

# **Polymerní systémy pro řízené uvolňování a cílenou dopravu léčiv**

Eva Jelínková

---

Bakalářská práce  
2013



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně  
Fakulta technologická

---

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně

Fakulta technologická

Ústav inženýrství polymerů

akademický rok: 2012/2013

## ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Eva JELÍNKOVÁ**

Osobní číslo: **T10982**

Studijní program: **B2808 Chemie a technologie materiálů**

Studijní obor: **Polymerní materiály a technologie**

Forma studia: **prezenční**

Téma práce: **Polymerní systémy pro řízené uvolňování a cílenou dopravu léčiv**

Zásady pro vypracování:

**Zpracujte literární rešerši.**

**Popište současný stav a perspektivu výzkumu, technologií i aplikací v této oblasti.**

**Používejte primární zdroje.**

Rozsah bakalářské práce:

Rozsah příloh:

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

Seznam odborné literatury:

I. UCHEGBU, I.F.; SCHÄTZLEIN, A.G.: Polymers in Drug Delivery; Taylor & Francis; 2006. ISBN: 978-0-8493-2533-5

II. RATNER, B. D.: Biomaterials Science, an Introduction to Materials in Medicine, 2nd edition; Academic Press, Incorporated; 2004. ISBN: 978-0-12-582463-7

III. ZHANG, S.: Biological and Biomedical Coatings Handbook: Applications; Taylor & Francis; 2011. ISBN: 978-1-4398-4996-5

IV. Databáze: Web of Science, Sciencedirect, Scopus.

V. A další podle doporučení vedoucího.

Vedoucí bakalářské práce:

**Ing. Jakub Sedlák**

Centrum polymerních materiálů

Datum zadání bakalářské práce:

**11. února 2013**

Termín odevzdání bakalářské práce:

**31. května 2013**

Ve Zlíně dne 11. února 2013

  
doc. Ing. Roman Čermák, Ph.D.  
*děkan*



  
doc. Ing. Roman Čermák, Ph.D.  
*ředitel ústavu*

## PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že

- beru na vědomí, že odevzdáním diplomové/bakalářské práce souhlasím se zveřejněním své práce podle zákona č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, bez ohledu na výsledek obhajoby <sup>1)</sup>;
- beru na vědomí, že diplomová/bakalářská práce bude uložena v elektronické podobě v univerzitním informačním systému dostupná k nahlédnutí, že jeden výtisk diplomové/bakalářské práce bude uložen na příslušném ústavu Fakulty technologické UTB ve Zlíně a jeden výtisk bude uložen u vedoucího práce;
- byl/a jsem seznámen/a s tím, že na moji diplomovou/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 <sup>2)</sup>;
- beru na vědomí, že podle § 60 <sup>3)</sup> odst. 1 autorského zákona má UTB ve Zlíně právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla v rozsahu § 12 odst. 4 autorského zákona;
- beru na vědomí, že podle § 60 <sup>3)</sup> odst. 2 a 3 mohu užít své dílo – diplomovou/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);
- beru na vědomí, že pokud bylo k vypracování diplomové/bakalářské práce využito softwaru poskytnutého Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně nebo jinými subjekty pouze ke studijním a výzkumným účelům (tedy pouze k nekomerčnímu využití), nelze výsledky diplomové/bakalářské práce využít ke komerčním účelům;
- beru na vědomí, že pokud je výstupem diplomové/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.

Ve Zlíně 28. 5. 2013.....

*Jelínková Eva*  
.....

---

<sup>1)</sup> zákon č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, § 47 Zveřejňování závěrečných prací:

(1) Vysoká škola nevydělečně zveřejňuje disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce, u kterých proběhla obhajoba, včetně posudků oponentů a výsledku obhajoby prostřednictvím databáze kvalifikačních prací, kterou spravuje. Způsob zveřejnění stanoví vnitřní předpis vysoké školy.

(2) Disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce odevzdané uchazečem k obhajobě musí být též nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněny k nahlížení veřejnosti v místě určeném vnitřním předpisem vysoké školy nebo není-li tak určeno, v místě pracoviště vysoké školy, kde se má konat obhajoba práce. Každý si může ze zveřejněné práce pořizovat na své náklady výpisy, opisy nebo rozmnoženiny.

(3) Platí, že odevzdáním práce autor souhlasí se zveřejněním své práce podle tohoto zákona, bez ohledu na výsledek obhajoby.

<sup>2)</sup> 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, § 35 odst. 3:

(3) Do práva autorského také nezasahuje škola nebo školské či vzdělávací zařízení, užije-li nikoli za účelem přímého nebo nepřímého hospodářského nebo obchodního prospěchu k výuce nebo k vlastní potřebě dílo vytvořené žákem nebo studentem ke splnění školních nebo studijních povinností vyplývajících z jeho právního vztahu ke škole nebo školskému či vzdělávacímu zařízení (školní dílo).

<sup>3)</sup> 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, § 60 Školní dílo:

(1) Škola nebo školské či vzdělávací zařízení mají za obvyklých podmínek právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla (§ 35 odst. 3). Odpírá-li autor takového díla udělit svolení bez vážného důvodu, mohou se tyto osoby domáhat nahrazení chybějícího projevu jeho vůle u soudu. Ustanovení § 35 odst. 3 zůstává nedotčeno.

(2) Není-li sjednáno jinak, může autor školního díla své dílo užít či poskytnout jinému licenci, není-li to v rozporu s oprávněnými zájmy školy nebo školského či vzdělávacího zařízení.

(3) Škola nebo školské či vzdělávací zařízení jsou oprávněny požadovat, aby jim autor školního díla z výdělku jím dosaženého v souvislosti s užitím díla či poskytnutím licence podle odstavce 2 přiměřeně přispěl na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložily, a to podle okolností až do jejich skutečné výše; přitom se přihlédne k výši výdělku dosaženého školou nebo školským či vzdělávacím zařízením z užití školního díla podle odstavce 1.

## **ABSTRAKT**

Bakalářská práce popisuje současný stav i perspektivu výzkumu a vývoje v oblasti polymerních systémů pro řízené uvolňování a cílenou dopravu léčiv. Shrnuje základní přírodní i syntetické polymery, které se využívají k vývoji nových systémů doručujících léčivé látky, a podává stručný přehled o materiálech, které se již v klinické praxi využívají. Velká pozornost je věnována popisu vnějších i vnitřních podnětů, jimiž lze řídit množství uvolněné účinné látky z daného systému a způsobům cílení léčiva do požadovaného místa.

Klíčová slova: Polymerní systémy doručující léčiva, řízené uvolňování, cílení léčiv.

## **ABSTRACT**

Presented thesis describes the current state and future perspective of research and development in the field of polymer systems for controlled release and targeted transport of drugs. It summarizes basic natural and synthetic polymers which are used in the area of systems delivering active substances. Moreover it provides a brief overview of materials which are already used in clinical practice. Great attention is paid to description of stimuli which control the rate of release of active substance from the systems and approaches of targeting of drugs to the desired location are also discussed.

Keywords: Polymer systems in drug delivery, controlled release, targeting of drugs.

Ráda bych touto cestou vyjádřila poděkování Ing. Jakubu Sedlákovi za jeho cenné rady a čas, který mi věnoval při vedení mé bakalářské práce.

Prohlašuji, že jsem na bakalářské práci pracovala samostatně a použitou literaturu jsem citovala. Prohlašuji, že odevzdaná verze bakalářské práce a verze elektronická nahraná do IS/STAG jsou totožné.

Ve Zlíně

.....

Podpis

# OBSAH

<b>ÚVOD</b> .....	<b>9</b>
<b>I TEORETICKÁ ČÁST</b> .....	<b>10</b>
<b>1 POLYMERY</b> .....	<b>11</b>
1.1 ELASTOMERY .....	11
1.2 PLASTY .....	11
<b>2 HISTORIE POLYMERŮ</b> .....	<b>12</b>
<b>3 POLYMERY V MEDICÍNĚ</b> .....	<b>13</b>
3.1 POŽADAVKY NA POLYMERY VYUŽITÉ V MEDICÍNĚ .....	13
3.2 PŘÍRODNÍ POLYMERY .....	14
3.3 SYNTETICKÉ POLYMERY .....	16
<b>4 KONTROLOVANÉ DORUČOVÁNÍ LÉČIV</b> .....	<b>21</b>
4.1 PASIVNÍ CÍLENÍ.....	22
4.2 AKTIVNÍ CÍLENÍ.....	22
<b>5 POLYMERY POUŽÍVANÉ PRO ŘÍZENÉ DORUČOVÁNÍ LÉČIV</b> .....	<b>23</b>
<b>6 HYDROGELY V DORUČOVÁNÍ LÉČIV</b> .....	<b>25</b>
<b>7 VNĚJŠÍ SPOUŠTĚCÍ PODNĚTY</b> .....	<b>30</b>
7.1 MAGNETICKY MODULOVANÝ SYSTÉM DORUČOVÁNÍ LÉČIV.....	30
7.2 ULTRAZVUKOVĚ MODULOVANÝ SYSTÉM DORUČOVÁNÍ LÉČIV .....	30
7.3 TEPLTNĚ MODULOVANÝ SYSTÉM DORUČOVÁNÍ LÉČIV .....	31
7.3.1 Termosenzitivní micely.....	32
7.3.2 Termosenzitivní hydrogelové částice.....	33
7.3.3 Termosenzitivní lipozomy .....	34
7.3.4 Termosenzitivní dendrimery .....	35
7.4 ELEKTRICKY MODULOVANÝ SYSTÉM DORUČOVÁNÍ LÉČIV .....	37
7.5 SVĚTELNĚ MODULOVANÝ SYSTÉM DORUČOVÁNÍ LÉČIV .....	37
<b>8 VNITŘNÍ SPOUŠTĚCÍ PODNĚTY</b> .....	<b>38</b>
8.1 SYSTÉM DORUČOVÁNÍ LÉČIV ZÁVISLÝ NA HODNOTĚ PH.....	38
8.2 SYSTÉM DORUČOVÁNÍ LÉČIV ZÁVISLÝ NA HLADINĚ GLUKÓZY .....	40
<b>9 SYSTÉMY PRO DORUČOVÁNÍ LÉČIV V PRAXI</b> .....	<b>44</b>
<b>ZÁVĚR</b> .....	<b>47</b>
<b>SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY</b> .....	<b>49</b>
<b>SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK</b> .....	<b>56</b>
<b>SEZNAM OBRÁZKŮ</b> .....	<b>57</b>
<b>SEZNAM TABULEK</b> .....	<b>58</b>



## ÚVOD

Pokroky ve vědě a výzkumu způsobily, že se s polymery stále častěji setkáváme i ve zdravotnictví a farmacii. Možnosti syntetických polymerů v oblasti biomedicíny se dramaticky změnilo v 50. letech minulého století s rychlým rozvojem moderní biochemie a biomedicíny. Pokroky v molekulární a buněčné biologii, genomice, proteomice a genetice vedly k překonání starých předpokladů v řadě oblastí medicíny. [1]

Konkrétním příkladem významného pokroku, kterého bylo dosaženo v průběhu posledních desetiletí, je vývoj nových systémů pro řízené doručování léčiv. Obecně platí, že polymerní systémy zaručující řízené doručování léčiv umožňují optimální dávkování po dlouhou dobu, čímž se zvyšuje účinnost léku. Navíc se zvyšuje schopnost použití i špatně rozpustných nebo relativně nestabilních léků. Polymerní materiály mohou být použity pro vytvoření nanočástic, které slouží jako nosiče léčiv. Nanočástice mohou cirkulovat v těle a pronikat do různých tkání a to i do nádorových. Kromě toho mohou být nanočástice přijaty buňkami pomocí přirozených mechanismů, například endocytózou. [2]

Důvody, proč jsou nanočástice tak atraktivní pro lékařské účely, jsou založeny na jejich důležitých a jedinečných vlastnostech, jako je například jejich schopnost vázat se, adsorbovat a nést jiné sloučeniny (například léčiva a proteiny). [2]

Od nanočásticových doručovacích forem se také očekává účinnější farmakoterapie nádorových onemocnění, která je zároveň i bezpečnější. Podstata spočívá v doručení léčiva k postižené tkáni nebo orgánu, kde bude působit na nádorové buňky, čímž se značně sníží jeho nežádoucí účinky na zdravou tkáň. Velikost těchto nanočástic umožňuje transport léčiv do částí těla (buněk, tkání, orgánů), které jsou jiným lékovým formám nepřístupné. [3]

Tato bakalářská práce má popsat současný stav a perspektivu výzkumu v systémech doručování léčiv. V jednotlivých kapitolách se snaží shrnout polymery, které se pro tuto aplikaci nejčastěji využívají, způsoby jejich cílení do požadovaného místa a podstatnou část věnuje popisu spouštěcích mechanismů, které způsobují uvolňování léčiv z polymerního systému.

## **I. TEORETICKÁ ČÁST**

## 1 POLYMERY

Polymer je látka, která se skládá z molekul charakterizovaných opakováním jednoho nebo více druhů atomů či skupin atomů. Ty jsou navzájem spojeny v tak velkém počtu, že řada jejich vlastností se zdatelně nezmění po přidání nebo odstranění jedné nebo několika konstitučních jednotek.

