

## SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ RIADENÉHO TRANSPORTU LIEČIVA DO ORGANIZMU

VITKOVÁ Z.

Katedra galenickej farmácie Farmaceutickej fakulty Univerzity Komenského, Bratislava

### SÚHRN

#### Súčasnosc' a budúcnosť riadeného transportu liečiva do organizmu

Problematika systémov riadeného (a zvyčajne aj cieleného) transportu liečiva do organizmu je jednou z horúcich tém súčasnej biogaleniky. Boli rozpracované a aplikované rôzne, viac alebo menej úspešné riešenia počínajúc retardetou, cez tzv. inteligentné hydrogély až po rôzne automaticky riadené implantáty. Veľmi sľubné možnosti poskytujú moderné mikrofluidické inteligentné bio-mikrosystémy zložené zo vzájomne prepojených mikrozervóárov, mikrodýz, mikropúmp. Prirodzenou súčasťou komplexného bio-mikrosystému je senzorický podsystem určený pre zber informácie z bioprostredia a procesor určený pre riadenie procesu dodávky liečiva do organizmu. Súčasnosc' technológií takýchto Bio-Mikro-Elektro-Mechanických Systémov (BioMEMSov) dávajú možnosť revolucionizovať transport liečiva nielen tým, že umožňujú presné dávkovanie a dlhodobé riadenie okamžitého množstva dodávaného liečiva na základe aktuálneho stavu pacienta, ale aj cielenie liečiva na miesto farmakologického účinku. Aj keď v súčasnosti zostáva ešte veľa nevyriešených problémov, prechod z laboratórnych podmienok do klinickej praxe sa už začal a je otázkou najbližších 5 až 10 rokov, kedy sa inteligentné BioMEMSy postupne stanú bežnou liekovou mikroformou. Príspevok podáva stručný prehľad súčasného stavu a najbližšieho vývoja inteligentných mikrosystémov dodávky liečiva do tela pacienta, označované ako Intelligent Drug Delivery Systems, skrátene Intelligent DDS alebo IDDS.

**K l ú č o v é s l o v á:** riadený a cielený transport liečiva – inteligentné hydrogély – mikrosystémy – inteligentné BioMEMSy

Čes. slov. Farm., 2005; 54, 11–16

### SUMMARY

#### The Present and Future of Controlled Transport of the Drug into the Organism

The problems of the systems of controlled (and thus also targeted) transport of the drug into the organism is one of the burning questions of contemporary biogalenics. Various more or less successful solutions were elaborated and applied, beginning with the retardette via the so-called intelligent hydrogels to various automatically controlled implants. Modern microfluidic intelligent biomicrosystems, composed of mutually interconnected microtanks, microjets, micropumps, or microcylinders, are very promising. A natural component of the complex biomicrosystem is a sensory subsystem for the collection of information from the bio-environment and a processor for the control of the process of drug supply to the organism. The present technologies of such Bio-Micro-Electro-Mechanical Systems (BioMEMSs) make it possible to revolutionize drug transport not only by facilitating precise dosing and long-term control of the immediate amount of the supplied drug on the basis of the current condition of the patient, but also to target the drug to the site of its pharmacological effect. Though at present there are still many unsolved problems, transition from laboratory conditions to clinical practice has started, and it is only a matter of five to ten years that intelligent BioMEMSs will gradually become a routinely used dosage microform. The paper briefly surveys the present state and the next development of intelligent systems of drug supply into the body of the patient, termed Intelligent Drug Delivery Systems, Intelligent DDSs, or briefly IDDSs.

**K e y w o r d s:** controlled and targeted drug transport – intelligent hydrogels – microsystems – intelligent Bio-MEMSs

Čes. slov. Farm., 2005; 54, 11–16

*Má*

## Motto:

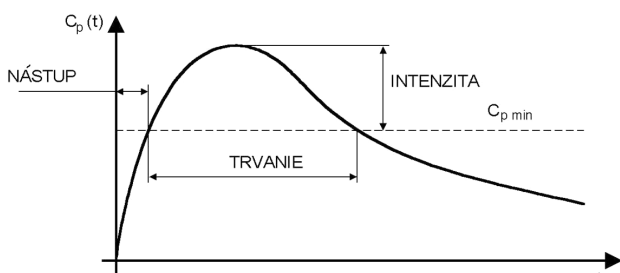
... sú určite lepšie spôsoby dodávky liečiva do tela pacienta, ako zabudovať ho do tablety a ponechať krvný obeh, aby si ho roznášal po tele, ako sa mu chce ...

