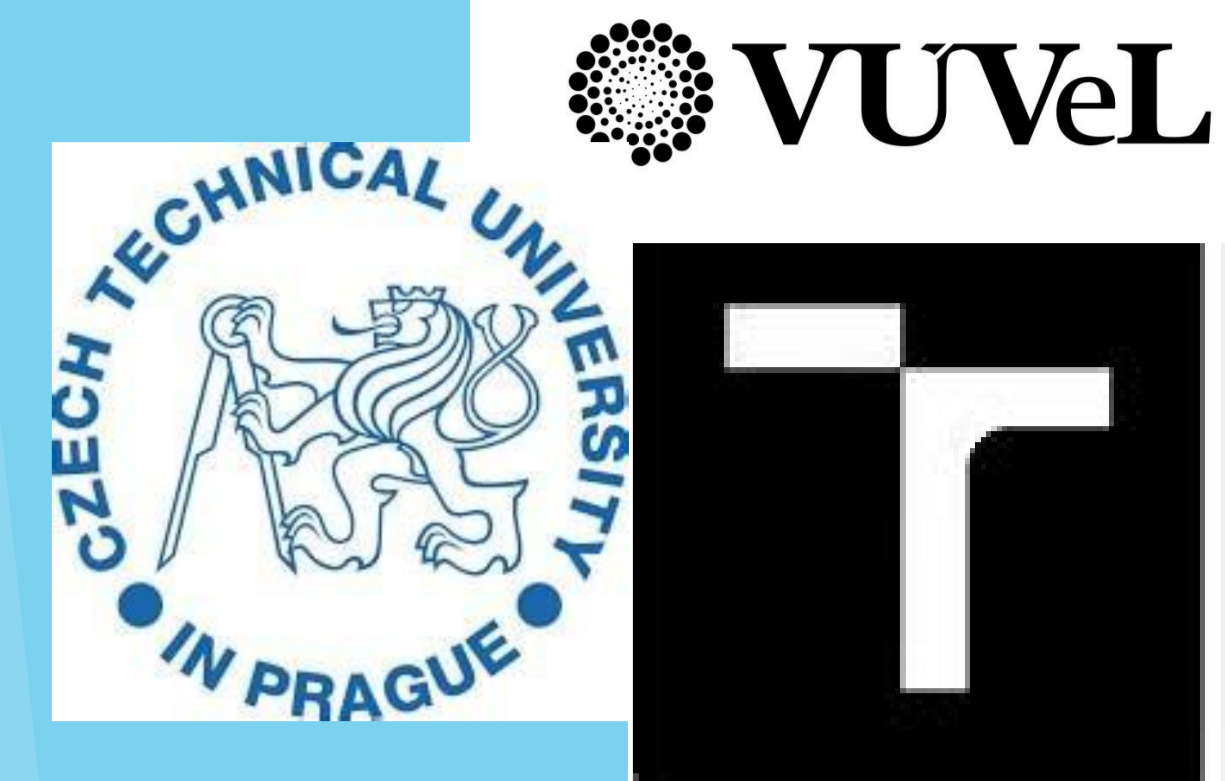


# EXPERIMENTÁLNÍ ULTRAZVUKOVÝ STIMULÁTOR PRO ZLEPŠENÍ DIFUZE LÉČIV STĚNOU PLICNÍCH KAPILÁR A VÝUKOVÝ SIMULÁTOR

Skopalík J.<sup>1,2</sup>, Průcha J.<sup>1</sup>, Švík K.<sup>3</sup>, Mašek J.<sup>4</sup>, Trávník J.<sup>5</sup>,

