

SMĚROVÁNÍ LÉČIV DO TLUSTÉHO STŘEVA

KATEŘINA DVOŘÁČKOVÁ, ALEŠ FRANC
a MARTINA KEJDUŠOVÁ

Ústav technologie léků, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Palackého 1/3, 612 42 Brno
dvorackovak@vfu.cz

Došlo 12.9.12, přepracováno 11.12.12, přijato 3.1.13.

Klíčová slova: místně specifický přívod léčiva, tlusté střevo, lékové systémy

Obsah

1. Úvod
2. Faktory ovlivňující kolonické směřování léčiv
3. Principy přípravy kolonicky směřovaných léků
 - 3.1. Polymery s rozpustností závislou na pH
 - 3.2. Polymery biodegradovatelné mikroflórou tlustého střeva
 - 3.3. Další pomocné látky využívané v kolonických léčích
4. Lékové systémy
 - 4.1. Tobolky pro přívod léčiva do kolonu (CTDC – Colon Targeted Delivery Capsules)
 - 4.2. Systémy založené na změně tlaku ve střevě (PCDC – Pressure Controlled Drug Capsules)
 - 4.3. Systém CODES™
 - 4.4. Osmoticky řízené systémy
 - 4.5. Systémy zohledňující dobu průchodu GIT (PDDS – Pulsatile Drug Delivery Systems)
5. Moderní trendy v přípravě kolonických léků
 - 5.1. Přehled moderních kolonických lékových forem
 - 5.2. Elektronicky řízené systémy
6. Závěr

1. Úvod

Přívod léčiva do tlustého střeva neboli tzv. „kolonické podání léčiv“ lze využít jak k lokální terapii postižené oblasti střeva, tak k přívodu léčiv za účelem absorpce. Mezi onemocnění postihující sliznici tlustého střeva patří např. nespecifické střevní záněty (Crohnova choroba, ulcerózní kolitida), kolorektální karcinom, dráždivý tračník nebo polypy. Absorpce léčiv tlustým střevem nachází opodstatnění v tzv. chronoterapii (časově řízená absorpce léčiv ve vztahu k biorytmu onemocnění) nebo u léčiv špat-

ně absorbovatelných v proximální části GIT včetně léčiv typu proteinů nebo peptidů. Vhodná léková forma musí chránit léčivo před rozložením či absorpcí během pasáže zažívacím traktem a umožnit dostatečnou liberaci v prostředí kolonu. Léčivo je z lékové formy uvolněno na základě změny podmínek v gastrointestinálním traktu (GIT). Terapie onemocnění s použitím kolonických lékových forem je efektivní a cílená s nižším množstvím nežádoucích účinků. Pro vstřebávání léčiv je pozitivní zejména nízká proteolytická aktivita kolonu, dlouhý tranzitní čas a možnost použití tzv. urychlovačů absorpce¹. Základní omezení lze spatřovat v intra- a inter-individuální variabilitě podmínek v GIT a v relativně nízkém obsahu tekutin v oblasti kolonu. Tento článek uvádí přehled lékových forem pro přívod léčiv do oblasti kolonu.

2. Faktory ovlivňující kolonické směřování léčiv

Mezi hlavní faktory ovlivňující kolonické podání patří zejména hodnota pH a její změny v GIT, přítomnost enzymů, solubilizátorů, bakterií a tranzitní čas jednotlivými segmenty.

Hodnota pH se pohybuje v žaludku mezi 1,2–5, v tenkém střevě se postupně zvyšuje až k hodnotě 7,5 a v tlustém střevě nabývá hodnot 5,5–8,0 (cit.²). Nižší pH se objevuje na počátku kolonu a je způsobeno vznikem kyselých fermentačních produktů bakteriální flóry³. Výrazně nižší pH v oblasti kolonu bylo zjištěno u pacientů s nespecifickými střevními zánětlivými onemocněními⁴. V žaludku probíhá zejména štěpení proteinů žaludečními proteasami. Důležitější jsou enzymy z pankreatických šťáv, peptidasy, lipasy a sacharidasy. Kolon trávicí enzymy neprodukuje. Na trávení se podílejí i soli žlučových kyselin, které se do střeva dostávají žlučovodem do duodena⁵.

Žaludek a tenké střevo jsou na bakterie, převážně G-pozitivní, chudé. Hustě osídlené je až tlusté střevo s převážně anaerobními bakteriemi produkujícími řadu hydrolytických a redukčních enzymů⁶.

Doba průchodu lékových forem jednotlivými částmi GIT je velmi proměnlivá (žaludkem trvá 1–5 hodin, poté tenkým střevem 3–8 hodin a nakonec tlustým střevem 11 až 72 hodin (cit.⁷). Celková pasáž GIT je tedy asi 15 až 85 hodin. Nejstabilnější je doba průchodu tenkým střevem. Nejčastěji se jedná o dobu 3–4 hodin (cit.⁴), přičemž 3 hodiny odpovídají průchodu násobných lékových forem (pelet); 4 hodiny průchodu jednotkových lékových forem (tablet, tobolek)⁸.

Obsah žaludku je tvořen 1–3 litry tekutiny, produkce tenkého střeva představuje 2,1–4,3 litry denně⁹. Do kolonu se denně dostává asi 1,5 l tráveniny, která se zde koncentruje do stolice obsahující 60 až 120 ml vody.

