

Terapijski sustavi kontroliranog oslobađanja u debelom crijevu

Pavelić, Željka; Nigović, Biljana; Konosić, Petra; Bećirević-Laćan, Mira

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2006, 62, 455 - 469**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:115350>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-15**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Terapijski sustavi kontroliranog oslobađanja u debelom crijevu

ŽELJKA PAVELIĆ, BILJANA NIGOVIĆ, PETRA KONOSIĆ, MIRA BEĆIREVIĆ-LAČAN

Farmaceutskobiokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

1. UVOD

Oralna je primjena tradicionalno najzastupljenija za većinu lijekova pa je i danas na prvom mjestu u razvoju novih lijekova i farmaceutskih oblika. Zbog prikladnosti primjene lijeka, proizvodnje koja ne zahtijeva sterilnu pripremu te stabilnosti pripravaka, nastavlja se istraživanje i razvoj peroralnih farmaceutskih oblika. Za mnoge lijekove i terapijske indikacije oblici trenutnog oslobađanja omogućuju učinkovitu terapiju. Lijekovi iz oblika koji ga trenutno oslobađaju apsorbiraju se prolazom kroz želudac i crijevo. Oni se na svom prolazu kroz probavni sustav susreću s promjenama pH vrijednosti sustava, različitim enzimima, žuči, bakterijskom crijevnom florom i sl.. Nakon apsorpcije lijekovi prolaze hepatičkom cirkulacijom kroz jetru pri čemu se mogu biokemijski promijeniti – metabolizirati i/ili izlučiti. Često je dio lijekova na ove načine eliminiran i prije nego što stignu do mjesta djelovanja. Sve ovo utječe na učinak lijeka i čini probavni put primjene neidealnim.

Iako se najčešće tanko crijevo smatra primarnim mjestom apsorpcije lijekova te se na toj apsorpciji temelje tehnologije kontroliranog oslobađanja lijekova, postoji i zanimanje za oblike kojima bi se oslobađanje i apsorpcija događala u području debelog crijeva. Razlozi za ovo zanimanje su različiti, a uključuju reduciranu proteolitičku aktivnost u debelom crijevu, što može utjecati na apsorpciju lijekova koji su podložni enzimatskoj razgradnji u tankom crijevu, kao što su peptidi i proteini. Zatim, ciljano i kontrolirano oslobađanje lijeka u kolonu veoma je važno za lokalno liječenje bolesti debelog crijeva, kao što su Crohnova bolest, ulcerozni kolitis, karcinom kolona i rektuma, infektivna oboljenja, amebijaza i sl.. Ovom primjenom postigla bi se visoka koncentracija lijeka lokalno, a smanjile bi se nuspojave i neželjena sistemska apsorpcija (1).

Promjene koje se javljaju u fiziologiji probavnog sustava su kontinuirane i postupene, a u debelom crijevu karakterizirane su smanjenjem enzimatske aktivnosti, smanjenjem motiliteta i volumena tekućine te porastom pH vrijednosti sustava. Prisutnost specifičnih populacija bakterija u debelom crijevu i promjene pH vrijednosti primjenjuju se u oblikovanju terapijskih sustava koji će kontrolirano oslobađati lijek.

2. FIZIOLOŠKI ASPEKTI

Prilikom razvoja lijekovitih oblika s ciljanim djelovanjem u debelom crijevu, koji se primjenjuju oralno, posebnu pažnju valja posvetiti fiziološkim čimbenicima koji mogu izravno ili neizravno utjecati na apsorpciju (tablica 1). Važan parametar koji utječe na apsorpciju lijeka iz kolona i njegovu bioraspoloživost je motilitet (pokretljivost) crijeva. Sadržaj u debelom crijevu dulje se zadržava nego u tankom pa se duže zadržavaju i pripravci te povećava apsorpcija. Štoviše, zbog neznatne količine peptidaza i pH koji se kreće između 5.5 i 7, debelo je crijevo potencijalno mjesto za apsorpciju lijekova peptidnog i proteinskog sastava.

Tablica 1. Parametri koji utječu na apsorpciju lijeka iz kolona (2)

| |
|--|
| fizičko-kemijska svojstva lijeka (pK_a , stupanj ionizacije) |
| motilitet debelog crijeva, pH |
| prisutnost bakterija i aktivnost enzima |
| selektivno i neselektivno vezanje lijeka za sluznicu |
| stanje bolesti |
| upotreba supstancija koje mogu poboljšati apsorpciju, bioadheziva, inhibitora enzima |

Sluz (mukus) na površini epitelnih stanica kolona djeluje kao fizička prepreka za apsorpciju lijekova koji, da bi se apsorbirali, podliježu specifičnom vezanju za površinu epitelnih stanica. Cefalosporini, penicilini i aminoglikozidi primjeri su lijekova koji se vežu s negativno nabijenim mukusom čime je spriječena interakcija s površinom epitelnih stanica. Druge pak molekule, poput karbahaola i serotonina, potiču sekreciju sluzi i na taj način mogu smanjiti vlastitu kao i apsorpciju uzetog lijeka. Uklanjanje mukozne prepreke (mukolitički agensi) može povećati apsorpciju istih lijekova (3). Nadalje, Shipper i suradnici pokazali su da se primjenom kitozana apsorpcija atenolola povećava 10–15 puta zbog mukoadhezivnog učinka kitozana na sluznicu crijevnog epitela (4).

Na apsorpciju lijeka iz kolona uvelike utječe prisutnost bakterijske mikroflore i njezina odgovarajuća enzimaska aktivnost (tablica 2), što za posljedicu može imati smanjenje ili čak povećanje njegove bioraspoloživosti.

Imajući u vidu fiziološke parametre moguće je razviti terapijske sustave s kojima se mogu postići željeni lokalni učinci i izbjeći neželjena sistemska nusdjelovanja lijeka (3).

