

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

Vstřebávání léčiv v různých částech gastrointestinálního traktu

Michaela Vanická

Bakalářská práce

2019

University of Pardubice

Faculty of Chemical Technology

Drugs absorption in different parts of the gastrointestinal tract

Michaela Vanická

Bachelor thesis

2019

## ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Michaela Vanická**  
Osobní číslo: **C16296**  
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**  
Studijní obor: **Zdravotní laborant**  
Název tématu: **Vstřebávání léčiva v různých částech gastrointestinálního traktu**  
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

### Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

Vypracujte literární rešerši na téma "Vstřebávání léčiva v různých částech gastrointestinálního traktu".

Zaměřte se zejména na následující body:

1. Fyziologické aspekty absorpce léčiva v gastrointestinálním traktu.
2. Vliv pH v různých částech gastrointestinálního traktu na uvolňování léčiva z pevných lékových forem.
3. Lékové systémy pro přívod léčiva do tenkého a tlustého střeva.
4. Možnosti simulace průchodu léčiva gastrointestinálním traktem v podmínkách *in vitro*.

Rozsah grafických prací: **dle potřeby**  
Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**  
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**  
Seznam odborné literatury:

Vedoucí bakalářské práce: **doc. Ing. Alena Komersová, Ph.D.**  
Katedra fyzikální chemie

Datum zadání bakalářské práce: **21. prosince 2018**  
Termín odevzdání bakalářské práce: **4. července 2019**



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.  
děkan

L.S.



prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D.  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2019

**Prohlašuji:**

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 28. 6. 2019

.....

Michaela Vanická

Poděkování:

Ráda bych poděkovala paní doc. Ing. Aleně Komersové, Ph.D., za odborné vedení bakalářské práce. Vážím si její trpělivosti, milého přístupu i cenných rad. Také bych chtěla poděkovat své rodině, která mě podporovala po celou dobu studia.

## Anotace

Tato bakalářská práce je literární rešerší na téma vstřebávání léčiv v různých částech gastrointestinálního traktu. Jsou v ní popsány fyziologické atributy ovlivňující absorpci léčiva. Mezi nejdůležitější aspekty vstřebávání patří pH prostředí, které se výrazně podílí na disoluci lékové formy. Práce dále pojednává o lékových systémech pro přívod léčiva do distální části GIT. Absorpce účinné látky zejména v kolonu s sebou nese mnoho výhod a to jak u systémově tak i lokálně působících léčiv, které se používají při léčbě gastrointestinálních onemocněních. Poslední část je věnována možnostem simulace průchodu léčiva gastrointestinálním traktem v podmínkách in vitro.

## Klíčová slova

Absorpce léčiva, pH, lékové formy, gastrointestinální trakt, biorelevantní média

## Annotation

This bachelor thesis is literary research focused on drugs absorption in various parts of the gastrointestinal tract. It describes the physiological attributes affecting drug absorption. The most important aspects of absorption are the pH of the GIT, which contributes significantly to the dissolution of the dosage form. The work also discusses drug delivery systems for the delivery of drug to the distal part of the GIT. The absorption of the active pharmaceutical ingredient, especially in the column, entails many advantages. Advantages are for both for systemically and locally acting drugs which are used in the treatment of gastrointestinal diseases. The last part is devoted to the possibility of simulating the passage of the drug through the gastrointestinal tract in vitro.

## Keywords

Drug absorption, pH, dosage forms, gastrointestinal tract, biorelevant medium



## OBSAH

ÚVOD.....	13
1. Fyziologické aspekty absorpce léčiva v gastrointestinálním traktu.....	14
1.1. Způsoby podání léčiv.....	14
1.2. Potrava, vyprazdňování žaludku a motilita střev.....	14
1.3. Efekt prvního průchodu játry.....	15
1.3.1. Absorpce léčiva v GIT a jeho distribuce do krevního oběhu.....	15
1.3.2. First-pass effect.....	16
1.4. Vliv pH na absorpci léčiva.....	17
1.5. Enzymy.....	17
1.6. Věk.....	18
1.6.1. Absorpce léčiv u dětí.....	18
1.6.2. Absorpce léčiv u seniorů.....	19
1.7. Patologie GIT.....	19
1.8. Biorytmy.....	20
1.9. Vliv pohlaví.....	20
1.10. Individuální rozdíly organismů.....	20
2. Vliv pH v různých částech gastrointestinálního traktu na uvolňování léčiva z pevných lékových forem.....	22
2.1. Proměnlivost pH v GIT.....	22
2.2. Lékové formy.....	23
2.3. Pevné lékové formy.....	24
2.4. Léky s řízeným uvolňováním.....	24
2.5. Rozvoj lékových forem.....	25
2.6. Ovlivnění disopuce lékové formy změnou pH GIT.....	26
3. Lékové systémy pro přívod léčiva do tenkého a tlustého střeva.....	27
3.1. Směřování léčiva do tlustého střeva pomocí tobolek (systém CTDC).....	27
3.2. Systém využívající změnu tlaku v tlustém střevě (PCDC).....	29
3.3. Systémy založené na bakteriální mikroflóře tlustého střeva.....	30
3.3.1. Enzymatická transformace proléčiva.....	30
3.3.2. Degradovatelné polysacharidové obaly léků.....	31
3.3.3. Systém CODES.....	32
3.4. Osmoticky řízené systémy (OROS).....	33

3.4.1. Jednokomorový systém .....	34
3.4.2. Systém push-pull (PPOP).....	35
3.4.3. Systém OROS-CT® .....	35
3.5 Systémy závislé na době průchodu GIT.....	36
3.5.1. Systém PULSINCAP® .....	37
4. Možnosti simulace průchodu léčiva gastrointestinálního traktu v podmínkách in vitro.....	39
4.1. Statické disoluční přístroje .....	39
4.1.1. Disoluční přístroj s košíčkem .....	39
4.1.2. Disoluční přístroj s míchadlem .....	40
4.1.3. Disoluční přístroj s vratným válcem .....	41
4.1.4. Disoluční přístroj s průtokovou celou .....	42
4.2. Dynamické disoluční přístroje .....	43
4.3. Biorelevantní disoluční média.....	43
5. Závěr.....	46
Citovaná literatura .....	47

## SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

Obrázek č. 1: Tranzitní čas různých částí GIT a jejich pH. ....	23
Obrázek č. 2: Nákres systému CTDS.....	28
Obrázek č. 3: Nákres technologie COLAL®.....	32
Obrázek č. 4: Nákres systému CODES.....	33
Obrázek č. 5: Základní Osmotická Pumpa.....	35
Obrázek č. 6: Push–pull osmotická pumpa (PPOP).....	35
Obrázek č. 7: Schematické znázornění systému OROS-CT®.....	36
Obrázek č. 8: Nákres systému PULSINCAP®.....	37
Obrázek č. 9: Zjednodušené schéma disolučního přístroje s košíčkem.....	40
Obrázek č. 10: Porovnání metody s pádélkem a metody pádélko-kuličkové.....	41
Obrázek č. 11: Schéma Válcové nádoby s vratným válcem..	41
Obrázek č. 12: Schéma přístroje s průtokovou celou..	42
Obrázek č. 13: Schéma biorelevantního bifazického média..	45

## SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

ASD	Artificial Stomach-Duodenum Model.
CODES	Colon Specific Drug Systém
Cps.	capsulae (tobolky, kapsle)
CTDC	Colon Target Delivery Capsules
GIT	gastrointestinální trakt (z lat. <i>gaster</i> = žaludek, <i>intestinum</i> = střevo)
HPMC	Hydroxypropylmethylcelulóza (zkráceně hypromelóza)
JDDT	Journal of Drug Delivery and Therapeutics
LF	léková forma
OCDDS	Osmotically Controlled Drug Delivery Systems
OROS	Osmotic Release Oral Systém
PCDC	Pressure Controlled Drug Capsules
PDDS	Pulsatile Drug Delivery System
PDDS	Pulsatile Drug Delivery Systems
PPOP	Push-Pull Osmotic pump
Tbl.	tabulettea (tablety)
USP	united states pharmacopeia
WMC	Wireless Motility Capsule

## ÚVOD:

Léčiva podávaná do gastrointestinálního traktu (GIT) mohou mít systémový, nebo lokální účinek. Léčiva, které mají působit lokálně, se aplikují tak, aby účinná látka přípravku byla k dispozici přímo v místě účinku a to bez její absorpce. Místem lokálního účinku tedy může být sliznice (včetně sliznice GIT) případně kůže. Léčiva se systémovým účinkem, jejichž vstupní cestou je GIT, musí být absorbována buňkami povrchu GIT.

Ať už hovoříme o systémovém nebo lokálním účinku, léčiva procházející trávicím traktem jsou souhrnně označována jako enterálně podávaná léčiva. Z nichž nejběžnější je podání *per os* neboli ústy.

Perorální podání je nejvyužívanější aplikační cestou. Proto je velké pozornost věnována výzkumu nových lékových forem pro perorální podání, díky kterým je účinná látka transportována do požadovaného segmentu GIT.

Místo a rychlost rozpuštění lékové formy hraje klíčovou roli v absorpci účinné látky. Tudíž ovlivňuje i biologickou dostupnost léčiva. Kromě lékové formy ovlivňuje absorpci v GIT i mnoho dalších aspektů, které jsou popsány v této bakalářské práci. Práce se také zabývá simulací průchodu lékových forem GIT v podmínkách *in vitro*.

# 1. Fyziologické aspekty absorpce léčiva v gastrointestinálním traktu

## 1.1. Způsoby podání léčiv

Absorpce je proces, při kterém se léčivo dostává z místa podání na cílové místo působení. Z tohoto důvodu je klíčovým aspektem při absorpci léčiva způsob a místo aplikace.

Léčivo může být podáno dvěma základními způsoby. Prvním z nich je enterální podání, při kterém léčivo prochází přes gastrointestinální trakt a vstřebává se ve střevech. Při tomto způsobu podání máme několik možností míst vstupu léčiva do organismu. Nejvíce rozšířené je perorální podání (ústy), a to pro pohodlnou a bezbolestnou aplikaci. Nevýhodou je výrazný first-past effect, neboli ztráta léčiva při prvním průchodu játry (podrobněji níže). Také doba nástupu účinku je delší, zhruba 30 minut od podání. Sublinguální (podjazykové) podání a podání per rektum (do konečníku) mají oproti tomu kratší nástup účinku, průměrně asi 15 – 20 minut. First-past effect je u těchto typů podání také výrazně nižší.

Druhým základním způsobem je parentální podání, které zahrnuje všechny způsoby podání, při kterých se léčivo nevstřebává ve střevech. Existuje několik variant aplikace - injekčně, inhalačně, transdermálně či bukálně. Prvně zmíněný způsob podání dále rozlišujeme podle místa aplikace léčiva na podání - intravenózní (do žíly), intraarteriální (do tepny), intramuskulární (do svalu) nebo subkutánní (pod kůží). Při inhalačním podání se léčivo vdechuje do dýchacích cest, při transdermálním se aplikuje na kůži a při bukálním na sliznici, která není součástí GIT [1].

## 1.2. Potrava, vyprazdňování žaludku a motilita střev

Absorpci léčiva ovlivňuje také příjem potravy a to hned z několika hledisek. Potrava výrazně mění pH žaludku i střev, množství žluči, produkci enzymů, rychlost vyprazdňování žaludku, motilitu střev, prokrvení absorpčních povrchů GIT a v neposlední řadě může i reagovat s účinnou látkou, se kterou může vytvářet nerozpustné komplexy.

Rychlost vstřebávání léčiva v závislosti na vyprazdňování žaludku se liší podle místa absorpce. Při pomalém vyprazdňování se biologická dostupnost zvyšuje u léčiv vstřebávaných v žaludku. Opačně je tomu u léčiv vstřebávaných ve střevech. Rychlost vyprazdňování žaludku závisí na mnoha aspektech stravy. Ke zpomalenému vyprazdňování přispívá zvýšený objem jídla, vysoký podíl tuků a bílkovin ve stravě, zvýšená viskozita, alkohol či některé léky (například analgetika). Teplá jídla a dostatečný příjem tekutin naopak vyprazdňování žaludku urychlují. Motilita střev je stravou ovlivněna velmi podobně jako vyprazdňování žaludku. Kontrakce hladkého svalstva usnadňují rozpad lékové formy a vstřebávání účinné látky díky rozptýlení léčiva na větší absorpční plochu.

Interakce potravy s léčivem je vysoce individuální pro různá léčiva. Pro zjištění míry ovlivnění biologické dostupnosti jídlem je nutné provést testování pro každé konkrétní léčivo zvlášť. Nežádoucí je například reakce tetracyklinů (běžně používaná širokospektrá antibiotika) s ionty  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$  a  $\text{Al}^{3+}$  za vzniku chelátů, které jsou nerozpustné a tudíž nevstřebatelné. Žádoucí interakce jsou takové, které vedou ke vzniku rozpustnějších komplexů [2].

