

Ciljana isporuka antiinflamatornih lekova u donje delove gastrointestinalnog trakta: konvencionalni i savremeni pristupi

Bojan Čalija^{*}, Jela Milić

Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Vojvode Stepe 450, 11 221, Beograd, Srbija

^{*}Autor za korespondenciju: e-mail: bojanc@pharmacy.bg.ac.rs

Kratak sadržaj

Poboljšanje efikasnosti terapije inflamatornih bolesti creva postiže se razvojem novih, efikasnih i selektivnih bioloških lekova, ali i unapređenjem efikasnosti postojećih, tradicionalnih antiinflamatornih lekova, putem ciljane isporuke na mesto inflamacije. Ciljanom isporukom na mesto inflamacije nakon peroralne primene postiže se veća terapijska efikasnost, smanjuju sistemski neželjeni efekti leka i rizik od interakcije sa drugim lekovima, a kod sistema sa produženim oslobađanjem poboljšava i komplijansa/adherenca usled smanjenja učestalosti doziranja.

U ovom radu su opisane dve grupe pristupa za postizanje ciljane isporuke antiinflamatornih lekova u donje delove gastrointestinalnog trakta: *konvencionalni*, zasnovani na fiziološkim specifičnostima različitih delova gastrointestinalnog trakta (pH vrednost, enzimska aktivnost crevne flore i tranzitno vreme, odnosno njihova kombinacija) i *savremeni*, koji se zasnivaju na inkapsulaciji lekovitih supstanci u mikro- i nanonosace (npr. polimerne i lipidne mikro- i nanočestice i liposome), sa posebnim osvrtom na antiinflamatorne lekove za ciljanu isporuku u donje delove gastrointestinalnog trakta prisutne na tržištu Republike Srbije.

Ključne reči: inflamatorne bolesti creva, antiinflamatorni lekovi, kolon, ciljana isporuka

Uvod

Inflamatorne bolesti creva (IBC) su hronične, inflamatorne bolesti nedovoljno razjašnjene etiologije, koje se predominantno manifestuju u gastrointestinalnom traktu (GIT), ali se dovode u vezu i sa brojnim ekstraintestinalnim manifestacijama (najčešće na koži, zglobovima, očima i jetri) (1-3). Najzastupljeniji oblici IBC su Kronova bolest (KB) i ulcerozni kolitis (UK). KB bolest se odlikuje transmuralnom inflamacijom koja može zahvatiti bilo koji deo GIT-a, od usne duplje do anusa, a najčešće terminalni ileum i perianalnu regiju, uz česte lokalne komplikacije izvan creva, dok UK karakteriše mukozna inflamacija koja je ograničena na kolon (2,4). Klinički, obe forme se odlikuju ponavljajućim abdominalnim bolom i dijarejom različitog intenziteta (5).

IBC se dominantno javljaju u tzv. razvijenim zemljama, sa oko 3 miliona obolelih od KB i UK u Evropi i oko 1,4 miliona u SAD (6). Međutim, tokom poslednjih nekoliko godina ove bolesti postaju sve zastupljenije u zemljama u razvoju, a posebno u regionu Azije, Južne Amerike, istočne i južne Evrope (7). Incidenca i prevalenca inflamatornih bolesti creva su u konstantnom porastu tokom proteklih nekoliko decenija, uključujući odrasle i pedijatrijsku populaciju. Samo u Evropi godišnje se beleži 24 nova slučaja obolelih od Kronove bolesti na 100 000 stanovnika (8). Ove bolesti najčešće pogađaju radno sposobnu populaciju uzrasta od 20 do 40 godina (9,10), ugrožavajući kvalitet života i umanjujući radnu sposobnost obolelih, te predstavljaju ne samo lični i porodični, nego i veliki socioekonomski problem. Direktni troškovi lečenja obolelih od KB samo u Evropi se kreću između 4,6 do 5,6 milijardi EUR, dok su indirektni troškovi usled delimične ili potpune radne nesposobnosti značajno veći (11).

Navedeni podaci nedvosmisleno ukazuju na potrebu za poboljšanjem terapije IBC. U terapiji IBC se tradicionalno koriste antiinflamatorni lekovi i imunosupresivi, koji suprimiraju inflamaciju i ublažavaju simptome bolesti izazvanih inflamacijom. Osnovni nedostaci njihove primene su ograničena terapijska efikasnost i pojava neželjenih dejstava, od blagih do izrazito teških, poput hipertenzije, hiperglikemije, osteoporoze, glaukoma i depresije (kortikosteroidi) ili povećane sklonosti ka pojavi infekcija, pa čak i nekih malignih oboljenja (imunosupresivi) (1,12-14).

Kao rezultat intenzivnih istraživanja usmerenih ka unapređenju efikasnosti terapije IBC tokom protekle dve decenije razvijeni su efikasni i selektivni biološki lekovi sa anti-TNF- α monoklonskim antitelima (npr. Humira[®], Remicade[®] i Simponi[®]) (15-17). Međutim, ovi lekovi se primenjuju parenteralno (supkutano ili intravenski) u relativno visokim dozama, što povećava rizik od neželjenih dejstava, poput limfoma, infekcija, pojave autoimunih antitela i sindroma sličnog lupusu (17,18). Stoga su paralelno sa biološkim lekovima razvijani i lekovi za peroralnu primenu sa selektivnom isporukom tradicionalnih antiinflamatornih lekovitih supstanci na mesta zahvaćena inflamacijom, o kojima će biti više reči u ovom radu (Tabela I) (1,17,19).

Ciljana (selektivna) isporuka antiinflamatornih lekova u donje delove gastrointestinalnog trakta

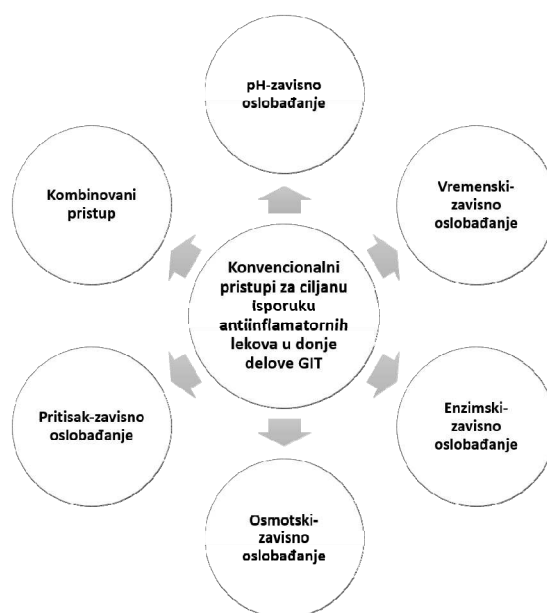
Osnovni cilj selektivne, odnosno ciljane isporuke lekovitih supstanci u terapiji IBC je da omogući njihovo oslobađanje i delovanje na mestu zahvaćenom inflamacijom. Na taj način, nakon peroralne primene iste ili manje doze leka postiže se veća terapijska efikasnost, uz manje izražene sistemske neželjene efekte, smanjuje rizik od interakcije lekova, a kod sistema sa produženim oslobađanjem usled smanjenja učestalosti doziranja poboljšava i komplijansa/adherenca (1). Međutim, ovaj pristup efikasan je samo u terapiji IBC sa blagim do umerenim simptomima bolesti i luminalnom manifestacijom, poput izolovane ileocekalne KB ili distalnog UK, odnosno u slučajevima kada je inflamacija diskontinuirana i lokalizovana. Nasuprot tome, kod pacijenata sa sistemskom inflamacijom i teškom kliničkom slikom, primenjuje se parenteralna imunosupresivna terapija.