3. LJEKOVITI OBLICI (TERAPIJSKI SUSTAVI) KONTROLIRANOG OSLOBAĐANJA U DEBELOM CRIJEVU

Ciljano djelovanje lijeka kontroliranim oslobađanjem u debelom crijevu moguće je postići: enzimatski kontroliranim terapijskim sustavima te vremenom kontroliranim terapijskim sustavima.

3.1. Enzimatski kontrolirani terapijski sustavi

Enzimatski kontrolirani terapijski sustavi uključuju prolijekove te uporabu različitih polimera rezistentnih na otapanje u gornjem dijelu probavnog sustava, koji se razgrađuju bakterijama kolona. Enzimaska aktivnost mikroflora kolona prikazana je u tablici 2.

Tablica 2. Enzimaska aktivnost mikroflora kolona (3)

| Enzimi | Mikroorganizmi | Metabolički katalizirane reakcije |
|---|---|--|
| nitroreduktaze | <i>E. coli</i> , <i>Bacteroides</i> | redukcija aromatskih i heterocikličkih nitro-spojeva |
| azoreduktaze | <i>Clostridia</i> , <i>Lactobacilli</i> , <i>E. coli</i> | redukcijско cijepanje azo-spojeva |
| N-oksido-reduktaze, sulfoksid-reduktaze | <i>E. coli</i> | redukcija N-oksida i sulfoksida |
| hidrogenaze | <i>Clostridia</i> , <i>Lactobacilli</i> | redukcija karbonilnih grupa i dvostrukih alifatskih veza |
| esteraze i amidaze | <i>E. coli</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>B. mycoides</i> | cijepanje estera ili amida karboksilnih kiselina |
| glukozidaze | <i>Clostridia</i> , <i>Eubacteria</i> | cijepanje β -glikozida alkohola i fenola |
| glukuronidaze | <i>E. coli</i> , <i>A. aerogenes</i> | cijepanje β -glukuronida alkohola i fenola |
| sulfataze | <i>Eubacteria</i> , <i>Clostridia</i> , <i>Streptococci</i> | cijepanje O-sulfata i sulfamata |

Prolijekovi

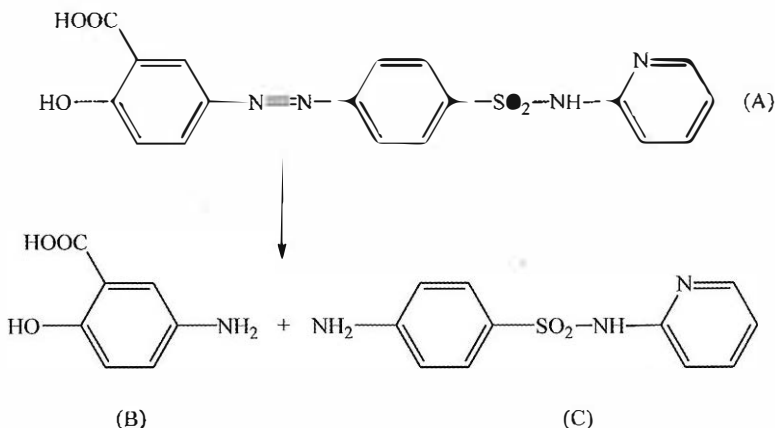
Riječ je o sustavima temeljenim na stvaranju prolijeka u kojem je lijek kovalentno vezan na nosač, čime je spriječeno njegovo oslobađanje u želucu i tankom crijevu. Prolijek je farmakološki inaktivan derivat molekule lijeka, a transformacijom u biološkom okruženju oslobađa aktivni oblik.

Vežanje lijeka na nosač može se ostvariti konjugiranjem lijeka različitim vezama.

Azo konjugati

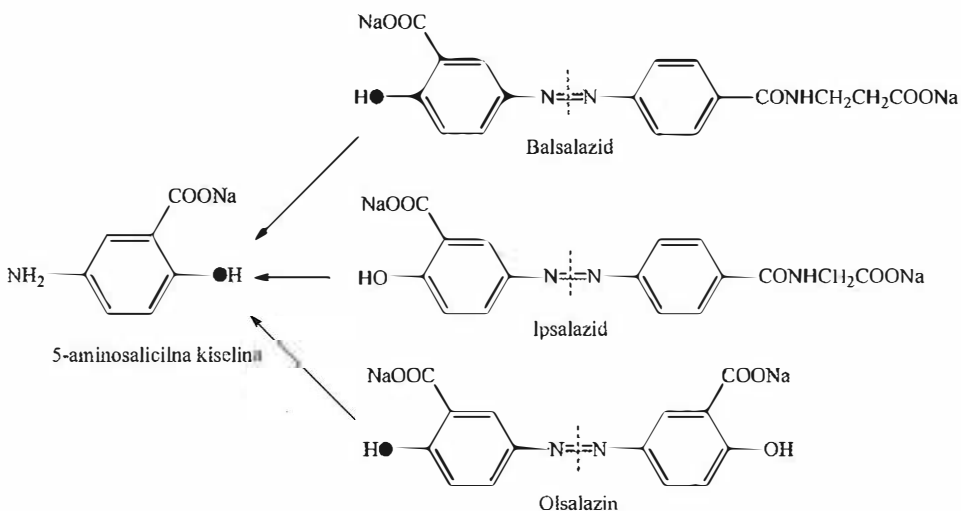
Crijevna mikroflora je karakteristična po složenoj i relativno stabilnoj zajednici mikroorganizama, od kojih mnogi imaju važnu ulogu u očuvanju zdravlja. Osim da zaštititi pacijenta od kolonizacije potencijalno patogenih bakterija u probavnom traktu, domaća mikroflora je odgovorna za mnoge metaboličke procese, uključujući redukciju nitro- i azo-skupina u prirodnim i terapijskim spojevima (5). Upravo je to svojstvo iskorišteno u terapiji Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa sulfasalazinom. Sulfasalazin (salicilazosulfapiridin) je zapravo prolijek u kojem je sulfapiridin vezan za radikal salicilata azo-vezom. Primijenjen oralno, samo se mali dio uzete doze (12 %) apsorbira u tankom crijevu. Većina sulfasalazina dolazi intaktna u debelo crijevo gdje bakterije cijepaju azo-vezu oslobađajući 5-aminosalicilnu kiselinu (mesalazin) koja ima protuupalno djelovanje i sulfapiridin

(slika 1). Budući da je sulfapiridin odgovoran za većinu nuspojava sulfasalazina, u daljnjim istraživanjima zamijenjen je drugim manje štetnim nosačima, čime su proizašli novi pristupi u liječenju upalnih bolesti crijeva.