V súčasnosti sa vo svete produkujú stále nové liečivá a liekové formy, schopné zabezpečiť efektívnu terapiu nielen tradičných chorôb a ich nových mutácií, ale aj nových doteraz neznámych chorôb, ktorých žiaľ nie je málo. Neoddeliteľnou súčasťou vývoja nových liekov a účinnejších liečebných postupov je vývoj nových, netradičných foriem dodávky liečiva do organizmu s cieľom dosiahnuť maximálny terapeutický efekt pri minimálnych vedľajších účinkoch. Liečivo možno do organizmu dopraviť rôznymi cestami. Z aplikačného hľadiska sa rozlišujú:

- lieky gastrointestinálne, aplikované orálne alebo perorálne,
- lieky parenterálne, aplikované po prekonaní kožnej bariéry, čo sa najčastejšie realizuje prepichnutím ihlou. Patria sem intramuskulárne, intravenózne ako aj subkutánne aplikácie.
- lieky topické, aplikované na kožu alebo do telových dutín. Väčšina z nich pôsobí na koži. K topickým liekom patria aj lieky ušné, nosové, očné, rektálne a vaginálne, ako aj transdermálne so systémovým účinkom.

Uvedené spôsoby aplikácie sa zrejme ani v budúcnosti príliš nezmenia, zmenia sa však liekové formy, cez ktoré sa liečivo do organizmu transportuje. Moderné a perspektívne liekové formy sa predovšetkým snažia preklenúť dve najslabšie miesta tradičných transportných systémov. Je to predovšetkým značná ťažkopádnosť pri zabezpečovaní požadovaného koncentračného profilu liečiva v krvi a nízka, resp. žiadna cielenosť liečiva.

Problém vhodného časového profilu koncentrácie liečiva v krvi súvisí s nedostatočnou schopnosťou liekovej formy zabezpečiť potrebný časový profil uvoľňovania a následnej absorpcie liečiva z miesta aplikácie, ktorý by následne generoval požadovaný koncentračný profil v krvi alebo v plazme, čo je jedným z rozhodujúcich faktorov dosiahnutia efektívneho farmakologického účinku. Táto skutočnosť je slabým miestom všetkých tradičných liekových foriem. Napríklad typický časový profil plazmatickej koncentrácie po jednorazovej neriadenej extravaskulárnej aplikácii <sup>1)</sup> je znázornený na obrázku 1. Koncentrácia spočiatku prudko narastá a po dosiahnutí



Obr. 1. Koncentračný profil vyvolaný jednorazovou neriadenou e.v. aplikáciou

maxima začína pozvoľne klesať k nulovej hodnote. Nástup terapeutického účinku je oneskorený a trvanie účinku je obmedzené minimálnou terapeutickou koncentráciou  $C_{p \text{ min}}$ , pod ktorou sa liečivo stáva neúčinné. Pritom maximálna dosiahnutá koncentrácie nesmie prekročiť toxickú hodnotu. Dlhodobé udržanie koncentrácie pod toxickou a súčasne nad minimálnou terapeutickou hladinou je (hlavne u liečiv s úzkou terapeutickou šírkou) často veľmi problematické. Koncentračný profil je totiž ovplyvňovaný zmenou clearance a ďalšími (endogénnymi) faktormi. Preto sa naliehavo hľadajú spôsoby takého automatického a dlhodobého riadenia rýchlosti uvoľňovania liečiva, ktoré by rešpektovalo zmeny v stave pacienta. Tým by sa zabezpečilo, že v každom okamihu bude v mieste účinku dostupné práve optimálne množstvo liečiva.

Možno povedať, že vývoju rôznych možností ako žiadaný časový profil rýchlosti uvoľňovania (za predpokladu, že rýchlosť absorpcie je väčšia ako rýchlosť uvoľňovania, je to súčasne aj absorpčný profil) aspoň približne dosiahnuť, sa trvale venuje aspoň 2/3 všetkých výskumných kapacít a rovnaký počet učebníc a vedeckých publikácií z odboru galenickej farmácie a farmakokinetiky. Výsledkom tohto úsilia je existencia už niekoľkých generácií komercializovaných liekových foriem s riadeným uvoľňovaním. Jednotiacou ideou je snaha ovplyvňovať rýchlosť uvoľňovania a k nej prispôsobiť dávkovací režim. Inými slovami, riešenie problému sa tradične hľadá vo vhodnej štruktúre liekovej formy, teda v tradičnom „galenickom“ návrhu. V prípade dlhodobých injekčných aplikácií je situácia trochu jednoduchšia, nakoľko stačí zabezpečiť vhodnú rýchlosť „vtekania“ injekčného roztoku do miesta aplikácie. Aby sa však liečivo nehromadilo v mieste aplikácie, nesmie byť rýchlosť dodávky väčšia ako rýchlosť absorpcie z miesta aplikácie a v tom väzí problém takejto formy parenterálnej aplikácie. To znamená, že v prípade požiadavky na špeciálny tvar koncentračného profilu (napr. profilu viazaného na cirkadiálne cykly) by pacient musel byť pripojený na akýsi regulátor, ktorý by rýchlosť vtekania liečiva do miesta aplikácie programovo ovládal. Zrejme pri dlhodobej intravenózne infúzii odpadá problém prispôsobenia rýchlosti infúzie k rýchlosti absorpcie, keďže v tomto prípade absentuje fáza absorpcie.