Kromě složení stravy záleží i na tom, zda jsou léky podány nalačno, nebo po jídle. U některých léčiv byla zaznamenána lepší biologická dostupnost při užívání léku po jídle u jiných naopak při užití nalačno, to znamená před jídlem, nebo minimálně dvě hodiny po jídle.

### 1.3. Efekt prvního průchodu játry

#### 1.3.1. Absorpce léčiva v GIT a jeho distribuce do krevního oběhu

Základní úlohou gastrointestinálního traktu je příjem a zpracování potravy a vyloučení nestrávených zbytků potravy. Aby živiny přijaté potravou dosáhly systémové cirkulace a byly tak využitelné pro celý organismus, musí být nejprve rozloženy a následně absorbovány přes stěnu trávicího traktu. Podle chemické podstaty živin (cukry, tuky, bílkoviny, minerály, vitamíny a voda) dochází k absorpci v různých částech GIT a to různými mechanismy.

Stejně, jako u živin, je tomu i u léčiv které mají dosáhnout systémové cirkulace. Podle fyzikálně chemické povahy vstřebávané účinné látky dochází k různým druhům transportu přes stěnu specifické části GIT [3].

Nejčastějším typem absorpce léčiva je pasivní difuze, tu využívají převážně lipofilní léčiva. Uplatnit se může ale i aktivní transport pro hydrofilní léčiva. Velmi vzácně se můžeme setkat i s endocytózou, například pro transport gentamicinu a polymyxinu B [4]. Absorbované léčivo se dostává do kapilár ve stěně trávicího traktu. V případě sublingválního podání je krev z kapilár odváděna přímo do *vena cava superior* (horní dutá žíla), účinná látka tak dosáhne systémové cirkulace velmi rychle a v nemetabolizované formě. U podání per rektum je část kapilární krve odváděna do *vena cava inferior* (dolní dutá žíla) a část do *vena portae* (vrátnicová žíla). Krev vedená dolní dutou žílou se také do systémové cirkulace dostává rychle a v nezměněné podobě. Avšak krev z vrátnicové žíly je vedena do jater, kde dojde k tzv. first-pass effectu. First-pass effect podléhá rovněž kapilární krev vedená ze stěny žaludku a tenkého střeva. V této oblasti je jedinou odvodní žílou *vena portae*, to znamená, že průchodu játry se u perorálně podaných léků nelze vyhnout [3; 5]

### 1.3.2. First-pass effect

Efekt prvního průchodu játry je jev, který nastává před tím, než perorálně podané léčivo dosáhne systémové cirkulace. Spočívá v metabolické přeměně xenobiotik, tedy nejen léčiv, ale i alkoholu, jedů a drog. Tato přeměna probíhá především v játrech, méně potom před absorpcí v tenkém střevě, v omezené míře k ní dochází i v plicích, mozku, ledvinách, srdci, či kostní dřeni.

Principem tohoto jevu jsou enzymatické reakce, které pozmění léčivo tak, aby mohlo být eliminováno z těla. Reakce jsou rozděleny do dvou fází, přičemž látky nemusí projít oběma fázemi.

Fáze I bývá označovaná jako nesyntetická nebo prekonjugační fáze. Díky ní se zvýší polarita molekul léčiva a může dojít i k vytvoření vazebných míst pro konjugaci ve fázi II. Nesyntetická fáze zahrnuje celou řadu reakcí, nejčastější jsou oxidace, běžně se ale vyskytují i redukce, hydrolytická štěpení, alkylace nebo methylace. Nejběžnějšími enzymy účastníci se reakcí fáze I jsou cytochrom P450 a kataláza [6].



V této fázi může být léčivá látka inaktivována nebo naopak aktivována. Aktivován je například kodein, který se biotransformuje na morfin [7].

Fáze II je označovaná jako syntetická nebo konjugační. Dochází v ní k navázání původního, nezměněného xenobiotika, nebo produktu první fáze na konjugační činidlo. Takovými činidly jsou endogenní látky s vysokou polaritou, například kyselina glukuronová, sulfát, acetát, glycin či cystein. Podmínkami konjugace je účast enzymů (transferáz) a aby konjugační činidla byla v aktivované formě. Výsledkem konjugace je inaktivace léčiva za současněho zvýšení jeho hydrofility pro snadnější exkreci z organismu [6; 8].

#### 1.4. Vliv pH na absorpci léčiva

Léčivo se absorbuje přes buněčné membrány, jejich nepolární části jsou nepropustné pro polární a nabitě částice. Jinými slovy přes membránu projdou pasivní difuzí pouze látky v neionizované formě (výjimkou je voda). Jelikož léčiva mají slabě kyselou, či slabě zásaditou povahu, může při určitých hodnotách pH docházet k jejich ionizaci. U látek kyselé povahy dochází k ionizaci při vyšším pH. Naopak v oblastech nízkého pH, tedy především v žaludku jsou ve vysoké míře ionizované látky bazické povahy. V takovém případě je tedy látka dobře disociována, ale je téměř neabsorbovatelná, navíc může docházet k degradaci léčiva. Právě v takových případech je vhodné využít lékové formy se zpožděným uvolňováním, aby léčivo bylo uvolněno až v distální části GIT [9].

#### 1.5. Enzymy

V celém GIT se můžeme setkat s rozmanitou škálou enzymů s různými funkcemi. Enzymy jsou stěžejním pilířem metabolismu xenobiotik, zásadně tak ovlivňují biologickou dostupnost léčiv.

Již v dutině ústní se vyskytuje ptyalin pro štěpení cukrů. Žaludek produkuje pepsinogen (aktivovaný na pepsin kyselinou chlorovodíkovou), mucin a žaludeční lipázu. Této směsi enzymů, štěpící především bílkoviny, vyprodukuje denně 1,5 – 2 litry. Do tenkého střeva se pak dostává pankreatická šťáva s enzymy jako například lipáza, amyláza, trypsin, esteráza a další. V tenkém střevě se dále uplatňuje žluč, která obsahuje žlučové soli. Ty se účastní při rozpouštění a absorpci tuků. Enzymy štěpí

všechny složky potravy, tedy i bílkoviny a nukleotidy [3]. Léčiva se strukturou bílkovin, či genetického materiálu, by tedy byla degradována ještě před jejich absorpcí. Taková léčiva proto nelze podávat perorálně [10].

Hlavním enzymem účastnícím se biotransformace léčiva je cytochrom P450. Je zodpovědný za zhruba 55% všech transformací xenobiotik, vyskytuje se převážně v játrech a tenkém střevě a existuje v několika mírně odlišných formách. Nejčastější forma je CYP3A4 (30% všech cytochromů P450). Cytochromy P450 obsahují aktivovaný atom kyslíku, který se přímo účastní metabolické reakce s léčivem. Koncentrace cytochromů P450 není konstantní. Jejich hladina se může zvyšovat při zvýšené koncentraci určitých látek, např. steroidů nebo barbiturátů. Tento jev zapříčiňuje rychlejší biotransformaci léčiva.

Problém může nastat při lékových interakcích, kdy různá léčiva mají k cytochromu P450 různou afinitu. Látky, které se naváží snadněji, podléhají biotransformaci na úkor látek, které se váží hůře. Některá léčiva jsou pak rychle eliminována a jiná mohou být zcela zadržena v těle. V závažných případech může dojít až k selhání léčby či lékové otravě [11].

## 1.6. Věk

### 1.6.1. Absorpce léčiv u dětí

Věkem je podmíněna celá škála faktorů ovlivňujících vstřebávání léčiv. Zásadní je rozmanitá změna hodnot pH v GIT, především v žaludku, a to od narození do věku tří let (podrobněji v kapitole 1.2.). Vyprazdňování žaludku u dětí do šesti měsíců je mnohem pomalejší než u dospělých. Ještě pomalejší vyprazdňování žaludku bylo zaznamenáno u nedonošených dětí. Ačkoli je průchod žaludkem pomalejší, léčivo je v žaludku vstřebáváno pomalu a nedokonale z důvodu nezralé žaludeční stěny. Motilita střev je také zpomalená, na rozdíl od vyprazdňování žaludku se blíží k motilitě dospělého člověka již ve třetím měsíci života. Také žaludeční, žlučové i pankreatické enzymy jsou u novorozenců nezralé. Enzymy spolu s mikroflórou GIT dozrávají až ve čtvrtém roce života. Souhrn těchto faktorů vede k opožděnému nástupu účinku z důvodu pomalejší absorpce [12].

### 1.6.2. Absorpce léčiv u seniorů

Ve stáří (od 65 let) dochází k funkčním změnám celého organismu. V souvislosti s absorpcí léčiv jde o zvýšení pH žaludku vlivem snížené tvorby žaludečních šťáv. Z toho vyplývá i snížená hladina žaludečních enzymů. Změny dále zahrnují pomalejší vyprazdňování žaludku, sníženou motilitu a prokrvení střev. V pokročilém věku dochází také k významné atrofii povrchu střeva a snížení aktivního i pasivního transportu xenobiotik. Snížená tvorba nebo aktivita enzymů, ať už střevních či jaterních, vede naopak ke zvýšení biologické dostupnosti léčiva v důsledku pomalejší biotransformace léčiva a jeho eliminaci z organismu. Následkem tohoto jevu se může měnit množství absorbovaného léčiva a v krajním případě může dojít i předávkování.

Není-li žádný z výše uvedených faktorů uplatněn se značnou převahou oproti ostatním, dojde k jejich vzájemnému vyrušení. A tehdy nejsou pozorovány markantní rozdíly mezi absorpcí u dospělých a u lidí v pokročilém věku. Důležitější roli v absorpci hrají patologické stavy GIT, které se ve stáří vyskytují hojně [13; 14].

### 1.7. Patologie GIT

Absorpci léčiv může snižovat řada onemocnění GIT, v ojedinělých případech může dojít i ke zvýšení absorpce. Takovým případem může být onemocnění jater, například akutní či chronické hepatitidy nebo nádorová onemocnění. Postižená játra produkují méně enzymů. Xenobiotika jsou transformována v menší míře, a to jak před absorpcí v tenkém střevě, tak při průchodu játry. Nástup účinku léčiva při onemocnění jater bývá o něco rychlejší, dochází také k výraznému zvýšení koncentrace léčiva v krvi a pomalejší eliminaci z organismu.

Ke zhoršení absorpce v žaludku dochází v případě poškození žaludeční sliznice například zánětem, vředovou chorobou či tumorem. Zhoršenou absorpci léků ve střevě musíme očekávat u malabsorpčního syndromu, tumorů, peptického vředu a dále v průběhu infekčního onemocnění střev např. salmonelóza, clostridie. K poruše vstřebávání může dojít i z důvodu změněné mikrobiální mikroflóry ve střevě při užívání širokospektrých antibiotik.

Patologický stav kromě onemocnění mohou způsobit i chirurgické zákroky. Jedná se především o resekce žaludku nebo střev. Resekce může být provedena

v různém rozsahu. Rozsah a druh odstraněné tkáně určuje charakter změny absorpce. Při jaterní resekci dochází ke změně v biotransformaci xenobiotika. Intestinální resekce způsobuje zhoršenou absorpci, která je způsobena zmenšením absorpční plochy [15; 16].

## 1.8. Biorytmy

Většina procesů odehrávajících se v organismu je ovlivněna biorytmy. Biorytmus může mít různě dlouhou periodu. Při absorpci léčiv se nejmarkantněji uplatňuje cirkadiánní rytmus. Ten má periodu jeden den, někdy uváděno také 20 – 28hodin [17]. Bylo prokázáno, že cirkadiánní rytmus má vliv i řadu aspektů ovlivňujících absorpci léčiva, například průtok krve játry (first pass efekt), motilitu, kyselost a rychlost vyprazdňování žaludku [9].

## 1.9. Vliv pohlaví

Absorpce léčiva v GIT je vlivem fyziologických rozdílů mezi ženami a muži ovlivněna jen minimálně. Rozdíl můžeme pozorovat u rychlosti vyprazdňování žaludku, které je u žen pomalejší, což může ovlivnit rozpustnost potahovaných tablet. Dalším rozdílem je vyšší pH žaludeční šťávy u žen a to zhruba o 0,5. Oba tyto faktory společně s dalšími vedou k obecně pomalejšímu metabolismu u žen, doba nástupu účinku podaného léku je tak u mužů o něco kratší. Vliv pohlaví se výrazněji uplatňuje u subkutánně či intramuskulárně podávaných léčiv z důvodu rozdílné tělesné konstituce (zastoupení svalů, tuků a vody) [9].

## 1.10. Individuální rozdíly organismů

Obecně známý fakt, že každý člověk je jedinečný, bohužel platí i u absorpce perorálně podávaných léčiv. Nejvýraznější jsou rozdíly v metabolizaci xenobiotik, což zásadně ovlivňuje biologickou dostupnost. Rychlost metabolismu závisí na genetice daného jedince a jeho věku. Z genetického hlediska dochází k rozdílným vlivem existence mnoha genetických variant. Tyto varianty většinou nezmění kódovaný protein v takové míře, aby se projevily jeho funkční změny. Může však dojít ke změně jeho koncentrace, což ovlivní aktivitu enzymů. Jako příklad enzymů, které jsou takto ovlivňovány, a které se podílejí na biotransformaci léčivých látek, můžeme uvést

hydrolázu, N-acetyltransferázu či CYP2D6 (enzym patřící do rodiny cytochromů P450).  
Podle aktivity enzymů se populace dělí na rychlé a pomalé metabolizátory [10; 18].

