za vstřícné, trpělivé a odborné vedení během zpracování celé práce. Vážím si Vaší podpory, cenných rad i lidského a milého přístupu, který jste mi projevila.

Zároveň bych ráda poděkovala celé své rodině za trpělivost, podporu a víru ve mě během celé doby studia. Za duševní podporu děkuji své sestře, která mi každodenně posílala tiktoková videa, a také svému příteli, který mě neustále zásoboval informacemi o Star Wars. Ani při mé třetí cestě k titulu mě v tom nenechali samotnou. Bez jejich podpory bych tuto cestu zvládla jen stěží. Děkuji Vám a ať Vás i nadále provází síla.

Prohlašuji, že odevzdaná verze bakalářské/diplomové práce a verze elektronická nahraná do IS/STAG jsou totožné.

OBSAH

ÚVOD.....	11
I TEORETICKÁ ČÁST	12
1 ZPŮSOBY APLIKACE LÉČIV	13
1.1 PERORÁLNÍ PODÁNÍ	13
1.2 PODÁNÍ LÉČIVA PER RECTUM	13
1.3 PARENTERÁLNÍ PODÁNÍ.....	14
1.4 INHALAČNÍ PODÁNÍ	14
2 TRANSDERMÁLNÍ ZPŮSOB PODÁNÍ LÉČIV	15
2.1 KŮŽE	17
2.1.1 Transdermální náplast	18
2.2 VÝHODY A NEVÝHODY TRANSDERMÁLNÍHO PODÁNÍ	18
3 MIKROJEHLIČKOVÉ NÁPLASTI.....	20
3.1 HISTORIE MIKROJEHLIČEK.....	21
3.2 KLASIFIKACE MIKROJEHLIČEK	22
3.2.1 Rozdělení dle použitého materiálu.....	23
3.3 ROZDĚLENÍ DLE STRUKTURY	25
3.4 TYPY MIKROJEHLIČEK	26
3.5 VÝROBA MIKROJEHLIČEK.....	31
3.6 CHOVÁNÍ MIKROJEHLIČKY PŘI VSTUPU DO TKÁNĚ	33
4 VYUŽITÍ MIKROJEHLIČEK.....	35
4.1 KOSMETICKÉ APLIKACE	35
4.1.1 Mikroehly pro kosmetické aplikace	35
4.1.2 Stimulace přirozeného hojení pokožky	36
4.2 MEDICÍNSKÉ APLIKACE	37
4.2.1 Bioterapeutika	37
4.2.2 Kožní choroby	38
4.2.3 Vakcinace	39
4.2.4 Léčba rakoviny	39
ZÁVĚR	41
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....	43
SEZNAM OBRÁZKŮ	47
SEZNAM TABULEK.....	48
SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK	49

ÚVOD

Terapeutická účinnost léčiv nezávisí pouze na jejich inherentních vlastnostech, ale také na mechanismu, kterým je léčivo dodáváno do těla pacienta. Perorální podání léčiva, ačkoliv je pro pacienta často nejvhodnější metodou umožňující samoaplikaci, nemusí být vždy optimální z hlediska biologické dostupnosti či rychlosti nástupu účinku. Injekční aplikace sice zajišťuje vysokou biologickou dostupnost a rychlý nástup účinku, je však invazivní a vyžaduje odbornou aplikaci. Transdermální cesta má výhodu v tom, že obchází první efekt průchodu játry a umožňuje postupné uvolňování léčiva. Její účinnost je ale limitována přirozenou bariérovou funkcí kůže, především její nejsvrchnější vrstvou – stratum corneum.

Koncept mikrojehel jako prostředku pro podávání léčiv se objevil již před několika desetiletími, avšak předmětem intenzivního výzkumu se staly až v polovině 90. let, kdy technologie mikro fabrikace umožnila jejich výrobu. Mikrojhličky představují inovativní přístup k transdermálnímu podání léčiv, který si klade za cíl překonat limitace spojené s průnikem přes *stratum corneum*. Jejich použití je snadné, jsou komerčně dostupné a zároveň vykazují vysokou biologickou účinnost. Navíc se jedná o minimálně invazivní a obecně bezbolestnou metodu, která umožňuje léčivu proniknout přímo přes stratum corneum. Tyto jehly jsou dostatečně dlouhé, aby pronikly do stratum corneum, ale příliš krátké na to, aby stimulovaly receptory bolesti. Dávkování i kinetiku dodávání léčiva lze upravit prostřednictvím designu mikrojehel. V současnosti existuje několik typů mikrojehel, včetně pevných, dutých, rozpustných, hydrogelových a léčivem potažených. Doposud byly prováděny studie s mikrojhlymi vyrobenými různými metodami i z různých materiálů pro aplikaci léčiva i kosmetických přípravků, které prokázaly jejich účinnost a bezpečnost.

Předkládaná bakalářská práce je rešerší zaměřenou na tuto problematiku a je členěna do několika kapitol. První kapitola se zabývá možnými způsoby aplikace léčiva. Druhá kapitola pojednává přímo o transdermálním podání léčiva, spolu s kůží, protože přes ni právě musí léčiva projít, aby se dostala do těla pacienta. Obtížnost dostat léky přes kůži spočívá v bariéře, která se nazývá stratum corneum. Třetí kapitola systematicky shrnuje poznatky o mikrojhličkách – přes jejich základní informace po jejich rozdělení, výrobu a chování mikrojhel při vstupu do tkáně. Závěrečná kapitola se soustředí na jejich využití v kosmetice i v medicíně. Cílem práce je poskytnout ucelený přehled poznatků z oblasti transdermální aplikace léčiv se specifickým zaměřením se na technologii mikrojhliček, jejich typy, výrobu a aplikační potenciál.

I TEORETICKÁ ČÁST

1 ZPŮSOBY APLIKACE LÉČIV

Už od nepaměti byly léky aplikovány pacientovi do těla různými způsoby za účelem zlepšení kvality jeho zdraví a prodloužení lidského života. Od dob žvýkání léčivých listů zaznamenaly medicínské systémy výrazné zlepšení díky výrobě kapslí, pilulek a injekčních přípravků. V průběhu let se terapeutická účinnost zvýšila tím, že se zaměřila na lokální oblast onemocnění a zároveň snížila jeho toxický účinek na zdravé buňky. Existují různé cesty pro doručení léčiva do lidského těla jako např. perorálně, rektálně, parenterálně, inhalačně nebo transdermálně (Aldawood et al., 2021).

1.1 Perorální podání

Orální aplikace léků je jedním z nejpohodlnějších způsobů podávání léků, ale v některých případech jej není možné provést, ať už z důvodu špatné absorpce v těle či degradace v důsledku enzymatického působení v gastrointestinálním traktu nebo v játrech (Ma et al., 2017). Léčiva mohou v dutině ústní působit lokálně, kdy je hlavním cílem dosažení léčivého efektu na sliznici dutiny ústní, proto se používá především na onemocnění zubů, dásní, ale i bakteriálních infekcí. Nebo mohou působit sekundárně, kdy dochází ke vstřebávání a lék se postupně dostává do systémového oběhu a vyvolává celkový efekt na organismus. Mezi výhody perorálního podání patří hlavně přístupnost dutiny ústní pro aplikaci, přijatelnost pro pacienta a malé procento nežádoucích účinků (Gajdziok, Vetchý, 2016). Pro dlouhodobé využívání není doporučováno, protože ovlivňuje životně důležité orgány jako jsou játra a ledviny, přes které se nejčastěji léčiva vylučují (Aldawood et al., 2021).

1.2 Podání léčiva per rectum

Přestože rektální aplikace léčivých přípravků nepatří mezi nejvíce preferované cesty podávání léčiv, představuje v některých situacích metodu první volby. Aplikace léčiva do konečníku se využívá především u pacientů, u kterých není možná perorální cesta. Dále je vhodná pro pacienty v bezvědomí, pacienty trpícími epileptickými stavy a psychickými problémy. Rektální aplikace léků je rovněž doporučována dětským pacientům, u nichž je gastrointestinální trakt zatížen velkým množstvím perorálních přípravků (Kováčik, Vraníková, 2021). Nejčastěji se využívají léky ve formě čípků a mastí. Nástup účinku léku je do 15 min po zavedení. V té době je potřeba klidový režim, protože hrozí vypadnutí léku. Mezi výhody patří dobré vstřebávání a vyšší koncentrace léku v krevním řečišti (Beharková, Soldánová, 2019).

1.3 Parenterální podání

Využívanou alternativou k orálnímu podávání léků se stala parenterální cesta, což znamená vpravení léčiva mimo gastrointestinální trakt např.: injekční stříkačkou s jehlou nebo v infuzním roztoku. Aplikace může být prováděna intramuskulárně, subkutánně, intraarteriálně nebo intravenózně. Indikací k výkonu je buď léčebný účel, kdy je důležitý rychlý nástup účinku a tlumení bolesti, nebo preventivní, jako například očkování, či diagnostický s využitím kontrastní látky (Mikšová et al., 2005). Tento způsob podávání léků je rychlý, proto je užíván v naléhavých případech. Nicméně, podkožní injekce je invazivní metodou, která může způsobovat pacientovi bolest. V případě aplikace vakcíny pronikají podkožní injekce do svalu, kde je imunologicky slabší reakce než v kůži (Ma et al., 2017).

Intravenózní neboli nitrožilní aplikace znamená podání léku (vodných roztoků) přímo do žíly. Jedná se o nejčastější způsob aplikace protinádorové medikamentózní léčby. Kontraindikacemi jsou olejové emulze, suspenze i roztoky. Intraarteriální podání léku označuje aplikaci léčiva do tepny. Výhodou je vysoká účinnost léku v patologickém místě. Aplikace léčiva subkutánně znamená zavedení léku do tkáně ležící pod dermis i epidermis. Tato cesta vede k pomalejší absorpci kapilární difuzí, protože tuková tkáň je bohatě zásobena kapilárami, ale chybí zde větší cévy. Nejčastěji jsou takto aplikovány různá očkování, inzulin a růstový hormon. Intramuskulární podání představuje parenterální aplikaci léků do velkých svalů a přistupuje se k ní většinou v případě nevyhovující orální cesty (Pokorná et al., 2014).

1.4 Inhalační podání

Inhalační cesta je navržena tak, aby se léčivo dostalo bezbolestně a pohodlně přímo do průduškového stromu, případně až do plicních sklípků (Aldawood et al., 2021). Dle etiologie onemocnění, zejména jako chronická obstrukční plicní nemoc a astma, kde bylo prokázáno, že v ČR trpí tímto onemocněním 8 % dospělých a 14 % dětské populace, se v terapii uplatňují převážně protizánětlivé a bronchodilatační léčiva podávaná primárně formou inhalace (Šimandl, 2021). Dávka účinné látky je podávána v redukované formě, a i přesto existují rizika spojená s předávkováním (Aldawood et al., 2021). Aby byla inhalační léčba účinná a bezpečná, je nutné dodržovat řetězec efektivní inhalační léčby, který je založen na správně stanovené diagnóze, vhodně zvoleném léčivu a kvalitně zvládnutých inhalačních technikách pacientem (Šimandl, 2021).