Slika 1. Hidroliza sulfasalazina (A) u 5-aminosalicilnu kiselinu (B) i sulfapiridin (C)

Pripravljani su brojni prolijekovi 5-aminosalicilne kiseline (slika 2), primjerice vezanjem na 4-aminobenzoilglicin u ipsalazidu, 4-aminobenzoil-β-alanin u balsalazidu (6), p-aminobenzoat u salicilazobenzojevoj kiselinu ili sulfanilamid-etilen polimer u poli-aminosalicilnoj kiselinu. Ti spojevi daju nakon redukcije manje toksičan spoj od sulfapiridina i, što je važno, slabo se apsorbiraju u gornjem dijelu gastrointestinalnog (GI) sustava. Od



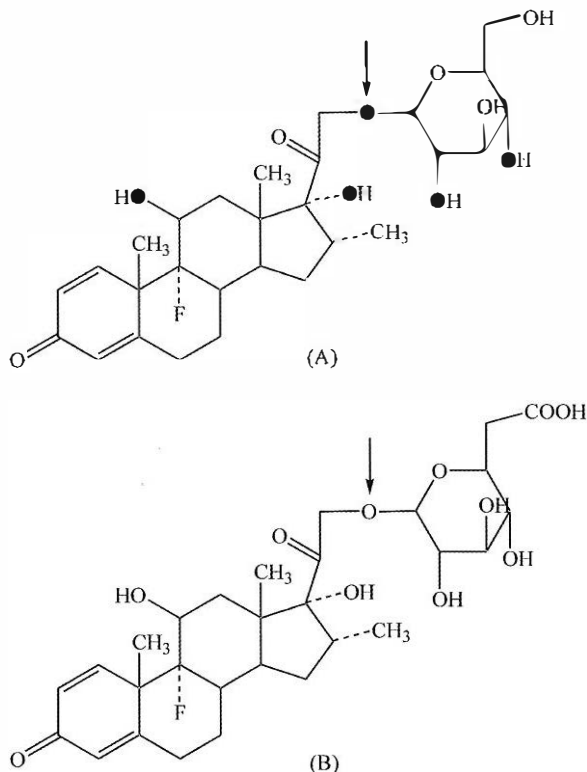
Slika 2. Kemijska struktura balsalazida, ipsalazida i olsalazina s označenim mjestom bakterijskog cijepanja pri čemu se stvara aktivni oblik-5-aminosalicilna kiselina

svih pripremljenih prolijekova, vrlo učinkovitim pokazao se olsalazin. To je dimer dviju molekula 5-aminosalicilne kiseline povezanih azo-vezom. U debelom crijevu, olsalazin se cijepa oslobađajući dvije aktivne molekule lijeka po molu uzetog proliječka. Klinička ispitivanja su pokazala da je za uspješno cijepanje olsalazina važna neoštećenost GI sustava, kao i prisutnost zdrave mikroflora (7). Nadalje, Nigović i suradnici odredili su redoks potencijale olsalazina i drugih različito supstituiranih azosalicilnih kiselina te elektrokemijskim istraživanjima ustanovili da vrsta supstituenta u aromatskom prstenu nasuprot azo-vezi, kao i pH medija bitno utječu na brzinu i mehanizam redukcijskog cijepanja azoveze kojim se oslobađa 5-aminosalicilna kiselina (8–11).

Kao sustavi s ciljanim djelovanjem na debelo crijevo istraživani su i polimerni prolijekovi u kojima je molekula lijeka vezana izravno na molekulu polimera velike molekulske mase. U tom slučaju veličina molekule proliječka sprječava apsorpciju u gornjem dijelu GI sustava, a oslobađanje aktivnog oblika lijeka enzimski je uvjetovano bakterijama kolona (12).

Konjugati glikozida i glukuronida

Prisutne glikozidaze i glukuronidaze koje luče bakterije kolona omogućuju razvoj prolijekova u kojima je aktivan oblik lijeka, većinom steroidi (deksametazon, prednizolon, hidrokortizon i dr.) vezan za glukozu, galaktozu ili glukuronsku kiselinu (slika 3). Gliko-

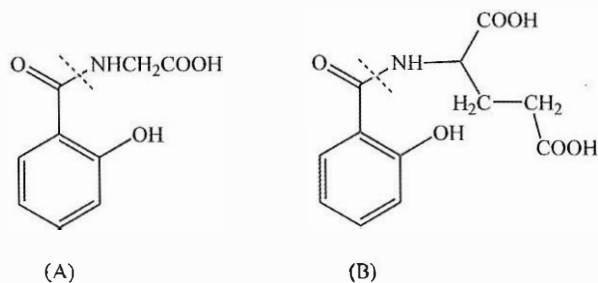


Slika 3. Deksametazon-21-β-glukozid (A) i deksametazon-β-D-glukuronid (B)

zidni su prolijekovi hidrofilni i velike molekulske mase te se zbog toga slabo apsorbiraju u tankom crijevu, a kad dođu do kolona, uslijed djelovanja bakterijskih glikozidaza, oslobađa se aktivna molekula lijeka.