## 2. Vliv pH v různých částech gastrointestinálního traktu na uvolňování léčiva z pevných lékových forem

### 2.1. Proměnlivost pH v GIT

Hodnoty pH v různých částech trávicího traktu jsou odlišné, mají klíčový význam pro uvolňování léčiva z lékové formy, tudíž i na biologickou dostupnost léčiva. Kromě pH má významnou roli i doba setrvání léku v dané části traktu, respektive doba, po kterou je léková forma vystavena danému pH. Tato doba je ovlivněna různými faktory (motilitou, složením stravy, zdravotním stavu pacienta aj.), proto je uváděna v poměrně širokém intervalu hodnot.

Nalačno je v žaludku pH v rozmezí 1,2 - 2,9. Způsobuje ho kyselina chlorovodíková, přítomná v žaludeční šťávě. Po jídle dochází k jejímu „naředění“ a hodnota pH stoupá až k hodnotě 5,5 (některá literatura uvádí až 6,7) [19]. Doba průchodu léku žaludkem je 1 – 5 h.

V tenkém střevě pH postupně narůstá. V duodenu je po jídle pH 4,5-6,5, trávenina se zde zdrží 5 – 60 min. V proximální části tenkého střeva (*jejunum*) se pH zvýší na 6 – 7. V distální části (*ileum*) dosahuje pH až 7,5. Těmito částmi trávenina projde za 3 -5 h.

V tlustém střevě je pH 5,5 – 8 a doba průchodu tráveniny 15 – 72 h [5]. Zde je nutné zdůraznit, že nižší pH (cca 5,5) se objevuje na začátku tlustého střeva vlivem přítomnosti velkého množství bakterií. Bakteriální mikroflóra produkuje kyselé fermentační produkty, snižuje tak pH, zejména vzestupné části tračníku (*colon ascendens*) [20; 21] (Shrnutí proměnlivosti pH GIT viz. obr. č..1)

Part of GIT	Transit Time	pH
Mouth (Saliva)	(Negligible)	6.8-7
Stomach	3-4 hours	1.2-2
Small Intestine	4 hrs (2-6 hrs)	6-7.4
Large Intestine	6-70 hrs	6-6.7

Obrázek č. 1: Tranzitní čas různých částí GIT a jejich pH. Převzato z [22]

## 2.2. Lékové formy

Vliv proměnlivého pH při průchodu léčiva GIT závisí především na jeho chemických vlastnostech a lékové formě.

Léková forma je úprava léčiva do konečné podoby. Rozhoduje především o biologické dostupnosti léčiva, nikoliv o účinku léčiva na organismus po jeho absorpci. Léková forma je složena z léčiva, tedy z účinné látky, která po interakci v organismu vyvolá specifickou změnu a z excipientů neboli pomocných látek které nevykazují žádný léčebný účinek.

Excipienty mají mnoho funkcí, mezi ty obecné patří usnadnění výroby, prodloužení doby expirace, úprava objemu, zápachu, chuti, či barvy. Excipienty také mohou zásadně ovlivňovat fyzikálně chemické vlastnosti léčiva tak, aby účinná látka byla pro organismus absorbovatelná.

Konkrétním příkladem je ovlivnění disoluce perorálně podané tablety a její postupné uvolňování v konkrétním místě GIT.

Lékové formy se mohou dělit podle různých aspektů, například podle konzistence, tvaru, obsahu účinné látky nebo způsobu podání.

Podle konzistence dělíme lékové formy na tekuté, polotuhé, tuhé (pevné) a plynné [23]. Máme-li se zabývat uvolňováním léčiva z lékových forem v GIT, pak nás zajímá pouze perorální způsob podání. Ostatních způsobů podání léčiv (viz kapitola 1.1.) se daná problematika netýká. Perorálně podávaná léčiva mají v drtivé většině případů pevnou lékovou formu, můžeme se setkat i s léčivy v tekuté formě např. sirup, tinktura nebo suspenze k perorálnímu použití [24; 25].

### 2.3. Pevné lékové formy

Pevné lékové formy se dělí na tablety, tobolky, čípky, implantáty, léčivé žvýkací gumy a zásypy, přičemž perorálně podávané jsou jen první dvě zmiňované formy. Tobolky jsou duté lékové formy naplněné léčivou látkou. Obaly tobolek bývají vyrobené nejčastěji z želatiny, lze použít i jiné látky jako škrob a podobně. Jejich základní rozdělení je na tvrdé (*capsulae durae*) a měkké tobolky (*Cpl.molles*). Tvrdé tobolky mají účinnou látku v pevné formě, někdy jsou též nazývány jako lékové mikroformy. Měkké tobolky ji mají v tekuté formě, jejich obal je silnější a může obsahovat léčivo (liší se i mechanismem výroby).

Tablety dělíme podle druhu na neobalené (*Tabulettae non obductae*), ty jsou jednovrstvé, připravené lisováním. Tablety obalené (*Tbl. obductae*), někdy nazývané též potahované tablety nebo dražé. Připravují se pokrytím jádra jednou, nebo více vrstvami. Podle způsobu obalení je dále dělíme na dražované tablety a tablety s nalisovaným obalem. Dalšími druhy tablet jsou například tablety šumivé (*Tbl. effervescentes*), žvýkací (*Tbl. manducabiles*), pro přípravu roztoku (*Tbl. pro solutione*), enterosolventní (*Tbl. enterosolventes*) a s řízeným uvolňováním (*Tbl. cum liberatione modificata*) [26].

### 2.4. Léky s řízeným uvolňováním

Řízené uvolňování se dělí na tři základní typy. Je to uvolňování prodloužené, pulzní a zpožděné. Prodloužené uvolňování zajišťuje dosažení terapeutické hladiny léčiva v krvi po dobu delší, než jaké by se dosáhlo u léčiva s okamžitým uvolněním. Kontinuální uvolňování vede ke snížení výkyvů plazmatické koncentrace léčiva a také



ke snížení nežádoucích účinků. Prodlouženého uvolňování je dosaženo různými technologickými postupy.

Nejběžněji používaným systémem jsou matricové tablety. U pulzního uvolňování je účinná látka uvolňována po částech v definovaných intervalech, což vyvolává přerušovaný účinek. Zpožděné uvolňování léčiva způsobuje zpomalený nástup účinku, toho se využívá u specifických onemocnění s projevy v brzkých ranních hodinách. Zpožděné uvolňování je také využito pro léčiva, které je výhodné směřovat do distální části GIT. Týká se to zejména léčiv, které jsou při nízkém pH v žaludku degradovány, dráždí sliznici žaludku, způsobují nevolnost, interagují s tráveninou, nebo podléhají first-pass efektu. Zpožděného uvolňování je dosaženo především vhodnými polymerními obaly tablet, které brání disoluci tablety při nízkém pH [27].

## 2.5. Rozvoj lékových forem

S pokrokem vědy, především v analytické chemii a v diagnostické medicíně, vzrostl zájem o studium vstřebávání léčiv ve specifických místech GIT. Od druhé poloviny 20. století začaly vznikat nové lékové formy. V letech 1950-1980 byly vyráběny pouze lékové formy tzv. první generace. Lékové formy první generace jsou hojně používány i v současné farmakologii. Účinná látka je z lékové formy uvolněna rychle, doba terapeutického účinku tedy závisí pouze na rychlosti eliminace látky z těla.

S rozvojem polymerních látek v letech 1980-2010 přichází na svět složitější lékové formy. Jsou nazývány lékovými formami druhé generace. Tyto formy využívají odlišných fyziologických vlastností různých částí GIT k řízení rychlosti disoluce léčiva, čímž korigují i jeho absorpci. Jedná se právě o již zmíněné lékové formy s prodlouženým uvolňováním.

Lékové formy třetí generace jsou ve vývoji od roku 2010. Jejich úkolem je distribuce léčiva přímo do místa působení. Uplatňují se zejména při protinádorové terapii. Léčiva proti nádorovým onemocněním mívají vysokou toxicitu. Aby nedocházelo k poškození zdravé tkáně či orgánů, specificky se naváže na nádorovou tkáň a působí pouze tam [28; 29].

## 2.6. Ovlivnění disoluce lékové formy změnou pH GIT

Jak již bylo zmíněno rychlost a míru rozpuštění léčiva ovlivňuje pH. Disoluce samotné účinné látky je na pH závislá jen málo nebo probíhá v jiné části GIT než je žádoucí.

Modifikovaného uvolňování je dosaženo použitím vhodných excipientů. K tomuto účelu jsou využívány tzv. pH senzitivní polymery. Běžně používanými látkami jsou akrylátové polymery a deriváty celulosy.. Kromě polymerů našli uplatnění i pH senzitivní hydrogely. Tyto látky mohou být součástí matric tablet nebo mohou tvořit obal dané lékové formy.

Principem pH senzitivity je přítomnost ionogenních skupin. Typickým příkladem jsou karboxylové skupiny, které s vodou při nízkém pH interagují velmi málo nebo vůbec, zato při vyšší pH dochází k jejich ionizaci, což způsobí bobtnání či rozpuštění polymeru. Míra rozpouštění polymeru je přímo úměrná na počtu volných karboxylových skupin [30; 31; 32].

### 3. Lékové systémy pro přívod léčiva do tenkého a tlustého střeva.

Směrování léčiva do distální části GIT má mnoho výhod a uplatnění. Za posledních 20 let toto téma zaznamenalo progresivní vývoj a i dnes je předmětem mnoha dalších studií. Uplatňuje se při lokální léčbě, tedy u střevních onemocnění, jako jsou zánětlivá onemocnění střev (Crohnova choroba, ulcerózní kolitida), syndrom dráždivého tračníku, zácpa či průjem a v neposlední řadě život ohrožující karcinom tlustého střeva. Kromě lokální léčby je absorpce ve střevě výhodná i pro léčiva, která dráždí žaludek nebo se v něm znehodnocují. Také first-past efekt a vedlejší účinky jsou v tomto případě mírnější.

Cílení neboli targeting je zajištěno několika systémy. Tyto systémy využívají specifické fyziologické odlišnosti tenkého a tlustého střeva oproti ostatním částem GIT. Je to zejména změna pH, doba průchodu a účast enzymů a bakteriální mikroflóry. Různé systémy využívají jednotlivé faktory nebo i jejich kombinace [33]. Běžně používanými systémy jsou CTDC, PCDC, CODES, OROS a PDDS [34].

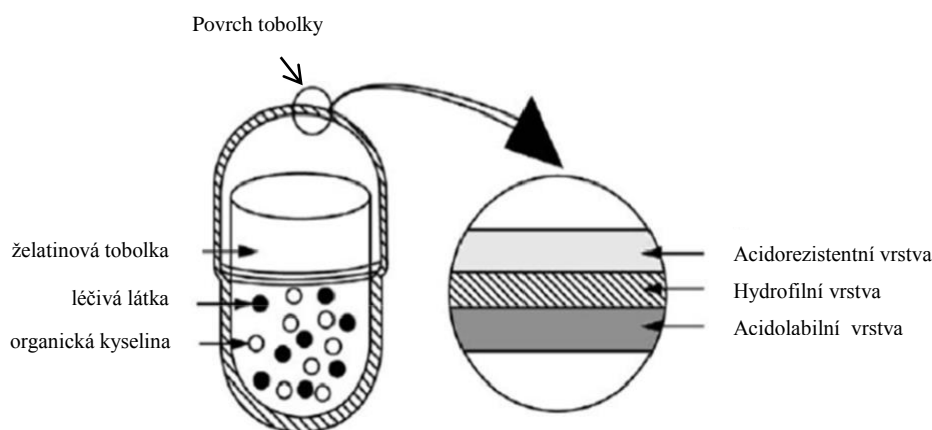
#### 3.1. Směrování léčiva do tlustého střeva pomocí tobolek (systém CTDC)

Pojem tobolka (kapsle) se v souvislosti s farmacií objevil již v roce 1834, avšak až po letech zlepšování a úprav byla v roce 1846 vyrobena želatinová tobolka vhodná pro krytí léčiv. Zájem o tuto lékovou formu prudce vzrostl po roce 1931, kdy byla navržena její strojová výroba. Pro cílené uvolňování léčiva do střeva se tobolky začaly používat až s rozvojem enterosolventních obalů, jelikož samotné želatinové, či polysacharidové kapsle se ve vodném prostředí rozpouští velice rychle (řádově v jednotkách minut). Pro tobolky s uvolňováním v tlustém střevě se používá zkratka CTDC (Colon Target Delivery Capsules) [35].