Polymery jsou makromolekuly, pro které je typické:

- Botnání v rozpouštědlech,
- Koloidní charakter roztoků polymerů,
- Vysoká viskozita roztoků i při nízkých koncentracích. [4]

Polymery je možné dělit podle různých hledisek. Pokud je dělíme podle způsobu vzniku, pak mohou být přírodní nebo syntetické. V případě, že bereme v úvahu jejich základní technické vlastnosti, pak rozlišujeme elastomery a plasty. [5]

### 1.1 Elastomery

Elastomery jsou vysoce elastické polymery, které lze působením malých sil značně deformovat, aniž by došlo k jejich přetržení. Deformace je převážně vratná a po skončení působení deformačních sil se více či méně vrací do původního tvaru. [6]

### 1.2 Plasty

Plasty zůstávají deformovány, i když deformující síly přestanou působit. Pokud působením tepla měknou a lze je ochlazením převést zpět do tuhého stavu, mluvíme o termoplastech. V případě, že zahříváním přecházejí nevratně do netavitelného stavu, nazýváme je reakto-plasty. [6]

## 2 HISTORIE POLYMERŮ

Než byly připraveny první syntetické polymery, řada chemiků se zabývala strukturou a modifikací přírodních polymerů – celulózy, škrobu, kaučuku a bílkovin. Jejich cílem bylo získat materiály s výhodnými vlastnostmi. V roce 1839 dokázal C. Goodyear působením tepla a síry přeměnit přírodní lepivý kaučuk na elastickou pryž – byla tak objevena vulkanizace. V té době však ještě stále nebyla známa struktura polymerů. Názor o existenci dlouhých řetězových molekul, ve kterých jsou strukturální jednotky vzájemně vázány kovalentními vazbami, vyslovil ve 20. letech 20. století H. Staudinger. Za svou práci v oboru makromolekulární chemie byl oceněn v roce 1953, kdy dostal Nobelovu cenu. [4; 7]

Průmyslově prvním vyrobeným syntetickým polymerem byla fenolformaldehydová pryskyřice, kterou připravil v roce 1910 Američan L. Baekeland. Syntetické polymery jsou tedy relativně nové materiály. [6; 7] Jen o chvíli později, v roce 1914, se začal vyrábět první syntetický kaučuk – poly(dimetylbutadien). [7]

Poté, co byla objevena molekulární struktura polymerů, a byl naznačen možný postup přípravy, došlo k rychlému rozvoji výroby různých polymerů. Mezi roky 1927-1938 byla např. zahájena výroba poly(vinylchloridu), poly(metylmakrylátu), polystyrenu, nízkohusotního polyetyleny, polyamidu 66, polyakrylonitrilu a polybutadienu. [7]

Zřejmě nejvýznamnějším objevem v makromolekulární chemii po 2. světové válce byl objev koordinačních katalyzátorů pro polymeraci etenu K. Zieglerem. Tyto koordinační katalyzátory pak použil G. Natta na polymeraci propenu a připravil tak první polymer, jehož makromolekuly měly prostorově pravidelné uspořádání. Ziegler a Natta byli za své objevy v roce 1963 oceněni Nobelovou cenou. [7]

Poznání vztahů mezi strukturou polymerů a jejich vlastnostmi umožnilo v šedesátých letech přípravu polymerů se specifickými vlastnostmi. Např. polyamidů a aromatických polyamidů s vynikajícími mechanickými, tepelnými a elektrickými vlastnostmi. [7]

V posledních desetiletích jsou studovány syntézy nových typů biokompatibilních polymerů od rychle degradujících až po stabilní, které lze využít v širokém spektru lékařských aplikací. [7]

### 3 POLYMERY V MEDICÍNĚ

Polymerní materiály našly široké uplatnění v medicínských oborech především jako ortopedické, zubní nebo prsní implantáty, umělé orgány, kardiostimulátory, cévní náhrady, stehy, kontaktní čočky atd. Velká rozmanitost jejich využití je způsobena tím, že existuje mnoho podob, jak mohou být polymery připraveny. Např. jako vlákna, textil, tenké vrstvy nebo viskózní kapaliny. [8, str. 67; 9; 10, str. 180]

V posledních několika desetiletích došlo k významnému nárůstu využití polymerů jako biomateriálů, což je důsledkem rychlého rozvoje moderní biochemie a biomedicíny, který začal v 50. letech 20. století. [1] Využívání biomateriálů v medicíně však sahá daleko do starověkých civilizací. Například na egyptských mumiích byly nalezeny umělé oči, uši, zuby a nosy. Číňané a Indové zase používali vosky, lepidla a tkáně k rekonstrukci chybějící nebo poškozené části těla. V průběhu staletí došlo k pokrokům v syntetických materiálech, chirurgické technice a sterilizačních metodách a umožnilo tak využití biomateriálů v mnoha oblastech. [11]

Za významný historický mezník využití polymerů v medicíně lze považovat výroba intraokulárních čoček z inertního PMMA a výroba kolenních kloubů z UHMWPE.

Relativní novinkou je využívání polymerů jako nosičů léčiv, které umožňují jejich kontrolované uvolňování v těle a cílení do určité tkáně (např. nádorové). To maximalizuje účinnost léčivé látky a minimalizuje jeho vedlejší účinky. [1, s. 1] Polymery využívané jako nosiče léčiv jsou předmětem mé bakalářské práce a budou proto podrobněji rozebrány v následujících kapitolách.

#### 3.1 Požadavky na polymery využité v medicíně

Je zřejmé, že pro různé aplikace polymerů, budou vyžadovány různé vlastnosti v závislosti na jejich konečném použití. Například nitrooční čočky musí být transparentní a rozměrově stálé, membrána krevního oxygenátoru musí mít dobrou permeabilitu pro kyslík a CO<sub>2</sub> nebo zubní cement musí mít dobré adhezivní vlastnosti a po vytvrzení musí být odolný proti vodě. [1, str. 7]

Obecná kritéria pro výběr polymeru použitého jako biopolymer, jsou mechanické vlastnosti a čas rozkladu, které odpovídají dané aplikaci. Polymer musí zůstat dostatečně pevný tak dlouho, než se uzdraví okolní tkáň. Ideálně by biopolymer měl mít tyto vlastnosti:

- nevyvolávat zánětlivé/toxické reakce nepřiměřené jeho pozitivnímu vlivu,
- po splnění svého účelu by měl být metabolizován v těle a tělo opouštět bez zanechání stopy,
- být snadno zpracován do konečné podoby výrobku,
- mít přijatelnou životnost,
- být snadno sterilizován. [12]

### 3.2 Přírodní polymery

Přírodní polymery jsou většinou z obnovitelných zdrojů a jsou biodegradabilní, protože v průběhu času podléhají přirozenému rozkladu. [13, str. 6]

Přírodní polymery mohou být považovány za první biologicky odbouratelné biomateriály používané klinicky. Rychlost rozkladu enzymaticky rozložitelných polymerů v těle se podstatně liší s místem implantace a tudíž s dostupností a koncentrací enzymů. Chemická modifikace těchto polymerů může také významně ovlivnit rychlost jejich rozkladu. Předností přírodních polymerů je jejich biologická aktivita. [14]

Široká škála přírodních polymerů, využívaných v oblasti biomateriálů, zahrnuje rostlinné materiály, jako jsou například celulóza, alginát sodný a přírodní kaučuk. Dále pak živočišné materiály jako jsou kolagen, chitosan, heparin a kyselina hyaluronová. [8, str. 67] Podrobněji rozepíšu nejdůležitější z nich.

**Celulóza** – je přírodní polysacharid, který je nerozpustný ve vodě. Náhradou hydroxylových skupin, které jsou na celulóze, méně hydrofobními jednotkami (metylovou nebo hydroxypropylovou skupinou), se stávají ve vodě rozpustné. [15] Etery celulózy můžeme potkat i ve farmacii, kde se používají k povlakům na tablety. [13, str. 83] Je odbouratelná enzymy a může být k dispozici v širokém rozsahu tvarů a forem. Například jako mikrosféry, netkané, tkané nebo pletené textilie. [16]

**Kolagen** – je strukturální protein nacházející se v kostech, chrupavkách, šlachách, vazivech, kůži a ve strukturálních vláknech různých orgánů. [10, str. 226]

Kolagen má velmi významné použití v lékařství a to díky své vláknité podstatě, vysoké pevnosti v tahu, kontrolovatelnému síťování a možnostem rozkladu enzymy lidského těla. Mezi hlavní zdroje kolagenu používaného pro biomedicínské aplikace patří především hovzí kůže. Právě fyziologická blízkost zvířecího kolagenu s kolagenem lidským umožňuje aplikaci výrobků z kolagenu v medicíně, farmacii a kosmetice. [13, str. 28]

Kolagen se v medicíně aplikuje v různých fyzikálních formách. Například kolagenní roztok se využívá jako nosič léčiv, gelová forma nahrazuje sklivec a vlákna z kolagenu lze použít jako chirurgické šicí materiály. Je významným biopolymerem, který je v průběhu času resorbován tělem příjemce a jehož využití v medicíně stále narůstá. [13, str. 29-32]

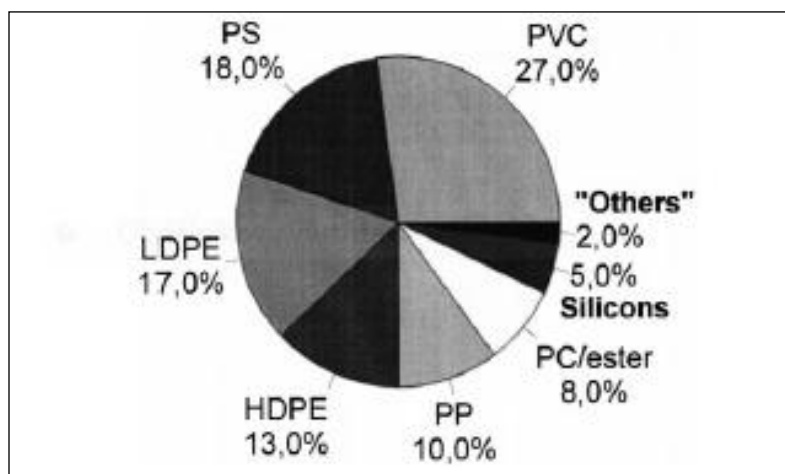
**Chitosan** je přírodní polysacharid, který během posledních dvou desetiletí vyvolává značný vědecký zájem. Je potenciálně biokompatibilní a je chemicky univerzální ( $\text{NH}_2$  skupiny a různé Mw). Z těchto základních vlastností vycházeli vědci, zabývající se tkáňovým inženýrstvím a dopravou léků, při vytváření nepřeborného množství přípravků, které dávají nový příslib ve zdokonalování zdravotní péče. Současné studie sice ukazují, že je chitosan relativně netoxický a biokompatibilní, avšak je potřeba zjistit, zda je čistý a bez znečišťujících příměsí, které by mohly způsobovat škodlivé účinky. Pro tyto problémy nebyl chitosan stále ještě schválen americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (dále jen FDA z anglického Food and drug administration). [17]

**Kyselina hyaluronová (HA)** byla poprvé izolována Meyerem a Palmerem v roce 1934 ze sklivce. Patří do skupiny mukopolysacharidů (glykosaminoglykanů), což jsou lineární polysacharidy nacházející se prakticky ve všech tkáních obratlovců. Především v kloubních chrupavkách, kůži a meziobratlové ploténce. Je to nejdůležitější mukopolysacharid, který může mít molekulovou hmotnost až několik miliónů. Na rozdíl od dalších mukopolysacharidů (jako je heparin, keratin a chondroitin) není HA kovalentně vázaná na bílkoviny. HA je rozpustná ve vodě a tvoří s ní velmi viskózní roztoky s jedinečnými viskoelastickými vlastnostmi. [14] Toho se využívá v medicíně, kde se přidává do očních a nosních kapek, aby zvýšila jejich viskozitu a roztok tak zůstal v místě aplikace. Dále se využívá při injekčním dávkování léčiv do svalů. Vazbou léčiva s kyselinou hyaluronovou je léčivo snadněji dodáno přímo do lymfatického systému. Kyselina hyaluronová může být použita také jako výplň implantátů, protože má větší měkkost než silikonový gel, který se používá pro stejný účel. [13, str. 87, 88]

Přestože jsou přírodní polymery nepochybně důležité a našly využití v mnoha aplikacích, jsou stále častěji nahrazovány zdánlivě nekonečným množstvím syntetických polymerů, které jsou dnes k dispozici. [8, str. 68]

### 3.3 Syntetické polymery

Syntetické materiály jsou v současnosti neodmyslitelnou součástí našeho života. Doplňují a častěji nahrazují materiály přírodní, keramické a kovové. Rozmach jejich výroby a aplikací je dán tím, že tyto hmoty umožňují, díky svým specifickým vlastnostem, využití nových technologií, postupů zpracování a dovolují dosáhnout specifických vlastností výrobků. [4] Syntetické biomateriály jsou biologicky inertní a mají předvídatelnější vlastnosti než polymery přírodní. [14] Podrobněji se budu věnovat syntetickým polymerům nejvíce používaných v lékařství. Na obrázku 1 je znázorněn graf nejpoužívanějších syntetických polymerů v medicíně.



Obrázek 1: Syntetické polymery v medicíně. Převzato z [18]

#### PE (UHMWPE)

Polyetylen patří do skupiny polyolefinů. Je to lineární termoplast, jehož řetězce nemají polární skupiny a vyznačují se vysokou ohebností. Komerčně dostupný je ve třech hlavních stupních: nízkohustotní polyetylen (LDPE), vysokohustotní polyetylen (HDPE) a ultra vysoce molekulární polyetylen (UHMWPE). [10, str. 182]

UHMWPE se začal rozsáhle používat v ortopedických implantátech jako součást kyčelních a kolenních náhrad. O této možnosti využití začal v 50. letech přemýšlet doktor z Velké Británie John Charnley. Snažil se vytvořit kyčelní náhradu, ve které by zkombinoval kovo-



vý dřík vsunutý do stehenní kosti jako náhradu stehenní (femorální) části kloubu s hlavicí a plastovou jamkou, která nahrazovala pánevní část kloubu (acetabulum). Jeho první volbou pro plastovou jamku byl polymer s nejmenším známým povrchovým třením, poly(tetrafluoretylen). Nicméně u něj docházelo k rychlému opotřebení, jehož důsledkem byl vznik mnoha malých částic, které vyvolávaly zánětlivé reakce. Charnley nahradil PTFE ultra vysoce molekulárním polyetylenem, který má nízký koeficient tření s kovem a na rozdíl od PTFE má velkou odolnost proti opotřebení. UHMWPE se začal úspěšně používat pro vytvoření kloubních náhrad. V dnešní době se využívá radiačního zesíťování UHMWPE ke zlepšení jeho vlastností. Výhodou zesíťovaného UHMWPE je jeho nižší míra opotřebení ve srovnání s běžným nezesíťovaným materiálem. [1, str. 10-16; 10, str. 183; 19, str. 495]

### **POLYTETRAFLUORETYLEN (PTFE)**

PTFE může být díky své inertnosti aplikován jako protetický materiál bez různých chemických modifikací. Nicméně, je pro řadu lékařských zařízení žádoucí funkcionalizace jeho povrchu. Je tak tedy možné z něj vytvořit polymer hydrofilní nebo změnit jeho biokompatibilitu a tím je změněna i biologická reakce na implantovaný materiál. [9]

Hydrofilní mikroporézní membrány z PTFE byly použity jako součásti imunoizolačního zařízení pro vytvoření protinádorové imunity prostřednictvím nepřímé prezentace antigenu. Bylo prokázáno, že velmi tenká vnější vrstva z PTFE může být rychle upravena UV zářením. Takové zpracování vzorků, způsobuje rozsáhlou defluorizaci povrchu PTFE, doprovázené zanesením nenasycenosti a začleněním kyslíku. Morfologické poškození vyvolané tímto procesem je menší, než je po jiných ošetřeních. Aktivní povrch může být dále modifikován dalšími povrchovými úpravami. [9]

### **AKRYLOVÉ POLYMERY A KOPOLYMERY**

Polymetylmetakrylát (PMMA) byl první úspěšný akrylový polymer použitý jako biomateriál. Je to sklovitý, transparentní materiál, který je rozměrově stálý a není rozpustný ve vodě. [1, str. 16]

PMMA byl klíčovým materiálem pro výrobu intraokulárních (nitročních) čoček. Aplikaci tohoto materiálu začal zkoumat oftalmolog Harold Ridley, který ošetřoval letce britské RAF. Těm se do očí dostaly částičky z předních skel letadel vyrobených z PMMA. Doktor si všiml, že PMMA byl inertní vůči oční tkáni a provedl proto v roce 1940 první experimentální implantaci intraokulárních čoček. Pro tuto aplikaci se PMMA úspěšně využíval

do 70. let a v některých částech světa, nejčastěji v Asii, se používá dodnes. Přestože materiál ve vodném prostředí neabsorbuje vodu a udržuje si tak index lomu, je nákladově efektivní a má spolehlivé optické vlastnosti, musela se za něj hledat náhrada. Nevýhodou tohoto materiálu totiž byla potřeba relativně velkého řezu (5 mm) pro uskutečnění implantace. [20]

