

LIEKY S MECHANIZMOM PULZNÉHO UVOĽŇOVANIA

DANA SABADKOVÁ^a, ALEŠ FRANC^a, JAN MUSELÍK^a, DAVID NEUMANN^b a DAVID VETCHÝ^a

^a Ústav technologickej lekárskej farmaceutiky, Farmaceutická fakulta, Veterinárna a farmaceutická univerzita Brno, Palackého tř. 1/3, 612 42 Brno, ^b Dětská klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
franca@vfu.cz

Došlo 14.8.14, prijaté 4.12.14.

Kľúčové slová: liekové systémy, pulzné uvoľňovanie, oneskorené uvoľňovanie, cirkadiálny rytmus

Obsah

1. Úvod
2. Časovo riadené systémy
 - 2.1. Systémy s erodujúcou obalovou vrstvou
 - 2.2. Systémy s praskajúcou obalovou vrstvou
 - 2.3. Kapsulárne uzáverové systémy
3. Systémy riadené interným stimulom
 - 3.1. Chemicky stimulované systémy
 - 3.1.1. Inzulín uvoľňujúce systémy reagujúce na glukózu
 - 3.1.2. Systémy citlivé na zmenu pH
 - 3.1.3. Systémy reagujúce na zápal
 - 3.2. Termicky stimulované systémy
4. Systémy riadené externým stimulom
 - 4.1. Systémy stimulované elektrickým poľom
 - 4.2. Magneticky stimulované systémy
 - 4.3. Systémy stimulované ultrazvukom
 - 4.4. Systémy stimulované svetlom
5. Záver

1. Úvod

Pri aplikácii štandardných perorálnych liekov nastáva uvoľňovanie liečiva v organizme obvykle ihneď po užití. Koncentrácia liečivej látky v plazme postupne narastá k maximu a potom postupne klesá k nule. Na zachovanie potrebnej terapeutickkej plazmatickej koncentrácie liečiva sa musí v pravidelných intervaloch podať ďalšia dávka liečiva, čo obvykle vyúsťuje v kolísanie hladiny liečivej látky v krvi. Niekedy je potrebné toto kolísanie vhodne modifikovať s cieľom nájsť optimálny terapeutický profil, ktorý by odpovedal špecifiku daného ochorenia¹.

Jednou z metód, ktorá nám umožní vhodne prispôbiť plazmatickú hladinu, je tzv. oneskorené uvoľňovanie (delayed release). Jeho princíp spočíva v tom, že liečivo je uvoľnené po vopred definovanom časovom odstupe, tzv. „lag time“. Tento druh uvoľňovania je vhodný napríklad pre liečivá s extenzívnym first-pass metabolizmom, pre liečivá cielené pre podanie do určitej časti tráviaceho traktu alebo pre liečivá, ktoré treba chrániť pred pôsobením proximálnych častí GIT, kde je obvykle nízka hodnota pH (cit.²).

V modernej terapii sa stále viac venuje pozornosť systémom s pulzným uvoľňovaním liečiva (pulsatile drug delivery systems – PDDS). V podstate sa jedná o opakované oneskorené uvoľňovanie, kedy je liečivo do organizmu uvoľňované v „pulzoch“, ktoré sú oddelené práve určitým „lag time“.

Biologické procesy a funkcie v organizme, ktoré chceme liekovo ovplyvniť, sú organizované nielen v priestore (anatómia), ale aj v čase (biologická časová štruktúra), a preto je pri liečbe potrebné zahrnúť dané špecifikum. To znamená docieľiť, aby sa liečivá látka nachádzala v pravú chvíľu na pravom mieste. Z hľadiska terapie preto delíme časovú štruktúru na krátkodobú, strednodobú a s dlhodobými osciláciami. Najviac preskúmaná bola cikradiánna (24 hodinová) časová štruktúra, ktorá má veľký význam v praktickej medicíne a farmakoterapii pacientov³. Fáza a amplitúda kľúčových fyziologických a biochemických denných rytmov prispievajú k známym, v čase predvídateľným vzorom v manifestácii príznakov niektorých ochorení, napr. astma, diabetes mellitus, peptický vred, atď.⁴.

Vo všeobecnosti možno povedať, že cieľom pulzného uvoľňovania liečiv je docieľiť, aby rytmus v patofyziológii ochorenia bol synchronizovaný s uvoľnením a koncentráciou liečiva a liečivo tak pôsobilo v súlade s determinantami biologických rytmov aktivity ochorenia⁵. Ochorenia s chronologickou manifestáciou, ktoré sú cieľom PDDS, sú uvedené v tab. I (cit.⁶).