Konjugati aminokiselina

Zbog hidrofilne prirode amino- i karboksilnih skupina prisutnih u aminokiselinama peptida i proteina smanjena je mogućnost njihovog prolaska kroz membrane. Konjugacijom molekula lijeka i polarnih aminokiselina stvoreni su različiti prolijekovi. Neesencijalne aminokiseline poput tirozna, glicina, metionina i glutaminske kiseline, bile su konjugirane sa salicilnom kiselinom (13). Za glicinski konjugat salicilne kiseline otkriveno je da se metabolizira mikroorganizmima crijevne flore zeca i psa do salicilne kiseline (slika 4A). Budući da se prolijek apsorbirao u sistemsku cirkulaciju u gornjem dijelu GI sustava, pokazalo se da nije pogodan za dovođenje lijeka u debelo crijevo. U istraživanjima koja su uslijedila, pripremljen je konjugat salicilglutaminske kiseline (slika 4B) koji se pokazao pogodnim za ciljano dovođenje salicilne kiseline u debelo crijevo. Njime je povećana hidrofilnost i dužina lanca nosača aminokiselina, smanjena je membranska propusnost za konjugate te su na taj način stvoreni preduvjeti za postizanjem minimalne apsorpcije u gornjem GI sustavu.



Slika 4. Konjugati glicina i glutaminske kiseline sa salicilnom kiselinom: glicinski konjugat salicilne kiseline (A) i konjugat salicil-glutaminske kiseline (B). Isprekidana linija pokazuje mjesto cijepanja.

Biorazgradivi polimeri

Lijekovi obloženi ili uklopljeni u polimere, koji se razgrađuju utjecajem mikroorganizama debelog crijeva, mogu se upotrebljavati u dizajniranju terapijskih sustava s ciljanim oslobađanjem. U tom smislu uvelike su istraživani azo-polimeri. Oni ostaju intaktni u želucu i tankom crijevu gdje je zapažena mala aktivnost bakterija odgovornih za cijepanje polimerne ovojnice, a razgrađuju se u debelom crijevu zbog visoke koncentracije azoreduktaza (potječu iz azobakterija crijevne mikroflore). Budući da je koncept ciljanog oslobađanja lijeka uvjetovan metaboličkom aktivnosti azobakterija, na bakterijsku razgradnju polimerne ovojnice može posredno utjecati niz čimbenika, primjerice prekursori u fermentaciji hrane, vrsta konzumirane hrane, istodobno uzimanje više lijekova. Bitno je spomenuti uzimanje antibiotika širokog spektra djelovanja koje može rezultirati djelo-

mičnim ili potpunim uništenjem mikroflora debelog crijeva što nepovoljno utječe na oslobađanje lijeka iz polimera.

Primjenjuju se različiti biorazgradivi polimeri (polisaharidi) i drugi hidrofilni koloidi. Veliku skupinu čine polisaharidi, za koje je karakteristična intaktnost u fiziološkom mediju želuca i tankog crijeva. Dolaskom u debelo crijevo razgrađuju ih bakterijske polisaharidaze. Ta obitelj prirodnih polimera uključuje polimere s velikim brojem derivatiziranih grupa, širokim rasponom molekulskih masa, različitih kemijskih sastava, visoke stabilnosti, dobre biorazgradivosti i niske toksičnosti. Polisaharidi kao što su amiloza, guar guma, pektin, kitozan, inulin, ciklodekstrini, hondroitin-sulfati i dekstrani istraživani su prilikom razvoja terapijskih sustava s ciljanim djelovanjem na debelo crijevo (tablica 3). Budući da su topljivi u vodi, moraju se prevesti u netopljive oblike umrežavanjem ili hidrofobnom derivatizacijom. Svojstva polimera određena su omjerom hidrofilnih i hidrofobnih dijelova te brojem slobodnih hidroksilnih skupina u polimernoj molekuli. Istraživanja provedena s kalcij-pektinatom (netopljiva sol pektina) kao sastavnicom zaštitne ovojnice u tabletama indometacina pokazala su zadovoljavajuću zaštitu jezgre tablete prolazom kroz tanko crijevo. Razgradnja i oslobađanje lijeka bilo je uvjetovano prisutnošću bakterija debelog crijeva *Bacteroides ovatus* i pektinolitičkim enzimima. *In vitro* ispitivanja u simuliranom gastrointestinalnom okolišu provedna tabletama indometacina i parace-

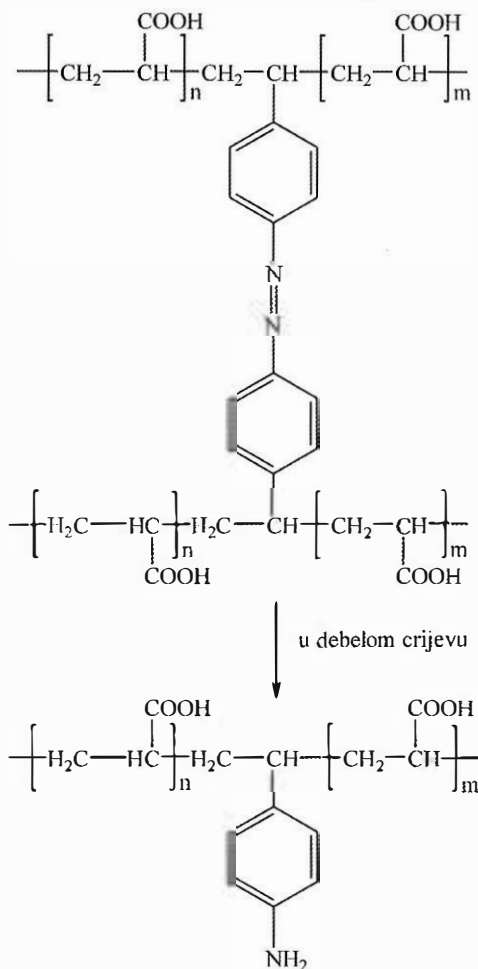
Tablica 3. Svojstva biorazgradivih polisaharida za pripremu sustava kontroliranog oslobađanja lijeka u debelom crijevu