V roce 1958 profesor Otto Wichterle spolu s jeho kolegou doktorem Drahoslavem Límem vyvinuli nový polymer, který byl ve vodném prostředí elastický, přesto zůstal pevný a byl tak schopný udržet si svůj tvar. [21] Tento materiál dostal označení HEMA poly(2-hydroxyethylmetakrylát) a začaly se z něj vyrábět čočky kontaktní, které vyžadovaly flexibilitu a zároveň pevnost, aby vydržely každodenní manipulaci. Jelikož při absorpci vody docházelo ke snížení indexu lomu, přešlo se na používání kopolymerů PMMA a HEMA, u kterých je výsledný absorbovaný obsah vody řízen množstvím každého monomeru. [20]

PMMA je také široce používán jako kostní pojivo v ortopedii. Zvláště pro fixaci dříku ke kosti při celkové kloubní náhradě kyčle, pro fixaci endoprotézy ke stehenní a holenní kosti při celkové kolenní náhradě, ale také jako trvalá kostní náhrada při léčbě zlomenin obratlů. [19, str. 496] Kostní cement z PMMA vyplňuje volný prostor mezi implantátem a kostí. Představuje tedy jejich základní rozhraní a umožňuje mezi nimi přenos sil, které vznikají během každodenní činnosti. [22]

## **POLYGLYKOLID**

Polyglykolid může být považován za jeden z prvních biodegradabilních syntetických polymerů zkoumaných pro biomedicínské aplikace. Díky své vysoké krystalinitě vykazuje vysokou pevnost v tahu a nízkou rozpustnost v organických rozpouštědlech. I přes jeho nízkou rozpustnost, může být vyroben v různých formách a strukturách. Pro svou schopnost tvořit vlákna a pro svou biologickou rozložitelnost, začal být polyglykolid využíván při výrobě vstřebatelných stehů (na trh byl uveden jako DEXON). V těle je rozložen hydrolytickými reakcemi na glycin, který je dále přes Krebsův cyklus kompletně biologicky odbourán. [14]

Mezi další využití polyglykolidu patří:

- kostní fixační zařízení - jako jsou kostní čepy, šrouby a destičky
- podpůrná lešení (tzv. scaffold) pro buněčné kultury
- nosiče léčiv [23]

## POLYLAKTID

Polylaktid je cyklický dimer kyseliny mléčné, která existuje ve dvou optických aktivních formách D (-), L (+) a v racemické směsi (D, L). Polymerace těchto monomerů vede k tvorbě semi-krystalických polymerů. Polymerace racemického D,L-laktidu však vede ke vzniku amorfních polymerů. L-laktid je přirozeně se vyskytující izomer a stupeň jeho krystalinity závisí na molekulové hmotnosti a na parametrech zpracování polymeru. Ve srovnání s polyglykolidem je L-polylaktid pomalu rozložitelný polymer s dobrou pevností v tahu, nízkým prodloužením a vysokým modulem pružnosti (přibližně 4,8 GPa). Proto se stal ideálním biomateriálem pro nosné aplikace, jako jsou například fixace ortopedických zařízení. [14]

L-polylaktidy mohou také tvořit vlákna s vysokou pevností a v roce 1971 byl proto americkým úřadem FDA schválen rozvoj kvalitnějších chirurgických šicích materiálů pomocí těchto vláken. Vzhledem k vysoké pevnosti vláken se stal předmětem zkoumání pro tvorbu podpůrného lešení (scaffold), které by mělo umožnit vznik náhradního vaziva. [14]

D,L-polylaktid vzhledem ke své amorfní povaze vykazuje mnohem nižší pevnost (přibližně 1,9 GPa) než L-polylaktid. Svou pevnost ztrácí již během 1–2 měsíců a svou hmotnost ztrácí během 12–16 měsíců. Jeho nízká pevnost s větší rychlostí rozložení z něj dělá vhodný materiál pro systémy doručování léčiv a nízkopevnostní lešení pro regeneraci tkání. [14]

Kopolymer polylaktidu a polyglykolidu poly(laktid-glykolid) (PLGA) se používá za účelem spojení výhod obou polymerů. Je syntetizován prostřednictvím otevření kruhu při kopolymeraci kyseliny mléčné a kyseliny glykolové. Rychlost rozložení kopolymeru se upravuje změnou množství jednotlivých kyselin. [24]

PLGA je ideální biomateriál pro využití v dočasných lékařských aplikacích jako jsou systémy doručování léčiv a lešení pro tkáňové inženýrství. [14]

## POLYURETAN

Polyuretany společně se silikonovým kaučukem jsou materiály široce využívány pro výrobu katetrů. Jejich flexibilita a snadnost zhotovení v různých velikostech a délkách dělají polyuretan vhodným pro tyto speciální aplikace. [11]

Umělé orgány, intravaskulární stenty, cévní štěpy a další protetické zařízení mohou být zavedeny do těla pouze v případě, že jejich povrch není trombogenní. Proto se pro jejich

výrobu používají polyuretany, známé pod obchodními názvy Pellethanes a Biomers, které jsou hemokompatibilní. Jejich hemokompatibilita může být zlepšena dalšími povrchovými úpravami. Například radiačním roubováním nebo chemickým ošetřením. [9]

Probíhající vývoj injekčních, biologicky odbouratelných a *in situ* (na místě) použitelných biomateriálů se snaží zmírnit problémy spojené se současnými chirurgickými technikami. Injekční systémy mají výhodu artroskopického použití, kdy může být gel zaveden do defektu složitého tvaru a poskytnout silnou vazbu s okolní tkání. Materiál po injekčním zavedení by měl:

- polymerovat bez škodlivých účinků na okolní tkáň
- zajistit mechanickou a fyzikální integritu pro vybrané aplikace
- řídit upevnění a růst buněk
- umožnit šíření živin do buněk [25]

Klíčovým cílem je vybrat vhodné polymery, které jsou nejen chemicky a strukturně všestranné, ale také cytokompatibilní. Polyuretany mohou nabídnout mnoho výhod pro vytvoření injekčních a biologicky rozložitelných polymerních kompozitů. Jsou biokompatibilní, zlepšují buněčný růst a proliferaci a mají kontrolovatelnou kinetiku rozpadu. Polymerují při biologických teplotách a mechanickými vlastnostmi předčí běžně používané kostní cementy. Kromě toho mohou být jeho mechanické vlastnosti přizpůsobeny pro výsledné použití (jako měkké tkáň, tvrdé tkáň nebo biomateriály). [25]

## 4 KONTROLOVANÉ DORUČOVÁNÍ LÉČIV

Během posledních několika desetiletí byla provedena celá řada výzkumů zaměřených na vývoj nových a efektivních systémů pro doručování léčiv. Byly navrženy speciální nosiče podle různých klinických potřeb. Úspěšně byly použity mikro- a nanočástice, membrány, filmy, gely a dokonce mikroelektronické čipy k doručení farmaceutické částice různými anatomickými cestami. Konečným cílem je doručování léčiv (cytostatik, antibiotik, analgetik, atd.) do cílových tkání, kde probíhá potřebná regenerace nebo léčba, přičemž je důležité, aby byly částice léčiva chráněny před rozkladem v prostředí těla. Musí se docílit toho, že doručování proběhne ve správnou dobu a ve správném množství. Pokroky v biotechnologii, farmacii, molekulární biologii, polymerní chemii a nanotechnologii umožňují objevit nové poznatky v této oblasti. Zároveň však zůstává několik hlavních překážek, které musí být vyřešeny, aby byly metody řízeného doručování léčiv zavedeny do běžné klinické praxe. [26]

Mezi výhody řízeného uvolňování léčiva patří:

- účinnější léčba s omezenými vedlejšími účinky
- zachování účinné koncentrace léčiva v krvi
- zvýšené pohodlí pacienta, který nemusí brát léčivo tak často [1, str. 52]

Řízené uvolňování molekul léčiva z doručovací formy je řízeno různými procesy. Nejčastěji využívané mechanismy jsou:

- difúze
- rozpouštění
- osmóza
- iontová výměna [1, str. 52]

Léčivo může být na místo svého působení v těle transportováno buď krví skrze cévní řečiště, nebo se podává lokálně na místo působení v povrchových strukturách organismu. V dnešní době se věnuje pozornost moderním lékovým formám, které umožňují dosahování optimálních terapeutických koncentrací léčiva v cílových strukturách. Zároveň nedochází k distribuci léčiva do míst v organismu, kde je jejich přítomnost zbytečná nebo dokonce nepříznivá. [27]

Cílené směřování léčiva do místa terapeutického účinku, tzv. targeting, je jedna z cest, které vedou k žádoucí distribuci léčiva do tkáně či orgánu postiženého patologickým procesem. Targeting umožňuje efektivnější léčbu a současně snížení rizik nežádoucích až to-

xických reakcí, které se ve větší či menší míře vyskytují při systémovém podávání léčiv. [27] Cíleného doručování léčiv může být dosaženo pasivním nebo aktivním cílením.

#### 4.1 Pasivní cílení

Vaskularizace v rychle rostoucí nádorové tkáni má za následek poruchu lymfatického odvodnění, což způsobí hromadění makromolekul v poškozené tkáni, tzv. EPR efekt (z anglického Enhanced permeation and retention). Tohoto faktu se využívá při pasivním cílení, kdy dojde k nahromadění nanočástic s léčivem v nádorové tkáni. Optimální velikost nanonosiče by měla být menší než 100 nm v průměru, aby bylo zabráněno jejich pohlcování makrofágy retikuloendotelového systému. [28]

#### 4.2 Aktivní cílení

Aktivního cílení je dosaženo konjugací specifického ligandu s nanočásticí obsahující lék. Tento způsob cílení je založen na specifické interakci, jako je ligand – receptor a vazba antigen – protilátka, které vedou k akumulaci nanočástice v požadovaném cíli. Aktivním cílením může být nanočástice s protinádorovým léčivem, na kterou je kovalentně navázán ligand, doručen do zhoubných buněk. Tyto ligandy se vážou na specifické receptory na nádorových buňkách. Po navázání dojde k uvolnění léčiva. Prodloužení rychlosti uvolňování léku z nanočástice prodlouží trvání účinku léku v cílových místech a snížení nepříznivých účinků. [29]

Ve výzkumu cíleného transportu léčiv se využívají různé nanonosiče, jako jsou například polymerní micely, lipozomy, dendrimery, magnetické nanočástice, polymerní nanočástice atd. [29] Nosiče léčiv, které jsou nejvíce zkoumány, budou popsány v následujících kapitolách.

## 5 POLYMERY POUŽÍVANÉ PRO ŘÍZENÉ DORUČOVÁNÍ LÉČIV

Seznam základních polymerů používaných při výzkumu řízeného doručování léčiv je uveden v následující tabulce.

Tabulka 1: Polymery využívané při vývoji řízeného doručování léčiv. Převzato z [30]

Rozdělení	Polymery
<b>Přírodní</b>	
bílkovinné povahy	kolagen, albumin, želatina
polysacharidy	alginát, kyselina hyaluronová, dextran, chitosan,
<b>Syntetické – biologicky rozložitelné</b>	
polyestery	polymer kyseliny mléčné, polymer kyseliny glykolové, polymer kaprolaktonu
polyanhydridy	polyanhydridy kyseliny sebakové a adipové
polyamidy	polyaminová kyselina
polymery obsahující fosfor	polyfosfáty, polyfosfonáty, polyfosfazeny
ostatní	polyuretany, polykyanoakryláty, polyacetály
<b>Syntetické – biologicky nerozložitelné</b>	
akrylové polymery	polymetakrylát, polymetylmetakrylát
silikony	polydimetylsiloxan
ostatní	polyvinylpyrrolidon, etylenvinylacetát

Pro doručování léčiv, buněk a enzymů byla již syntetizována celá řada biologicky rozložitelných polymerů. Široká přijatelnost této skupiny polymerů vychází z faktu, že biologická rozložitelnost může být nastavena začleněním různých nestabilních skupin, jako jsou například estery, ortoestery, anhydridy, uretany a amidy, do polymerního řetězce. Biodegradace může být enzymatického, chemického nebo mikrobiálního původu, přičemž tyto procesy mohou probíhat samostatně nebo společně. [30]

Rozložitelnost polymeru ovlivňuje rychlost uvolňování léčiva. Ze všech biologicky rozložitelných polymerů jsou pro vývoj doručování léčiv nejpoužívanější polymery kyseliny mléčné a glykolové a jejich kopolymer poly(laktid-glykolid) (PLGA). Nanočástice PLGA mají zajistit doručování různých aktivních látek, jako jsou léčiva, peptidy a proteiny. Rychlost uvolňování léčiva z PLGA může být řízena změnou molekulové hmotnosti PLA, která určuje rychlost rozložení váčků. [31]

Polyanhydridy jsou další skupinou biologicky rozložitelných polymerů, která se těší uplatnění ve vývoji systému doručování léčiv. Jsou navrženy tak, aby podléhaly povrchové degradaci, což je umožněno hydrolyticky štěpitelnou vazbou. [31]

Relativně novou třídou biologicky rozložitelných polymerů je skupina polymerů obsahující ve své páteři fosfor připojený na uhlík nebo kyslík. Jejich jedinečnost spočívá v chemické reaktivitě fosforu, která umožňuje připojení různých postranních řetězců ovlivňujících molekulovou hmotnost polymeru a rychlost degradace. [30]

Různé nerozložitelné polymery, například na bázi akrylových polymerů, našly široké uplatnění při výrobě perorálních lékových forem a transdermálních filmů. [30]

Mezi biologicky nerozložitelné polymery patří i polysiloxany, které jsou tvarově stálé, mají dobrou flexibilitu při nízkých teplotách, vynikající elektrické vlastnosti, jsou vodoodpudivé a významně biokompatibilní. Z důvodu jejich snadné výroby a vysoké propustnosti jsou polydimetylsiloxany vhodné pro doručování ve vodě rozpustných léčiv a steroidů, které mají dlouhodobě působit. Například ve formě podkožních implantátů. [30]

Význam biologicky nerozložitelných polymerů spočívá v jejich využití pro syntézu hydrogelů. Mezi běžně používané patří: monomery na bázi akrylové kyseliny (hydroxyetyl metakrylát, hydroxyetoxyetyl metakrylát, hydroxydietoxyetyl metakrylát,...), vinylacetát, *N*-vinyl-2-pyrrolidon, atd. [32] Hydrogely, které se nejčastěji využívají pro doručování léčiv, budou podrobněji diskutovány v následující kapitole.