Mechanizmus liekov s pulzným uvoľňovaním je rôznorodý. Celkovo sa rozoznávajú tri hlavné skupiny. Prvou z nich sú časovo riadené systémy, z ktorých sa liečivo uvoľní až po určitom čase. K uvoľneniu liečiva dochádza najčastejšie eróziou alebo prasknutím obalovej vrstvy lieku, prípadne eróziou uzáveru tobolky, v ktorej je liečivo enkapsulované. Druhú skupinu tvoria lieky, z ktorých sa liečivo uvoľňuje na základe interného stimulu. Lieková forma je vystavená napríklad meniacej sa hladine glukózy v krvi (systémy uvoľňujúce inzulín), zmene pH pri prechode tráviacim traktom alebo zmene koncentrácie hydroxylových radikálov, prípadne zmene teploty v oblasti zápalového ložiska. Prítomnosť pomocných látok v zložení týchto systémov, najčastejšie špeciálnych polymérov, ktorých vlastnosti sa potom v daných prostrediach menia, je schop-

Tabuľka I
Ochorenia s cirkadiánnou manifestáciou

Ochorenie	Chronologické správanie	Použité liečivá
Peptický vred	vysoká sekrécia kyseliny poobede a v noci	H ₂ blokátory
Zhubný nádor	krv prúdi nádorom trikrát viac počas každej dennej fázy aktivity cirkadiálneho rytmu, než počas pokojovej fázy	taxány, vinka alkaloidy
Duodenálny vred	žalúdočná sekrécia HCl je najvyššia v noci, kým je pohyblivosť tenkého čreva a vyprázdňovanie žalúdka spomalené	inhibítory protónovej pumpy
Neurologické ochorenia	centrálna patofyziológia epilepsie a behaviorálna klasifikácia konvulzívnych prejavov	MAO-B inhibítory
Hypercholesterolemia	syntéza cholesterolu je vo všeobecnosti vyššia v noci ako cez deň	inhibítory HMG CoA-reduktázy
Diabetes mellitus	zvýšenie krvného cukru po jedle	sulfonylurea, inzulín
Artritída	zvýšenie bolesti počas noci	NSAIDs, glukokortikoidy
Kardiovaskulárne choroby	nízky krvný tlak počas spánku a náhly vzostup skoro ráno	nitroglycerín, blokátory vápnikových kanálov, ACE inhibítory
Astma	výskyt záchvatov je častý v noci alebo skoro ráno	B ₂ agonisti, antihistaminiká
ADHD	zvýšenie v hladine DOPA poobede	metylfenidát

ná spôsobiť uvoľnenie liečiva z lieku. Poslednou nádejnou skupinou liekov sú systémy reagujúce na externé stimuly. V princípe sú podobné predchádzajúcej skupine s tým rozdielom, že impulz k uvoľneniu liečiva z lieku je vyvolaný externým, teda nie fyziologickým alebo patologickým impulzom. K takýmto stimulom patria hlavne elektrický, magnetický, ultrazvukový alebo svetelný impulz.

Podrobnejší popis jednotlivých mechanizmov, vrátane konkrétnych príkladov, je uvedený nižšie.

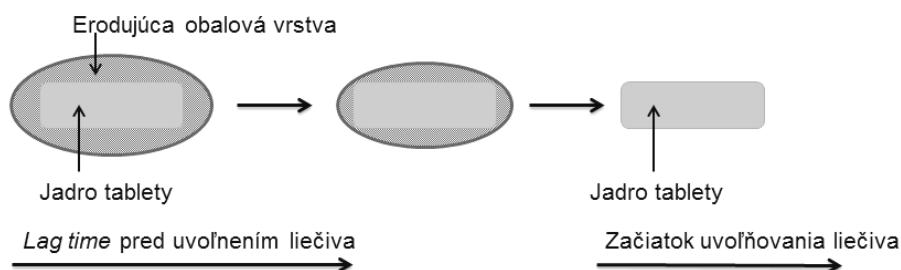
2. Časovo riadené systémy

Časovo závislé pulzné liekové formy sú formulované tak, aby k uvoľneniu liečiva došlo po vopred určenom „lag time“. Účinok liečiva by sa mal zhodovať so správnym miestom a časom pre optimálnu účinnosť. Tieto systémy

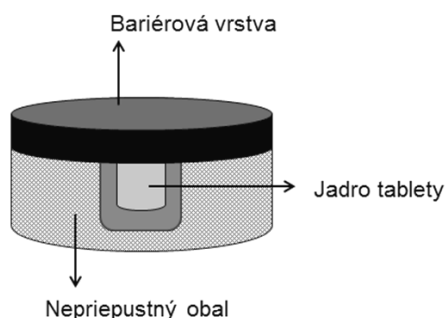
sú navrhnuté tak, aby uvoľňovanie liečiva v pulzoch bolo nezávislé na prostredí. Mechanizmy uvoľňovania liečiva môžu byť rôzne.