Zahvaljujući intenzivnim istraživačkim naporima na razvoju terapijskih sistema za ciljanu isporuku lekova u donje delove GIT-a u poslednjih nekoliko decenija, danas postoje brojne strategije, odnosno pristupi kojima se postiže ciljana isporuka. Oni se sve češće u novijoj literaturi neformalno klasifikuju na *konvencionalne*, od kojih se neki sa značajnim uspehom primenjuju godinama unazad, i *savremeni*, koji još uvek nemaju komercijalnu primenu, a najčešće su zasnovani na inkapsulaciji lekovitih supstanci u mikro- i nanonosače različitih karakteristika (1,19,20).

Izbor najbolje strategije za postizanje ciljane isporuke najviše zavisi od lokalizacije inflamacije, odnosno dela GIT-a koji je zahvaćen inflamacijom, ali i stanja bolesti, prirode lekovite supstance i dr.

Konvencionalni pristupi za ciljanu isporuku antiinflamatornih lekova u donje delove gastrointestinalnog trakta

Konvencionalni pristupi za ciljanu isporuku antiinflamatornih lekova u donje delove GIT-a, zasnovani su na fiziološkim specifičnostima različitih delova GIT-a, kao što su pH vrednost u lumenu, prisustvo i enzimska aktivnost crevne flore i tranzitno vreme, odnosno vreme potrebno da lek nakon peroralne primene dospe do dela GIT-a zahvaćenog inflamacijom (Slika 1).



Slika 1. Pregled konvencionalnih pristupa za ciljanu isporuku antiinflamatornih lekova u donje delove GIT-a

Figure 1. An overview of conventional approaches for targeted delivery of antiinflammatory drugs in lower parts of gastrointestinal tract

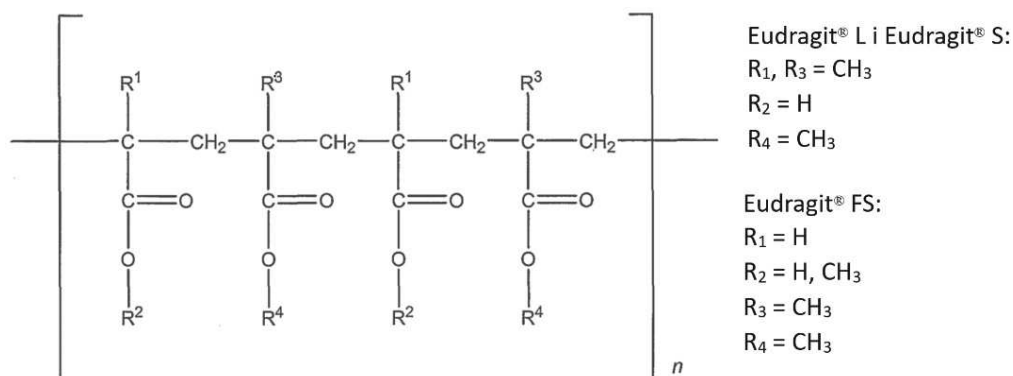
Iako su ovakvi pristupi ciljanjoj isporuci relativno jednostavni, njihovu primenu i efikasnost značajno ograničava velika inter- i intraindividualna varijabilnost uslova u GIT-u. Tako npr. prosečno tranzitno vreme kod zdravih osoba kroz tanko crevo može značajno da varira, od 2 do 6 časova, dok je u debelom crevu ovaj raspon značajno veći i kreće se od 6 do 70 časova (21,22). Na tranzitno vreme mogu uticati unos hrane i tečnosti, starost, fizička aktivnost i dr. pH vrednost u lumenu GIT-a takođe može značajno da varira pod uticajem hrane i metaboličke aktivnosti crevne mikroflore. Prisustvo i aktivnost crevne flore su takođe podložni velikim inter- i intraindividualnim varijacijama i između ostalog zavise od genetičkih i faktora okruženja, načina života, ishrane, unosa lekova i dr. (23)

Navedeno dodatno komplikuje činjenica da kod obolelih od IBC usled patofizioloških procesa često dolazi do drastične izmene pomenutih uslova. Tako se npr. orocekalno tranzitno vreme značajno produžava kod obolelih od UK i KB, ali se tranzitno vreme kroz debelo crevo skraćuje usled dijareje, kao jednog od najčešćih simptoma ovih bolesti (24,25). Osim toga, pH vrednost kolona kod obolelih od IBC je značajno niža i u pojedinim slučajevima UK zabeležena je izrazito kisela pH vrednost u lumenu kolona od 2,3 (26). Raznolikost crevne flore kod obolelih od IBC je značajno smanjena, dok se neke dominantne vrste poput *Bacteroides*, *Eubacteria* i *Peptostreptococcus* intenzivno razvijaju (27).

Značajna inter- intraindividualna varijabilnost uslova u GIT-u, otežava ciljanu isporuku lekovite supstance na mesto inflamacije konvencionalnim pristupima, a jedno od rešenja koje se često primenjuje je kombinovanje dva ili više mehanizama na kojima se zasniva oslobađanje lekovite supstance (28).

pH kontrolisano (zavisno) oslobađanje

pH-zavisno oslobađanje antiinflamatornih lekova u donjim delovima GIT-a zahvaćenih inflamacijom moguće je postići oblaganjem jezgra tableta/peleta/granula/mikrokapsula sa lekovitom supstancom jednoslojnim ili višeslojnim omotačem (filmom) čiju osnovu čine pH-osetljivi ekscipijensi (1). Ovaj pristup je relativno jednostavan, jeftin i komercijalno zastupljen. Najčešće se kao pH-osetljivi ekscipijensi koriste gastrozistentni polimeri koji su nerastvorni u kiseloj sredini želuca, a rastvaraju pri intestinalnim pH vrednostima (29). pH-zavisna rastvorljivost, obično je posledica kisele prirode polimera. Kao slabe kiseline, pri izrazito niskim pH vrednostima, poput onih u želucu, ovi polimeri dominantno egzistiraju u nerastvornom molekulskom obliku. Kada lek prođe iz želuca u creva i pH vrednost poraste do određene granične vrednosti, stepen disocijacije polimera naglo raste, odnosno polimer prelazi u jonizovan rastvoran oblik, rastvara se, usled čega dolazi do razaranja omotača i oslobađanja lekovite supstance iz jezgra. U kom delu creva (ileum, jejunum i kolon) će doći do rastvaranja polimera, odnosno gastrozistentne obloge, zavisi prvenstveno od njegove hemijske strukture, ali i patofizioloških promena. Među gastrozistentnim polimerima najveći komercijalni značaj imaju kopolimeri metakrilne kiseline, koji imaju farmakopejski status, a poznati su pod komercijalnim imenom Eudragit® (30-32). Opšta strukturna formula gastrozistentnih kopolimera metakrilne kiseline prikazana je na Slici 2.

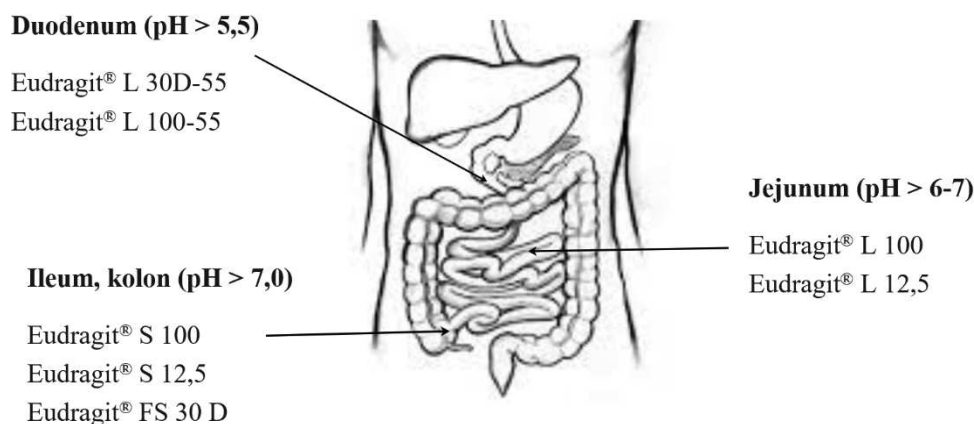


Slika 2. Strukturna formula gastrozistentnih kopolimera metakrilne kiseline
Figure 2. Structural formula of gastroresistant methacrylic acid copolymers

Ovi kopolimeri se smatraju generalno bezbednim i netoksičnim, a uključeni su i u FDA Bazu podataka o pomoćnim supstancama (33).

