

## PŘEHLEDY A ODBORNÁ SDĚLENÍ

ČESKÁ A SLOVENSKÁ FARMACIE  
Ročník LV – Číslo 5 – ZÁŘÍ 2006

### NOVÉ SYSTÉMY PRO TARGETING LÉČIV DO TLUSTÉHO STŘEVA

JANOVSKÁ L., VETCHÝ D., RABIŠKOVÁ M.

Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Farmaceutická fakulta, Ústav technologie léků

#### SOUHRN

##### Nové systémy pro targeting léčiv do tlustého střeva

Systémy dopravující léčivo do tlustého střeva mají význam při léčbě zánětlivých střevních onemocnění (ulcerativní kolitida, Crohnova nemoc), některých nádorů, střevních chorob infekčního původu a onemocnění závislých na cirkadiálních rytmech, jako je například astma, angina pectoris či artritida, kdy se záměrně využívá časové prodlevy mezi aplikací léku a absorpcí léčiva. Oblast tlustého střeva je možným místem vstupu peptidů, bílkovin, nukleotidů a vakcín do systémové cirkulace, protože se zde díky lokální nepřítomnosti trávicích enzymů tyto látky neštěpí. Směrování léčiv do tlustého střeva umožňuje přímou léčbu v místě onemocnění a snížení potřebné dávky léčiva. Protože se léčivo se do systémové cirkulace nevstřebává, snižují se významně systémové vedlejší nežádoucí účinky. Systémy dopravující léčiva do tlustého střeva využívají specifických podmínek v gastrointestinálním traktu (GIT), jako je rozdílné pH v různých úsecích trávicího traktu, dlouhá doba průchodu gastrointestinálním traktem, zvýšený střevní tlak a přítomnost bakteriální mikroflóry v těchto oblastech.

**Klíčová slova:** targeting léčiv – tlusté střevo – perorální aplikace – nové systémy

Čes. slov. Farm., 2006; 55, 203–209

#### SUMMARY

##### New Systems for Colonic Drug Targeting

Colonic drug delivery systems are useful for the treatment of inflammatory bowel diseases (ulcerative colitis, Crohn's disease), some carcinomas, gastrointestinal infections and diseases that are sensitive to circadian rhythms, such as asthma, angina pectoris and arthritis, where an intention time delay in the absorption of the drug is required. The colon region is a site for the entry of peptides, proteins, nucleotides and vaccines into the systemic circulation due to local absence of digestive enzymes. Colonic drug targeting ensures direct treatment at the disease site and a possible reduction in the administered dose. A drug is not absorbed into the systemic circulation, so the associated systemic adverse effects are reduced. Colonic drug delivery systems are based on exploitation of characteristics that are unique to the gastrointestinal tract (GIT), such as pH gradient along the GIT, long transit time through the GIT, increased intraluminal pressure and a presence of bacterial microflora in these regions.

**Keywords:** drug targeting – colon – oral administration – new systems

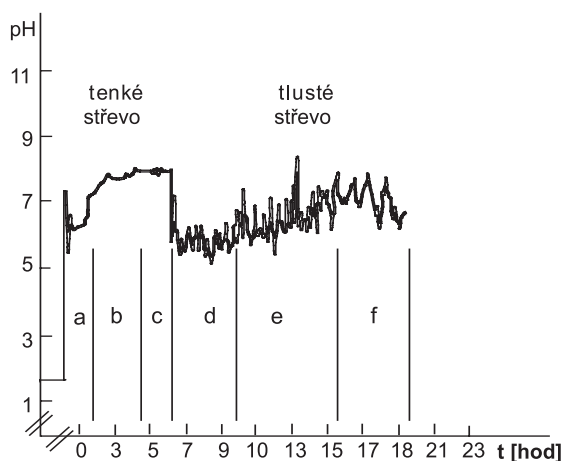
Čes. slov. Farm., 2006; 55, 203–209

*Má*

Tlusté střevo (*colon*) představuje nejvzdálenější úsek trávicího traktu, směrování léčiv do této oblasti střeva může být proto problematické. Ačkoliv konečník může být považován za jednu z možných aplikačních cest léčiva do střeva použitím např. čípků a klyzmat, zřídka léčivá látka dosáhne sestupného tračníku a téměř nikdy proximální části tlustého střeva. Rektální aplikace také není přijatelná pro velké množství pacientů, proto je perorální cesta preferovaným způsobem podání léků<sup>1)</sup>.

##### **Možnosti targetingu léčiva do tlustého střeva**

Koncept směrování léčiva je založen na zkoumání a využití charakteristických a specifických vlastností orgánu, kam bude léčivo dopravováno. Při směrování léčiv do tlustého střeva se využívá rozdílného pH v různých úsecích gastrointestinálního traktu (GIT), dlouhého času průchodu trávicím traktem, tlaku v tlustém střevě a působení lokální bakteriální mikroflóry<sup>1,2)</sup>.