Povrch tobolek CTDC je na rozdíl od běžných tobolek opatřen třemi vrstvami, díky kterým je zajištěna optimální disoluce v kolonu. Uvnitř tobolky je účinná látka ve směsi s kyselinou (používají se organické kyseliny, např. kyselina jantarová). Obě látky jsou ve formě prášku, či granulí, aby spolu vzájemně nereagovaly. Tobolka je nejdřív potažena polopropustným filmem rozpustným v kyselém prostředí, na tuto

vrstvu je nanesen hydrofilní, dobře rozpustný film, sloužící pouze k oddělení třetí vrstvy. Třetí (vnější) vrstvu tvoří acidorezistentní film, např. Eudragit L (viz. obr. č. 2).

Díky vnějšímu obalu projde tobolka žaludkem v nezměněném stavu a rozpouští se až se vzrůstajícím pH v tenkém střevě. Zároveň s touto vrstvou se rozpouští i střední vrstva. Obnažený vnitřní film je semipermeabilní pro vodu, voda se tedy pomalu dostává do kapsle a rozpustí organickou kyselinu. Díky poklesu pH uvnitř tobolky dojde k disoluci vnitřního obalu, čímž se uvolní léčivo. Doba, za kterou je léčivo v kolonu uvolněno, nejvíce závisí na tloušťce vnitřního filmu. Přes silnější vrstvu voda obtížněji difunduje do tobolky a zároveň je potřeba i delší čas k její následné disoluci [36].



Obrázek č. 2: Nákres systému CTDS. Převzato a upraveno z [34]

Samotný systém CTDS umožní uvolnění léčiva v tlustém střevě. Nezajišťuje však prodloužené uvolňování, to bývá nejčastěji zprostředkováno peletami.

Pelety jsou mikročástice o velikosti 0,5-2mm. Každá z nich je zvlášť obalena a po uvolnění z tobolky působí jako samostatná jednotka. Označují se, jako násobné lékové formy (jednotkové lékové formy jsou ty, ve kterých je účinná látka rovnoměrně rozložená a působí jako jeden systém, např. matricové tablety). Terapeutickou hladinu léčiva v plazmě až po 24h zajistí různě silné vrstvy obalů pelet.

Poprvé se objevily tobolky s peletami v USA pod názvem Spansules již v roce 1952. Vedle výhody cíleného a prodlouženého uvolňování je tu i možnost kombinovatelnosti. Kombinovat se dají různé obaly pelet, či samotné kapsle, tak i druhy

účinných látek. Díky této variabilitě se staly oblíbeným tématem mnoha studií i v dnešní době [37].

Konkrétním příkladem léků využívajících systém CTDC v kombinaci s peletami je HELICID (účinná látka omeprazol), EUPHYLLIN (účinná látka theofylin), PRADAXA (účinná látka dabigatranum etexilatum) [38].

### 3.2. System využívající změnu tlaku v tlustém střevě (PCDC)

Ke správné funkci střeva neodmyslitelně patří motilita, neboli souhrn všech pohybů střev. Prvními z nich jsou peristaltické pohyby, které posouvají tráveninu. Peristaltické stahy jsou doprovázeny dočasným zvýšením tlaku, probíhají 3-4x denně. Délka a síla stahu závisí na množství a druhu přijaté potravy, je ovlivněna i cirkadiálními rytmy. Větší změna tlaku byla zaznamenána v ranních hodinách a po příjmu větší porce jídla. Kromě posunu tráveniny, dochází v tlustém střevě i k jejímu promíchávání. To je způsobeno haustrací. Tyto kontrakce, také vytlačují přebytečnou vodu z tráveniny, jsou častější, ale síla stahu je mnohem menší.

Peristaltické kontrakce lze měřit bezdrátovou kapslí WMC (wireless motility capsule). Tvarově je tato kapsle podobná kapsli endoskopické (válcovitý tvar, průměr do 1,5cm, délka do 3cm), kromě tlaku s ní lze současně měřit i pH a teplotu [39]. Jiný zdroj uvádí měření manometry a tenzometry, které in vivo vyžadují intubaci pacienta [40].

System závislý na zvýšení tlaku v tlustém střevě je znám pod zkratkou PCDC (Pressure Controlled Drug Capsule). První studii tohoto lékového systému provedl Japonec Tomohiro Takaya. Svou studii na psech plemene bígl publikoval roku 1995.

System PCDC využívá kapslí potažených ethylcelulózou, jelikož je nerozpustná v širokém rozmezí pH a vytváří dostatečně slabé a křehké vrstvy. Léčivo uvnitř kapsle je ve směsi s látkou tající při teplotě lidského těla. Po spolknutí kapsle je pomocná látka vlivem tepla zkapalněna, v této kapalině je rozpuštěna účinná látka a vytvoří se tak vodnatý roztok. Tekutina chrání tobolku před předčasným prasknutím v žaludku, či tenkém střevě. V kolonu dochází k resorpci vody jak z tráveniny, tak z kapsle. V důsledku poklesu tekutiny v kapsli v kombinaci se zvýšeným tlakem, způsobeným peristaltickou kontrakcí, dojde k prasknutí kapsle, tedy i k uvolnění léčiva.

Prasknutí kapsle je nejvíce ovlivněno jejím tvarem a velikostí a tloušťkou ethylcelulózové vrstvy. Nevýhodou systému CPDC je obtížná studie změny tlaku v průběhu peristaltické vlny. Z důvodu nedostatečných informací o průběhu této vlny a její ovlivněním individuálními rozdíly v populaci a různými onemocněními, se tato metoda prozatím využívá méně než ostatní. [40; 36].

### 3.3. Systémy založené na bakteriální mikroflóře tlustého střeva

GIT osídluje  $10^3 - 10^4$  bakterií, přičemž drtivá většina z nich se vyskytuje právě v kolonu. Nachází se jich zde přes 400 různých druhů. Nejčastěji vyskytujícími se rody jsou *Bacteroides*, *Clostridium*, *Bifidobacterie*, *Lactobacillus*. Jedná se o anaerobní, či fakultativně anaerobní rody, to znamená, že pro svůj růst nepotřebují kyslík, ba naopak je pro ně toxický. Energií získávají fermentací, při které vznikají kyselé produkty např. kyselina mléčná, což má za následek pokles pH v kolonu. Tělu prospěšné jsou především produkcí velkého množství enzymů. Ty se podílejí na metabolismu tráveniny (přímo př. fermentace vlákniny nebo nepřímo metabolizace kyseliny žlučové) a xenobiotik.

Výrazné enzymové aktivity v kolonu se dá dobře využít pro uvolňování léčiva právě v této oblasti a to hned několika způsoby. Prvním z nich je biotransformace proléčiva, druhým je degradace polymerního obalu léčiva a třetí systém (CODES) kombinuje mikrobiální degradaci s acidorezistentními obaly [41].

#### 3.3.1. Enzymatická transformace proléčiva

Pod pojmem pro léčivo (pro-drug) rozumíme látku, je v neaktivní formě, tedy nemá terapeutický účinek. Aby se proléčivo stalo účinnou látkou, musí projít procesem biotransformace, ta probíhá v organismu pomocí enzymů.

Účinná látka léku je kovalentně navázána na vhodný nosič. Ten je zvolen tak, aby vzniklý derivát účinné látky byl dostatečně hydrofilní a měl tak velké molekuly, aby nedošlo k jejich absorpci v žaludku a v tenkém střevě. Proléčivo doputuje v inaktivní formě do tlustého střeva, tam na něj začínají působit bakteriální enzymy, jako jsou azoreduktáza, galaktosidáza, glykosidáza atd. Vlivem jejich působení se molekula proléčiva štěpí, čímž dojde k aktivaci léčiva. Aktivní účinná látka zároveň nabývá lipofilní povahy a je tak dobře absorbovatelná.

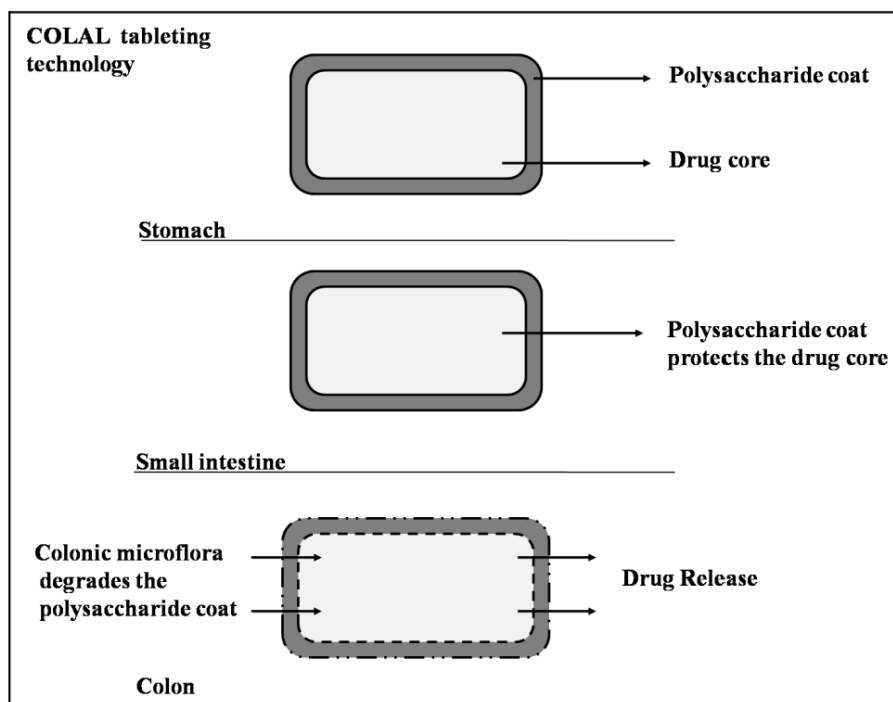
Konkrétním příkladem je konjugace léčiv s cukernými substráty. Při této reakci vzniká hydrofilní derivát o velké molekulové hmotnosti s glykosidázovými vazbami. Působením enzymu glykosydáza v tlustém střevě dojde k odštěpení cukerné složky, léčivo se tak aktivuje a získá zpět svou lipofilní povahu [40; 42].

### 3.3.2. Degradovatelné polysacharidové obaly léků

Principem tohoto lékového systému je zvolení vhodného obalu, který je rozložitelný bakteriemi (jejich enzymy). V žaludku a tenkém střevě nejsou bakterie přítomny, proto zde nedojde k rozpuštění obalu (předpokladem je, že obal je acidorezistentní). Takové obaly mohou být tvořeny z polysacharidů. Velkou oblibu získaly v posledních letech přírodní polysacharidy např. chitosan, pektin, amylóza, inulin, dextransy a jiné. Jsou netoxické, mají různé molekulové hmotnosti, rozkládají se v tlustém střevě díky enzymu polysacharidáza, avšak jsou dostatečně stabilní v prostředí žaludku. Výborně se mohou uplatnit také polymery s azo-vazbou (tedy vazbou N=N) neboť jedním z enzymů kolonu je azoreduktáza, která specificky štěpí právě tuto vazbu [43; 44].

COLAL® je technologie, která využívá tento princip. Tuto technologii prezentovala farmaceutická firma Alizym (Velká Británie) v roce 2005 a jako jediná má na ni patent.

Využívá potah tablety tvořený ethylcelulózou ve směsi s určitou formou škrobu. Tato směs se nazývá sklovitá amylóza (náčres tablety COLAL® viz, obr. č. 3). Své uplatnění tato technologie našla jako léková forma vybraných kortikosteroidů. Např. syntetický kortikosteroid prednisolon metasulfobenzoát sodný, využívaný při léčbě ulcerózní kolitidy, ale i jiných chronických zánětlivých onemocněních [45].



Obrázek č. 3: Nákres technologie COLAL®. Převzato z [46].

### 3.3.3. Systém CODES

Tento systém spojuje poznatky o polymerech rozložitelných bakteriálními enzymy s pH senzitivními polymery. Systém CODES je matricová tableta obalená třemi různými vrstvami.

Vnější obal tvoří acidorezistentní polymer. Chrání tabletu před rozpadem v žaludku, použit se dá například Eudragit L. Prostřední vrstva tvoří izolaci mezi vnitřním a vnějším obalem.