Razlike u bočnim supstituentima i odnosu slobodnih i esterifikovanih karboksilnih grupa imaju za posledicu razliku u kiselosti, odnosno pH vrednosti pri kojoj dolazi do rastvaranja ovih polimera. Tako se npr., Eudragit® L 100 i Eudragit® S 100 rastvaraju pri pH vrednostima 6,0, odnosno 7,0, redom, što se može objasniti većim udelom slobodnih kiselih grupa u odnosu na esterifikovane kod Eudragit® L 100 (1:1) u odnosu na Eudragit® S 100 (1:2) (30). Kao što se može videti na Slici 3, oblaganjem jezgra lekovitom supstancom kopolimerom metakrilne kiseline moguće je postići selektivno

oslobađanje lekovite supstance u različitim delovima creva, počev od duodenuma, preko jejunuma i ileuma, do kolona.



Slika 3. Shematski prikaz mogućih mesta isporuke lekovitih supstanci primenom gastrorezistentnih kopolimera metakrilne kiseline

Figure 3. Schematic representation of possible targeting sites for antiinflammatory drugs by using gastroresistant methacrylic acid copolymers

Često se dva ili više kopolimera metakrilne kiseline kombinuju kako bi se postigli planirani profili oslobađanja lekovitih supstanci, a primeri takvih lekova mogu se naći i na domaćem tržištu lekova (Tabela I). Pored kopolimera metakrilne kiseline, za postizanje pH zavisnog oslobađanja nakon peroralne primene leka koriste se i drugi gastrorezistentni polimeri, poput celulozaacetatftalata koja se rastvara pri pH > 6,0 (34).

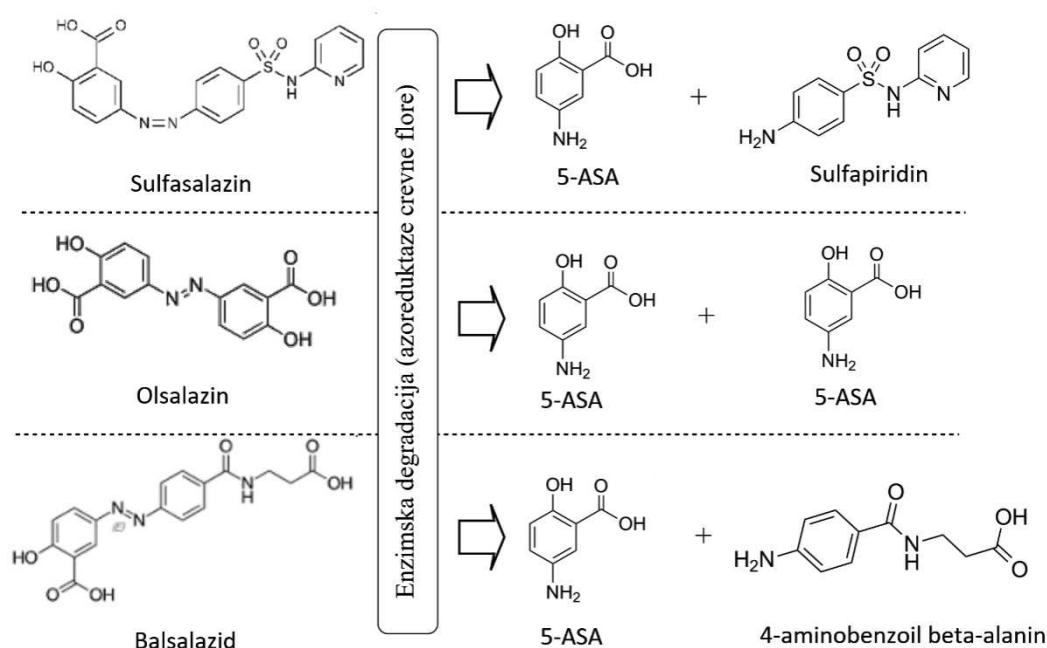
Osnovno ograničenje za primenu sistema sa pH-osetljivim oslobađanjem su fluktuacije pH-vrednosti u lumenu GIT-a, o čemu je već bilo reči, a koje za posledicu mogu imati preuranjeno ili zakasnelo oslobađanje lekovite supstance (29).

Enzimski kontrolisano (zavisno) oslobađanje – prolek pristup

Lek prvog izbora u terapiji aktivnih simptoma, indukciji i održavanju remisije pacijenata sa blagim do umerenim UK je 5-aminosalicilna kiselina (5-ASA), poznata kao mesalazin ili mesalamin (35,36). Mehanizam antiinflamatornog dejstva 5-ASA još uvek nije u potpunosti razjašnjen, ali je poznato da inhibira sintezu interleukina-1(IL-1), tumor nekroza faktora- α (TNF- α), prostaglandina E2, a kao hvatač slobodnih radikala poseduje izražen antioksidacioni potencijal (37,38). Nakon peroralne primene 5-ASA se brzo i skoro u potpunosti apsorbuje u tankom crevu (zavisno od koncentracije i pH u lumenu), a zatim intenzivno metaboliše do neaktivnog metabolita N-acetil-5-ASA u ćelijama crevnog epitela i jetri, te izlučuje urinom kao N-acetil-5-ASA i delom kao neizmenjen molekul (39-41).

Zbog visokog stepena resorpcije u tankom crevu nakon peroralne primene, 5-ASA nije efikasna u terapiji inflamacije kolona. Postoje dva osnovna načina za sprečavanje apsorpcije 5-ASA u tankom crevu: i) oblaganje jezgra koje sadrži 5-ASA

gastrorezistentnim omotačem koji se rastvara tek kada lek dospe u terminalni ileum i ii) sintezom farmakološki neaktivnih prekursora 5-ASA, odnosno prolekova (engl. *prodrug*) (36). Ovi prekursori se ne resorbuju i u potpunosti prolaze nepromenjeni kroz gornje delove GIT-a, a zatim se pod dejstvom enzima azoreduktaza, flore kolona, koje redukuju i cepaju azo vezu, metabolišu do 5-ASA (Slika 4) (36,37). Na Slici 4 je prikazana hemijska struktura najpoznatijih prekursora 5-ASA: sulfasalazina, olsalazina i balsalazina i njihovih metabolita koji nastaju pod dejstvom azoreduktaza.



Slika 4. Enzimski degradacija farmakološki neaktivnih aminosalicilata (prolekova) do aktivne komponente 5-ASA.

Figure 4. Schematic representation of enzymatic degradation of inactive aminosalicylates (prodrugs) into active component 5-ASA

Sulfasalazin je prvobitno bio namenjen za lečenje reumatoidnog artritisa, ali se koristi u terapiji UK preko 60 godina. Jedan lek sa ovom aktivnom supstancom trenutno ima dozvolu za stavljanje u promet u R. Srbiji (Tabela I) (17,36). Degradacijom ovog molekula pod dejstvom azoreduktaza u kolonu nastaju po jedan molekul 5-ASA i sulfapiridina. Godinama po uvođenju ovog leka u terapiju UK izvedene su prve kliničke studije kojima je pokazano da je 5-ASA kao metabolit odgovorna za antiinflamatornu aktivnost sulfasalazina (42). Za razliku od 5-ASA, sulfasalazin ima nizak stepen apsorpcije, između 3% i 12% (35). Olsalazin cepanjem pod dejstvom azoreduktaza daje dva molekula 5-ASA i takođe gotovo u potpunosti prolazi kroz tanko crevo

nepromenjen (37). Balsalazid cepanjem azo veze daje jedan molekul 5-ASA i 4-aminobenzoil-betalalanina, koji takođe pokazuje minimalnu sistemsku apsorpciju (36).