Obr. 1. Profil pH v GIT u zdravých jedinců<sup>3)</sup>: (a) proximální část tenkého střeva, (b) střední část tenkého střeva, (c) distální část tenkého střeva, (d) proximální část tlustého střeva, (e) střední část tlustého střeva, (f) distální část tlustého střeva

Systémy uvolňující léčivo v závislosti na době průchodu GIT

Rychlost průchodu pevných perorálních lékových forem gastrointestinálním traktem je různá díky jejich setrvání v žaludku. V závislosti na velikosti, tvaru a hustotě lékové formy se mění její doba průchodu žaludkem od několika vteřin do několika hodin. Naopak transport tenkým střevem je poměrně konstantní a trvá 3–4 hodiny. Doba průchodu lékové formy tlustým střevem je opět proměnlivá a liší se u mužů a žen – u mužů projde tobolka či tableta za 20–30 hodin, u žen je tato doba ještě 1,5x delší. Vliv má také věk a přítomnost potravy<sup>6,7)</sup>.

Již zmíněná relativně konstantní doba průchodu tenkým střevem se využívá k transportu léčiva do tlustého střeva.

Byly připraveny lékové formy, které uvolňují léčivo po uplynutí předem určeného času. Obvykle dojde k uvolnění léčiva po 4 až 12 hodinách, kdy formulace dosáhne tlustého střeva<sup>6,7)</sup>.

Tab. 1. Perorální preparáty pro léčbu zánětlivých střevních onemocnění<sup>1,5)</sup>

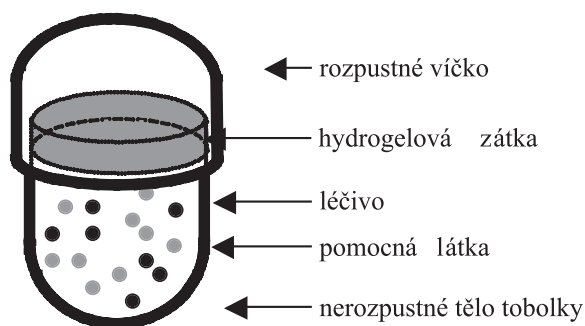
Léčivo	obchodní název	léková forma pro řízené uvolnění léčiva	místo uvolnění léčiva
mesalazin	Asacol®	tablety obalené Eudragitem® S (uvolnění při pH>7)	distální část tenkého střeva, tlusté střevo
	Salofalk®	tablety obalené Eudragitem® L (uvolnění při pH>6)	střední a distální část tenkého střeva, tlusté střevo
budesonid	Entocort®	matricové pelety s ethylcelulosou obalené Eudragitem® L 100-55 (pomalé uvolnění při pH>5,5)	tenké střevo, tlusté střevo
	Budenofalk®	pelety obalené Eudragitem® L/S (pomalé uvolnění při pH>6,4)	distální část tenkého střeva, tlusté střevo

Systémy uvolňující léčivo v závislosti na gastrointestinálním pH

Je známo, že se pH v trávicím traktu zvyšuje na rozhraní žaludku a tenkého střeva (obr. 1)<sup>3)</sup>. Nárůstu pH se využívá v lékových formách dopravujících léčivo do tenkého střeva využitím pH-senzitivních (acidorezistentních, enterosolventních) obalů. Tyto obaly nejsou citlivé na kyselé prostředí žaludku, ale ionizují a rozpouštějí se při pH 5–6, které se nachází v horní části tenkého střeva. Tento poznatek založený na polymerech rozpustných při vyšším pH se použil i pro cílené směřování do tlustého střeva. V publikovaných experimentech se nejčastěji používá Eudragit® S 100, Eudragit® L 100 a Eudragit® FS 30D<sup>1,2)</sup>.

Lékové formy obalené acidorezistentními obaly jsou komerčně dostupné (tab. 1). Používají se k léčbě zánětlivých střevních onemocnění, jako jsou ulcerativní kolitida a Crohnova nemoc. Uvolnění léčiva v místě poškození střeva způsobuje jeho vysokou lokální koncentraci, dochází ke snížení systémové dostupnosti léčiva a redukcí potenciálních vedlejších nežádoucích účinků<sup>1,4)</sup>.

Na tomto principu bylo vyvinuto mnoho systémů, jedním z nejstarších byl systém Pulsincap<sup>TM</sup> (obr. 2). Systém se skládá z pro vodu nepropustného těla tobolky obsahujícího léčivo, které je na jednom konci uzavřeno zátkou z hydrogelu. Při kontaktu s vodným prostředím dochází k hydrataci a bobtnání zátky, která se po předem určeném čase pomalu vysunuje a uvolňuje léčivo do



Obr. 2. Schéma systému Pulsincap<sup>TM</sup><sup>8)</sup>

okolí. Velikost zátky určuje časové prodlení. Systém *Pulsincap<sup>TM</sup>* byl navržen ve dvou provedeních, s pěti a šesti hodinovou časovou prodlevou <sup>1,8,9)</sup>.

#### *Systémy uvolňující léčivo v závislosti na pH i době průchodu GIT*

Mezi systémy uvolňující léčivo v závislosti na pH i době průchodu GIT patří časově závislé systémy obalené acidorezistentním obalem, které uvolňují léčivo bez ohledu na vyprazdňování žaludku <sup>1,10)</sup>.