2 TRANSDERMÁLNÍ ZPŮSOB PODÁNÍ LÉČIV

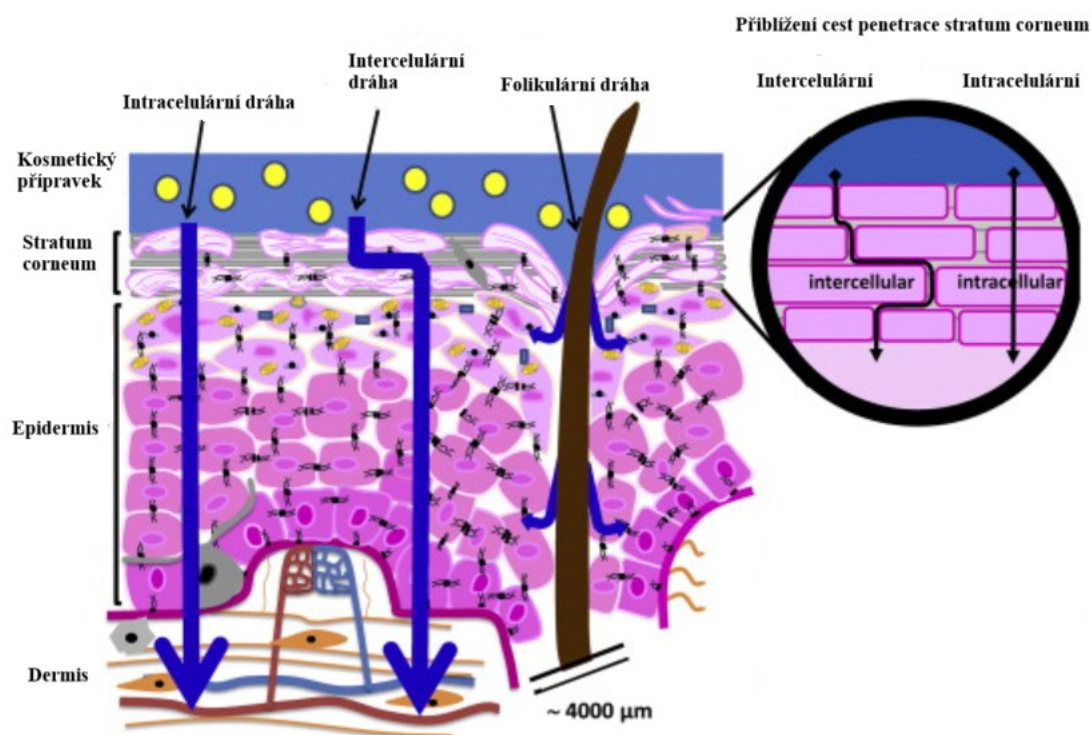
Transdermální způsob podávání léčiv (TDD) se zaměřuje na aplikaci léčiv přes neporušenou kůži. Používá se jako alternativa perorálního podávání léčiv v případě novorozenců ale i geriatrických pacientů, kteří mohou mít problémy s polykáním perorálních léčiv. Zároveň TDD může poskytnout mechanismus pro trvalé podávání léků, lepší biologickou účinnost, a přímo neovlivňovat životně důležité orgány při podávání silných léčiv (Aldawood et al., 2021). Tento způsob aplikace léčiva je bezbolestný a umožňuje vstřebávání látky přes kůži přímo do krevního oběhu pomocí kapilár. Atraktivita používání kůže jako „portálu“ pro vstup léčiv spočívá ve snadném přístupu, její velké povrchové ploše a systémovém přístupu přes oběhové a lymfatické sítě. Hlavním cílem TDD je dodávat léčiva do organismu předem stanovenou rychlostí.

Transdermální podání bylo poprvé použito v roce 1981, kde společnost Ciga-Geigy uvedla na trh přípravek Transderm¹ k prevenci nevolnosti a zvracení spojeného s nevolností z pohybu (Transdermal drug delivery system, 2018). Prausnitz a Langer rozdělili historii transdermálního podávání léčiv do čtyř generací. První generace se soustředila na poskytování nízkých dávek léků při použití technologií využívajících přirozenou difuzi. Druhá generace se zaměřila na využití chemických prekurzorů a aktivaci podávání léčiva. Třetí generace zahrnuje technologie jako je tepelná ablace a elektroporace. Tyto technologie mohou přesně zacílit léčivo při vstupu do rohové vrstvy kůže. Poslední čtvrtá generace kombinuje senzorické technologie spolu s podáváním léčiv mikrojehličkami, což umožňuje vysoce přesné řízené uvolňování farmaceutických látek (Aldawood et al., 2021). Mikrojehličky byly navrženy tak, aby mohly pronikat kožními bariérami a doručovat terapeutika do požadované hloubky bez poškození nervových zakončení (Zhicheng et al., 2023).

Transdermální absorpce vyžaduje narušení kožní bariéry, aby specifické molekuly mohly přestoupit do hlubších vrstev kůže, konkrétně do dermis. Proces průniku látky kůží možno rozdělit do několika fází. Nejprve molekuly vstupují do vnější rohové vrstvy kůže (stratum corneum), kde je tento proces označován jako penetrace – vstup látky do konkrétní vrstvy kůže. Poté látka přechází z jedné vrstvy do druhé, což je definované jako permeace. Finálním krokem je resorpce, kdy látka přestupuje do dermis a cévního systému a tím do systémové cirkulace (Liuzzi et al., 2016).

¹ Tento přípravek je v současnosti prodáván pod názvem Transderm Scop.

Výzkumy týkající se pronikání látek přes kůži umožnily identifikovat 3 cesty pronikání: intracelulární, folikulární a intercelulární (Obrázek 1). Hydrofilní molekuly nemají afinitu k lipidům přítomným na povrchu, proto preferují intracelulární cestu. Během průchodu buňky základní buňkou musí molekuly procházet lipidovými dvojvrstvami. Folikulární cesta byla dlouhou dobu považována za zanedbatelnou kvůli omezené oblasti kůže (0,1 %) pokryté póry, avšak v poslední době podrobnější analýzy naznačují vyšší relevanci. V dnešní době se intercelulární (mezibuněčná) cesta jeví jako hlavní cestou pro pronikání molekul kolem buněk a průchod z lipidových dvojvrstev do hlubších vrstev (Bolzinger et al., 2012). V každém případě vždy účinná preferenční cesta závisí na chemických a fyzikálních vlastnostech penetrující účinné látky, zejména na lipofilitě, hydrofilitě, molekulové hmotnosti, molekulovém objemu a rozpustnosti (Liuzzi et al., 2016).



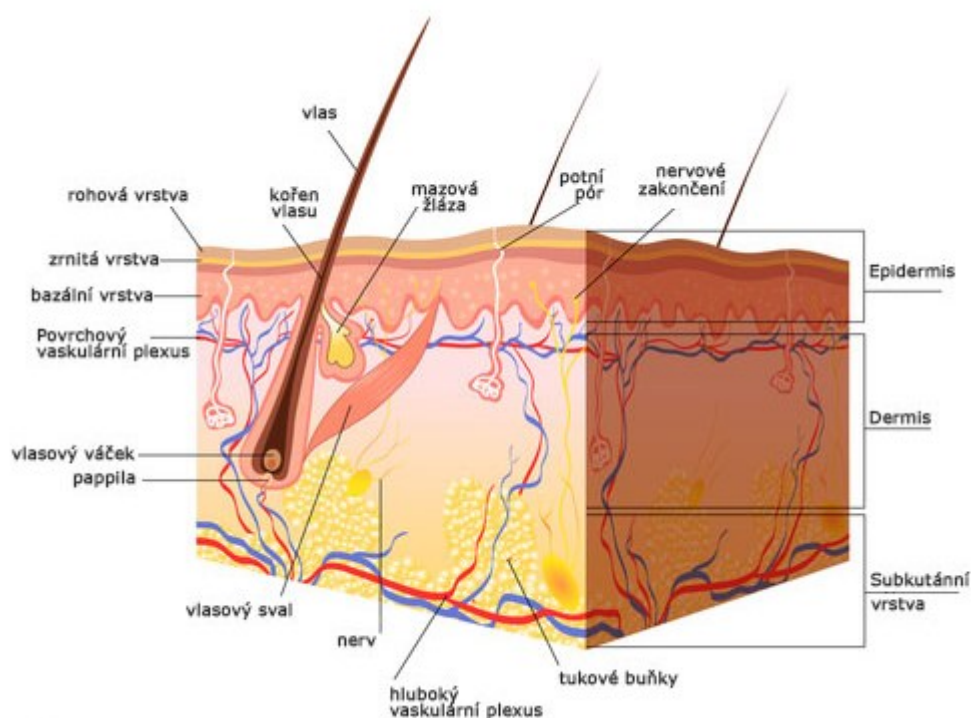
Obrázek 1 Schématické znázornění pronikání látek přes kůži

(zdroj: Bolzinger et al., 2012)

2.1 Kůže

Kůže je povrchovým orgánem, který pokrývá lidské tělo. Působí především jako bariéra zabráňující nadměrné ztrátě vody z těla, chrání ho před mechanickým poškozením a patogenními činiteli pocházejícími z vnějšího prostředí. Díky svým bariérovým vlastnostem neporušená kůže omezuje perkutánní prostupnost lokálně aplikovaných léčiv, a tím představuje překážku pro transdermální podávání léků (Rzhevskiy et al., 2018). Zmínit strukturu kůže je při popisu transdermálního podávání léčiv klíčové, protože právě její unikátní vrstevnaté uspořádání, zejména hutná lipidová matrice stratum corneum, definuje hlavní bariéru bránící volnému průniku látek.

Kůže se skládá ze tří vrstev znázorněných na obrázku 2: z epidermis (pokožky) – její tloušťka je 50-150 μm , z dermis (škáry) – tloušťka je 1-2 mm a hypodermis (podkožního vaziva – subkutánní vrstvy). Celková tloušťka tvoří ± 3 mm (Shubhmita et al., 2017). První dvě složky jsou převážně tvořeny buněčnými složkami s relativně malým mezibuněčným prostorem a neobsahují cévy ani nervová zakončení. Dermis je tvořena především sítí proteinových vláken jako je kolagen a elastin. Tato struktura mechanicky posiluje kůži a zároveň jí dodává elasticitu. Největším podílem na bariérových vlastnostech kůže má nejsvrchnější, rohová vrstva neboli stratum corneum a tzv. struktura cihly a malty, kde cihly představují odumřelé buňky korneocyty a malta prezentuje mezibuněčnou hmotu, která je tvořena cholesterolem, triglyceridy a ceramidy. Stratum corneum má lipofilní a hustou strukturu a díky tomu je téměř nepropustná pro léčiva převyšující molekulovou hmotnost 500 daltonů (Rzhevskiy et al., 2018). Zároveň má hydrofobní charakter, proto hydrofilní látka nemůže vstoupit do kůže. Hydrofobní látka vstupuje do stratum corneum snadno, ale zůstává v něm uložena, protože následující vrstva je opět hydrofilní (Bolzinger et al., 2012).



Obrázek 2 Znázornění vrstev kůže

(zdroj: Selavis, 2018)

2.1.1 Transdermální náplast

Pro transdermální podání léčiv přímo přes kůži do krevního oběhu se dnes běžně využívá transdermální náplast. Transdermální náplast je definována jako přilnavá léčivá náplast, která se aplikuje na povrch kůže za účelem dodání přesné dávky léčiva do krevního oběhu (Transdermal drug delivery system, 2018). Používá speciální polopropustnou membránu, která kontroluje rychlost, jakou je dávka uvolňována. Některé léky musí být v kombinaci s alkoholem, aby se zvýšila jejich schopnost pronikat kůží. Léky podávané prostřednictvím kožních náplastí jsou například skopolamin pro pohybovou léčbu, nikotin pro odvykání kouření a další (Transdermal patch, 2011).