Druhý zásadný problém súvisí s cielenosťou liečiva, teda so schopnosťou aplikácie nasmerovať liečivo len do miesta, kde sa očakáva jeho farmakologický účinok, a neovplyvňovať organizmus ako celok. Samotný problém cielenosti možno chápať v širšom zmysle, t.j. nasmerovanie liečiva na chorý orgán či miesto v gastrointestinálnom trakte, v ktorom sa má uvoľniť, alebo v užšom zmysle, kedy cieľovým miestom sú priamo bunky farmakologického receptora. V druhom prípade sa má zabezpečiť afinita a väzba na receptor, ktorý spustí farmakologický proces. Cielenosť liečiva je mimoriadne žiaduca napr. pri nádorových ochoreniach, kedy tradičná chemoterapia alebo rádioterapia pôsobí skôr systémovo ako selektívne. Cielenosť v širšom zmysle do značnej miery zabezpečujú súčasné vrstvomé a vložkové tablety, alebo liekové mikroformy, ako sú pelety a mikrokapsule. Cielenosť v užšom zmysle sa očakáva najmä od IDDS.

Sekundárne nedostatky tradičných liekových foriem súvisia s kvalitou života pacienta vyžadujúceho dlhodobé riadenie dodávky liečiva. Ak má byť pacient počas dodávky liečiva pripojený na prístroj, musí navštíviť príslušné zdravotnícke zariadenie. Ak by aj zostal doma a mal by si sám opakovane aplikovať injekciu (diabetik), predstavuje to vždy významné zníženie kvality života. V prípade dlhodobej perorálnej aplikácie, nech by bola akokoľvek sofistikovaná, nemožno obísť znehodnocovanie liečiva metabolizáciou pri prechode pečeňou (first pass effect), ako aj značné zaťažovanie gastrointestinálneho traktu <sup>2)</sup>.

### Súčasná možnosť riadenia a ciele dodávky liečiva

Značný pokrok v optimalizácii procesu riadeného uvoľňovania sa dosiahol vo vývoji subkutánne implementovateľných polymérov v tvare diskov, tyčiek, injektovateľných mikrosfér a pod. Hoci transdermálna aplikácia eliminuje metabolizmus spôsobený first pass efektom, ustálená koncentrácia sa väčšinou dosahuje so značným oneskorením, pretože len obmedzený počet nosičov liečiv preniká cez kožu dostatočne rýchlo. Transdermálna aplikácia je efektívna pre malé lipofilné molekuly liečiva (estradiol, testosteron, nikotin, nitroglycerín a ďalšie).

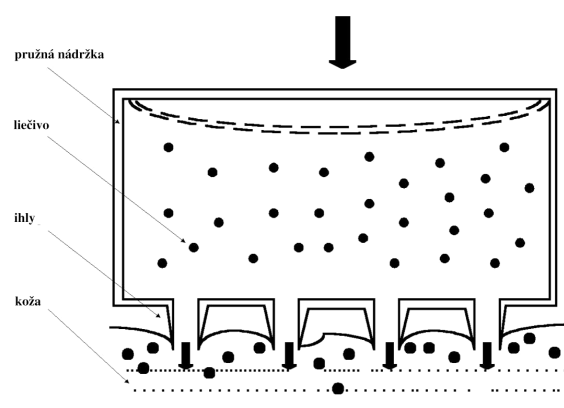
Tradičné metódy riadenej dodávky liečiva využívajú fyzikálne mechanizmy, ako je difúzia a osmóza. Značne sa tiež využívajú prístupy na báze termoplastických alifatických polyesterov so špeciálnymi vlastnosťami, najmä biodegradovateľnosť a biokompatibilita, ako napr. polylaktid (PLA), polyglykolid (PGA), kopolymér poly(laktid-co-glykolid) (PLGA).

PLA a PGA (pôvodne používané na výrobu chirurgických nítí) ako aj PLGA sú schopné postupne sa v tele degradovať na biologicky akceptovateľné molekuly, ktoré sa po metabolizácii z tela vylúčia. Samozrejme, biodegradovateľnosť je ovplyvnená mnohými štruktúrnymi a chemickými vlastnosťami a technologickými postupmi, ktoré je potrebné pri návrhu rešpektovať.

Využívajú sa *tri základné mechanizmy* uvoľňovania liečiva z nosiča: difúzia, napučovanie nosiča s následnou difúziou a degradácia nosiča, pričom v procese uvoľňovania sa môžu všetky tri vzájomne dopĺňať.

V prípade difúzie sa DDS po vnorení do biologického prostredia nemení a proces difúzie sa naštartuje bez akéhokoľvek stimulu. V zásade môže ísť o matricový systém, kde je liečivo premiešané s polymérom a systém je formovaný do matrice, alebo zásobníkový systém, v ktorom je liečivo (v koncentrovanej alebo zriedenej forme alebo tuhej mikroforme) uzavreté do zásobníka tak, že sa zabezpečí konštantná rýchlosť uvoľňovania.