Vnější obal se po vstupu do tenkého střeva rozpouští a odkrývá vnitřní polymerní vrstvu, která bobtná, po určitém čase se rozpadá, nebo se rozpouští, čímž je zajištěno specifické zpožděné uvolnění léčiva <sup>10)</sup>

Systém, který využívá výše uvedených mechanismů uvolnění léčiva, je označován jako *CTDC (Colon-Targeted Delivery Capsule)*. Směs léčiva a organické kyseliny je vpravena do klasické tvrdé želatinové tobolky, která je obalena třemi různými vrstvami (obr. 3). Vnější vrstva je acidorezistentní, střední vrstva je hydrofilní a tvoří bariéru mezi vnitřní a vnější vrstvou, vnitřní vrstva se v kyselém prostředí rozpouští. Po podání léku zůstává vnější vrstva v žaludku beze změny, v tenkém střevě se (spolu se střední vrstvou) rozpouští. Vnitřní obal zůstává neporušený, avšak umožňuje pronikání tekutiny do tobolky. Když se pH v tobolce sníží interakcí organické kyseliny a vody, rozpustí se poslední obal a léčivo se uvolní. Tloušťka vnitřního obalu nejvíce ovlivňuje nástup uvolňování léčiva ze systému <sup>1,10)</sup>.

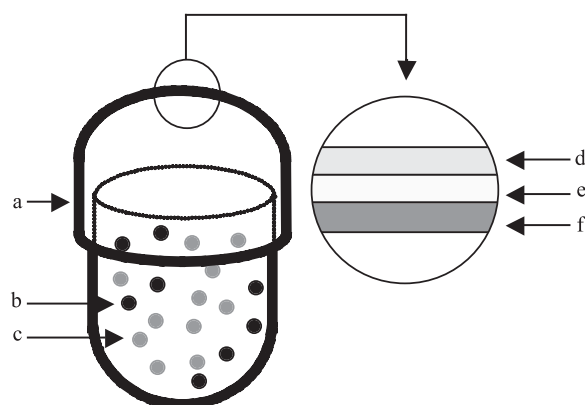
Kombinací dvou procesů řídicích uvolňování léčiva v tlustém střevě využívá i patentovaná technologie *EUDRACOL<sup>TM</sup>*. Pelety obsahující léčivo jsou obaleny na pH nezávislými, ve vodě nerozpustnými obaly (směs *Eudragit<sup>®</sup> RL* a *Eudragit<sup>®</sup> RS*) a následně obaleny pH-senzitivním polymerem (*Eudragit<sup>®</sup> FS*). Po rozpuštění vnějšího obalu v proximální části střeva zabezpečí vnitřní obal pomalou difuzi a uvolnění léčiva (obr. 4) <sup>11,12)</sup>.

Mezi systémy uvolňující léčivo v závislosti na pH a době průchodu GIT patří i výše zmiňovaný systém *Pulsincap<sup>TM</sup>* obalený acidorezistentním obalem.

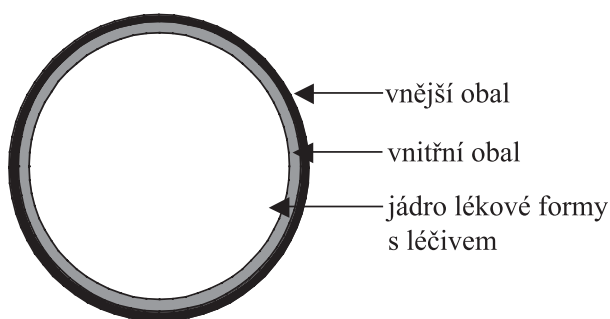
#### *Systémy uvolňující léčivo v závislosti na tlaku v GIT*

Tlak v trávicím traktu vzniká svalovými kontrakcemi střevní stěny za účelem rozmělnění a změkčení střevního obsahu. Takaya a spolupracovníci navrhli tobolky citlivé na tento zvýšený střevní tlak (tlakem řízené uvolňování léčiv z tobolek – *PCDC – Pressure-Controlled Colon Delivery Capsule*). Tobolky se skládají z léčiva dispergovaného v pomocné látce (nejčastěji pevné makrogoly) a obalu z ethylcelulosity. Po spolknutí tobolky dochází vlivem tělesné teploty k tání pomocné látky. Tobolka odolává tlaku v žaludku a tenkém střevě díky dostatečnému množství přítomné tekutiny, ve které se gastrointestinální tlak rozptýlí. Reabsorpce vody a silné kontrakce v tlustém střevě způsobí její prasknutí a uvolnění léčiva <sup>13)</sup>.

Systémy uvolňující léčivo v závislosti na tlaku mohou být připraveny několika metodami: obalováním vnitřního povrchu želatinových tobolek roztokem ethyl-



Obr. 3. *CTDC*: (a) želatinová tobolka, (b) léčivo, (c) organická kyselina (např. kyselina jantarová), (d) acidorezistentní vrstva, (e) hydrofilní vrstva, (f) vrstva rozpustná v kyselém prostředí <sup>10)</sup>



Obr. 4. *Struktura pelety systému EUDRACOL<sup>TM</sup>* <sup>11,12)</sup>

celulosity nebo obalováním při teplotě těla tajících pomocných látek za nízké teploty <sup>1)</sup>.

Humánní *in vivo* studie naznačily, že účinnost tohoto systému nejvíce ovlivňuje velikost tobolky a tloušťka obalu z ethylcelulosity.