| Polisaharid | Kemijsko ime | Bakterijske vrste koje razgrađuju polisaharid |
|-------------------|---|--|
| Amiloza | α -1,4-D-glukoza | <i>Bacteroides</i> <i>Bifidobacterium</i> |
| Arabinogalaktan | β -1,4- i β -1,3-D-galaktoza β -1,6- i β -1,3-D-arabinoza i D-galaktoza | <i>Bifidobacterium</i> |
| Kitozan | Deacetilirani β -1,4-N-acetil-D-glukozamin | <i>Bacteroides</i> |
| Hondroitin-sulfat | β -1,3-D-glukuronska kiselina i N-acetil-D-glukozamin | <i>Bacteroides</i> |
| Dekstran | α -1,6-D-glukoza α -1,3-D-glukoza | <i>Bacteroides</i> |
| Guar guma | α -1,4-D-manoza α -1,6-D-galaktoza | <i>Bacteroides</i> <i>Ruminococcus</i> |
| Pektin | α -1,4-D-galakturonska kis. i 1,2-D-ramnoza s D-galaktozom i D-arabinozom kao bočnim lancima | <i>Bacteroides</i> <i>Bifidobacterium</i> <i>Eubacterium</i> |
| Ksilan | β -1,4-D-ksiloza s β -1,3-L-arabinozom kao bočnim lancem | <i>Bacteroides</i> <i>Bifidobacterium</i> |
| Ciklodekstrini | α -1,4-D-glukoza | <i>Bacteroides</i> |

tamola obloženim smjesom pektina i kitozana, pokazala su zadovoljavajuću zaštitu jezgre od preranog oslobađanja ljekovitih supstancija (1, 14).

Osim navedenih koriste se i bioadhezivni polimeri, koji zbog duljeg zadržavanja uzrokovanog mukoadhezivnim svojstvima pripravka, osiguravaju i veću koncentraciju lijeka na željenom mjestu djelovanja. Kao bioadhezivni polimeri ispitivani su polikarbofil, poliuretani, poliakrilna kiselina, kitozan itd..

Također su sintetizirani polimeri koji su umreženi azoaromatskim grupama, rezistentni na otapanje u gornjem dijelu GI sustava. Polimeri su hidroksietilmetakrilat (HEMA), metilmetakrilat (MMA) i metakrilna kiselina (MA), umreženi azobenzenima, primjerice divinilazobenzenom (slika 5). Učinak se temelji na ravnoteži između hidrofilnog HEMA



Slika 5. Struktra akrilne kiseline umrežene azo-vezama i predviđena mjesta razgradnje u debelom crijevu

koji omogućuje dobru hidrataciju i raspoloživost azo-grupa za enzimatski atak te hidrofobnu MMA koja smanjuje bubrenje polimera i sprječava oslobađanje lijeka u želucu i tankom crijevu (3, 14).

Redoks osjetljivi polimeri

Rezultat potpune metaboličke i bakterijske aktivnosti u debelom crijevu je redoks potencijal. Redoks potencijal u proksimalnom dijelu tankog crijeva iznosi -67 ± 90 mV, u distalnom dijelu tankog crijevu -196 ± 97 mV i u debelom crijevu -145 ± 72 mV. Promjene redoks potencijala izazvane mikroflorom iskorištene su kao vrlo selektivni mehanizmi za ciljano oslobađanje lijeka u debelom crijevu. Bragger i suradnici proveli su istraživanja cijepanja (redukcije) azo-spojeva uzrokovanih bakterijom *Bacteroides fragilis* (15). Pokazali su da se azo-spojevi reduciraju različitim brzinama, te da se brzina redukcije može dovesti u vezu s redoks potencijalom ispitivanih azo-spojeva. 4,4'-Dihidroksiazobenzen ($E_{1/2} = -470$ mV) je reduciran najbrže, 0.75 mol/Lh, amaranth ($E_{1/2} = -568$ mV) 0.3 mol/Lh, Orange II ($E_{1/2} = -648$ mV) 0.2 mol/Lh i tartrazin ($E_{1/2} = -700$ mV) 0.08 mol/Lh. Slična opažanja dobivena su ispitivanjem s bakterijom *Eubacterium limosum*. Osim azo-polimera, sintetizirani su i oni s disulfidnim vezama, budući da podliježu razgradnji uslijed utjecaja redoks potencijala u debelom crijevu. Analogno cijepanju azo-veza intestinalnim enzimima, sintetizirani su novi polimeri koji ciljano oslobađaju lijek u debelom crijevu, a hidroliziraju se pomoću enzimski stvorenih flavina. Molekularno modeliranje azo-spojeva male molekulske mase pokazalo je da redukcija do hidroazo međuprodukata zahtijeva malu gustoću elektrona u području azo-veze.

3.2. Vremenom kontrolirani terapijski sustavi oslobađanja u debelom crijevu

Za vremenom kontrolirane terapijske sustave važno je predvidjeti vrijeme potrebno za prolaz oblika od želuca do debelog crijeva. Ispitivanja su pokazala da je kod ljudi vrijeme prolaza 6–8 sati (3–5 sati u stanju gladovanja). Najveća varijabla u određivanju ukupnog vremena prolaza je zadržavanje lijeka u želucu. Zbog relativno širokog vremenskog intervala prolaza, komplicirano je predviđanje dolaska oblika u debelo crijevo i oslobađanje kontrolirano vremenom.

Tehnologije primijenjene na sustave koji će s vremenom oslobađati lijek temelje se na kontinuiranoj ili na pulsirajućoj isporuci lijeka u određeno apsorptivno područje crijeva. U tu svrhu upotrebljavaju se acidorezistentni polimeri, odnosno sustavi koji će kontinuirano ili u pulsevima dopremiti lijek do pH-područja u kojem se otapaju.