3. Principy přípravy kolonicky směřovaných léků

Při směřování léčiv do oblasti tlustého střeva využíváme přirozeně se vyskytujících změn parametrů GIT. Jedná se o vzrůst hodnoty pH kulminující v distálním ileu, nárůst počtu a změna typu mikroorganismů v tlustém střevě, výskyt silných tlakových vln v oblasti kolonu nebo relativně stabilní čas průchodu tenkým střevem. Mezi pomocné látky využívané při přípravě kolonických léků reagujících na změnu podmínek GIT a zajišťujících tak uvolnění léčiva v cílové oblasti, patří kromě jiných pH senzitivní polymery a polymery biodegradovatelné bakteriální mikroflórou tlustého střeva.

3.1. Polymery s rozpustností závislou na pH

Obaly tvořené těmito polymery zajišťují ochranu lékové formy v prostředí žaludku a tenkého střeva. pH senzitivní obal se po dosažení určité hodnoty pH začíná rozpouštět. Dosažení oblasti kolonu je zajištěno definovanou dobou rozpouštění naneseného obalu. Stěžejním parametrem je tedy také tloušťka naneseného filmu. Mezi využívané pH senzitivní polymery patří akrylátové resp. metakrylátové polymery a kopolymery typu Eudragit[®] nebo derivátů celulosy^{10,11}. Z Eudragit[®] se využívají pro přívod léčiva do oblasti kolonu zejména zástupci aniontového charakteru a to Eudragit[®]L (rozpustnost při $\text{pH} \geq 5,5$ –6 dle typu), Eudragit[®]S (rozpustnost při $\text{pH} \geq 7$) a Eudragit[®]FS (rozpustnost při $\text{pH} \geq 7$)¹². Na tomto místě je třeba zmínit, že pH v oblasti GIT je zatíženo velkou intra- i interindividuální variabilitou. Pokud pH GIT pacienta nedosáhne hodnoty nutné pro rozpouštění polymeru nebo ho dosáhne pouze na krátkou dobu, léčivo se z lékové formy neuvolní a pacient není léčen. Přesto jsou lékové formy založené na pH senzitivních polymerech nejvíce využívány v klinické praxi.

3.2. Polymery biodegradovatelné mikroflórou tlustého střeva

Tyto polymery odolávají enzymům proximální části GIT a následně podléhají štěpení bakteriální mikroflórou v kolonu. Vlivem mikroflóry zde dochází k hydrolyze a redukci. Tyto polymery mohou vytvářet základ jak maticového systému, tak funkčního obalu lékových forem.

Polysacharidy, proteiny a jejich deriváty

Do této skupiny hydrofilních polymerů patří např. algináty, amylosa, xylan, inulin, cyklodextrin, dextransy, estery dextranu, chitosan, arabinogalaktan, guar, glukuronát, pektiny, amylopektin, polyaspartam, chondroitin sulfát, kyselina hyaluronová nebo kolagen¹³. Nověji využívanou látkou je psyllium¹⁴. Často se používají v kombinaci s polosyntetickými nebo syntetickými polymery, zejména s deriváty celulosy¹⁵. Tento princip se uplatnil např. při formulaci obalených pelet k terapii střevních zánětů obsahujících léčivo rutin. Maticové chitosanové pelety zde

byly obaleny funkčním obalem na bázi směsi natrium-alginátu a chitosanu¹⁶. Nespornou výhodou použití těchto látek je jejich netoxičnost a biokompatibilita, nevýhodou může být jejich hydrofilní charakter komplikující stabilitu systémů v horních segmentech GIT. Systémy založené na polysacharidech jsou již v klinickém testování.

Azo-polymery

Azo-polymery jsou zpravidla syntetické makromolekuly obsahující ve své struktuře azo-vazbu. Jsou stabilní v prostředí horních segmentů GIT a v oblasti tlustého střeva se štěpí azoreduktasami produkovanými většinou přítomných kmenů. Tím dochází k narušení polymerové matrice nebo obalu a uvolnění inkorporovaného léčiva. Do této skupiny patří např. kopolymery 2-hydroxyethylmethakrylátu se styrenem, kopolymery 2-hydroxyethylmethakrylátu a methylmethakrylátu příčně zesíťované derivátem azobenzenu nebo polyesterové azopolymery¹⁷. Ve fázi výzkumu jsou azo-polymery pro přípravu biodegradovatelných hydrogelů (s obsahem např. 5-fluorouracilu¹⁸, 5-ASA¹⁹, prednisolonu²⁰) nebo obalů lékových forem (pelet s obsahem budesonidu, tobolek s obsahem vasopresinu, insulinu a theofylinu)²¹. Azo-polymery se nanášejí ve formě organických roztoků s použitím vhodného plastifikátoru²². Díky jejich hydrofobní povaze je přístup azoreduktas k nim omezený a jejich degradace střevními bakteriemi pomalá. Potenciálním rizikem je vznik škodlivých degradačních produktů²³.

3.3. Další pomocné látky využívané v kolonických lécích

Pro přívod léčiva do kolonu, který je řízen na základě tranzitního času proximální částí GIT, se využívají zejména hydrofilní bobtnající polymery nebo erodující lipofilní látky. Léčivo je z lékové formy uvolněno po nabobtnání polymeru resp. erozi lipofilní vrstvy. Volbou pomocné látky a síly naneseného obalu lze definovat časový interval tak, aby cílovým segmentem byl právě kolon. Jelikož tranzitní čas žaludkem je velmi proměnlivý, jsou lékové formy na tomto principu zpravidla opatřeny gastrorezistentním obalem a celý proces je spuštěn až v duodenu.