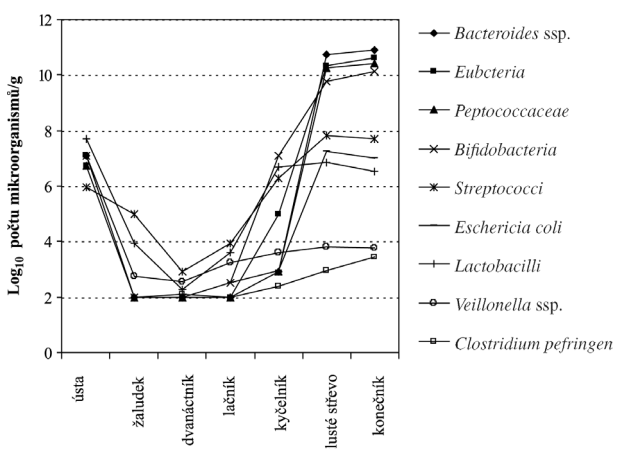
Využití gastrointestinálního tlaku znamená nový přístup ve směřování léčiv do tlustého střeva. Nejsou však dostupná přesná data o střevním tlaku v různých oblastech trávicího traktu ani není známo, zda existují individuální rozdíly u jednotlivých osob. Proto je využití tohoto mechanismu uvolňování léčiv v tlustém střevě prozatím ve stádiu experimentálního zkoušení <sup>14)</sup>.

#### *Systémy uvolňující léčivo působením bakteriální mikroflóry GIT*

V posledních letech nabývá na významu využití bakteriální mikroflóry jako mechanismu umožňujícího specifické uvolnění léčiva.

Bakteriální mikroflóra je tvořena 400–500 kmeny, které tvoří hlavní rezervoár bakterií lidského těla (zahrnují  $10^{14}$  mikroorganismů v porovnání s  $10^{13}$  eukaryotních buněk tvořících lidské tělo). Ačkoliv jsou bakterie rozprostřeny po celé délce trávicího traktu, většina se nachází v distální části střeva (graf 1) <sup>15)</sup>.

Bakterie nacházející se v tlustém střevě pokrývají své energetické potřeby fermentací různých substrátů, které

Graf 1. Rozmístění vybraných bakterií v GIT<sup>15)</sup>

nebyly stráveny ve vyšších oddílech trávicího traktu. Patří mezi ně oligosacharidy, polysacharidy, mukopolysacharidy atd.

Střevní bakterie produkují řadu enzymů, které využívají tyto nestravitelné látky jako zdroj uhlíku. Mezi přítomné enzymy patří azoreduktasy, β-glukuronidasa, β-xylosidasa, dextranasy, esterasy, nitroreduktasa apod.<sup>16, 17)</sup>

Těchto enzymů lze využít k uvolňování léčiv z farmakologicky neaktivních derivátů léčiv (tzv. proléčiv) a k degradaci polymerních obalů a matricových lékových forem<sup>16, 17)</sup>.

### Proléčiva

Proléčivo (angl. prodrug) je farmakologicky neaktivní derivát mateřské sloučeniny, který spontánní nebo enzymatickou transformací *in vivo* uvolňuje aktivní léčivo.

Nosič proléčiva pro targeting do tlustého střeva musí být hydrofilní a s dostatečnou velikostí molekuly, aby se proléčivo nevstřebalo v horní části trávicího traktu.

Jako proléčiva se zkoušely glykosidy, konjugáty obsahující azo-vazbu, konjugáty s aminokyselinami, s kyselinou glukuronovou a sírovou, s cyklodextriny, s dextransy a polymerní proléčiva<sup>2, 17)</sup>.

### Obalování biodegradovatelnými polymery

Za účelem uvolnění léčiva v tlustém střevě se zkoušely bakteriemi degradovatelné polymery, zvláště ty obsahující azo-vazbu. Při průchodu trávicím traktem zůstává léková forma v žaludku a tenkém střevě nezměněna, jelikož zde nejsou přítomny bakteriální enzymy, které by tyto polymery štěpily. Rozklad polymerních obalů může být ovlivněn faktory, jako jsou například typ přijaté potravy, současné podání léčiv ovlivňující složení mikroflóry (antibiotika, chemoterapeutika) apod.<sup>16)</sup>

### Matricové lékové formy

Matricové lékové formy tvořené polysacharidy zůstávají ve fyziologickém prostředí žaludku a tenkého střeva intaktní, ale po dosažení tlustého střeva se rozkládají

působením polysacharidas a léčivo se uvolňuje. Používají se přírodní biodegradovatelné sacharidy schopné tvořit deriváty a s nízkou toxicitou, jako je například chitosan, amylosa, guar galaktomannan, pektin, inulin, cyklodextriny, chondroitin sulfát, dextransy a klovatina ze svatojánského chleba (locust bean gum). Tyto polysacharidy jsou většinou rozpustné ve vodě, proto se musí upravit zesíťováním nebo tvorbou hydrofobních derivátů<sup>17–20)</sup>.