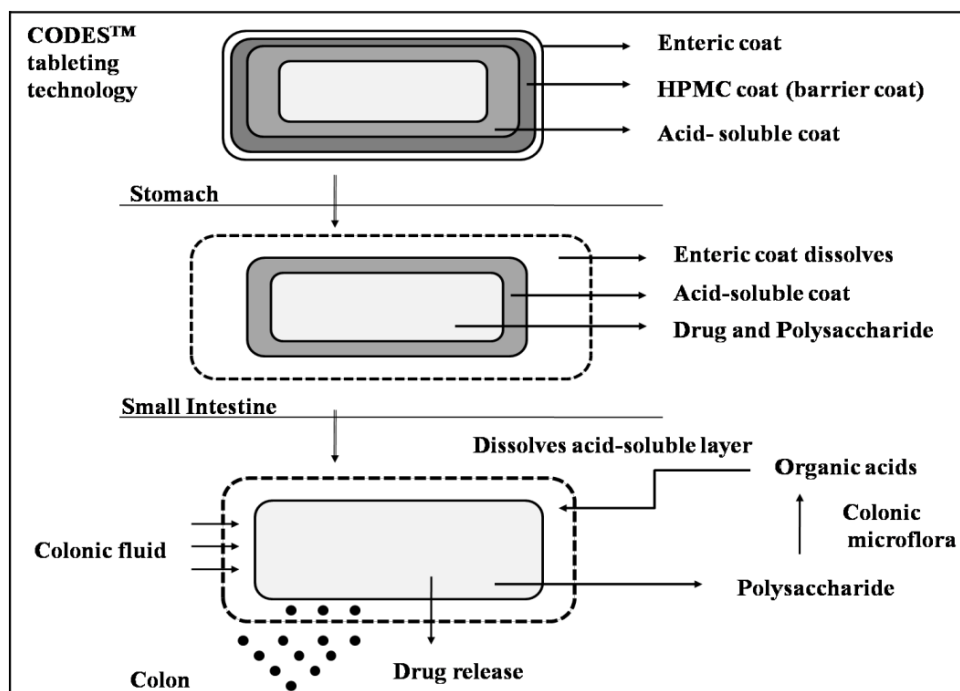
Protože tyto obaly jsou vzájemně opačné nabitě, nesmí mezi nimi chybět izolační vrstva. Vhodnou látkou pro mezivrstvu je např. hydroxypropylmethylcelulóza (zkráceně hypromelóza neboli HPMC), protože nereaguje ani s jedním okolním obalem. Tento izolační obal se rozpouští společně s acidorezistentní vrstvou v tenkém střevě.

Vnitřní obal je rozpustný v kyselině. Po jeho obnažení v distální části tenkého střeva se stává mírně propustným a pozvolně bobtná. Používá se např. Eudragit E. Jádro tablety obsahuje kromě účinné látky jeden či více polysacharidů. Podmínkou je použití polysacharidů, které jsou fermentovány enterobakteriemi za vzniku kyseliny. Tento



předpoklad splňuje např. maltóza, pektin, mannitol, fruktooligosacharid, nebo nejčastěji používaná laktulóza. Tyto polysacharidy pozvolna difundují bobtnajícím obalem.

Jakmile léková forma dorazí do tlustého střeva, bakteriální enzymy začnou degradovat polysacharidy přímo na povrchu tablety. Vznikající organická kyselina způsobí dramatické snížení pH v úzkém okolí tablety, čímž dojde k pozvolnému rozpuštění nabobtnalého vnitřního obalu a uvolnění léčiva (viz. Obr. č. 4) [36].



Obrázek č. 4: Nákres systému CODES. Převzato z [46]

Rychlost uvolňování léčiva ze systému CODES není závislá na příjmu potravy. Ovlivnit ho však může výrazná změna v bakteriální mikroflóře jako je tomu např. v případě užívání antibiotik, kdy je značná část bakterií vyhubena. CODES je vysoce efektivní systém, který umožní uvolnění léčiva pouze v kolonu, díky tomu může být snížena dávka účinné látky, aniž by došlo ke snížení její koncentrace v plazmě [46; 40].

### 3.4. Osmoticky řízené systémy (OROS)

Dalším systémem směřující léčivo do tlustého střeva je OROS (Osmotic Release Oral Systém). Tuto technologii najdeme i pod zkratkou OCDDS (Osmotically Controlled Drug Delivery Systems), která zahrnuje i léčiva podané jinou než perorální cestou např. osmoticky řízené implantáty s léčivými. Zahrnuje několik odlišných forem,

může být tvořen jednou či více jednotkami, přičemž každá z nich funguje na principu osmotické pumpy. Od svého vzniku v 60. letech prošly OROS rapidním vývojem, který ani dnes rozhodně není u konce. Oblibu si tento systém získal pro svou nezávislost na mnoha fyziologických aspektech GIT, jako je proměnlivost pH, působení enzymů, příjem a složení potravy, cirkadiánní rytmy a další. Navíc systém umožňuje pulzní i zpožděné uvolňování, výbornou korelaci *in vitro/in vivo* a snadno se i upraví rychlost uvolnění léčiva a to na 24 až 48 hodin. [47; 34].

Základ každého typu osmotického systému tvoří takzvaná osmotická pumpa, která může za pozvolné vytlačování léčiva z lékového zásobníku.

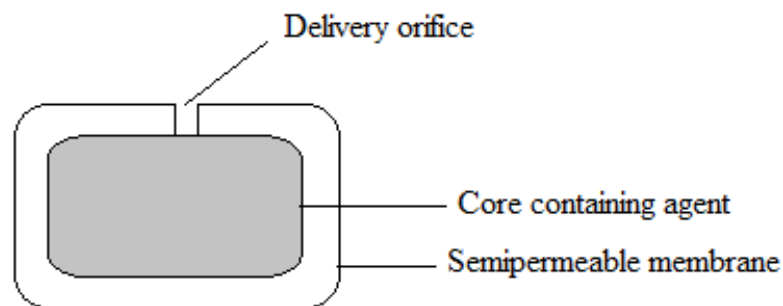
První osmotickou pumpu navrženou pro lékové systémy představili Australští vědci Rosa a Nelson v roce 1955. Pro svou složitost byla však pro komerční výrobu léků nevhodná. V 70. letech byly navrženy další dva modely osmotických pump, oba jsou dnes využívány. Higuchi-Theeuwes pumpa umožňuje kontinuální vytlačování léčiva skrz malý otvor v obalu. Higuchi-Leeper Pumpa naopak představuje pulzní uvolnění léčiva, jelikož otvor v obalu je převrstven tenkým septem, které praskne v důsledku zvyšujícího se přetlaku uvnitř systému [47].

Principem pumpy je snaha o vyrovnání osmotického tlaku v lékové formě s okolním prostředím. Vlivem osmózy přechází voda z prostředí GIT přes permeabilní membránu dovnitř lékového systému. Vysoký osmotický tlak uvnitř systému je udržován díky osmogenům, neboli osmoticky aktivním látkám (činitlům) např. fruktóza, chlorid sodný, kyselina citrónová a mnoho dalších [43; 48].

Principem celého systému je pak bobtnání osmoticky aktivního polymeru vlivem nasávání vody, což má za následek vytlačení léčiva otvorem v obalu [49].

#### 3.4.1. Jednokomorový systém

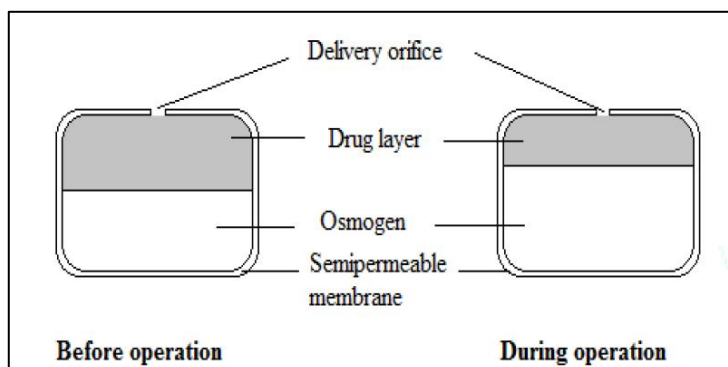
Úplně první osmoticky řízenou technologií je elementární neboli jednokomorový systém, byl navržen Theeuwesem v roce 1794. Oproti ostatním je tato technologie primitivní. Skládá se pouze z tablety, jejíž matrice je z účinné látky ve směsi s osmotickým činidlem a je obalena polopropustným obalem, ve kterém je vyvrtaný malý otvor (viz. obr. č. 5.) Díky osmóze vody do tablety se uvnitř zvyšuje hydrostatický tlak, který vytlačuje léčivo ven [47; 48].



Obrázek č. 5: Základní Osmotická Pumpa. Převzato z [47]

### 3.4.2. Systém push-pull (PPOP)

Pokrokem v osmotických lékových systémech byl PPOP (Push-Pull Osmotic pump), vynalezen krátce po jednoduše komorové technologii. Tableta je rozdělena do dvou částí, ve kterých jsou odděleně léčivo a osmogen. Obal je stejně jako u předchozího systému z nerozpustné semipermeabilní vrstvy, obvykle z ethylcelulózy. Otvor pro únik léčiva je do tablety vypálen laserem na straně léčiva (viz. obr. č. 6) [50].



Obrázek č. 6: Push-pull osmotická pumpa (PPOP). Převzato z [47]

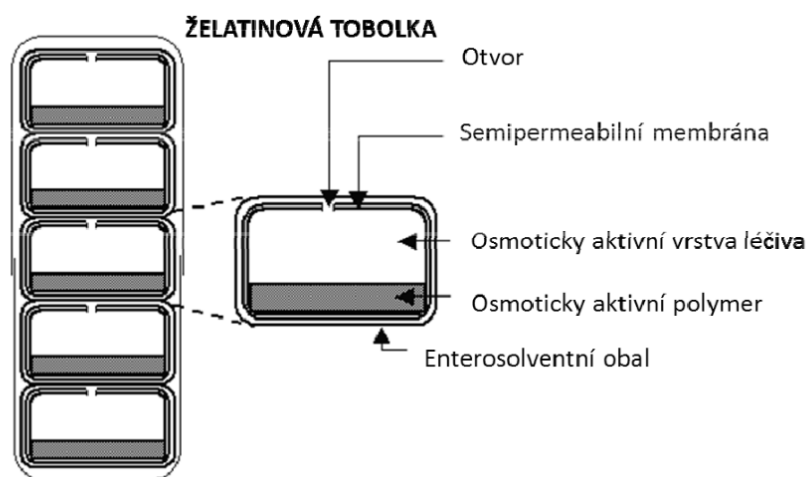
### 3.4.3. Systém OROS-CT®

U technologie OROS-CT®, navržené společností Alza Corporation, je systém tvořen několika samostatnými jednotkami uzavřenými do tvrdé želatinové tobolky. Systém je navržen tak, aby se léčivo uvolňovalo prodlouženě a to až v tlustém střevě [34].

Tobolka slouží pouze ke sjednocení parciálních jednotek systému, těch bývá povětšinou 5 či 6. Tobolka se rozpouští hned po kontaktu s vodným prostředím GIT, tedy již v žaludku. Od rozpuštění tobolky funguje každá jednotka samostatně.

Aby osmotická pumpa začala pracovat až v kolonu, je každá jednotka obalena enterosolventním obalem. Po jeho rozpuštění osmogen absorbuje vodu, hydrogelová složka, která byla doposud v dehydratované formě, začne bobtnat a vytlačovat léčivo (viz. obr. č. 7) [48; 51].

Prodloužené uvolňování je zajištěno nastavením rozdílných parametrů každé jednotky. Rychlost uvolňování závislá na tloušťce enterosolventního obalu, průměru otvoru obalu léku a poměrech složení směsi hydrogel, osmogen. Kombinací těchto parametrů dosáhneme požadované rychlosti uvolňování léčiva. Díky uvolňování léčiva podle kinetického modelu 0. řádu (tj. konstantní rychlostí v čase) a výborné korelaci *in vitro/ in vivo* se programování rychlosti ovládá snadno [51; 52].



Obrázek č. 7: Schematické znázornění systému OROS-CT®. Převzato z [34]

### 3.5 Systémy závislé na době průchodu GIT

I pulzní systémy léčiv se zaměřují na dodání léčiv do tlustého střeva. Označují se zkratkou PDDS, která vychází z anglických slov Pulsatile Drug Delivery System. Tento systém využívá stabilní doby průchodu tráveniny či léku trávicím traktem. Doba průchodu žaludkem je ovlivněna množstvím a druhem přijaté stravy. Tento problém řeší dodržování podání léku striktně před jídlem, nebo po něm, podle toho k čemu je daná pulzní léková forma přizpůsobena. [53; 54].