Mukoadhezivní polymery se využívají v kolonických lécích pro prodloužení kontaktního času lékové formy se sliznicí tlustého střeva²⁴. Zpravidla vytvářejí základ maticového systému, který je nutné obalit pH senzitivním obalem, který zajistí jeho přívod do cílové oblasti. Patří sem např. polyuretany, zesíťované deriváty kyseliny polyakrylové nebo kopolymery hydroxypropylmethakrylamidu²⁵. Mukoadhezivní deriváty kyseliny polyakrylové se použily pro přípravu jader obalených pelet pro kolonický přívod prednisolonu²⁶.

Uplatnění v lékových formách s kolonickým přívodem léčiv nachází také nerozpustné polymery (např. ethylcelulosa). Uplatňují se v celé řadě systémů, stěžejní roli však hrají u systémů řízených změnou tlaku ve střevním lumen.

4. Lékové systémy

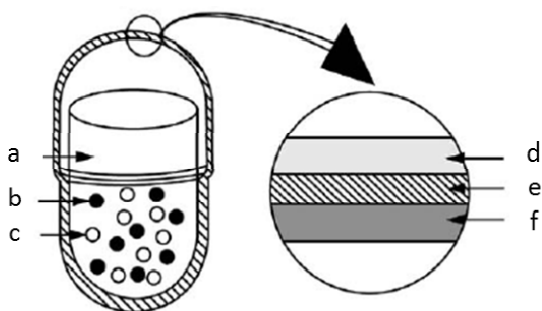
Lékové systémy vycházejí z výše zmíněných principů resp. z jejich kombinace. Jde obvykle o vybrané patentované technologie, umožňující inkorporaci různých léčiv.

4.1. Tobolky pro přívod léčiva do kolonu (CTDC – Colon Targeted Delivery Capsules)

Princip spočívá v podání léčiva uvnitř tobolek, které uvolní obsah nejdříve po třech hodinách. Technologie daného systému se nemění při použití různých léčiv.

Nejjednodušším, ale ne zcela bezproblémovým způsobem, je plnění léčiv do tvrdých tobolek odolávajících zažívacímu traktu, které se rozpustí až v prostředí tlustého střeva. Jako nadějný materiál pro jejich výrobu se jeví chitosan²⁷. Tobolky však vykazují značnou variabilitu ve svých vlastnostech. Jejich výroba se proto optimalizuje²⁸. Díky rozpustnosti chitosanu v kyselém žaludečním prostředí je třeba tobolky potáhnout acidorezistentním obalem. Náplň tobolek mohou být léčiva nebo jejich směsi s pomocnými látkami (mukoadhezivní polymery) ve formě prášku nebo granulátu²⁹.

K systémům překonávajícím nevýhody pH senzitivních polymerů patří tvrdá tobolka opatřená vícevrstevným obalem. Léčivo je ve směsi s organickou kyselinou (např. jantarová) vpraveno do tobolky, která je potažena třemi vrstvami (obr. 1). Vnitřní vrstvu tvoří film rozpustný v kyselině (např. Eudragit®E – kopolymer na bázi dimethylaminoethylmethakrylátu a neutrálních esterů kyseliny methakrylové), následuje hydrofilní vrstva (např. hypromelosa). Vnější vrstva je tvořena polymerem nerozpustným v kyselém prostředí (např. acetát sukcinát hypromelosy), který chrání léčivo při průchodu žaludkem. K jejímu rozpuštění dochází v oblasti tenkého střeva. Zde se postupně rozpouští také střední hydrofilní vrstva. Vnitřní obal zůstává v distálních částech GIT neporušen. Postupné pronikání hydrofilního média a následné rozpuštění přítomné kyseliny vede k rozpuštění vnitřní acidosolventní vrstvy a uvolnění léčiva. Kritickým parametrem je tloušťka vnitř-



Obr. 1. Schematické znázornění CTDC systému: a) želatinová tobolka, b) léčivá látka, c) organická kyselina, d) acidorezistentní vrstva, e) hydrofilní vrstva, f) vrstva rozpustná v kyselém prostředí

ní vrstvy³⁰. Pokusy *in vivo* s theofylinem a acetaminofenem ukázaly, že CTDC lze využít ke kolonickému směřování léčiva³¹.