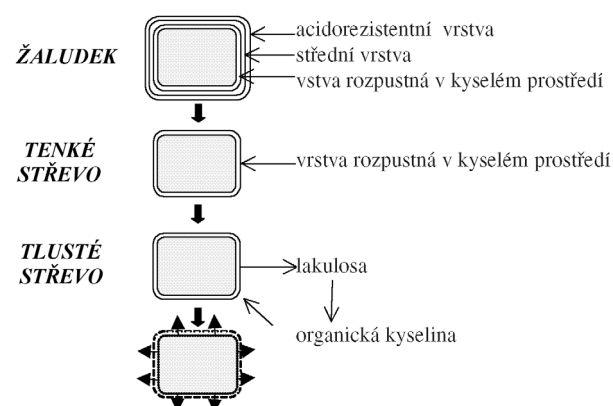
Unikátní technologie, která využívá výhody určitých polysacharidů degradovatelných pouze v tlustém střevě, je označována jako CODES<sup>TM</sup>. Systém se skládá z tablety obalené třemi polymerními vrstvami. Vnitřní obal je tvořen polymerem rozpustným v kyselém prostředí (Eudragitem<sup>®</sup> E), vnější obal je acidorezistentní (Eudragit<sup>®</sup> L). Mezi oběma vrstvami je hydroxypropylmethylcelulosový film, který brání interakci mezi opačně nabitými polymery<sup>14)</sup>. Matricové jádro tablety je tvořeno léčivem a jedním nebo více polysacharidy, které jsou degradovatelné střevními bakteriemi. Jedním z rozkladných produktů je organická kyselina. Příkladem takových polysacharidů jsou manitol, maltosa, stachyosa, laktulosa, fruktooligosacharidy a další. Žaludkem prochází léková forma beze změny, v tenkém střevě se rozpouští vnější obal a obal z HPMC. Po dosažení tlustého střeva se začne polysacharid v matrici (v systému CODES<sup>TM</sup> laktulosa) rozpouštět a difundovat vnitřním obalem do okolního prostředí. Činností bakteriální mikroflóry se rozloží, vzniklá organická kyselina sníží v bezprostřední blízkosti lékové formy pH, Eudragit<sup>®</sup> E se začne rozpouštět a léčivo se uvolní (obr. 5). Tloušťka vnitřního obalu nejvíce ovlivňuje biologickou dostupnost léčiva<sup>21)</sup>. Zjistilo se, že přítomnost potravy v trávicím traktu neovlivňuje rozpad systému CODES<sup>TM</sup><sup>14)</sup>.

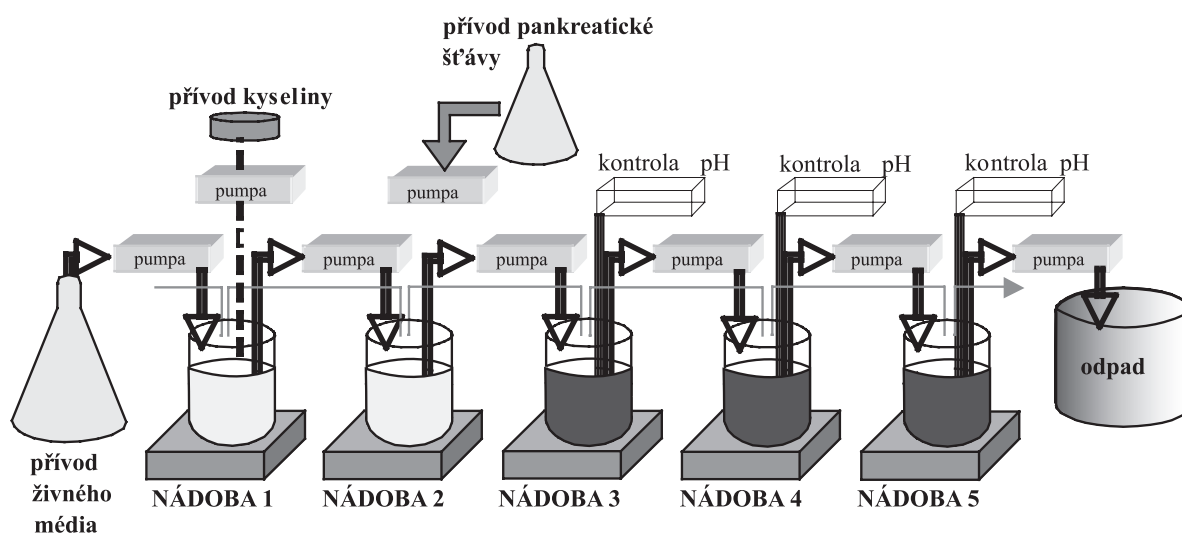
### Testování účinnosti systémů dopravujících léčivo do tlustého střeva

K hodnocení systémů dopravujících léčivo do tlustého střeva se používají *in vitro* metody (disoluční metody) a nověji i metody *in vivo*.

#### *In vitro* metody

Disoluční metody jsou nedílnou součástí farma-

Obr. 5. Schéma systému CODES<sup>TM</sup><sup>21)</sup>

Obr. 6. Schéma reaktoru SHIME<sup>22)</sup>

ceutického výzkumu. Disoluce by měla být prováděna ve fyzikálně-chemicky a hydrodynamicky definovaných podmínkách simulujících prostředí, se kterým se léková forma setkává v GIT. V současné době se používají tři typy disolučních přístrojů: košíčková metoda, míchadlová metoda a metoda s průtokovou celou. Pro hodnocení systémů dopravujících léčivo do tlustého střeva by ideální disoluční metody měly napodobovat *in vivo* podmínky týkající se pH, bakteriální mikroflóry, typů enzymů, enzymové aktivity, objemu tekutiny a intenzity míchání<sup>14)</sup>.