2.1. Systémy s erodujúcou obalovou vrstvou

Obvykle ide o perorálne systémy, ktoré sa prehltajú vcelku. Uvoľnenie liečiva je u týchto systémov riadené rozpúšťaním alebo eróziou poťahovej vrstvy, ktorá je obvykle aplikovaná na jadro obsahujúce liečivo (obr. 1, cit. ⁷). Tieto poťahy sú spravidla tvorené látkami, ktoré vytvárajú v kontakte s vodou hydrogél a pritom zväčšujú svoj objem. Tak vzniká gélová vrstva zabraňujúca styku liečiva s tráviacimi šťavami a vytvorí sa potrebný „lag time“. Časom však erodujú a umožňujú prístup tekutiny k liečivu obsiahnutom v jadre, ktoré sa následne uvoľňuje do systémového obehu. Tieto látky sa pre svoju schopnosť napu-



Obr.1. Schéma systému s erodujúcou obalovou vrstvou



Obr. 2. Schéma systému „core-in-cup“

čiat' používajú vo farmaceutickej technológii ako rozvoľňovadlá. Sú to rôzne deriváty celulózy ako je sodná soľ karboxymetylcelulózy (CMC), ďalej karboxymetylškrob (CMS), zosieťovaná soľ polyvinylpyrolidonu, algináty a ďalšie⁸. Na jadro sa môžu aplikovať samostatne, prípadne v kombinácii s ďalšími látkami, bežne používanými pri potaňovaní, ako sú plastifikátory. Nanášajú sa buď vo forme kvapalnej disperzie alebo v pevnej fáze, napríklad formou nalisovaného obalu⁹. Optimalizovaním hrúbky potaňu je možné doceliť aj časovo optimálne uvoľnenie⁷. Príkladom takéhoto systému je tzv. tableta „core-in-cup“ („jadro v šálke“) (obr. 2, cit.¹⁰). V konkrétnom prípade tvorí systém tableta s obsahom ketoprofenu, ktorá sa vlisuje do nerozpustnej obalovej vrstvy z acetát-propionátu celulózy. Celá tableta je tak vnorená do šálky a má nekrytú iba vrchnú plochu, zatiaľ čo jej spodná plocha a okraje sú vlisované do obalu. Nakoniec je na voľný povrch tablety nalisovaná hydrofilná bariérová vrstva tvorená sodnou soľou CMC. Z výsledkov možno usúdiť, že správanie sa systému ovplyvňuje vrchná bariérová vrstva¹⁰.

2.2. Systémy s praskajúcou obalovou vrstvou

Aj v prípade systémov s praskajúcou obalovou vrstvou ide obecné o perorálne systémy. Lieková forma obsahuje kryciu vrstvu tvorenú membránou, ktorá neeroduje, ale praská. Liečivo sa uvoľňuje z jadra po ruptúre polymérnej membrány v dôsledku zvýšenia vnútorného tlaku v systéme vznikajúcom po prieniku vody do liekovej formy. Membránu najčastejšie tvorí vo vode nerozpustný polopriepustný potaň na báze derivátov celulózy, najčastejšie etylcelulózy (EC) alebo akrylátových resp. metakrylátových polymérov typu Eudragit[®] RS a RL (cit.¹¹). Tlak potrebný k prasknutiu obalu sa dosahuje použitím pomocných látok so schopnosťou napučiať typu CMC, CMS, alginátov a pod. Ďalej sú to látky vo forme zmesi farmaceuticky akceptovateľných karboxylových kyselín a anorganických zásad, ktoré pri styku s vodou uvoľňujú oxid uhličitý. Prípadne sa využívajú látky zvyšujúce os-

motický tlak ako polyetylén glykol, močovina a iné¹². Tieto látky sú súčasťou jadra, na ktoré sa nanáša krycí obal, prípadne tvoria medzivrstvu medzi jadrom a vrchnou vrstvou¹³. Hlavné faktory ovplyvňujúce dĺžku „lag time“ sú priepustnosť pre vodu a mechanická odolnosť vonkajšej membrány. Príkladom je prípravok vo forme peliet, obsahujúci glukózu v zmesi s rozvoľňovadlami typu zosieťovanej sodnej soli CMC aj bežnej CMC, obalených polymérom na báze EC. Pelety sú určené k pulznému uvoľňovaniu glukózy k prevencii hypoglykemických stavov po aplikácii inzulínu. Uvoľňovanie glukózy z obalených peliet bolo hodnotené *in vitro* metódou disolúcie, koncentrácia glukózy bola stanovená metódou HPLC. „Lag time“ sa predlžuje s rastúcim množstvom potaňu a skraca sa so stúpajúcim množstvom rozvoľňovadla¹⁴.

2.3. Kapsulárne uzáverové systémy

Rovnako ako v predchádzajúcich prípadoch, aj tieto systémy sú určené k perorálnej aplikácii. V súčasnosti existujú dva najrozšírenejšie mechanizmy kapsulárnych systémov s pulzným uvoľňovaním. Prvým z nich je tzv. systém Pulsincap[®] a druhým systém PORT[®] (cit.¹⁵).

