

# Gastroretentivní lékové formy

PharmDr. Jakub Vysloužil, Ph.D.

Ústav technologie léků, Farmaceutická fakulta, Masarykova univerzita Brno

**Skupina gastroretentivních lékových forem zahrnuje přípravky, které vykazují schopnost setrvat v žaludku po delší časový interval než standardní lékové formy. Jedná se o heterogenní skupinu přípravků, které gastroretence dosahují různými mechanismy. Tento přehledový článek přináší základní informace o mechanismech gastroretence, přičemž jsou zmíněny i fyziologické aspekty, se kterými se gastroretentivní přípravky musí vypořádat. Součástí je i přehled komerčně používaných gastroretentivních systémů a přípravků včetně léčivých přípravků registrovaných v České republice. Poslední část tvoří krátké pojednání o zvláštích hodnocení těchto lékových forem.**

**Klíčová slova:** gastroretentivní lékové formy, gastroretence, plovoucí systémy, prodloužené uvolňování

## Gastroretentive dosage forms

**The group of gastroretentive delivery systems includes medicines that show the ability to remain in the stomach for a longer period than standard dosage forms. It is a heterogeneous group of products that achieve the gastric retention by various mechanisms. This review provides basic information about these mechanisms, with mention about the physiological aspects which gastroretentive products must deal with. It also contains an overview of marketed gastroretentive products including those registered in the Czech Republic. The last part is a short mention about evaluation specialities.**

**Key words:** gastroretentive dosage forms, gastroretention, floating systems, sustained release

Farmaceutická technologie zahrnuje léčivé přípravky zpravidla podle konkrétního typu lékové formy (LF) nebo podle způsobu jejího podání. Existuje ale také možnost zařadit je do skupin, které sdružují přípravky podle některé z jejich unikátních vlastností. Mezi tyto skupiny by se daly zařadit i tzv. gastroretentivní lékové formy (GRLF). Jedná se o heterogenní skupinu nelékopisného řazení, která zahrnuje různé perorální lékové formy, jejichž primárním úkolem je pomoci překonat fyziologické překážky absorpce léčiva z žaludku – především gastrickou motilitu a gastrický retenční čas – a jejich variabilitu. Mohou být zamýšleny pro systémový i lokální účinek a nejčastěji se využívají v následujících situacích (1):

- prodloužený účinek na gastroduodenální stěnu, např. eradikace *Helicobacter pylori*,
- slabě bazická léčiva s nízkou rozpustností v bazickém prostředí,
- léčiva s nízkou stabilitou v kolonu,
- léčiva s úzkým absorpčním oknem.

## Fyziologické předpoklady

Prázdný žaludek má objem do 50 ml a hodnota pH se pohybuje mezi 1–2. V případě podání léčivého pří-

pravku ve stavu nalačno, tj. na prázdný žaludek se zapitím léčivého přípravku 200–250 ml vody, se žaludeční objem o tuto hodnotu zvýší a vlivem naředění obsahu dojde i ke zvýšení hodnoty pH až na hodnotu 4,6 (2). Návrat do stavu prázdného žaludku pak trvá přibližně 30 minut, během kterých dochází k přepuštění nadbytečného žaludečního obsahu do střevní části gastrointestinálního traktu (GIT). Doba setrvání žaludečního objemu ani jeho objem tedy nejsou vhodné pro podání GRLF.

Po jídle se žaludeční objem vyznačuje násobně větším objemem a výraznějším zvýšením pH, přičemž v závislosti na typu a objemu potravy se do původního stavu žaludek vyprázdí během 3–6 hodin (3). Tato doba se dá navíc prodloužit dalším příjmem potravy nebo tekutin. Z tohoto pohledu nabízí stav po jídle ideální podmínky pro podání GRLF.