Sekora J.<sup>6</sup> and Parák T.<sup>2</sup>

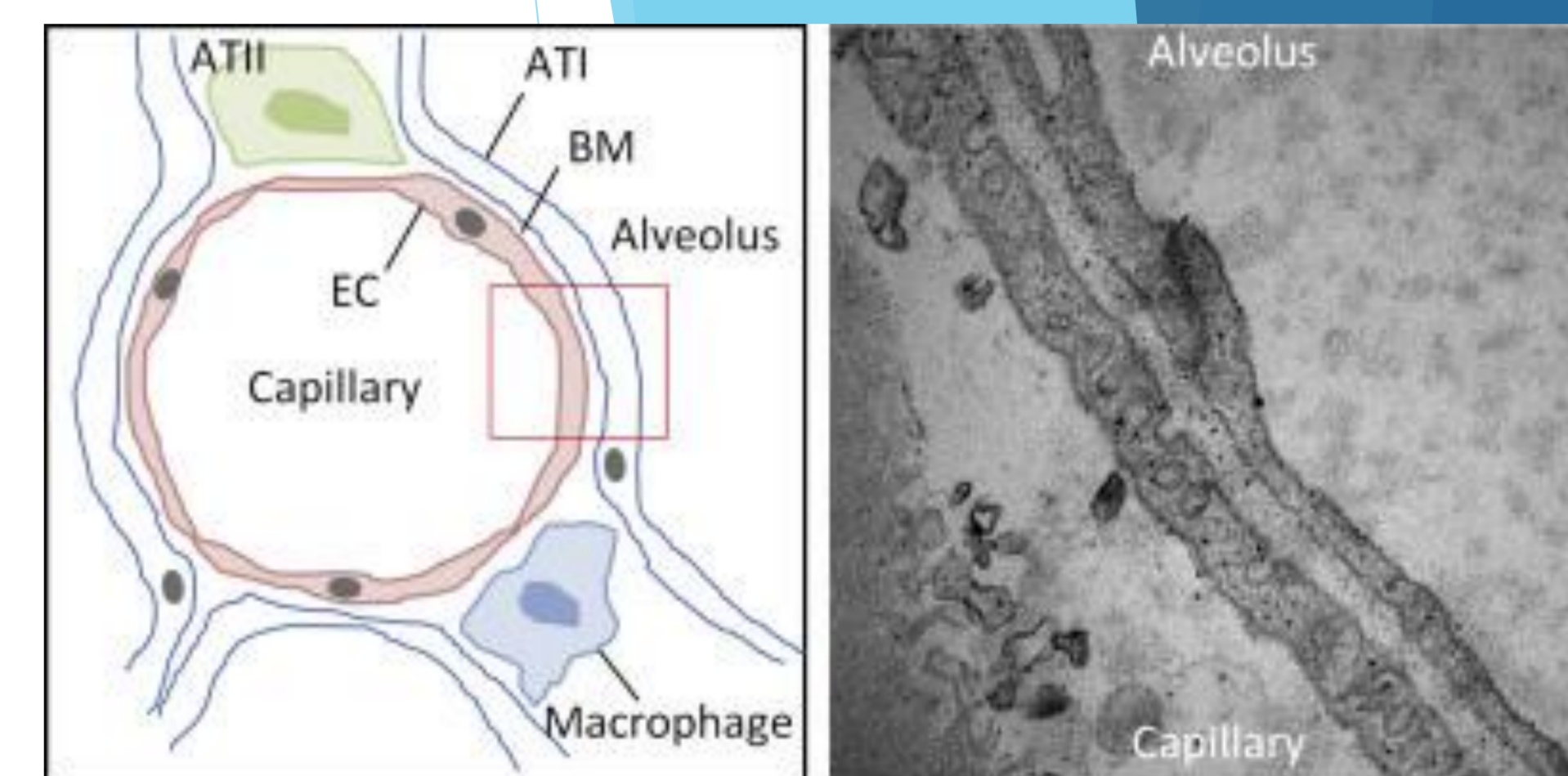
1 - Dep. of Information and Communication Technologies in Medicine,  
Faculty of Biomedical Engineering - Czech Technical University in Prague, CZ  
2 - Dept. of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Masaryk University, Brno, CZ  
3 - Department of Experimental Medicine, SAV Bratislava, SK  
4 - Veterinary Research Institute, Brno, CZ  
5 - Department of Traumatology, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, CZ  
6 - Dept. of Biomed. Engineering - FEKT VUT, Brno, CZ