4.2. Systémy založené na změně tlaku ve střevě (PCDC – Pressure Controlled Drug Capsules)

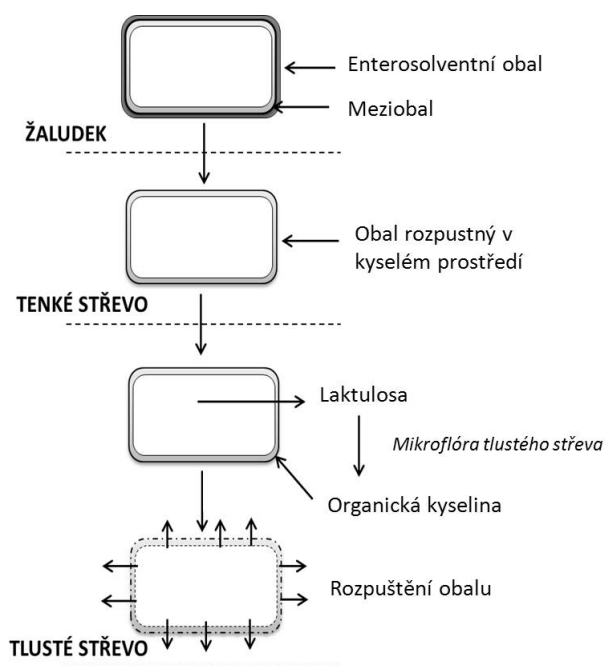
Využívá se zde krátkodobého zvýšení tlaku v tlustém střevě, které se objevuje tři až čtyři krát během dne, jako součást silných peristaltických vln. Potřeba vyšších tlaků v tlustém střevě souvisí s vyšší viskozitou střevního obsahu³². Principem je odolnost připravené lékové formy ve vyšších segmentech GIT a její poškození doprovázené uvolněním léčiva v tlustém střevě. Takaya a spol. vyvinuli systém tvořený tobolkou z ethylcelulosity. Prasknutí tobolky a tedy časový interval, za který se uvolní léčivo, je ovlivněn velikostí tobolky a tloušťkou její stěny. Tobolka může obsahovat léčivo jak ve formě roztoku, tak disperze v pomocné látce tající při teplotě těla, jako jsou hydrofilní makrogoly nebo lipofilní čípkové základy Witepsol® a Pharmasol® (cit.³³). Po spolknutí dochází vlivem tělesné teploty ke ztekucení obsahu tobolky a ta odolává tlaku v žaludku a tenkém střevě díky dostatečnému množství přítomné tekutiny. Reabsorpce vody a silné kontrakce v tlustém střevě pak způsobí prasknutí a uvolnění léčiva. Tyto systémy mohou být připraveny např. obalováním vnitřního povrchu tobolek roztokem ethylcelulosity nebo obalováním ethylcelulosou „čípků“ vhodného tvaru.

4.3. Systém CODES™

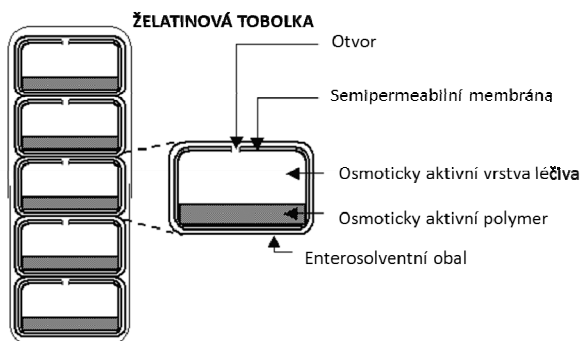
Jedná se o systém založený na použití pH senzitivních polymerů a mikrobiální degradaci polysacharidů v oblasti tlustého střeva³⁴. Pomocnou látkou zajišťující kolonický přívod léčiva je bakteriálně biodegradovatelný polysacharid, který je s léčivem obsažen v jádře tablety opatřené třemi polymerními vrstvami. Vnitřní obal tvoří polymer rozpustný v kyselém prostředí (např. Eudragit®E), vnější vrstva je tvořena enterosolventním obalem (např. Eudragit®L). Mezi nimi se nachází izolační vrstva tvořená např. hypromelosou. Systém prochází nezměněný prostředím žaludku a rozpouští se v tenkém střevě, kde je ovšem nadále chráněn vnitřním obalem, který je mírně propustný a bobtná. V tlustém střevě dochází k postupné mikrobiální degradaci poly-/oligo-sacharidu (v případě CODES™ laktulosa) v jádře tablety (obr. 2). Kyselé produkty bakteriální fermentace pak zajistí rozpuštění vnitřního obalu a uvolnění léčiva³⁵. Výhodou systému je nezávislost uvolnění léčiva na příjmu potravy³⁶.

4.4. Osmoticky řízené systémy

Do této skupiny patří OROS-CT (Alza Corporation), který na základě kritických parametrů může uvolňovat v tlustém střevě léčivo až 24 popř. 48 hodin. Systém je tvořen jednou nebo více rozměrově menšími osmotickými jednotkami. Zpravidla 5–6 jednotek o průměru 4 mm OROS-CT systému je umístěno v těle tvrdé želatinové

Obr. 2. Schematické znázornění CODES™ systému³⁵

tobolky. Jádrem každé jednotky tvoří dvouvrstvá tableta s vrstvou léčiva s osmoticky aktivní látkou a vrstvou osmoticky aktivního polymeru. Jádrem je potaženo semipermeabilní membránou s otvorem o definované velikosti, umístěném u vrstvy s léčivem. Vnější vrstvu tvoří acidorezistentní potah (obr. 3). Želatinová tobolka se rozpouští v žaludku a uvolňuje jednotky systému OROS-CT, které zde díky acidorezistentní vrstvě procházejí beze změny. V tenkém střevě se obal rozpustí a voda vstupuje do systému. Osmoticky aktivní polymer bobtná a vytlačuje roztok léčiva otvorem. Proces urychluje přítomnost osmoticky aktivní látky ve vrstvě s léčivem³⁸. OROS-CT začíná uvolňovat léčivo mezi 3–4 hodinami po opuštění žaludku¹⁷.