Vremenom kontrolirani terapijski sustavi su i osmotske pumpe, tj. oblici kojima je oslobađanje lijeka kontrolirano osmotskim tlakom. Načelo ovog postupka zasniva se na prisutnosti konstantne količine tekućine u probavnom sustavu, a ta količina potrebna je za aktivaciju i kontrolu procesa osmoze. Time se osigurava konstantniji parametar kontrole oslobađanja nego što je kontrola enzimatske aktivnosti, kontrola pH, bakterijske aktivnosti ili bilo kojeg drugog fiziološkog ili biokemijskog čimbenika. Veliki broj predloženih patenata zasnovan je na osmotskim procesima (u zadnjih 20 godina prijavljeno je 240 patenata različite tehnologije primjene osmotske pumpe) (1).

Općenito, osmotski sustavi sadrže jezgru lijeka kao osmotski aktivan lijek i polupropusnu membranu koja pomaže regulaciju ulaska vode u oblik (slika 6).



Slika 6. Shematski prikaz osmotskog sustava

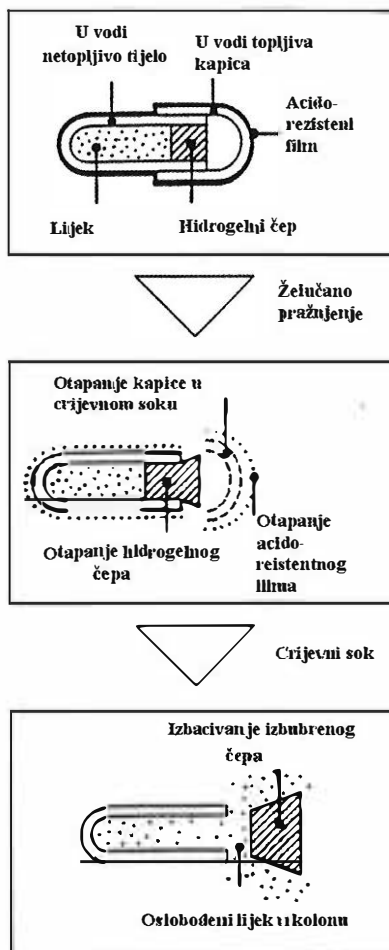
Ponekad jezgra lijeka sadrži i osmotski aktivnu supstanciju, npr. NaCl, koja pomaže u uspostavljanju potrebne osmotske pokretačke silc. Tlak nastao ulaskom vode pokretačka je sila koja kontrolira oslobađanje lijeka u pulsevima ili kontinuirano. Lijek može biti oblikovan u suspenziji ili otopini. Otvor za oslobađanje lijeka je laserom pripremljen ili se stvara *in situ* u probavnom sustavu.

Prihvaćeni idealni model kontroliranog oslobađanja lijeka model je koji se bazira na oslobađanju lijeka kinetikom nultog reda. Ovaj model temelji se na činjenici da farmakokinetički parametri lijeka ne ovise o cirkadijalnom ritmu, tj. o dnevnom ritmu kojim se odvijaju pojedine tjelesne funkcije (tlak, temperatura, srčani ritam i sl.). Također se količina apsorbiranog lijeka mijenja u različitim područjima probavnog sustava pa se stoga stvara potreba za razvijanjem terapijskog sustava koji će poštivati ove fiziološko-biološke zakonitosti.

Pulsirajući terapijski sustavi su sustavi koji omogućuju programirano oslobađanje predviđene količine lijeka u željenom vremenu. Terapijski sustav koji oslobađa lijek u debelom crijevu je »Pulsinkap« kapsula. Građena je od u vodi netopljivog tijela i netopljive kapice. Ispod kapice kapsule nalazi se čep hidrogela koji bubri u GI tekućinu. Lijek je uklopljen u kapsulu obloženu acidorezistentnom ovojnicom koja ga štiti. Nakon određenog vremena zastoja, na koji utječe bubrenje hidrogelnog čepa, čep hidrogela se izbacuje i oslobađa lijek iz oblika. Oblikovanjem čepa različitim hidrogelovima specifičnog vremena bubrenja i oslobađanja sadržaja kapsule, mogu se pripremiti »Pulsinkap« kapsule koje isporučuju lijek do bilo kojeg područja probavnog sustava, uključujući i debelo crijevo. Prednost ovog oblika je u tome što je lijek prije oslobađanja zaštićen od okoline probavnog sustava, što je važno i za stabilnost lijeka (slika 7) (1).

Oblaganje s acidorezistentnim polimerima

pH-ovisni sustavi koriste činjenicu da pH u ljudskom GI sustavu progresivno raste od želuca (pH 1–2, odnosno pH 4 tijekom digestije) preko tankog crijeva (pH 6–7) do pH



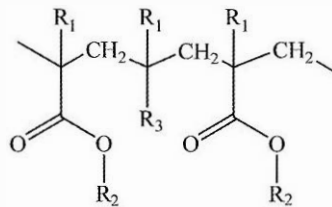
Slika 7. Shematski prikaz »Pulsinkap« terapijskog sustava

7-8 u distalnom ileumu. Oblaganje acidorezistentnim polimerima tableta, kapsula, peleta te drugih oblika, omogućuje odgođeno oslobađanje lijeka i zaštitu aktivne komponente od GI tekućina nižih pH-vrijednosti. Polimeri koji se upotrebljavaju trebali bi biti netopljivi u području niskog pH (želudac) i proksimalnog dijela tankog crijeva, a trebali bi se otapati u blago alkalnoj sredini terminalnog ileuma i ileocealnog spoja. Iako se ovi primjeri oslobađanja lijeka mogu ispitati *in vitro*, mali je broj metoda koje će potvrditi učinak u *in vivo* ispitivanju. Najčešće se primjenjuje gamma-scintigrafija (16).