Bolo vytvorených niekoľko pulzných liekových foriem s kapsulárnym dizajnom na báze systému Pulsincap[®]. Jeho podstatou je kapsula s polopriepustným telom, ktoré obsahuje liečivo, a hydrogélovou zátkou, ktorá sa v organizme odstráni po vopred určenom „lag time“ procesom napučania, rozpúšťania alebo erózie¹⁶. Na odstránení zátky sa podieľa aj obsah kapsle vo forme napučiajúcich polymérov z radov už zmienovaných rozvoľňovadiel a osmoticky aktívnych látok. Tieto látky mechanizmom napučovania a zväčšovania objemu vedú k otvoreniu uzáveru¹⁷.

Príkladom je kapsulárny uzáverový systém pre pulzné uvoľňovanie valsartanu. Tvrdá tobolka sa vopred obalí polopriepustnou membránou z EC. Do takto upravenej tobolky sa postupne vpraví niekoľko častí náplne. Prvá časť tvorí polymér so schopnosťou napučiať vo forme alginátu sodného. Ďalšiu časť náplne tvorí tableta s obsahom liečiva. Následne sa enkapsuluje erodujúca tableta s obsahom nízko substituovanej HPC a tobolka sa uzavrie hydrogélovou zátkou. *In vivo* štúdia na potkanoch potvrdila oneskorené vstrebávanie liečiva¹⁸.

Systém PORT[®] je podobný predošlému s tým rozdielom, že vedľa hydrofilnej zátky obsahuje ešte zátku hydrofóbnu. Podobne ako v systéme Pulsincap[®] je tobolka potiahnutá semipermeabilnou membránou a uzavretá hydrofílnou zátkou, ktorá sa rozpúšťa a je po určitej dobe vytlačená zväčšujúcim sa objemom pomocných látok s obsahom liečiva, ktoré sa jednorázovo uvoľní do zažívacieho traktu. V tele tobolky je však ešte hydrofóbná zátku uzatvárajúca spodnú časť tobolky s druhou dávkou liečiva v zmesi s napučiajúcim, resp. osmoticky aktívnymi látkami. Po stanovenom „lag time“ sa aj táto zátku uvoľní a do systému sa absorbuje druhá časť liečiva¹⁹.

Príkladom systému PORT[®] sú tvrdé želatínové tobolky s obsahom metylfenidátu, potiahnuté acetátom celuló-

zy, ktoré obsahujú lipidickú zátku. Liek je navrhnutý k liečbe porúch správania u detí, pričom druhá dávka zaistí uvoľnenie lieku počas vycučovania²⁰.

3. Systémy riadené interným stimulom

Okrem perorálneho podania nachádzajú systémy riadené interným stimulom uplatnenie aj vo forme injektovaných alebo implantovaných mikročastíc. Tieto systémy obsahujú ako integrálnu súčasť gélotvorný polymér a uvoľňovanie liečiva je najčastejšie spôsobené zmenou gélovej štruktúry v dôsledku vnútorných stimulov. Tieto stimuly obvykle spôsobujú napučanie alebo naopak syneréziu či eróziu tejto gélovej štruktúry, čo vedie k uvoľneniu liečiva. Medzi interné stimuly patrí zmena pH, teploty alebo náhla prítomnosť či zvýšená koncentrácia špecifického enzýmu alebo proteínu.

3.1. Chemicky stimulované systémy

V týchto systémoch sa polymér podrobuje fáze napučania alebo synerézie ako odpoveď na zmenu pH, prítomnosť určitého enzýmu, proteínu alebo zápalu.

3.1.1. Systémy citlivé na zmenu pH

Systémy citlivé na zmenu pH sú určené k perorálnemu užívaniu. Liečivo uvoľňujú v závislosti na rozdielnej rozpustnosti obsiahnutých polymérov pri zmene pH pri prechode zažívacím traktom. Obvykle sa jedná o viacčasticové systémy, kde je časť častíc s obsahom liečiva obalená polymérom citlivým na zmenu pH a ďalšia časť môže následne zostať neobalená. Zvyčajne ide teda o zmes obalených a neobalených častíc. Neobalené častice uvoľňujú liečivú látku bezprostredne po podaní a vytvárajú tak nárazové zvýšenie hladiny liečiva v krvi. Ďalšia časť sa uvoľní, keď potiahnuté častice dorazia do segmentu zažívacieho traktu s vhodným pH, kde sa polymér rozpustí a nárazovo sa uvoľní ďalšia časť liečiva. Jedná sa teda o kombináciu okamžitého a oneskoreného uvoľňovania. Je samozrejme možné použiť aj viac frakcií mikročastíc, ktoré uvoľnia liečivo napríklad v žalúdku (pH 1,2–5), v tenkom čreve (pH 4,5–7,5), prípadne v kolone (pH 5,5 až 8)²¹. Kolonický poťah pritom vedľa polyméru citlivého na zmenu pH obsahuje napríklad aj polysacharid, ktorý sa rozštiepi až vplyvom mikroflóry hrubého čreva, čím zamedzí uvoľneniu liečiva už v tenkom čreve¹⁹. Okrem multičasticových systémov sa používa aj jednotková lieková forma. Tá môže obsahovať niekoľko vrstiev s obsahom liečiva obalených membránou citlivou na zmenu pH. Taktom môže vzniknúť systém, ktorého vonkajšia vrstva sa uvoľní ihneď, ďalšia pri prechode žalúdkom, tenkým črevom, prípadne kolonom. Vrstvy sa tiež môžu uvoľňovať neselektívne, aj počas prechodu jedným segmentom. Membránu obvykle tvorí niekoľko polymérov ako sú akrylátové, resp. metakrylátové polyméry typu Eudragit[®] alebo deriváty celulózy. Z Eudragitov je to typ L (rozpúšťa sa v pH nad 5,5 podľa typu) alebo S (rozpúšťa