Obr. 3. Schematické znázornění systému OROS-CT³⁷

4.5. Systémy zohledňující dobu průchodu GIT (PDDS – Pulsatile Drug Delivery Systems)

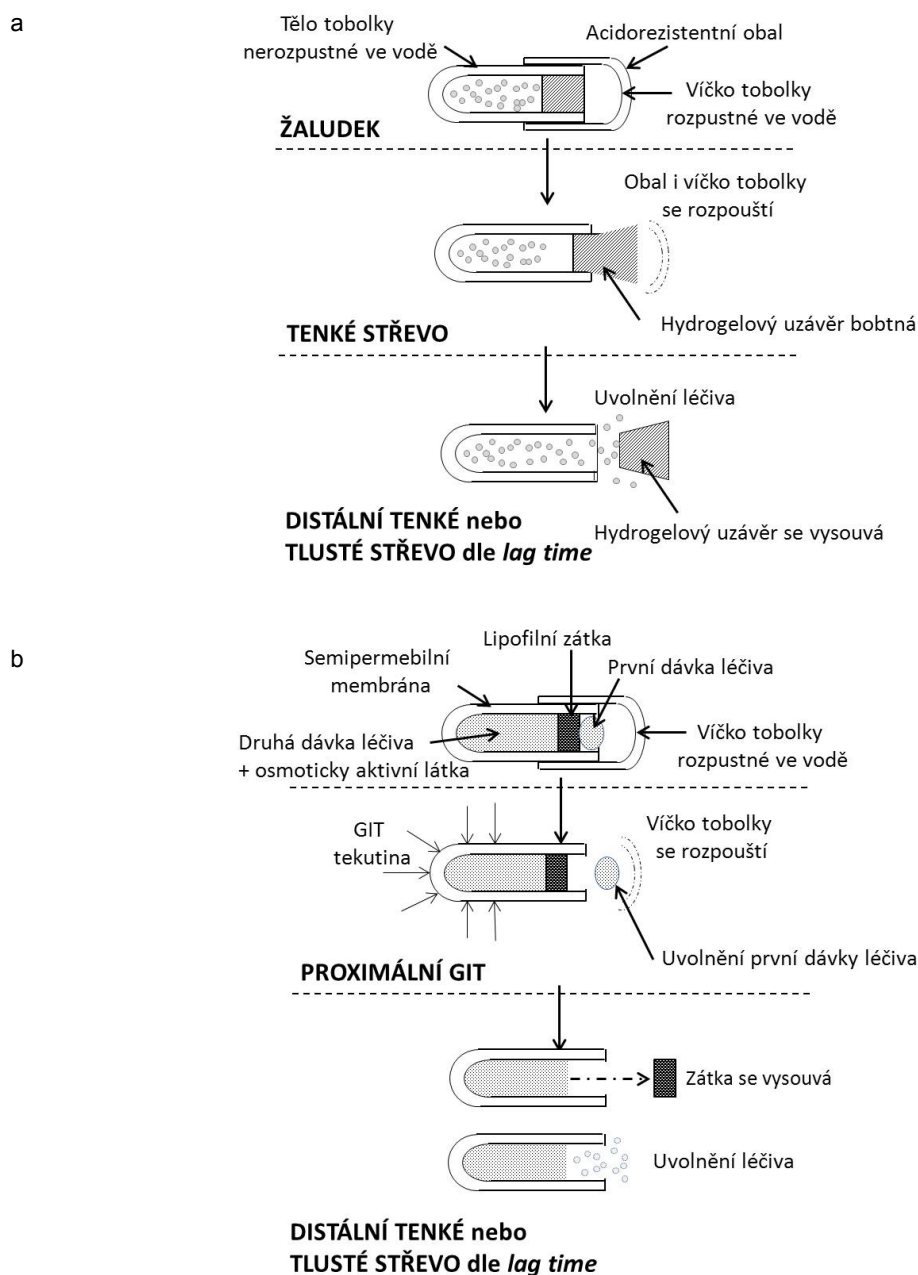
Tyto systémy jsou založené na odhadu tranzitního času lékových forem v jednotlivých segmentech GIT. Uvolňování dávky(ek) léčiva je časově zajištěno koncepcí lékové formy. Každé dávkce odpovídá určitý čas zpoždění (lag time). Vhodný „lag time“ pro přívod léčiva do oblasti tlustého střeva je 5 hodin a vychází z relativně stabilní doby průchodu lékové formy tenkým střevem.

Patří sem systém PULSINCAP[®], jehož základem je želatinová tobolka. Léčivo je umístěno do těla tobolky nerozpustného ve vodě, uzavřeného bobtnajícím uzávěrem, který je překrytý rozpustným víčkem. Víčko i tělo je opatřeno enterosolventním obalem (obr. 4a). V tenkém střevě se obal i víčko rozpouští a hydrogelový uzávěr začíná bobtnat, čímž se zvětšuje jeho objem až do okamžiku, kdy se uzávěr uvolní⁴⁰. Typ polymeru a množství hydrogelu je zvoleno tak, aby uvolnění léčiva nastalo po uplynutí předem definovaného „lag time“, potřebného k nabobtnání uzávěru a k dosažení optimálního místa účinku. Polymery mohou být hypromelosa, polyethylenoxid, polyvinylacetát⁴¹ aj. Technologie může být různě modifikována. Pro prevenci nočních záchvatů asthma bronchiale byl navržen obdobný lékový systém tvořený výše popsanou tobolkou, naplněnou mikročásticemi s obsahem theofylinu, obalenými směsí Eudragitu[®] L a S (cit.⁴²).