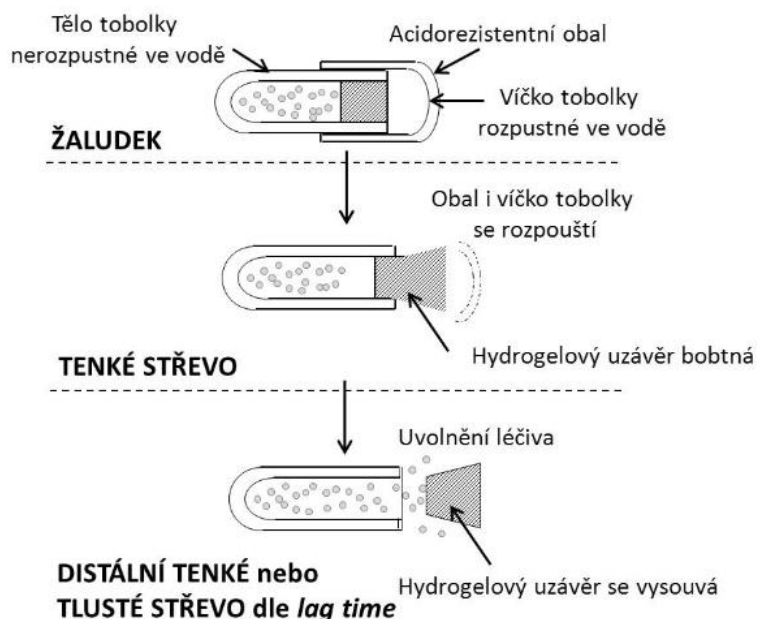
Standardně se doba prodlevy před uvolněním léku neboli lag time udává 5 hodin. Za tuto dobu lék vždy dorazí do kolonu. Systém není závislý na motilitě,

enzymech ani pH, naopak ale bere ohled na cirkadiánní rytmy. Z tohoto důvodu je jeho použití výhodné v chronoterapii, tedy léčbě nemocí, které jsou výrazně ovlivněny cirkadiánními rytmy, např. revmatická artritida či astma, jejichž příznaky se projevují v brzkých ranních hodinách. PDDS existují různé druhy, některé zahrnují i opakované uvolnění léčiva [55; 53].

### 3.5.1. Systém PULSINCAP®

PULSINCAP® byl zkonstruován R. R. Schererem v roce 1991. Systém tvoří léčivo uzavřené v tobolce nerozpustné ve vodě s hydrogelovou zátkou. Celý systém včetně zátky je obalen enterosolventním obalem (viz. obr. č. 8).

Po rozpuštění enterosolventního obalu v tenkém střevě začne hydrogelová zátka absorbovat vodu z prostředí, čímž bobtná. Po dosažení kritické hodnoty nabobtnání zátka z kapsle vypadne a léčivo se uvolní. Přičemž složením hydrogelu a šířkou jeho vrstvy se reguluje lag time uvolnění léčiva [29; 53; 56].



Obrázek č. 8: Nákres systému PULSINCAP®. Převzato z [34]

Použití systému PULSINCAP® pro konkrétní léčiva, je i v současné době předmětem mnoha studií. Z nedávno studovaných léčiv lze uvést například lisinopril a budesonide [57].

Studie hodnotící použití pulzního lékového dodávacího systému pro lisinopril, byla publikována v roce 2019 v časopise *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. Bylo zjištěno, že PULSINCAP® výborně zajistil jak kontrolované uvolnění léčiva až v tlustém střevě, tak kontinuální uvolňování léčiva po 24h, čehož bylo dosaženo aplikací lisinoprilu do tobolky v mikroformách [58].

Rovněž studie s budesonidem (kortikosteroid používaný při léčbě zánětlivých onemocnění střev) z roku 2017 potvrzuje spolehlivost systému PULSINCAP® při cílení léčiva do kolonu [59].

## 4. Možnosti simulace průchodu léčiva gastrointestinálního traktu v podmínkách *in vitro*

Pro zavedení nové lékové formy, nového léčiva či jeho generika do klinické praxe, je nutné nejprve ověřit jejich chování v GIT v laboratorních podmínkách, to je mimo tělo pacienta neboli *in vitro*. Pro tyto účely byly zavedeny disoluční testy, jejichž výstupem je disoluční profil léčiva, který podává informace o rychlosti, kontinuitě a úplnosti uvolnění léčiva.

Aby disoluční test věrně napodobil podmínky trávicího traktu, musí zohlednit všechny jeho hlavní aspekty, jako je pH, doba průchodu a enzymatickou aktivitu včetně té bakteriální. Měl by zachovat i podobné objemy, teplotu, tlak a míchání. Hodnoty těchto parametrů se individuálně liší, proto musejí být standardizovány [60; 61].

Princi disolučního testu lze stručně popsat jako určení množství látky uvolněné do konkrétního disolučního média za určitý čas. Uvolněná účinná látka se stanovuje vhodnými analytickými metodami ze vzorků odebraných v předepsaných intervalech v průběhu zkoušky [62].

Pro mezilaboratorní porovnání výsledků je nezbytné dodržování stejných podmínek testování. Tyto podmínky jsou podrobně popsány v Českém lékopise [26].

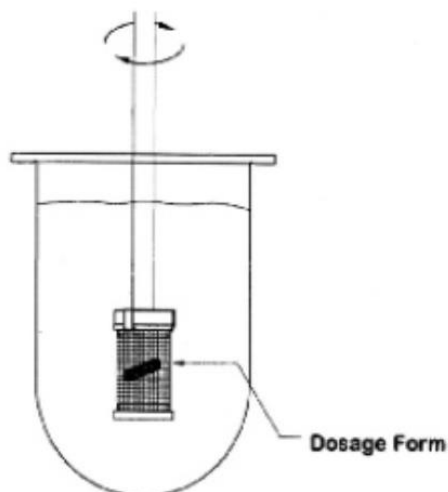
Pro různé lékové formy byly navrženy různé disoluční přístroje. V ČR jsou používány přístroje s košíčkem, pádlem, vratným válcem a průtokovou celou [26].

### 4.1. Statické disoluční přístroje

#### 4.1.1. Disoluční přístroj s košíčkem

Zařízení se skládá z motorem poháněné hřídele, na jejímž konci je zavěšen košíček. Košíček je umístěn ve skleněné válcovité nádobě naplněné disolučním médiem (viz. obr. č. 9). Léková forma je vkládána do košíčku před jeho ponořením do média. Hřídel i košíček musí být vyrobeny z inertního materiálu (nejčastěji nerezová ocel). Disoluční médium o definovaném objemu 1l, je předem vytemperováno na předepsanou teplotu (zpravidla 37°C) [61; 63].

Ihned po vložení košíčku do kapaliny se spouští míchání a v předepsaných časových intervalech se odebírají vzorky pro analýzu. Průběh testu je velmi citlivý na rovnoměrné míchání košíčku či případné otřesy disoluční aparatury [61; 10; 64].



Obrázek č. 9: Zjednodušené schéma disolučního přístroje s košíčkem. Převzato z [65]

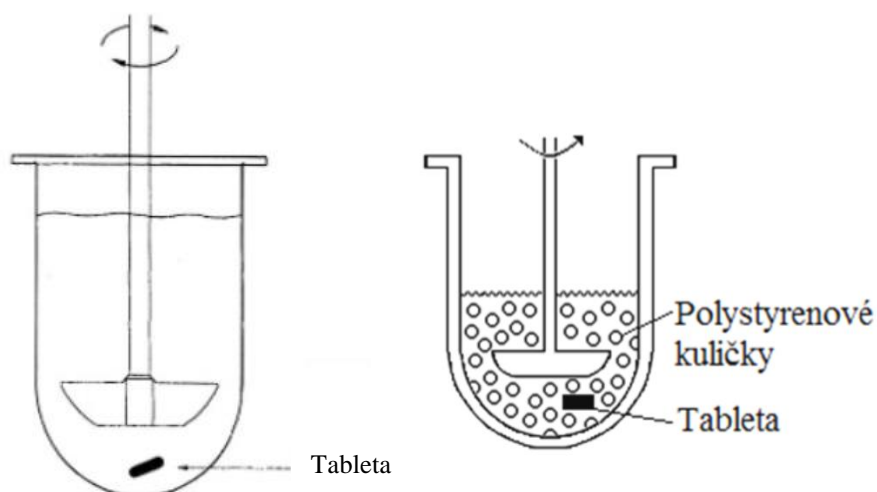
#### 4.1.2. Disoluční přístroj s míchadlem

Tento přístroj, někdy označovaný též s pádlem či pádelkem je v ČR současně nejpoužívanější [63].

Princíp i postup metody zůstává stejný jako u přístroje s košíčkem. Změnou je zakončení hřídele lopatkovým míchadlem oproti předcházejícímu košíčku. Léková forma je umístěna přímo do disolučního média, takže se v něm může zcela volně pohybovat. [66; 61; 64].

Pro simulaci disoluce tablety v žaludku s jídlem se používá přístroj pádélko-kuličkový. Jedná se o snadnou modifikaci klasického pádélkového přístroje. Do nádoby s médiem jsou přidány polystyrenové kuličky, které simulují tráveninu (porovnání přístrojů viz. obr. č. 10). Model přináší informace o mechanické odolnosti léčiva, avšak nezohledňuje vliv enzymatického štěpení LF (lékové formy) v žaludku [67; 61].

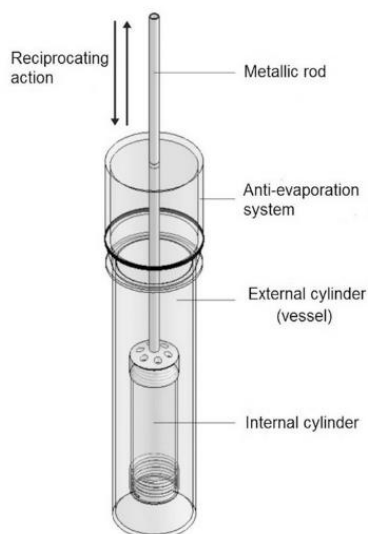




Obrázek č. 10: Porovnání metody s pádélkem a metody pádélko-kuličkové. Převzato a upraveno z [61; 65]

#### 4.1.3. Disoluční přístroj s vratným válcem

Přístroj s vratným válcem je už technicky složitější. Je to soustava několika válcovitých nádob, přičemž v každé nádobě je jeden, svisle se pohybující, vratný válec. Plynulý pohyb vratného válce je zajištěn motorem a hnacím zařízením. Studovaná léková forma se vkládá dovnitř vratného válce. Jeho dno tvoří síto, skrz které může volně protékat disoluční médium, včetně rozpuštěné účinné látky z lékové formy (viz. obr. č. 11) [68; 69].

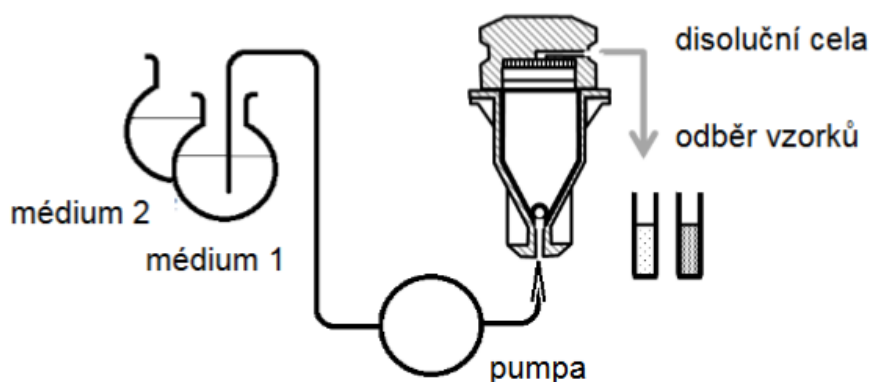


Obrázek č. 11: Schéma Válcové nádoby s vratným válcem. Převzato z [69].

Díky několika odděleným nádobám může disoluční test probíhat hned v několika médiích o různém pH. Lze tak zohlednit měnící se pH v různých částech GIT na disoluci lékové formy. [68; 70].

#### 4.1.4. Disoluční přístroj s průtokovou celou

Hlavní součásti přístroje jsou: zásobník disolučního média, pumpa, průtoková cela. Průtokovou celu si můžeme představit jako válcovitou nádobku, jejíž dolní část připomíná trychtýř. Do cely jsou nasypány skleněné kuličky, na které se umístí zkoumaná léková forma (viz. obr. č. 12). Ze spodu je do cely pumpou vháněno disoluční médium ze zásobníku dle předepsané rychlosti. Skleněné kuličky zajišťují optimální tok a předcházejí turbulentnímu proudění. K disoluci léčiva dojde vlivem omílání lékové formy proudícím médiem [71].



Obrázek č. 12: Schéma přístroje s průtokovou celou. Převzato z [63].

Neustálé proudění média zajistí nízkou koncentraci léčiva v médiu, tak jako by tomu bylo v GIT. K aparatuře navíc může být připojeno současně několik zásobníků s médii o různých hodnotách pH. Ty se mohou během testování plynule přepínat. Přístroj s průtokovou celou je tak nejvýstižnější metodou pro testování léčiv s řízeným uvolňováním, uznaným Českým lékopisem [70].

## 4.2. Dynamické disoluční přístroje

Jelikož statické disoluční přístroje, napodobují podmínky průchodu LF GIT jen vzdáleně, byly navrženy nové, dynamické přístroje. Ty využívají biorelevantní média. Dynamické přístroje ani biorelevantní média ale prozatím nejsou pro ČR lékopisné.

Prvním nejjednodušším přístrojem je tzv. ASD (Artificial Stomach-Duodenum Model). Je složen ze dvou částí, z nichž první napodobuje prostředí žaludku a druhá dvanáctník. Model využívá biorelevantního média, jehož objem je upraven dle skutečných objemů tekutiny v žaludku a duodenu [61].