Osnovni nedostatak primene ovih prekurzora 5-ASA je što su koncentracije 5-ASA nakon njihove primene znatno veće u desnom delu kolona, pa su znatno manje efikasni u terapiji inflamacije levog kolona, koji je inflamacijom zahvaćen kod svih pacijenata obolelih od UK (43). Drugi nedostatak je potreba za učestalim doziranjem, koja može uzrokovati nisku komplijansu. Oba nedostatka moguće je rešiti primenom lipofilnih (npr. lecitin, stearinska kiselina, karnauba vosak) ili hidrofilnih ekscipijenas (hidrofilni derivati celuloze) koji omogućavaju produženo oslobađanje prekurzora 5-ASA (36).

Vremenski kontrolisano (zavisno) oslobađanje

Vremenski kontrolisani terapijski sistemi su formulisani i/ili izrađeni tako da omogućuje oslobađanje lekovite supstance tek pošto prođe određeno vreme od momenta njihove primene (t_{lag}) (1,19,44). Ovaj pristup nije specifičan za terapiju IBC, već se koristi i u terapiji drugih bolesti, a posebno u terapiji bolesti koje pokazuju cirkadijalni ritam (tzv. hronoterapija). Njihova primena u lečenju IBC zasniva se na predviđanju vremena koje je potrebno da lek nakon primene dođe do mesta zahvaćenog inflamacijom (tzv. tranzitno vreme). Mehanizmi kojima se postiže odlaganje oslobađanja su veoma raznovrsni, a najčešće su to erozija, bubrenje, osmoza ili njihova kombinacija (1).

Ovi terapijski sistemi mogu biti izrađeni u obliku kapsula sa semipermeabilnim telom (deo kapsule) koje je propustljivo za vodu, a nepropusno za lekovitu supstancu, čime se sprečava njeno prevremeno oslobađanje. Nakon primene voda prolazi kroz telo kapsule i dolazi u kontakt sa polimerom koji bubri povećavajući pritisak na zatvarač tela kapsule. Kada pritisak na zatvarač dostigne određenu graničnu vrednost, dolazi do „iskakanja“ tj. odvajanja zatvarača od tela kapsule i oslobađanja lekovite supstance (npr. hidrogel kapsula sa pulsним oslobađanjem, engl. *pulsatile hydrogel capsule*). Mehanizam oslobađanja može da bude i erozija zatvarača, kao što je to slučaj sa erodibilnom kapsulom sa vremenskim oslobađanjem lekovite supstance (engl. *erodible plug, time-delayed capsule*) ili Egalet[®] sistemom (28,45). U oba slučaja t_{lag} je definisano sastavom i debljinom zatvarača (28).

Osnovna ograničenja za primenu ovih terapijskih sistema su velika inter- i intraindividualna varijabilnost u pogledu tranzitnog vremena, koje je posebno podložno uticaju brzine pražnjenja želuca i stanju bolesti (28,29). Tako npr. duže zadržavanje leka u želucu usled odloženog pražnjenja može imati za posledicu oslobađanje lekovite supstance pre nego što lek dođe do željenog mesta. Osim toga, mesta zahvaćena inflamacijom mogu značajno da se razlikuju kod različitih pacijenata, što dovodi do značajnog variranja terapijske efikasnosti ovih lekova (29).

U komercijalno dostupne lekove sa vremenski kontrolisanim oslobađanjem se često ubraja i lek Penasa[®], iako nije reč o sistemu sa odloženim, već produženim oslobađanjem. Ovaj lek je formulisan u obliku tableta koje su sačinjene od

mikrogranula 5-ASA obloženih etilcelulozom. Nakon peroralne primene, tablete se u želucu razgrađuju do mikrogranula koje zatim obezbeđuju produženo oslobađanje 5-ASA iz jezgra (37). Produženo oslobađanje obezbeđuje u vodi nerastvoran omotač od etilceluloze, mehanizmom spore difuzije kroz pore omotača (34,46). Nakon primene ovog leka, 5-ASA počinje da se oslobađa već u duodenumu, pre nego iz npr. tableta obloženih Eudragit[®]-om S 100 (Asacol[®]), pa stoga na ovaj lek bolje reaguju pacijenti sa KB koja se manifestuje u gornjim delovima tankog creva.

Terapijski sistemi sa kombinovanim oslobađanjem

Usled pomenutih ograničenja primene pH-, enzimski- i vremenski kontrolisanih terapijskih sistema, a koja su najčešće posledica velike varijabilnosti u pogledu uslova u GIT-u kao pokretačkih mehanizama za oslobađanje lekovite supstance, razvijeni su terapijski sistemi za ciljanu isporuku antiinflamatornih lekova u donje delove GIT-a kod kojih je kombinovano dva ili više pomenutih pristupa (28). Ovakvi terapijski sistemi danas imaju najveći komercijalni značaj kada je reč o selektivnoj isporuci antiinflamatornih lekova u donje delove GIT-a, a među njima su posebno zastupljeni terapijski sistemi kod kojih je kombinovano pH- i vremenski kontrolisano oslobađanje lekovite supstance. Tako je npr. oblaganjem gastrozistentnim omotačem terapijskog sistema sa vremenski kontrolisanim oslobađanjem, moguće eliminisati uticaj brzine pražnjenja želuca na mesto oslobađanja lekovite supstance.

Među najpoznatije patentirane tehnologije zasnovane na kombinaciji pH- i vremenski kontrolisanog oslobađanja lekovite supstance ubrajaju se *Time Clock*[®], *Chronotropic*[®], *Pulsincap*[®], *OROS*[®]-CT i *Chronset*[®] (1,28,44).

Time Clock[®] sistem se sastoji od jezgra sa lekovitom supstancom i dvostrukog omotača. Spoljašnji omotač je gastrozistentan i ima za cilj da pri prolasku kroz želudac očuva unutrašnji omotač koji je u direktnom kontaktu sa jezgrom. Nakon što sistem dospe u tanko crevo, dolazi do rastvaranja spoljašnjeg omotača, a unutrašnji omotač koji čini disperzija hidrofobnog materijala i surfaktanta postepeno erodira (28,47). Sličan je *Chronotropic*[®] sistem, s tim što unutrašnji sloj čini hidroksipropilmetilceluloza (HPMC), koja nakon rastvaranja gastrozistentnog omotača postepeno bubri i erodira u kontaktu sa telesnim tečnostima (28). *Pulsincap*[®] sistem čini kapsula sa gastrozistentnim omotačem, čije je telo nerastvorno, a poklopac rastvorljiv u vodi. Kada kapsula napusti želudac, gastrozistentni omotač se rastvara, a zatim i poklopac kapsule. Međutim, izlazak lekovite supstance iz kapsule sprečava hidrogel zatvarač koji postepeno bubri. Nakon određenog vremena, nabubrela hidrogel zatvarač se odvaja od kapsule, omogućavajući oslobađanje aktivne supstance (29,44).

*Codes*TM terapijski sistem formulisan u obliku tableta, zasnovan je na kombinaciji pH-, vremenski- i enzimski kontrolisanih mehanizama oslobađanja lekovite supstance (28). Jezgro ovog sistema, u kome su smeštene lekovita supstanca i polisaharid (npr. laktuloza), obloženo je trostrukim omotačem koga čine: *i*) semipermeabilni omotač sačinjen od Eudragit[®]-a E 100 rastvornog u kiselini i nepropusnog za lekovitu supstancu, *ii*) barijerni sloj sačinjen od HPMC i *iii*) gastrozistentni omotač sačinjen od Eudragit[®]-a L 100 (48). Nakon što *Codes*TM sistem dospe u tanko crevo dolazi do rastvaranja gastrozistentnog omotača, a zatim i postepenog bubrenja i erozije omotača od HPMC. Potom voda prodire u jezgro kroz semipermeabilnu membranu rastvornu u

kiselini, rastvara i difuzijom izvlači polisaharid iz jezgra, koji zatim bakterije kolona razgrađuju do kratkolančanih kiselina. Ove kiseline obaraju pH mikrosredine što dovodi do rastvaranja i poslednjeg, trećeg sloja koji okružuje jezgro te dolazi do oslobađanja lekovite supstance (28,48). Primenom scintigrafije kod zdravih dobrovoljaca potvrđeno je potpuno raspadanje *CodesTM* tableta u uzlaznom delu kolona (49).

