

TEHNOLOŠKE MOŽNOSTI ZA DOSTAVO ZDRAVILNIH UČINKOVIN V DEBELO ČREVO S PERORALNIMI FARMACEVTSKIMI OBLIKAMI

APPROACHES TO ORAL COLON-SPECIFIC DRUG DELIVERY

AVTORICI / AUTHORS:

Sara Brunec, mag. farm.^{1,2}

prof. dr. Mirjana Gašperlin, mag. farm.²

¹ Krka, d. d., Novo mesto,

Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto

² Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,

Katedra za farmacevtsko tehnologijo,

Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: sara.brunec@gmail.com

1 UVOD

Peroralne farmacevtske oblike so namenjene dostavi zdravilnih učinkovin v določene dele prebavil bodisi za lokalno

POVZETEK

Farmacevtske oblike s prirejenim sproščanjem so po peroralnem vnosu na poti do debelega črevesja izpostavljene različnim dejavnikom. Za dostavo zdravilnih učinkovin v debelo črevo morajo biti dostavni sistemi zasnovani tako, da omogočijo sproščanje zdravilnih učinkovin šele v debelem črevesju, kjer lahko le-te delujejo bodisi lokalno bodisi sistemsko po absorpciji. V prispevku predstavljamo prednosti in slabosti dostave zdravilnih učinkovin v debelo črevo po peroralni poti.

KLJUČNE BESEDE:

debelo črevo, dostava zdravilnih učinkovin, peroralne farmacevtske oblike, prebavni trakt

ABSTRACT

After ingestion, controlled release oral dosage forms are exposed to different physiological factors. Colon-specific drug delivery systems have to be designed to enhance drug delivery to the colon. Oral route of drug administration can be used for both the systemic drug delivery and treating local gastrointestinal diseases. This review describes the physiological, pathophysiological and pharmaceutical considerations regarding drug delivery to the colon for the oral route of administration, as well as conventional and novel drug delivery approaches.

KEY WORDS:

colon, drug delivery gastrointestinal tract, oral dosage forms

bodisi za sistemsko zdravljenje bolezni (1). Ob porastu primerov bolezni debelega črevesja v zadnjih desetletjih je aktualna tema razvoj farmacevtskih oblik za ciljno dostavo v debelo črevo, predvsem zaradi učinkovitosti zdravljenja ob sočasnem zmanjšanju pojava sistemskih neželenih učinkov (1, 2). Ciljana dostava v debelo črevo pa je zanimiva tudi za sistemsko zdravljenje z zdravilnimi učinkovinami, občutljivimi na pogoje v zgornjih delih prebavnega trakta (2). Pri načrtovanju farmacevtskih oblik za ciljno dostavo v debelo črevo je potrebno poleg lastnosti zdravilnih učinkovin upoštevati več dejavnikov, ki vplivajo na sproščanje zdravilnih učinkovin iz farmacevtskih oblik in na absorpcijo v krvni obtok v primeru želenega sistemskega delovanja (1, 2). Pomembni dejavniki so čas zadrževanja farmacevtske oblike v posameznem delu prebavnega trakta, spre-



minjanje pH vrednosti, encimska aktivnost, prisotnost mikroorganizmov, hrane in sočasno apliciranih zdravilnih učinkovin, površina za absorpcijo in prekrvavljenost dela prebavnega trakta, kjer poteka absorpcija zdravilne učinkovine v krvni obtok, razpoložljivost vode za raztapljanje zdravilne učinkovine, prisotnost receptorjev ali prenašalcev za transport zdravilne učinkovine ter bolezenska stanja (1–5).