Další dynamický přístroj je čtyřkomorový. Vedle žaludku a dvanáctníku napodobuje i lačnick a kyčelník. Přístroj je složen ze silikonového rezervoáru uzavřeného ve skleněné nádobě. Mezi nádobou a silikonem je tekutina, která v předepsaných intervalech mění svůj objem. Vzniklý tlak deformuje silikonové pouzdro, vzniká tak simulovaný peristaltický pohyb. Systém umožňuje změnu pH média, zajištěn je i přívod enzymů a žlučových solí [72].

## 4.3. Biorelevantní disoluční média

Použití lékopisných disolučních médií poskytuje informace o kvalitě lékové formy, avšak pro provedení korelace *in vitro/in vivo* jsou nedostačující. Důvodem obtížné korelace je špatné vystižení fyzikálněchemických vlastností média [73].

Lékopisná média obvykle zohledňují pouze pH, teplotu a objemy tekutin GIT. Nevystihují ale důležité parametry jako viskozitu, iontovou sílu či povrchové napětí. Biorelevantní média jsou rozdělena na čtyři základní typy – žaludeční šťáva nalačno a po jídle, střevní šťáva nalačno a po jídle [73; 74].

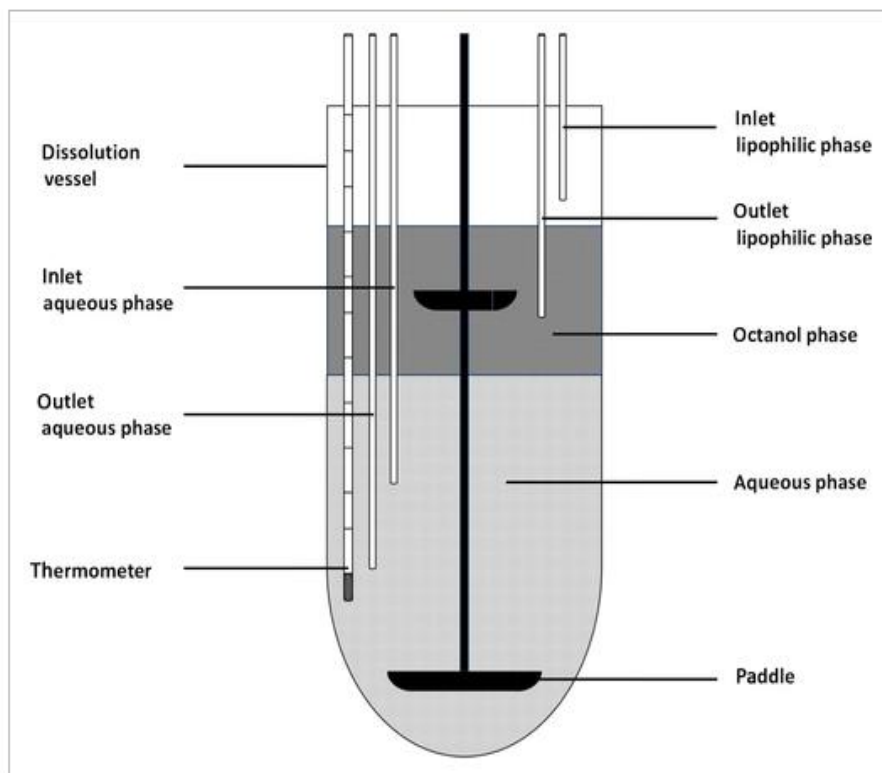
Žaludeční šťáva, používaná při testech simulujících disoluci LF nalačno je tvořena vodným tlumivým pufrem (základ každého disolučního média), solemi žlučových kyselin, pepsinem, lecitinem a chloridem sodným. Přesná množství těchto složek jsou stanoveny v americkém lékopise. Pro disoluční test je použito 200-300ml média, což odpovídá fyziologickému objemu tekutin žaludku nalačno, respektive po zapití léku. PH média je upraveno na hodnotu 1,6 [75].

Simulaci disoluce LF v žaludku po jídle je značně obtížnější než simulace nalačno. Složení žaludeční šťávy *in vivo* je totiž závislé na složení přijaté potravy. *In vitro* se proto napodobuje různými způsoby. Prvním způsobem je využít pro přípravu potravin o definovaném složení, jiná média využívají plnotučné mléko. V obou médiích bylo pH upraveno na hodnotu 6,5 a byl do nich přidán pepsin. Tyto média však nezohledňují změnu chemického složení tekutiny žaludku v průběhu trávení. Tento problém řeší použití 3 různých médií s různým obsahem enzymů, solí, upraveno je i pH jednotlivých médií [73].

Na chemické vlastnosti biorelevantního média pro simulaci střevní šťávy nalačno mají největší vliv žlučové soli. Jejich množství zásadně ovlivňuje disoluci lipofilních léčiv. Fosforečnanovým tlumivým roztokem je upraveno pH média na 6,5. Doporučený objem média pro test disoluce v tenkém střevě nalačno je 300-500ml [76].

Složení tekutiny v tenkém střevě po jídle se tak jako u žaludeční tekutiny s časem mění. Obecně lze říci, že vlivem tráveniny se zvyšuje množství žlučových kyselin a zároveň se snižuje pH střeva. Vhodné je použití třech různých médií. První médium má vysokou hodnotu pH (6,5) a vysoký podíl žlučových solí. Posledně použité médium má snížené pH až na hodnotu 5,4. Toho je docíleno přidáním acetátového tlumivého roztoku. Zároveň má poslední médium sníženou koncentraci žlučových solí, protože byly „spotřebovány“ při rozkladu stravy [73].

Speciálním tipem biorelevantního média je bifazické médium. Používá se k simulaci absorpce léčiva v průběhu disolučního testu. Principem je využití dvou fází, přičemž v jedné dojde k rozpuštění léčiva (vodná fáze) a do druhé (organické) fáze je léčivo absorbováno důsledkem koncentračního gradientu. Organickou fází tvoří nejčastěji oktanol a má zhruba 3x menší objem než fáze vodní. (schéma bifazického média viz. obr. č. 13) [76; 77].



Obrázek č. 13: Schéma biorelevantního bifazického média. Převzato z [76].

Pro simulaci tekutiny tlustého střeva není v současné době k dispozici žádné lékopisné disoluční médium [78].

## 5. Závěr

Tato práce se zaměřuje na různé aspekty vstřebávání léčiv ve specifických částech GIT. Aspekty ovlivňující absorpci můžeme obecně rozdělit na dvě skupiny – fyziologické a související s léčivem. Fyziologické prvky GIT, které výrazně ovlivňují absorpci, jsou příjem potravy, peristaltické pohyby GIT, efekt prvního průchodu játry, pH GIT tekutin, působení enzymů, věk, pohlaví a biorytmy v neposlední řadě i typ onemocnění. Podrobně jsou popsány v první kapitole této práce. Prvky, kterými disponuje léčivo, a které ovlivňují absorpci, jsou konkrétní lékové formy a fyzikálně chemické vlastnosti účinné látky společně s použitými excipienty.

Obě skupiny aspektů disoluce léčiva jsou zkoumány v disolučních studiích. Disoluční přístroje spolu s disolučními médii uznanými Českým lékopisem stanovují především rozpustnost lékové formy a účinné látky. Výstupem studie je disoluční profil konkrétního léčiva. Pro zohlednění fyziologických aspektů GIT na disoluci a následnou absorpci léčiva je nutné použít biorelevantní média. Tyto média věrně simulují tekutiny GIT, ve kterých dochází k rozpuštění léku. Výbornou korelaci *in vitro* / *in vivo* vykazují biorelevantní média použitá v inovativních disolučních přístrojích, které mohou simulovat i peristaltiku GIT.

Trendem posledních let je směřování absorpce účinné látky do distální části GIT, zejména do kolonu. Lékové systémy pro směřování léčiva do tlustého střeva jsou předmětem třetí kapitoly.

## Citovaná literatura

1. **LINCOVÁ, Dagmar a FARGHALI, Hassan.** *Základní a aplikovaná farmakologie 1. vydání.* Praha : Galén, Karolinum, 2002. str. 601s. ISBN 80-246-0538-4.
2. **KVĚTINA, Jaroslav a Grundmann, Milan.** farmakologické interakce. *Klinická farmakologie a farmacie.* 2003, 1, stránky 17-21.
3. **TROJAN, Stanislav.** *Funkční anatomie, 4. vyd. přeprac. a dopl.* Praha : Grada, 2003. ISBN 80-247-0512-5.
4. **TREJTNAR, František.** Základní mechanismy transportu léčiv v organismu. *Remedia.* [Online] 11 2016. [Citace: 18. 5 2019.] <http://www.remmedia.cz/Clanky/Farmakologie-pro-klínika/Zakladni-mechanismy-transportu-leciv-v-organismu/6-1GB-2ah.magarticle.aspx>.
5. **DYLEVSKÝ, Ivan.** *Funkční anatomie.* Praha : Grada, 2009. ISBN 978-80-247-3240-4.
6. **EYBL, Vladislav.** *Vybrané kapitoly z obecné farmakologie. Část 1. 1. vyd.* Praha : Karolinum, 2003. 63 str. ISBN: 80-246-0679-8.
7. **DINIS-OLIVEIRA, R. J.** Metabolism and metabolomics of opiates: A long way of forensic implications to unravel. *Journal of forensic and legal medicine* str. 128-140. [Online] 2 2019. [Citace: 14. 5 2019.] <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1752928X18302506?via%3Dihub>.
8. **BACK D. J., ROGERS S. M.** First-pass metabolism by the gastrointestinal mucosa. *Alimentary pharmacology and therapeutics.* 31. 3 2007, s 339-431.
9. **DOSTÁLEK, Miroslav a kol.** *Farmakokinetika.* Praha : Grada, 2006. str. 219. ISBN: 8024714647.
10. **VRANÍKOVÁ, Barbora a Gajdziok, Jan.** Biologická dostupnost léčiva a možnosti jejího ovlivňování. *Česká a slovenská farmacie.* 2015, 64, stránky 7-13.
11. **KOUSALOVÁ, Lucie, Beranová, Jana a Anzenbacher, Pavel.** Lékové interakce na úrovni cytochromů P450 - část I Interakce na úrovni CYP3A4. *Klinická farmakologie a farmacie.* 2003: 17 (3) , stránky s. 151-157.
12. **MATALOVÁ, Petra a Matal, Jaroslav.** Specifika farmakokinetiky v dětském věku. *Pediatric pro praxi* 15(6). 15. 9 2014, stránky 337-339.
13. **FIALOVÁ, D. a Topinková, E.** Specifické rysy geriatrické farmakoterapie z pohledu farmakokinetických a farmakodynamických změn ve stáří. *Časopis remedia online.* 12 2002, stránky 434-440.
14. **GRUNDMANN, Milan.** Problémy s podáním léků ve stáří 1. Farmakokinetika ve stáří. *Interní medicína pro praxi.* 2001; 3 (1), stránky 30-32.
15. **ROKYTA, Richard a kol.** *Fyziologie a patologická fyziologie pro klinickou praxi.* Praha : Grada, 2015. str. 712. ISBN:978-80-247-4867-2.

16. **DOLINA, J. a kol.** Funkční nemoci zažívacího traktu. *Interní medicína pro praxi*. 2002 4 (10), stránky 478-485.
17. **SKOČOVSKÝ, K. D.** Chronopsychologie: výzkum rytmicity v lidském chování a prožívání. *Československá psychologie* 48. 2004, stránky 69-73.
18. **PERLÍK, František a Slanař, Ondřej.** Farmakogenetika metabolismu léčiv - z výzkumu do klinické praxe. *Remedia*. číslo 3; 2015, stránky 226-230.
19. **VAŠÍŘOVÁ, Zuzana.** Faktory ovlivňující biologickou dostupnost léčiv. *Klinická farmacie, roč. 17 (3)*. 2017, stránky 299-302.
20. **HENZE, L. a kol.** The pig as a preclinical model for predicting oral bioavailability and in vivo performance of pharmaceutical oral dosage forms: a PEARRL review. *JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACOLOGY*; 71. 4 2019, stránky 581-602.
21. **DVOŘÁČKOVÁ, K., Bautzová, T. a Rabišková, M.** Disoluční studie v hodnocení perorálních léků s řízeným uvolňováním léčiva. *Chemické listy* 105. 2011, stránky 50-54.
22. **Rehman, Mubashar.** Devising Interactive Dissolution Experiment for Pharmacy Students (part I): Use of USP Type II Apparatus for Comparison of Immediate Release and Enteric Coated Tablets in Time Varying pH Conditions. *Research Gate*. [Online] 2016. [Citace: 19. 6. 2019.] [https://www.researchgate.net/publication/309374608\\_Devising\\_Interactive\\_Dissolution\\_Experiment\\_for\\_Pharmacy\\_Students\\_part\\_I\\_Use\\_of\\_USP\\_Type\\_II\\_Apparatus\\_for\\_Comparison\\_of\\_Immediate\\_Release\\_and\\_Entericoated\\_Tablets\\_in\\_Time\\_Varying\\_pH\\_Conditions](https://www.researchgate.net/publication/309374608_Devising_Interactive_Dissolution_Experiment_for_Pharmacy_Students_part_I_Use_of_USP_Type_II_Apparatus_for_Comparison_of_Immediate_Release_and_Entericoated_Tablets_in_Time_Varying_pH_Conditions).
23. **Majerová, D.** Lékové formy. *vscht.cz*. [Online] 2014. [Citace: 19. 5 2019.] <https://www.vscht.cz/files/uzel/0005766/L%C3%A9kov%C3%A9+formy.pdf?redirected>.
24. **VETCHÝ, David a Ceral, Jiří.** Moderní perorální lékové formy používané v neurologii. *Neurologie pro praxi*. 2005, roč. 6 (4), stránky 211-212.
25. **NACHAEGAR, S. K. a Bansal, A. K.** Coprocessed excipients for solid dosage forms. *Pharmaceutical technology*. 1. 2004, stránky 52-64.
26. **MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR.** *Český lékopis 2017 elektronická verze*. Praha : GRADA Publishing a. s., 2017. ISBN: 859-404-924-045-6.
27. **RABIŠOVÁ, M. a Fričová, V.** Perorální formy s řízeným uvolňováním léčiv. *Praktické lékárenství*. 2008, stránky 186-190.
28. **Yun, Yeon Hee, Lee, Byung Kook a Park, Kinam.** Controlled drug delivery: Historical perspective for the next generation. *Jurnal of controlled release*. 2015, 219, stránky 2-7.
29. **RABIŠKOVÁ, Miloslava.** Od Galéna k lékovým systémům. *Remedia*. 2006, 16. 4. , stránky 427-431.
30. **Ashish, Jain a Vishwavidyalaya, Hari Singh Gour.** Colon targeting using pH sensitive materials. *Advanced reserch in gastroenterology and hepatology* 8 (4) . 2018.