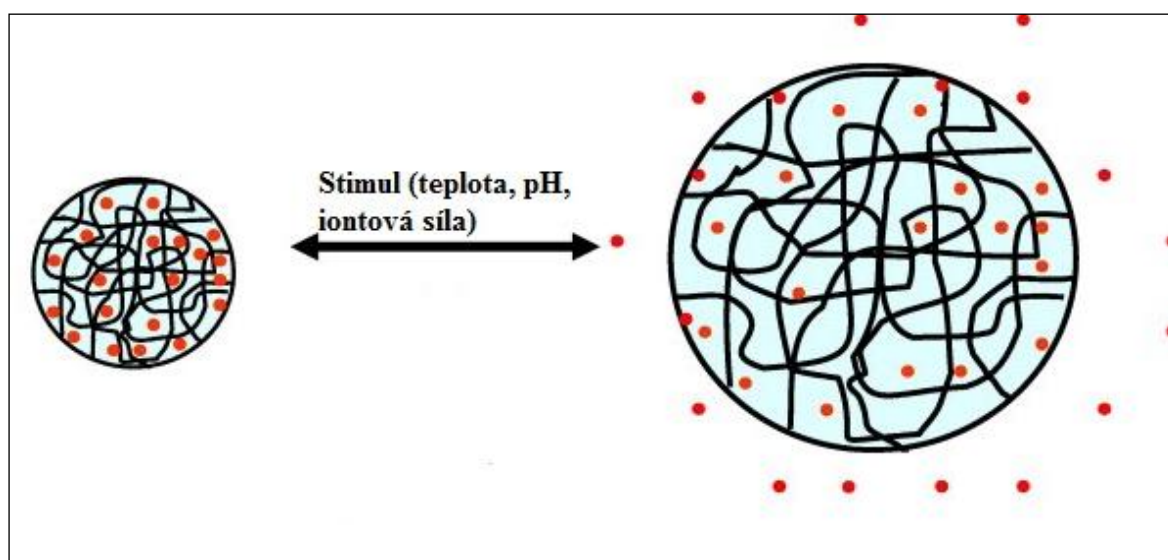
## 6 HYDROGELY V DORUČOVÁNÍ LÉČIV

Hydrogely jsou ve vodě nerozpustné trojrozměrné (3D) sítě vytvořené zesíťováním ve vodě rozpustných polymerů. V biomedicínských aplikacích jsou značně používány pro doručování léčiv a genů a jako tzv. scaffolds (podpůrné lešení/nosiče) v tkáňovém inženýrství. [33]

Jejich schopnost absorbovat velké množství vodních a biologických tekutin se připisuje přítomnosti hydrofilních skupin, jako jsou  $-OH$ ,  $-CONH$ ,  $-CONH_2$  a  $-SO_3H$ , které jsou obsaženy v molekulární struktuře polymerů. [32]

Mají výbornou biokompatibilitu k okolním tkáním, snadno se s nimi zachází a snadno propouští rozpuštěné látky. Na základě těchto vlastností hrají důležitou roli ve vývoji systémů doručujících léčiva. [34]

Hydrogely mohou být připraveny tak, aby reagovaly na změny v prostředí, jako jsou teplota, pH, světlo, elektrický signál a specifické molekuly (například glukóza). Tyto hydrogely podstupují vratnému objemovému fázovému přechodu nebo sol-gel fázovému přechodu na základě malé změny stavu okolního prostředí. Pro tyto vlastnosti jsou označovány jako „chytré“ hydrogely. Mohou při změně prostředí podléhat bobtnání, což způsobuje snadnější difúzi molekul léčiv skrze rozšířené polymerní síť. [1, str. 53] Obrázek 2 znázorňuje uvolnění léčiva z hydrogelového nosiče vlivem působení vnějšího či vnitřního podnětu.



Obrázek 2: Uvolnění léčiva z hydrogelu po působení stimulu. Převzato z [35]

Hydrogelové nanočástice se připravují jak z přírodních tak syntetických polymerů. Z přírodních polymerů byly použity hlavně chitosan a alginát. Ze syntetických polymerů

byly studovány především hydrogelové nanočástice na bázi polyvinylalkoholu, polyetylenoxidu, polyetyleniminu, polylaktidu, polylaktid-glykolu, polyvinylpyrolidinu, a poly-N-isopropylakrylamidu. Bez ohledu na typ použitého polymeru je mechanismus uvolňování uloženého léčiva z hydrogelové nanočástice komplexní a vyplývá především z difúze léčiva, botnání hydrogelové matrice a chemické reaktivity léčiva/matrice. [32]

Jako sol-gel přechod je běžně označován přechod z roztoku na gel. Některé hydrogely projevují přechod z roztoku do tuhého stavu při překročení dolní kritické rozpouštěcí teploty (LCST). Pod touto teplotou jsou hydrogely rozpustné a po jejím překročení se hydrogely stanou více hydrofobní a nerozpustné, což vede k tvorbě gelu. Sol-gel přechod lze experimentálně ověřit množstvím technik, jako jsou spektrometrie, diferenční skenovací kalorimetrie a reologie. [15]

Bylo prokázáno, že mnoho přírodních polymerů při změně teploty projevují gelaci. Vědci je používali samostatně nebo v kombinaci se syntetickými polymery pro výrobu tepelně citlivých hydrogelů s požadovanými vlastnostmi. [15]

Mezi nejčastěji používané přírodní polymery a jejich deriváty pro tvorbu hydrogelových částic patří:

- chitosan

Chitosan je lineární polysacharid, který je syntetizován deacetylací chitinu přítomného ve vnějším skeletu korýšů. Při zesíťování anorganickými fosfátovými solemi se stává roztokem, který při zvýšené teplotě přechází v gel. Chitosanové termogely mohou být navrženy tak, aby rychle přecházely do stavu gelu, zároveň však zůstávají schopné udržet doručovaný „náklad“ a rozkládat se pomalu v průběhu času v bioresorbovatelné produkty. Bylo zjištěno, že rychlost degradace chitosanu silně závisí na stupni deacetylace. Rychlejší kinetika rozkladu koreluje s nižším stupněm deacetylace. [36]

Chitosanové hydrogely podávány injekčně jsou atraktivní jak pro doručování léčiv, tak pro tkáňové inženýrství. Důvodem je, že tyto přírodní reaktoplasty jsou biologicky rozložitelné, biokompatibilní a jsou schopné tvořit gelové implantáty *in situ*. Teplotně indukovaná gelace závisí na sekundárních interakcích biopolymeru, zabrání se tedy potenciálně toxickým polymerním reakcím, které by mohli nastat. Z pohledu biomedicínského použití musí být schopné sterilizace a skladování na delší dobu bez ztráty svých vlastností. Pro chitosan je vhodná parní sterilizace v kombinaci s aseptickou přípravou, která umožňuje přípravu

sterilních hydrogelových formulací. Jako vhodný způsob skladování se využívá zmrazování. [37]

- dextran

V posledních několika letech budí velký zájem hydrogely na bázi dextranu, které mohou doručovat bioaktivní látky do tlustého střeva. Tyto systémy mohou najít uplatnění v perorálním podávání léků potenciálně nebezpečných pro žaludeční sliznice a zejména citlivých vůči žaludečním tekutinám. Stejně tak jsou vhodné pro zacílení na konkrétní segmenty střeva. Dextranové hydrogely jsou zkoumány pro doručování léčiv do tlustého střeva zejména pro svou schopnost enzymaticky se rozložit v požadovaném místě, což umožňuje enzym dextransa, který je produkován anaerobní gram-negativní střevní bakterií. [38]

- deriváty celulózy

Byly úspěšně připraveny deriváty celulózy, které lze považovat za superabsorpční hydrogely. Patří sem karboxymethylcelulóza (CMC) sodná nebo celulóza ve vodném systému NaOH/močoviny zesíťovaná pomocí epichlorhydrinu. Vysoce hydrofilní karboxylová skupina CMC způsobuje absorpci velkého množství vody. Fyzikální zesíťování celulózy hraje důležitou roli při syntéze hydrogelu, který je příslibem pro použití v biomedicínských aplikacích. [39]

- xyloglukan

Xyloglukan je cytokompatibilní polysacharid, jehož gely jsou zkoumány jako prostředky pro doručování léčiv v různých aplikacích. Jako optimální koncentrace se jeví 3 hm % xyloglukanu ve vodném prostředí, kdy je elastický modul podstatně vyšší než u jiných přírodních nebo syntetických hydrogelů. [15]

Vlastnosti xyloglukanových hydrogelů jsou ovlivňovány poměrem odstranění galaktózy (galactose removal ratios = GRR). Studie dokázaly, že při vyšším poměru odstranění galaktózy sol-gel přechodová teplota klesá. Je to způsobeno tím, že při nízkých hodnotách odstranění sterická překážka zabraňuje hlavním řetězcům interagovat a tím tvořit gel. Dále bylo zjištěno, že s rostoucí GRR klesá hodnota vnitřní viskozity a molární hmotnost vzorků. [40]

Xyloglukan je nadějným materiálem pro biotechnologické účely, nicméně je zatím nedostatek údajů o reologických a strukturálních vlastnostech těchto hydrogelů. [40]

- alginát

Alginát je aniontový polysacharid přítomný v hnědých řasách. [1, str. 70] Skládá se z řetězců  $\alpha$ -L-glukuronové kyseliny a  $\beta$ -D-manuronové kyseliny. Má vysoký stupeň rozpustnosti ve vodě, tendenci gelovatět ve vysoce pórovité gely, které jsou biokompatibilní a netoxické. [32] Příprava alginátových částic je snadná a probíhá za mírných podmínek bez použití škodlivých chemických látek, což umožňuje zapouzdření různých molekul (léčivo) nebo dokonce buněk s minimálním negativním dopadem na tyto částice. Jednou z hlavních nevýhod použití materiálů na bázi alginátu je jejich neschopnost podléhat enzymatické degradaci u savců a špatná adheze buněk na alginátové gely. V současné době probíhají studie, které by tyto problémy vyřešily. [3; 14]

- gelatin

Gelatin neboli želatina je přírodní proteinový polymer získaný hydrolytickou degradací přirozeně se vyskytujícího kolagenu. Navíc je vedlejším produktem při průmyslovém zpracování masa. Je to tedy snadno dostupný a levný materiál, který se používá po desetiletí v různých formách v potravinářském a farmaceutickém průmyslu. Je známý svými netoxickými a nedráždivými vlastnostmi. Další výhodou želatiny je její biologická rozložitelnost a biokompatibilita. Pro svou jedinečnou želírovací vlastnost, je atraktivní jako výchozí materiál pro přípravu hydrogelů. Vzhledem k vysokému počtu funkčních skupin v postranním řetězci, může být želatina snadno modifikována chemickým síťováním. Chemická modifikace překonává nedostatky želatiny týkající se její nízké stability při tělesné teplotě. V literatuře se vyskytuje mnoho způsobů jak síťovat želatinu. Mezi fyzikální metody patří například sušení, teplo, elektronové paprsky a expozice UV záření. K chemickému síťování lze použít formaldehyd, glutaraldehyd, polyepoxy sloučeniny, kyselinu taninovou, karbodiimidy a transglutaminázu. [41]

Želatina je biopolymer s termoreversibilními vlastnostmi. Při teplotách nižších než 25 °C vodný roztok želatiny ztuhne vlivem vzniku trojitých šroubovic a tuhé trojrozměrné sítě. Je-li teplota zvýšena nad přibližně 30 °C, dochází ke konformačním změnám a gel přechází znovu do stavu kapaliny. Vzhledem k tomuto chování je želatina vhodná pro biomedicínské aplikace. [15]

Přestože bylo dosaženo významného zlepšení vlastností hydrogelů používaných pro doručování léčiv, stále zůstává několik problémů, které brání jejich běžné klinické využitelnos-

ti. Přetrvávající problémy jsou například v kinetice uvolňování léčiv. Vývoj hydrogelů, které by míru uvolňovaného léčiva snadno upravovaly v průběhu času, může být přínosem pro aplikace vyžadující různé dávky léčiv v průběhu času (například dodávání inzulínů nebo analgetik). [42]

Vyřešením tohoto problému by došlo k významnému rozšíření potenciálu hydrogelů v doručování léčiv. [42]

## 7 VNĚJŠÍ SPOUŠTĚCÍ PODNĚTY

Doručovací systém, ve kterém je rychlost uvolňování léčiva aktivována prostřednictvím vnějších podnětů, je stále do značné míry předmětem výzkumů. Mezi nejčastější vnější podněty patří:

- magnetismus,
- ultrazvuk,
- teplota,
- elektrické účinky,
- světlo. [43]

### 7.1 Magneticky modulovaný systém doručování léčiv

Použití oscilujícího magnetického pole k modulaci míry léčiva uvolňovaného z polymerní matrice bylo jedním z prvních přístupů, které byly zkoumány pro vytvoření zvnějšku řízených doručovacích systémů. [44]

Experimentálně se nechal uvolňovat inzulín, který byl spolu s magnetickými kuličkami uložen v kopolymeru etylenvinylacetátu. Po zavedení do magnetického pole docházelo k uvolnění inzulinu a následnému snížení hladiny glukózy v krvi. [43]

Bylo zjištěno, že množství uvolněné látky se zvýšilo při zvýšení amplitudy magnetického pole. Při dalším experimentu bylo dokázáno, že při zvýšení frekvence pole z 5 na 11 Hz míra uvolněné látky (v případě experimentu - hovězího albuminu) z kopolymeru etylenvinylacetátu lineárně vzrostla. Mezi faktory, které jsou rozhodující při kontrolování uvolňované dávky, tedy patří:

- vlastnosti magnetického pole, jako jsou amplituda a frekvence
- mechanické vlastnosti polymerní matrice [43]

### 7.2 Ultrazvukově modulovaný systém doručování léčiv

Ultrazvukově řízené ničení mikrobublin s aktivní látkou je slibným nástrojem pro doručování léčiv a genů k určitým orgánům. Původně byla tato technika vyvinuta jako metoda pro zvýšení účinnosti kardiovaskulární genové terapie. Oscilace umožňující zničení mikrobublin jsou vyvolány ultrazvukovými frekvencemi (asi 1-2 MHz), které jsou použity při echokardiografii. Nejsou proto potřeba nové ultrazvukové přístroje. Ultrazvukové zprostředkování přenosu genu nebo léčiva závisí na nosném systému, do kterého je vložena bioaktivní

terapeutická látka. Tato látka je z něj uvolněna v důsledku místní ultrazvukové expozice. Nejčastější koncepcí pro nosný systém je použití plynem plněných mikrobublin. [45]

Ultrazvuková technologie zaručuje vysoký stupeň prostorové a časové kontroly. Vysokofrekvenční ultrazvuk umožňuje ostřejší zaměření než nízkofrekvenční ultrazvuk, ale neproniká tak hluboko dovnitř těla. Typická hloubka proniknutí (hloubka, ve které je absorbováno 50 % z dodané ultrazvukové energie) pro 1 MHz ultrazvuku v různých tkáních je 5 cm pro tuk, 2,7 cm pro sval, 0,9 cm pro šlachu a asi 0,3 cm pro kost. Pro 3 MHz je proniknutí asi 3 krát menší. Z tohoto hlediska, může být vysokofrekvenční ultrazvuk vhodný pro cílené aplikace léčiv do malých povrchových nádorů, zatímco nízkofrekvenční ultrazvuk by měl být použit k léčení velkých a hluboce umístěných nádorů. [46]