2 DOSTAVA ZDRAVILNIH UČINKOVIN V DEBELO ČREVO PO PERORALNI APLIKACIJI

Glavne funkcije prebavnega trakta so prebava zaužite hrane, absorpcija hranil in izločanje odpadnih produktov (1). Zaužita hrana po požiralniku, ob delovanju peristaltike, preide v želodec, kjer je podvržena mehanskim vplivom, pod vplivom klorovodikove kisline in encimov (predvsem peptidaz) pa poteka kemijska razgradnja hranil do manjših gradnikov. Tanko črevo je najdaljši del prebavil, ki ima veliko površino zaradi izrastkov, imenovanih resice oz. vili (6). Glavna funkcija tankega črevesja je prebava in absorpcija hranilnih snovi, soli in vode (6). V debelem črevesju potekajo absorpcija, sekrecija in transport (6). Skozi usta zaužite farmacevtske oblike potujejo po prebavnem traktu po isti poti kakor hrana in so prav tako podvržene različnim dejavnikom in spreminjajočim se pogojem v različnih delih prebavil. Dostava zdravilnih učinkovin v debelo črevo je uporabna tako za lokalno zdravljenje bolezni debelega črevesja, kot so kolorektalni rak, sindrom razdražljivega črevesja in kronična vnetna črevesna bolezen (7), kot tudi za sistemsko zdravljenje z zdravilnimi učinkovinami, ki niso stabilne v kislih pogojih (želodec) ali so podvržene encimski razgradnji v zgornjih delih prebavnega trakta (na primer proteini in peptidi) (2). Sluznica debelega črevesja je gladka in v primerjavi s tankim črevesjem nima resic. Prav tako ne vsebuje Panethovih celic, ki v tankem črevesju izločajo različne produkte, pomembne za vzdrževanje črevesne flore in obrambne funkcije črevesja (6). Med epitelijskimi celicami debelega črevesja so čašaste celice, ki izločajo zaščitno sluz (6). Sluznico debelega črevesja naseljuje veliko število različnih vrst bakterij; med najbolj zastopanimi so bakterije iz rodov *Bacteroides*, *Bifidumbacteria*, *Clostridium*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Eubacterium*, *Ruminococcus*, *Streptococcus*, *Enterobacterium*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Fusobacteria* in *Peptostreptococcus* (1, 8).

Glavne prednosti peroralnih farmacevtskih oblik za ciljno dostavo v debelo črevo so:

- dostava zdravilne učinkovine neposredno na mesto delovanja za lokalno zdravljenje,
- boljši terapevtski učinek lokalnega zdravljenja zaradi minimiziranja izgub ob prehodu zgornjega dela prebavnega trakta,
- zaradi manjših izgub je možen manjši odmerek, kar zmanjšuje tveganje za pojav sistemskih neželenih učinkov,
- manj interakcij z zdravilnimi učinkovinami, ki se sproščajo na drugih mestih v prebavilih,
- manjši vpliv na zdravilne učinkovine (npr. proteinske in peptidne zdravilne učinkovine), občutljive na kisline in encime, prisotne v večji meri v zgornjem delu prebavnega trakta, in posledično večja biološka uporabnost teh zdravilnih učinkovin v primeru sistemskega zdravljenja,
- boljša sodelovalnost bolnikov pri zdravljenju s peroralnimi farmacevtskimi oblikami v primerjavi s parenteralnimi ali rektalnimi (2, 7, 9, 10).

Pri oblikovanju dostavnih sistemov za ciljno dostavo zdravilnih učinkovin v debelo črevo po peroralni poti se soočamo z različnimi izzivi. Zdravilne učinkovine so ob prehodu skozi prebavni trakt izpostavljene metabolizmu prvega prehoda in različnim dejavnikom, ki vplivajo na stabilnost, topnost in absorpcijo (npr. vplivi na pH – del prebavnega trakta, hrana, zdravila, starost; vplivi na čas prehoda vzdolž prebavnega trakta – hrana, pomožne snovi, viskoznost črevesne vsebine; adsorpcija zdravilne učinkovine na molekule iz hrane – pektini in vlaknine; vezava zdravilne učinkovine na kovinske ione; encimska razgradnja zdravilne učinkovine) (1, 11). Primarno je potrebno preprečiti neželeno sproščanje zdravilne učinkovine iz dostavnega sistema že v zgornjih delih prebavnega trakta, pri čemer moramo upoštevati fiziološke in patofiziološke značilnosti prebavnega trakta (2). Fiziološke značilnosti se nanašajo predvsem na spreminjajoče se pH vrednosti vzdolž prebavnega trakta, čas zadrževanja zaužite vsebine v posameznih delih prebavnega trakta in gibljivost črevesja, prisotnost vode, encimov, mikroorganizmov in zaužite hrane ter permeabilnost barier (2). Patofiziološke značilnosti so povezane s specifičnimi pogoji ob različnih boleznih – tako so npr. pri bolnikih s črevesnimi boleznimi ravni reaktivnih kisikovih zvrsti in vnetnih citokinov višje v primerjavi z zdravimi posamezniki, izraženo je neravnovesje pomembnih antioksidantov v telesu, sluznica prebavil je prizadeta in ima posledično spremenjeno permeabilnost (2). Pri peroralnih farmacevtskih oblikah je nastop učinka zaradi potrebnega časa za absorpcijo zdravilne učinkovine kasnejši v primerjavi z nekaterimi drugimi farmacevtskimi oblikami (npr. intravenske injekcije). Peroralne farmacevtske oblike so zato manj primerne za zdravljenje pri nujnih stanjih (1). Slabost peroralnih

farmacevtskih oblik je lahko tudi neprijeten okus zdravilne učinkovine ali draženje želodčne sluznice (1).