Na podobném principu je založen i systém s pulzním uvolňováním léčiva PORT[®]. Základem je tobolka s rozpustným víčkem, jejíž tělo je obalené semipermeabilní membránou. Uvnitř tobolky se nachází léčivá dávka, která se uvolňuje po rozpuštění víčka tobolky, a lipofilní zátka, uzavírající v dolní části těla tobolky druhou dávku léčiva s osmoticky aktivní látkou (obr. 4b). Po rozpuštění víčka dochází k uvolnění první dávky léčiva. Přes semipermeabilní membránu proudí tekutina z GIT do nitra tobolky, uvnitř roste tlak, který zajistí vysunutí lipofilní zátky a uvolnění druhé dávky léčiva⁴⁴. Doba vysunutí zátky určuje zejména výběr pomocných látek, jejich koncentrace a volba membrány. „Lag time“ dosažený v podmínkách *in vitro* vykazuje dobrou korelaci s hodnotami získanými při hodnocení na dobrovolnících⁴³.

Časově řízené uvolňování léčiva představuje také systém TIME LOCK[®]. Jedná se o jednotkovou lékovou formu, tvořenou jádrem s obsahem léčiva, obalným kar-naubským a včelím voskem s obsahem tenzidů⁴⁴. Vnější vrstvu tvoří acidorezistentní obal, který snižuje vliv značné variability tranzitního času žaludkem⁴⁵. Po jeho rozpuštění začíná eroze lipofilní vrstvy. Léčivo se uvolní až po kompletní erozi potahu. Kritickým parametrem je zejména jeho tloušťka⁴⁶.

Univerzální systém CHRONOTROPIC[®] s časově řízeným uvolňováním aktivní látky sestává z jádra s léčivem obalovým potahem z hydrofilního polymeru (např. hypromelosa) a krytého z vnější strany acidorezistentním obalem. Systém prochází žaludkem beze změny a „lag time“ je dán dobou rozpuštění hydrofilní vrstvy⁴⁷.

Obr. 4. Schematické znázornění systémů zohledňujících dobu průchodu GIT: a) PULSINCAP® (cit.³⁹), b) PORT® (cit.⁴³)

5. Moderní trendy v přípravě kolonických léků

V rámci vývoje kolonického podání lze pozorovat několik základních směrů. Kromě vývoje inovativních systémů využívajících vždy jednu tradiční strategii, lze jednoznačně pozorovat snahu o vývoj lékových forem založených na kombinaci více z nich, a to zejména kombinaci pH senzitivních polymerů a polymerů biodegradova-

telných mikroflórou tlustého střeva. Vedle jednotkových lékových forem (tablety, tobolky) se objevují také násobné lékové formy, které jsou tvořeny větším počtem částic tzv. lékových mikroforem. Patří sem zejména pelety, mikročástice, nanočástice nebo nanovlákná⁴⁸. Technologie přípravy násobných kolonických forem zahrnuje kromě tradičních strategií, také uplatnění biokompatibilních a biodegradovatelných polymerů typu kyseliny polymléčné, poly-

glykolové nebo jejich kopolymerů⁴⁹. Nelze pominout ani vývoj elektronicky řízených systémů.

5.1. Přehled moderních kolonických lékových forem

Tzv. kolonické čípky, vyvinuté firmou Lachema, řeší problém nedostatku tekutiny v oblasti tlustého střeva, která může vést k problematické liberaci některých léčiv. Jedná se o systém založený na hydrofobních pomocných látkách, který je v podstatě odlit do tvrdé želatinové nebo hypromelozové tobolky. Ta je následně potažena pH senzitivním polymerem Eudragitem®FS. Systém prochází GIT a při vzestupu pH nad hodnotu 7 (terminální ileum), se obal poměrně rychle rozpouští a léčivo ve ztekuceném čípkovém základu vyteče do obsahu tlustého střeva. Léčivem byl čtyřmocný platinový komplex s označením LA-12, který se použil v kombinaci s běžně užívanými, při teplotě těla tajícími čípkovými základy⁵⁰.

Patentovaný systém TARGIT™ firmy West Pharmaceutical Services je tvořen acidorezistentně potaženou škrobovou tobolkou připravenou odléváním do speciální formy a potaženou acidorezistentním obalem⁵¹. Obal tvořený kombinací Eudragitů® ochrání tobolku v prostředí žaludku. Škrobová tobolka se pak rozkládá až v tlustém střevě na základě štěpení přítomnými bakteriemi. Léčivo je v tobolce ve formě prášku, granulátu, mini-tablet, pelet nebo mikročástic, včetně jejich obalených forem. Systém Targit™ je v současnosti ve II. fázi klinického hodnocení. Scintigrafickou metodou se prokázalo, že pro 90 % podaných tobolek bylo cílovým místem pro uvolnění léčiva terminální ileum a kolon.

Mezi moderní systémy patří také technologie COLAL-PRED™ firmy Alizyme. Jedná se o lékovou formu pro přívod léčiva do oblasti kolonu k prodloužení remise ulcerativní kolitidy⁵². Pelety jsou potaženy speciálně vyvinutým obalem z ethylcelulosity a amylosy, který zajistí přívod do cílového místa. Nanesený obal ochrání jádro systému v prostředí žaludku a tenkého střeva. V tlustém střevě je amylosa štěpena přítomnou mikroflórou, čímž se vytváří póry zajišťující uvolnění léčiva⁵³. V současné době je již systém ve III. fázi klinického hodnocení.

Obalový patentovaný systém Encode^{Phloral}™ byl připravený kombinací pH senzitivního polymeru (Eudragit®S) a biodegradovatelné amylosy. Může být použitý na obalování různých lékových forem⁵⁴. Systém překonává nevýhodu systémů založených pouze na pH senzitivních polymerech, kdy v GIT některých pacientů nedochází k potřebnému vzestupu pH nutnému pro rozpuštění polymeru a uvolnění léčiva.