Druhý mechanizmus – napučovanie s následnou difúziou – je „prostredím spustiteľný a agentovo závislý“. Proces difúzie sa štartuje vnorením DDS do biologického prostredia, v ktorom tento napučáva, pričom samotné napučovanie je spustené zmenou istého parametra – agenta prostredia, napr. zmena pH, teploty a pod. V dôsledku napučovania sa liečivo z nosiča uvoľňuje. Sú to hlavne DDS založené na hydrogélach (tzv. inteligentné hydrogély) <sup>3, 4)</sup>, ktoré sa zmršťujú pri nízkom pH (žalúdok) a opäť napučávajú pri vysokom pH (tenké črevo), čím sa vlastné uvoľňovanie nacieli do tenkého čreva.



Obr. 2. Idea multiihlovej parenterálnej aplikácie na báze MEMS

Tretí mechanizmus využíva degradáciu nosiča v biologickom prostredí ako dôsledok hydrolyzy polymérových reťazcov (napr. polylaktidy, polyglykolidy). Degradáciou nosiča sa liečivo uvoľní a degradovaný polymér sa z tela vylúči. Degradácia môže podľa druhu polyméru prebiehať len na jeho povrchu alebo v celom objeme.

### Aplikácie na báze BioMEMSov

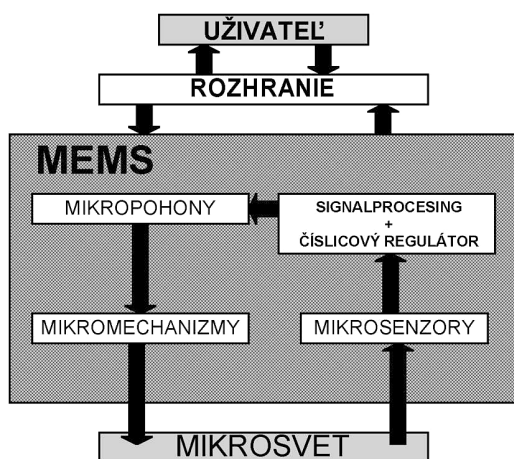
Mikrotechnológie na báze BioMEMSov otvárajú široké možnosti pre všetky spôsoby aplikácie. K vŕbi konkrétosti je opísaný princíp bezbolestnej parenterálnej aplikácie <sup>5)</sup>. Liečivo sa aplikuje do epidermálnej vrstvy pod stratum corneum nad bazálnu vrstvu (capillary bed), do ktorej difunduje. Aplikácia je možná aj pre lyofilizované liečivá dispergované v nevodnom prostredí, čo je mimoriadne žiaduce v situáciách, kedy treba zabezpečiť dlhodobú stabilitu liečiva. Totiž mnohé liečivá včítane antibiotík sú vo vodnom prostredí nestabilné. Preto je potrebné buď vytvoriť vodný roztok liečiva tesne pred jeho použitím, alebo priamo aplikovať lyofilizovanú formu. Klasickým príkladom je masová vakcinácia vykonávaná najmä v krajinách tretieho sveta, kde často nie sú vytvorené adekvátne podmienky pre skladovanie liekov a spravidla aj nedostatok zdravotne fundovaného personálu. Ideu bezbolestnej mnohohlovej injekcie určenej najmä pre masové vakcinácie, ktorú nie je možné vyrobiť tradičnými technológiami, demonštruje obrázok 2. Pružná nádobka je naplnená liečivom a je opatrená početnými mikroihlami (desať až niekoľko sto mikroihiel na cm<sup>2</sup>). Mikroihly majú dĺžku 20–200 µm, preto po pritlačení na kožu nezasiahnu povrchové nervové bunky. Liečivo je však schopné difundovať do hlbších vrstiev kože a postupne sa absorbuje do kapilár dermisu. Po priložení na kožu a pritlačení pružného obalu sa liečivo vypudí do epidermálnej vrstvy. Tvar ako aj vnútorný priemer ihiel (20–40 µm) je navrhnutý tak, aby príslušný roztok či suspenzia bez problémov cez ihly prešla. Súčasné mikrotechnológie, napr. LIGA technológia (z nemeckého Litographie, Galvanoformung, Abformung) umožňujú vyrobiť optimálne tvary a veľkosti ihiel. Tým, že možno nastaviť veľmi malý prietok, je možné transportovať aj liečivo vo vyšších koncentráciách. Stojí za zmienku, že litografickými

technológiami je možné vyrobiť ihlu takmer ľubovoľných tvarov a rozmerov, kým tradičnými prístupmi prakticky nemožno vyrobiť ihlu tenšiu ako 300  $\mu\text{m}$ . Pre kontinuálnu a dlhodobú dodávku liečiva je možné do systému implementovať aj procesnú časť, ktorá potom programovo riadi proces transportu liečiva (napr. prietok, tlak a trvanie). Vznikne tak inteligentný BioMEMS, opísaný v ďalšom odstavci. Vyvíjajú sa aj zdvojené systémy, v ktorých sa jeden blok ihiel toho istého systému použije pre odber vzoriek a druhý pre transport liečiva do organizmu. Napríklad jedna sústava mikroihiel odoberá vzorky krvi pre hodnotenie obsahu glukózy a druhá programovo dodáva inzulín.