sa v pH nad 7)²². Z derivátov celulózy sú to najčastejšie ftaláty, acetáty alebo sukcináty (rozpúšťať sa v pH nad 4,5 až nad 7, podľa typu)²³. Polyméry sa tu nenachádzajú len vo forme poťahu, ale tvoria aj samotnú maticu, ktorá sa následne rozpúšťa.

Príkladom lieku, ktorý kombinuje princíp Pulsincap[®] (viď. kapitola 2.3.) s uvoľňovaním citlivým na zmenu pH, sú tvrdé želatínové tobolky naplnené zmesou mikročastíc s obsahom teofylínu a Eudragitu L a S v rôznom pomere. Tobolka obsahujúca mikročastice je uzavretá hydrogélovou zátkou vo forme guárovej gummy alebo alginátu a povrch tobolky je ošetrený parami formaldehydu. Tým dochádza k zosieťovaniu želatíny a vytvoreniu enterosolventnej vrstvy, ktorá zabraňuje poškodeniu tobolky v žalúdku. Hydrogélová zátku sa otvára v závislosti na čase a mikročastice uvoľňujú teofylín pri pasáži zažívacím traktom v závislosti na pH (cit.²⁴).

3.1.2. Inzulín uvoľňujúce systémy reagujúce na glukózu

Zvýšená koncentrácia glukózy v krvi diabetikov viedla už viackrát ku príprave liekového systému, ktorý by uvoľňoval inzulín v závislosti na jej hladine. Jedným z príkladov je tvorba injekčne podávaných mikročastíc s obsahom gélu citlivého na zmenu pH na báze *N,N*-dimetylamoetoethylmetakrylátu s imobilizovaným inzulínom a enzýmom glukóza-oxidázou. Zvýšené množstvo glukózy v krvi je konvertované glukóza-oxidázou na kyselinu glukurónovú, ktorá rozpúšťa polymér a v polyméri inkorporovaný inzulín sa uvoľňuje do krvi. Tým sa zároveň znižuje koncentrácia glukózy v krvi, čo spätne vedie k zníženej tvorbe kyseliny glukurónovej a spomalenému rozpúšťaniu polyméru⁸. Podobných pokusov existuje celé množstvo, ale zatiaľ sa liekovú formu nepodarilo previesť do praxe²⁵.

3.1.3. Systémy reagujúce na zápal

Podobne ako predošlý typ, aj systémy reagujúce na zápal sú zatiaľ v štádiu výskumu. V jeho pozadí stojí predpoklad, že organizmus v štádiu zápalu produkuje voľné hydroxylové radikály, ktoré sa môžu uplatniť pri deštrukcii špecifických polymérov, ktoré obsahujú zabudované protizápalové liečivá. Nádejným polymérom sa javí byť kyselina hyalurónová, ktorá sa už predtým využívala ako nosič liečiv²⁶ a mohla by sa stať základom pre liekové implantáty napríklad pri liečbe reumatoidnej artritídy²⁷. Príkladom súčasného výskumu je tvorba polyiónového komplexu na báze zmesi kationického polyaktidu (PLA) a anionickej kyseliny hyalurónovej vo forme napučivajúceho hydrogélu, ktorý je citlivejší na mediátory zápalu²⁸.

3.2. Termicky stimulované systémy

Termicky stimulované systémy sa viažu s parenterálnou aplikáciou. Teplota je jedným z najčastejšie využívaným spúšťačím signálom pre PDDS. Teplota tela sa často v prítomnosti patogénov alebo pyrogénov líši od fyziologickej teploty, prípadne je zvýšená u nádorov vplyvom ich neustálej proliferácie. Táto odchýl-

ka môže byť užitočným podnetom, ktorý aktivuje uvoľňovanie účinných látok z rôznych systémov citlivých na teploty. Tepelnými podnetmi regulované pulzné uvoľňovanie liečiva je zabezpečené vhodným dizajnom liekovej formy, napr. použitím hydrogélů a micel. S výhodou sa používajú polyméry s obsahom hydrofóbných skupín ako sú metylové, etylové a propylové funkčné skupiny. Veľké uplatnenie pri príprave týchto systémov tiež nachádzajú poly(*N*-izopropylakrylamid) a poly(*N,N*-dietylakrylamid), ktoré majú teploty topenia v rozmedzí teplôt ľudského tela²⁹. Existuje mnoho príkladov formulácii parenterálií obsahujúcich liečivo uzavreté do micel z polymérov citlivých na zmenu teploty, ktoré sa uvoľňujú v prítomnosti zápalového ložiska alebo nádorového ochorenia. Ako modelové liečivá sa osvedčili metotrexát, prednizón a doxorubicín³⁰.