Savremeni pristupi za ciljanu isporuku antiinflamatornih lekova u donje delove gastrointestinalnog trakta

Savremeni pristupi za ciljanu isporuku antiinflamatornih lekova u donje delove GIT-a mahom su zasnovani na inkapsulaciji ovih lekova u mikro- i nanonosače. Nastali su kao rezultat nastojanja da se pronađe alternativa pomenutim konvencionalnim pristupima čiju efikasnost često ograničava velika inter- i intraindividualna varijabilnost u pogledu uslova u GIT-u (pH, tranzitno vreme i enzimska aktivnost), a koji su osnovni pokretački faktori za oslobađanje lekovitih supstanci (50,51). Osim toga, čak i kada ovi sistemi isporuče antiinflamatornu lekovitu supstancu na mesto zahvaćeno inflamacijom, to nužno ne znači da će je ćelije na mestu inflamacije preuzeti u dovoljnim količinama da bi se postigao željeni efekat (52). Zahvaljujući intenzivnom razvoju metoda za dobijanje i karakterizaciju mikro- i nanonosača tokom poslednjih decenija prošlog veka, i obećavajućim preliminarnim rezultatima, istraživačke aktivnosti u ovoj oblasti poslednjih godina su usmerene na razvoj pomenutih nosača, a naročito polimernih nano- i mikročestica i liposoma (20).

Pokazano je da nanonosači lekovitih supstanci, prvenstveno zahvaljujući svojim malim dimenzijama, imaju znatno veći potencijal za nakupljanje i zadržavanje u inflamiranim oblastima GIT-a i preuzimanje od okolnih ćelija, što ima za posledicu znatno veću biorasploživost, smanjenje sistemskih neželjenih efekata i sveukupno povećanje terapijske efikasnosti u poređenju sa konvencionalnim nosačima (20,22).

Značaj veličine nosača antiinflamatornih lekova za efikasnost terapije IBC je višestruk. Naime, pokazano je da nosači nanometarskih veličina imaju duže vreme zadržavanja na mestu inflamacije, otežana je njihova eliminacija dijarejom kao jednim od osnovnih simptoma IBC, a poboljšano je i njihovo preuzimanje od epitelnih ćelija i ćelija imunskog sistema (20,53). Ovakav efekat u literaturi se označava kao efekat pojačane permeabilnosti epitela i retencije leka (engl. *epithelial enhanced permeability and retention*, EPR) (20). Generalno, sa smanjenjem veličine nanočestica povećava se akumulacija na mestu inflamacije (54). Na mestima zahvaćenim inflamacijom oštećeni su i unutrašnji adherentni i spoljašnji sloj mukoze, narušen integritet barijere epitela usled oštećenja enterocita i povećano je prisustvo ćelija imunskog sistema, što favorizuje prodor i preuzimanje nanonosača (23). Mehanizmi preuzimanja nanonosača od okolnih ćelija su različiti, pa tako ćelije epitela nanočestice preuzimaju paracelularnim transportom i endocitozom, a M ćelije transcitozom (52).

Površinske karakteristike nanonosača, a posebno površinsko naelektrisanje, takođe utiču na njihovu akumulaciju na mestu inflamacije. To znači da je modifikovanjem površinskog naelektrisanja, moguće uticati na akumulaciju nanočestica na mestu inflamacije, a time i na njihovu terapijsku efikasnost. Tako npr. nanočestice sačinjene od katjonskih polimera ili površinski funkcionalizovane katjonskim

polimerima, poput hitozana i njegovih derivata ispoljavaju mukoadhezivnost, zahvaljujući elektrostatičkim interakcijama sa negativno naelektrisanim mukoznim membranama (55,56). Nasuprot tome, negativno naelektrisane nanočestice mogu da interaguju elektrostatički sa pozitivno naelektrisanim proteinima čije je prisustvo povećano u regionima inflamacije (57). Međutim, da bi došle u kontakt sa ovim proteinima, nanočestice prvo moraju da prođu kroz mukozni sloj, a zahvaljujući negativnom naelektrisanju njihov prolaz kroz mukozni sloj je olakšan u odnosu na pozitivno naelektrisane nanočestice (23).

Ciljanu isporuku antiinflamatornih lekova u donje delove GIT-a moguće je poboljšati i površinskom funkcionalizacijom molekulima koji se vezuju za specifične receptore dominantno prisutne na mestima inflamacije (npr. monoklonska antitela), kao što su receptori za manozu i galaktoza-tip lektin (engl. *galactose-type lectin*) aktiviranih makrofaga ili transferin receptor koji je pojačano eksprimiran na bazolateralnom i apikalnom delu membrane enterocita (58-60). Ovakav vid funkcionalizacije nanonosaa u literaturi se označava kao aktivno ciljanje (engl. *active targeting*) (23,61). Međutim, ograničavajući faktor za peroralnu primenu nanočestica površinski funkcionalizovanih antitelima i peptidima predstavlja delovanje želudačne kiseline i digestivnih enzima (62). Tokom poslednje decenije radi se i na razvoju nanonosaa (nanočestica) za isporuku TNF- α malih interferirajućih RNK (TNF- α siRNA) do mesta inflamacije nakon peroralne primene (63,64). Najveći izazov u razvoju ovih nosaa je postizanje efikasne zaštite TNF- α siRNA od nepovoljnih uticaja okruženja u gornjim delovima GIT-a i selektivna isporuka na mesto inflamacije. Obećavajući rezultati dobijeni su primenom nanonosaa na bazi poli-(1,4-fenilenacetondimetilentioketal) polimera zahvaljujući njegovoj protektivnoj ulozi i osetljivosti na prisustvo reaktivnih kiseoničnih vrsta (engl. *reactive oxygen species, ROS*), koje je karakteristično za mesta zahvaćena inflamacijom, što je iskorišćeno kao pokretački mehanizam za oslobađanje TNF- α siRNA (63).

Antiinflamatorni lekovi za ciljanu isporuku u donje delove gastrointestinalnog trakta na tržištu Republike Srbije

Prema podacima Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije, na tržištu Srbije postoji nekoliko antiinflamatornih lekova za isporuku u donje delove GIT-a koji se koriste u terapiji IBC (17). Ovi lekovi, njihovi farmaceutski oblici, indikacije, sastav i mehanizam ciljane isporuke predstavljeni su u Tabeli I. Svi su formulisani kao čvrsti farmaceutski oblici za peroralnu primenu i to predominantno gastrorezistentne tablete. Uvidom u spisak pomoćnih materija, može se zaključiti da je dominantan mehanizam ciljane isporuke pH-zavisno oslobađanje ili njegova kombinacija sa drugim mehanizmima, a najčešće vremenski zavisnim oslobađanjem.