### Klasické disoluční metody

Disoluční hodnocení výše uvedených systémů se provádí většinou košíčkovou nebo míchadlovou metodou v tlumivých roztocích představujících různé části GIT. Jsou použitelné k hodnocení schopnosti polymerního obalu chránit léčivo před uvolněním v žaludku nebo tenkém střevě.

Navzdory jednoduchosti a pohodlnosti poskytují konvenční disoluční metody informace spíše o výrobních podmínkách než o účinnosti systémů dopravujících léčivo do tlustého střeva. U těchto systémů je použití klasických disolučních metod nevhodné, neboť neumožňují předvídat jejich chování v podmínkách *in vivo*. Neuvážují nedostatek tekutiny, nižší motilitu v této oblasti GIT, přítomnost bakteriální mikroflóry ani zde přítomné enzymy<sup>14)</sup>.

### Alternativní disoluční metody

U systémů, kde je uvolnění léčiva zprostředkováno působením bakterií tlustého střeva, se jako alternativní disoluční médium použil střevní obsah některých zvířat, například krys, králíků a prasat. Střevní mikroflóra hlodavců je díky převládajícímu zastoupení kmenů *Bifidobacterium*, *Bacteroides* a *Lactobacillus* velmi podobná lidské střevní mikroflóře, proto je vhodná pro disoluční studie těchto systémů<sup>14)</sup>.

Střevní obsah se obvykle připravuje těsně před zahá-

jením pokusu pro anaerobní povahu bakterií přítomných v tlustém střevě. Laboratorní zvířata se podrobí celkové anestezii, část tlustého střeva se vyjme z dutiny břišní a střevní obsah se zředí tlumivým roztokem o pH 7. Tento krok musí probíhat v atmosféře CO<sub>2</sub> nebo dusíku kvůli zajištění anaerobního prostředí a při teplotě 37 °C<sup>14)</sup>.

Disoluce ve zvířecím střevním obsahu ovšem neumožňuje hodnocení fyzikální a chemické funkčnosti systémů (např. zda je polymerní obal dostačující apod.).

Jinou metodou *in vitro* vhodnou ke zhodnocení systémů dopravujících léčivo do tlustého střeva je jejich inkubace ve fermentoru obsahujícím běžné střevní bakterie v anaerobním prostředí<sup>14)</sup>.

Bylo zkonstruováno pětistupňové zařízení SHIME (Simulated Human Intestinal Microbial Ecosystem), které představuje lidský střevní mikrobiální ekosystém *in vitro* (obr. 6). Zařízení se skládá z pěti nádob, které představují části gastrointestinálního traktu v pořadí: žaludek (nádobka 1), dvanáctník a lačník (nádobka 2), kyčelník (nádobka 3), vzestupná část tlustého střeva (nádobka 4), příčná a sestupná část tlustého střeva (nádobka 5). Každá z nádob je charakterizována přesným bakteriálním složením, enzymovou aktivitou, hodnotou pH, množstvím obsahu a dobou setrvání obsahu v dané nádobě. Hodnocení systémů probíhá při teplotě 37 °C a v atmosféře dusíku<sup>22)</sup>.

Z publikací o *in vitro* hodnocení systémů dopravujících léčivo do tlustého střeva vyplývá, že pro jejich úplnou charakterizaci je nutno použít více různých disolučních metod, obzvláště, je-li uvolňování léčiva založeno na činnosti střevních mikroorganismů. Klasické disoluční metody prováděné v tlumivých roztocích jsou vhodné pro určení funkčnosti systémů obalených polymerními obaly, pro hodnocení rozpavivosti tablet či rozpustnosti acidorezistentních obalů. Je nutno poznamenat, že u alternativních disolučních metod se podmínky pokusů prokazatelně u jednotlivých autorů liší (různý objem média, rozdílná koncentrace střevního obsahu apod.), proto porovnání systémů *in vitro* může být problematické. Z tohoto pohledu by mohla aplikace metody SHIME vést ke

standardizaci pokusů zabývajících se uvolňováním léčiva z popsaných systémů<sup>14)</sup>.

#### *In vivo* metody

Úspěšný vývoj lékové formy dopravující léčivo do tlustého střeva je závislý na její schopnosti dosáhnout cílového místa, uvolnit zde léčivo a dosáhnout tak zamýšleného terapeutického efektu. Když je prototyp systému s přijatelnými *in vitro* vlastnostmi připraven, následují *in vivo* studie zaměřené na zjištění jeho chování v živém organismu a na získání důležitých farmakokinetických parametrů. Ačkoliv mají zvířecí modely zřejmé výhody při hodnocení těchto systémů, probíhá stále častěji řada humánních klinických studií. Hodnocení, která se provádí vizualizačními technikami, jako je  $\gamma$ -scintigrafie, jsou potom velmi přesná<sup>14)</sup>.