2.2 Výhody a nevýhody transdermálního podání

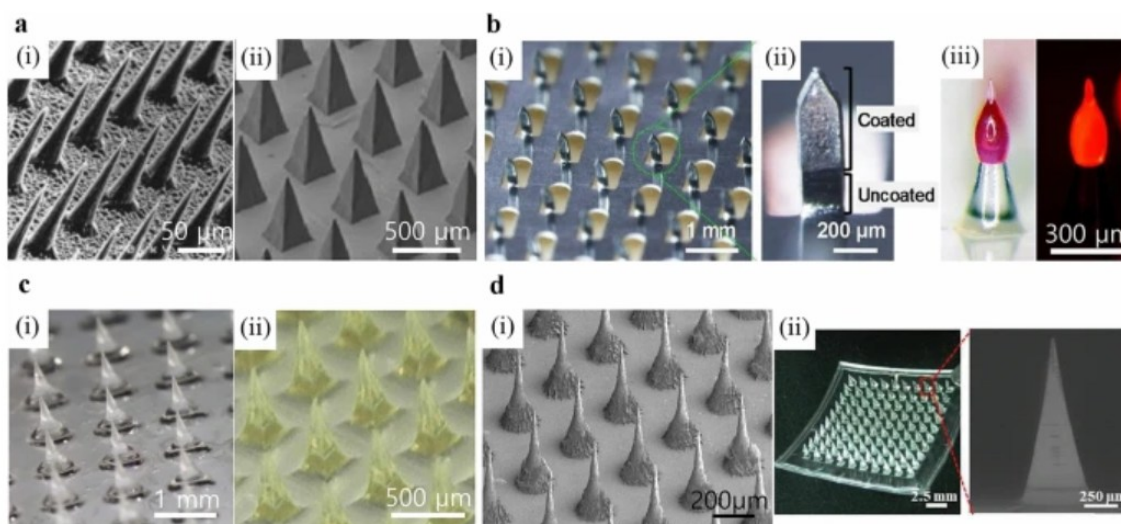
TDD umožňuje vyhnout se absorpci v gastrointestinálním traktu a s tím souvisejícím problémům jako je enzymatická deaktivace nebo deaktivace spojená s pH. Dále mezi výhody patří rychlé ukončení účinku léků v případě nouze a ukončení terapie kdykoliv. Umožňuje využití léků s krátkým biologickým poločasem a úzkým terapeutickým oknem, je neinvazivní, čímž se vyhýbá nepříjemnostem spojeným s parenterální terapií a je vhodná pro samostatnou aplikaci (Himanshi et al., 2016). Dalším benefitem je, že nabízí řízené

uvolňování léčiva do pacienta, umožňuje stabilní hladinu léku v krvi, což má za následek snížení systémových nežádoucích účinků a někdy i lepší účinnost oproti lékovým formám (Transdermal drug delivery system, 2018).

Transdermální systém podávání léků nemůže dodávat léky iontové, nedosáhne vysokých hladin léků v krvi a nelze jej vyvinout pro léky s velkou molekulovou velikostí. Další nevýhodou je, že přípravek nelze vyvinout, pokud lék nebo jeho formulace způsobují podráždění kůže. TDD může způsobit alergickou reakci a lokální podráždění v místě aplikace. Pouze účinné látky jsou vhodnými kandidáty pro TDD kvůli přirozeným limitům daným nepropustností kůže (Himanshi et al., 2016).

3 MIKROJEHLIČKOVÉ NÁPLASTI

Přestože transdermální podávání léčiv pomocí konvenčních náplastí nabízí řadu výhod, jeho využití je limitováno nepropustností kožní bariéry, zejména stratum corneum, pro mnoho typů molekul, obzvláště pro makromolekuly (jako jsou proteiny, peptidy či DNA) a některé hydrofilní látky. Ve snaze překonat tato omezení a rozšířit spektrum látek aplikovatelných transdermálně byly vyvinuty mikroehličkové náplasti. Mikroehličky jsou jehly v mikroskopickém měřítku, které se obecně pohybuje v rozmezí od 25 do 2500 μm na délku, 20 – 250 μm na šířku a 1 – 25 μm v průměru hrotu (Obrázek 3). Mohou být uspořádány jako jednotlivé jehly, řada jehel nebo jako náplasti s polem jehel v závislosti na aplikaci (Zhicheng, 2011). Tyto jehly jsou dostatečně dlouhé na to, aby pronikly do rohové vrstvy kůže a zároveň dostatečně krátké na to, aby nestimulovaly receptory bolesti nacházející se v dermis. Bezbolestnost je jednou z jejich výhod, dále zde patří snížené riziko infekce, minimální invazivita a snadná likvidace. Vzhledem k tomu, že někteří pacienti trpí fobií z jehel a s tím spojenou bolestí, jsou mikroehličky dobrou alternativou, aby nedocházelo k vyhýbání se lékařské pomoci. Přestože je jejich použití považováno za výhodné, bylo vzneseno i několik obav týkajících se jejich používání. Existují obavy, že vytváření mikroskopických pórů v pokožce může vést k bakteriálním a plísňovým infekcím, proniknutí alergenů může vést k hypersenzitivním reakcím, a nebo dojde ke zneužití mikroehel (Ita, 2015).



Obrázek 3 Příklady typů mikroehliček (a – pevné silikonové, b – potažené léčivem, c – rozpustné, d – hydrogelové mikroehličky)

(zdroj: Jung, Jin, 2021)

3.1 Historie mikrožehliček

V průběhu let se záměr mikrožehel vyvíjel přes použití velkých žehel až po dnešní design mikrožehliček. V roce 1905 ošetřoval německý dermatolog doktor Erns Kromayer jizvy a hyperpigmentaci pomocí motorově poháněných zubních fréz různých velikostí, ale termín mikrožehlička se poprvé v odborné literatuře objevil až v roce 1921 (Aldawood et al., 2021). Robert Chambers, významný americký biolog a cytolog, použil mikrožehlu k mikrodisekci vajíčka ostnokožce tak, že žehlu vpravil do vajíčka.

Koncept mikrožehliček pro dodávání léčiva do kůže byl poprvé popsán v americkém patentu 17. května 1971 pro vynález Martina S. Gerstela a Virgila A. Place. Ačkoliv záměr mikrožehliček představili výše zmínění pánové, termín „mikrožehla“ byl zaveden až v roce 1998 Henrym a kolegy. Mikrožehličky byly popsány jako zařízení pro dodávání léčiv skládající se z množství výstupků majících za úkol proniknout do kůže a lokálně podat léčivo (Shubhmita et al, 2017).

V roce 1979 byl schválen k použití první transdermální systém pro podávání skopolaminu aplikací třídní náplasti k léčbě nevolnosti při cestování. Tato zpráva nebyla experimentálně předvedena až do 90. let. O 20 let později byla provedena chirurgická operace Orentreichem, při které vložil trojúhelníkovou hypodermickou žehlu do kůže za účelem uvolnění vazivových vláken. Tato operace cílila na kožní defekty, které byly zodpovědné za jizvy a vrásky (Aldawood et al., 2021).

První vědecká zpráva o mikrožehličkách byla publikována v roce 1998. Mikrožehly byly připraveny pomocí technologie leptání reaktivním iontem, kde prokázaly zvýšenou propustnost kalceinu přes odebranou lidskou kůži. Tato studie jako první uvedla proveditelnost přístupu in vivo. V roce 2001 společnost Alza Corporation oznámila vývoj pevných kovových mikrožehel pro transdermální dodávání oligonuklidů. Zpráva o využití této technologie byla publikována o rok později. Byla zde popsána účinnost silikonových mikroprojekcí při imunizaci plasmidovou DNA na myším modelu. Studie také zhodnotila bezpečnost u lidských subjektů na základě skóre a edému.

Studie, která uváděla proveditelnost transdermálního dodávání makromolekul a nanočástic pomocí mikrožehel, byla zveřejněna v roce 2003. V této studii byly použity duté a pevné mikrožehly k dodání inzulinu a albuminu do kůže. O 2 roky později byly představeny rozpustné mikrožehly. Mikrožehličky z maltózy obsahující askorbyl-2-glykosid jako modelovou léčivou látku byly testovány na zdravých lidských dobrovolnících. Byly dobře

snášeny a zároveň se spontánně rozpouštěly v kůži, přičemž uvolňovaly askorbyl do epidermis a dermis (Shubhmita et al, 2017).

Další zpráva byla publikována v roce 2005 a týkala se použití dutých skleněných mikrojehel k extrakci intersticiální tekutiny z dermis. V tomto roce přichází i studie o kosmetickém využití mikrojehel například ke zpevnění pokožky, indukci tvorby kolagenu a redukci vrásek (Fernandes, 2005).

Během posledního desetiletí byly a pořád jsou mikrojehličky vyvíjeny nejen pro kosmetické účely a léčebné aplikace, ale i pro odběr biologických tekutin, testování alergií a vakcinaci (Shubhmita et al, 2017). Během let byly představeny pro jejich výrobu různé materiály jako sklo keramika, kov, polymery. Kromě toho byly využity různé výrobní metody jako laserová ablace a fotolitografie. Nedávno byly vyvinuty aditivní výrobní metody pro jejich výrobu. Začaly se používat komerčně dostupné 3D tiskárny k výrobě hlavních forem mikrojehel a tím představily novou éru výroby přizpůsobené velkoobjemové produkci (Aldawood et al., 2021).

3.2 Klasifikace mikrojehliček

Mikrojehličky lze rozdělit na základě více parametrů včetně materiálu, jejich aplikací v kosmetice a lékařství, výroby a designu (Shubhmita et al, 2017). V tabulce 1 níže je zaznačeno rozdělení mikrojehel.

Tabulka 1 Přehled rozdělení mikrojehliček

MIKROJEHLIČKY			
MATERIÁL	DESIGN	VÝROBA	APLIKACE
Křemík	Pevné	Laserové řezání	Kosmetika
Kovy	Potažené	Laserová ablace	Medicína
Keramika	Duté	Litografie	Výzkum, speciální aplikace
Polymery	Rozpustné	Mikrotvarování	Dodávání léčiv, vakcín
Sklo	Hydrogelové	Aditivní výroba	Diagnostika

(zdroj: vlastní)

3.2.1 Rozdělení dle použitého materiálu

Při výrobě mikrojehel se využívají různé druhy materiálu, od kovu přes sklo, křemík až po polymery v závislosti na konstrukci nebo použití (Jung, Jin, 2021). Platí, že používané materiály by měly mít dostatečnou mechanickou pevnost pro zavedení do kůže, jejich výroba by měla být šetrná a měly by splňovat podmínku na rychlé a řízené uvolňování léčiva dle požadavku (Bariya et al., 2012).

Křemík – silikon

Křemík byl prvním materiálem používaným pro výrobu mikrojehliček kvůli svému univerzálnímu potenciálu. Má vhodnou pevnost pro propíchnutí kůže a lze ho snadno modifikovat do různých tvarů (Kirkby et al., 2020). Nejčastěji se využívá k výrobě pevných, dutých a potažených mikrojehliček. Křemíkové mikrojehly lze vyrobit o malých rozměrech s délkou ostrých hrotů 100 μm nebo i méně za použití hlubokého reakčního iontového leptání (mokrého a suchého), tenkovrstvé depozici a fotolitografie. Zařízení jsou však nákladná, proces výroby je časově náročný, drahý a pomalý (Jung, Jin, 2021). Metody mokrého leptání mohou snížit výrobní náklady ve srovnání se suchým leptáním, ale geometrie jehliček je omezena anizotropním leptáním podél krystalových rovin. Z tohoto důvodu se začalo kombinovat spojení suchého a mokrého leptání dohromady (Kim et al., 2012). Dalším vyskytujícím se problémem u křemičitých mikrojehel je zalomení jehličky v kůži, z toho důvodu se křemík v dnešní době využívá spíše v reverzních hlavních formách než v pevných mikrojehlách (Jung, Jin, 2021).

Kovy

Kovy se využívají pro výrobu mikrojehliček kvůli jejich dobré biokompatibilitě a mechanickým vlastnostem (Jung, Jin, 2021). Ve srovnání s křemíkem vykazují kovové materiály dobré biologické vlastnosti, vysokou mechanickou pevnost, pevnost v tahu a vysokou lomnou sílu, která snižuje riziko zlomení jehličky v kůži. Kovové mikrojehly jsou používány k výrobě pevných, potažených a dutých mikrojehel a mohou být vyrobeny z různých kovů. Nejvíce užívaným materiálem je nerezová ocel, i když vykazuje rychlejší korozi než slitina titanu. Slitiny mají sice větší mechanickou pevnost, ale zato jsou dražší (Kirkby et al., 2020). Tyto mikrojehly lze vyrobit pomocí laserového mikroobrábění, laserové ablace a nebo fotochemickým leptáním (Ita, 2015). Jejich mínusem je, že i přesto, že se kovové materiály v lékařství užívají zcela běžně, mohou vyvolat u pacienta alergickou reakci (Aldawood et al., 2021).