Debelo črevo predstavlja poseben izziv za dostavo zdravilnih učinkovin, saj je vode v lumnu zaradi obsežne absorpcije malo, prisotna pa je zelo viskozna zaščitna sluz, ki otežuje solubilizacijo zdravilnih učinkovin (3, 12). Ciljano dostavo zdravilnih učinkovin v debelo črevo lahko zagotovimo z izbiro primerne dostavne sistema, ki ga je potrebno načrtovati na podlagi fizikalno-kemijskih lastnosti zdravilne učinkovine, lastnosti polimerov in ostalih pomožnih snovi, ki sestavljajo dostavni sistem ter patofiziologije same bolezni (4, 13).

Dodatno omejujoč dejavnik je v nekaterih primerih zahtevna tehnologija izdelave dostavnih sistemov, ki je povezana z visokimi stroški (1–3, 5, 14). Za nekatere dostavne sisteme obstaja tudi premalo podatkov o njihovi varnosti (15).

3 PRISTOPI ZA OBLIKOVANJE DOSTAVNIH SISTEMOV ZA DOSTAVO ZDRAVILNIH UČINKOVIN V DEBELO ČREVO

Izbira primerne sistema za dostavo zdravilnih učinkovin v debelo črevo je odvisna od kemijske strukture, stabilnosti, porazdelitvenega koeficienta, funkcionalnih skupin in drugih lastnosti zdravilne učinkovine, patofiziologije bolezni ter fizikalno-kemijskih lastnosti pomožnih snovi (1–3). Različni naravni, sintezni in polysintezni polimeri lahko zdravilno učinkovino v dostavnem sistemu ustrezno zaščitijo pred spremembami pH in encimsko aktivnostjo vzdolž prebavnega trakta.

Polimeri so pomembne sestavine različnih dostavnih sistemov – od klasičnih ogrodnih do kompleksnejših osmotsko nadzorovanih sistemov (8). Dodatne možnosti dostave zdravilnih učinkovin v debelo črevo v zadnjem času omogoča tudi nanotehnologija (8). Z izbranimi pomožnimi snovmi lahko nadzorujemo čas začetka sproščanja zdravilne učinkovine, medtem ko je mesto sproščanja lahko pogojeno tudi s prisotnostjo določenih mikroorganizmov in reaktivnih kisikovih zvrsti ter tlaka v prebavni cevi (13). V nadaljevanju bomo predstavili naslednje primere dostavnih sistemov za dostavo zdravilnih učinkovin v debelo črevo:

- na pH občutljive dostavne sisteme,
- časovno odvisne dostavne sisteme,
- dostavne sisteme, odvisne od mikroorganizmov oz. njihovih encimov (biorazgradljivi polimeri, predzdravila),
- dostavne sisteme, odvisne od tlaka v prebavni cevi,

- osmotsko nadzorovane dostavne sisteme,
- bioadhezivne dostavne sisteme.

3.1 NA pH OBČUTLJIVI DOSTAVNI SISTEMI

Vrednosti pH se razlikujejo glede na odsek prebavnega trakta, kar lahko izkoristimo pri načrtovanju dostavnih sistemov. V želodcu je pH na tešče med 1,5 in 2 (1), po obroku ali ob določenih bolezenskih stanjih pa lahko znatno poraste (16). V dvanajstniku je pH okrog 6, najvišji pH – okrog 7,4 – pa je normalno v končnem delu tankega črevesja (ileumu) (1). Na začetku debelega črevesja v navzgorjem kolonu lahko pH pade malo pod 6 (1), v danki pa so vrednosti okrog 6,7 (1). Znižanje pH ob prehodu iz tankega črevesja v debelo črevo je posledica prisotnosti kratkoveržnih maščobnih kislin, ki nastajajo ob bakterijski razgradnji polisaharidov ter oligosaharidov in vplivajo tudi na peristaltično aktivnost (9, 17–19).