Tabela I Pregled lekova za peroralnu primenu u terapiji IBC sa dozvolom za stavljanje u promet na tržište R. Srbije

Table I Summary of peroral drugs for IBC marketed in Serbia

| Zaštićeno ime leka | Farmaceutski oblik | Lekovita supstanca | Pomoćne materije/ekscipijensi | Mehanizam ciljane isporuke | Indikacija |
|---------------------------------------|------------------------------------|--------------------|---|--|---|
| 5-ASA [®] | gastrorezistentna tableta | mesalazin | jezgro: natrijum-karbonat, bezvodni; glicin; povidon k-30; silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni; celuloza, mikrokristalna; kalcijum-stearat; omotač: hipromeloza; <u>Eudragit L-100</u> ; <u>Eudragit S-100</u> ; talk; titan-dioksid; gvožđe(iii)-oksid, žuti; makrogol 6000; trietilcitrat. | pH-zavisno oslobađanje | Terapija lakših i umerenih oblika UK i KB. |
| Asacol [®] | gastrorezistentna tableta | mesalazin | jezgro: laktoza, monohidrat; natrijum-skrobglikolat (tip A); magnezijum-stearat; talk; povidon k25 omotač: <u>kopolimer (metakrilna kiselina-metilmetakrilat kopolimer (1:2))</u> ; talk; dibutilftalat; gvožđe(iii)-oksid, žuti; gvožđe(iii)-oksid, crveni; makrogol 6000 | pH-zavisno oslobađanje | Terapija blage forme akutnog UK. Održavanje remisije UK. Održavanje hirurškim putem postignute remisije KB. |
| Budosan [®] | gastrorezistentna kapsula, tvrda | budesonid | talk; trietilcitrat; <u>amonijum metakrilat kopolimer, tip b</u> ; <u>amonijum metakrilat kopolimer, tip a</u> ; <u>metakrilna kiselina-metilmetakrilat kopolimer (1:2)</u> ; <u>metakrilna kiselina-metilmetakrilat kopolimer (1:1)</u> ; povidon k25; laktoza monohidrat; šećerne sfere (saharoza; skrob, kukuruzni); tvrda želatinska kapsula no.1: gvožđe (iii)-oksid, crno kapa: želatina; eritrozin; titan-dioksid; gvožđe(iii)-oksid, crveno; gvožđe(iii)-oksid, crno; natrijum-dodecilsulfat | pH-zavisno i vremenski-zavisno oslobađanje | Indukcija remisije kod pacijenata sa blagom do umerenom aktivnom KB. |
| Pentasa [®] | tableta sa produženim oslobađanjem | mesalazin | povidon; <u>etilceluloza</u> ; magnezijum-stearat; talk; celuloza, mikrokristalna | produženo oslobađanje | Terapija lakših i umerenih oblika UK i KB. |
| Salazopyrin [®] EN 500 mg | gastrorezistentna tableta | sulfasalazin | povidon; kukuruzni skrob preželatinizirani; magnezijum-stearat; silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni; <u>celulozaacetatftalat</u> ; propilenglikol; beli pčelinji vosak karnauba vosak; glicerolmonostearat; makrogol 20,000; talk | pH-zavisno oslobađanje prolek | Indukcija i održavanje remisije kod UK i terapija aktivne KB. |

| Zaštićeno ime leka | Farmaceutski oblik | Lekovita supstanca | Pomoćne materije/ekscipijensi | Mehanizam ciljane isporuke | Indikacija |
|--------------------|--|--------------------|--|--|--|
| Salofalk® 500 | gastrorezistentna tableta | mesalazin | <u>bazni butil-metakrilat kopolimer (Eudragit E)</u> ; kalcijum-stearat; kroskarmeloza-natrijum; gvožđe(iii)-oksid, žuti; glicin; silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni; hipromeloza; makrogol 6000; <u>metakrilna kiselina-metil-metakrilat kopolimer (1:1) (Eudragit L)</u> ; celuloza, mikrokristalna; natrijum-karbonat, bezvodni; povidon k25; talk; titan-dioksid | vremenski-zavisno i pH-zavisno oslobađanje | Terapija akutnih epizoda i prevencija relapsa UK i tretman akutnih epizoda KB. |
| Salofalk® | granule sa odloženim i produženim oslobađanjem | mesalazin | aspartam; natrijum-karboksimetilceluloza; celuloza, mikrokristalna; limunska kiselina, bezvodna; silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni; hipromeloza; magnezijum-stearat; <u>metakrilna kiselina – metil metakrilat kopolimer (1:1) (Eudragit L 100)</u> ; <u>poliakrilat, disperzija 40%</u> , <u>poli(etakrilat,metilmetakrilat) koji sadrži 2% nonoksinola (Eudragit NE 40D)</u> ; povidon k 25; simetikon, emulzija 33%: simetikon; metilceluloza; sorbinska kiselina; talk; titan-dioksid; trietilcitrat; aroma vanile (sadrži saharozu) | vremenski-zavisno i pH-zavisno oslobađanje | Terapija akutnih epizoda UK i održavanje remisije. |

pH-zavisno oslobađanje lekovite supstance sa antiniflammatornim delovanjem u donjim delovima GIT-a se najčešće postiže izradom gastrorezistentnog omotača. U sastav ovog omotača najčešće ulaze kopolimeri metakrilne kiseline i to Eudragit® L 100 i Eudragit® S 100, samostalno ili u kombinaciji (npr. 5-ASA® i Asacol®). Kao što je već rečeno, ovi polimeri su nerastvorni u kiseloj sredini želuca, tako da se omotač/film tablete sačinjen od ovih polimera rastvara tek kada tableta dospe u creva. U kom delu će tačno doći do oslobađanja lekovite supstance zavisi od vrste kopolimera koji čini omotač. Eudragit® L 100 (metakrilna kiselina–metil metakrilat kopolimer (1:1)) se rastvara pri pH > 6 i obično se koristi za isporuku lekovitih supstanci u tanko crevo (jejunum), dok se Eudragit® S 100 (kopolimer (metakrilna kiselina-metilmetakrilat kopolimer (1:2)) rastvara pri pH > 7 usled većeg udela esterifikovanih grupa u odnosu na karboksilne i obično se koristi za isporuku lekovitih supstanci u kolon (34,65).

Ovi kopolimeri se kombinuju i sa drugim kopolimerima metakrilne kiseline, koji ne pokazuju pH-zavisnu rastvorljivost, poput Eudragit®-a RL (amonijum metakrilat kopolimer, tip A) i Eudragit®-a RS (amonijum metakrilat kopolimer, tip B). Ovi kopolimeri formiraju u vodi nerastvoran, niskopermeabilan omotač koji postepeno bubri i na taj način usporava oslobađanje lekovite supstance. Kombinovanjem ovih polimera sa gastrorezistentnim polimerima postiže se kombinovani efekat odloženog (pH-zavisnog) i usporenog (vremenski-zavisnog) oslobađanja (npr. Budosan® i Salofalk® 500).

Interesantno je pomenuti da na domaćem tržištu lekova postoji samo jedan lek koji se koristi u terapiji IBC, a koji sadrži prolek (sulfasalazin). Farmaceutski oblik ovog leka je gastrozistentna tableta, a gastrozistentnost je postignuta primenom celulozaacetatftalata. Reč je o parcijalno O-acetilovanoj i O-ftalilovanoj celulozi, koja zahvaljujući prisustvu slobodne karboksilne grupe ftalne kiseline ima kiselu prirodu, te se kao slaba kiselina rastvara pri $\text{pH} > 6$ (34). Na ovaj način se u jednom leku kombinuje pH-zavisno i enzimski-zavisno oslobađanje.

Zaključak

Tokom proteklih decenija razvijen je veliki broj tehnologija za postizanje ciljane isporuke antiinflamatornih lekova u donje delove GIT-a. Pojedine tehnologije zasnovane na fiziološkim specifičnostima donjih delova GIT-a, poput pH vrednosti, enzimske aktivnosti crevne flore i tranzitnog vremena su našle svoj put do tržišta lekova i već duže vreme se sa značajnim uspehom primenjuju u svetu i Srbiji. Osnovno ograničenje ovih tehnologija je velika inter- i intraindividualna varijabilnost u pogledu uslova u GIT-u koji su pokretači oslobađanja lekovite supstance, a koji su podložni promenama usled patofizioloških procesa kod obolelih od IBC. Ovo ograničenje moguće je ublažiti kombinovanjem dva ili više pokretačkih mehanizama za oslobađanje lekovite supstance u istom terapijskom sistemu, kao što su npr. vremenski i pH-zavisno oslobađanje.