Keramika

Keramické materiály, jako je oxid hlinitý, fosforečnan vápenatý a síran vápenatý vykazují dobrou biokompatibilitu a současně poskytují dostatečnou mechanickou pevnost, proto se také začaly využívat pro výrobu mikrorehel (Jung, Jin, 2021). Oxid hlinitý je odolný vůči korozi a nepříznivým vlivům prostředí. Keramika má dobrou kompresní odolnost, ale za to může být křehká, pokud by byla vystavena tahovému namáhání. V konečném důsledku mají keramické mikrorehly horší pevnost v tahu než ostatní materiály jako například kovy (Kirkby et al., 2020). Většinou se vyrábějí odléváním do amikroformy, protože tato technika umožňuje rozšířenou výrobu i při nízkých nákladech (Aldawood et al., 2021).

Polymery

Polymery představují slibnou materiálovou alternativu pro výrobu mikrorehliček. Mají výbornou biokompatibilitu, nízkou toxicitu, jsou levné, ale v porovnání s kovy mají nižší pevnost (Aldawood et al., 2021). Důležité vlastnosti, které by měly splňovat, jsou rozpustnost ve vodě a mechanická pevnost pro zavedení mikrorehly do kůže (Preusnitz, 2017). Klasickou metodou pro jejich výrobu je odlévání do rozpouštědla. Tato metoda zahrnuje získání inverzní formy ze struktury mikrorehly, následné nalití na polymerní formu, vysušení a odlepení od inverzní formy (Jung, Jin, 2021).

Sklo

Skleněné mikrorehly jsou primárně duté a připravují se pomocí mokrého leptání. Tento materiál je biokompatibilní, vykazuje dostatečnou pevnost pro zavedení do kůže a umožňuje snadné zpracování kuželovitého tvaru. Snadno se sterilizuje, protože je stabilní při vysoké teplotě i tlaku. Nevýhodou je, že se snadno zlomí. Pokud je hrot mikrorehly poškozený a zůstane ve tkáni, může způsobit zánět anebo granulomy (Jung, Jin, 2021).

Tabulka 2 udává přehled výhod a nevýhod, způsob výroby a typy MN dle použitého materiálu.

Tabulka 2 Přehled vlastností materiálů mikrojechliček

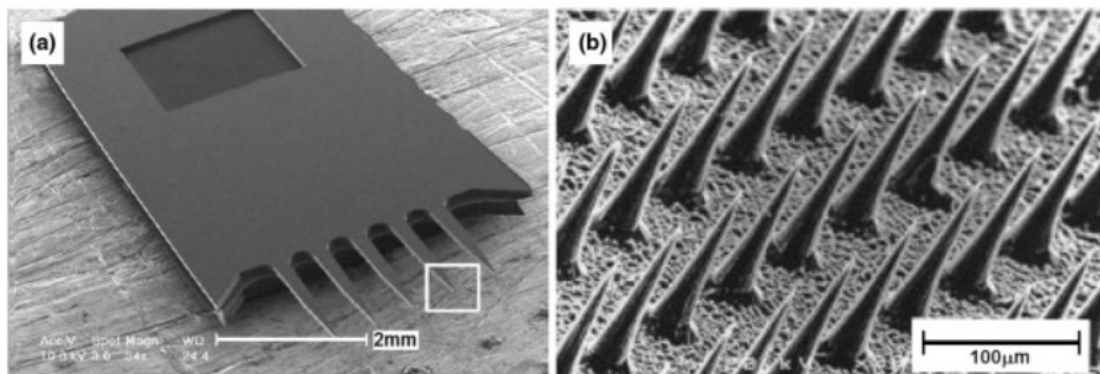
MATERIÁL	VÝHODY	NEVÝHODY	VÝROBA	TYPY MN
Křemík	Flexibilní pro požadované tvary a velikosti	Časově náročná výroba, vysoká cena	Leptání	Pevné, duté, potažené
Kovy	Dobrá biokompatibilita a mechanické vlastnosti	Vysoké počáteční náklady, možnost vzniku alergie	Laserová ablace, vstřikování	Pevné, duté
Keramika	Chemická odolnost a odolnost proti stlačení	Nízká pevnost v krutu	Mikrolisování, litografie	Pevné, duté
Polymery	Vynikající biokompatibilita, nízká toxicita a cena	Malá síla	Litografie, laserová ablace	Pevné, rozpustné

(zdroj: převzato z Aldawood et al., 2021)

3.3 Rozdělení dle struktury

Mikrojechličky lze rozdělit na základě vnější struktury na a) mikrojechličky v rovině a na b) mikrojechličky mimo rovinu. U mikrojechliček orientovaných v rovině substrátu je jejich délka rovnoběžná s rovinou podložky, zatímco podélná osa mikrojechel vystupujících z roviny je kolmá na rovinu substrátu (Obrázek 4). Z hlediska zpracování může hustota pole mimo rovinných mikrojechel dosahovat vyššího množství, což pomáhá zvýšit efektivitu podávání léčiva. Problémem je, že je obtížné je vyrobit příliš dlouhé standardní metodou leptání. Naproti tomu hustota pole u in-rovinných mikrojechliček nemůže být příliš vysoká, ale za to jejich délku lze snadno ovládat. Pomocí speciálních metod lze in-rovinné mikrojechle převést na mimo rovinné. Například Zuck vyrobil mikrojechličky v rovině

spojením procesu fotolitografie a chemického leptání. Poté získal mikrožehly mimo rovinu metodou mikroprotruze, což znamená mechanickou deformací mikrožehliček v rovině (Ma, Wu, 2017).

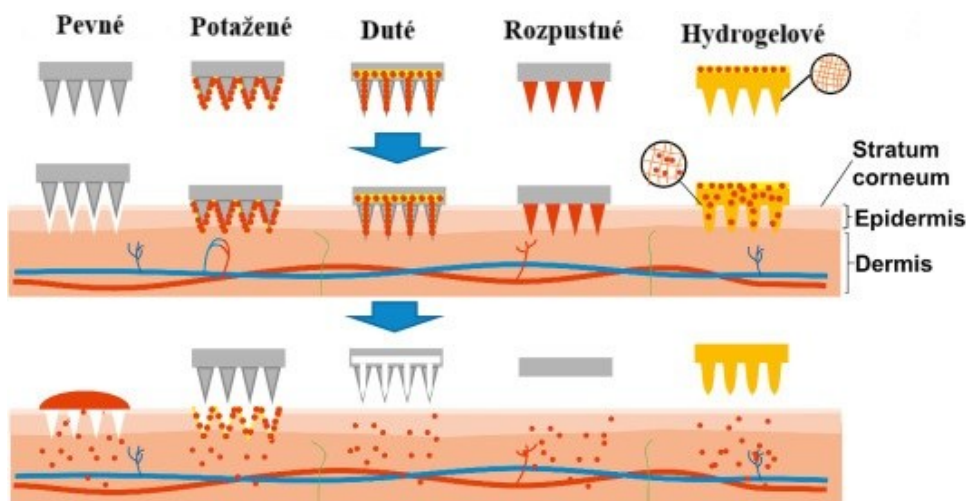


Obrázek 4 Mikrožehličky v rovině (a), mimo rovinu (b)

(zdroj: Ma, Wu, 2017)

3.4 Typy mikrožehliček

V současné době existuje 5 odlišných typů mikrožehliček, které se liší designem, ale i složením. Pevné mikrožehly se dají použít pro předúpravu tkáně před podáním bioaktivních látek, pevné mikrožehly potažené léčivem se používají pro rozpuštění léčiva v kůži, typicky za použití ve vodě rozpustného přípravku, duté mikrožehly se využívají při injekcích a mikrožehly připravené z polymeru, kde je léčivo zabudováno do polymerní matrice, se užívají pro řízené nebo rychlé uvolňování (Ma, Wu, 2017). Tyto mikrožehly tvoří hydrogel a obvykle se vyrábějí ze zesíťovaných polymerních materiálů. Posledním typem jsou rozpustné mikrožehly, které dopraví léčivo do kůže rozpuštěním jehly (Liu et al., 2021)



Obrázek 5 Typy mikro Jehliček

(zdroj: Liu et al., 2021)

Pevné mikro jehly

Tento typ mikro jehel byl navržen tak, aby dokázal pronikat do rohové vrstvy kůže s cílem zvýšit dodání léčiva do dermis za účelem zvýšení biologické dostupnosti a kinetiky léčiva (Aldawood et al., 2021). Obvykle vyžaduje dvoustupňový proces pro dodání léčiva, tzn. nejprve se mikro jehly zavedou do kůže a následně jsou vyjmuty, aby vytvořily dočasné mikrokanálky. Poté se vhodným způsobem nanese léčivo (gel, krém, mast) do předem vytvořených kanálků. Měly by poskytovat dostatečnou mechanickou pevnost pro předúpravu kůže. Léčivo je dodáváno do kůže pasivní difuzí přes předem vytvořené kanálky. Je důležité volit správnou délku a hustotu mikro jehel, protože zcela zásadně ovlivní pozdější penetraci léčiva (Liu et al., 2021).

První případ použití pevných mikro jehliček byl popsán ve studii týkající se genové terapie. Henry et al. (1998) jako první navrhli mikro jehličky o délce 150 μm a průměru hrotu 51 μm (Ita, 2015). To umožňovalo snadné propíchnutí kůže a také zvýšení propustnosti pro kůži. Při této studii byla použita mikrofabrikace hlubokým reaktivním iontovým leptáním, která poskytla reprodukovatelnou výrobu mikro jehel. Ačkoliv tento objev byl velmi slibný, při vložení mikro jehel do kůže lidských mrtvol došlo k jejich ohnutí a začaly se vyvíjet další typy mikro jehliček (Cheung, Da, 2016).

Pevné mikro jehly mají vyšší mechanickou pevnost, jsou robustnější a mají ostřejší hroty na rozdíl od dutých mikro jehel. Jejich výroba je snadná, dokonce je možné je vyrobit z různých materiálů jako je křemík, kovy atd. (Aldawood et al., 2021). Stojí za to zmínit, že křemík

a kov mají velmi dobré vlastnosti pro výrobu pevných mikrojehel, ale mohou být nevhodné pro transdermální podávání léčiv, protože mohou vyvolat alergickou reakci a jejich biologicky nerozložitelné povaha může způsobit po zavedení do kůže problémy. Naproti tomu polymerní materiály (PLA, PMA) mají obvykle dobrou biokompatibilitu s kůží. Mezi nevýhody pevných mikrojehel patří jejich dvoustupňové podání léčiva zahrnující předběžnou úpravu a následnou aplikaci přípravku. Tento způsob se může jevit jako nepohodlný a zároveň způsobit nepřesné dávkování léčiva. Vzhledem k těmto negativním dopadům na pacienta se stávají rozšířenější jiné typy mikrojehliček (Cheung, Da, 2016).

Potažené mikrojehličky

Aby se zabránilo dvoufázovému procesu nanášení léčiva, byly vyvinuty pevné mikrojehličky potažené léčivem přímo na povrchu jehel. Potahované mikrojehly poskytují pohodlnější a snadněji kontrolovatelný způsob transdermálního podání léčiva (Liu et al., 2021). Úspěšnost podání léčiva pomocí potažených mikrojehel závisí na schopnosti nanést rovnoměrnou vrstvu léčiva na povrch jehly (Aldawood et al., 2021). Proto je důležité optimalizovat proces potahování a složení nátěru. Povrchově aktivní látky, zahušťovadla a stabilizátory jsou obvykle nezbytné v povrchovém nátěru, aby byla zajištěna stabilita. Vzhledem k tomu, že většina biologických molekul je hydrofilní, bývá potahovací roztok obvykle vodný (Liu et al., 2021). Dále by měl zohledňovat zvýšenou viskozitu a snížení kontaktního úhlu k substrátu, mechanickou pevnost, aby udržela povlak přilnutý k mikrojehle během vkládání do kůže a samozřejmě by měl být bezpečný pro lidské použití.