5.2. Elektronicky řízené systémy

Rozvoj v technické oblasti se promítl taktéž do vývoje systémů pro kolonický přívod léčiva. Výhodou je zde nezávislost uvolnění léčiva na fyziologických podmínkách v GIT a možnost přesné detekce času a místa uvolnění léčiva. Nevýhodou je nutnost sledování odchodu zařízení

z organismu. Příkladem jsou např. tobolka Enterion™ nebo tzv. tikající tobolky.

Tobolka Enterion™ byla vyvinuta společností Phaeton Research pro zjišťování absorpce léčiv z různých částí GIT, tedy i kolonu. Tého technologie se výhodně využívá k testování nových léčiv. Univerzální systém obsahuje rezervoár pro umístění léčiva ve formě roztoku, suspenze, polotuhého přípravku, prášku, granulátu, pelet nebo minitab. Uvolňování léčiva se po dosažení cílové oblasti spustí externí aktivací (oscilující magnetické pole), která je rozpoznána pomocí radioaktivních markerů umístěných v uzavřeném místě tobolky. Scintigrafické zobrazení umožňuje on-line sledování pohybu tobolky v GIT. Při aktivaci tobolka vysílá vysokofrekvenční signál, který indikuje čas uvolnění léčiva a umožňuje sledování farmakokinetických parametrů, což bývá spojené s odběrem tělních tekutin (krev, sliny).

Dalším zařízením je tzv. tikající tobolka (Ticking capsule). Jde o mikrozařízení, umožňující pulzní uvolňování inkorporovaného léčiva v souladu s chronofarmakologickými procesy organismu. Tobolka sestává ze třech částí, a to: modulu na křemíkovém základě obsahující léčivo, elektronického řídicího modulu a bateriové části. Zpožděné uvolňování léčiva z tzv. tikající kapsle umožňuje potlačit např. hypertenzní ataky časné ráno, noční projevy artritidy nebo astmatu, ranní a odpolední výskyt infarktu myokardu⁵⁵.

6. Závěr

Lékové formy pro přívod léčiva do kolonu jsou velmi intenzivně studovanou oblastí. V současné době jsou v praxi využívány pouze částečně, a to zejména systémy založené na pH senzitivních polymerech pro lokální terapii. Jsou připravovány univerzální, stále sofistikovanější a tím také nákladnější systémy s cílem bezpečně přivést léčivo do dané oblasti. Proto jsou nové systémy zpravidla založené na kombinaci více používaných strategií. Do budoucna by byl jistě největším přínosem perorální přívod vysokomolekulárních látek.

Tato práce byla podpořena projektem IGA VFU 94/2012/FaF.

LITERATURA

1. Basit A., Bloor J.: *Pharmtech 2003*, 185.
2. Chuong M. C., Christensen J. M., Ayres J. W.: *Dissolution Technol.* 156, 7 (2008).
3. Shimono N., Takatori T., Ueda M., Mori M., Higashi Y., Nakamura Y.: *Int. J. Pharm.* 245, 45 (2002).
4. McConnell E. L., Fadda H. M., Basit A. W.: *Int. J. Pharm.* 364, 213 (2008).
5. Zughaid H., Forbes B., Martin G. P., Patel N.: *Int. J. Pharm.* 422, 295 (2012).
6. Singh B. N.: *Recent Pat. Drug Deliv. Formul.* 1, 53 (2007).