4. Systémy riadené externým stimulom

Aj tieto systémy sa viažu k parenterálnej aplikácii. K iniciovaniu uvoľňovania liečiva sú nutné externé generované zmeny v prostredí. Medzi ne patrí hlavne elektrické pole, magnetické pole, ultrazvuk a rôzne druhy žiarenia.

4.1. Systémy stimulované elektrickým poľom

Elektricky riadené liekové formy sú pripravované z polyelektrolytov s vysokou koncentráciou ionizovateľných skupín, ktoré sú zároveň citlivé na zmenu pH. Vplyvom elektrického poľa elektro-responzívne hydrogély erodujú, napučiaujú alebo prebieha ich synerézia. Príkladom polymérov z radov prírodných látok sú kyselina hyalurónová, chondroitín sulfát, agaróza alebo alginát vápenatý, zo syntetických látok môžeme menovať rôzne karboméry, čiastočne hydrolyzovaný polyakrylamid, poly(dimethylaminopropylakrylamid) (PDMAPAA) a mnoho ďalších³¹. Mechanizmus liberácie liečiv z týchto hydrogélů spočíva vo vyplavení liečiva z gélu vplyvom jeho synerézie, v uvoľňovaní v rámci koncentračného gradientu, prípadne v elektroforéze vznikajúcej pôsobením vonkajšieho elektrického poľa. Príkladom klinických štúdií sú pokusy na myšiach, ktorým bol implantačne podaný inzulín vo forme hydrogélů z PDMAPAA a ktorého uvoľňovanie bolo stimulované elektrickým poľom³². Komerčne vyrábaným prípravkom je napríklad Iontocain[®] firmy Abbot Laboratories, obsahujúci lidokaín vo forme hydrogélů, ktorý sa nanáša na kožu a pomocou elektród sa cestou ionofórey uvoľňuje do kože³³.

4.2. Magneticky stimulované systémy

Magnetické nosiče reagujú na magnetické pole vďaka inkorporovaným materiálom ako sú magnetit, železo, nikel, kobalt a pod. Pre biomedicínske aplikácie musia byť biokompatibilné, netoxické a neimunogénne⁸. Príkladom sú parenterálne aplikované hydrogélóve nanočastice vytvorené z *N*-izopropylakrylamidu, polyméru citlivého na pH, do ktorých sa inkorporuje magnetit (oxid železnato-

-železitý). Častice sa následne vystavia vysokofrekvenčnému magnetickému poľu, čím dochádza k zahriatiu magnetitu a vplyvom zvýšenej teploty k stekutiu polyméru citlivého na zmenu teploty. Počas magnetických impulzov je možné sledovať proces borenia a spätnej rekonštrukcie štruktúry nanočastíc. Na krysách boli úspešne otestované častice s obsahom vitamínu B₁₂ (cit.³⁴).

4.3. Systémy stimulované ultrazvukom

Tieto systémy využívajú už skôr pozorované schopnosti ultrazvuku ovplyvňovať permeáciu biologických bariér pre liečivá. Táto schopnosť sa však neredukuje len na biologické membrány, ale aj na membrány liekových systémov podávaných za účelom riadeného uvoľňovania liečiv. Externý zdroj ultrazvuku dokáže viesť napríklad k degradácii špecifickej polymérnej membrány alebo matrice a to nezávisle na tom, či sa jedná o biodegradovateľný alebo nebiodegradovateľný polymér³⁵. Príkladom aplikácie ultrazvuku k dosiahnutiu pulzného uvoľňovania liečiv je použitie oxidu kremičitého strednej porozity, v ktorom je mechanizmom impregnácie ukotvený ibuprofén. Disperzia sa následne primieša do toluénového roztoku polydimethylsiloxánu a vákuovo odparí. Vzniknutý tenký film je určený k telovej implantácii. Metódou disolúcie vo fosfátovom pufrí sa zistilo, že ultrazvuk signifikantne urýchľuje uvoľňovanie liečiva z takto pripraveného implantátu³⁶.

4.4. Systémy stimulované svetlom

Jedná sa o systém, ktorý je založený na skutočnosti, že určité látky, tzv. fotosenzibilizátory, sa vplyvom svetla so špecifickou vlnovou dĺžkou aktivujú, resp. uvoľňujú singletový kyslík a ďalšie toxické radikály. Tým ovplyvňujú tkanivo, v ktorom sa nachádzajú. Tieto látky, obvykle injekčne aplikované do rôznych častí tela, sa potom intenzívne kumulujú v proliferujúcich nádorových bunkách. Po osvetlení sa aktivujú a usmrcujú okolité nádorové tkanivo³⁷. Príkladom takejto látky je mezo-tetra-para-sulfonfenyl-porfín, ktorý sa lyofilizuje z vodného roztoku a aplikuje do oblasti prsného nádoru, kde po ožiarení svetlom o vlnovej dĺžke 600–650 nm vedie k štatisticky preukázateľnému terapeutickému efektu³⁸.