Mikrojehly bývají potaženy řadou různých procesů, kdy většina z nich zahrnuje namáčení a rozprašování mikrojehel za použití vodného roztoku. Je formulován tak, aby měl zvýšenou viskozitu pro udržení většího množství přípravku na mikrojehlách, povrchově aktivní činidlo pro usnadnění smáčení povrchu mikrojehel a stabilizační činidlo k ochraně léčiva před poškozením během skladování. Potahování bývá provedeno jednorázovým nebo opakovaným ponořením mikrojehel do mikrojamek potahovacího roztoku, aby lépe udržely roztok bez kontaminace základního substrátu (Kim et al., 2012).

Potahované mikrojehly mají schopnost dodávat proteiny a DNA minimálně invazivním způsobem. Obvykle se připravují z kovu nebo křemíku a jejich výhodou je rychlé doručení léčiva do kůže (Aldawood et al., 2021). Nevýhodou je, že ostrost hrotu se s nánosem léčiva snižuje, což může ovlivnit schopnost pronikání léčiva kůží (Liu et al., 2021).

Duté mikro Jehličky

Dutá mikro Jehla je složena z dutého/prázdného jádra, do kterého se vstříkne tekutina s léčivem (Aldawood et al., 2021). Dá se popsat jako mikroskopické zařízení, které se chová jako injekční stříkačka. Tyto mikro Jehly mohou proniknout do stratum corneum a umožnit tak průtok tekutého léčiva do epidermis nebo dermis.

Nejjednodušší formou podávání léčiv pomocí dutých mikro Jehel je prostřednictvím pasivní difuze. Vzhledem k tomu, že rychlost pasivní difuze je v hustých tkáních relativně nízká, je rychlejší transport pomocí tlakem poháněného proudění (Cheung, Das, 2016). Tlak, a tím i rychlost průtoku, lze obměňovat pro rychlou bolusovou injekci, pomalou infuzi nebo časově proměnnou rychlost podávání (Kim et al., 2012). Složení materiálu i výrobní parametry dutých mikro Jehel lze využít k úpravě kinetiky uvolňování. Léčiva s vyšší koncentrací mohou mít za následek nárazové uvolnění léčiva, zatímco léčiva s matricí mohou uvolňovat léčivo po dobu několika dnů i týdnů (Aldawood et al., 2021).

V průběhu let byly duté mikro Jehly úspěšně použity při vakcinaci pacientů. Jejich výhodou je, že v porovnání s pevnými mikro Jehličkami umožňují podávat větší množství léčiva. Duté mikro Jehly jsou však stále považovány za mechanicky slabší a mají vyšší riziko zlomení. Jejich výroba je složitější, i když jsou klasicky vyráběny z kovu nebo křemíku s různými vnitřními průměry (Cheung, Das, 2016).

Rozpustné mikro Jehličky

Rozpustné mikro Jehličky se obvykle připravují z rozpustných materiálů a obsahují terapeutické látky, které jsou začleněny do jehel tak aby mohly účinně dopravit léčivo do kůže rozpuštěním hrotu jehličky léčiva (Liu et al., 2021). Materiály rozpustné ve vodě jsou pro výrobu rozpustných mikro Jehel nejvhodnější (Aldawood et al., 2021). K přípravě se nejčastěji používají sacharidy s nízkou i vysokou molární hmotností, biodegradabilní polymery – i dextran, kyselina hyaluronová, polyvinylalkohol a mnohé další látky. Mají jedinečnou výhodu v tom, že nezanechávají žádný škodlivý materiál a nevytváří biologicky nebezpečný a ostrý odpad léčiva (Liu et al., 2021). Původně byly, podobně jako potažené mikro Jehly zkoumané pro podávání vakcín.

Mönkare et al. (2015) vyvinuly jako první rozpustné mikro Jehly na bázi hyaluronanu s monoklonálním IgG pro intradermální podání *in vitro*. Po aplikaci na lidskou kůži se většina původní délky hrotu rozpustila a IgG a hyaluronan byly uloženy do kůže v hloubce 150 – 200 μm . Autoři uvedli, že nízká molekulová hmotnost zlepšila rychlost rozpouštění

ve srovnání s ostatními studiemi. Následně, aby bylo možné odstranit dvoufázovou aplikaci u pevných mikrožehel vyrobili Liu et al. (2018) rozpustné mikrožehly naplněné inzulinem pro regulaci glukózy. Každá mikrožehličková náplast obsahovala 10 x 10 žehel délky 250 μm . U těchto žehel došlo ke zvýšení mechanické pevnosti a pomalejší rozpustnosti, což poskytlo řízené uvolňování. Vora et al. (2020) poukázali na to, že existuje omezený rozsah vodorozpustných, biologicky odbouratelných polymerů, které lze použít k výrobě rozpustných mikrožehel. Jako první experimentálně použili sacharidový biopolymer (pullulan) k usnadnění dodání léčiva (FITC-BSA) přes kůži selat. FITC-BSA byl detekovatelný již 15 minut po zavedení a po 28 hodinách bylo dodáno celé léčivo. Autoři tak přednesli potenciál v tomto sacharidovém biopolymeru pro podávání sloučenin s vysokou molekulovou hmotností (Kirkby et al., 2020).

Nejrozšířenější metodou výroby je micromolding, který funguje na principu naplnění mikrotvarovky polymerní taveninou nebo odléváním do rozpouštědla s dodatečným použitím vakua nebo odstředivé síly. Následně se formy nechají ztuhnout nebo dochází k polymeraci. Mezi další metody patří mikrosklévání, mikrolisování a vyfukování kapiček vzduchem (Ita, 2015).

Ačkoliv mají významné výhody v oblasti transdermálního podání léčiva, je obtížné kontrolovat jejich množství a lokalizaci uvnitř žehly kvůli difuzi léčiva, což může vést k nepřesné dávce a omezené účinnosti při podávání léku (Kirkby et al., 2020).

Hydrogelové mikrožehličky

Tento typ mikrožehliček patří mezi relativně novější ve srovnání s výše uvedenými typy. Hydrogelové mikrožehly jsou obvykle vyráběny ze zesíťovaných polymerních materiálů, které mohou proniknout rohovou vrstvou kůže, absorbovat intersticiální tekutinu a tím způsobit nabobtnání polymerní matrice. Matrice a její hustota hraje klíčovou roli při podávání léčiva, protože se podílí na rychlosti uvolňování.

V případě, že se mikrožehly setkají s tekutinami v kůži, nedochází k jejich rozpuštění, ale jsou pouze hydratovány. Aplikace léku do kůže probíhá difuzí přes nabobtnanou matici léčiva (Liu et al., 2021). Vzhledem k tomu, že léčivo může být zavedeno do celé mikrožehličkové náplasti, je tento systém vhodný pro podávání větších dávek léčiva (Jung, Jin, 2021).

Hydrogely lze považovat za podtyp polymerních mikrožehel, kde polymery vykazují fyzikálně-chemické vlastnosti hydrogelu. Nejrozšířenější výrobní metoda je mikrotvarování.

Výhodou je, že hydrogely tvořící mikrožehličky lze velmi snadno odstranit z kůže bez zanechání polymerních zbytků léčiva (Liu et al., 2021). Nicméně nevýhodou je, že doba používání mikrožehličkové náplasti je dlouhá, protože rychlost podání léčiva je pomalá (Jung, Jin, 2021).

Shrnutí typů mikrožehliček a jejich vlastností je uvedeno v přehledové tabulce č. 3.

Tabulka 3 Přehled typů mikrožehliček

TYPY	CHARAKTERISTIKA	VÝHODY	NEVÝHODY	APLIKACE
Pevné	Kanály v kůži, které umožňují lékům dostat se do stratum corneum	Snadná výroba, průchod většího množství léku	Mikrořezy je třeba uzavřít, aby se zabránilo infekci	Dodávka léků, kosmetika
Duté	Prázdný tvar se naplní lékem, lze řídit uvolňování léčiva	Velké množství léčiva	Slabé jehly, mohou způsobit ucpání	Diagnóza onemocnění
Potažené	Schopnost dodat proteiny a DNA	Rychlá aplikace léku	Sklon k infekcím	Doručování léku a vakcín
Rozpustné	Uspadňuje rychlé uvolňování molekul	Snadná aplikace pacientovi, vše v 1 kroku	Technická odbornost při výrobě, časově náročná	Dodávka léků, kosmetika

(zdroj: převzato z Aldawood et al., 2021)

3.5 Výroba mikrožehliček

Prvním krokem při výrobě mikrožehly je stanovení jejího účelu a terapeutických požadavků. Na základě těchto parametrů se následně navrhuje optimální design a volí odpovídající materiál (Jung, Jin, 2021). Existuje několik způsobů, jak mikrožehličky vyrobit. Nejběžnějšími způsoby výroby jsou laserové techniky (ablace, řezání), mikrotvarování, chemické izotropní leptání, litografie a aditivní výroba (Aldawood et al., 2021).

Laserové řezání

Tento způsob výroby se používá především k výrobě kovových nebo polymerních mikrojehel. Při této metodě je 2D tvar mikrojehly generován řezáním laserem z plochého kovového plechu. Velikost a design mikrojehliček se navrhuje prostřednictvím speciálního softwaru (Jung, Jin, 2021).

Laserová ablace

Laserová ablace je bezkontaktní metoda využívající fokusovaný optický světelný paprsek (CO₂ laserový paprsek) k odstranění materiálu ze substrátu za účelem vytvoření pole mikrojehel. Na rozdíl od laserového řezání dochází u ablace ke gravírování desky do 3D tvaru. Substrát absorbuje energii laseru a zahřívá se, což vede k jeho odpaření nebo sublimaci (Jung, Jin, 2021).

Tato metoda je považována za efektivní a rychlou. Laserovému paprsku trvá 10–100 ns než dosáhne bodu tavení v materiálu. Lze ji použít i ke tvarování různých kovů. Zároveň je spojena s tepelnými účinky na povrchu, které mohou způsobit změnu struktury a mechanických vlastností mikrojehel, jako je praskání nebo snížená odolnost vůči únavě materiálu. Navíc není laserová ablace vhodná pro výrobu ve velkém měřítku a i její cena je vyšší ve srovnání s jinými typy zařízení (Aldawood et al., 2021).

Litografie

Litografická technika se používá k přenosu vzoru požadovaného geometrického tvaru na povrch substrátu a vyžaduje precizní zpracování fotorezistu (fotosenzitivního polymeru). Většina metod používá litografii jako první krok při výrobě mikrojehel, protože umožňuje vytvářet produkty z různých materiálů, jako jsou sklo, kovy, keramika i plasty. Také umožňuje výrobu přesných geometrických tvarů a hladkých svislých bočních stěn. Nicméně i přes své výhody vyžaduje tato metoda ke správnému fungování dlouhou dobu výroby a vysoce specializované zařízení (Aldawood et al., 2021).

Nejčastěji se používá k výrobě pevných a dutých mikrojehliček, ale je vhodná i pro výrobu křemíkových mikrojehel za použití inverzní formy (forma, která má opačný tvar než samotné jehly). Nejprve je na křemík nanesen fotosenzitivní polymer pomocí spin coatingu. Dále se na něj položí tzv. „fotomaska“ s požadovaným vzorem a vše se osvítí silným UV světlem. Po osvětlení se plátek křemíku vloží do roztoku, který odstraní části fotosenzitivního polymeru. Na místech, kde se fotorezist nevyskytuje, se naleptá substrát křemíku a tím se

přenesení vzor z „fotomasky“ přímo do křemíku, kde vznikne přesně navrhnutý tvar mikrožehly (Jung, Jin, 2021).