Během trávení zajišťují promíchávání obsahu pomalé kontrakce v celém těle žaludku. Samotné rozměňování pak probíhá v antru, kde je navíc přítomna retropulze – silné kontrakce konce antra proti směru peristaltické vlny propasírovávají chymus zpátky do žaludku zúženinou tvořenou peristaltickou vlnou (4). Pokud existuje možnost, že se GRLF

bude v těchto oblastech vyskytovat, měla by být dostatečně mechanicky odolná.

Přechod žaludečního obsahu do střevní části reguluje průsvit pylorického svěrače (obvykle 1–1,5 cm, maximálně 2 cm (5)). Chceme-li pojistit setrvání GRLF v žaludku, měla by umět zvětšit své rozměry nad tuto hodnotu.

## Mechanismy gastroretence

### Systémy s vysokou hustotou

U těchto systémů vysoká hustota hmoty lékové formy způsobí její setrvání v žaludečních záhybech na dně žaludku (Obr. 1a). Teoreticky stačí hustota vyšší než 1 g/cm<sup>3</sup>, z praktického hlediska je vhodné formulovat systémy o hustotě až 3 g/cm<sup>3</sup>. Takových hodnot je ale obtížné dosáhnout a in vivo data navíc naznačují nižší účinnost tohoto přístupu (6). Jedná se často o doprovodný mechanismus jiných principů, zejména u matricových tablet.

### Plovoucí systémy

Plovoucí systémy v podstatě sdílí princip gastroretence se systémy s vysokou hustotou, v tomto případě je ale hustota lékové formy nižší než hustota média. To lékové formě propůjčuje do-

statečný vztlak k tomu, aby se udržela na hladině žaludečního obsahu a v případě dostatečného objemu žaludečního obsahu se tak vyhnula trávicím pohybům, které by ji posunuly do tenkého střeva (Obr. 1 b). V ideálním případě by si pacient po aplikaci takového systému neměl lehat. V současné době se jedná o jeden z nejvyužívanějších principů gastroretence. V rámci plovoucích systémů rozlišujeme dva základní přístupy: LF s generátorem plynu a LF s nízkou hustotou.

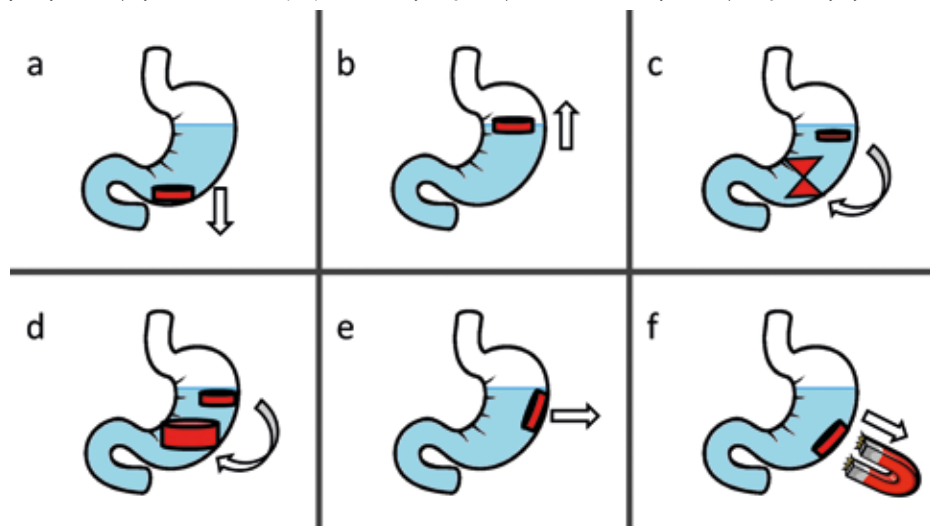
LF s generátorem plynu mohou mít počáteční hustotu vyšší, než je hustota média, ale vznikající plyn tento poměr zvrátí a léková forma se v médiu vznese. U tohoto přístupu je potřeba počítat s tzv. floating lag-time, tedy dobou mezi podáním LF a zahájením samotné flotace. Plování se dosahuje nejčastěji standardní eferescencí při reakci uhlíčitanu a kyseliny. Byly ale zaznamenány i pokusy zapracovat kapalinu, která při teplotě těla téká. V obou případech je pak zásadní, aby vznikající plyn neunikal mimo LF, ale zůstal inkorporován v jejím tělese. Proto se v těchto formulacích často setkáváme i s gelotvornými látkami (nejčastěji dobře známé deriváty celulósy), které vzduchové bublinky uvězní ve své struktuře (7).