7. Press A. G., Hauptmann I. A., Hauptmann L., Fuchs B., Fuchs M., Ewe K., Ramadori G.: *Aliment. Pharmacol. Ther.* 12, 673 (1998).
8. Mercier G. T., Nehete P. N., Passeri M. F., Nehete B. N., Weaver E. A., Templeton N. S.: *Vaccine* 25, 8687 (2007).
9. Parrish C. R.: *Pract. Gastroenterol.* 2008, 33.
10. Jose S., Dhanya K., Cinu T. A., Litty J., Chacko A. J.: *J. Young Pharm.* 1, 13 (2012).
11. Ali-Asghar L. A., Chandran S.: *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* 9, 327 (2006).
12. Dvořáčková K., Rabišková M., Bajerová M., Muselík J., Gajdziok J.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 37, 1131 (2011).
13. Sinha V. R., Kumria R.: *Int. J. Pharm.* 224, 19 (2001).
14. Singh B., Chauhan N., Kumar S., Bala R.: *Int. J. Pharm.* 352, 74 (2008).
15. Hovgaard L., Brøndsted H.: *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* 13, 185 (1996).
16. Rabišková M., Bautzová T., Gajdziok J., Dvořáčková K., Lamprecht A., Pellequer Y., Spilková J.: *Int. J. Pharm.* 422, 151 (2012).
17. Chourasia M. K., Jain S. K.: *J. Pharm. Sci.* 6, 33 (2003).
18. Shantha K. L., Ravichandran P., Rao K. P.: *Biomaterials* 16, 1313 (1995).
19. Chavan L. M. S., Sant V. P., Nagarsenker M. S.: *J. Pharm. Pharmacol.* 53, 895 (2001).
20. Maris B., Verheyden L., Van Reeth K., Samyn C., Augustijns P., Kinget R., Van den Mooter G.: *Int. J. Pharm.* 213, 143 (2001).
21. Sinha V. R., Kumria R.: *Eur. J. Pharm. Sci.* 18, 3 (2003).
22. Van Den Mooter G., Samyn C., Kinget R.: *Biomed. Life Sci.* 11, 1737 (1994).
23. Lee V. H. L., Mukherjee S. K., v knize: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* (Swarbrick J., ed.), sv. II, kap. 21. Healthcare USA, New York 2007.
24. Lueßen L., Bohner V., Pérard D., Langguth P., Verhoef J. C., De Boer A. G., Merkle H. P., Junginger H. E.: *Int. J. Pharm.* 141, 39 (1996).
25. Kopečeková P., Rathi R., Takada S., Řihová B., Berenson M. M., Kopeček J.: *J. Control. Rel.* 28, 211 (1994).
26. Varum F. J., Veiga F., Sousa J. S., Basit A. W.: *Int. J. Pharm.* 420, 11 (2011).
27. Tozakia H., Odoriba T., Okadaa N., Fujitaa T., Terabeb A., Suzukib T., Okabec S., Muranishia S., Yamamoto A.: *J. Control. Rel.* 872, 51 (2002).
28. Angelova N., Hunkeler D.: *Int. J. Pharm.* 242, 229 (2002).
29. Franc A., Sova P.: (Pliva-Lachema, a.s.): WO2006026935 (A61K9/02).
30. Ishibashi T., Hatano H., Kobayashi M., Mizobe M., Yoshino H.: *Int. J. Pharm.* 168, 31 (1998).
31. Ishibashi T., Ikegami K., Kubo H., Kobayashi M., Mizobe M., Yoshino H.: *J. Control. Rel.* 59, 361 (1999).
32. Ritschel X. W. A.: *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 13, 313 (1991).
33. Hu Z., Kimura G., Mawatari S., Shimokawa T., Yoshikawa Y., Takada K.: *J. Control. Rel.* 56, 293 (1998).
34. Takemura S., Watanabe S., Katsuma M., Fukui M.: *Proc. Int. Symp. Controlled Release Bioact. Mater.* 2000, 27.
35. Masataka K., Watanabe S., Takemura S., Sako K., Sawada T., Masuda Y., Nakamura K., Fukui M., Connor A. L., Wilding I. R.: *J. Pharm. Sci.* 93, 1287 (2004).
36. Yang L., Chu J. S., Fix J. A.: *Int. J. Pharm.* 235, 1 (2002).
37. Philip A. K., Philip B.: *Oman Med. J.* 25, 70 (2010).
38. Verma R. K., Garg S.: *Pharm. Technol.* 25, 1 (2001).
39. Rabišková M.: *Remedia* 16, 427 (2006).
40. Mc Neill M. E., Rashid A., Stevens H. N. E.: (Nat. Res. Dev.): GB2230442 (A61J3/07).
41. Stevens H. N. E., Rashid A., Bakshee M.: (British Tech. Group): US5474784 (A61K9/48).
42. Mastiholimath V. S., Dandagi P. M., Samata Jain S., Gadad A. P., Kulkarni A. R.: *Int. J. Pharm.* 328, 49 (2007).
43. Patel A., Bhatt N., Patel K. R., Patel N. M., Patel M. R.: *JPSBR* 1, 37 (2011).
44. Pozzi F., Furlani P., Gazzanig A., Davis S. S., Wilding I. R.: *J. Control. Rel.* 31, 99 (1994).
45. Chawla G., Gupta P., Koradia V., Bansal A. K.: *Pharm. Technol.* 7, 50 (2003).
46. Aurora J., Talwar N., Pathak V.: *Eur. Gastroenterol. Rev.* 2006, 10.
47. Gazzaniga A., Iamartino P., Maffione G., Sangalli M. E.: *Int. J. Pharm.* 108, 77 (1994).
48. Shen X., Yu D., Zhu L., Branford-White C., White K., Chatterton N. P.: *Int. J. Pharm.* 408, 200 (2011).
49. Coco R., Plapied L., Pourcelle V., Jérôme C., Brayden D. J., Schneider Y. J., Prétat V.: *Int. J. Pharm.* 440, 3 (2013).
50. Franc A., Sova P.: (Pliva-Lachema, a.s.): CZ 300424 (A61K33/02).
51. Watts P., Smith A.: *Expert Opin. Drug Deliv.* 2, 159 (2005).
52. Hanauer S. B., Sparrow M.: *Curr. Opin. Invest. Drugs* 5, 1192 (2004).
53. <http://pamlicocapital.com/News/NewsItem.aspx?id=18>, staženo 2. 8. 12.
54. Ibeke V. C., Khela M. K., Evans D. F., Basit A. W.: *Aliment. Pharmacol. Ther.* 28, 911 (2008).
55. Rangasamy M.: *Int. J. Drug Form. Res.* 1, 30 (2010).

K. Dvořáčková, A. Franc, and M. Kejdušová
(*Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy,
University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences*):
Targeting of Drugs into Colon

In recent years, drug delivery into colon has gained importance in treatment of colon diseases and systemic absorption of peptide drugs. This review is focused on parameters of the gastrointestinal tract influencing the drug and delivery systems as well as on the main pharmaceutical approaches to colon delivery. The review describes the use of pH-sensitive polymers, polymers biodegradable by colon microflora, azo polymers and other methods resulting in pH-, microbially-, pressure- and time-controlled colon-specific drug delivery systems. The review also covers electronic devices for the purpose. Colon drug delivery offers various therapeutic benefits for patients especially in treatment of local diseases. Its use for systemic drug absorption remains a challenge for future.