#### Studie prováděné na zvířatech

K hodnocení účinnosti jmenovaných systémů se používají různá laboratorní zvířata, jako jsou potkani, morčata, prasata a psi. K věrnému napodobení fyziologického prostředí v lidském tlustém střevě je třeba pečlivě vybrat zvířecí model. Například morčata vzhledem ke srovnatelné glykosidasové a glukuronidasové aktivitě a podobné anatomii a fyziologii trávicího traktu s člověkem jsou vhodným modelem pro hodnocení proléčiv tvořených glykosidovými nebo glukuronovými konjugáty<sup>14, 17)</sup>.

Potkani se používají k hodnocení systémů dopravujících léčivo do tlustého střeva založených na proléčivech obsahujících azo-vazby, neboť azoreduktasová aktivita je u potkanů a lidí podobná<sup>14, 17)</sup>.

Perorální podání velkých pevných lékových forem (tablet a tobolek) je u hlodavců, díky jejich malé velikosti, obtížné až nemožné, proto se tobolky chirurgicky vkládají přímo do jejich trávicího traktu<sup>14)</sup>.

Dalším zvířetem, které se běžně používá k hodnocení řízeného uvolňování léčiva z pevných perorálních lékových forem, je pes. Navzdory faktu, že data získaná ze studií na psech neodpovídají přesně situaci u lidí z důvodu rozdílné anatomie a fyziologie střevního traktu, jejich využití v *in vivo* pokusech roste. Účinnost systémů se hodnotí nepřímo měřením farmakokinetických parametrů modelového léčiva vpraveného do lékové formy<sup>14)</sup>.

Je známo, že existují výrazné anatomické a fyziologické rozdíly mezi lidmi a běžně používanými laboratorními zvířaty. Proto data, získaná pokusy na zvířatech, mohou být interpretována jen s jistou opatrností. O úspěšnosti systému dopravujícího léčivo do tlustého střeva rozhoduje výsledek uvolňování léčiva *in vivo* v cílovém místě (tj. tlusté střevo), což může být zjištěno pouze vizualizační metodou<sup>14)</sup>.

#### $\gamma$ -scintigrafie

Scintigrafie či gamagrafie je fyzikálně-elektronická metoda zobrazení distribuce radioindikátoru v organismu na základě zevní detekce vycházejícího záření gama.

V lékařství se  $\gamma$ -scintigrafie využívá k určení konkrétního fyziologického či patologického stavu nebo k popisu funkce příslušných orgánů a tkání. Vhodná chemická látka se aplikuje s navázaným radionuklidem (radioindikátorem, radiofarmakem) do organismu; tato látka vstoupí do metabolismu a distribuuje se v organismu podle farmakokinetiky daného radioindikátoru. Vyvinula se řada radiofarmak s afinitou k ledvinám, játrům, kostem, myokardu a některým nádorovým či zánětlivým tkáním. Míra lokální kumulace radiofarmaka závisí na intenzitě místních metabolických a funkčních dějů v orgánech a tkáních. Případné poruchy funkce lze pomocí scintigrafického zobrazení lokalizovat a kvantifikovat<sup>23)</sup>.

Metoda  $\gamma$ -scintigrafie neinvazivním způsobem umožňuje mimo jiné také vyhodnocování systémů dopravujících léčivo do tlustého střeva. Vhodný radionuklid se vpraví do lékové formy, jejíž transport a chování v organismu se sleduje<sup>14)</sup>.

Od prvního použití metody uplynulo více než 20 let, nyní je  $\gamma$ -scintigrafie uznávanou technikou, široce používanou k monitorování účinnosti nových systémů a lékových forem. Díky této metodě se mohou získat informace o dobách průchodu perorálně podaných lékových forem v různých oblastech trávicího traktu, o místě a času rozpadu lékové formy a také o míře ovlivňování *in vivo* účinnosti těchto systémů potravou, chorobami a velikostí formulace<sup>14)</sup>.

---

#### ZÁVĚR

---

Tlusté střevo je atraktivní cílové místo pro targeting léčiv. Dopravování léčiv do této oblasti perorální cestou má mnoho výhod ve smyslu lokální i systémové terapie. Byly navrženy systémy, které uvolňují léčivo v závislosti na pH, době průchodu trávicím traktem, zvýšeném tlaku v tlustém střevě a přítomnosti lokální mikroflóry v GIT.

Nevýhodou systémů, které se v současné době vyvíjí, je jejich složitost a často i vysoká cena. Úspěch slibují perorální lékové formulace založené na biodegradovatelných polysacharidech, ty ovšem zatím nejsou komerčně dostupné.

---

#### LITERATURA

---

1. **Basit, A. W.:** Drugs, 2005; 65, 1991-2007.
2. **Chourasia, M. K., Jain, S. K.:** J. Pharm. Pharmaceut. Sci., 2003; 6, 33-66.
3. **Evans, D. F., Pye, G. Bramley, R. et al.:** Gut, 1988; 29, 1035-1041.
4. **Friend, D. R.:** Adv. Drug. Deliv. Rev., 2005; 57, 247-265.
5. <http://www.aislp.cz> 12.11. 2005.
6. **Wilding, I. R.:** Drug Deliv. Tech., 2001; 1, 8-11.
7. **Knuth, K., Amiji, M., Robinson, J. R.:** Adv. Drug Deliv. Rev., 1993; 11, 137-167.
8. **Stevens, H. N. E., Wilson, C. G., Welling, P. G. et al.:** Int. J. Pharm., 2002; 236, 27-34.