LF s nízkou hustotou jsou formulovány tak, aby měly již z výroby nižší hustotu než žaludeční médium. Toho se dosahuje nejčastěji kombinací gelotvorného polymeru a provzdušněného obsahu tobolky. Po kontaktu s médiem vzniká na povrchu gelová vrstva, která následně omezuje míru pronikání tekutiny dovnitř lékové formy. Vzduch zapouzdřený uvnitř matrice způsobuje nižší hustotu, a tedy i prakticky okamžité plování LF. Nejčastějším gelotvorným polymerem v těchto systémech je hypromelóza (hydroxypropylmethylcelulosa, HPMC) (7).

### Expandující lékové formy

Expandující LF se vyznačují větší velikostí, než jsou velikosti standardních perorálních lékových forem, aplikují se však v rozměrově malé formě, sbalené/smotané např. v tobolce. Po rozpuštění tobolky léková forma expanduje do větších rozměrů, které zabrání průchodu přes pylorický svěrač (Obr. 1c). Využitelné

**Obr. 1.** Schémata mechanismů gastroretence: a) systém s vysokou hustotou, b) plovoucí systém, c) expandující systém, d) systém na bázi superporézního hydrogelu, e) mukoadhezivní systém, f) magnetický systém



principy dosažení většího rozměru jsou např. bobtnání či tvarová paměť použitého materiálu. Materiály s tvarovou pamětí přitom mohou být připraveny ze zcela obvyklých pomocných látek, např. z kombinace hydrofilního derivátu celulósy, enterosolventního polymethylakrylátu a plastifikátoru. Podmínkou je návrh vhodného tvaru (8). Expandující LF by měly být také dostatečně odolné proti silovému působení mechanické složky trávení. Po určité době (a uvolnění léčiva) pak nastává přirozený rozpad lékové formy na malé fragmenty, které již pylorem projdou (6, 9). Teoretickou nevýhodou těchto systémů může být ucpaní pyloru.

### Superporézní hydrogel

Základem je bobtnající hydrogel, který je různými metodami upraven do vysokoporézní matrice. Po kontaktu LF s médiem dochází během několika minut k nabobtnání na větší velikost, což zabrání průchodu přes pylorický svěrač a prodlouží rezidenční čas LF v žaludku (Obr. 1d). Někdy se v literatuře řadí jako podtyp expandujících lékových forem (6).

### Mukoadhezivní a bioadhezivní systémy

Teoreticky může být mechanismem gastroretence i mukoadheze lékové formy k žaludeční stěně (Obr. 1e). V praxi je však ale překážkou neustálá obměna slizu a celkově vysoká míra hydratace systému v dané lokaci. Jako samostatný mechanismus gastroretence je proto v praxi nevyužitelný (10).

### Magnetické systémy

Jedná se o mechanismus, který se do praxe neprosadil. V lékové formě je zapracován vnitřní magnet a takto se LF podá pacientovi. Ta se pak na požadovaném místě udržuje za pomoci vnějšího magnetu (Obr. 1f). Pod odborným dozorem v rámci studií byl tento přístup funkční se solidními výsledky, v praxi však s nejistou compliance (6).