Većina terapijskih sustava temelji se na oblaganju tableta, peleta i kapsula. pH vrijednosti u kojima su često upotrebljavani polimeri topljivi navedeni su u tablici 4. Najčešće upotrebljavani acidorezistentni polimeri su kopolimeri metakrilne kiseline poznati kao Eudragiti. Eudragit® L100 i S100 su kopolimeri metakrilne kiseline i metil-metakrilata (slika 8). Omjer karboksilnih i esterskih skupina iznosi približno 1:1 u Eudragit® L100,

Tablica 4. Primjeri pH-osjetljivih polimera

| Polimer | Topljivost pH-vrijednost |
|--|-----------------------------|
| Eudragit® L100 | 6.0 |
| Eudragit® S100 | 7.0 |
| Eudragit® L-30D (30% disperzija) | 5.6 |
| Eudragit® FS 30D | 6.8 |
| Eudragit® L100-55 (ftalat) | 5.5 |
| Poli vinilacetat-ftalat | 5.0 |
| Hidroksi propilmetilceluloza-ftalat | 4.5-4.8 |
| Hidroksi propilmetilceluloza-ftalat 50 | 5.2 |
| Hidroksi propilmetilceluloza-ftalat 55 | 5.4 |
| Celulozaacetat-ftalat | 5.0 |
| Celulozaacetat-trimeliat | 4.8 |



- $R_1 = \text{CH}_3; \text{H}$
 $R_2 = \text{CH}_3; \text{CH}_3\text{CH}_2$
 $R_3 = \text{COOH}$ (Eudragit® L i S)
 $R_4 = \text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{Cl}$ - (Eudragit® RL i RS)

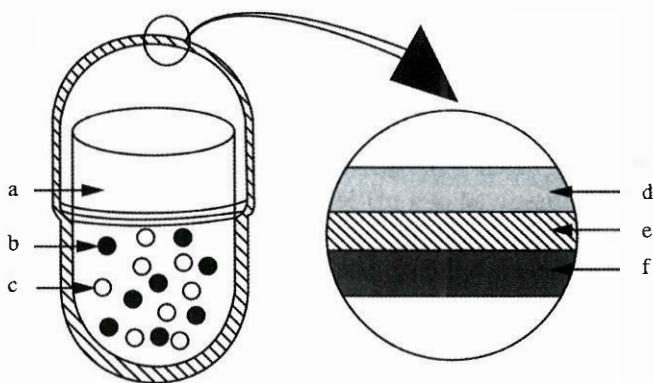
Slika 8. Kemijske strukture različitih Eudragita® (18)

odnosno 1:2 u Eudragit® S100. Polimeri stvaraju soli koje se otapaju iznad određene pH-vrijednosti. Polimeri s ioniziranim skupinama ftalatne kiseline (npr. hidroksi propilmetilceluloza-ftalat, celulozaacetatftalat, polivinilacetat-ftalat) otapaju se kod nižih pH-vrijednosti od onih koji sadrže akrilnu ili metakrilnu kiselinu (17).

Opisani su terapijski sustavi oblikovani s polimerima metakrilne kiseline, inzulina, prednizolona, kinolona, sulfasalazina, ciklosporina, betametazon-dipropionata i naproksena. Mnogi oralni dozirni oblici mesalazina obloženi Eudragit®-om trenutno se upotrebljavaju za liječenje ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti. Faber i Korelitz pokazali su da oslobađanje mesalazina iz tableta obloženih metakrilatima ovisi o upotrijebljenoj kombinaciji polimera, pH vrijednosti ispitivanog medija, prisutnosti žučnih kiselina te produkata fermentacije (19). Pripremljen je i višejedinični dozirni oblik s mesalazinom.

Granulacijom i sferonizacijom pripremljeni su peleti i potom obloženi acidorezistentnim poli(met)akrilatnim kopolimerom (Eudragit® FS 30D) kako bi se postiglo oslobađanje lijeka u pH-području ilcocekalnog spoja. Pokazano je da peleti brzo oslobađaju lijek pri $\text{pH} > 7.5$. U pH nižem od 6.5 lijek se nije oslobađao iz pripravka, dok se u području pH-vrijednosti 6.8 i 7.2 oslobađao kinetikom nultog reda. Čak niti prisutnost površinsko aktivnih tvari niti promjene u ionskoj jakosti (simulirani biološki medij) nisu utjecali na oslobađanje lijeka. Usporedba s komercijalnim pripravcima na tržištu za liječenje ulceroznog kolitisa i peletima s mesalazinom obloženim Eudragit® S -om, pokazala je bolji profil otapanja ispitivanog pripravka kod pH-vrijednosti ileuma i debelog crijeva pacijenta s ulceroznim kolitisom.

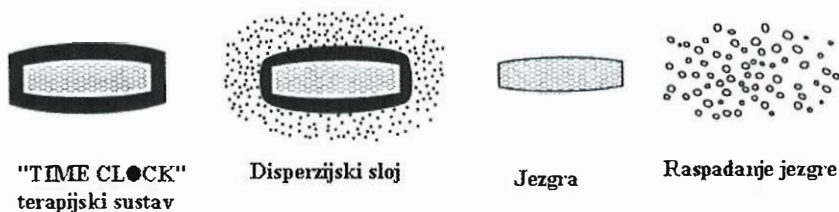
Ishibashi i suradnici razvili su sustav s ciljanim oslobađanjem lijeka u kolonu zasnovanom na načelima pH-osjetljivosti i vremenski kontroliranog oslobađanja (slika 9). Riječ je o sustavu koji sadrži ljekovitu i pomoćnu supstanciju (organska kiselina, pH agens) smještene u tvrdoj želatinskoj kapsuli čija ovojnica sadrži nekoliko slojeva. Slojeve čine gastro-solubilni polimer (Eudragit E), hidrofilni polimer hidoksipropilmetilceluloza (HPMC), te acidorezistentni polimer (Eudragit L). Acidorezistentni i hidrofilni polimer otapaju se brzo nakon gastičkog pražnjenja pa voda ulazi u kapsulu. pH-vrijednost unutar kapsule se smanjuje otapanjem organske kiseline te se otapa gastro-solubilni sloj, a lijek oslobađa. Oslobađanje lijeka kontrolira gastro-solubilna ovojnica (18).