### 7.3 Teplotně modulovaný systém doručování léčiv

Teplota je nejčastěji využívaný spouštěcí signál pro uvolňování léčiv. Použití teploty jako signálu bylo odůvodněno tím, že skutečná tělesná teplota se často odchyluje od fyziologických hodnot (37°C) v přítomnosti patogenů nebo pyrogenů. Tato odchylka může být užitečným podnětem k aktivaci uvolňování terapeutických látek z různě teplotně závislých nosičů, které doručují léčivo. Systémy doručování léčiv, které jsou závislé na změně teploty, využívají různé polymerní vlastnosti jako je například tepelně vratný přechod polymerních molekul, skelný přechod a krystalické tání. [47]

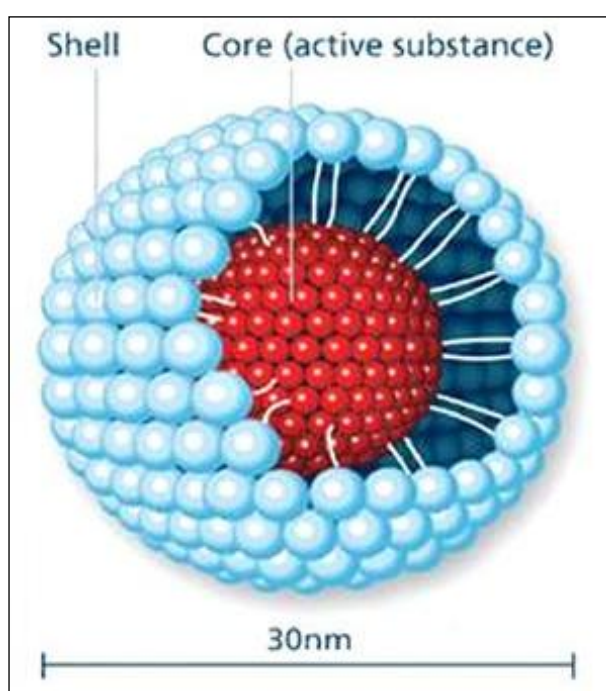
Teplotně citlivé hydrogely jsou pravděpodobně nejběžněji zkoumaná třída polymerů (citlivá na okolní prostředí) v oblasti výzkumu doručování léčiv. Tyto hydrogely mají schopnost bobtnat a vrátit se do původního stavu v důsledku změny teploty okolní tekutiny. [47]

Termocitlivé nanonosiče jsou díky svým vlastnostem velkým příslibem pro vývoj „inteligentních“ systémů umožňujících doručování léčiv. Tyto farmaceutické nanočástice se mohou v patologické tkáni hromadit aktivním nebo pasivním cílením. Pasivní cílení je založeno na vlastnostech nosičů (jako je například distribuce velikosti částic a jejich povrchový náboj) a na patologickém onemocnění, které způsobuje, že se nanonosiče spontánně hromadí v chorobné tkáni. Aktivní cílení je založeno na navázání specifických ligandů (jako jsou protilátky a peptidy) na povrch nanonosičů, které budou rozpoznány buňkami nacházejícími se v postižené oblasti. Míru uvolňovaného léčiva lze ovlivnit tepelnou variabilitou prostředí. [48]

Rozlišujeme různé termocitlivé nanonosiče:

### 7.3.1 Termosenzitivní micely

Amfifilní kopolymery, které obsahují jak hydrofobní tak hydrofilní bloky, mají tendenci tvořit micely ve vodném roztoku. V důsledku hydrofobních interakcí mezi hydrofilními segmenty amfifilních blokových kopolymerů ve vodném prostředí, se polymerní micely samovolně sestaví do tzv. struktury core-shell, která zaujímá velikost v rozmezí 10-60 nm (viz obrázek 3). [48]



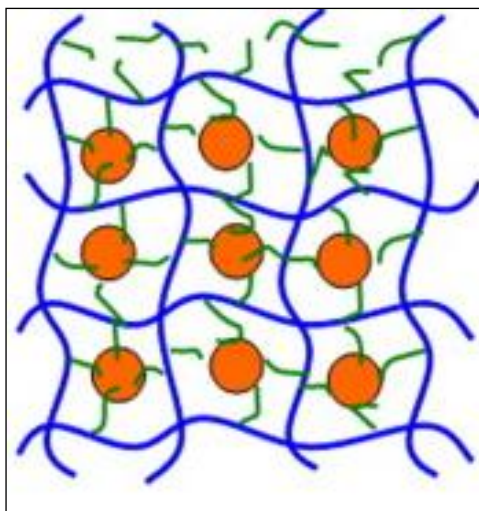
Obrázek 3: Struktura micely. Převzato z [49]

Termosenzitivní micely mohou být rozděleny do dvou skupin:

- Polymerní micely s termosenzitivním vnějším pláštěm
- Polymerní micely s termosenzitivním vnitřním jádrem [48]



### 7.3.2 Termosenzitivní hydrogelové částice



Obrázek 4: Struktura hydrogelové sítě obsahující léčivo. Převzato z [50]

Teplotně citlivé hydrogely využívají změnu teploty jako aktivační spoušť, která určuje jejich následné gelové chování. Mohou bobtnat *in situ* za fyziologických podmínek a tím poskytují výhodu pohodlného podání léčiva. Vodné roztoky hydrogelů, používaných v biomedicínských aplikacích, jsou za pokojové teploty kapalné a při fyziologické teplotě přecházejí do stavu gelu. [15] Tyto materiály tedy mohou být do těla vstříknuty ve formě kapaliny a gel vytvořit až na požadovaném místě. Injekční aplikace se vyhýbá nutnosti invazivní operace a umožňuje dodání bioaktivní látky bez výrazných negativních vlivů, jako jsou například tvorba toxických vedlejších produktů nebo použití organických rozpouštědel. [51] Na obrázku 4 je znázorněna struktura hydrogelové sítě, ve které jsou zachyceny molekuly léčiva.

#### a) Negativně termosenzitivní hydrogely

Negativně termosenzitivní hydrogely mohou být charakterizovány dolní kritickou rozpouštěcí teplotou (lower critical solution temperature = LCST). Tato teplota je definována jako kritická teplota, pod kterou polymer v roztoku bobtná, zatímco nad touto teplotou se polymer smršťuje. [47]

Mezi negativně termosenzitivní hydrogely patří poly(N-izopropylakrylamid), jehož LCST je 32°C. Tyto hydrogely vykazují on-off uvolňování léčiv s „ON“ při nízké teplotě a „OFF“ při vysoké teplotě, což umožňuje řídit uvolňování. Běžnou strategií pro doručování léčiv je modulovat LCST polymeru začleněním hydrofilních nebo hydrofobních funkčních skupin do struktury polymeru. Například při kopolymeraci

poly(N-izopropylakrylamidu) s hydrofilním monomerem jako je akrylamid, se LCST zvyšuje až na 45°C. Naopak po přidání hydrofobního N-terc-butylakrylamidu dochází k poklesu LCST o 10°C. [47]

b) Pozitivně termosenzitivní hydrogely

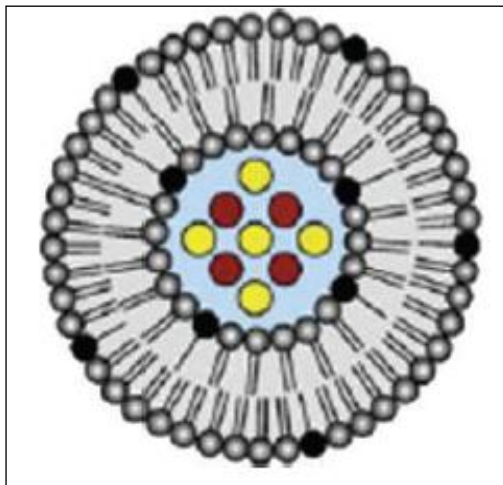
Tyto hydrogely charakterizuje horní kritická rozpouštěcí teplota (upper critical solution temperature = UCST). Hydrogely se po ochlazení pod UCST smršťují. Mezi pozitivně termosenzitivní hydrogely, které vykazují pozitivní teplotní závislost bobtnání, řadíme například polymerní sítě polyakrylátové kyseliny a polyakrylamidu. [47]

### 7.3.3 Termosenzitivní lipozomy

Výzkum v oblasti diagnostiky a terapie rakoviny se zaměřuje na rozvoj vysoce citlivých a nádorově selektivních činidel pro doručování léčiv. Je totiž velmi obtížné dosáhnout terapeutických hladin léků v nádorových místech bez ovlivnění zdravé tkáně. Možnou strategií pro zlepšení doručování léků je jejich zapouzdření do nosičů, jako jsou lipozomy. Struktura lipozomu se zapouzdřeným léčivem je znázorněna na obrázku 5. [52]

Lipozomy jsou biokompatibilní nanomateriály, které jsou složeny z fosfolipidových membrán. Úspěch v systému doručování léčiv k nádorům je způsoben jejich zvýšenou propustností a retencí v nádorové tkáni (EPR efekt) v kombinaci s jejich malým rozměrem a dlouho trvající cirkulací. Pojem termocitlivých lipozomů byl zaveden v 70. letech minulého století a od té doby byl intenzivně studován díky možnosti kontrolovaného uvolňování léčiva z něj prostřednictvím lokální hypertermie. Změnou složení lipidové dvojvrstvy je možné ovládat jeho přechod z gelu do kapalné fáze při teplotě klinického použití. [52]

Je-li průměr lipozomů mezi 25-100 nm, jsou označovány jako malé unilamelární vezikuly (small unilamellar vesicles = SUV). V případě, že je jejich průměr mezi 100 nm až několika mikrony, jsou známy jako velké multilamelární vezikuly (multilamellar large vesicles = MLV). Lipozomy jsou schopné ve svém vnitřním vodném jádře zachytit ve vodě rozpuštěné látky (hydrofilní léčiva) a lipofilní látky (léčiva) mohou být uzavřena v lipidové dvojvrstvě lipozomů. Vezikuly s velikostí větší než 200 nm jsou rychle vyloučeny z krve a končí v makrofázích retikuloendotelového systému, který se podílí na imunitě organismu. Doba cirkulace lipozomů může být prodloužena povrchovou úpravou s polyetylen glykolem nebo sialovou kyselinou. [8, str. 644, 645]

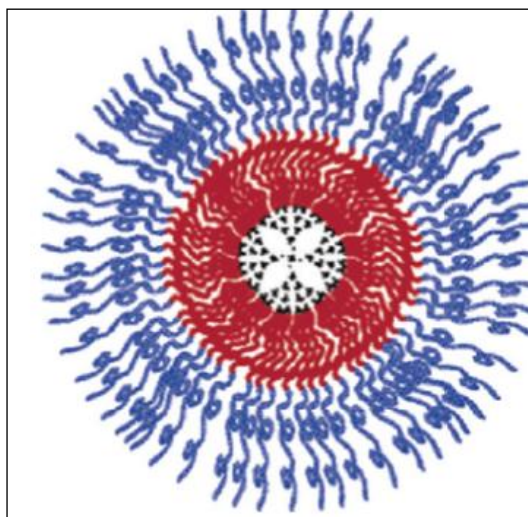


Obrázek 5: Struktura lipozomu se zapouzdřeným léčivem. Převzato z [48]

Byly vyvinuty teplotně citlivé lipozomy ze směsi dimyristoyl fosfatidylcholinu a hydrofobně modifikovaného poly(N-izopropylakrylamidu), který má LCST 32 °C. Polymer je v tomto systému upevněn v membráně pomocí hydrofobních skupin. Zahříváním této suspenze nad LCST, nutí hydrofobní skupiny uvnitř dvojvrstvy ke změně uspořádání, které vede k rozrušení lipozomů a případnému uvolnění jeho obsahu. Tento teplotně reagující systém může být využit k lokalizaci léčiva do patologické tkáně použitím místní hypertermie. [1, str. 146]

#### 7.3.4 Termosenzitivní dendrimery

Dendrimer je popisován jako makromolekula charakterizována svou velmi rozvětvenou 3D strukturou, která poskytuje vysokou míru povrchové funkčnosti a všestrannosti. Dendrimery jsou také označovány jako polymery 21. století. Skládají se ze třech složek. Z centrálního jádra, kterým může být buď jeden atom, nebo skupina atomů. Další složkou je vnitřní vrstva složená z opakujících se jednotek připojených k jádru a vnější vrstva připojená k vnitřní. [53] Typickou strukturu dendrimera lze vidět na obrázku 6.



Obrázek 6: Struktura dendrimeru. Převzato z [48]

Mnoho potenciálních aplikací dendrimerů je založeno na jejich jedinečné molekulární jednotné struktuře, multifunkčnímu povrchu a na přítomnosti vnitřních dutin. V oblasti biomedicínského odvětví prokázaly dendrimery svou účinnost v doručování léčiv a genů. [1, str. 211]

Vlastnosti dendrimerů jsou ovlivňovány funkčními skupinami na molekulárním povrchu. Například pokud dendrimer obsahuje karboxylové koncové skupiny, je rozpustný ve vodě. Mezi hlavní výhody dendrimerů patří:

- Nanoskopická velikost částic, která je dělá méně náchylné pro pohlcování retikuloendotelovým systémem podílejícím se na imunitě organismu.
- Nízký stupeň polydisperzity.
- Více funkčních skupin ve vnějším povrchu dendrimerů, které mohou být použity k navázání receptorů umožňující cílení na konkrétní místo v těle.
- Mohou vykazovat zvýšenou permeabilitu a retenční účinek, což jim umožňuje hromadit se v poškozené tkáni.
- Mohou být syntetizovány a navrženy pro konkrétní aplikace. [53]

Struktura dendrimerů nabízí možnost zapouzdření molekul léčiv uvnitř „větvi“ dendrimerů. To umožňuje dendrimerům interagovat s nestabilními nebo špatně rozpustnými léčivy a zvýšit tak jejich stabilitu a biologickou dostupnost. [53] Molekuly léčiv mohou být buď chemicky konjugované na povrch dendrimerů nebo být fyzicky zabudované uvnitř jejich jádra. [54]

#### 7.4 Elektricky modulovaný systém doručování léčiv

Elektrický proud je dalším signálem, který může být využit pro uvolnění léčiva. Jedním ze způsobů jak toho dosáhnout, je vytvořit pH citlivé polymery a využít přítomnosti nebo nepřítomnosti elektrického proudu ke změně lokálního pH, které iniciuje narušení polymeru a uvolnění jakéhokoliv léčiva obsaženého v polymerní matici. Mezi skupinu materiálů, které mají tuto vlastnost, patří kopolymery polyetyloxazolinu a polymetakrylové kyseliny nebo polyakrylové kyseliny. Oba tyto kopolymery jsou velmi citlivé na pH a rozpouští se téměř okamžitě při  $\text{pH} > 5,4$ . [44]

Transmembránový tok rozpuštěné látky může být modulován působením elektrického pole na membránu a/nebo přímo na rozpuštěné látky. [43]

#### 7.5 Světelně modulovaný systém doručování léčiv

Také interakce mezi světlem a materiálem lze použít pro modulaci doručování léčiv. Tento způsob ovlivňování doručovacího systému může být proveden kombinací materiálu, který absorbuje světlo o požadované vlnové délce a materiálu, který využívá energii z absorbovaného světla k uvolnění léčiva. [44]

Například blízké infračervené záření je používáno k modulaci uvolňování různých proteinů z kompozitního materiálu, který je vyroben z částic zlata a kopolymeru poly(N-izopropylakrylamid-akrylamidu). Částice zlata jsou novou třídou opticky aktivních nanočástic, které se skládají z tenké vrstvy zlata kolem dielektrického jádra. Různé tloušťky stěn, průměr jádra a celkový průměr nanočástic umožňuje nastavit optické vlastnosti nanočástic ve viditelném a blízkém infračerveném záření. Při vystavení blízkému infračervenému záření, nanočástice absorbují světlo a přeměňují ho na teplo, čímž dochází k nárůstu teploty nad LCST. Překročení teploty LCST je iniciátorem rozpadu nanočástice a uvolnění rozpuštěného léčiva z matrice polymeru. [44]

## 8 VNITŘNÍ SPOUŠTĚCÍ PODNĚTY

Samostatně regulovaný systém doručování léčiv je uzavřený okruh, kde je míra uvolňování léčiva reakcí na zpětnou informaci bez jakéhokoliv vnějšího zásahu. Příkladem je dodávka inzulínu v závislosti na hladině glukózy v krvi.