### Příklady gastroretentivních systémů a léčivých přípravků v praxi

#### HBS systém

Jedná se o historicky jeden z nejstarších systémů, jehož vývoj probíhal již v 80. letech 20. století. Název je anglickou zkratkou hydrodynamically balanced system. Jedná se o želatinovou kapsli plněnou provzdušněným práškem s obsahem HPMC. Po rozpuštění tobolky vytváří polymer soudržnou hydrokoloidní gelovou vrstvu, která zabraňuje vniku média do jádra tělesa. To tak zůstává suché a stále obsahuje vzduch mezi pevnými částicemi. Hustota systému je proto nižší než hustota disolučního média, což má za následek flotaci LF. Účinná látka se ze systému s aktivovanou flotací uvolňuje po dobu až 6 hodin. V průběhu dochází k postupnému průniku média do středních částí LF, k její erozi a postupnému rozpouštění, podobně jako u HPMC tabletových matric (11). V České republice jsme se s HBS systémem mohli v minulosti set-

kat u přípravku Valrelease® a done-dávna registrovaného Madoparu HBS.

### Gaviscon Liquid Peppermint

Českým lékárníkům a farmaceutickým asistentům je velmi dobře známý volně prodejný přípravek ve formě perorální suspenze Gaviscon Liquid Peppermint, případně varianta Gaviscon Duo Efekt. Jako účinné látky obsahuje alginát sodný, uhličitán vápenatý a hydrogenuhličitán sodný. V kyselém prostředí žaludku se uhličitán vápenatý rozpouští a vápenaté ionty tak mohou síťovat alginátové řetězce za vzniku iontového gelu. Zároveň vlivem žaludeční kyseliny chlorovodíkové vzniká z uhličitánů oxid uhličitý, který se do gelu zapracovává, snižuje tak jeho celkovou hustotu oproti médiu a do několika minut způsobí jeho vznos na hladinu žaludečního obsahu. Zde pak celé těleso působí jako fyzická bariéra refluxu po dobu až 4 hodin. Mechanismus je také doprovázen antacidním efektem použitých složek (12). Gaviscon Duo Efekt je kromě perorální suspenze dostupný také jako žvýkací tablety (13).

### Glucophage XR®

Tento v České republice dostupný přípravek se řadí mezi bobtnající systémy na bázi HPMC. Obsahuje polymerní jádro s granulemi léčiva a vnější vrstvu, která je tvořena samotným polymerem. LF díky svému složení bobtná až na 150 % původní velikosti, takže neprochází přes pylorus. Zároveň si zachovává relativně velkou hmotnost a má hladký, kluzký a relativně pevný povrch, což LF chrání před mechanickým působením žaludeční stěny. Rezidenční čas v horní části GIT byl stanoven na 8 hodin (14). Zajímavostí je, že SPC informaci o gastroretenci nepodává. Glucophage XR® představuje pro farmaceuty pěkný a názorný příklad benefitu GRLF oproti původním LF s okamžitým uvolňováním. Výrobce na český trh totiž dodává také původní Glucophage® s okamžitým uvolňováním léčiva. Srovnáním SPC obou přípravků lze zjistit, že absorpce se formulací metformin-hydrochloridu do GRLF významně zpomalila a  $T_{max}$  bylo dosaženo až za 7 hodin (ve srovnání s 2,5 hodiny u LF s okamžitým uvolňováním).

Variabilita  $C_{max}$  a AUC je srovnatelná u obou formulací. Výrobce dále uvádí, že jednotlivé síly Glucophage XR® jsou při ekvivalentní dávce bioekvivalentní (13).

### AcuForm®

Také se řadí mezi bobtnající systémy. Základem je kombinace HPMC a makrogolu, která v médiu expanduje na větší velikost. V žaludku LF setrvává funkční až 8 hodin a po celou dobu zajišťuje prodloužené uvolňování léčiva. V současné době se tato relativně levná technologie využívá u v zahraničí registrovaných přípravků ProQuin® XR, Gabapentin GR, Metformin GR, Glumetza® či Janumet® XR (15). V druhé polovině roku 2021 vypršel technologii patent, je proto možné, že se s ní v budoucnu setkáme u většího množství přípravků.