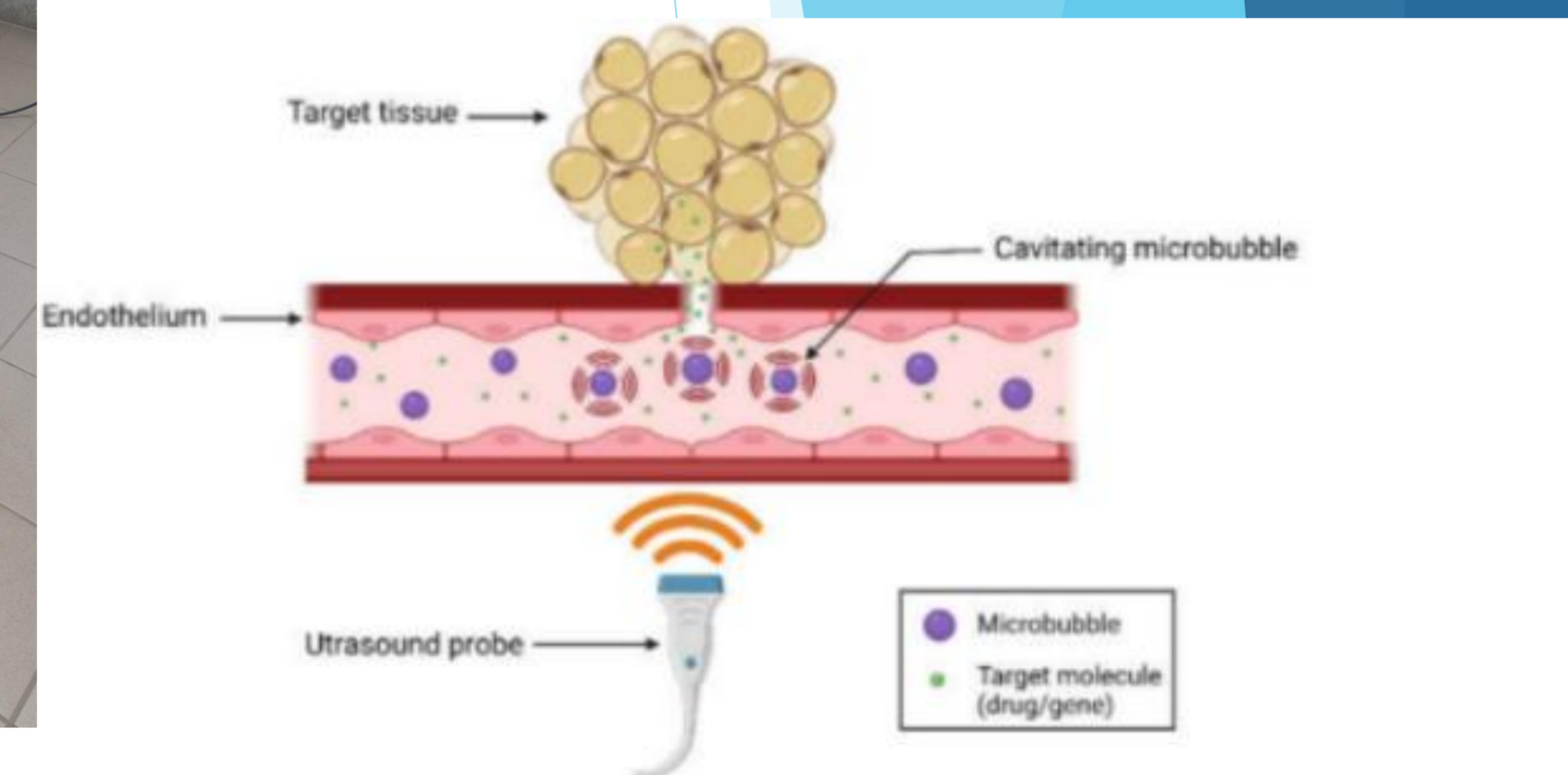
## ÚVOD A MOTIVACE

Kapilární endotel hraje důležitou roli v mnoha fyziologických a patologických stavech a je také stěžejní strukturou modulující rychlý a účinný transport léčiva do struktur v jejích okolí. V praxi lze použít léčivo jak ve formě rozpustných makromolekul, tak ve formě zapouzdřených molekul (liposomy či syntetické nanovesikuly). Endoteliální buňky tvoří u plicních kapilár vrstvu se specifickou permeabilitou (obr. 1), která v průběhu reaguje na různé biofyzikální a biochemické stavy, mimo jiné i na ultrazvukovou stimulaci (Obr. 2).

Pro efektivnější depozit byla vyvinuta na modelovém zvířeti infuzní aparatura kombinující pumpu pro liposomový roztok podávaný intravenózně a ultrazvukový puls zacílený do předem definované oblasti plic. Biokompatibilní fluorescenční barviva a spektrometrickou kanylu lze využít pro monitoring depozice liposomů do plic. Originální kanyla se spektrofotometrickou hlavicí pak byla otestována pro pravidelný monitoring rezidua liposomů v krevním oběhu po minutách či hodinách od jednorázového bolusu.