Mezi nejčastější vnitřní podněty patří:

- pH
- hladina glukózy. [43]

### 8.1 Systém doručování léčiv závislý na hodnotě pH

V nedávné době byly vyvinuty systémy pro uvolňování léčiv na bázi polymerních micel, nanogelů a anorganických materiálů, které jsou citlivé na změnu pH a lze je tak zacílit do nádorové tkáně, kde je pH extracelulárního prostředí kyselé. [55]

Polymery citlivé na změnu pH se obvykle vytváří přidáním kyselé nebo alkalické funkční skupiny do polymerní páteře. Tyto funkční skupiny buď přijmou, nebo uvolní protony v reakci na příslušné změny pH a iontové síly ve vodném médiu. [47]

Lipozomy senzitivní na změnu pH jsou efektivní pro cytoplazmatické doručování molekul rozpuštěných ve vodě a makromolekul. Tyto lipozomy jsou obvykle stabilní v neutrálním prostředí, zatímco v kyselém pH dochází k jejich destabilizaci. Koncept pH citlivých lipozomů vznikl při zjištění, že některé viry využívají okyselování endozomálních prostorů k infikování hostitelské buňky. Také některé patologické tkáně, jako jsou nádory, infikované oblasti nebo zánětlivé tkáně, mají kyselé pH ve srovnání se zdravými tkáněmi. [56]

Hydrogely, které jsou citlivé na změnu pH, jsou využívány pro orální podávání léků a reagují při změně hodnoty pH v gastrointestinálním traktu. Tyto hydrogely tak mohou poskytnout neinvazivní doručování léčiv jako je například inzulín. [57] Popis fyziologie lidského gastrointestinálního traktu je v následující tabulce 2.

Tabulka 2: Fyziologie lidského gastrointestinálního traktu. Převzato z [1, str. 37]

Oblast gastrointestinálního traktu	Hodnota pH	Plocha povrchu [m <sup>2</sup> ]
Žaludek	1,0-2,5	0,10
Dvanáctník	5,5-6,0	1,9
Lačník	6,0-7,0	184
Kyčelník	7,0-7,5	276
Slepé střevo	6,4-7,0	0,05
Tlusté střevo	7,0-7,5	0,25

Příkladem využití citlivosti polymeru na hodnotě pH je tvorba enterosolventního povlaku. Enterosolventní (rozpouštějící se ve střevě) vrstva je vytvořena z polymeru, který je v prostředí s nízkým pH nerozpustný a při fyziologickém pH je rozpustný. Nejčastější důvody pro použití enterosolventních povlaků jsou:

- ochrana léčiv, které jsou citlivé na kyselé prostředí, před žaludečními šťávami,
- ochrana před žaludečním podrážděním způsobeným některými léčivy,
- zabránění absorpce některých léků v žaludku,
- a doručení léčiv do tenkého střeva, pokud je jejich hlavním absorpčním cílem. [8, str. 640]

Střevní povlaky jsou známé více než 100 let. Za tu dobu bylo studováno mnoho materiálů, které by se daly využít pro tuto aplikaci. Nicméně, moderní povlaky rozpouštějící se ve střevě jsou založeny na bázi polykarboxylových kyselin, které jsou za nízkého pH hydrofobní a nerozpustné ve vodě, a při vyšším pH se stávají ve vodě rozpustné. [8, str. 640]

Mezi příklady střevních povlaků patří částečně esterifikovaný kopolymer metyl vinyl éteru a maleinanhydridu nebo kopolymery kyseliny metakrylové s estery kyseliny metakrylové. Rozdílným stupněm esterifikace, nebo rozdílným poměrem kyseliny metakrylové a esterů kyseliny metakrylové lze dosáhnout libovolného stupně pH při kterém dochází k rozpuštění. Tyto kopolymery jsou komerčně dostupné jako Eudragit L a Eudragit S. Rozpouští se při pH 6,0-7,0. [8, str. 640]

Dalším typem pH senzitivních polymerů, které se využívají jako nosiče léčiv, jsou mezopórní křemičité nosiče. Ty jsou v důsledku své mezopórní velikosti, vysoké ploše povrchu, velkému objemu pórů a netoxické povaze vhodným kandidátem pro doručovací

systemy uvolňující zapouzdřené léčiva v reakci na vnější podněty jako je například pH. [55]

Mezoporézní křemičité nosiče léčiv vznikají vytvořením koordinačních vazeb v mezopórech, ve kterých jsou začleněny molekuly léčiv. Tvorba a štěpení koordinačních vazeb je citlivá na změny ve vnějším pH, což umožňuje efektivní uvolnění léčiv při konkrétní pH. [55]

Výzkumy v této oblasti jsou stále velmi aktivní a jsou vyvíjeny nové lékové formy obsahující přírodní a syntetické látky pro intracelulární doručování léků. [56]

## 8.2 Systém doručování léčiv závislý na hladině glukózy

Jednou z největších výzev v oblasti kontrolovaného doručování léčiv je rozvoj autoregulace doručování inzulínu. Doručování inzulínu je odlišné od ostatních léčiv, jelikož musí být doručeno v přesném množství a v přesném čase potřeby. Tudíž samoregulační systém doručující inzulín vyžaduje schopnost detekce hladiny glukózy a automatický vypínací mechanismus. Byla vyvinuta řada hydrogelových systémů pro doručování inzulínu se zabudovaným glukózovým senzorem. [58]

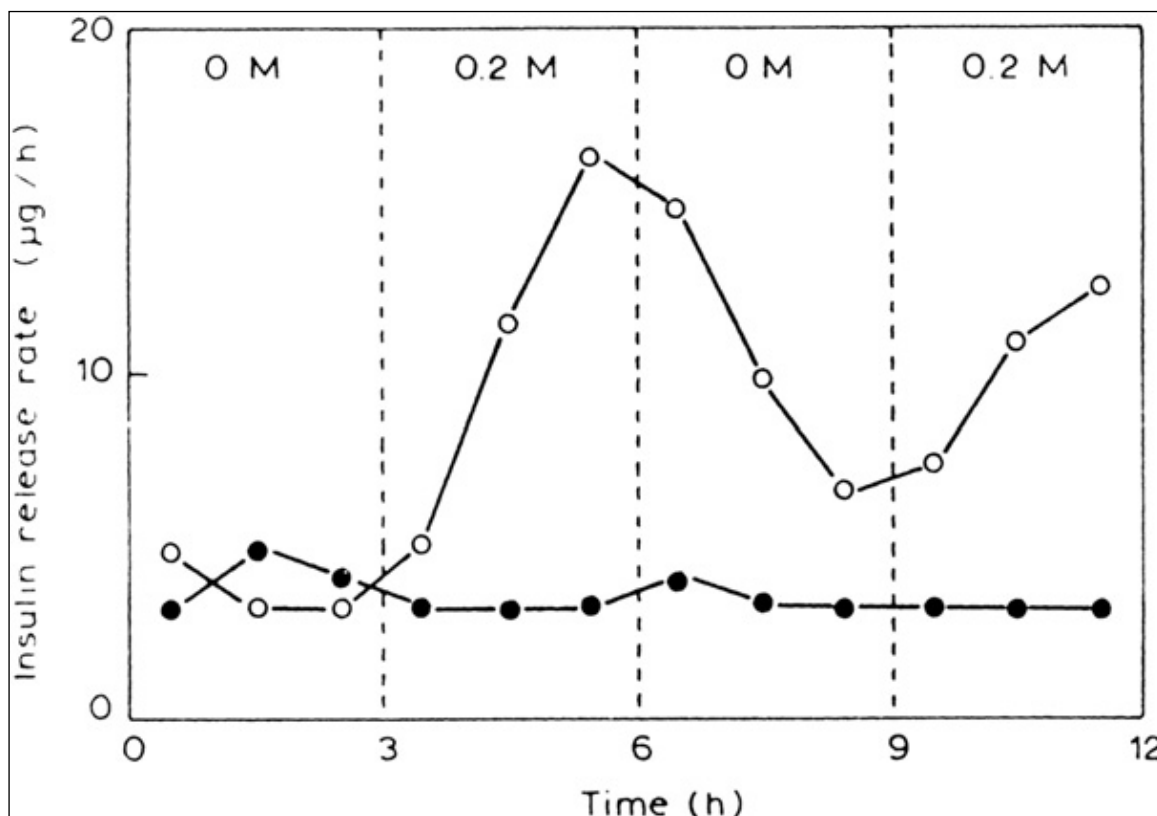
Pravděpodobně nepoužívanějším enzymem pro detekci glukózy je glukózooxidáza, která oxiduje glukózu na kyselinu glukonovou, což má za následek změnu pH prostředí. Díky tomu je možné použít různé pH citlivé hydrogely pro modulaci doručování inzulínu. [58]

Například výzkumný tým pod vedením profesora T. A. Horbetta vytvořil systém skládající se z imobilizované glukózooxidázy v pH citlivém polymerním hydrogelu, které uzavírají nasycený roztok inzulínu. Při difúzi glukózy do hydrogelu glukózooxidáza katalyzuje její přeměnu na kyselinu glukonovou, čímž se sníží pH v mikroprostředí membrány a dochází k bobtnání hydrogelu. [43] Když membrána hydrogelu nabobtná, má tendenci uvolnit více léčiva než membrány ve stavu méně nabobtnalém. [58] Hydrogel, který byl použitý pro tuto aplikaci, byl vytvořen zesíťováním N, N-dimethylaminoethylmetakrylátu (DMA), hydroxyethylmetakrylátu (HEMA) a tetraethylenglykolu dimetakrylátu (TEGDMA). Membrány byly připraveny při -70 °C radiací polymerací, která zachovává enzymatickou aktivitu. Autoři výzkumu použili více zředěný roztok monomeru s cílem získat porézní gel. Průměr pórů byl obvykle 1-10 μm. Míra propustnosti inzulínu membránami byla změřena v nepřítomnosti glukózy při standardním transportu buňkou a po přidání glukózy na jedné straně buňky v koncentraci 400 mg/100 ml. Výsledky ukázaly, že rychlost transportu inzu-



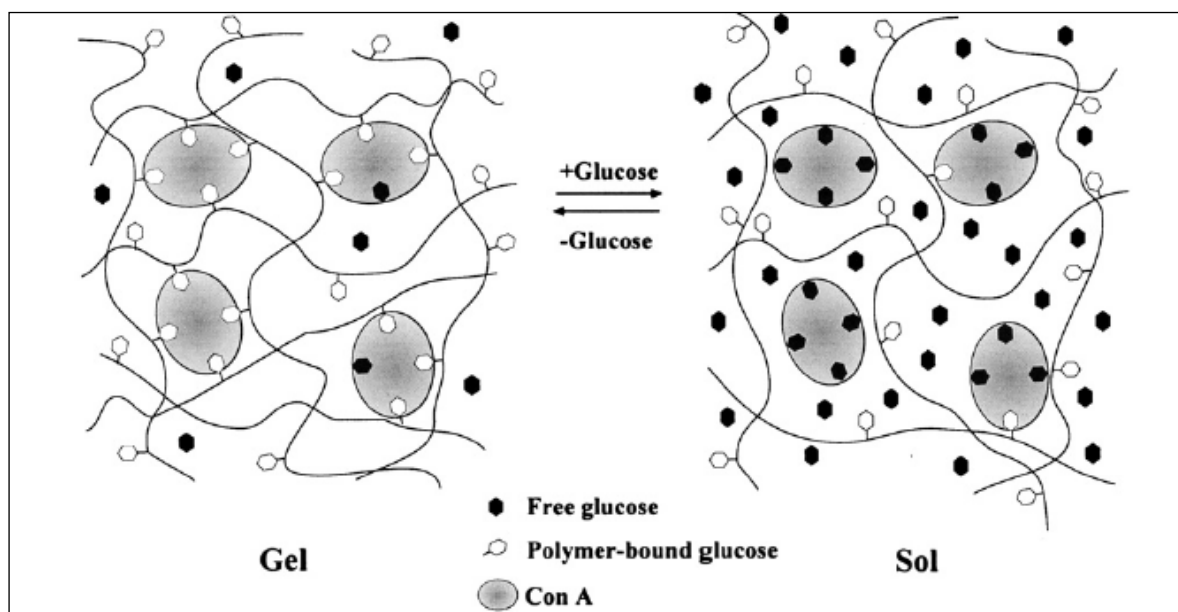
línu skrz membránu se podstatně zvýšila po přidání glukózy. Průměrná propustnost po přidání glukózy byla 2,4 krát - 5,5 krát vyšší než před přidáním glukózy. [43]

Podobný výzkum jako profesor Horbett provedl výzkumný tým profesora Ishirata. Kapsle z 2-hydroxyethylakrylátu (HEA), N,N-dimethylaminoethylmetakrylátu (DMA) a 4-trimetylsilylstyrenu (TMS) obsahovala inzulín a glukózooxidázu. Průměr polymerních kapslí byl 1,5 mm. Obsah vody v membráně HEA-DMA-TMS kopolymeru se zvyšoval se snižujícím se pH média. Zvláště drastická změna byla pozorována při pH v rozmezí 6,1 - 6,4. Pronikání inzulínu přes membránu kopolymeru se zvyšovala v závislosti na snižujícím se pH. Rychlost prostupování inzulínu skrze membránu při pH 6,1 byla 42 krát větší než při pH 6,4. Rychlost pronikání inzulínu přes membránu v roztoku bez glukózy byla velmi nízká. Přidání 0,2 M glukózy vyvolalo zvýšení míry permeability inzulínu a při následném odstranění glukózy došlo k postupnému navrácení rychlosti propustnosti inzulínu na původní úroveň. Obrázek 7 znázorňuje uvolnění inzulínu z kapsle, která obsahuje inzulín a glukózooxidázu. Je patrné, že rychlost uvolňování je závislá na koncentraci glukózy. Bez přítomnosti glukózy je rychlost uvolňování nízká, zatímco po přidání 0,2 M glukózy se rychlost uvolnění inzulínu postupně zvýší. [43]