### Další

Mezi další GRLF v praxi je možné zařadit také systém GRID (z anglického Gastro Retentive Innovative Device), který má kombinovaný mechanismus gastroretence ve formě efervescence + bobtnání (až 10násobné zvětšení velikosti) s rezidenčním časem až 8 hodin. Systém navíc obsahuje jak dávku pro prodloužené uvolňování léčiva, tak nabízí i možnost iniciální dávky s okamžitým uvolňováním (15). Systém se využívá v přípravku Liofen® XL (baklofen) japonské společnosti Sun Pharmaceutical Laboratories. V praxi se alespoň na nějakou dobu objevily i plášťové tablety francouzské technologie Minextab Floating®, které poskytovaly kombinaci efervescenční flotace a bobtnání. V současné době je jejich využití ale nedohledatelné.

### Ve vývoji

GRLF zavedené v praxi jsou obvykle schopné v žaludku setrvat po dobu jednoho vyprazdňovacího cyklu. Existují proto snahy tuto hranici pokořit či vytvořit lékové formy na vyprazdňování nezávislé. V současné době je několik takových systémů ve vývoji v různých fázích klinického zkoušení. Jedním z nich je např. systém Soctec®, což je tobolka s jednou polovinou dutou a druhou plnou, sloužící jako balast. Tobolka se

proto chová jako bójka a plove vždy ve vzpřímené poloze. Rezidenční čas byl stanoven na 9 hodin s uvolňováním léčiva kinetikou prvního řádu (15).

The Accordion Pill™ je expandující systém na bázi polymerního filmu. Ten slouží jako nosič léčiva a je složen v kapsli. Po podání se tobolka rozpustí a film se „rozbalí“ do většího tvaru. Rezidenční čas je až 12 hodin s následným rozpadem filmu na menší části. Systém byl testován s léčivem zaleplon a karbidopa/levodopa a je připraven pro III. fázi klinických zkoušek (15).

Gastrointestinal Retention System (GIRES™) je flotující váček umístěný v kapsli, u kterého se po rozpuštění tobolky aktivuje plyn generující systém. Dochází k nafouknutí váčku a následně flotaci s rezidenčním časem 16–24 hodin. V současné době je systém v I. fázi klinických zkoušek (15).

### Hodnocení

Jak bylo uvedeno již v úvodu, GRLF jsou nelékopisnou skupinou a neexistuje pro ně předepsané hodnocení s ohledem na jejich gastroretentivní vlastnosti. Z hlediska lékopisu se jich proto týkají standardní hodnocení korespondující se základním typem lékové formy a zamýšleným profilem uvolňování léčiva. V rámci přípravy patentů a publikací však chtějí výrobci a inovátoři gastroretenci prokázat, a proto se v literatuře můžeme setkat s několika typy specializovaných hodnocení gastroretence a také s upravenými disolučními zkouškami.

### Stanovení gastroretence in vitro

Jedním z nejstarších funkčních gastroretenčních principů je flotace, kterou lze prokázat jednoduchou kádinkovou metodou. Léková forma je vložena do kádinky s disolučním médiem a zaznamenává se čas, po který LF plove na hladině média. Míra flotace lze také určit prostřednictvím měření síly nutné k ponoru, což ale vyžaduje specializované zařízení. Systémy s vysokou hustotou lze charakterizovat jak stanovením hustoty, tak změřením rychlosti usazení LF na dně nádoby. U expandujících LF je možné jejich gastroretentivní princip prokázat jednoduchým změřením

Tab. 1. Kompilační přehled vybraných přípravků na světovém trhu za posledních několik desetiletí (6, 9, 15, 16)