Mehanizem sproščanja zdravilne učinkovine iz na pH občutljivih dostavnih sistemov temelji na strukturnih spremembah polimerov v določenem območju pH (nevtralni ali rahlo alkalni pH). Tovrstne polimere lahko pri tabletah in kapsulah uporabimo v oblogah, ki nadzorujejo sproščanje bodisi pri enoenotnih bodisi pri večnoten farmacevtskih oblikah, in morajo biti odporne na nizke vrednosti pH v želodcu in v proksimalnem delu tankega črevesja; v terminalnem delu ileuma in na prehodu v debelo črevo pa pod vplivom višjega pH pride do strukturnih sprememb polimerov in sproščanja zdravilne učinkovine. Primerni so kopolimeri metakrilne kisline in derivati hidroksipropilmetilceluloze (1, 2). Pri nižjem pH netopna obloga ob prehajanju zgornjega dela prebavnega trakta ščiti zdravilno učinkovino pred želodčnimi sokovi, žolčem in mikroorganizmi, medtem ko višje vrednosti pH sprožijo raztapljanje obloge in posledično sproščanje zdravilne učinkovine iz dostavnega sistema in s tem zagotavljajo prirejeno sproščanje (1). Druga možnost je vgradnja na pH občutljivih polimerov v ogrodne sisteme, pri katerih prihaja v določenem pH območju do erozije oz. raztapljanja polimera in s tem do difuzije zdravilne učinkovine iz farmacevtske oblike (1, 3, 8, 20). Ključni dejavniki pri načrtovanju na pH občutljivih dostavnih sistemov so uporaba kombinacij različnih polimerov, upoštevanje količino uporabljenega polimera, uporaba plastifikatorjev, variabilnost vrednosti pH prebavnega trakta pri posamezniku in med posamezniki, koncentracija elektrolitov in čas prehoda črevesne vsebine (1, 17).

Slabost na pH občutljivih dostavnih sistemov je, da se pH med posamezniki ali celo pri isti osebi na istem mestu v prebavni cevi lahko spreminja (npr. zaradi prisotnosti hrane,



bolezni, starosti, cirkadianega ritma in drugih sočasno zaužitih zdravil) (1, 7). Posledično lahko padec vrednosti pH na začetku debelega črevesja prepreči sproščanje zdravilne učinkovine ali pa se zdravilna učinkovina iz dostavnega sistema začne sproščati že v spodnjem delu tankega črevesja, (2, 3, 7, 13, 17, 21).

3.2 ČASOVNO ODVISNI DOSTAVNI SISTEMI

Časovno odvisni dostavni sistemi sprostijo zdravilno učinkovino po določenem času ali v več časovnih točkah. Takšni dostavni sistemi so uporabni v primerih, ko je zaželeno, da se zdravilna učinkovina sprostí iz farmacevtske oblike ob točno določenem času ali na določenem mestu v prebavni cevi glede na predviden čas prehoda črevesne vsebine (14). Mehanizem časovno odvisnega sproščanja je možno doseči z uporabo hidrofilnih polimerov (etilceluloza, hidroksipropilmetilceluloza), ki postopoma nabrekajo in omogočajo zakasnitev sproščanja zdravilne učinkovine (1). Sproščanje zdravilne učinkovine je nadzorovano z nabrekanjem polimera, ki v stiku z vodo tvori gel, vdiranje vode v ogrodje, raztapljanjem zdravilne učinkovine in njenim prehajanjem skozi nabreklo polimerno plast ter erozijo ogrodja (1). Patentirani so tudi naprednejši sistemi, ki imajo dodatne mehanizme sproščanja – npr. od pH in časovno odvisno sproščanje (1, 3, 22). Primer sistema s kombiniranim mehanizmom sproščanja je sistem, sestavljen iz nerazgradljivega telesa kapsule, čepa iz hidrogela, ki zapira odprti del telesa kapsule, in v vodi topne kapice kapsule, ki pokriva čep iz hidrogela. Cela kapsula ima še gastrorezistentno oblogo, ki se pod vplivom pH okolja razgradi v tankem črevesju. Kapica kapsule se ob stiku z vodo raztopi, nato začne hidrogel nabrekati in se po določenem času iztisne iz telesa kapsule, zdravilna učinkovina, ki se nahaja v telesu kapsule, pa se sprostí. Čas nabrekanja hidrogela določa časovni zamik sproščanja zdravilne učinkovine (1, 3, 22). Slabost časovno odvisnih dostavnih sistemov je velika variabilnost v času prehoda vzdolž posameznih delov prebavnega trakta, še zlasti v prisotnosti zaužite hrane. Čas prehajanja je odvisen od fizioloških in patofizioloških dejavnikov (npr. pospešeno prehajanje skozi debelo črevo pri razdražljivem črevesju) (1).