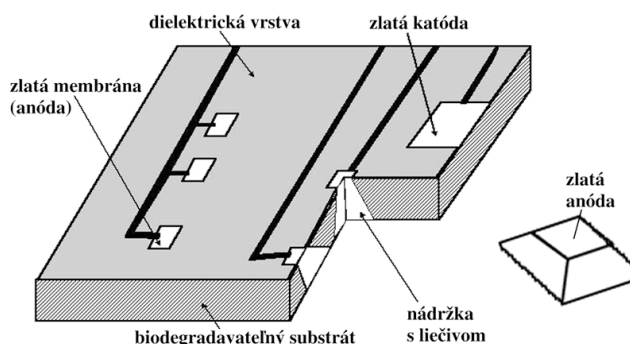
### Inteligentné BioMEMS pre riadený transport liečiva

Biomedicínske mikrosystémy – BioMEMS sú vyrobené (zatiaľ väčšinou ako prototypy pre experimentálny výskum) ako monolitický, a teda nerozoberateľný blok miniatúrnych rozmerov. Podľa určenia bývajú celkové rozmery BioMEMSu od niekoľkých milimetrov do niekoľkých centimetrov. Tie najmenšie majú objem malého zrnka piesku alebo ryže. Sú určené pre implementáciu pod kožu alebo do hĺbky vnútorných orgánov. BioMEMS bývajú v tvare plochých doštičiek, guľčiek alebo valčekov. Je fascinujúce, že v takýchto malých rozmeroch sú ukryté relatívne zložité vzájomne spolupracujúce bloky. Zjednodušená blokovaná schéma BioMEMSu je na obrázku 3. Pre účely automatickej a „inteligentnej“ dodávky liečiva sú zabudované zvyčajne nasledovné funkčné bloky <sup>6)</sup>.

- blok mikrosnímačov, určený pre snímanie teploty, tlaku, koncentrácie liečiva v krvi, pH prostredia a ďalších parametrov potrebných pre účely riadenia dodávky liečiva;
- blok mechanických členov, napr. zásobníkov, podľa účelu naplnených rôznymi druhmi liečiv, ďalej membrány, mikropumpy a ventily pre dávkovanie a vytlačenie liečiva zo zásobníkov. V tejto súvislosti sa často hovorí o tzv. mikrofluidnom BioMEMSe. V prípade, že BioMEMS obsahuje len nádržky bez príslušného vystrojenia pre pumpovanie liečiva, hovorí sa o tzv. nefluidnom BioMEMSe.



Obr. 3. Blokovaná schéma inteligentného BioMEMSu

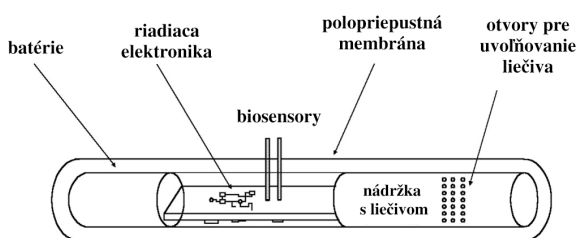


Obr. 4. Jedna z možných konštrukcií BioMEMSu

- mikroprocesor pre vyhodnocovanie signálov dodávaných blokom snímačov a pre vykonávanie potrebných výpočtov z ktorých príslušný logický systém určí, koľko ktorého liečiva má byť v danom okamihu dodané. Mikroprocesor tiež generuje signály pre ovládanie mikropump a konečne, ak je to potrebné, môže riadiť komunikáciu medzi BioMEMSom a monitorovacím centrom. V takomto prípade je súčasťou aj tzv. užívateľské rozhranie spájajúce užívateľa s BioMEMSom a mikroanténny systém pre bezdrôtovú komunikáciu. V každom prípade je však súčasťou BioMEMSu aj zdroj energie. V súvislosti s komplexnosťou funkcií BioMEMSu sa potom hovorí o *lekárni na čipe* (pharmacy-on-a-chip). Zjednodušená blokovaná schéma inteligentného BioMEMSu je na obrázku 3.