Obrázek 7: Vliv koncentrace glukózy v uvolňování inzulínu z glukózo-citlivé polymerní kapsle při teplotě 30 °C (○) s glukózooxidázou a (●) bez. Převzato z [58]

Hydrogely mohou podléhat sol-gel fázové transformaci v závislosti na koncentraci glukózy v prostředí. Vratná sol-gel fázová přeměna vyžaduje vytvoření polymerního řetězce s glukózo-citlivou látkou. K zesíťování se využívá vysoce specifická interakce mezi glukózou a proteinem konkanavalinem A, který se při fyziologickém pH vyskytuje jako tetramer a každá jeho podjednotka obsahuje vazebné místo pro glukózu. Díky nekovalentní interakci mezi glukózou a konkanavalinem A je vznik vazeb reverzibilní, jak je znázorněno na obrázku 8. Když vnější samostatně vystupující molekuly glukózy (na obrázku 8 zobrazeny vyplněnými šestiúhelníky) difundují do hydrogelu, mohou konkurovat molekulám glukózy, které jsou připojené na polymer (na obrázku 8 zobrazeny prázdnými šestiúhelníky), a vyměnit se s nimi, což má za následek rozvolnění celé struktury (přechod z fáze gelu do fáze solu), která je posléze schopna uvolňovat více léčivé látky (pozn.: léčivá látka – inzulín již na obrázku 8 není zobrazena). Koncentraci konkanavalinu A a polymeru obsahujícího glukózu lze nastavit tak, aby hydrogely reagovaly na volné molekuly glukózy (tedy podléhaly sol-gel transformaci). Bylo prokázáno, že difúze inzulínu skrze roztokovou (sol) fází je řádově rychlejší než skrze hydrogelovou (gel) fází, a že uvolňování inzulínu může být ovládáno koncentrací glukózy v prostředí. [58]



Obrázek 8: Sol-gel fázová transformace glukózo senzitivního hydrogelu. Převzato z [58]

Přestože všechny glukózo-citlivé systémy doručující do těla inzulín jsou vysoce perspektivní, je potřeba provést řadu zlepšení, aby mohly být používány klinicky. Například reakce hydrogelů na změnu koncentrace glukózy je příliš pomalá. Navíc se hydrogely nevrací

dostatečně rychle na jejich původní místa po změně koncentrace glukózy. Snížení rozměru hydrogelu může být jedním ze způsobů, jak vyřešit zkrácení doby odezvy. Současné hydrogelové systémy potřebují také lepší reprodukovatelnost. V klinických situacích musí hydrogely reagovat na stále se měnící koncentraci glukózy, a proto je potřeba hydrogelů, které reagují reprodukovatelně s rychlým nástupem odezvy. Dalším omezením je, že všechny složky používané v glukózo-citlivých hydrogelech musí být biokompatibilní a o konkanavalinu A, který se běžně používá v modulovaném doručování inzulinu jako zesíťovač, je známo, že způsobuje nežádoucí imunitní odpověď. [58]

## 9 SYSTÉMY PRO DORUČOVÁNÍ LÉČIV V PRAXI

Přestože se již s některými nanočásticemi, které jsou ve farmacii využity jako nosiče léčiv, můžeme setkat v klinické praxi, většina z nich na své praktické využití čeká. Jejich chování je zatím ověřeno v *in vitro* podmínkách a chování *in vivo* zůstává stále otázkou. [3]

V následující tabulce je přehled systémů pro doručování léčiv, které již byly schváleny agenturou FDA pro použití v klinické praxi.

Tabulka 3: Příklady systémů doručující léčiva, které již byly schváleny americkým úřadem FDA pro použití v praxi. Převzato z [31]

Název produktu a kategorie	Rok schválení	Indikace
<b>Lipozomy a micely</b>		
Doxil	1995	Různé typy rakoviny
Daunoxome	1996	Kaposiho sarkom
Ambisome	1997	Plísňové infekce
Depocyt	1999	Lymfomatózní meningitida
Visudyne	2000	Věkem podmíněná makulární degenerace
Estrasorb	2003	Vazomotorické příznaky menopauzy
Depodur	2004	Pooperační bolesti
<b>Konjugát polymer léčivo</b>		
Oncaspar	1994	Akutní lymfoblastická leukémie
PEG-intron	2001	Chronická hepatitida C
PEG-ASYS	2002	Chronická hepatitida C a B
Neulasta	2002	Neutropenie
Somavert	2003	Akromegalie
Macugen	2004	Věkem podmíněná makulární degenerace
Mircera	2007	Anémie spojená s chronickým onemocněním ledvin

Název produktu a kategorie	Rok schválení	Indikace
Cimzia	2008	Crohnova nemoc
Krystexxa	2010	Onemocnění dna
Omontys	2012	Anémie spojená s chronickým onemocněním ledvin
<b>Biologicky rozložitelné systémy</b>		
Zoladex	1989	Rakovina prsu a prostaty
Lupron depot	1989	Rakovina prostaty a endometrióza
Gliadel	1996	Opakující se Glioblastoma multiforme
Sandostatin LAR	1998	Akromegalie
Nutropin Depot	1999	Nedostatek růstového hormonu
Trelstar	2000	Pokročilá rakovina prostaty
Eligard	2002	Pokročilá rakovina prostaty
Risperdal Consta	2003	Schizofrenie a bipolární poruchy
Vivitrol	2006	Závislost na alkoholu a opioidech
Somatuline	2007	Akromegálie
Ozurdex	2009	Makulární edém
<b>Doručovací systém na bázi bílkovin</b>		
Zevalin	2002	Non-Hodgkinovy lymfomy
Bexxar	2003	Non-Hodgkinovy lymfomy
Abraxane	2005	Rakovina prsu
Brentuximab Vedotin	2011	Hodgkinův lymfom a anaplastický velkobuněčný lymfom

V nejbližší budoucnosti lze očekávat inovaci v oblasti doručování léčiv spočívající v navrhnutí nových systémů, které se zaměří především na farmakokinetické profily potřebné pro skupiny pacientů, pro které je aktuálně nedostatek lékových formulací na trhu. Ať už se jedná o enterální (orální) či parenterální (nitrožilní) formulace, klíčový důraz bude kla-

den na uvolňování léčiva, které bude přizpůsobeno pro specifické skupiny pacientů vedoucí k větší účinnosti a/nebo snížení bezpečnostních rizik. Tyto skupiny pacientů budou rozlišovány různými charakteristikami, jako jsou například věk nebo choroba. Většina inovací bude spočívat spíše ve zlepšení pochopení nemocí, anatomie a fyziologie než v identifikaci nových molekul. [59]

Můžeme předpokládat, že v následujících letech bude vyvinuto více cílených nosičů léčiv, které se budou zaměřovat na konkrétní místa v těle, stejně jako jsou zaměřovány chemické látky na specifické buňky v těle. Farmaceutické společnosti se i nadále budou snažit vylepšit způsoby podávání léků, které by tak bylo pro pacienty příjemnější a pohodlnější a i přesto by splňovaly potřeby zdravotnické péče. Stárnoucí populace bude vytvářet příležitost pro rozvoj nových systémů doručujících léčiva a navíc poroste potřeba pro kombinaci více aktivních látek za účelem snížení celkové denní dávky léků. [59]

## ZÁVĚR

Významné pokroky ve vědě a technice vedly k rozšíření použití polymerů z oblasti průmyslové technologie také do oblasti medicíny a farmacie, kde se s nimi můžeme setkat například v podobě kloubních náhrad, dentálních implantátů, srdečních chlopní či chirurgických šicích materiálů. Velké úsilí je v posledních letech vkládáno do vývoje polymerních nanočástic, které by sloužily jako nosiče léčiv a zároveň by umožňovaly řízené uvolňování aktivní látky v požadovaném místě vyvolanou reakcí na vnější či vnitřní podnět. Tato bakalářská práce je přehledem jak polymerů, které jsou nejčastěji uplatňovány při výzkumu nových polymerních nosičů, tak polymerů, které se již v klinické praxi používají. Přestože jsou stále častěji využívány syntetické polymery, mají své významné postavení i polymery přírodní. Léčiva mohou být do požadovaného místa cíleny aktivním i pasivním způsobem, přičemž záleží na daném léčivu, který z těchto způsobů je vhodnější. Podnětů vyvolávajících řízené uvolňování léčiva z polymerního nosiče může být několik. Mezi ty nejatraktivnější však patří teplota, magnetické pole, ultrazvukové záření, hodnota pH a hladina glukózy.

Jelikož kontrolované doručování a řízené uvolňování léčiv zvyšuje jejich biologickou dostupnost, udržuje jejich správnou koncentraci, řídí rychlost jejich uvolňování a snižuje vedlejší účinky zaměřením na poškozené místo a cílové buňky, považuje se tato inovace za významný technologický a lékařský průlom.

Přestože systém doručování léčiv budí v posledních letech velký zájem a došlo k významným pokrokům v syntéze nových systémů, zůstává většina návrhů ve stádiu raného výzkumu. Hlavním problémem je, že mnoho doručovacích systémů dobře funguje v *in vitro* podmínkách, ale selhává v komplikovanějším *in vivo* prostředí. Mezi systémy, které již byly schváleny ke klinickému použití v praxi, patří především některé polymerní lipozomy, biologicky rozložitelné systémy a konjugáty polymeru s léčivem.

Průměrné náklady a čas potřebný k vývoji nového systému pro doručování léčiv (přibližně 20-50 miliónů dolarů a 3-4 roky) jsou výrazně nižší ve srovnání s vývojem nového léku (přibližně 500 miliónů dolarů a 10 let). Není tedy divu, že americký trh pro vývoj pokročilých doručovacích systémů vzrostl ze 75 miliónů dolarů v roce 2001 na 121 miliard dolarů v roce 2010. [31]

Cílený transport je zvlášť důležitý pro doručování protinádorových léčiv, z důvodu snížení dávek léčiva a jeho přesného nasměrování do nádorové tkáně mající za následek snížení nežádoucích účinků na okolní zdravou tkáň. Lze předpokládat, že řízené doručování léčiv najde v budoucnosti své nezastupitelné uplatnění nejen v léčbě rakoviny, ale i dalších nemocích, a více či méně vytěsni dosud používané konvenční lékové formy. Otázkou zůstává, jak moc vzdálená je tato budoucnost.



**SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY**

- [1] UCHEGBU, Ijeoma F. a Andreas G. SCHÄTZLEIN. *Polymers in drug delivery*. Boca Raton: CRC/Taylor, 2006, 259 s. ISBN 08-493-2533-1.
- [2] GOSWAMI, P. a S. SUBHEDAR. Nanotechnology: Role and Future Trends In Pharmacy. *Journal Of Pharmacy Research*. 2011, Vol. 4., Issue 11., s. 4021-4024.
- [3] RABIŠKOVÁ, M. Nanočástice pro lékové formy. *Remedia*. 2007, č. 17, s. 495-501.
- [4] ŠŇUPÁREK, Jaromír. *Makromolekulární chemie: úvod do chemie a technologie polymerů*. 2., dopl. a upr. Pardubice: Univerzita Pardubice, 2009. ISBN 978-80-7395-166-5.
- [5] KRATOCHVÍL, Bohumil, Václav ŠVORČÍK a Dalibor VOJTĚCH. *Úvod do studia materiálů* [online]. Vyd. 1. Praha: VŠCHT, 2005, 190 s. [cit. 2012-11-29]. ISBN 80-708-0568-4. Dostupné z: [http://vydavatelstvi.vscht.cz/knihy/uid\\_isbn-80-7080-568-4/pages-img/071.html](http://vydavatelstvi.vscht.cz/knihy/uid_isbn-80-7080-568-4/pages-img/071.html)
- [6] MLEZIVA, Josef. *Polymery - výroba, struktura, vlastnosti a použití*. 2. přepr. vyd. Praha: Sobotáles, 2000, s. 13-15. ISBN 80-85920-72-7.
- [7] PROKOPOVÁ, Irena. *Makromolekulární chemie*. 1. vyd. Praha: Vysoká škola chemicko-technologická, 2004, s. 10-11. ISBN 80-7080-554-4.
- [8] *Biomaterials science: an introduction to materials in medicine*. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier, 2004, 851 s. ISBN 01-258-2463-7.
- [9] JAGUR-GRODZINSKI, Joseph. Biomedical application of functional polymers. *Reactive and Functional Polymers*. 1999, vol. 39, issue 2, s. 99-138. DOI: 10.1016/S1381-5148(98)00054-6.
- [10] PARK, Joon Bu a Roderic S LAKES. *Biomaterials: an introduction*. 3rd ed. New York: Springer, c2007, xi, 561 s. ISBN 978-0-387-37879-4.
- [11] RAMAKRISHNA, S, J MAYER, E WINTERMANTEL a Kam W LEONG. Biomedical applications of polymer-composite materials: a review. *Composites Science and Technology*. 2001, vol. 61, issue 9, s. 1189-1224. DOI: 10.1016/S0266-3538(00)00241-4.

- [12] MIDDLETON, John C a Arthur J TIPTON. Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices. *Biomaterials*. 2000, vol. 21, issue 23, s. 2335-2346. DOI: 10.1016/S0142-9612(00)00101-0.
- [13] MOKREJŠ, Pavel a Ferdinand LANGMAIER. *Aplikace přírodních polymerů*. Vyd. 1. Zlín: Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, 2008, 90 s. ISBN 978-80-7318-674-6.
- [14] NAIR, Lakshmi S. a Cato T. LAURENCIN. Biodegradable polymers as biomaterials. *Progress in Polymer Science*. 2007, vol. 32, 8-9, s. 762-798. DOI: 10.1016/j.progpolymsci.2007.05.017.
- [15] KLOUDA, Leda a Antonios G. MIKOS. Thermoresponsive hydrogels in biomedical applications. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2008, vol. 68, issue 1, s. 34-45. DOI: 10.1016/j.ejpb.2007.02.025.
- [16] OPREA, Ana-Maria, Lenuta PROFIRE, Catalina Elena LUPUSORU, Cristina Mihaela GHICIUC, Diana CIOLACU a Cornelia VASILE. Synthesis and characterization of some cellulose/chondroitin sulphate hydrogels and their evaluation as carriers for drug delivery. *Carbohydrate Polymers*. 2012, vol. 87, issue 1, s. 721-729. DOI: 10.1016/j.carbpol.2011.08.052.
- [17] KEAN, T. a M. THANOU. Biodegradation, biodistribution and toxicity of chitosan. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2010-01-31, vol. 62, issue 1, s. 3-11. DOI: 10.1016/j.addr.2009.09.004.
- [18] KLEE, Doris a Hartwig HÖCKER. Polymers for Biomedical Applications: Improvement of the Interface Compatibility. *Biomedical Applications Polymer Blends*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1999-10-14, s. 1. DOI: 10.1007/3-540-48838-3\_1.
- [19] HOLLINGER, Jeffrey O. *An introduction to biomaterials*. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press/Taylor & Francis, c2012, xix, 624 s. ISBN 978-1-4398-1256-3.
- [20] A brief review of intraocular lenses. *Optician* [online]. 2005 [cit. 2012-11-13]. Dostupné z: <http://www.opticianonline.net/Articles/2005/06/10/13488/A+brief+review+of+intraocular+lenses.htm>
- [21] BOYD, By Benjamin F. *Modern Ophthalmology The Highlights*. Panama: Jaypee Brothers Medical Pub, 2010, s. 201-203. ISBN 9962678161.