Slika 9. Shematski prikaz kapsule s ciljanim oslobađanjem lijeka u kolonu (3)
a-želatinska kapsula, *b*-ljekovita supstancija, *c*-organska kiselina,
d-unutarnja ovojnica, *e* hidrofilna ovojnica, *f*-ovojnica osjetljiva na kiselinu

Za uspješnost terapije takvim sustavima, bitno je pri samom oblikovanju pripravaka voditi računa o zadovoljavajućoj homogenosti ovojnice, jer ukoliko su one nehomogenog sastava i različite debljine može izostati kontrolirano oslobađanje lijeka.

Terapijski sustav nazvan »Time clock« (slika 10) je sustav koji rabi hidrofobni tenzid kao vodenu disperziju hidrofilnog polimera. Disperzija se rehidrira i redispersira u probavnim tekućinama, a vrijeme potrebno za to proporcionalno je debljini ovojnice.



Slika 10. Shematski prikaz »Time clock« terapijskog sustava

Različiti su pristupi primijenjeni s obzirom na oblikovanje i karakteriziranje sustava kontroliranog oslobađanja u kolonu. Iako je ostvaren značajan napredak u istraživanjima, ovi pristupi teško se komercijaliziraju. Mnogo je istraživanja potrebno da se razvije oblik čije se oslobađanje temelji na mehanizmima koji će isporučiti aktivan oblik lijeka određenom brzinom u traženom vremenu (1).

Oral colon-specific drug delivery

by Ž. Pavelić, B. Nigović, P. Konosić, M. Bećirević-Laćan

S u m m a r y

Colon-specific drug delivery systems offer several potential therapeutic advantages. In a number of colonic diseases such as colorectal cancer, Crohn's disease and spastic colon, it has been shown that local is more effective than systemic delivery. Colonic drug delivery can be achieved by oral or by rectal administration. Rectal delivery forms (suppositories and enemas) are not always effective because a high variability is observed in the distribution of drugs administered by this route. Therefore, oral route is preferred. Absorption and degradation of the active ingredient in the upper part of the gastrointestinal tract (GIT) is the major obstacle with the delivery of drugs by oral route and must be overcome for successful colonic drug delivery.

Drugs for which the colon is a potential absorption site (e.g. peptides and proteins) can be delivered to this region for subsequent systemic absorption. The digestive enzymes of the GIT generally degrade these agents. However, these enzymes are present in significantly lower amounts in the colon compared with the upper portion of the GIT.

Colon-specific drug delivery has been attempted in a number of ways that primarily seek to exploit the changes in the physiological parameters along the GIT. These approaches include the use of prodrugs, pH-sensitive polymers, bacterial degradable polymers, hydrogels and matrices, as well as multicoating time-dependent delivery systems. The use of these strategies to target drug delivery to the colon is addressed in detail.

Literatura – References

1. M. K. Chourasia, S. K. Jain *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* **6** (2003), 33–66.
2. M. Ashford, J. T. Fell, D. Atwood, P. J. Woodhead, *Int. J. Pharm.* **91** (1993) 241–245.
3. V. H. L. Lee, S. K. Mukherjee, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Volume 1, J. Swarbrick, J. S. Boylan (Eds.), Marcel Dekker Inc., New York-Basel, 2002, 871–885.
4. N. G. Schipper, K. M. Varum, P. Stenberg, G. Ocklind, H. Lennenas, P. Arturson, *Eur. J. Pharm. Sci.* **8** (1999) 335–343.
5. R. Raffi, W. Franklin, C. E. Cerniglia, *Appl. Environ. Microbiol.* **56** (1990) 2146–2151.
6. R. P. Chan, D. J. Pope, A. P. Gilbert, J. H. Baron, J. P. Lennard-Jones, *Dig. Dis. Sci.* **28** (1983) 609–615.
7. S. S. C. Rao, N. W. Read, C. D. Holdsworth, *Gut* **28** (1987) 1474–1477.
8. B. Nigović, Z. Mandić, B. Šimunić, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **26** (2001) 987–994.
9. B. Nigović, B. Šimunić, Z. Mandić, *Pharmazie* **57** (2002) 468–470.
10. Z. Mandić, B. Nigović, B. Šimunić, *Electrochim. Acta* **49** (2004) 607–615.
11. B. Nigović, Š. Komorsky-Lovrić, B. Šimunić, *Electroanalysis* **17** (2005) 839–845.
12. S. Sakuma, L. Zheng-Rong, P. Kopeckova, J. Kopeček, *J. Control. Release* **75** (2001) 365–379.
13. J. Nakamura, K. Asai, K. Nishida, H. Sasaki, *Chem. Pharm. Bull.* **40** (1992) 2164–2168.
14. M. Ashford, J. T. Fell, D. Atwood, H. Sharma, P. Woodhead, *J. Control. Release*, **30** (1994) 225–232.
15. J. L. Bragger, A. W. Lloyd, S. H. Soozandehfar, S. F. Bloomfield, C. Marriot, G. P. Martin, *Int. J. Pharm.* **157** (1997) 61–71.
16. I. R. Wilding, J. G. Hardy, R. A. Sparrow, S. S. Davis, P. B. Dab, J. R. English, *Pharm. Res.* **9** (1992) 1436–1441.
17. J. Spitael, R. Kinget, *Pharm. Acta Helv.* **55** (1980) 157–160.
18. T. Ishibashi, G. R. Pitcairn, H. Yoshino, M. Mizobe, I. R. Wilding, *J. Pharm. Sci.* **87** (1988) 531–535.
19. S. M. Faber, B. I. Korelitz, *J. Clin. Gastroenterol.* **17** (1993) 213–218.

Primljeno: 22. 05. 2006.