Mikrotvarování

Při mikrotvarování se do hlavní formy (tzv. master mold) odlévá/vstříkuje roztok nebo tavenina obsahující polymer a účinné farmaceutické látky, čímž vznikají repliky žehliček. Běžně se používá pro výrobu polymerních mikrožehliček. Tato metoda má několik výhod, a to nízké provozní náklady, lze ji využít pro hromadnou výrobu, snadno se používá a je tepelně stabilní. Naopak její omezení je spojeno s kontrolou hloubky penetrace, nosností léčiva a mechanickými vlastnostmi (Aldawood et al., 2021).

Aditivní výroba

V poslední době byla zkoumána aditivní výroba neboli 3D tisk jako způsob výroby mikrožehel z toho důvodu, že tato metoda umožňuje téměř neomezenou kontrolu nad strukturou a designem mikrožehly (Johnson, Procopio, 2019). 3D tiskárna vytváří objekt nanášením požadovaného materiálu vrstvu po vrstvě a tím dokáže vyrobit složitě tvarovanou strukturu mikrožehly. Tímto způsobem jsou nejčastěji mikrožehly vyráběny pomocí stereolitografie (Jung, Jin, 2021), i když je známo, že 3D tiskárny založené na stereolitografii zavádějí do svých součástí určité typy defektů, které je potřeba vykompenzovat k dosažení správného tvaru mikrožehel (Johnson, Procopio, 2019).

Tento výrobní proces mikrožehliček je stále ve vývoji, protože přináší velké výhody, mezi které patří flexibilita konstrukčních parametrů a zkrácení doby dodacích lhůt pro zpracování (Aldawood et al., 2021).

3.6 Chování mikrožehly při vstupu do tkáně

Při zavádění mikrožehly do kůže dochází ke specifickému chování, které je klíčové pro účinnost a bezpečnost celého systému transdermálního podání léčiva. Na rozdíl od klasických jehel, které pronikají hluboko do podkožní vrstvy, jsou mikrožehličky navrženy tak, aby pronikly pouze do svrchních vrstev kůže bez aktivace hlubokých nervových zakončení, tedy bez výrazné bolesti.

Zavádění do tkáně lze rozdělit do několika fází – nejprve se hrot žehly dotkne povrchu kůže bez jakéhokoliv viditelného narušení. Poté, vlivem aplikovaného tlaku, dochází k elastické deformaci povrchové vrstvy kůže a následnému protržení kůže v místě vstupu mikrožehly. Po překonání počáteční odolnosti začne jehla klouzat do tkáně. V této fázi začíná kůže

vyvíjet třecí odpor vůči stěnám jehly. U mikrojehel je tento odpor velmi malý, protože mají malý průměr, krátkou délku a ostrý hrot, který umožňuje snadné proniknutí (Ma, Wu, 2017).

Kvalita vstupu je ovlivněna i geometrií mikrojehly, zejména tvarem hrotu, délkou a tloušťkou stěn. Ostřejší hrot snižuje potřebnou sílu pro proniknutí, což je výhodné z hlediska snížení bolesti i prevence poškození jehly. Nicméně, příliš ostrý hrot může být mechanicky křehký, což zvyšuje riziko jeho zlomení při zavádění. Dále hraje roli i způsob aplikace. Celkově lze říci, že chování mikrojehly při vstupu do kůže je výsledkem souhry geometrických, materiálových i mechanických vlastností kůže, a dobře navržená mikrogehla by měla efektivně proniknout do kůže s co nejmenší silou, bez bolesti a bez rizika mechanického selhání (Li et al., 2010).

4 VYUŽITÍ MIKROJEHLIČEK

Mikro Jehličky v dnešní době přitahují čím dál větší pozornost výzkumníků a vědců. Několik studií prokázalo jejich široké uplatnění v různých oblastech – jak v medicíně (podávání léků, podávání vakcín, diagnostika nemocí), tak i v kosmetice (omlazení pleti, růst vlasů, akné). Jejich výhodou je, že umožňují bezbolestné pronikání látek přes kůži bez nutnosti využití klasických injekcí (Aldawood et al., 2021).

4.1 Kosmetické aplikace

Mikro Jehličky jsou široce využívány v kosmetických aplikacích pro ošetření pokožky a podporu růstu vlasů. Například Kim et al. vyvinuli rozpustnou mikro Jehličkovou náplast na bázi kyseliny hyaluronové pro intradermální dodání kyseliny askorbové a retinylu retinoátu. Dále bylo použití mikro Jehliček aplikováno na pacienty trpící nemocí alopecia areata, kde přispělo k významnému zlepšení jejich stavu a podpoře růstu vlasů. Klinické studie prokázaly účinnost mikro Jehliček při léčbě atrofických jizev obličeje, jizev po akné i hypertrofických jizev, díky čemuž se ukazují jako slibná a efektivní metoda v kosmetické péči (Aldawood et al., 2021).

4.1.1 Mikro Jehly pro kosmetické aplikace

Pojem microneedling neboli mikro Jehličkování sahá již do dob, kdy v Číně byla zavedena akupunktura. I když tady byl koncept používání jehel v jiné formě a s jinými cíli. Moderní microneedling, neboli mikro Jehličkování, se vyvinul do současně využívaného vybavení, jako je např. Dermalroller (Obrázek 6), což je populární mikro Jehličkovací zařízení pro kosmetické účely (Shubhmita et al., 2017). Je registrované FDA a prodává se komerčně pro kosmetické účely (Kim et al., 2012). Standardní válec mikro Jehliček obsahuje rukojeť o délce 12 cm s válcem ve tvaru bubnu o šířce 2 x 2 cm spolu s 192 mikro Jehlami uspořádanými do 24 kruhových polí. Podle použití se délka těchto jehel pohybuje od 0,5 do 3 mm. Přestože využívání tohoto přístroje nabízí několik výhod, včetně snadné aplikace, dostupné ceny a minimálního rizika kožní infekce po zákroku, jsou s tímto zařízením spojena omezení. Dermalroller sice redukuje jemné vrásky a strie, ale je méně účinný proti hlubokým vráskám a větším striím, zároveň nezaměří pouze poškozené místo, ale aplikuje se i na zdravou pokožku (Shubhmita et al., 2017).



Obrázek 6 Dermaroller

(zdroj: doktor-zdravi.cz, 2025)

Nedávno bylo dokonce představeno motoricky ovládané mikro Jehličkové zařízení. Jedná se o zařízení se 12 mikro Jehlami zatíženými pružinou, které využívá elektrickou energii k dodávání pulsujícího pohybu podobnému pokožce buď nízkou nebo vysokou rychlostí. Tento přístup překonává problém proměnlivého tlaku používaného zdravotníky při aplikaci mikro Jehliček (Shubhmita et al., 2017).

Posledním novým modelem je mikro Jehličkové zařízení, které kombinuje léčbu zároveň s aplikací kosmeceutických látek. Pomáhá při zvyšování citlivosti pokožky například u krémů proti celulitidě tím, že vytváří jemné mikrokanálky pro lepší pronikání krému. Toto zařízení, které je tvořeno třemi válečky o šířce 50 mm spolu s 480 mikro Jehličkami, pracuje na větší ploše pokožky za kratší časový úsek.

Ošetření mikro Jehličkami sice dokáže vytvořit přechodné póry, které zvyšují pronikání do pokožky, ale zároveň vystavuje pokožku mikroorganismům z vnějšího prostředí, což může vést k možným infekcím a imunogenním reakcím (Shubhmita et al., 2017).

4.1.2 Stimulace přirozeného hojení pokožky

Mikro Jehličková terapie je také známá jako kolagenová indukční terapie a zahrnuje ve své aplikaci propíchnutí kůže do epidermis řadou mikro Jehliček. Taková aplikace vytváří malé otvory v kůži a způsobuje minimální krvácení. Zároveň spouští mechanismus hojení ran,

který má 3 fáze: fáze zánětu, fáze proliferace a fáze remodelace. V zánětlivé fázi dochází k aktivaci krevních destiček a fibroblastů do místa poranění. Následně fáze proliferace iniciuje uvolňování růstových faktorů, fibroblastových faktorů, což má za následek proliferaci a migraci fibroblastů a produkci kolagenu s elastinem. Zatímco fáze zánětu a proliferace jsou rychlé, konečná fáze remodelace trvá měsíce, kdy se kolagen a elastin ukládají v místě poranění, což vede k vyplnění tkáně a ztlustění kůže. Prostřednictvím procesu neovaskularizace vede tato terapie mikro Jehličkami ke zlepšení vzhledu, pevnosti a hladkosti pokožky. Klinické aplikace pro tuto terapii jsou akné vulgaris, jizvy po akné, omlazení pleti a alopecie (Shubhmita et al., 2017).

4.2 Medicínské aplikace

Injekce normální jehlou bývá u spousty pacientů spojena s bolestí, špatnou snášenlivostí nebo dokonce s fobií z jehel. Existuje neinvazivní podávání léčiv např. orální způsob, kdy si pacienti mohou lék sami podat, ale vzhledem k fyziologickým tkáňovým bariérám nejdou tímto způsobem aplikovat všechny léky. Některé léky musí být užívány v extrémně vysokých dávkách, což může vést k nežádoucím vedlejším účinkům. Mikro Jehličky s optimalizovanými fyzikálními vlastnostmi jsou slibnou, minimálně invazivní platformou pro bezbolestné a efektivní dodávání široké škály léčiv, vakcín i pro odběr diagnostických vzorků. Využívají unikátních vlastností kůže jakožto imunoaktivního a snadno dostupného orgánu.

K první zkušební aplikaci mikro Jehliček k podání léčiva došlo v roce 1998, kdy byla rozpustná mikro Jehličková náplast použita k doručení lidského růstového hormonu do bezsrsté kůže potkanů. Tato náplast s obsahem kofeinu byla schopna redukovat hmotnost obézních potkanů a fungovat jako plán léčby proti obezitě. Dále byly mikro Jehličky použity pro transdermální přenos několika léčivých látek (ibuprofen, paracetamol). I když většina studií používala mikro Jehličky pro podávání léčiv do myší a potkanů, byly provedeny i jiné úspěšné studie, které prokázaly úspěšnou aplikaci do mozkové tkáně (Zhicheng et al., 2023).

4.2.1 Bioterapeutika

Mezi bioterapeutická léčiva se řadí velké molekuly jako jsou peptidy, proteiny, DNA a RNA, které nelze snadno podávat orálně nebo transdermálně, proto se běžně aplikují výhradně hypodermickou (subkutánní) injekcí. Podání mikro Jehličkovou náplastí bylo zamýšleno jako alternativa, která je méně bolestivá, bezpečnější a jednodušší pro pacienty k samostatné

aplikaci. Nejvíce studovaným bioterapeutikem pro podávání pomocí mikrojehel se stal inzulín (Kim et al., 2012).

Diabetes mellitus neboli cukrovka je chronické onemocnění způsobené poruchou metabolismu glukózy. Obvykle je vyvolán sníženou sekrecí inzulinu nebo porušenou odpovědí těla na inzulín. Inzulín je jedním z hormonů, který reguluje hladinu glukózy v krvi, proto v případě diabetu je třeba ho exogenně dodávat do těla pacienta. Nicméně, velká bolest způsobená častými a opakovanými podkožními injekcemi negativně ovlivňuje dodržování léčby. Zavedení mikrojehel pro aplikaci inzulinu by bylo přínosné pro velký počet pacientů s diabetem. Byly zkoumány různé typy mikrojehliček pro dodání inzulinu. McAllister et al. (2003) zjistili, že duté mikrojehličky vedou k rychlejšímu nástupu účinku inzulinu, který je řízen pasivní difuzí a umožňují vstup roztokům do kůže, kdy vyšší tlak způsobuje rychlejší pokles glukózy v krvi. Ross et al. (2015) vyvinuli kovové mikrojehly s polymerními vrstvami potaženými inzulinem. Tyto jehličky byly schopné zachovat neporušený inzulín, který se rychle uvolňoval, což naznačilo, že aplikace inzulinu v pevné formě by byla proveditelná. Kvůli omezenému množství inzulinem potahovaných mikrojehliček nebyly provedeny další studie zabývající se touto cestou. Nejslibnějším typem se zdají být rozpustné mikrojehličky, které enkapsulují inzulín v matrici, jsou biokompatibilní a relativně jednoduché na výrobu. Liu et al. (2012) hodnotili schopnost rozpustných mikrojehel připravených z kyseliny hyaluronové dodávat inzulín diabetickým potkanům *in vivo*. Výsledky ukázaly, že inzulín aplikovaný tímto způsobem mohl účinně vstoupit do systémového oběhu a hypoglykemický účinek byl téměř totožný s podkožní injekcí (Liu et al., 2021).