Obr. 1 Schema reálné kapiláry



Obr. 2. Sono-generátor (vlevo) and schema permeabilizace kapilární stěny po aplikaci sono-pulzu (vpravo)

## METODA - vývoj aparatury na animálním modelu

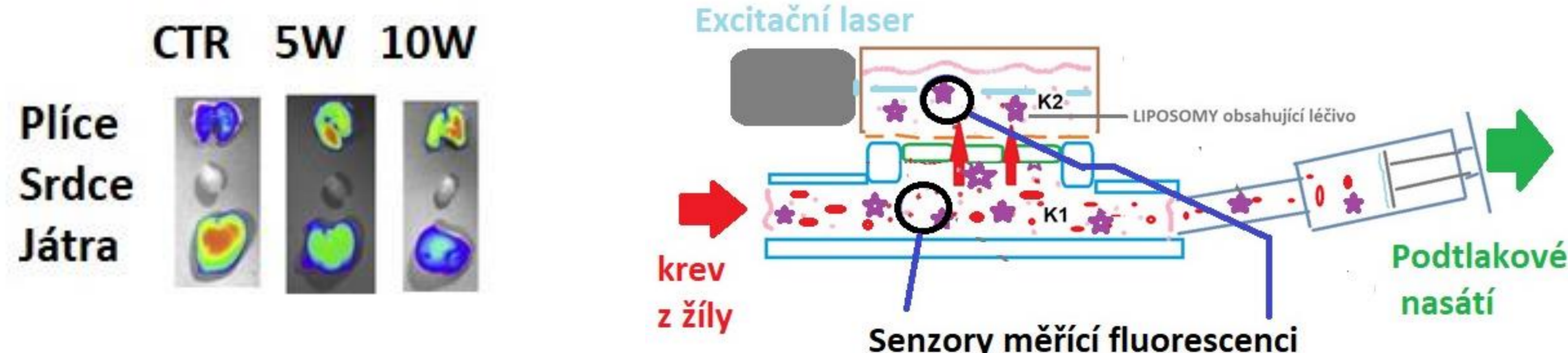
Pro laboratorní animální model (ZDF potkan) byl uzpůsoben ultrazvukový aplikátor umístěný pod hrudník /1/. Byla modifikována medicínská aplikační jednotka s generátorem 1 MHz, doplněná užitou pro nastavení intenzity (testováno 2 až 10 W/cm<sup>2</sup> po 5 – 10 s).

Jako modelové nosiče léčiv cílící na plíce (probíhající zánět indukovaný bleomycinem) byly využity liposomy s obsahem FITC (fluorescenční látky s ex/em = 490/520 nm) v roztoku s kontrastní látkou SonoVue; detaily struktury liposomů v /1/. Princip akustického účinku sono-pulzu na endotel a permeabilizace membrány je uveden na Obr. 2.