31. **PETerson, D., S.** pH-sensitive hydrogel. *Encyclopedia of microfluidics and nanofluidics*. [Online] Boston, MA: Springer US, 2014. [Citace: 29. 5. 2019.] [https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F978-3-642-27758-0\\_1230-2.pdf](https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F978-3-642-27758-0_1230-2.pdf). ISBN: 978-3-642-27758-0.
32. **LIN, LIU a kol.** pH-Responzive carriers for oral drug delivery: Challenges and opportunities of current platforms. *Drug Delivery*. 2017; 24 (1), stránky 569-581.
33. **Bhatt, Nehal M. a Patel, Rakesh P.** Colon targeted drug delivery - a review on primary and novel approaches. *World journal of pharmaceutical research; 7 (7)*. 2018, stránky 1836-1847.
34. **DVOŘÁČKOVÁ, k., Franc, A. a Kejdušová, M.** Směřování léčiva do tlustého střeva. *Chemické listy; 107*. 2013, stránky 522-529.
35. **TOVEY, G. D.** *Pharmaceutical formulation: The science and technology of dosage forms*. místo neznámé : The Royal society of chem., 2018. stránky 21-48. ISBN: 978-1-78262-040-2.
36. **JANOVSKÁ, L., Vetchý, D. a Rabišková, M.** Nové systémy pro targeting léčiv do tlustého střeva. *Česká a Slovenská farmacie*. 2006, 5, stránky 203-209.
37. **Rinky, Maurya, Pramod, Kumar, Sharma a Rishabha, Malviyya.** A review on controlled drug release formulation: Spansules. *IJPSR, (4)*. 2014, stránky 78-81.
38. **Beohringe Ingelheim.** Pradaxa 150 mg. [Online] 03 2019. [Citace: 2. 6. 2019.] [http://produkty.boehringer-ingelheim.cz/public/7a/8b/b9/4404\\_24238\\_Pradaxa\\_150\\_mg\\_SPC\\_03\\_2019.pdf](http://produkty.boehringer-ingelheim.cz/public/7a/8b/b9/4404_24238_Pradaxa_150_mg_SPC_03_2019.pdf).
39. **Kim, Eun Ran a Rhee, Poong Lyul.** How to interpret a functional or motility test - colon transit study. *Journal of Neurogastroenterology and Motility, 18 (1)*. 2012, stránky 94-99.
40. **Kothawade, P. D. a kol.** Conventional and novel approaches for colon specific drug delivery: a review. *e-Journal of Science & Technology*. [Online] 2. 2 2015. [Citace: 7. 6. 2019.] [http://hypatia.lb.teiath.gr/bitstream/11400/5443/1/Gangurde\\_22.pdf](http://hypatia.lb.teiath.gr/bitstream/11400/5443/1/Gangurde_22.pdf).
41. **Baishideng Publishing Group Inc.** World Journal of gastroenterology. *docplayer*. [Online] 7. 12 2017. [Citace: 10. 6 2019.] <https://docplayer.net/90182897-World-journal-of-gastroenterology.html>. ISSN: 2219-2840.
42. **Saxena, S. a kol.** A review on novel approaches for colon targeted drug delivery systems. *PharmaTutor, 6 (7)*. 2018, stránky 11-22.
43. **AMIDON, Seth, Brown, J. E. a Dave, V. S.** Colon-targed oral drug delivery system: Design trends and approaches. *AAPS Pharm. sci. tech. 16 (4)*. 2015, stránky 731-741.
44. **ČERNÍKOVÁ, Aneta a Jampílek, Josef.** STRUKTURNÍ MODIFIKACE LÉČIV OVLIVŇUJÍCÍ BIODOSTUPNOST A TERAPEUTICKÝ ÚČINEK. *Chemické Listy, 108*. 2014, stránky 7-16.
45. **Deloitte LLP, Cambride, UK.** Alizyme - COLAL®. *alizyme plc*. [Online] 20. 1 2017. [Citace: 11. 6. 2019.] <http://ww7.investorrelations.co.uk/alizyme/products/colalpred/>.

46. **Hemangi, Deepak, Trivedi a Prashant, Keshao, Puranik.** Colon targeted delivery system (CODEStm): Propitious approach targeting colon. *World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences*; 6 (4). 2017, stránky 768-789.
47. **Bansode a Sarvanan.** Review on novel osmotic drug delivery system. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 8 (5). 2018, stránky 87-93.
48. **Mathur, M. a Mishra, R.** A Review on Osmotic Pump Drug Delivery System. *Int J Pharm Sci*, 7 (2). 2016, stránky 453-471.
49. **Olivares-Morales, Andrés, a další, a další.** Development of a Novel Simplified PBPK Absorption Model to Explain the Higher Relative Bioavailability of the OROS® Formulation of Oxybutynin. *AAPS Journal*, 18 (6). 2016, stránky 1532-1549.
50. **BRUCK, Stephen, D.** *Controlled drug delivery basic concepts*. Boca Raton, Florida : CRC Press, 2019. ISBN: 9780367205539.
51. **Khandagale, Pradnya M., Bhairav, Bhushan a Saudagar, R.B.** Osmotically Controlled Drug Delivery System-A Novel Approach. *Asian Journal of Research in Pharmaceutical Science*, 7 (2). 2017, stránky 68-76.
52. **MUSELÍK, Jan a kol.** Regresní analýza disolučního profilu léčiva a odhad mechanismu uvolňování léčiva. *Chemické listy* 113 (5). 2019, stránky 328-336.
53. **Kanchan, Mandal a kol.** PULSATILE DRUG DELIVERY - A BETTER CHRONOTHEPY. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 7 (17). 2018, stránky 690-705.
54. **Jain, Deepika a kol.** Recent technologies in pulsatile drug delivery systems. *Biomatter*, 1 (1). 2011, stránky 56-65.
55. **Coogan, Andrew a McGowan, Niall.** A systematic review of Circadian function, chronotype and chronotherapy in attention deficit hyperactivity disorder. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders* 9 (3). 2017.
56. **Kalantzi, L.E. a kol.** Recent Advances in Oral Pulsatile Drug Delivery. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*, 3 (1). 2009, stránky 49-63.
57. **JAIN, AA a kol.** A REVIEW ON: PULSATILE DRUG DELIVERY SYSTEM. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 6 (11). 2017, stránky 342-357.
58. **Manjula B, Divyasri V, Shravya Ch, Maniteja Yadav Ch, Soujanya Ch.** Formulation and Evaluation of Pulsatile Drug Delivery System of Lisinopril. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 9 (2). 2019, stránky 76-82.
59. **Krishna, M. Rama, Rani, A. Pameela a Saikishore, V.** DESIGN AND CHARACTERIZATION OF PULSATILE DRUG DELIVERY OF BUDESONIDE. *International Journal of Pharmaceutical, Chemical & Biological Sciences*, 7 (3). 2017, stránky 240-246.

60. **DVOŘÁČKOVÁ, Kateřina, BAUTZOVÁ, Tereza a RABIŠKOVÁ, Miloslava.** DISOLUČNÍ STUDIE V HODNOCENÍ PERORÁLNÍCH LÉKŮ S ŘÍZENÝM UVOLŇOVÁNÍM LÉČIVA. *Chemické listy*, 105. 2011, stránky 50-54.
61. **Gruberová, Lucie a Kratochvíl, Bohumil.** Disoluční přístroje pro simulaci in vitro podmínek. *Chemické listy*, 109. 2015, stránky 908-912.
62. **KOMÁREK, P. a Rabišková, M. et al.** *Technologie léků. 3. přeprac. a dopl. vyd.* Praha : Galén, 2006. str. 399. ISBN: 80-7262-423-7.
63. **Jirásková, J. a kol.** Aplikační možnosti disoluční metody s průtokovou celou. *Chemické listy*, 109. 2015, stránky 34-40.
64. **Valerio Todaro, Tim Persoons, Geoffrey Grove, Anne Marie Healy.** Characterization and Simulation of Hydrodynamics in the Paddle, Basket and Flow-Through Dissolution Testing Apparatuses - A Review. *Dissolution Technologie*. 2017, stránky 25-35.
65. **Nevin, CELEBI.** The Rolle of dissolution in the demonstration of bioequivalence. *Slide share*. [Online] PharmaCon, 2007. [Citace: 19. 6. 2019.] <https://www.slideshare.net/inemet/the-role-of-dissolution-in-the-demonstration-of-bioequivalence>.
66. **McCarthy L.G., Kosiol C., Healy A.M., Bradley G., Sexton J.C., Corrigan O.I.** Simulating the Hydrodynamic Conditions in the United States Pharmacopeia Paddle Dissolution Apparatus. *PharmSciTech*, 4 (2). 2003, stránky 83-98.
67. **Aoki, S. a kol.** Determination of the mechanical impact force in the in vitro dissolution test and evaluation of the correlation between in vivo and in vitro release. *International Journal of Pharmaceutics*, 95 (1-3). 1993, stránky 67-75.
68. **WANG, Q., FOTAKI, N. a MAO, Y.** Biorelevant dissolution: methodology and application in drug development. *Dissolut. Technol.*, 16 (3). 2009, stránky 6-12.
69. **Pezzini, B.R. a kol.** Applications of USP apparatus 3 in assessing the in vitro release of solid oral dosage forms. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 51 (2). 2015.
70. **DRESSMAN, J. B., KRAMER, J.** *Pharmaceutical dissolution testing*. Boca Raton : Taylor & Francis,, 2005. stránky 45-57. ISBN: 9780824754679.
71. **Gregory K. Webster, Robert G. Bell, J. Derek Jackson.** *Poorly Soluble Drugs, 1. vyd.* New York : Jenny Stanford Publishing, 2016. str. 728. ISBN: 9781315364537.
72. **Čulen, M., A. Řezáčová, J. Jampílek, J. Dohnal.** Designing a dynamic dissolution method: a review of instrumental options and corresponding physiology of stomach and small intestine. *Journal of Pharmacology Science*, 102. 2013.
73. **Vraníková, Barbora a kol.** Biorelevantní disoluční media simulující podmínky trávicího traktu. *Chemické listy*, 110. 2016, stránky 126-132.

74. **Silvaa, Daniela Amaral, fAl-Gousoub, Joze a M.Davies, Neal.** Simulated, biorelevant, clinically relevant or physiologically relevant dissolution media: The hidden role of bicarbonate buffer. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 142. 2019, stránky 8-19.
75. **Mann, Jame Dressmann, Jennifer.** Validation of Dissolution Testing with Biorelevant Media: An OrBiTo Study. *ACS Publications*, 14 (12). 2017.
76. **O'Dwyer, P.J. a kol.** In vitro methods to assess drug precipitation in the fasted small intestine – a PEARRL review. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 71 (4). 2018.
77. **Pestieau, Aude a Evrard, Brigitte.** In vitro biphasic dissolution tests and their suitability for establishing in vitro-in vivo correlations: A historical review. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 102. 2017, stránky 203-219.
78. **Wahlgren, Axenstrand a Hakansson.** In Vitro Methods to Study Colon Release: State of the Art and An Outlook on New Strategies for Better In-Vitro Biorelevant Release Media. *Pharmaceutics*, 11 (2). 22.. 2. 2019.