4.2.2 Kožní choroby

Chronická zánětlivá kožní onemocnění jako je akné vulgaris, atopická dermatitida nebo psoriáza výrazně snižují kvalitu života a představují významnou zátěž pro zdraví. Jejich vznik souvisí s dysregulací imunitní odpovědi jako je proliferace T buněk, lokální uvolňování cytokinů a akumulace zánětlivých buněk. Klinická farmakologická léčba využívá protizánětlivé a imunosupresivní léčiva (steroidy, methotrexát), ale účinnost topické aplikace omezuje špatná průchodnost přes kožní bariéru. Zatímco systémová léčba může být spojena s nežádoucími vedlejšími účinky a možným rozvojem rezistence, mikrojehličky představují přístup, který umožňuje cílené dodání léčiva přímo do zánětlivých vrstev kůže a potenciálně tak zvýšit lokální koncentraci léčiva při snížení systémové expozice. Náplasti s mikrojehličkami pro lokální dodání mohou typicky pojmout až 2 mg léčiva. V léčbě akné

vulgaris se využívají mikrožehly s polymery obsahujícími antibakteriální látky, které cíleně uvolňují antimikrobiální látky při zánětu, čímž snižují bakteriální aktivitu a otoky. V případě rezistence na glukokortikoidy se zkoumá kombinace s CRISPR-Cas9 systémem, který umožňuje současné dodání glukokortikoidů a Cas9 ribonukleoproteinu. Tento přístup slibuje přesnější a trvalejší řešení chronických kožních onemocnění (Zhicheng et al., 2023).

4.2.3 Vakcinace

Současné vakcíny jsou obvykle omezeny na subkutánní injekce, které pacientovi mohou způsobit bolest a zároveň ho dostat do stresové situace. Mikrožehličky obsahující vakcíny jsou zkoumány za účelem vyvolání protilátkové imunitní odpovědi, protože jejich výhodou je, že umožňují silnější lokální imunitní odpověď ve srovnání se subkutánní injekcí. Mikrožehličky podporují antigeny imunitního systému prostřednictvím dendritických buněk, které se přirozeně vyskytují v kůži (Jung, Jin, 2021).

První studie vakcinace pomocí mikrožehel byla provedena Miksztou et al. v roce 2002. V této studii byly použity silikonové mikrožehly s plochými hroty uspořádané v maticích, které byly aplikovány do myši kůže (Rzhevskiy et al., 2018). V další studii byly použity zejména rozpustné mikrožehličky k aplikaci vakcín proti různým infekčním onemocněním, jako je malárie, záškrt, chřipka, žloutenka typu B, HIV a dětská obrna. Na rozdíl od jiných typů mikrožehel (např. kovových, křemíkových) jsou rozpustné mikrožehly biokompatibilní a po aplikaci nevytvářejí biologicky nebezpečný odpad (Aldawood et al., 2021).

Podávání protilátek představuje různé výzvy včetně ztráty účinnosti a rizika imunogenicity v důsledku inaktivace bílkovin, proto je velmi důležitá stabilita protilátky v mikrovpichu. Zhu et al. zkoumali stabilitu vakcínou naplněné mikrožehly a zjistili, že trehalóza vykazovala významně vyšší stabilitu ve srovnání se sacharózou a že vysoké procento (až 80 %) počáteční antigenní aktivity bylo zachováno i ve stresových podmínkách. Vývoj vakcín pomocí mikrožehliček může zachovat dlouhodobou antigenní imunogenicitu náplasti a umožnit flexibilnější podmínky skladování, protože v současnosti je dostupnost vakcín často závislá na chlazení během skladování a přepravy (Jung, Jin, 2021).

4.2.4 Léčba rakoviny

Rakovina představuje závažný problém veřejného zdraví kvůli své vysoké prevalenci, nemocnosti a úmrtnosti, jejíž léčba zůstává významnou výzvou. Vedle tradičních metod jako chirurgická léčba, chemoterapie a radioterapie se stala imunoterapie slibnou metodou, která

aktivuje imunitní systém k boji proti nádorovým buňkám namísto přímého zabíjení nádorových buněk. Počet schválených imunoterapeutických léků se zvyšuje a existuje mnoho léčebných postupů v klinických stádiích. Využívají se zejména vakcíny, inhibitory kontrolních bodů, cytokiny a modifikované T buňky. Mikro Jehličky se začínají využívat, protože umožňují cílené, bezbolestné a účinné dodávání různých imunoterapeutických látek přímo do kůže nebo lymfatického systému, což může vést k silnější lokální a systémové protinádorové imunitní odpovědi. Studie prokázaly, že rozpustné mikro Jehličky mohou vyvolat silné protinádorové imunitní reakce (Liu et al., 2021).

Druhým potenciálem mikro Jehliček je dodávání chemoterapeutických léčiv. Tyto léky účinně ničí širokou škálu nádorových buněk tím, že narušují integritu chromozomů nebo poškozují syntézu DNA. Normálně jsou podávány intravenózně, rychle se šíří po celém těle a ničí i zdravé nenádorové buňky, což vede k systémové toxicitě a nežádoucím účinkům. Bylo prokázáno, že mikro Jehly mohou dodávat jak hydrofilní, tak hydrofobní chemoterapeutika přímo do nádorové tkáně nebo do její blízkosti za účelem potlačení růstu nádoru. Léky mohou být buď přímo zabudované do matrice nebo enkapsulovány v nanočásticích uvnitř mikro Jehel tak aby bylo dosaženo lokalizované, hluboké penetrace do tkání. Ve srovnání s intravenózní aplikací mohly mikro Jehly se současně naloženým docetaxelem snížit ztrátu tělesné hmotnosti související s toxicitou látek během chemoterapie. Bioortogonální mikro Jehličky s Pd-nanočásticemi dokonce mohou aktivovat léky přímo v nádoru a tím snížit vedlejší účinky na organismus (Zhicheng et al., 2023).

Kombinované terapie, např. chemoterapie s imunoterapií, dodávané pomocí mikro Jehliček vedou k synergickým účinkům, jako je ablativní účinek na primární nádory a aktivace systémové protinádorové imunity, což zvyšuje účinnost léčby (Zhicheng et al., 2023).

ZÁVĚR

Pro tvorbu bakalářské práce jsem si zvolila téma „Mikro Jehličkové náplasti“. Hlavním cílem práce bylo zhodnotit současné možnosti transdermálního podání léčiv a podrobněji představit technologii mikro jehliček jako slibnou cestu pro překonání kožní bariéry a efektivní dodání látek.

V úvodní části práce byly popsány základní cesty pro dodání léčiva do organismu. Představeny byly perorální, rektální, parenterální a inhalační způsoby aplikace. Bylo poukázáno na to, že každá z těchto cest má své specifické výhody i omezení, přičemž je známo, že neexistuje univerzální způsob aplikace, který by byl vhodný pro všechny léčiva. Volba vhodné aplikační cesty je vždy komplexním rozhodnutím závislým na vlastnostech léčiva, požadované rychlosti účinku, cílovém místě účinku a v neposlední řadě na komfortu pacienta.

Následně se práce detailněji věnovala transdermální aplikaci, která představuje atraktivní alternativu k výše zmíněným způsobům aplikace léčiv. Transdermální cesta umožňuje obejít metabolizaci v gastrointestinálním traktu a játrech, minimalizuje bolest spojenou s injekcemi a umožňuje postupné uvolňování léčiva. Bylo zdůrazněno, že klíčovou překážkou transdermálního transportu většiny látek je nejsvrchnější vrstva kůže – stratum corneum, která funguje jako účinná bariéra a musí být pro úspěšné dodání léčiva překonána. Třetí kapitola se věnovala přímo mikro jehličkám jako inovativnímu nástroji pro efektivní a minimálně invazivní překonání kožní bariéry. Přes historii byly dále popsány různé typy mikro jehel. Jako nejčastěji užívaný materiál při výrobě patřil silikon, kovy a polymery. Dále byly zmíněny designy mikro jehliček – pevné, rozpustné, duté, potažené léčivem a hydrogelové. Bylo vysvětleno, jak volba materiálu, designu a způsobu výroby předurčuje specifické vlastnosti mikro jehliček a jejich vhodnost pro různé aplikace. Byly shrnuty hlavní výhody mikro jehliček, zejména možnost efektivního a zároveň bezbolestného podání široké škály látek, včetně biomolekul s vysokou molekulární hmotností (např. inzulin, vakcíny), a to při zachování vysoké biologické dostupnosti. Jako potenciální nevýhoda bylo zmíněno riziko zanesení infekce do mikrokanálek vzniklých po aplikaci, pokud nejsou dodržovány aseptické podmínky.

Závěrečná část práce poskytla přehled o konkrétním využití mikro jehel jak v kosmetickém průmyslu, tak v medicíně. V kosmetice se mikro jehličky nejčastěji uplatňují při omlazení pleti, ošetření jizev a strií, či podpoře růstu vlasů. V medicíně pak nachází své využití při

vakcinaci, systémovém dodávání léčiv (např. aplikaci inzulínu), lokální léčbě kožních onemocnění a rovněž v onkologické léčbě, kde se využívají pro cílené dodávání imunoterapeutik a chemoterapeutik.

Z poznatků shrnutých v této práci vyplývá, že technologie mikro Jehliček představuje velmi slibnou platformu pro budoucnost dodávání léčiv a dalších látek. I navzdory již prokázaným mnoha výhodám a stávajícím aplikacím je použití mikro jehel stále ve fázi intenzivního výzkumu a vývoje. S dalším technologickým pokrokem a překonáváním zbývajících výzev lze nicméně očekávat významné rozšíření jejich využití v různých oblastech personalizované a bezbolestné medicíny.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

ALDAWOOD, Faisal Khaled; ANDAR, Abhay a DESAI, Salil. A Comprehensive Review of Microneedles: Types, Materials, Processes, Characterizations and Applications. Online. *Polymers (Basel)*. 2021 Aug 22, roč. 2021, č. 13(16). Dostupné z: <https://doi.org/DOI: 10.3390/polym13162815>. [cit. 2025-01-23].

BARIYA, Shital H; GOHEL, Mukesh C; MEHTA, Tejal A a SHARMA, Om Prakash. Microneedles: an emerging transdermal drug delivery system. Online. *J Pharm Pharmacol*. 2012, roč. 1., č. 64, s. 11-29. Dostupné z: <https://doi.org/DOI: 10.1111/j.2042-7158.2011.01369.x>. [cit. 2025-04-19].

BEHARKOVÁ, Natália a SOLDÁNOVÁ, Dana. Podávání léků ve zdravotnických zařízeních – aplikace léků per os, per rectum, per vaginam, aplikace do oka, ucha a nosu. Online. Základy ošetrovatelských postupů a intervencí, MUNI. 2019. Dostupné z: https://is.muni.cz/do/rect/el/estud/lf/js19/osetrovatelske_postupy/web/pages/08-01-aplikace.html. [cit. 2025-04-09].

BOLZINGER, Marie-Alexandrine; BRIANÇON, Stéphanie; PELLETIER, Jocelyne a CHEVALIER, Yves. Penetration of drugs through skin, a complex rate-controlling membrane. Online. *Current Opinion in Colloid & Interface Science*. June 2012, roč. 3, č. 17, s. 156-165. Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cocis.2012.02.001>. [cit. 2025-01-28].