3.3 OD MIKROORGANIZMOV ODVISNI DOSTAVNI SISTEMI

Ti sistemi temeljijo na specifičnih encimskih reakcijah, ki lahko potekajo v debelem črevesju zaradi prisotnosti mikroorganizmov. Encimi mikroorganizmov lahko razgradijo

vezi v ogljikovih hidratih in proteinih. V debelem črevesju so določili preko 400 različnih rodov bakterij, od katerih jih je 20 do 30 % iz rodu *Bacteroides*. Druge pomembne anaerobne bakterije so še iz rodov *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Enterococcus*, *Peptostreptococcus*, *Ruminococcus* in *Clostridium*. Encimi, ki jih izločajo, v glavnem katalizirajo hidrolize (esteraze, amidaze, glikozidaze, glukuronidaze, sulfataze) in redukcije (nitroreduktaze, azoreduktaze, sulfoksid reduktaze, hidrogenaze) (1–3, 17, 20). Prvi možni pristop je načrtovanje predzdravil, kjer lahko z vezavo ustreznih funkcionalnih skupin na molekulo zdravilne učinkovine dosežemo farmakološko aktivno obliko po encimski razgradnji v debelem črevesju (1, 3, 14). Predmet proučevanja je bila predvsem azoreduktazna aktivnost bakterij v debelem črevesju (1). Pri tem pristopu lahko poleg ciljane dostave zdravilne učinkovine v debelo črevo izboljšamo tudi njene topnost, permeabilnost in stabilnost (1). Ta pristop izkoriščajo npr. farmacevtske oblike s predzdravili 5-aminosalicilne kisline (sulfasalazin, olsalazin), ki jih uporabljamo za zdravljenje kroničnih vnetnih črevesnih bolezni. Sulfasalazin se slabo absorbira v zgornjih delih prebavnega trakta, v debelem črevesju pa se v prisotnosti azoreduktaz razgradi do 5-aminosalicilne kisline, ki deluje pri zdravljenju kroničnih vnetnih črevesnih bolezni (1). Drug pristop vključuje uporabo polimerov v ogrodnih ali rezervoarnih dostavnih sistemih. Polisaharidi so lahko rastlinskega (gvarjev gumi, inulin) ali živalskega izvora (hitosan, hondroitin sulfat), pridobljeni iz alg (alginati) ali s pomočjo mikroorganizmov (dekstran) (3, 14, 20). Neškrobni polisaharidi so odpornejši na razgradnjo v tankem črevesju in se razgradijo v debelem črevesju (1). Hidrofilni polimeri privzamejo vodo in nabrekajo med pomikanjem po prebavnem traktu. Omogočajo prehajanje bakterij in/ali encimov skozi hidratirano plast, kar sproži razgradnjo polimera in sprostitev zdravilne učinkovine iz farmacevtske oblike (1). Slabost dostavnih sistemov, odvisnih od mikroorganizmov, je premajhna specifičnost sproščanja zdravilne učinkovine, predvsem zaradi prisotnosti velikega števila vrst bakterij vzdolž celotnega prebavnega trakta in variabilnosti v zastopanosti posameznih rodov bakterij pri posameznikih in odvisnosti od fizioloških in patofizioloških sprememb. Patofiziološke spremembe v črevesni mikroflori lahko nastajajo npr. zaradi bolezni črevesja ali uporabe antibiotikov. Posledica spremembe v številu in zastopanosti bakterij je spremenjeno izločanje encimov, ki so pomembni za sproščanje zdravilne učinkovine iz dostavnega sistema. V nekaterih primerih pa zaradi hitrega prehoda farmacevtske oblike skozi prebavni trakt encimi nimajo na voljo dovolj časa za delovanje (npr. v primeru diareje) (1). Pri dostavnih sistemih z močno hidrofilnimi polimeri lahko v prisotnosti vode pride

tudi do neželenega predčasnega sproščanja zdravilne učinkovine iz farmacevtske oblike, zato so raziskovalci proučevali možnosti kemijskih modifikacij polisaharidov in kombiniranja s hidrofobnimi polimeri (1). Za optimalno sproščanje zdravilne učinkovine je ključno ravnotežje med hidrofilnimi in hidrofobnimi lastnostmi polimerov. Polimeri, ki so manj vodotopni, lahko sicer dlje zadržijo zdravilno učinkovino znotraj dostavnega sistema, vendar se lahko tudi prepozno razgradijo. Pri načrtovanju takšnih sistemov je pomembno, da preprečimo predčasno sproščanje zdravilne učinkovine v želodcu ali tankem črevesju in prepozno sproščanje v samem debelem črevesju (1–3, 14).