Název	Výrobce	Účinná látka	Princip	Indikační skupina
Zanocin OD®	Ranbaxy	ofloxacin	flotace	antibiotikum
Cifran OD®	Ranbaxy	ciprofloxacin	flotace	antibiotikum
Riomet OD®	Ranbaxy	metformin-hydrochlorid	flotace	antidiabetikum
ProQuin XR	Depomed	ciprofloxacin	bobtnání	antibiotikum
Gabapentin GR	Depomed	gabapentin	bobtnání	antiepileptikum
Glumetza®	Valeant	metformin-hydrochlorid	bobtnání	antidiabetikum
Metformin GR	Depomed	metformin-hydrochlorid	bobtnání	antidiabetikum
<b>Gaviscon Liquid Peppermint</b>	<b>Reckitt Beckinser</b>	<b>natrium alginát/ uhličitan vápenatý/ hydrogenuhličitan sodný</b>	<b>flotace</b>	<b>antacidum</b>
<b>Gaviscon Duo Efekt</b>	<b>Reckitt Beckinser</b>	<b>natrium alginát/ uhličitan vápenatý/ hydrogenuhličitan sodný</b>	<b>flotace</b>	<b>antacidum</b>
Valrelease®	Roche	diazepam	flotace	anxiolytikum
Madopar HBS	Roche	levodopa/benserazid- hydrochlorid	flotace	antiparkinsonikum
Tramadol LP	Galenix	tramadol	flotace + bobtnání	analgetikum
Cefaclor LP	Galenix	cefaklor	flotace + bobtnání	antibiotikum
Metformin LP	Galenix	metformin-hydrochlorid	flotace + bobtnání	antidiabetikum
Inon Ace® tabs	SatoPharm	simetikon	flotace	deflatulens
Prazopress® XL	SunPharma	prazosin-hydrochlorid	flotace + bobtnání	antihypertenzivum
Cipro® XR	Bayer	ciprofloxacin	bobtnání	antibiotikum
Liofen® XL	SunPharma	baklofen	flotace + bobtnání	myorelaxancium
Coreg® CR	Glaxosmithkline	karvedilol	flotace	antihypertenzivum
Cytotec®	Pharmacia Ltd	misoprostol	flotace	gastroprotektivum
Topalkan®	Pierre Fabre	aluminum-magnesium	flotace	antacidum
<b>Glucophage® XR</b>	<b>Merck</b>	<b>metformin hydrochlorid</b>	<b>bobtnání</b>	<b>antidiabetikum</b>

rozměrů po „rozbalení“ v disolučním médiu. V případě bobtnajících LF lze provést zkoušku bobtnavosti (17).

### Stanovení gastroretence in vivo

Stanovení gastroretence in vivo se řadí mezi náročnější hodnocení a často je potřeba pokročilý analytický aparát. Jedním z prvních způsobů byla scintigrafie, která byla použita např. v patentech a publikacích týkajících se HBS systému (11). LF byla upravena tak, aby obsahovala zářič, jehož detekce pak sloužila k průkazu setrvání LF v žaludku po daný časový interval. Existuje také možnost využití magnetické rezonance. Z modernějších a dnes dostupnějších metod lze zmínit gastrokopii a ultrazvuk (17).

### In vitro stanovení uvolňování léčiva

Standardní disoluční zkouška může být v případě GRLF poměrně

problematická, protože nereflektuje silové namáhání v žaludku. U flotujících LF pak narážíme na samotný princip nejpoužívanější košíčkové a pádlové metody, kdy je aparatura konstruována se záměrem umístění LF pod hřidel/do košíčku. Je sice možné využít sinker, tím ale zase přicházíme o simulaci reálné situace. Rozumným přístupem proto bude hodnocení flotující LF s i bez sinkeru. Sinker se považuje za nevhodný u kombinace flotace + bobtnání. Existují také snahy o vývoj specializovaných disolučních přístrojů nebo o úpravu stávajících disolučních aparatur, ty tak ale pozbudou svůj lékopisný charakter (18).

### Závěr

Gastroretentivní lékové formy tvoří malou ale setrvalou součást moderní farmakoterapie již několik desetiletí. Do budoucna je možné čekat rozšíření rodiny o nově vyvíjené systémy, stejně

jako větší výskyt generických přípravků po vypršení současných patentů. Pokud se tento předpoklad naplní, je možné očekávat i postupné zapracovávání těchto specializovaných lékových forem do lékopisů. Při dispencaci je nutné klást důraz na podání po jídle. Odborných znalostí lze samozřejmě využít i k „prodání“ nové medicíny pacientovi, a tak přispět ke zvýšení adherence k léčbě.

*Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností*

### Literatura

1. Streubel A, Siepmann J, Bodmeier R. Gastroretentive drug delivery systems. *Expert Opin Drug Deliv.* 2006 Feb 28;3(2):217-233.
2. Schneider F, Grimm M, Koziolok M, et al. Resolving the physiological conditions in bioavailability and bioequivalence studies: Comparison of fasted and fed state. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2016;108:214-219.
3. Hellström PM, Grybäck P, Jacobsson H. The physiology of gastric emptying. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2006;20(3):397-407.



4. Schulze K. Imaging and modelling of digestion in the stomach and the duodenum. *Neurogastroenterol. Motil.* 2006;18(3):172-183.
5. Salessiotis N. Measurement of the diameter of the pylorus in man: Part I. Experimental project for clinical application. *Am. J. Surg.* 1972;124(3):331-333.
6. Ibrahim M, Naguib YW, Sarhan HA. Gastro-retentive oral drug delivery systems: A promising approach for narrow absorption window drugs. *Journal of advanced Biomedical and Pharmaceutical Sciences.* 2019;2(3):98-110.
7. Iglesias N, Galbis E, Romero-Azogil L, et al. In-depth study into polymeric materials in low-density gastroretentive formulations. *Pharmaceutics*, 2020 Jul 7;12(7):636.
8. Navon N, Kirmayer D, Shvets J, et al. U.S. Patent Application No. 13/882,768. 2014.
9. Yadav M, Sharma P, Chaudhary V, et al. Gastroretentive drug delivery systems: A promising approach. *Am. J. Pharm. Res.* 2016;6(4):5225-5235.
10. Badoni A, Ojha A, Gnanarajan G., et al. Review on gastro retentive drug delivery system. *The Pharma innov.* 2012;1(8):32-40.
11. Erni W, Held K. The hydrodynamically balanced system: a novel principle of controlled drug release. *Eur. Neurol.* 1987;27(1):21-27.
12. Prajapati VD, Jani GK, Tohra AK, et al. Raft forming system—An upcoming approach of gastroretentive drug delivery system. *J. Control. Release.* 2013;168(2):151-165.
13. Databáze léků [Internet]. Státní ústav pro kontrolu léčiv; c2022. [cited 2022 Oct 25]. Available from: <https://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.
14. Timmins P, Donahue S, Meeker J, et al. Steady-state pharmacokinetics of a novel extended-release metformin formulation. *Clin. Pharmacokinet.* 2005;44(7):721-729.
15. Chudiwal V, Shahi S, Chudiwal S, et al. Innovative technologies for gastro-retentive drug delivery systems. *Global Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences.* 2018;(4)5:110-114.
16. Mehta Y, Nirban S, Kumar S, et al. Gastroretentive Drug Delivery Systems: A Promising Approach. *Research Journal of Pharmaceutical Dosage Forms and Technology.* 2013;3(1):1-6.
17. Schneider F, Koziolok M, Weitschies W. In vitro and in vivo test methods for the evaluation of gastroretentive dosage forms. *Pharmaceutics*, 2019 Aug 16;11(8):416.
18. Koziolok M, Grimm M, Schneider F, et al. Navigating the human gastrointestinal tract for oral drug delivery: Uncharted waters and new frontiers. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 1;101:75-88.

Článok je prevzatý z:  
*Prakt. lékáren.* 2022;18(4):224-228

---

**PharmDr. Jakub Vysloužil, Ph.D.**

Ústav technológie léků, Farmaceutická fakulta,  
Masarykova univerzita Brno  
Palackého třída 1/1946, 612 42 Brno  
[vyslouzilj@pharm.muni.cz](mailto:vyslouzilj@pharm.muni.cz)