Istraživački naponi u ovoj oblasti su tokom poslednje dve decenije fokusirani na razvoj mikro- i nanonosaa antiinflamatornih lekova, poput liposoma, mikro- i nanočestica. Zahvaljujući malim dimenzijama ovi nosači imaju veći potencijal za akumulaciju i zadržavanje u delovima GIT-a zahvaćenim inflamacijom, a preuzimaju ih epitelne ćelije i ćelije imunskog sistema, čije je prisustvo pojačano na mestima inflamacije. Poslednjih godina se intenzivno ispituje mogućnost funkcionalizacije ovih nosaa, najčešće putem površinske modifikacije (npr. antitelima i ugljenim hidratima) u cilju povećanja selektivnosti za mesta inflamacije. Međutim, ovakvi sistemi još uvek nisu našli put do tržišta, a razlozi se mogu tražiti u problemima vezanim za cenu, *scale up*, odnosno mogućnost komercijalne proizvodnje, ali i strogim, često komplikovanim i nedovoljno definisanim regulatornim zahtevima i procedurama.

Zahvalnica

Ovaj rad je urađen kao deo projekta tehnološkog razvoja TR 34031 finansiranog od Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije.

Literatura

1. Lautenschläger C, Schmidt C, Fischer D, Stallmach A. Drug delivery strategies in the therapy of inflammatory bowel disease. *Adv Drug Del Rev.* 2014 May;71:58-76.
2. Vucelić B, Čuković-Čavka S. Upalne bolesti crijeva. In: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, editors. *Interna medicina*, 4th ed. Zagreb. Naklada Ljevak, 2008. 794-804.
3. Owczarek D, Cibor D, Głowacki MK, Rodacki T, Mach T. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathology and risk factors for hypercoagulability. *World J Gastroenterol.* 2014 Jan;20(1):53-63.
4. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 2014 Jan;20(1):91-9.
5. Liu TC, Stappenbeck TS. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Annu Rev Pathol-Mech.* 2016 May;11:127-48.
6. Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2015 Aug;50(8):942-51.
7. Burisch J, Munkholm P. Inflammatory bowel disease epidemiology. *Curr Opin Gastroen.* 2013 Jul;29(4):357-62.
8. Molodecky NA, Soon S, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology.* 2012 Jan;142(1):46-54.
9. Russel MG. Changes in the incidence of inflammatory bowel disease: what does it mean?. *Eur J Intern Med.* 2000 Aug;11(4):191-6.
10. Lovasz BD, Golovics PA, Vegh Z, Lakatos PL. New trends in inflammatory bowel disease epidemiology and disease course in Eastern Europe. *Digest Liver Dis.* 2013 Apr;45(4):269-76.
11. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis.* 2013 May;7(4):322-37.
12. Cunliffe RN, Scott BB. Monitoring for drug side-effects in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharm Ther.* 2002 Apr;16(4):647-62.
13. De Cassan C, Fiorino G, Danese S. Second-generation corticosteroids for the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis: more effective and less side effects?. *Digest Dis.* 2012 Jul;30(4):368-75.
14. Mason M, Siegel CA. Do inflammatory bowel disease therapies cause cancer? *Inflamm Bowel Dis.* 2013 May;19(6):1306-21.
15. D'haens GR, Sartor RB, Silverberg MS, Petersson J, Rutgeerts P. Future directions in inflammatory bowel disease management. *J Crohns Colitis.* 2014 Aug;8(8):726-34.
16. Zheng MK, Shih DQ, Chen GC. Insights on the use of biosimilars in the treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2017 Mar;23(11):1932-43.
17. Search – human medicines [Internet]. Beograd, Medicines and Medical Devices Agency of Serbia [cited 2017 Jul 1]. Available from: <https://www.alims.gov.rs/ciril/lekovi/pretrazivanje-humanih-lekova/>.
18. Takedatsu H, Mitsuyama K, Torimura T. Nanomedicine and drug delivery strategies for treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2015 Oct;21(40):11343-52.

19. Meissner Y, Lamprecht A. Alternative drug delivery approaches for the therapy of inflammatory bowel disease. *J Pharm Sci.* 2008 Aug;97(8):2878-91.
20. Collnot EM, Ali H, Lehr CM. Nano- and microparticulate drug carriers for targeting of the inflamed intestinal mucosa. *J Control Release.* 2012 Jul;161(2):235-46.
21. Hu Z, Mawatari S, Shibata N, Takada K, Yoshikawa H, Arakawa A, Yosida Y. Application of a biomagnetic measurement system (BMS) to the evaluation of gastrointestinal transit of intestinal pressure-controlled colon delivery capsules (PCDCs) in human subjects. *Pharm Res.* 2000 Feb;17(2):160-7.
22. Coupe AJ, Davis SS, Wilding IR. Variation in gastrointestinal transit of pharmaceutical dosage forms in healthy subjects. *Pharm Res.* 1991 Mar;8(3):360-4.
23. Hua S, Marks E, Schneider JJ, Keely S. Advances in oral nano-delivery systems for colon targeted drug delivery in inflammatory bowel disease: selective targeting to diseased versus healthy tissue. *Nanomed-Nanotechnol.* 2015 Jul;11(5):1117-32.
24. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med.* 2002 Oct;347(6):417-29.
25. Rana SV, Sharma S, Malik A, Kaur J, Prasad KK, Sinha SK, et al. Small intestinal bacterial overgrowth and oro-cecal transit time in patients of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 2013 Sep;58(9):2594-8.
26. Fallingborg J, Christensen LA, Jacobsen BA, Rasmussen SN. Very low intraluminal colonic pH in patients with active ulcerative colitis. *Dig Dis Sci.* 1993 Nov;38(11):1989-93.
27. Linskens RK, Huijsdens XW, Savelkoul PH, Vandenbroucke-Grauls CM, Meuwissen SG. The bacterial flora in inflammatory bowel disease: current insights in pathogenesis and the influence of antibiotics and probiotics. *Scand J Gastroenterol.* 2001 Jan;36(234):29-40.
28. Patel MM. Cutting-edge technologies in colon-targeted drug delivery systems. *Expert Opin Drug Del.* 2011 Sept;8(10):1247-58.
29. Amidon S, Brown JE, Dave VS. Colon-targeted oral drug delivery systems: design trends and approaches. *AAPS PharmSciTech.* 2015 Aug;16(4):731-41.
30. EUDRAGIT® brochure [Internet]. Evonik [cited 2017 Jul 1]. Available from: http://healthcare.evonik.com/sites/lists/NC/DocumentsHC/Evonik-Eudragit_brochure.pdf.
31. The European Pharmacopoeia 9th Edition, Strasbourg: Council of Europe, 2017.
32. The United States Pharmacopoeia (USP 39–NF 34), Rockville: United States Pharmacopoeial Convention, Inc., 2016.
33. Inactive Ingredients Database [Internet]. Food and Drug Administration [cited 2017 Jul 10]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/>.
34. Rowe RC, Sheskey PJ, Weller PJ. *The Handbook of Pharmaceutical Excipients.* 6th ed. Washington, London: Pharmaceutical Press, American Pharmaceutical Association; 2006.
35. Klotz U. Colonic targeting of aminosalicylates for the treatment of ulcerative colitis. *Digest Liver Dis.* 2005 Jun;37(6):381-8.
36. Lichtenstein GR, Kamm MA. 5-aminosalicylate formulations for the treatment of ulcerative colitis—methods of comparing release rates and delivery of 5-aminosalicylate to the colonic lumen. *Aliment Pharm Ther.* 2008 Sep;28(6):663-73.
37. Qureshi AI, Cohen RD. Mesalamine delivery systems: do they really make much difference?. *Adv Drug Del Rev.* 2005 Jan;57(2):281-302.