5. Záver

Liekové systémy s pulzným uvoľňovaním liečiv sú jedným zo súčasných trendov farmaceutickej technológie, ktoré prenikajú na trh (tab. II, cit.^{39,40}). Nech sa už jedná o formu viacčasticovú či jednotkovú, k perorálnemu či injekčnému podaniu, smerujú k úspešnej liečbe množstva rozšírených civilizačných chorôb. Niektoré z nich sa, hlavne v posledných rokoch, presadili na trhu, ďalšie sú v štádiu klinického hodnotenia a iné vo fáze základného výskumu. Veľká nádej sa vkladá hlavne do systémov riadených externým stimulom, ktoré sľubujú zlepšenie v liečbe diabetu, zhubných nádorov a rôznych endokrin-

Tabuľka II
Technológie s pulzným uvoľňovaním zavedené na trh

Technológia	Obchodný názov	Účinná látka	Mechanizmus	Indikácia
CODAS [®]	Verelan [®] PM	verapamil	interne riadený systém	hypertenzia
CONTIN [®]	Uniphy [®]	teofylín	externe riadený systém	astma
OROS [®]	Covera-HS [®]	verapamil	časovo riadený systém	hypertenzia
OROS [®]	Invega [™]	paliperidón	časovo riadený systém	schizofrénia
OROS [®]	Concerta [®]	metylfenidát	časovo riadený systém	ADHD
DIFFUCAPS [®]	Innopran [®] XL	propranolol	časovo riadený systém	hypertenzia
Pulsincap [™]	Tikosyn [®]	dofetilid	časovo riadený systém	antiarytmikum
PULSYS [™]	Moxatag [™] Tablet	amoxicilín	časovo riadený systém	infekcie
TIMERx [®]	Opana [®] ER	oxymorfón	časovo riadený systém	bolesť
CEFORM [®]	Cardizem [®] LA	diltiazem	časovo riadený systém	hypertenzia
OROS [®]	Procardia XL	nifedipín	časovo riadený systém	hypertenzia
PORT [®]	Ritalin [®]	metylfenidát	časovo riadený systém	ADHD
TheirForm [®]	TheirForm [®]	diklofenak	externe riadený systém	zápal

ných porúch. Tento prehľadový článok ponúka základnú orientáciu v danej problematike.

Zoznam skratiek

CMC	karboxymetylcelulóza
CMS	karboxymetylškrob
EC	etylcelulóza
GIT	gastrointestinálny trakt
PDDS	systém s pulzným uvoľňovaním (Pulsatile Drug Delivery System)
PDMAPAA	poly(dimetylaminopropylakrylamid)

Táto práca vznikla v rámci projektov IGA MZ č. 14479/2013, *Príprava lékové formy s řízeným uvolňováním glukosy k prevenci hypoglykemických stavů a IGA VFU č. 61/2014/FaF, Vývoj pH závislé disoluční metody pro kontrolu uvolňování glukosy z pelet s řízeným uvolňováním pro prevenci hypoglykémie.*

LITERATÚRA

1. Rabišková M., Fričová V.: *Prakt. lékaren.* 4, 186 (2008).
2. Perrie Y., Rades T.: *Pharmaceutics – Drug Delivery and Targeting.* Pharmaceutical Press, London 2012.
3. Lignelli A. V.: *Circadian Rhythms and Health Research Trends.* Nova Biomedical Books, New York 2007.
4. Lemmer B.: *J. Pharm. Pharmacol.* 51, 887 (1999).
5. Smolensky M. H., Peppas N. A.: *Adv. Drug Delivery Rev.* 59, 828 (2007).
6. Jain D., Raturi R., Jain V., Bansal P., Singh R.: *Biomatter* 1, 57 (2011).
7. Raghavendra Rao N. G., Soumya P., Revathi K., San-