9. **Binns, J. S., Stevens, H. N. E., McEwen, J. et al.:** J. Control. Rel., 1996; 38, 151-158.
10. **Sangalli, M. E., Maroni, A., Zema, L. et al.:** J. Control. Rel., 2001; 73, 103-110.
11. **Skalsky, B., Rudolph, M., Renner, G.,** [http://www.roehm.de/en/pharmapolymers/drug\\_delivery/eudracole.Par.0002.TRow.0002.TCell.0002.File.tmp/EUDRACOL%20Abstract%20CRS%202004.pdf](http://www.roehm.de/en/pharmapolymers/drug_delivery/eudracole.Par.0002.TRow.0002.TCell.0002.File.tmp/EUDRACOL%20Abstract%20CRS%202004.pdf) 15. 10. 2005.
12. **Bott, C., Rudolph, M. W., Schneider, A. R. J. et al.:** Aliment. Pharmacol. Ther., 2004; 20, 347-353.
13. **Takaya, T., Ikeda, C., Imagawa, N. et al.:** J. Pharm. Pharmacol., 1995; 47, 474-478.
14. **Yang, L., Chu, J. S., Fix, J. A.:** Int. J. Pharm., 2002; 235, 1-15.
15. **Abu Shamat, M.:** Int. J. Pharm., 1993; 97, 1-13.
16. **Sinha, V. R., Kumria, R.:** Eur. J. Pharm. Sci., 2003; 18, 3-18.
17. **Sinha, V. R., Kumria, R.:** Pharm. Res., 2001; 18, 557-564.
18. **Masteiková, R., Chalupová, Z., Šklubalová, Z.:** Medicina, 2003; 39, 19-24.
19. **Chalupová, Z., Masteiková, R., Savickas, A.:** Čes. slov. Farm., 2005; 54, 55-59.
20. **Sedláková, M., Rabišková, M., Spilková, J.:** Čes. slov. Farm., 2006; 55, 4-11.
21. **Yang, L., Watanabe, S., Li, J. et al.:** Pharm. Res., 2003; 20, 429-434.
22. **De Boever, P., Deplancke, B., Verstraete, W.:** J. Nutr., 2000; 130, 2599-2606.
23. **Ullmann, V.,** <http://astronuklfyzika.cz/Scintigrafie.htm> 12.12. 2005.

Došlo 7. 4. 2006.

Přijato ke zveřejnění 30. 5. 2006.

Mgr. Lucie Janovská  
Palackého 1/3, 612 42 Brno  
e-mail: l.janovska@seznam.cz

## NOVÉ KNIHY

Teuscher, E. et al.: **Medical Spices.** Stuttgart, Medpharm Scientific Publisher, 2006, 459 s., 173 bar. a 36 čb. obr., 498 chem. struktur. Cena 148 euro/236 SchFr.

Zajímavá monografie zabývající se problematikou léčivých koření a jejich využívání při přípravě různých druhů pokrmů. Jako koření se běžně označují sušené (příp. čerstvé) produkty především z tropických rostlin, které obsahují vysoce účinné látky stimulující hlavně trávení. Vyznačují se ostrou chutí a silnou vůní, takže aromatizují nebo zvýrazňují potravinářské produkty (bývají ochucovadlem např. polévek, paštik, perníků aj.) Mohou to být natě, kořeny, listy, oddenky nebo plody, poupata, příp. semena apod.

Tematicky se dělí knížka na dvě části: všeobecnou a vlastní monografie (druhy koření). Ve všeobecné části se objasňují základní pojmy u různých druhů koření, jejich jakostní parametry, senzorycké i farmakologické účinky a jejich využití jako stomachika, karminativa, expektorancia, diuretika, příp. sedativa. Upozorňuje se na možné toxické účinky – příznaky alergické, hepatotoxické, příp. karcinogenitu. Dále se uvádějí možné způsoby pěstování, nebezpečí

kontaminací a správné skladování. Koření musí mít předepsanou kvalitu, která se kontroluje a správně se má využívat v potravinářských odvětvích. Na závěr je připojeno 101 odborných citací. Podstatnou část tvoří vlastní monografie vybraných koření a ty se probírají v 86 člancích řazených podle anglických názvů. Celkově se zde uvádí přes 300 různých odrůd koření typických v různých klimatických oblastech (např. u česneku, cibule, pepře, hořčice, citrusových plodů aj.). Dále následují synonyma, popisy používaných částí rostlin jako koření, obrázky kvetoucích rostlin, způsoby pěstování a hlavní země, odkud se vyváží. Léčivé koření a jeho prodávané formy (prášky ze sušených listů, květů nebo plodů) ve vhodných obalech, charakteristický zápach, příp. hořkost a hlavní obsahové součásti. Také se uvádí zkušební metody, toxikologie a využívání v potravinách jakož i popisy přípravy různých kombinací koření v typických potravinářských výrobcích: kečupy, hořčice, součástí moučnicků, perníků aj.

Recenzovaná publikace upozorňuje na zcela specifické používání celé řady produktů z rostlinných drog jako součástí našich denně konzumovaných potravinářských výrobků.

J. Malý