3.4 TLAČNO NADZOROVANI DOSTAVNI SISTEMI

Presnovo hrane v prebavni cevi spremlja ritmično krčenje gladkega mišičja vse od požiralnika do konca debelega črevesja. Za razliko od pogostejših peristaltičnih valov v drugih delih prebavne cevi se le-ti v debelem črevesju izrazijo na kratko in le tri- do štirikrat dnevno, vendar so močnejši in tako pomembno zvišajo tlak v lumnu debelega črevesja. Primer dostavnega sistema, ki ima vgrajen mehanizem sproščanja zdravilne učinkovine glede na okoliški tlak, je kapsula z ovojnico iz etilceluloze, netopne v vodi (14). Polimerna kapsula razpade pod vplivom visokega tlaka v lumnu debelega črevesja, ključni dejavniki pri oblikovanju pa so debelina ovojnice kapsule in velikost kapsule (3, 14).

Izziv pri načrtovanju tlačno nadzorovanih dostavnih sistemov je doseči ustrezno raztapljanje zdravilne učinkovine, kar je v normalnih pogojih oteženo zaradi obilne reabsorpcije vode in posledično velike viskoznosti črevesne vsebine v debelem črevesju. V opisanem dostavnem sistemu v obliki kapsule z ovojnico iz etilceluloze je možna rešitev tekoča vsebina z raztopljeno zdravilno učinkovino (14).

3.5 OSMOTSKO NADZOROVANI DOSTAVNI SISTEMI

Osmotsko nadzorovani sistemi so sestavljeni iz jedra z zdravilno učinkovino in osmotsko aktivne pomožne snovi (osmogen). Obdani so s polprepustno membrano, ki nadzoruje vstopanje vode v jedro. S hidratacijo in nabrekanjem osmogeno narašča osmotski pritisk znotraj farmacevtske oblike in povzroča sproščanje zdravilne učinkovine skozi eno ali več odprtih (3, 4, 17).

Tudi osmotsko nadzorovane sisteme je zaradi različnih časov prehoda skozi prebavno cev izziv načrtovati tako, da se zdravilna učinkovina sprosti na izbranem mestu. Teh-

nologija je zahtevna in povezana z višjimi proizvodnimi stroški (3, 14).

3.6 BIOADHEZIVNI DOSTAVNI SISTEMI

Cilj načrtovanja bioadhezivnih sistemov je podaljšati čas stika dostavnega sistema s površino sluznice debelega črevesja, da se lahko sprosti čim več zdravilne učinkovine (14, 23). Polimeri, ki so jih uporabili v raziskavah bioadhezivnih dostavnih sistemov, so polikarbofilli, poliuretani in polietilen oksid (3). Ahmad in sodelavci (3, 24) so uporabili škrob iz sorte riža *Assam Bora* za dostavo metronidazola v debelo črevo v obliki bioadhezivnih mikrododelcev. Bioadhezivni sistemi omogočajo podaljšan stik zdravilne učinkovine z mestom delovanja oz. absorpcije, so manj podvrženi encimskim reakcijam in zaradi manj pogostega jemanja zdravila omogočajo večje sodelovanje bolnikov pri zdravljenju (3, 25). Izzivi pri oblikovanju tovrstnih dostavnih sistemov so doseganje bioadhezije na želenem mestu delovanja in izbira biokompatibilnih polimerov (3, 25).