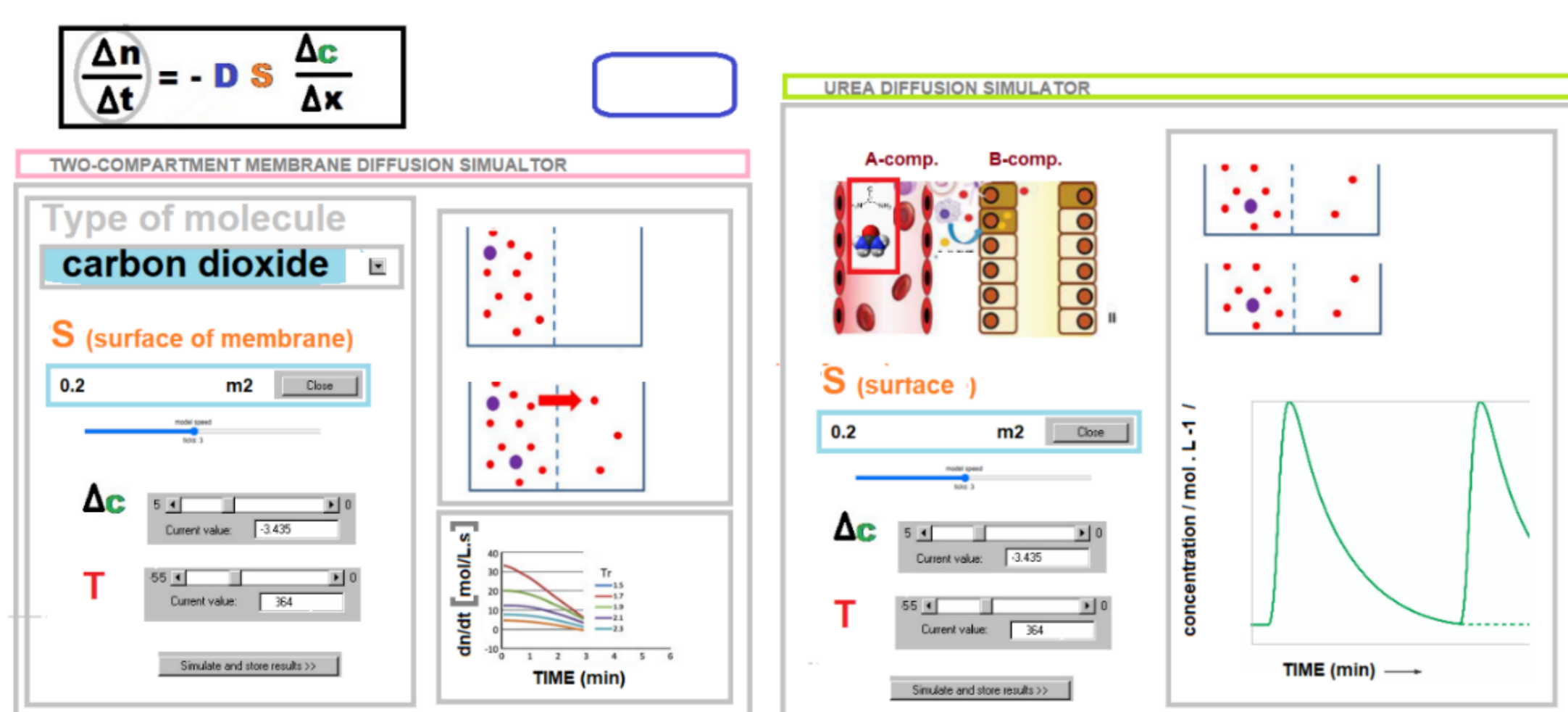
## DETEKCE ZÁCHYTU A VÝSLEDKY

Detekce záchytu liposomů v plicích byla provedena postmortem po histologické extrakci, detekováno pomocí fluorimetru Bruker Extreme (Obr. 3-A), vyšší výkon sono-pulzu koreloval s vyšším záchytem v plicích. Detekce reziduální koncentrace v krevním oběhu byla monitorována našeho originálního pomocí spektrofluorimetru v odběrové kanyle (Obr. 3-B)



Obr 3 (A) Sken orgánů fluorimetrem Bruker (B) Mikrofluorimetr pro detekci fluorescenčních liposomů

## SIMULÁTOR DIFUZNÍ KINETIKY



**ACKNOWLEDGEMENT:** Work was supported by MPO project FW01010106 and by Ministry of Education - project "FIT" (Pharmacology, Immunotherapy, nanoToxicology) CZ.02.1.01/0.0/0.0/15 003/000495.

**REFERENCES** /1/ Turanek, Jaroslav, et al.: Engineering and Technology. IntechOpen, 2012; /2/ Prucha, J. et al. : *Physiological research*, 2019, 68.4.

## ZÁVĚR

Difúzní kinetika liposomů podaných intravenózně z plicních kapilár do intersticia plic může výrazně ovlivnit rychlost nástupu účinku léčiv. Kinetika je tradičně modifikována přidatnými chemickými aktivátory. V našem případě jsme otestovali fyzikální stimul – ultrazvuk. Výsledky prokazují signifikantní efekt ultrazvuku na propustnost kapilár a zároveň jeho bezpečnost.

Reziduální koncentrace v krvi po first-pass plicemi nebo po delší době je měřena v praxi tradičně pomocí časoběrných odběrů krve (manipulace se vzorkováním kapalného média a ručního přenosu do spektrometru a měření). V našem modelu jsme úspěšně otestovali uživatelsky nenáročnou moderní časoběrnou metodu založenou na automatickém mikroodběru krve a měření obsahu fluorescenčního markeru pomocí kompaktního spektrofluorimetru zabudovaného v odběrové kanyle.

Pro další fitování kinetiky transdoteliální difuze a modelových kinetik difuze liposomů s různými parametry jsme navrhli simulační utilitu, která je vhodná i pro trénink studentů či klinických pracovníků seznamující se s daným typem aplikační jednotky s ultrazvukovým stimulatorem.

Dalším výzkum bude zaměřen na parametrizaci postižených kapilár a jejich převod do výpočetního modelu, který by zohledňoval mikrostrukturu kapilární stěny.