Dermaroller. Online. In: Doktor-zdravi.cz. 2025. Dostupné z: <https://www.doktor-zdravi.cz/produkt/medik8-derma-roller-valecek-s-mikrojuhlickami-02-mm/>. [cit. 2025-04-19].

FERNANDES, Desmond. Minimally Invasive Percutaneous Collagen Induction. Online. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*. 2005, roč. 1., č. 17, s. 51-63. Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.coms.2004.09.004>. [cit. 2025-04-19].

GAJDZIOK, Jan a VETCHÝ, David. Dutina ústní jako aplikační místo pro přívod léčiva do organismu. Online. In: *Praktické lékařství*. 12(2). Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, 2016, s. 63 - 65. Dostupné z: <https://www.praktickelekarenstvi.cz/pdfs/lek/2016/02/06.pdf>. [cit. 2025-04-09].

HIMANSHI, Tanwar a RUCHIKA, Sachdeva. TRANSDERMAL DRUG DELIVERY SYSTEM: A REVIEW. Online. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2016, roč. 6, č. 7, s. 2274-2290. Dostupné z: [https://doi.org/DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232.7\(6\).2274-90](https://doi.org/DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232.7(6).2274-90). [cit. 2025-04-19].

CHEUNG, Karmen a DAS, Diganta B. Microneedles for drug delivery: trends and progress. Online. *Drug Deliv*. 2016, roč. 7., č. 23, s. 2338-2354. Dostupné z: <https://doi.org/DOI: 10.3109/10717544.2014.986309>. [cit. 2025-04-19].

ITA, Kevin. Transdermal delivery of drugs with microneedles: Strategies and outcomes. Online. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2015, č. 29, s. 16-23. Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jddst.2015.05.001>. [cit. 2025-04-19].

JOHNSON, Ashley R a PROCOPIO, Adam T. Low cost additive manufacturing of microneedle masters. Online. *3D Print Med*. 2019, roč. 1., č. 5, s. 2. Dostupné z: <https://doi.org/DOI: 10.1186/s41205-019-0039-x>. [cit. 2025-04-19].

JUNG, Jae Hwan a JIN, Sung Giu. Microneedle for transdermal drug delivery: current trends and fabrication. Online. *J Pharm Investig*. 2021, roč. 5, č. 51, s. 503-517. Dostupné z: <https://doi.org/doi: 10.1007/s40005-021-00512-4>. [cit. 2025-04-19].

KIM, Yeu-Chun; PARK, Jung-Hwan a PRAUSNITZ, Mark R. Microneedles for drug and vaccine delivery. Online. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2012, roč. 14., č. 64, s. 1547-1568. Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.04.005>. [cit. 2025-04-19].

KIRKBY, Melissa; HUTTON, Aaron R J a DONNELLY, Ryan F. Microneedle Mediated Transdermal Delivery of Protein, Peptide and Antibody Based Therapeutics: Current Status and Future Considerations. Online. *Pharm Res*. 2020, roč. 6., č. 37, s. 117. Dostupné z: <https://doi.org/DOI: 10.1007/s11095-020-02844-6>. [cit. 2025-04-19].

KOVÁČIK, Andrej a VRANÍKOVÁ, Barbora. Rektální léčivé přípravky dostupné v České republice a základní principy jejich aplikace. Online. In: *Praktické lékařství*. 17(4). Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové, 2021, s. 239 - 244. Dostupné z: <https://doi.org/10.36290/lek.2021.051>. [cit. 2025-04-09].

LI, Wei-Ze; HUO, Mei-Rong; ZHOU, Jian-Ping a ZHOU, Yong-Qiang. Super-short solid silicon microneedles for transdermal drug delivery applications. Online. *International Journal of Pharmaceutics*. 2010, roč. 1., č. 398, s. 122-129. Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.01.024>. [cit. 2025-04-19].

LIU, Depeng; YU, Bo a JIANG, Guohua. Fabrication of composite microneedles integrated with insulin-loaded CaCO₃ microparticles and PVP for transdermal delivery in diabetic rats. Online. *Materials Science and Engineering: C*. 2018, roč. 1., č. 90, s. 180-188. Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.04.055>. [cit. 2025-04-19].

LIU, Shu; JIN, Mei-na a QUAN ET AL., Ying-shu. The development and characteristics of novel microneedle arrays fabricated from hyaluronic acid, and their application in the transdermal delivery of insulin. Online. *Journal of Controlled Release*. 10 August 2012, roč. 3., č. 161, s. 933-941. Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.05.030>. [cit. 2025-04-26].

LIU, Ting; CHEN, Minglong; FU, Jintao a SUN, Ying et al. Recent advances in microneedles-mediated transdermal delivery of protein and peptide drugs. Online. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2021, roč. 8., č. 11, s. 2326-2343. Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.03.003>. [cit. 2025-04-19].

LIUZZI, Roberta; CARCIATI, Antonio; GUIDO, Stefano a CASERTA, Sergio. Transport efficiency in transdermal drug delivery: What is the role of fluid microstructure? Online. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. March 2016, roč. 1, č. 139, s. 294-305. Dostupné z: <https://doi.org/DOI: 10.1016/j.colsurfb.2015.11.064>. [cit. 2025-01-28].

MA, Guojun a WU, Chengwei. Microneedle, bio-microneedle and bio-inspired microneedle: A review. Online. *J Control Release*. 2017 Apr 10, roč. 2017, č. 251, s. 11-23. Dostupné z: <https://doi.org/DOI: 10.1016/j.jconrel.2017.02.011>. [cit. 2025-01-23].

MA, Guojun a WU, Chengwei. Microneedle, bio-microneedle and bio-inspired microneedle: A review. Online. *Journal of Controlled Release*. 2017, roč. 1., č. 251, s. 11-23. Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.02.011>. [cit. 2025-04-19].

MCALLISTER, Devin V; WANG, Ping M; DAVIS, Shawn P a PARK ET AL., Jung-Hwan. Microfabricated needles for transdermal delivery of macromolecules and nanoparticles: fabrication methods and transport studies. Online. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Nov 25, roč. 24., č. 100, s. 13755-60. Dostupné z: <https://doi.org/DOI: 10.1073/pnas.2331316100>. [cit. 2025-04-26].

MIKŠOVÁ, Zdeňka; FRONKOVÁ, Marie; HERNOVÁ, Renáta a ZAJÍČKOVÁ, Marie. *Kapitoly z ošetrovatelské péče I*. Online. Aktualizované a doplněné. Praha: Grada Publishing, 2005. ISBN 978-80-247-6877-9. Dostupné z: <https://www.bookport.cz/kniha/kapitoly-z-osetrovatelske-pece-i-1632/>. [cit. 2025-04-09].

MÖNKÄRE, Juha; NEJADNIK, M. Reza a BACCOUCHE, Khalil et al. IgG-loaded hyaluronan-based dissolving microneedles for intradermal protein delivery. Online. *Journal of Controlled Release*. 2015, roč. 1., č. 218, s. 53-62. Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.10.002>. [cit. 2025-04-19].

POKORNÁ, Andrea, Alena KOMÍNKOVÁ a Nikola SIKOROVÁ. Ošetrovatelské postupy založené na důkazech. první. Brno: Masarykova univerzita, 2014, 171 s. ISBN 978-80-210-7415-6. [cit. 2025-04-09].

PRAUSNITZ, Mark R. Engineering Microneedle Patches for Vaccination and Drug Delivery to Skin. Online. *Annu Rev Chem Biomol Eng*. 2017, roč. 7., č. 8, s. 177-200. Dostupné z: <https://doi.org/DOI: 10.1146/annurev-chembioeng-060816-101514>. [cit. 2025-04-19].

ROSS, Steven; SCOUTARIS, Nicolaos a LAMPROU ET AL., Dimitrios. Inkjet printing of insulin microneedles for transdermal delivery. Online. *Drug Deliv Transl Res*. 2015 Aug, roč. 4., č. 5, s. 451-61. Dostupné z: <https://doi.org/DOI: 10.1007/s13346-015-0251-1>. [cit. 2025-04-26].

RZHEVSKIY, Alexey S; SINGH, Thakur Raghu Raj Singh; DONNELLY, Ryan F a ANISSIMOV, Yuri G Anissimov. Microneedles as the technique of drug delivery enhancement in diverse organs and tissues. Online. *Journal of Controlled Release*. 28 January 2018, roč. 1, č. 270, s. 184-202. Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.11.048>. [cit. 2025-01-28].

SHUBHMITA, Bhatnagar; KAUSHALKUMAR, Dave a VENUGANTI, Venkata Vamsi Krishna. Microneedles in the clinic. Online. *Journal of Controlled Release*. 28 August 2017, č. 260, s. 164-182. Dostupné z: <https://doi.org/DOI: 10.1016/j.jconrel.2017.05.029>. [cit. 2025-04-19].

Struktura kůže. Online. In: Selavis. 2018. Dostupné z: <https://www.selavis.cz/kuze/>. [cit. 2025-04-19].

ŠIMANDL, Ondřej. Obecné principy správně prováděné inhalační techniky a chyby s ní spojené. Online. *Florence - odborný časopis pro nelékařské zdravotnické obory*. 2021, roč. 1., č. 2. Dostupné z: <https://www.florence.cz/casopis/archiv-florence/2021/2/obecne-principy-spravne-provadene-inhalacni-techniky-a-chyby-s-ni-spojene/>. [cit. 2025-04-09].

TRANSDERMAL DRUG DELIVERY SYSTEM: A REVIEW. Online. 2018, roč. Jan-Mar 2018, č. 9(1). PHARMA SCIENCE MONITOR - AN INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, 2018. ISSN 0976-7908. Dostupné z: https://www.pharmasm.com/pdf_files/20180401023703_34_anjali.pdf. [cit. 2025-01-28].

TRANSDERMAL PATCH: A DISCRETE DOSAGE FORM. Online. 2011, roč. 3, č. 3. Institute of Pharmaceutical Sciences, Kurukshetra University, 2011. ISSN 0975-7066. Dostupné z: <https://innovareacademics.in/journal/ijcpr/Issues/Vol3Issue3/368.pdf>. [cit. 2025-04-19].

VORA, Lalitkumar K.; COURTENAY, Aaron J.; TEKKO, Ismaiel A. a LARRAÑETA, Eneko et al. Pullulan-based dissolving microneedle arrays for enhanced transdermal delivery of small and large biomolecules. Online. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2020, roč. 1., č. 146, s. 290-298. Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.12.184>. [cit. 2025-04-19].

ZHICHENG, Le; JINMING, Yu; QUEK, Ying Jie; BINGYU, Bai a XIANLEI, Li. Design principles of microneedles for drug delivery and sampling applications. Online. *Materials Today*. March 2023, roč. 1, č. 63, s. 137-169. Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.mattod.2022.10.025>. [cit. 2025-01-2

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1 Schématické znázornění pronikání látek přes kůži	16
Obrázek 2 Znázornění vrstev kůže	18
Obrázek 3 Příklady typů mikrojehliček (a – pevné silikonové, b – potažené léčivem, c – rozpustné, d – hydrogelové mikrojehličky)	20
Obrázek 4 Mikrojehličky v rovině (a), mimo rovinu (b)	26
Obrázek 5 Typy mikrojehliček	27
Obrázek 6 Dermaroller	36

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 Přehled rozdělení mikrojevliček	22
Tabulka 2 Přehled vlastností materiálů mikrojevliček.....	25
Tabulka 3 Přehled typů mikrojevliček	31

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

2D	dvourozměrný
3D	trojrozměrný
CO ₂	oxid uhličitý
CRISPR-Cas9	Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats pravidelně rozložené krátké palindromické repetice
ČR	Česká republika
DNA	deoxyribonukleová kyselina
FDA	Food and Drug Administration Americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv
FITC-BSA	BSA protein (hovězí albumin) označený fluoresceinem
IgG	imunoglobulin G
MN	mikro Jehličky
PLA	kyselina polymléčná
PMA	polymethyl akrylát
RNA	ribonukleová kyselina
TDD	transdermální podání
UV	ultrafialové záření