Tak radikálna miniaturizácia, aká je realizovaná v BioMEMSe, je možná vďaka prudkému rozvoju špeciálnych technológií mikroelektroniky. Tieto boli pôvodne vyvinuté pre výrobu mikroelektronických obvodov – mikročipov, určených hlavne pre výpočtovú techniku a neskôr boli rozšírené aj o mechanické časti, ako sú mikropumpy, mikroventily, kanáliky, membrány a pod. Ide hlavne o už spomenutú LIGA technológiu, ďalej povrchové a hĺbkové leptanie, naparovanie supertenkých vrstiev a pod. Jednotlivé súčasti MEMS-u majú rozmery zlomkov mikrometra. Vychádzajúc z referencií <sup>7-10)</sup>, je pre ilustráciu na obrázku 4 znázornená idea zjednodušeného konštrukčného usporiadania mechanickej časti BioMEMSu pre dodávku liečiva. Je to tenká platnička o ploche 1  $\text{cm}^2$  a hrúbke 0,31 mm, vyrobená fotolitografickou metódou, naparovaním a reaktívnym leptaním.

Základným materiálom, do ktorého sú vyhlbené nádržky tvaru zrezaného ihlanu, je kremíková „oblátka“ (wafer). Vrch nádržky je uzavretý zlatou fóliou o hrúbke 0,2–0,3  $\mu\text{m}$ , ktorá súčasne plní úlohu kladnej elektródy – anódy. Katóda sa k vôli zjednodušeniu výroby taktiež vyhotovuje zo zlata. Počet nádržiek je od niekoľko desiatok až do jedného tisíca, každá s objemom 25 nl. Celý implantát musí byť mechanicky pevný, aby sa zabránilo deformácii a následnej deštrukcii pri napínaní svaloviny, čím by sa mohlo dostať do tela neprípustné toxické množstvo liečiva. Aby sa zabránilo korózii elektród povrch oblátky je potiahnutý tenkou vrstvou kysličníka kremičitého. Liečivo sa z nádržky uvoľní aplikáciou elektrického napätia (asi 1 V) medzi anódu a katódu, čím sa spustí elektrochemický proces, ktorý v priebehu 10–20 sekúnd



Obr. 5. Idea inteligentného implantátu

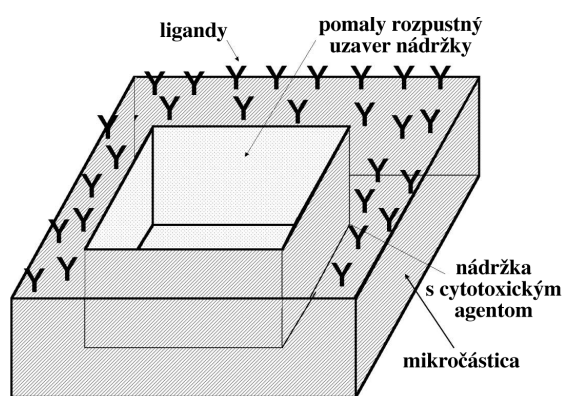
úplne rozruší zlatú anódu a obsah sa vyleje do okolia a ďalej sa absorbuje do tela. Procesná časť MEMSu zabezpečí postupné programované vyprázdňovanie jednotlivých nádržíek, čím sa dosiahne požadovaný koncentračný profil. S ohľadom na malý objem nádržíek je táto aplikácia vhodná len pre dodávku malých množstiev vysoko účinných liečiv, ktoré majú byť aplikované lokálne. Nie je vhodná napr. pre riadenú dodávku inzulínu, ktorý musí byť aplikovaný v množstve okolo 1 g niekoľkokrát denne. Tým, že nádržky môžu byť naplnené rôznymi liečivami, ten istý MEMS môže slúžiť pre liečbu rôznych chorôb bez toho, že by bol z tela vybraný.

Prítomnosť senzorického systému a programovateľného mikroprocesora umožňuje v prípade „*lekárne na čipe*“ veľmi presne a bezpečne generovať veľmi rozdielne a rôzne dlho trvajúce dávkovacie režimy, čo je mimoriadne dôležité pri vysoko potentných liečivách s úzkou terapeutickou šírkou. Obsah liečiva v každej nádržke je veľmi presne známy. Plnenie nádržíek sa realizuje mikroinjekciou, veľmi podobnou tej, ktorá sa používa v atramentových tlačiarňach, kde sa striekanie mikroskopických kvapôčok farby na papier tiež realizuje vhodným MEMSom.