- jeev Nayak B.: *Int. Res. J. Pharm.* 4, 31 (2013).
8. Sharma G. S., Srikanth M. V., Uhumwangho M. U., Phani K. S., Ramana K. V.: *Int. J. Drug Delivery* 2, 200 (2010).
9. Tejaskumar P., Ananthapur M., Sabitha J. S., Tribedi S., Mathappan R., Prasanth V.: *Int. J. Pharm. Innov.* 3, 24 (2013).
10. Efentakis, M., Koligliati S., Vlachou M.: *Int. J. Pharm.* 311, 147 (2006).
11. Shinde P. V., Mayee R. V.: *Int. J. Adv. Pharm. Res.* 4, 1338 (2013).
12. Sungthongjeen S., Puttipipatkachorn S., Paeratakul O., Dashevsky A., Bodmeier R.: *J. Controlled Release* 95, 147 (2004).
13. Shidhaye S. S., Lotlikar V. M., Ghule A. M., Phutane P. K., Kadam V. J.: *Syst. Rev. Pharm.* 1, 55 (2010).
14. Muselik J., Franc A., Sabadková D., Neumann D.: *9th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Lisbon 31 Mar. – 3 Apr. 2014.*
15. Arora S., Ali J., Ahuja A., Baboota S., Qureshi J.: *Indian J. Pharm. Sci.* 68, 295 (2006).
16. Krögel I., Bodmeier R.: *Pharm. Res.* 15, 474 (1998).
17. Singh A., Dubey H., Shukla I., Singh D. P.: *J. Appl. Pharm. Sci.* 2, 166 (2012).
18. Nayak U. Y., Shavi G. V., Nayak Y., Averinen R. K., Mutalik S., Reddy S. M., Gupta P. D., Udupa N.: *J. Controlled Release* 136, 125 (2009).
19. Dvořáčková K., Franc A., Kejdušová M.: *Chem. Listy* 107, 522 (2013).
20. Rathbone M. J., Hadgraft J., Roberts M. S. (ed.): *Modified-Release Drug Delivery Technology.* Informa Healthcare, New York 2002.
21. Franc A., Dvořáčková K., Kejdušová M., Goněc R.: *Čes. Slov. Farm* 62, 207 (2013).

22. Dvořáčková K., Rabišková M., Bajerová M., Muselík J., Gajdziok J.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 37, 1131 (2011).
23. Doelker E., v kniže: *Biopolymers I* (Langer R. S., Peppas N. A., ed.), kap. 5. Springer, Berlin 1993.
24. Mastiholimath V. S., Dandagi P. M., Samata Jain S., Gadad A. P., Kulkarni A. R.: *Int. J. Pharm.* 328, 49 (2007).
25. Grubert J. M., Lautz M., Lacy D. B., Moore M. C., Farmer B., Penaloza A., Cherrington A. D., McGuinness O. P.: *Am. J. Physiol.: Endocrinol. Metab.* 289, 232 (2005).
26. Kogan G., Šoltés L., Stern R., Gemeiner P.: *Biotechnol. Lett.* 29, 17 (2007).
27. Kikuchi A., Okano T.: *Adv. Drug Delivery Rev.* 54, 53 (2002).
28. Arimura H., Ouchi T., Kishida A., Ohya Y.: *J. Biomater. Sci., Polym. Ed.* 16, 1347 (2005).
29. Qiu Y., Park K.: *Adv. Drug Delivery Rev.* 53, 321 (2001).
30. Wei H., Cheng S. X., Zhang X. Z., Zhuo R. X.: *Prog. Polym. Sci.* 34, 893 (2009).
31. D'Souza A., Sutar K. P., Sutar P. S., Smitha N., Kariagar A. A.: *J. Pharm. Sci. Innovation* 1, 50 (2012).
32. Murdan S.: *J. Controlled Release* 92, 1 (2003).
33. Kim M. K., Kini N. M., Troshynski T. J., Hennes H. M.: *Ann. Emerg. Med.* 33, 394 (1999).
34. Satakrat N. S., Hilt J. Z.: *J. Controlled Release* 130, 246 (2008).
35. Kwok C. S., Mourad P. D., Crum L. A., Ratner B. D.: *J. Biomed. Mater. Res.* 57, 151 (2001).
36. Kim H. J., Matsuda H., Zhou H., Honma I.: *Adv. Mater.* 18, 3083 (2006).
37. Babjuk M., Stepp H., Jirsa M., Hofstetter A., Dvořáček J.: *Ces. Urol.* 4, 11 (2000).
38. Lapeš M., Jirsa M., Patočková J., Mistr A., Žaludek B., Zatloukalová L. (Lachema, a. s.): Úřad průmyslového vlastnictví CZ 290127 B6.
39. Ramesh K. A., Shabaraya A. R., Azharuddin M.: *Int. Res. J. Pharm.* 3, 42 (2012).
40. Singh A., Dubey H., Shukla I., Singh D. P.: *J. Appl. Pharm. Sci.* 2, 166 (2012).

D. Sabadková^a, A. Franc^a, J. Muselík^a, D. Neumann^b, and D. Vetchý^a (^a*Department of Pharmaceutics, University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences, Brno*, ^b*Department of Pediatrics, University Hospital, Hradec Králové*): **Pulsatile Drug Delivery Systems**

This review is focused on the basic principles of the delivery systems with a pulsatile release pattern. Such systems are designed according to the circadian rhythm of the body. Time-controlled, stimuli-induced and externally regulated pulsatile drug delivery systems are recognized. The drug release of time-controlled systems occurs after a predefined time lag. Stimuli-induced systems release the drug as a reaction to changeable conditions in the body (pH, glucose level). The drug release of externally regulated systems is controlled via external stimulus (magnetism, ultrasound). Pulsatile drug delivery systems rank among modern dosage forms which provide many therapeutic benefits.