4 TRENDI RAZVOJA DOSTAVNIH SISTEMOV ZA DOSTAVO ZDRAVILNIH UČINKOVIN V DEBELO ČREVO

Zaradi premajhne specifičnosti oziroma neželenega sproščanja zdravilnih učinkovin tudi na drugih mestih v prebavnem traktu in s tem povezanimi neželenimi učinki zdravil raziskovalci proučujejo nove možnosti za načrtovanje peroralnih dostavnih sistemov za dostavo zdravilnih učinkovin v debelo črevo. Alternativni pristopi vključujejo načrtovanje dostavnih sistemov, ki so v organizmu odvisni od dveh ali več dejavnikov (npr. vrednost pH in časovna odvisnost, vrednost pH in prisotnost določenih mikroorganizmov) (1). Patentirani so različne sisteme, ki so tehnološko rezervoarni ali ogrodni sistemi, na voljo kot eno- ali večletne farmacevtske oblike (1). Skupna značilnost teh sistemov je izbira pomožnih snovi, ki zagotavljajo vsaj dvojni nadzor sproščanja zdravilne učinkovine iz dostavnega sistema in s tem doseganje mestno specifičnega delovanja v debelem črevesju (1, 3, 4, 13, 14, 21). Nekatere pomembne prednosti imajo dostavni sistemi, osnovani na nanotehnologiji. Nanodelci lahko zaradi manjše velikosti lažje in hitreje prodrejo v vnetno tkivo, ki je značilno za kronične vnetne črevesne bolezni, v primerjavi z večjimi dostavnimi sistemi bodisi zaradi večje permeabilnosti patoloških tkiv bodisi jih privza-



mejo vnetne celice imunskega sistema (1, 7). Majhnost dostavnega sistema je v primeru hitrega privzema v vnetna tkiva ali celice prednost tudi v primeru driske, ki pri večjih farmacevtskih oblikah lahko povzroči prehitro izločanje le-teh iz telesa (1). Nanodelci v primerjavi z večjimi dostavnimi sistemi teoretično lahko dosežejo enak ali boljši terapevtski učinek že pri nižjih odmerkih vgrajene zdravilne učinkovine (1). Pri inovativnih pristopih oblikovanja dostavnih sistemov na osnovi nanotehnologije pa je potrebno še dodatno vrednotenje varnosti, saj so tovrstni podatki omejeni (1).

5 SKLEP

Predstavljeni dostavni sistemi so iztočnica za razmišljanje o novih možnih pristopih načrtovanja dostavnih sistemov za dostavo zdravilnih učinkovin v debelo črevo, ki postaja vse pomembnejše mesto delovanja zdravilnih učinkovin – po eni strani zaradi optimizacije lokalnega zdravljenja bolezni debelega črevesja, po drugi strani kot raziskovanje novih možnosti dostave zdravilnih učinkovin za sistemsko zdravljenje. Izzivi za oblikovanje učinkovitih dostavnih sistemov za dostavo zdravilnih učinkovin v debelo črevo segajo vse od fizioloških preprek (pH, čas prehoda črevesne vsebine, prisotnost encimov in mikroorganizmov) do zagotovitve varnosti ter ne nazadnje ekonomske industrijske proizvodnje. Pristopi kombiniranja več mehanizmov sproščanja zdravilnih učinkovin (npr. s pomočjo mikroorganizmov in različne vrednosti pH) so učinkovitejši od pristopov s samo enim mehanizmom.