- [22] ORMSBY, Ross, Tony MCNALLY, Peter O'HARE, George BURKE, Christina MITCHELL a Nicholas DUNNE. Fatigue and biocompatibility properties of a poly(methyl methacrylate) bone cement with multi-walled carbon nanotubes. *Acta Biomaterialia*. 2012, vol. 8, issue 3, s. 1201-1212. DOI: 10.1016/j.actbio.2011.10.010.
- [23] MONTES DE OCA, H. a I.M. WARD. Structure and mechanical properties of PGA crystals and fibres. *Polymer*. 2006, vol. 47, issue 20, s. 7070-7077. DOI: 10.1016/j.polymer.2006.07.045.
- [24] ZHOU, Huan, Joseph G. LAWRENCE a Sarit B. BHADURI. Fabrication aspects of PLA-CaP/PLGA-CaP composites for orthopedic applications: A review. *Acta Biomaterialia*. 2012, vol. 8, issue 6, s. 1999-2016. DOI: 10.1016/j.actbio.2012.01.031.
- [25] BONZANI, Ian C., Raju ADHIKARI, Shadi HOUSHYAR, Roshan MAYADUNNE, Pathiraja GUNATILLAKE a Molly M. STEVENS. Synthesis of two-component injectable polyurethanes for bone tissue engineering. *Biomaterials*. 2007, vol. 28, issue 3, s. 423-433. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2006.08.026.
- [26] BALMAYOR, Elizabeth Rosado, Helena Sepulveda AZEVEDO a Rui L. REIS. Controlled Delivery Systems: From Pharmaceuticals to Cells and Genes. *Pharmaceutical Research*. 2011, vol. 28, issue 6, s. 1241-1258. DOI: 10.1007/s11095-011-0392-y.
- [27] HADAŠOVÁ, E. Lipozomální lékové formy. *Remedia*. 2006, č. 16, s. 433-437.
- [28] WANG, May D, Dong M SHIN, Jonathan W SIMONS a Shuming NIE. Nanotechnology for targeted cancer therapy. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2007, vol. 7, issue 6, s. 833-837. DOI: 10.1586/14737140.7.6.833.
- [29] MUTHU, Madaswamy S a Sanjay SINGH. Targeted nanomedicines: effective treatment modalities for cancer, AIDS and brain disorders. *Nanomedicine*. 2009, vol. 4, issue 1, s. 105-118. DOI: 10.2217/17435889.4.1.105.
- [30] PILLAI, Omathanu a Ramesh PANCHAGNULA. Polymers in drug delivery. *Current Opinion in Chemical Biology*. 2001, vol. 5, issue 4, s. 447-451. DOI: 10.1016/S1367-5931(00)00227-1.

- [31] ZHANG, Ying, Hon Fai CHAN a Kam W. LEONG. Advanced materials and processing for drug delivery: The past and the future. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2013, vol. 65, issue 1, s. 104-120. DOI: 10.1016/j.addr.2012.10.003.
- [32] HAMIDI, Mehrdad, Amir AZADI a Pedram RAFIEI. Hydrogel nanoparticles in drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2008, vol. 60, issue 15, s. 1638-1649. DOI: 10.1016/j.addr.2008.08.002.
- [33] JEON, Oju, Caitlin POWELL, Shaoly M. AHMED a Eben ALSBERG. Biodegradable, Photocrosslinked Alginate Hydrogels with Independently Tailorable Physical Properties and Cell Adhesivity. *Tissue Engineering Part A*. 2010, vol. 16, issue 9, s. 2915-2925. DOI: 10.1089/ten.tea.2010.0096.
- [34] FANG, J. Temperature-sensitive hydrogels composed of chitosan and hyaluronic acid as injectable carriers for drug delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2008, vol. 68, issue 3, s. 626-636. DOI: 10.1016/j.ejpb.2007.08.012.
- [35] SERRA, Laura, Josep DOMÉNECH a Nicholas A. PEPPAS. Engineering design and molecular dynamics of mucoadhesive drug delivery systems as targeting agents. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2009, vol. 71, issue 3, s. 519-528. DOI: 10.1016/j.ejpb.2008.09.022.
- [36] FOLEY, Patricia L., Bret D. ULERY, Ho M. KAN, Martin V. BURKS, Zhanwu CUI, Qian WU, Lakshmi S. NAIR a Cato T. LAURENCIN. A chitosan thermogel for delivery of ropivacaine in regional musculoskeletal anesthesia. *Biomaterials*. 2013, vol. 34, issue 10, s. 2539-2546. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2012.12.035.
- [37] SCHUETZ, Yannic B., Robert GURNY a Olivier JORDAN. A novel thermoresponsive hydrogel based on chitosan. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2008, vol. 68, issue 1, s. 19-25. DOI: 10.1016/j.ejpb.2007.06.020.
- [38] PITARRESI, Giovanna, Maria Antonietta CASADEI, Delia MANDRACCHIA, Patrizia PAOLICELLI, Fabio Salvatore PALUMBO a Gaetano GIAMMONA. Photocrosslinking of dextran and polyaspartamide derivatives: A combination suitable for colon-specific drug delivery. *Journal of Controlled Release*. 2007, vol. 119, issue 3, s. 328-338. DOI: 10.1016/j.jconrel.2007.03.005.

- [39] CHANG, Chunyu, Bo DUAN, Jie CAI a Lina ZHANG. Superabsorbent hydrogels based on cellulose for smart swelling and controllable delivery. *European Polymer Journal*. 2010, vol. 46, issue 1, s. 92-100. DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2009.04.033.
- [40] BRUN-GRAEPP, Amanda K. Andriola Silva, Cyrille RICHARD, Michel BESSODES, Daniel SCHERMAN, Tetsuharu NARITA, Guylaine DUCOURET a Otto-Wilhelm MERTEN. Study on the sol–gel transition of xyloglucan hydrogels. *Carbohydrate Polymers*. 2010, vol. 80, issue 2, s. 555-562. DOI: 10.1016/j.carbpol.2009.12.026.
- [41] CURCIO, Manuela, U. GIANFRANCO SPIZZIRRI, Francesca IEMMA, Francesco PUOCI, Giuseppe CIRILLO, Ortensia I. PARISI a Nevio PICCI. Grafted thermo-responsive gelatin microspheres as delivery systems in triggered drug release. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2010, vol. 76, issue 1, s. 48-55. DOI: 10.1016/j.ejpb.2010.05.008.
- [42] HOARE, Todd R. a Daniel S. KOHANE. Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges. *Polymer*. 2008, vol. 49, issue 8, s. 1993-2007. DOI: 10.1016/j.polymer.2008.01.027.
- [43] KOST, Joseph a Robert LANGER. Responsive polymeric delivery systems. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2012, vol. 64, s. 327-341. DOI: 10.1016/j.addr.2012.09.014.
- [44] SERSHEN, S a J WEST. Implantable, polymeric systems for modulated drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2002, vol. 54, issue 9, s. 1225-1235. DOI: 10.1016/S0169-409X(02)00090-X.
- [45] MAYER, Christian R. a Raffi BEKEREDJIAN. Ultrasonic gene and drug delivery to the cardiovascular system. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2008, vol. 60, issue 10, s. 1177-1192. DOI: 10.1016/j.addr.2008.03.004.
- [46] MARIN, Alexandre, Hao SUN, Ghaleb A HUSSEINI, William G PITT, Douglas A CHRISTENSEN a Natalya Y RAPOPORT. Drug delivery in pluronic micelles: effect of high-frequency ultrasound on drug release from micelles and intracellular uptake. *Journal of Controlled Release*. 2002, vol. 84, 1-2, s. 39-47. DOI: 10.1016/S0168-3659(02)00262-6.

- [47] BAJPAI, A.K., Sandeep K. SHUKLA, Smitha BHANU a Sanjana KANKANE. Responsive polymers in controlled drug delivery. *Progress in Polymer Science*. 2008, vol. 33, issue 11, s. 1088-1118. DOI: 10.1016/j.progpolymsci.2008.07.005.
- [48] SHAO, Pengyu, Bochu WANG, Yazhou WANG, Jun LI a Yiqiong ZHANG. The Application of Thermosensitive Nanocarriers in Controlled Drug Delivery. *Journal of Nanomaterials*. 2011, vol. 2011, s. 1-12. DOI: 10.1155/2011/389640.
- [49] GUPTA, A., A. ARORA, A. MENAKSHI, A. SEHGAL a R. SEHGAL. Nanotechnology and Its Applications in Drug Delivery: A Review. *WebmedCentral: International Journal of Medicine and Molecular Medicine* [online]. 2012, č. 3 [cit. 2013-02-13]. Dostupné z: [http://www.webmedcentral.com/article\\_view/2867](http://www.webmedcentral.com/article_view/2867)
- [50] CALDORERA-MOORE, Mary a Nicholas A. PEPPAS. Micro- and nanotechnologies for intelligent and responsive biomaterial-based medical systems. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2009, vol. 61, issue 15, s. 1391-1401. DOI: 10.1016/j.addr.2009.09.002.
- [51] BHATTARAI, Narayan, Jonathan GUNN a Miqin ZHANG. Chitosan-based hydrogels for controlled, localized drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2010, vol. 62, issue 1, s. 83-99. DOI: 10.1016/j.addr.2009.07.019.
- [52] DJANASHVILI, Kristina, Timo L.M. TEN HAGEN, Roy BLANGÉ, Debby SCHIPPER, Joop A. PETERS a Gerben A. KONING. Development of a liposomal delivery system for temperature-triggered release of a tumor targeting agent, Ln(III)-DOTA-phenylboronate. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2011, vol. 19, issue 3, s. 1123-1130. DOI: 10.1016/j.bmc.2010.06.036.
- [53] GARG, T., O. SINGH, S. ARORA a R. S. R. MURTHY. DENDRIMER - A NOVEL SCAFFOLD FOR DRUG DELIVERY. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 2011, volume 7, Issue 2.
- [54] SINGH, Shakti K., G. K. LOHIYA, P. P. LIMBURKAR, N. B. DHARBALE a V. K. MOURYA. Dendrimer a versatile polymer in drug delivery. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2009, vol. 3, issue 3, s. 178-. DOI: 10.4103/0973-8398.56295.
- [55] ZHENG, Haoquan, Chuanbo GAO, Baowei PENG, Mouhai SHU a Shunai CHE. PH-Responsive Drug Delivery System Based on Coordination Bonding in a

- Mesostructured Surfactant/Silica Hybrid. *The Journal of Physical Chemistry C*. 2011, vol. 115, issue 15, s. 7230-7237. DOI: 10.1021/jp110808f.
- [56] SÁNCHEZ, Marina, Francisco J. ARANDA, José A. TERUEL a Antonio ORTIZ. New pH-sensitive liposomes containing phosphatidylethanolamine and a bacterial dirhamnolipid. *Chemistry and Physics of Lipids*. 2011, vol. 164, issue 1, s. 16-23. DOI: 10.1016/j.chemphyslip.2010.09.008.
- [57] RASOOL, Nadia, Tariq YASIN, Jerry Y.Y. HENG a Zareen AKHTER. Synthesis and characterization of novel pH-, ionic strength and temperature- sensitive hydrogel for insulin delivery. *Polymer*. 2010, vol. 51, issue 8, s. 1687-1693. DOI: 10.1016/j.polymer.2010.02.013.
- [58] QIU, Yong a Kinam PARK. Environment-sensitive hydrogels for drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2012, vol. 64, s. 49-60. DOI: 10.1016/j.addr.2012.09.024.
- [59] VAN ARNUM, Patricia. Future innovation in drug delivery. *PharmTech* [online]. 2012, Volume 36, Issue 7 [cit. 2013-04-20]. Dostupné z: <http://www.pharmtech.com/pharmtech/article/articleDetail.jsp?id=781196>

**SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK**

PMMA	Polymethylmetakrylát
UHMWPE	Ultra vysoce molekulární polyetylen
FDA	Úřad pro kontrolu potravin a léčiv
HA	Kyselina hyaluronová
PE	Polyetylen
LDPE	Nízkohustotní polyetylen
HDPE	Vysokohustotní polyetylen
PTFE	Polytetrafluoretylen
UV	Ultrafialové záření
HEMA	hydroxyethylmetakrylát
PLGA	Kopolymer PLA a PGA
PLA	Polymer kyseliny mléčné, Polylaktid
PGA	Polymer kyseliny glykolové, Glykolid
EPR	Zvýšená propustnost a retence
CMC	Karboxymethylcelulóza
GRR	Poměr odstranění galaktózy
LCST	Dolní kritická rozpouštěcí teplota
UCST	Horní kritická rozpouštěcí teplota
SUV	Malé unilamelární vezikuly
MLV	Velké multilamelární vezikuly
DMA	N, N-dimethylaminoethylmetakrylát
TEGDMA	Tetraethylglykol dimetakrylát
HEA	Hydroxyethylakrylát
TMS	Trimetylsilylstyren



**SEZNAM OBRÁZKŮ**

Obrázek 1: Syntetické polymery v medicíně. Převzato z [18] .....	16
Obrázek 2: Uvolnění léčiva z hydrogelu po působení stimulu. Převzato z [35] .....	25
Obrázek 3: Struktura micely. Převzato z [49].....	32
Obrázek 4: Struktura hydrogelové sítě obsahující léčivo. Převzato z [50].....	33
Obrázek 5: Struktura lipozomu se zapouzdřeným léčivem. Převzato z [48].....	35
Obrázek 6: Struktura dendrimera. Převzato z [48] .....	36
Obrázek 7: Vliv koncentrace glukózy v uvolňování inzulínu z glukózo-citlivé polymerní kapsle při teplotě 30 °C (○) s glukózo-oxidázou a (●) bez. Převzato z [58] .....	41
Obrázek 8: Sol-gel fázová transformace glukózo senzitivního hydrogelu. Převzato z [58] .....	42

**SEZNAM TABULEK**

Tabulka 1: Polymery využívané při vývoji řízeného doručování léčiv. Převzato z [30].....	23
Tabulka 2: Fyziologie lidského gastrointestinálního traktu. Převzato z [1, str. 37] .....	39
Tabulka 3: Příklady systémů doručující léčiva, které již byly schváleny americkým úřadem FDA pro použití v praxi. Převzato z [31].....	44