Opísaný BioMEMS, určený pre dodávku liečiva patrí do kategórie tzv. *reaktívnych systémov*<sup>11)</sup>, t. j. takých, ktoré automaticky reagujú na zmeny v biologickom prostredí, ktoré sú detekované senzorickým podsystemom. Sú schopné okamžite a adekvátne na tieto zmeny reagovať. Vďaka prítomnosti senzorického systému a mikroprocesora s implementovanými inteligentnými algoritmi sú tieto systémy schopné „rozpoznať“ situáciu v okolitom bioprostredí a vygenerovať logický záver o tom, koľko, kedy a čoho sa má do organizmu v danom čase dodať. Preto sa niekedy nazývajú *smart* alebo *inteligentné systémy dodávky liečiva* a označujú sa skratkou SDDS (alebo IDDS) – Smart (alebo Intelligent) Drug Delivery Systems. Výskum takýchto systémov je v súčasnosti predmetom mnohých výskumných programov. Výsledkom jedného z nich (prof. Madou, Ohio State Univ.)<sup>12)</sup> je miniatúrnou batériou napájaný komplexný implantát, ideovo znázornený na obrázku 5. Na základe informácie z biosenzora pre snímanie stavu bioprostredia, mikroprocesor prostredníctvom riadiacej elektroniky generuje signály pre ovládače nádržíek s liečivom. Ovládače nádržíek stlačia a presné množstvo liečiva sa cez otvory v nádržke a ďalej cez polopriepustnú membránu vytlačí do biologického prostredia. Systém má vlastné mikrobatérie, takže je aj energeticky nezávislý na okolí.

### Cielená aplikácia liečiva (drug targeting)

Zmyslom cielej aplikácie je buď zabránenie nožnej biodegradácii liečiva v niektorých orgánoch (napr. degradácia peptidov a proteínov v gastrointestinálnom trakte po ich perorálnej aplikácii), čím sa rapídne zníži biologická dostupnosť, alebo eliminácia systémového účinku (intoxikácia veľkej časti organizmu) liečiva na úkor jeho lokálneho pôsobenia. Klasickým príkladom je aplikácia chemoterapie pri nádorových ochoreniach. V tomto prípade je oveľa výhodnejšia cielej dodávka priamo do mikrovaskulatury tumoru. Ukazuje sa, že najschodnejšia cesta pre dosiahnutie tohto cieľa vedie cez mikročastice na báze intravenózne aplikovaných BioMEMSov. Princípiálnu ideu takéhoto BioMEMSu ilustruje obrázok 6. Celý systém je v tvare disku alebo štvorca so zaoblenými hranami (na obrázku nie sú hrany kvôli jednoduchosti zaoblené), vyrobená z biodegradovateľného materiálu<sup>13)</sup>. Vonkajší rozmer mikročastice nie je väčší ako 10  $\mu\text{m}$ . Nádržka je naplnená veľmi presným objemom cytotoxického liečiva. Po naplnení sa nádržka uzavrie fóliou z erózivného, pomaly (cca do 48 hodín) rozpustného materiálu (želatína a pod). Strana mikročastice, do ktorej je nádržka otvorená, sa celá chemicky modifikuje (napr. silanizáciou), čím sa pokryje reaktívnymi amino skupinami. Následne sa aplikuje vhodný reagent, čím sa povrch stane tiolreaktívny. Vzniknuté ligandy sú schopné po rozpoznaní receptorov vaskulárnych endotelialných buniek alebo buniek tumoru natočiť celú mikročasticu tak, aby otvory smerovali k týmto bunkám, naviazať sa na ne a nakoniec uvoľniť liečivo. Uvoľnené liečivo následne deštruuje kanceróznou bunku. Takýmto spôsobom mikročastica napodobňuje činnosť prirodzených cytotoxických agentov. Mikročastica sa aplikuje intravaskulárne a cirkuluje v krvnom obehú až 48 hodín prípadne aj viac, až kým ju imunitný systém neeliminuje. Za tento čas je však schopná nakontaktovať sa na endotelialne bunky tumoru. Bunky liečiva, ktoré sa neskontovali s endotelialnými bunkami tumoru, sa inaktivujú väzbou na albumín a teda neintoxikujú normálne bunky.



Obr. 6. Princíp mikronosiča pre cielej aplikáciu

### Problém biologickej kompatibility

Reálne aplikovateľný systém dodávky liečiv musí byť inertný voči prostrediu, mechanicky pevný, pohodlný pre pacienta, bezpečný s ohľadom na možnosť náhodného uvoľnenia veľkého množstva liečiva, jednoducho implantovateľný ako aj ľahko odstrániteľný a ľahko sterilizovateľný<sup>7)</sup>. S problémom biokompatibility úzko súvisí výber materiálov pre konštrukciu BioMEMSu. Všetky použité materiály musia byť starostlivo testované *in vivo* s ohľadom na potencionálnu kontamináciu miesta implementácie s následnou intoxikáciou. Transplantát nesmie vyvolať zápalové procesy, sám musí dobre znášať dlhodobé vystavenie fyziologickému prostrediu a konečne nesmie poškodiť okolité tkanivo tlakom alebo oterom vznikajúcim pri pohybe.