6 LITERATURA

- Hua S. *Advances in Oral Drug Delivery for Regional Targeting in the Gastrointestinal Tract - Influence of Physiological, Pathophysiological and Pharmaceutical Factors*. *Front Pharmacol* [Internet]. 2020 Apr 28 [cited 2021 Mar 9];11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7212533/>
- Lee SH, Bajracharya R, Min JY, Han J-W, Park BJ, Han H-K. *Strategic Approaches for Colon Targeted Drug Delivery: An Overview of Recent Advancements*. *Pharmaceutics*. 2020 Jan 15;12(1).
- Amidon S, Brown JE, Dave VS. *Colon-targeted oral drug delivery systems: design trends and approaches*. *AAPS PharmSciTech*. 2015 Aug;16(4):731–41.
- Philip AK, Philip B. *Colon targeted drug delivery systems: a review on primary and novel approaches*. *Oman Med J*. 2010 Apr;25(2):79–87.
- Abuהלwa AY, Williams DB, Upton RN, Foster DJR. *Food, gastrointestinal pH, and models of oral drug absorption*. *Eur J Pharm Biopharm Off J Arbeitsgemeinschaft Pharm Verfahrenstechnik EV*. 2017 Mar;112:234–48.
- Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, Černelč P, Koželj M, Andoljšek D, et al. *Interna medicina*. 4th ed. Ljubljana: Littera picta: Slovensko medicinsko društvo; 2011. 563–69, 595–96 p.
- Naeem M, Awan UA, Subhan F, Cao J, Hlaing SP, Lee J, et al. *Advances in colon-targeted nano-drug delivery systems: challenges and solutions*. *Arch Pharm Res*. 2020 Jan;43(1):153–69.
- Arévalo-Pérez R, Maderuelo C, Lanao JM. *Recent advances in colon drug delivery systems*. *J Control Release Off J Control Release Soc*. 2020 Nov 10;327:703–24.
- Wilson CG. *The transit of dosage forms through the colon*. *Int J Pharm*. 2010 Aug 16;395(1–2):17–25.
- Banerjee A, Pathak S, Subramaniam VD, G D, Murugesan R, Verma RS. *Strategies for targeted drug delivery in treatment of colon cancer: current trends and future perspectives*. *Drug Discov Today*. 2017 Aug;22(8):1224–32.
- Martinez MN, Amidon GL. *A mechanistic approach to understanding the factors affecting drug absorption: a review of fundamentals*. *J Clin Pharmacol*. 2002 Jun;42(6):620–43.
- Schiller C, Fröhlich C-P, Giessmann T, Siegmund W, Mönnikes H, Hosten N, et al. *Intestinal fluid volumes and transit of dosage forms as assessed by magnetic resonance imaging*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Nov 15;22(10):971–9.
- Teruel AH, Gonzalez-Alvarez I, Bermejo M, Merino V, Marcos MD, Sancenon F, et al. *New Insights of Oral Colonic Drug Delivery Systems for Inflammatory Bowel Disease Therapy*. *Int J Mol Sci*. 2020 Sep 5;21(18).
- Ratnaparkhi MP, Somvanshi FU, Pawar SA, Chaudhari SP, Gupta JP, Budhavant KA. *Colon Targeted Drug Delivery System*. *International Journal of Pharma Research & Review* [Internet]. 2013 Aug [cited 2019 Jul 26];2(8):33-42. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/3ba7/61bc9065317dbbbfb5adf81bd32494d30680.pdf>.
- Zhu W, Chuah YJ, Wang D-A. *Bioadhesives for internal medical applications: A review*. *Acta Biomater*. 2018 Jul 1;74:1–16.
- Arévalo-Pérez R, Maderuelo C, Lanao JM. *Recent advances in colon drug delivery systems*. *J Control Release Off J Control Release Soc*. 2020 Nov 10;327:703–24.
- Prasanth VV, Jayaprakash. R, Mathew ST. *Colon specific drug delivery systems: a review on various pharmaceutical approaches*. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* [Internet]. 2012 Jan. [cited 2019 May 11];02 (01)163-169. Available from: https://www.japsonline.com/admin/php/uploads/363_pdf.pdf.
- Cuche G, Cuber JC, Malbert CH. *Ileal short-chain fatty acids inhibit gastric motility by a humoral pathway*. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2000 Nov;279(5):G925-930.
- Cherbut C. *Motor effects of short-chain fatty acids and lactate in the gastrointestinal tract*. *Proc Nutr Soc*. 2003 Feb;62(1):95–9.
- Patel MM. *Formulation and development of di-dependent microparticulate system for colon-specific drug delivery*. *Drug Deliv Transl Res*. 2017 Apr;7(2):312–24.
- Kang J-H, Hwang J-Y, Seo J-W, Kim H-S, Shin US. *Small intestine- and colon-specific smart oral drug delivery system with controlled release characteristic*. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2018 Oct 1;91:247–54.

22. *Shahdadi Sardo H, Saremnejad F, Bagheri S, Akhgari A, Afrasiabi Garekani H, Sadeghi F. A review on 5-aminosalicylic acid colon-targeted oral drug delivery systems. Int J Pharm. 2019 Mar 10;558:367–79.*
23. *Phuong HLT, Thao TDT. Mucoadhesive Formulation Designs for Oral Controlled Drug Release at the Colon. Curr Pharm Des. 2021 Jan 31;27(4):540–7.*
24. *Ahmad MZ, Akhter S, Ahmad I, Singh A, Anwar M, Shamim M, et al. In vitro and in vivo evaluation of Assam Bora rice starch-based bioadhesive microsphere as a drug carrier for colon targeting. Expert Opin Drug Deliv. 2012 Feb;9(2):141–9.*
25. *Shaikh R, Raj Singh TR, Garland MJ, Woolfson AD, Donnelly RF. Mucoadhesive drug delivery systems. J Pharm Bioallied Sci. 2011 Jan;3(1):89–100.*