38. Campregher C, Gasche C. Aminosalicylates. *Best Pract Res Cl Ga.* 2011 Oct;25(4):535-46.
39. Schröder H, Campbell DE. Absorption, metabolism, and excretion of salicylazosulfapyridine in man. *Clin Pharmacol Ther.* 1972 Jul;13(4):539-51.
40. Goebell H, Klotz U, Nehlsen B, Layer P. Oroileal transit of slow release 5-aminosalicylic acid. *Gut.* 1993 May;34(5):669-75.
41. Layer PH, Goebell H, Keller J, Dignass A, Klotz U. Delivery and fate of oral mesalamine microgranules within the human small intestine. *Gastroenterology.* 1995 May;108(5):1427-33.
42. Khan AA, Piris J, Truelove SC. An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. *Lancet.* 1977 Oct;310(8044):892-5.
43. De Vos M, Verdievel HU, Schoonjans R, Praet M, Bogaert M, Barbier F. Concentrations of 5-ASA and Ac-5-ASA in human ileocolonic biopsy homogenates after oral 5-ASA preparations. *Gut.* 1992 Oct;33(10):1338-42.
44. Primorac M, Đekić Lj. Farmaceutsko-tehnološki aspect savremenih preparata sa ciljnim oslobađanjem leka u kolonu. *Arh. Farm.* 2004; 54(3):265-82.
45. Bar-Shalom DA, Wilson CG, Washington N. Chronotherapy using Egalet® technology. *Chronopharmaceutics: science and technology for biological rhythm-guided therapy and prevention of diseases.* In Youan BBC, editor. *Chronopharmaceutics: Science and Technology for Biological Rhythm Guided Therapy and Prevention of Diseases.* Hoboken (NJ): Wiley; 2009. p.165-73.
46. Siev A: Ethyl cellulose aqueous dispersion: a coating system for oral sustained-release dosage forms [Internet]. *PharmTech:* c2013 [cited 2017 Jul 1]. Available -from: <http://www.pharmtech.com/ethyl-cellulose-aqueous-dispersion-coating-system-oral-sustained-release-dosage-forms>.
47. Steed KP, Hooper G, Monti N, Benedetti MS, Fornasini G, Wilding IR. The use of pharmacoscintigraphy to focus the development strategy for a novel 5-ASA colon targeting system ("TIME CLOCK®" system). *J Control Release.* 1997 Dec;49(2):115-22.
48. Yang L, Watanabe S, Li J, Chu JS, Katsuma M, Yokohama S, Fix JA. Effect of colonic lactulose availability on the timing of drug release onset in vivo from a unique colon-specific drug delivery system (CODES™). *Pharm Res.* 2003 Mar;20(3):429-34.
49. Katsuma M, Watanabe S, Takemura S, Sako K, Sawada T, Masuda Y, Nakamura K, Fukui M, Connor AL, Wilding IR. Scintigraphic evaluation of a novel colon-targeted delivery system (CODES™) in healthy volunteers. *J Pharm Sci.* 2004 May;93(5):1287-99.
50. Talley NJ, Abreu MT, Achkar JP, Bernstein CN, Dubinsky MC, Hanauer SB, Kane SV, Sandborn WJ, Ullman TA, Moayyedi P. An evidence-based systematic review on medical therapies for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2011 Apr;106(S1):S2-S25.
51. Coco R, Plapied L, Pourcelle V, Jérôme C, Brayden DJ, Schneider YJ, Pr at V. Drug delivery to inflamed colon by nanoparticles: comparison of different strategies. *Int J Pharm.* 2013 Jan;440(1):3-12.
52. Hua S. Orally administered liposomal formulations for colon targeted drug delivery. *Front Pharmacol.* 2014 Jun;(5):1-4.

53. Lamprecht A, Yamamoto H, Takeuchi H, Kawashima Y. Nanoparticles enhance therapeutic efficiency by selectively increased local drug dose in experimental colitis in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005 Oct;315(1):196-202.
54. Lamprecht A, Schäfer U, Lehr CM. Size-dependent bioadhesion of micro-and nanoparticulate carriers to the inflamed colonic mucosa. *Pharm Res.* 2001 Jun;18(6):788-93.
55. Coco R, Plapied L, Pourcelle V, Jerome C, Brayden DJ, Schneider YJ, Preat V. Drug delivery to inflamed colon by nanoparticles: comparison of different strategies. *Int J Pharm* 2013 Jan;440(1):3-12.
56. Lautenschlager C, Schmidt C, Lehr CM, Fischer D, Stallmach A. PEG-functionalized microparticles selectively target inflamed mucosa in inflammatory bowel disease. *Eur J Pharm Biopharm* 2013 Nov;85(3):578-86.
57. Carlson M, Raab Y, Peterson C, Hallgren R, Venge P. Increased intraluminal release of eosinophil granule proteins EPO, ECP, EPX, and cytokines in ulcerative colitis and proctitis in segmental perfusion. *Am J Gastroenterol.* 1999 Jul;94(7):1876-83.
58. Wileman TE, Lennartz MR, Stahl PD. Identification of the macrophage mannose receptor as a 175-kDa membrane protein. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1986 Apr;83(8):2501-5.
59. Van Vliet SJ, Saeland E, van Kooyk Y. Sweet preferences of MGL: carbohydrate specificity and function. *Trends Immunol.* 2008 Feb;29(2):83-90.
60. Tirosh B, Khatib N, Barenholz Y, Nissan A, Rubinstein A. Transferrin as a luminal target for negatively charged liposomes in the inflamed colonic mucosa. *Mol Pharm.* 2009 Jul;6(4):1083-91.
61. Si XY, Merlin D, Xiao B. Recent advances in orally administered cell-specific nanotherapeutics for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2016 Sep 14;22(34):7718-26.
62. Mane V, Muro S. Biodistribution and endocytosis of ICAM-1-targeting antibodies versus nanocarriers in the gastrointestinal tract in mice. *Int J Nanomedicine.* 2012 Aug;7:4223-37.
63. Wilson DS, Dalmaso G, Wang L, Sitaraman SV, Merlin D, Murthy N. Orally delivered thioketal nanoparticles loaded with TNF- α -siRNA target inflammation and inhibit gene expression in the intestines. *Nat Mater.* 2010 Nov;9(11):923-8.
64. Laroui H, Theiss AL, Yan Y, Dalmaso G, Nguyen HT, Sitaraman SV, Merlin D. Functional TNF α gene silencing mediated by polyethyleneimine/TNF α siRNA nanocomplexes in inflamed colon. *Biomaterials.* 2011 Feb;32(4):1218-28.
65. Van den Mooter G. Colon drug delivery. *Expert Opin Drug Del.* 2006 Jan;3(1):111-25.

Targeted delivery of antiinflammatory drugs in lower parts of gastrointestinal tract: conventional and novel approaches

Bojan Čalija*, Jela Milić

University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology and Cosmetology, Vojvode Stepe 450, 11 221 Belgrade, Serbia

*Corresponding author: e-mail: bojanc@pharmacy.bg.ac.rs

Summary

The therapy of inflammatory bowel diseases can be improved by development of new effective and selective biological drugs and efficiency improvement of existing, traditional antiinflammatory drugs via targeting sites of inflammation. Targeted drug delivery upon peroral administration results in improved therapeutic efficacy, reduction of systemic side effects, decreases risk of drug to drug interactions, and in case of prolonged-release systems improves compliance/adherence by reduced frequency of drug intake.

This article describes two approaches for targeted delivery of antiinflammatory drugs in lower parts of gastrointestinal tract: *conventional*, based on specific physiological conditions of different parts of gastrointestinal tract (pH, enzymatic activity of intestinal flora and transit time) and *novel*, based on micro- and nanoencapsulation (e.g. polymeric and lipid micro- and nanoparticles, liposomes), with focus on the antiinflammatory drugs intended for targeted delivery in lower parts of gastrointestinal tract available on market of Republic of Serbia.

Key words: inflammatory bowel disease, antiinflammatory drugs, colon, targeted delivery