### ZÁVER

Jednou z výhod riadeného a cieleného transportu liečiva do organizmu je skutočnosť, že na rovnaký terapeutický účinok stačí aplikovať menšie množstvo liečiva ako pri systémovej aplikácii. Čo je však ešte dôležitejšie, súčasne sa znižuje riziko vedľajších účinkov a nežiaduce systémové pôsobenie. Klasickým príkladom sú lokálne onkologické aplikácie. Napr. glioblastoma – druh nádorového ochorenia mozgu – má veľmi zlú prognózu pri liečbe klasickými prostriedkami aj v prípade skoršej detekcie. Príčina je v nízkej biologickej dostupnosti antineoplastík. Tu môže pomôcť programovateľný BioMEMS s nádržkami antikanceróznymi liečiv, ktorý sa chirurgicky implantuje do tesnej blízkosti tumoru. BioMEMS sa naprogramuje tak, aby imitoval režim chemoterapie.

Bolí opísané niektoré súčasné aj perspektívne možnosti zabezpečenia optimálnej a automatickej dodávky liečiva do organizmu. V súčasnosti je vo vývoji mnoho princípov riadenej dodávky liečiva. Mnohé z nich sa dnes bežne využívajú v lekárskej praxi a mnohé sú v štádiu teoretického a experimentálneho vývoja. Fúziou moderných technológií výroby mikroelektronických

obvodov a litografických metód vznikli mikro-elektromechanické systémy, označované ako MEMSy. Tieto začínajú okrem technických aplikácií postupne prenikať aj do vývoja automatických a bez nadsádzky možno povedať inteligentných systémov dodávky liečiva do tela pacienta. Sú označované skratkou IDDS – Intelligent Drug Delivery Systems a MEMSy, ktoré sú určené pre implementáciu systémov IDDS a sú známe pod skratkou BioMEMSy.

### LITERATÚRA

1. **Vitková, Z.:** Úvod do farmakokinetickéj analýzy: 1. vyd. Bratislava, STU, 2002, s. 120.
2. **Ansel, H. C., Allen, L. V., Popovich, N. G.:** Pharmaceutical Dosage Forms and Delivery Systems. Lippincott Williams&Wilkins, Baltimore, 1999, s. 562.
3. **Dinya, M., Antal, I.:** Gyógyszerészet, 2002, 46, 67-71.
4. **Antal, I., Dinya, M.:** Gyógyszerészet, 2002, 46, 141-145.
5. **Stoeber, B., Liepmann, D.** Design, Fabrication and Testing of a MEMS Syringe. <http://www.me.berkeley.edu/~liepmann/assets/Stoeber.HiltonHead.2002.pdf>
6. **Vitko, A.:** Intelligent Micro-Electro-Mechanical Systems. Proceedings of the Int. Conf. Electronic Circuits and Systems – ESC'03, (Tutorial lectures – MOEMS Design and Applications), Bratislava, 2003.
7. **Voskerician, G. et al.:** Biomaterials, 2003; 24, 1959-1967.
8. **Santini, J. T., Cima, M. J., Langer, R.:** Nature, 1999; 39, 335-338.
9. **Khademhossein, A.:** Controlled-release Microchips Drug Delivery Systems: Past, Present, and Future <http://www.tissueeng.net/ali/papers/Drug%20Delivery.htm>
10. **Adriance-Meija, D., Flynn, T., Wells, R.:** Microchip Drug Delivery Systems. <http://otc.isu.edu/~das/PRESENTATIONS%202003/Microchip.pdf>
11. **Sapna, K. Deo et al.:** Cemistry, 2003; 1, 207-213.
12. **Dana Stone.:** Advanced Biosensors Promise to Fight Disease. [http://www.eng.ohio-state.edu/news/coe\\_news/nie/nie712/712\\_biosensors.html](http://www.eng.ohio-state.edu/news/coe_news/nie/nie712/712_biosensors.html)
13. **Martin, F. J., Grove, C.:** Biomedical Microdevices, 2001; 2, 97-108.

Došlo 28. 1. 2004.

Přijato ke zveřejnění 16. 3. 2004.

prof. RNDr. Zuzana Vitková, PhD.  
Odbojárov 10, 832 32 Bratislava, SR  
e-mail: vitkova@fpharm.uniba.sk

### LABORATOŘ 2005

výstava s odborným doprovodným programem na téma

### Laboratorní technika, vybavení, pomůcky a služby laboratoří

Kongresové centrum Praha 14.–15. 9. 2005

Výstava je otevřená všem typům laboratorní praxe – provozním, analytickým, biochemickým, vodohospodářským, kontrolním, poloprovozním, školním a univerzitním laboratořím. Zve k návštěvě výstavy techniky, vybavení a služeb laboratoří a souběžného odborného programu, naplněného přednáškami na témata související s řešením požadavků spojených s provozem laboratoří a zacházením s přístroji a chemickými látkami.

**Uzávěrka přihlášek k účasti: 15. dubna 2005**

**Uzávěrka odborného programu: 1. července 2005**

Více informací získáte na [www.laborator2005.cz](http://www.laborator2005.cz)

Kontakt: Tomáš Rotrekl, B. Němcové 2625, 530 02 Pardubice,  
tel.: 466 411 800, fax: 466 414 161, e-mail: [info@laborator2005.cz](mailto:info@laborator2005.cz)